



Universidad
de La Laguna

Trabajo Fin de Máster

Preparación de derivados de xantenos y glicósidos: hacia la construcción de nuevas estructuras

María Esther Choque Zárate

Tutores:

Dra. Rosa Lelia Dorta Díaz

Dr. José María Palazón López

Curso 2018/2019

Agradecimientos

Agradecer a mis tutores Dra. Rosa Lelia Dorta Díaz y Dr. José María Palazón López por acogerme y hacerme sentir una más del grupo, por su motivación, apoyo, paciencia, por permitirme realizar este trabajo y, sobre todo, por confiar en mí. Estaré eternamente agradecida.

Agradecer a todas/os mis amigas/os, que han formado parte de mi durante estos años de carrera por su amistad, apoyo, ánimo, consejos y compañía.

En especial, a Sandra Rodríguez Álvarez por ayudarme, aconsejarme y sobre todo por motivarme día a día en el laboratorio. Son dos años en el que hemos formado un buen equipo con ayuda mutua y convivencia en el laboratorio, por estar en esos momentos más difíciles. Te has convertido como una hermana más. Gracias por todo amiga y compañera de laboratorio.

A Lidia Pérez y Stephanie Martínez, por esas mañanas de café que hemos tenido todos estos años, por haberme ayudado en todo lo que he necesitado, por ser una de las mejores amigas que he tenido durante la carrera.

A Gabriela Brito, por ser una buena compañera y amiga. Hemos compartido pocos días en la biblioteca, pero hemos sobrellevado esos días de trabajo y estudio. Gracias por preocuparte en todo momento.

A Yaiza Pérez, por ser una persona que está en los buenos y malos momentos sin pedir nada a cambio, por ser una buena compañera y amiga, que ha sabido estar en los buenos y malos momentos. Eres una persona maravillosa como amiga y compañera de clases.

A Josefina Pérez, Teresa Pérez, Adriana Mansur y mi abuelita Adelina, que ya no está en este mundo, mil gracias por el amor incondicional que me han brindado estos años. Por acogerme como un miembro más de la familia

En especial a mi hermana, Tania Choque, por esos momentos largos en la biblioteca apoyándonos y ayudándonos, Por esos días que hemos compartido en la carrera y en el máster. Siempre hemos caminado juntas en todo, en los buenos y malos momentos. A mi hermana Dana, por ayudarme en todo y alegrarme esos días tristes.

A mis padres, porque todas sus vidas han luchado mucho para poder sacar adelante a mí y a mis hermanas. Por habernos apoyado en esos momentos difíciles. Gracias por todo lo que habéis hecho por nosotras. Sin lugar a dudas tengo a los mejores padres del mundo.

A mi novio, mi amigo y mi compañero, gracias por todo el amor que me has dado, por motivarme cuando estaba a punto de tirar la toalla, por estar en esos momentos más difíciles de mi vida, así como en los mejores. Gracias por creer en mí y estar conmigo.

Finalmente, agradecer a mis profesores con los que he estado a lo largo de la carrera y el máster, ya que muchos de ellos me han dado consejos y ánimos para seguir adelante.

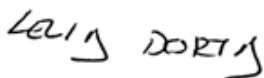
¡Sin lugar a duda, estoy rodeada de gente que vale oro... Gracias por todo!

Dña. **Rosa Lelia Dorta Díaz**, Profesora Titular de Universidad, Universidad de La Laguna, y D. **José María Palazón López**, Profesor Titular de Universidad, Universidad de La Laguna, como profesores tutores del Trabajo Fin de Máster de Dña. **María Esther Choque Zárate**.

AUTORIZAN:

La presentación y defensa de la Memoria titulada: “*Preparación de derivados de xantenos y glicósidos: hacia la construcción de nuevas estructuras*”, realizada durante el curso académico 2018-19, dado que reúne los requisitos de cantidad y calidad necesarios para constituir el Trabajo Fin de Máster de la citada estudiante de la Titulación de Máster Universitario en Química por la Universidad de La Laguna.

La Laguna, a 10 de septiembre de 2019.



Fdo. Rosa Lelia Dorta Díaz



Fdo. José María Palazón López

Difusión de Resultados

Parte del trabajo descrito en esta memoria ha dado lugar hasta el momento a una publicación y tres comunicaciones a congresos.

Publicación:

- Choque-Zárate, M.E.; Rodríguez-Álvarez, S; Palazón, J.M.; Dorta, R.L. “Síntesis de derivados de xanteno en un líquido iónico”. *Avances en Ciencias e Ingeniería (aceptado para su publicación)*.

Congresos:

- Choque-Zárate, M.E.; Palazón, J.M.; Dorta, R.L. “Síntesis de 3-azido-3-desoxi- α -D-altrosa y alosa partiendo de D-glucosa”, póster, XXIII Semana Científica “Antonio González” (La Laguna, 2019).
- Choque-Zárate, M.E.; Rodríguez-Álvarez, S; Palazón, J.M.; Dorta, R.L. “Aplicación de un líquido iónico en la síntesis de derivados de xanteno, póster, XXII Semana Científica “Antonio González” (La Laguna, 2018).
- Choque-Zárate, M.E.; Rodríguez-Álvarez, S; Palazón, J.M.; Dorta, R.L. “Síntesis de derivados de xanteno catalizada por líquidos iónicos”, póster, XVI Congreso de estudiantes de la Sección de Química (La Laguna, 2018).

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
CCF	Cromatografía en capa fina
d	Doblete
dd	Doble doblete
Hz	Hercios
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
J	Constante de acoplamiento
LI	Líquido iónico
[MMIm][MSO₄]	Metilsulfato de dimetilimidazolio
min.	Minutos
m	Multiplete
nm	Nanómetro
ppm	Partes por millón
R_f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN-¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN-¹H	Resonancia magnética nuclear de protón
s	Singulete
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente

Índice

Difusión de Resultados	i
Abreviaturas	iii
Resumen	1
Abstract	1
I. Introducción	1
I.1. Xantenos: Aspectos generales.....	1
I.2. Aspectos medioambientales en las reacciones de síntesis	2
I.3. Líquidos iónicos.....	3
I.4. Carbohidratos: Aspectos generales	9
II. Objetivos.....	17
III. Discusión de resultados.....	19
III.1. Síntesis del metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolío (1)	21
III.2. Síntesis de derivados de xanteno.....	22
III.3. Derivados de glicósidos	29
III.3.1. Preparación de derivados de 2-azidoglicopiranosido	30
III.3.2. Preparación de derivados 3-azidoglicopiranosido.....	34
III.3.3Preparación de los compuestos 3-azidoderivados	42
IV. Conclusiones y trabajos futuros	46
V. Parte experimental.....	49
V.1. Técnicas espectroscópicas.....	49
V.2. Técnicas cromatográficas	49
V.3. Puntos de fusión	49
V.4. Disolventes	50
V.5. Preparación y caracterización de productos	50
VI. Anexo de espectros RMN	73

Resumen

En este trabajo, en primer lugar, se describe un procedimiento simple y eficiente para la obtención de un líquido iónico, metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio, y su aplicación en la síntesis de varios derivados de xanteno, mediante reacciones de acoplamiento de aldehídos aromáticos con dicetonas cíclicas y 2-naftol. Estas se realizan con el objetivo de disponer de una alternativa a los métodos clásicos de síntesis, acorde a los principios de la química verde, evitando el uso de disolventes orgánicos y catalizadores costosos. Se sintetizan diversos derivados de xanteno, en cortos tiempos de reacción y con buenos rendimientos.

Por otra parte, se logra la preparación eficiente de derivados de altrosa y alosa con un grupo azida axial en el carbono-3, con el fin de ser utilizados como sustituyentes de derivados xanténicos. Se consigue acceder a la estructura derivada de altrosa, difícil de lograr y que puede ser utilizada como sustrato quiral para múltiples transformaciones, así como a la de alosa, que posee importantes propiedades farmacológicas.

Abstract

In this work, in the first place, a simple and efficient procedure for obtaining an ionic liquid, 1,3-dimethylimidazolium methylsulfate, and its application in the synthesis of various xanthene derivatives, by coupling reactions of aromatic aldehydes is described with cyclic diketones and 2-naphthol. These are done with the aim of having an alternative to the classic methods of synthesis, according to the principles of green chemistry, avoiding the use of organic solvents and expensive catalysts. Various xanthene derivatives are synthesized, in short reaction times and with good yields.

On the other hand, efficient preparation of altrose and allose derivatives with an axial azide group on carbon-3 is achieved, in order to be used as substituents of xanthenic derivatives. It is worth stating that it is possible to access the structure derived from altrose, difficult to achieve and that it can be used as a chiral substrate for multiple transformations and that of allose that has important pharmacological properties

I. Introducción

I.1. Xantenos: Aspectos generales

El núcleo de xanteno (Figura 1) es un importante grupo cromóforo presente en algunos de los pigmentos sintéticos más antiguos, muchos de los cuales tienen todavía importantes aplicaciones, como por ejemplo en tintas, barras de labios y barnices, colorantes para seda y papel, en aditivos alimentarios o como colorantes para tinciones biológicas, como es el caso de colorantes fluorescentes, tales como fluoresceína, rodamina b y eosina B (Figura 2).¹

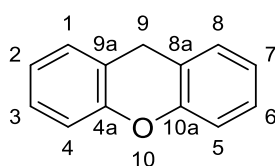


Figura 1. Estructura general del esqueleto básico de xanteno.

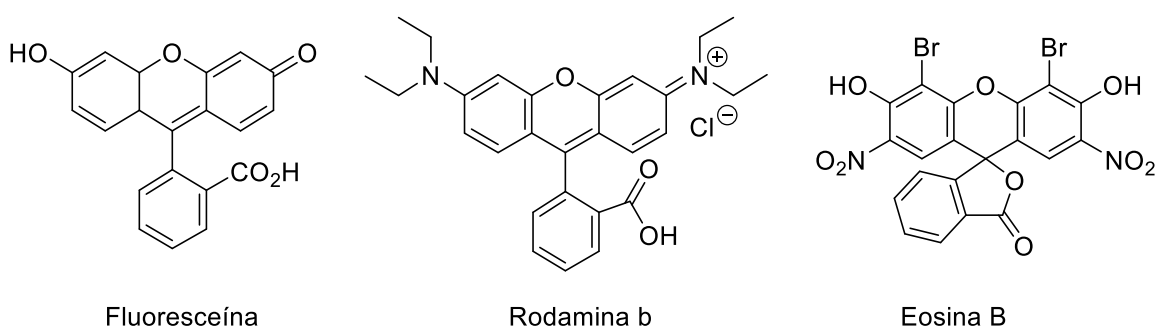


Figura 2. Estructura de fluoresceína, rodamina b y eosina B.

Asimismo, estos compuestos heterocíclicos pueden exhibir una amplia variedad de actividades biológicas, entre las que cabe citar la citotóxica,² la antimicrobiana³ y la antiviral.⁴ Además, estos compuestos pueden usarse como materiales fluorescentes⁵ para la visualización de biomoléculas y estudios en el campo de la tecnología láser.⁶ Algunos ejemplos se recogen en la figura 3.

¹ Li, X.; Zhang, H.; Xie, Y.; Hu, Y.; Sun, H.; Zhu, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2033.

² Niu, S.L.; Li, Z.L.; Ji, F.; Liu, G.Y.; Zhao, N.; Liu, X.Q. Jing, Y.K.; Hua, H.M. *Phytochemistry*, **2012**, *77*, 280.

³ Evangelinou, O.; Hartzidimitriou, A.G.; Velali, E.; Pantazaki, A.A.; Voulgarakis, N.; Sladinidis, P. *Polyhedron*, **2014**, *72*, 122.

⁴ Naidu, K.R.M., Krishna, B.S., Kumar, M.A., Arulselvan, P., Khalivulla, S.I., Lasekan, O. *Molecules*, **2012**, *17*, 7543.

⁵ Knight, C.G.; Stephens, T. *Biochem. J.*, **1989**, *258*, 683.

⁶ Ahmad, M.; King, T.A.; Do-Kyeong, K.; Cha, B.H.; Jongmin, L. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2002**, *35*, 1473.

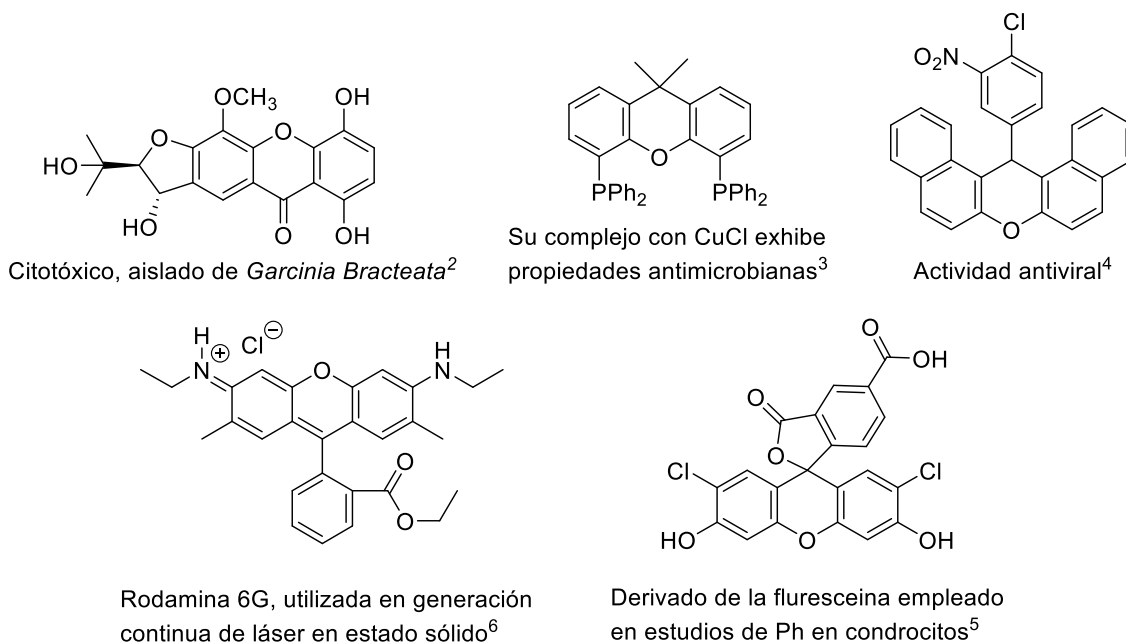


Figura 3. Estructuras de derivados de xanteno con diversas actividades y usos.

Dada la importancia de las propiedades biológicas y la gran versatilidad de aplicaciones de este tipo de compuestos, se han publicado numerosos métodos de síntesis^{7,8} que incluyen tanto procedimientos que emplean catalizadores y reactivos potencialmente tóxicos y que producen grandes cantidades de subproductos, así como otros más respetuosos con el medio ambiente.

1.2. Aspectos medioambientales en las reacciones de síntesis

Hasta el siglo XIX las reacciones químicas se realizaban en agua, lo que limitaba enormemente las transformaciones que podían lograrse, ya que dependían de la solubilidad de los distintos reactivos y productos en ella. Los conocimientos químicos procedían de las reacciones con sólidos y de las reacciones en fase gas o en fase acuosa. La aparición de los disolventes orgánicos (hidrocarburos, nitrilos, organohalogenados, etc.) contribuyó de una forma poderosa al avance en el conocimiento de las transformaciones químicas y a la introducción de nuevos procedimientos o la mejora de los existentes.

No obstante, el carácter volátil de los disolventes orgánicos hace que estos se evaporen y difundan rápidamente en el aire, lo que se traduce en un serio problema medioambiental.

⁷ Forezi, L.; Marra, R.K.F.; de Carvalho da Silva, F.; Ferreira, V.F. *Current Organic Synthesis*, **2017**, *14*, 929.

⁸ Chaudhary, A.; Khurana, J.M. *Current Organic Synthesis*, **2018**, *15* (3), 341.

Como consecuencia, los gastos y esfuerzos asociados a limitar estos riesgos son muy elevados.

Desde los años noventa se ha ido extendiendo el concepto de Química Verde⁹, que tiene en cuenta todos los aspectos relacionados con la seguridad y el desarrollo de nuevas tecnologías encaminadas hacia procesos respetuosos con el medioambiente. Dos de sus objetivos primordiales son el desarrollo de nuevos catalizadores más eficaces y la sustitución de los disolventes orgánicos tradicionales por alternativas más seguras y menos contaminantes. En esta línea, los líquidos iónicos han emergido recientemente como un potencial disolvente para desplazar a los disolventes orgánicos en varios procesos de síntesis, tanto en el laboratorio como a escala industrial.

1.3. Líquidos iónicos

Un líquido iónico (LI) es un fluido constituido exclusivamente por iones y cuyo punto de fusión es inferior a 100 °C. De esta forma, se puede diferenciar entre una sal fundida como el cloruro sódico y un líquido iónico (LI). El NaCl está en fase líquida a una temperatura de 800 °C, demasiado elevada para efectuar la mayor parte de las reacciones químicas.

El primer LI descrito en la bibliografía, el nitrato de etilamonio, fue sintetizado por Walden en 1914. Posteriormente, en los años cincuenta se empezaron a utilizar LIs formados por iones de cloroaluminato y *N*-etilpiridinio como disolventes en técnicas electroquímicas. En los años sesenta y setenta se prepararon sales de amonio, piridinio e imidazolio y se profundizó en la aplicación de este tipo de sustancias en estudios electroquímicos y espectroscópicos. Finalmente, en 1992 se descubrieron nuevos LIs cambiando el anión, por ejemplo, a tetrafluoroborato o hexanofluorofosfato, lo que permitió el despegue y expansión de su estudio y utilización.¹⁰

A partir de entonces, el interés por esta clase de compuestos ha crecido exponencialmente y, prácticamente, se han utilizado en todas las áreas de la química. La atención prestada por la comunidad científica por el tema de los LIs se ve claramente reflejada en el creciente número de publicaciones que aparecen en revistas científicas.

⁹ Anastas P.T.; Warner, J.C. “*Green Chemistry: Theory and Practice*”. Oxford University Press. New York, **1998**.

¹⁰ Wilkes, J.S.; Zaworotko, M.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 13, 965.

Una búsqueda en la base de datos “Web Of Science” sobre el tema “*Ionic Liquids*”, desde el año 1994 hasta la actualidad, arroja más de 126.901 elementos publicados (Figura 4). En lo que ha transcurrido de 2019 se han registrado 6.262 artículos, siendo 9.960 las publicaciones registradas en el año 2018 que, excluyendo las autocitas, se han referenciado desde su aparición un total de 32.361 veces.

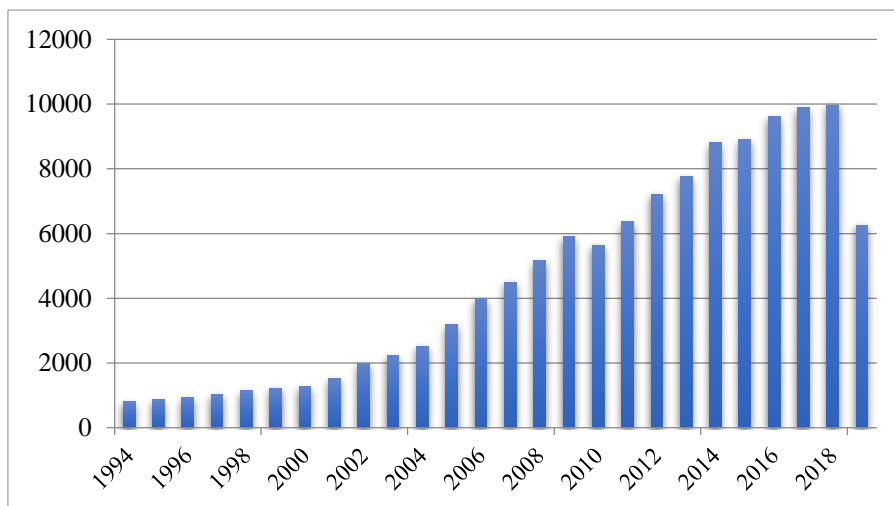


Figura 4. Evolución del número de publicaciones sobre líquidos iónicos en los últimos 25 años.

Estructuras comunes de líquidos iónicos

Los LIs normalmente están formados por un catión orgánico, muchas veces heterocíclico conteniendo generalmente algún átomo de nitrógeno o de fósforo, y un anión que puede ser tanto inorgánico como orgánico.

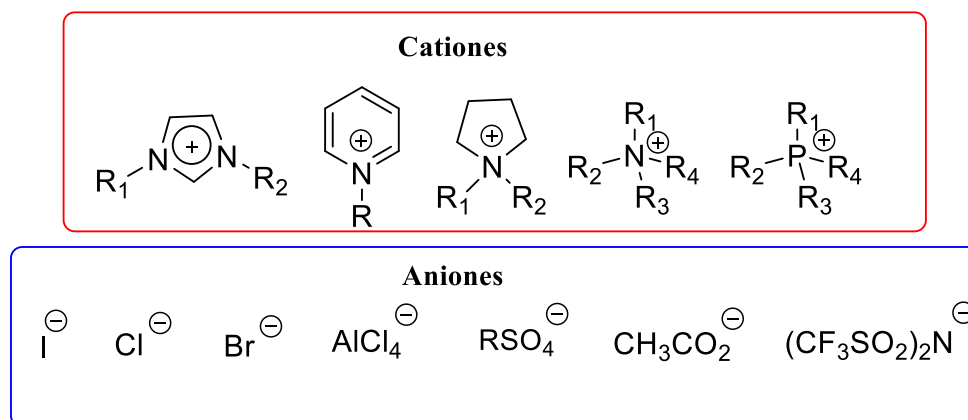


Figura 5. Algunos cationes y aniones más comunes en líquidos iónicos.

A diferencia de las sales tradicionales, en los LIs tanto catión como anión son, por norma general, de tamaños y simetrías muy diferentes (figura 6), de modo que presentan un

empaquetamiento poco eficaz y sus fuerzas atractivas coulombicas son más débiles. Esto provoca que tengan puntos de fusión bajos, así como el que presenten rangos de temperatura amplios en los que se mantienen en estado líquido.

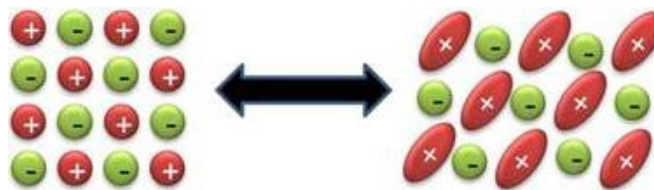


Figura 6. Representación esquemática de empaquetamiento en una sal fundida (izquierda) vs al de un LI (derecha).

Para poder sacar todo el partido de la elección del LI que pueda ser empleado como el más adecuado para cada reacción, es necesario conocer lo mejor posible sus propiedades físico-químicas. Estas están determinadas por la estructura del LI y serán las responsables de las interacciones que se puedan producir, tanto entre sus componentes (anión, grupo central del catión y sustituyentes del mismo), como entre el LI y los solutos (reactivos, intermedios, estados de transición y productos de reacción) de la mezcla de reacción que se establezca (figura 7).

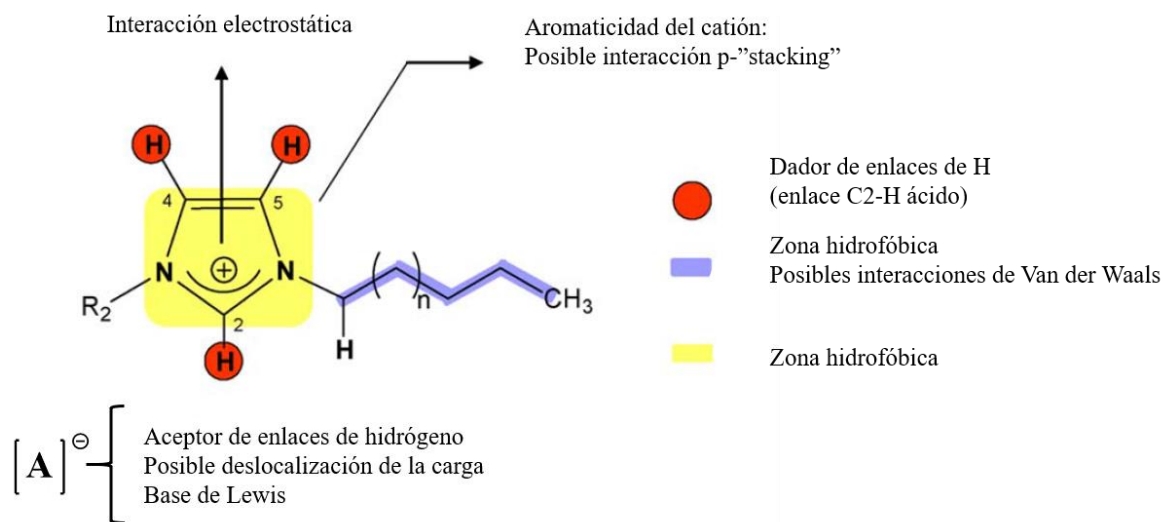


Figura 7. Representación esquemática de los posibles tipos de interacciones presentes en un LI derivado de imidazolio (adaptado de Olivier-Bourbigou, H. y cols..¹¹)

¹¹ Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L., Morvan, D. *Applied Catalysis A: General*, **2010**, 373, 1.

Propiedades físicas de los líquidos iónicos

En los últimos años, los LIs se han convertido en compuestos de gran importancia como disolventes "verdes" para procesos industriales¹², ya que pueden reemplazar a los disolventes orgánicos actualmente usados debido a sus propiedades únicas, tales como:

Baja volatilidad. A presiones y temperaturas moderadas tienen una baja presión de vapor, lo que les convierte en una alternativa mucho menos dañina para el medio ambiente que los disolventes orgánicos tradicionales, al no ocasionar contaminación por evaporación.

Gran estabilidad térmica. Permanecen en estado líquido en un rango de temperaturas muy amplio.

Elevada resistencia a la inflamabilidad o una "inflamabilidad retardada". En ocasiones, los LIs pueden dar lugar a ignición después de su descomposición.

Gran capacidad disolvente. Una gran variedad de compuestos orgánicos, inorgánicos y organometálicos se disuelven en LIs. Asimismo, disuelven con facilidad gases como CO₂, H₂ y O₂.

Alta capacidad calorífica. Los LIs tienen una gran capacidad de almacenamiento de calor a causa de las interacciones ion-ion, lo que los hace adecuados para ser empleados como fluidos de almacenamiento de calor.

Versatilidad estructural. Existe un número muy elevado de combinaciones posibles de anión y catión con diferentes grupos alquilo, lo que permite el diseño del LI idóneo para cada aplicación.

Aplicaciones de los líquidos iónicos

Los LIs se han empleado prácticamente en todos los campos de la química. A continuación, se describen brevemente algunas de las aplicaciones descritas hasta la fecha:

¹² Rogers R.D.; Seddon K.S. *Ionic Liquids. Aplicaciones industriales para química verde.* Sociedad Química Estadounidense: Washington, DC, **2002**. ACS Symposium Series 818.

Fluidos de transferencia de calor en sistemas de energía solar. Algunos son considerados una buena alternativa a los fluidos de intercambio de calor debido al amplio rango de temperatura en el que se encuentran en estado líquido y las buenas propiedades de estabilidad térmica que presentan. Por ello, tienen potencial para competir en el mercado, frente a los fluidos orgánicos sintéticos y los basados en siliconas de mayor éxito.

Agentes rompedores de azeótropos. La separación de azeótropos ha sido uno de los mayores retos en destilación y procesos de membranas. Este problema es a menudo solucionado empleando agentes de extracción. Los LIs son una alternativa interesante y han sido empleados satisfactoriamente en la separación de mezclas azeotrópicas de etanol/agua, acetona/metanol, tetrahidrofurano /agua, metilciclohexano/tolueno y ácido acético/tolueno.

Lubricantes. Presentan propiedades deseadas para todo buen lubricante: baja volatilidad, alta estabilidad térmica y baja temperatura de fluidez. Recientes estudios han mostrado que pueden disminuir la fricción y el desgaste en contactos metal-metal, metal-cerámico y cerámico/cerámico.

Electrolitos en Industria Electroquímica. Se emplean en síntesis electroquímica, disolvente en electrodeposición de metales, baterías, supercondensadores, pilas de combustible, células solares y dispositivos basados en polímeros conductores como sensores electroquímicos, músculos artificiales y dispositivos electrocrómicos.

Membranas líquidas iónicas soportadas. Entre las numerosas ventajas de este tipo de membranas cabe destacar que la cantidad de disolvente necesario es mínima y que los procesos de extracción y recuperación tienen lugar en una única etapa. Sin embargo, su uso industrial es todavía limitado, principalmente debido a aspectos relacionados con la estabilidad de las mismas y el rendimiento a largo plazo. El uso de LI a temperatura ambiente en fase líquida es particularmente interesante, debido a que hace posible la obtención de membranas líquidas soportadas más estables gracias a su carácter no volátil, a la posibilidad de minimizar la solubilidad en las fases circundantes mediante la adecuada selección de los constituyentes y a la alta fuerza capilar.

Usos de líquidos iónicos en Química Orgánica

Los líquidos iónicos pueden ser utilizados en diversas reacciones orgánicas, tanto como disolventes o como catalizadores basándose en sus propiedades características anteriormente comentadas.

Disolventes. Los LIs son disolventes muy complejos que pueden dar lugar a una gran cantidad de interacciones diferentes. Además, de las interacciones coulombicas, los LIs presentan enlaces de hidrógeno, apilamientos π - π , y otras fuerzas de dispersión tales como las de Van der Waals, como se expuso anteriormente (ver figura 7). Por ello, muchos LIs pueden comportarse como disolventes polares frente a sustratos polares, o como disolventes poco polares frente a sustratos poco polares. En el caso de solutos cargados, el componente coulombico en las interacciones soluto-LI es muy fuerte, mientras que, si el soluto es neutro, esta contribución no se produce. Por otro lado, la existencia de enlaces de hidrógeno es crucial para entender la solvatación y los estados de transición de las reacciones químicas.

Catalizadores. Los LIs pueden ser útiles no solo empleados como disolventes, sino que también pueden actuar como catalizadores, co-catalizadores o bien activando al catalizador de una reacción. Además, habitualmente, los LIs pueden ser recuperados y reutilizados varias veces, lo que conlleva una mejora significativa en su eficiencia económica. Normalmente los LIs actúan como catalizadores ácido-base o de transferencia de fase. Se han aplicado a reacciones orgánicas de todo tipo, entre ellas hidrogenaciones y oxidaciones, revistiendo especial importancia las que permiten la formación de enlaces carbono-carbono, tales como la condensación aldólica y las reacciones de Knoevenagel, Michael, Biginelli y Hantzsch, entre otras.¹³ Algunos ejemplos sencillos se recogen en la Figura 8.

¹³ a) Suresh; Sandhu, J.S. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **2011**, 4 (4), 289. b) Suresh; Sandhu J.S. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **2011**, 4 (4), 311

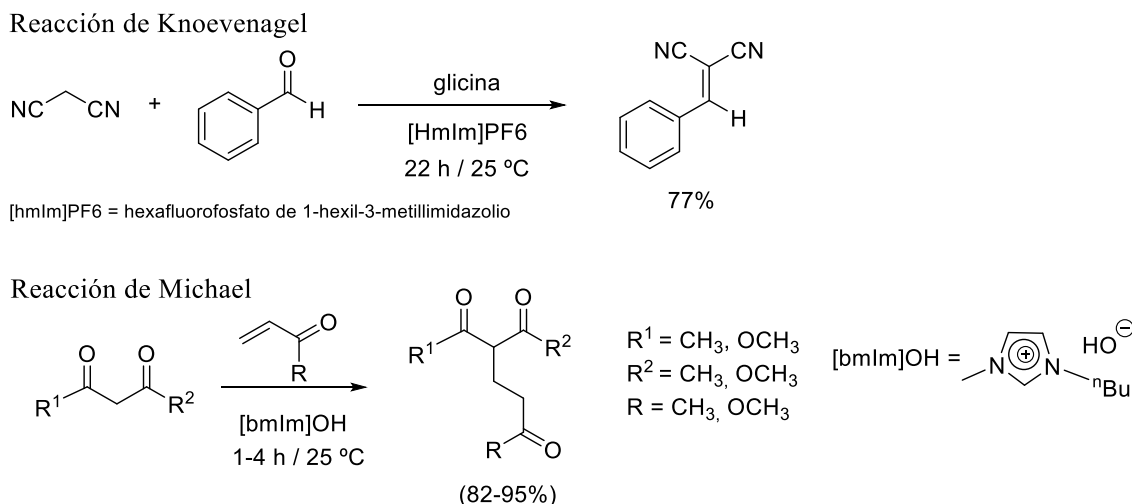


Figura 8. Ejemplos del empleo de LI en reacciones de creación de enlaces C-C.

