

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

**ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN
1,3-DIPOLAR DE 2-AMINO-1,3-TIAZOLIO-4-OLATOS
(TIOISOMÜNCHNONAS)**

Ignacio López Martín



Badajoz, 1999

Facultad de Ciencias

Badajoz, 13 de septiembre de 1999

Calificación: SOBRESALIENTE CUM LAUDE

TRIBUNAL:

Presidente:

- Prof. Dr. José Vicente Sinisterra Gago. Dpt.º de Química Orgánica y Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid.

Vocales:

- Prof. Dr. Joaquín Plumet Ortega. Dpt.º de Química Orgánica I. Facultad de Química. Universidad Complutense. Madrid.
- Dr. José Manuel Concellón Gracia. Dpt.º de Química Orgánica e Inorgánica. Facultad de Química. Universidad de Oviedo. Oviedo.
- Dr. José Antonio Serrano Blázquez. Dpt.º de Química Orgánica. Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura. Badajoz.

Secretario:

- Dr. Martín Ávalos González. Dpt.º de Química Orgánica. Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura. Badajoz.

Edita: Universidad de Extremadura

Servicio de Publicaciones

c/ Pizarro, 8

Cáceres 10071

Correo e.: ana.holgado@iupanqui.unex.es

<http://www.pcid.es/public.htm>

RESUMEN

En esta Tesis Doctoral se investiga, tanto experimental como teóricamente, la reactividad de 2-dialquilaminotioisomünchnonas frente a acetilenos, olefinas, aldehídos y azocompuestos. En las reacciones con acetilenos se forman piridonas y tiofenos y con olefinas, dihidrotiofenos; se describe por vez primera la formación de b-lactamas y de triazinonas y tiadiazoles, a partir de carbonilos y azocompuestos, respectivamente. Se propone un mecanismo secuencial de cicloadición-apertura-reordenamiento para justificar los resultados.

SUMMARY

1,3-Dipolar Cycloaddition reactions involving 2-dialkylaminothioisomünchnones as dipoles, and alkynes, alkenes, aldehydes and azocompounds as dipolarophiles, are studied in this Thesis, both experimentally and theoretically. The formation of b-lactams from carbonyls, and triazinones and thiadiazoles from azocompounds is reported for the first time in these processes. Pyridones, thiophenes, dihydrothiophenes and thiiranes are obtained as well. A Sequential ring-opening-rearrangement pathway is invoked to account for these facts.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. PARTE TEÓRICA	9
2.1. Heterociclos mesoiónicos	11
2.2. Síntesis de 1,3-tiazolio-4-olatos	15
2.3. Reactividad de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato frente a dipolarófilos acetilénicos	23
2.3.1. ANTECEDENTES	23
2.3.2. NUEVAS INVESTIGACIONES.....	27
2.3.2.1. Resultados.....	27
2.3.2.2. Análisis estructural	28
2.3.2.3. Cálculos teóricos.....	30
2.3.2.4. Discusión.....	32
2.4. Reactividad de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato frente a dipolarófilos etilénicos	35
2.4.1. ANTECEDENTES	35
2.4.2. NUEVAS INVESTIGACIONES.....	40
2.4.2.1. Resultados.....	40
2.4.2.2. Análisis estructural	42
2.4.2.3. Cálculos teóricos.....	46
2.4.2.4. Discusión.....	52

2.5. Reactividad de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato frente a compuestos carbonílicos.....	57
2.5.1. ANTECEDENTES	57
2.5.2. NUEVAS INVESTIGACIONES.....	59
2.5.2.1. Resultados.....	60
2.5.2.2. Análisis estructural	63
2.5.2.3. Determinación experimental de la barrera de rotación.....	69
2.5.2.4. Cálculos teóricos.....	71
2.5.2.5. Discusión.....	75
2.6. Reactividad de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato frente a dipolarófilos nitrogenados	81
2.6.1. ANTECEDENTES	81
2.6.2. NUEVAS INVESTIGACIONES.....	83
2.6.2.1. Resultados.....	83
2.6.2.2. Análisis estructural	83
2.6.2.3. Discusión.....	85
3. PARTE EXPERIMENTAL	89
3.1. Métodos generales.....	91
3.2. Materias primas.....	93
3.2.1. SÍNTESIS DE TIOUREAS.....	93
3.2.2. SÍNTESIS DE LOS SISTEMAS DE 1,3-TIAZOLIO-4-OLATO MONOCÍCLICOS	94
3.2.3. SÍNTESIS DE LOS SISTEMAS DE 1,3-TIAZOLIO-4-OLATO POLICÍCLICOS	96

3.3. Nuevas investigaciones	99
3.3.1. REACCIONES DE 1-3 CON DIPOLARÓFILOS ACETILÉNICOS	99
• 3-Fenil-6-(<i>N</i> -metil)bencilamino-5-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)pirid-2-ona (104) y 5-fenil-2-(<i>N</i> -metil)bencilamino-3-metoxicarboniltiofeno (105)	99
• 1,3-Difenil-6-(<i>N</i> -metil)bencilamino-5-metoxicarbonilpirid-2-ona (106)	101
• 3-Fenil-6-(<i>N</i> -metil)bencilamino-5-metoxicarbonil-1-(4-metoxifenil)pirid-2-ona (107) ..	102
3.3.2. REACCIONES DE 1-3 CON DIPOLARÓFILOS ETILÉNICOS,	103
• 3-Acetil-5-fenil-2-(<i>N</i> -metil)bencilamino-5-(4-nitrofenil)carbamoíl- 4,5-dihidrotiofeno (158).....	103
• 3-Acetil-5-fenil-5-fenilcarbamoíl-2-(<i>N</i> -metil)bencilamino-4,5-dihidrotiofeno (159)	104
• 3-Acetil-5-fenil-2-(<i>N</i> -metil)bencilamino-5-(4-metoxifenil)carbamoíl- 4,5-dihidrotiofeno (160).....	105
• 3-Ciano-5-fenil-2-(<i>N</i> -metil)bencilamino-5-(4-nitrofenil)carbamoíl- 4,5-dihidrotiofeno (164).....	106
• 3-Ciano-5-fenil-5-fenilcarbamoíl-2-(<i>N</i> -metil)bencilamino-4,5-dihidrotiofeno (165)	107
• 3-Ciano-5-fenil-2-(<i>N</i> -metil)bencilamino-5-(4-metoxifenil)carbamoíl- 4,5-dihidrotiofeno (166).....	108
3.3.3. REACCIÓN DE 31 CON METIL VINIL CETONA	109
• (3 <i>R</i>)-1-Acetil-3,6-difenil-3-(2-oxo-5-tiapentil)(3',5',6'-tri- <i>O</i> -acetil-1',2'-didesoxi -a-D-glucofurano)[1',2':4,5]-2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>aH</i> ,5 <i>bH</i> imidazo[1,2- <i>a</i>]piridín-4-ona (170).....	109
3.3.4. REACCIÓN DE 2 CON MALEATO DE DIMETILO.....	110
• 5-Fenil-5-fenilcarbamoíl-2-(<i>N</i> -metil)bencilamino-3,4-dimetoxicarbonil -4,5-dihidrotiofeno (173).....	110

3.3.5. REACCIONES DE 1-3 CON COMPUESTOS CARBÓNICOS.....	111
• (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>) y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(<i>N</i> -Bencil- <i>N</i> -metilcarbamoiltío)-3-fenil-1,4-bis(4-nitrofenil)azetidín-2-ona (204) y (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>) y (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metilcarbamoiltío)-3-fenil-1,4-bis(4-nitrofenil)azetidín-2-ona (214)	111
• (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>) y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(<i>N</i> -Bencil- <i>N</i> -metilcarbamoiltío)-3,4-difenil-1-(4-nitrofenil)azetidín-2-ona (205) y (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>) y (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metilcarbamoiltío)-3,4-difenil-1-(4-nitrofenil)azetidín-2-ona (215).....	113
• (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>) y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(<i>N</i> -Bencil- <i>N</i> -metilcarbamoiltío)-3-fenil-4-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)azetidín-2-ona (206) y (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>) y (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metilcarbamoiltío)-3-fenil-4-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)azetidín-2-ona (216)	115
• (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>) y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(<i>N</i> -Bencil- <i>N</i> -metilcarbamoiltío)-1,3,4-trifenilazetidín-2-ona (208) y (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>) y (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metilcarbamoiltío)-1,3,4-trifenilazetidín-2-ona (218).....	117
• (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>) y (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(<i>N</i> -Bencil- <i>N</i> -metilcarbamoiltío)-1,3-difenil-4-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (209) y (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>) y (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metilcarbamoiltío)-1,3-difenil-4-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (219).....	119
• (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>) y (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(<i>N</i> -Bencil- <i>N</i> -metilcarbamoiltío)-1,3-difenil-4-(4-nitrofenil)azetidín-2-ona (217)	121
• (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>) y (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(<i>N</i> -Bencil- <i>N</i> -metilcarbamoiltío)-1,3-difenil-4-(3-metoxifenil)azetidín-2-ona (220)	122
• (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>) y (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(<i>N</i> -Bencil- <i>N</i> -metilcarbamoiltío)-3-fenil-1-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrofenil)azetidín-2-ona (221) (227).....	123
• (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>) y (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-[4-Bencil-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,4-diazapentil]-2-fenil-3-(4-nitrofenil)tiirano (224).....	125
• (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>) y (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-[4-Bencil-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,4-diazapentil]-2,3-difeniltiirano (225).....	126
• Reacción de 5-fenil-2-(<i>N</i> -metil)bencilamino-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolio-4-olato (3) con benzaldehído (201).....	127
• Reacción de 5-fenil-2-(<i>N</i> -metil)bencilamino-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolio-4-olato (3) con 4-metoxibenzaldehído (202).....	127

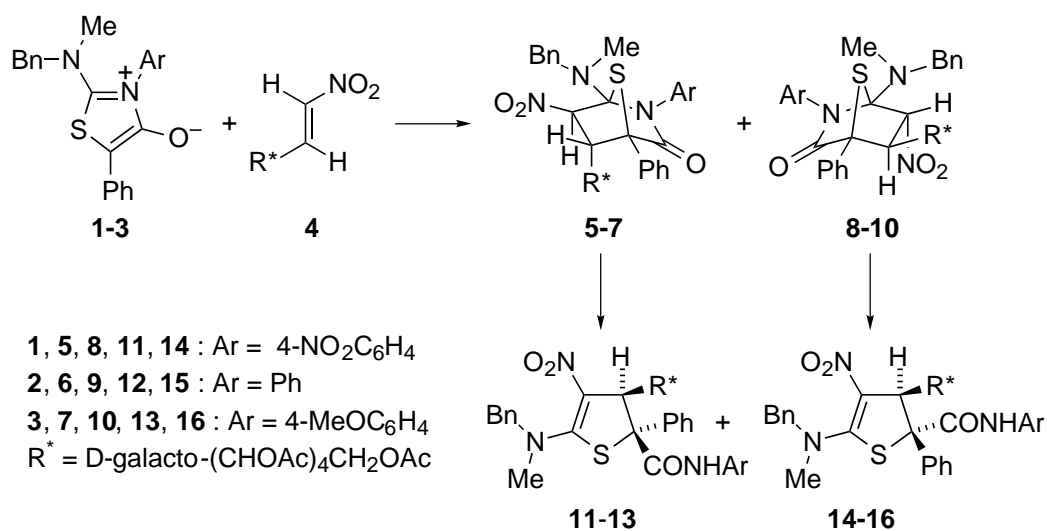
3.3.6. REACCIONES DE 27 CON COMPUESTOS CARBONÍLICOS	128
• (2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>) y (2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-1-(2',3'-epitio-2',3'-difenil)propanoíl-3-feniltetrahidroimidazol-2-ona (229).....	128
• (2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>) y (2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-1-[2',3'-epitio-2'-fenil-3'-(4-metoxifenil)]propanoíl-3-feniltetrahidroimidazol-2-ona (230).....	129
• (2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>) y (2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-1-{2',3'-epitio-2'-fenil-3'-[4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)]fenil}propanoíl-3-feniltetrahidroimidazol-2-ona (231) y (<i>E</i>)-3-fenil-1-{2'-fenil-3'-[4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)fenil]acrilóil}tetrahidroimidazol-2-ona (233).....	130
• (<i>E</i>)-3-fenil-1-[2'-fenil-3'-(4-nitrofenil)acrilóil]tetrahidroimidazol-2-ona (232).....	132
3.3.7. REACCIONES DE 1-3 CON DIPOLARÓFILOS NITROGENADOS	133
• 4-Etoxicarbonil-5-[<i>N</i> -etoxicarbonil- <i>N</i> -(4-nitrofenil)]carbamoíl-5-fenil-2-(<i>N</i> -metil)bencilamino-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -1,3,4-tiadiazol (251)	133
• 1-Etoxicarbonil-6-etoxicarboniltío-4,6-difenil-3-(<i>N</i> -metil)bencilamino-1 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -1,2,4-triazín-5-ona (252).....	134
• 1-Etoxicarbonil-6-etoxicarboniltío-6-fenil-4-(4-metoxifenil)-3-(<i>N</i> -metil)bencilamino-1 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -1,2,4-triazín-5-ona (253).....	135
4. CONCLUSIONES	137
5. BIBLIOGRAFÍA	143

1. INTRODUCCIÓN

Las cicloadiciones 1,3-dipolares constituyen una parte muy importante de la metodología disponible para sintetizar sistemas heterocíclicos.¹⁻³ La naturaleza 1,3-dipolar de los heterociclos mesoiónicos invitaba a explorar su reactividad frente a sistemas insaturados y así, durante las tres últimas décadas, se ha demostrado su gran utilidad como materiales de partida en numerosas aplicaciones sintéticas.¹⁻²¹ Sin embargo, durante el transcurso de nuestras investigaciones, pudimos comprobar que la información disponible sobre los sistemas mesoiónicos era insuficiente para predecir o explicar con cierta precisión la evolución de algunas de sus reacciones de cicloadición.²²⁻²⁴

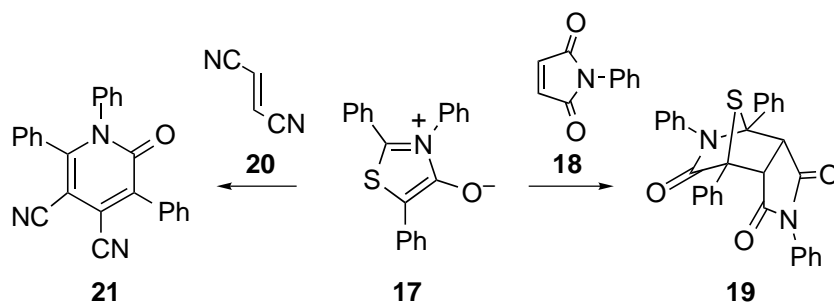
Una de las líneas de investigación que se desarrolla en nuestro Departamento está orientada al estudio experimental y teórico de procesos cicloaditivos en los que se induce asimetría mediante un auxiliar quiral ligado a alguno de los reactivos. En estos estudios, hemos observado que algunas cicloadiciones en las que participan heterociclos mesoiónicos transcurren de forma diferente a como estaba descrito para sistemas estructuralmente similares. Así, al estudiar la reacción de los 3-aryl-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos (**1-3**) con nitroolefinas quirales, como **4**, obtuvimos los 4,5-dihidrotiofenos **11-16**. Los cicloaductos intermedios **5-10** (Esquema 1) se detectaron mediante resonancia magnética en experiencias realizadas a baja temperatura y aun algunos pudieron aislarse.^{22,23}

La reacción de **1-3** con otras nitroolefinas quirales o aquirales como el β -*trans*-nitroestireno sólo introdujo modificaciones estereoquímicas en el anillo de dihidrotiofeno.



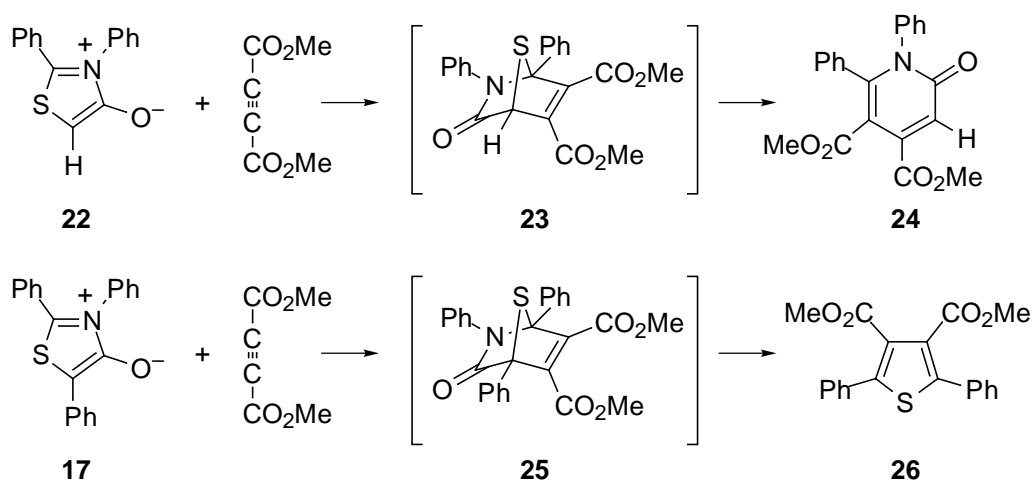
Esquema 1

Con anterioridad a estos trabajos, nunca se había descrito que la cicloadición 1,3-dipolar de un sistema de 1,3-tiazolio-4-olato con olefinas originase 4,5-dihidrotiofenos; en cambio, existía abundante documentación que demostraba que la reacción de los 1,3-tiazolio-4-olatos con los dipolarófilos olefínicos se detiene en los cicloaductos intermedios o evoluciona a las correspondientes piridonas, como ocurre en las reacciones de **17** con *N*-fenilmaleimida, **18**, y fumaronitrilo, **20**, en las que se aíslan los compuestos **19** y **21**, respectivamente (Esquema 2).²⁵



Esquema 2

Asimismo, se ha descrito que la cicloadición 1,3-dipolar del 2,3-difenil-1,3-tiazolio-4-olato, **22**, con acetilendicarboxilato de dimetilo origina la piridona **24**, aunque el 2,3,5-trifenil-1,3-tiazolio-4-olato, **17**, conduce, en las mismas condiciones al tiofeno **26** (Esquema 3).²⁶

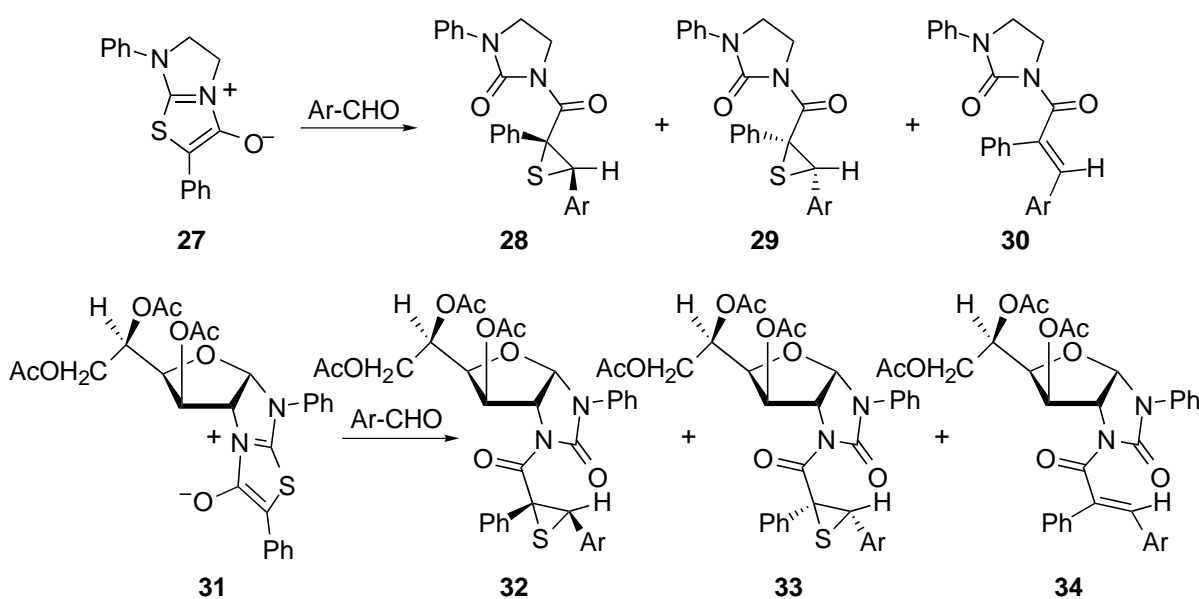


Esquema 3

Estos resultados parecían indicar que la descomposición térmica de los cicloaductos **23** y **25** estaba más controlada por los efectos estéricos que por los efectos electrónicos. Ambas retrocicloadiciones generan un pequeño fragmento termodinámicamente estable, S o PhNCO, y un sistema heterocíclico. La formación de la piridona **24** tiene lugar por extrusión de azufre a partir de **23**, mientras que la formación de **26** por eliminación de isocianato de fenilo ocurre a

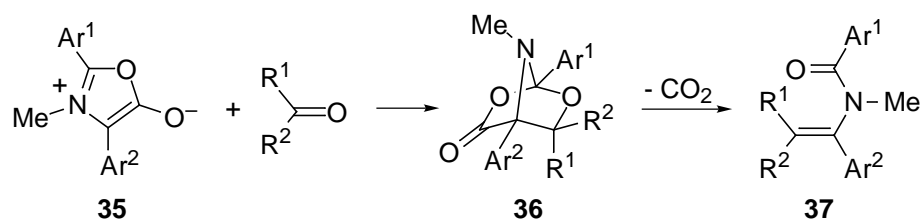
partir del cicloaducto intermedio **25**, más congestionado estéricamente que **23**.²⁶

Por otra parte, nuestro grupo de investigación ha descrito recientemente que en la reacción del sistema mesoiónico imidazo[2,1-*b*]tiazolio-4-olato **27** (y de su versión quiral **31**) con aldehídos aromáticos la apertura de los cicloaductos inicialmente formados conduce a los tíranos **28** y **29** (ó **32** y **33**), junto con cantidades variables de la olefina **30** (ó **34**), dependiendo del aldehído utilizado (Esquema 4).²⁴



Esquema 4

En los escasos antecedentes bibliográficos existentes sobre reacciones de compuestos carbonílicos con heterociclos mesoiónicos nunca se había descrito el aislamiento de este tipo de compuestos. Así, a partir de los 2,4-diaril-3-metil-1,3-oxazolio-5-olatos (**35**) se aislaron *N*-acilenaminas como **37**, por apertura del cicloaducto intermedio **36**,²⁷ aunque en un estudio posterior con 1,3-oxazolio-4-olatos se lograron aislar los correspondientes cicloaductos (Esquema 5).²⁸

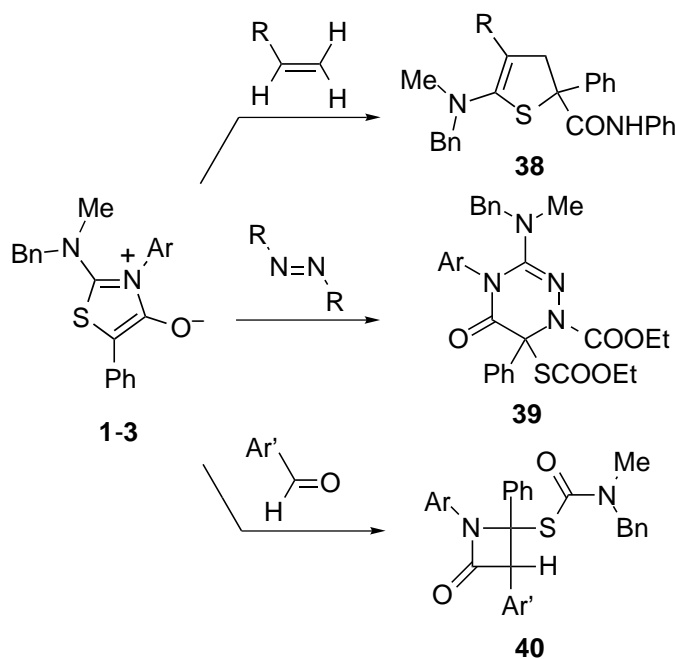


Esquema 5

A la vista de estos resultados, y a pesar de la información que se ha ido acumulando sobre la reactividad de los heterociclos mesoiónicos en reacciones de cicloadición, consideramos que aún es difícil predecir la evolución que seguirán los cicloaductos inicialmente formados.

Por ello, con objeto de clarificar algunos aspectos de la reactividad de las tioisomünchnonas, en esta Tesis Doctoral hemos abordado el estudio experimental y teórico de la reactividad de los 3-aryl-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos (**1-3**) frente a dipolarófilos que contienen dobles enlaces carbono-carbono (como la metil vinil cetona y el acrilonitrilo), dobles enlaces nitrógeno-nitrógeno (como el azodicarboxilato de dietilo) y dobles enlaces carbono-oxígeno (como los aldehídos aromáticos).

Los productos aislados en estas reacciones han sido, respectivamente, 2,3-dihidrotiofenos (**38**), 1,2,4-triazín-5-onas (**39**) y azetidín-2-onas (**40**) (Esquema 6).



También hemos investigado la reacción de **1-3** con compuestos acetilénicos, que ha conducido, como podía anticiparse, a 2-piridonas.

Los datos existentes sobre la reactividad de los 2-amino-1,3-tiazolio-4-olatos **27** y **31** se han completado con el estudio de su comportamiento frente a algunos de los dipolarófilos mencionados. Los resultados obtenidos permiten explicar las diferencias de reactividad observadas entre los sistemas monocíclicos **1-3** y los sistemas policíclicos fusionados como **27** y **31** (Esquema 4).

Finalmente, se ha realizado un análisis teórico a nivel semiempírico de las reacciones de cicloadición descritas en esta Memoria, cuyo resultado permite justificar las observaciones realizadas.

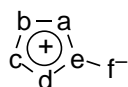
2. PARTE TEÓRICA

2.1. HETEROCICLOS MESOIÓNICOS

Los heterociclos conjugados pueden clasificarse en dos grandes grupos. El primero incluye los heterociclos que pueden representarse satisfactoriamente por estructuras covalentes no cargadas y son isoconjugados con carbociclos aromáticos o antiaromáticos. El término isoconjugado lo utilizamos tal y como lo define Dewar: *dos sistemas son isoconjugados cuando tienen el mismo número de átomos conectados, conjugados de forma similar y con el mismo número de electrones π* .^{29,30} En el otro grupo se clasifican los heterociclos que no pueden representarse mediante una estructura covalente no cargada, siendo la única representación aceptable una de tipo dipolar, que se selecciona de entre las varias que contribuyen como formas canónicas a la forma mesómera de la molécula. A los heterociclos de este segundo grupo se los denomina ‘betaínas mesómeras’ y se definen como *moléculas conjugadas neutras que sólo pueden representarse mediante estructuras dipolares en las que tanto la carga positiva como la negativa están deslocalizadas en el sistema electrónico π* .³¹

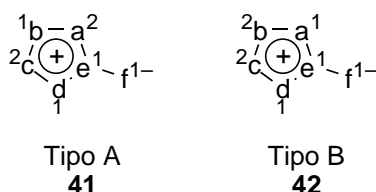
Entre las betaínas mesómeras que han recibido mayor atención se encuentran los heterociclos mesoiónicos. Aunque Katritzky indicó,³² en 1955, que los heterociclos mesoiónicos eran un tipo de betaínas mesómeras, Barker y Ollis recomendaron retener para ellos el término ‘mesoiónico’, que definieron como *un heterociclo de cinco miembros que no puede ser representado adecuadamente por una estructura covalente, que posee un sextete de electrones π asociado a los cinco átomos del anillo y que se describe mejor como un híbrido en resonancia entre todas las formas cargadas posibles*.^{33,34}

Debido a que los heterociclos mesoiónicos no pueden representarse mediante una estructura covalente clásica, suelen utilizarse representaciones como la que se muestra a continuación:

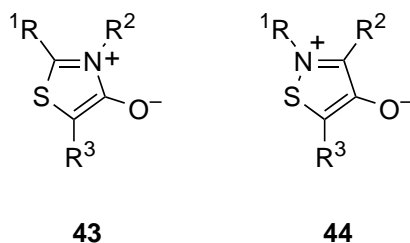


En ellas se refleja la existencia de una carga positiva asociada a los cinco átomos del anillo y una carga negativa asociada al átomo exocíclico.

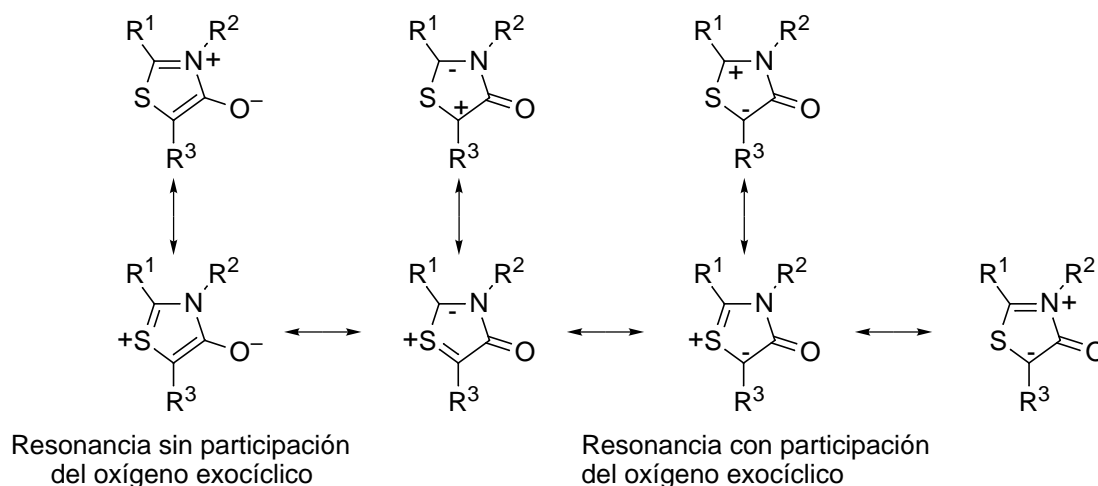
Existen dos tipos de sistemas mesoiónicos, A y B, representados por las estructuras **41** y **42**, respectivamente.



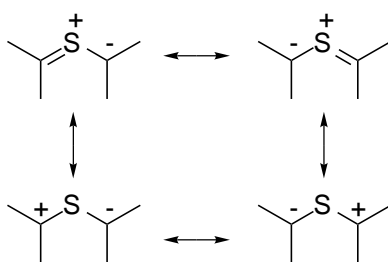
Los superíndices indican el número de electrones que cada átomo aporta al sistema π del anillo, mientras que las letras a , b , c , d , e y f representan átomos de carbono o heteroátomos adecuadamente substituidos. Estas disposiciones exigen que a y c sean heteroátomos divalentes o trivalentes en **41**, lo que es de aplicación también para b y c en la estructura **42**. Los heterociclos 1,3-tiazolio-4-olato (**43**) y 1,2-tiazolio-4-olato (**44**) ejemplifican los sistemas **41** y **42**, respectivamente.



La posición de los heteroátomos tiene un efecto marcado sobre las propiedades físicas y químicas de estos compuestos. Así, la estructura **43** puede representarse mediante formas cargadas que corresponden a las estructuras sextete y octete (Esquema 7) análogas a las de un iluro de tiocarbonilo (Esquema 8).



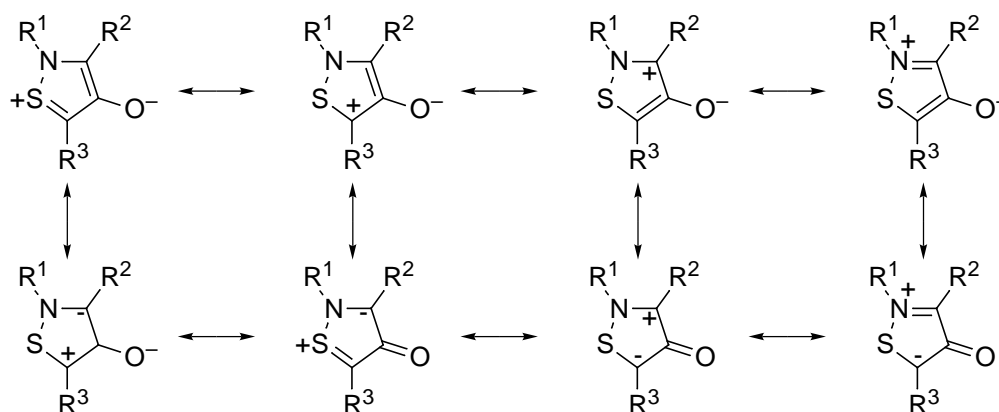
Esquema 7. Estructuras resonantes del sistema de 1,3-tiazolio-4-olato.



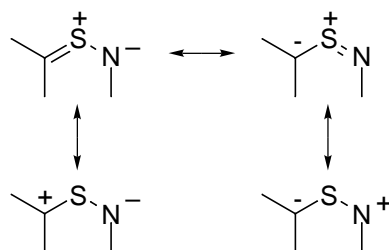
Esquema 8. Estructuras resonantes de un iluro de tiocarbonilo.

Por tanto, se puede considerar a **43** como un 1,3-dipolo de tipo alilo con estabilización interna del octete, por lo que es previsible que reaccione con una amplia variedad de dipolarófilos.³⁵⁻⁴⁴

Las formas canónicas que describen la estructura de **44** (Esquema 9) no son análogas a las de una imina de tiocarbonilo (Esquema 10), el 1,3-dipolo estructuralmente relacionado con el sistema de 1,2-tiazolio-4-olato (**44**).

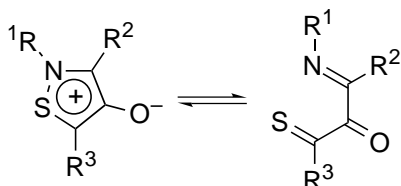


Esquema 9. Estructuras resonantes del sistema de 1,2-tiazolio-4-olato.



Esquema 10. Estructuras resonantes de una imina de tiocarbonilo.

Es por ello que los heterociclos mesoiónicos del tipo B no participan en cicloadiciones 1,3-dipolares, sino que se protonan rápidamente en el átomo exocíclico o bien se abren fácilmente para dar tautómeros de valencia acíclicos cuyo comportamiento químico es diferente (Esquema 11).⁴²

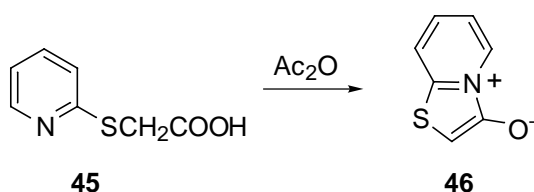


Esquema 11

La reactividad de los heterociclos mesoiónicos del tipo A frente a diversos dipolarófilos los convierte en materias de partida adecuadas para la síntesis de una vasta gama de heterociclos.

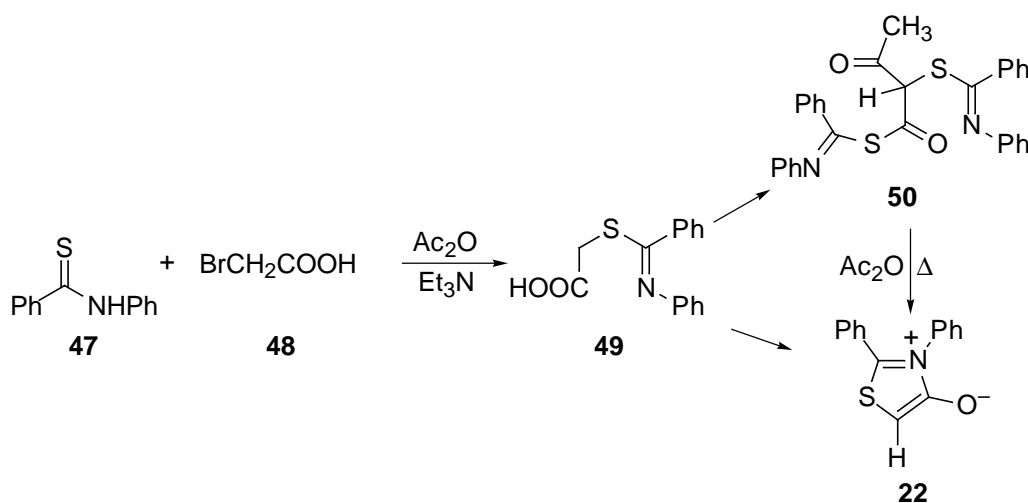
2.2. SÍNTESIS DE 1,3-TIAZOLIO-4-OLATOS

El primer derivado de un sistema de 1,3-tiazolio-4-olato fue descrito por Duffin y Kendall en 1951 para justificar la estructura del producto de deshidratación **46** obtenido por reacción del ácido (2-piridiltio)acético, **45**, con anhídrido acético (Esquema 12).⁴⁵



Esquema 12

En 1964 Otha y colaboradores describieron una síntesis de lo que creyeron ser un sistema de 1,3-tiazolio-4-olato por ciclodeshidratación del ácido **49**, obtenido a partir de tiobenzanilida, **47**, y ácido bromoacético, **48**, (Esquema 13).⁴⁶

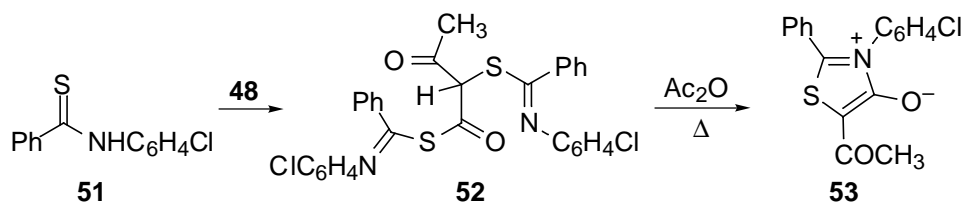


Esquema 13

Sin embargo, las características físicas del producto no coincidían con las de un heterociclo (**22**) que tuviese una estructura de iluro de tiocarbonilo.

Potts *et al.* repitieron esta reacción obteniendo el producto descrito previamente como agujas incoloras de p.f. 195-196 °C al que asignaron la estructura **50**.⁴⁷ Este compuesto procede, probablemente, de la reacción de la tiobenzanilida, **47**, con el anhídrido mixto derivado de

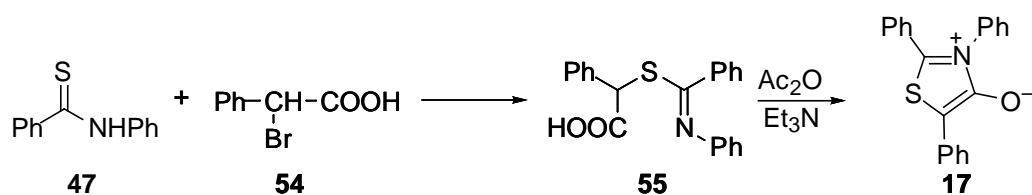
49 y anhídrido acético, seguida de una *C*-acilación. La reacción de la tiobenzop-*p*-cloroanilida, **51**, con ácido bromoacético, **48**, originó, en las mismas condiciones, el compuesto **52** que se convirtió con elevado rendimiento en el acetilderivado **53** con anhídrido acético caliente (Esquema 14).⁴⁸



Esquema 14

El curso de la reacción indicada en el Esquema 13 no se vio alterado por pequeñas variaciones en las proporciones de los reactivos, sin embargo, cuando se aumentó considerablemente la cantidad de trietilamina y la concentración de los reactivos, la ciclodeshidratación de **49** (para dar **22**) se convirtió en el proceso favorecido frente a la condensación con tiobenzanilida (para dar **50**). Así, el tratamiento de **49** durante cinco minutos con un pequeño volumen de una mezcla 1:3 de anhídrido acético-trietilamina (el necesario para disolver el producto), condujo a **22** cuya cristalización se provocó rascando rápidamente las paredes del matraz; en estas condiciones no se observó la *C*-acilación de **22**.

La síntesis de **17** se consigue también mediante un proceso aparentemente más sencillo en el que, a partir de tiobenzanilida (**47**) y ácido α -bromofenilacético (**54**), el ácido **55** sufre una rápida ciclación en diferentes condiciones originando el heterociclo buscado (Esquema 15).

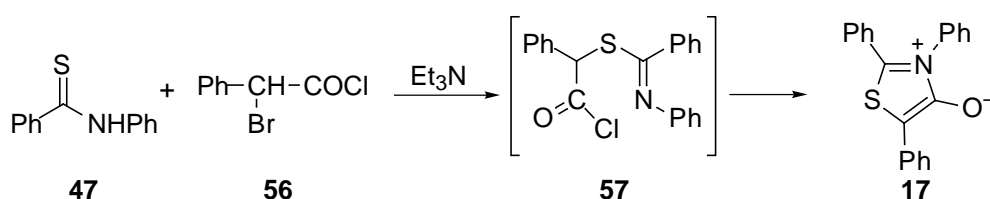


Esquema 15

En otros sistemas mesoiónicos también se ha observado el efecto estabilizante de los sustituyentes aromáticos, independientemente de su posición.⁴⁹⁻⁵⁰

Las complicaciones encontradas al utilizar el procedimiento de la ciclodeshidratación obligaron a poner a punto rutas alternativas para sintetizar los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato, y así, Potts y col. describieron en 1977 la preparación de estos sistemas mesoiónicos modifican-

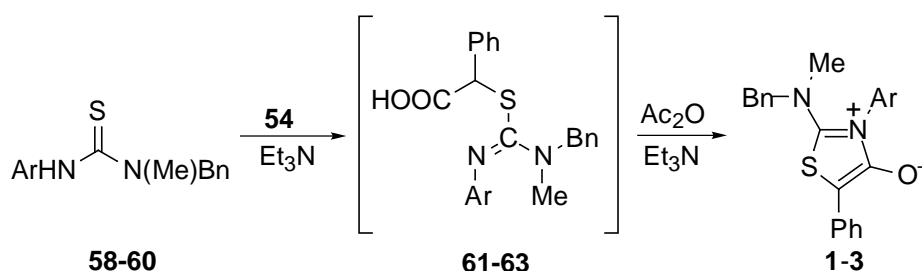
do ligeramente el procedimiento sintético al emplear un haluro de α -haloacilo en lugar de un α -haloácido y anhídrido acético.⁵¹ Se trata, en suma, de la reacción de un 1,3-binucleófilo mono-prótico con un 1,2-bielectrófilo. Este procedimiento permitió reducir la secuencia de dos etapas de la ciclodeshidratación a una sola. La reacción de la tioamida *N*-monosustituida **47** (1,3-binucleófilo) con el cloruro de α -bromofenilacetilo (**56**) (1,2-bielectrófilo) en presencia de trietilamina originó, probablemente a través del intermedio **57**, que no se aisló, el sistema mesoiónico **17** (Esquema 16).



Esquema 16

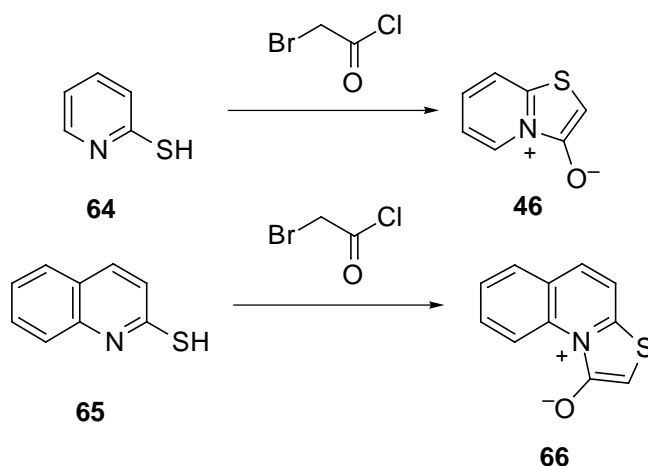
De esta manera, los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato procedentes de tioureas *N,N,N'*-trisustituidas, que no se habían podido obtener por ciclodeshidratación de los ácidos tioglicólicos correspondientes, se sintetizaron fácilmente a partir del haluro de α -haloacilo.

Sin embargo, las condiciones de reacción propuestas por Potts no siempre son necesarias, pues nuestro grupo de investigación ha descrito la preparación de los sistemas mesoiónicos **1-3** por *S*-alquilación de las tioureas **58-60** con ácido α -bromofenilacético, **54**, en benceno-trietilamina y posterior ciclación de los ácidos tioglicólicos intermedios (**61-63**) con una mezcla de anhídrido acético-trietilamina (Esquema 17).^{22,23}



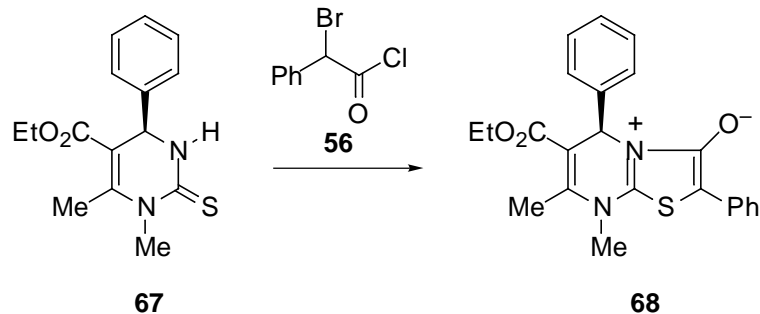
Esquema 17

Potts también ha llevado a cabo la transformación de la 2-mercaptopiridina (**64**) y la 2-mercaptoquinolina, **65**, en los heterociclos mesoiónicos **46** y **66**, respectivamente, utilizando cloruro de α -bromoacetilo como reactivo (Esquema 18).⁵²



Esquema 18

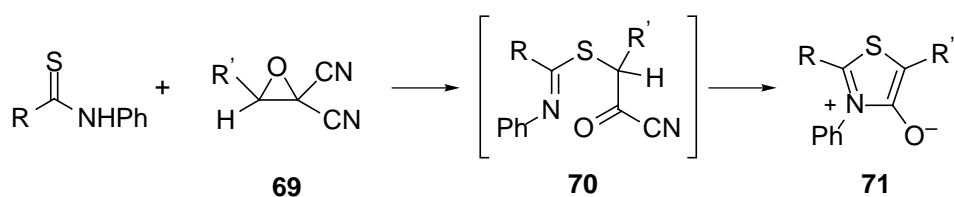
Recientemente, los haluros de α -haloacilo se han utilizado para preparar tioisomünchnonas, isomünchnonas y betaínas fusionadas con dihidropirimidinas (Esquema 19),¹⁴ en un intento de aplicar estos sistemas a la preparación de derivados de dihidropirimidina conformacionalmente restringidos.



Esquema 19

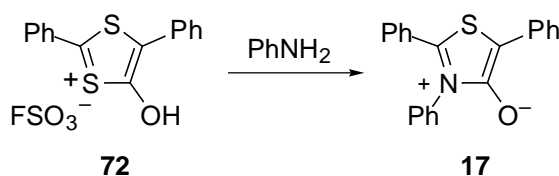
Tanto Potts como otros investigadores han aplicado repetidamente los dos métodos descritos para obtener una gran variedad de heterociclos.⁵³⁻⁵⁷

Una interesante modificación de estos métodos es la reacción de tioamidas con *gem*-dicianoepóxidos (**69**), que se comportan como derivados de cetenas monosustituidas, en los que la posición del ataque nucleofílico se ha invertido (Esquema 20).⁵⁸⁻⁶¹ Aunque los intermedios no se han aislado, la reacción puede visualizarse como la apertura del epóxido por el azufre con eliminación de cianuro de hidrógeno para dar **70**; la conversión en **71** puede ocurrir directamente o a través de la cetena generada por pérdida de HCN.



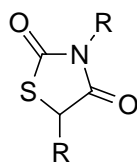
Esquema 20

Otro método de preparación del sistema 1,3-tiazolio-4-olato es la reacción que sufre **72** cuando se trata con anilina; en ella se elimina sulfuro de hidrógeno y se obtiene **17** con un elevado rendimiento (Esquema 21).⁶²



Esquema 21

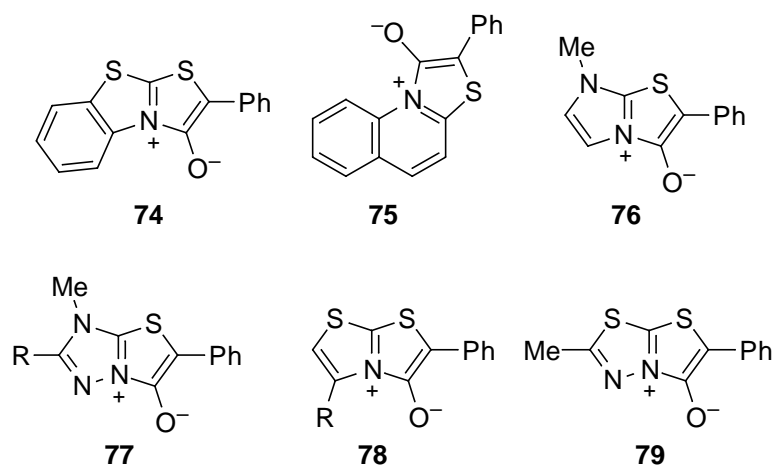
Otra alternativa para la preparación de estos heterociclos es la alquilación de rodaninas, **73**, seguida del tratamiento con una base, método que han utilizado Barton y col. para preparar varios 2-tioalquilderivados.⁶³



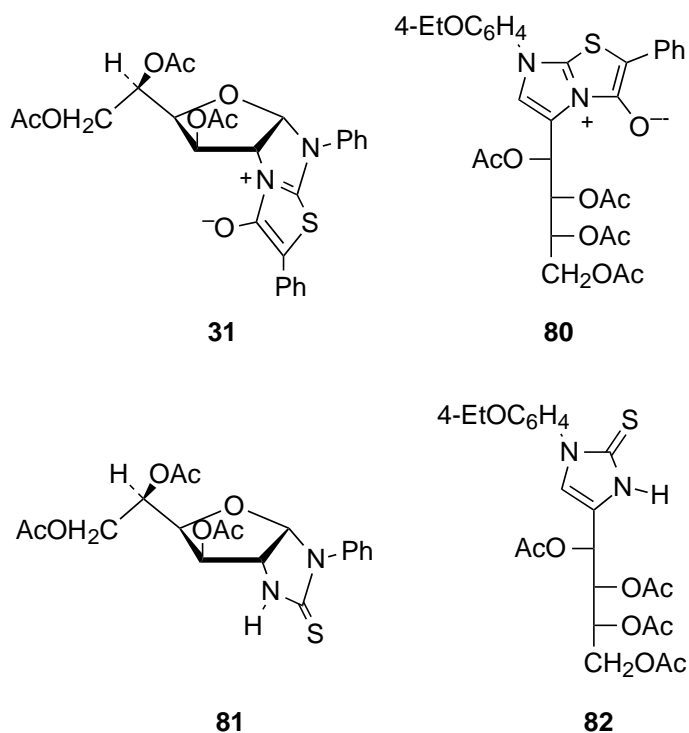
73

De lo dicho hasta aquí se deduce que, en la mayor parte de los casos, se requiere una tioamida monosustituida para sintetizar el sistema de 1,3-tiazolio-4-olato. El grupo tiocarbonilo se encuentra en numerosos sistemas heterocíclicos y éste ofrece la oportunidad de preparar una gran variedad de tiazoles mesoiónicos fusionados a otros anillos. Así, tanto por ciclodeshidratación de un intermedio tioglicólico como por reacción de una tioamida cíclica con el adecuado 1,2-bielectrófilo, se ha descrito la preparación de los heterociclos 2-feniltiazolo[2,3-*b*]benzotiazolio-3-olato, **74**,⁶⁴ 2-feniltiazolo[3,2-*a*]quinolinio-1-olato, **75**,⁵² 2-fenil-7-metilimidazo[2,1-*b*]tiazolio-3-olato, **76**,⁵³ 2-fenil-7-metiltiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazolio-3-olato, **77**,⁵³ 2-feniltiazolo-[2,3-*b*]tiazolio-3-olato, **78**,⁵⁴ y 6-fenil-2-metiltiazolo[2,3-*b*]tiadiazolio-5-

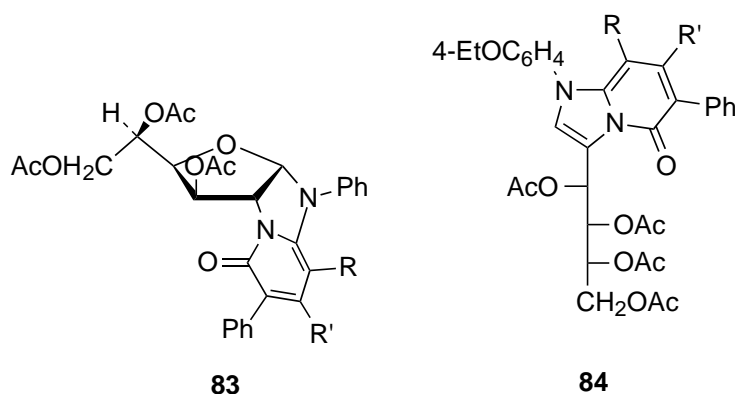
olato, **79**.⁵⁴



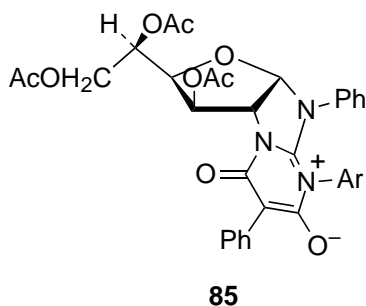
Más recientemente, en nuestro laboratorio se ha aplicado esta metodología para sintetizar los sistemas quirales **31** y **80** a partir de las tioureas cíclicas **81** y **82**, respectivamente.⁶⁵



Las reacciones de cicloadición de **31** y **80** con dipolarófilos acetilénicos, llevadas a cabo en benceno o tolueno a reflujo, han conducido, de manera fácil y selectiva, a las imidazo[1,2-*a*]piridín-4-onas **83** y **84**.⁶⁵



En una publicación posterior se describe el comportamiento de **31** frente a isocianatos de arilo, reacción mediante la cual se transformó en las betaínas mesómeras conjugadas **85**.⁶⁶



Finalmente, el Esquema 4 (pág. 5) reproduce los resultados de la cicloadición 1,3-dipolar de **31** y de su análogo **27** con aldehídos aromáticos.²⁴ Para preparar el compuesto **27** se utilizó un método similar al utilizado para sintetizar los compuestos **31** y **80**, partiendo en este caso del *N*-feniltetrahidroimidazol-2-tiona.

Los compuestos **27** y **31** se han empleado en esta Tesis para evaluar la influencia que tiene la fusión con otros anillos o la presencia de un voluminoso fragmento procedente de un resto de azúcar protegido sobre el comportamiento de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato.

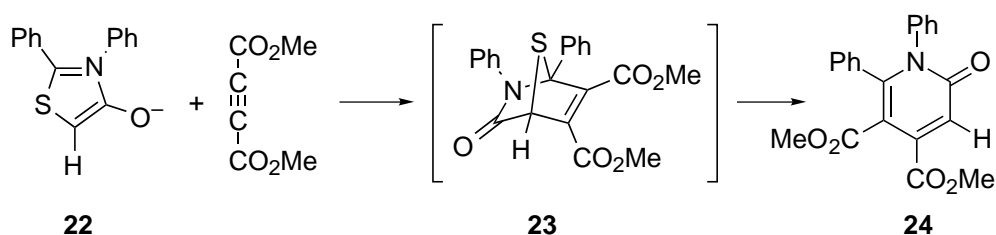
2.3. REACTIVIDAD DE LOS SISTEMAS DE 1,3-TIAZOLIO-4-OLATO FRENTE A DIPOLARÓFILOS ACETILÉNICOS

Las reacciones de cicloadición de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato con dipolarófilos acetilénicos han sido exploradas por numerosos grupos de investigación. En estos estudios se ponen de manifiesto sorprendentes diferencias de comportamiento que, de momento, no han sido completamente justificadas, si bien se ha argumentado que los efectos estéricos parecen tener más influencia sobre el curso de la reacción que los efectos electrónicos. En esta Tesis analizaremos cómo afecta al resultado de las cicloadiciones la naturaleza del sustituyente que ocupa la posición 2 del sistema mesoiónico, así como la rigidez estructural inducida por la fusión del heterociclo a otros anillos.

2.3.1. Antecedentes.

En las reacciones de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato con dipolarófilos acetilénicos en benceno a reflujo, el producto de reacción procede de la extrusión de azufre o de la eliminación de un isocianato a partir del cicloadducto intermedio, no aislado, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes del heterociclo mesoiónico.

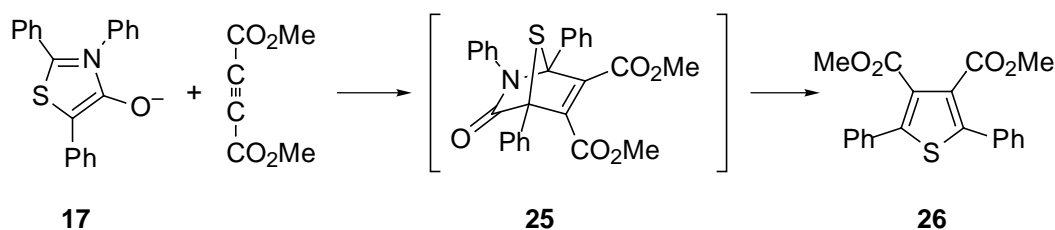
Potts *et al.* han descrito que el 2,3-difenil-1,3-tiazolio-4-olato, **22**, reaccionó con acetilendicarboxilato de dimetilo dando lugar a la 1,6-difenil-4,5-dimetoxycarbonilpirid-2-ona, **24**, tras perder azufre el cicloadducto inicial **23** (Esquema 22).²⁶ La variación del sustituyente aromático en el C-2 del heterociclo no altera el curso de la reacción que evoluciona de la misma manera cuando se emplea dibenzoilacetileno como dipolarófilo.



Esquema 22

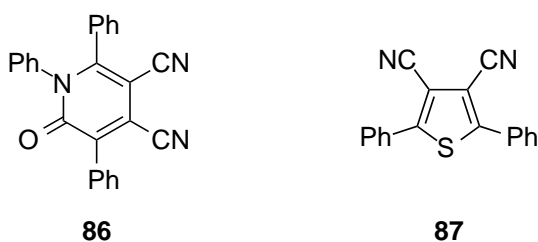
Sin embargo, la introducción de un fenilo en C-5 cambia el curso de la reacción apreciablemente. Así, el 2,3,5-trifenil-1,3-tiazolio-4-olato, **17**, reacciona con acetilendicarboxilato de dimetilo más lentamente que **22**. Sin embargo, en este caso, se forma el 2,5-difenil-3,4-

dimetoxicarboniltiofeno, **26**, con un 90% de rendimiento por eliminación de isocianato de fenilo (detectado por cromatografía de gases) a partir del cicloaducto **25** (Esquema 23). También el dibenzoilacetileno originó un tiofeno similar con un 42% de rendimiento.



Esquema 23

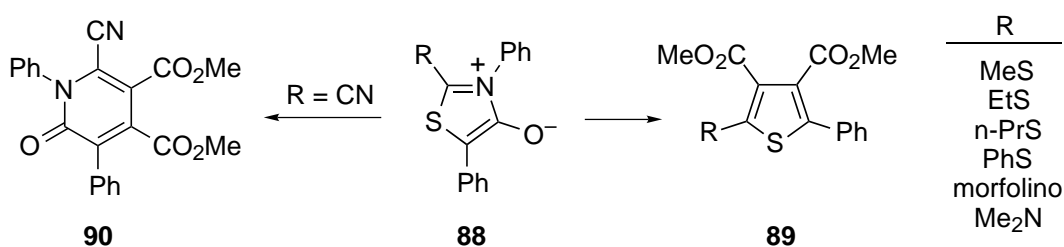
En cambio, mientras que el hexafluoro-2-butino reacciona con **17** para dar el 2,5-difenil-3,4-bis(trifluorometil)tiofeno, el igualmente reactivo dicianoacetileno conduce a una mezcla de la 4,5-diciano-1,3,6-trifenil-2(1*H*)-piridona, **86**, y del 3,4-diciano-2,5-difeniltiofeno, **87**, con rendimientos del 44% y 95%, respectivamente.²⁵



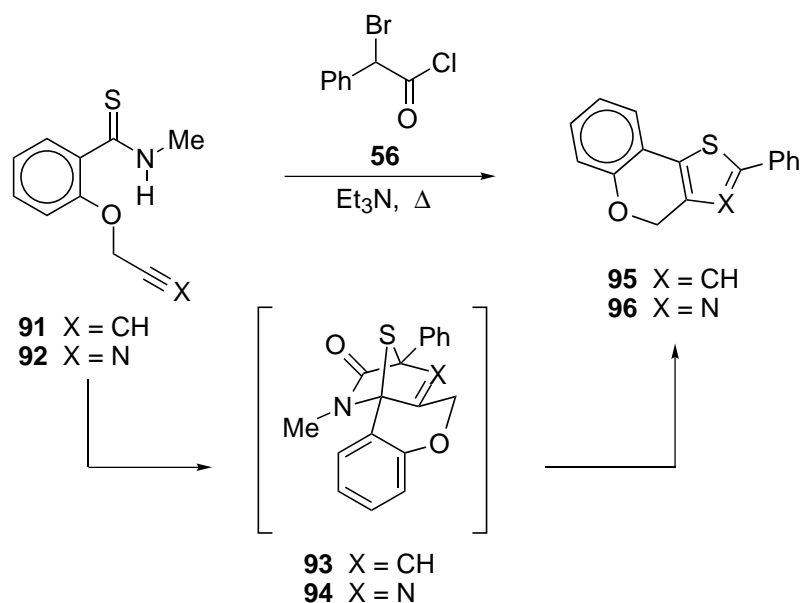
Todos estos resultados sugieren que la descomposición térmica del cicloaducto primario podría estar más controlada por efectos estéricos que por efectos electrónicos. Las cicloadiciones anteriores son particularmente interesantes por la facilidad con que ocurren y por las condiciones suaves en las que se elimina el átomo de azufre.

La reacción de **17** con difenilacetileno no originó un producto bien definido, como tampoco lo hicieron el 2-metil-1-butén-3-ino, el 1-metoxi-2-butén-3-ino y el 3-hidroxi-1-hexino; asimismo, las inaminas condujeron a la formación de mezclas alquitranosas intratables.

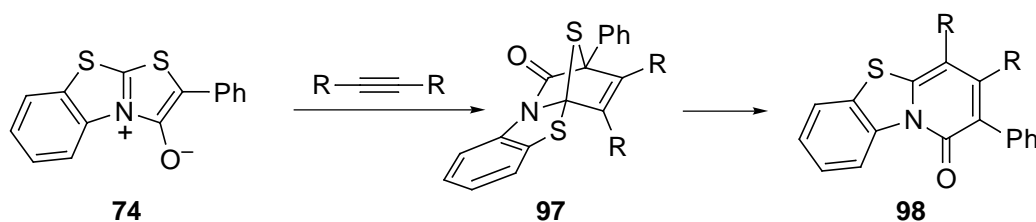
Años más tarde, Potts y col. describen la síntesis de los sistemas mesoiónicos tipo **88** en los que el grupo fenilo unido a C-2 de **17** y **22** está substituido por MeS, EtS, *n*-PrS, PhS, morfolino y Me₂N. En las reacciones de cicloadición de estos compuestos con acetilendicarboxilato de dimetilo se obtuvo, en todos los casos, el correspondiente tiofeno (**89**) y no se observó la formación de piridonas. Curiosamente, en la reacción de **88** (R = CN) el producto mayoritario fue, sin embargo, la piridona **90** (Esquema 24).⁵¹

**Esquema 24**

También han sido Potts y col. los que han obtenido tiofenos en la cicloadición intramolecular de sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato con triples enlaces. Cuando los derivados propargílicos **91** y **92** se trataron con cloruro de α -bromofenilacetilo, **56**, los compuestos mesoiónicos intermedios, no aislados, sufrieron una rápida cicloadición intramolecular para dar los tiofenos **95** y **96**, a través de los correspondientes cicloaductos intermedios **93** y **94** por pérdida de isocianato de metilo (Esquema 25). El análisis de los crudos de reacción no mostró la presencia de 2-piridonas.⁶⁷

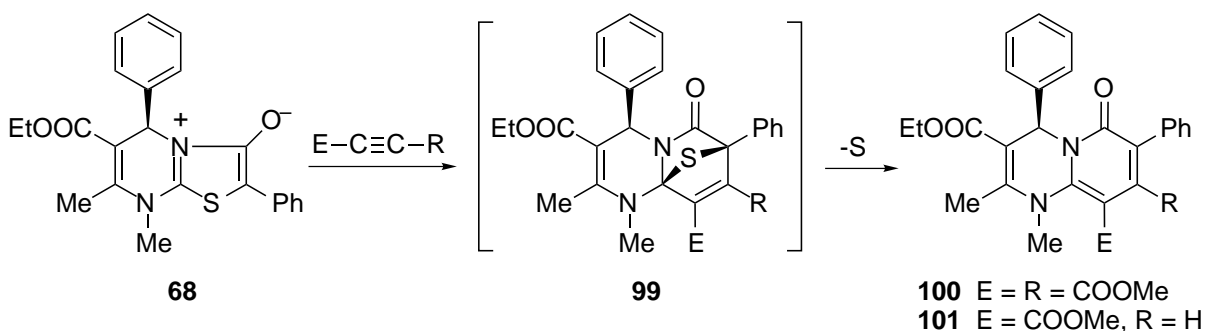
**Esquema 25**

Por otra parte, cuando el sistema mesoiónico está fusionado a otro heterociclo, sólo se obtienen piridonas. Así, el compuesto **74** reaccionó con acetilendicarboxilato de dimetilo (R = CO₂Me, dibenzoilacetileno (R = COPh) y hexafluoro-2-butino (R = CF₃) para dar las piridonas **98** (Esquema 26).⁶⁴



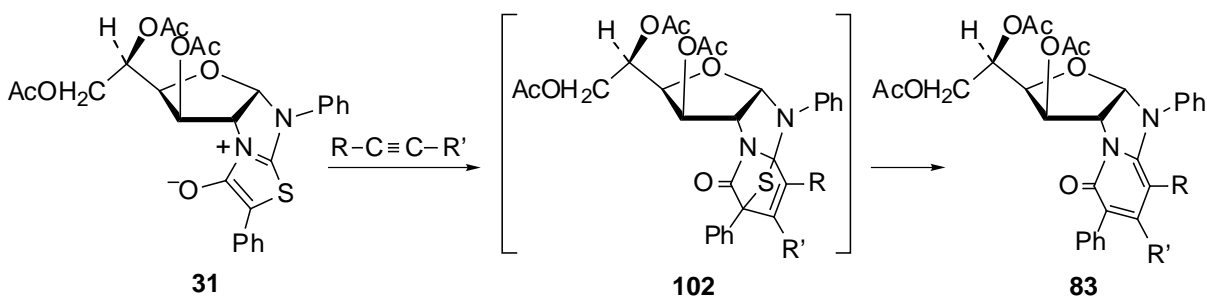
Esquema 26

Recientemente, Kappe y col. han descrito que la reacción de la tiosisomünchnona **68** con acetilendicarboxilato de dimetilo y propiolato de metilo en tolueno a 100 °C origina las piridopirimidinas **100** y **101** con rendimientos elevados (Esquema 27).¹⁴

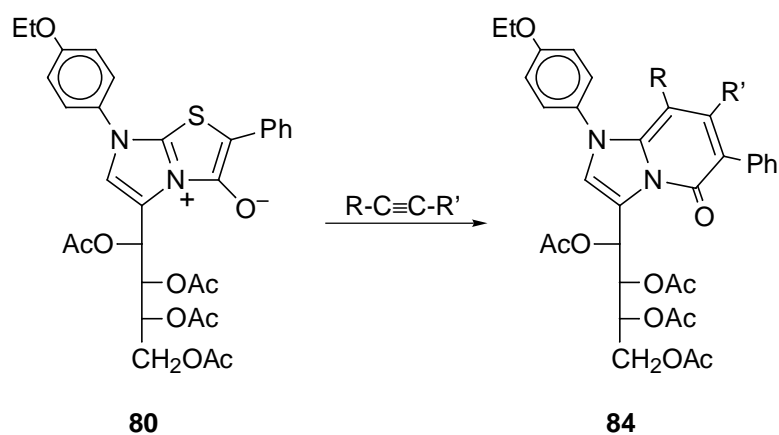


Esquema 27

Nuestro grupo de investigación ha estudiado las cicloadiciones 1,3-dipolares de los sistemas mesoiónicos policíclicos fusionados **31** y **80** con varios dipolarófilos acetilénicos. En todos los casos se aislaron las piridonas **83** (Esquema 28) y **84** (Esquema 29), respectivamente, generadas por pérdida de azufre a partir de los cicloaductos, inicialmente formados que no se aislaron.⁶⁵



Esquema 28



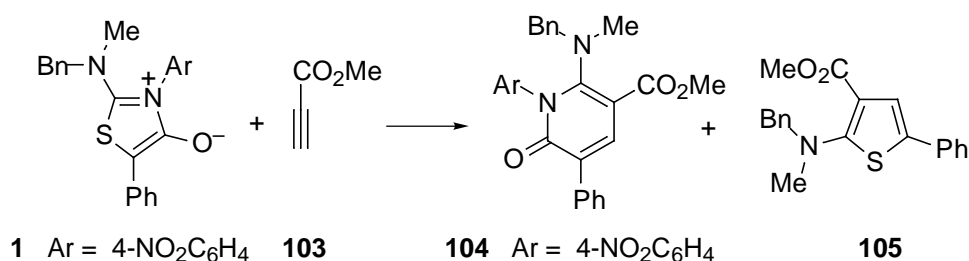
Esquema 29

2.3.2. Nuevas investigaciones.

2.3.2.1. RESULTADOS

Aunque los resultados obtenidos en la reacción de las tioisomünchnonas **31** y **80** con los dipolarófilos acétilénicos (Esquemas 28 y 29) son coherentes con los antecedentes sobre este tipo de reacciones, hemos considerado que los compuestos **31** y **80** son sistemas policíclicos rígidos con sustituyentes voluminosos, por lo cual su reactividad no tiene por qué coincidir necesariamente con la de sistemas análogos más sencillos. Por ello, en esta Tesis hemos explorado la reactividad de los heterociclos mesoiónicos **1-3** con dipolarófilos acetilénicos.

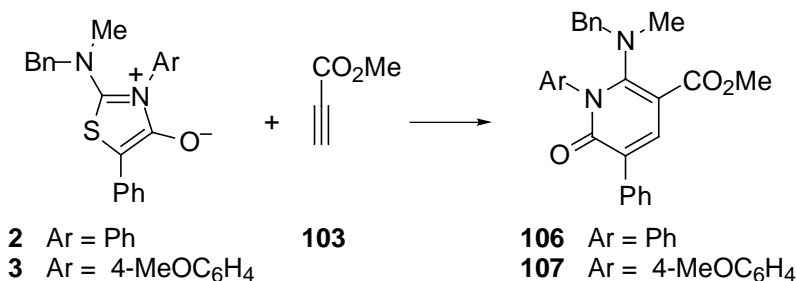
La reacción de **1** con propiolato de metilo, **103** en diclorometano a temperatura ambiente condujo a una mezcla de la piridona **104** (75 %) y el tiofeno **105** (10%) (Esquema 30).



Esquema 30

Sin embargo, la reacción del 3-fenil- y del 3-(4-metoxifenil)-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olato, **2** y **3**, con propiolato de metilo en las mismas condiciones originó regioespecíficamente las piridonas **106** y **107** (Esquema 31).

Las reacciones se dieron por terminadas al cabo de una hora y tras un cuidadoso examen de las mezclas crudas de reacción, mediante RMP, se descartó la formación de tiofenos.



Esquema 31

Por otra parte, no se observó ninguna evolución cuando el compuesto **2** se trató con fenilpropiolato de etilo en condiciones de reacción similares.

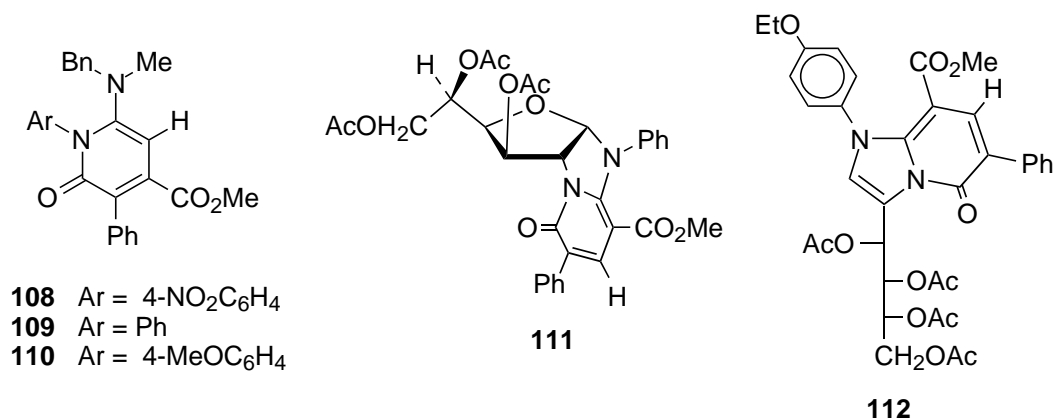
2.3.2.2. ANÁLISIS ESTRUCTURAL

La estructura propuesta para los compuestos **104**, **106** y **107** está de acuerdo con todos sus datos espectroscópicos. La Tabla 1 recoge los desplazamientos químicos más significativos de los espectros de RMP.

Tabla 1. Desplazamientos químicos (δ , ppm) medidos en los espectros de RMP de los compuestos **104**, **106** y **107** (en CDCl₃).

Comp.	H-4	Ph	Ar	CH ₂	COOMe	NMe	OMe
104	8'12 s	8'25-6'82 m	8'25-6'82 m	3'98 s	3'89 s	2'49 s	
106	8'10 s	7'74-6'78 m	7'74-6'78 m	3'96 s	3'87 s	2'46 s	
107	8'09 s	7'73-6'88 m	7'73-6'88 m	3'96 s	3'86 s	2'48 s	3'82

A pesar de haber utilizado un dipolarófilo asimétrico, el propiolato de metilo, solamente se detectó y aisló un regioisómero en cada reacción, para el que descartamos las estructuras **108-110** basándonos en consideraciones espectroscópicas. El fuerte desapantallamiento del único protón del anillo de 2-piridona (8'09-8'12 ppm) está justificado por su proximidad al grupo metoxicarbonilo situado en C-5 y al fenilo que ocupa la posición 3. El mismo entorno químico presentan los protones del anillo de piridona de **111** y **112**, que resuenan a 7'99 y 8'15 ppm, respectivamente.⁶⁵ En cambio, el protón heterocíclico de **108-110** debería resonar a campo más alto.⁶⁸



Por otra parte, las señales correspondientes a los fenilos situados en el carbono 3 de **104**, **106** y **107** aparecen como multipletes, con un patrón de acoplamiento similar al que presentan los protones aromáticos de **111** y **112**. Este hecho está de acuerdo con la ausencia de sustituyentes en el C-4 lo que permite una disposición coplanar de los anillos de fenilo y piridona. La anisotropía del grupo carbonilo vecino provoca el desdoblamiento de las señales del grupo fenilo en forma de multipletes complejos.

La Tabla 2 muestra los datos de RMC de los compuestos **104**, **106** y **107**. Las experiencias DEPT demuestran que las señales que aparecen a 140'0 ppm en el espectro de **104**, a 124'4 ppm en el espectro de **105** y a 139'6 ppm en los espectros de **106** y **107** no corresponden a carbonos cuaternarios.

Tabla 2. Desplazamientos químicos (δ , ppm) medidos en los espectros de RMC de los compuestos **103-106** (en CDCl₃).

Comp.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₂	CH ₃	C=O
104	162'3	126'9	140'0	105'5	156'8	59'2	52'3 40'0	165'2
105	163'2	128'8	124'4	113'4	–	62'1	51'3 42'4	166'1
106	162'8	126'2	139'6	104'8	157'5	58'9	52'0 39'7	165'5
107	163'0	125'9	139'6	104'5	157'7	58'9	55'5 52'0 40'0	165'6

Para asignar la estructura al tiofeno **105** hemos considerado que el grupo metoxycarbonilo se encuentra localizado en posición contigua al grupo dialquilamino, basándonos en la hipótesis de que **105** se forma a partir del mismo cicloaducto que conduce a la piridona **104**.

2.3.2.3. CÁLCULOS TEÓRICOS

El estudio teórico de la reacción de las tioisomünchnonas **1-3** con propiolato de metilo (**103**) se ha realizado a nivel semiempírico utilizando el método PM3⁶⁹ que se encuentra entre las opciones del paquete de programas GAUSSIAN 94W.⁷⁰

La Tabla 3 muestra los coeficientes y las energías de los orbitales moleculares frontera (OMF) de todos los reactivos.

Tabla 3. Coeficientes* y energía de los OMF de los compuestos **1-3** y **103**.

Comp.	Orbital	Energía (eV)	c ₁	c ₂	c ₃	c ₄	c ₅
1	HOMO	-7'85	-0'19	-0'28	0'15	0'14	0'51
	LUMO	-1'81	-0'36	0'58	-0'30	-0'01	0'29
2	HOMO	-7'50	-0'18	-0'26	0'15	0'14	0'51
	LUMO	-1'39	-0'40	0'63	-0'37	-0'02	0'29
3	HOMO	-7'47	-0'21	-0'26	0'15	0'14	0'53
	LUMO	-1'81	-0'39	0'64	-0'38	-0'02	0'30
103	HOMO	-11'57	0'00	0'00	0'00		
	LUMO	0'17	-0'60	-0'42	0'61		

*La numeración de los coeficientes se corresponde con la de los átomos en cada compuesto.

Las diferencias de energía de los HOMOs y LUMOs de **1-3** y **103** indican que en los tres procesos predomina la interacción HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo} (8'02 > ΔE > 7'64 e.V.) sobre la interacción opuesta HOMO_{dipolarófilo}-LUMO_{dipolo} (10'18 > ΔE > 9'76 e.V.) por lo que estas cicloadiciones 1,3-dipolares pertenecen al tipo I de la clasificación de Sustmann, cicloadiciones que se caracterizan por estar controladas por el HOMO del dipolo.^{71,72}

La energía de los HOMOs de **2** y **3** es comparable (-7'50 y -7'47 e.V., respectivamente) y algo mayor que la energía del HOMO de **1** (-7'85 e.V.). Esta pequeña diferencia justifica la mayor reactividad de **2** y **3**, cuyas cicloadiciones pudieron darse por terminadas en 1 hora, mientras que la reacción de **1** necesitó 3 horas para completarse.

Según los postulados de la Teoría de los Orbitales Moleculares Frontera, tras identificar la pareja de orbitales HOMO/LUMO de energía más próxima, puede predecirse la regioselectividad considerando los tamaños relativos de los coeficientes atómicos en dichos orbitales moleculares. Según Fukui, las reacciones siguen la dirección que marca el máximo solapamiento de los orbitales frontera.⁷³⁻⁷⁵

La Figura 1 muestra, como ejemplo, las dos posibles aproximaciones HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo} de **1** y **103** que conducirían a los cicloaductos regioisómeros **113** y **114**.

La aproximación en planos paralelos de **1** y **103** que enfrenta los mayores coeficientes es la que acerca el carbono 3 del dipolarófilo al carbono 5 del dipolo (Figura 1a). Esta aproximación conduciría al cicloaducto **113**, que por pérdida de azufre se transformaría en la piridona **104** (Esquema 32). En cambio, la aproximación menos favorecida (Figura 1b) generaría el cicloaducto **114** y a partir de él podría obtenerse la piridona **115**.

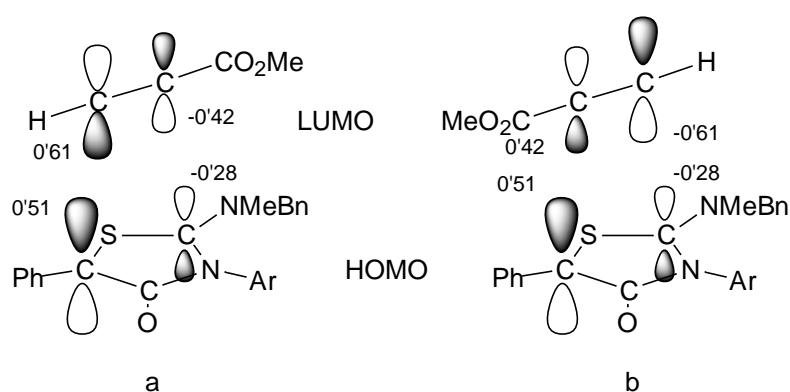
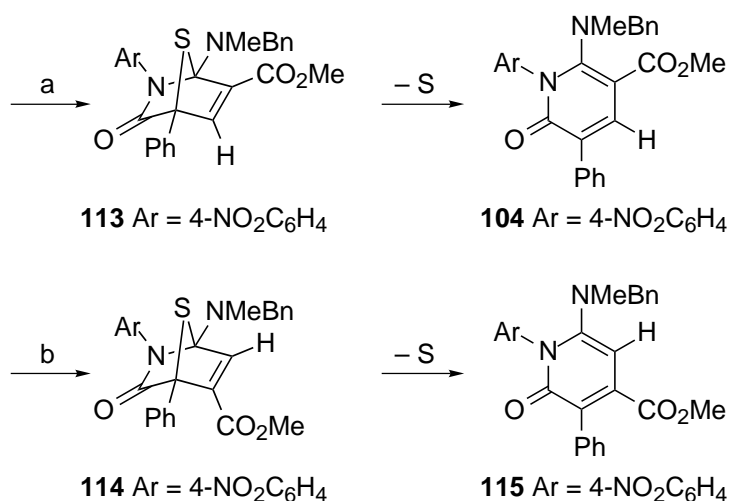


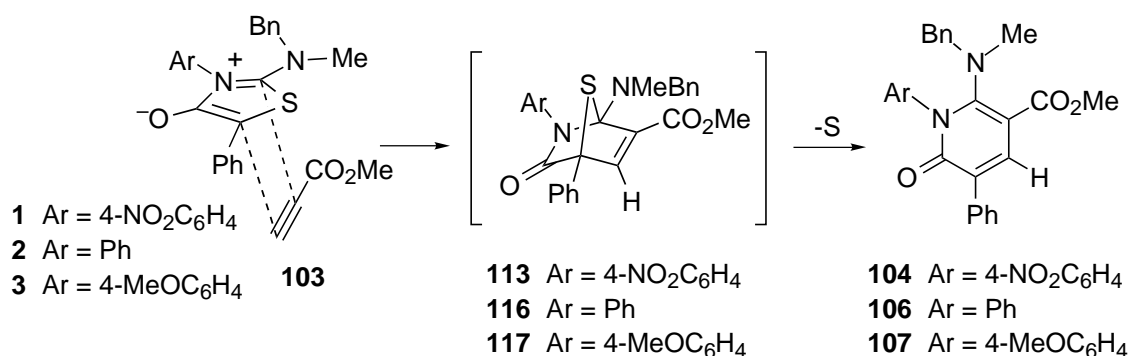
Figura 1. Representación esquemática de las dos posibles aproximaciones del HOMO de **1** (Ar = 4-NO₂C₆H₄) al LUMO de **103**.



Esquema 32

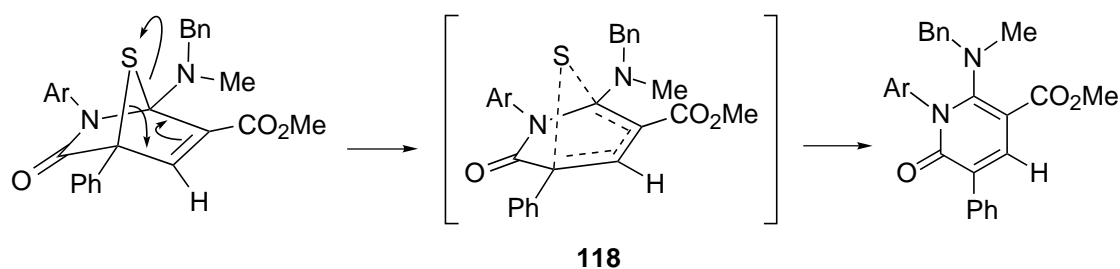
2.3.2.4. DISCUSIÓN

La formación de las piridonas **104**, **106** y **107** se representa en el Esquema 33. La aproximación de los heterociclos **1-3** al propiolato de metilo, **103**, origina los correspondientes cicloaductos intermedios **113**, **116** y **117**, que no hemos podido detectar, pero cuya estructura puede deducirse de la de las piridonas obtenidas.

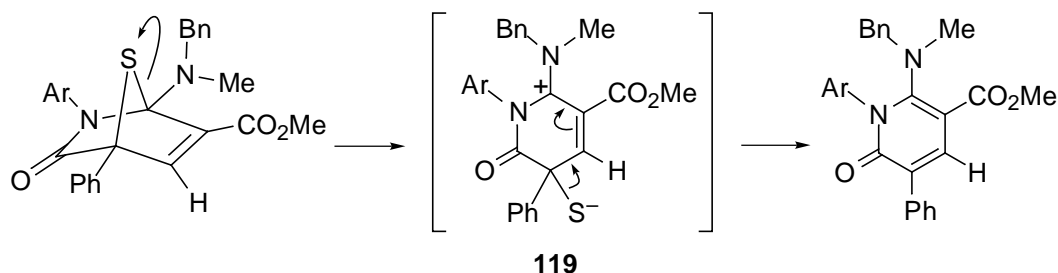


Esquema 33

La extrusión del azufre, detectado en el seno de las correspondientes mezclas de reacción, puede transcurrir mediante un proceso retroquelotrópico concertado (Esquema 34) o bien por etapas (Esquema 35).

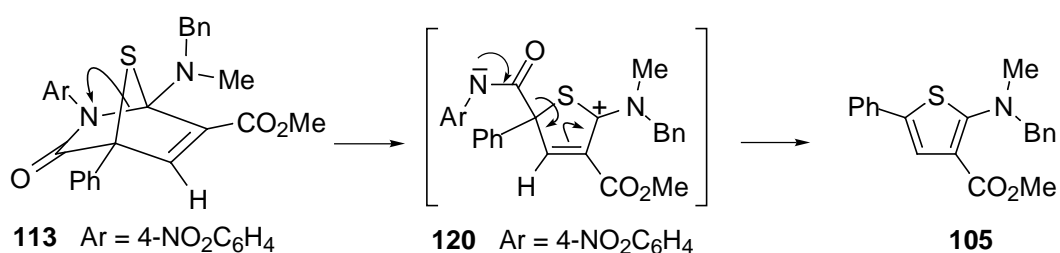


Esquema 34

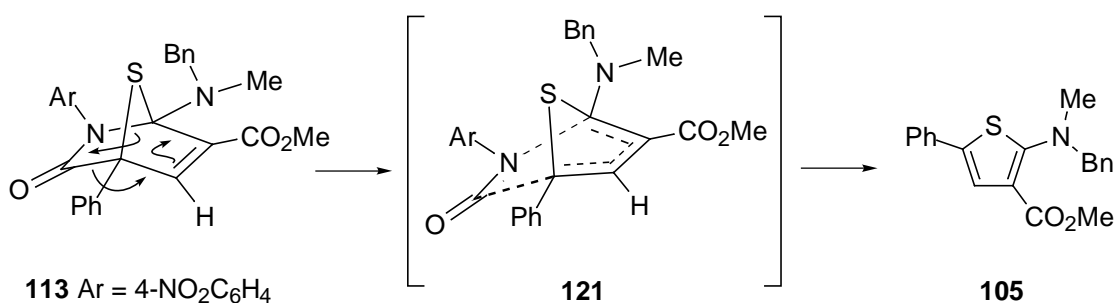


Esquema 35

La naturaleza del grupo arilo unido al nitrógeno endocíclico debe afectar tanto a la estabilidad de la estructura de transición **118** como a la del intermedio dipolar **119**. Los grupos fenilo y 4-metoxifenilo favorecen la extensión de la conjugación en **118** y contribuyen a deslocalizar la carga positiva de **119**. Por el contrario el grupo 4-nitrofenilo ayuda a romper el enlace carbono-nitrógeno ya que estabiliza el intermedio dipolar **120** (Esquema 36). De esta manera se justificaría la formación del tiofeno **105**, al que también conduciría un proceso retrocicloaditivo concertado acompañado de la eliminación de isocianato de 4-nitrofenilo (Esquema 37).



Esquema 36



Esquema 37

Aunque, como ya hemos comentado, se han aducido razones estéricas para explicar la formación de piridonas y tiofenos a partir de tioisomünchnonas²⁵, en nuestro caso parece evidente que el efecto electrónico del grupo arilo unido al nitrógeno endocíclico influye en la evolución del cicloaducto intermedio.

El efecto mesómero del grupo dialquilamino contribuiría a que los procesos de apertura de los cicloaductos no fuesen concertados ya que dispersa la carga que aparece en el carbono cabeza de puente tanto si se fragmenta el enlace carbono-azufre como el enlace carbono-nitrógeno.

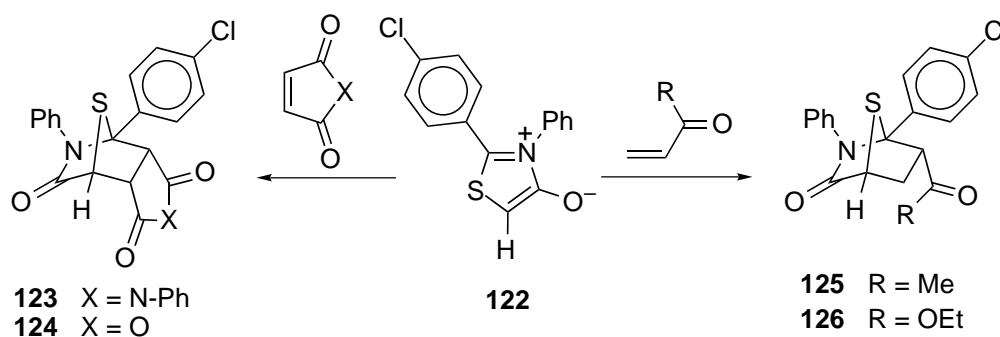
2.4. REACCIÓN DE LOS SISTEMAS DE 1,3-TIAZOLIO-4-OLATO FRENTE A DIPOLARÓFILOS ETILÉNICOS

2.4.1. Antecedentes.

En las referencias bibliográficas en que se apoyan nuestras investigaciones se describe que la reacción de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato con olefinas deficientes de electrones origina cicloaductos estables, que raras veces se fragmentan en las condiciones de la reacción y, cuando lo hacen, generan piridonas.

Así, se ha descrito que diversos derivados di- y trisustituídos del sistema mesoiónico 1,3-tiazolio-4-olato forman con relativa facilidad cicloaductos estables con maleato y fumarato de dimetilo, *N*-fenilmaleimida, metil vinil cetona, anhídrido maleico, *trans*-dibenzoiletileno, acrilato de etilo, metacrilato de etilo, crotonato de etilo, acrilonitrilo y fumaronitrilo. Sin embargo, no pudo aislarse ningún producto mayoritario de la reacción con norborneno, norbornadieno, tetracianoetileno, 4-cianopiridina y chalcona. Las olefinas ricas en electrones, tales como el etil vinil éter, originaron mezclas de reacción complejas de las que no pudo aislarse ningún producto.²⁵

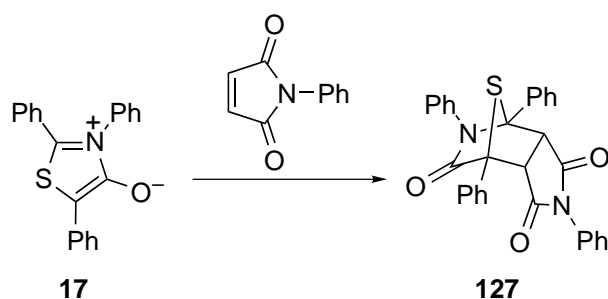
El 2-(4-clorofenil)-3-fenil-1,3-tiazolio-4-olato, **122**, reacciona con *N*-fenilmaleimida en benceno a 80 °C durante 12 horas para dar el cicloaducto estable, **123**. La configuración *endo* se asignó con ayuda de los datos de RMN y de los procedentes de la caracterización de un aducto similar (**124**) formado con anhídrido maleico. Las olefinas asimétricas metil vinil cetona y acrilato de etilo condujeron a **125** y **126**, respectivamente (Esquema 38).²⁵ La ausencia de sustituyente en el C-5 del heterociclo mesoiónico facilitó la asignación configuracional del cicloaducto formado.



Esquema 38

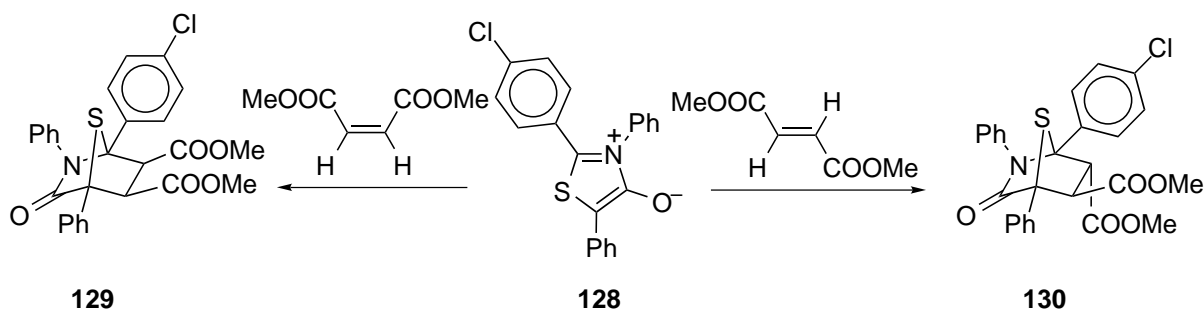
El 2,3,5-trifenil-1,3-tiazolio-4-olato, **17**, también originó cicloaductos estables, que se obtuvieron en una sola forma estereoquímica, con *trans*-dibenzoiletileno, *N*-fenilmaleimida, fumarato de etilo y anhídrido maleico. En cambio, con metil vinil cetona se obtuvieron mezclas de los cicloaductos *exo* y *endo* y con acrilonitrilo o metacrilato de etilo se obtuvo predominantemente un isómero, aunque se observó el otro mediante cromatografía en capa fina.²⁵

Al comparar **17** con **122** se observa que la existencia de un fenilo en C-5 reduce significativamente la velocidad de reacción con la *N*-fenilmaleimida, considerándose concluida sólo después de tres días. De nuevo se formó exclusivamente el aducto *endo* (**127**) (Esquema 39). Sin embargo, la presencia de sustituyentes en ambas cabezas de puente complicó las asignaciones configuracionales, que tuvieron que basarse en los desplazamientos químicos.



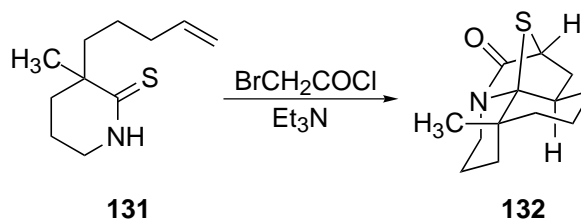
Esquema 39

Las reacciones del 2-(4-clorofenil)-3,5-difenil-1,3-tiazolio-4-olato, **128**, con maleato y fumarato de dimetilo permitieron obtener los correspondientes cicloaductos **129** y **130** (Esquema 40). Al primero se le asignó inicialmente una configuración *endo*, basada en sus datos de RMN, y en cuanto al segundo, se consideró que tenía el grupo metoxycarbonilo unido al C-5 en disposición *exo* con respecto al puente de azufre. La difracción de rayos X mostró que debían invertirse estas asignaciones configuracionales.⁷⁶



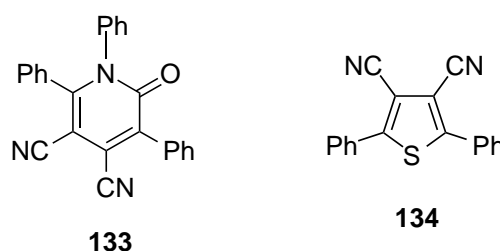
Esquema 40

Recientemente, Padwa *et al.* han estudiado la cicloadición intramolecular de olefinas unidas a sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato.^{12,13,77} Así, por ejemplo, la tiolactama **131** reaccionó con cloruro de α -bromoacetilo para dar, en un solo paso, el sistema policíclico **132** (Esquema 41).



Esquema 41

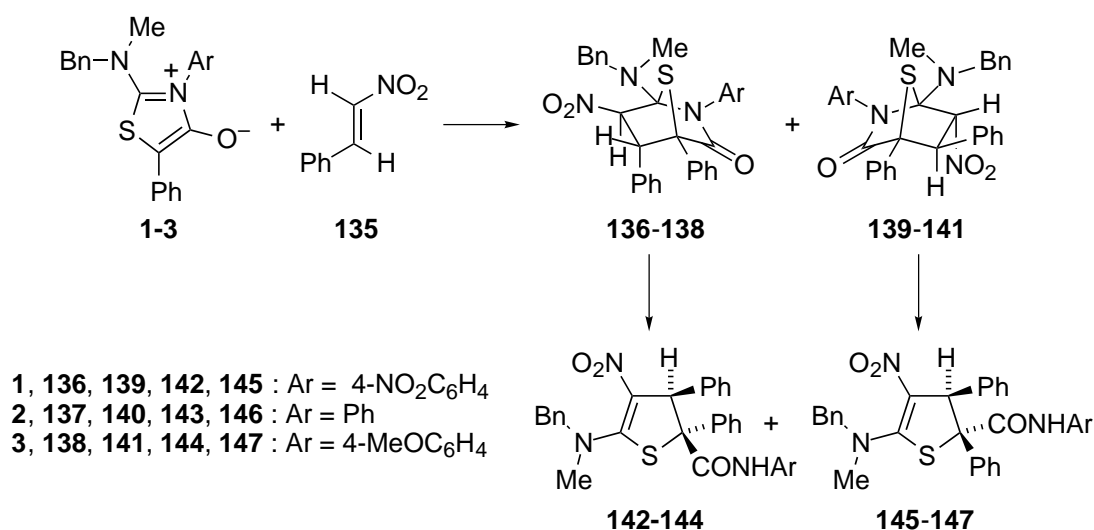
En ocasiones, los cicloadductos inicialmente formados se transformaron espontáneamente. Al calentar en benceno a reflujo durante 89 horas una mezcla de **17** y fumaronitrilo se obtuvo la piridona **133**. Esta piridona también se obtuvo como producto minoritario a partir de **17** y dicianoacetileno, siendo el 3,4-diciano-2,5-difeniltiofeno, **134**, el producto mayoritario.



El tratamiento de algunos cicloadductos con metóxido de sodio también provocó la eliminación de sulfuro de hidrógeno. Este método puede ser conveniente para preparar piridonas como alternativa a la utilización de dipolarófilos acetilénicos.

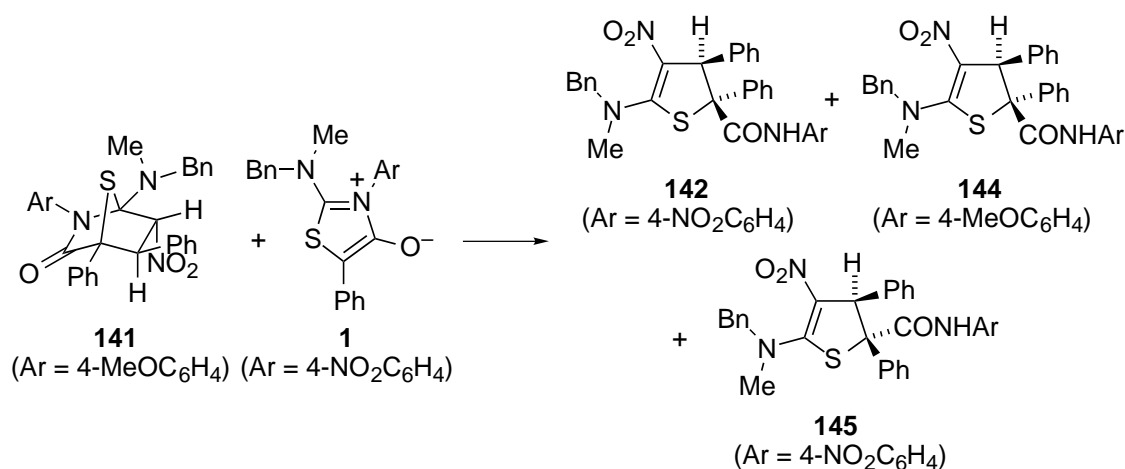
Recientemente, hemos demostrado que en la reacción de los 3-aryl-5-fenil-2-(*N*-metil)-bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos (**1-3**) con nitroolefinas se obtienen dihidrotiofenos.^{22,23} Los cicloadductos intermedios formados en estas reacciones pudieron ser detectados y, en algunos casos, aislados. El Esquema 42 compendia la reacción de **1-3** con *trans*-nitroestireno, **135**, donde, obviamente, los productos se aislaron como mezclas racémicas.

La reacción es regioespecífica y cuando se substituyó el *trans*-nitroestireno por nitroolefinas quirales derivadas de carbohidratos pudo comprobarse que la adición a la nitroolefina transcurría con completa diastereoselectividad facial (Esquema 1, pág. 3).



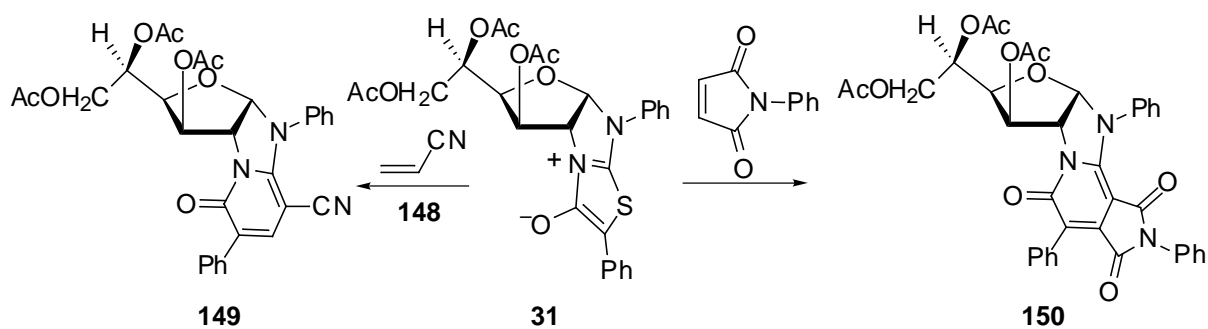
Esquema 42

Asimismo, pudimos demostrar que la formación de los cicloadductos es reversible ya que cuando a una disolución clorofórmica del cicloadducto **141** se añadió una cantidad equimolar del heterociclo **1** se formaron los dihidrotiofenos **142**, **144** y **145** (Esquema 43).

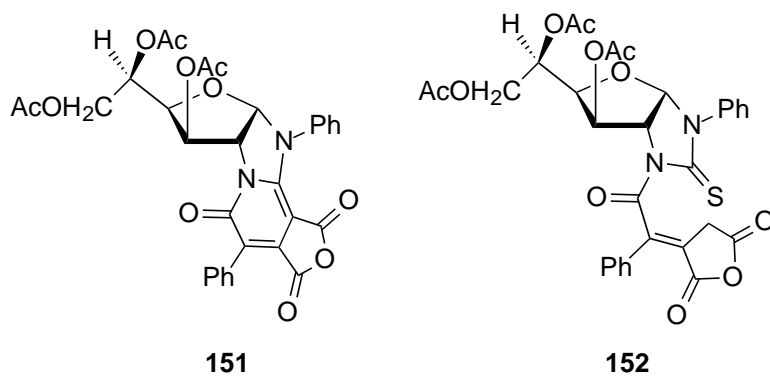


Esquema 43

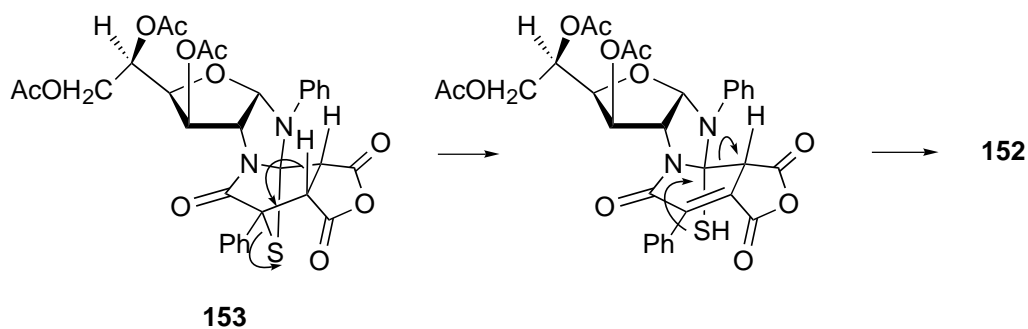
Otras olefinas deficientes de electrones (acrilonitrilo, **148**, *N*-fenilmaleimida) reaccionan con **31**, un 2-amino-1,3-tiazolio-4-olato fusionado a un sistema de glicopirantetrahidroimidazol, para dar las 2-piridonas **149** y **150**, presumiblemente por eliminación de H₂S a partir de los cicloadductos intermedios (Esquema 44).⁷⁸

**Esquema 44**

La reacción de **31** con anhídrido maleico dio lugar, también mayoritariamente, a la 2-piridona **151**, aunque en este caso se aisló además el *N*-aciltetrahidroimidazol-2-tiona **152**.



La formación de **152** podría explicarse si el cicloadducto **153** se fragmentara como indica el Esquema 45.

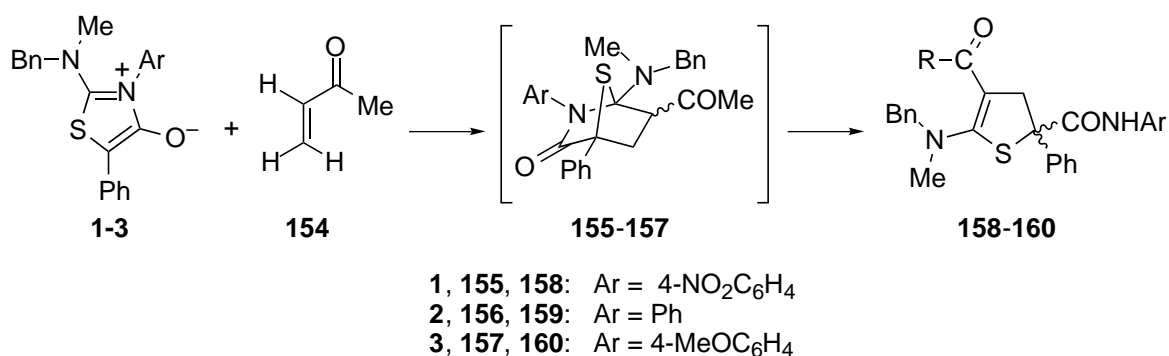
**Esquema 45**

2.4.2. Nuevas investigaciones.

Conocida la actividad 1,3-dipolar de los compuestos mesoiónicos **1-3** frente a las nitroolefinas, hemos pretendido extender el estudio de su reactividad frente a otros dipolarófilos olefínicos deficientes de electrones.

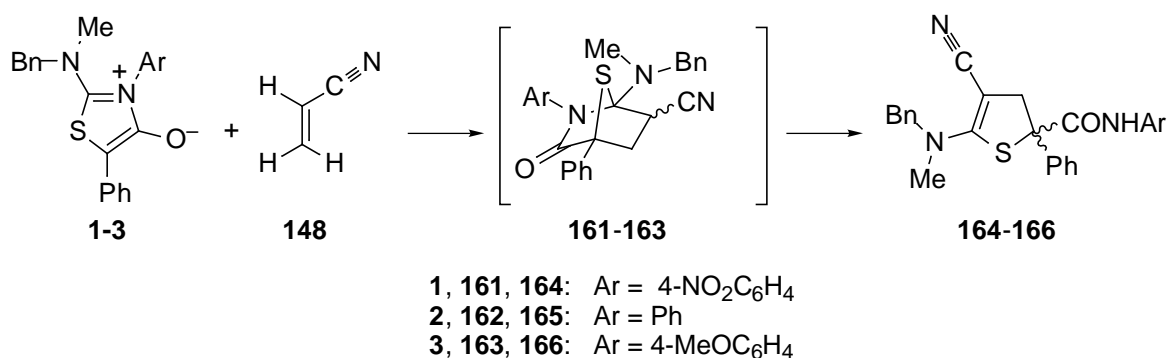
2.4.2.1. RESULTADOS

La reacción de las tioisomünchnonas **1-3** con metil vinil cetona, **154**, en diclorometano a temperatura ambiente, originó los 4,5-dihidrotiofenos **158-160** (Esquema 46). Los procesos se completaron en 24 horas, sin que pudiera detectarse la formación de los cicloadductos intermedios **155-157** ni desprendimiento de sulfuro de hidrógeno.



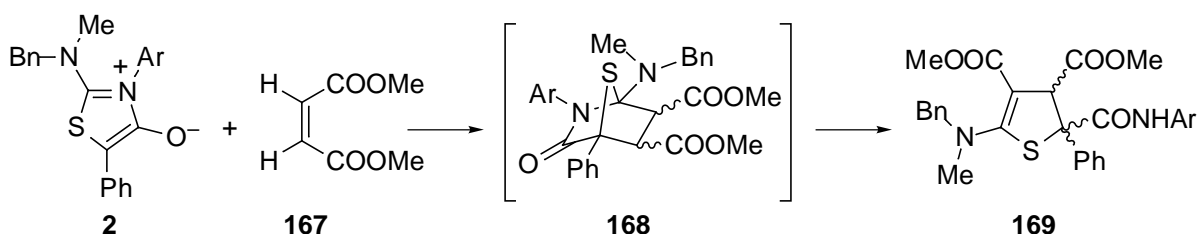
Esquema 46

La reacción de **1-3** con acrilonitrilo, **148**, evolucionó de forma similar, lo que permitió aislar los 4,5-dihidrotiofenos **164-166** (Esquema 47).



Esquema 47

Cuando se empleó como dipolarófilo maleato de dimetilo, **167**, la tioisomünchnona **2** se transformó lentamente, tanto en diclorometano a temperatura ambiente como en benceno a reflujo, en el 4,5-dihidrotiofeno **169** (Esquema 48).



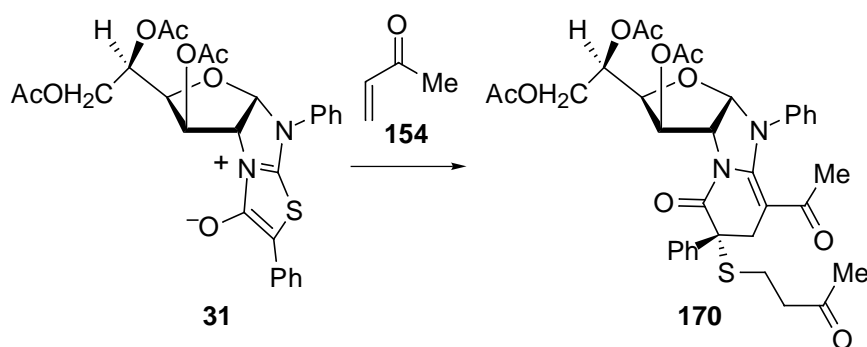
Esquema 48

Tabla 4. Rendimientos de las reacciones de los heterociclos mesoiónicos **1-3** con metil vinil cetona (**154**), acrilonitrilo (**161**) y maleato de dimetilo (**168**).

Heterociclo mesoiónico	Dipolarófilo	Producto	Rendimiento (%) ^a
1	154	158	78
1	148	164	66
1	167	169	15
1	167	169	33 ^b
2	154	159	43
2	148	165	60
3	154	160	79
3	148	166	58

^aRendimiento del producto aislado. ^bEn benceno a reflujo.

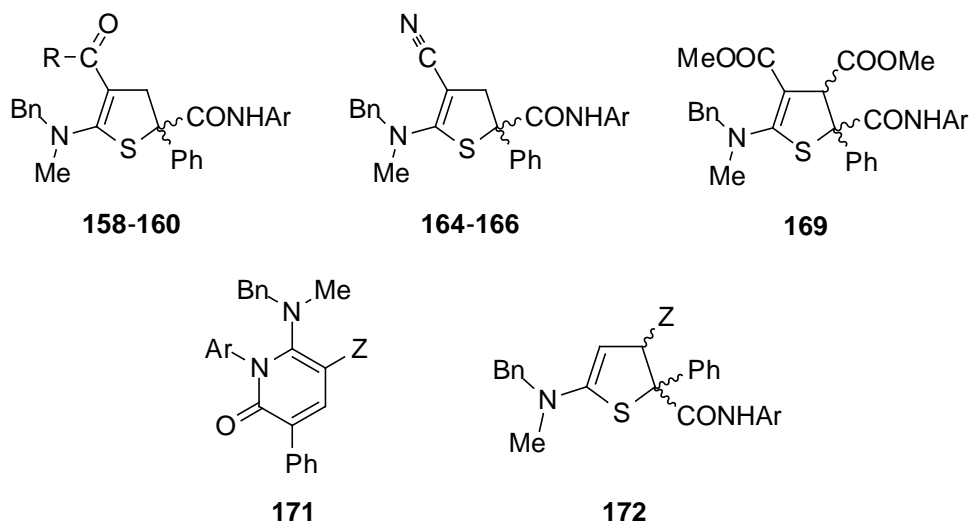
Como se indicó anteriormente, la tioisomünchnona **31** reacciona con olefinas deficientes de electrones para dar 2-piridonas (Esquema 44). En esta Tesis, hemos llevado a cabo la reacción de **31** con metil vinil cetona en exceso y en ausencia de otros disolventes, obteniéndose **170** con buen rendimiento (Esquema 49). El compuesto **170** procede de la adición conjugada del tiolato, que se genera en la apertura del cicloadducto 1:1 inicial, a una nueva molécula de metil vinil cetona (véase Secc. 2.4.2.4, Esquemas 55 y 56). Este resultado ilustra el modo de fragmentación de los cicloadductos que se forman en la cicloadición de las tioisomünchnonas policíclicas con dipolarófilos olefínicos.



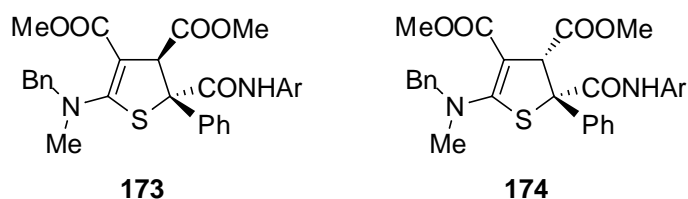
Esquema 49

2.4.2.2. ANÁLISIS ESTRUCTURAL

Los datos espectroscópicos de los compuestos **158-160**, **164-166** y **169** soportan adecuadamente las estructuras asignadas. Así, los dos protones geminales observados en los espectros de RMP (Tabla 5) de **158-160** y **164-166** no son compatibles con una estructura de piridona como **171** (véase Secc. 2.4.2.4). Asimismo, si la regioquímica del proceso hubiera sido la descrita en las figuras 5a y 5c (ver Secc. 2.4.2.3, pág. 47), se habrían generado 4,5-dihidrotiofenos con dos centros quirales (**172**) y, en lugar de dos protones geminales, sus espectros de RMP habrían puesto de manifiesto la existencia de un hidrógeno terciario y otro olefínico.



En relación con la estructura de **169**, los datos de RMP no permiten asignar inequívocamente su configuración. Las aproximaciones *endo* y *exo* del maleato de dimetilo, **167**, al sistema mesoiónico **2** podrían generar, tras la apertura de los correspondientes cicloadductos, dos 4,5-dihidrotiofenos diastereoméricos **173** y **174** (véase Secc. 2.4.2.3, Esquema 50).



En estudios anteriores hemos apreciado ciertas diferencias en los desplazamientos químicos de ambos tipos de diastereómeros.²³ Así, en los espectros de RMP de **142-147** puede observarse que H-4 resuena a campo más bajo cuando se sitúa en disposición *cis* con respecto al grupo *N*-arilcarbamoilo. Sin embargo, el aislamiento de un único diastereómero en la reacción de **2** con maleato de dimetilo impide la posibilidad de realizar este tipo de comparaciones. No obstante, basándonos en los cálculos teóricos realizados a nivel semiempírico (véase Secc. 2.4.2.3), proponemos para el diastereómero aislado la estructura **173**.

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) medidos en los espectros de RMP de los compuestos **158-160**, **164-166** y **173** (en CDCl_3).

Comp.	H-4a	H-4b	CH ₂	CH ₃	NH	Ar
158	4'10d	3'42d	4'65d 4'53d	3'77s 3'25s	8'22s	7'47-6'80m
159	4'29d	3'52d	4'75d 4'53d	3'07s 2'19s	8'36s	7'50-7'09m
160	4'26d	3'53d	4'79d 4'51d	3'10s 2'21s	8'71s	8'12-7'24m
164	3'86d	3'43d	4'61d 4'56d	3'13s	10'41s	8'23-7'16m
165	4'27d	3'52d	4'75d 4'52d	3'76s 3'07s 2'19s	8'28s	7'50-6'76m
166	4'13d	3'43d	4'67d 4'54d	3'27s	8'27s	7'48-7'11m
173	5'40s		4'86d 4'48d	3'66s 3'25s 3'10s	8'29s	7'61-7'06m

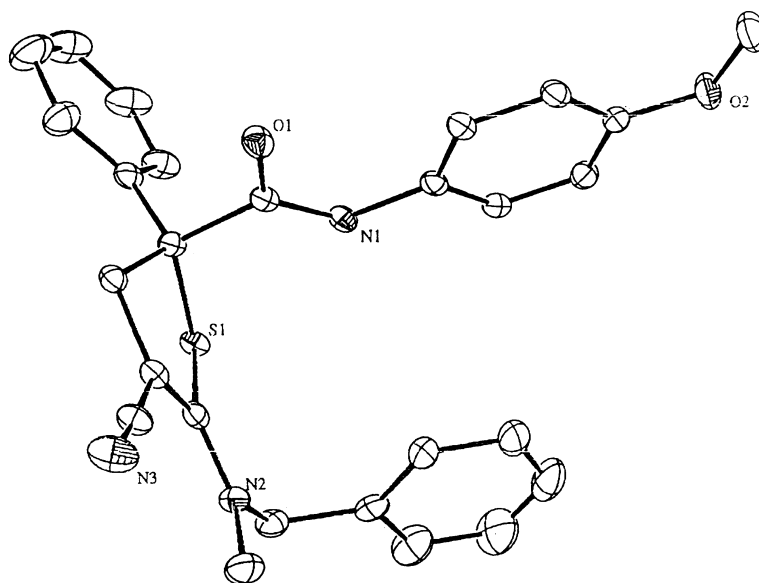
Los espectros de RMC (Tabla 6) y DEPT también apoyan las estructuras propuestas. Así, en los espectros de **158-160** y **164-166**, todos los carbonos asignados al anillo de 4,5-dihidrotiofeno son cuaternarios excepto C-4, distinguiéndose claramente la señal de C-5, un carbono más apantallado que los carbonos 2 y 3.

Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm) medidos en los espectros de RMC de los compuestos **158-160**, **164-166** y **173** (en CDCl_3).

Comp.	C=O	CN	CH_2	C-2	C-3	C-4	C-5	CH_3
158	188'9 170'1		61'0	162'9	105'7	46'7	68'0	44'9 30'4
159	188'7 169'3		61'0	163'4	105'5	46'7	67'6	44'4 30'4
160	188'7 169'2		61'0	163'6	105'4	46'6	67'5	55'4 44'4 30'4
164	169'9	119'6	59'2	161'6	69'6	44'8	65'32	40'3
165	168'6	119'2	60'2	160'6	68'8	46'0	67'3	40'4
166	168'5	119'3	60'2	160'8	68'7	46'0	67'2	55'5 40'5
173	172'09 168'72 164'54		61'05	163'08	94'47	59'74	69'69	51'08 51'53 43'59

Por otra parte, los datos espectroscópicos de **158-160**, **164-166** y **173** pueden compararse con los de otros 4,5-dihidrotiofenos, cuya estructura se demostró mediante difracción de rayos X.²³ Finalmente, el análisis por difracción de rayos X de un monocristal del compuesto **166** nos permitió asignar inequívocamente su estructura y, por comparación de sus características espectroscópicas, corroborar la de los restantes 4,5-dihidrotiofenos descritos en esta Tesis.

La Figura 2 muestra una representación de **166** donde se observa claramente el anillo de 4,5-dihidrotiofeno, así como la localización del grupo ciano en el carbono 3 del heterociclo.

**Figura 2.** Estructura cristalina del compuesto **166**.

La Tabla 7 recoge un resumen de los datos cristalográficos más significativos de **166**, que se depositarán en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (Reino Unido).

Tabla 7. Resumen de los datos cristalográficos del compuesto **166**.

Código de identificación	99ESP002	
Fórmula empírica	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ S	
Masa molecular	455'56	
Temperatura	150(2) K	
Longitud de onda	0'71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 ₁ /c	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 11'1853(5) \text{ \AA}$ $b = 16'4855(6) \text{ \AA}$ $c = 12'8404(3) \text{ \AA}$	$\beta = 96'071(3)^\circ$
Volumen	2.354'43(15) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1'285 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0'167 mm ⁻¹	
F(000)	960	
Tamaño de cristal	0'30 × 0'20 × 0'10 mm ³	
Rango de theta para la adquisición de datos	2'02 a 25'03°	
Rangos de índice	-13 ≤ h ≤ 13, -19 ≤ k ≤ 19, -15 ≤ l ≤ 15	
Reflexiones acumuladas	30.834	
Reflexiones independientes	4.152 [R(int) = 0'0966]	
Integridad para theta = 25'03°	96'1 %	
Transmisión máxima y mínima	0'9835 y 0'9517	
Método de refinó	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	4.152/0/379	
Bondad del ajuste en F ²	1'018	
Índices finales R [I > 2 sigma(I)]	R1 = 0'0464, wR2 = 0'1171	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0'0655, wR2 = 0'1299	
Coefficiente de extinción	0'0026(10)	
Diferencia máxima cima/sima	0'254 y -0'327 e.Å ⁻³	

Las Figuras 3 y 4 reúnen los desplazamientos químicos de los protones y carbonos más significativos de **170**. Entre 4 y 6 ppm aparecen los protones del anillo de glucofurano cuya secuencia y acoplamientos son típicos de estos sistemas fusionados.⁷⁹ La presencia de tres metileno entre 2'6 y 3'5 ppm, dos de ellos acoplados entre sí, pone de manifiesto la incorporación de una segunda molécula de metil vinil cetona.

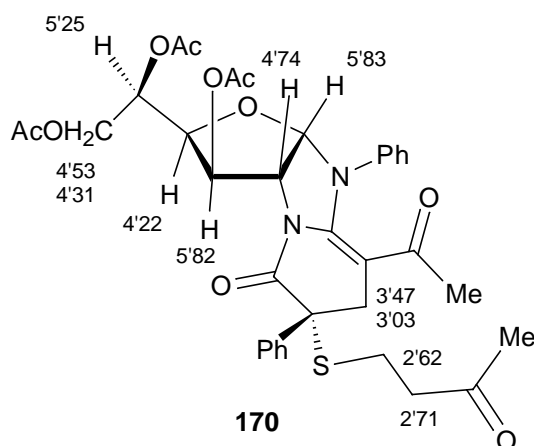


Figura 3. Desplazamientos químicos (ppm) medidos en el espectro de RMP de **170**.

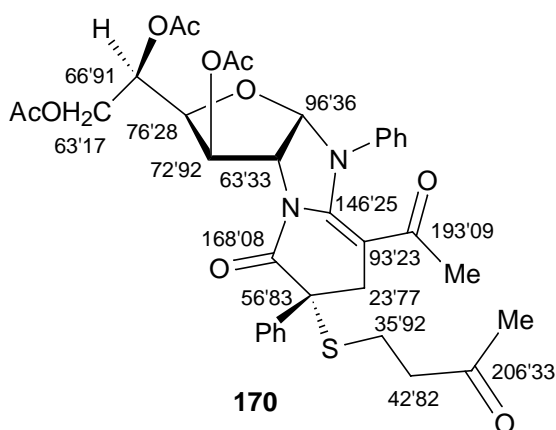


Figura 4. Desplazamientos químicos (ppm) medidos en el espectro de RMC de **170**.

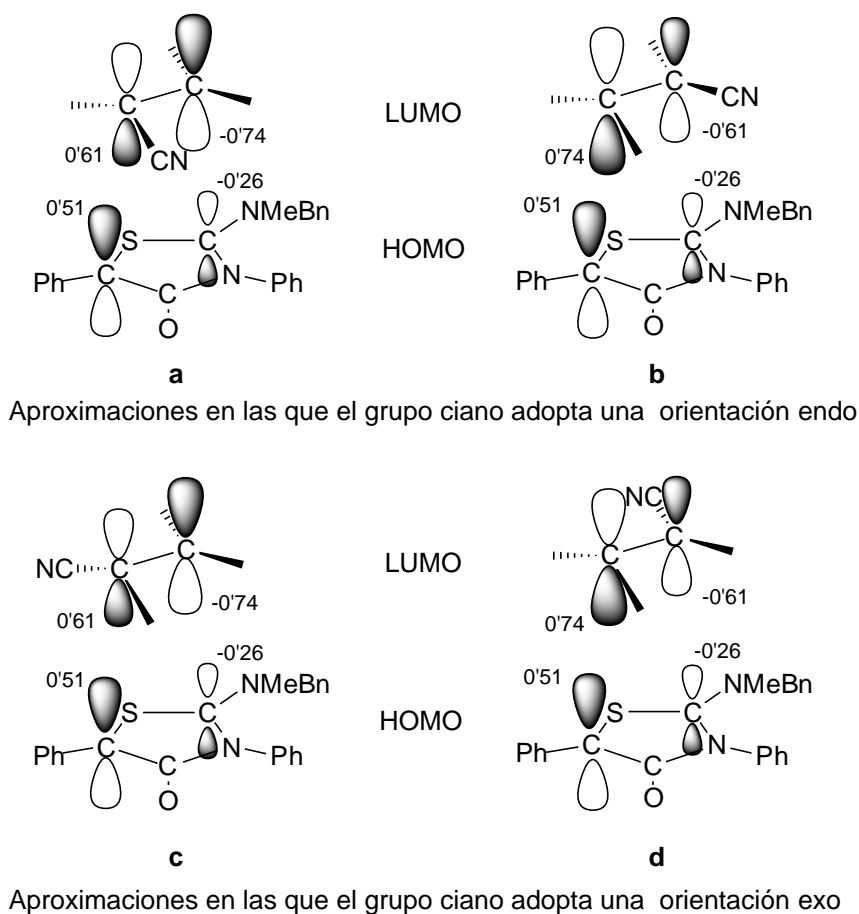
2.4.2.3. CÁLCULOS TEÓRICOS

La Tabla 8 muestra los coeficientes y las energías de los orbitales moleculares frontera (OMF) de los heterociclos mesoiónicos **1-3** junto con los del acrilonitrilo, **148**, y la metil vinil cetona, **154**. Aunque la energía del LUMO de la metil vinil cetona es algo mayor que la del LUMO del acrilonitrilo, el carácter electrofílico de ambos dipolarófilos está bien definido. No obstante, la polarización del LUMO de la metil vinil cetona es más acusada, por lo que debería provocar procesos más regioselectivos que el acrilonitrilo. Por otra parte, el coeficiente del LUMO en el carbono carbonílico de la metil vinil cetona es apreciablemente mayor que el del LUMO del acrilonitrilo en el grupo ciano. Por ello, las interacciones secundarias, cualquiera que sea su efecto, ejercerán más influencia en el desarrollo de las cicloadiciones de la metil vinil cetona.

Tabla 8. Coeficientes y energía de los OMF de los compuestos **1-3**, **148** y **154**.

Comp.	Orbital	Energía (eV)	c ₁	c ₂	c ₃	c ₄	c ₅
1	HOMO	-7'85	-0'19	-0'28	0'15	0'14	0'51
	LUMO	-1'81	-0'36	0'58	-0'30	-0'01	0'29
2	HOMO	-7'50	-0'18	-0'26	0'15	0'14	0'51
	LUMO	-1'39	-0'40	0'63	-0'37	-0'02	0'29
3	HOMO	-7'47	-0'21	-0'26	0'15	0'14	0'53
	LUMO	-1'81	-0'39	0'64	-0'38	-0'02	0'30
148	HOMO	-10'89	-0'25	0'56	0'58		
	LUMO	-0'19	-0'29	-0'61	0'74		
154	HOMO	-10'73		0'00	0'00	0'00	
	LUMO	-0'04		-0'50	-0'48	0'68	

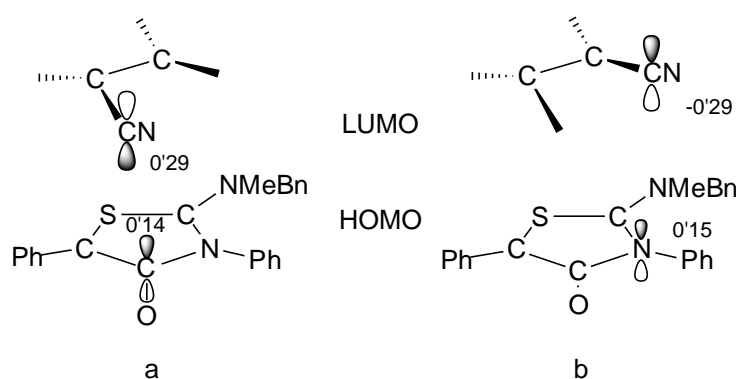
Utilizando como modelo la reacción de **2** y acilonitrilo, **148**, y considerando exclusivamente las interacciones primarias dominantes, HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo}, ($7'66 > \Delta E > 7'28$ e.V.), podemos imaginar cuatro modos de aproximación de los reactivos (Figura 5).

**Figura 5**

Las aproximaciones en planos paralelos del acrilonitrilo, **148**, a la tioisomünchnona **2** que enfrentan los mayores coeficientes son las representadas en las Figuras 5b y 5d, en las que los carbonos 2 y 5 del heterociclo se unen a los carbonos 2 y 3 del acrilonitrilo, respectivamente.

Para el modo de aproximación *endo* se constatan interacciones secundarias desestabilizantes entre el grupo ciano del acrilonitrilo y el nitrógeno endocíclico del heterociclo mesoiónico (Figura 6b). El curso regioquímico opuesto (Figura 6a) se vería afectado, en cambio, por una interacción secundaria estabilizante entre el grupo ciano del acrilonitrilo y el carbono 4 del heterociclo.

Es evidente que estas interacciones secundarias no pueden manifestarse en las aproximaciones *exo* representadas en las Figuras 5c y 5d.



Interacciones secundarias que se manifiestan en las aproximaciones en las que el grupo ciano adopta una disposición endo

Figura 6

La aplicación de la teoría OMF a la reacción de cicloadición de la tioisomünchnona **2** con acrilonitrilo, **148**, permite comprobar que las interacciones primarias y secundarias determinan cursos regioquímicos opuestos y si, como cabe esperar, las interacciones primarias controlan la orientación de la reacción, ésta debería transcurrir de forma que el acrilonitrilo se aproximara al heterociclo mesoiónico como indica la Figura 5d.

Con objeto de comprobar esta hipótesis, se ha realizado una búsqueda de las estructuras de transición **175** y **176** que surgirían como consecuencia de las aproximaciones *endo* y *exo* representadas en las Figuras 5b y 5d. El carácter de estado de transición de las geometrías localizadas a nivel semiempírico (PM3) se puso de manifiesto al comprobar que presentaban una sola frecuencia imaginaria correspondiente a la coordenada de reacción.

La Figura 7 muestra las estructuras de transición **175** y **176**, cuyos calores de formación (175'54 y 173'03 kcal/mol, respectivamente) indican que el estado de transición **176**, que se alcanza como consecuencia de la aproximación *exo* del acrilonitrilo a la tioisomünchnona (Figura 5d), es el más estable ($\Delta E = 2'51$ kcal/mol). Aunque esta diferencia de energía es pequeña y el método de cálculo utilizado (PM3) es semiempírico y por ello aproximado, la parametrización que utiliza confiere a los resultados un valor predictivo razonable. Por otra parte, el análisis de la estabilidad relativa de los estados de transición **175** y **176** conduce a la misma conclusión que la teoría OMF, siendo un hecho constatado que los métodos semiempíricos definen con gran precisión los potenciales de ionización, y por ello las energías de los orbitales moleculares, lo que confiere fiabilidad a la discusión de la reactividad en términos HOMO-LUMO.

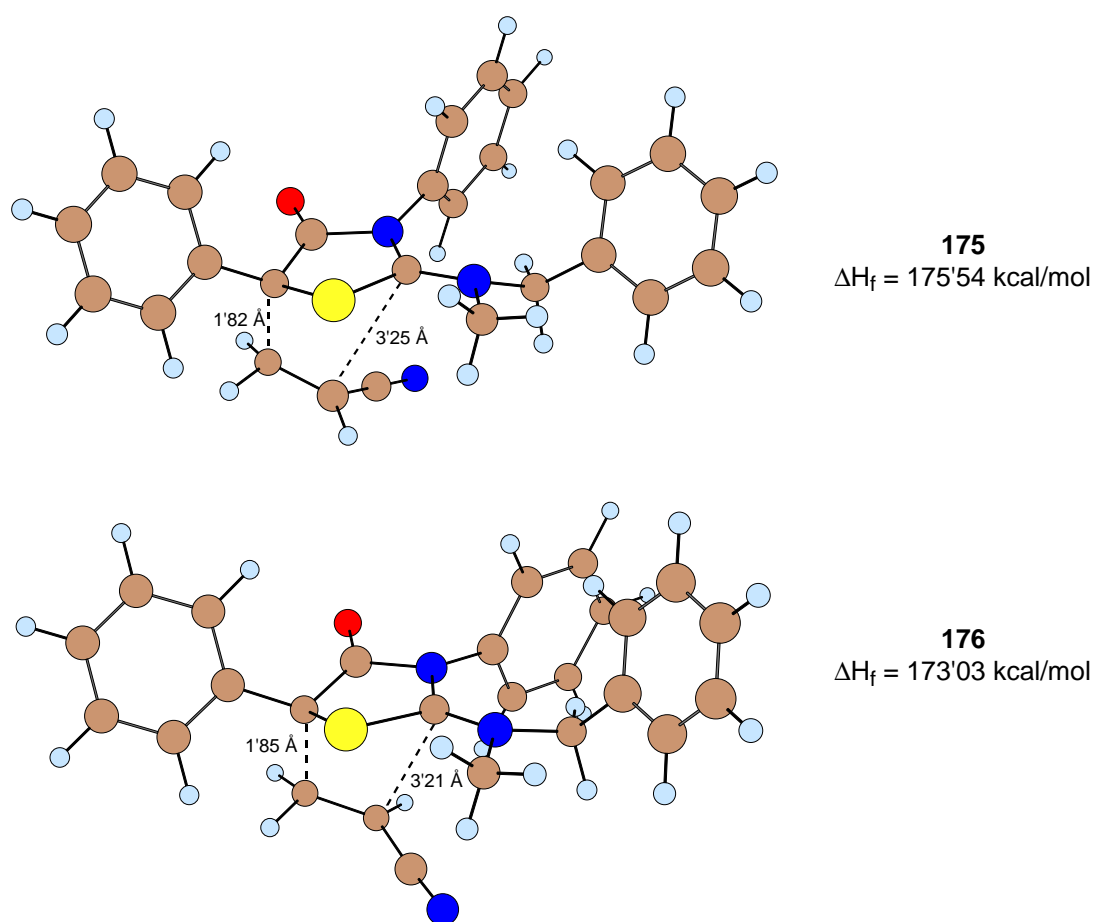
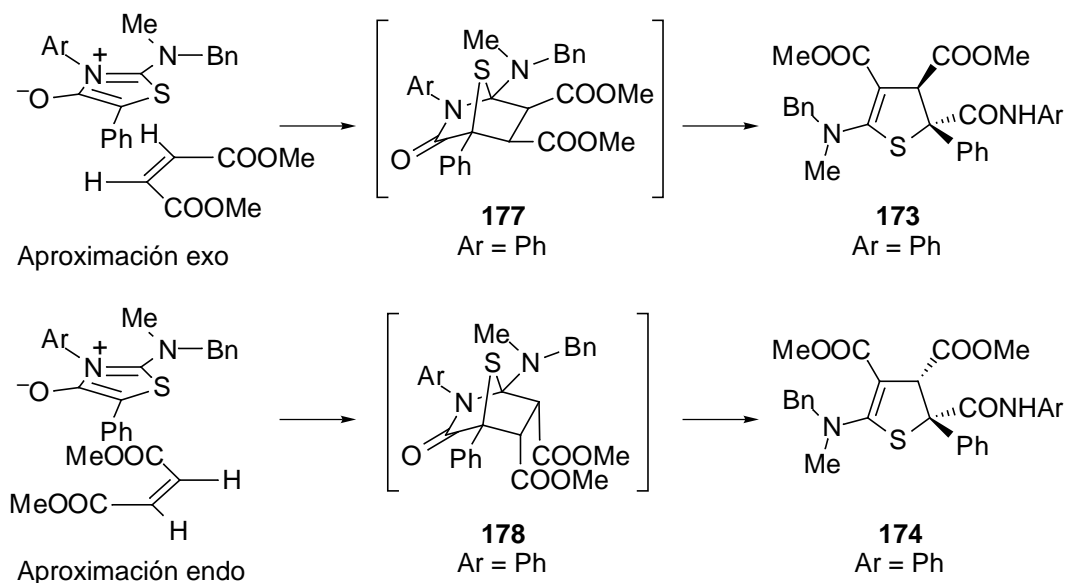


Figura 7

Como se indicó en las págs. 46 y 47, las interacciones secundarias deben tener más influencia en el desarrollo de las cicloadiciones de la metil vinil cetona. Por ello, consideramos que las conclusiones a las que se ha llegado en el análisis teórico de la reactividad de la tioiso-

münchnona **2** con acrilonitrilo, **148**, son extrapolables al comportamiento de la metil vinil cetona, **154**, frente al mismo dipolo.

El Esquema 50 presenta los dos modos de aproximación (*exo* y *endo*) del maleato de dimetilo a la tioisomünchnona **2**. La simetría del dipolarófilo elimina la cuestión de la regioselectividad y reduce el problema al análisis de la diastereoselectividad.



Esquema 50

La Figura 8 muestra las interacciones secundarias que se producen como consecuencia de la aproximación *endo* de los reactivos.

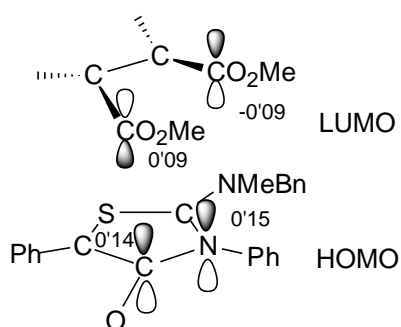


Figura 8

La estabilización que genera la interacción de uno de los grupos metoxycarbonilo con el carbono 4 del heterociclo se compensa con la desestabilización que induce la interacción del otro grupo metoxycarbonilo con el nitrógeno endocíclico.

Puesto que el tamaño de los coeficientes del HOMO del dipolo en las posiciones 3 y 4 es similar, es difícil establecer *a priori* el efecto de las interacciones secundarias. Sin embargo, debemos suponer que favorecen el acercamiento inicial del carbono 5 del heterociclo a un extremo del dipolarófilo y, en cambio, dificultan la aproximación del carbono 2 al otro extremo. Esta situación debe traducirse, en los estadios iniciales de la reacción, en una falta de sincronía que generalmente va asociada a un aumento de la inestabilidad del sistema.

Por ello, consideramos que la aproximación *exo* debía estar favorecida ya que carece de efectos desestabilizantes tanto electrónicos como estéricos.

Con objeto de comprobar esta hipótesis, hemos localizado las estructuras de transición **179** y **180** correspondientes a las dos aproximaciones competitivas (Figura 9). Los calores de formación calculados indican que la aproximación *exo* conduce a un estado de transición más estable que la aproximación *endo* ($\Delta\Delta E^\ddagger = 1'05$ kcal/mol).

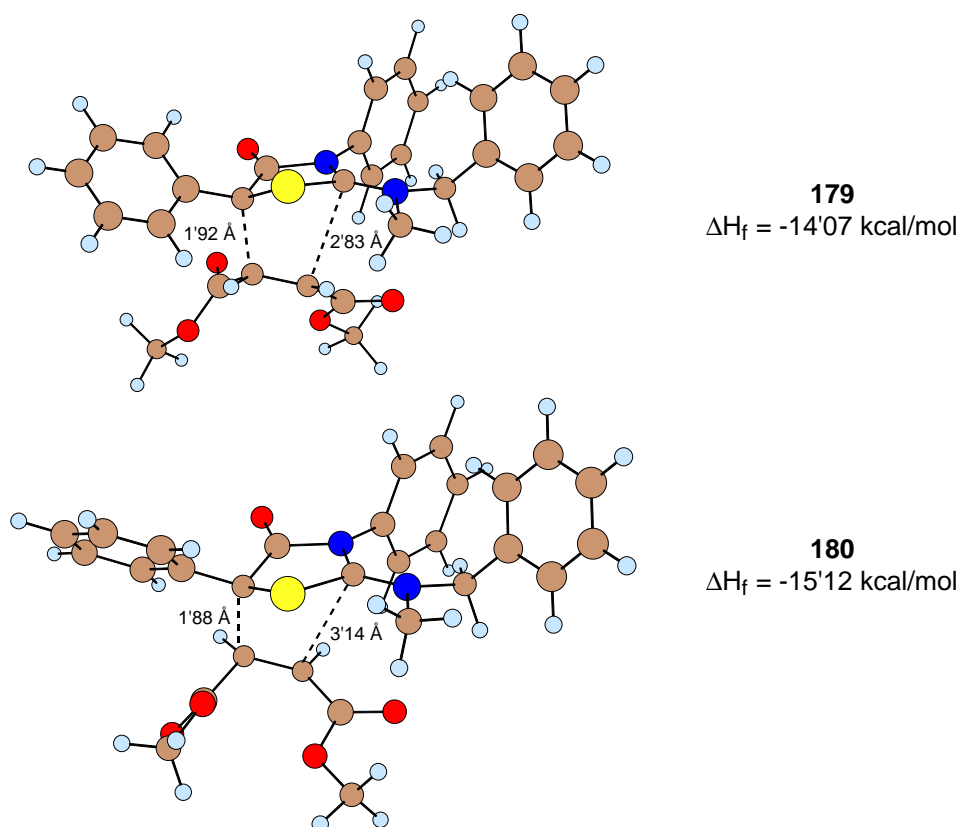
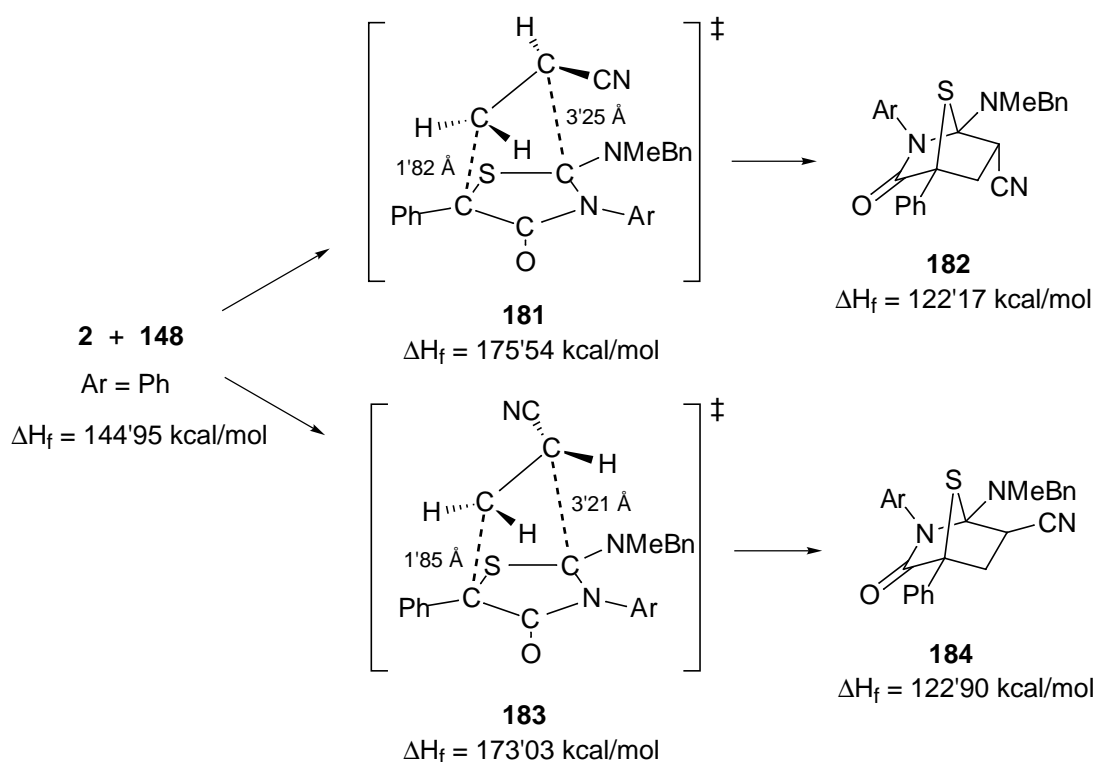


Figura 9

2.4.2.4. DISCUSIÓN

Los calores de formación de los reactivos, productos y estados de transición de las cicloadiciones de la 2-aminotioisomünchnona **2** con maleato de dimetilo (Esquema 50 y Figura 9, págs. 50 y 51) y con acrilonitrilo, **148**, (Esquema 51), así como las longitudes de los enlaces más significativas de los estados de transición muestran que estas cicloadiciones poseen un marcado carácter de adición conjugada y transcurren a través de estados de transición en los que los nuevos enlaces presentan un grado muy diferente de desarrollo. El análisis de las energías y los coeficientes de los OMF permite justificar la regioespecificidad observada y predecir una diastereoselectividad *exo*.

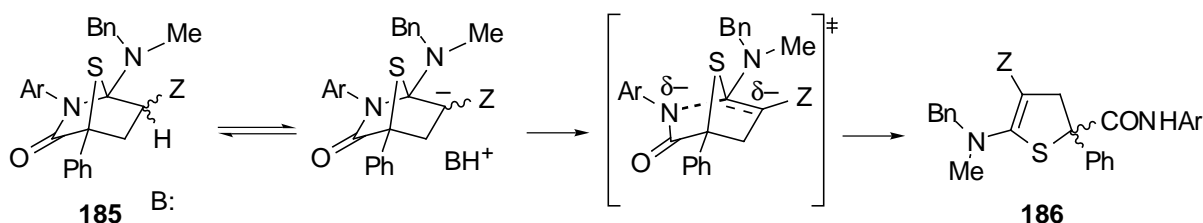


Todas estas conclusiones son extrapolables a la reacción de las tioisomünchnonas con metil vinil cetona, como ya se ha indicado en la Secc. 2.4.2.3.

Los cicloaductos formados en las cicloadiciones de **1-3** con metil vinil cetona, acrilonitrilo y maleato de dimetilo no son estables y se transforman espontáneamente en los correspondientes 4,5-dihidrotiofenos **158-160**, **164-166** y **173**.

Este hecho contrasta con el comportamiento de otras tioisomünchnonas que sí dan lugar a cicloaductos estables cuando reaccionan con compuestos olefínicos.

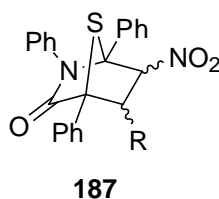
Cuando sólo disponíamos de la información procedente de la reacción de las tioisomünchnonas **1-3** con nitroolefinas, pensábamos que la acidez del hidrógeno α al sustituyente olefínico podía promover esta apertura (Esquema 52).^{22,23}



Esquema 52

La acidez del hidrógeno α al sustituyente Z en el cicloaducto **185** debe ser menor si Z es un grupo acilo o ciano en lugar de nitro, por lo que, si éste fuera el factor determinante de la apertura, debería ponerse de manifiesto disminuyendo la velocidad de formación del 4,5-dihidrotiofeno.

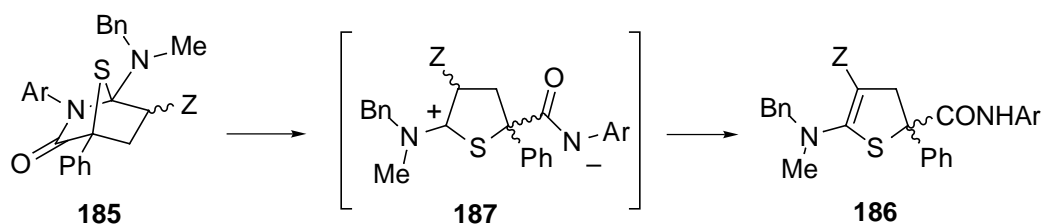
Sin embargo, esta opción se descartó al comprobar que los cicloaductos **187** procedentes de la reacción de **17** con nitroolefinas, eran estables y que, en cambio, la utilización de metil vinil cetona o acrilonitrilo en lugar de nitroolefinas permitía transformar los heterociclos **1-3** en los correspondientes 4,5-dihidrotiofenos.



La apertura de los intermedios **185** ($Z = \text{NO}_2$) se acelera si el grupo arilo unido al nitrógeno endocíclico posee un grupo atractor de electrones ($4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$). La presencia de un grupo $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ no sólo disminuye la velocidad de formación del 4,5-dihidrotiofeno sino que, en algún caso, ha permitido aislar el cicloaducto intermedio.

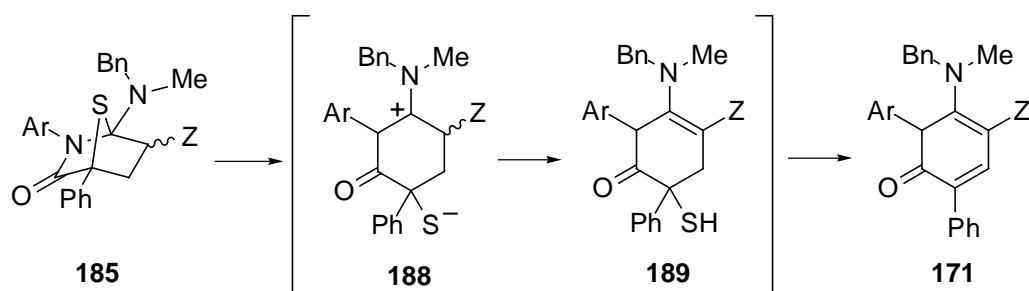
Por estas razones, pensamos que la apertura del cicloaducto **185** está gobernada por la naturaleza del grupo arilo unido al nitrógeno del grupo carbamoilo. Por otra parte, los pares de

electrones no compartidos del nitrógeno del grupo dialquilamino situado en el C-1 y del azufre endocíclico ayudan a estabilizar la carga positiva que se genera como consecuencia de la fragmentación del enlace carbono-nitrógeno (Esquema 53). Este hecho explicaría que los cicloaductos procedentes de las 2-dialquilaminotioisomünchnonas **1-3** evolucionen de forma diferente a como lo hacen los formados a partir las 2-alkil(aril)tioisomünchnonas.



Esquema 53

Una cuestión relacionada con la anterior es por qué se obtienen dihidrotiofenos, como **186**, y no piridonas, como **171**, en la reacción de las tioisomünchnonas **1-3** con olefinas (Esquema 54).

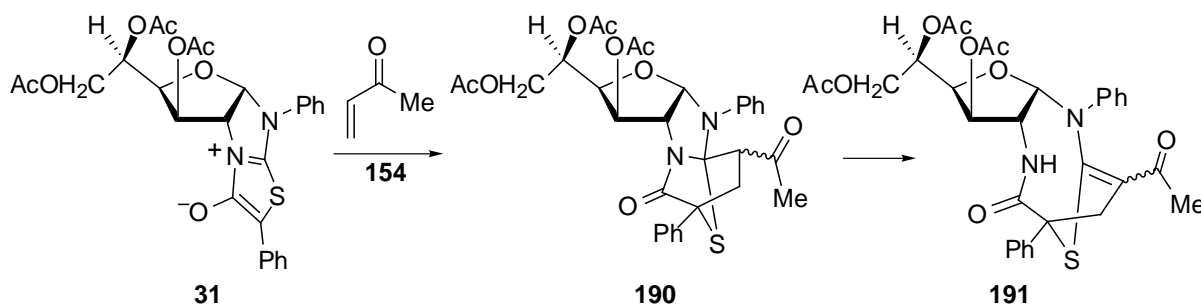


Esquema 54

Una posible explicación sería que el par de electrones no compartido del nitrógeno exocíclico adoptara preferentemente una disposición *anti* al grupo arilcarbamoilo y este efecto estereoelectrónico fuera el responsable de la evolución del cicloaducto. Sin embargo, es difícil probar que el grupo dialquilamino no pueda adoptar una disposición que permita al par de electrones del nitrógeno prestar su ayuda a la salida del azufre como tiolato.

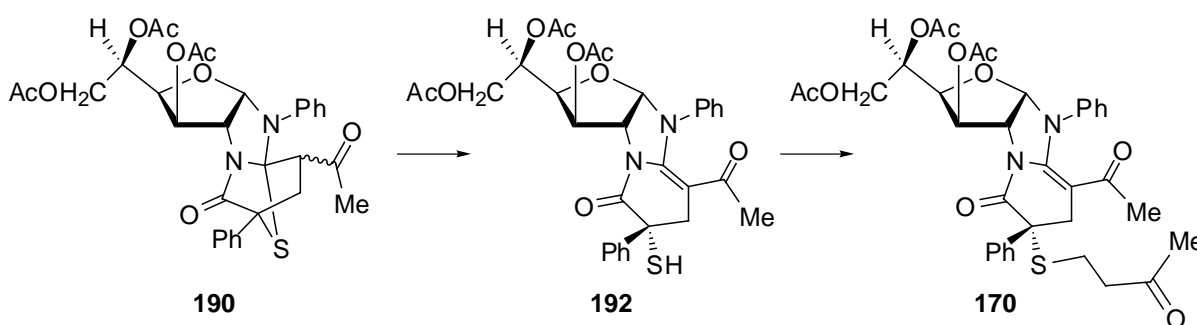
Por ello pensamos que el efecto electrónico del grupo arilo unido al nitrógeno endocíclico es, de nuevo, responsable del curso de la reacción, al estabilizar al anión **187** en mayor medida que al tiolato **188**.

La distinta evolución de los cicloaductos formados a partir de los 2-amino-1,3-tiazolio-4-olatos policíclicos, como **31**, debe interpretarse como una consecuencia de la falta de estabilidad del sistema tricíclico **191** (Esquema 55).



Esquema 55

En estos casos, la rotura del enlace carbono-azufre, con o sin ayuda de los heteroátomos vecinos, debe convertirse en la ruta energéticamente más favorecida (Esquema 56). La eliminación de sulfuro de hidrógeno a partir de **192** conduciría a una piridona que nosotros no hemos observado. En cambio, el tiolato precursor de **192**, o el propio tiol **192**, ha sido capturado al trabajar en presencia de un gran exceso de metilvinilcetona, ya que promueven una adición conjugada que conduce a **170**.



Esquema 56

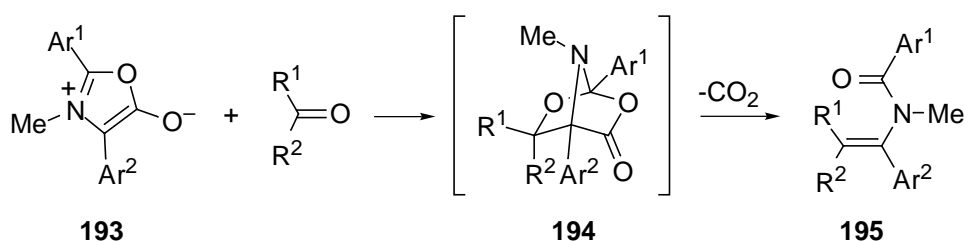
El aislamiento e identificación de **170** debe interpretarse por tanto como la caracterización del primer intermedio capturado en el proceso de eliminación de sulfuro de hidrógeno a partir de un cicloaducto procedente de la reacción de un 1,3-tiazolio-4-olato con un dipolarófilo olefínico.

2.5. REACTIVIDAD DE LOS SISTEMAS DE 1,3-TIAZOLIO-4-OLATO FRENTE A COMPUESTOS CARBONÍLICOS

2.5.1. Antecedentes.

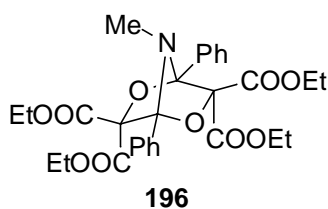
A pesar de que la química de los heterociclos mesoiónicos ha sido revisada frecuentemente, son escasísimos los antecedentes bibliográficos sobre las reacciones de cicloadición en las que participan los compuestos carbonílicos.

La primera referencia encontrada es un trabajo de Huisgen y col. en el que describen las cicloadiciones de los 2,4-diaril-3-metil-1,3-oxazolio-5-olatos (**193**) con aldehídos y cetonas.⁸⁰ Los cicloaductos intermedios (**194**) se fragmentaron espontáneamente originando las enamidas **195** (Esquema 57).

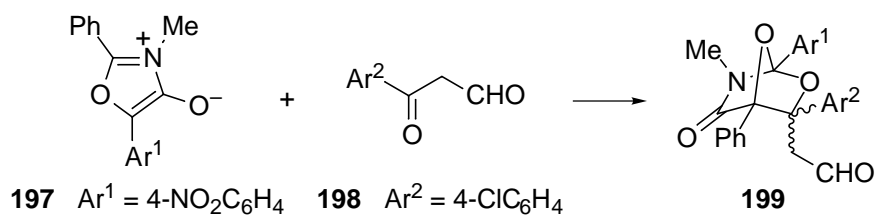


Esquema 57

La reacción de **193** ($Ar^1 = Ar^2 = Ph$) con un exceso de 2-oxomalonato de dietilo permitió aislar el aducto **196**. En este caso, el 1,3-dipolo que se genera tras la pérdida de dióxido de carbono participa en una segunda cicloadición 1,3-dipolar.

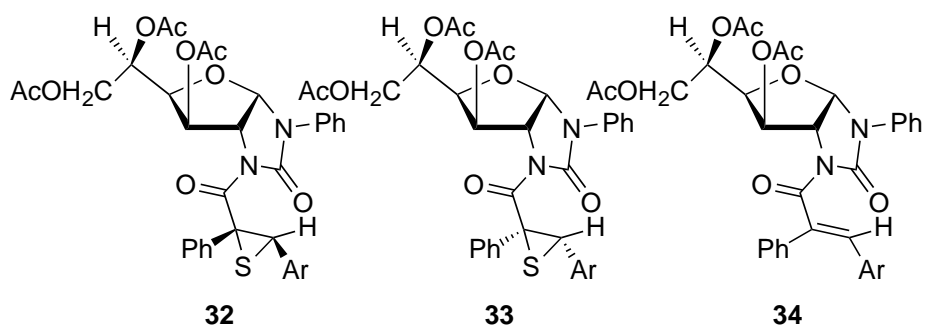


Tras comprobar que las isomünchnonas generaban cicloaductos estables por reacción con compuestos etilénicos y acetilénicos, Hamaguchi también aisló los cicloaductos de las isomünchnonas con compuestos carbonílicos. Así, al tratar el 2-fenil-5-(4-nitrofenil)-3-metil-1,3-oxazolio-4-olato, **197**, con 4-clorobenzoilacetaldehído, **198**, a $80^\circ C$, obtuvo un aducto al que asignó la estructura **199** (Esquema 58).^{81,82}

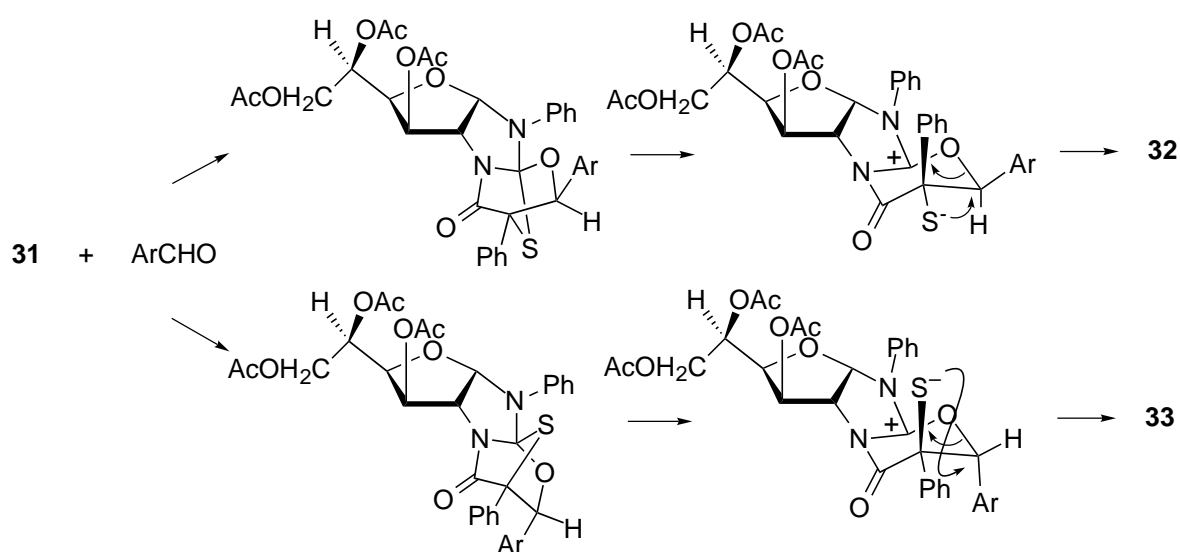


Esquema 58

Con anterioridad a esta Tesis, nuestro grupo de investigación había llevado a cabo un estudio sobre la reacción del 1,3-tiazolio-4-olato quiral **31** con aldehídos aromáticos, en el que se describió el aislamiento de los tiiranos **32** y **33**. La estructura de **32** fue inequívocamente establecida por difracción de rayos X y la de **33** fue confirmada cuando una mezcla de **32** y **33** se desulfuró, por calentamiento en tolueno a reflujo, para dar exclusivamente la olefina **34**.²⁴

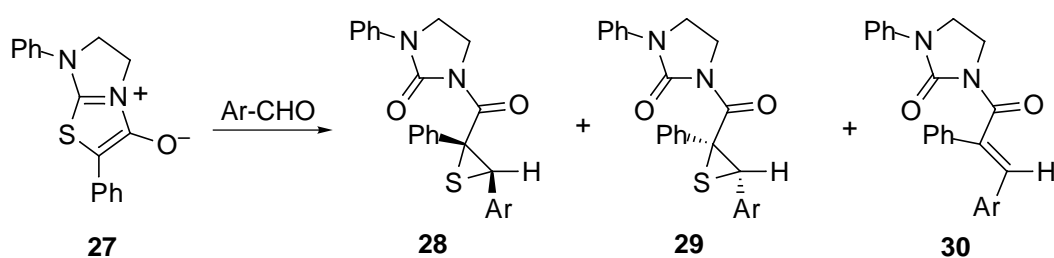


La formación de los diastereómeros **32** y **33** debe surgir como consecuencia de una aproximación regioespecífica y estereoselectiva de los reactivos, a la que sigue la apertura y reordenamiento de los cicloaductos (Esquema 59). La configuración *E* de la olefina **34** es el resultado de la estereoespecificidad de la descomposición térmica de los tiiranos.



Esquema 59

Con la finalidad de evaluar el efecto que ejerce el anillo de glucofurano en el curso de estas reacciones, también hemos iniciado el estudio de la reactividad del sistema mesoiónico **27**, en el que se conserva la fusión de la tiosisimünchnona con el anillo de imidazolina, frente a compuestos carbonílicos. El comportamiento mostrado por **27** fue similar al de su análogo quiral **31**, dando lugar regioespecífica y estereoselectivamente a mezclas racémicas de **28**, **29** y, ocasionalmente, la olefina **30** (Esquema 60).



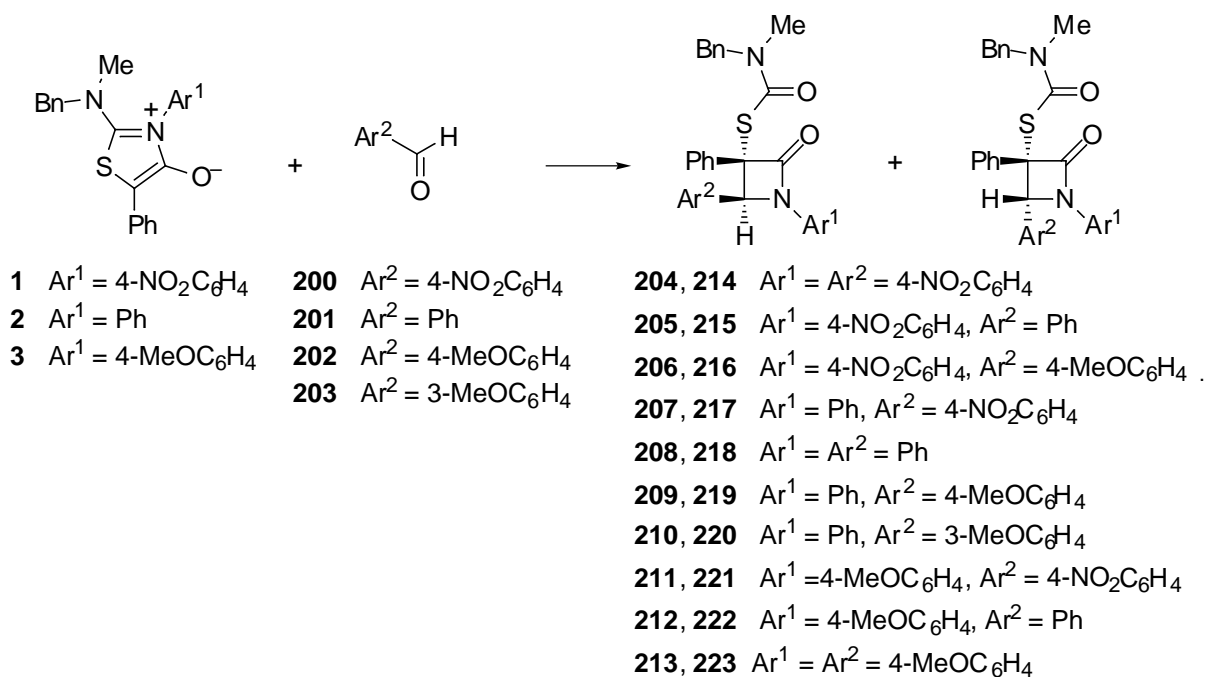
Esquema 60

2.5.2. Nuevas investigaciones.

En el presente trabajo hemos completado el estudio de la reactividad de **27**, iniciado con anterioridad, y lo hemos extendido a los compuestos **1-3**, con objeto de esclarecer si la apertura de los cicloaductos que conduce a los sistemas tioránicos es general o si, por el contrario, es consecuencia de la estructura bíciclica propia de **27** y **31**.

2.5.2.1. RESULTADOS

Las tioisomünchnonas **1-3** reaccionan con los aldehídos aromáticos (benzaldehído, 3-metoxibenzaldehído, 4-metoxibenzaldehído y 4-nitrobenzaldehído) en benceno a reflujo para dar lugar a β -lactamas con moderados o buenos rendimientos. La reacción transcurre con limpieza no generándose subproductos.



Esquema 61

Además de la importancia de las β -lactamas como agentes antimicrobianos,^{83,84} las azetidín-2-onas monocíclicas son posibles inhibidores de las elastasas.^{85,86} Una característica adicional de los compuestos **204-223** es la presencia de una cadena lateral que contiene azufre, un motivo estructural encontrado en algunos antibióticos como las penicilinas y las cefalosporinas.⁸⁷

En todos los casos, las β -lactamas se formaron como mezcla de los isómeros *cis* y *trans* respecto a la orientación de los sustituyentes arílicos situados sobre los carbonos 3 y 4. La proporción *cis:trans* se estableció mediante análisis por RMP de los productos sin recrystallizar. Los diastereómeros pudieron separarse por cristalización fraccionada o cromatografía preparativa.

La Tabla 9 resume las proporciones de los diastereómeros determinadas por RMP, los rendimientos de los productos obtenidos y los tiempos de reacción.

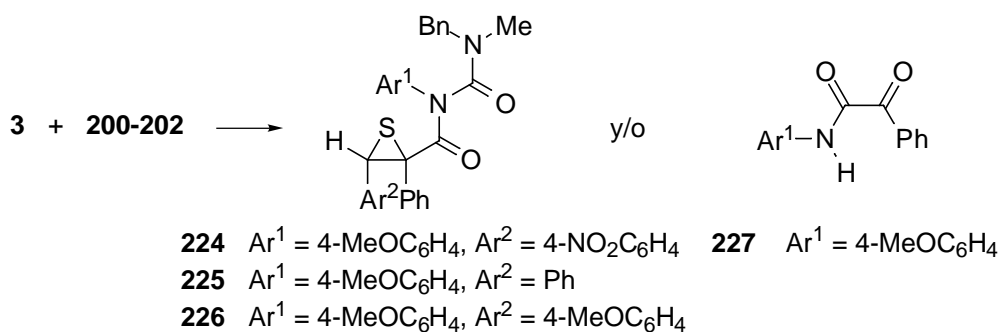
Tabla 9

Compuestos	Proporción <i>cis:trans</i>	% de producto aislado	Tiempo de re- acción (h)
204:214	58:42	42:25	1
205:215	57:43	35:25	1
206:216	60:40	29:20	6
207:217	60:40	–: 30	3
208:218	65:35	41:34	4
209:219	70:30	54:20	10
210:220	–	–: 40	10
211:221	–	– (a): 7	9
212:222	–	–	96
213:223	–	–	55

(a) Se recuperó 4-NO₂C₆H₄CHO (45%) y la cetoamida **227** (14%)

Como se deduce de los datos recogidos en la Tabla 9, las reacciones en las que participó la tioisomünchnona **3** no originaron β-lactamas con facilidad. La reacción de **3** con benzaldehído y 4-metoxibenzaldehído condujo a mezclas de reacción complejas, de las que no fue posible aislar ningún producto. La reacción de **3** con 4-nitrobenzaldehído transcurrió de forma similar, aunque en este caso pudo separarse una pequeña cantidad del compuesto **211** (7%) tras una separación cromatográfica en columna.

Cuando se repitieron las reacciones de la tioisomünchnona **3** con los aldehídos **203-205** a temperatura ambiente y utilizando diclorometano como disolvente, se formaron también mezclas de reacción muy complejas. No obstante, pudieron aislarse puros los tioranos **224** y **225**, así como la cetoamida **227**. La complejidad de los crudos de reacción hizo imposible determinar mediante RMP las proporciones con que se forman los distintos productos.

**Esquema 62**

La Tabla 10 recoge los rendimientos de los tiiranos obtenidos, los tiempos de reacción y la cantidad de la cetoamida **227** aislada en cada caso.

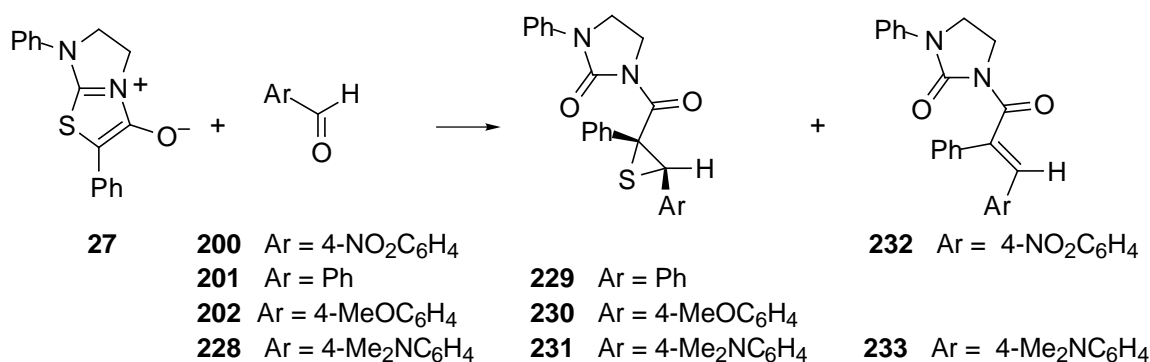
Tabla 10

Comp.	Rendimiento (%)	Tiempo de reacción (h)	% de 227
224	63:–	24	–
225	15:3	44	–
225	–	96	10
226	-	55 (a)	55

(a) Mediante RMP se observan las señales de **202** que permanece sin reaccionar.

La diferencia de comportamiento mostrada por los cicloaductos formados en las reacciones de cicloadición de las tioisomünchnonas **1-3** con aldehídos aromáticos y los generados en procesos similares a partir del sistema quiral **31**, nos ha obligado a continuar el estudio, ya iniciado, de la reactividad del imidazo[2,1-*b*]tiazolio-4-olato, **27**, frente a los mismos dipolarófilos.²⁴

La Tabla 11 muestra los resultados experimentales de la reacción de **27** con los aldehídos **200-202** y **228**. Las reacciones se llevaron a cabo en tolueno a temperatura ambiente o a reflujo. La complejidad de los medios de reacción impidió su análisis por RMN. La reacción con benzaldehído y 4-metoxibenzaldehído condujo de manera totalmente estereoselectiva a los tiiranos **229** y **230**, respectivamente, mientras que de la reacción con 4-nitrobenzaldehído sólo pudo obtenerse la olefina **232**. Cuando se empleó 4-dimetilaminobenzaldehído como dipolarófilo se aisló una mezcla del tiirano **231** y de la olefina **233**. Al aumentar el tiempo de reacción fue aumentando la proporción de olefina en la mezcla (Esquema 63).



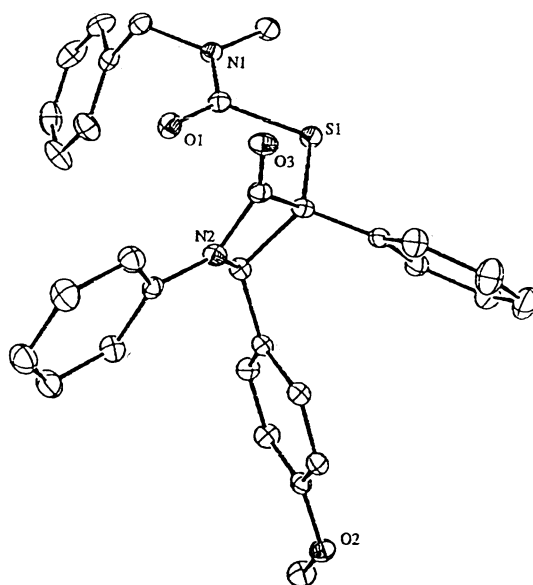
Esquema 63

Tabla 11

Aldehído	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Tiirano (%)	Olefina (%)
200	25	24	–	232 (5)
200	110	1'3	–	232 (28)
201	25	1'5	229 (65)	–
201	110	0'2	229 (20)	–
202	110	0'7	230 (50)	–
202	110	20	230 (35)	–
228	110	1'3	231 (17)	233 (18)
228	110	20	–	233 (32)

2.5.2.2. ANÁLISIS ESTRUCTURAL.

La estructura de **209** se confirmó mediante análisis cristalográfico por difracción de rayos X de monocristal (Figura 10).

**Figura 10**

La Figura 10 muestra una imagen de la molécula en estado sólido en la que se aprecia la configuración relativa *cis* de los dos grupos arilo unidos a los carbonos quirales del anillo de cuatro miembros.

La Tabla 12 contiene los parámetros cristalográficos correspondientes a **209**, que se depositarán en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (Reino Unido).

Tabla 12

Código de identificación	99ESP001	
Fórmula empírica	$C_{31}H_{28}N_2O_3S$	
Masa molecular	508'61	
Temperatura	150(2) K	
Longitud de onda	0'71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1/c$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 11'3385(3)$ Å $b = 22'6660(7)$ Å $c = 10'2516(4)$ Å	$\beta = 92'1722(18)^\circ$
Volumen	$2.632'75(15)$ Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1'283 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0'158 mm ⁻¹	
F(000)	1072	
Tamaño de cristal	0'40 × 0'20 × 0'10 mm ³	
Rango de theta para la adquisición de datos	2'01 a 26'39°	
Rangos de índice	-14 ≤ h ≤ 14, -28 ≤ k ≤ 28, -12 ≤ l ≤ 12	
Reflexiones acumuladas	24.655	
Reflexiones independientes	5.299 [R(int) = 0'0633]	
Integridad para theta = 26'39°	95'8 %	
Transmisión máxima y mínima	0'9843 y 0'9393	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	5.299/0/446	
Bondad del ajuste en F ²	0'998	
Índices finales R [I > 2 sigma(I)]	R1 = 0'0443, wR2 = 0'1031	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0'0765, wR2 = 0'1171	
Diferencia máxima cima/sima	0'226 y -0'271 e.Å ⁻³	

Los datos de RMP y RMC de los compuestos **204-210**, **214-216**, **218** y **219** (Tablas 13 y 14) mostraron marcadas diferencias con los correspondientes a los compuestos **229-231** (Tablas 15 y 16).

Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ , ppm) medidos en los espectros de RMP de los compuestos **204-206**, **208**, **209** y **214-220** (en CDCl_3).

Comp.	H-4	PhCH ₂	OMe	NMe
204	6'04s	4'54ma		2'91s
205	5'92s	4'53da		
206	5'87s	4'52ma	3'73s	2'89s
208	5'89s	4'54ma		2'89s
209	5'84s	4'61-4'53m	3'70s	2'88s
214	5'95s	4'18ma		2'61s
215	5'85s	4'21da		2'57s
216	5'81s	4'23da	3'85s	2'61s
217	5'95s	4'16ma		2'60s
218	5'83s	4'13d		2'55s
219	5'79s	4'41-4'07m	3'82s	2'58s
220	5'76s	4'19ma	3'73s	2'59s

El único protón (H-4) del heterociclo aparece aproximadamente 1 ppm más desapantallado que el protón H-3 de los anillos de tiirano, lo que permite distinguir fácilmente ambas estructuras.

El mismo protón H-4 del anillo de β -lactama presenta desplazamientos químicos ligeramente diferentes en los dos diastereómeros obtenidos en cada reacción ($\Delta\delta > 0'06$ ppm).

Basándonos en que el protón H-4 de **209** está más desapantallado que el de **219**, hemos asignado una configuración r-4-arilo-3c-fenilo a los diastereómeros cuyo protón H-4 resuena a campo más bajo.⁸⁸

Asimismo, puede utilizarse como criterio diferenciador de ambas estructuras el desplazamiento químico del grupo *N*-metilo, que se encuentra más desapantallado en los diastereómeros de configuración r-4-arilo-3c-fenilo ($\Delta\delta \sim 0'3$ ppm). La misma tendencia muestra el desplazamiento químico de los protones metilénicos de los grupos bencilo.

La Tabla 14 muestra los datos de RMC de los compuestos **204-206**, **208**, **209** y **214-220**.

Tabla 14. Desplazamientos químicos (δ , ppm) medidos en los espectros de RMC de los compuestos **204-206**, **208**, **209** y **214-220** (en CDCl_3).

Comp.	S-C=O	C-2	C-3	C-4	CH ₂	N-Me	O-Me
204	165'93	165'05	67'82	70'61	53'98 52'14	34'45	
205	165'70	166'18	68'94	69'84	53'92 52'00	34'35	
206	165'82	166'24	68'68	69'63	53'95 52'01	34'38	
208	166'30	164'64	68'29	69'02	53'91 51'94	34'34	
209	166'44	164'72	68'03	68'83	52'16 51'96	34'37	55'14
214	163'31	163'75	66'75	70'82	53'54 52'06	34'56	
215	164'25	164'41	67'78	70'45	53'58	34'09	
216	164'14	164'45	67'38	70'55	53'63 51'77	34'26	
217	163'78	162'84	65'61	70'06	53'48 51'85	34'46 34'21	
218	164'13	163'48	66'64	69'72	52'57	34'13	
219	164'19	163'51	66'28	69'84	53'55 51'56	34'15	55'19
220	164'32	163'51	66'95	69'72	53'60 51'61	34'19	55'26

De nuevo, los desplazamientos químicos de los carbonos de los anillos de tiorano y de β -lactama permiten una asignación inmediata, ya que los primeros están significativamente más apantallados que los segundos. En cuanto a la asignación de la estereoquímica del anillo de β -lactama, los desplazamientos químicos muestran una secuencia que se mantiene en todas las parejas de diastereómeros. Así, cuando la configuración es r-4-arilo-3t-fenilo (**214-220**), el carbono 3 aparece más apantallado y el carbono 4 más desapantallado que en los diastereómeros de configuración r-4-arilo-3c-fenilo (**204-206**, **208** y **209**).

La asignación estructural de los compuestos **224** y **225** se pudo realizar al identificarse la presencia de una señal singulete a 5'10-5'15 ppm en sus espectros de RMP, que corresponde al protón unido al carbono 3 del anillo de tiorano. Asimismo, pudieron localizarse en el espectro de RMC dos señales a campo alto (~55 ppm y ~46 ppm), que corresponden a los dos carbonos saturados del heterociclo.

Las señales de los protones del grupo metileno y del grupo metilo unidos a nitrógeno aparecen muy ensanchadas como consecuencia de un fenómeno de rotación restringida en torno al

enlace CO-N, lo que pudo demostrarse al observar su coalescencia cuando se hicieron sucesivos registros a temperatura variable (Secc. 2.5.2.3.).

La estructura de **225** se determinó inequívocamente mediante difracción de rayos X. La Tabla 15 reúne los parámetros cristalográficos de esta estructura.

Tabla 15

Código de identificación	99ESP006r	
Fórmula empírica	C ₃₁ H ₂₈ N ₂ O ₃ S	
Masa molecular	508'61	
Temperatura	150(2) K	
Longitud de onda	0'71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 8'0694(3) \text{ \AA}$ $b = 12'3030(4) \text{ \AA}$ $c = 14'2654(6) \text{ \AA}$	$\alpha = 109'8505(19)^\circ$ $\beta = 97'5162(17)^\circ$ $\gamma = 91'170(2)^\circ$
Volumen	1.317'45(9) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1'282 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0'158 mm ⁻¹	
F(000)	536	
Tamaño de cristal	0'10 × 0'05 × 0'05 mm ³	
Rango de theta para la adquisición de datos	3'00 a 23'26°	
Rangos de índice	-8 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 15	
Reflexiones acumuladas	21.936	
Reflexiones independientes	3.758 [R(int) = 0'0993]	
Integridad para theta = 23'26°	99'6 %	
Corrección de absorción	Empírico, SORTAV	
Transmisión máxima y mínima	0'9921 y 0'9843	
Método de refinó	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	3.758/74/379	
Bondad del ajuste en F ²	1'768	
Índices finales R [I > 2 sigma(I)]	R1 = 0'0835, wR2 = 0'2549	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0'1081, wR2 = 0'2626	
Coefficiente de extinción	0'080(12)	
Diferencia máxima cima/sima	0'373 y -0'348 e.Å ⁻³	

La Figura 11 presenta una imagen en perspectiva de la molécula **225** en la que se aprecia la configuración r-3-arilo-2c-fenilo.

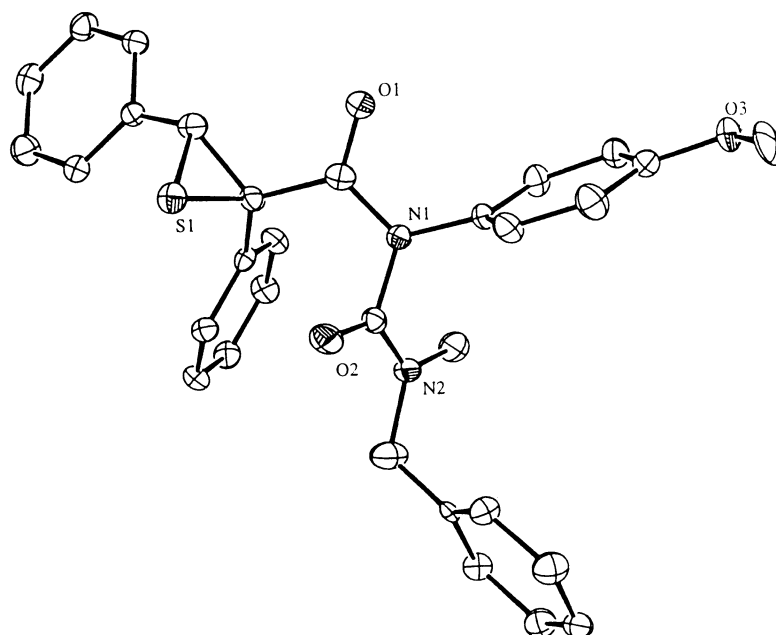


Figura 11

Los datos más significativos procedentes de los espectros de RMN de los compuestos **229-233** quedan recogidos en las Tablas 16-18. La estructura de **229-231** se estableció por comparación de sus datos espectroscópicos con los de **225**.

Tabla 16.- Desplazamientos químicos (δ , ppm) medidos en los espectros de RMP de los compuestos **229-233** (en CDCl_3).

Comp.	H-3'	CH_2	OMe	NMe_2
229	4'90s	3'90m 3'76m		
230	4'85s	3'93m 3'81m	3'66 s	
231	4'83s	3'96m 3'83m		2'82s
232	7'01s	4'08m 3'88m		
233	6'93s	4'06m 3'80m		2'94s

Tabla 17.- Desplazamientos químicos (δ , ppm) medidos en los espectros de RMC de los compuestos **229-231** (en CDCl_3).

Comp.	Tetrahydroimidazol-2-ona				Tiirano		OMe	NMe ₂
	C-2	C-4	C-5	C=O	C-2'	C-3'		
229	169'55	39'72	41'63	150'63	54'57	46'73		
230	169'65	39'80	41'62	150'64	54'50	46'47	55'01	
231	169'83	39'77	41'58	150'61	54'42	47'08		40'31

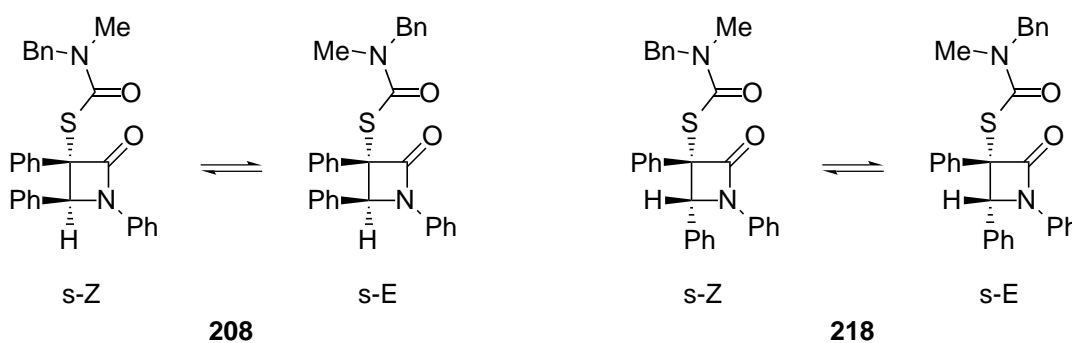
Tabla 18.- Desplazamientos químicos (δ , ppm) medidos en los espectros de RMC de los compuestos **232** y **233** (en CDCl_3).

Comp.	Tetrahydroimidazol-2-ona				Olefina		NMe ₂
	C-2	C-4	C-5	C=O	C-2'	C-3'	
232	168'24	38'91	41'72	146'94	138'12	128'99	
233	170'34	39'16	41'65	150'56	137'56	129'28	40'22

2.5.2.3. DETERMINACIÓN EXPERIMENTAL DE LA BARRERA DE ROTACIÓN.

Las β -lactamas obtenidas por reacción de las tioisomünchnonas con aldehídos aromáticos presentaron duplicidad de señales en los espectros de RMP registrados a temperatura ambiente, probablemente debida a la rotación restringida del fragmento $\text{SC}(=\text{O})\text{-NBnMe}$, que origina señales correspondientes a los rotámeros *s-Z* y *s-E*.

Con objeto de determinar la temperatura de coalescencia de las señales correspondientes a ambos rotámeros (Esquema 64) y utilizar esos datos para cuantificar experimentalmente la barrera energética de la rotación, hemos registrado los espectros de RMP de **208** y **218** a distintas temperaturas.

**Esquema 64**

A la temperatura de coalescencia, la constante de velocidad entre dos estados en equilibrio igualmente poblados y no acoplados viene dada por la expresión:

$$k = \frac{\pi\Delta\nu}{\sqrt{2}}$$

donde $\Delta\nu$ representa la diferencia de frecuencia entre las señales análogas, correspondientes a ambos rotámeros cuando la interconversión no es posible o es muy lenta, que coalescen a la temperatura absoluta T_c . Esta expresión no es exacta cuando el equilibrio tiene lugar entre estados desigualmente poblados, pero puede usarse para obtener un valor estimativo de la barrera de interconversión, ya que el error suele ser pequeño.⁸⁹

Por otro lado, la ecuación de Eyring para la variación de la constante de velocidad de un paso elemental de reacción con la temperatura es:

$$k = \left(\frac{k_B T_c}{h} \right) e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT_c}}$$

donde R , k_B y h son las constantes de los gases perfectos, Boltzmann y Planck, respectivamente.⁹⁰

Igualando ambas ecuaciones en su forma logarítmica:

$$\ln \left[\frac{\pi\Delta\nu}{\sqrt{2}} \right] = \ln \frac{k_B T_c}{h} - \frac{\Delta G^\ddagger}{RT_c}$$

y reordenando términos resulta la siguiente expresión para la barrera a la rotación:

$$\Delta G^\ddagger = RT_c \ln \left(\frac{k_B T_c \sqrt{2}}{\pi h \Delta\nu} \right)$$

Finalmente, introduciendo los valores de las constantes se obtiene la siguiente expresión:

$$\Delta G^\ddagger(\text{cal.mol}^{-1}) = 1.987 T_c \left[22.62 + \ln \frac{T_c}{\Delta\nu} \right]$$

que es la que hemos utilizado en nuestros cálculos.

Las energías libres de activación de **208** y **218** y los datos utilizados en su cálculo se recogen en la Tabla 19.

Tabla 19. Barreras de rotación (kcal/mol) de **208** y **218**.

Comp.	Protón	$\Delta\delta(\text{ppm})$	$\Delta\nu$ (Hz)	Tc (K)	ΔG^\ddagger
208	NCH ₃	0'0451	18'02	292	14'7
	NCH ₂	0'0796	31'83	310	15'9
	H-5	0'0253	10'10	289	14'9
218	NCH ₂	0'1124	44'96	295	14'4
	H-5	0'0324	12'95	283	14'5

Puede observarse que la barrera de rotación es prácticamente idéntica en ambos diastereómeros y su valor de ~15 kcal/mol es similar al que presentan otras agrupaciones de amida.⁹¹

2.5.2.4. CÁLCULOS TEÓRICOS

La Tabla 20 reúne la información relativa a los orbitales frontera de los compuestos **1-3** y **200-202** obtenida tras optimizar su geometría a nivel semiempírico (PM3).

Tabla 20. Coeficientes y energía de los OMF de los compuestos **1-3** y **200-202**.

Comp.	Orbital	Energía (eV)	c ₁	c ₂	c ₃	c ₄	c ₅
1	HOMO	-7'85	-0'19	-0'28	0'15	0'14	0'51
	LUMO	-1'81	-0'36	0'58	-0'30	-0'01	0'29
2	HOMO	-7'50	-0'18	-0'26	0'15	0'14	0'51
	LUMO	-1'39	-0'40	0'63	-0'37	-0'02	0'29
3	HOMO	-7'47	-0'21	-0'26	0'15	0'14	0'53
	LUMO	-1'81	-0'39	0'64	-0'38	-0'02	0'30
200	HOMO	-10'83	0'02	0'00	-0'05		
	LUMO	-1'69	-0'27	0'23	0'51		
201	HOMO	-10'05	0'15	0'02	-0'34		
	LUMO	-0'48	-0'37	0'36	0'50		
202	HOMO	-9'42	0'21	0'01	-0'50		
	LUMO	-0'41	-0'36	0'36	0'48		

La cicloadición de los heterociclos mesoiónicos **1-3** con los aldehidos aromáticos **200-202** es un proceso controlado por el HOMO del 1,3-dipolo, lo que se deduce de la diferencias de energía ($\text{HOMO}_{\text{dipolo}} - \text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$) – ($\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}} - \text{LUMO}_{\text{dipolo}}$). Este valor de

ΔE se estima en 1'64 e.V. para la reacción del 1,3-tiazolio-4-olato **2** con benzaldehído, **201**, que se ha utilizado como modelo de reacción para llevar a cabo el presente estudio teórico.

Los cuatro modos posibles de aproximación de los reactivos se muestran en la Figura 12.

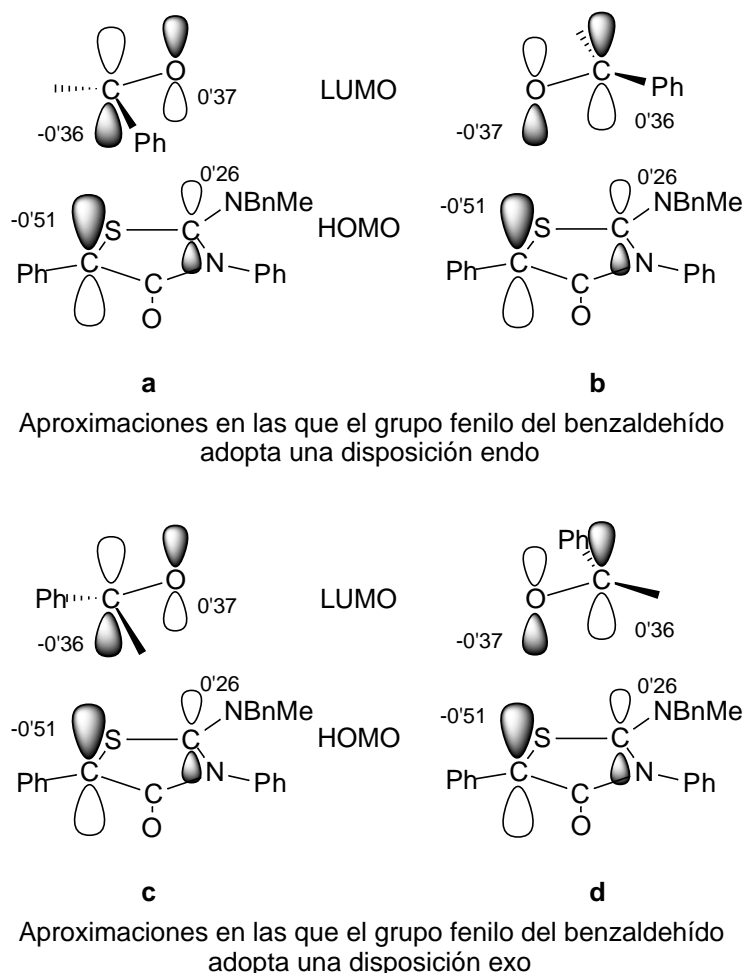
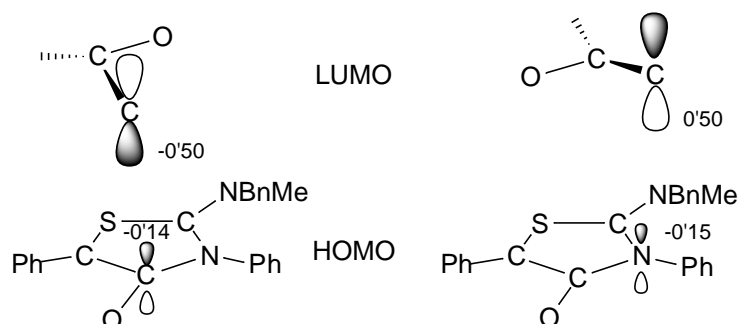


Figura 12

La semejanza de los coeficientes del LUMO en los átomos del dipolarófilo involucrados en la cicloadición no nos permiten predecir la regioselectividad basándonos en la consideración de las interacciones primarias.

La Figura 13 muestra las interacciones secundarias que surgen en la aproximación *endo* de los reactivos. Estas interacciones son estabilizantes cuando el oxígeno del benzaldehído se acerca al carbono 2 del heterociclo mesoiónico. Sin embargo, si el oxígeno se aproxima al carbono 5, el HOMO sobre el nitrógeno endocíclico de **2** y el LUMO sobre el carbono *ipso* del benzaldehído presentan inversión de fase.

Por tanto, las interacciones secundarias podrían justificar tanto la regioespecificidad experimentalmente observada, como la formación preferente de los cicloaductos *endo*.



Interacciones secundarias en las aproximaciones endo del benzaldehído a la tioisomünchnona 2

Figura 13

Con objeto de comprobar esta hipótesis decidimos localizar los estados de transición de las cicloadiciones de las tioisomünchnonas **1-3** con benzaldehído, **201**, así como los estados de transición de las cicloadiciones del heterociclo **2** con 4-nitrobenzaldehído, **200**, y 4-metoxibenzaldehído, **202**. Los resultados obtenidos se recogen en las Tablas 21-25, en las que la denominación de las aproximaciones como a-d hace referencia a la Figura 12.

Tabla 21. Cicloadición de la tioisomünchnona **1** con benzaldehído (**201**)

Aprox.	ΔH_f (kcal/mol)			Distancias de enlace en los estados de transición (Å)			
	Reactivos	ET	Cicloaducto	C2-O	C5-C	C2-C	C5-O
a (<i>endo</i>)	77'05	115'63	81'33	2'00	2'08		
b (<i>endo</i>)	77'05	129'45	87'42			2'24	1'92
c (<i>exo</i>)	77'05	117'27	81'06	2'00	2'09		
d (<i>exo</i>)	77'05	128'90	87'85			2'21	1'97

Tabla 22. Cicloadición de la tioisomünchnona **2** con 4-nitrobenzaldehído (**200**)

Aprox.	ΔH_f (kcal/mol)			Distancias de enlace en los estados de transición (Å)			
	Reactivos	ET	Cicloaducto	C2-O	C5-C	C2-C	C5-O
a (<i>endo</i>)	76'95	113'10	81'14	2'07	1'99		
b (<i>endo</i>)	76'95	130'98	86'74			2'35	1'87
c (<i>exo</i>)	76'95	114'57	80'72	2'08	2'00		
d (<i>exo</i>)	76'95	127'32	86'63			2'22	1'96

Tabla 23. Cicloadición de la tioisomünchnona **2** con benzaldehído (**201**)

Aprox.	ΔH_f (kcal/mol)			Distancias de enlace en los estados de transición (Å)			
	Reactivos	ET	Cicloaducto	C2-O	C5-C	C2-C	C5-O
a (<i>endo</i>)	84'08	122'77	89'49	2'01	2'06		
b (<i>endo</i>)	84'08	141'53	94'90			2'30	1'89
c (<i>exo</i>)	84'08	124'39	89'20	2'01	2'07		
d (<i>exo</i>)	84'08	136'18	95'31			2'22	1'96

Tabla 24. Cicloadición de la tioisomünchnona **2** con 4-metoxibenzaldehído (**202**)

Aprox.	ΔH_f (kcal/mol)			Distancias de enlace en los estados de transición (Å)			
	Reactivos	ET	Cicloaducto	C2-O	C5-C	C2-C	C5-O
a (<i>endo</i>)	45'50	84'65	51'34	2'00	2'07		
b (<i>endo</i>)	45'50	101'52	56'62			2'30	1'90
c (<i>exo</i>)	45'50	86'02	51'00	2'00	2'08		
d (<i>exo</i>)	45'50	98'04	57'26			2'22	1'96

Tabla 25. Cicloadición de la tioisomünchnona **3** con benzaldehído (**201**)

Aprox.	ΔH_f (kcal/mol)			Distancias de enlace en los estados de transición (Å)			
	Reactivos	ET	Cicloaducto	C2-O	C5-C	C2-C	C5-O
a (<i>endo</i>)	45'62	84'55	51'47	2'01	2'06		
b (<i>endo</i>)	45'62	103'22	56'81			2'30	1'89
c (<i>exo</i>)	45'62	86'14	51'00	2'01	2'07		
d (<i>exo</i>)	45'62	97'92	57'10			2'22	1'96

La información contenida en las Tablas 21-25 indica que, sin excepción, las aproximaciones a y c, es decir aquellas en las que el carbono 2 del heterociclo mesoiónico se une al oxígeno del grupo carbonilo, transcurren a través de estructuras de transición más estables que las aproximaciones que conllevan una regioquímica opuesta, lo cual avala la regioespecificidad experimentalmente observada.

Por otra parte, las longitudes de los enlaces que se forman durante el proceso cicloaditivo, medidas en las estructuras de transición, ponen de manifiesto que las aproximaciones a y c son procesos concertados con un grado de sincronía más acusado que los procesos b y d.

Aunque las diferencias de energía encontradas entre los estados de transición que proceden de las aproximaciones a y c son pequeñas, en todos los casos, los primeros son los más es-

tables, lo que nos permite concluir que en la cicloadición de un 2-amino-1,3-tiazolio-4-olato con un aldehído aromático, se formará preferentemente el cicloaducto *endo*, como sugería la aplicación de los postulados de la teoría OMF.

La Figura 14 muestra las cuatro geometrías de los estados de transición de la cicloadición del heterociclo **2** y el benzaldehído, **201**.

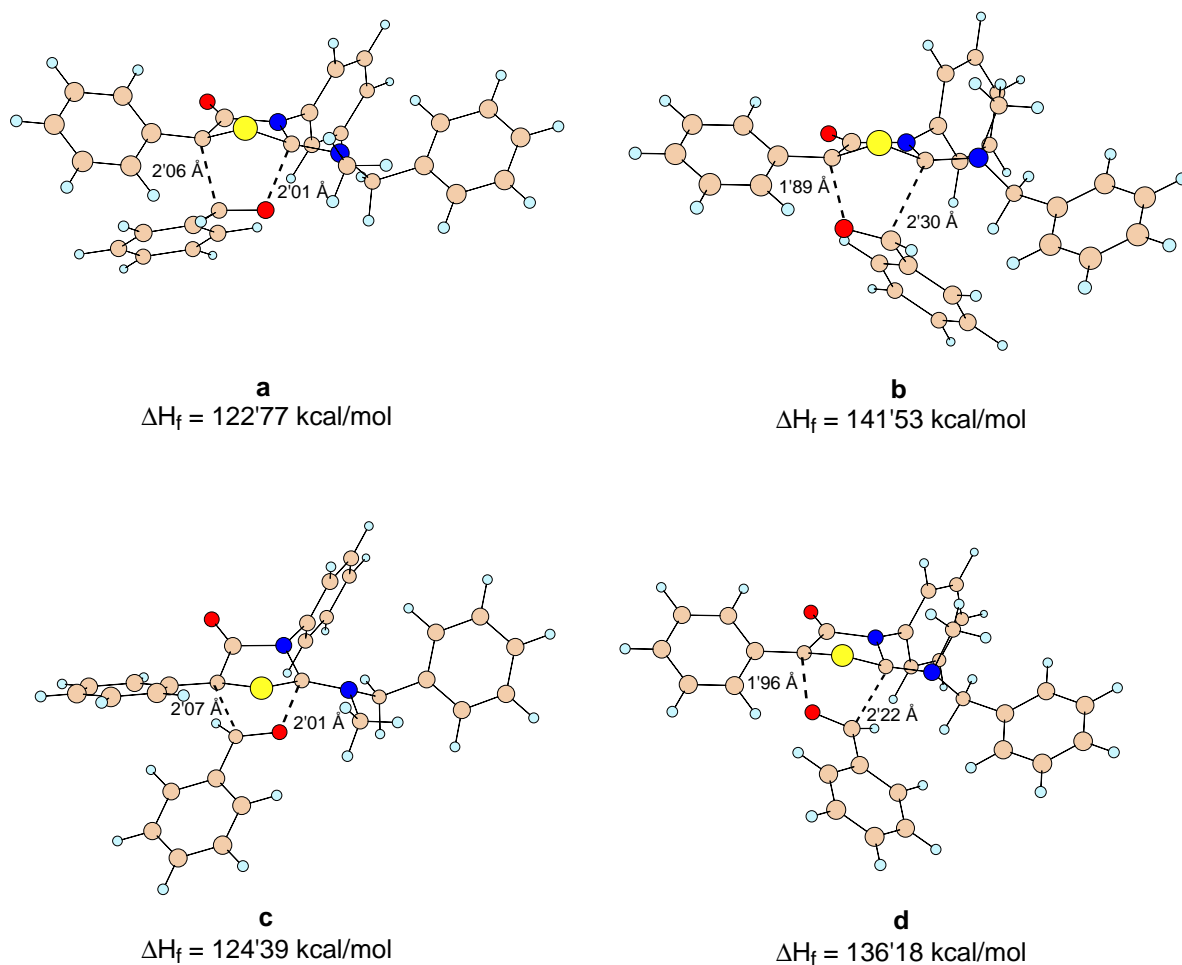


Figura 14

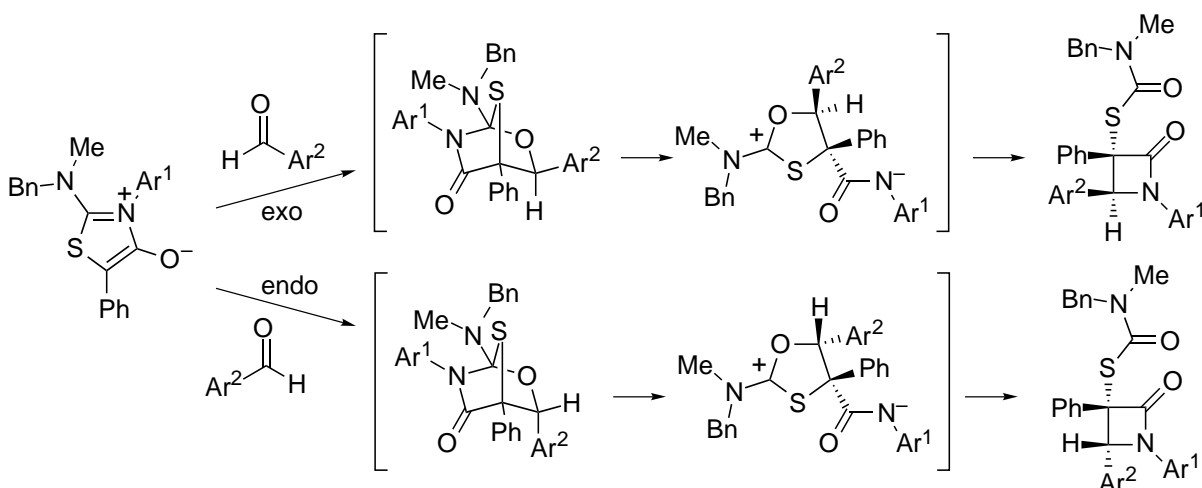
2.5.2.5. DISCUSIÓN

El Esquema 65 explica la formación de β -lactamas a partir de tioisomünchnonas y aldehídos aromáticos. La reacción global es un proceso tándem compuesto por una cicloadición [3+2] a la que sigue el reordenamiento del intermedio, generado por rotura espontánea del enlace C-N.

La apertura del cicloaducto está motivada por la tensión del sistema bicíclico y la estabilidad del intermedio dipolar que se forma, en el que tanto la carga positiva como la negativa pueden estar deslocalizadas.

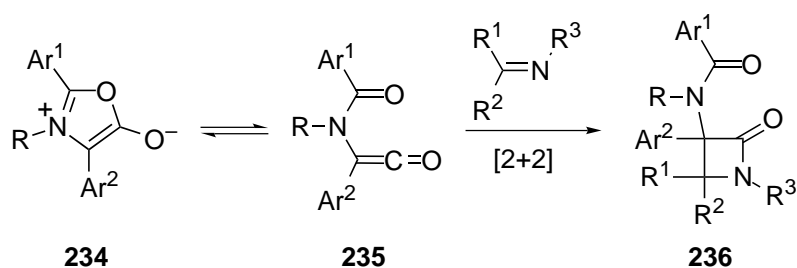
El reordenamiento del intermedio dipolar es una sustitución nucleofílica intramolecular en el que el nitrógeno amídico desplaza al oxígeno endocíclico invirtiendo la configuración del carbono 5 del anillo.

Por esta razón, las disposiciones *exo* y *endo* que adopta el aldehído aromático en la cicloadición 1,3-dipolar determinan la formación de las dos β -lactamas diastereómeras de configuración relativa *r*-4-arilo-3*c*-fenilo y *r*-4-arilo-3*t*-fenilo, respectivamente.



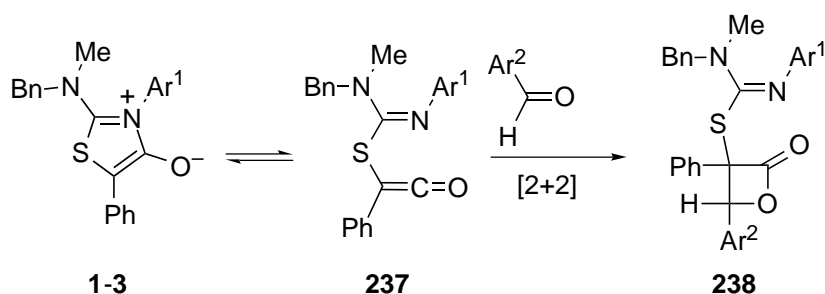
Esquema 65

Debemos indicar aquí que otro sistema mesoiónico, el 1,3-oxazolio-5-olato (**234**), denominado coloquialmente münchnona y que posee una estructura de iluro de azometino enmascarado, también origina β -lactamas (**236**) cuando reacciona con iminas. Esta transformación, que formalmente puede considerarse el resultado de una cicloadición [2+2], ha sido justificada admitiendo que las münchnonas coexisten en equilibrio con sus tautómeros de valencia de estructura ceténica **235**, que serían los verdaderos reactivos (Esquema 66).⁹² La falta de pruebas espectroscópicas de la existencia de estos tautómeros puede deberse a que sean especies de vida muy corta.



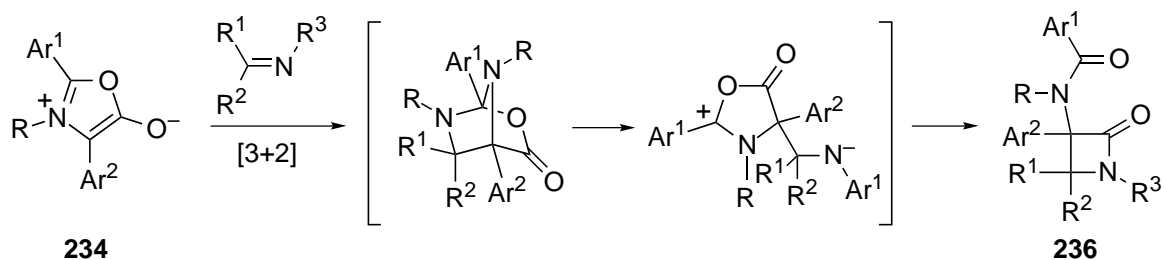
Esquema 66

No obstante, como las β -lactamas que hemos obtenido a partir de las tioisomünchnonas no pueden proceder de los hipotéticos tautómeros de valencia **237**, ya que éstos conducirían a un anillo de β -lactona (**238**), la hipótesis de la participación de la cetena en las cicloadiciones de las münchnonas debería ser revisada (Esquema 67).



Esquema 67

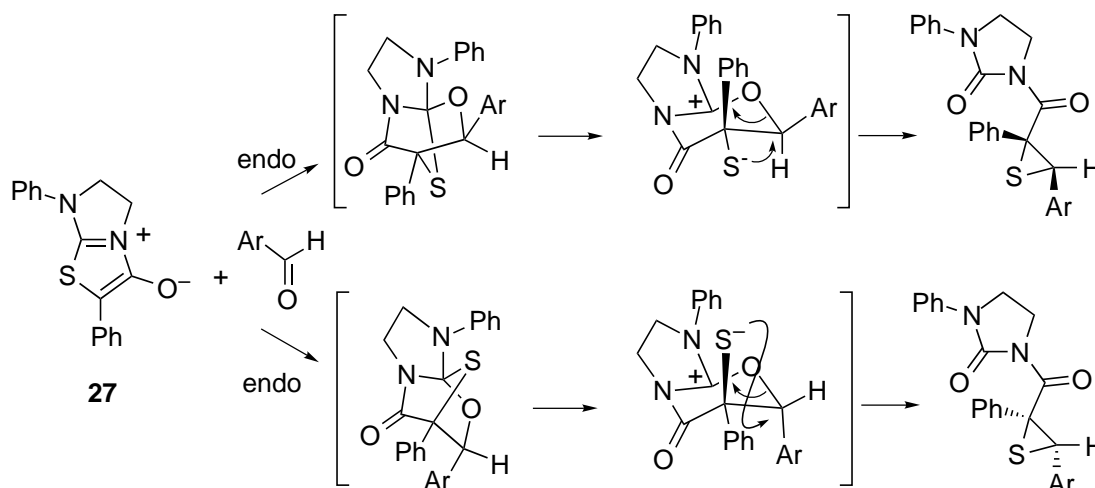
De hecho, un mecanismo de reacción por pasos, en el que se combinara una cicloadición [3+2] y un reordenamiento podría explicar satisfactoriamente la formación de las β -lactamas a partir de **234** (Esquema 68). Parece, pues, probable que las münchnonas no se comporten como cetenas, un hecho que viene aceptándose desde hace más de tres décadas.



Esquema 68

La formación estereoselectiva de un anillo de tiorano de configuración r-3-arilo-2c-fenilo por reacción de un aldehído aromático con la tioisomünchnona **27** (Esquema 63) se justifica si

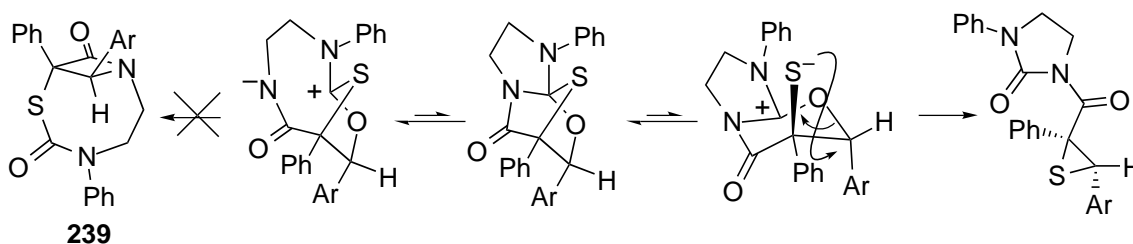
consideramos que, inicialmente, se produce una cicloadición [3+2] en la que el aldehído, se aproxima con sendas orientaciones *endo* a las dos caras enantiotópicas del heterociclo. Los cicloaductos se reordenan posteriormente mediante un proceso que comienza con la rotura del enlace carbono-azufre y termina con una sustitución nucleofílica intramolecular (Esquema 69).



Esquema 69

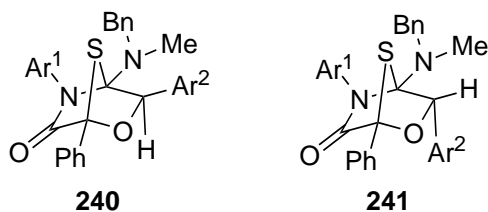
El anillo de tetrahidroimidazol impide, en este caso, la formación de una β -lactama, aun en el supuesto de que el efecto estereoelectrónico del par de electrones no compartido del nitrógeno pudiera favorecer la ruptura del enlace C-N.

El hecho de que a partir de los heterociclos **1-3** sólo se obtengan β -lactamas mientras que a partir de **27** y **31** se forman tiiranos pone de manifiesto que la rotura del enlace carbononitrógeno debe estar favorecida cinéticamente. La presencia de un anillo fusionado en las posiciones 1 y 2 del cicloaducto formado a partir de **27** impide la transformación del intermedio dipolar que se genera, como consecuencia de la rotura del enlace carbono-nitrógeno, en la β -lactama **239**. Sólo en esta situación la fragmentación del enlace carbono-azufre conducente a tiiranos se convierte en una ruta alternativa ventajosa (Esquema 70).

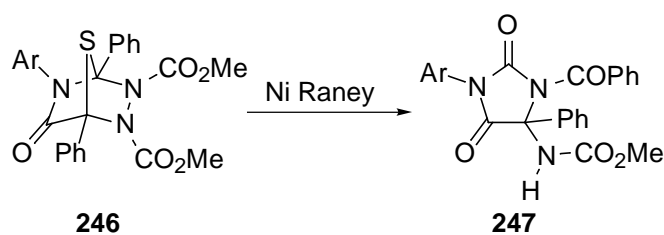


Esquema 70

Parece probable que la formación de la cetoamida **227** sea consecuencia de la fragmentación de los cicloaductos **240** ó **241**, que surgirían de la aproximación del aldehído aromático a la tioisomünchnona con una regioquímica opuesta a la que permite justificar la formación de las lactamas o los tiiranos.



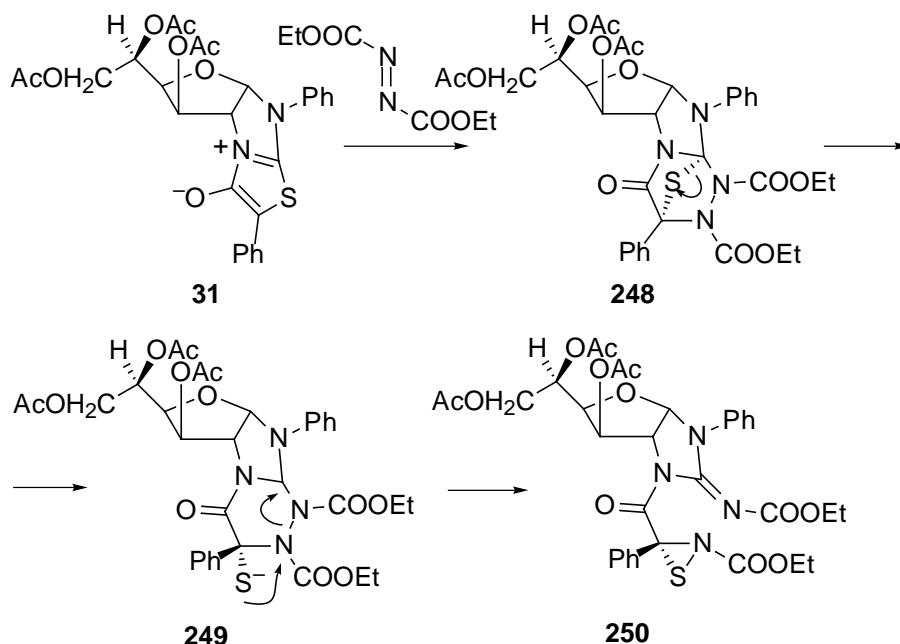
La formación de la olefina **30** y el aumento de su rendimiento al prolongar el tiempo de reacción o al elevar la temperatura sugieren que se forma a partir de los tiiranos **28** y **29**. Los episulfuros, al igual que otros heterociclos de pequeño tamaño, sufren reacciones de eliminación estereoespecífica por tratamiento térmico, lo cual apoya la configuración *E* asignada a **30**.⁹³



Esquema 72

Las estructuras **243-245** y **247** fueron confirmadas por análisis cristalográficos de rayos X.

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha estudiado la reacción de **31** con azodicarboxilato de dietilo en diclorometano a temperatura ambiente, aislando un sólido blanco cristalino cuyo análisis demostró tener los elementos de ambos reactivos. Sin embargo, su espectro de RMC sólo presentó una señal que pudiera asignarse a un carbono cuaternario saturado, por lo que se descartó la posibilidad de que se tratara del cicloaducto inicial **248**. Apoyándonos en la información espectroscópica disponible y por analogía con la evolución de los cicloaductos obtenidos en la reacción de **31** con aldehídos aromáticos propusimos la estructura de tiaziridina **250** para el producto obtenido (Esquema 73).

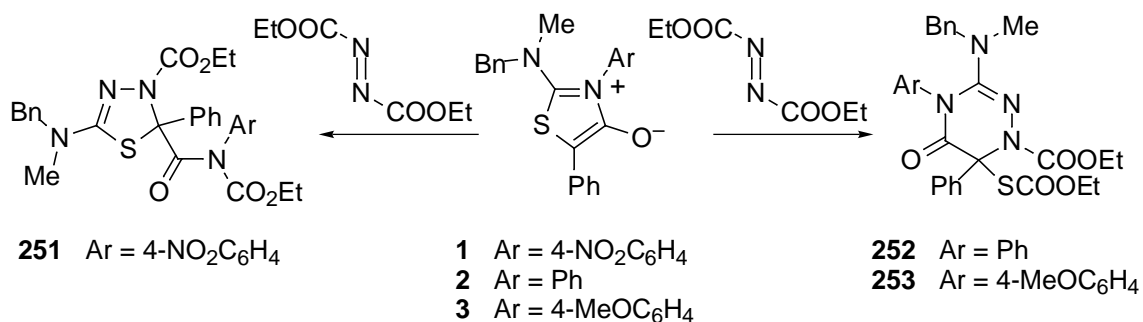


Esquema 73

2.6.2. Nuevas investigaciones.

2.6.2.1. RESULTADOS

Las reacciones de los heterociclos mesoiónicos **1-3** con azodicarboxilato de dietilo se llevaron a cabo en diclorometano a temperatura ambiente. Después de treinta minutos se evaporó el disolvente y al añadir éter etílico, cristalizaron los compuestos **251-253** (Esquema 74).



Esquema 74

2.6.2.2. ANÁLISIS ESTRUCTURAL

La estructura de **252** se determinó de forma inequívoca mediante difracción de rayos X. La Figura 15 muestra una imagen de la molécula y la Tabla 26 recoge los parámetros más significativos de su estructura cristalina.

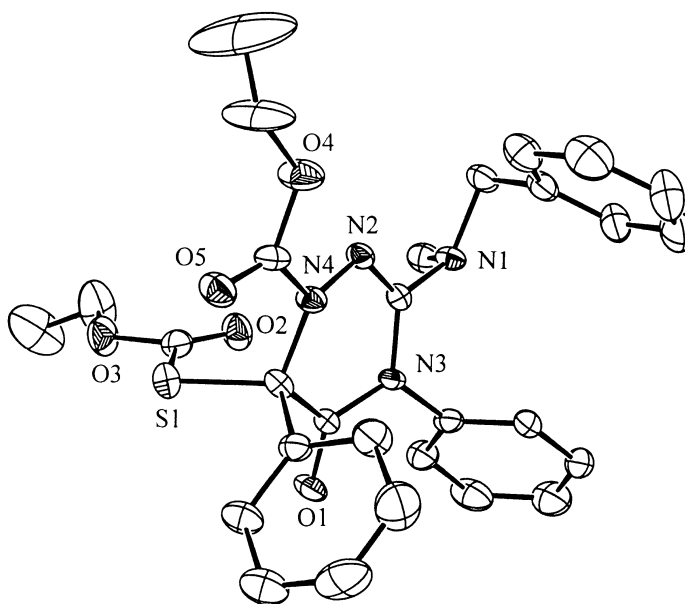


Figura 15

Tabla 26

Código de identificación	99ESP005	
Fórmula empírica	$C_{30}H_{30}N_3O_5S$	
Masa molecular	544'63	
Temperatura	293(2) K	
Longitud de onda	0'71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1/c$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 10'663(2)$ Å $b = 26'202(5)$ Å $c = 12'375(2)$ Å	$\beta = 94'25(3)^\circ$
Volumen	3.448'0(11) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1'049 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0'130 mm ⁻¹	
F(000)	1148	
Tamaño de cristal	0'20 × 0'20 × 0'10 mm ³	
Rango de theta para la adquisición de datos	3'02 a 23'26°	
Rangos de índice	-11 ≤ h ≤ 11, -29 ≤ k ≤ 29, -13 ≤ l ≤ 13	
Reflexiones acumuladas	57.565	
Reflexiones independientes	4.916 [R(int) = 0'1987]	
Integridad para theta = 23'26°	96'9 %	
Transmisión máxima y mínima	0'9872 y 0'9745	
Método de refinó	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	4.916/0/356	
Bondad del ajuste en F ²	2'160	
Índices finales R [I > 2 sigma(I)]	R1 = 0'1499, wR2 = 0'3839	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0'2458, wR2 = 0'4071	
Coefficiente de extinción	0'008(4)	
Diferencia máxima cima/sima	1'685 y -0'371 e.Å ⁻³	

Las Tablas 27 y 28 muestran los datos espectroscópicos de **251-253**. La analogía encontrada en los desplazamientos químicos más significativos de **252** y **253** nos ha permitido asignarles estructuras análogas de (6*R* y 6*S*)-4-aryl-1-etoxicarbonil-6-etoxicarboniltio-6-fenil-3-(*N*-metil)bencilamino-1*H*,4*H*,6*H*-1,2,4-triazín-5-ona. Sin embargo, los espectros de RMP y RMC de **251** presentan señales cuyos desplazamientos químicos indican que su estructura es diferente a la de **252** y **253**. Así, los protones del grupo *N*-metilo de **251** aparecen ~0'5 ppm más desapantallados que los de **252** y **253**, mientras que los metilos de los dos grupos etoxicarbonilo

se encuentran más apantallados ($\sim 0'15$ ppm) en **251**. Por otra parte, uno de los tres grupos carbonilo de **251** resuena a campo más alto (~ 12 ppm) que los correspondientes a **252** y **253**, mientras que el carbono unido al azufre se muestra un apreciable desapantallamiento en el espectro de **251** (~ 11 ppm).

Tabla 27. Desplazamientos químicos (δ , ppm) medidos en los espectros de RMP de los compuestos **251-253** (en CDCl_3)

	CH_2	CH_3N	CH_3CH_2	CH_3O
251	4'44s (2H)	2'96s	1'17t	
	4'04m (2H)		0'91t	
	3'89m (1H)			
	3'78m (1H)			
252	4'30s (2H)	2'45s	1'32t	
	4'23-4'12m (2H)		1'19t	
	4'10s (2H)			
253	4'29s (2H)	2'47s	1'31t	3'77s
	4'20-4'06m (4H)		1'19t	

Tabla 28. Desplazamientos químicos (δ , ppm) medidos en los espectros de RMC de los compuestos **251-253** (en CDCl_3)

	C=O	N(N)C=N	C-S	CH_2	CH_3	CH_3O
251	168'21	150'77	88'74	64'22	37'12	
	153'22			62'16	14'33	
	151'97			56'86	13'64	
252	169'33	146'00	77'82	64'11	37'75	
	165'81			62'75	14'18	
	153'62			56'85	14'10	
253	169'36	153'65	77'84	64'08	37'97	55'49
	166'02			62'74	14'21	
	159'02			56'83	14'13	

2.6.2.3. DISCUSIÓN

Los compuestos **252** y **253** son derivados de la 1,2,4-triazina, que se generan por rotura del enlace carbono-azufre de los cicloaductos **254** y **255** y posterior ataque del ion tiolato sobre el grupo etoxicarbonilo unido al N-2. El reordenamiento que se produce no altera la composición elemental de los cicloaductos, pero elimina parte de la tensión angular y torsional del sistema policíclico (Esquema 75).

El aislamiento y caracterización de **252** y **253**, que formalmente son los intermedios de una posible eliminación de $S(COOEt)_2$, permite suponer que la eliminación de H_2S , que ocurre espontáneamente en algunas cicloadiciones de los 1,3-tiazolio-4-olatos con olefinas, transcurre mediante un mecanismo similar.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. MÉTODOS GENERALES

EVAPORACIÓN DE DISOLVENTES

La evaporación de disolventes se efectuó a temperaturas inferiores a 50°C, a presiones estimadas entre 15 y 30 Torr.

PUNTOS DE FUSIÓN

Los puntos de fusión, sin corregir, se han determinado en aparatos Electrothermal 8100, Gallenkamp de Sanyo o Dr. Tottoli de Büchi.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Esta técnica se utilizó con carácter analítico cualitativo y también como método preparativo, empleando en ambos casos gel de sílice Merck 60 GF₂₅₄. Los eluyentes empleados se especifican en cada caso. Como reveladores se usaron luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm y vapores de yodo.

CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA

Se utilizó como método preparativo, siguiendo la técnica descrita como “flash chromatography” por Still *et al.*¹⁰¹ Como soporte se empleó gel de sílice Merck 60 (400-230 mesh). Los eluyentes empleados se especifican en cada caso.

ROTACIÓN ÓPTICA.

Las rotaciones ópticas se midieron a 18±2 °C en un polarímetro Perkin-Elmer 241 con luces de sodio (línea D, 589 nm) y mercurio (líneas 578, 546 y 436 nm).

ANÁLISIS ELEMENTALES

Los análisis elementales cuantitativos se han realizado, indistintamente, en el Servei de Microanàlisi del Centre d'Investigació i Desenvolupament de Barcelona, en el Instituto de Investigaciones Químicas de Sevilla—ambos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas—y en un equipo Leco CHNS 932 de nuestro Departamento.

ESPECTROS DE ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO

Se registraron en pastillas de bromuro potásico seco para espectroscopía, en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 399 o en un espectrofotómetro de transformada de Fourier MIDAC Corporation, en el rango de 4000-400 cm⁻¹. En la Parte Experimental se dan los valores de número de ondas (cm⁻¹) a los que aparecen los máximos de absorción más significativos.

ESPECTROS DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR), mediante la técnica de Ionización Química, fueron registrados en un espectrómetro VG Autospec por el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Córdoba.

ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Se registraron espectros de protón (RMP) y de carbono-13 (RMC) en un espectrómetro Bruker AC 200 (200 MHz para ^1H y 50 MHz para ^{13}C) o en un espectrómetro Bruker AM 400 (400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C). Los disolventes empleados fueron deuterocloroformo y dimetilsulfóxido hexadeuterado. Los valores del desplazamiento químico (δ , ppm) están referidos al tetrametilsilano [$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$, TMS] como referencia interna ($\delta = 0'00$). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en hercios (Hz) y corresponden a los valores aparentes, medidos directamente sobre el espectro registrado. El aspecto y la multiplicidad de las señales de RMP se indican mediante las abreviaturas siguientes: *s*, singulete; *sa*, singulete ancho; *d*, doblete; *da*, doblete ancho; *dd*, doble doblete; *t*, triplete; *c*, cuadruplete; *m*, multiplete, *ma*, multiplete ancho. La interpretación de los espectros se facilitó empleando las siguientes experiencias:

- a) Desacoplamiento selectivo de protones por doble resonancia.
- b) D.E.P.T. ('Distortionless Enhancement by Polarization Transfer').
- c) Experiencias a temperatura variable.

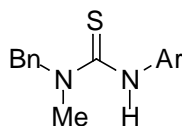
ESPECTROS DE RAYOS X

Las difracciones de rayos-X de monocristal, cuyos diagramas ORTEP aparecen en esta memoria, se realizaron en el *Department of Chemistry, University of Southampton* (Reino Unido). Se recoge un resumen de los datos cristalográficos de cada muestra en la Parte Teórica de esta Tesis.

3.2. MATERIAS

3.2.1. Síntesis de tioureas.

PROCEDIMIENTO GENERAL DE SÍNTESIS DE *N'*-ARIL-*N*-BENCIL-*N*-METILTIOUREAS (**58-60**).^{22,23}



58 Ar = 4-NO₂C₆H₄

59 Ar = Ph

60 Ar = 4-MeOC₆H₄

A una disolución de isotiocianato de arilo (30'0 mmol) en éter etílico (50 ml), enfriada exteriormente con hielo, se añadió metilbencilamina gota a gota (4'2 ml, 32'0 mmol). La tiourea, que cristalizó del medio de reacción, se filtró, se lavó con éter etílico frío y se utilizó en reacciones posteriores sin necesidad de purificación.

- *N*-Bencil-*N*-metil-*N'*-4-nitrofeniltiourea (**58**)

Siguiendo el procedimiento general y a partir de isotiocianato de 4-nitrofenilo se obtuvo **58** (8'8 g, 96%); p.f. 169 °C.

- *N*-Bencil-*N'*-fenil-*N*-metiltiourea (**59**)

Siguiendo el procedimiento general y a partir de isotiocianato de fenilo se obtuvo **59**, (6'2 g, 81%); p.f. 136 °C.

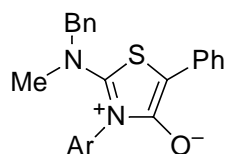
- *N*-Bencil-*N*-metil-*N'*-4-metoxifeniltiourea (**60**)

Siguiendo el procedimiento general y a partir de isotiocianato de 4-metoxifenilo se obtuvo **60**, (8'6 g, 99%); p.f. 142 °C.

3.2.2. Síntesis de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato monocíclicos.

Los sistemas de tioisomünchnonas monocíclicas se sintetizaron, indistintamente, por uno de los dos métodos generales indicados a continuación.

SÍNTESIS DE 3-ARIL-5-FENIL -2-(*N*-METIL)BENCILAMINO-1,3-TIAZOLIO-4-OLATOS (**1-3**).



- 1** Ar = 4-NO₂C₆H₄
2 Ar = Ph
3 Ar = 4-MeOC₆H₄

Procedimiento a:^{22,23}

A una suspensión, agitada mecánicamente, de la correspondiente tiourea (**58-60**) (11'7 mmol) y ácido α -bromofenilacético (2'5 g, 11'7 mmol) en benceno (100 ml) se añadió trietilamina (1'6 ml, 11'7 mmol) gota a gota. Transcurridas 15 horas, se filtraron las sales de trietilamonio y la disolución resultante se llevó a sequedad. El residuo se trató con anhídrido acético (12 ml) y trietilamina (3 ml), cristalizando al rascar las paredes del matraz. El producto así obtenido contiene sales de amonio, por lo que se purificó suspendiéndolo en diclorometano-éter etílico secos y agitando durante 24 horas con bicarbonato potásico en exceso y una cantidad catalítica de éter 18-corona-6. Se diluyó con diclorometano seco, se filtró y se concentró, cristalizando el producto puro tras la adición de éter etílico y éter de petróleo.

- 5-Fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3-(4-nitrofenil)-1,3-tiazolio-4-olato (**1**)

Siguiendo el procedimiento general y a partir de **58** se obtuvo **1** como sólido granate (2'21 g, 46%); p.f. 166-168 °C.

- 3,5-Difenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olato (**2**)

Siguiendo el procedimiento general y a partir de **59** se obtuvo **2** como sólido amarillo (2'26 g, 52%); p.f. 147-149 °C (desc).

- 5-Fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolio-4-olato (**3**)

Siguiendo el procedimiento general y a partir de **60** se obtuvo **3** como sólido amarillo pálido (2'25 g, 48%); p.f. 199-201 °C (desc).

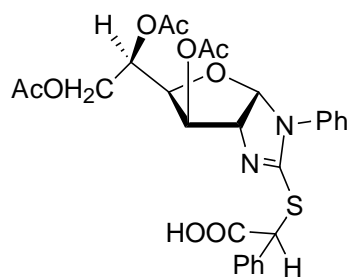
*Procedimiento b:*⁵¹

A una disolución agitada de tiourea (3 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se añadió, gota a gota, cloruro de α -clorofenilacetilo (3 mmol) disuelto en diclorometano. A los cinco minutos se goteó trietilamina (6 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante cinco minutos más y después se lavó con agua salina (cuatro porciones iguales). Finalmente la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó a presión reducida hasta 2-3 ml y se adicionó éter etílico y se rascó el matraz, cristalizando el mesoiónico. (Rto. ca. 75 %).

3.2.3. Síntesis de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato policíclicos.

*Sistema mesoiónico tricíclico de azúcar.*²⁴

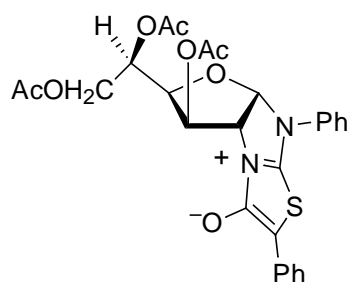
• Ácido (2*R* y 2*S*)-2 fenil-2-{(3',5',6'-tri-*O*-acetil-1',2'-didesoxi- α -D-glucofurano) [1',2'-*d*]-2-imadozolidín-2-iltío}acético (**259** y **260**)



259-260

A una mezcla de 1-fenil-(3',5',6'-tri-*O*-acetil-1',2'-didesoxi- α -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (5'20 g, 12'5 mmol) y ácido α -bromofenilacético (2'70 g, 12'5 mmol) en benceno (100 ml) se añadió trietilamina (1'8 ml, 12'5 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. Al cabo de este tiempo se adicionó etanol (200 ml) cristalizando un sólido blanco (6'80 g, 98 %), mezcla de **259** y **260**, que se purificó por agitación en agua. Recristalizado de cloroformo/etanol presentó p.f. 173 °C.

• 2,5-Difenil-(3',5',6'-tri-*O*-acetil-1',2'-didesoxi- α -D-glucofurano)[1',2':4,5]-4*aH*,4*bH*-imidazo[2,1-*b*]tiazolio-3-olato (**31**)

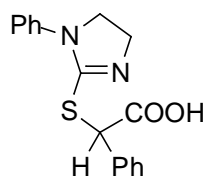


31

A una disolución de la mezcla de **259** y **260** (6'00 g, 10'8 mmol) en anhídrido acético (40 ml) se añadió trietilamina (15 ml, 107'1 mmol). La mezcla de reacción adquirió rápidamente un color amarillo y de ella cristalizó espontáneamente un sólido, también amarillo (4'40 g, 76 %). Recristalizado de cloroformo/éter etílico **31** presentó p.f. 190 °C.

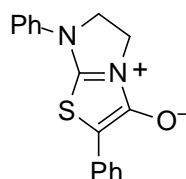
Sistema mesoiónico bicíclico.

- Ácido-2-fenil-2-[1-fenil-(2-imidazolín-2-iltío)acético (**261**)

**261**

A una disolución de 1-fenilimidazolidina-2-tiona (2'20 g, 12'5 mmol) y ácido α -bromofenilacético (2'70 g, 12'5 mmol) en benceno (100 ml) se añadió, gota a gota, trietilamina (1'8 ml, 12'5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante diecisiete horas, formándose un sólido blanco (1'37 g, 36 %) que se filtró y se purificó por agitación en agua y lavados con agua fría.

- 2,7-Difenil-5*H*,6*H*,7*H*-imidazo[2,1-*b*]-1,4-tiazolio-3-tiolato (**27**)

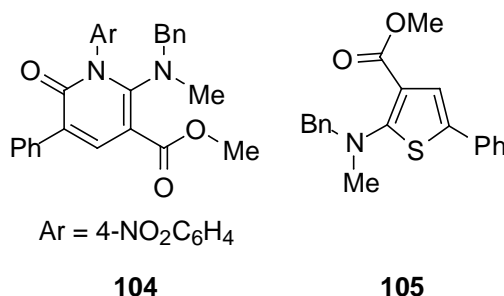
**27**

Una disolución de **261** (1'00 g, 4'25 mmol) en anhídrido acético (16 ml) se trató con trietilamina (6 ml). A los cinco minutos apareció un sólido amarillo (0'28 g, 30 %, p.f. 121 °C) que se filtró y se lavó con éter etílico.

3.3. NUEVAS INVESTIGACIONES

3.3.1. Reacciones de **1-3** con dipolarófilos acetilénicos.

3-FENIL-6-(*N*-METIL)BENCILAMINO-5-METOXICARBONIL-1-(4-NITROFENIL)PIRID-2-ONA (**104**) Y 5-FENIL-2-(*N*-METIL)BENCILAMINO-3-METOXICARBONILTIOFENO (**105**)



A una disolución de 5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3-(4-nitrofenil)-1,3-tiazolio-4-olato (**1**) (1'00 g, 2'4 mmol) en diclorometano seco (13 ml) se añadió propiolato de metilo (0'24 g, 2'8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y el crudo resultante se cromatografió en columna (*n*-hexano-acetato de etilo, 3:1), separándose primero **105** (0'03 g, 10 %) y después **104** (0'85 g, 75 %). El compuesto **104**, recristalizado de éter etílico, presentó p.f. 149 °C.

104:

ANÁLISIS PARA C₂₇H₂₃N₃O₅:

Teórico	C: 69'07	H: 4'94	N: 8'95
Hallado	C: 69'11	H: 4'80	N: 8'94

RMP (400 MHz, CDCl₃): 8'23 (*d*, 2H, ar); 8'12 (*s*, 1H, H-4); 7'69-6'82 (*m*, 12H, ar); 3'98 (*s*, 2H, CH₂Ph); 3'89 (*s*, 3H, CH₃O); 2'49 (*s*, 3H, CH₃N).

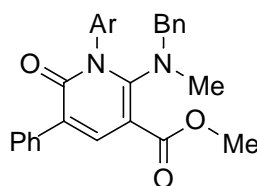
RMC (50 MHz, CDCl₃): 165'16 (C=O); 162'28 (C-2); 156'79 (C-6); 147'15, 144'33, 135'71, 135'42, 130'20, 128'56, 128'41, 128'35, 128'21, 127'99, 127'84, 124'23 (ar); 140'03 (C-4); 126'93 (C-3); 105'48 (C-5); 59'16 (CH₂); 52'32 (C=O); 40'03 (CH₃N).

IR (KBr): 1.710, 1.660 (C=O); 1.530 (C=C); 1.240, 900 (C-O-C); 700 (ar).

105:

RMP (400 MHz, CDCl₃): 7'52-7'21 (11H, ar, H-4); 4'54 (CH₂); 3'81 (CH₃O); 2'90 (CH₃N).

RMC (100 MHz, CDCl₃): 166'13 (CO₂CH₃); 163'22 (C-2); 136'93, 134'01, 128'83, 128'50, 128'22, 127'50, 126'81, 124'77 (ar); 124'39 (C-4); 128'78 (C-3); 113'39 (C-5); 62'14 (CH₂); 51'33 (CO₂CH₃); 42'44 (CH₃N).

1,3-DIFENIL -6-(*N*-METIL)BENCILAMINO-5-METOXICARBONILPIRID -2-ONA (**106**)

Ar = Ph

106

A una disolución de 3,5-difenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olato (**2**) (0'50 g, 1'3 mmol) en diclorometano seco (7 ml) se añadió propiolato de metilo (0'13 g, 1'5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se adicionó éter etílico, cristalizando **106** (0'50 g, 93 %). Recristalizado de éter etílico presentó p.f. 123 °C.

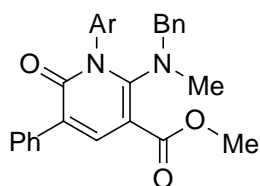
ANÁLISIS PARA C₂₇H₂₄N₂O₃:

Teórico	C: 76'39	H: 5'70	N: 6'60
Hallado	C: 76'74	H: 5'50	N: 6'62

RMP (200 MHz, CDCl₃): 8'10 (*s*, 1H, H-4); 7'74-6'78 (*m*, 15H, ar); 3'96 (*s*, 2H, CH₂); 3'87 (*s*, 3H, CH₃O); 2'46 (*s*, 3H, CH₃N).

RMC (100 MHz, CDCl₃): 165'48 (C=O); 162'75 (C-2); 157'47 (C-6); 139'58 (C-4); 138'56, 136'13, 135'89, 129'06, 128'64, 128'41, 128'03, 127'94, 127'52, 127'33 (ar); 126'23 (C-3); 104'81 (C-5); 58'68 (CH₂); 52'02 (C=O); 39'71 (CH₃N).

IR (KBr): 1.700, 1.660 (C=O); 1.520 (C=C); 1.240, 900 (C-O-C); 700 (ar).

3-FENIL-6-(*N*-METIL)BENCILAMINO-5-METOXICARBONIL-1-(4-METOXIFENIL)PIRID-2-ONA (**107**)Ar = 4-MeOC₆H₄**107**

A una disolución de 5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolio-4-olato (**3**) (0'50 g, 1'2 mmol) en diclorometano seco (6'5 ml) se añadió propiolato de metilo (0'12 g, 1'4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se adicionó éter etílico, cristalizando **107** (0'20 g, 44 %). Recristalizado de éter etílico presentó p.f. 176 °C.

ANÁLISIS PARA C₂₈H₂₆N₂O₄:

Teórico	C: 73'99	H: 5'77	N: 6'16
Hallado	C: 73'84	H: 5'73	N: 6'14

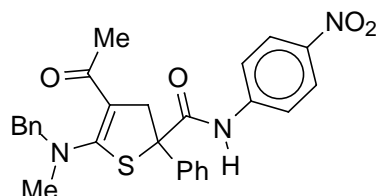
RMP (200 MHz, CDCl₃): 8'09 (*s*, 1H, H-4); 7'72 (*d*, 2H, ar); 7'38-6'88 (*m*, 12H, ar); 3'96 (*s*, 2H, CH₂Ph); 3'86 (*s*, 3H, CO₂CH₃); 3'82 (*s*, 3H, CH₃O); 2'48 (*s*, 3H, CH₃N).

RMC (50 MHz, CDCl₃): 165'59 (CO₂CH₃); 163'04 (C-2); 159'16 (ar); 157'73 (C-6); 139'60 (C-4); 136'33, 136'11, 131'11, 129'77, 128'75, 128'47, 128'11, 127'99, 127'50, 127'42, 114'38 (ar); 125'89 (C-3); 104'51 (C-5); 58'92 (CH₂); 55'51 (CH₃O); 52'04 (CO₂CH₃); 39'96 (CH₃N).

IR (KBr): 1.700, 1.640 (C=O); 1.500 (C=C); 1.230, 900 (C-O-C); 690 (ar).

3.3.2. Reacciones de **1-3** con dipolarófilos etilénicos.

3-A CETIL-5-FENIL-2-(*N*-METIL)BENCILAMINO-5-(4-NITROFENIL)CARBAMOÍL-4,5-DIHDROTIOFENO
(**158**)



158

A una disolución de 5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3-(4-nitrofenil)-1,3-tiazolio-4-olato (**1**) (0'84 g, 2'0 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se añadió metil vinil cetona (0'14 g, 2'0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se adicionó metanol/éter etílico, cristalizando **158** (0'75 g, 79 %). Recristalizado de metanol presentó p.f. 116 °C.

ANÁLISIS PARA $C_{27}H_{25}N_3O_4S \cdot CH_3OH$:

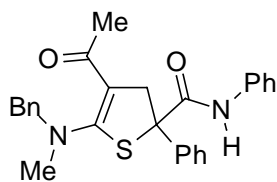
Teórico	C: 64'72	H: 5'63	N: 8'09
Hallado	C: 64'70	H: 5'53	N: 8'21

EMAR: Masa calculada (M+H) = 488'164403. Masa encontrada (M+H) = 488'163681.

RMP (400 MHz, $CDCl_3$): 8'71 (*s*, 1H, NH); 8'10 (*d*, 2H, ar); 7'48-7'24 (*m*, 12H, ar); 4'79 (*d*, *J* 16'4, 1H, CH_2Ph); 4'51 (*d*, *J* 16'4, 1H, CH_2Ph); 4'26 (*d*, *J* 13'1, 1H, CH_2); 3'53 (*d*, *J* 13'1, 1H, CH_2); 3'10 (*s*, 3H, OCH_3); 2'21 (*s*, 3H, NCH_3).

RMC (100 MHz, $CDCl_3$): 188'89 ($\underline{COCH_3}$); 170'12 (\underline{CONHAr}); 162'86 (C-3); 143'82, 142'91, 137'66, 136'42, 128'99, 128'57, 127'72, 126'84, 126'65, 124'74, 119'31 (ar); 105'69 (C-4); 67'96 (C-1); 61'05 (C-5); 46'70 (C-2); 44'87 ($\underline{COCH_3}$); 30'38 (CH_3N).

IR (KBr): 3.180 (NH); 1.680 (C=O); 1.580 (amida II); 1.500 (C=C); 1.340 (C- NO_2); 720, 680 (ar).

3-ACETIL-5-FENIL-5-FENILCARBAMOÍL-2-(*N*-METIL)BENCILAMINO-4,5-DIHDROTIOFENO (**159**)**159**

A una disolución de 3,5-difenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olato (**2**) (0'74 g, 2'0 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se añadió metil vinil cetona (0'14 g, 2'0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se adicionó etanol/éter etílico, cristalizando **159** (0'69 g, 78 %). Recristalizado de éter etílico presentó p.f. 118 °C.

ANÁLISIS PARA C₂₇H₂₆N₂O₂S:

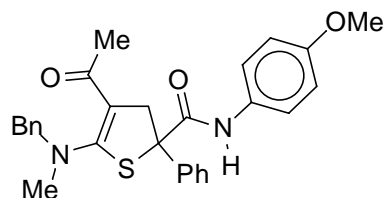
Teórico	C: 73'27	H: 5'92	N: 6'33
Hallado	C: 73'24	H: 5'98	N: 6'27

RMP (400 MHz, CDCl₃): 8'36 (*s*, 1H, NH); 7'50-7'09 (*m*, 15H, ar); 4'75 (*d*, *J* 16'1, 1H, CH₂Ph); 4'53 (*d*, *J* 16'1, 1H, CH₂Ph); 4'29 (*d*, *J* 13'1, 1H, CH₂); 3'52 (*d*, *J* 13'1, 1H, CH₂); 3'07 (*s*, 3H, OCH₃); 2'19 (*s*, 3H, NCH₃).

RMC (100 MHz, CDCl₃): 188'74 (C=O); 169'30 (CONHPh); 163'35 (C-3); 138'48, 137'19, 136'42, 128'89, 128'81, 128'23, 127'59, 126'92, 126'83, 124'71, 119'89 (ar); 105'54, (C-2); 67'57 (C-5); 61'02 (CH₂Ph); 46'67 (C-4); 44'39 (COCH₃); 30'44 (NCH₃).

IR (KBr): 3.320 (NH); 1.680 (C=O); 1.590 (amida II); 1.240 (amida III); 760, 740, 690 (ar).

3-ACETIL-5-FENIL-2-(*N*-METIL)BENCILAMINO-5-(4-METOXIFENIL)CARBAMOÍL-4,5-DIHIDROTIOFENO
(**160**)



160

A una disolución de 5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3(4-metoxifenil)-1,3-tiazolio-4 olato (**3**) (0'81 g, 2'0 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se añadió metil vinil cetona (0'14 g, 2'0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se adicionó etanol/éter etílico/éter de petróleo, cristalizando **160** (0'41 g, 43 %). Recristalizado de etanol/éter de petróleo presentó p.f. 112 °C.

ANÁLISIS PARA $C_{28}H_{28}N_2O_3S \cdot CH_2Cl_2$:

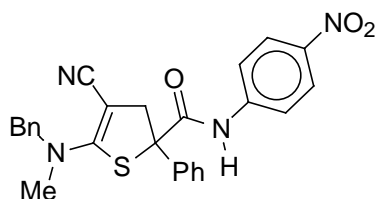
Teórico	C: 62'47	H: 5'42	N: 5'02	S: 5'75
Hallado	C: 62'17	H: 5'72	N: 5'05	S: 5'41

RMP (400 MHz, $CDCl_3$): 8'28 (*s*, 1H, NH); 7'50-7'15 (*m*, 12H, ar); 6'78 (*d*, 2H, ar); 5'28 (*s*, CH_2Cl_2); 4'75 (*d*, *J* 16'1, 1H, CH_2Ph); 4'52 (*d*, *J* 16'1, 1H, CH_2Ph); 4'27 (*d*, *J* 13'1, 1H, CH_2); 3'76 (*s*, 3H, OCH_3); 3'52 (*d*, *J* 13'1, 1H, CH_2); 3'07 (*s*, 3H, OCH_3); 2'19 (*s*, 3H, NCH_3).

RMC (100 MHz, $CDCl_3$): 188'71 ($\underline{COCH_3}$); 169'18 (\underline{CONH} ar); 163'63 (C-3); 156'64, 138'57, 136'39, 130'29, 128'84, 128'71, 128'14, 127'56, 126'89, 126'84, 121'80, 113'88 (ar); 105'42 (C-2); 67'45 (C-5); 60'95 ($\underline{CH_2Ph}$); 58'24 (CH_2Cl_2); 55'40 (ar OCH_3); 46'60 (C-4); 44'37 ($ROCH_3$); 30'35 (NCH_3).

IR (KBr): 3.260 (NH); 1.670 (C=O); 1.600 (amida II); 1.520 (C=C); 1.230 (OCH_3); 830, 740, 700 (ar).

3-CIANO -5-FENIL -2-(*N*-METIL)BENCILAMINO -5-(4-NITROFENIL)CARBAMOÍL-4,5-DIHIDROTIOFENO
(**164**)



164

A una disolución de 5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3-(4-nitrofenil)-1,3-tiazolio-4-olato (**1**) (0'84 g, 2'0 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se añadió acrilonitrilo (0'11 g, 2'0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se adicionó acetato de etilo, cristalizando **164** (0'55 g, 58 %). Recristalizado de etanol presentó p.f. 167 °C.

ANÁLISIS PARA C₂₆H₂₂N₄O₃S:

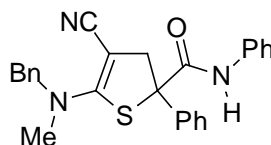
Teórico	C: 66'37	H: 4'71	N: 11'91
Hallado	C: 66'12	H: 4'50	N: 12'04

EMAR: Masa calculada (M+H) = 471'149088. Masa encontrada (M+H) = 471'145846.

RMP (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10'41 (*s*, 1H, NH); 8'22 (*d*, 2H, ar); 7'88 (*d*, 2H, ar); 7'55-7'16 (*m*, 10H, ar); 4'61 (*d*, *J* 16'3, 1H, CH₂Ph); 4'56 (*d*, *J* 16'3, 1H, CH₂Ph); 3'86 (*d*, *J* 13'8, 1H, CH₂); 3'43 (*d*, *J* 13'8, 1H, CH₂); 3'13 (*s*, 3H, CH₃).

RMC (100 MHz, DMSO-*d*₆): 169'90 (CONHAr); 161'55 (C-3); 144'87, 143'07, 138'72, 136'65, 129'12, 128'90, 128'69, 127'85, 127'14, 126'40, 124'99, 120'22 (ar); 119'58 (CN); 69'62 (C-2); 65'32 (C-5); 59'17 (CH₂Ph); 44'80 (C-4); 40'33 (CH₃).

IR (KBr): 3.230 (NH); 2.160 (C≡N); 1.680 (C=O); 1.550 (amida II); 1.500 (C=C); 1.300 (amida III); 720, 680 (ar).

3-CIANO-5-FENIL-5-FENILCARBAMOÍL-2-(*N*-METIL)BENCILAMINO-4,5-DIHIDROTIOFENO (**165**)**165**

A una disolución de 3,5-difenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olato (**2**) (744 mg, 2'0 mmol) en diclorometano seco (10'0 ml) se añadió acrilonitrilo (106 mg, 2'0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante treinta y seis horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se adicionó acetato de etilo, cristalizando **165** (0'56 g, 66 %). Recristalizado de acetato de etilo presentó p.f. 149 °C.

ANÁLISIS PARA C₂₆H₂₃N₃OS:

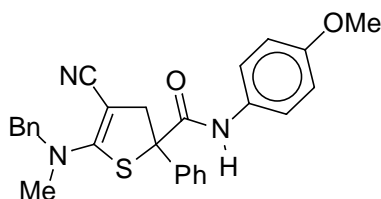
Teórico	C: 73'41	H: 5'41	N: 9'88
Hallado	C: 73'19	H: 5'46	N: 9'83

RMP (400 MHz, CDCl₃): 8'27 (*s*, 1H, NH); 7'48-7'11 (*m*, 15H, ar); 4'67 (*d*, *J* 16'2, 1H, CH₂Ph); 4'54 (*d*, *J* 16'2, 1H, CH₂Ph); 4'13 (*d*, *J* 13'8, 1H, CH₂); 3'43 (*d*, *J* 13'8, 1H, CH₂); 3'27 (*s*, 3H, CH₃).

RMC (50 MHz, CDCl₃): 168'61 (C=NHPh); 160'57 (C-3); 138'00, 137'16, 135'94, 129'03, 128'94, 128'55, 127'96, 126'64, 124'87, 119'81 (ar); 119'21 (CN); 68'79 (C-2); 67'27 (C-5); 60'18 (CH₂Ph); 46'01 (C-4); 40'43 (CH₃).

IR (KBr): 3.280 (NH); 2.150 (C≡N); 1.660 (C=O); 1.560 (amida II, C=C); 1.300 (amida III); 730, 720, 680 (ar).

3-CIANO-5-FENIL-2-(*N*-METIL)BENCILAMINO-5-(4-METOXIFENIL)CARBAMOÍL-4,5-DIHDROTIOFENO
(**166**)



166

A una disolución de 5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolio-4-olato (**3**) (0'81 g, 2'0 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se añadió acrilonitrilo (0'11 g, 2'0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se adicionó acetato de etilo, cristalizando **166** (0'54 g, 60 %). Recristalizado de acetato de etilo presentó p.f. 149 °C.

ANÁLISIS PARA $C_{27}H_{25}N_3O_2S$:

Teórico	C: 71'18	H: 5'53	N: 9'22
Hallado	C: 71'08	H: 5'52	N: 9'40

RMP (400 MHz, $CDCl_3$): 8'22 (*s*, 1H, NH); 7'47-7'18 (*m*, 12H, ar); 6'82 (*d*, 2H, ar); 4'65 (*d*, *J* 16'2, 1H, CH_2Ph); 4'53 (*d*, *J* 16'2, 1H, CH_2Ph); 4'10 (*d*, *J* 13'8, 1H, CH_2); 3'77 (*s*, 3H, OCH_3); 3'42 (*d*, *J* 13'8, 1H, CH_2); 3'25 (*s*, 3H, CH_3).

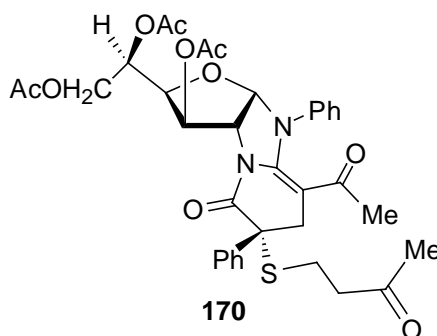
RMC (100 MHz, $CDCl_3$): 168'49 ($\underline{C}ONH$ ar); 160'77 (C-3); 156'76, 138'21, 136'01, 130'29, 129'05, 128'90, 128'49, 127'96, 126'67, 121'70, 114'01 (ar); 119'34 (CN); 68'74 (C-2); 67'16 (C-5); 60'18 ($\underline{C}H_2Ph$); 55'46 (OCH_3); 45'97 (C-4); 40'45 (CH_3).

IR (KBr): 3.260 (NH); 2.880 (OCH_3); 2.160 ($C\equiv N$); 1.650 (C=O); 1.570 (amida II); 1.500 (C=C); 1.240 (OCH_3); 1.030 (OCH_3); 830, 720, 670 (ar).

RAYOS X: Figura 2, pág. 44.

3.3.3. Reacción de **31** con metil vinil cetona.

(3*R*)-1-ACETIL-3,6-DIFENIL-3-(2-OXO-5-TIAPENTIL)-(3',5',6'-TRI-*O*-ACETIL-1',2'-DIDESOXI- α -D-GLUCOFURANO)[1',2':4,5]-2*H*,3*H*,5*AH*,5*BH*-IMIDAZO[1,2-*A*]PIRIDÍN-4-ONA (**170**)



Una suspensión de 2,5-difenil-(3',5',6'-tri-*O*-acetil-1',2'-didesoxi- α -D-glucosufurano[1',2':4,5]-4*aH*,4*bH*-imidazo[2,1-*b*]tiazolio-3-olato (**31**) (0'70 g, 1'3 mmol) en metil vinil cetona (7 ml, 5'89 g, 84'0 mmol) se calentó a reflujo durante tres horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo aceitoso se vertió sobre agua-hielo donde cristalizó el producto (0'71 g, 93 %). Recristalizado de éter etílico/éter de petróleo se encontró p.f. 165 °C.

ANÁLISIS PARA C₃₅H₃₈N₂O₁₀S:

Teórico	C: 61'93	H: 5'64	N: 4'13	S: 4'79
Hallado	C: 61'68	H: 5'87	N: 4'18	S: 4'79

ROTACIÓN ÓPTICA (*c* 0'5, cloroformo): $[\alpha]_D -69^\circ$, $[\alpha]_{578} -78^\circ$, $[\alpha]_{546} -110^\circ$, $[\alpha]_{436} -605^\circ$.

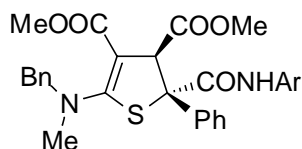
RMP (400 MHz, CDCl₃): 7'54-6'91 (*m*, 10H, Ph); 5'84-5'81 (*m*, 2H, H1', H3'); 5'27-5'23 (*m*, 1H, H5'); 4'74 (*d*, 1H, H2'); 4'53 (*dd*, 1H, H6'a); 4'31 (*dd*, 1H, H6'b); 4'22 (*dd*, 1H, H4'); 3'47 (*d*, 1H, H2b); 3'03 (*d*, 1H, H2a); 2'71 (*m*, 2H, H11,H11'); 2'62 (*m*, 2H, H10, H10'); 2'11 (*s*, 3H, CH₃); 2'10 (*s*, 3H, CH₃); 2'08 (*s*, 3H, CH₃); 2'06 (*s*, 3H, CH₃); 2'04 (*s*, 3H, CH₃). Constantes de acoplamiento: $J_{1,2}$ 5'9; $J_{2,3}$ 0'0; $J_{3,4}$ 2'9; $J_{4,5}$ 9'4; $J_{5,6'a}$ 2'1; $J_{5,6'b}$ 5'0; $J_{6'a,6'b}$ 12'3; $J_{2a,2b}$ 16'4.

RMC (100 MHz, CDCl₃): 206'33, 193'08, 170'48, 169'72, 168'57, 168'08 (CO); 146'25 (C-6); 143'30, 137'21, 129'60, 128'68, 128'03, 127'50, 125'75, 121'32 (ar); 96'36 (C-1'); 93'23 (C-1); 76'28 (C-4'); 72'92 (C-3'), 66'91 (C-5'); 63'33 (C-2'); 63'17 (C-6'); 56'83 (C-3); 42'82 (C-11); 35'92 (C-10); 29'67 (C-9); 28'74 (C-13); 23'77 (C-2); 20'74 (OCOCH₃); 20'59 (2C, OCOCH₃).

IR (KBr): 1.750 (C=O); 1.610 (C=O); 1.500 (ar); 1.220 (C-O-C); 1.040 (C-O).

3.3.4. Reacción de **2** con maleato de dimetilo.

5-FENIL -5- FENILCARBAMOÍL -2-(*N*-METIL)BENCILAMINO -3,4-DIMETOXICARBONIL -4,5-DIHIDROTIOFENO (**173**)



173

Procedimiento a:

A una disolución de 3,5-difenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olato (**2**) (0'50 g, 1'3 mmol) en diclorometano seco (20 ml) se añadió maleato de dimetilo (0'19 g, 1'3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante diez días. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y cristalizó el producto del título (0'10 g, 15 %) de acetato de etilo/éter de petróleo. El compuesto se recrystalizó de acetato de etilo/éter etílico (p.f. 113 °C).

ANÁLISIS PARA $C_{29}H_{28}N_2O_5S \cdot 1/3 CH_3CO_2C_2H_5$:

Teórico	C: 66'72	H: 5'66	N: 5'13	S: 5'87
Hallado	C: 66'73	H: 5'61	N: 5'22	S: 5'66

RMP (400 MHz, $CDCl_3$): 8'29 (s, 1H, NH); 7'61-7'06 (m, 15H, ar); 5'40 (s, 1H, H-4); 4'86 (d, J 16'0, 1H, CH_2); 4'48 (d, J 16'0, 1H, CH_2); 3'66 (s, 3H, CO_2CH_3); 3'25 (s, 3H, CO_2CH_3); 3'10 (s, 3H, NCH_3).

RMC (50 MHz, $CDCl_3$): 172'09 (CONH); 168'72 (CO_2CH_3); 164'54 (CO_2CH_3), 163'08 (C-3); 137'31, 136'58, 134'46, 128'82, 128'70, 128'42, 127'60, 126'94, 124'64, 119'88 (ar); 94'47 (C-2); 69'69 (C-1); 61'05 (CH_2); 59'74 (C-4); 51'53 (CO_2CH_3); 51'08 (CO_2CH_3); 43'59 (NCH_3). Acetato de etilo: 171'12 (CO); 60'36 (CH_2); 21'03 (CH_3CO); 14'17 (CH_2CH_3).

IR (KBr): 3.200 (NH); 1.730 (C=O éster); 1.650a (C=O amida y α,β -insaturado); 1.520a (C=C, amida II); 1.230 (C-O-C); 750, 690 (ar).

Procedimiento b:

A una disolución de 3,5-difenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olato (**2**) (1'00 g, 2'7 mmol) en benceno (30 ml) se añadió maleato de dimetilo (0'39 g, 2'7 mmol) y se calentó a reflujo durante veinticuatro horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y cristalizó el producto del título (0'46 g, 33 %) de acetato de etilo/éter de petróleo. El compuesto se recrystalizó de acetato de etilo/éter etílico (p.f. 111 °C).

214:ANÁLISIS PARA $C_{30}H_{24}N_4O_6S$:

Teórico	C: 63'37	H: 4'25	N: 9'85
Hallado	C: 63'07	H: 4'33	N: 9'83

RMP (400 MHz, $CDCl_3$): 8'22 (*m*, 4H, ar); 7'84 (*d*, 2H, ar); 7'71 (*d*, 2H, ar); 7'50-7'39 (*m*, 5H, ar); 7'22 (*m*, 3H, ar); 6'78 (*m*, 2H, ar); 5'95 (*s*, 1H, H-4); 4'19 (*ma*, 2H, CH_2); 2'61 (*s*, 3H, CH_3).

RMC (100 MHz, $CDCl_3$): 163'75 (C-2); 163'31 (C-5); 147'95, 143'79, 141'83, 140'17, 135'92 *sa*, 135'57 *sa*, 129'99, 128'98, 128'62, 127'99, 127'47, 126'58, 125'37, 123'13, 117'24 (ar); 70'82 (C-3); 66'75 (C-4); 53'54 *sa* y 52'06 *sa* (C-7); 34'56 *sa* y 30'93 (C-6).

IR (KBr): 1.760 (C=O lactama); 1.660 (C=O tiocarbamato); 1.340 (NO_2); 740, 700 (ar).

215:ANÁLISIS PARA $C_{30}H_{25}N_3O_4S$:

Teórico	C: 68'82	H: 4'81	N: 8'03	S: 6'12
Hallado	C: 68'54	H: 4'69	N: 8'05	S: 5'90

RMP (400 MHz, $CDCl_3$): 8'15 (*d*, 2H, ar); 7'86 (*d*, 2H, ar); 7'52-7'22 (*m*, 13H, ar); 6'80 (*sa*, 2H, ar); 5'85 (*s*, 1H, H-4); 4'21 (*da*, 2H, CH_2); 2'57 (*s*, 3H, CH_3).

RMC (100 MHz, $CDCl_3$): 164'41 (C-2); 164'25 *sa* (C-5); 143'46, 142'41, 136'73 *sa*, 132'63 *sa*, 128'89, 128'81, 128'72, 128'57, 128'32, 128'14, 128'06 *sa*, 127'62 *sa*, 126'86, 125'17, 117'59, 117'43 (ar); 70'45 (C-3); 67'78 (C-4); 53'58 *da* (C-7); 34'09 *da* (C-6).

IR (KBr): 1.760 (C=O lactama); 1.650 (C=O tiocarbamato); 1.330 (NO_2); 750, 700 (ar).

216:ANÁLISIS PARA $C_{31}H_{27}N_3O_5S$:

Teórico	C: 67'25	H: 4'92	N: 7'59
Hallado	C: 67'44	H: 4'81	N: 7'63

RMP (400 MHz, $CDCl_3$): 8'15 (*d*, 2H, ar); 7'85 (*d*, 2H, ar); 7'48-6'82 (*m*, 14H, ar); 5'81 (*s*, 1H, H-4); 4'23 (*ma*, 2H, CH_2); 3'85 (*s*, 3H, OCH_3); 2'61 (*s*, 3H, NCH_3).

RMC (100 MHz, $CDCl_3$): 164'45 (C-2); 164'14 *sa* (C-5); 159'96, 143'40, 142'42, 136'93 *sa*, 135'08 *sa*, 130'19, 128'73, 128'56, 128'05, 127'68, 126'89 *sa*, 125'13, 124'44 *sa*, 117'47, 113'55 (ar); 70'55 (C-3); 67'38 *sa* (C-4); 55'21 (OCH_3); 56'63 *sa* y 51'77 *sa* (C-7); 34'26 (C-6).

IR (KBr): 1.750 (C=O lactama); 1.650 (C=O tiocarbamato); 1.330 (NO_2); 1.250 (OCH_3); 1.030 (OCH_3); 750, 740, 700 (ar).

218:ANÁLISIS PARA $C_{30}H_{26}N_2O_2S$:

Teórico	C: 75'29	H: 5'48	N: 5'85	S: 6'70
Hallado	C: 75'02	H: 5'44	N: 5'86	S: 6'82

RMP (400 MHz, $CDCl_3$): 7'91 (*d*, 2H, ar); 7'55 (*d*, 2H, ar); 7'45-7'22 (*m*, 13H, ar); 7'05 (*t*, 1H, ar); 6'78 (*t*, 2H, ar); 5'83 (*s*, 1H, H-4); 4'13 (*da*, 2H, CH_2); 2'55 (*s*, 3H, CH_3).

RMC (100 MHz, $CDCl_3$): 164'13 (C-5); 163'48 (C-2); 137'60, 137'21, 135'70 *da*, 133'68, 129'12, 128'96, 128'39, 128'26, 128'05, 127'74, 127'40 *sa*, 126'93 *sa*, 124'16, 117'49 (ar); 69'72 (C-3); 66'64 (C-4); 52'57 *da* (C-7); 34'13 *sa* (C-6).

IR (KBr): 1.740 (C=O lactama); 1.660 (C=O tiocarbamato); 1.200 (C-N); 760, 740, 700 (ar).

219:ANÁLISIS PARA $C_{31}H_{28}N_2O_3S$:

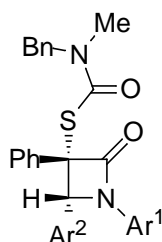
Teórico	C: 73'20	H: 5'55	N: 5'51
Hallado	C: 73'50	H: 5'41	N: 5'60

RMP (400 MHz, $CDCl_3$): 7'90 (*da*, 2H, ar); 7'48-7'21 (*m*, 12H, ar); 7'04 (*t*, 1H, ar); 6'91 (*d*, 2H, ar); 6'79 (*m*, 2H, ar); 5'79 (*sa*, 1H, H-4); 4'41-4'07 (*ma*, 2H, CH_2); 3'82 (*s*, 3H, OCH_3); 2'58 (*s*, 3H, NCH_3).

RMC (100 MHz, $CDCl_3$): 164'19 *sa* (C-5); 163'51 (C-2); 159'62, 137'76, 137'21, 136'10 *sa*, 135'36 *sa*, 130'36, 128'94, 128'47, 128'33, 128'26, 127'97 *sa*, 127'56 *sa*, 126'96, 125'60, 124'11, 117'50, 113'16 (ar); 69'84 (C-3); 66'28 *sa* (C-4); 55'19 (OCH_3); 53'55 *sa* y 51'56 *sa* (C-7); 34'15 *sa* (C-6).

IR (KBr): 1.750 (C=O lactama); 1.650 (C=O tiocarbamato); 1.240 (OCH_3); 1.030 (OCH_3); 750, 700, 690 (ar).

(3*R*,4*R*) Y (3*S*,4*S*)-3-(*N*-BENCIL-*N*-METILCARBAMOILTÍO)-1,3-DIFENIL-4-(4-NITROFENIL)AZETIDÍN-2-ONA (**217**)



Ar¹ = Ph, Ar² = 4-NO₂C₆H₄

217

A una suspensión de 3,5-difenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4 olato (**2**) (0'74 g, 2'0 mmol) en benceno seco (10'0 ml) se añadió 4-nitrobenzaldehído (0'30 g, 2'0 mmol) y se agitó a reflujo durante tres horas. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y cristalizó **217** por adición de éter etílico (0'31 g, 30 %). Recristalizado de una mezcla etanol/éter etílico presentó p.f. 179 °C.

217:

ANÁLISIS PARA C₃₀H₂₅N₃O₄S:

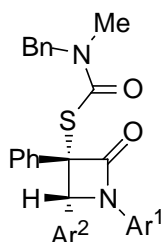
Teórico	C: 68'82	H: 4'81	N: 8'03	S: 6'12
Hallado	C: 68'71	H: 4'78	N: 8'05	S: 6'16

RMP (400 MHz, CDCl₃): 8'21 (*d*, 2H, ar); 7'89 (*d*, 2H, ar); 7'74 (*d*, 2H, ar); 7'47-7'07 (*m*, 11H, ar); 6'73 (*d*, 2H, ar); 5'95 (*s*, 1H, H-4); 4'19 (*ma*, 2H, CH₂); 2'60 (*sa*, 3H, CH₃).

RMC (100 MHz, CDCl₃): 163'78 *sa* (C-5); 162'84 (C-2); 147'63, 141'42, 136'69, 135'73 *sa*, 134'94 *sa*, 130'27, 129'23, 128'59, 128'44, 128'21, 127'89, 127'75, 127'41, 126'62, 124'69, 122'78, 117'28 (ar); 70'06 (C-3); 65'61 (C-4); 53'48 *sa* y 51'85 *sa* (C-7); 34'46 *sa* y 34'21 *sa* (C-6).

IR (KBr): 1.750 (C=O lactama); 1.650 (C=O tiocarbamato); 1.360 (NO₂); 1.200 (C-N); 750, 740, 690 (ar).

(3*R*,4*R*) Y (3*S*,4*S*)-3-(*N*-BENCIL-*N*-METILCARBAMOILTÍO)-1,3-DIFENIL-4-(3-METOXIFENIL)AZETIDÍN-2-ONA (**220**)



Ar¹ = Ph, Ar² = 3-MeOC₆H₄

220

A una suspensión de 3,5-difenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4 olato (**2**) (0'37 g, 1'0 mmol) en benceno seco (7'5 ml) se añadió 3-metoxibenzaldehído (0'14 g, 1'0 mmol) y se agitó a reflujo durante diez horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se adicionó éter etílico, cristalizando el compuesto del título (0'21 g, 40 %, p.f. 132 °C).

ANÁLISIS PARA C₃₁H₂₈N₂O₃S:

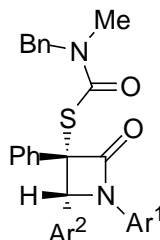
Teórico	C: 73'20	H: 5'55	N: 5'51	S: 6'30
Hallado	C: 73'13	H: 5'55	N: 5'56	S: 6'24

RMP (400 MHz, CDCl₃): 7'90 (*da*, 2H, ar); 7'46-6'82 (*m*, 17H, ar); 5'77 (*s*, 1H, H-4); 4'20 (*ma*, 2H, CH₂); 3'75 (*s*, 3H, OCH₃); 2'61 (*s*, 3H, NCH₃).

RMC (100 MHz, CDCl₃): 164'32 *da* (C-5); 163'51 (C-2); 159'14, 137'67, 137'27, 135'33, 128'99, 128'90, 128'48, 128'11 *sa*, 127'47 *sa*, 124'20, 121'44, 117'49, 114'45, 114'10 *sa*, (ar); 69'72 (C-3); 66'95 *sa* (C-4); 55'26 (OCH₃); 53'60 *sa* y 51'61 *sa* (C-7); 34'19 *sa* (C-6).

IR (KBr): 1.740 (C=O lactama); 1.660 (C=O tiocarbamato); 760, 690 (ar).

(3*R*,4*R*) Y (3*S*,4*S*)-3-(*N*-BENCIL-*N*-METILCARBAMOILTÍO)-3-FENIL-1-(4-METOXIFENIL)-4-(4-NITROFENIL)AZETIDÍN-2-ONA (**221**)



Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, Ar² = 4-NO₂C₆H₄

221

A una suspensión de 5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolio-4-olato (**3**) (0'68 g, 1'7 mmol) en benceno seco (7'5 ml) se añadió 4-nitrobenzaldehído (0'28 g, 1'7 mmol) y se agitó a reflujo durante nueve horas, determinándose el agotamiento del mesoiónico por c.c.f. La mezcla de reacción resultante se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se cromatografió en columna (benceno/acetoneitrilo en gradiente). Reunidas y concentradas las fracciones cromatográficas que lo contenían se cristalizó de éter etílico/éter de petróleo el compuesto **221** (0'07 g, 7 %). Por su parte de las fracciones de R_f superior se aisló 4-nitrobenzaldehído de partida, que cristalizó de benceno/éter de petróleo (0'12 g, 45 %) y de las fracciones de R_f intermedio se separó **227** que cristalizó de etanol/éter de petróleo (0'03 g, 14 %, p.f. 93 °C).

221:

ANÁLISIS PARA C₃₁H₂₇N₃O₅S:

Teórico	C: 67'25	H: 4'92	N: 7'59	S: 5'79
Hallado	C: 67'15	H: 5'00	N: 7'78	S: 5'62

RMP (400 MHz, CDCl₃): 8'21-6'71 (*m*, 18H, ar); 5'93 (*s*, 1H, H-4); 4'20 (*ma*, 2H, CH₂); 3'74 (*s*, 3H, OCH₃); 2'60 (*da*, 3H, NCH₃).

RMC (100 MHz, CDCl₃): 162'18 *da* (C-5); 156'58 (C-2); 147'73, 141'57, 136'96 *sa*, 135'77 *sa*, 130'35, 130'11, 128'53, 128'35, 128'26, 127'75, 127'41, 126'63, 122'75, 122'17, 118'65, 114'46, 114'07 (ar); 70'14 (C-3); 65'56 (C-4); 55'44 (OCH₃); 51'84 *da* (C-7); 34'48 *sa* y 34'21 *sa* (C-6).

IR (KBr): 2.820 (O-Me) 1.750 (C=O lactama); 1.650 (C=O tiocarbamato); 1.500, 1.340 (NO₂); 730, 690 (ar).

227:ANÁLISIS PARA $C_{15}H_{13}NO_3$:

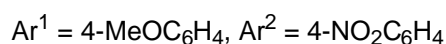
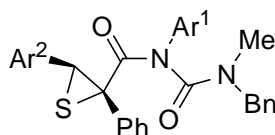
Teórico	C: 70'58	H: 5'13	N: 5'49
Hallado	C: 70'32	H: 5'44	N: 5'48

RMP (400 MHz, $CDCl_3$): 8'88 (*s*, 1H, NH); 8'41 (*m*, 2H, ar); 7'67-7'49 (*m*, 3H, ar); 6'93 (*m*, 2H, ar); 3'82 (*s*, 3H, OCH_3).

RMC (100 MHz, $CDCl_3$): 187'57 ($Ph\text{C}\underline{O}$); 158'62 (CON); 157'04, 134'54, 133'17, 131'45, 129'78, 128'53, 121'47, 114'36 (ar); 55'49 (CH_3).

IR (KBr): 3.340 (NH); 1.690, 1.650 (C=O); 1.510 (amida II); 1.250 (OCH_3); 1.030 (OCH_3).

(2*R*,3*R*) Y (2*S*,3*S*)-2-[4-BENCIL-2-(4-METOXIFENIL)-1,3-DIOXO-2,4-DIAZAPENTIL]-2-FENIL-3-(4-NITROFENIL)TIIRANO (**224**)



224

A una suspensión de 5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolio-4-olato (**3**) (0'81 g, 2'0 mmol) en diclorometano seco (5 ml) se añadió 4-nitrobenzaldehído (0'30 g, 2'0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se adicionó éter etílico, cristalizando el compuesto del título (0'70 g, 63 %). Recristalizado de éter etílico/acetato de etilo/diclorometano presentó p.f. 164 °C.

ANÁLISIS PARA C₃₁H₂₇N₃O₅S:

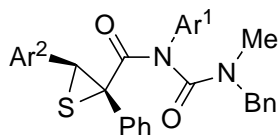
Teórico	C: 67'25	H: 4'92	N: 7'59	S: 5'79
Hallado	C: 67'15	H: 5'00	N: 7'78	S: 5'62

RMP (400 MHz, CDCl₃): 7'86 (*d*, 2H, ar); 7'26-6'72 (*ma*, 16H, ar); 5'15 (*s*, 1H, CH); 4'63 (*sa*, 2H, CH₂); 3'78 (*s*, 3H, OCH₃); 2'72 (*sa*, 3H, NCH₃).

RMC (50 MHz, CDCl₃): 159'14 (NCON); 155'72 (C-1'); 146'96, 141'95, 135'67 *sa*, 131'96 *sa*, 129'60, 128'61, 128'06, 127'80, 127'61, 122'70, 114'13 (ar); 55'48 (OCH₃); 55'05 (C-2'); 52'80 (CH₂); 45'52 (C-3'); 34'91 *sa* (NCH₃).

IR (KBr): 1.680 (C=O); 1.330 (NO₂); 1.240 (OCH₃); 1.020 (OCH₃); 700 (ar).

(2*R*,3*R*) Y (2*S*,3*S*)-2-[4-BENCIL-2-(4-METOXIFENIL)-1,3-DIOXO-2,4-DIAZAPENTIL]-2,3-DIFENILTIRANO (**225**)



Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, Ar² = Ph

225

A una disolución de 5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolio-4-olato (**3**) (0'81 g, 2'0 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se añadió benzaldehído (0'21 g, 2'0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante cuarenta y cuatro horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se cromatografió en columna (benceno : acetonitrilo en gradiente). Reunidas y concentradas las fracciones que lo contenían, el compuesto del título cristalizó de éter etílico/éter de petróleo (0'16 g, 15 %, p.f. 128 °C).

ANÁLISIS PARA C₃₁H₂₈N₂O₃S:

Teórico	C: 73'20	H: 5'55	N: 5'51	S: 6'30
Hallado	C: 73'16	H: 5'65	N: 5'48	S: 6'23

RMP (400 MHz, CDCl₃): 7'25-6'70 (*ma*, 19H, ar); 5'10 (*s*, 1H, CH); 4'68 (*sa*, 2H, CH₂); 3'77 (*s*, 3H, OCH₃); 2'74 (*sa*, 3H, NCH₃).

RMC (100 MHz, CDCl₃): 159'05 *sa* (NCON); 155'97 *sa* (C-1'); 135'88 *sa*, 134'03, 132'74 *sa*, 130'14 *sa*, 129'92, 129'54, 129'27, 129'05, 128'59, 127'71, 127'42, 114'00 (ar); 55'45 (OCH₃); 54'65 *sa* (C-2'); 52'72 *sa* (CH₂); 46'87 *sa* (C-3'); 34'90 *sa* (NCH₃).

IR (KBr): 1.660 (C=O); 1.250 (OCH₃); 1.030 (OCH₃); 700 (ar).

RAYOS-X: Figura 11, pág. 68.

REACCIÓN DE 5-FENIL -2-(*N*-METIL)BENCILAMINO-3-(4-METOXIFENIL)-1,3-TIAZOLIO-4-OLATO (**3**)
CON BENZALDEHÍDO (**201**)

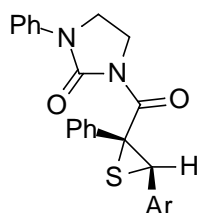
A una suspensión de 5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolio-4-olato (**3**) (2'40 g, 6'0 mmol) en diclorometano seco (15 ml) se añadió benzaldehído (0'64 g, 6'0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se cromatografió en columna (eluyente, benceno) separándose **227**, que cristalizó de éter etílico/éter de petróleo (0'55 g, 10 %, p.f. 93 °C). De otra fracción de R_f superior cristalizó azufre (0'01 g, 6 %).

REACCIÓN DE 5-FENIL -2-(*N*-METIL)BENCILAMINO-3-(4-METOXIFENIL)-1,3-TIAZOLIO-4-OLATO (**3**)
CON 4-METOXIBENZALDEHÍDO (**202**)

A una suspensión de 5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolio-4-olato (**3**) (0'81 g, 2'0 mmol) en diclorometano seco (15 ml) se añadió 4-metoxibenzaldehído (0'34 g, 2'5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante cincuenta y cinco horas. La mezcla de reacción resultante se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se purificó primero mediante cromatografía en columna (benceno:acetonitrilo 50:1 en gradiente) y a continuación por cromatografía en capa fina con fines preparativos (benceno, 6 desarrollos). El producto **227** cristalizó de éter etílico/éter de petróleo (0'07 g, 14 %, p.f. 93 °C).

3.3.6. Reacciones de **27** con compuestos carbonílicos.

(2'R,3'R) Y (2'S,3'S)-1-(2',3'-EPITÍO-2',3'-DIFENIL)PROPANOÍL -3-FENILTETRAHIDROIMIDAZOL -2-ONA (**229**)



Ar = Ph

229

Procedimiento a:

A una suspensión de 2,7-difenil-5*H*,6*H*,7*H*-imidazo[2,1-*b*]-1,4-tiazolio-3-tiolato (**27**) (0'30 g, 1'0 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió benzaldehído (0'11 g, 1'0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante noventa minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y al crudo resultante se adicionó etanol, cristalizando **229** (0'26 g, 65 %). Recristalizado de etanol presentó p.f. 169 °C.

ANÁLISIS PARA C₂₄H₂₀N₂O₂S:

Teórico	C: 71'98	H: 5'03	N: 6'99
Hallado	C: 71'70	H: 4'97	N: 6'96

RMP (200 MHz, CDCl₃): 7'44-7'02 (*m*, 15H, ar); 4'90 (*s*, 1H, CH); 3'98-3'68 (*m*, 4H, 2CH₂).

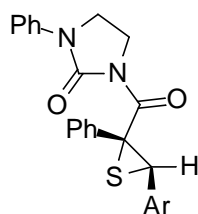
RMC (50 MHz, CDCl₃): 169'55 (C-1'); 150'63 (C-2); 138'51, 134'30, 132'52, 129'97, 128'90, 128'79, 127'50, 127'43, 127'29, 127'08, 124'28, 119'03 (ar); 54'57 (C-2'); 46'63(C-3'); 41'63 (CH₂); 39'78 (CH₂).

IR (KBr): 1.737 (C=O); 1.668 (C=O); 1.289 (C-N); 695 (ar).

Procedimiento b:

A una suspensión de 2,7-difenil-5*H*,6*H*,7*H*-imidazo[2,1-*b*]-1,4-tiazolio-3-tiolato (**27**) (0'20 g, 0'7 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió benzaldehído (0'07 g, 0'7 mmol) y se calentó a reflujo durante diez minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y al crudo resultante se adicionó etanol, cristalizando **229** (0'05 g, 20 %).

(2' *R*,3' *R*) Y (2' *S*,3' *S*)-1-[2',3'-EPITÍO-2'-FENIL-3'-(4-METOXIFENIL)]PROPANOÍL-3-FENILTETRAHIDROIMIDAZOL-2-ONA (**230**)



Ar = 4-MeOC₆H₄

230

Procedimiento a:

A una suspensión de 2,7-difenil-5*H*,6*H*,7*H*-imidazo[2,1-*b*]-1,4-tiazolio-3-tiolato (**27**) (0'50 g, 1'7 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió 4-metoxibenzaldehído (0'23 g, 1'7 mmol) y se calentó a reflujo durante cuarenta minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y al crudo resultante se adicionó etanol, cristalizando **230** (0'28 g, 50 %). Recristalizado de etanol presentó p.f. 152 °C.

ANÁLISIS PARA C₂₅H₂₂N₂O₃S:

Teórico	C: 69'75	H: 5'15	N: 6'51
Hallado	C: 69'60	H: 5'16	N: 6'55

RMP (200 MHz, CDCl₃): 7'47-6'57 (*m*, 14H, ar); 4'85 (*s*, 1H, CH); 4'02-3'74 (*m*, 4H, 2CH₂); 3'66 (*s*, 3H, CH₃).

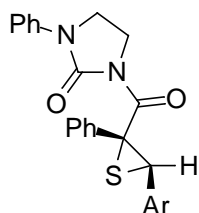
RMC (50 MHz, CDCl₃): 169'65 (C-1'); 158'62 (ar); 150'64 (C-2); 138'53, 132'66, 130'06, 129'93, 128'90, 127'51, 127'33, 126'38, 124'27, 119'02, 112'88 (ar); 55'01 (CH₃); 54'50 (C-2'); 46'47(C-3'); 41'62 (CH₂); 39'79 (CH₂).

IR (KBr): 1.730 (C=O); 1.660 (C=O); 1.290 (C-N); 695 (ar).

Procedimiento b:

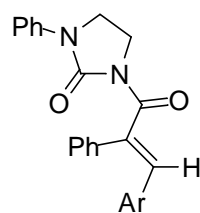
A una suspensión de 2,7-difenil-5*H*,6*H*,7*H*-imidazo[2,1-*b*]-1,4-tiazolio-3-tiolato (**27**) (0'20 g, 0'7 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió 4-metoxibenzaldehído (0'10 g, 0'7 mmol) y se calentó a reflujo durante veinte horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y al crudo resultante se adicionó etanol, cristalizando **230** (0'10 g, 35 %).

(2'R,3'R) Y (2'S,3'S)-1-{2',3'-EPITÍO-2'-FENIL-3'-[4-(N,N-DIMETILAMINO)]FENIL}PROPANOÍL-3-FENILTETRAHIDROIMIDAZOL-2-ONA (**231**) Y (E)-3-FENIL-1-{2'-FENIL-3'-[4-(N,N-DIMETILAMINO)FENIL]ACRILÓIL}TETRAHIDROIMIDAZOL-2-ONA (**233**)



Ar = 4-Me₂NC₆H₄

231



Ar = 4-Me₂NC₆H₄

233

Procedimiento a:

A una suspensión de 2,7-difenil-5*H*,6*H*,7*H*-imidazo[2,1-*b*]-1,4-tiazolio-3-tiolato (**27**) (0'10 g, 0'35 mmol) en tolueno (2'5 ml) se añadió 4-(*N,N'*-dimetilamino)benzaldehído (0'05 g, 0'35 mmol) y se calentó a reflujo durante ochenta minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se cromatografió en columna (benceno-acetonitrilo, 20:1), separándose primero **231** (0'03 g, 17 %) y a continuación **233** (0'03 g, 18%). El compuesto **231** recristalizado de etanol presentó p.f. 183 °C; por su parte **233** recristalizado de éter etílico presentó p.f. 211 °C.

231:

ANÁLISIS PARA C₂₆H₂₅N₃O₂S:

Teórico	C: 70'40	H: 5'68	N: 9'47
Hallado	C: 70'05	H: 5'57	N: 9'35

RMP (200 MHz, CDCl₃): 7'51-6'40 (*m*, 14H, ar); 4'83 (*s*, 1H, CH); 4'03-3'81 (*m*, 4H, 2CH₂); 2'82 (*s*, 6H, 2CH₃).

RMC (50 MHz, CDCl₃): 169'83 (C-1'); 150'61 (C-2); 149'51, 138'57, 132'95, 130'42, 129'56, 128'85, 127'40, 127'27, 124'16, 121'81, 118'95, 111'47 (ar); 54'42 (C-2'); 46'08 (C-3'); 41'57 (CH₂); 40'31 (2CH₃); 39'77 (CH₂).

IR (KBr): 1.730 (C=O); 1.650 (C=O); 1.290 (C-N); 690 (ar).

233:ANÁLISIS PARA C₂₆H₂₅N₃O₂:

Teórico	C: 75'89	H: 6'12	N: 10'21
Hallado	C: 75'75	H: 6'09	N: 10'26

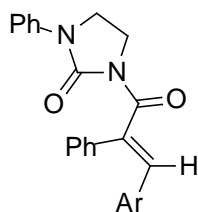
RMP (200 MHz, CDCl₃): 7'52-6'60 (*m*, 14H, ar); 6'93 (*s*, 1H, CH); 4'08-3'78 (*m*, 4H, 2CH₂); 2'94 (*s*, 6H, 2CH₃).

RMC (50 MHz, CDCl₃): 170'34 (C-1'); 150'56 (C-2); 150'04, 138'63, 137'56, 132'66, 129'43, 129'28, 128'79, 128'52, 127'31, 125'97, 124'07, 118'75, 112'02 (ar y C=C); 41'65 (CH₂); 40'22 (2CH₃); 39'16 (CH₂).

IR (KBr): 1.730 (C=O); 1.650 (C=O); 1.590 (C=C); 1.280 (C-N); 680 (ar).

Procedimiento b:

A una suspensión de 2,7-difenil-5*H*,6*H*,7*H*-imidazo[2,1-*b*]-1,4-tiazolio-3-tiolato (**27**) (0'10 g, 0'3 mmol) en tolueno (2'5 ml) se añadió 4-(*N,N'*-dimetilamino)benzaldehído (0'05 g, 0'3 mmol) y se calentó a reflujo durante veinte horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y al crudo resultante se adicionó éter etílico, cristalizando **233** (0'04 g, 32 %).

(E)-3-FENIL-1-[2'-FENIL-3'-(4-NITROFENIL)ACRILÓIL]TETRAHIDROIMIDAZOL-2-ONA (232)Ar = 4-NO₂C₆H₄**232**

A una suspensión de 2,7-difenil-5*H*,6*H*,7*H*-imidazo[2,1-*b*]-1,4-tiazolio-3-tiolato (**27**) (0'50 g, 1'7 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió 4-nitrobenzaldehído (0'26 g, 1'7 mmol) y se calentó a reflujo durante ochenta minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y al crudo resultante se adicionó éter etílico, cristalizando **232** (0'21 g, 28 %). Recristalizado de éter etílico presentó p.f. 262 °C.

ANÁLISIS PARA C₂₄H₁₉N₃O₄:

Teórico	C: 69'72	H: 4'63	N: 10'16
Hallado	C: 69'65	H: 4'71	N: 10'14

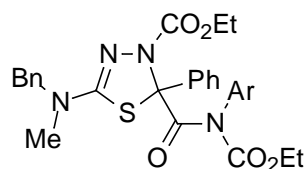
RMP (200 MHz, CDCl₃): 8'19-7'08 (*m*, 14H, ar); 7'01 (*s*, 1H, CH); 4'14-3'82 (*m*, 4H, 2CH₂).

RMC (50 MHz, CDCl₃): 168'38 (C-1'); 146'94 (C-2); 142'70, 140'88, 138'12, 136'03, 128'99, 128'88, 128'83, 128'72, 126'51, 126'32, 124'66, 123'86, 118'90 (ar y C=C); 41'72 (CH₂); 38'91 (CH₂).

IR (KBr): 1.730 (C=O); 1.640 (C=O); 1.590 (C=C); 1.340 (nitro); 1.280 (C-N); 680 (ar).

3.3.7. Reacciones de **1-3** con dipolarófilos nitrogenados.

4-ETOXICARBONIL -5-[*N*-ETOXICARBONIL -*N*-(4-NITROFENIL)]CARBAMOÍL -5-FENIL -2-(*N*-METIL)BENCILAMINO -4*H*,5*H*-1,3,4-TIADIAZOL (**251**)



Ar = 4-NO₂C₆H₄

251

A una disolución de 5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3(4-nitrofenil)-1,3-tiazolio-4 olato (**1**) (0'42 g, 1'0 mmol) en diclorometano seco (3 ml) se añadió azodicarboxilato de dietilo (0'17 g, 1'0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se adicionó éter etílico, cristalizando el compuesto del título (0'34 g, 57 %). Recristalizado de diclorometano/éter etílico presentó un punto de fusión 154 °C.

ANÁLISIS PARA C₂₉H₂₉N₅O₇S:

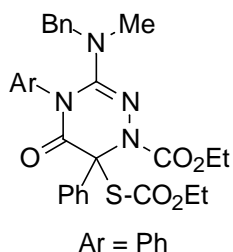
Teórico	C: 58'88	H: 4'94	N: 11'84	S: 5'41
Hallado	C: 58'78	H: 4'92	N: 11'83	S: 5'24

RMP (400 MHz, CDCl₃): 8'34-7'26 (*m*, 14H, ar); 4'44 (*s*, 2H, CH₂1); 4'04 (*ma*, 2H, CH₂); 3'89 (*m*, *J*_{H,H'} 11'2, *J*_{CH₂,CH₃} 7'1, 1H, CH₂); 3'78 (*m*, *J*_{H,H'} 11'1, *J*_{CH₂,CH₃} 7'2, 1H, CH₂); 2'96 (*s*, 3H, CH₃N); 1'17 (*sa*, 3H, CH₃); 0'91 (*t*, *J* 7'0, 3H, CH₃).

RMC (100 MHz, CDCl₃): 168'21 (C-4); 153'22 (C-9); 151'97 (C-7); 150'77 (C-3); 147'32, 143'71, 137'02, 136'50, 129'30, 128'72, 127'81, 127'65, 127'59, 124'59, (ar); 88'74 (C-8); 64'22 (C-5); 62'16 (C-10); 56'86 (C-1); 37'12 (C-2); 14'33 (C-6); 13'64 (C-11).

IR (KBr): 1.740, 1.720, 1.690 (C=O, C=N); 1.620 (C=O amida); 1.520 (C=N); 1.250 (C-O-C); 740, 730, 700, (ar).

1-ETOXICARBONIL -6-ETOXICARBONILTÍO -4,6-DIFENIL -3-(*N*-METIL)BENCILAMINO -1*H*,4*H*,6*H*-1,2,4-TRIAZÍN-5-ONA (**252**)



252

A una disolución de 3,5-difenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4 olato (**2**) (0'37 g, 1'0 mmol) en diclorometano seco (3 ml) se añadió azodicarboxilato de dietilo (0'17 g, 1'0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se adicionó éter etílico, cristalizando el compuesto **252** (0'44 g, 71 %). Recristalizado de acetato de etilo/éter etílico presentó p.f. 81 °C.

ANÁLISIS PARA C₂₉H₃₀N₄O₅S:

Teórico	C: 63'72	H: 5'53	N: 10'25	S: 5'86
Hallado	C: 63'65	H: 5'67	N: 10'01	S: 5'22

EMAR: Masa calculada (M+H) = 547'201517. Masa encontrada (M+H) = 547'200989.

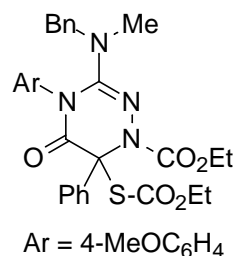
RMP (400 MHz, CDCl₃): 7'57 (*d*, 2H, ar); 7'37-7'19 (*m*, 11H, ar); 6'88 (*d*, 2H, ar); 4'30 (*c*, *J* 7'1, 2H, CH₂-5); 4'23-4'12 (*m*, 2H, CH₂-10); 4'10 (*s*, 2H, CH₂-1); 3'48 (*c*, *J* 7'0, 4H, 2CH₂ éter); 2'45 (*s*, 3H, CH₃-2); 1'32 (*t*, *J* 7'2, 3H, CH₃-6); 1'21 (*t*, 6H, 2CH₃ éter); 1'19 (*t*, 3H, CH₃-11).

RMC (100 MHz, CDCl₃): 169'33 (C-4); 165'81 (C-9); 153'62 (C-7); 146'00 (C-3); 139'60, 137'09, 135'96, 128'71, 128'59, 128'54, 128'41, 128'35, 128'02, 127'93, 127'15, 125'68 (ar); 77'82 (C-8); 65'81 (2CH₂ éter); 64'11 (C-5); 62'75 (C-10); 56'86 (C-1); 37'75 (C-2); 15'24 (2CH₃ éter); 14'18 (C-6); 14'10 (C-11).

IR (KBr): 1.705 (C=O); 1.690 (Ph); 1.650 (C=N); 1.290 (C-O-C); 1.130 (C-N-C); 745, 695 (Ph).

RAYOS-X: Figura 15, pág. 83.

1-ETOXICARBONIL -6-ETOXICARBONILTÍO -6-FENIL -4-(4-METOXIFENIL)-3-(*N*-METIL)BENCILAMINO -
1*H*,4*H*,6*H*-1,2,4-TRIAZÍN-5-ONA (**253**)



253

A una disolución de 5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-3(4-metoxifenil)-1,3-tiazolio-4-olato (**3**) (0'40 g, 1'0 mmol) en diclorometano seco (3 ml) se añadió azodicarboxilato de dietilo (0'17 g, 1'0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla de reacción resultante se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se adicionó éter etílico, cristalizando el el compuesto **253** (0'29 g, 50 %). Recristalizado de diclorometano/éter etílico/éter de petróleo presentó p.f. 133 °C.

ANÁLISIS PARA C₃₀H₃₂N₄O₆S:

Teórico	C: 62'48	H: 5'59	N: 9'72	S: 5'56
Hallado	C: 62'35	H: 5'80	N: 9'82	S: 5'46

RMP (400 MHz, CDCl₃): 7'56-6'85 (*m*, 14H, ar); 4'29 (*c*, *J* 7'1, 2H, CH₂); 4'20-4'06 (*m*, 4H, 2CH₂); 3'77 (*s*, 3H, CH₃O); 2'47 (*s*, 3H, CH₃N); 1'31 (*t*, *J* 7'1, 3H, CH₃); 1'19 (*t*, *J* 7'2, 3H, CH₃).

RMC (100 MHz, CDCl₃): 169'36 (C-4); 166'02 (C-9); 159'02 (C-7); 153'65 (C-3); 146'06, 139'63, 137'24, 129'72, 128'59, 128'33, 128'05, 127'14, 125'71, 113'73 (ar); 77'84 (C-8); 64'08 (C-5); 62'74 (C-10); 56'83 (C-1); 55'49 (C-12); 37'97 (C-2); 14'21 (C-6); 14'13 (C-11).

IR (KBr): 1.720, 1.640 (C=O, C=N); 1.510 (C=N); 1.290 (C-O-C); 730, 700, (ar).

4. CONCLUSIONES

Primera.- Los heterociclos mesoiónicos 3-aril-2-(*N, N*-dialquil)amino-1,3-tiazolio-4-olato reaccionan regioespecíficamente con los dipolarófilos acetilénicos para dar 1-aril-5-(*N, N*-dialquil)aminopirid-2-onas. Cuando el sustituyente del grupo arilo en 3 es atractor de electrones se obtiene, además, 2-(*N, N*-dialquil)aminotiofeno pues se favorece la eliminación de isocianato. Estas reacciones se han explicado mediante la formación inicial de un cicloaducto que, o extrusiona azufre, o elimina un isocianato.

Segunda.- La aplicación de la teoría OMF a partir de cálculos semiempíricos (PM3) predice correctamente la regioselectividad encontrada y está de acuerdo con un proceso cicloaditivo tipo I de Sustmann en la reacción referida en la Conclusión Primera.

Tercera.- La reacción de los 3-aril-2-(*N, N*-dialquil)amino-1,3-tiazolio-4-olato con olefinas deficientes de electrones origina regioespecíficamente 2-(*N, N*-dialquil)amino-5-carbamóil-4,5-dihidrotiofenos. Estos compuestos deben proceder de la fragmentación parcial del cicloaducto intermedio mediante ruptura del enlace carbono-nitrógeno. Por su parte, el heterociclo mesoiónico de imidazo[2,1-*b*]-1,3-tiazolio-4-olato origina un derivado de imidazo[2,1-*a*]pirid-4-ona. En este caso la estructura tricíclica del cicloaducto debe estabilizarse mejor por la ruptura del enlace carbono-azufre.

Cuarta.- Por primera vez, se ha aislado el intermedio que se forma en el transcurso de la conversión de los sistemas de imidazo[2,1-*b*]-1,3-tiazolio-4-olato en imidazo[1,2-*a*]pirid-4-onas por reacción con olefinas. La estructura de este intermedio pone de manifiesto que el desprendimiento de sulfuro de hidrógeno en estas reacciones debe producirse mediante una ruptura secuencial de los dos enlaces carbono-azufre.

Quinta.- La aplicación de la teoría OMF a la reacción de los sistemas de 3-aril-2-(*N, N*-dialquil)amino-1,3-tiazolio-4-olato con dipolarófilos olefínicos permite comprobar que las interacciones primarias y secundarias determinan cursos regioquímicos opuestos. La predicción procedente del análisis de las interacciones primarias concuerda con los resultados experimentales. El cálculo teórico de los estados de transición muestra que la aproximación *exo*, en la que no se producen interacciones orbitálicas secundarias, está favorecida.

Sexta.- La cicloadición de los 3-aril-2-(*N, N*-dialquil)amino-1,3-tiazolio-4-olatos con aldehídos aromáticos en benceno a reflujo conduce regioespecífica y estereoselectivamente a 3-carbamioiltioazetidín-2-onas. La formación de estas β -lactamas puede justificarse mediante un proceso de fragmentación y reordenamiento del cicloaducto inicial.

Séptima.- El mecanismo de formación de β -lactamas por fragmentación y reordenamiento del cicloaducto 1:1 formado a partir de 3-aril-2-(*N, N*-dialquil)amino-1,3-tiazolio-4-olatos y aldehídos aromáticos podría ser análogo al mecanismo de formación de β -lactamas a partir de 1,3-oxazolio-5-olatos e iminas, y no tendrían que participar los tautómeros de valencia, cuya existencia no ha sido demostrada.

Octava.- Tanto la teoría OMF como los cálculos semiempíricos de los estados de transición permiten justificar la regioespecificidad y la estereoselectividad observadas en las reacciones descritas en la Conclusión Sexta.

Novena.- Si las tioisomünchnonas estudiadas tienen un sustituyente donador de electrones en 3, o bien tienen estructura de imidazo[2,1-*b*]-1,3-tiazolio-4-olato, se obtienen tiiranos en la reacción con aldehídos aromáticos. En este caso debe favorecerse la rotura del enlace carbono-azufre en el cicloaducto formado; esta escisión origina un tiolato intermedio que se estabiliza mediante un ataque intramolecular sobre el carbono aldehídico, originando el anillo de tiirano. El episulfuro obtenido puede convertirse estereoespecíficamente en alqueno por eliminación de azufre.

Décima.- La reacción de los 3-aril-2-(*N, N*-dialquil)amino-1,3-tiazolio-4-olatos con azo-dipolarófilos genera derivados de la 1,2,4-triazín-5-ona cuando el sustituyente del nitrógeno endocíclico tiene carácter donador o neutro. Debe producirse la ruptura del enlace carbono-azufre del cicloaducto inicial, la cual genera un tiolato que se estabiliza capturando un grupo etoxicarbonilo procedente del dipolarófilo utilizado. Por otra parte, si el sustituyente en la posición 3 de la 3-aril-2-(*N, N*-dialquil)aminotioisomünchnona es atractor de electrones, se obtiene un 4,5-dihidro-1,3,4-tiadiazol; aquí el cicloaducto intermedio experimentará la ruptura del enlace carbono-nitrógeno y posterior captura de un grupo etoxicarbonilo.

Undécima.- La reinvestigación de la reacción de un sistema de imidazo[2,1-*b*]-1,3-tiazolio-4-olato quiral demostró que la estructura policíclica del 1,3-dipolo no modifica la naturaleza de los productos obtenidos, pero el aislamiento de un solo diastereómero prueba que la cicloadición tiene lugar con completa selectividad facial del heterociclo mesoiónico y que la configuración del carbono 6 de la 1,2,4-triazín-5-ona obtenida queda definida en el proceso cicloaditivo.

Duodécima.- En general, la reactividad de los sistemas de 3-aril-2-(*N,N*-dialquil)amino-1,3-tiazolio-4-olatos está condicionada por la presencia del grupo dialquilamino exocíclico y la naturaleza del sustituyente arílico del nitrógeno endocíclico.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press; Oxford, 1990.
2. Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A. Eds *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press; Oxford, 1991; Vol. 5.
3. Padwa, A. Ed. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Wiley; Nueva York, 1984; Vols. 1-2.
4. Potts, K. T. En *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A. Ed.; Wiley; Nueva York, 1984; Vol. 2, pp 1-82.
5. Padwa, A. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 22.
6. Padwa, A.; Hornbuckle, S. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 263.
7. Padwa, A.; Krumpe, K. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385.
8. Padwa, A.; Kinder, F. R.; Nadler, W. R.; Zhi, L. *Heterocycles* **1993**, *35*, 367.
9. Osterhout, M. H., Nadler, W. R.; Padwa, A. *Synthesis* **1994**, 123.
10. Padwa, A.; Austin, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1797.
11. González, R.; Knight, B. W.; Wudl, F.; Semones, M. A.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7949.
12. Padwa, A.; Hertzog, D. L.; Nadler, W. R.; Osterhout, M. H.; Price, A. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1418.
13. Padwa, A.; Austin, D. J.; Price, A. T.; Weingarten, M. D. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3247.
14. Kappe, C. O.; Peters, P.; Peters, E-M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3109.
15. Ohta, M; Kato, H. En *Nonbenzenoid Aromatics*; Snyder, J. P., Ed.; Academic Press; Nueva York, 1969; Vol. 1, pp 117-248.
16. Turchi, I. J.; Dewar, M. J. S. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 389-437.
17. Ollis, W. D.; Ramsden, C. A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976**, *19*, 1.
18. Yashunskii, V. G.; Kholodov, L. E. *Russ. Chem. Rev. (Engl. Trns.)* **1980**, *49*, 28.
19. Newton, C. G.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2965.

20. Ollis, W. D.; Stanforth, S. P.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2239.
21. Gingrich, H. L.; Baum, J. S. En *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Vol. 45: Oxazoles*; Turchi, I. J., Ed.; Wiley; Nueva York, 1986; pp 731-961.
22. Avalos, M.; Babiano, R.; Cabanillas, A.; Cintas, P.; Diáñez, M. J.; Estrada, M. D.; Jiménez, J. L.; López-Castro, A.; Palacios, J. C.; Garrido, S. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2213.
23. Avalos, M.; Babiano, R.; Cabanillas, A.; Cintas, P.; Higes, F. J.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3738.
24. Areces, P.; Avalos, M.; Babiano, R.; González, L.; Jiménez, J. L.; Méndez, M. M.; Palacios, J. C. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2999.
25. Potts, K. T.; Baum, J.; Houghton, E. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3631.
26. Potts, K. T.; Houghton, E.; Singh, U. P. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3627.
27. Huisgen, R.; Funke, E.; Gotthardt, H.; Panke, H. L. *Chem. Ber.*, **1971**, *104*, 1532.
28. Hamaguchi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 247.
29. Dewar, M. J. S. *The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry*; McGraw-Hill; Nueva York, 1969.
30. Dewar, M. J. S.; Dougherty, R. C. *The P. M. O. Theory of Organic Chemistry*, Plenum Press; Nueva York, 1975.
31. Ollis, W. D.; Stanforth, S. P.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2239.
32. Katritzky, A. R. *Chem. Ind. (London)* **1955**, 910.
33. Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *J. Chem. Soc.* **1949**, 307.
34. Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1542.
35. Padwa, A. En *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Wiley-Interscience; Nueva York, 1984, Vols 1 y 2.
36. Schoffstall, A. M.; Padwa, A. En *Advances in Cycloaddition*; Curran, D. P., Ed.; JAI Press; Greenwich, Conn., 1990, Vol. 2, p1.
37. Potts, K. T. En *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley-Interscience; Nueva York, 1984.

38. Ohta, M.; Kato, H. En *Nonbenzenoids Aromatics*; Snyder J. P., Ed.; Academic Press; Nueva York, 1969, pp 117-248.
39. Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 633.
40. Ollis, W. D.; Ramsden, C. A. En *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Boulton, A. J., Eds.; Academic Press; Nueva York, 1976, Vol. 19, p 1.
41. Ramsden, C. A. En *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D. H. R. y Ollis, W. D., Eds.; Pergamon Press; Oxford, 1979, Vol. 4, p. 1171.
42. Newton, C. G.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2965.
43. Osterhout, M. H.; Nadler, W. R.; Padwa, A. *Synthesis* **1994**, 123.
44. Padwa, A.; Haring, S. R.; Hertzog, D. L.; Nadler, W. R. *Synthesis* **1994**, 993.
45. Duffin, G. F.; Kendall, J. D. *J. Chem. Soc.* **1951**, 734.
46. Ohta, M.; Chosho, H.; Shin, C.; Ichimura, K. *J. Chem. Soc. Jap.*, **1964**, *85*, 440.
47. Potts, K. T.; Houghton, E.; Singh, U. P. *Chem. Commun.*, **1969**, 1128.
48. Potts, K. T.; Houghton, E.; Singh, U. P. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3627.
49. Huisgen, R.; Funke, E.; Gotthardt, H.; Panke, H. L. *Chem. Ber.*, **1971**, *104*, 1532.
50. Gotthardt, H.; Christi, B. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 199.
51. Potts, K. T.; Chen, S. J.; Kane, J.; Marshall, J. L. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1633.
52. Potts, K. T.; Choudhury, D. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2700.
53. Potts, K. T.; Kanemasa, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3803.
54. Potts, K. T.; Kanemasa, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3808.
55. Singh, H. K.; Gandhi, C. S. *J. Chem. Res.* **1978**, *16B*, 331.
56. Singh, H. K.; Ahuja, A. S.; Gandhi, C. S. *J. Chem. Res.* **1979**, (*M*), 2935.
57. Singh, H. K.; Ahuja, A. S.; Gandhi, C. S. *J. Chem. Res.* **1979**, (*S*), 264.
58. Baudy, M.; Robert, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 23.
59. Baudy, M.; Robert, A.; Foucaud, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3732.
60. Baudy, M.; Robert, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2517.

61. Baudy, M.; Robert, A. *Comptes Rend. Acad. Sci.* **1980**, *290*, 287.
62. Gotthardt, H.; Weissshuhn, C. M. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3178.
63. Barton, D. H. R.; Buschmann, E.; Hausler, J.; Holzapfel, C. W.; Sheradsky, T.; Taylor, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1977**, 1107.
64. Potts, K. T.; Choudhury, D. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2697.
65. Areces, P.; Avalos, M.; Babiano, R.; González, L.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Pilo, M. D. *Carbohydr. Res.* **1991**, *222*, 99.
66. Avalos, M.; Babiano, R.; Diáñez, M. J.; Espinosa, J.; Estrada, M. D.; Jiménez, J. L.; López-Castro, A.; Méndez, M. M.; Palacios, J. C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4193.
67. Potts, K. T.; Dery, M. O.; Juzukouis, W. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1077.
68. Batterham, T. J. *NMR Spectra of Simple Heterocycles*; Wiley-Interscience; Nueva York, 1972, p. 48.
69. Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209.
70. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T. A.; Peterson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioloswski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andrés, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; González, C.; Pople, J. A. *Gaussian, Inc.*, Pittsburgh PA, 1995.
71. Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717.
72. Sustmann, R.; Trill, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 838.
73. Fukui, K. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1966**, *39*, 498.
74. Fukui, K. "Theory of Orientation and Stereoselection" en *Topics of Current Chem.* **1970**, *15*, 1.
75. Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57.
76. Robert, A.; Baudy, M.; Foucaud, A.; Golic, L.; Stanovnik, B. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3525.

77. Hertzog, D. L.; Nadler, W. R.; Zhang, Z. J.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5877.
78. Luis González Bejarano. Tesis Doctoral. Universidad de Extremadura. Badajoz 1992.
79. Avalos, M.; Cintas, P.; Gómez, I. M.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Rebolledo, F. *Carbohydr. Res.* **1989**, *187*, 1.
80. Huisgen, R., Funke, E.; Gotthardt, H.; Panke, H. L. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1532.
81. Hamaguchi, M.; Ibata, T. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4475.
82. Hamaguchi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 247.
83. Page, M. I. *The Chemistry of β -Lactams*, Blackie Academic & Professional; Londres, 1992.
84. Georg, G. I. *The Organic Chemistry of β -Lactams*, VCH; Nueva York, 1993.
85. Edwards, P. D.; Bernstein, P. R. *Med. Res. Rev.* **1994**, *14*, 127.
86. Mascaretti, O. A.; Boschetti, C. E.; Danelon, G. O.; Mata, E. G.; Roveri, O. A. *Current Med. Chem.* **1995**, *1*, 441.
87. Simmonds, R. J.; *Chemistry of Biomolecules—An Introduction*, The Royal Society of Chemistry; Cambridge, 1992, pp. 216-258.
88. Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry & Conformational Analysis*, Wiley-Interscience; Nueva York, 1991, pp. 46-47.
89. Abraham, R. J.; Loftus, P. *Proton and Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Heyden; Londres, 1981, p. 165.
90. Avery, H. E. *Cinética Química Básica y Mecanismos de Reacción*, Reverté; Barcelona, 1982, cap. 5.
91. Stewart, W. E.; Siddall, T. H. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 517.
92. Funke, E.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 3222.
93. Joule, J. A.; Smith, G. F.; *Heterocyclic Chemistry*, van Nostrand Reinhold; Londres, 1978, p. 345.
94. Brunn, E.; Funke, E.; Gotthardt, H.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1562.
95. Potts, K. T.; Husain, S. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3368.

96. Potts, K. T.; Husain, S. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2049.
97. Gotthardt, H.; Weissshuhn, C. N. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 317.
98. Cawkill, E.; Ollis, W. D.; Ramsden, C. A.; Rowson, G. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 724.
99. Sheradsky, T.; Itzhak, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 1979.
100. Sheradsky, T.; Itzhak, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 33.
101. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.