



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ESTUDIO ESTRUCTURAL Y ESPECTROSCÓPICO DE SULFITOS
CÍCLICOS DE 1,2 DIOLES**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.I. ENOC CETINA MANCILLA



Ciudad de México,

2017

Esta tesis se realizó en el laboratorio 1-5 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la tutoría del Dr. Raúl G. Enríquez Habib. Del presente trabajo se elaboró un cartel que fue presentado en la 57th Experimental Magnetic Resonance Conference. El proyecto contó con el apoyo económico de la beca otorgada por el CONACyT con número de becario 576645 y CVU 660995, y con el apoyo económico de DGAPA PAPIIT-UNAM con el número de proyecto IN208516.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a DIOS por todas y cada una de las personas e instituciones Él permitió que sean parte de este proceso de formación en mi vida:

Mi familia.

El Dr. Raúl G. Enríquez Habib.

El Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

El Posgrado en Ciencias Químicas de la UNAM.

Mis compañeros de laboratorio.

Mis compañeros de maestría.

El personal técnico del Instituto de Química.

Los miembros del jurado.

ÍNDICE

<i>RESUMEN</i>	I
<i>ABSTRACT</i>	II
<i>INTRODUCCIÓN</i>	1
1. <i>OBJETIVOS</i>	2
1.1 <i>Objetivo general</i>	2
1.2 <i>Objetivos específicos.</i>	2
2. <i>ANTECEDENTES.</i>	3
2.1. Generalidades de los sulfitos cíclicos	3
2.2. Métodos de obtención de los sulfitos cíclicos	3
2.3. Aspectos conformacionales de los sulfitos cíclicos	8
2.4. Anisotropía diamagnética del grupo sulfóxido	10
2.5. Resonancia Magnética Nuclear en el estudio de sulfitos cíclicos	14
2.6. Configuración absoluta y relativa por Difracción de rayos X	16
3. <i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.</i>	17
3.1. Resumen de compuestos sintetizados.	17
3.2. <i>cis</i> -4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido	18
3.3. <i>trans</i> -4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido	21
3.4. Conformación del anillo 1,3,2 dioxatiolano 2-óxido	25
3.5. 5(<i>S</i>)-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2(<i>RS</i>)-óxido	27
3.6. 4,4,5(<i>R</i>)-Trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2-(<i>RS</i>)-óxido	31
3.7. (4 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-Hexahidrobenzo[d][1,3,2]dioxatiolano 2-óxido	35
3.8. (4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-Hexahidrobenzo[d][1,3,2]dioxatiolano 2-óxido	39
3.9. 4-Metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido	42

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL.	45
4.1. Procedimiento general para la síntesis de 1,3,2-dioxatolanos 2-óxido	45
4.2. Mezcla diasteromérica del 4-fenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido	45
4.3. Mezcla diasteromérica del 5-metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido	46
4.4. Sulfito cíclico diasteromérico del <i>trans</i> 1,2 ciclohexanodiol	46
4.5. Sulfitos cíclicos diasteroméricos del <i>cis</i> 1,2 ciclohexanodiol	47
4.6. Mezcla diasteromérica del 4,4,5-trifenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido	47
4.7. Mezcla diasteromérica del 4-fenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido	48
CONCLUSIÓN	50
BIBLIOGRAFÍA	51
ANEXOS	55

RESUMEN

Los 1,3,2 dioxatiolano 2-óxidos son una clase de compuestos versátiles que tienen una amplia gama de aplicaciones en síntesis orgánica debido a su reactividad frente a grupos nucleófilos. Adicionalmente pueden ser convertidos en sulfatos cíclicos que son especies químicas más reactivas. Pueden ser sintetizados de la reacción de 1,2 dioles con el cloruro de tionilo. Ya que la inversión del centro estereogénico del azufre no se observa debido a la alta barrera energética para la inversión, es posible observar los diastereómeros en solución por medio de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Sin embargo, la configuración en el átomo de azufre no puede ser asignada directamente por el análisis de RMN a causa de que el enlace S=O produce desplazamientos químicos que no son directamente atribuibles a efectos electrónicos o anisotrópicos particulares. En la literatura, la asignación estructural de sulfitos cíclicos se ha realizado por medio de la observación de las diferencias de desplazamiento químico de los protones cercanos al oxígeno del grupo sulfóxido (efectos de anisotropía diamagnética o electrónicos), sin embargo, es deseable contar con elementos adicionales que ayuden en la asignación inequívoca de la configuración del azufre.

En el presente trabajo, fue posible relacionar de manera inequívoca los desplazamientos químicos de hidrógenos pertenecientes al anillo dioxatiolano de 3 pares de sulfitos cíclicos diastereoméricos, gracias a que se contaron con cristales adecuados para el análisis de rayos X de monocristal, de por lo menos un miembro de cada par. Las relaciones observadas entre la configuración del átomo de azufre y los desplazamientos químicos de átomos de hidrógeno cercanos al oxígeno del enlace S=O, se emplearon para deducir la configuración del átomo de azufre en los sulfitos no cristalizables. La distancia entre el oxígeno del enlace S=O y los hidrógenos base, se confirma como el factor determinante que explica las diferencias de desplazamiento químico de dichos hidrógenos.

ABSTRACT

1,3,2 dioxathiolane 2-oxides are a versatile class of compounds that find wide range of application in organic synthesis due to their reactivity towards nucleophiles. They can be further converted into more reactive cyclic sulfates. They can be synthesized from the reaction of 1,2 diols with thionyl chloride. Because inversion of the sulfur stereogenic center is not observed due to the high inversion barrier, it's possible to observe the diastereomers in solution by Nuclear Magnetic Resonance (NMR). However, the configuration in the sulfur atom can't be directly assigned only by the NMR analysis due to the S=O bond produces chemical shifts which are not referable directly to particular diamagnetic anisotropy or electronic effects. In the literature, structural assignment of cyclic sulfites has been made by the observation of chemical shift differences in nearby protons to the sulfoxide group (diamagnetic anisotropy or electronic effects), however, further assistance elements for the unambiguously sulfur assignment are desirable.

In the present work, because suitable crystals for X-ray crystallographic analysis were obtained for at least one diastereomer of each diastereomeric mixture, it was possible to unambiguously correlate chemical shifts from hydrogens of the dioxathiolane ring of 3 pairs of diastereomeric cyclic sulfites. The observed relations between the sulfur atom configuration and the chemical shifts of neighboring hydrogen atoms to the sulfoxide group were later employed to deduce the sulfur atom configurational assignment of the non-crystalline cyclic sulfites. The distance between the base hydrogens and the oxygen of the S=O bond is confirmed as the determinant factor which explains the chemical shift differences of such hydrogens.

INTRODUCCIÓN

Los sulfitos cíclicos o 1,3,2-dioxatiolanos 2-óxido son compuestos que han encontrado una amplia utilidad en síntesis orgánica debido a su reactividad frente a una gran variedad de nucleófilos, y también debido a que suelen ser precursores en la síntesis de los sulfatos cíclicos, los cuales tienen una reactividad mayor que la de los epóxidos. Su preparación se puede lograr por la reacción de 1,2 dioles con cloruro de tionilo en presencia de una base como trietilamina o piridina. Los sulfitos cíclicos se han vuelto relevantes debido a su aplicación en la industria y la medicina como también en la investigación química. Se han sintetizado sulfitos cíclicos con actividad antimicrobiana, antifúngica, antihipertensiva, antitrombótica o anticonvulsante. También han encontrado uso en la industria alimenticia, agrícola, textil, colorante, polimérica y eléctrica (baterías) debido a sus usos potenciales.

Los átomos de azufre de sulfitos cíclicos pueden ser centros estereogénicos, por lo que la reacción de 1,2 dioles con cloruro de tionilo en presencia de trietilamina podría conducir a la formación de mezclas diastereoméricas de sulfitos cíclicos. Actualmente no es posible determinar de manera directa la configuración del átomo de azufre en sulfitos cíclicos diastereoméricos empleando únicamente Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Comúnmente los problemas de configuración que involucran centros estereogénicos son abordados por la presencia de constantes de acoplamiento spin-spin relacionadas a la estereoquímica del compuesto, tal como la relación Karplus; o por los contactos NOE entre átomos de hidrogeno cercanos espacialmente. Sin embargo, en los sulfitos cíclicos no es posible establecer una relación de tipo Karplus con un ángulo de torsión O-S-O-C y en el caso de los contactos NOE, éstos no se presentan para el átomo de oxígeno del grupo sulfóxido. El análisis por RMN encuentra limitaciones y necesita ser apoyado usando otras aproximaciones tanto experimentales como teóricas.

1. OBJETIVOS

1.1. *Objetivo general*

Sintetizar una serie de sulfitos cíclicos de 1,2 dioles para obtener un criterio general sobre las consecuencias de su estereoquímica en su espectroscopía.

1.2. *Objetivos específicos*

1. Síntesis de sulfitos cíclicos a partir de 1,2 dioles con sustituyentes que pudieren permitir la cristalización.
2. Resolución por cromatografía o por cristalización de las mezclas diasteroméricas obtenidas de sulfitos cíclicos.
3. Caracterización por RMN, Masas, Infrarrojo y Difracción de rayos X (DRX).
4. Correlación de las propiedades espectroscópicas (RMN) de los diasterómeros obtenidos con su estereoquímica.

2. ANTECEDENTES

2.1. Generalidades de los sulfitos cíclicos

Los heterociclos del tipo sulfito y sulfato emplean el prefijo 1,3,2-dioxatio que va acompañado de los sufijos olano y ano para anillos de 5 y 6 miembros respectivamente. Las terminaciones 2-óxido y 2,2-dióxido se emplean para diferenciar entre sulfitos y sulfatos respectivamente. De este modo, la nomenclatura de los sulfitos cíclicos de 5 miembros emplea como base el nombre 1,3,2-dioxatiolano 2-óxido y para sulfitos de 6 miembros el nombre 1,3,2-dioxatiano 2-óxido.

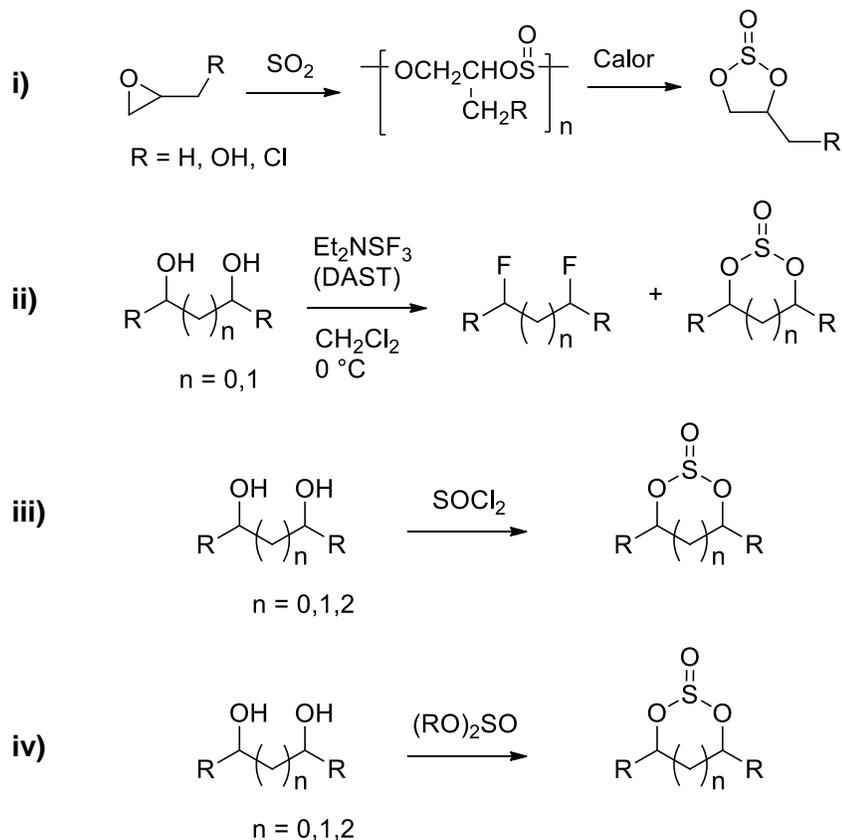
García-Granados¹ *et al.* mostraron que los sulfitos cíclicos resultan adecuados al ser usados como intermediarios en estudios experimentales y teóricos, y en la elaboración de sintones en síntesis orgánica. Una aplicación importante de los sulfitos cíclicos consiste en la resolución de mezclas de dioles racémicos y *meso*² (los dioles enantioméricamente puros pueden servir como auxiliares quirales o precursores de diéteres, diaminas y bis-fosfolanos^{3,4}),⁵ ya que los dioles *meso* reaccionan con el SOCl₂ más rápido que los dioles racémicos, para producir los sulfitos cíclicos correspondientes.⁵

Los sulfitos cíclicos han encontrado aplicación en la investigación e industria, hecho que ha sido bien documentado por Byun⁵ *et al.* en el 2000: En síntesis orgánica, el sulfito de etileno ha encontrado utilidad como agente de alquilación,⁶ también ha sido patentado como un hilado de disolvente para el poliacrilonitrilo,⁷ como material de partida para la producción de poliésteres⁸ o poliuretanos,⁹ y como un agente de depuración en la remoción de sulfuro de hidrógeno en mezclas gaseosas.¹⁰ Los sulfitos de etileno (1,3,2 dioxatiolanos 2-óxido) han encontrado aplicación en la purificación de polialquenos,¹¹ en detergentes,¹² materiales fotográficos,¹³ colorantes¹⁴ y textiles.¹⁵ El sulfito cíclico derivado del ácido L-ascórbico actúa como aditivo y antioxidante en la fermentación del vino.¹⁶ También, se ha encontrado uso para los sulfitos cíclicos como codisolventes en baterías de litio de alta energía¹⁷ y como electrolitos en algunas celdas de litio.¹⁸ Es importante resaltar que el famoso insecticida policlorado endosulfán, es un sulfito cíclico.¹⁹

2.2. Métodos de obtención de los sulfitos cíclicos

En la literatura son varias las formas que se han reportado para la síntesis de 1,3,2 dioxatiolanos 2-óxido. En la revisión⁵ elaborada por Byun *et al.* se citan la preparación de

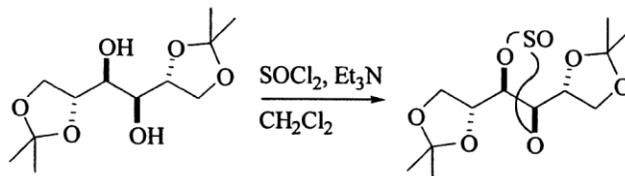
sulfitos cíclicos por (i) reacción de epóxidos con dióxido de azufre²⁰ (SO₂), (ii) reacción de 1,2 o 1,3 dioles con trifluoruro de dietilaminoazufre²⁰ (Et₂NSF₃; DAST, por sus siglas en inglés), (iii) reacción de un diol con cloruro de tionilo²¹ (SOCl₂), (iv) transesterificación de un diol con un sulfito de dialquilo (Esquema 1).²²



Esquema 1. Variables de síntesis de sulfitos cíclicos. Tomada de Byun *et al.* *Tetrahedron*, **2000**.⁵

La síntesis de sulfitos mediante la reacción de un diol con SOCl₂ ha sido reportada como la vía de obtención más eficiente.^{5,21} Se han publicado variaciones en las condiciones de esta síntesis como son temperatura, bases y disolventes empleados:⁵ Mediante la adición de diclorometano como disolvente de reacción se logró mejorar el rendimiento de la síntesis del sulfito cíclico del etilenglicol.²³ En 1993, Carlsen y Aase llevaron a cabo la reacción del 3-O-bencilglicerol con SOCl₂ a -78°C con un rendimiento cuantitativo²⁴ y Burgess *et al.* obtuvieron un alto rendimiento de la reacción por medio de la adición lenta de SOCl₂ a una solución de 3-O-bencil-*sn*-glicerol (*sn*: stereospecific numbering) en tetracloruro de carbono (CCl₄).²⁵ En 1989 Kim y Sharpless llevaron a cabo la reacción de 1,2 dioles con SOCl₂ en presencia de trietilamina (Et₃N) debido a

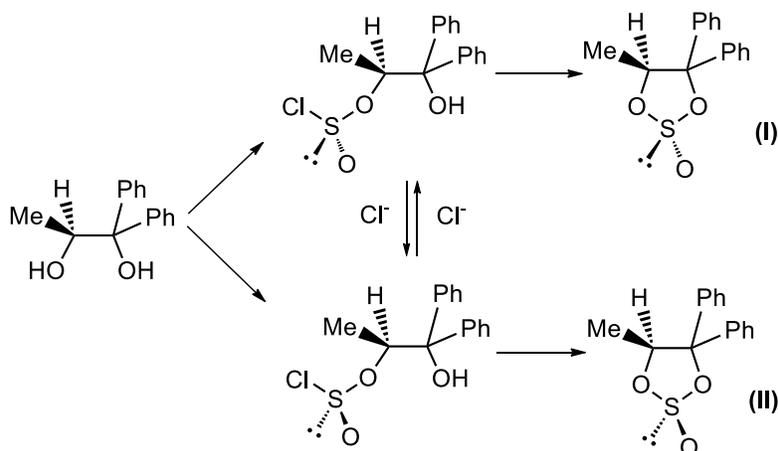
que la función de la base (trietilamina, piridina, imidazol) consiste en reaccionar con el ácido clorhídrico generado y de esta manera proteger los grupos que son lábiles en medio ácido (Esquema 2).²⁶



Esquema 2. Empleo de Et₃N debido a la presencia de grupos que son lábiles en medio ácido (2,2-dimetil-1,3-dioxolano). Tomada de Kim y Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1989**.²⁶

En general, podría decirse que la presencia de una base resulta necesaria ya que, además de que el diol pudiera contener sustituyentes lábiles en medio ácido,^{26,27} el sulfito formado pudiera ser inestable y reaccionar subsecuentemente con el ácido clorhídrico generado durante la reacción.²⁸

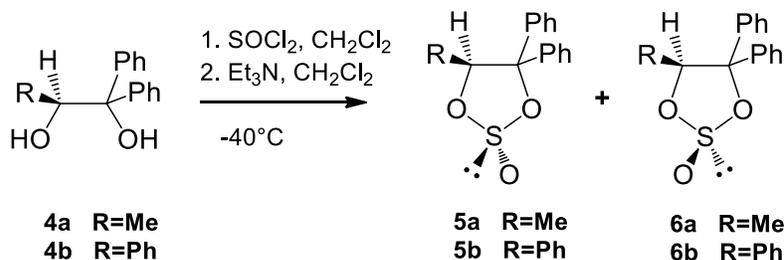
El átomo de azufre en los sulfitos cíclicos puede ser un centro estereogénico y la síntesis de los sulfitos se puede realizar por inducción quiral en el átomo de azufre, la cual se ha observado que depende del tipo de disolvente y base empleados²⁹ así como del orden de adición del cloruro de tionilo y de la base.^{5,30} En la revisión elaborada por Byun *et al.* se aborda la inducción quiral en el átomo de azufre y dos posibles mecanismos que podrían explicar dicho fenómeno.⁵ Primeramente, en los resultados obtenidos por Rebiere *et al.* se observó que se obtienen en una relación 90:10 los sulfitos (2*R*,5*S*)-4,4-difenil-5-metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido y su diastereómero (2*S*,5*S*; compuesto II) cuando se añade lentamente trietilamina a una solución del (*S*)-1,1-difenilpropano-1,2-diol con SOCl₂ en CH₂Cl₂, pero el invertir el orden de adición (añadir SOCl₂ a la solución del diol con Et₃N) produce la mezcla diastereomérica en una proporción 50:50.³⁰ En el caso de la formación preferencial del sulfito I (con el grupo sulfóxido en posición *trans* con respecto al grupo metilo), para explicar el porqué de este fenómeno, se propusieron dos mecanismos de reacción (Esquema 3) tomando en cuenta que ocurre la formación del clorosulfito como intermediario en la síntesis de los sulfitos cíclicos.³¹



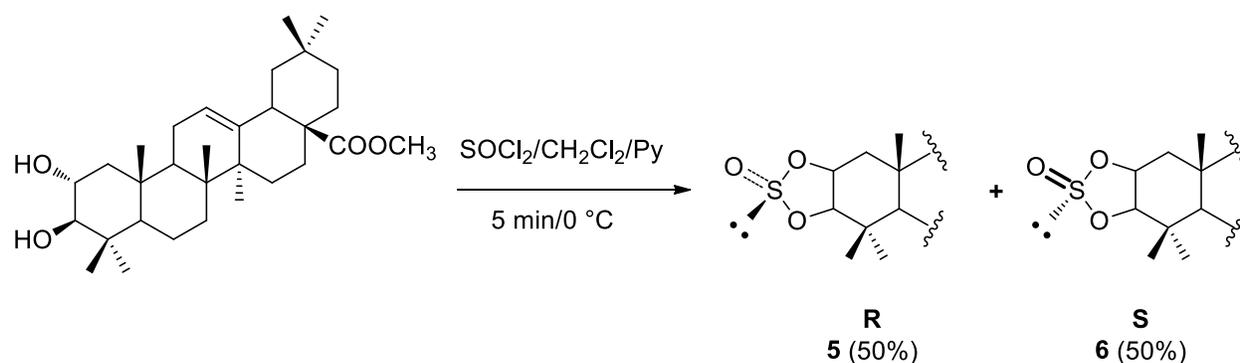
Esquema 3. Mecanismos postulados para la formación de sulfitos cíclicos. Tomado de Rebiere *et al.*, *JOC*, **1991**.³⁰

El primer mecanismo propone una reacción estereoselectiva y al formarse el clorosulfito, éste ciclará con inversión de la configuración en el átomo de azufre. El segundo mecanismo propone una ciclación lenta del clorosulfito y un equilibrio epimérico entre los dos posibles epímeros para el clorosulfito (al variar solo la configuración en el átomo de azufre). Rebiere³⁰ *et al.* al aumentar la relación I:II (92:8) con agregar $\text{NBu}_4^+\text{Cl}^-$ en la reacción (previo a la adición de la trietilamina), se inclinaron por el segundo mecanismo, ya que los iones cloruro catalizan la interconversión de clorosulfitos³² y la adición de $\text{NBu}_4^+\text{Cl}^-$ promueve un cambio en la proporción diastereomérica que concuerda con la idea de que existe un equilibrio epimérico de los clorosulfitos.

Similar a los resultados obtenidos por Rebiere³⁰ *et al.* en 1991, Galle y Braun,³³ obtuvieron mezclas diastereoméricas de 1,3,2 dioxatolanos con los sulfitos 2*R*,5*S* mayoritarios (90:10 5b:6b, ver Esquema 4). En 2003, García-Granados³⁴ *et al.* obtuvieron una mezcla diastereomérica de 1,3,2 dioxatolanos derivados de un triterpenoide pentacíclico en una proporción 50:50 añadiendo SOCl_2 después de la base (Esquema 5).



Esquema 4. Reacción de (*S*)-trifenilglicol (**4b**) con SOCl_2 seguido de trietilamina (Et_3N). Tomada de Galle y Braun, *Liebigs Ann./Recl.*, **1997**.³³



Esquema 5. Reacciones de triterpenoides pentacíclicos naturales con SOCl_2 en presencia de piridina (Py). Tomada de García-Granados *et al.*, *JOC*, **2003**.³⁴

En 2003 Tanaka²⁹ *et al.* sintetizaron 1,3,2 dioxatolanos derivados del *cis*-3,4-di-*tert*-butiltiolano-3,4-diol. Observaron que aun variando la base y disolvente empleados, el sulfito *trans* (el que contiene al grupo sulfóxido en una posición *anti* con respecto al anillo tiolano) se mantenía mayoritariamente.

Tabla 1. Efecto del disolvente en la relación *trans:cis* empleando trietilamina como base.²⁹

Disolvente	Rendimiento (%)	<i>trans:cis</i>
C_6H_6	95	70:30
Et_2O	84	67:33
CH_2Cl_2	95	51:49
CH_3CN	37	46:54

Tabla 2. Efecto del disolvente en la relación *trans:cis* empleando piridina como base.²⁹

Disolvente	Rendimiento (%)	<i>trans:cis</i>
C_6H_6	91	90:10
Et_2O	93	76:24
CH_2Cl_2	95	81:19
CH_3CN	38	79:21

Asimismo, Chochrek^{35,36} *et al.* obtuvieron 4 pares de sulfitos diastereoméricos derivados del (3a*R*, 4*R*, 5*S*, 7a*S*)-7a-metiloctahidro-1*H*-indeno-4,5-diol (en relaciones **5a:5b** 76:23, **6a:6b** 71:29, **7a:7b** 73:27, y **8a:8b** 81:19 habiendo añadido SOCl₂ después de la base; ver Figura 1).

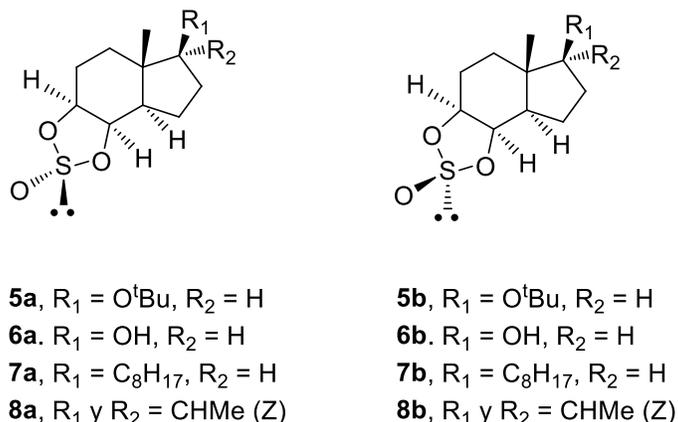


Figura 1. Sulfitos diastereoméricos derivados del 3a*R*, 4*R*, 5*S*, 7a*S*)-7a-metiloctahidro-1*H*-indeno-4,5-diol. Tomada de Chochrek *et al.*, *JOC*, **2007** y **2009**.^{35,36}

2.3. Aspectos conformacionales de los sulfitos cíclicos

Inicialmente se había considerado una estructura esencialmente plana para los anillos de 1,3,2 dioxatolanos en base a los resultados obtenidos mediante un estudio de difracción electrónica para el sulfito de etileno.³⁷ No obstante, el análisis por difracción electrónica presenta el problema de que las moléculas de 1,3,2 dioxatolanos son relativamente compactas y tienen muchos valores de distancias interatómicas cercanas que son iguales, es decir, los parámetros vibracionales y geométricos tienen una fuerte correlación entre sí, por lo que no resulta rigurosa la conclusión acerca de una estructura plana para el anillo del sulfito de etileno.^{38,39}

También se pensaba que en solución los sulfitos cíclicos de 5 miembros podrían existir en un equilibrio conformacional (A) ⇌ (B).^{40,41}

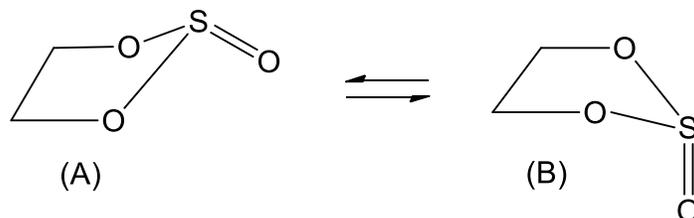


Figura 2. Equilibrio conformacional propuesto para 1,3,2-dioxatolanos 2-óxido. Tomada de Green y Hellier, *JCS PT 2*, **1973**.⁴¹

Acerca de la posibilidad de que existiera inversión en el átomo de azufre, cuando se consideraron los sistemas de espines encontrados para este tipo de sulfitos, se concluyó que la inversión en el átomo de azufre no ocurría o era infinitamente lenta.⁴¹⁻⁴⁴ Finegold realizó estudios por RMN de protón con temperatura variable, que lo condujeron a postular que no existía inversión del anillo como inicialmente se había pensado y que el grupo sulfóxido tenía preferencia por una posición pseudo-axial en el anillo.⁴⁵

Se ha estudiado la conformación de los anillos de 5 miembros al analizar el comportamiento del ciclopentano, para el cual, las conformaciones más estables son las de “*envelope*” y “*half-chair*”, siendo pequeña la barrera energética entre estas conformaciones (por lo que el ciclopentano nunca pasa por la conformación de alta energía que corresponde al anillo completamente plano) con lo que la molécula se encuentra en un rápido flujo conformacional en el que pasa a través de varias formas *envelope*, *half-chair* y conformaciones intermedias. Kilpatrick *et al.* acreditaron este cambio conformacional a movimientos oscilatorios sucesivos de los 5 átomos de carbono del ciclopentano en dirección perpendicular al plano del anillo. El efecto aparente es el de un átomo que rota alrededor del anillo, a éste proceso se le conoce como “*pseudorotación*”.⁴⁶

En el caso de los sulfitos cíclicos de 5 miembros, en 1975 Green y Hellier⁴⁷ sugirieron movimiento del anillo alrededor del enlace C-C con una rápida interconversión entre dos conformaciones *twist-envelope*, que debieran representar el promedio de varios confórmeros de prácticamente la misma energía (Figura 3).⁴⁸ No obstante, la pseudorotación no se sugiere como una ruta para que se de la interconversión debido a que el grupo sulfito en el anillo impone una barrera energética relativamente alta.

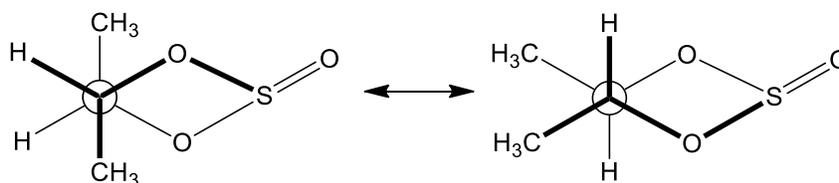


Figura 3. Equilibrio conformacional de 1,3,2 dioxatiolanos 2-óxido sin inversión de la configuración en el átomo de azufre. Tomada de Green y Hellier, *JCS PT 2*, 1975.⁴⁷

Los estudios de Green y Hellier en 1973 llevaron a considerar que los sulfitos del etileno metil y fenil sustituido mantenían una geometría similar a la del sulfito de etileno.⁴³ Hasta antes de 1973, los estudios de RMN de ¹H, e infrarrojo realizados sobre sulfitos con grupos fenilo como

sustituyentes (sulfitos de feniletileno) eran muy escasos;⁴³ es entonces que en 1973 Green y Hellier en un intento por completar sus estudios sobre su serie de sulfitos de etileno (metil sustituidos), realizaron estudios tanto de resonancia de protón como de infrarrojo sobre sulfitos de feniletileno. Con base en su interpretación de los datos obtenidos, sugirieron que los sulfitos de feniletileno mantenían en solución una conformación similar a la propuesta para los sulfitos de metiletileno.

2.4. Anisotropía diamagnética del grupo sulfóxido

La anisotropía es una propiedad de una molécula que le confiere cambios en sus propiedades físicas a lo largo de sus diferentes ejes cuando esta cambia su orientación en el espacio. En Resonancia Magnética Nuclear, la anisotropía diamagnética se refiere a los efectos de protección y desprotección en una molécula debidos a cambios en su orientación con respecto al campo magnético aplicado.⁴⁹

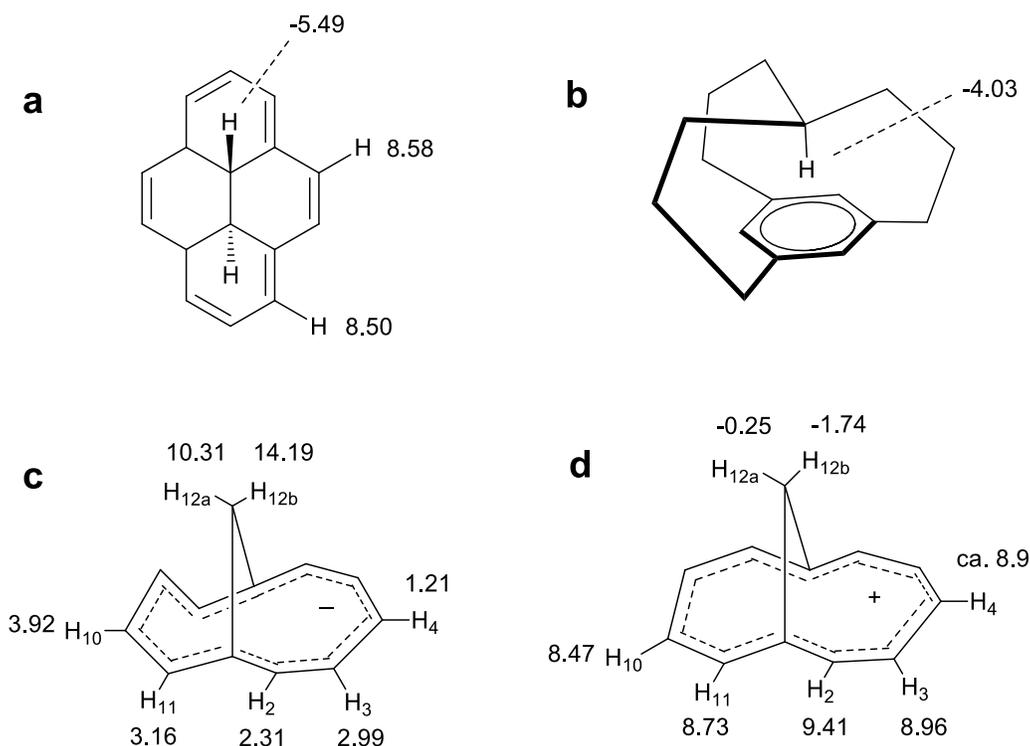


Figura 4. Ejemplos de protección y desprotección debidos a la anisotropía del anillo de benceno. a) *trans*-15,16-dihidropireno.⁵⁰ b) in-[3^{4,10}][7]Metaciclofano.⁵¹ c) Anión bicyclo[5.4.1]-dodecapentaenilo.⁵² d) Cation bicyclo[5.4.1]-dodecapentaenilo.⁵² Desplazamientos químicos en ppm.

Para el caso del benceno y sus derivados se han encontrado ejemplos dramáticos de protección de protones que se encuentran sobre el anillo y, desprotección de protones que se encuentran al lado del anillo. Esto se debe a que la corriente de electrones es más fuerte cuando el plano del anillo bencénico se encuentra perpendicular al campo magnético que cuando se encuentra paralelo a él (Ver Figura 4).

Anisotropía del grupo acetileno

Los grupos que contienen electrones π generan campos anisotrópicos secundarios, en el acetileno por ejemplo, el campo generado se describe mediante una geometría cónica (Figura 5).⁵³

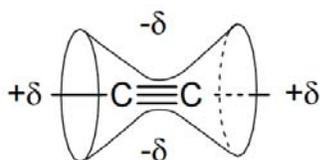


Figura 5. Zonas de protección (+) y desprotección (-) en el grupo acetileno. Tomada de Pavia *et al.*, *Introduction to Spectroscopy*, 2015.⁵³

Protones dentro de las áreas cónicas experimentan un efecto de protección, mientras que los protones que yacen fuera del cono experimentan de un efecto de desprotección.⁵³

Comparación de la anisotropía del grupo sulfóxido con la del grupo acetileno.

La oxidación de sulfuros permite la obtención de sulfóxidos,⁵⁴⁻⁵⁸ que debido a la estructura tetrahédrica del átomo de azufre, puede tener configuración *R* o *S*. Inicialmente, para asignar la configuración correcta al azufre se empleó la RMN considerando la anisotropía diamagnética del grupo sulfóxido (Figura 6), que se propuso como la del grupo acetileno,^{55,56,59} *i.e.* los protones que se encuentran en una posición cercana a un plano que atraviesa el centro del enlace S=O y que es perpendicular al mismo, resonarán a mayor frecuencia (efecto de desprotección), mientras que aquellos protones que se encuentren cerca del átomo de azufre y más o menos alineados en la dirección del enlace S=O resonarán a menor frecuencia (efecto de protección), en comparación a los mismo protones del compuesto sulfuro relacionado.

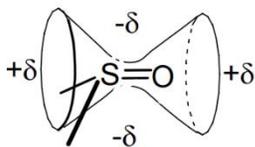


Figura 6. Zonas de protección (+) y desprotección (-) en el grupo sulfóxido. Tomada de Tanaka *et al.*, *Heteroatom. Chem.*, **2003**.²⁹

En 1966 A. B. Foster *et al.* consideraron la anisotropía del grupo sulfóxido como la anisotropía reportada para el acetileno con el fin de explicar las diferencias de desplazamiento químico observadas en los protones de dos diasterómeros (diferentes por la configuración del átomo de azufre) del (2*R*, 6*S*)-2-hidroximetil-6-metoxi-1,4-oxatiano 4-óxido (Figura 7).⁵⁹ Pudieron confirmar la conformación adoptada por el grupo sulfóxido en cada diasterómero, gracias a que contaron con información del análisis de rayos X para el diasterómero mayoritario (con el grupo sulfóxido en posición *cis* con respecto al grupo hidroximetil del carbono 6).⁶¹

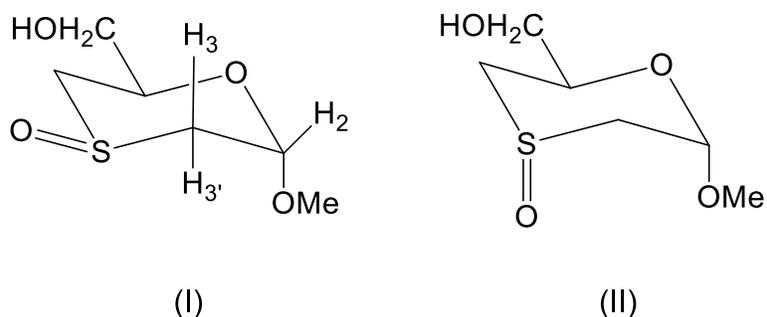


Figura 7. Diasterómeros del (2*R*, 6*S*)-2-hidroximetil-6-metoxi-1,4-oxatiano 4-óxido. Tomada de Buck *et al.*, *Chem. Commun.*, **1966**.⁵⁹

Posteriormente en 1967, un estudio⁵⁵ (similar al que presentaron en 1966) sobre sulfóxidos diasteroméricos derivados del 2,6 anhidro-2-tio- α -D-altropiranósido reforzó la idea de que el grupo sulfóxido presentaba una anisotropía como la del acetileno y de que se contaba con un nuevo método para la asignación de la configuración del átomo de azufre en compuestos sulfóxidos estereoisoméricos; no obstante, en 1968 Foster *et al.* sugirieron que la idea de considerar la anisotropía del sulfóxido como la del acetileno era quizá una sobresimplificación ya que al comparar diferencias de desplazamientos químicos de protones en algunas series de sulfóxidos, encontraron que la magnitud del efecto de desprotección variaba según el tipo de sulfóxido, *i.e.* series de sulfóxidos de derivados del 1,4 oxatiano 4-óxido 2,6 disustituidos presentaron un efecto de desprotección (supuestamente debido al grupo sulfóxido en una

posición axial) mayor al efecto de protección (grupo sulfóxido ecuatorial), en tanto que sulfóxidos derivados del 2,6 anhidro-2-tio- α -D-altropiranosido presentaron un efecto de desprotección menor que el de protección.⁶⁰ Además, estudios posteriores presentaron discrepancias con la idea de que la anisotropía del grupo sulfóxido era del tipo de la del acetileno. En varias moléculas se encontró que protones con el enlace S=O tanto en posición *trans* como en *cis*, resonaban a menor frecuencia en comparación con los mismos protones en el compuesto sulfuro relacionado^{58,62,63,64} (lo que dio lugar a considerar más bien la comparación de desplazamientos químicos entre los protones de compuestos sulfóxidos estereoisoméricos y no entre los protones de compuestos sulfóxidos y de sus sulfuros relacionados).⁵⁸ También protones en posición alfa con respecto al enlace S=O presentaron mayores valores de desplazamiento químico (ppm) al estar en una posición *trans* en vez de una posición *cis* con respecto al enlace; varios ejemplos de éste fenómeno fueron citados⁵⁸ (tietanos 1-óxido 3,3-disustituidos, comparación de los desplazamientos químicos de hidrógenos α -metilenos no equivalentes;^{65,66} *trans*-difeniltietano 1-óxido, comparación de las resonancias del C₂-H y el C₄-H;⁶⁷ *cis*- y *trans*-2-clorotiolanos 1-óxido, comparación de los desplazamientos químicos del C₂-H;^{68,69} *cis,cis*- y *trans,trans*-2,5-dimetil-3-tiolanos 1-óxido, comparación de los desplazamientos químicos de hidrógenos alfa;⁷⁰ sulfóxidos (*R*)- y (*S*)- de la penicilina, comparación de los desplazamientos químicos del C₅-H;⁷¹⁻⁷³ *cis*- y *trans*-4-feniltianos 1-óxido, comparación de los desplazamientos químicos de hidrógenos alfa ecuatoriales;⁷⁴ derivados de sulfóxidos del octahidrobenzotiopirano, comparación de los desplazamientos químicos de hidrógenos alfa ecuatoriales;⁷⁵ *exo*- y *endo*-2-tiabiciclo[2.2.1]heptanos 2-óxido, comparación de los desplazamientos químicos del *exo*-C₃-H o del *endo*-C₃-H⁷⁵) en un estudio sobre asignación configuracional en sulfóxidos derivados del dihidrobenzo[*c*]tiofeno, en el que encontraron justamente el mismo fenómeno. Es importante resaltar que los resultados (reportados por Foster *et al*) que inicialmente dieron pie a considerar la anisotropía del enlace S=O como la del acetileno, se enfocaron en los desplazamientos químicos de los hidrógenos β al grupo sulfóxido. Y para este caso, en varios estudios^{62,70-72,76-79} se reportaron resultados que fueron consistentes con el efecto de desprotección de protones β en posición *cis* con respecto al S=O, y de protección de los protones β en posición *trans*. En resumen, tal parece que al estar en una posición *cis* con respecto al grupo sulfóxido, los protones en posición α resuenan a menor frecuencia, mientras que los protones en posición β resuenan a mayor frecuencia en comparación a los protones α y β en posición *trans*, respectivamente. Sin embargo, este comportamiento no es definitivo ya que también existen estudios donde se encontró un

comportamiento opuesto, *i.e.* valores mayores de frecuencia para protones α en posición *cis* en vez de *trans*,^{55,60,80} y para protones β en posición *trans* en vez de *cis*.⁸¹ Por lo que establecer la conformación (axial o ecuatorial) que adopta el grupo sulfóxido por medio del análisis de los valores de desplazamiento químico de protones vecinos, resulta ser un análisis no inequívoco. Es por ello que en estudios de asignación estructural sobre sulfitos cíclicos, el análisis por RMN se ha apoyado en el análisis de DRX^{29,34,36,82} cuando se ha buscado asignar inequívocamente la estructura del compuesto (de donde se conoce no sólo la conformación del grupo sulfóxido, sino también su configuración).