I.4. Carbohidratos: Aspectos generales

La vida en la tierra necesitó de billones de años para poder desarrollarse como resultado de un extraordinario proceso de reacciones químicas. Productos de estructura sencilla y que fueron abundantes en el mundo prebiótico como el formaldehído, polimerizaron espontáneamente. Estas polimerizaciones fueron seguidas por condensaciones aldólicas que dieron origen a los primeros sacáridos estables. La consiguiente polimerización de estos primeros carbohidratos condujo eventualmente a la síntesis de macromoléculas con propiedades autoreplicantes y al subsecuente origen de la vida. Se acepta el planteamiento que el mundo basado en el ARN precede al del ADN. Sin embargo, se postula hoy en día que el mundo de los glicopolímeros precede al del ARN.¹⁴ Los polímeros de fosfato, presentes también en estos orígenes, en combinación con los sacáridos formaron estructuras análogas a lo que hoy se conoce como ácidos nucleicos. Estos análogos fueron capaces de asociarse entre ellos para formar pares de tipo Watson-Crick y dar así el paso a la próxima estación evolutiva: el mundo basado en el ARN.¹⁵

¹⁴ Joyce, G.F. *Nature*, **2002**, 418, 214.

¹⁵ Stern, R.; Jedrzejewski, M. *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 5061.

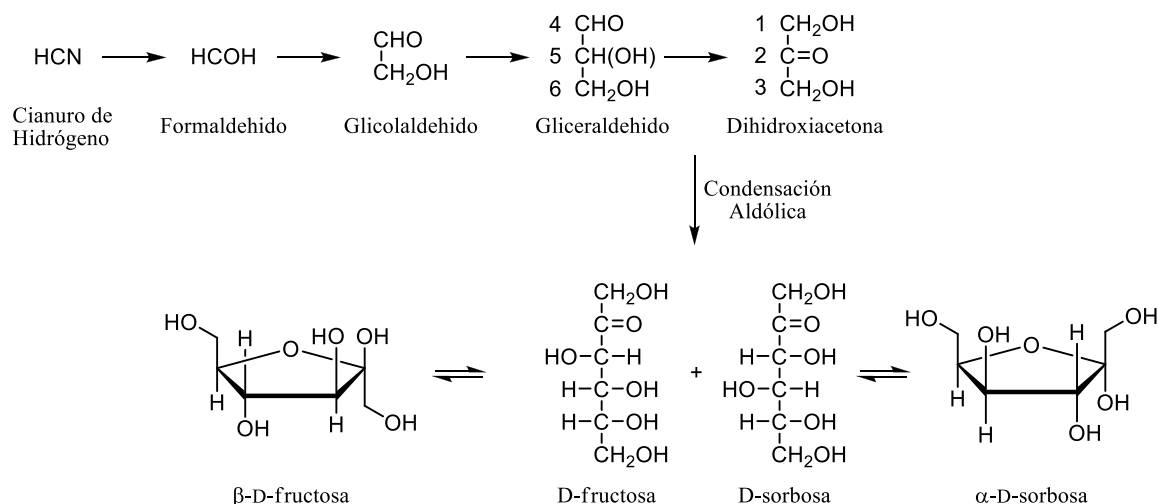


Figura 9. Reacciones que dieron lugar a la aparición de los primeros carbohidratos en el mundo prebiótico.

Hasta los años 60 se había creído que la función de los carbohidratos estaba confinada a la reserva energética y a la constitución estructural.¹⁶ Sin embargo, esta visión comenzó a cambiar en el año 1963 cuando fue aislada una proteína desde *Canavalia ensiformis* que mostraba propiedades aglutinantes de células sanguíneas. Más tarde se descubriría que esta propiedad provenía de una inusual afinidad de la proteína con los carbohidratos de superficie de los eritrocitos, hasta ahí este hecho había quedado como una mera anécdota. Años más tarde, en 1982, se identificó el primer carbohidrato de origen animal capaz de enlazarse a proteínas. Estas proteínas reconocedoras de carbohidratos se denominan lectinas y se encuentran presentes en la superficie de las membranas celulares. Las lectinas interactúan específicamente con glicoconjugados como lo son los glicolípidos, las glicoproteínas y también con oligosacáridos. Estas interacciones carbohidrato-proteína se realizan a través de la acción de enlaces de hidrógeno, complejación de metales, fuerzas de Van der Waals e interacciones hidrofóbicas.

Los carbohidratos no tienen rival en su capacidad codificadora de información biológica. Dos hexopiranosas tienen la posibilidad de combinarse distintamente a través de uniones 1→2, 1→3, 1→4, 1→5 y 1→6, lo que contrasta con la naturaleza lineal de las proteínas y los ácidos nucleicos. Comparando las permutaciones posibles para la estructura de un hexámero, se encuentra que los ácidos nucleicos (con 4 bases

¹⁶ a) Ritchie, G.E.; Moffatt, B. E.; Sim, R.B.; Morgan, B.P.; Dwek, R.A.; Rudd, P.M. *Chem Rev.*, **2002**, *102*, 305. b) Bertozzi, C.R.; Kiessling, L.L. *Science*, **2001**, *291*, 2357. c) Feizi, T. *Immunol. Rev.*, **2000**, *173*, 79.

nitrogenadas) y las proteínas (con 20 aminoácidos) pueden construir un lenguaje biológico de 4.096 y 6.4×10^7 “palabras”, respectivamente. Los carbohidratos por su parte, tienen acceso a $1,05 \times 10^{12}$ permutaciones.¹⁷ Sumado a esto, se deben considerar las variaciones adicionales respecto a la configuración anomérica, tamaño de anillo, sustituciones sobre los hidroxilos (ej. fosforilación, sulfatación, acilación, etc.) que incrementan aún más el elocuente potencial de los carbohidratos. Los sacáridos que determinan los grupos sanguíneos (figura 10), son un buen ejemplo que demuestra que una información biológica puede ser codificada incluso por carbohidratos de cadena corta.

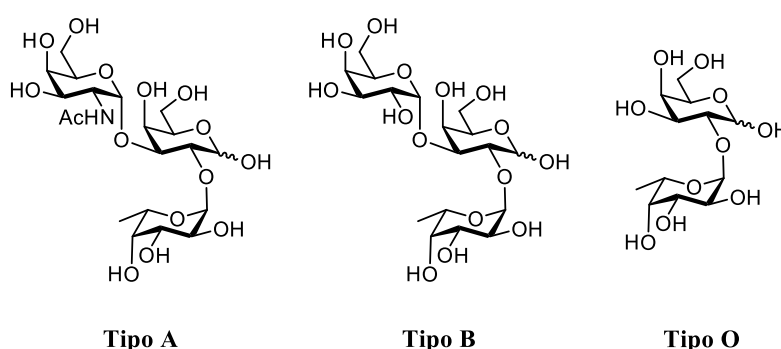


Figura 10. Carbohidratos determinantes de los grupos sanguíneos.

El extraordinario potencial de codificación de los hidratos de carbono ha sido sabiamente utilizado por la naturaleza. Los carbohidratos son los principales mediadores en los procesos de reconocimiento molecular que dan lugar a las más variadas funciones biológicas, tales como: comunicación célula-célula, adhesión, fertilización, diferenciación y desarrollo celular e inmunidad. Por otra parte, fenómenos malignos como son la adhesión de patógenos (bacterias y virus), procesos inflamatorios, metástasis de tumores, etc., también tienen su base en el reconocimiento de carbohidratos.

La glicosidación añade otra dimensión en la complejidad de los procesos de señalización celular y expande la habilidad de la célula para modular la función proteica. La complejidad estructural de la parte sacárida de los glicoconjugados va desde un simple monosacárido hasta polisacáridos lineales o ramificados que poseen cientos de unidades

¹⁷ Lee, Y.C.; Lee, R.T. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 321.

monosacáridas.¹⁸ Se estima que alrededor del 50% del proteoma humano está glicosidado.¹⁹

Los procesos inflamatorios son otro buen ejemplo de la función biológica de los carbohidratos. El tetrasacárido Sialil Lewis X (sLeX, figura 11, izquierda) que se encuentra presente sobre la superficie de los leucocitos es reconocido por las selectinas de la membrana de las células epiteliales cuando el organismo está siendo atacado por algún patógeno. De esta manera, el leucocito es “reclutado” mediante un proceso de reconocimiento carbohidrato-proteína, para luego ser localizado sobre el foco de la infección.

Un proceso similar es el que utiliza el virus de la influenza para infectar a la célula huésped. En este caso, la lectina viral llamada hemaglutinina interacciona con los ácidos siálicos de la superficie celular para luego incorporarse e infectar a esta mediante endocitosis.²⁰

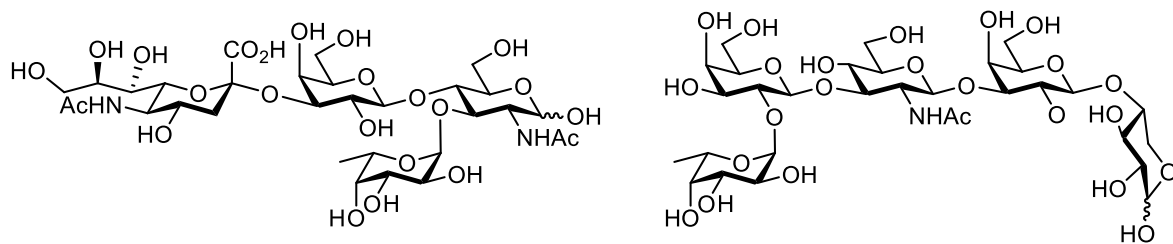


Figura 11. Izquierda: estructura del tetrasacárido Sialyl Lewis X, que está involucrado en procesos de adhesión celular. Derecha: estructura del principal oligosacárido presente en la leche materna humana.

Estudios recientes, sugieren el importante rol de los glicanos en la regulación del desarrollo y función del sistema nervioso. La glicosidación influye sobre los procesos de crecimiento y morfología neuronal, y podría estar relacionada con los procesos moleculares que permiten el aprendizaje y la memoria.²¹ Los defectos en la producción de determinados glicanos y su incorporación a otras biomoléculas (proteínas y lípidos principalmente) están relacionados con una serie de enfermedades congénitas. Entre ellas destacan la calcinosis tumoral y el síndrome de Walker-Warburg que corresponden a defectos en la incorporación de N-acetilgalactosamina y manosa, respectivamente.²²

¹⁸ Kleene, R.; Schachner, M. *Nat. Rev. Neurosci.*, **2004**, *5*, 195.

¹⁹ Apweiler, R.; Hermjakob, H.; Sharon, N. *Biochim. Biophys. Acta*, **1999**, *1473*, 4.

²⁰ Varki, A. *Glycobiology*, **1993**, *3*, 970.

²¹ Murrey, H.; Hsieh-Wilson, L. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 1708.

²² Jaeken, J.; Matthijs, G. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.*, **2007**, *8*, 261.

El descubrimiento de la extensa función biológica de los glicoconjugados ha producido un interés creciente por los hidratos de carbono. Además, este conocimiento ha abierto las puertas para el desarrollo de un nuevo campo denominado glicociencia, donde el conocimiento de la química, estructura y características conformacionales de los carbohidratos es un pilar fundamental para la expansión y profundización de este conocimiento.

Aplicaciones sintéticas de los carbohidratos

Los carbohidratos son el grupo más abundante dentro del denominado “pool quiral”. Sin embargo, estos han recibido menos atención en comparación a los aminoácidos, terpenos y alcaloides. Según el tipo de azúcar, se presentan distintas secuencias de centros estereogénicos contiguos que pueden ser aprovechados en síntesis asimétrica como reactivos, ligandos en organocatálisis, auxiliares quirales, etc.²³ Son numerosos los ejemplos de síntesis de productos cuyos centros estereogénicos provienen de un carbohidrato. Una buena muestra de esto es la síntesis total de la tetrodotoxina (TTX), un alcaloide guanidínico de origen marino y toxina potente que Sato y col. sintetizaron desde la D-glucosa.²⁴

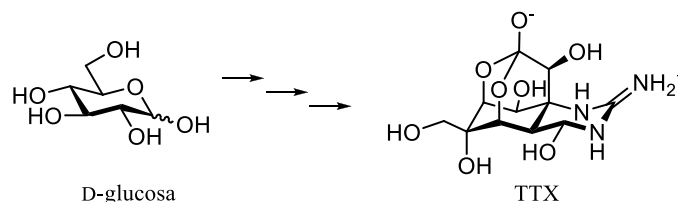


Figura 12. Estructura de la tetrodotoxina (TTX) sintetizada desde glucosa por K. Sato y col.

Las aplicaciones de los carbohidratos en organocatálisis están bien representadas por la cetona derivada de fructosa (Figura 13) que es utilizada en la epoxidación asimétrica de Shi.²⁵ La primera etapa de esta reacción consiste en la formación de un dioxirano como resultado de la reacción entre el carbonilo del auxiliar quiral y $2\text{KSO}_3 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (oxone[®]). La consiguiente reacción del dioxirano quiral con la olefina genera el correspondiente epóxido con un elevado exceso enantiomérico.

²³ Boysen, M. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 8648.

²⁴ Sato, K.; Akai, S.; Shoji, H.; Sugita, N.; Yoshida, S.; Nagai, Y.; Suzuki, K.; Nakamura, Y.; Kajihara, Y.; Funabashi, M.; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 1234.

²⁵ a) Shi, Y. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 488. b) Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis*, **2000**, 1979.

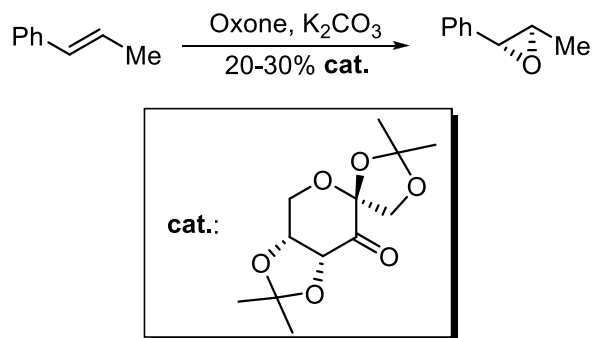


Figura 13. Epoxidación asimétrica de Shi.

Los carbohidratos, además, constituyen una buena opción en el diseño de ligandos para la síntesis de complejos metálicos con aplicaciones en síntesis asimétrica.²⁶

Grupos protectores

Los grupos protectores y las estrategias de protección son unos de los componentes más importantes en la síntesis de moléculas orgánicas debido a la gran cantidad de grupos funcionales que pueden presentarse en las mismas.

La mayoría de los carbohidratos tienen grupos hidroxilos, y las transformaciones de estos sustratos requieren de estrategias regioselectivas de protección. Muchos grupos protectores proporcionan efectos químicos o físicos, tales como el aumento o disminución de la reactividad, solubilidad, pH, etc.

Los grupos protectores utilizados en cualquier área de la química orgánica son los mismos que se emplean en la química de los carbohidratos, pero la diferencia es que, a pesar del número de grupos hidroxilo presentes en estos últimos, su distinta reactividad permite que las reacciones de introducción de grupos protectores usadas en los carbohidratos sean regioselectivas. Además, los grupos protectores más utilizados en la química de los carbohidratos son aquellos que se usan para la protección del grupo hidroxilo, así como los de los grupos amino y carboxilo.

La cantidad de grupos hidroxilos en los carbohidratos y la necesidad de proteger regioselectivamente grupos específicos hacen que sea esencial el conocimiento de las

²⁶ a) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Ruiz, A; Díaz, Y.; Castellón, S.; Claver, C. *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 2165. b) Gyurcsik, G.; Nagy, L *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 203, 81.

estrategias de protección y desprotección, ya que hay muchos factores que influyen, como las condiciones térmicas y de acidez, entre otros.

Se consideran como grupos protectores relativamente permanentes a los acetatos, benzoatos, benciléteres y algunos acetales, ya que tienen una adecuada estabilidad y eficiencia en su introducción/eliminación.

Los acetatos y benzoatos suelen tener condiciones de protección y desprotección similares, utilizándose cloruros de benzoilo y anhídridos, respectivamente en piridina para su introducción. En general, los benzoatos y acetatos son excelentes grupos protectores porque se pueden introducir y eliminar con rendimientos buenos y en condiciones moderadas.

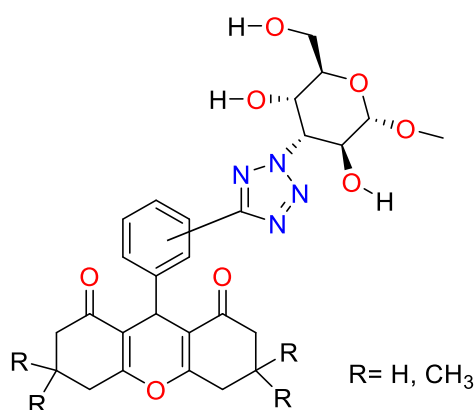
Sin embargo, las bencilaciones se realizan en condiciones básicas fuertes, usualmente bromuro de bencilo e hidruro sódico en un disolvente polar no prótico. Los éteres bencílicos son muy estables y se desprotegen mediante hidrogenólisis catalítica utilizando catalizadores como el paladio.

Otro grupo protector relevante lo constituyen los acetales de tipo bencilidénico, ya que permiten la protección de dos grupos hidroxilos en posiciones contiguas. Resisten condiciones muy básicas y se eliminan fácilmente en condiciones ácidas.

II. Objetivos

Como se ha comentado en la Introducción de esta Memoria, los derivados de xanteno exhiben una amplia variedad de actividades biológicas. Sin embargo, en muchas ocasiones presentan problemas de solubilidad en medios fisiológicos. Una forma de abordar una posible solución a este problema sería llevar a cabo su acoplamiento con derivados de glicósidos, compuestos que poseen propiedades hidrofílicas. No existen precedentes descritos en la literatura científica de compuestos formados por unión de derivados de xanteno y glicósidos. Por otro lado, cada una de estas unidades estructurales presenta asociadas diversas propiedades biológicas, por lo que no resulta descabellado pensar que su presencia conjunta en una molécula podría actuar de manera sinérgica, accediéndose así a potenciales e interesantes actividades farmacológicas.

Por tanto, el reto que se plantea en el presente trabajo es la preparación de estructuras novedosas, consistente en el acoplamiento de derivados xanténicos con unidades de carbohidratos convenientemente sustituidas.



En concreto, en esta Memoria el esfuerzo se ha focalizado en las siguientes acciones:

- Búsqueda de una metodología sintética para la síntesis de derivados de xanteno eco-sostenible, de forma que se eliminen o reduzcan los problemas ocasionados por la química convencional. Se intenta sustituir los disolventes contaminantes por otros inocuos, encontrar catalizadores efectivos, minimizar los residuos y economizar la energía consumida en la realización de procesos químicos, en coherencia con los principios de la Química Verde.
- Preparación de derivados de carbohidratos no comunes, a partir de glucósidos comunes, mediante derivatización con grupos protectores convencionales.

- Estudiar el acoplamiento de unidades derivadas de xanteno y carbohidratos que llevaría a la formación de nuevas estructuras con potencial farmacológico.

III. Discusión de resultados

Como se ha comentado en la introducción, los líquidos iónicos han surgido como una buena alternativa a los disolventes orgánicos habituales en diversas aplicaciones, por lo que en este trabajo se propone su estudio dentro del campo de la formación de derivados de xanteno mediante una metodología sostenible.

Los LIs se pueden calificar como "disolventes de diseño" ya que, variando las estructuras de los iones que los forman, se pueden conseguir billones de combinaciones diferentes, una cantidad inmensa comparada con los menos de 300 disolventes orgánicos tradicionales más usados en la industria química. Gracias a esto es posible diseñar el LI con las características más adecuadas para cada aplicación.

Teniendo en cuenta el tipo de reacciones a realizar en la síntesis de derivados de xanteno que se pretendían preparar, el líquido iónico (LI) que se eligió para comprobar su efectividad en la síntesis de este tipo de sustratos fue el metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio, [MMIm][MSO₄], de acuerdo a la forma más extendida para representar a este compuesto. Hay que señalar que hasta la fecha no se ha establecido ningún criterio para nombrar los LIs de forma esquemática y, en general, se suele recurrir a indicar los iones entre corchetes.

De acuerdo al sistema propuesto por Welton y Hallet para describir los LIs de forma esquemática,²⁷ este compuesto se representaría como [C₁C₁Im][C₁SO₄]. El sistema propuesto por ambos autores se basa en el empleo de un sistema alfanumérico en el que la letra C se usa para hacer referencia a las diferentes cadenas alquílicas enlazadas tanto al catión como al anión y con un subíndice numérico se indica el número de átomos de carbono de las mismas. Para describir el grupo que corresponde a la parte catiónica, generalmente aromático, se usa una abreviatura alfabética. Así, por ejemplo, la abreviatura "Im" se emplea para referirse a cationes de tipo imidazolio, la abreviatura "Py" se usa para cationes de tipo piridinio, la abreviatura "Pyr" se usa para los cationes de tipo pirrolidinio, siendo "Morph" la empleada para cationes morfolinio, "Pip" para cationes piperidinio, "Quin" para cationes tipo quinolinio, "N" para amonio cuaternario y "P" para fosfonio cuaternario. La posición de las cadenas alquílicas se establece mediante un superíndice, entendiéndose que se encuentran unidas al heteroátomo (o los

²⁷ Hallet, J.P.; Welton, T., *Chem Rev.*, **2011**, *111*, 3508.

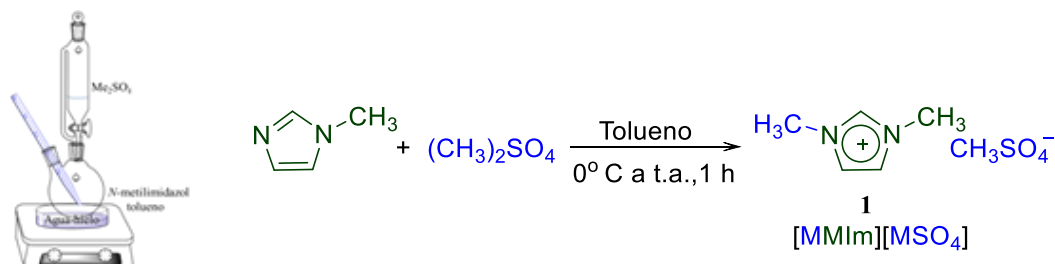
heteroátomos cuando haya más de uno), si no se indica expresamente. La longitud de las cadenas alquílicas se indica con un subíndice. Se asume que estas son lineales y saturadas a menos que se indique expresamente. Así, la presencia de insaturaciones se expresa indicando el número de las mismas y la posición de la misma en la cadena entre los carbonos correspondientes; por ejemplo, el catión 1-vinil-3-metilimidazolio se denotaría como $[(C_1=C_2)C_1Im]^+$. Cuando la cadena alquílica no sea lineal se señala de la forma tradicional; por ejemplo, el catión 1-*terc*-butil-3-metilimidazolio se denotará como $[^tC_4C_1Im]^+$. En los casos en los que la cadena lateral esté funcionalizada, se indica el tipo y posición del grupo funcional, ubicando con un superíndice su posición en la misma; por ejemplo, la abreviatura $[(HO)^4C_4C_1Im]^+$ correspondería a un catión imadazolio, en el que se indica la presencia de un alcohol en el carbono terminal de la cadena de butilo ubicada sobre uno de los átomos de nitrógeno. Este sistema suele emplearse para aquellos LI de estructura más compleja. Así, el bis(trifluorometanosulfonyl)amiduro de 1-hexil-2,3,5-trimetilpiridinio se representaría esquemáticamente como $[C_6^1C_1^2C_1^3C_1^5Py][NTf_2]$.

Las razones primordiales para la elección del líquido iónico indicado fueron su facilidad de preparación y sus propiedades físico-químicas. Los cationes *N,N*-dialquilimidazolio tienen una estructura electrónica que contiene 4 electrones deslocalizados en 3 centros a lo largo del grupo N1-C2-N3, un doble enlace entre los carbonos 4 y 5, en el lado opuesto del anillo, y una deslocalización débil en el centro del anillo. Los átomos de hidrógeno en las posiciones 2, 4 y 5 soportan prácticamente la misma carga, pero el átomo de carbono en la posición 2 está cargado positivamente, debido al déficit electrónico en el enlace C=N, mientras que los carbonos C-4 y C-5 son prácticamente neutros. Esto provoca que el átomo de hidrógeno en posición 2 tenga una acidez de Lewis alta (como resultado de la carga positiva deslocalizada), que es una de las claves para entender las propiedades de este tipo de LIs.²⁸ Además, la acidez de este átomo de hidrógeno en posición 2 favorece la formación de enlaces de hidrógeno, como se ha señalado anteriormente.

²⁸ Weingärtner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 654.

III.1. Síntesis del metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio (1)

El líquido iónico, metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio, se prepara de forma eficiente y simple mediante la adición de sulfato de dimetilo sobre una disolución de *N*-metilimidazol en tolueno. Esta reacción resultó ser muy exotérmica, por lo que las adiciones de sulfato de dimetilo se realizaron gota a gota y manteniendo el matraz de reacción en un baño de agua-hielo con el fin de controlar la temperatura durante la adición dejando, posteriormente, que se alcance la ambiente.



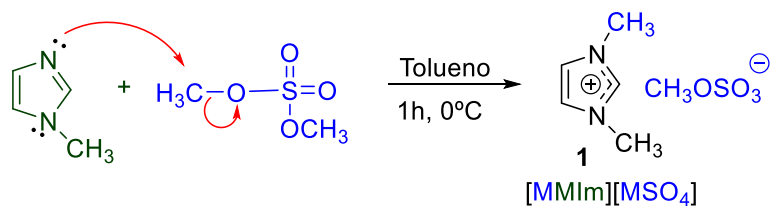
Esquema 1. Procedimiento de preparación del líquido iónico.

Tras completarse la reacción se observan dos fases en la mezcla de reacción. La fase superior (tolueno) se separa por decantación y la fase inferior se extrae tres veces con acetato de etilo. El acetato de etilo se elimina a presión reducida en el rotavapor, obteniéndose un líquido de color amarillo pálido con un 91% de rendimiento.



Imagen 1. Aspecto del LI sintetizado

La reacción que ocurre es una alquilación del nitrógeno en la posición 3 del heterociclo, mediante un mecanismo de reacción tipo S_N2 , que implica el ataque del par de electrones libres situado en el orbital sp^2 del nitrógeno sobre uno de los grupos metilos del sulfato de dimetilo, lo que da lugar a una sal formada por un carbocatión *N,N*-dimetilimidazolio y un anión metilsulfato.



Esquema 2. Mecanismo tipo S_N2 de formación del líquido iónico.

La estructura de la molécula se confirmó mediante RMN- ^1H y RMN- ^{13}C . En la figura 14 se muestran las asignaciones de los desplazamientos registrados para cada uno de los protones del líquido iónico, así como de los átomos de carbono presentes en el LI.

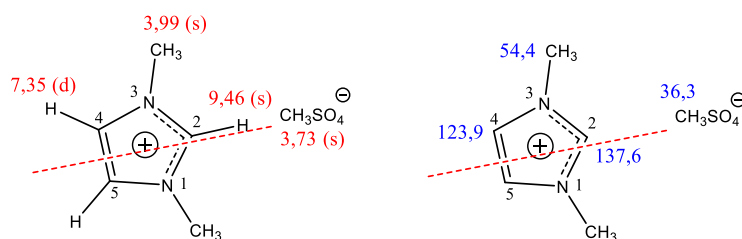


Figura 14. Asignaciones de RMN- ^1H (rojo) y RMN- ^{13}C (azul) en ppm.

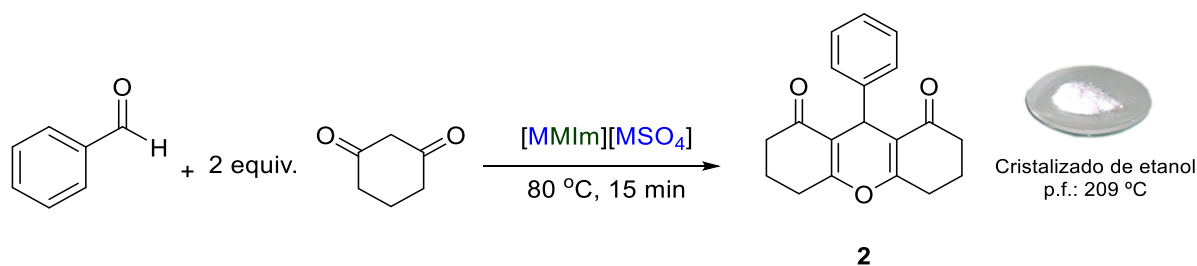
Dada la simetría de la molécula se observan tan solo cuatro señales, que corresponden a un hidrógeno en el carbono-2 (9,46 ppm); dos hidrógenos sobre los carbonos 4 y 5 (7,35 ppm); seis hidrógenos de los metilos sobre nitrógeno (3,99 ppm); y tres hidrógenos correspondientes al grupo metilo del anión metilsulfato (3,73 ppm). Es de destacar la posición a campo bajo del protón en C-2, característica de protones ácidos, lo que explica la facilidad con la que puede formar enlaces de hidrógeno.

Asimismo, respecto a las señales correspondientes a los carbonos de la molécula se detectan las cuatro siguientes: 137,6 ppm (C-2); 123,9 ppm (C-4 y C-5); 54,4 ppm ($\text{CH}_3\text{-N}$); y 36,3 ppm (CH_3SO_4^-).

III.2. Síntesis de derivados de xanteno

Una vez preparado el LI se comenzó por determinar la efectividad del mismo en la síntesis de derivados de xantenos. Para ello se decidió abordar en primer lugar la reacción entre el benzaldehído y la ciclohexano-1,3-diona en el LI, con la idea que este actuase como disolvente y catalizador de la reacción.

Se procedió a mezclar un equivalente de benzaldehído con dos de ciclohexano-1,3-diona en el LI, en una proporción de 3 mL de LI por mmol de benzaldehído. Tras realizar ensayos a varias temperaturas, se determinó que la reacción se completaba en 15 minutos al calentar la mezcla de reacción a 80 °C. El producto final se separa de la mezcla de reacción añadiendo agua fría, lo que provoca su precipitación. Tras su aislamiento por filtración y purificación (cristalización de etanol), se obtuvo la 9-fenil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (**2**) con un 61 % de rendimiento.



Esquema 3. Procedimiento para la síntesis del compuesto **2**.

El compuesto obtenido fue caracterizado mediante espectroscopía de RMN. En su espectro de RMN-¹H se observan las señales correspondientes a los cinco protones aromáticos (7,33-7,23 ppm); el protón en posición bencílica (4,84 ppm) y los doce protones de los grupos metileno (2,66-2,04 ppm).

En su espectro de RMN-¹³C se observan únicamente 11 señales, en lugar de las 19 esperadas, debido a la simetría de la molécula: C=O (196,5 ppm); tres C-H aromáticos (128,4, 128,1 y 126,4 ppm); el C aromático unido al C-9 (144,4 ppm); dos C=C (163,9 y 116,9 ppm); el carbono bencílico (31,6 ppm); y tres CH₂ (37,0, 27,2 y 20,3 ppm).

