



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas

TESIS DE DOCTORADO

***“DESARROLLO DE AUXILIARES QUIRALES
DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA Y SU
APLICACIÓN EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA”***

Presentada por **Valeria Corne**

Rosario, Argentina

2014

***“DESARROLLO DE AUXILIARES QUIRALES DERIVADOS DE
LEVOGLUCOSENONA Y SU APLICACIÓN EN SÍNTESIS
ASIMÉTRICA”***

Valeria Corne

Licenciada en Química

Universidad Nacional de Rosario

Esta Tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado académico de Doctor en Ciencias Químicas, de la Universidad Nacional de Rosario y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta u otra Universidad. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el Departamento de Química Orgánica dependiente de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas y en el Instituto de Química Rosario dependiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas y de la Universidad Nacional de Rosario, durante el período comprendido entre el 4 de junio de 2009 y 9 de abril de 2014, bajo la dirección de la Dra. Alejandra G. Suárez.

Directora: Dra. Alejandra G. Suárez

*A mis padres y hermanos.
Por ser los seres maravillosos que son.
Porque los amo con toda mi alma.*

Agradezco especialmente a la Dra. Alejandra Suárez por haber confiado en mí para realizar este trabajo de Tesis. Por sus enseñanzas, por aconsejarme y guiarme a lo largo de estos años. Por escucharme y apoyarme en cada oportunidad que lo necesité.

Al Dr. Rolando Spanevello por su colaboración, consejos y dedicación en cada oportunidad que lo necesité. Por su amable ayuda e ingenio para resolver problemas experimentales.

Al Dr. Manuel González Sierra por su colaboración desinteresada en la realización de estudios de RMN.

Al Mrs. Pablo Duché y al Ing. Sergio Tindiglia, por la inmensa predisposición y paciencia para realizar cada uno de los espectros de RMN en todos estos años, y por los gratos momentos compartidos.

Al Dr. Ariel Sarotti por los cálculos computacionales. Por la buena predisposición en todo momento para ayudarme en la resolución de cuestiones experimentales y espectroscópicas. Por las divertidas charlas en el laboratorio.

A la Dra. Carmina Ramirez de Arellano, del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, por los estudios de cristalografía de Rayos X.

A la Dra. Carina Delpiccolo, al Dr. Guillermo Labadie y al Bioq. Gustavo Millán por su buena predisposición en la realización de los espectros de masa de alta resolución.

A la Bioq. Mónica Hourcade, por los estudios de CG-EM.

A la Dra. María Inés Mangione por su ayuda desinteresada siempre que lo he necesitado. Por sus consejos y largas charlas compartidas.

A los Dres. Teodoro Kaufman, Enrique Larghi y Andrea Bracca por la buena predisposición a ayudarme cuando lo he necesitado.

A las Dras. María Marta Zanardi y Marcela Amongero, por la agradable compañía durante las primeras etapas de mi tesis y por la amistad que ha quedado.

A los Lic. María Celeste Botta, David Giordano, Germán Giri, David Llompart, Sebastián Simonneti, Jorgelina Pergomet y Abel Arroyo Aguilar por ser excelentes compañeros, con los cuales he compartido no solo horas de trabajo, sino también gratos momentos de risas, bromas y buenas compañías. Porque siempre me han ayudado y aconsejado más allá del ámbito del laboratorio.

A todos los miembros del IQUIR que me acompañaron durante estos años generando un espacio cálido en el cual trabajar.

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por la beca otorgada para la realización de este trabajo.

A la Fundación Josefina Prats, por el subsidio otorgado.

A la Universidad Nacional de Rosario por el espacio de trabajo.

A mis amigos de siempre (Flaca, Jor, Luchi) y a las maravillosas amistades que han surgido a lo largo de estos años vividos en Rosario (Agus, Clari, Marta, Cele, Cari, Mim, Pablito). Por haber estado siempre, por los gratos momentos compartidos y más que nada, por ser las excelentes personas que son.

4.1.2.2. Empleo de levoglucosenona en amplificación quiral	20
4.1.2.3. Empleo de levoglucosenona en síntesis asimétrica: catalizadores quirales	21
4.1.2.4. Empleo de levoglucosenona en síntesis asimétrica: auxiliares quirales	23
5. Interacciones no covalentes	25
5.1. Interacciones π	25
5.2. Interacciones π -stacking	26
5.2.1. Aplicaciones en síntesis orgánica	28

CAPÍTULO II: OBJETIVOS Y PLANEAMIENTO DEL TRABAJO	29
1. Objetivos	29
2. Planeamiento del trabajo	31
2.1. Síntesis de auxiliares quirales y obtención de ésteres acrílicos y cinámicos	31
2.2. Estudio de interacciones π -stacking en ésteres acrílicos y cinámicos	32
2.3. Evaluación de la capacidad inductiva	32

CAPÍTULO III: SÍNTESIS DE AUXILIARES QUIRALES DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA	35
1. Obtención de levoglucosenona (1)	35
2. Síntesis de los auxiliares 9a y 9b a partir de 1	36
2.1. Reacciones de cicloadición empleando sistemas cerrados	48

CAPÍTULO IV: ESTUDIO DE INTERACCIONES π-STACKING EN ACRILATOS DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA Y SU INFLUENCIA EN TRANSFORMACIONES QUÍMICAS ASIMÉTRICAS	53
1. Síntesis de acrilatos quirales	53
2. Estudios espectroscópicos	54
3. Estudios cristalográficos	60
4. Estudios teóricos	62
5. Evaluación de la capacidad inductiva	65
5.1. Reacciones de cicloadición entre los acrilatos 10a-b y ciclopentadieno	66
5.2. Interpretación de los resultados	71
5.2.1. Reacciones de cicloadición en condiciones térmicas	71
5.2.2. Reacciones de cicloadición promovidas por ácido de Lewis	73

CAPÍTULO V: CINAMATOS DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA: ESTUDIO DE INTERACCIONES π-STACKING Y PARTICIPACIÓN EN TRANSFORMACIONES QUÍMICAS ASIMÉTRICAS	79
1. Síntesis de cinamatos quirales y estudios espectroscópicos	79
2. Estudios teóricos	91
3. Evaluación de la capacidad inductiva	95
3.1. Reacciones de ciclopropanación asimétricas	96

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES	107
----------------------------------	-----

CAPÍTULO VII: PARTE EXPERIMENTAL	113
1. Materiales y métodos	113
1.1. Condiciones generales	113
1.2. Datos físicos	113
1.3. Cromatografías	114
1.4. Reactivos, gases y solventes	115
1.5. Cálculos computacionales	116
2. Resultados	117
2.1. Síntesis de auxiliares quirales	117
2.1.1. Obtención de levoglucosenona (1)	117
2.1.2. Síntesis de 9-(clorometil)antraceno (3)	118
2.1.3. Procedimiento general para la síntesis de los dienos 5a y 5b	118
2.1.4. Procedimiento para la síntesis de los cicloaductos 6a-7a y 6b-7b	120
2.1.5. Procedimiento general para la síntesis de los alcoholes 8a-9a y 8b-9b	124
2.1.6. Procedimiento general para la oxidación de los alcoholes α (8)	127
2.2. Síntesis de acrilatos quirales	128
2.2.1. Procedimiento general para la síntesis de los acrilatos 10a y 10b	128
2.3. Reacciones de Diels-Alder entre acrilatos quirales y ciclopentadieno	130
2.4. Hidrólisis de los aductos formados entre acrilatos quirales y ciclopentadieno y esterificación de los ácidos 5-norborneno-2-carboxílico	137
2.5. Síntesis de cinamatos quirales	138
2.5.1. Procedimiento general para la síntesis de los cloruros de cinamoilo 18a-c	138
2.5.2. Procedimiento general para la síntesis de los cinamatos 20a-c , 22a-i y 26	139

2.6. Reacciones de ciclopropanación de cinamatos quirales empleando diazometano y catálisis de Pd(OAc) ₂	151
2.7. Hidrólisis de los ciclopropanos derivados de cinamatos	158
2.7.1. Hidrólisis de los ciclopropanos 23a y 23b	158

CAPÍTULO VIII: ESPECTROS SELECCIONADOS	161
---	-----

CAPÍTULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	199
--	-----

RESUMEN

La Química Verde o Sustentable está enfocada en el diseño, desarrollo e implementación de productos y procesos que minimicen o preferentemente eliminen el uso y la formación de sustancias peligrosas, intentando de esta manera prevenir o reducir la contaminación desde su origen. En esta nueva visión de la química, la utilización de materias primas renovables constituye una premisa fundamental. En este contexto, la biomasa ha adquirido un rol destacado ya que es la única, y además abundante, fuente renovable de carbono para la obtención de productos químicos.

La naturaleza nos provee a diario de un cuantioso volumen de biomasa, siendo la celulosa uno de sus componentes mayoritarios. La pirólisis de esta importante fracción de biomasa genera levoglucosenona, una cetona bicíclica obtenida en forma enantioméricamente pura. Este anhidroazúcar ha sido empleado como material de partida para la síntesis de compuestos con importante actividad biológica, en la resolución cinética de mezclas racémicas y en la preparación de auxiliares y catalizadores quirales. Recientemente también ha sido reportada la utilización de levoglucosenona en la síntesis de un alcohol quiral el cual ha demostrado ser muy eficiente como auxiliar quiral en reacciones de cicloadición asimétricas entre el correspondiente éster acrílico y distintos dienos, adjudicándose los elevados niveles de selectividad alcanzados a la presencia de interacciones π -stacking intramoleculares que fijan la conformación del acrilato. Este sistema se utilizó como modelo para el desarrollo de nuevos inductores derivados de levoglucosenona que permitan llevar a cabo un estudio sobre este tipo de interacciones no covalentes, las cuales no sólo tienen relevancia en el ámbito de la química, sino que además son claves en fenómenos de importancia biológica.

En este trabajo de Tesis se empleó exitosamente levoglucosenona en la síntesis de nuevos auxiliares quirales y sus correspondientes ésteres acrílicos y cinámicos. Un exhaustivo estudio que combinó resultados experimentales con cálculos teóricos permitió evidenciar la presencia de interacciones π -stacking en estos sistemas, encontrándose que la magnitud de estas interacciones dependió de la densidad electrónica de los fragmentos involucrados. Además, los ésteres acrílicos fueron utilizados como sustratos en reacciones

de Diels-Alder asimétricas obteniéndose muy buenas selectividades en las distintas condiciones ensayadas, mientras que los correspondientes ésteres cinámicos fueron empleados en reacciones de ciclopropanación las cuales presentaron moderada selectividad.

Los resultados obtenidos en este estudio permitieron demostrar que los compuestos derivados de levoglucosenona pueden ser empleados exitosamente como herramientas en síntesis asimétrica y además sirven como modelos para el estudio de interacciones del tipo π -*stacking*, los cuales podrían ser utilizados en el análisis del comportamiento de sistemas más complejos que presenten este tipo de interacciones no covalentes.

PUBLICACIONES

Parte de este trabajo de Tesis Doctoral dio lugar a las siguientes publicaciones:

“Cellulose recycling as a source of raw chirality”

Valeria Corne, María C. Botta, Enrique D. V. Giordano, Germán F. Giri, David F. Llompart, Hernán D. Biava, Ariel M. Sarotti, María I. Mangione, Ernesto G. Mata, Alejandra G. Suárez, Rolando A. Spanevello.

Pure and Applied Chemistry, **2013**, *85*, 1683-1692.

Capítulo “Nuevas tendencias en el aprovechamiento de biomasa”

Enrique D. V. Giordano, Valeria Corne, María C. Botta, Germán F. Giri, David F. Llompart, Ariel M. Sarotti, Rolando A. Spanevello, Alejandra G. Suárez.

en libro *Actas del Segundo Taller Argentino de Ciencias Ambientales*, **2013**, 296-305.

Ed. Luis F. Sala. Editorial Zeus. Rosario.

“New insights in alkene-arene intramolecular π -Stacking interaction”

Valeria Corne, Ariel M. Sarotti, Rolando A. Spanevello, Alejandra G. Suárez
(manuscrito en redacción)

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

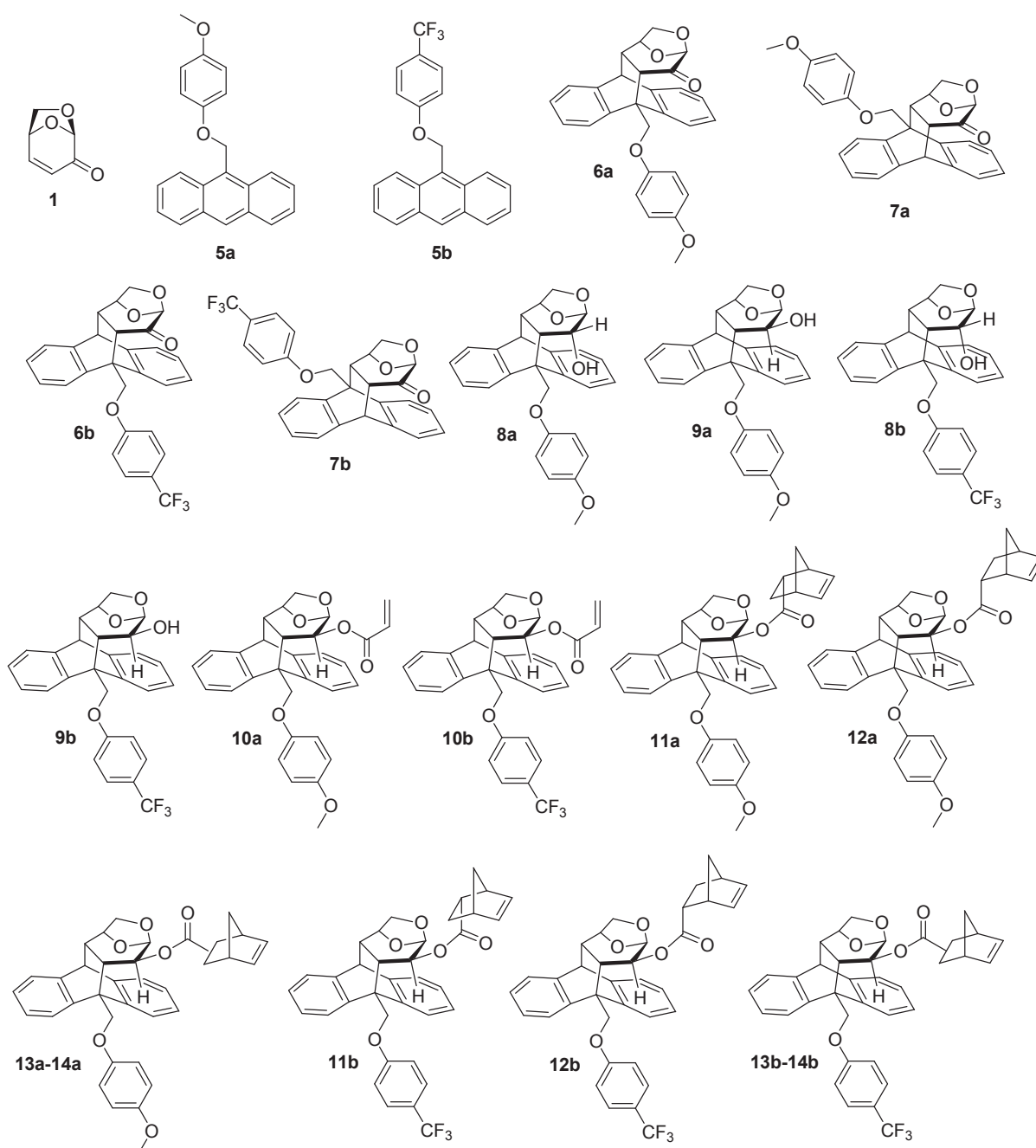
Abreviatura/Símbolo	Significado
*	señales con asignación intercambiable
Å	angstrom/s
ADN	ácido desoxirribonucleico
arom	aromático/s
BB	Broad Band
<i>c</i>	concentración
<i>c</i>	cuarteto
CCD	cromatografía en capa delgada
CG	cromatografía gaseosa
CLAP	cromatografía líquida de alta performance
cm	centímetro
Conv.	conversión
<i>d</i>	doblete
<i>dd</i>	doble doblete
<i>ddd</i>	doble doblete de dobletes
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPAMP	(<i>R,R</i>)-1,2-bis-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]etano
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DOPA	dihidroxifenilalanina
e.d.	exceso diastereoisomérico

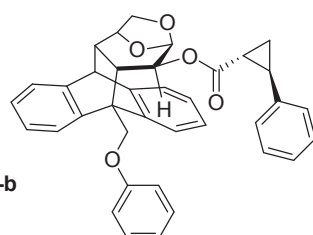
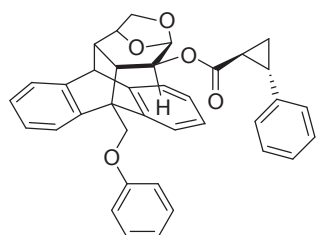
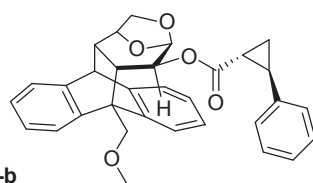
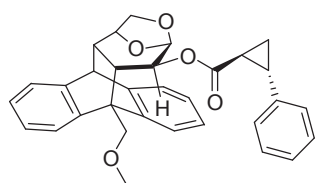
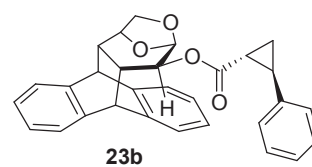
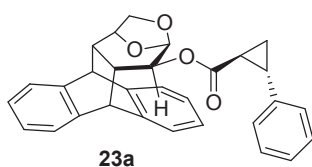
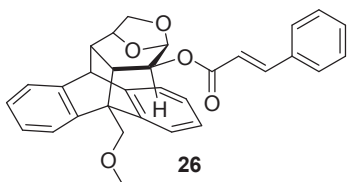
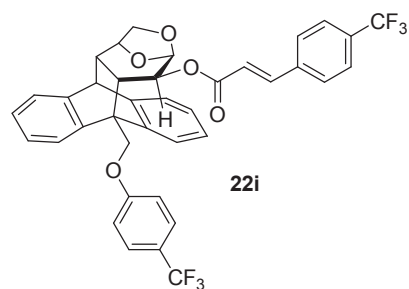
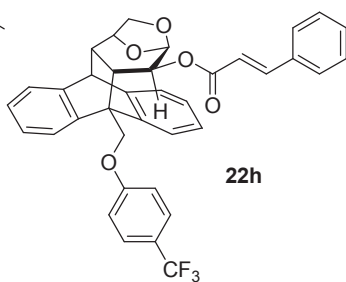
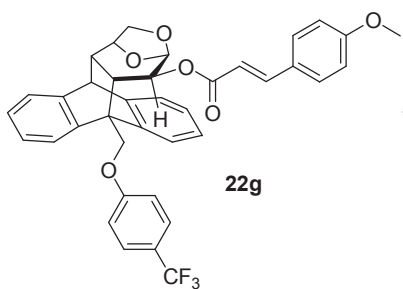
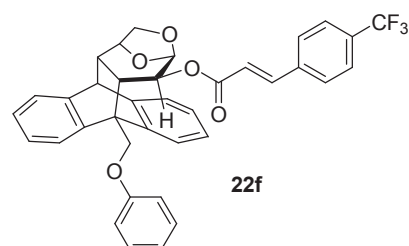
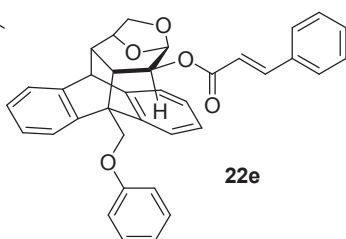
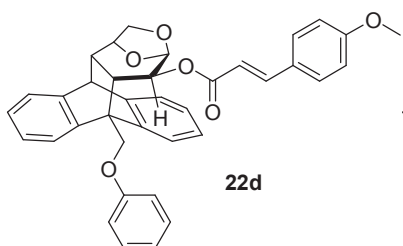
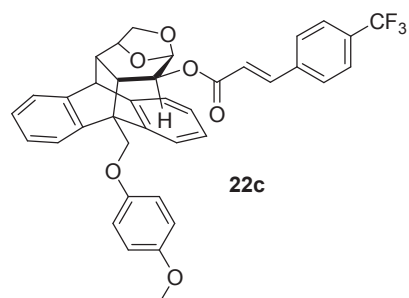
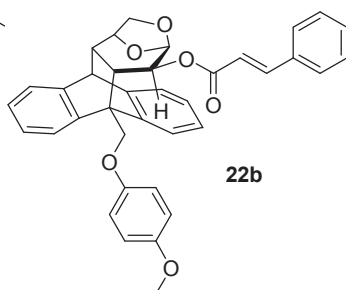
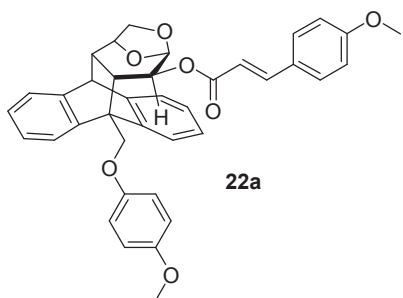
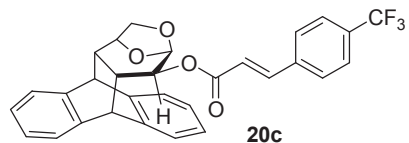
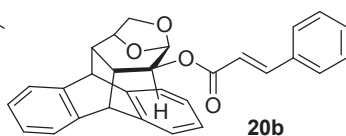
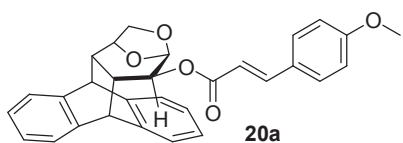
e.e.	exceso enantiomérico
EM	espectrometría de masa
EMAR	espectro de masa de alta resolución
ENO	Efecto Nuclear Overhauser
eq.	equivalente/s
g	gramo/s
gem	geminal
h	hora/s
Hz	hercio/s (ciclo/s por segundo)
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
kcal/mol	kilocalorías por mol
Lit.	literatura
L-Selectride	tri- <i>sec</i> -butilborohidruro de litio
m	multiplete
mg	miligramo/s
MHz	megahercios= 10 ⁶ Hz
min	minuto/s
mL	mililitro/s
mm	milímetro/s
mmol	milimol/es
MO	microondas
nm	nanómetro/s
°C	grados centígrados
PCC	clorocromato de piridinio
P.f.	punto de fusión
ppm	partes por millón

Rend.	rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	singlete
SA	sistema abierto
SC	sistema cerrado
Solv.	solvente
T	temperatura
t	tiempo
THF	tetrahidrofurano
TOCSY	TOtally Correlated Spectroscopy
UV	ultravioleta
vec	vecinal
vs	versus
ΔE	diferencia de energía
ΔG^\ddagger	barrera de energía
ΔG_{rel}	diferencia de energía libre de Gibbs relativa
$\Delta\delta$	diferencia de desplazamiento químico
δ	desplazamiento químico
μm	micrómetro/s
v	frecuencia

ÍNDICE DE FÓRMULAS

Estructuras químicas seleccionadas





CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1. Desarrollo Sostenible y Química Verde

"Los químicos tienen como responsabilidad profesional servir al interés público, al bienestar y al avance del conocimiento científico, preocuparse de la salud y el bienestar de sus compañeros, consumidores y la comunidad, comprender y anticiparse a las consecuencias medioambientales de su trabajo, evitar la polución y proteger el medio ambiente". Estas premisas forman parte del Código de Conducta Profesional de Química de la American Chemical Society.¹ Bajo estos principios la química, como ciencia fundamental y como base científica para una variedad de tecnologías de diferentes ramas de la industria, está profundamente ligada al progreso de la civilización moderna, con un enorme potencial para contribuir positivamente al bienestar mundial y favorecer un desarrollo sostenible.

El término *desarrollo sostenible o sustentable* fue formalizado por primera vez en 1987 en el informe presentado por la Comisión Mundial sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo,² en donde fue definido como aquel que "satisface las necesidades de las generaciones presentes sin comprometer las posibilidades de las futuras generaciones para satisfacer sus propias necesidades". En otras palabras, un desarrollo que permita el crecimiento económico y el uso de los recursos naturales a nivel mundial sin menoscabar los aspectos medioambientales y sociales globales, para que en el largo plazo no se comprometa ni se degrade la vida en el planeta, ni la calidad de vida de la especie humana. En este contexto es que comienzan a emerger a nivel mundial, no sólo políticas o programas para promover el desarrollo sostenible,³ sino que además distintas áreas de las ciencias empiezan a incorporar las ideas de sostenibilidad, y un ejemplo de ello lo constituye lo que se ha dado en llamar Química Verde o Sustentable.

El término *Química Verde* fue acuñado por el químico estadounidense Paul Anastas a principios de los años 90.⁴ Desde su concepción y definitivo impulso, la Química Verde ha crecido a nivel internacional como un enfoque especial dentro de la Química, la cual tiene como objetivos el diseño, desarrollo, manufactura e implementación de productos y procesos que reduzcan o eliminen el uso y generación de sustancias peligrosas para la

salud humana o el medio ambiente. De este modo intenta prevenir o reducir la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación o de carácter docente. Esto supone un paso más allá de lo que sería el correcto tratamiento de los residuos, ya que busca evitar la formación de desechos contaminantes y propiciar la economía de tiempos y recursos. Estos conceptos fueron reflejados a través de la formulación de doce principios, los cuales pueden ser enunciados de la siguiente manera:⁴

1. Prevenir o minimizar la generación de desechos, en lugar de tratarlos después de que se hayan generado.
2. Maximizar la economía de átomo de las reacciones y procesos químicos, es decir, incorporar la mayoría de los átomos de los reactivos y sustratos en el producto final.
3. Diseñar metodologías sintéticas que utilicen reactivos y generen sustancias con baja o nula toxicidad para la salud y el medio ambiente.
4. Generar productos y/o residuos químicos más seguros.
5. Reducir el uso de sustancias auxiliares (solventes, procesos cromatográficos, etc.) en reacciones y procesos químicos, y/o elegir cuando sea posible las más inocuas.
6. Disminuir el consumo de energía en las transformaciones y procesos químicos. Idealmente, las reacciones deben efectuarse a temperatura y presión ambientales.
7. Utilizar materias primas renovables, cuando sea factible.
8. Evitar la derivatización química innecesaria (formación de grupos protectores, etc.)
9. Preferir el uso de catalizadores sobre el empleo de reactivos estequiométricos.
10. Diseñar procesos químicos que generen productos biodegradables al final de su vida útil.
11. Desarrollar metodologías analíticas que permitan el monitoreo en tiempo real durante el proceso químico y el control previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Las sustancias y los procesos químicos deben ser elegidos de manera que sea mínimo el riesgo de accidentes.

Esta nueva visión de la química contrasta con el enfoque que se le ha venido dando a la química orgánica, la cual estuvo basada en la transformación de fuentes de carbono no renovables, como el petróleo o el gas natural, para la obtención de productos químicos, combustibles y materiales.

En virtud del potencial agotamiento de las fuentes fósiles, en este nuevo siglo resulta indispensable un cambio gradual en la utilización de fuentes de energía y materias primas derivadas del petróleo por aquellas obtenidas a partir de recursos renovables. En este contexto, si bien existen distintas fuentes de energía renovables (eólica, solar, biocombustibles), para la obtención de compuestos químicos la única y abundante fuente renovable de carbono la constituye la biomasa.⁵

2. La biomasa

La biomasa es un recurso renovable que ha sido ampliamente utilizada como materia prima para el desarrollo de productos y procesos más amigables con el medio ambiente.⁵⁻⁷ Este término es utilizado para describir a toda materia que ha sido producida por sistemas biológicos, como son las estructuras celulares de plantas y animales, o los compuestos generados por éstos.⁸ La producción de combustibles y productos químicos a partir de biomasa no es un concepto nuevo ya que desde tiempos antiguos ha sido utilizada para fabricar pinturas, adhesivos, telas y solventes. Sin embargo, la búsqueda de nuevos métodos prácticos para obtener productos económicamente útiles a partir de biomasa constituye un desafío contante.⁵⁻⁷ De acuerdo a la situación mundial actual, tres factores son los principales responsables del renovado interés en biomasa: económicos, ambientales y políticos.

Los factores económicos son los de mayor gravitación, ya que con el desarrollo de nuevos procesos y tecnologías, actualmente muchos de los productos generados a partir de biomasa pueden competir ventajosamente con aquellos derivados de la petroquímica.

Segundo, los combustibles obtenidos de biomasa tienen menor impacto en el medio ambiente que los combustibles fósiles como carbón y petróleo, sumado al hecho que la biomasa es un recurso renovable.

Tercero, desde el punto de vista político todo país desea tener un buen control de sus fuentes de energía e insumos básicos para su funcionamiento. Esto no siempre es posible de lograr con las materias primas provenientes de yacimientos fósiles ya que depende en gran medida de la ubicación geográfica de estos últimos. Sin embargo, es factible implementar políticas activas de producción de materias primas a partir de fuentes renovables.

Es de esperar que estos factores estén íntimamente relacionados: la aplicación de una nueva tecnología ecológicamente más benigna para cualquier proceso productivo no logrará imponerse en el mercado si no es económicamente rentable, de la misma manera cualquier nuevo proceso que no tenga en cuenta las pautas ambientales, no podrá prosperar por mucho tiempo.

En la actualidad se están realizando esfuerzos considerables en el área del aprovechamiento sustentable de biomasa, aunque en la mayoría de los casos la investigación se ha centrado en la producción de combustibles más que en la obtención de productos químicos. No obstante, esta conversión sería económicamente más atractiva si en el proceso de transformación de biomasa se generaran además productos químicos de alto valor agregado.

2.1. Celulosa como fuente de biomasa

La naturaleza nos provee periódicamente de un cuantioso volumen de biomasa, la cual desde el punto de vista estructural es considerablemente más compleja que los materiales obtenidos de fuentes fósiles. Como ejemplo de ello se pueden mencionar los azúcares, hidroxí y aminoácidos, lípidos y biopolímeros tales como celulosa, hemicelulosa, quitina, almidón, lignina y proteínas. De esta amplia gama de materiales, los hidratos de carbono son los más abundantes, conformando aproximadamente dos tercios de la biomasa renovable. Aparte de su utilización en alimentación, carpintería, papel y producción de calor, constituyen la mayor fuente de abastecimiento de materia prima para la obtención y comercialización de productos químicos orgánicos que pueden competir y reemplazar a aquellos derivados de la industria petroquímica.⁹ Actualmente, los carbohidratos son considerados como una de las materias primas para la química verde del futuro.⁶ Además de ser los más accesibles, poseen otras ventajas como funcionalidad y quiralidad, características que no están presentes en derivados del petróleo.

Dentro de la familia de los carbohidratos, la fracción más importante la constituyen los polisacáridos, pero hasta hace poco tiempo su empleo estaba limitado a la industria textil, papelera y de materiales para recubrimientos, ya sea en sus formas naturales o bien mediante la simple transformación en ésteres o éteres.⁹ Los materiales orgánicos producidos a granel son, en general, compuestos de bajo peso molecular, los cuales se obtienen más fácilmente a partir de hidratos de carbono simples en lugar de polisacáridos. Sin embargo, estos últimos están constituidos por unidades monoméricas que son en realidad la base de producción de muchos materiales orgánicos de uso industrial.⁸

La celulosa, el componente estructural principal de la pared celular de plantas, pertenece al grupo de los polisacáridos y es considerada el biopolímero más abundante de la biomasa terrestre. La celulosa además es el principal constituyente del papel y en la actualidad es empleada principalmente en la producción industrial de dicho bien. Por ello, y dada la gran diversidad de aplicaciones que posee en la vida moderna, no debería resultar sorprendente que el papel sea un componente significativo de los residuos generados en los conglomerados urbanos. Estadísticas realizadas a nivel nacional revelaron que durante el año 2004 se produjeron en Argentina más de 12 millones de toneladas de residuos sólidos urbanos, estimándose que para el año 2025 se incrementarían a un valor cercano a las 16 millones de toneladas al año. Además, una fracción importante de estos residuos está constituida por los desechos de papel y cartón, los cuales representan un 15 a 25 % en peso del total de residuos urbanos.¹⁰ Si bien estos residuos pueden ser reciclados, el proceso tiene sus limitaciones ya que cada vez que el papel se convierte en pulpa las fibras de celulosa sufren degradaciones, haciendo que el producto final resulte de inferior calidad.⁸

Por lo tanto, el desarrollo de nuevas alternativas para el aprovechamiento de esta importante fracción de biomasa resulta una meta sumamente atractiva desde el punto de vista económico y medioambiental.

Teniendo en cuenta que la celulosa está constituida por unidades de D-glucosa, este polisacárido podría ser empleado en la manufactura de materias primas enantioméricamente puras. De esta manera podría lograrse un importante incremento en el valor agregado del producto considerando la vital importancia que tienen los compuestos quirales en la ciencia y en la tecnología.^{11,12}

3. Los compuestos quirales

En 1874, Jacobus E. van't Hoff y Joseph A. Le Bel postularon en forma independiente el arreglo tetraédrico de grupos alrededor de un átomo de carbono central. A partir de ese trabajo pionero, el área de la estereoquímica se convirtió en uno de los principales campos de investigación en química orgánica.¹³ Los estereoisómeros son compuestos que tienen la misma fórmula molecular y las mismas conexiones entre sus átomos, pero difieren en la orientación espacial de los mismos. Una propiedad que caracteriza a este tipo de compuestos es la quiralidad, la cual se manifiesta cuando una molécula no es superponible con su imagen especular. Los isómeros que son imágenes especulares recíprocas no superponibles se denominan enantiómeros, y una mezcla equimolar de ambos enantiómeros de un compuesto se conoce como mezcla racémica. Las propiedades fisicoquímicas de los enantiómeros son idénticas, exceptuando la dirección de rotación del plano de luz polarizada y la capacidad de interacción con medios quirales.

3.1. Importancia y aplicaciones de los compuestos quirales

La gran mayoría de las moléculas fundamentales para el desarrollo de la vida, como los péptidos, proteínas, enzimas, carbohidratos, ácidos nucleicos, terpenos y alcaloides son quirales. Asimismo, los monómeros que constituyen las macromoléculas esenciales para los organismos vivos son compuestos ópticamente activos de los cuales la naturaleza ha seleccionado una única forma enantiomérica,¹⁴ como es el caso del ADN que está compuesto por unidades de 2-desoxirribosa pertenecientes a la serie D, mientras que las estructuras altamente ordenadas de proteínas derivan de L-aminoácidos.

En la literatura pueden hallarse cuantiosos ejemplos en los cuales la quiralidad juega un rol fundamental para la realización de una determinada actividad biológica, como por ejemplo en los procesos de reconocimiento molecular, los cuales requieren de un estricto ajuste estereoquímico. Las enzimas y sitios receptores en sistemas biológicos poseen la habilidad de diferenciar entre los enantiómeros de un compuesto quiral. Por esta razón no

puede esperarse que ambos enantiómeros de una determinada molécula se unan de igual manera a un receptor específico, causando en muchos casos respuestas biológicas decididamente diferentes.¹⁵

La producción de compuestos quirales fue adquiriendo día a día mayor relevancia en distintos sectores tales como el de aromas y sabores, agroquímico y farmacéutico. Un ejemplo que demuestra la importancia de la quiralidad en la industria de esencias y aromas lo constituye el efecto desigual producido por los enantiómeros del linalool sobre los receptores olfativos. Cada enantiómero provoca sensaciones diferentes en los seres humanos, ya sea porque se fijan de distinto modo a un receptor olfativo o porque utilizan diferentes receptores. La molécula (*S*)-(+)-linalool o licareol produce un olor dulzón, floral y con un vestigio de limón. El (*R*)-(-)-linalool o coriandrol tiene un aroma entre madera y lavanda (Figura 1.1).¹⁶ El (*S*)-linalool es uno de los constituyentes mayoritarios del aceite esencial del cilantro, la palmarosa y el naranja dulce. Por otro lado, el (*R*)-linalool está presente en la lavanda, el laurel y la albahaca.

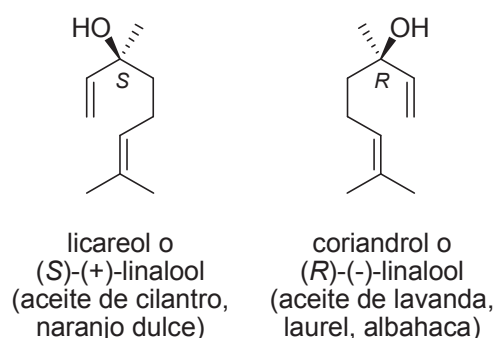


Figura 1.1

Otro ejemplo de la estereoespecificidad vinculada a diferentes características organolépticas es el caso del monoglutamato de sodio. Mientras que el isómero levógiro de este compuesto es un agente químico que se usa para dar sabor a la carne, el isómero dextrógiro no presenta sabor (Figura 1.2).¹⁷

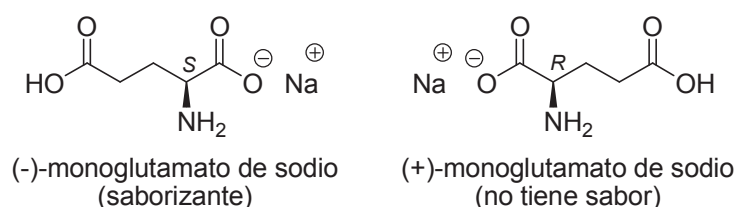


Figura 1.2

En el campo de los agroquímicos la quiralidad también tiene sus implicancias. El ácido metilclorofenoxipropiónico es un herbicida de uso general que se presenta como una mezcla de dos estereoisómeros, pero sólo el enantiómero *R* posee la actividad herbicida (Figura 1.3).¹⁸

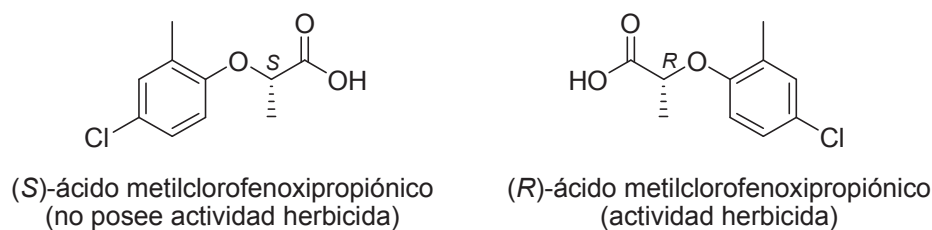


Figura 1.3

Entre los distintos compuestos quirales que se obtienen industrialmente, la producción farmacéutica resulta ser la más relevante, ya que una gran proporción de los compuestos farmacológicamente activos poseen centros estereogénicos y por lo tanto pueden existir en distintas formas estereoisoméricas. Asimismo, dado que estos fármacos actúan sobre blancos quirales, la pureza enantiomérica se convierte en un factor sumamente importante en la eficacia de los medicamentos. Los dos enantiómeros de una droga pueden tener propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas muy distintas, pueden ser absorbidos, distribuidos, metabolizados y excretados de manera diferente. Además, el enantiómero que no posee la actividad terapéutica puede incluso resultar tóxico para el organismo.¹⁹

Un claro ejemplo acerca del peligro del suministro de racematos en sistemas biológicos fue el dramático efecto producido por la talidomida (Figura 1.4), comercializada bajo el nombre Softenon a finales de la década del '50 y principios de la siguiente.¹¹ Esta droga fue empleada en su forma racémica para aliviar los síntomas de malestares y náuseas matinales en mujeres embarazadas, sin conocer que solamente el enantiómero *R* producía la actividad terapéutica deseada. Lamentablemente, debido a que el isómero *S* es teratogénico, se produjeron graves malformaciones en los fetos, afectando a miles de niños en Europa y Canadá y desconociéndose el número de embarazos que no pudieron llegar a término por esta misma razón.

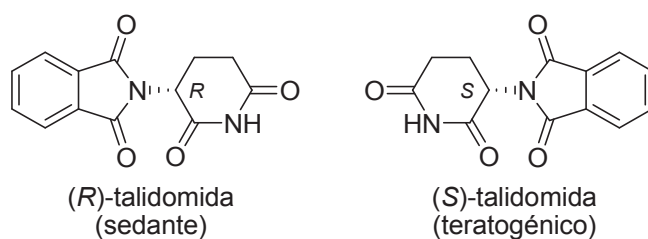


Figura 1.4

Si bien el conocimiento de las moléculas orgánicas quirales remonta a siglos pasados, las implicancias farmacéuticas de las drogas racémicas sólo se han reconocido ampliamente en las últimas décadas.¹⁴ Consecuentemente, en los últimos años se ha manifestado una tendencia creciente al desarrollo de compuestos enantioméricamente puros, con el objetivo de reducir la dosis total del fármaco administrado y así simplificar las relaciones dosis-respuesta, aliviar la sobrecarga metabólica y minimizar los efectos secundarios o la toxicidad debida al isómero inactivo.²⁰ Esto demuestra que la industria farmacéutica se encuentra inmersa en un proceso de transformación de la producción de fármacos de sus formas racémicas a sus estereoisómeros terapéuticamente efectivos, proceso que se ha dado en llamar *chiral switch*.^{19,21}

Dado que la demanda de compuestos ópticamente activos continúa en constante aumento, se torna cada vez más necesario el desarrollo de nuevos métodos de síntesis química que permitan la producción de compuestos en sus formas enantioméricamente puras. Esto no sólo tendrá implicancias a nivel biológico, sino además a nivel económico y medioambiental si se tiene en cuenta la optimización de recursos que puede alcanzarse en las síntesis estereocontroladas de compuestos quirales. Es decir, que para la obtención de una determinada cantidad del compuesto activo en teoría deberían consumirse un 50% menos de materiales de partida, reactivos, solventes y demás sustancias implicadas en la preparación que aquellos métodos de generación de racematos. También repercute en otros aspectos como la reducción de los desechos generados, se evitan pasos de purificación, se minimizan los gastos asociados al transporte, entre otros.

3.2. Obtención de compuestos enantioméricamente puros

Las metodologías para la síntesis de productos ópticamente activos pueden agruparse básicamente en tres tipos de procedimientos:

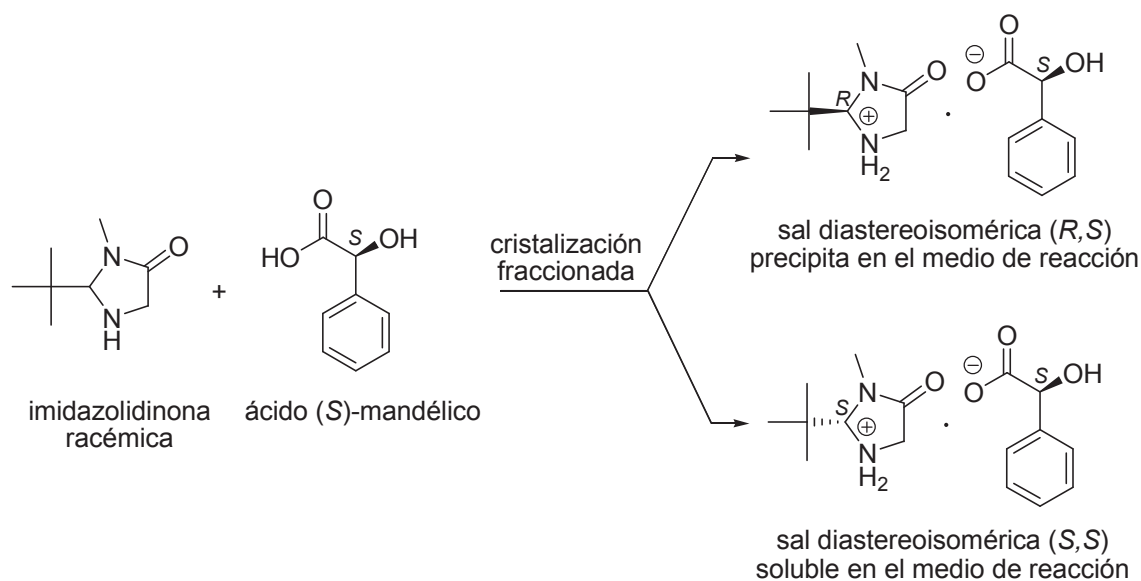
- Resolución de mezclas racémicas
- Amplificación quiral
- Síntesis asimétrica

Cada una de estas estrategias tiene sus propios alcances y limitaciones, y la puesta en práctica de cada una de ellas dependerá de la cantidad y complejidad estructural del producto deseado, de la factibilidad económica, de los requerimientos de tiempo, eficiencia sintética y seguridad medioambiental.^{12,22} Además, si bien cada una de estas metodologías emplea una estrategia particular para lograr la síntesis de compuestos enantioméricamente puros, en todos los casos es necesaria la utilización de un ente quiral, ya sea como auxiliar, catalizador, materia prima o agente de resolución.

3.2.1. Resolución de mezclas racémicas

La resolución de mezclas racémicas se puede considerar el método clásico de obtención de compuestos enantioméricamente puros, y durante mucho tiempo fue el método preferido para la obtención de productos ópticamente activos.²¹ Esta técnica se fundamenta en el hecho de que los diastereoisómeros, a diferencia de los enantiómeros, poseen propiedades físicas diferentes.

En la *resolución clásica*, el racemato a resolver se hace reaccionar con una molécula enantioméricamente pura, llamada agente de resolución, para dar dos diastereoisómeros que pueden ser separados mediante procedimientos comunes como la cristalización o la cromatografía. Posteriormente, cada isómero por separado es tratado químicamente permitiendo la liberación individual de cada uno de los enantiómeros originales y la recuperación del agente de resolución. Por ello, es importante que este último reaccione fácilmente y en buen rendimiento con la sustancia a resolver, pero además que sea fácilmente separable de dicha sustancia una vez que la resolución esté completa. Esta condición normalmente se cumple en la formación de sales diastereoisoméricas, que se forman rápidamente al mezclar el ácido con la base en algún disolvente apropiado, pero también se descomponen fácilmente después de la resolución mediante un cambio en el pH.¹⁷ Ejemplos de esta estrategia se encuentran en el empleo de ácidos orgánicos enantioméricamente puros para la resolución de racematos de aminas quirales.¹⁷ En el Esquema 1.1 se muestra la utilización del ácido (S)-mandélico en la resolución de una imidazolidinona racémica. En las condiciones empleadas, sólo cristaliza la sal diastereoisomérica (R,S), la cual es separada por filtración y luego sometida a un tratamiento alcalino para liberar la correspondiente amina enantioméricamente pura, mientras que el agente de resolución es recuperado mediante acidificación.^{17,23}



Esquema 1.1

La clásica resolución de mezclas racémicas mediante cristalización diastereoisomérica es aún una de las técnicas más frecuentemente aplicadas a nivel industrial, a pesar de los significativos adelantos logrados con las metodologías de amplificación quiral y síntesis asimétrica.

Una técnica de separación de enantiómeros alternativa es la *resolución cinética* (enzimática o química). En este tipo de procedimiento, ambos enantiómeros reaccionan a velocidades diferentes con una entidad quiral usada generalmente en cantidades catalíticas. En algunos casos uno de los enantiómeros no puede recuperarse, mientras que en otros ambos enantiómeros son aprovechados después de la resolución.¹⁷

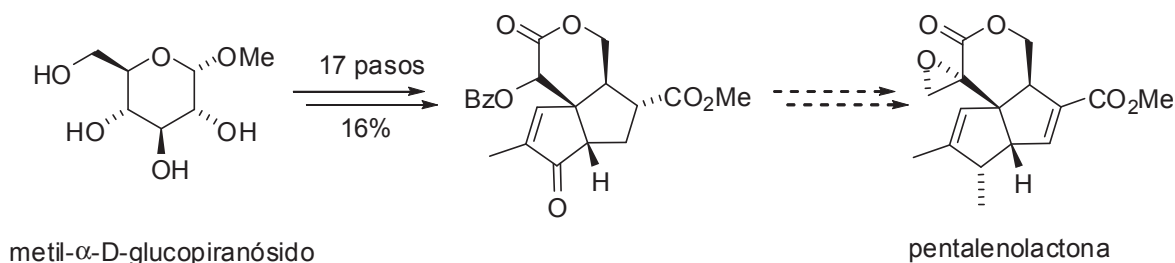
En las técnicas mencionadas anteriormente, el rendimiento teórico máximo que puede alcanzarse de un enantiómero es del 50%, a menos que el enantiómero no deseado pueda ser reciclado o que el sistema permita la epimerización del sustrato durante el proceso de resolución, pudiendo conseguirse la conversión cuantitativa del material de partida a un único producto estereoisomérico en un proceso conocido como *resolución cinética dinámica*.²⁴ Dado que existen pocos ejemplos en los que es posible aplicar esta estrategia, en las últimas décadas se han dirigido grandes esfuerzos hacia el diseño y desarrollo de nuevos procesos que permitan la síntesis directa e individual de cada enantiómero, entre ellos se encuentran la amplificación quiral y la síntesis asimétrica.

3.2.2. Amplificación quiral

Esta metodología se basa en la manipulación química de un material de partida quiral, el cual es consumido estequiométricamente para obtener compuestos estructuralmente más

complejos en forma enantioméricamente pura. En esta estrategia todas las transformaciones sintéticas deben ser llevadas a cabo con un alto grado de estereoselectividad, quedando la estereoquímica del producto determinada por la configuración absoluta de los centros estereogénicos presentes en el material de partida. Una limitación de este procedimiento recae en que no siempre están disponibles las materias primas en sus formas enantioméricamente apropiadas para la síntesis de una determinada molécula objetivo. Igualmente, existe una vasta gama de materiales ópticamente activos y con estructuras moleculares adecuadas para ser transformados en moléculas más complejas enantioméricamente puras, con lo cual se logra la denominada *amplificación quiral*.²⁵

Por ejemplo, en nuestro laboratorio partiendo de metil- α -D-glucopiranosido se desarrolló la síntesis estereocontrolada de un intermediario avanzado para la obtención de pentalenolactonas que poseen actividad tripanosida (Esquema 1.2).²⁶



Esquema 1.2

3.2.3. Síntesis asimétrica

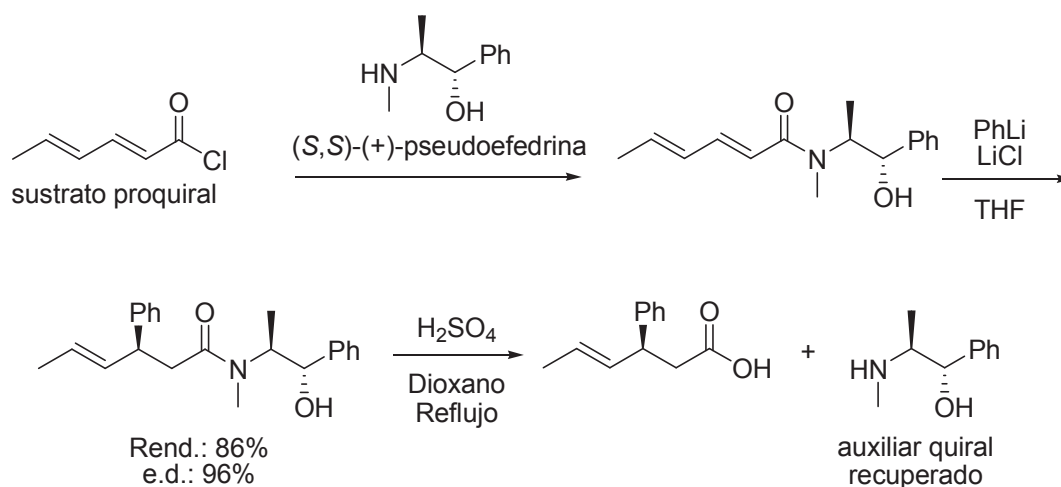
La *síntesis asimétrica* se refiere a la conversión de un material de partida aquiral en un producto ópticamente activo efectuada por medio de un entorno quiral.²⁷ Es en la actualidad un método muy poderoso para la preparación de moléculas quirales, tanto a nivel de laboratorio como industrial. Esto ha propiciado que los estándares de evaluación de dicha metodología sean cada vez más rigurosos, lo cual ha devenido en la exigencia de varias condiciones para que una síntesis asimétrica sea de utilidad. Entre estas condiciones debe priorizarse que la síntesis sea muy selectiva y con buen rendimiento y que el producto quiral obtenido pueda separarse fácilmente del agente quiral. Este último además debe ser accesible en alto exceso enantiomérico y debe recuperarse al final del proceso con buen rendimiento y sin racimizarse.¹⁷

Dado que la síntesis asimétrica involucra la formación de nuevos centros estereogénicos en un sustrato determinado mediante la influencia de un grupo enantioméricamente puro, los métodos pueden ser divididos teniendo en cuenta cómo dicha influencia es ejercida.²⁷

- Métodos controlados por auxiliares quirales
- Métodos controlados por reactivos quirales
- Métodos controlados por catalizadores quirales

En las *reacciones controladas por auxiliares quirales* el control asimétrico se logra intramolecularmente por un grupo director o auxiliar quiral, el cual es deliberadamente unido en forma covalente a un material de partida proquiral en una etapa previa con el objetivo de llevar a cabo una reacción química de interés con elevada diastereoselectividad. Una vez que ha cumplido con su propósito, el auxiliar es removido del producto y recuperado, pudiendo ser utilizado nuevamente.²⁷

La (S,S)-(+)-pseudoefedrina ha sido empleada exitosamente como auxiliar quiral en reacciones de adición conjugada de reactivos organolíticos a amidas conjugadas poliinsaturadas (Esquema 1.3).²⁸ En una primera etapa, la pseudoefedrina es unida al sustrato proquiral para generar la correspondiente amida quiral, cuya reacción con el reactivo organolítico permite obtener el producto de adición conjugada con elevados excesos diastereoisoméricos. Finalmente, se lleva a cabo la remoción y recuperación del auxiliar obteniéndose el producto de adición con excelente pureza enantiomérica.



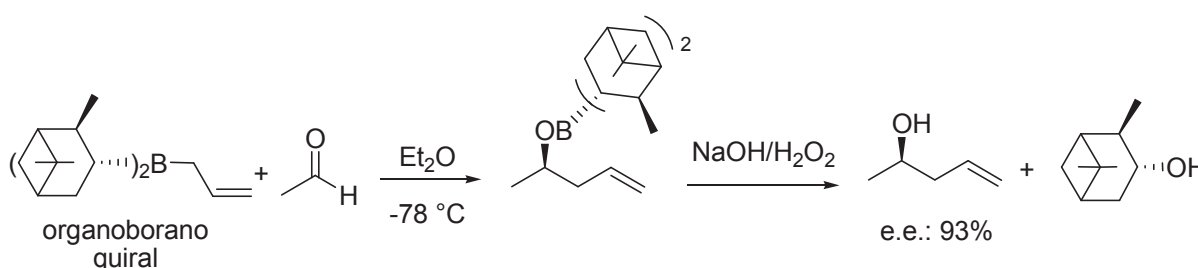
Esquema 1.3

El hecho de que el inductor pueda ser reutilizado en reiteradas ocasiones hace que estas metodologías sean sumamente atractivas para fines industriales. Otra ventaja adicional de este sistema es que los productos de la reacción son diastereoisómeros. Por lo tanto, incluso en aquellos casos donde la selectividad lograda es baja, el compuesto no deseado puede ser eliminado por métodos convencionales como la recristalización o la cromatografía. De esta manera, una vez removido el auxiliar, el producto final puede ser obtenido con una altísima pureza enantiomérica. Esta es la razón por la cual estos métodos

han sido exitosamente empleados en los últimos 30 años tanto a nivel académico como industrial. Sin embargo, la necesidad de adicionar dos pasos extras a la secuencia sintética, la unión del auxiliar y su remoción, constituye una de sus principales desventajas.

En los *métodos controlados por reactivos quirales* un sustrato aquiral es convertido directamente en el producto enantioméricamente enriquecido mediante el uso de un reactivo quiral. En contraste con el método anterior, en este caso el estereocontrol se logra intermolecularmente.²⁷ Si bien este procedimiento es sumamente atractivo para fines sintéticos, el rango de reacciones que pueden llevarse a cabo eficientemente mediante reactivos quirales es aún relativamente limitado.

Un ejemplo de aplicación de esta metodología lo constituye la síntesis de alcoholes homoalílicos enantioméricamente puros vía reactivos organoboranos quirales. En el Esquema 1.4 se representa el empleo de *B*-alildiisopinocanfenilborano en alilboraciones de aldehídos para la obtención de alcoholes homoalílicos con alta pureza enantiomérica.²⁹

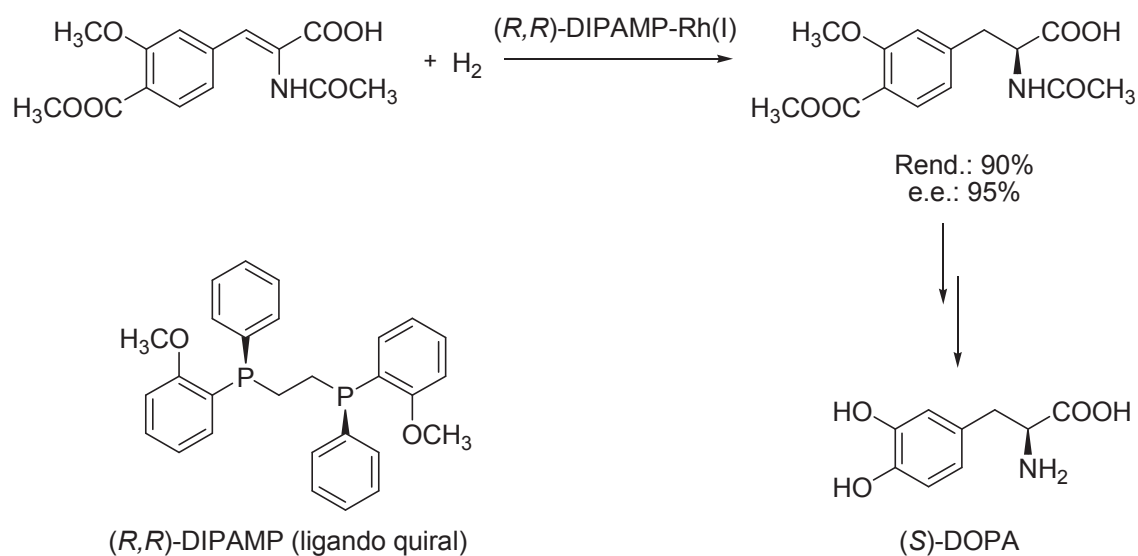


Esquema 1.4

En los métodos mencionados anteriormente se requieren cantidades estequiométricas de un compuesto enantioméricamente puro, ya sea como reactivo o auxiliar quiral, aunque en el último caso los auxiliares quirales pueden recuperarse para su reutilización. A diferencia de estos, los *métodos controlados por catalizadores quirales* consisten en la utilización de un catalizador quiral para dirigir la conversión de un material de partida proquiral en un producto enantioméricamente enriquecido empleando reactivos aquirales. El principal atractivo de esta metodología radica en la formación de una gran cantidad de producto ópticamente activo mediante el empleo de una pequeña cantidad de agente quiral.²⁷ Por definición, un catalizador es una especie que introducida en pequeña cantidad incrementa la velocidad de una reacción química, recuperándose estructural y funcionalmente intacto al final del proceso.³⁰ Sin embargo, esto no siempre se cumple y cantidades mayores de catalizador deben ser usadas para lograr velocidades de conversión razonables y/o para minimizar las pérdidas debido a reacciones colaterales.

Un ejemplo de aplicación de esta estrategia se encuentra en la síntesis industrial de (S)-DOPA, un aminoácido utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Un paso

clave en la preparación de dicho compuesto es una reacción de hidrogenación enantioselectiva en la cual se utiliza un catalizador de rodio y (*R,R*)-1,2-bis-[(2-metoxifenil)fenilfosfino]etano (DIPAMP) como ligando quiral (Esquema 1.5).³⁰



Esquema 1.5

4. Biomasa como fuente de quiralidad

Las fuentes de quiralidad requeridas en cualquier proceso de síntesis asimétrica provienen de la naturaleza. Las sustancias naturales que más se han explotado dentro de este marco son terpenos (alcanfor, α -pineno, β -pineno, 2-careno, 3-careno, mentol), alcaloides (brucina, efedrina, estricnina, quinina, quinidina, esparteína, emetina), aminoácidos (prolina, valina, fenilalanina, hidroxiprolina, cisteína, metionina), hidroxiaácidos (ácido tartárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico) y carbohidratos (glucosa, xilosa, galactosa, manitol, ramnosa, fructosa). Sin embargo, una limitación es que algunos de estos compuestos no se caracterizan por su abundancia, por lo que su valor de mercado suele ser elevado. Por este motivo, la búsqueda de alternativas económicas y sustentables para la obtención de productos enantioméricamente puros es de suma importancia.

Los carbohidratos son los productos naturales con mayor cantidad de centros estereogénicos y átomos potencialmente ligantes por molécula. Dada su abundancia, estas biomoléculas, son además de bajo costo y fácil acceso. Desde el punto de vista de la búsqueda de fuentes alternativas de materias primas económicas y sustentables, los carbohidratos son por lo tanto un modelo ejemplar para el desarrollo de herramientas sintéticas dirigidas a la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

4.1. Celulosa como fuente de quiralidad

La celulosa es un biopolímero producido por los vegetales mediante el proceso de fotosíntesis, la cual está formada por unidades de D-glucosa unidas mediante enlace glicosídico β entre el carbono 1 de una unidad y el grupo hidroxilo del carbono 4 de la unidad siguiente (Figura 1.5). La misma tiene una estructura lineal en la que se establecen múltiples puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de distintas cadenas de glucosa yuxtapuestas, haciéndola impenetrable al agua y originando fibras compactas que constituyen la pared celular de las células vegetales.³¹

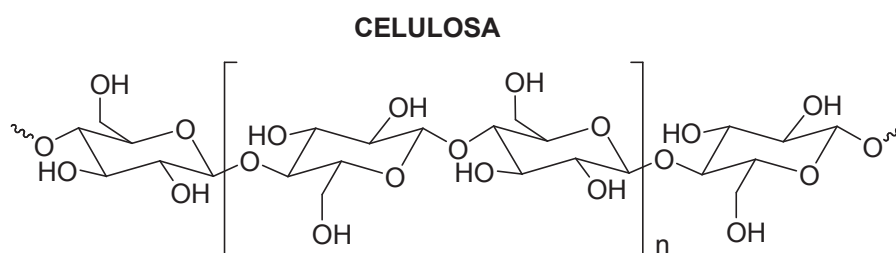
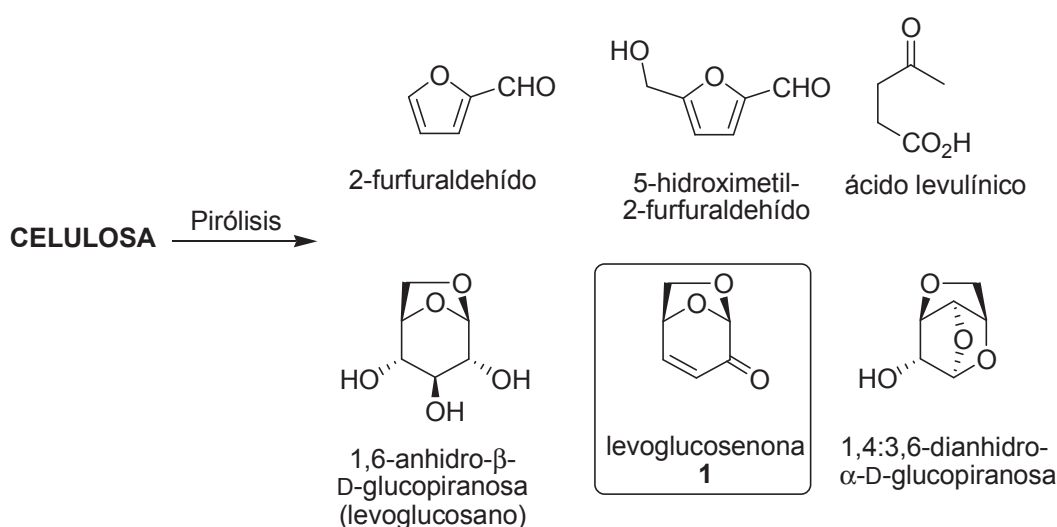


Figura 1.5

Una de las maneras de aprovechar parte de la celulosa es sometiéndola a procesos de pirólisis. Esta técnica que desempeña un rol fundamental en la conversión de biomasa,³² consiste en aplicar calor a materia orgánica y el proceso puede producir carbón, líquidos orgánicos condensables y gases no condensables, entre otros compuestos. Cuando esta técnica se aplica a material celulósico se produce la degradación de la cadena polimérica y pueden obtenerse distintos productos con rendimientos variables en función de las condiciones experimentales empleadas (Esquema 1.6).⁸



Esquema 1.6

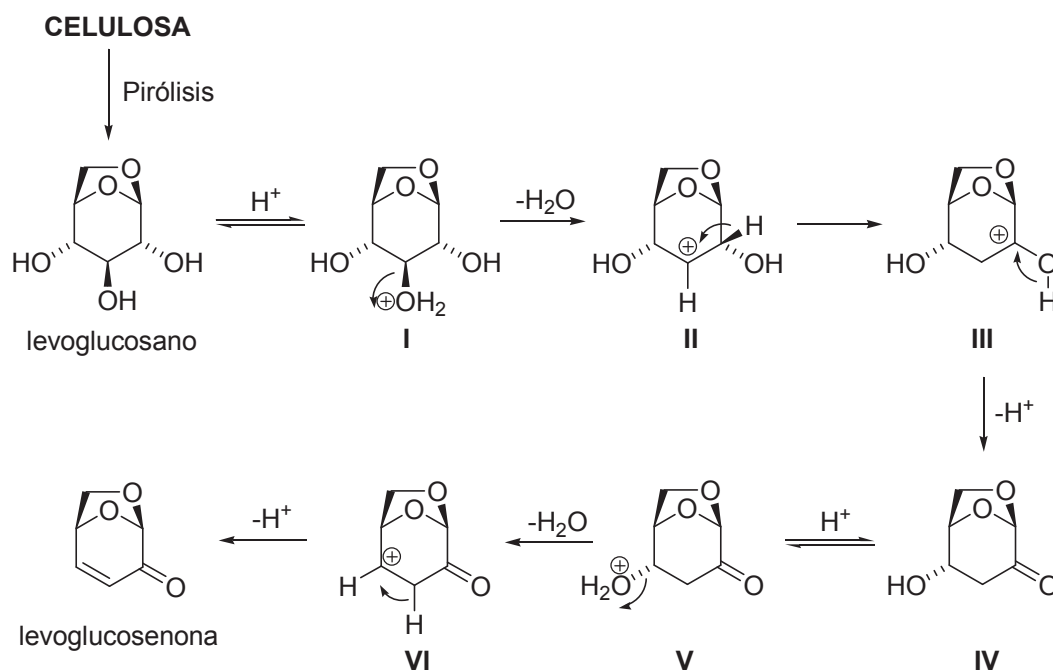
Entre los distintos productos que se obtienen ha resultado de especial interés levoglucosenona, debido a que se trata de un compuesto quiral obtenido en forma enantioméricamente pura cuya funcionalización permite llevar a cabo diversas transformaciones químicas con un alto grado de selectividad.³³

4.1.1. Obtención de levoglucosenona

A principios de 1970 los grupos de Yoshio Tsuchiya - Kikuo Sumi³⁴ y Frank Wodley³⁵ demostraron en forma independiente y simultánea la obtención de un compuesto nuevo y desconocido generado mediante la pirólisis de celulosa tratada con retardantes de ignición ácidos. Sin embargo, no fue hasta 1973 que el grupo de A. Broido asignó la estructura de este compuesto como 1,6-anhidro-3,4-dideoxi-β-D-glicero-hex-3-enopiranos-2-ulosa, más conocido como levoglucosenona (**1**).³⁶

El proceso de degradación térmica de celulosa consiste en una serie de reacciones de transglucosidación intramoleculares, en las cuales los grupos hidroxilos libres presentes en la celulosa pueden participar en la ruptura de la unión (1→4)-glicosídica, generándose subproductos que eventualmente podrían propagar el proceso de pirólisis.³⁷ En el curso de estas transformaciones químicas se obtiene una notable variedad de compuestos, siendo el producto predominante la 1,6-anhidro-β-D-glucopiranososa o levoglucosano.³⁷ Por otro lado, cuando en el proceso de pirólisis se emplean retardantes de ignición ácidos, el producto mayoritario resulta ser levoglucosenona.

Estas diferencias en los resultados llevaron a investigar de manera más minuciosa lo que estaba ocurriendo en estos procesos. Se observó que tanto la pirólisis ácida de celulosa como de levoglucosano conducían a la obtención de levoglucosenona.^{35,36} En base a estos resultados se sugirió que en medio ácido el levoglucosano generado por degradación térmica de celulosa podría sufrir una reacción de deshidratación seguida de un reordenamiento del catión inicialmente formado para transformarse en la hidroxicetona **IV** (Esquema 1.7). Dicha especie se transformaría en levoglucosenona luego de experimentar un proceso de deshidratación y posterior deprotonación.³⁶



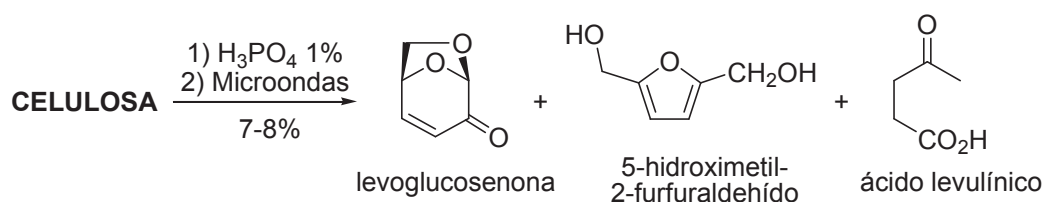
Fred Shafizadeh y colaboradores realizaron importantes estudios metodológicos con el propósito de optimizar las condiciones experimentales de pirólisis para la obtención de levoglucosenona.³⁸⁻⁴⁰ Investigaron el efecto que producían las distintas variables del proceso (presión, temperatura, tipo y concentración de ácido) en el rendimiento del producto deseado, encontrando que los mejores resultados se lograban con el uso de ácido fosfórico a una concentración entre el 0,5 y 1%. Asimismo observaron experimentalmente que el rango óptimo de temperatura estaba entre 300 y 400 °C. La transferencia de calor jugaba un rol vital en el éxito de estas transformaciones químicas, lo cual se evidenció en la notable disminución de los rendimientos a medida que se incrementó la cantidad de celulosa a pirolizar.³⁸⁻⁴⁰ El rendimiento reportado de levoglucosenona en escala preparativa estuvo en el rango del 2 al 4%, conteniendo aproximadamente un 5% de 2-furfuraldehído como única impureza.

Prakash Bahté y Derek Horton también informaron una metodología en escala de laboratorio para el aislamiento y purificación de levoglucosenona a partir de la pirólisis de papel de desecho.⁴¹

Si bien el proceso pirolítico es un procedimiento sustentable, ya que se lleva a cabo en condiciones libres de solvente, la búsqueda de procesos aún más amigables con el medio ambiente para la obtención de levoglucosenona dirigió el interés hacia el desarrollo de métodos alternativos que permitieran realizar esta transformación química.

El uso de radiación de microondas para acelerar reacciones orgánicas ha tenido una

utilidad creciente como proceso beneficioso para el medio ambiente, dado que el efecto de calentamiento ultra rápido posibilita un mayor aprovechamiento energético.^{42,43} La evaluación de los requerimientos de energía en las transformaciones químicas es un factor muy importante que debe ser tenido en cuenta al diseñar un proceso que pregone los principios de la sostenibilidad. A raíz de ello, en nuestro laboratorio se ha desarrollado y optimizado una técnica de pirólisis de material celulósico asistida por radiación de microondas.⁴⁴ Las metodologías ensayadas mostraron ser rápidas, sencillas y reproducibles, posibilitando la obtención de un crudo de pirólisis con rendimientos entre 7-8% conteniendo levoglucosenona y como únicas impurezas ácido levulínico (11-13%) y 5-hidroximetilfurfuraldehído (2-3%), siendo ambas fácilmente removibles en el proceso de purificación (Esquema 1.8).⁴⁴



Esquema 1.8

El rendimiento de levoglucosenona alcanzado tanto en los procesos pirolíticos por calentamiento convencional como en los asistidos por radiación de microondas puede parecer bajo. Sin embargo, si se considera que es un procedimiento en una única etapa que proporciona un producto con un elevado potencial sintético y que puede obtenerse incluso de material de desecho, el mismo se convierte en ecológica y económicamente muy atractivo.

También se ha reportado la síntesis de levoglucosenona partiendo de D-galactosa por transformaciones químicas en varias etapas,⁴⁵ a partir de D-glucosa mediante una reacción de deshidratación en condiciones vigorosas,³³ o empleando furfural como material de partida,⁴⁶ pero el método más simple y económico sigue siendo la pirólisis de material celulósico.

4.1.2. Aplicaciones de levoglucosenona

Levoglucosenona es un compuesto bicíclico enantioméricamente puro cuyas características estructurales más significativas son la presencia de un sistema carbonílico α,β -insaturado muy reactivo y un puente 1,6-anhídrido que fija la conformación del sistema y esconde estéricamente la cara β (*endo*) de la molécula. Esta característica sobresaliente

actúa como elemento de estereocontrol permitiendo inducir selectividad facial en diversas reacciones desarrolladas sobre la enona. Levoglucosenona presenta tres grupos funcionales reactivos: unión anhidro glicosídica, grupo cetona y doble enlace, tal como se indica en la Figura 1.6.

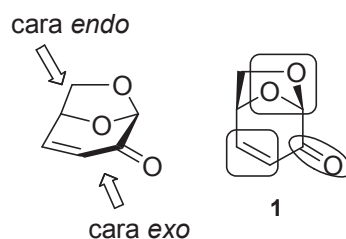


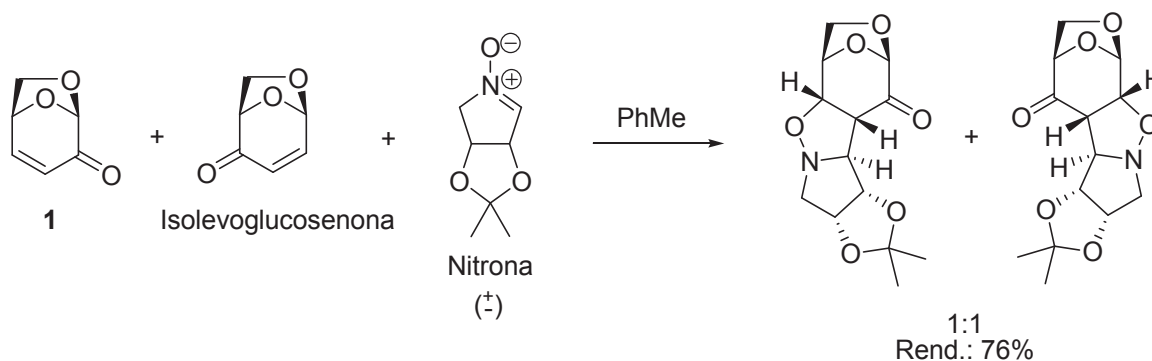
Figura 1.6

Cada uno de estos grupos funcionales puede reaccionar selectivamente dependiendo de las condiciones de reacción empleadas. Algunos ejemplos de la variedad de transformaciones químicas que pueden realizarse con éxito sobre este sustrato quiral son: adiciones nucleofílicas al grupo carbonilo, adiciones conjugadas al sistema carbonílico α,β -insaturado, el uso de esta estructura como dienófilo en reacciones de cicloadición [4+2] para producir derivados de ciclohexanos polifuncionalizados y en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares para la formación de heterociclos, adiciones electrofílicas sobre el doble enlace, hidrólisis del acetal intramolecular, reacciones de anelación con cianofaluros y procesos de extrusión fotoquímica del C-1 como dióxido de carbono.^{8,33}

Desde el primer reporte sobre la preparación de levoglucosenona hace 40 años, se han llevado a cabo diferentes investigaciones alrededor del mundo para desarrollar la amplia variedad de aplicaciones de este sintón quiral en síntesis de compuestos enantioméricamente puros, algunos de ellos con interesantes actividades biológicas.⁴⁷

4.1.2.1. Empleo de levoglucosenona en la resolución de mezclas racémicas

Se ha reportado que una mezcla de levoglucosenona y su cuasi-enantiómero isolevoglucosenona podía emplearse en la resolución de mezclas racémicas de nitronas mediante reacciones de cicloadición (Esquema 1.9).⁴⁸ De este modo, ambas enonas son capaces de adicionarse simultánea y selectivamente a cada enantiómero de nitrona, con velocidades similares y selectividades opuestas, actuando como agentes de resolución en un procedimiento denominado Resolución Cinética Paralela (Parallel Kinetic Resolution-PKR). Mediante este procedimiento se demostró que pueden formarse los dos aductos cuasi-enantioméricos con elevados niveles de doble inducción asimétrica.⁴⁸



Esquema 1.9

4.1.2.2. Empleo de levoglucosenona en amplificación quiral

En la literatura se pueden encontrar varios ejemplos del empleo de levoglucosenona en diferentes estrategias sintéticas estereoselectivas para la construcción de distintos productos ya sean de origen natural o sintético.⁴⁷

Entre los diversos compuestos que se han obtenido utilizando este sintón quiral se encuentra la (-)-tetrodotoxina, una toxina presente en el veneno del pez globo.⁴⁹ Este pez es muy utilizado en la cocina japonesa pero sólo puede ser preparado por chefs calificados dado que la ingesta de la toxina puede ser letal. La tetrodotoxina es un producto natural conocido no sólo por su potente toxicidad sino también por su novedosa y compleja arquitectura molecular (Figura 1.7). Otros ejemplos del empleo de levoglucosenona como sintón quiral lo constituyen la síntesis de feromonas como el (+)-grandisol⁵⁰ y de inhibidores de la proliferación de ciertas células cancerígenas (Figura 1.7).⁵¹

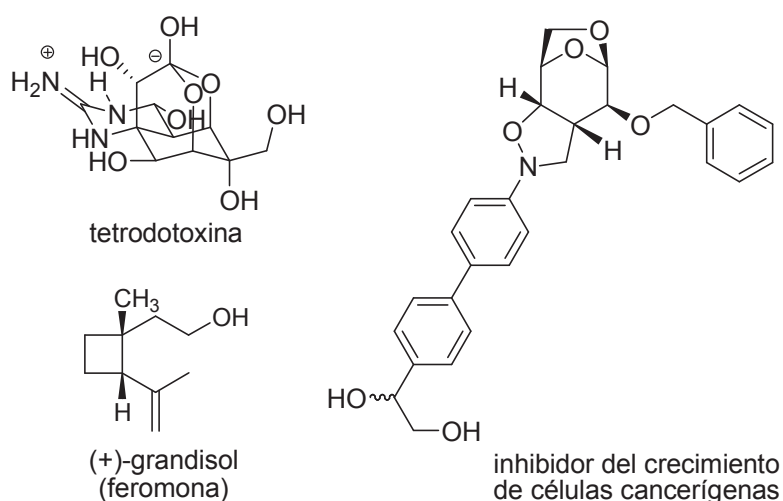
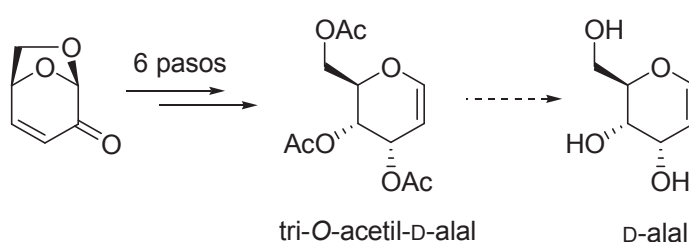


Figura 1.7

En nuestro laboratorio se empleó levoglucosenona para sintetizar un derivado triacetilado del D-alal, el glicial derivado del azúcar raro D-alosa.⁵² Un glicial es un enol éter cíclico derivado de un azúcar que contiene un doble enlace entre las posiciones C-1 y C-2 del anillo. Los glicales presentan una amplia versatilidad en la síntesis de oligosacáridos, C-glicósidos, C-nucleósidos y otras moléculas de importancia biológica destinadas, entre otras cosas, al desarrollo de vacunas sintéticas.⁵³ La síntesis del tri-O-acetil-D-alal se logró en 6 pasos con un 55% de rendimiento global a partir de levoglucosenona (Esquema 1.10). Este procedimiento para la preparación del D-alal sustituido es simple y eficiente, y con un rendimiento global que es significativamente más alto que los obtenidos en las metodologías previamente informadas.⁵²



Esquema 1.10

4.1.2.3. Empleo de levoglucosenona en síntesis asimétrica: catalizadores quirales

Los aminoalcoholes quirales son estructuras moleculares versátiles que han sido ampliamente utilizados en síntesis asimétrica como catalizadores o auxiliares quirales.^{30,54} En este contexto, levoglucosenona ha sido empleada como sintón quiral para el desarrollo de 1,2-aminoalcoholes quirales, algunos de los cuales fueron inmovilizados sobre la resina de Wang con el propósito de ser utilizados como catalizadores soportados (Figura 1.8).⁵⁵

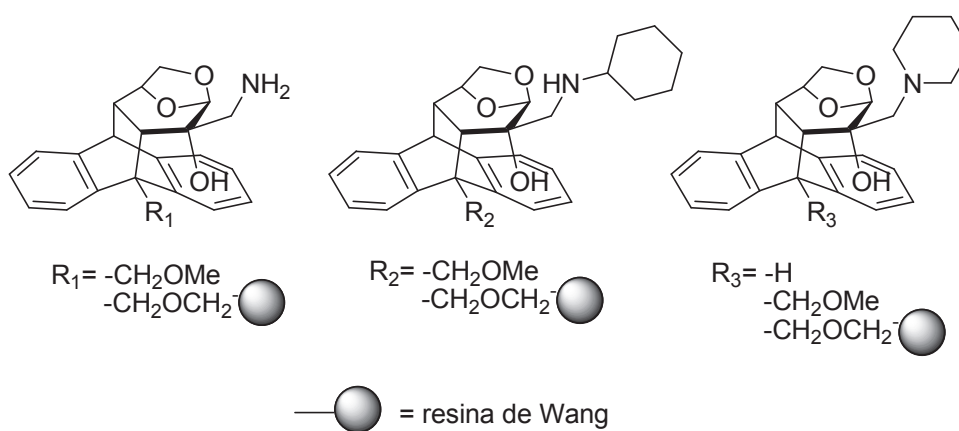
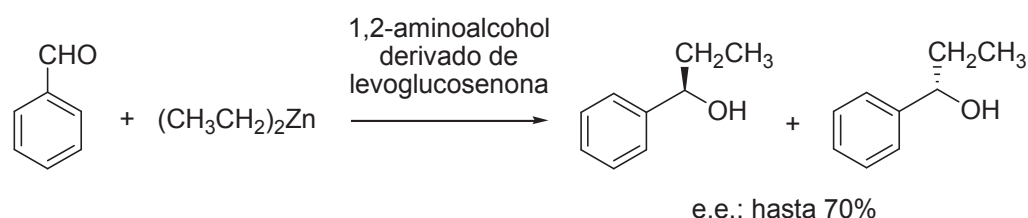


Figura 1.8

La capacidad inductiva de estos aminoalcoholes derivados de levoglucosenona fue evaluada en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído. En todos los casos, se obtuvo el 1-fenilpropanol con excelentes rendimientos y buenos excesos enantioméricos (hasta 70%) (Esquema 1.11). Además, los aminoalcoholes pudieron ser reciclados y reutilizados sin pérdida de la actividad catalítica.⁵⁵



Esquema 1.11

Recientemente ha adquirido gran interés el empleo de pequeñas moléculas orgánicas libres de metales como catalizadores quirales, procedimiento conocido como organocatálisis.⁵⁶ Dentro de este marco, en nuestro laboratorio se ha desarrollado una familia de pirrolidinas derivadas de levoglucosenona para ser utilizadas como organocatalizadores en transformaciones orgánicas asimétricas (Figura 1.9).⁵⁷

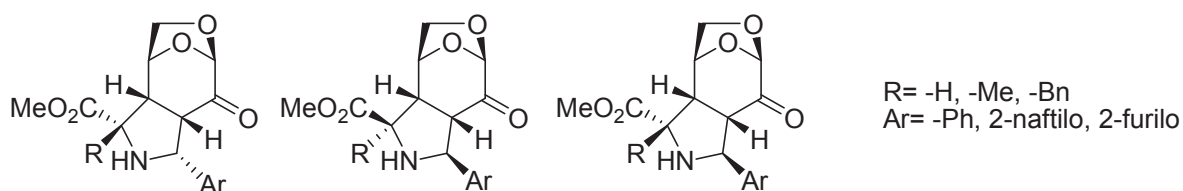
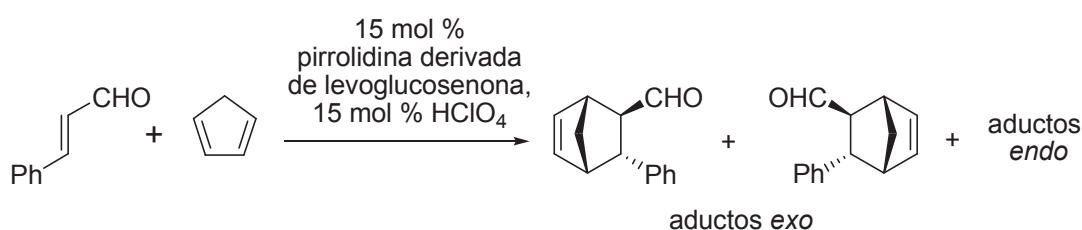


Figura 1.9

Estas pirrolidinas quirales fueron empleadas exitosamente en reacciones de Diels-Alder via iones iminio entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno (Esquema 1.12), alcanzándose selectividades *exo/endo* hasta 85:15 y excesos enantioméricos hasta 90%.⁵⁵



Esquema 1.12

4.1.2.4. Empleo de levoglucosenona en síntesis asimétrica: auxiliares quirales

En los últimos años se han dedicado numerosos esfuerzos con el objeto de diseñar herramientas quirales para síntesis asimétrica basadas en la estructura de levoglucosenona. Desde el primer ejemplo de aplicación de derivados de levoglucosenona como auxiliares quirales,⁵⁸ quedó manifiesta la potencial aplicación de este sintón quiral en este campo de la química.

En nuestro grupo de investigación se han sintetizado distintos alcoholes a partir de levoglucosenona para ser empleados como auxiliares quirales en reacciones orgánicas asimétricas (Figura 1.10).

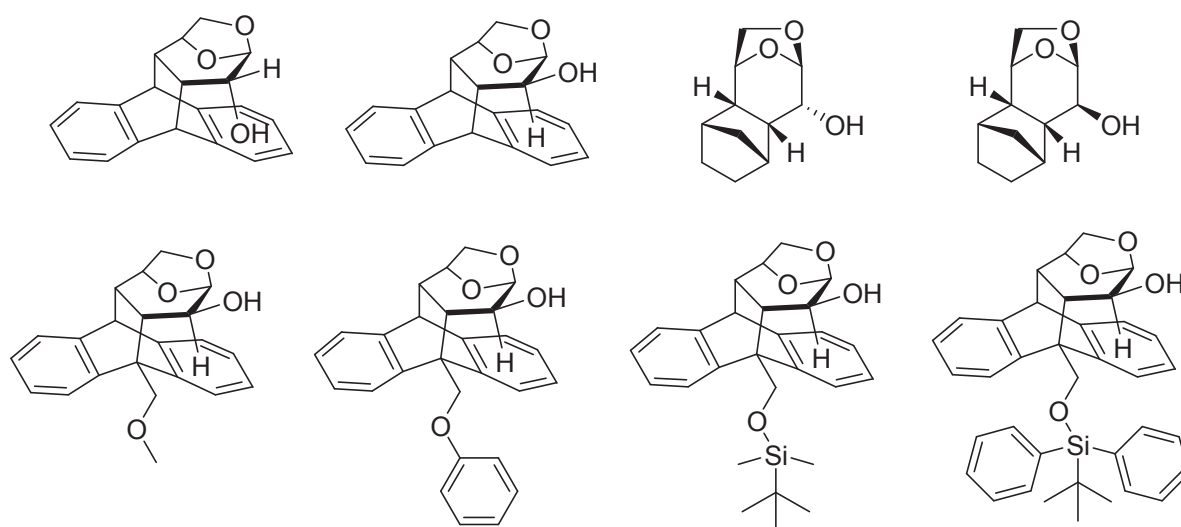
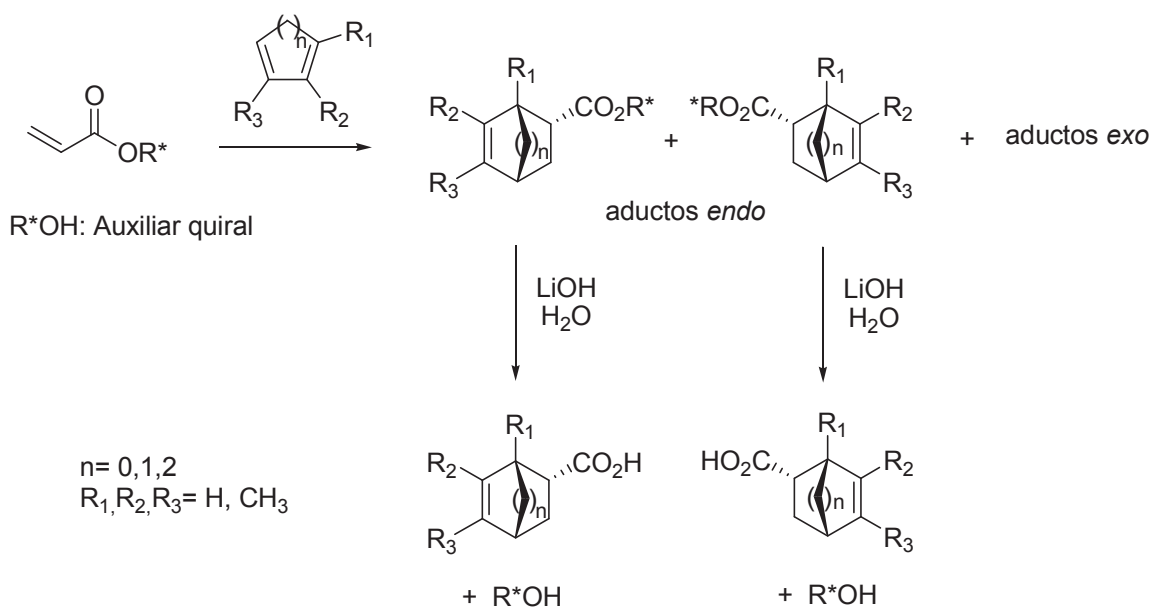


Figura 1.10

Estos alcoholes fueron evaluados como inductores asimétricos en reacciones de Diels-Alder entre los correspondientes ésteres acrílicos y diferentes dienos (Esquema 1.13).⁵⁸⁻⁶² La totalidad de las reacciones evaluadas mostraron ser *endo* selectivas, observándose en algunas experiencias valores de relación *endo/exo* hasta 98:2. La selectividad facial entre los aductos *endo* dependió del auxiliar quiral y de las condiciones experimentales empleadas, lográndose excesos diastereoisoméricos hasta el 98%. La hidrólisis de los aductos de Diels-Alder generó los correspondientes ácidos carboxílicos libres junto con la recuperación de los auxiliares quirales, los cuales pudieron ser reutilizados.



Esquema 1.13

Con el objeto de racionalizar el resultado estereoquímico de estas reacciones altamente selectivas se realizaron estudios de RMN y cálculos de mecánica cuántica en algunos de estos sistemas. En particular, resultó de especial interés el fenómeno observado en uno de los ésteres acrílicos, para el cual pudo establecerse la presencia de interacciones intramoleculares del tipo π - π entre el anillo fenoxilo y el doble enlace del grupo acrilato de este compuesto (Figura 1.11).⁶⁰ La participación de este tipo de interacciones no covalentes fija la conformación de la molécula, lo cual podría justificar los elevados niveles de estereoselectividad alcanzados en las reacciones de cicloadición asimétricas que emplean este enoato.

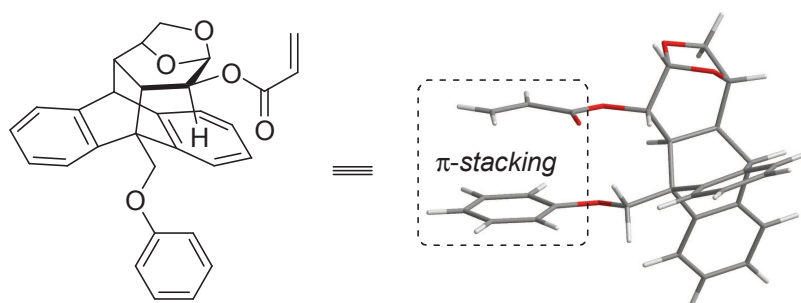


Figura 1.11

5. Interacciones no covalentes

Si bien las interacciones no covalentes fueron reconocidas por primera vez por Johannes D. van der Waals en el siglo pasado, su rol en la naturaleza fue plenamente aceptado sólo en las últimas décadas.⁶³ Este tipo de interacciones son más débiles que los propios enlaces covalentes,⁶³ pero al actuar en conjunto tienen efectos significativos en distintos fenómenos, razón por la cual desempeñan un papel fundamental en química, física y en las bio-disciplinas, además de constituir la base de la química supramolecular.⁶⁴ Las estructuras de líquidos, de cristales moleculares y de bio-macromoléculas, los fenómenos de solvatación, los procesos de fisorción y el reconocimiento molecular son sólo unos pocos ejemplos de los fenómenos determinados por interacciones no covalentes.⁶³ Este tipo de interacciones se subdividen en distintos grupos entre los cuales pueden destacarse los enlaces por puente de hidrógeno, los enlaces iónicos, las interacciones hidrofóbicas, las fuerzas de van der Waals e interacciones π .⁶³ Es de mencionar que, para este último grupo se han llevado a cabo diferentes estudios experimentales y teóricos en las últimas décadas, ya que una adecuada interpretación de las interacciones que involucran sistemas insaturados permite acceder a una mejor comprensión de distintos procesos de relevancia química y biológica.⁶⁵

5.1. Interacciones π

Las interacciones no covalentes, ya sean de carácter inter o intramolecular, que involucran anillos aromáticos son conocidas como interacciones π , las cuales a su vez pueden subdividirse en varias clases en función de la naturaleza del grupo que interacciona con el sistema π .^{65,66} Los tipos más comunes incluyen interacciones catión- π , anión- π , CH/ π , π - π y enlace por puente de hidrógeno con sistemas π aceptores.

La *interacción catión- π* implica una interacción no covalente entre un catión, de naturaleza orgánica o inorgánica, y un sistema π . Estas no se limitan a sistemas aromáticos, sino que etileno, acetileno y otros sistemas π sencillos también pueden estar involucrados.⁶⁷

Interacción anión- π es el término empleado para describir interacciones favorables no covalentes entre un sistema aromático deficiente en electrones y un anión.⁶⁸ El papel de estas interacciones en procesos químicos y biológicos está siendo cada vez más apreciado por parte de la comunidad científica, por lo que su estudio ha manifestado un interés creciente en los últimos años.^{68,69}

El *enlace por puente de hidrógeno con sistemas π aceptores* es un tipo de interacción energéticamente favorecida que involucra un donador de enlace hidrógeno y un sistema π aceptor.^{70,71} Los aceptores π más comunes son anillos aromáticos y también enlaces múltiples, dobles o triples.⁷¹ Este tipo de interacción es un enlace por puente de hidrógeno

no convencional, y es más débil que un enlace por puente de hidrógeno típico que involucra oxígeno, nitrógeno o flúor como aceptores.^{70,71}

En la *interacción CH/ π* un enlace C-H, ya sea de un carbono sp , sp^2 o sp^3 , interactúa con el sistema π de enlaces dobles o triples, compuestos aromáticos u otros sistemas insaturados.⁷²

Finalmente, cuando estas interacciones no covalentes involucran dos sistemas insaturados recibe el nombre de *interacciones π - π* o *π -stacking*. Ambos términos son usualmente empleados para describir el apilamiento paralelo de anillos aromáticos o de un enlace múltiple (comúnmente C-O o C-C) y un anillo aromático a una distancia entre 3 y 4 Å (Figura 1.12).⁷³⁻⁷⁵



Figura 1.12

Las interacciones *π -stacking* participan en una multiplicidad de fenómenos entre los cuales puede destacarse el rol vital que desempeñan en la estabilización de la doble hélice del ADN y en las estructuras terciarias de proteínas. También son claves en el intercalado de ciertas drogas con el ADN y en la unión de algunos sustratos a enzimas mediante la interacción de las cadenas laterales de aminoácidos aromáticos. En el área de la fisicoquímica las interacciones π - π intramoleculares han sido empleadas, entre otras cosas, para alterar propiedades ópticas y electrónicas de polímeros conjugados.^{76,77}

5.2. Interacciones *π -stacking*

El dímero del benceno ha sido el sistema prototipo para el estudio de las interacciones *π -stacking*. Un gran número de las investigaciones se han enfocado en el análisis de las fuerzas involucradas en estas interacciones y en las conformaciones preferidas que puede adoptar este sistema, como así también en el estudio del efecto de la introducción de sustituyentes con diferentes características electrónicas en el anillo bencénico.⁷⁷⁻⁸³ Esto último ha devenido en la propuesta de distintos modelos para explicar la influencia de la densidad electrónica en este tipo de interacciones no covalentes.^{77,80,82,83}

En base a distintos estudios se ha podido hallar que las dos conformaciones más estables que puede adoptar el dímero del benceno son las formas *T-shaped (edge-to-face)* y *parallel displaced (face-to-face)*, las cuales son prácticamente isoenergéticas, mientras que

la conformación *face-to-face* tipo *sandwich* es menos estable puesto que se maximiza la repulsión entre las nubes π de ambos anillos (Figura 1.13).^{78,79} Se encontró que en la conformación *edge-to-face* se presentan interacciones CH/ π , mientras que en las conformaciones *face-to-face* se evidenció la participación de interacciones π - π , a pesar de que en la forma *parallel displaced* ambos anillos no se ubiquen perfectamente cofaciales.^{73,79}

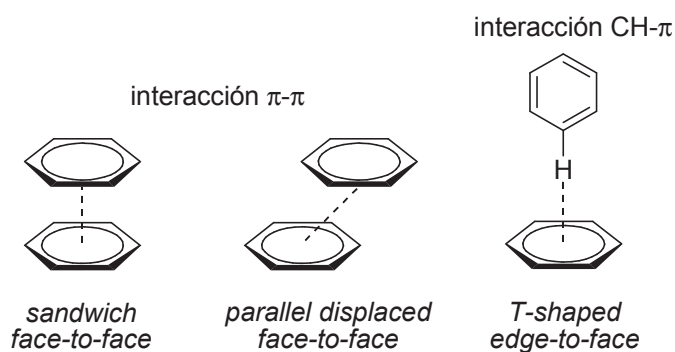


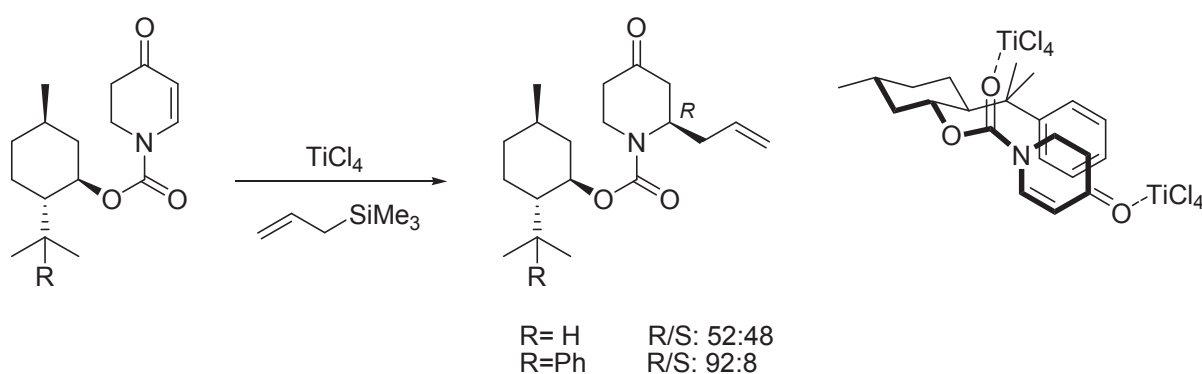
Figura 1.13

Notoriamente, en estudios teóricos recientes se ha revelado que la fuerza de la interacción π -*stacking* es mayor cuando el benceno interactúa con sistemas insaturados no aromáticos.⁸⁴ En este contexto, cálculos computacionales llevados a cabo con el objeto de racionalizar la interacción entre benceno y acroleína pusieron de manifiesto que la orientación *face-to-face* tipo *sandwich* entre estas moléculas representa un mínimo de energía para este complejo.⁸⁵

Además del dímero del benceno, otros sistemas que involucran la interacción entre anillos aromáticos han sido ampliamente estudiados.⁸⁶⁻⁸⁸ Sin embargo, las investigaciones llevadas a cabo sobre sistemas que impliquen la interacción de un anillo aromático con otro tipo de sistema π insaturado han sido limitadas.^{60,85,89} La mayoría de los ejemplos encontrados en la literatura que han propuesto la presencia de interacciones π -*stacking* entre un enlace múltiple y un anillo aromático se basan en postulaciones poco fundadas,⁷⁵ siendo escasos los ejemplos en los que se realizó un análisis riguroso para establecer la presencia de tales interacciones.^{60,89,90} Por otro lado, los estudios en los cuales se modula la densidad electrónica de anillos aromáticos que interactúan con distintos alquenos están generalmente orientados a la búsqueda de condiciones de reacción más selectivas más que enfocados en evaluar como cambios en la densidad electrónica afectan estas interacciones no covalentes.^{91,92}

5.2.1. Aplicaciones en síntesis orgánica

Las interacciones π -stacking juegan un rol clave en síntesis orgánica, en particular en el campo de la síntesis asimétrica. Estas han sido utilizadas como elemento de stereocontrol en diversas transformaciones químicas, como es el caso de reacciones fotoquímicas, oxidaciones alílicas, cicloadiciones, adiciones conjugadas, alquilaciones, reacciones aldólicas, etc.^{65,74,75,93} Entre los distintos ejemplos encontrados en la literatura que atribuyen la selectividad alcanzada a la presencia de interacciones π - π se puede mencionar la alquilación conjugada de *N*-acil-2,3-dihidro-4-piridonas empleando auxiliares quirales análogos del mentol (Esquema 1.14).⁹⁴ Los productos de esta transformación química fueron obtenidos en todos los casos con excelentes rendimientos, pero la selectividad se mostró considerablemente influenciada por el grupo R presente en el auxiliar quiral. Así, cuando se empleó un sustituyente no aromático el exceso diastereoisomérico fue prácticamente nulo, mientras que la sustitución del auxiliar con un grupo aromático permitió alcanzar niveles de diastereoselectividad hasta 84%, lo cual fue adjudicado a la participación de interacciones π - π intramoleculares que fijan la conformación de la especie reactiva.⁹⁴



Esquema 1.14

Teniendo en cuenta el papel fundamental que desempeñan las interacciones π - π tanto a nivel biológico como químico, resulta notorio los pocos antecedentes registrados sobre el estudio de estas interacciones no covalentes en sistemas que no sólo impliquen la participación exclusiva de compuestos aromáticos. Por ello, y en base a los antecedentes reportados por nuestro grupo de trabajo sobre la presencia de estas interacciones en acrilatos quirales derivados de biomasa, se suscitó nuestro interés en desarrollar nuevos sistemas en los cuales fuera posible llevar a cabo una mejor racionalización de este importante fenómeno.