Es importante resaltar que en el caso de sulfitos cíclicos de 5 miembros, los protones más cercanos (los que están en el anillo) se encuentran en una posición β respecto al grupo sulfóxido, por lo que, de acuerdo a lo antes mencionado (*vide supra*), se esperaría que los protones *trans* resuenen a menor frecuencia en comparación con los protones *cis*. Lo anterior ya se ha descrito.^{29,34,36,82}

2.5. Resonancia Magnética Nuclear de protón en el estudio de sulfitos cíclicos

La espectroscopía de protón se ha empleado en el estudio de la estereoquímica de sulfitos cíclicos de etileno. En 1961 Pritchard y Lauterbur realizaron los primeros estudios con resonancia de protón de 40 y 60 MHz.⁸³ En 1965 Thompson y colaboradores, en su trabajo sobre dos isómeros del sulfito del meso-1,2-difenil-etanodiol,⁸⁴ asignaron tentativamente la conformación del enlace S=O (orientación axial o ecuatorial) para cada isómero, basados en los desplazamientos químicos de los protones metino en el anillo, y en los datos obtenidos por espectroscopía de infrarrojo (1220 cm^{-1} y 1230 cm^{-1} para un enlace S=O axial y ecuatorial respectivamente). No obstante, en 1973, Green y Hellier⁴¹ resaltaron que debido a la simetría de algunas moléculas o debido a la similitud en los valores de las constantes de acoplamiento de protones vecinales, no era posible por medio del análisis directo del espectro de protón dar una asignación inequívoca de los desplazamientos químicos observados para varias moléculas de sulfitos cíclicos. Como ejemplo propusieron el sulfito del propilenglicol (Figura 8), (el cual cuenta con dos protones geminales) para el cual consideraron dos posibilidades al momento de realizar su asignación (IIIa y IIIb). El protón geminal en posición *cis* con respecto al grupo sulfóxido pudiera resonar con un desplazamiento correspondiente a δ_2 (IIIa) o δ_3 (IIIb) y de igual modo, el protón en posición *trans* con respecto al grupo sulfóxido pudiera resonar con un desplazamiento correspondiente a δ_3 (IIIa) o δ_2 (IIIb).

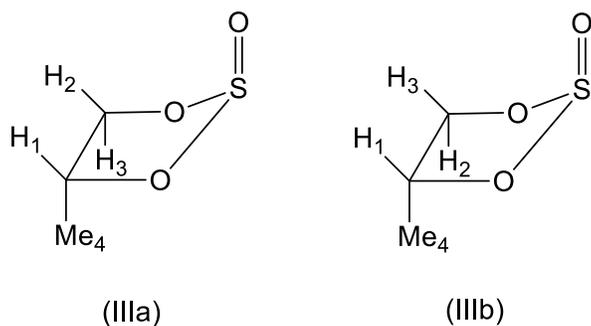


Figura 8. Posibles posiciones de los protones H_2 y H_3 en el sulfito cíclico del propilenglicol. Tomada de Green y Hellier, *JCS PT 2*, **1973**.⁴¹

Aunque en principio se podría considerar la ecuación básica de Karplus y los valores de constantes de acoplamiento vecinales para calcular ángulos de torsión en el anillo de sulfitos de etileno; en 1965 Abraham *et al.* mostraron la dificultad existente en la aplicación del método debida a la incertidumbre en el cálculo de las constantes de la ecuación.^{47,85}

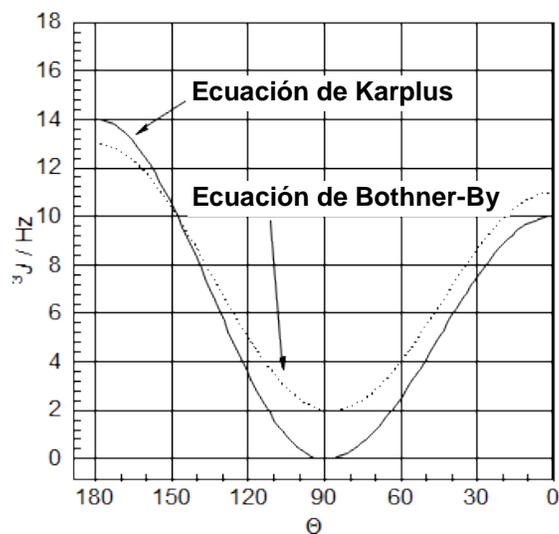


Figura 9. Curva de Karplus. La curva de Bothner-By es una derivación de la curva de Karplus.

2.6 Determinación de la configuración absoluta y relativa por Difracción de rayos X

La configuración se ha definido como “el arreglo de los átomos en una molécula de constitución y conectividad definida sin tomar en cuenta variaciones en el arreglo debidas a rotaciones sobre enlaces sencillos”.⁸⁶

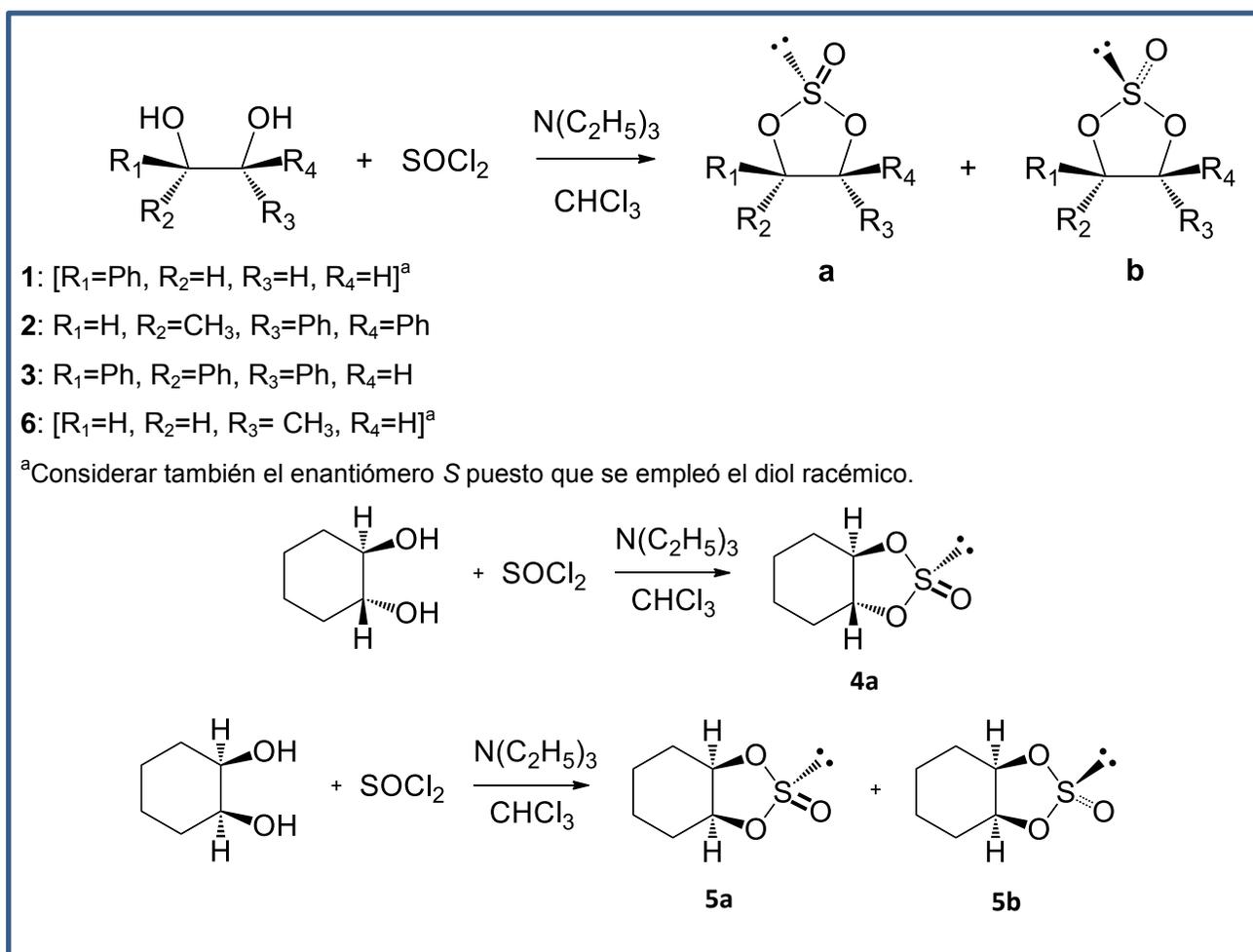
En 1984 Lowe⁸² *et al.* publicaron las estructuras cristalinas de 2 sulfitos cíclicos (4(S)-fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido y meso-4,5-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido), las cuales se identificaron inequívocamente gracias a los datos obtenidos por difracción de rayos X.

En 2003 García-Granados³⁴ *et al.* (mediante el uso conjunto de la resonancia magnética nuclear, difracción de rayos X y cálculos de teoría de funciones de densidad) reportaron la asignación estructural inequívoca de un par de sulfitos cíclicos diastereoméricos derivados del ácido maslínico. En el mismo año (empleando las técnicas antes mencionadas) Tanaka²⁹ *et al.* realizaron la asignación estructural de un par de sulfitos cíclicos diastereoméricos derivados del *cis*-3,4-di-*tert*-butiltiolano-3,4-diol. En 2009 Chochrek³⁶ *et al.*, y en 2003 García-Granados³⁴ *et al.* asignaron la configuración absoluta (empleando la nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog R/S) del átomo de azufre en dos pares de sulfitos cíclicos diastereoméricos por medio del análisis de difracción de rayos X de monocristal.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

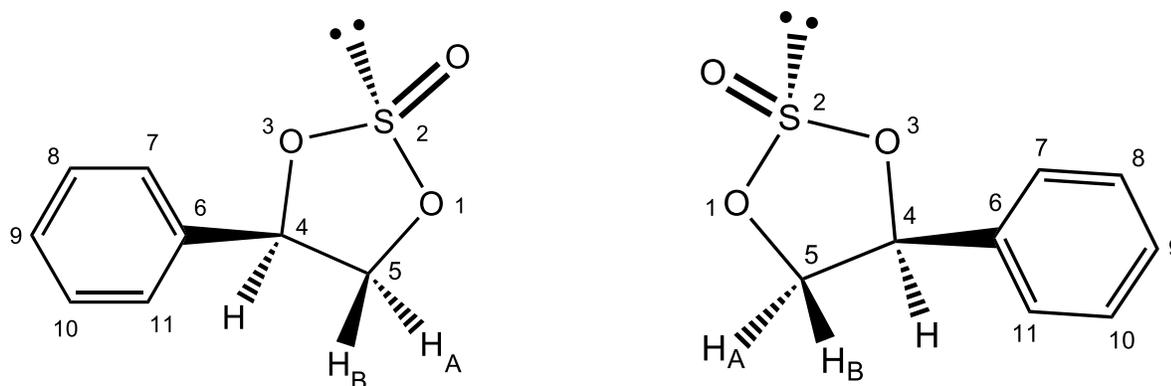
3.1. Resumen de compuestos sintetizados.

En el Esquema 6 se resumen las síntesis llevadas a cabo y las mezclas diastereoméricas obtenidas en esta tesis. Se sintetizaron mezclas diastereoméricas del 4-fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**1a**, **1b**), 5-metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**2a**, **2b**), 4,4,5-trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**3a**, **3b**), (4*R*, 5*S*)-hexahidrobenzo[*d*][1,3,2]dioxatiolano 2-óxido (**5a**, **5b**) y del 4-metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**6a**, **6b**). La reacción del *trans*-ciclohexanodiol produjo el (4*S*, 5*S*)-hexahidrobenzo[*d*]-[1,3,2]dioxatiolano 2-óxido (**4a**).



Esquema 6. Síntesis de sulfitos cíclicos derivados de 1,2 dioles.

3.2. *cis*-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**1a**)



(2*S*, 4*R*)-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**1a-S_S**)

(2*R*, 4*S*)-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**1a-S_R**)

Figura 10. Compuesto **1a**.

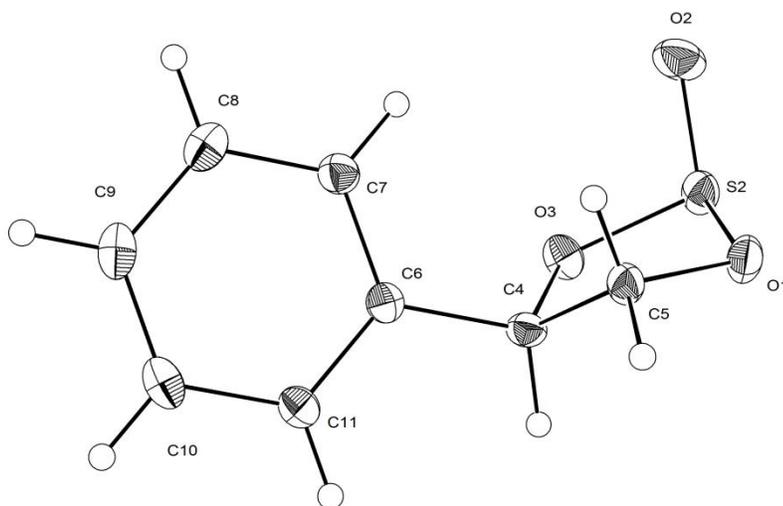


Figura 11. Diagrama ORTEP del compuesto **1a-S_S**. Los elipsoides térmicos se muestran con un nivel de probabilidad del 35%.

Debido a que fue posible emplear el análisis de Rayos X de monocristal para determinar la configuración absoluta del átomo de azufre en los sulfitos cíclicos cristalizados, se adoptó la nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog R/S para distinguir entre diastereómeros (en el presente documento la configuración para el átomo de azufre se indica por medio de un subíndice en la letra S). En el caso específico de los diastereómeros **1a** y **1b**, se emplearon los prefijos *cis* y

trans para diferenciarlos; el diastereómero *cis* (**1a**) corresponde al sulfito que contiene el grupo fenilo en una posición *cis* con respecto al enlace S=O y, de manera análoga, el diastereómero *trans* (**1b**) corresponde al sulfito que contiene el grupo fenilo en posición *trans* con respecto al grupo sulfóxido. Para el caso de **1a** se obtuvieron los enantiómeros (2*R*, 4*S*)-4-fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido y (2*S*, 4*R*)-4-fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido y para diferenciarlos se indicó la configuración del átomo de azufre, así por ejemplo, el compuesto (2*S*, 4*R*)-4-fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido corresponde a **1a-S_s** (Figura 10). Ambos enantiómeros se observaron en la cristalización (Figura 12). La Figura 11 muestra el diagrama ORTEP para el enantiómero con configuración *S* en el átomo de azufre. Algunos valores cristalográficos relevantes de **1a** se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros cristalográficos del compuesto **1a**.

Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 ₁ /c	
Dimensiones de celda unitaria	a = 6.2642(8) Å	α = 90°.
	b = 15.221(2) Å	β = 96.880(2)°.
	c = 8.6443(12) Å	γ = 90°.
Volumen	818.27(19) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.495 mg/m ³	

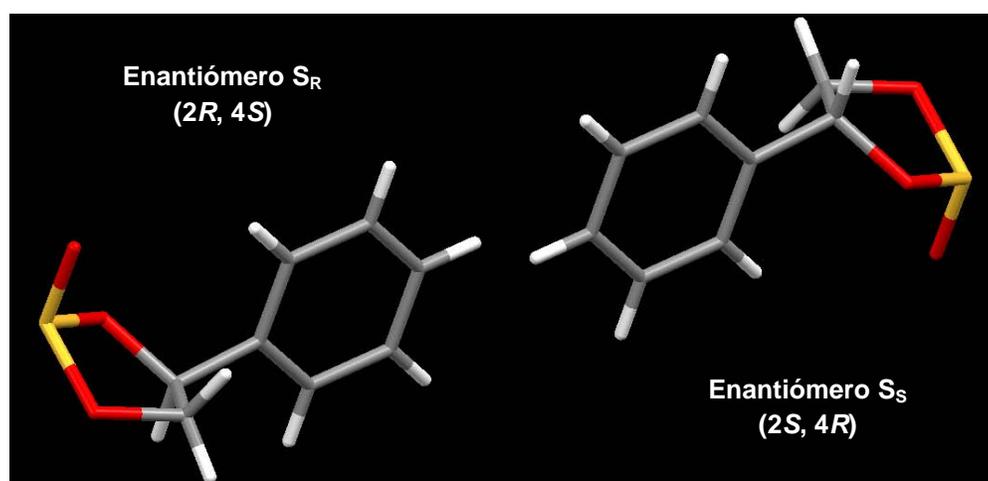


Figura 12. Estructura cristalina del compuesto **1a**.

La asignación de los protones del metileno del anillo dioxatolano se realizó considerando los ángulos diedros formados entre el metino del anillo (H_4) y cada protón del metileno, así como los valores obtenidos de constantes de acoplamiento (J). H_{5A} está en posición *cis* respecto al metino y H_{5B} en posición *trans* (Figuras 10 y 11), los ángulos diedros $H_4-C_4-C_5-H_{5A}$ y $H_4-C_4-C_5-H_{5B}$ son 35.87° y 157.09° respectivamente.

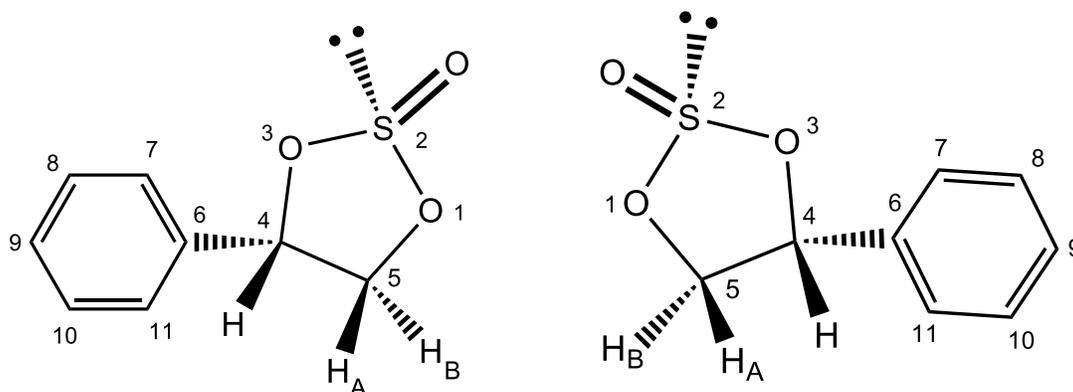
El valor de $J = 9.2$ Hz se repite en los valores de acoplamiento tanto de H_{5A} y de H_{5B} , por lo tanto, corresponde al valor de acoplamiento entre los protones del metileno.

Aunque no se contó con las constantes de la ecuación de Karplus que ajustarían la ecuación para compuestos del tipo 1,3,2 dioxatolano 2-óxido, fue posible relacionar los valores de J y de ángulo diedro obtenidos al considerar el comportamiento general de la curva de Karplus (ángulo diedro (θ) vs. J ; Figura 9). La curva tiene un mínimo en $\theta = 90^\circ$ y a medida que el valor de θ se aleja de 90° , J incrementa de tal manera que la curva alcanza un mayor valor de J en la parte $90^\circ-180^\circ$ en comparación con la parte $0^\circ-90^\circ$. Dado que el valor θ para $H_4-C_4-C_5-H_{5B}$ (157.09°) se encuentra más alejado del mínimo (90°) y en la parte de la curva $90^\circ-180^\circ$, en comparación con el valor θ para $H_4-C_4-C_5-H_{5A}$ (35.87°), se puede proponer que el protón H_{5B} deberá tener un mayor valor de J con H_4 , en comparación de H_{5A} con H_4 , es decir, los valores de $J = 9.2, 6.5$ Hz corresponderían al protón H_{5A} , y los valores de $J = 10.6, 9.2$ Hz al protón H_{5B} (Tabla 4). Esta asignación se confirmó con el experimento NOESY de **1a** (Espectro 6; Anexos), el cual reveló que, a diferencia del protón con δ 4.48 ppm, el protón con δ 4.75 ppm está espacialmente más cercano a H_4 .

Tabla 4. Resultados en RMN homo y heteronuclear para el compuesto **1a**.

Posición	δ_{1H} (ppm)	m, J, n	δ_{13C} (ppm)	HMBC
5B	4.48	dd, J = 10.6, 9.2 Hz, 1H	71.41	H_4
5A	4.75	dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H	71.41	H_4
4	5.42	dd, J = 10.6, 6.5 Hz, 1H	85.55	$H_{5A}, H_{5B}, H_7, H_{11}$
6			133.80	H_4, H_8, H_{10}
7,11	7.49	m, 2H	127.48	H_{5A}, H_{5B}, H_4, H_9
8,10	7.44	m, 2H	129.03	H_7, H_9, H_{11}
9	7.42	m, 1H	129.42	H_7, H_8, H_{10}, H_{11}

3.3. *trans*-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**1b**)



(2*S*, 4*S*)-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**1b-S_S**)

(2*R*, 4*R*)-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**1b-S_R**)

Figura 13. Compuesto **1b**.

Tabla 5. Resultados en RMN homo y heteronuclear para el compuesto **1b**.

Posición	δ_{1H} (ppm)	<i>m</i> , <i>J</i> , <i>n</i>	δ_{13C} (ppm)	HMBC
5B	4.21	dd, <i>J</i> = 8.5, 7.4 Hz, 1H	73.5	
5A	4.96	dd, <i>J</i> = 8.5, 6.4 Hz, 1H	73.5	
4	5.93	dd, <i>J</i> = 7.4, 6.4 Hz, 1H	80.88	H _{5A} , H _{5B} , H ₇ , H ₁₁
6			134.46	H _{5A} , H _{5B} , H ₄ , H ₈ , H ₁₀
7,11	7.36	dd, <i>J</i> = 7.4, 2.2 Hz, 2H	126.60	H ₄ , H ₉
8,10	7.42	<i>m</i> , 2H	129.04	H ₇ , H ₉ , H ₁₁
9	7.42	<i>m</i> , 1H	129.51	H ₇ , H ₈ , H ₁₀ , H ₁₁

Lowe⁸² *et al.* realizaron la síntesis del compuesto (2*S*, 4*S*)-4-fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**1b-S_S**) a partir del 2(*S*)-feniletano-1,2-diol. En el presente trabajo, se llevó a cabo la reacción de la mezcla racémica del feniletano-1,2-diol (**1**) con el SOCl₂. Pese a que se obtuvo la mezcla

racémica del *trans*-4-fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido, en las pruebas de cristalización no se logró obtener cristales del *trans*-4-fenil-1,3,2-dioxatiolano 2(*R*)-óxido (**1b-S_R**). No obstante, sí se logró la cristalización del *trans*-4-fenil-1,3,2-dioxatiolano 2(*S*)-óxido (**1b-S_S**), aunque su estructura cristalina fue reportada⁸² en 1984 (Figura 14).

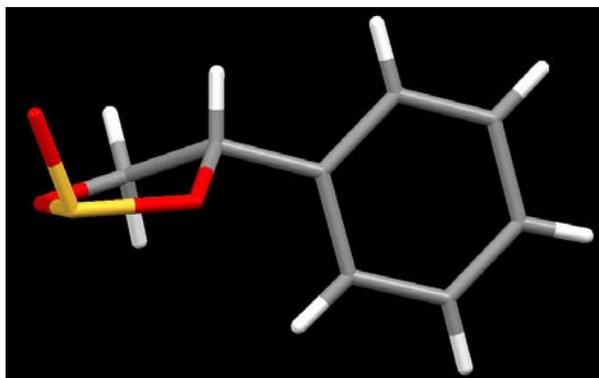


Figura 14. Estructura cristalina del compuesto **1b-S_S**.

De manera análoga que con **1a**, se realizó la asignación de los protones del metileno del anillo dioxatiolano de **1b**, tomando en cuenta sus valores de constante de acoplamiento. El protón en posición *trans* al grupo sulfóxido (H_{5B}) debería tener un valor mayor de constante de acoplamiento con el metileno base del anillo (H₄) en comparación con el valor de constante de acoplamiento del protón en posición *cis* (H_{5A}) con H₄. Esto debido a que los valores de ángulo diedro son 33.05° y 153.42° para H₄-C₄-C₅-H_{5A} y H₄-C₄-C₅-H_{5B} respectivamente. Esta asignación concordó con el experimento NOESY de **1b** (Espectro 12; Anexos), el cual reveló que, a diferencia del protón con δ 4.21 ppm, el protón con δ 4.96 ppm está espacialmente más cercano a H₄.

Tabla 6. Comparación de la proximidad (Å) de algunos protones de **1a** y **1b** al oxígeno del grupo sulfóxido.

Protón	Compuesto 1a	Compuesto 1b
H ₄	4.154	2.959
H _{5B}	2.956	4.072
H _{5A}	4.041	3.722
H ₇ ,H ₁₁	4.544 ^a	5.196 ^a

^aValor promedio de las proximidades de H₇ y H₁₁.

En la Figura 15 se pueden apreciar las señales de los protones del anillo dioxatiolano de **1a** y **1b** en resonancia de protón. El espectro de **1a** muestra tres dobles de dobles para los protones del metileno y metino, y de manera análoga se observan 3 dobles de dobles en el espectro de **1b** para los protones del anillo. Los protones H₄ y H_{5A} resuenan a mayor frecuencia en el compuesto **1b** que en **1a**, pero H_{5B} resuena a menor frecuencia en **1b** (Tablas 4 y 5; Espectros 1-12, Anexos). Gracias a que se contó con ambas estructuras cristalinas de los compuestos, fue posible calcular las proximidades (distancias en Angstroms) de los protones del anillo dioxatiolano al oxígeno del grupo sulfóxido (Tabla 6).

Se observó que a medida que los protones se aproximan al grupo sulfóxido, estos resuenan a mayor frecuencia, es decir, experimentan un mayor efecto de desprotección. Lo anterior concuerda con la anisotropía diamagnética reportada para el grupo sulfóxido en los sulfitos cíclicos.^{41,47,83}

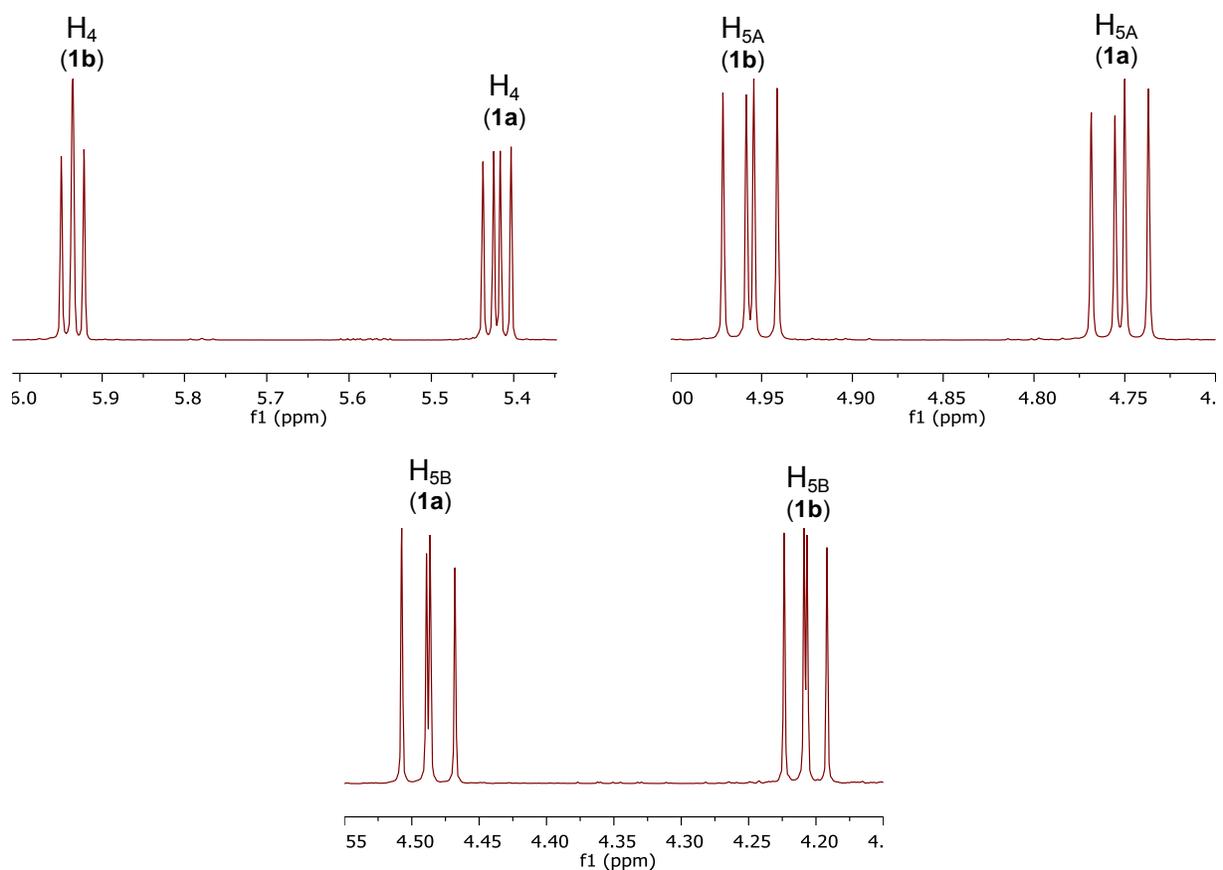


Figura 15. Desplazamiento químico de los protones del anillo dioxatiolano en **1a** y **1b**. RMN ¹H de 500 MHz.

Ya que los protones H₇ y H₁₁ son rápidamente intercambiables (hay rotación sobre el enlace simple C4-C6), en resonancia de protón exhiben una misma señal (isócronos). Los espectros de protón de los diastereómeros **1a** y **1b** mostraron que los protones H₇ y H₁₁ resuenan en δ 7.49 para **1a** y en δ 7.36 para **1b** (Figura 16), es decir, existe una diferencia de 0.13 ppm en su desplazamiento químico. Esta diferencia se pudo atribuir a la proximidad de los protones aromáticos H₇ y H₁₁ al grupo sulfóxido gracias a que en la molécula del 4-fenil-1,3,2-dioxatolano 2 óxido son dos los grupos a los cuales se deben efectos de anisotropía: (i) el grupo fenilo y (ii) el grupo sulfóxido, y en el caso del fenilo, su efecto de desprotección es equivalente para los protones aromáticos análogos entre diastereómeros, porque la posición de los protones aromáticos con respecto al cono de desprotección del grupo fenilo no cambia entre diastereómeros, no así en el caso para el grupo sulfóxido, donde la posición de los protones H₇ y H₁₁ es distinta entre diastereómeros y por tanto se puede esperar una diferencia en el efecto de apantallamiento percibido. Se encontró que en comparación con **1b**, en **1a** los protones H₇ y H₁₁ están más próximos al oxígeno del grupo sulfóxido con una diferencia de 0.652 Angstroms (Tabla 6, Figura 17).

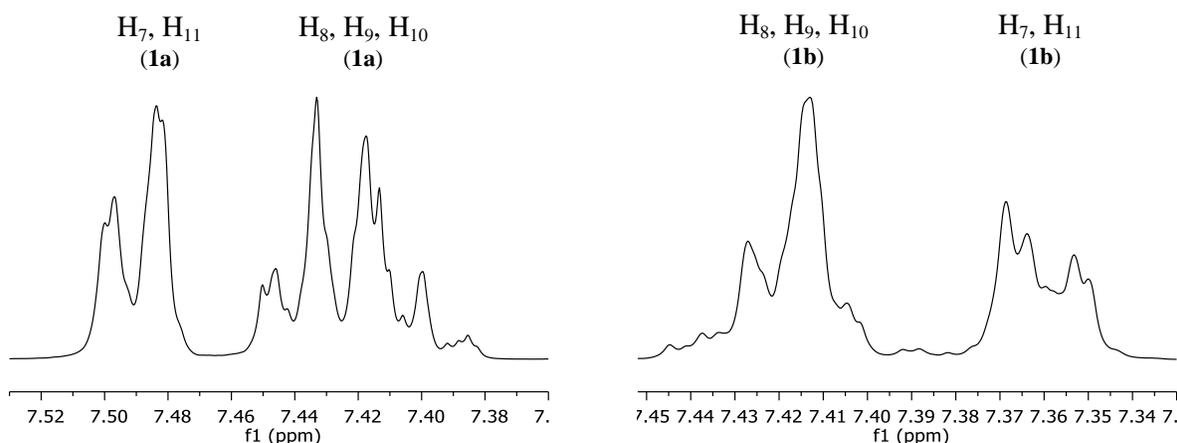


Figura 16. Desplazamiento químico de los protones aromáticos de **1a** y **1b**. RMN ¹H de 500 MHz.

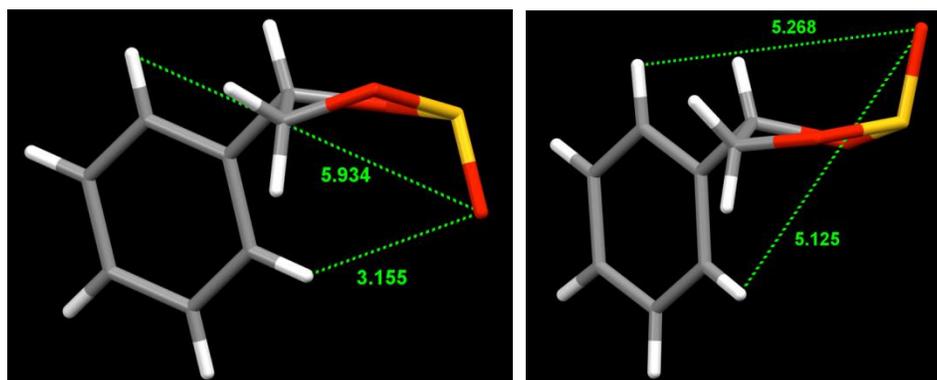


Figura 17. Proximidad (Angstroms) de los protones aromáticos H₇, H₁₁ de **1a** y **1b**. De izquierda a derecha estructuras cristalinas de **1a** y **1b**.

3.4. Conformación del anillo 1,3,2 dioxatiolano 2-óxido

Para el análisis de la conformación adoptada por los anillos de 5 miembros, se aceptó como una conformación *half-chair* cuando existen en el anillo dos ángulos de torsión con el mismo signo y una diferencia en magnitud menor o muy cercana a 5° . Análogamente, se aceptó como una conformación *envelope* cuando existe en el anillo un ángulo de torsión menor o muy cercano de 5° .³⁹ Ya que los elementos de simetría, el eje C_2 (para la conformación *half-chair*) o el plano σ (*envelope*), pasan a través de un átomo del anillo,⁴⁶ a éste átomo se le denotó como átomo de referencia (RA) o átomo central (Figura 18). Para el caso de la conformación *half-chair* el átomo central es un átomo terminal y común en los dos ángulos de torsión que permiten asignar la conformación como *half-chair* (*vide supra*). El átomo central en el caso de la conformación *envelope*, es el átomo que no se incluye en el ángulo de torsión que permite asignar la conformación como *envelope*.³⁹

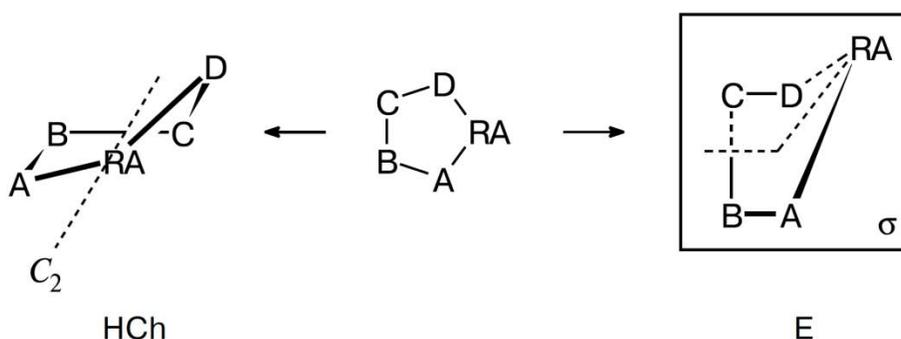


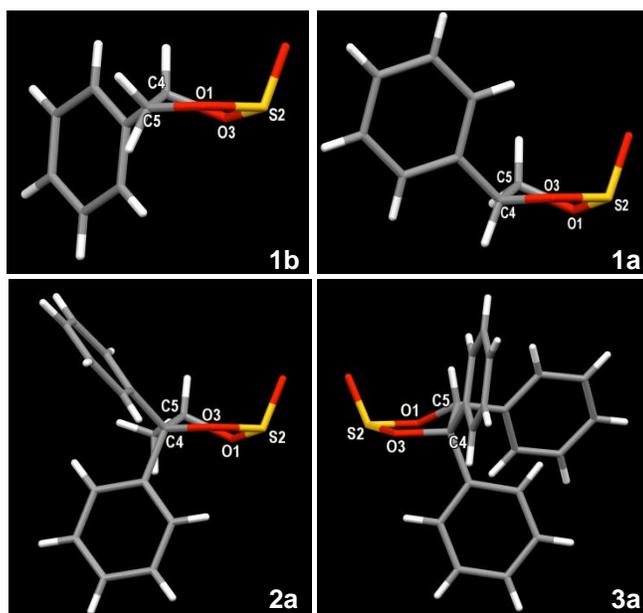
Figura 18. Elementos de simetría para las conformaciones *half-chair* (HCh) y *envelope* (E) en el anillo de 5 miembros. Tomada de Bredikhin *et al.*, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, **2006**.³⁹

Para **1a**, se consideró el enantiómero **1a-S_S**, para el cual se encontraron los ángulos de torsión O3-C4-C5-O1 y C5-O1-S2-O3 con valores de -33.67° y -29.18° respectivamente (Tabla 7), así, tanto **1a-S_S** como **1a-S_R** tienen una conformación *half-chair* con el átomo O3 como átomo terminal de referencia. Análogamente, para el compuesto **2a** se encontraron los ángulos de torsión O3-C4-C5-O1 y C5-O1-S2-O3 con valores de 34.90° y 30.09° respectivamente, así **2a** tiene una conformación *half-chair* con el átomo O3 como átomo terminal de referencia. Para **3a** el ángulo de torsión O1-S2-O3-C4 con un valor de 5.12° da una conformación *envelope* con el átomo C5 (no incluido en el ángulo de torsión) como el átomo de referencia.

Tabla 7. Ángulos de torsión en el anillo de los compuestos **1a**, **2a** y **3a**.

Ángulo de torsión	1a-S_S	1a-S_R	2a	3a
O1-S2-O3-C4	7.36°	-7.36°	-7°	5.12°
S2-O3-C4-C5	15.11°	-15.11°	-16.27°	19.14°
O3-C4-C5-O1	-33.67°	33.67°	34.90°	-37.53°
C4-C5-O1-S2	41.11°	-41.11°	-43.01°	44.69°
C5-O1-S2-O3	-29.18°	29.18°	30.09°	-30.31°

Para el caso del compuesto **1b**, el anillo dioxatiolano adopta la conformación *half-chair* con el átomo O1 como átomo terminal de referencia, el análisis fue realizado por Bredikhin³⁹ *et al.* sobre el anillo de **1b-S_S**. Es importante resaltar que Lowe⁸² *et al.* le asignaron al anillo una conformación *half-chair* con el átomo S2 como átomo de referencia, sin embargo, dicha asignación fue evaluada como incorrecta por Bredikhin *et al.*, ya que los ángulos de torsión S2-O3-C4-C5 y C4-C5-O1-S2 deberían tener una diferencia menor a 5° y la diferencia observada a partir de los datos de Lowe *et al.* fue de 25.9°. ^{39,82} Fue posible visualizar las conformaciones asignadas a los anillos dioxatiolano a través del software Mercury v3.8. En la Figura 19 se presentan las estructuras cristalinas de los compuestos **1a**, **1b**, **2a** y **3a** orientadas con el propósito de observar sus conformaciones de anillo *half-chair* o *envelope*.

**Figura 19.** Conformaciones encontradas para el anillo dioxatiolano de los compuestos **1a**, **1b**, **2a** y **3a**.

3.5. 5(S)-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2(RS)-óxido

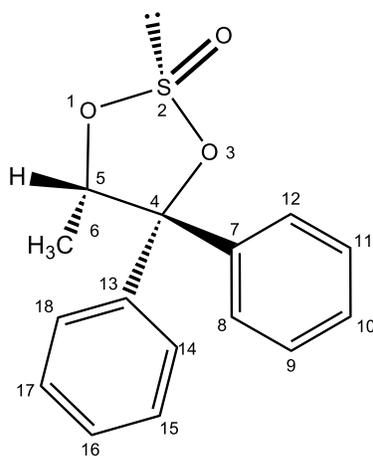


Figura 20. (2R, 5S)-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**2a**).

Tabla 8. Desplazamientos químicos en RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto **2a**.

Posición	$\delta_{1\text{H}}$ (ppm)	m, J, n	$\delta_{13\text{C}}$ (ppm)	HMBC
4			95.89	H ₆ , H ₁₄ , H ₁₈
5	5.71	q, J = 6.4 Hz, 1H	80.45	H ₆
6	1.29	d, J = 6.4 Hz, 3H	16.57	
7			140.34	H ₅ , H ₉ , H ₁₁
8, 12	7.42	m, 2H	126.75	H ₉ , H ₁₁
9, 11	7.41	m, 2H	128.56	
10	7.41	m, 1H	128.66	H ₈ , H ₁₂
13			138.32	H ₅ , H ₁₅ , H ₁₇
14, 18	7.03	m, 2H	127.51	H ₁₅ , H ₁₆ , H ₁₇
15, 17	7.30	dt, J = 2.3, 0.6 Hz, 2H	128.06	
16	7.32	m, 1H	128.34	H ₁₄ , H ₁₈

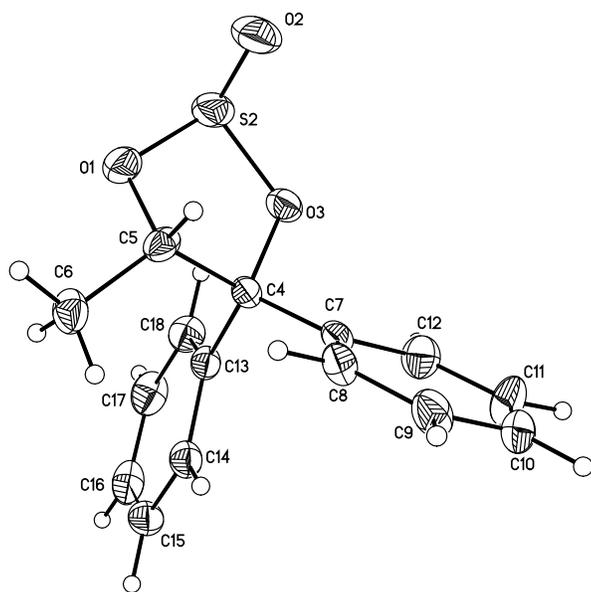


Figura 21. Diagrama ORTEP del compuesto **2a**. Los elipsoides térmicos se muestran con un nivel de probabilidad del 35%.

Tabla 9. Parámetros cristalográficos de los polimorfos obtenidos para el compuesto **2a**.