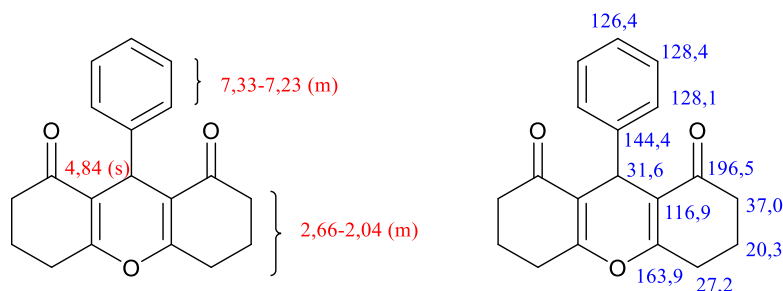


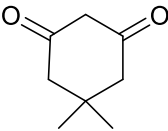
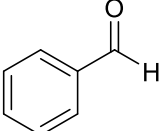
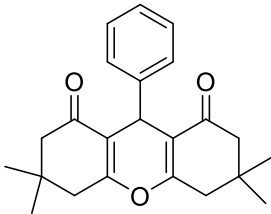
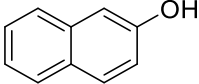
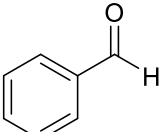
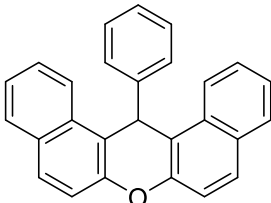
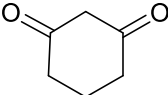
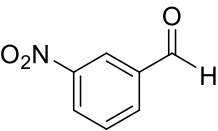
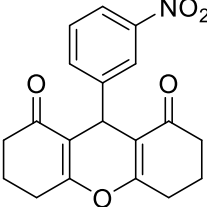
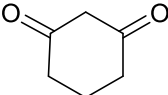
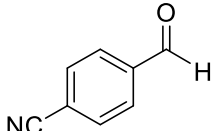
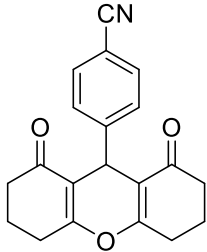
Figura 15. Asignaciones de RMN-¹H (rojo) y RMN-¹³C (azul) del compuesto **2** en ppm.

Para comprobar la aplicabilidad del método experimental comentado, se decidió preparar una batería de compuestos derivados de xanteno, utilizando diversos benzaldehídos sustituidos y variando el componente nucleofílico, teniendo en mente que los sustituyentes del aldehído puedan servir posteriormente como punto de anclaje de las unidades glicosídicas, cuya preparación se comentará más adelante.

Se procedieron a realizar diversos ensayos utilizando como componentes nucleofílicos la ciclohexano-1,3-diona, la dimedona (5,5-tetrametilciclohexano-1,3-diona) y el 2-naftol. Los componentes electrofílicos empleados fueron el benzaldehído, el 3-nitrobenzaldehído y el 4-cianobenzaldehído. El procedimiento seguido fue el indicado en la preparación del compuesto **2**. En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos y las

condiciones de reacción necesarias para que se completasen las reacciones, así como los rendimientos registrados.

Tabla 1. Derivados de xanteno sintetizados y condiciones de reacción

Componente nucleofílico	Aldehído	Condiciones de reacción	Producto final (rendimiento)
		LI, 80 °C, 15 min	 3 (58 %)
		LI, 100 °C, 1 h	 4 (71 %)
		LI, 80 °C, 24 h	 5 (100%)
		LI, 60 °C, 24 h	 6 (100%)

Las estructuras de los compuestos **3** a **6** fueron establecidas sobre los datos de espectroscopía de RMN, que se presentan a continuación:

Compuesto **3**.- 3,3,6,6-tetrametil-9-fenil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona:

En su espectro de RMN-¹H se observan las señales correspondientes a los cinco protones aromáticos (7,29-7,10 ppm); el protón de la posición bencílica (4,75 ppm); los ocho protones de los metilenos (2,46 y 2,20 ppm); doce protones de los metilos (1,10 y 0,99 ppm, desplazamientos correspondientes a los que están por la cara α y β , respectivamente).

En su espectro de RMN-¹³C se observan, debido a la simetría de la molécula, solamente 13 señales: una del C=O (196,3 ppm); dos de C=C (162,2 y 115,7 ppm); tres de C-H aromáticos (128,4, 128,0 y 126,3 ppm); una de C aromático (144,1 ppm); una de C bencílico (31,6 ppm); dos de CH₂ (32,2 y 50,7 ppm) y dos de CH₃ (29,2 y 27,3 ppm).

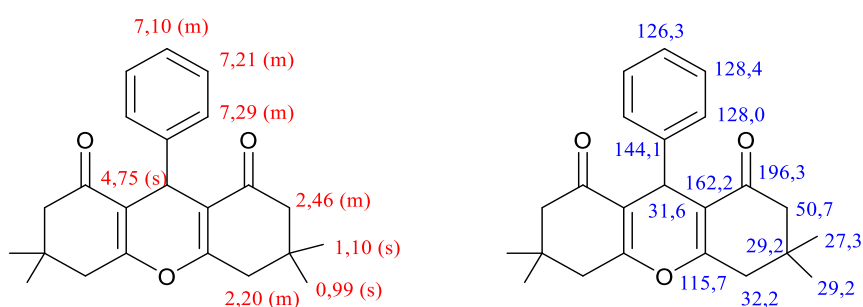


Figura 16. Asignaciones de RMN-¹H (rojo) y RMN-¹³C (azul) del compuesto 3 en ppm.

Compuesto 4.- 14-fenil-14H-dibenzo[a, j]xanteno:

En su espectro de RMN-¹H se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos (8,40-6,99 ppm) y al protón bencílico (6,49 ppm).

En su espectro de RMN-¹³C se observan un total de 14 señales correspondientes a los carbonos aromáticos de la molécula, apareciendo el carbono bencílico a 38 ppm.

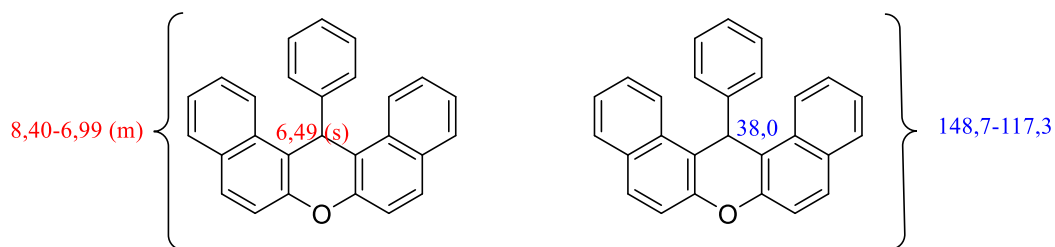


Figura 17. Asignaciones de RMN-¹H (rojo) y RMN-¹³C (azul) del compuesto 4 en ppm.

Compuesto 5.- 9-(3-nitrofenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8 (2H)-diona:

En su espectro de RMN-¹H se observan señales correspondientes a los protones aromáticos (7,99-7,38 ppm), el protón de la posición bencílica (4,88 ppm), los doce protones de los metilenos (2,72-1,98 ppm).

En su espectro de RMN-¹³C se observan únicamente 13 señales, debido a la simetría de la molécula: dos C=O (196,5 ppm); cuatro C-H aromáticos (135,9, 128,7, 122,6 y 121,8 ppm); dos carbonos cuaternarios aromáticos (148,4 y 146,5 ppm); cuatro C=C (164,6 y 115,7 ppm); un CH bencílico (33,0 ppm); y tres CH₂ (36,8, 27,1 y 20,2 ppm).

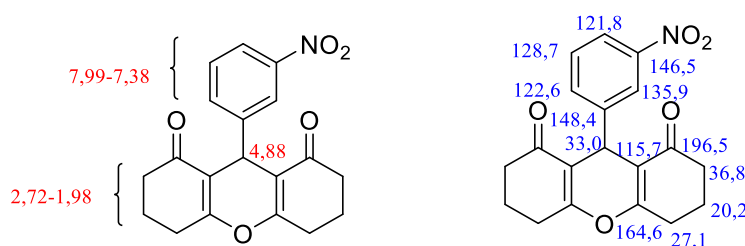


Figura 18. Asignaciones de RMN-¹H (rojo) y RMN-¹³C (azul) del compuesto **5** en ppm.

Compuesto **6**.- 4-(1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)benzocitrilo:

En su espectro de RMN-¹H se observan señales correspondientes a los protones aromáticos (7,53-7,41 ppm), el protón de la posición bencílica (4,82 ppm), los doce protones de los metilenos (2,66-1,98 ppm).

En su espectro de RMN-¹³C se observan únicamente 12 señales, debido a la simetría de la molécula: dos C=O (196,3 ppm); cuatro C-H aromáticos (132,0 y 129,3 ppm); dos carbonos cuaternarios aromáticos (149,6 y 110,2 ppm); cuatro C=C (164,4 y 115,9 ppm); un C-H bencílico (36,8 ppm); y tres CH₂ (32,3, 27,1 y 20,2 ppm).

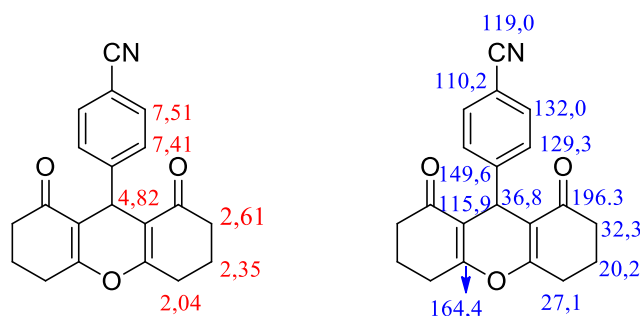


Figura 19. Asignaciones de RMN-¹H (rojo) y RMN-¹³C (azul) del compuesto **6** en ppm.

El mecanismo que se propone contempla que el primer paso consista en la activación del carbonilo del aldehído, por formación de un enlace de hidrógeno a través del situado sobre el carbono 1 de la parte carbocatiónica del LI, seguido de ataque del

enol del compuesto, formación asistida por el mismo fenómeno de enlace con el catión del LI, enol que actúa como nucleófilo para dar el correspondiente compuesto carbonílico α,β -insaturado intermedio, tras una reacción de deshidratación (condensación de Knoevenagel). La propuesta de formación del puente de hidrógeno entre el catión del LI y el compuesto carbonílico para la activación del mismo viene avalada por el hecho que se ha descrito que en el caso de LIs en los cuales el C-2 del anillo de imidazol se encuentra sustituido no tienen lugar estas reacciones.²⁹ Asimismo, se ha puesto de manifiesto el importante papel que juega este tipo de interacción en las reacciones de Diels-Alder que emplean compuestos carbonílicos como dienófilos. Cuando se emplean LIs en los que la parte catiónica es un sistema de 1,3-dialquilimidazolio se alteran sustancialmente los ratios de los aductos *endo* y *exo*.³⁰

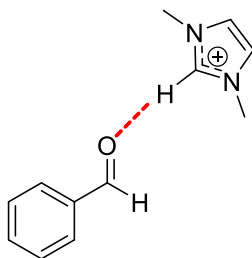
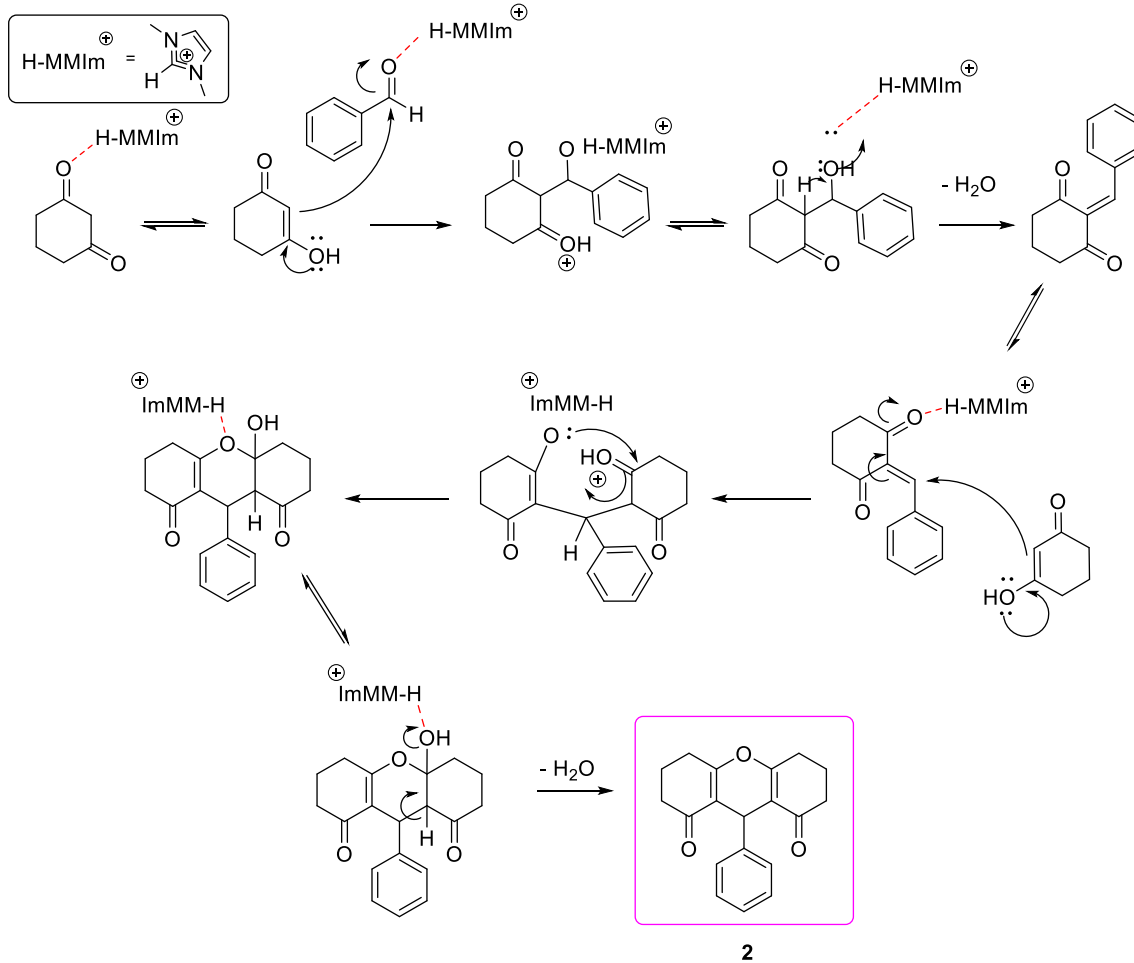


Figura 20. Enlace de hidrógeno entre H-2 del catión 1,3-dimetilimidazolio y el oxígeno del grupo carbonilo del benzaldehído.

El segundo paso implica la adición conjugada de una segunda molécula del enol al compuesto carbonílico α,β -insaturado previamente formado (reacción tipo Michael) para, posteriormente, producirse una ciclación y a continuación una deshidratación para dar la unidad de 4*H*-pirano, generándose así los derivados xanténicos. Se muestra en el esquema 4 la propuesta concreta para la preparación del compuesto **2**.

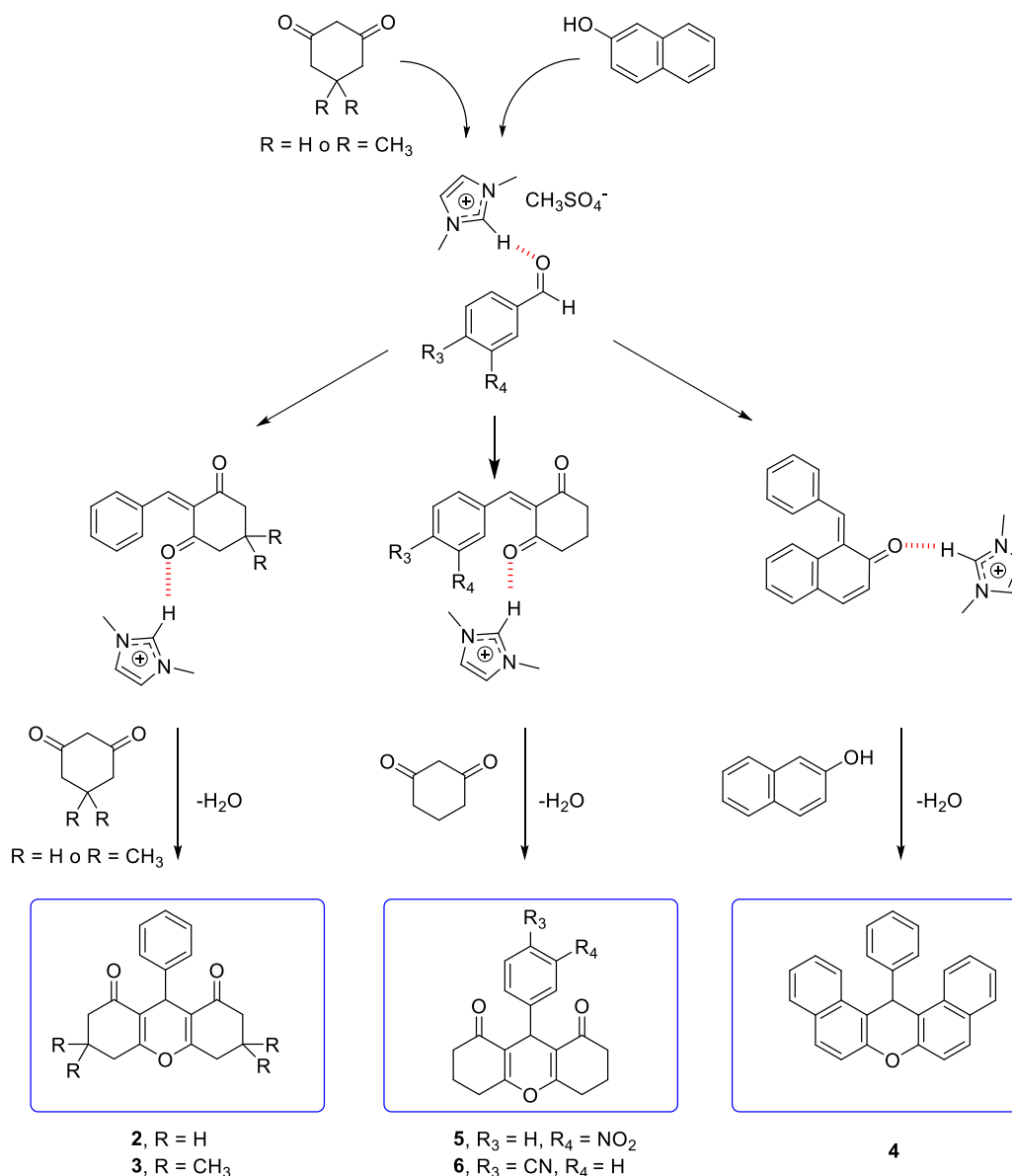
²⁹ Verdía, P.; Santamarta, F.; Tojo, E., *J. Chem. Educ.*, **2017**, 94, 505

³⁰ Aggarwal, A.; Lancaster, N.L.; Sethi, A.R.; Welton, T. *Green Chem.*, **2002**, 4 (5), 517.



Esquema 4. Propuesta mecánica para la formación del derivado de xanteno **2** catalizada por el metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio.

En el esquema 5 se resumen las síntesis de derivados de xanteno llevadas a cabo en esta parte del trabajo, atendiendo al mecanismo expuesto con detalle en el esquema 4.



Esquema 5. Propuesta de ruta mecánica para la formación de los compuestos 2, 3, 4, 5 y 6.

III.3. Derivados de glicósidos

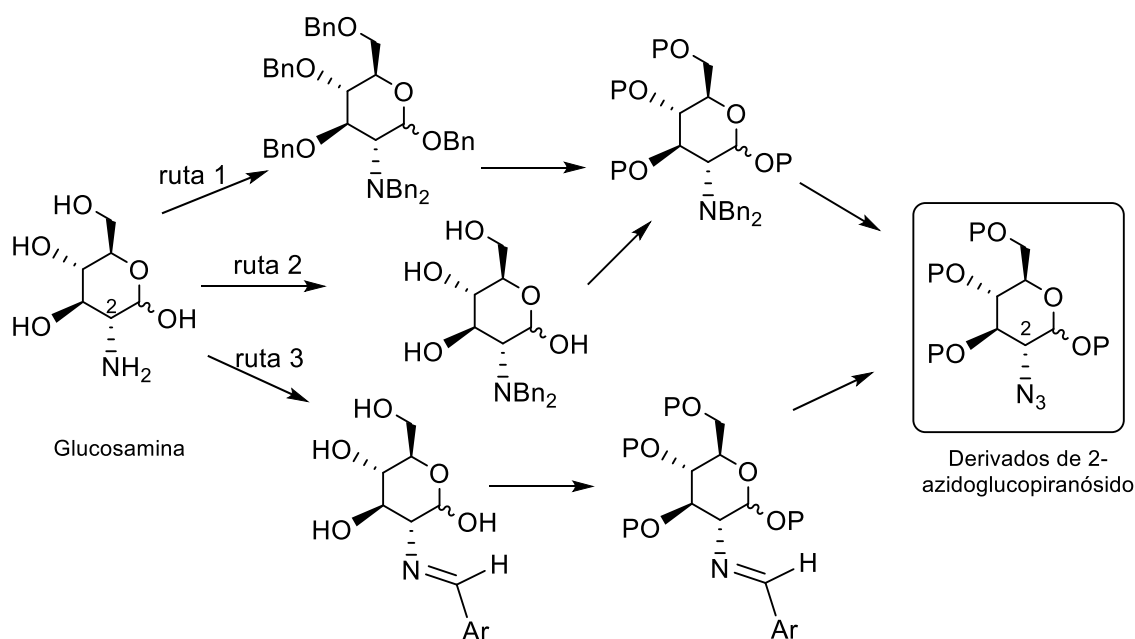
Para la preparación de las unidades glicósídicas se partió en todos los casos de productos comerciales. En concreto, se utilizaron: D-glucosamina y metil- α - y β -D-glucopiranosido. Se siguieron procesos de protección y desprotección con el fin de acceder a estructuras sustituidas en el carbono-2 y en el carbono 3 con un grupo azida, con la idea de fijar un punto de anclaje con unidades derivadas de xanteno. Los grupos

azida aparte de ser resistente en muchas condiciones de reacción, en la posición del carbono-2 no son participativos lo que permite mayor selectividad en la glucosilación.³¹

A continuación, se describen las transformaciones realizadas sobre la glucosamina y la obtención de derivados de altrosa y alosa con un grupo azida axial en el carbono-3 desde un derivado de glucosa. Los derivados de altrosa y alosa son difíciles de obtener y tienen un gran interés en la industria farmacéutica.

III.3.1. Preparación de derivados de 2-azidoglicopiranosido

Los derivados 2-azidoglicopiranosidos se pueden obtener mediante secuencias de reacciones de protección-desprotección partiendo de glucosamina, según se indica en el esquema 6.



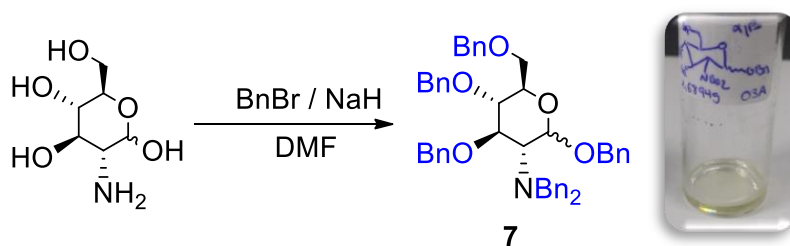
Esquema 6. Posibles rutas para la obtención de derivados de 2-azidoglicopiranosidos.

Ruta 1: Síntesis de (3R, 4R, 5S, 6R)-N,N-dibencil-2,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloxi)metil tetrahidro-2H-pirano-3-amina (7)

La perbencilación del producto de partida, por tratamiento con una base fuerte, hidruro de sodio, y adición de bromuro de bencilo resultó ser una reacción muy exotérmica, por lo que se realizó por adición lenta del reactivo y manteniendo el matraz sumergido en un baño agua-hielo. Se obtuvo el compuesto (3R,4R,5S,6R)-N,N-dibencil-2,4,5-

³¹ Lee, T-E.; Shin, K-C.; Oh, D-K. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **2018**, 28(3), 418.

tris(benciloxi)-6-(benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-amina **7** con un rendimiento cuantitativo.



Esquema 7. Procedimiento para la síntesis del compuesto **7** (ida.) y aspecto del mismo.

La reacción que ocurre es una sustitución nucleofílica mediante un mecanismo de reacción tipo S_N2 , que implica el ataque del par de electrones libres del oxígeno del alcohol y de la amina al metileno del bromuro de bencilo.

La estructura de la molécula **7** se confirmó mediante RMN- 1H y RMN- ^{13}C . En la figura 21 se muestran las asignaciones de los desplazamientos registrados para cada uno de los protones de la glucosamina perbencilada, así como de los átomos de carbono presentes en ella, que son coincidentes con los publicados en la bibliografía química.³²

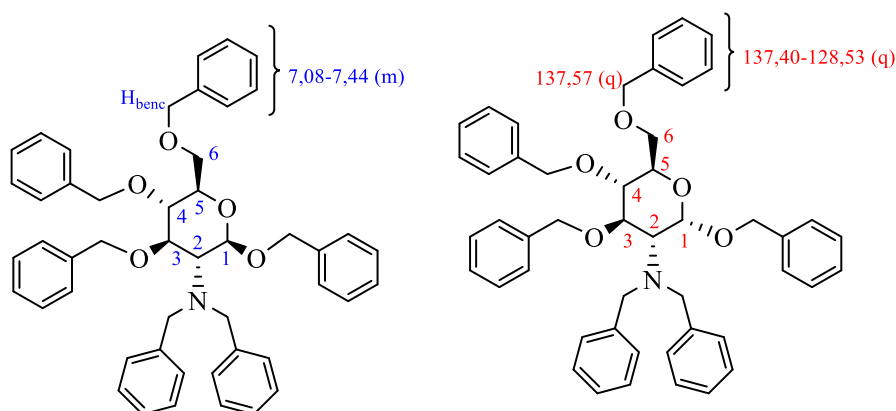


Figura 21. Asignaciones de RMN- 1H (rojo) y RMN- ^{13}C (azul) en ppm.

La protección de los alcoholes como éteres y la formación de la dibencilamina resultan muy convenientes al ser grupos muy estables en condiciones ácidas y básicas. La desprotección de los grupos, normalmente, se realiza mediante hidrogenólisis (H_2/Pd). En este caso, resulta más apropiada una desprotección selectiva de los éteres dejando

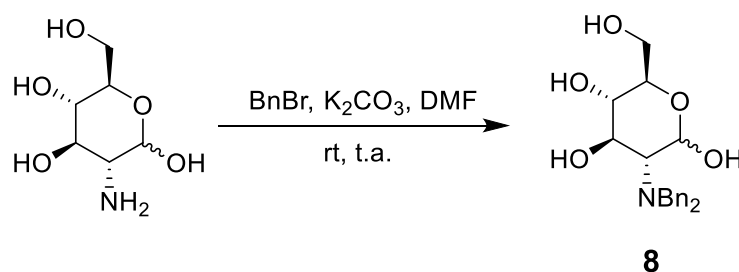
³²³² Wang, G-N.; Lau, P.S.; Li, Y.; Ye, X-S. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 9405.

protegido el átomo de nitrógeno, que puede lograrse utilizando FeCl_3 , un catalizador útil en la desprotección selectiva de éteres bencílicos.³³

Posterior protección de los alcoholes libres, hidrogenolisis y tratamiento con azida tríflica, llevaría a los derivados 2-azidoglucopiranosidos.

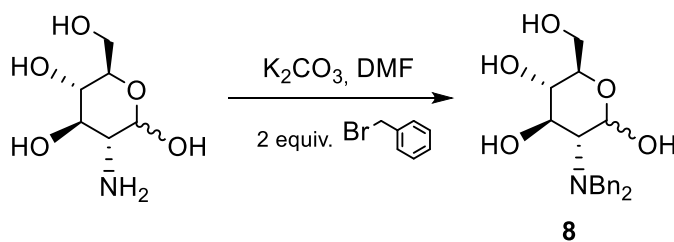
Ruta 2: Síntesis de (3R,4R,5S,6R)-3-(dibencilamino)-6-(hidroximetil tetrahidro-2H-piran-2,4,5-triol) (8)

Cuando la reacción de bencilación de la glucosamina se realizó en presencia de una base débil, carbonato potásico, ésta no es capaz de abstraer los protones de los grupos hidroxilo y se obtuvo cuantitativamente y selectivamente la dibencilamina **8**:



Esquema 8. Procedimiento para la síntesis del compuesto 8.

El mecanismo de reacción es una $\text{S}_{\text{N}}2$, en donde el par de electrones libres del nitrógeno ataca al carbono metileno del bromuro de bencilo, lo que da lugar a la *N,N*-dibencilglucosamina, el compuesto (3R, 4R, 5S, 6R)-3-(dibencilamino)-6-(hidroximetil tetrahidro-2H-piran-2,4,5-triol) **8**.

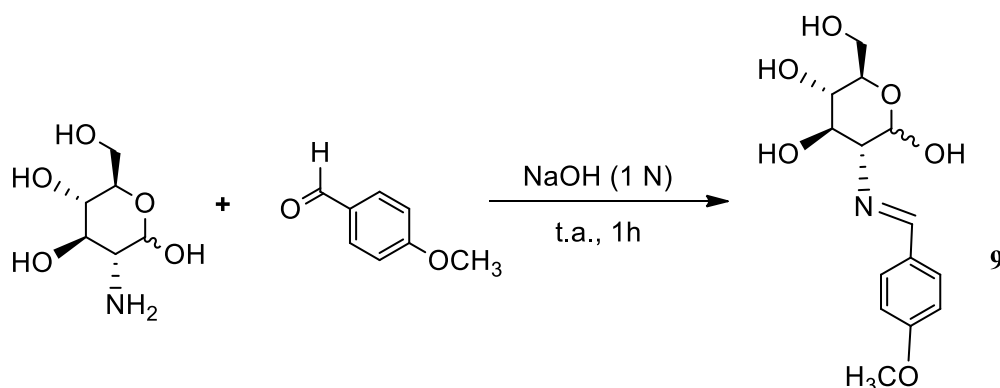


Esquema 9. Formación regioselectiva del compuesto 8.

Ruta 3: Síntesis de (2R, 3R, 4R, 5S, 6R)-6-(hidroximetil)-3-(((E)-4-metoxibenciliden)amino) tetrahidro-2H-piran-2,4,5-triol

³³ Padrón, J.I.; Vázquez, J.T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6 (4), 857.

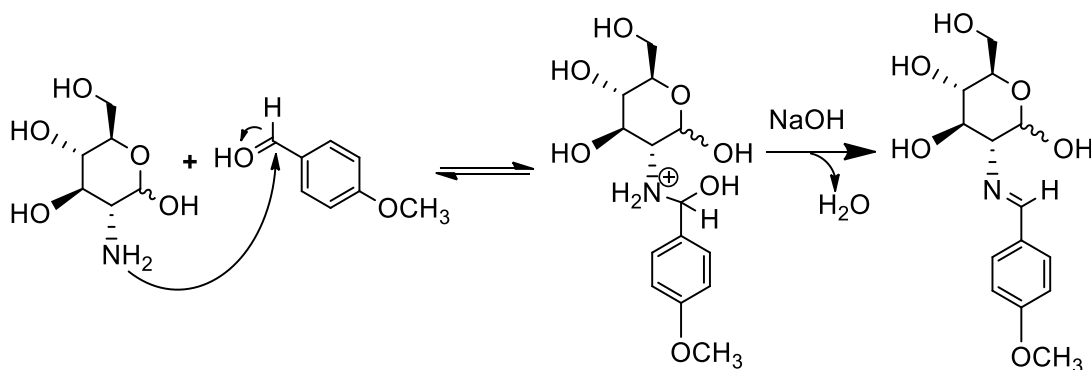
La síntesis de iminas es un proceso de gran importancia debido a que tienen un gran interés farmacológico. En este apartado se describe la preparación de una imina cuya estructura base proviene de la glucosamina (esquema 10).