CAPÍTULO II

OBJETIVOS Y PLANEAMIENTO DEL TRABAJO

1. Objetivos

El principal reto para desarrollar una actividad química sustentable es el descubrir metodologías y procesos que minimicen el impacto ambiental y a su vez incentivar el progreso científico. En base a esto, en los últimos años los químicos han realizado numerosos esfuerzos con el objeto de desarrollar productos y procesos más amigables con el medio ambiente, pudiendo destacarse la importancia que ha adquirido la utilización de materias primas renovables, como la biomasa, para la obtención de distintos productos químicos.

Del total de biomasa que nos provee a diario la naturaleza, la celulosa es uno de los componentes mayoritarios. La pirólisis de material celulósico genera levoglucosenona, una enona bicíclica quiral que puede obtenerse en forma enantioméricamente pura. Alrededor del mundo se han llevado a cabo diferentes investigaciones para desarrollar una amplia variedad de aplicaciones de este sintón quiral en la síntesis de compuestos enantioméricamente puros. En este contexto, se ha reportado el empleo de levoglucosenona en la síntesis de moléculas estructuralmente complejas, muchas de ellas con actividad biológica. Nuestro grupo de investigación ha explotado su utilidad en amplificación quiral y dentro del campo de la síntesis asimétrica, sirviendo en este último caso como material de partida ópticamente puro para el desarrollo de auxiliares, catalizadores y organocatalizadores quirales. Dentro de este marco, resultó de especial interés el fenómeno observado en el éster acrílico derivado de uno de los auxiliares quirales, para el cual pudo establecerse la presencia de interacciones π - π intramoleculares que fijan la conformación del sistema permitiendo alcanzar elevadas selectividades en las reacciones asimétricas que emplean este sustrato.

Las interacciones no covalentes desempeñan un rol fundamental en la naturaleza y entre éstas, las interacciones π - π o π -*stacking* son probablemente las menos comprendidas a pesar de ser claves para entender distintos procesos de relevancia química y biológica. En este sentido, la mayoría de las investigaciones se han centrado en el análisis de las

interacciones entre sistemas aromáticos, mientras que los estudios de las interacciones entre un anillo aromático y otro tipo de sistema π insaturado han sido limitados. Por otro lado, las interacciones π -stacking también han sido empleadas como elemento de estereocontrol en síntesis asimétrica, aunque son escasos los ejemplos en los cuales se ha llevado a cabo un análisis riguroso para establecer la presencia de tales interacciones.

Estos antecedentes suscitaron nuestro interés en explotar la utilidad de levoglucosenona en el desarrollo de nuevos sistemas en los cuales fuera posible lograr una mejor racionalización de este tipo de interacciones no covalentes. Empleando como modelo el acrilato previamente sintetizado en nuestro grupo de trabajo en el cual se estableció la presencia de interacciones π - π , se planificó el desarrollo de nuevos auxiliares quirales derivados de levoglucosenona para su transformación en los correspondientes ésteres acrílicos y cinámicos (Figura 2.1). Las características estructurales de estos sustratos permitirían analizar la interacción entre el anillo fenoxilo y el doble enlace de los grupos acrilato o cinamato de estos ésteres, estudiar el efecto de la densidad electrónica de los fragmentos involucrados en las interacciones π -stacking y analizar la influencia de este fenómeno en la capacidad inductiva de los nuevos auxiliares quirales.

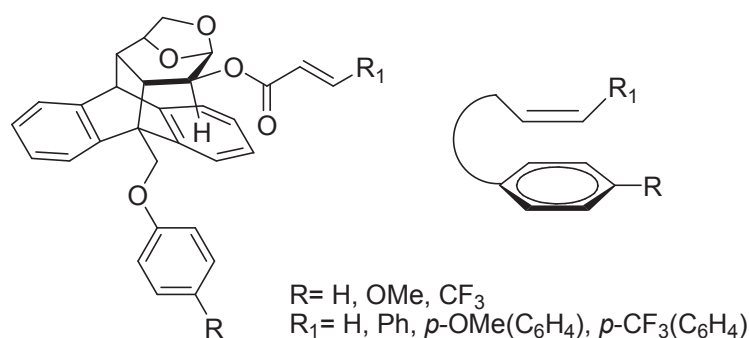


Figura 2.1

En base a lo expuesto, los objetivos de este trabajo de Tesis pueden resumirse de la siguiente manera:

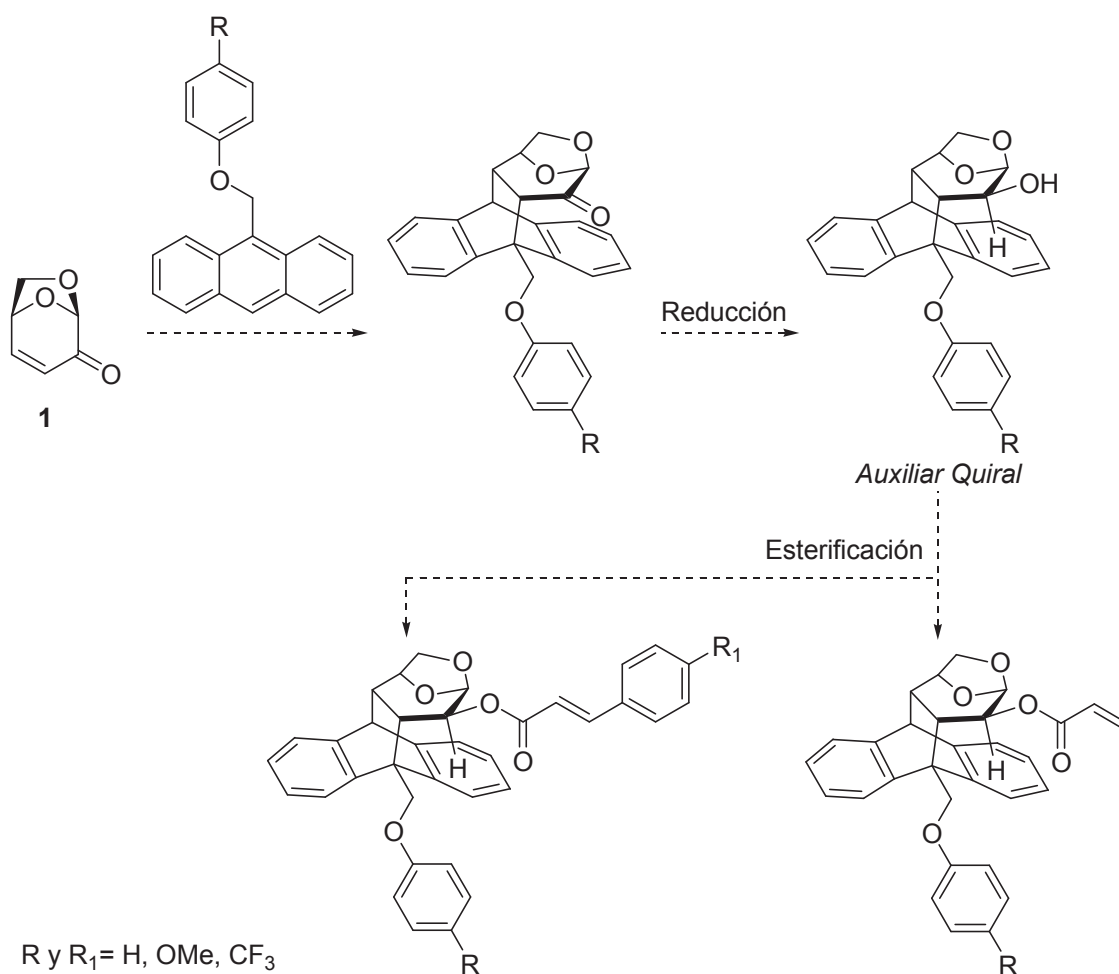
- Desarrollo de nuevos auxiliares quirales derivados de levoglucosenona y su transformación en los correspondientes ésteres acrílicos y cinámicos.
- Estudio de interacciones π -stacking en estos sistemas y análisis del efecto de la densidad electrónica de los fragmentos involucrados en estas interacciones.
- Evaluación de la capacidad inductiva de los auxiliares quirales y análisis de la influencia de las interacciones π -stacking en reacciones asimétricas que emplean como sustratos los correspondientes ésteres acrílicos y cinámicos.

2. Planeamiento del trabajo

Para lograr los objetivos propuestos se plantearon las siguientes etapas:

2.1. Síntesis de auxiliares quirales y obtención de ésteres acrílicos y cinámicos

En virtud de los antecedentes y resultados obtenidos previamente en nuestro laboratorio en el desarrollo de auxiliares quirales derivados de levoglucosenona se planificó la síntesis de los nuevos inductores en base a la secuencia sintética presentada en el Esquema 2.1. Aprovechando el carácter dienofílico del doble enlace presente en **1**, levoglucosenona sería empleada en reacciones de Diels-Alder con dienos derivados de antraceno sustituidos con un grupo fenoximetilo conteniendo un sustituyente dador o atractor de electrones. La reducción del grupo carbonilo del cicloaducto de Diels-Alder daría como resultado la formación del alcohol quiral correspondiente. Este grupo funcional posibilitaría la unión covalente entre el auxiliar y los sustratos proquirales apropiados para generar los correspondientes ésteres acrílicos y cinámicos.



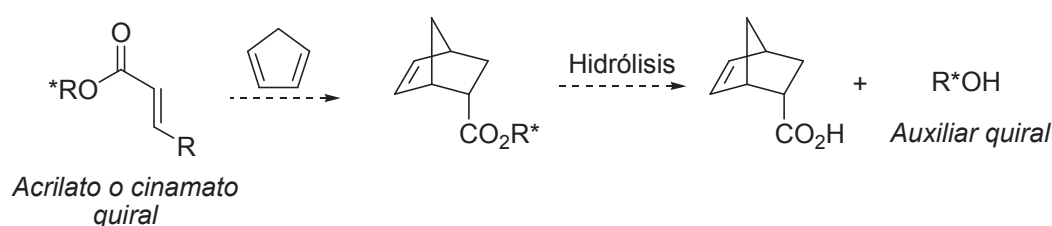
Esquema 2.1

2.2. Estudio de interacciones π -stacking en ésteres acrílicos y cinámicos

Los nuevos ésteres derivados de levoglucosenona serían empleados como modelos para llevar adelante un estudio con el fin de racionalizar la interacción entre el anillo fenoxilo y el doble enlace de los grupos acrilato o cinamato de estos compuestos, analizando además el efecto de la densidad electrónica en estas interacciones. Se planificó utilizar la espectroscopía de RMN ^1H como una herramienta para este análisis, dado que los sistemas involucrados en interacciones del tipo π -stacking manifiestan características espectroscópicas distintivas. Adicionalmente, se proyectó la realización de cálculos teóricos ya que estos brindan información complementaria a los datos obtenidos experimentalmente, resultando de suma utilidad en la elucidación del comportamiento de estos sistemas.

2.3. Evaluación de la capacidad inductiva

La reacción de Diels-Alder es una de las transformaciones químicas más utilizadas para probar la eficiencia de un inductor quiral. En nuestro grupo de trabajo se han empleado exitosamente auxiliares quirales derivados de levoglucosenona en reacciones de Diels-Alder asimétricas. En base a esto, se propuso evaluar la capacidad inductiva de los nuevos alcoholes quirales en estas reacciones de cicloadición empleando como dienófilos los correspondientes ésteres acrílicos y cinámicos y ciclopentadieno como dieno (Esquema 2.2). Estas reacciones serían llevadas a cabo tanto en condiciones térmicas como asistidas por ácidos de Lewis.



Esquema 2.2

La participación de interacciones π -stacking en este tipo de sistemas fija la conformación de los sustratos, constituyendo así un elemento de estereocontrol que permitiría evaluar la influencia de estas interacciones en la selectividad obtenida.

Por otro lado, es importante destacar que los productos de la reacción de Diels-Alder son diastereoisómeros, y por consiguiente podrían ser separados por métodos convencionales como la recristalización o la cromatografía.

Por último, la ruptura hidrolítica del grupo éster del aducto formado daría lugar a la

obtención de sistemas carbocíclicos enantioméricamente puros potencialmente útiles en la síntesis de productos naturales con importantes actividades biológicas, como así también permitiría la recuperación de los auxiliares quirales para su posterior reutilización como inductores en transformaciones químicas asimétricas (Esquema 2.2).

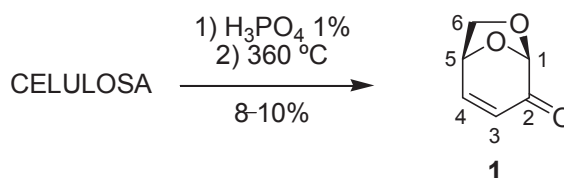
CAPÍTULO III

SÍNTESIS DE AUXILIARES QUIRALES DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA

1. Obtención de levoglucosenona (1)

La primera etapa de este trabajo consistió en el diseño y síntesis de auxiliares quirales empleando levoglucosenona como material de partida. Para ello, resultó de vital importancia el acceso a cantidades significativas de la mencionada anhidropiranososa de manera simple y eficiente. El método escogido fue un proceso de pirólisis utilizando celulosa como materia prima, la cual es pretratada con cantidades catalíticas de ácido fosfórico.

Empleando una modificación del protocolo desarrollado por Fred Shafizadeh se sintetizó levoglucosenona (**1**) con rendimientos y pureza satisfactorios.³⁸⁻⁴⁰ Ajustando los parámetros experimentales pudo obtenerse un condensado de pirólisis con rendimientos entre 8 y 10%, conteniendo levoglucosenona como componente mayoritario y aproximadamente un 5% de 2-furfuraldehído como única impureza detectada en base a los espectros de RMN ¹H y a estudios de CG-EM.⁹⁵ La purificación de este crudo de reacción mediante destilación a presión reducida permitió obtener levoglucosenona con una pureza del 97% aproximadamente (Esquema 3.1). Estos resultados indican una mejora en la optimización de las condiciones de reacción respecto a los informados en la literatura, en los cuales se reportaron rendimientos del 2-5%.^{33,38-40}



Esquema 3.1

Los datos espectroscópicos de **1** fueron idénticos a los informados en la literatura.³⁶ En el espectro de IR se observó una banda de absorción intensa centrada en 1712 cm⁻¹

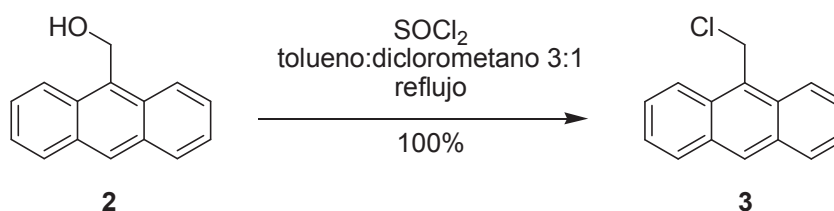
correspondiente al estiramiento C=O del grupo carbonilo de la cetona. El espectro de RMN ^1H mostró seis señales que integraban cada una para un protón. Las señales correspondientes a los protones vinílicos H-4 y H-3 resonaron en 7,29 y 6,12 ppm respectivamente. El protón anomérico (H-1) apareció como un doblete centrado en 5,36 ppm con un pequeño acoplamiento tipo w^{96} ($J_{1,3}=1,6$ Hz) con el protón H-3. A 5,02 ppm se observó un doblete el cual fue atribuido al núcleo H-5. Las señales de los protones unidos al C-6 se observaron bien diferenciadas a 3,91 ppm (H-6 $_{exo}$) y 3,78 ppm (H-6 $_{endo}$).

El espectro de RMN ^{13}C mostró la presencia de seis señales diferentes. El carbono carbonílico resonó en 188,7 ppm y hacia campos más altos se ubicaron las señales correspondientes a los carbonos vinílicos: 147,9 ppm (C-4) y 126,7 ppm (C-3). El carbono anomérico apareció en 101,5 ppm, cuyo valor está de acuerdo con los encontrados para otros carbonos acetálicos de 1,6-anhidro- β -piranosas.^{36,97} Las señales a 71,6 y 66,4 ppm fueron atribuidas a los núcleos C-5 y C-6 respectivamente.

2. Síntesis de los auxiliares 9a y 9b a partir de 1

Habiendo logrado el acceso a cantidades significativas de levoglucosenona de manera simple y eficiente, esta fue luego empleada como dienófilo en una reacción de Diels-Alder en la cual se utilizaron como dienos derivados de antraceno convenientemente sustituidos con un grupo fenoximetilo conteniendo un sustituyente dador o atractor de electrones.

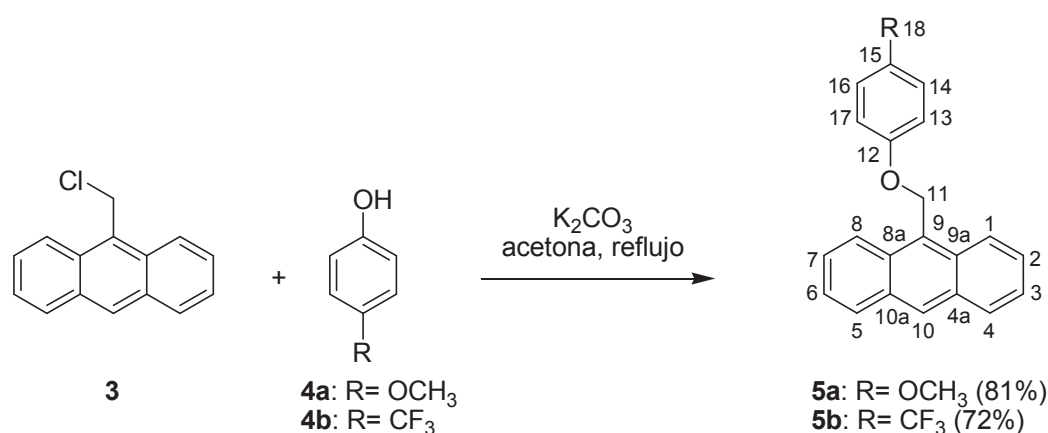
Los derivados de antraceno fueron sintetizados partiendo del reactivo comercial 9-hidroximetilantraceno (**2**). El grupo oxidrilo de **2** fue inicialmente transformado en un buen grupo saliente mediante la conversión al correspondiente cloruro bencílico, para luego emplear este último sustrato en reacciones de sustitución nucleofílica con fenoles sustituidos con grupos atractores y donores de electrones. Consecuentemente, a una solución de **2** en una mezcla tolueno:diclorometano 3:1 se adicionó lentamente cloruro de tionilo y la solución resultante se dejó agitando a reflujo bajo atmósfera de argón.⁶⁰ A las 29 horas se determinó la desaparición del material de partida, obteniéndose un crudo de reacción cuyos datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados para el cloruro **3** (Esquema 3.2).⁹⁸



Esquema 3.2

Ante la imposibilidad de purificar **3** por cromatografía en columna, debido a la descomposición del mismo, se optó por emplear directamente el crudo de reacción en la siguiente etapa.

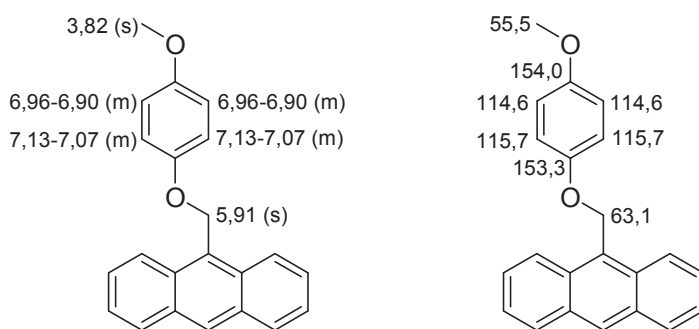
Para la reacción de sustitución se escogieron como nucleófilos los derivados fenólicos 4-metoxifenol (**4a**) y 4-(trifluorometil)fenol (**4b**). La reacción de cada uno de estos compuestos con el cloruro **3** en acetona a reflujo y en presencia de carbonato de potasio permitió obtener, luego de 22 horas de reacción, los correspondientes dienos **5a** y **5b** con rendimientos del 81 y 72% respectivamente (Esquema 3.3).⁶⁰



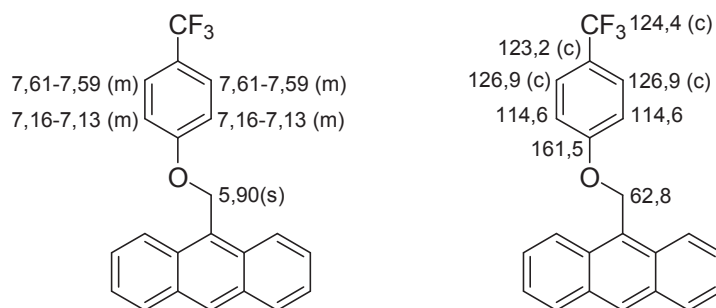
Esquema 3.3

La obtención de los dienos **5a** y **5b** fue confirmada mediante los datos espectroscópicos correspondientes.

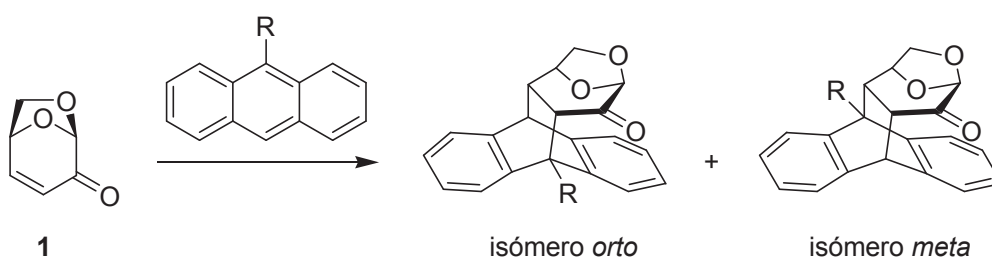
El espectro de RMN ¹H de **5a** mostró las señales de los 9 protones aromáticos correspondientes al fragmento derivado del antraceno en la región comprendida entre 8,52 y 7,46 ppm, mientras que la señal atribuida a los protones bencílicos H-11 resonó como un singlete en 5,91 ppm. La incorporación del grupo fenoxilo quedó evidenciada por la aparición de dos multipletes en la región aromática en 7,13-7,07 ppm (H-13 y H-17) y 6,96-6,90 ppm (H-14 y H-16) que integraron para dos protones cada uno, además de observarse en 3,82 ppm un singlete que fue atribuido a los protones del grupo metoxilo (H-18). Por otro lado, el espectro de RMN ¹³C mostró las señales de 20 carbonos aromáticos, dos de ellos significativamente desapantallados en 154,0 y 153,3 ppm correspondientes a los carbonos C-15 y C-12 respectivamente. El carbono metilénico en posición bencílica (C-11) resonó en 63,1 ppm y el carbono del grupo metoxilo (C-18) apareció en 55,5 ppm. En la Figura 3.1 se muestran los desplazamientos químicos más significativos de los espectros de RMN ¹H y ¹³C de **5a**.

Datos espectroscópicos seleccionados de **5a****Figura 3.1**

En el espectro de RMN ^1H de **5b** aparecieron entre 8,50 y 7,44 ppm las señales aromáticas correspondientes al fragmento antraceno mientras que en 5,90 ppm resonó el singlete atribuido a los protones bencílicos H-11. En la región de los protones aromáticos también aparecieron dos multipletes en 7,61-7,59 ppm (H-14, H-16) y 7,16-7,13 ppm (H-13, H-17) que permitieron corroborar la incorporación del grupo fenoxilo. Por otra parte, en el espectro de RMN ^{13}C se observaron todas las señales esperadas para el producto deseado, siendo las más significativas las asignadas al carbono metilénico C-11 (62,8 ppm) y las señales correspondientes a los carbonos C-14, C-15, C-16 y C-18, las cuales resonaron como cuartetos debido al acoplamiento con los núcleos de flúor. La señal asignada al carbono del grupo trifluorometilo se observó en 124,4 ppm con un valor de constante de acoplamiento ($^1J_{\text{C-F}}$) de 271,1 Hz, el carbono C-15 apareció centrado en 123,2 ppm con un acoplamiento de 32,7 Hz ($^2J_{\text{C-F}}$), mientras que los carbonos C-14 y C-16 resonaron juntos en 126,9 ppm con una constante de acoplamiento ($^3J_{\text{C-F}}$) igual a 3,6 Hz. La presencia del grupo trifluorometilo también fue confirmada en el espectro de RMN ^{19}F , en el cual se observó la señal debida a los átomos de flúor en -61,5 ppm. La Figura 3.2 resume los datos espectroscópicos seleccionados de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **5b**.

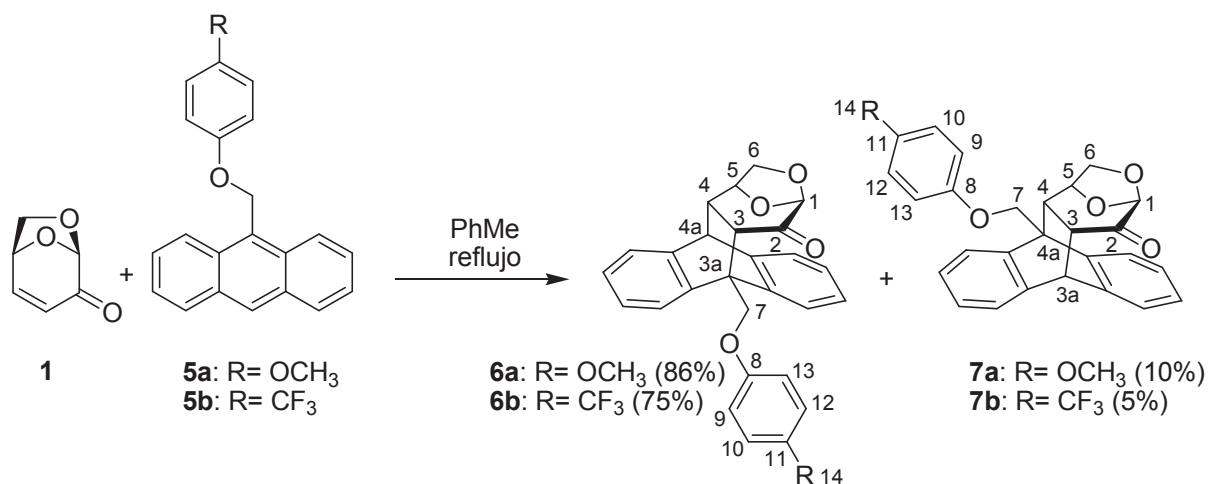
Datos espectroscópicos seleccionados de **5b****Figura 3.2**

Una vez obtenidos los dienos **5a** y **5b** se procedió a estudiar la reacción de Diels-Alder entre levoglucosenona y dichos dienos. En esta instancia es posible la formación de cuatro productos isoméricos, dado que el ataque del dieno puede darse por la cara α o β de levoglucosenona, y en cada una de estas aproximaciones existe la posibilidad de generar un par de regioisómeros del tipo *orto/meta*. Sin embargo, existen antecedentes que sugieren que la presencia del puente 1,6-anhidro orientado hacia la cara β de levoglucosenona usualmente provoca que el ataque de los reactivos ocurra de modo estereocontrolado por la cara opuesta, reduciendo en este caso a dos el número de isómeros posibles (Esquema 3.4).^{58,62,99} Además, los datos publicados en literatura científica indicaban que el aducto *orto* sería el isómero mayoritario,^{59,100} lo cual era deseado ya que el diseño de los auxiliares quirales se planificó a partir de los correspondientes isómeros *orto*.



Esquema 3.4

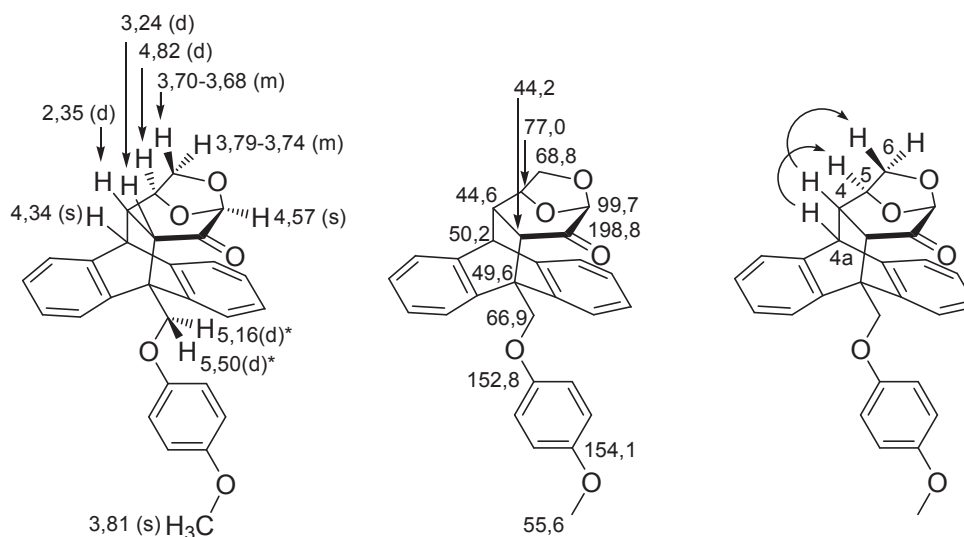
Teniendo en cuenta los antecedentes sobre la imposibilidad de catalizar reacciones de cicloadición entre levoglucosenona y antracenos sustituidos mediante el uso de ácidos de Lewis, se decidió efectuar esta transformación química en condiciones térmicas.⁵⁹ Por ello, la reacción de cicloadición entre levoglucosenona y los dienos **5a** y **5b** fue llevada a cabo en tolueno a reflujo, permitiendo así obtener los correspondientes aductos *orto* **6** y *meta* **7**. Los isómeros **6a** y **7a** fueron obtenidos en una relación 90:10 y con un rendimiento global del 96% luego de 8 días de calentamiento a reflujo, mientras que los aductos **6b** y **7b** se obtuvieron en una proporción 94:6 y con un 80% de rendimiento global después de 9 días de reacción (Esquema 3.5).



Esquema 3.5

La elucidación estructural de cada uno de los aductos obtenidos se llevó a cabo mediante un exhaustivo estudio espectroscópico que consistió en una combinación de espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C, experimentos bidimensionales de correlación homonuclear H-H y heteronuclear H-C, sumado a experimentos ENO. Para el caso de los aductos **6b** y **7b** además se complementó con RMN ¹⁹F y con experimentos de RMN ¹³C modulados en *J* para la identificación de los carbonos cuaternarios.

El espectro de IR del cicloaducto **6a** mostró una fuerte banda de absorción centrada en 1719 cm⁻¹ asociada al estiramiento C=O del grupo carbonilo de cetona. La incorporación del dieno pudo determinarse mediante el análisis del espectro de RMN ¹H al observarse las señales de 12 protones aromáticos en la región comprendida entre 7,49 y 6,90 ppm, dos señales acopladas entre sí en 5,50 y 5,16 ppm (*J*_{gem}=9,1 Hz) correspondientes a los protones geminales H-7, además de dos singletes atribuidos a los protones H-4a (4,34 ppm) y H-14 del grupo metoxilo (3,81 ppm). Por otro lado, las restantes señales observadas en el espectro de RMN ¹H en 4,82 ppm (H-5), 4,57 ppm (H-1), 3,79-3,74 ppm (H-6_{exo}), 3,70-3,68 ppm (H-6_{endo}), 3,24 ppm (H-3) y 2,35 ppm (H-4) fueron asignadas inequívocamente al fragmento 1,6-anhidropiranososa. El análisis del espectro de RMN ¹³C permitió confirmar la incorporación del dieno al observarse las señales de 18 carbonos aromáticos junto con las resonancias debidas a los carbonos C-7 (66,9 ppm), C-14 (55,6 ppm), C-4a (50,2 ppm) y C-3a (49,6 ppm). Asimismo, el carbono carbonílico resonó en 198,8 ppm y hacia campos más altos se ubicaron el resto de las señales correspondientes al fragmento anhidropiranososa: C-1 (99,7 ppm), C-5 (77,0 ppm), C-6 (68,8 ppm), C-4 (44,6 ppm) y C-3 (44,2 ppm). En la Figura 3.3 se muestran los desplazamientos químicos más significativos de los espectros de RMN ¹H y ¹³C de **6a**.

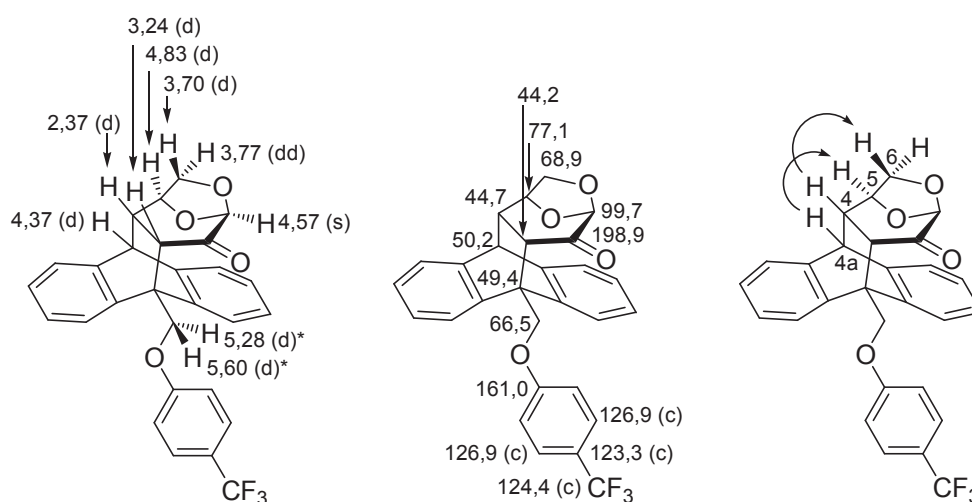
Datos espectroscópicos seleccionados de **6a****Figura 3.3**

Para confirmar la estructura propuesta para el cicloaducto **6a** se realizaron experimentos ENO. La irradiación de la resonancia centrada en 2,35 ppm (H-4) generó un incremento de la señal asignada al núcleo H-6*endo* (3,70-3,68 ppm), determinándose de esta manera que el fragmento de antraceno estaba dispuesto hacia la cara α de la molécula. Asimismo, la irradiación de la señal asignada al protón bencílico H-4a (4,34 ppm) dio como resultado un incremento en la señal de H-5 (4,82 ppm), permitiendo determinar de modo inequívoco que se trataba del isómero *orto* (Figura 3.3).

La elucidación estructural del aducto **6b** también fue llevada a cabo de manera exitosa. El espectro de IR mostró una banda de absorción intensa centrada en 1720 cm^{-1} asociada al estiramiento del grupo carbonilo de cetona. En el espectro de RMN ^{19}F se observó una señal en -61,4 ppm que reveló la presencia de los átomos de flúor del grupo trifluorometilo. Por otro lado, en el espectro de RMN ^1H se observaron las resonancias debidas al fragmento derivado del dieno: los 12 protones aromáticos aparecieron en 7,66-7,10 ppm, los protones geminales H-7 resonaron como dobletes en 5,60 y 5,28 ppm y el protón H-4a apareció como un doblete centrado en 4,37 ppm. También se identificaron las señales derivadas del fragmento anhidropiranososa en 4,83 ppm (H-5), 4,57 ppm (H-1), 3,77 ppm (H-6*exo*), 3,70 ppm (H-6*endo*), 3,24 ppm (H-3) y 2,37 ppm (H-4). En el espectro de RMN ^{13}C se observaron todas las señales derivadas del dieno destacándose aquellas asignadas a los carbonos C-10, C-11, C-12 y C-14, las cuales aparecieron desdobladas debido al acoplamiento de estos núcleos con los átomos de flúor. Los C-10 y C-12 resonaron juntos como un cuarteto en 126,9 ppm con un valor de constante de acoplamiento ($^3J_{\text{C-F}}$) de 3,5 Hz, la señal centrada en 124,4 ppm ($^1J_{\text{C-F}} = 271,1\text{ Hz}$) fue atribuida al carbono del grupo trifluorometilo (C-14), mientras

que el C-11 resonó como un cuarteto en 123,3 ppm con una constante de acoplamiento ($^2J_{C-F}$) de 32,8 Hz. Por otro lado, las señales correspondientes al fragmento anhidropiranosona resonaron a 198,9 ppm (C-2), 99,7 ppm (C-1), 77,1 ppm (C-5), 68,9 ppm (C-6), 44,7 ppm (C-4) y 44,2 ppm (C-3). En la Figura 3.4 se presentan los datos espectroscópicos destacados de RMN de 1H y ^{13}C del compuesto **6b**.

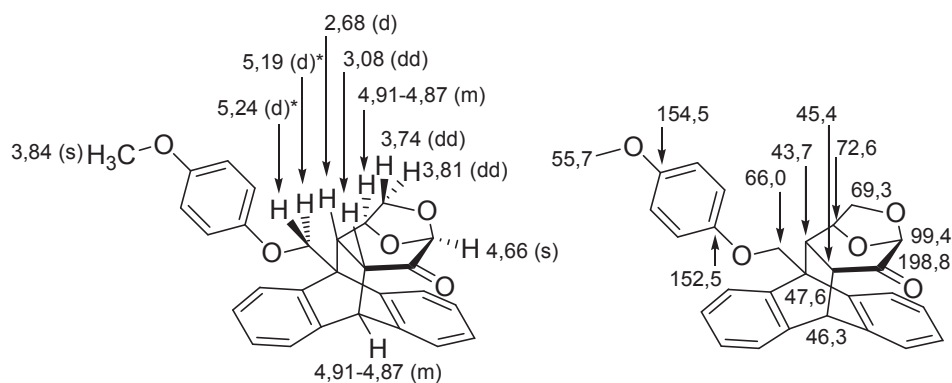
Nuevamente, para confirmar la estructura propuesta para el cicloaducto **6b** se realizaron experimentos ENO (Figura 3.4). La irradiación de la señal asignada al protón H-4 (2,37 ppm) intensificó la señal correspondiente al hidrógeno H-6*endo* (3,70 ppm), mientras que al irradiar la resonancia centrada en 4,37 ppm (H-4a) se generó un incremento de la señal atribuida al núcleo H-5 (4,83 ppm). De esta manera se determinó que el dieno había ingresado por la cara α de la molécula de levoglucosenona y que el aducto obtenido se trataba del isómero *orto*.



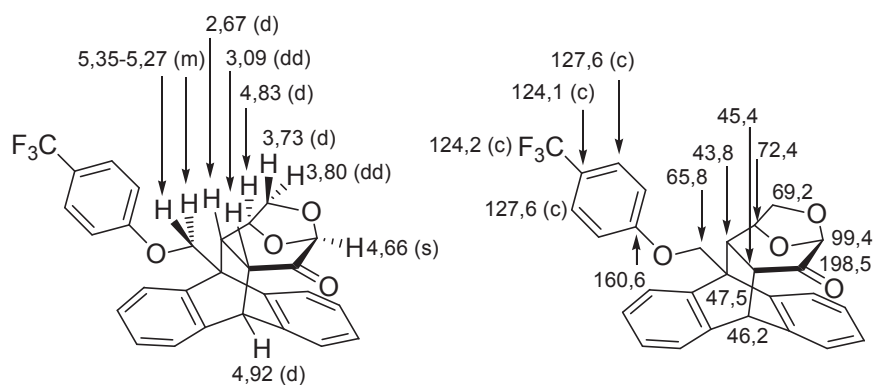
Datos espectroscópicos seleccionados de **6b**

Figura 3.4

Complementariamente se llevó a cabo la elucidación estructural de los aductos *meta* **7a** y **7b**. El espectro de IR de **7a** mostró una fuerte banda de absorción en 1730 cm^{-1} asociada al grupo carbonilo de cetona. La regioquímica *meta* se determinó en base al análisis del espectro de RMN 1H , en el que se observó un acoplamiento de 3,2 Hz entre las señales asignadas a los protones H-3 (3,08 ppm) y H-3a (4,91-4,87 ppm). Todas las señales observadas en los espectros de RMN 1H y ^{13}C fueron consistentes con la estructura propuesta para **7a**, mostrándose en la Figura 3.5 los desplazamientos químicos más significativos de ambos espectros.

Datos espectroscópicos seleccionados de **7a****Figura 3.5**

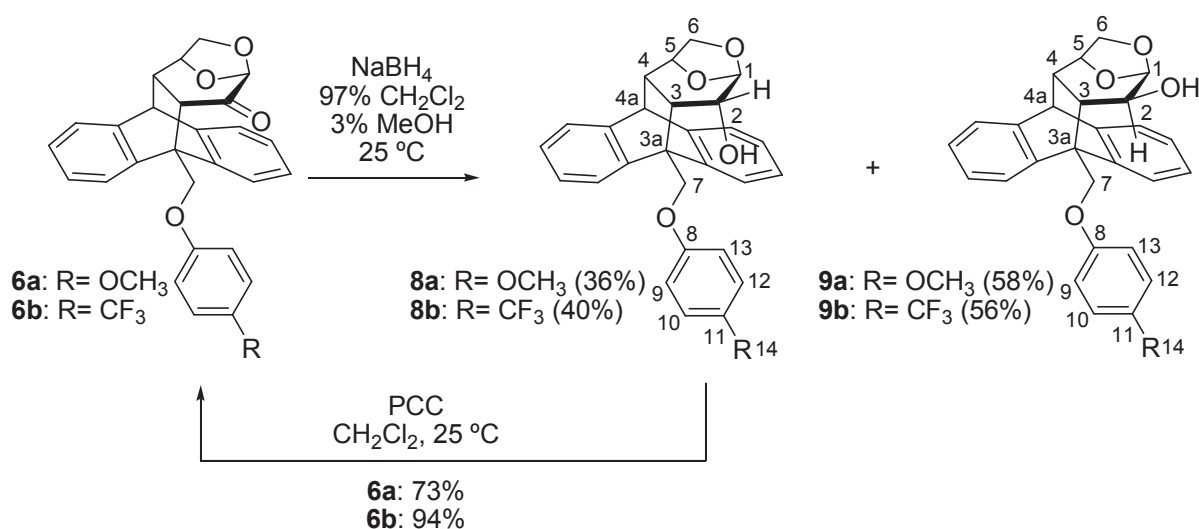
El espectro de IR del isómero *meta* **7b** presentó una banda de absorción intensa centrada en 1730 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo de cetona. En el espectro de RMN ^1H aparecieron todas las señales asociadas a este tipo de aductos. Nuevamente, el análisis de las constantes de acoplamiento permitió determinar la regioquímica *meta* de **7b** al observarse un acoplamiento de 3,2 Hz entre los núcleos H-3 (3,09 ppm) y H-3a (4,92 ppm). Las señales observadas en el espectro de RMN ^{13}C también fueron las esperadas para **7b**, distinguiéndose claramente las correspondientes a los carbonos C-10, C-11, C-12 y C-14 debido al acoplamiento de estos átomos con los núcleos de flúor. En la Figura 3.6 se muestran los desplazamientos químicos destacados de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

Datos espectroscópicos seleccionados de **7b****Figura 3.6**

El siguiente paso hacia la síntesis de los auxiliares quirales consistió en la reducción del grupo carbonilo de los aductos *orto* **6a** y **6b**. En esta etapa de reducción podrían formarse dos alcoholes epiméricos en función de la cara del grupo carbonilo que fuese atacada por el agente reductor. La reducción de aductos estructuralmente relacionados con **6** empleando

agentes voluminosos como L-Selectride o DIBAL-H condujo a la formación preferencial del alcohol con el grupo oxidrilo orientado hacia la cara α de la molécula.^{58,59,62} Debido a la congestión estérica en el entorno del centro carbinólico estos alcoholes no pueden ser convertidos en sus correspondientes ésteres,^{59,62} razón por la cual decidió dirigirse la reducción hacia la formación preferencial de los alcoholes epiméricos β utilizando como agente reductor borohidruro de sodio.⁵⁹

El tratamiento de los cicloaductos **6a** y **6b** con NaBH_4 en una mezcla 97:3 CH_2Cl_2 : MeOH a temperatura ambiente permitió sintetizar los correspondientes alcoholes epiméricos α **8** y β **9** luego de 24 horas de reacción. De este modo, los alcoholes **8a** y **9a** fueron obtenidos en una relación 38:62 y con un rendimiento global del 94%, mientras que los epímeros **8b** y **9b** se obtuvieron con un 96% de rendimiento y en una relación 42:58 respectivamente (Esquema 3.6).



Esquema 3.6

La formación preferencial de los alcoholes β bajo las condiciones de reacción empleadas ha sido justificada en base a que el átomo de boro del agente reductor puede coordinarse al oxígeno del anillo fenoxilo favoreciendo la entrada del reductor por la cara α de la molécula.⁶²

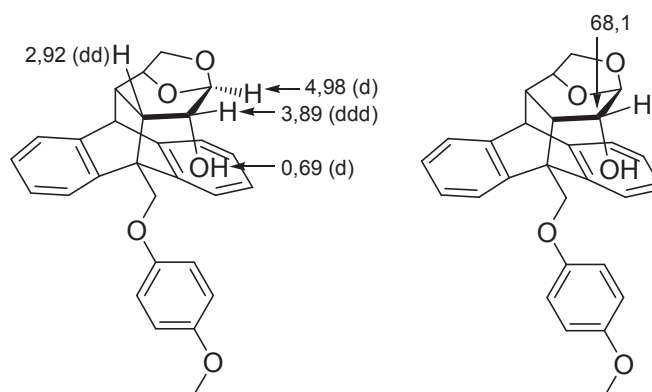
Es conocido que la selectividad de muchas reacciones químicas puede incrementarse al disminuir la temperatura de reacción. Por ello, se pensó que la fracción molar de los alcoholes β en la mezcla epimérica podría aumentarse si la reacción de reducción era llevada a cabo a menor temperatura. Sin embargo, cuando la reducción de los cicloaductos **6** fue efectuada a 0 °C no se registraron cambios significativos en la selectividad obtenida (**8a:9a**=36:64, **8b:9b**=38:62) y además, en el caso del cicloaducto **6a** no se logró una

completa conversión del material de partida después de 3 días de reacción.

Los alcoholes epiméricos α y β pudieron ser separados fácilmente mediante cromatografía en columna, por lo cual los isómeros no deseados **8a** y **8b** fueron oxidados con PCC para regenerar el correspondiente material de partida (Esquema 3.6).

La obtención de cada uno de los alcoholes fue corroborada mediante los datos espectroscópicos correspondientes.

El espectro de IR de **8a** mostró una banda de absorción intensa centrada en 3567 cm^{-1} correspondiente al estiramiento del grupo oxidrilo, lo cual permitió confirmar la reducción del grupo carbonilo. En el espectro de RMN ^1H se detectó en 3,89 ppm un doble doblete de dobletes ($J_{2-\text{OH}}=13,4\text{ Hz}$, $J_{2-3}=7,9\text{ Hz}$, $J_{1-2}=1,2\text{ Hz}$) asignado al hidrógeno carbinólico H-2 y en 0,69 ppm un doblete ($J_{2-\text{OH}}=13,4\text{ Hz}$) que fue atribuido al protón del grupo hidroxilo. El núcleo H-1 resonó en 4,98 ppm como un doblete ($J_{1-2}=1,2\text{ Hz}$) por el acoplamiento con el protón del centro carbinólico. El bajo valor observado para la constante de acoplamiento entre los hidrógenos H-1 y H-2 implicaría un ángulo diedro entre ambos núcleos cercano a 90° ,⁹⁶ lo cual es consistente con la estereoquímica propuesta para el alcohol **8a** en el cual la configuración absoluta del centro estereogénico generado en C-2 es *R*. El espectro de RMN ^{13}C también permitió corroborar que se había obtenido uno de los productos de reducción del grupo carbonilo de **6a**. Mientras que no se identificó ninguna señal correspondiente a un carbono carbonílico, se observó una señal en 68,1 ppm que fue asignada inequívocamente al carbono carbinólico. El resto de las señales detectadas en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fueron consistentes con la estructura propuesta para el alcohol **8a**. En la Figura 3.7 se muestran los valores de desplazamientos químicos seleccionados de ambos espectros.

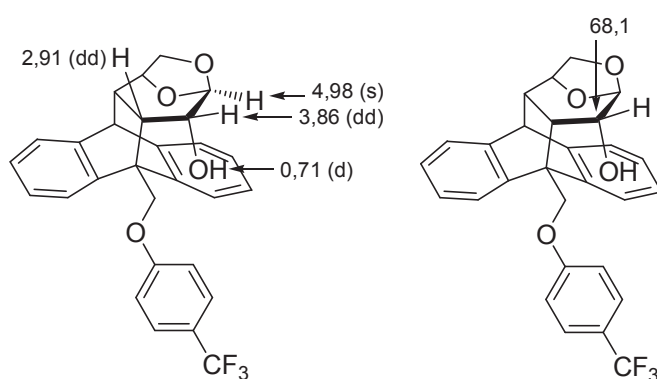


Datos espectroscópicos seleccionados de **8a**

Figura 3.7

El espectro de IR del compuesto **8b** también reveló la presencia de una fuerte banda de absorción en 3554 cm^{-1} debida al estiramiento del enlace O-H. El análisis del espectro de

RMN ^1H nuevamente permitió inferir la estereoquímica del centro carbinólico. La señal asignada al núcleo H-2 apareció como un doble doblete centrado en 3,86 ppm ($J_{2-\text{OH}}=13,4$ Hz, $J_{2-3}=8,1$ Hz) debido al acoplamiento con el hidrógeno H-3 (2,91 ppm) y con el protón del grupo oxidrilo (0,71 ppm), mientras que el protón anomérico resonó como un singlete en 4,98 ppm. Esto estaba indicando que el ángulo diedro entre los núcleos H-1 y H-2 debería ser cercano a 90° y por lo tanto se trataba del isómero de configuración *R* en C-2. En el espectro de RMN ^{13}C la resonancia debida al carbono C-2 se detectó en 68,1 ppm. Asimismo, en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se encontraron el resto de las señales esperadas para el alcohol **8b**. La Figura 3.8 muestra los valores de desplazamientos químicos destacados de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de este compuesto.



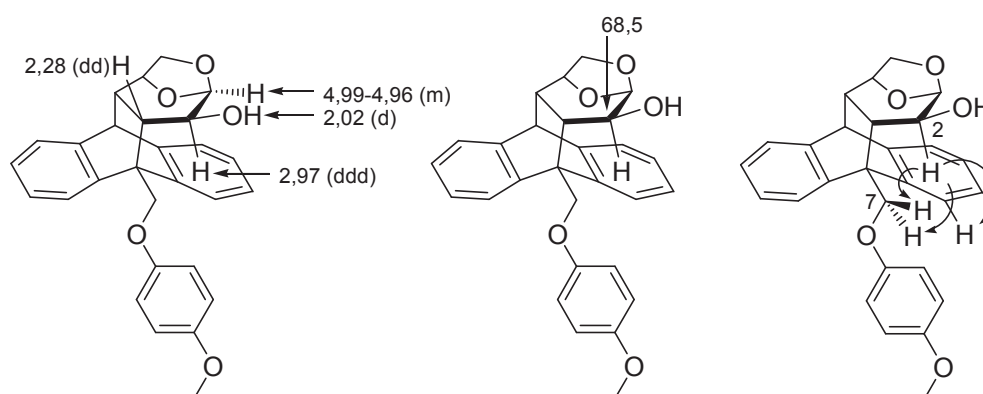
Datos espectroscópicos seleccionados de **8b**

Figura 3.8

La obtención de los alcoholes β también pudo ser confirmada mediante el análisis de los datos espectroscópicos correspondientes. Los espectros de IR de **9a** y **9b** mostraron la banda de absorción intensa característica del grupo oxidrilo en 3460 cm^{-1} y 3447 cm^{-1} respectivamente.

Para el caso del alcohol **9a**, si bien el espectro de RMN ^{13}C resultó similar al observado para su epímero **8a**, el espectro de RMN ^1H mostró diferencias importantes que resultaron ser valiosas para inferir la configuración absoluta en el centro estereogénico creado. La señal asignada al protón carbinólico de **9a** se encontró 0,92 ppm más apantallada que en el otro epímero. Este desplazamiento hacia campos más altos podría ser explicado considerando que dicho núcleo se encuentra cercano a los anillos aromáticos, quedando así expuesto a un efecto anisotrópico de corriente anillo.⁹⁶ La confirmación de la estereoquímica del centro carbinólico se logró mediante la realización de experimentos ENO. La irradiación de la señal correspondiente a H-2 generó un incremento importante en las señales atribuidas a los protones bencílicos H-7 y a uno de los protones aromáticos, determinándose

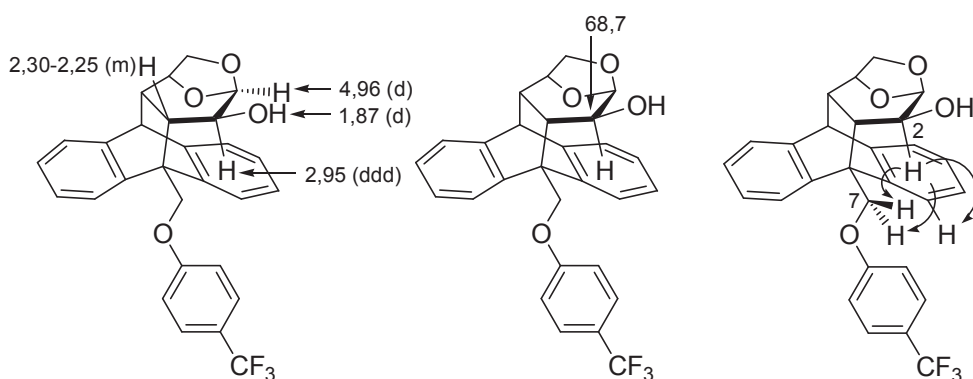
fehacientemente que la configuración absoluta del centro carbinólico era *S*. En la Figura 3.9 se detallan los datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C seleccionados de **9a**.



Datos espectroscópicos seleccionados de **9a**

Figura 3.9

Los espectros de RMN ^1H de los alcoholes epiméricos **9b** y **8b** también revelaron diferencias significativas. La señal atribuida al hidrógeno H-2 de **9b** apareció 0,91 ppm más apantallada que la señal correspondiente al protón carbinólico de **8b**, lo cual puso en evidencia la cercanía del núcleo H-2 a los anillos aromáticos en el epímero **9b**. Los experimentos ENO permitieron confirmar que la configuración absoluta del centro estereogénico generado en C-2 era *S*, ya que al irradiar la señal debida al hidrógeno H-2 se intensificaron las señales asignadas a los protones H-7 y a uno de los hidrógenos aromáticos. En la Figura 3.10 se muestran los datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C destacados de **9b**.



Datos espectroscópicos seleccionados de **9b**

Figura 3.10

2.1. Reacciones de cicloadición empleando sistemas cerrados

Habiendo logrado obtener con buenos rendimientos los alcoholes quirales **9a** y **9b**, posteriormente se consideró importante llevar a cabo la optimización de algunos pasos de la secuencia sintética. En este contexto, si bien la reacción de cicloadición entre levoglucosenona y los dienos **5a** y **5b** permitió obtener los cicloaductos correspondientes con excelentes rendimientos y elevada regioselectividad hacia la formación preferencial de los aductos *orto*, los prolongados tiempos de reacción obtenidos motivaron a la búsqueda de nuevas estrategias que permitieran acelerar estas reacciones de cicloadición.

El empleo de radiación de microondas se encuentra ampliamente difundido entre la comunidad científica como estrategia para acelerar diversas transformaciones químicas.^{43,101,102} El fenómeno que permite que la velocidad de una reacción química pueda incrementarse notablemente bajo la irradiación de microondas se basa en una rápida y eficiente transferencia de energía a los compuestos que participan en un determinado proceso, mediante un mecanismo conocido como “calentamiento dieléctrico”. Por ello, sólo aquellas especies que posean un momento dipolar podrán absorber este tipo de radiación y convertirla en calor. La aceleración lograda al emplear radiación de microondas se debe en parte a un efecto térmico/cinético es decir, una consecuencia de las altas temperaturas de reacción que pueden alcanzarse rápidamente cuando se irradian materiales polares, pero además están los efectos que son causados exclusivamente por el mecanismo de calentamiento dieléctrico propio de las microondas (efectos específicos de las microondas) y los que resultan de una interacción directa del campo eléctrico con las moléculas en el medio de reacción (efectos no-térmicos de las microondas).⁴³

En base a lo expuesto, y teniendo en cuenta la existencia de antecedentes en nuestro grupo de investigación sobre la utilización de radiación de microondas en reacciones de Diels-Alder entre levoglucosenona y diferentes dienos,⁹⁹ decidió evaluarse esta estrategia en la reacción de cicloadición entre **1** y los dienos **5a-b** como una alternativa para acelerar dicha transformación química. Para ello, se utilizó un reactor de microondas de laboratorio marca CEM-Discovery, el que opera bajo la modalidad de vaso cerrado generando sistemas presurizados con excelente control de potencia y temperatura. El estudio fue llevado a cabo inicialmente con el dieno **5a**, detallándose en la Tabla 3.1 las distintas condiciones ensayadas y los resultados obtenidos para esta reacción de cicloadición.

Tabla 3.1

Entrada	Condición	Solv.	Temp. (°C)	c 1 (M)	c 5a (M)	t	6a/7a	Conv. 1 (%)	Rend. ^d (%)
1	CC-SA ^a	PhMe	110	0,2	0,3	8 días	90/10	96	96
2	MO-SC ^b	THF	120	1,0	2,0	>6 h	90/10	62	30
3	MO-SC ^b	THF	150	1,0	2,0	>6 h	87/13	86	82
4	MO-SC ^b	THF	150	1,6	3,4	4 h	88/12	77	68
5	MO-SC ^b	THF	150	2,3	4,6	4 h	88/12	86	86
6	MO-SC ^b	-	150	-	-	4 h	88/12	69	67
7	MO-SC ^b	THF	150	2,3	4,6	5 h	87/13	93	93
8	CC-SA ^a	PhMe	110	2,3	4,6	3 días	90/10	37	25
9	CC-SC ^c	THF	150	2,3	4,6	4 h	88/12	75	73

a) Calentamiento convencional empleando sistema abierto, b) Calentamiento por radiación de microondas empleando sistema cerrado, c) Calentamiento convencional empleando sistema cerrado, d) Rendimiento de producto aislado.

En la Entrada 1 se muestran las condiciones iniciales utilizadas para llevar a cabo esta transformación química empleando tolueno a reflujo.

Para comenzar los ensayos bajo irradiación de microondas (Entrada 2) se tuvieron en cuenta las condiciones utilizadas previamente (solvente, temperatura, tiempo de reacción, concentración de reactivos) al emplear esta estrategia en las reacciones de cicloadición entre **1** y diferentes dienos.⁹⁹ Consecuentemente, levoglucosenona y el dieno **5a** fueron disueltos en THF de manera de alcanzar concentraciones iguales a 1 y 2 M respectivamente y la mezcla de reacción fue irradiada a 120 °C por más de 6 horas. Si bien logró mantenerse la regioselectividad respecto a la alcanzada al utilizar tolueno a reflujo, el rendimiento obtenido fue bajo.

Se pensó que exponer la mezcla de reacción a condiciones más energéticas podría mejorar el rendimiento de esta transformación química, hipótesis que fue corroborada cuando el sistema fue irradiado a 150 °C por más de 6 horas (Entrada 3). En este caso, el rendimiento aumentó considerablemente y la selectividad no se vio alterada de manera significativa, aunque no logró recuperarse el exceso de dieno utilizado debido a la descomposición de este material de partida.

Si bien es claro que había logrado acelerarse considerablemente esta transformación química de días a horas, los tiempos de irradiación eran elevados. Considerando además que el dieno resultó ser un compuesto lábil, se pensó que el empleo de mayores temperaturas de reacción no conduciría a mejores resultados. Por ello, se buscó ajustar otro parámetro del sistema para intentar reducir aún más los tiempos de reacción.

Teniendo en cuenta que las reacciones de Diels-Alder cursan a través de un mecanismo

concertado en una etapa, la velocidad de reacción será proporcional a la concentración del dieno y del dienófilo. A raíz de ello, decidió ensayarse condiciones de reacción más concentradas (Entrada 4), lo cual permitió obtener un rendimiento del 68% luego de 4 horas de irradiación. En la Entrada 5 puede observarse que un mayor incremento de la concentración de ambos reactivos permitió alcanzar un rendimiento del 86%. En cualquiera de los casos la relación regioisomérica de los productos se mantuvo y fue similar a la obtenida mediante calentamiento convencional.

Intentos de emplear sistemas aún más concentrados se vieron limitados por la disolución del dieno en el medio de reacción, razón por la cual decidió efectuarse esta transformación química en ausencia de solvente (Entrada 6). Lamentablemente, en este caso la conversión de **1** y el rendimiento de producto disminuyeron, lo cual podría deberse a la generación de una masa sólida en la mezcla de reacción en donde se impedía la agitación.

Alternativamente, decidió aumentarse el tiempo de irradiación a 5 horas (Entrada 7). Si bien el rendimiento logró incrementarse, el aumento de una hora de irradiación con microondas representa un tiempo considerable, por lo que es importante hallar una situación de compromiso entre rendimiento y tiempo de irradiación.

Los resultados expuestos en las Entradas 5 y 7 pusieron en evidencia que el empleo de radiación de microondas en la reacción de cicloadición entre **1** y **5a** resultó ser una excelente estrategia para reducir los tiempos de reacción de días a horas, permitiendo alcanzar muy buenos rendimientos y regioselectividades.

Considerando que en las reacciones asistidas por radiación de microondas se utilizaron sistemas más concentrados y mayores temperaturas que en la reacción llevada a cabo inicialmente en tolueno a reflujo (Entrada 1), decidió analizarse en primera instancia el efecto de la concentración en las condiciones térmicas convencionales. En la Entrada 8 puede observarse que el empleo de sistemas más concentrados condujo a un bajo rendimiento luego de 3 días de reacción en tolueno a reflujo, no pudiendo recuperarse el exceso de dieno utilizado. Por otro lado, y teniendo en cuenta la labilidad manifestada por el dieno, decidió no estudiarse la reacción de cicloadición empleando calentamiento a reflujo a mayores temperaturas de las que habían sido ensayadas.

Con el objeto de intentar comprender el origen de la aceleración alcanzada al emplear radiación de microondas se decidió reproducir las mismas condiciones de temperatura, solvente, tiempo de reacción y concentración de la Entrada 5, llevando a cabo la reacción en un tubo cerrado utilizando calentamiento convencional (Entrada 9). Como se observa, luego de 4 horas de reacción se obtuvo un rendimiento del 73% y la selectividad *orto/meta* no se vio alterada. Si bien este rendimiento fue inferior al alcanzado al emplear radiación de microondas, esto en parte podría deberse a la falta de agitación en este sistema cerrado que

puede haber contribuido a la descomposición del dieno, impidiendo alcanzar mejores rendimientos. No obstante de ello, es de destacar que la utilización de un sistema cerrado bajo calentamiento convencional permitió disminuir considerablemente los tiempos de reacción (al nivel que se había logrado mediante irradiación de microondas) y alcanzar buenos rendimientos y regioselectividades. Esto condujo a pensar que la aceleración alcanzada en esta transformación química quizás no se deba exclusivamente a efectos intrínsecos de las microondas.

Posteriormente, y en base a los buenos resultados obtenidos en la reacción de Diels-Alder entre levoglucosenona y el dieno **5a** empleando radiación de microondas, se decidió utilizar esta estrategia en la reacción de cicloadición entre **1** y **5b**. En la Tabla 3.2 se informan las distintas experiencias realizadas para esta transformación química.

Tabla 3.2

Entrada	Condición	Solv.	Temp. (°C)	c 1 (M)	c 5b (M)	t	6b/7b	Conv. 1 (%)	Rend. ^d (%)
1	CC-SA ^a	PhMe	110	0,2	0,3	9 días	94/6	80	80
2	MO-SC ^b	THF	150	2,3	4,6	4 h	90/10	92	92
3	MO-SC ^b	THF	170	2,3	4,6	2 h	87/13	88	80
4	CC-SA ^a	PhMe	110	2,3	4,6	4 días	93/7	89	82
5	CC-SC ^c	THF	150	2,3	4,6	4 h	91/9	92	90

a) Calentamiento convencional empleando sistema abierto, b) Calentamiento por radiación de microondas empleando sistema cerrado, c) Calentamiento convencional empleando sistema cerrado, d) Rendimiento de producto aislado.

En la Entrada 1 se muestran las condiciones iniciales (tolueno a reflujo) en las cuales se llevó a cabo esta reacción.

Para estudiar esta transformación química bajo irradiación de microondas se decidió reproducir una de las mejores condiciones de temperatura, solvente, tiempo de reacción y concentración halladas para el dieno **5a**. Como puede observarse en la Entrada 2, luego de 4 horas de irradiación a 150 °C en THF se alcanzó un 92% de rendimiento y la relación entre los aductos **6b/7b** se mantuvo en el orden de la obtenida empleando tolueno a reflujo.

En la Entrada 3 puede observarse que intentos por alcanzar menores tiempos de reacción empleando mayores temperaturas produjo una disminución en el rendimiento y la relación **6b/7b** no se alteró significativamente.

El experimento de la Entrada 4 se diseñó para evaluar el efecto de la concentración de ambos reactivos en condiciones térmicas convencionales. El empleo de sistemas más concentrados permitió obtener luego de 4 días de reacción en tolueno a reflujo un

rendimiento del 82%. Si bien un aumento en la concentración de los reactivos condujo a una disminución del tiempo de reacción respecto al uso de condiciones más diluidas (Entrada 1), estos tiempos continuaron siendo prolongados comparados a los obtenidos bajo irradiación de microondas (Entrada 2).

Por último (Entrada 5), se reprodujeron las mismas condiciones de temperatura, solvente, tiempo de reacción y concentración del mejor resultado logrado al emplear radiación de microondas (Entrada 2), pero calentando convencionalmente en un tubo cerrado. Luego de 4 horas de reacción se obtuvo un rendimiento del 90% y una relación entre los aductos *orto/meta* similar a la alcanzada al utilizar radiación de microondas. Estos resultados estarían confirmando la hipótesis que la aceleración de estas reacciones de cicloadición no se debe exclusivamente a un efecto intrínseco de la irradiación con microondas sino también al empleo de calentamiento en un sistema cerrado.

Los distintos resultados expuestos en el presente Capítulo demostraron que se ha logrado obtener de manera eficiente nuevos auxiliares quirales derivados de levoglucosenona, alcanzándose muy buenos rendimientos y selectividades en las distintas etapas de la secuencia sintética. La elucidación estructural de cada uno de los compuestos obtenidos fue llevada a cabo exitosamente mediante distintos estudios espectroscópicos.

Finalmente, como resultado del exhaustivo estudio llevado a cabo en las reacciones de cicloadición entre **1** y los dienos **5a-b** puede concluirse que al efectuar estas transformaciones químicas en sistemas cerrados, ya sea empleando calentamiento convencional o por radiación de microondas, se alcanzaron muy buenos rendimientos y regioselectividades de los productos de cicloadición en cortos tiempos de reacción.

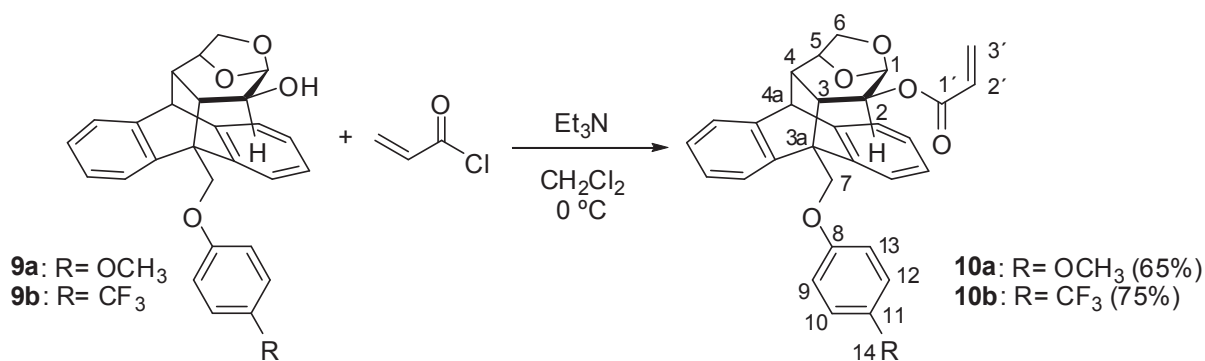
CAPÍTULO IV

ESTUDIO DE INTERACCIONES π -STACKING EN ACRILATOS DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA Y SU INFLUENCIA EN TRANSFORMACIONES QUÍMICAS ASIMÉTRICAS

1. Síntesis de acrilatos quirales

En la primera etapa de este trabajo de Tesis se llevó a cabo de manera exitosa la síntesis de los alcoholes quirales **9a** y **9b** derivados de levoglucosenona. La preparación de los correspondientes ésteres acrílicos permitiría llevar a cabo un estudio de las interacciones π -stacking en estos sistemas, como así también evaluar su influencia en la capacidad inductiva de los auxiliares quirales derivados de biomasa en reacciones de cicloadición asimétricas.

Para lograr estos objetivos en primera instancia fue necesaria la obtención de los ésteres acrílicos derivados de **9a** y **9b**, para lo cual decidió emplearse una técnica previamente optimizada en nuestro grupo de trabajo.^{59,62} Para ello, a una solución del correspondiente alcohol en diclorometano a 0 °C se adicionó trietilamina y cloruro de acrililo en ese orden. La mezcla de reacción se dejó agitando vigorosamente bajo atmósfera de argón durante 1 hora, permitiendo obtener los enoatos **10a** y **10b** con rendimientos del 65 y 75 % respectivamente (Esquema 4.1).



Esquema 4.1

Las características espectroscópicas de los acrilatos **10a** y **10b** permitieron determinar el éxito de la reacción de esterificación. Mientras que los espectros de IR de **10a** y **10b** mostraron la banda de absorción intensa característica del grupo carbonilo en 1711 y 1718 cm^{-1} respectivamente, en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de cada uno de los ésteres se detectaron las señales correspondientes al fragmento acrilato. En el espectro de RMN ^1H de **10a** las señales debidas a los protones vinílicos aparecieron en 6,15 ppm (H-3'*cis*), 5,68 ppm (H-2') y 5,49 ppm (H-3'*trans*), mientras que para el acrilato **10b** estas señales resonaron en 6,08 ppm (H-3'*cis*), 5,55 ppm (H-2') y 5,40 ppm (H-3'*trans*). Por otro lado, en el espectro de RMN ^{13}C las señales asignadas a los carbonos C-1', C-3' y C-2' de **10a** resonaron en 165,3, 130,7 y 127,0 ppm respectivamente, mientras que para el éster **10b** estas mismas señales aparecieron en 165,2 ppm (C-1'), 130,9 ppm (C-3') y 126,6 ppm (C-2'). Además, en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de ambos acrilatos se encontraron todas las señales derivadas de los correspondientes alcoholes de partida.

2. Estudios espectroscópicos

El análisis de los espectros de RMN ^1H de los acrilatos **10a** y **10b** permitió evidenciar que las señales asignadas a los protones vinílicos aparecieron ensanchadas y desplazadas hacia campos más altos (entre 0,36 y 0,67 ppm) respecto a las mismas señales de los ésteres **11** y **12** derivados de levoglucosenona. (Figura 4.1).^{61,62} Estos últimos se diferencian de **10a** y **10b** en que no poseen un sustituyente aromático en posición bencílica. Además, esta magnitud del apantallamiento y ensanchamiento de las señales olefínicas también había sido observado en el espectro de RMN ^1H de **13**, un acrilato estructuralmente relacionado que posee un grupo fenoximetilo en posición bencílica (Figura 4.1).⁶⁰

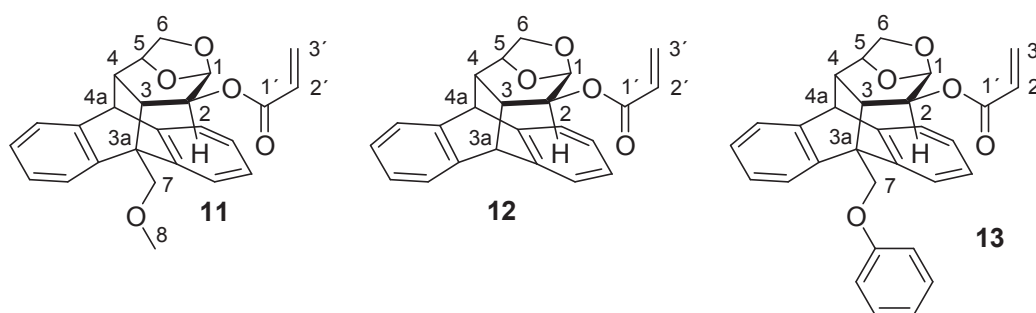
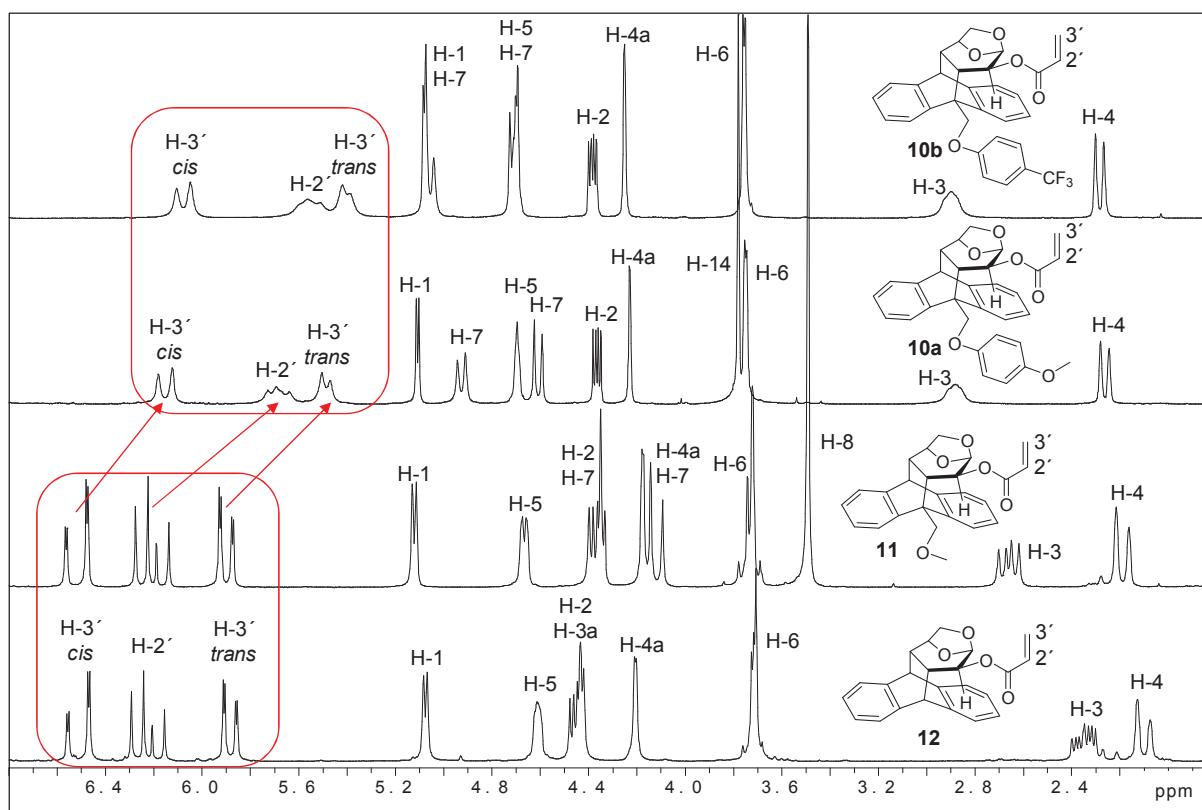


Figura 4.1

En la Figura 4.2 se muestra la región de los espectros de RMN ^1H comprendida entre 1,8 y 6,8 ppm para los acrilatos análogos **10a**, **10b**, **11** y **12**, donde puede apreciarse claramente el apantallamiento de las señales asignadas a los hidrógenos olefínicos de **10a** y **10b**.



Espectros de RMN ^1H (CDCl_3) de los acrilatos **10a**, **10b**, **11**⁶² y **12**⁶¹ a 25 °C entre 1,8 y 6,8 ppm

Figura 4.2

En la Tabla 4.1 se exponen los desplazamientos químicos de los protones vinílicos de los acrilatos anteriormente mencionados.

Tabla 4.1

	10a (ppm)	10b (ppm)	11 (ppm)	12 (ppm)
H-3' <i>cis</i>	6,15	6,08	6,52	6,51
H-2'	5,68	5,55	6,21	6,22
H-3' <i>trans</i>	5,49	5,40	5,90	5,88

Los datos espectroscópicos brindaron información muy valiosa ya que pusieron en evidencia el efecto anisotrópico generado por el anillo fenoxilo sobre los protones vinílicos de los ésteres **10a** y **10b**.^{96,103} Estos resultados permitieron inferir la proximidad entre el doble enlace y el anillo feniléter en estos acrilatos, lo cual pudo corroborarse en base a experimentos ENO.

En el caso del acrilato **10a** (Figura 4.3), la irradiación de cada una de las señales asignadas a los protones H-3' *cis* y H-2' generó un incremento en las resonancias debidas a los hidrógenos *orto* (H-9, H-13) y *meta* (H-10, H-12) del anillo fenoxilo, mientras que la irradiación del núcleo H-3' *trans* intensificó la señal correspondiente al grupo metoxilo (H-14).

Estos resultados permitieron confirmar la cercanía entre los grupos acrilato y fenoxilo de **10a**. Lamentablemente, los experimentos ENO realizados sobre el éster acrílico **10b** no brindaron información concluyente acerca de la proximidad entre ambos fragmentos.

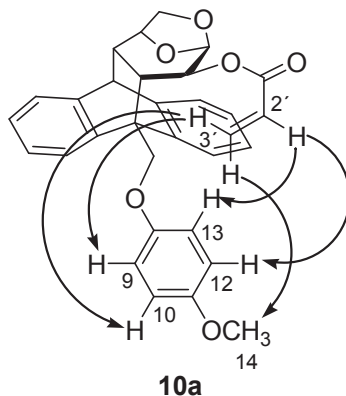
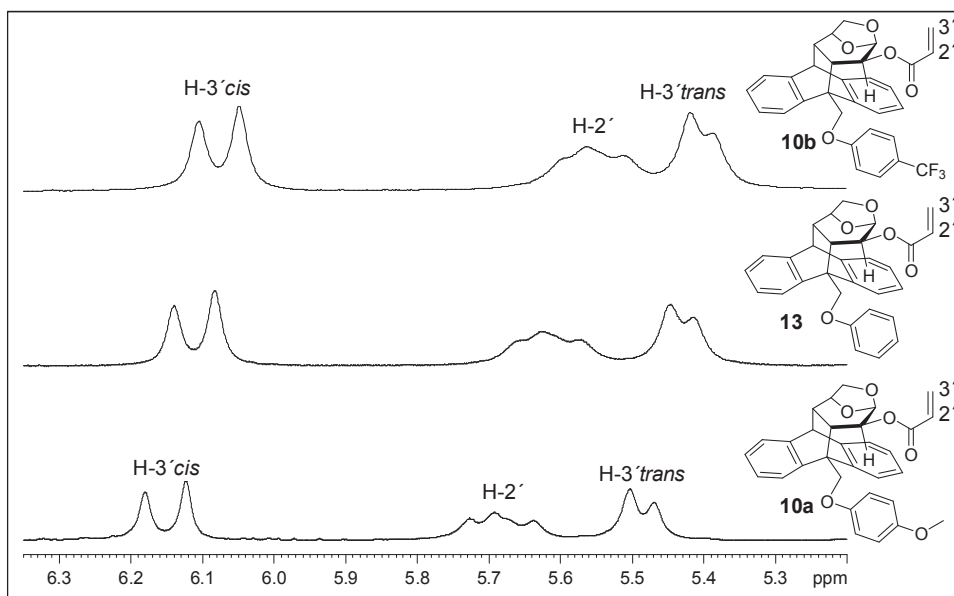


Figura 4.3

En base al comportamiento manifestado por las señales olefinicas de **10a** y **10b** en los espectros de RMN ^1H , se decidió evaluar si la sustitución del anillo fenoxilo con grupos de diferentes características electrónicas tenía alguna influencia sobre la magnitud del apantallamiento de estas señales.

En la Figura 4.4 se muestra la región vinílica de los espectros de RMN ^1H de los ésteres **10a**, **10b** y **13**, en donde puede apreciarse que la presencia de un grupo atractor de electrones sobre el anillo feniléter (acrilato **10b**) provoca el mayor apantallamiento de las señales olefinicas. Contrariamente, la sustitución del anillo fenoxilo con un grupo dador de electrones (acrilato **10a**) genera el menor apantallamiento, encontrándose una situación intermedia cuando el anillo feniléter no posee sustituyente (acrilato **13**). Si bien este efecto fue pequeño, pudo notarse claramente una tendencia en el comportamiento de estos sistemas.

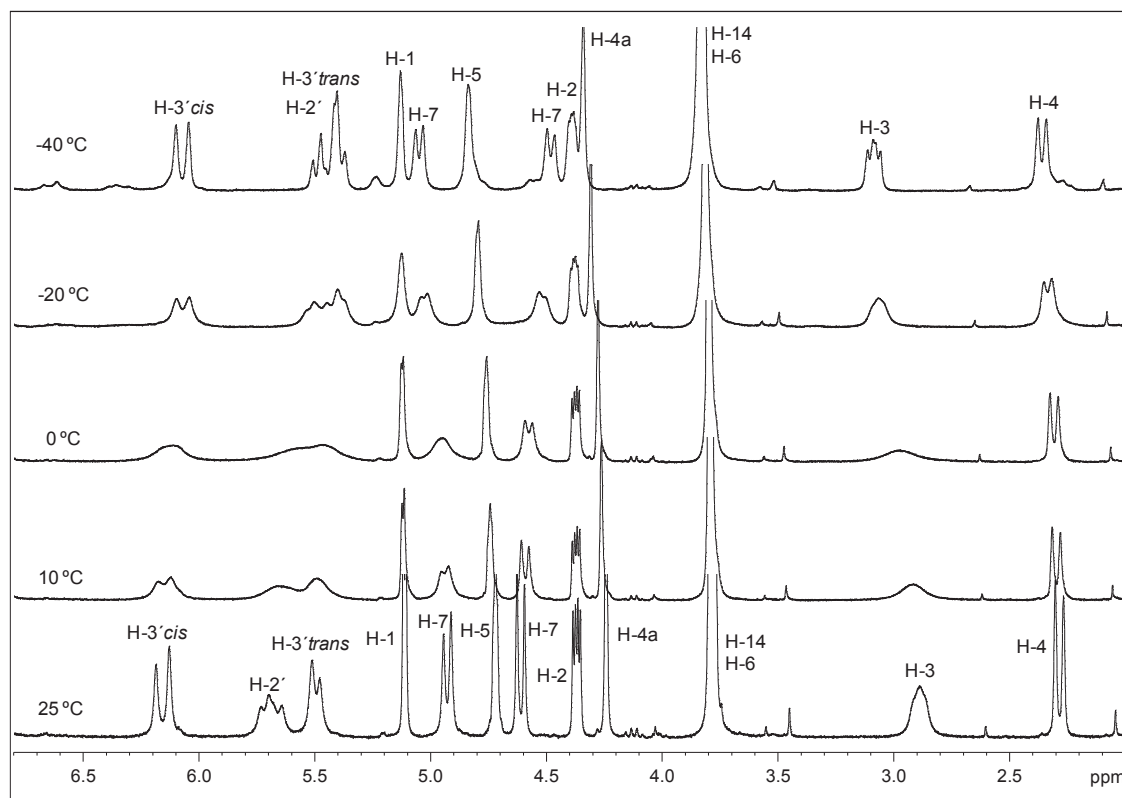


Región vinílica de los espectros de RMN ¹H (CDCl₃) de los acrilatos **10a**, **10b** y **13**⁶⁰ a 25 °C

Figura 4.4

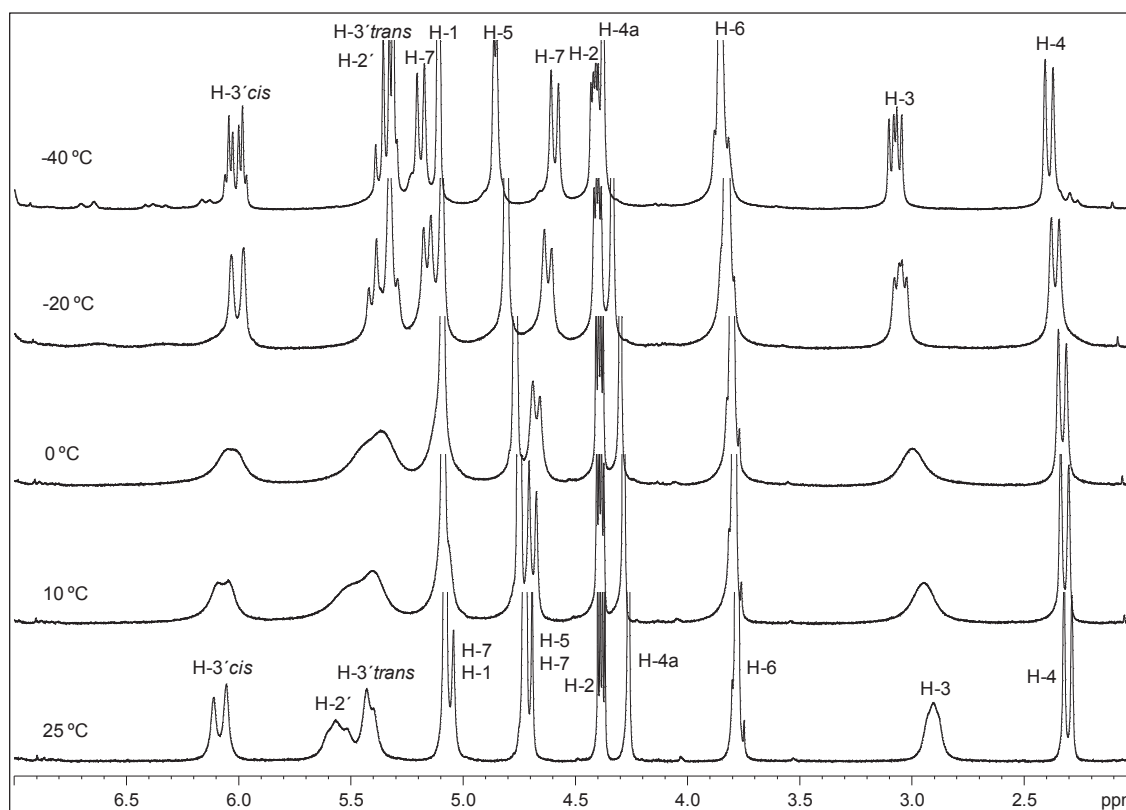
Por otro lado, el ensanchamiento de las señales olefínicas observado a temperatura ambiente podría atribuirse a la coexistencia de dos o más rotámeros presentes en solución en un equilibrio dinámico.⁹⁶ En este sentido, los experimentos de RMN ¹H registrados a diferentes temperaturas suelen ser de gran utilidad para detectar procesos de intercambio conformacional, especialmente cuando la barrera energética para la interconversión de los conformeros está en el orden de 5-24 kcal/mol y, tan importante aún, cuando uno o más protones en la molécula poseen desplazamientos químicos intrínsecamente diferentes de manera que permitan la distinción de los isómeros conformacionales.^{96,104}

En base a lo expuesto, se realizaron experimentos de RMN ¹H de **10a** y **10b** en CDCl₃ a diferentes temperaturas, dentro del rango de 25 °C y -40 °C. En las Figuras 4.5 y 4.6 se representan los espectros seleccionados para los acrilatos **10a** y **10b** respectivamente. Para una mejor visualización sólo se muestra la región de los espectros comprendida entre 2 y 7 ppm aproximadamente.



Espectros de RMN ^1H (CDCl_3) de **10a** registrados a distintas temperaturas entre 2,0 y 6,8 ppm

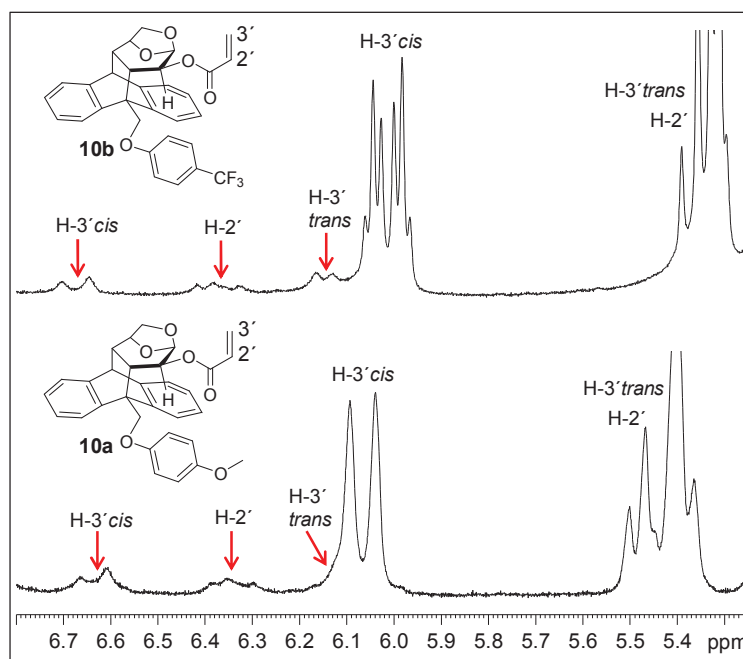
Figura 4.5



Espectros de RMN ^1H (CDCl_3) de **10b** registrados a distintas temperaturas entre 2,0 y 7,0 ppm

Figura 4.6

Como puede notarse en ambas figuras, conforme se fue enfriando el sistema diversas señales sufrieron un ensanchamiento progresivo, para luego resolverse gradualmente en la medida que la temperatura continuó descendiendo, registrándose además un importante cambio en el desplazamiento químico de varias señales. Sorprendentemente, en los espectros registrados a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ se observaron dos zonas de diferente apantallamiento en la región de los protones vinílicos. En la Figura 4.7 se muestra de manera ampliada esta zona del espectro de RMN ^1H para los acrilatos **10a** y **10b**.



Región vinílica de los espectros de RMN ^1H de **10a** y **10b** registrados a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$

Figura 4.7

Este fenómeno observado a bajas temperaturas podría atribuirse a la existencia de dos especies presentes en solución en una relación 88:12 para el acrilato **10a** y 94:6 para el compuesto **10b**. En el caso del éster **10a** las señales debidas a la especie minoritaria se detectaron en la región comprendida entre 6,66 y 6,10 ppm, mientras que las resonancias atribuidas a la especie mayoritaria aparecieron a campos más altos entre 6,09 y 5,37 ppm. Un comportamiento similar se observó para el acrilato **10b**, en el cual las señales correspondientes a las especies minoritaria y mayoritaria se detectaron entre 6,70-6,13 ppm y 6,06-5,30 ppm respectivamente. Pudo notarse además que, aún a bajas temperaturas, las señales vinílicas de la especie mayoritaria de **10b** aparecieron ligeramente más apantalladas que las correspondientes resonancias de la especie mayoritaria de **10a**. Por otra parte, pudo evidenciarse que las señales olefínicas de las especies minoritarias de ambos acrilatos aparecieron ligeramente más desapantalladas (entre 0,12 y 0,27 ppm) que

las resonancias equivalentes de los ésteres acrílicos **11** y **12** que no poseen un sustituyente aromático en posición bencílica.

Finalmente, la significativa diferencia entre los espectros registrados entre 25 °C y -40 °C, conjuntamente con el ensanchamiento de las señales observado a temperaturas intermedias y la detección de dos especies a bajas temperaturas permitieron confirmar el comportamiento dinámico en solución planteado anteriormente.

Si bien existen distintas justificaciones para explicar el dinamismo observado, en sistemas similares esto ha sido interpretado en base a la presencia de un equilibrio conformacional *s-cis/s-trans* del fragmento acrilato que podría desplazarse hacia un conformero en particular según la temperatura del sistema.^{90,105} Sin embargo, no se esperaría una diferencia significativa en los desplazamientos químicos de las señales vinílicas para los conformeros *s-cis* y *s-trans* de los acrilatos **10a** y **10b**, lo cual difiere de lo observado experimentalmente en los espectros a bajas temperaturas.

3. Estudios cristalográficos

Los resultados obtenidos en los distintos estudios espectroscópicos habían puesto de manifiesto la coexistencia de diferentes especies en solución para los acrilatos **10a-b**. Por ello, se consideró que la determinación de la estructura cristalina de estos compuestos podría brindar información muy útil acerca de las especies responsables del dinamismo detectado. Afortunadamente, el acrilato **10b** resultó ser un sólido cristalino, el cual formó cristales adecuados para realizar estudios de cristalografía de Rayos X. En la Figura 4.8 se muestra el diagrama ORTEP de **10b**, junto con algunas distancias medidas en la estructura cristalina.

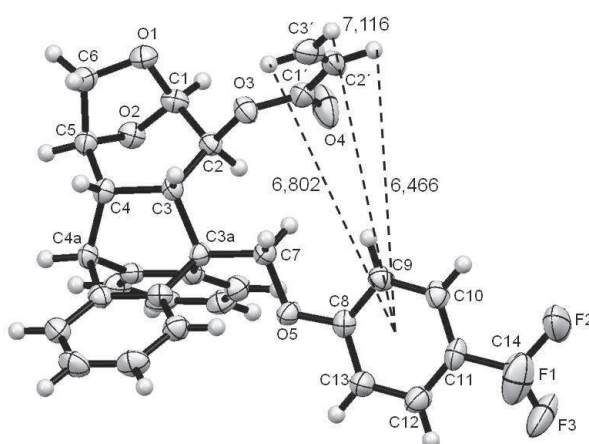


Diagrama ORTEP de **10b** y distancias medidas (Å)

Figura 4.8

La estructura cristalina de **10b** mostró que dicho acrilato está formado por un residuo de anhidropiranososa [C(1)-C(6)] fusionado a través de los C-3 y C-4 con un fragmento derivado de 9-[(4-(trifluorometil)fenoxi)metil]antraceno y con un grupo acrilato en C-2. El sistema policíclico derivado de antraceno está dispuesto hacia la cara α del anillo anhidropiranososa mientras que el grupo acrilato presenta la orientación opuesta. Como en la mayoría de las 1,6-anhidropiranosas, los dos enlaces C-O externos de la secuencia C(5)-O(2)-C(1)-O(1)-C(6) son mayores que la distancia promedio de enlace C-O, mientras que los dos enlaces internos son más cortos que el promedio.^{61,106} Las distancias de los enlaces C-O para la secuencia anteriormente mencionada son 1,443(3), 1,402(3), 1,409(3) y 1,434(4) Å. El anillo acetálico en **10b** adopta una conformación tipo sobre ^(O)2E mientras que el anillo piranósico muestra una conformación intermedia entre una media silla ¹H_O y una conformación tipo sobre E_O, lo cual difiere de lo observado para otras 1,6-anhidropiranosas probablemente debido a la existencia de un sistema de anillos fusionados.^{107,108} Evidencias del aplanamiento del anillo de piranososa se detecta tanto en estado cristalino como en solución. La constante de acoplamiento entre H-3 y H-4 observada en el espectro de RMN ¹H es grande (J_{3-4} = 10,6 Hz), indicando un ángulo diedro pequeño entre dichos átomos, lo cual se correlaciona con el valor hallado en el estado sólido (6,6°). En otras 1,6-anhidropiranosas con conformación tipo silla J_{3-4} (axial-ecuatorial) está usualmente dentro del rango 4,2-5,8 Hz.^{107,108} Además, H-5 no presenta acoplamiento con H-4 (J_{4-5} = 0), indicando que el ángulo diedro entre dichos núcleos es cercano a 90° (78,8° en estado cristalino), mientras que una constante de acoplamiento de 1,5-2,5 Hz (ecuatorial-ecuatorial) sería esperada para una conformación tipo silla.^{107,108} La configuración S en C-2 es consistente con las constantes de acoplamiento observadas J_{1-2} = 3,3 Hz y J_{2-3} = 6,3 Hz, correspondiendo a ángulos diedros en estado sólido de 44,5° y 130,6° respectivamente. Estos valores de constante de acoplamiento y ángulos diedros estuvieron en el orden de los encontrados en compuestos similares, los cuales presentaron configuración S en C-2.¹⁰⁷

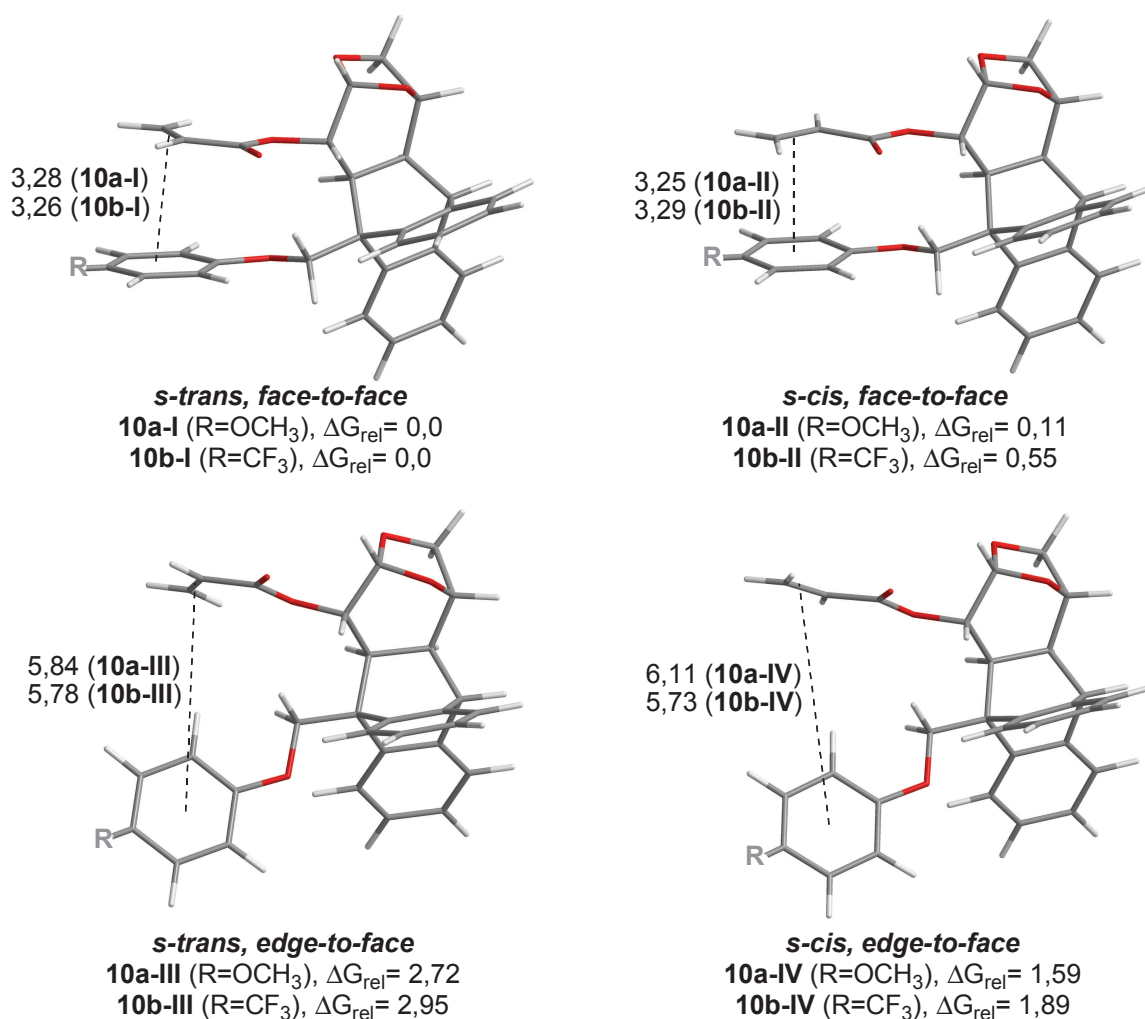
La estructura cristalina de **10b** mostró además que el doble enlace [C(2')-C(3')] y el anillo fenoxilo [C(8)-C(13)] se localizan a una distancia de 6,482 Å desde el centroide del anillo aromático al centro del doble enlace. Además, el plano definido por el anillo fenoxilo está ubicado aproximadamente perpendicular (72,2°) respecto al plano definido por el doble enlace del grupo acrilato. Los hidrógenos olefínicos H-2', H-3' *cis* y H-3' *trans* en la estructura cristalina se ubican a una distancia de 6,466, 6,802 y 7,116 Å respectivamente desde el centroide del anillo fenoxilo (Figura 4.8). Según las distancias halladas en el cristal los protones vinílicos se ubican en la zona de desapantallamiento del anillo aromático.^{109,110} Por lo tanto, esta disposición entre los grupos acrilato y fenoxilo no permitiría explicar el apantallamiento manifestado por los protones vinílicos de la especie mayoritaria de **10b**

observada a -40 °C. Sin embargo, una conformación de estas características podría correlacionarse con la especie minoritaria de **10b** detectada a bajas temperaturas, ya que justificaría el desapantallamiento de las señales olefínicas observado para esta especie.

4. Estudios teóricos

Posteriormente, con la finalidad de lograr una mejor racionalización del comportamiento de **10a** y **10b** en solución y examinar las posibles conformaciones que podrían adoptar estos acrilatos se llevó a cabo un estudio computacional empleando el nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d).¹¹¹ Este nivel de teoría ha sido uno de los más utilizados para el modelado de sistemas que presentan interacciones no covalentes.⁹³

En primer lugar, para cada uno de los ésteres se realizó una exhaustiva búsqueda conformacional en la cual pudieron hallarse para cada enoato cuatro estructuras de mínima energía. Estas estructuras se diferencian en la conformación que puede adoptar el grupo acrilato (*s-cis* o *s-trans*) y en la orientación de la cadena lateral bencílica, dado que el anillo fenoxilo puede ubicarse paralelo (*face-to-face*) o perpendicular (*edge-to-face*) al fragmento acrilato.⁷⁹ Las geometrías optimizadas, junto con las energías libres de Gibbs relativas (expresadas en kcal/mol) y las distancias calculadas desde el centroide del anillo fenoxilo al centro del doble enlace (expresadas en Å) para cada uno de los isómeros conformacionales de **10a** y de **10b** se muestran en la Figura 4.9. Notoriamente, la conformación **10b-III** fue similar a la estructura hallada para el acrilato **10b** en estado sólido.



Energías libres de Gibbs relativas (kcal/mol) y distancias calculadas (Å) en las geometrías optimizadas al nivel M06-2X/6-31+G(d)

Figura 4.9

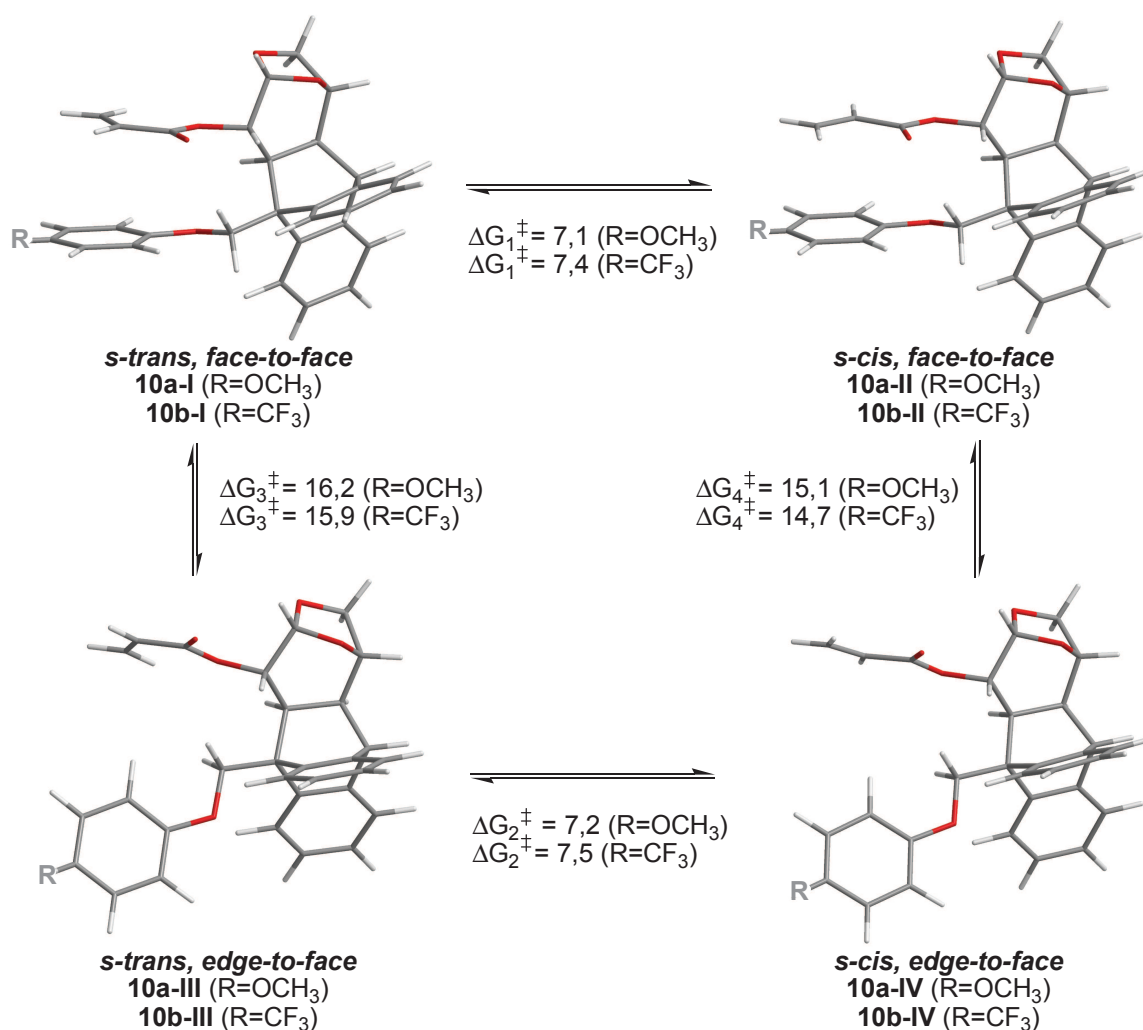
Para cada éster pudo observarse que las conformaciones *face-to-face* (I y II) son considerablemente más estables (entre 1,34-2,95 kcal/mol) que las *edge-to-face* (III y IV). Además, en las conformaciones *face-to-face* las distancias calculadas desde el centroide del anillo fenoxilo al centro del doble enlace del grupo acrilato se encontraron en el rango de 3,25 a 3,29 Å, lo cual es consistente con las distancias halladas en sistemas que presentan interacciones π -stacking.^{74,75} Complementariamente, la interacción del anillo fenoxilo y el doble enlace en las conformaciones *face-to-face* se puso en evidencia utilizando la teoría de perturbaciones de segundo orden del método NBO (Natural Bond Order).¹¹² En todas estas conformaciones se observaron donaciones estabilizantes desde los orbitales π del anillo fenoxilo al orbital antienlazante π^* del doble enlace del grupo acrilato.

Si bien se había puesto en evidencia la existencia de interacciones π -stacking en las conformaciones más estables halladas para **10a** y **10b**, resultó interesante establecer si

estas interacciones podrían verse afectadas por cambios en la densidad electrónica del grupo fenoxilo.

La diferencia de energía (ΔE) entre las conformaciones *face-to-face* y *edge-to-face* puede ser tomada como una medida de la estabilización provocada por las interacciones π - π intramoleculares. En este sentido, pudo observarse que la diferencia de energía encontrada entre la conformación más estable *s-trans, face-to-face* y la conformación *s-trans, edge-to-face* fue mayor para el acrilato **10b** ($\Delta E = 3,91$ kcal/mol para **10b** vs $\Delta E = 3,49$ kcal/mol para **10a**), lo cual estaría sugiriendo una mayor estabilización de la conformación *face-to-face* en **10b** como consecuencia de una interacción π -*stacking* más fuerte.

Adicionalmente, se calcularon las barreras energéticas (ΔG^\ddagger expresado en kcal/mol) para los intercambios conformacionales mostrados en la Figura 4.10, las cuales fueron definidas como la diferencia de energía entre estado de transición correspondiente y el conformero más estable conectado al mismo.



Barreras de energía (kcal/mol) para los distintos intercambios conformacionales de **10a** y **10b**

Figura 4.10

Las barreras energéticas calculadas para la interconversión *s-cis/s-trans* (ΔG^\ddagger_1 y ΔG^\ddagger_2) fueron bajas (7,1-7,5 kcal/mol), lo cual estaría indicando un rápido equilibrio conformacional *s-cis/s-trans* (I \leftrightarrow II y III \leftrightarrow IV), aún a bajas temperaturas.¹⁰⁴ Por otro lado, para la interconversión *face-to-face/edge-to-face* (I \leftrightarrow III y II \leftrightarrow IV) se encontraron barreras de energía (ΔG^\ddagger_3 y ΔG^\ddagger_4) superiores a 14,7 kcal/mol, lo cual sugiere un equilibrio lento entre estas conformaciones a temperatura ambiente. Este intercambio conformacional lento podría justificar el ensanchamiento de las señales vinílicas observado en los espectros de RMN ¹H de **10a** y **10b** a temperatura ambiente como así también la detección de dos especies a bajas temperaturas.

En las conformaciones mayoritarias *face-to-face* el doble enlace del grupo acrilato se ubica dentro del cono de apantallamiento del anillo fenoxilo. Esta disposición entre los grupos permitiría explicar el corrimiento hacia campos altos de las señales olefínicas de la especie mayoritaria de **10a** y **10b** detectada a -40 °C. Contrariamente, en las conformaciones minoritarias *edge-to-face* el doble enlace del fragmento acrilato se encuentra situado en la región de desapantallamiento del anillo feniléter por lo que, una conformación de estas características justificaría el corrimiento hacia campos bajos de las señales vinílicas de la especie minoritaria encontrada para cada enoato. Además, la intensidad relativa de los dos grupos de señales observadas en los espectros de RMN ¹H a baja temperatura podría correlacionarse con la distribución poblacional calculada para cada sistema. De acuerdo a las energías libres de Gibbs calculadas, la relación *face-to-face/edge-to-face* para el acrilato **10a** fue 95:5, mientras que para **10b** fue 97:3. Experimentalmente, las relaciones molares encontradas fueron 88:12 para **10a** y 94:6 para **10b**, pudiendo notarse una buena correlación entre los datos experimentales y teóricos.

Finalmente, la mayor proporción de las conformaciones *face-to-face* en el éster **10b** podría justificarse en base a las interacciones π -*stacking* estabilizantes más fuertes halladas para este acrilato. Esto último también podría estar vinculado con el mayor apantallamiento manifestado por las señales vinílicas de este enoato.

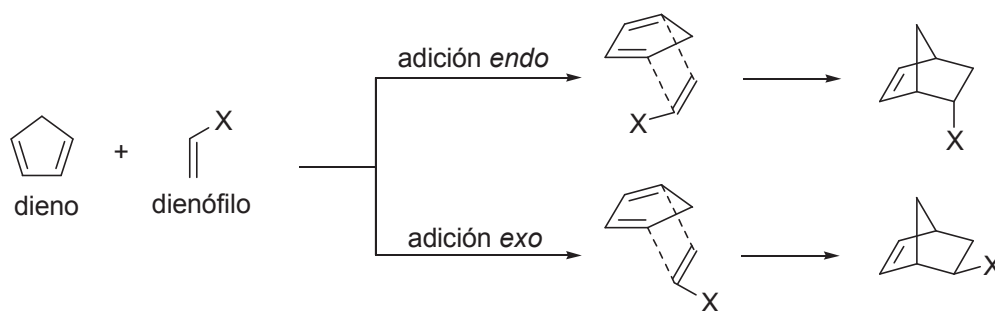
5. Evaluación de la capacidad inductiva

Habiendo podido establecer la presencia de interacciones π -*stacking* intramoleculares en los acrilatos **10a** y **10b**, posteriormente se procedió a emplear estos sustratos en reacciones asimétricas con el objeto de evaluar la eficiencia de los alcoholes **9a** y **9b** como inductores quirales. De esta manera, también podría analizarse la influencia de las interacciones π - π sobre la capacidad inductiva de los auxiliares quirales derivados de levoglucosenona.

Si bien existen diversas formas de probar la eficiencia de un inductor quiral, la reacción

de Diels-Alder es una de las más empleadas. Esta transformación química ha sido muy estudiada y ampliamente utilizada en síntesis orgánica, pues permite formar enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo de forma regio y estereocontrolada, generando anillos de 6 miembros y un máximo de 4 estereocentros en sólo un paso de reacción.^{113,114}

La reacción de Diels-Alder es estereoespecífica y es llevada a cabo mediante una adición *syn* tanto respecto al dieno como al dienófilo. Consecuentemente, en el proceso de formación de los enlaces para generar el cicloaducto se conserva la estereoquímica relativa de los sustituyentes en C-1 y C-4 del dieno y en C-1 y C-2 del dienófilo. La estereoquímica relativa de los nuevos centros estereogénicos creados en el aducto de Diels-Alder está determinada por las dos posibles aproximaciones suprafaciales: si los sustituyentes del doble enlace del dienófilo se disponen de tal modo que quedan sobre la nube π del dieno se denomina orientación *endo*, en caso contrario, la orientación es *exo* (Esquema 4.2).



Esquema 4.2

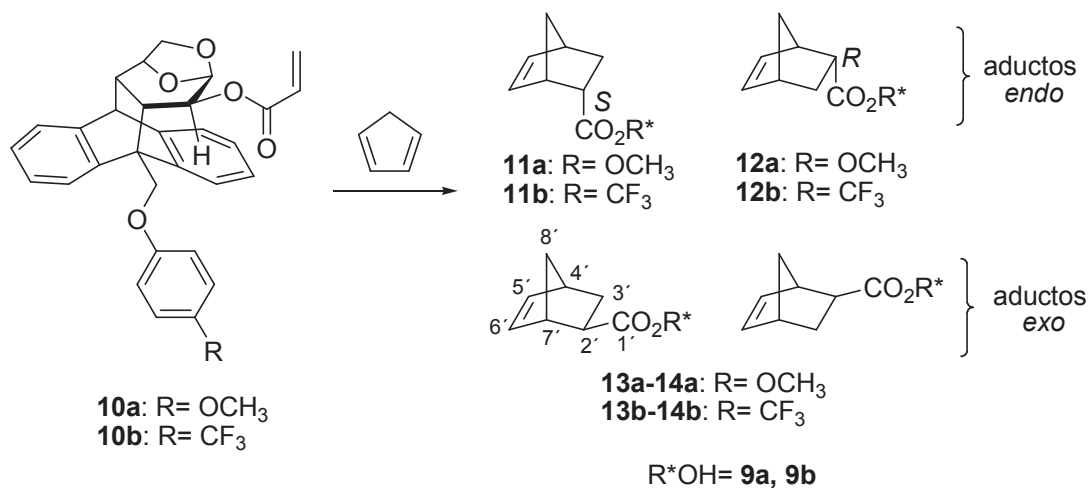
La regla de Alder es una regla empírica que postula que el modo de adición *endo* es el preferido, especialmente cuando los sustituyentes del dienófilo son grupos insaturados, tales como carbonilos. Si bien los aductos *exo* son termodinámicamente más estables debido a la menor congestión estérica, la preferencia hacia los modos de adición *endo* ha sido justificada mediante la presencia de interacciones secundarias de orbitales que estabilizan el estado de transición.¹¹⁴

5.1. Reacciones de cicloadición entre los acrilatos 10a-b y ciclopentadieno

La capacidad inductiva de los alcoholes **9a** y **9b** fue estudiada en reacciones de Diels-Alder entre los correspondientes ésteres acrílicos **10a** y **10b** y ciclopentadieno. La elección de este último se basó en que, además de ser un dieno altamente reactivo que ha sido empleado exitosamente en reacciones de Diels-Alder con acrilatos estructuralmente relacionados,⁵⁹ los compuestos bicíclicos que podrían obtenerse en forma enantioméricamente pura poseen gran aplicación en la síntesis de estructuras moleculares

más complejas.²⁷

En el Esquema 4.3 se muestra la mencionada transformación química, en la cual se obtuvieron los cuatro diastereoisómeros esperados: los isómeros *endo* **11a-b** y **12a-b** y los isómeros *exo* **13a-b** y **14a-b**, cuya relación isomérica dependió de las condiciones de reacción empleadas.



Esquema 4.3

La purificación mediante cromatografía en columna del crudo de la reacción de cicloadición entre el acrilato **10a** y ciclopentadieno permitió la separación de tres fracciones: la menos polar constituida por el isómero *endo* **11a** y el isómero *exo* **13a**, una fracción de polaridad intermedia conteniendo el isómero *endo* **12a** y el isómero *exo* **14a**, mientras que en la fracción más polar pudo aislarse el isómero *endo* **12a** puro. Por otro lado, luego de la purificación cromatográfica del crudo de la reacción del acrilato **10b** con ciclopentadieno se obtuvieron dos fracciones, la menos polar constituida por el isómero *endo* **11b** y el isómero *exo* **13b**, mientras que en la fracción más polar se hallaron el isómero *endo* **12b** y el isómero *exo* **14b**.

La asignación de cada producto fue realizada mediante estudios de RMN ¹H y RMN ¹³C y en base a experimentos bidimensionales de correlación homonuclear H-H y heteronuclear H-C. La espectroscopía de RMN ¹⁹F y los experimentos de RMN ¹³C modulados en *J* también se utilizaron para el caso de los compuestos sustituidos con un grupo trifluorometilo.

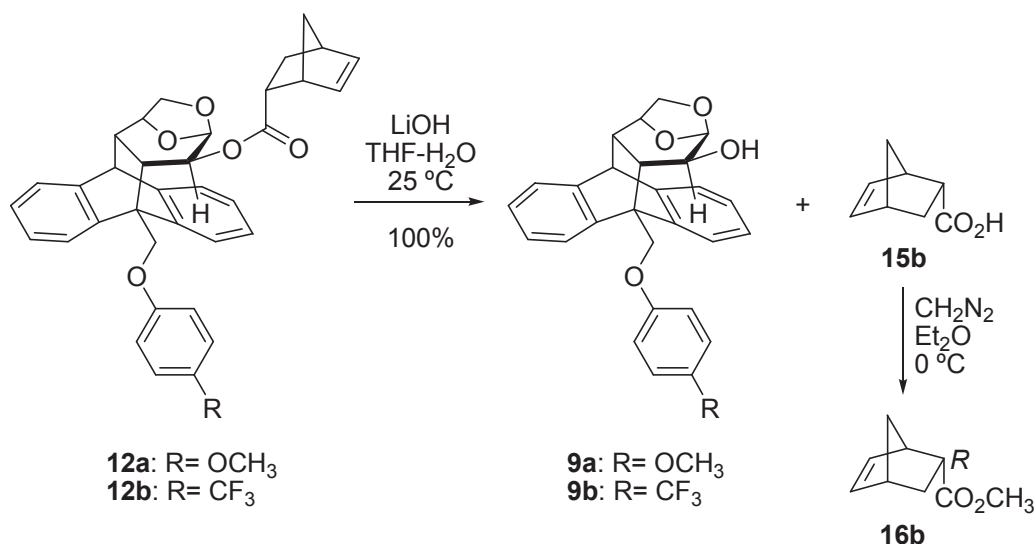
Los espectros de RMN ¹H de los aductos mencionados mostraron las señales derivadas del auxiliar quiral correspondiente y las señales debidas al sistema biciclo[2.2.1]heptano. La espectroscopía de RMN ¹³C resultó de vital importancia para elucidar la estereoquímica de los aductos formados. En la Tabla 4.2 se muestran los desplazamientos químicos de las resonancias atribuidas a los carbonos C-6' y C-8' de los distintos aductos, donde puede

observarse que la señal del puente metileno (C-8') se encontró entre 2,7 y 3,5 ppm más desapantallada en los isómeros *endo*, análogamente a lo observado para la señal del carbono olefínico C-6' de los aductos *exo*, la cual apareció entre 2,4 y 3,6 ppm más desapantallada en estos aductos. Estas características espectroscópicas resultaron similares a las reportadas en la literatura para sistemas carbocíclicos relacionados.^{59,60,115}

Tabla 4.2

Aducto	C-6' (ppm)	C-8' (ppm)
11a	132,0	49,2
12a	132,9	49,2
13a	135,4	45,8
14a	135,6	46,4
11b	131,8	49,1
12b	132,8	49,1
13b	135,2	45,6
14b	135,2	46,4

Para determinar la configuración absoluta de los isómeros *endo*, una mezcla de los cuatro aductos **11a**, **12a**, **13a** y **14a** conteniendo como componente mayoritario el aducto *endo* **12a**, fue hidrolizada utilizando como base hidróxido de litio en THF-H₂O a temperatura ambiente. La mezcla de los cuatro isómeros del ácido 5-norborneno-2-carboxílico **15a-d** proveniente de la ruptura hidrolítica fue seguidamente disuelta en éter etílico y tratada con exceso de una solución de diazometano en dietiléter a 0 °C. Se obtuvo una mezcla de isómeros del 5-norborneno-2-carboxilato de metilo **16a-d**, la cual fue analizada por CG-EM quiral y los tiempos de retención de los distintos isómeros fueron comparados con los tiempos de retención de una mezcla patrón de **16a-d** de la cual se conocía la configuración absoluta de los isómeros *endo*. De este modo se determinó que la configuración absoluta del centro estereogénico presente en C-2' del aducto *endo* **12a** era *R* (Esquema 4.4). De la misma manera, cuando una mezcla de los aductos **11b**, **12b**, **13b** y **14b** conteniendo como componente mayoritario el aducto *endo* **12b** fue sometida a las condiciones anteriormente mencionadas pudo determinarse que el aducto *endo* **12b** se trataba del isómero 2'-(*R*) (Esquema 4.4). Por otro lado, es importante destacar que luego de la hidrólisis de los distintos aductos logró recuperarse de manera cuantitativa los correspondientes auxiliares quirales **9a** y **9b**.



Esquema 4.4

Las reacciones de Diels-Alder entre los acrilatos **10a-b** y ciclopentadieno fueron estudiadas en condiciones térmicas a diferentes temperaturas y en solventes orgánicos y acuosos. Existen diversos antecedentes sobre el efecto de aceleración de reacciones de Diels-Alder llevadas a cabo en agua,¹¹⁶ y una de las justificaciones que se ha dado a este comportamiento es que el medio acuoso favorecería un empaquetamiento hidrofóbico del dieno y el dienófilo, lo cual facilitaría la aproximación de los reactivos en el estado de transición.¹¹⁷

Por otro lado, estas reacciones de cicloadición también fueron evaluadas empleando ácidos de Lewis. La acción de estos últimos sobre el grupo acrilato permite incrementar la reactividad del dienófilo, posibilitando desarrollar estas reacciones a temperaturas muy bajas y generalmente con mayor selectividad. Además, en este tipo de cicloadiciones promovidas por ácidos de Lewis usualmente se magnifica la preferencia hacia la formación de los aductos *endo*.¹¹⁴ En este caso, el estudio fue llevado a cabo empleando Et₂AlCl ya que estudios previos revelaron que este activante resultó ser el más eficiente en reacciones de Diels-Alder que involucran acrilatos derivados de levoglucosenona, obteniéndose los mejores resultados mediante el empleo de 2 equivalentes de este catalizador.⁵⁹

En la Tabla 4.3 se muestran los resultados obtenidos en las reacciones de cicloadición realizadas para la evaluación de los auxiliares **9a** y **9b**. La cuantificación de las mezclas de reacción se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta performance (CLAP) en fase reversa, utilizando una columna analítica C-18.

Tabla 4.3

Entrada	Et ₂ AlCl (eq.)	T (°C)	Solv.	t (h)	Rend. (%)	endo/exo	endo R/S
Auxiliar 9a							
1	-	25	PhMe	72	93	73/27	16/84
2	-	25	CH ₂ Cl ₂	96	92	78/22	18/82
3	-	110	PhMe	1,5	93	69/31	21/79
4	-	25	Agua	6	-	-	-
5	2	0	CH ₂ Cl ₂	0,5	80	92/8	94/6
6	2	-40	CH ₂ Cl ₂	1	87	93/7	95/5
Auxiliar 9b							
7	-	25	PhMe	96	100	75/25	12/88
8	-	25	CH ₂ Cl ₂	144	85	80/20	12/88
9	-	110	PhMe	1,5	100	72/28	17/83
10	-	25	Agua	5	76	77/23	16/84
11	2	0	CH ₂ Cl ₂	0,5	75	92/8	92/8
12	2	-40	CH ₂ Cl ₂	1	63	94/6	94/6

Como se muestra en la Tabla 4.3, los rendimientos fueron de moderados a excelentes en los distintos casos estudiados, observándose además que todas las cicloadiciones fueron *endo* selectivas, tal como lo predice la regla de Alder.¹¹⁴ Los isómeros *endo S* fueron los productos mayoritarios en las reacciones de cicloadición llevadas a cabo en condiciones térmicas (Entradas 1-3 y 7-10), las cuales exhibieron buenas relaciones *endo/exo* y elevadas selectividades faciales teniendo en cuenta que los niveles de inducción alcanzados fueron notoriamente superiores a los logrados empleando auxiliares quirales derivados de otros carbohidratos.²⁷ Cuando estas reacciones fueron llevadas a cabo en solventes orgánicos a temperatura ambiente se obtuvieron relaciones *endo S/R* hasta 88:12, aunque los tiempos de reacción resultaron elevados, entre 3 y 6 días (Entradas 1-2 y 7-8). Con el empleo de mayores temperaturas (Entradas 3 y 9) o al utilizar agua como medio de reacción (Entrada 10) se logró disminuir los tiempos de reacción de días a horas, aunque en estos casos se registró una ligera disminución en la estereoselectividad observada. Lamentablemente, cuando se evaluó la capacidad inductiva del auxiliar **9a** en medio acuoso no se logró conversión alguna de los materiales de partida (Entrada 4). Asimismo, pudo notarse que en las distintas condiciones térmicas ensayadas los mejores niveles de inducción asimétrica se observaron cuando se utilizó el auxiliar quiral **9b**.

Por otro lado, cuando se agregó Et₂AlCl en estas reacciones de cicloadición se observó una neta inversión de la selectividad facial respecto a la obtenida bajo condiciones térmicas

(Entradas 5-6 y 11-12). Los isómeros *endo R* fueron los productos mayoritarios en estas reacciones promovidas por ácido de Lewis, observándose además un importante incremento en las selectividades *endo/exo* y facial. En estos casos, las selectividades obtenidas fueron ligeramente superiores cuando se empleó como auxiliar el alcohol **9a**. Además, una característica destacable de estos sistemas es que las selectividades observadas para ambos auxiliares a 0 °C (Entradas 5 y 11) fueron similares respecto a las logradas a -40 °C (Entradas 6 y 12), lo cual constituye una ventaja adicional de estos sistemas ya que permite alcanzar elevados niveles de estereoselectividad sin necesidad de emplear temperaturas de reacción tan bajas.

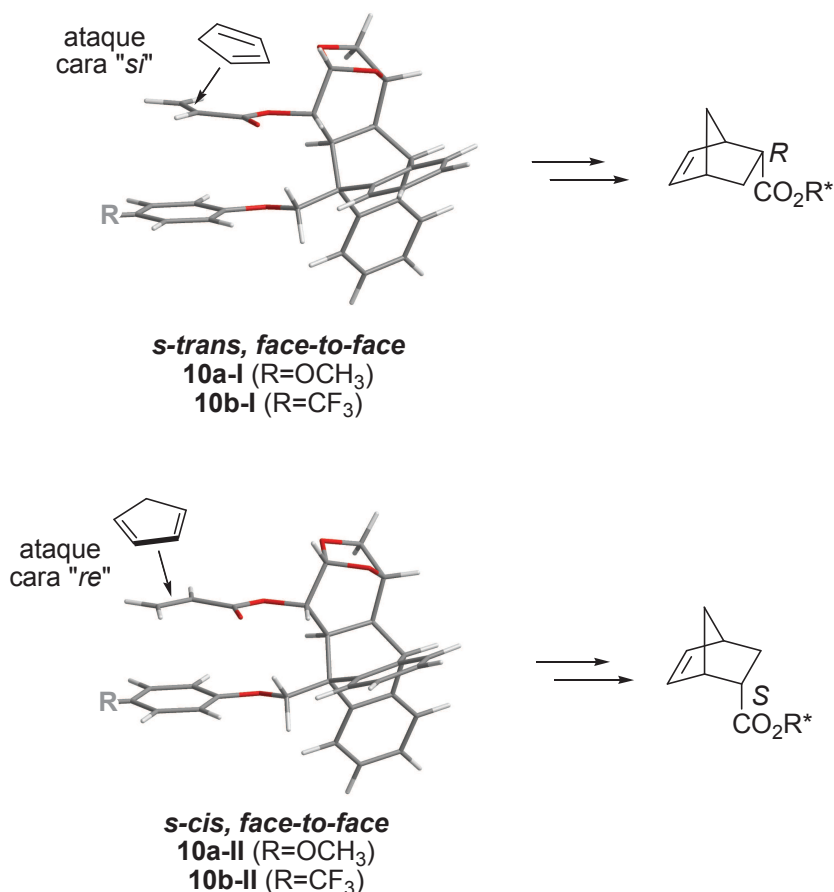
5.2. Interpretación de los resultados

5.2.1. Reacciones de cicloadición en condiciones térmicas

El éxito de una reacción de Diels-Alder asimétrica, como en cualquier otro proceso enantio o diastereoselectivo, recae en la disposición eficiente de los reactivos en un estado de transición cuya energía sea menor al de otros estados de transición diastereoisoméricos competitivos. En este sentido, considerando exclusivamente la reacción entre un acrilato quiral con ciclopentadieno existen dos factores muy influyentes que determinarán el curso estereoquímico de la reacción de cicloadición: la dirección de ataque del dieno y la conformación del acrilato.

La dirección de ataque del dieno estará dada por la eficiencia del auxiliar quiral para forzar la aproximación del dieno por un sector específico de la molécula. Por otro lado, el acrilato puede adoptar una conformación *s-cis* y *s-trans*. La barrera energética para la interconversión *s-cis/s-trans* es generalmente baja y por lo tanto la preferencia hacia uno u otro conformero dependerá de cada caso particular. Este aspecto es crítico para el análisis de cualquier proceso asimétrico, dado que la interconversión de ambos conformeros en un ambiente quiral resulta en la exposición de caras diastereotópicas opuestas.

Anteriormente se postuló que los acrilatos **10a** y **10b** se hallan presentes en solución en un equilibrio dinámico en el cual las conformaciones *s-trans,face-to-face* (**10a-I** y **10b-I**) y *s-cis,face-to-face* (**10a-II** y **10b-II**) presentan las menores energías y son las especies mayoritarias en este equilibrio conformacional. Analizando estas conformaciones optimizadas mediante cálculos teóricos se planteó que el ataque del ciclopentadieno (siguiendo una aproximación *endo*) por la cara menos impedida del enoato en su forma *s-trans* (ataque cara *si*) daría como resultado la formación del aducto *endo R*, mientras que el isómero *endo S* se generaría preferencialmente partiendo del conformero *s-cis* (ataque cara *re*) (Esquema 4.5).



Esquema 4.5

En base a este análisis, y a los resultados obtenidos experimentalmente en las reacciones de cicloadición térmicas entre los acrilatos **10a-b** y ciclopentadieno, se pudo inferir que el ataque preferencial del dieno se daría por la cara *re* del enoato, es decir la cara diastereotópica menos impedida en la conformación *s-cis* (**10a-II** y **10b-II**) de ambos acrilatos. A primera vista, esto parecería contradecirse con las energías relativas halladas para estos confórmeros, dado que las conformaciones *s-trans* **10a-I** y **10b-I** resultaron ser entre 0,11 y 0,55 kcal/mol más estables que las conformaciones *s-cis* **10a-II** y **10b-II**. Sin embargo, la selectividad observada en estas reacciones de cicloadición no debería depender de las estabildades relativas de ambos confórmeros, ya que para estos sistemas se encontró que la interconversión *s-cis/s-trans* (I↔II) es rápida. La justificación a esto se basa en el principio de Curtin-Hammett, el cual establece que en aquellas reacciones químicas en las que un par de intermediarios reactivos se interconvierten rápidamente (como suele suceder en el caso de confórmeros) y donde cada uno de ellos genere irreversiblemente un producto distinto, la distribución de los productos dependerá sólo de la diferencia de energía libre de Gibbs de los estados de transición, y no de la diferencia de energía de ambos confórmeros.¹¹⁸

Por otro lado, en las reacciones de cicloadición llevadas a cabo en condiciones térmicas se había observado que en las distintas condiciones experimentales ensayadas, las mejores selectividades habían sido logradas cuando se empleó como auxiliar quiral el alcohol **9b**. Coincidentemente, para el acrilato **10b** derivado de este auxiliar se evidenciaron las interacciones π -stacking más fuertes.

5.2.2. Reacciones de cicloadición promovidas por ácido de Lewis

El equilibrio conformacional *s-cis/s-trans* en los acrilatos se ve alterado cuando se agrega un ácido de Lewis capaz de coordinarse al oxígeno carbonílico de este grupo, pudiendo desplazarse el equilibrio hacia uno u otro conformero dependiendo del tipo de complejo que se forme. Dado que el oxígeno carbonílico posee dos pares de electrones diastereotópicos y que el acrilato puede existir a su vez en una conformación E o Z, en teoría podrían formarse ocho complejos diferentes (Figura 4.11).

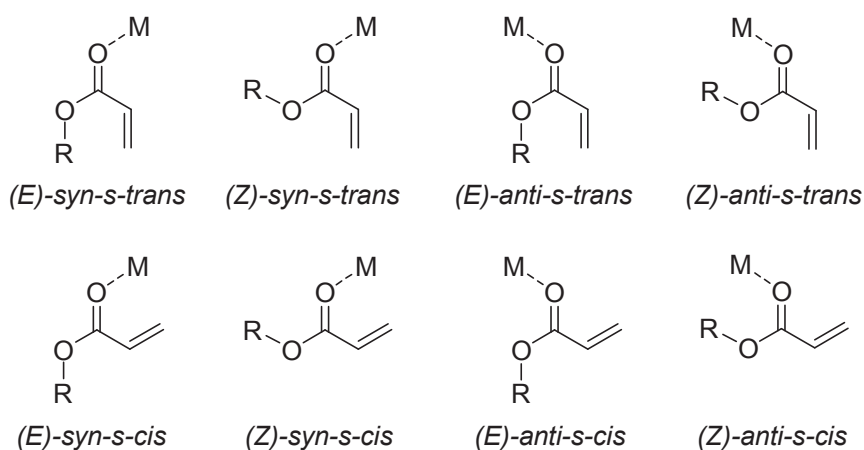


Figura 4.11

Estos son modelos en los cuales complejos monodentados podrían ser obtenidos. Sin embargo, los dienófilos pueden poseer dos o más sitios básicos capaces de coordinarse simultáneamente con el centro metálico dando lugar a la formación de quelatos.

Diversos estudios teóricos y experimentales han dejado una sólida base para predecir que en el caso de los complejos monodentados la conformación más estable es la (*Z*)-*syn-s-trans*.¹¹⁹ Esto tiene lugar en aquellos casos en que el ácido de Lewis posee sólo un sitio vacante en su esfera de coordinación. Por otra parte, la conformación (*Z*)-*anti-s-cis* es la preferida en los complejos quelatos formados cuando el ácido de Lewis presenta más de un sitio de coordinación y el acrilato posee al menos dos sitios básicos para poder coordinarse (Figura 4.12).¹¹⁹ Estos modelos mencionados permiten racionalizar el curso estereoquímico

de reacciones de Diels-Alder entre acrilatos quirales y dienos promovidas por ácidos de Lewis.

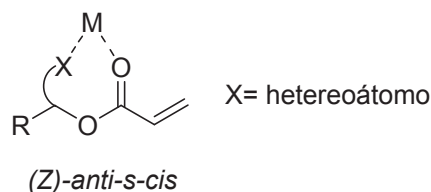
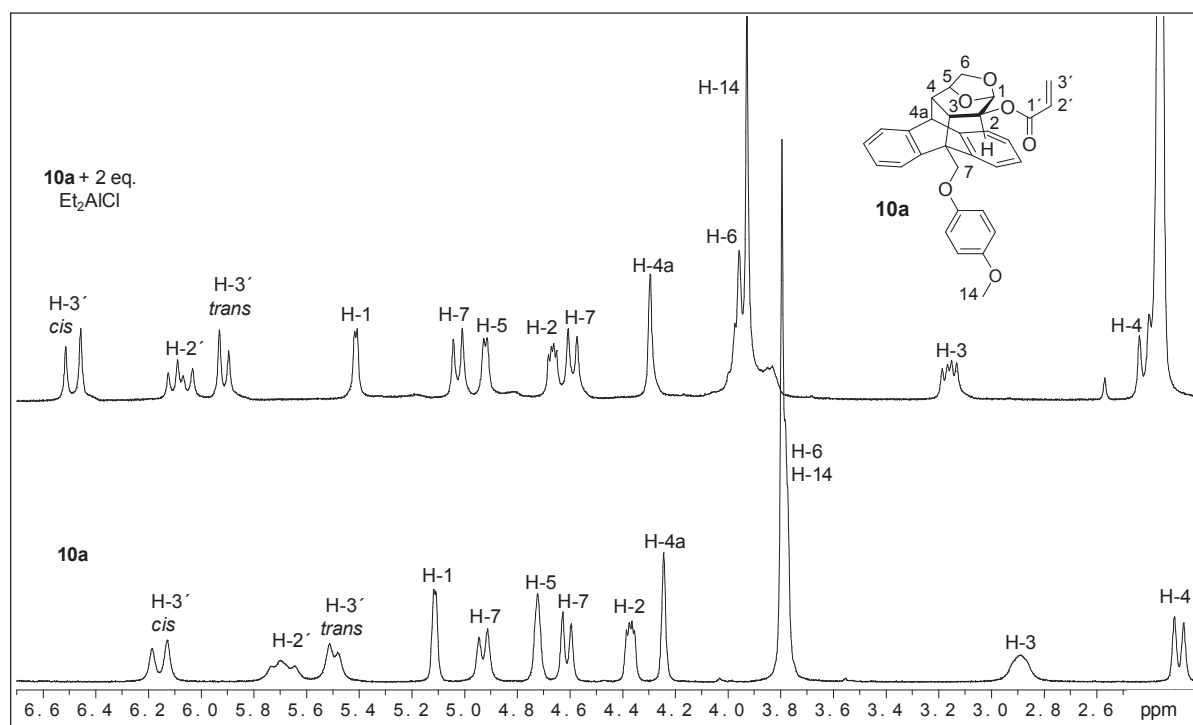


Figura 4.12

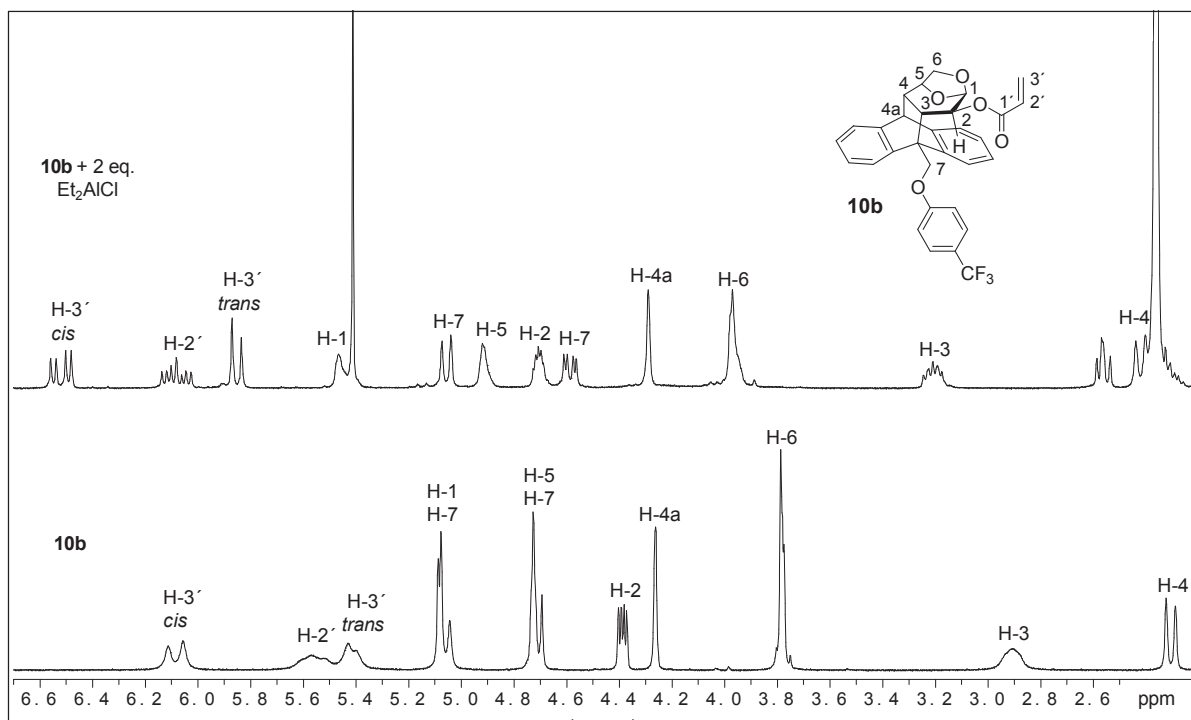
Para determinar el tipo de complejo que podría formarse entre los acrilatos **10a-b** y Et_2AlCl se desarrollaron experimentos con el propósito de detectar la formación de compuestos de coordinación que podrían actuar como intermediarios de reacción.

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear ha sido una herramienta útil en la determinación de estructuras y distribución de cargas de complejos formados por compuestos carbonílicos con ácidos de Lewis.¹¹⁹ Por lo tanto, se realizaron estudios registrando los espectros de RMN ^1H de los acrilatos **10a** y **10b** en cloroformo deuterado anhidro antes y después del agregado de 2 equivalentes de Et_2AlCl (Figuras 4.13 y 4.14 respectivamente). Para una mejor visualización se muestran los espectros de RMN ^1H en la región comprendida entre 2,2 y 6,7 ppm.



Espectros de RMN ^1H (CDCl_3) de **10a** antes y después del agregado de Et_2AlCl (entre 2,2 y 6,7 ppm)

Figura 4.13



Espectros de RMN ^1H (CDCl_3) de **10b** antes y después del agregado de Et_2AlCl (entre 2,2 y 6,7 ppm)

Figura 4.14

En la Tabla 4.4 se muestran los desplazamientos químicos más significativos de los protones de los acrilatos **10a** y **10b** antes y después del agregado de ácido de Lewis, junto con el valor de $\Delta\delta$ definido como $\delta(\mathbf{10}+2 \text{ eq. Et}_2\text{AlCl})-\delta\mathbf{10}$.

Tabla 4.4

Núcleo	δ 10a (ppm)	δ (10a +2 eq. Et_2AlCl) (ppm)	$\Delta\delta$ 10a (ppm)	δ 10b (ppm)	δ (10b +2 eq. Et_2AlCl) (ppm)	$\Delta\delta$ 10b (ppm)
H-1	5,11	5,41	0,30	5,08	5,47	0,39
H-2	4,36	4,67	0,31	4,38	4,71	0,33
H-3	2,88	3,16	0,28	2,90	3,21	0,31
H-5	4,69	4,92	0,23	4,70	4,92	0,22
H-6	3,75	3,96	0,21	3,76	3,97	0,21
H-2'	5,68	6,08	0,40	5,55	6,08	0,53
H-3' <i>cis</i>	6,15	6,49	0,34	6,08	6,52	0,44
H-3' <i>trans</i>	5,49	5,91	0,42	5,40	5,85	0,45

Como puede observarse para ambos acrilatos, la adición de 2 equivalentes de Et_2AlCl no solo provocó un significativo desapantallamiento de las señales correspondientes a los protones vinílicos y a otros núcleos cercanos al grupo acrilato (H-1, H-2 y H-3), sino que además produjo un corrimiento hacia campos más bajos de las señales asignadas a los

protones H-5 y H-6. Estos datos estarían de acuerdo con la formación de un complejo donde el aluminio se coordinaría a los oxígenos del grupo carbonilo y del puente 1,6-anhidro, dando lugar a la generación de un complejo tipo quelato.⁶² Estudios publicados en la literatura científica indican que en sistemas en los que el Et_2AlCl se encuentra en exceso, dicho activante puede sufrir un proceso de ionización formando una especie aniónica ($\text{Et}_2\text{AlCl}_2^-$) y otra catiónica (Et_2Al^+), siendo esta última un ácido de Lewis mucho más poderoso que el mismo Et_2AlCl y conteniendo dos orbitales vacantes para la formación de quelatos.¹²⁰

El análisis de los resultados obtenidos experimentalmente, junto con los antecedentes encontrados en la literatura sobre las geometrías preferidas adoptadas por los acrilatos en estos complejos y los estudios llevados a cabo en nuestro grupo de trabajo sobre la formación de compuestos de coordinación en sistemas relacionados,⁶² permitieron postular la presencia de un complejo tipo quelato de conformación (*Z*)-*anti-s-cis* (Figura 4.15).

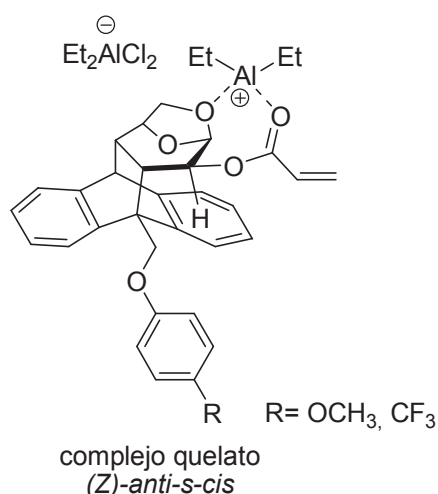


Figura 4.15

En una estructura de este tipo, la cara diastereotópica menos impedida del acrilato resulta ser la cara *si*, por lo que el ataque del ciclopentadieno siguiendo un estado de transición *endo* daría lugar a la formación preferencial del isómero *endo R*, lo cual es consistente con la selectividad facial hallada experimentalmente (Figura 4.16). Estos resultados permitieron explicar la neta inversión de la selectividad facial observada en las reacciones de cicloadición asistidas por ácido de Lewis.

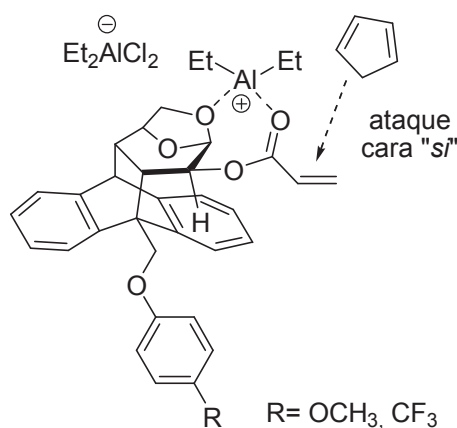


Figura 4.16

En las reacciones de Diels-Alder llevadas a cabo en condiciones térmicas fue posible correlacionar la selectividad lograda con la fuerza de las interacciones π - π . Sin embargo, esta situación podría verse alterada ante la formación de complejos quelatos, ya que la coordinación del ácido de Lewis al oxígeno del grupo carbonilo del acrilato modifica las características electrónicas y afecta la orientación espacial de este grupo. Por ello, con los estudios realizados hasta el presente no es posible vincular la magnitud de las interacciones π -*stacking* con la selectividad observada en las reacciones de cicloadición cuando las mismas son promovidas por ácido de Lewis.

Finalmente, en base a los distintos estudios expuestos en el presente Capítulo se ha podido postular que los acrilatos **10a** y **10b** existen en solución en un equilibrio dinámico entre al menos cuatro conformaciones: *s-cis,face-to-face*, *s-trans,face-to-face*, *s-cis,edge-to-face* y *s-trans,edge-to-face*, siendo las dos primeras entre 1,34 y 2,95 kcal/mol más estables. Se estableció que si bien los conformeros *s-cis* y *s-trans* se interconvierten rápidamente, el equilibrio conformacional *face-to-face/edge-to-face* es lento. Además, en las conformaciones *face-to-face* se ha podido evidenciar la presencia de interacciones π -*stacking* entre el anillo fenoxilo y el doble enlace del grupo acrilato. La relación hallada, tanto teórica como experimentalmente, entre los rotámeros *face-to-face* y *edge-to-face* pudo correlacionarse con la magnitud de las interacciones π - π , las cuales son más fuertes cuando el anillo fenoxilo está sustituido con un grupo atractor de electrones.

Los ésteres acrílicos **10a-b** también fueron empleados como sustratos en reacciones de Diels-Alder asimétricas, obteniéndose en todos los casos estudiados elevados niveles de estereoselectividad. En las reacciones llevadas a cabo bajo condiciones térmicas pudo correlacionarse la selectividad alcanzada con la fuerza de las interacciones π - π . Por otro lado, en las reacciones promovidas por ácidos de Lewis se pudo establecer la formación de

compuestos de coordinación, los cuales permitieron explicar la inversión de la selectividad facial observada respecto a la obtenida en condiciones térmicas.

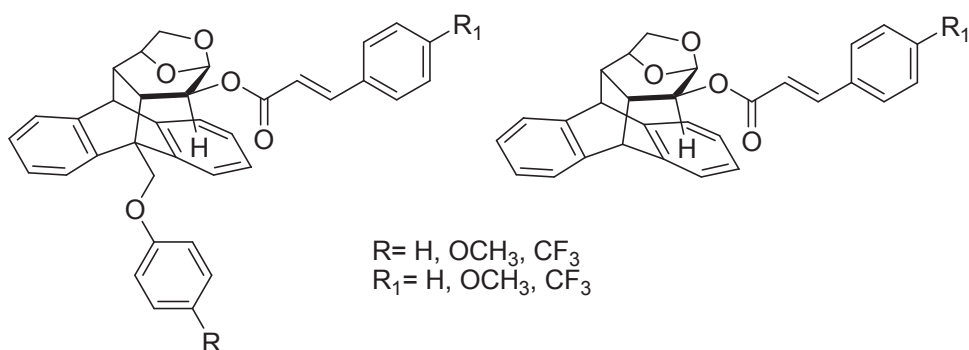
CAPÍTULO V

CINAMATOS DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA: ESTUDIO DE INTERACCIONES π -STACKING Y PARTICIPACIÓN EN TRANSFORMACIONES QUÍMICAS ASIMÉTRICAS

1. Síntesis de cinamatos quirales y estudios espectroscópicos

Habiendo establecido la presencia de interacciones no covalentes del tipo π -stacking en los acrilatos derivados de biomasa, posteriormente decidió extenderse el análisis de este importante fenómeno a otros sustratos estructuralmente relacionados.

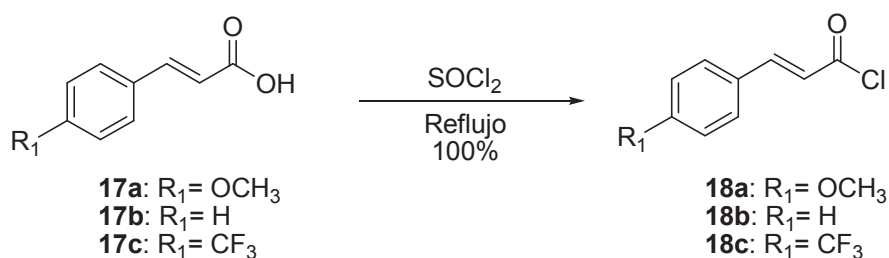
Los sistemas elegidos para llevar a cabo este estudio fueron una familia de cinamatos quirales derivados de levoglucosenona (Figura 5.1). De esta manera, se podría analizar si la introducción de una nueva funcionalidad aromática proveniente del fragmento cinamoilo tiene algún efecto sobre las interacciones π - π entre el anillo fenoxilo y el doble enlace del grupo enoato. Asimismo, la sustitución de los anillos de los fragmentos cinamoilo y fenoxilo con grupos de diferentes características electrónicas podría brindar nuevas evidencias acerca de la influencia de la densidad electrónica en las interacciones π - π . Conjuntamente, para llevar a cabo este análisis también debería evaluarse el comportamiento de ésteres de cinamoilo en los cuales no exista la posibilidad de formación de interacciones del tipo π , razón por la cual fue necesaria la síntesis de cinamatos estructuralmente relacionados sin un sustituyente aromático en posición bencílica (Figura 5.1).



Estructura general de los cinamatos derivados de levoglucosenona

Figura 5.1

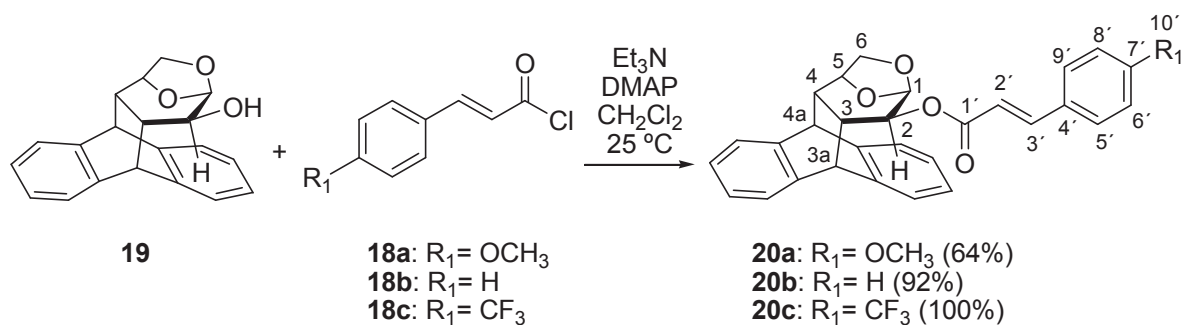
Siguiendo una metodología de síntesis similar a la empleada para la generación de los ésteres acrílicos, la obtención de cada uno de los cinamatos se llevó a cabo a partir del alcohol derivado de levoglucosenona y cloruro de cinamoilo correspondientes, para lo cual en una primera instancia debieron sintetizarse los distintos cloruros de ácido. Para ello, los ácidos cinámicos **17a-c** se hicieron reaccionar con cloruro de tionilo a reflujo toda la noche,¹²¹ permitiendo obtener en cada caso los cloruros **18a-c** (Esquema 5.1). Los datos espectroscópicos de **18b** fueron coincidentes con los reportados en la literatura.⁹⁸



Esquema 5.1

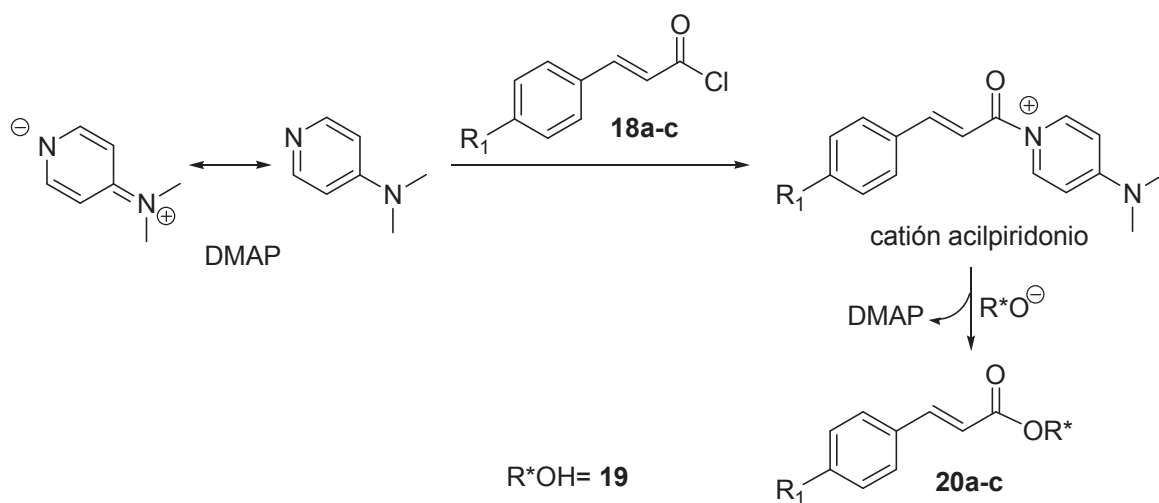
Habiendo obtenido **18a-c** con buenos rendimientos, estos cloruros de cinamoilo pudieron ser directamente empleados en la esterificación de los distintos alcoholes, sin necesidad de purificación del crudo de reacción.

El alcohol derivado de levoglucosenona elegido para la síntesis de los cinamatos sin sustituyente aromático en posición bencílica fue el compuesto **19**, previamente sintetizado en nuestro grupo de trabajo.⁶¹ Los intentos para llevar a cabo la reacción de esterificación bajo las mismas condiciones utilizadas en la obtención de los acrilatos **10a-b** resultaron infructuosos. Por este motivo, decidió agregarse al medio de reacción cantidades catalíticas de DMAP, un agente activante poderoso para la reacción de nucleófilos con cloruros de ácidos, debido a su elevada basicidad y nucleofilicidad.¹²² De esta manera, a una mezcla del alcohol **19**, trietilamina y DMAP en diclorometano anhidro a temperatura ambiente se le agregó el correspondiente cloruro de cinamoilo **18a-c**. En cada caso, luego de agitar vigorosamente bajo atmósfera de argón toda la noche lograron obtenerse los cinamatos **20a-c** con rendimientos que oscilaron entre 64 y 100% (Esquema 5.2).



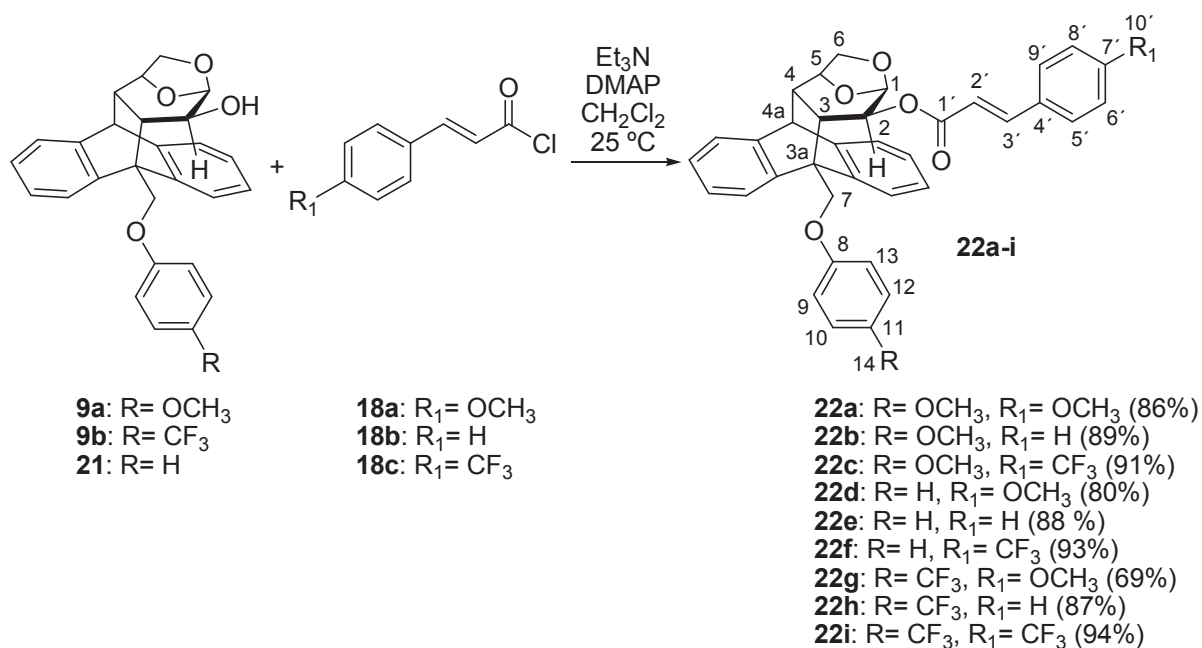
Esquema 5.2

Se propone que esta transformación química tiene lugar a través de la reacción del cloruro de cinamoilo con DMAP para generar una especie acilpiridonio, que posee un elevado poder acilante.¹²² El ataque nucleofílico del alcóxido de **19** sobre el grupo acilo del mencionado catión genera el cinamato correspondiente liberando el catalizador (Esquema 5.3).



Esquema 5.3

Posteriormente, empleando la misma estrategia sintética, los alcoholes **9a-b** y **21**⁶⁰ se hicieron reaccionar con los distintos cloruros **18a-c** para generar los correspondientes cinamatos **22a-i**, obteniéndose rendimientos entre 69 y 94% (Esquema 5.4).



Esquema 5.4

La obtención de los cinamatos **20a-c** y **22a-i** fue corroborada espectroscópicamente. Los espectros de IR de estos compuestos mostraron bandas de absorción intensas en la región comprendida entre 1701 y 1717 cm⁻¹ atribuidas al estiramiento C=O de los grupos carbonilo.

La elucidación estructural de cada uno de los ésteres cinámicos obtenidos se llevó a cabo mediante un exhaustivo estudio espectroscópico que consistió en una combinación de espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C, experimentos bidimensionales de correlación homonuclear H-H y heteronuclear H-C y en algunos casos experimentos TOCSY en una dimensión. Además, la espectroscopía de RMN ¹⁹F y los experimentos de RMN ¹³C modulados en *J* para la identificación de los carbonos cuaternarios fueron empleados para la asignación de los cinamatos sustituidos con grupos trifluorometilo.

En el espectro de RMN ¹H de **20a** se identificaron aquellas señales derivadas del alcohol **19**. En la región comprendida entre 7,47 y 7,06 ppm se observaron las señales de 8 protones aromáticos. Los protones geminales bencílicos H-3a y H-4a resonaron como dobletes en 4,49 y 4,24 ppm respectivamente. Las señales correspondientes al fragmento anhidropiranososa aparecieron en 5,12 ppm (H-1), 4,68-4,63 ppm (H-5), 4,52 ppm (H-2), 3,80-3,73 ppm (H-6), 2,39 ppm (H-3) y 2,14 ppm (H-4). Por otro lado, también se observaron las resonancias de los núcleos correspondientes al fragmento cinamoilo. Los protones vinílicos aparecieron como dos dobletes acoplados entre sí en 7,75 ppm (H-3') y 6,44 ppm (H-2'), con un valor de constante de acoplamiento igual a 15,9 Hz. Los hidrógenos aromáticos H-5' y H-9' resonaron en 7,53-7,49 ppm, mientras que H-6' y H-8' lo hicieron en 6,93-6,89 ppm. Finalmente, el singlete que integró para tres hidrógenos en 3,83 ppm fue atribuido a los

protones H-10' del grupo metoxilo. En el espectro de RMN ^{13}C de **20a** también se detectaron las señales derivadas del alcohol de partida. Se observaron las resonancias de 12 carbonos aromáticos, los carbonos C-3a y C-4a aparecieron en 47,7 y 50,2 ppm respectivamente, mientras que las señales correspondientes al fragmento anhidropiranosona resonaron en 97,7 ppm (C-1), 76,4 ppm (C-5), 71,7 (C-2), 70,8 ppm (C-6), 46,5 ppm (C-4) y 38,1 ppm (C-3). Por otra parte, también se observaron las señales correspondientes al fragmento cinamoilo. El carbono carbonílico resonó en 167,0 ppm y los carbonos olefínicos aparecieron en 145,3 ppm (C-3') y 114,9 ppm (C-2'). Las señales atribuidas a los carbonos aromáticos fueron detectadas en 161,4 ppm (C-7'), 129,8 ppm (C-5' y C-9'), 126,9 ppm (C-4') y 114,3 ppm (C-6' y C-8'), mientras que el carbono C-10' del grupo metoxilo apareció en 55,2 ppm.

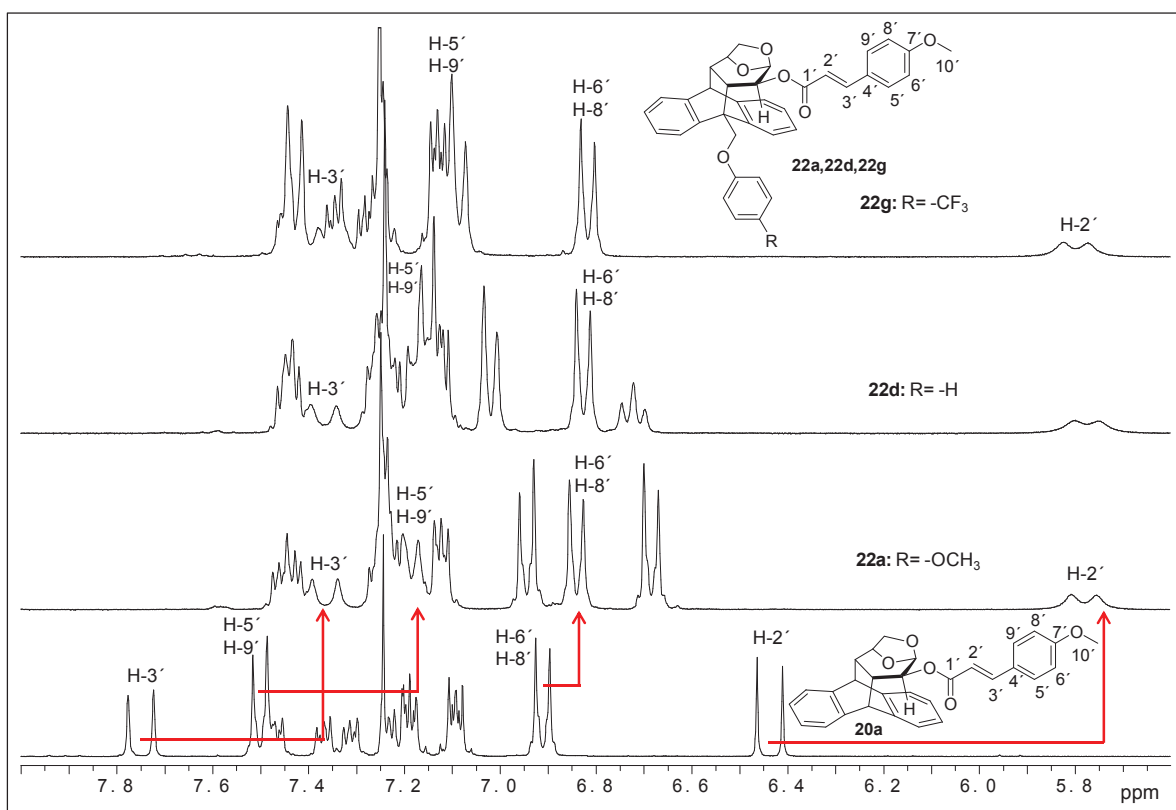
En los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de **20b** también se detectaron las señales derivadas del alcohol de partida. Como era de esperarse, estas señales fueron semejantes a las observadas para el cinamato **20a**. Por otro lado, en el espectro de RMN ^1H las señales debidas al fragmento cinamoilo aparecieron en 7,80 ppm (H-3'), 7,57-7,52 ppm (H-5' y H-9'), 7,50-7,29 ppm (H-6', H-7' y H-8') y 6,57 ppm (H-2'), mientras que en el espectro de RMN ^{13}C las señales debidas a este fragmento se observaron en 166,6 ppm (C-1'), 145,6 ppm (C-3'), 134,1 ppm (C-4'), 130,3 ppm (C-7'), 128,8 ppm (C-6' y C-8'), 128,0 ppm (C-5' y C-9') y 117,5 ppm (C-2').

Los datos espectroscópicos RMN ^1H y ^{13}C de **20c** mostraron nuevamente las señales derivadas del alcohol **19**. Además, en el espectro de RMN ^1H los protones vinílicos resonaron como dobletes centrados en 7,80 ppm (H-3') y 6,64 ppm (H-2'), mientras que los hidrógenos aromáticos del fragmento cinamoilo resonaron juntos como un multiplete en 7,69-7,62 ppm. La presencia de los átomos de flúor en la molécula fue confirmada por espectroscopía de RMN ^{19}F y mediante el análisis del espectro de RMN ^{13}C al observarse el desdoblamiento de las señales asignadas a los carbonos C-6' y C-8' (125,8 ppm, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz), C-7' (131,7 ppm, $^2J_{\text{C-F}} = 32,6$ Hz) y C-10' (123,7 ppm, $^1J_{\text{C-F}} = 272,3$ Hz) a causa del acoplamiento con los átomos de flúor. En el espectro de RMN ^{13}C también se detectaron el resto de las señales correspondientes al fragmento cinamoilo en 160,6 ppm (C-1'), 143,6 ppm (C-3'), 128,1 ppm (C-5' y C-9') y 120,2 ppm (C-2').

Por otro lado, los espectros de RMN ^{13}C de **22a**, **22d** y **22g** resultaron similares al del cinamato homólogo **20a**, en cuanto a las señales comparables. Del mismo modo, los datos espectroscópicos de RMN ^{13}C de **22b**, **22e** y **22h** y los de los compuestos **22c**, **22f** y **22i** fueron semejantes a los de los respectivos cinamatos homólogos **20b** y **20c**. Además, para cada uno de los ésteres cinámicos **22a-i** también se detectaron las señales correspondientes a los carbonos del grupo fenoximetilo.

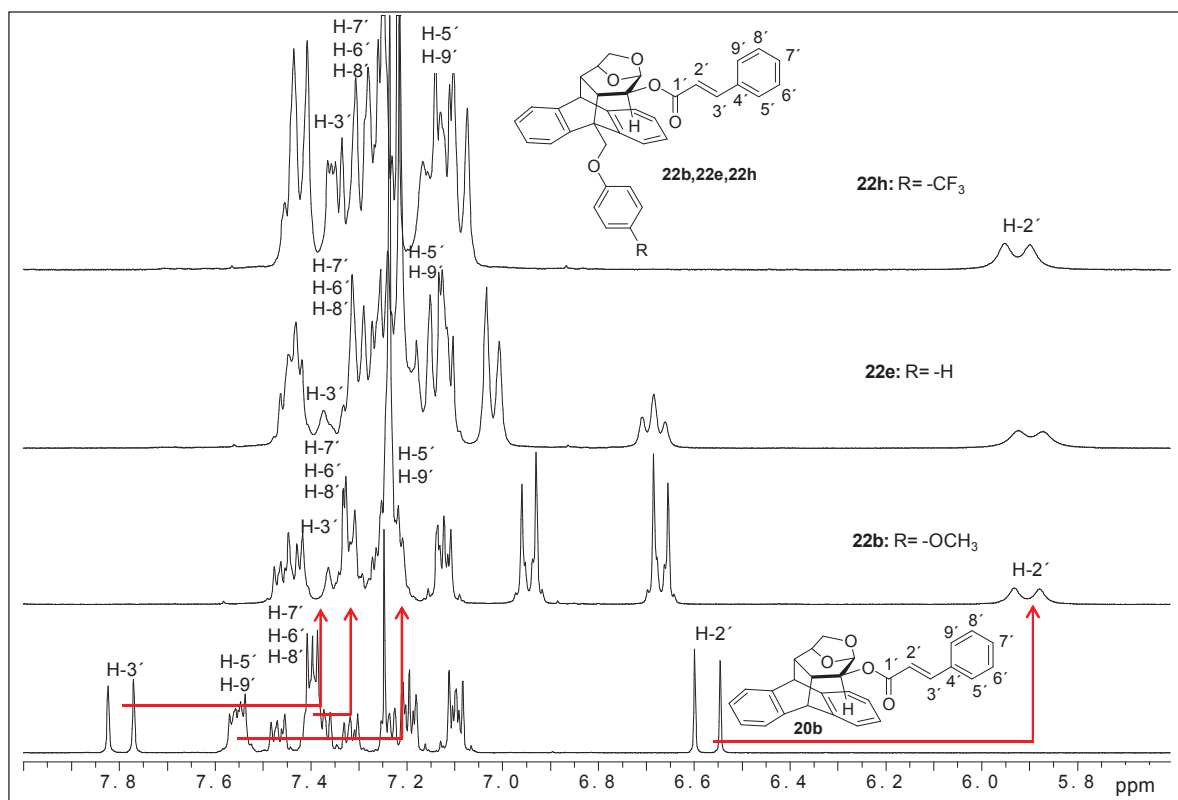
A pesar de las similitudes encontradas en los espectros de RMN ^{13}C de los distintos

cinamatos, los espectros de RMN ^1H presentaron diferencias significativas en los desplazamientos químicos de algunas señales. En base al comportamiento manifestado por las señales vinílicas de los acrilatos **10a-b**, no resultó sorprendente que las señales asignadas a los protones olefínicos de los cinamatos **22a-i** aparecieran ensanchadas y notoriamente apantalladas respecto a las mismas resonancias de los correspondientes cinamatos homólogos **20a-c**. Más aún, los núcleos H-5', H-6', H-8' y H-9' de **22a-i** también sufrieron un desplazamiento hacia campos más altos en relación a los mismos protones de los cinamatos **20a-c** correspondientes. El apantallamiento manifestado por estas señales puede visualizarse en las Figuras 5.2, 5.3 y 5.4, en las cuales se muestra comparativamente la región del espectro de RMN ^1H en donde resuenan las señales del fragmento cinamoilo de los distintos ésteres **22a-i** y de los correspondientes cinamatos homólogos **20a-c**. Para un mejor entendimiento de los espectros sólo fueron asignadas las señales en las cuales se observaron los cambios en los desplazamientos químicos.



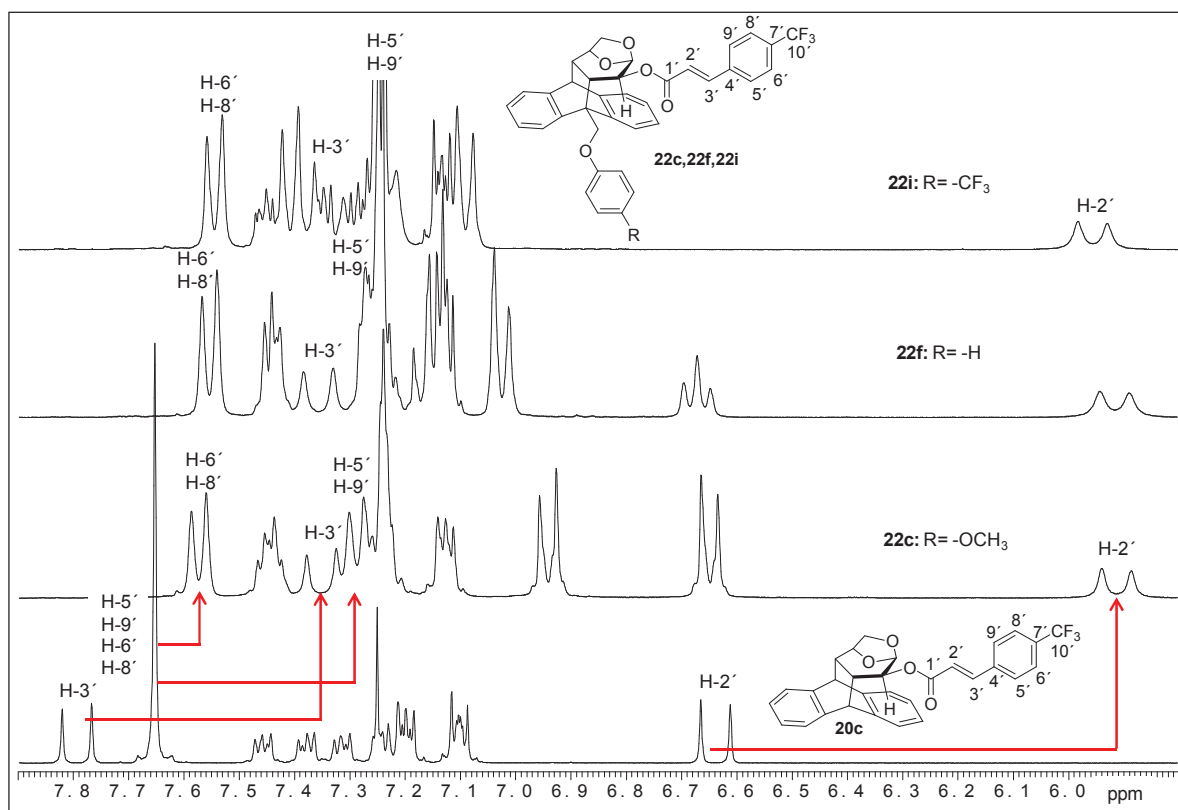
Espectros de RMN ^1H (CDCl_3) de los cinamatos **20a**, **22a**, **22d** y **22g** a 25 °C entre 5,6 y 8,0 ppm

Figura 5.2



Espectros de RMN ^1H (CDCl₃) de los cinamatos **20b**, **22b**, **22e** y **22h** a 25 °C entre 5,6 y 8,0 ppm

Figura 5.3



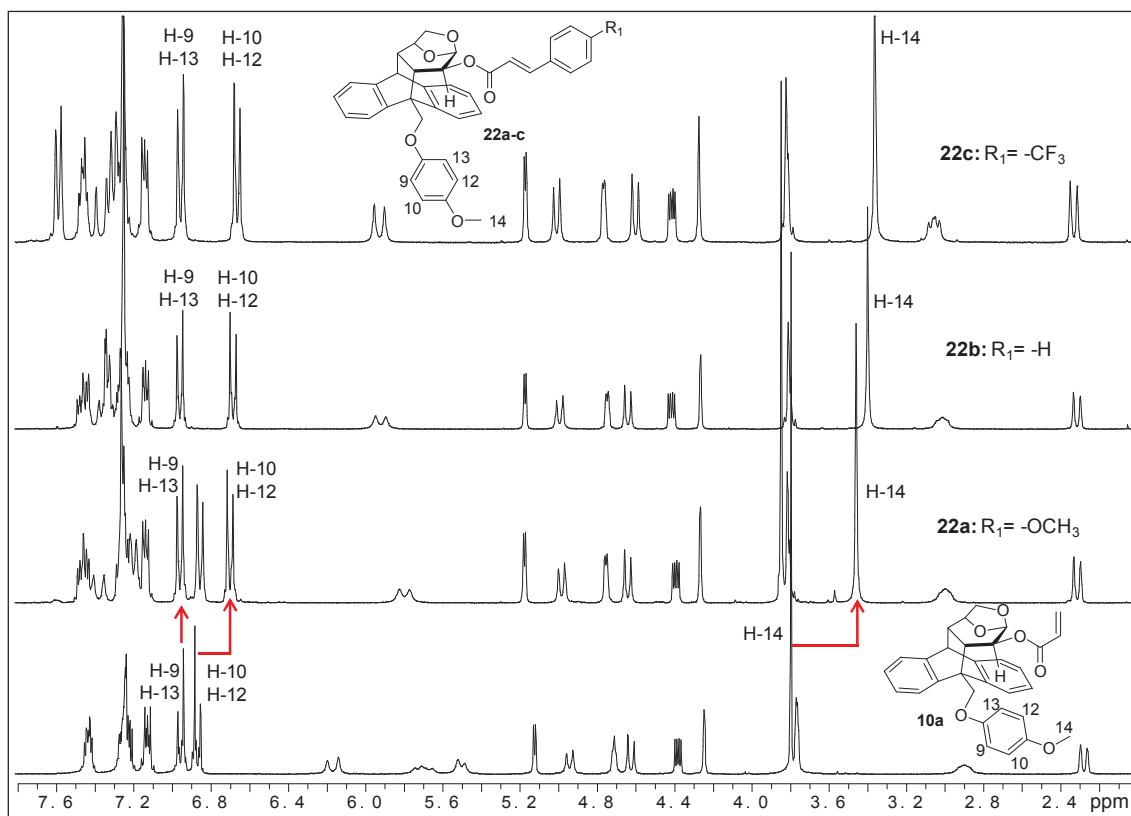
Espectros de RMN ^1H (CDCl₃) de los cinamatos **20c**, **22c**, **22f** y **22i** a 25 °C entre 5,8 y 7,9 ppm

Figura 5.4

En todos los casos analizados pudo notarse que las señales vinílicas de los distintos ésteres cinámicos **22a-i** aparecieron entre 0,64-0,73 ppm (H-2') y 0,38-0,46 ppm (H-3') más apantalladas que las mismas señales del cinamato homólogo **20a-c** correspondiente. Las señales debidas a los núcleos H-5'-H-9' de **22a-i** también sufrieron un notorio corrimiento hacia campos más altos (entre 0,31-0,42 ppm) respecto a las resonancias equivalentes de **20a-c**. Por otro lado, el apantallamiento manifestado por las señales H-6'-H-8' de **22a-i** fue pequeño (entre 0,07-0,10 ppm).

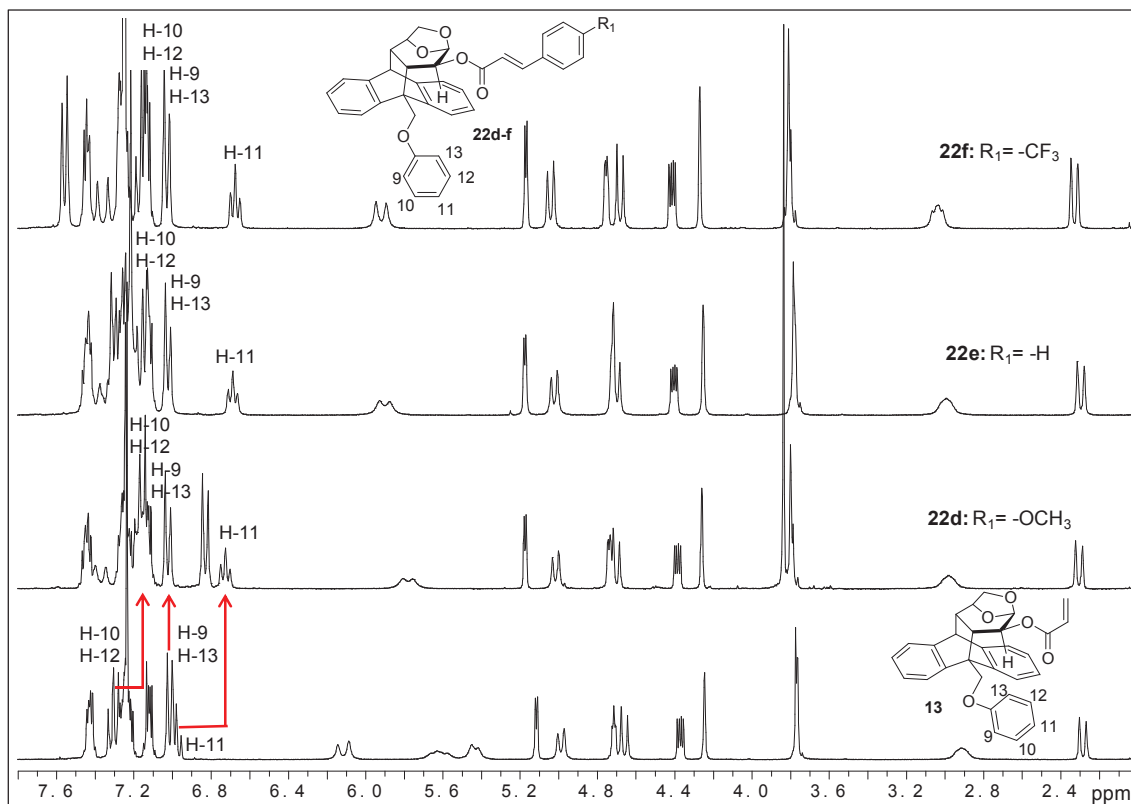
Estas observaciones pusieron de manifiesto el efecto anisotrópico que estaba generando el anillo fenoxilo sobre los protones del fragmento cinamoilo de los ésteres **22a-i**, lo cual permitió inferir la proximidad entre estos grupos.

En base a esto, posteriormente decidió evaluarse el efecto que podría estar ejerciendo el anillo aromático del fragmento cinamoilo sobre los hidrógenos del núcleo fenoxilo cercanos espacialmente. Para ello, se compararon los datos espectroscópicos de los distintos cinamatos **22a-i** con los de los acrilatos homólogos **10a-b** y **13**. En la Figura 5.5 se representan los espectros de RMN ¹H de los cinamatos **22a-c** junto con el del acrilato homólogo **10a**, mientras que en las Figuras 5.6 y 5.7 se comparan los datos espectroscópicos de **22d-f** y **13** y los espectros de **22g-i** y **10b** respectivamente. Para una mejor interpretación de los espectros solo fueron asignadas las señales correspondientes al anillo fenoxilo, ya que para estas se registraron los cambios en los desplazamientos químicos.



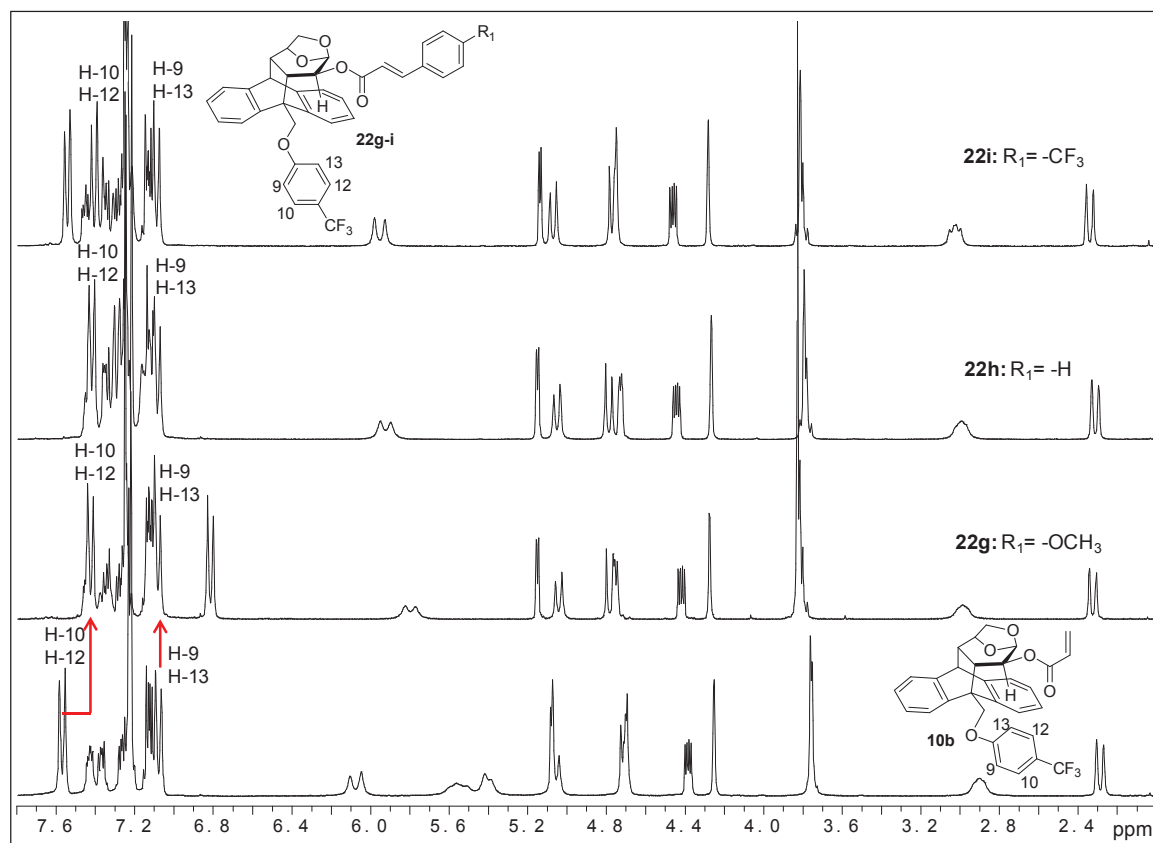
Espectros de RMN ^1H (CDCl_3) de 10a, 22a, 22b y 22c a 25 °C entre 2,0 y 7,8 ppm

Figura 5.5



Espectros de RMN ^1H (CDCl_3) de 13,⁶⁰ 22d, 22e y 22f a 25 °C entre 2,0 y 7,8 ppm

Figura 5.6



Espectros de RMN ^1H (CDCl_3) de **10b**, **22g**, **22h** y **22i** a 25 °C entre 2,0 y 7,8 ppm

Figura 5.7

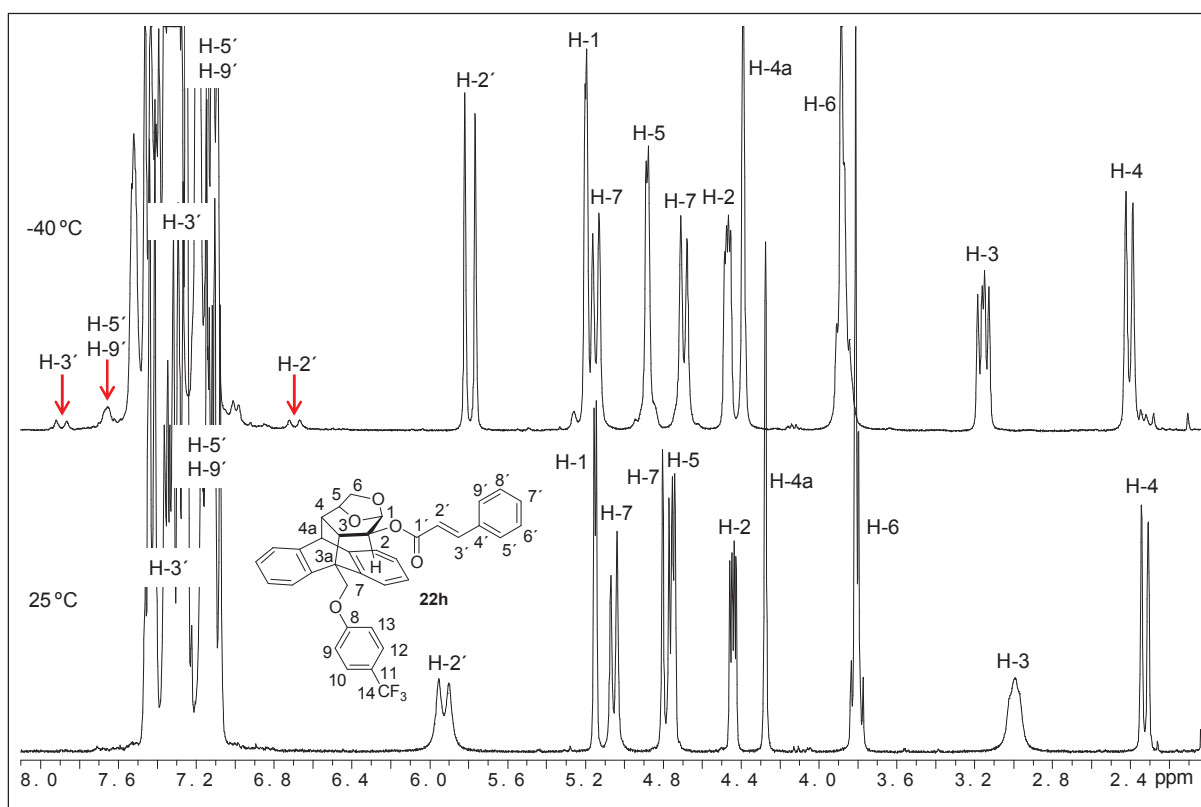
En base al análisis de los datos espectroscópicos pudo notarse que en general las señales asignadas a los protones del grupo fenoxilo de los cinamatos **22a-i** se encontraron desplazadas hacia campos más altos en relación a las mismas señales de los acrilatos homólogos. Los núcleos H-14 de **22a-c** y H-11 de **22d-f** sufrieron los mayores apantallamientos. Para los hidrógenos H-14 se registraron diferencias en los desplazamientos químicos en el rango de 0,30-0,39 ppm respecto a la misma señal del acrilato **10a**, mientras que el hidrógeno H-11 apareció entre 0,26 y 0,31 ppm más apantallado que el protón H-11 del éster acrílico **13**. Las señales debidas a los núcleos H-10 y H-12 de los distintos cinamatos **22a-i** también sufrieron un desplazamiento hacia campos más altos respecto a las resonancias equivalentes de acrilatos análogos (entre 0,13-0,20 ppm), aunque no se registraron cambios para los núcleos H-9 y H-13.

Estas observaciones evidenciaron el efecto anisotrópico generado por el anillo del fragmento cinamoilo sobre los protones del grupo fenoxilo, lo cual permitió corroborar la cercanía entre estos grupos.

Por otro lado, se decidió estudiar la causa del ensanchamiento observado para las señales olefínicas en los espectros de RMN ^1H de **22a-i**. Es de mencionar que esto se

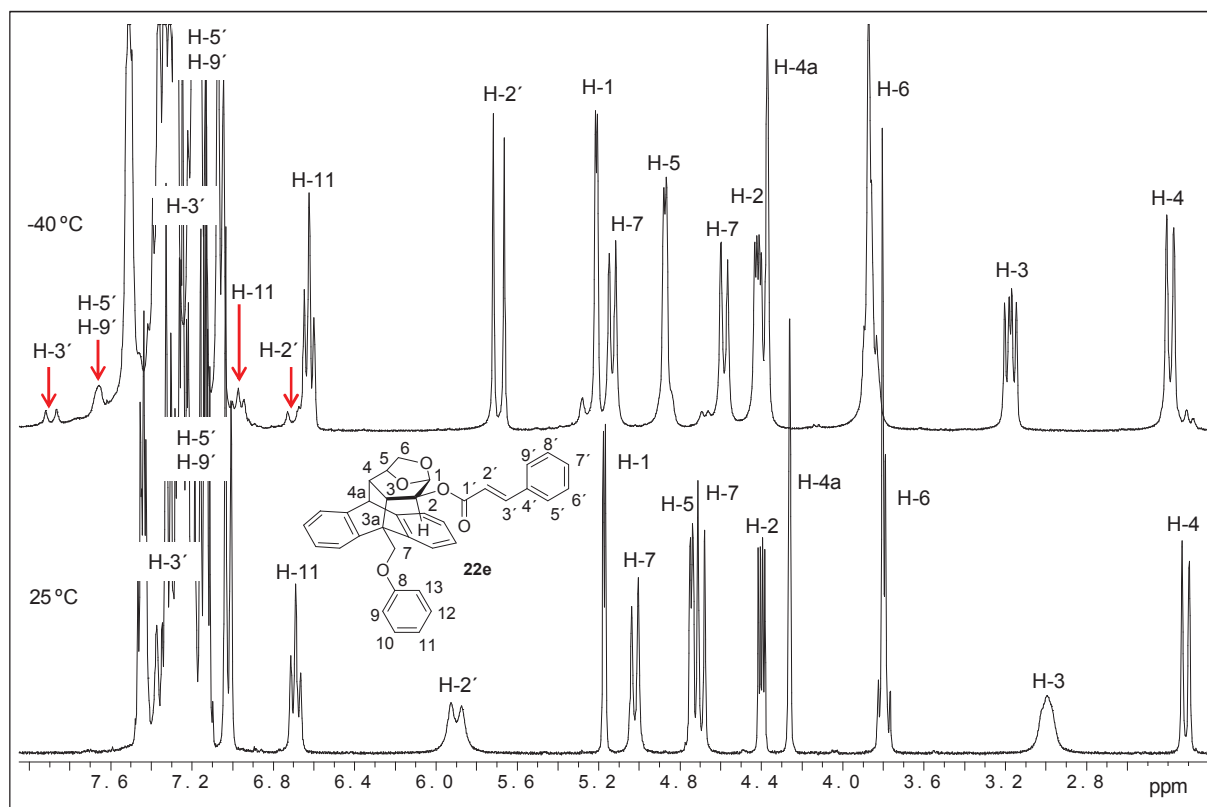
evidenció más claramente para el núcleo H-2', ya que la señal debida al protón H-3' generalmente se encontró superpuesta con las correspondientes a los hidrógenos aromáticos. En este sentido, los experimentos de RMN ^1H a bajas temperaturas fueron claves para entender la causa del ensanchamiento de las señales vinílicas de los ésteres acrílicos **10a-b**, fenómeno que fue adjudicado a la presencia de un equilibrio dinámico entre distintos conforméromos presentes en solución.

En base a estos antecedentes, se registraron los espectros de los cinamatos **22a-i** a -40 °C dado que a esta temperatura habían podido diferenciarse las señales vinílicas atribuidas a las distintas conformaciones de los ésteres acrílicos. En las Figuras 5.8, 5.9 y 5.10 se representan los espectros registrados a temperatura ambiente y a -40 °C para los cinamatos **22h**, **22e** y **22b** respectivamente, ya que para estos compuestos pudieron visualizarse más claramente las diferencias entre los espectros registrados a diferentes temperaturas.



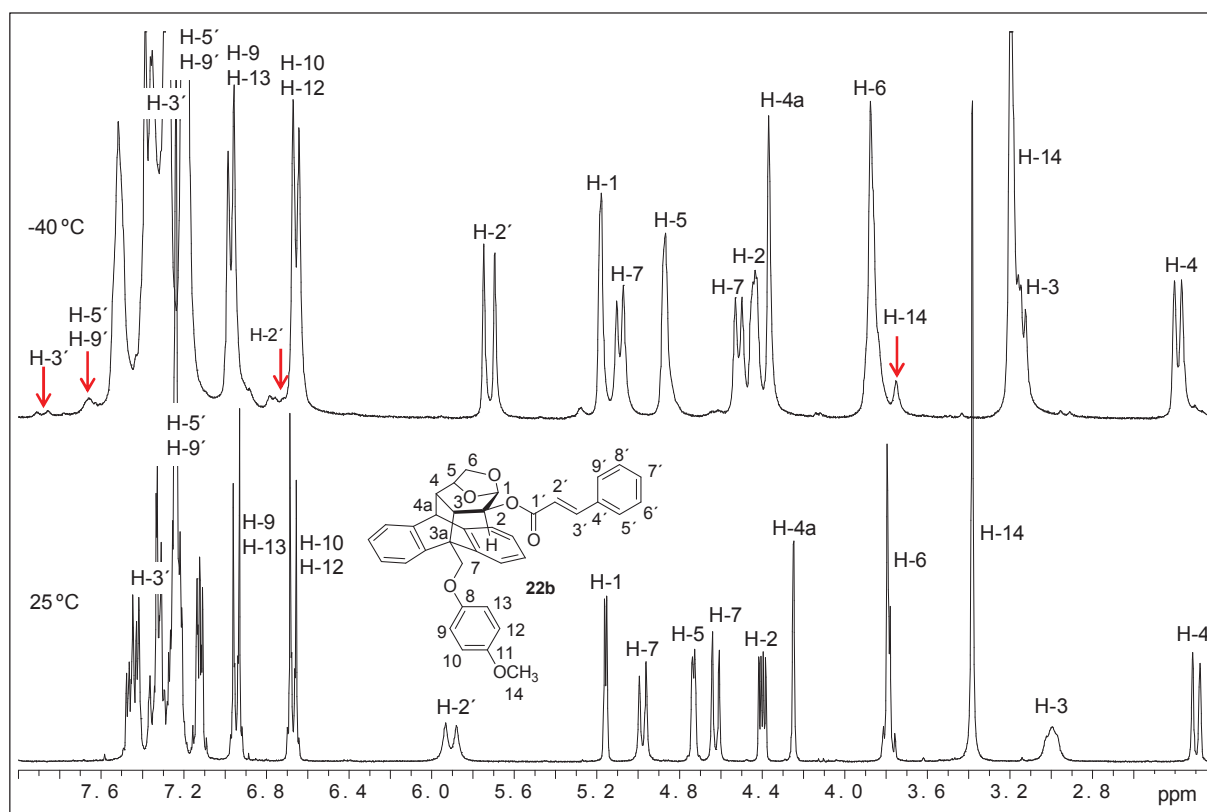
Espectros de RMN ^1H (CDCl_3) de **22h** registrados a 25 y -40 °C (entre 2,0 y 8,1 ppm)

Figura 5.8



Espectros de RMN ^1H (CDCl_3) de **22e** registrados a 25 y -40 °C entre (2,2 y 8,1 ppm)

Figura 5.9



Espectros de RMN ^1H (CDCl_3) de **22b** registrados a 25 y -40 °C (entre 2,2 y 8,0 ppm)

Figura 5.10

En los espectros se observa que al bajar la temperatura del sistema, no sólo se registró un cambio en el desplazamiento químico de varias señales, sino que también se detectó la aparición de un nuevo grupo de resonancias atribuidas a la presencia de una especie minoritaria (indicadas con flechas en las correspondientes figuras). En todos los casos, las señales asignadas a los protones vinílicos y a los hidrógenos H-5' y H-9' de la especie minoritaria aparecieron notoriamente desapantalladas (0,6 a 0,9 ppm) respecto a las mismas resonancias de la especie mayoritaria. Además, en el caso del cinamato **22e** pudo notarse que la señal atribuida al núcleo H-11 de la especie minoritaria resonó a campos más bajos (6,97 ppm) comparada con la misma señal de la especie mayoritaria (6,62 ppm) (Figura 5.9). Un comportamiento similar fue observado para los protones H-14 del grupo metoxilo de **22b**, cuya señal apareció 0,6 ppm más desapantallada en la especie minoritaria (Figura 5.10).

Finalmente, la detección de dos especies a bajas temperaturas permitió justificar el ensanchamiento de las señales observado a temperatura ambiente en los espectros de RMN ^1H de los cinamatos **22a-i**. Estos resultados pusieron de manifiesto el comportamiento dinámico de estos sistemas en solución.

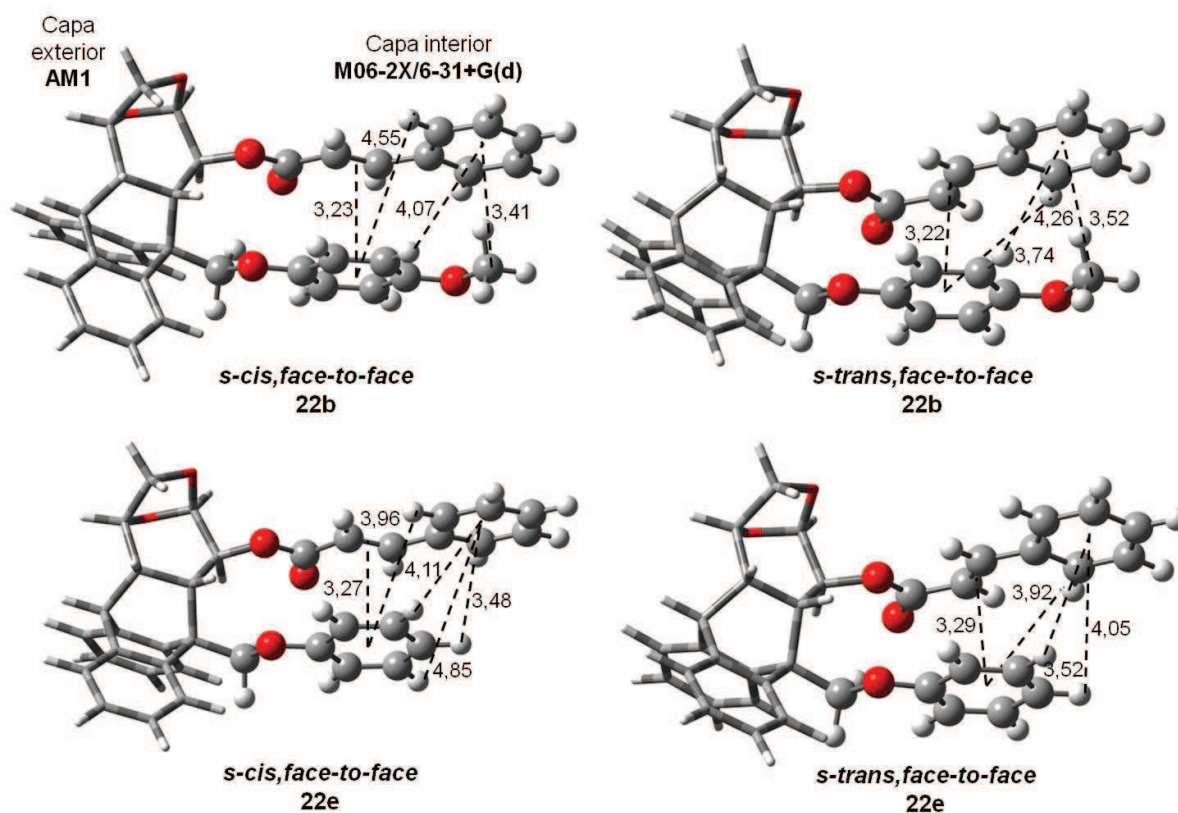
2. Estudios teóricos

Con el objeto de lograr una mejor racionalización del comportamiento de los ésteres cinámicos en solución se decidió llevar a cabo un estudio computacional para estos sistemas. Si bien el nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d) fue utilizado para el modelado de los acrilatos **10a** y **10b**, los tiempos de análisis requeridos para llevar a cabo estos estudios fueron elevados. Por ello, y considerando que en este caso deberían estudiarse los nueve cinamatos **22a-i**, decidió buscarse otra alternativa que permitiera reducir el tiempo del cálculo. En este sentido, el método híbrido ONIOM (del inglés *Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics*) es una técnica computacional que consiste en la definición de dos o más *capas* (partes de la molécula) dentro de la estructura molecular, las cuales son sometidas a diferentes niveles de teoría con el objeto de reducir el costo computacional del cálculo al mismo tiempo que se alcanza una buena precisión en los resultados.¹²³

En base a lo expuesto, y teniendo en cuenta que las geometrías obtenidas al modelar el cinamato **22e** empleando el nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d) resultaron similares a las encontradas al utilizar el método híbrido ONIOM, decidió emplearse esta última técnica para el estudio de los distintos cinamatos. La parte de la molécula constituida por los grupos cinamoilo y fenoximetilo (*capa interior*) fue sometida a un tratamiento más riguroso empleando el nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d), mientras que el resto de la molécula (*capa exterior*) fue modelado con AM1, un método semiempírico de menor demanda

computacional.¹²⁴

Coincidentemente con lo encontrado para los ésteres acrílicos, en las dos conformaciones de menor energía halladas mediante cálculos para los cinamatos **22a-i** los grupos fenoxilo y cinamoilo se ubican paralelos (*face-to-face*). La diferencia entre ambas conformaciones radica en la disposición que adopta el grupo cinamoilo: *s-cis* o *s-trans*, siendo la primera más estable en todos los casos (entre 0,18 y 2,00 kcal/mol). En la Figura 5.11 se muestran las estructuras optimizadas para los cinamatos **22b** y **22e**, junto con las distancias encontradas entre los fragmentos fenoxilo y cinamoilo. No se representan las estructuras optimizadas para los restantes cinamatos dada la similitud encontrada entre las mismas.



Distancias calculadas (Å) en las geometrías optimizadas al nivel M06-2X/6-31+G(d) (capa interior) y AM1 (capa exterior)

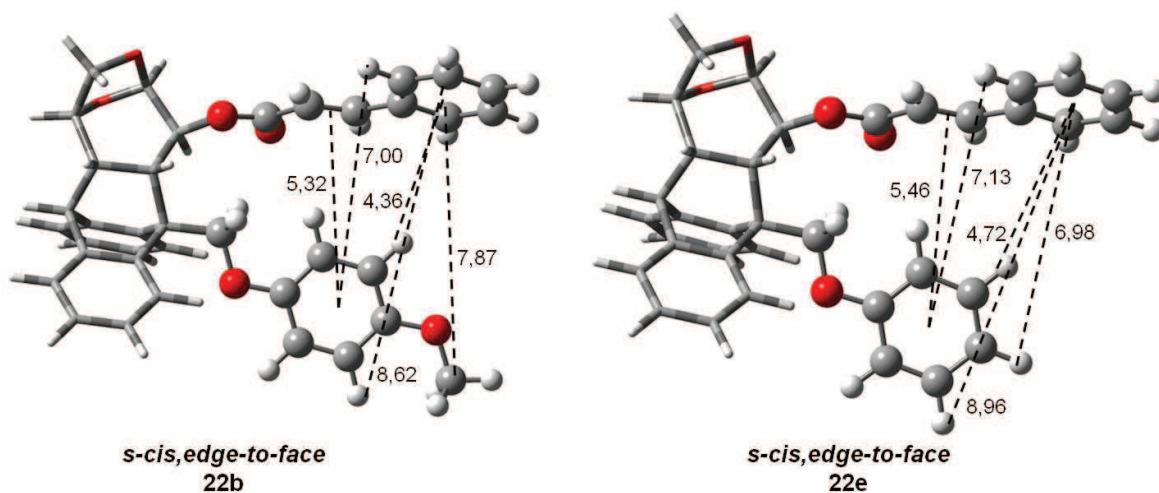
Figura 5.11

En todos los casos las distancias calculadas desde el centroide del anillo fenoxilo al centro del doble enlace del grupo cinamoilo se encontraron en el rango de 3,22 a 3,33 Å, lo cual es consistente con las distancias halladas en sistemas que presentan interacciones π -stacking.^{74,75} En este sentido, cálculos de NBO efectuados al nivel M06-2X/6-31+G(d) pusieron en evidencia la interacción entre el anillo fenoxilo y el doble enlace de los

cinamatos. Las interacciones estabilizantes más significativas halladas son la donación de densidad electrónica desde los orbitales π del anillo fenoxilo al orbital de antienlace π^* del alqueno.

Por otro lado, para los cinamatos **22a-c** las distancias encontradas desde el centroide del anillo del fragmento cinamoilo al grupo metoxilo ubicado en posición *para* del anillo feniléter se encontraron entre 3,41 y 3,52 Å. Estas distancias estarían de acuerdo con la existencia de una interacción CH- π entre los hidrógenos del grupo metoxilo y el núcleo aromático del fragmento cinamoilo.¹²⁵

Para los distintos cinamatos **22a-i** también pudieron hallarse conformaciones en las que el anillo fenoxilo se ubica aproximadamente perpendicular al fragmento cinamoilo (*edge-to-face*), las cuales se encontraron entre 3,24 y 5,67 kcal/mol por encima de las conformaciones *face-to-face*. En la Figura 5.12 se representan las estructuras optimizadas y las distancias encontradas entre los fragmentos fenoxilo y cinamoilo para las conformaciones *edge-to-face* de **22b** y **22e**. Las estructuras optimizadas y distancias halladas para las conformaciones *edge-to-face* de los restantes cinamatos fueron semejantes.



Distancias calculadas (Å) en las geometrías optimizadas al nivel M06-2X/6-31+G(d) (capa interior) y AM1 (capa exterior)

Figura 5.12

Teniendo en cuenta que la diferencia de energía (ΔE) entre las conformaciones *face-to-face* y *edge-to-face* puede ser tomada como una medida de la fuerza de las interacciones π -stacking, se analizaron los valores de ΔE obtenidos para los distintos cinamatos (Tabla 5.1).

Tabla 5.1

ΔE entre las conformaciones *s-cis,face-to-face* y *s-cis,edge-to-face* de **22a-i** expresadas en kcal/mol

Cinamato	R	R ₁	ΔE (kcal/mol)
22c	OCH ₃	CF ₃	8,82
22b	OCH ₃	H	7,64
22a	OCH ₃	OCH ₃	7,57
22i	CF ₃	CF ₃	7,02
22g	CF ₃	OCH ₃	6,12
22h	CF ₃	H	5,90
22f	H	CF ₃	5,48
22e	H	H	5,20
22d	H	OCH ₃	4,57

De los datos consignados en tabla puede observarse que la diferencia de energía entre las conformaciones *face-to-face* y *edge-to-face* varía al cambiar las características electrónicas de los sustituyentes de los fragmentos cinamoilo y fenoxilo.

Puede notarse además que los mayores valores de ΔE se registraron en los cinamatos **22c**, **22b** y **22a** en ese orden, los cuales poseen un anillo fenoxilo sustituido con un grupo donador de electrones (R= OCH₃). Esto sugiere una mayor estabilización de la conformación *face-to-face* en estos cinamatos como consecuencia de una interacción π -stacking más fuerte. Este comportamiento resultó opuesto al observado para los ésteres acrílicos, en los cuales la fuerza de la interacción π - π es mayor cuando el acrilato contiene un sustituyente electroatractivo sobre el anillo feniléter. Estas diferencias pusieron de manifiesto que el anillo aromático del fragmento cinamoilo tiene influencia sobre las interacciones π - π entre el anillo fenoxilo y el doble enlace del grupo enoato.

Se observó también que los valores de ΔE se vieron afectados por la diferente sustitución del anillo del fragmento cinamoilo. Para un dado sustituyente R del anillo feniléter el mayor valor de ΔE se presentó cuando el núcleo aromático del fragmento cinamoilo está sustituido con un grupo trifluorometilo (R₁= CF₃).

Finalmente, las conformaciones (*face-to-face* y *edge-to-face*) halladas para los distintos cinamatos podrían correlacionarse con las especies detectadas a -40 °C en los espectros de RMN ¹H. Para las conformaciones mayoritarias *face-to-face* debería esperarse un significativo apantallamiento de las señales de los protones vinílicos como así también de los hidrógenos H-5' y H-9', puesto que estos núcleos se ubican dentro del cono de apantallamiento del anillo fenoxilo (Figura 5.11). Sin embargo, esto no ocurre en las conformaciones minoritarias *edge-to-face* (Figura 5.12), razón por la cual se esperaría que

los hidrógenos H-2', H-3', H-5' y H-9' se desplazaran hacia campos más bajos. Ambas observaciones son consistentes con los corrimientos químicos detectados experimentalmente para las especies mayoritarias y minoritarias respectivamente de los distintos cinamatos **22a-i**.

Además, los protones del grupo metoxilo (H-14) en las conformaciones *face-to-face* de los cinamatos **22a-c** y el protón H-11 en la conformación *s-cis,face-to-face* de **22d-f** se ubican en la región de apantallamiento del anillo aromático del fragmento cinamoilo (Figura 5.11). Esto podría justificar el corrimiento hacia campos altos experimentado por los protones H-14 y H-11 de las especies mayoritarias de **22a-c** y **22d-f** respectivamente. Por otro lado, en las conformaciones *edge-to-face* los hidrógenos H-14 y H-11 están alejados del núcleo aromático del fragmento cinamoilo (Figura 5.12), por lo que se esperaría que estos protones resuenen a campos más bajos, tal como se observa experimentalmente para las especies minoritarias de los cinamatos **22a-c** y **22d-f**.

3. Evaluación de la capacidad inductiva

Los promisorios resultados obtenidos con el uso de los auxiliares derivados de levoglucosenona en reacciones de Diels-Alder asimétricas entre los correspondientes ésteres acrílicos y ciclopentadieno motivaron a realizar estas transformaciones químicas empleando como sustratos los ésteres cinámicos obtenidos precedentemente. Lamentablemente, estos compuestos presentaron de nula a muy baja reactividad en las reacciones de cicloadición con ciclopentadieno, tanto en condiciones térmicas como asistidas por ácidos de Lewis, razón por la cual se decidió estudiar la aplicación de estos cinamatos en otras transformaciones químicas estereoselectivas.

La síntesis de ciclopropanos ópticamente activos ha constituido un desafío continuo para los químicos sintéticos, especialmente debido a la presencia de estas estructuras en numerosos productos naturales y sustancias biológicamente activas.¹²⁶⁻¹²⁹ Esto ha motivado la búsqueda de nuevas y diversas estrategias que permitan el acceso a esta clase de estructuras moleculares y en los últimos años, la mayoría de los esfuerzos se han focalizado en la síntesis enantioselectiva de compuestos conteniendo esta funcionalidad.^{126,127} Por otro lado, este cicloalcano tiene un rol importante en el área de la química orgánica. La tensión asociada con el ciclo de tres miembros permite llevar a cabo una variedad de reacciones de apertura de anillo útiles desde el punto de vista sintético, como así también la rigidez asociada a este sistema hace que este grupo constituya una unidad estructural atractiva para la preparación de moléculas con una orientación definida de grupos funcionales.¹³⁰ En base a lo expuesto, decidió estudiarse la aplicación de los ésteres cinámicos derivados de levoglucosenona en reacciones de ciclopropanación asimétricas.

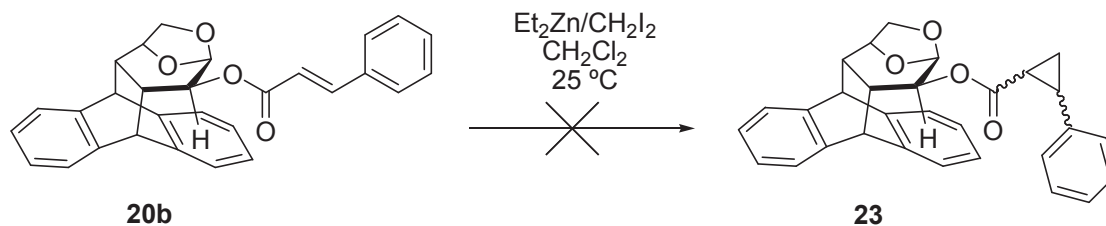
3.1. Reacciones de ciclopropanación asimétricas

En la literatura pueden encontrarse diferentes estrategias para llevar a cabo reacciones de ciclopropanación estereoselectivas empleando auxiliares quirales.^{126,127} La elección de una metodología en particular dependerá de las características de los sustratos involucrados en estas transformaciones químicas asimétricas. Por ello, en una primera instancia se focalizaron los esfuerzos en la búsqueda de condiciones apropiadas que permitieran llevar a cabo las reacciones de ciclopropanación sobre los ésteres cinámicos previamente sintetizados.

El empleo de auxiliares quirales en reacciones de ciclopropanación mediadas por especies organometálicas de cinc ha sido ampliamente difundido.¹²⁷ Frecuentemente, para que estas reacciones puedan proceder de manera exitosa es necesaria la presencia de alquenos ricos en electrones, como enol éteres, o alquenos que contengan grupos directores como es el caso de los alcoholes alílicos.^{126,127} El uso de ésteres, amidas u otros derivados α,β -insaturados no es muy común, ya que la naturaleza electrofílica de estos sustratos muchas veces impide que la reacción de ciclopropanación tenga lugar.¹²⁷ No obstante de ello, en la literatura pueden encontrarse antecedentes de síntesis estereocontroladas de ciclopropanos derivados de compuestos carbonílicos conjugados con dobles enlaces empleando esta estrategia sintética.^{127,131} Un ejemplo de ello lo constituyen los buenos rendimientos y selectividades obtenidos en la ciclopropanación de amidas quirales α,β -insaturadas derivadas de D-alcanfor empleando como reactivos para esta transformación química Et_2Zn y CH_2I_2 .¹³¹ Estas condiciones de ciclopropanación fueron introducidas por Junji Furukawa en 1966 como una modificación al protocolo desarrollado originalmente por H. E. Simmons y R. D. Smith, y las mismas han sido extensamente aplicadas como estrategia para la síntesis de distintos compuestos conteniendo este carbociclo de tres miembros.^{127,132}

En base a lo mencionado anteriormente, decidió emplearse esta metodología en las reacciones de ciclopropanación de los ésteres cinámicos derivados de levoglucosenona. El cinamato **20b** fue utilizado como sustrato para la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción, ya que el mismo se sintetiza de manera simple y con buenos rendimientos.

Consecuentemente, a una solución del compuesto **20b** en diclorometano anhidro se adicionaron 5 equivalentes de CH_2I_2 y 3 equivalentes de Et_2Zn en ese orden. Lamentablemente, luego de 20 horas de agitación vigorosa a temperatura ambiente, sólo logró recuperarse el material de partida (Esquema 5.5).

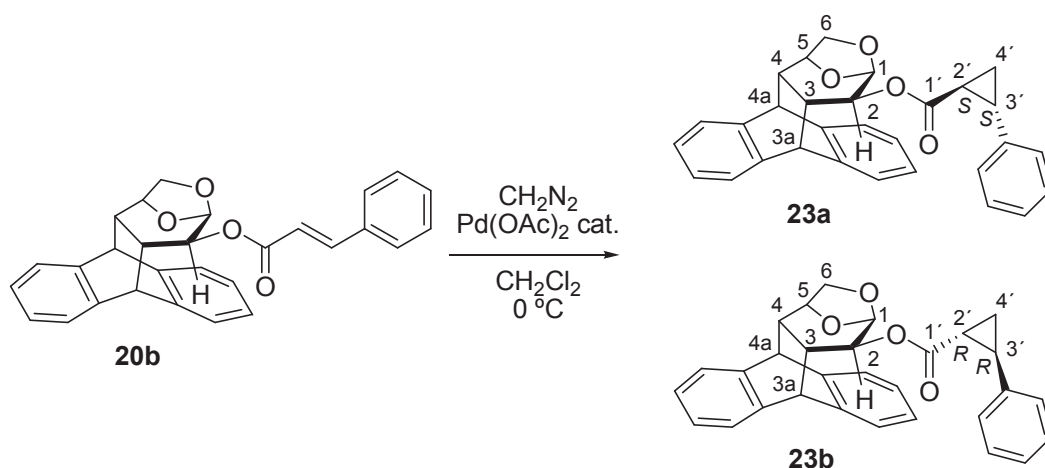


Esquema 5.5

Los resultados obtenidos no fueron sorprendentes, teniendo en cuenta que los sustratos deficientes en electrones, tales como ésteres α,β -insaturados, no reaccionan fácilmente bajo condiciones del tipo Simmons-Smith.¹²⁷ Por este motivo, tampoco decidió emprenderse un estudio exhaustivo del empleo de esta estrategia en las reacciones de ciclopropanación de cinamatos quirales, razón por la cual decidió focalizarse los esfuerzos en la búsqueda de otras metodologías que permitieran llevar a cabo esta transformación química.

Las reacciones de ciclopropanación basadas en la descomposición de diazoalcanos catalizadas por metales de transición son uno de los métodos más eficientes para la síntesis asimétrica de estos sistemas cíclicos de tres miembros.^{126,127,133} En la literatura científica pueden encontrarse ejemplos de auxiliares quirales involucrados en reacciones de ciclopropanación que utilizan diazometano junto con catalizadores de paladio.¹²⁷ Si bien un gran número de sales metálicas interactúan con este diazoalcano, las sales de paladio son muy eficientes en la descomposición de diazometano en la presencia de un alqueno.^{133,134} En este contexto, U. Hacksell y colaboradores han empleado exitosamente esta estrategia sintética en reacciones de ciclopropanación estereoselectivas de una familia de ácidos α,β -insaturados derivatizados con la sultama de Oppolzer.¹³⁵

Los buenos resultados obtenidos en la síntesis de ciclopropanos derivados de compuestos carbonílicos α,β -insaturados empleando esta metodología motivaron a ensayar estas condiciones en la reacción de ciclopropanación del cinamato **20b**. Para ello, inicialmente a una solución de **20b** y 0,7 mol % de Pd(OAc)₂ en diclorometano a 0 °C se agregó exceso de una solución etérea de diazometano recientemente destilado. Luego de 1,5 horas de agitación vigorosa se obtuvieron los ciclopropanos **23a** y **23b** con un 48% de rendimiento global y una relación 38:62 entre ambos productos, además de recuperarse material de partida sin reaccionar (Esquema 5.6). La relación **23a/23b** fue determinada mediante el análisis del espectro de RMN ¹H de la mezcla de isómeros, efectuando un procedimiento de deconvolución automática de las señales asignadas a los protones anoméricos de **23a** y **23b** puesto que ninguna señal tiene un corrimiento químico lo suficientemente diferente para posibilitar una correcta integración a línea de base.



Esquema 5.6

La elucidación estructural de los ciclopropanos **23a** y **23b** se llevó a cabo mediante estudios que combinaron espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C , experimentos bidimensionales de correlación homonuclear H-H y heteronuclear H-C, sumado a experimentos ENO.

Los espectros de IR de los ciclopropanos **23a** y **23b** presentaron la banda de absorción correspondiente al grupo carbonilo en 1717 y 1707 cm^{-1} respectivamente. El análisis de los datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C de ambos compuestos permitió determinar el éxito de la reacción de ciclopropanación al detectarse en cada uno de los espectros las señales correspondientes al fragmento ciclopropilo.

En el espectro de RMN ^1H de **23a** las señales atribuidas a los núcleos H-2', H-3', H-4' *syn* y H-4' *anti* resonaron como doblete de dobletes acoplados entre sí centrados en 2,05, 2,57, 1,73 y 1,41 ppm respectivamente. Por otro lado, en el espectro de RMN ^{13}C las señales debidas a los carbonos del anillo ciclopropano se detectaron en 23,9 ppm (C-2'), 26,7 ppm (C-3') y 17,6 ppm (C-4'). El resto de las señales observadas en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de **23a** fueron consistentes con la estructura propuesta para este producto.

La estereoquímica relativa de los sustituyentes del anillo de tres miembros fue corroborada mediante experimentos ENO. Mientras que la irradiación de la resonancia debida a H-2' generó un incremento de la señal correspondiente al hidrógeno H-4' *anti*, la irradiación del núcleo H-3' intensificó la señal atribuida a H-4' *syn* (Figura 5.13). Los experimentos opuestos, es decir la irradiación de los protones H-4' *syn* y H-4' *anti* generó un incremento de las resonancias debidas a H-3' y H-2' respectivamente.

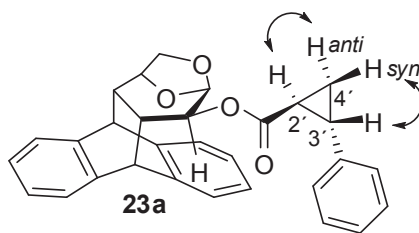


Figura 5.13

En el espectro de RMN ^1H de **23b** los protones del fragmento ciclopropilo aparecieron acoplados entre sí en 2,65 ppm (H-3'), 2,14-2,05 ppm (H-2'), 1,64 ppm (H-4' *syn*) y 1,36 ppm (H-4' *anti*), mientras que en el espectro de RMN ^{13}C las resonancias debidas a los carbonos de este grupo se detectaron en 26,5 ppm (C-3'), 24,0 ppm (C-2') y 18,1 ppm (C-4').

Nuevamente, la realización de experimentos ENO permitió confirmar la esteoquímica *trans* de los sustituyentes del anillo ciclopropano, dado que al irradiar las señales asignadas a los protones H-4' *syn* y H-4' *anti* se intensificaron aquellas resonancias debidas a los hidrógenos H-3' y H-2' respectivamente (Figura 5.14).

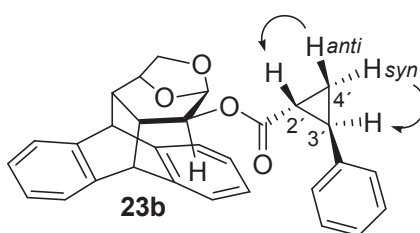
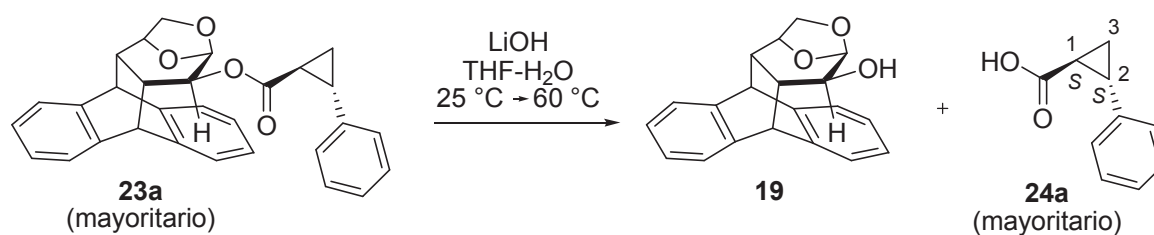


Figura 5.14

La configuración absoluta de los centros estereogénicos presentes en C-2' y C-3' fue determinada mediante la hidrólisis de una mezcla conteniendo los ciclopropanos **23a** y **23b** en una relación 87:13 respectivamente, utilizando como base hidróxido de litio en THF- H_2O . El signo de la rotación óptica de la mezcla de enantiómeros del ácido 2-fenilciclopropano carboxílico (**24**) obtenida (+197,6, c 0,28, EtOH) fue comparado con los poderes rotatorios reportados en la literatura para estos compuestos, pudiéndose determinar que el producto de hidrólisis del ciclopropano **23a** mayoritario se trataba del enantiómero (1*S*,2*S*).¹³⁶ Es importante destacar que el auxiliar **19** fue recuperado cuantitativamente (Esquema 5.7).



Si bien la reacción de ciclopropanación del cinamato **20b** bajo las condiciones ensayadas manifestó bajos niveles de estereoinducción, estos resultados no fueron desalentadores ya que antecedentes del empleo del alcohol **19** en otras transformaciones químicas asimétricas revelaron una moderada capacidad inductiva de este auxiliar derivado de levoglucosenona.⁶¹

Por otro lado, el bajo rendimiento obtenido en la mencionada reacción de ciclopropanación motivó a la búsqueda de condiciones que permitieran una mejora en este sentido. Se evaluó la posibilidad de aumentar los tiempos de reacción y variar las cantidades de catalizador, teniendo en cuenta que la utilización de elevadas concentraciones de Pd(OAc)₂ deben ser evitadas ya que frecuentemente provocan la precipitación del paladio metálico con la consecuente finalización de la reacción.¹³⁵ Además, en todos los casos las reacciones de ciclopropanación fueron llevadas a cabo a 0 °C ya que temperaturas de reacción inferiores comúnmente impiden la completa conversión del material de partida, mientras que el empleo de mayores temperaturas no es conveniente debido a la volatilidad del diazometano.¹³⁵ En la Tabla 5.2 se presentan las condiciones evaluadas para la reacción de ciclopropanación del cinamato **20a**.

Tabla 5.2

Condiciones: CH₂Cl₂, 0 °C

Entrada	Pd(OAc) ₂ (mol %)	t (h)	Rend. (%)	23a/23b
1	0,7	1,5	48	38:62
2	0,7	6	46	37:63
3	2	1,5	81	37:63
4	2	3	89	37:63
5	2	6	86	36:64

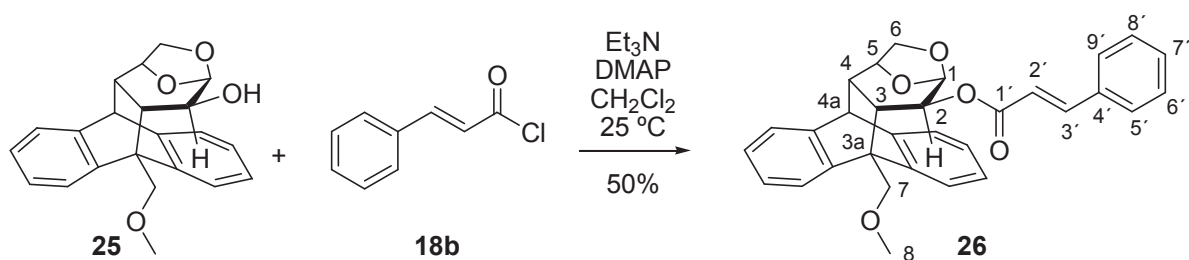
En la Entrada 1 se muestran las condiciones iniciales ensayadas para la reacción bajo estudio, observándose que mayores tiempos de reacción no lograron mejorar los rendimientos de los productos obtenidos (Entrada 2). Afortunadamente, la utilización de 2

mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ permitió incrementar considerablemente los rendimientos de los ciclopropanos **23a-b** (Entradas 3-5), observándose que tiempos de reacción superiores a 3 horas no condujeron a mejores resultados. En todos los casos, la relación **23a/23b** se mantuvo prácticamente inalterada.

Cabe mencionarse que en ningún caso se alcanzó una conversión completa del material de partida, siendo esto bastante frecuente en este tipo de reacciones que emplean catalizadores de paladio.^{133,134} En este sentido, algunos autores han propuesto que la liberación de paladio metálico es la principal causa de la conversión incompleta de olefinas en los correspondientes ciclopropanos.^{134,137}

Finalmente, habiendo encontrado un método adecuado para llevar a cabo estas reacciones de ciclopropanación, se decidió evaluar la capacidad de inducción asimétrica de otros auxiliares quirales derivados de levoglucosenona en esta transformación química estereoselectiva.

Antecedentes revelaron los elevados niveles de selectividad alcanzados en reacciones de cicloadición asimétricas mediante el empleo de los auxiliares **21** y **25** previamente sintetizados en nuestro grupo de trabajo.^{60,62} Esto motivó a estudiar la capacidad inductiva de estos alcoholes en las reacciones de ciclopropanación de los correspondientes ésteres cinámicos empleando diazometano junto con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Si bien, previamente habían sido sintetizados los cinamatos derivados del auxiliar **21**, en esta etapa fue necesaria la obtención del éster cinámico derivado del alcohol **25**. Para ello se utilizó la estrategia anteriormente descrita, en la cual a una mezcla del alcohol **25**, trietilamina y DMAP en diclorometano anhidro a temperatura ambiente se le agregó el cloruro de cinamoilo **18b**, permitiendo obtener luego de agitar vigorosamente toda la noche el cinamato **26** con un rendimiento del 50 % (Esquema 5.8).

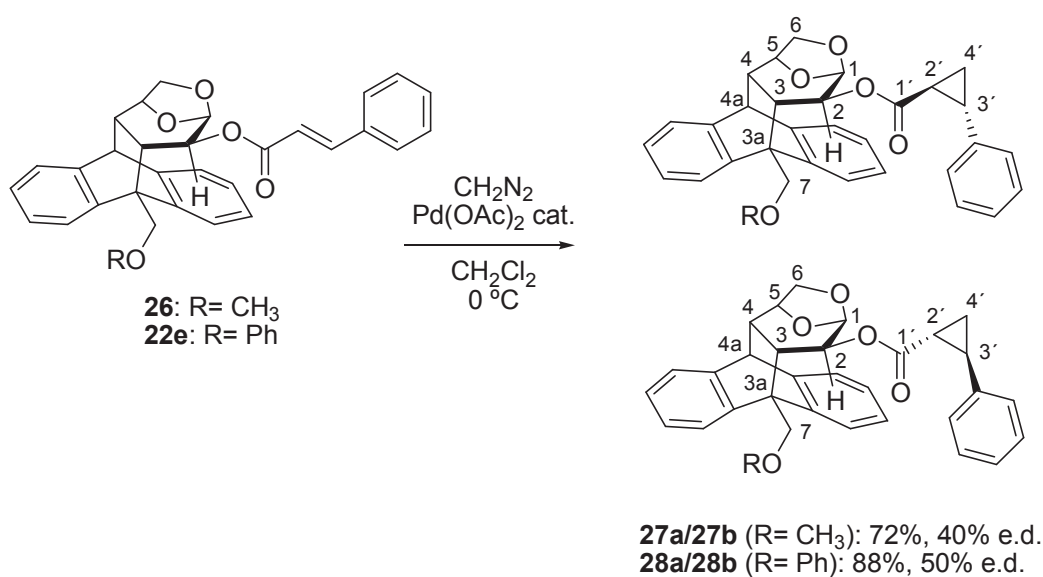


Esquema 5.8

El análisis de los datos espectroscópicos permitió determinar la obtención de **26**. El espectro de IR mostró la banda de absorción intensa centrada en 1705 característica del grupo carbonilo. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C resultaron similares en las señales

comparables a los observados para el cinamato **20b**, observándose las resonancias asignadas a los hidrógenos H-2' y H-3' en 6,53 y 7,79 ppm respectivamente, lo cual puso nuevamente en evidencia que estas señales resuenan a campos más bajos cuando no existe un sustituyente aromático en posición bencílica, en relación a las mismas señales de **22b**, **22e** y **22h**.

Posteriormente, se procedió a evaluar la capacidad inductiva de los auxiliares quirales **21** y **25** en las reacciones de ciclopropanación de los correspondientes ésteres cinámicos empleando las mejores condiciones halladas precedentemente para esta transformación química. De esta manera, el agregado de diazometano en exceso a una solución del cinamato correspondiente y 2 mol % de Pd(OAc)₂ en diclorometano a 0 °C permitió obtener los productos de ciclopropanación con buenos rendimientos (72-88%) y moderadas diastereoselectividades (40-50% e.d.) luego de 3 horas de agitación vigorosa (Esquema 5.9). La mayor selectividad lograda al emplear el cinamato **22e** podría en parte deberse a la presencia de interacciones intramoleculares del tipo π -stacking que fijan la conformación de esta molécula. Por otro lado, en ningún caso se logró la conversión completa del material de partida.



Esquema 5.9

La diferencia en el desplazamiento químico de los protones de grupo metoxilo en el espectro de RMN ¹H de la mezcla de isómeros **27a-b** posibilitó la determinación de la relación isomérica mediante la integración de dichas señales. Sin embargo, el análisis del espectro de RMN ¹H de la mezcla conteniendo los ciclopropanos **28a-b** no reveló ninguna señal que pudiera asignarse exclusivamente a uno de los isómeros. Por ello, la

cuantificación se llevó a cabo mediante el análisis del espectro de RMN ^{13}C cuantitativo de la mezcla de isómeros **28a-b**, en el que las señales asignadas a los carbonos del fragmento ciclopropano mostraron desplazamientos químicos lo suficientemente diferentes entre sí como para poder ser integradas a línea de base.

Los ciclopropanos **27a** y **27b** pudieron ser exitosamente aislados y caracterizados en base a sus datos espectroscópicos. Los espectros de IR de **27a** y **27b** presentaron la banda de absorción característica del grupo carbonilo en 1715 y 1717 cm^{-1} respectivamente. Por otro lado, los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de ambos ciclopropanos mostraron todas las señales esperadas para este tipo de compuestos, destacándose aquellas debidas al fragmento ciclopropilo. En el espectro de RMN ^1H de **27a** las señales debidas a este grupo resonaron en 2,64-2,56 ppm (H-3'), 2,03 ppm (H-2'), 1,69 ppm (H-4'*syn*) y 1,36 ppm (H-4'*anti*), mientras que en el espectro de RMN ^1H de **27b** estas mismas señales se observaron en 2,66-2,57 ppm (H-3'), 2,04 ppm (H-2'), 1,66 ppm (H-4'*syn*) y 1,39-1,32 ppm (H-4'*anti*). Por otro lado, en el espectro de RMN ^{13}C las señales asignadas a los carbonos del anillo ciclopropano aparecieron en 26,3 ppm (C-3'), 23,8 ppm (C-2') y 17,4 ppm (C-4') para **27a** y en 26,5 ppm (C-3'), 24,1 ppm (C-2') y 17,8 ppm (C-4') para **27b**.

La realización de experimentos ENO permitió corroborar la estereoquímica relativa de los sustituyentes del anillo de tres miembros de **27a** y **27b**. En ambos casos, la irradiación de las señales asignadas a los protones H-4'*syn* y H-4'*anti* intensificó las señales correspondientes a los hidrógenos H-3' y H-2' respectivamente, confirmando la estereoquímica *trans* de ambos ciclopropanos (Figura 5.15).

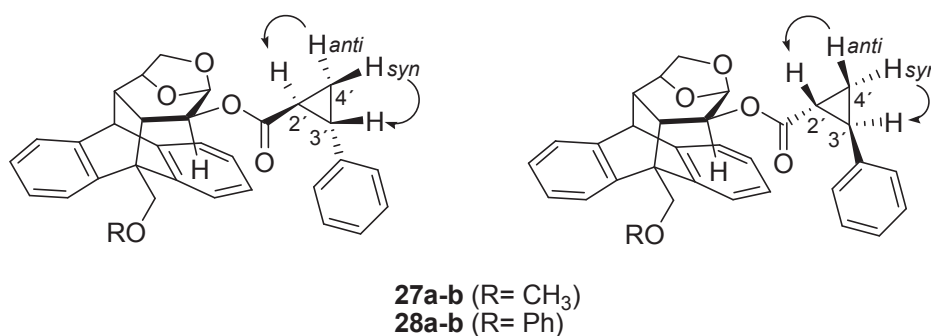


Figura 5.15

Por otro lado, la purificación del crudo de la reacción de ciclopropanación del cinamato **22e** permitió el aislamiento de dos fracciones, la menos polar estaba constituida por una mezcla de los ciclopropanos **28a** y **28b**, mientras que en la fracción más polar se obtuvo el ciclopropano **28b** en forma pura. En los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de **28a** y **28b** se detectaron todas las señales asociadas a este tipo de compuestos. En los espectros de

RMN ^1H las resonancias atribuidas al fragmento ciclopropilo aparecieron en 2,31-2,26 ppm (H-3'), 1,44 ppm (H-2'), 1,20 ppm (H-4'*syn*) y 0,73 ppm (H-4'*anti*) para **28a**, mientras que estas mismas señales se observaron en 2,43 ppm (H-3'), 1,76 ppm (H-2'), 1,42 ppm (H-4'*syn*) y 1,09 ppm (H-4'*anti*) para **28b**. Los espectros de RMN ^{13}C de estos compuestos mostraron las resonancias de los tres carbonos del anillo ciclopropano en 26,3 ppm (C-3'), 23,8 ppm (C-2') y 17,3 ppm (C-4') para **28a** y en 26,0 ppm (C-3'), 23,2 ppm (C-2') y 18,1 ppm (C-4') para **28b**.

Nuevamente, la realización de experimentos ENO permitieron corroborar la estereoquímica *trans* de los sustituyentes del anillo ciclopropano, ya que al irradiar los protones H-4'*anti* y H-4'*syn* de **28a** y **28b** se generó un incremento de las señales H-2' y H-3' respectivamente. Además, para el caso del ciclopropano **28b**, la relación estereoquímica entre los sustituyentes pudo ser corroborada por los experimentos ENO opuestos, es decir que la irradiación de las señales debidas a los hidrógenos H-3' y H-2' intensificó las resonancias correspondientes a los núcleos H-4'*syn* y H-4'*anti* respectivamente (Figura 5.15).

Es importante aclarar que la determinación de la configuración absoluta de los centros estereogénicos presentes en C-2' y C-3' de los ciclopropanos **27a-b** y **28a-b** no fue llevada a cabo debido a que no se contaba con cantidades suficientes de estos sustratos para realizar la hidrólisis de los correspondientes ciclopropanos.

Finalmente, en el presente Capítulo se ha llevado a cabo de manera exitosa la síntesis de una nueva familia de cinamatos quirales derivados de levoglucosenona. En base a estudios espectroscópicos y cálculos teóricos se ha podido postular que estos compuestos existen en solución en un equilibrio dinámico en el cual las conformaciones *face-to-face* son más estables que las *edge-to-face*. Además, en las conformaciones mayoritarias *face-to-face* (*s-cis* y *s-trans*) se evidenció la presencia de interacciones π -*stacking* entre el anillo fenoxilo y el doble enlace del fragmento cinamoilo de los distintos ésteres **22a-i**. Se encontró también que la magnitud de las interacciones π - π depende de la densidad electrónica de los fragmentos involucrados, las cuales son más fuertes cuando el anillo fenoxilo está sustituido con un grupo donador de electrones. Este comportamiento fue opuesto al observado para los acrilatos, lo cual puso de manifiesto que las interacciones π -*stacking* entre el anillo fenoxilo y el doble enlace del grupo enoato se ven afectadas por la presencia del anillo aromático del fragmento cinamoilo y además se ven favorecidas cuando este núcleo aromático está sustituido con un grupo electroatrayente.

Por otro lado, los ésteres cinámicos fueron utilizados en reacciones de ciclopropanación asimétricas, alcanzándose excesos diastereoisoméricos hasta 50%. Estos resultados no

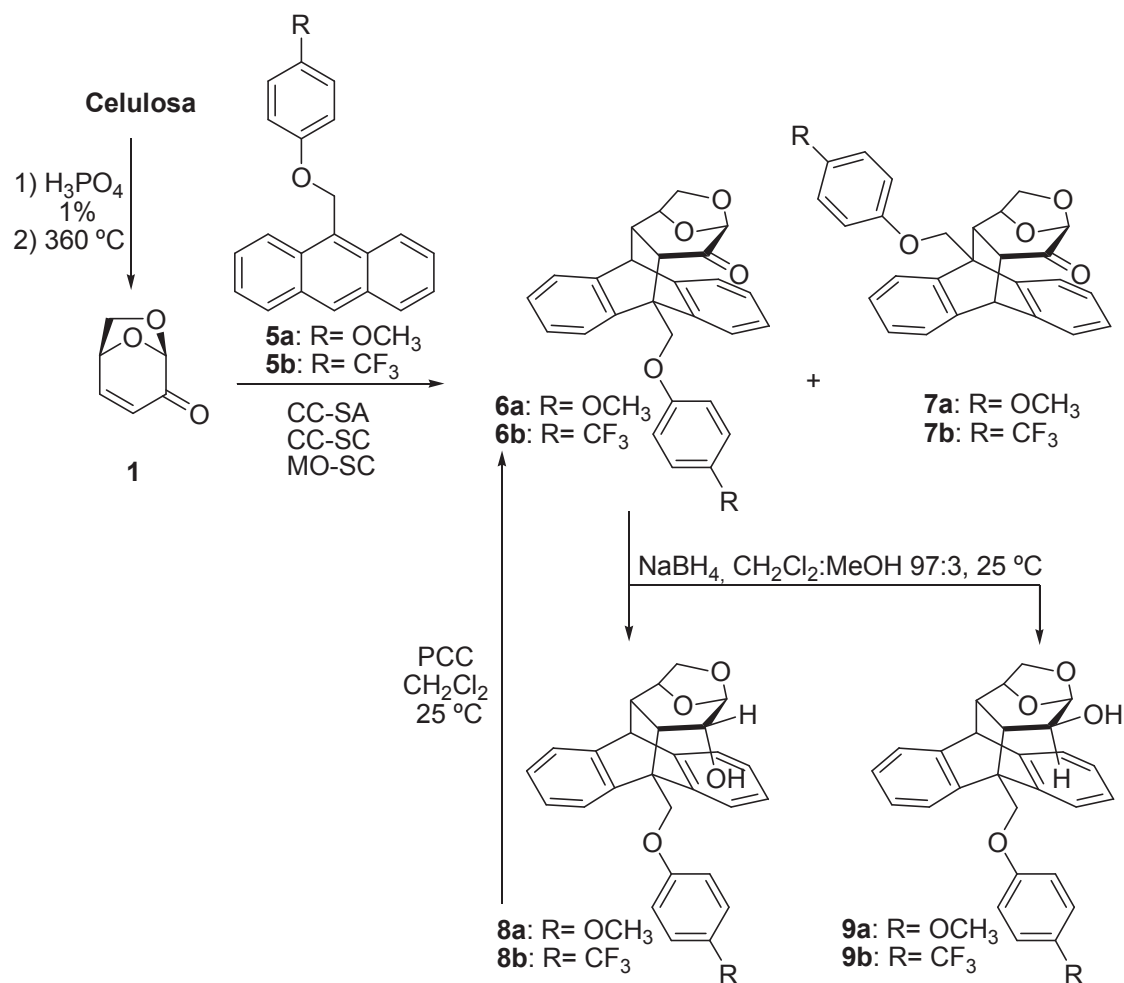
sólo pusieron de manifiesto una nueva aplicación de los auxiliares quirales derivados de levoglucosenona en transformaciones orgánicas estereoselectivas, sino que además constituyeron uno de los pocos ejemplos del empleo de auxiliares quirales en reacciones de ciclopropanación asimétricas de derivados de ácidos carboxílicos α,β -insaturados que utilizan diazometano junto con catalizadores de paladio, sirviendo esto como base para ampliar el estudio a otros sistemas relacionados.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

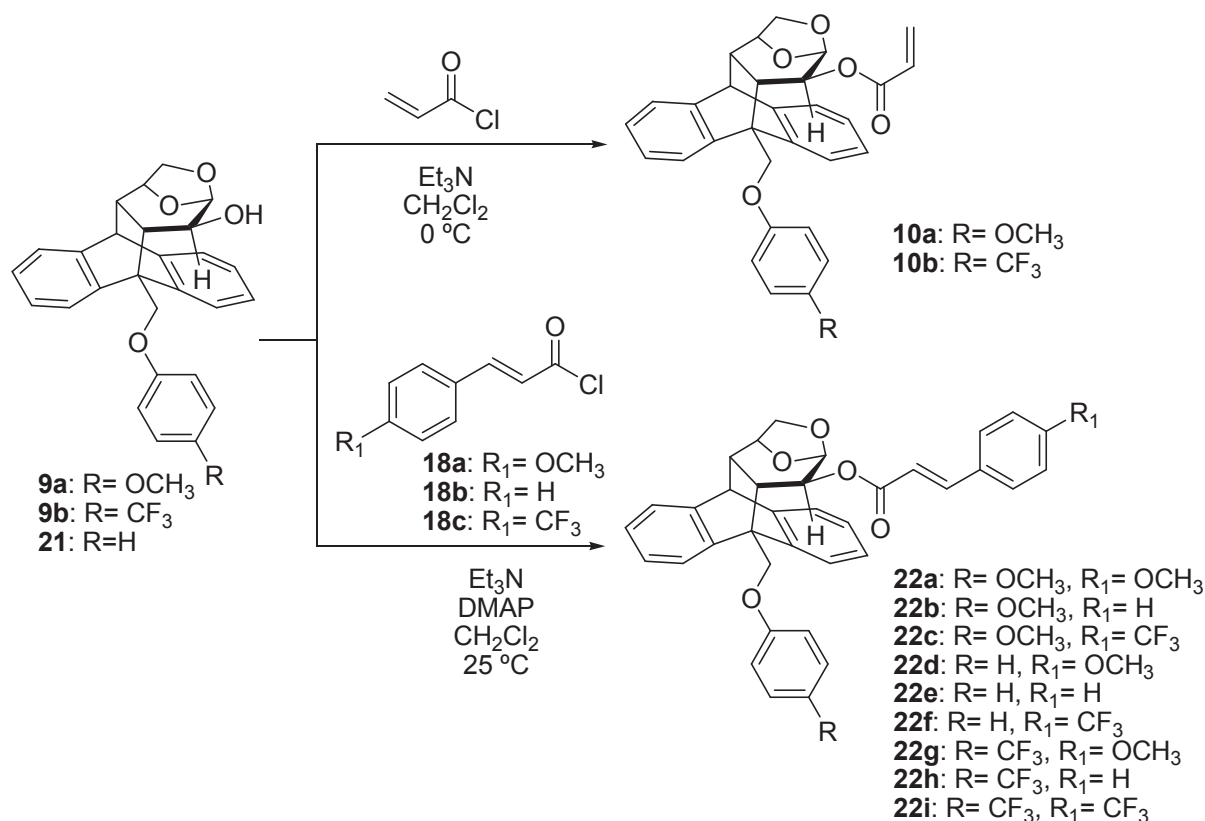
El aprovechamiento de biomasa para la generación de nuevas herramientas en el campo de la síntesis asimétrica como así también para el desarrollo de modelos que permitan explicar fenómenos de relevancia química y biológica suscitaron nuestro interés en llevar a cabo el presente estudio. Por ello, en este trabajo de Tesis se empleó levoglucosenona en la síntesis de auxiliares quirales y sus correspondientes ésteres acrílicos y cinámicos, los cuales fueron diseñados con el objeto de estudiar la participación de las interacciones π -*stacking* en estos sistemas, analizar el efecto de la densidad electrónica sobre estas interacciones y evaluar la influencia de este fenómeno en la capacidad inductiva de los nuevos auxiliares quirales.

El presente estudio comenzó con la obtención de levoglucosenona (**1**) mediante un proceso de pirólisis empleando celulosa microcristalina pretratada con ácido fosfórico. Posteriormente, **1** fue empleada como dienófilo en reacciones de Diels-Alder con dienos derivados de antraceno sustituidos en posición 9 con un anillo fenoximetilo conteniendo un grupo atractor o donador de electrones. Esta transformación química fue llevada a cabo en tolueno a reflujo y también en sistemas cerrados empleando calentamiento convencional o por radiación de microondas. En todos los casos se obtuvieron los isómeros *orto* **6** y *meta* **7** con buenos rendimientos y elevadas regioselectividades hacia la formación preferencial de los isómeros *orto*. Asimismo, los tiempos de reacción fueron notoriamente inferiores cuando estas reacciones se llevaron a cabo empleando sistemas cerrados. La reducción del grupo carbonilo de los aductos **6** permitió la generación de los correspondientes alcoholes quirales α **8** y β **9**, los cuales fueron obtenidos en una relación cercana a 40:60 respectivamente. Los alcoholes β fueron luego esterificados, mientras que los alcoholes epiméricos α fueron oxidados para regenerar el material de partida (Esquema 6.1).



Esquema 6.1

Posteriormente, la reacción de los alcoholes **9a-b** con cloruro de acrililo en presencia de trietilamina permitió generar los correspondientes acrilatos **10a-b**, mientras que el tratamiento de **9a-b** y **21** con los cloruros de cinamoilo **18a-c** en presencia de trietilamina y cantidades catalíticas de DMAP permitió la obtención de los cinamatos **22a-i** (Esquema 6.2). De este modo, había logrado sintetizarse de manera exitosa una familia de ésteres acrílicos y cinámicos derivados de levoglucosenona, siendo la sustitución de los anillos fenoxilo y cinamoilo con grupos de diferentes características electrónicas el rasgo distintivo entre estos compuestos.



Esquema 6.2

En base a una combinación de estudios de RMN ¹H, cristalografía de rayos X y cálculos teóricos llevados a cabo para los acrilatos **10a-b** se ha podido postular que estos ésteres existen en solución en un equilibrio dinámico entre al menos cuatro conformaciones: *s-cis,face-to-face*, *s-trans,face-to-face*, *s-cis,edge-to-face* y *s-trans,edge-to-face*, en el cual las dos primeras son las mayoritarias (Figura 6.1). Se encontró que, si bien los conformeros *s-cis* y *s-trans* se interconvierten rápidamente, el equilibrio conformacional *face-to-face/edge-to-face* es lento, lo cual ha quedado de manifiesto experimentalmente en la diferenciación de estos rotámeros en los espectros de RMN ¹H registrados a bajas temperaturas. Además, en las conformaciones *face-to-face* se evidenció la presencia de interacciones π -stacking entre el anillo fenoxilo y el doble enlace del grupo acrilato. La fuerza de estas interacciones dependió de la densidad electrónica del anillo feniléter, siendo mayor cuando el mismo se halla sustituido con un grupo atractor de electrones. Más aún, la relación encontrada tanto teórica como experimentalmente entre los conformeros *face-to-face* y *edge-to-face* dependió de la magnitud de estas interacciones.

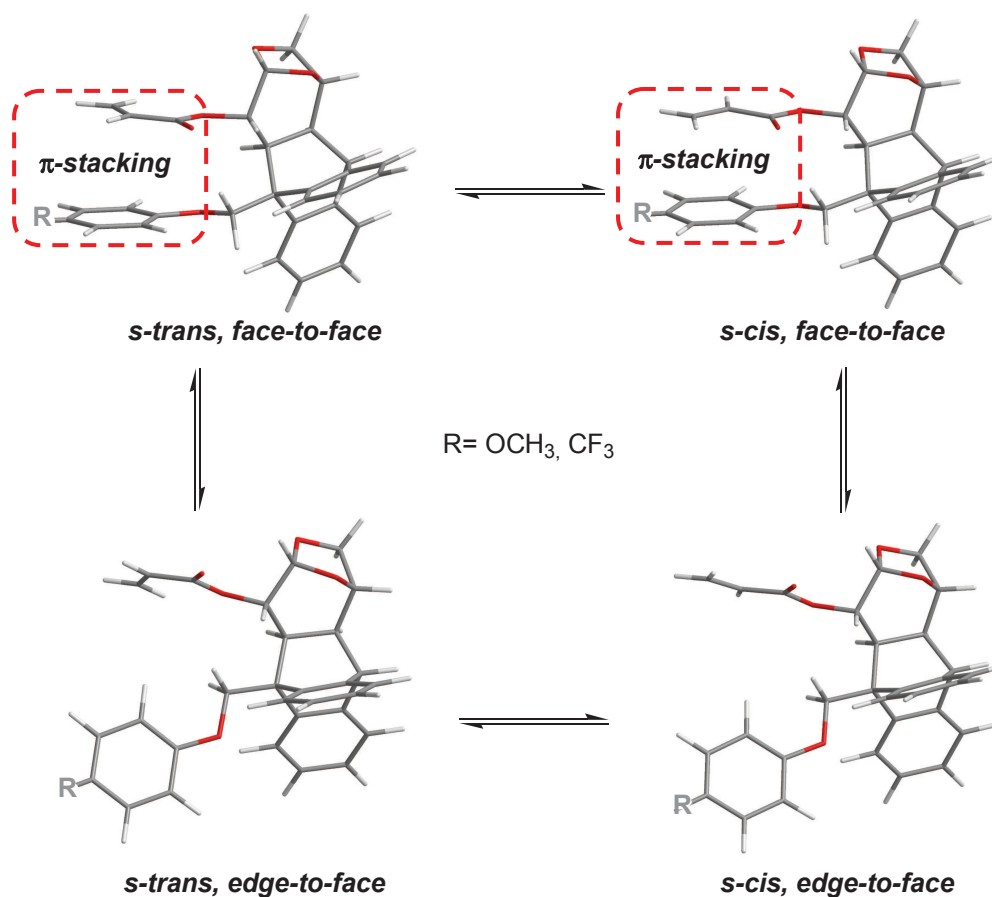


Figura 6.1

La realización de estudios espectroscópicos y cálculos computacionales para los cinamatos **22a-i** puso de manifiesto la coexistencia de distintas especies en solución en un equilibrio dinámico en el cual las conformaciones *face-to-face* presentaron menor energía que las *edge-to-face*. Además, en las conformaciones *face-to-face* (*s-cis* y *s-trans*) se evidenció la presencia de interacciones π -stacking entre el anillo fenoxilo y el doble enlace del fragmento cinamoilo (Figura 6.2). La magnitud de estas interacciones dependió de la densidad electrónica de los fragmentos involucrados, las cuales son más fuertes cuando el anillo fenoxilo está sustituido con un grupo donador de electrones. Esto reveló un comportamiento opuesto al observado para los acrilatos, lo cual puso de manifiesto que las interacciones π -stacking en estos sistemas se ven afectadas por la presencia del anillo aromático del fragmento cinamoilo y a su vez están favorecidas cuando este anillo está sustituido con un grupo electroatrayente. Por otro lado, en el caso de los cinamatos **22a-c** se evidenció la participación de interacciones CH- π entre los hidrógenos del grupo metoxilo y el núcleo aromático del fragmento cinamoilo.

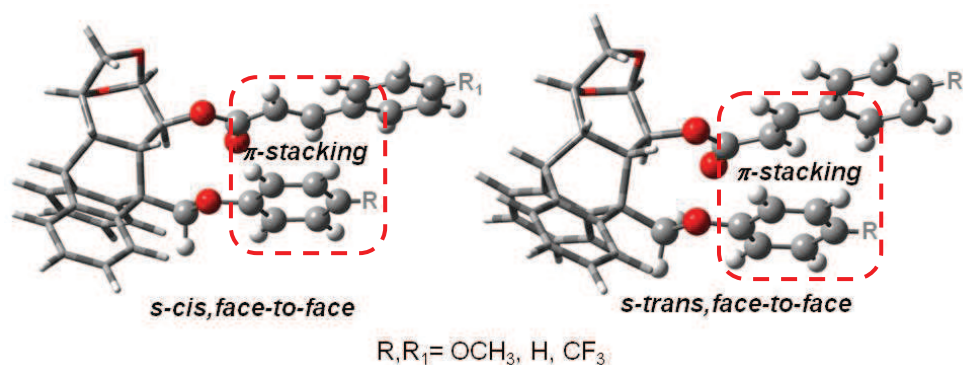


Figura 6.2

Los ésteres acrílicos **10a-b** fueron empleados en reacciones de Diels-Alder asimétricas bajo condiciones térmicas y asistidas por ácido de Lewis. La totalidad de las reacciones evaluadas mostraron ser *endo* selectivas, observándose en todos los casos elevadas relaciones *endo/exo* y selectividades faciales. En las reacciones llevadas a cabo bajo condiciones térmicas se obtuvieron relaciones *endo S/R* hasta 88:12, siendo estas selectividades notoriamente superiores a las logradas empleando auxiliares quirales derivados de otros carbohidratos. Además, pudo notarse que en estas condiciones la selectividad se vio influenciada por la fuerza de las interacciones π - π . Por otro lado, cuando las reacciones fueron efectuadas utilizando Et₂AlCl se obtuvieron relaciones *endo R/S* hasta 95:5, observándose una neta inversión de la selectividad facial respecto a la obtenida en condiciones térmicas. Esto último fue justificado en base a la formación de complejos quelatos en los cuales en ácido de Lewis se coordina a los oxígenos del grupo carbonilo y del puente 1,6 anhidro. En este tipo de compuestos de coordinación la cara diastereotópica menos impedida hacia el ataque del ciclopentadieno resulta ser la opuesta a la exhibida en condiciones térmicas. Adicionalmente, es destacable que la ruptura hidrolítica de los aductos de Diels-Alder posibilita la obtención de sistemas carbocíclicos enantioméricamente puros y la recuperación cuantitativa de los auxiliares quirales.

La baja reactividad manifestada por los ésteres cinámicos en reacciones de cicloadición condujo a evaluar estos sustratos en otras transformaciones químicas asimétricas. Consecuentemente, distintos cinamatos fueron utilizados en reacciones de ciclopropanación empleando diazometano junto con Pd(OAc)₂. En todos los casos se obtuvieron buenos rendimientos y moderadas diastereoselectividades, lográndose los mejores resultados cuando el sustrato presentó interacciones del tipo π - π . Estos ejemplos pusieron de manifiesto una nueva aplicación de los auxiliares quirales derivados de levoglucosenona en transformaciones orgánicas estereoselectivas.

Finalmente, los resultados obtenidos y discutidos en este trabajo de Tesis permitieron

arribar a la conclusión de que levoglucosenona constituye un valioso material de partida para la obtención de compuestos que han demostrado ser de suma utilidad en el campo de la síntesis asimétrica y también para el estudio de fenómenos de interés químico y biológico. Por un lado, las elevadas selectividades alcanzadas en las transformaciones químicas asimétricas convierten a los auxiliares quirales derivados de levoglucosenona en promisorios inductores que podrían ser empleados en otras reacciones químicas estereoselectivas. Además, los correspondientes ésteres acrílicos y cinámicos resultaron ser excelentes modelos para el estudio de las interacciones π -stacking entre un anillo aromático y un alqueno, pudiendo ser utilizados para el análisis del comportamiento de sistemas más complejos que presenten este tipo de interacciones no covalentes.

CAPÍTULO VII

PARTE EXPERIMENTAL

1. Materiales y métodos

1.1. Condiciones generales

Las reacciones en atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno seco o de argón de alta pureza y se controlaron por CCD. Los solventes y reactivos se transfirieron con jeringa o cánula con presión de nitrógeno seco o de argón de alta pureza. Las soluciones se evaporaron a presión reducida en evaporador rotatorio.

Las transformaciones efectuadas a baja temperatura se llevaron a cabo mediante el empleo de baños de nitrógeno líquido como agente refrigerante en mezcla con solventes orgánicos (AcOEt, MeOH, etc.) o utilizando baños de hielo.

Las reacciones realizadas a altas temperaturas se realizaron empleando baños de silicona mediante calentamiento con planchas calefactoras y se refrigeraron por circulación de agua, a menos que se indique otra condición.

Las transformaciones químicas asistidas por radiación de microondas se llevaron a cabo en un reactor de laboratorio marca CEM modelo Discover LabMate.

Los criterios de pureza para las muestras fueron:

- 1) la aparición de una única mancha en CCD al desarrollarlas en diversos sistemas de solventes.
- 2) el rango de punto de fusión para el caso de compuestos cristalinos.

1.2. Datos físicos

Los puntos de fusión fueron determinados en un microscopio con platina calefactora marca Ernst Leitz Wetzlar modelo 350 y no han sido corregidos.

Los espectros de IR fueron registrados por transformada de Fourier en un espectrofotómetro marca Shimadzu modelo IRPrestige-21. Las muestras sólidas se midieron como dispersiones en pastillas de bromuro de potasio (KBr), obtenidas por compresión de una mezcla finamente pulverizada de aproximadamente 1 mg de muestra y 100 mg de KBr. Los aceites se determinaron puros formando una película soportada entre dos pastillas de

cloruro de sodio (NaCl). Se informaron los valores de frecuencia en unidades de cm^{-1} para las bandas más significativas del espectro.

Los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro Bruker modelo Avance-300 DPX (300 MHz para RMN ^1H ; 75 MHz para RMN ^{13}C ; 282,4 MHz para ^{19}F).

En los espectros de RMN ^1H se utilizó la señal del tetrametilsilano como patrón de referencia interno $[\delta_{\text{H}}(\text{TMS})] = 0,00$ ppm. En los espectros de RMN ^{13}C se utilizó la señal del solvente como patrón de referencia interno $[\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3)] = 76,9$ ppm.

Las mediciones se realizaron con la muestra disuelta en CDCl_3 , a menos que se indique otro solvente. Los espectros de RMN ^1H se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales (δ) y, a continuación entre paréntesis y en este orden, se detalló la multiplicidad de la señal, las constantes de acoplamiento (J), la integración de la señal y su asignación. Los espectros de RMN ^{13}C se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales (δ) y, a continuación entre paréntesis, el tipo de carbono y su asignación. Para el caso de los compuestos que contienen átomos de flúor en su estructura además se detalló la multiplicidad y la constante de acoplamiento ^{13}C - ^{19}F ($J_{\text{C-F}}$). Los desplazamientos químicos se informaron en unidades de partes por millón (ppm), relativas al patrón de referencia correspondiente y las constantes de acoplamientos (J) en hercios. Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidades de las señales fueron s: singlete, d: doblete, c: cuarteto, dd: doble doblete, ddd: doble doblete de dobletes y m: multiplete. Las señales intercambiables se identificaron con el símbolo *. Los espectros de RMN ^{13}C reportados son espectros totalmente desacoplados BB (inglés: Broad Band).

Los poderes rotatorios $[\alpha]_{\text{D}}$ fueron determinados a la longitud de onda de la línea D del sodio (589 nm) empleando un fotopolarímetro electrónico marca Jasco modelo DIP-1000. Las mediciones se realizaron con la muestra disuelta en CHCl_3 , a menos que se indique otro solvente, utilizando celdas de 100 mm. Los poderes rotatorios se informaron seguidos de, entre paréntesis y en este orden, la concentración de la muestra en g/100 mL y el solvente utilizado.

Los espectros de masa de alta resolución fueron obtenidos por inyección directa en un espectrómetro de masa marca Bruker modelo micrOTOF-Q II.

Los estudios de cristalografía de Rayos X fueron realizados por la Dra. Carmina Ramirez de Arellano, del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia.

1.3. Cromatografías

Las CCD se realizaron sobre placas comerciales de aluminio cubiertas con sílica gel Merck (60F254) y se desarrollaron con sistemas de solventes adecuados a cada muestra. Las manchas se detectaron con lámpara de luz UV (254 nm) y por rociado con solución de

p-anisaldehído / ácido acético / etanol (95%) / ácido sulfúrico (9,2 mL:3,75 mL:338 mL:12,5 mL) con posterior calentamiento.

Las separaciones cromatográficas en columna se realizaron sobre sílica gel Merck 60H eluyendo con cantidades crecientes de acetato de etilo en hexano, a menos que se indique otro sistema de solventes, con ayuda de presión de nitrógeno o de aire comprimido.

Las cromatografías líquidas de alta performance (CLAP) fueron efectuadas en un cromatógrafo líquido marca Varian modelo ProStar 210, equipado con un detector UV-Vis marca Varian modelo Prostar 320 (operando a 270 nm), empleando una columna analítica marca Beckman modelo ULTRASPHERE C-18 (25 cm x 4,6 mm, 5 μm).

Los solventes empleados en las técnicas de CLAP fueron:

- Acetonitrilo: del laboratorio Sigma-Aldrich 99,9 % grado CLAP, y antes de su utilización fue filtrado y degasificado durante 30 minutos con sonicación.
- Agua: bidestilada, filtrada e irradiada en un equipo para agua calidad UHQ USFilter, y posteriormente degasificada durante 30 minutos con sonicación.

Los estudios de CG-EM fueron realizados en un cromatógrafo gaseoso marca Perkin Elmer modelo Autosystem XL, equipado con un detector de masa Perkin Elmer modelo TurboMass, empleando una columna capilar marca SUPELCO modelo Astec CHIRALDEX G-TA (30 metros x 0,25 mm, 0,12 μm).

1.4. Reactivos, gases y solventes

Los reactivos utilizados fueron productos comerciales analíticamente puros, el manejo y disposición de los mismos se realizó de acuerdo a normas recomendadas tanto por el fabricante como por el proveedor, o lo aconsejado por las buenas prácticas de laboratorio.¹³⁸

El ciclopentadieno monómero utilizado como dieno en reacciones de Diels-Alder se obtuvo por retrodimerización (craqueo) de dicitlopentadieno.

El cloruro de acrililo se sintetizó por reacción de cloruro de benzoilo con ácido acrílico en tolueno a 160 °C, se obtuvo así una solución de cloruro de acrililo en tolueno que fue cuantificada por RMN ¹H.

El diazometano utilizado en las reacciones de esterificación y ciclopropanación se preparó empleando un equipo de destilación comercial especialmente diseñado para tal fin. La metodología de síntesis consistió en adicionar lentamente una solución de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (10,7 g, 49,9 mmol) en éter etílico (65 mL) a una solución precalentada (temperatura del baño = 70 °C) de KOH (2,5 g, 44,6 mmol), agua (4 mL) y etanol (125 mL). Se obtuvo una solución de diazometano en éter etílico que fue recogida a una temperatura inferior a 0 °C.

Los gases empleados (nitrógeno, argón) se secaron por pasaje a través de tamices

moleculares.

Los solventes utilizados como eluyentes en CCD o cromatografía en columna fueron purificados por destilación. Los solventes de reacción fueron de calidad "Pro análisis" y en los casos necesarios se sometieron a ulterior purificación tal como se describe a continuación.¹³⁸

- Acetona anhidra: destilada sobre CaSO_4 bajo atmósfera de N_2 .
- Tolueno anhidro: refluído sobre cintas de sodio bajo atmósfera de N_2 en presencia de benzofenona como indicador y destilado.
- Cloroformo deuterado anhidro: destilado sobre P_2O_5 bajo atmósfera de N_2 .
- Diclorometano anhidro: destilado sobre CaH_2 bajo atmósfera de N_2 .
- Trietilamina anhidra: secada sobre KOH y destilada bajo atmósfera de N_2 .

Los solventes se conservaron bajo atmósfera de nitrógeno seco en ampollas, las que se manipularon mediante las técnicas de Schlenk.¹³⁸

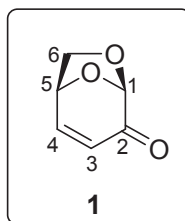
1.5. Cálculos computacionales

Los cálculos teóricos fueron realizados por el Dr. Ariel Sarotti, de la Universidad Nacional de Rosario, empleando el paquete GAUSSIAN 09.¹³⁹ En el caso de los estudios realizados sobre los acrilatos se empleó el funcional M06-2X¹¹¹ y la base 6-31+G(d), mientras que para los cinamatos se utilizó el método híbrido ONIOM,¹²³ donde la capa interior fue sometida al nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d) y la capa exterior fue modelada con AM1.¹²⁴ Las correcciones de la vibración en el punto cero (ZPVE) fueron calculadas al nivel correspondiente y no fueron escaladas. Los acrilatos y cinamatos fueron caracterizados por cálculos de frecuencia,¹⁴⁰ teniendo Hessianos positivos. Los estados de transición mostraron un único autovalor negativo en sus matrices de fuerza diagonalizadas, estando el autovector correspondiente asociado al movimiento a lo largo de la coordenada de reacción considerada y comprobado mediante cálculo IRC (Intrinsic Reaction Coordinate).¹⁴¹ Las interacciones dador-aceptor, cargas y órdenes de enlace se han calculado mediante el método NBO (Natural Bond Order).¹¹²

2. Resultados

2.1. Síntesis de auxiliares quirales

2.1.1. Obtención de levoglucosenona (1)



a) Tratamiento de celulosa microcristalina: La celulosa microcristalina fue sometida a un tratamiento ácido previo a la pirólisis, en el cual 120 g de material se suspendieron en una solución de 2,12 mL de ácido fosfórico en 600 mL de metanol, agitándose durante 1,5 horas. Los materiales volátiles se evaporaron a presión reducida y el sólido resultante se secó en estufa de vacío hasta obtener un polvo blanco fino.³³

b) Pirólisis de celulosa: La pirólisis se llevó a cabo de acuerdo a un protocolo publicado en la literatura.³³ El mismo consiste en realizar el proceso de pirólisis en partidas o batches. Para cada una de estas se pesaron 5 gramos de celulosa tratada en una nave de papel de aluminio (para evitar el contacto directo con el vidrio caliente) la cual se introdujo en un tubo de vidrio colocado dentro del horno precalentado a 360 °C y el sistema fue sometido a presión reducida. El tubo se colocó con una inclinación de 20° para ayudar a remover el líquido pirolizado, el cual fue recogido en un balón de vidrio colocado a la salida del horno sumergido en un baño de hielo. Cada pirólisis tuvo una duración de 20 minutos. Al finalizar cada partida se descomprimió el sistema y se retiró la nave del horno. Se repitió nuevamente el procedimiento para la partida siguiente. Una vez finalizadas las pirólisis se dejó enfriar el sistema, se desarmó el equipo y se lavaron las partes con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida, fue lavada con una solución de NaHCO₃ 5% recientemente preparada y luego con agua destilada. Posteriormente se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose un condensado conteniendo levoglucosenona con un 5% de furfuraldehído. El rendimiento del crudo fue del 10% respecto a la masa de celulosa pirolizada. El crudo obtenido a partir de varias partidas pirolíticas fue posteriormente purificado mediante destilación a presión reducida, la cual permitió obtener levoglucosenona con un rendimiento del 70% y un 97% de pureza.

1: Líquido amarillo.

$[\alpha]_D^{25} = -562,3$ (c 1,04, CHCl_3). [Lit.³⁸ $-460,0$ (c 1,00, CHCl_3)].

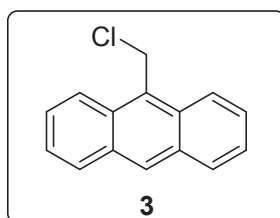
IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) = 3631, 2966, 2899, 1712 (C=O), 1693, 1379, 1107, 972, 891, 854, 831.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,29$ (dd, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, $J_{4-5} = 4,7$ Hz, 1 H, H-4), 6,12 (dd, $J_{3-4} = 10,0$ Hz, $J_{1-3} = 1,6$ Hz, 1 H, H-3), 5,36 (d, $J_{1-3} = 1,6$ Hz, 1 H, H-1), 5,02 (dd, $J_{4-5} = J_{5-6\text{exo}} = 4,7$ Hz, 1 H, H-5), 3,91 (dd, $J_{\text{gem}} = 6,8$ Hz, $J_{5-6\text{exo}} = 4,7$ Hz, 1 H, H-6 exo), 3,78 (d, $J_{\text{gem}} = 6,8$ Hz, 1 H, H-6 endo).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): $\delta = 188,7$ (C, C-2), 147,9 (CH, C-4), 126,7 (CH, C-3), 101,5 (CH, C-1), 71,6 (CH, C-5), 66,4 (CH_2 , C-6).

2.1.2. Síntesis de 9-(clorometil)antraceno (3)

El 9-antraceno metanol 97% (4649 mg, 21,65 mmol) se disolvió en diclorometano (9,5 mL) y tolueno (28,5 mL) anhidros. Lentamente se agregó SOCl_2 (2,1 mL, 28,79 mmol) y la solución se dejó agitando a reflujo bajo atmósfera de argón. A las 29 horas la mezcla de reacción se volcó sobre una mezcla agua-hielo (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un crudo de reacción cuyos datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados para el cloruro **3**.⁹⁸ El crudo resultante fue utilizado sin posterior purificación.

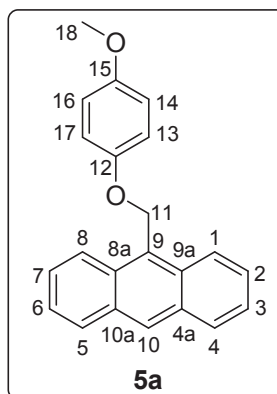


2.1.3. Procedimiento general para la síntesis de los dienos 5a y 5b

El cloruro **3** (2267 mg, 10 mmol) se disolvió en acetona anhidra (50 mL). Se agregó el correspondiente derivado fenólico **4** (15 mmol) y carbonato de potasio anhidro 99 % (2094 mg, 15 mmol) en ese orden. Se colocó la solución a reflujo con fuerte agitación bajo atmósfera de argón. A las 22 horas se evaporó el solvente a presión reducida y se particionó en agua destilada (100 mL) y diclorometano (100 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 75 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio (2 x 100 mL) y salmuera (2 x 100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó

el solvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cantidades crecientes de diclorometano en hexano, obteniéndose el correspondiente dieno **5** cuya masa permitió determinar el rendimiento de la reacción.

9-[(4-metoxifenoxi)metil]antraceno (**5a**)



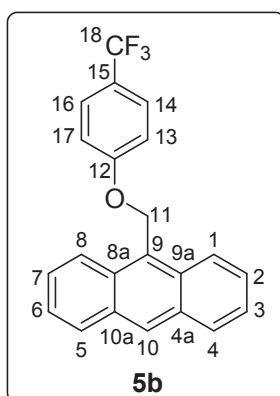
5a: sólido cristalino incoloro. P.f.= 123-124 °C (hexano/diclorometano).

IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3062, 2998, 1590, 1507, 1222, 1009, 829.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,52 (s, 1 H, H-10), 8,31 (d, $J_{1-2} = J_{7-8} = 8,6$ Hz, 2 H, H-1 y H-8), 8,05 (dd, $J_{3-4} = J_{5-6} = 7,9$ Hz, $J_{2-4} = J_{5-7} = 1,4$ Hz, 2 H, H-4 y H-5), 7,57-7,46 (m, 4 H, H-2, H-3, H-6 y H-7), 7,13-7,07 (m, 2 H, H-13 y H-17), 6,96-6,90 (m, 2 H, H-14 y H-16), 5,91 (s, 2 H, H-11), 3,82 (s, 3 H, H-18).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ = 154,0 (C, C-15), 153,3 (C, C-12), 131,3 (C, 2 C, C-4a y C-10a), 130,8 (C, 2 C, C-8a y C-9a), 128,9 (CH, 2 C, C-4 y C-5), 128,7 (CH, C-10), 127,0 (C, C-9), 126,3 (CH, 2 C, C-2 y C-7)*, 124,8 (CH, 2 C, C-3 y C-6)*, 123,9 (CH, 2 C, C-1 y C-8), 115,7 (CH, 2 C, C-13 y C-17), 114,6 (CH, 2 C, C-14 y C-16), 63,1 (CH₂, C-11), 55,5 (CH₃, C-18).

EMAR: (*m/e*) calculado para C₂₂H₁₈O₂Na [M+Na]⁺ 337,1199. (*m/e*) observado: 337,1191.

9-[(4-(trifluorometil)fenoxi)metil]antraceno (5b)

5b: sólido cristalino incoloro. P.f. = 177-178 °C (hexano/acetato de etilo).

IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3054, 1586, 1326, 1246, 1112, 839.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,50 (s, 1 H, H-10), 8,19 (d, $J_{1-2} = J_{7-8} = 8,4$ Hz, 2 H, H-1 y H-8), 8,01 (dd, $J_{3-4} = J_{5-6} = 7,8$ Hz, $J_{2-4} = J_{5-7} = 1,5$ Hz, 2 H, H-4 y H-5), 7,61-7,59 (m, 2 H, H-14 y H-16), 7,54-7,44 (m, 4 H, H-2, H-3, H-6 y H-7), 7,16-7,13 (m, 2 H, H-13 y H-17), 5,90 (s, 2 H, H-11).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 161,5 (C, C-12), 131,3 (C, 2 C, C-4a y C-10a), 130,8 (C, 2 C, C-8a y C-9a), 129,2 (CH, C-10), 129,1 (CH, 2 C, C-4 y C-5), 126,9 (CH, c, ³J_{C-F} = 3,6 Hz, 2 C, C-14 y C-16), 126,6 (CH, 2 C, C-2 y C-7)*, 125,8 (C, C-9), 125,0 (CH, 2 C, C-3 y C-6)*, 124,4 (C, c, ¹J_{C-F} = 271,1 Hz, C-18), 123,5 (CH, 2 C, C-1 y C-8), 123,2 (C, c, ²J_{C-F} = 32,7 Hz, C-15), 114,6 (CH, 2 C, C-13 y C-17), 62,8 (CH₂, C-11).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282,4 MHz): δ (ppm) = - 61,5.

EMAR: (*m/e*) calculado para C₂₂H₁₅F₃ONa [M+Na]⁺ 375,0967. (*m/e*) observado: 375,0954.

2.1.4. Procedimiento para la síntesis de los cicloaductos 6a-7a y 6b-7b*a) Empleando calentamiento convencional (sistema abierto)*

Levoglucosenona (252 mg, 2 mmol) y el correspondiente dieno (2,8 mmol) se disolvieron en tolueno (10 mL). La solución resultante se calentó a reflujo durante 8 a 9 días con fuerte agitación.

b) Empleando radiación de microondas (sistema cerrado)

En un tubo de reacción de 10 mL se colocaron levoglucosenona (60 mg, 0,48 mmol) y

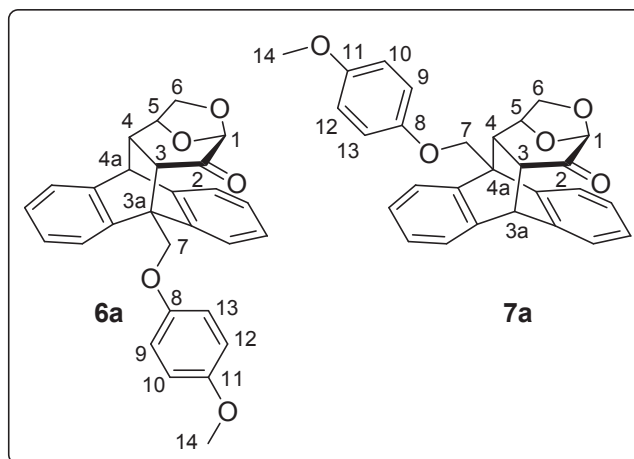
las cantidades adecuadas de dieno y tetrahidrofurano en ese orden. El sistema se introdujo en la cavidad del reactor y se irradió a la temperatura indicada el tiempo correspondiente (ver Tablas 3.1 y 3.2).

c) Empleando calentamiento convencional (sistema cerrado)

En una ampolla de vidrio de 5 mL se colocaron levoglucosenona (40 mg, 0,32 mmol), el dieno (0,64 mmol) y tetrahidrofurano (140 μ L). El sistema fue cuidadosamente sellado y posteriormente introducido en un horno termostatzado a 150 $^{\circ}$ C durante 4 horas.

En todos los casos, luego de transcurrido el tiempo de reacción, el sistema se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el solvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, recuperándose la mezcla de los cicloaductos **6** y **7** correspondientes cuya masa permitió determinar el rendimiento de cada reacción. La selectividad *orto/meta* se determinó por análisis del espectro de RMN 1 H de la mezcla de isómeros. Una posterior separación cromatográfica permitió el aislamiento de los correspondientes aductos *orto* **6** y *meta* **7**.

Cicloaductos **6a** y **7a**



6a: aceite amarillento

$[\alpha]_D^{26} = -46,1$ (c 1,10, CHCl_3)

IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) = 2957, 2899, 1719 (C=O), 1508, 1230, 731.

RMN 1 H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,49-7,41 (m, 2 H, arom), 7,30-7,10 (m, 8 H, 6 H arom, H-9 y H-13), 6,96-6,90 (m, 2 H, H-10 y H-12), 5,50 (d, $J_{\text{gem}} = 9,1$ Hz, 1 H, H-7), 5,16 (d, $J_{\text{gem}} =$

9,1 Hz, 1 H, H-7), 4,82 (d, $J_{5-6\text{exo}} = 4,5$ Hz, 1 H, H-5), 4,57 (s, 1 H, H-1), 4,34 (s, 1 H, H-4a), 3,81 (s, 1 H, H-14), 3,79-3,74 (m, 1 H, H-6 exo), 3,70-3,68 (m, 1 H, H-6 endo), 3,24 (d, $J_{3-4} = 9,7$ Hz, 1 H, H-3), 2,35 (d, $J_{3-4} = 9,7$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 198,8 (C, C-2), 154,1 (C, C-11), 152,8 (C, C-8), 145,1 (C, arom), 140,9 (C, arom), 140,7 (C, arom), 140,1 (C, arom), 126,3 (CH, arom), 126,1 (CH, arom), 126,0 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,1 (CH, arom), 124,2 (CH, arom), 122,2 (CH, arom), 121,5 (CH, arom), 115,8 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 114,6 (CH, 2 C, C-10 y C-12), 99,7 (CH, C-1), 77,0 (CH, C-5), 68,8 (CH_2 , C-6), 66,9 (CH_2 , C-7), 55,6 (CH_3 , C-14), 50,2 (CH, C-4a), 49,6 (C, C-3a), 44,6 (CH, C-4), 44,2 (CH, C-3).

EMAR: (m/e) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441,1697. (m/e) observado: 441,1686.

7a: sólido cristalino incoloro. P.f. = 189-190 °C (hexano/diclorometano).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -72,5$ (c 0,69, CHCl_3)

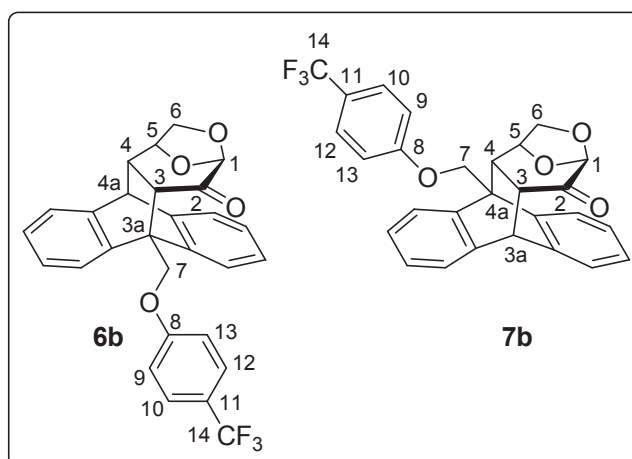
IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) = 3071, 2903, 1730 (C=O), 1508, 1220, 762.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,40-7,08 (m, 10 H, 8 H arom, H-9 y H-13), 6,99-6,94 (m, 2 H, H-10 y H-12), 5,24 (d, $J_{\text{gem}} = 9,9$ Hz, 1 H, H-7), 5,19 (d, $J_{\text{gem}} = 9,9$ Hz, 1 H, H-7), 4,91-4,87 (m, 2 H, H-3a y H-5), 4,66 (s, 1 H, H-1), 3,84 (s, 1 H, H-14), 3,81 (dd, $J_{\text{gem}} = 7,4$ Hz, $J_{5-6\text{exo}} = 5,6$ Hz, 1 H, H-6 exo), 3,74 (dd, $J_{\text{gem}} = 7,4$ Hz, $J_{5-6\text{endo}} = 0,9$ Hz, 1 H, H-6 endo), 3,08 (dd, $J_{4-3} = 10,0$ Hz, $J_{3-3a} = 3,2$ Hz, 1 H, H-3), 2,68 (d, $J_{4-3} = 10,0$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 198,8 (C, C-2), 154,5 (C, C-11), 152,5 (C, C-8), 144,0 (C, arom), 141,4 (C, arom), 141,2 (C, arom), 139,9 (C, arom), 126,3 (CH, arom), 126,1 (CH, 2 C, arom), 126,0 (CH, arom), 125,1 (CH, arom), 124,1 (CH, arom), 122,0 (CH, arom), 121,3 (CH, arom), 115,5 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 114,9 (CH, 2 C, C-10 y C-12), 99,4 (CH, C-1), 72,6 (CH, C-5), 69,3 (CH_2 , C-6), 66,0 (CH_2 , C-7), 55,7 (CH_3 , C-14), 47,6 (C, C-4a), 46,3 (CH, C-3a), 45,4 (CH, C-3), 43,7 (CH, C-4).

EMAR: (m/e) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 463,1516. (m/e) observado: 463,1504.

Cicloaductos 6b y 7b



6b: sólido cristalino incoloro. P.f. = 217-219 °C (hexano/acetato de etilo).

$[\alpha]_D^{28} = -86,9$ (c 0,97, CHCl₃)

IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3021, 2953, 1720 (C=O), 1327, 1263, 1113, 1107, 836.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,66-7,63 (m, 2 H, H-10 y H-12), 7,45-7,10 (m, 10 H, 8 H arom, H-9 y H-13), 5,60 (d, $J_{\text{gem}} = 9,0$ Hz, 1 H, H-7), 5,28 (d, $J_{\text{gem}} = 9,0$ Hz, 1 H, H-7), 4,83 (d, $J_{5-6\text{exo}} = 5,0$ Hz, 1 H, H-5), 4,57 (s, 1 H, H-1), 4,37 (d, $J_{4-4a} = 1,23$ Hz, 1 H, H-4a), 3,77 (dd, $J_{\text{gem}} = 7,2$ Hz, $J_{5-6\text{exo}} = 5,0$ Hz, 1 H, H-6_{exo}), 3,70 (d, $J_{\text{gem}} = 7,2$ Hz, 1 H, H-6_{endo}), 3,24 (d, $J_{4-3} = 9,3$ Hz, 1 H, H-3), 2,37 (d, $J_{4-3} = 9,3$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 198,9 (C, C-2), 161,0 (C, C-8), 145,0 (C, arom), 140,6 (C, arom), 140,5 (C, arom), 139,7 (C, arom), 126,9 (CH, c, $^3J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz, 2 C, C-10 y C-12), 126,6 (CH, arom), 126,3 (CH, arom), 126,1 (CH, arom), 126,0 (CH, arom), 125,2 (CH, arom), 124,4 (C, c, $^1J_{\text{C-F}} = 271,1$ Hz, C-14), 123,8 (CH, arom), 123,3 (C, c, $^2J_{\text{C-F}} = 32,8$ Hz, C-11), 122,4 (CH, arom), 121,4 (CH, arom), 114,8 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 99,7 (CH, C-1), 77,1 (CH, C-5), 68,9 (CH₂, C-6), 66,5 (CH₂, C-7), 50,2 (CH, C-4a), 49,4 (C, C-3a), 44,7 (CH, C-4), 44,2 (CH, C-3).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282,4 MHz): δ (ppm) = - 61,4.

EMAR: (*m/e*) calculado para C₂₈H₂₂F₃O₄ [M+H]⁺ 479,1465. (*m/e*) observado: 479,1447.

7b: aceite amarillo

$[\alpha]_D^{28} = -70,9$ (c 0,96, CHCl₃)

IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3072, 2900, 1730 (C=O), 1330, 1253, 1112, 838.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,71-7,68 (m, 2 H, H-10 y H-12), 7,41-7,39 (m, 1 H, arom), 7,29-7,10 (m, 9 H, 7 H arom, H-9 y H-13), 5,35-5,27 (m, 2 H, H-7), 4,92 (d, $J_{3-3a}=3,2$ Hz, 1 H, H-3a), 4,83 (d, $J_{5-6\text{exo}}=5,3$ Hz, 1 H, H-5), 4,66 (s, 1 H, H-1), 3,80 (dd, $J_{\text{gem}}=7,2$ Hz, $J_{5-6\text{exo}}=5,3$ Hz, 1 H, H-6_{exo}), 3,73 (d, $J_{\text{gem}}=7,2$ Hz, 1 H, H-6_{endo}), 3,09 (dd, $J_{4-3}=10,0$ Hz, $J_{3-3a}=3,2$ Hz, 1 H, H-3), 2,67 (d, $J_{4-3}=10,0$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 198,5 (C, C-2), 160,6 (C, C-8), 143,6 (C, arom), 141,3 (C, arom), 141,1 (C, arom), 139,5 (C, arom), 127,6 (CH, c, $^3J_{\text{C-F}}=3,6$ Hz, 2 C, C-10 y C-12), 126,3 (CH, arom), 126,3 (CH, 2 C, arom), 126,1 (CH, arom), 125,2 (CH, arom), 124,2 (C, c, $^1J_{\text{C-F}}=271,3$ Hz, C-14), 124,2 (CH, arom), 124,1 (C, c, $^2J_{\text{C-F}}=32,9$ Hz, C-11), 121,6 (CH, arom), 121,2 (CH, arom), 114,6 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 99,4 (CH, C-1), 72,4 (CH, C-5), 69,2 (CH₂, C-6), 65,8 (CH₂, C-7), 47,5 (C, C-4a), 46,2 (CH, C-3a), 45,4 (CH, C-3), 43,8 (CH, C-4).

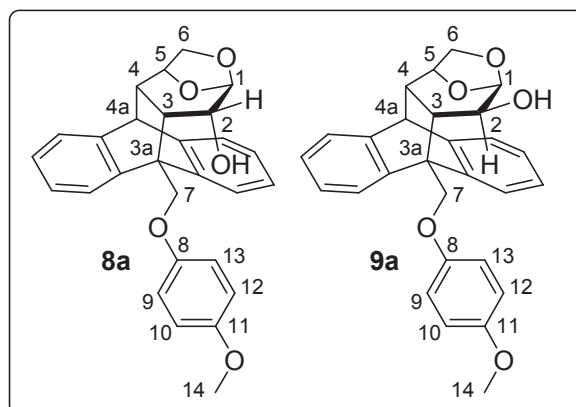
RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282,4 MHz): δ (ppm) = - 61,6.

EMAR: (*m/e*) calculado para C₂₈H₂₁F₃O₄Na [M+Na]⁺ 501,1284. (*m/e*) observado: 501,1273.

2.1.5. Procedimiento general para la síntesis de los alcoholes 8a-9a y 8b-9b

El cicloaducto *orto* **6** correspondiente (2,00 mmol) se disolvió en una mezcla diclorometano:metanol 97:3 (40 mL) a temperatura ambiente. Se agregó borohidruro de sodio (75 mg, 2,00 mmol) y se dejó agitando vigorosamente. A las 24 horas se agregó acetona (8 mL) y la solución se filtró sobre celite. Se evaporó el solvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna obteniéndose los correspondientes alcoholes α **8** y β **9**, cuyos rendimientos fueron calculados en base a la masa obtenida de cada alcohol.

Alcoholes 8a y 9a



8a: sólido cristalino incoloro. P.f.= 199-200 °C (hexano/acetato de etilo).

$[\alpha]_D^{27} = +65,3$ (c 0,97, CHCl_3)

IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) = 3567 (OH), 3020, 2950, 1511, 1231, 825, 760.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,46-7,37 (m, 2 H, arom), 7,33-7,28 (m, 1 H, arom), 7,23-7,04 (m, 7 H, 5 H arom, H-9 y H-13), 6,96-6,90 (m, 2 H, H-10 y H-12), 5,43 (d, $J_{\text{gem}}=9,1$ Hz, 1 H, H-7), 5,24 (d, $J_{\text{gem}}=9,1$ Hz, 1 H, H-7), 4,98 (d, $J_{1-2}=1,2$ Hz, 1 H, H-1), 4,67 (d, $J_{5-6}=3,8$ Hz, 1 H, H-5), 4,17 (d, $J_{4-4a}=1,1$ Hz, 1 H, H-4a), 3,89 (ddd, $J_{2-\text{OH}}=13,4$ Hz, $J_{2-3}=7,9$ Hz, $J_{1-2}=1,2$ Hz, 1 H, H-2), 3,81 (s, 3 H, H-14), 3,75-3,67 (m, 2 H, H-6), 2,92 (dd, $J_{3-4}=10,9$ Hz, $J_{2-3}=7,9$ Hz, 1 H, H-3), 2,06 (d, $J_{3-4}=10,9$ Hz, 1 H, H-4), 0,69 (d, $J_{2-\text{OH}}=13,4$ Hz, 1 H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 154,0 (C, C-11), 153,0 (C, C-8), 147,1 (C, arom), 143,6 (C, arom), 142,0 (C, arom), 141,0 (C, arom), 125,8 (CH, arom), 125,7 (CH, arom), 125,7 (CH, arom), 125,6 (CH, arom), 125,1 (CH, arom), 123,5 (CH, arom), 122,9 (CH, arom), 121,8 (CH, arom), 115,5 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 114,7 (CH, 2 C, C-10 y C-12), 102,2 (CH, C-1), 76,2 (CH, C-5), 72,1 (CH_2 , C-6), 68,1 (CH, C-2), 66,9 (CH_2 , C-7), 55,7 (CH_3 , C-14), 50,7 (CH, C-4a), 49,6 (C, C-3a), 45,1 (CH, C-4), 34,3 (CH, C-3).

EMAR: (m/e) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 460,2119. (m/e) observado: 460,2106.

9a: aceite amarillento

$[\alpha]_D^{26} = -2,6$ (c 1,02, CHCl_3)

IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) = 3460 (OH), 3019, 2952, 1506, 1233, 824, 751.

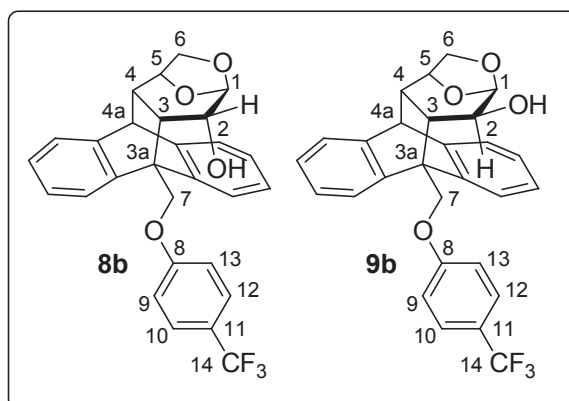
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,48-7,36 (m, 2 H, arom), 7,30-7,07 (m, 8 H, 6 H arom,

H-9 y H-13), 6,95-6,89 (m, 2 H, H-10 y H-12), 5,09 (d, $J_{\text{gem}}=9,8$ Hz, 1 H, H-7), 4,99-4,96 (m, 2 H, H-1, H-7), 4,68 (d, $J_{5-6\text{exo}}=4,9$ Hz, 1 H, H-5), 4,19 (s, 1 H, H-4a), 3,80 (s, 1 H, H-14), 3,74 (dd, $J_{\text{gem}}=7,1$ Hz, $J_{5-6\text{exo}}=4,9$ Hz, 1 H, H-6 exo), 3,64 (d, $J_{\text{gem}}=7,1$ Hz, H-6 endo), 2,97 (ddd, $J_{2-\text{OH}}=10,2$ Hz, $J_{2-3}=5,9$ Hz, $J_{1-2}=3,6$ Hz, 1 H, H-2), 2,28 (dd, $J_{3-4}=10,2$ Hz, $J_{2-3}=5,9$ Hz, 1 H, H-3), 2,11 (d, $J_{3-4}=10,2$ Hz, 1 H, H-4), 2,02 (d, $J_{2-\text{OH}}=10,2$ Hz, 1 H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 153,9 (C, C-11), 152,5 (C, C-8), 146,0 (C, arom), 141,1 (C, arom), 140,9 (C, arom), 140,3 (C, arom), 126,0 (CH, arom), 125,6 (CH, 2 C, arom), 125,4 (CH, arom), 124,8 (CH, arom), 123,8 (CH, arom), 123,2 (CH, arom), 121,7 (CH, arom), 115,4 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 114,6 (CH, 2 C, C-10 y C-12), 99,7 (CH, C-1), 76,2 (CH, C-5), 69,9 (CH_2 , C-6), 68,5 (CH, C-2), 67,2 (CH_2 , C-7), 55,4 (CH_3 , C-14), 50,1 (C, C-3a), 50,0 (CH, C-4a), 47,3 (CH, C-4), 41,6 (CH, C-3).

EMAR: (m/e) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 465,1673. (m/e) observado: 465,1658.

Alcoholes 8b y 9b



8b: sólido cristalino incoloro. P.f. = 233-234 °C (hexano/diclorometano).

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +58,6$ (c 1,02, CHCl_3)

IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) = 3554 (OH), 3074, 2946, 1590, 1331, 1257, 1110, 836, 747.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,65-7,62 (m, 2 H, H-10 y H-12), 7,47-7,42 (m, 1 H, arom), 7,32-7,05 (m, 9 H, 7 H arom, H-9 y H-13), 5,55 (d, $J_{\text{gem}}=9,1$ Hz, 1 H, H-7), 5,34 (d, $J_{\text{gem}}=9,1$ Hz, 1 H, H-7), 4,98 (s, 1 H, H-1), 4,67 (d, $J_{5-6}=3,8$ Hz, 1 H, H-5), 4,19 (s, 1 H, H-4a), 3,86 (dd, $J_{2-\text{OH}}=13,4$ Hz, $J_{2-3}=8,1$ Hz, 1 H, H-2), 3,74-3,66 (m, 2 H, H-6), 2,91 (dd, $J_{4-3}=10,8$ Hz, $J_{2-3}=8,1$ Hz, 1 H, H-3), 2,06 (d, $J_{4-3}=10,8$ Hz, 1 H, H-4), 0,71 (d, $J_{2-\text{OH}}=13,4$ Hz, 1 H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 161,2 (C, C-8), 146,9 (C, arom), 143,1 (C, arom),

141,7 (C, arom), 141,0 (C, arom), 127,0 (CH, c, $^3J_{C-F}$ = 3,5 Hz, 2 C, C-10 y C-12), 125,9 (CH, arom), 125,7 (CH, 3 C, arom), 125,2 (CH, arom), 124,3 (C, c, $^1J_{C-F}$ = 271,1 Hz, C-14), 123,2 (C, c, $^2J_{C-F}$ = 32,7 Hz, C-11), 123,1 (CH, arom), 122,7 (CH, arom), 122,0 (CH, arom), 114,6 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 102,0 (CH, C-1), 76,2 (CH, C-5), 72,0 (CH₂, C-6), 68,1 (CH, C-2), 66,7 (CH₂, C-7), 50,7 (CH, C-4a), 49,4 (C, C-3a), 44,9 (CH, C-4), 34,4 (CH, C-3).

RMN ^{19}F (CDCl₃, 282,4 MHz): δ (ppm) = - 61,4.

EMAR: (*m/e*) calculado para C₂₈H₂₃F₃O₄Na [M+Na]⁺ 503,1441. (*m/e*) observado: 503,1441.

9b: sólido cristalino incoloro. P.f. = 244-245 °C (benceno).

$[\alpha]_D^{26} = -12,2$ (c 0,98, CHCl₃)

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3447 (OH), 3071, 2949, 1589, 1329, 1256, 1111, 839.

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,65-7,62 (m, 2 H, H-10 y H-12), 7,42-7,35 (m, 2 H, arom), 7,27-7,11 (m, 8 H, 6 H arom, H-9 y H-13), 5,19 (d, J_{gem} = 9,9 Hz, 1 H, H-7), 5,06 (d, J_{gem} = 9,9 Hz, 1 H, H-7), 4,96 (d, J_{1-2} = 3,2 Hz, 1 H, H-1), 4,71 (d, J_{5-6exo} = 4,9 Hz, 1 H, H-5), 4,23 (s, 1 H, H-4a), 3,76 (dd, J_{gem} = 7,2 Hz, J_{5-6exo} = 4,9 Hz, 1 H, H-6exo), 3,66 (d, J_{gem} = 7,2 Hz, H-6endo), 2,95 (ddd, J_{2-OH} = 11,3 Hz, J_{2-3} = 5,9 Hz, J_{1-2} = 3,2 Hz, 1 H, H-2), 2,30-2,25 (m, 1 H, H-3), 2,13 (d, J_{4-3} = 10,4 Hz, 1 H, H-4), 1,87 (d, J_{2-OH} = 11,3 Hz, 1 H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 161,0 (C, C-8), 146,2 (C, arom), 140,9 (C, arom), 140,9 (C, arom), 140,0 (C, arom), 127,0 (CH, c, $^3J_{C-F}$ = 3,6 Hz, 2 C, C-10 y C-12), 126,4 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 125,7 (CH, arom), 125,2 (CH, arom), 124,3 (C, c, $^1J_{C-F}$ = 271,2 Hz, C-14), 123,7 (CH, arom), 123,3 (C, c, $^2J_{C-F}$ = 32,8 Hz, C-11), 123,0 (CH, arom), 122,1 (CH, arom), 114,7 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 99,9 (CH, C-1), 77,1 (CH, C-5), 70,1 (CH₂, C-6), 68,7 (CH, C-2), 66,9 (CH₂, C-7), 50,2 (CH, C-4a), 50,2 (C, C-3a), 47,6 (CH, C-4), 42,0 (CH, C-3).

RMN ^{19}F (CDCl₃, 282,4 MHz): δ (ppm) = - 61,5.

EMAR: (*m/e*) calculado para C₂₈H₂₃F₃O₄Na [M+Na]⁺ 503,1441. (*m/e*) observado: 503,1430.

2.1.6. Procedimiento general para la oxidación de los alcoholes α (8)

A una solución del alcohol **8** correspondiente en diclorometano anhidro (c 0,05 M) se agregó PCC (3,1 eq.) y se dejó agitando bajo atmósfera de argón toda la noche. Se diluyó con diclorometano, se filtró sobre Florisil® para eliminar los residuos de cromo y el solvente se

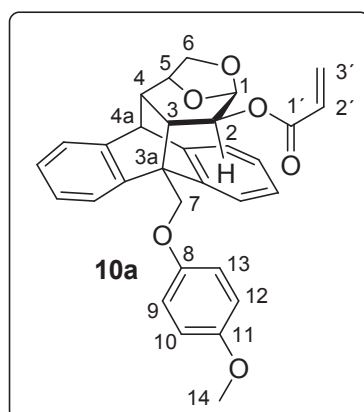
evaporó a presión reducida para dar la correspondiente cetona **6** cuya masa permitió determinar el rendimiento de la reacción.

2.2. Síntesis de acrilatos quirales

2.2.1. Procedimiento general para la síntesis de los acrilatos **10a** y **10b**

El alcohol **9** correspondiente (1,00 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (23 mL) y la solución resultante se colocó en baño de hielo. Se agregó trietilamina anhidra (550 μ L, 3,95 mmol) y cloruro de acrililo (2,34 mmol) en ese orden. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de argón durante 1 hora y luego se agregaron unas gotas de agua destilada. La solución se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna obteniéndose el correspondiente acrilato **10** cuya masa permitió determinar el rendimiento de la reacción.

Acrilato **10a**



10a: sólido cristalino incoloro. P.f.= 237-238 °C (hexano/diclorometano)

$[\alpha]_D^{25} = -11,72$ (c 1,02, CHCl₃)

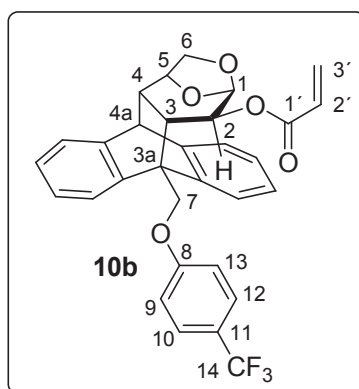
IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3059, 2940, 1711 (C=O), 1513, 1053, 831, 746.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,44-7,39 (m, 2 H, arom), 7,28-7,18 (m, 4 H, arom), 7,14-7,08 (m, 2 H, arom), 6,97-6,92 (m, 2 H, H-9 y H-13), 6,88-6,83 (m, 2 H, H-10 y H-12), 6,15 (d, $J_{\text{vec}} = 16,7$ Hz, 1 H, H-3'cis), 5,68 (dd, $J_{\text{vec}} = 16,7$ Hz, $J_{\text{vec}} = 10,3$ Hz, 1 H, H-2'), 5,49 (d, $J_{\text{vec}} = 10,3$ Hz, 1 H, H-3'trans), 5,11 (d, $J_{1-2} = 3,3$ Hz, 1 H, H-1), 4,93 (d, $J_{\text{gem}} = 9,7$ Hz, 1 H, H-7), 4,69 (m, 1 H, H-5), 4,61 (d, $J_{\text{gem}} = 9,7$ Hz, 1 H, H-7), 4,36 (dd, $J_{2-3} = 6,4$ Hz, $J_{1-2} = 3,3$ Hz, 1 H, H-2), 4,23 (d, $J_{4-4a} = 0,8$ Hz, 1 H, H-4a), 3,78 (s, 3 H, H-14), 3,75-3,74 (m, 2 H, H-6), 2,88 (m, 1 H, H-3), 2,26 (d, $J_{3-4} = 10,6$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 165,3 (C, C-1'), 153,9 (C, C-11), 152,5 (C, C-8), 145,9 (C, arom), 141,0 (C, arom), 140,6 (C, arom), 140,4 (C, arom), 130,7 (CH_2 , C-3'), 127,0 (CH, C-2'), 126,4 (CH, arom), 126,0 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 125,0 (CH, arom), 124,0 (CH, arom), 122,5 (CH, arom), 121,9 (CH, arom), 114,8 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 114,5 (CH, 2 C, C-10 y C-12), 97,0 (CH, C-1), 76,5 (CH, C-5), 70,5 (CH, C-2), 70,3 (CH_2 , C-6), 65,7 (CH_2 , C-7), 55,6 (CH_3 , C-14), 50,4 (CH, C-4a), 49,6 (C, C-3a), 47,4 (CH, C-4), 36,3 (CH, C-3).

EMAR: (m/e) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 519,1778. (m/e) observado: 519,1768.

Acrilato 10b



10b: sólido cristalino incoloro. P.f.= 64-65 °C (benceno)

$[\alpha]_D^{31} = -24,16$ (c 1,02, CHCl_3)

IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) = 3073, 2956, 1718 (C=O), 1591, 1331, 1256, 1111, 834, 749.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,59-7,56 (m, 2 H, H-10 y H-12), 7,45-7,35 (m, 2 H, arom), 7,30-7,20 (m, 4 H, arom), 7,16-7,07 (m, 4 H, 2 H arom, H-9 y H-13), 6,08 (d, $J_{\text{vec}} = 16,1$ Hz, 1 H, H-3' *cis*), 5,55 (dd, $J_{\text{vec}} = 16,1$ Hz, $J_{\text{vec}} = 9,3$ Hz, 1 H, H-2'), 5,40 (d, $J_{\text{vec}} = 9,3$ Hz, 1 H, H-3' *trans*), 5,08-5,04 (m, 2 H, H-1 y H-7), 4,73-4,69 (m, 2 H, H-5 y H-7), 4,38 (dd, $J_{2-3} = 6,3$ Hz, $J_{1-2} = 3,3$ Hz, 1 H, H-2), 4,25 (s, 1 H, H-4a), 3,76-3,75 (m, 2 H, H-6), 2,90 (m, 1 H, H-3), 2,28 (d, $J_{3-4} = 10,6$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 165,2 (C, C-1'), 160,8 (C, C-8), 145,9 (C, arom), 141,0 (C, arom), 140,3 (C, arom), 140,0 (C, arom), 130,9 (CH_2 , C-3'), 126,9 (CH, c, $^3J_{\text{C-F}} = 3,6$ Hz, 2 C, C-10 y C-12), 126,6 (CH, 2 C, CH arom y C-2'), 126,1 (CH, 2 C, arom), 125,9 (CH, arom), 125,2 (CH, arom), 124,3 (C, c, $^1J_{\text{C-F}} = 271,2$ Hz, C-14), 123,7 (CH, arom), 123,3

(C, c, $^2J_{C-F}$ = 32,7 Hz, C-11), 122,3 (CH, arom), 122,2 (CH, arom), 114,4 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 97,0 (CH, C-1), 76,6 (CH, C-5), 70,4 (2 C, CH₂, C-6 y CH, C-2), 66,0 (CH₂, C-7), 50,4 (C, C-4a), 49,5 (CH, C-3a), 47,3 (CH, C-4), 36,4 (CH, C-3).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282,4 MHz): δ (ppm) = - 61,5.

EMAR: (*m/e*) calculado para C₃₁H₂₅F₃O₅Na [M+Na]⁺ 557,1546. (*m/e*) observado: 557,1540.

2.3. Reacciones de Diels-Alder entre acrilatos quirales y ciclopentadieno

a) Procedimiento general para las reacciones térmicas efectuadas en solventes orgánicos

El acrilato correspondiente (0,05 mmol) se disolvió en diclorometano o tolueno (2,5 mL), se agregó ciclopentadieno recientemente destilado (41 μ L, 0,5 mmol) y se llevó el sistema a la temperatura de reacción adecuada (ver Tabla 4.3). Se dejó reaccionando con vigorosa agitación y finalizada la reacción se evaporó el solvente a presión reducida.

b) Procedimiento general para las reacciones térmicas efectuadas en medio acuoso

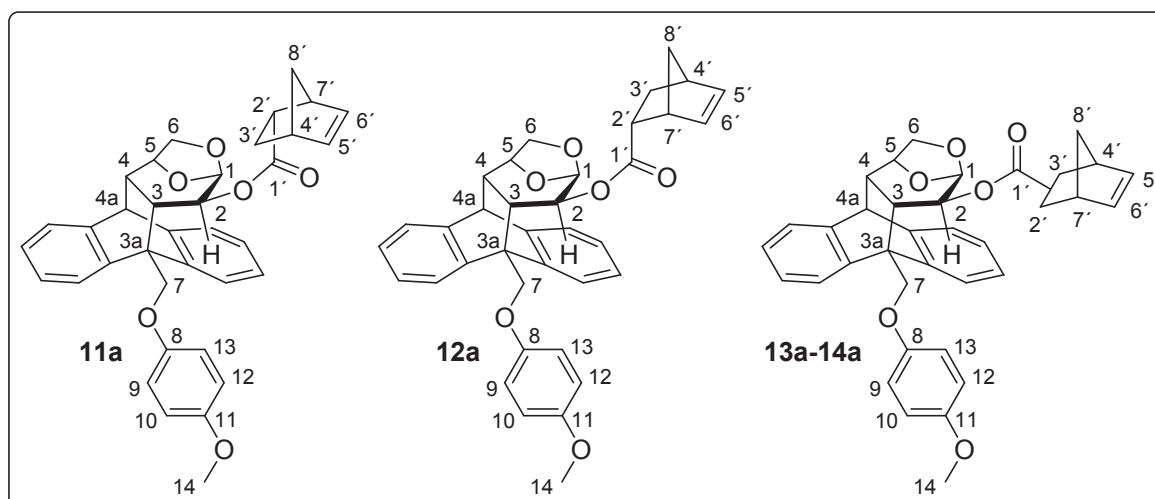
El acrilato correspondiente (0,05 mmol) se suspendió en agua a temperatura ambiente (2,5 mL), se agregó ciclopentadieno recientemente destilado (41 μ L, 0,5 mmol) y se dejó reaccionando con vigorosa agitación. Finalizada la reacción la fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente fue evaporado a presión reducida.

c) Procedimiento general para las reacciones promovidas por ácido de Lewis

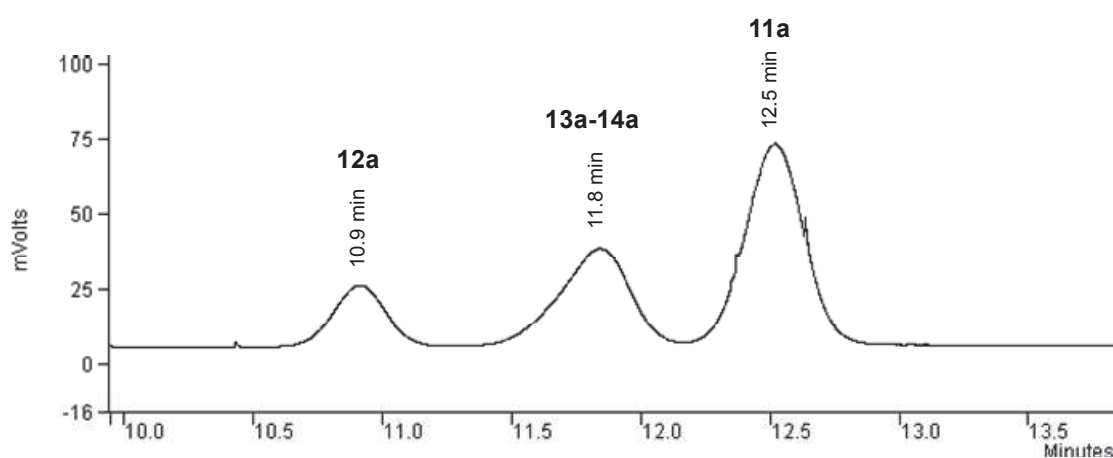
El acrilato correspondiente (0,05 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (2,5 mL) y se colocó el sistema en un baño termostático a la temperatura adecuada (ver Tabla 4.3). Se agregaron lentamente 2 equivalentes de Et₂AlCl (solución 1,8 M en tolueno). Luego de 15 minutos de agitación se agregó gota a gota ciclopentadieno recientemente destilado (41 μ L, 0,5 mmol) y la solución fue vigorosamente agitada bajo atmósfera de argón. Una vez finalizada cada reacción se agregó agua destilada (10 mL) y solución HCl 0,1 N (10 mL) y se extrajo con diclorometano (4 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente fue evaporado a presión reducida.

En todos los casos, el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para eliminar el exceso de dieno, recuperándose la mezcla de los cuatro aductos cuya masa permitió determinar el rendimiento de cada reacción.

Aductos **11a** (*endo*), **12a** (*endo*), **13a** (*exo*) y **14a** (*exo*)



Cuantificación: La relación *endo/exo* y *endo R/S* se determinó en base a la integración de las señales del cromatograma obtenido por CLAP de la mezcla de los cuatro isómeros (Figura 7.1). Los tiempos de retención para los cuatro isómeros fueron: 10,9 min (*endo* **12a**), 11,8 min (aductos *exo* **13a** y **14a**) y 12,5 min (*endo* **11a**).



Condiciones: MeCN-H₂O 80:20, 1 mL/min

Figura 7.1

Una cuidadosa cromatografía en columna de la mezcla de isómeros **11a**, **12a**, **13a** y **14a** permitió la separación de tres fracciones: una mezcla de aductos *endo* **11a** y *exo* **13a** en la fracción menos polar, una mezcla de aductos *endo* **12a** y *exo* **14a** en la fracción de polaridad intermedia y el aducto *endo* **12a** puro en la fracción más polar.

Fracción menos polar: **11a** y **13a**, sólido blanco.

IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3065, 2953, 1726 (C=O), 1508, 1236, 826, 748.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,46-7,35 (m, 4 H, arom de **11a** y **13a**), 7,28-7,08 (m, 12 H, arom de **11a** y **13a**), 7,04-6,86 (m, 8 H, H-9 de **11a** y **13a**, H-10 de **11a** y **13a**, H-12 de **11a** y **13a**, H-13 de **11a** y **13a**), 6,04-5,99 (m, 2 H, H-5' de **11a** y **13a**), 5,94 (dd, J_{5-6} = 5,4 Hz, J_{6-7} = 3,0 Hz, 1 H, H-6' de **13a**), 5,85 (dd, J_{5-6} = 5,6 Hz, J_{6-7} = 2,7 Hz, 1 H, H-6' de **11a**), 5,03 (d, J_{1-2} = 3,3 Hz, 1H, H-1 de **13a**), 4,99-4,92 (m, 3 H, H-7 de **11a** y **13a**, H-1 de **11a**), 4,70-4,64 (m, 3 H, H-7 de **13a**, H-5 de **11a** y **13a**), 4,58 (d, J_{gem} = 9,7 Hz, 1 H, H-7 de **11a**), 4,35 (dd, J_{2-3} = 6,2 Hz, J_{1-2} = 3,3 Hz, 1 H, H-2 de **13a**), 4,24-4,20 (m, 3 H, H-2 de **11a**, H-4a de **11a** y **13a**), 3,80 (s, 3 H, H-14 de **11a**), 3,78 (s, 3 H, H-14 de **13a**), 3,77-3,72 (m, 4 H, H-6 de **11a** y **13a**), 2,99 (m, 1 H, H-7' de **11a**), 2,87 (m, 3 H, H-3 de **11a** y **13a**, H-7' de **13a**), 2,74 (m, 2 H, H-4' de **11a** y **13a**), 2,27-2,23 (m, 2 H, H-4 de **11a** y **13a**), 2,06 (m, 1 H, H-2' de **11a**), 1,73-1,66 (m, 2 H, H-2' de **13a**, H-3' de **13a**), 1,46-1,15 (m, 5 H, H-3' de **11a**, H-8' de **11a** y **13a**, H-8' de **13a**, H-3' de **11a**), 0,97 (d, J_{gem} = 8,0 Hz, 1H, H-8' de **11a**), 0,85 (m, 1 H, H-3' de **13a**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ = 175,0 (C, C-1' de **13a**), 174,1 (C, C-1' de **11a**), 154,0 (C, 2 C, C-11 de **11a** y **13a**), 152,8 (C, C-8 de **11a**), 152,6 (C, C-8 de **13a**), 146,0 (C, arom de **11a**), 145,9 (C, arom de **13a**), 141,1 (C, 2 C, arom de **11a** y **13a**), 140,7 (C, arom de **11a**), 140,7 (C, arom de **13a**), 140,5 (C, 2 C, arom de **11a** y **13a**), 137,7 (CH, C-5' de **13a**), 137,4 (CH, C-5' de **11a**), 135,4 (CH, C-6' de **13a**), 132,0 (CH, C-6' de **11a**), 126,4 (CH, 2 C, arom de **11a** y **13a**), 126,0 (CH, arom de **13a**), 125,9 (CH, arom de **11a**), 125,8 (CH, 4 C, arom de **11a** y **13a**), 125,0 (CH, 2 C, arom de **11a** y **13a**), 124,1 (CH, 2 C, arom de **11a** y **13a**), 122,6 (CH, arom de **13a**), 122,5 (CH, arom de **11a**), 122,0 (CH, 2 C, arom de **11a** y **13a**), 115,0 (CH, 2 C, C-9 de **11a** y C-13 de **11a**), 114,9 (CH, 2 C, C-9 de **13a** y C-13 de **13a**), 114,7 (CH, 2 C, C10 de **13a** y C-12 de **13a**), 114,7 (CH, 2 C, C10 de **11a** y C-12 de **11a**), 97,0 (CH, 2 C, C-1 de **11a** y **13a**), 76,6 (CH, 2 C, C-5 de **11a** y **13a**), 70,3 (CH₂, 2 C, C-6 de **11a** y **13a**), 70,0 (CH, C-2 de **13a**), 70,0 (CH, C-2 de **11a**), 65,9 (CH₂, 2 C, C-7 de **11a** y **13a**), 55,7 (CH₃, 2 C, C-14 de **11a** y **13a**), 50,5 (CH, 2 C, C-4a de **11a** y **13a**), 49,7 (C, 2 C, C-3a de **11a** y **13a**), 49,2 (CH₂, C-8' de **11a**), 47,4 (CH, 2 C, C-4 de **11a** y **13a**), 46,8 (CH, C-7' de **13a**), 45,8 (CH₂, C-8' de **13a**), 45,6 (CH, C-7' de **11a**), 42,8 (CH, C-2' de **13a**), 42,5 (CH, C-2' de **11a**), 42,3 (CH, C-4' de **11a**), 41,4 (CH, C-4' de **13a**), 36,4 (CH, C-3 de **13a**), 36,1 (CH, C-3 de **11a**), 29,7 (CH₂, C-3' de **13a**), 28,6 (CH₂, C-3' de **11a**).

Fracción de polaridad intermedia: **12a** y **14a**, aceite incoloro.

IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3065, 2953, 1724 (C=O), 1506, 1234, 824, 747.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,45-7,37 (m, 4 H, arom de **12a** y **14a**), 7,28-7,16 (m, 8 H, arom de **12a** y **14a**), 7,14-7,08 (m, 4 H, arom de **12a** y **14a**), 7,07-6,99 (m, 4 H, H-9 de **12a** y **14a**, H-13 de **12a** y **14a**), 6,95-6,89 (m, 4 H, H-10 de **12a** y **14a**, H-12 de **12a** y **14a**), 6,07 (dd, $J_{5-6}=5,3$ Hz, $J_{5-4}=3,0$ Hz, 1 H, H-5' de **12a**), 6,00 (dd, $J_{5-6}=5,5$ Hz, $J_{5-4}=2,8$ Hz, 1 H, H-5' de **14a**), 5,91 (dd, $J_{5-6}=5,3$ Hz, $J_{6-7}=2,7$ Hz, 1 H, H-6' de **12a**), 5,77 (m, 1 H, H-6' de **14a**), 5,02 (d, $J_{1-2}=3,4$ Hz, 1H, H-1 de **14a**), 4,95-4,93 (m, 3 H, H-7 de **12a** y **14a**, H-1 de **12a**), 4,70-4,64 (m, 4 H, H-7 de **12a** y **14a**, H-5 de **12a** y **14a**), 4,37 (dd, $J_{2-3}=6,2$ Hz, $J_{1-2}=3,4$ Hz, 1 H, H-2 de **14a**), 4,26 (dd, $J_{2-3}=6,2$ Hz, $J_{1-2}=3,4$ Hz, 1 H, H-2 de **12a**), 4,21 (s, 2 H, H-4a de **12a** y **14a**), 3,80 (s, 3 H, H-14 de **14a**), 3,80 (s, 3 H, H-14 de **12a**), 3,75-3,67 (m, 4 H, H-6 de **12a** y **14a**), 2,81-2,76 (m, 5 H, H-7' de **12a**, H-3 de **12a** y **14a**, H-4' de **12a** y **14a**), 2,63 (m, 1 H, H-7' de **14a**), 2,34 (m, 1 H, H-2' de **12a**), 2,28-2,21 (m, 2 H, H-4 de **12a** y **14a**), 1,79-1,70 (m, 3 H, H-2' de **14a**, H-3' de **12a** y **14a**), 1,40 (d, $J_{\text{gem}}=7,5$ Hz, 1 H, H-8' de **14a**), 1,29-1,15 (m, 4 H, H-8' de **12a** y **14a**, H-3' de **12a** y **14a**), 1,00 (d, $J_{\text{gem}}=8,2$ Hz, 1 H, H-8' de **12a**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ = 175,9 (C, C-1' de **14a**), 174,3 (C, C-1' de **12a**), 154,1 (C, C-11 de **12a**), 154,0 (C, C-11 de **14a**), 152,8 (C, C-8 de **12a**), 152,6 (C, C-8 de **14a**), 145,9 (C, 2 C, arom de **12a** y **14a**), 141,0 (C, 2 C, arom de **12a** y **14a**), 140,6 (C, 2 C, arom de **12a** y **14a**), 140,5 (C, 2 C, arom de **12a** y **14a**), 137,6 (CH, C-5' de **14a**), 137,1 (CH, C-5' de **12a**), 135,6 (CH, C-6' de **14a**), 132,9 (CH, C-6' de **12a**), 126,4 (CH, 2 C, arom de **12a** y **14a**), 126,0 (CH, 2 C, arom de **12a** y **14a**), 125,9 (CH, 2 C, arom de **12a** y **14a**), 125,8 (CH, 2 C, arom de **12a** y **14a**), 125,0 (CH, 2 C, arom de **12a** y **14a**), 124,1 (CH, 2 C, arom de **12a** y **14a**), 122,8 (CH, 2 C, arom de **12a** y **14a**), 122,0 (CH, 2 C, arom de **12a** y **14a**), 115,1 (CH, 2 C, C-9 y C-13 de **12a**), 114,9 (CH, 2 C, C-9 y C-13 de **14a**), 114,7 (CH, 4 C, C-10 de **12a** y **14a**, C-12 de **12a** y **14a**), 97,0 (CH, 2 C, C-1 de **12a** y **14a**), 76,6 (CH, 2 C, C-5 de **12a** y **14a**), 70,3 (CH₂, 2 C, C-6 de **12a** y **14a**), 70,0 (CH, 2 C, C-2 de **12a** y **14a**), 66,1 (CH₂, C-7 de **12a**), 65,9 (CH₂, C-7 de **14a**), 55,8 (CH₃, C-14 de **12a**), 55,7 (CH₃, C-14 de **14a**), 50,6 (CH, 2 C, C-4a de **12a** y **14a**), 49,9 (C, C-3a de **12a**), 49,8 (C, C-3a de **14a**), 49,2 (CH₂, C-8' de **12a**), 47,5 (CH, 2 C, C-4 de **12a** y **14a**), 46,4 (CH₂, C-8' de **14a**), 45,7 (CH, C-7' de **14a**), 44,9 (CH, C-7' de **12a**), 43,3 (CH, C-2' de **12a**), 42,4 (CH, C-2' de **14a**), 42,2 (CH, C-4' de **12a**), 41,3 (CH, C-4' de **14a**), 36,6 (CH, 2 C, C-3 de **12a** y **14a**), 30,9 (CH₂, C-3' de **14a**), 30,2 (CH₂, C-3' de **12a**).

Fracción más polar: **12a**, aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{32} = +16,0$ (c 1,12, CHCl₃)

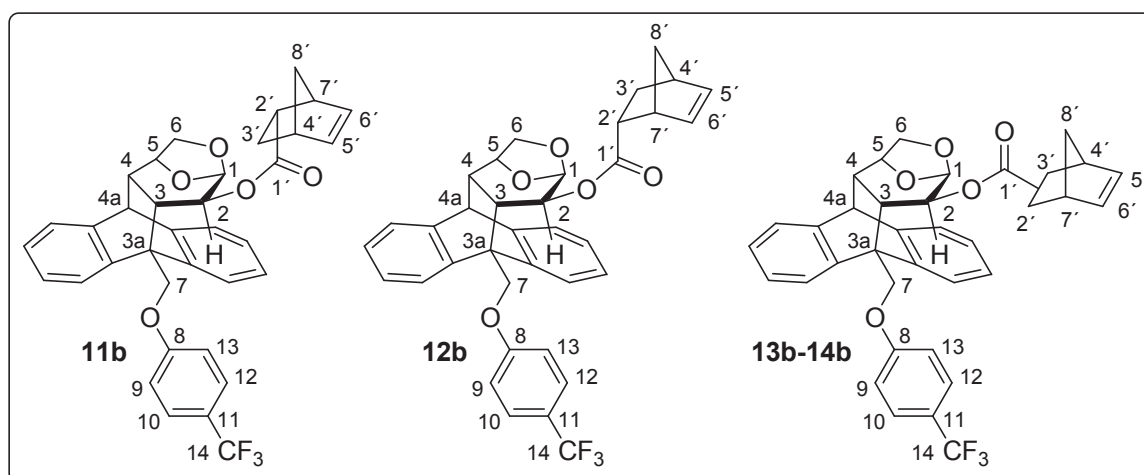
IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3067, 2953, 1724 (C=O), 1508, 1234, 826, 748.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,45-7,37 (m, 2 H, arom), 7,28-7,16 (m, 4 H, arom), 7,14-7,08 (m, 2 H, arom), 7,07-7,01 (m, 2 H, H-9 y H-13), 6,95-6,89 (m, 2 H, H-10 y H-12), 6,09 (dd, $J_{5'-6'} = 5,4$ Hz, $J_{5'-4'} = 2,8$ Hz, 1 H, H-5'), 5,91 (dd, $J_{5'-6'} = 5,4$ Hz, $J_{6'-7'} = 2,7$ Hz, 1 H, H-6'), 4,95-4,93 (m, 2 H, H-7 y H-1), 4,67-4,64 (m, 2 H, H-7 y H-5), 4,26 (dd, $J_{2-3} = 6,2$ Hz, $J_{1-2} = 3,4$ Hz, 1 H, H-2), 4,21 (s, 1 H, H-4a), 3,79 (s, 3 H, H-14), 3,74-3,69 (m, 2 H, H-6), 2,81-2,76 (m, 3 H, H-3, H-4', H-7'), 2,33 (m, 1 H, H-2'), 2,23 (d, $J_{3-4} = 10,6$ Hz, 1 H, H-4), 1,78-1,70 (m, 1 H, H-3'), 1,29-1,27 (m, 1 H, H-8'), 1,17 (d, $J_{\text{gem}} = 11,3$ Hz, 1 H, H-3'), 1,00 (d, $J_{\text{gem}} = 7,9$ Hz, 1 H, H-8').

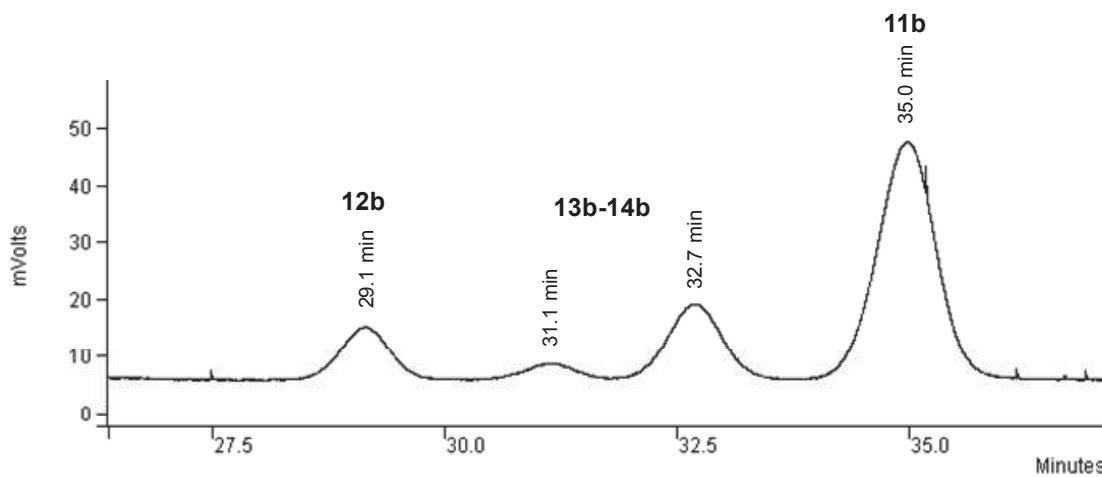
RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ = 174,3 (C, C-1'), 154,1 (C, C-11), 152,7 (C, C-8), 145,8 (C, arom), 141,0 (C, arom), 140,6 (C, arom), 140,5 (C, arom), 137,1 (CH, C-5'), 132,9 (CH, C-6'), 126,4 (CH, arom), 126,0 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 125,0 (CH, arom), 124,1 (CH, arom), 122,8 (CH, arom), 122,0 (CH, arom), 115,1 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 114,7 (CH, 2 C, C-10 y C-12), 97,0 (CH, C-1), 76,6 (CH, C-5), 70,2 (CH₂, C-6), 70,0 (CH, C-2), 66,1 (CH₂, C-7), 55,7 (CH₃, C-14), 50,6 (CH, C-4a), 49,8 (C, C-3a), 49,1 (CH₂, C-8'), 47,4 (CH, C-4), 44,8 (CH, C-7'), 43,2 (CH, C-2'), 42,2 (CH, C-4'), 36,6 (CH, C-3), 30,2 (CH, C-3').

EMAR: (*m/e*) calculado para C₃₆H₃₄O₆Na [M+Na]⁺ 585,2248. (*m/e*) observado 585,2232.

Aductos 11b (endo), 12b (endo), 13b (exo) y 14b (exo)



Cuantificación: La relación *endo/exo* y *endo R/S* se determinó en base a la integración de las señales del cromatograma obtenido por CLAP de la mezcla de los cuatro isómeros (Figura 7.2). Los tiempos de retención para los cuatro isómeros fueron: 29,1 min (*endo 12b*), 31,1 min y 32,7 min (aductos *exo 13b* y *14b*) y 35,0 min (*endo 11b*).



Condiciones: MeCN-H₂O 70:30, 1,5 mL/min

Figura 7.2

Una cuidadosa cromatografía en columna de la mezcla de isómeros **11b**, **12b**, **13b** y **14b** permitió la separación de dos fracciones: una mezcla de aductos *endo 11b* y *exo 13b* en la fracción menos polar y una mezcla de aductos *endo 12b* y *exo 14b* en la fracción más polar.

Fracción menos polar: **11b** y **13b**, aceite incoloro.

IR (film): $\nu_{\text{máx}} (\text{cm}^{-1}) = 3065, 2966, 1727 (\text{C}=\text{O}), 1590, 1332, 1256, 1161, 1111, 837, 747$.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 7,65\text{-}7,62$ (m, 2 H, H-10 y H-12 de **11b**), $7,61\text{-}7,58$ (m, 2 H, H-10 y H-12 de **13b**), $7,43\text{-}7,32$ (m, 4 H, arom de **11b** y **13b**), $7,28\text{-}7,11$ (m, 16 H, 12 H arom de **11b** y **13b**, H-9 de **11b** y **13b**, H-13 de **11b** y **13b**), $6,03\text{-}5,97$ (m, 2 H, H-5' de **11b** y **13b**), $5,88$ (dd, $J_{5'-6'} = 5,4$ Hz, $J_{6'-7'} = 2,8$ Hz, 1 H, H-6' de **13b**), $5,83$ (dd, $J_{5'-6'} = 5,3$ Hz, $J_{6'-7'} = 2,5$ Hz, 1 H, H-6' de **11b**), $5,10\text{-}5,01$ (m, 3 H, H-7 de **11b** y **13b**, H-1 de **13b**), $4,93$ (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1H, H-1 de **11b**), $4,77\text{-}4,65$ (m, 4 H, H-7 de **11b** y **13b**, H-5 de **11b** y **13b**), $4,35$ (dd, $J_{2-3} = 6,2$ Hz, $J_{1-2} = 3,3$ Hz, 1 H, H-2 de **13b**), $4,25\text{-}4,22$ (m, 3 H, H-2 de **11b**, H-4a de **11b** y **13b**), $3,75\text{-}3,73$ (m, 4 H, H-6 de **11b** y **13b**), $2,93\text{-}2,82$ (m, 4 H, H-7' de **11b** y **13b**, H-3 de **11b** y **13b**), $2,72$ (m, 2 H, H-4' de **11b** y **13b**), $2,28\text{-}2,22$ (m, 2 H, H-4 de **11b** y **13b**), $1,85$ (m, 1 H, H-2' de **11b**), $1,64\text{-}1,10$ (m, 7 H, H-2' de **13b**, H-3' de **11b** y **13b**, H-3' de **11b**, H-8' de **11b** y **13b**, H-8' de **13b**), $0,92$ (d, $J_{\text{gem}} = 7,9$ Hz, 1 H, H-8' de **11b**), $0,70$ (m, 1 H, H-3' de **13b**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ = 175,4 (C, C-1' de **13b**), 173,9 (C, C-1' de **11b**), 161,0 (C, C-8 de **11b**), 160,8 (C, C-8 de **13b**), 145,9 (C, arom de **11b**), 145,8 (C, arom de **13b**), 141,0 (C, 2 C, arom de **11b** y **13b**), 140,3 (C, 2 C, arom de **11b** y **13b**), 140,1 (C, 2 C, arom de **11b** y **13b**), 137,8 (CH, C-5' de **13b**), 137,5 (CH, C-5' de **11b**), 135,2 (CH, C-6' de **13b**), 131,8 (CH, C-6' de **11b**), 126,9 (CH, c, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,2 Hz, 4 C, C-10 y C-12 de **11b** y **13b**), 126,5 (CH, 2 C, arom de **11b** y **13b**), 126,0 (CH, 4 C, arom de **11b** y **13b**), 125,8 (CH, 2 C, arom de **11b** y **13b**), 125,2 (CH, 2 C, arom de **11b** y **13b**), 124,2 (C, c, $^1J_{\text{C-F}}$ = 271,2 Hz, 2 C, C-14 de **11b** y **13b**), 123,7 (CH, 2 C, arom de **11b** y **13b**), 123,3 (C, c, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,8 Hz, 2 C, C-11 de **11b** y **13b**), 122,1 (CH, 4 C, arom de **11b** y **13b**), 114,5 (CH, 2 C, C-9 y C-13 de **11b**), 114,3 (CH, 2 C, C-9 y C-13 de **13b**), 96,9 (CH, 2 C, C-1 de **11b** y **13b**), 76,5 (CH, 2 C, C-5 de **11b** y **13b**), 70,3 (CH_2 , 2 C, C-6 de **11b** y **13b**), 70,0 (CH, C-2 de **13b**), 69,9 (CH, C-2 de **11b**), 66,1 (CH_2 , 2 C, C-7 de **11b** y **13b**), 50,5 (CH, 2 C, C-4a de **11b** y **13b**), 49,5 (C, 2 C, C-3a de **11b** y **13b**), 49,1 (CH_2 , C-8' de **11b**), 47,3 (CH, 2 C, C-4 de **11b** y **13b**), 46,9 (CH, C-7' de **13b**), 45,6 (CH, C-7' de **11b** y CH_2 , C-8' de **13b**), 42,8 (CH, C-2' de **13b**), 42,5 (CH, C-2' de **11b**), 42,3 (CH, C-4' de **11b**), 41,4 (CH, C-4' de **13b**), 36,2 (CH, 2 C, C-3 de **11b** y **13b**), 29,4 (CH_2 , C-3' de **13b**), 28,5 (CH_2 , C-3' de **11b**).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282,4 MHz): δ (ppm) = - 61,4; -61,4.

Fracción más polar: **12b** y **14b**, aceite incoloro.

IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) = 3066, 2929, 1728 (C=O), 1590, 1331, 1256, 1112, 838, 748.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,67-7,63 (m, 4 H, H-10 y H-12 de **12b** y **14b**), 7,44-7,11 (m, 20 H, 16 H arom de **12b** y **14b**, H-9 de **12b** y **14b**, H-13 de **12b** y **14b**), 6,06 (m, 1 H, H-5' de **12b**), 5,99 (dd, $J_{5'-6'}=5,3$ Hz, $J_{5'-4'}=2,8$ Hz, 1 H, H-5' de **14b**), 5,91-5,89 (m, 1 H, H-6' de **12b**), 5,70 (m, 1 H, H-6' de **14b**), 5,08-5,01 (m, 3 H, H-7 de **12b** y **14b**, H-1 de **14b**), 4,93 (d, $J_{1-2}=3,2$ Hz, 1 H, H-1 de **12b**), 4,83-4,67 (m, 4 H, H-7 de **12b** y **14b**, H-5 de **12b** y **14b**), 4,38 (dd, $J_{2-3}=6,2$ Hz, $J_{1-2}=3,4$ Hz, 1 H, H-2 de **14b**), 4,30-4,24 (m, 3 H, H-2 de **12b**, H-4a de **12b** y **14b**), 3,77-3,71 (m, 4H, H-6 de **12b** y **14b**), 2,76 (m, 5 H, H-7' de **12b**, H-3 de **12b** y **14b**, H-4' de **12b** y **14b**), 2,53 (m, H-7' de **14b**), 2,31-2,24 (m, 3H, H-4 de **12b** y **14b**, H-2' de **12b**), 1,73-1,66 (m, 3 H, H-2' de **14b**, H-3' de **12b** y **14b**), 1,37-1,13 (m, 5 H, H-8' de **14b**, H-8' de **12b** y **14b**, H-3' de **12b** y **14b**), 0,96 (d, $J_{\text{gem}}=7,7$ Hz, 1 H, H-8' de **12b**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ = 175,9 (C, C-1' de **14b**), 174,2 (C, C-1' de **12b**), 160,9 (C, C-8 de **12b**), 160,8 (C, C-8 de **14b**), 145,8 (C, 2 C, arom de **12b** y **14b**), 141,0 (C, 2 C, arom de **12b** y **14b**), 140,2 (C, 2 C, arom de **12b** y **14b**), 140,1 (C, 2 C, arom de **12b** y **14b**), 137,7

(CH, C-5' de **14b**), 137,3 (CH, C-5' de **12b**), 135,2 (CH, C-6' de **14b**), 132,8 (CH, C-6' de **12b**), 127,0 (CH, c, $^3J_{C-F} = 3,2$ Hz, 4 C, C-10 y C-12 de **12b** y **14b**), 126,6 (CH, 2 C, arom de **12b** y **14b**), 126,1 (CH, 4 C, arom de **12b** y **14b**), 125,9 (CH, 2 C, arom de **12b** y **14b**), 125,2 (CH, 2 C, arom de **12b** y **14b**), 124,2 (C, c, $^1J_{C-F} = 271,5$ Hz, 2 C, C-14 de **12b** y **14b**), 123,7 (CH, 2 C, arom de **12b** y **14b**), 123,5 (C, c, $^2J_{C-F} = 32,9$ Hz, 2 C, C-11 de **12b** y **14b**), 122,5 (CH, 2 C, arom de **12b** y **14b**), 122,2 (CH, 2 C, arom de **12b** y **14b**), 114,6 (CH, 2 C, C-9 y C-13 de **12b**), 114,4 (CH, 2 C, C-9 y C-13 de **14b**), 97,0 (CH, 2 C, C-1 de **12b** y **14b**), 77,1 (CH, 2 C, C-5 de **12b** y **14b**), 70,4 (CH₂, C-6 de **14b**), 70,3 (CH₂, C-6 de **12b**), 70,0 (CH, 2 C, C-2 de **12b** y **14b**), 66,2 (CH₂, C-7 de **12b**), 66,0 (CH₂, C-7 de **14b**), 50,6 (CH, 2 C, C-4a de **12b** y **14b**), 49,7 (C, 2 C, C-3a de **12b** y **14b**), 49,1 (CH₂, C-8' de **12b**), 47,4 (CH, 2 C, C-4 de **12b** y **14b**), 46,4 (CH₂, C-8' de **14b**), 45,6 (CH, C-7' de **14b**), 44,8 (CH, C-7' de **12b**), 43,4 (CH, C-2' de **12b**), 42,4 (CH, C-2' de **14b**), 42,2 (CH, C-4' de **12b**), 41,3 (CH, C-4' de **14b**), 36,6 (CH, 2 C, C-3 de **12b** y **14b**), 31,0 (CH₂, C-3' de **14b**), 30,2 (CH₂, C-3' de **12b**).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282,4 MHz): δ (ppm) = - 61,5; -61,4.

2.4. Hidrólisis de los aductos formados entre acrilatos quirales y ciclopentadieno y esterificación de los ácidos 5-norborneno-2-carboxílico

Procedimiento general: Una mezcla de composición conocida de los cuatro aductos **11-14** (0,06 mmol), conteniendo como componente mayoritario el aducto *endo* **12**, se disolvió en THF:agua destilada 2:1 (5,6 mL) y se agregó hidróxido de litio monohidrato (27,6 mg, 0,66 mmol). La solución resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 días. Se agregó solución NaOH 1 M (6 mL) y se extrajo con éter etílico (3 x 12 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna obteniéndose el auxiliar quiral **9** correspondiente. Por otro lado, la fase acuosa del extracto anterior se neutralizó con solución HCl 1 N hasta alcanzar pH=4 y se extrajo con éter etílico (5 x 12 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida para obtener una mezcla de isómeros del ácido 5-norborneno-2-carboxílico **15a-d** (8 mg, 0,06 mmol, 100%). Esta mezcla fue disuelta en éter etílico y la solución resultante se colocó en baño de hielo. Se agregó exceso de una solución etérea de diazometano y se dejó agitando vigorosamente. A los 15 minutos se agregaron unas gotas de ácido acético glacial para destruir el exceso de diazometano. La solución se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida para obtener una mezcla de isómeros del 5-norborneno-2-carboxilato de metilo **16a-d**. Esta mezcla de isómeros fue analizada por CG-EM quiral y los tiempos de retención de los distintos isómeros fueron comparados con los de una mezcla

patrón de **16a-d** de la cual se conocía la configuración absoluta de los isómeros *endo*, permitiendo de esta manera determinar la configuración absoluta presente en C-2 de los isómeros *endo* obtenidos. En la Figura 7.3 se muestran los tiempos de retención para los distintos isómeros: 6,17 y 6,30 minutos para **16c** y **16d**, 7,07 minutos para **16b** y 7,20 minutos para **16a**.

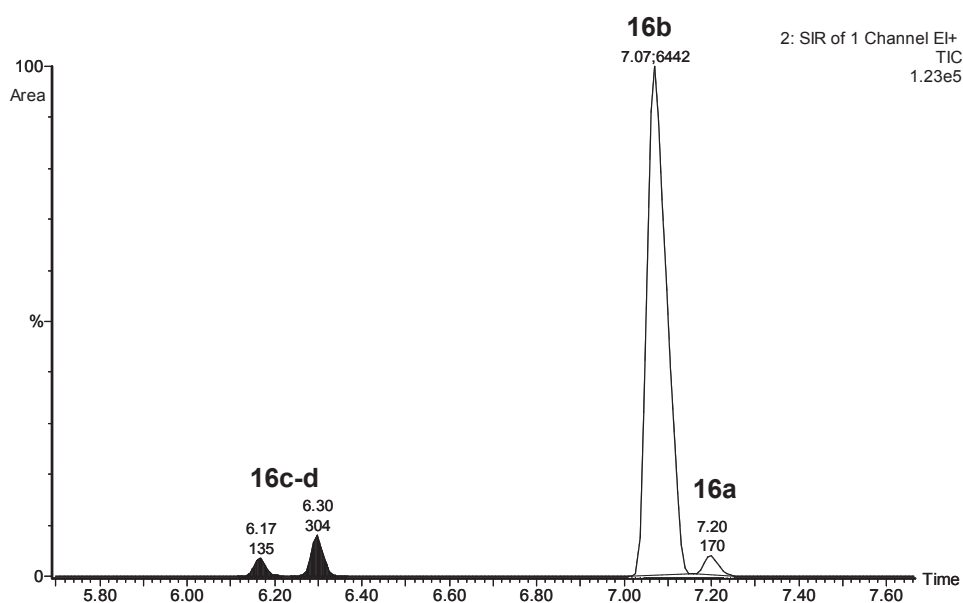
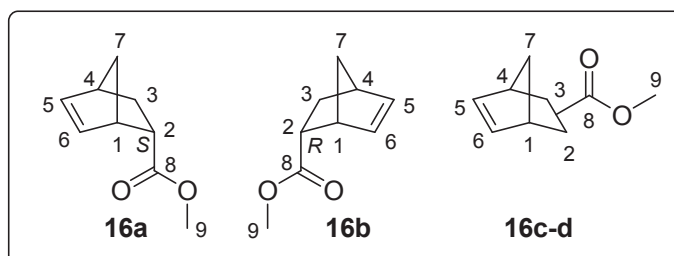
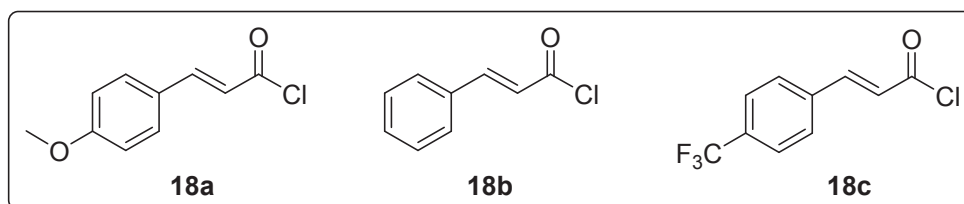


Figura 7.3

2.5. Síntesis de cinamatos quirales

2.5.1. Procedimiento general para la síntesis de los cloruros de cinamoilo **18a-c**

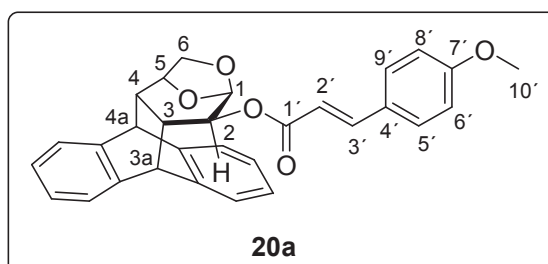
El ácido cinámico **17** correspondiente (5 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (2,5 mL, 34 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo con vigorosa agitación toda la noche. El exceso de cloruro de tionilo fue removido a presión reducida permitiendo obtener un crudo de reacción conteniendo el correspondiente cloruro de cinamoilo **18**,⁹⁸ el cual fue utilizado sin posterior purificación.



2.5.2. Procedimiento general para la síntesis de los cinamatos 20a-c, 22a-i y 26

El alcohol correspondiente (0,12 mmol) y unos cristales de DMAP se disolvieron en diclorometano anhidro (2,5 mL). A la solución resultante se agregó en el siguiente orden trietilamina anhidra (80 μ L, 0,56 mmol) y una solución del cloruro de cinnamoilo **18** correspondiente (0,57 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL). Se dejó reaccionando con vigorosa agitación bajo atmósfera de argón toda la noche. Se agregaron unas gotas de agua, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente fue evaporado a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna obteniéndose el correspondiente éster cinámico del alcohol de partida, cuya masa permitió determinar el rendimiento de cada reacción.

Cinamato 20a



20a: aceite amarillo

$[\alpha]_D^{29} = -127,49$ (c 0,59, CHCl_3)

IR (film): $\nu_{\text{máx}}(\text{cm}^{-1}) = 3021, 2934, 1701$ (C=O), 1603, 1163, 766.

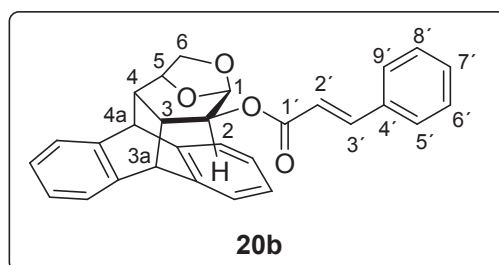
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,75 (d, $J_{\text{vec}} = 15,9$ Hz, 1 H, H-3'), 7,53-7,49 (m, 2 H, H-5' y H-9'), 7,47-7,44 (m, 1 H, arom), 7,39-7,29 (m, 2 H, arom), 7,24-7,16 (m, 3 H, arom), 7,12-7,06 (m, 2 H, arom), 6,93-6,89 (m, 2 H, H-6' y H-8'), 6,44 (d, $J_{\text{vec}} = 15,9$ Hz, 1 H, H-2'), 5,12 (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-1), 4,68-4,63 (m, 1 H, H-5), 4,52 (dd, $J_{2-3} = 6,1$ Hz, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-2), 4,49 (d, $J_{3-3a} = 3,2$ Hz, 1 H, H-3a), 4,24 (d, $J_{4-4a} = 1,2$ Hz, 1 H, H-4a), 3,83 (s, 3 H, H-10'), 3,80-3,73 (m, 2 H, H-6), 2,39 (ddd, $J_{3-4} = 10,4$ Hz, $J_{2-3} = 6,1$ Hz, $J_{3-3a} = 3,2$ Hz, 1 H, H-3),

2,14 (d, $J_{3-4} = 10,4$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 167,0 (C, C-1'), 161,4 (CH, C-7'), 145,3 (CH, C-3'), 144,9 (C, arom), 141,4 (C, arom), 141,0 (C, arom), 140,6 (C, arom), 129,8 (CH, 2 C, C-5' y C-9'), 126,9 (C, C-4'), 126,2 (CH, arom), 126,0 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 124,6 (CH, arom), 124,3 (CH, arom), 122,3 (CH, arom), 114,9 (CH, C-2'), 114,3 (CH, 2 C, C-6' y C-8'), 97,7 (CH, C-1), 76,4 (CH, C-5), 71,7 (CH, C-2), 70,8 (CH_2 , C-6), 55,2 (CH_3 , C-10'), 50,2 (CH, C-4a), 47,7 (CH, C-3a), 46,5 (CH, C-4), 38,1 (CH, C-3).

EMAR: (m/e) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 489,1673. (m/e) observado: 489,1656.

Cinamato 20b



20b: aceite incoloro

$[\alpha]_D^{17} = -115,49$ (c 1,06, CHCl_3)

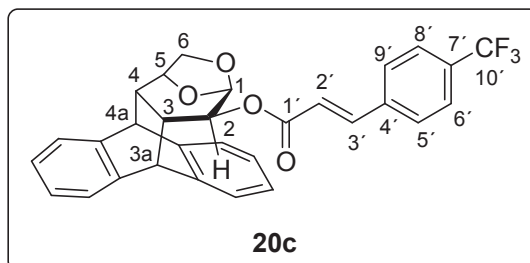
IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) = 3022, 2949, 1707 (C=O), 1163, 768.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,80 (d, $J_{\text{vec}} = 16,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,57-7,52 (m, 2 H, H-5' y H-9'), 7,50-7,29 (m, 6 H, 3 H arom, H-6', H-7' y H-8'), 7,25-7,16 (m, 3 H, arom), 7,13-7,07 (m, 2 H, arom), 6,57 (d, $J_{\text{vec}} = 16,0$ Hz, 1 H, H-2'), 5,13 (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-1), 4,69-4,64 (m, 1 H, H-5), 4,53 (dd, $J_{2-3} = 6,1$ Hz, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-2), 4,49 (d, $J_{3-3a} = 3,2$ Hz, 1 H, H-3a), 4,24 (d, $J_{4-4a} = 1,3$ Hz, 1 H, H-4a), 3,80-3,75 (m, 2 H, H-6), 2,41 (ddd, $J_{3-4} = 10,4$ Hz, $J_{2-3} = 6,1$ Hz, $J_{3-3a} = 3,2$ Hz, 1 H, H-3), 2,15 (d, $J_{3-4} = 10,4$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 166,6 (C, C-1'), 145,6 (CH, C-3'), 144,9 (C, arom), 141,3 (C, arom), 140,9 (C, arom), 140,5 (C, arom), 134,1 (C, C-4'), 130,3 (CH, C-7'), 128,8 (CH, 2 C, C-6' y C-8'), 128,0 (CH, 2 C, C-5' y C-9'), 126,3 (CH, arom), 126,0 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 124,6 (CH, arom), 124,3 (CH, arom), 122,3 (CH, arom), 117,5 (CH, C-2'), 97,6 (CH, C-1), 76,3 (CH, C-5), 71,9 (CH, C-2), 70,7 (CH_2 , C-6), 50,1 (CH, C-4a), 47,7 (CH, C-3a), 46,4 (CH, C-4), 38,1 (CH, C-3).

EMAR: (*m/e*) calculado para $C_{29}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 459,1567. (*m/e*) observado: 459,1550.

Cinamato 20c



20c: aceite incoloro

$[\alpha]_D^{25} = -102,09$ (*c* 1,06, $CHCl_3$)

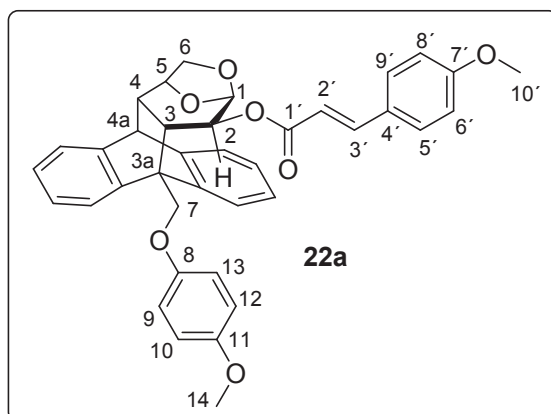
IR (film): $\nu_{m\acute{a}x}$ (cm^{-1}) = 3022, 2951, 1717 (C=O), 1325, 1165, 766.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,80 (d, $J_{vec} = 16,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,69-7,62 (m, 4 H, H-5', H-6', H-8' y H-9'), 7,49-7,43 (m, 1 H, arom), 7,39-7,17 (m, 5 H, arom), 7,13-7,07 (m, 2 H, arom), 6,64 (d, $J_{vec} = 16,0$ Hz, 1 H, H-2'), 5,13 (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-1), 4,70-4,65 (m, 1 H, H-5), 4,54 (dd, $J_{2-3} = 6,1$ Hz, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-2), 4,47 (d, $J_{3-3a} = 3,2$ Hz, 1 H, H-3a), 4,25 (d, $J_{4-4a} = 1,1$ Hz, 1 H, H-4a), 3,81-3,76 (m, 2 H, H-6), 2,41 (ddd, $J_{3-4} = 10,4$ Hz, $J_{2-3} = 6,1$ Hz, $J_{3-3a} = 3,2$ Hz, 1 H, H-3), 2,17 (d, $J_{3-4} = 10,4$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5 MHz): δ (ppm) = 160,0 (C, C-1'), 144,8 (C, arom), 143,6 (CH, C-3'), 141,2 (C, arom), 140,9 (C, arom), 140,5 (C, arom), 137,5 (C, C-4'), 131,7 (C, c, $^2J_{C-F} = 32,6$ Hz, C-7'), 128,1 (CH, 2 C, C-5' y C-9'), 126,3 (CH, arom), 126,0 (CH, 2 C, arom), 125,9 (CH, 2 C, arom), 125,8 (CH, c, $^3J_{C-F} = 3,7$ Hz, 2 C, C-6' y C-8'), 124,7 (CH, arom), 124,3 (CH, arom), 123,7 (C, c, $^1J_{C-F} = 272,3$ Hz, C-10'), 122,4 (CH, arom), 120,2 (CH, C-2'), 97,4 (CH, C-1), 76,3 (CH, C-5), 72,2 (CH, C-2), 70,7 (CH_2 , C-6), 50,1 (CH, C-4a), 47,9 (CH, C-3a), 46,4 (CH, C-4), 38,0 (CH, C-3).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,4 MHz): δ (ppm) = -62,9.

EMAR: (*m/e*) calculado para $C_{30}H_{23}F_3O_4Na$ $[M+Na]^+$ 527,1441. (*m/e*) observado: 527,1426.

Cinamato 22a

22a: sólido cristalino incoloro. P.f.= 230-231 °C (hexano/diclorometano).

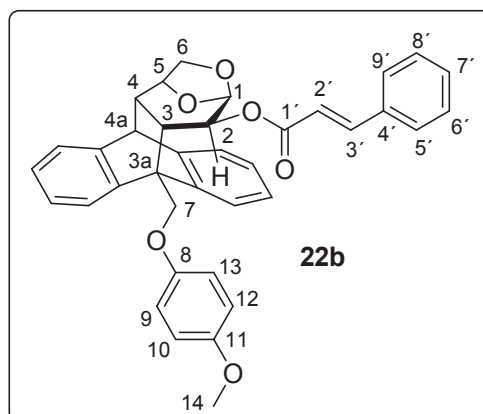
$[\alpha]_D^{23} = -137,92$ (c 1,02, CHCl₃)

IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3067, 2953, 1701 (C=O), 1603, 1508, 1234, 1144, 1026, 826, 750, 571.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,47-7,34 (m, 3 H, 2 H arom y H-3'), 7,27-7,09 (m, 8 H, 6 H arom, H-5' y H-9'), 6,97-6,92 (m, 2 H, H-9 y H-13), 6,86-6,83 (m, 2 H, H-6' y H-8'), 6,71-6,66 (m, 2 H, H-10 y H-12), 5,78 (d, $J_{\text{vec}} = 15,6$ Hz, 1 H, H-2'), 5,16 (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-1), 4,97 (d, $J_{\text{gem}} = 9,6$ Hz, 1 H, H-7), 4,74-4,73 (m, 1 H, H-5), 4,62 (d, $J_{\text{gem}} = 9,6$ Hz, 1 H, H-7), 4,38 (dd, $J_{2-3} = 6,6$ Hz, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-2), 4,25 (s, 1 H, H-4a), 3,83 (s, 3 H, H-10'), 3,80-3,76 (m, 2 H, H-6), 3,44 (s, 3 H, H-14), 2,98 (m, 1 H, H-3), 2,30 (d, $J_{3-4} = 10,6$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 166,6 (C, C-1'), 161,1 (C, C7'), 153,6 (C, C-11), 152,4 (C, C-8), 146,2 (C, arom), 144,6 (CH, C-3'), 141,0 (C, arom), 141,0 (C, arom), 140,5 (C, arom), 129,6 (CH, 2 C, C-5' y C-9'), 126,9 (C, C-4'), 126,4 (CH, arom), 126,0 (CH, arom), 125,8 (CH, 2 C, arom), 125,1 (CH, arom), 124,2 (CH, arom), 122,4 (CH, arom), 121,9 (CH, arom), 114,8 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 114,4 (CH, C-2'), 114,3 (CH, 2 C, C-10 y C-12), 113,9 (CH, 2 C, C-6' y C-8'), 97,4 (CH, C-1), 76,7 (CH, C-5), 70,5 (CH, C-2), 70,4 (CH₂, C-6), 65,6 (CH₂, C-7), 55,2 (CH₃, C-10'), 55,0 (CH₃, C-14), 50,5 (CH, C-4a), 49,7 (C, C-3a), 47,5 (CH, C-4), 36,2 (CH, C-3).

EMAR: (*m/e*) calculado para C₃₈H₃₄O₇Na [M+Na]⁺ 625,2197. (*m/e*) observado: 625,2190.

Cinamato 22b

22b: aceite incoloro

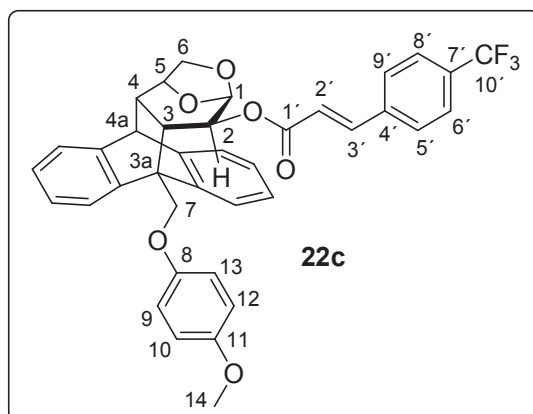
$[\alpha]_D^{23} = -117,17$ (c 1,04, CHCl_3)

IR (film): $\nu_{\text{máx}} (\text{cm}^{-1}) = 3065, 2951, 1705 (\text{C}=\text{O}), 1636, 1508, 1234, 731.$

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,48-7,21 (m, 12 H, 6 H arom, H-3', H-6', H-7', H-8', H-5' y H-9'), 7,16-7,09 (m, 2 H, arom), 6,97-6,92 (m, 2 H, H-9 y H-13), 6,70-6,64 (m, 2 H, H-10 y H-12), 5,91 (d, $J_{\text{vec}} = 15,8$ Hz, 1 H, H-2'), 5,16 (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-1), 4,98 (d, $J_{\text{gem}} = 9,7$ Hz, 1 H, H-7), 4,76-4,70 (m, 1 H, H-5), 4,62 (d, $J_{\text{gem}} = 9,7$ Hz, 1 H, H-7), 4,40 (dd, $J_{2-3} = 6,6$ Hz, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-2), 4,25 (s, 1 H, H-4a), 3,81-3,76 (m, 2 H, H-6), 3,38 (s, 3 H, H-14), 3,02-2,98 (m, 1 H, H-3), 2,30 (d, $J_{3-4} = 10,6$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 166,2 (C, C-1'), 153,6 (C, C-11), 152,3 (C, C-8), 146,1 (C, arom), 144,9 (CH, C-3'), 141,0 (C, arom), 140,9 (C, arom), 140,5 (C, arom), 134,0 (C, C-4'), 129,9 (CH, C-7'), 128,5 (CH, 2 C, C-6' y C-8'), 127,9 (CH, 2 C, C-5' y C-9'), 126,4 (CH, arom), 126,0 (CH, arom), 125,8 (CH, 2 C, arom), 125,1 (CH, arom), 124,1 (CH, arom), 122,4 (CH, arom), 121,9 (CH, arom), 116,8 (CH, C-2'), 114,7 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 114,3 (CH, 2 C, C-10 y C-12), 97,3 (CH, C-1), 76,7 (CH, C-5), 70,6 (CH, C-2), 70,4 (CH_2 , C-6), 65,5 (CH_2 , C-7), 55,0 (CH_3 , C-14), 50,4 (CH, C-4a), 49,7 (C, C-3a), 47,4 (CH, C-4), 36,1 (CH, C-3).

EMAR: (m/e) calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 595,2091. (m/e) observado: 595,2074.

Cinamato 22c**22c:** aceite amarillo
 $[\alpha]_D^{29} = -109,60$ (c 1,03, CHCl₃)

 IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3067, 2953, 1707 (C=O), 1508, 1323, 1067, 750, 571.

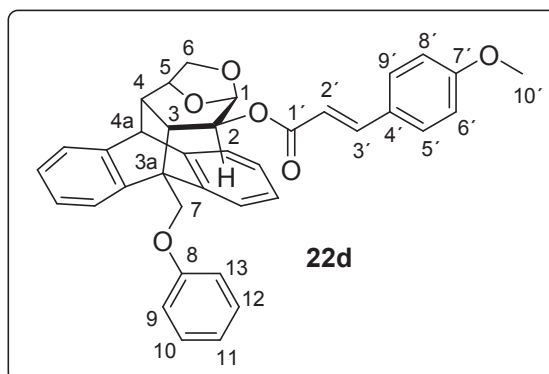
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,59-7,56 (m, 2 H, H-6' y H-8'), 7,47-7,42 (m, 2 H, arom), 7,38-7,21 (m, 7 H, 4 H arom, H-3', H-5' y H-9'), 7,16-7,10 (m, 2 H, arom), 6,97-6,91 (m, 2 H, H-9 y H-13), 6,68-6,62 (m, 2 H, H-10 y H-12), 5,91 (d, $J_{\text{vec}} = 16,0$ Hz, 1 H, H-2'), 5,15 (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-1), 4,99 (d, $J_{\text{gem}} = 9,6$ Hz, 1 H, H-7), 4,78-4,72 (m, 1 H, H-5), 4,59 (d, $J_{\text{gem}} = 9,6$ Hz, 1 H, H-7), 4,40 (dd, $J_{2-3} = 6,6$ Hz, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-2), 4,26 (s, 1 H, H-4a), 3,82-3,77 (m, 2 H, H-6), 3,35 (s, 3 H, C-14), 3,04 (dd, $J_{3-4} = 10,3$ Hz, $J_{2-3} = 6,6$ Hz, 1 H, H-3), 2,31 (d, $J_{3-4} = 10,3$ Hz, 1 H, H-4).

 RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 165,7 (C, C-1'), 153,6 (C, C-11), 152,3 (C, C-8), 146,2 (C, arom), 142,8 (CH, C-3'), 141,1 (C, arom), 140,9 (C, arom), 140,4 (C, arom), 137,3 (C, C-4'), 131,4 (C, c, $^2J_{\text{C-F}} = 32,4$ Hz, C-7'), 128,0 (CH, 2 C, C-5' y C-9'), 126,5 (CH, arom), 126,0 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,4 (CH, c, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz, 2 C, C-6' y C-8'), 125,2 (CH, arom), 124,1 (CH, arom), 123,7 (C, c, $^1J_{\text{C-F}} = 272,2$ Hz, C-10'), 122,2 (CH, arom), 122,0 (CH, arom), 119,4 (CH, C-2'), 114,7 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 114,3 (CH, 2 C, C-10 y C-12), 97,2 (CH, C-1), 76,7 (CH, C-5), 71,0 (CH, C-2), 70,5 (CH₂, C-6), 65,4 (CH₂, C-7), 54,8 (CH₃, C-14), 50,4 (CH, C-4a), 49,6 (C, C-3a), 47,4 (CH, C-4), 35,9 (CH, C-3).

 RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282,4 MHz): δ (ppm) = - 62,8.

 EMAR: (*m/e*) calculado para C₃₈H₃₁F₃O₆Na [M+Na]⁺ 663,1965. (*m/e*) observado: 663,1963.

Cinamato 22d



22d: aceite amarillo

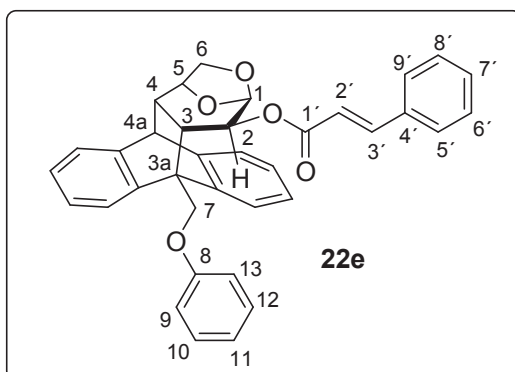
$[\alpha]_D^{30} = -118,80$ (c 1,01, CHCl_3)

IR (film): $\nu_{\text{máx}} (\text{cm}^{-1}) = 3038, 2953, 1701$ (C=O), 1601, 1512, 1248, 1171, 1026, 752, 573.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,46-7,11 (m, 13 H, 8 H arom, H-3', H-5', H-9', H-10 y H-12), 7,03-7,01 (m, 2 H, H-9 y H-13), 6,84-6,81 (m, 2 H, H-6' y H-8'), 6,72 (dd, $J_{10-11} = J_{11-12} = 7,2$ Hz, 1 H, H-11), 5,77 (d, $J_{\text{vec}} = 14,3$ Hz, 1 H, H-2'), 5,17 (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-1), 5,01 (d, $J_{\text{gem}} = 9,6$ Hz, 1 H, H-7), 4,74-4,68 (m, 2 H, H-5 y H-7), 4,38 (dd, $J_{2-3} = 6,6$ Hz, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-2), 4,25 (s, 1 H, H-4a), 3,83 (s, 3 H, H-10'), 3,79-3,76 (m, 2 H, H-6), 2,97 (m, 1 H, H-3), 2,30 (d, $J_{3-4} = 10,6$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 166,5 (C, C-1'), 161,2 (C, C7'), 158,3 (C, C-8), 146,2 (C, arom), 144,8 (CH, C-3'), 141,0 (C, arom), 140,9 (C, arom), 140,4 (C, arom), 129,7 (CH, 2 C, C-5' y C-9'), 129,3 (CH, 2 C, C-10 y C-12), 126,9 (C, C-4'), 126,5 (CH, arom), 126,1 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 125,2 (CH, arom), 124,1 (CH, arom), 122,5 (CH, arom), 122,0 (CH, arom), 120,9 (CH, C-11), 114,4 (CH, C-2'), 114,2 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 113,8 (CH, 2 C, C-6' y C-8'), 97,3 (CH, C-1), 76,7 (CH, C-5), 70,6 (CH, C-2), 70,5 (CH_2 , C-6), 65,4 (CH_2 , C-7), 55,2 (CH_3 , C-10'), 50,5 (CH, C-4a), 49,7 (C, C-3a), 47,5 (CH, C-4), 36,3 (CH, C-3).

EMAR: (m/e) calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 595,2091. (m/e) observado: 595,2094.

Cinamato 22e

22e: aceite incoloro

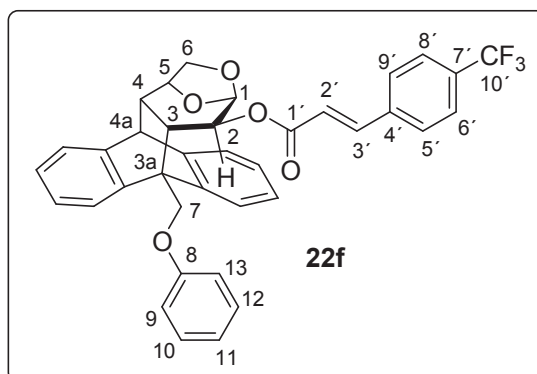
$[\alpha]_D^{18} = -106,38$ (c 1,02, CHCl_3)

IR (film): $\nu_{\text{máx}}(\text{cm}^{-1}) = 3024, 2951, 1705 (\text{C}=\text{O}), 1636, 1499, 1020, 752.$

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,46-7,10 (m, 16 H, 8 H arom, H-3', H-6', H-7', H-8', H-5', H-9', H-10 y H-12,), 7,03-7,01 (m, 2 H, H-9 y H-13), 6,68 (dd, $J_{10-11} = J_{11-12} = 7,2$ Hz, 1 H, H-11), 5,90 (d, $J_{\text{vec}} = 15,7$ Hz, 1 H, H-2'), 5,17 (d, $J_{1-2} = 3,1$ Hz, 1 H, H-1), 5,02 (d, $J_{\text{gem}} = 9,7$ Hz, 1 H, H-7), 4,71-4,68 (m, 2 H, H-5 y H-7), 4,40 (dd, $J_{2-3} = 6,5$ Hz, $J_{1-2} = 3,1$ Hz, 1 H, H-2), 4,25 (s, 1 H, H-4a), 3,80-3,74 (m, 2 H, H-6), 2,99 (m, 1 H, H-3), 2,29 (d, $J_{3-4} = 10,5$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 166,2 (C, C-1'), 158,2 (C, C-8), 146,1 (C, arom), 145,0 (CH, C-3'), 141,0 (C, arom), 140,8 (C, arom), 140,4 (C, arom), 134,0 (C, C-4'), 130,0 (CH, C-7'), 129,3 (CH, 2 C, C-10 y C-12), 128,4 (CH, 2 C, C-6' y C-8'), 128,0 (CH, 2 C, C-5' y C-9'), 126,5 (CH, arom), 126,0 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 125,2 (CH, arom), 124,1 (CH, arom), 122,5 (CH, arom), 122,0 (CH, arom), 121,0 (CH, C-11), 116,9 (CH, C-2'), 114,2 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 97,2 (CH, C-1), 76,6 (CH, C-5), 70,7 (CH, C-2), 70,4 (CH_2 , C-6), 65,3 (CH_2 , C-7), 50,5 (CH, C-4a), 49,7 (C, C-3a), 47,5 (CH, C-4), 36,3 (CH, C-3).

EMAR: (m/e) calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 565,1986. (m/e) observado: 565,1970.

Cinamato 22f

22f: aceite amarillo

$[\alpha]_D^{27} = -102,89$ (c 1,04, CHCl_3)

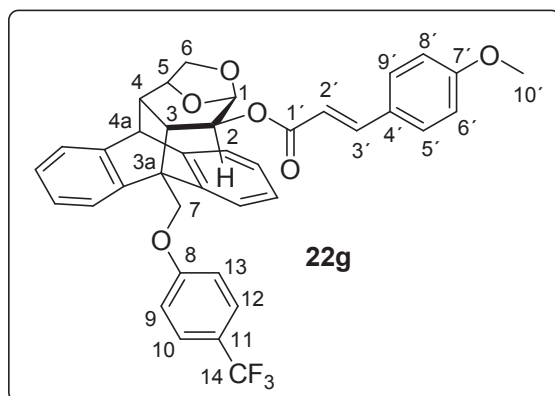
IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) = 3067, 2926, 1707 (C=O), 1599, 1323, 1067, 752, 571.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,57-7,54 (m, 2 H, H-6' y H-8'), 7,45-7,11 (m, 13 H, 8 H arom, H-3', H-5', H-9', H-10 y H-12), 7,04-7,01 (m, 2 H, H-9 y H-13), 6,67 (dd, $J_{10-11} = J_{11-12} = 7,2$ Hz, 1 H, H-11), 5,91 (d, $J_{\text{vec}} = 15,8$ Hz, 1 H, H-2'), 5,16 (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-1), 5,04 (d, $J_{\text{gem}} = 9,8$ Hz, 1 H, H-7), 4,78-7,72 (m, 1 H, H-5), 4,68 (d, $J_{\text{gem}} = 9,8$ Hz, 1 H, H-7), 4,41 (dd, $J_{2-3} = 6,5$ Hz, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-2), 4,26 (s, 1 H, H-4a), 3,83-3,77 (m, 2 H, H-6), 3,03 (dd, $J_{3-4} = 10,1$ Hz, $J_{2-3} = 6,5$ Hz, 1 H, H-3), 2,32 (d, $J_{3-4} = 10,1$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 165,6 (C, C-1'), 158,2 (C, C-8), 146,1 (C, arom), 142,9 (CH, C-3'), 141,1 (C, arom), 140,8 (C, arom), 140,3 (C, arom), 137,4 (C, C-4'), 131,4 (C, c, $^2J_{\text{C-F}} = 32,7$ Hz, C-7'), 129,3 (CH, 2 C, C-10 y C-12), 128,1 (CH, 2 C, C-5' y C-9'), 126,5 (CH, arom), 126,0 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,3 (CH, c, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz, 2 C, C-6' y C-8'), 125,2 (CH, arom), 124,1 (CH, arom), 123,7 (C, c, $^1J_{\text{C-F}} = 272,3$ Hz, C-10'), 122,3 (CH, arom), 122,0 (CH, arom), 120,9 (CH, C-11), 119,5 (CH, C-2'), 114,1 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 97,1 (CH, C-1), 76,7 (CH, C-5), 71,0 (CH, C-2), 70,4 (CH_2 , C-6), 65,2 (CH_2 , C-7), 50,4 (CH, C-4a), 49,5 (C, C-3a), 47,4 (CH, C-4), 36,1 (CH, C-3).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282,4 MHz): δ (ppm) = - 62,7.

EMAR: (m/e) calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 633,1859. (m/e) observado: 633,1841.

Cinamato 22g

22g: sólido cristalino incoloro. P.f. = 228-229 °C (cloroformo).

$[\alpha]_D^{31} = -122,98$ (c 1,01, CHCl₃)

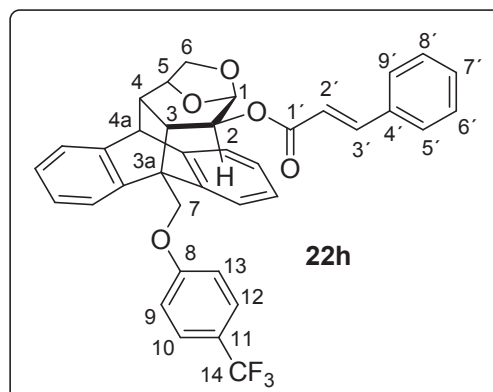
IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3069, 2955, 1701 (C=O), 1602, 1512, 1329, 1254, 1159, 1028, 829, 590.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,46-7,22 (m, 9 H, 6 H arom, H-3', H-10 y H-12), 7,16-7,07 (m, 6 H, 2 H arom, H-5', H-9', H-9 y H-13), 6,83-6,80 (m, 2 H, H-6' y H-8'), 5,80 (d, $J_{\text{vec}} = 15,5$ Hz, 1 H, H-2'), 5,15 (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-1), 5,04 (d, $J_{\text{gem}} = 9,7$ Hz, 1 H, H-7), 4,80-4,74 (m, 2 H, H-7 y H-5), 4,42 (dd, $J_{2-3} = 6,6$ Hz, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-2), 4,27 (s, 1 H, H-4a), 3,83 (s, 3 H, H-10') 3,81-3,78 (m, 2 H, H-6), 2,98 (m, 1 H, H-3), 2,32 (d, $J_{3-4} = 10,6$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 166,4 (C, C-1'), 161,4 (C, C-7'), 160,6 (C, C-8), 146,1 (C, arom), 145,2 (CH, C-3'), 140,9 (C, arom), 140,5 (C, arom), 140,2 (C, arom), 129,5 (CH, 2 C, C-5' y C-9'), 126,8 (CH, c, $^3J_{\text{C-F}} = 3,6$ Hz, 2 C, C-10 y C-12), 126,6 (C, C-4'), 126,4 (CH, arom), 126,1 (CH, arom), 126,0 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,3 (CH, arom), 124,0 (C, c, $^1J_{\text{C-F}} = 271,4$ Hz, C-14), 123,7 (CH, arom), 123,1 (C, c, $^2J_{\text{C-F}} = 32,8$ Hz, C-11), 122,3 (CH, arom), 122,1 (CH, arom), 114,3 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 114,1 (CH, 2 C, C-6' y C-8'), 114,0 (CH, C-2'), 97,4 (CH, C-1), 76,6 (CH, C-5), 70,5 (CH₂, C-6), 70,4 (CH, C-2), 65,8 (CH₂, C-7), 55,2 (CH₃, C-10'), 50,4 (CH, C-4a), 49,5 (C, C-3a), 47,4 (CH, C-4), 36,4 (CH, C-3).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282,4 MHz): δ (ppm) = - 61,6.

EMAR: (*m/e*) calculado para C₃₈H₃₁F₃O₆Na [M+Na]⁺ 663,1965. (*m/e*) observado: 663,1941.

Cinamato 22h

22h: aceite incoloro

$[\alpha]_D^{20} = -101,33$ (c 0,99, CHCl₃)

IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3065, 2953, 1706 (C=O), 1617, 1331, 1256, 1111, 733.

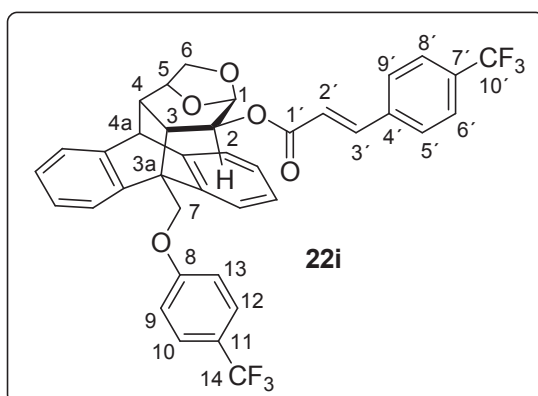
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,46-7,07 (m, 18 H, 8 H arom, H-10, H-12, H-3', H-6', H-7', H-8', H-5', H-9', H-9 y H-13), 5,92 (d, $J_{\text{vec}} = 15,8$ Hz, 1 H, H-2'), 5,15 (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-1), 5,05 (d, $J_{\text{gem}} = 9,7$ Hz, 1 H, H-7), 4,79 (d, $J_{\text{gem}} = 9,7$ Hz, 1 H, H-7), 4,73-4,70 (m, 1 H, H-5), 4,44 (dd, $J_{2-3} = 6,5$ Hz, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-2), 4,26 (s, 1 H, H-4a), 3,81-3,76 (m, 2 H, H-6), 3,01-2,97 (m, 1 H, H-3), 2,31 (d, $J_{3-4} = 10,6$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 166,0 (C, C-1'), 160,6 (C, C-8), 146,0 (C, arom), 145,5 (CH, C-3'), 141,0 (C, arom), 140,4 (C, arom), 140,1 (C, arom), 133,6 (C, C-4'), 130,3 (CH, C-7'), 128,6 (CH, 2 C, C-6' y C-8'), 127,7 (CH, 2 C, C-5' y C-9'), 126,8 (CH, $c, {}^3J_{\text{C-F}} = 3,6$ Hz, 2 C, C-10 y C-12), 126,6 (CH, arom), 126,1 (CH, arom), 126,0 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,3 (CH, arom), 124,0 (C, $c, {}^1J_{\text{C-F}} = 271,3$ Hz, C-14), 123,7 (CH, arom), 123,1 (C, $c, {}^2J_{\text{C-F}} = 32,7$ Hz, C-11), 122,3 (CH, arom), 122,1 (CH, arom), 116,5 (CH, C-2'), 114,3 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 97,3 (CH, C-1), 76,6 (CH, C-5), 70,5 (2 C, CH, C-2 y CH₂, C-6), 65,8 (CH₂, C-7), 50,4 (CH, C-4a), 49,4 (C, C-3a), 47,4 (CH, C-4), 36,4 (CH, C-3).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282,4 MHz): δ (ppm) = - 61,7.

EMAR: (m/e) calculado para C₃₇H₂₉F₃O₅Na [M+Na]⁺ 633,1859. (m/e) observado: 633,1850.

Cinamato 22i



22i: aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{31} = -96,36$ (c 0,97, CHCl₃)

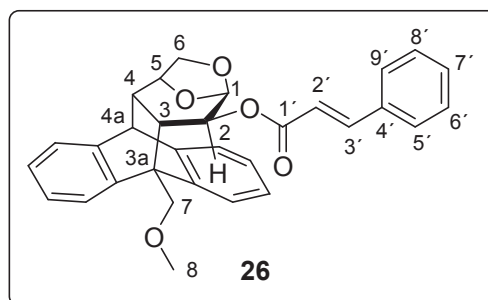
IR (film): $\nu_{\text{m\acute{a}x}}$ (cm⁻¹) = 3071, 2955, 1707 (C=O), 1616, 1327, 1111, 1067, 833, 748, 588.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,56-7,53 (m, 2 H, H-6' y H-8'), 7,47-7,22 (m, 11 H, 6 H arom, H-10, H-12, H-3', H-5' y H-9'), 7,17-7,08 (m, 4 H, 2 H arom, H-9 y H-13), 5,95 (d, $J_{\text{vec}} = 15,9$ Hz, 1 H, H-2'), 5,14 (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-1), 5,07 (d, $J_{\text{gem}} = 9,7$ Hz, 1 H, H-7), 4,78-4,75 (m, 2 H, H-7 y H-5), 4,46 (dd, $J_{2-3} = 6,5$ Hz, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-2), 4,28 (s, 1 H, H-4a), 3,83-3,77 (m, 2 H, H-6), 3,02 (dd, $J_{3-4} = 10,3$ Hz, $J_{2-3} = 6,5$ Hz, 1 H, H-3), 2,34 (d, $J_{3-4} = 10,3$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 165,4 (C, C-1'), 160,6 (C, C-8), 146,0 (C, arom), 143,4 (CH, C-3'), 141,0 (C, arom), 140,4 (C, arom), 140,1 (C, arom), 136,9 (C, C-4'), 131,8 (C, c, $^2J_{\text{C-F}} = 32,7$ Hz, C-7'), 127,8 (CH, 2 C, C-5' y C-9'), 126,8 (CH, c, $^3J_{\text{C-F}} = 3,6$ Hz, 2 C, C-10 y C-12), 126,7 (CH, arom), 126,1 (CH, arom), 126,1 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,6 (CH, c, $^3J_{\text{C-F}} = 3,6$ Hz, 2 C, C-6' y C-8'), 125,3 (CH, arom), 123,8 (C, c, $^1J_{\text{C-F}} = 271,3$ Hz, C-10'), 123,7 (C, c, $^1J_{\text{C-F}} = 272,2$ Hz, C-14), 123,7 (CH, arom), 123,2 (C, c, $^2J_{\text{C-F}} = 32,8$ Hz, C-11), 122,2 (CH, arom), 122,1 (CH, arom), 119,0 (CH, C-2'), 114,3 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 97,2 (CH, C-1), 76,7 (CH, C-5), 70,7 (CH, C-2), 70,5 (CH₂, C-6), 65,7 (CH₂, C-7), 50,4 (CH, C-4a), 49,3 (C, C-3a), 47,4 (CH, C-4), 36,3 (CH, C-3).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282,4 MHz): δ (ppm) = - 61,8, -63,0.

EMAR: (*m/e*) calculado para C₃₈H₂₈F₆O₅Na [M+Na]⁺ 701,1733. (*m/e*) observado: 701,1708.

Cinamato 26

26: aceite amarillo

$[\alpha]_D^{27} = -69,13$ (c 0,88, CHCl_3)

IR (film): $\nu_{\text{máx}} (\text{cm}^{-1}) = 3065, 2922, 1705 (\text{C}=\text{O}), 1636, 1159, 752$.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,79 (d, $J_{\text{vec}} = 16,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,55-7,52 (m, 2 H, H-5' y H-9'), 7,44-7,38 (m, 5 H, 2 H arom, H-6', H-7' y H-8'), 7,22-7,06 (m, 6 H, arom), 6,53 (d, $J_{\text{vec}} = 16,0$ Hz, 1 H, H-2'), 5,17 (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1 H, H-1), 4,68 (d, $J_{5-6} = 3,1$ Hz, 1 H, H-5), 4,43-4,38 (m, 2 H, H-2 y H-7), 4,19-4,15 (m, 2 H, H-4a y H-7), 3,79-3,73 (m, 2 H, H-6), 3,48 (s, 3 H, H-8), 2,72 (dd, $J_{3-4} = 10,5$ Hz, $J_{2-3} = 6,3$ Hz, 1 H, H-3), 2,22 (d, $J_{3-4} = 10,5$ Hz, 1 H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) = 166,0 (C, C-1'), 146,0 (C, arom), 145,6 (CH, C-3'), 141,1 (C, arom), 141,0 (C, arom), 140,9 (C, arom), 134,2 (C, C-4'), 130,4 (CH, C-7'), 128,8 (CH, C-6' y C-8'), 128,0 (CH, C-5' y C-9'), 126,2 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 125,7 (CH, arom), 124,9 (CH, arom), 124,0 (CH, arom), 122,7 (CH, arom), 121,9 (CH, arom), 117,6 (CH, C-2'), 97,1 (CH, C-1), 76,6 (CH, C-5), 70,8 (CH_2 , C-7), 70,5 (CH, C-2), 70,3 (CH_2 , C-6), 59,1 (CH_3 , C-8), 50,5 (CH, C-4a), 49,8 (CH, C-3a), 47,5 (CH, C-4), 36,5 (CH, C-3).

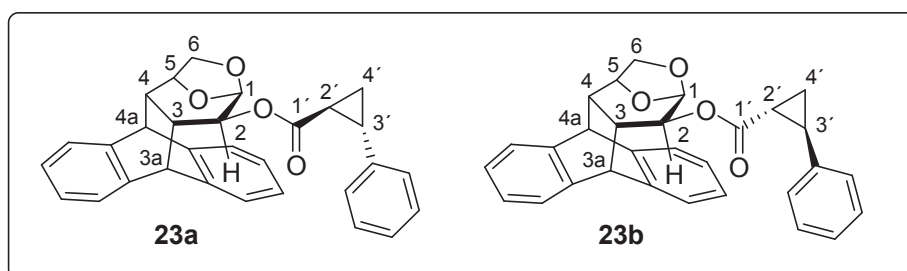
EMAR: (m/e) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 503,1829. (m/e) observado: 503,1829.

2.6. Reacciones de ciclopropanación de cinamatos quirales empleando diazometano y catálisis de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

Procedimiento general: El cinamato correspondiente (0,06 mmol) y 2 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ se disolvieron en diclorometano (2 mL). La mezcla resultante se colocó en baño de hielo y se agregó exceso de una solución etérea de diazometano recientemente destilado. Se dejó reaccionando con vigorosa agitación durante 3 horas y luego se agregaron unas gotas de ácido acético glacial para destruir el exceso de diazometano. La fase orgánica se diluyó con diclorometano (8mL) y se lavó con NaHCO_3 5% (5 mL), se secó sobre sulfato de sodio y el

solvente fue evaporado a presión reducida. El crudo resultante fue purificado mediante cromatografía en columna recuperándose una mezcla de los dos ciclopropanos y cinamato sin reaccionar correspondientes. El rendimiento de la reacción fue calculado en base a la masa obtenida luego de la purificación cromatográfica y a la relación molar entre los productos y el material de partida.

Ciclopropanos **23a** y **23b**



Quantificación: La relación **23a/23b** se determinó mediante el análisis del espectro de RMN ^1H de la mezcla conteniendo los dos ciclopropanos diastereoisoméricos y el material de partida sin reaccionar. Se realizó un procedimiento de deconvolución automática como puede observarse en la Figura 7.4. Los datos obtenidos se refieren a la relación entre las señales de los protones anoméricos de ambos ciclopropanos.

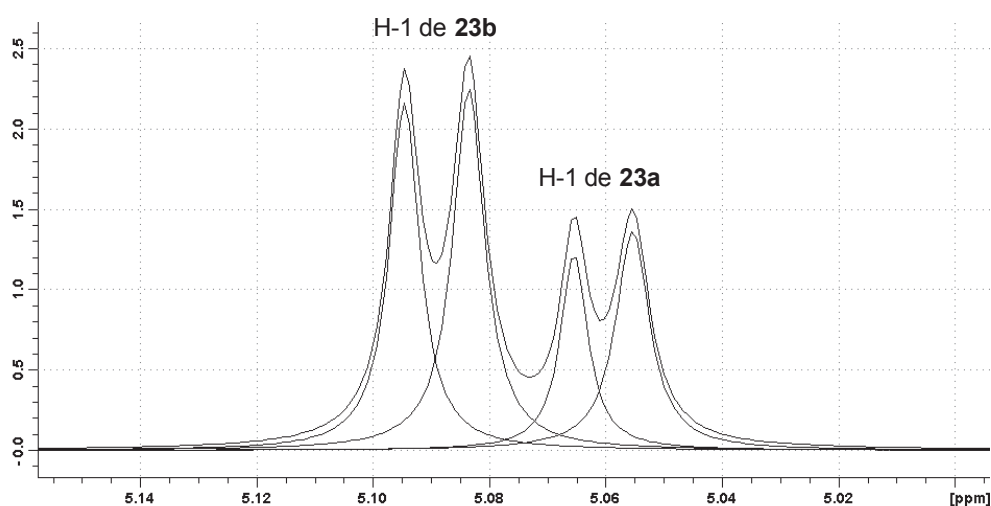


Figura 7.4

Una cuidadosa cromatografía en columna de la mezcla de isómeros **23a** y **23b** permitió la separación de los dos ciclopropanos.

23a: sólido cristalino incoloro. P.f.= 242-243 °C (hexano/diclorometano).

$[\alpha]_D^{28} = +59,52$ (c 0,60, CHCl₃)

IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3024, 2955, 1717 (C=O), 1165, 760.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,44-7,08 (m, 13 H, arom), 5,06 (d, $J_{1-2} = 3,1$ Hz, 1 H, H-1), 4,65-4,60 (m, 1 H, H-5), 4,45-4,40 (m, 2 H, H-2 y H-3a), 4,22 (s, 1 H, H-4a), 3,76-3,71 (m, 2 H, H-6), 2,57 (ddd, $J_{3'-4'syn} = 9,3$ Hz, $J_{3'-4'anti} = 6,5$ Hz, $J_{2'-3} = 4,2$ Hz, 1 H, H-3'), 2,34 (ddd, $J_{3-4} = 10,4$ Hz, $J_{2-3} = 5,9$ Hz, $J_{3-3a} = 3,2$ Hz, 1 H, H-3), 2,13 (d, $J_{3-4} = 10,4$ Hz, 1 H, H-4), 2,05 (ddd, $J_{2'-4'anti} = 8,3$ Hz, $J_{2'-4'syn} = 4,9$ Hz, $J_{2'-3} = 4,2$ Hz, 1 H, H-2'), 1,73 (ddd, $J_{3'-4'syn} = 9,3$ Hz, $J_{2'-4'syn} = 4,9$ Hz, $J_{gem} = 4,7$ Hz, 1 H, H-4'syn), 1,41 (ddd, $J_{2'-4'anti} = 8,3$ Hz, $J_{3'-4'anti} = 6,5$ Hz, $J_{gem} = 4,7$ Hz, 1 H, H-4'anti).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 173,2 (C, C-1'), 144,8 (C, arom), 141,3 (C, arom), 141,0 (C, arom), 140,6 (C, arom), 139,6 (C, arom), 128,3 (CH, 2 C, arom), 126,4 (CH, arom), 126,3 (CH, arom), 126,0 (CH, 3 C, arom), 125,9 (CH, arom), 125,9 (CH, 2 C, arom), 124,6 (CH, arom), 124,3 (CH, arom), 122,4 (CH, arom), 97,5 (CH, C-1), 76,3 (CH, C-5), 72,2 (CH, C-2), 70,7 (CH₂, C-6), 50,2 (CH, C-4a), 47,7 (CH, C-3a), 46,4 (CH, C-4), 38,1 (CH, C-3), 26,7 (CH, C-3'), 23,9 (CH, C-2'), 17,6 (CH₂, C-4').

EMAR: (*m/e*) calculado para C₃₀H₂₆O₄Na [M+Na]⁺ 473,1723. (*m/e*) observado: 473,1703.

23b: sólido cristalino incoloro. P.f.= 217-218 °C (hexano/diclorometano).

$[\alpha]_D^{29} = -177,37$ (c 0,63, CHCl₃)

IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3040, 2951, 1707 (C=O), 1180, 768.

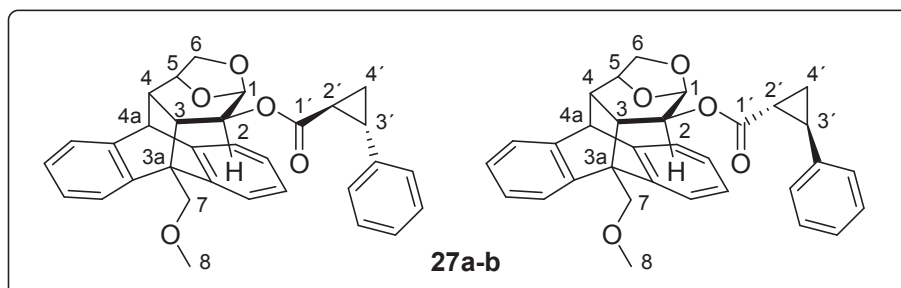
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,42-7,08 (m, 13 H, arom), 5,09 (d, $J_{1-2} = 3,1$ Hz, 1 H, H-1), 4,64-4,63 (m, 1 H, H-5), 4,43-4,40 (m, 2 H, H-2 y H-3a), 4,22 (s, 1 H, H-4a), 3,78-3,72 (m, 2 H, H-6), 2,65 (ddd, $J_{3'-4'syn} = 9,3$ Hz, $J_{3'-4'anti} = 6,5$ Hz, $J_{2'-3} = 4,1$ Hz, 1 H, H-3'), 2,34 (ddd, $J_{3-4} = 10,5$ Hz, $J_{2-3} = 5,9$ Hz, $J_{3-3a} = 3,2$ Hz, 1 H, H-3), 2,14-2,05 (m, 2 H, H-4 y H-2'), 1,64 (ddd, $J_{3'-4'syn} = 9,3$ Hz, $J_{2'-4'syn} = 4,8$ Hz, $J_{gem} = 4,7$ Hz, 1 H, H-4'syn), 1,36 (ddd, $J_{2'-4'anti} = 8,4$ Hz, $J_{3'-4'anti} = 6,5$ Hz, $J_{gem} = 4,7$ Hz, 1 H, H-4'anti).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 173,2 (C, C-1'), 144,8 (C, arom), 141,3 (C, arom), 141,0 (C, arom), 140,6 (C, arom), 139,9 (C, arom), 128,4 (CH, 2 C, arom), 126,5 (CH, arom), 126,3 (CH, arom), 125,9 (CH, 4 C, arom), 125,9 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 124,6 (CH, arom), 124,3 (CH, arom), 122,4 (CH, arom), 97,4 (CH, C-1), 76,3 (CH, C-5), 72,2 (CH, C-2), 70,7 (CH₂, C-6), 50,2 (CH, C-4a), 47,7 (CH, C-3a), 46,4 (CH, C-4), 37,8 (CH, C-3), 26,5 (CH,

C-3'), 24,0 (CH, C-2'), 18,1 (CH₂, C-4').

EMAR: (*m/e*) calculado para C₃₀H₂₆O₄Na [M+Na]⁺ 473,1723. (*m/e*) observado: 473,1710.

Ciclopropanos 27a y 27b



Quantificación: La relación obtenida entre **27a** y **27b** se determinó mediante el análisis del espectro de RMN ¹H de la mezcla conteniendo los dos ciclopropanos diastereoisoméricos y el material de partida sin reaccionar. Los datos obtenidos se refieren a la relación entre las señales de los protones del grupo metoxilo de ambos ciclopropanos como puede observarse en la Figura 7.5.

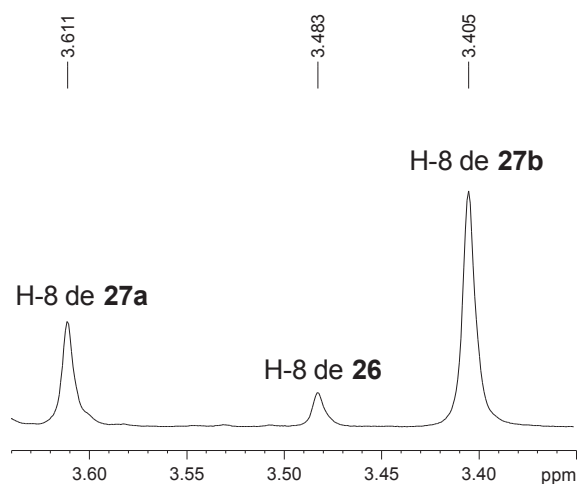


Figura 7.5

Una cuidadosa cromatografía en columna de la mezcla de isómeros **27a** y **27b** permitió la separación de los dos ciclopropanos.

27a: aceite incoloro

$[\alpha]_D^{20} = +82,03$ (c 0,18, CHCl₃)

IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3024, 2924, 1715 (C=O), 1462, 1190, 752.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,45-7,07 (m, 13 H, arom), 5,07 (d, $J_{1-2} = 3,3$ Hz, 1 H, H-1), 4,66 (d, $J_{5-6} = 4,4$ Hz, 1 H, H-5), 4,41-4,33 (m, 2 H, H-7 y H-2), 4,20-4,17 (m, 2 H, H-7 y H-4a), 3,76-3,69 (m, 2 H, H-6), 3,61 (s, 3 H, H-8), 2,64-2,56 (m, 2 H, H-3 y H-3'), 2,19 (d, $J_{3-4} = 10,7$ Hz, 1 H, H-4), 2,03 (ddd, $J_{2'-4'anti} = 8,4$ Hz, $J_{2'-4'syn} = 4,5$ Hz, $J_{2'-3} = 4,4$ Hz, 1 H, H-2'), 1,69 (ddd, $J_{3'-4'syn} = 9,3$ Hz, $J_{2'-4'syn} = 4,5$ Hz, $J_{gem} = 4,5$ Hz, 1 H, H-4'syn), 1,36 (ddd, $J_{2'-4'anti} = 8,4$ Hz, $J_{3'-4'anti} = 6,6$ Hz, $J_{gem} = 4,5$ Hz, 1 H, H-4'anti).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 172,5 (C, C-1'), 145,9 (C, arom), 141,1 (C, arom), 141,0 (C, arom), 141,0 (C, arom), 139,6 (C, arom), 128,4 (CH, 2 C, arom), 126,5 (CH, arom), 126,3 (CH, arom), 126,1 (CH, 2 C, arom), 125,9 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 125,8 (CH, arom), 124,9 (CH, arom), 124,0 (CH, arom), 122,8 (CH, arom), 121,9 (CH, arom), 97,1 (CH, C-1), 76,6 (CH, C-5), 71,0 (CH₂, C-7), 70,5 (CH, C-2), 70,3 (CH₂, C-6), 59,1 (CH₃, C-8), 50,6 (CH, C-4a), 49,8 (CH, C-3a), 47,5 (CH, C-4), 36,6 (CH, C-3), 26,3 (CH, C-3'), 23,8 (CH, C-2'), 17,4 (CH₂, C-4').

EMAR: (*m/e*) calculado para C₃₂H₃₀O₅Na [M+Na]⁺ 517, 1986. (*m/e*) observado: 517, 1990.

27b: sólido cristalino incoloro. P.f. = 123-124 °C (hexano/diclorometano).

$[\alpha]_D^{29} = -120,65$ (c 0,31, CHCl₃)

IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 2984, 2889, 1717 (C=O), 1458, 1188, 750.

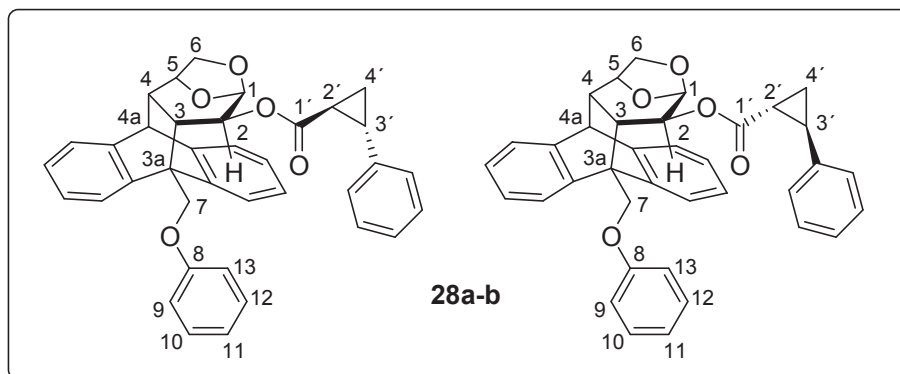
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,40-7,05 (m, 13 H, arom), 5,09 (d, $J_{1-2} = 2,9$ Hz, 1 H, H-1), 4,67 (d, $J_{5-6} = 4,1$ Hz, 1 H, H-5), 4,37-4,31 (m, 2 H, H-7 y H-2), 4,17-4,12 (m, 2 H, H-7 y H-4a), 3,78-3,71 (m, 2 H, H-6), 3,41 (s, 3 H, H-8), 2,66-2,57 (m, 2 H, H-3 y H-3'), 2,18 (d, $J_{3-4} = 10,5$ Hz, 1 H, H-4), 2,04 (ddd, $J_{2'-4'anti} = 8,6$ Hz, $J_{2'-4'syn} = 4,5$ Hz, $J_{2'-3} = 4,4$ Hz, 1 H, H-2'), 1,66 (ddd, $J_{3'-4'syn} = 9,2$ Hz, $J_{gem} = 4,7$ Hz, $J_{2'-4'syn} = 4,5$ Hz, 1 H, H-4'syn), 1,39-1,32 (m, 1 H, H-4'anti).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 172,5 (C, C-1'), 145,9 (C, arom), 141,1 (C, arom), 140,9 (C, arom), 140,9 (C, arom), 139,7 (C, arom), 128,4 (CH, 2 C, arom), 126,5 (CH, arom), 126,3 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,8 (CH, 3 C, arom), 125,7 (CH, arom), 124,9 (CH, arom), 124,0 (CH, arom), 122,8 (CH, arom), 121,9 (CH, arom), 97,0 (CH, C-1), 76,6 (CH, C-5), 70,9 (CH₂, C-7), 70,6 (CH, C-2), 70,3 (CH₂, C-6), 59,0 (CH₃, C-8), 50,5 (CH, C-4a), 49,9

(CH, C-3a), 47,5 (CH, C-4), 36,6 (CH, C-3), 26,5 (CH, C-3'), 24,1 (CH, C-2'), 17,8 (CH₂, C-4').

EMAR: (*m/e*) calculado para C₃₂H₃₀O₅Na [M+Na]⁺ 517,1986. (*m/e*) observado: 517,1977.

Ciclopropanos **28a** y **28b**



Quantificación: La relación obtenida entre **28a** y **28b** se determinó mediante el análisis del espectro de RMN ¹³C cuantitativo de la mezcla conteniendo los dos ciclopropanos diastereoisoméricos y el material de partida sin reaccionar. Los datos obtenidos se refieren a la relación entre las señales de los carbonos C-2' de ambos ciclopropanos como puede observarse en la Figura 7.6.

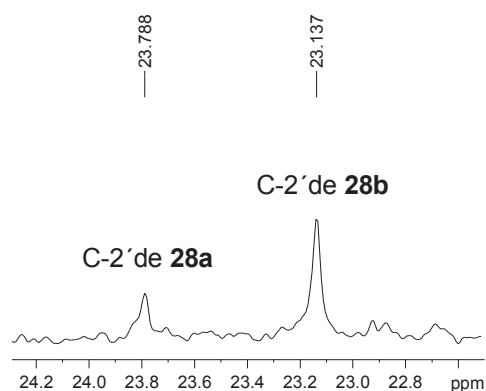


Figura 7.6

Una cuidadosa cromatografía en columna de la mezcla de isómeros **28a** y **28b** permitió la obtención de dos fracciones. La fracción menos polar resultó ser una mezcla de los ciclopropanos **28a** y **28b**, mientras que en la fracción más polar pudo aislarse el ciclopropano **28b** puro.

Fracción menos polar: **28a** y **28b**: aceite incoloro

IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3063, 3028, 2926, 1715 (C=O), 1599, 1011, 754.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,44-7,03 (m, 29 H, 22 H arom, H-10 de **28a** y **28b**, H-12 de **28a** y **28b**, H-9 de **28a**, H-13 de **28a**, H-11 de **28a**), 6,99-6,96 (m, 2 H, H-9 de **28b** y H-13 de **28b**), 6,87-6,76 (m, 5 H, 4 H arom y H-11 de **28b**), 5,12-5,09 (m, 2 H, H-1 de **28a** y **28b**), 5,06 (d, $J_{\text{gem}} = 9,7$ Hz, 1 H, H-7 de **28a**), 4,90 (d, $J_{\text{gem}} = 9,6$ Hz, 1 H, H-7 de **28b**), 4,79 (d, $J_{\text{gem}} = 9,6$ Hz, 1 H, H-7 de **28b**), 4,73-4,67 (m, 3 H, H-5 de **28a** y **28b**, H-7 de **28a**), 4,37 (dd, $J_{2-3} = 6,4$ Hz, $J_{1-2} = 3,3$ Hz, 1 H, H-2 de **28b**), 4,33 (dd, $J_{2-3} = 6,4$ Hz, $J_{1-2} = 3,4$ Hz, 1 H, H-2 de **28a**), 4,24 (s, 2 H, H-4a de **28a** y **28b**), 3,80-3,73 (m, 4 H, H-6 de **28a** y **28b**), 2,92 (m, 1 H, H-3 de **28a**), 2,77 (m, 1 H, H-3 de **28b**), 2,43 (m, 1 H, H-3' de **28b**), 2,31-2,26 (m, 3 H, H-4 de **28a** y **28b**, H-3' de **28a**), 1,76 (m, 1 H, H-2' de **28b**), 1,44 (m, 2 H, H-2' de **28a** y H-4' *syn* de **28b**), 1,20 (m, 1 H, H-4' *syn* de **28a**), 1,09 (m, 1 H, H-4' *anti* de **28b**), 0,73 (m, 1 H, H-4' *anti* de **28a**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 172,8 (C, C-1' de **28a**), 172,7 (C, C-1' de **28b**), 158,6 (C, C-8 de **28a**), 158,2 (C, C-8 de **28b**), 146,0 (C, arom de **28a**), 145,9 (C, arom de **28b**), 141,1 (C, arom de **28a**), 141,0 (C, arom de **28b**), 140,7 (C, arom de **28a**), 140,6 (C, arom de **28b**), 140,5 (C, arom de **28a**), 140,3 (C, arom de **28b**), 139,7 (C, arom de **28a**), 139,6 (C, arom de **28b**), 129,6 (CH, 2 C, C-10 y C-12 de **28a**), 129,4 (CH, 2 C, C-10 y C-12 de **28b**), 128,3 (CH, 2 C, arom de **28b**), 128,2 (CH, 2 C, arom de **28a**), 126,5 (CH, 2 C, arom de **28a** y **28b**), 126,3 (CH, arom de **28b**), 126,2 (CH, arom de **28a**), 126,1 (CH, 4 C, arom de **28a** y **28b**), 126,1 (CH, 2 C, arom de **28a** y **28b**), 125,9 (CH, arom de **28b**), 125,9 (CH, 2 C, arom de **28a** y **28b**), 125,8 (CH, arom de **28a**), 125,1 (CH, arom de **28a**), 125,1 (CH, arom de **28b**), 124,1 (CH, arom de **28b**), 124,0 (CH, arom de **28a**), 123,1 (CH, arom de **28b**), 122,6 (CH, arom de **28a**), 122,0 (CH, 2 C, arom de **28a** y **28b**), 121,1 (CH, C-11 de **28b**), 121,0 (CH, C-11 de **28a**), 114,5 (CH, 2 C, C-9 y C-13 de **28a**), 114,1 (CH, 2 C, C-9 y C-13 de **28b**), 97,1 (CH, C-1 de **28a**), 97,0 (CH, C-1 de **28b**), 76,7 (CH, C-5 de **28a**), 76,6 (CH, C-5 de **28b**), 70,8 (CH, C-2 de **28b**), 70,8 (CH, C-2 de **28a**), 70,4 (CH₂, 2 C, C-6 de **28a** y **28b**), 65,7 (CH₂, C-7 de **28b**), 65,5 (CH₂, C-7 de **28a**), 50,5 (CH, 2 C, C-4a de **28a** y **28b**), 49,9 (CH, C-3a de **28b**), 49,6 (CH, C-3a de **28a**), 47,6 (CH, C-4 de **28b**), 47,4 (CH, C-4 de **28a**), 36,9 (CH, C-3 de **28b**), 36,4 (CH, C-3 de **28a**), 26,3 (CH, C-3' de **28a**), 26,0 (CH, C-3' de **28b**), 23,8 (CH, C-2' de **28a**), 23,2 (CH, C-2' de **28b**), 18,1 (CH₂, C-4' de **28b**), 17,3 (CH₂, C-4' de **28a**).

Fracción más polar: **28b**: aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{30} = -103,37$ (c 0,26, CHCl₃)

IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) = 3028, 2924, 1715 (C=O), 1599, 1011, 752.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,44-7,06 (m, 13 H, 11 H arom, H-10 y H-12), 6,99-6,96 (m, 2 H, H-9 y H-13), 6,87-6,76 (m, 3 H, 2 H arom y H-11), 5,11 (d, $J_{1-2} = 3,3$ Hz, 1 H, H-1), 4,90 (d, $J_{\text{gem}} = 9,6$ Hz, 1 H, H-7), 4,79 (d, $J_{\text{gem}} = 9,6$ Hz, 1 H, H-7), 4,73-4,71 (m, 1 H, H-5), 4,37 (dd, $J_{2-3} = 6,4$ Hz, $J_{1-2} = 3,3$ Hz, 1 H, H-2), 4,24 (s, 1 H, H-4a), 3,81-3,76 (m, 2 H, H-6), 2,77 (m, 1 H, H-3), 2,43 (m, 1 H, H-3'), 2,28 (d, $J_{3-4} = 10,5$ Hz, 1 H, H-4), 1,76 (m, 1 H, H-2'), 1,42 (ddd, $J_{3'-4'}_{\text{syn}} = 8,8$ Hz, $J_{\text{gem}} = 4,4$ Hz, $J_{2'-4'}_{\text{syn}} = 4,4$ Hz, 1 H, H-4'syn), 1,09 (m, 1 H, H-4'anti).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) = 172,7 (C, C-1'), 158,2 (C, C-8), 145,9 (C, arom), 141,0 (C, arom), 140,6 (C, arom), 140,3 (C, arom), 139,6 (C, arom), 129,4 (CH, 2 C, C-10 y C-12), 128,3 (CH, 2 C, arom), 126,5 (CH, arom), 126,3 (CH, arom), 126,1 (CH, 2 C, arom), 126,1 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,9 (CH, arom), 125,1 (CH, arom), 124,1 (CH, arom), 123,1 (CH, arom), 122,0 (CH, arom), 121,1 (CH, C-11), 114,1 (CH, 2 C, C-9 y C-13), 97,0 (CH, C-1), 76,6 (CH, C-5), 70,8 (CH, C-2), 70,4 (CH₂, C-6), 65,7 (CH₂, C-7), 50,6 (CH, C-4a), 49,9 (CH, C-3a), 47,6 (CH, C-4), 36,9 (CH, C-3), 26,0 (CH, C-3'), 23,2 (CH, C-2'), 18,1 (CH₂, C-4').

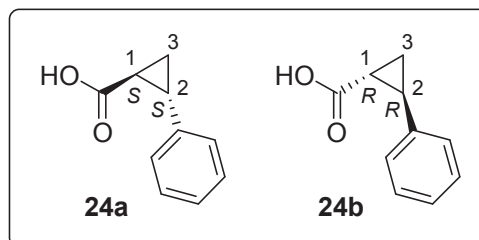
EMAR: (*m/e*) calculado para C₃₇H₃₂O₅ Na [M+Na]⁺ 579,2142. (*m/e*) observado: 579,2125.

2.7. Hidrólisis de los ciclopropanos derivados de cinamatos

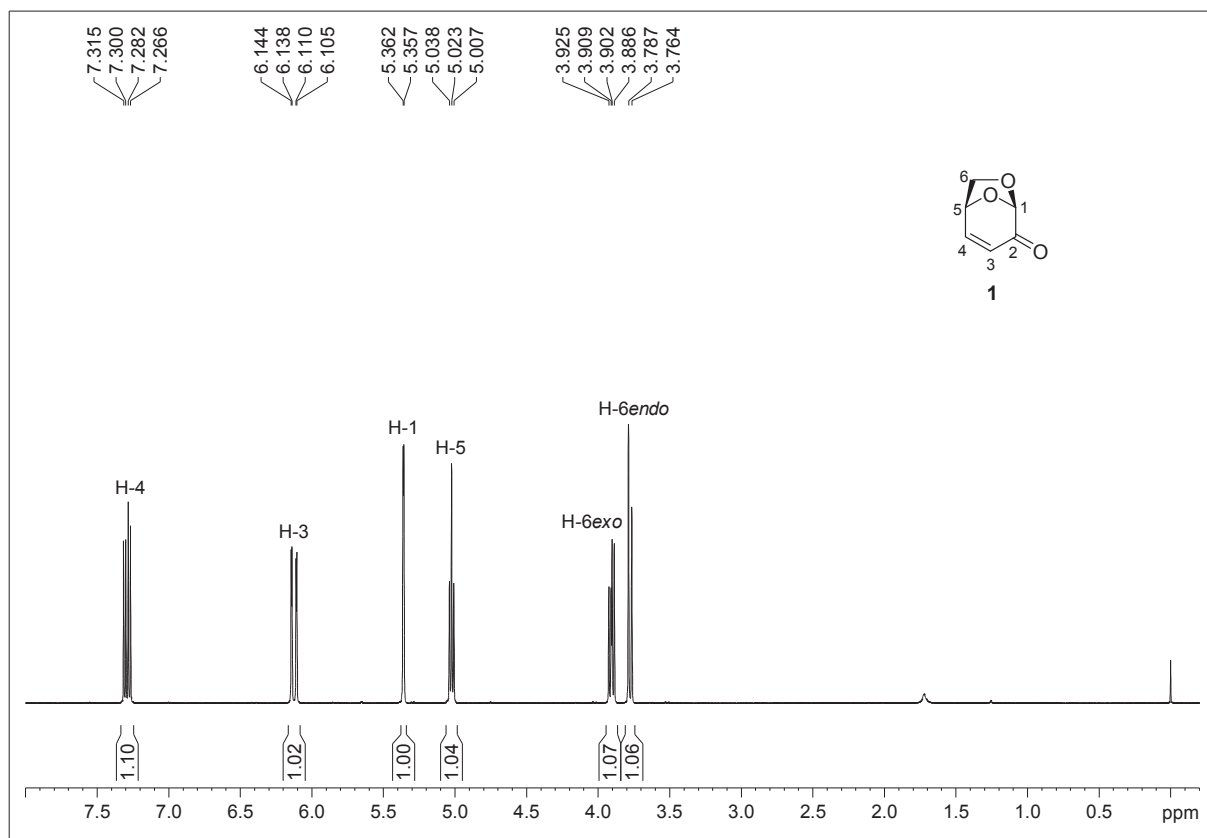
2.7.1. Hidrólisis de los ciclopropanos **23a** y **23b**

Una mezcla conteniendo los ciclopropanos **23a** y **23b** en una relación 87:13 respectivamente (0,06 mmol) fue disuelta en THF-H₂O 3:1 (2,7 mL) y se agregó hidróxido de litio monohidrato (29,6 mg, 0,64 mmol). La solución resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 19 días y luego a 60 °C durante 10 horas. Se agregó solución NaOH 1 M (6 mL) y se extrajo con éter etílico (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna obteniéndose el auxiliar quiral **19**. Por otro lado, la fase acuosa del extracto anterior se neutralizó con solución HCl 1 N hasta alcanzar pH=4 y se extrajo con éter etílico (5 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna obteniéndose una mezcla de enantiómeros del ácido 2-

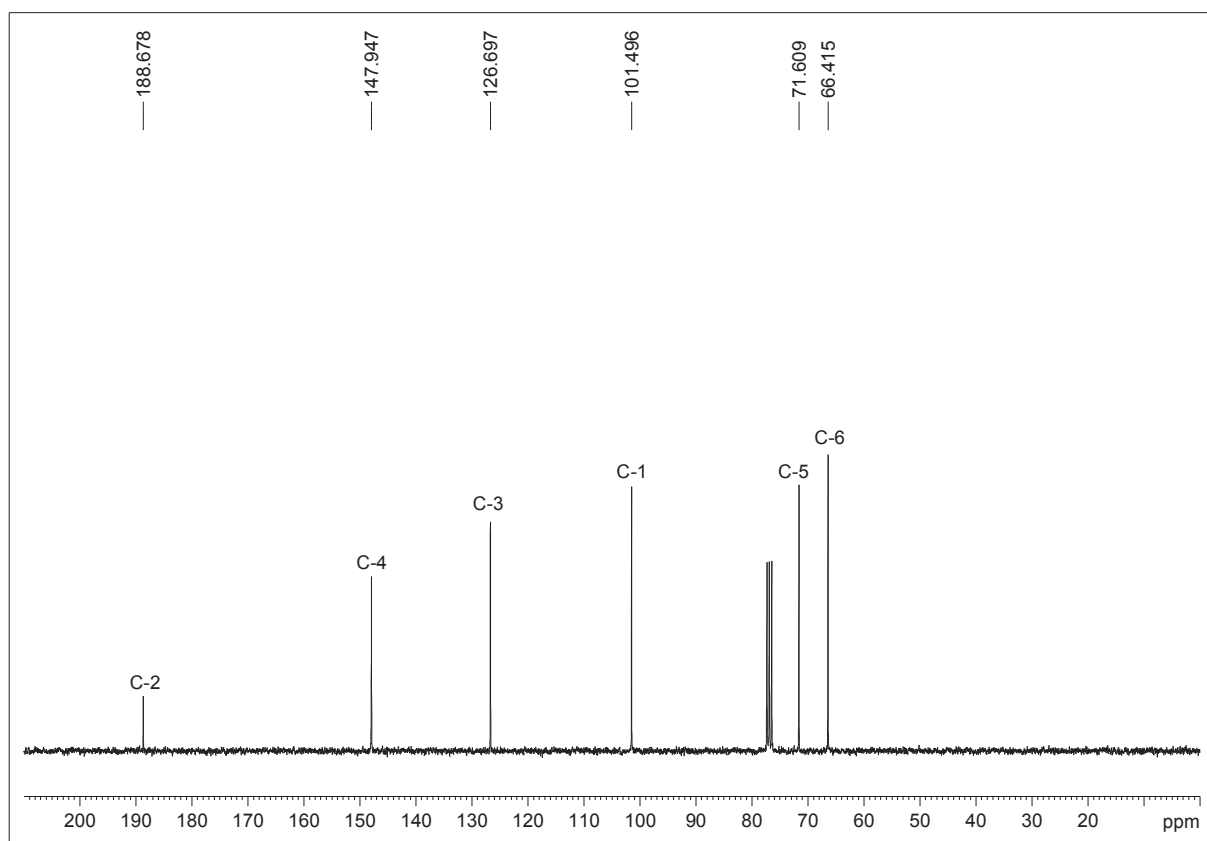
fenilciclopropano carboxílico **24a** y **24b**.⁹⁸ La configuración absoluta de los centros estereogénicos presentes en C-1 y C-2 de **24** se determinó mediante la medición de la rotación óptica de la mezcla, cuyo valor del poder rotatorio obtenido (+197,6, c 0,28, EtOH) fue comparado con los reportados en la literatura para estos compuestos.¹³⁶



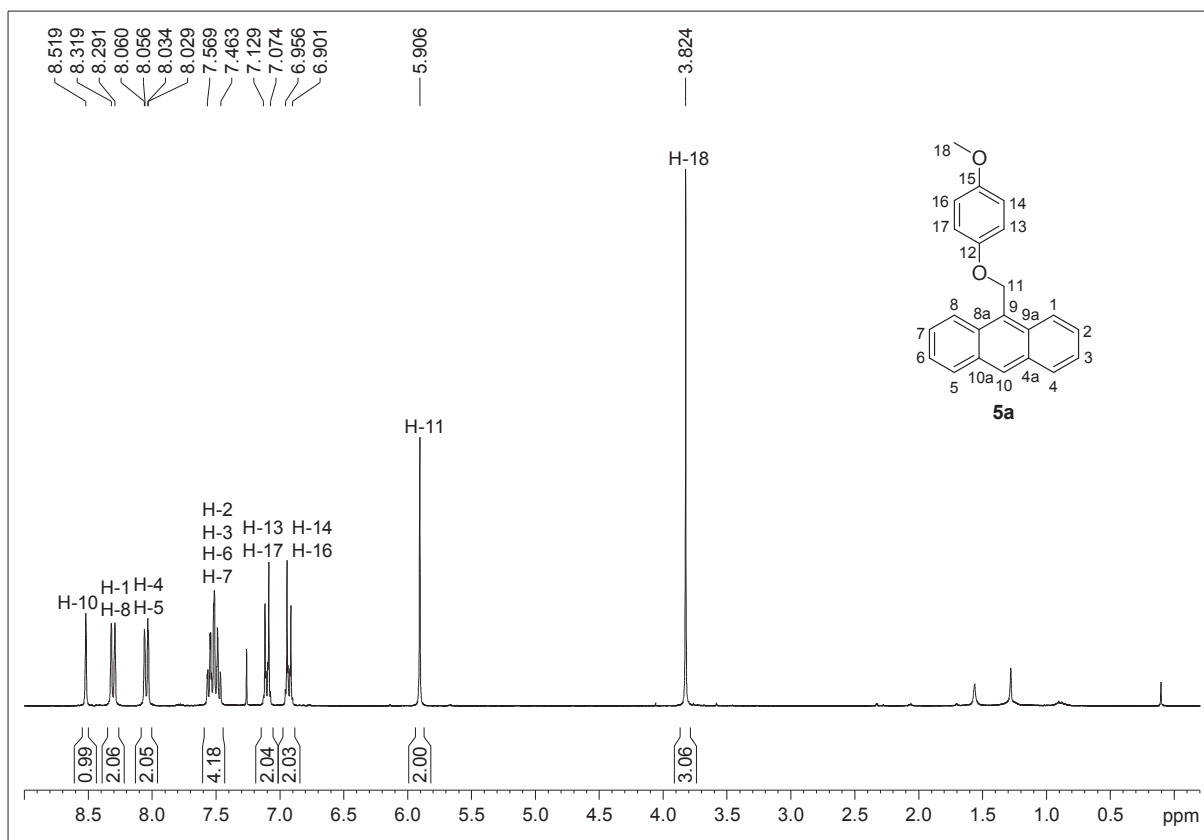
CAPÍTULO VIII
ESPECTROS SELECCIONADOS



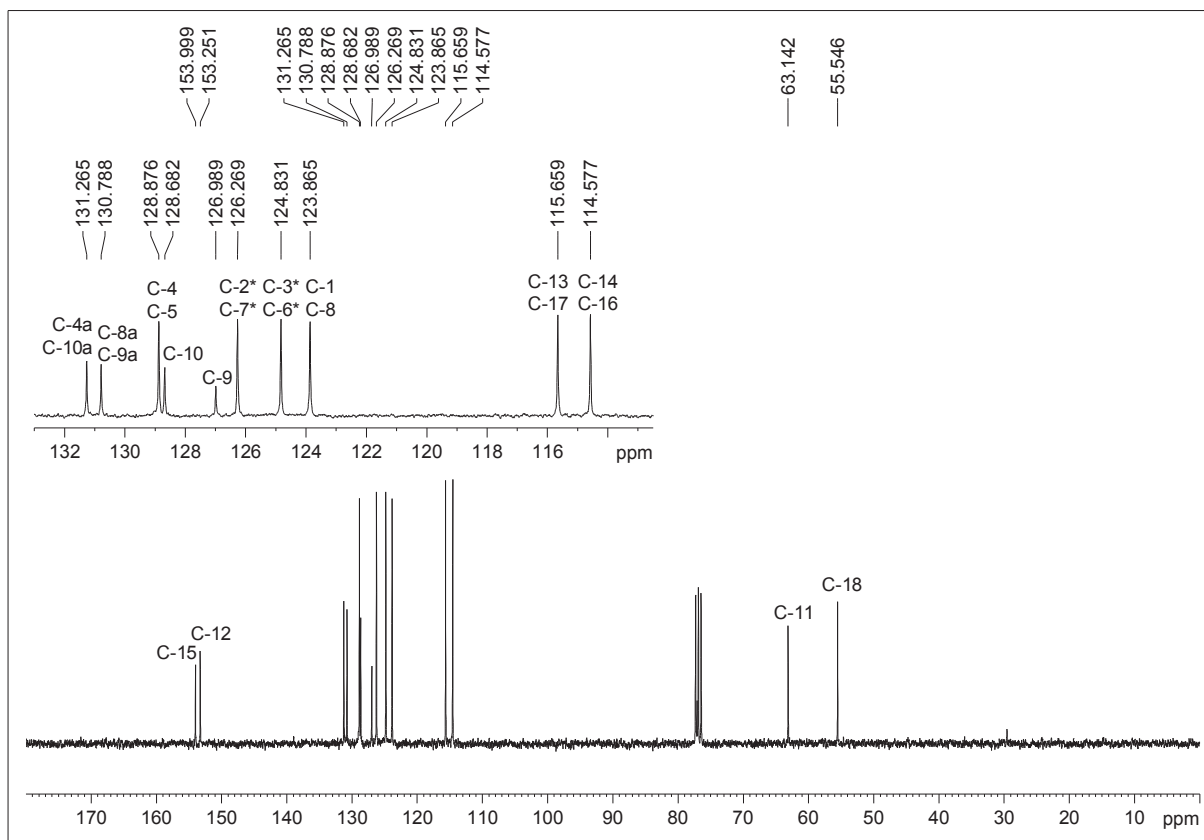
Espectro de RMN ^1H de **1** (300 MHz, CDCl_3)



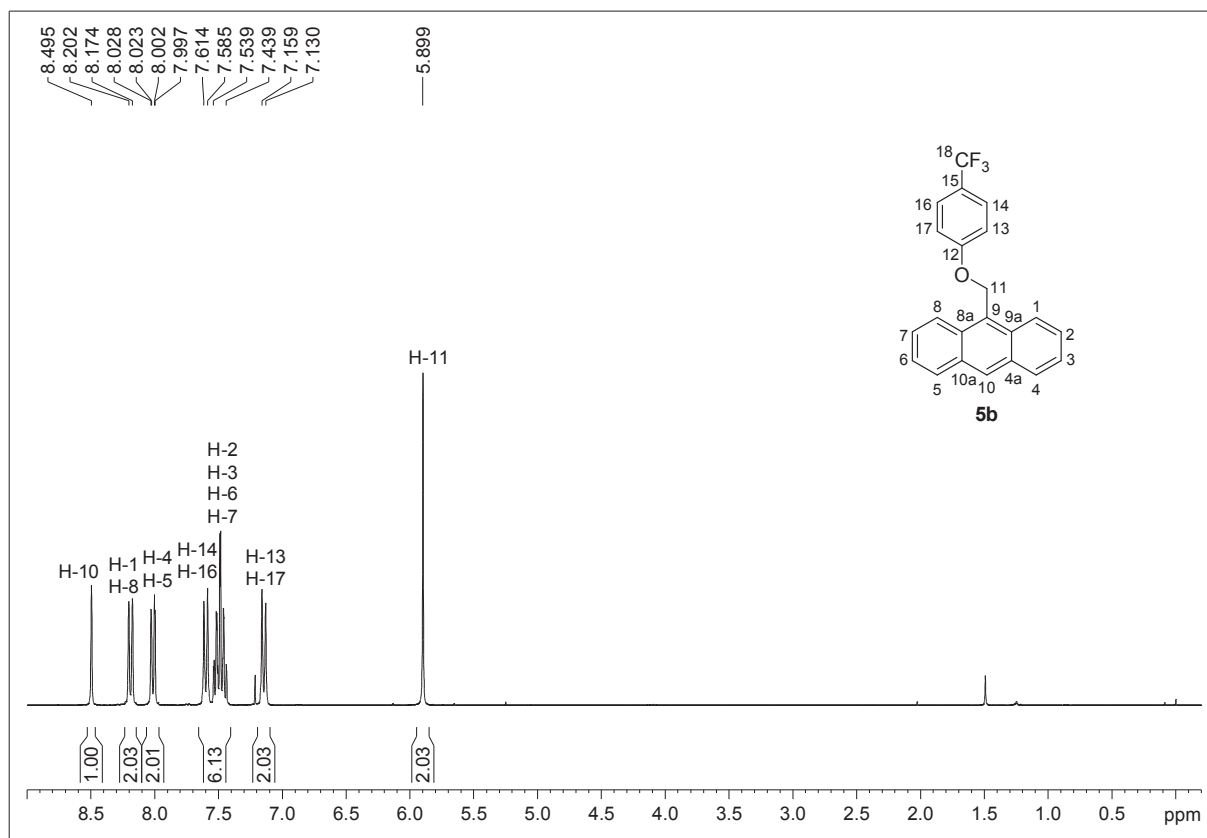
Espectro de RMN ^{13}C de **1** (75,5 MHz, CDCl_3)



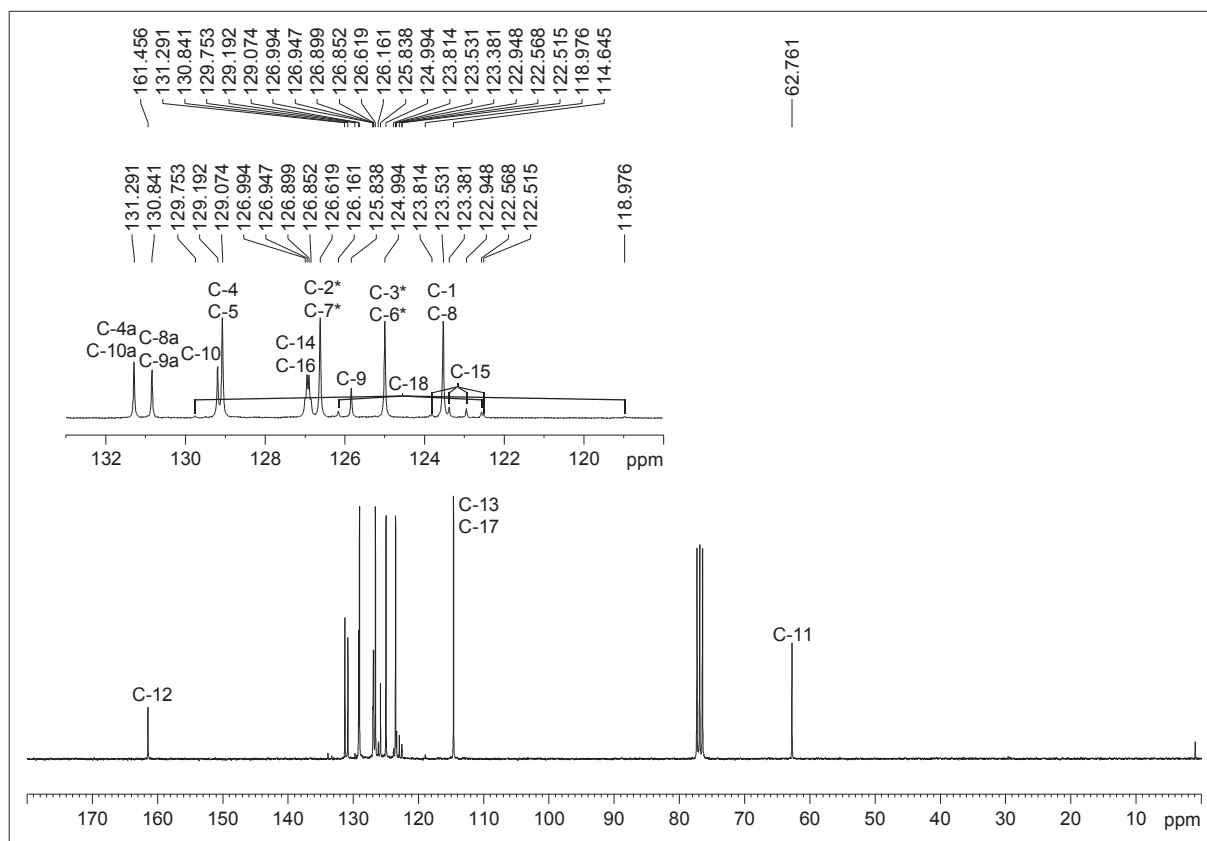
Espectro de RMN ^1H de **5a** (300 MHz, CDCl_3)



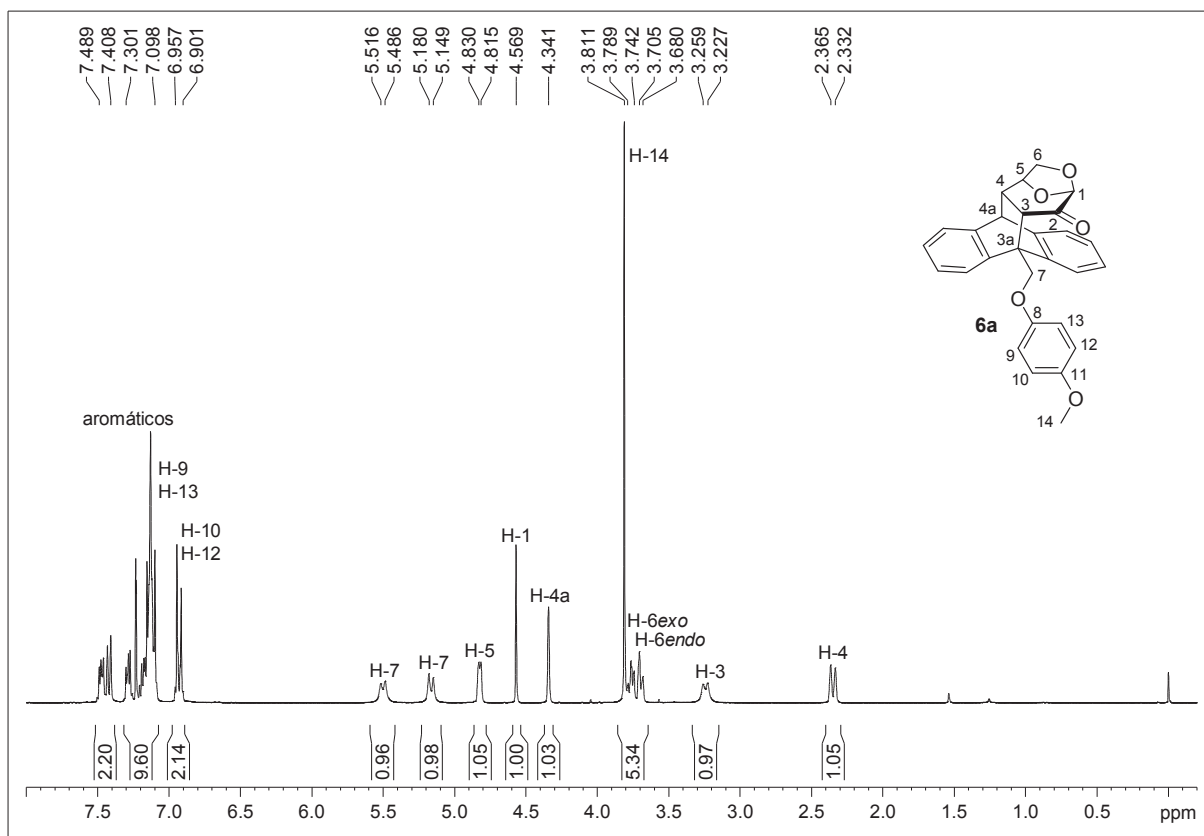
Espectro de RMN ^{13}C de **5a** (75,5 MHz, CDCl_3)



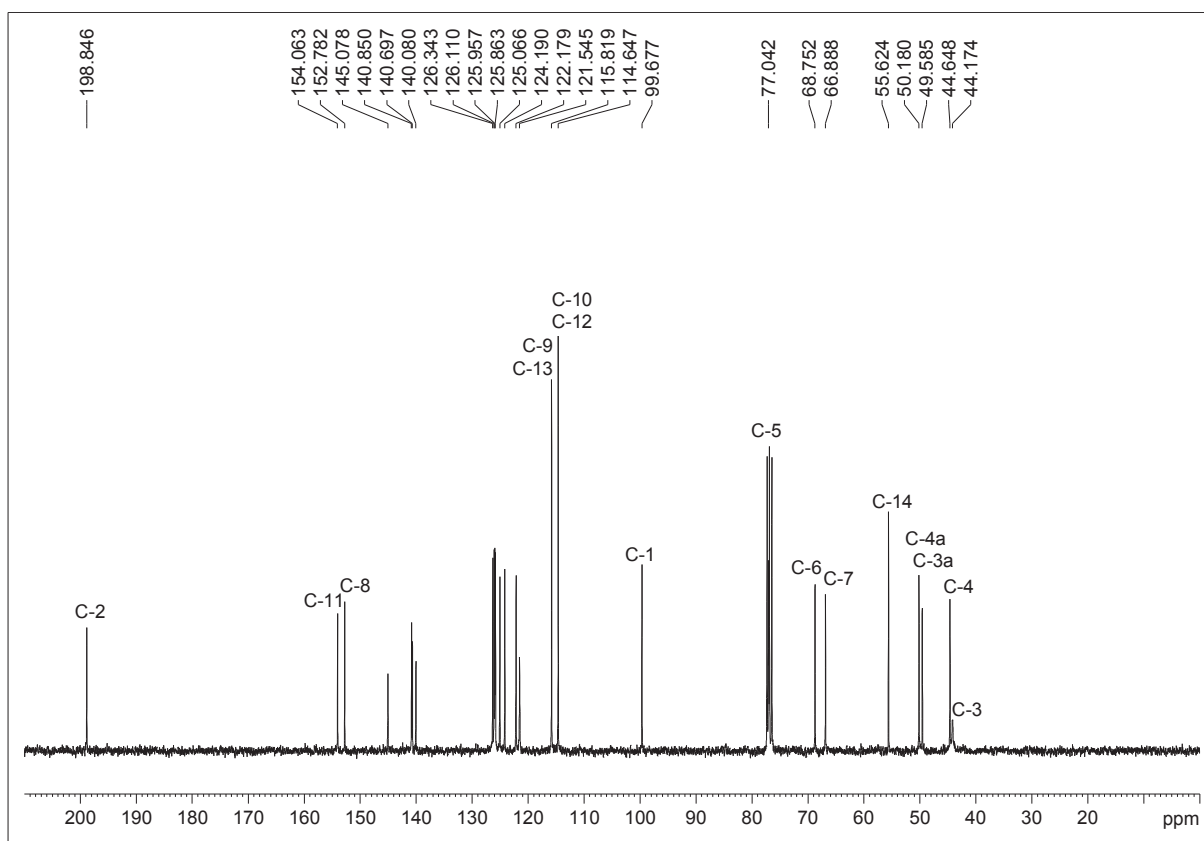
Espectro de RMN ¹H de **5b** (300 MHz, CDCl₃)



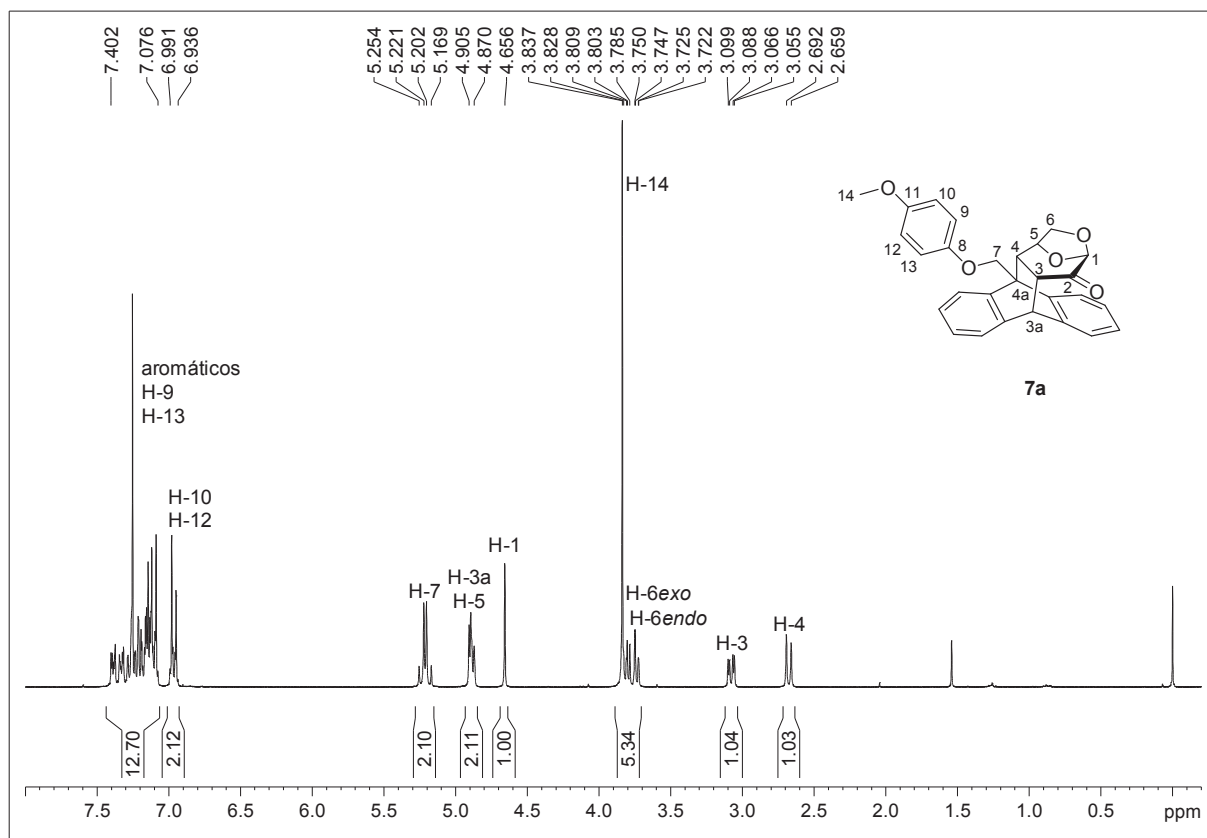
Espectro de RMN ¹³C de **5b** (75,5 MHz, CDCl₃)



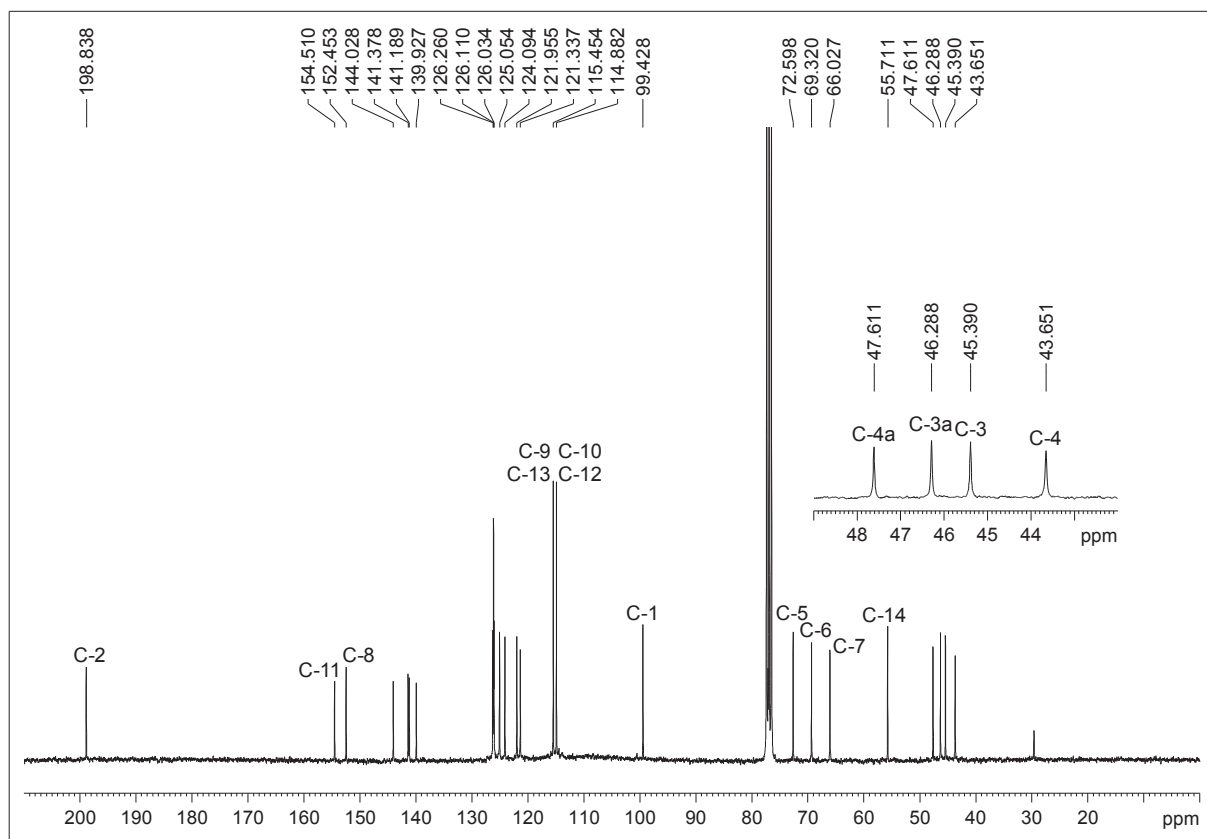
Espectro de RMN ¹H de **6a** (300 MHz, CDCl₃)



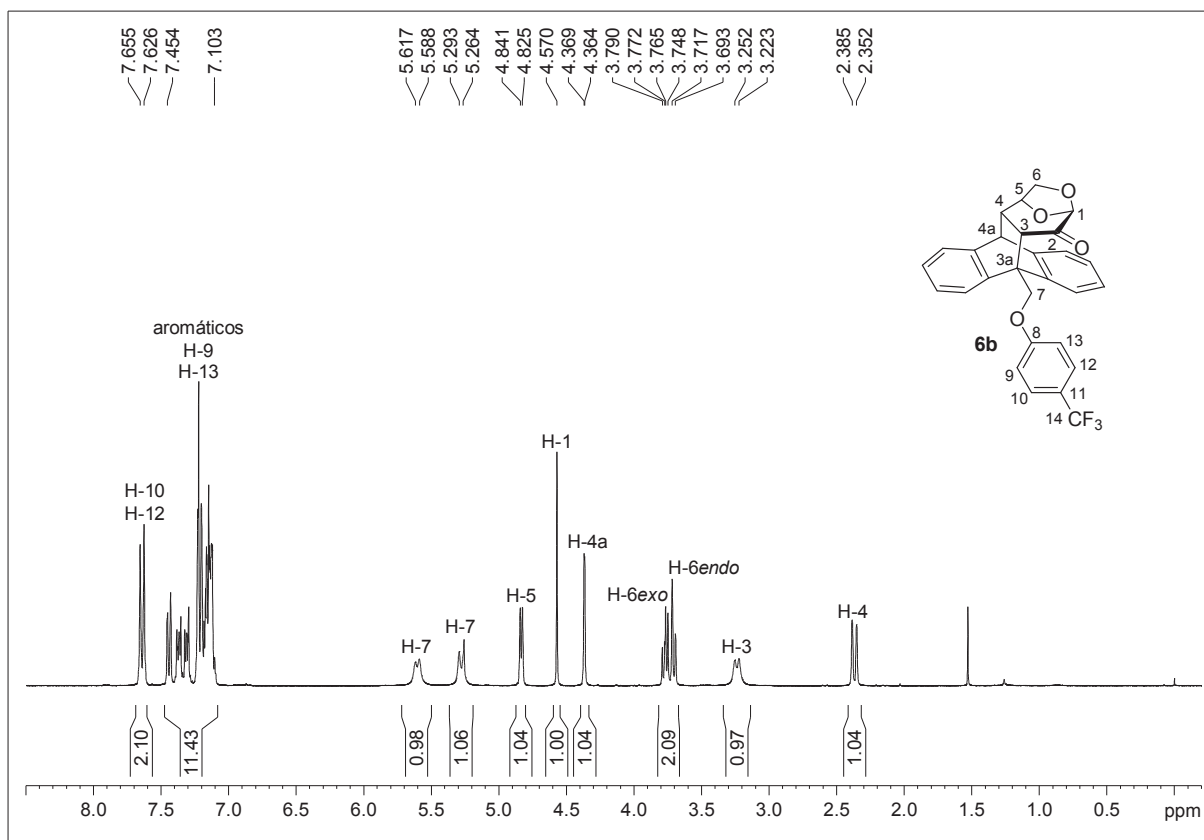
Espectro de RMN ¹³C de **6a** (75,5 MHz, CDCl₃)



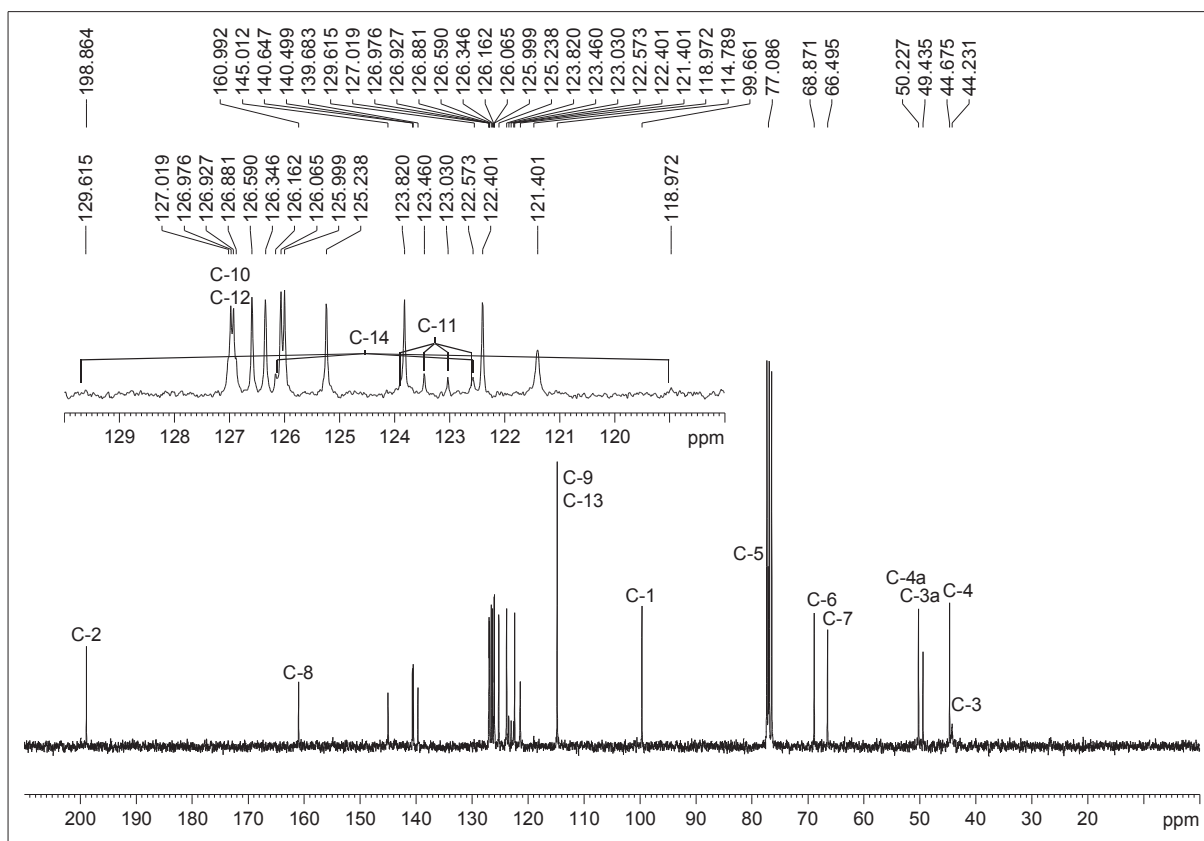
Espectro de RMN ¹H de **7a** (300 MHz, CDCl₃)



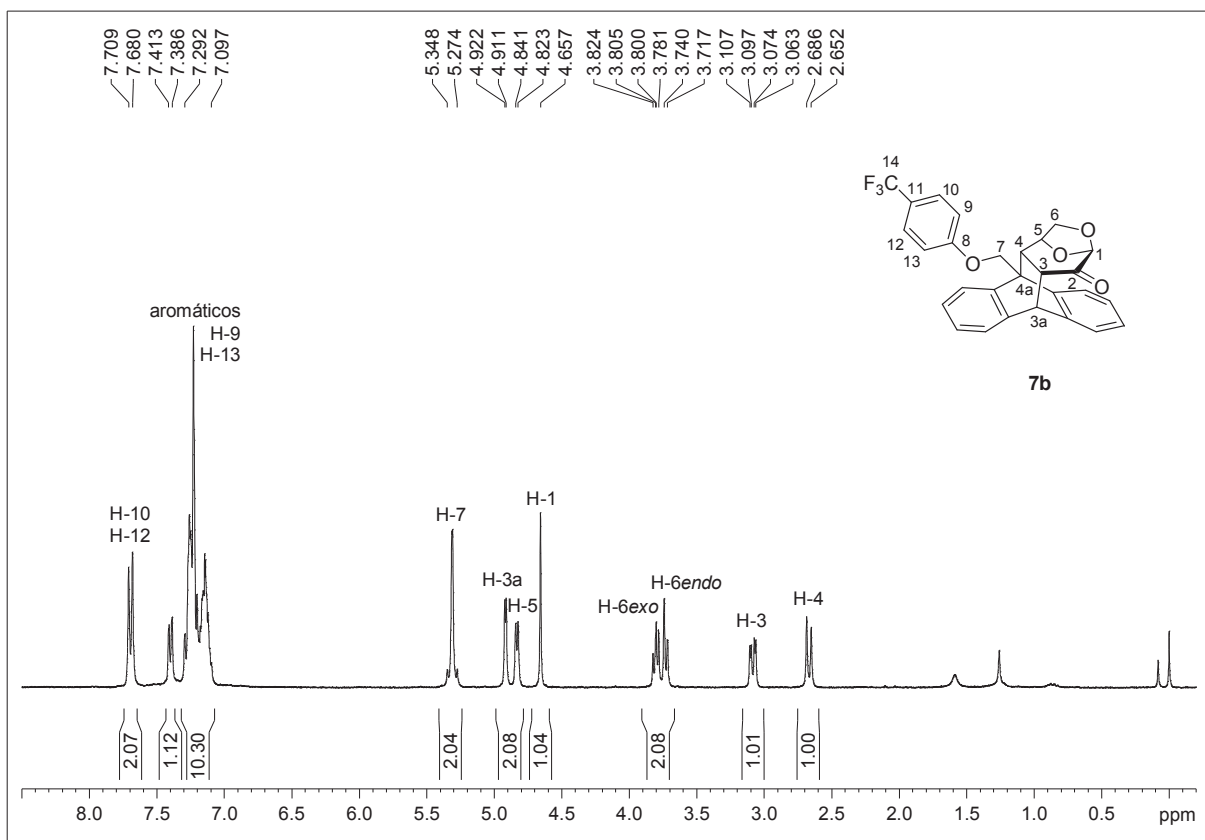
Espectro de RMN ¹³C de **7a** (75,5 MHz, CDCl₃)



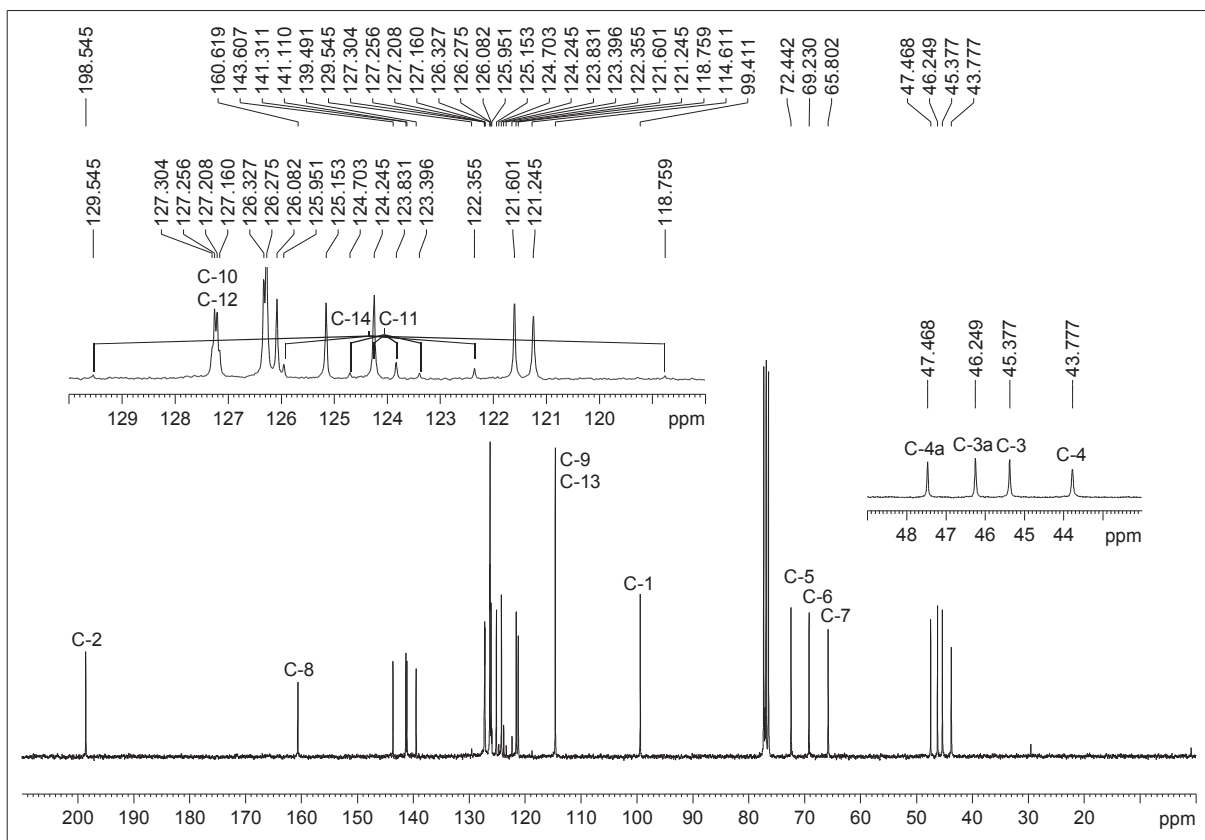
Espectro de RMN ^1H de **6b** (300 MHz, CDCl_3)



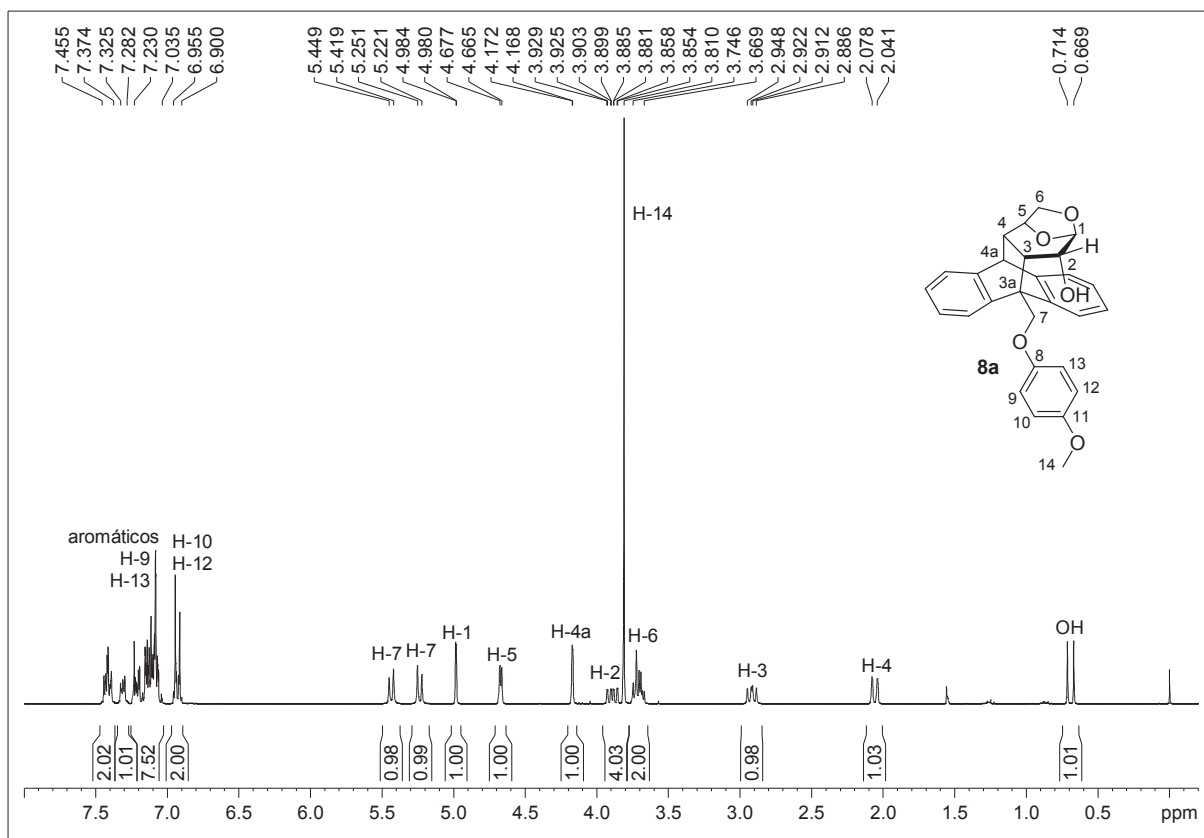
Espectro de RMN ^{13}C de **6b** (75,5 MHz, CDCl_3)



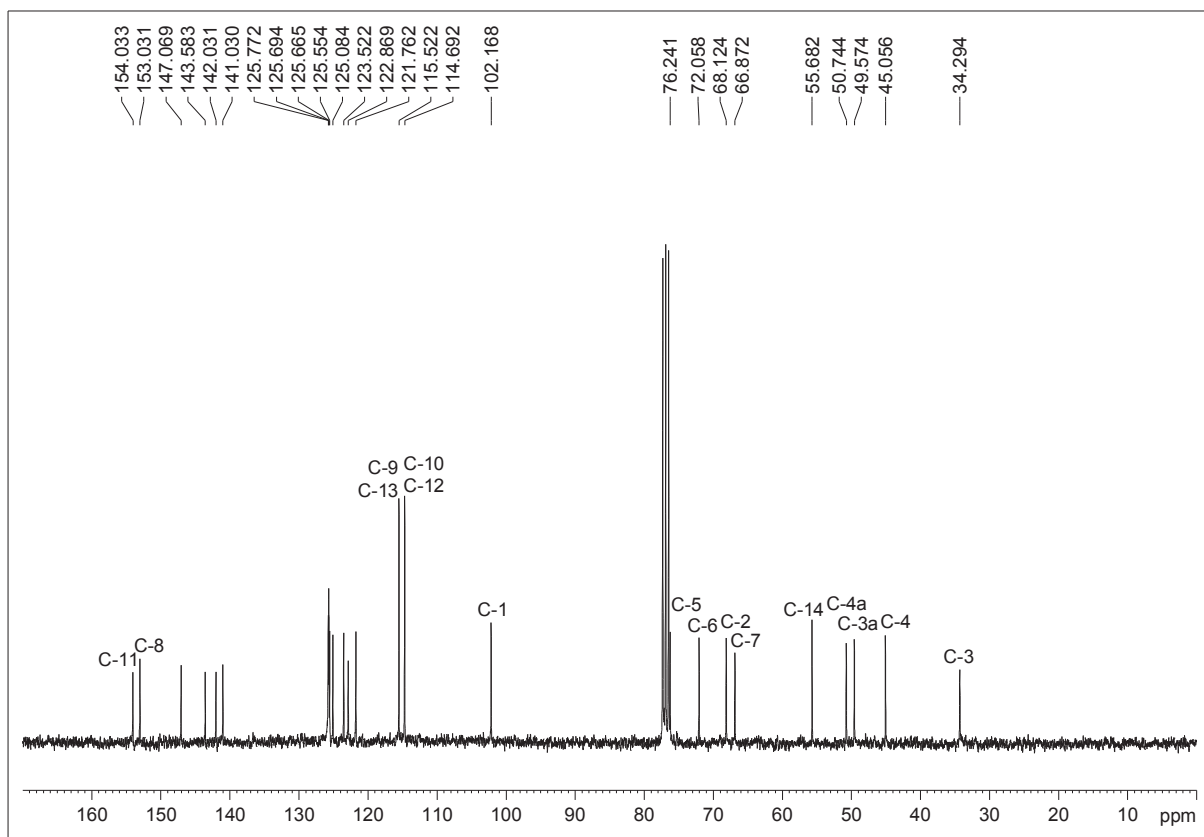
Espectro de RMN ¹H de **7b** (300 MHz, CDCl₃)



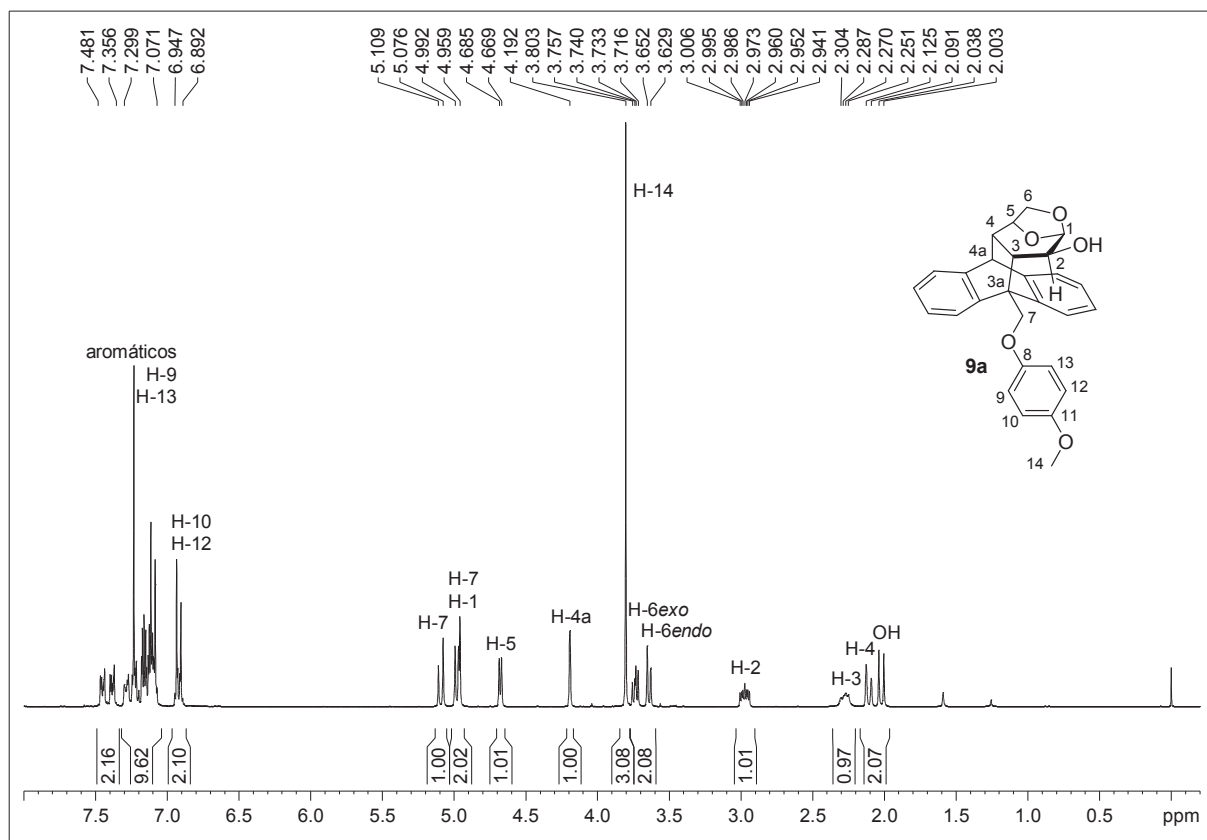
Espectro de RMN ¹³C de **7b** (75,5 MHz, CDCl₃)



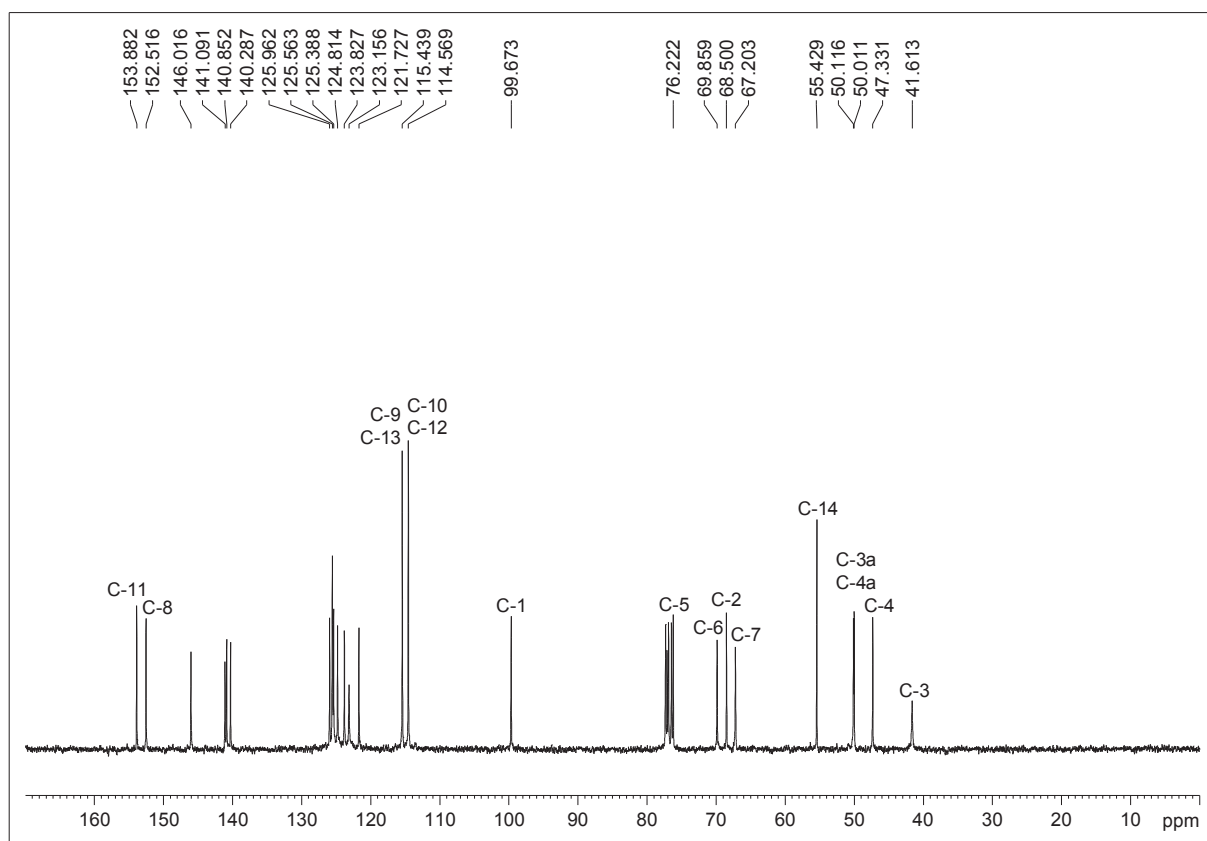
Espectro de RMN ^1H de **8a** (300 MHz, CDCl_3)



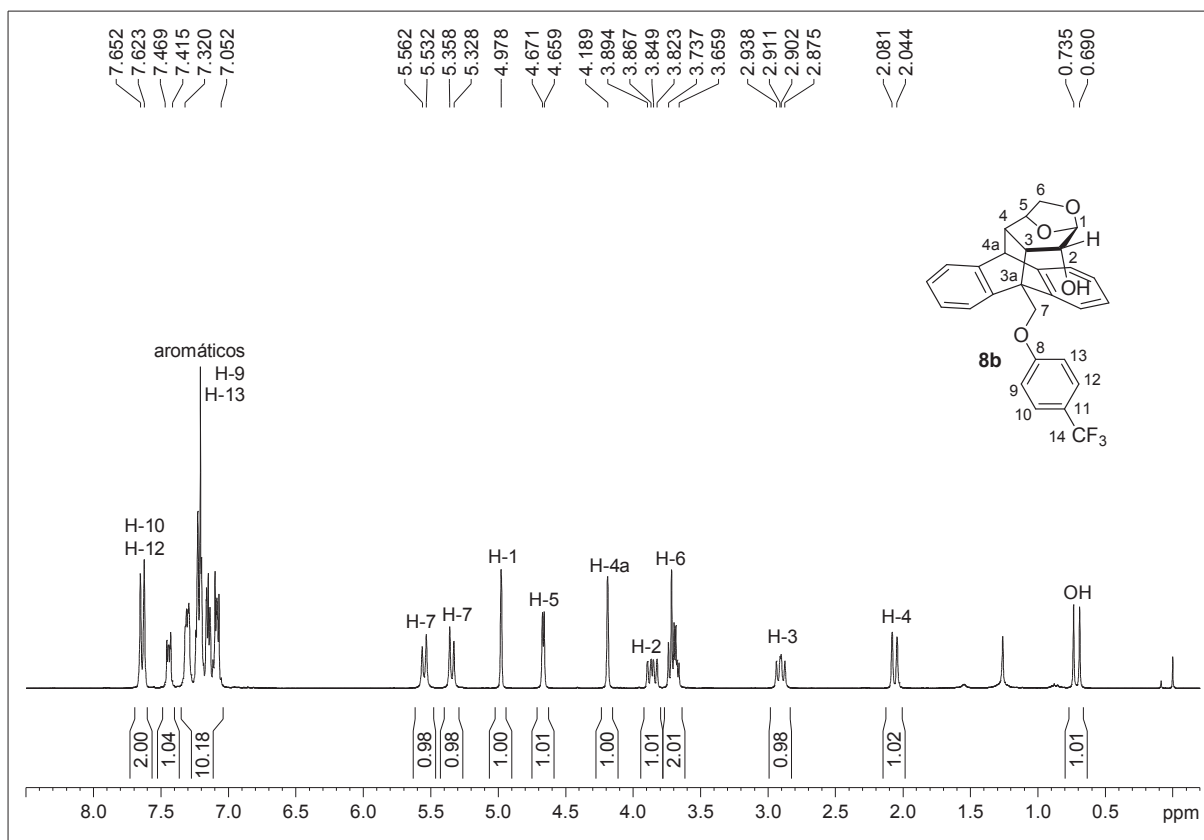
Espectro de RMN ^{13}C de **8a** (75,5 MHz, CDCl_3)



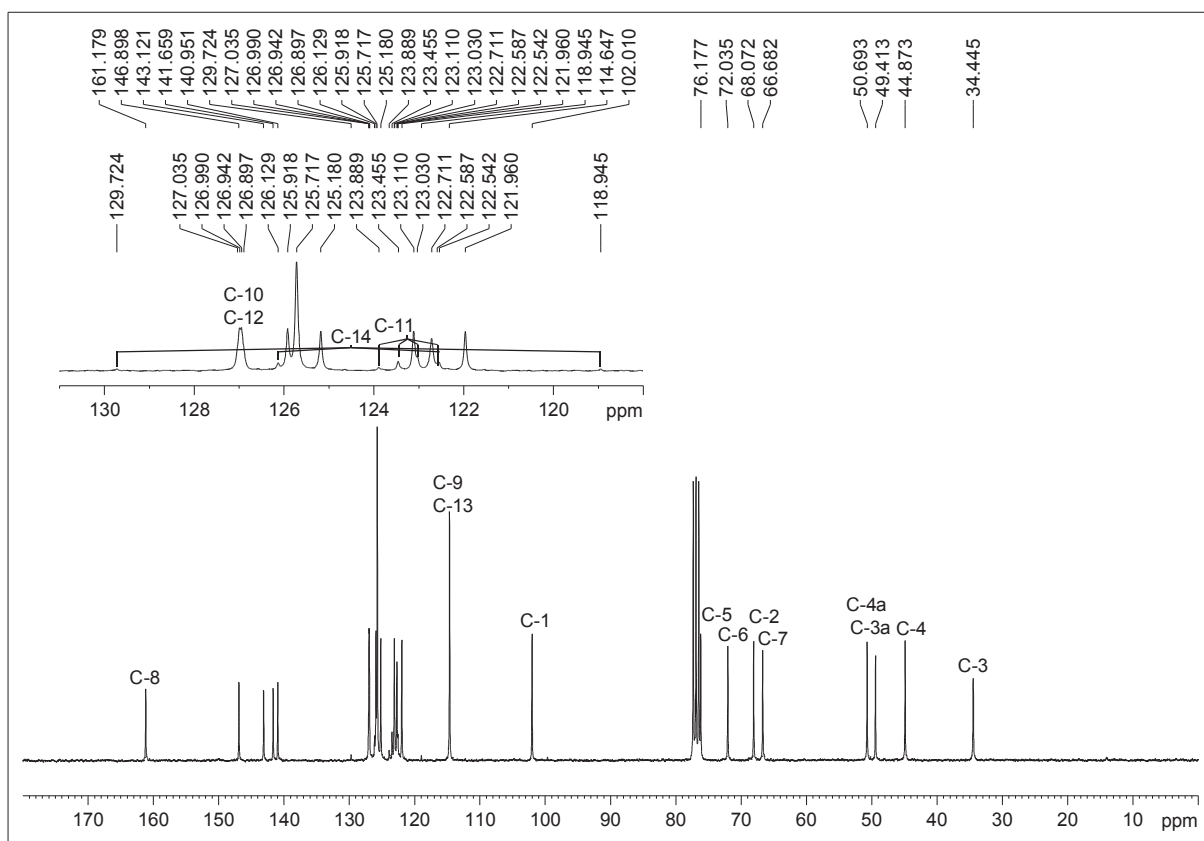
Espectro de RMN ¹H de **9a** (300 MHz, CDCl₃)



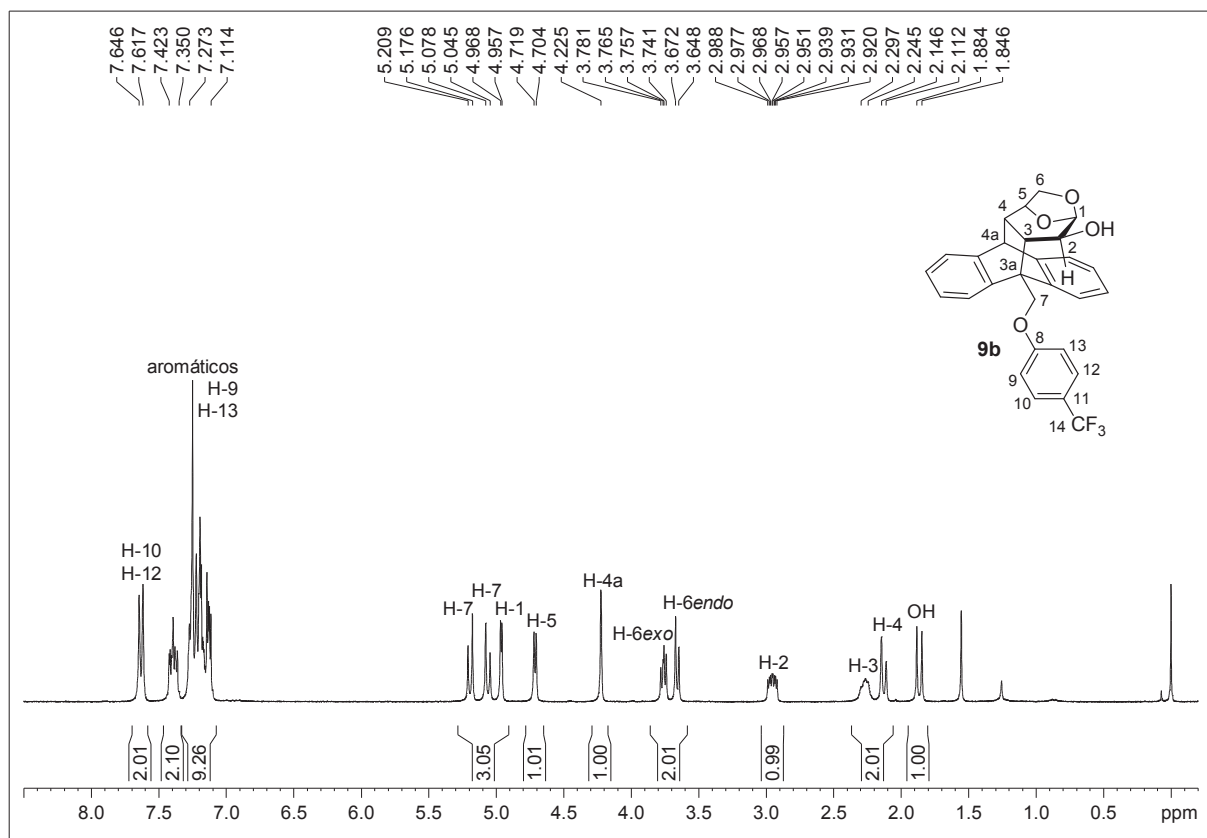
Espectro de RMN ¹³C de **9a** (75,5 MHz, CDCl₃)



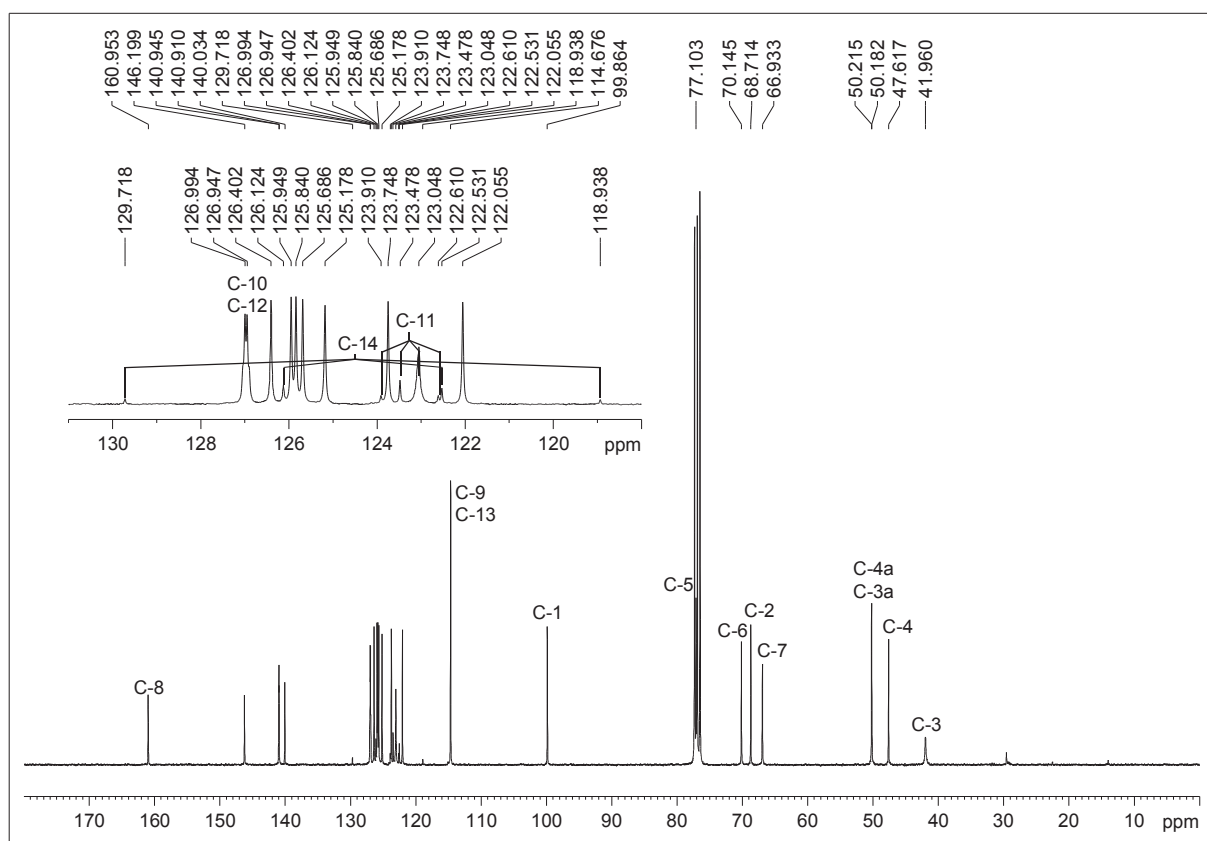
Espectro de RMN ¹H de **8b** (300 MHz, CDCl₃)



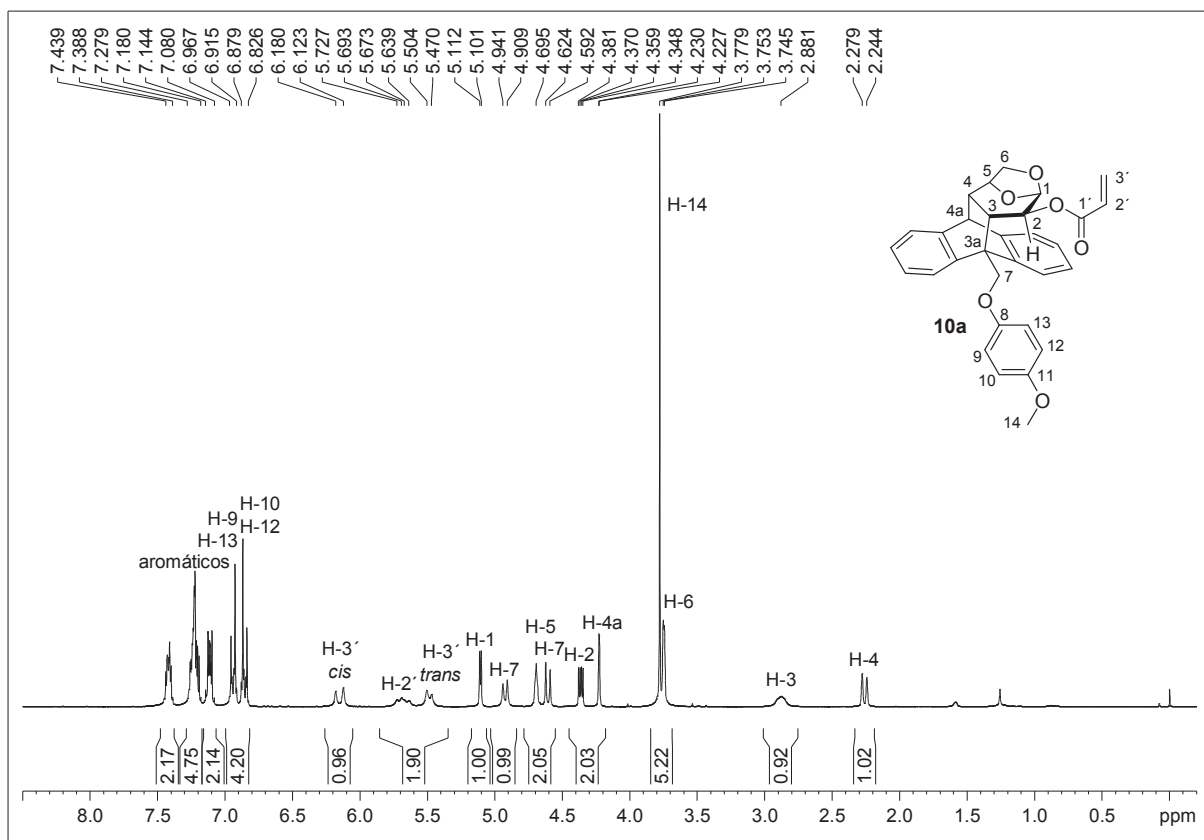
Espectro de RMN ¹³C de **8b** (75,5 MHz, CDCl₃)



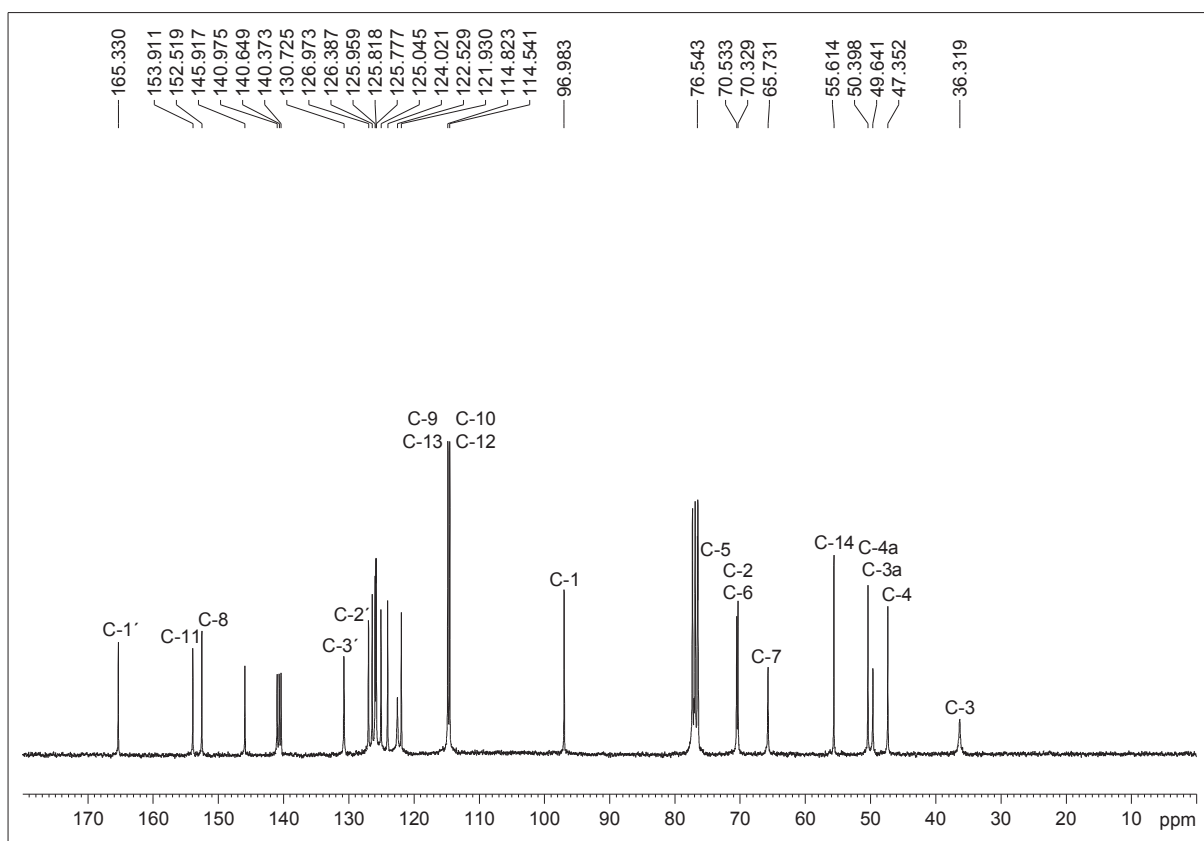
Espectro de RMN ¹H de **9b** (300 MHz, CDCl₃)



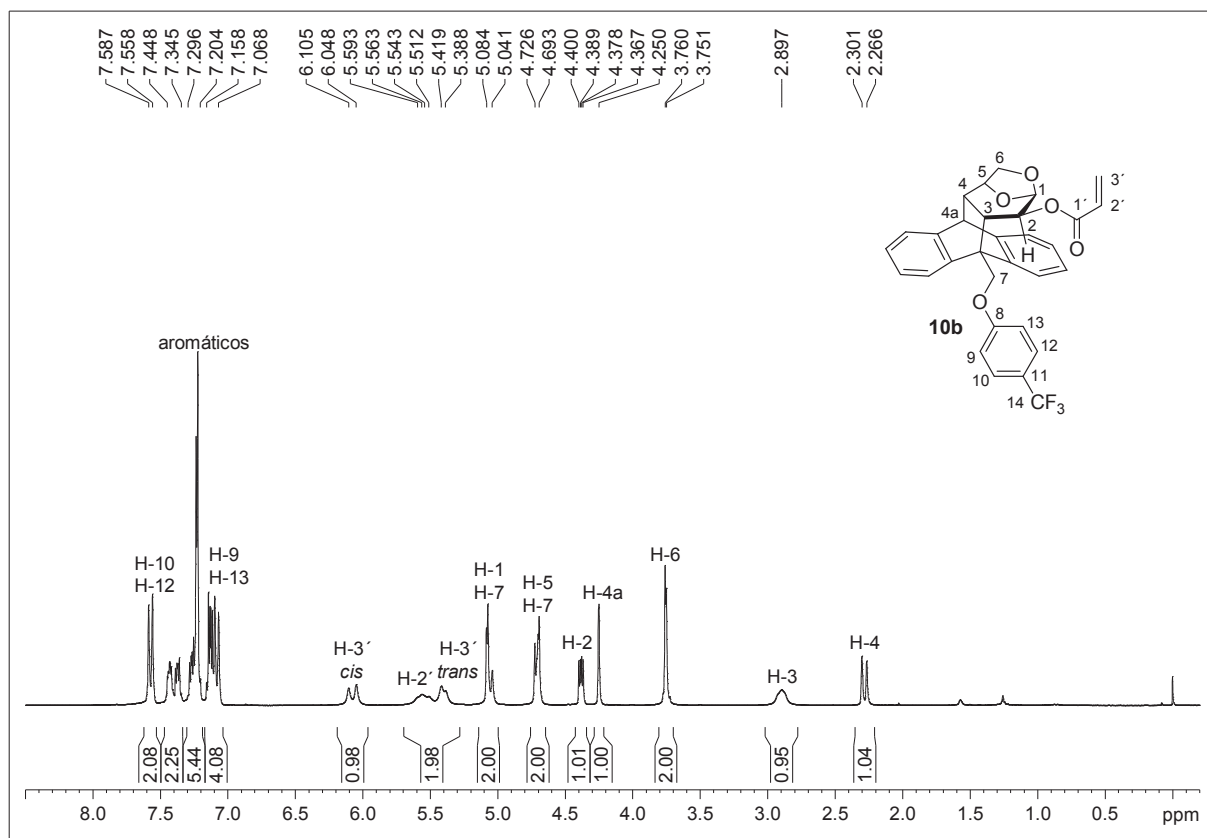
Espectro de RMN ¹³C de **9b** (75,5 MHz, CDCl₃)



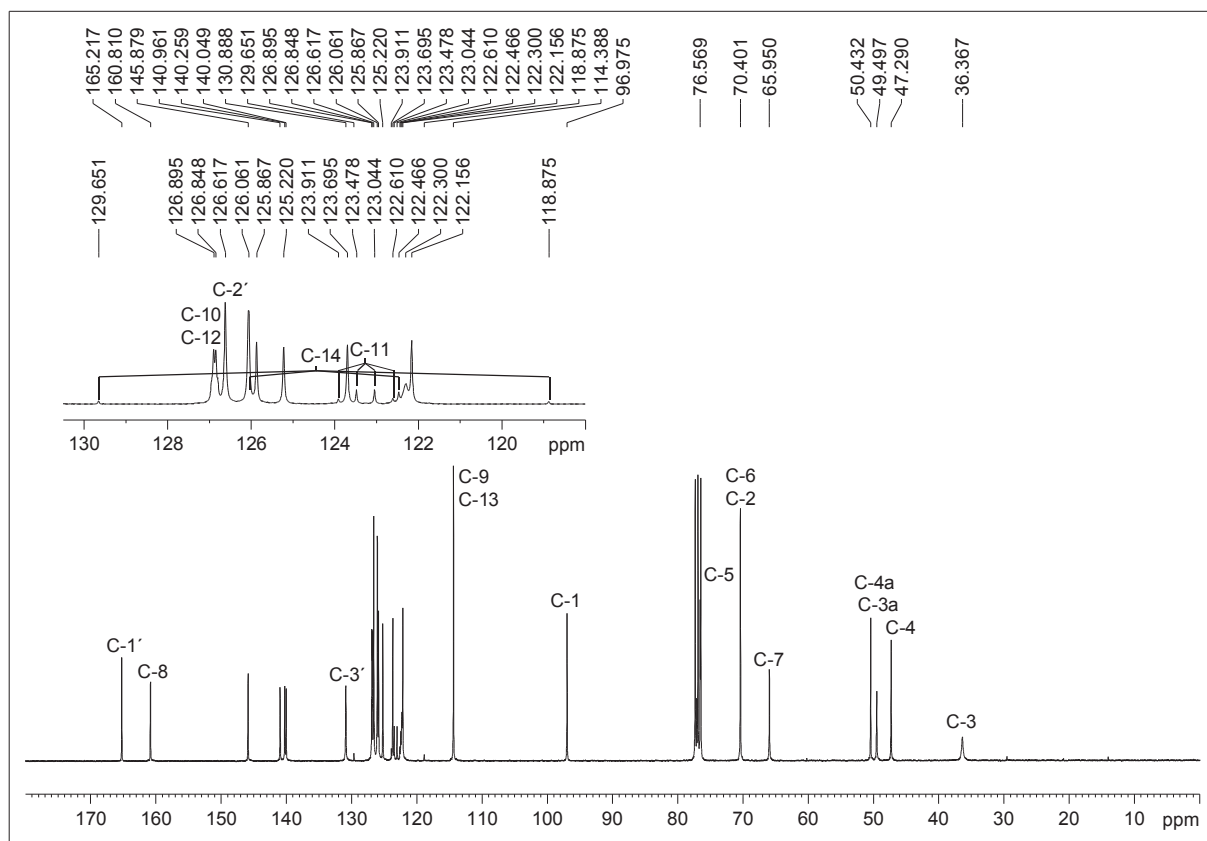
Espectro de RMN ^1H de **10a** (300 MHz, CDCl_3)



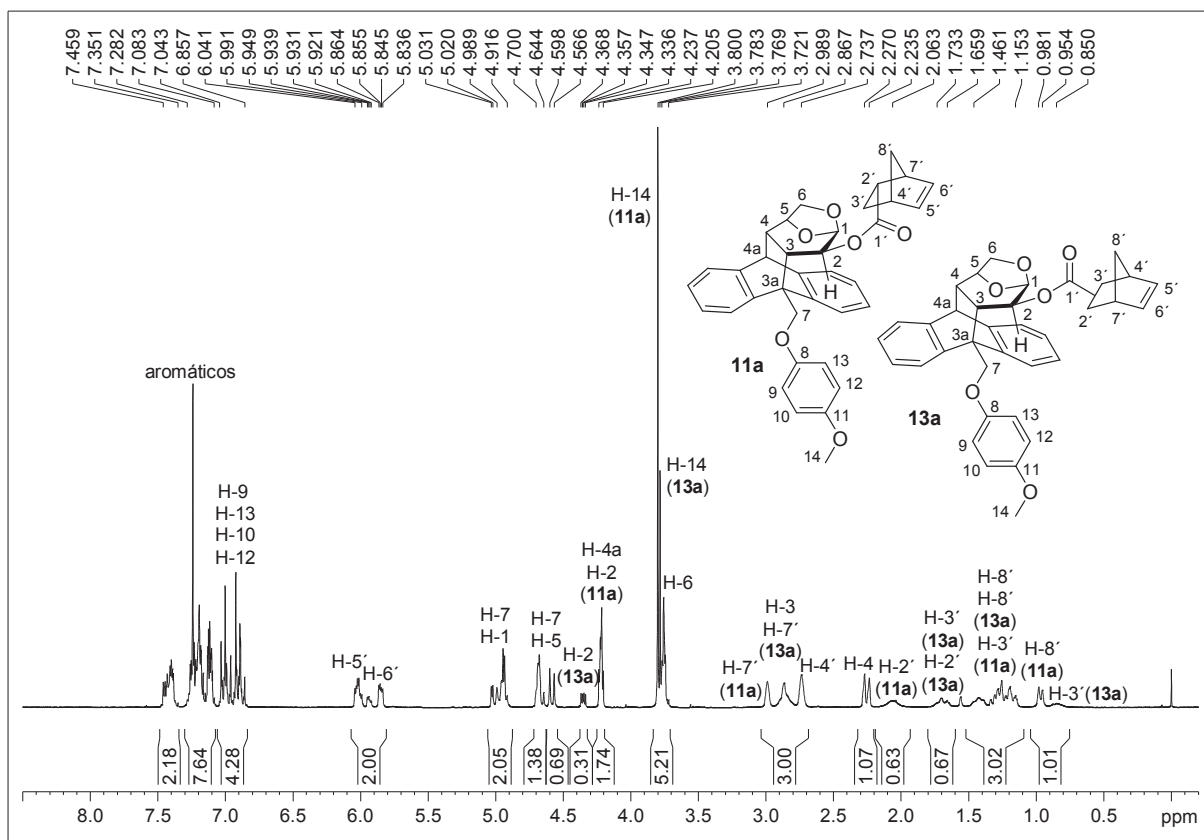
Espectro de RMN ^{13}C de **10a** (75,5 MHz, CDCl_3)



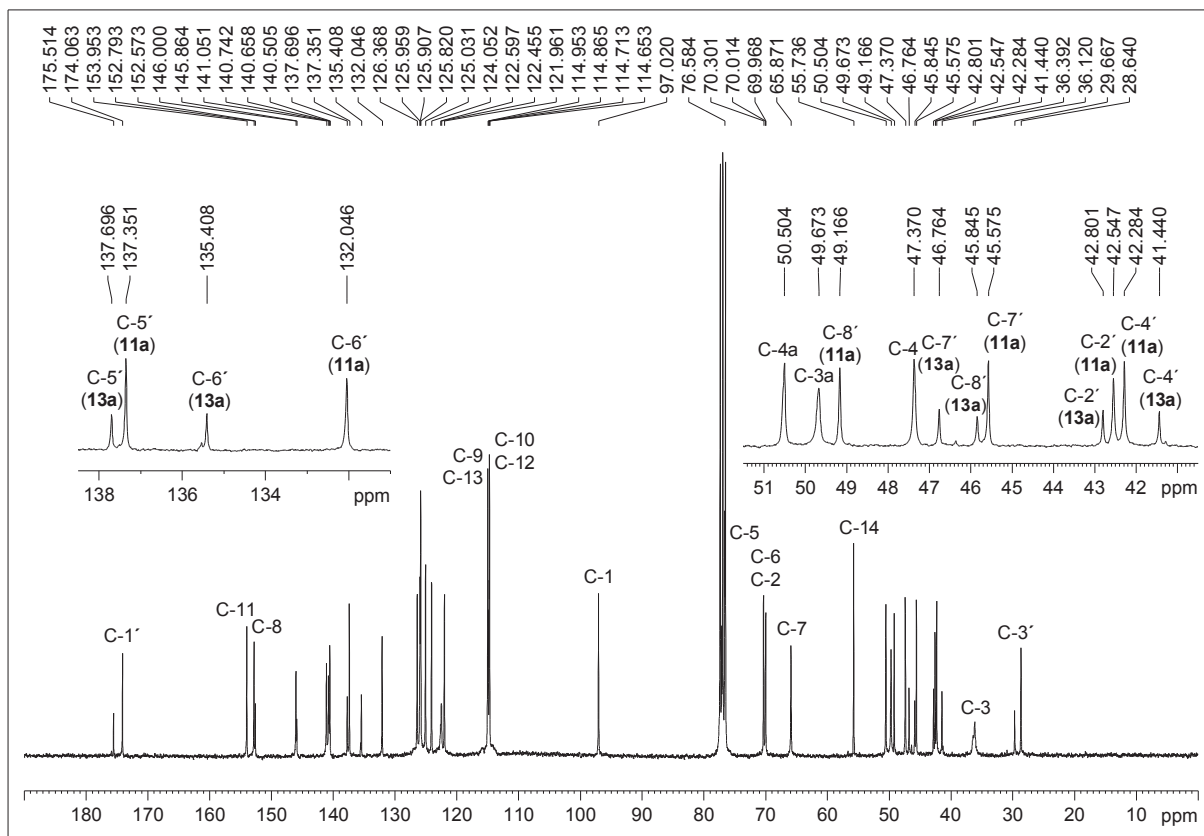
Espectro de RMN ¹H de **10b** (300 MHz, CDCl₃)



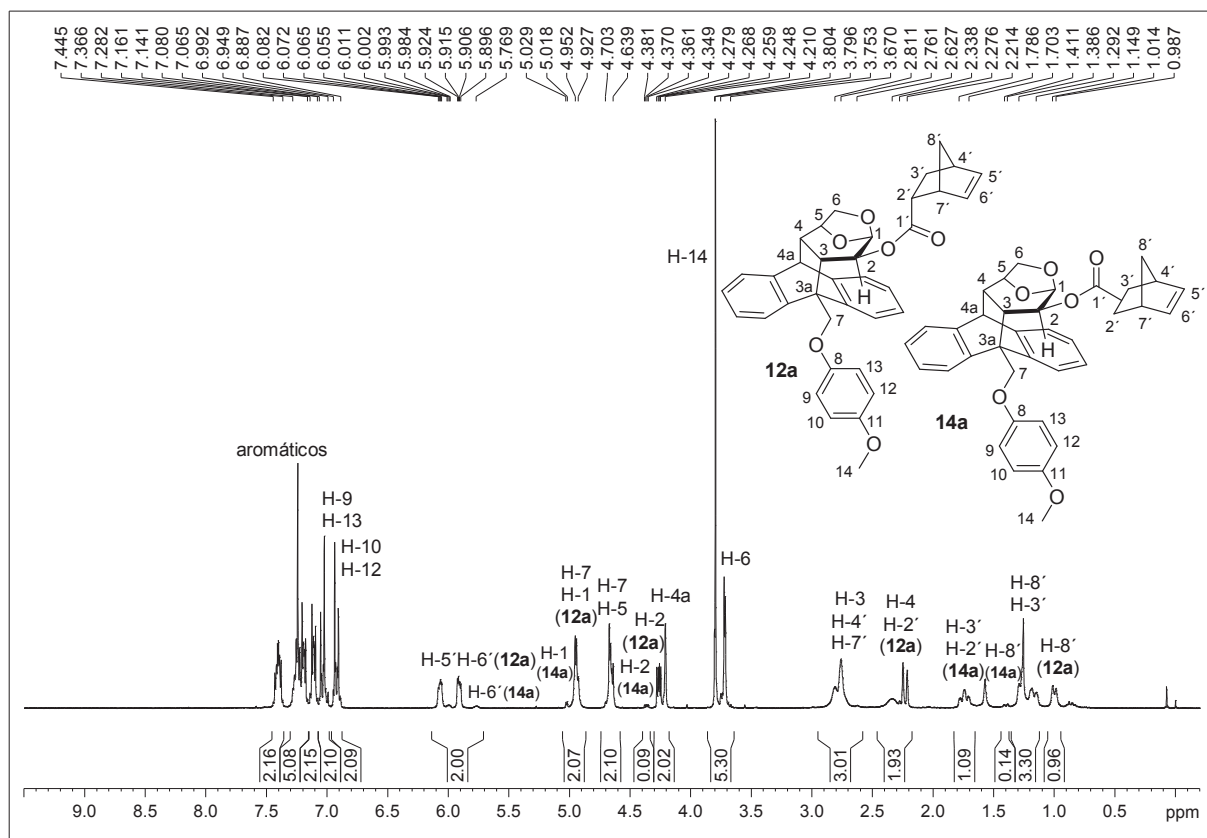
Espectro de RMN ¹³C de **10b** (75,5 MHz, CDCl₃)



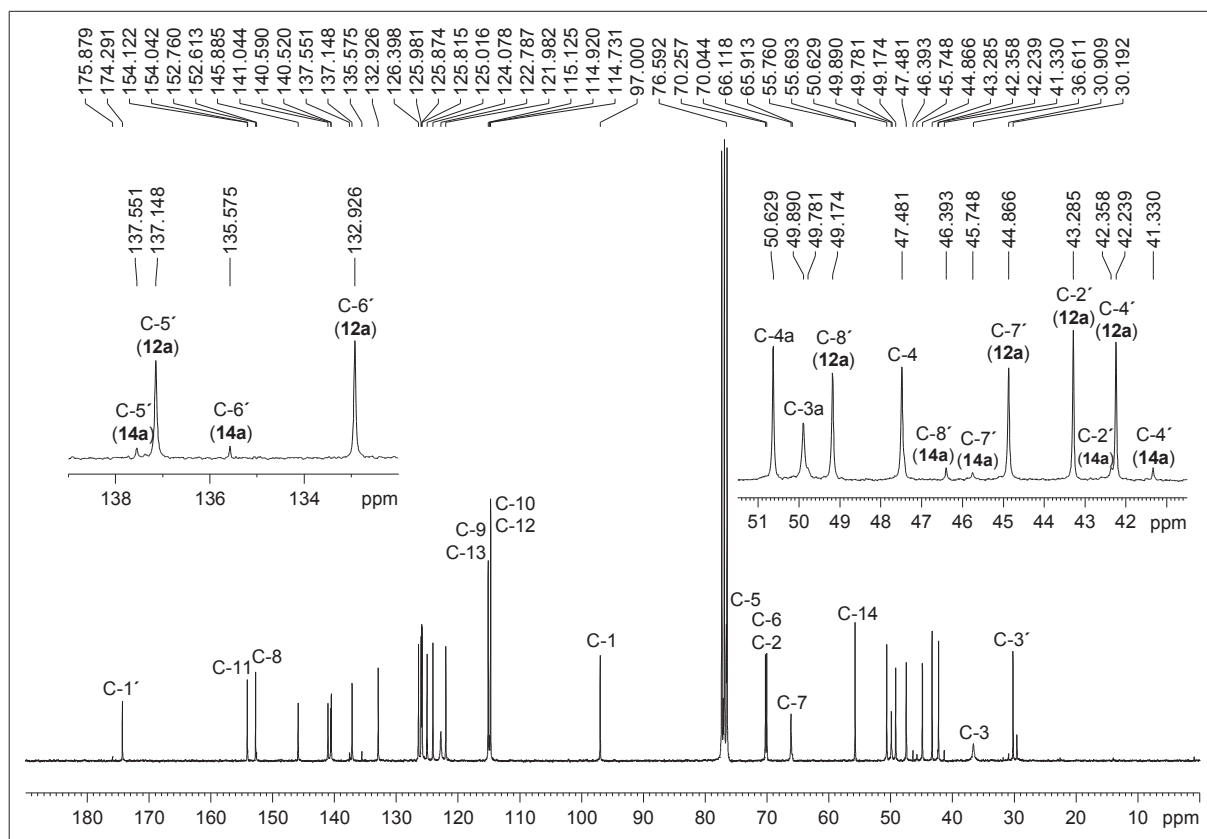
Espectro de RMN ^1H de **11a** y **13a** (300 MHz, CDCl_3)



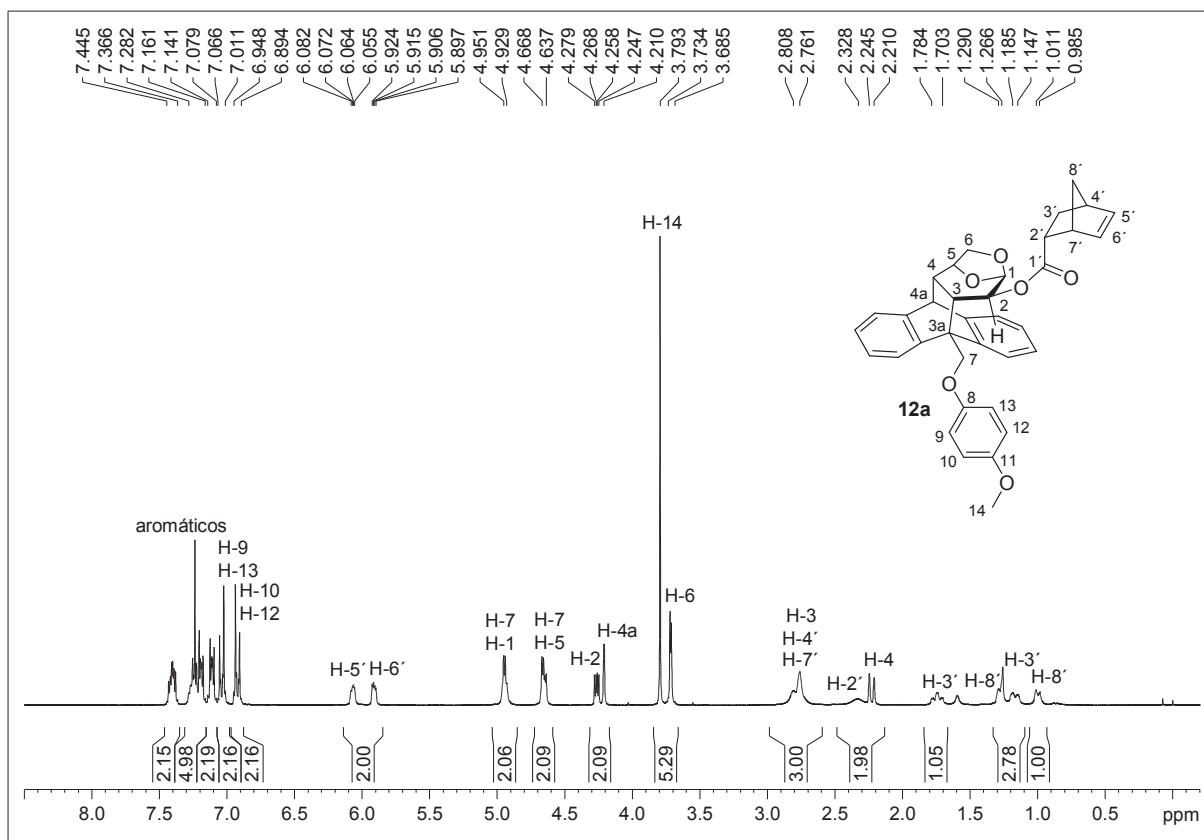
Espectro de RMN ^{13}C de **11a** y **13a** (75,5 MHz, CDCl_3)



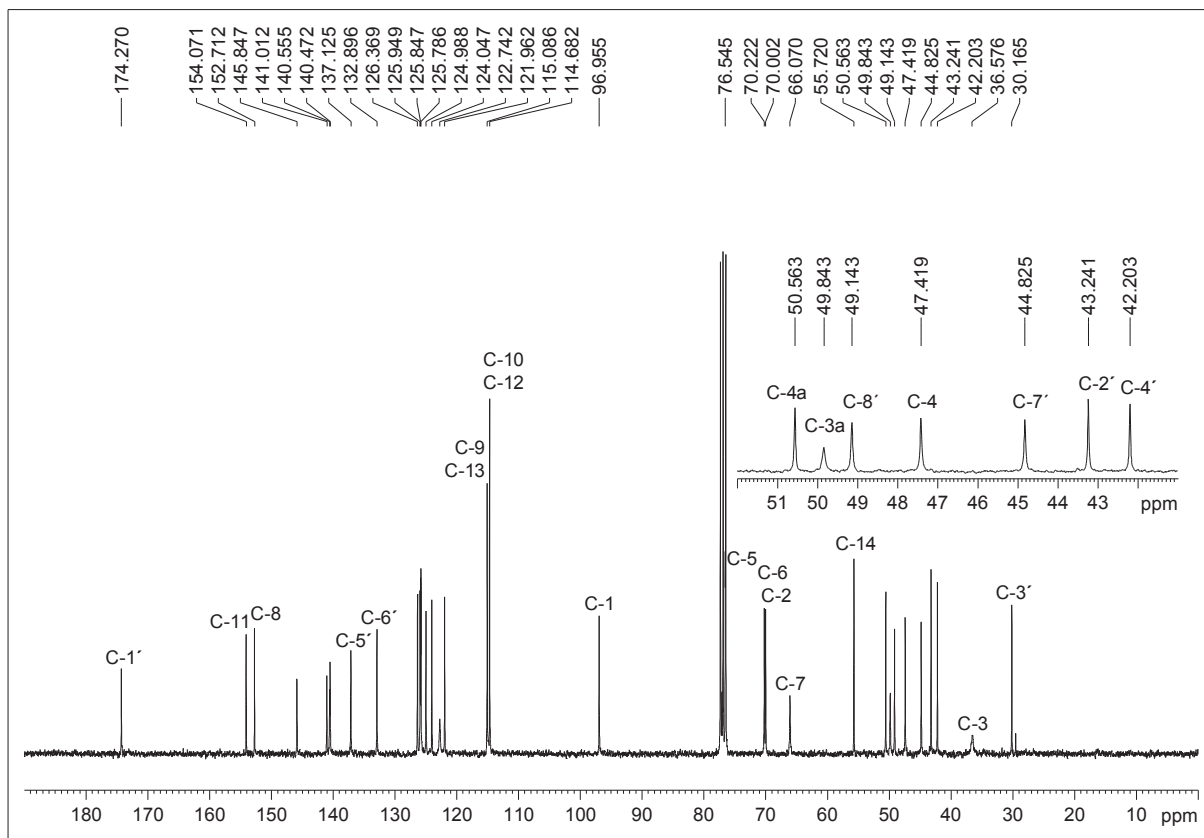
Espectro de RMN ¹H de **12a** y **14a** (300 MHz, CDCl₃)



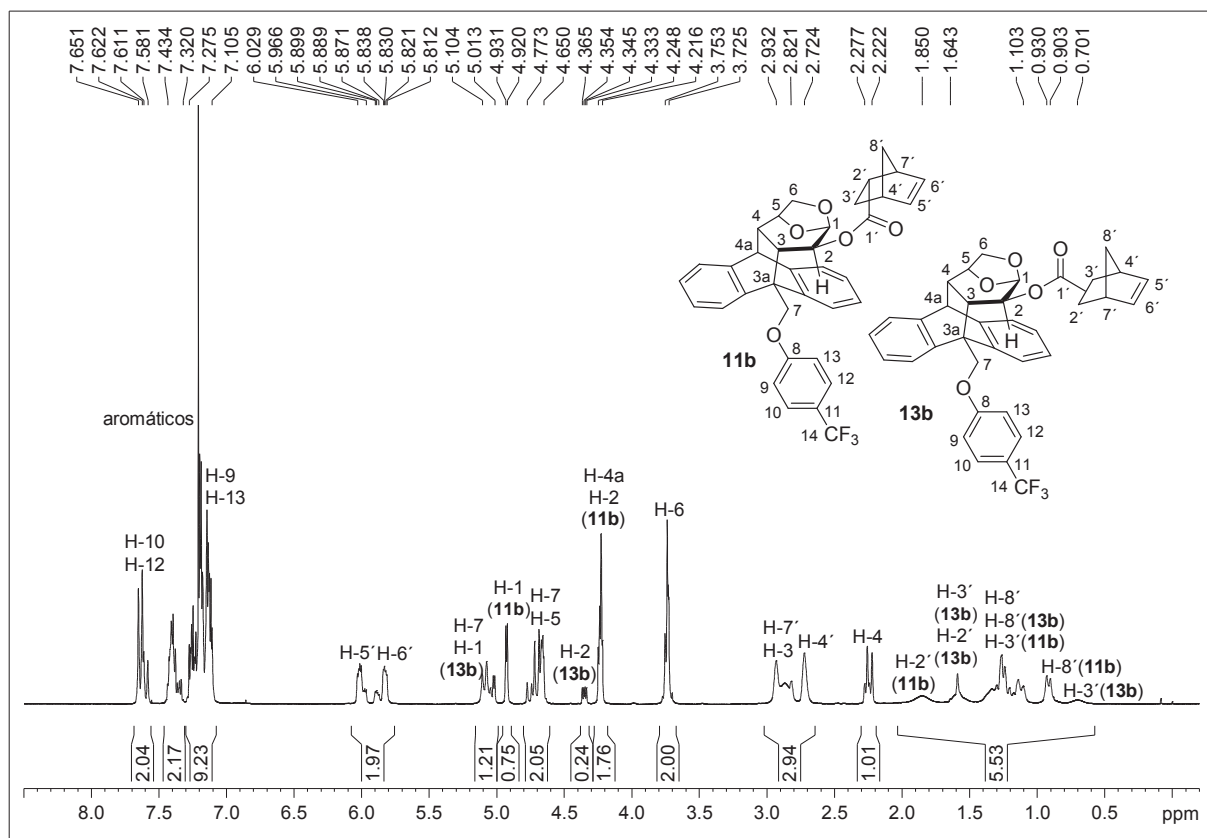
Espectro de RMN ¹³C de **12a** y **14a** (75,5 MHz, CDCl₃)



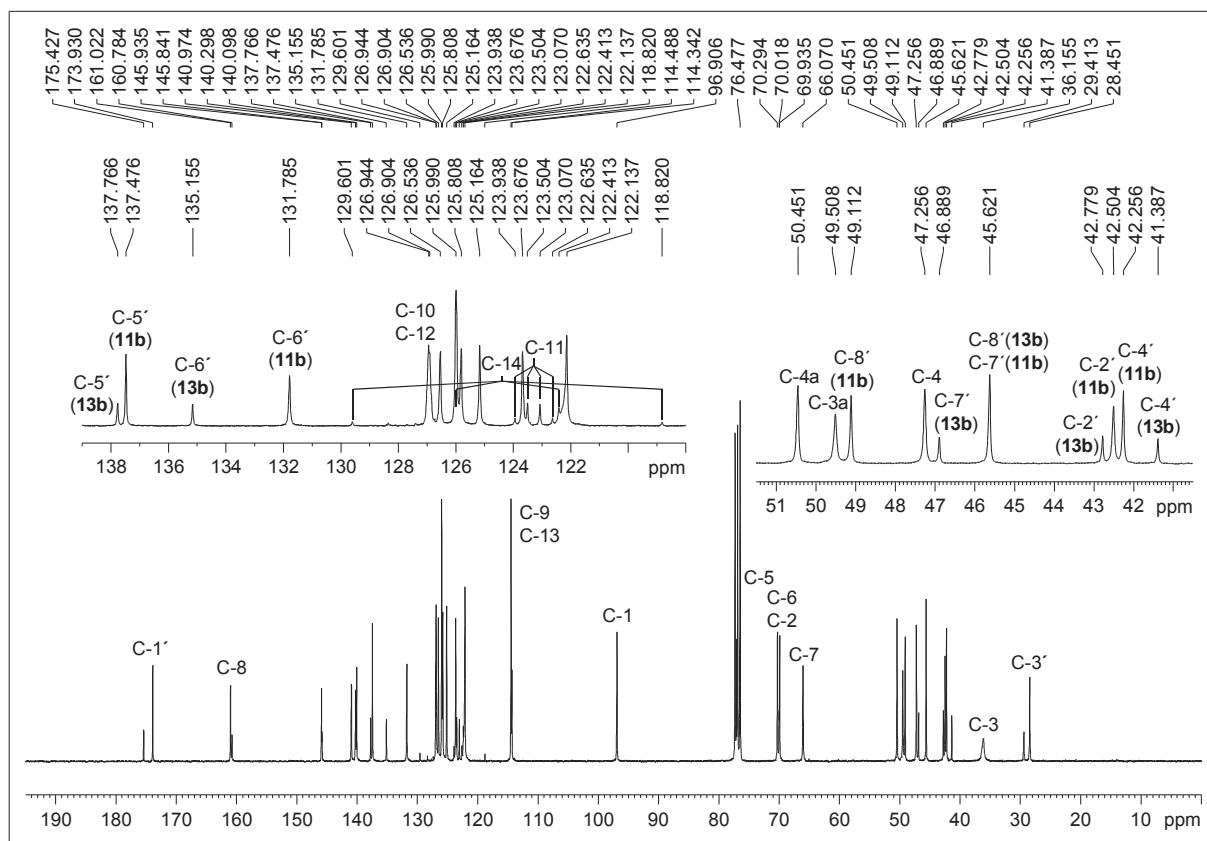
Espectro de RMN ^1H de **12a** (300 MHz, CDCl_3)



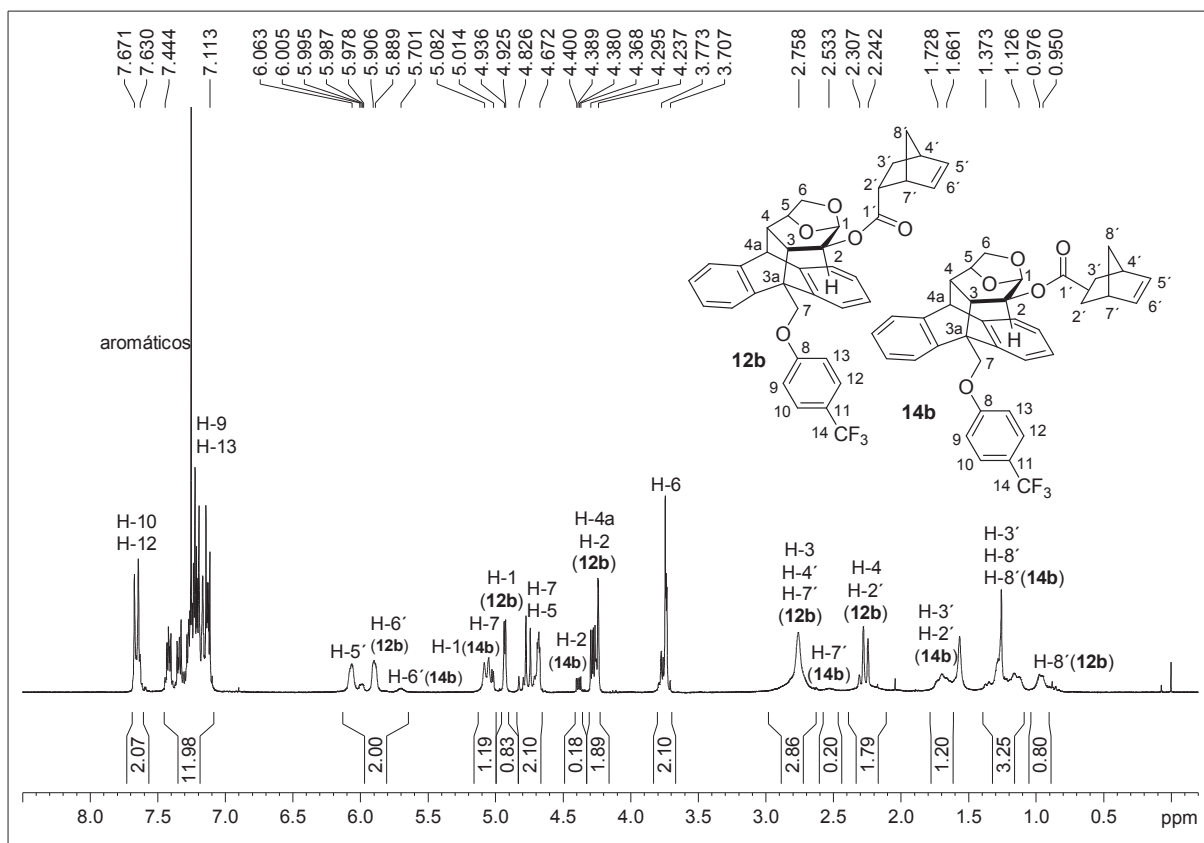
Espectro de RMN ^{13}C de **12a** (75,5 MHz, CDCl_3)



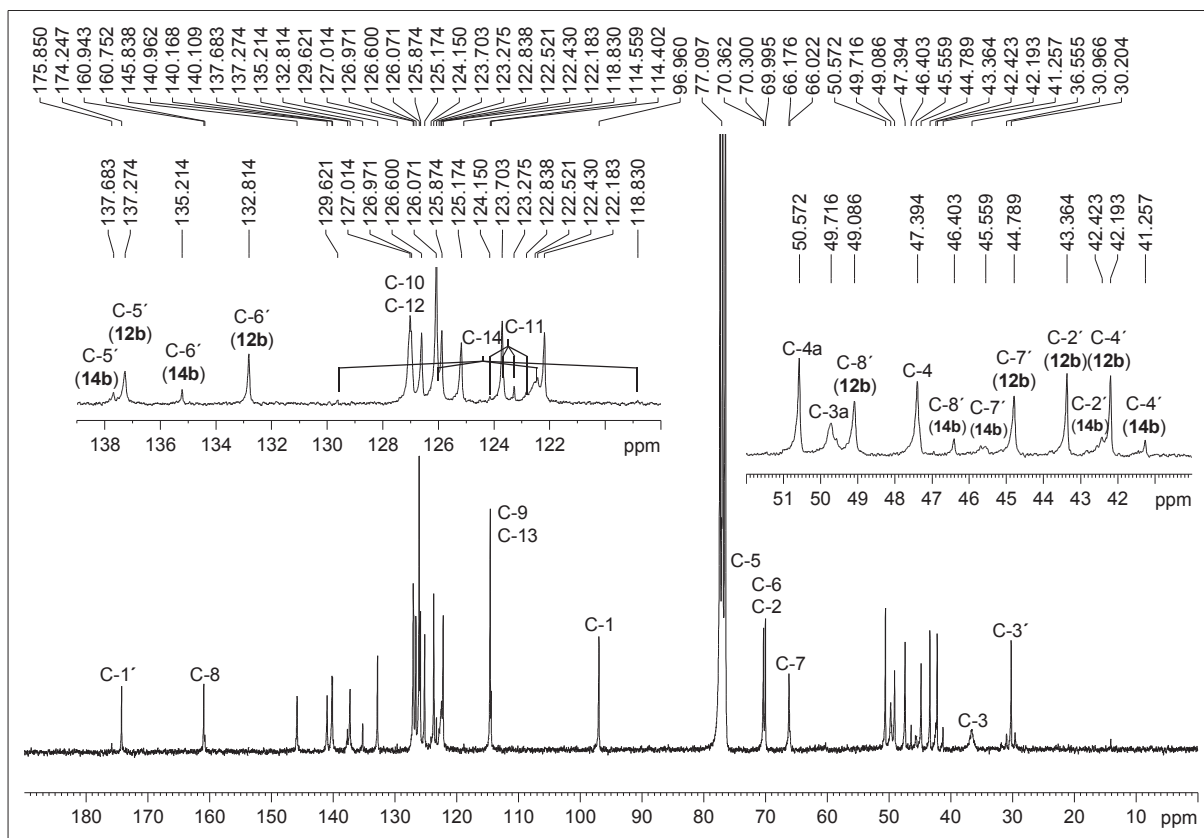
Espectro de RMN ¹H de **11b** y **13b** (300 MHz, CDCl₃)



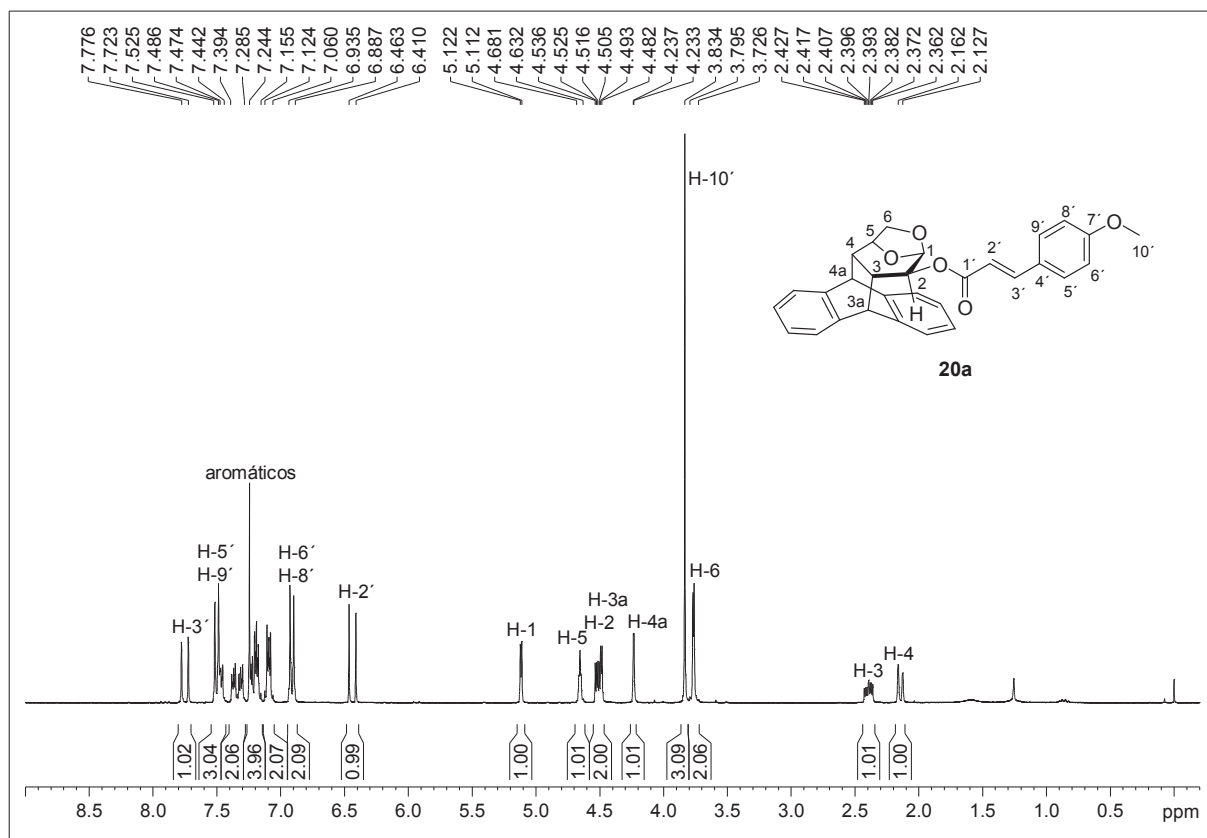
Espectro de RMN ¹³C de **11b** y **13b** (75,5 MHz, CDCl₃)



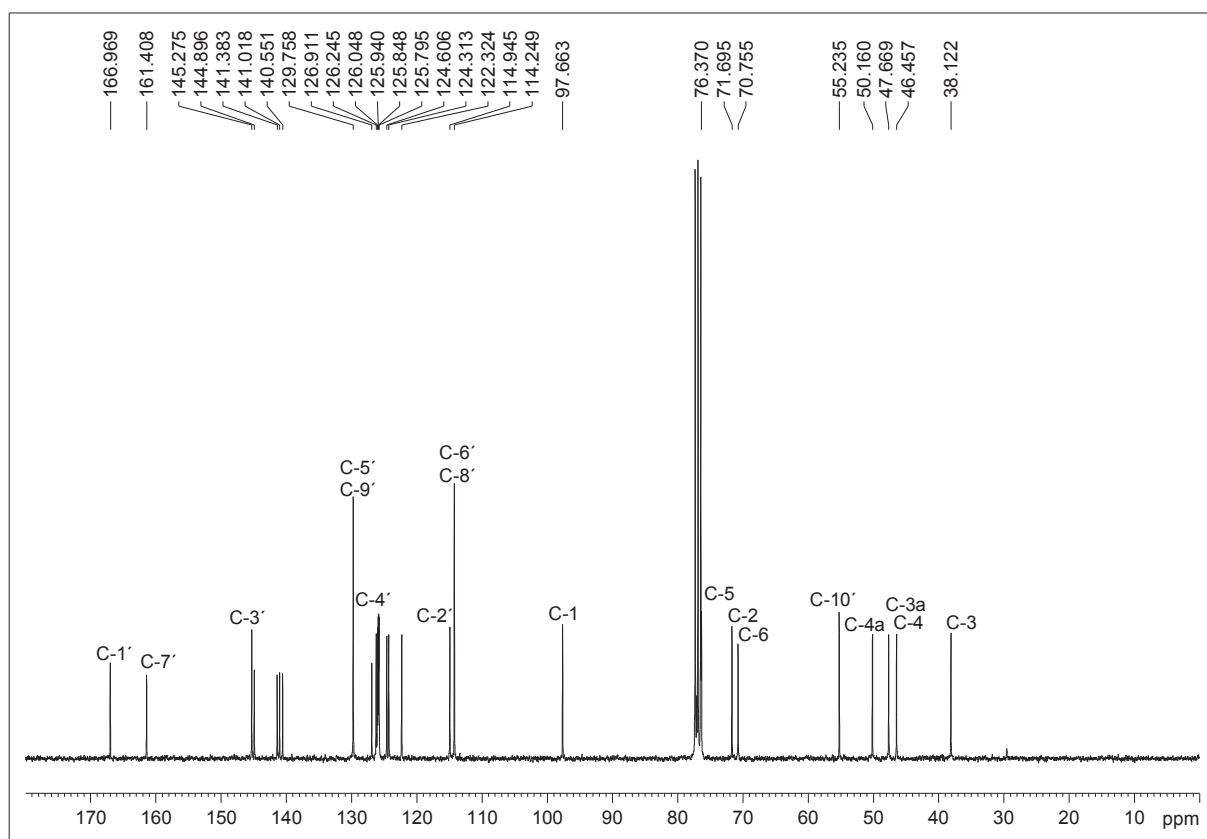
Espectro de RMN ¹H de **12b** y **14b** (300 MHz, CDCl₃)



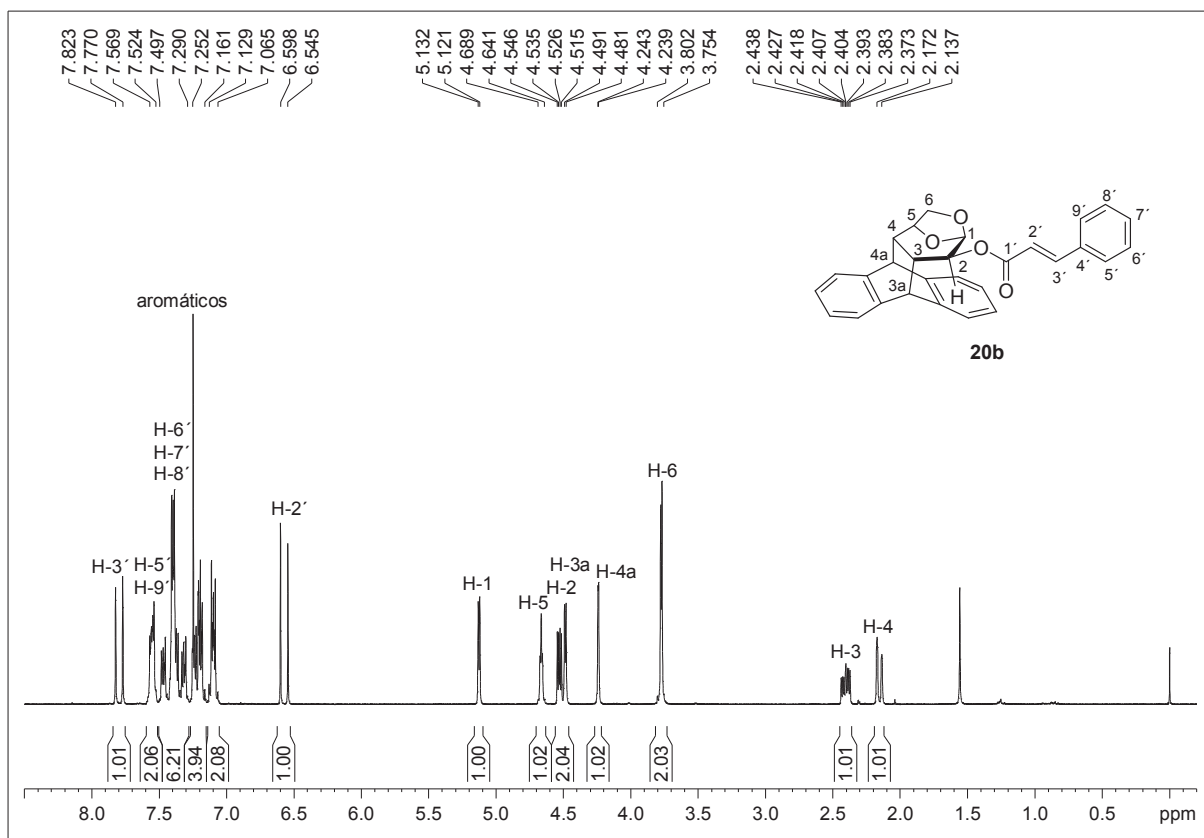
Espectro de RMN ¹³C de **12b** y **14b** (75,5 MHz, CDCl₃)



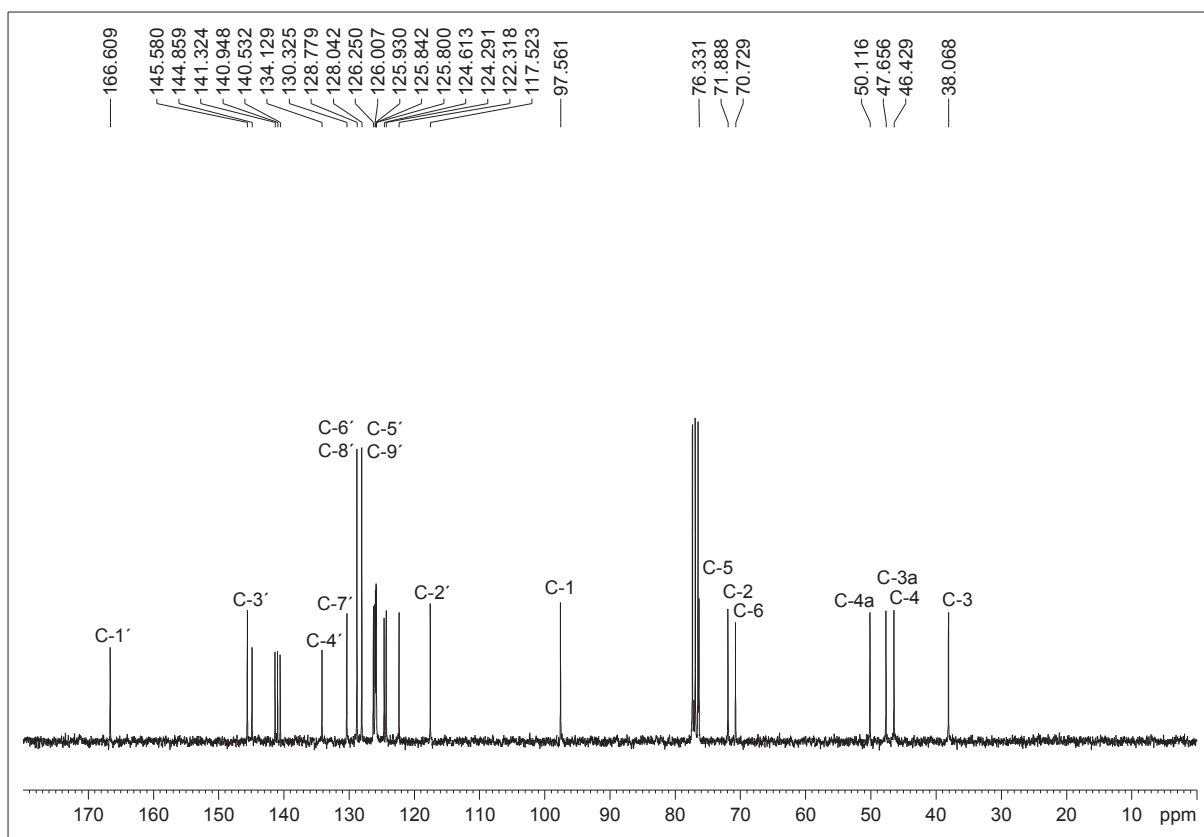
Espectro de RMN ^1H de **20a** (300 MHz, CDCl_3)



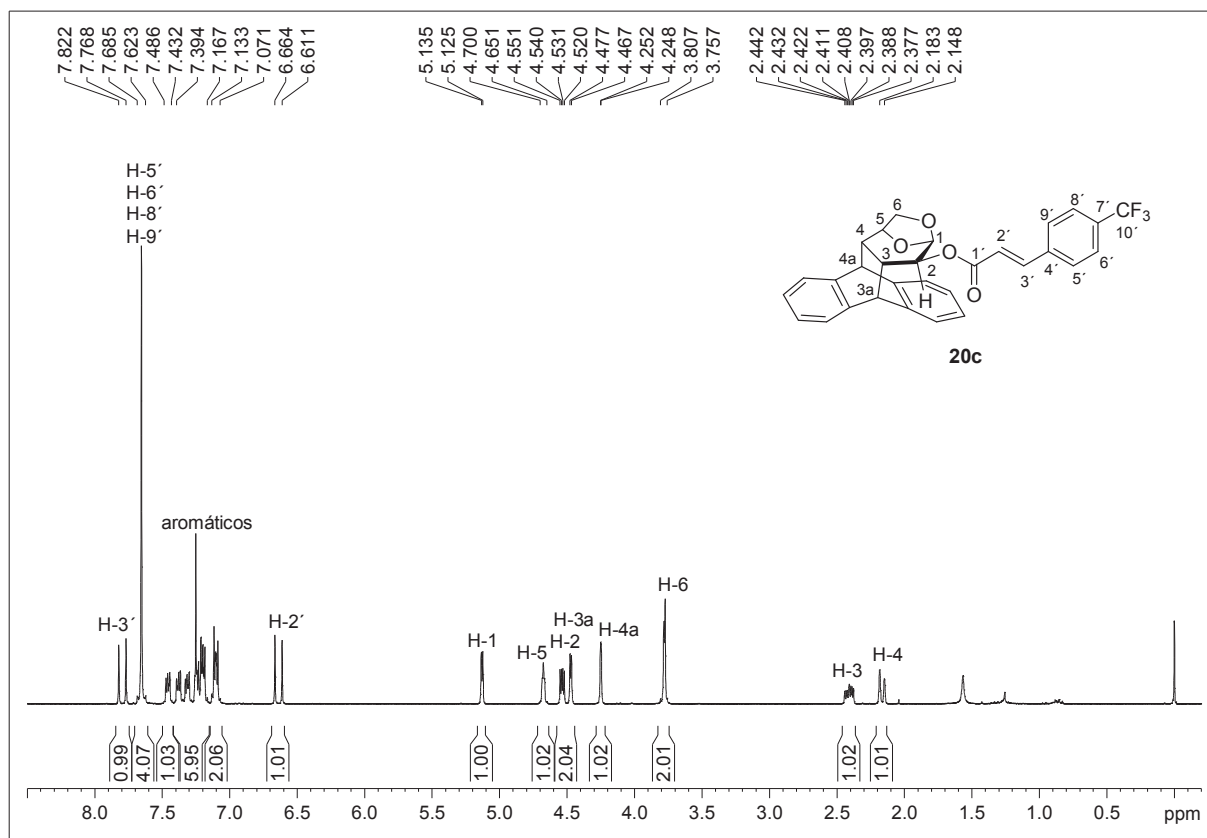
Espectro de RMN ^{13}C de **20a** (75,5 MHz, CDCl_3)



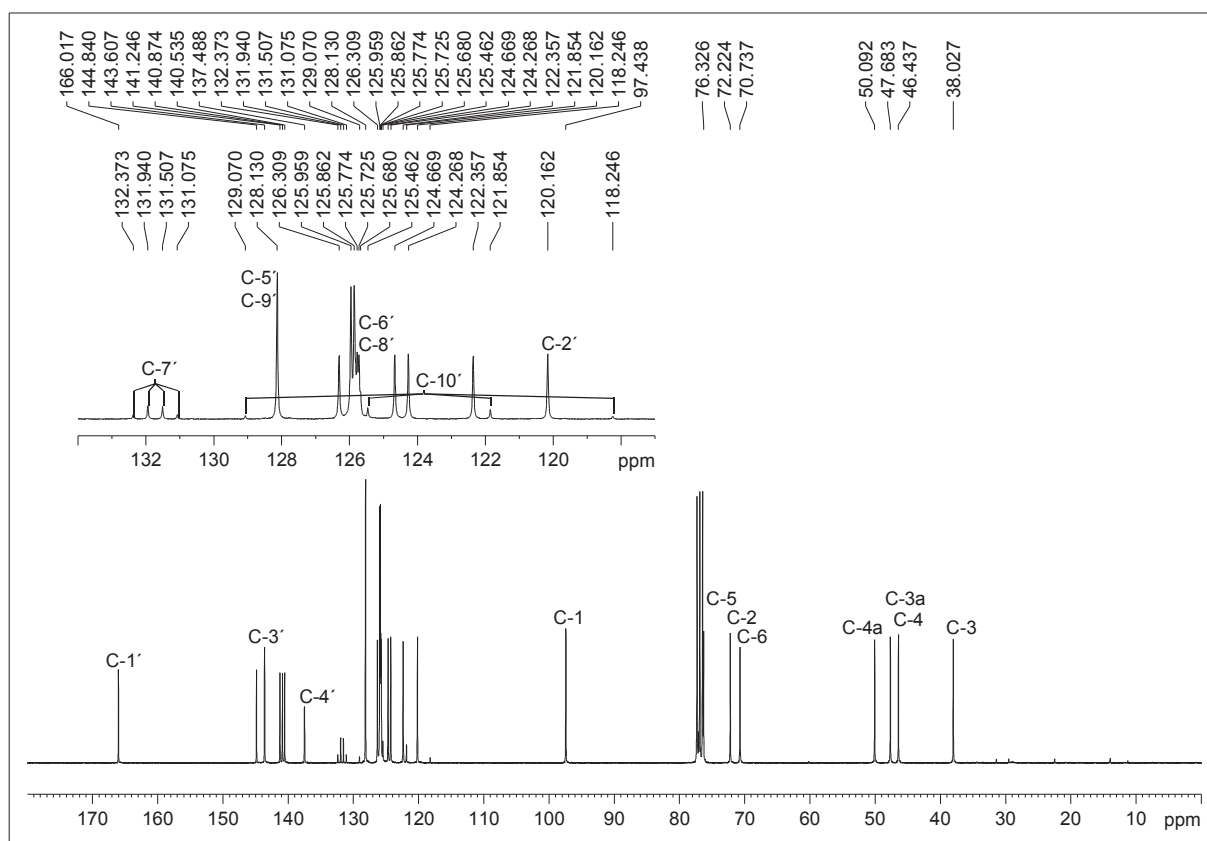
Espectro de RMN ^1H de **20b** (300 MHz, CDCl_3)



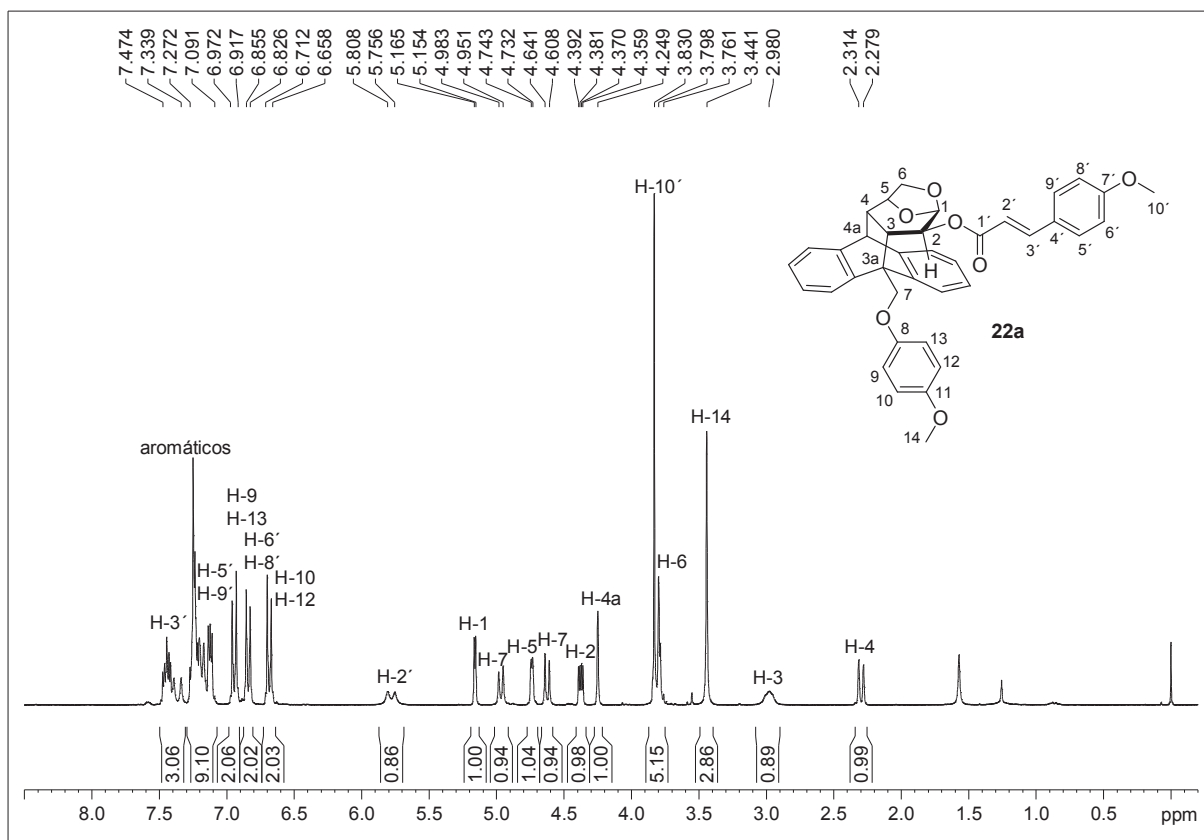
Espectro de RMN ^{13}C de **20b** (75,5 MHz, CDCl_3)



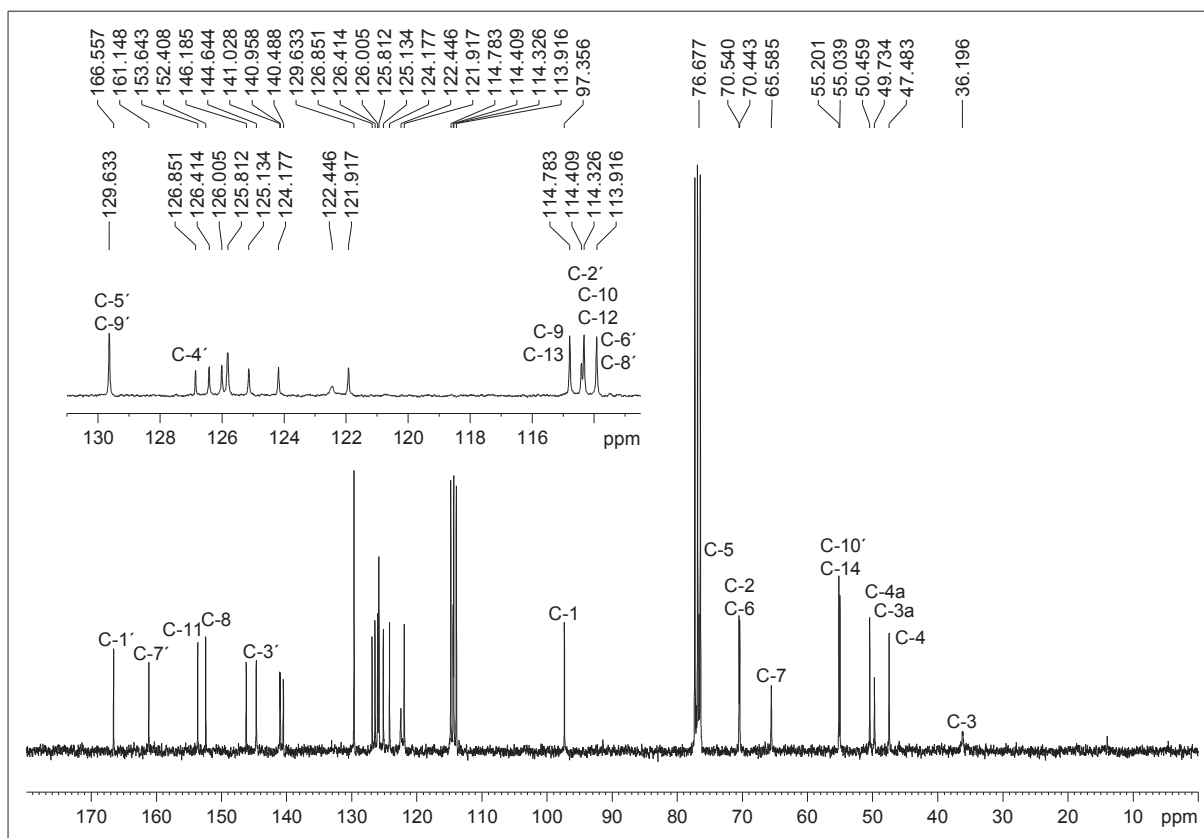
Espectro de RMN ¹H de **20c** (300 MHz, CDCl₃)



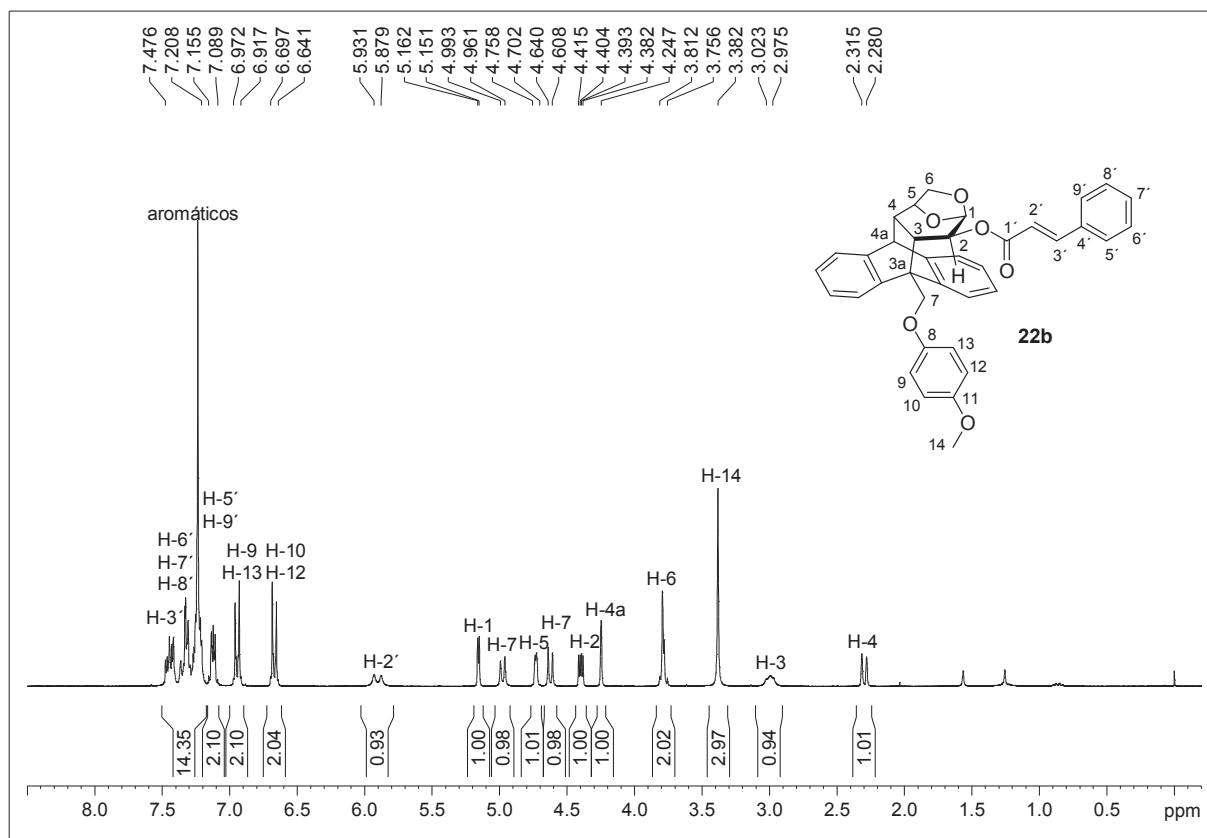
Espectro de RMN ¹³C de **20c** (75,5 MHz, CDCl₃)



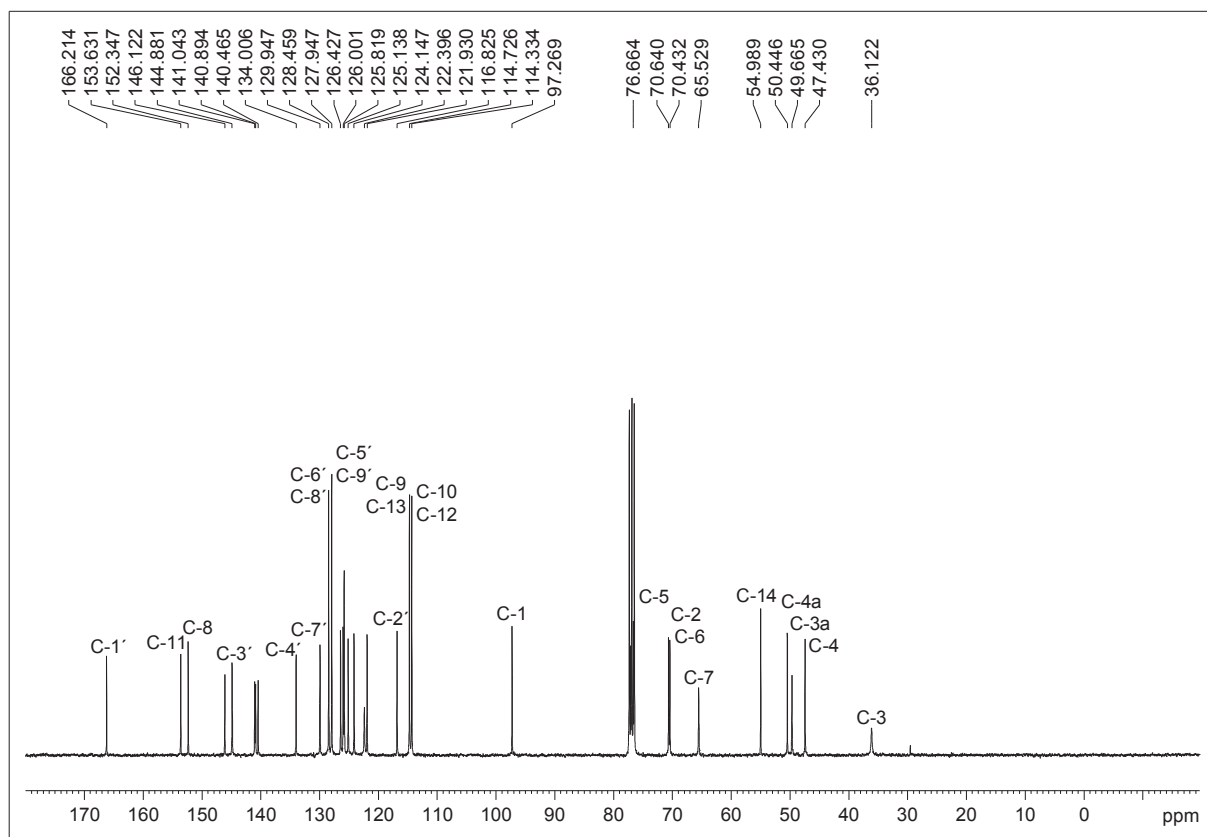
Espectro de RMN ¹H de **22a** (300 MHz, CDCl₃)



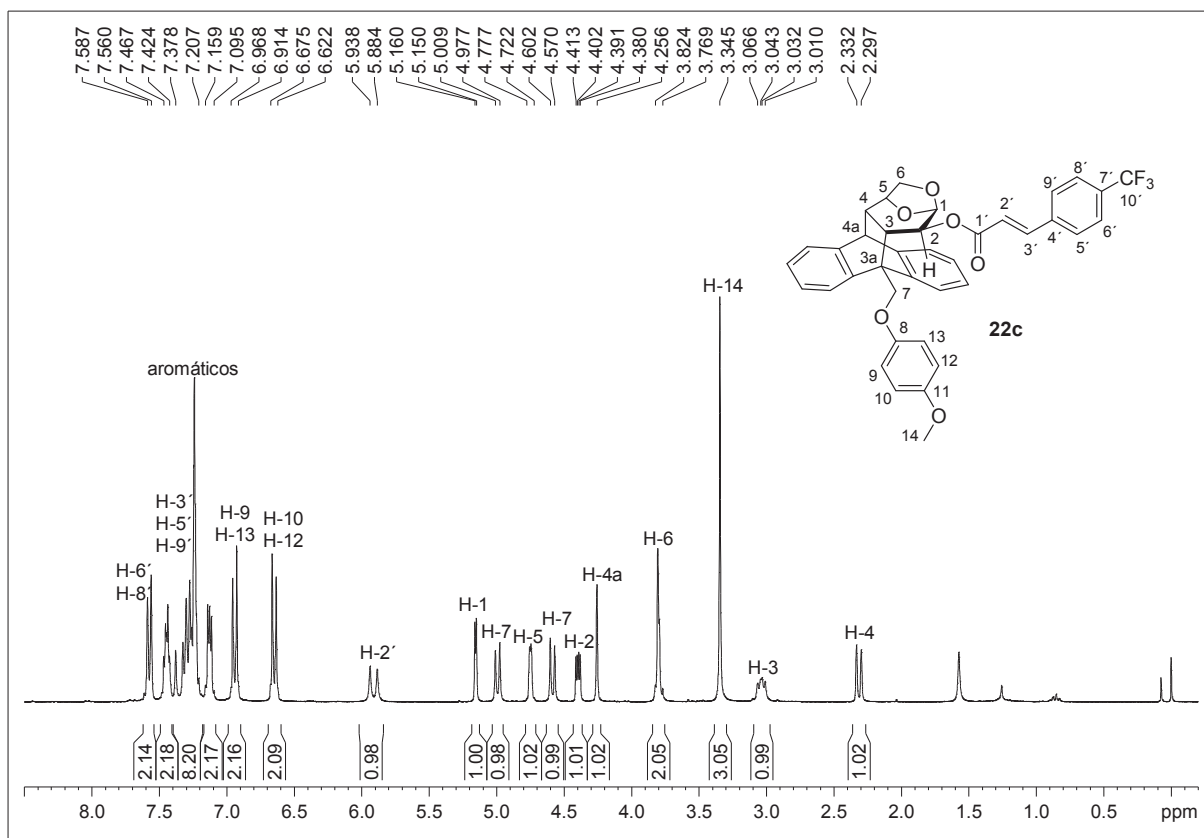
Espectro de RMN ¹³C de **22a** (75,5 MHz, CDCl₃)



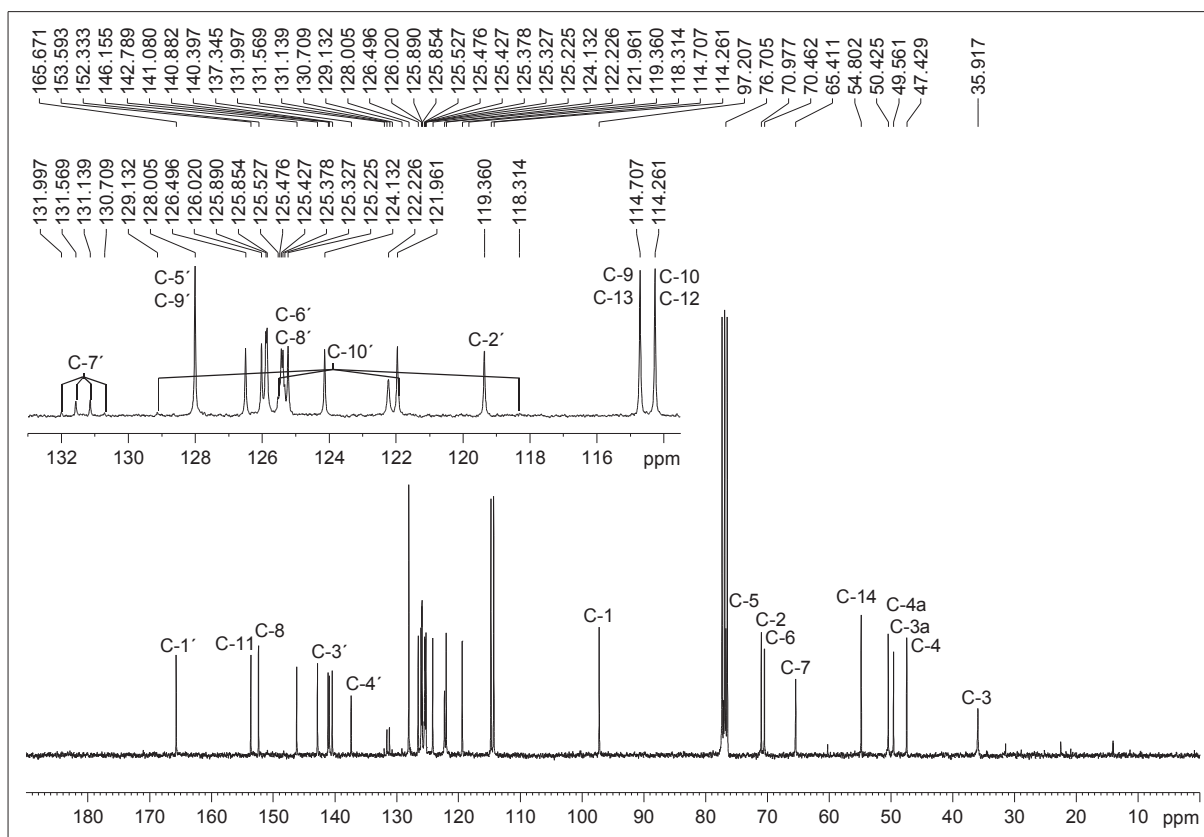
Espectro de RMN ^1H de **22b** (300 MHz, CDCl_3)



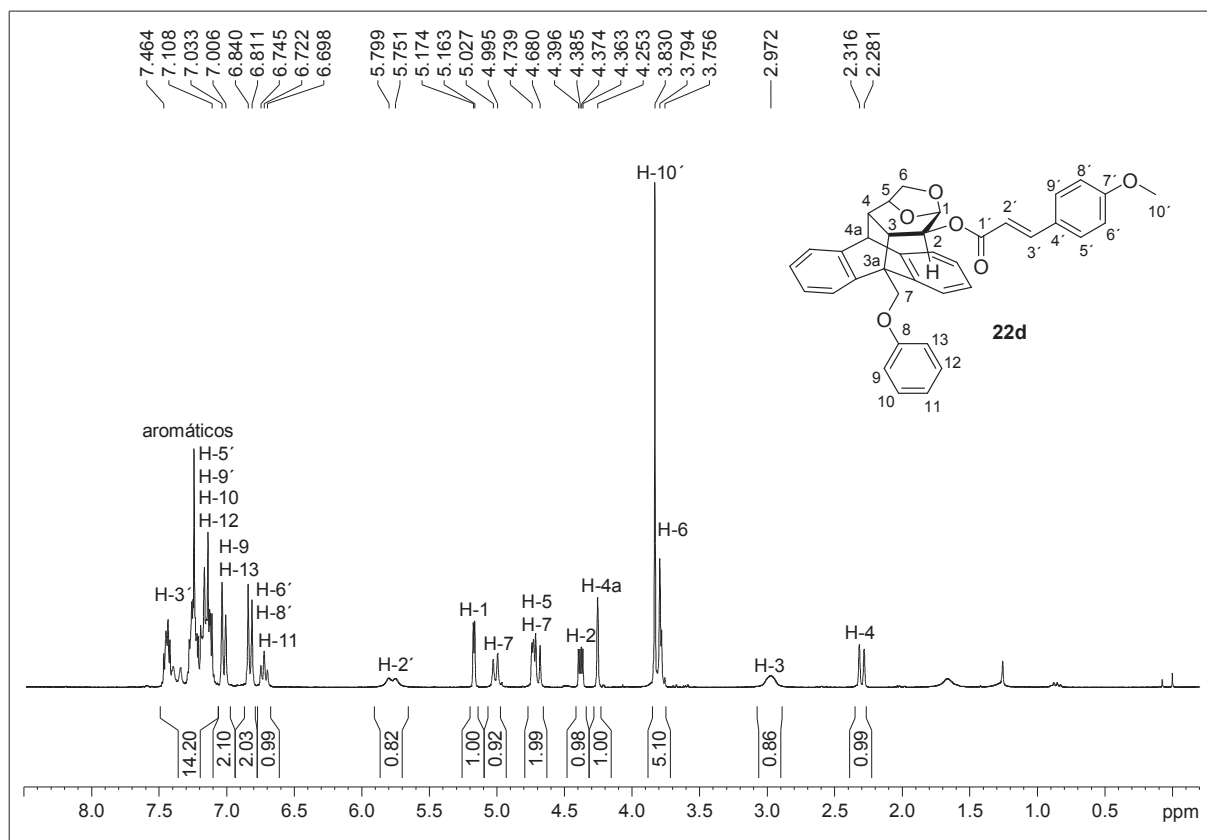
Espectro de RMN ^{13}C de **22b** (75,5 MHz, CDCl_3)



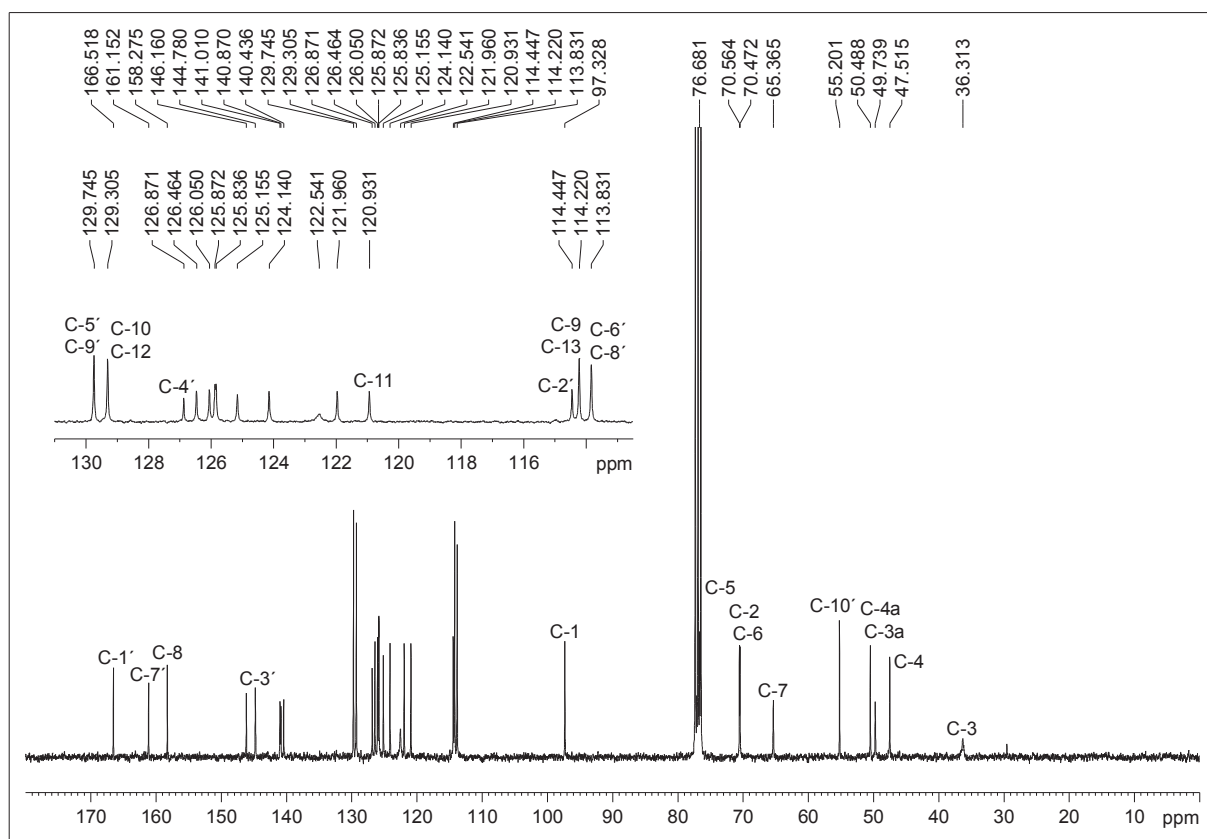
Espectro de RMN ^1H de **22c** (300 MHz, CDCl_3)



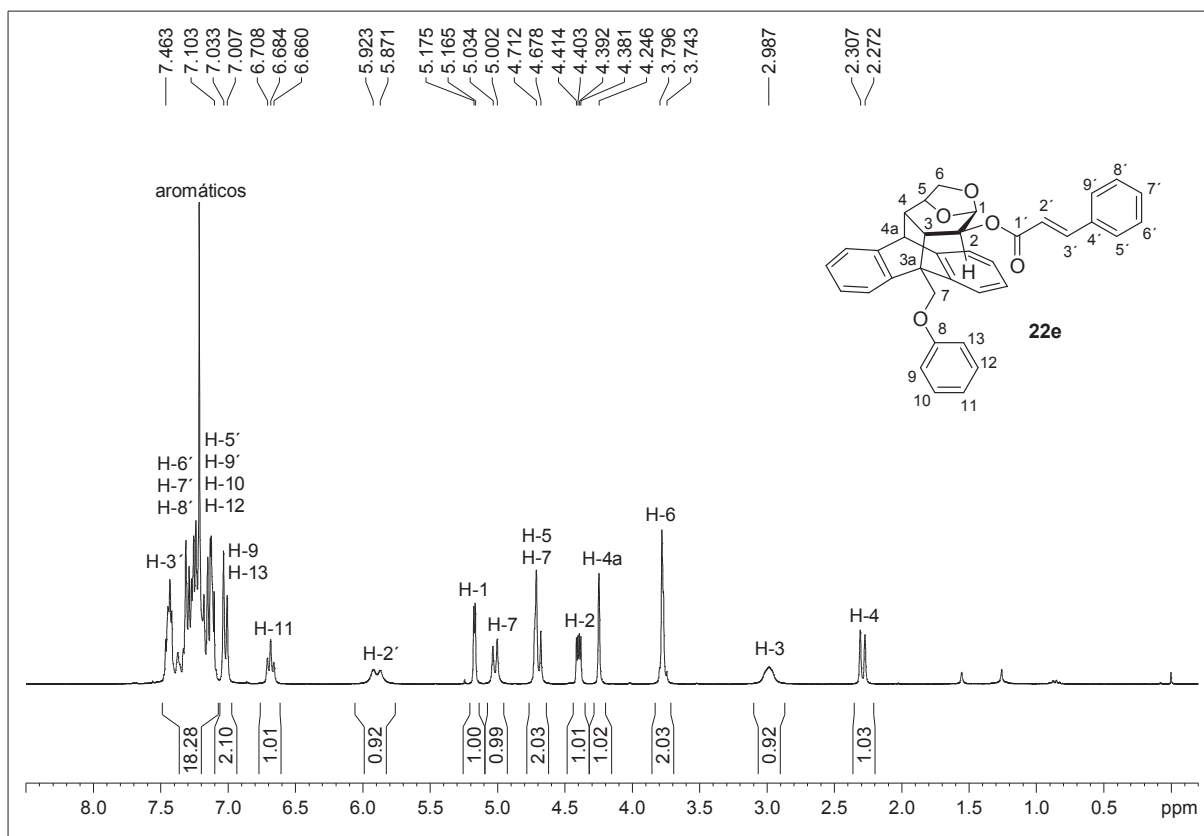
Espectro de RMN ^{13}C de **22c** (75,5 MHz, CDCl_3)



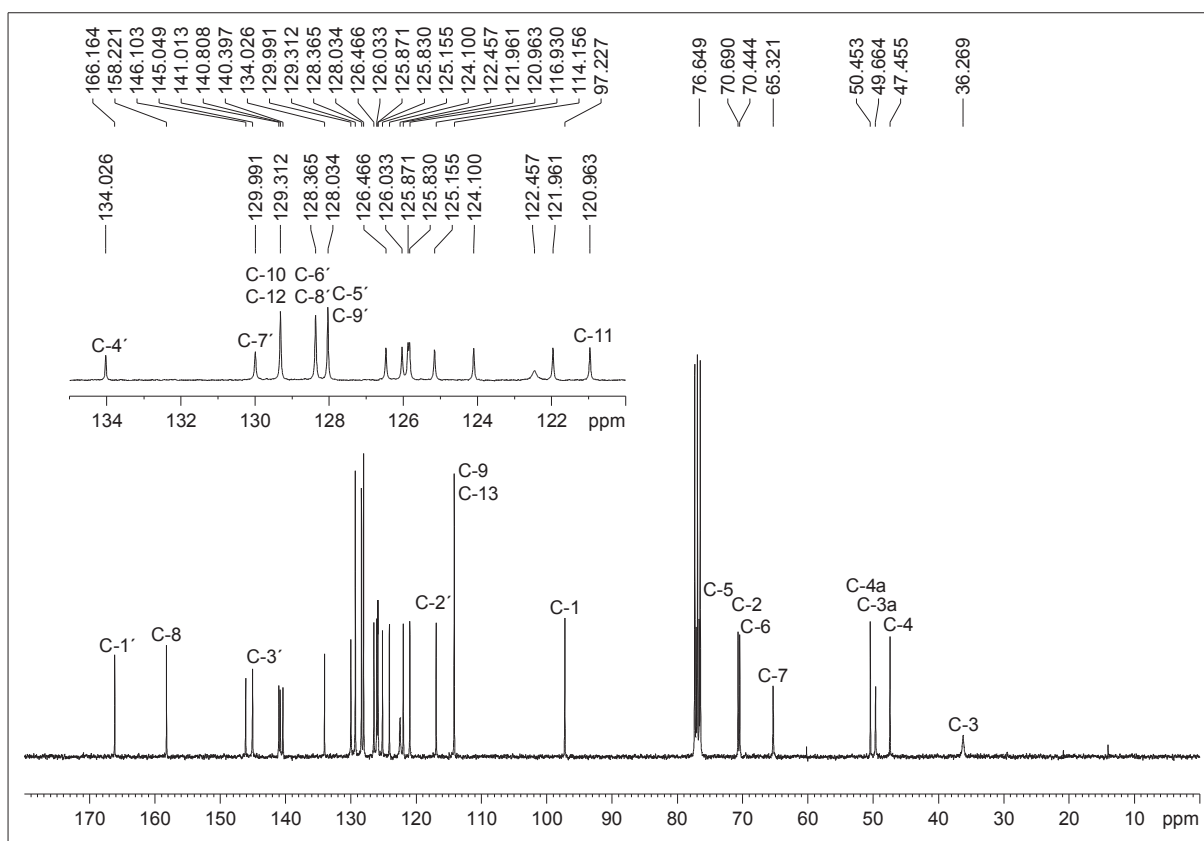
Espectro de RMN ^1H de **22d** (300 MHz, CDCl_3)



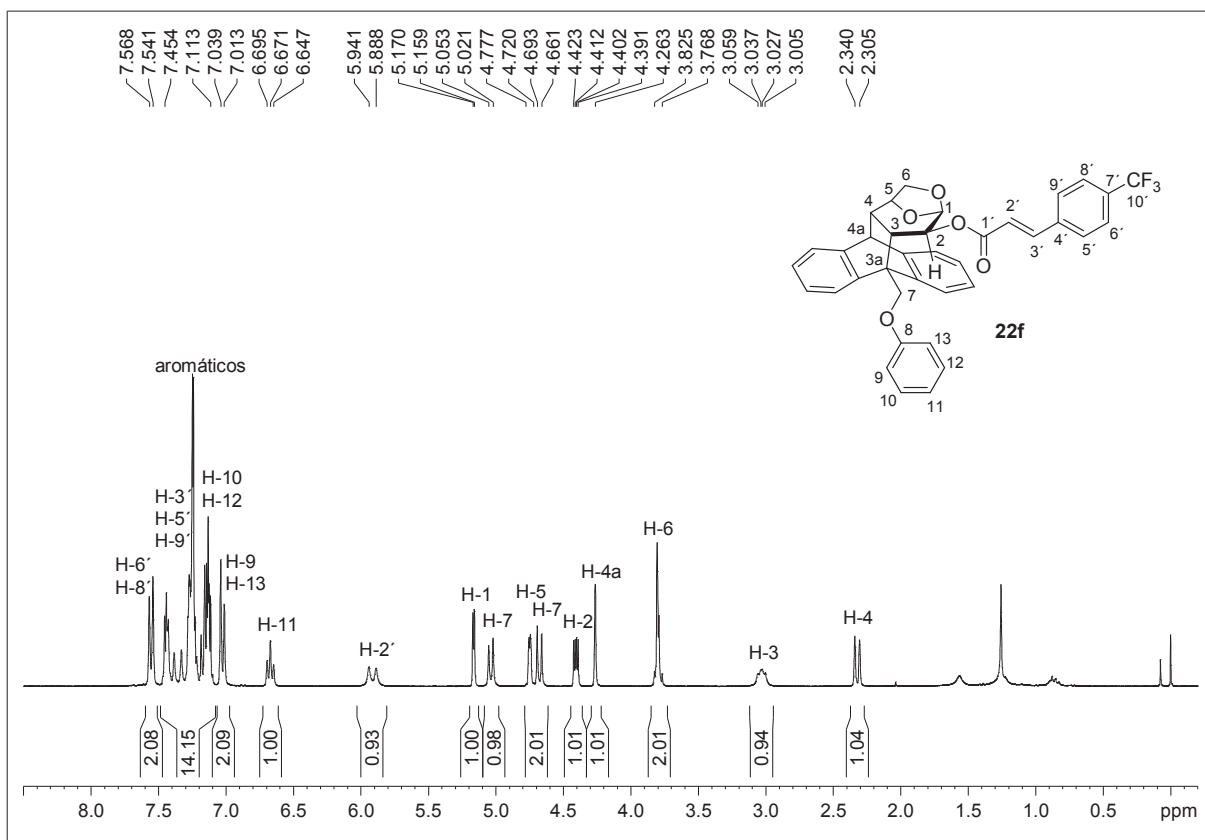
Espectro de RMN ^{13}C de **22d** (75,5 MHz, CDCl_3)



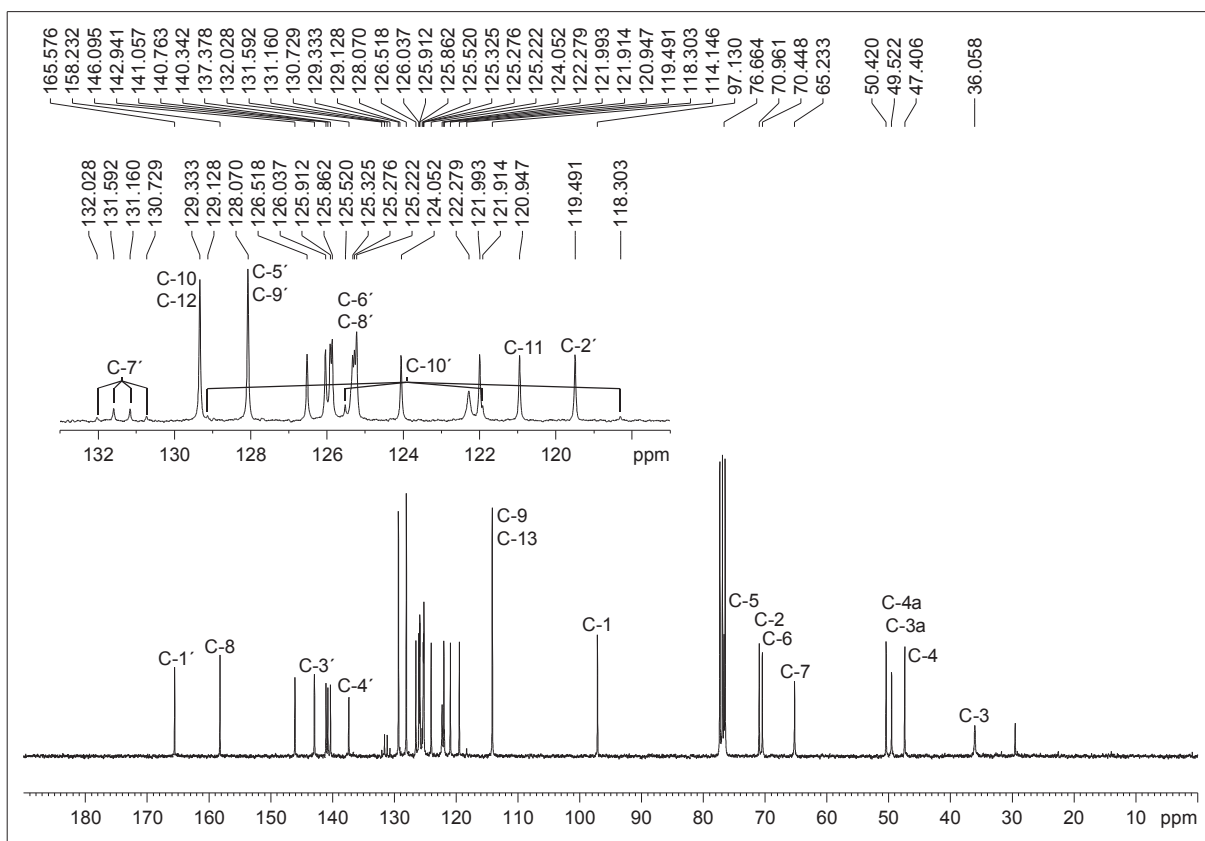
Espectro de RMN ¹H de **22e** (300 MHz, CDCl₃)



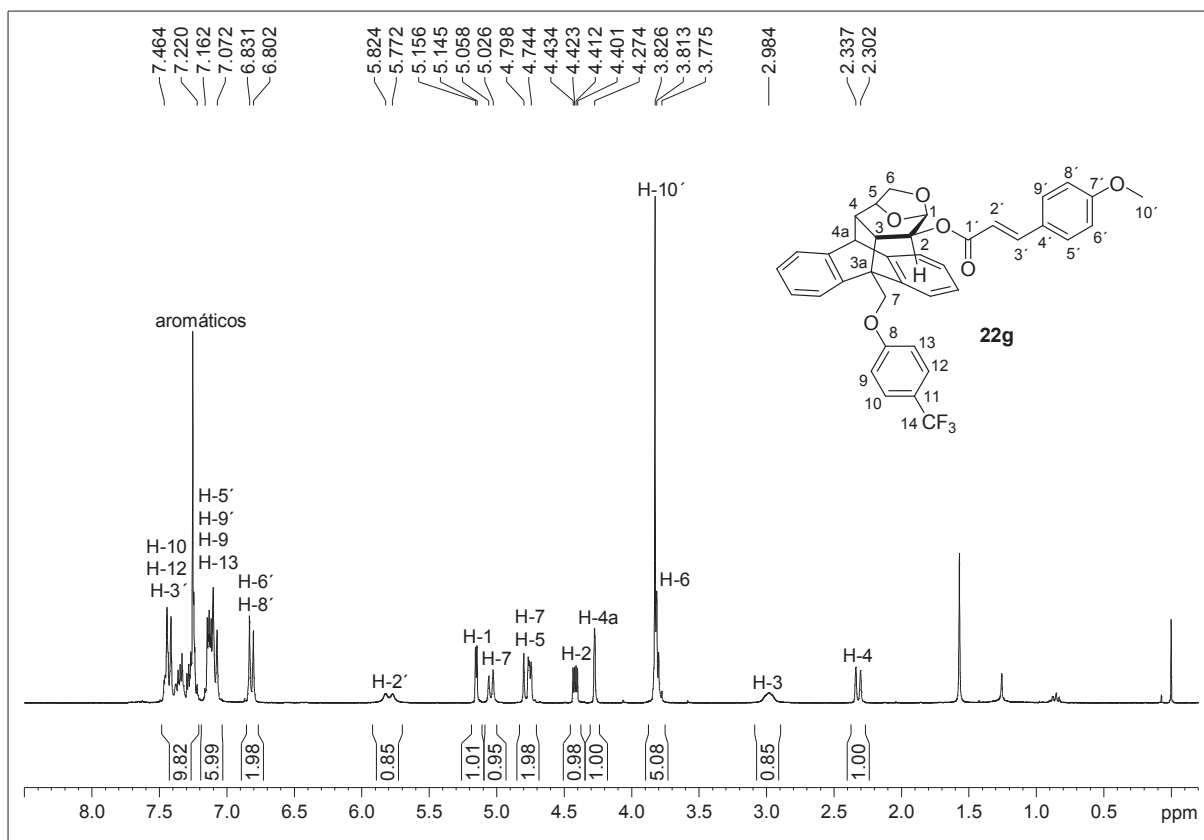
Espectro de RMN ¹³C de **22e** (75,5 MHz, CDCl₃)



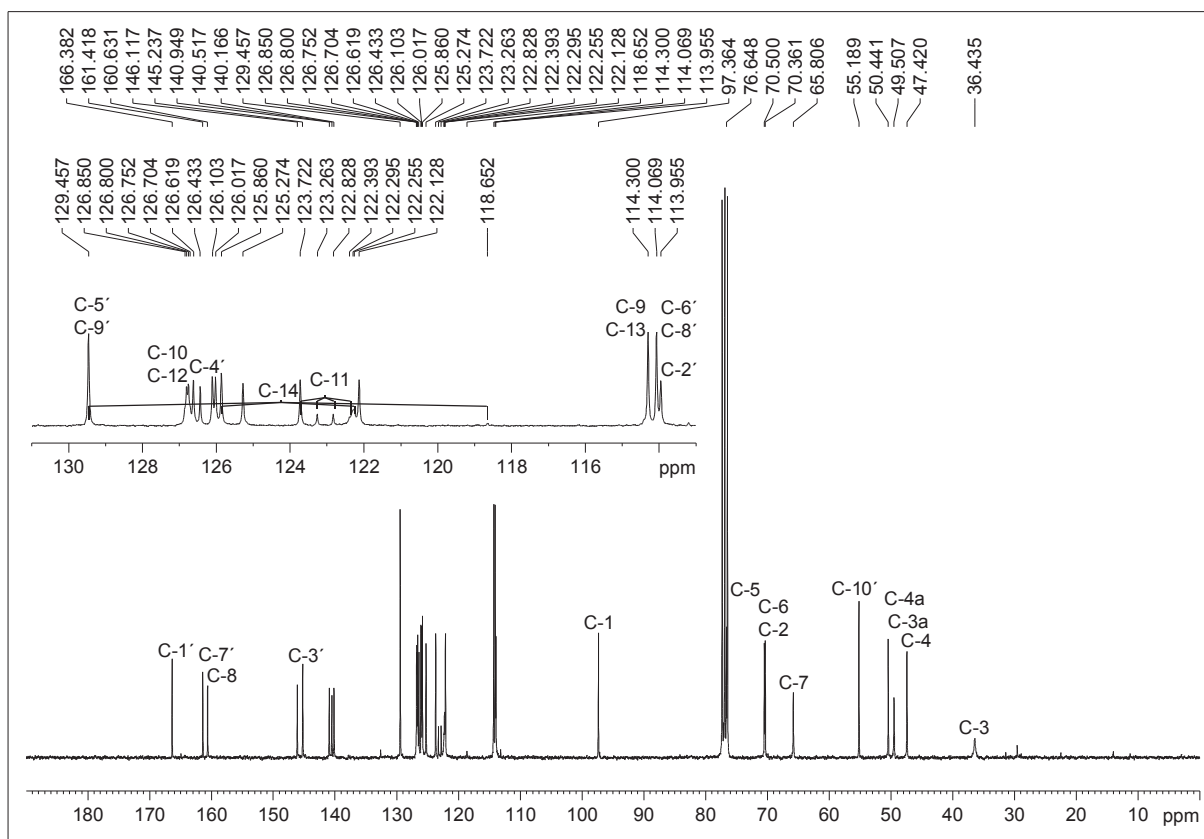
Espectro de RMN ¹H de **22f** (300 MHz, CDCl₃)



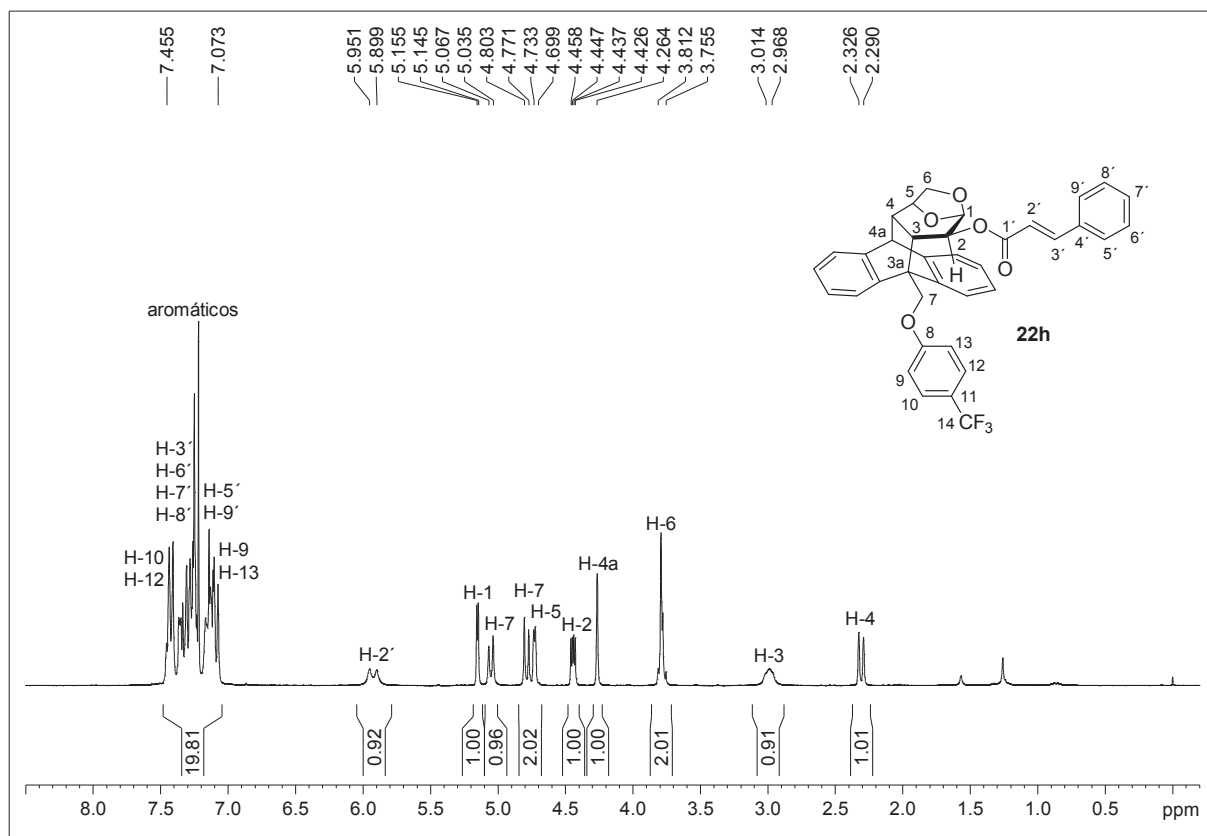
Espectro de RMN ¹³C de **22f** (75,5 MHz, CDCl₃)



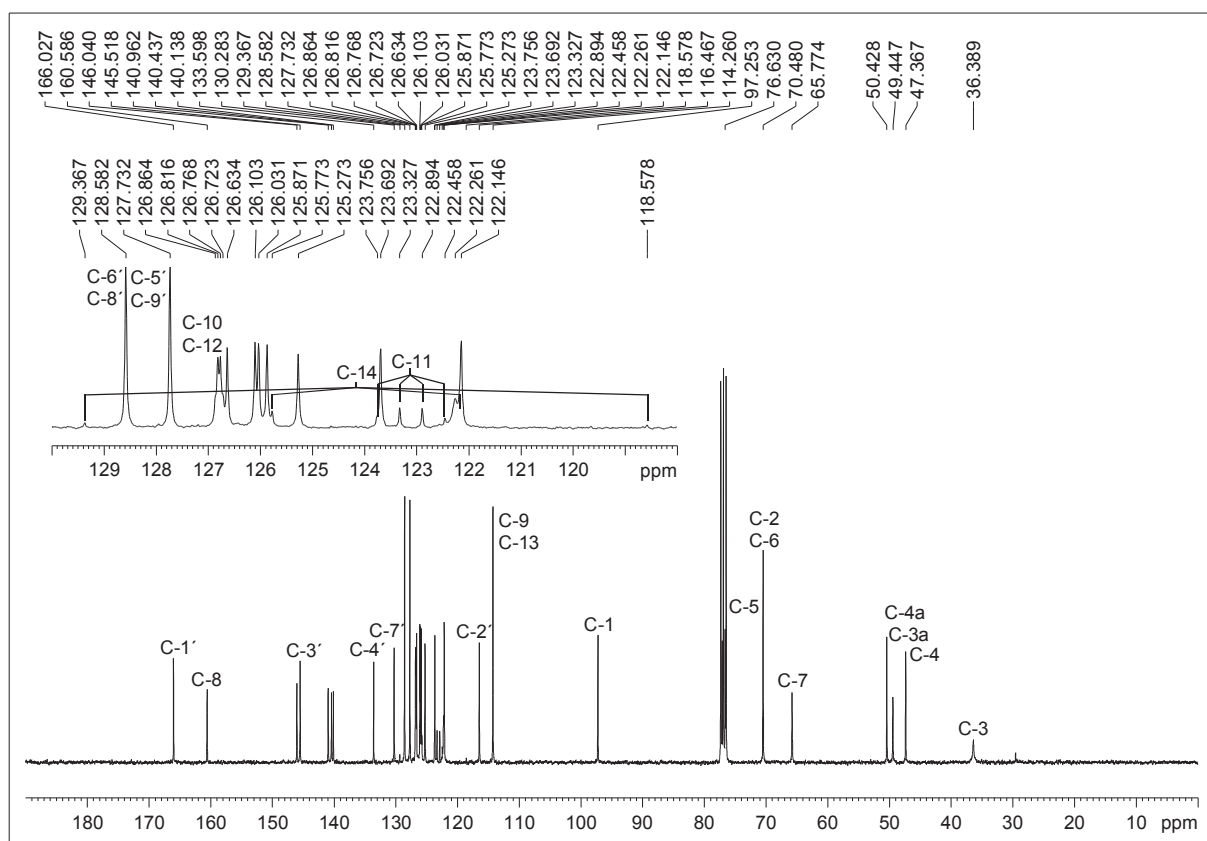
Espectro de RMN ¹H de **22g** (300 MHz, CDCl₃)



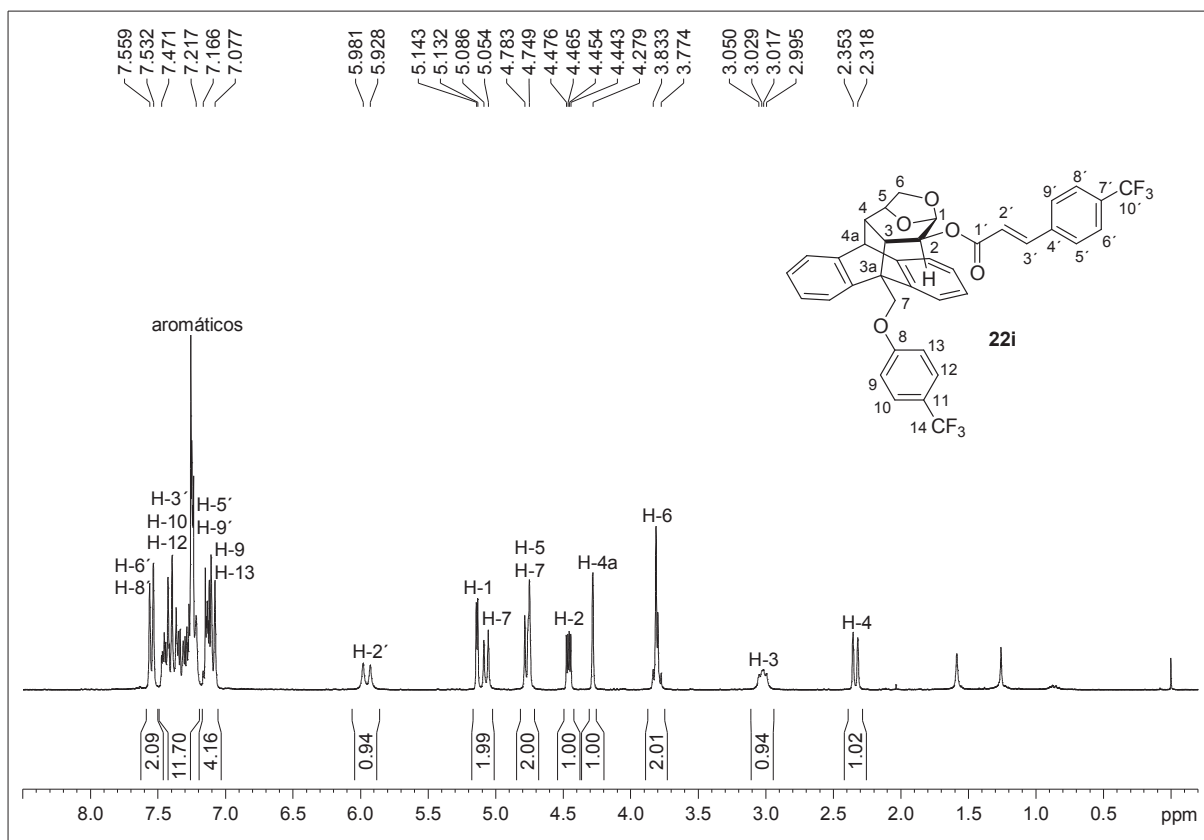
Espectro de RMN ¹³C de **22g** (75,5 MHz, CDCl₃)



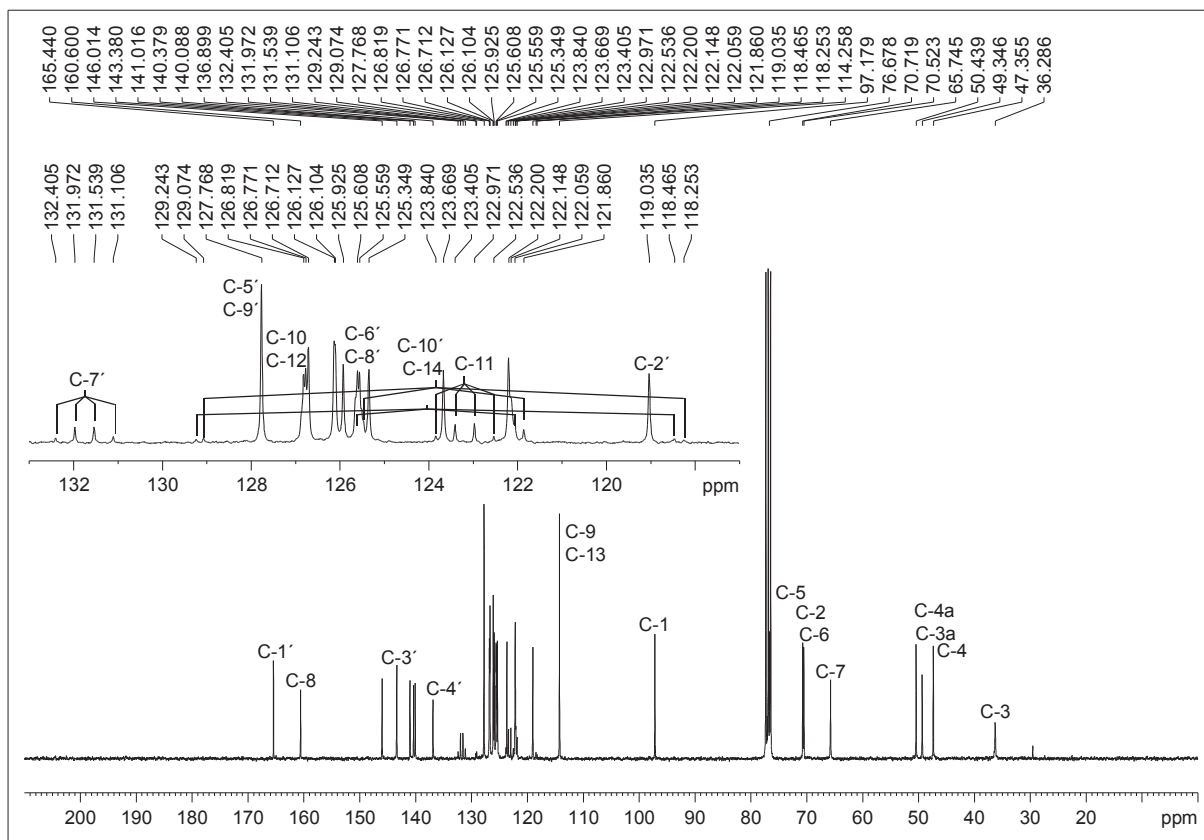
Espectro de RMN ¹H de **22h** (300 MHz, CDCl₃)



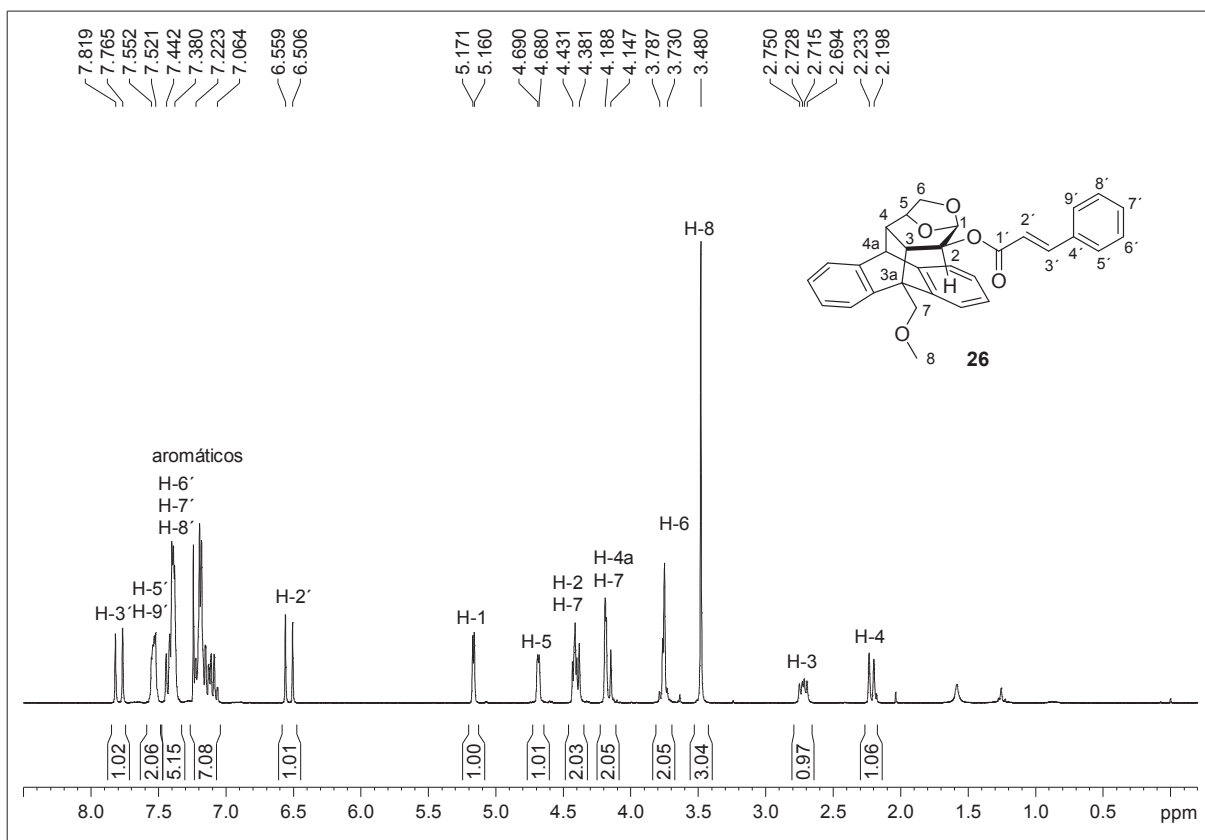
Espectro de RMN ¹³C de **22h** (75,5 MHz, CDCl₃)



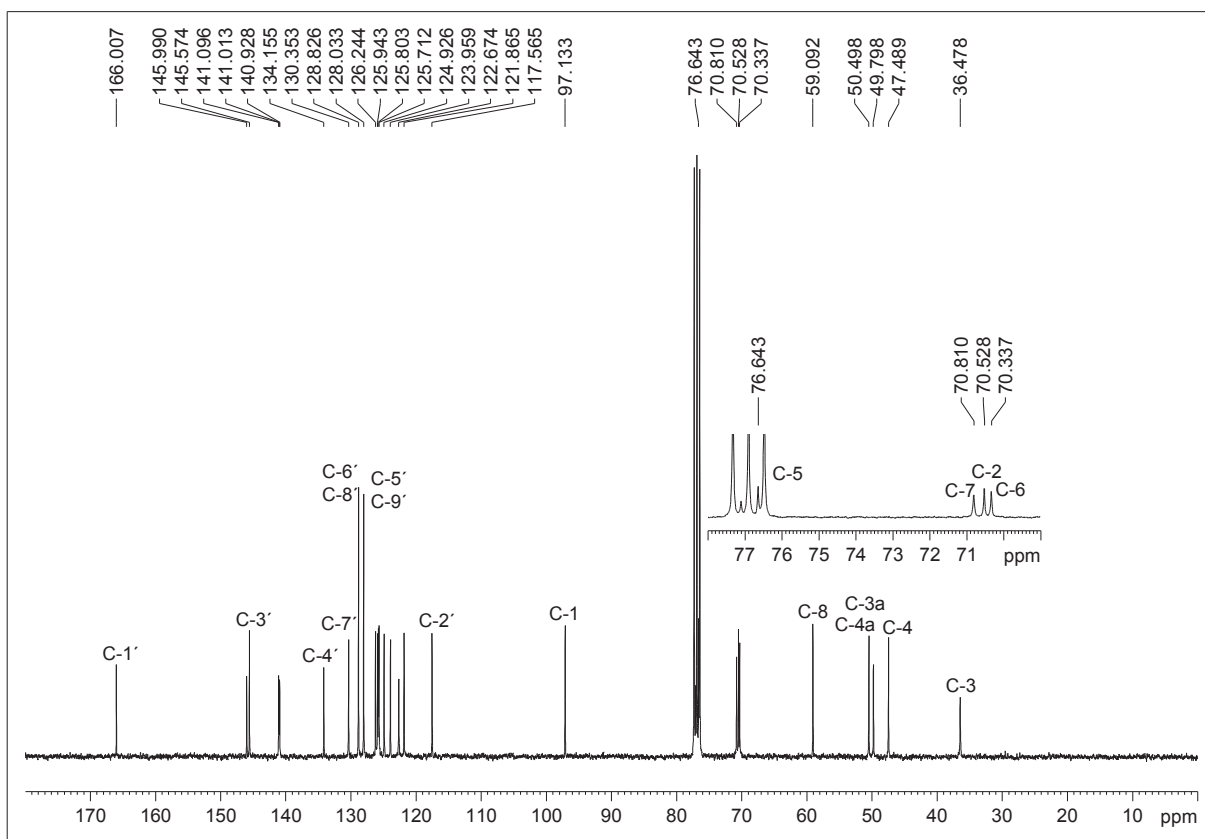
Espectro de RMN ¹H de **22i** (300 MHz, CDCl₃)



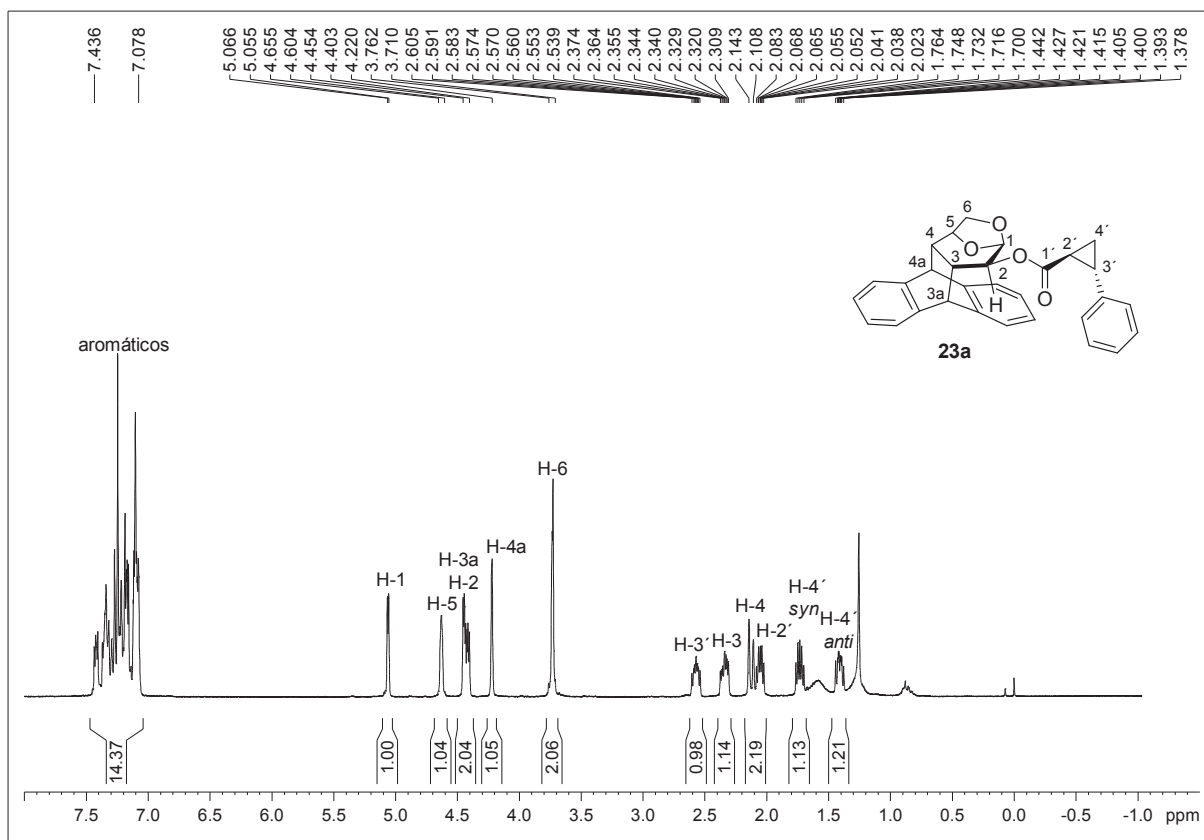
Espectro de RMN ¹³C de **22i** (75,5 MHz, CDCl₃)



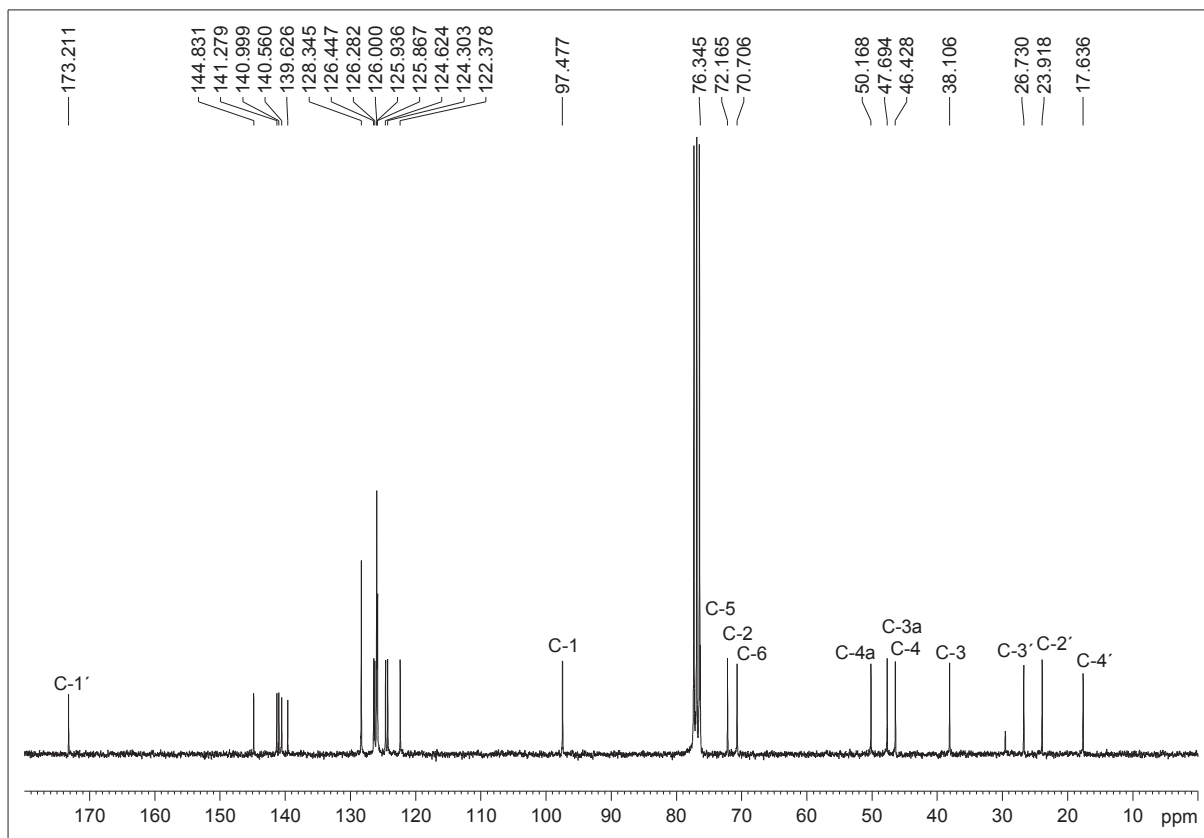
Espectro de RMN ^1H de **26** (300 MHz, CDCl_3)



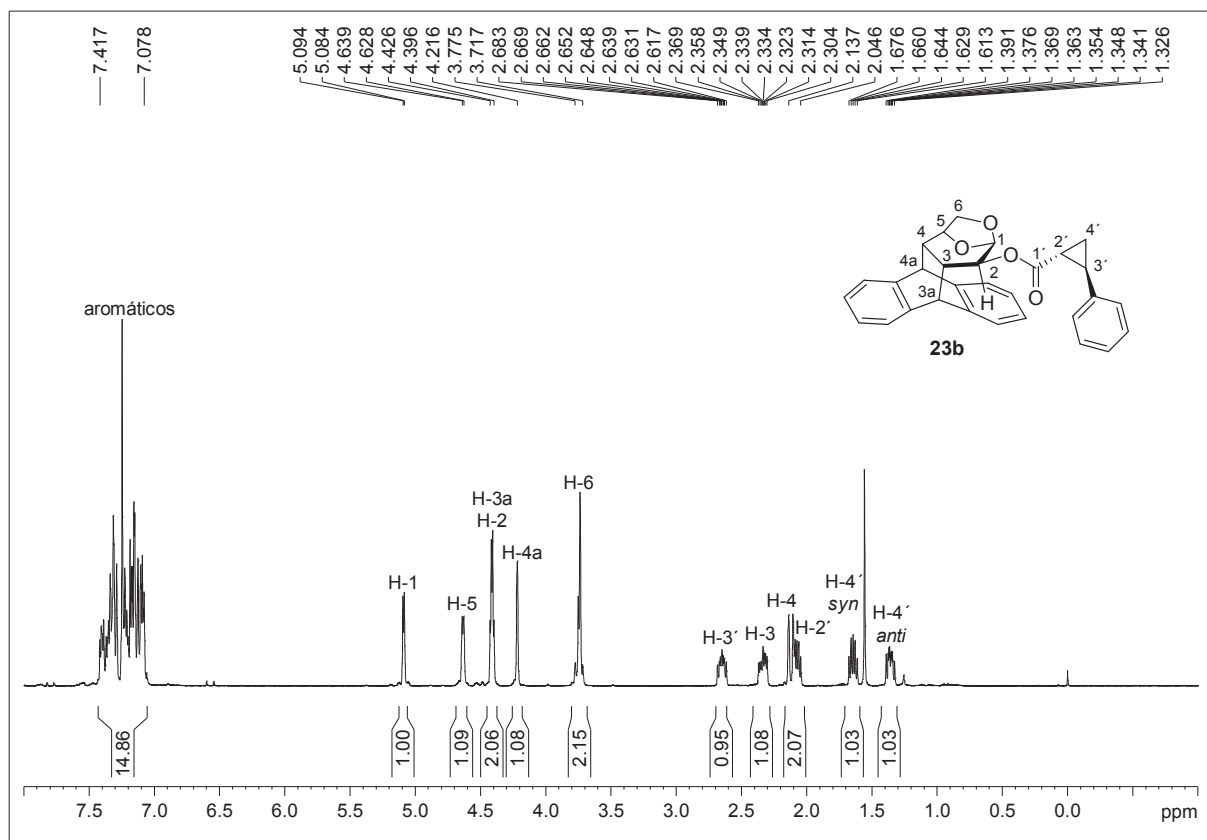
Espectro de RMN ^{13}C de **26** (75,5 MHz, CDCl_3)



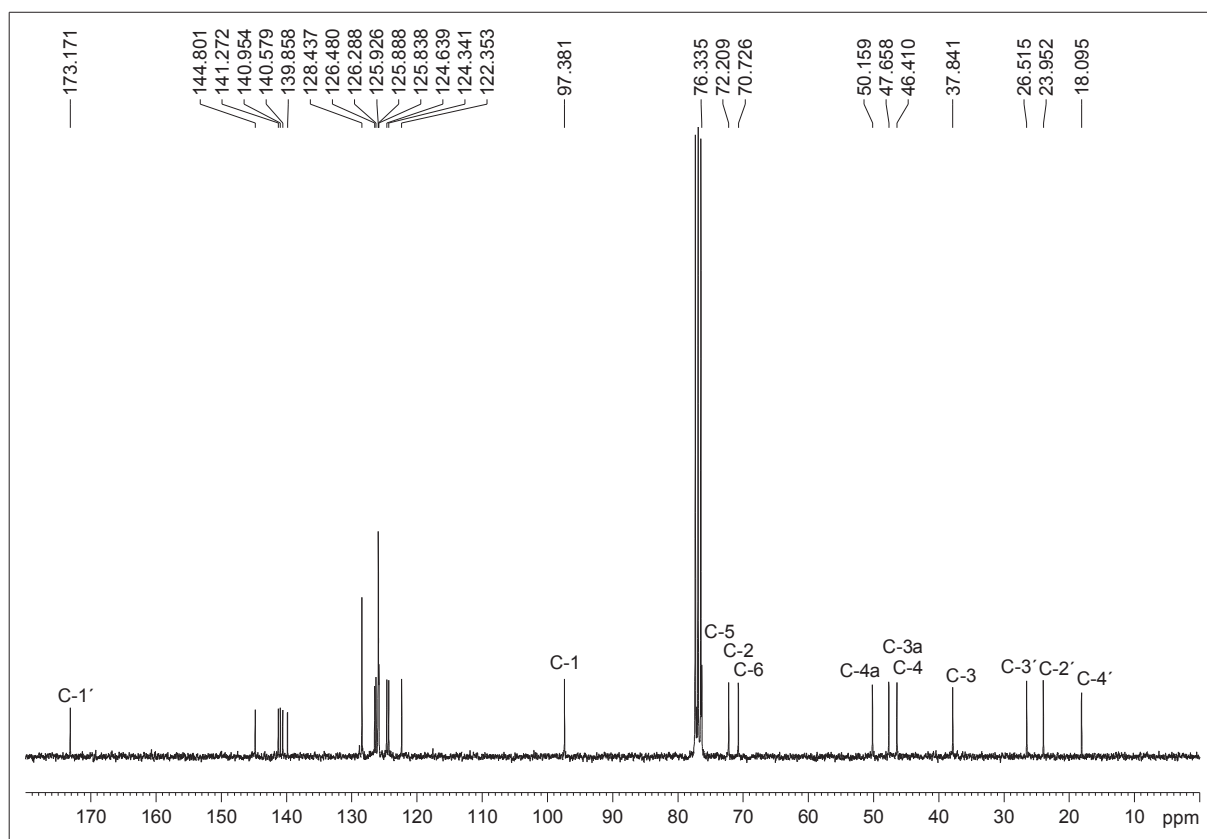
Espectro de RMN ¹H de **23a** (300 MHz, CDCl₃)



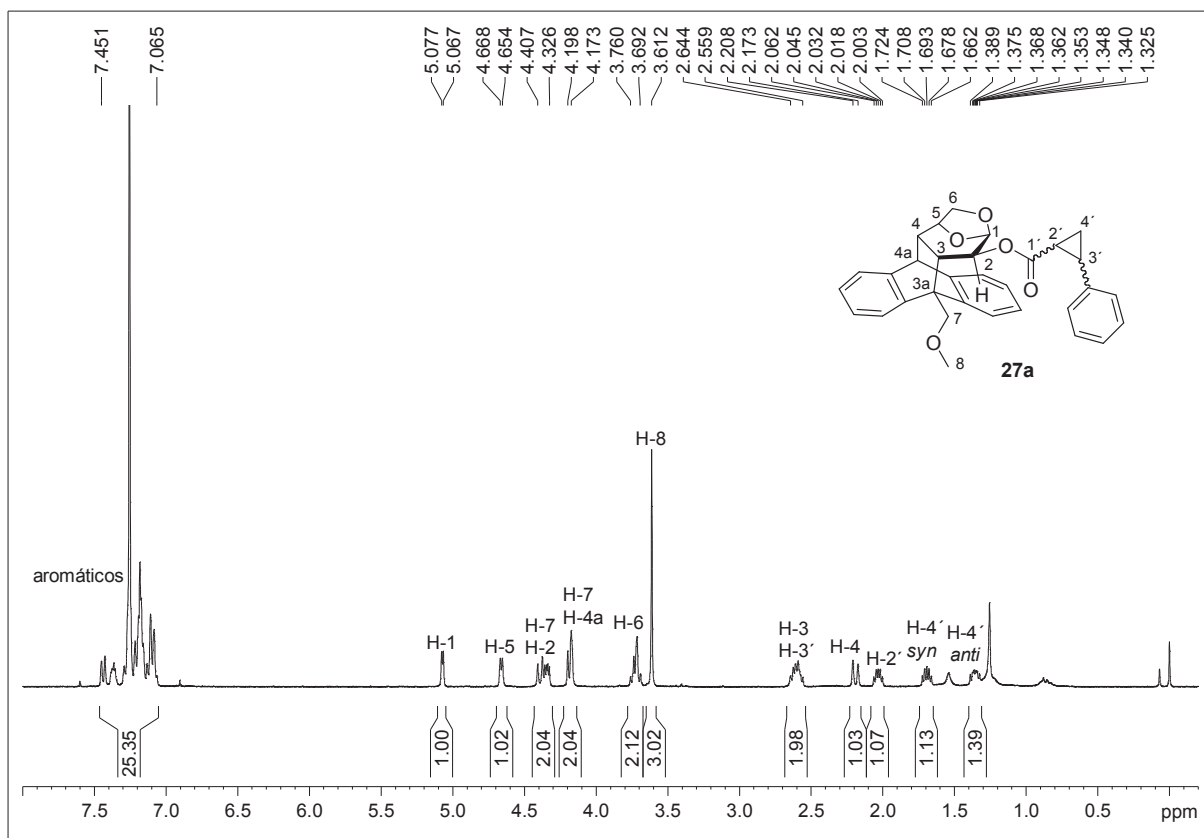
Espectro de RMN ¹³C de **23a** (75,5 MHz, CDCl₃)



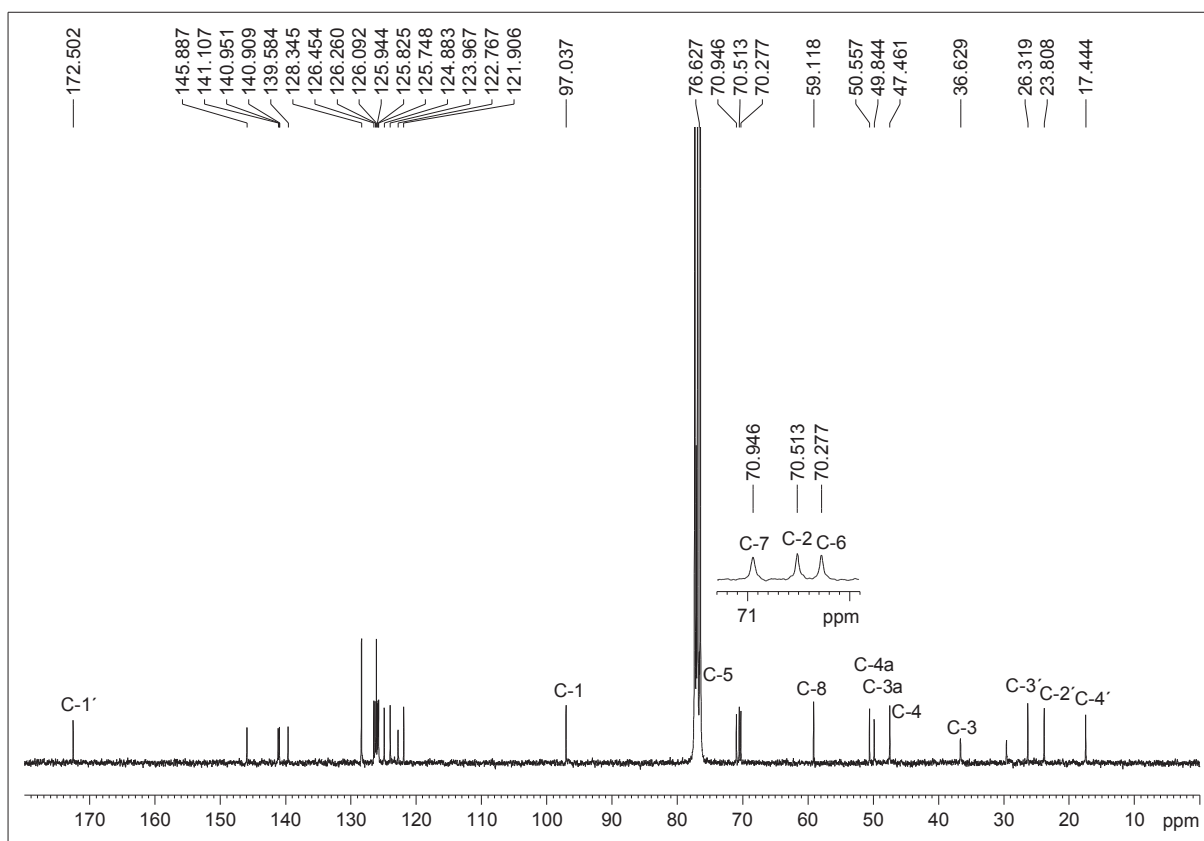
Espectro de RMN ^1H de **23b** (300 MHz, CDCl_3)



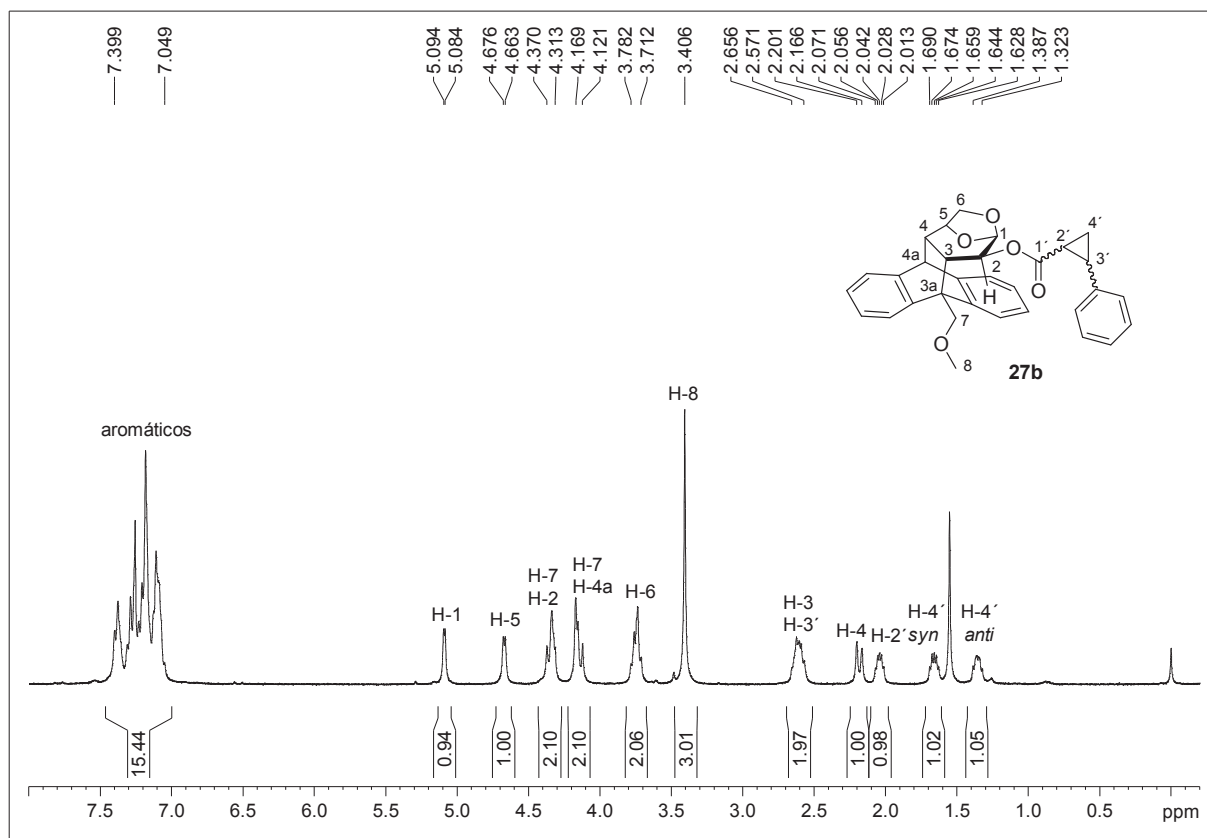
Espectro de RMN ^{13}C de **23b** (75,5 MHz, CDCl_3)



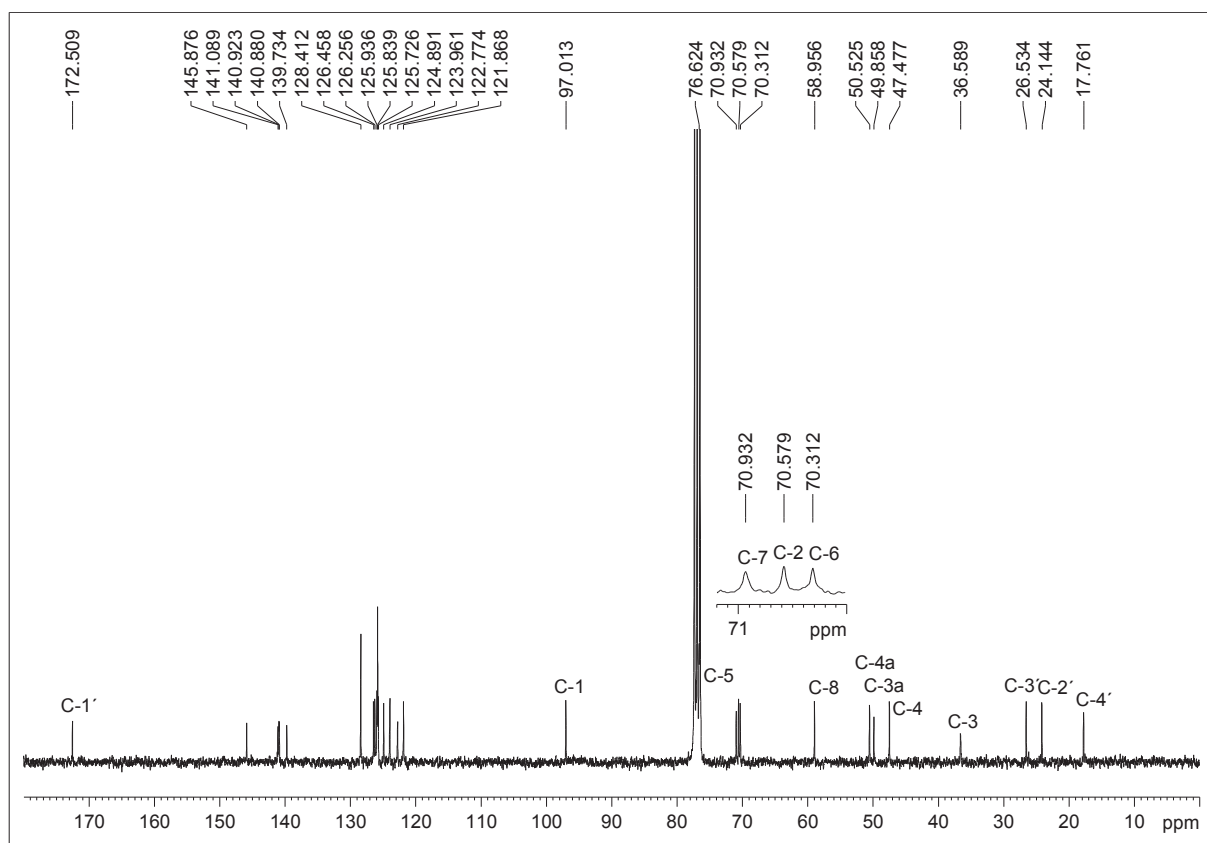
Espectro de RMN ^1H de **27a** (300 MHz, CDCl_3)



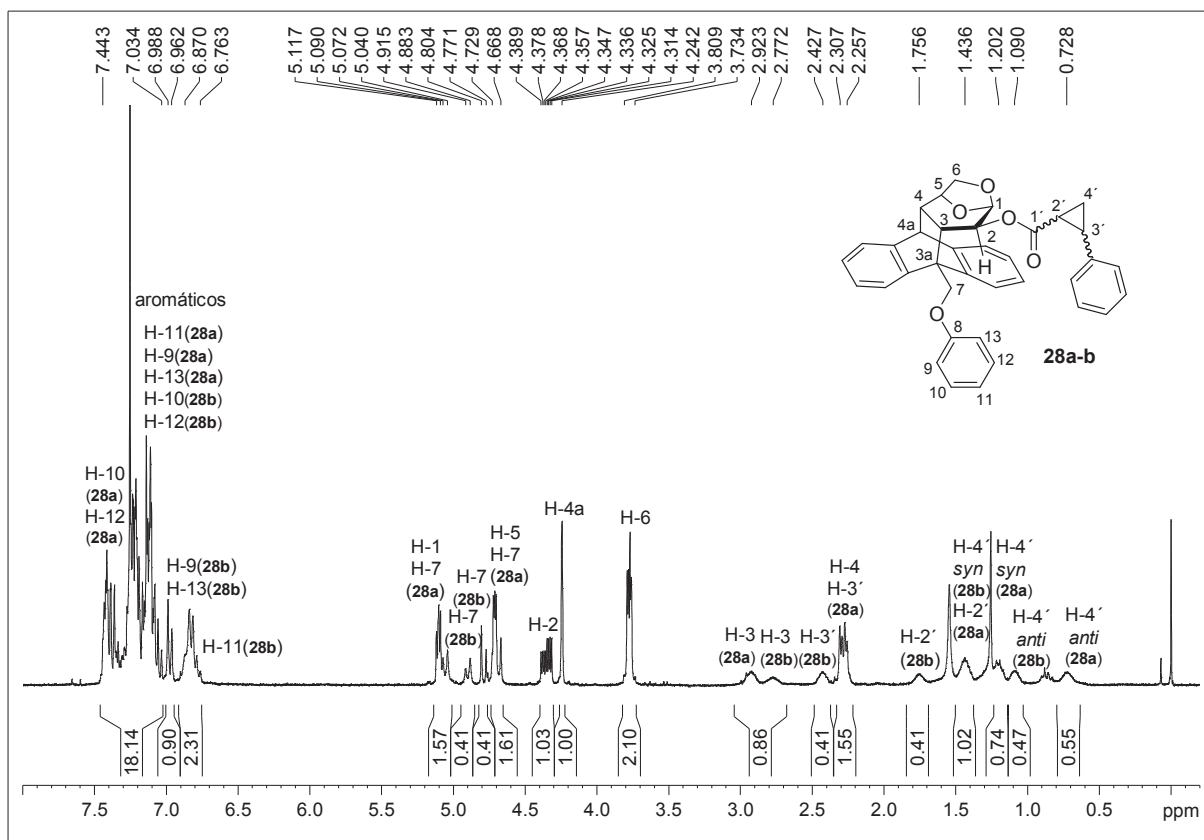
Espectro de RMN ^{13}C de **27a** (75,5 MHz, CDCl_3)



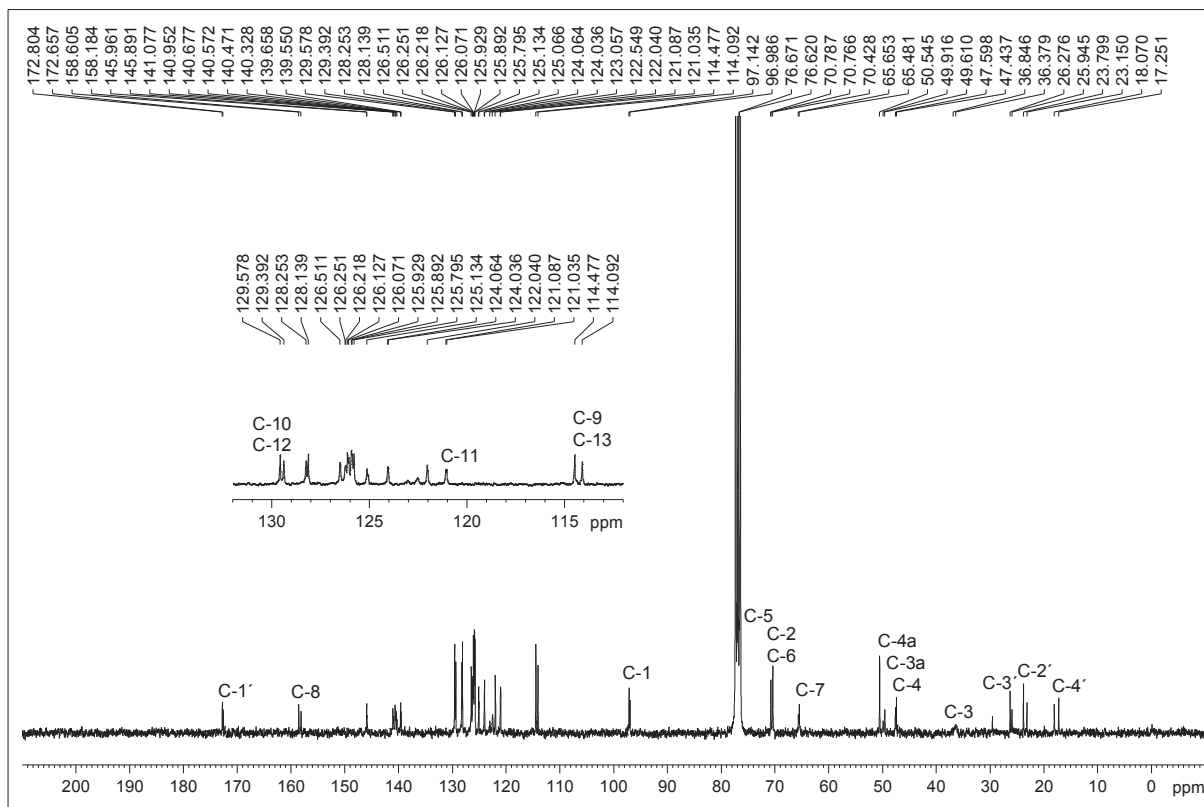
Espectro de RMN ^1H de **27b** (300 MHz, CDCl_3)



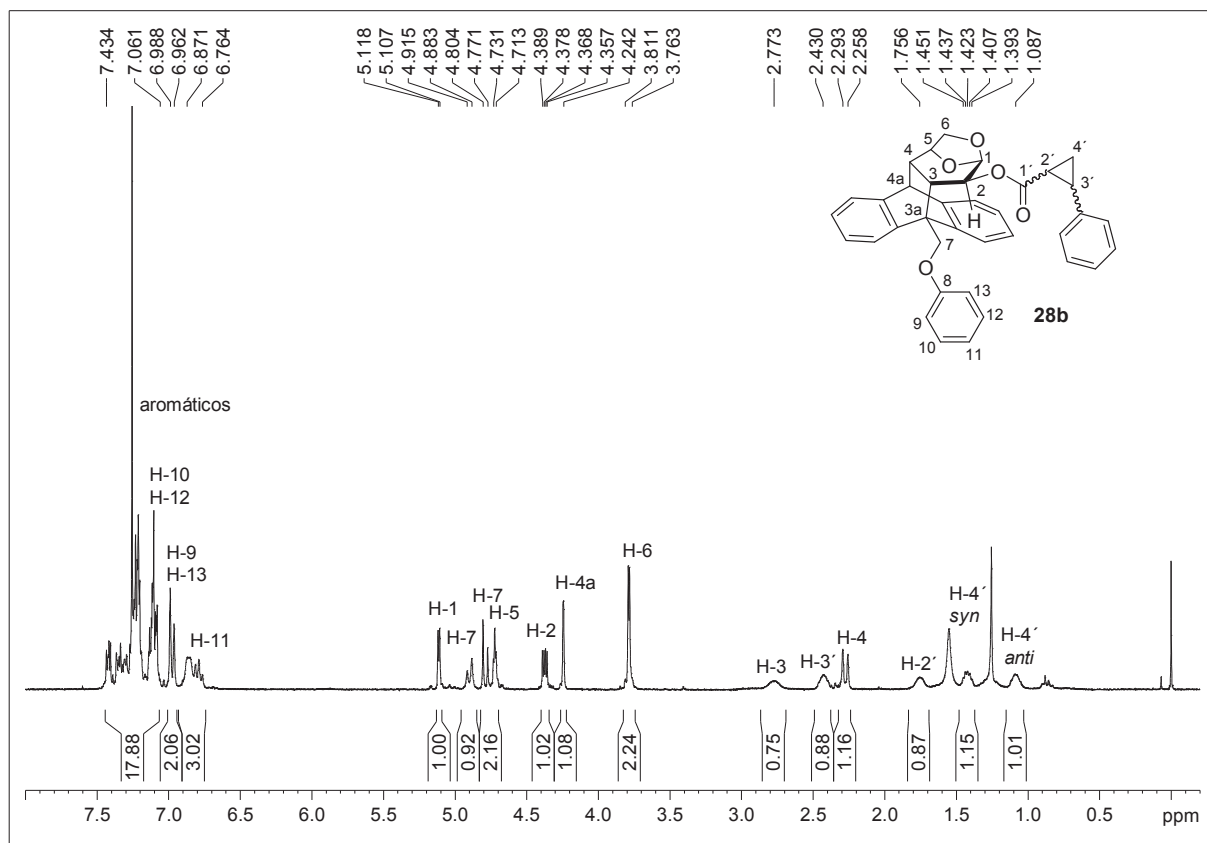
Espectro de RMN ^{13}C de **27b** (75,5 MHz, CDCl_3)



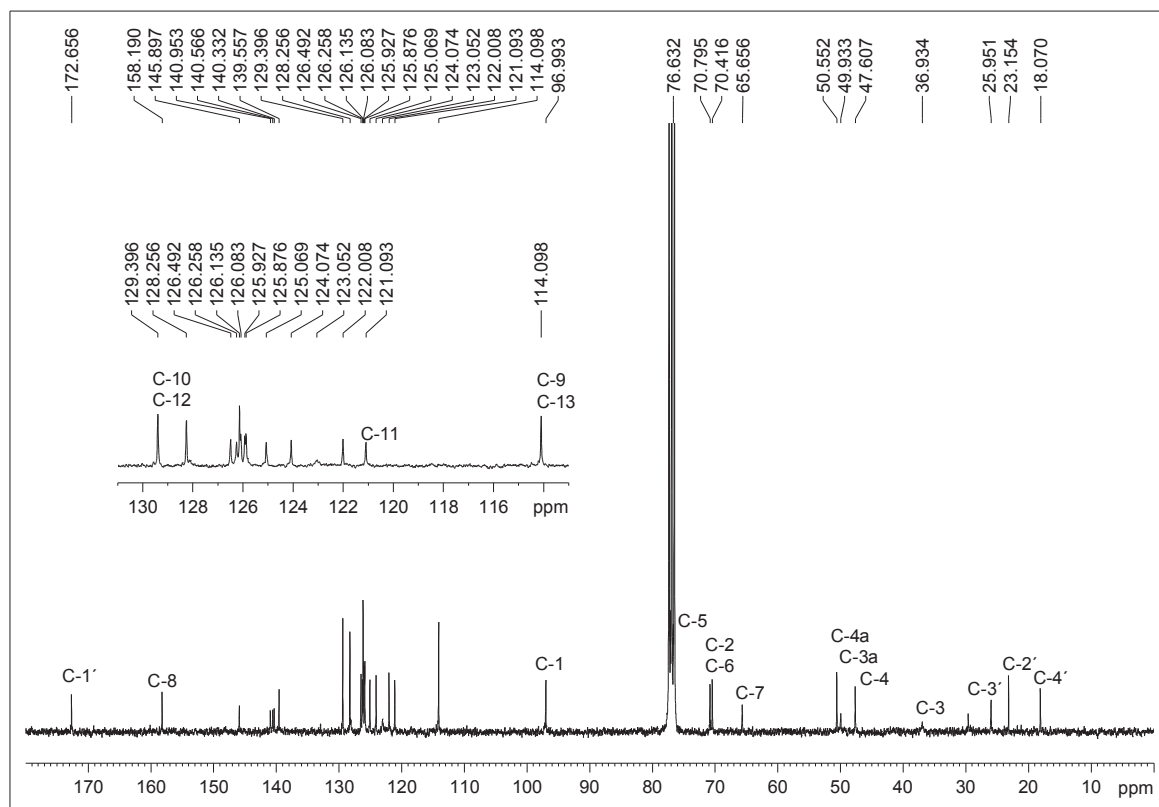
Espectro de RMN ^1H de **28a** y **28b** (300 MHz, CDCl_3)



Espectro de RMN ^{13}C de **28a** y **28b** (75,5 MHz, CDCl_3)



Espectro de RMN ^1H de **28b** (300 MHz, CDCl_3)



Espectro de RMN ^{13}C de **28b** (75,5 MHz, CDCl_3)

CAPÍTULO IX

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- <http://www.acs.org/content/acs/en/careers/profdev/ethics/the-chemical-professionals-code-of-conduct.html>
- 2- World Commission on Environment and Development, "Our Common Future", Oxford University Press, Oxford, **1987**.
- 3- a) Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo, "Declaración de Río sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo", Río de Janeiro, **1992**. <http://www.un.org/spanish/esa/sustdev/agenda21/riodeclaration.htm>. b) Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo, "Programa 21", Río de Janeiro, **1992**. <http://www.un.org/spanish/esa/sustdev/agenda21/>
- 4- Anastas, P. T.; Warner, J. C. "Green Chemistry: Theory and Practice". Oxford University Press Inc., Nueva York, **1998**.
- 5- Klass, D. L. "Biomass for renewable energy, fuels and chemicals". Academic Press, Nueva York, **1998**.
- 6- Corma, A.; Iborra, S.; Velty; A. "Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals". *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2411-2502.
- 7- Huber, G. W.; Iborra, S.; Corma, A. "Synthesis of Transportation Fuels from Biomass: Chemistry, Catalysts, and Engineering". *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 4044-4098.
- 8- Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "Química verde en latinoamérica: Conversión de papel de desecho en productos de alto valor agregado". Eds. Tundo, P.; Hoyos de Rossi, R. Green Chemistry Series N° 11. IUPAC: Córdoba, **2004**, 204-217.
- 9- Lichtenthaler, F. W. "Unsaturated O- and N-Heterocycles from Carbohydrate Feedstocks". *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 728-737.

- 10- Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable, "Estrategia Nacional para la Gestión Integral de Residuos Sólidos Urbanos", **2005**.
- 11- Crossley, R. "The Relevance of Chirality to the Study of Biological Activity". *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8155-8178.
- 12- Kotha, S. "Opportunities in Asymmetric Synthesis: An Industrial Prospect". *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3639-3662.
- 13- Eliel, E. L. "Topics in Stereochemistry", Wiley & Sons Inc., Nueva York, **1969**.
- 14- a) Davies, N. M.; Teng, X. W. "Importance of Chirality in Drug Therapy and Pharmacy Practice: Implications for Psychiatry". *Advances in Pharmacy*, **2003**, *1*, 242-252. b) Bonner, W. A. "Chirality and life". *Orig. Life Evol. Biosph.*, **1995**, *25*, 175-190.
- 15- Patocka, J.; Dovorák, A. "Biomedical aspects of chiral molecules". *J. Appl. Biomed.*, **2004**, *2*, 95-100.
- 16- Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. "Enantioselective perception of chiral odorants". *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1-42.
- 17- Juaristi, E. "Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional". El Colegio Nacional, México, D. F. **2007**.
- 18- a) Romero, E.; Matallo, M. B.; Peña, A.; Sánchez-Rasero, F.; Schmitt-Kopplin, P.; Dios, G. "Dissipation of racemic mecoprop and dichlorprop and their pure *R*-enantiomers in three calcareous soils with and without peat addition". *Environ. Pollut.*, **2001**, *111*, 209-215. b) Smith, G.; Kennard, C. H. L.; White, A. H.; Hodgson, P. G. "(±)-2-(4-Chloro-2-methylphenoxy)propionic acid (mecoprop)". *Acta Cryst.*, **1980**, *B36*, 992-994.
- 19- Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. "Chiral drugs. An overview". *Int. J. Biomed. Sci.*, **2006**, *2*, 85-100.
- 20- Campo, V. L.; Bernardes, L. S. C.; Carvalho, I. "Stereoselectivity in Drug Metabolism: Molecular Mechanisms and Analytical Methods". *Curr. Drug Metab.*, **2009**, *10*, 188-205.
- 21- a) Caner, H.; Groner, E.; Levy, L. "Trends in the development of chiral drugs". *DDT*, **2004**, *9*, 105-107. b) Agranat, I.; Caner, H.; Caldwell, J. "Putting chirality to work: the strategy of chiral switches". *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **2002**, *1*, 753-768.
- 22- Anastas, P. T.; Williamson, T. C. "Green chemistry. Frontiers in benign chemical

- syntheses and processes". Oxford University Press: Oxford, **1998**.
- 23- Fizzi, R.; Seebach, D. "Enantiomer Separation of (*R,S*)-2-(*tert*-Butyl)-3-methyl-4-imidazolidinone, Chiral Building Block for Amino Acid Synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 345-346.
- 24- a) Martín-Matute, B.; Bäckvall, J.-E. "Dynamic kinetic resolution catalyzed by enzymes and metals". *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2007**, *11*, 226-232. b) Ward, R. S. "Dynamic kinetic resolution". *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1475-1490.
- 25- Klar, U.; Röhr, B.; Kuczynski, F.; Schwede, W.; Berger, M.; Skuballa, W.; Buchmann, B. "Efficient chiral pool synthesis of the C1-C6 fragment of epothilones". *Synthesis*, **2005**, 301-305.
- 26- Testero, S. A.; Spanevello, R. A. "Enantiospecific approach toward pentalenolactone". *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3793-3796.
- 27- Lin, G. Q.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. "Principles and applications of asymmetric synthesis". John Wiley & Sons. Nueva York, **2001**.
- 28- Ocejó, M.; Carrillo, L.; Badía, D.; Vicario, J. L.; Fernández, N.; Reyes, E. "Highly Regio- and Stereoselective Addition of Organolithium Reagents to Extended Conjugate Amides Using (*S,S*)-(+)-Pseudoephedrine as Chiral Auxiliary". *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4404-4407.
- 29- Brown, H. C.; Jadhav, P. K. "Asymmetric carbon-carbon bond formation via *B*-allyldiisopinocampheylborane. Simple synthesis of secondary homoallylic alcohols with excellent enantiomeric purities". *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2092-2093.
- 30- Noyori, R. "Asymmetric catalysis in organic synthesis". John Wiley & Sons. Nueva York, **1994**.
- 31- Akerholm, M.; Hinterstoisser, B.; Salem, L. "Characterization of the crystalline structure of cellulose using static and dynamic FT-IR spectroscopy". *Carbohydr. Res.*, **2004**, *339*, 569-578.
- 32- Yang, H.; Yan, R.; Chen, H.; Lee, D. H.; Zheng, C. "Characteristics of hemicellulose, cellulose and lignin pyrolysis". *Fuel*, **2007**, *86*, 1781-1788.
- 33- Witczak, Z. J. "Levoglucosenone and Levoglucosans, Chemistry and Applications". ATL Press, Inc. Science Publishers, **1994**, 3-16 y referencias allí citadas.

- 34- Tsuchiya, Y.; Sumi, K. "Thermal decomposition products of cellulose". *J. Appl. Polym. Sci.*, **1970**, *14*, 2003-2013.
- 35- Wodley, F. A. "Pyrolysis products of untreated and flame retardant-treated α -cellulose and levoglucosan". *J. Appl. Polym. Sci.*, **1971**, *15*, 835-851.
- 36- Halpern, J.; Riffer, R.; Broido, A. "Levoglucosenone (1,6-anhydro-3,4- Δ^3 - β -D-Pyranosen-2-one). A major product of the acid-catalyzed pyrolysis of cellulose and related carbohydrates". *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 204-209.
- 37- Shafizadeh, F.; Fu, Y. L. "Pyrolysis of cellulose". *Carbohydr. Res.*, **1973**, *29*, 113-122.
- 38- Shafizadeh, F.; Chin, P. P. S. "Preparation of 1,6-anhydro-3,4-dideoxy- β -glycero-hex-3-enopyranos-2-ulose (levoglucosenone) and some derivatives thereof". *Carbohydr. Res.*, **1977**, *58*, 79-87.
- 39- Shafizadeh, F.; Furneaux, R. H.; Stevenson, T. T. "Some reactions of levoglucosenone". *Carbohydr. Res.*, **1979**, *71*, 169-191.
- 40- Shafizadeh, F.; Chin, P. P. S. "Pyrolytic production and decomposition of 1,6-anhydro-3,4-dideoxy- β -D-glycero-hex-3-enopyranos-2-ulose". *Carbohydr. Res.*, **1976**, *46*, 149-154.
- 41- Bahté, P.; Horton, D. "Stereoselective synthesis of functionalized carbocycles by cycloaddition to levoglucosenone". *Carbohydr. Res.*, **1983**, *122*, 189-199.
- 42- a) Martínez Palau R. "Química en microondas". CEM Publishing, Mattheus, NC. **2006**, Capítulo 3. b) Hayes, B. L. "Microwave synthesis. Chemistry at the speed of light". CEM Publishing, Mattheus, NC. **2002**, Capítulo 4.
- 43- a) Kappe, C. O. "Microwave dielectric heating in synthetic organic chemistry". *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1127-1139. b) Kappe, C. O. "The Use of Microwave Irradiation in Organic Synthesis. From Laboratory Curiosity to Standard Practice in Twenty Years". *CHIMIA*, **2006**, *60*, 308-312. c) Kappe, C. O. "Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6250-6284.
- 44- a) Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "An efficient microwave-assisted green transformation of cellulose into levoglucosenone. Advantages of the use of an experimental design approach". *Green Chem.*, **2007**, *9*, 1137-1140. b) Suárez, A. G.; Spanevello, R. A.; Sarotti, A. M. "Procedimiento para la obtención de levoglucosenona

- mediante pirólisis asistida por microondas”. Argentina INPI Acta: P 080102939, Fecha: 08/07/2008.
- 45- Shibagaki, M.; Takahashi, K.; Kuno, H.; Honda, I.; Matsushita, H. “Synthesis of levoglucosenone”. *Chem. Lett.*, **1990**, 307-310.
- 46- Takeuchi, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. “Back to the sugars: A new enantio and diastereocontrolled route to hexoses from furfural”. *Synthesis*, **1999**, 341-358.
- 47- Sarotti, A. M.; Zanardi, M. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. “Recent Applications of Levoglucosenone as Chiral Synthons”. *Curr. Org. Synth.*, **2012**, 9, 439-459.
- 48- Cardona, F.; Lalli, D.; Faggi, C.; Goti, A.; Brandi, A. “Quasienantiomeric levoglucosenone and isolevoglucosenone allow the parallel kinetic resolution of a racemic nitron”. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1999-2002.
- 49- Urabe, D.; Nishikawa, T.; Isobe, M. “An efficient total synthesis of optically active tetrodotoxin from levoglucosenone”. *Chem. Asian J.*, **2006**, 1, 125-135.
- 50- Okano, K.; Ebata, T.; Koseki, K.; Kawakami, H.; Matsumoto, K.; Matsushita, H. “Formal synthesis of (+)-grandisol from levoglucosenone”. *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, 41, 861-865.
- 51- Müller, C.; Gómez-Zurita Frau, M. A.; Ballinari, D.; Colombo, S.; Bitto, A.; Martegani, E.; Airoldi, C.; van Neuren, A. S.; Stein, M.; Weiser, J.; Battistini, C.; Peri, F. “Design, synthesis, and biological evaluation of levoglucosenone derived ras activation inhibitors”. *Chem. Med. Chem.*, **2009**, 4, 524-528.
- 52- Giordano, E. D. V.; Frinchaboy, A.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. “Synthesis of Tri-O-acetyl-D-allal from Levoglucosenone”. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 4602-4605.
- 53- Giordano, E. D. V.; Corne, V.; Botta, M. C.; Giri, G. F.; Llompert, D. F.; Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. “Actas del Segundo Taller Argentino de Ciencias Ambientales: Nuevas tendencias en el aprovechamiento de biomasa”. Ed. Sala, L. F. Editorial Zeus. Rosario, **2013**, 296-305.
- 54- a) Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. “1,3-Aminoalcohols and Their Derivatives in Asymmetric Organic Synthesis”. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 767-796. b) Juaristi, E.; Anaya de Parrodi, C. “Chiral 1,2-Amino Alcohols and 1,2-Diamines from Cyclohexene Oxide: Recent Applications in Asymmetric Synthesis”. *Synlett*, **2006**, 17, 2699-2715.

- 55- Corne, V.; Botta, M. C.; Giordano, E. D. V.; Giri, G. F.; Llompert, D. F.; Biava, H. D.; Sarotti, A. M.; Mangione, M. I.; Mata, E. G.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. "Cellulose recycling as a source of raw chirality". *Pure Appl. Chem.*, **2013**, *85*, 1683-1692.
- 56- List, B. "Organocatalysis". *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5413-5415.
- 57- Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E. "1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides with a Cellulose-Derived Chiral Enone. A Novel Route for Organocatalysts Development". *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2556-2559.
- 58- a) Sarotti, M. A.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "A chiral auxiliary derived from levoglucosenone in asymmetric Diels-Alder transformations". *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 6987-6990. b) Sarotti, M. A.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "A novel design of a levoglucosenone derived chiral auxiliary". *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8203-8206.
- 59- Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "Second generation levoglucosenone-derived chiral auxiliaries. Scope and application in asymmetric Diels-Alder reactions". *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3502-3508.
- 60- Sarotti, A. M.; Fernández, I.; Spanevello, R. A.; Sierra, M. A.; Suárez, A. G. " π -Stacking Effect on Levoglucosenone Derived Internal Chiral Auxiliaries. A Case of Complete Enantioselectivity Inversion on the Diels-Alder Reaction". *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3389-3392.
- 61- Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.; Duhayon, C.; Tuchagues, J. P.; Suárez, A. G. "Exploring structural effects of levoglucosenone derived chiral auxiliaries in asymmetric Diels-Alder cycloadditions". *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 241-251.
- 62- Sarotti, M. A.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "Highly diastereoselective Diels-Alder reaction using a chiral auxiliary derived from levoglucosenone". *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1487-1490.
- 63- Müller-Dethlefs, K.; Hobza, P. "Noncovalent Interactions: A Challenge for Experiment and Theory". *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 143-167.
- 64- Lehn, J.-M. "Supramolecular Chemistry-Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture)". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 89-112.

- 65- Salonen, L. M.; Ellermann, M.; Diederich, F. "Aromatic rings in chemical and biological recognition: Energetics and structures". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 4808-4842.
- 66- Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. "Modern Physical Organic Chemistry". University Science Books, California, **2005**.
- 67- Ma, J. C.; Dougherty, D. A. "The Cation- π Interaction", *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1303-1324.
- 68- Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Dunbar, K. R. "Anion- π interactions", *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 68-83.
- 69- Wang, D.-X.; Wang, M.-X. "Anion- π Interactions: Generality, Binding Strength, and Structure". *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 892-897.
- 70- Castellano, R. K.; Diederich F.; Meyer, E. A. "Interactions with Aromatic Rings in Chemical and Biological Recognition". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1210-1250.
- 71- a) Steiner, T. "The Hydrogen Bond in the Solid State". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 48-76. b) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchamaru, T.; Mikami, M.; Tanabe K. "Origin of the Attraction and Directionality of the NH/ π Interaction: Comparison with OH/ π and CH/ π Interactions". *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11450-11458. c) Desiraju, G. R.; Steiner, T. "The Weak Hydrogen Bond". Oxford University Press, Nueva York, **1999**.
- 72- a) Tsuzuki, S. "CH/ π interactions". *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C: Phys. Chem.*, **2012**, *108*, 69-95. b) Nishio, M.; Umezawa, Y.; Honda, K.; Tsuboyamad, S.; Suezawa H. "CH/ π hydrogen bonds in organic and organometallic chemistry". *CrystEngComm*, **2009**, *11*, 1757-1788 c) Nishio, M.; Hirota, M.; Umezawa Y. "The CH/ π Interaction: Evidence, Nature, and Consequences". John Wiley & Sons, Nueva York, **1998**.
- 73- Janiak, C. "A critical account on π - π stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 3885-3896.
- 74- Jones, G. B.; Chapman, B. J. " π Stacking Effects in Asymmetric Synthesis". *Synthesis*, **1995**, 475-497.
- 75- Jones, G. B. " π Shielding in organic synthesis". *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7999-8016.
- 76- Wheeler, S. E.; McNeil, A. J.; Müller, P.; Swager, T. M.; Houk K. N. "Probing Substituent Effects in Aryl-Aryl Interactions Using Stereoselective Diels-Alder

- Cycloadditions". *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3304-3011.
- 77- Sinnokrot, M. O.; Sherrill, C. D. "Substituent Effects in π - π Interactions: Sandwich and T-Shaped Configurations". *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 7690-7697.
- 78- Sinnokrot, M. O.; Valeev, E. F.; Sherrill, C. D. "Estimates of the Ab Initio Limit for π - π Interactions: The Benzene Dimer". *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10887-10893.
- 79- Sherrill, C. D. "Energy Component Analysis of π Interactions". *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 1020-1028.
- 80- Hunter, C. A.; Sanders, K. M. "The Nature of π - π Interactions". *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5525-5534.
- 81- Headen, T. F.; Howard, C. A.; Skipper, N. T.; Wilkinson, M. A.; Bowron, D. T.; Soper, A. K. "Structure of π - π Interactions in Aromatic Liquids". *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 5735-5742.
- 82- a) Wheeler, S. E. "Understanding Substituent Effects in Noncovalent Interactions Involving Aromatic Rings". *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 1029-1038. b) Wheeler, S. E.; Houk, K. N. "Substituent Effects in the Benzene Dimer are Due to Direct Interactions of the Substituents with the Unsubstituted Benzene". *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10854-10855.
- 83- Arnstein, S. A.; Sherrill, C. D. "Substituent effects in parallel-displaced π - π interactions". *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 2646-2655.
- 84- Bloom, J. W. G.; Wheeler, S. E. "Taking the Aromaticity out of Aromatic Interactions". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7847-7849.
- 85- Harris, L. D.; Platts, J. A.; Tomkinson, N. C. O. "Enhanced π ... π interactions in α,β -unsaturated carbonyls". *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 457-459.
- 86- a) Cozzi, F.; Annunziata, R.; Benaglia, M.; Baldrige, K. K.; Aguirre, G.; Estrada, J.; Sritana-Anant, Y.; Siegel, J. S. "Through-Space Interactions between Parallel-Offset Arenes at the van der Waals Distance: 1,8-Diarylbiophenylene Syntheses, Structure and QM Computations". *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 2686-2694. b) Cozzi, F.; Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Raimondi, L.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S. "Through-Space Interactions between Face-to-Face, Center-to-Edge Oriented Arenes: Importance of Polar/ π Effects". *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 157-162. c) Cozzi, F.;

- Ponzini, F.; Annunziata, R.; Cinquini, M.; Siegel, J. S. "Polar Interactions between Stacked π Systems in Fluorinated 1,8-Diarylnaphthalenes: Importance of Quadrupole Moments in Molecular Recognition". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1019-1020. d)
- Cozzi, F.; Cinquini, M.; Annunziata, R.; Siegel, J. S. "Dominance of Polar/ π over Charge-Transfer Effects in Stacked Phenyl Interactions". *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5330-5331. e) Cozzi, F.; Cinquini, M.; Annunziata, R.; Dwyer, T.; Siegel, J. S. "Polar/ π Interactions between Stacked Aryls in 1,8-Diarylnaphthalenes". *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5729-5733.
- 87- Cockroft, S. L.; Perkins, J.; Zonta, C.; Adams, H.; Spey, S. E.; Low, C. M.; Vinter, J. G.; Lawson, K. R.; Urch, C. J.; Hunter, C. A. "Substituent effects on aromatic stacking interactions". *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1062-1080.
- 88- Nandy, R.; Subramoni, M.; Varghese, B.; Sankararaman, S. "Intramolecular π -Stacking Interaction in a Rigid Molecular Hinge Substituted with 1-(Pyrenylethynyl) Units". *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 938-944.
- 89- Maddaluno, J. F.; Gresh, N.; Giessner-Prettre, C. "Intramolecular π -Stacking and Asymmetric Induction: A Semiempirical Theoretical Study". *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 793-802.
- 90- a) Dumas, F.; Mezrhab, B.; d'Angelo, J. "Investigating the π -Facial Discrimination Phenomenon in the Conjugate Addition of Amines to Chiral Crotonates: A Convenient Basis for the Rational Design of Chiral Auxiliaries". *J. Org. Chem.*, **2006**, *61*, 2293-2304. b) Mezrhab, B.; Dumas, F.; d'Angelo, J.; Riche, C. "Crystal Structure of Crotonic acid Ester of the Highly Potent Chiral Auxiliary *trans*-2-[1-(2-Naphtyl)-1-methylethyl]-cyclohexanol: A Direct Evidence for the Critical Participation of Intramolecular π -Stacking Interaction in a Diastereofacial Differentiation Process". *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 500-503.
- 91- Harris, L. D.; Jenkins, R. L.; Tomkinson, N. C. O. "The modulation of face-face π - π interactions in Lewis acid catalysis". *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1627-1629.
- 92- a) Jones, G. B.; Guzel, M. "Exploiting π shielding interactions in a η^6 arene-complexed chiral auxiliary". *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 4695-4699. b) Jones, G. B.; Chapman, B. J.; Mathews, J. E. "Mixed-Ligand Arenechromium Carbonyl Complexes as Electronic Modulators". *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2928-2938 c) Jones, G. B.; Chapman, B. J.; " π Attractive Interactions: Can They Be Modulated?". *Synlett*, **1997**, 439-440.

- 93- Krenske, E. H; Houk, K. N. "Aromatic Interactions as Control Elements in Stereoselective Organic Reactions". *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 979-989.
- 94- Sato, M.; Aoyagi, S.; Yago, S.; Kibayashi C. "Lewis acid-promoted asymmetric conjugate allylation of *N*-acyl-2,3-dihydro-4-pyridones induced by intramolecular π interactions". *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9063-9066.
- 95- Halpern, Y.; Hoppesch, J. P. "A mass spectrometry study of levoglucosenone". *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1556-1557.
- 96- a) Breitmaier, E. "Structure Elucidation By NMR In Organic Chemistry: A Practical Guide". John Wiley & Sons, Ltd, **2002**. b) Kemp, W. "NMR in chemistry. A Multinuclear Introduction". The Macmilian Press LTD, **1992**.
- 97- Belyk, K. M.; Leonard, W. R., Jr.; Bender, D. R.; Hughes, D. L. "Practical Synthesis of 1,6-Anhydro-2,4-dideoxy- β -D-glycerohexopyranos-3-ulose from Levoglucosan". *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2588-2590.
- 98- <http://aist.go.jp/RIODB/SDBS/>
- 99- Sarotti A. M.; Joullié M. M.; Spanevello R. A.; Suárez. A. G. "Microwave-Assisted Regioselective Cycloaddition Reactions between 9-Substituted Anthracenes and Levoglucosenone". *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5561-5564.
- 100- Atherton, J. C.; Jones, S. "Diels-Alder reactions of 9-substituted anthracenes and 9,10-disubstituted anthracenes". *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9039-9057.
- 101- De la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. "Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects". *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *34*, 164-178.
- 102- Perreux, L.; Loupy, A. "A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations". *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9199-9223.
- 103- Giessner-Prettre, C.; Gresh, N.; Maddaluno, J. "Semiempirical calculations of the dispersion contribution to the proton chemical shift". *J. Magn. Reson.*, **1992**, *99*, 605-610.
- 104- Munro, O. Q.; McKenzie, J. M.; Strydom, S. D.; Gravestock, D. "Conformational Analysis: Cristallographic, NMR, and Molecular Mechanics Studies of Flexible Sulfonic

- Esters". *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2448-2459.
- 105- Dussault, P. H.; Woller, K. R.; Hillier, M. C. "Stereoselective Dioxygenation of Enoates". *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 8929-8940.
- 106- a) Potzerbowski, M. J.; Michalska, M.; Koziol, A. E.; Kazmierski, S.; Lis, T.; Plukowski, J.; Ciesielski, W. "Structural Implications of C-H...S Contacts in Organophosphorus Compounds. Studies of 1,6-anhydro-2-O-tosyl-4-S-(5,5-dimethyl-2-thioxa-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yl- β -D-glucopyranose by X-ray and Solid-State NMR Methods". *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4209-4217. b) Bainsford, G. J.; Furneaux, R. H.; Mason, J. M.; Tyler, P. C. "1,6-anhydro-4-O-benzyl-3-deoxy-2-O-methyl- β -D-ribo-hexopyranose and 1,6-anhydro-4-O-benzyl-2-C-(2-cyanoethyl)-2,3-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranose". *Acta Crystallogr.*, **1995**, *C51*, 2418-2421. c) Norrestam, R.; Bock, L.; Pedersen, C. "The structure of 1,6-anhydro- β -D-allopyranose: allosan". *Acta Crystallogr.*, **1981**, *B37*, 1265-1269. d) Ceccarelli, C.; Ruble, J. R.; Jeffrey, G. A. "The structure determination and molecular-mechanics calculation of 1,6-anhydro- β -D-galactopyranose". *Acta Crystallogr.*, **1980**, *B36*, 861-865. e) Maluszynska, H.; Takagi, S.; Jeffrey, G. A. "3-Ammonio-1,6-anhydro-3-deoxy- β -D-glucopyranose chloride monohydrate". *Acta Crystallogr.*, **1977**, *B33*, 1792-1796. f) Foces-Foces, C.; Cano, F. H.; García-Blanco, S. "Crystal structures of analogues of D-galactose. I. 2,3-di-O-acetyl-1,6-anhydro- β -D-galactopyranose (DAG)". *Acta Crystallogr.*, **1976**, *B32*, 427-430. g) Leung, F.; Marchessault, R. H. "The crystal structure of levoglucosan triacetate". *J. Can. Chem.*, **1974**, *52*, 2516-2521.
- 107- Essig, M. G.; Stevenson, T. T.; Shafizadeh, F.; Stenkamp, R. E.; Jensen, L. H. "(1S)-(1 α ,4 α ,5 β ,5 α β ,6 β ,8 β ,9 β ,9 α β)-octahydro-5,8-dihydroxy-1,4-epoxy-6,9-methano-3-benzoxepin-7(2H)-one (a levoglucosenone derivative). The product of a 1,4-hydride shift". *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3652-3656.
- 108- Stevenson, T. T.; Essig, M. G.; Shafizadeh, F.; Jensen, L. H.; Stenkamp, R. E. "The crystal structure of an epoxide of a levoglucosenone-cyclopentadiene adduct". *Carbohydr. Res.*, **1983**, *118*, 261-268.
- 109- Klod, S.; Kleinpeter, E. "Ab initio calculation of the anisotropy effect of multiple bonds and the ring current effect of arenes - application in conformational and configurational analysis". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 1893-1898.
- 110- Kanao, K.; Tanabe, Y.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. "Intramolecular Edge-to-Face

- Aromatic π - π Interaction in Optically Active Ruthenium-Allenylidene Complexes for Enantioselective Propargylic Substitution Reactions". *Organometallics*, **2010**, *29*, 2381-2384.
- 111- Zhao, Y.; Truhlar, D. G. "Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry". *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 157-167.
- 112- Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. "Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint". *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 899-926.
- 113- Nicolau, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. "The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1668-1698.
- 114- a) Friguelli, F.; Taticchi, A. "The Diels-Alder Reaction". John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, Inglaterra, **2002**. b) Fleming, I. "Pericyclic Reactions". Oxford University Press Inc., Nueva York, **1999**. c) Sauer, J.; Sustmann, R. "Mechanistic Aspects of the Diels-Alder Reactions: A Critical Survey". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 779-807.
- 115- Iriarte Capaccio, C.; Varela, O. "Stereocontrolled Diels-Alder cycloadditions of sugar-derived dihydropyranones with dienes". *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7839-7846.
- 116- a) Lubineau, A.; Augé, J.; Queneau, Y. "Water-Promoted Organic Reactions". *Synthesis*, **1994**, 741-760. b) Rideout, D. C.; Breslow, R. "Hydrophobic Acceleration of Diels-Alder Reaction". *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7816-7817.
- 117- Breslow, R. "Hydrophobic Effects on Simple Organic Reactions in Water". *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, 159-164.
- 118- Carey, F. A.; Sundberg, R. J. "Advanced Organic Chemistry". Springer, Nueva York, 5^o Edición, **2001**.
- 119- Shambayati, S.; Schreiber, S. L. "Comprehensive Organic Synthesis". Pergamon Press. Oxford, **1991**.
- 120- Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. "Asymmetric Diels-Alder Cycloaddition Reactions with Chiral α,β -Unsaturated *N*-Acyloxazolidinones". *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1238-1256.
- 121- Gong, X. W.; Li, X.; Li, W. L.; Gao, X.; Xu, W. F.; Zhai, H. M. "Synthesis and crystal structure of (*E*)-4-(benzyloxy)-2-(cinnamoyloxy)-*N,N,N*-trimethyl-4-oxobutan-1-aminium

- chloride as a double-prodrug". *Chin. J. Struct. Chem.*, **2008**, *27*, 177-182.
- 122- Pearson, A. J.; Roush, W. J. "Handbook of Reagents for Organic Synthesis - Activating Agents and Protecting Groups". John Wiley & Sons, Chichester, **1999**.
- 123- Dapprich, S.; Komáromi, I.; Byun, K. S.; Morokuma, K.; Frisch, M. J. "A new ONIOM implementation in Gaussian98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives". *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1999**, *1*, 461-462.
- 124- Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. "Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model". *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3902-3909.
- 125- Mizutani, M.; Tomosue, S.; Kinoshita, H.; Jitsukawa, K.; Masuda, H.; Einaga, H. "Structural Evidence for an Intramolecular CH- π Interaction in Ternary Metal (Cu(II), Pd(II)) Complexes Involving *o*-/*m*-/*p*-Methyl Substituted Phenylalanine and 1,10-Phenanthroline". *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1999**, *72*, 981-988.
- 126- Pellissier, H. "Recent developments in asymmetric cyclopropanation". *Tetrahedron*, **2008**, *68*, 7041-7095.
- 127- Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. "Stereoselective Cyclopropanation Reactions". *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 977-1050.
- 128- a) Gnad, F.; Reiser, O. "Synthesis and Applications of β -Aminocarboxylic Acids Containing a Cyclopropane Ring". *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1603-1623. b) Faust, R. "Fascinating Natural and Artificial Cyclopropane Architectures". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2251-2253.
- 129- Rappoport, Z. "The Chemistry of the Cyclopropyl Group". John Wiley & Sons. Nueva York, **1987**.
- 130- a) Pietruszka, J. "Synthesis and Properties of Oligocyclopropyl-Containing Natural Products and Model Compounds". *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1051-1070. b) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. "Donor-Acceptor-Substituted Cyclopropane Derivatives and Their Application in Organic Synthesis". *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1151-1196. c) Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. "Use of Cyclopropanes and Their Derivatives in Organic Synthesis". *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 165-198.
- 131- Tanaka, K.; Uno, H.; Osuga, H.; Suzuki, H. "Stereocontrolled Cyclopropanation of α,β -

- Unsaturated carboxamides Derived from Bicyclic Amino Alcohols". *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 1175-1178.
- 132- a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. "Synthesis of cyclopropanes by the reaction of olefins with dialkylzinc and methylene iodide". *Tetrahedron*, **1968**, 24, 53-58 y referencias allí citadas. b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. "A novel route to cyclopropanes from olefins". *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 7, 3353-3354.
- 133- a) Doyle, M. P.; Protopopova, M. N. "New Aspects of Catalytic Asymmetric Cyclopropanation". *Tetrahedron*, **1998**, 54, 7919-7946. b) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. "Recent Advances in Asymmetric Catalytic Metal Carbene Transformations". *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 911-936. c) Doyle, M. P. "Catalytic Methods for Metal Carbene Transformations". *Chem. Rev.*, **1986**, 66, 919-939.
- 134- Tomilov, Y. V.; Dokitchev, V. A.; Dzhemilev, U. M.; Nefedov, O. M. "Catalytic decomposition of diazomethane as a general method for the methylenation of chemical compounds". *Russ. Chem. Rev.*, **1993**, 62, 799-838.
- 135- Vallgård, J.; Appelberg, U.; Csöreg, I.; Hacksell, U. "Stereoselectivity and generality of the palladium-catalysed cyclopropanation of α,β -unsaturated carboxylic acids derivatized with Oppolzer's sultam". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 461-470.
- 136- Mori, A.; Arai, I.; Yamamoto, H. "Asymmetric Simmons-Smith reactions using homochiral protecting groups". *Tetrahedron*, **1986**, 42, 6447-6458.
- 137- Khanova, M. D.; Sultanova, R. M.; Zlotskii, S. S.; Dokichev, V. A.; Tomilov, Yu. V. "Reactions of diazoalkanes with unsaturated compounds 15. Catalytic reactions of unsaturated carbonyl compounds and their derivatives with diazomethane". *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, **2005**, 54, 1003-1007.
- 138- Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. "Purification of Laboratory Chemicals". Butterworth-Heinemann, Gran Bretaña, 5^o Edición, **2003**.
- 139- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S.

S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

140- McIver, J. W.; Komornicki, A. K. "Structure of transition states in organic reactions. General theory and an application to the cyclobutene-butadiene isomerization using a semiempirical molecular orbital method". *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2625-2633.

141- González, C.; Schlegel, H. B. "Reaction path following in mass-weighted internal coordinates". *J. Phys. Chem.*, **1990**, *94*, 5523-5527.