Fórmula empírica	$C_{15} H_{14} O_3 S$	$C_{15} H_{14} O_3 S$
Sistema cristalino	Hexagonal	Ortorrónico
Grupo espacial	$P 6_1 2 2$	$P 2_1 2_1 2_1$
Dimensiones de celda unitaria	$a = 9.857 \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ$ $b = 9.857 \text{ \AA}; \beta = 90^\circ$ $c = 48.932 \text{ \AA}; \gamma = 120^\circ$	$a = 9.247(2) \text{ \AA} \quad \alpha = 90^\circ$ $b = 10.329(2) \text{ \AA} \quad \beta = 90^\circ$ $c = 14.050(3) \text{ \AA} \quad \gamma = 90^\circ$
Volumen	4117.3 \AA^3	$1341.9(5) \text{ \AA}^3$
Z	12	4
Densidad (calculada)	1.328 mg/m^3	1.358 mg/m^3

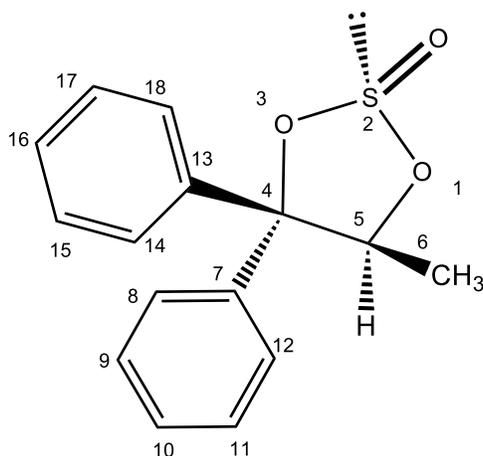


Figura 22. (2*S*, 5*S*)-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**2b**).

Rebierre³⁰ *et al.* reportaron una estructura cristalina para el compuesto **2a** (sistema ortorrómbico, Tabla 9), sin embargo, no discutió el efecto de desprotección del grupo sulfóxido sobre los protones del metilo y metino del anillo dioxatiolano, el cual se debe a la anisotropía diamagnética del sulfóxido. En el presente trabajo se reporta la obtención de un polimorfo del compuesto **2a** (sistema hexagonal, Tabla 9, Figura 21), que hasta donde fue posible conocer no ha sido reportado en la literatura.

La figura 21 muestra el diagrama ORTEP del diasterómero mayoritario **2a**, el cual tiene configuración *R* en el átomo de azufre, y revela que el grupo S=O está en posición *syn* con respecto al protón del metino del anillo y en posición *anti* respecto al grupo metilo. El diasterómero minoritario **2b** debe por tanto tener el grupo S=O en posición *anti* con respecto al protón del metino base del anillo y en posición *syn* respecto al grupo metilo (Figura 22). Es decir, en **2a** el protón del metino está más cerca del oxígeno del grupo sulfóxido que en **2b**, pero el grupo metilo está más lejos. Y de acuerdo al efecto de anisotropía diamagnética del grupo sulfóxido, el metino en **2a** debe resonar a mayor frecuencia, mientras que el metilo a menor frecuencia, al compararlos con **2b**.

En efecto la información del espectro de ¹H de RMN de **2a** (Tabla 8) muestra un doblete para los protones metilo en δ 1.29, y un cuarteto del protón del metino en δ 5.71. La comparación con el espectro ¹H de la mezcla diasteromérica de **2a** y **2b** (Figura 23) muestra un doblete en δ 1.35, y un cuarteto en δ 5.57 para el diasterómero **2b** (Ver Espectros 13-25, Anexos).

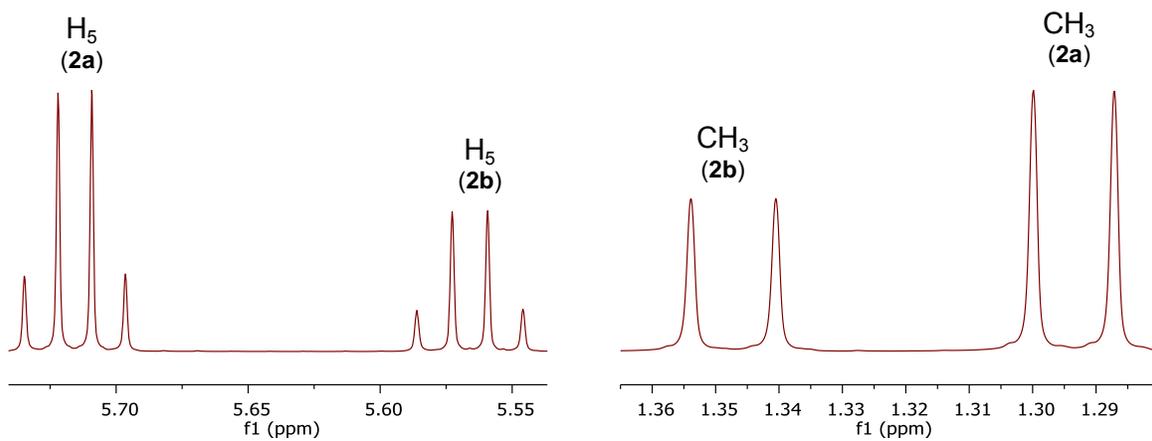


Figura 23. Desplazamiento químico de los protones del anillo en **2a** y **2b**. RMN ¹H de 500 MHz.

3.6. 4,4,5(*R*)-Trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2-(*RS*)-óxido

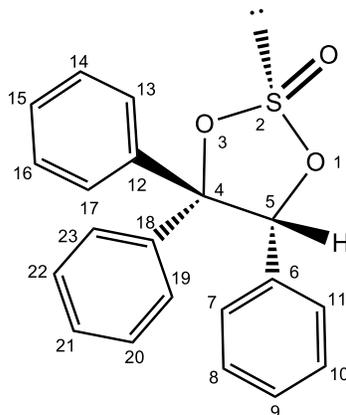


Figura 24. (2*S*, 5*R*)-4,4,5-Trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**3a**).

Tabla 10. Desplazamientos químicos en RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto **3a**.

Posición	$\delta_{1\text{H}}$ (ppm)	m, J, n	$\delta_{13\text{C}}$ (ppm)	HMBC
5	6.64	s, 1H	86.55	H ₇ , H ₁₁
4			96.84	H ₅ , H ₁₃ , H ₁₇ , H ₁₉ , H ₂₃
12			139.47	H ₅ , H ₁₄ , H ₁₆
13,17	7.62	dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H	127.70	H ₁₅
14,16	7.40	dd, J = 8.4, 6.5 Hz, 2H	128.57	H ₁₃ , H ₁₇
15	7.37	m, 1H	128.80	
18			136.91	H ₅ , H ₂₀ , H ₂₂
19,23	6.84	dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 2H	127.87	H ₂₁
20, 22	7.12	t, J = 7.8 Hz, 2H	127.39	
21	7.20	m, 1H	128.04	H ₁₉ , H ₂₃
6			131.95	H ₅ , H ₈ , H ₁₀
7, 11	6.90	m, 2H	128.17	H ₅ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀
8, 10	7.16	t, J = 7.8 Hz, 2H	128.05	
18	7.25	m, 1H	129.12	

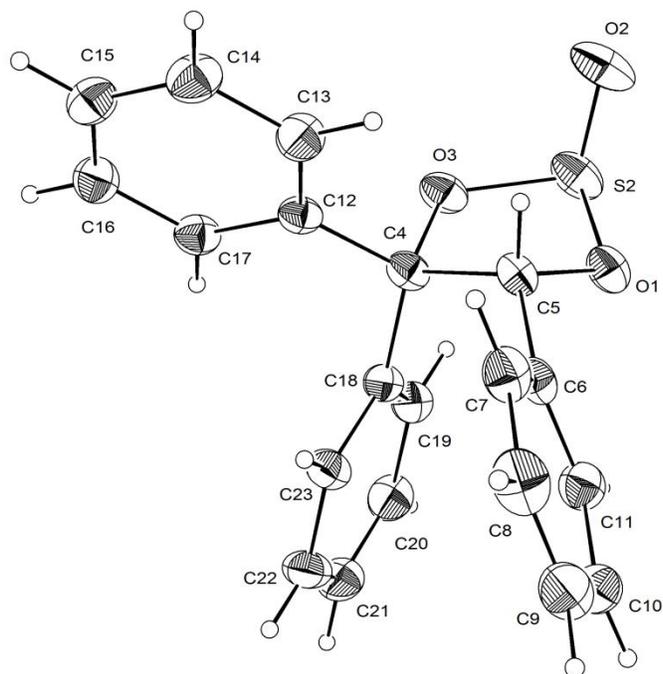


Figura 25. Diagrama ORTEP del compuesto **3a**. Los elipsoides térmicos se muestran con un nivel de probabilidad del 20%.

Tabla 11. Parámetros cristalográficos del compuesto **3a**.

Fórmula empírica	$C_{20}H_{16}O_3S$
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	$P 2_1 2_1 2_1$
Dimensiones de celda unitaria	$a = 9.2635(2) \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ$. $b = 9.8167(2) \text{ \AA}; \beta = 90^\circ$. $c = 18.5700(5) \text{ \AA}; \gamma = 90^\circ$.
Volumen	$1688.70(7) \text{ \AA}^3$
Z	4
Densidad (calculada)	1.323 mg/m^3

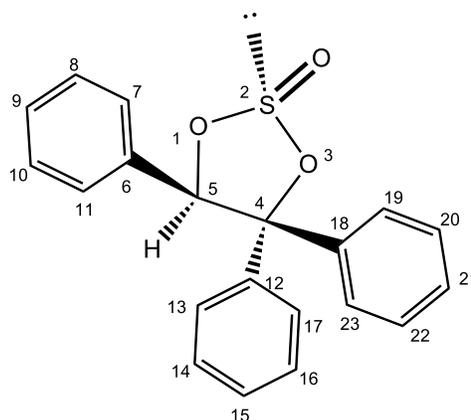


Figura 26. (2*R*, 5*R*)-4,4,5-Trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**3b**).

Hasta donde fue posible conocer, no hay reporte en la literatura de estructura cristalina del compuesto **3a** (Figura 24). Fleischer⁸⁷ *et al.* trabajaron con el enantiómero de **3a** ((2*R*, 5*S*)-4,4,5-trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido), y aunque asignaron la configuración del átomo de azufre, su asignación no fue inequívoca, ya que no contaron con la estructura cristalina del enantiómero. No obstante, gracias a que se logró obtener cristales de **3a** adecuados para el análisis por DRX (Tabla 11, Figura 25), se realizó la asignación de la configuración del átomo de azufre en **3a**, y de este modo, también se pudo confirmar la asignación realizada por Fleischer⁸⁷ *et al.*

Lo anterior fue posible ya que la síntesis del enantiómero se realizó partiendo del (*S*)-trifeniletanodiol y porque Fleischer⁸⁷ *et al.* reportaron los valores de RMN ¹H, los cuales son los mismos que para el compuesto **3a**.

La figura 25 muestra el diagrama ORTEP del diasterómero mayoritario **3a**, el cual tiene configuración *S* en el átomo de azufre, y revela que el grupo S=O está en posición *syn* con respecto al protón del metino del anillo dioxatiolano. El diasterómero minoritario **3b** debe por tanto tener el grupo S=O en posición *anti* con respecto al protón del metino (Figura 26). Es decir, en **3a** el protón del metino está más cerca del oxígeno del grupo sulfóxido que en **3b**.

Y de acuerdo al efecto de anisotropía diamagnética del grupo sulfóxido, el H del metino en **3a** debe resonar a mayor frecuencia. En efecto la información del espectro de ¹H de RMN de **3a** (Tabla 10) muestra un singulete para el protón metino en δ 6.64 ppm. La comparación con el espectro ¹H de la mezcla diasteromérica de **3a** y **3b** (Figura 27) muestra un singulete en δ 6.34 ppm para el H del metino de **3b** es decir, resuena a menor frecuencia con una diferencia de 0.3 ppm (Ver Espectros 26-35, Anexos).

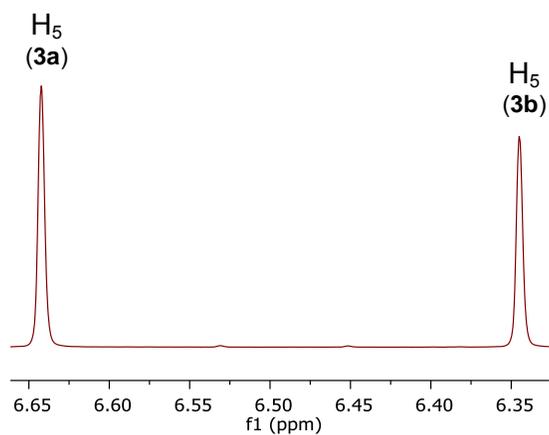


Figura 27. Desplazamiento químico de los protones del anillo en **3a** y **3b**. RMN ^1H de 700 MHz.

La relación hasta ahora observada entre la configuración del átomo de azufre y los desplazamientos químicos de protones vecinos, es tal que a medida que un protón se encuentra más próximo al oxígeno del grupo sulfóxido mayor es el efecto de desprotección experimentado. Este criterio se empleó en el análisis estructural de los siguientes sulfitos (**4a**, **5a**, **5b**), en los cuales no se lograron obtener estructuras cristalinas para su análisis por DRX.

3.7. (4S,5S)-Hexahidrobencod[1,3,2]dioxatiolano 2-óxido

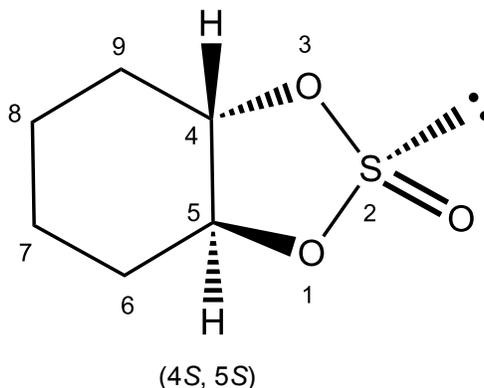


Figura 28. Compuesto **4a**.

Tabla 12. Resultados en RMN homo y heteronuclear para el compuesto **4a**.

Posición	δ_{1H} (ppm)	m, J, n	δ_{13C} (ppm)	COSY	HMBC
4	4.23	ddd, $J = 11.69, 9.84,$ 4.06, 1H	80.25	$H_5, H_{9\alpha}, H_{9\beta}$	$H_5, H_{6\alpha}, H_{6\beta},$ $H_{8\alpha}, H_{8\beta}, H_{9\alpha}$
5	3.69	ddd, $J = 11.81, 9.83,$ 4.09, 1H	86.40	$H_{6\alpha}, H_{6\beta}$	$H_4, H_{6\beta}, H_{7\alpha},$ $H_{7\beta}, H_{9\alpha}, H_{9\beta}$
6 α	2.33	m, 1H	29.22	$H_{6\beta}$	$H_4, H_{7\alpha}, H_{9\alpha}$
6 β	1.73	dtd, $J = 12.5, 12.0, 4.0,$ 1H	29.22	$H_{7\alpha}$	
7 β	1.92	m, 1H	23.30	$H_{7\alpha}$	$H_5, H_{8\alpha}, H_{8\beta},$ $H_{6\beta}, H_{9\alpha}$
7 α	1.28	m, 1H	23.30	$H_{8\beta}$	
8 α	1.92	m, 1H	23.56	$H_{8\beta}$	$H_4, H_{6\beta}, H_{7\alpha},$ $H_{7\beta}, H_{9\alpha}$
8 β	1.38	m, 1H	23.56	$H_{9\alpha}$	
9 β	2.33	m, 1H	28.26	$H_{9\alpha}$	$H_5, H_{8\beta}$
9 α	1.57	dtd, $J = 12.8, 11.8, 3.9,$ 1H	28.26		

Debido a que el *trans*-ciclohexanodiol tiene un eje C_2 como elemento de simetría, su reacción con cloruro de tionilo conduce a la producción de un único sulfito cíclico (Figura 28), y no a una mezcla de sulfitos diastereoméricos. Al considerar dos sulfitos diastereoméricos (**4a** y **4b**), uno con el enlace S=O en posición axial y el otro con el enlace en posición ecuatorial, podemos verificar

que se trata de la misma molécula al seleccionar cualquiera de las dos moléculas consideradas y hacerla rotar 180° sobre un eje que pase por el átomo de azufre (Figura 29).

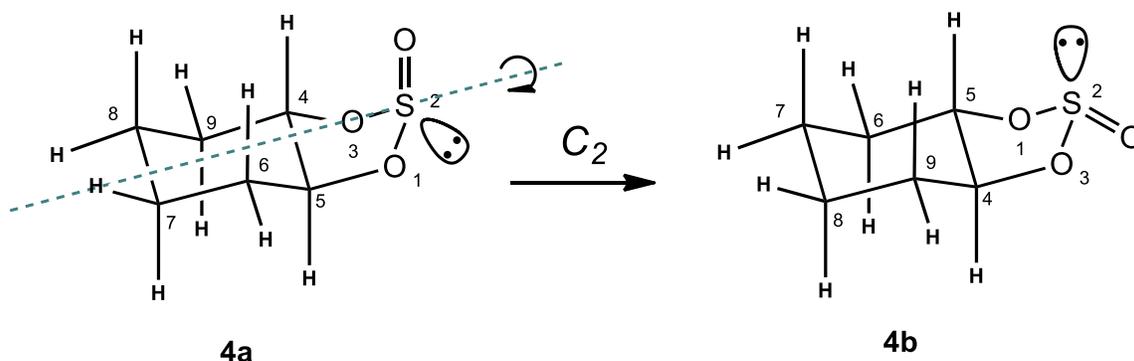


Figura 29. Relación de los sulfitos propuestos **4a** y **4b** por medio de una rotación de 180°.

Shellhamer²⁰ *et al.* sintetizaron los sulfitos **4a**, **5a** y **5b**, para los cuales consideraron la anisotropía diamagnética del grupo sulfóxido sobre los protones del metino de los anillos de dioxatolano para asignar la conformación de los protones del metino con respecto al grupo sulfóxido. Dicha asignación es consistente con la relación observada (*vide supra*) para **1a**, **1b**, **2a**, **2b**, **3a**, **3b**. El protón del metino en una posición *cis* con respecto al grupo sulfóxido resuena en 4.23 ppm, en tanto que el metino en *trans* respecto al sulfóxido resuena en 3.69 ppm. Es decir, el protón del metino más próximo al oxígeno del grupo sulfóxido experimenta un mayor efecto de desprotección. Es importante mencionar que Shellhamer²⁰ *et al.* no discutieron la conformación adoptada por los protones del anillo de 6 miembros, lo cual decidimos discutir en el presente trabajo.

El análisis por RMN ¹H de **4a** (Tabla 12) reveló que en cada metileno del anillo de ciclohexano existe una diferencia significativa en los valores de desplazamiento químico, siendo el menor valor de diferencia 0.54 ppm (para los protones de C8) y el mayor valor 0.76 ppm (para los protones de C9). Debido a que no se contó con las constantes de acoplamiento para todos los protones del ciclohexano (a causa de la complejidad del espectro de protón; Espectro 36, Anexos), no fue posible asignar la conformación por medio de la valoración de sus constantes de acoplamiento. Sin embargo, de acuerdo a la literatura,⁸⁷ la diferencia de desplazamiento químico observada entre los dos protones del metileno geminales, permite considerar que el protón que resuena a mayor frecuencia se ubica en una posición ecuatorial, mientras que aquel en posición axial resuena a menor frecuencia. La Figura 30 representa el compuesto **4a** de

acuerdo con lo anterior, y con la conclusión hecha por Shellhamer²⁰ *et al.* para los protones del metino del anillo 1,3,2 dioxatiolano.

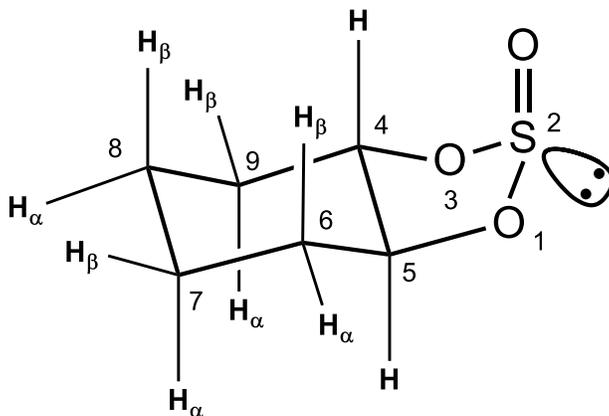


Figura 30. Representación del compuesto **4a**.

En un análisis análogo al de los protones del metino del anillo dioxatiolano (H_4 y H_5), se pueden observar diferencias de desplazamiento químico entre los protones axiales $H_{6\beta}$ y $H_{9\alpha}$, y entre $H_{8\beta}$ y $H_{7\alpha}$. De acuerdo con la representación considerada, los protones $H_{6\beta}$ y $H_{8\beta}$ están más próximos al oxígeno del grupo sulfóxido y por lo tanto se esperarían que experimenten un efecto de desprotección mayor que los protones $H_{9\alpha}$ y $H_{7\alpha}$ respectivamente. Lo cual en efecto se observa, $H_{6\beta}$ resuena en mayor frecuencia que $H_{9\alpha}$ con una diferencia de 0.16 ppm, y $H_{8\beta}$ resuena en mayor frecuencia que $H_{7\alpha}$ con una diferencia de 0.1 ppm.

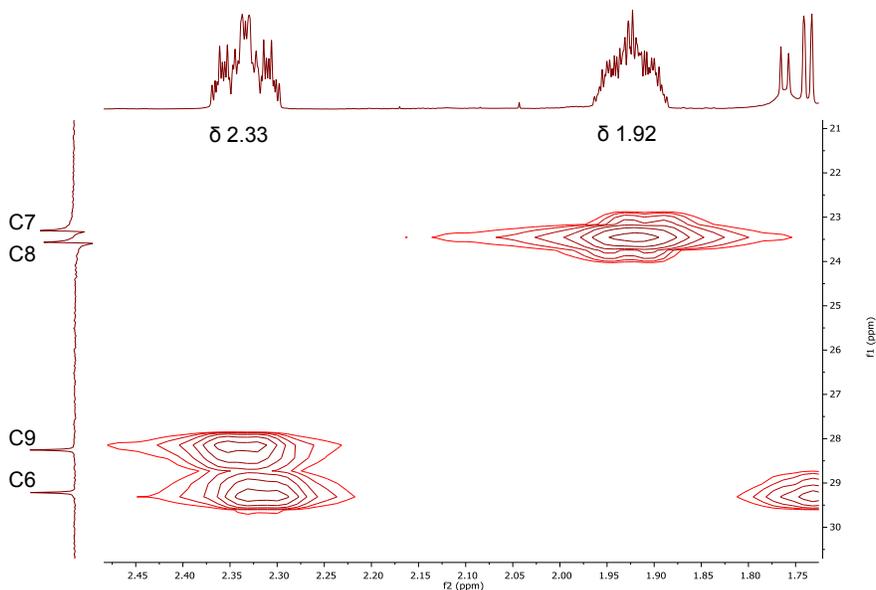


Figura 31. Ampliación de la región del espectro HSQC del compuesto **4a** que muestra las correlaciones de los carbonos C6-C9 con los protones ecuatoriales H_6 - H_9 .

El espectro HSQC de **4a** reveló que hay superposición de las señales de los protones ecuatoriales (Figura 31; Espectro 38, Anexos). La señal del protón $H_{6\alpha}$ aparece superpuesta con la señal de $H_{9\beta}$ en 2.33 ppm (señal que integra para dos núcleos), y la señal de $H_{7\beta}$ se superpone con la de $H_{8\alpha}$ en 1.92 ppm (señal que integra para dos núcleos). Estas superposiciones no permitieron observar con claridad las diferencias de desplazamiento químico entre los protones ecuatoriales más próximos (β) al oxígeno del grupo sulfóxido y los protones ecuatoriales más alejados (α).

También se puede observar que las diferencias de desplazamiento químico disminuyen conforme los protones se alejan del oxígeno del grupo sulfóxido.

Tabla 13. Diferencias de desplazamientos químicos entre los protones axiales de **4a**.

Protones axiales	$\delta H_{\beta} - \delta H_{\alpha}$
H_4, H_5	0.54 ppm
$H_{6\beta}, H_{9\alpha}$	0.16 ppm
$H_{8\beta}, H_{7\alpha}$	0.10 ppm

Como se mencionó con anterioridad, debido a la complejidad del espectro de protón de **4a**, no fue posible contar con todos los valores de J para los protones del ciclohexano, sin embargo, los valores de acoplamiento para $H_{6\beta}$ y $H_{9\alpha}$ sí se obtuvieron. Por lo que se emplearon estos valores para evaluar la representación que fue antes propuesta con base en los desplazamientos químicos y el efecto de anisotropía del enlace S=O. De acuerdo a la representación propuesta, $H_{6\beta}$ está en una posición axial acoplado con dos hidrógenos vecinales axiales ($H_{5\alpha}$ y $H_{7\alpha}$), con uno vecinal ecuatorial ($H_{7\beta}$) y con su hidrógeno geminal ecuatorial ($H_{6\alpha}$), por lo que debe tener 4 valores de J , 3 grandes (con $H_{5\alpha}$, $H_{6\alpha}$ y $H_{7\alpha}$) y uno pequeño (con $H_{7\beta}$). El caso de $H_{9\alpha}$ es análogo al de $H_{6\beta}$, por lo que este también debe exhibir 4 valores de J , 3 grandes (con $H_{4\beta}$, $H_{8\beta}$ y $H_{9\beta}$) y uno pequeño (con $H_{8\alpha}$). Satisfactoriamente $H_{6\beta}$ presentó un doble de triple de doble con valores de $J = 12.5, 12.0, 4.0$ y $H_{9\alpha}$ un doble de triple de doble con valores de $J = 12.8, 11.8$ y 3.9 , lo que cumple con los acoplamientos esperados para $H_{6\beta}$ y $H_{9\alpha}$.

3.8. Hexahidrobenczo[d][1,3,2]dioxatiolano 2-óxido

Diasterómero trans

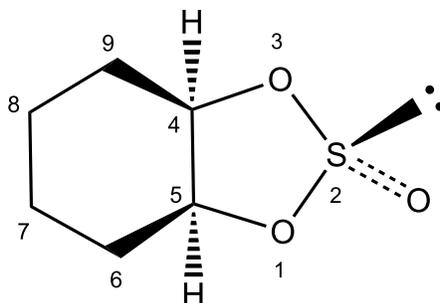


Figura 32. *trans*-Hexahidrobenczo[d][1,3,2]dioxatiolano 2-óxido (**5a**).

El compuesto **5a** se identificó como diasterómero *trans* porque el anillo de ciclohexano está en una posición *trans* con respecto al grupo sulfóxido (Figuras 32 y 34).

Tabla 14. Resultados en RMN homo y heteronuclear para el compuesto **5a**.

Posición	δ_{1H} (ppm)	m, n	δ_{13C} (ppm)	COSY	HMBC
4, 5	4.88	m, 2H	78.12	H _{6α} , H _{6β}	H _{6α} , H _{6β} , H _{7α} , H _{7β}
6 β , 9 β	1.97	m, 2H	27.58	H _{6α} , H _{7α} , H _{7β}	H _{7α} , H _{7β}
6 α , 9 α	1.83	m, 2H	27.58	H _{7α} , H _{7β}	
7 β , 8 β	1.58	m, 2H	20.45	H _{7α}	H _{6α} , H _{6β}
7 α , 8 α	1.37	m, 2H	20.45		

Diasterómero cis

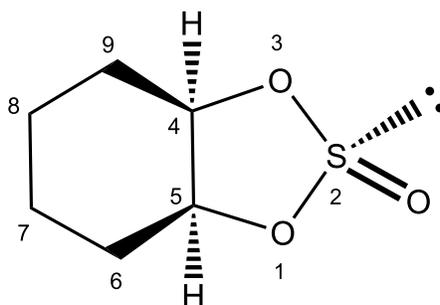


Figura 33. *cis*-Hexahidrobenczo[d][1,3,2]dioxatiolano 2-óxido (**5b**).

Análogamente, el compuesto **5b** se identificó como diasterómero *cis* porque el anillo de ciclohexano está en una posición *cis* con respecto al grupo sulfóxido (Figuras 33 y 34).

Tabla 15. Resultados en RMN homo y heteronuclear para el compuesto **5b**.

Posición	δ_{1H} (ppm)	m, n	δ_{13C} (ppm)	COSY	HMBC
4, 5	4.51	m, 2H	80.39	H _{6α} , H _{6β}	H _{6β}
6 β , 9 β	2.24	m, 2H	28.75	H _{6α} , H _{7α}	H _{7α} , H _{7β}
6 α , 9 α	1.97	m, 2H	28.75	H _{7α} , H _{7β}	
7 β , 8 β	1.72	m, 2H	21.06	H _{7α}	H _{6β}
7 α , 8 α	1.37	m, 2H	21.06		

De manera análoga al compuesto **4a**, el análisis por RMN ¹H de **5a** y **5b** (Tablas 14 y 15; Espectro 41, Anexos) reveló que en cada metileno del anillo de ciclohexano existe una diferencia significativa en los valores de desplazamiento químico, siendo los menores valores de diferencia 0.14 ppm para **5a** y 0.27 para **5b** (para los protones de C6 y C9) y los mayores valores 0.21 ppm para **5a** y 0.35 ppm para **5b** (para los protones de C7 y C8). Nuevamente no fue posible asignar la conformación de los protones del ciclohexano por medio de la valoración de sus constantes de acoplamiento. No obstante, si se considera que la proximidad de los protones del metileno al oxígeno del grupo sulfóxido influye en las diferencias de desplazamiento químico observadas y, si se toma en cuenta la conclusión hecha por Shellhamer²⁰ *et al.* para los protones del metileno del anillo 1,3,2 dioxatolano (los metileno en posición *cis* respecto al enlace S=O resuenan a mayor frecuencia que los metileno en posición *trans*), entonces se pueden proponer las siguientes representaciones (Figura 34).

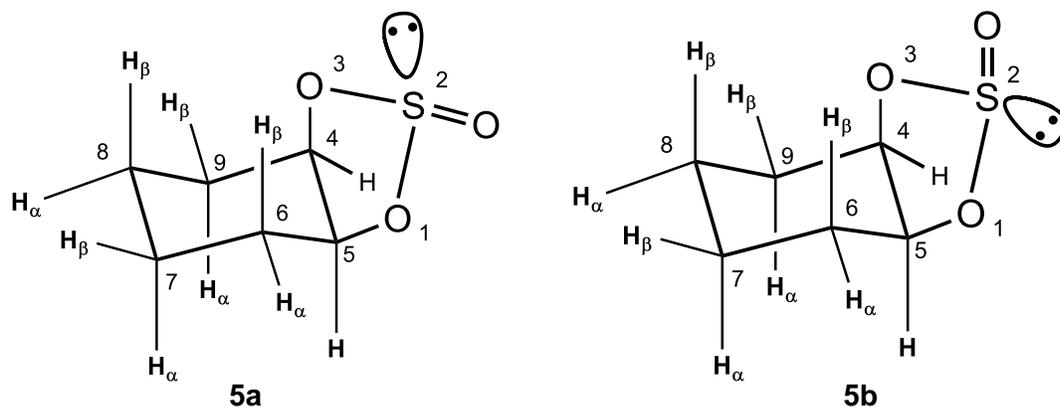


Figura 34. Representaciones de los compuestos **5a** y **5b**.

Con base en las representaciones propuestas para **5a** y **5b**, los hidrógenos β están claramente más próximos al oxígeno del grupo sulfóxido en **5b** que en **5a**, por lo que se esperaba observar que en **5b** los hidrógenos β resuenen a mayores frecuencias en comparación con los hidrógenos β en **5a**. Lo que se pudo observar en el espectro de protón de la mezcla diastereomérica de **5a** y **5b** (Figura 35). Cabe destacar que la existencia de estas diferencias significativas en el desplazamiento químico, previamente habían facilitado la asignación de los hidrógenos del anillo de ciclohexano para cada diastereómero, pues fue posible realizar una discriminación directamente de la información obtenida del espectro de la mezcla diastereomérica.

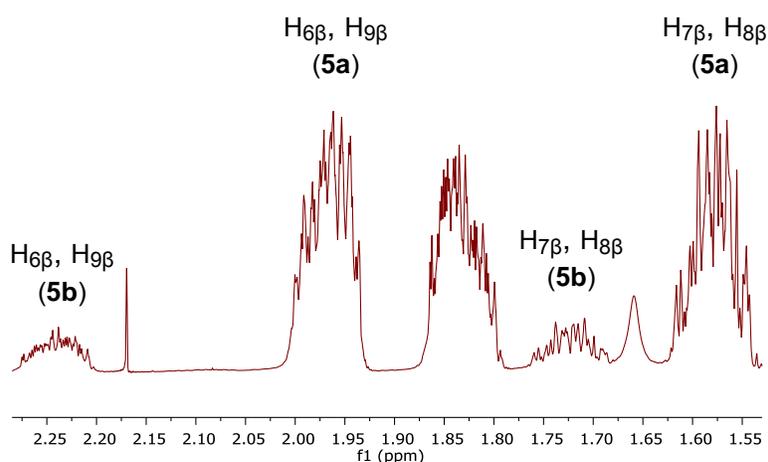
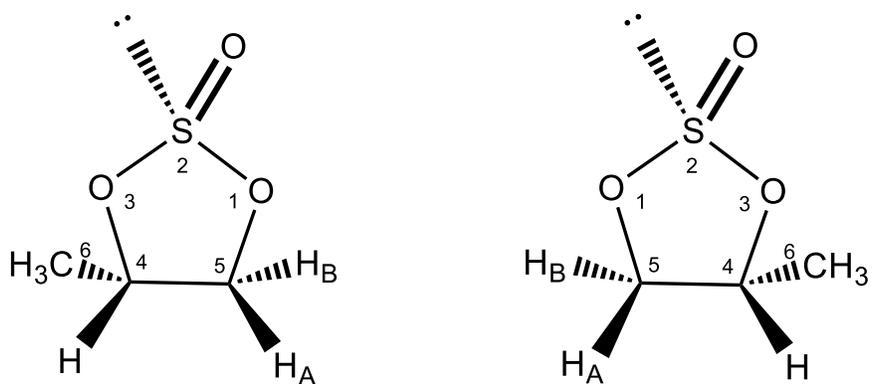


Figura 35. Hidrógenos β del anillo ciclohexano en **5a** y **5b**. RMN ^1H 500 MHz.

3.9. 4-Metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido



(2S, 4S)-Metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido

(2R, 4R)-Metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido

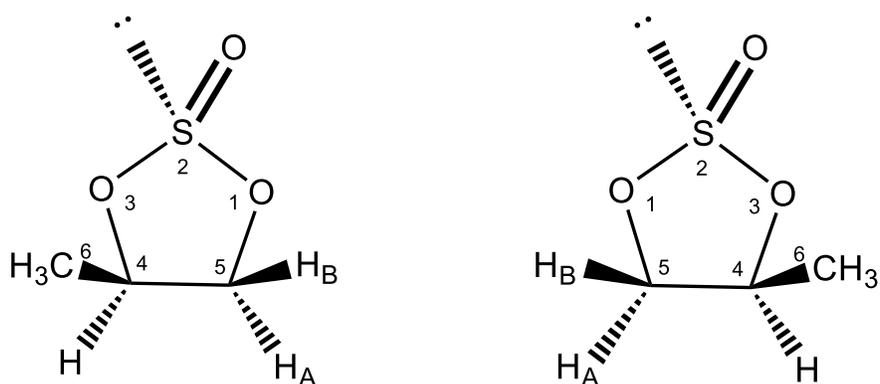
Figura 36. Compuesto **6a**.

El producto **6a** es la mezcla racémica de los sulfitos que contienen al grupo metilo en posición *trans* con respecto al grupo sulfóxido (Figura 36).

Tabla 16. Resultados en RMN homo y heteronuclear para el producto **6a**.

Posición	δ_{1H} (ppm)	m, J, n	δ_{13C} (ppm)	COSY	HMBC
4	5.12	dp ^a , J = 7.01, 6.20 Hz, 1H	76.42	H ₆ , H _{5A} , H _{5B}	H ₆ , H _{5A}
5B	3.88	dd, J = 8.23, 7.00 Hz, 1H	72.78	H _{5B} , H ₄	H ₆
5A	4.71	dd, J = 8.23, 5.99 Hz, 1H	72.78	H _{5A} , H ₄	
6	1.44	d, J = 6.25 Hz, 3H	17.59	H ₄	H _{5A} , H _{5B}

^adp: doble de pentetos.



(2*S*, 4*R*)-Metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (2*R*, 4*S*)-Metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido

Figura 37. Compuesto **6b**.

El producto **6b** corresponde a la mezcla racémica de los sulfitos que contienen al grupo metilo en posición *cis* con respecto al grupo sulfóxido (Figura 37).

Tabla 17. Resultados en RMN homo y heteronuclear para el producto **6b**.

Posición	δ_{1H} (ppm)	m, J, n	δ_{13C} (ppm)	COSY	HMBC
4	4.63	dp ^a , $J = 9.36$, 6.20 Hz, 1H	80.2	H ₆ , H _{5B}	H ₆ , H _{5B}
5A	4.51	dd, $J = 8.62$, 6.07 Hz, 1H	71.25	H _{5B}	H ₆
5B	4.29	dd, $J = 9.36$, 8.64 Hz, 1H	71.25	H _{5A} , H ₄	
6	1.62	d, $J = 6.24$ Hz, 3H	18.71	H ₄	H _{5B}

^adp: doble de pentetos.

En 1973 Green y Hellier⁴¹ mediante la comparación de diferencias de desplazamientos químicos teóricas y experimentales, realizaron la asignación de los protones de **6a** y **6b**. El cálculo de diferencias de desplazamientos lo realizaron sobre la base de la existencia de efectos de protección o desprotección debidos a la susceptibilidad diamagnética anisotrópica del enlace S=O.

Cabe mencionar que al realizar el análisis de los desplazamientos químicos de los protones considerando que aquellos más próximos al grupo sulfóxido resonarán a mayores valores de

frecuencia, y que, para el caso de los protones del metileno (5A y 5B), sus valores de constantes de acoplamiento con H₄ indican su posición con respecto a H₄ (relación de Karplus), se llega a la misma asignación concluida por Green y Hellier.⁴¹

Con el objeto de abrir puerta para la investigación del mecanismo de reacción, la reacción del 1,2 propanodiol con el SOCl₂ se llevó a cabo variando la temperatura de reacción. Se realizaron 3 reacciones a temperaturas de -50 °C, 0 °C y 50 °C. El espectro de resonancia de protón (Figura 38) reveló que la reacción a -50 °C produjo la mezcla diastereomérica en una relación **6a:6b** de 50:50, y las reacciones a 0 °C y 50 °C produjeron la mezcla diastereomérica en una relación **6a:6b** de 64:36. El cálculo de las relaciones se efectuó con los valores de integral correspondientes a los grupos metilo de cada diastereómero. Este resultado permite considerar la posibilidad de que existe un control termodinámico en el mecanismo de reacción de la formación de **6a** y **6b**, donde el estado de transición de **6a** sería más energético que el de **6b**; el aumento en la temperatura de reacción estaría proveyendo de la energía suficiente para alcanzar más fácilmente el estado de transición más energético y dar paso a la formación del diastereómero de menor energía **6a** (mayoritario a partir de 0 °C).

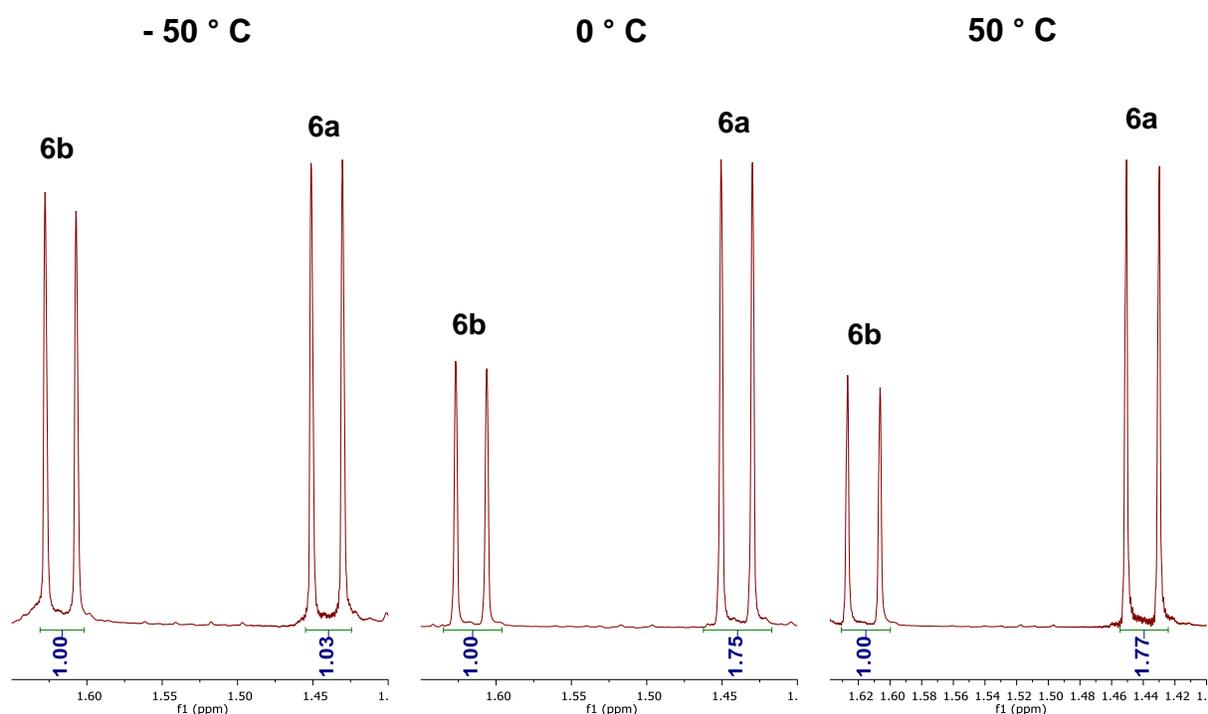


Figura 38. Variación de la proporción diastereomérica formada de los compuestos **6a** y **6b** al variar la temperatura de reacción. RMN ¹H de 300 MHz.

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.1. Procedimiento general para la síntesis de 1,3,2-dioxatolanos 2-óxido

El diol (1 eq.) se disuelve en cloroformo dentro de un matraz de 250 ml. La trietilamina (2 eq.) se adiciona antes del cloruro de tionilo (1 eq.); previamente ambos reactivos se disuelven por separado en cloroformo. La reacción se lleva a cabo con agitación y a temperatura ambiente durante 1 hora. Al finalizar la reacción se destila a presión reducida el cloroformo, posteriormente los sulfitos cíclicos producidos se separan del diol que no haya reaccionado y del clorhidrato de trietilamina mediante una columna cromatográfica de aproximadamente 17 cm, con CH₂Cl₂:MeOH (95:05) como sistema de elución. Las reacciones se monitorean por cromatografía en capa fina (TLC).

4.2. Mezcla diastereomérica del 4-fenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido (1a,1b)

Rendimiento de la reacción: 88%

IR (cm⁻¹): 3065.41, 3035.50, 2959.42, 2898.39, 1493.90, 1456.72, 1369.01, 1310.07, 1285.47, 1199.76, 1083.71, 992.69, 952.85, 917.06, 897.12, 817.09, 766.23, 745.37, 696.53, 667.90, 576.14, 515.34, 466.40.