Esquema 10. Procedimiento para la síntesis del compuesto 9.

La adición de *p*-metoxibenzaldehído a una suspensión de glucosamina en hidróxido sódico (1N) condujo a la formación de un sólido color blanco con un rendimiento del 94%, el compuesto (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-6-(hidroximetil)-3-(((*E*)-4-metoxibenciliden) amino)tetrahidro-2*H*-piran-2,4,5-triol 9.

El mecanismo de la formación de la imina consiste en el ataque del par de electrones de la amina sobre el carbono del grupo carbonilo del aldehído, seguido de una deshidratación.



Esquema 11. Mecanismo tipo *S_N2* de formación del compuesto 9

La estructura de la molécula se confirmó mediante RMN-¹H de su derivado peracetilado. En la figura 22 se muestran las asignaciones de los desplazamientos

registrados para cada uno de los protones característicos de la molécula, que coincidieron con los publicados en la literatura científica.³⁴

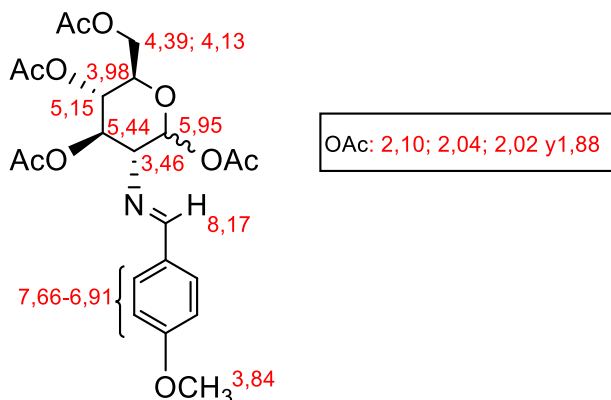
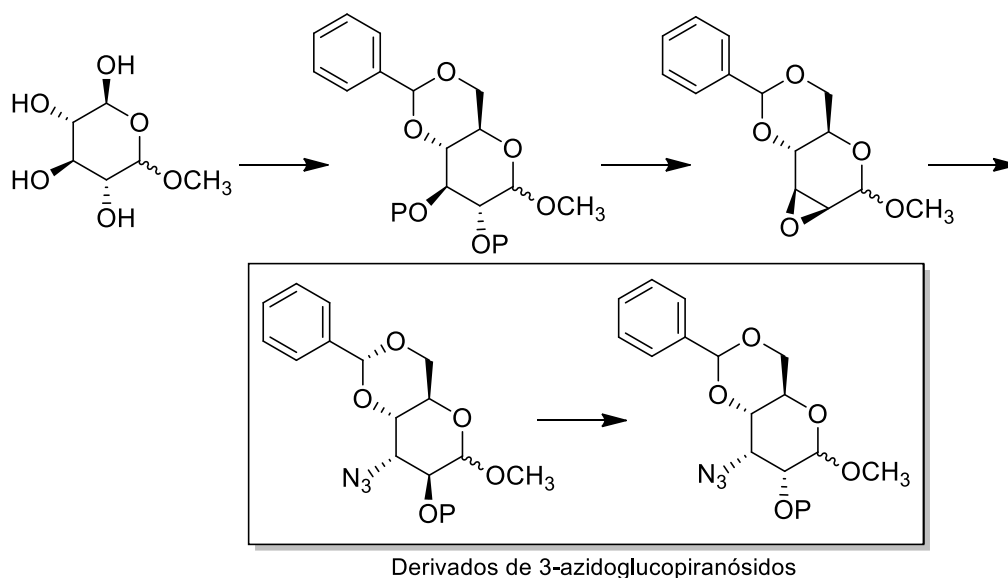


Figura 22. Asignaciones de RMN-¹H en ppm.

Las consiguientes reacciones de protección de los grupos hidroxilos, hidrólisis de la imina y formación de la azida conducirían a los derivados de 2-azidoglicopiranosidos.

III.3.2. Preparación de derivados 3-azidoglicopiranosido

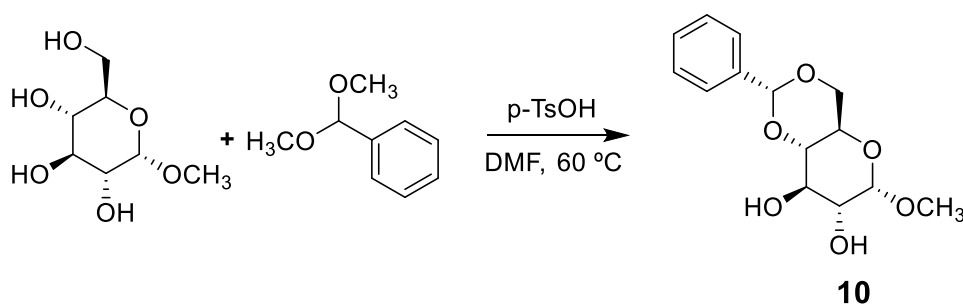
Los derivados 3-azidoglicopiranosidos se pueden obtener mediante secuencias de reacciones de protección-desprotección partiendo de metil- α o β -D-glucopiranosido, según se indica en el esquema 12.



Esquema 12. Procedimiento para la síntesis del compuesto derivados de 3-azidoglicopiranosidos

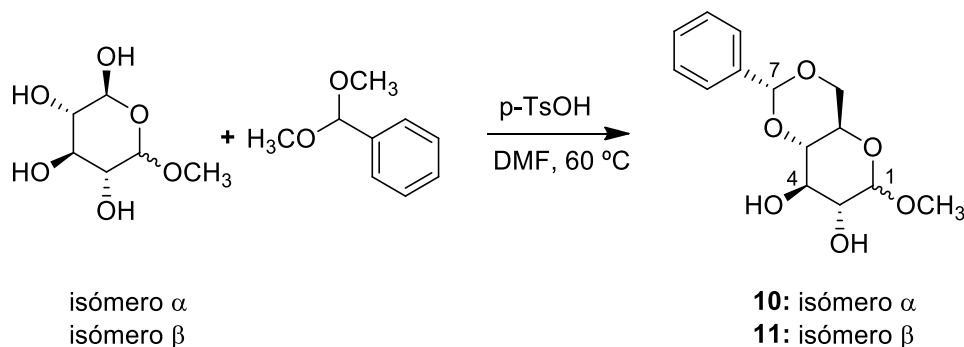
³⁴ Cunha , A. C.; Pereira, L., O. R.; de Souza, M.C.B.V.; Ferreira, V.F. *J. Chemical Education*, **1999**, 76, 79.

Síntesis de metil 4,6-O-bencilideno-D-glucopiranosido (10)



Esquema 13. Procedimiento para la síntesis del compuesto 10.

La síntesis se comienza con la protección selectiva de los hidroxilos en los carbonos posiciones 4 y 6 de la molécula. El tratamiento de una suspensión de metil- α -D-glucopiranosido en DMF, seguido de la adición de un equivalente de (dimetoxi)metilbenceno en presencia de ácido *p*-toluensulfónico, en cantidades catalíticas llevó a la formación de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 72 %. Cuando se partió del anómero, metil- β -D-glucopiranosido como reactivo de partida, se obtuvo la protección de los grupos hidroxilos con un rendimiento cuantitativo.



Esquema 14. Procedimiento para la síntesis de los compuestos 10 y 11.

La estructura de la molécula se confirmó mediante RMN- ^1H para ambos compuestos. En la figura 22 se muestran las asignaciones para cada protón.

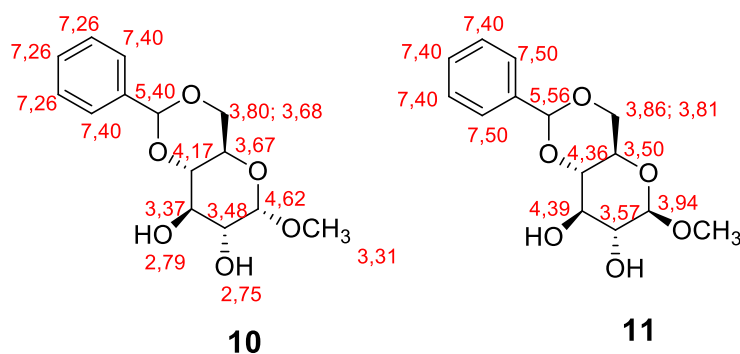
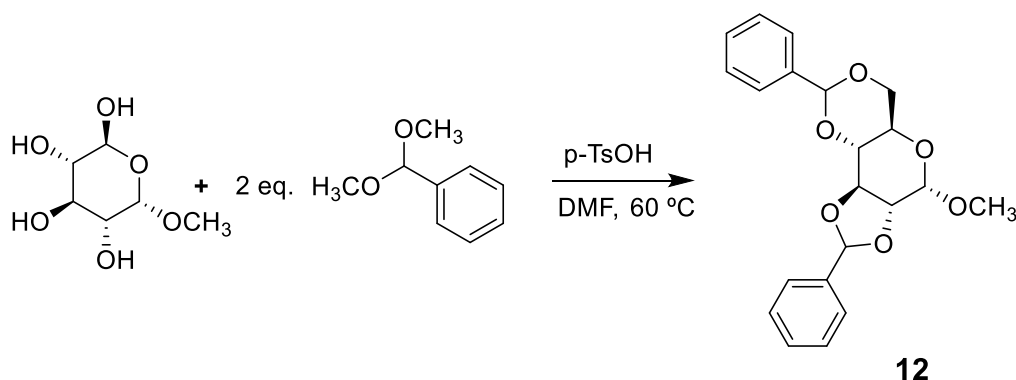


Figura 22. Asignaciones de RMN- ^1H en ppm.

Como se aprecia, los protones aromáticos en ambos casos tienen desplazamientos parecidos a H-7, que suele salir alrededor de 5,40-5,60 ppm como un singlete. Sin embargo, los protones sobre en C-1 y C2 presentan diferencias en su multiplicidad y en el desplazamiento químico debido a la diferente disposición del sustituyente en C-1.

Síntesis de (3aR,4S,5aR,9aR,9bS)-4-methoxy-2,8-diphenylhexahydro-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]pyrano[3,2-d][1,3]dioxina.

Es de destacar que es preciso controlar la cantidad de equivalentes del reactivo. En un intento de mejorar el rendimiento de la reacción de protección se añadieron dos equivalentes de (dimetoxi)metilbenceno. Se obtuvo un sólido de color blanco con un rendimiento del 93,9%, que resultó de la protección de los hidroxilos en C-2 y C3.



Esquema 15. Procedimiento para la síntesis del compuesto 12.

La estructura de la molécula se confirmó mediante RMN-¹H. En la figura 23 se muestran las asignaciones de los desplazamientos registrados para cada uno de los protones característicos de la molécula, así como de los átomos de carbono presentes en ella.

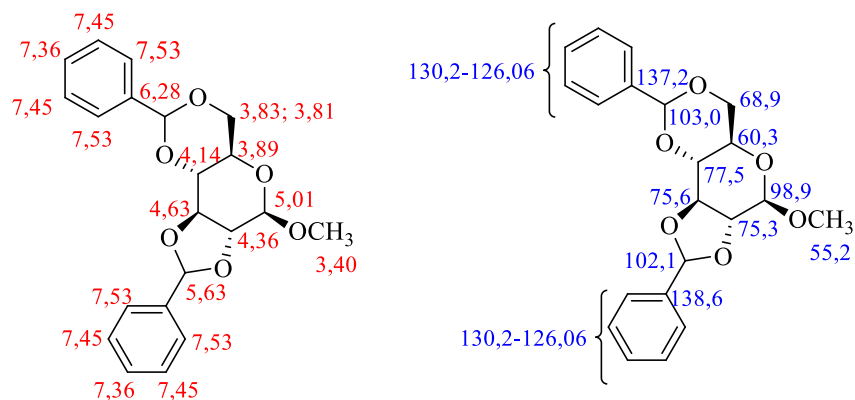


Figura 23. Asignaciones de RMN-¹H (rojo) y RMN-¹³C (azul) en ppm.

La presencia de 10 protones aromáticos y dos protones bencílicos como (6,28 y 5,63 ppm) confirman la estructura del compuesto **12**. En su espectro de RMN-¹³C se observan las señales correspondientes a los carbonos aromáticos de la molécula y los carbonos de los acetales a 103,0 y 102,1 ppm.

Protección de los alcoholes libres en C-2 y C-3

En este apartado se describe las distintas reacciones de protección de los dos grupos hidroxilo en los C-2 y C-3, con el fin de generar un epóxido intermedio para la síntesis de los derivados 3-azidoglucopiranosídeos.

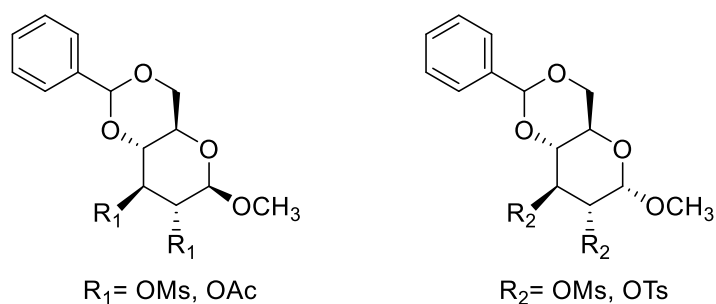
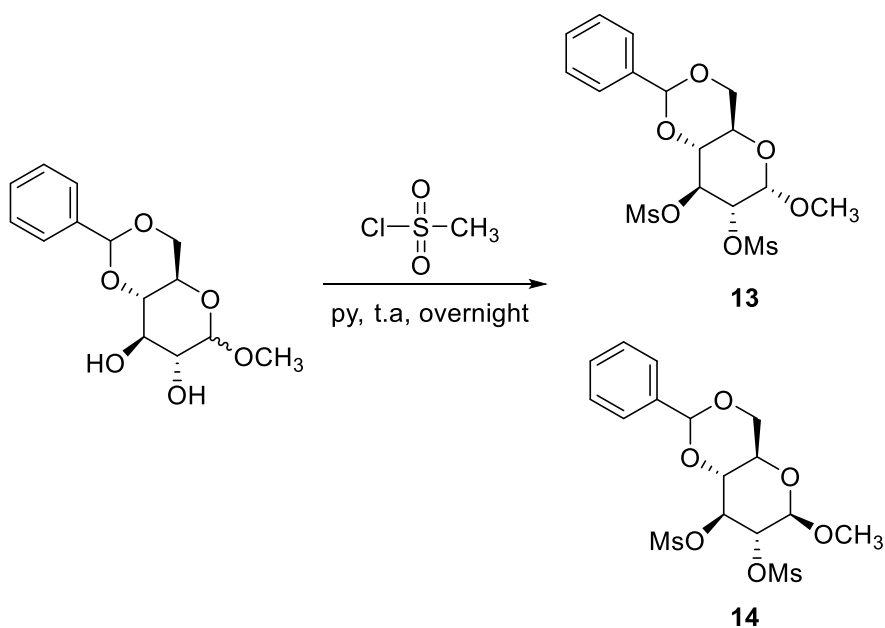


Figura 24. Representación de las moléculas diprotegidas.

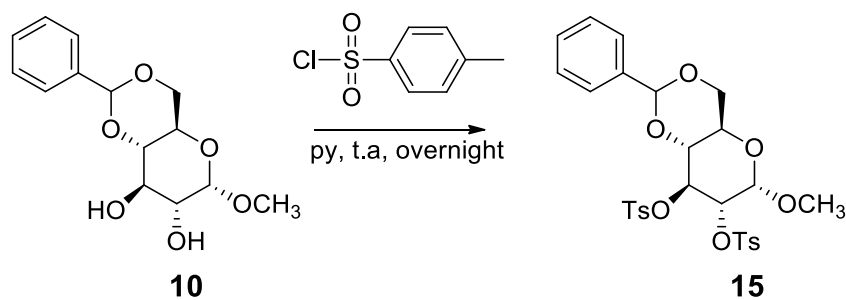
La reacción de formación de los compuestos dimesilados se realizó para ambos anómeros mediante la adición de cloruro de mesilo al glucopiranosídeo en presencia de piridina.



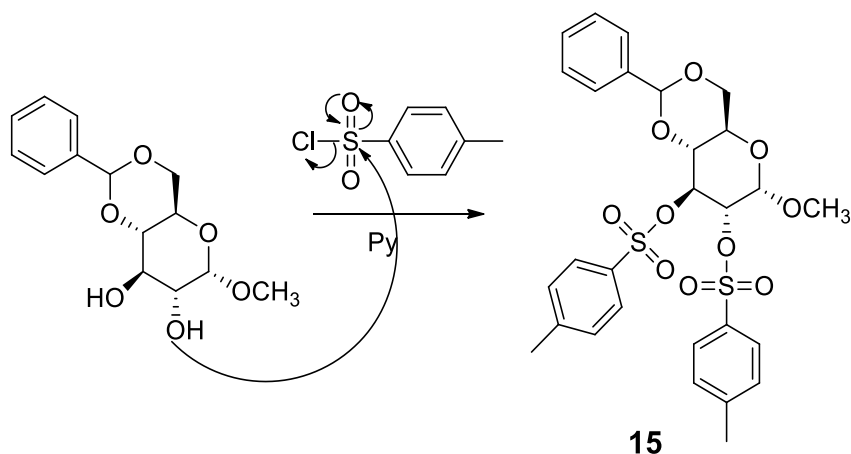
Esquema 16. Procedimiento para la síntesis de los compuestos 13 y 14.

La reacción ocurre a través del ataque nucleofílico de los grupos hidroxilo al átomo de azufre del cloruro de mesilo.

De la misma manera, cuando el reactivo usado fue el cloruro de tosilo, se obtuvo el compuesto ditosilado. Este es un buen protector de alcoholes por su estabilidad y ser un buen grupo saliente.



Esquema 17. Procedimiento para la síntesis del compuesto 16.



Esquema 18. Mecanismo de reacción para la protección de dioles por formación de tosilatos.

Las reacciones de formación de dimesilatos y ditosilados ocurren a través del ataque nucleofílico de los grupos hidroxilo al átomo de azufre del cloruro de mesilo o tosilo (Esquema 18).

La estructura de la molécula se confirmó mediante RMN-¹H y RMN-¹³C. En la figura 25 se muestran las asignaciones de los desplazamientos registrados para cada uno de los protones de la molécula, así como de los átomos de carbono presentes en ella.

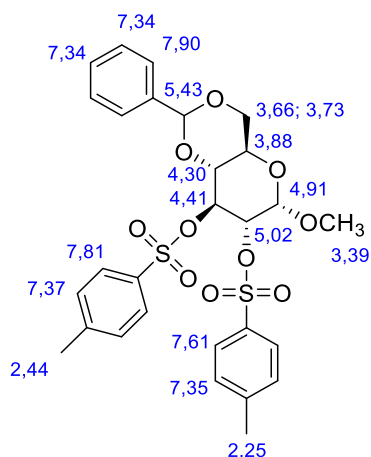
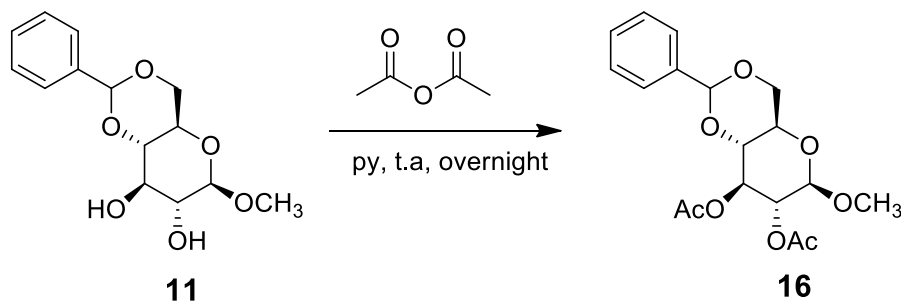


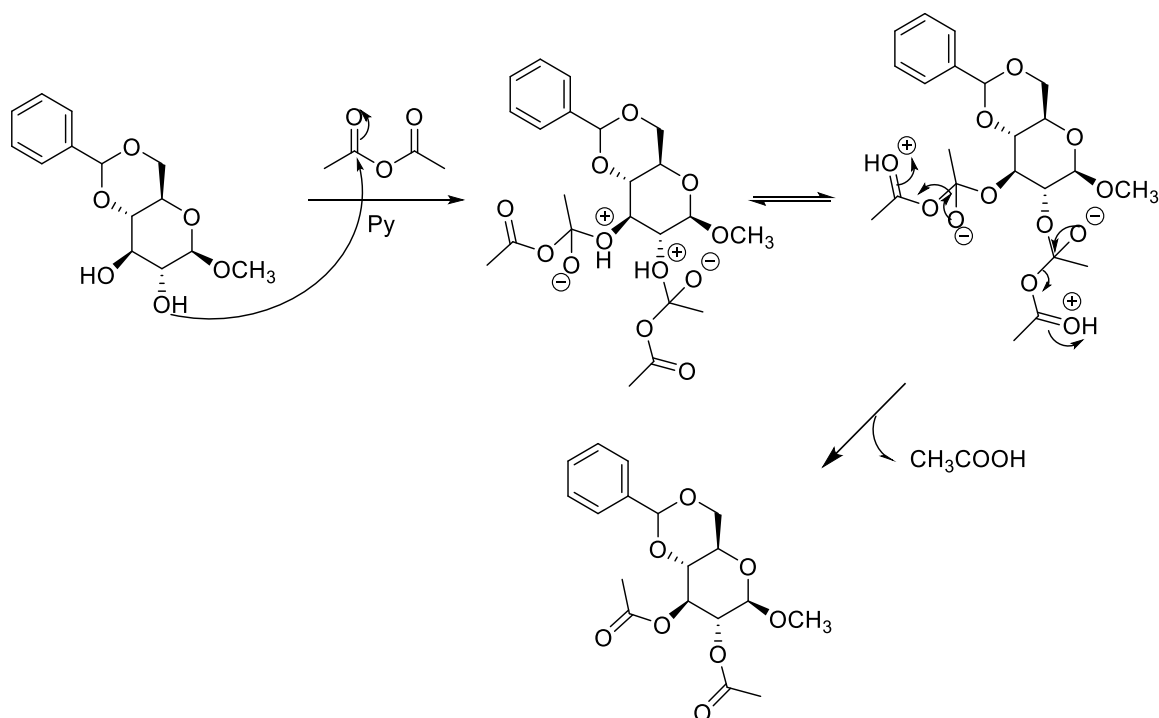
Figura 25. Asignaciones de RMN-¹H en ppm.

Por último, se prepararon los derivados acetilados por tratamiento del metil 4,6-*O*-bencilideno-2,3-*O*-dimetasulfonil-β-D-glucopiranosido con anhídrido acético en piridina.



Esquema 19. Procedimiento para la síntesis del compuesto 16.

La protección de grupos hidroxilos con grupos acilos es muy habitual en la química orgánica y consiste en la formación de un éster por reacción del alcohol con anhídrido acético o cloruro de acetilo en presencia de una base capaz de neutralizar el cloruro de hidrógeno que se genera en la reacción.

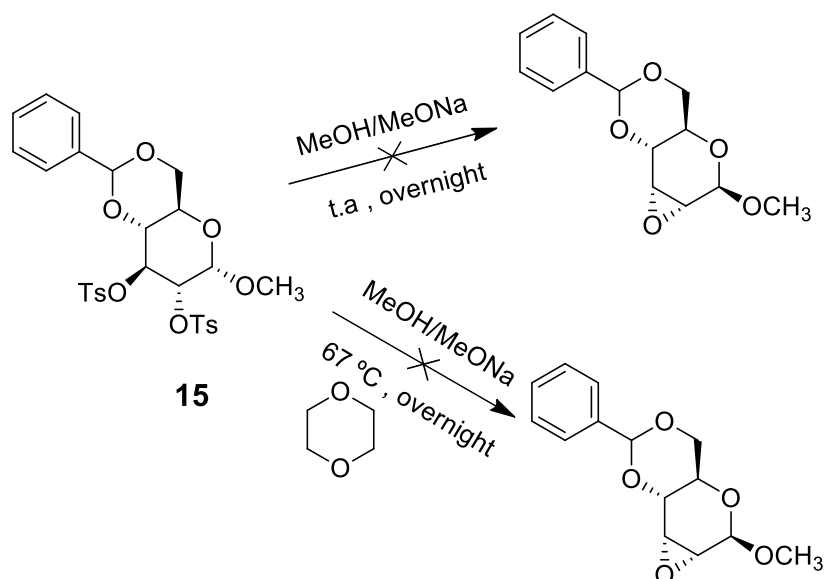


Esquema 20. Mecanismo de reacción para la protección de dioles con acetatos

Preparación de epóxidos

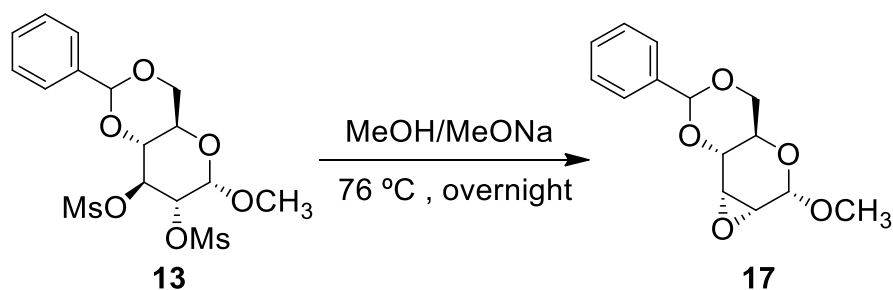
Los epóxidos, éteres cíclicos de tres eslabones, son intermedios importantes en síntesis orgánica, y se pueden obtener, entre otros métodos, a partir de reacciones de alquenos con peroxiácidos o a partir de halohidrinan en medio básico por reacciones de sustitución nucleofílica intramolecular.

En este trabajo el planteamiento es obtener un epóxido entre las posiciones 2 y 3 del anillo de piranosa. Para ello, se sometió el tosilato **15** a tratamiento con metóxido sódico en metanol. Desafortunadamente, no hubo reacción, recuperándose inalterado el producto de partida en las condiciones de reacción ensayadas (esquema 21).



Esquema 21. Intentos fallidos de obtención del epóxido.

Cuando se utiliza como sustrato de partida el derivado dimesilado **13**, empleando metóxido sódico en metanol y calentando la mezcla de reacción a 76 °C durante una noche, se obtuvo el correspondiente epóxido por la cara α con un rendimiento del 36,6 % (esquema 22). La formación del epóxido se confirmó mediante espectroscopía de RMN, cuyos datos coincidieron con los descritos en la bibliografía.³⁵



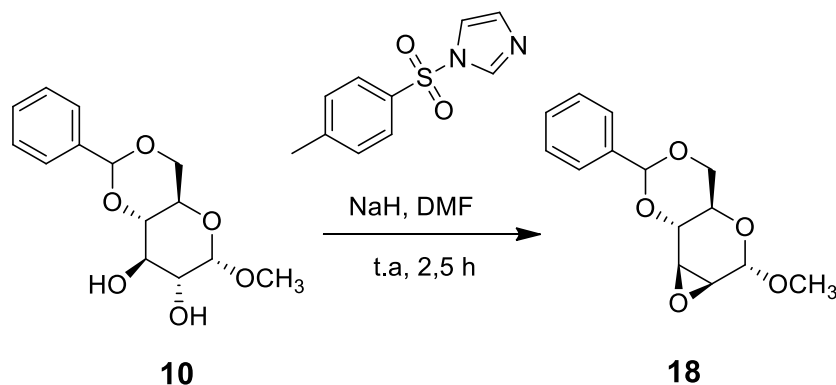
Esquema 22. Procedimiento para la síntesis del compuesto 17.

Tras obtener el epóxido anterior, se centró la atención en la preparación del epóxido por la cara β del anillo de piranosa. Para ello, se aplicó el procedimiento descrito por Hicks y Fraser-Reid,³⁶ partiendo directamente del diol **10**. Éste se disolvió en DMF, se enfrió a 0 °C y se le añadió hidruro sodio. Después de dejar reaccionando 30 min, se adicionó N-*p*-tosilisulfonilimidazol, preparado previamente, según se describe en la parte

³⁵ Böge, M.; Fowelin, C.; Bednarski, P.; Heck, J. *Organometallics*, **2015**, *34*, 1507.

³⁶ Hicks, D.R.; Fraser-Reid, B. *Synthesis*, **1974**, *3*, 203.

experimental de esta Memoria. Se obtuvo el epóxido por la β del anillo de piranosa con un rendimiento del 98,2 %.



Esquema 23. Procedimiento para la síntesis del compuesto 18.

La estructura del epóxido se comprobó mediante una RMN- ^1H y RMN- ^{13}C . En la figura 26 se muestran las asignaciones de los desplazamientos registrados para cada uno de los protones característicos de la molécula, así como de los átomos de carbono presentes en ella.

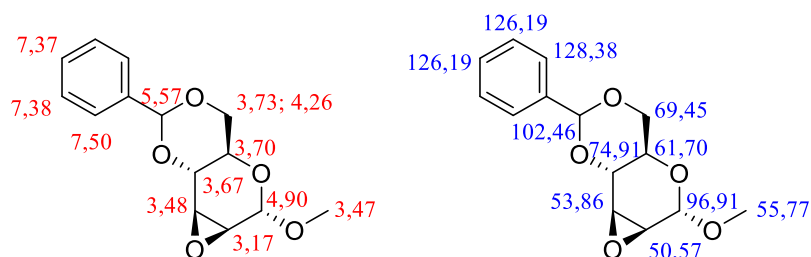
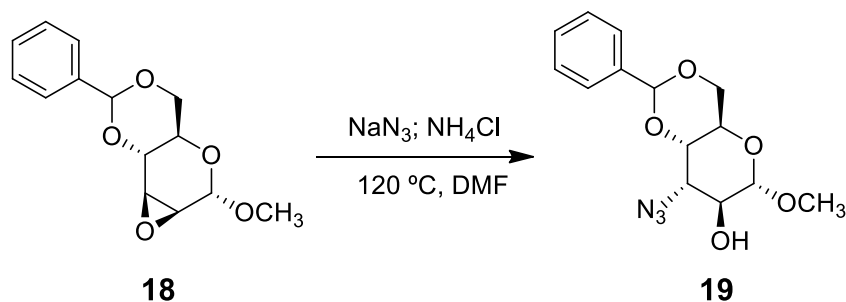


Figura 26. Asignaciones de RMN- ^1H (rojo) y RMN- ^{13}C (azul) en ppm.

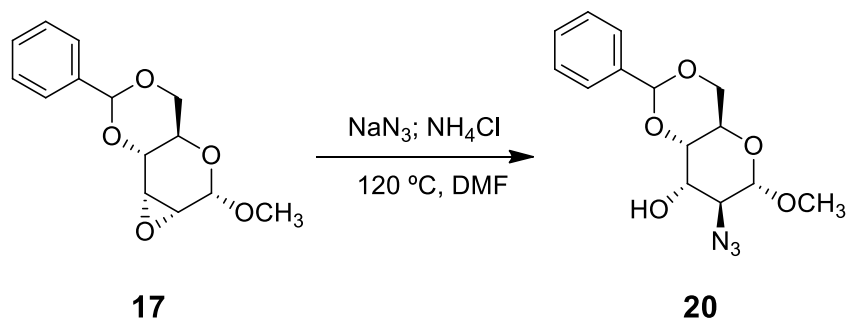
III.3.3 Preparación de los compuestos 3-azidoderivados

La apertura del epóxido **18** con azida sódica en presencia de cloruro amónico calentando la mezcla en DMF a 120 °C. Se obtuvo el compuesto **19** con un 68,9 % de rendimiento, un derivado de altrosa lo que es interesante por la dificultad de acceder a este tipo de estructuras, llamadas “azúcares artificiales”.



