



Facultad de Ciencias
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Tesis Doctoral

TAUTOMERÍA Y REACTIVIDAD DE 2-ALQUILTIOISOMÜNCHNONAS

Jesús Díaz Álvarez
Badajoz, 2006

Edita: Universidad de Extremadura

Servicio de Publicaciones

c/ Caldereros 2, Planta 3ª

Cáceres 10071

Correo e.: publicac@unex.es

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

Universidad de Extremadura Facultad de Ciencias

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

TAUTOMERÍA Y REACTIVIDAD DE 2-ALQUILTIOISOMÜNCHNONAS

***Memoria presentada por el Licenciado
D. Jesús Díaz Álvarez para optar al Grado de
Doctor en Ciencias***

Reyes Babiano Caballero e Ignacio López Martín, Doctores en Ciencias y Profesores del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral, con el título “TAUTOMERÍA Y REACTIVIDAD DE 2-ALQUILTIOISOMÜNCHNONAS” ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura, y reúne los requisitos para poder optar al Grado de Doctor, de acuerdo con la legislación vigente.

Fdo.: Reyes Babiano Caballero

Fdo.: Ignacio López Martín

Quiero mostrar mi más sincero agradecimiento:

A mis directores, el Dr. D. Reyes Babiano Caballero y el Dr. D. Ignacio López Martín, por todo lo que me han enseñado y por su apoyo y ayuda infinita, y especialmente a Reyes por la paciencia y comprensión que me ha demostrado.

A los Dres. D. Martín Ávalos, D. Pedro Cintas, D. José Luis Jiménez y D. Juan Carlos Palacios por sus ideas aportadas y por hacerme más alegres los días de investigación.

A los Dres. D. Emilio Román, D. José Antonio Serrano y D.^a Pilar Areces, por su preocupación y el buen trato que siempre he recibido de su parte.

A D.^a Isabel Cruz Murillo por su colaboración en el registro de espectros de infrarrojo, en la obtención de datos polarimétricos y en todo lo que siempre me ha podido ayudar.

Al Dr. D. José Luis Bravo Galán y a D.^a Esther Pérez Rosa, por la magnífica labor que han desempeñado en el registro de los espectros de RMN que se presentan en esta Tesis Doctoral, y por los momentos vividos en la sala del “RMN” lugar de confesiones que sin duda me ha acercado a ellos y donde hemos compartido momentos de especial amistad.

A mis compañeros de laboratorio, especialmente a Noelia, Lupe, Curry, Encarna, María José, Fernando, Ruth, Victoria, Esther C., Alicia, Bárbara... por todo lo que me han ayudado cuando los he necesitado y por la amistad que he encontrado en ellos.

A mis amigos de Miajadas, especialmente a Joaquín, Emilio, Francis, Antonio, Paula y Santi, siempre me han sabido esperar y comprender, aunque no haya estado allí todo lo que quisiera o debiera.

A mis amigos de Badajoz, especialmente a Anita, Ana, David, Diego, Riola, Rocha, Tripi, Óscar...son muchos los momentos compartidos, algunos de ellos muy duros y eso no se olvida fácilmente, con ellos he compartido la carrera, el piso, tantas cosas...en fin, con ellos he compartido mi vida.

Son muchas las personas que no nombro y que no quiero que se queden en el tintero, me siento muy afortunado por estar muy bien rodeado, por el apoyo que siento continuamente, este párrafo se lo quiero dedicar a todas esas personas que se han preocupado por mí y que siempre me han mostrado su apoyo, tanto en el terreno personal como en el científico. A todos miles de gracias, y a ti, Antonio gracias por estar ahí.

No quiero pasar por alto mi estancia en Cambridge que me quedó muy buenos recuerdos y a personas inolvidables, gracias a Jonathan, Felipe, María Ángeles Ingrid y Silvina y muy especialmente a Lucía, a la que nunca olvidaré.

A toda mi familia, especialmente a mi abuela, mi tía Cati y mis primas, María Isabel y Gema, porque en su casa me siento como en la mía y cuyo orgullo hacia mí hace que me sienta siempre muy especial.

A mis padres y hermanos porque los quiero y son lo más grande que tengo.

A mis padres y hermanos

“A veces podemos pasarnos años sin vivir en absoluto, y de pronto toda nuestra vida se concentra en un solo instante”

Oscar Wilde

<i>I. Introducción</i>	<i>1</i>
I.1. Introducción	3
I.2. Objetivos	11
<i>II. Antecedentes, Resultados y Discusión</i>	<i>13</i>
II.1. Síntesis de Tioisomünchnonas.	15
II.1.1. Síntesis y estructura de 2-alkiltioisomünchnonas.	15
II.1.2. Reacción de tioformamidas con cloruro de α -clorofenilacetilo.	60
II.2. Reactividad del Sistema Tautomérico 2-Metil-1,3-tiazolio-4-olato y 2-Metilén-1,3-tiazolidín-4-ona.	85
II.2.1. Antecedentes.	85
II.2.2. Reacción de 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona con reactivos electrofílicos.	88
II.2.3. Reacción con reactivos nucleofílicos.	127
II.2.4. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de las tioisomünchnonas.	146
<i>III. Theoretical Study of Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Dimethyl-vinylborane with Chiral Nitrones.</i>	<i>171</i>
III.1. Theoretical Study of Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Dimethyl-vinylborane with Chiral Nitrones.	173
<i>IV. Parte Experimental</i>	<i>197</i>
IV.1. Métodos Generales.	199
IV.2. Productos de Partida.	203
IV.2.1. Disolventes	203
IV.2.2. Reactivos de partida.	204
IV.3. Nuevas Investigaciones.	207
IV.3.1. Síntesis de amidas y tioamidadas.	207
IV.3.2. Síntesis de los sistemas 2-alkil-1,3-tiazolio-4-olato y 2-alkilidén-1,3-tiazolidín-4-ona.	213
IV.3.3. Síntesis de imidas mixtas.	218
IV.3.4. Reacción de condensación de 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona con electrófilos.	220
IV.3.5. Reacción de 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona con nucleófilos.	233
IV.3.6. Reacciones de cicloadición de 2,5-difenil-2-metil-1,3-tiazolio-4-olato con compuestos insaturados.	238
<i>V. Conclusiones</i>	<i>241</i>

I. Introducción

I.1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos mesoiónicos se pueden describir como heterociclos pentagonales neutros con un sextete de electrones π asociado al anillo que sólo pueden ser representados mediante formas resonantes con separación de cargas.¹ Los antecedentes sobre estos compuestos muestran insistentemente que su naturaleza 1,3-dipolar los convierte en sustratos adecuados para la síntesis de heterociclos a través de reacciones de cicloadición.^{2,3} Es fundamentalmente la versatilidad química en este campo la que ha hecho a los heterociclos mesoiónicos objeto de atención creciente desde mediados del siglo XX. Sin embargo, es posible desarrollar una química distinta en estos heterociclos, que aún no ha sido explorada. Frecuentemente, los sistemas mesoiónicos presentan posiciones con gran densidad de carga. Además, para muchos de ellos se ha asumido históricamente que están inmersos en interesantes equilibrios tautoméricos aún no demostrados (ver sección II.1.1.2). Ambos hechos, hasta donde alcanzan nuestros

¹ a) Carruthers, W. en *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1990**. b) Ollis, W. D.; Stanforth, S. P.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2239. c) Katritzky, A. R. *Chem. Ind. (London)* **1955**, 910.

² a) Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A. Eds *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press; Oxford, **1991**; Vol. 5. b) Padwa, A. Ed. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley; Nueva York, **1984**; Vols. 1-2.

³ a) Schoffstall, A. M.; Padwa, A. en *Advances in Cycloaddition*; Curran, D. P.; JAI Press: Greenwich, Conn., **1990**, Vol. 2, pp. 1-89. b) Potts, K. T. en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A. Ed.; Wiley; Nueva York, **1984**; Vol. 2, pp. 1-82. c) Padwa, A. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 22. d) Padwa, A.; Hornbuckle, S. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 263. e) Padwa, A.; Krumpke, K. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385. f) Padwa, A.; Kinder, F. R.; Nadler, W. R.; Zhi, L. *Heterocycles* **1993**, *35*, 367. g) Osterhout, M. H.; Nadler, W. R.; Padwa, A. *Synthesis* **1994**, 123. h) Padwa, A.; Haring, S. R.; Hertzog, D. L.; Nadler, W. R. *Synthesis* **1994**, 993. i) Padwa, A.; Austin, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1797. j) González, R.; Knight, B. W.; Wudl, F.; Semones, M. A.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7949. k) Padwa, A.; Hertzog, D. L.; Nadler, W. R.; Osterhout, M. H.; Price, A. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1418. l) Padwa, A.; Austin, D. J.; Price, A. T.; Weingarten, M. D. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3247. m) Kappe, C. O.; Peters, P.; Peters, E-M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3109. n) Ohta, M.; Kato, H. en *Nonbenzenoid Aromatics*; Snyder, J. P., Ed. Academic Press; Nueva York, 1969; Vol. 1, pp 117-248. o) Turchi, I. J.; Dewar, M. J. S. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 389. p) Ollis, W. D.; Ramsden, C. A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976**, *19*, 1. q) Yashunskii, V. G.; Kholodov, L. E. *Russ. Chem. Rev. (Engl. Trns.)* **1980**, *49*, 28. r) Newton, C. G.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2965. s) Gingrich, H. L.; Baum, J. S. en *The*

conocimientos, no han sido suficientemente involucrados en el desarrollo de reacciones polares distintas de las cicloadiciones.

Con anterioridad, durante el transcurso de nuestras investigaciones, hemos podido comprobar que, incluso para procesos de cicloadición, la información disponible era insuficiente para predecir la reactividad de los compuestos mesoiónicos. Así, en lo que respecta a la química de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato, también denominados tioisomünchnonas, hemos observado la formación de valiosos sistemas no descritos en la bibliografía a partir de ellos. Además, en muchos casos hemos comprobado que esta reactividad diferencial se puede explicar en relación con la apertura del cicloaducto inicialmente formado, que a su vez está propiciada por el sustituyente en la posición 2 del compuesto mesoiónico de partida. En concreto, partiendo de las 2-aminotioisomünchnonas (*Esquema 1*), se pueden obtener 4,5-dihidrotiofenos,⁴ 1,2,3-triazín-4-onas,⁵ azetidín-2-onas (β -lactamas),⁶ episulfuros (tiiranos),^{6a,7} etc. Este comportamiento contrasta con el de las 2-ariltioisomünchnonas que rinden biciclos,⁸ piridonas,^{8,9} tiofenos,⁹ y *N*-

Chemistry of Heterocyclic Compounds. Vol. 45: *Oxazoles*; Turchi, I. J., Ed.; Wiley; Nueva York, 1986; pp 731-961.

⁴ a) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cabanillas, A.; Cintas, P.; Higes, F. J.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3738. b) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cabanillas, A.; Cintas, P.; Diánez, M. J.; Estrada, M. D.; Jiménez, J. L.; López-Castro, A.; Palacios, J. C.; Garrido, S. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2213. c) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Raithby, P. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5089. d) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5139. e) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, *12*, 2261.

⁵ Arévalo, M. J.; Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8675.

⁶ a) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C.; Silvero, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3033. b) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C. *Chem. Commun.* **1999**, 1589.

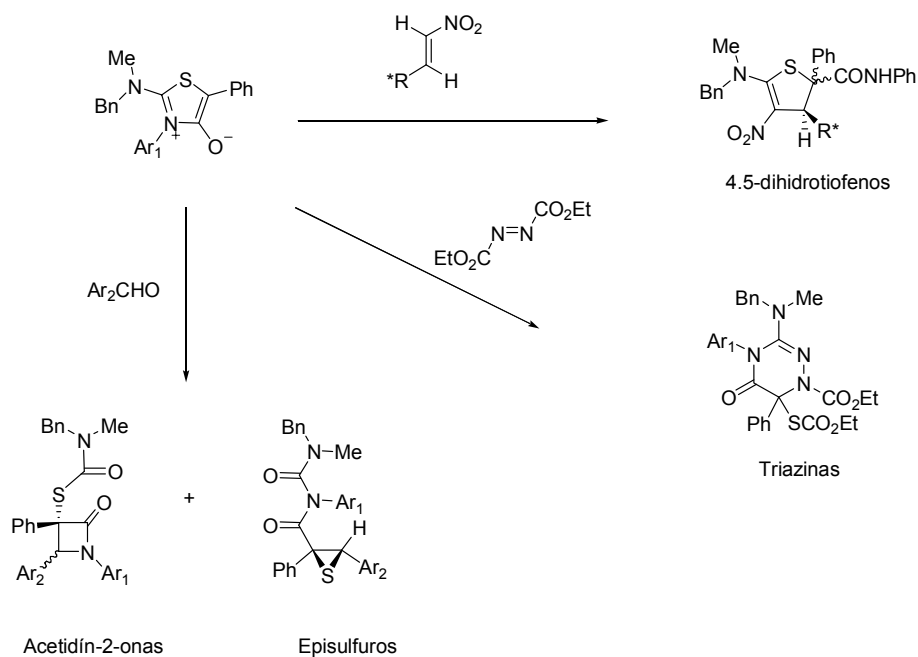
⁷ Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C.; Silvero, G. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, *12*, 2265.

⁸ Potts, K. T.; Baum, J.; Houghton, E. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3631.

⁹ Potts, K. T.; Houghton, E.; Singh, U. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3627.

I. Introducción.

acilenenaminas¹⁰. Recientemente hemos publicado una revisión detallada de esta química.¹¹



Esquema 1

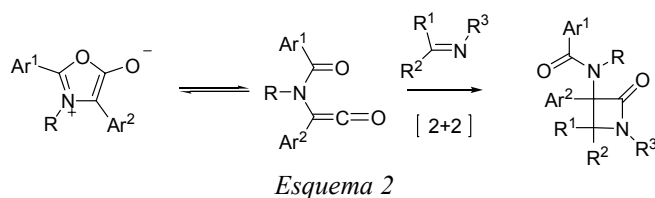
También, a nuestro juicio, deben cuestionarse ideas establecidas relativas al mecanismo de reacciones importantes que involucran compuestos mesoiónicos. Así, en lo referente a la interpretación de sus procesos de cicloadición, existen propuestas alternativas a la reacción [3+2] dipolo-dipolarófilo, que involucran hipotéticos equilibrios aún por demostrar. Por ejemplo, en algunos casos, se han explicado sus reacciones proponiendo la participación de tautómeros de los reactivos mesoiónicos. Es lo que ocurre en la reacción entre münchnonas e iminas para generar β-lactamas, para la cual, la propuesta clásica acepta la intervención de un tautómero ceténico en una reacción [2+2] (Esquema 2).^{12,13} Sin embargo, como

¹⁰ a) Huisgen, R.; Funke, E.; Gotthardt, H.; Panke, H. L. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1532. b) Hamaguchi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 247.

¹¹ Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 460.

¹² a) Bayer, H. O.; Huisgen, R.; Knorr, R.; Schaefer, F. C. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2581. b) Funke, E.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 3222.

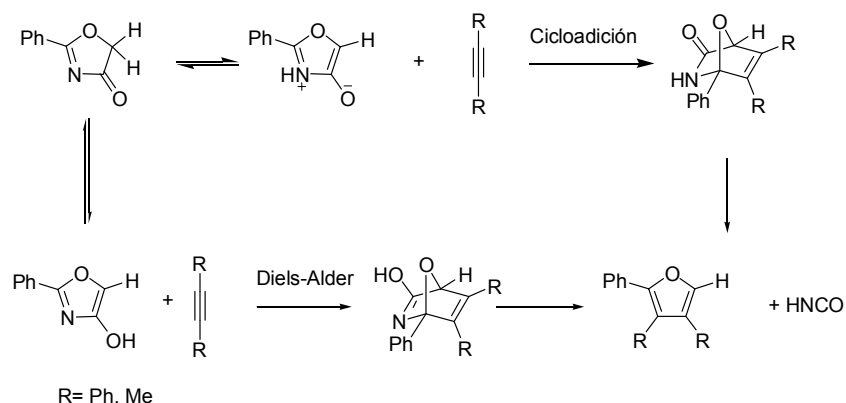
hemos mostrado recientemente, es posible que el proceso ocurra a través de una reacción de cicloadición clásica [3+2] entre las münchnonas y la imina.^{6a}



En otras ocasiones se ha propuesto la participación de tautómeros mesoiónicos para explicar la reactividad de algún heterociclo no aromático.^{3g} Así, la formación de furanos en la reacción de acetilendicarboxilato de dimetilo ó difenilo con 1,3-oxazol-4(5H)-onas, ha sido explicada por Potts y Marshall mediante la reacción de cicloadición de las correspondientes isomünchnonas con las que se encontrarían en equilibrio tautomérico (*Esquema 3*). Alternativamente, se ha propuesto que estos furanos se pueden formar también como consecuencia de la reacción Diels-Alder con otro tautómero no mesoiónico, con estructura de 4-hidroxi-1,3-oxazol. Sin embargo, los datos existentes no pueden sustentar la participación, ni incluso la existencia, de formas tautoméricas en las reacciones de estos compuestos.

¹³ a) Gilchrist, T. L.; Jun, E. E.; Rees, C. W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1262. b) Kato, H.; Nakazawa, S.; Kiyosawa, T.; Hirakawa, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 672. c) Potts, K. T.; Baum, J.; Houghton, E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 818. d) Friedrichsen, W.; Schwarz, I. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3581.

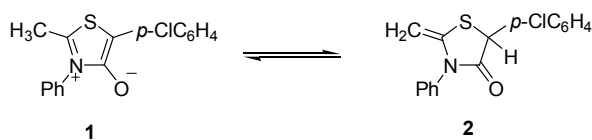
I. Introducción.



Esquema 3

Es pues un objetivo importante de este trabajo el aportar nuevos datos acerca de la posible participación de estructuras tautoméricas en la química de los compuestos mesoiónicos. Para ello comenzamos haciendo una revisión bibliográfica en busca de algún ejemplo de compuesto mesoiónico para el que existiese evidencia experimental de la presencia de tautómeros.

Hemos encontrado un trabajo ya clásico de Baudy, Robert y Foucaud, en el que se describe un equilibrio tautomérico entre la 2-metiltioisomünchnona (**1**) y la estructura no mesoiónica de 2-metiléntiazolidina-4-ona (**2**) observable espectroscópicamente mediante RMN e IR (*Esquema 4*).¹⁴

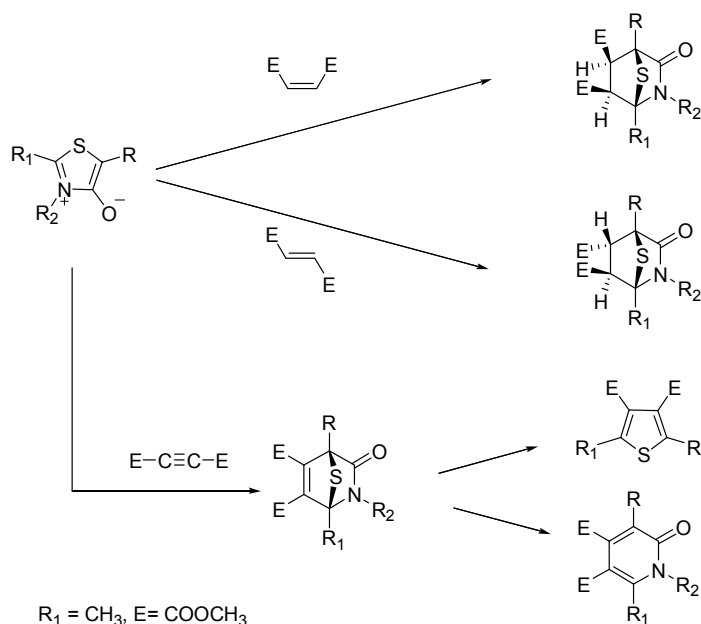


Esquema 4

Curiosamente, la reactividad hasta ahora conocida de estos compuestos es la que cabe esperar para tioisomünchnonas. Así, reaccionan con olefinas en

¹⁴ Baudy, M.; Robert, A.; Foucaud, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3732.

cicloadiciones [3+2] para generar cicloaductos, y con compuestos acetilénicos para dar piridonas y/o tiofenos (*Esquema 5*).^{15,16}



Esquema 5

Sorprendentemente, no hemos encontrado en la bibliografía reacciones que aprovechen las estructuras de 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona como **2**, cuando parece lógico esperar que la presencia del doble enlace exocíclico conjugado con los heteroátomos endocíclicos posibilite una química interesante.

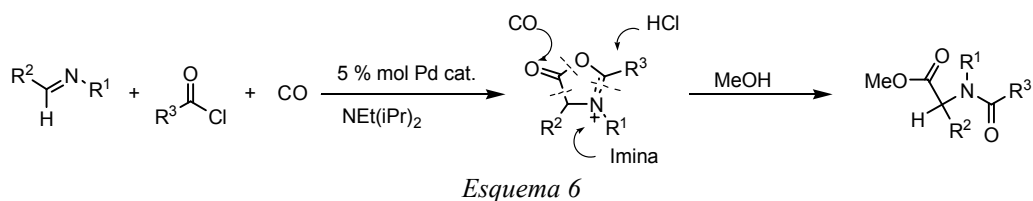
Durante la realización de esta Tesis ha aparecido un trabajo en el que se lleva a cabo una aplicación sintética de compuestos mesoiónicos que no utiliza reacciones de cicloadición. Se trata de una síntesis novedosa de α -aminoácidos basada en la formación y apertura solvolítica de münchnonas (*Esquema 6*).¹⁷

¹⁵ Baudy, M.; Robert, A. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 1241.

¹⁶ Baudy, M.; Robert, A. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 2137.

¹⁷ Dhawan, R.; Dghaym, D. R.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 1474.

I. Introducción.



Por otra parte, las perspectivas en Química Supramolecular y Ciencias de los Materiales de esta familia de heterociclos, fue también un estímulo en la elección del tema de esta Tesis Doctoral. Las posibilidades de utilización en óptica no lineal de ciertos compuestos mesoiónicos fueron inicialmente inferidas mediante cálculos semiempíricos AM1.^{18a} Posteriormente, se han observado experimentalmente grandes polarizabilidades en 3,4-diazotiazolio-2-tiolatos y münchnonas, utilizando técnicas de Z-scan,^{18b} y se han realizado estudios tipo Kerr tendentes a identificar tiempos de respuesta ultrarrápidos en óptica no lineal de tercer orden.^{18b} Por último, se ha propuesto ya una aplicación concreta de los sistemas mesoiónicos en instrumentación, estando en fase de desarrollo la preparación de semiconductores láser NIR¹⁹ como diodos de infrarrojo cercano.

Finalmente, las reacciones que en este capítulo se investigan son nuevas opciones para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. Como frecuentemente se argumenta, la investigación de nuevas metodologías de construcción de uniones C-C es el alma de la síntesis orgánica. En las últimas décadas los mayores avances en este sentido se están produciendo mediante la activación con metales de enlaces C-H o C-C, relativamente inertes.^{20,21}

¹⁸ a) Moura, G. L. C.; Simas, A. M.; Miller, J. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 257, 639. b) Rakov, N.; De Araújo, C. B.; Da Rocha, G. B.; Simas, A. M.; Athayde-Filho, P. A. F.; Miller, J. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 332, 13.

¹⁹ Langhals, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 4286.

²⁰ a) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879. b) Kakiuchi, F.; Murai, S. en *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis*; Springer: Berlin, Germany 1999; p. 47. c) Dyker, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1698. d) Kakiuchi, F.; Murai, S. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 826. e) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731. f) Miura, M.; Nomura, M. en *Cross-Coupling Reactions*; Springer: Berlin, Germany, 2002; p. 211.

²¹ a) Crabtree, R. H.; *Chem. Rev.* **1985**, 85, 245. b) Rybtchinski, B.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 870. c) Murakami, M.; Ito; Murai, S. Y. en *Activation of Unreactive Bonds and Organic*

Los metales pesados son también reactivos necesarios en procesos radicalarios y catalíticos.^{22,23} Frente a estas opciones, la construcción de estructuras carbonadas y uniones carbono-heteroátomo mediante estrategias como las que ahora vamos a presentar, muestra la ventaja de no tener que utilizar estos metales frecuentemente tóxicos y caros, y cuyas trazas pueden ser difíciles de eliminar de los preparados farmacéuticos.²⁴

Synthesis; Springer: Berlin, Germany, 1999; p. 97. d) Jun, C. H.; Moon, C. W.; Lee, D. Y. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2423.

²² a) Rosenstein, I. J. en *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P.; Sibi, M. P. Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2001, vol.1, p.50. b) Motherwell, W. D.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, London, 1992.

²³ a) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340. b) Wiskur, S. L.; Korte, A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 82.

²⁴ Ooe, M.; Murata, M.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1604.

I.2. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta Tesis es investigar la participación de estructuras tautoméricas en las propiedades de los compuestos mesoiónicos.

El desarrollo del trabajo comienza con la exploración de una nueva síntesis general y sencilla de 2-alquiltioisomünchnonas y, posteriormente, con el estudio espectroscópico y computacional de los eventuales equilibrios tautoméricos (y atropoisoméricos) que pueden mostrar. También nos propusimos investigar una posible síntesis de tioisomünchnonas no sustituidas en la posición 2, ya que no existe ningún ejemplo conocido de este tipo de compuestos.

Por otra parte, hemos estudiado la reactividad de 2-alquiltioisomünchnonas en relación con diversos objetivos. En primer término para establecer su naturaleza química, ya que mientras sus reacciones de cicloadición nos hablan de su carácter mesoiónico, su tautómero debe presentar una química acorde con una estructura de 2-alquilidén-1,3-tiazolidín-4-ona. Además, estos tautómeros aportan novedades desde el punto de vista sintético en cuanto que pueden permitir el diseño de reacciones de construcción de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. Para el desarrollo de estos objetivos se investiga su reactividad con diversos electrófilos (haluros de acilo, isocianatos, isotiocianatos, etc.) y nucleófilos (alcoholes, tioles, amoníaco, etc.). Por último, los resultados alcanzados se racionalizan mediante cálculos semiempíricos y DFT.

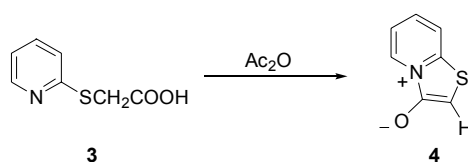
II. Antecedentes, Resultados y Discusión

II.1. SÍNTESIS DE TIOISOMÜNCHNONAS.

II.1.1. Síntesis y estructura de 2-alkultioisomünchnonas.

II.1.1.1. Antecedentes.

En 1951 Duffin y Kendall propusieron por primera vez una estructura de 1,3-tiazolio-4-olato (**4**) para el producto de deshidratación obtenido por reacción del ácido (2-piridiltio)acético (**3**) con anhídrido acético (*Esquema 7*).²⁵

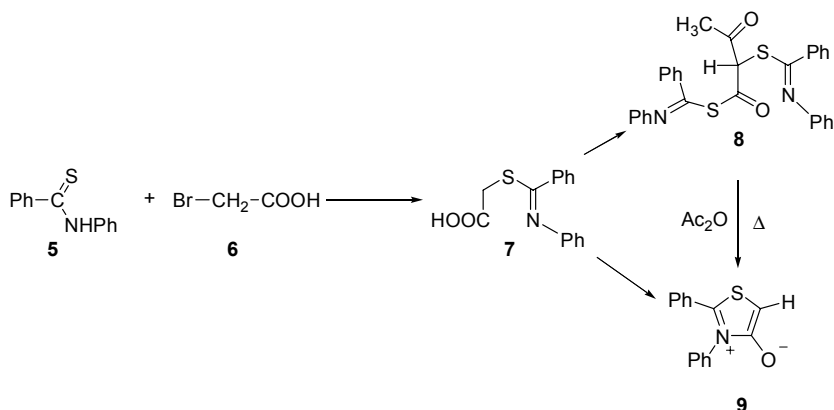


Esquema 7

En 1964 Ohta y *col.* describieron la síntesis de **9** por ciclodeshidratación del ácido **7**, obtenido a partir de tiobenzanilida (**5**) y ácido bromoacético (**6**), como se indica en el *Esquema 8*.²⁶ Sin embargo, las características físicas del producto obtenido no coincidían con las de un heterociclo con estructura de iluro de tiocarbonilo.

²⁵ Duffin, G. F.; Kendall, J. D. *J. Chem. Soc.* **1951**, 734.

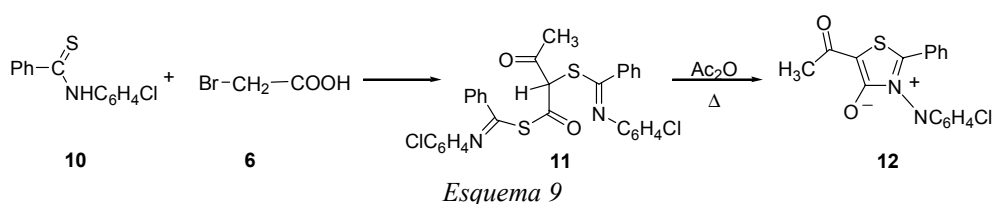
²⁶ Ohta, M.; Chosho, H.; Shin, C.; Ichimura, K. *J. Chem. Soc. Jap.* **1964**, 85, 440.



Esquema 8

Potts y *col.* repitieron esta reacción obteniendo el producto descrito previamente, como agujas incoloras de p.f. 195-196 °C, al que asignaron la estructura **8**.²⁷ Este compuesto procede, probablemente, de la reacción de la tiobenzanilida con el anhídrido mixto derivado de **7** y anhídrido acético, seguida de una C-acetilación.

Como ocurriera con **8**, la reacción de la tiobenzo-*p*-cloroanilida (**10**) con ácido bromoacético (**6**) originó, en las mismas condiciones, el compuesto **11** que se convirtió con elevado rendimiento en el acetilderivado **12** con anhídrido acético caliente (*Esquema 9*).⁹

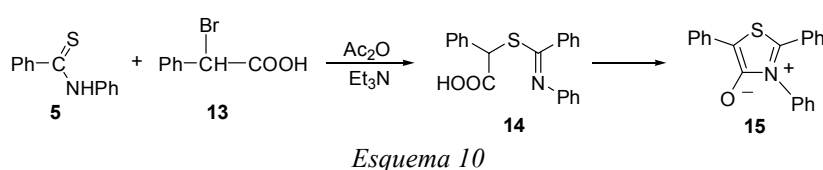


Esquema 9

El curso de la reacción (*Esquema 9*) no se altera por pequeñas variaciones en las proporciones de los reactivos. Sin embargo, se han encontrado condiciones que favorecen que el intermedio formado (por ejemplo **7**) sufra ciclodeshidratación para dar **9** en lugar de evolucionar a **8** (*Esquema 8*). Así, el tratamiento de **7** con

²⁷ Potts, K. T.; Houghton, E.; Singh, U. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1128.

un pequeño volumen de una mezcla 1:3 de anhídrido acético-trietilamina (el necesario para disolver el producto) durante cinco minutos, condujo a **9**, que cristaliza por rápido rascado de las paredes del matraz. Esta metodología sintética se aplicó también en la preparación de la tioisomüchnona **15**. El ácido **14** obtenido a partir de tiobenzanilida (**5**) y ácido α -bromofenilacético (**13**) sufrió una rápida ciclación en diferentes condiciones (*Esquema 10*).⁹



La presencia de sustituyentes aromáticos en el heterociclo, independientemente de su posición, ha demostrado tener efecto estabilizante, como se ha observado también en otros sistemas mesoiónicos.^{28,10a}

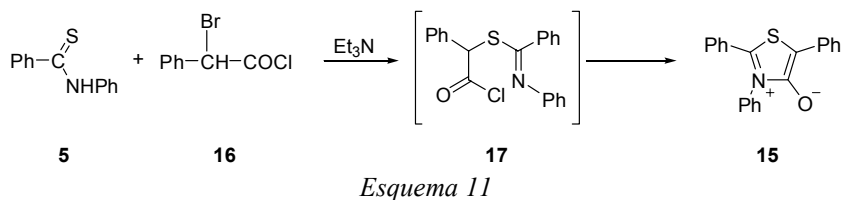
Las complicaciones encontradas al utilizar el procedimiento de la ciclodeshidratación obligaron a poner a punto rutas alternativas para sintetizar los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato. En 1977 Potts y *col.* describieron la preparación de estos sistemas mesoiónicos modificando ligeramente el procedimiento sintético.²⁹ En lugar de utilizar un α -haloácido y anhídrido acético, usaron un haluro de α -haloacilo y trietilamina, es decir, llevaron a cabo la reacción de un 1,3-binucleófilo monoprótico (tioamida) con un 1,2-bielectrófilo activado (haluro de α -haloacilo).

Este procedimiento permitió reducir la secuencia de ciclodeshidratación a una sola etapa. Así, la reacción de una tioamida *N*-monosustituida como **5**, con el cloruro de α -bromofenilacetilo (**16**) en presencia de trietilamina, originó el sistema

²⁸ Gotthardt, H.; Christl, B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4743.

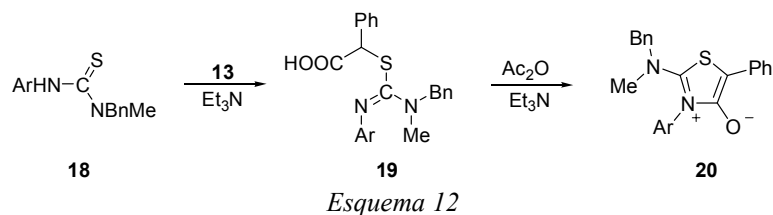
²⁹ Potts, K. T.; Chen, S. J.; Kane, J.; Marshall, J. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1633.

mesoiónico **15**, probablemente a través del intermedio **17**, no aislado (*Esquema 11*).



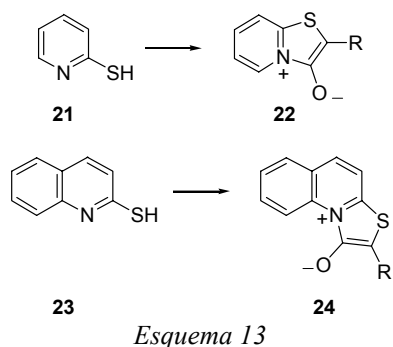
Los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato procedentes de tioureas *N,N,N'*-trisustituidas que no se habían podido obtener por el procedimiento de ciclodeshidratación de los ácidos tioglicólicos, se obtuvieron fácilmente al utilizar el haluro de α -haloacilo.²⁹

Sin embargo, las condiciones de reacción propuestas por Potts y *col.* no siempre son necesarias. Nuestro grupo de investigación ha descrito la preparación de los sistemas mesoiónicos **20** por *S*-alquilación de las tioureas trisustituídas **18** con ácido α -bromofenilacético (**13**) en benceno-trietilamina y posterior ciclación de los ácidos tioglicólicos (**19**) con una mezcla de anhídrido acético-trietilamina (*Esquema 12*).^{4a}

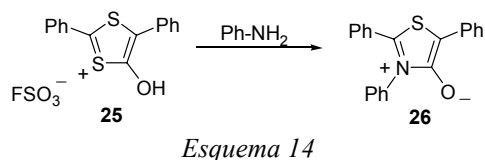


Potts también ha llevado a cabo la transformación de la 2-mercaptopiridina (**21**) y la 2-mercaptoquinolina (**23**) en los heterociclos mesoiónicos **22** y **24**, respectivamente, utilizando cloruro de α -bromoacetilo como reactivo (*Esquema 13*).³⁰

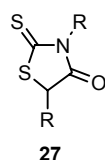
³⁰ Potts, K. T.; Choudhury, D. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2700.



Un método completamente distinto de preparación del sistema 1,3-tiazolio-4-olato es la reacción que sufre **25** con anilina. Se elimina sulfuro de hidrógeno y se obtiene **26** con un 76% de rendimiento (Esquema 14).³¹



Otra alternativa es la utilizada por Barton y *col.*, quienes han preparado varios 2-tioalquilderivados mediante la alquilación de rodaninas (**27**) seguida del tratamiento con una base.³²

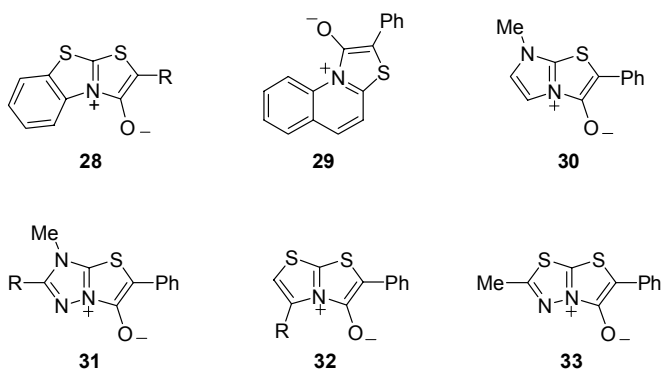


De lo visto hasta ahora se deduce que en muchos casos se parte de una tioamida monosustituida para sintetizar el sistema 1,3-tiazolio-4-olato. El grupo tiocarbonilo se encuentra en numerosos sistemas heterocíclicos y esto ofrece la oportunidad de preparar una gran variedad de tiazoles mesoiónicos fusionados a otros anillos. Empleando indistintamente ambos métodos, la ciclodeshidratación de un intermedio tioglicólico ó la reacción de una tioamida cíclica con el 1,2-bielectrófilo

³¹ Gotthardt, H.; Weissshuhn, C. M. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3178.

³² Barton, D. H. R., Buschman, E.; Hausler, J.; Holzapfel, C. W.; Sheradsky, T.; Taylor, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1107.

adecuado, se han obtenido una amplia variedad de heterociclos.³³ Así, se ha descrito la preparación de los heterociclos 2-feniltiazolo[2,3-*b*]benzotiazolio-3-olato (**28**),³⁴ 2-feniltiazolo[3,2-*a*]quinolinio-1-olato (**29**),³⁰ 2-fenil-7-metilimidazo[2,1-*b*]tiazolio-3-olato (**30**),^{33a} 2-fenil-7-metiltiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazolio-3-olato (**31**),^{33a} 2-feniltiazolo[2,3-*b*]tiazolio-3-olato (**32**)^{33b} y 6-fenil-2-metiltiazolo[2,3-*b*]tiadiazolio-5-olato (**33**).^{33b}

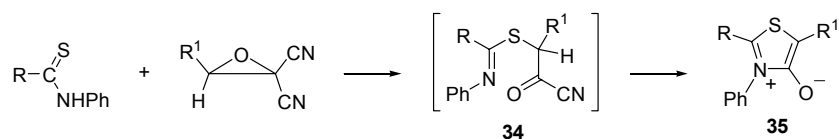


Una interesante modificación de estos métodos es la reacción de tioamidas con *gem*-dicianoepóxidos, que se comportan como equivalentes sintéticos de cetenas monosustituidas en los que la posición del ataque nucleofílico se ha invertido (*Esquema 15*).^{14,35} La reacción ocurre rápidamente en medio neutro, dioxano o acetona, y se completa en 24 horas a temperatura ambiente, originando **35** con buenos rendimientos.

³³ a) Potts, K. T.; Kanemasa, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3803. b) Potts, K. T.; Kanemasa, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3808. c) Singh, H. K.; Gandhi, C. S. *Indian J. Chem. Sect. B* **1978**, *16B*, 331. d) Singh, H. K.; Ahuja, A. S.; Gandhi, C. S. *J. Chem. Res.* **1979**, (*S*), 264.

³⁴ Potts, K. T.; Choudhury, D. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2697.

³⁵ a) Baudy, M.; Robert, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 23. b) Baudy, M.; Robert, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2517. c) Baudy, M.; Robert, A. *Comptes Rend. Acad. Sci.* **1980**, *290*, 287.



Esquema 15

Aunque los intermedios no se han aislado, esta reacción puede explicarse como una apertura del epóxido por el azufre de la tioamida con eliminación de cianuro de hidrógeno para dar **34**. La conversión en **35** puede ocurrir por acilación intramolecular del nitrógeno, o a través de la cetena generada por pérdida de HCN. Por este método se sintetizaron los dos únicos sistemas 2-alkil-1,3-tiazolio-4-olato descritos en la bibliografía.³⁵

Podemos observar en la *Tabla 1* los sistemas 1,3-tiazolio-4-olato que Baudy y *col.* han sintetizado, entre los que se encuentran estos dos 2-alkilderivados (entradas 10 y 11), en los que R₁ es metilo, R₂ fenilo y X es cloro o nitro.

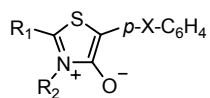
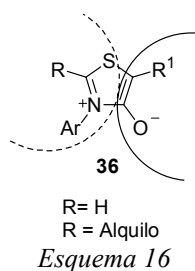


Tabla 1. Derivados de Tioisomünchnonas obtenidos a partir de gem-dicianoepóxidos

Entrada	Sustituyentes		
	X	R ₁	R ₂
1	H	Ph	Ph
2	Cl	Ph	Ph
3	MeO	Ph	Ph
4	NO ₂	Ph	Ph
5	Cl	pNO ₂ C ₆ H ₄	Ph
6	NO ₂	pNO ₂ C ₆ H ₄	Ph
7	H	Ph	PhCH ₂
8	Cl	Ph	PhCH ₂
9	NO ₂	Ph	PhCH ₂
10	Cl	CH ₃	Ph
11	NO ₂	CH ₃	Ph
12	Cl	Ph	Et
13	NO ₂	Ph	Et
14	NO ₂	NMe ₂	Ph
15	NO ₂	SPh	Ph
16	Cl	CN	Ph
17	NO ₂	CN	Ph

II.1.1.2. Nueva síntesis de 2-alkilidén-1,3-tiazolio-4-olatos.

El primer objetivo que nos propusimos en este trabajo fue la síntesis de tioisomüchnonas sustituidas (**36**, R = alquilo) y no sustituidas en la posición 2 (**36**, R = H). Como hemos adelantado en la Introducción, el único antecedente que conocemos en el cual se describe un equilibrio tautomérico en sistemas mesoiónicos, observado experimentalmente, es el equilibrio entre 2-alkiltioisomüchnona y 2-alkilidén-1,3-tiazolidín-4-ona descrito por Baudy, Robert y Foucaud.^{14,35} Por otra parte, la razón de nuestro interés en las tioisomüchnonas no sustituidas en la posición 2 (**36**, R = H), estriba en que nunca han sido sintetizadas, pudiendo ser por tanto el sustituyente en esta posición 2 determinante para las propiedades y la síntesis del compuesto.

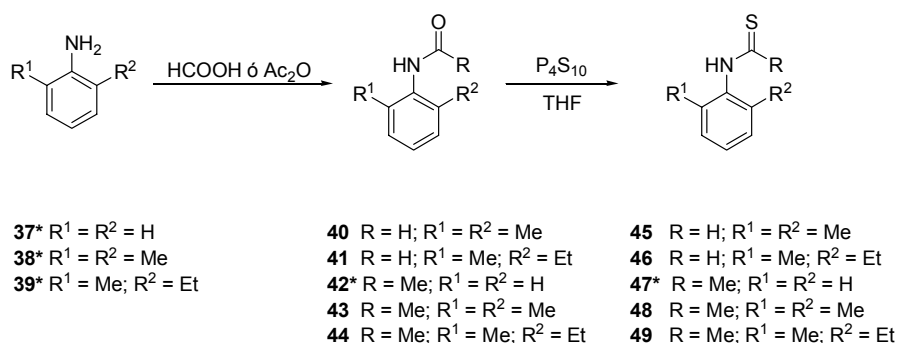


Un simple análisis retrosintético muestra que tanto en la síntesis propuesta por Baudy, Roberts y Foucaud (*Esquema 15*),^{14,35a} como en la alternativa descrita por Potts^{29-33a,b} (*Esquema 11*), la tioamida aporta el fragmento enmarcado por la línea discontinua en el *Esquema 16*, mientras que el α -haloácido o el dicianoepóxido aporta la parte de la molécula delimitada por la línea continua.

Teniendo en cuenta que los cianoepóxidos en general no son compuestos comerciales y que su síntesis no es inmediata, a diferencia de lo que ocurre con los α -haloácidos, escogimos el método propuesto por Potts, llevando a cabo la

reacción de alquilación y ciclodeshidratación en un solo paso. Para ello hemos partido de diversas tioacetamidas y tioformamidas.

Para la síntesis de las tioamidas se utilizó el camino en dos pasos que se indica en el *Esquema 17* y que incluye el intercambio O/S en las correspondientes amidas obtenidas por acilación de la amina.



* Rectivos comerciales

Esquema 17

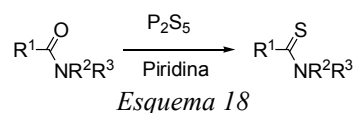
Las formamidas **40** y **41** se obtuvieron con buenos rendimientos (86% y 75% respectivamente) por reacción de las aminas **38** y **39** con ácido fórmico a reflujo durante 3 horas.

A su vez, las acetanilidas **43** y **44** se obtuvieron también con muy buenos rendimientos (90% aproximadamente) por reacción equimolar entre la amina correspondiente y anhídrido acético a temperatura ambiente, usando como disolvente diclorometano. Una vez que la reacción se completó (48 horas), fue necesario realizar repetidos lavados con disoluciones saturadas de bicarbonato para eliminar el ácido acético generado. Estas amidas, tanto formamidas como acetamidas, se encuentran ya descritas.^{36,37}

³⁶ W. E. Steward; T. H. Siddall, *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 517.

³⁷ José Luis Barneto Lozano, Tesis Doctoral: Estudios Teóricos y Experimentales sobre la Estructura de Amidas y Proteínas, Universidad de Extremadura 2005.

En cuanto al intercambio O/S, podemos decir que estos procesos están siendo objeto de un gran interés en la actualidad, investigándose opciones que incluyen tanto la utilización de diferentes reactivos para el intercambio, como de diversas vías de activación de la reacción.³⁸ En nuestro Departamento hemos hecho uso tanto del reactivo de Lawesson³⁹ como del pentasulfuro de fósforo.⁴⁰ También hemos ensayado los ultrasonidos como fuente de activación.⁴⁰ El uso del pentasulfuro de fósforo como reactivo para efectuar esta transformación se ha estudiado de forma continuada desde que en 1875 fuera introducido por Hoffman (*Esquema 18*). El procedimiento convencional se basa en la utilización de disolventes como tolueno, xileno o piridina a reflujo, gran exceso de reactivo y prolongados tiempos de reacción.⁴¹



Scheeren y *col.*,⁴² en su estudio sobre las reacciones de compuestos carbonílicos con P_4S_{10} , encontraron que las conversiones eran mucho más rápidas en disolventes polares que en tolueno y la adición de bases, como carbonato o bicarbonato sódico, aceleraba aun más las transformaciones y permitía mejorar los rendimientos. Cuando P_4S_{10} interacciona con carbonato o bicarbonato sódico en disolventes orgánicos se forman los aniones OPS_2^- y SPS_2^- , que parecen ser los agentes responsables de la tionación (*Esquema 19*).

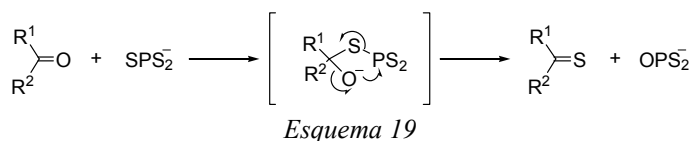
³⁸ a) Olsson, R.; Hansen, H. C.; Andersson, C. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7947. b) Varma, R. S.; Kumar, D. *Organic Lett.* **1999**, *1*, 697.

³⁹ Arévalo, M. J.; Ávalos, M.; Babiano, R.; Cabanillas, A.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2000**, *11*, 1985.

⁴⁰ Ávalos, M.; Babiano, R.; Durán, C. J.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1992**, *12*, 2205.

⁴¹ a) Reid, E. E. en *Organic Chemistry of Bivalent Sulphur*; Chem. Pub.: New York, 1960, vol. 3, cap. 2. b) Schöberl, A. y Wagner, At. en *Methoden der Organischen Chemie*; E. Muller Ed.; Houben-Weyl: Berlín, 1955; vol. IX, p. 699. c) Campaigne, E. *The Chemistry of the Carbonyl Group*; S. Patai Ed.; Interscience: New York, 1966, cap. 17.

⁴² Scheeren, J. W.; P. H. J.; Nivard, R. J. F. *Synthesis*, **1973**, *3*, 149.

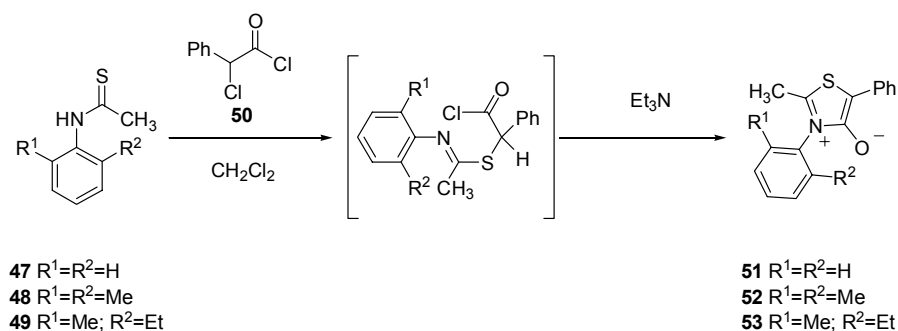


La sonicación de la mezcla de reacción en un baño de ultrasonidos, permite suavizar las condiciones con que transcurre la transformación O/S con P_4S_{10} , disminuyendo los tiempos y las temperaturas de reacción sin necesidad de utilizar un exceso de reactivo.⁴³ Cuando una disolución de amida en THF seco se trata con 1-1.5 equiv. de P_4S_{10} y se irradia en un baño de ultrasonidos a 30-40 °C durante 1-2 h, se obtienen las tioamidas con excelente rendimiento.

En este trabajo, las tioamidas sintetizadas se han obtenido por reacción de las amidas con pentasulfuro de fósforo en tetrahidrofurano seco, activando el proceso mediante sonicación. Ocasionalmente fueron necesarias sucesivas adiciones de pentasulfuro de fósforo hasta completar el intercambio. Los rendimientos obtenidos fueron para el caso de las tioformamidas **45** y **46** del 69% y 48%, respectivamente, mientras que para los compuestos **48** y **49** fueron del orden del 50% en ambos casos. La purificación de estas tioamidas se realizó mediante extracción con diclorometano del residuo oleoso resultante de la evaporación del tetrahidrofurano y posterior cristalización.

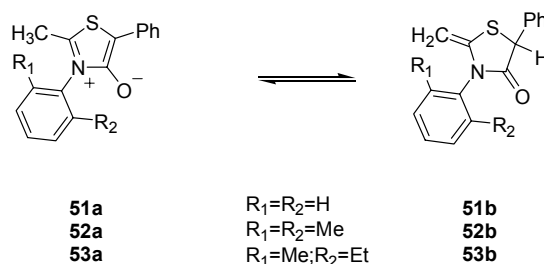
En cuanto a la síntesis de las 2-alkiltioisomünchnonas, de las que Baudy y col.^{14,35a} sintetizaron algunos ejemplos vía dicianoepóxidos (*Esquema 15*), en este trabajo se demuestra por primera vez que pueden obtenerse ventajosamente mediante el procedimiento descrito por Potts y col.³³ Así, hemos sintetizado los compuestos **51-53** a partir de las correspondientes tioamidas **47-49** por reacción con cloruro de α -clorofenilacetilo en diclorometano-trietilamina (*Esquema 20*).

⁴³ Raucher, S.; Kein, P. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3558.



Esquema 20

Las mezclas de reacción se lavaron repetidamente con agua, la disolución orgánica resultante se secó con sulfato sódico anhidro y se forzó la cristalización, para obtener los compuestos **51-53** como mezclas de los tautómeros de tioisomünchnona **51a-53a** y 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona **51b-53b** (Esquema 21).

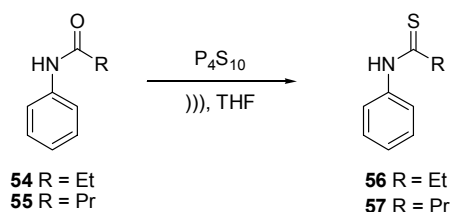


Esquema 21

Por otra parte los tautómeros **52b** y **53b** pudieron obtenerse puros por cristalización en éter etílico-éter de petróleo de las mezclas de reacción, lo cual fue de gran ayuda en el análisis estructural realizado (ver sección II.1.1.3).

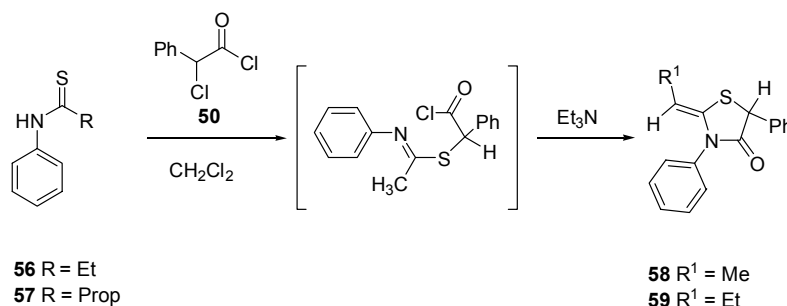
Una vez observado el comportamiento de los sistemas sintetizados, decidimos ampliar el estudio para ver si el equilibrio se producía también en tioisomünchnonas con sustituyentes alquílicos en la posición 2 distintos al metilo. Se sintetizaron así dos nuevos heterociclos mesoiónicos partiendo de los cloruros de ácido comerciales (cloruro de propionilo y cloruro de butirilo) que se hicieron reaccionar con anilina en diclorometano. Una vez obtenidas las amidas

correspondientes como en el caso anterior, se trataron con pentasulfuro de fósforo en tetrahidrofurano seco bajo sonicación (*Esquema 22*).



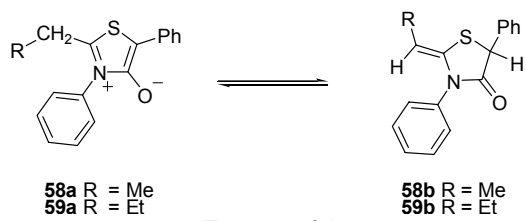
Esquema 22

Estas tioamidas se hicieron reaccionar con cloruro de α -clorofenilacetilo y trietilamina obteniéndose los compuestos **58** y **59** cromatográfica y espectroscópicamente puros después de lavar con éter etílico frío. En el caso de **58** de nuevo pudimos observar mediante RMN la presencia de ambos tautómeros en equilibrio nada más disolver la muestra, caso contrario ocurrió en el compuesto **59** que cristalizó puro en su forma tiazolidinica, no observándose el equilibrio hasta pasado un tiempo en disolución (*Esquema 23*).



Esquema 23

El análisis estructural y estudio mediante ^1H -RMN de los equilibrios que presentan **51-53** (*Esquema 21*) y **58** y **59** (*Esquema 24*) se desarrolla en el apartado II.1.1.3.



Esquema 24

II.1.1.3. Estructura de los sistemas mesoiónicos. Antecedentes.

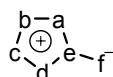
Los heterociclos conjugados pueden clasificarse en dos grandes grupos. El primero incluye los heterociclos que pueden representarse satisfactoriamente por estructuras covalentes no cargadas y son isoconjugados con los carbociclos aromáticos o antiaromáticos. El término isoconjugado lo utilizamos tal 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* .⁴⁴ 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* .^{1b}

Entre las betaínas mesómeras que han recibido mayor atención se encuentran los heterociclos mesoiónicos. Aunque Katrizky indicó^{1c} en 1955 que los heterociclos mesoiónicos eran un tipo de betaínas mesómeras, Baker 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*

⁴⁴ a) Dewar, M. J. S. *The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry*; McGraw Hill; Nueva York, 1969. b) Dewar, M. J. S.; Dougherty, R. C. *The P. M. O. Theory of Organic Chemistry*, Plenum Press; Nueva York, 1975.

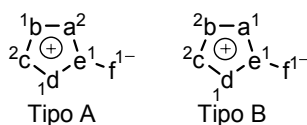
cinco átomos del anillo y que se describe mejor como un híbrido en resonancia entre todas las formas cargadas posibles.⁴⁵

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

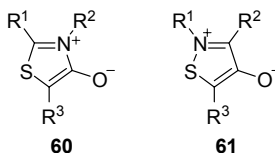


En ellas se refleja la existencia de una carga positiva asociada a los cinco átomos del anillo y una carga negativa asociada al átomo exocíclico.

Existen dos tipos de sistemas mesoiónicos, A y B, representados por las estructuras que se muestran seguidamente:

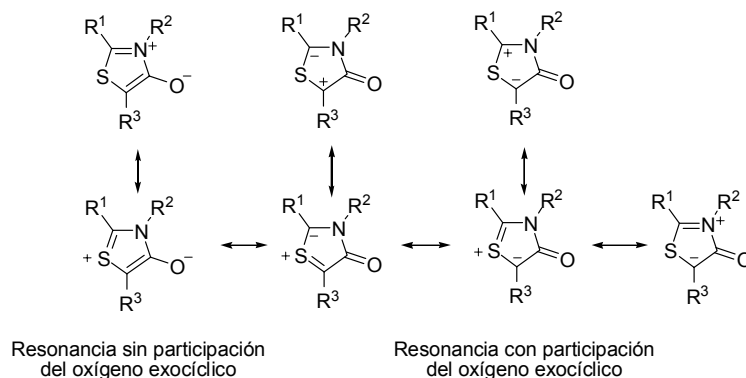


Los superíndices indican el número de electrones que cada átomo aporta al sistema π del anillo, mientras que las letras a , b , c , d , e y f representan átomos de carbono o heteroátomos adecuadamente sustituidos. Estas disposiciones exigen que a y c sean heteroátomos divalentes o trivalentes en la estructura Tipo A, lo que es de aplicación también para b y c en la estructura Tipo B. Los heterociclos 1,3-tiazolio-4-olato (**60**) y 1,2-tiazolio-4-olato (**61**) ejemplifican los sistemas Tipo A y Tipo B, respectivamente.

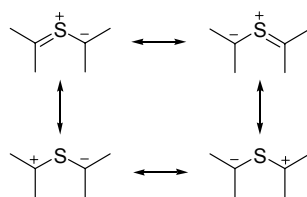


⁴⁵ Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *J. Chem. Soc.* **1949**, 307. b) Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1542.

La posición de los heteroátomos tiene un efecto marcado sobre las propiedades físicas y químicas de estos compuestos. Así, la estructura **60** puede representarse mediante formas cargadas que corresponden a las estructuras de sextete y octete (*Esquema 25*) análogas a las de un iluro de tiocarbonilo (*Esquema 26*).



Esquema 25

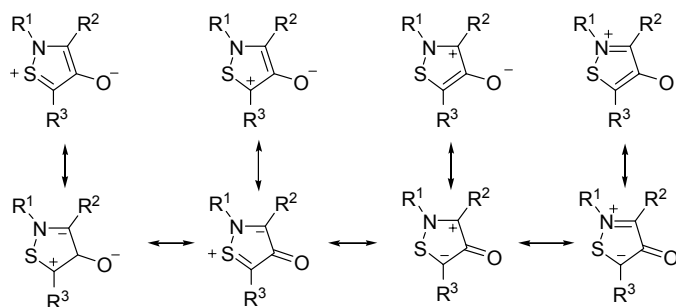


Esquema 26

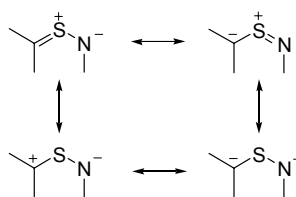
Por tanto, se puede considerar a **60** como un 1,3-dipolo de tipo alilo con estabilización interna del octete, por lo que es previsible que reaccione con una amplia variedad de dipolarófilos.^{1b,2b,3,46}

Las formas canónicas que describen la estructura de **61** (*Esquema 27*) no son análogas a las de una imina de tiocarbonilo (*Esquema 28*), el 1,3-dipolo estructuralmente relacionado con el sistema de 1,2-tiazolio-4-olato (**61**).

⁴⁶ Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 633.

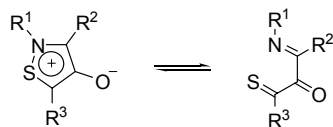


Esquema 27



Esquema 28

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 29*).^{3r}



Esquema 29

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

Los únicos antecedentes sobre el equilibrio entre la tioisomünchnona **1** y la 2-metiléntiazolidina **2** son los descritos por Baudy y *col.*¹⁴ En la *Tabla 2* se muestran los datos espectroscópicos publicados por estos autores, asignando el metilo que aparece a 2.48 ppm al tautómero **1**, mientras que los protones olefínicos a 4.34 ppm y el protón de C-5 a 5.18 ppm son debidos a la estructura de tiazolidín-4-ona **2**. También encuentran en el infrarrojo sendas bandas a 1628 y 1716 cm⁻¹, esta

última sólo presente en disolución, que no asignan, aunque deben ser debidas a la tensión esquelética del heterociclo aromático y a la tensión del carbonilo de amida, respectivamente.

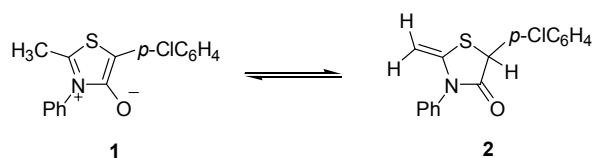
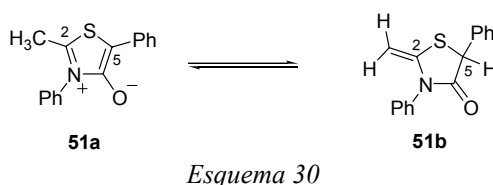


Tabla 2. Datos espectroscópicos de los tautómeros **1** y **2**.¹⁴

	1	2
IR (cm ⁻¹)	1628	1716
¹ H-RMN (ppm)	2.48 (s, CH ₃)	4.34 (d, CH _a , CH _b) 5.18 (s, CH)

II.1.1.4. Estudio estructural.

En nuestro caso, en los espectros de ^1H -RMN del compuesto **51** (Tabla 3), también encontramos diferenciadas las señales de ambos tautómeros **51a** y **51b** existentes en el equilibrio (Esquema 30).



Así, para la 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona (**51b**) se observa en deuterocloroformo el hidrógeno unido a C5 como un singlete a 5.22 ppm, y a campo un poco más alto (~4.3 ppm) dos dobletes asignables a los protones olefinicos, que presentan un acoplamiento entre sí de aproximadamente 3.1 Hz, coherente con los valores que aporta la bibliografía para hidrógenos olefinicos geminales.⁴⁷ A 2.46 ppm aparece una señal singlete correspondiente a 3 protones, que asignamos al metilo unido a C2 de la estructura mesoiónica **51a**. Ambos tautómeros se encuentran en la proporción $51b/51a = 3.8/1$ calculada a partir de las integrales del metilo de **51a** y las señales propias de la tiazolidina **51b**. La señal de C5H a 5.22 ppm muestra una integral menor a la esperada, quizás por tratarse de un protón fácilmente intercambiable. Sin embargo, el hecho de que las señales de estos sistemas sean observables en RMN demuestra que los equilibrios son lentos respecto a la escala de tiempo de esta técnica espectroscópica.⁴⁸

⁴⁷ Pretsch, E. Clerc, Seibl, Simon *Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos*, Springer, Ed. Verlag Ibérica, 2000.

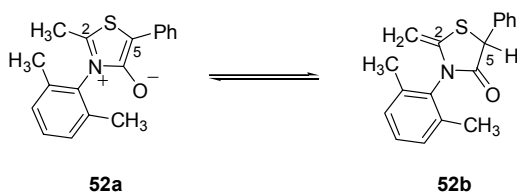
⁴⁸ Becker, E. D. *High Resolution NMR. Theory and chemical Applications*, Academic Press, 2ª Ed., New York 1980, cap. 11, pp. 240-252.

Tabla 3. Desplazamientos químicos de ^1H -RMN (ppm) en CDCl_3 de **51a** y **51b**.*

Señal (ppm)	51a	51b
C5H	-----	5.22 (s, 1H)
$\text{CH}_2=\text{C}_2$	-----	4.39 (d, 1H, $J=3.1$ Hz) 4.27 (d, 1H, $J=3.1$ Hz)
$\text{CH}_3\text{-C}_2$	2.46 (s, 3H)	-----
Ar	7.53-7.09 (m, 9H) 7.89 (d, 1H)	7.53-7.09 (m, 10H)

* Relación **51b/51a**=3.8/1 (determinado mediante RMN en disolución de CDCl_3).

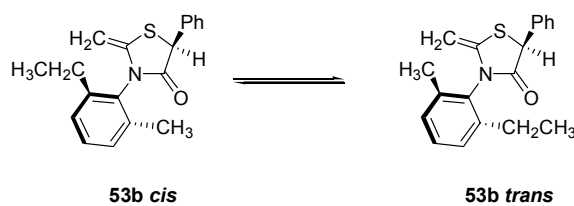
En **52** también hemos hallado señales perfectamente diferenciadas para ambos tautómeros. La relación encontrada en el equilibrio ha sido **52b/52a** = 4.3/1 (Tabla 4) en disolución de CDCl_3 .

Tabla 4. Desplazamientos químicos de ^1H -RMN (ppm) en CDCl_3 de **52a** y **52b**.*

Señal(ppm)	52a	52b
C5H	-----	5.26 (s, 1H)
$\text{CH}_2=\text{C}_2$	-----	4.32 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$) 4.05 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$)
$\text{CH}_3\text{-C}_2$	2.34 (s, 3H)	-----
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	2.10 (s, 6H)	2.18 (s, 3H) 2.12 (s, 3H)
Ar	7.53-7.11 (m, 9H) 7.91 (d, 1H)	7.53-7.11 (m, 10H)

* Relación **52b/52a**=4.3/1. (Determinado mediante RMN en disolución de CDCl_3).

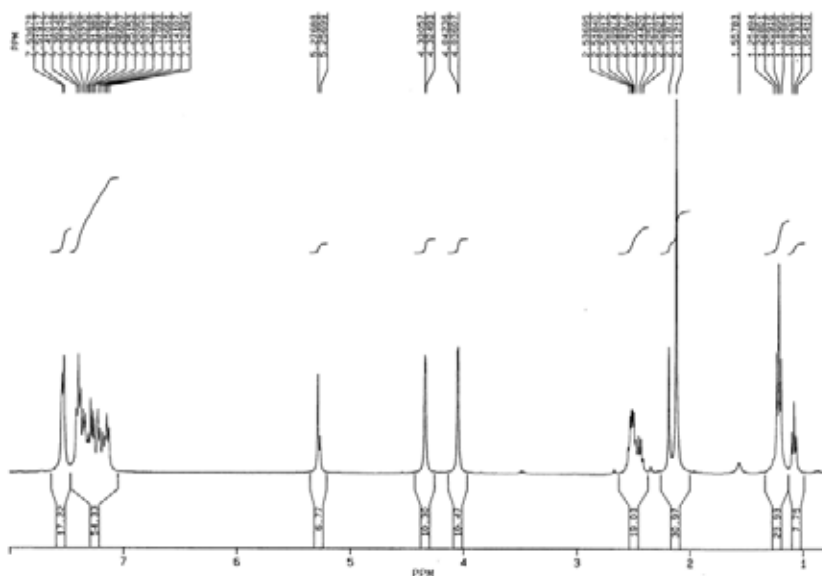
Además, se ha conseguido cristalizar la tiazolidina **52b** y se ha observado mediante ^1H -RMN cómo se establece el equilibrio en deuterocloroformo, de forma parecida a como se describe seguidamente para **53** (Esquema 31). La presencia de dos señales a 2.18 y 2.12 ppm asignables a los dos grupos metilos del grupo fenilo de **52b** sugieren la existencia de rotación impedida en torno al enlace N-Ar.



Esquema 31

En el compuesto **53** se observa una situación más compleja en el equilibrio,⁴⁹ pero afortunadamente, se han conseguido condiciones en las que la forma tiazolidínica **53b** cristaliza pura. Se ha realizado así un seguimiento por ¹H-RMN, observándose cómo las señales características del heterociclo mesoiónico **53a** aparecen en disolución clorofórmica a lo largo del tiempo (*Figura 1*).

Fig. 1a



⁴⁹ El sistema mesoiónico **53a**, al tener un eje de asimetría, es una mezcla racémica (*M* y *P*). A su vez, la tiazolidina **53b** existe como cuatro estereoisómeros, un par de enantiómeros *cis* (*M,S* y *P,R*), y otra mezcla racémica *trans* (*M,R* y *P,S*). La dificultad en la exposición teniendo en cuenta todas las opciones estereoquímicas, nos ha inducido a adoptar la nomenclatura *cis/trans*, siempre referida a los grupos fenilo y etilo, que resulta más intuitiva.

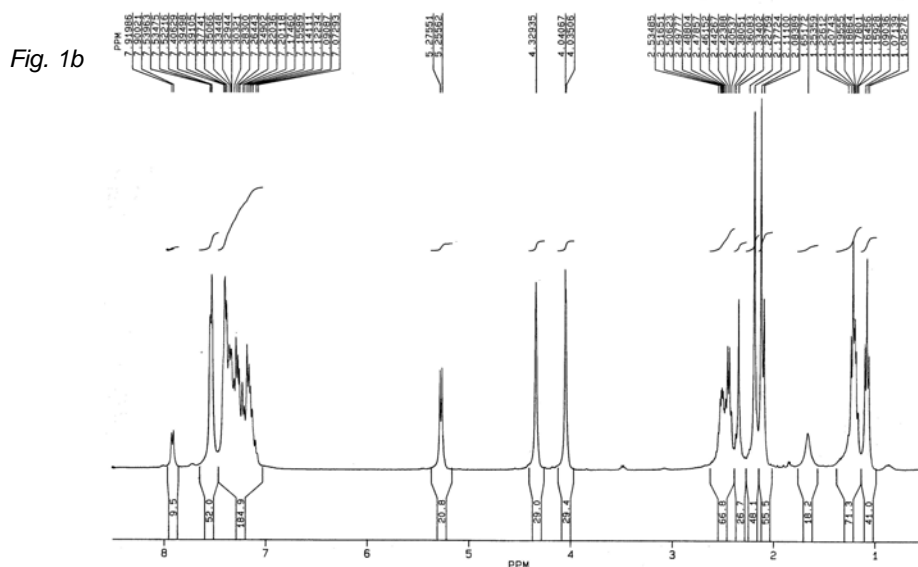
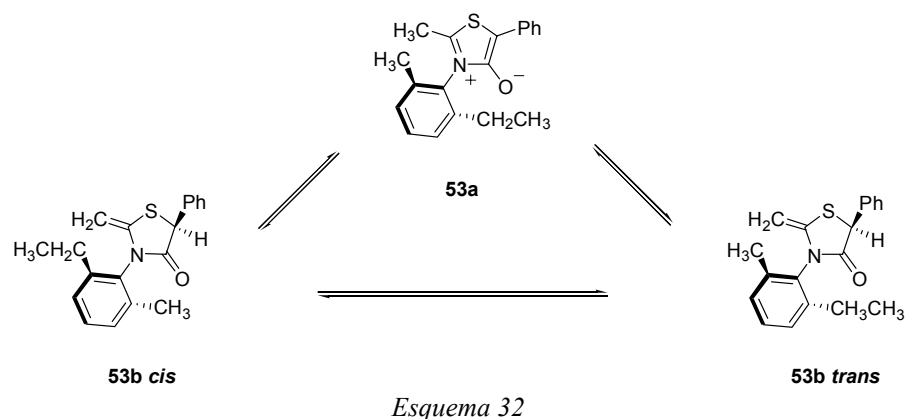


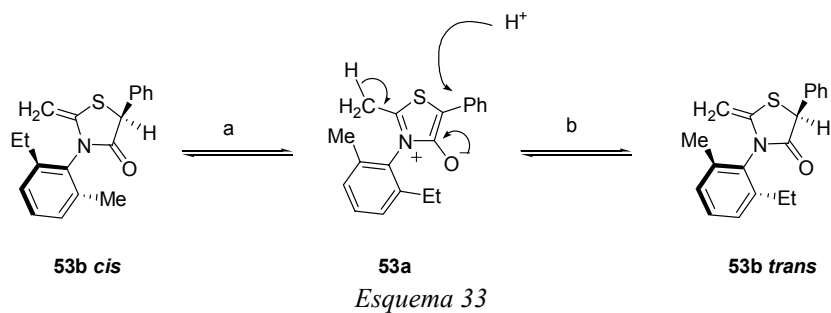
Figura 1. Espectros ^1H -RMN en CDCl_3 de **53b** (Fig. 1a) y del equilibrio **53b/53a** (Fig. 1b).

Así, inicialmente (Fig. 1a) se observan sólo señales asignables a la estructura tiazolidínica, que a su vez muestra algunos picos duplicados: el protón en C5 resuena como dos singletes a 5.28 y 5.26 ppm y los sustituyentes metilo y etilo del grupo *N*-arilo originan señales que se encuentran en este primer registro en proporción de 3.1/1. Esta duplicación de señales en la tiazolidina es debida sin duda a la existencia de los estereoisómeros *cis/trans*.

Tras unos días se llega a un equilibrio (Fig. 1b) en el que aparecen resonancias asignables al sistema de 1,3-tiazolio-4-olato (Tabla 5) en una proporción **53b** (*cis* + *trans*)/**53a** = 2.5/1. Además, las señales debidas a las dos estructuras de tiazolidina (*cis* y *trans*) tienen la misma proporción. Estas observaciones son indicativas de un equilibrio complejo en el que, además de la tautomería entre la tiazolidina y el heterociclo mesoiónico, se produce el equilibrio diastereomérico *cis* y *trans* (Esquema 32).



La transformación entre ambas tiazolidinas diastereoméricas podría ser consecuencia de la rotación en torno al enlace *N*-Ar, o bien de la posible protonación en C5 por una u otra cara de la estructura mesoiónica. Esta última opción es la más probable si tenemos en cuenta que hasta que la estructura mesoiónica no aparece, la proporción de ambas tiazolidinas *cis/trans* permanece inalterada y que en el equilibrio muestran idéntica población (*Esquema 33*).



En cuanto a la estructura de ambos estereoisómeros, proponemos que el de configuración *cis* (mezcla de enantiómeros *M,S* y *P,R*) es el mayoritario en el equilibrio inicial, debido a que la señal del metileno del grupo etilo aparece como un doble cuadruplete, lo que puede estar provocado por la proximidad del anillo aromático en C5 al grupo etilo en esta configuración (*Figura 2*). Además, como se

verá en el próximo apartado, los cálculos semiempíricos (PM3) y DFT (B3LYP) predicen que este isómero es más estable que el *trans* (mezcla racémica *M,R* y *P,S*), aunque la diferencia de energía encontrada es muy pequeña.

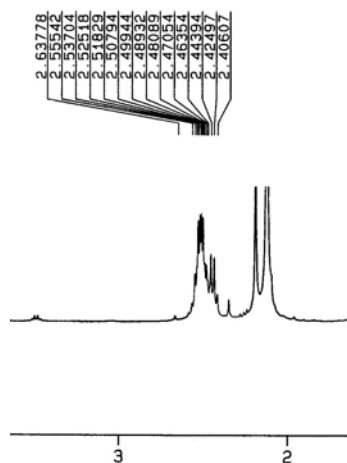


Figura 2. Detalle de los protones metilénicos unidos al fenilo en **53b**.

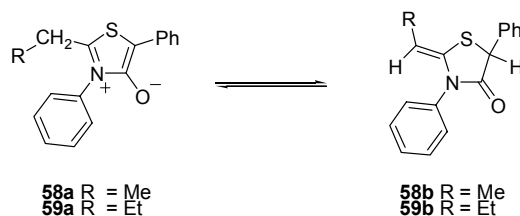
Así, una vez formado el compuesto mesoiónico (mezcla racémica *M* y *P*) mediante un mecanismo como el que se muestra en el *Esquema 33*, el protón puede entrar por una u otra cara del heterociclo hasta llegar al equilibrio con total ausencia de diastereoselectividad, ya que ambos estereoisómeros *cis* y *trans* muestran una proporción 1/1 coherente con su idéntica estabilidad.

Tabla 5. Desplazamientos químicos de ^1H -RMN (ppm) en CDCl_3 de **53**.*

Señal (ppm)	53a	53b	
		<i>cis</i>	<i>trans</i>
C5H	-----	5.28 (s, 1H)	5.26 (s, 1H)
$\text{CH}_2=\text{C2}$	-----	4.33 (d, 1H, J=2.8Hz) 4.04 (d, 1H, J=3.0Hz)	4.32 (d, 1H, J=2.8Hz) 4.04 (d, 1H, J=3.0Hz)
$\text{CH}_3-\text{C2}$	2.36 (s, 3H)	-----	-----
CH_3-Ph	2.08 (s, 3H)	2.11 (s, 3H)	2.17 (s, 3H)
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{Ph}$	2.53-2.40 (q, 2H)	2.50 (dq, 2H)	2.44 (q, 2H)
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{Ph}$	1.25-1.16 (t, 3H)	1.21 (t, 3H)	1.07 (t, 3H)
<i>Ar</i>	7.53-7.12 (m, 9H) 7.91 (d, 1H)	7.53-7.12 (m, 10H)	7.53-7.12 (m, 10H)

* Relación inicial entre los diastereómeros **53b cis**/ **53b trans** 3.1/1. Relación en el equilibrio: proporción **53b/53a** = 2.5/1, proporción **53b cis**/ **53b trans** 1/1. (Determinado mediante RMN en CDCl_3).

En los compuestos **58** y **59** se puede aplicar el mismo razonamiento y esquema de prototropía para justificar el equilibrio existente. El compuesto **58** cristalizó como mezcla de ambos tautómeros, mientras que en el caso de **59** se aisló pura su forma tiazolidínica. Conviene destacar aquí que para **59**, quizás debido al mayor resto alquílico en posición 2, el equilibrio a partir de la 2-propilidéntiazolidina (**59b**) aislada se produce lentamente (7 días), llegándose a la relación de isómeros **59b/ 59a** = 1,3/1 (Esquema 34).



Esquema 34

En las siguientes tablas podemos observar las señales de $^1\text{H-RMN}$ correspondientes a uno y a otro tautómero de ambos compuestos en CDCl_3 (Tabla 6 y Tabla 7).

Tabla 6. Desplazamientos químicos de $^1\text{H-RMN}$ (ppm) en CDCl_3 de **58a** y **58b**.*

Señal(ppm)	58a	58b
C5H	-----	5.20 (s, 1H)
$\text{CH}_3\text{-CH=C2}$	-----	4.67 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H)
$\text{CH}_2\text{-CH=C2}$	-----	1.65 (d, $J = 6.78$ Hz, 3H)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C2}$	3.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H)	-----
$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C2}$	1.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)	-----
Ar	7.50-7.25 (m, 10H)	

* Relación **58b/58a**=2.3/1. (Determinado mediante RMN en CDCl_3).

Tabla 7. Desplazamientos químicos de $^1\text{H-RMN}$ (ppm) en CDCl_3 de **59a** y **59b**.*

Señal(ppm)	59a	59b
C5H	-----	5.19 (s, 1H)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=C2}$	-----	4.64 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=C2}$	-----	2.05 (m, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 7.5$ Hz, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}} = 14.9$ Hz, 2H)
$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=C2}$	-----	0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C2}$	2.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H)	-----
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C2}$	1.70 (m, $J_{\text{CH}_3\text{-CH}_2} = 7.4$ Hz, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 7.5$ Hz, 2H)	-----
$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C2}$	0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)	-----
Ar	7.51-7.25 (m, 10H)	

* Relación **59b/59a**=1.3/1 (Determinado mediante RMN en CDCl_3).

Por otra parte hemos realizado un estudio de los datos espectroscópicos de ^{13}C -RMN de los compuestos **51-53** (Tabla 8), **58** y **59** (Tabla 9) donde se muestran las señales de carbono más representativas, es decir, las de carbonilo (C4), metilenos y C5 para los tautómeros tiazolidínicos, y las del metilo y C4 para las tioisomünchnonas. Éstas son las señales que podemos asignar con más fiabilidad ya que en la zona de aromáticos no es fácil distinguir entre ambos sistemas, ni tampoco C2 y C5 de la estructura mesoiónica, que aparecen en la misma zona. Debemos constatar aquí que este es el primer estudio de ^{13}C -RMN del equilibrio entre una tioisomünchnona y una 2-metiléntiazolidina.

En **52a** y **53a**, los metilos unidos a C2 presentan desplazamientos próximos a los grupos metilo del anillo bencénico. Estos desplazamientos se han asignado por analogía con los que presenta el compuesto **51a** donde el grupo fenilo no está sustituido. Asimismo, las señales del carbono C4 se han asignado por analogía con los desplazamientos de ese mismo carbono en otros sistemas mesoiónicos descritos en la bibliografía.^{4a} En el caso de las tiazolidinas, el desplazamiento observado para el carbono C4 es semejante al descrito en la bibliografía para lactamas.⁴⁷

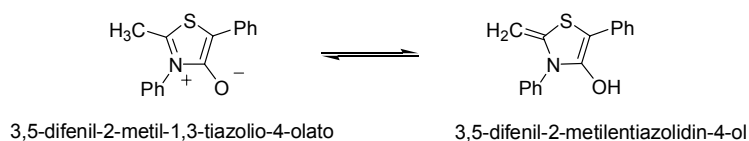
Tabla 8. Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN (ppm) en CDCl_3 de **51-53**.

Señal (ppm)	51a	52a	53a	51b	52b	53b (cis +trans)
C4	159.9	158.9	~160	171.5	170.7	171.0 171.0
C5	-----	-----	-----	51.4	51.5	51.5
$\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}2$	-----	-----	-----	86.1	85.1	85.4
$\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{C}2$	17.5	16.8	~17	-----	-----	-----

Tabla 9. Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN (ppm) en CDCl_3 de **58** y **59**.

Señal (ppm)	58a	59a	58b	59b
C4	-----	-----	171.3	171.4
C5	-----	-----	51.0	51.0
R-CH=C2	-----	-----	96.9	104.4
R-CH=C2	-----	-----	12.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH=}$)	14.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{-CH=}$) 21.2 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH=}$)
R-C2	45.6 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$) 9.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$)	45.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$) 24.1 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$) 13.7($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$)	-----	-----

Los datos de ^{13}C -RMN además de confirmar la existencia de un equilibrio tautomérico como el que hemos descrito a partir de los espectros de ^1H -RMN, eliminan ambigüedades que surgen en la interpretación. Así, por ejemplo, el protón que aparece a 5.25 ppm en el caso de **51b**, y que es intercambiable con D_2O , se podría atribuir a un protón de hidroxilo del tautómero de 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ol (Esquema 35). La formación de 4-hidroxitiazoles se ha observado en sistemas que difieren de los nuestros sólo en que el nitrógeno no se encuentra sustituido.⁵⁰



Esquema 35

Sin embargo esta posibilidad fue descartada ya que las experiencias DEPT de **51-53**, **58** y **59** muestran que C5 es un carbono unido a hidrógeno.

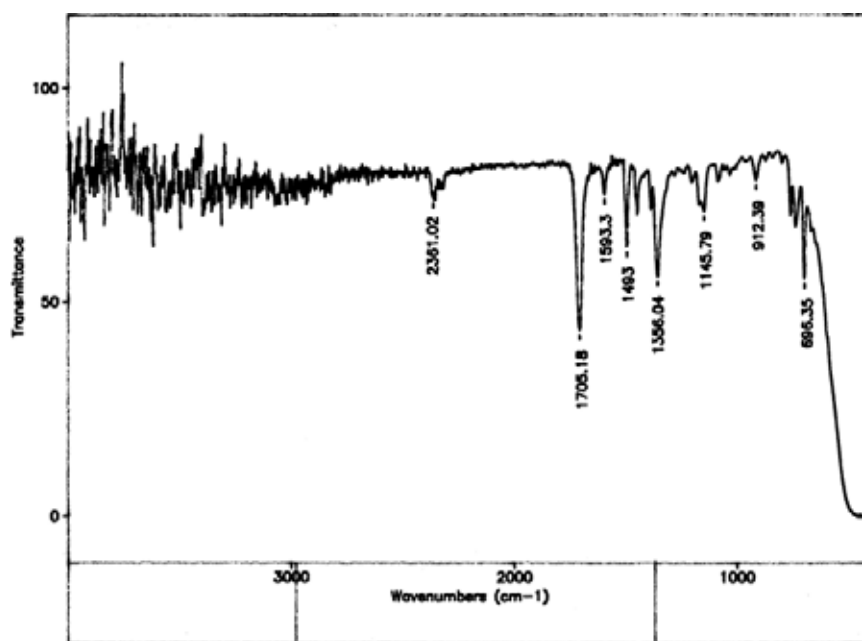
⁵⁰ Baudy-Floch, M.; Robert, A., *Tetrahedron* **1985**, *16*, 3297.

Tabla 10. Datos de absorción de los compuestos **51-53** en el Infrarrojo.*

Compuesto	C=O (cm^{-1})	C-O (cm^{-1})
51	1705	1628
52	1695	1654
53	1697	1629
58	1701	1644
59	1701	1646

* Registrados en pastillas de KBr.

Por último, en cuanto a los datos del espectro infrarrojo de los compuestos **51-53**, **58** y **59** (Tabla 10), el aislamiento de las estructuras tiazolidínicas puras **52b**, **53b** y **59b**, permitió asignar inequívocamente la banda de absorción que aparece alrededor de 1700 cm^{-1} al carbonilo de las mismas, como se muestra en la Figura 3 para **53b**. Este valor es coherente con la tensión de este enlace en lactamas.⁴⁷

Figura 3. Espectro de IR del compuesto **53b** en KBr.

Asimismo, esta banda se acompaña con la que aparece a 1628 cm^{-1} en el caso de **51** (Figura 4) aislado como mezcla de ambos tautómeros. Esta tensión se asignó a la del enlace 4-olato de **51a**, por ser este valor próximo al encontrado en otros compuestos mesoiónicos en donde no es posible la tautomería.^{4a}

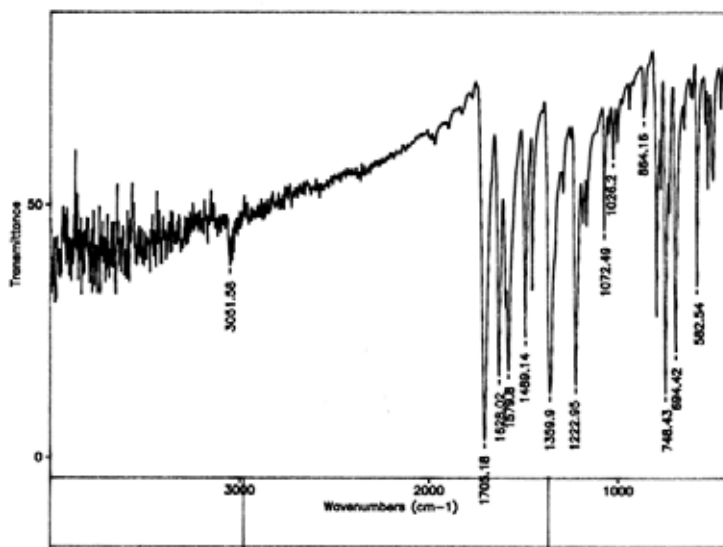


Figura 4. Espectro de IR del compuesto **51** en KBr.

Como conclusión de lo expuesto en este capítulo, hemos hallado un método sencillo y rápido para sintetizar sistemas heterocíclicos mesoiónicos alquilados en la posición 2, por un camino que es una adaptación del previamente descrito por Potts^{29-33a,b} y que tiene como etapa clave la reacción entre tioamidas y haluros de α -haloacilo. En las cinco tioisomünchnonas sintetizadas (**51-53**, **58** y **59**) hemos encontrado un equilibrio tautomérico en disolución entre las estructuras de 1,3-tiazolio-4-olato y 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona, y mediante cristalización fraccionada se ha conseguido separar el tautómero tiazolidínico de **52**, **53** y **59**.

II.1.1.5. Estudio teórico.

II.1.1.5.1. Antecedentes de cálculos computacionales.

Los equilibrios descritos en los capítulos anteriores han sido también analizados mediante métodos computacionales. A continuación vamos a ver un breve resumen de los cálculos teóricos y métodos computacionales.

La química computacional simula estructuras químicas y reacciones basándose, totalmente o en parte, en las leyes fundamentales de la física. Permite a los químicos sustituir o complementar estudios experimentales mediante la ejecución de cálculos en ordenadores.⁵¹ Mediante la modelización molecular podemos generar, visualizar y hacer predicciones de estructuras moleculares y de sus propiedades fisicoquímicas asociadas. Hay dos grandes áreas dentro de la química computacional: la mecánica molecular⁵² y la teoría de la estructura electrónica.^{51a,53} Ambas se enfrentan a los mismos objetivos:

- Cálculo de la energía de una estructura molecular concreta (disposición espacial de átomos o de núcleos y electrones).
- Optimizaciones geométricas, que localizan la estructura molecular de menor energía a partir de una estructura dada. Dependen del gradiente de la energía, es decir, de su primera derivada respecto a las posiciones de los átomos.

⁵¹ a) Levine, I. N. *Química Cuántica*, 1ª ed. en español; AC: Madrid, 1977. b) Foresman, J. B.; Frisch, Æ *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2ª ed.; Gaussian, Inc.: Pittsburgh (USA), 1996. c) *Encyclopedia of Computational Chemistry*; P. v. Schleyer, R.; Allinger, N. L.; Clark, T.; Gasteiger, J.; Kollman, P. A.; Schaefer III, H. F.; Scheiner, P. R. Eds.; Wiley: Chichester (Reino Unido), 1998.

⁵² Andrews, D. H. *Phys. Rev.* **1930**, 36, 544.

⁵³ Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry*; McGraw-Hill: Nueva York, 1989.

- Cálculo de las frecuencias vibracionales de las moléculas. Dependen de la segunda derivada de la energía respecto a la estructura atómica, y pueden predecir también otras propiedades que dependen de las segundas derivadas.

- Mecánica Molecular.

Las simulaciones de mecánica molecular utilizan las leyes de la física clásica para predecir las estructuras y propiedades de las moléculas. Hay muchos métodos diferentes, y cada uno se caracteriza por tener un *campo de fuerza* particular.

Los cálculos de mecánica molecular no tratan explícitamente los electrones en un sistema molecular, sino que realizan cálculos basados en las interacciones entre núcleos. Los efectos electrónicos son incluidos en la parametrización de los campos de fuerza. Esta aproximación hace que estos cálculos sean muy baratos computacionalmente, y permite su uso para sistemas de gran tamaño que contengan incluso varios miles de átomos. Sin embargo, ello conlleva también importantes limitaciones. Las más importantes son:

- Cada campo de fuerza produce buenos resultados solamente para un tipo limitado de moléculas, para las que fue parametrizado.
- Al no considerar los electrones, los métodos de mecánica molecular no pueden tratar problemas químicos donde predominen los efectos electrónicos.

- Métodos de estructura electrónica.

Utilizan las leyes de la mecánica cuántica en lugar de la física clásica como base para sus cálculos. La mecánica cuántica establece que la energía y otras propiedades de una molécula relacionadas con ella pueden obtenerse resolviendo la ecuación de Schrödinger, desarrollada por este físico austríaco en los años veinte:⁵⁴

⁵⁴ a) Schrödinger, E. *Ann. Physik* **1926**, 79, 361-376, 489. b) Schrödinger, E. *Ann. Physik* **1926**, 80, 437. c) Schrödinger, E. *Ann. Physik* **1926**, 81, 109.

$$H\Psi = E\Psi$$

Como esta ecuación sólo puede resolverse exactamente para el átomo de hidrógeno, los métodos de estructura electrónica utilizan distintas aproximaciones matemáticas para su resolución. Hay dos grandes grupos de métodos de estructura electrónica:

- Métodos semiempíricos, como el PM3,⁵⁵ usan parámetros derivados de resultados experimentales para simplificar el cálculo. Resuelven una forma aproximada de la ecuación de Schrödinger partiendo de los parámetros adecuados para el tipo de sistema químico en cuestión.
- Métodos *ab initio*, que no utilizan ningún parámetro experimental durante el cálculo. En su lugar, utilizan solamente las leyes de la mecánica cuántica y los valores de un reducido número de constantes físicas: la velocidad de la luz, las masas y cargas de electrones y núcleos y la constante de Planck. Para la resolución de la ecuación de Schrödinger realizan rigurosas aproximaciones matemáticas. HF⁵⁶ y MP2⁵⁷ son ejemplos de métodos *ab initio* representativos.

La utilización de uno u otro de estos grupos de métodos depende de dos aspectos importantes: el coste computacional que se desea asumir y la precisión del resultado a obtener. Jugando con ambos factores se elige el grupo a utilizar y, dentro de ellos, cuál es el método más apropiado para el cálculo a realizar.

En los últimos años, se ha empezado a extender un tercer grupo de métodos de estructura electrónica: los métodos DFT, basados en la teoría de funcionales de

⁵⁵ Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209.

⁵⁶ Roothaan, C. C. J. *Rev. Mod. Phys.* **1951**, *23*, 69.

⁵⁷ a) Head-Gordon, M.; Pople, J. M.; Frisch, M. J. *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *153*, 503. b) Saebo, S.; Almlöf, J. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *154*, 83. c) Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *166*, 275. d) Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *166*, 281. e) Head-Gordon, M.; Head-Gordon, T. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *220*, 122.

densidad.⁵⁸ Son similares a los *ab initio* en muchos aspectos, aunque requieren un coste computacional similar al de un cálculo Hartree-Fock (HF), el método *ab initio* más asequible.⁵⁶ Su atractivo reside en que incluyen los efectos de la correlación electrónica, es decir, que consideran la interacción entre electrones de un sistema molecular, que se repelen entre sí. Los cálculos Hartree-Fock consideran este efecto sólo de forma promediada (cada electrón se ve afectado por una densidad electrónica promediada), mientras que los métodos que incluyen correlación electrónica explican incluso las interacciones entre pares de electrones con espín opuesto. Esta aproximación provoca que los resultados que proporcionan los métodos Hartree-Fock sean menos precisos. Así, los métodos DFT permiten aprovechar las ventajas de los métodos *ab initio*, de mayor nivel, con el coste computacional de los métodos Hartree-Fock.

En esta Tesis hemos realizado la mayoría de los cálculos con el método semiempírico PM3,⁵⁵ y con un método DFT, el B3LYP,⁵⁹ basado en el híbrido de tres parámetros de Becke^{59a} unido al funcional de correlación con corrección de gradiente de Lee, Yang, y Parr.^{59b}

Otro aspecto importante a comentar es la existencia de conjuntos de bases, que proporcionan un modelo de expresión de los orbitales moleculares en el cálculo, en forma de combinaciones lineales de una serie predefinida de funciones monoeléctricas llamadas funciones de base o primitivas. Están centradas en el núcleo del átomo, por lo que tienen cierta semejanza con los orbitales atómicos. Al igual que el método de cálculo, su grado de refinamiento define en gran medida los recursos necesarios para efectuar el cálculo. Las bases mayores imponen menos restricciones a los electrones y se acercan más a la forma de los orbitales. Mientras

⁵⁸ a) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* **1964**, *136*, 864. b) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev. A* **1965**, *140*, 1133. c) *The Challenge of d and f Electrons*, Salahub, D. R.; Zerner, M. C. Eds.; ACS: Washington, D.C., 1989. d) Parr, R. G.; Yang, W. *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford University Press, Nueva York, 1989.

⁵⁹ a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.

mayores sean, mayores recursos computacionales consumirán. Por ello, las moléculas grandes son poco compatibles con las bases grandes. Se utiliza habitualmente la siguiente nomenclatura para designar el método y conjunto de bases utilizados:

método energía/base energía//método geometría/base geometría

donde el método y el conjunto de bases que se especifican al principio, a la izquierda de la doble barra, son los utilizados para el cálculo de la energía, y los que se encuentran a continuación son los empleados para la optimización de la geometría de la molécula. Por ejemplo, un cálculo B3LYP/6-31G*//HF/3-21G* es aquél en el que se ha obtenido la estructura por el método HF con la base 3-21G*, y a partir de ella se ha obtenido su energía a nivel de teoría B3LYP/6-31G*. Como ejemplo de este tipo de nomenclatura, 6-31G, en la notación de Pople, significa que las capas interiores (orbitales core) están representadas por seis funciones gaussianas, mientras que los orbitales de valencia interiores y exteriores constan de tres y una, respectivamente. La base más utilizada en esta Tesis, llamada indistintamente 6-31G* o 6-31G(d),⁶⁰ supone de mejora sobre la anterior la adición de funciones d en el caso de los átomos *pesados*, átomos del segundo periodo en adelante, que en su estado fundamental tienen los orbitales d vacíos.

⁶⁰ Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: Nueva York, 1986.

II.1.1.5.2. Determinación de geometrías y energías.

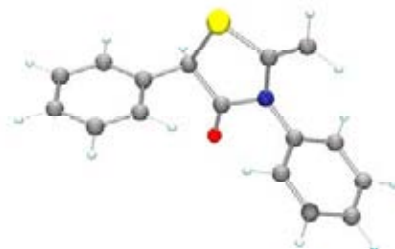
Se han optimizado las geometrías y energías de los dos tautómeros de cada compuesto, esto es, los 2-metil-1,3-tiazolio-4-olato (**51a-53a**, **58a** y **59a**) y 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona (**51b-53b**, **58b** y **59b**). En el caso de **53b** también se han realizado estos mismos cálculos para los isómeros *cis* y *trans* referidos a la posición del sustituyente en el anillo de la tiazolidina.

En primer lugar se llevó a cabo la optimización geométrica mediante el método semiempírico PM3,⁵⁵ incorporado en el programa GAUSSIAN98,⁶¹ y posteriormente se refinó el cálculo a nivel DFT utilizando el método B3LYP⁵⁹ y la base 6-31G*.⁶⁰ Las geometrías así optimizadas se muestran en las *Figura 5a-c*. Podemos observar que el sustituyente *N*-arílico se encuentra siempre en un plano perpendicular al del heterociclo, debido a la repulsión estérica del anillo aromático con los grupos que ocupan las posiciones 2 y 4 del heterociclo. En cambio, el grupo fenilo unido a C5 aparece coplanar en los sistemas mesoiónicos **51a-53a**, **58a** y **59a**. Como se ha comentado en los Antecedentes, existe la idea de que los sustituyentes aromáticos, independientemente de su posición, ejercen un efecto estabilizante sobre los sistemas mesoiónicos.²⁸ Si este efecto es consecuencia de una deslocalización de los electrones, en las tioiomünchnonas sustituidas en posición 2, lo pueden ejercer los sustituyentes arílicos en 5, pero no los *N*-arilo, ya que este estudio demuestra que son no coplanares, por lo que la deslocalización debe ser muy limitada.

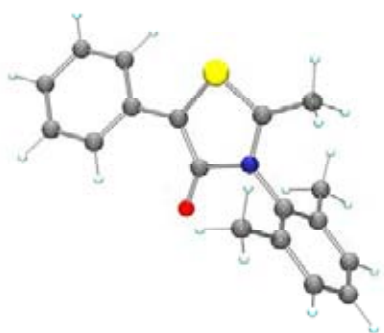
⁶¹ a) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Jonson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. M.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martín, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian 94, Revisión D.1; Gaussian, Inc.: Pittsburg, PA, 1995. b) Frisch, M. J.; Frisch, A.; Foresman, J. B. Gaussian 94 User's Reference; Gaussian, Inc.: Pittsburg, PA, 1994-1996.



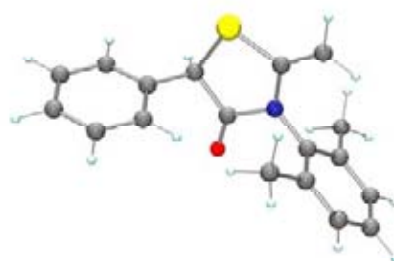
51a



51b



52a



52b

Figura 5a. Geometrías optimizadas para los tautómeros de 51 y 52 a nivel B3LYP/6-31G*

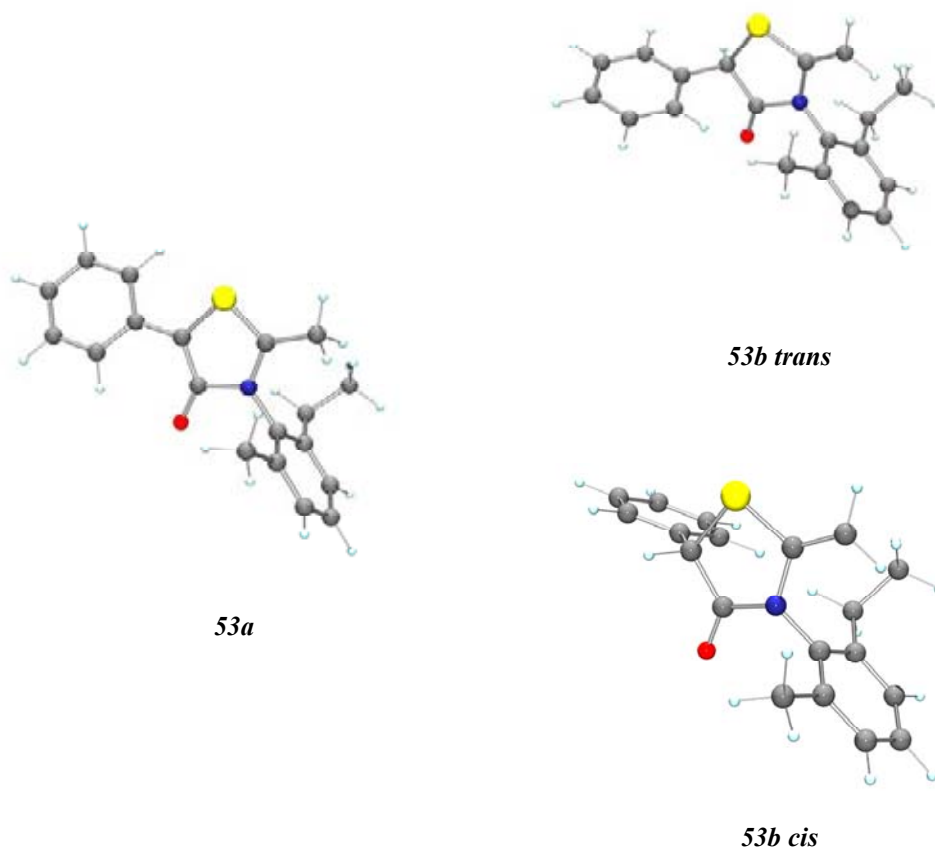
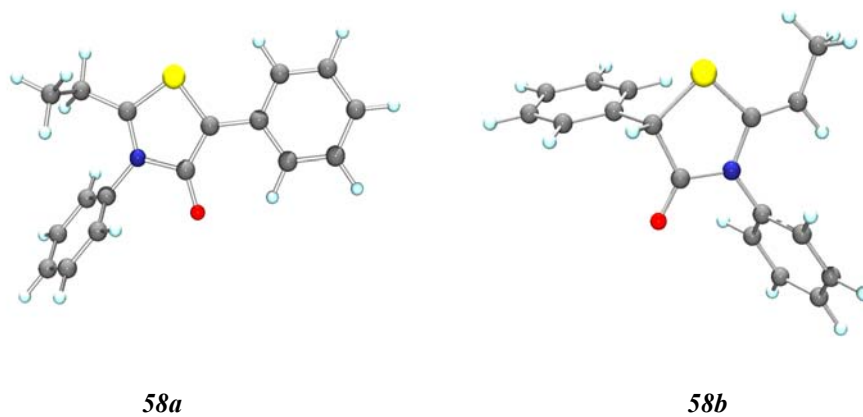


Figura 5b. Geometrías optimizadas para los tautómeros e isómeros de 53 a nivel B3LYP/6-31G*



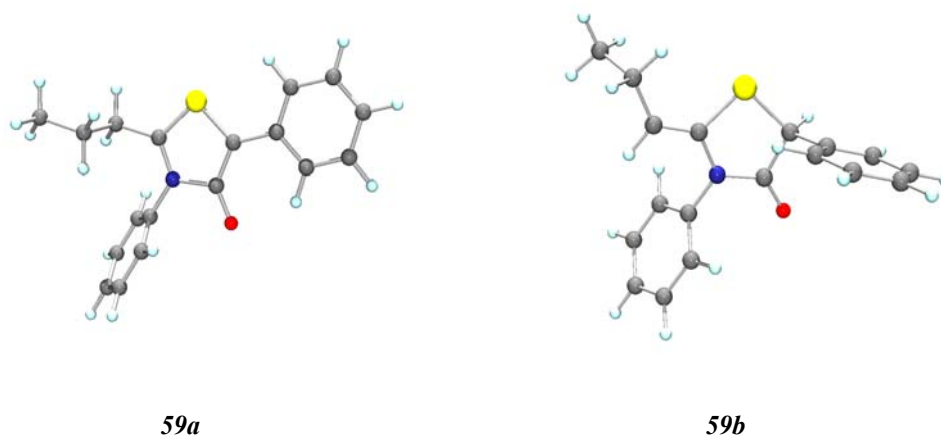


Figura 5c. Geometrías optimizadas para los tautómeros de **58** y **59** a nivel B3LYP/6-31G*

En la *Tabla 11* se muestran las diferencias de energía (kcal/mol) encontradas para los tautómeros a y b de los compuestos **51-53**, **58** y **59**. Se puede ver cómo con independencia del método de cálculo, siempre es más estable el tautómero tiazolidínico, siendo esta diferencia de energía mucho mayor si el método empleado es el PM3. En cuanto a los isómeros **53b cis** y **53b trans**, el más estable es el *cis*, aunque la diferencia encontrada es mínima y se encuentra dentro del nivel de error del cálculo, por lo que el resultado no es significativo. Por otra parte, cuando comparamos las diferencias de energía encontradas en fase gaseosa con la medición de las poblaciones realizada mediante $^1\text{H-RMN}$ (apartado II.1.1.3), vemos que efectivamente también en disolución de CDCl_3 los rotámeros **53b cis** y **53b trans** se encuentran en idéntica proporción en el equilibrio (ver *Tabla 5*). También, en consonancia con lo que muestran los cálculos, en todos los casos (ver *Tabla 3-Tabla 7*) la 2-metiléntiazolidina es entre 4,5 y 2,5 veces más abundante que el correspondiente 1,3-tiazolio-4-olato en el equilibrio en disolución, excepto en el caso del compuesto con mayor resto alquílico **59**, que muestra una relación final de $59\text{b}/59\text{a} = 1,3/1$.

Tabla 11. Diferencias de energías para los tautómeros de 51-53, 58 y 59.

Compuesto	ΔE (PM3) (kcal/mol)	ΔE (B3LYP/6-31G*) (kcal/mol)
51a – 51b	10.59	3.59
52a – 52b	11.43	3.90
53a – 53b trans	10.19	4.22
53a – 53b cis	10.64	4.34
53b trans – 53b cis	0.10	0.10
58a – 58b	15.16	6.01
59a – 59b	14.89	5.62

II.1.1.5.3. Determinación de cargas.

Con el objetivo de poder predecir la reactividad de estos compuestos se ha realizado un estudio teórico de las cargas que soporta cada átomo a nivel DFT con el método B3LYP/6-31G*,^{59,60} utilizando diferentes caminos. El programa GAUSSIAN98⁶¹ calcula las cargas atómicas por defecto mediante el método de Mulliken. Pero ya que este procedimiento no es específico de cargas, se realizaron cálculos por distintos métodos con el fin de comparar los resultados.

Podemos agrupar los distintos métodos de cálculo de cargas en función de cómo se determine la densidad electrónica de los átomos.

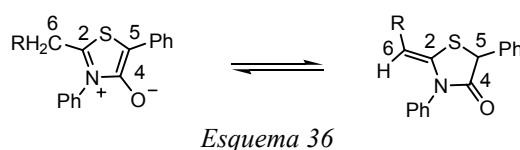
En el método de Mulliken y en el NPA (Natural Population Analysis) se calcula la densidad electrónica a partir de las funciones de onda, lo que implica el cálculo de los orbitales atómicos naturales y la suma de ellos en cada átomo dado, obteniendo de esta manera la carga natural de cada uno de los átomos. Este método de estudio de cargas fue posible a partir de cálculos y trabajos previos

relacionados con orbitales naturales y viene implementado en el programa Gaussian98.⁶²

Otros métodos como el CHelpG (CHarges from ELectrostatic Potentials using a Grid based method) y el MK (Merz-Kollman-Singh) hacen uso del potencial electrostático molecular (MEP). En el método CHelpG de Breneman y Wiberg,⁶³ las cargas atómicas se fijan para reproducir el potencial en un número de puntos alrededor de la molécula distribuidos regularmente en un cubo. Este cubo se construye colocando la molécula en su centro y añadiendo 0.28 Å en las tres dimensiones del espacio.

Por último, hemos calculado las cargas de los heterociclos mesoiónicos y sus tautómeros tiazolidínicos usando el método de Merz-Kollman-Singh (MK).⁶⁴ En este método las cargas atómicas se fijan para reproducir el potencial electrostático molecular (MEP) en un número de puntos alrededor de la molécula, que forman una capa construida con las esferas de Van der Waals de cada uno de los átomos.

Los resultados de estos cálculos los podemos ver en la *Tabla 12*, donde se muestran las cargas de los átomos más significativos (2, 4, 5 y 6) de ambos tautómeros (*Esquema 36*).



⁶² a) Carpenter, J. E.; Weinhold, F. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1988**, 169, 41. b) Carpenter, J. E. PhD thesis, University of Wisconsin, Madison, WI, 1987. c) Foster, J. P.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7211. d) Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1983**, 78, 4066. e) Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1983**, 78, 1736. f) Reed, A., E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, 83, 735. g) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899. h) Weinhold, F.; Carpenter, J. E. *Plenum* **227** (1988).

⁶³ Breneman, C. M.; Wiberg, K. B.; *J. Comput. Chem.* **1990**, 11, 361.

⁶⁴ Singh, U. C.; Kollman, P. A. *J. Comp. Chem.* **1984**, 5, 129.

Tabla 12. Cargas atómicas en los tautómeros de 51-53, 58 y 59.

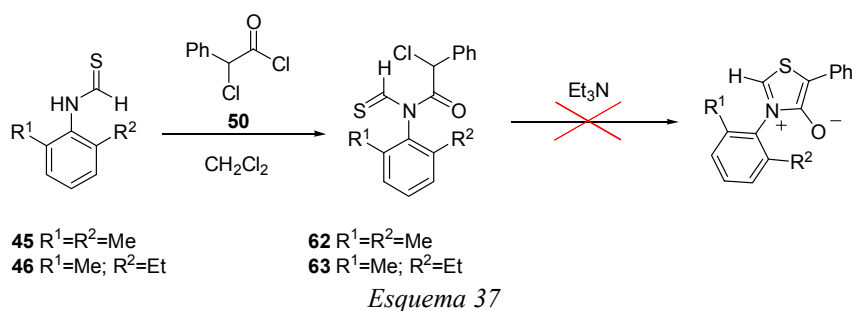
Comp.	Carga (Mulliken)	Carga (NPA)	Carga (ChelpG)	Carga (mk)
Pos.				
<i>51a/51b</i>				
2	0.13/0.17	0.05/0.009	0.22/0.24	0.28/0.13
4	0.60/0.61	0.59/0.71	0.52/0.48	0.49/0.46
5	-0.37/-0.49	-0.38/-0.47	-0.31/0.16	-0.32/-0.17
6	-0.51/-0.43	-0.72/-0.52	-0.15/-0.47	-0.42/-0.54
<i>52a/52b</i>				
2	0.13/0.17	0.05/0.01	0.22/0.17	0.37/0.13
4	0.60/0.62	0.58/0.71	0.50/0.45	0.55/0.34
5	-0.37/-0.49	-0.38/-0.47	-0.35/0.06	-0.33/-0.05
6	-0.51/-0.44	-0.72/-0.53	-0.17/-0.41	-0.46/-0.54
<i>53a/53b cis/53b trans</i>				
2	0.13/0.18/0.18	0.05/0.01/0.01	0.14/0.14/0.14	0.29/0.15/0.15
4	0.59/0.62/0.62	0.58/0.71/0.71	0.48/0.45/0.49	0.44/0.42/0.44
5	-0.37/-0.48/-0.49	-0.38/-0.47/-0.47	-0.34/0.09/0.03	-0.39/-0.15/-0.17
6	-0.52/-0.43/-0.43	-0.72/-0.54/-0.54	-0.09/-0.37/-0.36	-0.48/-0.53/-0.55
<i>58a/58b</i>				
2	0.13/0.12	0.05/0.009	0.15/0.05	0.019/-0.10
4	0.60/0.61	0.59/0.71	0.50/0.49	0.47/0.46
5	-0.37/-0.49	-0.38/-0.47	-0.30/0.14	-0.34/-0.08
6	-0.33/-0.18	-0.51/-0.29	-0.008/-0.15	0.04/-0.07
<i>59a/59b</i>				
2	0.13/0.12	0.05/0.02	0.17/0.07	0.10/-0.06
4	0.59/0.61	0.59/0.71	0.51/0.47	0.47/0.42
5	-0.37/-0.49	-0.38/-0.47	-0.30/0.15	-0.29/-0.07
6	-0.32/-0.18	-0.50/-0.30	-0.14/-0.26	-0.22/-0.29

Independientemente del método de cálculo, el carbono unido a C2 del anillo heterocíclico (carbono 6 en el *Esquema 36*), presenta siempre carga negativa. Esto determina un comportamiento nucleofílico de este carbono, necesario para la construcción de enlaces C-C, como desarrollamos en la sección II.2.2. Por el contrario, el carbono 2 del anillo heterocíclico es deficiente en carga en ambos tautómeros, lo que también nos animó a explorar la reacción de este sistema frente a nucleófilos.

Por otra parte, junto con la carga positiva del sistema mencionado para el carbono C2, se aprecia siempre en C5 carga negativa, lo que está de acuerdo con el carácter 1,3-dipolar de las tioisomünchnonas. Baudy y *col.* han observado que las 2-alkiltioisomünchnonas reaccionan con compuestos dipolarófilos olefínicos¹⁵ y acetilénicos¹⁶ en procesos de cicloadición.

II.1.2. Reacción de tioformamidas con cloruro de α -clorofenilacetilo.

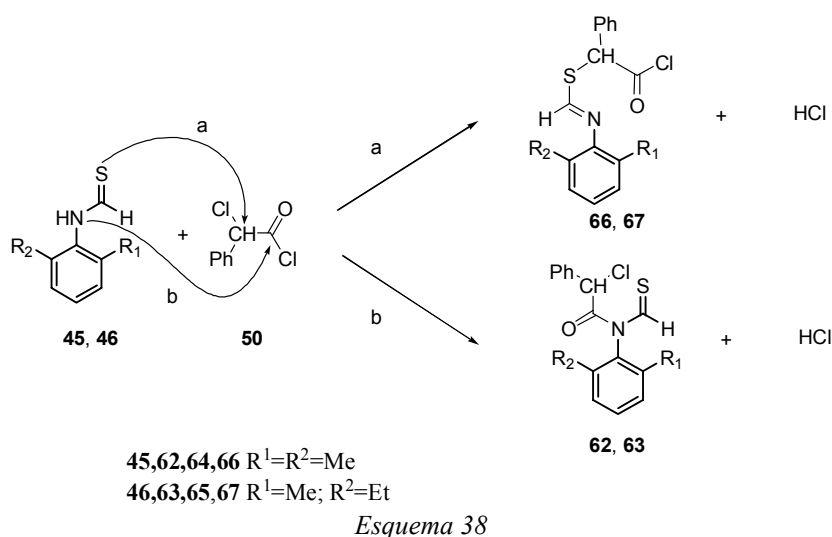
Con el propósito de sintetizar los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato no sustituidos en el C-2 se ha explorado la reacción de las tioformamidas **45** y **46** con cloruro de α -clorofenilacetilo (**50**). Cuando la reacción se llevó a cabo en diclorometano, con trietilamina o sin ella, se obtuvieron invariablemente las imidas mixtas **62** y **63** que cristalizaron de éter etílico-éter de petróleo con un 50% y 36% de rendimiento, respectivamente (*Esquema 37*).



Todos los intentos de conseguir la conversión de las imidas en las correspondientes tioisomünchnonas (se utilizaron diversas temperaturas partiendo tanto de las tioformamidas como de las imidas mixtas previamente aisladas en presencia de trietilamina) fueron infructuosos. También se ensayó la reacción con α -haloácidos en las condiciones empleadas por Ohta y *col.* para obtener los heterociclos mesoiónicos.²⁶

La obtención de los compuestos **62** y **63** por reacción de las tioformamidas **45** y **46** con los haluros de α -haloacilo difiere de lo publicado por Potts para la síntesis de estos compuestos.^{29,2b} Este autor supone que el primer paso de la reacción es el ataque del azufre tiocarbonílico al carbono α del haluro de α -haloacilo (*Esquema 38*, ruta a). En nuestro caso, el ataque del nitrógeno provoca una sustitución

nucleofílica acílica (*Esquema 38*, ruta **b**). Con objeto de interpretar este comportamiento, hemos llevado a cabo un estudio computacional pormenorizado de ambas opciones a nivel PM3, que discutiremos en la sección II.1.2.2.1.



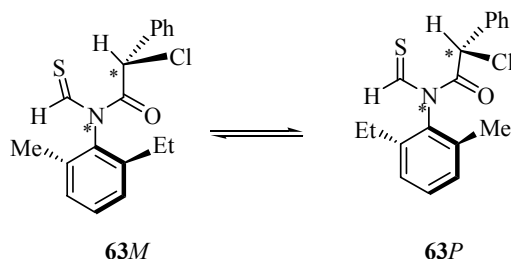
Hemos de resaltar que el comportamiento aquí observado no se corresponde con la reactividad general de las tioamidas. Así, en nuestro Departamento se han aislado ocasionalmente los productos *S*-alquilados que se generan en el proceso de formación de los heterociclos mesoiónicos por una vía similar a la ruta **a**, pero partiendo de α -bromoácidos.^{4a,7} En cualquier caso, no existen antecedentes de síntesis de imidas mixtas como **62** y **63**.

Por tanto, no ha sido posible la obtención de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato no sustituidos en el carbono 2, sobre los cuales no existen antecedentes. No sabemos si la dificultad puede ser consecuencia de su inestabilidad o se debe sólo a la dificultad de la ciclación de estas imidas intermedias por ataque del azufre tiocarbonílico al carbono halogenado.

Aun así estas imidas mixtas son de interés, tanto por su elevada funcionalización, como por su fácil obtención.

II.1.2.1. Estudio teórico.

Como se detallará en el apartado II.1.2.2, para **63** hemos observado en RMN señales correspondientes a dos diastereómeros. Su asignación es difícil debido a que el compuesto presenta un carbono asimétrico, un eje de asimetría y las agrupaciones de amida y tioamida para las que el enlace C-N tiene carácter parcial de doble enlace. Por ello, pensamos que un estudio teórico que contemplase la estabilidad de los distintos diastereómeros podría ser útil para su asignación. El cálculo se inició girando el enlace *N*-arilo hasta encontrar los mínimos correspondientes a los dos diastereómeros **63M** y **63P**.



Esquema 39

La *Figura 6* muestra la representación de la energía (calculada a nivel PM3) frente al ángulo diedro ϕ formado por los átomos 1, 2, 3 y 4, tomando como 0° la disposición plana representada. Se hizo girar el ángulo ϕ de 15° en 15° hasta 360° en el sentido que indica la flecha, y sin imponer restricción alguna al resto de los parámetros geométricos de la molécula.

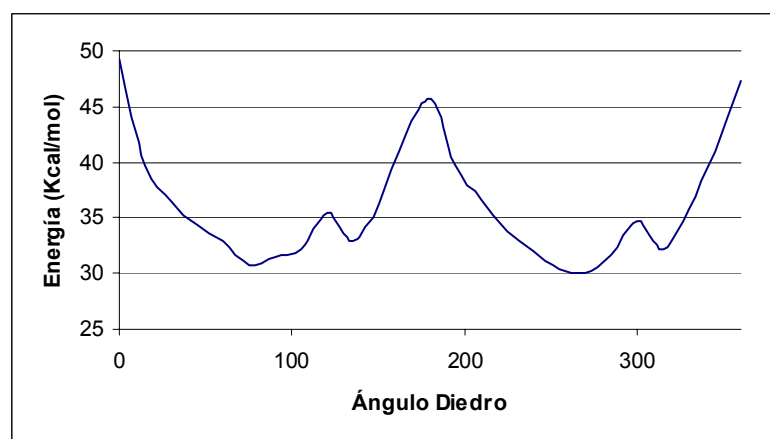
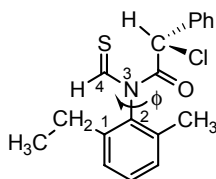


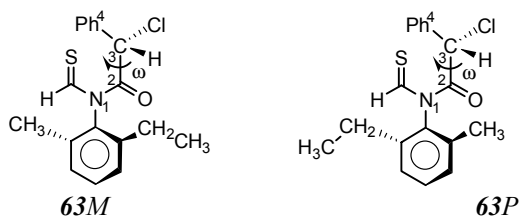
Figura 6. Energía (kcal/mol) frente al ángulo diedro ϕ en **63**.

Como se observa en la gráfica referente a la rotación en torno al enlace N-arilo, el compuesto **63** presenta dos máximos (a 0° y a 180°) y dos mínimos (a 75° y a 270°) de similar energía, con barreras rotacionales de 18 y 15 kcal/mol aproximadamente (Tabla 13).

Tabla 13. Barreras rotacionales en torno al enlace N-Arilo de **63**, calculadas a nivel PM3.

Ángulo ϕ	Energía (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)
Máximo a 0.0°	49.31	18.47
Mínimo a 75°	30.84	
Máximo a 180°	45.73	15.73
Mínimo a 270°	30.00	

Los dos mínimos así obtenidos, que no necesariamente son absolutos, se corresponden con los diastereómeros **63M** y **63P** (*Esquema 40*); en ambos casos el carbono tetraédrico presenta configuración *S* y los grupos carbonilo y tiocarbonilo se encuentran en disposición *anti*.



Esquema 40

Para las estructuras de mínima energía anteriores se realizaron estudios conformacionales considerando el enlace que une el grupo carbonilo de amida con el carbono asimétrico (ángulo 1-2-3-4 en el *Esquema 40*), y teniendo en cuenta también las disposiciones *syn/anti* entre los grupos carbonilo y tiocarbonilo. Para ello hemos partido de las geometrías representadas en el *Esquema 40*, en las que la posición eclipsada de N(1) y Ph(4) define el ángulo diedro $\omega=0^\circ$, y hemos calculado las energías correspondientes a las estructuras que surgen de la rotación de ω de 15° en 15° hasta completar 360° . El mismo estudio se ha hecho sobre la conformación carbonilo/tiocarbonilo *syn*. La *Figura 7* muestra como ejemplo los resultados obtenidos tras el giro del ángulo ω de **63M**.

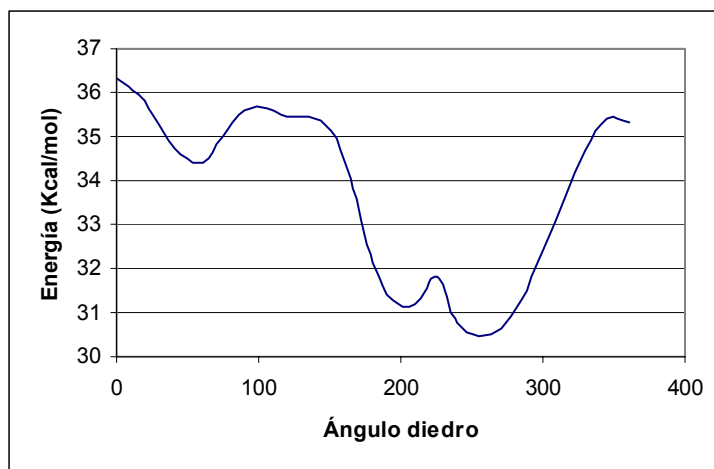
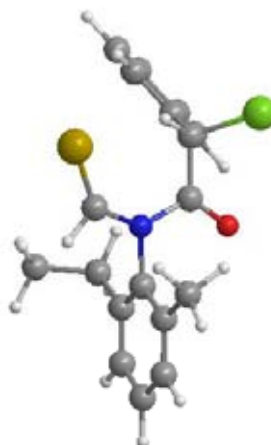


Figura 7. Energía frente al ángulo diedro ω en **63M**.

Estas nuevas geometrías calculadas a nivel PM3, se han refinado a nivel B3LYP/6-31G*. Como hemos fijado la configuración del centro quiral en *S*, hemos llegado a cuatro estructuras diastereoméricas, que se muestran en la *Figura 8*.



63 SM anti



63 SP anti

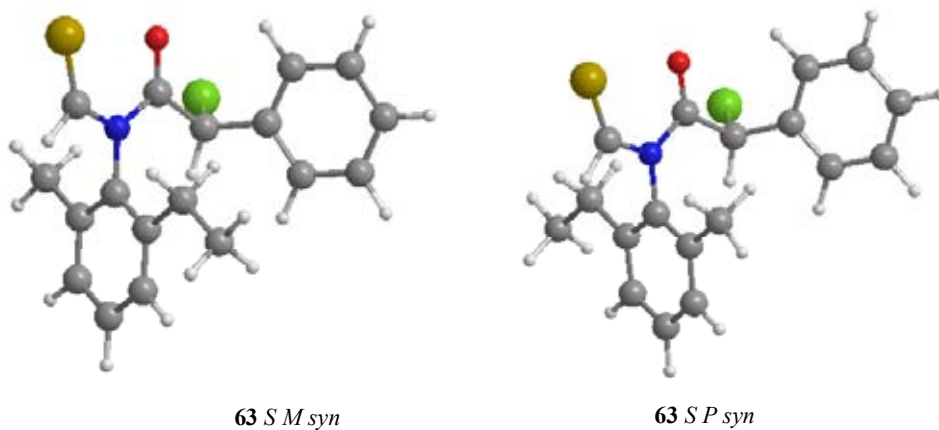


Figura 8. Geometrías optimizadas (B3LYP//6-31G*) para los distintos conformeros de **63**.

Como se observa en la *Tabla 14*, la estructura de menor energía es la *S P anti*, que es aproximadamente 5 kcal/mol más estable que la correspondiente estructura *S M anti*. Las dos estructuras con los grupos carbonilo y tiocarbonilo en disposición *syn* presentan energías muy similares.

*Tabla 14. Energías relativas de los conformeros de 63.**

Compuesto	ΔE (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)
63 S M anti	5.1	5.09
63 S P anti	0.0	
63 S M syn	2.69	0.05
63 S P syn	2.74	

*Tomando como cero **63 S P anti** (-1057428.88).

II.1.2.2. Estudio estructural.

Para estos compuestos se ha realizado un análisis de espectrometría de masas por ionización química de alta resolución (EMAR-IQ+) y por bombardeo de átomos rápidos (EMAR-BAR+), en ambos casos pudo observarse el pico molecular con una desviación aceptable entre la masa exacta encontrada y la calculada. En general podemos decir que los datos de los espectros de masas encontrados confirman de manera inequívoca las estructuras de imidas mixtas sintetizadas.

La *Tabla 15* muestra el espectro de EMAR-IQ+ del compuesto **62**, la diferencia entre los valores experimentales (317.06660) y calculado para la fórmula $C_{17}H_{16}ClNOS$ (317.06411) suponen una desviación de $\Delta = 4.6$ ppm. En este espectro se observan además claramente la pérdida de cloruro de hidrógeno, el pico base que coincide con la pérdida de los sustituyentes del grupo amino (118.042) y otras fragmentaciones características de compuestos aromáticos.

En cuanto al espectro obtenido con la técnica EMAR-BAR+ (*Tabla 16*) observamos el pico M+1 con una diferencia entre los valores encontrados y calculados de $\Delta = 0.3$ ppm para $C_{17}H_{16}ClNOS+H^+$. Otras señales significativas son la pérdida de cloro (pico base), azufre, etilo y tioformilo.

Tabla 15. Datos de EMAR-IQ+ del compuesto **62**.

<i>Ión</i>	<i>m/z</i>	<i>Intensidad (%)</i>
M^+	317.063	3.32
<i>M-HCl</i>	281.060	5.58
C_8H_9N	118.042	100.00
C_7H_6	90.047	43.84

Tabla 16. Datos de EMAR-BAR+ del compuesto **62**.

<i>Ión</i>	<i>m/z</i>	<i>Intensidad (%)</i>
$M+2$	319.071	12.67
$M+1$	318.072	47.78
<i>M-C₂H₆</i>	288.100	16.71
<i>M-S</i>	284.129	31.09
<i>M-Cl</i>	282.109	81.51
<i>M-CH₃</i>	272.087	18.40

Para **63** (Tabla 17 y Tabla 18) no se pudo obtener el ión molecular en la técnica EMAR-IQ+, aunque si aparecen otras fragmentaciones relevantes como las pérdidas de ion sulfhidrilo, cloruro de hidrógeno, etc. El pico base en este caso es el anillo aromático disustituido.

Sí se pudo conseguir en cambio el pico M+1 en el EMAR-BAR+ con una desviación de -8.1 ppm para $C_{18}H_{18}ClNOS+H^+$. En este caso el pico más intenso se corresponde con la pérdida de cloro.

Tabla 17. Datos de EMAR-IQ+ del compuesto **63**.

<i>Ión</i>	<i>m/z</i>	<i>Intensidad (%)</i>
<i>M-SH</i>	298.10	19.51
<i>M-HCl</i>	295.10	16.49
<i>M-C₉H₁₁</i>	117.99	100.00
<i>M-C₇H₆</i>	90.03	42.37
<i>M-C₇H₆N</i>	104.05	5.60

Tabla 18. Datos de EMAR-BAR+ del compuesto **63**.

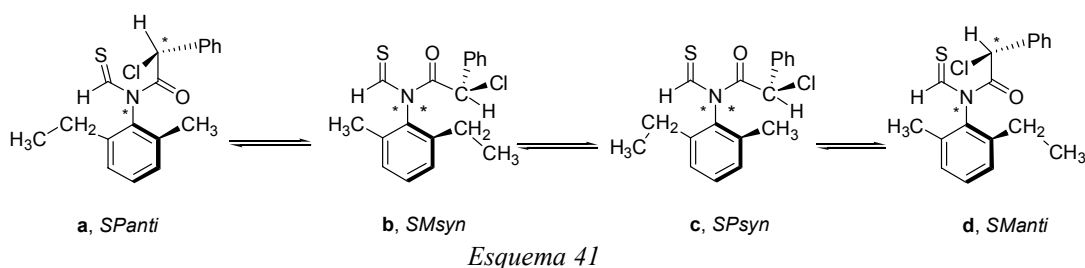
<i>Ión</i>	<i>m/z</i>	<i>Intensidad (%)</i>
<i>M+1</i>	332.09	
<i>M-Cl</i>	296.108	100.00

La determinación estructural de los compuestos **62** y **63** se ha realizado también a partir de datos espectroscópicos de RMN. En la *Tabla 19* se muestran las asignaciones de los desplazamientos en CDCl₃ de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto **62**.

Tabla 19. Desplazamientos químicos de ¹³C-RMN y ¹H-RMN (ppm) en CDCl₃ de **62**.

¹ H-RMN		¹³ C-RMN	
<i>CSH</i>	10.86 (s, 1H)	<i>CSH</i>	194.1
<i>Ar</i>	7.37-7.02(m, 10H)	<i>Ar</i>	137.4-128.7
<i>CH</i>	5.18 (s, 1H)	<i>CH</i>	57.9
<i>CH₃-Ph</i>	2.24 (s, 3H)	<i>CH₃</i>	17.9
	1.34 (s, 3H)	<i>CO</i>	16.9
			167.4

En ^1H -RMN son significativas las señales del protón tioformílico que resuena a 10.86 ppm, y del protón en el carbono α al carbonilo a 5.18 ppm. Por otra parte en ^{13}C -RMN se observan las resonancias de los carbonos carbonílico y tiocarbonílico a 167.4 y 194.1 ppm, respectivamente. Todo ello demuestra que los productos formados son imidas y no los correspondientes heterociclos mesoiónicos. Tanto en los espectros de ^1H -RMN como en los de ^{13}C -RMN las señales de los metilos unidos al fenilo aparecen diferenciadas como consecuencia de la rotación restringida del enlace N -arilo, lo que hace que sean diastereotópicos.



Para el compuesto **63** la situación es más compleja ya que presenta diferentes elementos de simetría. En cuanto que para él pueden existir diversas barreras rotacionales, sería necesario un estudio completo de resonancia magnética nuclear a varias temperaturas para la determinación de las diversas estructuras en equilibrio. En cuanto al espectro de ^{13}C -RMN, son identificables también claramente las señales correspondientes a los dos diastereómeros mayoritarios. Como base de su asignación estructural, hemos utilizado también el estudio teórico descrito en el apartado II.1.2.1 y que resumimos en el *Esquema 41*.

Tabla 20. Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN (ppm) en CDCl_3 de **63**.*

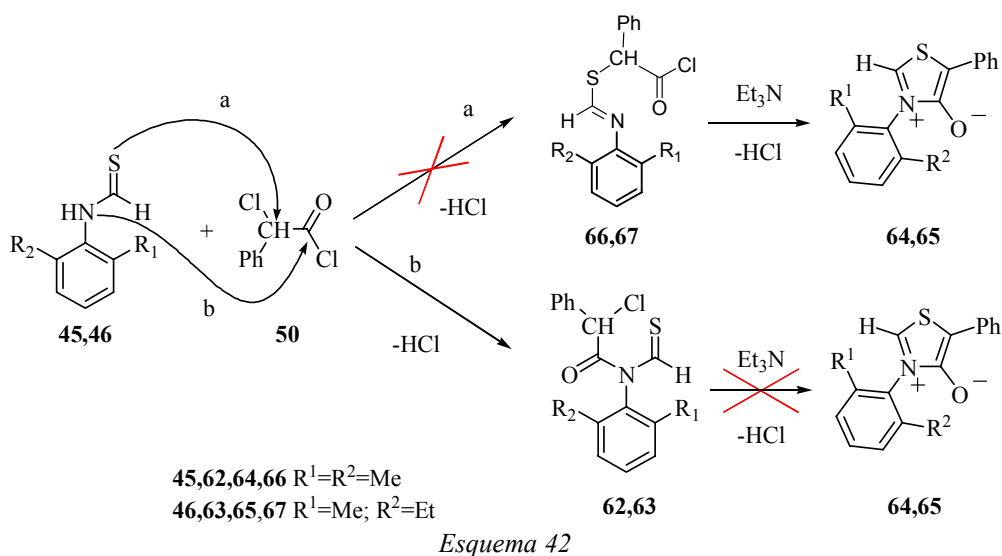
^1H -RMN			^{13}C -RMN		
Señal	Rotámero 63a	Rotámero 63b	Señal	Rotámero 63a	Rotámero 63b
CSH	10.88 (s, 1H)	10.89 (s, 1H)	CSH	194.5	194.5
Ar	7.42-7.02 (m, 10H)	7.42-7.02 (m, 10H)	Ar	142.1-126.6	142.1-126.6
CH	5.20 (s, 1H)	5.16 (s, 1H)	CH	58.0	57.6
$\text{CH}_3\text{-Ph}$	2.24 (s, 3H)	2.16 (s, 3H)	$\text{CH}_3\text{-Ph}$	13.9	12.9
$\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2\text{-Ph}$	1.26 (t, 3H)	0.79 (t, 3H)	$\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{-Ph}$	16.9	17.9
$\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$	2.60-2.46 (m, 2H)	2.60-2.46 (m, 2H)	$\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$	23.7	22.6
			CO	167.5	167.5

*Relación **63a/63b** = 4.7/1. (Determinado mediante RMN en CDCl_3).

En resumen, la propuesta de asignación a la estructura *SP anti* del conjunto de señales mayoritario, y a la *SM syn* del minoritario es provisional, aunque está apoyada por el estudio teórico realizado y por los datos de RMN. Así, para el estereoisómero mayoritario, el fuerte desapantallamiento observado en los protones de los grupos alquilo unidos al anillo aromático, especialmente en $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ph}$, está de acuerdo con la estructura *anti* asignada, en la que el efecto anisotrópico de la amida cercana es más intenso que en la estructura *syn* alternativa.

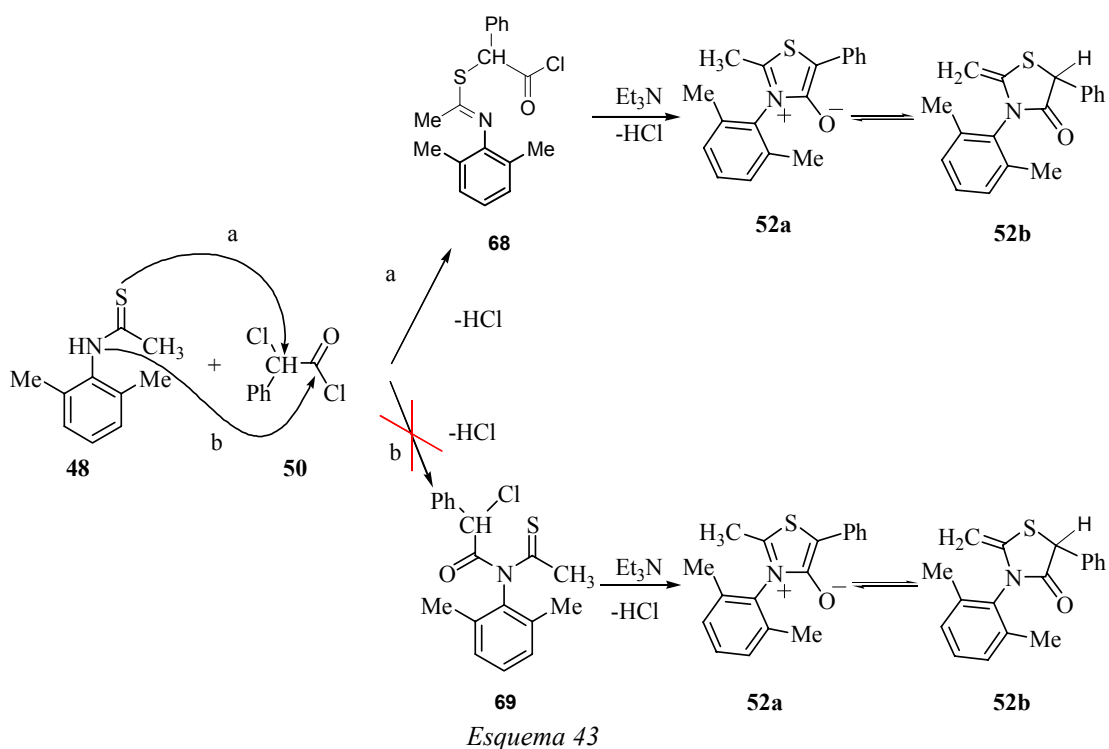
II.1.2.2.1. *S*-alquilación versus *N*-acilación en la reacción de tioamidas con haluros de α -haloácidos. Racionalización teórica del camino de reacción.

Como se ha expuesto en los apartados anteriores, mientras que las tioacetamidas reaccionan con cloruro de α -clorofenilacetilo para formar 2-alquiltioisomünchnonas, las formamidas originan tioimidias mixtas en las mismas condiciones. Para explicar este diferente comportamiento, hemos realizado un estudio teórico completo, a nivel PM3, de las posibles reacciones que pueden competir, y que se indican en el *Esquema 42* para las tioformamidas **45** y **46**, y en el *Esquema 43* para la tioacetamida **48**. La ruta a resume el curso de la reacción propuesto por Potts y *col.*,^{2b,29} que implica el ataque inicial del azufre tiocarbónico al carbono sp^3 del 1,2-bielectrófilo mediante el que se forma un intermedio *S*-alquilado que, en presencia de trietilamina, da lugar al compuesto mesoiónico. Sin embargo en las reacciones de las tioformamidas con cloruro α -clorofenilacetilo ni el compuesto de *S*-alquilación ni la tioisomünchnona han sido aislados ni detectados.



El aislamiento de las imidas mixtas **62** y **63** en todas las condiciones ensayadas, hace pensar que la reacción evoluciona como se resume en la ruta b del *Esquema*

42, en la que el nitrógeno de la tioformamida es el agente nucleofílico responsable de la sustitución nucleofílica acílica que tiene lugar en el carbono carbonílico del cloruro de α -clorofenilacetilo. Las tioimidias mixtas no evolucionan mediante un posterior proceso de ciclación, aunque el ataque del tiocarbonilo al carbono tetraédrico podría conducir al compuesto mesoiónico, que nunca ha sido observado en esta reacción. Estos resultados contrastan con el comportamiento de la *N*-(2,6-dimetilfenil)acetamida (**48**) que, como sabemos, experimentalmente conduce a la formación del sistema mesoiónico **52** (Esquema 43). En este caso no se ha detectado la formación de la tioimida mixta **69** por lo que la formación de **52** podría tener lugar a través del intermedio **68** (ruta a).



Esquema 43

En vista de la gran influencia que tiene en el curso de la reacción la sustitución de un grupo alquilo por hidrógeno en la amida de partida, hemos querido realizar el estudio teórico con las estructuras reales con las que se ha experimentado, sin reducirlas a modelos que pudieran ocultar posibles factores de influencia en la

reacción. Ello nos ha obligado a adoptar como herramienta de cálculo un método semiempírico, concretamente el PM3.⁵⁰

Tabla 21. Energías de los compuestos que intervienen en las reacciones del Esquema 42 y Esquema 43 a nivel PM3.

<i>Compuesto</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>
<i>HCl</i>	-20.47
<i>45</i>	40.38
<i>46</i>	36.91
<i>48</i>	33.98
<i>50</i>	-25.12
<i>52a</i>	43.71
<i>52b</i>	32.28
<i>62</i>	32.25
<i>63</i>	28.69
<i>64</i>	51.64
<i>65</i>	47.89
<i>66</i>	23.19
<i>67</i>	19.41
<i>68</i>	14.89
<i>69</i>	27.20

A partir de las energías de los compuestos recogidos en la *Tabla 21* se puede estimar la estabilidad relativa de los diferentes estados estacionarios de mínima energía correspondientes a los procesos descritos en los *Esquema 42* y *Esquema 43*.

Tabla 22. Energía de formación e incremento de energía de los intermedios y productos de los Esquema 42 y Esquema 43.

Compuesto	Energía (PM3)	ΔE (PM3)
45 + 50	15.26	0
66 + HCl	2.72	-12.54
62 + HCl	11.78	-3.48
64 + 2 HCl	10.70	-4.56
46 + 50	11.79	0
67 + HCl	-1.06	-12.85
63 + HCl	8.22	-3.57
65 + 2 HCl	6.95	-4.84
48 + 50	8.86	0
68 + HCl	-5.58	-14.44
69 + HCl	6.73	-2.13
52a + 2 HCl	2.77	-5.89

Los datos recogidos en la *Tabla 22* ponen de manifiesto que la primera etapa del proceso es siempre exotérmica, independientemente de la ruta (a o b) que se siga. Además, los intermedios *S*-alquilados (**66**, **67** y **68**) son más estables que las correspondientes tioimidias mixtas (**62**, **63** y **69**) ($\Delta E = 9.06, 9.28, 12.31$ kcal/mol, respectivamente).

Dado que este resultado no explica el hecho de que se formen exclusivamente las tioimidias mixtas **62** y **63** por reacción de las tioformamidas **45** y **46** con cloruro de α -clorofenilacetilo (**50**), hemos localizado las estructuras de transición involucradas en las rutas a y b de los procesos descritos en los *Esquema 42* y

Esquema 43, limitando el cálculo a los procesos en los que participan las tioamidas **45** y **48**, ya que de los datos recogidos en la *Tabla 22* se deduce que el compuesto **46** muestra un comportamiento muy similar al de **45**, es decir, la modificación del sustituyente aromático de la tioformamida no introduce cambios significativos en el perfil energético de la reacción.

Tabla 23. Energías e Incremento de energía de los estados de transición de los Esquema 42 y Esquema 43.

<i>Proceso</i>	<i>Estructura de Transición</i>	<i>E (PM3)kcal/mol</i>	<i>ΔE (PM3) kcal/mol</i>
45 + 50 → 66	ETa1	53.86	38.60
45 + 50 → 62	ETb1	51.00	35.74
66 → 64	ETa2	45.19	22.00
62 → 64	ETb2	72.25	40.00
48 + 50 → 68	ETa3	46.51	37.65
48 + 50 → 69	ETb3	49.44	40.58
68 → 52	ETa4	36.13	21.24
69 → 52	ETb4	63.29	36.09

La *Tabla 23* recoge las estabilidades absolutas y relativas de las 8 estructuras de transición (**ET1a-ET4a** y **ET1b-ET4b**) correspondientes a los procesos descritos en los *Esquema 42* y y en las *Figura 9* y *Figura 10*.

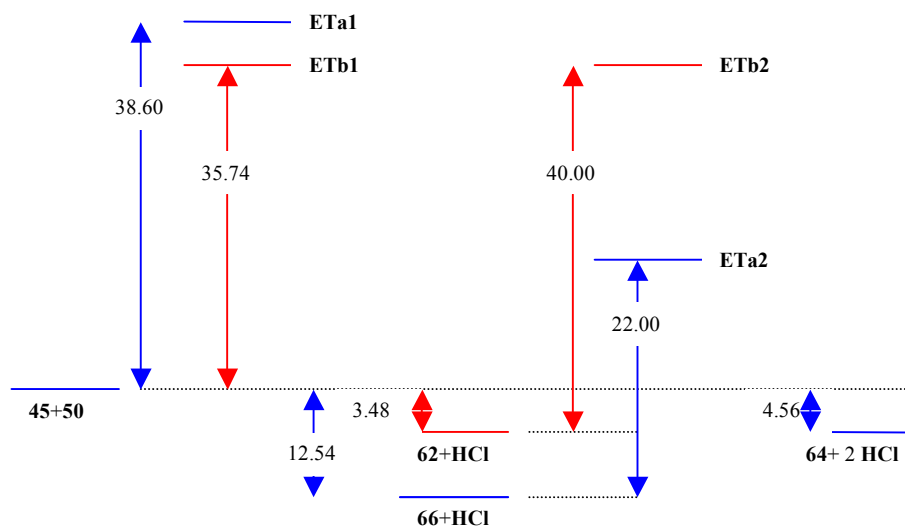


Figura 9 Diagrama de estabilidades de los productos que intervienen en el Esquema 42.

La *Figura 9* muestra que a partir de la tioformamida **45** el proceso de menor energía de activación (35.7 kcal/mol frente a 38.6 kcal/mol, ver *Tabla 23*) es el que conduce a la formación de la imida mixta (camino de reacción **b**). Sin embargo, esta ruta se encuentra con una fuerte barrera de energía (40.0 kcal/mol) que dificulta su evolución hacia el sistema mesoiónico. La tioimida mixta obtenida sería entonces el producto de control cinético y no termodinámico, aunque la difícil reversibilidad de la reacción (por la pérdida de cloruro de hidrógeno) impide que se llegue al producto de control termodinámico, que sería el compuesto de *S*-alquilación, y de éste al sistema mesoiónico atravesando una débil barrera de 22.00 kcal/mol.

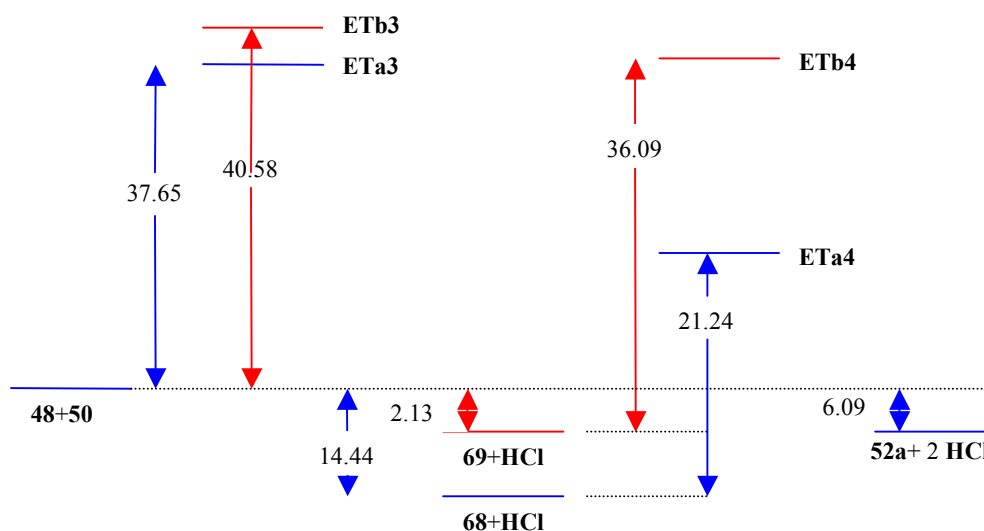


Figura 10. Diagrama de estabilidades de los productos que intervienen en el.

La Figura 10 muestra las estabilidades de reactivos y productos para los posibles caminos de reacción a y b de la *N*-(2,6-dimetilfenil)acetamida **48**. Contrariamente al caso anterior, la ruta a presenta una menor energía de activación en la primera etapa que conduce al compuesto *S*-alquilado (**68**), pero además la barrera que nos lleva al compuesto mesoiónico (**52**) es muy baja (21.24 kcal/mol). Ahora el intermedio *S*-alquilado es el producto de control tanto cinético como termodinámico y su evolución al compuesto mesoiónico **52** ocurre a través de una barrera pequeña.

En la Figura 11 podemos ver las estructuras de transición calculadas para la evolución de la tioformamida **45** y la acetamida **48** según la ruta a. Se observa que ambas estructuras de transición son muy parecidas, aunque cabe resaltar en ambos casos el puente de hidrógeno entre el N-H de las tioamidas y el cloro del cloruro de α -clorofenilacetilo, formando así una especie de ciclo de 6 miembros. También es apreciable la fuerte disminución de la distancia N-C (de 1.37 Å a 1.33 Å en el caso de **45** y de 1.38 Å a 1.34 Å para **48**) como consecuencia del cambio en la

estructura en el que se evoluciona de una situación de doble enlace parcial en las tioamidas a doble enlace en los compuestos *S*-alquilados.

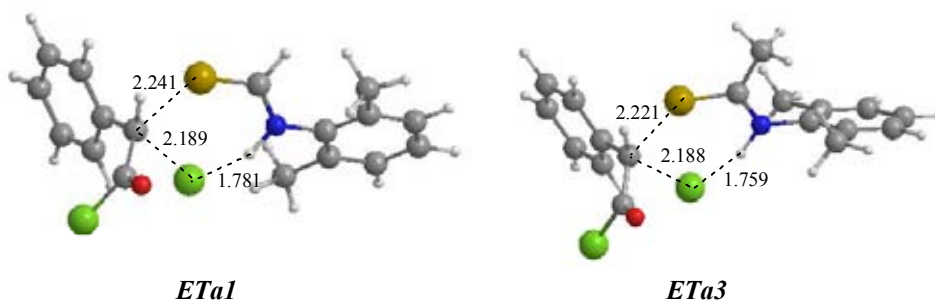


Figura 11. Estructuras de transición en la formación de los intermedios *S*-alquilados a partir de la formamida **45** (**ETa1**) y la tioacetamida **48** (**ETa3**).

La Figura 12 muestra las estructuras de transición (**ETa2** y **ETa4**, respectivamente) formadas en la evolución de los intermedios *S*-alquilados **66** y **68** a los correspondientes compuestos mesoiónicos. En ellos, las distancias de los enlaces CO-N son un poco mayores que las mismas en los productos mesoiónicos finales, y además el átomo de cloro se encuentra a una distancia aproximada de 2 Å con respecto al hidrógeno que es necesario abstraer para dar lugar al producto final.

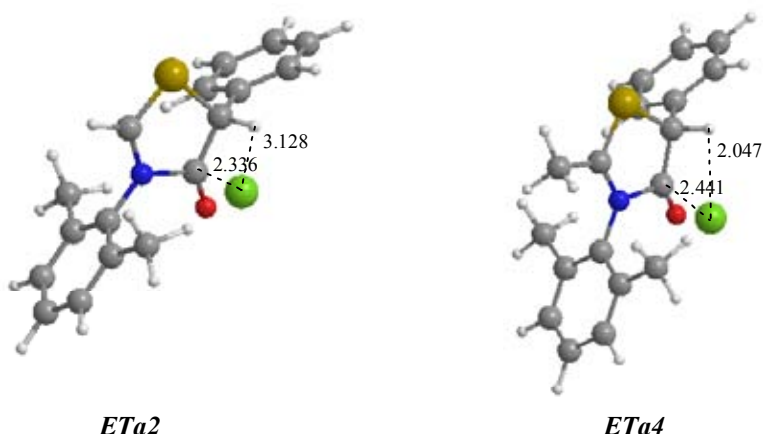
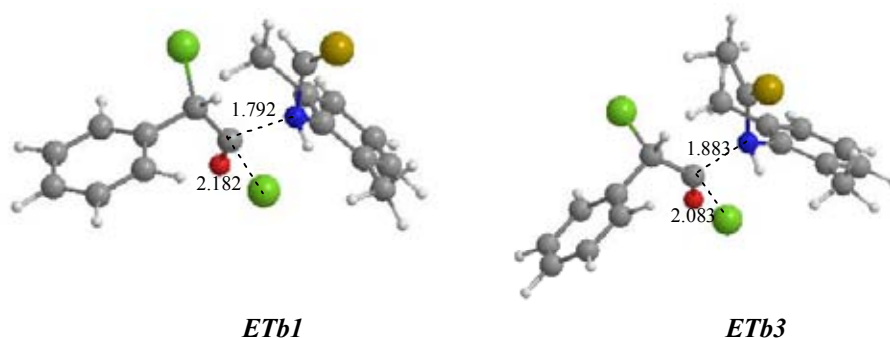


Figura 12. Estructuras de transición en la formación de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato **52** y **64** a partir de los intermedios *S*-alquilados **66** (**ETa2**) y **68** (**ETa4**).

Hemos realizado cálculos idénticos para las estructuras de transición de las reacciones contenidas en la ruta b, tanto para la tioformamida **45** como para la tioacetamida **48**. La *Figura 13* muestra los estructuras de transición (**ETb1** y **ETb3**, respectivamente) calculadas para la formación de las imidas mixtas **62** y **69** a partir de las tioamidas **45** y **48**.



*Figura 13. Estructuras de transición en la formación de las imidas mixtas **62** y **69** a partir de la tioformamida **45** (**ETb1**) y tioacetamida **48** (**ETb3**).*

Estudiando la geometría y visualizando la frecuencia se puede observar cómo, sorprendentemente, a nivel PM3 el ataque del nitrógeno nucleofílico de la tioamida al carbono acílico no tiene lugar como habitualmente se describe en la sustitución nucleofílica acílica, sino que simultáneamente al ataque del nitrógeno se promueve la salida del cloro, como es más habitual en procesos S_N2 . La distancia entre el nitrógeno y el carbono carbonílico es similar en estas estructuras de transición (alrededor de 1.8 Å aproximadamente en ambos casos) a la distancia en las imidas mixtas y la distancia entre el carbono carbonílico y el cloro aumenta hasta un valor de alrededor de 2.2 Å.

La *Figura 14* muestra las estructuras de transición (**ETb2** y **ETb4**, respectivamente) que se alcanzarían en la evolución de las imidas mixtas **62** y **69** a los compuestos mesoiónicos **52** y **64** por la ruta b.

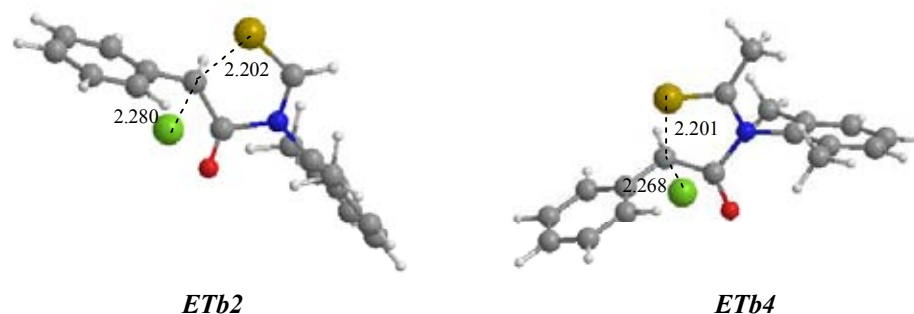
**ETb2****ETb4**

Figura 14. Estructuras de transición en la formación de los sistemas 1,3-tiazolio-4-olatos **52** y **64** a partir tioimidias mixtas **62** (**ETb2**) y **69** (**ETb4**).

En la ruta **b** es en este paso donde las distancias N-C se acortan con respecto a las calculadas para las tioimidias mixtas (de aproximadamente 1.39 Å a 1.36 Å en ambos casos), mientras que la distancia C=S se alarga pasando de aproximadamente 1.6 Å en las tioimidias a 1.7 Å en las estructuras de transición. Ello puede ser consecuencia de la participación del par de electrones del nitrógeno en el ataque nucleofílico del azufre que ocasiona la salida del cloro. Como consecuencia, la distancia del azufre al carbono tetraédrico (2.2 Å) es ya cercana a la típica de enlace sencillo, mientras que la del C-Cl aumenta hasta 2.3 Å frente a 1.78 Å, que es lo habitual para este enlace.

La diferencia de estabilidad de las estructuras de transición **ETa2** y **ETb2** y **ETa4** y **ETb4** (Figura 12 y Figura 14) puede explicarse observando las distribución de carga (método de Mulliken) en los intermedios **62**, **66**, **68** y **69** (Figura 15). En el caso de las imidas mixtas (**62** y **69**) el átomo de azufre posee una carga negativa de alrededor de -0.17 y -0.22, respectivamente y el carbono al que tiene que atacar el azufre para llegar a la estructura mesoiónica también posee carga negativa (-0.19). Sin embargo, en los intermedios *S*-alquilados que se generan a través de la ruta **a**, el átomo de nitrógeno (-0.06 y -0.08) y el carbono carbonílico (0.31 y 0.30) que participan en el cierre del anillo tienen carga opuesta. Por ello el origen de la inestabilidad de **ETb2** y **ETb4** respecto a **ETa2** y **ETa4**, respectivamente, puede residir en la repulsión electrostática que acompaña al

acercamiento de los átomos involucrados en la ciclación de los intermedios **62** y **69**.

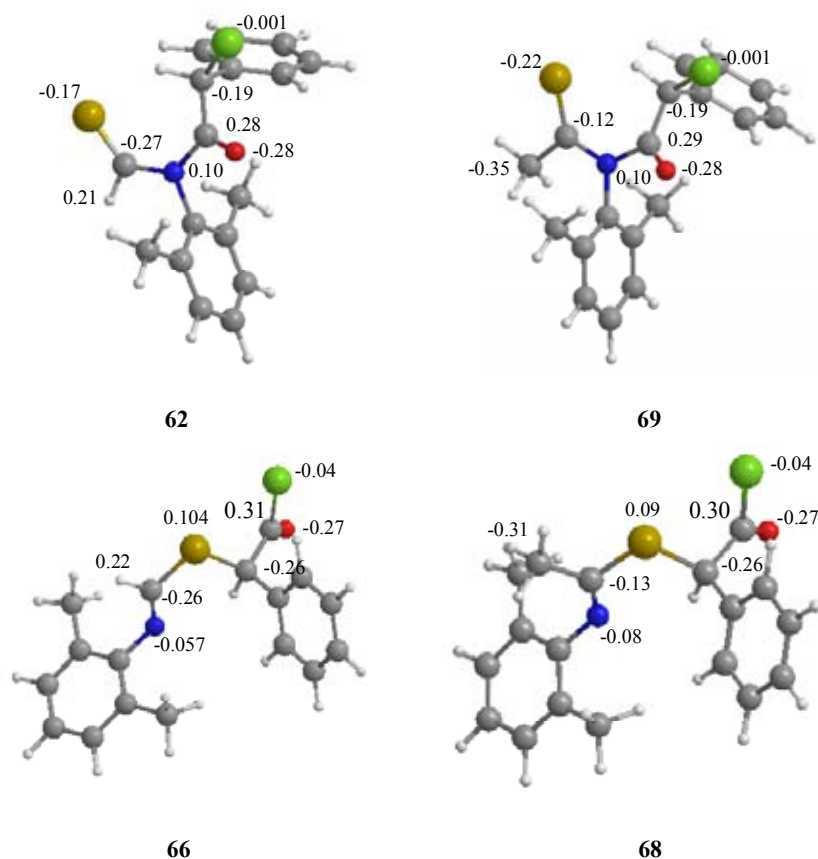


Figura 15. Densidades de carga sobre átomos seleccionados de **62-68** calculadas por el método de Mulliken.

Como conclusión a este capítulo, hemos explicado mediante cálculos semiempíricos la observación experimental de que en la reacción de tioformamidas con haluros de α -haloacilo, en las condiciones descritas por Potts, no se forman las correspondientes tioisomünchnonas no sustituidas en el carbono C-2.^{2b,29} Ello es debido a que, estos compuestos, evolucionan a través de un camino alternativo en el que la reacción del nitrógeno de la tioamida con el haluro de acilo conduce a la imida mixta que es el producto de control cinético de la reacción, ya que su estado de transición (**ETb1**) es 2.86 kcal/mol más estable que el localizado para el camino de reacción a. La imida mixta es el producto final del proceso ya que su inversión a

los compuestos de partida implica la participación del cloruro de hidrógeno desprendido, y su evolución hasta el compuesto mesoiónico debe superar una fuerte energía de activación (~40.00 kcal/mol).

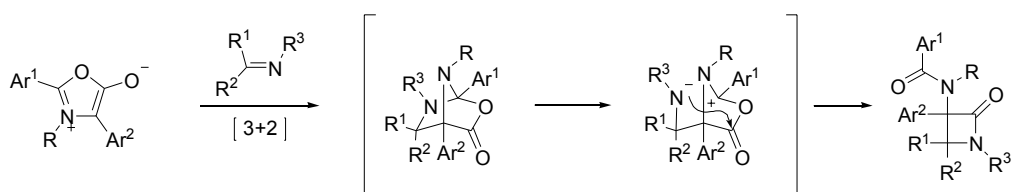
Por otra parte la tioacetamida **48** sí origina el compuesto mesoiónico **52**, como se describe en el apartado II.1.1.2, ya que su evolución a través del mecanismo propuesto por Potts como general para tioamidas, es mediante la estructura de transición **ETa3** que es 2.93 kcal/mol más estable que **ETb3**, por la que evolucionaría en el camino de reacción b. El compuesto *S*-alquilado **68** es el producto de control cinético y termodinámico, pero evoluciona con el desprendimiento de cloruro de hidrógeno para generar irreversiblemente el compuesto mesoiónico **52** tras superar una barrera energética de sólo 21.24 kcal/mol.

II.2. REACTIVIDAD DEL SISTEMA TAUTOMÉRICO 2-METIL-1,3-TIAZOLIO-4-OLATO Y 2-METILÉN-1,3-TIAZOLIDÍN-4-ONA.

II.2.1. Antecedentes.

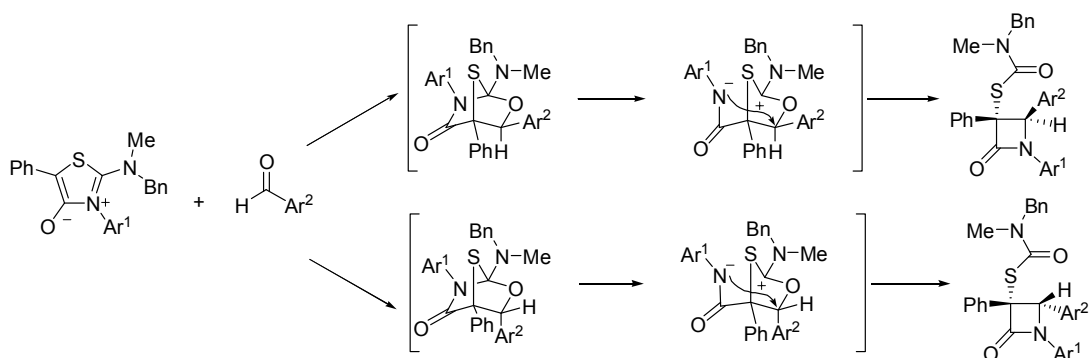
Como hemos demostrado (capítulo I), existe un equilibrio observable espectroscópicamente entre las estructuras de 2-alkil-1,3-tiazolio-4-olato y las de 2-alkilidén-1,3-tiazolidín-4-ona.

Por otra parte, aunque ciertas reacciones de los compuestos mesoiónicos se han explicado tradicionalmente mediante la existencia de equilibrios entre los reactivos mesoiónicos y estructuras tautoméricas, no se ha demostrado claramente la participación de estas últimas estructuras. Así, en la reacción entre münchnonas e iminas para generar β -lactamas, se ha propuesto la intervención de un tautómero ceténico (*Esquema 2*, pag.5).^{3b,10a,12b,13} Pero nuestro grupo de investigación ha propuesto que estos resultados pueden explicarse como una reacción [3+2] entre münchnonas e iminas como se observa en el *Esquema 44*.^{6a}



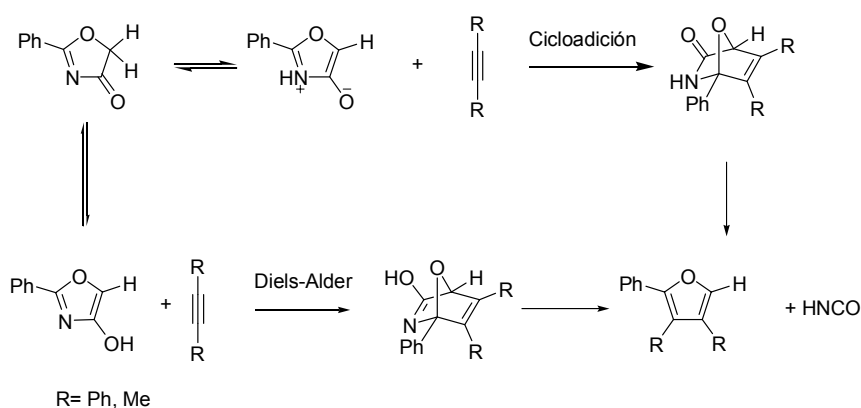
Esquema 44

Este esquema de reacción puede generalizarse permitiendo también explicar la reacción entre 2-aminotioisomünchnonas y aldehídos aromáticos para dar β -lactamas, que ha sido recientemente descrita por nuestro grupo (*Esquema 45*).⁶



Esquema 45

En otras ocasiones, como se anticipa en la Introducción, la reactividad de algún heterociclo no aromático se ha explicado a través de la participación de formas tautoméricas mesoiónicas.^{3g} Así, la formación de furanos a partir de acetiléndicarboxilato de dimetilo o difenilo con 1,3-oxazol-4(5H)-onas fue justificada por Padwa como una reacción de cicloadición de las correspondientes isomünchnonas, con las que se encontrarían en equilibrio tautomérico. Pero, también se ha propuesto que estos furanos pueden formarse como consecuencia de una reacción Diels-Alder con otros tautómeros no mesoiónicos, los correspondientes 4-hidroxi-1,3-oxazoles (*Esquema 46*). Aunque no existen evidencias claras que prueben la existencia de estas formas tautoméricas.



Esquema 46

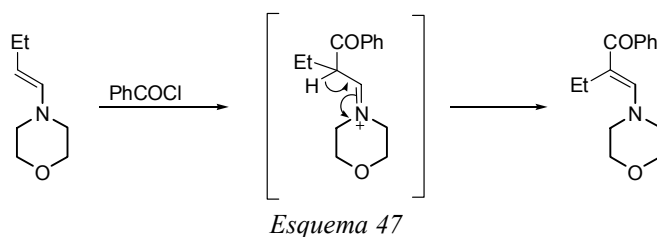
En este trabajo se pretende poner de manifiesto la participación de estructuras tautoméricas en la química de los compuestos mesoiónicos, ya que no hemos encontrado en la bibliografía reacciones que aprovechen estas estructuras de 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona. Para ello hemos ensayado en esta Tesis Doctoral la reactividad de estas 2-alquiltioisomünchnonas con reactivos electrofílicos como haluros de acilo, anhídridos, isocianatos, isotiocianatos, etc., y con reactivos nucleofílicos como aminas, alcoholes, tioles, etc.

En este sentido, hemos descrito en el apartado II.1.1.5.3 un estudio de cargas para los sistemas tautoméricos 2-metil-1,3-tiazolio-4-olato y 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona, observados experimentalmente, que sugiere la posibilidad de un comportamiento nucleofílico o electrofílico en distintas posiciones del sistema. Por otra parte, a efectos comparativos hemos querido también ensayar la reactividad de estos sistemas en procesos de cicloadición, sobre la cual existen algunos antecedentes publicados por Baudy y *col.*^{15,16}

II.2.2. Reacción de 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona con reactivos electrofílicos.

II.2.2.1. Antecedentes.

No existen antecedentes previos de estas reacciones, aunque sí es cierto que las reacciones que describimos aquí tienen ciertas similitudes con otras conocidas. Así, podemos considerar a la 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona como una enamina exocíclica activada además por el átomo de azufre. Es conocido que las enaminas sufren acilaciones en el carbono olefínico β (*Esquema 47*).⁶⁵



En los siguientes apartados abordaremos la reactividad de ambos sistemas tautoméricos frente a diferentes reactivos, poniendo de manifiesto cómo en función del sustrato elegido podemos determinar el tautómero que va a intervenir en la reacción.

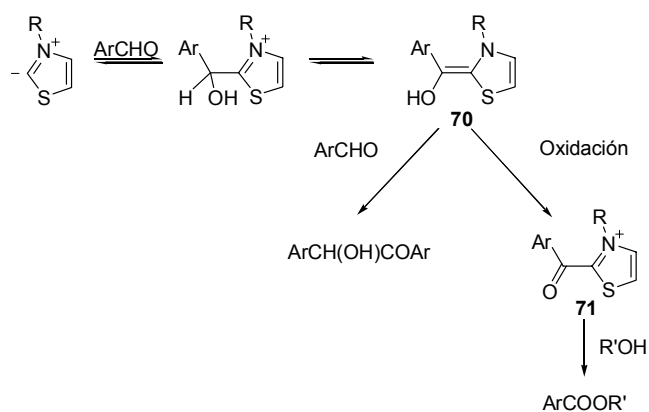
No queremos terminar esta introducción sin mencionar la riqueza química que confluye también en la posición 2 de un heterociclo estructuralmente relacionado como es el anillo de tiazolio y que, como Breslow estableció,⁶⁶ está implicado en la acción catalítica de la tiamina pirofosfato que se encuentra como cofactor en una gran variedad de enzimas.⁶⁷ Como ejemplo del comportamiento catalítico de las

⁶⁵ a) Marcel Dekker en *Enamines: Synthesis, Structure and Reactions*, A. Gilberg Cook ed., 1969. b) Gilberg, A. en *Enamines*, Cook ed., Marcel Dekker, 1988.

⁶⁶ Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.

⁶⁷ Stryer, L. *Biochemistry*; 4th ed., Freeman: New York, 1995.

sales de tiazolio,⁶⁸ mostramos la condensación con benzaldehído, en la que se generan los intermedios **70** y **71** comparables con productos de reacción de este capítulo (*Esquema 48*).



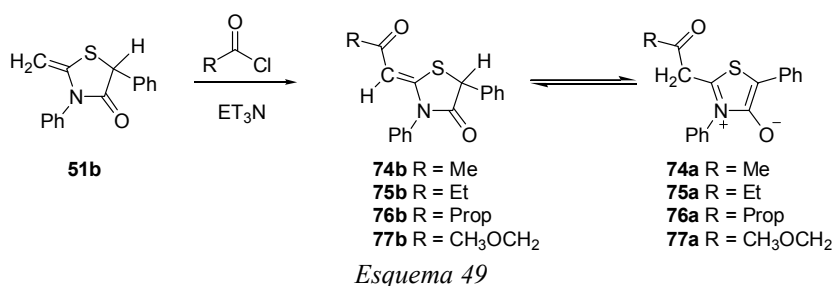
Esquema 48

⁶⁸ Kageyama, Y.; Murata, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3140.

II.2.2.2. Reacción de 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona con cloruros de acilo alifáticos.

II.2.2.2.1. Síntesis de 2-acilmetilén-1,3-tiazolidín-4-onas.

La reacción de **51** con cloruro de acetilo mol a mol, en diclorometano a temperatura ambiente durante 48 horas condujo al compuesto **74** con un rendimiento del 35%; este rendimiento se consiguió aumentar hasta un 45% con la adición de un mol de trietilamina, con objeto de neutralizar el cloruro de hidrógeno generado.



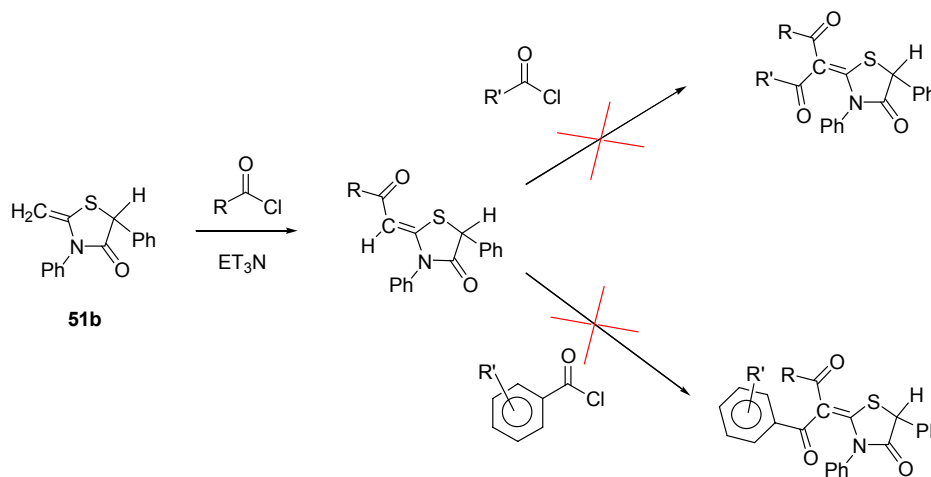
Asimismo, se han realizado ensayos tendentes a minimizar el tiempo de reacción y evitar en lo posible la descomposición del sistema mesoiónico. Se llegó así a un procedimiento general para la síntesis de estos derivados, en el que se adicionaron dos moles de cloruro de ácido y dos de trietilamina. Cuando se hizo reaccionar en estas condiciones el sistema tautomérico **51** con cloruro de acetilo, cloruro de propanoilo, cloruro de butirilo y cloruro de metoxiacetilo en diclorometano a temperatura ambiente, se obtuvieron los productos **74-77** con rendimientos moderados. Todos los productos fueron aislados por cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo-hexano 1:3) y se cristalizaron de acetato de etilo (*Esquema 49, Tabla 24*).

Tabla 24. Reacción de **51** con cloruros de ácido alifáticos.

Compuesto	R	RCOCl (equiv)	Et ₃ N (equiv)	Producto (%)	Relación Tautomérica ^a
74	Me	1	0	74b (35)	>99:1
74	Me	1	1	74b (45)	>99:1
74	Me	2	2	74b (52)	>99:1
75	Et	2	2	75b (46)	>99:1
76	Prop	2	2	76b (70)	>99:1
77	CH ₃ OCH ₂	2	2	77b (65)	>99:1

^a Determinado mediante RMN en CDCl₃.

Todos los intentos de introducir dos sustituyentes en el carbono exocíclico (ver sección II.2.2.3), aumentando la proporción del haluro de acilo o haciendo reaccionar nuevamente el compuesto tiazolidínico obtenido con haluros de acilo tanto alifáticos como aromáticos, fueron infructuosos (*Esquema 50*).



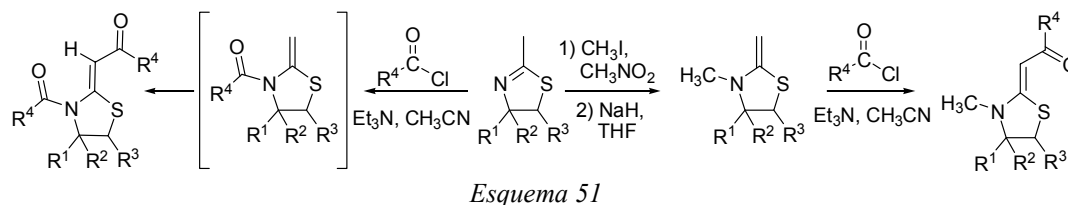
Esquema 50

La síntesis diastereoselectiva de cetonas α,β -insaturadas constituye un reto de la química orgánica debido a su utilidad sintética.⁶⁹ En los últimos años se han

⁶⁹ a) Patai, S.; Rappoport, Z.; *The Chemistry of enones*; John Wiley & Sons: New York, 1989. b) Kourouli, T.; Kefalas, P.; Ragoussis, N.; Ragoussis, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4615.

descrito un buen número de procedimientos para la preparación de estos compuestos,⁷⁰ aunque quizás ninguno de ellos puede considerarse general. La ruta que ahora exponemos constituye una alternativa a las anteriormente expuestas que proporciona 2-heteroarilcetonas α,β -insaturadas.

Por otra parte, después de la publicación inicial de estos resultados,⁷¹ otros autores han probado con éxito la viabilidad de esta metodología aplicada a 2-alquilimidazolidinas (*Esquema 51*).⁷²



⁷⁰ a) Taber, D. F.; Herr, R. J.; Pack, S. K.; Geremia, J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2908. b) Yu, W.; Su, M.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6725. c) Concellón, J. M.; Huerta, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1931. d) Takeda, T.; Kabasawa, Y.; Fujiwara, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2515. e) Kelly, S. E. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 1.

⁷¹ Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Díaz, J.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4657.

⁷² Zhou, A.; Pittman, C. U. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8899.

II.2.2.2.2. Determinación estructural.

Los espectros de ^1H -RMN de los compuestos **74-77** (Tabla 25) muestran señales asignables al protón situado sobre el carbono tetraédrico (C5) de la tiazolidina que resuena a aproximadamente 5.1 ppm en todos los casos, y entre 5.6 y 5.9 ppm aparece el protón olefínico que se encuentra considerablemente más desapantallado que el metileno de la tiazolidina de partida (**51b**). Por otra parte, en todos los casos se observan también las señales correspondientes al grupo alquilo procedente del cloruro de acilo. A título de ejemplo, la Figura 16 muestra el espectro de ^1H -RMN de **77**.

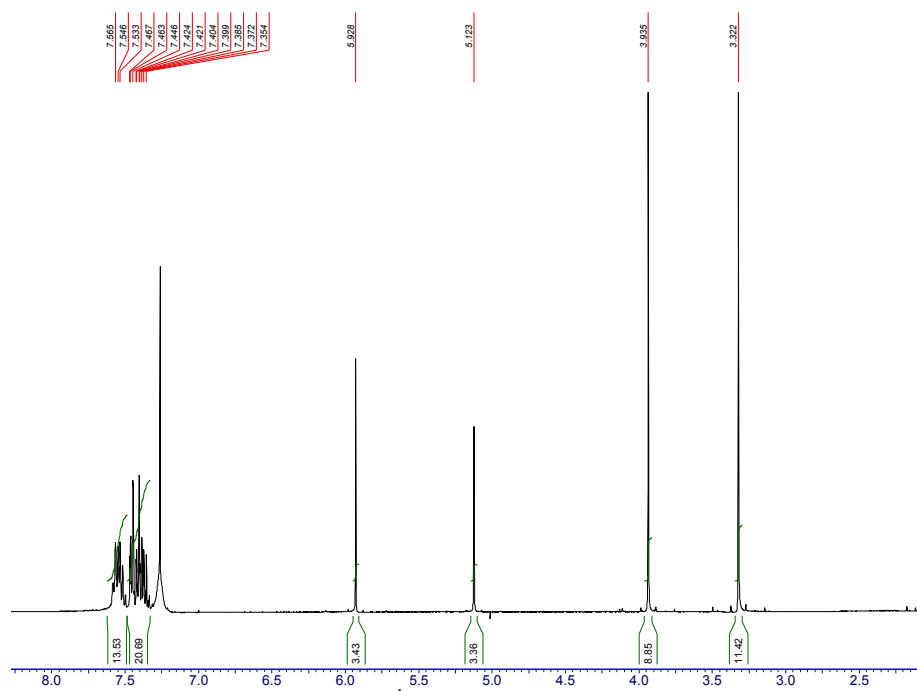


Figura 16. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 del compuesto **77**.

Tabla 25. Desplazamientos químicos (ppm) de ^1H -RMN de 74-77.*

Protón	Compuesto			
	74	75	76	77
C5H	5.09 (s, 1H)	5.09 (s, 1H)	5.09 (s, 1H)	5.12 (s, 1H)
CH=C2	5.60 (s, 1H)	5.65 (s, 1H)	5.64 (s, 1H)	5.90 (s, 1H)
RCO	CH ₃ -CO 2.11 (s, 3H)	CH ₃ CH ₂ -CO 2.36 (q, 2H) CH ₃ CH ₂ -CO 1.05 (t, 3H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -CO 2.32 (t, 2H) CH ₃ CH ₂ CH ₂ -CO 1.58 (m, 2H) CH ₃ CH ₂ CH ₂ -CO 0.88 (t, 3H)	CH ₃ OCH ₂ -CO 3.93 (s, 2H) CH ₃ OCH ₂ -CO 3.32 (s, 3H)

*En todos los casos se observan las señales de los grupos fenilos entre 7.6 y 7.25 ppm.

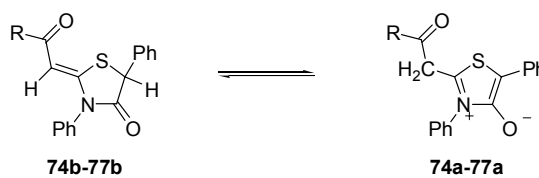
En el espectro de ^{13}C -RMN, que también está de acuerdo con la estructura de tiazolidina, pudieron asignarse todas las señales de estos compuestos. Destacamos el fuerte desapantallamiento del CH= exocíclico (~100 ppm, 14 ppm más desapantallado que el de **51b**, de quien procede), consecuente con su naturaleza olefínica y con su sustitución por un grupo acilo. También las resonancias del carbono carbonílico en posición 4 y del carbono terciario C5 demuestran el carácter tiazolidínico de los compuestos obtenidos (Tabla 26).

Por otra parte el espectro de infrarrojo muestra bandas de absorción a ~1720 y ~1640 cm^{-1} compatibles con las vibraciones de tensión de los grupos carbonilos y de la amida cíclica, respectivamente.

Tabla 26. Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C -RMN de 74-77.

Carbono	Compuesto			
	74	75	76	77
C2	158.04	157.63	157.68	159.92
C4	173.30	173.30	173.33	173.32
C5	50.03	50.09	50.10	50.16
$\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}2$	100.88	100.21	100.56	96.71
CO	196.14	199.57	199.11	196.53
$\underline{\text{R}}\text{CO}$	$\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$ 30.14	$\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$ 36.12	$\text{CH}_3\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$ 45.03	$\text{CH}_3\underline{\text{O}}\text{CH}_2\text{CO}$ 77.20
		$\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{CO}$ 8.47	$\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CO}$ 18.03 $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ 13.83	$\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CO}$ 59.20

Una cuestión interesante es la ausencia de señales asignables a los tautómeros de tiosisomünchnona (**74a-77a**, Esquema 52) que podrían estar en equilibrio y que nunca han sido observados, como se indicó en la Tabla 24. Aunque en una primera aproximación puede achacarse a la deslocalización entre el doble enlace y el carbonilo, en la sección II.2.2.2.3 intentaremos racionalizar ésto mediante cálculos computacionales.



Esquema 52

La estereoquímica del sistema olefínico se determinó mediante el estudio de difracción de rayos X de monocristal llevado a cabo para **74** (Figura 17, Tabla

27), que muestra que el producto obtenido es el que presenta configuración *Z* en torno al doble enlace exocíclico, y conformación *s-Z* de este con el carbonilo.

Genéricamente denominaremos a esta estructura, en la que el sustituyente carbonílico es *cis* al átomo de azufre de la tiazolidina, *Z,s-Z*. Respecto a esta conformación del grupo acilo observada en el cristal, el grupo carbonilo y el enlace $C_{sp^2}-S$ son coplanares y paralelos; ello puede ser debido a una interacción intramolecular de no enlace $S\cdots O$ (1,5-intra), la cual tiene su origen en el solapamiento de los orbitales $n_{(C=O)}$ y $\sigma^*_{(C-S)}$. Por último, también es interesante destacar que en estado sólido ambos fenilos se encuentran perpendiculares al plano del heterociclo.

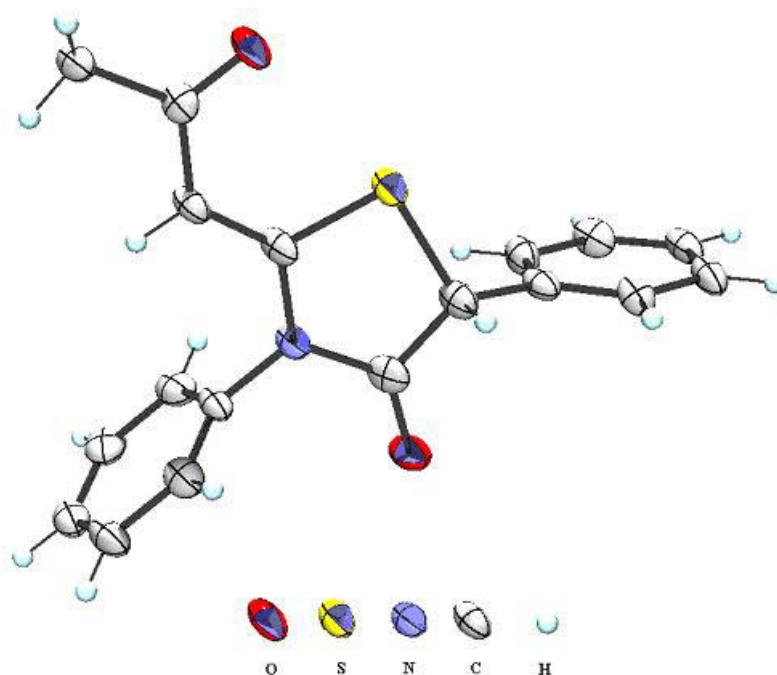
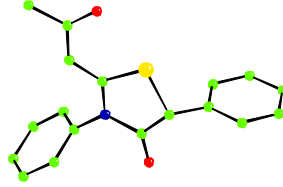


Figura 17

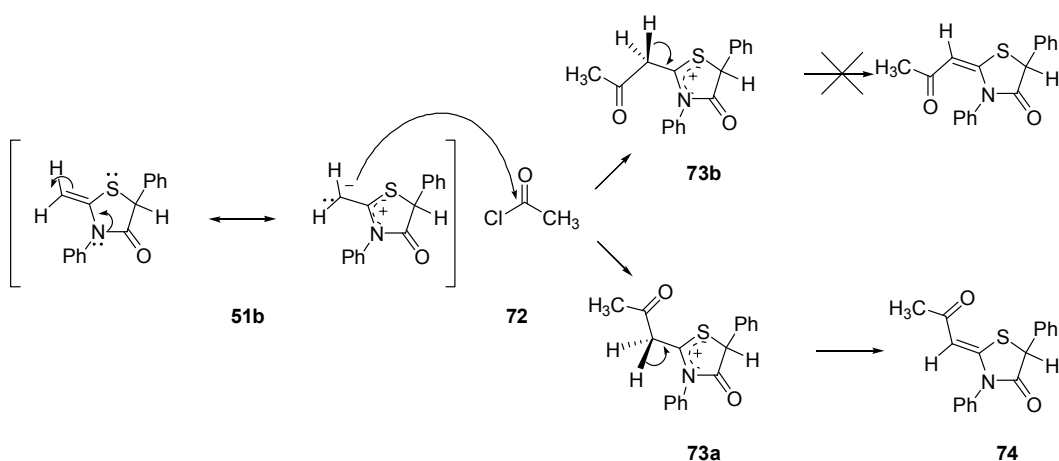
Tabla 27. Datos del cristal y refinamiento de estructura del compuesto 74.

Fórmula empírica	$C_{18}H_{15}NO_2S$	
Peso molecular	309.37	
Temperatura	120(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial de simetría	$P2_1/c$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 5.4079(9)$ Å $b = 16.685(3)$ Å $c = 16.587(3)$ Å	
Volumen	$1496.5(4)$ Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.373 mg / m ³	
Coefficiente de absorción	0.223 mm ⁻¹	
F(000)	648	
Tamaño del cristal	$0.20 \times 0.20 \times 0.10$ mm ³	
rango θ para recolección de datos	$3.46 - 25.02^\circ$	
Rango de indexación	$-3 \leq h \leq 6, -19 \leq k \leq 18, -16 \leq l \leq 19$	
Número de reflexiones recogidas	3635	
Reflexiones independientes	2272 [$R_{int} = 0.0624$]	
Completo a $\theta = 25.02^\circ$	85.7 %	
Max. y min. de transmisión	0.9781 y 0.9568	
Bondad en F^2	1.031	
Índices R finales [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	$R1 = 0.0824, wR2 = 0.2176$	
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.1122, wR2 = 0.2481$	
Coefficiente de extinción	Ninguno	

II.2.2.2.3. Racionalización de resultados.

La reacción, como hemos comentado, es estereoespecífica ya que sólo se forman los estereoisómeros Z en el doble enlace exocíclico. Ello puede ser racionalizado en el contexto del mecanismo de reacción. El carácter nucleofílico del carbono olefínico β de la tiazolidina (**51b** en el Esquema 49 que se incluye como ejemplo) quedó demostrado en los cálculos de cargas atómicas descritos en la sección II.1.1.5.3, y es también coherente con las posibilidades de deslocalización de los pares de electrones no compartidos de los átomos de

nitrógeno y azufre con la olefina exocíclica. La sustitución nucleofílica acílica en el cloruro de acetilo generaría los posibles intermedios **73a** y **73b** que podrían conducir a los correspondientes estereoisómeros *Z* y *E* por pérdida del hidrógeno α al carbonilo. Evidentemente, el proceso que conduce de **73a** a **74** debe estar cinéticamente favorecido ya que el estado de transición carece de la tensión estérica que originarían los grupos acetilo y *N*-fenilo al estar próximos (como en **73b**) y se beneficia de la interacción estabilizante 1,5-intra entre el oxígeno y el azufre (*Esquema 53*).



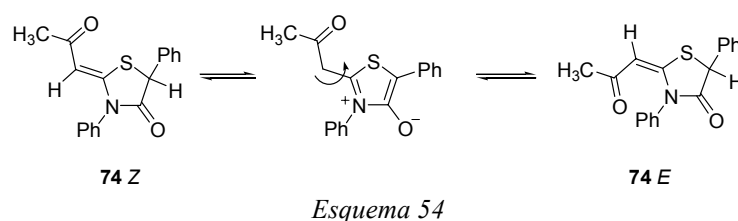
Esquema 53

Pudiera también pensarse en la posibilidad de que la obtención de isómeros *Z* tenga un origen termodinámico. En este sentido hemos llevado a cabo un estudio teórico sólo a nivel PM3 para observar la diferencia de estabilidad entre los distintos isómeros *Z* y *E* de los compuestos **74-77**. Como se puede observar en la *Tabla 28*, los isómeros *Z* son ligeramente más estables a este nivel (0,6-1,2 kcal/mol) que los correspondientes *E*. Obviamente, de existir un mecanismo fácil de interconversión, ambos estereoisómeros deberían ser observados en el equilibrio.

Tabla 28. Energía de los distintos isómeros Z/E de 74-77 a nivel PM3.

	74		75		76		77	
	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E
<i>E</i> (kcal/mol)	8.79	9.97	4.77	5.71	-0.84	0.21	-22.63	-23.23
ΔE (kcal/mol)	1.18		0.94		1.05		0.6	

Una posibilidad obvia de interconversión de los isómeros Z/E es a través de las correspondientes estructuras mesoiónicas (*Esquema 54*), que como ya se ha indicado (*Tabla 24*) nunca han sido observadas en estos compuestos mediante RMN.

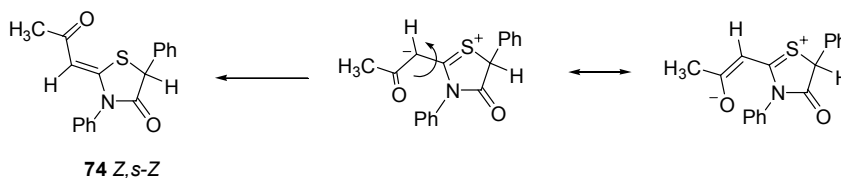


La *Tabla 29* muestra, en concordancia con lo que ocurriera en los sistemas mesoiónicos alquilsustituídos como **51-53**, **58** y **59** (ver apartado II.1.1.5), que cuando el doble enlace exocíclico posee un sustituyente acílico como en **74-77**, existe una fuerte diferencia de energía entre ambos tipos de estructuras, siendo el sistema tiazolidínico Z,s-Z aproximadamente 14 kcal/mol más estable que el correspondiente heterociclo mesoiónico. Esta diferencia de energía se amplía a ~18 kcal/mol si el cálculo se realizara a nivel B3LYP/6-31-G*. Ello puede justificar que estos últimos isómeros no coexistan en equilibrio con la tiazolidina, pero además, puede hacer pensar que la interconversión a través de un intermedio de naturaleza mesoiónica, necesitara superar una fuerte barrera energética.

Tabla 29. Diferencias de energía entre los tautómeros tiazolidínicos y mesoiónicos de 74-77.

Compuesto	Tautómero	Energía PM3 (kcal/mol)	ΔE PM3 (kcal/mol)	Energía B3LYP (kcal/mol)	ΔE B3LYP (kcal/mol)
74	Tiazolidínico Z,s-Z	8.79	14.58	-814724,338	18.88
	Mesoiónico	23.37		-814705,456	
75	Tiazolidínico Z,s-Z	4.77	14.83	-839394,583	18.54
	Mesoiónico	19.60		-839376,043	
76	Tiazolidínico Z,s-Z	-0.84	14.14	-864064,225	18.44
	Mesoiónico	13.30		-864045,782	
77	Tiazolidínico Z,s-Z	-22.63	14.83	-886581,334	19.79
	Mesoiónico	-7.80		-886561,537	

En ausencia de las estructuras mesoiónicas, es posible también plantear la interconversión Z/E mediante la participación de estructuras con separación de cargas como se observa en el *Esquema 55*, que claramente conducirían a los isómeros Z,s-Z, en los que se favorecen las mencionadas interacciones intramoleculares de no enlace S...O (1,5-intra) al tiempo que desaparecen las interacciones estéricas.



Esquema 55

Por último, hemos querido considerar también las predicciones de los cálculos en cuanto a la conformación del grupo acilo (s-Z). Para ello hemos comenzado haciendo un registro a nivel PM3 de la energía frente al ángulo diedro ϕ en el que

0° refleja la disposición eclipsada del ángulo diedro O=C-C-H, y posteriormente se giró cada 40° liberando el resto de los parámetros, en sentido contrario a las agujas del reloj.

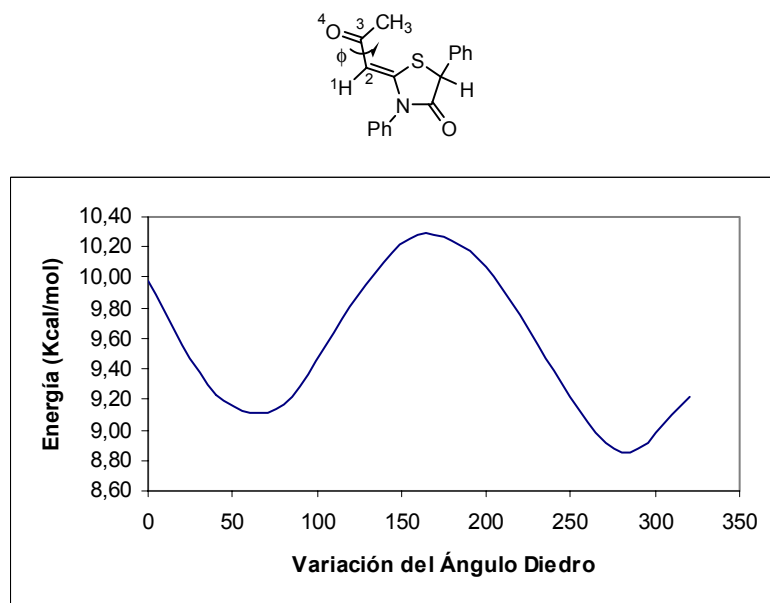


Figura 18. Energía frente al ángulo diedro ϕ en 74.

Como se observa en la *Figura 18*, a este nivel se encuentran dos mínimos en los que el carbonilo se sitúa claramente fuera del plano de la olefina, un mínimo local en el que el citado C=O se dispone *cis* al fenilo en C-5, y otro absoluto en el que se dispone *trans*. Si bien es cierto que las diferencias de energía entre los mínimos y máximos del registro son del orden de 1 kcal, no podemos pasar por alto que la difracción de rayos X muestra como más estable precisamente la estructura que el cálculo PM3 predice como máximo absoluto. No obstante, es algo comúnmente aceptado que las conformaciones preferentes en fase gaseosa y en disolución no necesariamente deben coincidir con las observadas en estado cristalino, ya que en el cristal pueden generarse interacciones intermoleculares propiciadas por el empaquetamiento en la red, y en disolución interacciones con las moléculas del disolvente, que estabilicen diferentes conformaciones.

Por otra parte debemos recordar aquí que no cualquier predicción de cualquier método de cálculo es correcta, y nuestro proceder habitual procura contrastar predicciones con evidencias experimentales.⁷³ Si bien es cierto que los cálculos semiempíricos PM3⁵⁵ a menudo están de acuerdo con los datos experimentales (ver apartado II.1.2.2.1), en trabajos anteriores hemos puesto de manifiesto la importancia del uso de métodos teóricos que incluyan algún tipo de correlación electrónica (ya sean *ab initio* o DFT),⁷⁴ práctica que se está convirtiendo en un principio básico de la química computacional moderna. Por todo ello las estructuras de mínima energía obtenidas a nivel PM3 se refinaron a nivel B3LYP⁵⁹ utilizando la base estándar 6-31G*,⁶⁰ sin ningún tipo de restricción. Se llegó así a las estructuras de mínima energía **74** *Z,s-Z* y **74** *Z,s-E* en las que, como se observa en la *Figura 19*, el grupo carbonilo se encuentra coplanar al doble enlace y a los sustituyentes del mismo N y S.

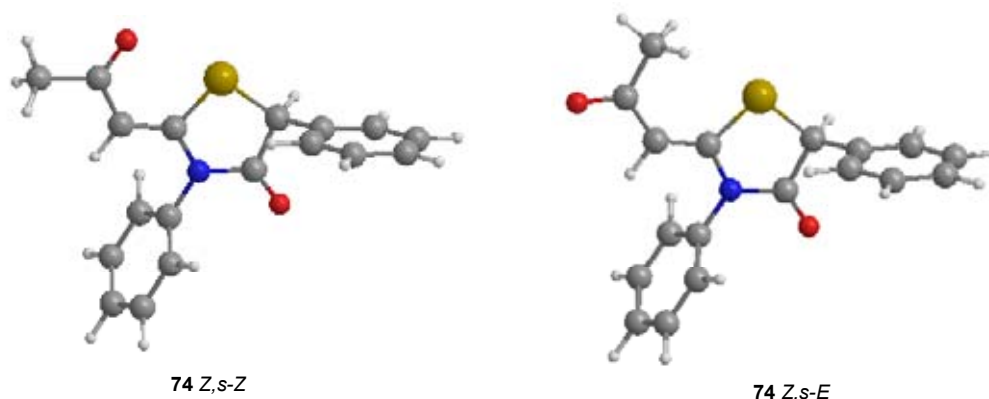


Figura 19. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP//6-31G de 74 Z,s-Z y 74 Z,s-E.*

Como muestra la *Tabla 30* claramente, la estructura **74** *Z,s-Z* es más estable a este nivel (6.1 kcal/mol sobre la **74** *Z,s-E*). Sin duda, los cálculos semiempíricos sobreestiman el componente estérico, mientras que los DFT ponen

⁷³ a) Ávalos, M.; Babiano, R.; Barneto, J. L.; Bravo, J. L.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7275. b) Ávalos, M.; Babiano, R.; Barneto, J. L.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1834.

de manifiesto interacciones orbitálicas entre el carbonilo y el azufre, que hacen también más estable a esta estructura en el cristal.

Tabla 30. Energía de las estructuras Z,s-Z y Z,s-E del compuesto 74.

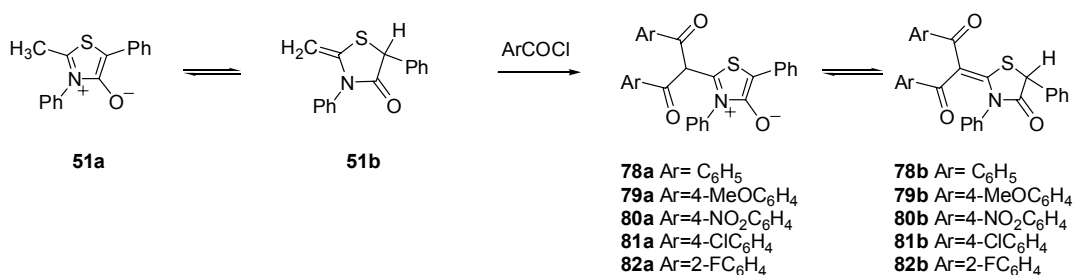
Compuesto	Energía (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)
74 Z,s-Z	-814724.3375	6.1
74 Z,s-E	-814718.1974	

⁷⁴ a) Borden, W. T.; Davidson, E. R. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 67. b) Pople, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1894.

II.2.2.3. Reacción de 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona con cloruros de acilo aromáticos.

II.2.2.3.1. Síntesis de 2-diacilmetil-1,3-tiazolio-4-olatos.

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado II.2.2.2, cuando se hizo reaccionar el sistema tautomérico **51** con cloruros de acilo aromáticos (2 moles) en diclorometano y en presencia de trietilamina (2 moles), se obtuvieron las 2-heteroaril-1,3-dicetonas **78-82**. En este caso (*Esquema 56*) la reacción no se detiene en la monosustitución, sino que continúa con el ataque de la olefina sobre una nueva molécula de cloruro de acilo para dar el compuesto disustituido. Las condiciones empleadas fueron muy suaves, ya que en todos los ejemplos ensayados la reacción procede a temperatura ambiente. Los productos puros se obtuvieron por cristalización de diclorometano, tras el lavado con agua y evaporación a presión reducida de la mezcla de reacción.



Esquema 56

A la vista de este comportamiento diferencial con los cloruros de acilo alifáticos, se programaron tres experiencias distintas con cloruro de benzóilo variando el número de moles de éste (y de trietilamina en la misma proporción), encontrándose siempre (*Tabla 31*) el mismo producto de reacción independientemente de los moles de reactivos. La utilización de excesos de

reactivo hace aumentar significativamente el rendimiento en el caso del cloruro de *p*-clorobenzóilo.

Tabla 31. Reacción de **51** con cloruros de ácido aromáticos.

Compuesto	R	RCOCl (equiv)	Et ₃ N (equiv)	Producto (%)	Relación Tautomérica ^a
78	C ₆ H ₅	2	2	78a (38)	>99:1
78	C ₆ H ₅	1	1	78a (72) ^b	>99:1
78	C ₆ H ₅	4	4	78a (42)	>99:1
79	4-MeOC ₆ H ₄	2	2	79a (73)	>99:1
80	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2	2	80a + 80b (78)	2:1
81	4-ClC ₆ H ₄	2	2	81a + 81b (55)	2.5:1
81	4-ClC ₆ H ₄	4	4	81a + 81b (72)	2.5:1
82	2-FC ₆ H ₄	2	2	82a (49)	>99:1

^a Determinado mediante RMN en CDCl₃. ^b Rendimiento calculado con respecto al reactivo limitante (PhCOCl).

En disolución de CDCl₃, el tautómero predominante en el equilibrio es el de estructura mesoiónica en el caso de **78**, **79** y **82** (Tabla 31), mientras que cuando el sustituyente del anillo fenílico de la cetona porta grupos electronegativos (-Cl ó -NO₂) en posición *para*, se obtiene una mezcla de la forma mesoiónica y la tiazolidínica.

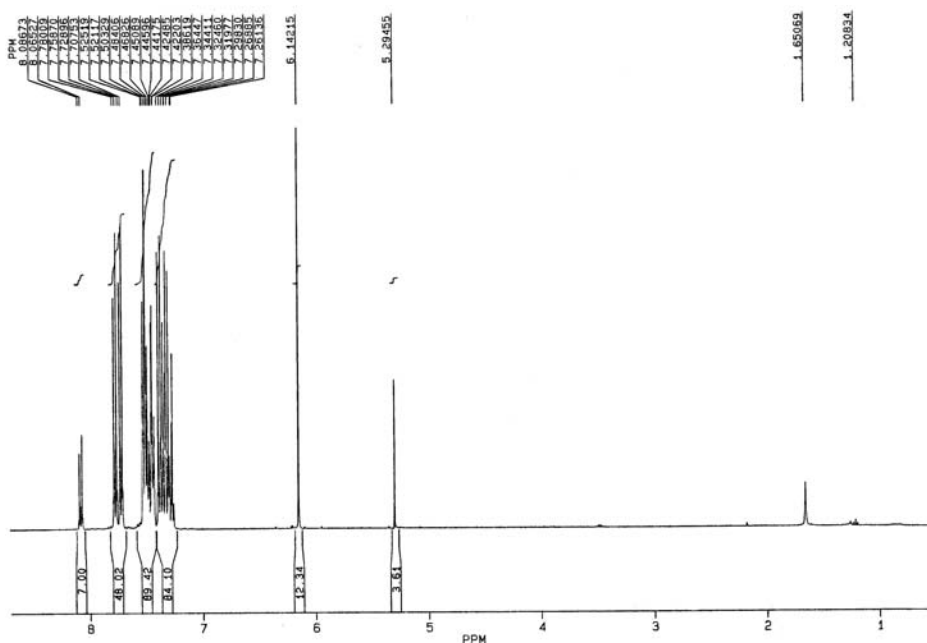
II.2.2.3.2. Determinación estructural.

En la Tabla 32 se muestra la señal de los compuestos **78-82** asignable al protón sobre el carbono exocíclico del tautómero mesoiónico que resuena a aproximadamente 6.2 ppm en todos los casos, y la señal del protón sobre el carbono tetraédrico (C5H) del tautómero tiazolidínico en **80** y **81**, que aparece a 5.30 ppm.

Tabla 32. Desplazamientos químicos (ppm) de ^1H -RMN de **78-82**.

Protón	Compuesto				
	78	79	80	81	82
C5H	-----	-----	5.30	5.30	-----
CH-C2	6.21	6.16	6.20	6.14	6.27

En **80** y **81** se encuentran en el equilibrio en CDCl_3 ambos tautómeros, como se observa en la *Figura 20* para el caso de **81**.

Figura 20. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **81**.

Los espectros de ^{13}C -RMN nuevamente están de acuerdo con la estructura de 1,3-dicetona. Es destacable la señal del carbono tetraédrico exocíclico alrededor de las 89 ppm, mientras que en los casos donde se obtiene mezcla de los tautómeros mesoiónico y tiazolidínico además de esta señal observamos la correspondiente al carbono terciario C5 (*Tabla 33*). Por otra parte el espectro de infrarrojo muestra

bandas de absorción a ~ 1760 y ~ 1630 cm^{-1} compatibles con las vibraciones de tensión de los grupos C=O y C-O⁻, respectivamente.

Tabla 33. Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C -RMN de **78-82**.

Carbono	Compuesto				
	78	79	80	81	82
C2	183.88	183.04	181.05	182.40	179.65
C4	163.04	164.56	161.40	162.23	163.41
C5	108.39	107.85	110.29	108.84	108.90
<u>C=C2</u>	-----	-----	144.58	141.39	-----
<u>CH-C2</u>	88.45	87.95	88.89	88.16	93.19
<u>COAr</u>	159.86	162.59	160.92	161.26	161.75
		161.52	159.89	160.11	160.78

II.2.2.3.3. Racionalización de resultados.

Hemos optimizado las energías y geometrías de los compuestos **78-82** para poder evaluar el comportamiento experimental observado. La *Figura 21* muestra las estructuras de los sistemas mesoiónico y tiazolidínico para el compuesto **81**. En ambos casos los anillos de fenilo y el heterociclo pentagonal muestran las disposiciones ya observadas en los sistemas 2-alquilados **51-53**, **58** y **59** (ver sección II.1.1.5.2). Por otra parte, es evidente el diferente entorno del sistema dicetónico en ambos casos (*Figura 21*).

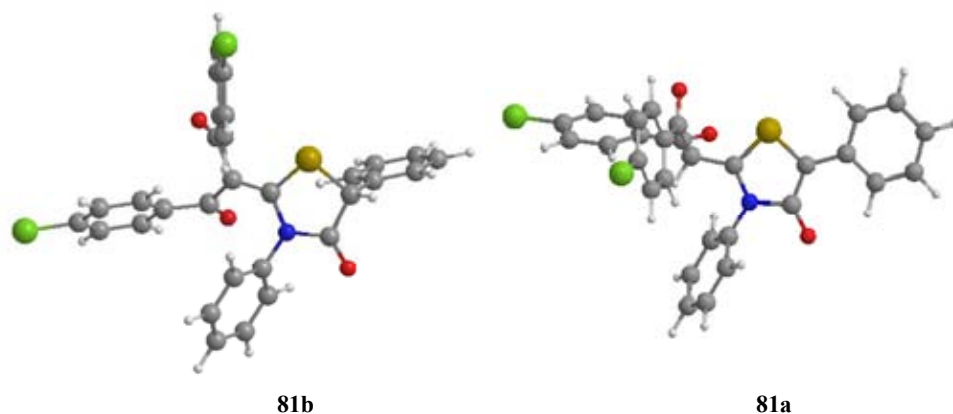


Figura 21. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP//6-31G* de la tiazolidina **81b** y la tiosmünchnona **81a**.

La Tabla 34 recoge las energías de **78-82** a nivel PM3 y B3LYP/6-31G*.

Tabla 34. Energías y diferencias de energía de los tautómeros de **78-82**.

Compuesto	Método de cálculo	Tautómero mesoiónico (kcal/mol)	Tautómero tiazolidínico (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)
78	PM3	61.64	45.35	16.30
	B3LYP	-1151121.89	-1151129.57	7.68
79	PM3	-15.61	-31.61	16.00
	B3LYP	-1294855.40	-1294861.00	5.60
80	PM3	47.71	30.96	16.75
	B3LYP	-1407771.04	-1407780.56	9.51
81	PM3	47.59	32.36	15.23
	B3LYP	-1727924.07	-1727931.66	7.59
82	PM3	-20.35	-36.56	16.21
	B3LYP	-1275659.16	-1275662.33	3.17

Observando los datos de la Tabla 34 podemos ver que tanto las energías calculadas a nivel PM3 como a nivel B3LYP muestran que el tautómero

tiazolidínico es el más estable. En este último método de cálculo, el DFT, que es considerablemente más preciso, el sistema tiazolidínico resulta ser entre 9,51 y 3,17 kcal/mol más estable que el sistema mesoiónico. Sorprende por ello que para los sistemas **78**, **79** y **82** sea el tautómero mesoiónico el único observable en disolución de CDCl₃, mientras que para **80** y **81** predomine en proporción 2,5:1.

Cuando comparamos las diferencias de energía entre el sistema tiazolidínico y mesoiónico (ver *Tabla 35*) en los tres tipos de compuestos obtenidos (2-alquiltioisomünchnonas **51-53**, **58** y **59**, cetonas **74-77**, y dicetonas **78-82**), se observa mayor estabilización de la estructura tiazolidínica en las cetonas **74-77**, para cálculos DFT (B3LYP/6-31-G*) en fase gaseosa. Quizás por ello, la estructura tiazolidínica es la única que se observa en disolución para los compuestos **74-77**. Como la diferencia de energía entre ambos sistemas se encuentra claramente por encima del error del método de cálculo, debe pensarse en una fuerte estabilización por el disolvente del sistema mesoiónico en todos los casos. Ello haría que el sistema mesoiónico se observara experimentalmente en los compuestos **51-53, 58** y **59**, y que predominara en las dicetonas **78-82**.

Tabla 35. Diferencias de energía (B3LYP/6-31G) de 51-53, 58, 59, 74-82.*

Compuesto (a:b)	AE (kcal/mol) a - b	Compuesto (a:b)	AE (kcal/mol) a - b	Compuesto (a:b)	AE (kcal/mol) a - b
51 (1:3.8)	3.59	74 (1:>99)	18.8	78 (>99:1)	7.68
52 (1:4.3)	3.90	75 (1:>99)	18.54	79 (>99:1)	5.60
53 (1:2.5)	4.2	76 (1:>99)	18.44	80 (2:1)	9.51
58 (1:2.3)	6.01	77 (1:>99)	19.79	81 (2.5:1)	7.59
59 (1:1.3)	5.62			82 (>99:1)	3.17

En resumen, el procedimiento descrito supone un fácil acceso a 2-heteroaril-1,3-dicetonas en condiciones de reacción más suaves y ventajosas que las que precisan otras vías tales como las que implican el uso de enolatos. De hecho, los

haluros de alqueno o arilo no reaccionan con enolatos excepto cuando se encuentran sustituidos por grupos muy electronegativos en posiciones *orto* o *para*, o se utilizan condiciones drásticas que propician la formación de bencinos como intermedios.⁷⁵

En el caso de **80** y **81** se observa la formación de una elevada proporción (~27%) de la correspondiente α -arilidén- β -dicetona. Aunque los compuestos 1,3-dicarbonílicos α,β -insaturados son accesibles mediante condensaciones de Knoevenagel o de Claisen mixta, son menos conocidos cuando el 1,3-dicarbonilo es una dicetona.⁷⁶ Si se conocen las β -dicetonas- δ,γ -insaturadas.⁷⁷

⁷⁵ Carruthers, W.; Coldham, I *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4th ed., University of Sheffield, cap. 1.

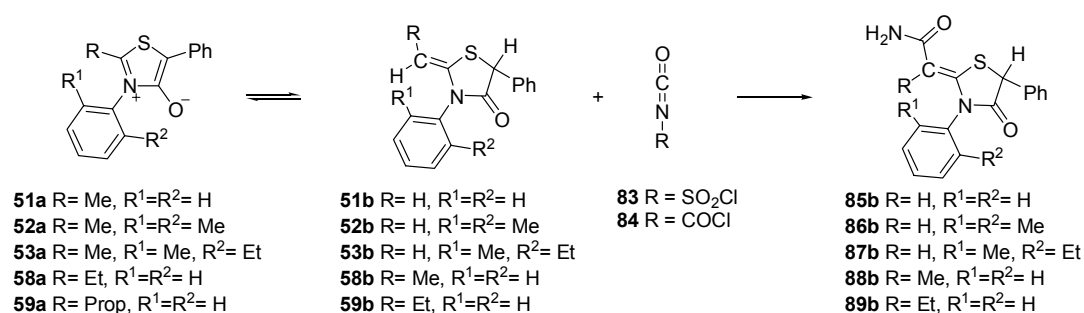
⁷⁶ Kel'in A. V. *Current Organic Chemistry* **2003**, 7, 1691.

⁷⁷ Linn, B. O.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6066.

II.2.2.4. Reacción de los sistemas 51-53, 58 y 59 con heterocumulenos.

II.2.2.4.1. Síntesis de 2-carboxamidoalquilidén-1,3-tiazolidín-4-onas.

Cuando los sistemas tautoméricos **51-53**, **58** y **59** se hicieron reaccionar en proporción 1:1 con clorosulfonilisocianato (**83**), o en el caso de **51** con el también activado clorocarbonilisocianato (**84**), en diclorometano a temperatura ambiente durante 1-4 horas, se obtuvieron las amidas **85b-89b**. Estos productos se aislaron mediante cromatografía en columna o preparativa, utilizando acetato de etilo-hexano 1:4 como eluyente (*Esquema 57*).



Esquema 57

En todos los casos se pudo observar cómo se había producido una unión C-C entre el carbono exocíclico en posición 2 y el heterocumulénico. También es conveniente reparar en que el lábil grupo clorosulfonilo se pierde, generando el grupo carboxamido, durante el aislamiento que, como se ha comentado, implica la purificación cromatográfica sobre SiO₂. La pérdida de este grupo en presencia de humedad ha sido frecuentemente descrita.⁷⁸

Ello también ocurre en el caso del grupo clorocarbonilo. El proceso global significa una síntesis sencilla de amidas primarias α,β-insaturadas, conjugadas con el anillo de 1,3-tiazolidín-4-ona a través de su posición 2.

⁷⁸ Craff, R. *Angew. Chem. Internat. Edit. Engl.* **1968**, 7, 172.

Como se observa en en la *Tabla 36*, los rendimientos oscilan entre el 40 y el 70 %. Como se muestra para **51**, la adición de un exceso de clorosulfonilisocianato no condujo en ninguna extensión observable a la formación del correspondiente compuesto disustituido en la posición exocíclica de la olefina.

Tabla 36. Reacción de 51 con isocianatos activados.

<i>Compuesto</i>	<i>Sustrato</i>	<i>RNCO (equiv)</i>	<i>Producto (%)</i>	<i>Relación Tautomérica^a</i>
85	51	$R = SO_2Cl (1.2)$	85b (58)	>99:1
85	51	$R = SO_2Cl (2.0)$	85b (55)	>99:1
85	51	$R = COCl (1.2)$	85b (65)	>99:1
86	52	$R = SO_2Cl (1.2)$	86b (50)	>99:1
87	53	$R = SO_2Cl (1.2)$	87b (40)	>99:1
88	58	$R = SO_2Cl (1.2)$	88b (68)	>99:1
89	59	$R = SO_2Cl (1.2)$	89b (70)	>99:1

^a Determinado mediante RMN en $CDCl_3$.

Todos los compuestos aislados se han caracterizado por resonancia magnética nuclear de protón y carbono, habiéndose observado siempre señales asignables únicamente al tautómero tiazolidínico. La esteoquímica *Z,s-Z*, que coloca próximos en el espacio al carbonilo del grupo carboxamida y al azufre es tentativa, y se ha propuesto por similitud con la observada mediante difracción de rayos X para el compuesto **74**.

Tabla 37. Desplazamientos químicos (ppm) de ¹H-RMN de **85-89**.

Protón	Compuesto				
	85^b	86^b	87^a	88^a	89^a
C2=CR	5.38 (s, 1H)	5.54 (s, 1H)	4.88 (s, 1H)	2.15 (s, 3H)	2.65 (q, 2H) 1.21 (t, 3H)
C5H	5.17	5.02	5.12	5.29	5.29
NH ₂	7.24	12.50 (sa)	6.36	9.01	9.11
	6.73		5.55	8.37	8.27

^a Determinado en CDCl₃. ^b Determinado en DMSO.

La *Tabla 37* muestra las señales significativas de ¹H-RMN, que están de acuerdo con su asignación estructural. Así, en todos los casos se observa el protón sobre C-5 del anillo a desplazamientos cercanos a los de las correspondientes estructuras tiazolidínicas **51b-53b**, **58b** y **59b**. También, **85b-87b** muestran un singlete en el rango de 4,88-5,38 ppm, que está de acuerdo con su naturaleza olefínica. Alternativamente, **88b** y **89b** muestran las señales correspondientes a los protones de un resto alquílico unido a la olefina (metilo y etilo). Asimismo se observan los protones sobre el nitrógeno, diferenciándose los desplazamientos *cis/trans*. Las posiciones de estos protones intercambiables de amida son lógicamente las que más fluctúan. En la *Figura 22* podemos observar el espectro de ¹H-RMN de **85**. En este compuesto se realizó una correlación ¹H-¹³C para diferenciar inequívocamente el protón olefínico y del unido a C5, ya que los carbonos =C y C5 resuenan a campos muy diferentes (a aproximadamente 95 y 49 ppm respectivamente en **84**, ver *Tabla 38*).

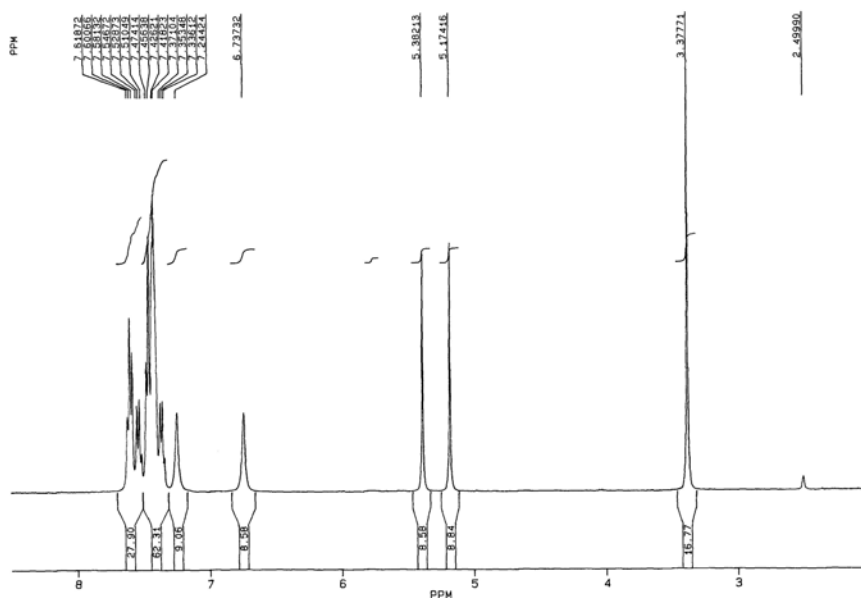


Figura 22. Espectro ^1H -RMN del compuesto **85** en DMSO.

La *Tabla 38* muestra los desplazamientos de ^{13}C -RMN de los productos **85b-89b**. En todos los casos, C2, C4 y C5 aparecen a desplazamientos similares a los observados para las estructuras tiazolidínicas **51b-53b**, **58b** y **59b**. Esta similitud en desplazamientos también se encuentra en el carbono olefínico exocíclico de **85b-87b**, que es terciario, y en el cuaternario de **88b** y **89b**. Los restos alquílicos unidos a la olefina de estos (metilo y etilo), muestran también idéntico desplazamiento que los de las tiazolidinas de partida (**58b** y **59b**). Por último, el carbonilo de amida resuena entre 168 y 172 ppm.

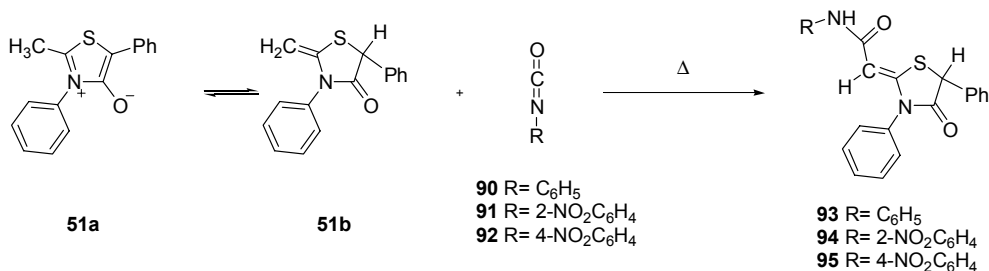
Tabla 38. Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C -RMN de **85-89**.

^{13}C -RMN	Compuesto				
	85 ^a	86 ^a	87 ^b	88 ^b	89 ^b
C2	152.7	150.07	150.2	149.52	150.85
C4	173.07	172.45	175.56	177.30	178.63
C5	49.24	48.89	50.15	51.12	51.28
CONH ₂	168.15	168.11	167.25	172.18	170.89
C2= <u>C</u> R	95.01	94.86	94.80	89.58	90.05

^a Determinado en DMSO. ^b Determinado en CDCl₃.

II.2.2.4.2. Síntesis de 2-(*N*-arilcarboxamidoalquilidén)-1,3-tiazolidín-4-onas.

Los isocianatos arílicos menos reactivos **90-92** reaccionan también con **51** para proporcionar las correspondientes *N*-arilcarboxamidotiazolidinonas **93b-96b** (Esquema 58). La reacción se llevó a cabo utilizando un exceso de arilisocianato en tolueno a reflujo, para que transcurriera en un tiempo aceptable (2-3 días). Como ocurría con el clorosulfonilisocianato, la reacción da lugar a amidas α,β -insaturadas, ahora *N*-sustituidas en función del isocianato de partida empleado. Los ensayos se han realizado sólo con **51**, debido a que la obtención de los otros compuestos mesoiónicos es más tediosa.



Esquema 58

También se ensayó la reacción de **51** con etilisocianato, y con isocianatos arílicos más ricos en electrones, como los *orto*- y *para*-metoxifenilisocianato. En estos casos la reacción no tiene lugar, aislándose el material de partida.

El estudio de RMN en disolución de **93-95** sólo mostró señales asignables a las estructuras tiazolidínicas. La Figura 23 muestra como ejemplo el espectro de ¹H-RMN de **94** en CDCl₃, en el que sorprende su sencillez. Los protones =CH y C5H son los que resuenan a campo más alto (5,36 y 5,16 ppm respectivamente), mientras que a campo más bajo resuenan los protones de los anillos de fenilo, entre los cuales algunos reflejan el desapantallamiento del grupo nitro. Por último, el singlete ancho a 10.09 ppm corresponde al NH.

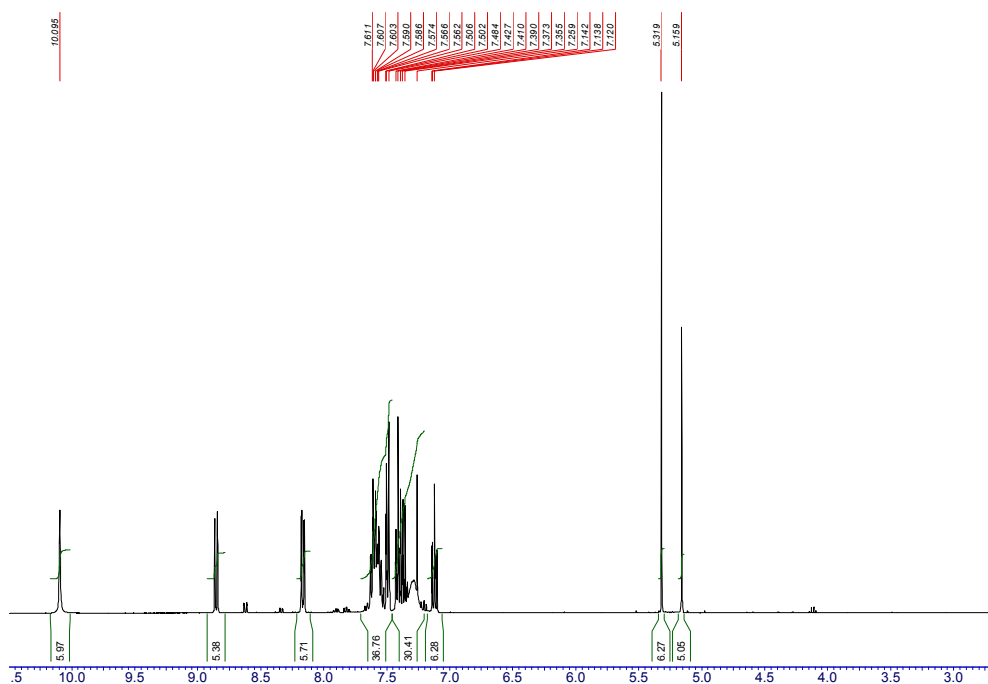


Figura 23. Espectro de ^1H -RMN para el compuesto **94**.

La Tabla 39 muestra una selección de las señales de ^1H -RMN observadas en **93b-95b**.

Tabla 39. Desplazamientos químicos (ppm) de ^1H -RMN en CDCl_3 de **93-95**.

Protón	Compuesto		
	93	94	95
C5H	4.73	5.16	5.15
$\text{CH}=\text{C2}$	5.14	5.32	5.35
NH	11.55	10.95	10.90

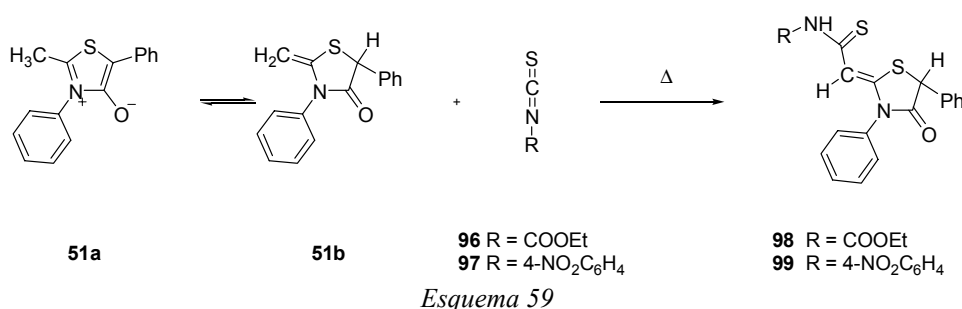
Los espectros de ^{13}C -RMN de **93b-95b** muestran resonancias similares a las observadas en otras estructuras tiazolidínicas (**51b-53b**, **58b** y **59b**). La Tabla 40 contiene los desplazamientos de carbonos seleccionados de estos compuestos.

Tabla 40. Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C -RMN en CDCl_3 de **93-95**.

Carbono	Compuesto		
	93	94	95
<i>C2</i>	159.81	158.13	158.02
<i>C4</i>	172.41	172.81	171.95
<i>C5</i>	50.34	50.22	51.85
$\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}2$	94.80	94.92	95.63
<i>CONH</i>	169.81	165.38	168.45

II.2.2.4.3. Síntesis de 2-N-tiocarboxamidoalquilidén-1,3-tiazolidín-4-onas

También se ha ensayado la reacción de **51** con diversos isotiocianatos, tanto a temperatura ambiente como en tolueno a reflujo. Sólo con los etoxicarbonil- (**96**) y *p*-nitrofenil- (**97**) isotiocianatos se pudo aislar (*Esquema 59*) la tioamida correspondiente (**98b** y **99b**).



La determinación estructural presentó alguna dificultad para el compuesto **98**, ya que su espectro de ¹H-RMN no muestra la resonancia de su protón olefínico (*Figura 24*) que debería aparecer aproximadamente a 5-6 ppm.

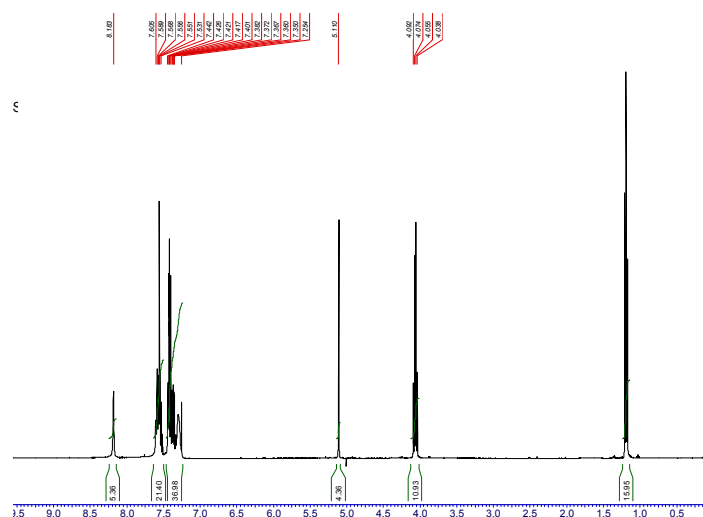


Figura 24. Espectro de 1H-RMN en CDCl₃ del compuesto 98.

La correlación ^1H - ^{13}C realizada (Figura 25) para este compuesto, muestra el citado protón muy desapantallado, en la zona de los protones aromáticos.

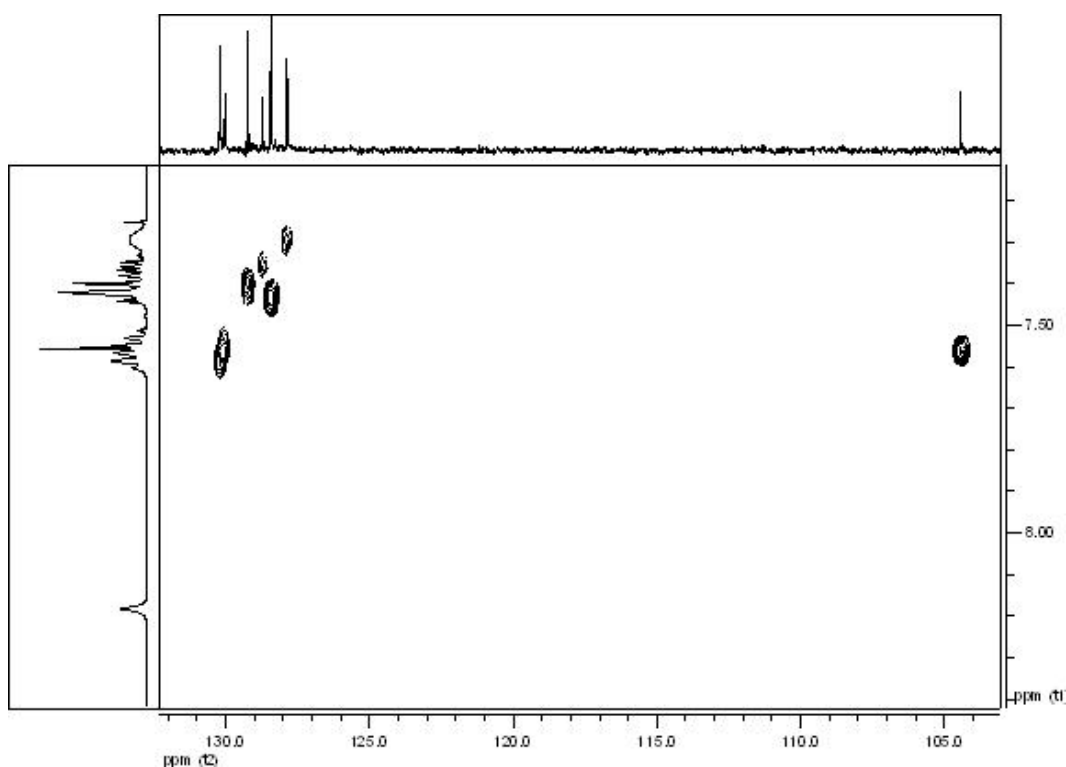
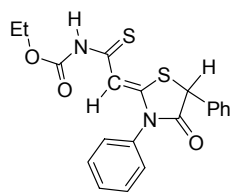


Figura 25. Ampliación de la correlación ^1H - ^{13}C del compuesto **98**.

Este fuerte desapantallamiento lo hemos explicado en relación con la estructura asignada a **98b**, que como se muestra en el *Esquema 60* sitúa el grupo tiocarbonilo y el carbonilo del carbamato en disposición *anti*, con lo que este último, situado cerca y en el plano de la olefina, debe ejercer un fuerte desapantallamiento en el protón olefínico, como hemos demostrado para otras estructuras relacionables.⁷³

**98b**

Esquema 60

La *Tabla 41* muestra los desplazamientos químicos de **98b** y **99b**.

Tabla 41. Desplazamientos químicos (ppm) de ¹H-RMN de 98 y 99.

Protón	Compuesto	
	98 ^a	99 ^b
C5H	5.10	5.44
CH=C2	7.55	6.17
NH	8.17	11.47

^a Determinado en CDCl₃. ^b Determinado en DMSO.

Además a estos compuestos se les ha practicado un análisis por espectroscopía de masas. Por ejemplo, para **98**, se observa el pico molecular M a 398.04 m/z, cuya intensidad es del 64 %, el pico M+1 a 399.1 m/z, cuya intensidad es del 84 % y el pico base a m/z a 280.02, que corresponde a la pérdida del grupo etoxicarbonilisotiocianato.

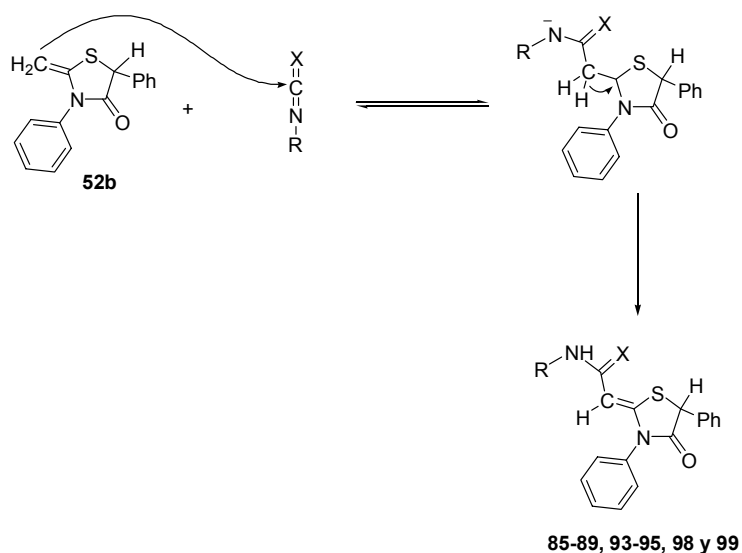
Con respecto al espectro de ¹³C-RMN (*Tabla 42*), lo más destacable con respecto a las amidas sustituidas obtenidas en el apartado II.2.2.4.2 son los desplazamientos de los grupos tiocarbonilo, que por el efecto de corriente de anillo en el plano del enlace carbono-azufre aparecen mucho más desapantallados que los grupos carbonilo.

Tabla 42. Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C -RMN de **98** y **99**.

Carbono	Compuesto	
	98 ^a	99 ^b
C4	165.77	166.47
C5	51.40	50.07
$\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}2$	104.45	105.67
CSNH	191.25	189.13

^a Determinado en CDCl_3 . ^b Determinado en DMSO.

El Esquema 61 resume una propuesta mecanística para la reacción de las 2-alquiltioisomüchnonas, con clorosulfonilisocianato (**83**), *N*-clorocarbonilisocianato (**84**) y con los arilisocianatos **90-92** e isotiocianatos **96** y **97**, también pobres en electrones. La etapa clave es el ataque nucleofílico del carbono exocíclico del heterociclo al carbono del heterocumuleno. Después se produce una prototropía que elimina la separación de carga del intermedio inicialmente formado.



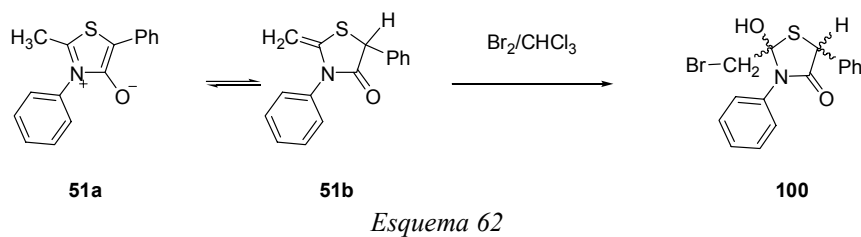
En conclusión, en los apartados anteriores hemos desarrollado nuevas síntesis de cetonas α,β -insaturadas por reacción de 2-alciltioisomuchnonas con haluros de acilo alifáticos, y de 1,3-dicetonas- α, β -insaturadas por reacción con haluros de ácidos aromáticos. En este apartado hemos desarrollado nuevas síntesis de (tio)amidas- α,β -insaturadas por reacción con heterocumulenos. En cuanto a posibles vías de acceso a este tipo de compuesto mediante reacciones clásicas, hay que destacar que, en general, las acilaciones de enoles se ven muy dificultadas cuando coexisten otras funciones susceptibles de complejarse.⁷⁹ La condensación de Claisen, aldólica y otras, tienden a generar productos de autocondensación, aunque el problema se intenta evitar mediante la utilización de técnicas de inmovilización.⁸⁰ Por otra parte, los ésteres de ácidos aromáticos se utilizan poco en la condensación cruzada de Claisen, ya que son mucho menos reactivos que los carbonatos o formiatos.

⁷⁹ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, 2001; p. 732,741.

⁸⁰ Ley, S. V.; Baxendale, I. R. *Nature Rev.: Drug Discovery* **2002**, *1*, 573.

II.2.2.5. Reacción del sistema **51** con bromo.

Por último, hemos querido analizar la reactividad de este sistema mesoiónico con un reactivo electrofílico no carbonílico, como es el caso de los halógenos. Cuando se hizo reaccionar **51** con un exceso de bromo en cloroformo, se observó pasadas 48 horas la formación de un nuevo producto, que se identificó como **100** (Esquema 62).



La Figura 26 muestra el espectro de ^1H -RMN del compuesto **100**.

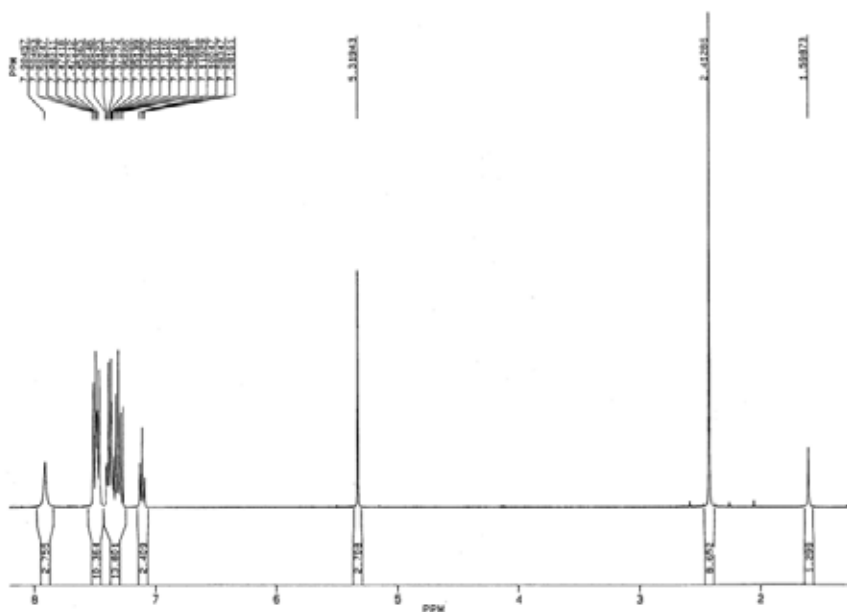


Figura 26. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 del compuesto **100**.

La *Tabla 43* recoge la asignación de sus señales más características. El desplazamiento del metileno se explica asumiendo que en la halohidrina el grupo hidroxilo ocupa la posición 2 del heterociclo, ya que la regioquímica alternativa provocaría que las señales de éste resonasen a campos más bajos. El protón que resuena a 7.90 ppm desaparece en un intercambio lento con agua deuterada, por lo que la hemos asignado al grupo hidroxilo.

*Tabla 43. Desplazamientos químicos (ppm) de ^1H -RMN en CDCl_3 de **100**.*

<i>Protón</i>	100
<i>C5H</i>	5.32 (s, 1H)
<i>CH₂Br</i>	2.41 (s, 2H)
<i>OH</i>	7.90 (sa, 1H)

La *Tabla 44* muestra señales de ^{13}C -RMN, similares a las tiazolidinas obtenidas previamente.

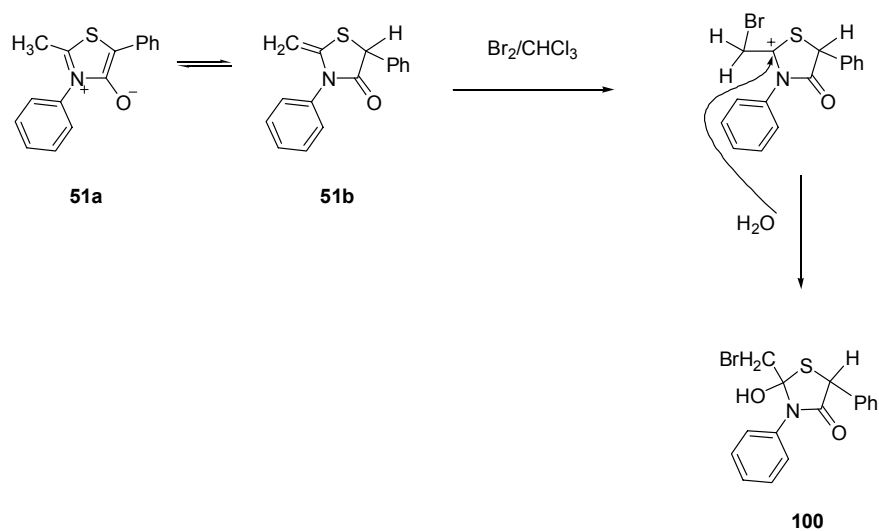
*Tabla 44. Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C -RMN en CDCl_3 de **100**.*

<i>Carbono</i>	100
<i>C2</i>	167.10
<i>C4</i>	195.72
<i>C5</i>	52.36
<i>CH₂-Br</i>	30.17

En cuanto a la estereoquímica relativa de los carbonos C2 y C5, la inestabilidad de este compuesto en disolución impidió abordar su estudio nOe, como se ha hecho para otras estructuras comparables que han mostrado configuración relativa

trans entre el grupo adicionado a la posición 2 (hidroxilo, alcóxido ó tioalcóxido) y el fenilo en C5 (ver sección II.2.3).

Esta reacción se puede racionalizar aceptando el esquema general de formación de halohidrinas. En la regioquímica propuesta, una carga positiva en el carbono C2 quedaría estabilizada por resonancia con los pares de electrones no compartidos de los átomos de nitrógeno y azufre (*Esquema 63*).⁸¹ El posterior ataque de una molécula de agua proveniente de la humedad del disolvente llevaría a la formación del compuesto **100**.



Esquema 63

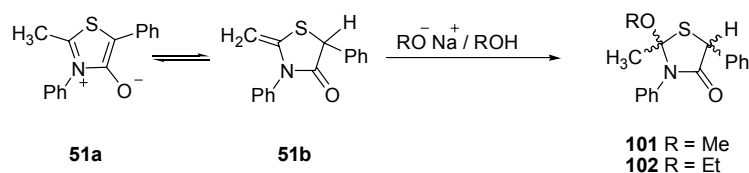
⁸¹ Boguslavskaya, L. S. *Russ. Chem. Rev.* **1972**, *41*, 740.

II.2.3. Reacción con reactivos nucleofílicos.

Como vimos en el apartado II.1.1.5.3, mientras que el carbono exocíclico (C6) presenta densidad de carga negativa, el carbono C2 del anillo heterocíclico la tiene positiva. En vista de ello, decidimos ensayar también la reacción de los sistemas mesoiónicos con reactivos nucleofílicos.

II.2.3.1. Reacciones con alcóxidos.

Cuando a una disolución alcohólica de **51** se añade una cantidad catalítica de un alcóxido, se produce la adición de un mol del alcohol (*Esquema 64*). Las reacciones se completaron en unas horas y los compuestos **101** y **102** se aislaron por cristalización. Formalmente, el alcóxido se une a la posición 2 del heterociclo, y el protón al carbono exocíclico de la tiazolidina.



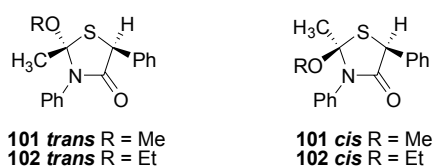
Esquema 64

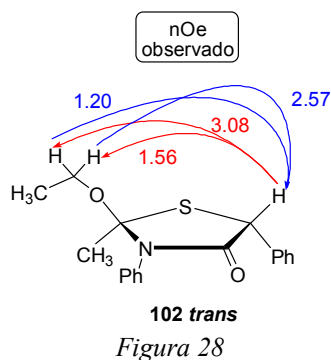
En las *Tabla 45* se muestran los desplazamientos de ^1H -RMN de los protones seleccionados de estos compuestos. Es de destacar que el protón en C5 resuena en la región en que lo hacen las tiazolidinas **51b-53b**, **58b** y **59b**, que muestran idéntico esquema de sustitución para este carbono.

Tabla 45. Desplazamientos químicos (ppm) de ^1H -RMN en CDCl_3 de **101** y **102**.

Protón	101	102
C5H	5.20	5.17
$\text{CH}_3\text{-C2}$	1.79	1.78
OR-C2	3.56 (s, 3H, CH_3O)	3.99 (dq, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) 3.65 (dq, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$)

Los compuestos **101** y **102** presentan dos centros quirales, por lo que la estructura del *Esquema 64* representa a cuatro estereoisómeros, que son dos parejas de enantiómeros de estereoquímica relativa *cis* y *trans* (*Figura 27*). Sorprendentemente, los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de estos compuestos muestran un único conjunto de señales que debe corresponder a una pareja de enantiómeros, como observamos en la *Figura 29* para **102**. Los protones metilénicos de éste se encuentran diferenciados ya que son diastereotópicos (*Figura 29*). Hemos asignado a los compuestos obtenidos la estereoquímica *trans* en función de las experiencias nOe practicadas, que se muestran en la *Figura 28*.

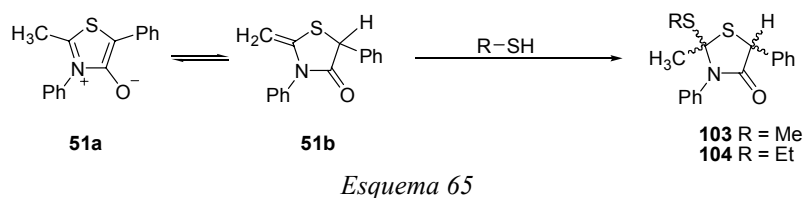
*Figura 27*



Las experiencias de nOe realizadas sobre el compuesto **102**, mostraron la existencia de este efecto entre el protón situado en C5 y los protones metilénicos unidos al oxígeno. Por otra parte, la presencia de dos anillos de fenilo en las posiciones 3 y 5, impidieron establecer un vínculo entre el metilo unido a C2 y estos, ya que aunque existe un claro efecto nOe (1.46), no se puede adjudicar a uno u otro fenilo al ser indistinguibles. Aun así, el resultado positivo entre el metileno y el protón sobre C5 nos permite asignar tentativamente la configuración relativa *trans* a la pareja de diastereómeros **102**, y por analogía a **101** que no es suficientemente estable en disolución como para realizar los experimentos análogos. Este resultado sugiere que la reacción es altamente estereoselectiva, quedando el grupo alcóxido en la cara opuesta a la que ocupa el grupo fenilo en C5.

II.2.3.2. Reacciones con tioles alifáticos.

El sistema heterocíclico **51** reacciona con tioles como el metanotiol y etanotiol, generando también el producto de adición. En este caso, probablemente debido a la mayor acidez de estos respecto a los alcoholes, el proceso evoluciona sin necesidad de catálisis y los productos **103** y **104** se obtuvieron por cristalización (*Esquema 65*).

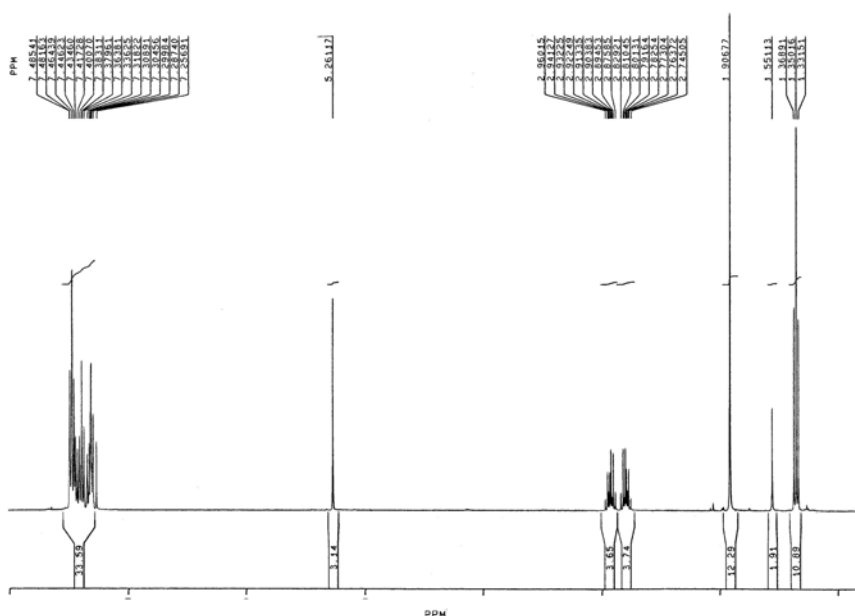


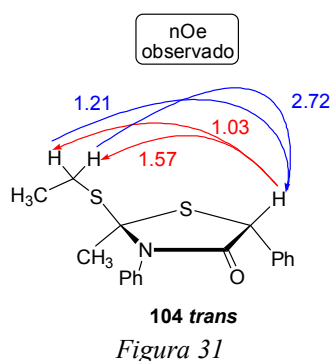
La *Tabla 47* muestra los desplazamientos de ^1H -RMN de protones seleccionados.

*Tabla 47. Desplazamientos químicos (ppm) de ^1H -RMN en CDCl_3 de **103** y **104**.*

<i>Protón</i>	103	104
<i>C5H</i>	5.24	5.26
<i>CH₃-C2</i>	1.88	1.91
<i>SR-C2</i>	2.29 (s, 3H, CH ₃ S)	2.91 (dq, 1H, CH ₃ CH ₂ S) 2.78 (dq, 1H, CH ₃ CH ₂ S)

La *Figura 30* muestra como ejemplo el espectro de protones de **104**. Curiosamente, los protones metilénicos presentan para este compuesto menor diferencia de desplazamientos que sus homólogos de **102**.





II.2.3.2.1. Estudio teórico.

Hemos realizado un estudio teórico a nivel PM3 para estas reacciones, consideradas en el vacío y en ausencia de catalizador. Para la reacción de **51** con etanol o etanotiol, como vemos en la *Figura 32*, la energía de activación del proceso que da lugar a **102** es bastante elevada (51.70 kcal/mol) comparada con la energía del proceso de formación de **104** (22.05 kcal/mol). Esta es una posible explicación de por qué en la primera reacción fue necesaria la adición de catalizador (etóxido sódico), y en la segunda no. En ambas, la estabilización del producto sobre los reactivos hace que la reacción sea exotérmica.

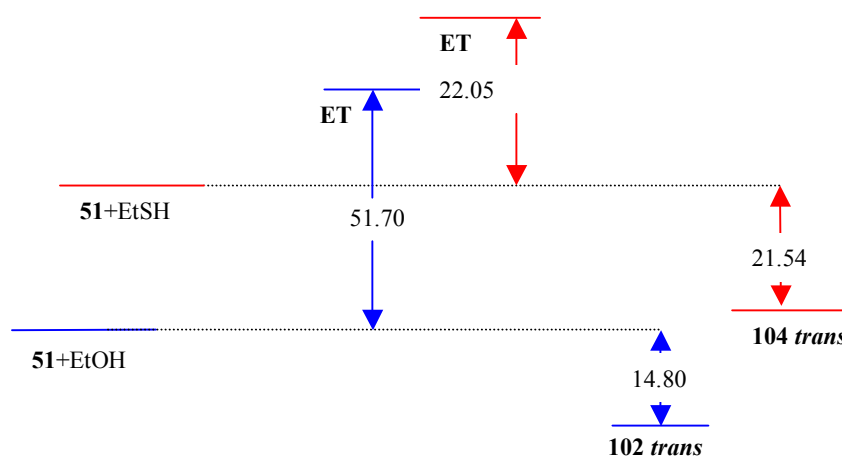


Figura 32. Diagrama de estabilidades de los reactivos, productos y estados de transición en la formación de 102 y 104.

Con respecto a la geometría de los estados de transición (*Figura 33*), podemos observar en ambos casos cómo el heterociclo inicial ha perdido la aromaticidad, adoptando una estructura no plana donde los dos enlaces C-S forman un ángulo cercano a los 80° con el resto del heterociclo, permitiendo de esta manera el acercamiento de la molécula nucleofílica. En este mecanismo es fácil aceptar que la formación de los productos mayoritarios sean los **102** o **104** *trans* en condiciones de control cinético, ya que el protón que se incorpora a C5 del heterociclo procede de la molécula de etanol/etanotiol, entrando tanto el nucleófilo como el protón por la misma cara del heterociclo.

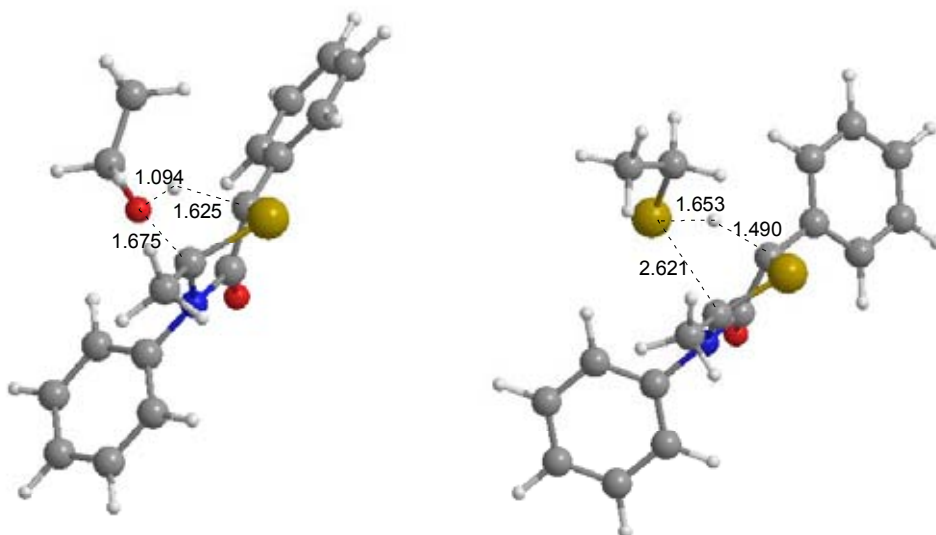


Figura 33. Estados de transición de las reacciones que dan lugar a 102 y 104.

Podemos observar también que en el estado de transición que da lugar a **104**, la distancia del enlace S-C en formación es mucho mayor (2.621 Å) que la del que conduce a **102** (1.675 Å), debido al mayor volumen del átomo de azufre. Ambos estados de transición poseen una única frecuencia negativa asociada a la formación de los nuevos enlaces (C-X y C-H) y la ruptura de los enlaces O-H y S-H.

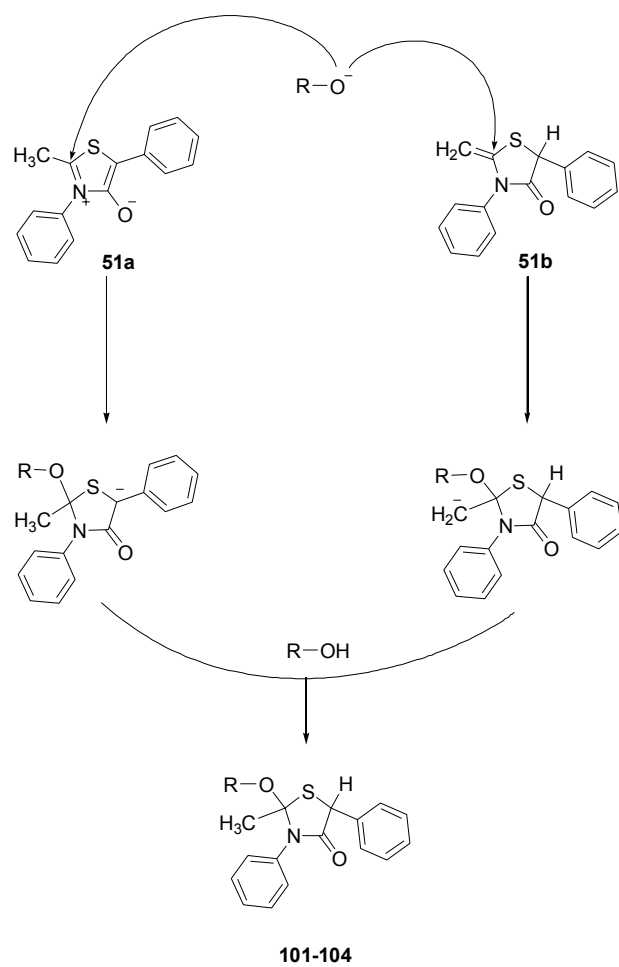
La *Tabla 49* muestra que los compuestos **101-104** *trans* son también los productos de control termodinámico del proceso, aunque la diferencia de energía

encontrada es muy pequeña en el nivel de cálculo al que se ha realizado la optimización (PM3).

Tabla 49. Energías de los productos **101-104** (cis/trans) a nivel PM3.

Compuesto	Energía (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)
101 cis	-4,36087727	0,65
101 trans	-5,011667373	
102 cis	-10,0650641	0,72
102 trans	-10,78826883	
103 cis	34,7337176	0,35
103 trans	34,38337904	
104 cis	30,4402976	0,20
104 trans	30,23780028	

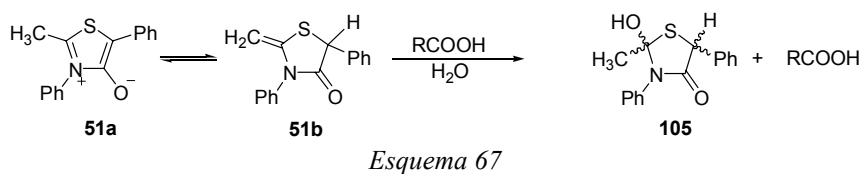
Por otra parte, la reacción con alcoholes en presencia de catalizador se puede racionalizar (*Esquema 66*) mediante un mecanismo en el que el ataque del alcóxido a la posición 2 del heterociclo (del mesoiónico o de la tiazolidina) sería la etapa clave. Después, la especie cargada resultante evoluciona hacia el producto final captando un protón del alcohol del medio de reacción.



Esquema 66

II.2.3.3. Reacciones con ácidos alifáticos.

El sistema **51** reacciona también con nucleófilos débiles, como son los ácidos alifáticos. Cuando una disolución de éste en ácido fórmico, acético o propiónico, se cataliza con hidróxido sódico y se mantiene a temperatura ambiente, se observa durante 48 horas su transformación en **105**, que pudo cristalizarse con moderado rendimiento tras su purificación por cromatografía en columna. El producto obtenido, independientemente del ácido utilizado, es formalmente el resultado de la adición de una molécula de agua. Un grupo hidroxilo se une a la posición 2 del heterociclo, y el protón al carbono exocíclico de la tiazolidina o al carbono C5 del compuesto mesoiónico (*Esquema 67*).



La *Tabla 50* muestra los datos de ^1H -RMN del derivado obtenido en los tres casos. El grupo hidroxilo aparece como un singlete ancho a campos muy bajos (~ 8 ppm) intercambiable con agua deuterada. Este grupo puede asignarse también inequívocamente a partir del espectro de infrarrojo (por ejemplo, presenta una señal ancha a 3282 cm^{-1} debida a la $\nu_{\text{O-H}}$).

Tabla 50. Desplazamientos químicos (ppm) de ^1H -RMN en CDCl_3 de **105**.

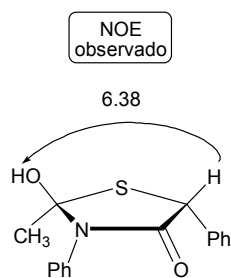
Protón	105
C5H	5.35 (s, 1H)
$\text{CH}_3\text{-C2}$	2.38 (s, 3H)
OH-C2	8.10 (sa)

En el espectro de ^{13}C -RMN podemos identificar (Tabla 51) las señales correspondientes al carbono primario ($\text{CH}_3\text{-C2}$), terciario (C5) y a los cuaternarios C2 y C4.

Tabla 51. Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C -RMN en CDCl_3 del compuesto **105**.

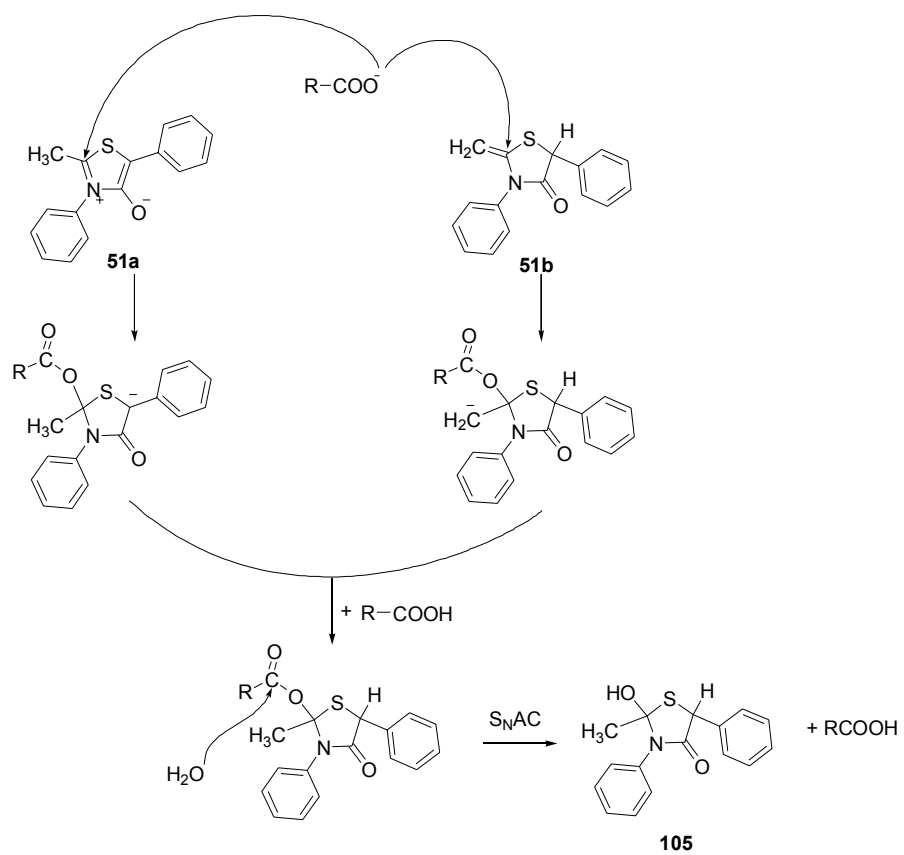
Carbono	105
C2	167.17
C4	195.65
C5	52.52
$\text{CH}_3\text{-C2}$	30.11

La estereoquímica del compuesto **105** ha sido asignada también sobre la base de las experiencias nOe realizadas. Como se observa en la Figura 34, la señal del protón hidroxílico se intensifica cuando saturamos la resonancia del protón en C5, ello nos permite proponer para la pareja de enantiómeros aislada la configuración relativa *trans*.



105 trans
Figura 34

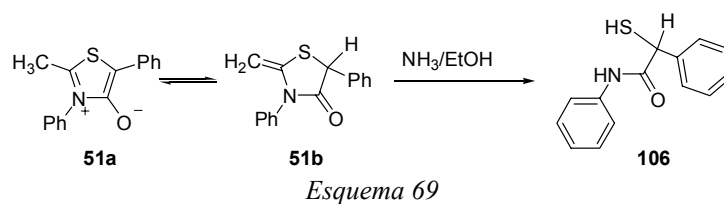
Podemos racionalizar el resultado obtenido (*Esquema 68*) mediante el ataque inicial de la molécula de ácido a la posición 2 del heterociclo mesoiónico, o bien de su tautómero tiazolidínico. La especie carbaniónica intermedia generada evolucionaría tomando un protón del medio ácido en el que ocurre la reacción, para conducir a un nuevo intermedio que, aunque neutro, no debe presentar considerable estabilidad en las condiciones de reacción, a juzgar por su agrupación que podemos clasificar como tiohemiactalica. La hidrólisis de este intermedio regenera el ácido inicial y da lugar al producto **105**.



Esquema 68

II.2.3.4. Reacción con amoníaco.

Por tratamiento con una disolución de amoníaco en etanol, el compuesto **51** se transforma después de 3 días en el compuesto **106**, que se separó como un sólido blanco muy insoluble (*Esquema 69*).



Con respecto a su determinación estructural, se asignaron inequívocamente en su espectro de $^1\text{H-RMN}$ la resonancia del protón del carbono terciario, que procede del situado en C5 del heterociclo, y la del NH de amida que es una señal ancha fácilmente intercambiable (*Tabla 52, Figura 35*).

*Tabla 52. Desplazamientos químicos (ppm) de $^1\text{H-RMN}$ en DMSO de **106**.*

<i>Protón</i>	106
<i>NH</i>	10.63
<i>C2H</i>	5.34

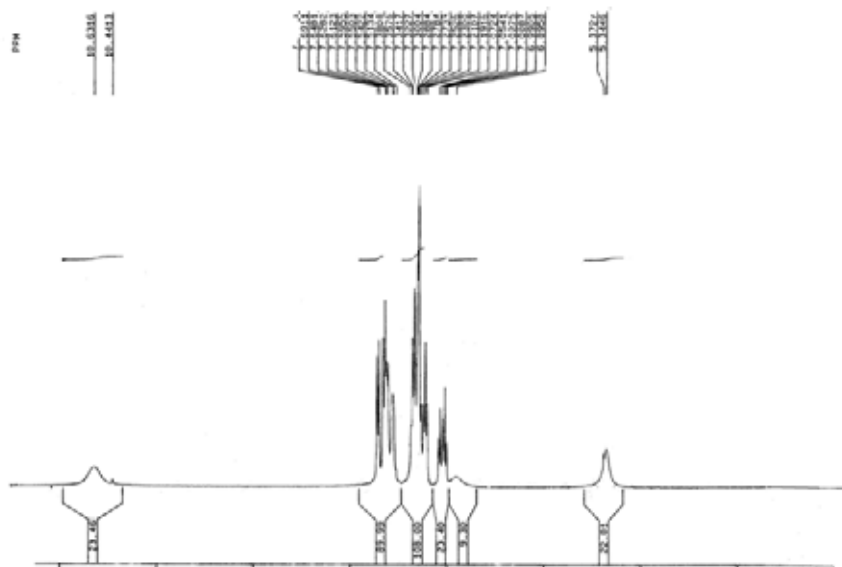


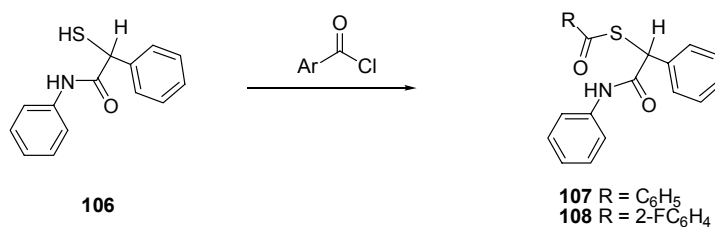
Figura 35. Espectro de ^1H -RMN en DMSO del compuesto **106**.

Con respecto al espectro de ^{13}C -RMN, podemos destacar las señales del carbonilo y del carbono terciario (Tabla 53).

Tabla 53. Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C -RMN en DMSO de **106**.

Carbono	106
C2	59.61
CO	167.74

La estructura del compuesto **106** quedó totalmente demostrada a través de sus derivados **107** y **108**, obtenidos por reacción con haluros de acilo aromáticos (Esquema 70).



Esquema 70

La *Figura 36* muestra la estructura del compuesto **107**, determinada inequívocamente a partir de su difractograma de rayos X.

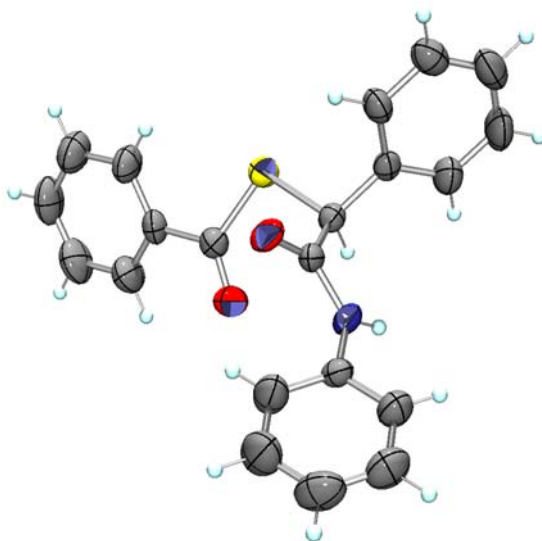
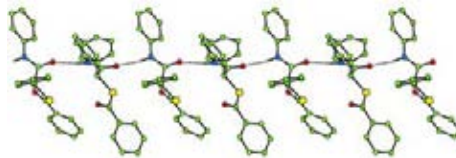


Figura 36. Diagrama Ortep del compuesto 107.

La *Tabla 54* nos muestra los datos más relevantes de la estructura cristalina de este compuesto, así como de su celdilla unidad y del tipo de empaquetamiento de las moléculas en el cristal. Se observa además cómo existe una interacción intermolecular en estado cristalino, observándose un puente de hidrógeno entre el oxígeno del carbonilo amídico y el hidrógeno unido al nitrógeno del mismo grupo.

Tabla 54. Datos del cristal y refinamiento de estructura del compuesto **107**.

Fórmula empírica	$C_{21}H_{17}NO_2S$	
Peso molecular	347.42	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial de simetría	$P2_1/c$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 9.8782(6)$ Å	$\beta = 96.941(3)^\circ$
	$b = 18.1661(12)$ Å	
	$c = 9.8954(4)$ Å	
Volumen	$1762.70(17)$ Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.309 Mg / m ³	
Coefficiente de absorción	0.197 mm ⁻¹	
F(000)	728	
Tamaño del cristal	$0.20 \times 0.10 \times 0.10$ mm ³	
rango θ para recolección de datos	$2.97 - 20.87^\circ$	
Rango de indexación	$-9 \leq h \leq 8, -17 \leq k \leq 17, -9 \leq l \leq 9$	
Número de reflexiones recogidas	5712	
Reflexiones independientes	1808 [$R_{int} = 0.0517$]	
Completo a $\theta = 20.87^\circ$	97.5 %	
Max. y min. de transmisión	0.9806 and 0.9616	
Bondad en F^2	1.024	
Índices R finales [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	$R1 = 0.0338, wR2 = 0.0721$	
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0560, wR2 = 0.0793$	
Coefficiente de extinción	0.0042(9)	

Respecto a los espectros de ¹H-RMN de **107** y **108**, podemos observar en la Tabla 55 que las señales de C2H aparecen como singletes perfectamente definidos a similares desplazamientos que la homóloga del producto de partida.

Tabla 55. Desplazamientos químicos (ppm) de ¹H-RMN en CDCl₃ de **107** y **108**.

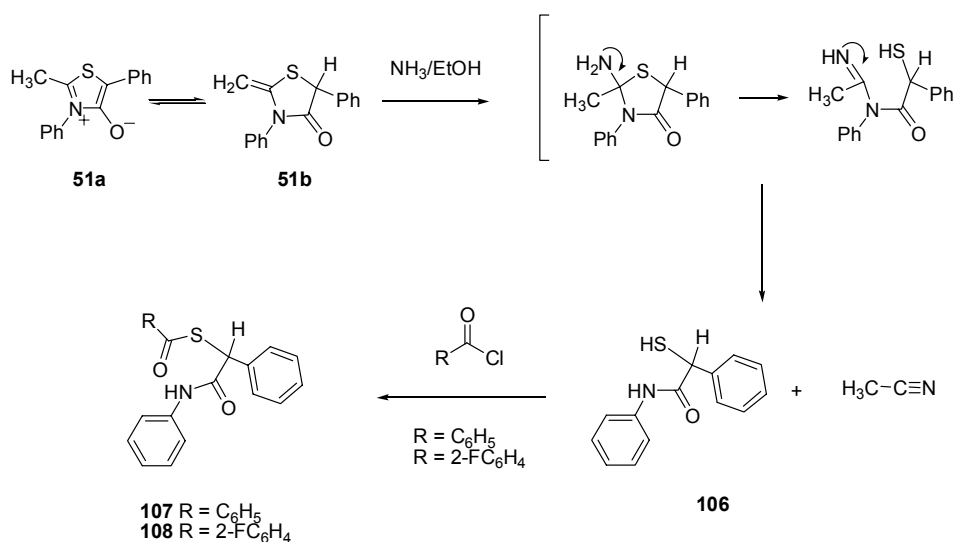
Señal	107	108
C2H	5.52	5.58
NH	8.08	8.33

En los datos de ^{13}C -RMN de los compuestos **107** y **108** es destacable el desapantallamiento que muestran las señales de los carbonilos de los grupos benzoiltio en relación a los de amida (Tabla 56)

Tabla 56. Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C -RMN en CDCl_3 de **107** y **108**.

Carbono	107	108
C2	52.16	52.81
CONH	167.17	167.22
COS	191.61	188.36

Respecto al mecanismo, proponemos un ataque inicial del amoníaco sobre el carbono 2 del sistema **51**, para provocar la formación de un intermedio que evoluciona con la pérdida de acetonitrilo para proporcionar un α -amidotiolo (Esquema 71). Cuando a **105** así obtenido se le hizo reaccionar con cloruros de acilo aromáticos, se obtuvieron los derivados **107** y **108**.



Esquema 71

II.2.4. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de las tiosomünchnonas.

Como se ha comentado en la introducción, sección I.1, la química clásica de los compuestos mesoiónicos se caracteriza por sus reacciones de cicloadición dipolar [3+2].^{2,3,15,16} En este sentido, si las 2-alquiltiosomünchnonas se encuentran en equilibrio con cantidades apreciables de los sistemas mesoiónicos, deben presentar esta reactividad.

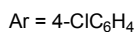
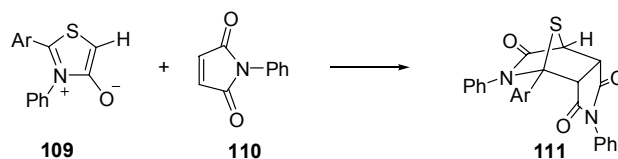
II.2.4.1. Cicloadiciones con dobles enlaces carbono-carbono.

II.2.4.1.1. Antecedentes.

Se ha descrito⁸² que los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato di- y trisustituidos forman cicloadductos estables frente a dipolarófilos etilénicos como 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 ha podido aislarse ningún producto mayoritario de las reacciones con norborneno, norbornadieno, tetracianoetileno, 4-cianopiridina y chalcona. Las olefinas ricas en electrones tales como etil vinil éter originan mezclas de reacción complejas de las que no pudo aislarse ningún producto.⁸²

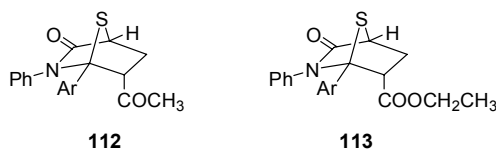
El compuesto **109** reaccionó con *N*-fenilmaleimida (**110**) en benceno a 80° C dando un cicloadducto estable **111**. La configuración *endo* se asignó con ayuda del espectro de ¹H-RMN y por comparación con un aducto similar formado con anhídrido maleico (*Esquema 72*).

⁸² Potts, K. T.; Baum, J.; Houghton, E. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3631.



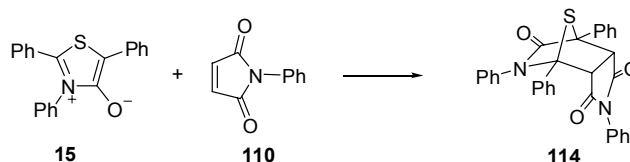
Esquema 72

Con olefinas asimétricas como metil vinil cetona y acrilato de etilo, se obtuvieron los cicloaductos **112** y **113**, respectivamente.⁸² La presencia en ellos del protón en C-4 facilitó su asignación configuracional.



La reacción del compuesto **109** con *trans*-dibenzoilétileno, *N*-fenilmaleimida, fumarato de etilo y anhídrido maleico, originó cicloaductos estables que se obtuvieron en una sola forma estereoquímica. En cambio, la metil vinil cetona proporcionó mezclas de cicloaductos *exo* y *endo*. Por otra parte, el acrilonitrilo y el metacrilato de etilo dieron predominantemente un isómero, observándose el otro mediante cromatografía en capa fina.⁸²

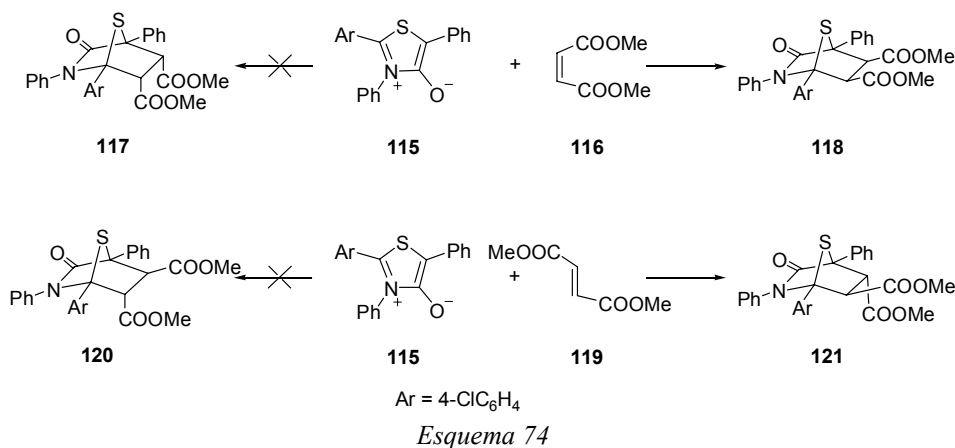
En comparación con **109**, la estructura de **15** incorpora un fenilo en C-5, ello ocasiona una reducción significativa de la velocidad de reacción con *N*-fenilmaleimida. De nuevo el aducto *endo* **114** fue el único producto obtenido en esta reacción (Esquema 73).



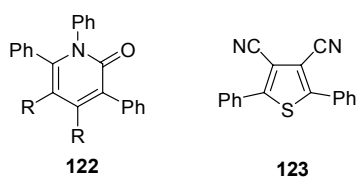
Esquema 73

La reacción de **115** con maleato (**116**) y fumarato de dimetilo (**119**) originó cicloaductos estables.⁸² Al obtenido a partir del primero, **117**, se le asignó la

configuración *endo* en base a sus datos de RMN. También para **120** se propuso que el grupo metoxicarbonilo en C-5 era *endo*. Sin embargo, el posterior estudio de este compuesto por difracción de rayos X demostró que estas asignaciones eran incorrectas, y que el producto del maleato de dimetilo era **118** y el del fumarato de dimetilo **121** (Esquema 74).⁸³



La reacción de **15** con fumaronitrilo en benceno a reflujo durante 89 horas (tiempo que tardó en desaparecer el color típico del heterociclo mesoiónico), no proporcionó el cicloadducto, sino la piridona **122**.⁸² Esta piridona también se obtuvo, como producto minoritario, a partir de **15** y dicianoacetileno siendo el 3,4-diciano-2,5-difeniltiofeno (**123**) el producto mayoritario.

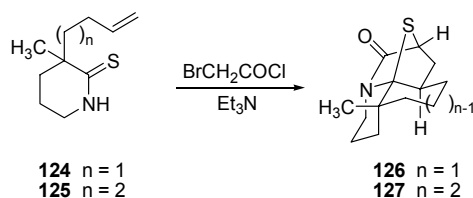


Esta eliminación de sulfuro de hidrógeno también ocurre en algunos cicloadductos cuando se tratan con metóxido de sodio. Por ello este proceso es un buen método para preparar piridonas y constituye una alternativa al uso de

⁸³ Robert, A.; Baudy, M.; Foucaud, A.; Golic, L.; Stanovnik, B. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3525.

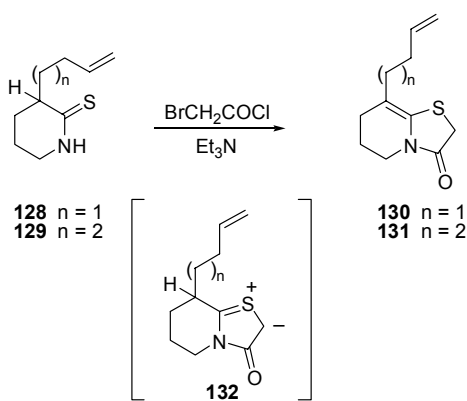
dipolarófilos acetilénicos en la síntesis de derivados de α -piridonas a partir de sistemas cíclicos fusionados.⁸²

Padwa y *col.* han trabajado en la cicloadición intramolecular de olefinas unidas al sistema de 1,3-tiazolio-4-olato sobre los que han realizado un buen número de modificaciones estructurales.^{3g,3h,84} Así, las tiolactamas **124** y **125** reaccionaron con cloruro de α -bromoacetilo para dar, en un solo paso, los sistemas policíclicos **126** y **127** respectivamente (*Esquema 75*).⁸⁴



Esquema 75

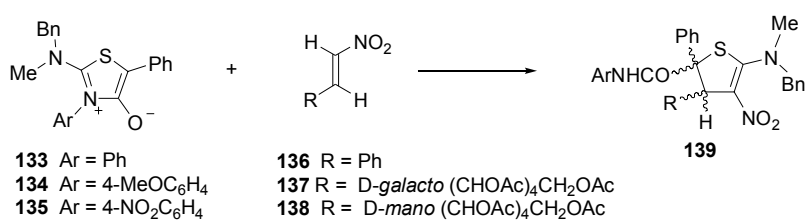
Cuando las tiolactamas que poseen un átomo de hidrógeno en α , como los compuestos **128** y **129**, sufren el mismo tratamiento, se obtienen los derivados insaturados **130** y **131**. En este caso la cicloadición intramolecular no tiene lugar, porque la eliminación del protón α al iluro de tiocarbonilo **132** es un proceso más rápido que la cicloadición con el doble enlace desactivado (*Esquema 76*).



Esquema 76

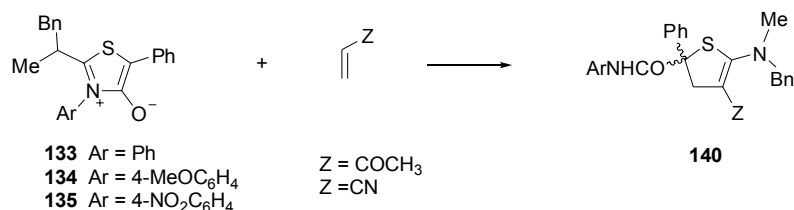
⁸⁴ Hertzog, D. L.; Nadler, W. R.; Zhang, Z. J.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5877.

Nuestro grupo ha estudiado las reacciones de cicloadición de los sistemas mesoiónicos **133-135** con nitroolefinas aquirales (**136**) y quirales (**137** y **138**). En estas reacciones se obtuvieron los dihidrotiofenos **139**, mediante una apertura del cicloaducto inicialmente formado que no había sido descrita hasta la fecha (*Esquema 77*).^{4a}



Esquema 77

Por último, recientemente hemos demostrado que esta reacción puede llevarse a cabo con otros alquenos, lo que supone una generalización de la síntesis de dihidrotiofenos (*Esquema 78*).⁸⁵

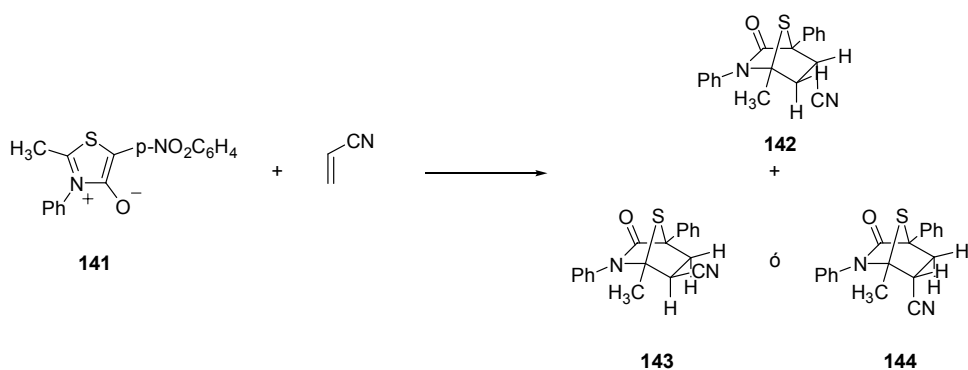


Esquema 78

Como se mencionó en la introducción, Baudy y *col.*¹⁵ realizaron cicloadiciones con olefinas deficientes de electrones como el fumarato y maleato de dimetilo, etil vinil éter, acrilonitrilo, etc., obteniendo en todos los casos los cicloaductos correspondientes. Pero en lo que respecta a las 2-alquiltioisomünchnonas, el único ejemplo¹⁵ de cicloadición que hemos hallado ha sido la reacción del acrilonitrilo

⁸⁵ Areces, P.; Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; González, L.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C.; Silvero, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2135.

con 3-fenil-5-(*p*-nitro)fenil-2-metil-1,3-tiazolio-4-olato (**141**), en la cual se obtiene una mezcla correspondiente al cicloaducto **142** y otro que proponen es **143** ó **144**, con un rendimiento total del 65% (*Esquema 79*).

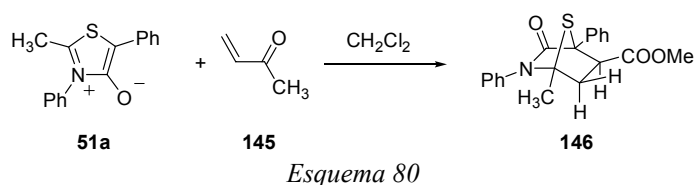


Esquema 79

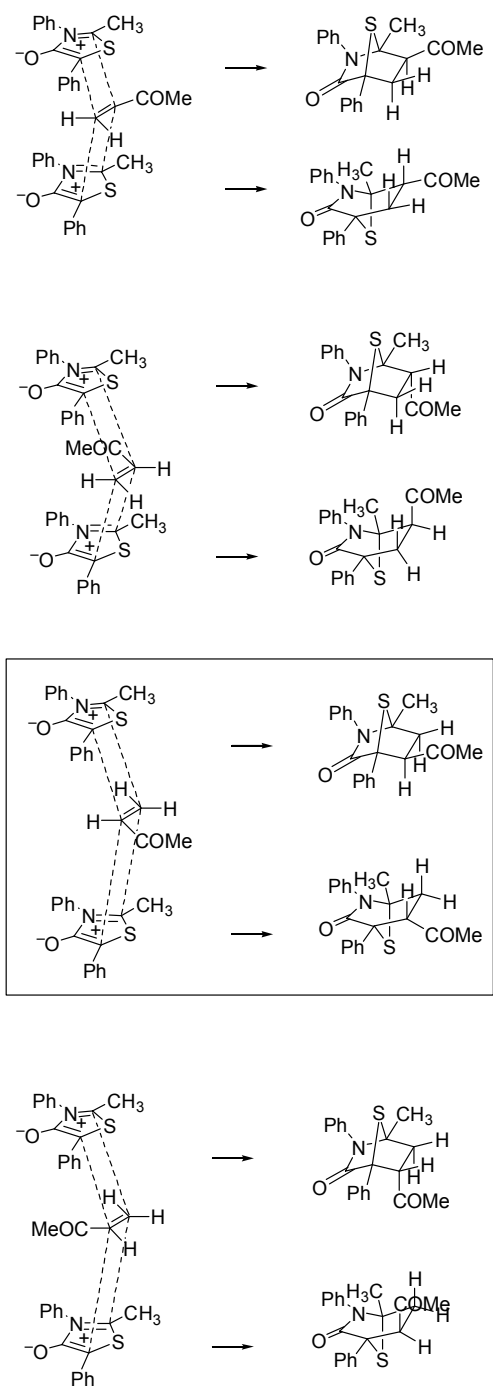
II.2.4.1.2. Reacciones de cicloadición con metil vinil cetona.

Aunque, como hemos visto en la sección II.2.4.1.1, la reactividad 1,3-dipolar de las tioisomünchnonas frente a dipolarófilos olefinicos deficientes de electrones es bastante conocida, dados los equilibrios tautoméricos observados, y los escasos antecedentes relativos a estos sistemas de 2-alkultioisomünchnonas (*Esquema 79*), hemos decidido explorar su reactividad en procesos de cicloadición 1,3-dipolares.

La reacción mol a mol de **51** con metil vinil cetona, **145**, en diclorometano a temperatura ambiente, originó un solo cicloaducto estable. El proceso se completó en 72 horas y el cicloaducto aislado (**146**) fue separado por cromatografía preparativa usando como eluyente acetato de etilo-hexano 1:2 (41%) (*Esquema 80*).



Es interesante resaltar que de los 8 estereoisómeros que se pueden formar como consecuencia de las aproximaciones *endo* y *exo*, por una u otra cara del heterociclo mesoiónico, con dos posibilidades regioquímicas en cada caso, sólo hemos observado la formación del par enantiomérico **146** (*Esquema 81*). Para la formación de este compuesto, el dipolarófilo debe aproximarse al 1,3-dipolo en disposición *exo*, y con una orientación tal que permita la unión de sus carbonos 2 y 3 a los carbonos 5 y 2 del dipolo, respectivamente.



Esquema 81

Así, los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de **146** sólo mostraron conjuntos de señales asignables a este compuesto (Tabla 57 y Tabla 58).

Tabla 57. Desplazamientos químicos (ppm) de ^1H -RMN en CDCl_3 de **146**.

Señal	^1H -RMN (ppm)
CH_5	3.81 (dd, 1H, $J_{\text{H-5, H-6exo}} = 5.3\text{Hz}$, $J_{\text{H-5, H-6endo}} = 7.75\text{ Hz}$)
$\text{CH}_{6\text{exo}}$	2.81 (dd, 1H, $J_{\text{H-6exo, H-5}} = 5.3\text{ Hz}$, $J_{\text{H-6exo, H-6endo}} = 12.48\text{ Hz}$)
$\text{CH}_{6\text{endo}}$	2.75 (dd, 1H, $J_{\text{H-6endo, H-5}} = 7.81\text{ Hz}$, $J_{\text{H-6endo, H-6exo}} = 12.48\text{ Hz}$)
$\text{CH}_3\text{-C1}$	1.74* (s, 3H)
Ar-H	7.50-7.10 (m, 10H)
COCH_3	1.79* (s, 3H)

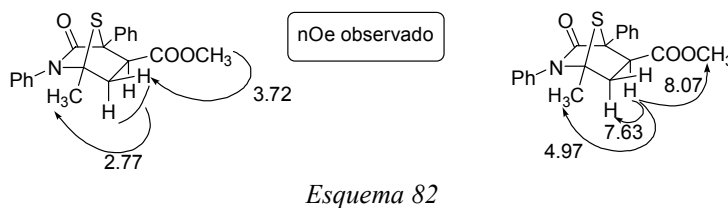
*Señales diferenciadas mediante experiencias nOe.

Tabla 58. Desplazamiento químico (ppm) de ^{13}C -RMN en CDCl_3 de **146**.

Señal	^{13}C -RMN (ppm)
C1	76.15*
C3	173.60
C4	76.70*
C5	57.49
C6	47.78
COCH_3	30.19
CH_3CO	205.42
$\text{CH}_3\text{-C1}$	19.34

* Señales intercambiables.

No obstante, si bien estos espectros muestran señales consistentes con las agrupaciones de la estructura **146**, la regioquímica y estereoquímica *exo* del grupo acetilo no pudo deducirse de las experiencias de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN o nOe (*Esquema 82*).



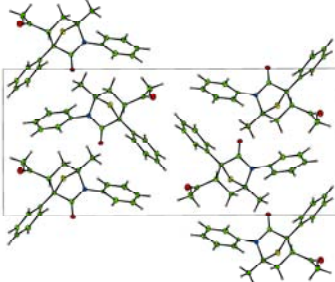
La estructura de **146** quedó determinada inequívocamente mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal, cuyo diagrama Ortep aparece en la *Figura 37*.



Figura 37. Diagrama Ortep del compuesto 146.

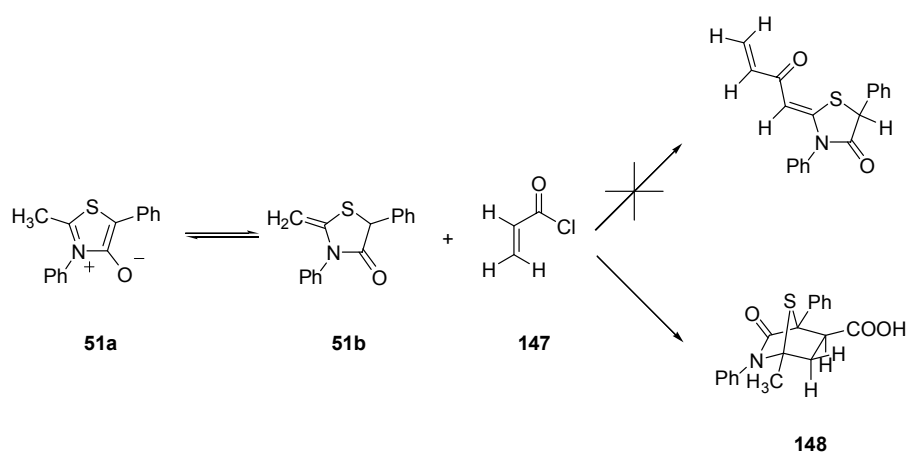
Los datos cristalográficos del cicloaducto se encuentran recogidos en la *Tabla 59*.

Tabla 59. Datos del cristal y refinamiento de estructura de 146.

<i>Fórmula empírica</i>	$C_{20}H_{19}NO_2S$	
<i>Peso molecular</i>	337.42	
<i>Temperatura</i>	120(2) K	
<i>Longitud de onda</i>	0.71073 Å	
<i>Sistema cristalino</i>	Monoclínico	
<i>Grupo espacial de simetría</i>	$P2_1/c$	
<i>Dimensiones de la celda unidad</i>	$a = 6.16440(10)$ Å $b = 10.8967(3)$ Å $\beta = 93.3830(10)^\circ$ $c = 24.7631(7)$ Å	
<i>Volumen</i>	$1660.48(7)$ Å ³	
<i>Z</i>	4	
<i>Densidad (calculada)</i>	1.350 mg / m ³	
<i>Coefficiente de absorción</i>	0.207 mm ⁻¹	
<i>F(000)</i>	712	
<i>Tamaño del cristal</i>	$0.30 \times 0.20 \times 0.10$ mm ³	
<i>Rango θ para recolección de datos</i>	$3.10 - 25.02^\circ$	
<i>Rango de indexación</i>	$-7 \leq h \leq 7, -12 \leq k \leq 12, -29 \leq l \leq 29$	
<i>Número de reflexiones recogidas</i>	5309	
<i>Reflexiones independientes</i>	2901 [$R_{int} = 0.0243$]	
<i>Completo a $\theta = 25.02^\circ$</i>	99.0 %	
<i>Max. y min. de transmisión</i>	0.9796 y 0.9406	
<i>Bondad en F^2</i>	1.035	
<i>Índices R finales [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]</i>	$R1 = 0.0352, wR2 = 0.0810$	
<i>Índices R (todos los datos)</i>	$R1 = 0.0506, wR2 = 0.0867$	

II.2.4.1.3. Reacciones de cicloadición con cloruro de acrilóilo.

Nos pareció interesante explorar la reacción de **51** con cloruro de acrilóilo (**147**), ya que este reactivo podría comportarse como un haluro de acilo o como un dipolarófilo olefínico, por lo que podría reaccionar con **51** a través de una condensación con **51b** o, competitivamente, mediante una cicloadición dipolar con **51a** (Esquema 83).



Esquema 83

Cuando **51** se hizo reaccionar mol a mol con cloruro de acrilóilo (**147**) en diclorometano a temperatura ambiente, se observó una reacción rápida que se dio por concluida a las 6 horas. Una vez purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa, el crudo de reacción se analizó mediante ¹H-RMN, mostrando un compuesto mayoritario al que se le asignó la estructura de **148**, junto a señales muy minoritarias de otros posibles estereoisómeros.

Las *Tabla 60* y *Tabla 61* contienen los datos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del cicloaducto, cuyas señales son asignables a las distintas funciones de la estructura, pero que no permiten elucidar el diastereómero formado.

Tabla 60. Desplazamiento químico (ppm) de ^1H -RMN en CDCl_3 de **148**.

Señal	^1H -RMN (ppm)
CH5	3.57 (dd, 1H, $J_{\text{CH}, \text{C6Ha}} = 3.8\text{Hz}$, $J_{\text{CH}, \text{C6Hb}} = 7.6\text{Hz}$)
CH6 _{exo}	3.10 (dd, 1H, $J_{\text{H-6exo}, \text{H-5}} = 3.98\text{Hz}$, $J_{\text{H-6exo}, \text{H-6endo}} = 13.05\text{Hz}$)
CH6 _{endo}	2.91 (dd, 1H, $J_{\text{H-6endo}, \text{H-5}} = 8.05\text{Hz}$, $J_{\text{H-6endo}, \text{H-6exo}} = 13.03\text{Hz}$)
CH ₃ -Cl	1.70 (s, 3H)
Ar-H	7.53-7.09 (m, 10H)
COOH	8.59 (señal ancha, ~1H)

Tabla 61. Desplazamiento químico (ppm) de ^{13}C -RMN en CDCl_3 de **148**.

Señal	^{13}C -RMN (ppm)
Cl	67.25*
C3	175.08
C4	78.99*
C5	56.30
C6	39.52
COOH	175.82
CH ₃ -Cl	18.87

* Señales intercambiables.

Como la regioquímica y estereoquímica *endo/exo* de **148** no pudo determinarse con los datos de RMN anteriores, ni con el estudio nOe realizado (Figura 38), le hemos asignado la estructura **148** por analogía con el cicloadducto obtenido en la

reacción con metil vinyl cetona, **146**, cuya estructura se determinó inequívocamente mediante rayos X.

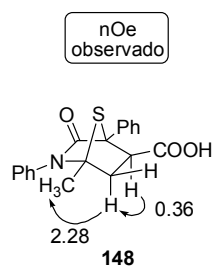


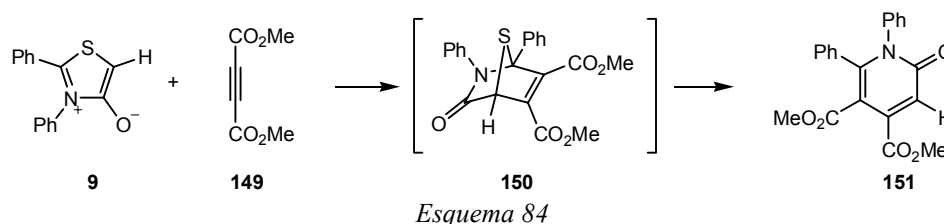
Figura 38

II.2.4.2. Cicloadiciones con triples enlaces carbono-carbono.

II.2.4.2.1. Antecedentes.

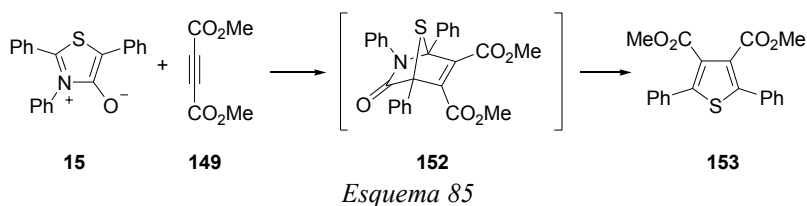
Las reacciones de cicloadición de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato con dipolarófilos acetilénicos han sido exploradas por distintos grupos de investigación. En estos estudios se ponen de manifiesto sorprendentes diferencias de comportamiento que, de momento, no han sido completamente justificadas. Se ha argumentado que los efectos estéricos parecen tener más influencia sobre el curso de la reacción que los efectos electrónicos.^{3h} Así, 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 cicloaducto intermedio no aislado, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes del heterociclo mesoiónico.

Potts y *col.* han descrito que el 2,3-difenil-1,3-tiazolio-4-olato (**9**) reacciona con acetilendicarboxilato de dimetilo (**149**) dando lugar a la 1,6-difenil-4,5-dimetoxicarbonil-2-piridona, **151**, tras perder azufre el cicloaducto inicial **150** (*Esquema 84*).⁹ La variación del sustituyente aromático en el C2 del heterociclo no alteró el curso de la reacción que evolucionó de la misma manera cuando se empleó dibenzoilacetileno como dipolarófilo.

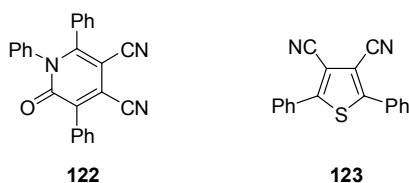


Sin embargo, la presencia de un fenilo en C5 cambia el curso de la reacción apreciablemente. Así, el 2,3,5-trifenil-1,3-tiazolio-4-olato (**15**), reacciona con acetilendicarboxilato de dimetilo (**149**) más lentamente que **9**. Pero, en este caso,

se forma el 2,5-difenil-3,4-dimetoxicarboniltiofeno (**153**) con un 90% de rendimiento, por eliminación de isocianato de fenilo (detectado por cromatografía de gases) a partir del cicloadducto **152** (*Esquema 85*). También el dibenzoilacetileno originó un tiofeno similar con un 42% de rendimiento.



Todos estos resultados sugieren que la descomposición térmica del cicloadducto primario podría estar más controlada por efectos estéricos que por efectos electrónicos, pues la presencia de fenilo en C5 del mesoiónico promueve la eliminación de fenilisocianato para dar el tiofeno. Dipolarófilos más reactivos, como el hexafluoro-2-butino, también reaccionan con **15** para dar el 2,5-difenil-3,4-bis(trifluorometil)tiofeno, pero el dicianoacetileno, que es un buen dipolarófilo, proporciona el 3,4-diciano-2,5-difeniltiofeno **123** (95%), acompañado de una pequeña proporción (5%) de la 4,5-diciano-1,3,6-trifenil-2-piridona **122**.⁹

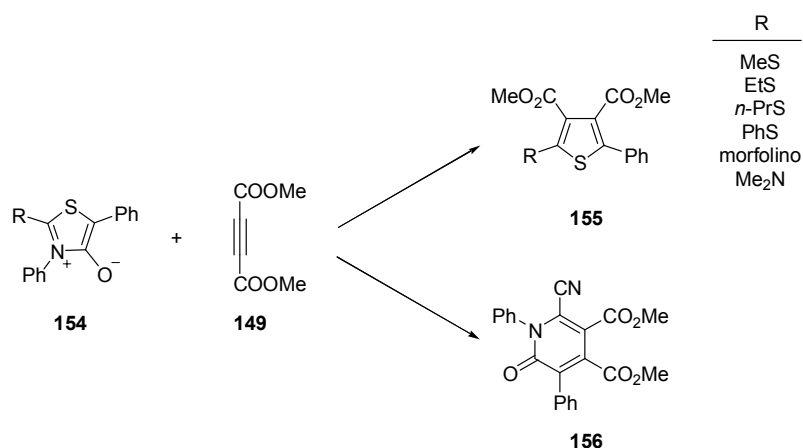


Las cicloadiciones anteriores son particularmente interesantes por la facilidad con que ocurren y por las condiciones suaves en las que se elimina el átomo de azufre.

La reacción de **15** con difenilacetileno no originó un producto bien definido, como tampoco se obtuvo cuando se utilizaron 2-metil-1-butén-3-ino, 1-

metoxi-2-buten-3-ino y 3-hidroxi-1-hexino como dipolarófilos. Asimismo, las inaminas condujeron a la formación de mezclas alquitranosas intratables.⁹

También, Potts y *col.* describen en 1977 la síntesis de los sistemas mesoiónicos tipo **154** en los que el grupo fenilo unido a C-2 de **9** y **15** fue sustituido por grupos MeS, EtS, *n*-PrS, PhS, morfolino y Me₂N. En las reacciones de cicloadición de estos compuestos con acetilendicarboxilato de dimetilo (**149**) se obtuvo, en todos los casos, el correspondiente tiofeno (**155**) y no se observó la formación de piridonas. Curiosamente, en la reacción de **154** (R = CN) el producto mayoritario fue, sin embargo, la piridona **156** (*Esquema 86*).²⁹



Esquema 86

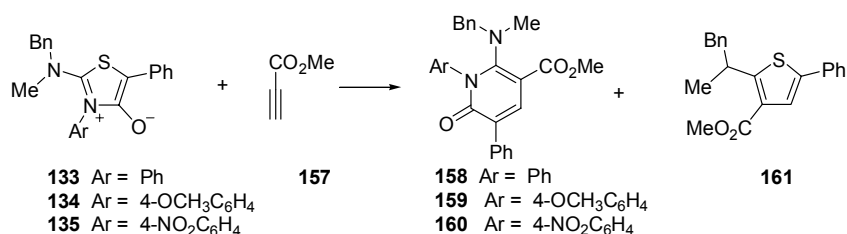
Lógicamente, cuando el sistema mesoiónico está fusionado a otro heterociclo, sólo se obtienen piridonas por la imposibilidad de eliminación de isocianato.⁸⁶

Por último, en nuestro Departamento se ha explorado la reactividad de las tioisomünchnonas **133-135** con dipolarófilos acetilénicos.⁸⁷ Así, la reacción de **135** y **134** con propiolato de metilo (**157**) en diclorometano a temperatura ambiente condujo a las 2-piridonas **158** y **159** respectivamente. Sin embargo, se obtuvo una

⁸⁶ Areces, P.; Ávalos, M.; Babiano, R.; González, L.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Pilo, M. D.; *Carbohydr. Res.*, **1991**, 222, 99.

⁸⁷ Arévalo, M. J.; Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1247.

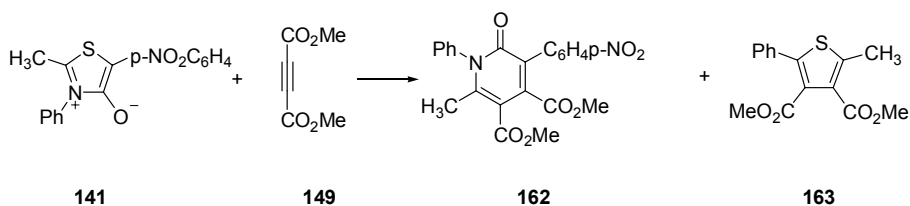
mezcla de la 2-piridona **160** (75 %) y del tiofeno **161** (10%) cuando se utilizó **135** como sustrato (*Esquema 87*).



Esquema 87

En lo que respecta a los sistemas de 2-alkiltioisomünchnonas, como se ha comentado en la Introducción, existe un antecedente en el que se incluye una reacción de cicloadición con compuestos acetilénicos. Baudy y *col.* hicieron reaccionar diversos sistemas mesoiónicos con acetilendicarboxilato de dimetilo (**149**) para estudiar la influencia de los sustituyentes sobre la reactividad de los 1,3-tiazolio-4-olatos sintetizados.¹⁵

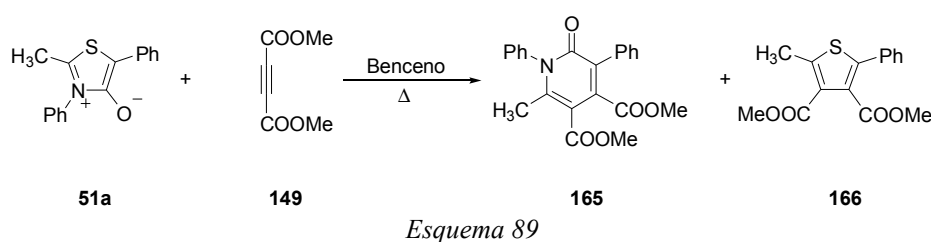
Entre las tioisomünchnonas objeto de estudio, el único sistema sustituido en 2 con un grupo alquilo fue el 3-fenil-5-(*p*-nitro)fenil-2-metil-1,3-tiazolio-4-olato (**141**). Ésta se hizo reaccionar con acetilendicarboxilato de dimetilo (**149**), obteniéndose la correspondiente 2-piridona y el tiofeno, con unos rendimientos del 59% y 32%, respectivamente (*Esquema 88*).



Esquema 88

II.2.4.2.2. Reacción de cicloadición con acetilendicarboxilato de dimetilo.

Cuando hicimos reaccionar la 2-metiltioisomünchnona **51a** con acetilendicarboxilato de dimetilo en benceno a reflujo, se obtuvo una mezcla de la 2-piridona **165** y el tiofeno **166** con un 42 y un 40% de rendimiento, respectivamente (*Esquema 89*). Este comportamiento es comparable al observado por Baudy y col.¹⁵ para el compuesto **141**.



Las señales más características de los espectros de ¹H-RMN de estos compuestos las podemos observar en la *Tabla 62*.

*Tabla 62. Desplazamiento químico (ppm) de ¹H-RMN en CDCl₃ de **165** y **166**.*

<i>Señal</i>	¹ H-RMN (ppm) 165	<i>Señal</i>	¹ H-RMN (ppm) 166
<i>COOCH₃</i>	3.81 (s, 3H) 3.56 (s, 3H)	<i>COOCH₃</i>	3.85 (s, 3H) 3.78 (s, 3H)
<i>CH₃-C5</i>	2.25 (s, 3H)	<i>CH₃-C6</i>	2.67 (s, 3H)

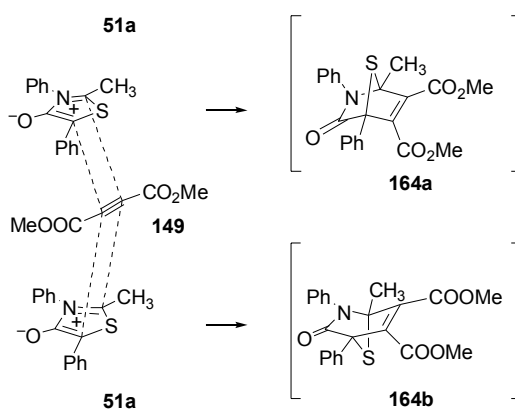
Pero las estructuras de estos compuestos sólo pudieron asignarse inequívocamente gracias a su espectro de ¹³C-RMN en el que el tiofeno **166** es fácilmente identificable por la ausencia del carbonilo del heterociclo, y la presencia de los carbonos del anillo en las posiciones esperadas.⁸⁷ Más compleja es la diferenciación entre la piridona y el correspondiente cicloaducto, ya que incluyen ambos en su estructura el mismo número de átomos de carbono. Sin embargo, la señal observada a 108.92 ppm se asigna a C6 de **165** y no al carbono puente de

164, en el que aparecería más apantallada (~76 ppm en los cicloaductos **146** y **148**). Las señales de ^{13}C -RMN de estos compuestos las podemos observar en la *Tabla 63*.

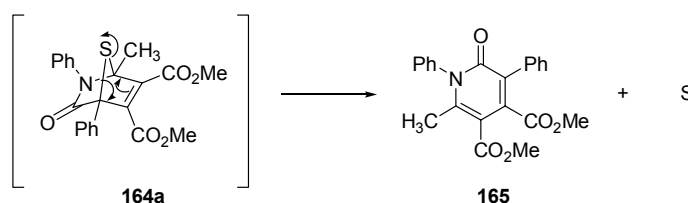
*Tabla 63. Desplazamiento químico (ppm) de ^{13}C -RMN en CDCl_3 de **165** y **166**.*

Señal	^{13}C -RMN (ppm) 165	^{13}C -RMN (ppm) 166
C2	162.25	147.43
C3	141.78	130.80
C4	138.47	132.20
C5	108.92	140.20
C6	150.42	-----
Ar- <u>C</u> H ₃	20.10	15.22
<u>C</u> OOCH ₃	167.41 166.31	166.30 163.50
COO <u>C</u> H ₃	52.66 52.51	52.50 51.92

Se puede explicar este proceso como una reacción de cicloadición [3+2] del 1,3-dipolo **51a** con el dipolarófilo acetilendicarboxilato de dimetilo por una y otra cara para dar la mezcla de cicloaductos enantioméricos **164a** y **164b** (*Esquema 90*).

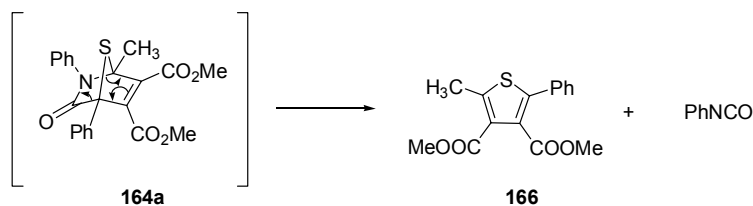


Posteriormente estos cicloaductos pueden sufrir la extrusión de azufre para generar la 2-piridona. La formación de azufre elemental en esta reacción ha sido demostrada mediante su aislamiento (*Esquema 91*).



Esquema 91

A su vez, el tiofeno aislado debe provenir de la pérdida de fenilisocianato que tendría lugar en una reacción retro Diels-Alder como la que se muestra en el *Esquema 92*.



Esquema 92

La reacción de **51a** con acetilendicarboxilato de dimetilo (**149**) se comporta entonces, según los antecedentes, proporcionando la 2-piridona y el tiofeno. Recordemos que Potts propuso que la evolución de los cicloaductos intermedios dependía exclusivamente de factores estéricos.^{3h} Comparando estos resultados y los obtenidos por Baudy y *col.* (*Esquema 88*) con los de la reacción de otras tioisomünchnonas con dipolarófilos acetilénicos, vemos que mientras **9**, que no presenta sustituyentes en C5, proporciona piridonas, el compuesto **15**, que porta un fenilo en esa posición, genera tiofenos. También se observa que las tioisomünchnonas sustituidas en 2 por grupos dadores de electrones (*Esquema 86*) proporcionan tiofenos mientras que con atractores como el grupo ciano generan piridonas mayoritariamente.

En nuestro departamento hemos observado (*Esquema 87*) que los sustituyentes dadores de electrones en 2 favorecen la formación de piridonas, aunque los efectos electrónicos en el sustituyente atractor en el arilo en 3 pueden provocar la presencia de tiofenos. En nuestro caso, la sustitución en 2 de **51a** es un metilo que puede aportar impedimentos estéricos comparables al fenilo en **15** y a su vez es moderadamente dador de electrones, por lo que ambos compuestos, piridona y tiofeno, se forman en idéntica proporción. La reacción transcurre en 3 horas y se obtienen buenos rendimientos de los productos aislados, lo que es indicativo de la rápida formación del cicloadducto, que es inestable tanto por la repulsión de sus sustituyentes como por el doble enlace endocíclico. Ello puede ocasionar la apertura rápida y no selectiva del intermedio **164**.

**III. Theoretical Study of
Asymmetric 1,3-Dipolar
Cycloadditions of Dimethyl-
vinylborane with Chiral
Nitrones.**

III.1. THEORETICAL STUDY OF ASYMMETRIC 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITIONS OF DIMETHYL-VINYLBORANE WITH CHIRAL NITRONES.

This chapter describes a theoretical study of the 1,3-dipolar cycloadditions between dimethylvinylborane and different chiral nitrones. Excellent regioselectivities towards the formation of the 5-borylisoxazolidines are computed for these reactions due to the presence of a strong stabilizing secondary orbital interaction between the boron atom of the vinylborane and the oxygen of the nitrones. These interactions also favor the *endo* modes of addition. Interestingly, the *endo* transition structures leading to the favored products adopt chair-like conformations whereas their *exo* counterparts exhibit either boat or twist-boat structures. It is also predicted that very high *anti* facial diastereoselectivity could be achieved with both cyclic and open-chain nitrones by choosing the right substitution pattern. We have observed that the size of the substituents in the studied five-membered ring nitrones does not have a controlling effect on the facial diastereoselectivity of the 1,3-dipolar cycloadditions, so increasing the bulkiness in that position does not enhance the selectivity.

The 1,3-dipolar cycloaddition (1,3-DC) is a valuable reaction for the synthesis of 5-membered heterocycles in organic chemistry. As a result of the extensive development of asymmetric 1,3-DC reactions, a potent method for the stereocontrolled construction of acyclic, carbocyclic and heterocyclic systems has been delineated.⁸⁸ Nitrones are important 1,3-dipoles because they display great reactivity and the isoxazolidines products arise with three possible new stereogenic

⁸⁸ Gothelf, K. V.; Jørgensen, A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.

centers.⁸⁹ These products are key intermediates to form 1,3-aminoalcohols, which, in turn, are extremely useful reagents as chiral building blocks and ligands.

In the past years, Singleton and others described a wide range of Diels-Alder reactions using vinylboranes as dienophiles of exceptional reactivity, regioselectivity and *endo*-stereoselectivity.⁹⁰ This noteworthy reactivity is based on the trivalent valence of the boron atom of the vinylborane that can generate important secondary orbital interactions (SOIs) with other atoms involved in the reaction.

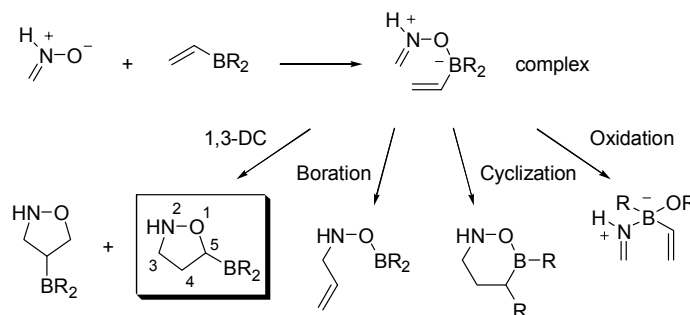
Recently, Rastelli *et al.* reported a theoretical study on the 1,3-DC of nitrone with vinylboranes and their competition with boration, cyclization and oxidation reactions (*Scheme 1*).^{91,92} They suggested that the boron of the vinylborane initially coordinates to the nitrone oxygen forming a complex, which then can lead to several transition structures (TSs) through different reaction pathways. For vinylborane, they predicted that the 1,3-DC reaction was highly favored kinetically and the energy of the TSs corresponding to the other pathways increased in the following order: organoboration < [3 + 3] cyclization << oxidation. The selective intramolecular catalysis found for these 1,3-dipolar cycloadditions predicted very high reaction rates and complete *endo*-stereoselectivity and regioselectivity towards the formation of the 5-borylisoxazolidine products. They also studied the effect of the substituents on the boron atom in the vinylborane (CH₂=CH-BR₂; R=

⁸⁹ Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403.

⁹⁰ a) Singleton, D. A.; Martínez, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7423. b) Singleton, D. A.; Martínez, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7365. c) Singleton, D. A.; Martínez, J. P.; Watson, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1017. d) Singleton, D. A.; Martínez, J. P.; Watson, J. V.; Ndip, G. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5831. e) Singleton, D. A.; Leung, S-W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4796. f) Singleton, D. A.; Martínez, J. P.; Ndip, G. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5768. g) Noiret, N.; Youssofi, A.; Carboni, B., Vaultier, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, *16*, 1105. h) Singleton, D. A.; Kim, K.; Martínez, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3071. i) Singleton, D. A.; Redman, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 509. j) Singleton, D. A.; Lee, Y-K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3473. k) Lee, Y-K.; Singleton, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2255. l) Singleton, D. A.; Leung, S-W.; Martínez, J. P.; Lee, Y-K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3163. m) Batey, R. A.; Lin, D.; Wong, A.; Hayhoe, C. L. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3699. n) Singleton, D. A.; Leung, S-W. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *544*, 157. o) Zaidlewicz, M.; Binkul, J. R.; Sokol, W. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *580*, 354.

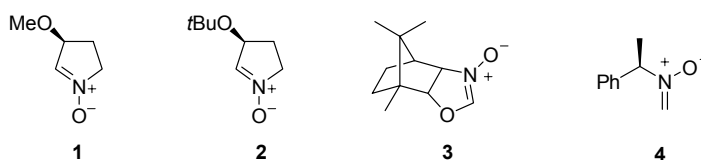
⁹¹ Rastelli, A.; Gandolfi, R.; Sarzi-Amadé, M.; Carboni, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2249.

H, Cl, Me). For dimethylvinylborane and dichlorovinylborane they were not able to find the TSs for the cyclization reactions.



Scheme 1

Based on this foundation, we decided to investigate whether it would be possible to exploit the striking properties of vinylboranes in asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions with chiral nitrones. In the present paper we describe a theoretical study of the reactivity of dimethylvinylborane with chiral nitrones **1-4** (Scheme 2). In particular, we have analyzed how the structural features of the chiral nitrones would affect the outcome of the 1,3-DC reactions both in terms of reactivity and selectivity. We have also inspected the competitive pathways that are possible for these systems. Nitrones **1-4** were selected because they were previously prepared from readily available enantiopure materials and underwent 1,3-dipolar cycloadditions easily, paving the way to important natural products.



⁹² Sáez, J. A.; Arnó, M.; Domingo, L. R. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9167.

Scheme 2

Nitrones **1** and **2** were synthesized by Cicchi, Brandi and co-workers in a five-step procedure from diethyl L-malate.⁹³ The 1,3-DC of nitrone **2** with various olefins followed by reductive cleavage of the N-O bond of the isoxazolidines lead directly to a range of enantiomerically pure 1,3-aminoalcohols which were tested as catalysts in the alkylation of benzaldehyde by diethylzinc. In most cases, the cycloadditions of nitrone **2** proceeded with high regio- and *exo*-selectivity, but the *anti:syn* ratios were variable.

The camphor-derived oxazoline N-oxide **3**, readily prepared by Langlois *et al.* from (+)-3-(hydroxyamino)borneol hydrochloride, underwent asymmetric cycloadditions with different alkenes, leading to the selective formation of aldol-type adducts which were used in the synthesis of β -lactones,⁹⁴ (+)-carbovir⁹⁵ and (-)-frontalin.⁹⁶ They also performed semiempirical FMO calculations in an attempt to rationalize the observed selectivities.

The open-chain nitrone **4** was obtained by Tice and Ganem, who relied on an asymmetric 1,3-DC to carry out the synthesis of (+)-hypusine.⁹⁷ Although the key reaction took place with complete control of the regioselectivity, a 1:1 mixture of diastereomeric cycloadducts was formed.

Due to the versatility of the carbon-boron bond and the high regio- and stereoselectivity predicted by theoretical calculations, we believe the asymmetric 1,3-DC of chiral nitrones with vinylboranes could be an extremely useful reaction in organic synthesis, so working towards this goal should be worth the effort. At this stage we focused on the theoretical aspects of these reactions in order to

⁹³ a) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4743. b) Cicchi, S.; Crea, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 293.

⁹⁴ Dirat, O.; Berranger, T.; Langlois, Y. *Synlett* **1995**, 935.

⁹⁵ Berranger, T.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5523.

⁹⁶ Kouklovsky, C.; Dirat, O.; Berranger, T.; Langlois, Y.; Tran-Huu-Dau, M. E.; Riche, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5123.

⁹⁷ Tice, C. M.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5048.

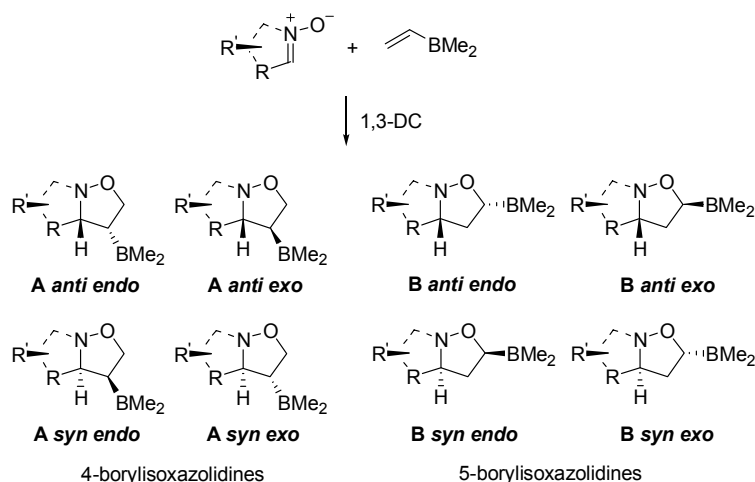
identify the requisite structural features of the chiral nitrones that would ensure the success of the cycloaddition process.

As Rastelli *et al.* found for the parent nitrone, the reactants may form a complex by coordination of the electrophilic boron atom of the vinylborane to the oxygen of the nitrone.⁹¹ This strong boron-oxygen interaction influences the rate and the selectivity of the reaction to a great extent. Starting from the different conformations adopted by the complex, several processes can take place, namely 1,3-DC, vinylboration, [3 + 3] atom cyclization and oxidation. We have studied the competition between all the plausible pathways for the systems under study. We have not investigated the oxidation reaction because the energy of the corresponding TS was shown to be much higher than the ones corresponding to the 1,3-cycloaddition and boration pathways. In agreement with previous results for dimethylvinylborane,⁹¹ we were not able to locate the [3 + 3] cyclization TSs because all the attempts systematically lead to the cycloaddition counterparts.⁹⁸

The 1,3-DC reaction of a chiral nitrone with dimethylvinylborane leads to eight diastereoisomeric TSs, corresponding to the *endo* and *exo* approaches of the dipolarophile to both faces (*anti* and *syn*) of the chiral nitrone with the two regiochemistries (A and B) (*Scheme 3*).⁹⁹ When the nitrone carbon is not prochiral (R=H), such as in nitrone **4**, then the *endo* and *exo* approaches from opposite faces give rise to the same adduct, so only four products can result.

⁹⁸ a) Silva, M. A.; Pellegrinet, S. C.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8203. b) Silva, M. A.; Pellegrinet, S. C.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4059.

⁹⁹ We followed Rastelli's nomenclature for the regiochemistry (A and B pathways generate 4- and 5-borylisoxazolidines respectively).



Scheme 3. Possible cycloadducts arising from the 1,3-DC of a chiral nitronium and dimethylvinylborane.

We have first analyzed the geometries and energies of the transition structures for the reactions of nitrones **1** and **2** with dimethylvinylborane (Figure 1-Figure 3 and Table 1). The 1,3-DC TSs for **1** and **2** are asynchronous like the structures previously found for the parent nitronium 91. However, for these systems only B-TSs have [3 + 3] character (distances O1-B < O1-C5) while A-TSs adopt classical [3 + 2] character (distances C3-C4 < C3-B). Moreover, the boron-carbon and boron-oxygen distances in A- and B-TSs respectively are significantly longer than those for the TSs of nitronium. For instance, for **1** the distances range from 2.825 to 3.063 Å for B-C3 in A-TSs and from 1.679-1.820 Å for B-O1 in B-TSs, while for the parent nitronium they are 2.218 and 2.692 Å and 1.613 and 1.630 Å, respectively. These values suggest *non-classical* B-O [3 + 3] SOIs would be weaker for substituted nitrones.¹⁰⁰ Consequently, the activation energies are calculated to increase, but the reaction rates for these 1,3-dipolar cycloadditions are still predicted to be very high (Table 1).

¹⁰⁰ This observation suggests the conclusions drawn with prototype compounds may not be completely valid for real systems and highlights the importance of the model chosen for performing computational studies.

The calculated activation energies show that the most stable transition structures for nitrones **1** and **2** are the B *anti endo* and B *syn endo* TSs, where the nitrone oxygen is strongly coordinated to the boron atom of dimethylvinylborane (B-O1 distances: 1.807-1.820 Å). NBO analysis indicates that these TSs present very similar interactions. The boron-oxygen NBOs are very important (*ca.* 0.42) and so are the values corresponding to the forming carbon-carbon and carbon-oxygen bonds (*ca.* 0.52 and 0.20, respectively). In contrast, albeit the TSs corresponding to the A regiochemistry display similar C-C and O-C primary interactions, the boron atom has a less relevant role because the C3-B NBOs are much smaller (0.04 - 0.07). This analysis supports the computed regioselectivity could be justified by the presence of strong boron-oxygen stabilizing SOIs in B-TSs. In addition, the comparison of the *exo* and *endo* modes of addition for the B regiochemistry reveals that the *exo* approaches present lower B-O1 distances (1.7 *versus* 1.8 Å, approximately) in the TSs of both nitrones **1** and **2**. While the same situation was described for nitrone before, the difference was smaller and, moreover, the Wiberg bond indices were the same for both TSs. Furthermore, for nitrones **1** and **2**, the NBOs are considerably higher for *exo* TSs (e.g., 0.53 *versus* 0.41 for **1**).

III. Theoretical Study of Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Dimethyl-vinylborane with Chiral Nitrones.

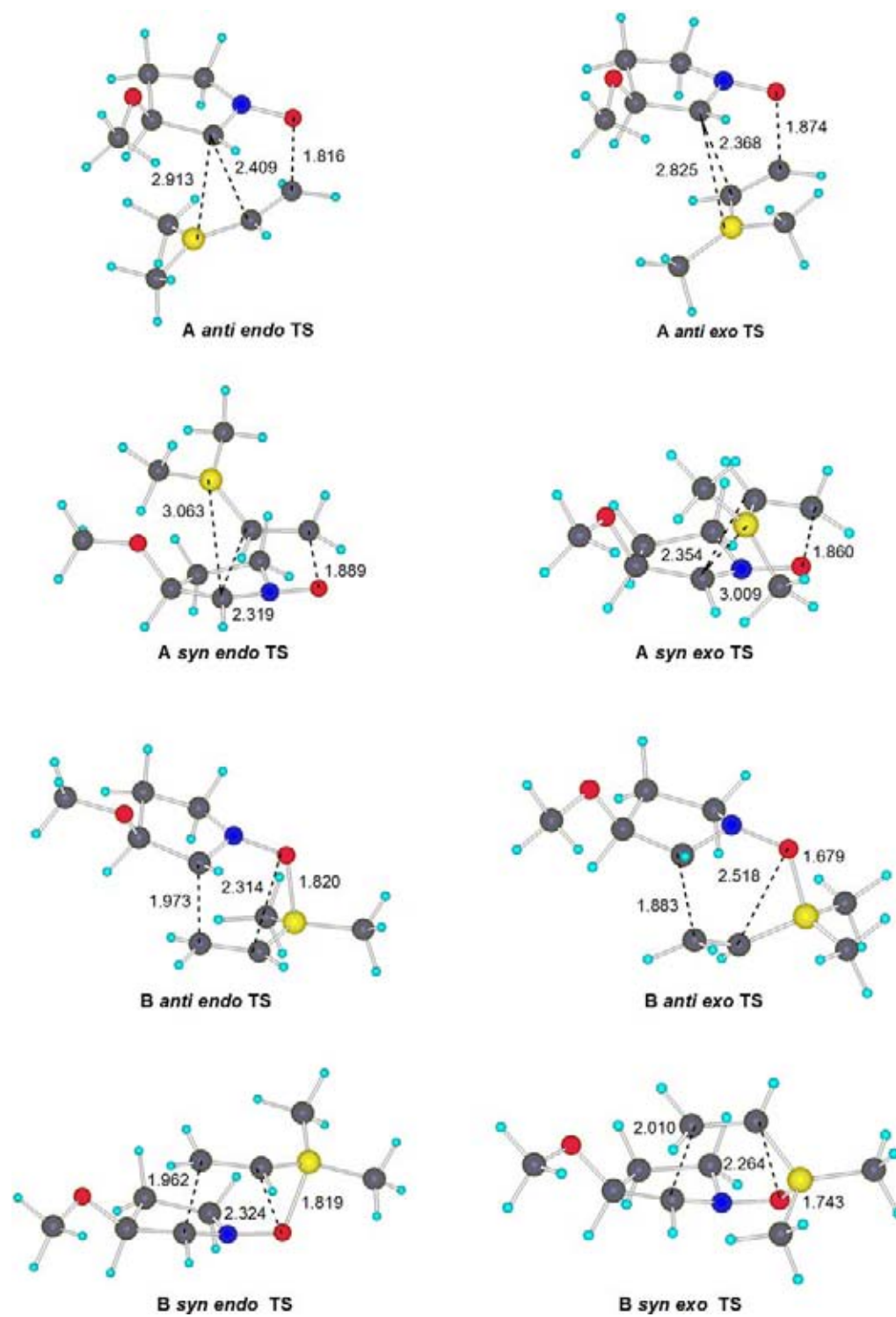


Figure 1. Transition structures for the 1,3-DC between dimethylvinylborane and nitron 1 (distances in Å).

III. Theoretical Study of Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Dimethyl-vinylborane with Chiral Nitrones.

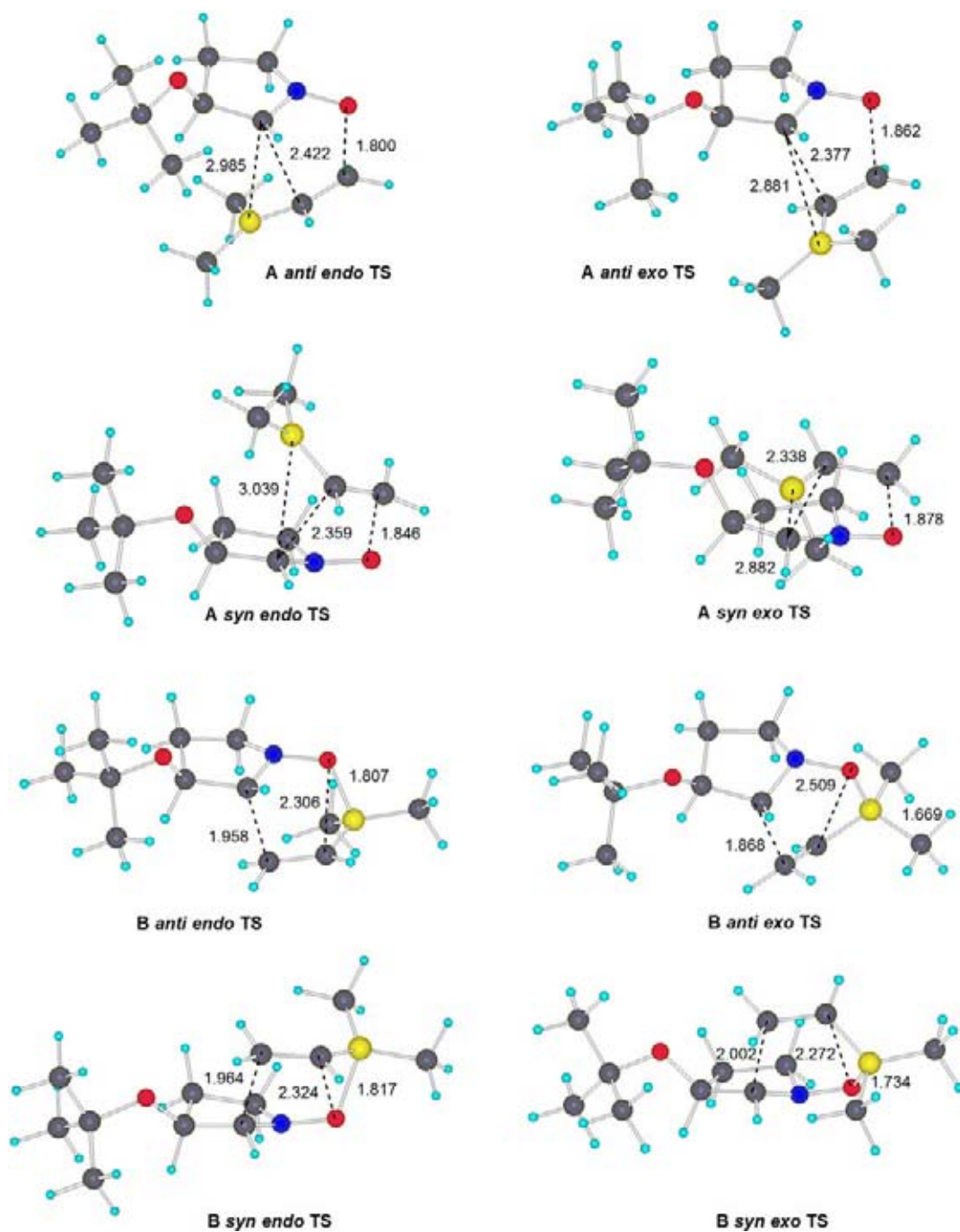


Figure 2. Transition structures for the 1,3-DC between dimethylvinylborane and nitrone 2 (distances in Å).

Table 1. B3LYP/6-31G* Activation Energies (Relative Values in Parentheses) including Zero-point Energy (ZPE) Corrections (in kcal mol⁻¹) and Calculated Ratios for the 1,3-DC of Dimethylvinylborane and Nitrones **1** and **2**.

Nitronne	TS	ΔE_{0}^{\ddagger} (kcal/mol)	Calcd. ratios ^a (%)
1	<i>A anti endo</i>	12.89 (3.35)	0.2
	<i>A anti exo</i>	12.74 (3.20)	0.3
	<i>A syn endo</i>	14.95 (5.42)	0.0
	<i>A syn exo</i>	15.87 (6.33)	0.0
	<i>B anti endo</i>	9.54 (0.00)	62.3
	<i>B anti exo</i>	15.64 (6.10)	0.0
	<i>B syn endo</i>	9.86 (0.32)	36.4
	<i>B syn exo</i>	12.16 (2.62)	0.8
2	<i>A anti endo</i>	12.34 (3.49)	0.2
	<i>A anti exo</i>	12.59 (3.74)	0.1
	<i>A syn endo</i>	15.06 (6.21)	0.0
	<i>A syn exo</i>	15.46 (6.61)	0.0
	<i>B anti endo</i>	8.85 (0.00)	57.1
	<i>B anti exo</i>	15.17 (6.32)	0.0
	<i>B syn endo</i>	9.04 (0.18)	42.0
	<i>B syn exo</i>	11.51 (2.66)	0.7

^a Approximate ratios were computed from the Boltzmann factors.

This finding seemed unusual to us because, in general, the Diels-Alder reactions of vinylboranes present *endo* TSs with stronger SOIs than their *exo* counterparts, which explains their higher stabilization.¹⁰¹ Rastelli made use of NBO analysis to rationalize the lower energy of B *endo* TS for the reaction

¹⁰¹ a) Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6563. b) Pellegrinet, S. C.; Silva, M. A.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8832. c) Silva, M. A.; Pellegrinet, S. C.; Goodman, J. M. *Arkivoc*

between nitrone and vinylborane, stating that the B *exo* TS was less supported by the B-O interaction because it presented higher repulsive terms.⁹¹ A closer inspection of the TSs reveals that in all *endo* TSs the atoms involved in the 1,3-DC process can be accommodated into strain-free chair-like arrangements whereas *exo* TSs can only be attained by adopting more energetic boat-like structures. This may lead to the higher stabilization of the *endo* TSs. This can be clearly observed from the top views of the TSs of the 1,3-DC reactions corresponding to the B regiochemistry. As an example, *Figure 3* depicts the top views of the B-TSs of the 1,3-DC reaction between nitrone **1** and dimethylvinylborane. The higher energy of the boat-like B *anti exo* TS can be rationalized by considering the eclipsing of bonds. In addition, there are four close contacts between hydrogen atoms that contribute to raise its energy. The B *syn exo* TS looks more like a twist-boat, so some torsional strain is relieved, and also presents two H-H close contacts. *Endo* TSs have repulsive van der Waals interactions between the chair substituents in a 1,3-diaxial relationship; however, the lack of eclipsed bonds accounts for their higher stabilization. Thus, the strong preference for the oxygen of the nitrone to attack adjacent to the boron is governed by a strong boron-oxygen SOI, and the strong *endo* preference is controlled by the preference for a chair-like rather than a boat-like [3+3] transition state.

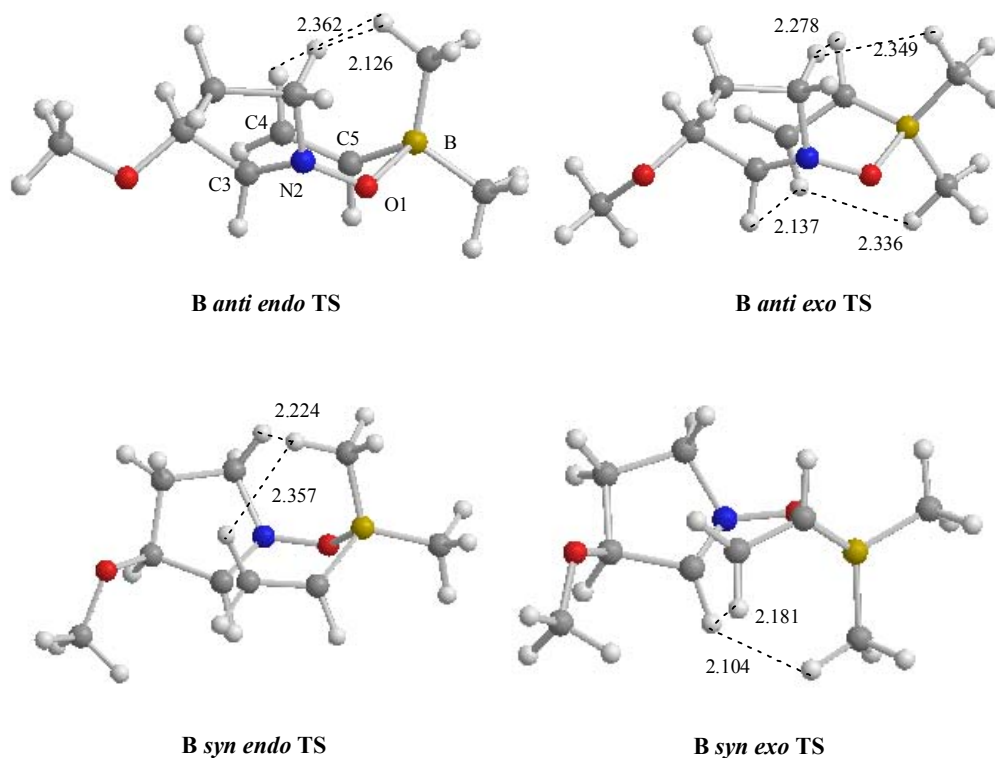


Figure 3. Top views of the B-TSs for the 1,3-DC reaction between dimethylvinylborane and nitrone **1**, including close contacts (distances in Å).

The calculated energy difference between the highly favored B *anti endo* and B *syn endo* TSs is very small (0.32 and 0.18 kcal/mol for nitrones **1** and **2**, respectively, see *Table 1*). As a result, the computed ratios for the products derived from these diastereomeric TSs are low (62:36 for **1** and 57:42 for **2**). Although we expected that the *t*-butoxy group in **2** would induce higher facial diastereoselectivity in these reactions, the calculated ratio was slightly lower than the one computed for the less bulky nitrone **1**. A possible explanation for this observation could be related to the fact that the substituents in the 5-membered ring of both nitrones are not close enough to the reaction centers in the TSs, so the methoxy and *t*-butoxy groups are too distant to the atoms of the approaching dipolarophile to destabilize the *syn* TSs relative to their *anti* counterparts (*Figure 1-Figure 3*).

The poor facial selectivity calculated for **1** and **2** suggests that it would be more beneficial to place the stereogenic center of the nitron adjacent to the nitrogen rather than to the carbon of the 1,3-dipole moiety. In this way, the substituents in the nitron would stereodifferentiate the anti and syn approaches of the dipolarophile by experiencing different interactions with the ligands on the boron atom in the preferred B-TSs. We then searched the chemical literature to find chiral nitrones that fulfilled this structural requirement and came across nitrones **3** and **4** (Scheme 2). The cyclic compound **3** looked ideal in terms of structural rigidity. On the other hand, the conformational flexibility of the open-chain analogue could be detrimental. However, one of the practical advantages of employing nitron **4** relies on the fact that the 1-phenylethyl group attached to the nitrogen can be easily removed by hydrogenolysis. Therefore, we decided to study the reactions of both systems in an attempt to investigate the effect of the conformational flexibility of the nitron on the selectivity of the cycloaddition process.

The transition structures located for the 1,3-DC reaction of **3** are gathered in Figure 4. In general terms, the geometries and NBOs of the TSs of nitron **3** were comparable to the ones previously found for analogues **1** and **2**. A-TSs displayed [3+2] character, while their B analogues adopted chair- or boat-like [3+3] structures for the *endo* and *exo* pathways, respectively.

Table 2. B3LYP/6-31G* Activation Energies (Relative Values in Parentheses) including Zero-point Energy (ZPE) Corrections (in kcal mol⁻¹) and Calculated Ratios for the 1,3-DC of Dimethylvinylborane and Nitrone 3.

TS	ΔE^{\ddagger}_0 (kcal/mol)	Calcd. ratios ^a (%)
<i>A anti endo</i>	6.74 (5.10)	0.0
<i>A anti exo</i>	6.84 (5.20)	0.0
<i>A syn endo</i>	20.56 (18.92)	0.0
<i>A syn exo</i>	18.99 (17.35)	0.0
<i>B anti endo</i>	1.64 (0.00)	98.2
<i>B anti exo</i>	4.05 (2.41)	1.8
<i>B syn endo</i>	17.71 (16.07)	0.0
<i>B syn exo</i>	16.13 (14.49)	0.0

^a Approximate ratios were computed from the Boltzmann factors.

III. Theoretical Study of Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Dimethyl-vinylborane with Chiral Nitrones.

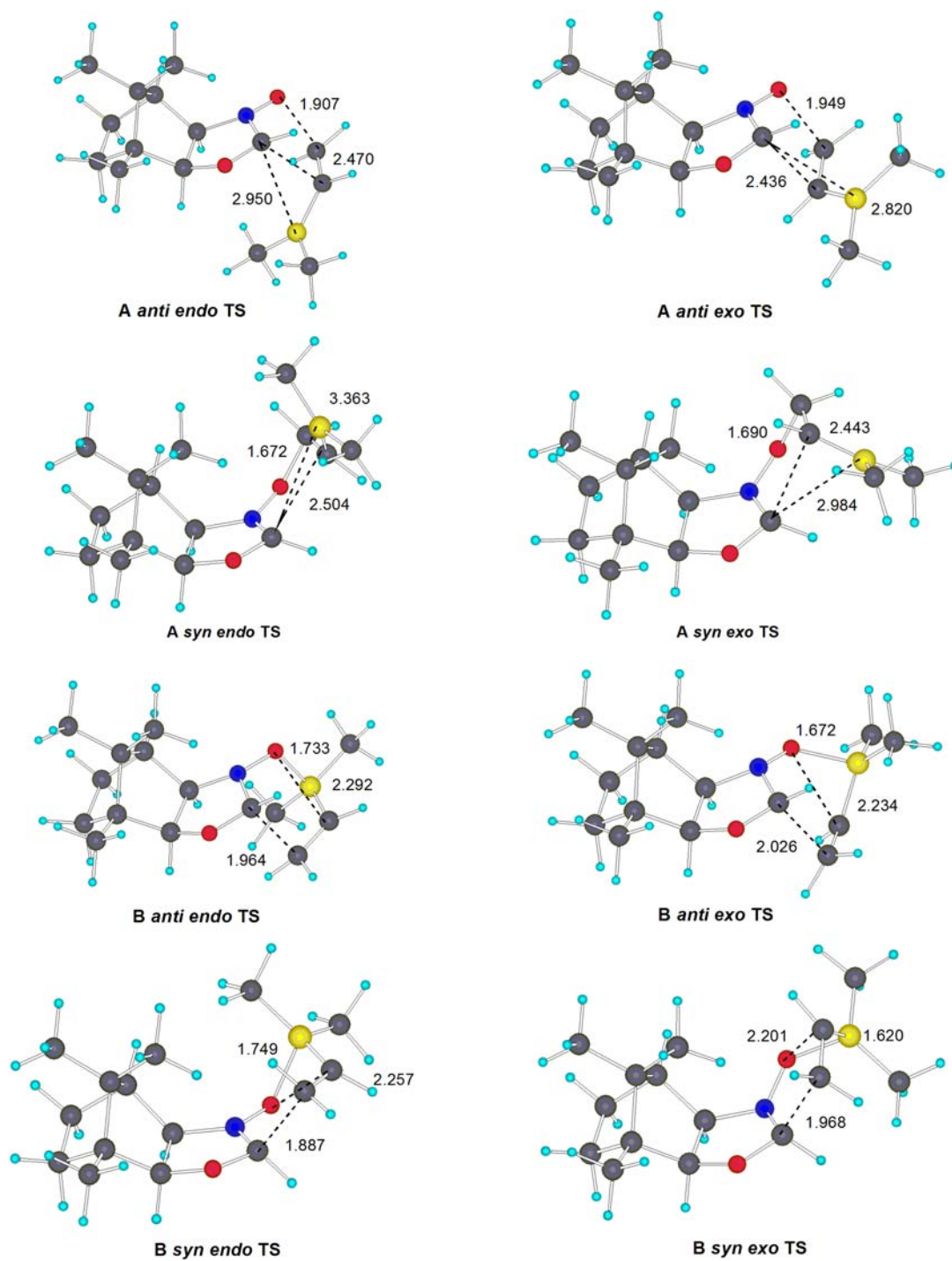


Figure 4. Transition structures for the 1,3-DC between dimethylvinylborane and nitrone 3 (distances in Å).

In this case, all the *anti* TSs were more favorable than the *syn* approaches, which contrasted with the results obtained for nitrones **1** and **2** (Table 2). As can be observed from Figure 4, in the *syn* TSs the vinylborane lies close to one of the methyl groups attached to the bridge carbon of the bicyclic framework, which explains the higher energy of these structures. We were pleased to compute an excellent selectivity for nitrone **3**. The B *anti endo* product was predicted to be highly favored kinetically (98%). This TS displays a [3+3] chair-like structure with strong primary (C3-C4 and O1-C5 NBOs: 0.50 and 0.20, respectively) and secondary orbital interactions (O1-B NBO: 0.47).

It is interesting to note that the energy barrier for the B *anti endo* mode of addition is extremely low, much lower than the values calculated for **1** and **2**. We believe there are electronic and steric reasons for this result. Firstly, the attachment of an oxygen atom to the nitrone carbon increases the energy of the HOMO of the 1,3-dipole, lowering the $\text{HOMO}_{\text{nitrone}}\text{-LUMO}_{\text{vinylborane}}$ gap, thus making the 1,3-DC reaction more favorable. For instance, the energy of the HOMO for **1** is -0.22 eV, while the corresponding value for **3** is -0.19 eV. The analysis of the HOMO coefficients for nitrone **3** clearly suggests the presence of an extra oxygen atom contributes to raise the energy of this frontier orbital. In addition, as a consequence of the replacement of a sp^3 carbon (such as in **1** and **2**) by an oxygen, the steric hindrance diminishes, resulting in a higher reaction rate for **3**.

Owing to the flexible nature of the open-chain nitrone **4**, the study of its cycloaddition reaction was far more complicated. In this case, there are two single carbon-carbon bonds in the side chain that can be rotated, so different conformers are possible for the transition structures. The corresponding dihedral angles, ϕ_1 and ϕ_2 , are shown for the A *anti endo* TS presented in Figure 5. We obtained the initial geometries of the TSs by manually stretching the O1-C5 and C3-C4 bonds of the optimized products to 2.2 Å. After that, we performed systematic conformational searches for each approximation by varying the dihedral angles under

consideration. The generated input structures were optimized using AM1 and then reoptimized with RHF/3-21G and B3LYP/6-31G* to find the conformers of minimum energy. This analysis yielded TSs with reasonable values for the dihedral angles studied (*Figure 5*). For instance, all TSs display ϕ_1 around 60° , so that the nitrogen atom and the methyl group adopt gauche orientations relative to one of the aromatic carbons. In this way, van der Waals interactions are minimized since the smallest atom bonded to the stereogenic center (hydrogen) is eclipsed with another aromatic carbon. In addition, in each *anti* TSs O1 has an *anti* orientation to the substituted aromatic carbon ($\phi_2 = 170-178^\circ$). If this torsion angle is set to 60° or -60° the atoms of the incoming vinylborane experience severe repulsive steric interactions with either the phenyl or the methyl groups attached to the stereocenter, so the corresponding conformations are highly disfavored. For the same reason, in *syn* TSs, ϕ_2 is close to 60° for *endo* pathways and to -60° for their *exo* counterparts.¹⁰²

The TSs corresponding to the B regiochemistry exhibit other interesting features. Unlike the results obtained for nitrones **1-3**, for this open-chain compound all the *endo* TSs display stronger B-O SOIs than *exo* TSs as suggested by the calculated NBOs. As an example, the O1-B NBO is 0.60 for the B *anti endo* TS and 0.55 for the B *anti exo* TS. Also, despite B-TSs still have [3 + 3] character, the primary carbon-carbon interactions are less important than the boron-oxygen SOIs, which adopt outstanding high values of NBOs.

¹⁰² Several conformational switches in transition structures have been described for other cycloaddition reactions. For example see: Liu, J.; Niwayama, S.; You, Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1064.

III. Theoretical Study of Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Dimethyl-vinylborane with Chiral Nitrones.

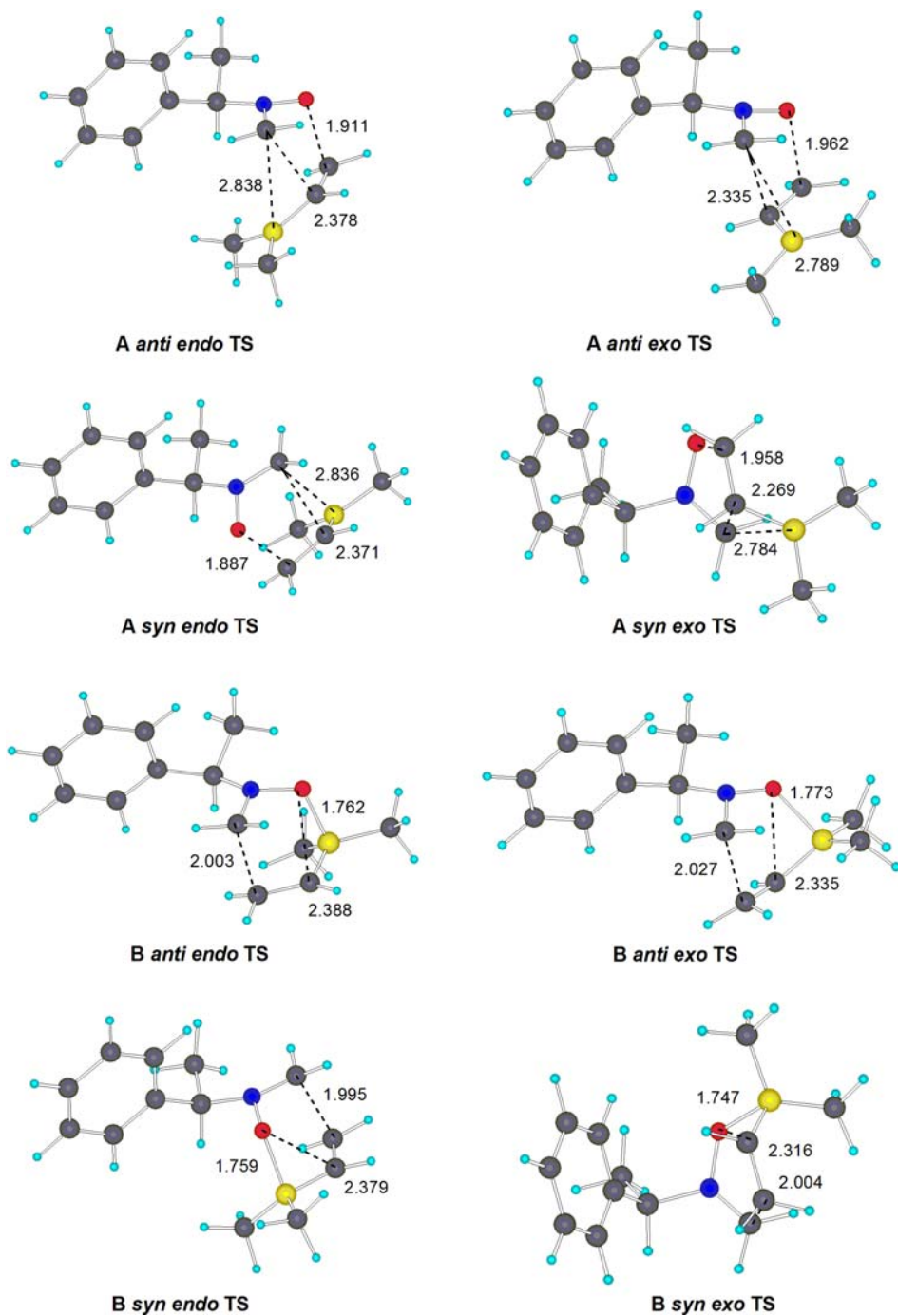


Figure 5. Transition structures for the 1,3-DC between dimethylvinylborane and nitron 4 (distances in Å). $\phi_1 = N2-C^*-C-C$ and $\phi_2 = O1-N2-C^*-C$.

For instance, for the B *anti endo* TS, NBOs decrease in the following order: 0.60 for O1-B, 0.51 for C3-C4 and 0.10 for O1-C5. This structure has the optimal geometry in terms of steric and electronic interactions: ϕ_1 and ϕ_2 present the most favorable values, the atoms involved in the TS are arranged in a strain-free chair-like structure and the O1-B and C3-C4 interactions are very strong. As a consequence, the B *anti endo* TS is computed to be highly favored (Table 3). To calculate the product distribution for nitrone **4** one has to keep in mind that only one stereogenic center is created in the 1,3-DC reaction, so only four diastereomeric adducts can be formed. For example, both the *anti endo* and *syn exo* B-TSs contribute to generate to the (5R)-borylisoxazolidine product. Therefore, the 5-boryl isomers are predicted to be formed exclusively with a very high diastereomeric R/S ratio (*ca.* 91:9). These results suggest it might not be essential that the chiral nitrones possess a cyclic structure for obtaining high stereoselectivities.

Table 3. B3LYP/6-31G* Activation Energies (Relative Values in Parentheses) including Zero-point Energy (ZPE) Corrections (in kcal mol⁻¹) and Calculated Ratios for the 1,3-DC of Dimethylvinylborane and Nitrone **4**.

TS	ΔE^\ddagger_0 (kcal/mol)	Calcd. ratios ^a (%)
<i>Aanti endo</i>	11.89 (4.48)	0.1
<i>A anti exo</i>	11.92 (4.51)	0.0
<i>A syn endo</i>	14.16 (6.75)	0.0
<i>A syn exo</i>	13.22 (5.81)	0.0
<i>Banti endo</i>	7.41 (0.00)	91.1
<i>B anti exo</i>	8.94 (1.53)	7.1
<i>B syn endo</i>	9.89 (2.48)	1.4
<i>B syn exo</i>	10.90 (3.50)	0.3

^a Approximate ratios were computed from the Boltzmann factors.

The highly favored B transition structures are similar to the cyclic transition structure proposed by Zimmerman and Traxler for the aldol reaction of metal enolates with carbonyl compounds (*Figure 6*).¹⁰³ The *endo* transition structures leading to the favored 5-borylisoxazolidines adopt chair-like conformations whereas their *exo* counterparts exhibit either boat or twist-boat structures. Our observations on systems **1-4**, combined with experimental data from the literature, suggests that, in general, the chair-like *endo* transition structures should be highly favored.

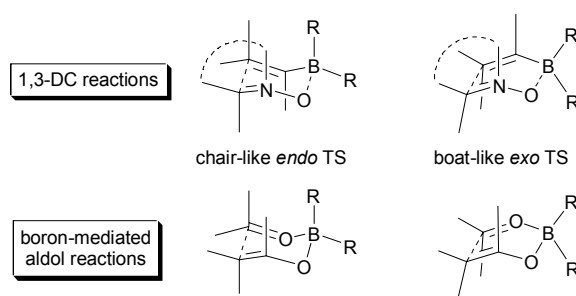


Figure 6. Chair- and boat-like transition structures for 1,3-DC and boron-mediated aldol reactions.

In addition, the computed facial selectivity for nitrones **3** and **4** were much higher than those for **1** and **2**, supporting our premise that the facial diastereoselectivity would be optimized by placing the stereocentre adjacent to the nitrogen rather than to the carbon of the 1,3-dipole (*Figure 7*). In such situation, the B-TS corresponding to the *syn* approach should be destabilized due to the repulsive van der Waals interactions experienced between the substituent on the stereocentre of the dipolarophile and the ligands on the boron atom.

¹⁰³ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

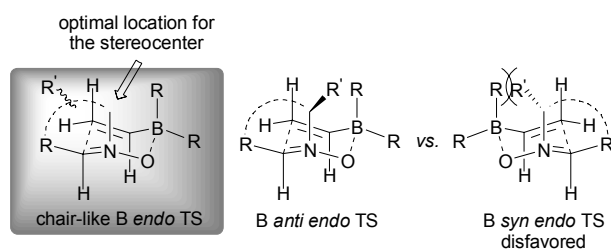


Figure 7. *anti* and *syn* transition structures for the preferred *B endo* pathways for the 1,3-DC reactions of chiral nitrones with vinylboranes.

We finally studied the vinylboration processes for all the systems under investigation in order to check that their TSs had higher energy than the structures for the cycloadditions. *Figure 8* shows some selected *anti* and *syn* transition structures corresponding to the boration of the chiral nitrones with dimethylvinylborane. The oxygen-boron distances were exceptionally short, ranging from 1.498 to 1.553 Å, while the carbon-carbon distances were between 1.948-1.997 Å. These values are similar to the ones reported for the reaction between nitron and vinylborane.⁹¹ QRC calculations confirmed that these highly asynchronous TSs were connected to the reactants and the products *via* concerted pathways.

III. Theoretical Study of Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Dimethyl-vinylborane with Chiral Nitrones.

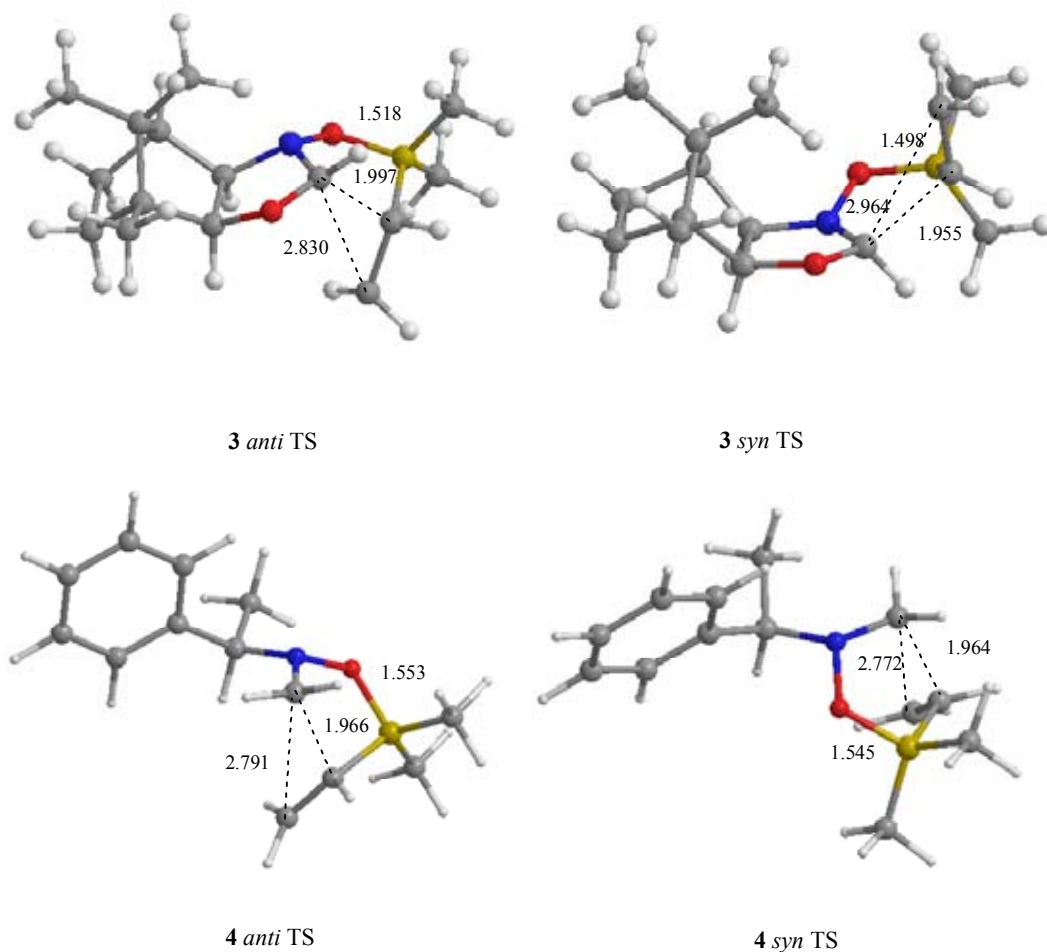


Figure 8. Transition structures for the boration of nitrones **3** and **4** with dimethylvinylborane (distances in Å).

As expected from the theoretical results of the 1,3-DC reactions, the *anti* TSs have lower energy than their *syn* counterparts (Table 4). In addition, the computed activation energies predict that the vinylboration process should be less favored than the 1,3-dipolar cycloaddition, agreeing with previous results obtained by Rastelli for the parent nitron.⁹¹ Although the calculated energy difference between these two competing reaction pathways is slightly lower for nitrones **1-4**, these results suggest the reactions between the chosen nitrones and dimethylvinylborane should yield the cycloadducts without the formation of secondary products.

Table 4. B3LYP/6-31G* Activation Energies including Zero-point Energy (ZPE) Corrections (in kcal mol⁻¹) for the boration of Nitrones **1-4** with Dimethylvinylborane.

<i>Nitron</i>	<i>TS</i>	ΔE^\ddagger_0
1	<i>anti</i>	13.06
	<i>syn</i>	15.47
2	<i>anti</i>	12.34
	<i>syn</i>	15.38
3	<i>anti</i>	3.73
	<i>syn</i>	17.25
4	<i>anti</i>	11.37
	<i>syn</i>	14.04

The results of our calculations for the 1,3-dipolar cycloadditions of nitrones **1–4** with dimethylvinylborane predict that the B *anti endo* transition structure would be the major one in all cases, although the B *syn endo* TS would be also significant for the simplest nitrones **1** and **2**. The complete B regioselectivity predicted by this study can be rationalized by considering the strong [3+3] boron–oxygen secondary orbital interaction observed in the six-membered ring transition structures corresponding to these pathways. While these transition structures show [3+3] character, 4-boryl regioisomeric structures have classical [3+2] character with weak carbon–boron secondary orbital interactions. The *endo* transition structures leading to the favoured 5-borylisoxazolidines adopt chair-like conformations whereas their *exo* counterparts exhibit boat or twist-boat structures.

This investigation also indicates that either cyclic or acyclic nitrones with the appropriate substitution pattern could display complete anti facial diastereoselectivity. Nitrones having the stereogenic centre adjacent to the nitrogen

of the 1,3-dipole moiety, such as **3** and **4**, should be more selective than those with the stereodifferentiating element attached to the sp^2 carbon.

IV. Parte Experimental

IV.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 mm de mercurio.

PUNTOS DE FUSIÓN.

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Gallenkamp (Sanyo) y en un Stuart Scientific SMP3 y están sin corregir.

ANÁLISIS ELEMENTALES.

Los análisis elementales cuantitativos se han realizado en un analizador Leco[®] CHNS-932.

ESPECTROS DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN.

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR), se registraron en un espectrómetro VG Autospec en el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela.

ESPECTROS DE ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO.

Se llevaron a cabo en un espectrofotómetro IR300 de Thermo Electron Corporation en el rango de 4000-600 cm⁻¹. Los espectros de productos sólidos se

registraron en pastillas de bromuro potásico seco Merck[®] para espectroscopía o con ATR FT-IR de Spectra Tech, y las muestras líquidas en película entre placas de cloruro sódico.

ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.

Se registraron en un espectrómetro Bruker[®] AC 200 (200 MHz para ¹H y 50 MHz para ¹³C) y Bruker[®] AM 400 (400 MHz para ¹H y 100 MHz para ¹³C). Los valores de desplazamiento químico (δ , ppm) están referidos a tetrametilsilano (Me₄Si, TMS) como referencia interna ($\delta = 0.00$ ppm). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz y corresponden a los valores de las constantes de acoplamiento aparentes, medidas directamente sobre el espectro registrado. El aspecto y la multiplicidad de las señales de RMN de protones se indican mediante las abreviaturas siguientes: s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; dd, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; dq, doble cuádruplete m, multiplete. La interpretación de los espectros se facilitó empleando las siguientes experiencias:

- a) Desacoplamiento selectivo de protones.
- b) Intercambio isotópico con óxido de deuterio.
- c) Correlación heteronuclear.
- d) DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer).
- e) Registros a temperatura variable.
- f) Experiencias nOe (nuclear Overhauser effect).

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*, en el Reino Unido.

MÉTODO DE CÁLCULO.

Los cálculos semiempíricos con el método PM3⁵⁵ incorporado en el paquete de programas GAUSSIAN 98⁶¹ se realizaron en el *Beowulf Cluster* de nuestro departamento, compuesto por 15 ordenadores PC equipados con procesadores AMD a 1 Gz. Todos los mínimos sobre la superficie de energía potencial presentan frecuencias vibracionales positivas.¹⁰⁴ Los cálculos *ab initio* de energía del punto simple se realizaron a nivel B3LYP,^{58,59} utilizando la base 6-31G*⁶⁰ y partiendo de geometrías previamente optimizadas a nivel PM3.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA.

Cuando se utilizó esta técnica con carácter analítico cualitativo se emplearon cromatoplacas (7 x 3 cm) Polygram Sil G/UV₂₅₄ suministradas por la casa Aldrich[®]. 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.

Con fines preparativos se emplearon placas elaboradas con gel de sílice Merck[®] 60 GF₂₅₄. Los eluyentes utilizados se especifican en cada caso. Como revelador se usó luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm.

¹⁰⁴ Jursic, B. K. J. *Mol. Struct. (THEOCHEM.)* **1999**, 465, 173.

CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA.

Se empleó como método preparativo, siguiendo la técnica descrita como cromatografía en columna de media presión ("flash chromatography") por Still y *col.*¹⁰⁵ Como soporte se empleó gel de sílice Merck® 60 (400-230 mesh). Los eluyentes utilizados se especifican en cada caso.

¹⁰⁵ Still, W.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

IV.2. PRODUCTOS DE PARTIDA.

IV.2.1. Disolventes

Se han utilizado los siguientes disolventes comerciales en grado sintético, destilados y secados en función de sus características.¹⁰⁶

Acetato de etilo (Scharlab[®]).

Acetona (Scharlab[®]).

Amoníaco (Air Liquide).

Benceno (Panreac[®]).

Cloroformo (Scharlab[®]).

Diclorometano (Scharlab[®]).

Etanol absoluto (Scharlab[®]).

Éter de petróleo (Scharlab[®]).

Éter etílico (Scharlab[®]).

n-Hexano (Scharlab[®]).

Metanol (Scharlab[®]).

Tetrahidrofurano (Aldrich[®]).

Tolueno (Scharlab[®]).

¹⁰⁶ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals* 1988, Pergamon Press.

IV.2.2. Reactivos de partida.

Acetilendicarboxilato de dimetilo (Aldrich[®]).

Ácido α -bromofenilacético (Aldrich[®]).

Ácido acético (Aldrich[®]).

Ácido fórmico (Aldrich[®]).

Ácido propiónico (Aldrich[®]).

Anhídrido Acético (Panreac[®]).

Anilina (Aldrich[®]).

Bicarbonato sódico (Panreac[®]).

Bromo (Aldrich[®]).

Clorosulfonilisocianato (Aldrich[®]).

Cloruro de acetilo (Aldrich[®]).

Cloruro de acrilóilo (Aldrich[®]).

Cloruro de benzoílo (Aldrich[®]).

Cloruro de butirilo (Aldrich[®]).

Cloruro de *p*-clorobenzoílo (Aldrich[®]).

Cloruro de α -clorofenilacetilo (Panreac[®]).

Cloruro de *o*-fluorobenzoílo (Aldrich[®]).

Cloruro de metoxiacetilo (Aldrich[®]).

Cloruro de *p*-metoxibenzoílo (Aldrich[®]).

Cloruro de *p*-nitrobenzoílo (Aldrich®).

Cloruro de propanoílo (Aldrich®).

2,6-Dimetilanilina (Aldrich®).

Etanotiol (Fluka®).

2-Etil-6-metilanilina (Aldrich®).

Etoxicarbonilisotiocianato(Aldrich®).

Fenilisocianato (Aldrich®).

Metil vinil cetona (Aldrich®).

Metanotiol (Fluka®).

Metóxido sódico (Aldrich®).

N-Clorocarbonilisocianato (Aldrich®).

o-Nitrofenilisocianato (Aldrich®).

p-Nitrofenilisocianato (Aldrich®).

p-Nitrofenilisotiocianato (Aldrich®).

Pentasulfuro de fósforo (Aldrich®).

Sodio metal (Aldrich®).

Sulfato de magnesio anhidro (Scharlab®).

Tioacetanilida (Aldrich®).

Trietilamina (Aldrich®).

IV.3. NUEVAS INVESTIGACIONES.

IV.3.1. Síntesis de amidas y tioamidas.

Procedimiento general para la síntesis de las acetamidas 43 y 44.

A una disolución enfriada exteriormente con agua / hielo de 2,6-dimetilanilina ó 2-etil-6-metilnilina (123 mmol), en diclorometano (40.0 mL), se adicionó gota a gota anhídrido acético (123 mmol), y se agitó hasta que la cromatografía en capa fina (acetato de etilo-hexano 1:2) mostró la desaparición de la amina (48 horas). Pasado este tiempo se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 20.0 mL) y ésta se extrajo con diclorometano (3 x 20.0 mL). Reunidas las fracciones orgánicas se eliminó el agua con sulfato sódico anhidro, se llevaron a sequedad a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en éter etílico, cristalizando las correspondientes acetanilidas, **43** ó **44**, espectroscópica y cromatográficamente puras.^{107,37}

***N*-(2,6-Dimetilfenil)acetamida (43)**: 90%. p.f.: 184 °C (descrito¹⁰⁸ 182-184 °C); IR (KBr) ν_{\max} 3230, 3054, 2912, 1649 cm^{-1} ; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.04 (m, 3H, Ar-H), 6.91, 6.80 (sa, 1H, NH, *Z* y *E*), 2.26, 2.21, 2.17, 1.74, 1.73 (s, 9H, Ar-CH₃, CH₃-CO, *Z* y *E*) ppm; ¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 173.13, 168.66 (CO, *Z* y *E*), 136.623, 135.52, 134.98, 133.89, 128.57, 128.13, 127.36 (Ar-C), 23.11, 19.79, 18.40 (3C, CH₃-Ar, CH₃-CO) ppm.

¹⁰⁷ Las amidas y tioamidas **40**, **41**, **43**, **44**, **45**, **46**, **48** y **49** existen en disolución como una mezcla de sus isómeros *Z* y *E*.

¹⁰⁸ www.sigma-aldrich.com.

N-(2-Etil-6-metilfenil)acetamida (44): 90 %. p.f.: 127 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3230, 3047, 2966, 1643 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.06 (m, 3H, Ar-H), 6.87, 6.83 (sa, 1H, NH, Z y E), 2.67-2.53 (q, 2H, CH_2CH_3 -Ar, Z y E), 2.26, 2.21, 2.17, 1.79, 1.73 (s, 6H, CH_3 -Ar, CH_3 -CO, Z y E), 1.24-1.15 (t, 2H, CH_2CH_3 , Z y E) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 173.24, 168.91 (CO, Z y E), 142.33, 141.15, 136.66, 136.01, 134.36, 133.23, 128.53, 128.44, 128.18, 127.69, 126.86, 126.26 (Ar-C), 24.80, 24.74 (CH_2CH_3 -Ar, Z y E), 23.13, 19.84, 18.38, 14.53, 14.42 (CH_3 -Ar, CH_2CH_3 -Ar, CH_3 -CO, Z y E) ppm.

Procedimiento general para la síntesis de las formamidas 40 y 41.

A una disolución enfriada exteriormente con agua / hielo de 2,6-dimetilanilina o 2-etil-6-metilfenilamina (134 mmol), se adicionó gota a gota ácido fórmico (134 mmol) y se calentó a reflujo hasta que la cromatografía en capa fina (acetato de etilo-hexano 1:2) mostró la desaparición de la amina (3 horas). Una vez enfriada, se adicionó etanol (5 mL) a la suspensión formada, se filtró y se recristalizó nuevamente de etanol, obteniéndose las formamidas **40** ó **41**, espectroscópica y cromatográficamente puras.^{37,107}

N-(2,6-Dimetilfenil)formamida (40): 86%. p.f.: 169 °C (descrito¹⁰⁸ 166-170 °C); IR (KBr) ν_{\max} 3245, 2881, 2741, 1653 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, COH, E), 8.09 (dd, $J = 12$ Hz, 1H, COH, Z), 7.18-7.06 (m, 3H, Ar-H), 6.94 (sa, 1H, NH), 2.31, 2.25 (s, 6H, CH_3 , Z y E) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 164.90, 159.40 (COH, Z y E), 135.24, 133.10, 132.40, 128.70, 128.23, 127.70 (Ar-C), 18.70, 18.52 (CH_3 -Ar) ppm.

***N*-(2-Etil-6-metilfenil)formamida (41)**: 75%. p.f.: 125° C; IR (KBr) ν_{\max} 3167, 2964, 2889, 1657 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, COH, *E*), 8.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, COH, *Z*), 7.36, 7.04 (sa, ~1H, NH, *Z* y *E*), 7.22-7.08 (m, 3H, Ar-H), 2.69-2.56 (q, 2H, CH_3CH_2 -Ar, *Z* y *E*), 2.31, 2.24 (s, 3H, CH_3 -Ar, *Z* y *E*), 1.25-1.16 (m, 3H, CH_3CH_2 -Ar, *Z* y *E*) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 165.05, 159.74 (COH, *Z* y *E*), 141.54, 140.97, 135.73, 135.66, 132.35, 131.70, 128.62, 128.30, 128.05, 126.99, 126.41 (Ar-C), 24.87 (CH_3CH_2 -Ar), 18.85, 18.61 (CH_3 -Ar, *Z* y *E*), 14.73, 14.49 (CH_3CH_2 -Ar, *Z* y *E*) ppm.

Procedimiento general para la síntesis de las amidas 54 y 55.

A una disolución de anilina (54.76 mmol) en diclorometano (20 mL) enfriada exteriormente con agua/hielo, se adicionó gota a gota cloruro de propionilo o de butirilo (109.52 mmol) y se agitó hasta que la cromatografía en capa fina (acetato de etilo-hexano 1:2) mostró la desaparición de la amina (24 horas). A esta suspensión se adicionó etanol (5 mL), se filtró y se recristalizó de etanol, obteniéndose las amidas **54** y **55**, espectroscópica y cromatográficamente puras.

***N*-Fenilpropanamida (54)**: 99%. p.f.: 108 °C (descrito¹⁰⁹ 101-103 °C); IR (KBr) ν_{\max} 3255, 3196, 1665, 1603 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (sa, 1H, NH), 7.54-7.04 (m, 5H, Ar-H), 2.35 (q, 2H, COCH_2CH_3), 1.18 (t, 3H, COCH_2CH_3) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 172.84 (CO), 138.05, 128.65, 123.92, 120.10 (Ar-C), 30.35 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 9.64 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$) ppm.

N-Fenilbutanamida (55): 98%. p.f.: 91.8 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3284, 3252, 2930, 1657, 1598 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (sa, 1H, NH), 7.59-7.03 (m, 5H, Ar-H), 2.33 (t, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.71(m, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.94 (t, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 171.65 (CO), 138.20, 128.53, 123.77, 120.04 (Ar-C), 39.15 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.95 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 8.37 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

Procedimiento general para la síntesis de las tioamidas 45, 46, 48, 49, 56 y 57.

A una disolución de las amidas **40**, **41**, **43**, **44**, **54** ó **55** (12.3 mmol) en tetrahidrofurano seco (20.0 mL), se añadió progresivamente pentasulfuro de fósforo (30.7 mmoles) al tiempo que la reacción se activaba mediante sonicación. Una vez que la cromatografía en capa fina (acetato de etilo-hexano 1:2) mostró la desaparición de la amida (3 días), el disolvente se evaporó a presión reducida y el aceite resultante se extrajo con diclorometano (6 x 20.0 mL). Reunidos los sucesivos extractos, se evaporaron a presión reducida y el aceite resultante se disolvió en etanol cristalizando las tioamidas **45**, **46**, **48**, **49**, **56** ó **57** espectroscópica y cromatográficamente puras.

N-(2,6-Dimetilfenil)tioformamida (45): 69%. pf.: 136 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3024, 1547 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, CSH, *E*), 9.23 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CSH, *Z*), 8.96, 8.43 (sa, 1H, NH, *Z* y *E*), 7.24-7.13 (m, 3H, Ar-H), 2.33, 2.28 (s, 6H, CH_3); ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 193.23, 189.16 (C=S, *Z* y *E*), 136.92, 135.30, 133.90, 128.87, 128.69, 128.38, 128.23

¹⁰⁹ Shaabani, A.; Bazgir, A.; Soleimani, K.; Salehi, P. *Synthetic Communications* **2003**, *17*, 2971.

(Ar-C), 18.52, 18.18 (CH₃-Ar). Análisis calculado para C₉H₁₁NS: C, 65.41; H, 6.71; N, 8.48; S, 19.40. Encontrado: C, 65.15; H, 6.88; N, 8.31; S, 19.16.

N-(2-Etil-6-metilfenil)tioformamida (46): 48%. p.f.: 109 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3184, 2966, 1520 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, CSH, *E*), 9.21 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CSH, *Z*), 7.01, 6.77 (sa, 1H, NH), 7.27-7.12 (m, 3H, Ar-H), 2.68-2.57 (q, 2H, CH₃CH₂-Ar, *Z* y *E*), 2.32, 2.26 (s, 3H, CH₃-Ar, *Z* y *E*), 1.26-1.14 (t, 3H, CH₃CH₂-Ar, *Z* y *E*); ¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 193.31, 189.50 (C=S, *Z* y *E*), 140.82, 140.10, 136.35, 135.50, 134.31, 133.61, 128.87, 128.79, 128.58, 128.37, 127.06, 126.55 (Ar-C, *Z* y *E*), 24.78, 24.63 (CH₃CH₂-Ar, *Z* y *E*), 18.63, 18.27 (CH₃-Ar, *Z* y *E*), 14.63 (CH₃CH₂-Ar). Análisis calculado para C₁₀H₁₃NS: C, 66.99; H, 7.31; N, 7.81; S, 17.89. Encontrado: C, 66.98; H, 7.32; N, 7.61; S, 17.85.

N-(2,6-Dimetilfenil)tioacetamida (48): 55%. p.f.: 89 °C;; IR (KBr) ν_{\max} 3325, 3192, 2926, 1496, 1357cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (sa, 1H, NH), 7.21-7.07 (m, 3H, Ar-H), 2.69 (s, 3H, CSCCH₃), 2.23, 2.20, 2.18 (s, 6H, CH₃, *Z* y *E*); ¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 205.59, 201.77 (C=S, *Z* y *E*), 136.30, 136.12, 135.46, 135.40, 128.85, 128.61, 128.34, 128.21 (Ar-C), 33.64, 29.02 (CSCCH₃, *Z* y *E*), 18.07, 17.91 (CH₃-Ar, *Z* y *E*). Análisis calculado para C₁₀H₁₃NS: C, 66.99; H, 7.31; N, 7.81; S, 17.89. Encontrado: C, 66.77; H, 7.19; N, 7.60; S, 17.71.

N-(2-Etil-6-metilfenil)tioacetamida (49): 50%. p.f.: 76 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3184, 2966, 1520 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (sa, 1H, NH), 7.18-7.04 (m, 3H, Ar-H), 2.60 (s, 3H, CSCCH₃), 2.48 (q, 2H, CH₃CH₂-Ar), 2.15 (s, 3H,

CH₃-Ar), 1.15 (t, 1H, CH₃CH₂-Ar); ¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 201.99 (C=S), 140.63, 135.66, 135.33, 128.44, 128.10, 126.20 (Ar-C), 33.40 (CSCH₃), 24.28 (CH₃CH₂-Ar), 17.86 (CH₃-Ar), 14.27 (CH₃CH₂-Ar). Análisis calculado para C₁₁H₁₅NS: C, 68.35; H, 7.82; N, 7.25; S, 16.59. Encontrado: C, 68.49; H, 7.95; N, 7.53; S, 16.45.

N-Fenilpropanotioamida (56): 65%. p.f. 71.3 °C; IR (KBr) ν_{max} 3284, 2930, 1620 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73, 8.98 (sa, 1H, NH, Z y E), 7.63-7.13 (m, 5H, Ar-H), 2.78, 2.59 (q, 2H, CSCH₂CH₃, Z y E), 1.36, 1.24 (t, 3H, CSCH₂CH₃, Z y E); ¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 210.91, 206.42 (C=S, Z y E), 138.45, 137.48, 129.56, 128.74, 127.99, 126.83, 125.35, 123.92 (Ar-C), 41.38, 33.56 (CSCH₂CH₃, Z y E), 13.74 (CSCH₂CH₃). Análisis calculado para C₉H₁₁NS: C, 65.41; H, 6.71; N, 8.48; S, 19.40. Encontrado: C, 65.65; H, 6.77; N, 8.33; S, 19.56.

N-Fenilbutanotioamida (57): 55%. p.f. 68.5 °C; IR (KBr) ν_{max} 3125, 3002, 1650 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.95, 8.22 (sa, 1H, NH, Z y E), 7.57-7.04 (m, 5H, Ar-H), 2.68, 2.59 (t, 2H, CSCH₂CH₂CH₃, Z y E), 1.77, 1.60 (m, 2H, CSCH₂CH₂CH₃, Z y E), 0.91 (m, 3H, CSCH₂CH₂CH₃, Z y E) ppm; ¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 205.02 (C=S), 138.45, 129.23, 128.29, 127.71, 126.44, 125.10, 123.89, 120.10 (Ar-C), 49.37 (CSCH₂CH₂CH₃), 22.80 (CSCH₂CH₂CH₃), 12.95 (CSCH₂CH₂CH₃) ppm. Análisis calculado para C₁₀H₁₃NS: C, 66.99; H, 7.31; N, 7.81; S, 17.89. Encontrado: C, 67.15; H, 7.35; N, 7.73; S, 17.66.

IV.3.2. Síntesis de los sistemas 2-alkil-1,3-tiazolio-4-olato y 2-alkilidén-1,3-tiazolidín-4-ona.

Procedimiento general para la síntesis de los 2-alkil-3-aryl-5-fenil-1,3-tiazolio-4-olato 51a-53a, 58a y 59a y los 2-alkilidén-3-aryl-5-fenil-1,3-tiazolidín-4-ona 51b-53b, 58b y 59b.

A una disolución de la tioamida **42**, **43**, **44**, **56** ó **57** (6.61 mmol) en diclorometano (20.0 mL), se adicionó bajo agitación magnética, gota a gota y sucesivamente, una disolución de α -clorofenilacetilo (6.61 mmol) en diclorometano (5.0 mL) y transcurridos 25 minutos una segunda disolución de trietilamina (13.2 mmol) en diclorometano (5.0 mL). Pasados 15 minutos la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (3 x 120 mL), se secó con sulfato magnésico anhidro, y se concentró hasta aproximadamente una cuarta parte de su volumen inicial.

3,5-Difenil-2-metil-1,3-tiazolio-4-olato (51a) y **3,5-difenil-2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona (51b)**. Una vez aplicado el procedimiento general a **42**, la disolución de diclorometano resultante se dejó estar en el congelador cristalizando un sólido amarillo que se lavó con benceno, resultando ser la mezcla de los tautómeros **51a** y **51b** (55%): p.f.: 180 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3051, 1705 (**51b**), 1628 (**51a**) cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) (**51a**): δ 7.89 (d, 1H, Ar-H), 7.53-7.09 (m, 9H, Ar-H), 2.46 (s, 3H, CH_3); (**51b**): δ 7.53-7.09 (m, 10H, Ar-H), 5.22 (s, 1H, H-5), 4.39 (d, 1H, $J_{a,b} = 3.1$ Hz, $=\text{CH}_{2a}$), 4.27 (d, 1H, $J_{a,b} = 3.1$ Hz, $=\text{CH}_{2b}$) ppm. Relación **51b/51a** en el equilibrio: 3.8/1. $^{13}\text{C-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) (**51a**) δ 159.92 (C4), 17.50 (CH_3); (**51b**): δ 171.55 (C4), 86.10 ($=\text{CH}_2$), 51.41 (C5). Las señales a δ 149.78, 141.42, 137.33, 135.79, 135.29, 133.44,

129.83, 129.77, 129.69, 128.98, 128.93, 128.72, 128.56, 128.47, 128.19, 128.06, 127.83, 127.05, 124.58 y 123.59 ppm no se han podido asignar inequívocamente y corresponden a los Ar-C, C2 de **51a-51b** y C5 de **51a**. Análisis calculado para $C_{16}H_{13}NOS$: C, 71.88; H, 4.90; N, 5.24; S, 11.99. Encontrado: C, 72.21; H, 5.44; N, 5.09; S, 11.75.

3-(2,6-Dimetilfenil)-5-fenil-2-metil-1,3-tiazolio-4-olato (52a) y **3-(2,6-dimetilfenil)-5-fenil-2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona (52b)**. A la disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **43**, se adicionó éter y se rascó energicamente cristalizando una mezcla de los tautómeros **52a** y **52b** como un sólido amarillo-pardo (58%): p.f.: 122 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3446, 1695, 1654, 1596 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) (**52a**): δ 7.91 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, Ar-H), 7.53-7.11 (m, 9H, Ar-H), 2.34 (s, 1H, CH_3), 2.10 (s, 6H, Ar- CH_3); (**52b**): δ 7.53-7.11 (m, 10H, Ar-H), 5.26 (s, 1H, CH), 4.32 (d, 1H, $J_{a,b} = 2.8$ Hz, = CH_2), 4.05 (d, 1H, $J_{b,a} = 2.8$ Hz, = CH_2), 2.18, 2.12 (s, 6H, Ar- CH_3) ppm. Relación **52b/52a** en el equilibrio: 4.3/1. ^{13}C -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) (**52a**): δ 158.9 (C4), 16.8 (CH_3 -C2); (**52b**): δ 170.7 (C4), 85.07 (= CH_2), 51.5 (C5). Las señales a δ 138.99, 137.14, 136.57, 136.45, 135.08, 133.78, 132.96, 129.93, 129.31, 128.91, 128.85, 128.70, 128.62, 128.48, 128.32, 124.49 y 123.43 ppm no se han podido asignar inequívocamente y corresponden a los Ar-C, C2 de **52a-52b** y C5 de **52a**; 17.61, 17.42 (Me-Ar de **52a-52b**) ppm. Análisis calculado para $C_{18}H_{17}NOS$: C, 73.19; H, 5.80; N, 4.74; S, 10.86. Encontrado: C, 72.66; H, 6.07; N, 4.55; S, 11.11. EMAR-IQ+ encontrado 295.102895 ($C_{18}H_{17}NOS$ requiere 295.10308) $\Delta = 0.6$ ppm. EMAR-BAR+ encontrado 296.111390 ($C_{18}H_{17}NOSH^+$ requiere 296.11091) $\Delta = -1.6$ ppm.

3-(2,6-Dimetilfenil)-5-fenil-2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona (52b): La mezcla de los tautómeros **52a** y **52b** obtenida como se indica en el apartado anterior, se disolvió en la mínima cantidad de diclorometano, se diluyó con éter hasta turbidez y se dejó estar en el congelador cristalizando **52b** (15%). IR (KBr) ν_{\max} 1695, 1595 cm^{-1} . Los datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN coinciden con los descritos en el apartado anterior.

3-(2-Etil-6-metilfenil)-5-fenil-2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona (53b). A la disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **44**, se adicionó éter etílico y éter de petróleo hasta turbidez. La suspensión resultante se se dejó a -15 $^{\circ}\text{C}$ hasta la cristalización de un sólido amarillo que se filtró, resultando ser una mezcla de los diastereómeros **53b cis** y **trans** (20%). p.f. 107.1 $^{\circ}\text{C}$ (des.); IR (KBr) ν_{\max} : 2930, 1697, 1601 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (**53b cis**): δ 7.53-7.12 (m, 10H, Ar-H), 5.28 (s, 1H, CH), 4.33 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz, $=\text{CH}_{2a}$), 4.04 (d, 1H, $J = 3$ Hz, $=\text{CH}_{2b}$), 2.50 (dq, 2H, CH_3CH_2 -Ar), 2.11 (s, 3H, CH_3 -Ar), 1.21 (t, 3H, CH_3CH_2 -Ar); (**53b trans**): δ 7.53-7.12 (m, 10H, Ar-H), 5.26 (s, 1H, CH), 4.32 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz, $=\text{CH}_{2a}$), 4.04 (d, 1H, $J = 3$ Hz, $=\text{CH}_{2b}$), 2.44 (q, 2H, CH_3CH_2 -Ar), 2.17 (s, 3H, CH_3 -Ar), 1.07 (t, 3H, CH_3CH_2 -Ar) ppm. Relación inicial **53b cis/trans** 3:1, en el equilibrio 1:1. ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) (**53b**): δ 171.0, 170.97 (C-4), 85.4 ($=\text{CH}_2$), 51.5 (C5), 24.07, 23.95, 23.79 (CH_3CH_2 -Ar), 17.61, 17.49, 17.43, 16.94 (CH_3 -Ar), 14.42, 14.20, 13.79 (CH_3CH_2 -Ar) ppm. Las señales a δ 142.27, 139.63, 139.57, 137.15, 136.57, 132.41, 130.10, 129.50, 128.89, 128.64, 128.49, 128.38, 128.26, 126.96 y 123.44 ppm no se han podido asignar inequívocamente y corresponden a los Ar-C, C2 de los isómeros *cis/trans*. Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS}$: C, 73.75; H, 6.19; N, 4.53; S, 10.36. Encontrado: C, 73.62; H, 6.30; N, 4.23; S, 10.52.

Cuando la disolución deuterocloroformica se deja a temperatura ambiente evoluciona al equilibrio **53b/53a**. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (**53a**): δ 7.91 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 2.36 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C2}$) ppm. Relación **53b/53a** = 2.5:1. ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 159.16 (C4), \sim 17 (CH_3) ppm, debido a la complejidad del sistema el resto de señales no pudieron asignarse inequívocamente.

3-(2-Etil-6-metilfenil)-5-fenil-2-metil-1,3-tiazolio-4-olato (53a) y **3-(2-etil-6-metilfenil)-5-fenil-2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona (53b)**. A la disolución de diclorometano obtenida tras aplicar el procedimiento general a **44**, se adicionó éter etílico y se rascó enérgicamente cristalizando un sólido que resultó ser mezcla de los tautómeros **53a** y **53b** (60%): IR (CDCl_3) ν_{max} 2972, 1710, 1629 cm^{-1} . Los datos de RMN coinciden con los anteriormente descritos.

2-Etil-3,5-difenil-1,3-tiazolio-4-olato (58a) y **2-etilidén-3,5-difenil-1,3-tiazolidín-4-ona (58b)**. La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **56**, se llevó a sequedad a presión reducida, se disolvió en éter etílico y se adicionó éter de petróleo hasta turbidez comenzando a cristalizar un producto amarillo. Una vez completada la cristalización en el frigorífico, se filtró y se lavó con benceno, resultando ser la mezcla de los tautómeros **58a** y **58b** (75%). p.f.: 131.2 °C (desc.); IR (KBr) ν_{max} 1701, 1644 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (**a**): δ 7.50-7.25 (m, 10H, Ar-H), 3.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2), 1.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3); (**b**): δ 7.50-7.25 (m, 10H, Ar-H), 5.20 (s, 1H, CH-C5), 4.67 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, C2=CH), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. Relación **58b/58a** = 2.3:1. ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 171.3 (C4, **58b**), 137.7, 135.8, 135.2, 129.6, 128.9, 128.8, 128.3, 128.0 (Ar-C, Ar-N, **58a**, **58b**), 96.9 (C2=CH , **58b**), 51.0 (C5, **58b**), 45.6 (CH_3CH_2 , **58a**), 12.6 (CH_3 , **58b**), 9.9 (CH_3CH_2 , **58a**) ppm. Análisis

calculado para $C_{17}H_{15}NOS$: C 72.57, H 5.37, N 4.98, S 11.40. Encontrado: C 72.40, H 5.34, N 4.92, S 11.90.

3,5-Difenil-2-propilidén-1,3-tiazolidín-4-ona (59b). La disolución de diclorometano obtenida tras aplicar el procedimiento general a **57**, se llevó a sequedad a presión reducida, se disolvió en éter etílico y se adicionó éter de petróleo hasta turbidez comenzando a cristalizar un producto amarillo. Una vez completada la cristalización en el frigorífico, se filtró y se lavó con benceno, resultando ser **59b** (70 %). p.f.: 107.7 °C; IR (KBr) ν_{max} , 2876, 1701, 1664, 1646 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51-7.25 (m, 10 H, ArH), 5.19 (s, 1 H, C-5H), 4.64 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H, C-2=CH), 2.05 (m, 2 H, $J_{CH_3-CH_2} = 7.5$, $J_{CH_2-CH} = 14.9$ Hz, CH_3CH_2), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH_3CH_2) ppm. ^{13}C NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 171.4 (C4), 137.7, 135.9, 134.2, 129.6, 128.9, 128.8, 128.3, 128.1 (Ar-C, Ar-N, C2), 104.4 (C2=CH), 51.0 (C5), 21.2 (CH_2CH_3), 14.1 (CH_2CH_3) ppm. Análisis calculado para $C_{18}H_{17}NOS$: C 73.19, H 5.80, N 4.74, S 10.86. Encontrado: C 72.70, H 5.94, N 4.72, S 10.97.

3,5-Difenil-2-propil-1,3-tiazolio-4-olato (59a) Cuando la disolución deuterocloroformica de **59b** se deja a temperatura ambiente, evoluciona al equilibrio **59b/59a**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51-7.25 (m, 10 H, ArH, **59a**), 2.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, $CH_3CH_2CH_2$, **59a**), 1.70 (m, 2 H, $J_{CH_3-CH_2} = 7.4$, $J_{CH_2-CH_2} = 7.5$ Hz, $CH_3CH_2CH_2$, **59a**), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, $CH_3CH_2CH_2$, **59a**) ppm. Relación en el equilibrio **59b/59a** = 1.3:1.

IV.3.3. Síntesis de imidas mixtas.

Procedimiento general para la síntesis de las N-acil-N-tioformilanilinas 62 y 63.

A una disolución de la tioformamida **45** ó **46** (6.61 mmol) en diclorometano (20.0 mL), se adicionó bajo agitación magnética, gota a gota y sucesivamente, una disolución de α -clorofenilacetilo (6.61 mmol) en diclorometano (5.0 mL) y, transcurridos 25 minutos, una segunda disolución de trietilamina (13.2 mmoles) en diclorometano (5.0 mL). Pasados 15 minutos la fase orgánica se lavó con una disolución de agua saturada de cloruro sódico (3 x 120 mL), se secó con sulfato magnésico anhidro y se concentró hasta, aproximadamente, una cuarta parte de su volumen inicial.

N-(2-Cloro-2-fenilacetil)-2,6-dimetil-N-tioformilanilina (62): A la disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **45**, se adicionó éter etílico y éter de petróleo hasta turbidez. La suspensión resultante se dejó en el frigorífico hasta la cristalización de un sólido amarillo que se filtró (50%). p.f.: 143 °C; IR (KBr) ν_{\max} 2972, 1724 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.86 (s, 1H, CSH), 7.37-7.02 (m, 10H, Ar-H), 5.19 (s, 1H, CH), 2.23 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 1.34 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 194.11 (CS), 167.38 (CO), 137.36, 135.81, 134.43, 133.47, 130.26, 129.99, 129.29, 129.02, 128.71 (Ar-C), 57.92 (CH), 17.90, 16.92 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NOSCl}$: C, 64.24; H, 5.07; N, 4.41; S, 10.09. Encontrado: C, 63.78; H, 5.06; N, 4.04; S, 11.04. EMAR-IQ+ encontrado 317.06660 ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{CINOS}$ requiere 317.06411), $\Delta = 4.6$ ppm. EMAR-BAR+ encontrado 318.071839 ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{CINOS}+\text{H}^+$ requiere 317.07194), $\Delta = 0.3$ ppm.

***N*-(2-Cloro-2-fenilacetil)-2-etil-6-metil-*N*-tioformil-anilina (63):** A la disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **46** se adicionó éter etílico y éter de petróleo hasta turbidez. La suspensión resultante se dejó en el frigorífico hasta la cristalización de **55** como un sólido anaranjado que se filtró (36%). p.f. 140.5 °C; IR (KBr) ν_{\max} 2945, 1785 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) (Rotámero **63a**): δ 10.88 (s, 1H, CSH), 7.42-7.02 (m, 10H, Ar-H), 5.20 (s, 1H, CH), 2.24 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 1.26 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-Ar}$), 2.60-2.46 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-Ar}$). (Rotámero **63b**): δ 10.89 (s, 1H, CSH), 7.42-7.02 (m, 10H, Ar-H), 5.16 (s, 1H, CH), 2.16 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 0.79 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-Ar}$), 2.60-2.46 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-Ar}$) ppm. Relación **63a/63b** = 4.7:1. $^{13}\text{C-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) (Rotámero **63a**): δ 194.53 (CSH), 167.5 (CO), 58.0 (CH), 23.7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-Ar}$), 16.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-Ar}$), 13.9 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$). (Rotámero **63b**): δ 194.53 (CSH), 167.5 (CO), 57.6 (CH), 22.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-Ar}$), 17.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-Ar}$), 12.9 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$) ppm. Las señales a δ 142.12, 141.06, 137.19, 133.81, 133.41, 130.38, 129.96, 129.10, 128.98, 128.68, 127.05 y 126.63 ppm no se han podido asignar inequívocamente y corresponden a los Ar-C, C-2 de los isómeros **63a** y **63b**. Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NOSCl}$: C, 65.15; H, 5.47; N, 4.22; S, 9.66. Encontrado: C, 64.80; H, 5.57; N, 4.61; S, 9.42. EMAR-BAR+ encontrado 332.090286 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{CINOS}+\text{H}^+$ requiere 332.08759), $\Delta = - 8.1\text{ppm}$.

IV.3.4. Reacción de condensación de 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona con electrófilos.

Procedimiento general para la síntesis de las 2-acilmetilén-1,3-tiazolidín-4-onas 74b-77b.

A una disolución agitada de **51** (1.11 mmol) en diclorometano (5 mL), se le adicionó sucesivamente el correspondiente cloruro de acilo (2.22 mmol) y trietilamina (2.22 mmol). La mezcla de reacción se dejó estar hasta que, transcurridas aproximadamente 48 horas, se observó por cromatografía en capa fina la desaparición de **51**, y se purificó mediante columna o cromatografía en capa fina preparativa.

(Z)-2-(Acetilmetilén)-3,5-difenil-1,3-tiazolidín-4-ona (74b): La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** con cloruro de acetilo, se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo-hexano 1:3) obteniéndose **74b** que cristalizó de acetato de etilo (52%): p.f.: 156 °C ; IR (KBr) ν_{\max} 1720, 1647, 1510 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.25 (m, 10H, Ar-H), 5.60 (s, 1H, =CH), 5.09 (s, 1H, H-5), 2.11 (CH_3) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 196.14 ($\text{C}=\text{O}$), 173.30 (C4), 158.04 (C2), 135.57, 130.13, 129.77, 129.11, 128.65, 128.29, 127.93 (Ar-C), 100.88 (=CH), 50.03 (C5), 30.14 (COCH_3) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: C, 69.88; H, 4.89; N, 4.53; S, 10.36. Encontrado: C, 70.09; H, 5.17; N, 4.38; S, 10.51.

(Z)-3,5-Difenil-2-(propanoilmetilén)-1,3-tiazolidín-4-ona (75b). La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y cloruro de propanoilo, se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo-hexano 1:2) obteniéndose **75b** que cristalizó de acetato de etilo (46%). p.f.:

218.5 (desc.) °C ; IR (KBr) ν_{\max} 3048, 1714, 1648 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.34 (m, 10H, Ar-H), 5.65 (s, 1H, =CH), 5.09 (s, 1H, H-5), 2.36 (CH_2CH_3), 1.05 (CH_2CH_3) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 199.57 (CO), 173.30 (C4), 157.63 (C2), 135.66, 135.17, 130.13, 129.75, 129.11, 128.65, 128.32, 127.96 (Ar-C), 100.21 (=CH), 50.09 (C5), 36.12 (COCH_2CH_3), 8.47 (COCH_2CH_3) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: C, 70.56; H, 5.30; N, 4.33; S, 9.91. Encontrado: C, 70.45; H, 5.37; N, 3.98; S, 9.81.

(Z)-2-(Butanoilmetilén)-3,5-difenil-1,3-tiazolidín-4-ona (76b) La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y cloruro de butanoílo, se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo-hexano 1:1) obteniéndose **76b** que cristalizó en acetato de etilo (70 %). p.f.: 152.9 °C ; IR (KBr) ν_{\max} 2969, 1738, 1718, 1649, 1517 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.25 (m, 10H, Ar-H), 5.64 (s, 1H, =CH), 5.09 (s, 1H, H-5), 2.32 (t, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 1.59 (sextete, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 0.88 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 199.11(CO), 173.33 (C4), 157.68 (C2), 135.66, 135.18, 130.14, 129.75, 129.11, 128.65, 128.32, 127.96 (Ar-C), 100.56 (=CH), 50.10 (C5), 45.03 ($\text{COCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 18.03 ($\text{COCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 13.83 ($\text{COCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: C, 71.19; H, 5.68; N, 4.15; S, 9.50. Encontrado: C, 70.97; H, 5.71; N, 4.26; S, 9.38.

(Z)-3,5-Difenil-2-(metoxiacetilmetilén)-1,3-tiazolidín-4-ona (77b) La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y cloruro de metoxiacetilo, se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo-hexano 1:2) obteniéndose **77b** que cristalizó de acetato de etilo (65 %). p.f.: 146.5 °C ; IR (KBr) ν_{\max} 3052, 1717, 1638 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.26 (m, 10H, Ar-H), 5.92 (s, 1H, =CH), 5.12 (s, 1H, H-5), 3.93 (s, 2H,

CH₃OCH₂-), 3.32 (s, 3H, CH₃OCH₂-) ppm; ¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 196.53 (CO), 173.32 (C4), 159.92 (C2), 135.38, 134.93, 130.17, 129.86, 129.17, 128.74, 128.32, 127.86 (Ar-C), 96.71 (=CH), 50.16 (C5) ppm. Análisis calculado para C₁₉H₁₇NO₃S: C, 67.24; H, 5.05; N, 4.13; S, 9.45. Encontrado: C, 67.34; H, 5.12; N, 3.90; S, 9.52.

Procedimiento general para la síntesis de los 2-diacilmetil-1,3-tiazolio-4-olatos 78a-82a.

A una disolución agitada de **51** (1.86 mmol) en diclorometano (10 mL), se le adicionó sucesivamente el correspondiente cloruro de acilo (3.72 mmol) y trietilamina (3.72 mmol). La mezcla de reacción se dejó estar hasta que se observó por cromatografía en capa fina (acetato de etilo:hexano 1:2) la desaparición de **51** (48 horas), se lavó con agua saturada de cloruro sódico (3 x 40.0mL), se secó con sulfato magnésico anhidro y se evaporó a presión reducida hasta la aparición de los primeros cristales.

2-(Dibenzoilmetil)-3,5-difenil-1,3-tiazolio-4-olato (78a): De la disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y cloruro de benzoilo, comenzó a cristalizar un producto amarillo. Completada la cristalización, se filtró y lavó con eter frío resultando ser **78a** (38 %). p.f.: 204.1 °C; IR (cm⁻¹): 1759, 1629, 1562; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.84-7.26 (m, 18H, Ar-H), 6.21 (s, 1H, CH) ppm; ¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃): 183.88 (C2), 163.04 (C4), 159.86 (CO), 139.32, 135.14, 134.56, 134.45, 130.53, 130.17, 130.02, 129.74, 129.01, 128.72, 128.23, 128.14, 127.71, 126.93, 126.77, 126.65 (Ar-C), 108.39 (C5), 88.45 (CH) ppm. Análisis calculado para C₃₀H₂₁NO₃S: C, 75.77; H, 4.45; N, 2.95; S, 6.74. Encontrado: C, 75.64; H, 4.51; N, 2.80; S, 6.50.

Cuando la reacción se efectuó con un solo mol de cloruro de benzoílo y de trietilamina, se obtuvo **78a** con un 76% de rendimiento, respecto al reactivo limitante (cloruro de benzoílo).

2-(Di-*p*-metoxibenzoilmetil)-3,5-difenil-1,3-tiazolio-4-olato (79a): De la disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y cloruro de *p*-metoxibenzoílo, cristalizó **79a** como un producto amarillo, que se filtró y lavó con eter frío (73 %). p.f.: 197 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 1749, 1602 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82-6.84 (m, 18H, Ar-H), 6.15 (s, 1H, CH), 3.83, 3.80 (s, 3H, CH_3O) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 183.03 (C2), 164.56 (C4), 162.59, 161.52 (CO), 159.41 135.23, 134.23, 132.43, 132.11, 129.96, 129.89, 128.89, 128.71, 128.26, 127.47, 126.48, 118.83, 114.00, 113.28 (Ar-C), 107.85 (C5), 87.95 (CH), 55.49, 55.21 (CH_3O) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$: C, 71.76; H, 4.70; N, 2.62; S, 5.99 Encontrado: C, 71.98; H, 4.79; N, 2.54; S, 5.83.

2-(Di-*p*-nitrobenzoilmetil)-3,5-difenil-1,3-tiazolio-4-olato (80a) y 2-(di-*p*-nitrobenzoilmetilén)-3,5-difenil-1,3-tiazolidín-4-ona (80b): De la disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y cloruro de *p*-nitrobenzoílo, cristalizó un sólido de color rojo intenso que se filtró y lavó con eter frío que resultó ser una mezcla de **80a** y **80b** (78 %). p.f.: 196.5 °C; IR (KBr) ν_{\max} 2361, 1772, 1628 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25, 8.20, 8.0, 7.9 (d, 8H, Ar-H), 7.54-7.36 (m, 10H, Ar-H), 6.20 (s, 1H, CH, **80a**), 5.30 (s, 1H, C5H, **80b**) ppm. Relación **80a/80b** = 2:1. $^{13}\text{C-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 181.05 (C2), 161.41 (C4), 160.92, 159.89 (CO), 148.79, 134.66, 133.84, 131.29, 130.68,

130.38, 129.26, 128.96, 128.44, 128.03, 127.83, 126.87, 123.96, 123.53 (Ar-C), 144.58 (C2=C), 88.89 (CH) ppm. Análisis calculado para C₃₀H₁₉N₃O₇S: C, 63.71; H, 3.39; N, 7.43; S, 5.67. Encontrado: C, 63.92; H, 3.60; N, 7.23; S, 5.66.

2-(Di-*p*-clorobenzoilmetil)-3,5-difenil-1,3-tiazolio-4-olato (81a) y 2-(di-*p*-clorobenzoilmetilén)-3,5-difenil-1,3-tiazolidín-4-ona (81b): De la disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y cloruro de *p*-clorobenzoílo, cristalizó un sólido de color amarillo intenso, que se filtró y lavó con eter frío que resultó ser una mezcla de **81a** y **81b** (72 %). p.f.: 234.8 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 2364, 1757, 1589 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.77, 7.71 (d, 8H, Ar-H), 7.52-7.26 (m, 10H, Ar-H), 6.14 (s, 1H, CH, **81a**), 5.29 (s, 1H, C5H, **81b**) ppm. Relación **81a/81b** = 2.5:1. ¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 182.40 (C2), 162.23 (C4), 161.26, 160.11 (CO), 141.39, 137.60, 136.54, 134.96, 134.17, 131.84, 131.47, 130.23, 130.11, 129.47, 129.34, 129.23, 129.08, 128.33, 128.14, 127.93, 126.99, 126.65, 125.04 (Ar-C), 141.39 (C2=C), 108.84 (C5) 88.16 (CH) ppm. Análisis calculado para C₃₀H₁₉Cl₂NO₃S: C, 66.18; H, 3.52; N, 2.57; S, 5.89. Encontrado: C, 66.26; H, 3.52; N, 2.31; S, 5.80.

2-(Di-*o*-fluorobenzoilmetil)-3,5-difenil-1,3-tiazolio-4-olato (82a): La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y cloruro de *o*-fluorobenzoílo, se purificó por cromatografía en columna con un gradiente de eluyentes de acetato de etilo:hexano 1:3 hasta acetato de etilo:hexano 1:1. Concentradas las fracciones, comenzó a cristalizar **82a** como un sólido amarillo que se filtró y lavó con eter frío (49 %). p.f.: 185 °C ; IR (KBr) ν_{\max} 1766, 1610 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-6.96 (m, 18H, Ar-H), 6.27 (s, 1H, CH) ppm; ¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 179.65 (C2), 163.41 (C4), 161.75, 160.78

(CO), 160.41, 159.75, 159.26, 136.33, 136.24, 134.93, 134.08, 132.20, 131.72, 131.63, 130.67, 130.06, 129.93, 129.54, 129.02, 128.17, 127.87, 127.62, 127.50, 126.80, 124.27, 127.09, 117.37, 117.16, 116.04, 115.79, 115.37, (Ar-C), 108.90 (C5), 93.19 (CH) ppm. Análisis calculado para $C_{30}H_{19}F_2NO_3S$: C, 70.44; H, 3.74; N, 2.74; S, 6.27. Encontrado: C, 70.61; H, 3.76; N, 2.58; S, 5.98.

Procedimiento general para la síntesis de las carboxamidoalquilidén-1,3-tiazolidín-4-onas 85b-89b.

A una disolución del correspondiente sistema tautomérico **51-53**, **58** ó **59** (1 mmol) en diclorometano (5 mL/g), se le añadieron clorosulfonilisocianato o clorocarbonilisocianato (1.2 mmol). Pasadas 4 horas la cromatografía en capa fina (acetato de etilo:hexano 1:2) mostró la desaparición del sistema mesoiónico de partida.

(Z)-2-(Carboxamidometilén)-3,5-difenil-1,3-tiazolidín-4-ona (85b): La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y clorosulfonilisocianato, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de acetato de etilo-hexano 1:5 a 1:1) cristalizando de acetato de etilo **85b** (58%). p.f.: 243 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3472, 3344, 1726, 1659 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.61-7.33 (m, 10H, Ar-H), 7.24 (sa, 1H, NH), 6.73 (sa, 1H, NH), 5.38 (s, 1H, =CH), 5.17 (s, 1H, H-5); $^{13}\text{C-RMN}$ (200 MHz, DMSO) δ 173.07 (C4), 168.15 (CONH₂), 152.75 (C2), 138.00, 136.01, 130.21, 129.59, 129.09, 128.76, 128.71, 128.29 (Ar-C), 95.01 (=CH), 49.24 (C5); Análisis calculado para C₁₇H₁₄N₂O₂S ½ H₂O: C, 63.93; H, 4.73; N, 8.77; S, 10.04. Encontrado: C, 64.24; H, 4.64; N, 8.54; S, 10.18.

La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y clorocarbonilisocianato se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-hexano 1:3) cristalizando de acetato de etilo **85b** (65 %).

(Z)-2-(Carboxamidometilén)-3-(2,6-dimetilfenil)-5-fenil-1,3-tiazolidín-4-ona (86b): La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **52** y clorosulfonilisocianato, se evaporó a presión reducida cristalizando **86b** como un

sólido blanco que se filtró y lavó con cloroformo (45 %). p.f.: 166 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3070, 1625, 1528 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.5 (sa, 1H, NH_2), 7.45-7.28 (m, 10H, Ar-H), 5.54 (s, 1H, =CH), 5.02 (s, 1H, H-5) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO) δ 172.45 (C4), 168.11 (CONH_2), 150.07 (C2), 137.45, 136.18, 135.93, 135.75, 133.42, 130.23, 129.72, 129.17, 128.87, 127.99, 127.84, 126.20 (Ar-C), 94.86 (=CH), 48.89 (C5), 17.17, 17.02 (CH_3 -Ar) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 67.43; H, 5.36; N, 8.28; S, 9.47. Encontrado: C, 67.24; H, 5.64; N, 8.50; S, 9.38.

(Z)-2-(Carboxamidometilén)-3-(2-etil-6-metilfenil)-5-fenil-1,3-tiazolidín-4-ona (87b): La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **53** y clorosulfonilisocianato, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo-hexano 1:1) cristalizando de acetato de etilo **87b** (40 %). p.f.: 183 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3450, 1735, 1680 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.15 (m, 10H, Ar-H), 6.36 (sa, 1H, NH), 5.55 (sa, 1H, NH), 5.12 (s, 1H, H-5), 4.88 (s, 1H, =CH), 2.48 (m, 2H, CH_3CH_2 -Ar), 2.10 (s, 3H, CH_3 -Ar), 1.05 (t, 3H, CH_3CH_2 -Ar) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 175.56 (C4), 167.25 (CONH_2), 150.2 (C2), 135.45, 134.86, 132.64, 131.58, 130.48, 130.12, 128.95, 127.48, 127.05, 125.23 (Ar-C), 94.80 (=CH), 50.15 (C5), 28.9 (CH_3CH_2 -Ar), 19.9 (CH_3 -Ar), 13.25 (CH_3CH_2 -Ar) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 68.16; H, 5.72; N, 7.95; S, 9.10. Encontrado: C, 68.10; H, 5.68; N, 8.04; S, 9.28.

(Z)-2-(1-Carboxamidoetilidén)-3,5-difenil-1,3-tiazolidín-4-ona (88b). La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **58** y clorosulfonilisocianato, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante

cromatografía en columna (acetato de etilo-hexano 1:4) cristalizando **88b** de acetato de etilo como un producto blanco rosáceo (60 %). p.f.: 189.3 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3148, 2910, 1715, 1629 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (d, 1H, NH), 8.38 (d, 1H, NH), 7.67-7.38 (m, 10H, Ar-H), 5.29 (s, 1H, H-5), 2.15 (s, 3H, CH_3); ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 177.30 (C4), 172.18 (CONH_2), 149.52 (C2), 137.08, 134.63, 132.63, 129.36, 128.36, 126.86, 126.68, 124.01, (Ar-C), 89.58 (=C), 51.12 (C5), 11.48 (CH_3) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 66.64; H, 4.97; N, 8.64; S, 9.88. Encontrado: C, 66.68; H, 4.56; N, 8.84; S, 10.12.

(Z)-2-(1-Carboxamidopropilidén)-3,5-difenil-1,3-tiazolidín-4-ona (89b). La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **59** y clorosulfonilisocianato, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-hexano 1:4) cristalizando de acetato de etilo **89b** (58 %). p.f.: 175.9 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3210, 1735, 1650 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (d, 1H, NH), 8.27 (d, 1H, NH), 7.67-7.30 (m, 10H, Ar-H), 5.29 (s, 1H, H-5), 2.65 (q, 2H, CH_2CH_3), 1.19 (t, 3H, CH_2CH_3) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 178.63 (C4), 170.89 (CONH_2), 150.85 (C2), 138.25, 137.61, 133.18, 132.47, 129.73, 127.45, 127.08, 124.49, 124.23 (Ar-C), 90.05 (=C), 51.28 (C-5), 14.67 (CH_3CH_2), 11.40 (CH_3CH_2) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 67.43; H, 5.36; N, 8.28; S, 9.47. Encontrado: C, 67.25; H, 5.51; N, 8.34; S, 9.61.

Procedimiento general para la síntesis de las 2-(N-arilcarboxamidoalquilidén)-1,3-tiazolidín-4-onas 93b-95b.

A una disolución de **51** (1.11 mmol) en tolueno (5 mL), se le añadió el correspondiente arilisocianato (2.22 mmol) y se calentó a reflujo hasta que la cromatografía en capa fina (acetato de etilo:hexano 1:2) reveló la desaparición de **51** (48-72 horas).

(Z)-3,5-Difenil-2-(N-fenilcarboxamidometilén)-1,3-tiazolidín-4-ona (93b).

La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y fenilisocianato, se separó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano 1:5) para aislar **93b**, que cristalizó de acetato de etilo como un sólido blanco (45 %): p.f.: 174.3 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3205, 2361, 1720, 1632, 1600 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.55 (s, 1H, NH), 7.57-6.94 (m, 15H, Ar-H), 5.14 (s, 1H, =CH), 4.73 (s, 1H, H-5); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.41 (C4), 169.81 (CONH), 159.81, 152.15, 138.02, 137.90, 135.26, 134.47, 129.71, 129.41, 129.20, 129.10, 128.86, 128.41, 128.23, 127.38, 123.80, 120.10, 116.67 (Ar-C), 94.80 (=CH), 50.34 (C5). Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 71.48; H, 4.69; N, 7.25; S, 8.30. Encontrado: C, 71.25; H, 4.62; N, 7.34; S, 8.35. EMAR-FAB+ encontrado 409.0981 ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ requiere 409,09867), $\Delta = -0.44$ ppm.

(Z)-3,5-Difenil-2-[N-(o-nitrofenil)carboxamidometilén]-1,3-tiazolidín-4-ona (94b). La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y *o*-nitrofenilisocianato, se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano 1:5) cristalizando **94b** de acetato de etilo como un sólido amarillo (58 %). p.f.: 212 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3338, 1720, 1664 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.95 (s, 1H, NH), 8.85 (d, 1H, Ar-H), 8.16 (dd, 1H, Ar-H), 7.63-7.09 (m, 7H, Ar-H), 5.32 (s, 1H, =CH), 5.16 (s, 1H, H5); $^{13}\text{C-RMN}$ (200

MHz, CDCl₃) δ 172.81 (C4), 165.38 (CONH), 158.13 (C2), 135.87, 134.90, 130.35, 130.04, 129.10, 128.71, 128.23, 127.95, 125.68, 122.71, 122.01 (Ar-C), 94.92 (=CH), 50.22 (C5). Análisis calculado para C₂₃H₁₇N₃O₄S: C, 64.03; H, 3.97; N, 9.74; S, 7.43. Encontrado: C, 63.89; H, 3.65; N, 10.09; S, 7.33. EMAR-IQ+ encontrado 454.0826 (C₂₃H₁₇N₃NaO₄S requiere 454.0832) Δ = 1.39 ppm.

(Z)-3,5-Difenil-2-[N-(p-nitrofenil)carboxamidometilén]-1,3-tiazolidín-4-ona (95b). La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y *p*-nitrofenilisocianato, se purificó por cromatografía en columna cristalizando **95b** de acetato de etilo como un sólido de color amarillo muy intenso (55 %). p.f.: 234 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3337, 2361, 1726, 1597, 1554 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (s, 1H, NH), 8.85 (d, 1H, Ar-H), 8.16 (dd, 1H, Ar-H), 7.63-7.09 (m, 7H, Ar-H), 5.35 (s, 1H, =CH), 5.15 (s, 1H, H5) ppm; ¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 171.951 (C4), 168.45 (CONH), 158.02 (C2), 134.57, 133.59, 132.84, 131.08, 130.10, 129.51, 128.89, 127.39, 125.18, 123.91, 123.05 (Ar-C), 95.63 (=CH), 51.85 (C5). Análisis calculado para C₂₃H₁₇N₃O₄S: C, 64.03; H, 3.97; N, 9.74; S, 7.43. Encontrado: C, 64.25; H, 3.75; N, 9.45; S, 7.22.

Procedimiento general para la síntesis de las 2-(N-tiocarboxamidoalquilidén)-1,3-tiazolidín-4-onas 98b y 99b.

A una disolución de **51** (1.86 mmol) en tolueno (8 mL), se le añadió el correspondiente isotiocianato (2.2 mmol) y se calentó a reflujo durante aproximadamente 36 horas hasta que se observó la completa desaparición de **51** mediante cromatografía en capa fina (acetato de etilo:hexano 1:2), quedando una disolución de color marrón.

(Z)-2-(N-Etoxicarboniltiocarboxamidometilén)-1,3-tiazolidín-4-ona (98b):

La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y etoxicarbonilisotiocianato, se enfrió a 0 °C y cristalizó **98b** como un sólido amarillo que se filtró y lavó con éter (65 %). p.f.: 223 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3184, 2970, 2360, 1739, 1713 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H, NH), 7.58-7.24 (m, 10H, Ar-H), 7.55 (s, 1H, =CH), 5.10 (s, 1H, H-5), 4.06 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.19 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 191.25 (CSNH), 173.38 (CONH), 165.77 (C4), 149.73, 130.20, 130.01, 129.23, 128.74, 128.41, 127.86 (C-Ar), 104.45 (=CH), 62.12 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 51.40 (C5), 14.13 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 60.28; H, 4.55; N, 7.03; S, 16.09. Encontrado: C, 60.56; H, 4.75; N, 7.27; S, 15.93. EMAR-IQ+ encontrado 398.076984 ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ requiere 398,07588), $\Delta = -2.8$ ppm.

(Z)-2-[N-(p-Nitrofenil)tiocarboxamidometilén]-1,3-tiazolidín-4-ona (99b):

La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y *p*-nitrofenilisotiocianato, se purificó mediante cromatografía en columna con un gradiente de acetato de etilo:hexano de 1:5 a 1:2. Así se separó **99b** cristalizando de acetato de etilo a -15 °C como un producto amarillo, que se filtró y se lavó con éter (55%). p.f.: 261 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3316, 2360, 1723 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.47 (s, 1H, NH), 8.20-7.36 (m, 14H, Ar-H), 6.17 (s, 1H, =CH), 5.44 (s, 1H, H-5) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO) δ 189.13 (CSNH), 166.47 (C4), 159.98, 145.73, 143.06, 136.93, 135.81, 130.32, 130.20, 129.72, 129.02, 128.87, 128.23, 124.32, 121.59 (Ar-C), 105.67 (=CH), 50.07 (C5) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: C, 61.73; H, 3.83; N, 9.39; S, 14.33. Encontrado: C, 61.44; H, 3.88; N, 9.29; S, 14.51. EMAR-IQ+ encontrado 447.071481 ($\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ requiere 447,07113), $\Delta = -0.8$ ppm.

Procedimiento para la síntesis de 2-bromometil-2-hidroxi-3,5-difenil-1,3-tiazolidín-4-ona 100.

2-Bromometil-2-hidroxi-3,5-difenil-1,3-tiazolidín-4-ona (100). Una suspensión de **51** (1.49 mmol) en una disolución de bromo en cloroformo (5 mL, 0.47 g/mL) se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó por cromatografía en capa fina la desaparición de **51** (48 horas). La mezcla de reacción se separó por cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilohexano 1:1) cristalizando **108** de eter etílico:éter de petróleo (70 %). p.f.: 204.6 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3015, 2960, 1738, 1513 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (sa, 1H, OH), 7.50-7.11 (m, 10H, Ar-H), 5.32 (s, 1H, C5H), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{-Br}$) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 195.71 (C4), 167.10 (C2), 137.54, 134.95, 128.98, 128.81, 128.61, 124.61, 119.77 (Ar-C), 52.36 (C5), 30.17 (CH_2Br) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{S}$: C, 52.76; H, 3.87; N, 3.85; S, 8.80. Encontrado: C, 52.96; H, 4.06; N, 4.03; S, 8.89.

IV.3.5. Reacción de 2-metilén-1,3-tiazolidín-4-ona con nucleófilos.

Procedimiento general para la síntesis de las 2-alcoxi-2-metil-1,3-tiazolidín-4-onas 101 y 102.

A una disolución de **51** (1.11 mmol) en el correspondiente alcohol (5 mL), se le añadió una cantidad catalítica del alcóxido (0.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó estar hasta que se observó, transcurridas aproximadamente 8 horas, la desaparición de **51** mediante cromatografía en capa fina (acetato de etilo:hexano 1:2).

(2RS,5SR)-3,5-Difenil-2-metil-2-metoxi-1,3-tiazolidín-4-ona (101). La suspensión obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y metanol, se filtró y se lavó con éter etílico para dar **101** (45 %). p.f.: 116.4 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3290, 1738, 1687 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.25 (m, 10H, Ar-H), 5.20 (s, 1H, C5H), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 1.79 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C2}$) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 172.37 (C4), 137.33, 136.08, 129.23, 128.87, 128.71, 128.47, 128.32, 128.17, 127.78 (Ar-C), 51.80 (C5), 50.55 (OCH_3), 29.28 ($\text{CH}_3\text{-C2}$) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: C, 68.20; H, 5.72; N, 4.68; S, 10.71. Encontrado: C, 68.30; H, 5.54; N, 4.51; S, 10.66.

(2RS,5SR)-2-Etoxi-3,5-difenil-2-metil-1,3-tiazolidín-4-ona (102). La suspensión obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y etanol, se filtró y se lavó con éter etílico para dar **102** (50 %). p.f.: 144.2 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3352, 2359, 1684 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.17 (s, 1H, C5H), 3.99 (dq, 1H, $J_{\text{CHa-CH3}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{CHa-CHb}} = 8.3$ Hz, $\text{OCH}_{2\text{a}}\text{CH}_3$),

3.65 (dq, 1H, $J_{\text{CHa-CH}_3} = 7.1$ Hz, $J_{\text{CHa-CHb}} = 8.3$ Hz, $\text{OCH}_{2\text{b}}\text{CH}_3$), 1.78 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 1.37 (t, 3H, OCH_2CH_3) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 172.39 (C4), 137.60, 136.15, 129.19, 128.85, 128.75, 128.27, 128.10, 127.77 (Ar-C), 58.77 (OCH_2CH_3), 51.86 (C5), 29.49 ($\text{CH}_3\text{-C}_2$), 14.55 (OCH_2CH_3) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: C, 68.98; H, 6.11; N, 4.47; S, 10.23. Encontrado: C, 69.12; H, 6.05; N, 4.59; S, 10.52.

*Procedimiento general para la síntesis de las 2-alkiltio-2-metil-1,3-tiazolidín-4-onas **103** y **104**.*

A una disolución de **51** (1.11 mmol) en cloroformo (5 mL) se añadió un exceso del correspondiente tiol (5 mL). La mezcla de reacción se dejó estar hasta que se observó, transcurridas aproximadamente 24 horas, la desaparición de **51** mediante cromatografía en capa fina (acetato de etilo:hexano 1:2).

(2RS,5SR)-3,5-Difenil-2-metil-2-metiltio-1,3-tiazolidín-4-ona (103). La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y metanotiol, se evaporó hasta que comenzó a cristalizar un sólido, completada ésta a -15 °C, se obtuvo un sólido blanquecino que se lavó con éter etílico resultando ser **103** (40 %). p.f.: 158.3 °C (desc.); IR (KBr) ν_{max} 2922, 1730, 1672 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.25 (m, 10H, Ar-H), 5.24 (s, 1H, C5H), 2.29 (s, 3H, SCH_3), 1.88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 177.53 (C4), 137.05, 135.38, 129.50, 128.98, 128.68, 128.62, 128.47, 128.04 (Ar-C), 52.01 (C5), 31.26 ($\text{CH}_3\text{-C}_2$), 14.28 (SCH_3) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NOS}_2$: C, 64.73; H, 5.43; N, 4.44; S, 20.33. Encontrado: C, 64.45; H, 5.38; N, 4.59; S, 20.25.

(2RS,5SR)-2-Etiltio-3,5-difenil-2-metil-1,3-tiazolidín-4-ona (104). La disolución obtenida tras aplicar el procedimiento general a **51** y etanotiol, se evaporó hasta que comenzó a cristalizar un sólido, completada ésta a -15 °C, se obtuvo un sólido verdoso que se lavó con éter etílico resultando ser **104** (60 %). p.f.: 115.6 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3063, 2964, 1693, 1589 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.26 (m, 10H, Ar-H), 5.26 (s, 1H, C5H), 2.91 (dq, 1H, $J_{\text{CHa-CH}_3} = 7.5$ Hz, $J_{\text{CHa-CHb}} = 15.1$ Hz, $\text{SCH}_{2a}\text{CH}_3$), 2.78 (dq, 1H, $J_{\text{CHa-CH}_3} = 7.5$ Hz, $J_{\text{CHa-CHb}} = 8.3$ Hz, $\text{SCH}_{2b}\text{CH}_3$), 1.91 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C2}$), 1.35 (t, 3H, SCH_2CH_3) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 171.79 (C4), 137.15, 135.84, 129.78, 129.20, 128.84, 128.75, 128.25 (Ar-C), 52.23 (C5), 31.83 ($\text{CH}_3\text{-C2}$), 26.01 (SCH_2CH_3), 13.03 (SCH_2CH_3) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NOS}_2$: C, 65.62; H, 5.81; N, 4.25; S, 19.46. Encontrado: C, 65.39; H, 5.87; N, 4.13; S, 19.47.

(2RS,5SR)-3,5-Difenil-2-hidroxi-2-metil-1,3-tiazolidín-4-ona (105). A una suspensión de **51** (300 mg, 1.11 mmol) en ácido acético (3 mL) se le adicionó una cantidad catalítica de hidróxido sódico (5 mg, 0.1 mmol). Tras 24 horas se observó por cromatografía en capa fina (acetato de etilo:hexano 1:2) la desaparición de **51**. La disolución resultante se cromatografió en columna (acetato de etilo:hexano 1:2) cristalizando **105** de acetato de etilo como agujas blancas (208 mg, 65 %). p.f.: 230 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 3282, 1687, 1658 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (sa, 1H, OHC-2), 7.50-7.08 (m, 10H, Ar-H), 5.31 (s, 1H, C5H), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C2}$) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 167.14 (C4), 137.57, 135.03, 128.93, 128.75, 128.55, 124.56, 119.79 (Ar-C), 52.45 (C5), 30.13 ($\text{CH}_3\text{-C2}$) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: C, 67.34; H, 5.30; N, 4.91; S, 11.24. Encontrado: C, 66.9; H, 5.36; N, 4.81; S, 11.11.

Cuando el procedimiento anterior se llevó a cabo utilizando ácido fórmico (3 mL), u ácido propiónico (3 mL), se obtuvo **105** en ambos casos con un 60 y 68 % de rendimiento, respectivamente.

Síntesis de N-fenil-2-fenil-2-mercaptoacetamida y sus derivados 106-108.

N-Fenil-2-fenil-2-mercaptoacetamida (106) Una suspensión de **51** (300 mg, 1.11 mmol) en una disolución saturada de amoníaco en etanol (5 mL), se agitó a temperatura ambiente hasta que la cromatografía en capa fina (acetato de etilo:hexano 1:2) reveló la desaparición de **51** (72 horas). El sólido blanco insoluble formado se lavó con cloroformo proporcionando **106** (123 mg, 45 %). p.f.: 221 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3292, 1662, 1601 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.63 (sa, 1H, NH), 7.71-6.89 (m, 10H, Ar-H), 5.34 (sa, 1H, C2H), 3.39 (sa, 1H, SH) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (200 MHz, DMSO) δ 167.77 (CO), 138.94, 138.81, 136.62, 136.25, 128.88, 128.80, 128.67, 128.40, 123.90, 119.80, 119.72 (Ar-C), 59.04 (C2) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NOS}$: C, 69.11; H, 5.39; N, 5.76; S, 13.18. Encontrado: C, 68.98; H, 5.29; N, 5.91; S, 13.36.

2-Benzoiltio-N-fenil-2-fenilacetamida (107). A una suspensión de **106** (400 mg, 1.65 mmol) en cloroformo (5 mL), se le adicionó cloruro de benzoílo (229 μL , 1.98 mmol) y trietilamina (275 μL , 1.98 mmol) y se agitó hasta disolución. Transcurridos 2 días la mezcla de reacción se llevó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano 1:2) cristalizando **107** de acetato de etilo (428 mg, 75 %). p.f.: 170.1 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3253, 3190, 3059, 1656, 1597 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (sa, 1H, NH), 7.99-7.09 (m, 15H, Ar-H), 5.52 (s, 1H, C2H) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 191.61 (COS), 167.17 (CONH), 137.63, 134.99, 134.14, 129.01, 128.95, 128.80,

128.62, 127.53, 124.56, 119.82 (Ar-C), 52.16 (C2) ppm. Análisis calculado para $C_{21}H_{17}NO_2S$: C, 72.60; H, 4.93; N, 4.03; S, 9.23. Encontrado: C, 72.70; H, 4.82; N, 4.17; S, 9.06.

***N*-Fenil-2-fenil-2-(*o*-fluorobenzoiltio)acetamida (108)**. A una suspensión de **106** (400 mg, 1.65 mmol) en cloroformo (5 mL), se le adicionó cloruro de *o*-fluorobenzoilo (235 μ L, 1.98 mmol) y trietilamina (275 μ L, 1.98 mmol) y se agitó hasta disolución. Transcurridos 2 días la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta la aparición de los primeros cristales. Completada la cristalización a -15 °C, se filtró y lavó con éter etílico obteniéndose **108** como un sólido amarillo (420 mg, 70 %). p.f.: 134 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3293, 3060, 1709, 1661, 1643 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (sa, 1H, NH), 7.66-7.04 (m, 14H, Ar-H), 5.58 (s, 1H, C2H) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 188.36 (COS), 167.17 (CONH), 137.57, 135.45, 134.75, 133.81, 132.60, 129.84, 128.54, 127.96, 115.84 (Ar-C), 52.81 (C2) ppm. Análisis calculado para $C_{21}H_{16}FNO_2S$: C, 69.02; H, 4.41; N, 3.83; S, 8.77. Encontrado: C, 68.96; H, 4.57; N, 4.05; S, 8.60.

IV.3.6. Reacciones de cicloadición de 2,5-difenil-2-metil-1,3-tiazolio-4-olato con compuestos insaturados.

(1RS,4RS,5RS)-5-Acetil-2-aza-2,4-difenil-1-metil-3-oxo-7-tiabicyclo[2.2.1]heptano (146). A una disolución de **51** (50 mg, 0.19 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió metil vinil cetona (31.2 μ L, 0.37 mmol) y se dejó a temperatura ambiente hasta que se observó, mediante cromatografía en capa fina (acetato de etilo-hexano 1:2), la desaparición de **51** (3 días). La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo-hexano 1:2), cristalizando **146** de acetato de etilo (0.18 mmol, 41%): IR (CHCl_3): 2361, 1705, 1599 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.10 (m, 10H, Ar-H), 3.81 (dd, 1H, , $J_{\text{H-5, H-6exo}} = 5.3$ Hz, $J_{\text{H-5, H-6endo}} = 7.8$ Hz, H-5), 2.81 (dd, 1H, $J_{\text{H-6exo, H-5}} = 5.3$ Hz, $J_{\text{H-6exo, H-6endo}} = 12.5$ Hz, H-6_{exo}), 2.75 (dd, 1H, $J_{\text{H-6endo, H-5}} = 7.8$ Hz, $J_{\text{H-6endo, H-6exo}} = 12.5$ Hz, H-6_{endo}), 1.79 (s, 3H, COCH_3), 1.74 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-1}$) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 205.42 (CH_3CO), 173.65 (C3), 135.81, 132.63, 129.29, 128.65, 128.59, 128.42, 127.96, 127.53 (Ar-C), 76.70, 76.15 (C1, C4), 57.49 (C5), 47.78 (C6), 30.19 (COCH_3), 19.34 ($\text{CH}_3\text{-C1}$) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: C, 67.97; H, 5.42; N, 3.96; S, 9.07. Encontrado: C, 68.06; H, 5.48; N, 3.88; S, 8.99.

(1RS,4RS,5RS)-2-Aza-5-carboxi-2,4-difenil-1-metil-3-oxo-7-tiabicyclo [2.2.1]heptano (148). A una disolución de **51** (100 mg, 0.37 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de acrilóilo (30.4 μ L, 0.37 mmol) y se dejó a temperatura ambiente hasta que se observó, mediante cromatografía en capa fina (acetato de etilo-hexano 1:2), la desaparición de **51** (6 horas). La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo-hexano 1:3) cristalizando **148** de acetato de etilo (0.22 mmol, 60%). $^1\text{H-RMN}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (sa, 1H, COOH), 7.53-7.09 (m, 10H, Ar-H), 3.57 (dd, 1H, $J_{\text{H-5, H-6exo}} = 3.8$ Hz, $J_{\text{H-5, H-6endo}} = 7.6$ Hz, H-5), 3.10 (dd, 1H, $J_{\text{H-6exo, H-5}} = 4.0$ Hz, $J_{\text{H-6exo, H-6endo}} = 13.1$ Hz, H-6_{exo}), 2.91 (dd, 1H, $J_{\text{H-6endo, H-5}} = 8.1$ Hz, $J_{\text{H-6endo, H-6exo}} = 13.0$ Hz, H-6_{endo}), 1.70 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-1}$) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 175.82 (COOH), 175.08 (C3), 135.62, 135.40, 134.65, 134.13, 129.54, 129.25, 128.82, 128.62, 128.49, 128.37, 128.19, 127.98, 127.70 (Ar-C), 78.99, 67.25 (C4, C1), 56.30 (C5), 39.52 (C6), 18.87 ($\text{CH}_3\text{-C1}$) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: C, 67.24; H, 5.05; N, 4.13; S, 9.45. Encontrado: C, 67.18; H, 5.10; N, 4.38; S, 9.65.

1,3-Difenil-4,5-dimetoxicarbonil-6-metil-2-piridona (165) y 2-fenil-5-metil-3,4-dimetoxicarboniltiofeno (166). A una disolución de **51** (300 mg, 1.12 mmol) en benceno (5 mL), se añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (0.166 mL, 1.2 mmol) y se calentó a reflujo hasta que se observó, mediante cromatografía en capa fina (acetato de etilo-hexano 1:2), que la reacción había concluido (3 horas). La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo-hexano 1:10, tres eluciones) aislándose dos productos. El compuesto de R_F alto se identificó como el tiofeno **166** (0.46 mmol, 42%): p.f.: 73 °C; IR (KBr) ν_{max} 2947, 1716 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.34 (m, 5H, Ar-H), 3.85 (s, 3H, COOCH_3), 3.78 (s, 3H, COOCH_3), 2.67 (s, 3H, CH_3) ppm; ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 166.30 (COOCH_3), 163.50 (COOCH_3), 147.43 (C2), 140.20 (C5), 132.20, 130.80 (C3, C4), 128.70, 128.60, 128.40, 128.14 (Ar-C), 52.50 (COOCH_3), 51.92 (COOCH_3), 15.22 (CH_3) ppm. Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$: C, 62.05; H, 4.86; S, 11.04. Encontrado: C, 62.06; H, 4.98; S, 10.99.

El compuesto fluorescente de R_F bajo se identificó como piridona **165** (0.44 mmol, 40%). p.f.: 173 °C; IR (KBr) ν_{\max} 2953, 1745, 1653 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.47-7.46 m, 1H, Ar-H), 7.35-7.31 (m, 5H, Ar-H), 7.25-7.18 (m, 2H, Ar-H), 3.81 (s, 3H, COOCH₃), 3.56 (s, 3H, COOCH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 167.41 (COOCH₃), 166.31 (COOCH₃), 162.25 (C-2), 150.42 (C6), 141.78 (C3), 138.47 (C4), 133.86, 130.16, 129.64, 129.36, 128.40, 128.03, 127.82 (Ar-C), 108.92 (C5), 52.66 (COOCH₃), 52.51 (COOCH₃), 20.10 (CH₃) ppm. Análisis calculado para C₂₂H₁₉NO₅: C, 70.02; H, 5.07; N, 3.71. Encontrado: C, 69.79; H, 5.18; N, 3.40.

V. Conclusiones

Primera

Se describe un nuevo método de síntesis de 2-alkyltioisomünchnonas por reacción de tiocarboxanilidas con haluros de α -haloácidos. Esta síntesis, basada en el método general propuesto por Potts para sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato, mejora la descrita anteriormente por Baudy y *col.*, ya que proporciona buenos rendimientos partiendo de reactivos más asequibles.

Segunda

La aplicación del método indicado en la conclusión primera a las tioformanilidas, proporciona tioimidias mixtas en las que se ha producido la acilación del nitrógeno, que no evolucionan a tioisomünchnonas en las condiciones de reacción.

Tercera

Se describe un equilibrio tautomérico general entre los sistemas 2-alkyltioisomünchnonas y 2-alkylidén-1,3-tiazolidín-4-onas, que es observable espectroscópicamente en disolución. La cristalización de tiazolidinas puras ha permitido su caracterización en estado sólido. Por otra parte, cuando la estructura incluye sustituyentes *N*-arílicos *orto*-disustituidos, se observa también rotación restringida en torno a este enlace.

Cuarta

Las 2-alkyltioisomünchnonas reaccionan mol a mol con electrófilos como cloruros de acilo alifáticos, isocianatos e isotiocianatos, para dar 2-acil- 2-

carboxamido- ó 2-tiocarboxamido-alquilidén-1,3-tiazolidín-4-onas, respectivamente. En contraposición, reaccionan con dos moles de cloruros de acilo aromáticos rindiendo 2-diacilmetiltioisomünchnonas. Por último, el bromo genera la correspondiente halohidrina en el doble enlace exocíclico.

Quinta

Las 2-alquiltioisomünchnonas reaccionan también con nucleófilos como alcoholes, tioles, ácidos carboxílicos, etc. El resultado de la reacción puede racionalizarse en procesos que se inician con la adición al doble enlace exocíclico del sistema 2-alquilidén-1,3-tiazolidín-4-ona. Con alcoholes y tioles se obtienen las correspondientes 2-alcoxi o tioalcoxi-tiazolidín-4-onas. La reacción es altamente estereoselectiva, produciéndose el ataque por la cara opuesta a la que ocupa el fenilo en C5. Con ácidos carboxílicos se obtiene la 2-hidroxi-tiazolidín-4-ona, a la que se llega tras la posterior reacción de hidrólisis. Finalmente, con amoniaco se aisló una 2-tiolamida como producto de evolución del aducto inicial.

Sexta

Las 2-alquiltioisomünchnonas reaccionan como heterociclos mesoiónicos en procesos de cicloadición 1,3-dipolar frente a alquenos y acetilenos. También la reacción con cloruro de acrilóilo, que es un buen electrófilo y un buen dipolarófilo, evoluciona por una cicloadición dipolar, y no a través de una condensación electrófilo/nucleófilo. Estos resultados, junto con los de las conclusiones anteriores, demuestran por primera vez que es posible desarrollar un comportamiento químico diferente para cada uno de los tautómeros en equilibrio de un sistema mesoiónico.