Masas (DART+): m/z 241, 202, 185 (**ion molecular; IM**), 135, 122 (**Pico base; PB**), 121, 120, 107, 104, 103, 79.

cis-4-Fenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido (**1a**)

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.42 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 5.42 (dd, *J* = 10.6, 6.5 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 10.6, 9.2 Hz, 1H). RMN ¹³C (125.71 MHz, cloroformo-*d*) δ 133.80, 129.42, 129.03, 127.48, 85.55, 71.41.

trans-4-Fenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido (**1b**)

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.40-7.44 (m, 3H), 7.36 (dd, *J* = 7.4, 2.2 Hz, 2H), 5.93 (dd, *J* = 7.4, 6.4 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (125.71 MHz, cloroformo-*d*) δ 134.46, 129.51, 129.04, 126.60, 80.88, 73.5.

4.3. Mezcla diastereomérica del 5-metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido (2a, 2b)

Rendimiento de la reacción: 89%

IR (cm^{-1}): 3063.45, 3031.02, 2936.32, 2853.78, 1713.53, 1657.48, 1598.61, 1495.58, 1446.26, 1385.37, 1331.74, 1277.97, 1195.24, 1158.37, 1139.47, 1102.04, 1055.81, 1033.65, 978.74, 937.02, 917.79, 893.25, 858.14, 787.27, 718.56, 695.00, 655.67, 588.27, 571.35, 534.89, 491.13, 428.84.

Masas (FAB+): *m/z* 307, 289, 275 (**IM**), 211, 193, 183, 167, 154, 136, 123, 105, 95, 83, 57 (**PB**), 55, 41, 27.

(2R, 5S)-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido (2a)

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.26 (m, 8H), 5.57 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (125.71 MHz, cloroformo-*d*) δ 142.02 (C), 138.64 (C), 128.62 (C_{arilH}), 128.07 (C_{arilH}), 127.51 (C_{arilH}), 126.75 (C_{arilH}), 96.27 (C), 83.34 (CH), 20.22 (CH_3).

(2S, 5S)-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido (2b)

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.46 – 7.34 (m, 5H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 5.71 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (125.71 MHz, cloroformo-*d*) δ 140.34 (C), 138.32 (C), 128.66 (C_{arilH}), 128.56 (C_{arilH}), 128.34 (C_{arilH}), 128.06 (C_{arilH}), 127.51 (C_{arilH}), 126.75 (C_{arilH}), 95.89 (C), 80.45 (CH), 16.57 (CH_3).

4.4. (4S, 5S)-Hexahidrobencod[*d*][1,3,2]dioxatolano 2-óxido (4a)

Rendimiento de la reacción: 84%

IR (cm^{-1}): 3415.11, 2940.58, 2863.94, 1450.96, 1361.07, 1319.90, 1206.01, 1094.19, 1075.88, 997.06, 956.70, 915.54, 881.18, 854.71, 798.22, 743.82, 653.57, 632.05, 605.77, 563.13, 541.29, 494.57, 459.23.

Masas (DART+): m/z 279, 261, 234, 233 (**PB**), 197, 180, 163 (**IM**), 134, 117, 102, 99, 81.

(4S, 5S)-Hexahidrobenczo[d]-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (**4a**)

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 4.22 (ddd, *J* = 11.7, 9.8, 4.1 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 11.8, 9.8, 4.1 Hz, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.72 (dtd, *J* = 12.5, 12.0, 4.0 Hz, 1H), 1.57 (dtd, *J* = 12.8, 11.8, 3.9 Hz, 1H), 1.45 – 1.32 (m, 1H), 1.35 – 1.21 (m, 1H). RMN ¹³C (125.71 MHz, cloroformo-*d*) δ 86.40 (CH), 80.25 (CH), 29.22 (CH₂), 28.26 (CH₂), 23.56 (CH₂), 23.30 (CH₂).

4.5. Mezcla diastereomérica del hexahidrobenczo[d][1,3,2]dioxatiolano 2-óxido (5a, 5b)

Rendimiento de la reacción: 68%

Masas (DART+): m/z 325, 181, 180 (**PB**), 163 (**IM**), 99, 81.

IR (cm⁻¹): 2940.71, 2866.06, 1450.04, 1364.21, 1255.91, 1202.16, 1151.82, 1111.04, 1094.22, 1060.05, 1040.97, 1000.52, 950.04, 910.99, 869.56, 853.32, 802.71, 779.58, 749.34, 693.25, 663.82, 586.68, 567.34, 494.58, 471.21, 404.71.

Diastereómero *cis* (**5b**)

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 4.60 – 4.41 (m, 2H), 2.30 – 2.19 (m, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 2H). RMN ¹³C (125 MHz, cloroformo-*d*) δ 80.39 (CH), 28.75 (CH₂), 21.06 (CH₂).

Diastereómero *trans* (**5a**)

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 4.90 – 4.85 (m, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 2H). RMN ¹³C (125 MHz, cloroformo-*d*) δ 78.12 (CH), 27.58 (CH₂), 20.45 (CH₂).

4.6. Mezcla diastereomérica del 4,4,5-trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (3a, 3b)

Rendimiento del crudo de reacción: 79%

El rendimiento aquí reportado no representa la obtención solamente de **3a** y **3b**, pues en RMN ^1H se observó la formación de productos secundarios. Es importante mencionar que **3b** presentó una alta descomposición durante la separación por columna cromatográfica, y que pese a que se realizó la separación por extracción con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (50:50), hubo descomposición aunque en considerable menor medida.

(2S, 5R)-4,4,5-Trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (3a)

RMN ^1H (700 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.62 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.84 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, cloroformo-*d*) δ 139.47 (C), 136.91 (C), 131.95 (C), 129.12 (C_{arilH}), 128.80 (C_{arilH}), 128.57 (C_{arilH}), 128.17 (C_{arilH}), 128.05 (C_{arilH}), 128.04 (C_{arilH}), 127.87 (C_{arilH}), 127.70 (C_{arilH}), 127.39 (C_{arilH}), 96.84 (C), 86.55 (C_{arilH}).

IR (cm^{-1}): 3062.89, 3033.25, 2922.79, 1493.99, 1447.07, 1318.86, 1209.76, 1082.44, 962.91, 928.90, 912.34, 863.90, 845.93, 793.98, 754.49, 693.95, 617.42, 593.72, 535.74, 514.88, 482.08.

Masas (FAB+): m/z 391, 369, 355, 337 (**IM**), 327, 307, 289, 273, 256, 230, 215, 202, 195, 178, 167, 154, 136, 123, 105, 95, 81, 69, 55 (**PB**), 41, 27.

4.7. Mezcla diastereomérica del 4-metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (6a, 6b)

Rendimiento de la reacción: 77%

IR (cm^{-1}): 2986.29, 2939.15, 2901.05, 1451.73, 1385.04, 1197.80, 1136.09, 1098.93, 1051.26, 958.37, 943.61, 907.13, 824.10, 740.63, 708.36, 668.67, 503.34, 488.00, 466.40, 413.14.

Masas (DART+): m/z 245, 155, 140, 123 (**IM, PB**), 116, 102.

Sulfito con el grupo metilo en posición trans con respecto al grupo sulfóxido (6a)

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.12 (dp, $J = 7.0, 6.2$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 8.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, cloroformo-*d*) δ 76.42 (CH), 72.78 (CH_2), 17.59 (CH_3).

Sulfito con el grupo metilo en posición cis con respecto al grupo sulfóxido (6b)

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 4.63 (dp, $J = 9.4, 6.2$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 8.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 9.4, 8.6$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, cloroformo-*d*) δ 80.20 (CH), 71.25 (CH₂), 18.71 (CH₃).

CONCLUSIÓN

Los espectros de resonancia de protón de sulfitos cíclicos diastereoméricos revelan diferencias significativas en los desplazamientos químicos de los protones, las cuales dependen de la proximidad al oxígeno del grupo sulfóxido. Es decir, cuando la configuración del átomo de azufre es tal que un protón en la molécula del sulfito queda espacialmente cercano al grupo sulfóxido, se esperará que este sufra un efecto de desprotección y por lo tanto, que resuene a mayor frecuencia en comparación con el mismo protón espacialmente más alejado del grupo sulfóxido.

Ya que el análisis por difracción de rayos X de un monocristal permite la asignación inequívoca de la configuración del átomo de azufre en los sulfitos cíclicos, resulta importante contar con cristales adecuados para el análisis por DRX para confirmar los resultados. En el presente trabajo se logró contar con tales cristales por lo menos para un miembro de cada par de 3 pares de sulfitos cíclicos diastereoméricos.

Los resultados aquí presentados permitieron la observación de ejemplos de sulfitos en los que la asignación por RMN ^1H es consistente con el análisis por DRX. Lo que contribuye en la consideración del efecto anisotrópico del grupo sulfóxido como un parámetro decisivo en la asignación estructural de sulfitos cíclicos, cuando no se cuentan con cristales adecuados para el análisis por DRX.

BIBLIOGRAFÍA

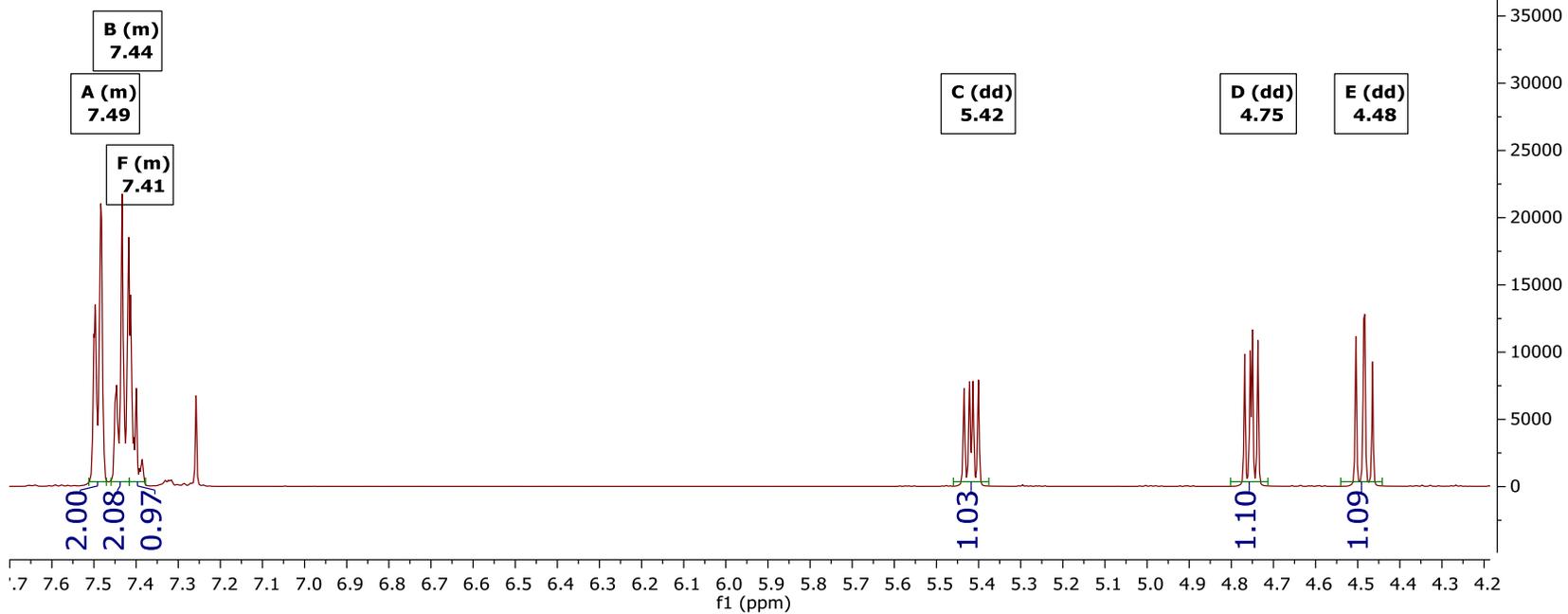
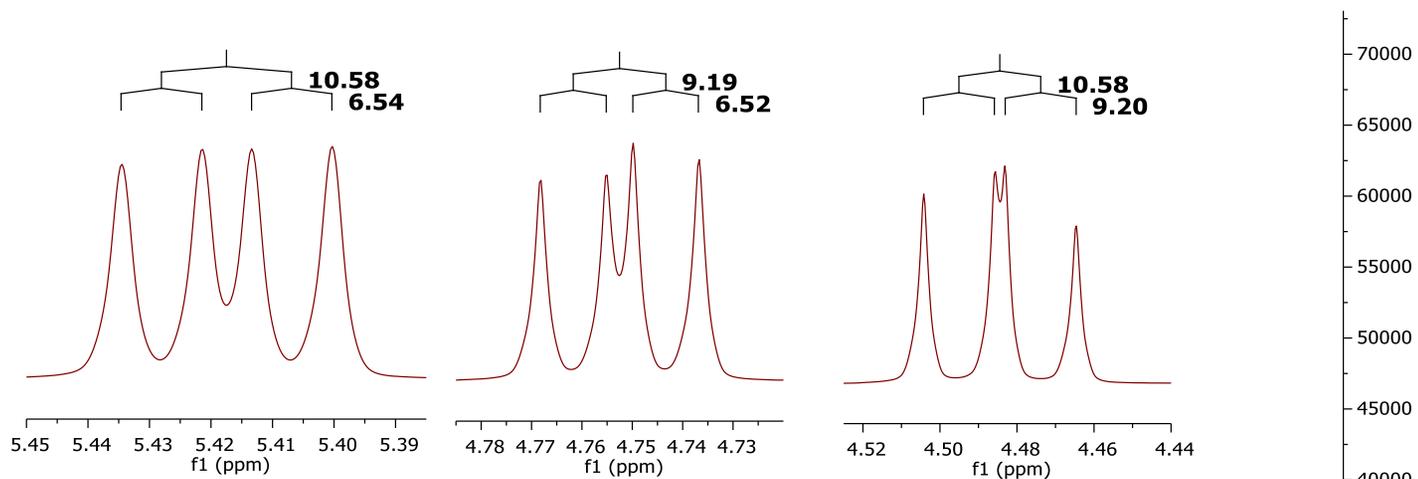
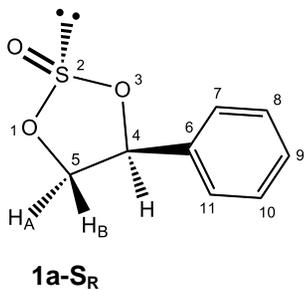
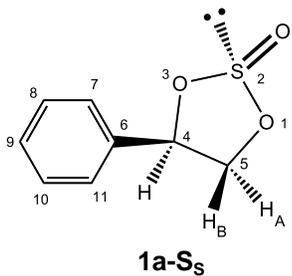
1. A. García-Granados, E. Melguizo, A. Parra, Y. Simeó, B. Viseras, J. A. Dobado, J. Molina, J. M. Arias, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8214.
2. B. B. Lohray, V. Bushan, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *68*, 90.
3. A. Alexakis, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 477.
4. J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.
5. H.-S. Byun, L. He, R. Bittman, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7051.
6. Ohta Pharmaceuticals Ltd., Jpn. Kokai 57/169,463 (**1982**) [CA 98, 107174 (**1983**)].
7. G. M. Rothrock, US. Pat. 2,706.674 (**1955**) [CA 49,10636 (**1955**)].
8. Hoechst A.-G., Br. Pat. 781,169 (**1957**) [CA 52, 1682 (**1958**)].
9. Fabrik van Chernische, Belg. Pat. 610,763 (**1962**) [CA 57, 13992(**1962**)].
10. J. Ronald, Br. Pat. 902,256 (**1962**) [CA 57, 12808 (**1962**)].
11. Montecatini Societa, Br. Pat. 903,077 (**1962**) [CA 57,11396 (**1962**)].
12. Chemische Werke Huels A.-G., Ger. Pat. 1,124,962 (**1962**) [CA57,9978 (**1962**)].
13. C. Y. Chen, E. L. Riecke, K. G. Harbison, D. D. Chapman, U.S. Pat. 4, 877, 724 (**1990**) [CA 113, 181299 (**1990**)].
14. Z. Koci, Eur. Pat. 55,694 (**1982**) [CA 97, 146178 (**1982**)].
15. Badische Anilin Soda Fabrik A.-G., Ger. Pat. 1, 223, 397 (**1966**) [CA 65,20008 (**1966**)].
16. H. Pauling, C. Wehrl, Eur. Pat. 298,399 (**1989**) [CA 111,7744(**1989**)].
17. H. Lauck, F. J. Kruger, Fr. Pat. 2, 490, 020 (**1982**) [CA 97,46529(**1982**)].
18. Y. Toyoguchi, Jpn. Kokai 62/108474 (**1987**) [CA 107, 137609(**1987**)].
19. E. J. Geering, S. J. Nelson, U.S. Pat. 2, 983, 732 (**1961**) [CA 55, 22347f (**1961**)].
20. D. F. Shellhamer, D. T. Anstine, K. M. Gallego, B. R. Ganesh, A. A. Hanson, K. A. Hanson, R. D. Henderson, J. M. Prince, V. L. Heasley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 861.
21. H. F. Van Woerden, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 557.
22. S. A. King, B. Pipik, D. A. Conlon, M. Bhupamy, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 701.
23. H. K. Garner, H. J. Lucas, *J. Amer. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5497.
24. P. H. J. Carlsen, K. Aase, *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 617.
25. K. Burgess, K. K. Ho, C. Y. Ke, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3767.
26. B. M. Kim, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 655.
27. M. B. Goren, M. E. Kochansky, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3510.

28. B. B. Lohray, B. Jayachandran, V. Bhushan, E. Nandan, T. Ravindranathan, *J. Org. Chem.* **1985**, *60*, 5983.
29. S. Tanaka, Y. Sugihara, A. Sakamoto, A. Ishii, J. Nakayama, *Heteroatom. Chem.* **2003**, *14*, 587.
- 30 F. Rebiere, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991.
31. J. G. Tillett, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 747.
32. P. D. Bartlett, H. F. Herdbrandson, *J. Amer. Chem. Soc.* **1962**, *74*, 5971.
33. D. Galle, M. Braun, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 1189.
34. A. García-Granados, P. E. López, E. Melguizo, J. N. Moliz, A. Parra, Y. Simeó, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4833.
35. P. Chochrek, J. Wicha, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5276.
36. P. Chochrek, J. Frelek, M. Kwit, J. Wicha, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7300.
37. B. A. Arbuzov, V. A. Naumov, N. M. Zaripov, L. D. Pronicheva, *Doklady Akad. Nauk S.S.S.R.* **1970**, *198*, 1333 [*Dokl. Chem.* **1970** (Engl. Transl.)].
38. I. Hargittai, *The Structure of Volatile Sulfur Compounds*, D. Reidel Publishing Co., **1985**, Dordrecht.
39. A. A. Bredikhin, A. T. Gubaidullin, D. B. Krivolapov, Z. A. Bredikhina, I. A. Litvinov, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2006**, *55*, 1137.
40. K. L. Dorris, *Appl. Spectrosc.* **1970**, *24*, 492.
41. C. H. Green, D. G. Hellier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973**, 243.
42. P. Albriktsen, *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 3671.
43. C. H. Green, D. G. Hellier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973**, *11*, 1966.
44. H. F. van Woerden, Ph.D. Thesis, Leiden, **1964**.
45. H. Finegol, *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 3244.
46. E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley and Sons, **1994**, pp. 758.
47. C. H. Green, D. G. Hellier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 190.
48. C. Altona, H. R. Buys, E. Havinga, *Rec. Trav. Chim.* **1966**, *85*, 973.
49. P. S. Kalsi, *Spectroscopy of Organic Compounds*, New Age International, **2004**, Nueva Delhi, pp. 216.
50. R. H. Mitchell, V. Boekelheide, *J. Amer. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3510.
51. R. A. Pascal Jr., R. B. Grossman, D. V. Engen, *J. Amer. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6878.
52. S. W. Staley, A. W. Orvedal, *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3384.

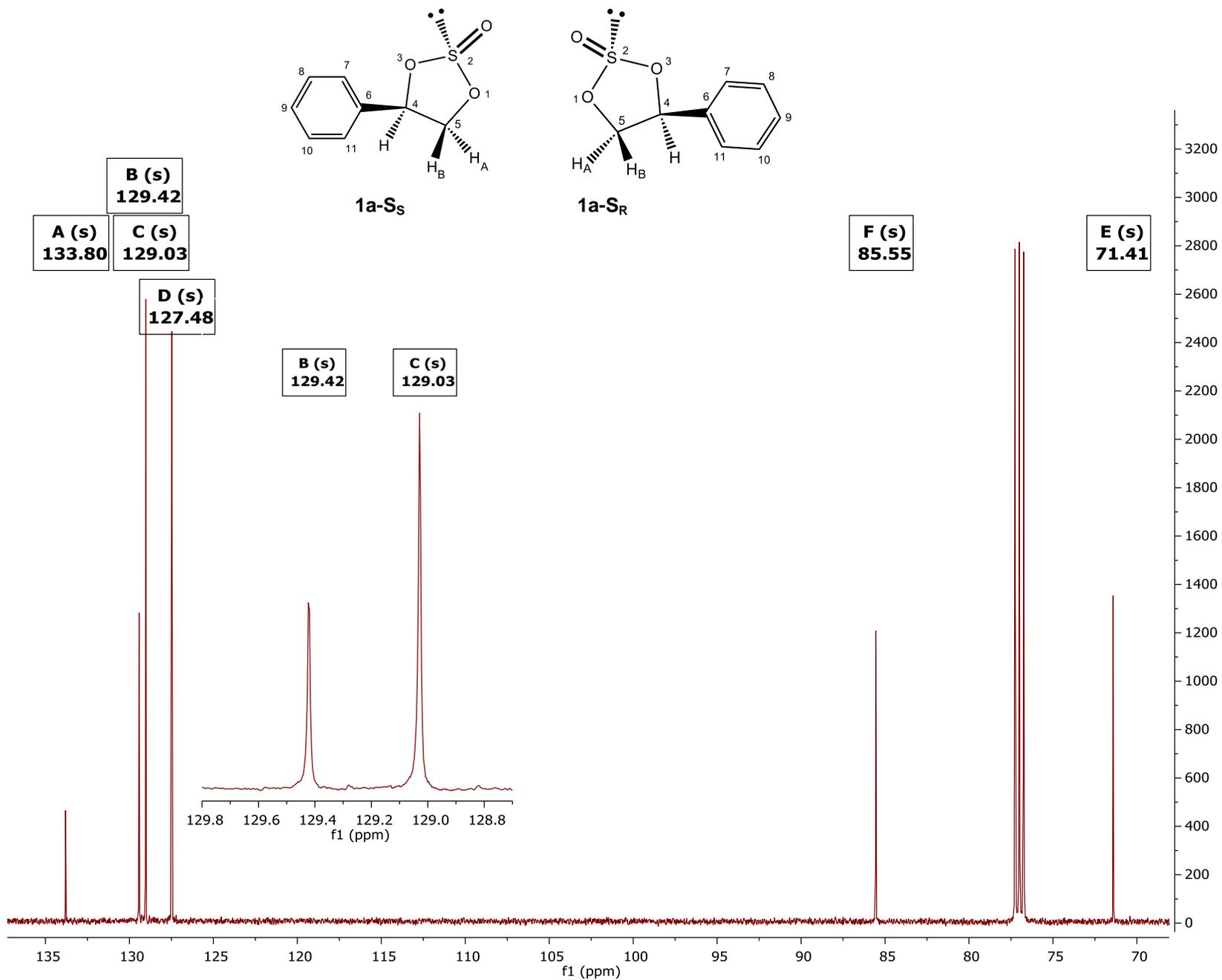
53. D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz, J. A. Vyvyan, *Introduction to Spectroscopy*, Cengage Learning, **2015**, Washington, pp. 239.
54. W. Buck, A. B. Foster, A. R. Perry, J. M. Webber, *Chem. Commun.* **1965**, 433.
55. A. B. Foster, J. M. Duxbury, T. D. Inch, J. M. Webber, *Chem. Commun.* **1967**, 881.
56. P. B. Sollman, R. Nagarajan, R. M. Dodson, *Chem. Commun.* **1967**, 552.
57. R. A. Archer, P. V. DeMarco, *J. Amer. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1530.
58. I. Sataty, *Org. Magn. Res.* **1974**, *6*, 8.
59. K. W. Buck, A. B. Foster, W. D. Pardoe, M. H. Qadir, J. M. Webber, *Chem. Commun.* **1966**, *20*, 759.
60. A. B. Foster, T. D. Inch, M. H. Qadir, J. M. Webber, *Chem. Commun.* **1968**, 1086.
61. K. W. Buck, T. A. Hamor, D. J. Watkin, *Chem. Commun.* **1966**, *20*, 759.
62. D. O. Spry, *J. Amer. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5006.
63. G. Kresze, W. Amann, *Spectrochim. Acta* **1970**, *26A*, 637.
64. M. H. Benn, R. E. Mitchell, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2195.
65. W. O. Siegl, C. R. Johnson, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 341.
66. W. Wucherpfennig, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 765.
67. R. M. Dodson, E. H. Jancis, G. Klose, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2520.
68. G. Tsuchihashi, S. Iriuchijima, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1970**, *43*, 2271.
69. G. Tsuchihashi, K. Ogura, S. Iriuchijima, S. Tomisawa, *Synthesis* **1971**, 89.
70. P. Chao, D. M. Lemal, *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 920.
71. R. D. G. Cooper, P. V. DeMarco, D. O. Spry, *J. Amer. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1528.
72. D. O. Spry, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 793.
73. D. H. R. Barton, F. Comer, P. G. Sammes, *J. Amer. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1529.
74. B. J. Hutchinson, K. K. Andersen, A. R. Katritzky, *J. Amer. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3839.
75. R. R. Fraser, T. Durst, M. R. McClory, R. Viau, Y. Y. Wigfield, *Int. J. Sulfur Chem. A* **1971**, *1*, 133.
76. J. J. Rigau, C. C. Bacon, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3655.
77. S. Bory, R. Lett, B. Moreau, A. Marquet, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4921.
78. K. Kondo, A. Negishi, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 4821.
79. W. Amann, G. Kresze, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4909.
80. K. W. Buck, F. A. Fahim, A. B. Foster, A. R. Perry, M. H. Qadir, J. M. Webber, *Carbohydrate Res.* **1966**, *2*, 14.

81. P. C. Thomas, I. C. Paul, T. Williams, G. Grethe, M. Uskokovid, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 365.
82. G. Lowe, S. J. Salamone, R. H. Jones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 262.
83. J. G. Pritchard, P. C. Lauterbur, *J. Amer. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2105.
84. Q. E. Thompson, M. M. Crutchfield, M. W. Dietrich, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2696.
85. R. J. Abraham, *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1965**, 256.
86. L. C. Cross, W. Klyne, *Pure Appl. Chem.* **1976**, *45*, 13.
87. E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher, *Structure Determination of Organic Compounds*, Springer, Berlin, **2009**, pp. 176.

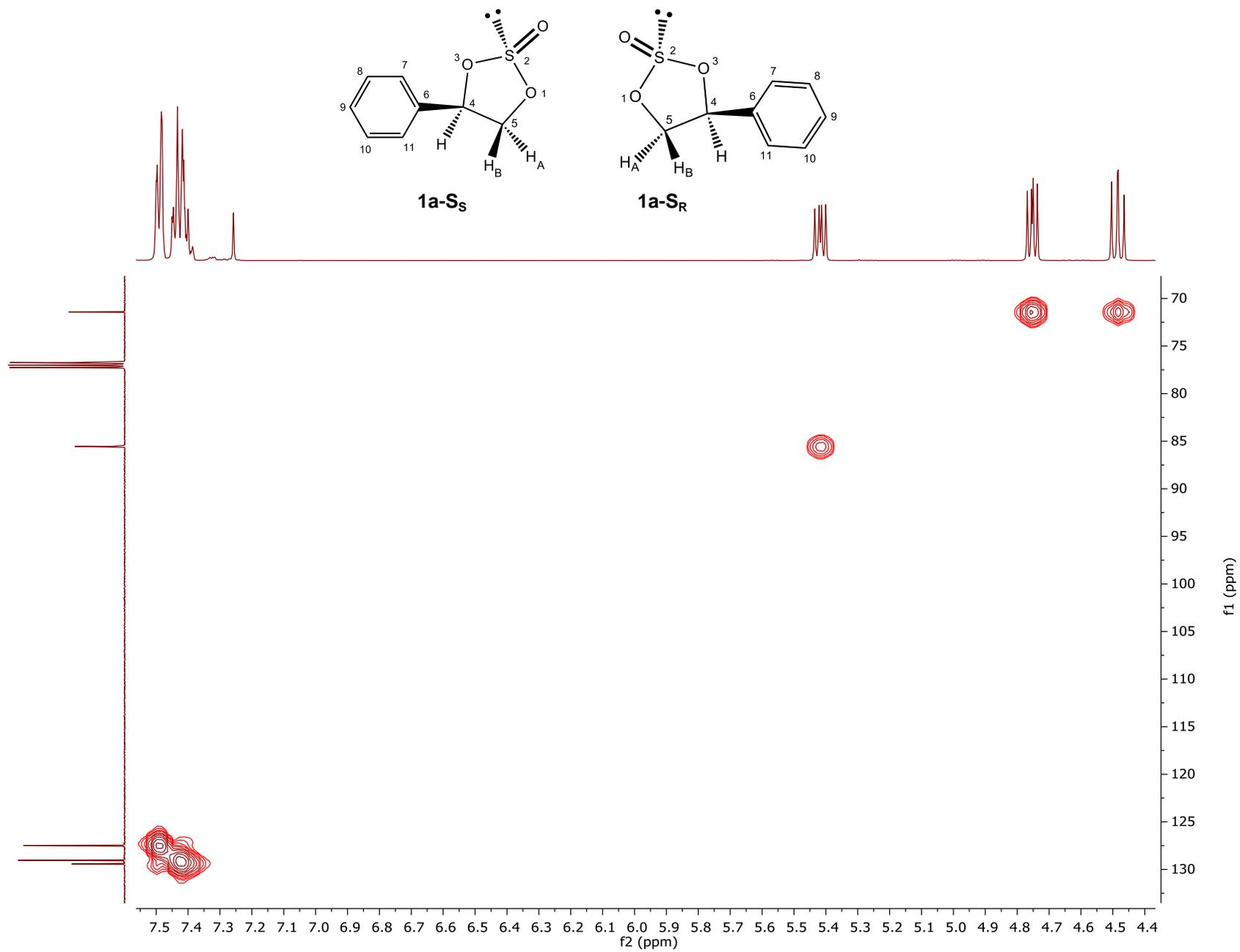
ANEXOS



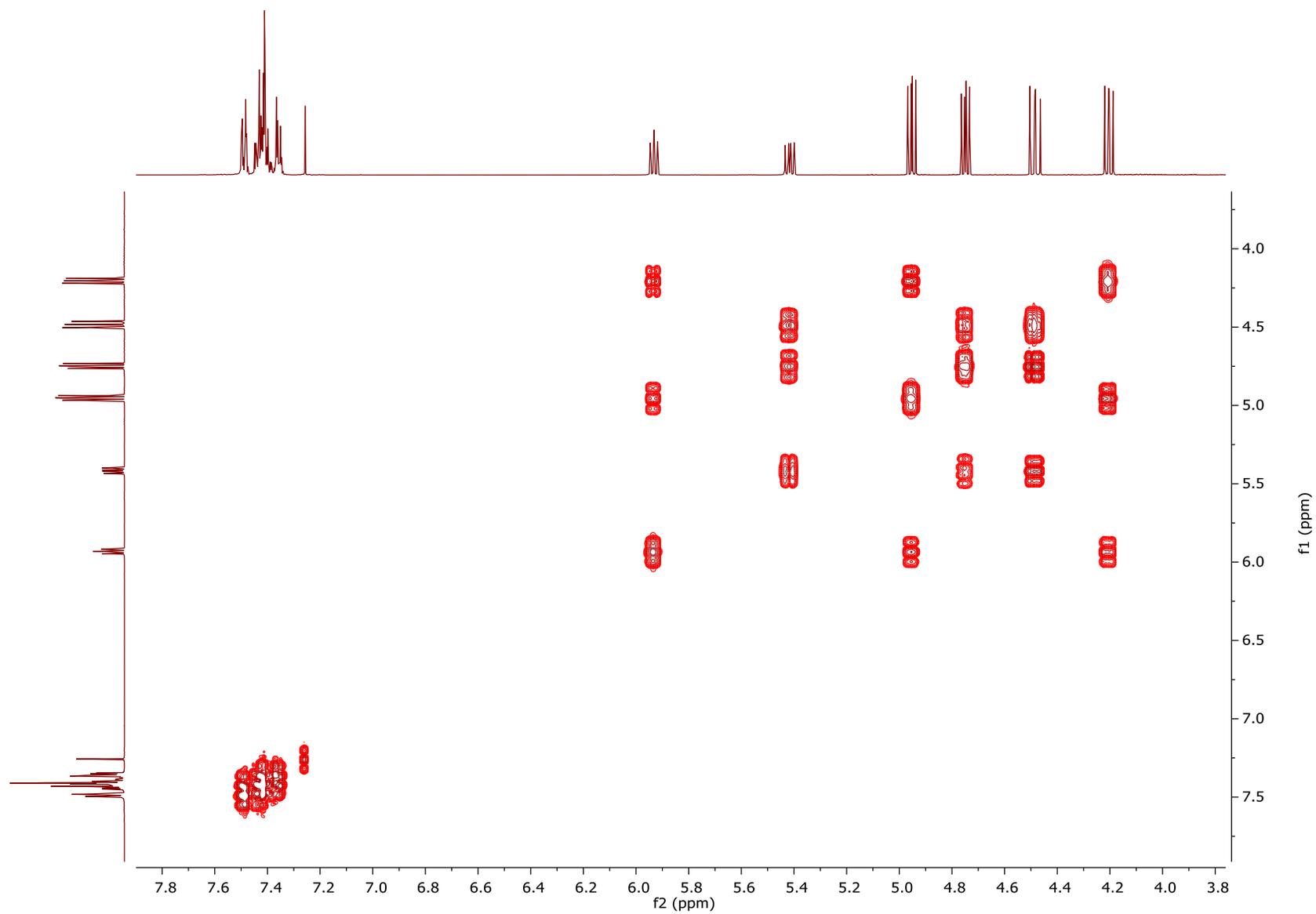
Espectro 1. *cis*-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **1a**). RMN ¹H de 500 MHz.



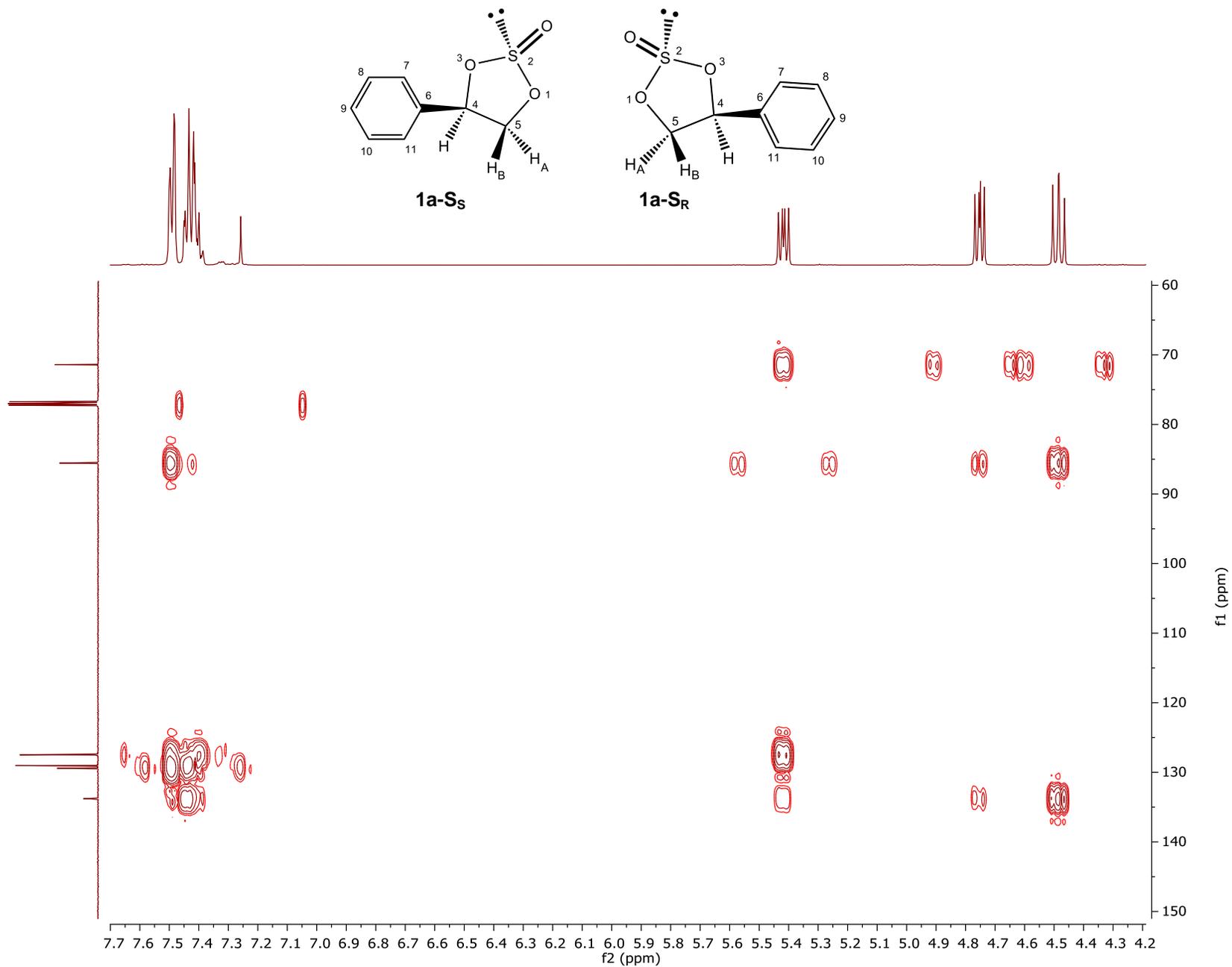
Espectro 2. *cis*-4-Fenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido (Compuesto **1a**). RMN ^{13}C de 500 MHz.



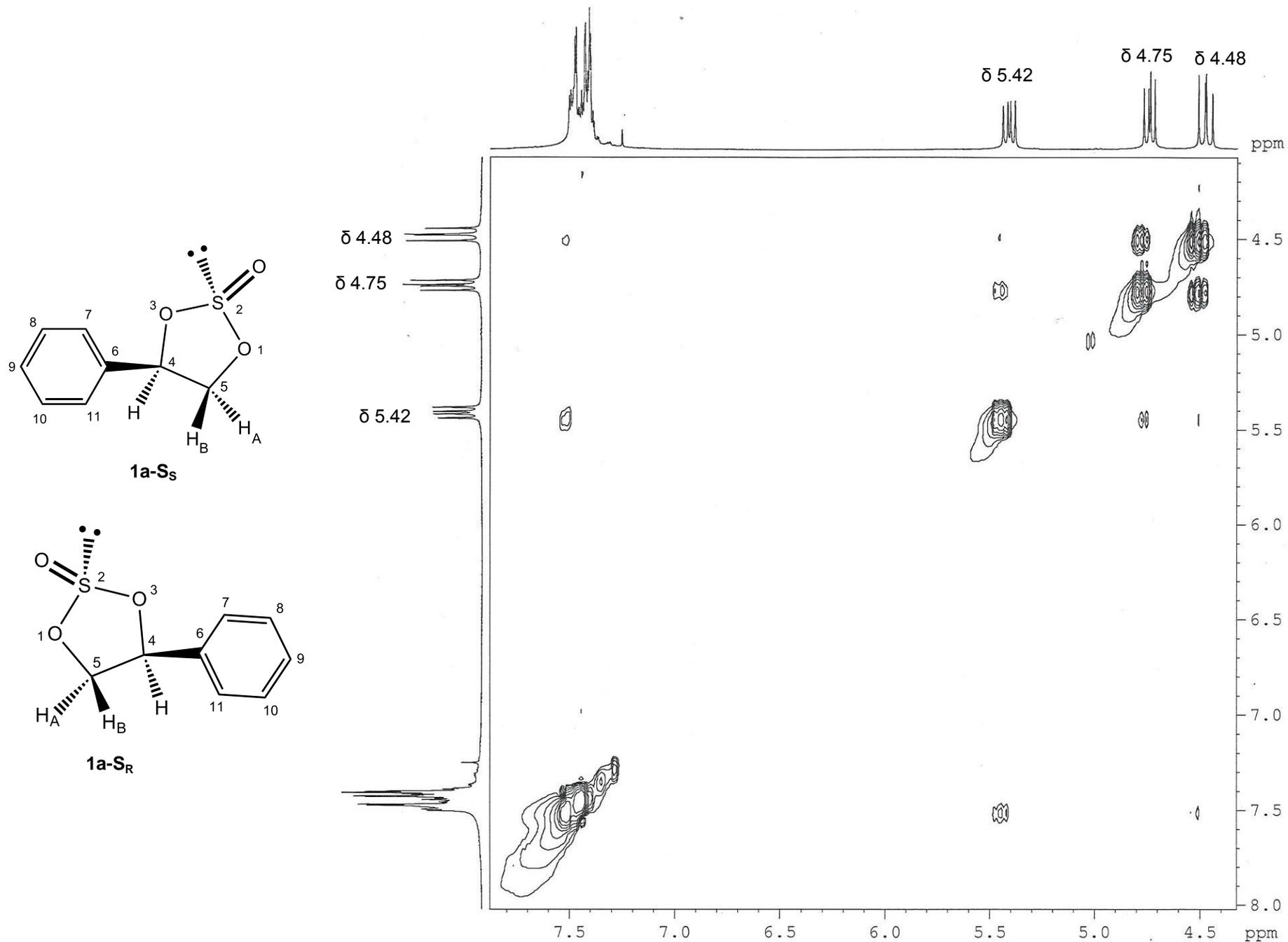
Espectro 3. *cis*-4-Fenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido (Compuesto **1a**). RMN HSQC de 500 MHz.

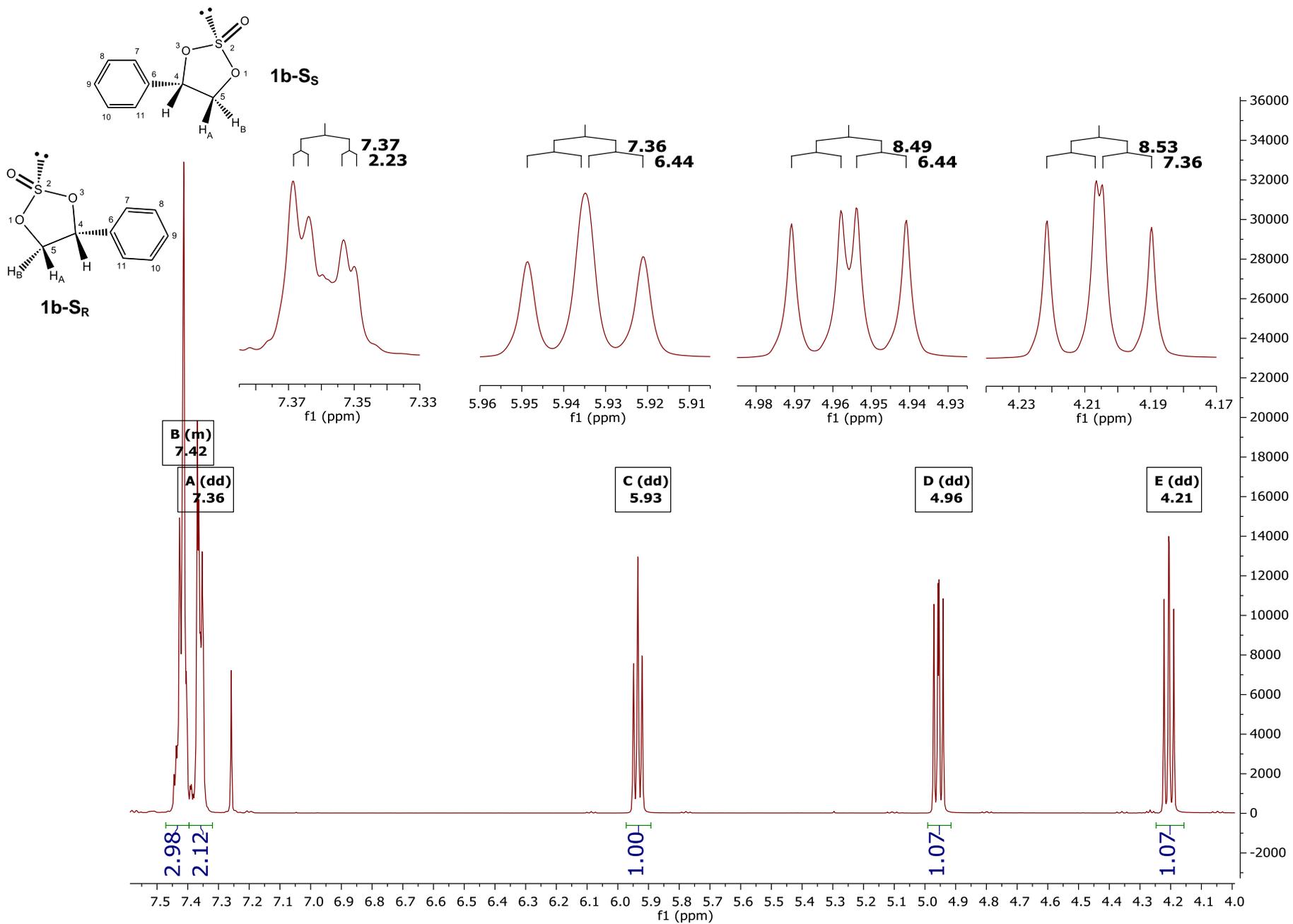


Espectro 4. 4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuestos **1a** y **1b**). RMN COSY de 500 MHz.

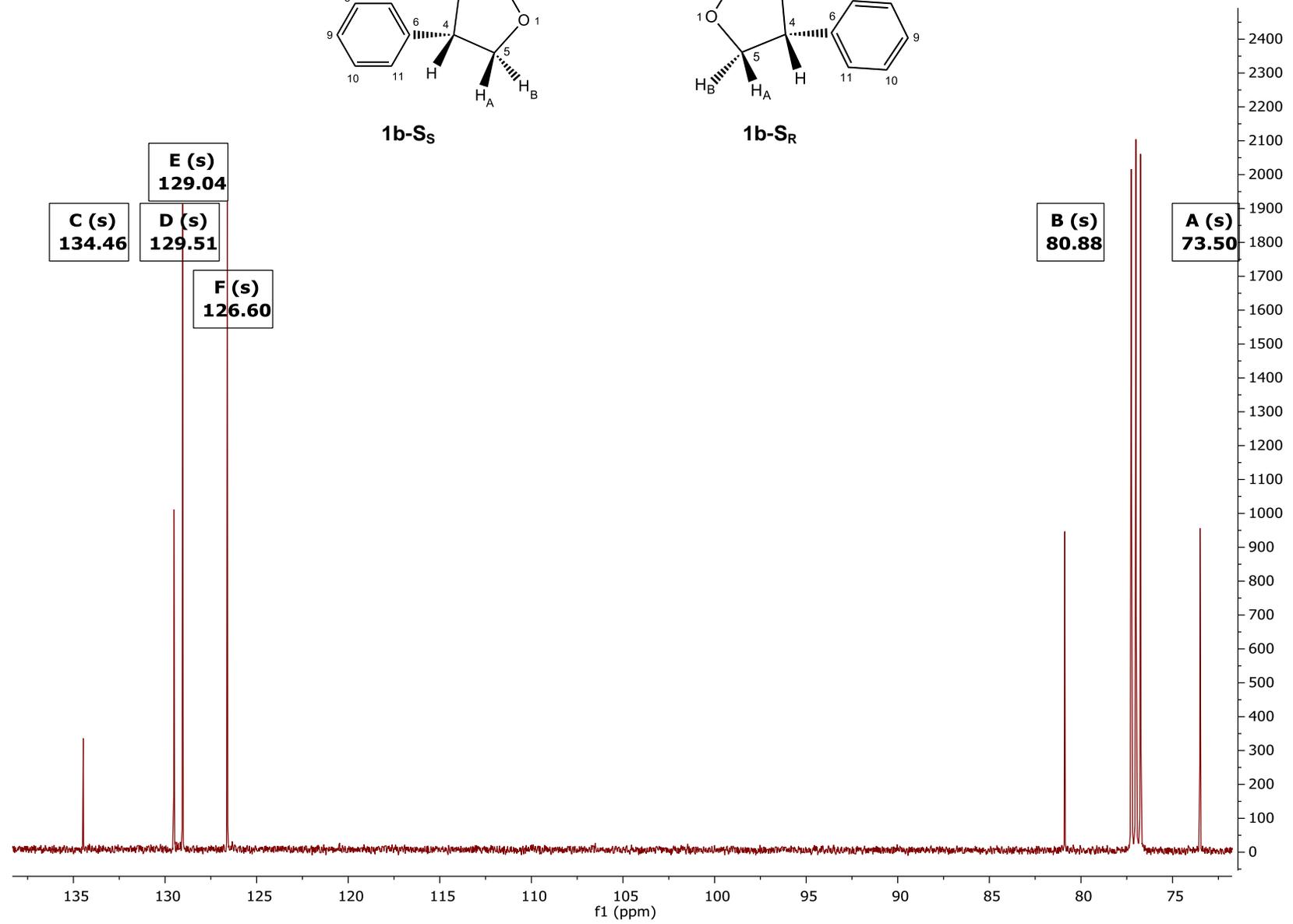
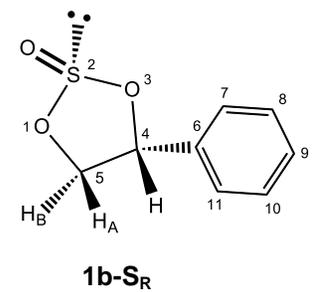
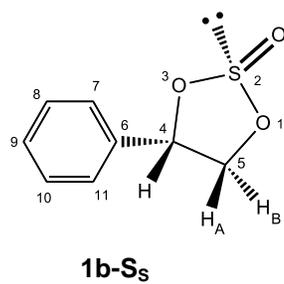


Espectro 5. *cis*-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **1a**). RMN COSY de 500 MHz.

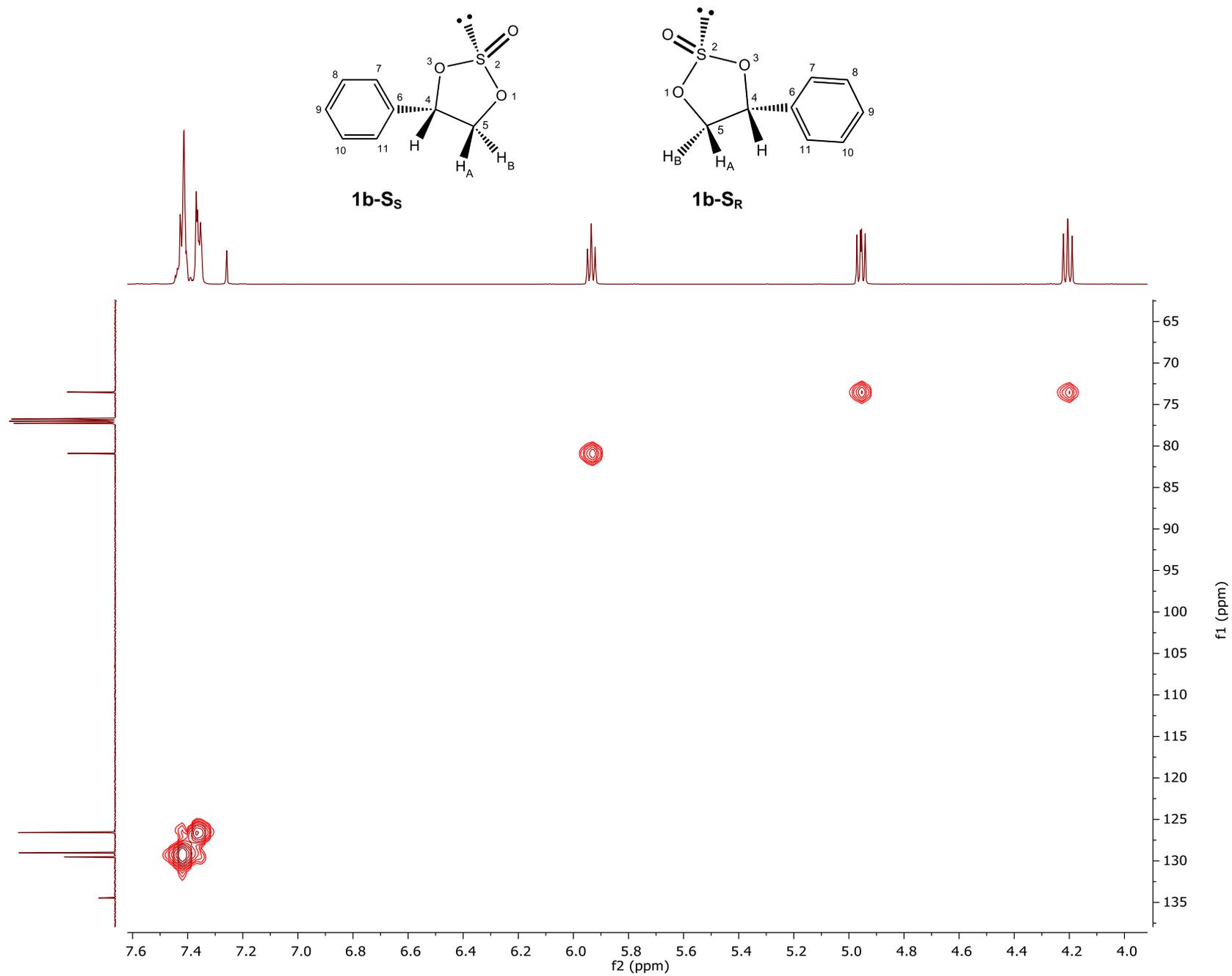




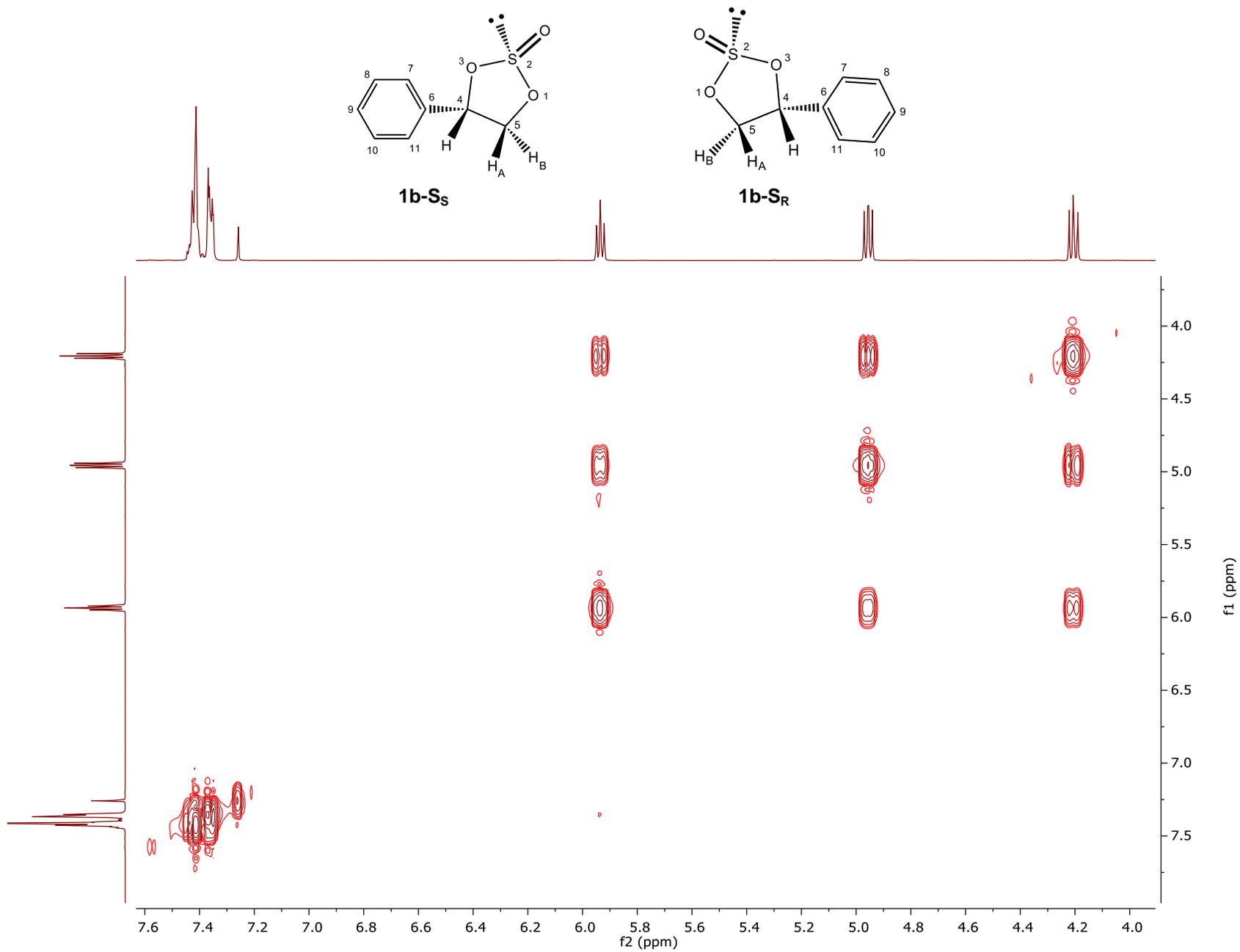
Espectro 7. *trans*-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **1b**). RMN ¹H de 500 MHz.



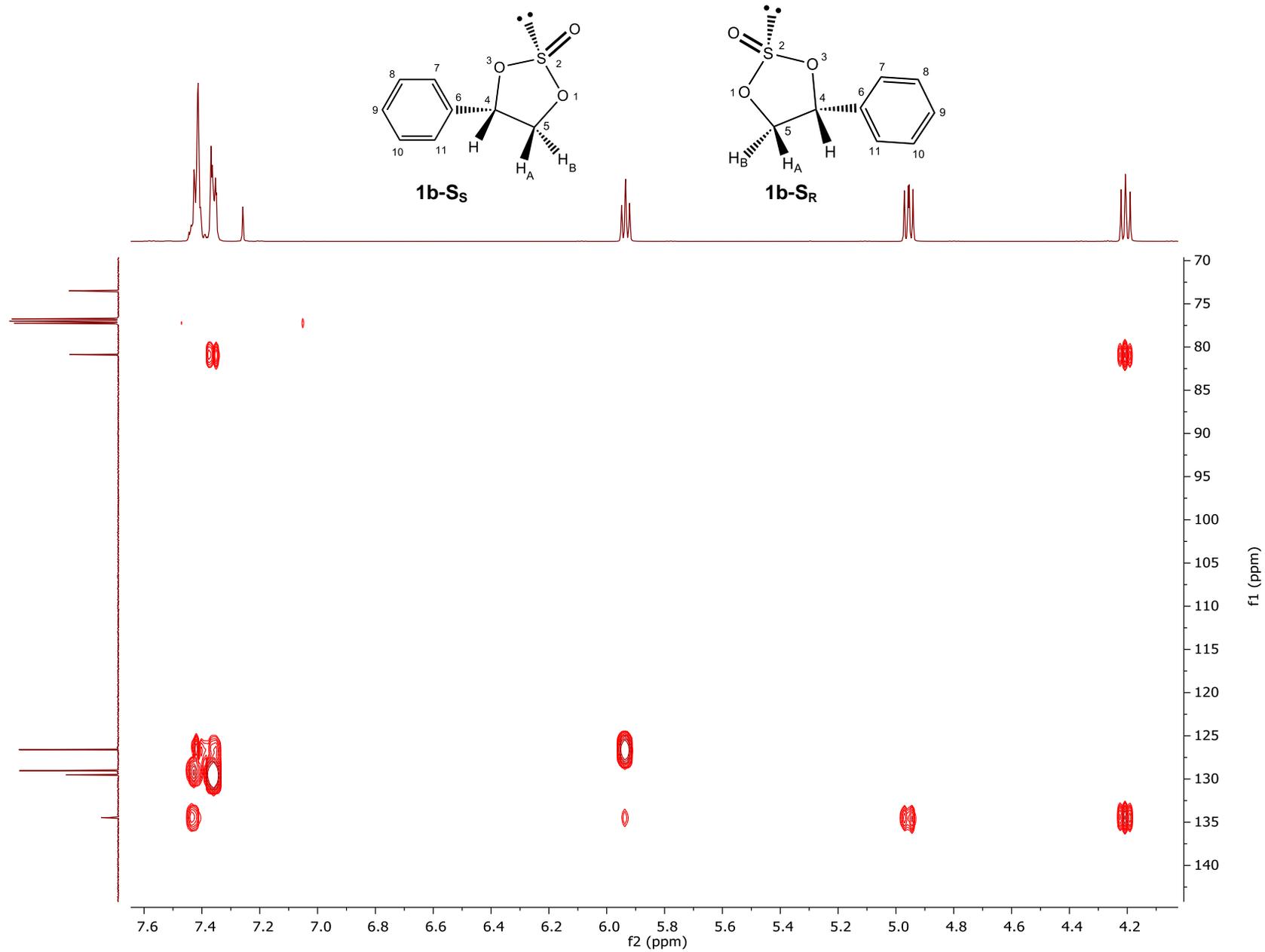
Espectro 8. *trans*-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **1b**). RMN ¹³C de 500 MHz.



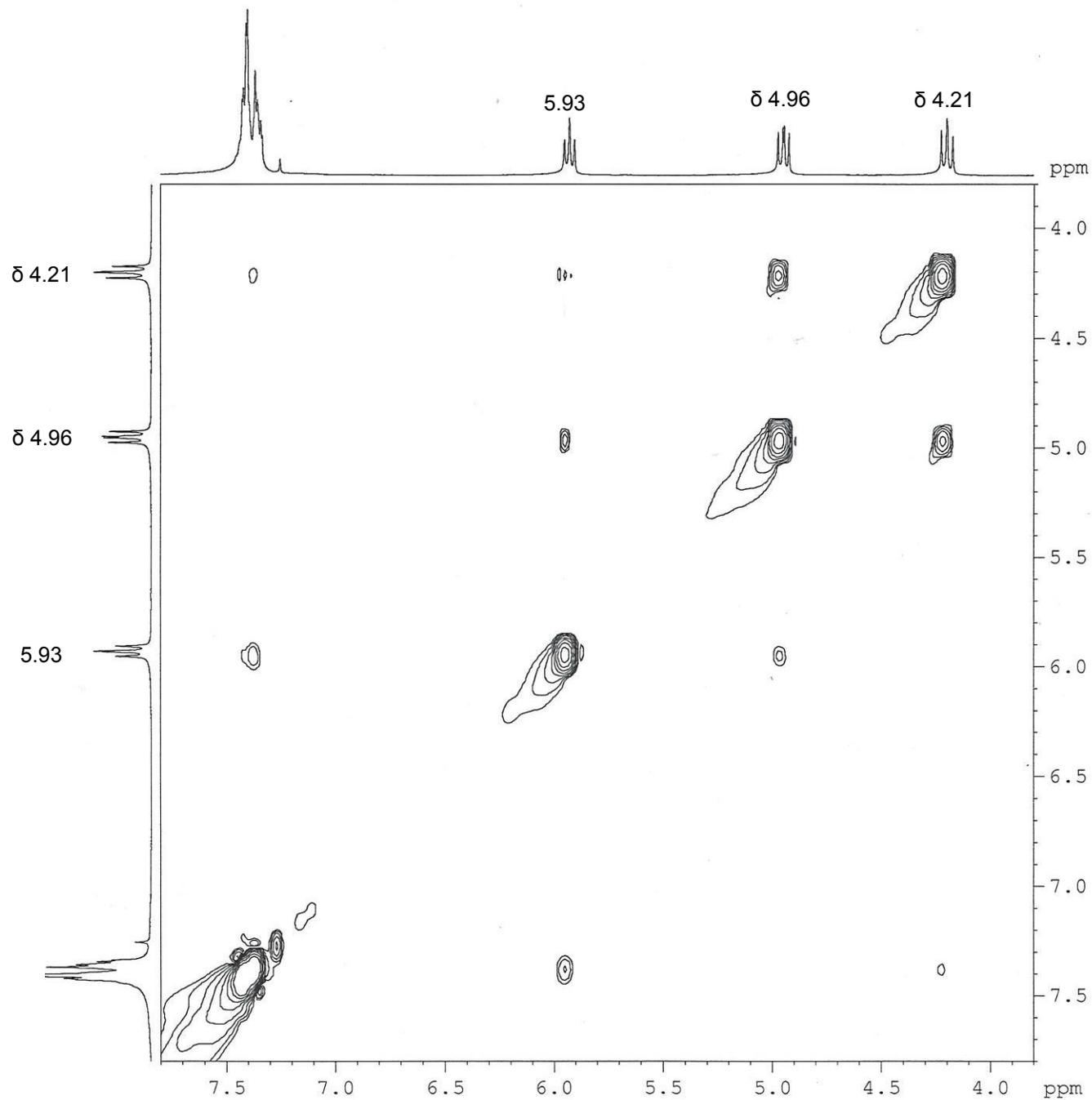
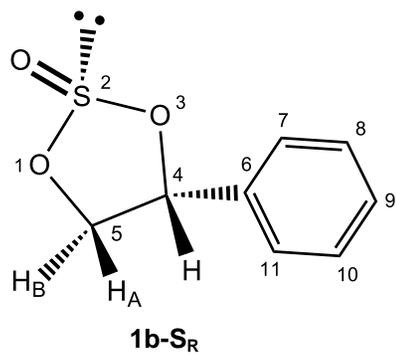
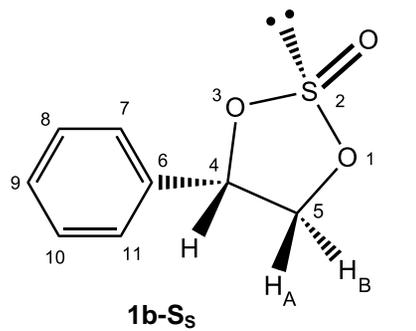
Espectro 9. *trans*-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **1b**). RMN HSQC de 500 MHz.



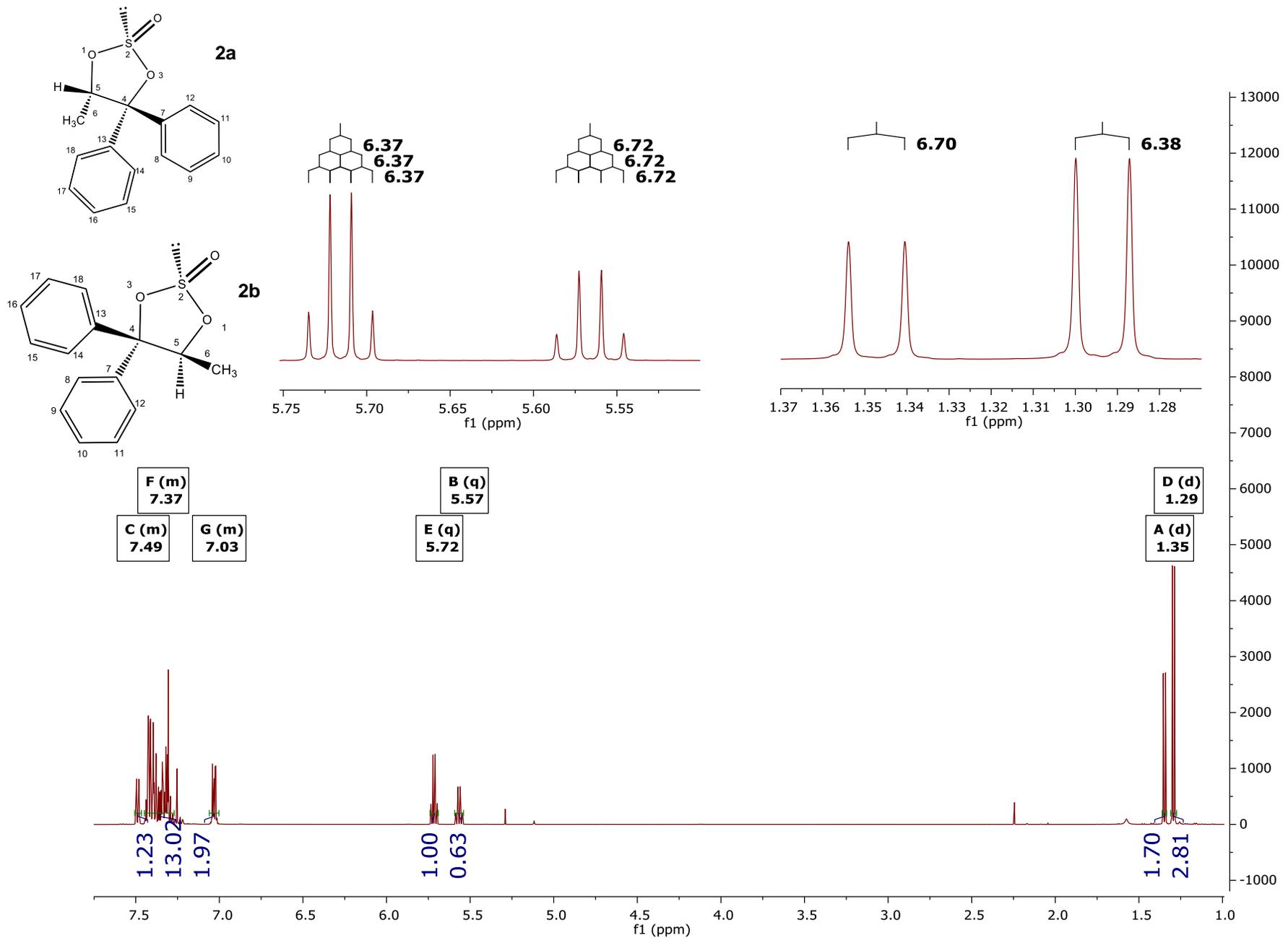
Espectro 10. *trans*-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **1b**). RMN COSY de 500 MHz.



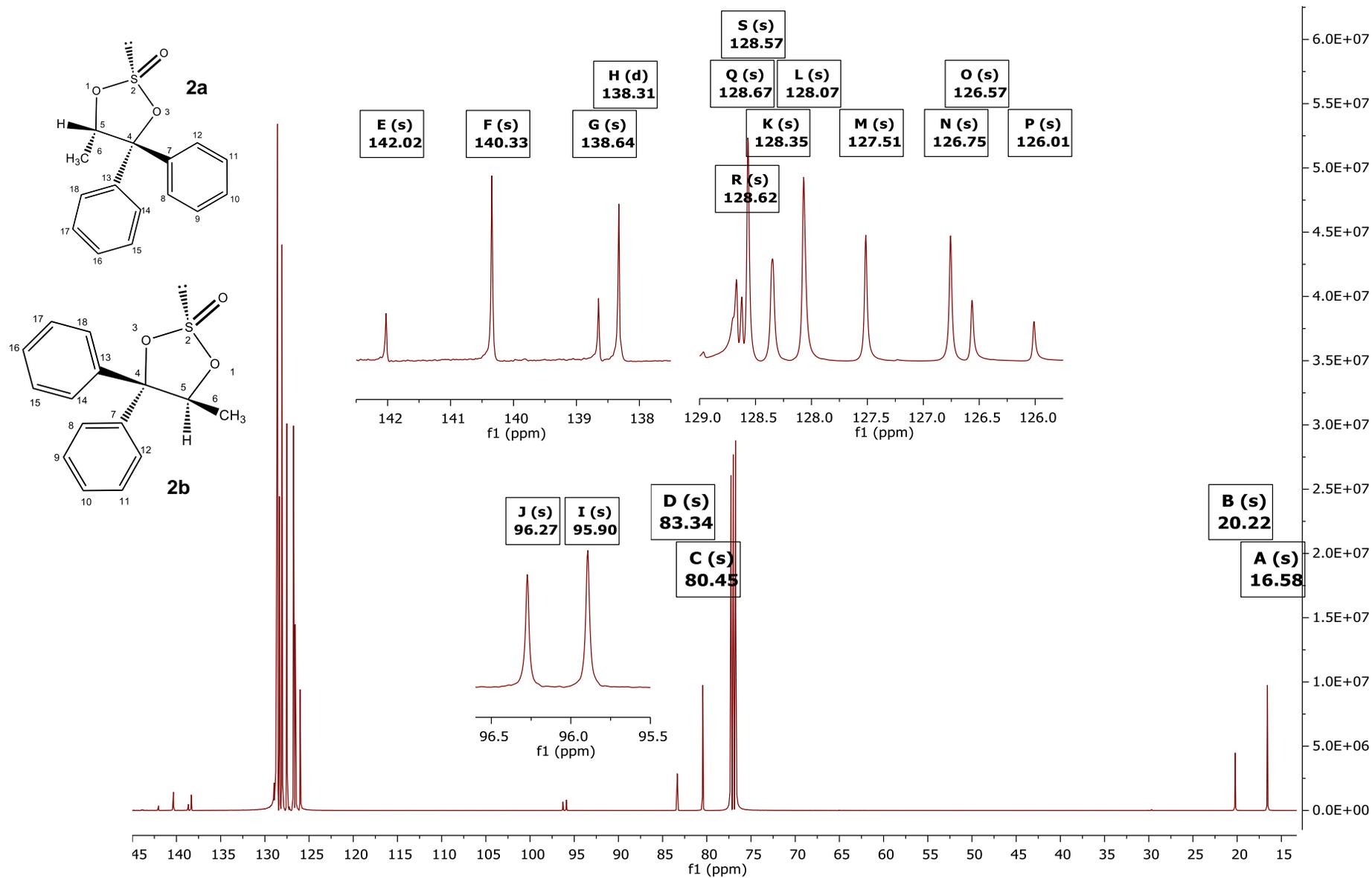
Espectro 11. *trans*-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **1b**). RMN HMBC de 500 MHz.



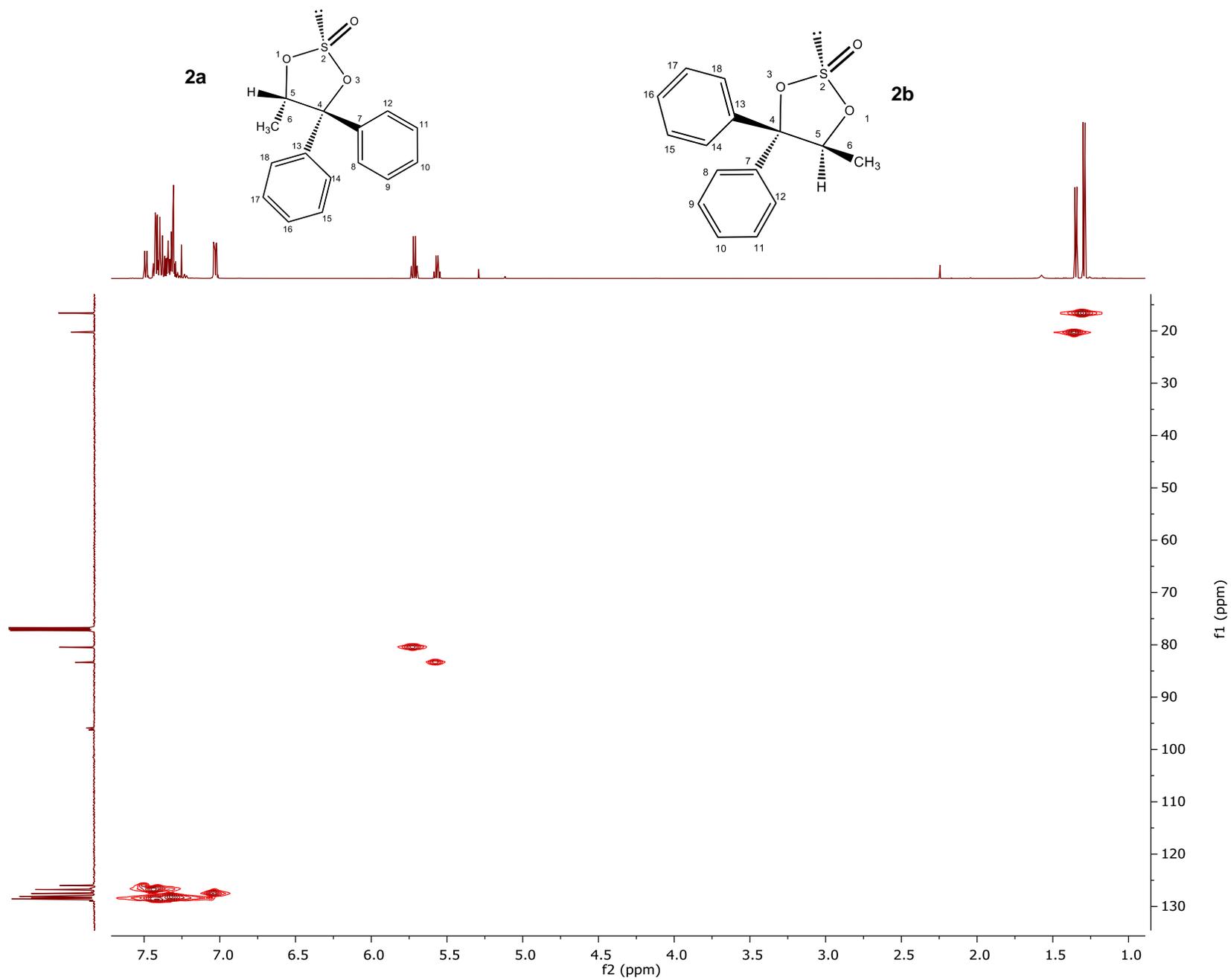
Espectro 12. *trans*-4-Fenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **1b**). RMN NOESY de 300 MHz.



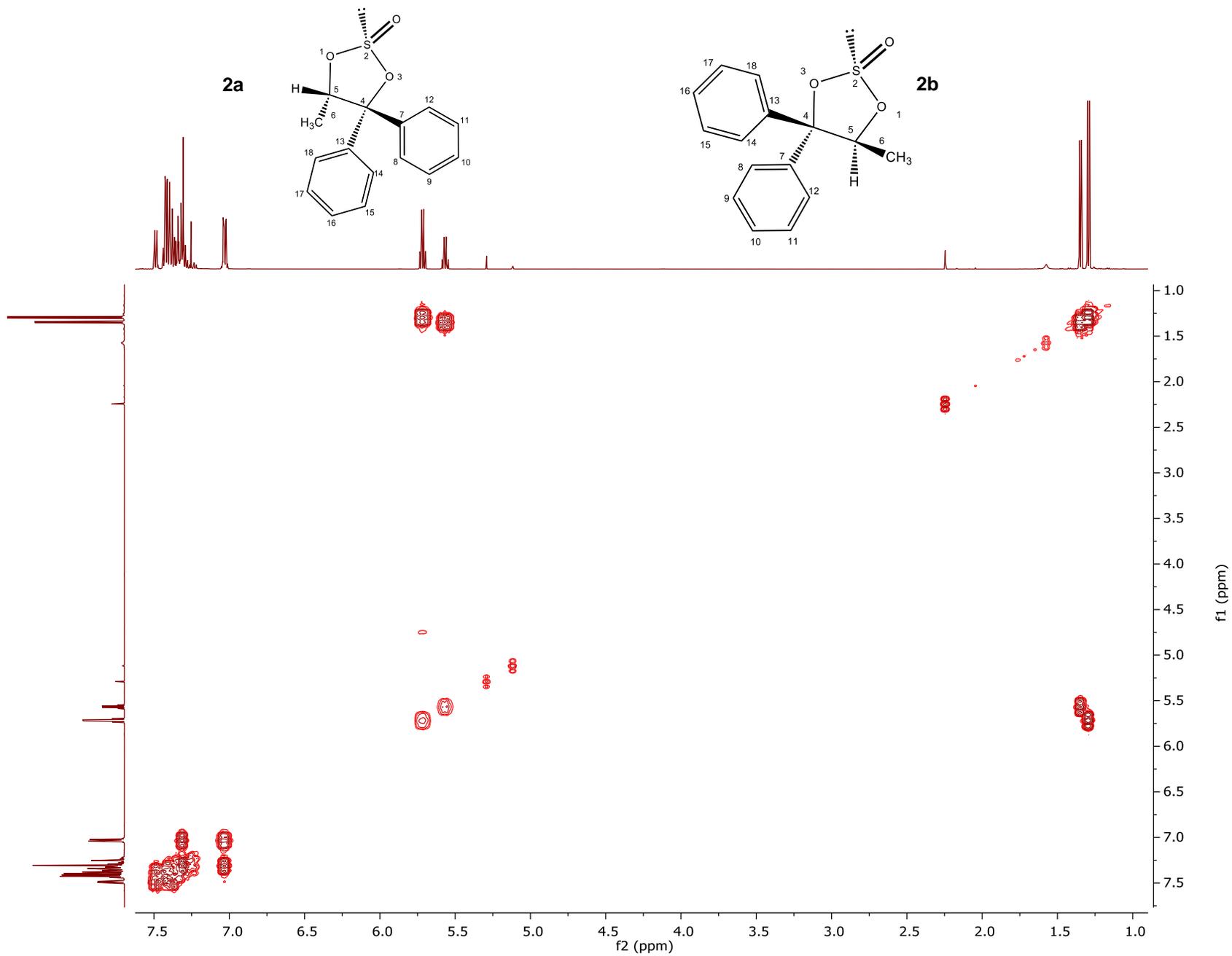
Espectro 13. 5(S)-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2(RS)-óxido (Compuestos **2a** y **2b**). RMN ¹H de 500 MHz.



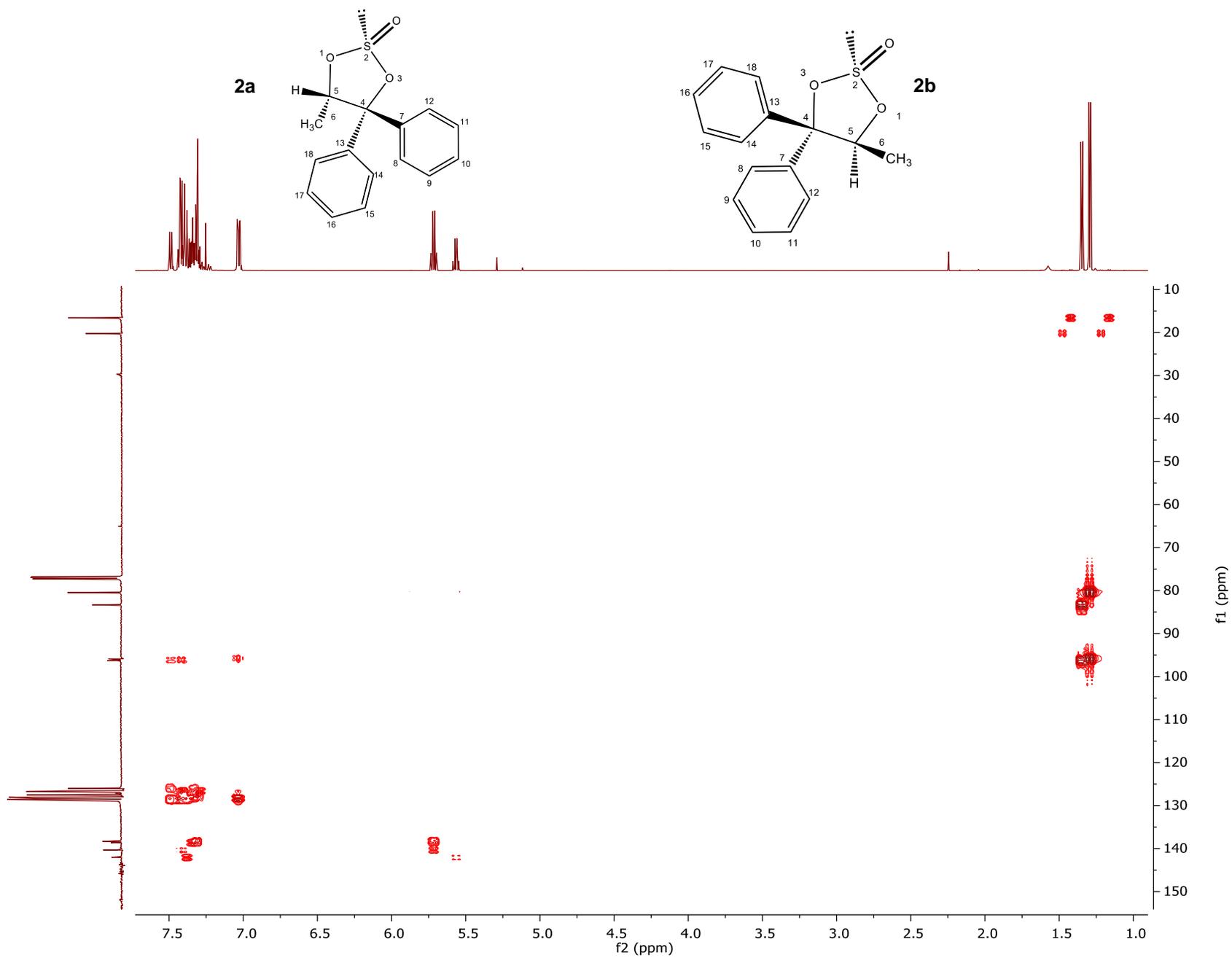
Espectro 14. 5(S)-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2(R,S)-óxido (Compuestos **2a** y **2b**). RMN ¹³C de 500 MHz.



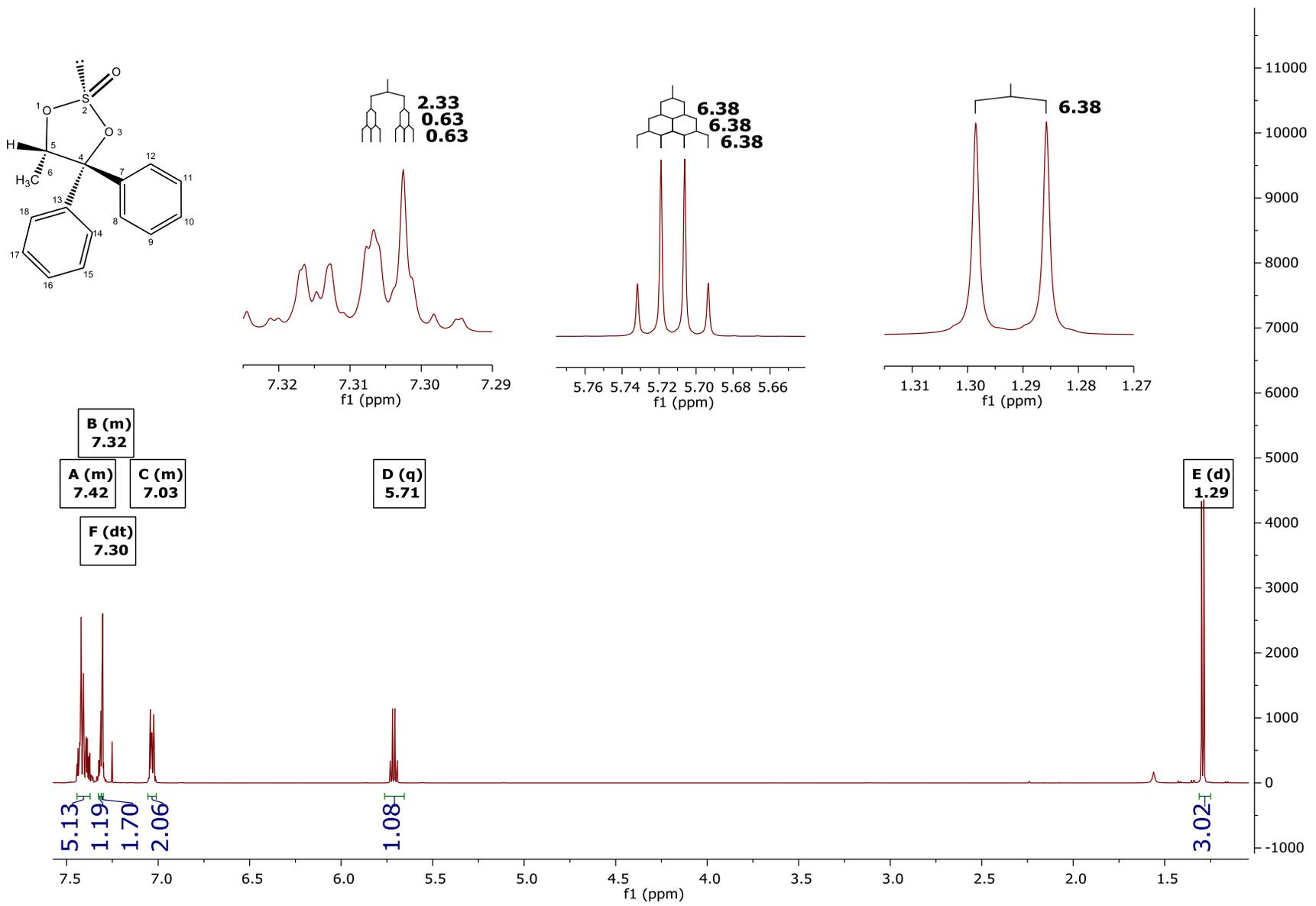
Espectro 15. 5(S)-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatolano 2(RS)-óxido (Compuestos **2a** y **2b**). RMN HSQC de 500 MHz.



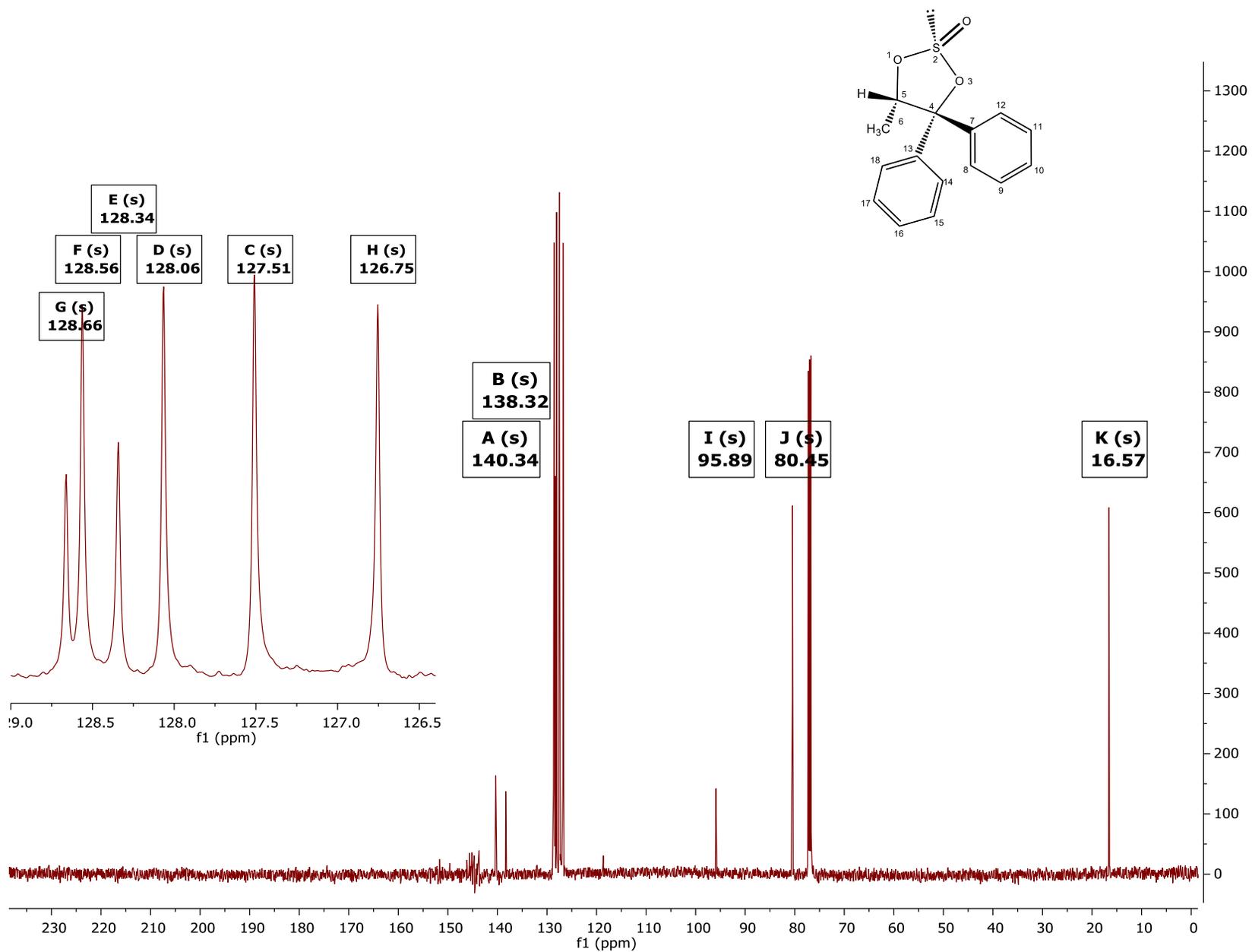
Espectro 16. 5(S)-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2(RS)-óxido (Compuestos **2a** y **2b**). RMN COSY de 500 MHz.



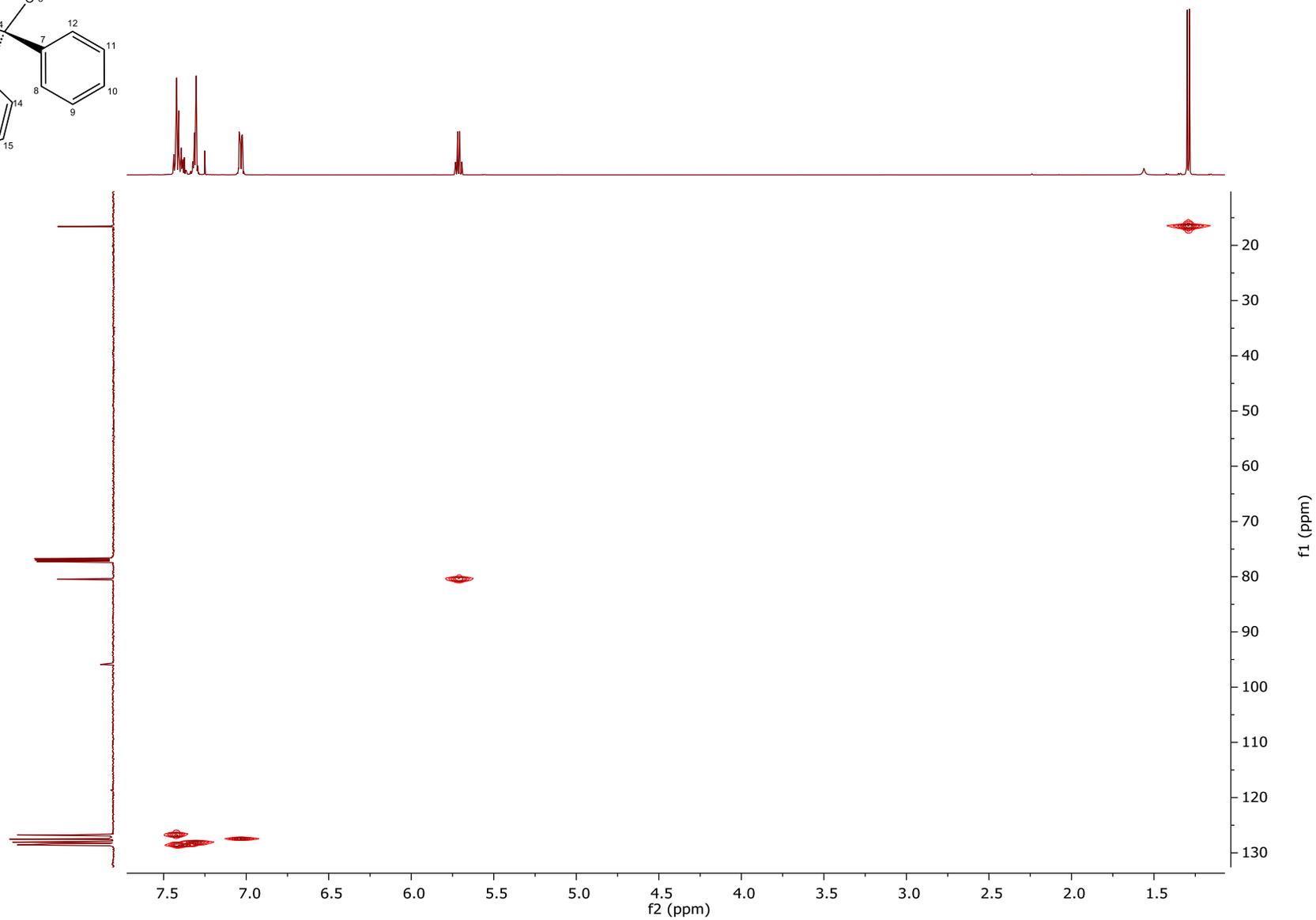
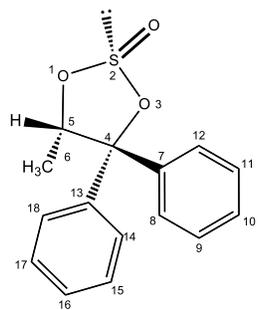
Espectro 17. 5(S)-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2(RS)-óxido (Compuestos **2a** y **2b**). RMN HMBC de 500 MHz.



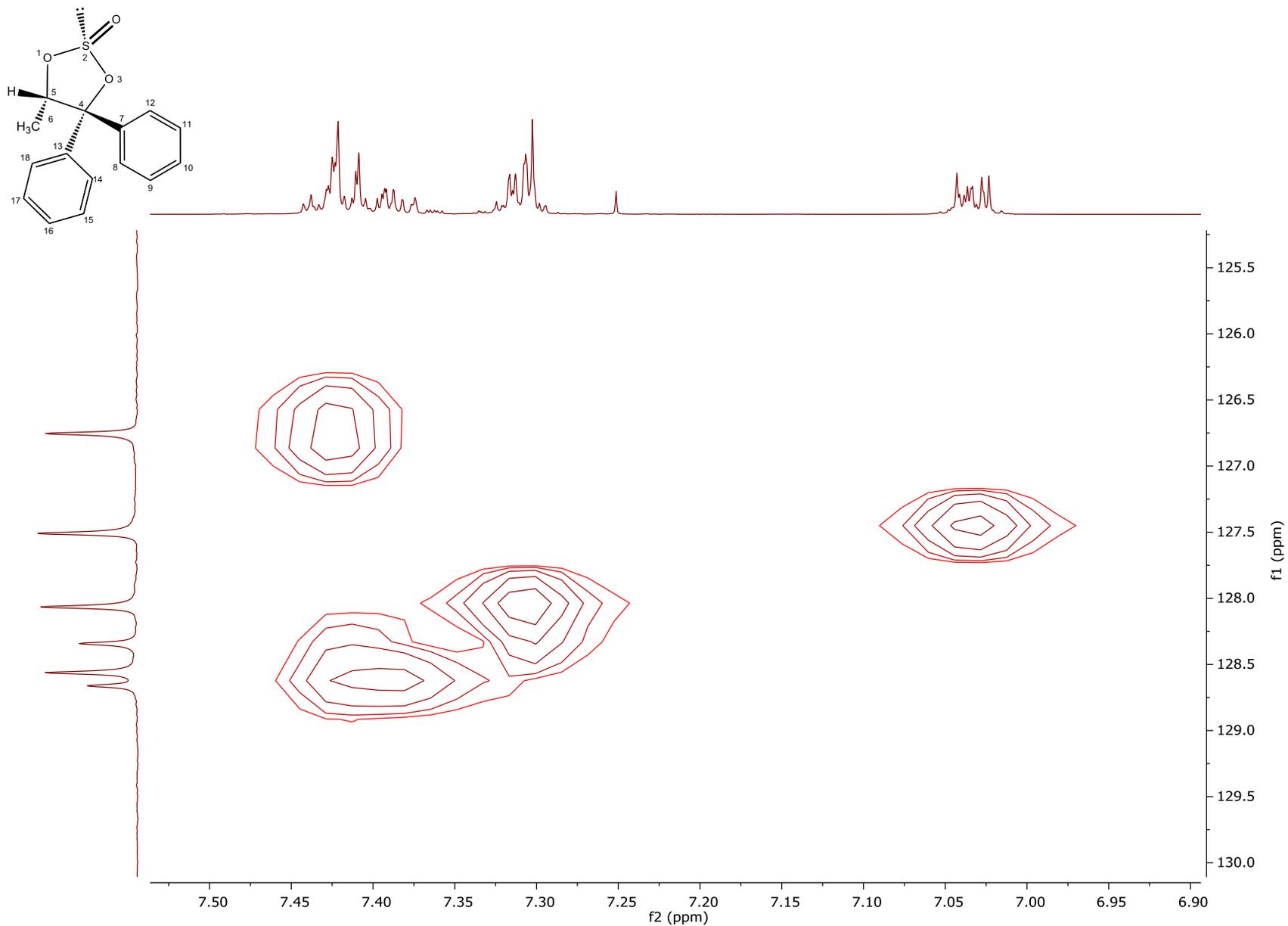
Espectro 18. (2R, 5S)-5-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto 2a). RMN ¹H de 500 MHz.



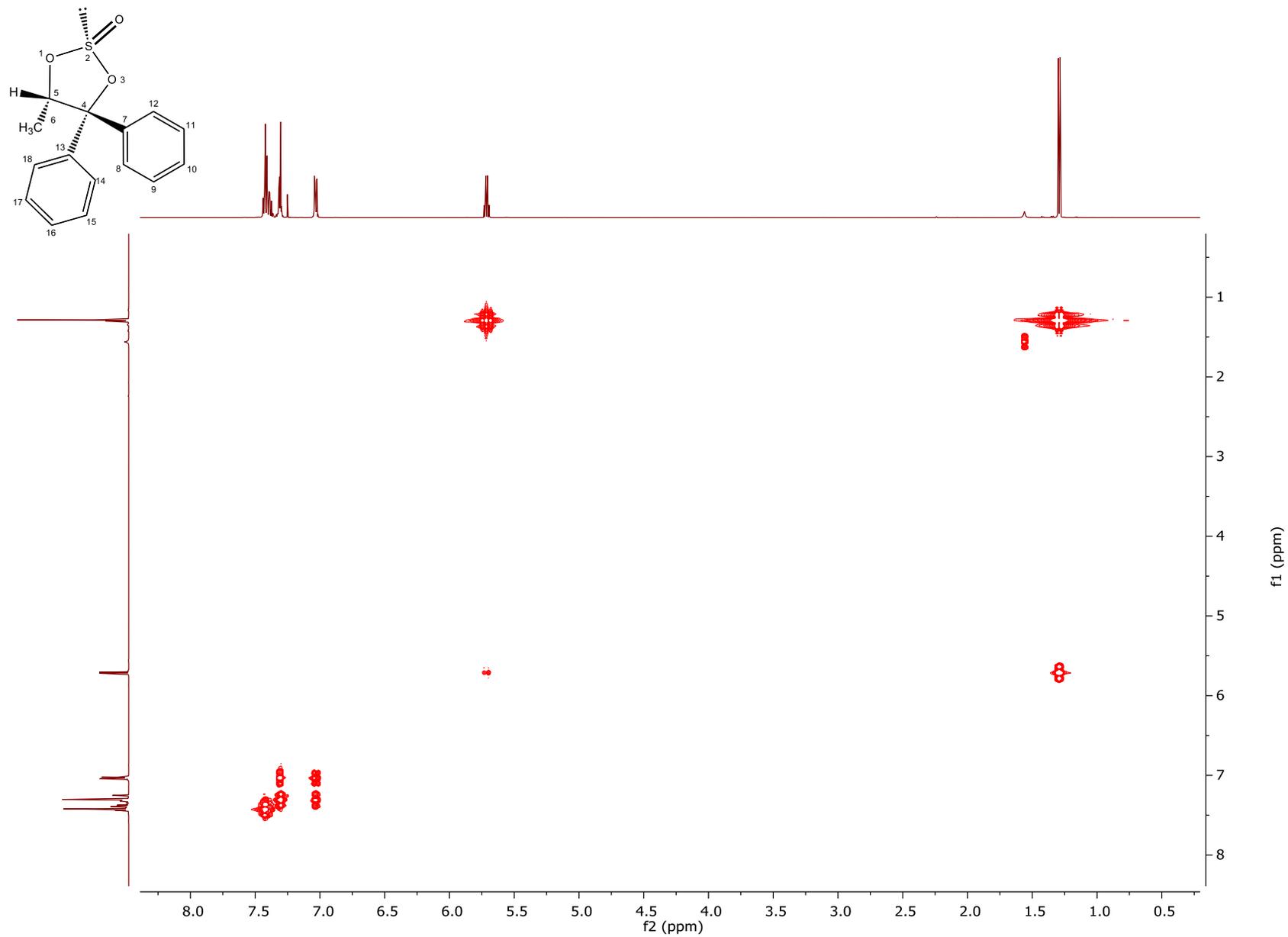
Espectro 19. (2R, 5S)-5-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto 2a). RMN ^{13}C de 500 MHz.



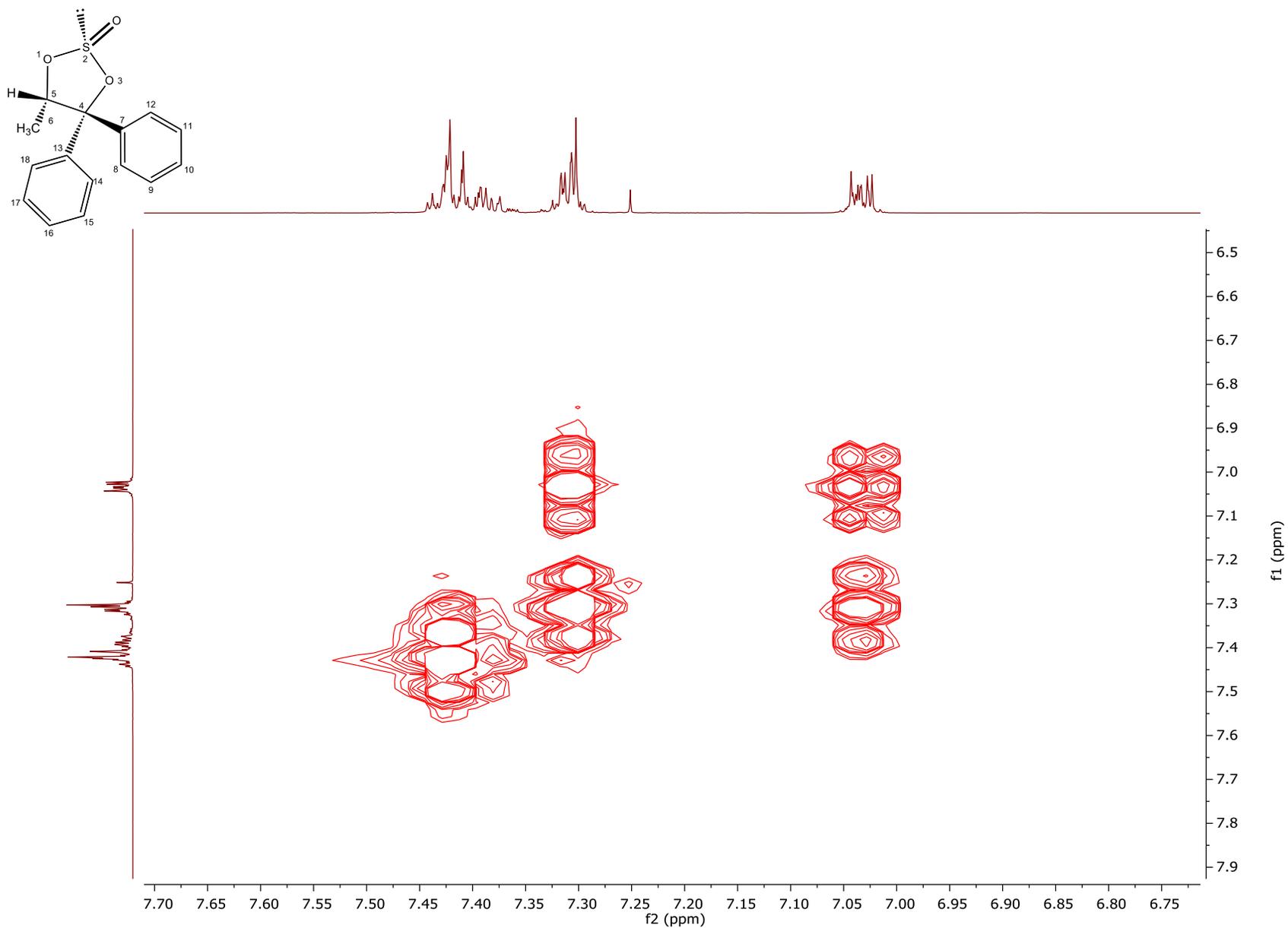
Espectro 20. (2*R*, 5*S*)-5-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **2a**). RMN HSQC de 500 MHz.



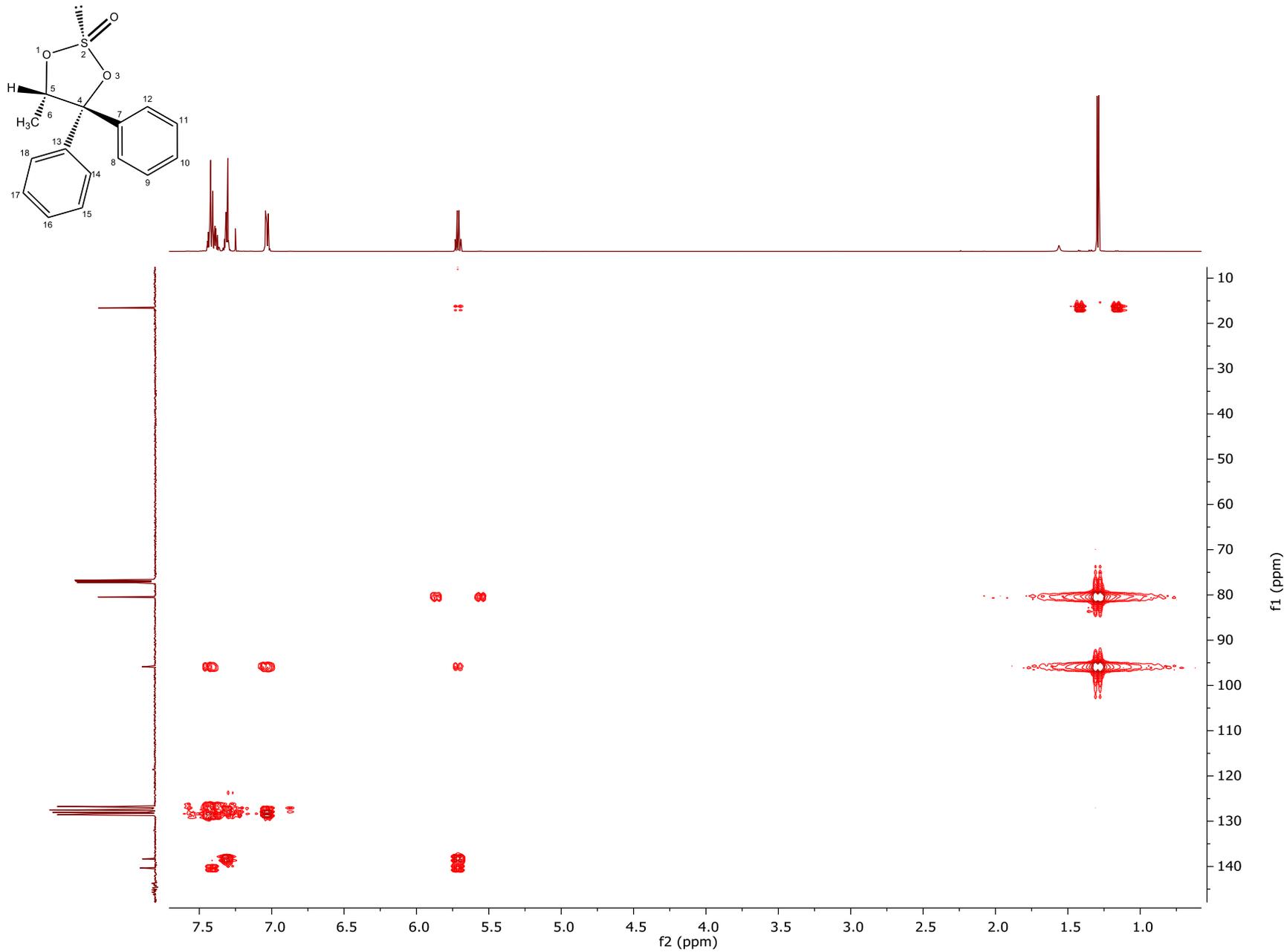
Espectro 21. (2*R*, 5*S*)-5-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **2a**). RMN HSQC de 500 MHz. Ampliación de la región aromática.



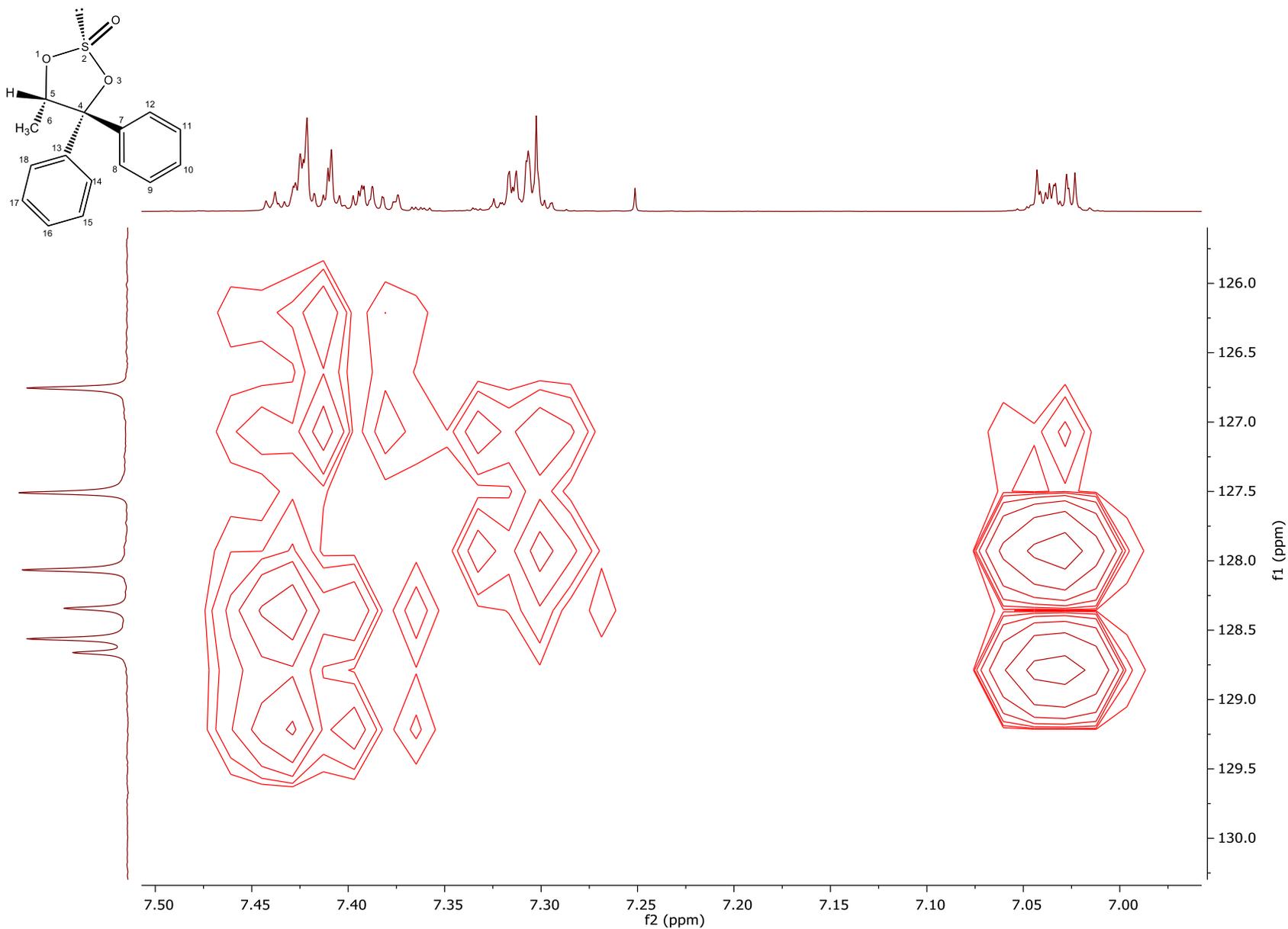
Espectro 22. (2*R*, 5*S*)-5-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **2a**). RMN COSY de 500 MHz.



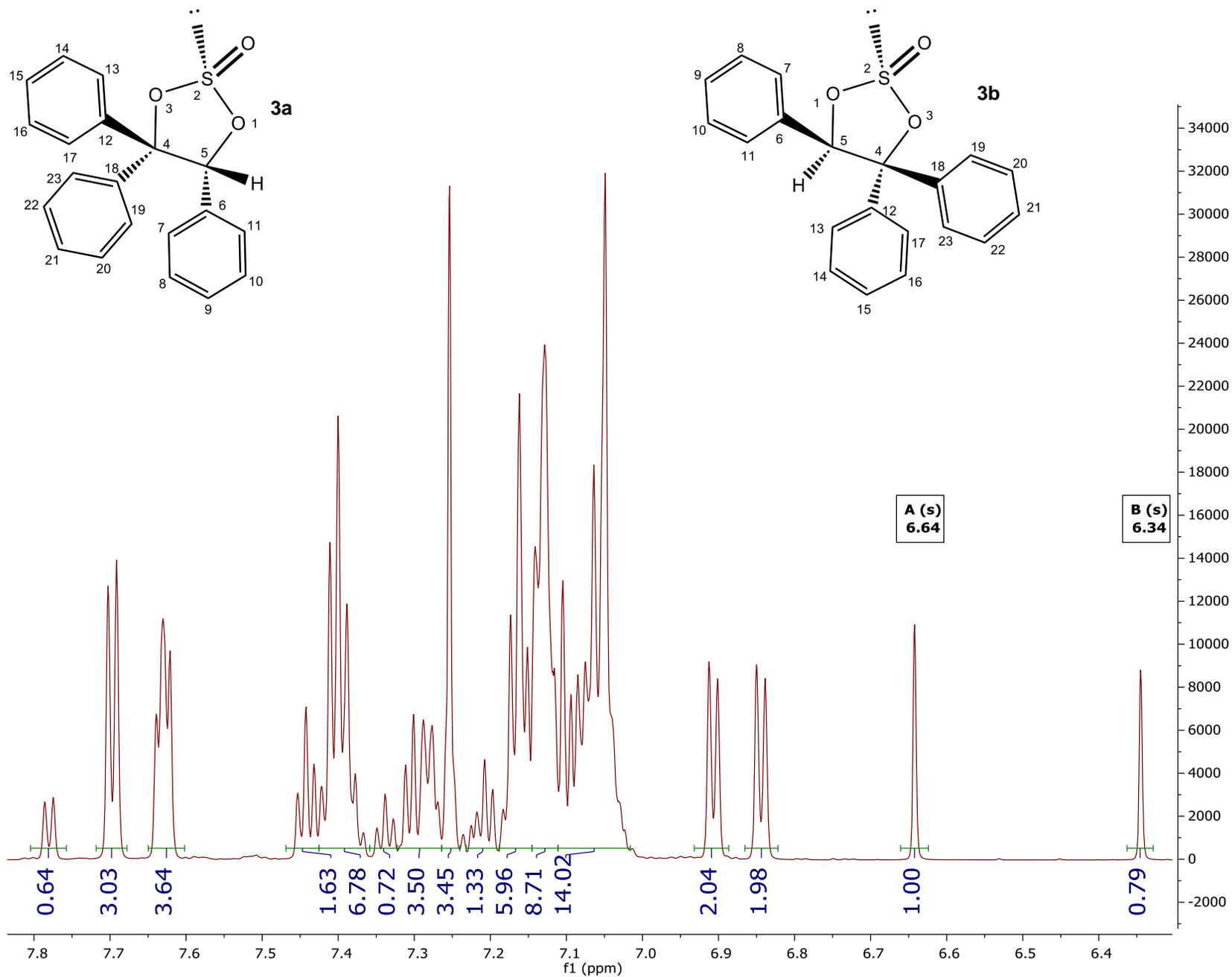
Espectro 23. (2*R*, 5*S*)-5-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido (Compuesto **2a**). RMN ¹H de 500 MHz. Ampliación de la región aromática.



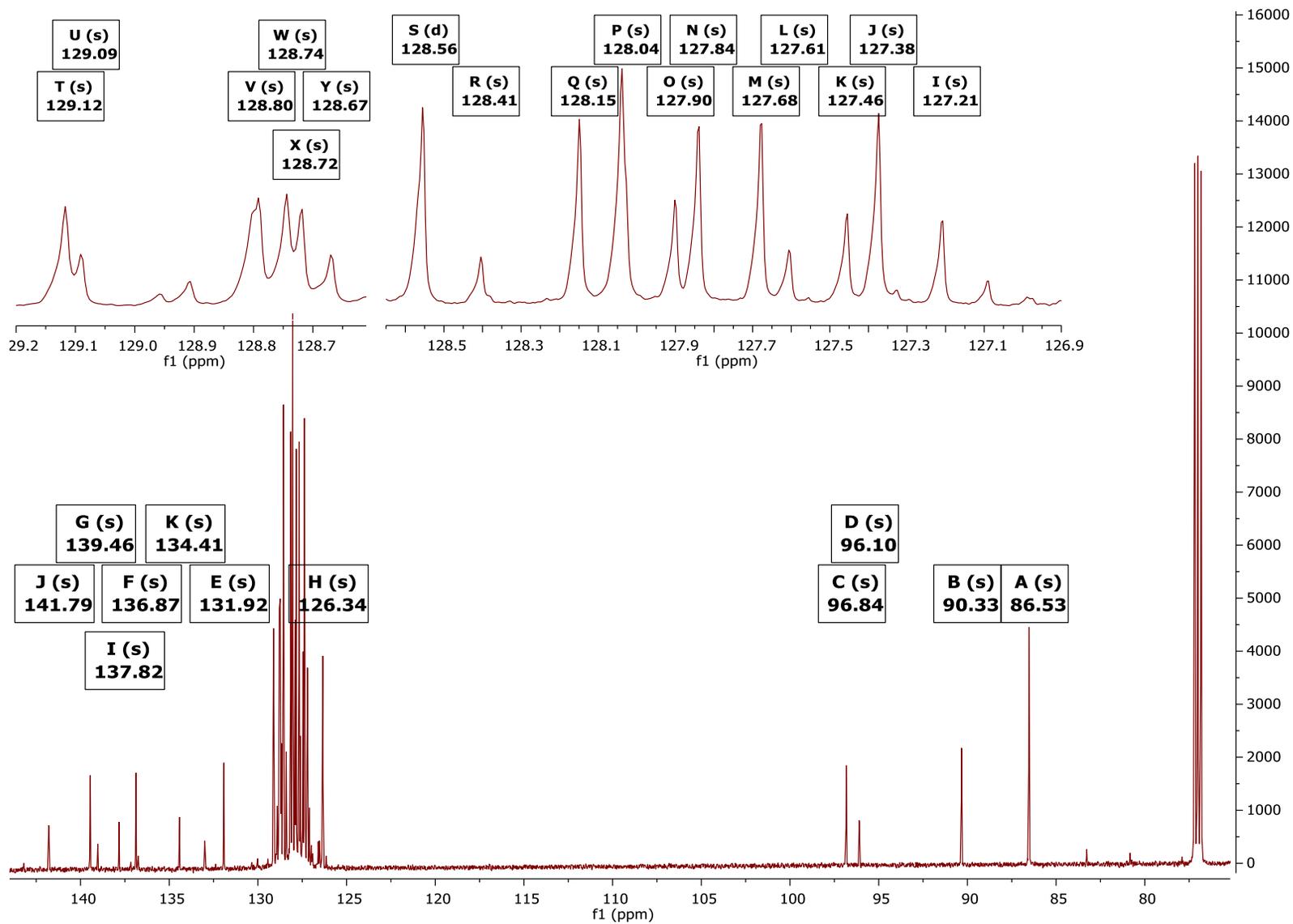
Espectro 24. (2*R*, 5*S*)-5-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **2a**). RMN HMBC de 500 MHz.



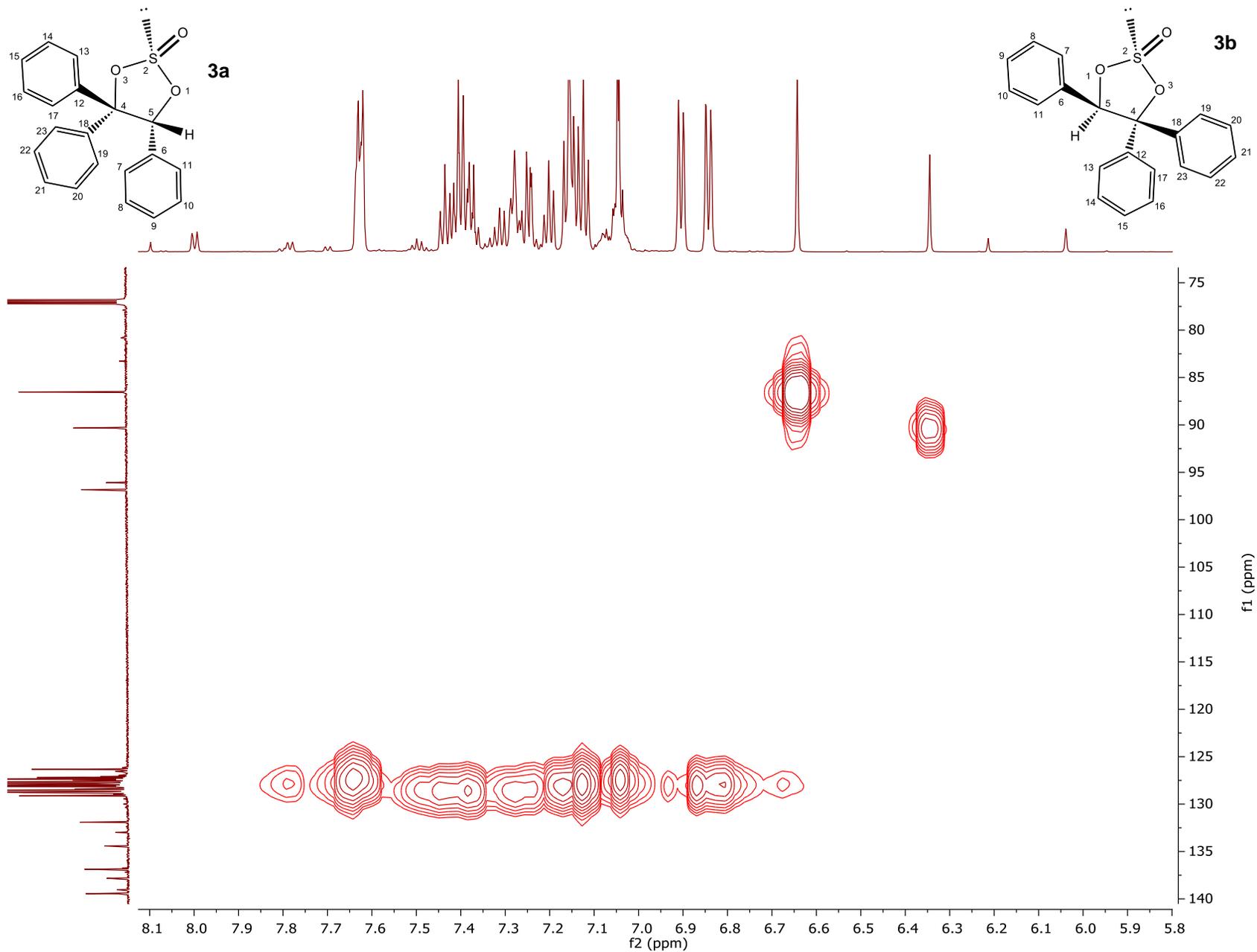
Espectro 25. (2*R*, 5*S*)-5-Metil-4,4-difenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **2a**). RMN HMBC de 500 MHz. Ampliación de la región aromática.



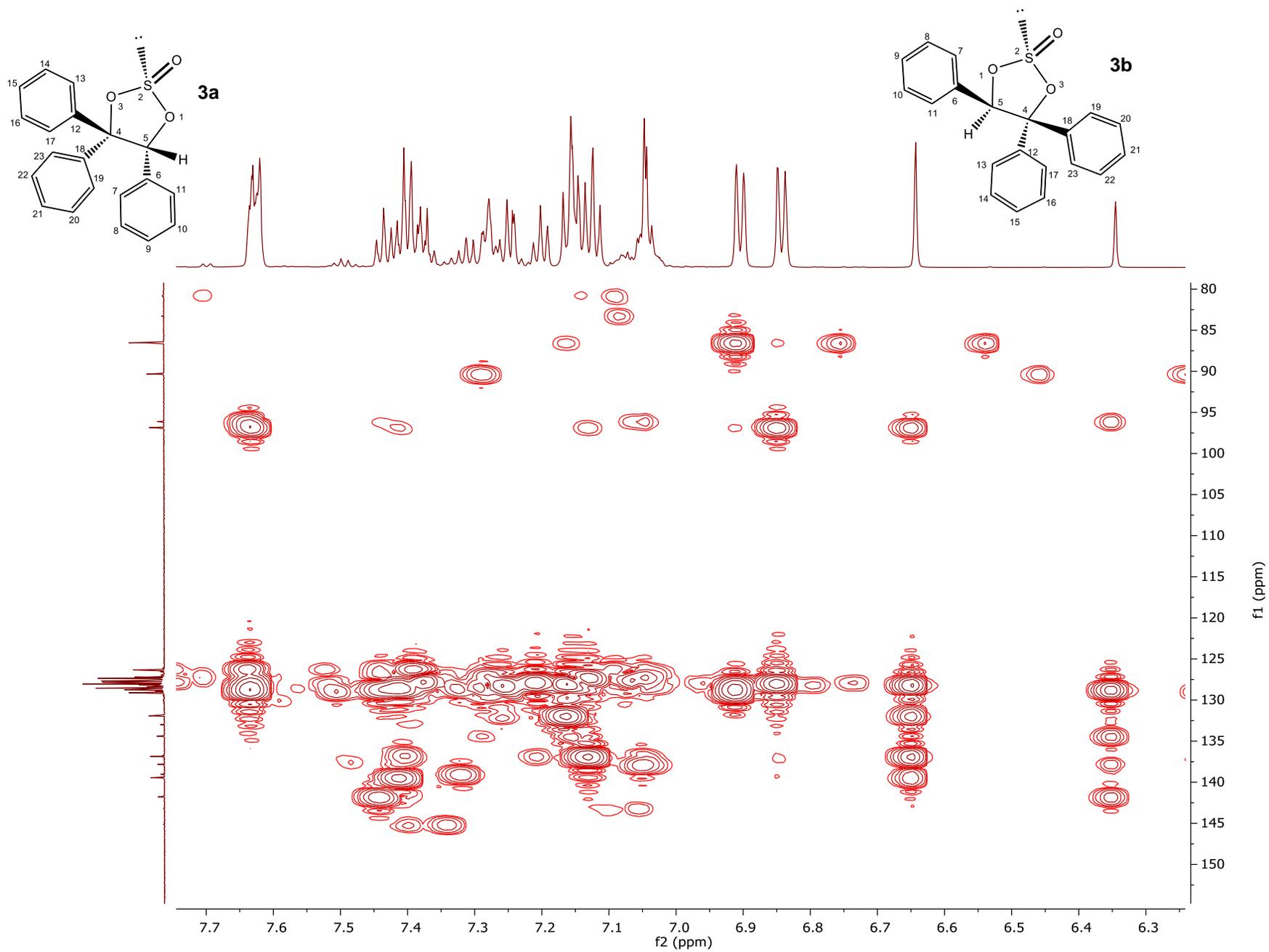
Espectro 26. 4,4,5(*R*)-Trifenil-1,3,2-dioxatolano 2(*RS*)-óxido (Compuestos **3a** y **3b**). RMN ¹H de 700 MHz.



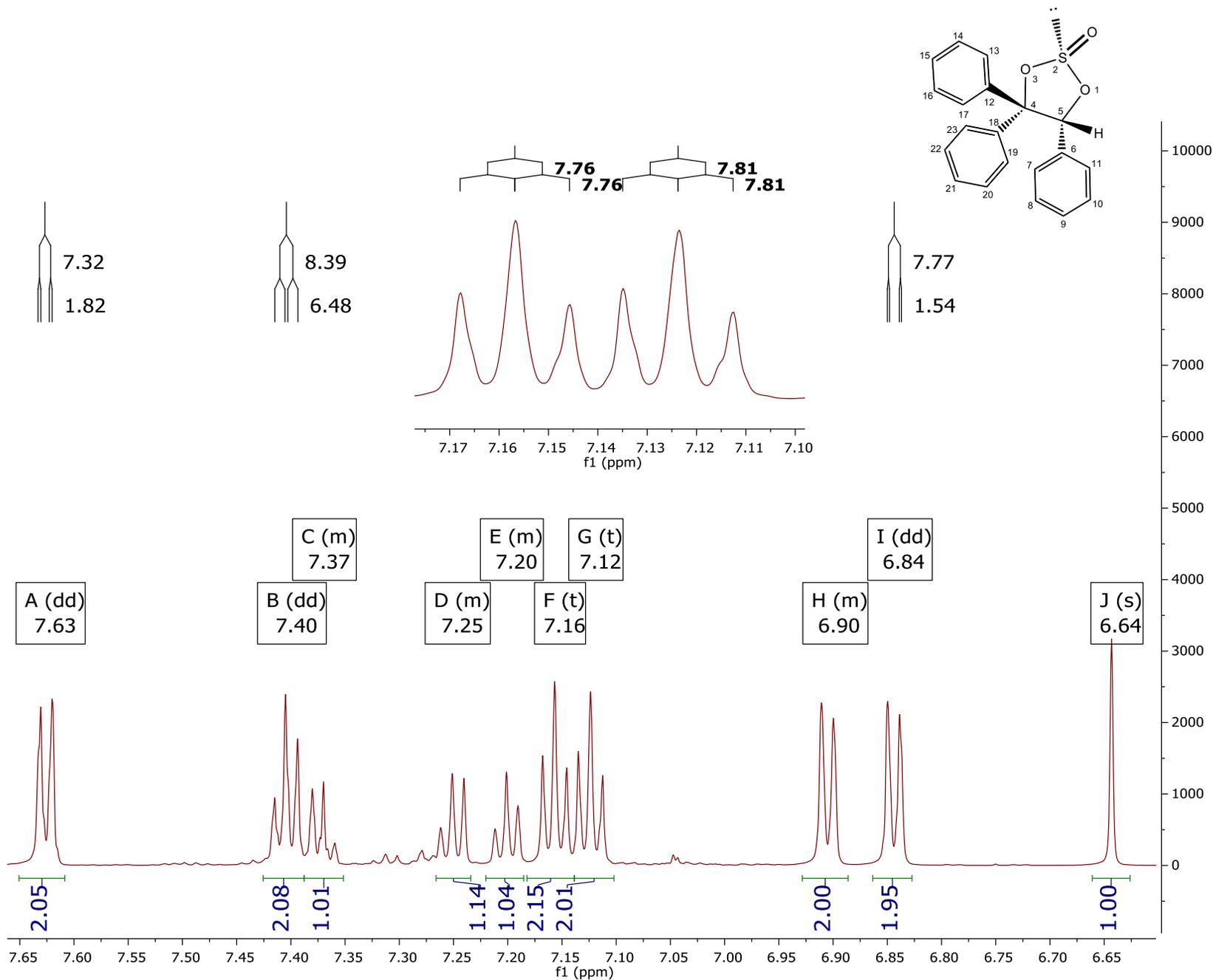
Espectro 27. 4,4,5(*R*)-Trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2(*RS*)-óxido (Compuestos **3a** y **3b**). RMN ¹³C de 700 MHz.



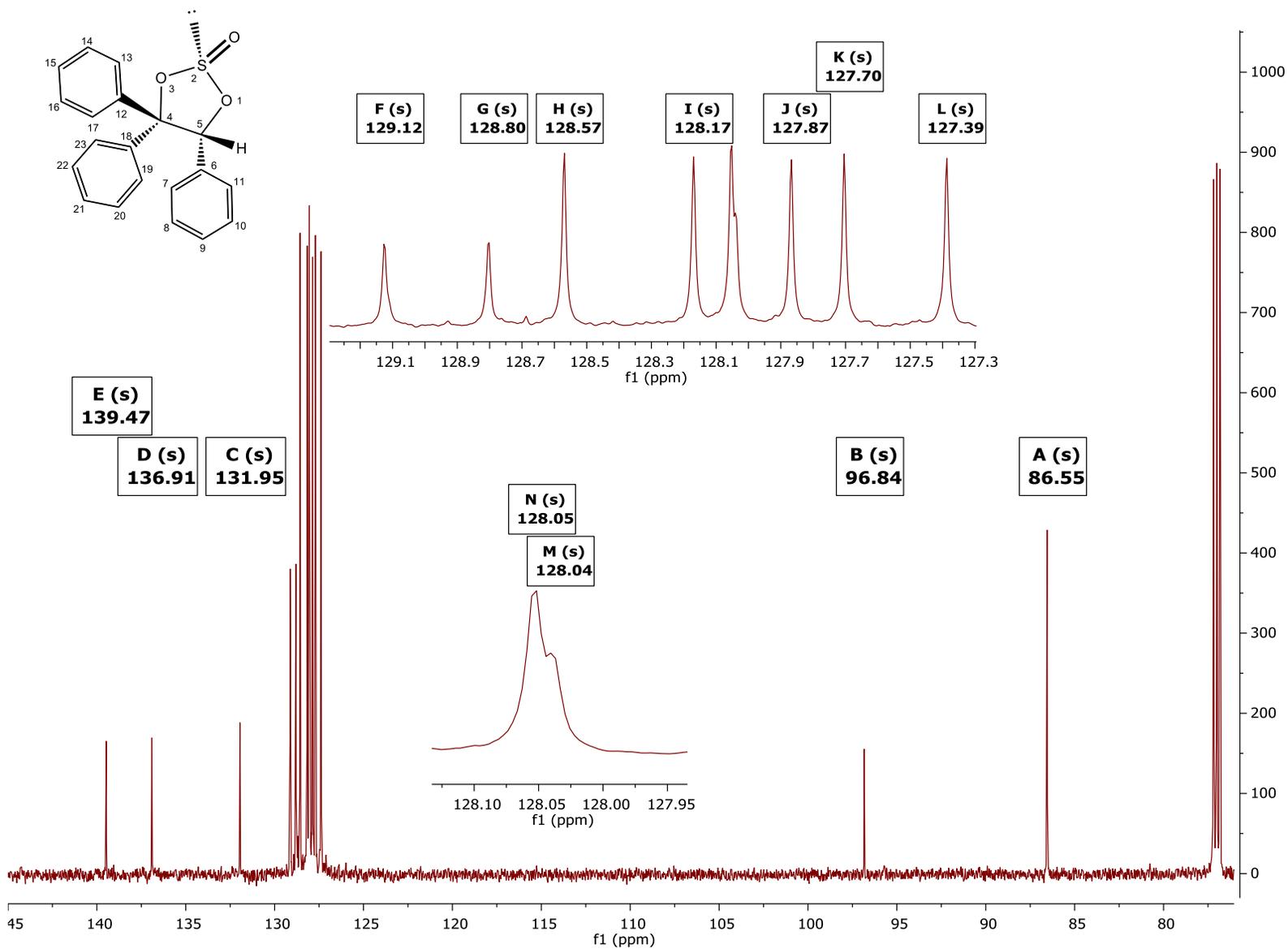
Espectro 28. 4,4,5(*R*)-Trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2(*RS*)-óxido (Compuestos **3a** y **3b**). RMN HSQC de 700 MHz.



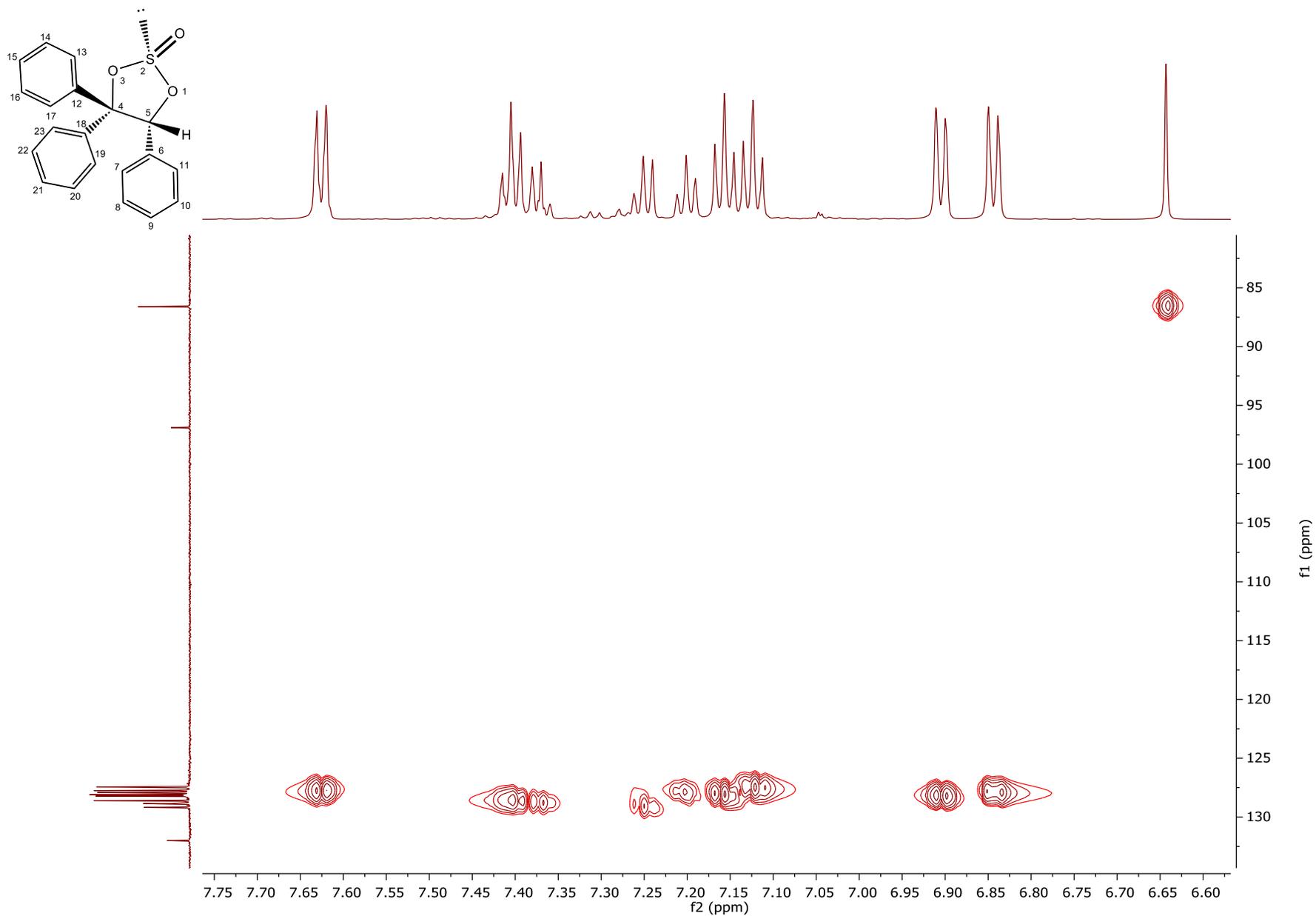
Espectro 29. 4,4,5(*R*)-Trifenil-1,3,2-dioxatolano 2(*RS*)-óxido (Compuestos **3a** y **3b**). RMN HMBC de 700 MHz.



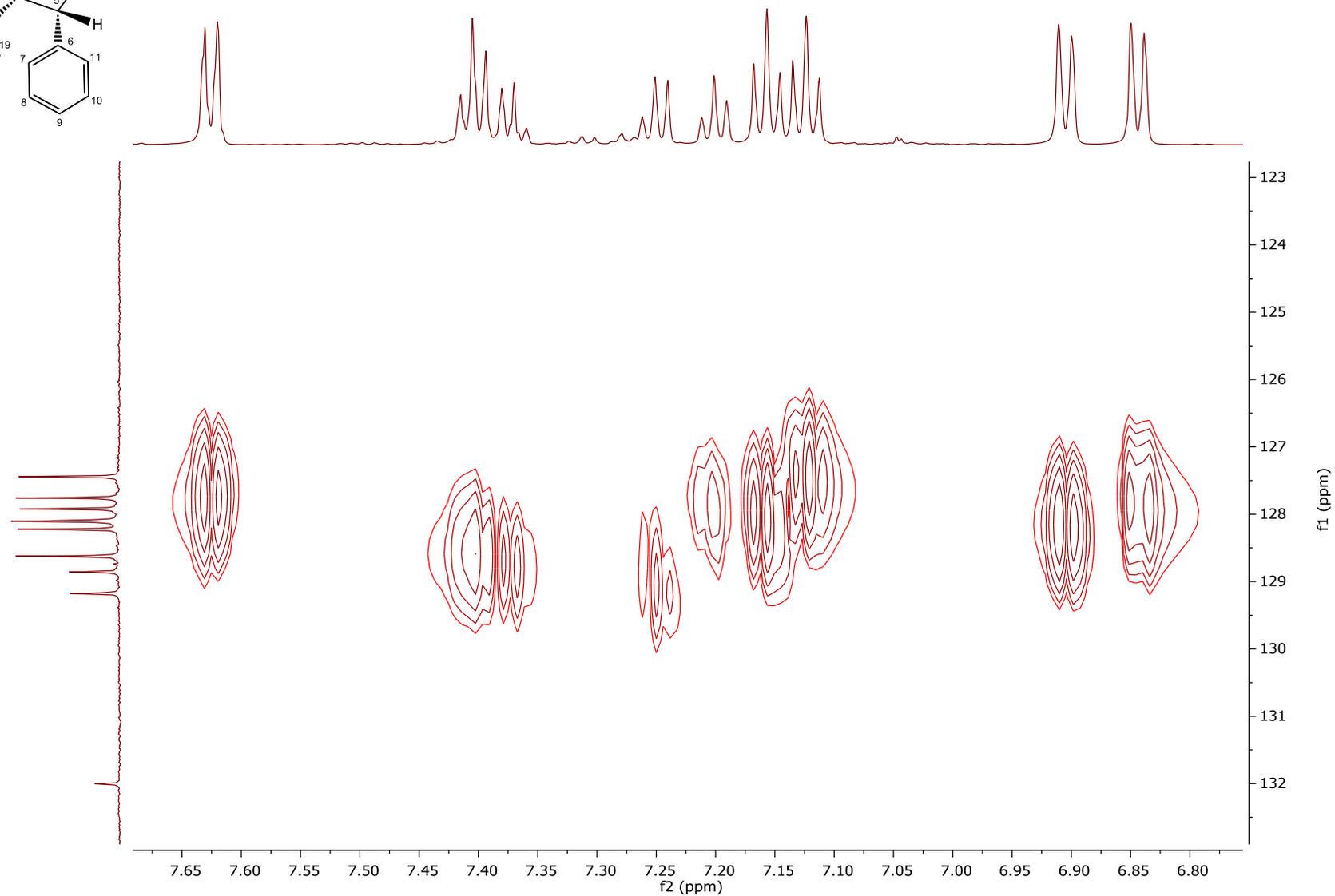
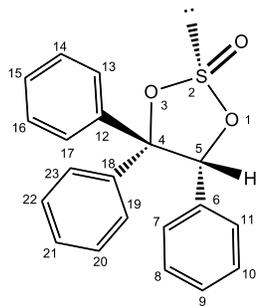
Espectro 30. (2S, 5R)-4,4,5-Trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto 3a). RMN ¹H de 700 MHz.



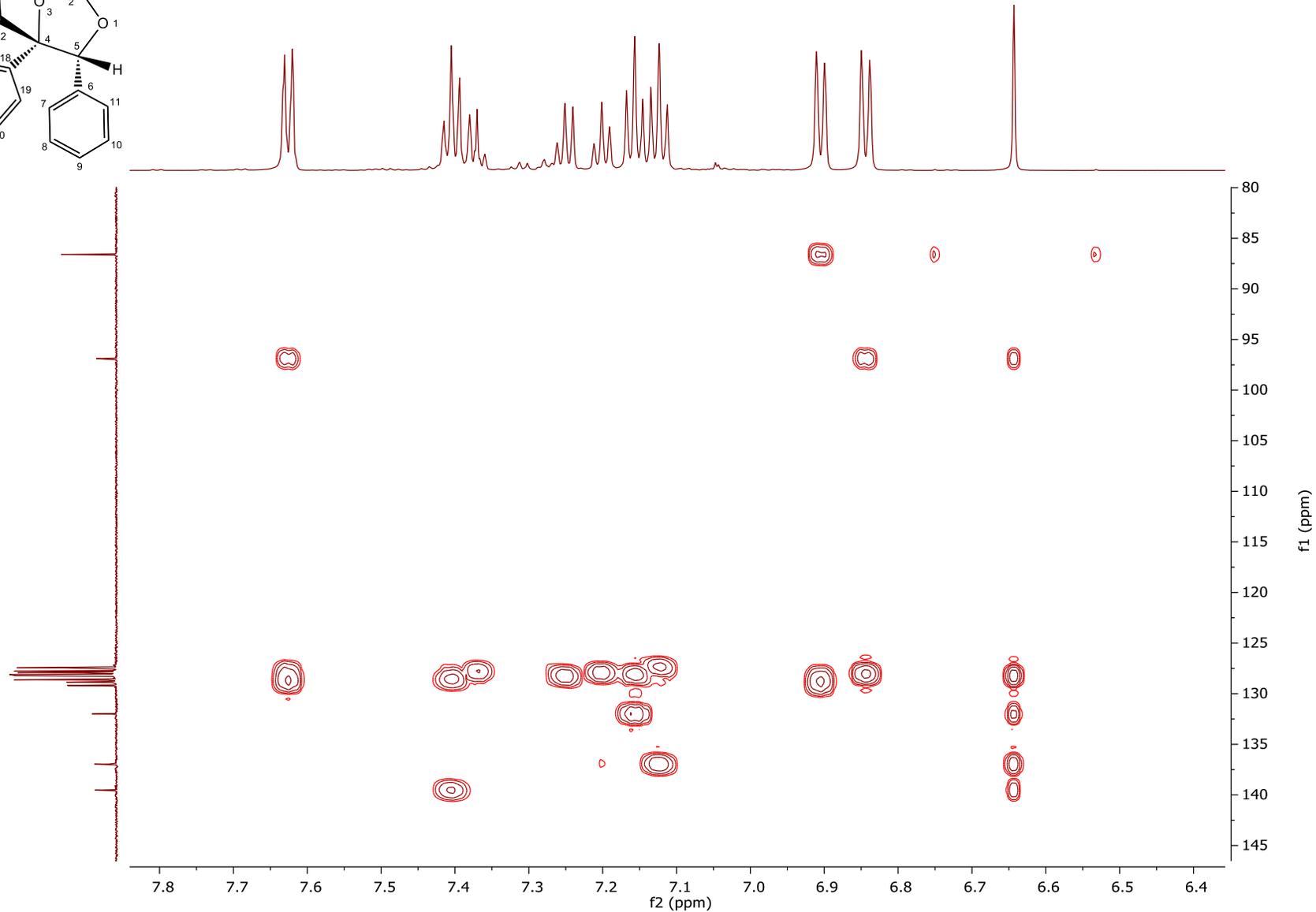
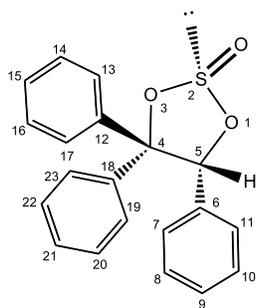
Espectro 31. (2*S*, 5*R*)-4,4,5-Trifenil-1,3,2-dioxatolano 2-óxido (Compuesto 3a). RMN ¹³C de 700 MHz.



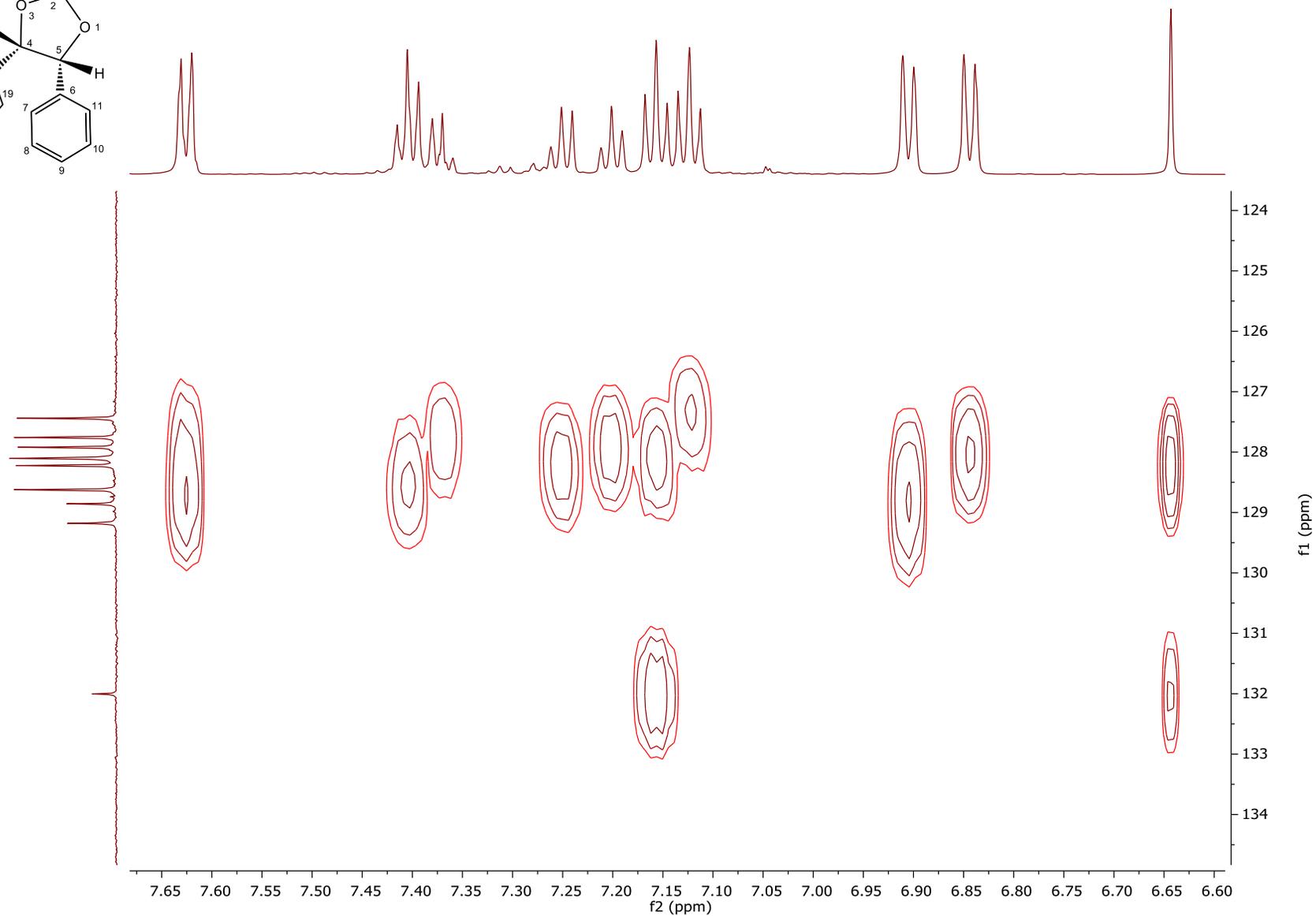
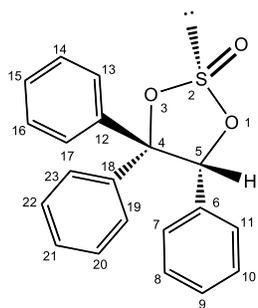
Espectro 32. (2S, 5R)-4,4,5-Trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto 3a). RMN HSQC de 700 MHz.



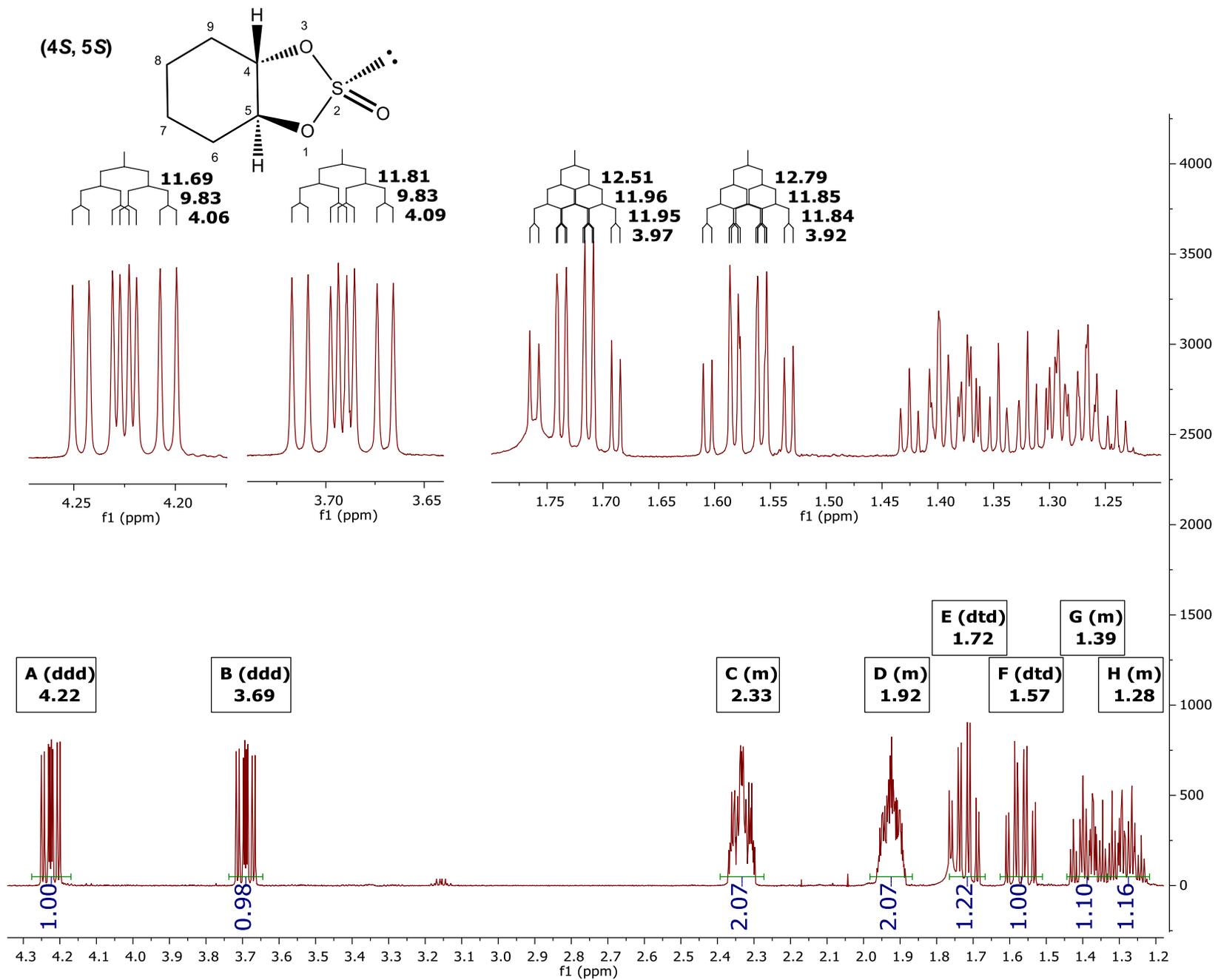
Espectro 33. (2*S*, 5*R*)-4,4,5-Trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **3a**). RMN HSQC de 700 MHz. Ampliación de la región aromática.



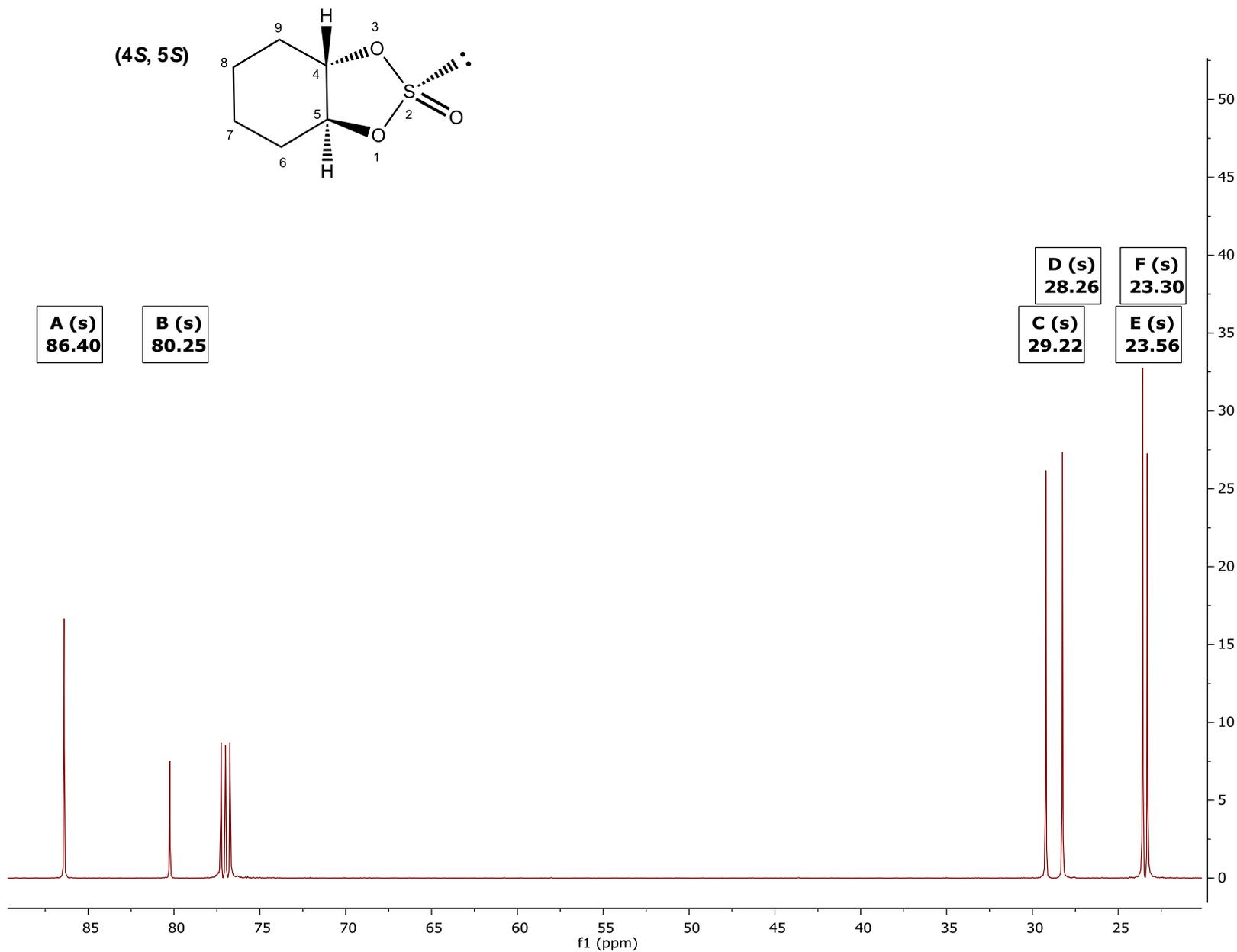
Espectro 34. (2*S*, 5*R*)-4,4,5-Trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **3a**). RMN HMBC de 700 MHz.



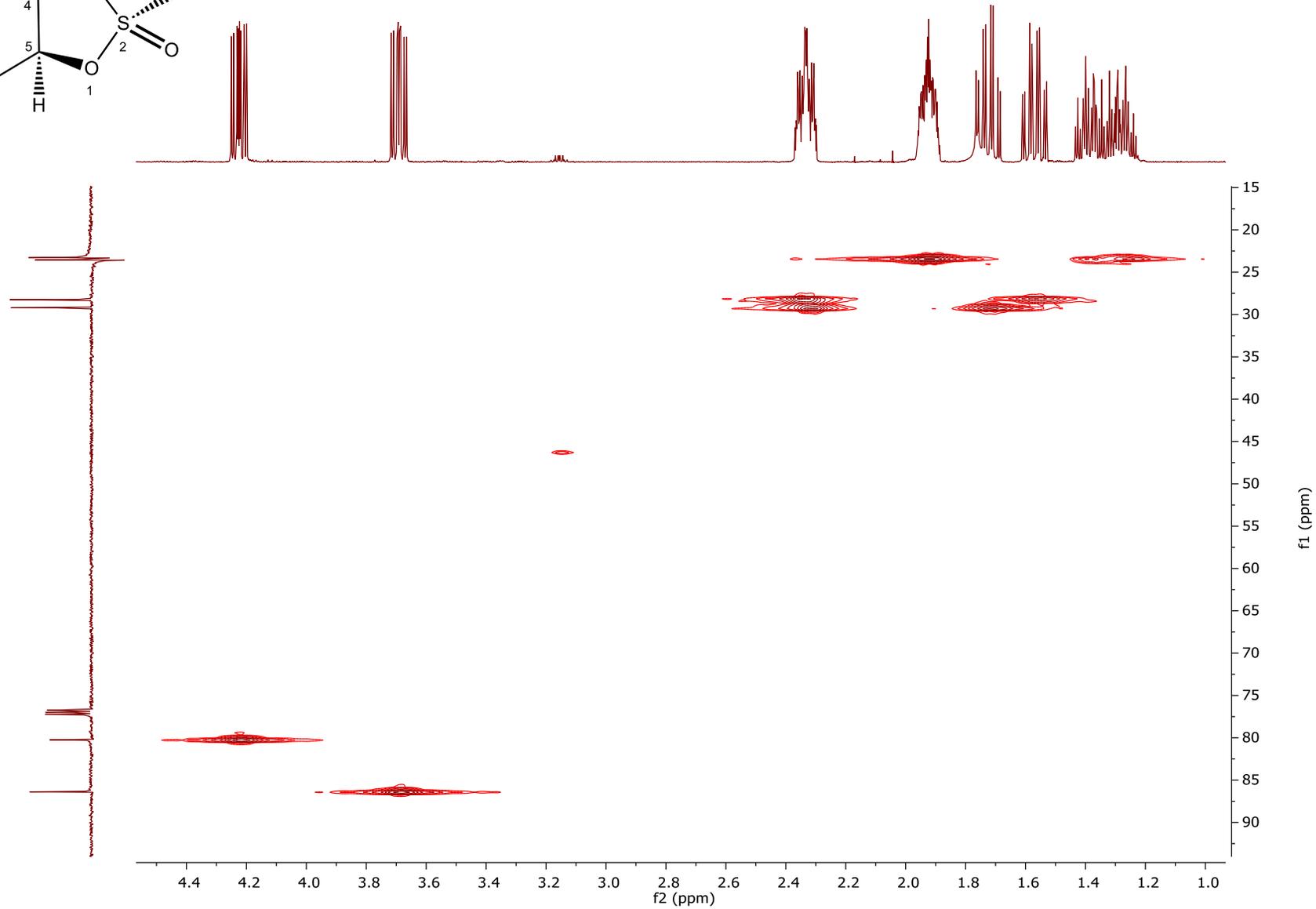
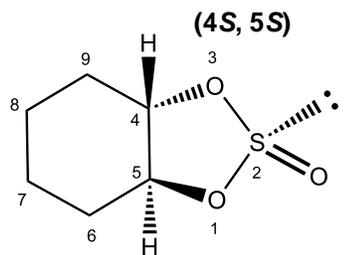
Espectro 35. (2*S*, 5*R*)-4,4,5-Trifenil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **3a**). RMN ^1H de 700 MHz. Ampliación de la región aromática.



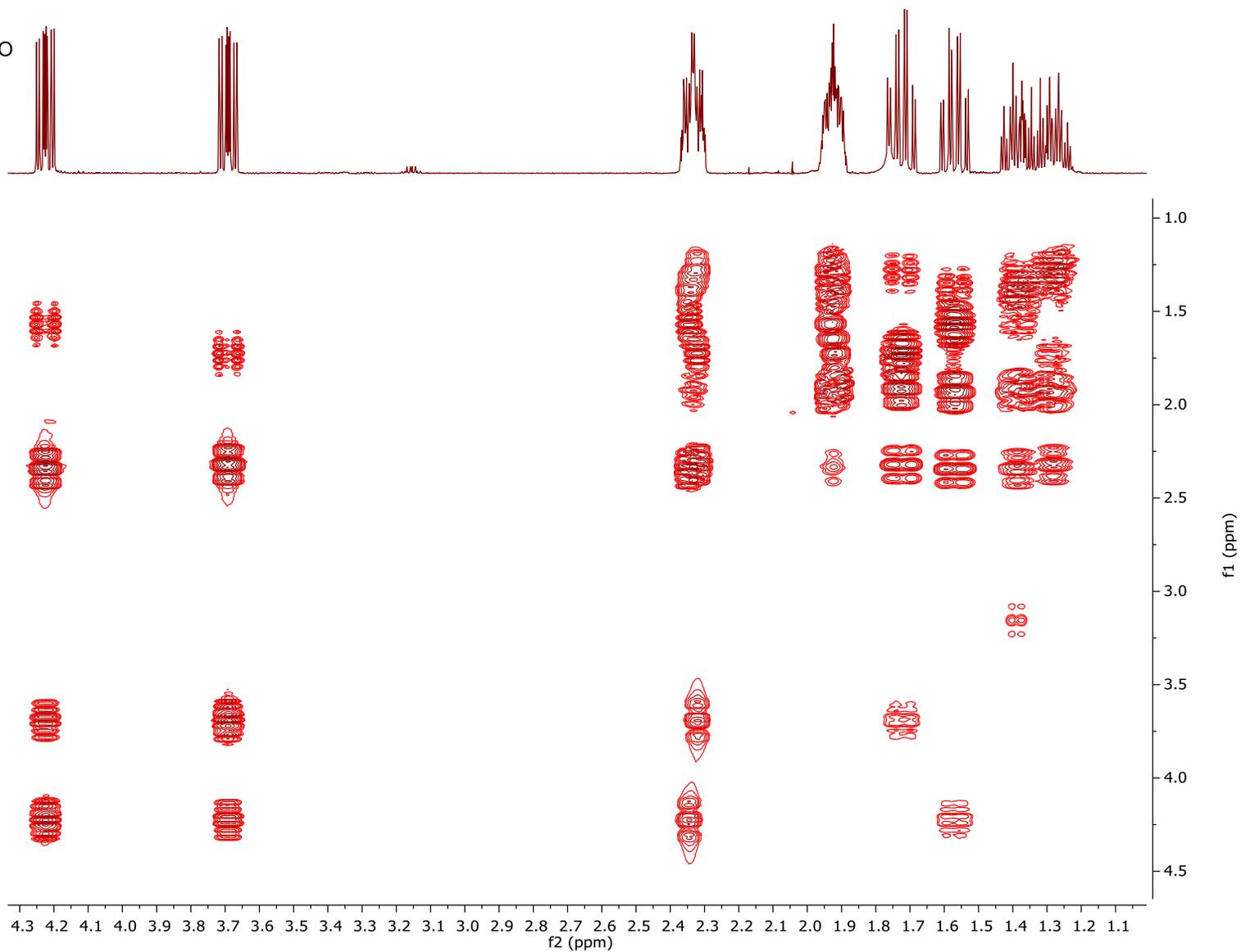
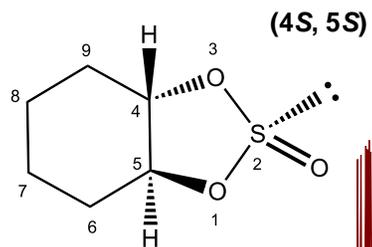
Espectro 36. (4S,5S)-Hexahydrobenzo[d][1,3,2]dioxatolano 2-óxido (Compuesto 4a). RMN ^1H de 500 MHz.



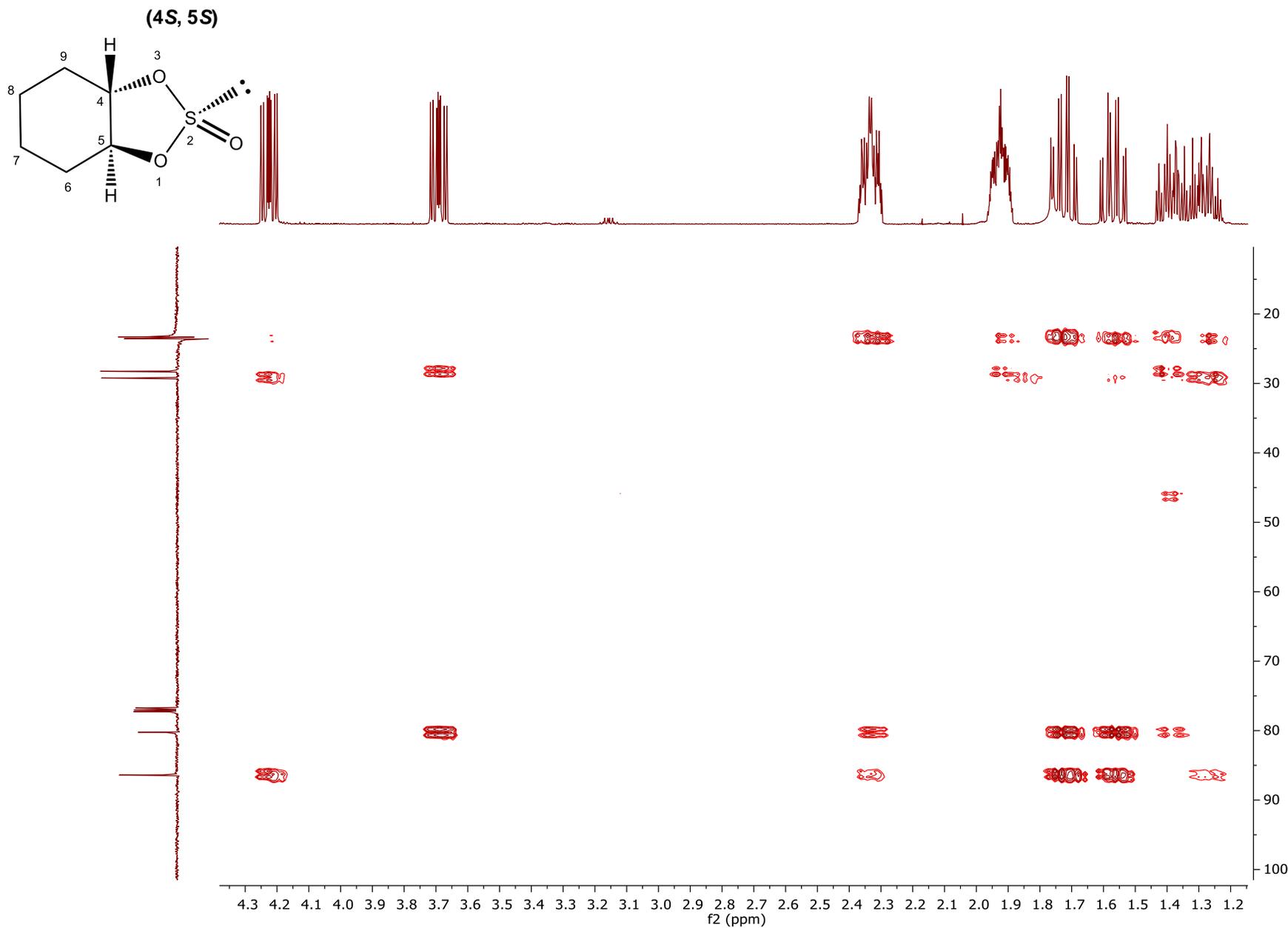
Espectro 37. (4*S*,5*S*)-Hexahidrobenzo[d][1,3,2]dioxatiolano 2-óxido (Compuesto **4a**). RMN ¹³C de 500 MHz.



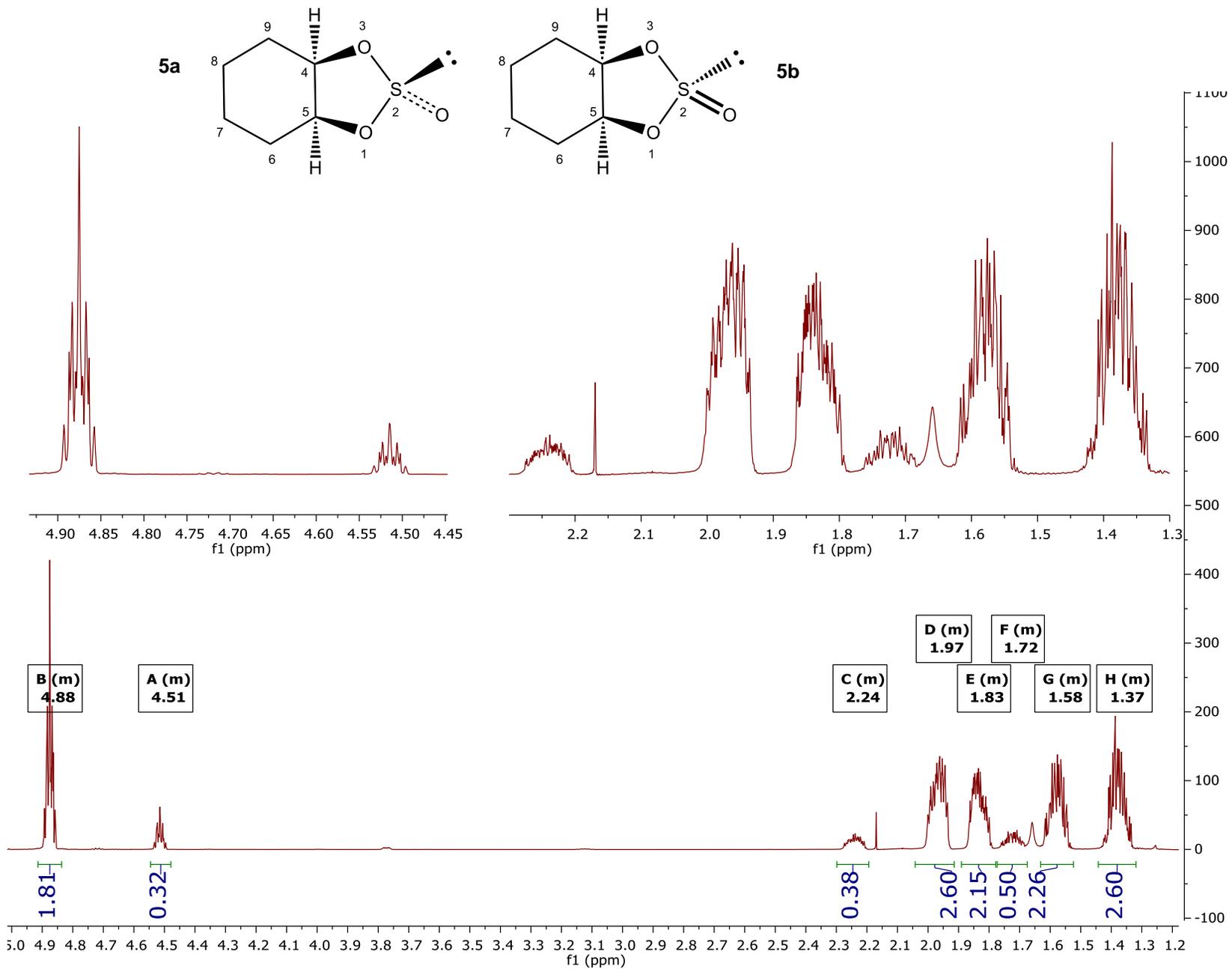
Espectro 38. (4S,5S)-Hexahidrobenzo[d][1,3,2]dioxatolano 2-óxido (Compuesto **4a**). RMN HSQC de 500 MHz.



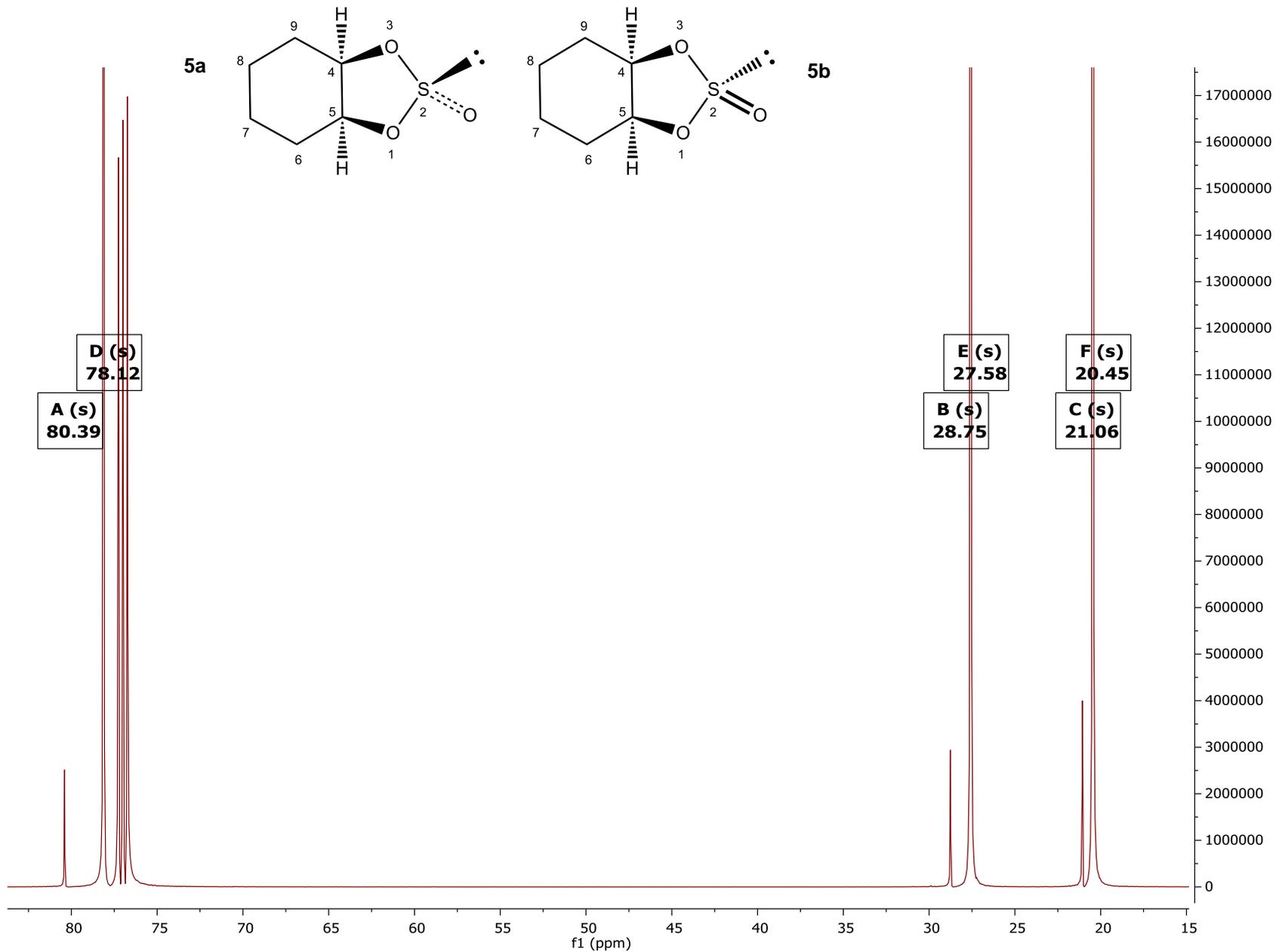
Espectro 39. (4S,5S)-Hexahidrobenzo[d][1,3,2]dioxatolano 2-óxido (Compuesto **4a**). RMN COSY de 500 MHz.



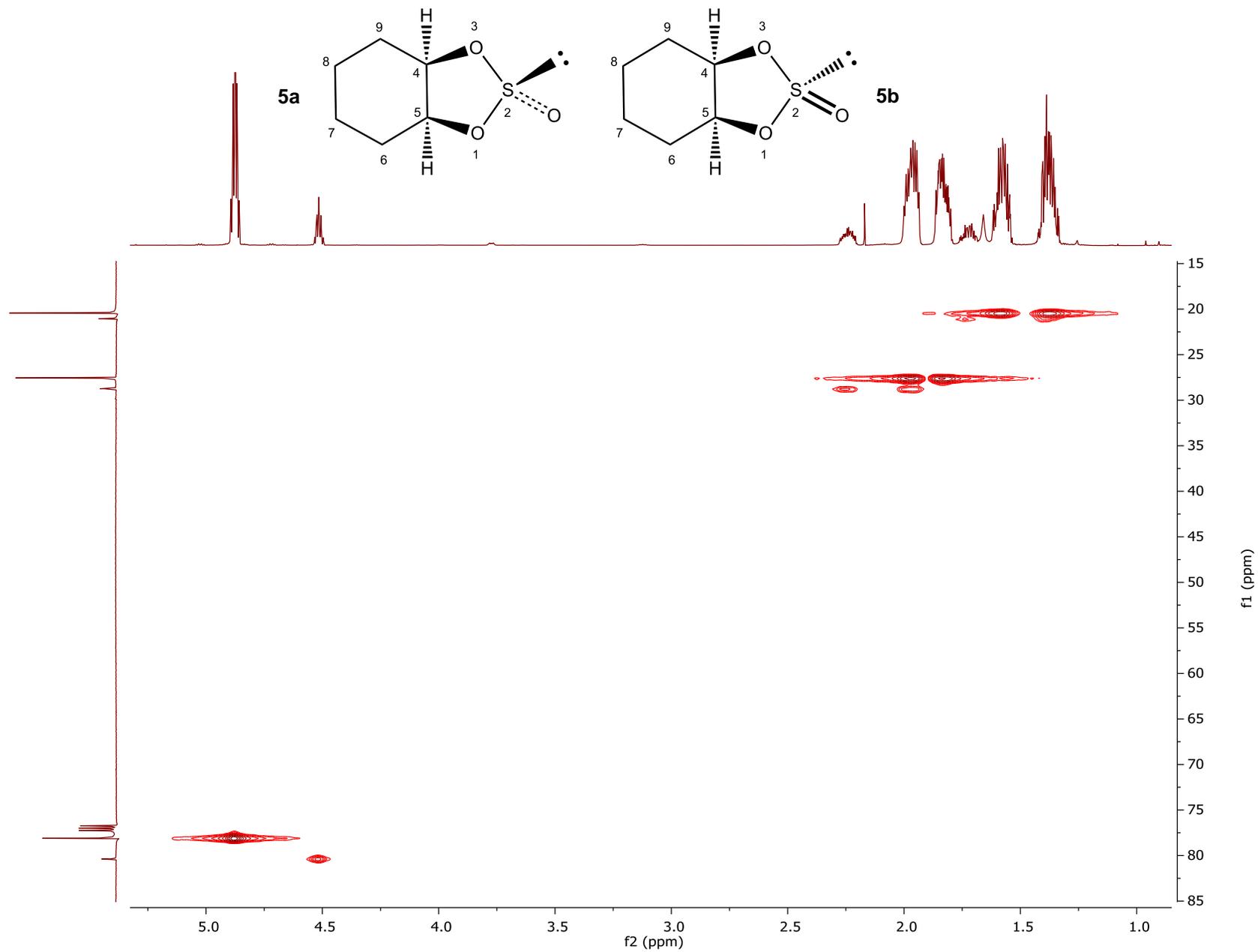
Espectro 40. (4S, 5S)-Hexahydrobenzo[d][1,3,2]dioxatiolano 2-óxido (Compuesto 4a). RMN HMBC de 500 MHz.



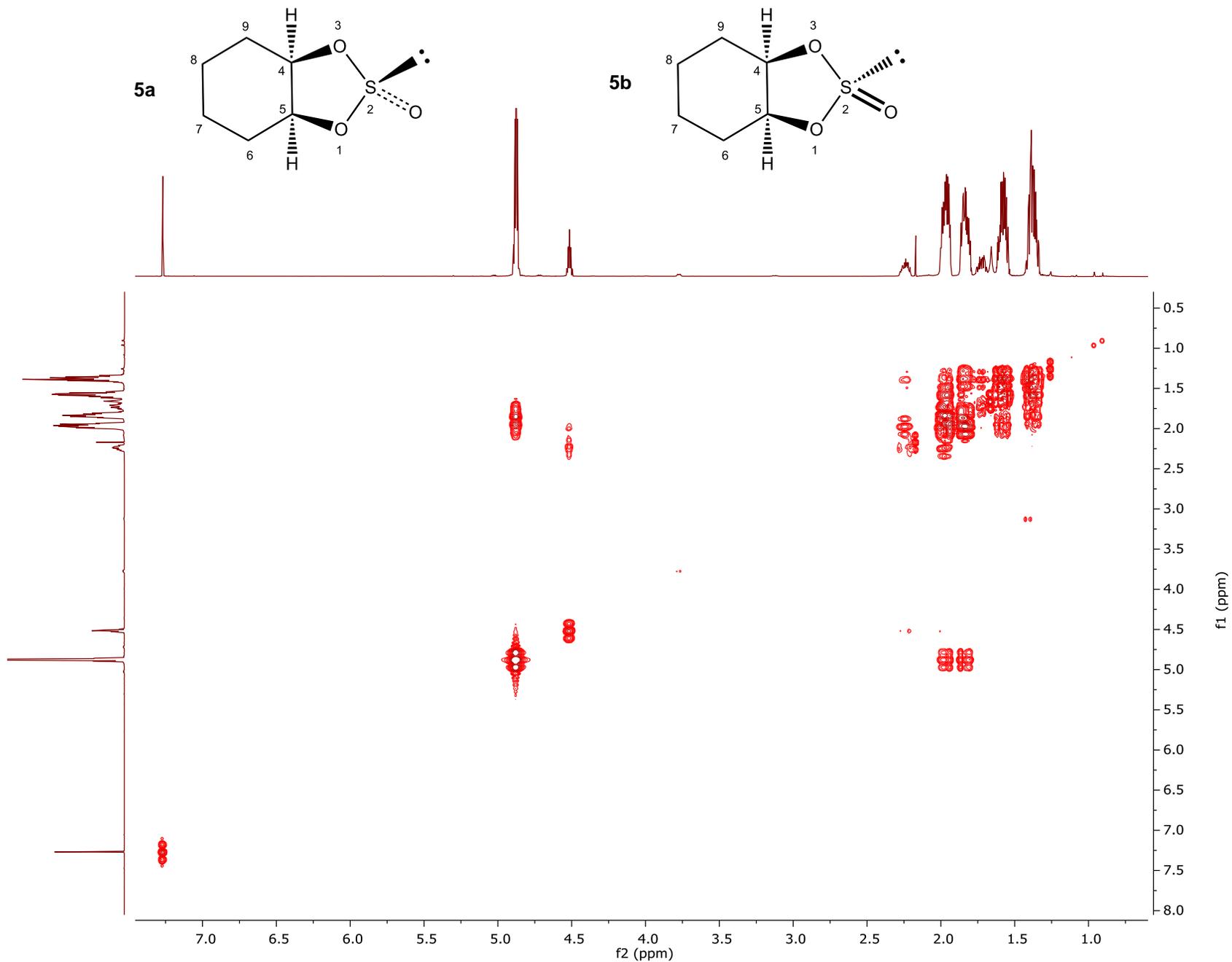
Espectro 41. (4*R*, 5*S*)-Hexahidrobenzo[*d*][1,3,2]dioxatolano 2-óxido (Compuestos **5a** y **5b**). RMN ¹H de 500 MHz.



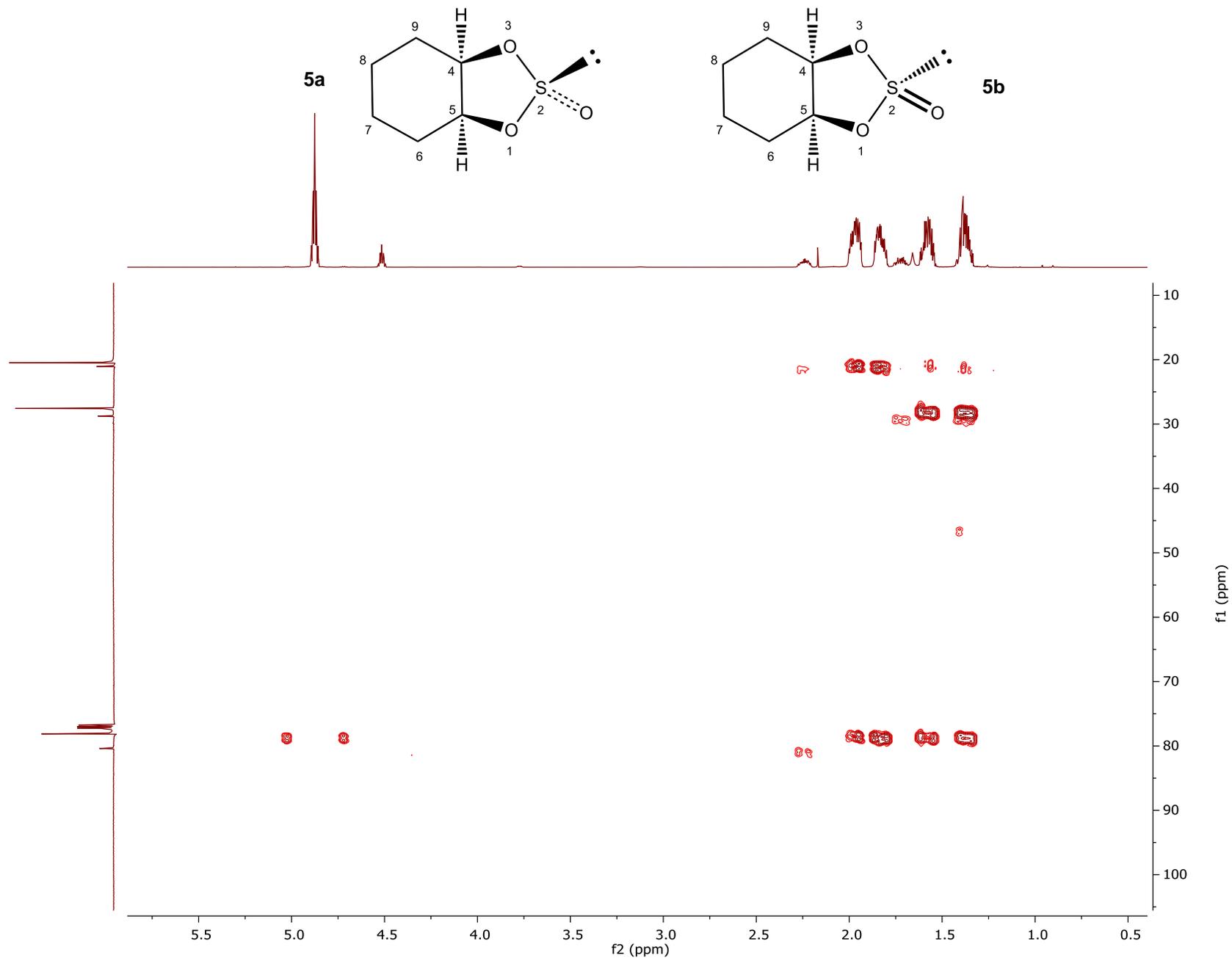
Espectro 42. (4*R*, 5*S*)-Hexahidrobenzo[d][1,3,2]dioxatolano 2-óxido (Compuestos **5a** y **5b**). RMN ¹³C de 500 MHz.



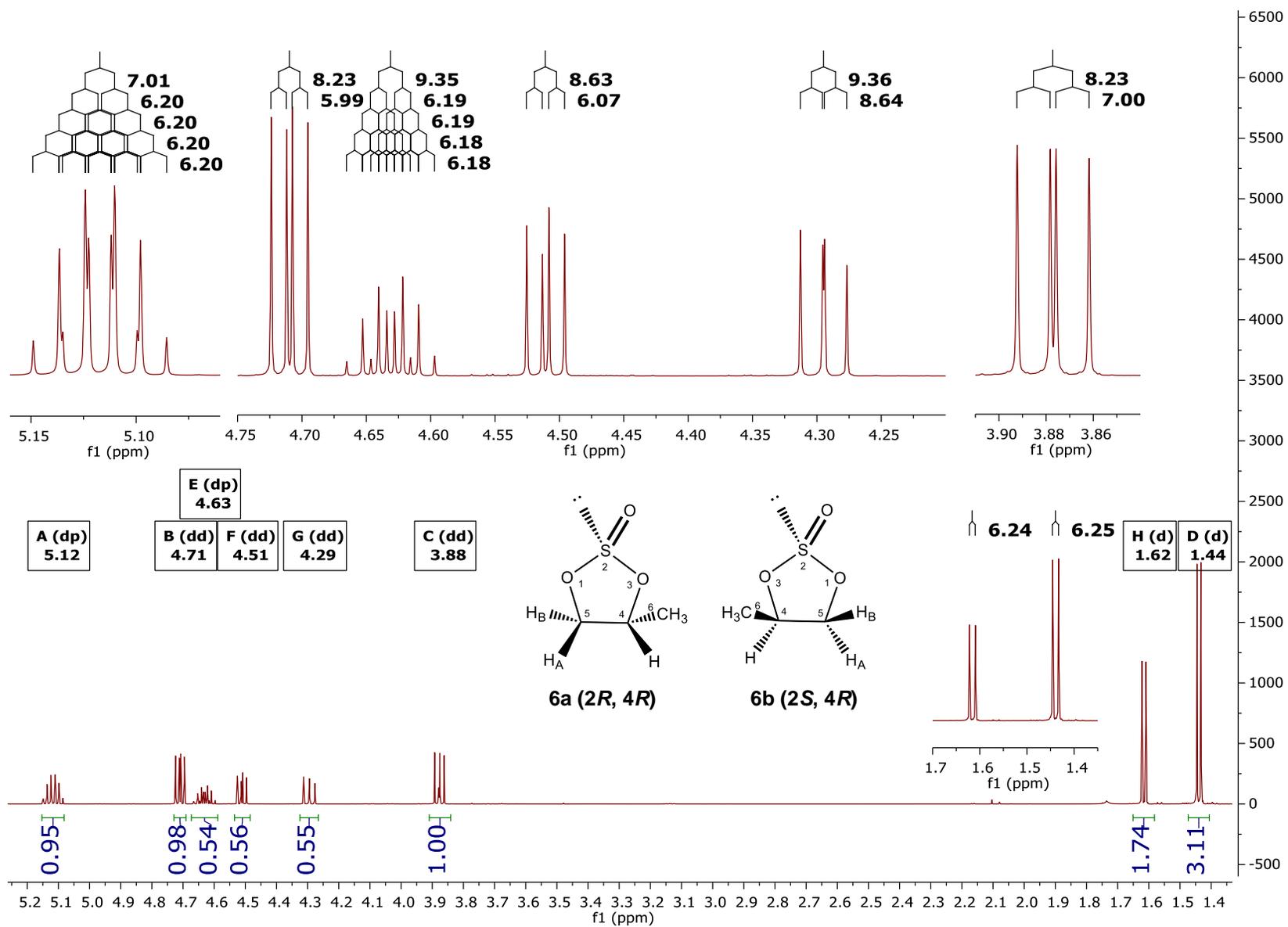
Espectro 43. (4*R*, 5*S*)-Hexahidrobenzo[d][1,3,2]dioxatolano 2-óxido (Compuestos **5a** y **5b**). RMN HSQC de 500 MHz.



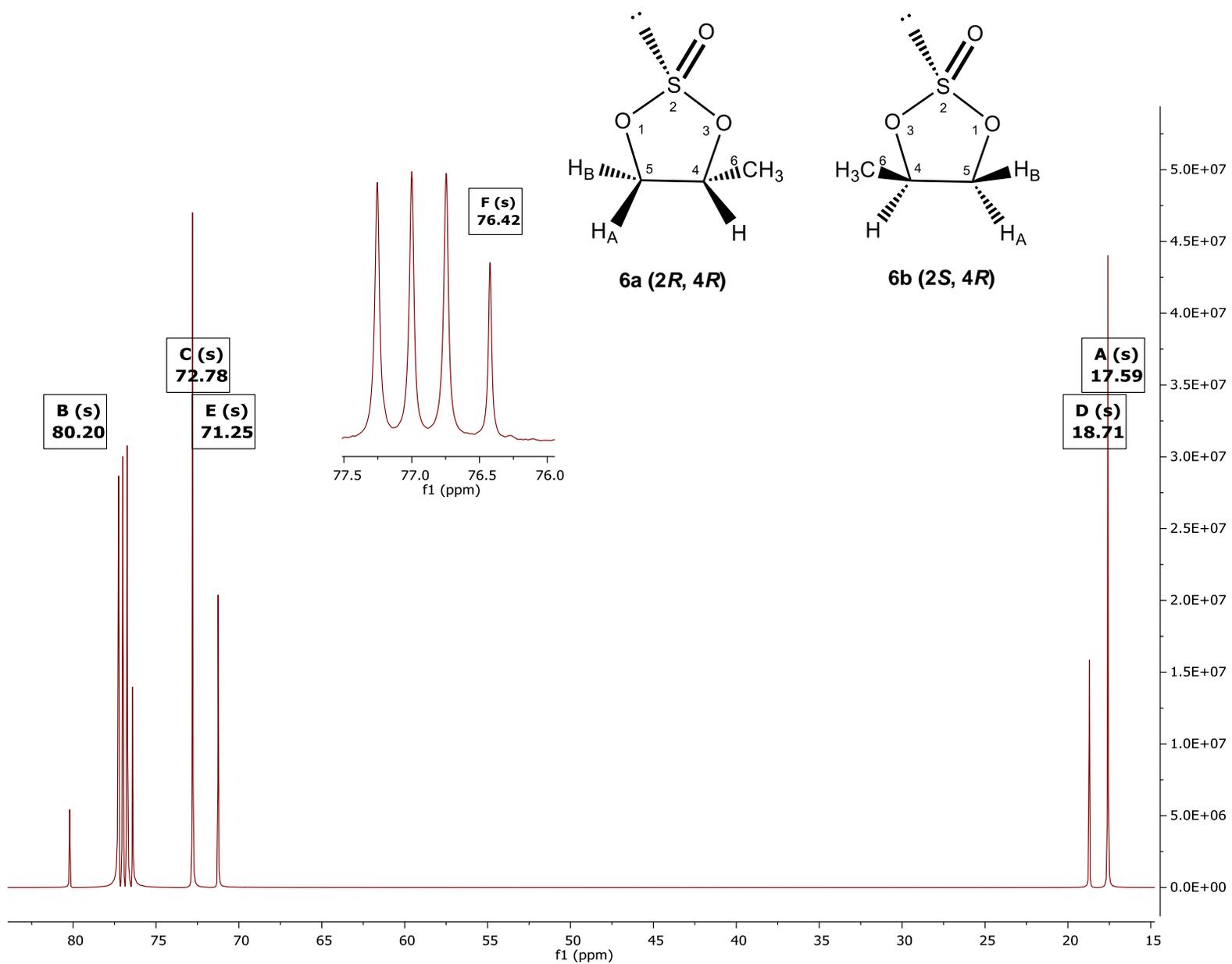
Espectro 44. (4*R*, 5*S*)-Hexahidrobenzo[*d*][1,3,2]dioxatolano 2-óxido (Compuestos **5a** y **5b**). RMN COSY de 500 MHz.



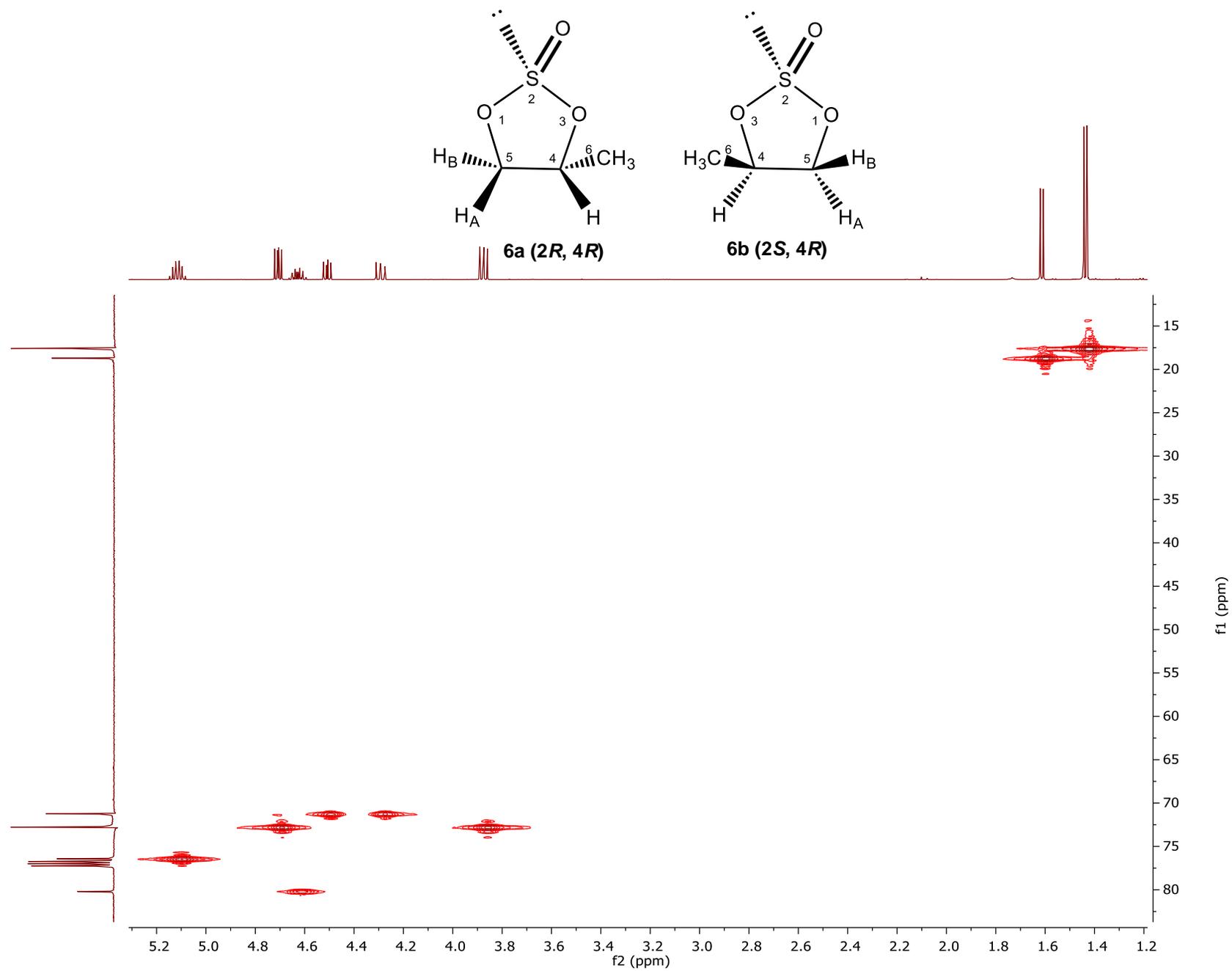
Espectro 45. (4*R*, 5*S*)-Hexahidrobenzo[*d*][1,3,2]dioxatolano 2-óxido (Compuestos **5a** y **5b**). RMN HMBC de 500 MHz.



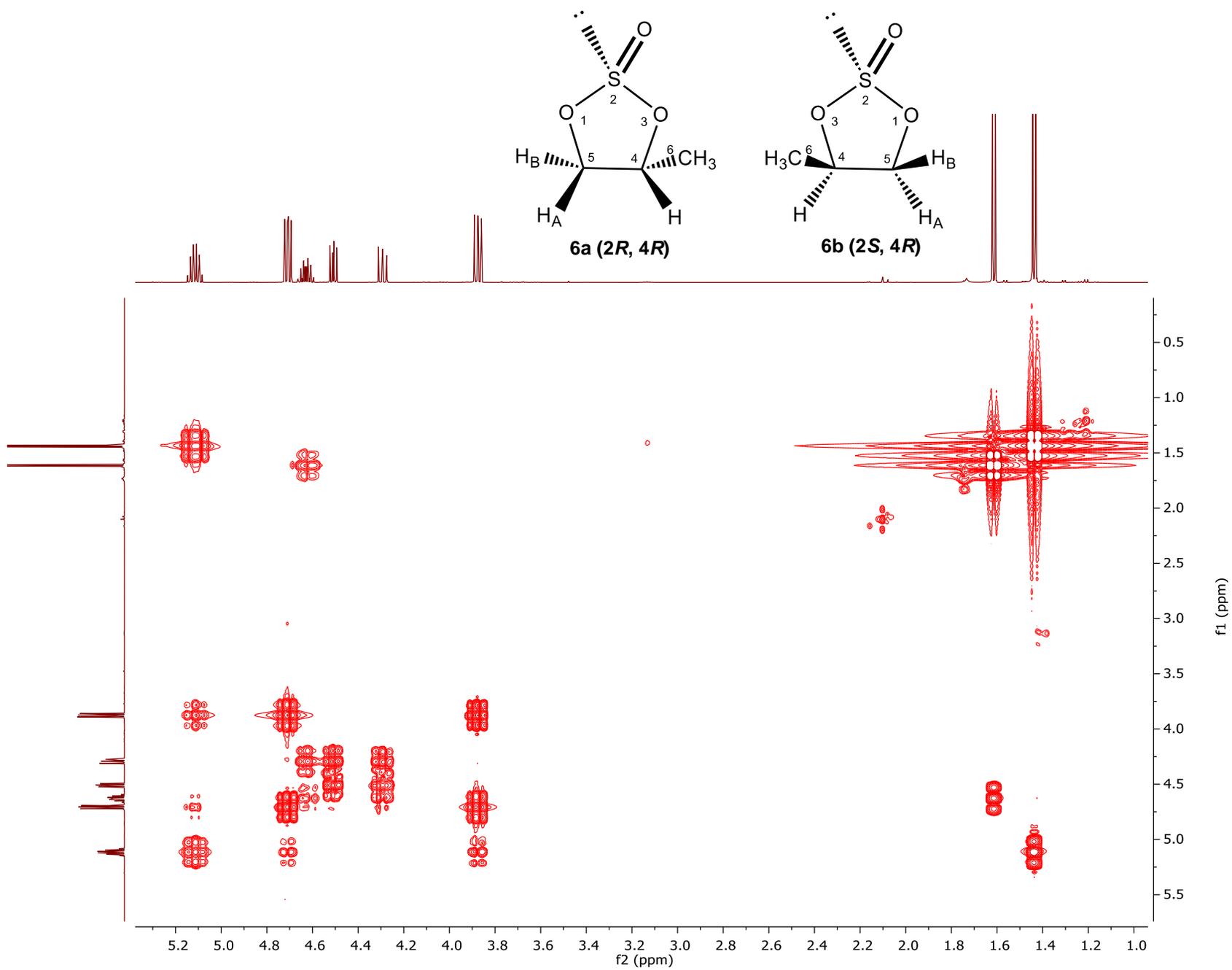
Espectro 46. 4-Metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuestos **6a** y **6b**). RMN ¹H de 500 MHz.



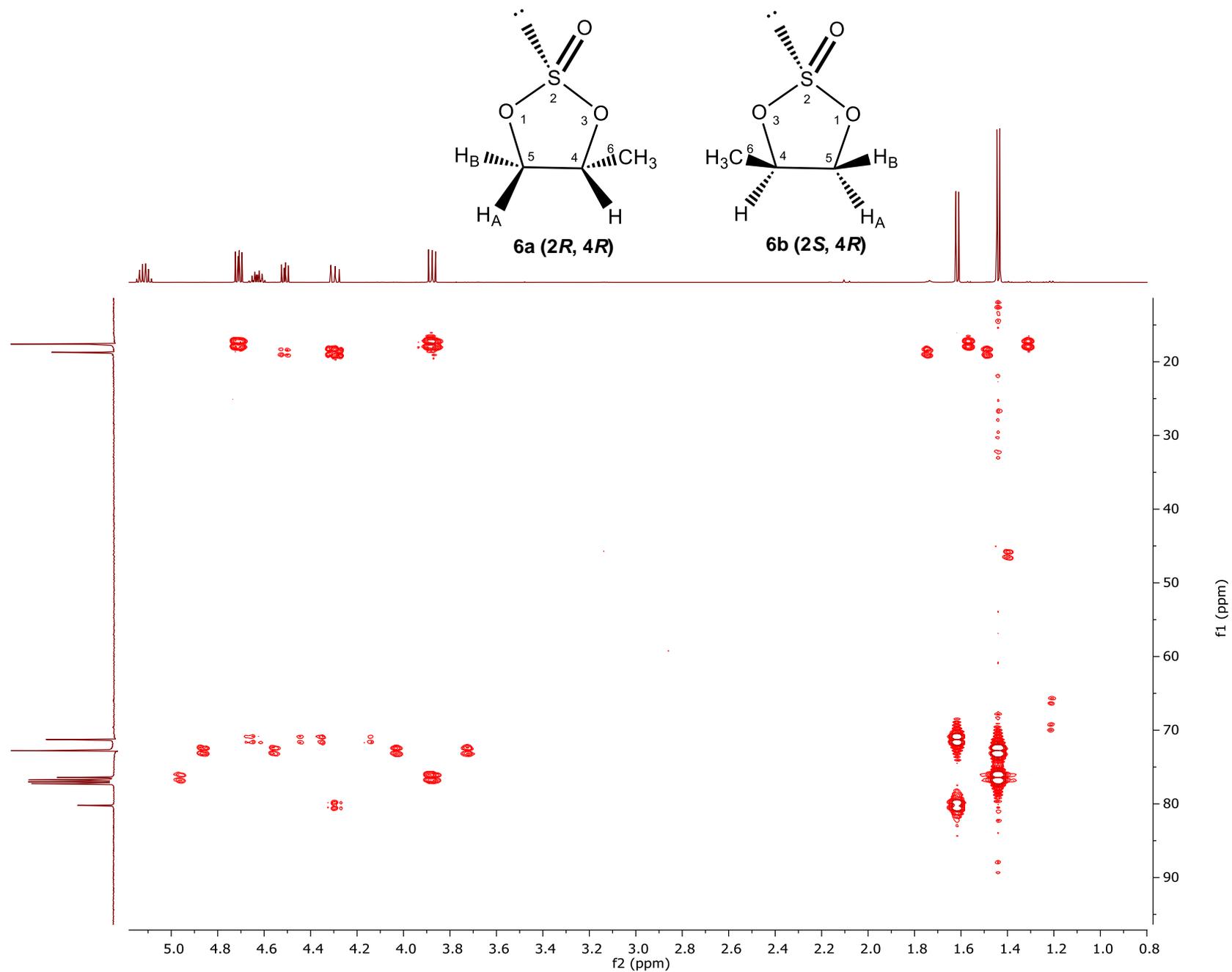
Espectro 47. 4-Metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuestos **6a** y **6b**). RMN ¹³C de 500 MHz.



Espectro 48. 4-Metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuestos **6a** y **6b**). RMN HSQC de 500 MHz.



Espectro 49. 4-Metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuestos **6a** y **6b**). RMN COSY de 500 MHz.



Espectro 50. 4-Metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido (Compuestos **6a** y **6b**). RMN HMBC de 500 MHz.