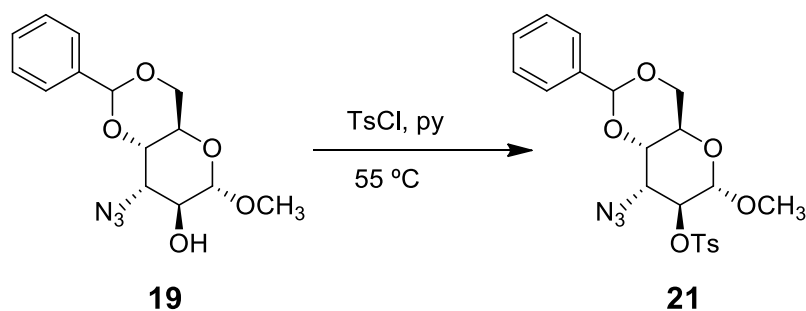
Esquema 24. Procedimiento para la síntesis del compuesto 19.

Cuando se realizó el mismo procedimiento utilizando como sustrato de partida el epóxido por la cara alfa al anillo piranosa **17** se logró la introducción de azida en el carbono-2, con un rendimiento del 21 %.



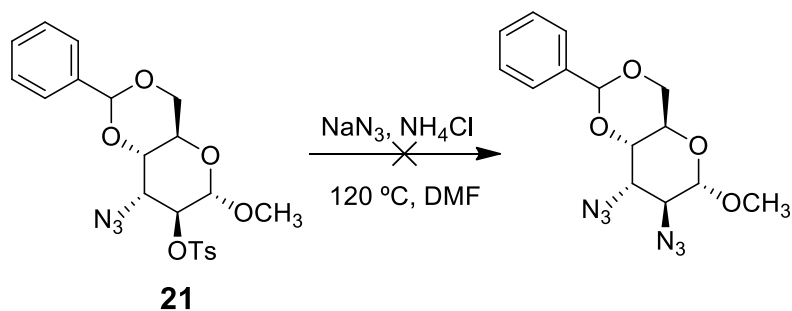
Esquema 25. Procedimiento para la síntesis del compuesto 20.

Con el objeto de introducir otro grupo azida en el C-2, se procedió a la tosilación del compuesto **19**, de la misma manera que se comentó en la preparación de los derivados tosilados, pero adicionando tan solo un equivalente de cloruro de tosilato. Se obtuvo el correspondiente compuesto tosilado en el C-2, con un rendimiento del 47,0 %.



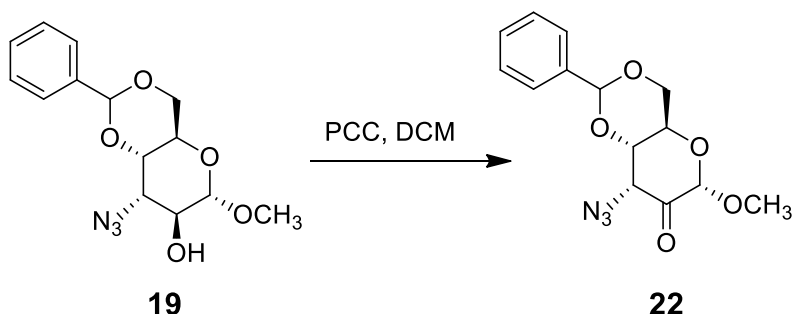
Esquema 26. Procedimiento para la síntesis del compuesto 21.

Sin embargo, los intentos de sustituir el grupo tosilato por el grupo azida no funcionaron satisfactoriamente, debido al impedimento estérico en la cara alfa del anillo de piranosa.



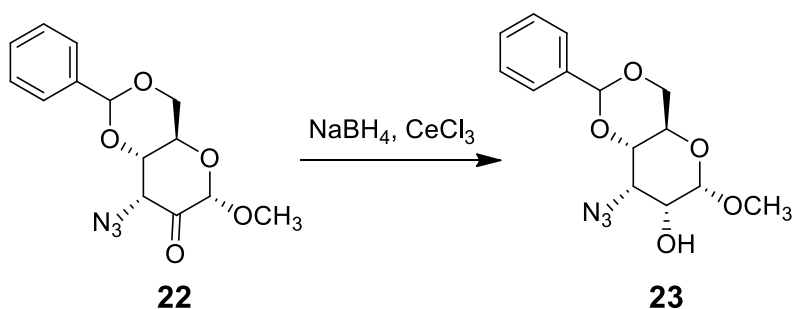
Esquema 27. Intentos fallidos de obtención de diazidas.

Se planteó una ruta alternativa en la que el grupo hidroxilo estuviera en la cara alfa. Para ello, se procedió a oxidar el grupo hidroxilo en beta de la molécula **19**, usando PCC. Se obtuvo la oxidación del alcohol en el carbono-2 en un rendimiento del 26,2 %.



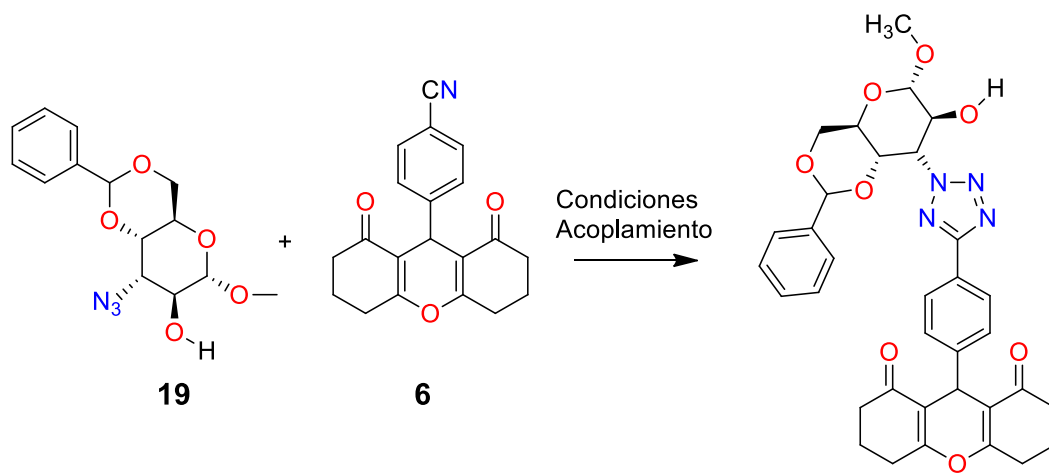
Esquema 28. Procedimiento para la síntesis del compuesto 22.

Posteriormente, se redujo el grupo ceto a alcohol, usando borohidruro sódico y triclorigenato de cesio, dando el alcohol en posición 2, con la configuración alfa. Esta estructura se corresponde con el esqueleto de allosa, un azúcar de los denominados “raros”, y que posee importantes actividades farmacológicas.



Esquema 29. Procedimiento para la síntesis del compuesto 23.

Para la preparación de nuevas estructuras, se requiere un último paso de síntesis consistente en el acoplamiento de una unidad de xanteno, convenientemente sustituida (grupo CN, alquino...) con los azido derivados de glicósidos preparados.



Esquema 30. P Propuesta de acoplamiento de derivados de xantenos y de carbohidratos.

IV. Conclusiones y trabajos futuros

En la primera parte del trabajo se preparó un líquido iónico, metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio, de una manera sencilla y altamente eficiente y se comprobó su utilidad como disolvente y catalizador verde, al lograrse con su concurso la síntesis de varios derivados de xanteno. Los rendimientos fueron buenos, con transformaciones realizadas mediante procedimientos sencillos y condiciones ambientalmente respetuosas. Además, la purificación de los compuestos preparados fue posible mediante cromatografía en columna o por simple filtración a vacío y posterior lavado de los compuestos sólidos obtenidos con agua fría.

En la segunda parte se consiguió la preparación de derivados de altrosa y alosa con un grupo azida axial en el carbono-3. En unos pocos pasos de reacción, partiendo de un derivado comercial de glucosa, se consigue acceder a la estructura derivada de altrosa, difícil de lograr y que puede ser utilizada como sustrato quiral para múltiples transformaciones y a la de alosa que posee importantes propiedades farmacológicas.

Se dispone, por tanto, de las unidades derivadas de xanteno y glicósidos con las funcionalizaciones adecuadas para acceder, a través de reacciones de acoplamiento, a la construcción de nuevas estructuras químicas.

Parte Experimental

V. Parte experimental

A lo largo del trabajo se emplearon diferentes técnicas instrumentales que se mencionan a continuación.

V.1. Técnicas espectroscópicas

V.1.1 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La herramienta fundamental en la caracterización de compuestos orgánicos es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Con este fin se realizaron diversos experimentos de RMN-¹H y RMN-¹³C. El equipo utilizado fue un BRUKER AVANCE 500 MHz, utilizando como disolvente CDCl₃. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

V.2. Técnicas cromatográficas

V.2.1. Cromatografía en capa fina (CCF)

Las cromatografías en capa fina fueron realizadas sobre cromatofolios de gel de sílice, de 200 μm de espesor y 25 μm de tamaño de partícula, con indicador de fluorescencia a 254 nm, de la casa Fluka. La detección sobre las placas de los productos se realizó con lámpara de luz ultravioleta a 254 nm y/o pulverizando con óleum (mezcla de AcOH: H₂O: H₂SO₄ en proporciones 20:4:1) y calentando posteriormente a 150 °C.

V.2.2 Cromatografía en columna

Las cromatografías en columna se realizaron empleando gel de sílice de tamaño de poro de 60 Å de la casa Fluka. Las columnas fueron preparadas en húmedo (mezclando gel de sílice con el eluyente, introduciendo la mezcla en la columna y compactándola mediante una bomba de presión) y en seco (introduciendo gel de sílice en la columna y pasando posteriormente el eluyente para ir compactándola con ayuda de una bomba de presión). Se emplearon como eluyentes mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo y *n*-hexano/CH₂Cl₂, en distintas proporciones.

V.3. Puntos de fusión

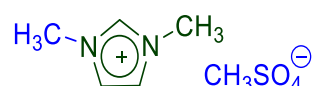
Los puntos de fusión se midieron en un aparato BÜCHI MELTING POINT B-540, que puede alcanzar una temperatura máxima de 350 °C, y están sin corregir.

V.4. Disolventes

Los disolventes utilizados se purificaron y secaron bajo atmósfera inerte siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía.³⁷ El etanol utilizado como disolvente fue previamente secado y almacenado sobre tamiz molecular 3 Å y la piridina sobre NaOH. Los reactivos comerciales fueron usados directamente sin purificar.

V.5. Preparación y caracterización de productos

A. Preparación de metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio



1

[MMIm][MSO₄]

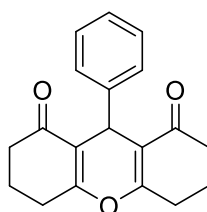
En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 mL se colocaron 1-metilimidazol (52 mL, 650 mmol) y tolueno (200 mL), enfriándose la mezcla en un baño de agua- hielo. A continuación, se añade gota a gota sulfato de dimetilo (62 mL, 650 mmol) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 40 °C (la reacción es altamente exotérmica). Finalizada la adición, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se mantiene a esta temperatura durante 1 hora. El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina, usando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol al 20%. Acabada la reacción se observaron dos fases, siendo la superior de tolueno y la inferior la del líquido iónico. Se separan por decantación y se lava la fase correspondiente al líquido iónico 3 veces con acetato de etilo. Después del lavado, se eliminaron los restos de disolventes orgánicos del LI en el rotavapor durante 10 minutos a 60 °C. El líquido iónico obtenido presentó un color amarillo pálido. Se obtuvieron 123,4 gramos (91%) de metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio, [MMIm][MSO₄].

³⁷ Perrin D., Armarego W. *Purification of Laboratory Chemicals*; 4th Edition, Butterworth-Heinemann. 1996.

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	[CH ₃ SO ₄][C ₅ H ₉ N ₂]
Aspecto	Líquido amarillo pálido.
R_f	0,74 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20 %)
Punto de Fusión:	< 100 °C
¹H RMN (500 MHz, δ (ppm), CDCl₃)	3,73 (s, 3H, CH ₃ SO ₄); 4,0 (s, 6H, NCH ₃); 7,35 (d, 2H, J = 1,2 Hz, H-4 y H-5); 9,46 (s, 1H, H-2)
¹³C RMN (500 MHz, δ (ppm), CDCl₃)	35,1; 53,3; 122,8; 136,4

B. Síntesis de 9-fenil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8 (2H)-diona



2

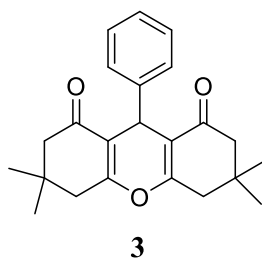
En un tubo reactor se añadieron benzaldehído (0,1 mL, 1 mmol), ciclohexano-1,3-diona (224,3 g, 2 mmol) y [MMIm][MSO₄] (3 mL, 19 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 15 minutos. El avance de la reacción se siguió por CCF. A la mezcla de reacción, de color naranja, se añade agua fría, precipitando un sólido que se recogió por filtración y se cristalizó de etanol caliente (95%) para dar el compuesto **2** puro (272,1 mg, 92,4 %).

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₁₉ H ₁₈ O ₃
Aspecto	Sólido blanco

R_f	0,14 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 20 %)
Punto de Fusión:	209 °C
RMN¹H (500MHz, δ (ppm), CDCl₃)	2,04 (m, 4H, -CH ₂); 2,36 (m, 4H, -CH ₂); 2,66 (m, 4H, -CH ₂); 4,81 (s, 1H, -CH); 7,22 (m, 1H, <i>H</i> -Ar); 7,23 (m, 2H, <i>H</i> -Ar); 7,33 (m, 2H, <i>H</i> -Ar)
RMN¹³C (500MHz, δ (ppm), CDCl₃)	20,3; 27,2; 31,6; 37,0; 116,9; 126,4; 128,1; 128,4; 144,4, 163,9; 196,5

C. Síntesis de 3,3,6,6-tetrametil-9-fenil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8 (2H) -diona



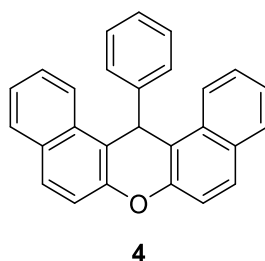
Una mezcla de dimedona (280,3 g, 2 mmol), benzaldehído (0,1 mL, 1 mmol) y [MMIm][MSO₄] (3 mL, 19 mmol), se calentó a reflujo a 80 °C durante 15 minutos. El avance de la reacción se controló por CCF. Se añade agua fría a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se filtró y cristalizó de etanol caliente (95%) para dar el compuesto **3** puro (301,2 g, 86,1%).

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₂₃ H ₂₆ O ₃
Aspecto	Sólido blanco
R_f	0,28 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 20 %)
Punto de Fusión:	194 °C

RMN¹H (500MHz, δ (ppm), CDCl₃)	7,29 (m, 2H, <i>H-Ar</i>); 7,22 (m, 2H, <i>H-Ar</i>); 7,10 (m, 1H, <i>H-Ar</i>); 4,75 (s, 1H, -CH); 2,46 (s, 4H, -CH ₂); 2,22 (m, 4H, -CH ₂); 1,10 (s, 6H, -CH ₃); 0,99 (s, 6H, -CH ₃)
RMN¹³C (500MHz, δ (ppm), CDCl₃)	27,3; 29,2; 31,8; 32,2; 40,9; 50,7; 115,7; 126,3; 128,0; 128,4; 144,1; 162,2; 196,3

D. Síntesis de 14-fenil-14H-dibenzo [a, j]xanteno



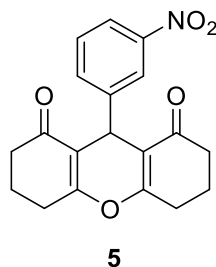
Una mezcla de 2-naftol (0,58 mg, 4 mmol), benzaldehído (0,2 mL, 2 mmol) y [MMIm][MSO₄] (0,3 mL, 2 mmol) se calentó a 100 °C durante una hora. A continuación, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añade agua fría para favorecer la precipitación del producto de reacción. Se filtró por gravedad y se cristalizó de etanol, para dar el compuesto **4** puro (0,51 g, 71%).

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₂₇ H ₂₀ O
Aspecto	Sólido blanco
R_f	0,8 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 20 %)
Punto de Fusión:	190 °C
RMN¹H (500MHz, δ (ppm), CDCl₃)	6,49 (s, 1H, -CH); 6,99 (t, <i>J</i> =7,6, 1H, <i>H-Ar</i>); 7,41 (t, <i>J</i> =7,2, 2H, <i>H-Ar</i>); 7,59 (m, 6H, <i>H-Ar</i>); 7,82 (m, 4H, <i>H-Ar</i>); 8,40 (d, <i>J</i> =8,5, 2H, <i>H-Ar</i>)

RMN ¹³ C (500MHz, δ (ppm), CDCl ₃)	38,0 (C-H); 117,3; 118,0; 124,2; 126,4; 126,8; 128,2; 128,5; 129,0; 129,8; 131,4; 145,0 (C=C); 148,7 (C=C)
--	--

E. Síntesis de 9- (3-nitrofenil) -3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8 (2H) -diona

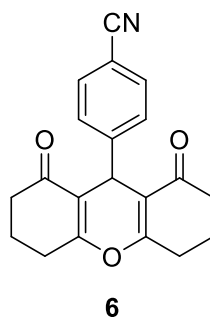


En un balón se añade *m*-nitrobenzaldehído (1,5 g, 10 mmol), ciclohexano-1,3-diona (2,8 g, 25 mmol) y [MMIm][MSO₄] (5 mL) y la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. El avance de la reacción se siguió por CCF. A la mezcla de reacción, de color naranja, se añade agua y se extraje cuatro veces con diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato sódico, se filtró y el disolvente se eliminó en el rotavapor. Se obtuvo el compuesto **5** puro (3,4 g, 100%), como un sólido amarillo, tras cristalización de etanol en caliente.

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₁₉ H ₁₇ NO ₅
Aspecto	Sólido amarillo
R_f	0,25 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 40%)
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	2,00 (m, CH ₂); 2,40 (d, CH ₂); 2,68 (d, CH ₂); 4,89(s, C-H); 7,44 (s, C-Ar); 7,86- 8,00 (m, C-Ar)
RMN¹³C (500MHz, δ, CDCl₃)	196,5; 164,6; 148,4; 146,5; 135,9; 128,7; 122,6; 121,8; 115,7; 36,8; 33,0; 27,1 y 20,2

F. Síntesis de 4-(1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il) benzonitrilo

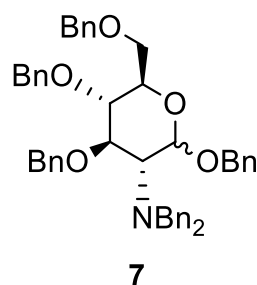


En un balón se añade *p*-cianobenzaldehído (131,1 mg, 1 mmol), ciclohexano-1,3-diona (280,3 mg, 2,5 mmol) y [MMIm][MSO₄] (3 mL) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. El avance de la reacción se siguió por CCF. A la mezcla de reacción, de color naranja, se añade agua y se extrae cuatro veces con diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato sódico, se filtró y el disolvente se eliminó en el rotavapor. Se obtuvo el compuesto **6** puro (318,2 mg, 99,6%), como un sólido naranja, tras cristalización de etanol en caliente.

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃
Aspecto	Sólido beige
R_f	0,12 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 40%)
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	2,05 (m, CH ₂); 2,36 (m, CH ₂); 2,66 (m, CH ₂); 4,82 (s, C-H); 7,41- 8,22 (d, C-Ar)
RMN¹³C (500MHz, δ, CDCl₃)	20,71 (CH ₂); 27,62 (CH ₂); 32,80 (CH ₂); 37,30 (C-H); 110,71 (C-Ar); 116,36 (C=C); 119,36 (C-N); 129,79 (C-Ar); 132,48 (C-Ar); 150,11 (C); 164,91 (C=O)

G. Síntesis de (3R, 4R, 5S, 6R)-N, N-dibencil-2,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloxi) metil tetrahidro-2H-pirán-3-amina



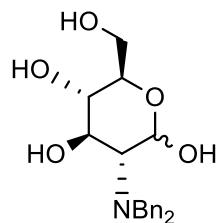
Se añade en un balón glucosamina (4,6 mmol, 1,20 g) en 20 mL de dimetilformamida (DMF), bajo atmósfera inerte. A 0 °C se añade hidruro sódico (39,4 mmol, 1,60 g), y, tras media hora se añade gota a gota el bromuro de bencilo (41,7 mol, 7,13 g, 5,0 mL). Se sigue la reacción por CCF y si queda material de partida sin reaccionar se añade, a 0 °C hidruro sódico (19,71 mmol, 788,5 mg) y bromuro de bencilo (20,9 mmol, 3569,5 mg, 2,5 mL). Se deja reaccionar toda la noche y la reacción se para por adición de agua y cloruro amónico. La fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra. El crudo se somete a un proceso de separación de disolvente por congelación en un liofilizador para eliminar restos de DMF. La purificación del producto se realiza por cromatografía en columna, empleando como eluyente una mezcla al 10% de AcOEt/*n*-hexano. Se obtuvo el producto **7** (3,3 g, 100% de rendimiento), como un aceite amarillo pálido.

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₄₈ H ₄₉ NO ₅
Aspecto	Aceite amarillo
R_f	0,25 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 10 %)
RMN1H (500MHz, δ, CDCl₃)	α : 3,01 (dd, 1 H, H ₂ , <i>J</i> _{1,2} =2,9 <i>J</i> _{1,3} =9,1); 3,57 (dd, 1 H, H _{6a} , <i>J</i> _{1,2} =1,6 <i>J</i> _{1,3} =8,8); 3,6 (dd, 1 H, H ₄ , <i>J</i> _{1,2} =7,2, <i>J</i> _{1,3} =8,2); 3,71 (dd, 1 H, H _{6b} , <i>J</i> _{1,2} =3,2, <i>J</i> _{1,3} =8,8); 3,80-3,82 (m, 1H, H ₅); 3,84 (d, 2H, H _{Benc} , <i>J</i> _{1,2} =11,5); 4,08 (d, 2H, H _{Benc} , <i>J</i> _{1,2} =11,5); 4,24 (dd, 1 H, H ₃ , <i>J</i> _{1,2} =7,1, <i>J</i> _{1,3} =9); 4,47 (d, 1H, H _{Benc} , <i>J</i> _{1,2} =3,9); 4,49 (d,

	<p>1H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 2,7$); 4,55 (d, 1H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 9,5$); 4,61 (d, 1H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 10,1$); 4,68 (d, 1H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 9,5$); 4,72 (d, 1H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 8,9$); 4,92 (d, 1H, H₁, $J_{1,2} = 2,9$); 4,94 (d, 1H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 9,5$); 5,03 (d, 1H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 9,5$); 7,08-7,44 (m, 30H, H-Ar).</p> <p>β : 3,06 (dd, 1 H, H₂, $J_{1,2} = 6,6$, $J_{1,3} = 8,3$); 3,48 (ddd, 1 H, H₅, $J_{1,2} = 1,8$, $J_{1,3} = 4,3$, $J_{1,5} = 8,2$); 3,6 (dd, 1 H, H₄, $J_{1,2} = 8,1$, $J_{1,3} = 8,1$); 3,69 (dd, 1 H, H_{6b}, $J_{1,2} = 4,4$, $J_{1,3} = 8,9$); 3,74 (dd, 1 H, H_{6a}, $J_{1,2} = 1,8$, $J_{1,3} = 8,9$); 3,79 (d, 1 H, H₃, $J_{1,2} = 8,1$, $J_{1,3} = 8,1$); 3,81 (d, 2H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 11,2$); 3,94 (d, 1 H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 11,4$); 4,50 (d, 1H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 9,0$); 4,58 (d, 1H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 10,1$); 4,63 (d, 2H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 9,7$); 4,67 (d, 1H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 6,5$); 4,74 (d, 1H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 9,0$); 4,86 (d, 1H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 9,3$); 4,98 (d, 1H, H₁, $J_{1,2} = 9,7$); 5,02 (d, 1H, H_{Benc}, $J_{1,2} = 9,3$); 7,21-7,39 (m, 30H, H-Ar).</p>
<p>RMN13C (500MHz, δ, CDCl₃)</p>	<p>α : 55,96 (d, C_{Bn}); 60,63 (t, C₂); 68,58 (d, C₆); 69,76 (d, C_{Bn}); 70,34 (t, C₅); 73,46 (d, C_{Bn}); 73,59 (d, C_{Bn}); 74,68 (d, C_{Bn}); 80,06 (d, C₃); 80,56 (d, C₄); 100,61 (d, C₁); 126,64-128,53 (t, C_{arom}); 137,40-140,79 (q, C_{arom}). β : 54,84 (d, C_{Bn}); 63,48 (t, C₂); 69,30 (d, C₆); 70,35 (d, C_{Bn}); 73,49 (d, C_{Bn}); 74,35 (d, C_{Bn}); 74,71 (d, C_{Bn}); 74,91 (t, C₅); 79,29 (t, C₄); 81,32 (t, C₃); 100,58 (t, C₁); 126,69-128,88 (t, C_{arom}); 137,57-139,79 (q, C_{arom})</p>

H. Síntesis de (3R,4R,5S,6R)-3-(dibencilamino)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-2,4,5-triol



8

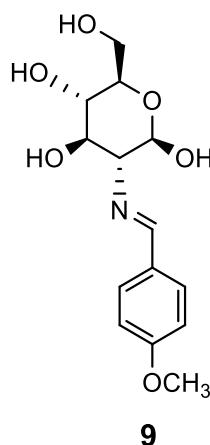
A una suspensión de glucosamina (1,2 mmol, 250,9 mg) en dimetilformamida (1,1 mL), se añade carbonato de potasio (5,8 mmol, 803,1 mg). La mezcla se deja reaccionar bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente y con agitación constante. Después de media hora de reacción, a 0 °C se añade gota a gota el bromuro de bencilo (4,6 mmol, 793,3 mg, 0,55 mL). La mezcla se deja reaccionar toda la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente se elimina el disolvente en el liofilizador.

Se obtuvo el producto **8** (418,4 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido.

Datos físicos y espectroscópicos.

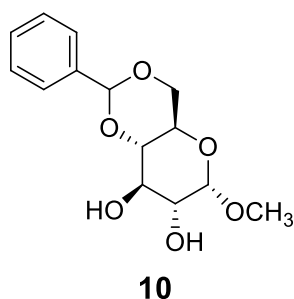
Fórmula molecular	C ₂₀ H ₂₅ NO ₅
Aspecto	Aceite amarillo
R_f	0,25 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 10 %)

I. Síntesis de (2R,3R,4R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-(((E)-4-metoxibenciliden) amino) tetrahidro-2H-pirano-2,4,5-triol



Se disuelve la glucosamina (1 g, 4,6 mmol) en una disolución acuosa de hidróxido potásico (1N) en un Erlenmeyer, y se añade 4-metoxibenzaldehído 4,64 mmol (630,0 mg, 1,1 mL) gota a gota. La mezcla se deja reaccionar durante una hora y media a temperatura ambiente. Se observa la formación de un precipitado. Se filtró y se lava con agua fría y una mezcla de etanol/éter (1:1). El producto que se obtuvo es **9** cuyo aspecto es un sólido blanco (1,3 g, 94,0 %). El punto de fusión y datos espectroscópicos coinciden con los datos de la bibliografía.³⁴

J. Síntesis de (2R,4aR,6S,7R,8R,8aS)-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-7,8-diol



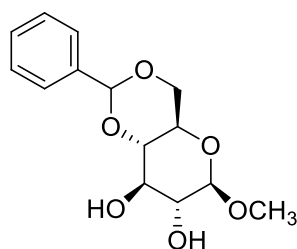
A una mezcla de metil- α -D-glucopiranosido (10,0 g, 51,5 mmol) en DMF (5,0 mL), se añade ácido p-toluensulfónico (4,0 g) y (dimetoxi)metilbenceno (0,134 mol, 20,40 g, 20,0 mL). La mezcla se calienta a 60 °C a presión reducida durante 5 horas. Se sigue la reacción por cromatografía en capa fina (CCF) en *n*-hexano/acetato de etilo al 40 %. Se para la reacción con la adición de una gota de trietilamina y el disolvente se elimina en el

liofilizador. Se obtuvo el producto **10** (10,5 g, 72,2 % de rendimiento), como un sólido de color blanco.

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₈ O ₆
Aspecto	Sólido blanco
R_f	0,1(<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 40 %)
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	3,30 (s, 3H, OCH ₃); 3,35 (d, 1H, H ₂); 3,47 (dd, 1H, H ₃); 3,61 (dd, 1H, H _{6a} , J _{1,2} =10); 3,66(dd, 1H, H ₅ , J _{1,2} =5, J _{1,3} =10); 3,81 (dd, 1H, H _{6b} , J _{1,2} =10); 4,16 (m, 1H, H ₄); 4,62 (d, 1H, H ₁); 5,40 (s, 1H, H ₇); 7,26-7,25 (m, 3H, H-Ar); 7,40-7,39 (m, 2H, H-Ar)
RMN¹³C (500MHz, δ, CDCl₃)	55,6 (CH ₃); 62,39 (t, C ₅); 68,95 (d, C ₆); 71,83 (t, C ₃); 72,92 (d, C ₂); 80,946 (t, C ₄); 99,78 (d, C ₁); 101,96(d, C ₇); 126,31-129,75(t, C _{arom}); 137,06 (q, C _{arom})

K. Síntesis de (4*aR*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-*d*][1,3]dioxina-7,8-diol



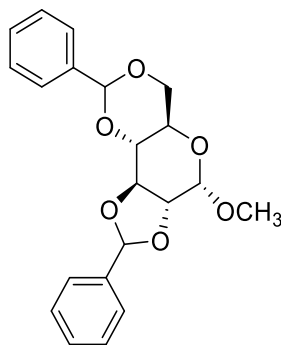
11

A una mezcla de metil-β-D-glucopiranosido (5,2 mmol, 1,0 g) en DMF (1,0 mL), se añade ácido *p*-toluensulfónico (10,0 mg) y (dimetoxi)metilbenceno (13,4 mmol, 2,040 g, 2,0 mL). La mezcla se calienta a 60 °C a presión reducida durante 5 horas. Se sigue la reacción por cromatografía en capa fina (CCF) en *n*-hexano/acetato de etilo al 40 %. Se para la reacción con la adición de una gota de trietilamina y el disolvente se elimina en el liofilizador. Se obtuvo el producto **11** (1,45 g, 100%) como un sólido de color blanco.

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₈ O ₆
Aspecto	Sólido blanco
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	3,52 (m, 1H, H ₅ , $J_{1,2} = 7,5$, $J_{1,3} = 9,0$, $J_{3,5} = 4,5$); 3,57 (d, 1H, H ₂ , $J_{1,2} = 9,5$); 3,60 (s, 3H, OCH ₃); 3,8-3,84 (dd, 1H, H ₆ , $J_{1,2} = 9,0$); 3,83-3,79 (dd, 1H, H ₆ , $J_{1,2} = 10,0$); 3,94 (s, 1H, H ₁); 4,35 (d, 1H, H ₄ , $J_{1,2} = 7,5$); 4,38 (dd, 1H, H ₃ , $J_{1,2} = 5,0$, $J_{1,3} = 10,5$); 5,56 (s, 1H, H ₇); 7,38-7,52 (5H, H-Ar)
RMN¹³C (500MHz, δ, CDCl₃)	57,74 (OCH ₃); 66,63 (C ₅); 68,90 (C ₆); 73,43 (C ₃); 74,82 (C ₂); 80,82 (C ₄); 102,18 (C ₁); 104,37 (C ₇); 126,50-130,37 (C-Ar); 137,16 (C-Ar)

L. Síntesis de (3aR,4S,5aR,9aR,9bR)-4-metoxi-2,8-difenilhexahidro-[1,3] dioxolo [4',5':4,5] pirano[3,2-d][1,3] dioxina



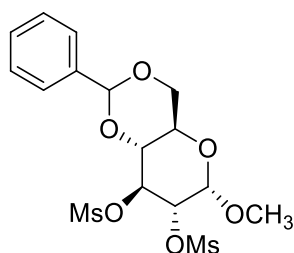
12

A una mezcla de metil-β-D-glucopiranosido (5,2 mmol, 1,0 g) en DMF (4,0 mL), se añade ácido *p*-toluensulfónico (20,0 mg) y (dimetoxi)metilbenceno (26,8 mmol, 4,08 g, 4,0 mL). La mezcla se calienta a 60 °C a presión reducida durante 5 horas. Se sigue la reacción por cromatografía en capa fina (CCF) en *n*-hexano/acetato de etilo al 10 %. Se para la reacción con la adición de una gota de trietilamina y el disolvente se elimina en el liofilizador. Se obtuvo el producto **12** (1,50 g, 93,9% de rendimiento), como un sólido de color blanco.

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₂₁ H ₂₂ O ₆
Aspecto	Sólido blanco
R_f	0,13 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 10 %)
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	3,4 (s, 3H, OCH ₃); 3,81 (dd, 1H, <i>J</i> _{1,2} =1,0 <i>J</i> _{1,3} =2,5 Hz, H _{6a}); 3,83 (d, 1H, <i>J</i> _{1,2} =3,0, <i>J</i> _{1,3} =5,5 Hz, H _{6b}); 3,89-3,85 (m, 1H, H ₅ , <i>J</i> _{1,2} =3,5, <i>J</i> _{1,3} =9,0 Hz); 4,14 (d, 1H, H ₄ , <i>J</i> _{1,2} =5,5 Hz); 4,36 (d, 1H, H ₂ , <i>J</i> _{1,2} =3,0, <i>J</i> _{1,3} =5,5 Hz); 4,62 (dd, 1H, H ₃ , <i>J</i> _{1,2} =5,5, <i>J</i> _{1,3} =8,0); 5,01 (s, 1H, H ₁); 5,63 (s, 1H, H ₈); 6,28 (s, 1H, H ₇); 7,35-7,37 (m, 4H, orto-H-Ar); 7,44-7,53 (m, 6H, para y meta-H Ar).
RMN¹³C (500MHz, δ, CDCl₃)	55,2 (CH ₃); 60,3 (t, C ₅); 68,9 (d, C ₆); 75,3 (t, C ₂); 75,5 (t, C ₃); 77,5 (t, C ₄); 98,9 (d, C ₁); 102,1 (d, C ₈); 103,0 (d, C ₇); 130,2-126,1 (t, C-Ar); 137,1-138,6(c, C-Ar)

M. Síntesis de dimetanosulfonato de (4aR,6S,7R,8S,8aR)-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3] dioxina-7,8-diilo



13

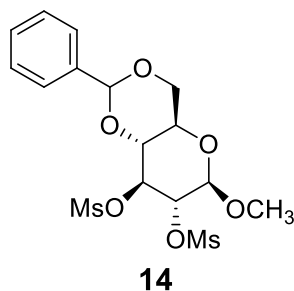
A una disolución de **10** (2,0 g, 7,1 mol) en piridina (5 mL), enfriada a 0 °C, se añade gota a gota cloruro de mesilo (25,8 mmol, 2,0 mL). La mezcla se deja reaccionar bajo atmosfera inerte y con agitación toda la noche. El avance de la reacción se sigue mediante CCF empleando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo al 40 %. Se añade una disolución de sulfato de cobre saturado y se extrae con diclorometano. Finalmente, se seca y se concentra. El producto se purifica mediante cromatografía en columna de gel

de sílice usando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo al 40 %. El producto **13** se obtuvo como un sólido blanco (1,24 g, 40,0 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₀ O ₁₀ S ₂
Aspecto	Sólido blanco
R_f	0,33 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 40 %)
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	2,96 (s, 3H, CH ₃); 3,18 (s, 3H, CH ₃); 3,50 (s, 3H, CH ₃); 3,74 (d, 1H, H ₄); 3,79 (dd, 1H, H _{6a}); 3,94 (m, 1H, H ₅); 4,35 (dd, 1H, H _{6b}); 4,64 (dd, 1H, H ₂); 5,05 (d, 1H, H ₁); 5,51 (dd, 1H, H ₃); 5,57 (s, 1H, H ₇); 7,37-7,46 (d, 5H, H-Ar)
RMN¹³C (500MHz, δ, CDCl₃)	38,86 (S-CH ₃); 38,98 (S-CH ₃); 56,16 (O-CH ₃); 62,28 (d, C ₆); 68,74 (t, C ₃); 75,82 (t, C ₅); 78,94 (t, C ₂); 79,15 (t, C ₄); 98,94 (d, C ₁); 102,12 (d, C ₇); 126,05-126,50 (t, C-Ar); 129,58 (c, C-Ar)

N. Síntesis de dimetanosulfonato de (4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3] dioxina-7,8-diilo



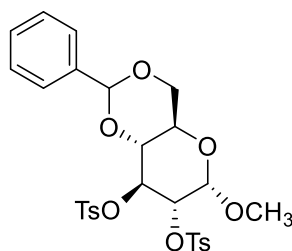
A una disolución de **11** (0,90 mmol, 253,4 mg) en piridina (1 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera inerte, se añade gota a gota cloruro de mesilo (0,21 mL). La mezcla se deja reaccionar con agitación toda la noche. El avance de la reacción se sigue mediante CCF empleando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo al 40%. Se añade una gota de disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10 %, y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con bicarbonato sódico. Finalmente, se seca y se concentra. El

crudo así obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo al 40%. El producto **14** se obtuvo como un sólido blanco (348,6 mg, 88,6 % de rendimiento).

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀ S ₂
Aspecto	Sólido blanco
R_f	0,18 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 40 %)
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	3,16 (s,3H, CH ₃); 3,30 (s, 3H, CH ₃); 3,54 (m, 1H, H ₅); 3,65 (s, 3H, CH ₃); 3,77 (dd, 1H, H _{6b} , J _{1,2} =9,55); 3,84 (dd, 1H, H _{6a} , J _{1,2} =10,3); 4,44 (m, 1H,H ₄); 4,53 (d, 1H, H ₁ , J _{1,2} =7,7); 4,61 (t, 1H, H ₂ , J _{1,2} =7,7); 4,90 (t, 1H, H ₃ , J _{1,2} =9,5); 5,60 (s, 1H, H ₇); 7,43-7,39 (m, 3H, H _{arom}); 7,50-7,48 (m, 2H, H _{arom}).

O. Síntesis de bis(4-metilbencenosulfonato) de (2R,4aR,6S,7R,8S,8aR)-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-7,8-diilo

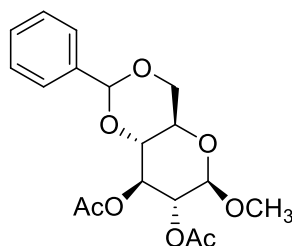


15

Se añade a una disolución de **10** (0,67 mmol, 189,0 mg) en piridina (10 mL), una gota de trietilamina y cloruro de *p*-toluensulfonilo (527,3 mg, 2,8 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C y se deja reaccionar toda la noche. Finalizada la reacción se añade una disolución de sulfato de cobre saturado y se extrae con diclorometano. Luego se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se obtuvo **15** (265,8 mg, 67 % de rendimiento), como un sólido de color blanco.

Fórmula molecular	C ₂₈ H ₃₀ O ₁₀ S ₂
Aspecto	Sólido blanco
R_f	0,4 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 40 %)
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	2,24 (s, 3H, CH ₃); 2,25 (s, 3H, CH ₃); 3,39 (s, 3H, OCH ₃); 3,67 (dd, 1H, H _{6a} , J _{1,2} =9,5, J _{2,3} =9,5); 3,51 (dd, 1H, H _{6b} , J _{1,2} =10,5, J _{1,3} =10); 3,89 (m, 1H, H ₅); 4,25 (dd, 1H, H ₄ , J _{1,2} =9,0, J _{2,3} =5); 4,41 (dd, 1H, H ₃ , J _{1,2} =3,5, J _{1,3} =9,5); 5,02 (d, 1H, H ₁ , J _{1,2} =4,0) 5,08 (dd, 1H, H ₂ , J _{1,2} =9,5, J _{1,3} =19); 5,43 (s, 1H, H ₇); 6,90-6,92 (2H, H-Ar); 7,37-7,32 (3H, H-Ar); 7,61-7,59 (2H, H-Ar); 7,81-7,79 (2H, H-Ar)
RMN¹³C (500MHz, δ, CDCl₃)	21,63 (d, CH ₃); 55,49 (d, CH ₃), 62,70 (d, CH ₃); 62,32 (t, C ₆); 68,88 (t, C ₃); 71,59 (t, C ₅); 72,79 (t, C ₄); 80,89 (t, C ₂); 99,78 (d, C ₁); 101,86 (d, C ₇); 126,21-128,26 (t, C-Ar); 133,25-145,10 (c, C-Ar)

P. Síntesis del diacetato de (4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d]-[1,3]dioxina-7,8-diilo

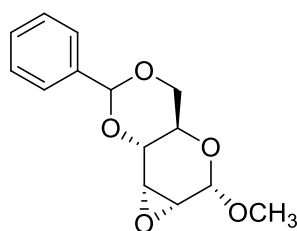


16

Se disuelve **11** (0,80 mmol, 227,0 mg) en piridina (1,0 mL) y se añade anhídrido acético (8,1 mmol, 821,8 mg 0,8 mL). La mezcla se deja reaccionar toda la noche a temperatura ambiente. Se cromatografía el crudo empleando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo al 20 %, obteniéndose el producto **16** como un sólido blanco (171,4 mg, rendimiento del 58,1 %).

Fórmula molecular	C ₁₈ H ₂₂ O ₈
Aspecto	Sólido blanco
R_f	0,3 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 20 %)
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	2,05 (s, 3H, CH ₃); 2,07 (s, 3H, CH ₃); 3,51 (s, 3H, OCH ₃); 3,55 (dd, 1H, H ₄ , J _{1,2} =5,0, J _{1,3} =10); 3,70 (dd, 1H, H _{6a} , J _{1,2} =9,5, J _{2,3} =9,5); 3,80 (dd, 1H, H _{6b} , J _{1,2} =10,5, J _{1,3} =10); 4,39 (ddd, 1H, H ₅ , J _{1,2} =5, J _{1,3} =10, 5); 4,52 (d, 1H, H ₁ , J _{1,2} =8); 5,00 (ddd, 1H, H ₂ , J _{1,2} =8, J _{1,3} =9,5); 5,34 (dd, 1H, H ₃ , J _{1,2} =9,5, J _{1,3} =19); 5,51 (s, 1H, H ₇); 7,36-7,35 (m, 3H, H-Ar); 7,44-7,43 (d, 2H, H-Ar)
RMN¹³C (500MHz, δ, CDCl₃)	20, 78 (CH ₃); 57,28 (OCH ₃); 66,35 (C ₅); 68,60 (C ₆); 71,85 (C ₂); 72,27 (C ₃); 78,43 (C ₄) 101,53 (C ₁) 102,30 (C ₇); 126,15-136,82 (C-Ar); 170,16-169,69 (C=O).

Q. Síntesis de (1aR,2S,3aR,7aR,7bR)-2-metoxi-6-fenilhexahidrooxireno[2',3',4,5]pirano[3,2-d][1,3]dioxina



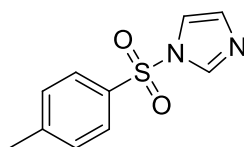
17

Se añade a **10** (592,5 mg, 1,35 mmol) una suspensión de metóxido sódico (1,7 g, 31,5 mmol) en metanol (10 mL). La mezcla se calienta a 76 °C toda la noche. Finalizada la reacción, se enfría a -20 °C. Se observa la formación de un precipitado, que se filtra y lava con metanol y agua fría. Se obtuvo **17** (129,0 mg, 36,3 %) como un sólido blanco.

Datos físicos y espectroscópicos.

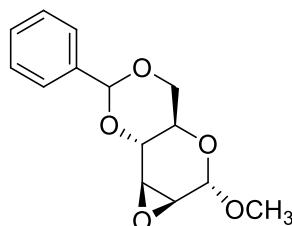
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₆ O ₅
Aspecto	Sólido blanco
R_f	0,58 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 40 %)
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	3,48 (s, 3H, OCH ₃); 3,49 (dd, 1H, H ₃); 3,54 (d, 1H, H ₂); 3,69 (dd, 1H, H _{6a}); 3,97 (dd, 1H, H ₄); 4,10(m, 1H, H ₅); 4,26 (dd, 1H, H _{6b}); 4,90 (d, 1H, H ₁); 5,57 (s, 1H, H ₇); 7,36-7,51 (m, 5H, H-Ar)
RMN¹³C (500MHz, δ, CDCl₃)	50,57 (C ₃); 53,14 (C ₂); 55,77 (OCH ₃); 61,70 (C ₅); 69,45 (C ₆); 74,91 (C ₄); 96,91 (C ₁); 102,82 (C ₇); 126,19-137,08 (C-Ar)

R. Síntesis de *N-p*-Tosilsulfonilimidazol



Se disuelve imidazol (1,53 g, 22,5 mol) en cloroformo (30,0 mL) y se añade cloruro de *p*-toluensulfonilo (2,4 g, 11,5 mol). La mezcla se deja reaccionar con agitación durante una hora a temperatura ambiente. Se observa la formación de un precipitado de color blanco, que se separa por filtración. El filtrado se lava con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 10% y agua fría. Se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente. Se obtuvo el producto *N-p*-tosilsulfonilimidazol (2,47g, 97,1 %). El punto de fusión y datos espectroscópicos coinciden con los datos de la bibliografía.³⁶

S. Síntesis de (1*a*S,2*S*,3*a*R,7*a*R,7*b*S)-2-metoxi-6-fenilhexahidrooxireno[2',3',4,5]pirano [3,2-*d*][1,3 dioxina



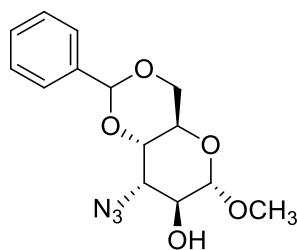
18

Se disuelve **10** (1,0 g, 3,5 mmol) en dimetilformamida (8 mL), y se enfría a 0 °C bajo atmósfera inerte y se añade hidruro sódico (283,3 mg, 11,8 mmol). Después de media hora se añade N-*p*-tosilsulfonilimidazol (785,8mg, 3,5 mmol). Después de una hora, se añade agua fría y se extrae con diclorometano. Se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. La DMF restante se elimina en el liofilizador. Después, se cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla al 40 % de AcOEt/*n*-hexano. Se obtuvo **18** (908,2 mg, 98,2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₆ O ₅
Aspecto	Sólido blanco
R_f	0,55 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 40 %)
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	3,17 (d, 1H, H ₂); 3,47 (s, 3H, OCH ₃); 3,48 (dd, 1H, H ₃); 3,67 (dd, 1H, H ₄); 3,70(dd, 1H, H ₅); 3,73 (dd, 1H, H _{6a});4,26 (dd, 1H, H _{6b}); 4,90 (d, 1H, H ₁); 5,57 (s, 1H, H ₇); 7,37-7,50 (m, 5H, H-Ar)
RMN¹³C (500MHz, δ, CDCl₃)	50,57 (t, C ₂); 53,86 (t, C ₃); 55,77 (CH ₃); 61,70 (t, C ₅); 69,45 (d, C ₆); 74,91 (t, C ₄); 96,91 (d, C ₁); 102,46(d, C ₇); 126,19-128,38 (t, C _{arom}); 129,8 (q, C _{arom})

T. Síntesis de (4aR,6S,7S,8S,8aS)-8-azido-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol



19

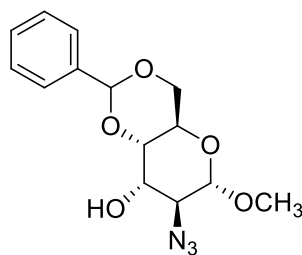
Se disuelve **18** (357,3 mg, 1,35 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) y se añaden azida sódica (465,6 mg, 7,2 mmol) y cloruro amónico (664,0 mg, 12,4 mmol). La mezcla se calienta a 120 °C durante una noche. La purificación del crudo se hace mediante una

cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo al 30 %. Se obtuvo **19** (206,0 mg, 52,0%) como un sólido blanco.

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₅
Aspecto	Sólido blanco
R_f	0,48 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 30 %)
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	3,44 (s, 3H, OCH ₃); 3,81 (dd, 1H, H _{6a}); 3,99 (dd, 1H, H ₂); 4,11 (dd, 1H, H ₃); 4,16 (m, 1H, H ₄); 4,29 (m, 1H, H ₅); 4,33 (dd, 1H, H _{6b}); 4,60 (s, 1H, H ₁); 5,62 (s, 1H, H ₇); 7,35-7,40 (d, 3H, H-Ar); 7,49-7,51 (d, 3H, H-Ar)
RMN¹³C (500MHz, δ, CDCl₃)	55,70 (OCH ₃); 62,67 (C ₄); 68,94 (C ₃); 71,89 (C ₆); 73,26 (C ₂); 81,05 (C ₅); 100,24 (C ₁); 102,02 (C ₇); 126,18-128,33 (C-Ar)

U. Síntesis de (4aR,6S,7S,8S 8aS)-7-azido-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-ol



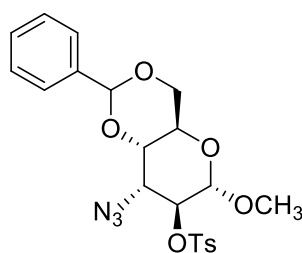
20

Se disuelve **17** (103,0 mg, 0,39 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) y se adicionan azida sódica (107,1 mg, 1,7 mmol) y cloruro amónico (193,0 mg, 3,6 mmol). La mezcla se calienta a 120 °C durante una noche. Se extrae con éter dietílico, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. La purificación del crudo se hace mediante una cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo al 30 %. Se obtuvo **20** (25,1 mg, 21 %) como un aceite amarillo.

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₅
Aspecto	Aceite amarillo
R_f	0,50 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 40 %)
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	3,48 (s, OCH ₃); 3,76 (dd, H _{6a} , J _{1,2} =5,0; J _{1,3} =10); 3,78 (dd, H ₄); 3,81 (dd, H ₂); 4,10 (m, H ₃); 4,23 (m, H ₅); 4,25 (dd, H _{6b} , J _{1,2} =5,0; J _{1,3} =10); 5,19 (s,H ₁); 5,56 (s, H ₇)

V. Síntesis del 4-metilbencenosulfonato de 4aR,6S,7S,8R,8aS)-8-azido-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ilo



21

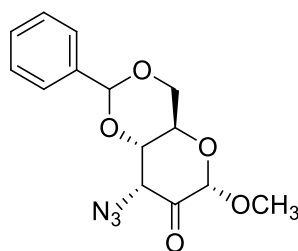
A una suspensión de **18** (255,5 mg, 0,8 mmol) en piridina (3 mL) se añade cloruro de tosilo (334,0 mg, 1,7 mmol). La mezcla se calienta a 55 °C y se deja reaccionar una noche con agitación. La reacción se monitoriza mediante CCF. Finalizada la reacción, se añade disolución acuosa saturada de sulfato de cobre para eliminar la piridina y se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato sódico y luego se concentra. La purificación del crudo se realiza mediante una cromatografía en columna con gel de sílice usando empleando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo al 30 %. Se obtuvo **21** (180,0 mg, 50 %) como un sólido blanco.

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₇ S
Aspecto	Sólido blanco

R_f	0,45 (<i>n</i> -hexano/acetato de etilo 40 %)
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	2,47 (s, 3H, CH ₃); 3,35 (s, 3H, OCH ₃); 3,76 (dd, H _{6a} , J _{1,2} =5, J _{2,3} =10); 3,96 (dd, H ₃ , J _{1,2} =3,0, J _{1,3} =6,5); 4,06 (dd, H ₄ , J _{1,2} =3,5, J _{1,3} =9,5); 4,20 (m, H ₅); 4,30 (dd, 1H, H _{6b} , J _{1,2} =5, J _{2,3} =10); 4,50 (d, H ₂); 5,58 (s, H ₇); 7,25-7,83 (m, H-Ar)
RMN¹³C (500MHz, δ, CDCl₃)	21,75 (CH ₃); 55,82 (OCH ₃); 58,07 (C ₃); 59,01 (C ₅); 68,89 (C ₆); 75,27 (C ₄); 75,62 (C ₂); 98,78 (C ₁); 102,37 (C ₇); 126,14-145,97 (C-Ar)

W. Síntesis de (4aR 6S,8R,8aS)-8-azido-6-metoxi-2-feniltetrahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7(6H)-ona



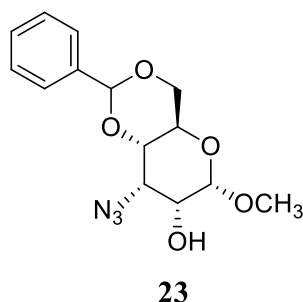
22

A una disolución de **19** (205,8 mg, 0,7 mmol) en diclorometano seco (10 mL) se añade clorocromato de piridinio (PCC) (452,7 mg, 2,1 mmol) y tamiz molecular 3 Å pulverizado (600 mg). La mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente y con agitación una noche. Se diluye la mezcla de reacción con éter dietílico y se filtra a través de celita. Tras la eliminación del disolvente se obtiene **22** (56,0 mg, 26,2 %), como un aceite incoloro.

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₅
Aspecto	Aceite incoloro
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	3,47 (s, OCH ₃); 3,53 (d, H ₅); 3,80 (dd, H ₄); 4,00 (d, H ₂); 4,13 (dd, H _{6a}); 4,37 (dd, H _{6b}); 5,01 (s, H ₁); 5,58 (s, H ₇); 7,37-7,50 (m, H-Ar)

X. Síntesis de (4aR,6S,7R 8S,8aS -8-azido-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3] dioxin-7-ol



A una disolución de **23** (9,1 mg, 0,03 mmol) en metanol (10 mL), enfriada a 0 °C, bajo atmósfera inerte, se añade tricloruro de cesio (20,0 mg, 1,8 mmol) y borohidruro de sodio (36,0 mg, 0,9 mmol). La mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente toda la noche. Completada la reacción, se elimina el metanol y se añade éter etílico (10 mL). Se lava con una disolución de cloruro sódico saturado y se extrae varias veces con éter etílico. Se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se obtiene **23** (4,0 mg, 43,7 %) como un sólido blanco.

Datos físicos y espectroscópicos.

Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₅
Aspecto	Sólido blanco
RMN¹H (500MHz, δ, CDCl₃)	2,87 (s, H ₁); 3,10 (s, OCH ₃); 3,12 (dd, H _{6a}); 3,51 (m, H ₅); 3,74 (dd, H ₄); 3,75 (dd, H _{6b}); 4,08 (d, H ₃); 4,98 (s, H ₇); 6,76-6,90 (dd, H-Ar)

VI. Anexo de espectros RMN

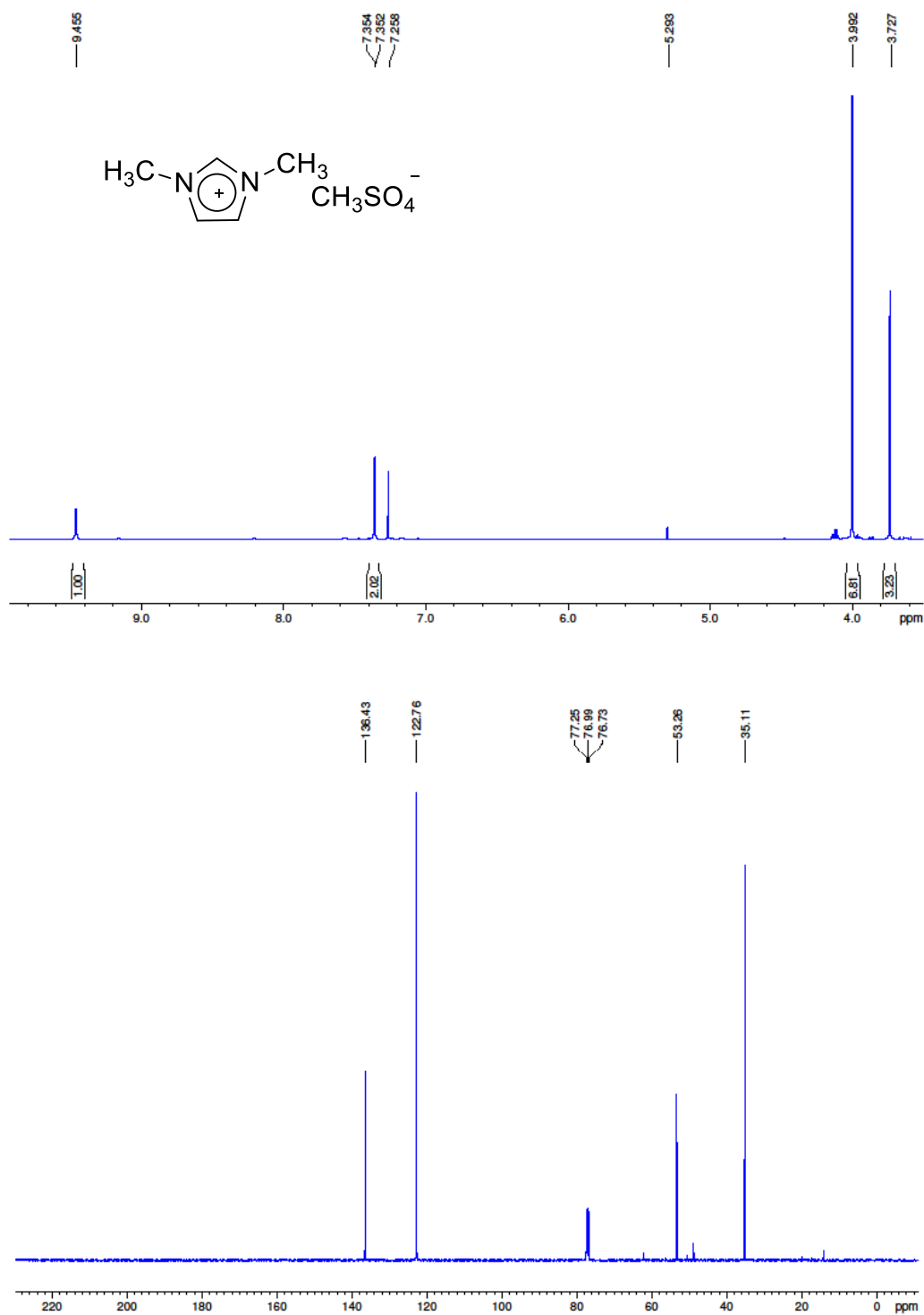


Imagen 1. Espectros RMN- ^1H (arriba) y RMN- ^{13}C (abajo) del compuesto metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio

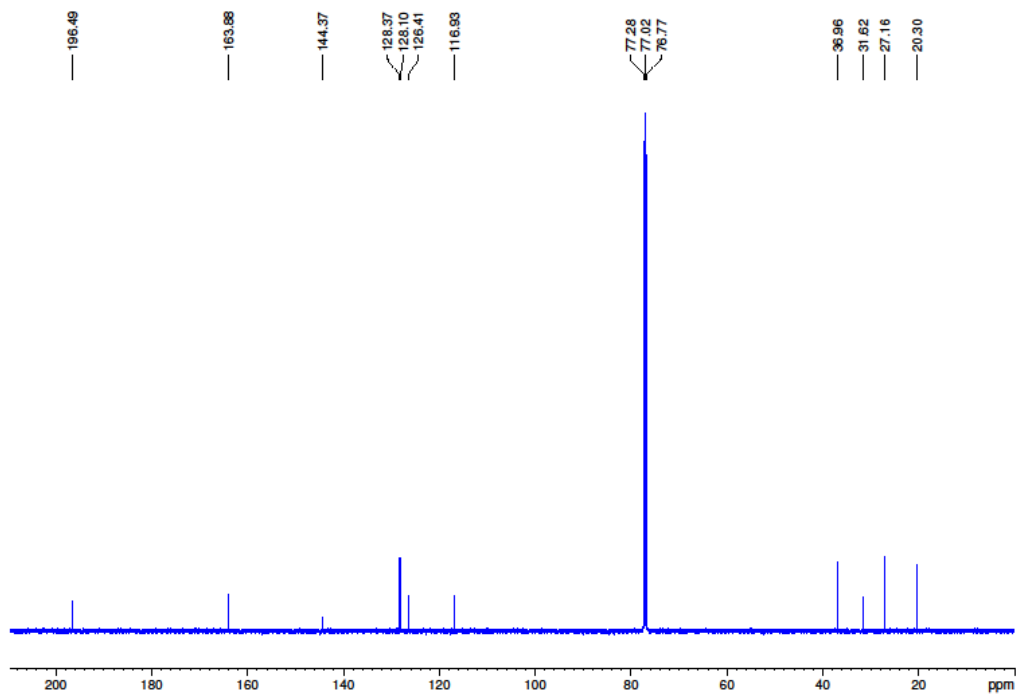
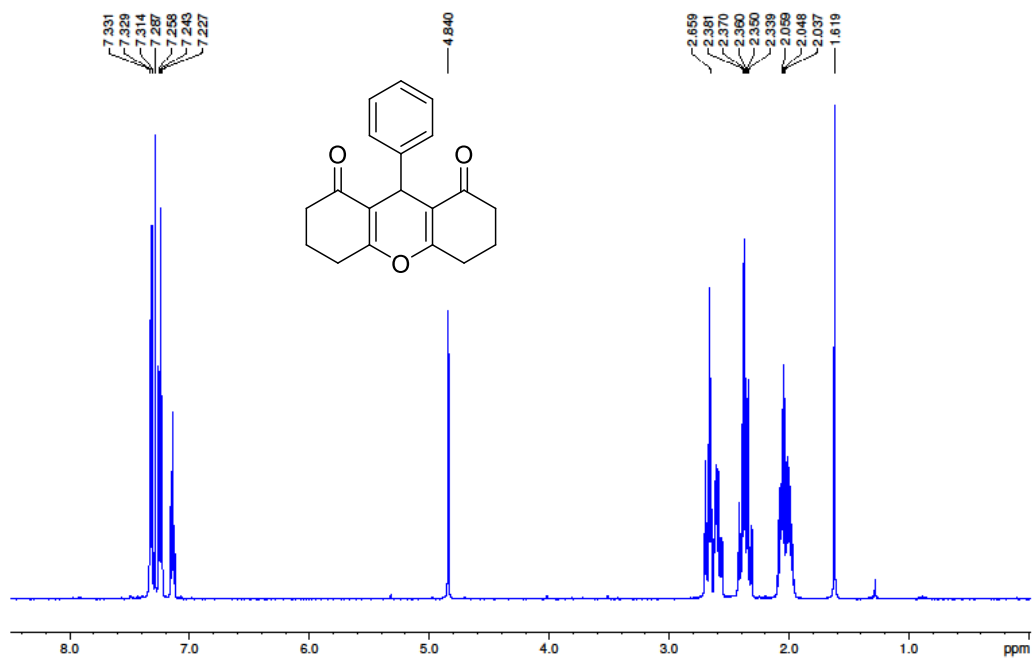


Imagen 2. Espectros $\text{RMN-}^1\text{H}$ (arriba) y $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (abajo) del compuesto 9-fenil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8 (2H)-diona

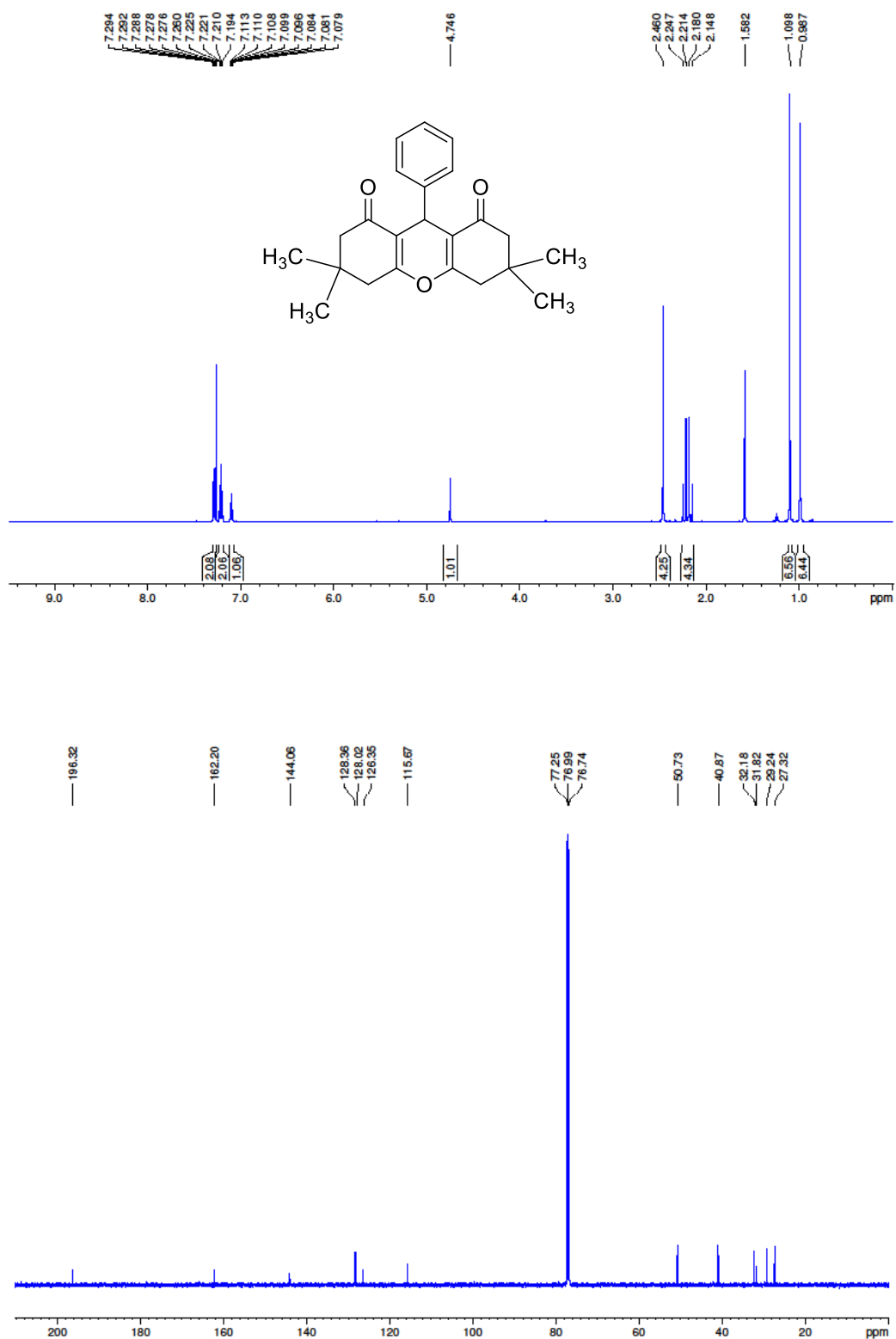


Imagen 3. Espectros RMN-¹H (arriba) y RMN-¹³C (abajo) del compuesto 3,3,6,6-tetrametil-9-fenil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona

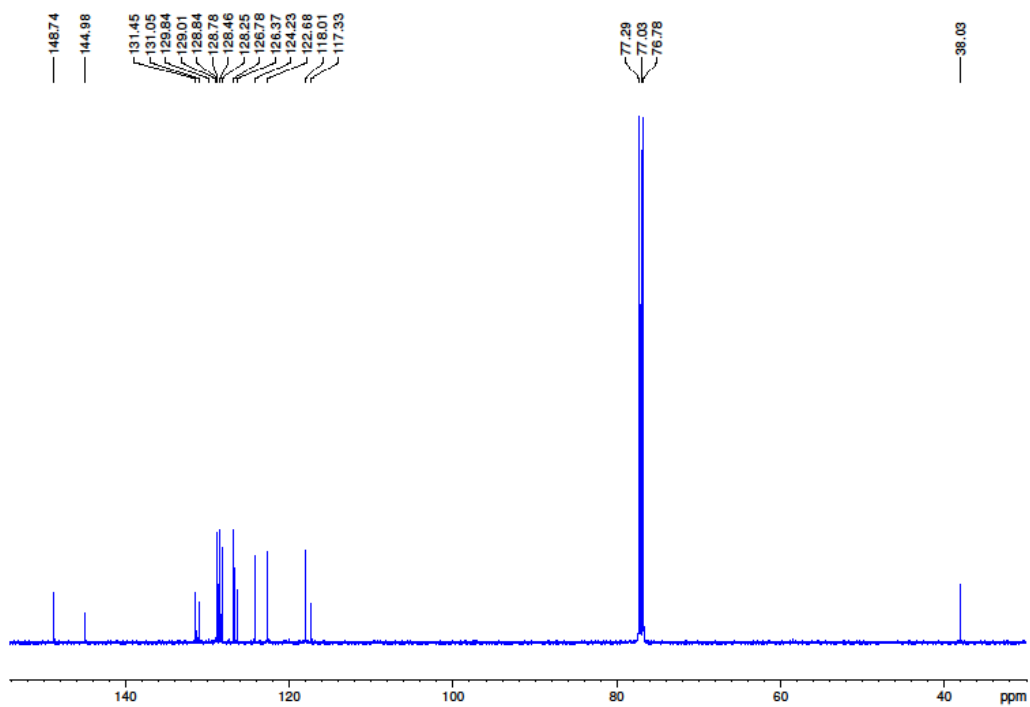
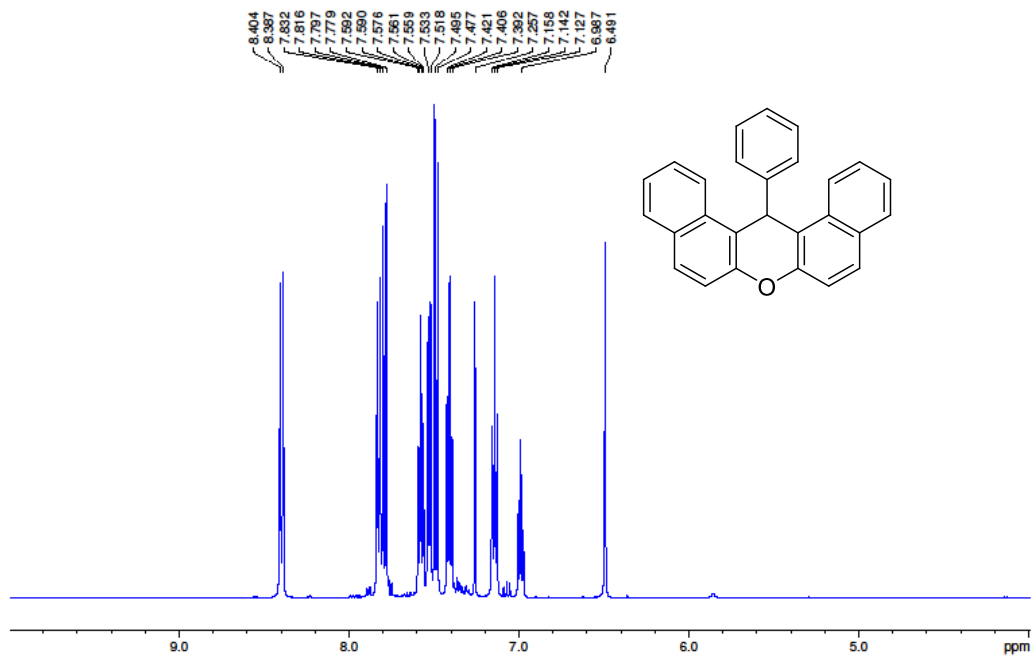


Imagen 4. Espectros RMN-¹H (arriba) y RMN-¹³C (abajo) del compuesto 14-fenil-14H-dibenzo [a, j]xanteno

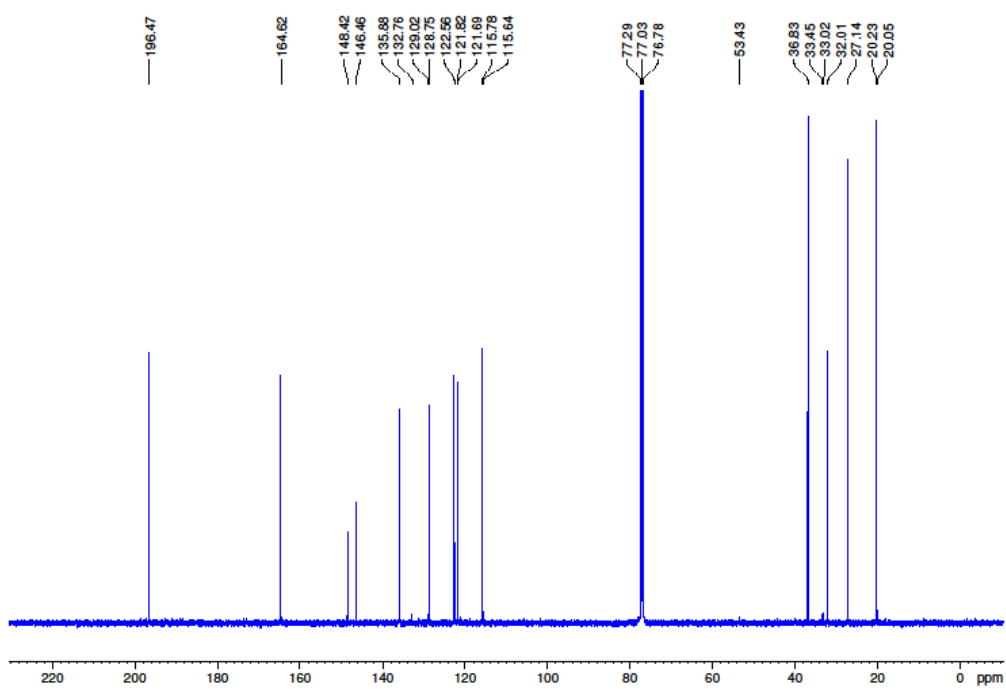
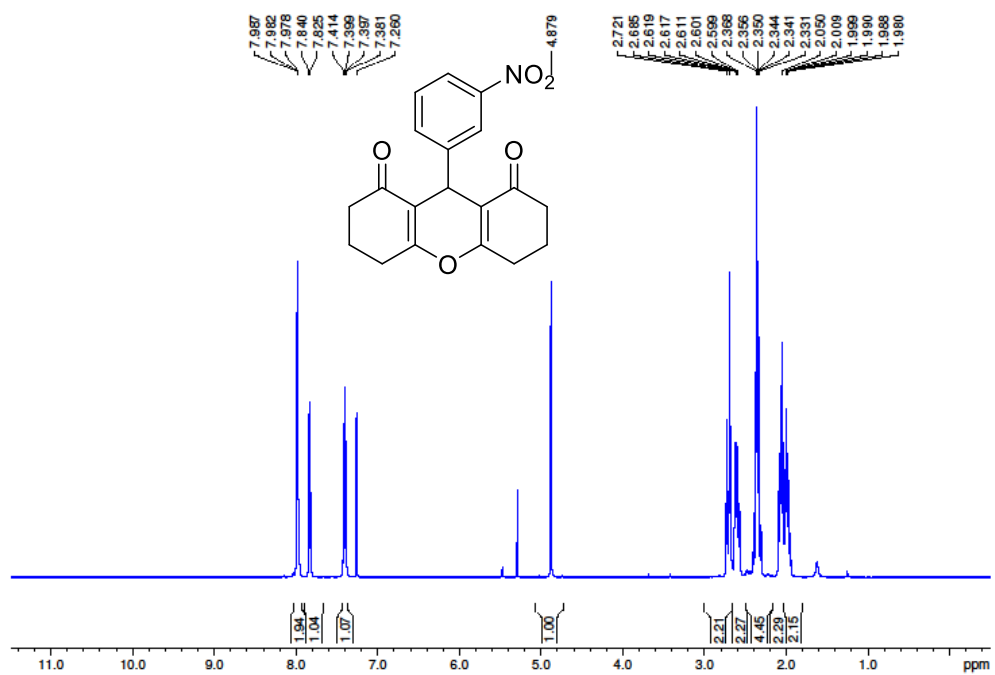


Imagen 5. Espectros RMN-¹H (arriba) y RMN-¹³C (abajo) del compuesto 9-(3-nitrofenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona

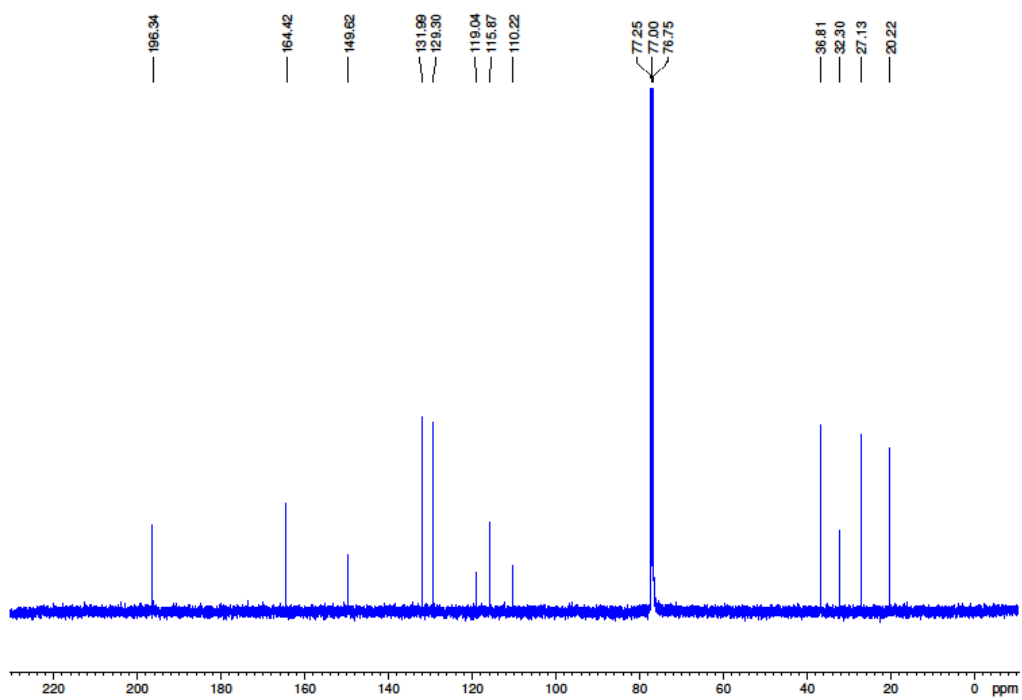
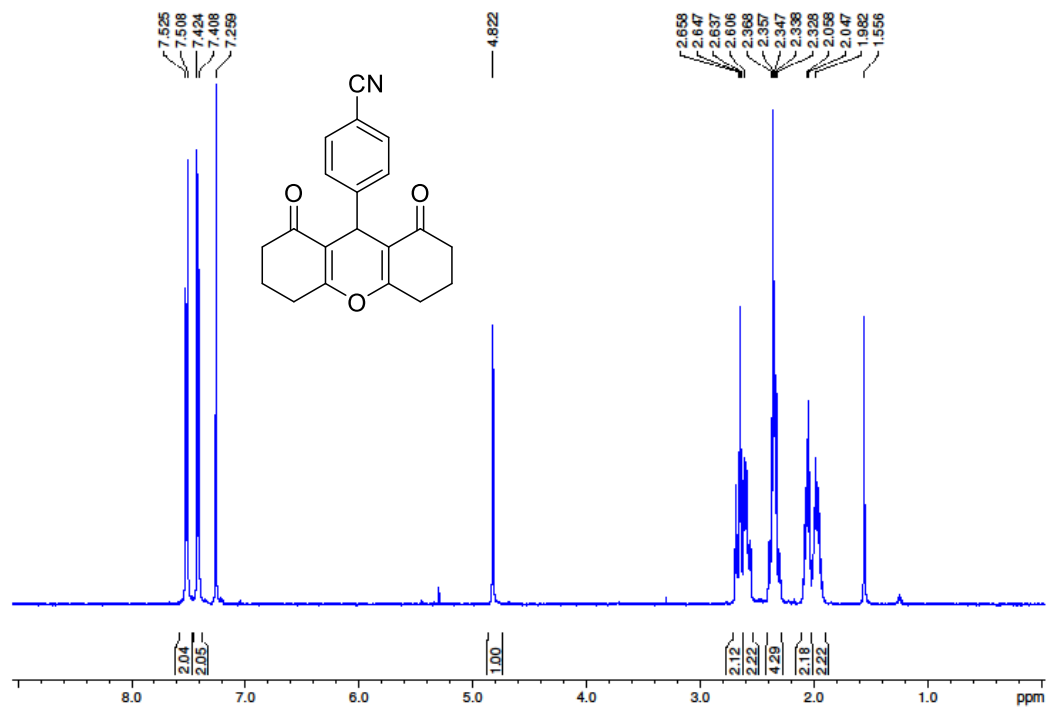


Imagen6. Espectros RMN-¹H (arriba) y RMN-¹³C (abajo) del compuesto 4-(1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro- 1H-xanten-9-il)benzotrilo

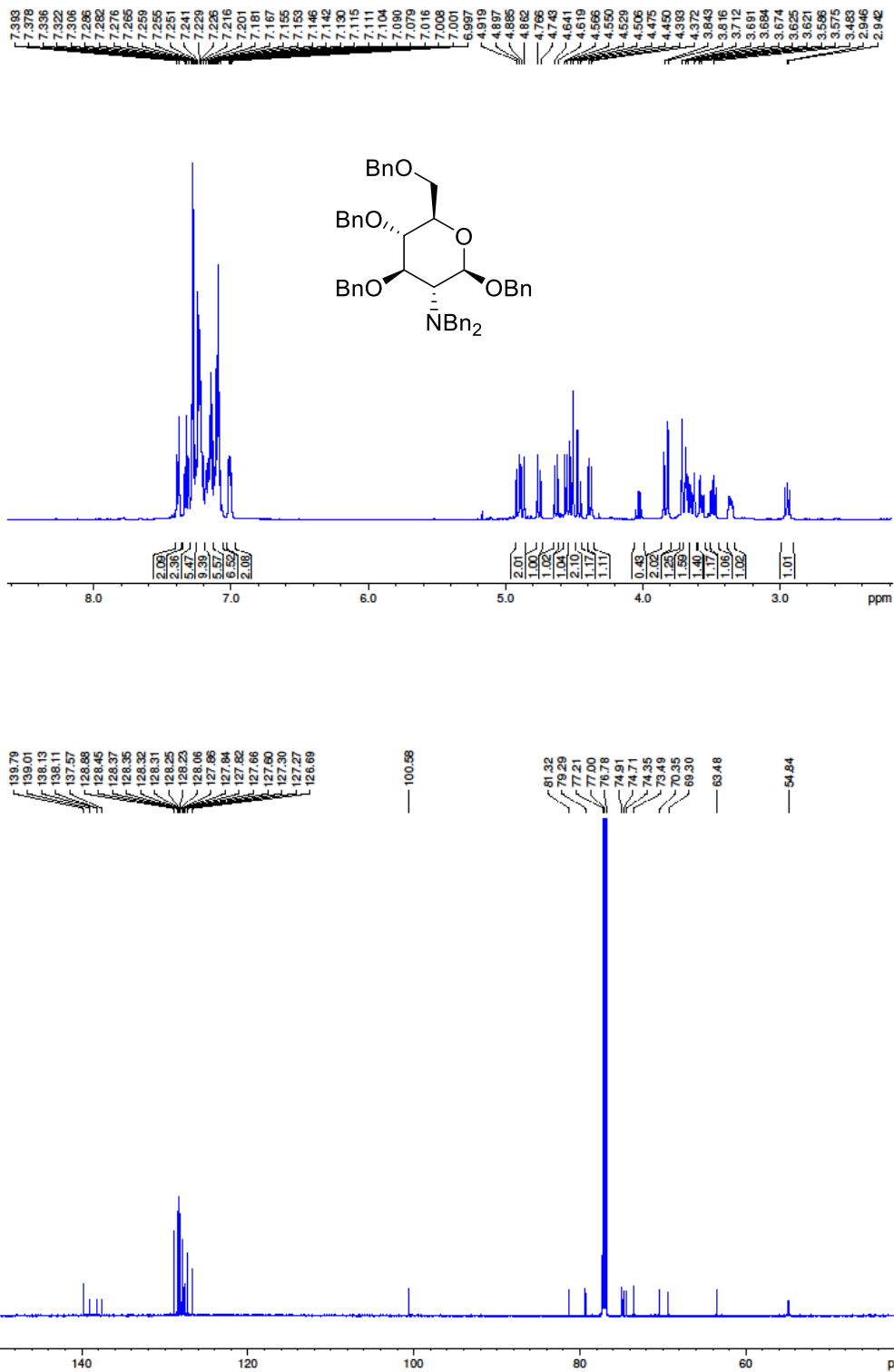


Imagen 7. Espectros RMN-¹H (arriba) y RMN-¹³C (abajo) del compuesto (2R, 3R, 4R, 5S, 6R)-N,N-dibencil-2,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloxi)metil tetrahidro-2H-pirano-3-amina

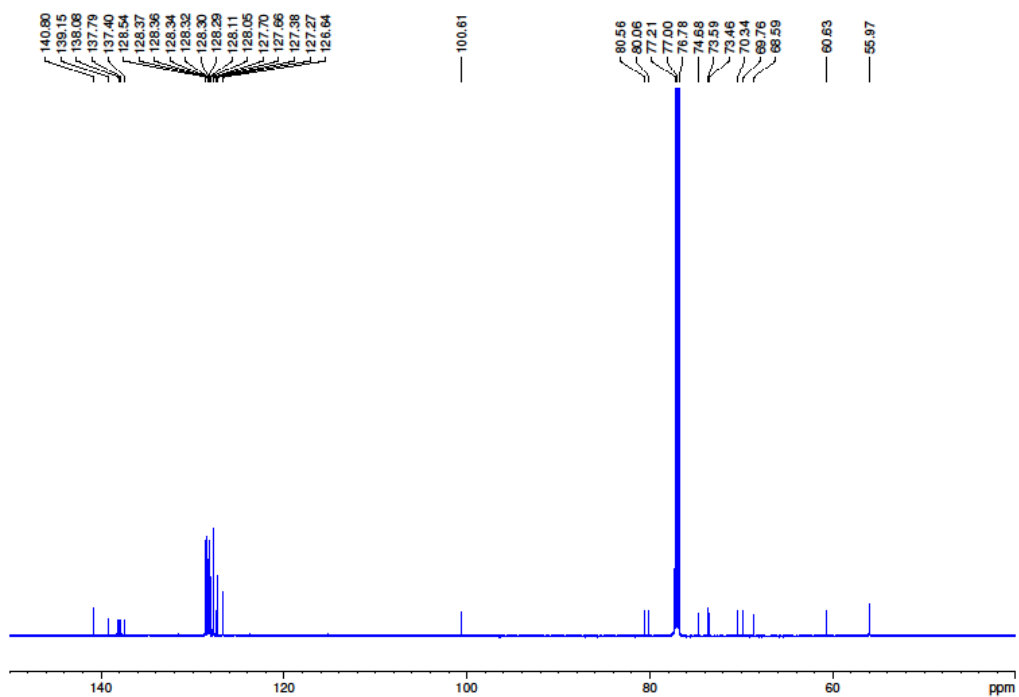
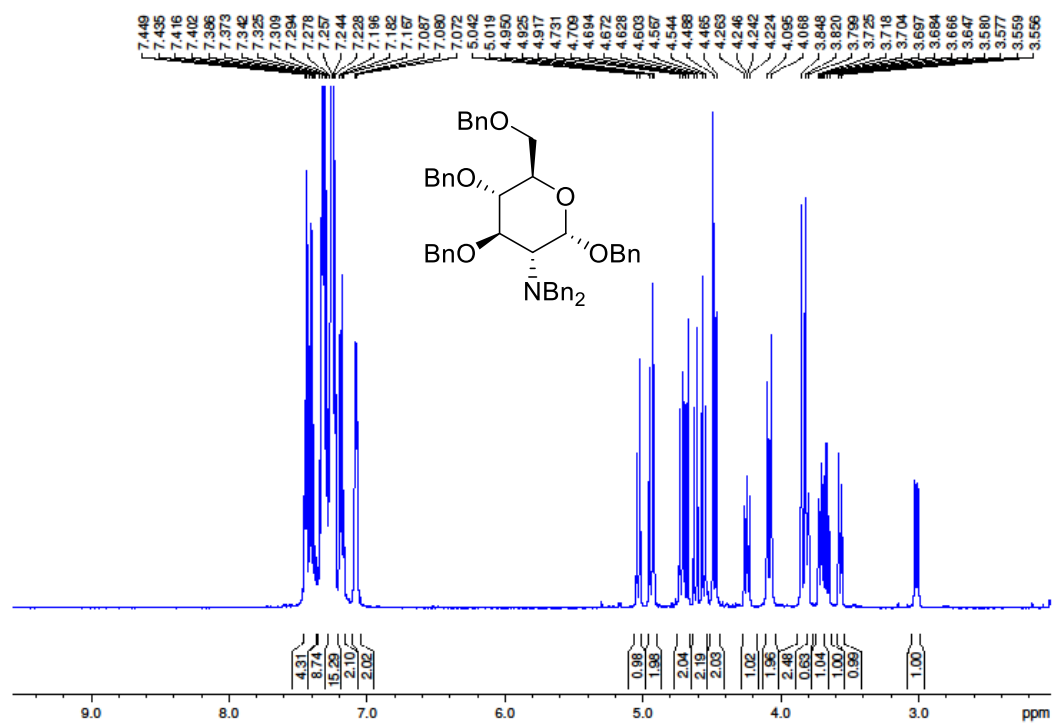


Imagen 8. Espectros RMN-¹H (arriba) y RMN-¹³C (abajo) del compuesto (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-N,N-dibencil-2,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloxi)metil tetrahydro-2H-piran-3-amina

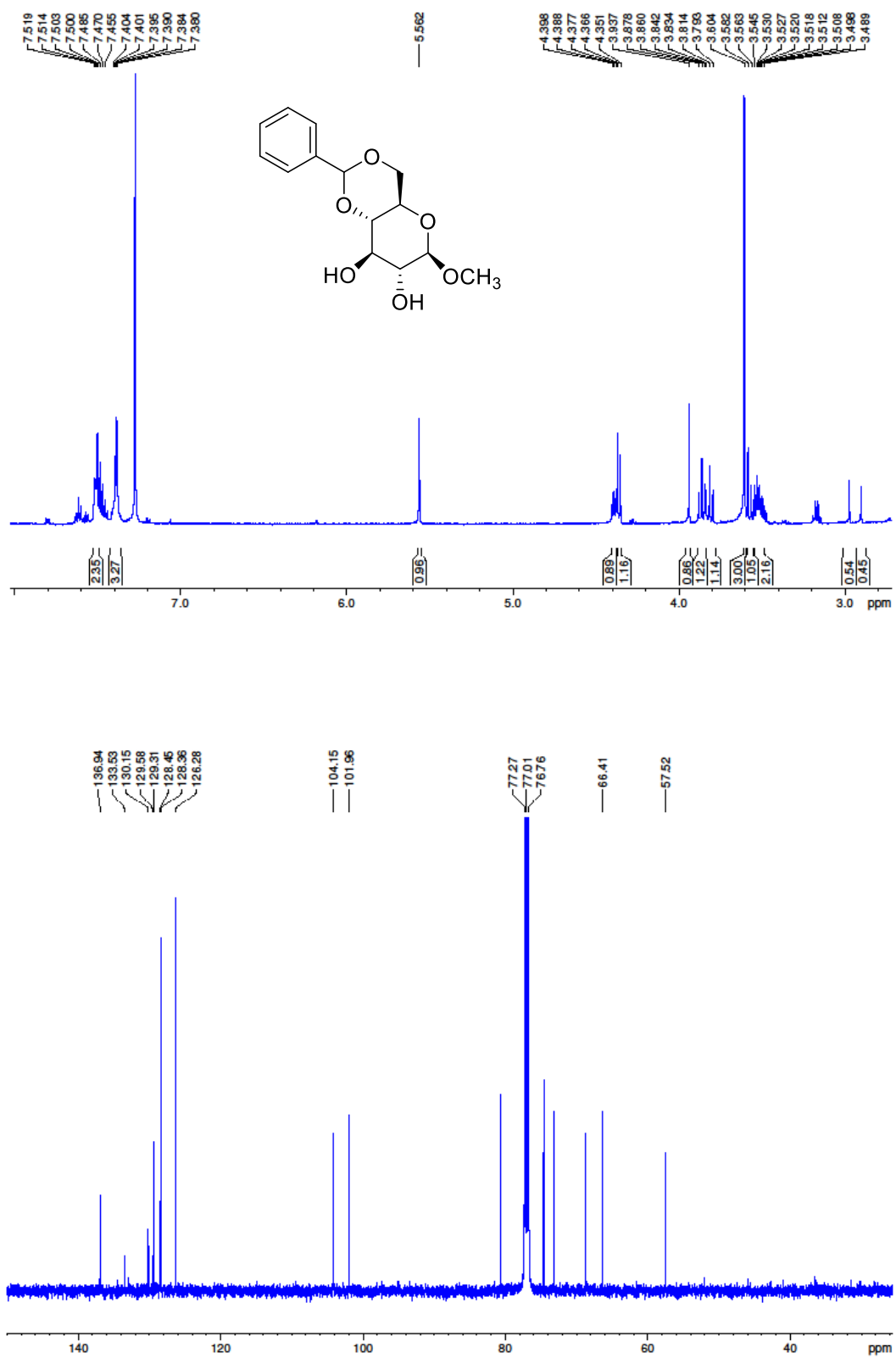


Imagen 9. Espectros $RMN\text{-}^1H$ (arriba) y $RMN\text{-}^{13}C$ (abajo) del compuesto (4aR,6R,7R,8R,8aS)-6-methoxy-2-phenylhexahydropyrano[3,2-d][1,3]dioxine-7,8-diol

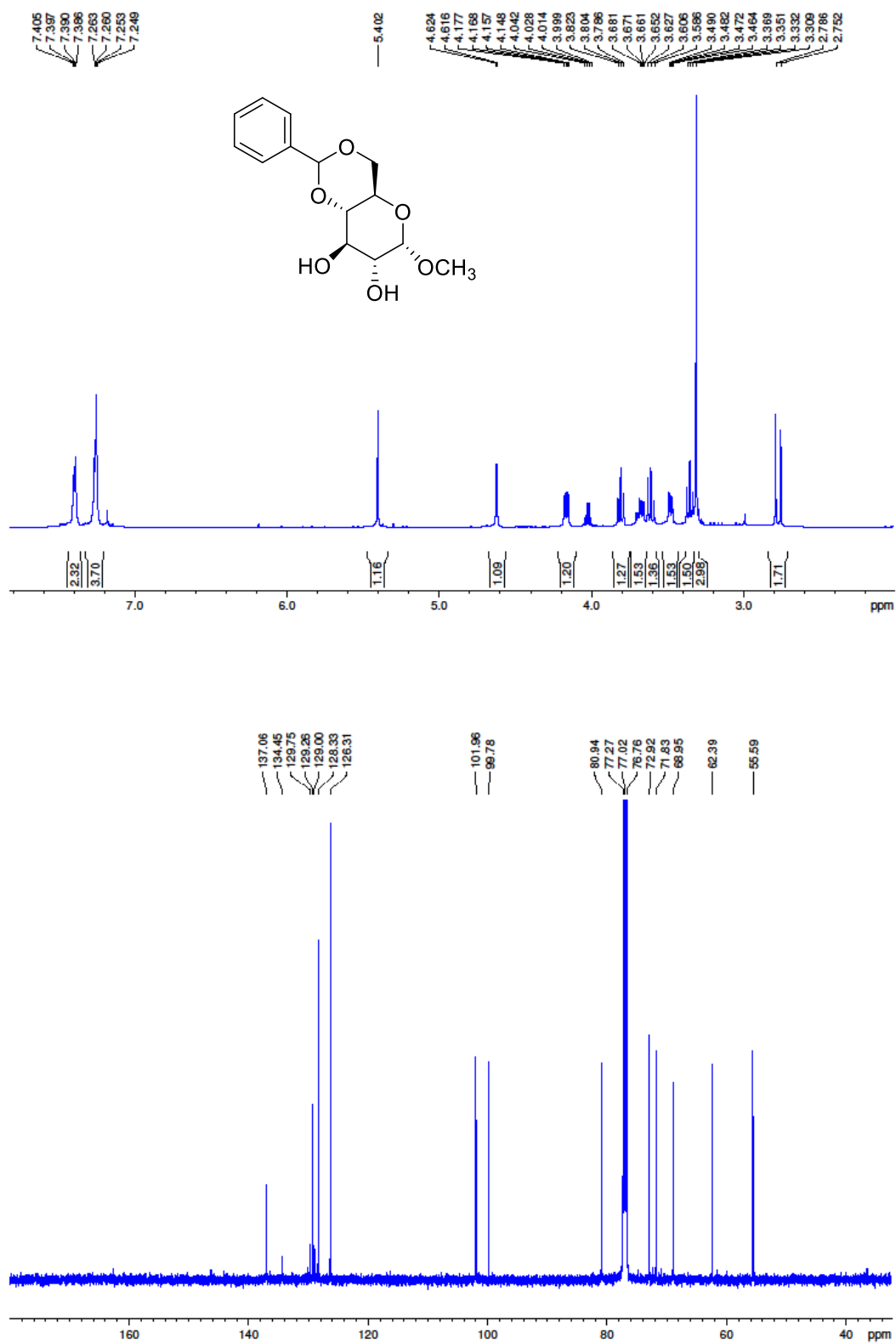


Imagen 10. Espectros RMN-¹H (arriba) y RMN-¹³C (abajo) del compuesto (2R, 4aR, 6S, 7R, 8R, 8aS)-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano [3,2-d] [1,3]dioxina-7,8-diol

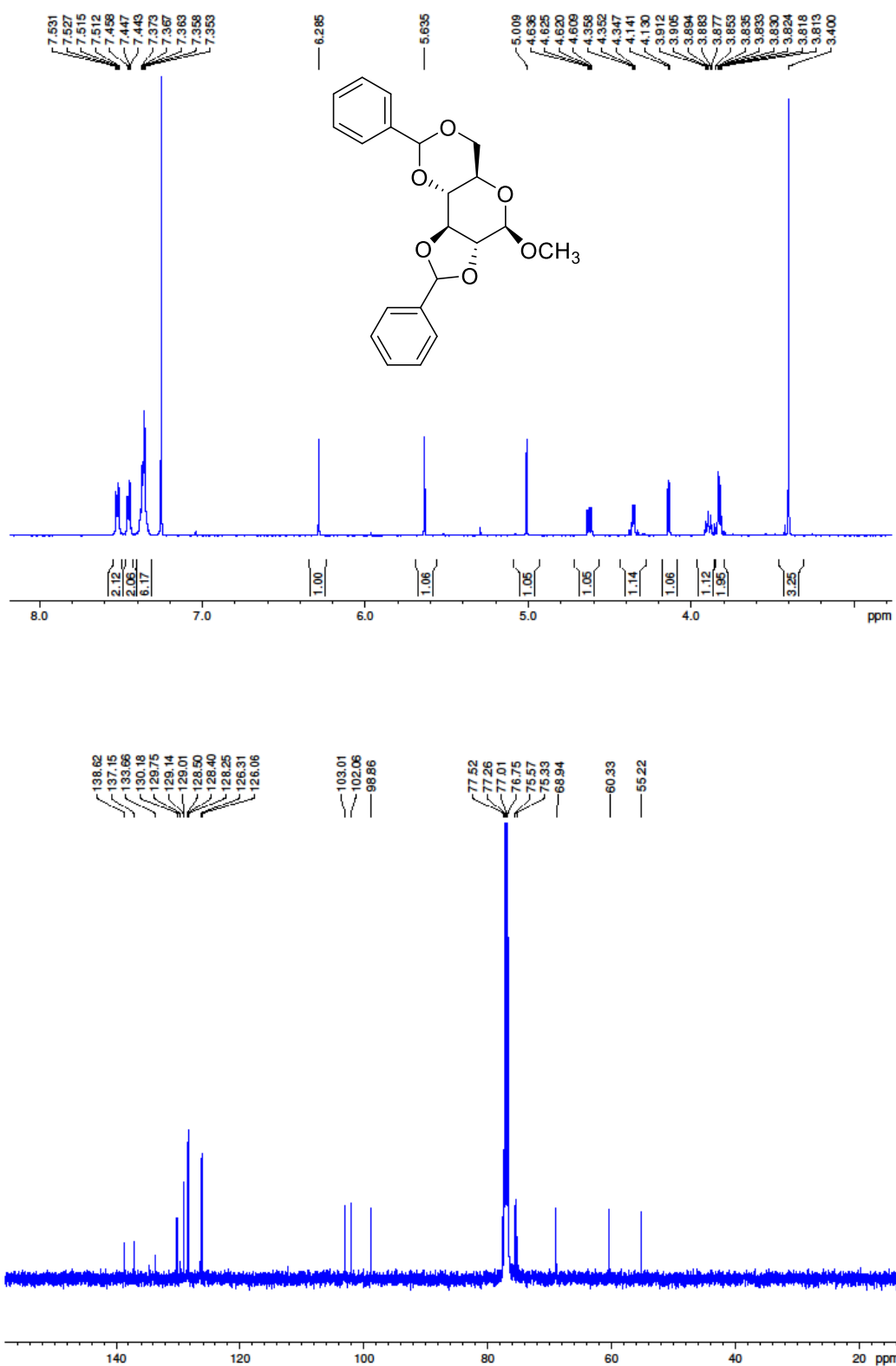


Imagen 11. Espectros RMN-¹H (arriba) y RMN-¹³C (abajo) del compuesto (3aR, 4S, 5aR, 8R, 9aR, 9bR)-4-metoxi-2,8-difenilhexahidro-[1,3]dioxolo [4',5':4,5]pirano [3,2-d][1,3]dioxina

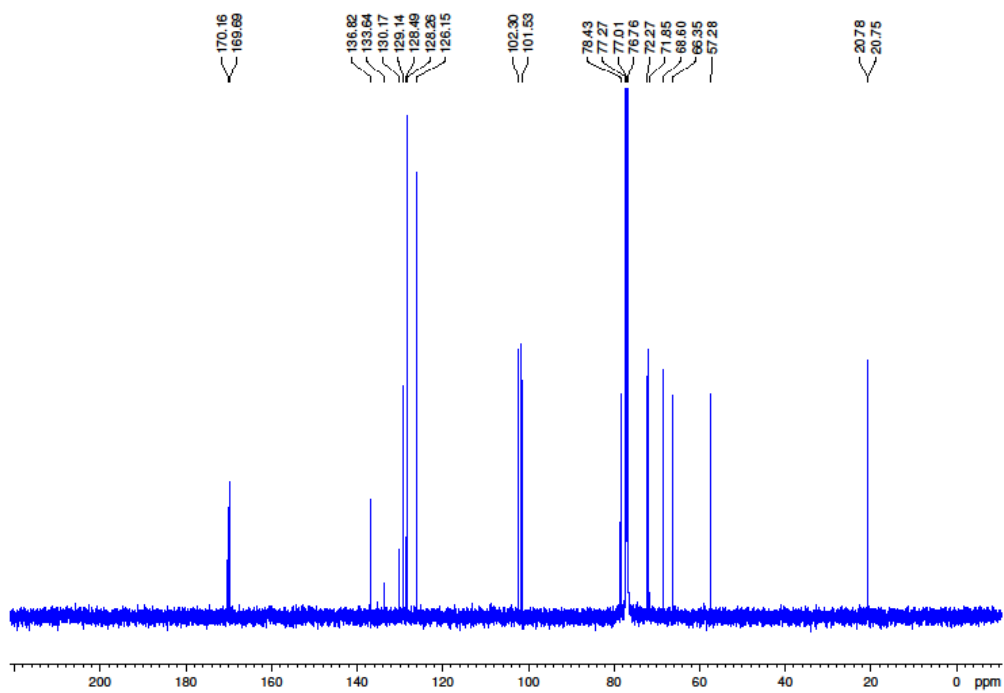
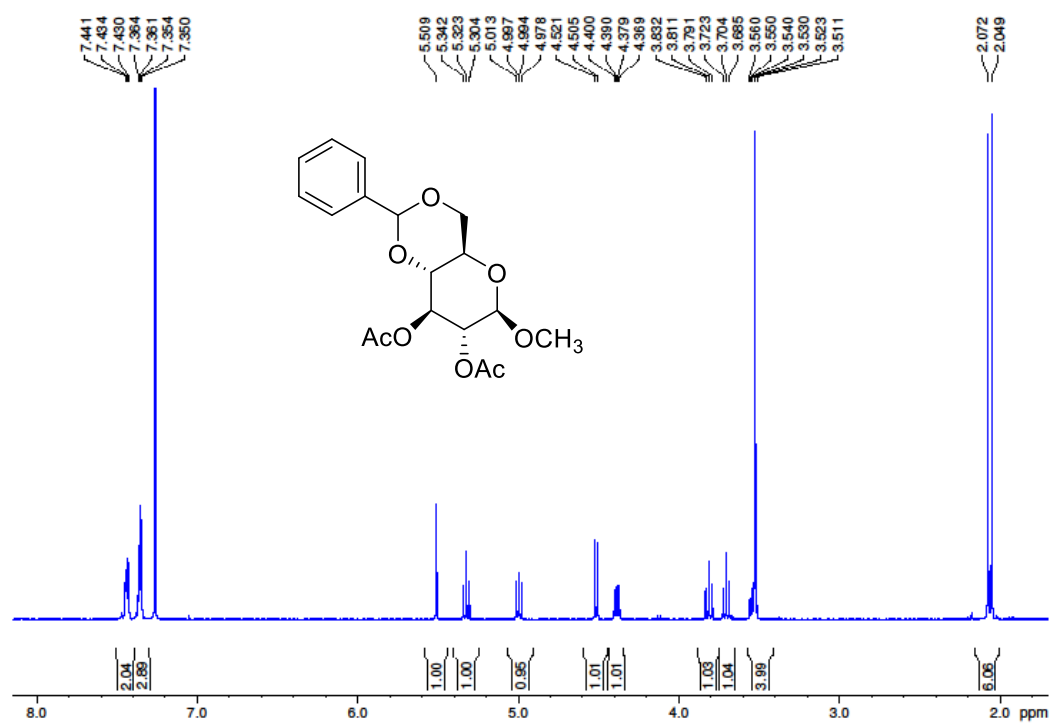


Imagen 12. Espectros RMN-¹H (arriba) y RMN-¹³C (abajo) del compuesto de (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d]-[1,3]dioxina-7,8-diil diacetato

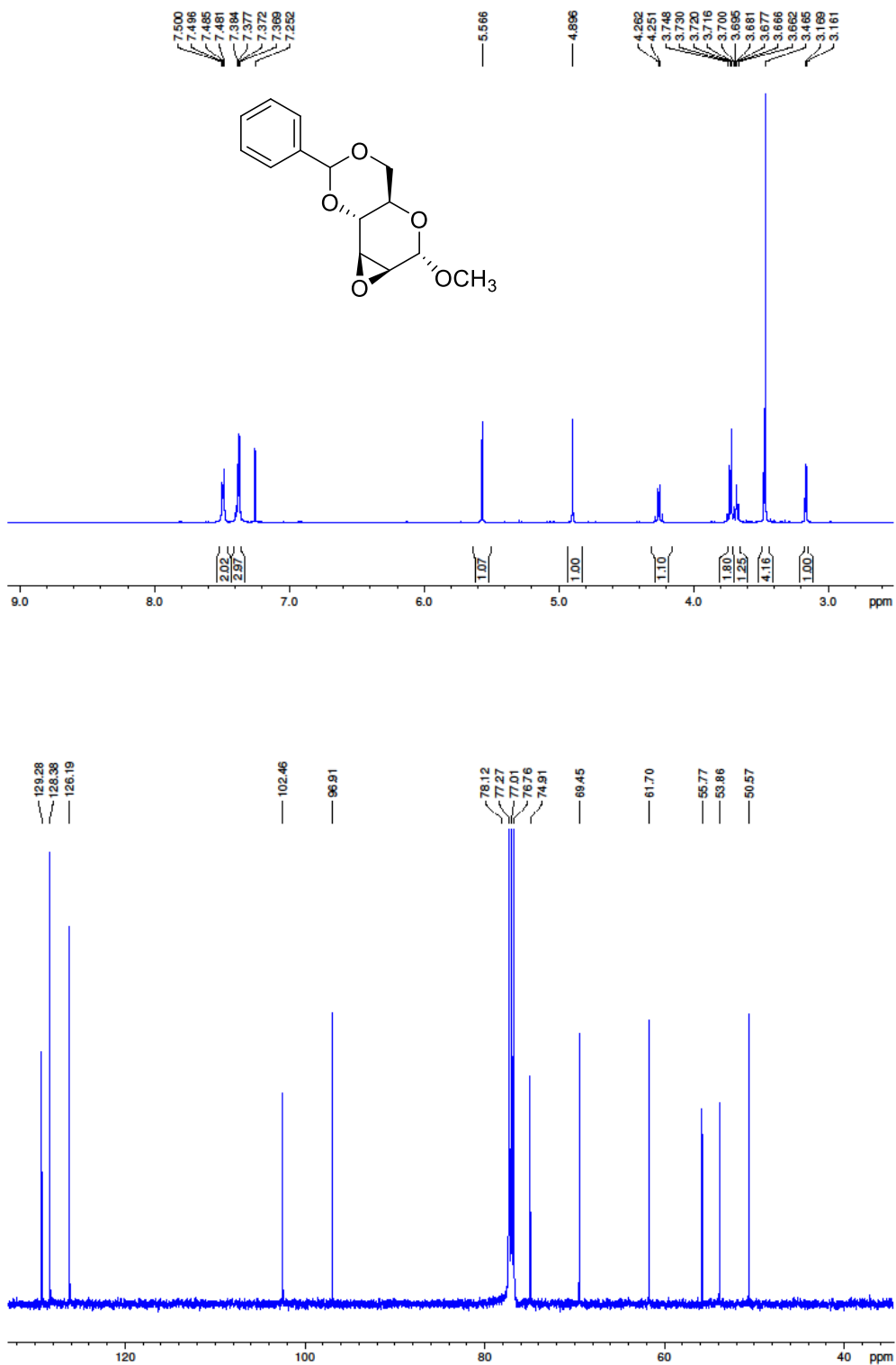


Imagen13. Espectros RMN-¹H (arriba) y RMN-¹³C (abajo) del compuesto de (1a_S, 2_S, 3a_R, 7a_R, 7b_S)-2-metoxi-6-fenilhexahidrooxireno [2',3',4,5]pirano [3,2-d][1,3] dioxina

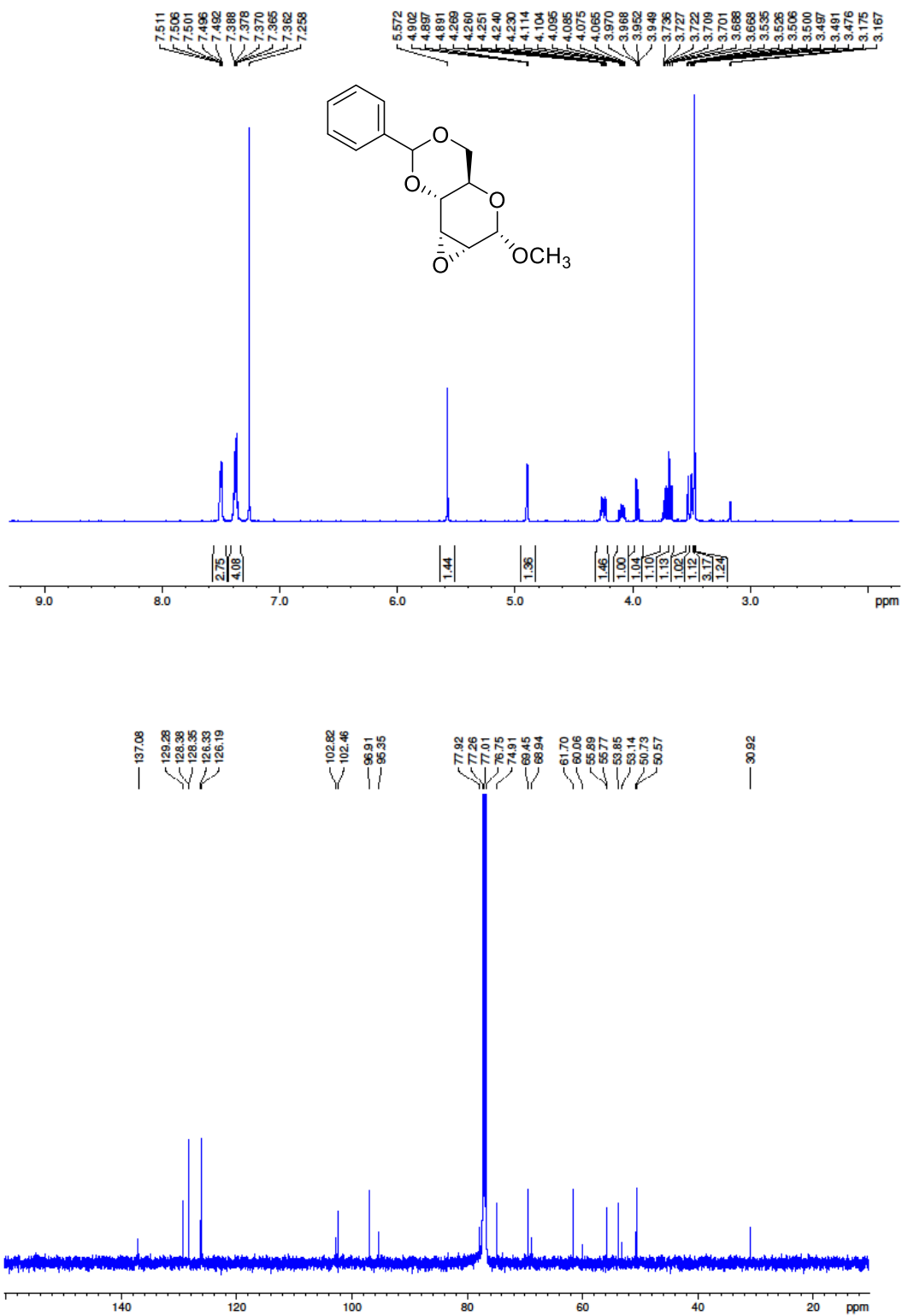


Imagen 14. Espectros RMN-¹H (arriba) y RMN-¹³C (abajo) del compuesto de (1aR, 2S, 3aR, 7aR, 7bR)-2-methoxy-6-phenylhexahydrooxireno [2',3',4,5]pyrano[3,2-d][1,3]dioxina

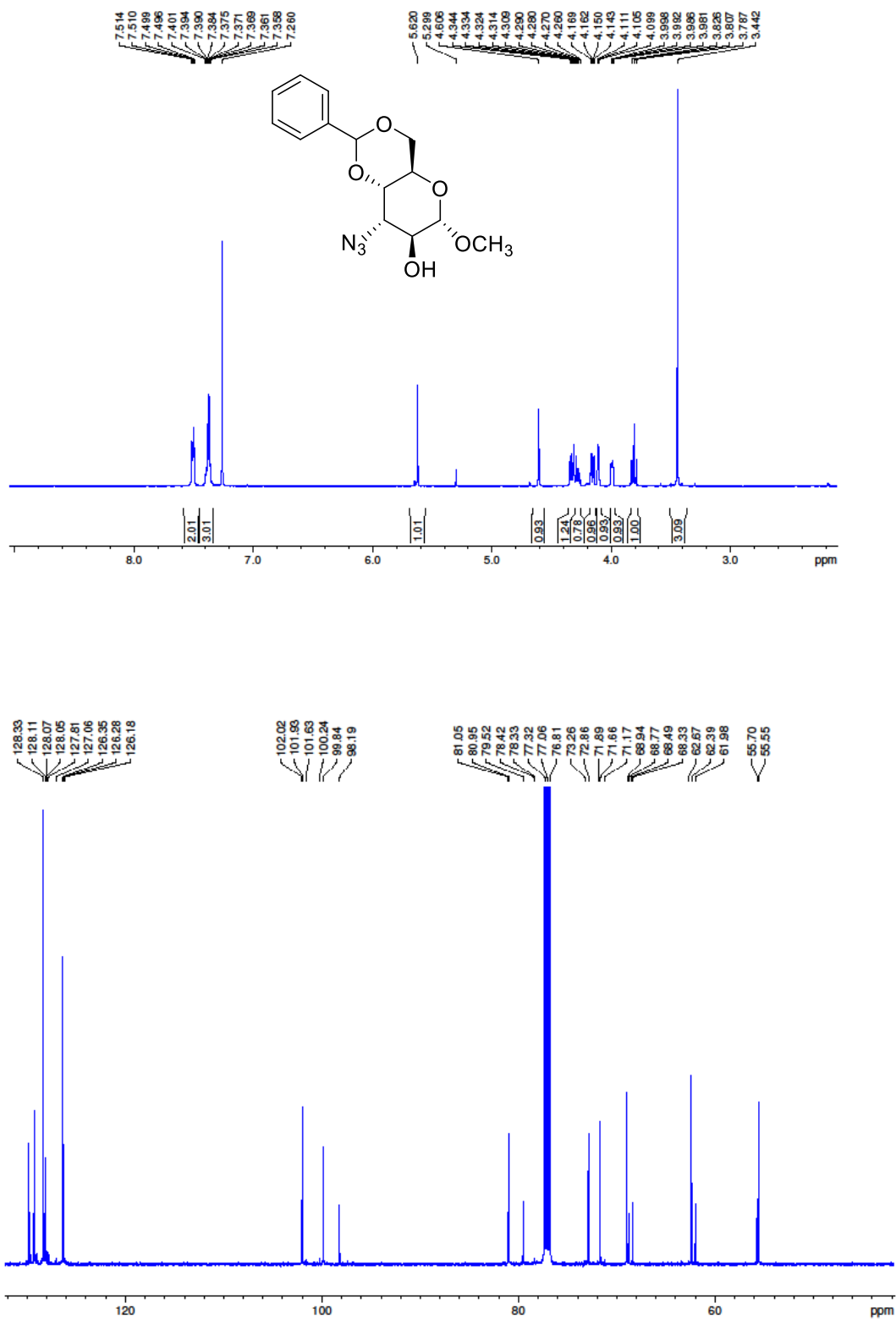


Imagen 15. Espectros RMN-¹H (arriba) y RMN-¹³C (abajo) del compuesto de (4aR,6S,7S,8S,8aS)-8-azido-6-methoxy-2-phenylhexahydroprano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol

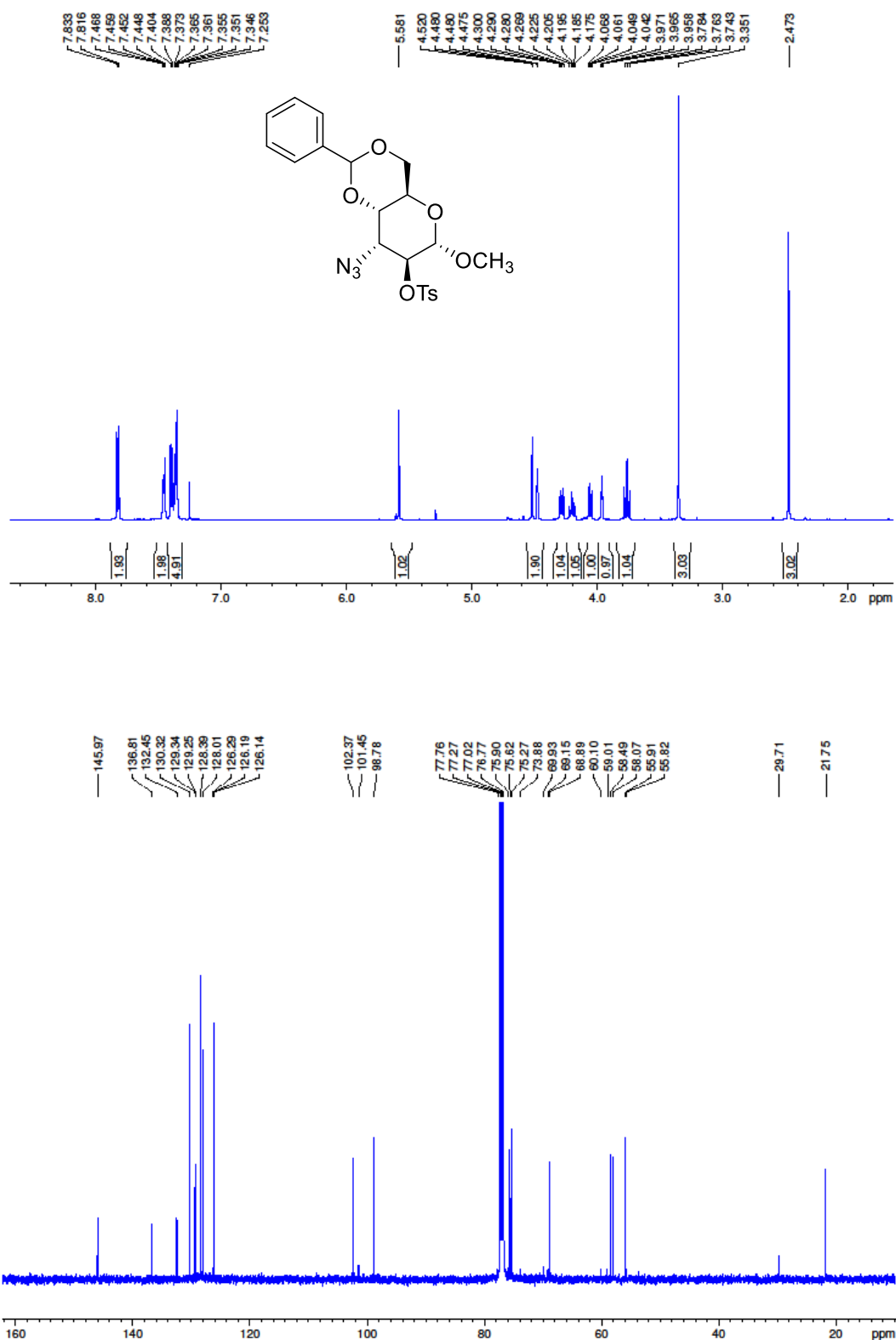


Imagen 16. Espectros RMN-¹H (arriba) y RMN-¹³C (abajo) del compuesto de (4aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-8-azido-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-il 4-metilbenzenosulfonato

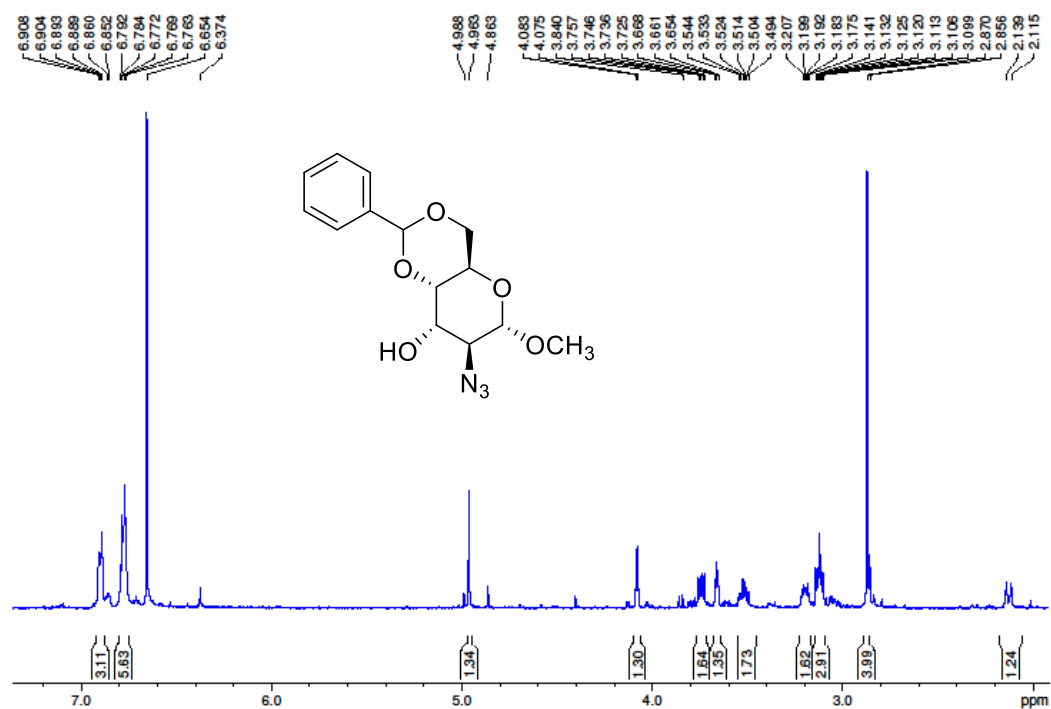


Imagen 17. Espectros RMN-¹H del compuesto de (4aR, 6S, 7S, 8S, 8aS)-7-azido-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-ol

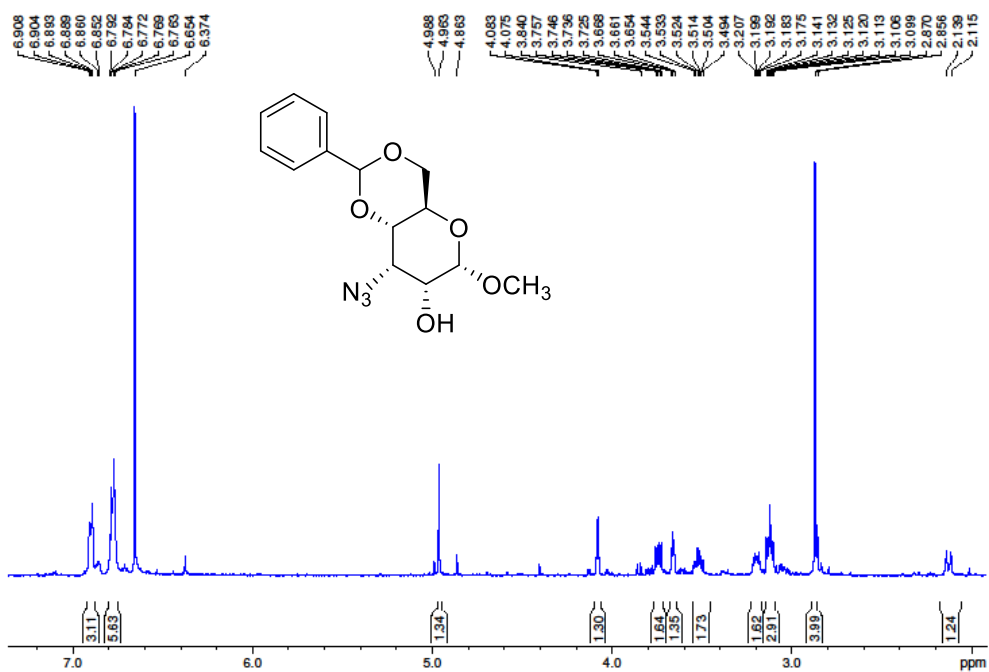


Imagen 18. Espectros RMN-¹H del compuesto (4aR, 6S, 7R, 8S, 8aS)-8-azido-6-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol