

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
Departamento de Química Orgánica I



**APLICACIONES SINTÉTICAS DE
N-ALQUILIMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO**

MEMORIA
QUE PARA OPTAR AL
Grado de Doctora en Ciencias Químicas
presenta:

M^a Elena Martínez Santos

Junio, 1994

D. CARLOS ÁLVAREZ IBARRA, Catedrático de Química Orgánica, y Dña. MARÍA LUZ QUIROGA FEIJÓO, Profesora Titular de Química Orgánica, del Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que la Memoria presentada por Dña. M^a Elena Martínez Santos con el título "Aplicaciones sintéticas de N-alquilimiditiocarbonatos de dimetilo", ha sido realizada bajo su dirección y en colaboración con D. Aurelio García Csáky como Codirector, en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, y autorizan su presentación para la obtención del Grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Y para que así conste, firman la presente certificación en Madrid en Junio de 1994.



Fdo.: Carlos Álvarez Ibarra

M^a Luz Quiroga Feijóo

*A Antonio,
para que su amor no me falte nunca.*

El presente trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid bajo la dirección del profesor Dr. Carlos Álvarez Ibarra y de la profesora Dra. M^a Luz Quiroga Feijoo, a quienes deseo expresar mi más profundo agradecimiento por el gran interés y ayuda prestados, sin los cuales no hubiera sido posible la realización de esta Tesis.

Así mismo quiero agradecer al Dr. Aurelio García Csáky su inestimable ayuda y valiosos consejos.

Quiero dar las gracias a los profesores Dr. José Luis Soto Cámara y Dr. Benito Alcaide Alañón por su acogida en el Departamento.

Mi más sincero agradecimiento a mis queridos compañeros de laboratorio, que me han ayudado a superar el trabajo día a día. Deseo, así mismo, agradecer la colaboración prestada en una parte de este trabajo a Dña. Rosario Asperilla, Dña. Dolores Ramírez y a D. José Luis Tejedor; y a todos aquellos, que de una u otra forma, han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Por último, a Antonio, sin cuyo apoyo y amor incondicional no hubiera realizado esta Tesis; y a mis padres, por lo mismo durante toda mi vida.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la concesión de una beca de F.P.I. por el Ministerio de Educación y Ciencia.

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS	2
1.2. PLAN DE TRABAJO	5
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
2.1. GENERALIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE <i>N</i>-ALQUILIMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO	8
2.2. REACCIONES DE ACILACIÓN DE <i>N</i>-ALQUILIMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO. SÍNTESIS DE <i>N</i>-(2-OXOETIL)-DERIVADOS, OXAZOLES Y TIAZOLES	9
2.3. REACCIONES DE 2-<i>C</i> Y 2-<i>N</i>-SUSTITUCIÓN EN EL 5-FENIL-2-METILTIO-4-(2-TIENIL) TIAZOL. SÍNTESIS DE TIAZOLES PERSUSTITUIDOS	20
2.3.1. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO DEL 5-FENIL-2-METILTIO-4-(2-TIENIL) TIAZOL (6a) CON REACTIVOS DE GRIGNARD	21
2.3.2. REACCIONES DE <i>N</i>-SUSTITUCIÓN	22
2.3.3. SÍNTESIS DE TIAZOLES PERSUSTITUIDOS	24
2.4. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVAS DE 1,3-DIAMINO-2-PROPANOLÉS vía <i>N</i>-(2-OXOETIL) DERIVADOS DE IMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO	25
2.4.1. ANTECEDENTES	25
2.4.2. ESTUDIO DE LA REACCIÓN ALDÓLICA ESTEREOSELECTIVA	32
2.4.2.1. INTRODUCCIÓN: GENERALIDADES	32
2.4.2.2. CONTROL DIASTEREOSELECTIVO DE LA REACCIÓN ALDÓLICA	34
2.4.2.3. CONTROL ENANTIOSELECTIVO DE LA REACCIÓN ALDÓLICA	36
2.4.3. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE LA UNIDAD DE 1,3-DIAMINO-2-PROPANOL. SÍNTESIS DE <i>dl</i> Y <i>meso</i>-1,3-DIAMINO-1,2,3-TRIFENIL-2-PROPANOL (13a Y 13b)	39
2.4.4. ESTEREOQUÍMICA DE LAS REACCIONES DE ADICIÓN DE ISONITRILOS α-METALADOS Y <i>N</i>-(2-OXOETIL) DERIVADOS DE IMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO	41
2.4.5. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 2,4-DIAMINO-3-HIDROXIGLUTÁRICO	48

2.5. ASIGNACIÓN DE CONFIGURACIONES RELATIVAS EN LAS SERIES DE 1,3-DIAMINO-2-PROPANOL	56
2.5.1. ASIGNACIÓN DE CONFIGURACIONES RELATIVAS DE LOS ISÓMEROS 11a y 11b DEL 5-{N-[BIS(METILTIO)METILEN]}AMINOBENZIL-4,5-DIFENIL-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZOL	56
2.5.2. ASIGNACIÓN DE CONFIGURACIONES RELATIVAS DE LOS ISÓMEROS DE 4-ARIL(Ó METIL)-4-{N-[BIS(METILTIO)METILEN]-O-ETIL}ALANIL-3-ETOXICARBONIL-4,5-DIHIIDROOXAZOL (15, 16 Y 17) Y DERIVADOS DEL ÁCIDO 2,3-DIAMINO-3-ARIL(Ó METIL)-2-METILGLUTÁRICO (18 A 27)	60
2.5.2.1. ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL	60
2.5.2.2. REGISTRO Y CUANTIFICACIÓN DE LOS ESPECTROS NOE	60
2.5.2.3. ANÁLISIS CONFORMACIONAL	61
2.5.2.4. ANÁLISIS TEÓRICO DE LOS EFECTOS NOE OBSERVADOS	99
2.5.2.5. ASIGNACIÓN DE CONFIGURACIONES RELATIVAS	103
3. EXPERIMENTAL	124
3.1. MATERIALES Y MÉTODOS	125
3.1.1. MATERIALES Y REACTIVOS	125
3.1.2. TÉCNICAS Y APARATOS	126
3.2. PREPARACIÓN DE N-ALQUILIMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO	128
3.2.1. INTRODUCCIÓN	128
3.2.2. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	128
3.2.3. PREPARACIÓN DEL N-(ETOXICARBONILMETIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2a)	129
3.2.4. PREPARACIÓN DEL N-(2-PIRIDILMETIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2b)	130
3.2.5. PREPARACIÓN DEL N-(2-TIENILMETIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2c)	131

3.2.6. PREPARACIÓN DEL <i>N</i>-(2-FURILMETIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2d)	132
3.2.7. PREPARACIÓN DEL <i>N</i>-{2-[2-(1-METILPIRROLIL)ETIL]}IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2e)	132
3.2.8. PREPARACIÓN DEL <i>N</i>-BENCILIMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2f)	133
3.2.9. PREPARACIÓN DEL <i>N</i>-[3-(4-MORFOLINIL)PROPI.]IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2g)	134
3.2.10. PREPARACIÓN DEL <i>N</i>-(CICLOHEXIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2h)	135
3.2.11. PREPARACIÓN DEL <i>N</i>-(2,2-DIMETOXIETIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2i)	135
3.2.12. PREPARACIÓN DEL <i>N</i>-ALILIMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2j)	136
3.2.13. PREPARACIÓN DEL <i>N</i>-(1-ETOXICARBONILETIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2k)	137
3.2.14. PREPARACIÓN DEL <i>N</i>-[(1,2-DIFENIL-2-OXO)ETIL]IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2l)	138
3.3. REACCIONES DE ACILACIÓN DE <i>N</i>-ALQUILIMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO	139
3.3.1. INTRODUCCIÓN	139
3.3.2. PREPARACIÓN DEL <i>N</i>-[BIS(ETOXICARBONIL)METIL]IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (4a)	140
3.3.3. REACCIONES DE ACILACIÓN DEL <i>N</i>-(1-ETOXICARBONILETIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2k)	141
3.3.3.1. MÉTODO GENERAL	142
3.3.3.2. SÍNTESIS DEL <i>N</i>-[1-ACETIL-1-ETOXICARBONIL)ETIL]IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (4b)	142
3.3.3.3. SÍNTESIS DEL <i>N</i>-[(1-BENZOIL-1-ETOXICARBONIL)ETIL]IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (4c)	143
3.3.3.4. SÍNTESIS DEL <i>N</i>-{[1-ETOXICARBONIL-1-(2-FUROIL)]ETIL}IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (4d)	144

3.3.4. SÍNTESIS DEL 4,5-DIFENIL-2-METILTIOOXAZOL (4e)	145
3.3.5. SÍNTESIS DEL 5-FENIL-2-METILTIO-4-(2-TIENIL)TIAZOL (6a)	147
3.4. REACCIONES DE C- Y N-SUSTITUCIÓN DE 5-FENIL-2-METILTIO-4-(2-TIENIL)- TIAZOL (6a)	148
3.4.1. SÍNTESIS DE DERIVADOS 2-C-SUSTITUIDOS DEL 5-FENIL-2-METILTIO-4- (2-TIENIL)TIAZOL	148
3.4.1.1. PROCEDIMIENTO GENERAL	149
3.4.1.2. SÍNTESIS DEL 2,5-DIFENIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL (8a)	149
3.4.1.3. SÍNTESIS DEL 5-FENIL-2-p-METOXIFENIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL (8b)	150
3.4.1.4. SÍNTESIS DEL 5-FENIL-4-(2-TIENIL)-2-(M-TOLIL)TIAZOL (8c)	151
3.4.1.5. SÍNTESIS DEL 5-FENIL-2-PROPI-4-(2-TIENIL)TIAZOL (8d)	152
3.4.1.6. SÍNTESIS DEL 5-FENIL-2-METIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL (8e)	153
3.4.1.7. SÍNTESIS DEL 2-CICLOPENTIL-5-FENIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL (8f)	154
3.4.2. PREPARACIÓN DE DERIVADOS 2-N-SUSTITUIDOS DE 5-FENIL-4-(2-TIENIL)- TIAZOL	155
3.4.2.1. PROCEDIMIENTO GENERAL	155
3.4.2.2. SÍNTESIS DEL 5-FENIL-2-HIDRAZINIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL (10a)	155
3.4.2.3. SÍNTESIS DEL 5-FENIL-2-N-MORFOLINIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL (10b)	156
3.4.2.4. SÍNTESIS DEL 2-(N-CICLOHEXILAMINO)-5-FENIL-4-(2-TIENIL)- TIAZOL (10c)	157
3.4.3. PREPARACIÓN DEL 5-FENIL-2-METILSULFONIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL (6c)	158
3.5. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE 5-{N-[BIS(METILTIO)METILEN]}AMINOBENCIL- -4,5-DIFENIL-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZOLES (11a y 11b)	162
3.6. HIDRÓLISIS OXIDATIVA DE 11a Y 11b. SÍNTESIS DE 1,3-DIAMINO-1,2,3-TRIFENIL- -2-PROPANOLES Y 5-AMINOBENCIL-4,5-DIFENIL-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZO- LES	163
3.6.1. HIDRÓLISIS OXIDATIVA DE 11a	163

3.6.2. HIDRÓLISIS OXIDATIVA DE 11b	165
3.7. REACCIONES DEL ETOXICARBONILMETILISONITRILO Y <i>N</i> -(<i>R</i> -OXOETIL)-DERIVADOS DE IMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO 4b, 4c Y 4d EN MEDIO BÁSICO	166
3.7.1. INTRODUCCIÓN	166
3.7.2. PROCEDIMIENTO GENERAL	166
3.7.3. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE 5-{ <i>N</i> -[BIS(METILTIO)METILEN]- <i>O</i> -ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-METIL-4,5-DIHDROOXAZOLES (15a,b)	167
3.7.4. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE 5-{ <i>N</i> -[BIS(METILTIO)METILEN]- <i>O</i> -ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-FENIL-4,5-DIHDROOXAZOLES (16a,b)	168
3.7.5. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE 5-{ <i>N</i> -[BIS(METILTIO)METILEN]- <i>O</i> -ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-4,5-DIHDROOXAZOLES (17a,b)	170
3.8. HIDRÓLISIS EN MEDIO ÁCIDO DE LOS 4,5-DIHDROOXAZOLES 15a,b; 16a,b y 17a,b	173
3.8.1. HIDRÓLISIS EN MEDIO ÁCIDO DE (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ;4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>) Y (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ; 4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-{ <i>N</i> -[BIS(METILTIO)METILEN]- <i>O</i> -ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-METIL-4,5-DIHDROOXAZOLES 15a Y 15b. ENSAYO 1	173
3.8.2. HIDRÓLISIS EN MEDIO ÁCIDO DE (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ;4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>) Y (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ; 4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-{ <i>N</i> -[BIS(METILTIO)METILEN]- <i>O</i> -ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-METIL-4,5-DIHDROOXAZOLES 15a Y 15b. ENSAYO 2	175
3.8.3. HIDRÓLISIS EN MEDIO ÁCIDO DE (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ;4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>) Y (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ; 4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-{ <i>N</i> -[BIS(METILTIO)METILEN]- <i>O</i> -ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-FENIL-4,5-DIHDROOXAZOLES (16a Y 16b)	177
3.8.4. HIDRÓLISIS EN MEDIO ÁCIDO DE (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ;4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>) Y (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ; 4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-{ <i>N</i> -[BIS(METILTIO)METILEN]- <i>O</i> -ETIL}ALANIL-4,5-DIHDRO-4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)OXAZOLES (17a Y 17b)	180
3.9. SÍNTESIS DEL 2,4-BIS(METILAMINO)-3-HIDROXI-2,3-DIMETILGLUTARATO DE DIETILO (25f)	181

3.9.1. SÍNTESIS DE (4R,5R,6S;4S,5S,6R) Y (4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-{N-[BIS-(METILTIO)METILEN]-O-ETH}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-3,5-DIMETILOXAZOLIDINAS (25a y 25b)	181
3.9.2. SÍNTESIS DEL 4-ETOXICARBONIL-5-(N-METIL-O-ETH)GLICIL-4,5-DIMETIL-2-METILTIO-4,5-DIHDROOXAZOL (25d)	183
3.9.3. SÍNTESIS DE 4-ETOXICARBONIL-5-(N-METIL-O-ETH)GLICIL-3,4,5-TRIMETILOXAZOLIDINA (25e)	184
3.9.4. ENSAYOS DE HIDRÓLISIS DE 4-ETOXICARBONIL-5-(N-METIL-O-ETH)GLICIL-3,4,5-TRIMETILOXAZOLIDINA (25e)	185
3.10. SÍNTESIS DE 2,4-BIS(METILAMINO)-3-FENIL-3-HIDROXI-2-METILGLUTARATO DE DIETILO (26i)	186
3.10.1. SÍNTESIS DE (4R,5R,6S;4S,5S,6R) Y (4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-{N-[BIS(METILTIO)METILEN]-O-ETH}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-FENIL-3-METILOXAZOLIDINAS (26a y 26b)	186
3.10.2. SÍNTESIS DE (4S,5R,6R;4R,5S,6S) Y (4S,5R,6S;4R,5S,6R)-4-ETOXICARBONIL-5-FENIL-5-(N-METIL-O-ETH)GLICIL-4-METIL-2-METILTIO-4,5-DIHDROOXAZOLES (26e y 26f)	188
3.10.3. SÍNTESIS DE (4S,5R,6R;4R,5S,6S) Y (4S,5R,6S;4R,5S,6R)-4-ETOXICARBONIL-5-FENIL-5-(N-METIL-O-ETH)GLICIL-3,4-DIMETILOXAZOLIDINAS (26g y 26h)	190
3.10.4. HIDRÓLISIS DE (4S,5R,6R;4R,5S,6S)-4-ETOXICARBONIL-5-FENIL-5-(N-METIL-O-GLICIL)-3,4-DIMETILOXAZOLIDINA (26g)	192
3.11. SÍNTESIS DEL 2-AMINO-3-(2-FURIL)-3-HIDROXI-2-METIL-4-METILAMINOGLUTARATO DE DIETILO (27i)	193
3.11.1. SÍNTESIS DE (4R,5R,6S;4S,5S,6R) Y (4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-{N-[BIS(METILTIO)METILEN]-O-ETH}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-3-METILOXAZOLIDINAS (27a y 27b)	193
3.11.2. SÍNTESIS DE 4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-5-(N-METIL-O-ETH)GLICIL-4-METIL-2-METILTIO-4,5-DIHDROOXAZOL (27d)	195

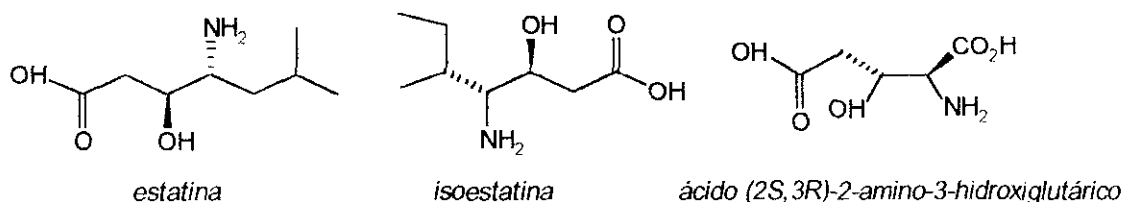
3.11.3. ENSAYOS DE METILACIÓN DE 4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-5-(<i>N</i>-METIL-<i>O</i>-ETIL)GLICIL-4-METIL-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZOL (27d)	196
3.11.4. ENSAYO DE HIDRÓLISIS OXIDATIVA DE 4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-5-(<i>N</i>-METIL-<i>O</i>-ETIL)GLICIL-4-METIL-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZOL (27d)	199
3.11.5. ENSAYO DE REDUCCIÓN CON DIBORANO/THF DE 4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-5-(<i>N</i>-METIL-<i>O</i>-ETIL)GLICIL-4-METIL-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZOL (27d)	200
3.11.6. ENSAYOS DE HIDRÓLISIS EN MEDIO ÁCIDO DE 4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-5-(<i>N</i>-METIL-<i>O</i>-ETIL)GLICIL-4-METIL-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZOL (27d)	201
3.12. FORMACIÓN DE ENOLATOS DEL ETOXICARBONILMETILISONITRILLO (14)	202
3.12.1. DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE ^1H Y ^{13}C DE LOS ENOLATOS DE 14 DE Li, Na y Mg	203
4. CONCLUSIONES	204
5. REFERENCIAS Y NOTAS	209

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS.

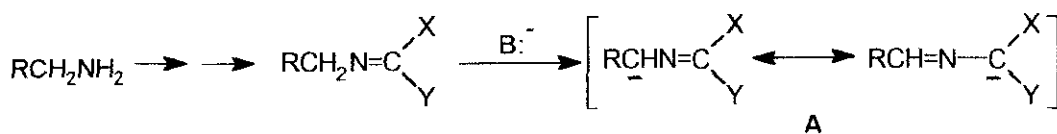
Una gran variedad de metabolitos secundarios producidos por microorganismos y especies marinas son oligopéptidos que contienen, junto con α -aminoácidos bien conocidos, otros aminoácidos raros o exóticos¹. La variación estructural abarca, desde moléculas polifuncionalizadas como *Estatina*, *Isoestatina* y ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-glutárico, componentes de *Pepstatina*, *Dideminas* y *Amastatina* y *Bestatina*, respectivamente, a aminoácidos con núcleos de oxazol, tiazol o variedades parcialmente saturadas de los mismos que son componentes de *Lisoclinamidas*, *Patellamidas* y otros oligopéptidos cíclicos aislados del género *ascidianos*.



Otros rasgos estructurales que modifican la actividad de estos metabolitos resultan de la acilación y/o alquilación de restos hidroxilo y amina presentes en unidades de Treonina, Leucina y otros, así como la presencia alternativa de configuraciones *R* o *S*.

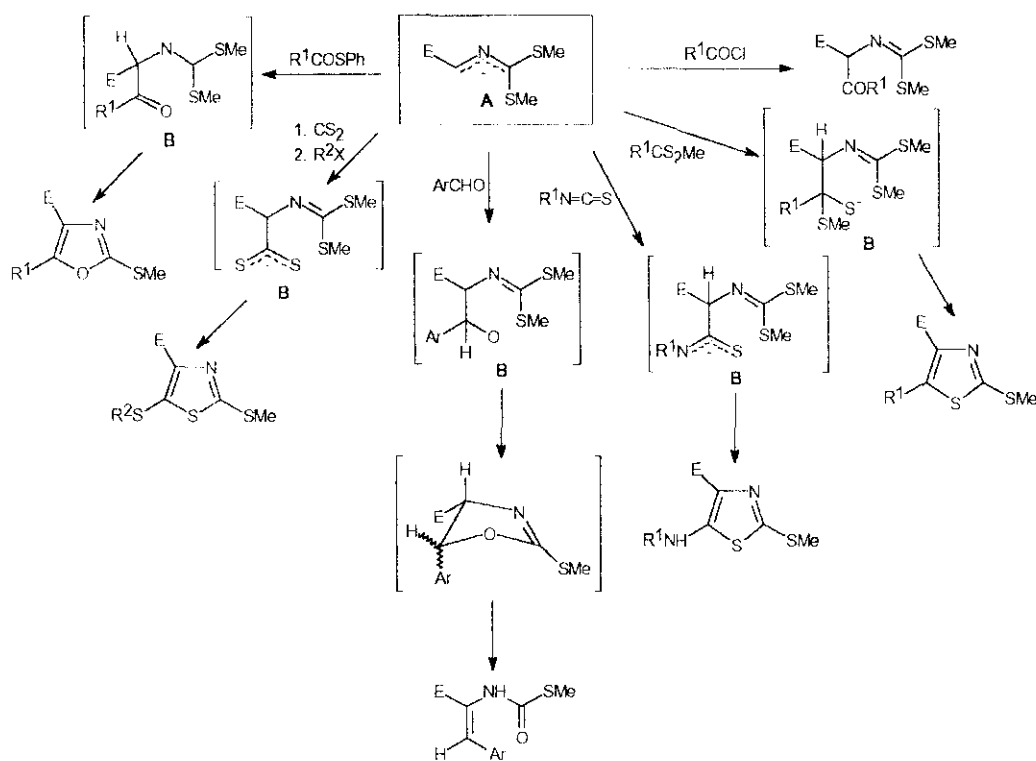
La síntesis de estos aminoácidos ha adquirido en los últimos cinco años un impulso exponencial, marcado por el hecho de la elevada actividad biológica de estos metabolitos como inmunosupresores, inhibidores de DNA de virus, antineoplásicos, antivirales, etc². El enorme interés farmacológico y biomédico de los mismos justifica el desarrollo de la síntesis de sus componentes, modelización de oligopéptidos sintéticos y estudio de sus propiedades físico-químicas.

Nuestro grupo de trabajo ha desarrollado recientemente una metodología para la síntesis de 1,3-azoles y 2-oxazolininas, basada en la utilización de *N*-bis(metiltio)metilenaminas³. Esta derivación funcional de las aminas, al igual que otras derivaciones funcionales como, isocianatos⁴, isotiocianatos⁵ e isonitrilos^{6,7}, permite la creación de carbaniones azaalílicos tipo A, (Esquema 1), útiles para la homologación de aminas y sus funciones derivadas.



-Esquema 1-

Adicionalmente, el sistema referido por nosotros (X=Y=SMe: *N*-alquilimino-ditiocarbonatos de dimetilo) da lugar, frente a reactivos electrófilos insaturados a los intermedios **B** (Esquema 2) que pueden conducir, mediante procesos de ciclocondensación inducidos por la base, a derivados heterocíclicos. La regioselectividad observada para estos procesos, cuando R= EtO₂C (E), unido a la posibilidad de acoplar estas unidades azólicas a sintones dadores (C-nucleófilos o heteronucleófilos), en la posición 2- correspondiente⁸, ha determinado, por un lado, que pretendiéramos la generalización de esta metodología a derivados del tipo **A** con una amplia variedad estructural en el resto R (Esquema 1); por otro, que ensayáramos métodos de acoplamiento y transformación funcional de los azoles en la posición 2-metiltio-sustituida. Por último, que pusiéramos a punto métodos de acilación de derivados **A** de α -aminoácidos, con objeto de inducir la ciclación por adición de reactivos nucleófilos, para poder acceder a α -amino- β -hidroxiácidos de alto valor añadido, con elevada estereoselectividad.



-Esquema 2-

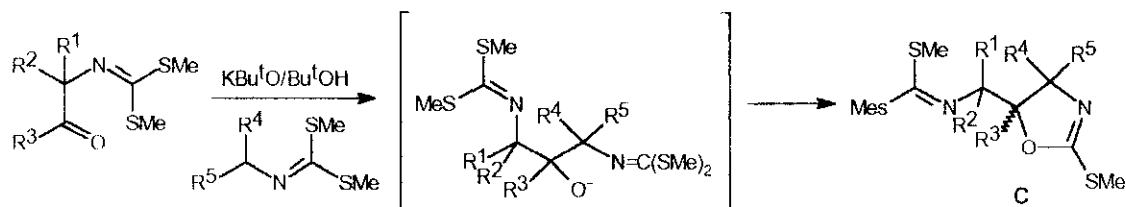
Estos tres puntos han centrado el contenido de esta Memoria que, bajo el título genérico de : "Aplicaciones sintéticas de *N*-alquiliminoditiocarbonatos de dimetilo", se desarrolla en dos vertientes: a) La síntesis de tiazoles y oxazoles persustituidos por variación de la naturaleza de R y acoplamiento y transfuncionalización de *C*- y heteronucleófilos, respectivamente, de 2-metiltiotiazoles y, b) La síntesis diastereoselectiva de 1,3-diamino-2-propanoles por ciclación, inducida por carbaniones azaalílicos, de *N*-(2-oxoetil)iminoditiocarbonatos de dimetilo.

Con ello se han cubierto dos objetivos generales:

1. Valorizar la metodología sintética de formación de 1,3-azoles, desarrollada por Álvarez Ibarra *et al*.³
2. Acceder a moléculas complejas con tres centros quirales, altamente funcionalizadas.

Ambos objetivos sientan las bases para el desarrollo futuro de dos metodologías alternativas de síntesis de 1,3-diamino-2-propanoles (**A** y **B**).

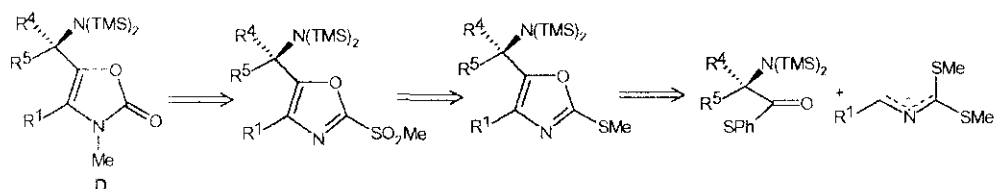
A 1. Síntesis de moléculas homoquirales⁹ tipo **C** (Esquema 3) por reacciones de ciclocondensación de *N*-(oxoetil)iminoditiocarbonatos resueltos en sus formas enantioméricas y carbaniones azaalílicos derivados de *N*-alquiliminoditiocarbonatos o de isonitrilos. Es obvio que también pueden considerarse otros carbaniones alquilantes.



-Esquema 3-

A 2. Hidrólisis oxidativa de **C** para acceder a la unidad estructural desarrollada de 1,3-diamino-2-propanoles.

B 1. Síntesis de moléculas tipo **D** (2(3H)oxazolona) siguiendo la metodología de formación de oxazoles y transfuncionalización de los mismos, puesta a punto por nosotros y que se detalla, en términos de retrosíntesis en el esquema 4^{3f}.



-Esquema 4-

B 2. Reacciones de hidrometalación de **D** con mezclas complejas de reducción e hidrólisis sucesiva bajo control estereoselectivo.

1.2. PLAN DE TRABAJO.

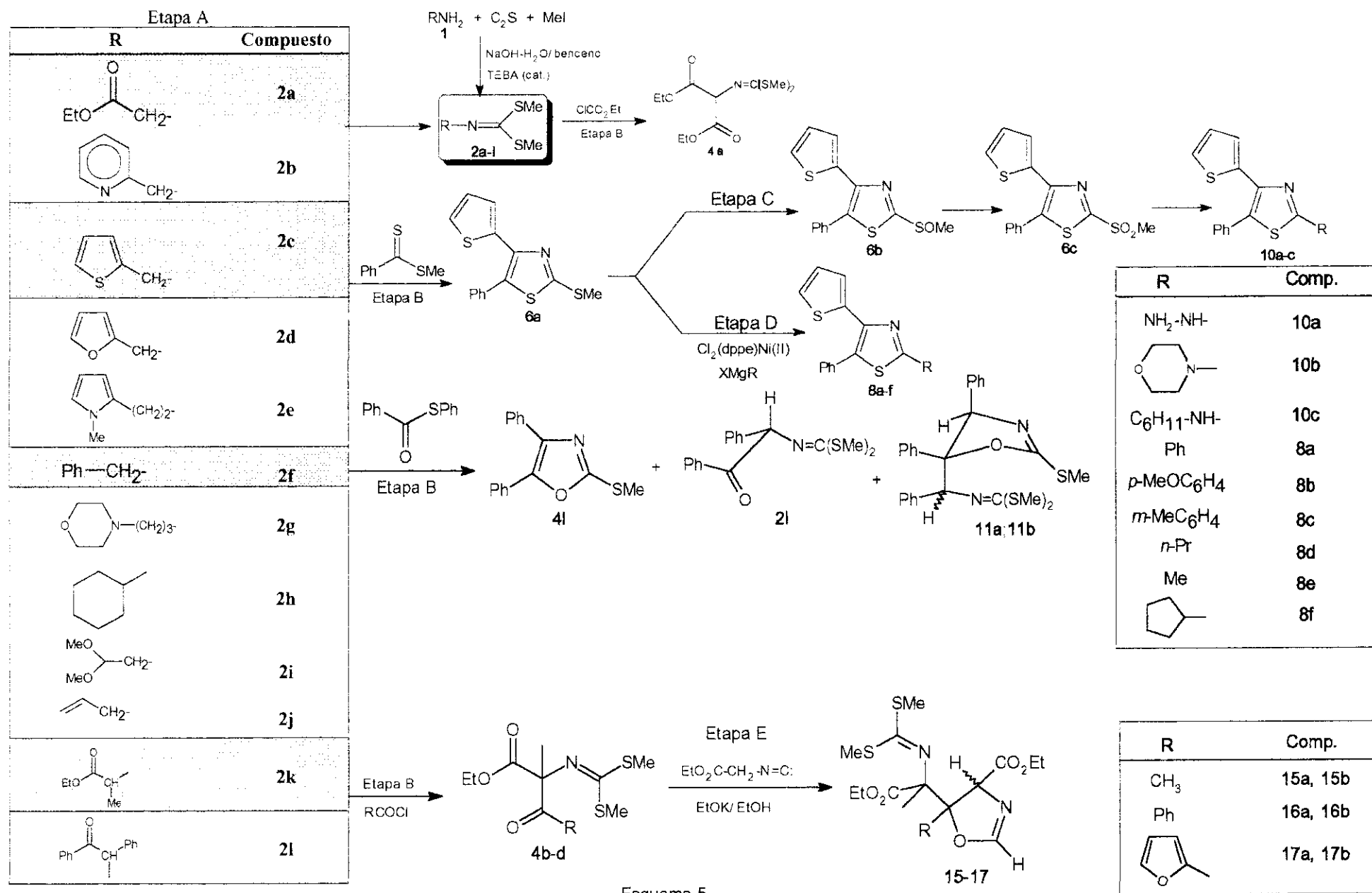
La generalización de la síntesis de tiazoles y oxazoles persustituídos y/o perfuncionalizados referida por Álvarez Ibarra *et al.*³ supone, en primer lugar, llevar a cabo la preparación de *N*-alquiliminoditiocarbonatos de dimetilo (etapa A), así como probar el comportamiento de algunos de estos compuestos frente a diversos agentes acilantes (etapa B) -Esquema 5-.

La transfuncionalización de la posición 2-metiltiosustituída puede realizarse sobre el 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol (**6a**) y , sobre este mismo compuesto, ensayar las reacciones de acoplamiento con reactivos de Grignard para alcanzar la persustitución del sistema azólico. En el primer caso deberá ensayarse la oxidación del grupo SMe para así promover la transfuncionalización (adición-eliminación) en condiciones más suaves. En el segundo caso puede aplicarse el método descrito por Pridgen para la sustitución en 2-metiltiobenzooxazoles y 2-metiltiooxazolinas utilizando el complejo dicloro-1,2-bis(trifenilfosfina)etano Ni(II) (etapas C y D, respectivamente)¹⁰

Finalmente, y como consecuencia del comportamiento de los carbaniones azaalílicos frente a agentes acilantes, deberá seleccionarse un protocolo de obtención de los *N*-(2-oxoetil)iminoditiocarbonatos de dimetilo. La presencia de un centro quiral en estos compuestos hace que pueda observarse inducción asimétrica en los procesos de adición nucleófila sobre el grupo carbonilo en α . Adicionalmente, la utilización de nucleófilos proquirales determinará la creación de un tercer centro quiral en el producto. Por lo tanto el control de la diastereoselectividad facial deberá ser estudiada (etapa E), en orden a poder aplicar esta metodología a las síntesis enantioselectivas de los mismos productos, cuando se parta de *N*-(2-oxoetil)iminoditiocarbonatos ópticamente puros.

En el esquema 5 se han concretado las etapas mencionadas así como los compuestos sobre los que se ha ejecutado el plan.

Éste será complementado con el análisis estructural y conformacional de diastereómeros, derivados de los 1,3-diamino-2-propanoles y asignación de configuraciones relativas a los mismos, a partir de valores NOE observados y calculados mediante métodos de mecánica molecular (MMX).



-Esquema 5-

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

2.1. GENERALIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE *N*-ALQUILIMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO.

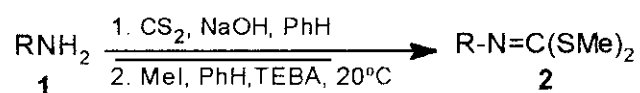
Los *N*-alquiliminoditiocarbonatos de dimetilo **2** son reactivos de gran interés dada su equivalencia sintética al anión azaalílico C=N=C. La metalación de **2** y su reactividad frente a electrófilos saturados e insaturados tiene una amplia utilidad en la síntesis de α -alquil- α -aminoácidos¹¹, azetidionas¹², 2-alquil (y 2-aril) imino-1,3-oxatiolanos¹³, 3-aril-2-(metiltiocarbonilamino)acrilatos de etilo^{14,3b}, tiazoles^{3c,3d,3e}, y oxazoles^{3f}.

Los *N*-alquiliminoditiocarbonatos de dimetilo se obtienen usualmente por condensación de aminas primarias con sulfuro de carbono y yoduro de metilo, en presencia de trietilamina. En estas condiciones se forma como intermedio el *N*-alquilditiocarbamato de metilo que puede ser aislado^{11,15}.

El *N*-(*p*-tosilmetil)iminoditiocarbonato de dimetilo ha sido obtenido mediante un proceso de dos etapas y en fase homogénea. Primeramente se prepara el ditiocarbamato de *S*-metilo por reacción de condensación de Mannich a partir de ditioformiato de metilo, *p*-toluensulfonato sódico, formaldehído, y ácido fórmico en amoníaco (73%). Dicho intermedio se hace reaccionar con fluorosulfonato de metilo dando lugar a rendimientos prácticamente cuantitativos en el producto referido¹⁶.

También se ha descrito la síntesis de *N*-cianoiminoditiocarbonatos de dimetilo en un sistema bifásico, pero el experimento, según se describe en un único caso, resulta difícil de reproducir¹⁷.

En esta Memoria se ha puesto a punto una síntesis eficiente para estos derivados, utilizando un sistema bifásico de agua/ benceno y como catalizador de transferencia de fase, el cloruro de benciltrietilamonio (TEBA) -Esquema 6-:



-Esquema 6-

Este procedimiento, frente a los anteriormente descritos, ofrece la ventaja de ser rápido (20 min. a temperatura ambiente y vigorosa agitación) y llevarse a cabo en una única etapa con rendimientos moderadamente buenos, quedando los productos secundarios (xantato de metilo y carbamatos) solubilizados en la fase alcalina sin contaminar el producto neutro, lo

cual posibilita la separación de **2** por simple decantación y abre la posibilidad de poder utilizarse sin purificación adicional.

En la Tabla 1 se recogen los resultados obtenidos para una gran variedad de aminas. El peor rendimiento corresponde a la transformación del éster etílico de la glicina (**2a**). Como causa posible de este hecho se apunta la elevada solubilidad del carbamato intermedio en el medio alcalino, al igual que la amina libre. No obstante, la rapidez del procedimiento y el fácil aislamiento del producto, unido al bajo coste de los precursores, hacen de esta técnica la mejor opción para la finalidad que se pretende.

TABLA 1. *N*-Alquiliminoditiocarbonatos de dimetilo (R-N=C(SMe)₂)^a

Producto ^b	2a ^c	2b	2c	2d	2e	2f ^d	2g	2h	2i	2j	2k	2l
Rend. (%)	39	74	72	85	62	74	65	79	72	86	51	79

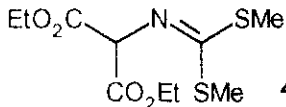
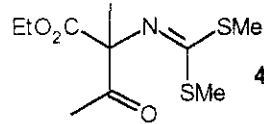
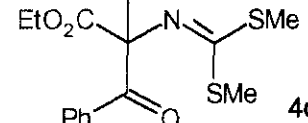
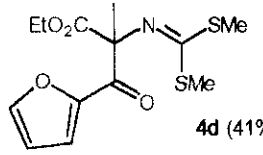
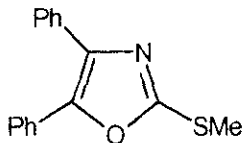
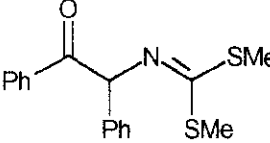
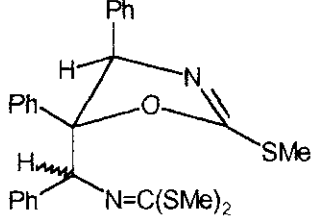
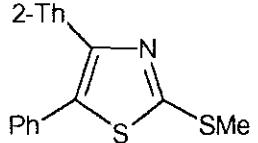
^aR=etoxicarbonilmetil (**2a**); 2-piridilmetil (**2b**); 2-tienilmetil (**2c**); 2-furilmetil (**2d**); 2-[2-(1-metilpirrolil)]etil (**2e**); bencil (**2f**); 3-(4-morfolinil)propil (**2g**); ciclohexil (**2h**); 2,2-dimetoxietil (**2i**); alil (**2j**); 1-(etoxicarbonil)etil (**2k**); (1,2-difenil-2-oxo)etil (**2l**). ^bTodos los productos son líquidos, excepto **2b** (p.f.=46-47°C de AcOEt/*n*-hexano). ^cRend.¹⁵=52%. ^dRend.¹¹=77%.

La asignación estructural de todos los compuestos se ha llevado a cabo a partir de sus datos de IR y RMN. Los compuestos **2a** y **2f** han sido previamente descritos^{11,15}. Los datos de IR dan cuenta de la presencia de una banda C=N (1570-1590 cm⁻¹) y el espectro de ¹H-RMN permite observar que los protones de los restos SMe no son isocronos, cualquiera que sea la sustitución referida. Esto no ocurre en ariliminoditiocarbonatos de dimetilo por la implicación del par electrónico libre del átomo de nitrógeno en la resonancia con el anillo aromático¹⁸. La asignación de señales a los grupos CH₂N y C=N en ¹³C-RMN es inequívoca por comparación de estos datos (49.7-57.7 ppm y 153.7-162.6 ppm, respectivamente) con aquellos que se calculan a partir de valores tabulados¹⁹.

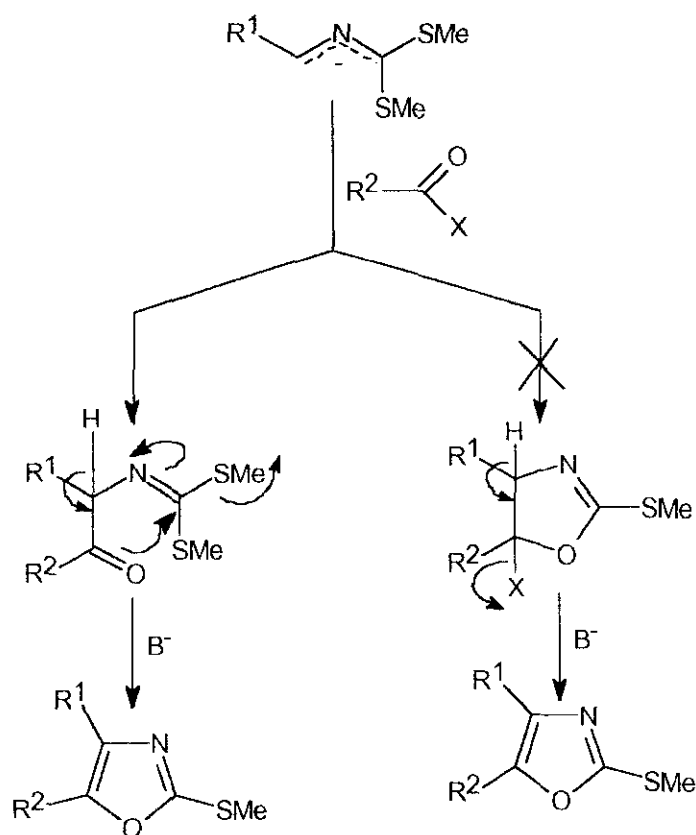
2.2. REACCIONES DE ACILACIÓN DE *N*-ALQUILIMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO. SÍNTESIS DE *N*-(2-OXOETIL)- DERIVADOS, OXAZOLES Y TIAZOLES.

En la Tabla 2 se recogen los resultados obtenidos en las reacciones de acilación de *N*-alquiliminoditiocarbonatos de dimetilo (**2**) en medio básico (*tert*-butóxido potásico-tetrahidrofurano).

Tabla 2. Reacciones de *N*-alquiliminoditiocarbonatos de dimetilo (**2**) con agentes acilantes (**3**) ó (**5**) en ^tBuOK/THF a -78°C

Entrada	Compuesto (2)	(3) ó (5)([2]/[3] ó [2]/[5])	[^t BuOK]/(2)	Productos (rend.)
1	2a	(3a) ClCO ₂ Et (1/1)	1/1	 4a (41%)
2	2k	(3b) ClCOCH ₃ (1/3)	1/1	 4b (20%)
3	2k	(3c) ClCOPh (1/3)	1/1	 4c (39%)
4	2k	(3d) ClCO-Fu-2 (1/3)	1/1	 4d (41%)
5	2f	(5a) PhCOSPh (1/1)	2/1	 (4e) (21%)
				 (2i) (13%)
				 (11a) (5%) (11b) (39%)
6	2c	(5b) PhCS ₂ Me (1/1)	2/1	 6a (70%)

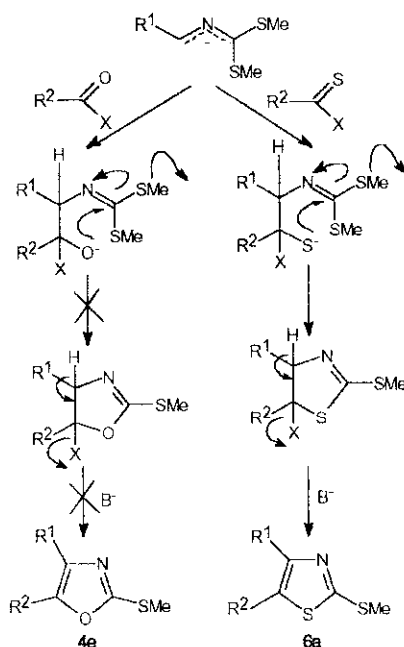
Las reacciones de acilación de carbaniones azaalílicos derivados de *N*-alquiliminoditiocarbonatos de dimetilo (**2**) proceden con una neta regioselectividad para dar los 2-oxoetilderivados correspondientes. Cuando estos son enolizables, la adición de dos equivalentes de base vs. **2** conduce a oxazoles (entrada 5, Tabla 2) en una extensión que está limitada por la naturaleza del intermedio. En efecto, Álvarez Ibarra *et al.*^{3f} publicaron la síntesis de oxazoles por reacción de **2a** y feniltioésteres en *t*-BuOK/THF que procede con buenos rendimientos. La aplicación de esta metodología a **2f** dio, en el mejor de los casos, un rendimiento del 21% en el oxazol **4e** (entrada 5). El hallazgo entre otros productos de reacción del intermedio **2I**, permite inferir que éste es el intermedio de la síntesis y no la 2-oxazolina como pudiera sugerir la analogía con procesos de tioacilación referidos (Esquema 7).²⁰



-Esquema 7-

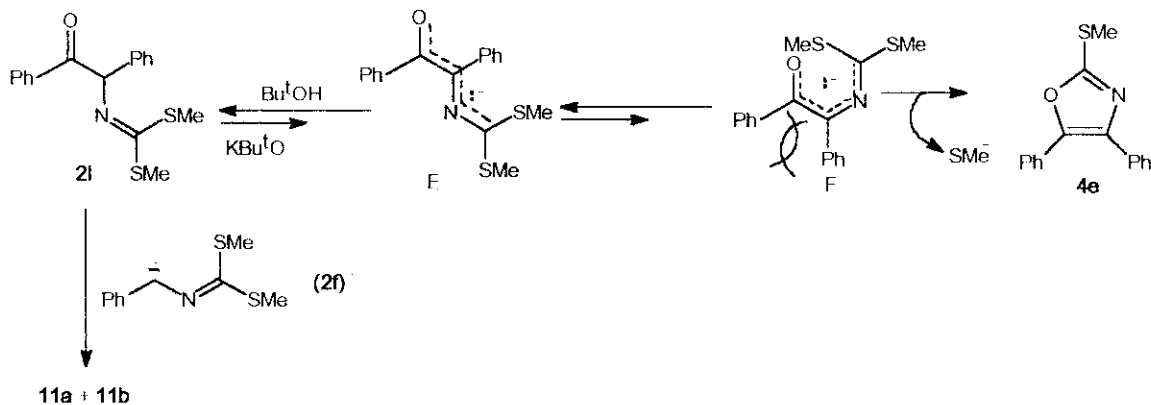
Además, en los casos en que la acilación se llevó a cabo con un equivalente de base, con independencia del carácter enolizable o no enolizable del nuevo *N*-alquiliminoditiocarbonato, el acilderivado **4a-d** fue siempre el producto de reacción y no el 4,5-dihidrooxazol (entradas 1 a 4).

La diferencia mecanística no está relacionada con la naturaleza del grupo saliente X (entradas 1 a 4 vs. 5), sino con el mayor carácter nucleofílico del átomo de azufre vs. el átomo de oxígeno (Esquema 8).



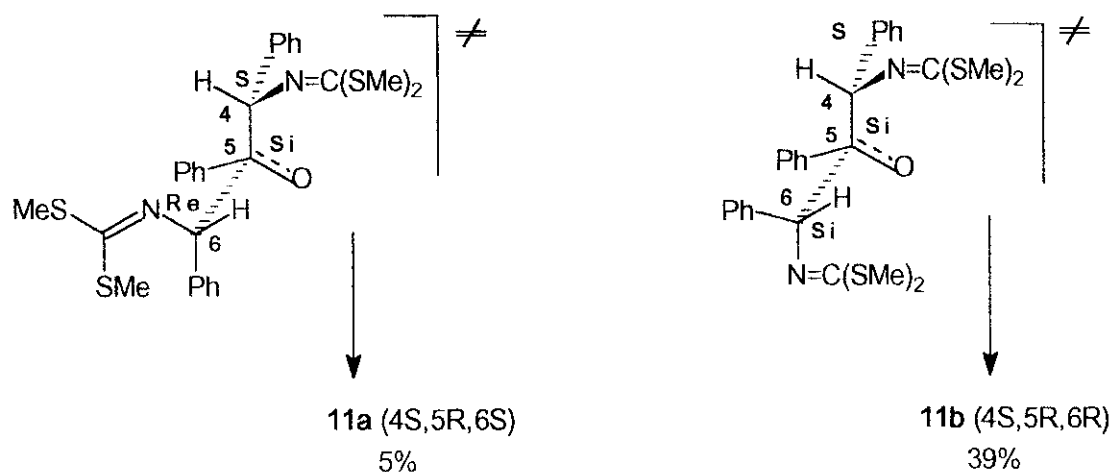
-Esquema 8-

Por otra parte, el hecho de que la síntesis de **4e** a partir de **2f** no dé resultados comparables a los observados por Álvarez Ibarra *et al.*^{3f} con **2a**, parece estar relacionado con la dificultad cinética del intermedio **E** (Esquema 9) para isomerizar al enolato reactivo **F**, por razones puramente estéricas. Siendo así, se convierten en competitivas otras reacciones paralelas, como la ciclación a 4,5-dihidrooxazoles inducida por ataque del carbanión [**2f**]⁻ a la cetona **2i** (obsérvese que existe *t*-BuOH en el medio, al haber utilizado *t*-BuOK como base).



-Esquema 9-

Según esto, la formación de **11a** y **11b** (entrada 5, Tabla 2), epímeros en el átomo de carbono exocíclico (C6, véase sec. 2.5.1.), es el resultado del ataque del carbanión procedente de **2f** a la cetona **2l** intermedia (Esquema 9). La existencia de tres centros quirales en el producto, podría justificar la presencia de cuatro racematos diastereoméricos. El hecho de que se observen sólo dos estereoisómeros de configuraciones relativas 4S,5R,6S (**11a**) y 4S,5R,6R (**11b**) -sec. 2.5.1.- parece indicar que el centro quiral existente en **2l** induce netamente la diastereoselectividad facial del C=O para un ataque *si-si* (39%) vs. *si-re* (5%) (Esquema 10).



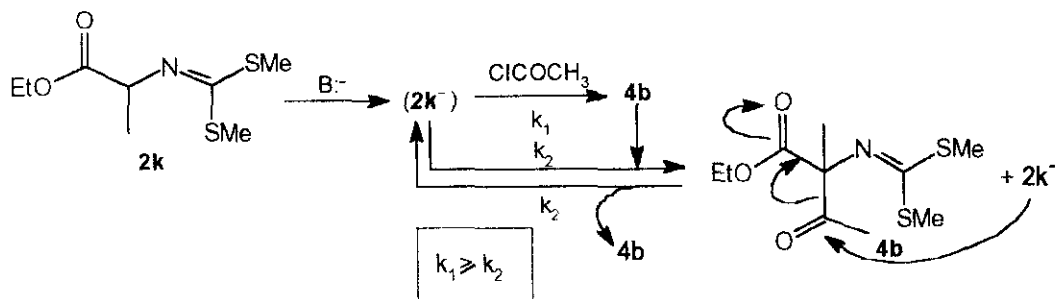
-Esquema 10-

Así un modelo de estado de transición de tipo Ahn-Felkin^{21,22}, según el cual, las conformaciones reactivas sitúan el grupo más voluminoso en dirección antiperiplanar vs. la vía de ataque, es útil para explicar los resultados observados (Ph *anti* en los ET[≠]conducentes a **11a** y **11b**).

Estos resultados representan una primera aproximación a la síntesis diastereoselectiva de 1,3-diamino-2-propanoles y serán retomados en el apartado 2.4.3. de esta Memoria para un tratamiento más específico.

En relación con el conjunto más uniforme de resultados presentados en la Tabla 2 (entradas 1 a 4), debe destacarse que los rendimientos en *N*-(2-oxoetil)iminoditiocarbonatos de dimetilo **4a-d**, no son buenos, a pesar del exceso relativo del agente acilante utilizado (entradas 2, 3 y 4). El hecho podría estar relacionado con la escasa reactividad del carbanión **2k**⁻, lo que haría lenta la reacción de acilación del mismo. Siendo así, la coexistencia de producto acilado **4** y carbanión **2k**⁻ permitiría la competitividad de una reacción opuesta, dando lugar a una

cinética compleja, con un resultado cualitativo invariablemente degenerado, que limita el rendimiento en **4** (Esquema 11- ejemplificado para **4b**).



-Esquema 11-

Esto estaría de acuerdo con la gradación de rendimientos observada al pasar de cloruro de acetilo a cloruro de benzoilo o de 2-furoilo. El primero es más reactivo que los otros dos, sin embargo el rendimiento es la mitad. El producto **4b** es, por el contrario, más reactivo (mejor acilante) que sus análogos **4c** y **4d** por lo que esta última componente podría determinar el efecto observado. En apoyo de esta explicación está un hecho comprobado por nosotros; la reacción de **4b**, **4c**, y **4d** con etóxido sódico en etanol da extensivamente una fragmentación retro-Claisen en ausencia de otros nucleófilos en el medio de reacción. El carácter de buen grupo saliente de **2k** parece, por tanto, comprobado.

Respecto al resultado de la tioacilación de **2c** con ditiobenzoato de metilo (entrada 6), debemos indicar que el mecanismo, por las razones aludidas anteriormente, se conduce vía 2-tiazolinas intermedias, como ha podido demostrarse con el análogo *N*-bencilimino-ditiocarbonato de dimetilo²⁰.

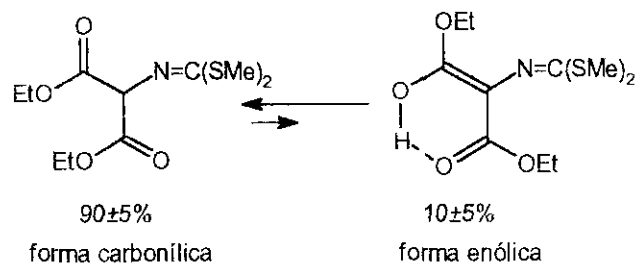
Todos los productos se han caracterizado por sus datos espectroscópicos y/o espectrométricos según se indica a continuación.

Compuesto 4a.

Su espectro IR presenta las bandas características de éster (1740 cm^{-1}) y C=N (1565 cm^{-1})¹⁹, como absorciones más significativas.

El espectro de protón (CDCl_3) revela la presencia de dos tautómeros en unas proporciones relativas del $90\pm 5\%$ y $10\pm 5\%$.

La composición de la mezcla se ha calculado por integración de las señales clave que se observan claramente diferenciadas para cada uno de los tautómeros (grupos SMe y CH_2 de los ésteres).

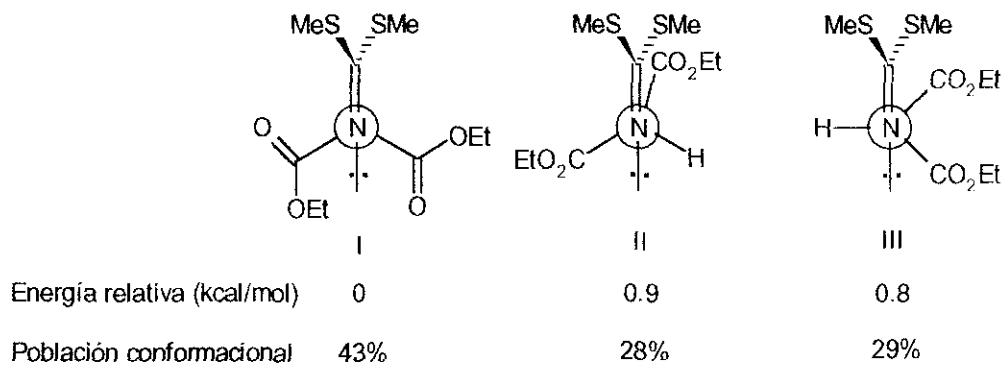


Los dos grupos ésteres no son equivalentes en ninguno de los dos tautómeros ya que en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ se observan inequívocamente dos cuadrupletes para la forma carbonílica y otros dos cuadrupletes para el enol. En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ se observan las dos señales correspondientes a los dos grupos metileno no isocronos de la forma carbonílica (véase la sección 3.3.2. de esta Memoria).

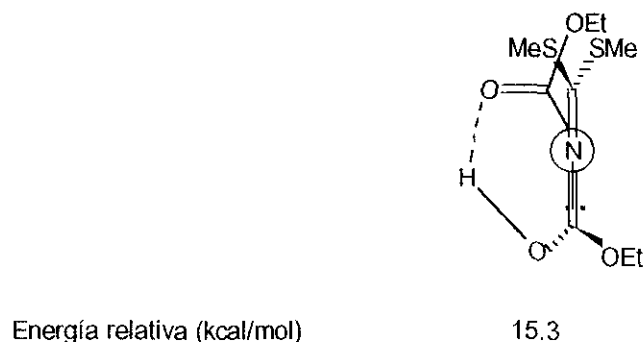
Estos resultados pueden justificarse a partir del análisis conformacional establecido mediante la aplicación del campo de fuerzas de mecánica molecular MMX integrado en el paquete de software PCMODEL (véase el apartado 2.5.2.3. de esta Memoria).

La minimización energética y optimización geométrica mediante el campo de fuerzas MMX permite la selección de tres conformeros significativos para la forma carbonílica (I-III) y de un único conformero para la forma enólica (IV).

Forma carbonílica



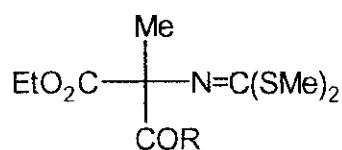
Forma enólica



Estos resultados justifican el hecho de que se observe en disolución un predominio neto de la forma carbonílica ya que su estabilidad relativa es significativamente mayor que la de la forma enólica.

Por otra parte el carácter no isocrono observado para los dos grupos éster en la forma carbonílica se justifica claramente a partir de los resultados anteriores ya que los "alrededores" de los dos grupos éster en las tres conformaciones del tautómero carbonílico no son equivalentes.

Compuestos **4b**, **4c** y **4d**.

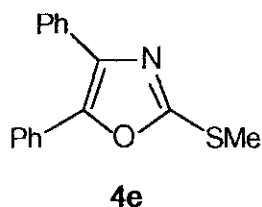


4 (**b**, R=Me; **c**, R=Ph; **d**, R= 2-furilo)

Sus espectros IR presentan las bandas de tensión características de los grupos C=O (éster) a 1730-1750 cm^{-1} ; C=O (cetona) a 1710 para **4b** y 1695 y 1660 para **4c** y **4d**, respectivamente, en relación con sus diferencias estructurales. Todos los compuestos presentan la banda de tensión C=N a 1560-1580 cm^{-1} y otras bandas características relacionadas con la presencia del resto fenilo y 2-furilo en **4c** y **4d**, respectivamente¹⁹.

Sus espectros de ^1H -RMN (CDCl_3) dan cuenta nuevamente de la presencia de dos grupos SMe no isocronos entre 2.30-2.60 ppm. La menor diferencia corresponde a **4d**. En todos los compuestos se observa la señal del grupo CH_3 (s): 1.60 ppm en **4b** y 1.85, 1.82 en **4c** y **4d** respectivamente. Las diferencias están relacionadas con el desapantallamiento anisotrópico paramagnético del resto aromático. Es característica la señal de resonancia de los grupos CH_2 del éster que aparecen como la parte AB de un sistema ABX_3 (dos cuádrupletes de dupletes), con constantes de desdoblamiento típicas $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ y $^2J = -10.8 \text{ Hz}$, dando cuenta de su naturaleza diastereotópica.

En los espectros de ^{13}C -RMN se observan las resonancias características de los tipos de carbonos presentes para estas tres estructuras relacionadas -véase 3.3.-.

Compuesto 4e.

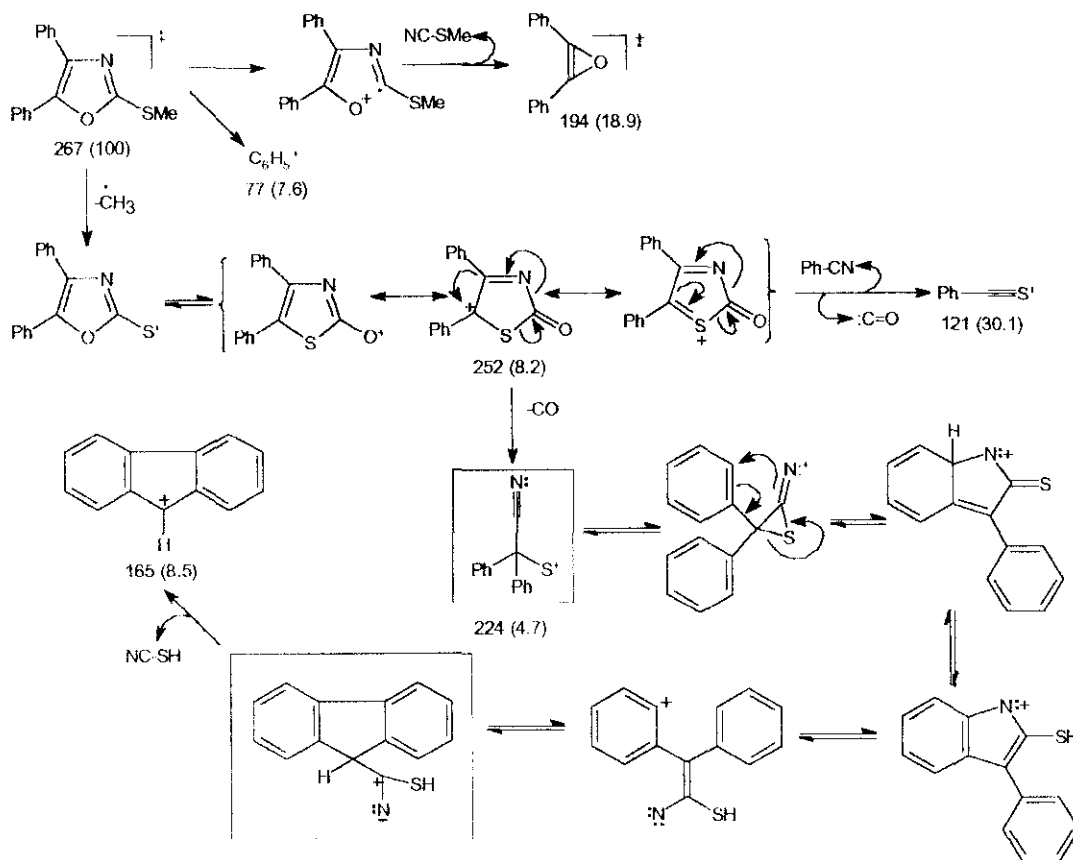
Se le asigna la estructura de 4,5-difenil-2-metiltiooxazol. Este compuesto ha sido sintetizado por R. Gompper²³, el cual describe su punto de fusión, el espectro UV y la λ_{max} de emisión de fluorescencia. En esta Memoria se describe por primera vez el espectro IR y de RMN (sec. 3.3.). Los datos espectroscópicos confirman la estructura de oxazol. En efecto, el espectro IR presenta los modos de tensión del anillo de oxazol a 1580-1550, 1510-1470, 1485 y 1380-1330 cm^{-1} ²⁴. La asignación de las señales de resonancia de ^{13}C -RMN a los átomos de carbono del heterociclo se ha deducido por comparación entre los valores calculados, según las referencias citadas en la Tabla 3, y los observados.

TABLA 3. Valores calculados y observados de los desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN del anillo de oxazol en el 4,5-difenil-2-metiltiooxazol

Carbonos	Valor base ^a	Calculados ^b	Valor base ^c	Calculados ^b	Observados
C2	150.6	169.1	160.0	160.0	159.3
C4	125.4	126.9	126.5 (131.2)	132.7	135.9
C5	138.1	139.6	156.2 (136.7)	138.2	146.4

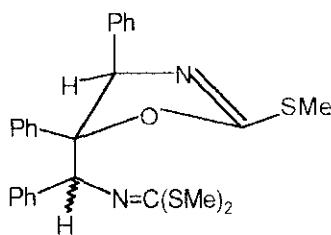
^a Ref. 25 -espectro de ^{13}C -RMN del oxazol en CDCl_3 . ^b Ref. 19. ^cModelo de referencia 4-ctoxicarbonil-5-fenil-2-metiltiooxazol³¹. Entre paréntesis, se recoge la corrección basada en el valor de las contribuciones de grupo del modelo de referencia.

En el espectro de masas se observa que el pico molecular es el pico base por la estabilidad que confieren los sustituyentes al heterociclo. Las distintas fragmentaciones pueden justificarse según el siguiente diagrama, en el cual el ión $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NS}$ (224) podría ser el precursor del catión $\text{C}_{13}\text{H}_9^+$ (165) por isomerización y pérdida del ácido tiocianico, como se indica (Esquema 12):



-Esquema 12-

Compuestos 11a y 11b



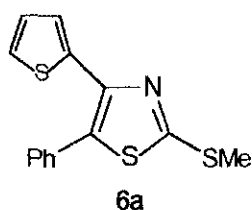
11a/11b

Se describen por primera vez en esta Memoria y se les asigna la estructura de 5- $\{N$ -[bis(metiltio)metilen]}aminobencil-4,5-difenil-4,5-dihidro-2-metiltiooxazol por sus datos de RMN (ver sec. 3.4). Así la aparición de tres señales entre 2.07 y 2.50 ppm, en sus espectros de 1H -RMN, denota la presencia de tres grupos SMe unidos a átomos de carbono sp^2 y diferenciados por las corrientes anisotrópicas de los anillos aromáticos. Las señales más significativas que integran por un protón, son las que aparecen a 5.11 y 5.41 ppm en **11b** y a 4.81 y 5.41 en **11a**. Fue preciso registrar los espectros de correlación heteronuclear

bidimensionales ^1H - ^{13}C para asignar inequívocamente estas señales a los protones H-6 y H-4 respectivamente. Esta técnica demuestra que la unidad de 4,5-dihidrooxazol posee una configuración relativa de sus átomos de carbono 4 y 5 idéntica, para uno y otro estereoisómero (idéntico desplazamiento de los H-4). Sin embargo, las pequeñas diferencias de los H-6 puede ser remitida a la dualidad configuracional. En el apartado 2.5.1. se desarrolla el método de asignación de configuraciones relativas a uno y otro diastereómero haciendo uso del análisis conformacional por métodos de mecánica molecular.

Los espectros de ^{13}C -RMN confirman la asignación estructural. En efecto, los espectros acoplados muestran la multiplicidad de los C-4 y C-6 (d). La señal más desapantallada (80 ppm) se asigna al C-4 por analogía con los valores observados para el 4,5-difenil-2,5-bis(metiltio)-4,5-dihidrotiazol que puede servir como modelo de referencia²⁰. Este compuesto presenta una señal del carbono metínico a 88.9 ppm, inequívocamente asignable al C-4 (d), y bien distinta a los valores de los C-6 en **11a** y **11b** (68.7 y 72.4 ppm, respectivamente). La presencia del grupo iminoditiocarbonato se confirma por la aparición de la señal a 162 ppm, aproximadamente, más desapantallada que la del oxazol de referencia (**4e**). Los espectros de ambos diastereómeros presentan los tres carbonos metílicos de los grupos SMe que detectaban los espectros de protón, a valores normales, y una señal singlete a 94 ppm aproximadamente, propia de un átomo de carbono tetrasustituido, que puede asignarse al C-5 en función de las contribuciones de grupo de los sustituyentes.

Compuesto 6a.



Se le asigna la estructura de 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol por sus espectros IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. Un análogo suyo, el 4-etoxicarbonil-5-fenil-2-metiltiotiazol, fue sintetizado por Alvarez Ibarra *et al.*^{3e} y sus datos espectroscópicos han servido de referencia para establecer la asignación de señales de resonancia de ^{13}C a los carbonos 2, 4 y 5 del núcleo de tiazol (Tabla 4).

TABLA 4. Valores calculados y observados de los desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN del anillo de tiazol en el 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol (**4e**)

Carbonos	Valores base ^a	Calculados ^b	Valores base ^c	Calculados ^b	Observados
C2	153.6	172.1	164.8	164.8	164.3
C4	143.3	144.8	140.2 (144.9)	146.4	144.0
C5	119.6	121.1	144.9 (125.4)	126.9	128.1

^a Ref. 26 -espectro de ^{13}C -RMN del tiazol en Cl_3CD -. ^b Ref. 19. ^cModelo de referencia: 4-etoxicarbonil-5-fenil-2-metiltiotiazol^{3c}. Entre paréntesis, se recoge la corrección basada en el valor de las contribuciones de grupo del modelo de referencia.

2.3. REACCIONES DE 2-C Y 2-N-SUSTITUCIÓN EN EL 5-FENIL-2-METILTIO-4-(2-TIENIL)TIAZOL.

SÍNTESIS DE TIAZOLES PERSUSTITUIDOS.

La preparación de gran número de tiazoles con sustituyentes heteroatómicos en la posición 2 del anillo, y con una amplia actividad biológica, se ha llevado a cabo, tradicionalmente, por el método de Hantzsch a partir de compuestos α -halocarbonílicos o α -halonitrilos y tiocarbamatos o ureas²⁷.

Otras rutas sintéticas se basan en la utilización de acil- y cianoiminotiocarbonatos como precursores inmediatos para lograr la formación del enlace C4-C5 del tiazol²⁸. Mediante una elección adecuada de los materiales de partida puede lograrse la introducción a voluntad de los sustituyentes en los carbonos 2, 4 y 5. Otras síntesis de tiazoles 2-sustituidos han sido descritas por Junjappa²⁹, Shiori³⁰ y otros autores^{27a}. Algunos de estos métodos han sido revisados por Álvarez Ibarra *et al.*³¹.

En el apartado 2.2. de esta Memoria hemos referido la síntesis de 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol (**6a**) por reacción del *N*-[(2-tienil)metil]iminoditiocarbonato de dimetilo (**2c**) y ditiobenzoato de metilo con KO^tBu en tetrahidrofurano. Nosotros hemos seleccionado este compuesto para llevar a cabo las reacciones de *C*- y *N*-sustitución en la posición 2 del anillo, con el fin de incrementar el valor añadido de esta metodología sintética de azoles persustituidos. Al lado de esto, las reacciones de *N*-sustitución abren una vía alternativa a la metodología de Hantzsch para derivados tiazólicos con actividad antiinflamatoria y citostática^{27b,32}. Finalmente, esta reactividad permite acceder a derivados de 2(3H)tiazolonas y 2(3H)oxazolonas para su utilización como equivalentes sintéticos de β -aminoalcoholes- véase sec. 1.1.-.

2.3.1. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DEL 5-FENIL-2-METILTIO-4-(2-TIENIL) TIAZOL **6a CON REACTIVOS DE GRIGNARD.**

Las reacciones de sustitución del grupo 2-SMe, en diferentes derivados de 1,3-oxazol, por reactivos de Grignard (alquil y aril derivados), en presencia de cantidades catalíticas de dicloro-{1,2-[bis(difenilfosfina)]etano}níquel (II) (Ni(dppe)₂Cl₂) ha sido descrita por Pridgen¹⁰. En este trabajo se ha adaptado el procedimiento referido, al sistema de 5-fenil-2-metiltio-(2-tienil)tiazol (**6a**), con los resultados que se recogen en la Tabla 5.

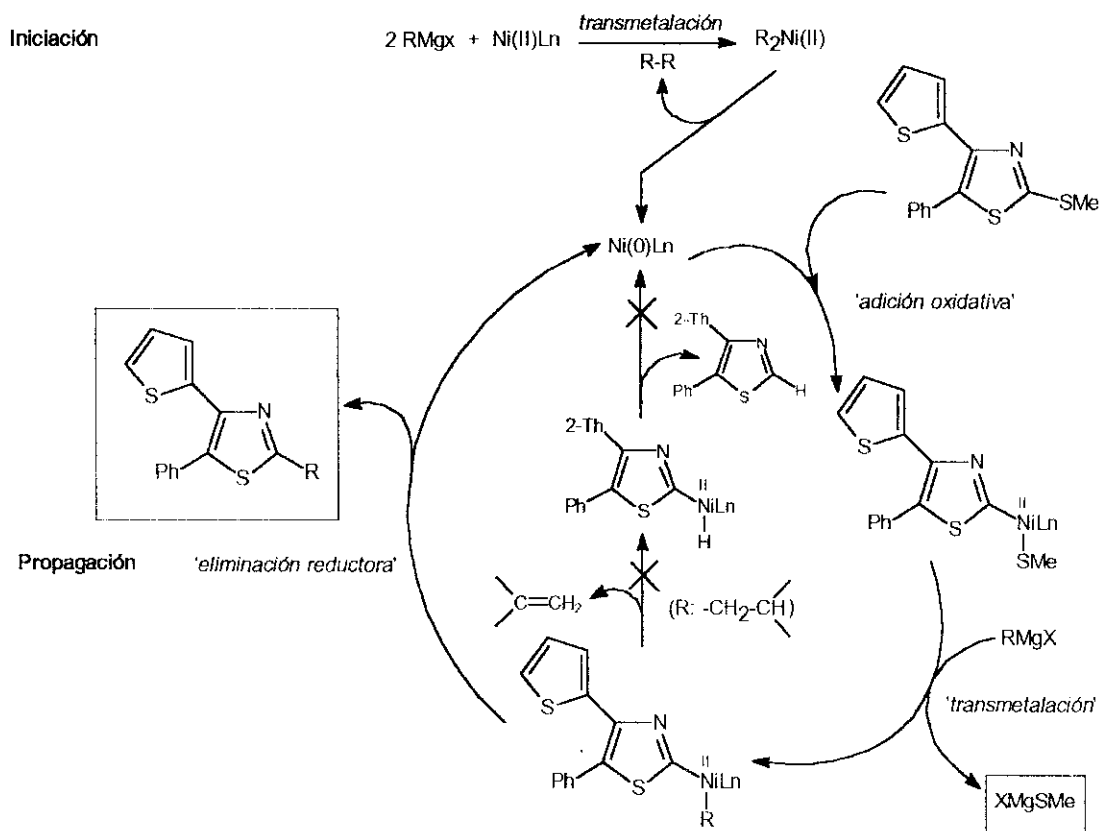
Tabla 5. Reacciones de acoplamiento cruzado de **6a** con reactivos de Grignard (RMgBr) en Et₂O, a 20°C, catalizadas por Ni(dppe)₂Cl₂

Entrada	R	Comp.	Rto(%)	mp(°C)
1	Ph	8a	82	60-61
2	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	8b	95	130-131
3	<i>m</i> -tolil	8c	87	105-107
4	<i>n</i> -Pr	8d	93	aceite
5	Me ^a	8e	16	aceite
6	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉	8f	36	aceite
7	^t BuCH ₂	8g	-- ^b	--
8	^t Bu	8h	-- ^b	--

^a Se utilizó MeMgI. ^bNo hubo conversión.

Como puede observarse, el rendimiento depende en gran medida de la naturaleza del reactivo de Grignard. Los mejores resultados se observan con arilderivados y alquilderivados primarios (entradas 1 a 4, Tabla 5). La presencia de sustituyentes en la posición β del resto alquilo primario (entrada 4 vs. 7) resultó crítica, como también lo fue la utilización de derivados secundarios (entrada 6) y terciarios (entrada 8). La utilización de yoduro de metilmagnesio dio lugar a muy bajas conversiones en el derivado metilado (entrada 5).

La reacción sucede vía un ciclo catalítico en el que el auténtico catalizador es la especie Ni (0) reducida por el magnesiano y su propagación tiene lugar por etapas convencionales de adición oxidativa del enlace C2-S -transmetalación del complejo de Ni (II) intermedio- eliminación reductora (Esquema 13), por analogía con la secuencia bien establecida para otros derivados, en análogas condiciones de reacción³³.



-Esquema 13-

Según esto, los resultados negativos (nula o baja conversión) recogidos en la Tabla 5, podrían estar relacionados con dificultades de los reactivos de Grignard correspondientes para dar la transmetalación, tanto en el ciclo de propagación como en la etapa de iniciación. En ningún caso se obtuvieron productos secundarios derivados del heterociclo, lo que impide pensar en procesos competitivos de β -eliminación de hidrógeno en los alquil-heteroarilcomplejos, que conducirían a 5-fenil-4-tieniltiazol (Esquema 13). Por otra parte, los resultados observados con yoduro de metilmagnesio podrían estar relacionados con la operatividad de un mecanismo radicalico con la evolución de este magnesiano a etano.

2.3.2. REACCIONES DE *N*-SUSTITUCIÓN.

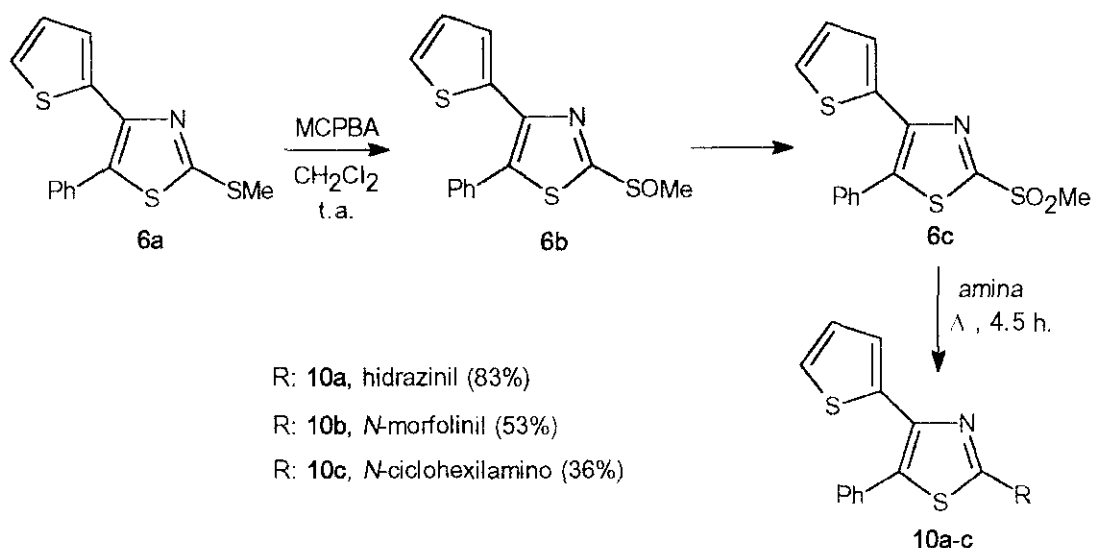
Las reacciones de *N*-sustitución con hidrazina, morfolina y ciclohexilamina se han llevado a cabo sobre el metilsulfonilderivado (**6c**), obtenido por oxidación de **6a** (esquema 14). Para ello se utilizaron diferentes reactivos y condiciones de reacción. En la Tabla 6 se recogen los resultados observados. El mejor rendimiento corresponde a la utilización del ácido *m*-cloroperbenzoico (entrada 4). La reacción fue seguida por cromatografía en placa fina de

gel de sílice pudiendo detectarse el intermedio **6b** (2-metilsulfinilderivado), que se transforma cuantitativamente en **6c** al cabo de cuatro horas.

Tabla 6. Rendimientos observados en las reacciones de oxidación de **6a** a 5-fenil-2-metilsulfonyl-4-(2-tienil)tiazol (**6c**)

Entrada	Condiciones de reacción	Rend. 6c (%)	Referencia
1	KMnO ₄ /H ₂ O-CH ₂ Cl ₂ /TEBA/52h/20°C	36	34
2	KMnO ₄ /H ₂ O-CH ₂ Cl ₂ /Bu ₄ N ⁺ , I ⁻ /52h/20°C	38	34
3 ^a	KMnO ₄ /AcOH/0.5h/42°C	57	35
4	MCPBA/CH ₂ Cl ₂ /4h/20°C	98	36

^aEn esta reacción se aisló 5-fenil-2-metilsulfinil-4-(2-tienil)tiazol (**6b**) con un 14% de rendimiento.



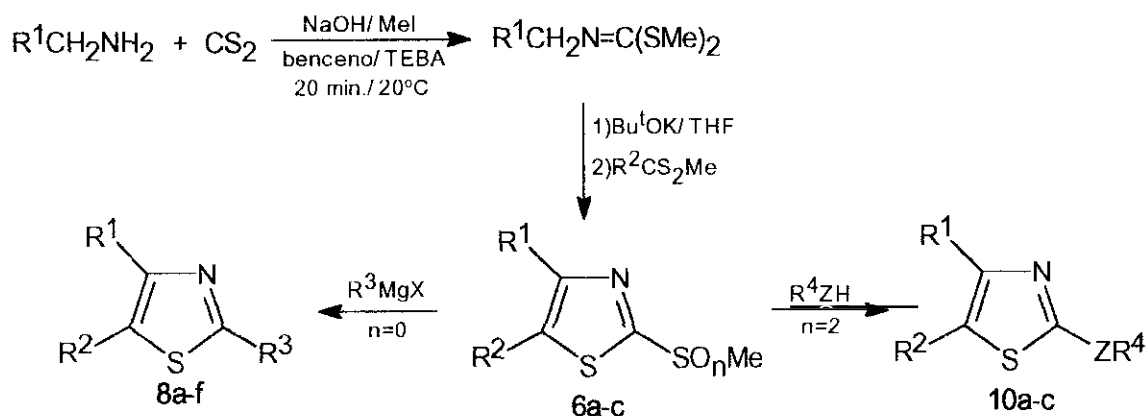
-Esquema 14-

Se eligió el grupo metilsulfonyl en vez del metilsulfinil, porque el primero es un grupo saliente mejor que el segundo. Así Willms³⁷ ha ensayado la *O*-sustitución con fenoles de 2-metilsulfonylbenzotiazoles con buenos rendimientos y Hortsmann³⁸ obtuvo 2-hidrazinilbenzotiazoles por reacción de 2-metilsulfonylbenzotiazoles con hidrazina en agua-etanol.

Por nuestra parte la transformación de **6c** en los derivados **10a-c** (Esquema 14) se llevó a cabo calentando **6c** con la amina (exceso) a temperatura de ebullición de ésta. Los rendimientos expresan el producto aislado y purificado.

2.3.3. SÍNTESIS DE TIAZOLES PERSUSTITUIDOS.

La aplicación generalizada de los protocolos de *C*- y *N*-sustitución descritos anteriormente (2.3.1. y 2.3.2.) sobre 2-metilthiazoles y la eficiencia de la síntesis de éstos por reacción de *N*-alquiliminoditiocarbonatos y ditioésteres, ponen de manifiesto que el diseño de la síntesis de tiazoles persustituídos y/o perfuncionalizados puede ser asequible por la metodología recogida en esta Memoria y resumida en el Esquema 15:



-Esquema 15-

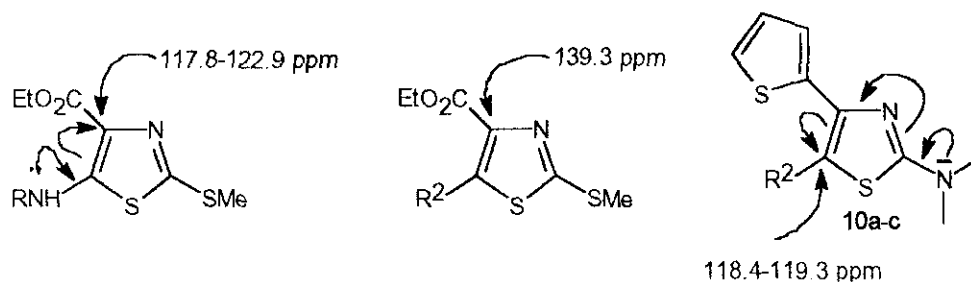
Todos los compuestos preparados se han caracterizado por sus análisis de combustión y sus estructuras establecidas por los datos de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. Los datos más característicos de ¹³C-RMN se han recogido en la Tabla 7.

Tabla 7. Datos de ¹³C-RMN de tiazoles persustituídos (**6a-c**), (**8a-f**) y (**10a-c**).

Comp.	X-(C2)	C2	C4	C5
6a	SMe	164.3	144.0	128.1
6b	SOMe	174.0	146.2	129.4
6c	SO ₂ Me	163.1	146.6	129.2
8a	Ph	165.4	144.9	-- ^b
8b	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	165.4	144.5	-- ^b
8c	<i>m</i> -Me-C ₆ H ₄	165.7	144.8	-- ^b
8d	<i>n</i> -C ₃ H ₇	169.3	143.4	127.9
8e	Me	164.5	143.4	127.6
8f	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉	174.4	143.2	129.8
10a^a	NH ₂ -NH-	173.7	139.5	118.4
10b	<i>N</i> -morfolinil	168.5	138.5	119.8
10c	<i>N</i> -ciclohexilamino	166.3	129.5	118.8

^aDMSO-d₆, ^bNo se observan

La asignación de señales a los átomos de carbono del núcleo de tiazol se hizo en referencia al compuesto **6a**, siguiendo el método expuesto en 2.2. La observación más relevante es el apantallamiento observado para el C-5 en los derivados **10a-c** en relación a los compuestos de las series **6** y **8**. Un efecto similar ha sido observado para la señal del C-4 del núcleo de tiazol en una serie de 5-aminotiazoles^{3d} con respecto a los análogos 5-C-sustituidos^{3c}. En ambos casos, el apantallamiento puede justificarse por la participación del efecto conjugativo (+K) del átomo de nitrógeno en los carbonos C-5 y C-4, respectivamente:



La asignación a átomos de C- del núcleo de tiofeno y benceno descrita en la parte experimental (sec. 3.4.) de las señales observadas en los espectros de todos los compuestos tabulados, se ha llevado a cabo por análisis y comparación con el espectro bidimensional de correlación heteronuclear de **8a** (HETCOR), mientras que el resto de las señales fueron asignadas en referencia a otros compuestos modelo cuya asignación ha sido bien establecida⁸.

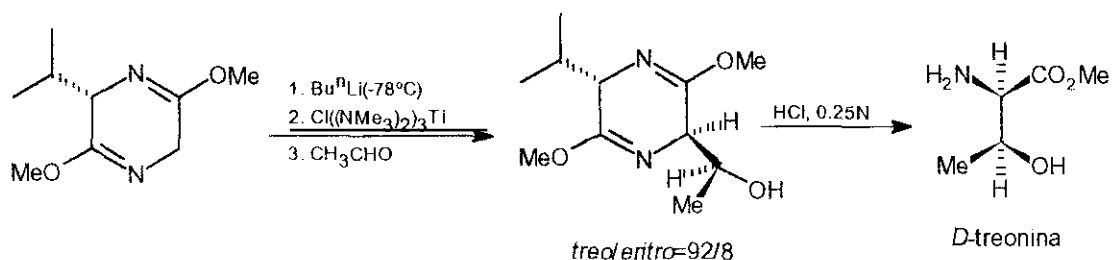
2.4. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVAS DE 1,3-DIAMINO-2-PROPANOLES *vía* N-(2-OXOETIL) DERIVADOS DE IMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO.

2.4.1. ANTECEDENTES.

Las unidades estructurales de 2-aminoalcohol, 1,3-diamino-2-propanol, ácido 2-amino-3-hidroxietanocarboxílico, etc., son en la actualidad, objetivos sintéticos de elevado interés por su presencia en un gran número de moléculas complejas de origen natural^{2,39}. Esta actividad frecuentemente está ligada a una determinada configuración de los centros estereogénicos. De ahí que la síntesis asimétrica de compuestos que contienen estas unidades, haya dado lugar a un buen número de publicaciones en los últimos diez años y suponga un gran desafío para el desarrollo de nuevas metodologías y nuevos auxiliares quirales.

Con mucho, la reacción aldólica con sintones dadores derivados de α -aminoácidos es un gran recurso en la síntesis de ácidos 2-amino-3-hidroxicarboxílicos⁴⁰.

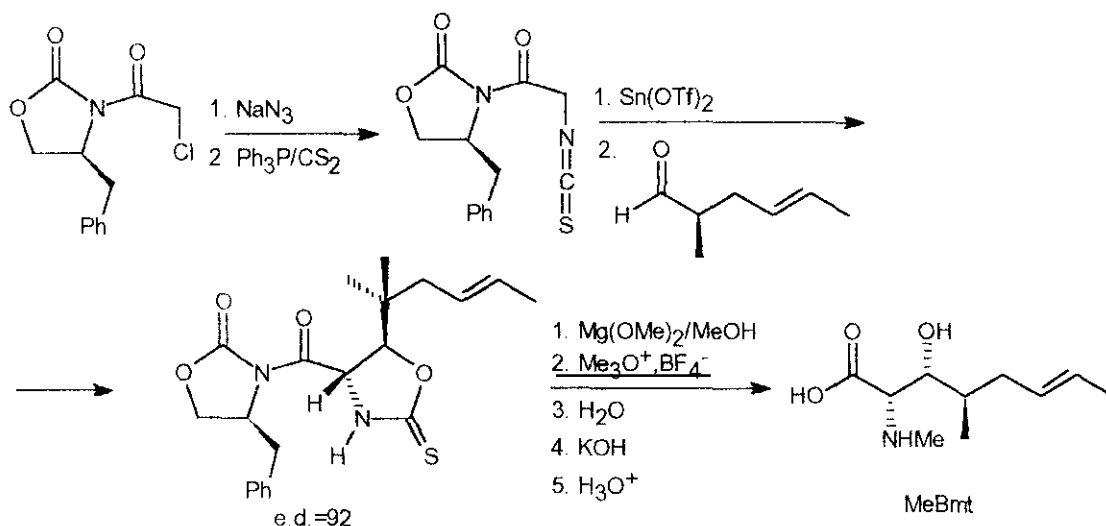
Así, Schöllkopf *et al.*⁴¹ han desarrollado equivalentes sintéticos homoquirales derivados del enolato de la glicina y de la alanina, principalmente, por formación del dimetiléter de las bislactimas, *ciclo-L-Val-Gly*, *ciclo-L-Val-Ala*, *ciclo-L-Ala-Ala* y otras. Los enolatos de litio derivados de estos ciclodipéptidos pueden alquilarse con una diastereoselectividad elevada. Las reacciones con aldehídos y cetonas que conducen, después de la hidrólisis del auxiliar quiral, a 2-amino-3-hidroxiésteres, sólomente originan excesos diastereoméricos elevados, si el enolato de litio es transmetalado con un complejo de titanio -Esquema 16-.



-Esquema 16-

El método es muy general y las diastereoselectividades observadas excelentes, aunque, la etapa de hidrólisis de la bislactima modificada limita enormemente el rendimiento global de este procedimiento.

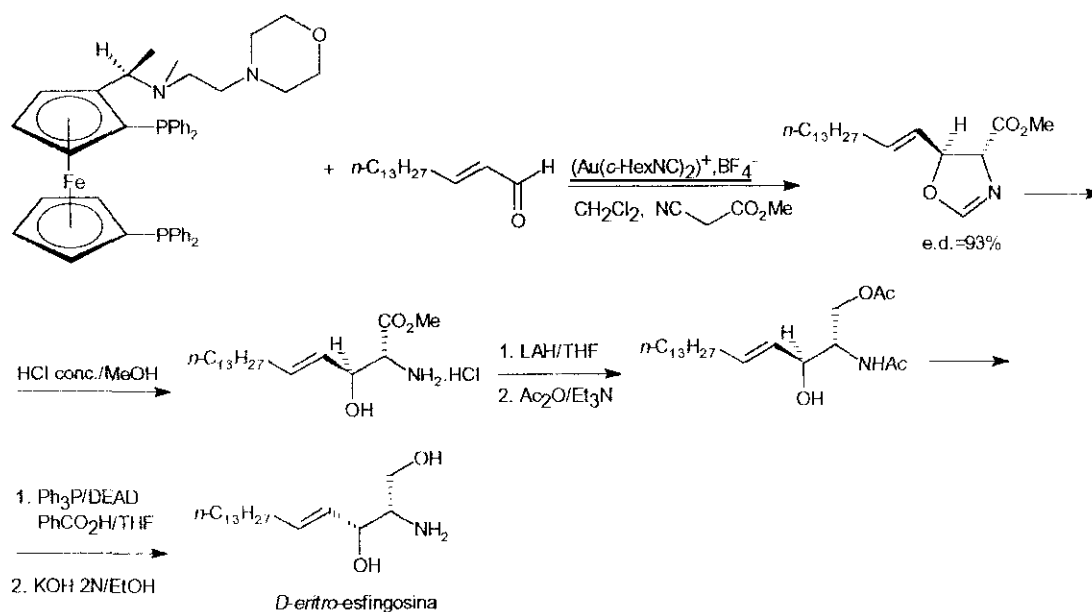
Otro equivalente sintético homoquiral de la glicina ha sido desarrollado por Evans *et al.*^{40a} y aplicado a la síntesis de un aminoácido poco común, el MeBmt, hallado en la ciclosporina, un péptido con actividad inmunosupresora -Esquema 17-.



- Esquema 17-

La oxazolidin-2-ona quiral condiciona una diastereoselectividad *anti* y la configuración absoluta 2S,3R del resto de β -aminoalcohol.

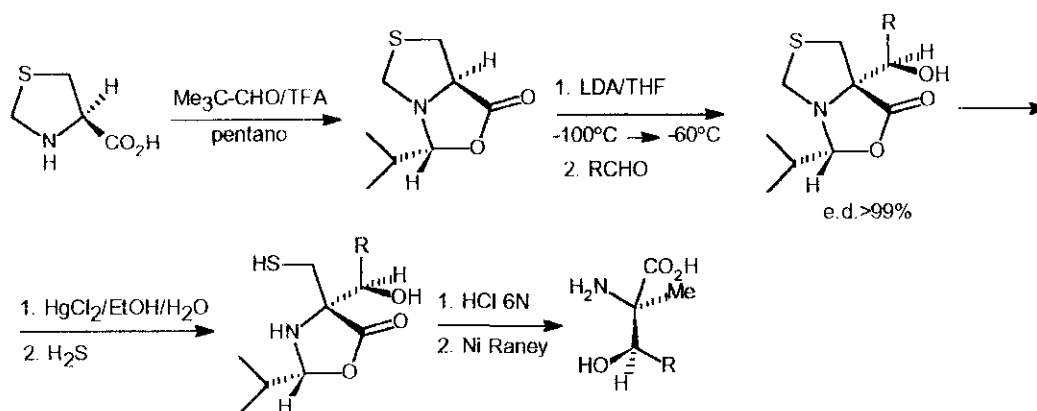
En algunos casos, en las reacciones de tipo aldólico se han conseguido excesos diastereoméricos elevados con la introducción de catalizadores quirales. Es el caso mostrado en el esquema 18 que resuelve la síntesis de *D-eritro*-esfingosina⁴².



- Esquema 18-

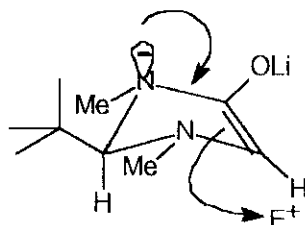
La formación de un complejo de Au(I) tetracoordinado, con los dos restos fosfina del ferrocenil derivado, el átomo de oxígeno del aldehído y el grupo isonitrilo del enolato, cuya formación se induce por el centro básico del morfolinil derivado, es la clave para una aproximación *si-si* del *Z*-enolato derivado del isonitrilo y del aldehído. Adicionalmente, la homoquiralidad del ligando ferrocenilo determina la configuración 4R,5S en la *trans*-oxazolina. La hidrólisis del diastereómero mayoritario, seguida de reducción del β -hidroxiéster, protección del grupo hidroxilo y amino primarios, e inversión de la configuración del átomo de carbono secundario que soporta el otro grupo hidroxilo, conduce a *D-eritro*-esfingosina.

Por otra parte, la formación de aminales cíclicos derivados de α -aminoácidos y pivalaldehído ha supuesto una estrategia excelente para reproducir la quiralidad del átomo de carbono *N,O*-acetálico en la α -alquilación y/o α -funcionalización del aminoácido precursor. Así el biciclo[3.3.0]aminal preparado a partir del hemioaminal derivado de la L-cisteína, fue transformado en diferentes α -amino- β -hidroxiácidos utilizando la citada estrategia que da excelentes resultados en la diastereoselectividad de los dos nuevos centros quirales, cuando R=Ar -Esquema 19-⁴³.



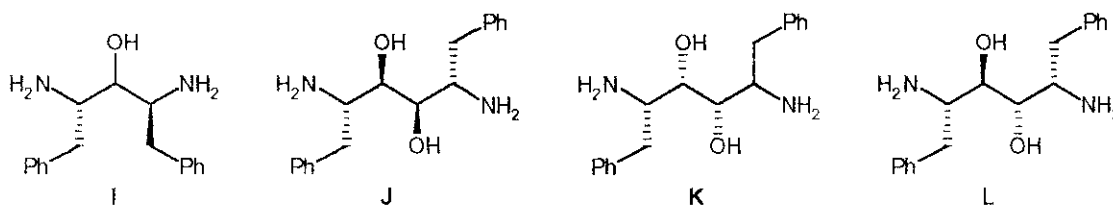
-Esquema 19-

El sistema análogo de imidazolidin-4-ona derivado de diferentes aminoácidos, fue introducido, al igual que el anterior, por Seebach⁴⁴, consiguiéndose muy buenos rendimientos y excelentes excesos diastereoméricos, tanto en procesos de alquilación, como en reacciones de tipo aldólico⁴⁵. Con este sistema, la quiralidad del centro *N,N*-acetálico se transfiere con inversión -ataque *anti*- a la posición α del α -aminoácido original -Esquema 20-.



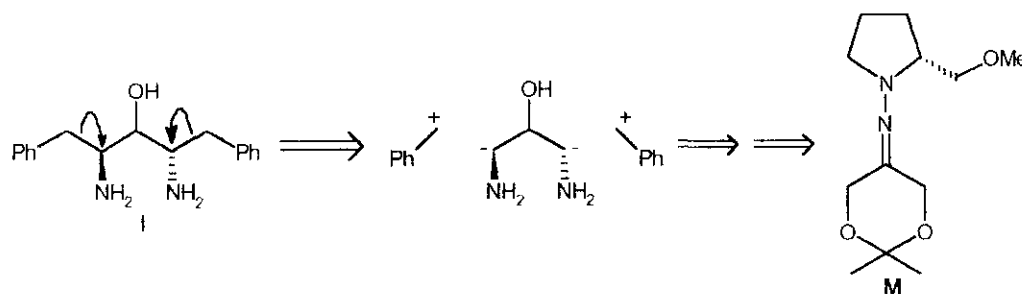
-Esquema 20-

La metodología aldólica junto con otras estrategias específicas han servido para desarrollar las síntesis diastereo- y enantioselectivas de inhibidores de proteasas. Algunas tienen simetría C_2 o pseudo- C_2 y mimetizan el centro activo de las HIV-proteasas, responsables de la mutagénesis del retrovirus HIV-1 y HIV-2 que originan el SIDA. Así, Kempf *et al.*⁴⁶ han descrito algunas rutas sintéticas para los derivados (I) a (L) y han verificado estudios sistemáticos de correlación estructura-actividad en estos compuestos y oligopéptidos derivados, que han dado resultados prometedores.



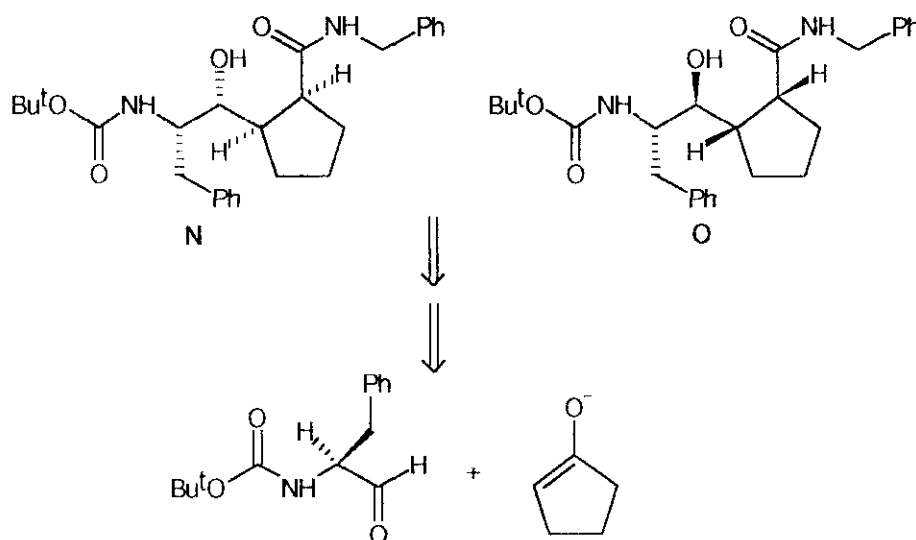
Una metodología concreta utilizada por Enders *et al.*⁴⁷ para la síntesis de oligopéptidos derivados de (I) es aquella que se basa en la dibencilación diastereoselectiva de

un equivalente sintético de la unidad de 1,3-diamino-2-propanol, la hidrazona quiral (**M**) -Esquema 21-



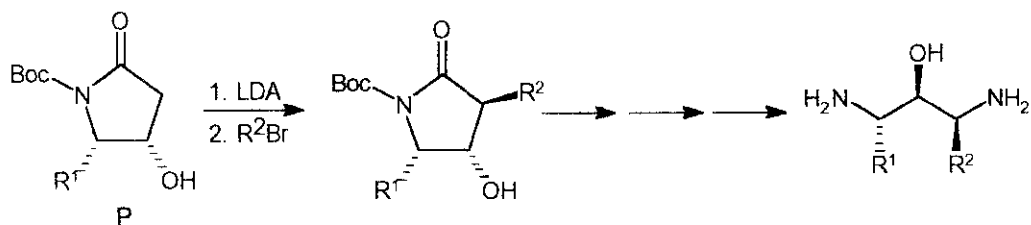
-Esquema 21-

Algunos derivados hidroxietilénicos, isómeros de los estados de transición de la hidrólisis catalizada por HIV-proteasas, se han sintetizado por numerosas rutas⁴⁸. Los derivados ciclopentánicos tales como (**N**) y (**O**) -Esquema 22- se han obtenido por condensación aldólica del aldehído derivado de la L-N-Boc-fenilalanina y ciclopentanona (enolato)⁴⁹



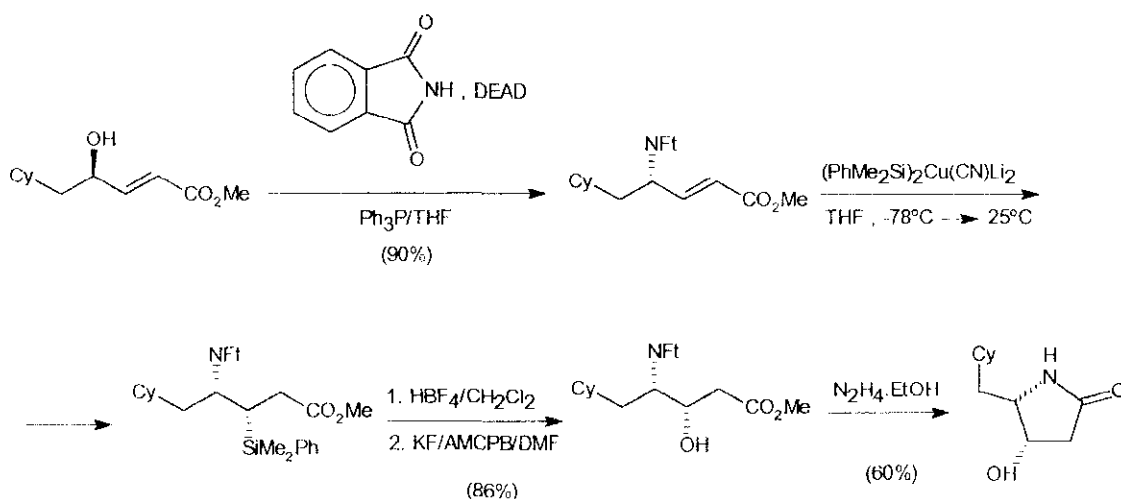
-Esquema 22-

La unidad de 1,3-diamino-2-propanol y su quirón de simetría C_2 -tipo (**I**)- ha sido recientemente conseguido por Wittenberger *et al.*⁵⁰, por alquilación del dianión derivado de *trans*-4-hidroxipirrolidin-2-onas 5-alkilsustituidas (compuesto (**P**) -Esquema 23-). Estos precursores fueron preparados a partir de la L- β -fenilalanina y el ácido de Meldrum, utilizando el método de Jouin y Castro⁵¹.



-Esquema 23-

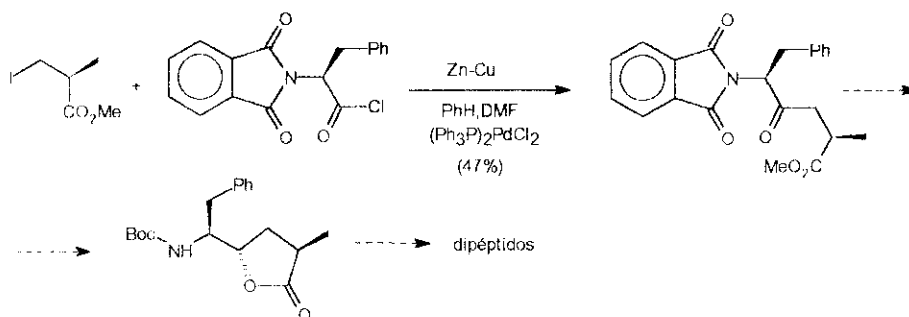
Los derivados de tipo (P) son análogos de la *estatina*⁵² y han sido también desarrollados mediante el protocolo descrito en el esquema 24⁵³.



-Esquema 24-

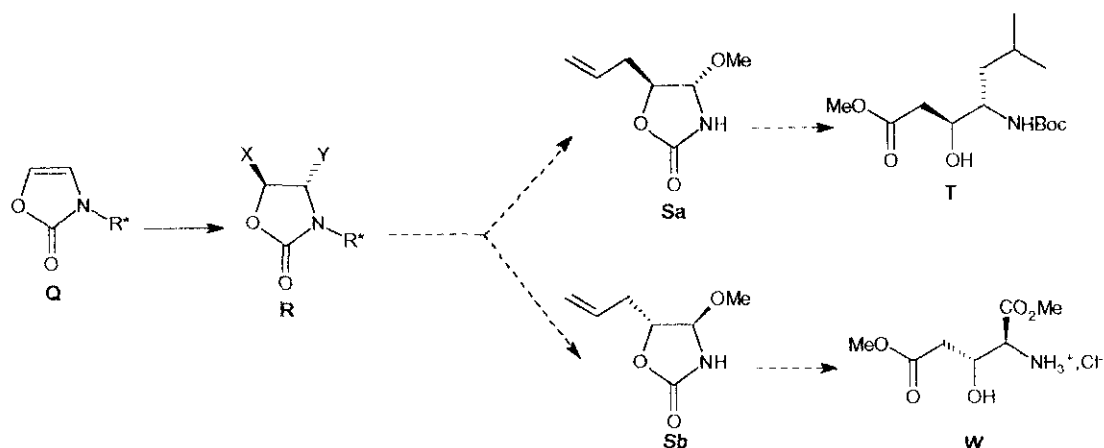
Klutchko *et al.*⁵⁴ han sintetizado otros derivados análogos del tipo (P) -Esquema 23-.

Algunos derivados hidroxietilénicos isómeros del centro activo de HIV-proteasas se han sintetizado por una reacción de acoplamiento del (2S)-2-metil-3-yodo-propionato de metilo y el *N*-ftaloimido derivado de la L-fenilalanina (cloruro) según se recoge en el esquema 25⁵⁵.



-Esquema 25-

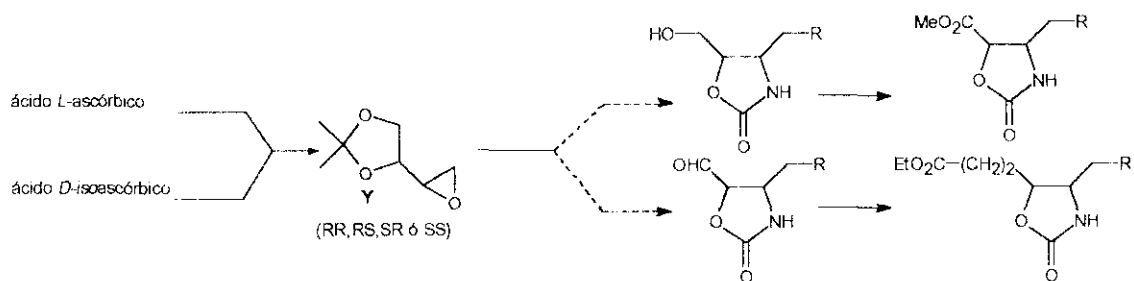
Recientemente Kunieda *et al.*^{2,56} han desarrollado sintones quirales de tipo (**R**) -Esquema 26-, a partir de 2(3H)oxazolonas (**Q**), para resolver la síntesis de (3S,4S)-*N*-Boc-estatina (**T**) y del éster metílico de ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-glutárico (**W**), componentes de los inhibidores enzimáticos *pepstatina* y *bestatina*, respectivamente.



-Esquema 26-

La regioselectividad de la adición electrófila (X= Br, Cl, PhSe; Y= OMe) o la inserción catalizada por el complejo dicloro-*tris*-trifenilfosfina Ru(II) de tetrahalometanos (XCl₃C) a las 2(3H)oxazolonas quirales (**Q**)⁵⁶, permite el control estructural de la síntesis de muchas moléculas complejas, relacionadas con (**T**) ó (**W**). El control estereoquímico de la adición y la utilización de métodos conocidos de transfuncionalización y de formación de enlaces C-C con inversión y/o retención de la configuración estereoquímica⁵⁷, hacen de este método, un importante protocolo para la síntesis de derivados polifuncionalizados que contienen la unidad *treo*- o *eritro*-β-aminoetanol.

En relación con la importancia sintética de los intermedios 4,5-disustituídos del sistema de oxazolidin-2-ona, se ha seguido el acceso a esta ruta principal por diferentes vías. Una de ellas supone la utilización del sintón quiral procedente del ácido L-ascórbico y D-isoascórbico, el intermedio (**Y**) -Esquema 27- con una estereoquímica definida. El ataque por C-nucleófilos, seguido de sustitución con azida sódica, permite la obtención de *eritro*- y *treo*- derivados de β-aminoetanol⁵⁸.



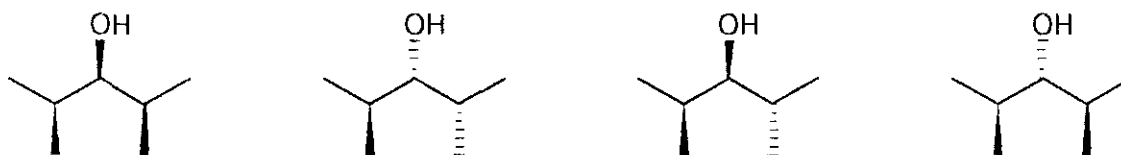
-Esquema 27-

2.4.2. ESTUDIO DE LA REACCIÓN ALDÓLICA ESTEREOSELECTIVA.

2.4.2.1. INTRODUCCIÓN: GENERALIDADES.

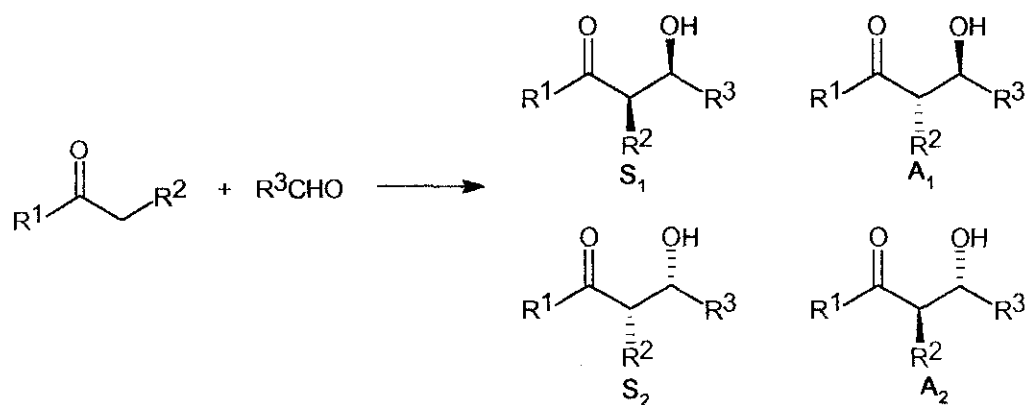
En los últimos quince años ha surgido un enorme avance en la Química Orgánica preparativa que ha venido marcada por el logro de moléculas como la *eritronolida B* y la *rifamicina S*, caracterizadas por un gran número de centros estereogénicos adyacentes y la síntesis de aminoácidos no proteínogénicos para la constitución de péptidos con diferentes actividades⁵⁹. Aun cuando el químico orgánico ha estado interesado en estos compuestos desde hace muchos años, sólo la evolución de las técnicas analíticas de separación -HPLC (fase reversa)-, y de asignación y caracterización estructural -espectrometría de masas (FAB), cromatografía de fase estacionaria quiral para la asignación de configuraciones absolutas, las técnicas bidimensionales de resonancia magnética nuclear de alto campo de ^1H y ^{13}C , etc- ha permitido acometer síntesis de tal envergadura y el aislamiento y caracterización de muchos metabolitos secundarios de microorganismos, algas e invertebrados marinos.

En la última década, numerosos grupos de investigación, como los dirigidos por Evans, Heatcock, Masamune, Mukaiyama, Reetz, Hoffmann y Escolastico entre otros, han desarrollado distintas metodologías para la síntesis estereoselectiva de moléculas acíclicas con triadas de centros estereogénicos como los representados en el esquema 28 y sus correspondientes configuraciones enantioméricas.



-Esquema 28-

Una de las vías más clásicas para la formación de un nuevo enlace C-C es la reacción aldólica -Esquema 29-. Para tener un control estereoselectivo total de la reacción, deben dominarse los diferentes niveles de selectividad, es decir, la diastereoselectividad -control de la formación de isómeros *sin-anti* (*S* vs. *A*)- y la enantioselectividad -control absoluto sobre la estereoquímica (*S*₁ vs. *S*₂ o *A*₁ vs. *A*₂)-.



-Esquema 29-

Ambos tipos de control deben permitir la obtención mayoritaria de uno de ellos frente a la totalidad de estereoisómeros posibles. Este número variará en función de la naturaleza de R^1 y R^3 , pudiendo darse los siguientes casos:

1. Reacción entre un enolato α -no sustituido y un compuesto carbonílico proquiral. $R^2=H$ (2 enantiómeros).
2. Reacción entre un enolato α -sustituido (proquiral) y un compuesto carbonílico proquiral (2 racematos diastereoméricos: 4 estereoisómeros -Esquema 29-).
3. Reacción entre un enolato α -sustituido (proquiral) con un compuesto carbonílico quiral, o bien, entre un enolato quiral α -sustituido y un aldehído proquiral (tres centros estereogénicos= 2^3 estereoisómeros: 4 racematos diastereoméricos).
4. Reacción entre un enolato quiral y un compuesto carbonílico quiral (cuatro centros estereogénicos= 2^4 estereoisómeros: 8 racematos diastereoméricos).

Una revisión de la literatura nos muestra una situación muy confusa respecto a la designación de la diastereoselectividad o configuración relativa de las secuencias quirales.

En este trabajo hemos adoptado la nomenclatura *sin-anti* propuesta por Masamune⁶⁰. Cuando la molécula que tiene átomos de hidrógeno en los centros quirales sitúa los grupos de

interés OH y R² del mismo lado se denotará como *sin* y si los presenta del lado opuesto como *anti* en la conformación en zig-zag utilizada en el esquema 29.

Si los átomos de carbono quirales son tetrasustituídos, esta denominación no es útil y recurriremos a la nomenclatura *re-re/si-si*⁶¹ que marca la diastereoselectividad de la aproximación de las caras *re* o *si* de los grupos funcionales de los reactantes, o la notación introducida por Seebach *lk/ul* (*like/unlike*)⁶². Esta última supone prefijar la homoquiralidad presente en los reactivos y el topismo *re/si* que refiere la proquiralidad de los mismos. Así, si la aproximación se produce a partir de dos caras con igual descriptor, por ejemplo ambas *Re* o ambas *Si*, la formación del correspondiente enlace se denotará como *like* (*lk*); y por el contrario si los descriptores son diferentes (*Re* y *Si* ó *Si* y *Re*) la aproximación será *unlike* (*ul*). La configuración relativa de los centros quirales en el producto resultante será *like* (*l*) para los pares RR y SS, y *unlike* (*u*) para los pares RS y SR. De este modo, una relación 1,2-*like*-2,3-*unlike*-3,4-*like* designa, por ejemplo, la diastereoselectividad de una reacción aldólica entre un enolato α -sustituído quiral y un compuesto carbonílico quiral (caso 4). En este ejemplo, si el átomo de carbono 1 del producto deriva de un centro quiral en el reactivo, de configuración R y el nuevo enlace se configura a partir de la cara *re* correspondiente, del mismo, la relación 1,2 se denomina *like*. Si el nuevo centro quiral 3 se forma a partir de la cara *si* del grupo funcional del segundo reactivo, la relación 2,3 es *unlike*. Por último, si la configuración del carbono 4 está presente en el segundo reactivo como S, la relación 3,4 se denomina *like*.

2.4.2.2. CONTROL DIASTEREOSELECTIVO DE LA REACCIÓN ALDÓLICA.

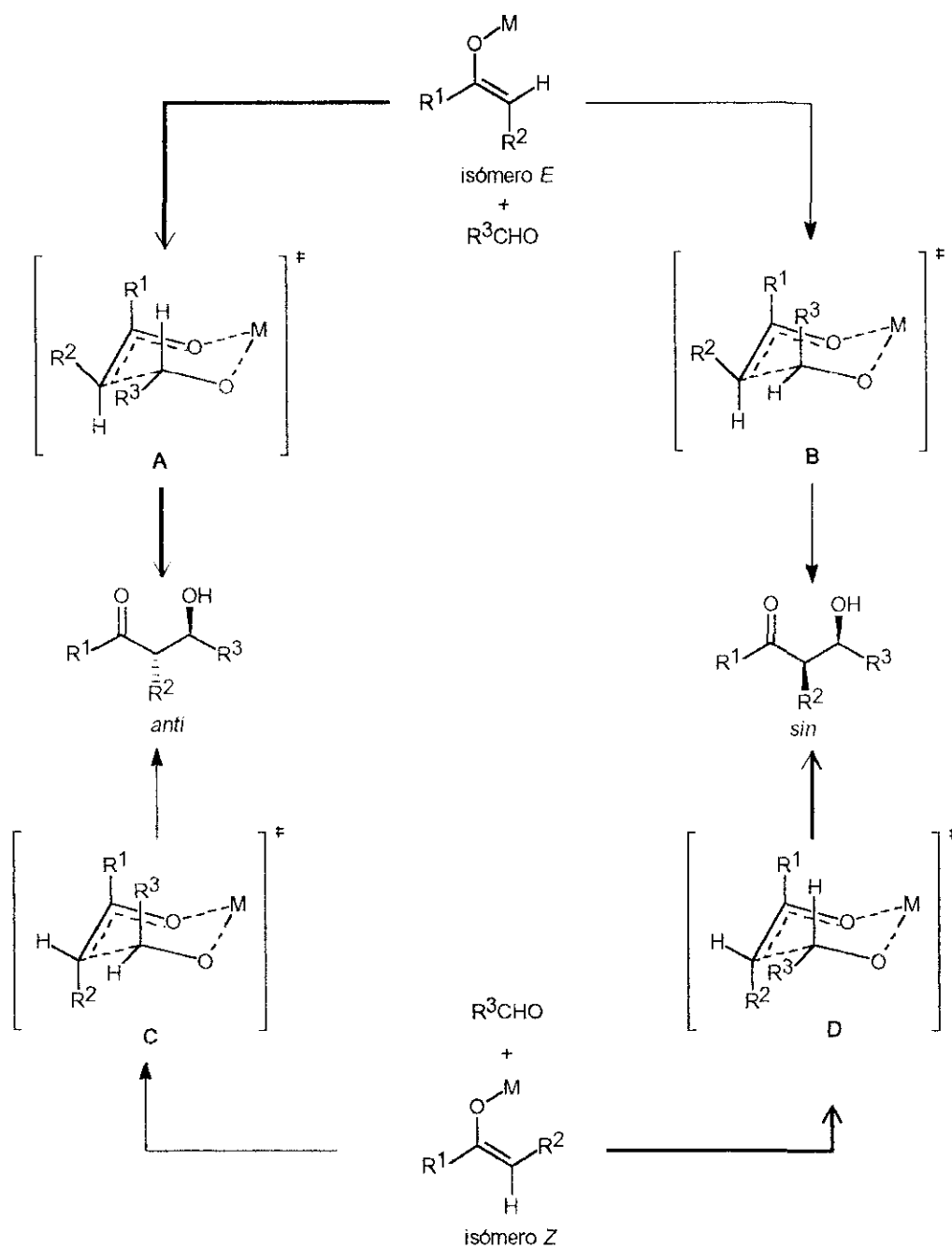
La reacción aldólica es un proceso reversible, por lo que puede operarse en condiciones de control cinético o termodinámico para controlar la diastereoselectividad de los productos (relación *sin/anti*).

En condiciones de control cinético se puede modular esta diastereoselectividad en función de la configuración Z/E del enolato, la naturaleza del metal y la configuración de los reactivos quirales que pueden inducir la aproximación diastereoselectiva de los mismos y, en consecuencia, la configuración relativa de los centros estereogénicos en el producto.

En presencia de enolatos metálicos de Li, Mg, Zn, y BR₂, se ha propuesto un estado de transición por Zimmerman y Traxler⁶³ que supone la complejación del metal por el enolato y el grupo carbonilo a través de una conformación rígida de pseudo-silla ciclohexánica. A partir de este modelo, y para la condensación de ácido fenilacético y benzaldehído se ha podido

justificar la diastereoselectividad observada: *sin*-aldoles (a partir del *Z* enolatos) y *anti*-aldoles (a partir de *E* enolatos) (Esquema 30).

Heathcock⁶⁴, y Evans⁶⁵ justifican la influencia de la configuración del enolato (*Z* o *E*) sobre la estereoquímica de los productos cinéticos de la reacción aldólica mediante el modelo de ET^\ddagger propuesto por Zimmerman. Como se muestra en el esquema 30 a partir de cada enolato diastereomérico *Z* o *E* pueden seguirse dos vías de reacción paralelas. Los ET^\ddagger **A** y **D** en el esquema serán menos energéticos que los **B** y **C**, respectivamente, de ahí que se forme mayoritariamente el aldol *sin*, desde el isómero *Z* y el *anti*, desde el *E*.

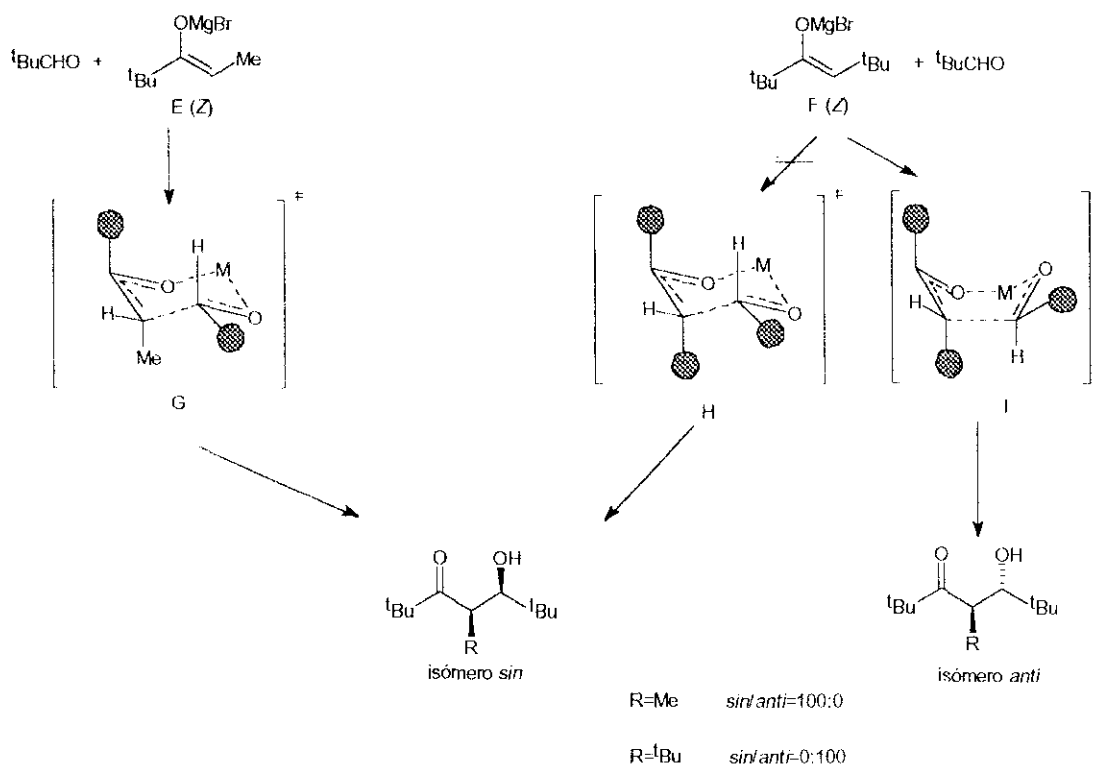


-Esquema 30-

Este modelo justifica gran parte de otros resultados experimentales observado:

- La selectividad mencionada aumenta al aumentar el tamaño de R^1 .
- Las mayores selectividades observadas se producen con enolatos de boro (estados de transición más compactos por el mayor carácter covalente del enlace O-B).

No obstante, existen resultados estereoquímicos que contradicen la generalización explicada a través de los ET \neq de tipo de pseudosilla ciclohexánica. Esto es, en ocasiones, se ha observado que los dos enolatos originan *anti*-aldóles. Por ello, algunos autores como Evans^{65a} no excluyen la posible existencia de estados de transición de tipo bote, al amparo de los resultados obtenidos en la reacción de pivaldehído y los enolatos de Mg **E** y **F** (Esquema 31)



-Esquema 31-

2.4.2.3. CONTROL ENANTIOSELECTIVO DE LA REACCIÓN ALDÓLICA.

A continuación se comentarán los procedimientos existentes para conseguir el control enantioselectivo de la reacción aldólica, *S1* vs. *S2*, *A1* vs. *A2* (Esquema 29). Para discriminar entre las dos caras enantiotópicas de los reactivos, se requiere un agente inductor de la quiralidad. El caso al que vamos a referirnos es la reacción entre un aldehído (o cetona) quiral

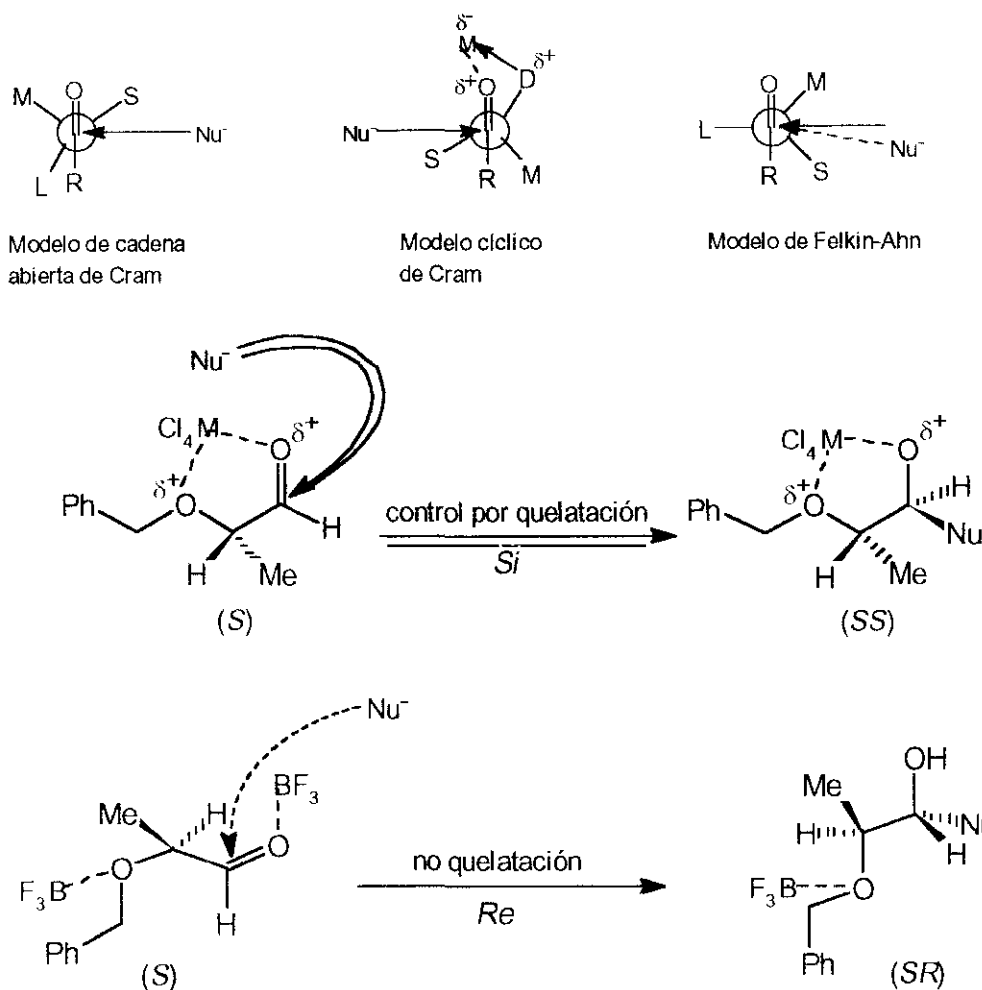
con un enolato quiral, pues incide en la discusión de los resultados que se presentan en esta Memoria.

Las dos caras de un compuesto carbonílico que posee un centro quiral son diastereotópicas, por lo que su reacción con enolatos dará lugar a diastereómeros en proporciones distintas.

La inducción asimétrica observada en las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos quirales ha sido extensamente analizada según diferentes modelos. El modelo de cadena abierta de Cram⁶⁶ define el sentido de la inducción a partir de la conformación reactiva representada en el esquema 32, donde L, M y S significan la gradación de tamaño de los sustituyentes del centro quiral -grande, mediano, pequeño, respectivamente-. Según esto, el ataque relativamente menos impedido -ET[≠] menos energético- será el flanqueado por el grupo S, de lo que se derivará una diastereoselectividad que en gran número de casos ha sido contrastada con éxito.

Posteriormente a la aparición del modelo de cadena abierta de Cram y de las variantes introducidas por este autor para compuestos carbonílicos α -quirales, con sustituyentes dadores (e.g. NMe₂, OMe, etc.) -modelo cíclico de Cram⁶⁷-, Felkin²¹ sugirió que la conformación reactiva -aquella que origina el estado de transición menos energético- no es la definida por Cram, sino la que sitúa el grupo más voluminoso en posición ortogonal al grupo carbonilo y, por lo tanto, en una disposición antiperiplanar respecto a la dirección del ataque. La aplicación por N. T. Ahn²² de métodos *ab initio* al estudio de este modelo, ha conducido a la aceptación generalizada del mismo. En él se acepta que la dirección de ataque del nucleófilo puede estar desviada de la ortogonalidad *vs.* el grupo carbonilo por razones electrónicas y estéricas -Esquema 32-⁶⁸.

Por otra parte, la aceptación de un modelo de quelatación⁶⁹, semejante al propuesto por Cram -modelo cíclico de Cram⁶⁷- como una alternativa que predice resultados estereoquímicos opuestos al de "no quelatación"⁷⁰ -Esquema 32-, ha sido extensamente reconocida mediante el análisis de gran número de resultados experimentales que afectan, tanto a la variación del sustituyente quiral, como a la del contraión metálico que define la identidad del nucleófilo.



-Esquema 32-

Los mejores resultados de inducción asimétrica, a partir de aldehídos o cetonas quirales, se obtienen cuando estos pueden ejercer un control de quelatación.

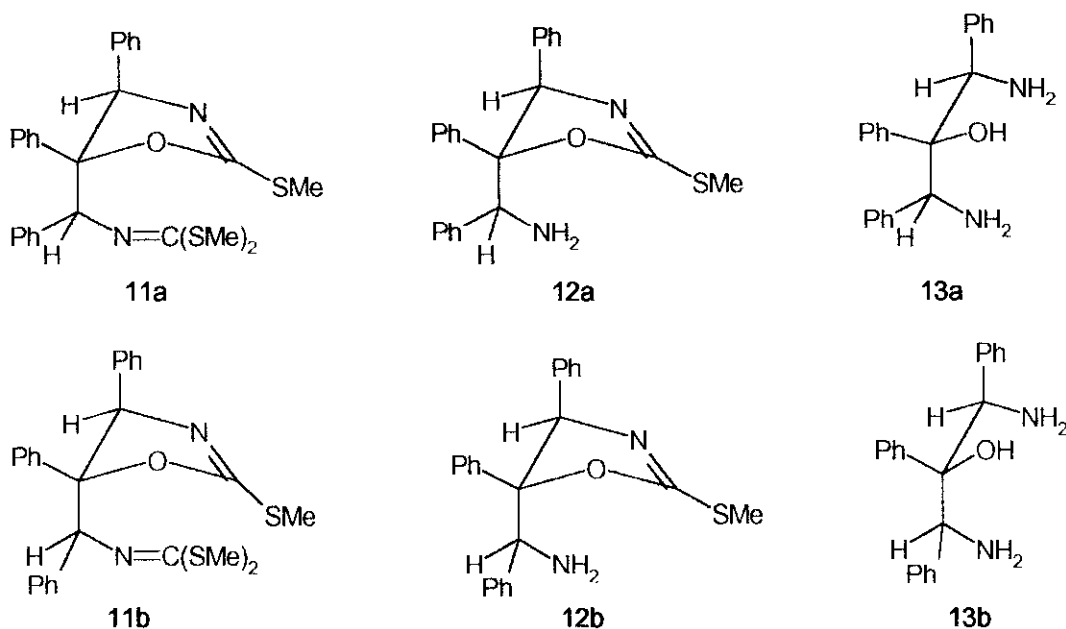
Por otra parte la reacción entre un compuesto carbonílico aquiral y un enolato quiral es la estrategia más utilizada para controlar la estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos. Principalmente existen tres técnicas:

1. El auxiliar quiral se enlaza covalentemente al enolato (por ejemplo, enolatos derivados de ésteres quirales⁷¹, amidas⁷² e imidas quirales⁷³ y azaenolatos quirales⁷⁴).
2. Presencia de átomos metálicos como centros estereogénicos^{75a}.
3. Utilización de ligandos quirales unidos al metal^{75b}.

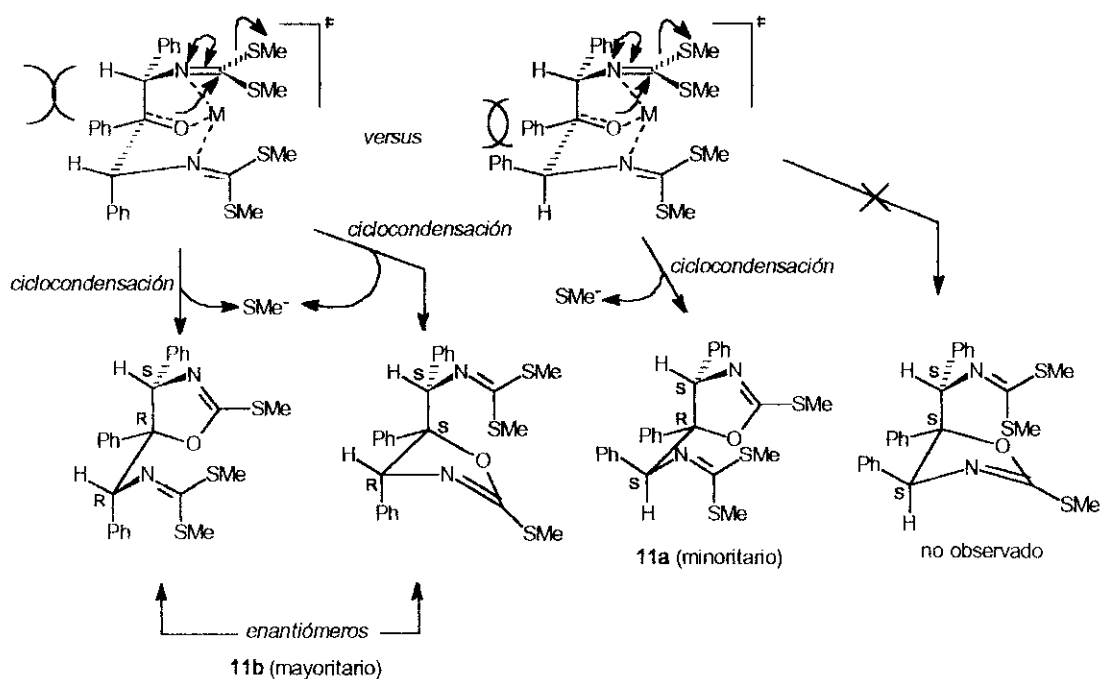
Por razones de brevedad y porque ninguna de estas estrategias puede ser contrastada con la elegida en este trabajo, sólo nos hemos limitado a mencionarlas en referencia a los trabajos originales y/o revisiones más significativas. No obstante, algunos ejemplos representativos de las citadas estrategias se han expuesto en la sección precedente -sec. 2.4.1.-.

2.4.3. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE LA UNIDAD DE 1,3-DIAMINO-2-PROPANOL. SÍNTESIS DE *d,l* Y *meso*-1,3-DIAMINO-1,2,3-TRIFENIL-2-PROPANOL (13a y 13b).

En el apartado 3.5. y 3.6. de esta Memoria se describe por vez primera la síntesis de 5-{*N*-[bis(metiltio)metilen]}aminobencil-4,5-difenil-4,5-dihidro-2-metiltiooxazoles (**11a** y **11b**), así como los derivados de éstos por hidrólisis oxidativa, los 5-aminobencil-4,5-difenil-4,5-dihidro-2-metiltiooxazoles (**12a** y **12b**) y los 1,3-diamino-1,2,3-trifenil-2-propanoles (**13a** y **13b**).



Por otra parte, en el apartado 2.2. se refiere la formación de **11a** y **11b** en la reacción de benzoilación del *N*-benciliminoditiocarbonato de dimetilo (**2f**) con *t*-BuOK/THF, y se discute este resultado tanto a un nivel estructural, como estereoquímico. El exceso diastereomérico observado (**11a:11b** = 1:2.5) resulta del control cinético de la reacción entre el carbanión azaalílico derivado de **2f** y la cetona quiral (**2l**), en una aproximación *si-si/re-re* vs. *si-re/re-si* -Esquema 9-. La diastereoselectividad facial en la cetona **2l**, viene determinada por la particular constitución del centro inductor, el cual posee un átomo de nitrógeno que puede asistir la quelatación del metal y posibilita el ataque concomitante (Esquema 33) del átomo de oxígeno, para originar la 2-oxazolina. Además, el centro inductor posee un resto fenilo que por efectos estéricos y/o polares se dispone en *anti* vs. el ataque del nucleófilo según el modelo de Felkin-Ahn referido -Esquema 33-⁷⁶.



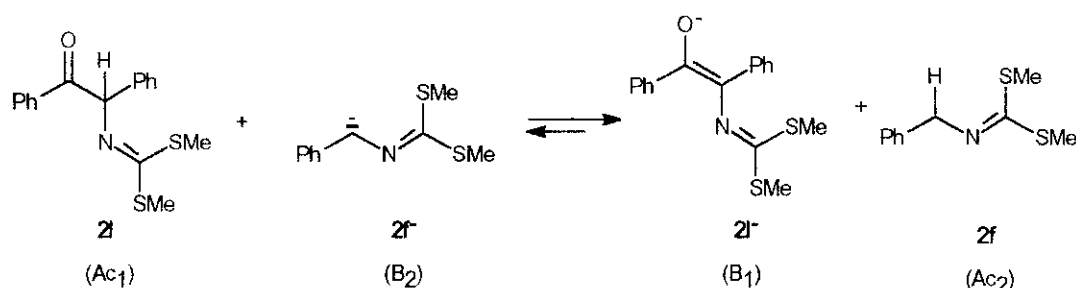
Según esto la diferencia de contenidos energéticos de los ET^{\neq} conducentes a **11a** (presenta una interacción diferencial (Ph-H) 1-3 pseudoaxial) y **11b**, podría justificar la diastereoselectividad observada en la formación de las 2-oxazolinas. El hecho de que los dos centros estereogénicos del anillo en las 2-oxazolinas diastereoméricas, posean idéntica configuración relativa (SR/RS), justifica este análisis teórico (sec. 2.5.1.). Esto, unido a que en ningún caso hemos aislado los posibles alcoholes intermedios, hace suponer que el ataque del nucleófilo es concomitante (mejor que sucesivo) con la ciclación intramolecular a través del resto bis(metiltio)metilnamino de la cetona y no el del propio enolato (Esquema 33).

La hidrólisis oxidativa, con ácido per fórmico de **11a** y **11b** conduce a las mezclas correspondientes de derivados **12** y **13** que pudieron ser caracterizados satisfactoriamente a partir de los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN según se discute en la sección 2.5.1..

Desde el punto de vista práctico esto tiene una gran importancia ya que este tipo de sistemas (*N*-(2-oxoetil)iminoditiocarbonatos de dimetilo) o relacionados (isonitrilos análogos), pueden conducir a la síntesis diastereoselectiva de 1,3-diamino-2-propanoles mediante un control de quelatación.

No obstante, conviene indicar que la ciclocondensación inducida por ataque del nucleófilo está limitada por la extensión del proceso de ciclación intramolecular de **2i**-conducente al oxazol **4e** -Esquema 9-. Por otra parte, cuando se lleva a cabo la reacción a partir de la cetona **2i**, obtenida según se indica en la sección 3.2.14, y **2f**, en *terc*-butóxido

potásico-tetrahidrofurano, el equilibrio ácido base -Esquema 34- es rápido y se desplaza extensivamente hacia la forma **2I** (rojo intenso) con evolución parcial al oxazol (rend. max:31%).



-Esquema 34-

La adición inversa de los reactivos (**2f** sobre **2I** y una relación $[\mathbf{2f}]/[\mathbf{2I}] > 2:1$ a -78°C), seguida de agitación a temperatura ambiente durante doce horas, reproduce prácticamente los resultados de la reacción descrita en 2.1. (40% de **11a/11b**; 22% de **4e** y 38% de **2I**). En la actualidad se está llevando a cabo en nuestro grupo de trabajo un estudio sistemático de los nucleófilos y sistemas base/disolvente que proporcionan mejores rendimientos en la formación de aductos y/o productos de derivación a 2-oxazolinás.

Por nuestra parte, hemos aplicado esta metodología a sistemas no enolizables de *N*-(2-oxoetil)iminoditiocarbonatos de dimetilo con etoxicarbonilmetilisonitrilo α -metalado, en las condiciones de reacción y con los resultados que se recogen en la sección 2.4.4..

2.4.4. ESTEREOQUÍMICA DE LAS REACCIONES DE ADICIÓN DE ISONITRILOS α -METALADOS Y *N*-(2-OXOETIL) DERIVADOS DE IMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO.

Las reacciones de adición de los *N*-[(1-acil-1-etoxicarbonil)etil]iminoditiocarbonatos de dimetilo **4b**, **4c** y **4d** e isocianoacetato de etilo con el sistema alcóxido metálico/alcohol -Esquema 35- dan lugar a mezclas de productos: **15**, **16** y **17** respectivamente, **2k** y el éster originado en la fragmentación de **4** por el ataque del alcóxido/nucleófilo.

Estos resultados han sido cuantificados por $^1\text{H-RMN}$ y se recogen en la Tabla 8.

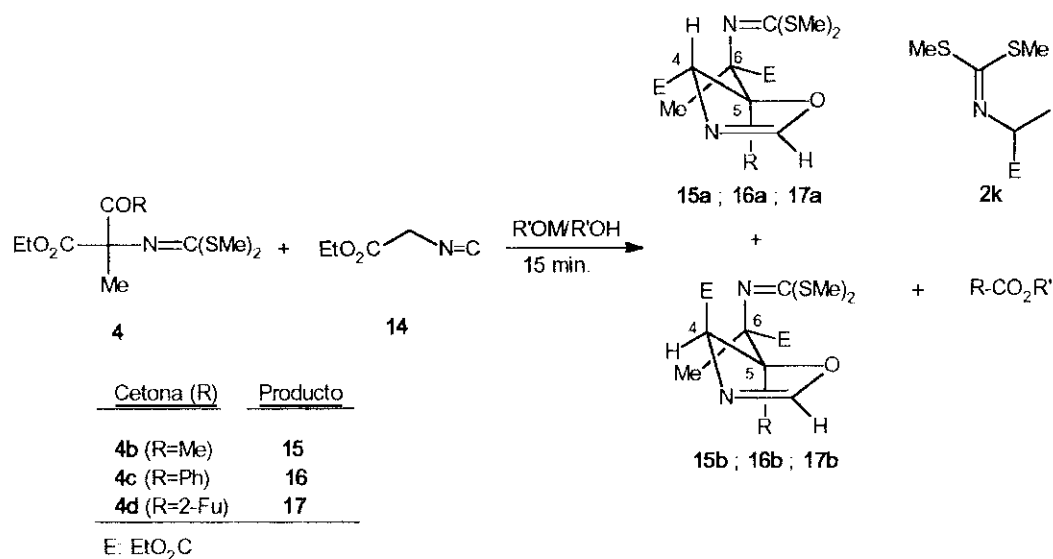
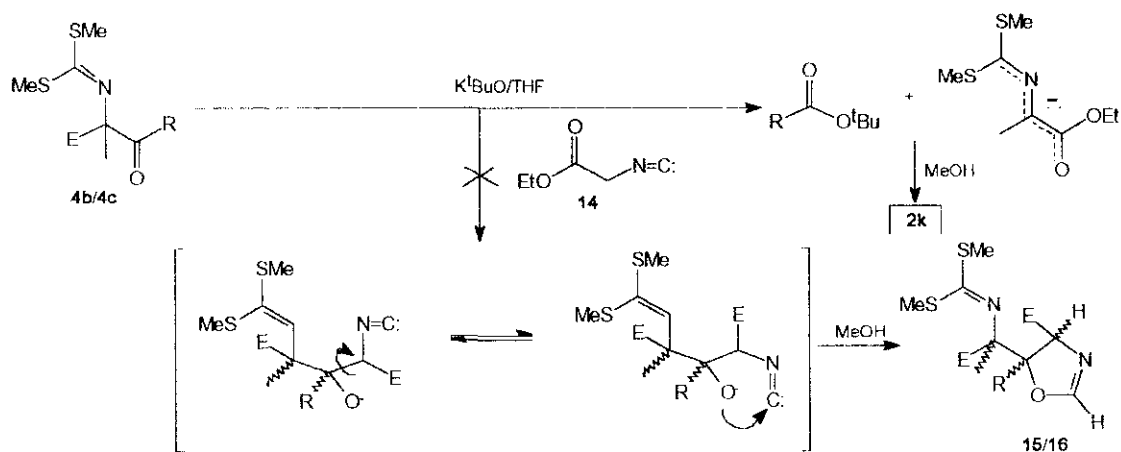


Tabla 8. Reacción de isocianoacetato de etilo con cetonas **4** -Esquema 35- en medio prótico R'OM/R'OH.

Entrada	Cetona ^a	R'OM/R'OH	T(°C)	2k/oxazolinas	a:[4S,5S,6R]/b:[4R,5S,6R]
1	4b	^t BuOLi/ ^t BuOH	25	45:55	50:50
2	4b	MeOLi/MeOH	25	37:63	66:34
3	4b	^t BuOK/ ^t BuOH	25	45:55	59:41
4	4b	MeOK/MeOH	25	13:87	84:16
5	4b	EtOK/EtOH	0	10:90	84:16
6	4b	EtONa/EtOH	-23	16:84	82:18
7	4b	EtONa/EtOH	0	5:95	80:20
8	4b	EtONa/EtOH	25	5:95	80:20
9	4b	EtOTf/EtOH	25	18:82	83:17
10	4c	EtOK/EtOH	25	9:91	90:10
11	4d	EtOK/EtOH	20	20:80	88:12
12	4d	ⁱ PrOLi/ ⁱ PrOH	20	15:85	70:30

^a La conversión de la cetona fue total en las condiciones indicadas.

En sucesivos intentos de llevar a cabo las reacciones de adición del isocianoacetato de etilo α -metalado a los compuestos **4b** y **4c** con *tert*-butóxido potásico en tetrahidrofurano anhidro, no se ha conseguido el aislamiento de las 2-oxazolininas esperadas sino del éster etílico de la *N*-bis(metilthio)metilalanina (**2k**), posiblemente por la baja energía de activación de la reacción *retro*-Claisen que conduce al enolato estable **2k** -Esquema 36-



-Esquema 36-

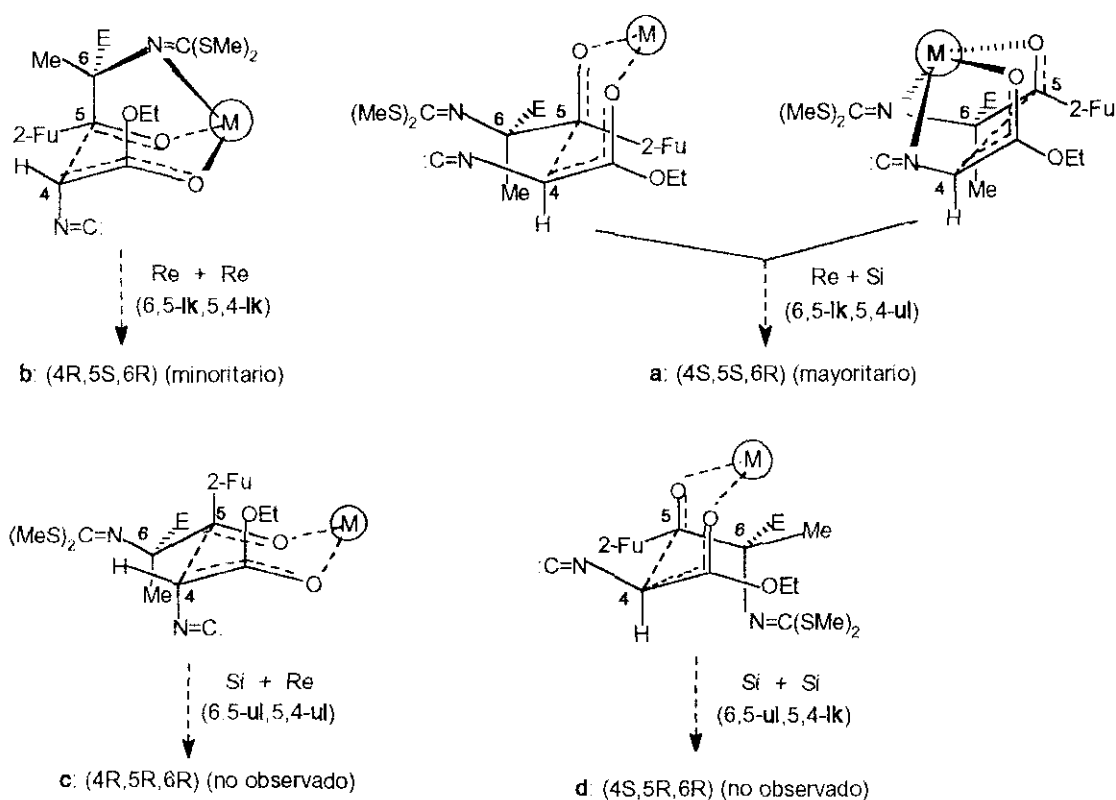
Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo tratando mezclas equimolares de compuesto **4b**, **4c** ó **4d** e isocianoacetato de etilo con alcóxidos metálicos en alcohol (Esquema 35; Tabla 8), se inhibe extensivamente la reacción *retro*-Claisen conducente a **2k** y tiene lugar la formación de 2-oxazolinas diastereoméricas. La relación **2k**/oxazolinas apenas se modifica con la variación de la naturaleza del alcóxido cuando éste es un derivado de litio (entradas 1 y 2 en la Tabla 8) pero sí lo hace cuando éste es un derivado de potasio (entradas 3, 4 y 5 en la Tabla 8). Por otra parte, el aumento de la temperatura (entradas 6 a 8, Tabla 8), favorece relativamente el curso de la reacción conducente a las 2-oxazolinas. Esto es indicativo de que la energía de activación de este proceso es algo más grande que la del proceso competitivo de *retro*-Claisen. No obstante, el factor de concentraciones relativas de uno y otro nucleófilo $[\text{R}'\text{O}^-]$ vs. $[\mathbf{14}]$ debe ser responsable de la formación preferente de 2-oxazolinas. En todos los casos puede afirmarse que el control cinético es operativo por interpretación de los resultados de dos experimentos paralelos. Por un lado, la mezcla de 2-oxazolinas **15a** y **15b** (a/b:66/34) aisladas del crudo de reacción referido en la Tabla 8 (entrada 2), fue sometida a las condiciones de reacción indicadas en la entrada 4, con MeOK/CD₃OD, durante treinta minutos. Al cabo de este tiempo, el crudo fue analizado, después de evaporar el disolvente, por ¹H-RMN. Así pudo observarse que en estas condiciones la reacción no es reversible pues no se detectan productos de fragmentación (retroaldólica sobre el aducto y/o *retro*-Claisen sobre **4b**). Además tampoco se observa epimerización ya que se mide la misma relación **15a/15b** que inicialmente tenía la mezcla, y no se advierte incorporación de deuterio en el carbono 4 de una y otra oxazolina.

Por otra parte, de los cuatro posibles diastereómeros que pueden esperarse para las estructuras **15**, **16** y **17**, sólo se han obtenido dos de ellos. La asignación configuracional, que sólo fue posible por difracción de rayos X en el caso de **17a**, se ha llevado a cabo en todos los casos a partir de los resultados obtenidos de experimentos NOE, interpretadas sobre la base del análisis conformacional -ver sección 2.5.2.-.

De esta forma puede indicarse aquí que el diastereómero mayoritario (**a**) es la oxazolina de configuración relativa: 4S,5S,6R y el minoritario (**b**) la oxazolina de configuración relativa: 4R,5S,6R.

En todos los casos y según esto, ambas oxazolinas son epímeras en el átomo de carbono 4. Este hecho es determinante para inferir el curso estereoquímico de la reacción.

En efecto, si admitimos* que la especie atacante es el *Z*-enolato derivado de **14**, cabe formular cuatro posibles estados de transición conducentes a sendos estereoisómeros (Esquema 37 -referido a R=2-Fu para poder concretar la nomenclatura-).



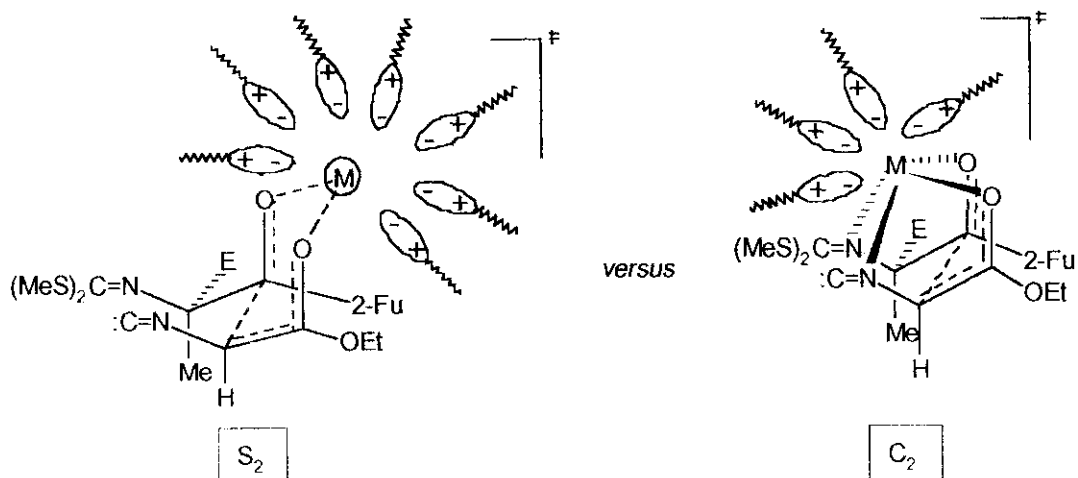
Esquema 37

* El espectro de protón ¹H-RMN de la disolución de Na en CD₃OD, cuando se añade **14**, da lugar a una única señal δ: 5.30 ppm para el protón vinílico del enolato del *N*-(etoxicarbonilmetil)isonitrilo.

Para ello se han seleccionado las conformaciones reactivas de tipo Felkin-Ahn^{21,22} que sitúan el resto etoxicarbonilo (E) en disposición antiperiplanar vs. la dirección de ataque del nucleófilo. De las dos conformaciones posibles, aquella que define la proquiralidad *Re* del grupo carbonilo, es la que sitúa el grupo *N*-[bis(metiltio)metilen]amino más próximo al oxígeno carbonílico. Según el modelo de Felkin el ataque 6,5 *like* debe ser preferido vs. el ataque 6,5 *unlike*. Por otra parte y habida cuenta del elevado exceso diastereomérico observado (modulable en función de la naturaleza del alcóxido metálico) y el control cinético de estos procesos, hemos supuesto un modelo de estado de transición tipo ciclohexánico, de Zimmermann-Traxler⁶³. Si consideramos las conformaciones pseudo-silla correspondientes a los ET[≠] conducentes a "a" y "b" en el esquema 37, no podemos deducir un diferencial energético basado en contribuciones de origen estérico y/o polar que racionalice el sentido y la magnitud de la inducción. Ahora bien, si hacemos participar el posible efecto de quelatación del grupo *N*-[bis(metiltio)metilen]amino, de los dos ET[≠] seleccionados sólo el primero conducente a "b" puede mantener la disposición de tipo *pseudo-silla*, mientras que el segundo deberá adoptar una disposición de tipo *pseudo-bote*. Al hacer esto observamos que este último ET[≠] adquiere una notable estabilización frente a los ya seleccionados o a cualquiera de los otros dos, ya que el metal aparece tetracoordinado. Esta situación es un hecho diferencial muy interesante que podría avalar, no sólo el sentido de la inducción sino otros efectos de las variables de reacción que han sido observados. El hecho de que el exceso diastereomérico aumente cuando lo hace el tamaño del contraión metálico (entradas 2, 4, 8 y 9 de la Tabla 8) parece reconocer esta situación, frente a aquella en la que los átomos de oxígeno de las moléculas de disolvente y de los restos oxigenados de los reactantes pudieran conformar una situación pseudo-silla preferida para los iones más pequeños (centros duros y por lo tanto menos selectivos para la coordinación de ligandos nitrogenados).

Además, la influencia de la naturaleza del medio alcohólico sobre la estereoselectividad no es igual para todos los iones metálicos. Para el catión litio (entradas 1 y 2 de la Tabla 8), el exceso diastereomérico aumenta treinta unidades cuando se pasa de *tert*-butanol a metanol, mientras que para el catión potasio (entradas 3 y 4, Tabla 8), la variación es de cincuenta unidades.

Esta modulación de la estereoselectividad por el disolvente podría venir dada por la participación de los estados de transición S₂ y C₂, conducentes al diastereómero "a", cuya estabilidad relativa dependerá de la naturaleza de las moléculas de solvatación -Esquema 38-



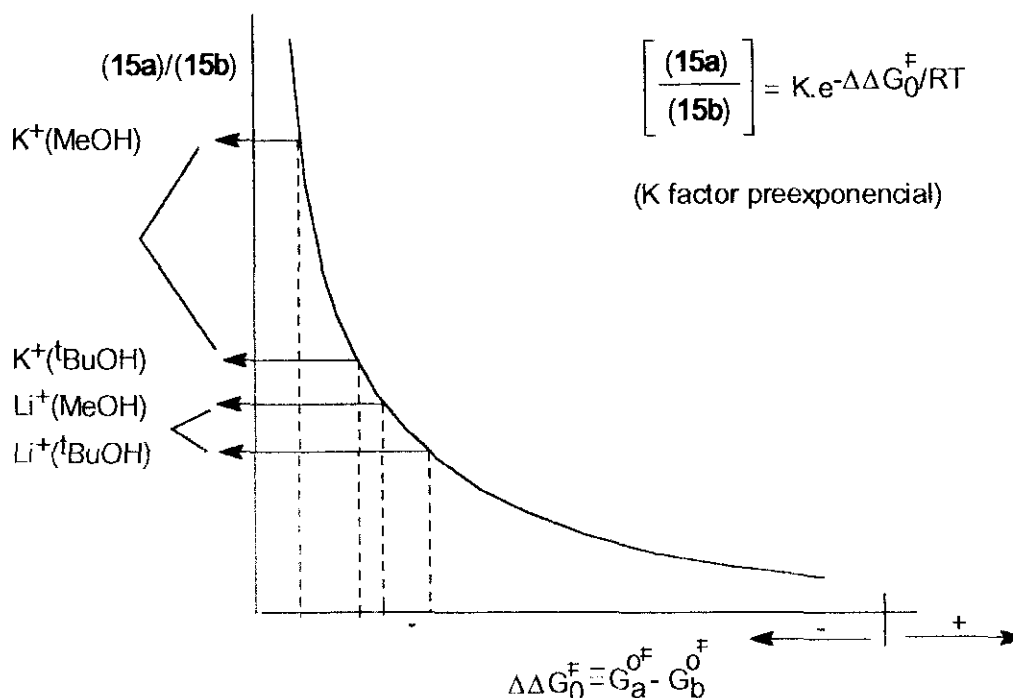
-Esquema 38-

Así, cuando el disolvente es *tert*-butanol, el estado de transición tipo C_2 está relativamente menos estabilizado que cuando es metanol, ya que la tetracoordinación supone un estado de transición muy compacto en el que el impedimento estérico de las moléculas de disolvente que ocupan el primer sector esférico de solvatación, debe ser notable. Esta situación se verá relativamente más aliviada en una disposición pseudo-silla de los reactantes que admite un sector esférico de solvatación de mayor ángulo sólido que en el caso anterior. En consecuencia, la mayor estabilidad de S_2 respecto a C_2 provocará una disminución del exceso diastereomérico, toda vez que los estados de transición competitivos tipo pseudo-silla tienen contenidos energéticos menos diferenciados, según se señaló al comienzo de esta discusión.

Por otra parte, el hecho de que el ión potasio soporte una mayor influencia diferencial que el ión litio, podría explicarse sobre la base de las diferencias energéticas intrínsecas, de los dos estados de transición, uno pseudo-silla (*Re-Re*) y uno pseudo-bote (*Re-Si*) que dan cuenta de la estereoselectividad -Esquema 37, ejemplificado para 2-Fu-. Así, las diferencias deben ser grandes con el ión potasio (catión blando), para el que la coordinación que implica ligandos de tipo "imina" está muy favorecida (la estereoselectividad en el peor de los casos -entrada 3, Tabla 8-, es favorable al estereoisómero **15a**). Por el contrario, con el litio estas diferencias deben ser pequeñas ya que por su mayor dureza se desestabiliza relativamente menos el estado de transición, tipo *pseudo-silla* (*Re-Re*) (la estereoselectividad en el peor de los casos -entrada 1 de la Tabla 8- es 50:50).

Según esto, y dado que la estereoselectividad sigue una ley exponencial con las diferencias de contenido energético de los estados de transición competitivos (Principio de Curtin-Hammett¹¹ - $\Delta\Delta G_0^\ddagger$, Esquema 39), una contribución aditiva que tuviera en cuenta los

aspectos diferenciales de la solvatación, sobre las energías relativas de los complejos activados ($\Delta\Delta G_0^\ddagger$), causaría un efecto sobre la estereoselectividad tanto mayor, cuanto más negativo fuera el $\Delta\Delta G_0^\ddagger$ ($G_b^{\ddagger} \gg G_a^{\ddagger}$)- véase Esquema 39-.



-Esquema 39-

Finalmente, la estereoselectividad apenas varía con la naturaleza alquílica o arílica de R (entradas 5, 10 y 11 de la Tabla 8). De nuevo, la extraestabilización que proporciona la tetracoordinación al complejo activado conducente a "a", hace que no se perturbe apenas la estereoselectividad por otros factores tales como la naturaleza de R.

Según esto, cualquiera que sea el resto R puede modularse la estereoselectividad por efecto de la naturaleza del contraión metálico y/o el disolvente. Estos resultados, que muestran una elevada estereoselectividad diastereofacial en la creación de tres centros asimétricos adyacentes, sientan la base para una síntesis enantioselectiva a partir de *N*-(2-oxoetil)iminoditiocarbonatos de dimetilo homoquirales de las dos oxazolininas derivadas de ácidos 3-alkil-2,4-diamino-3-hidroxíglutáricos ópticamente activos.

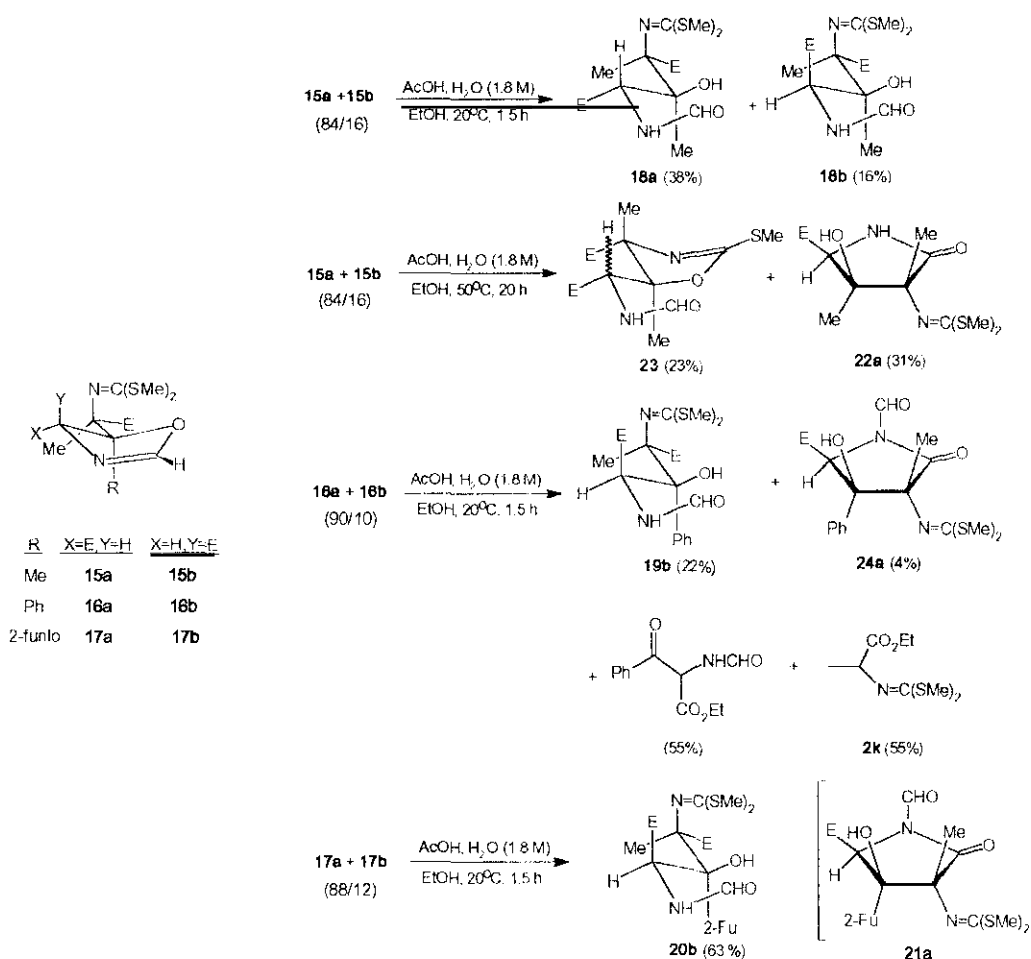
Para la transfuncionalización, *N*-metilación e hidrólisis de estos derivados se siguieron distintos procedimientos que pasamos a relacionar.

2.4.5. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 2,4-DIAMINO-3-HIDROXI-GLUTÁRICO.

Las oxazolinas **15**, **16** y **17**, obtenidas según se indica en el apartado 2.4.4. fueron sometidas a dos protocolos de hidrólisis que dieron como resultado diferentes derivados de transfuncionalización del sistema estructural ácido 2,4-diamino-3-alkuil(aril)-3-hidroxi-glutárico.

Protocolo A: Hidrólisis en medio ácido acético-agua.

Las mezclas de racematos diastereoméricos: (4*S*,5*S*,6*R*;4*R*,5*S*,6*R*) correspondientes a los compuestos: 5-*N*-[bis(metiltio)metileno]-*O*-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-metil-4,5-dihidro-oxazol (**15a/15b**= 84:16), 5-*N*-[bis(metiltio)metileno]-*O*-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-fenil-4,5-dihidrooxazol (**16a/16b**= 90:10) y 5-*N*-[bis(metiltio)metileno]-*O*-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-(2-furil)-4,5-dihidrooxazol (**17a/17b**= 88:12), fueron tratadas con ácido acético 1.8 M en las condiciones indicadas en el esquema 40, con los resultados que se indican, sobre compuestos aislados y caracterizados.



-Esquema 40-

Así, la mezcla de 2-oxazolinas **15a/15b** (84:16) condujo a una mezcla de formamidas derivadas **18a/18b** (70:30) que son estables en estado sólido pero que epimerizan en solución hasta la forma **18b** de configuración 2R,3S,4R (apartado 3.8.). La asignación de configuraciones relativas: "a" (RSS) y "b" (RSR), epímeros en el único átomo de carbono metínico, se describe en el apartado 2.5.2. de esta Memoria. En este apartado se incluye también la asignación configuracional de todos los compuestos referidos en el esquema 40.

Para **17a**, **22a** y **24a**, se dispone de los datos difractométricos logrados a partir de muestras de monocristales de esos compuestos, lo que hace inequívoca su asignación. Por otra parte, los experimentos de irradiación selectiva en los espectros de ¹H-RMN de **15a/b**, **16a/b**, **18b** y **20b** y la correlación de estos datos (NOE) con los parámetros geométricos de los mismos, obtenidos por el procedimiento de optimización que se describe en el apartado 2.5.2.3. de esta Memoria, representan una buena referencia para la asignación configuracional de este tipo de compuestos. En la Tabla 9A se han recogido los datos de RMN más significativos de los compuestos relacionados.

Obsérvese -Esquema 40- que según las condiciones de reacción y/o la naturaleza de las oxazolinas de partida, se sigue un control estructural y estereoquímico muy distinto.

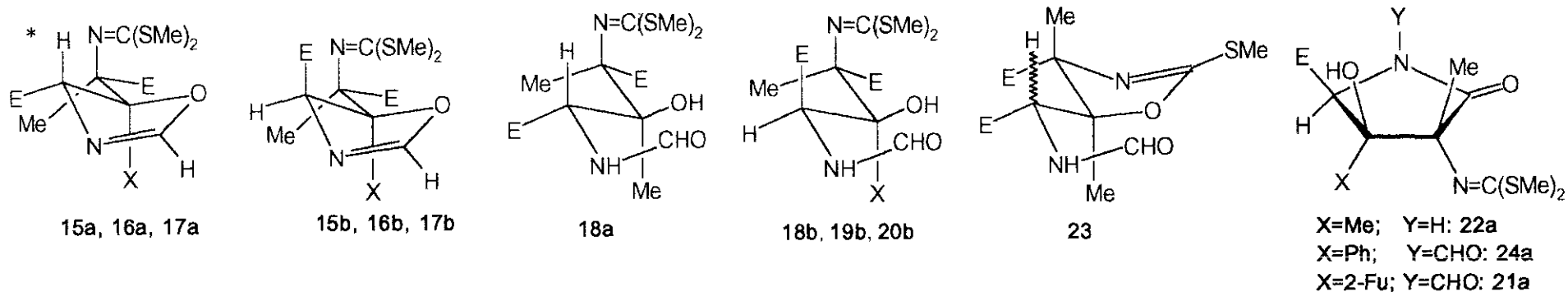
Así las oxazolinas **15**, a 20°C, evolucionan hasta las formamidas, observándose una progresiva epimerización de éstas, en disolución de éter dietílico, hacia las más estable (**18b**). Esta epimerización es total al cabo de tres días. Cuando las condiciones de hidrólisis son prolongadas y a temperatura más alta, se detectan los productos **23** y **22a**. El primero procede por ciclación de las formamidas intermedias **18a/18b** y su configuración en el átomo de carbono metínico queda indeterminada al no disponerse del otro epímero. El segundo compuesto es una butanolactama de configuración relativa "a" (S) en el carbono metínico, que ha sido determinada por los datos cristalográficos mediante rayos X.

Las oxazolinas **16a/16b**, en las condiciones referidas en el esquema 40, dan lugar a una única formamida **19** de configuración "b" que procede seguramente por epimeración. En este caso, y a diferencia de los observado para **18a/18b**, esta epimerización es rápida y no se ha observado su progresión desde el resultado primario de las hidrólisis de mezclas enriquecidas en **16a**. Esta asignación configuracional para **19**, es correlacionable con lo anteriormente indicado para **18**. En el apartado 2.5.2.5. de esta Memoria se ha llevado a cabo la asignación por cálculo de las estabilidades relativas de estos isómeros. La mayor estabilidad corresponde a **19b** vs. **19a**.

Tabla 9A. Datos de RMN de derivados del ácido 2,4-diamino-3-hidroxi-glutárico*

Compuesto	X	¹ H-RMN ^a			¹³ C-RMN ^a					
		H-C-E	CH ₃ C-O	CH ₃ C-N	N=C(SMe)	CHO	C-C*-O	C*-H	C*-N=C	CH ₃ -C-N=
15a	Me	5.12	1.41	1.59	161.6	--	90.7	72.5	71.4	17.5
15b	Me	5.19	1.36	1.59	161.6	--	90.7	71.9	71.4	17.5
16a	Ph	5.67	--	1.28	162.6	--	93.7	74.9	72.4	20.0
16b	Ph	5.66	--	1.41	162.6	--	93.6	74.8	72.4	19.6
17a	2-Fu	5.40	--	1.64	161.9	--	91.1	73.9	72.0	17.8
17b	2-Fu	5.57	--	1.48	-- ^b	--	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b
18a	Me	4.92	1.33	1.59	163.8	160.4	76.5	55.8	72.6	17.8
18b	Me	4.78	1.37	1.56	163.8	160.3	76.6	55.8	72.6	17.8
22a	Me	4.41	1.54	1.54	160.5	--	83.1	61.8	72.4	10.4
23	Me	5.16	1.53	1.36	165.7	160.4	89.2	53.4	79.6	13.7
19b	Ph	5.45	--	1.51	163.7	160.6	80.2	57.1	73.7	19.3
24a	Ph	5.25	--	1.63	164.8	160.1	81.1	58.7	74.3	10.7
20b	2-Fu	5.24	--	1.78	164.8	160.2	79.5	56.2	74.0	17.2
21	2-Fu	5.08	--	1.76	164.6	160.1	78.1	59.0	74.0	11.0

*Los espectros fueron registrados en Cl₃CD y TMS como referencia interna (¹H:300 MHz, ¹³C:75 MHz). ^bNo se pudieron asignar las señales correspondientes por estar presente este isómero en una proporción muy pequeña en la mezcla.



Al lado de esta formamida, se han aislado los productos derivados de la retrocondensación (55%) y el producto de ciclación de **19**, la *N*-formilbutanolactama **24a**, ésta última formada en el transcurso del aislamiento y purificación cromatográfica de los componentes del crudo. Para este último compuesto fue posible su determinación estructural por rayos X, resultando la configuración "a" para el mismo.

Un producto análogo de ciclación (**21a**) fue aislado y caracterizado en el aislamiento, por cromatografía, de las oxazolininas **17a** y **17b**, que indudablemente procede por ciclación de las formamidas **20**. Por analogía con **24a** puede asignarse tentativamente la configuración **21a**. En la hidrólisis de **17a/17b** se forma una única formamida **20** que, en referencia a los anteriores resultados y mediante el cálculo de la estabilidad relativa de los epímeros **20a** y **20b** (véase apartado 2.5.2.5 de esta Memoria) pudo asignarse como **20b**. En este caso al no precisar el compuesto **20b** una purificación mediante cromatografía, la aparición de **21a** no fue verificada como en el caso análogo de **24a**.

En todos los compuestos, los datos de RMN resultaron significativos para su determinación estructural y en la Tabla 9A se han recogido las frecuencias más características de los núcleos involucrados en estos esqueletos. En la sección 3.8. de la Memoria se describen los espectros completos junto a otros datos que se utilizaron para su caracterización.

La asignación de señales a los núcleos de carbono asimétricos, se siguió de los espectros de ¹³C-RMN acoplados, ya que los desplazamientos químicos calculados para los mismos son del mismo orden de magnitud (83-87 ppm)¹⁹.

En todos los compuestos la señal correspondiente al *C-H aparece como un doblete y las señales referentes a los *C-N= y *C-O, como multipletes de diferente anchura de la señal en su altura media.

Así, cuando X=Ph, la diferenciación de las señales correspondientes a los carbonos *C-N= y *C-O, es clara, sobre la base que la señal asignable al *C-O debería responder a un doblete de triplete de cuadrupletes, de anchura mayor que la de la señal asignable al *C-N= (doblete de cuadrupletes). Tomando estos valores como referencia, la asignación de los carbonos correspondientes en el resto de los compuestos puede hacerse inequívocamente, con los resultados que se recogen en la Tabla 9A.

Los desplazamientos químicos de protón tienen valores típicos para las señales asignadas. La apertura de las 2-oxazolininas a las correspondientes formamidas (**15b** vs. **18b**; **16b** vs. **19b** y **17b** vs. **20b**) origina un apantallamiento diferencial para el protón metínico, entre 0.21 y 0.41 ppm y, simultáneamente un desapantallamiento de los protones del grupo

metilo unido al *C-N= (entre 0 y 0.30 ppm). Al lado de esto, los desplazamientos químicos de los átomos de carbono asimétricos también se modifican; así, el átomo de carbono unido al oxígeno (*C-O) se apantalla (13.4 a 14.2 ppm) al pasar de las oxazolinas **15**, **16** y **17**, con valores normales (sobre 90.0 ppm), a las formamidas **18**, **19** y **20**. Igualmente ocurre con las señales del carbono *C-H que están más apantalladas en los compuestos de cadena abierta (entre 16.7 y 17.5 ppm), muy por debajo de su valor calculado, mientras que el carbono asimétrico unido al (C=N) sufre sólo un ligero desapantallamiento.

Parece lógico que tanto en el espectro de protón como de ^{13}C se adviertan las mayores diferencias en los núcleos más próximos a los átomos de oxígeno y nitrógeno que soportan la transfuncionalización referida. Con todo, parece advertirse que hay un cambio conformacional significativo al pasar de los compuestos cíclicos a las formamidas, correspondiendo el apantallamiento de las señales referidas en estos compuestos a factores de compresión estérica, más importantes en los últimos que en las estructuras cíclicas.

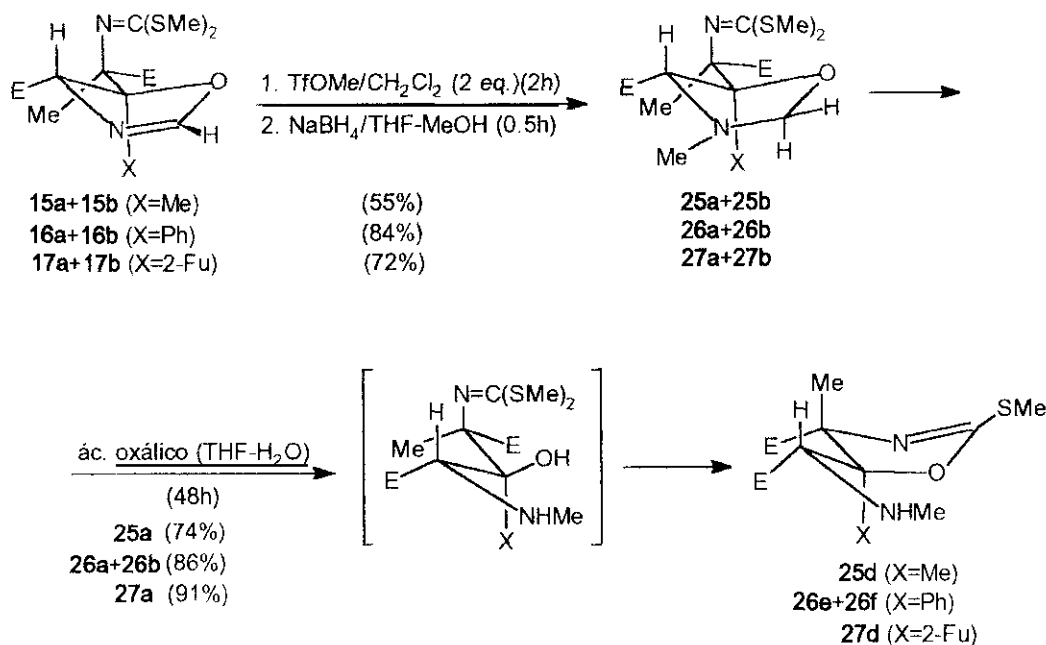
Un cambio conformacional como el apuntado, sólo puede darse si no hay asociación por puente de hidrógeno entre el NH-amídico y el OH. Nótese que si la hubiera, ocurriría un fuerte desapantallamiento de las señales *C-O y *C-H al pasar a las formamidas, que es contrario a lo observado. Este cambio conformacional ha sido verificado por minimización y optimización geométrica de las formamidas -apartado 2.5.2.-.

No obstante, la mayor dificultad para una correcta interpretación está en el apiñamiento estérico de estos sistemas y de los análogos que se discuten en la Tabla 9B del siguiente Protocolo.

Protocolo B: N-Metilación-reducción-hidrólisis ácida (ácido oxálico-THF/H₂O).

Las oxazolinas **15**, **16** y **17** obtenidas según se indica en el apartado 2.4.4., como mezclas de diastereómeros, fueron sometidas al protocolo descrito por Meyers que supone, en primer lugar, la *N*-metilación del núcleo de 4,5-dihidrooxazol, seguido de reducción del derivado de 4,5-dihidrooxazolio, así obtenido, a la *N*-metiloxazolidina. En segundo lugar, la hidrólisis en medio ácido (ácido oxálico-THF/H₂O) de estos derivados conduce a los β-aminoalcoholes⁷⁸. En nuestro caso, el producto evoluciona a los 2-metil-4,5-dihidrooxazoles por ciclocondensación (Esquema 41). Estos compuestos se han aislado, en cada caso, como productos puros o como mezcla de epímeros en el carbono metínico, según se tratara de muestras originales diastereoméricamente puras o mezclas de composición conocida. En este último caso no se observó epimerización, por lo que, extrapolando a

aquellos casos en que se trataron muestras diastereoméricamente puras, podemos decir que este protocolo reproduce la diastereoselectividad del producto de partida.

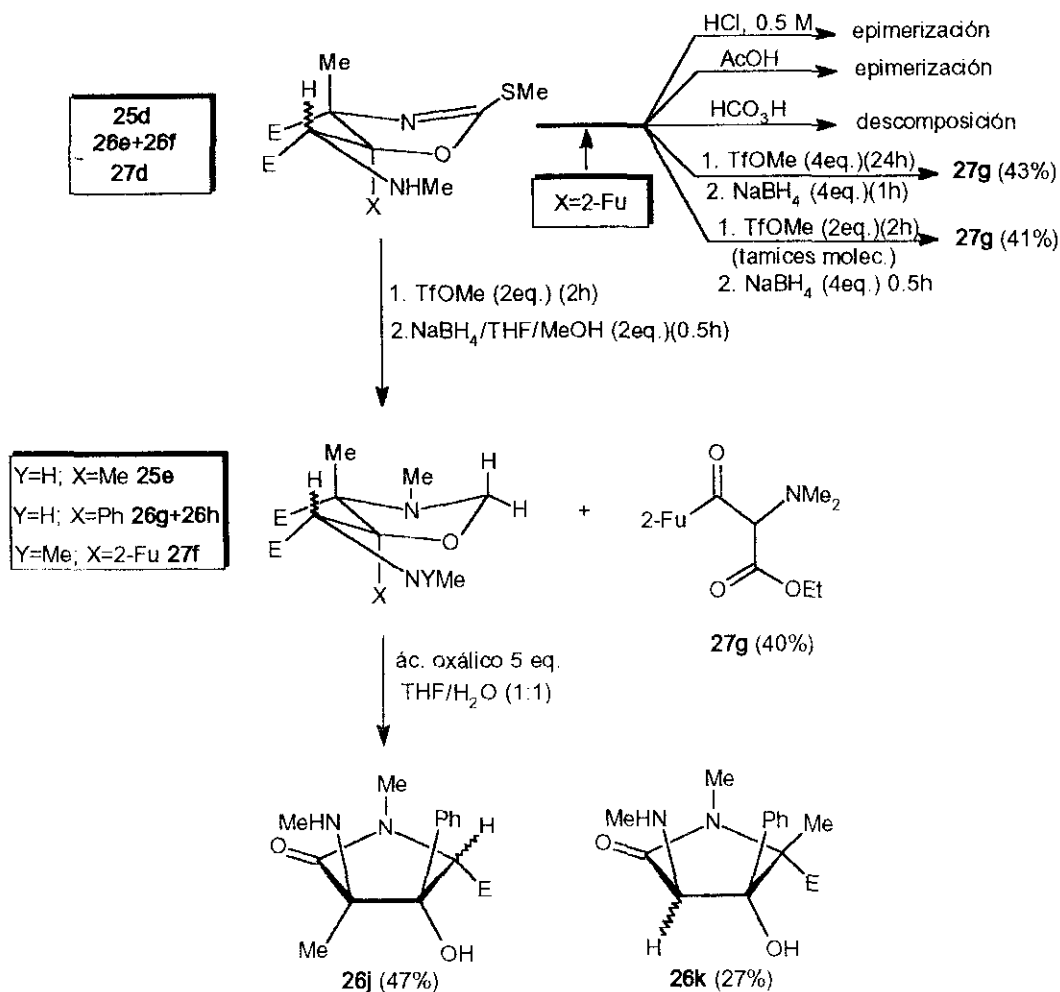


-Esquema 41-

La aplicación consecutiva del protocolo anterior sobre las 2-metiloxazolidinas **25d**, **26e/26f** y **27d** condujo a resultados desiguales (Esquema 42).

Así, la oxazolidina **25d** fue derivada hasta la oxazolidina **25e** con un 50% de rendimiento, mientras que la mezcla de oxazolidinas epímeras **26e/26f**, en las mismas condiciones, condujo a las correspondientes oxazolidinas **26g/26h** (70%) -mezclas de idéntica composición de epímeros que la muestra original (90/10)-. La oxazolidina **27d** (X= 2-Fu) dió un resultado anómalo, una oxazolidina trimetilada **27f** (7%) y, extensivamente, el producto de retrociclación **27g** (40%).

Adicionalmente, sobre la oxazolidina **27d** se llevaron a cabo sucesivos ensayos de hidrólisis y transfuncionalización (Esquema 42) aunque sin éxito. De todos los experimentos anteriores se desprende que la estabilidad de los ésteres del ácido 2,4-diamino-3-hidroxiglutarico debe remitirse a la autoprotección de los grupos NH₂ y OH. En este sentido, pensamos que se ha cumplido el objetivo propuesto.



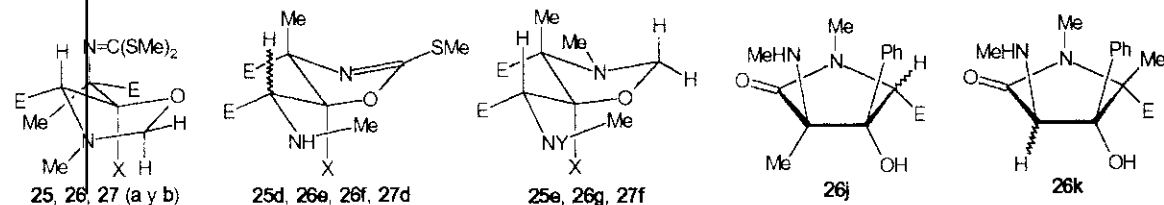
-Esquema 42-

Los compuestos que resultaron de la aplicación del Protocolo B a las oxazolidinas de partida **15**, **16** y **17** fueron identificados, como en el caso de sus análogos (Tabla 9A), por sus espectros de RMN. En la Tabla 9B se recogen los datos más significativos que para nosotros se corresponden con las señales de los átomos de carbono asimétricos. Salvo para las señales asignadas al *C-O (~87 ppm) en **25a/b**, **26a/b** y **27a/b** que presentan valores semejantes a los calculados, todas las señales correspondientes a los carbonos asimétricos muestran apantallamientos moderados, sobre los valores que cabría esperar (~83 ppm)¹⁹. Posiblemente la anomalía radique en que las estructuras consideradas contienen los dos centros asimétricos cuaternarios en un ciclo, con lo que son los factores de compresión estérica diferencial, los elementos más importantes, pero de difícil evaluación, que deberían utilizarse para justificar los parámetros observados.

Tabla 9B. Datos de RMN de derivados del ácido 2,4-diamino-3-hidroxi-glutárico^a

Compuesto ^b	X/Y	¹ H-RMN			¹³ C-RMN				
		H-C-E	CH ₃ -N	CH ₃ -C*-N=	C*-O	C*-H	C*-N=C	CH ₂ -N	CH ₂ -C*-N=
25a	Me	4.10	2.38	1.36	90.0	68.9	72.2	34.2	18.0
25b	Me	3.97	2.43	1.35	89.2	69.8	73.6	36.2	19.6
26a	Ph	4.54	2.35	1.28	93.2	70.3	72.4	33.6	19.4
26b	Ph	4.65	2.43	1.28	92.9	66.7	71.8	34.6	18.8
27a	2-Fu	4.40	2.33	1.49	90.7	70.3	72.6	35.5	18.6
27b	2-Fu	4.32	2.37	1.64	90.7	71.1	73.1	36.9	18.0
25d	Me	3.74	2.38	1.37	71.7	69.2	64.6	37.2	21.7
26e	Ph	4.44	2.42	1.32	75.2	67.3	66.4	36.8	21.2
26f	Ph	4.43	2.37	1.30					
27d	2-Fu	4.53	2.40	1.40	73.8	75.3	66.7	36.8	20.2
25e	Me/H	2.95	2.21	1.18	71.5	71.2	70.4	37.2	8.00
			2.24					40.3	
26g	Ph/H	3.64	2.27	1.31	75.6	69.5	71.1	37.3	8.10
			2.31					40.4	
27f	2-Fu/Me	3.91	2.38	1.64				29.0	
			2.45					29.4	
26j	Ph/H	4.96	2.16	1.31	81.8	67.0	66.5	25.9	12.8
			3.01					29.4	
26k	Ph/H	3.90	2.51	0.98	83.1	68.3	70.8	25.9	17.2
			2.77					35.4	

^a Los espectros fueron registrados en Cl₃CD y TMS como referencia interna. ^b a y b denotan las configuraciones relativas 4S,5S,6R y 4R,5S,6R, respectivamente. Salvo para 25, 26 y 27 de configuraciones a y b en correspondencia con su notación, así como 26e(a), 26f(b) y 26g(a), la configuración relativa del resto de los compuestos no puede ser afirmada, aunque, de forma tentativa, podría correlacionarse con la de su estructura original, al no haberse observado epimerización.



2.5. ASIGNACIÓN DE CONFIGURACIONES RELATIVAS EN LAS SERIES DE 1,3-DIAMINO-2-PROPANOLAS.

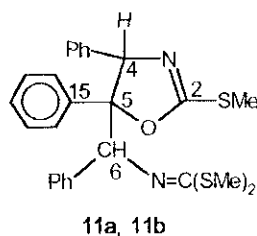
La asignación de configuraciones relativas de los isómeros **11a/11b** y **15** a **27** que constituyen la serie estructural de los derivados de 1,3-diamino-2-propanoles estudiados en esta Memoria, se ha llevado a cabo por técnicas de resonancia magnética nuclear (medida de las constantes de acoplamiento C-H a tres enlaces, 3J , o medida de los efectos NOE observados), sobre la base del análisis conformacional obtenido por métodos empíricos de mecánica molecular.

En todos los casos se establecieron correlaciones químicas entre derivados que se han utilizado como criterios básicos para dar significado al análisis teórico. Por otra parte, se aportan los datos difractométricos (rayos X) de tres estructuras clave (**17a**, **22a** y **24a**). La combinación de estos resultados y su buena concordancia con el análisis teórico referido en los apartados 2.5.1. y 2.5.2. dan validez a los datos estereoquímicos que se recogen en esta Memoria y que se han descrito en la sección precedente.

2.5.1. ASIGNACIÓN DE CONFIGURACIONES RELATIVAS DE LOS ISÓMEROS **11a** Y **11b** DEL 5-{N-[BIS(METILTIO)METILEN]}AMINO BENZIL-4,5-DIFENIL-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZOL.

La asignación de configuraciones relativas a los dos carbonos asimétricos C4 y C5 del anillo de 2-oxazolina en los isómeros **11a** y **11b** se ha llevado a cabo a partir de los valores observados para las constantes de acoplamiento vecinal $^3J(^{13}C, ^1H)$ en las que están implicadas los carbonos C2, C6 y C15. Estas constantes han sido medidas en los espectros correspondientes de ^{13}C acoplados y sus valores han sido recogidos en la Tabla 10.

Tabla 10. Constantes de acoplamiento vecinal $^3J(^{13}C, ^1H)$ (Hz) de los carbonos C2, C6 y C15 con los hidrógenos H4 y H6 observados en los racematos diastereoméricos **11a** y **11b**^a.



Compuesto	$^3J(C2, H4)^b$	$^3J(C6, H4)^b$	$^3J(C15, H4)^b$	$^3J(C15, H6)^b$
11a	7.2	4.0	4.3	4.3
11b	7.7	8.2	4.0 ó 3.2	3.2 ó 4.0

^a Los restantes datos espectroscópicos de 1H y ^{13}C han sido recogidos en el apartado 3.5 de esta Memoria. ^b Los valores medidos para las constantes de acoplamiento vecinal están de acuerdo con los resultados descritos en la bibliografía para compuestos referibles²⁰.

Tabla 11. Valores calculados para los ángulos diedros C2-N-C4-H4, C6-C5-C4-H4, C15-C5-C4-H4 y C15-C5-C6-H6 mediante el campo de fuerzas MMX de los cuatro posibles isómeros de **11**.

ángulo diedro	Isómeros			
	4R5S6S	4R5S6R	4S5S6R	4S5S6S
C2-N-C4-H4	-135	-131	123	131
C6-C5-C4-H4	30	22	119	113
C15-C5-C4-H4	-100	-107	-8	-20
C15-C5-C6-H6	174	-67	70	-172

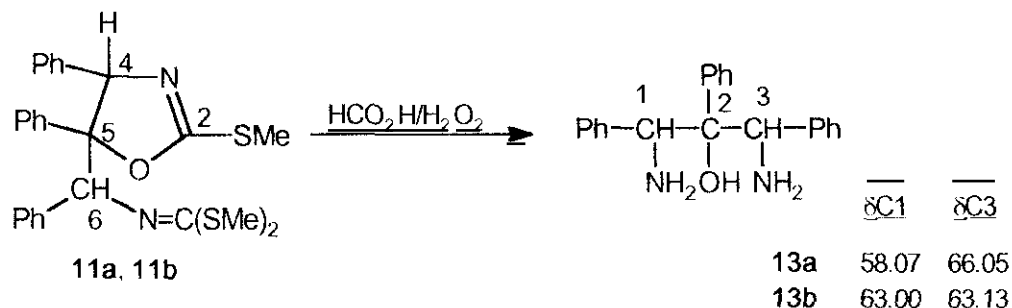
Obsérvese que el parámetro clave para fundamentar la asignación de configuraciones relativas es el ángulo diedro C15-C5-C4-H4 ya que es el que tiene valores suficientemente distintos entre las dos configuraciones posibles: 4R5S y 4S5S.

La relación semicuantitativa de tipo Karplus /1/ entre una constante de acoplamiento vecinal $^3J(^{13}C, ^1H)$ y el ángulo diedro θ correspondiente, propuesta en la bibliografía⁸⁰, constituye el punto de partida para establecer la asignación de las configuraciones relativas de los carbonos C4 y C5 del anillo de oxazolina en los isómeros **11a** y **11b**.

$$^3J_{CH} = 4.26 - \cos\theta + 3.56 \cos(2\theta) \quad /1/$$

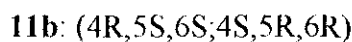
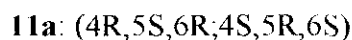
De acuerdo con los resultados de la selección conformacional establecida con el campo de fuerzas MMX (Tabla 11), un ángulo diedro de $-8/-20^\circ$ para la disposición vecinal C15/H4 se corresponde con unas conformaciones prácticamente eclipsadas y con un valor (7-10 Hz) calculado según /1/ para la constante de acoplamiento $^3J(C15, H4)$ lo que no coincide con los valores observados que son del orden de 3-4 Hz. En cambio estos valores de acuerdo con la ecuación /1/, corresponden a un ángulo diedro C15-C5-C4-H4 del mismo orden de magnitud que el recogido en la Tabla 11 para los isómeros 4R5S6S y 4R5S6R. De este modo, se puede asignar la configuración relativa (4R5S,4S5R) para los dos carbonos asimétricos C4 y C5 del anillo de oxazolina en los compuestos **11a** y **11b**. Esta conclusión está de acuerdo con la hipótesis establecida en el apartado 2.2. de esta Memoria según la cual los dos isómeros **11a** y **11b** deberían tener idénticas configuraciones relativas para los carbonos C4 y C5, diferenciándose en la configuración relativa del carbono exocíclico C6.

La asignación de la configuración relativa del carbono exocíclico C6 puede llevarse a cabo mediante una correlación de configuraciones por vía química entre las oxazolinas **11a**, **11b** y los 1,3-diamino-2-propanoles **13a**, **13b** resultantes de la hidrólisis oxidativa de aquellas (véanse los apartados 3.6.1. y 3.6.2. de esta Memoria).



La asignación de la configuración relativa (1R,3R;1S,3S) al isómero **13a** y la configuración (1R,3S;1S,3R) al isómero **13b** puede establecerse inequívocamente a partir de los desplazamientos químicos observados para los carbonos C1 y C3, teniendo en cuenta la existencia de un eje de simetría C2 en uno de los dos posibles isómeros y el carácter pseudoasimétrico del carbono C2. La diferencia entre los desplazamientos químicos de los carbonos C1 y C3 tiene que ser prácticamente nula en el isómero *meso* (RS,SR), en el que los dos carbonos C1 y C3 tienen configuraciones opuestas, que en el otro isómero. De este modo, la configuración (1R,3R;1S,3S) corresponde al compuesto **13a** y la configuración *meso* (RS,SR) al isómero **13b**. A partir de esta asignación se puede establecer la configuración relativa del carbono exocíclico C6 en las oxazolinas precursoras como R para **11a** y S para **11b**.

Así, la asignación de las configuraciones relativas de los tres carbonos asimétricos **11a** y **11b** queda establecida como sigue:



2.5.2. ASIGNACIÓN DE CONFIGURACIONES RELATIVAS DE LOS ISÓMEROS DE 4-ARIL(Ó METHIL)-4-{N-[BIS(METILFIO)METHLEN]-O-ETIL}ALANIL-3-ETOXICARBONIL-4,5-DIHHIDROOXAZOLES (15, 16 Y 17) Y DERIVADOS DEL ÁCIDO 2,3-DIAMINO-3-ARIL(Ó METHIL)-2-METHILGLUTÁRICO (18 A 27).

Para la asignación de configuraciones relativas de los racematos diastereoméricos **a** y **b** de las dos oxazolinas **15**, **16** y **17** y de sus derivados de cadena abierta, las formamidas **18**, **19** y **20**, se ha desarrollado el siguiente protocolo:

1. Asignación estructural de los compuestos.
2. Registro y cuantificación de los espectros NOE.
3. Análisis conformacional de las oxazolinas **15**, **16** y **17** y de la formamida **18**, **19** y **20**.
4. Análisis teórico de los efectos NOE.
5. Asignación de configuraciones relativas.
6. Cálculo de las estabilidades relativas de los isómeros configuracionales de las formamidas **18**, **19** y **20**, y asignación configuracional.

2.5.2.1. ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL

La asignación estructural de las oxazolinas **15a/b**, **16a/b** y **17a/b**, así como de las formamidas derivadas por apertura hidrolítica del ciclo, **18a/b**, **19b** y **20b**, se ha llevado a cabo de forma inequívoca a partir de los datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C . Los datos más significativos se han recogido en la Tabla 9, aunque una descripción completa de los espectros queda reseñada en la sección experimental.

2.5.2.2. REGISTRO Y CUANTIFICACIÓN DE LOS ESPECTROS NOE.

Las muestras utilizadas para registrar los espectros NOE se prepararon por disolución de 25-35 mg de la mezcla de isómeros **a/b** en 0.6 mL de CDCl_3 y TMS (0.1%) -referencia interna-. Las muestras se desgasificaron por burbujeo de argón durante quince minutos y se sellaron con un séptum. Los espectros se registraron a 25°C manteniendo fijo el tubo que contiene la muestra.

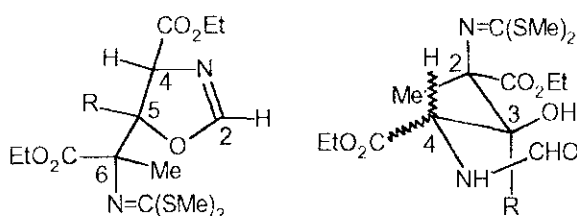
Los espectros NOE se adquirieron mediante la secuencia de pulsos "noeld"⁸¹ en la que se implementa un 'pulso compuesto'⁸² de 90° en el transmisor para eliminar la influencia de la transferencia de magnetización homonuclear entre núcleos acoplados en la medida del efecto

NOE. El espectro NOE se calcula como la diferencia entre el espectro adquirido con la señal de irradiación situada a la izquierda de la ventana espectral, para que no afecte a ningún hidrógeno, y el adquirido con la señal de irradiación situada sobre el hidrógeno metínico. Con objeto de minimizar los efectos de variación de homogeneidad con el tiempo, la acumulación de ambas FIDs se llevó a cabo de manera alternativa.

La cuantificación del efecto NOE observado se ha realizado mediante la integración relativa de la señal de saturación (a la que se asigna un valor de 100) y de las señales para las que se observa el efecto NOE correspondiente.

Los resultados de estas medidas, observadas sobre las señales de los grupos metilo al irradiar el núcleo de H del carbono metínico, se recogen en la Tabla 12.

Tabla 12. Efectos NOE observados para los grupos metilo por irradiación del hidrógeno metínico en los compuestos **15**, **16**, **17**, **18**, **19b**, **20b**.



2-Oxazolinas				Formamidas			
Compuesto	Isómero	Me-5	Me-6	Compuesto	Isómero	Me-3	Me-2
15	15a	3.4	4.7	18	18a	6.0	8.0
	15b	6.6	1.0		18b	6.0	7.2
16	16a	--	1.0	19	19b	--	-- ^a
	16b	--	0.6				
17	17a	--	5.9	20	20b	--	8.8
	17b	--	0				

^a Es inestable en solución.

2.5.2.3. ANÁLISIS CONFORMACIONAL.

A. Introducción.

El análisis conformacional de las oxazolinas **15**, **16** y **17** y de las formamidas **18**, **19** y **20** (cuatro estereoisómeros), se ha llevado a cabo mediante la aplicación del campo de fuerzas de mecánica molecular MMX⁸⁴ integrado en el paquete de software PCMODEL⁷⁹. El campo de fuerzas MMX utiliza la versión MMP2⁸⁵, modificada por la adición al campo de fuerzas MM2⁸⁶ de las subrutinas pi-VESCF⁸⁷, válido para el estudio de sistemas π -conjugados.

Para llevar a cabo la selección de conformeros mediante el proceso de minimización energética, se utilizaron las siguientes opciones del programa PCMODEL:

- Se activó la opción Dp-Dp antes de proceder a la minimización de la estructura seleccionada para utilizar el protocolo original del campo de fuerzas MM2, en el que se computan los dipolos de enlace para calcular las contribuciones de las interacciones polares.
- Se incluyen en el cómputo los pares de electrones no enlazantes de los heteroátomos.
- Se activó la opción RHF para el tratamiento de sistemas π "cerrados", que no dan lugar a interacciones conjugativas con otras partes de la molécula (heteroátomos o agrupamientos insaturados).

Los cálculos se realizaron en un computador personal equipado con un microprocesador INTEL 386 a 33 MHz y provisto de coprocesador matemático.

B. Definición de los descriptores conformacionales en cada estereoisómero.

Los *descriptores conformacionales* son los ángulos diedros definidos para sistemas rotacionales carentes de simetría de rotación interna⁸⁸. En el caso de las oxazolinas **15** y **16**, son seis los ángulos diedros que parametrizan los conformeros correspondientes a cada una de las estructuras mientras que para la oxazolina **17** (R=2-Fu) hay que tener en cuenta un ángulo diedro adicional al considerar la rotación del grupo no simétrico, 2-Fu (Figura 1). En el caso de las formamidas **18** y **19** son nueve ángulos diedros para cada estereoisómero, mientras que para la formamida **20** sería uno más (χ) (Figura 2).

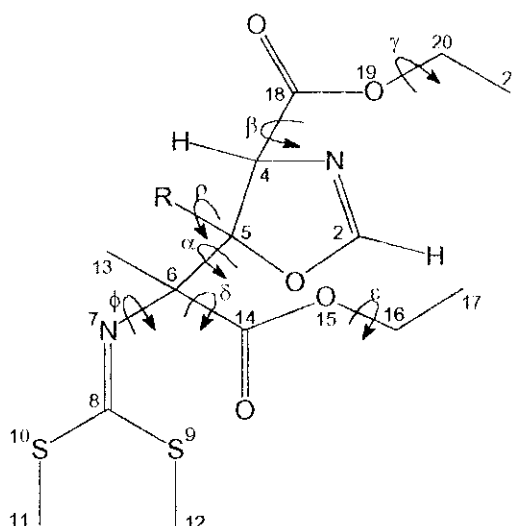


Figura 1. Descriptores conformacionales definidos para las oxazolinas **15** (R=Me), **16** (R=Ph) y **17** (R=2-Fu) -cualquier estereoisómero-.

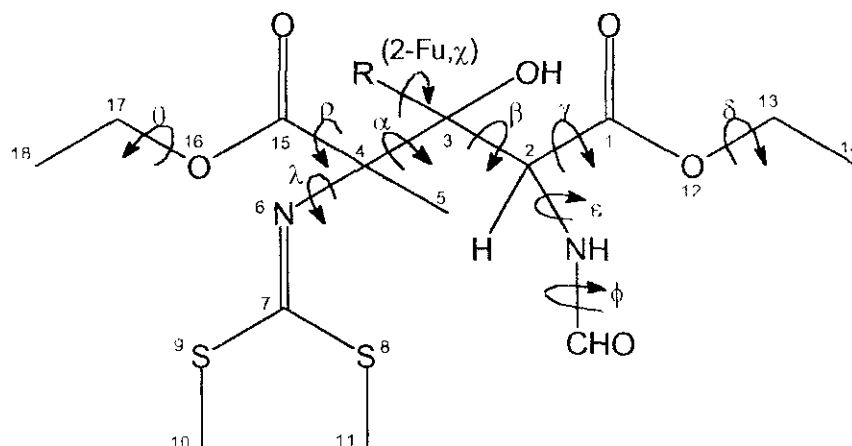


Figura 2. Descriptores conformacionales definidos para las formamidas **18**, **19** y **20** -cualquier estereoisómero-.

El campo conformacional de una estructura determinada comprende el número total de conformeros, con una disposición alternada, que resultan por giro alrededor de cada uno de los sistemas rotacionales que no tengan simetría de rotación interna. Es decir, el número total de conformeros a considerar es 3^n , siendo n , el número de descriptores conformacionales.

De este modo, se han establecido los campos conformacionales objeto de estudio en cada uno de los cuatro posibles estereoisómeros de las oxazolinas **15**, **16** y **17** y de las formamidas **18**, **19** y **20** (Tabla 13).

Tabla 13. Campos conformacionales establecidos para las oxazolinas **15**, **16**, **17** y la formamidas **18**, **19** y **20**.

Compuesto	Nº de descriptores conformacionales	Nº de conformaciones del campo conformacional	Campo conformacional reducido
15	6	729	66
16	6	729	66
17	7	2187	132
18	9	19683	279
19	9	19683	279
20	10	59049	558

No obstante, el número total de conformeros del campo teórico fue reducido (*campo conformacional reducido*) de acuerdo con la metodología que se describe a continuación.

C. Reducción del campo conformacional de las oxazolinas 15, 16 y 17 y de las formamidas 18, 19 y 20.

La estrategia seguida para reducir el campo conformacional de las oxazolinas 15 (Tabla 13) requiere cubrir varias etapas:

1. Minimización energética de cada uno de los tres conformeros alternados que resultan por giro alrededor del enlace C_5-C_6 (descriptor α) -Figura 1- y selección de la geometría óptima (A_{01} , A_{02} , A_{03}).
2. A partir del conformero más estable de los tres anteriores, por giros discretos de 10 grados, según el descriptor α , se procede a la optimización de los treinta y seis conformeros resultantes y se seleccionan los tres conformeros que suponen el punto de partida real para las etapas subsiguientes (A_1 , A_2 y A_3).
3. Cada uno de estos *mínimos locales*, establecidos según 2., se toma como referencia para la siguiente operación de rotación (ángulos discretos de 120°) según el descriptor β (total: $3 \times 3 = 9$ conformeros). Se minimizan estos conformeros por aplicación del campo de fuerzas MMX y se establecen los mínimos locales correspondientes a la optimización geométrica (A_{11} , A_{12} , A_{13}), (A_{21} , A_{22} , A_{23}) y (A_{31} , A_{32} , A_{33}). En cada conjunto existe un conformero muy inestable que evoluciona en el proceso de minimización a uno de los dos mínimos locales restantes, p.e. (A_{11} , A_{12}), (A_{21} , A_{22}) y (A_{31} , A_{32}).
4. Las seis geometrías seleccionadas en la etapa 3 se minimizan por rotación según γ ($6 \times 3 = 18$ conformeros). De estos conformeros se seleccionan tres, uno en cada conjunto de procedencia (p.e.: A_{112} , A_{222} y A_{323}), teniendo en cuenta los mínimos locales en cada conjunto.
5. Éstos tres últimos conformeros son la base de iteración del procedimiento descrito en la etapa 3; en este lugar, respecto al rotor δ ($3 \times 3 = 9$ conformeros). En cada conjunto existe un conformero muy inestable que evoluciona en el proceso de minimización a uno de los otros dos mínimos locales restantes. De este modo se seleccionan seis conformeros: (A_{112})₁, (A_{112})₂, (A_{222})₁, (A_{222})₂, (A_{323})₁, (A_{323})₂.
6. Estas seis geometrías seleccionadas en la etapa 5 se minimizan por rotación según ϵ ($6 \times 3 = 18$ conformeros), de los cuales se seleccionan tres mínimos locales, correspondientes a cada uno de los tres conjuntos de procedencia (p.e.: (A_{112})₂₂, (A_{222})₁₃ y (A_{323})₂₁).
7. Estos tres conformeros son la base de iteración del procedimiento descrito en la etapa 3 y en la etapa 5; en este lugar, respecto al rotor ϕ ($3 \times 3 = 9$ conformeros). De ellos se seleccionan tres (p.e.: (A_{112})₂₂₁, (A_{222})₁₃₁ y (A_{323})₂₁₂).

La contabilidad de los conformeros que derivan de estas etapas ($3+9+18+9+18+9=66$) define el campo conformacional reducido para las oxazolinas **15** (R=Me).

Para las oxazolinas **16** (R=Ph) se procedió de la siguiente manera:

Se selecciona al igual que en el caso de **15** (R=Me), tres conformeros de "entrada" que se corresponden con los de "salida" del caso anterior. Se sustituye en estos tres conformeros el grupo Me-5 por el grupo Ph; se minimizan estas estructuras, se selecciona el mínimo local más bajo y en esta geometría se gira el resto fenilo según ρ por ángulos discretos de 10° , y se comprueba que tiene simetría de rotación (dos mínimos isoenergéticos).

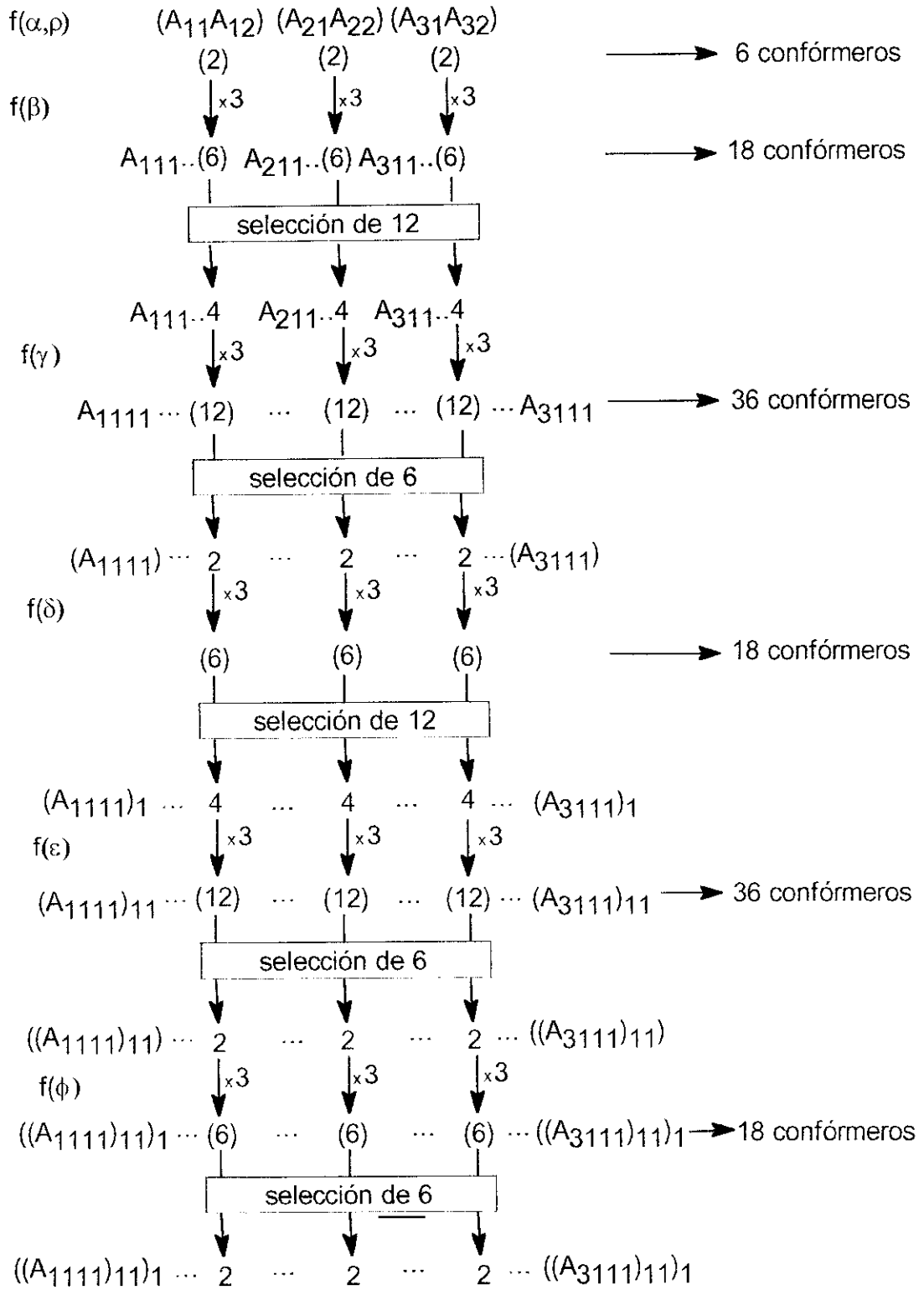
Con las tres estructuras de partida A_1 , A_2 y A_3 se procede como en el caso anterior (etapas 2 a 7) obteniéndose finalmente tres conformeros de tipo $(A_{112})_{221}$, $(A_{222})_{131}$ y $(A_{323})_{212}$. El campo conformacional consta, al igual que en el caso anterior, de 66 conformeros.

En el caso de **17** (R=2-Fu) se procedió como en el caso anterior, a tomar como origen los tres conformeros resultantes de la minimización de la estructura **15** (R=Me). Se sustituye en estos tres conformeros el grupo Metilo por el grupo 2-Furilo. Se rota este grupo según ρ y se obtienen $(3 \times 3)=9$ conformeros, los cuales se minimizan. Se seleccionan seis, dos por cada conjunto seleccionado según el valor del descriptor α (A_{11} A_{12}), (A_{21} A_{22}) y (A_{31} A_{32}). Estas dos disposiciones son concordantes con conformaciones parametrizadas de valores relativos de $\rho=0$ y $\rho=180^\circ$; se trata de situaciones en las que el enlace 1,2 del resto 2-Furilo, en un caso, y en el otro, el enlace 2,3 del mismo, se encuentran en una disposición *cuasi*-eclipsada con el enlace C5-O del núcleo de oxazolina.

Los seis conformeros así seleccionados son realmente el punto de partida de ulteriores etapas que metodológicamente responden a los descritos anteriormente.

La secuencia de operaciones puede representarse en el siguiente diagrama:*

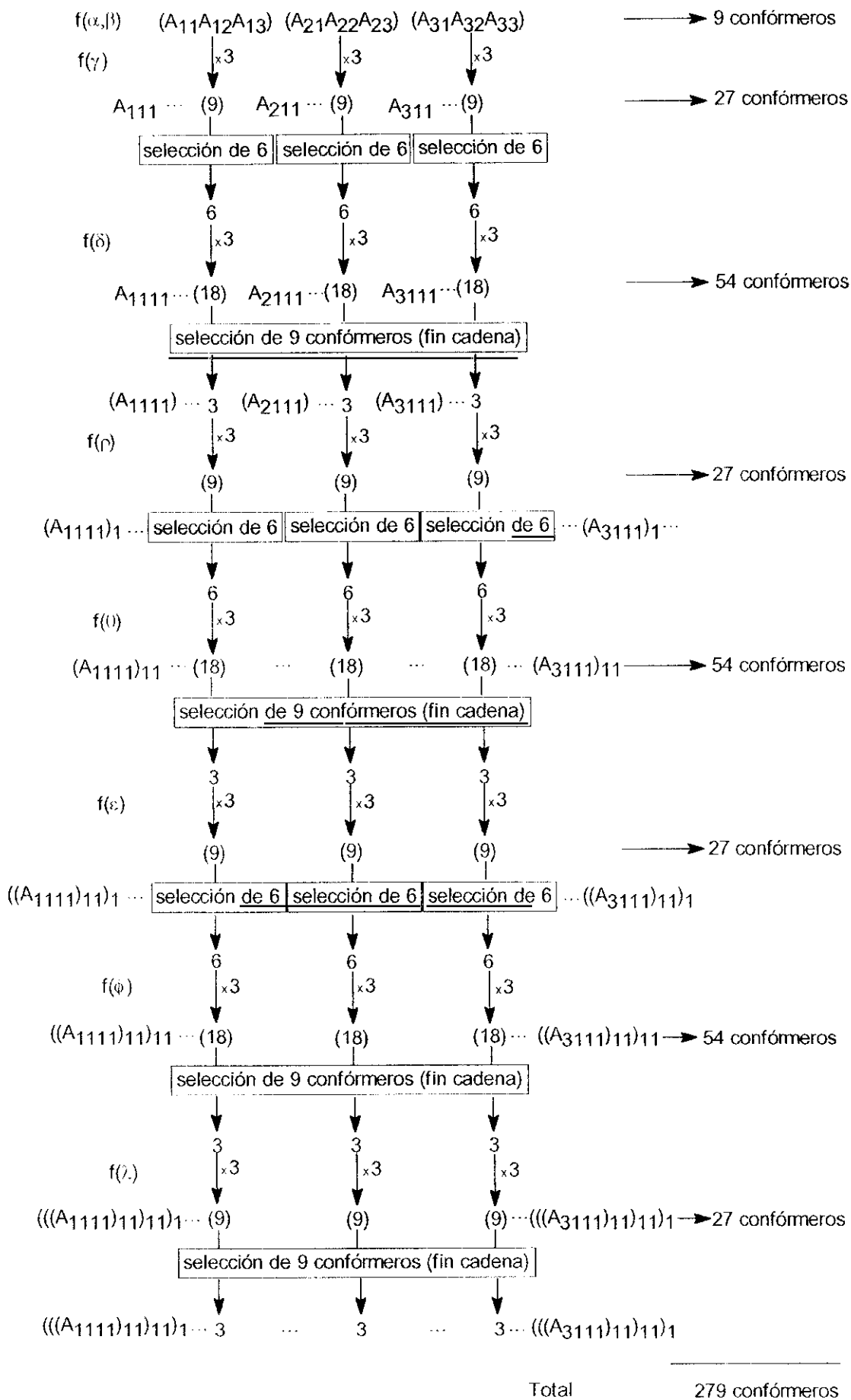
* En todos los casos, los descriptores que implican átomos con hibridación sp^2 dan lugar a una operación de selección en la que de cada tres rotámeros uno de ellos tiene un contenido de energía muy elevado y evoluciona a uno de los otros dos en el transcurso de la minimización. Por otra parte, cada vez que se alcanza el último descriptor de una cadena se lleva a cabo la selección de un número de conformeros idéntico del original, según un procedimiento intrínsecamente coherente.



Total conformeros \dots 132

El campo conformacional, según se sigue del esquema anterior, consta, en este caso, de 132 conformeros (Tabla 13).

Para las formamidas **18**, con un total de 9 descriptores (Figura 2), se definen tres conformeros alternados según el primer descriptor α (A_{01} , A_{02} , A_{03}). De estos se selecciona el de mínima energía (A_{01}) y por valores discretos de 10° del ángulo diedro α se obtiene la curva de energía potencial y se redefinen los mínimos locales A_{01} , A_{02} y A_{03} . En cada uno de estos se rota según β (de 10 en 10°) para la selección, según el criterio anterior, de nueve conformeros (A_{011} A_{012} A_{013}), (A_{021} A_{022} A_{023}) y (A_{031} A_{032} A_{033}). En cada uno de estos tres conjuntos se selecciona un óptimo y se somete iterativamente al "driver" (rotación por valores discretos de β de 10 en 10°) para redefinir tres conformeros de cada conjunto de partida que llamaremos: (A_{11} A_{12} A_{13}), (A_{21} A_{22} A_{23}) y (A_{31} A_{32} A_{33}). Estos nueve conformeros se optimizan según etapas que conceptualmente ya se han desarrollado en los casos anteriores y que pasamos a esquematizar en el siguiente diagrama:



El campo conformacional según se sigue del esquema anterior, consta de 279 conformeros (Tabla 13).

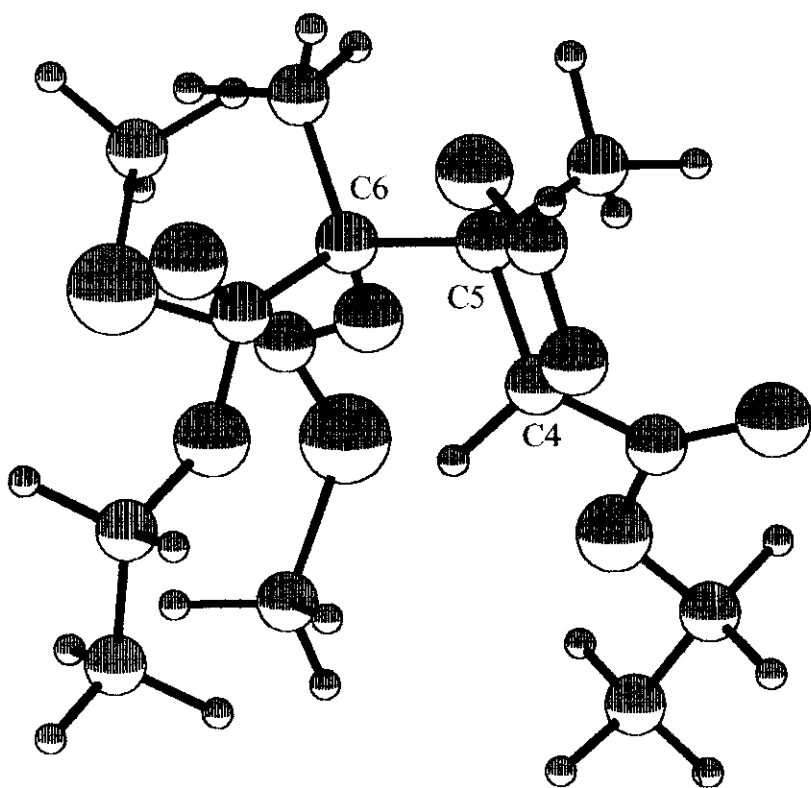
En el caso de las formamidas **19** (R=Ph) se procede como en el caso de las oxazolinas **16**, utilizando el mismo sistema de deducción de estructuras y selección de conformeros que en el caso de las formamidas **18** (total= 279 conformeros).

Igualmente, para las formamidas **20** (R=2-Fu) y por analogía con las oxazolinas precursoras **17**, se procede a la minimización de los $(9 \times 2) = 18$ conformeros resultantes de optimizar nueve conformeros descritos mediante los ángulos α y β (3×3) y, sucesivamente mediante el descriptor χ (valores de 0° y 180°) (Figura 2). De este proceso, resultan 558 conformeros que definen el campo conformacional en cada uno de los cuatro isómeros considerados (Tabla 13).

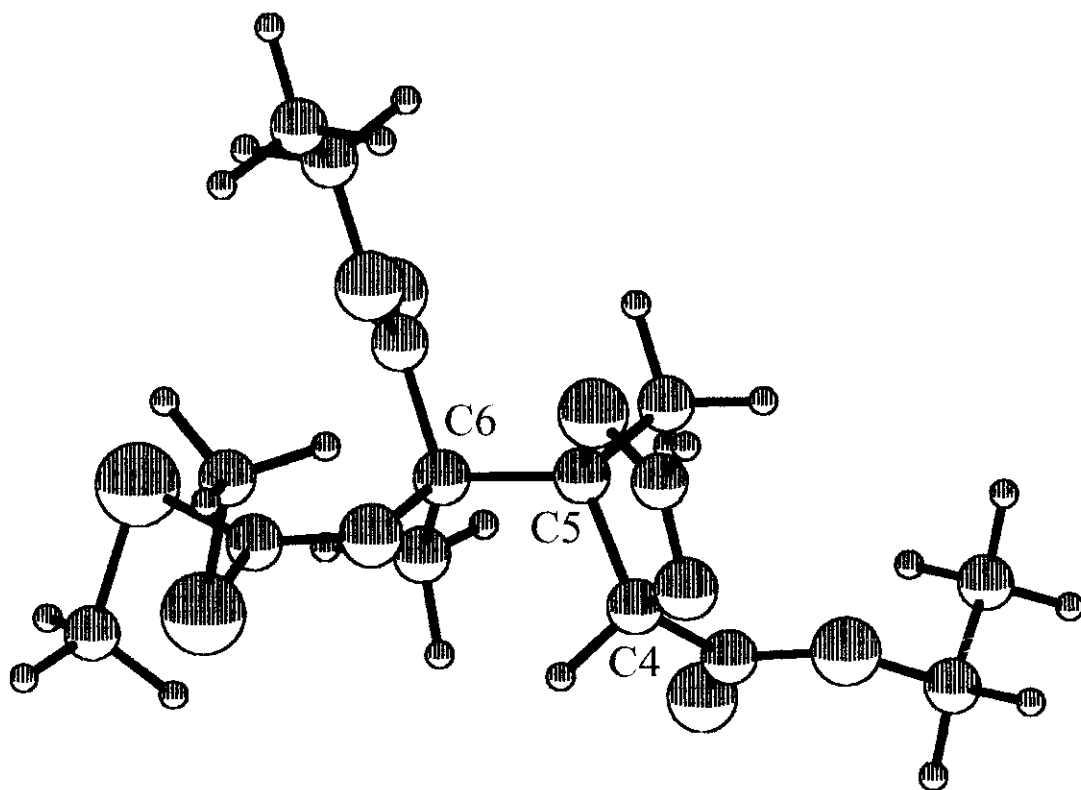
Según esto, para cada isómero configuracional de las oxazolinas **15** y **16** se utiliza un campo compuesto de 66 conformeros, de los cuales se seleccionan los tres más estables, por aplicación del procedimiento descrito, según 6 descriptores. Para la oxazolina **17** son 132 los conformeros que describen el campo conformacional utilizado, de los cuales se seleccionan seis, definidos según 7 descriptores. Cada isómero configuracional de las formamidas **18** y **19**, viene descrito por 279 conformeros, de los cuales se seleccionan 9 que son definidos por nueve descriptores. Por último, para los isómeros de la formamida **20** se deduce un campo conformacional de 558 conformeros, según 10 descriptores (Tabla 13) los cuales se reducen a 18.

En cada campo conformacional correspondiente a un isómero o estructura determinada, se seleccionan exclusivamente los conformeros cuya energía relativa, en referencia al más estable es inferior a 1.5 kcal/mol. Esta selección ha sido indicada en las Tablas 14 y 15 junto con sus parámetros de energía relativa que servirán de base para efectuar el análisis conformacional.

Estos conformeros se han representado en las Figuras 3 a 14.

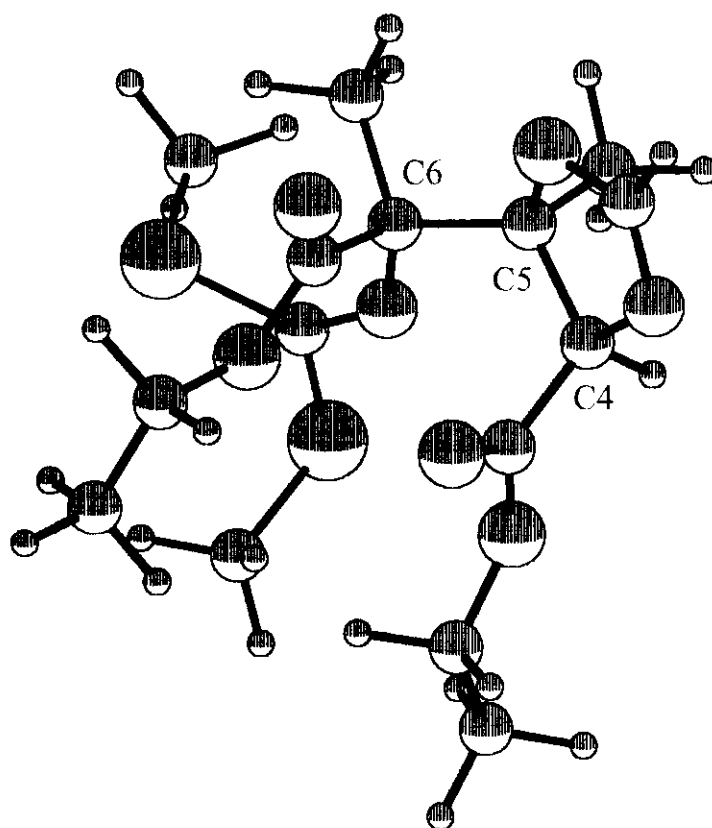


Confórmero I

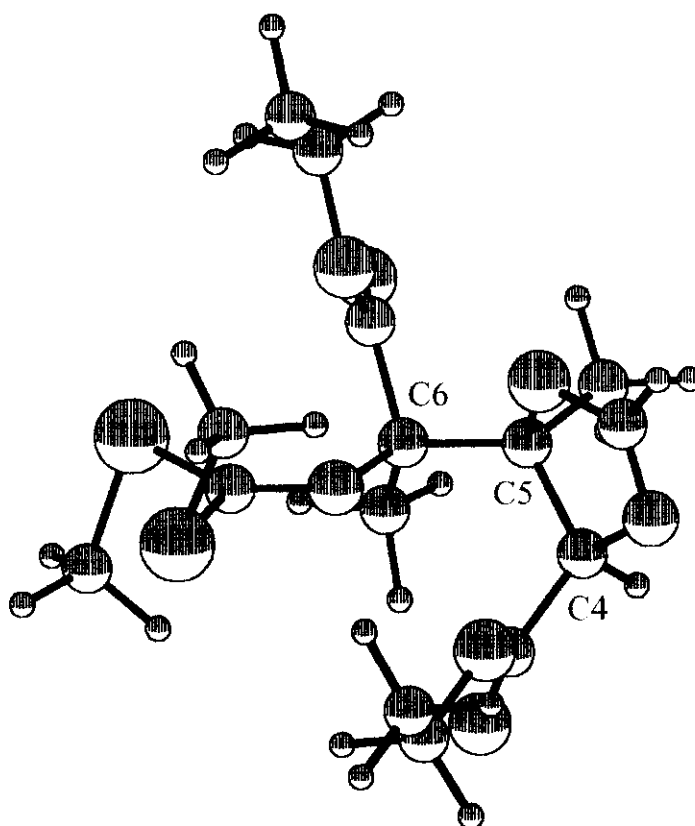


Confórmero II

Figura 3. Confórmeros significativos del isómero 4*S*,5*S*,6*R* de la oxazolina 15

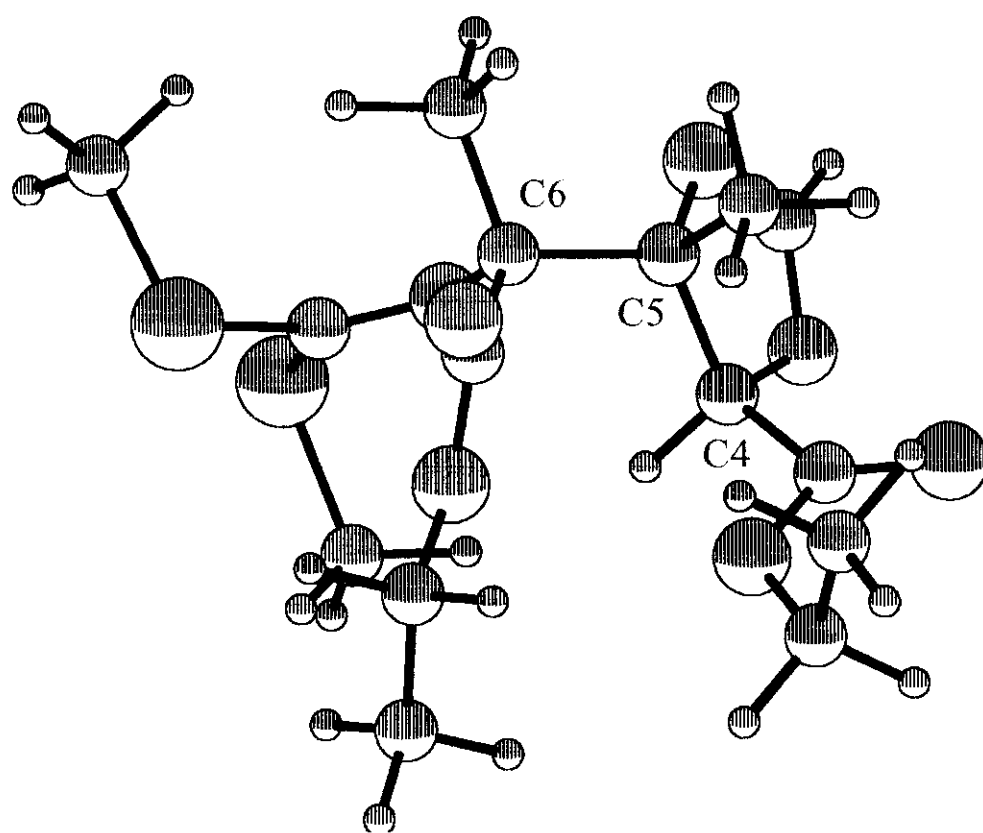


Confórmero III

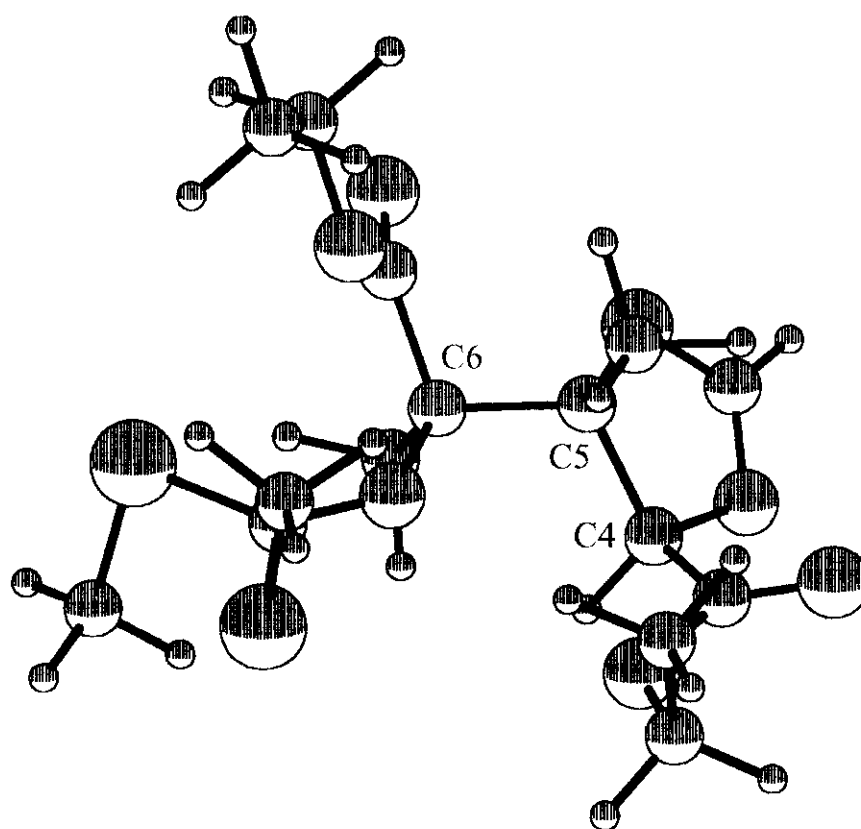


Confórmero IV

Figura 4. Confórmeros significativos del isómero $4R,5S,6R$ de la oxazolina **15**

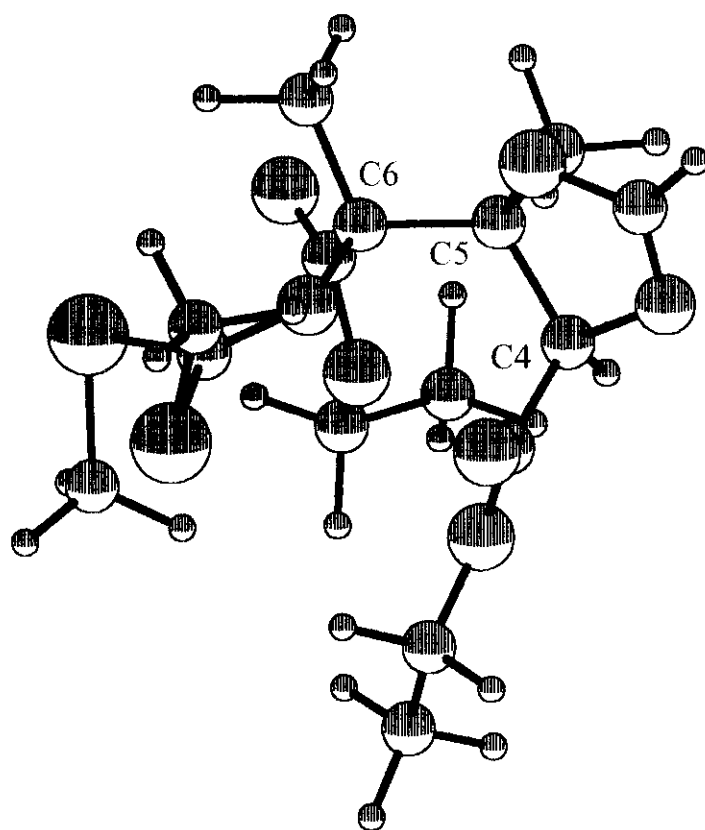


Confórmero V

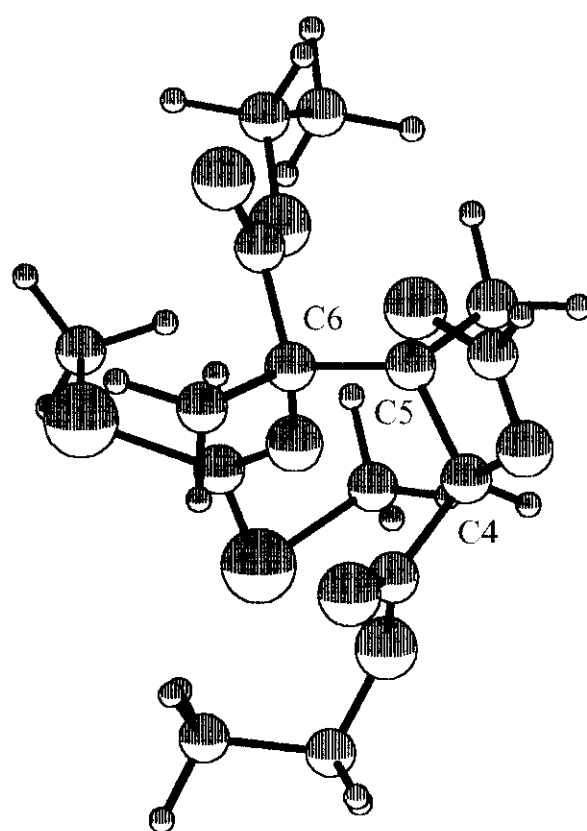


Confórmero VI

Figura 5. Confórmeros significativos del isómero $4R,5R,6R$ de la oxazolina 15

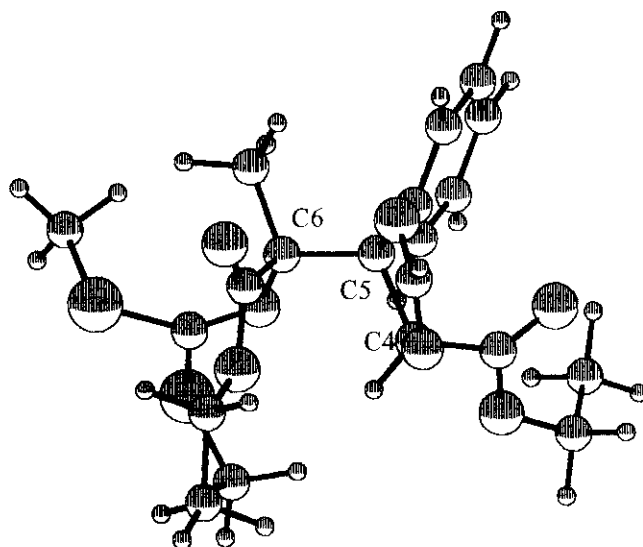


Confórmero VII

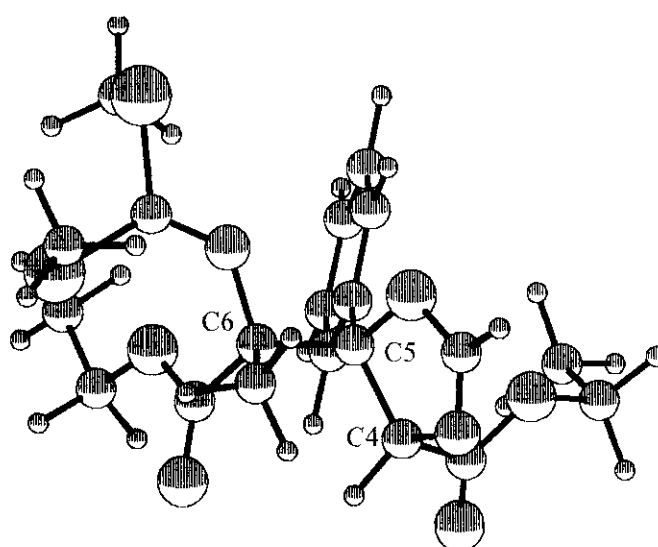


Confórmero VIII

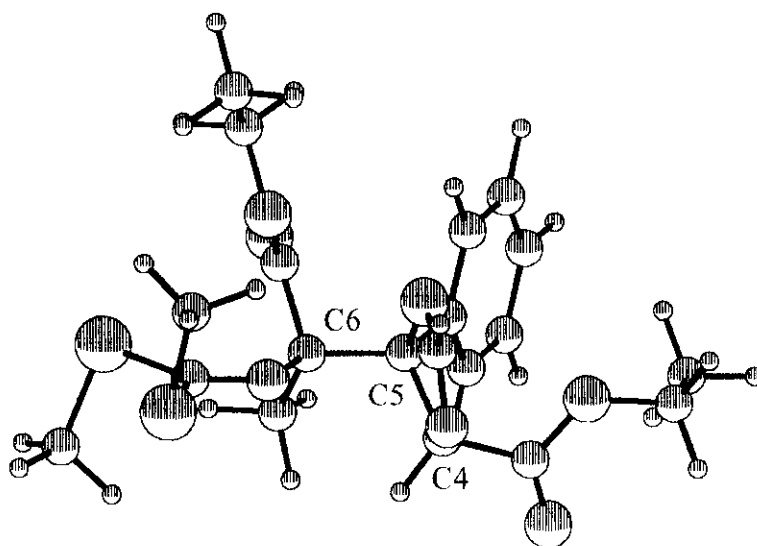
Figura 6. Confórmeros significativos del isómero *4R,5S,6S* de la oxazolina **15**



Confórmero IX

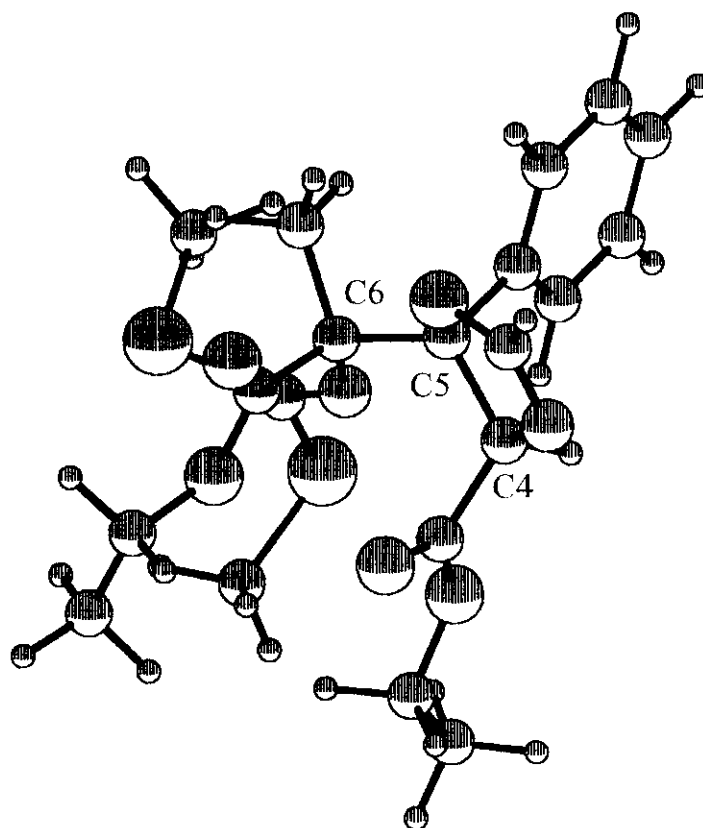


Confórmero X

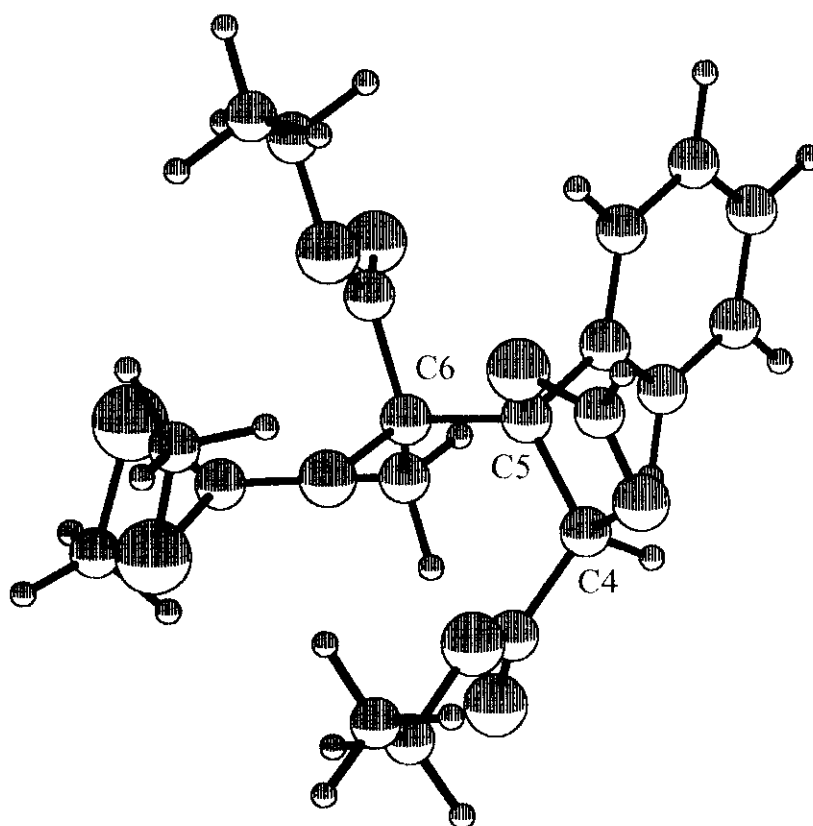


Confórmero XI

Figura 7. Confórmeros significativos del isómero 4*S*,5*S*,6*R* de la oxazolina 16

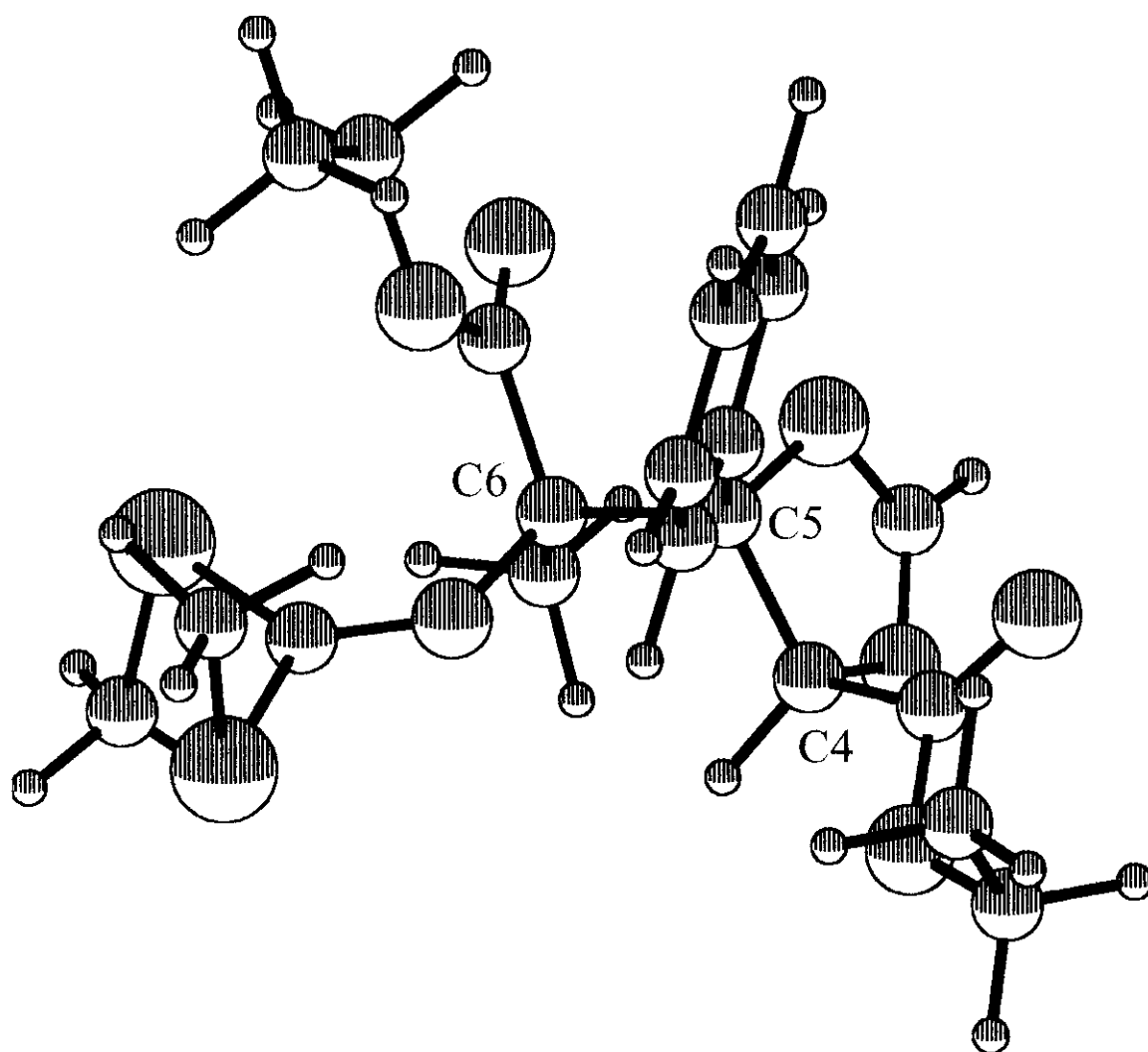


Confórmero XII



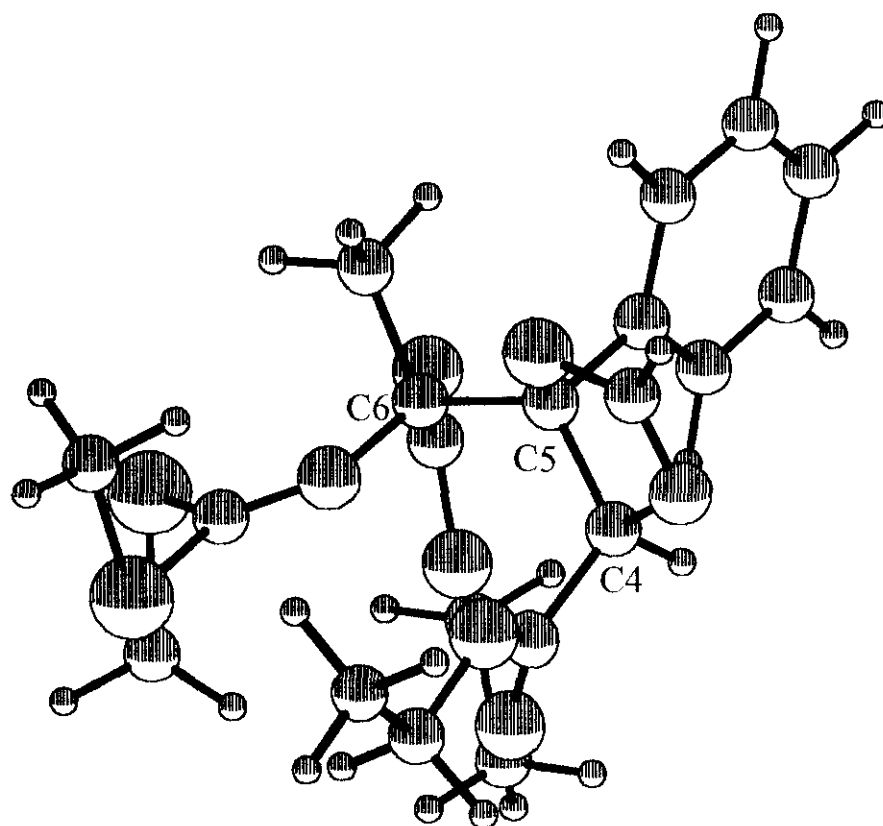
Confórmero XIII

Figura 8. Confórmeros significativos del isómero $4R,5S,6R$ de la oxazolina **16**

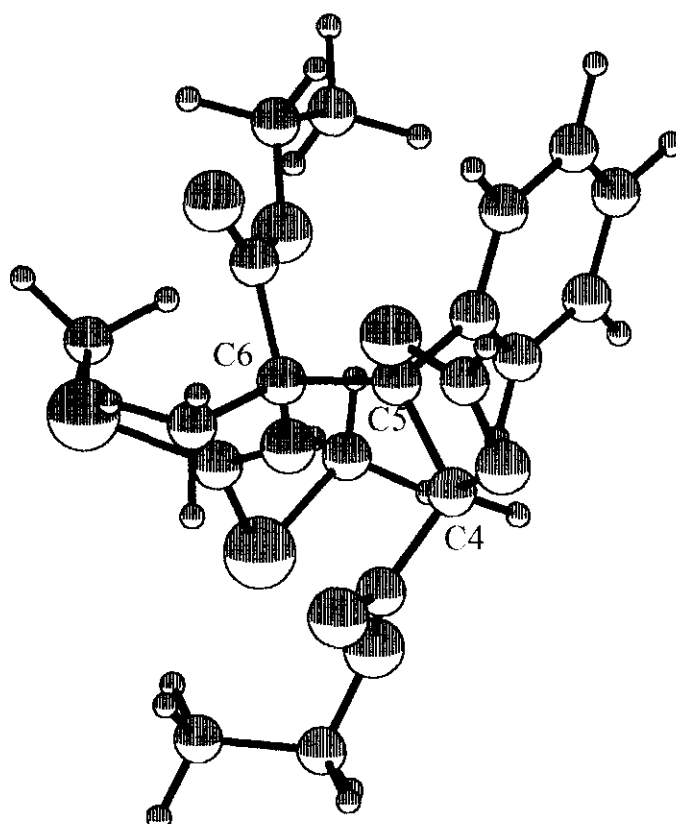


Conformero XIV

Figura 9. Conformero significativo del isómero $4R,5R,6R$ de la oxazolina 16

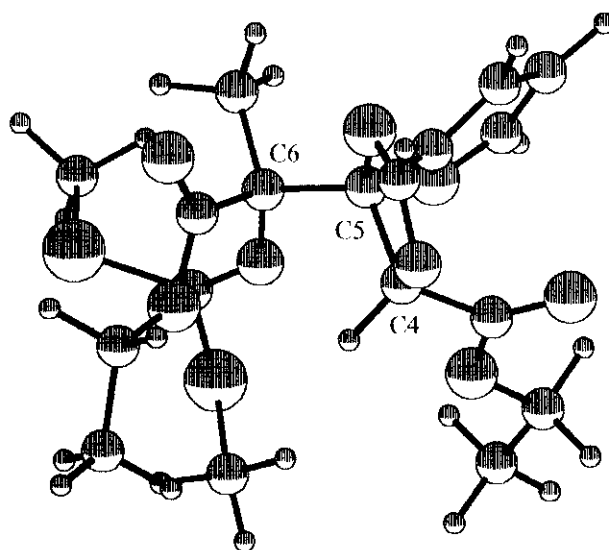


Confórmero XV

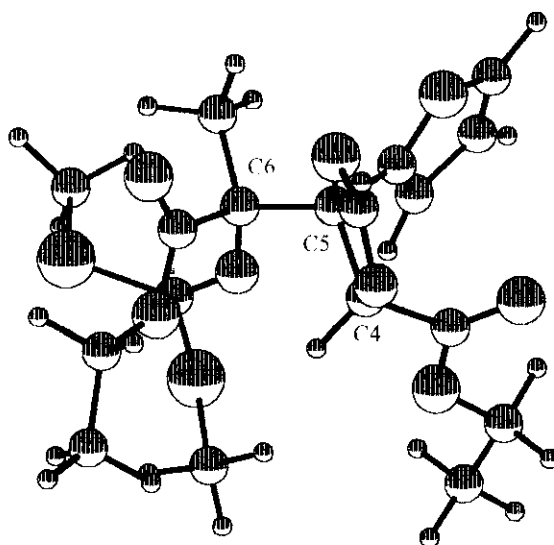


Confórmero XVI

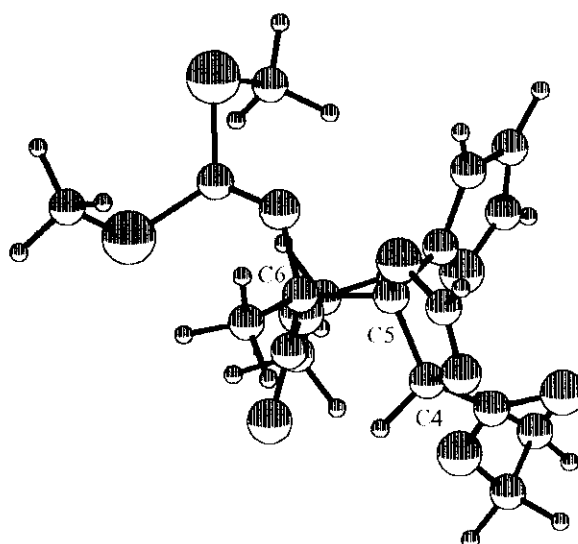
Figura 10. Confórmeros significativos del isómero $4R,5S,6S$ de la oxazolina 16



Confórmero XVII

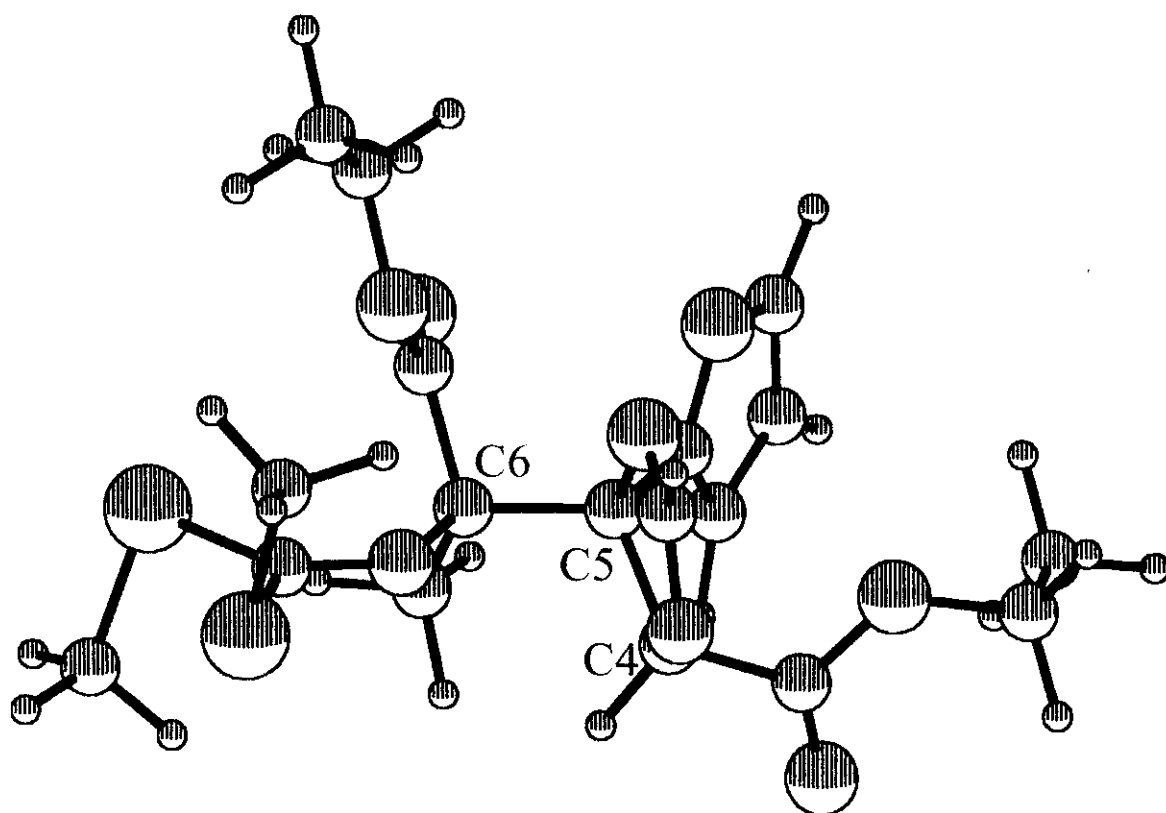


Confórmero XVIII

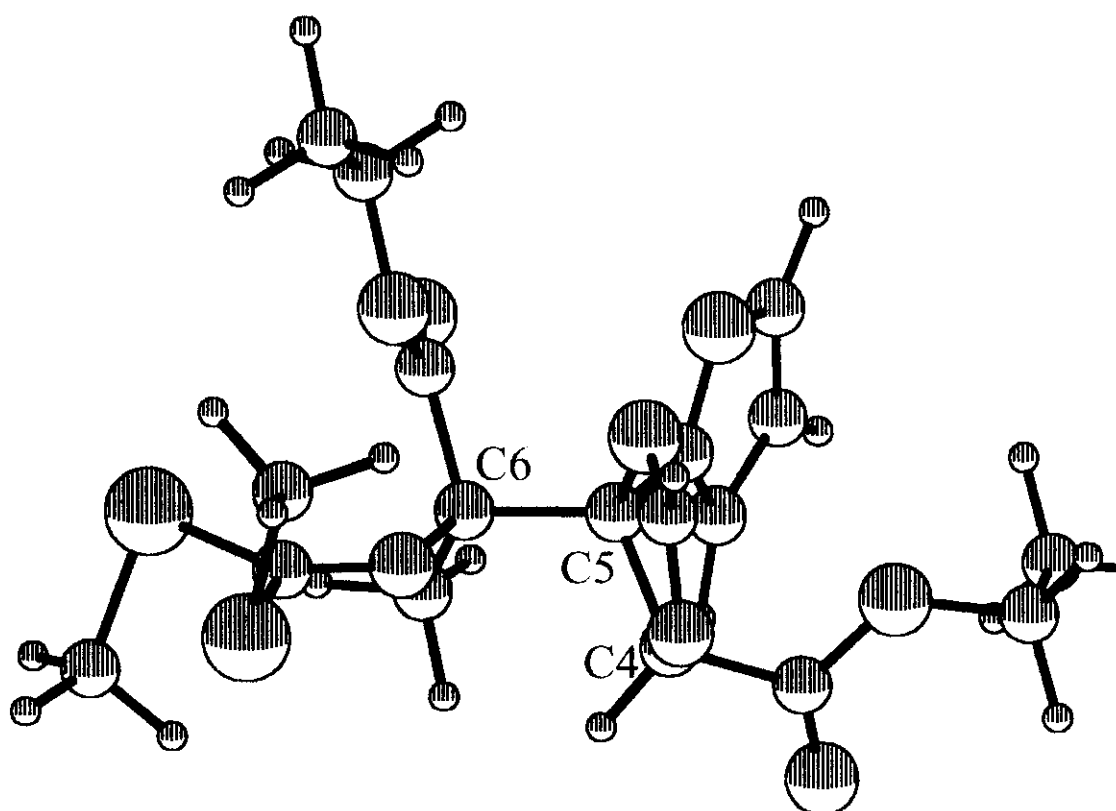


Confórmero XIX

Figura 11. Confórmeros significativos del isómero 4*S*,5*S*,6*R* de la oxazolina 17

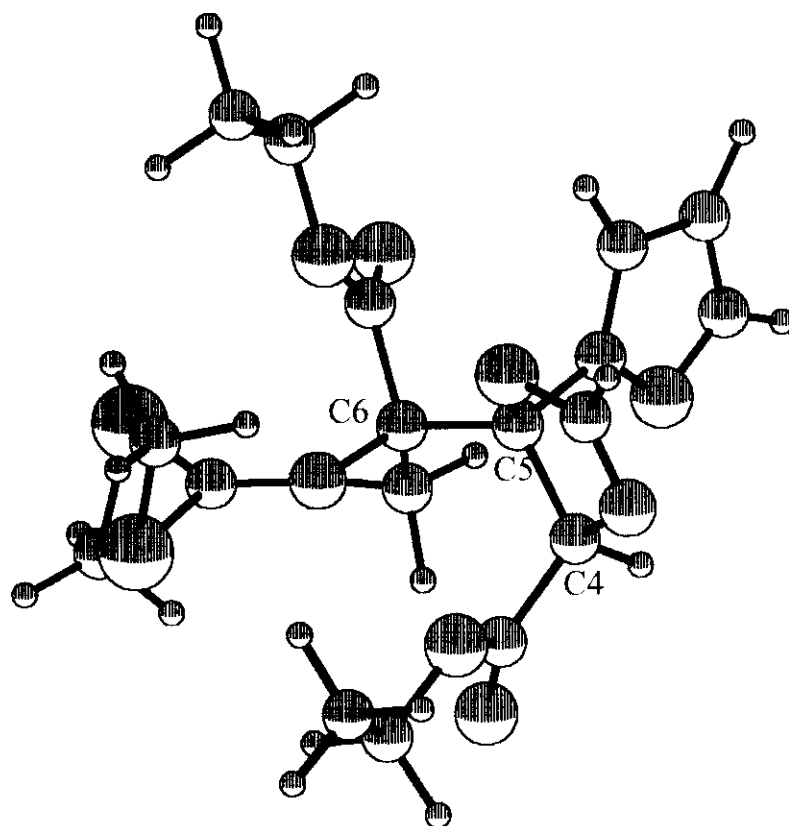


Confórmoro XX

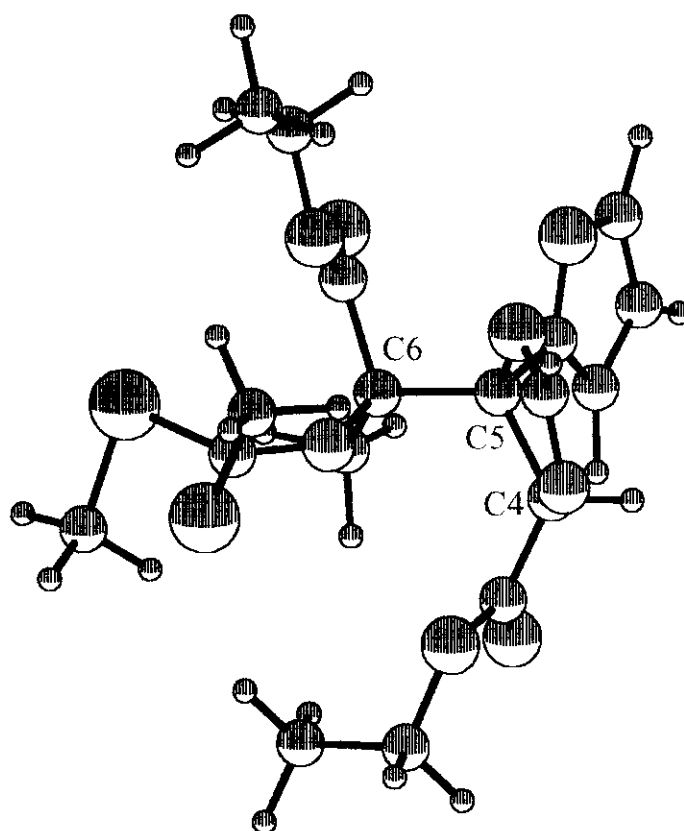


Confórmoro XXI

Figura 11(continuación). Confórmoros significativos del isómero 4*S*,5*S*,6*R* de la oxazolina 17

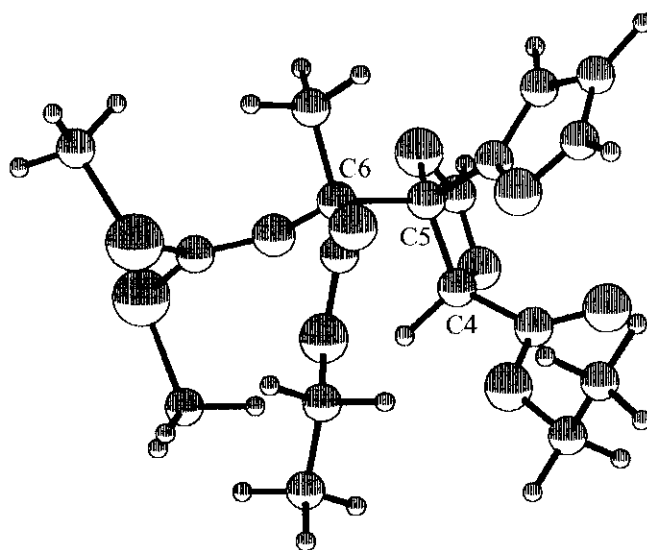


Confórmero XXII

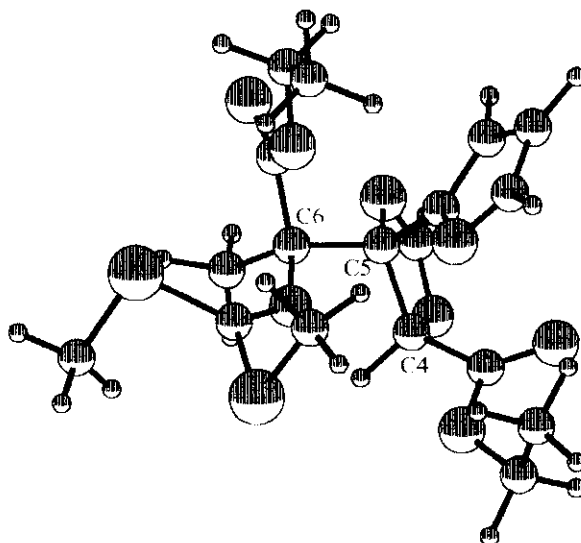


Confórmero XXIII

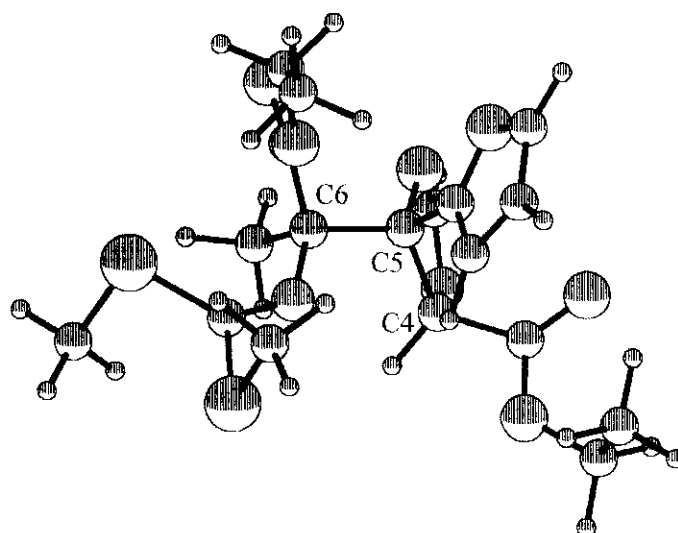
Figura 12. Confórmeros significativos del isómero *4R,5S,6R* de la oxazolina 17



Confórmero XXIV

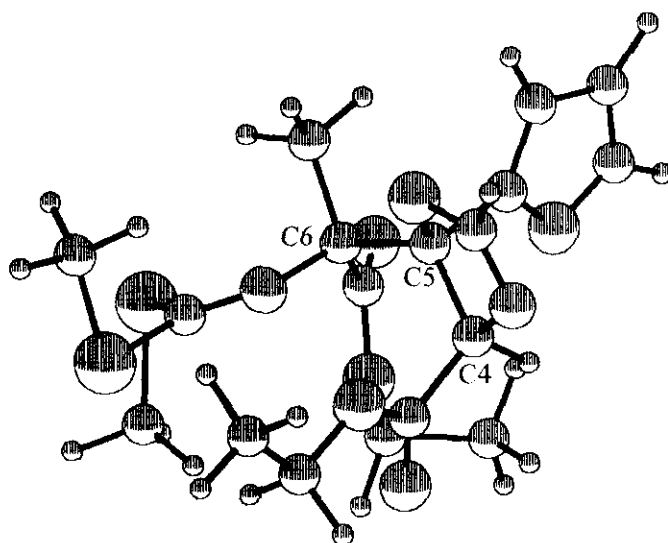


Confórmero XXV

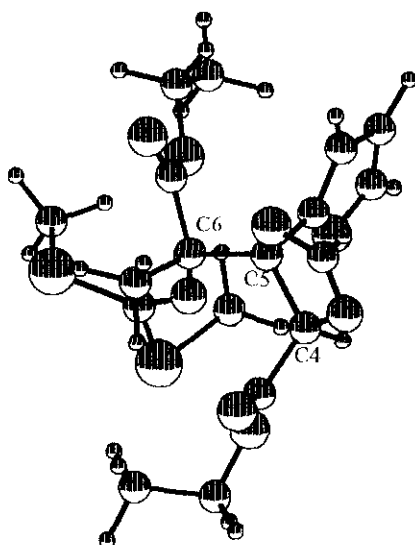


Confórmero XXVI

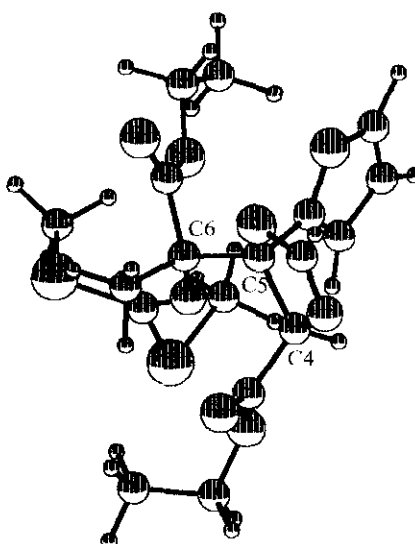
Figura 13. Confórmeros significativos del isómero $4R,5R,6R$ de la oxazolina 17



Confómero XXVII



Confómero XXVIII



Confómero XXIX

Figura 14. Confómeros significativos del isómero 4*R*,5*S*,6*S* de la oxazolina 17

Tabla 14. Conformeros significativos de los isómeros (4S,5S,6R), (4R,5S,6R), (4R,5R,6R), y (4R,5S,6S) de las oxazolinas **15**, **16** y **17**.

Oxazolína	Isómero	Conformero	Energía relativa (kcal/mol) ^a	
15	4S,5S,6R	I	0.00	
		II	0.37	
	4R,5S,6R	III	1.00	
		IV	0.00	
	4R,5R,6R	V	0.00	
		VI	0.30	
	4R,5S,6S	VII	0.00	
		VIII	0.65	
	16	4S,5S,6R	IX	0.00
			X	1.17
XI			0.97	
4R,5S,6R		XII	0.90	
		XIII	0.00	
4R,5R,6R		XIV	0.00	
4R,5S,6S		XV	0.73	
		XVI	0.00	
17		4S,5S,6R	XVII	0.00
			XVIII	0.30
	XIX		0.09	
	XX		0.42	
	XXI		0.82	
	4R,5S,6R	XXII	0.00	
		XXIII	0.53	
	4R,5R,6R	XXIV	0.44	
		XXV	0.00	
	4R,5S,6S	XXVI	0.98	
XXVII		0.07		
	4R,5S,6S	XXVIII	0.00	
		XXIX	0.90	

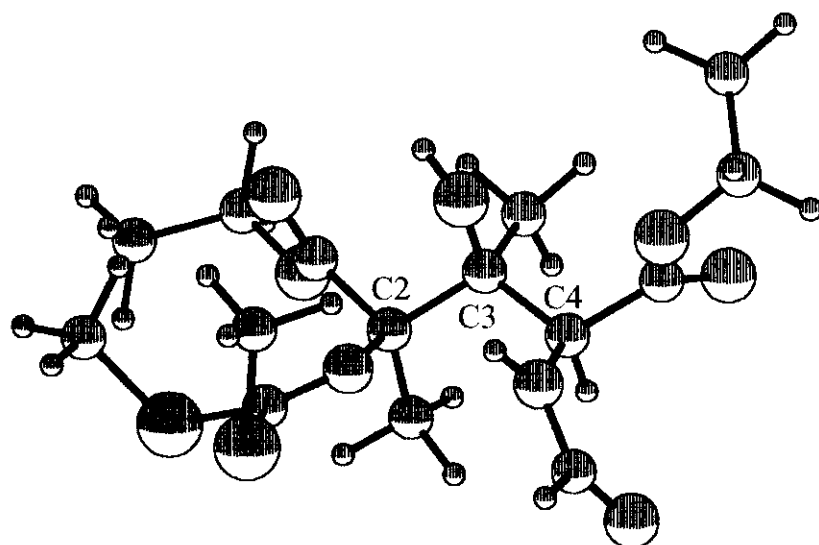
^aLa energía relativa se ha calculado como la diferencia de energía entre la energía absoluta calculada por el programa para cada conformero y la energía absoluta de la conformación más estable.

Tabla 15. conformeros significativos de los isómeros (2R,3S,4S), (2R,3S,4R), (2R,3R,4R) y (2S,3S,4R) de la formamida **18**, **19** y **20**.

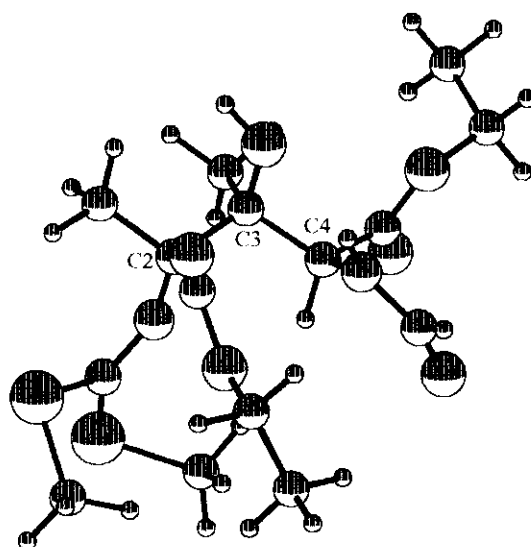
Formamida	Isómero	Conformero	Energía relativa (kcal/mol) ^a
18	2R,3S,4S	XXX	0.00
		XXXI	0.63
		XXXII	0.58
	2R,3S,4R	XXXIII	0.00
		XXXIV	0.00
	2R,3R,4R	XXXV	0.99
		XXXVI	0.66
	2S,3S,4R	XXXVII	0.31
		XXXVIII	0.25
		XXXIX	0.00
19	2R,3S,4S	XL	0.58
		XLI	0.00
		XLII	0.73
	2R,3S,4R	XLIII	0.00
		XLIV	0.56
	2R,3R,4R	XLV	0.00
		XLVI	0.00
	2S,3S,4R	XLVII	0.60
		XLVIII	0.21
	20	2R,3S,4S	XLIX
L			0.02
LI			0.61
2R,3S,4R		LII	0.25
		LIII	0.00
		LIV	1.05
2R,3R,4R		LV	0.89
		LVI	0.00
2S,3S,4R		LVII	0.84
		LVIII	0.43
	2S,3S,4R	LIX	0.00

^a La energía relativa ha sido calculada por diferencia entre la energía absoluta establecida por el programa para cada conformero y la energía absoluta de la conformación más estable.

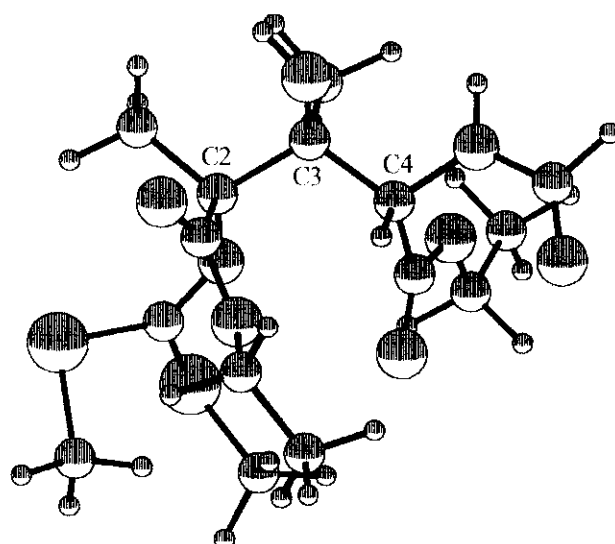
Las conformaciones significativas de los isómeros (2R,3S,4S), (2R,3S,4R), (2R,3R,4R) y (2S,3S,4R) de las formamidas **18**, **19** y **20** se representan en las figuras 15 a 26.



Confórmero XXX

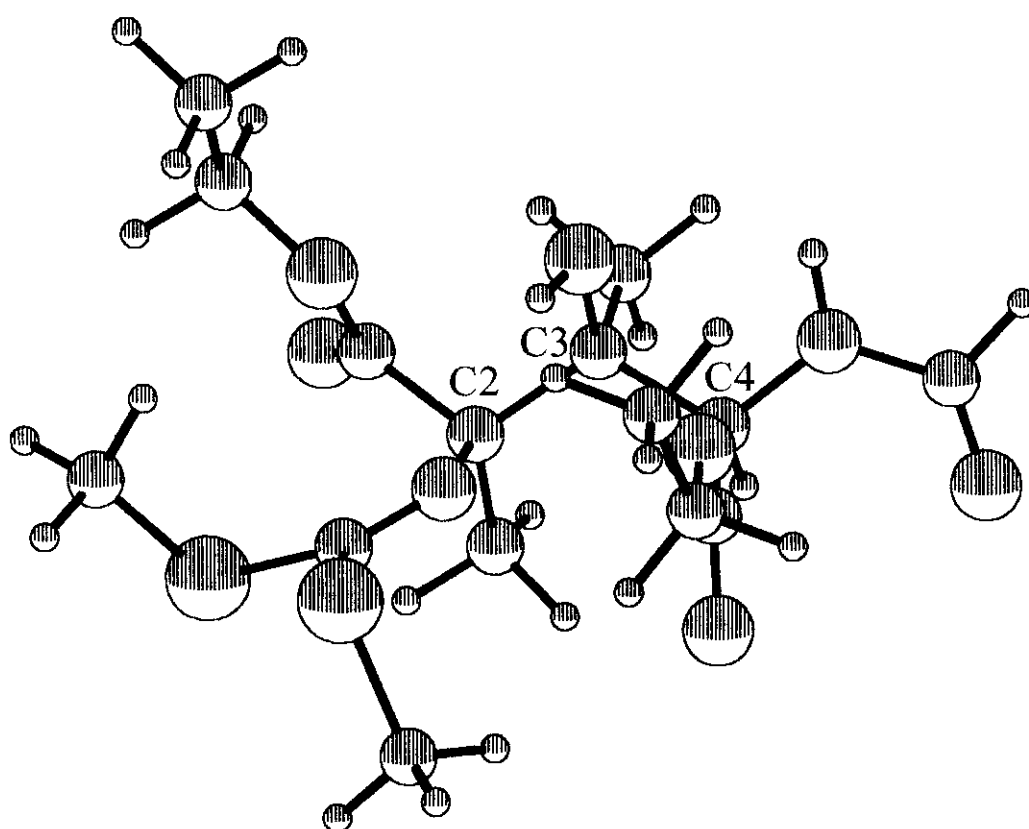


Confórmero XXXI



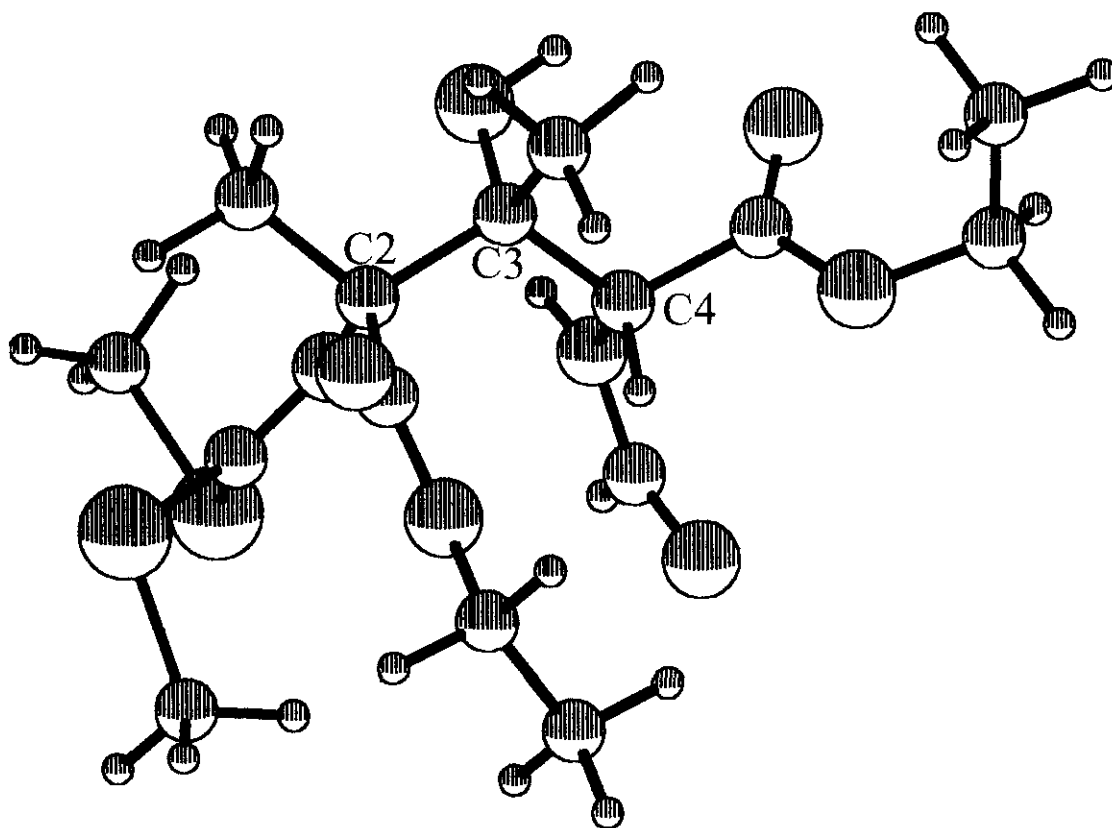
Confórmero XXXII

Figura 15. Confórmeros significativos del isómero $2R,3S,4S$ de la formamida **18**

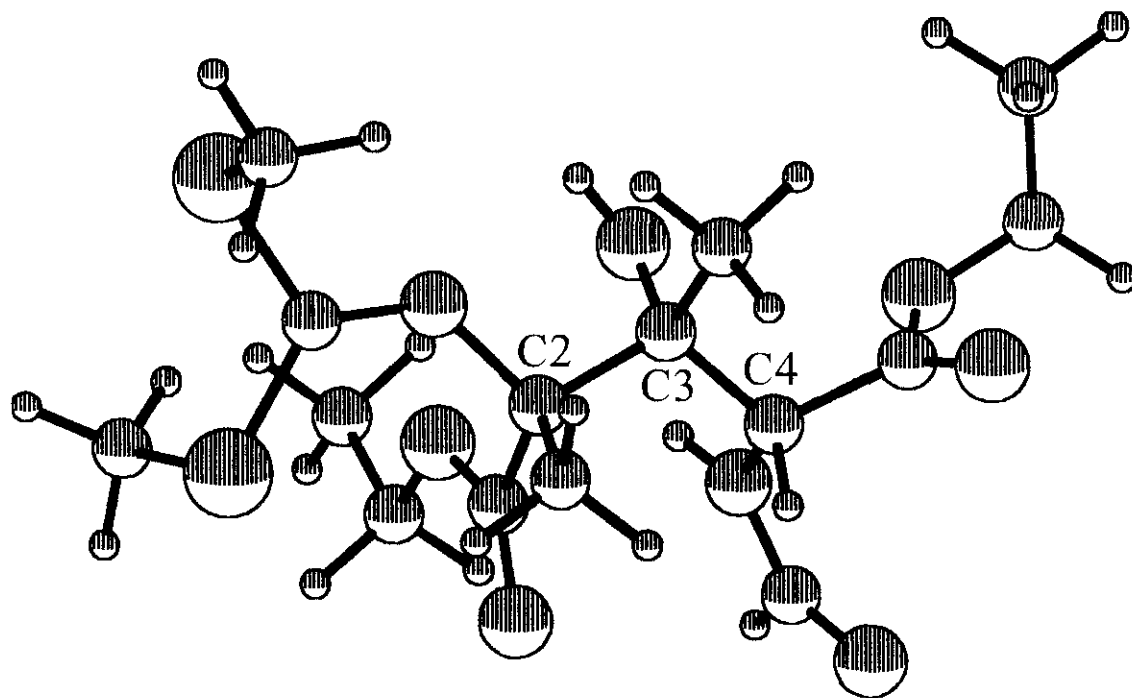


Confórmero XXXIII

Figura 16. Confórmeros significativos del isómeros $2R,3S,4R$ de la formamida **18**

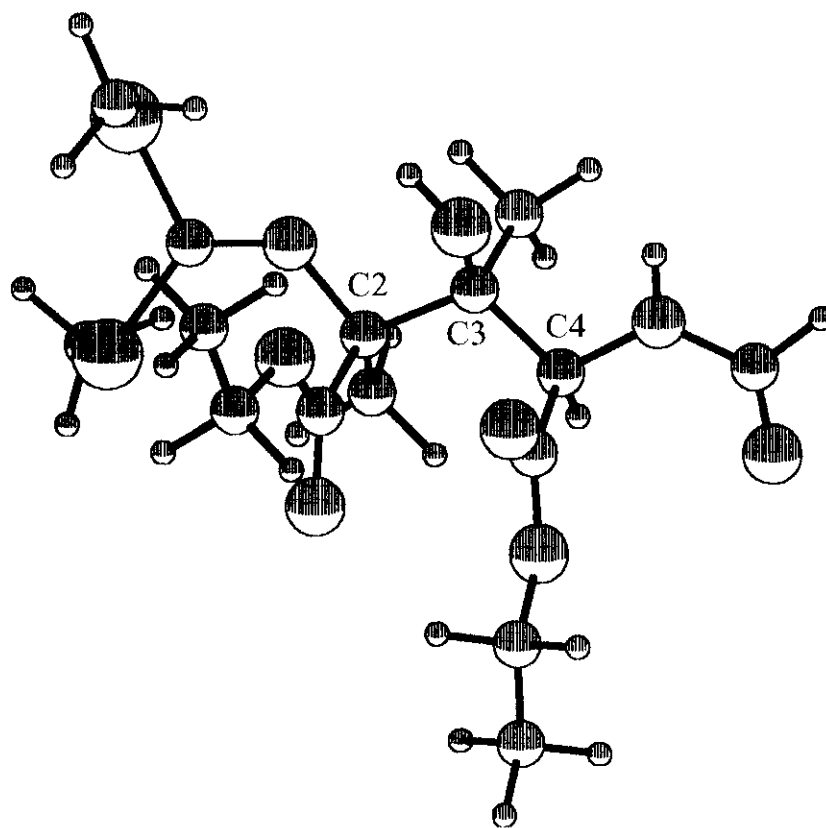


Confórmero XXXIV

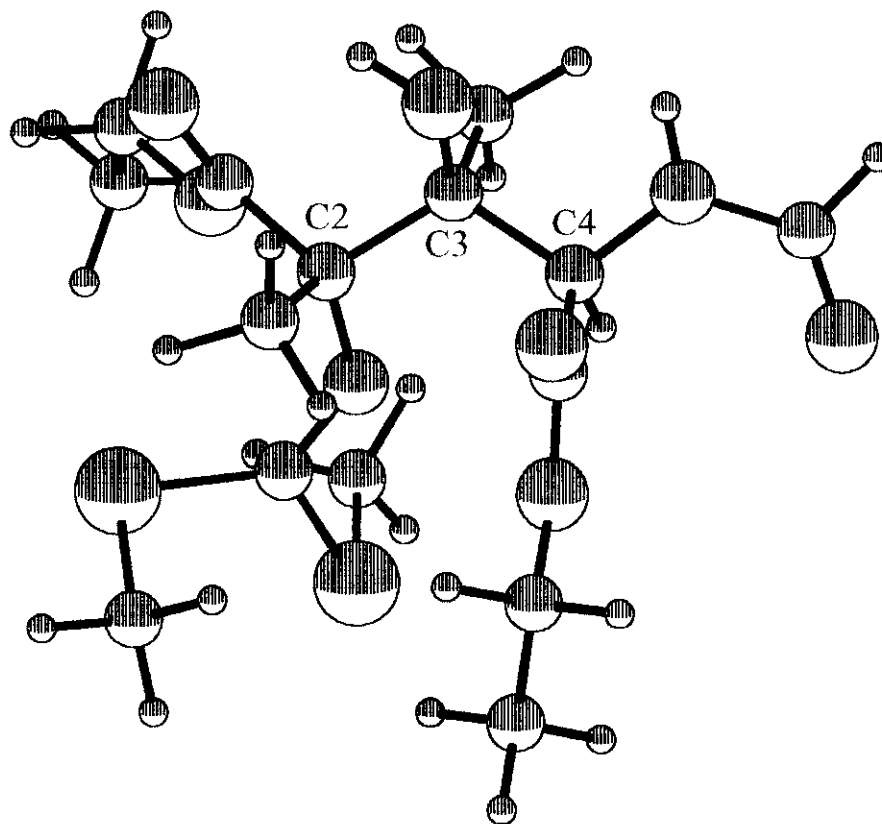


Confórmero XXXV

Figura 17. Confórmeros significativos del isómero $2R,3R,4R$ de la formamida **18**

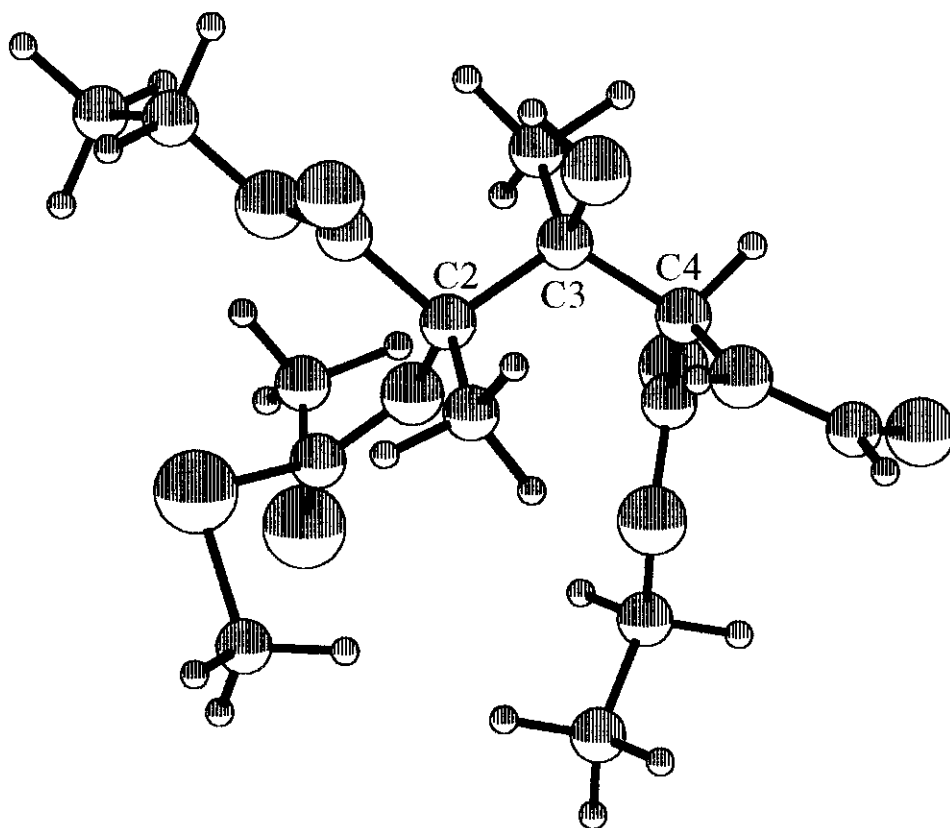


Confórmero XXXVI

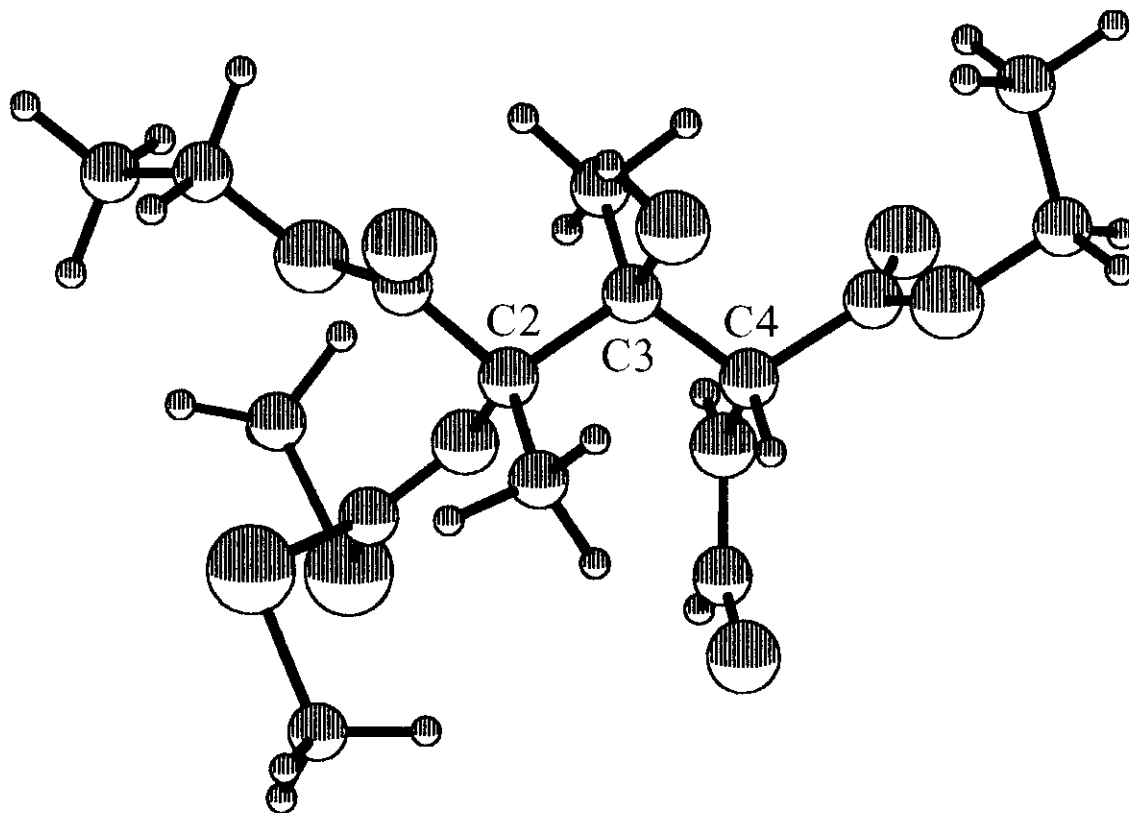


Confórmero XXXVII

Figura 18. Confórmeros significativos del isómero $2S,3S,4R$ de la formamida **18**

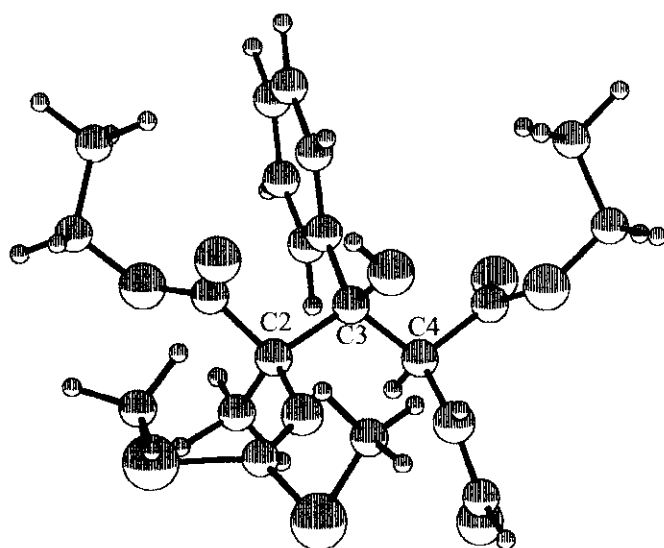


Confórmero XXXVIII

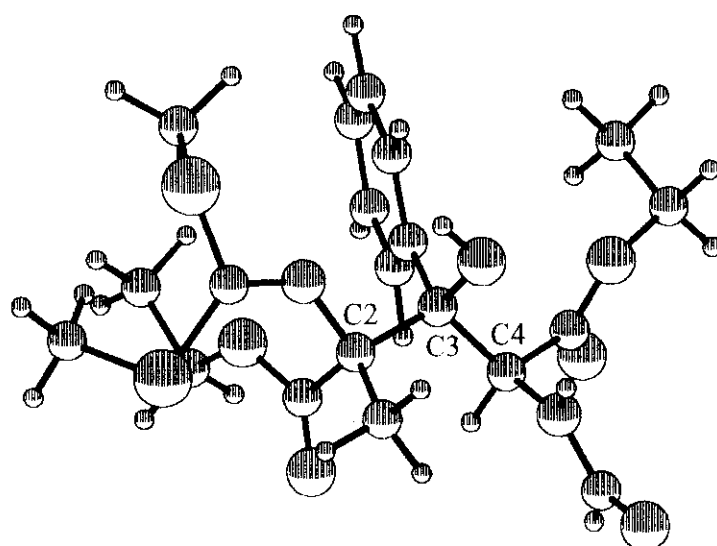


Confórmero XXXIX

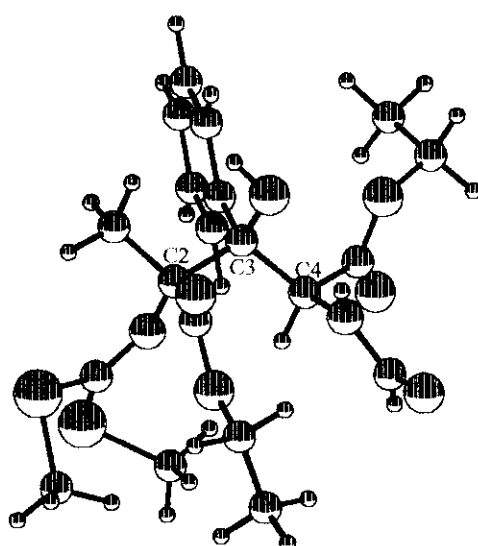
Figura 18(continuación). Confórmeros significativos del isómero 2*S*,3*S*,4*R* de la formamida **18**



Cónfórmero XL

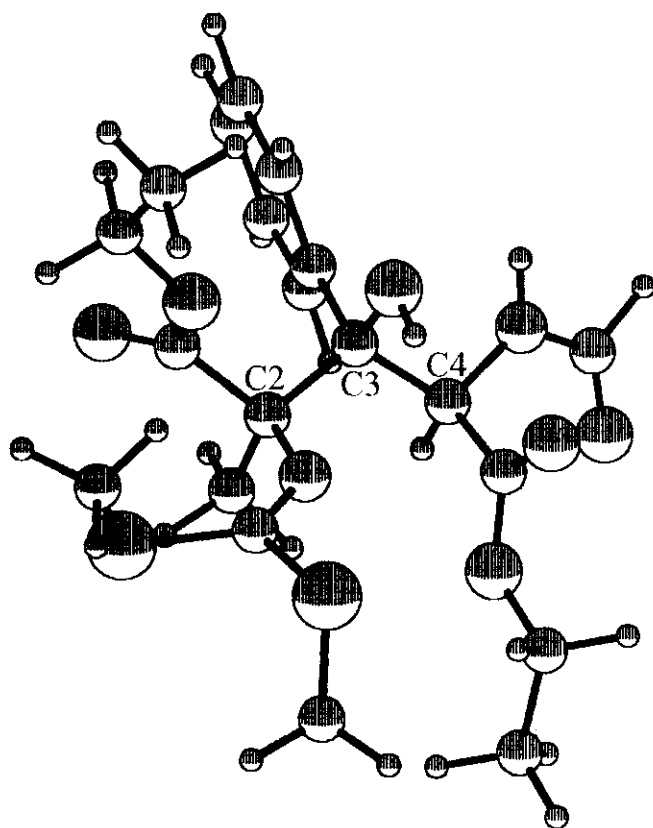


Confórmero XLI



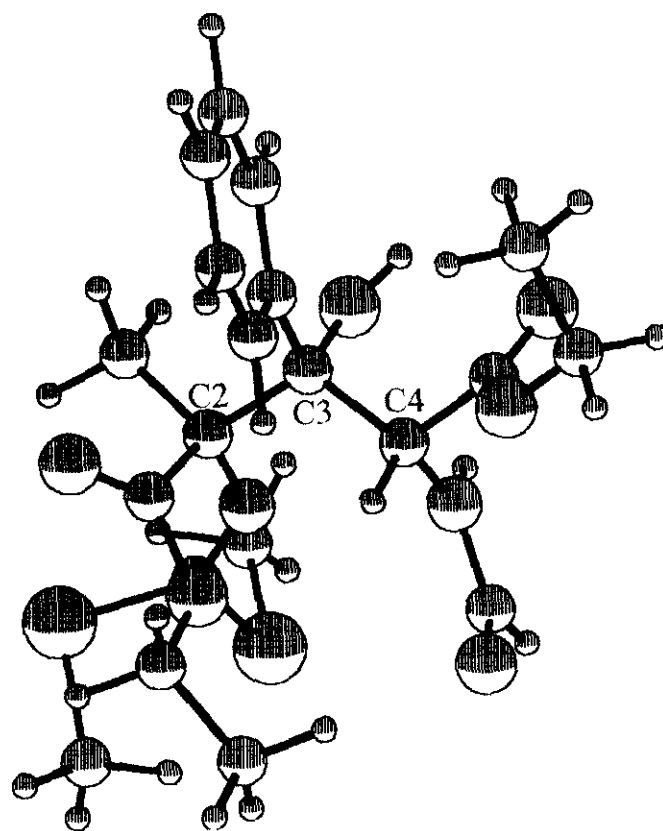
Confórmero XLII

Figura 19. Confórmeros significativos del isómero $2R,3S,4S$ de la formamida **19**

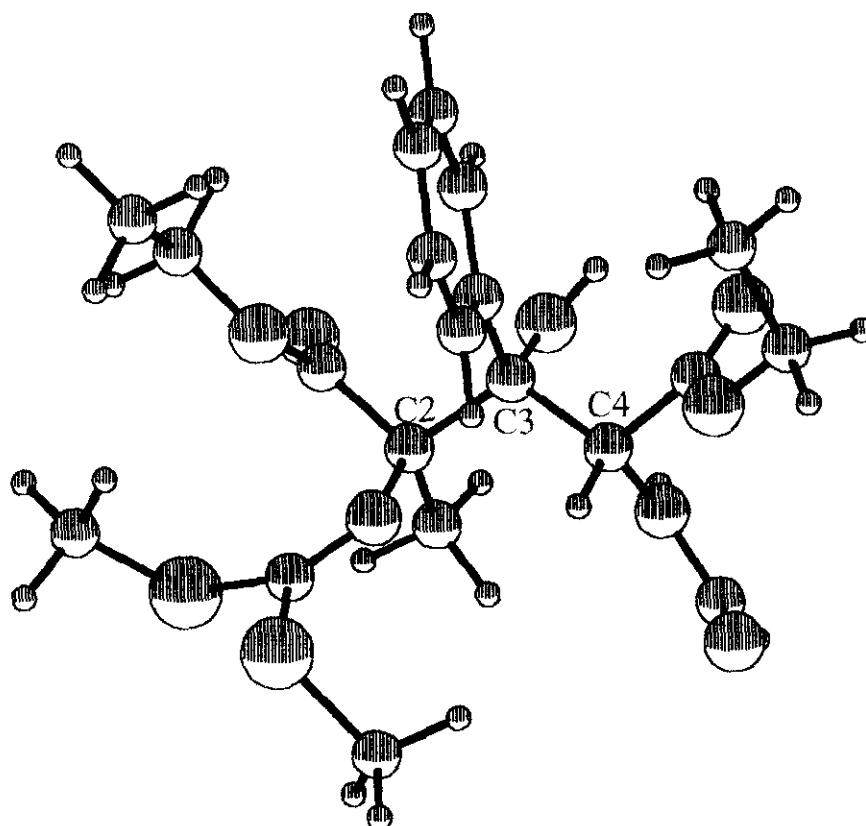


Confórmero XLIII

Figura 20. Confórmeros significativos del isómero $2R,3S,4R$ de la formamida 19

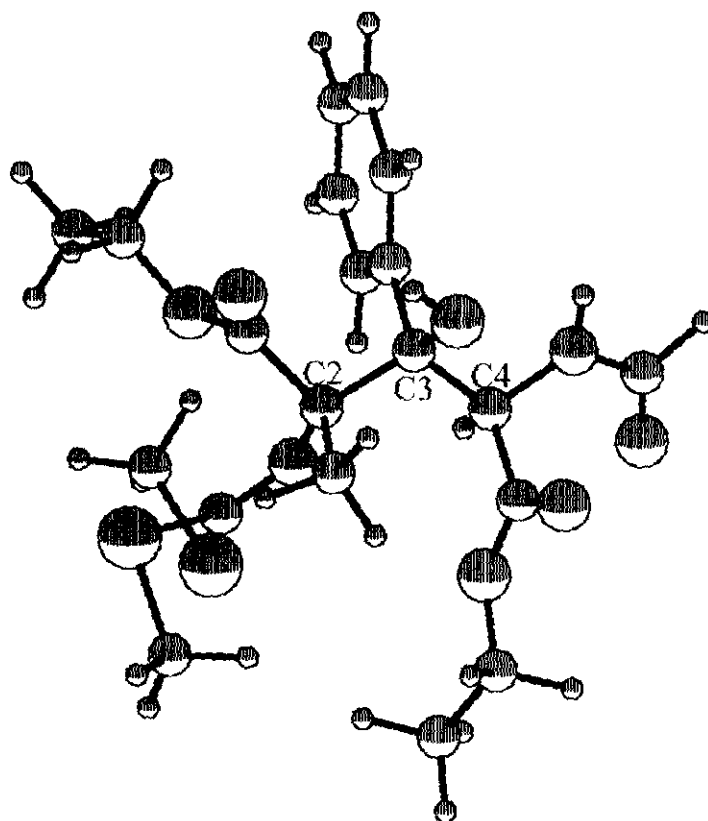


Confórmero XLIV

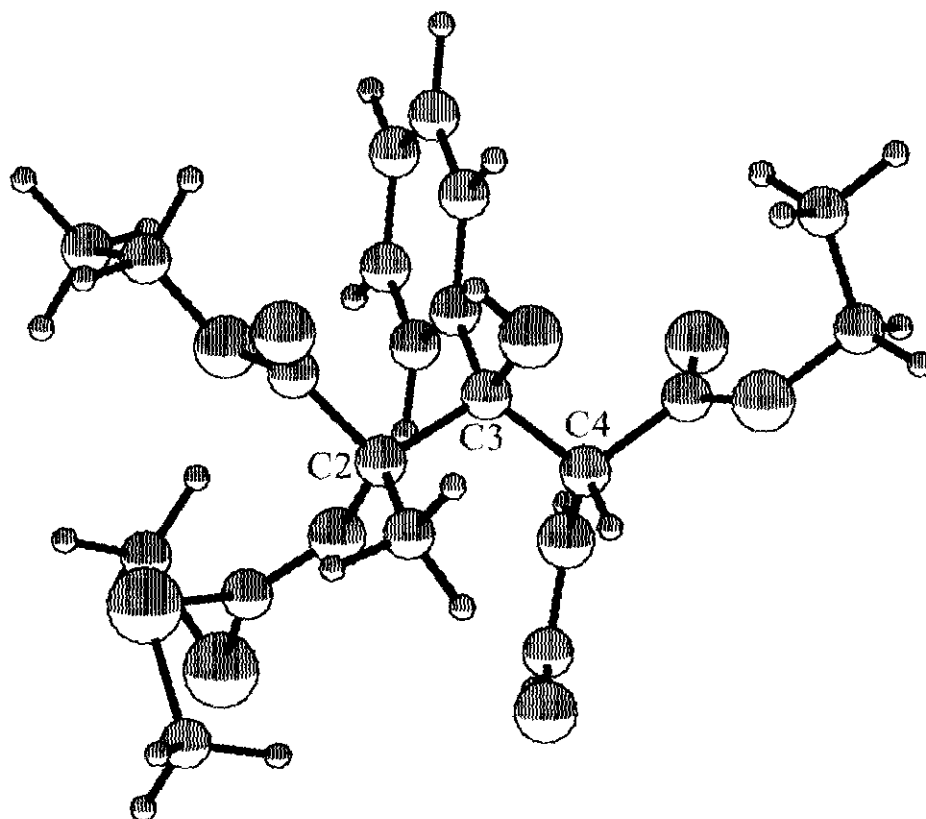


Confórmero XLV

Figura 21. Confórmeros significativos del isómero 2*R*,3*R*,4*R* de la formamida 19

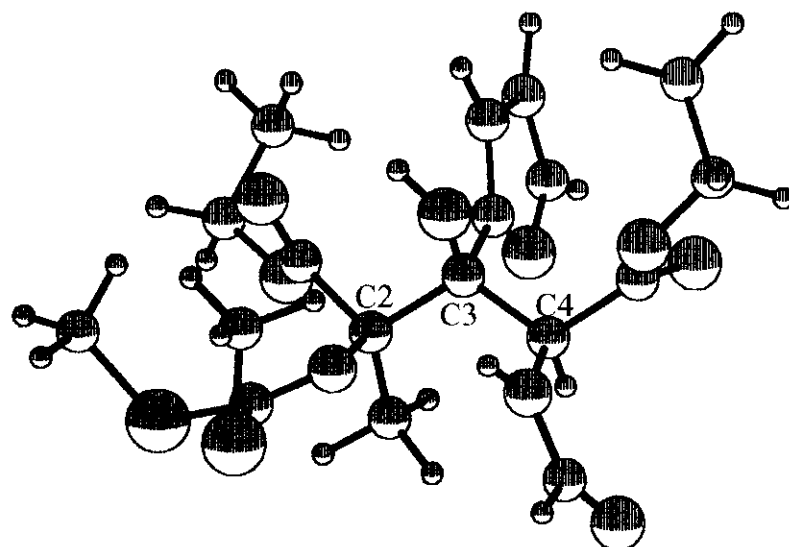


Confórmero XLVI

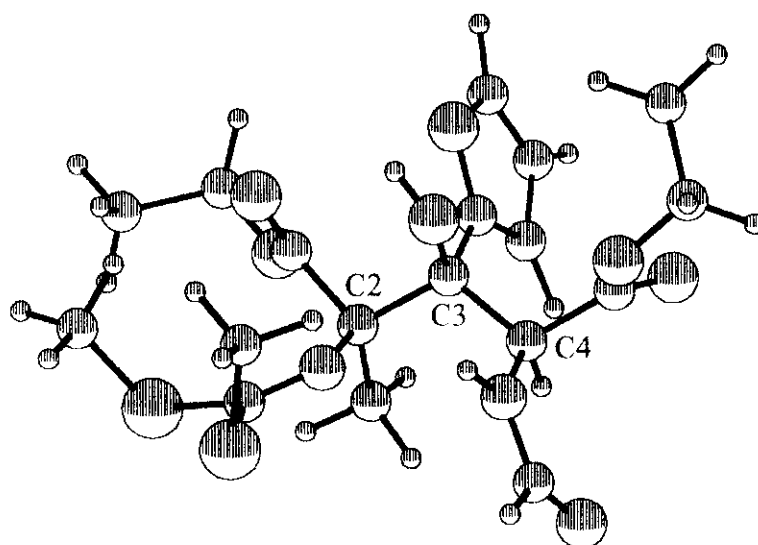


Confórmero XLVII

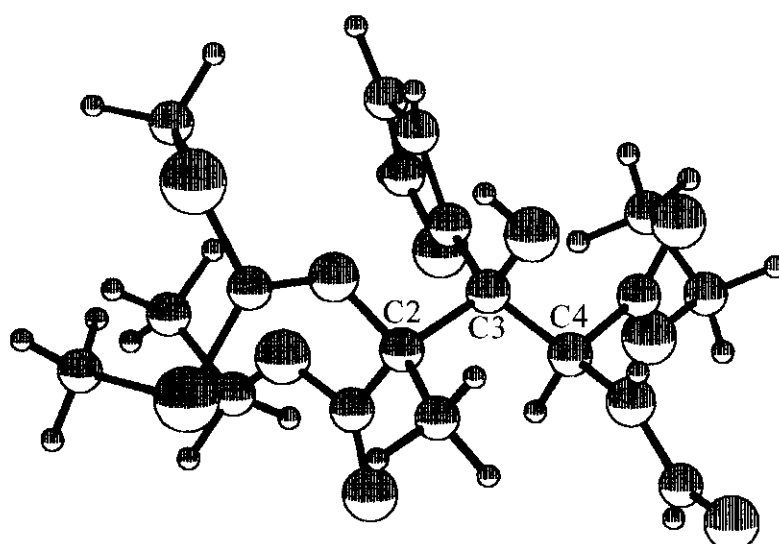
Figura 22. Confórmeros significativos del isómero 2*S*,3*S*,4*R* de la formamida 19



Confórmero XLVIII

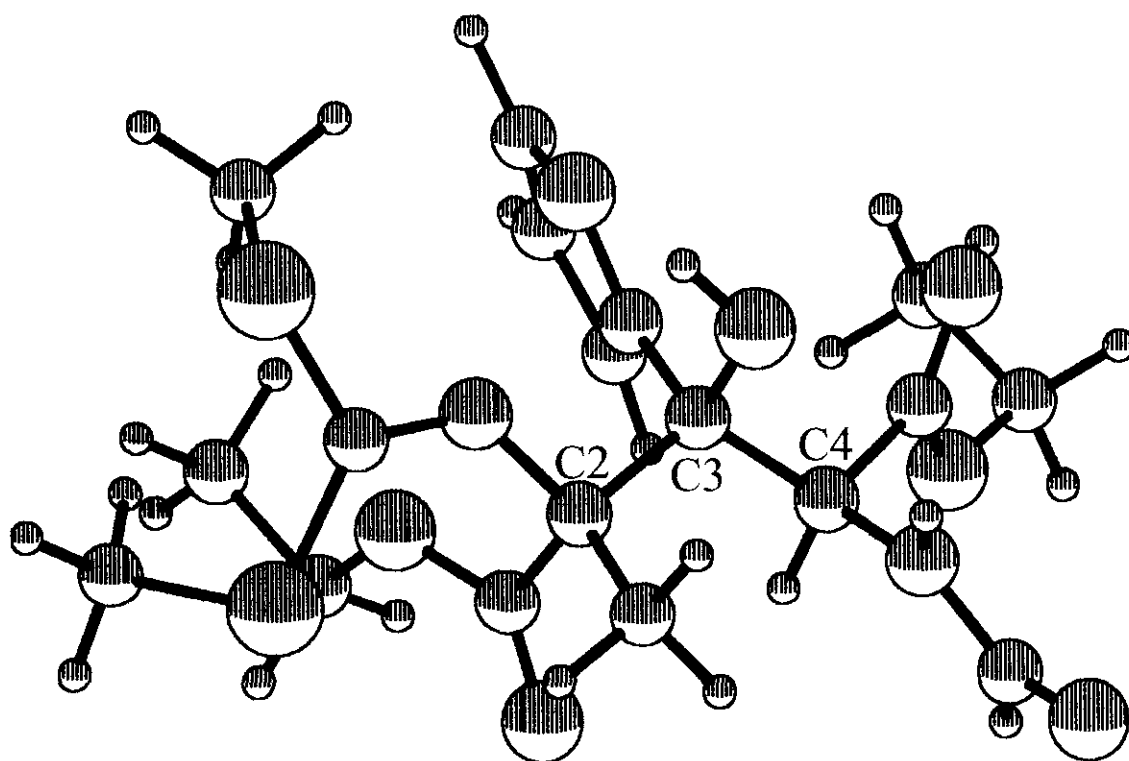


Confórmero XLIX

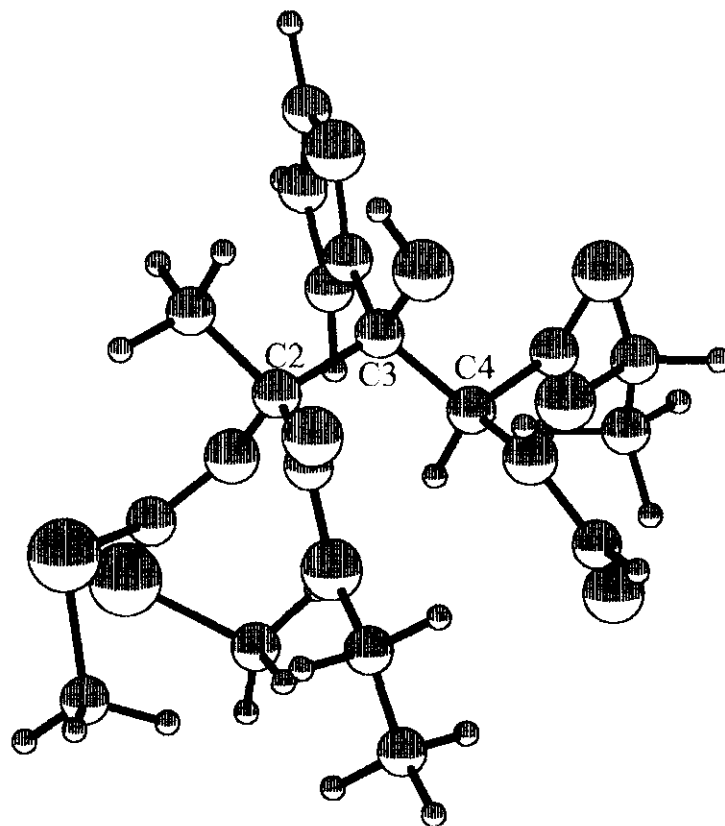


Confórmero L

Figura 23. Confórmeros significativos del isómero $2R,3S,4S$ de la formamida **20**

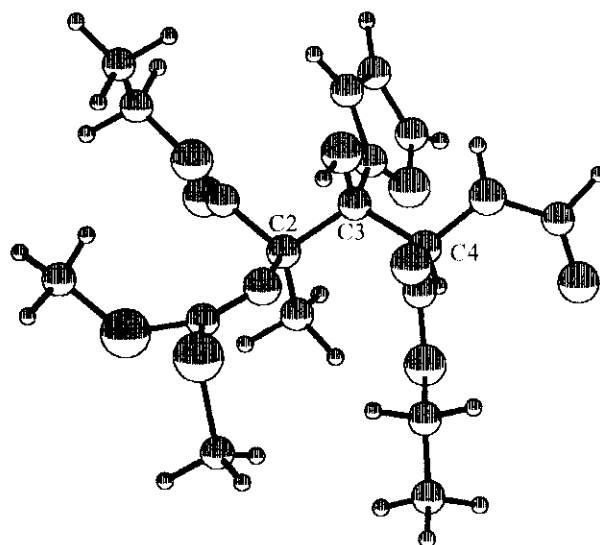


Confórmero LI

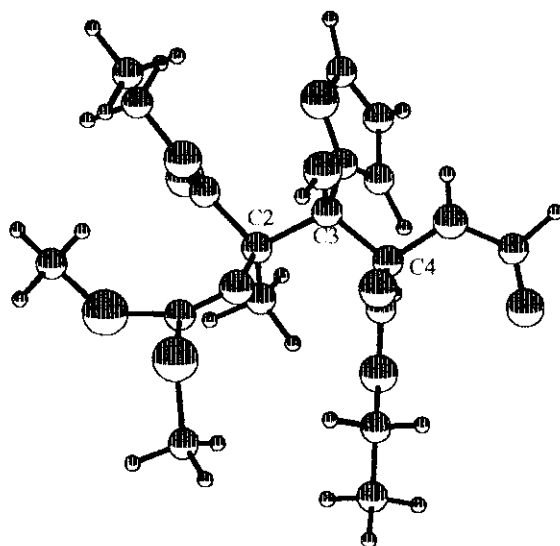


Confórmero LII

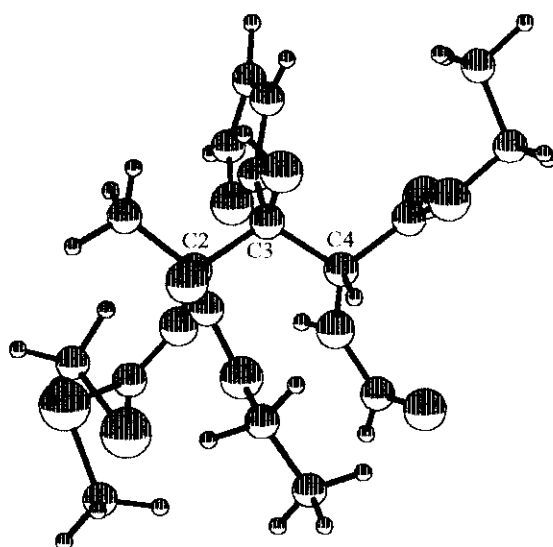
Figura 23(continuación). Confórmeros significativos del isómero *2R,3S,4S* de la formamida **20**



Confórmero LIII

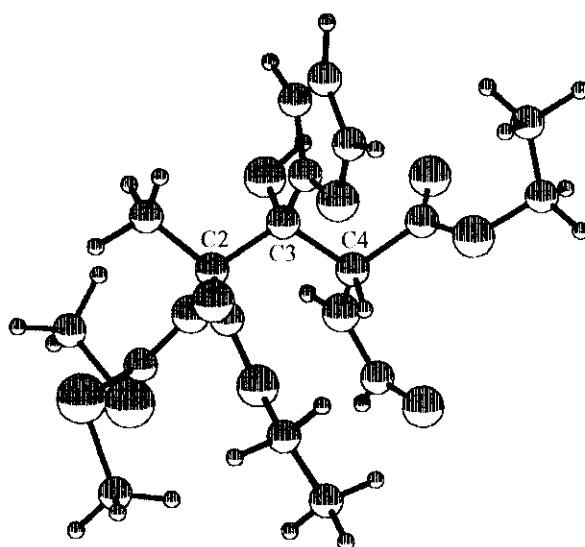


Confórmero LIV

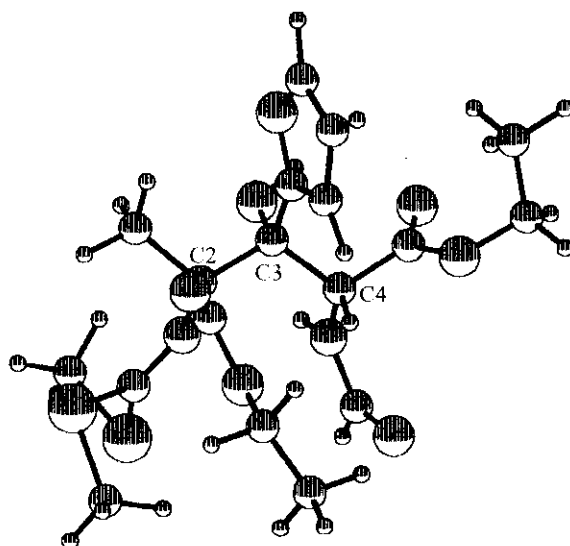


Confórmero LV

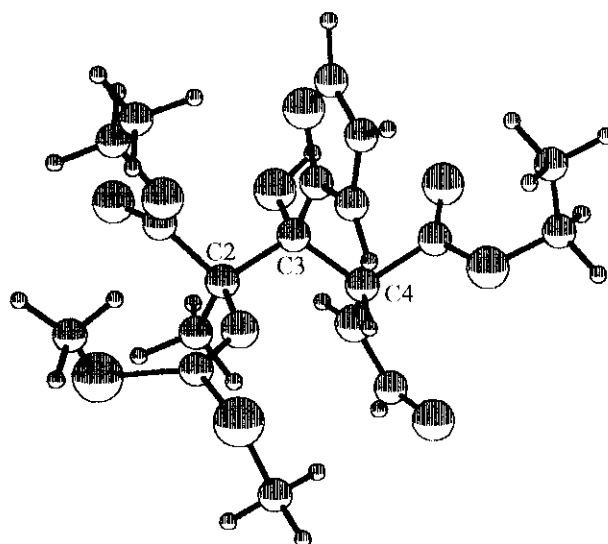
Figura 24. Confórmeros significativos del isómero *2R,3S,4R* de la formamida **20**



Confórmero LVI

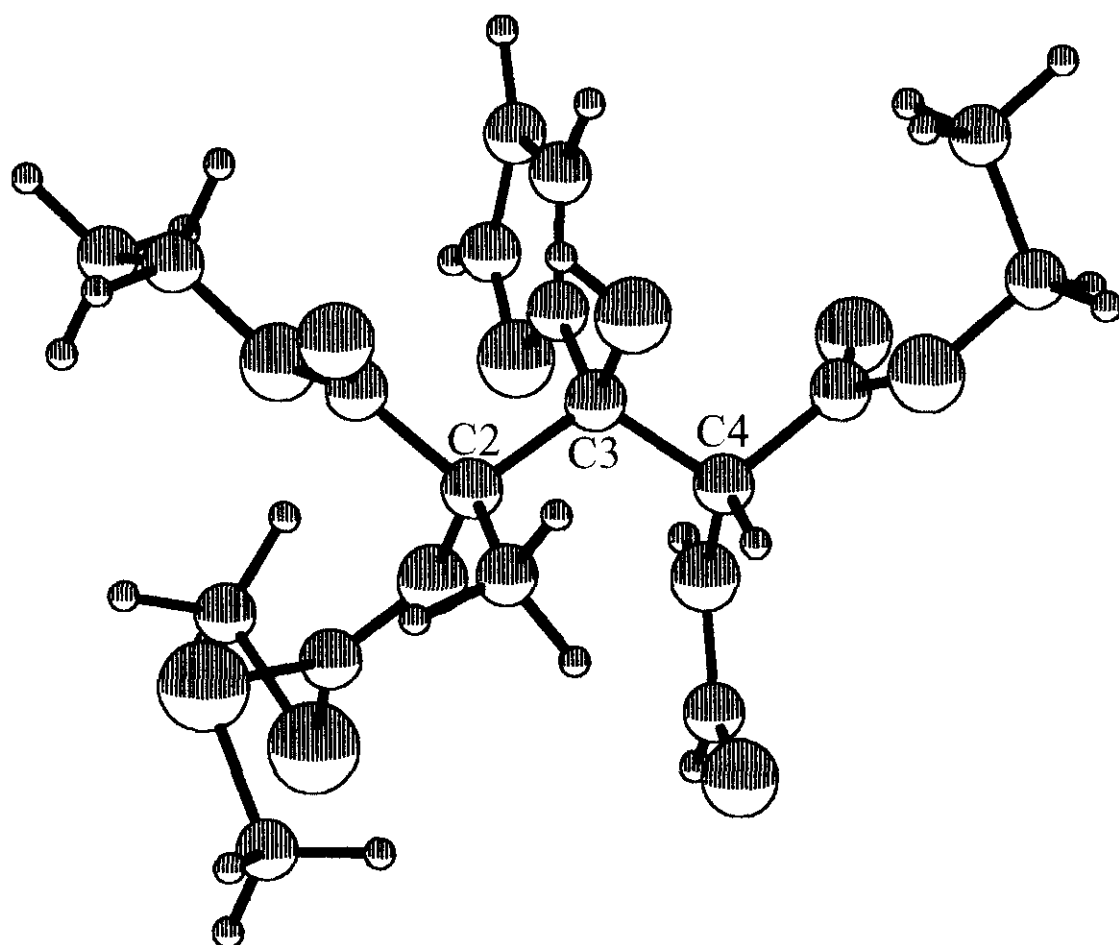


Confórmero LVII



Confórmero LVIII

Figura 25. Confórmeros significativos del isómero *2R,3R,4R* de la formamida **20**



Confórmero LIX

Figura 26. Confórmeros significativos del isómero $2S,3S,4R$ de la formamida **20**

D. Análisis conformacional de los isómeros configuracionales de las oxazolinas 15, 16 y 17 y de las formamidas 18, 19 y 20.

Las poblaciones conformacionales de los isómeros de las oxazolinas 15, 16 y 17 y de las formamidas 18, 19 y 20 se han calculado a partir de los valores relativos de la energía de los conformeros relacionados para cada isómero, (Tablas 14 y 15) utilizando la ecuación /2/:

$$N_i = \frac{e^{-\frac{G_i}{RT}}}{\sum_i e^{-\frac{G_i}{RT}}} \quad /2/$$

en donde G_i es la energía relativa del conformero i y el sumatorio del denominador se extiende al conjunto de conformeros seleccionados a partir del campo conformacional reducido.

Los resultados de este cálculo se recogen en la Tabla 16.

2.5.2.4. ANÁLISIS TEÓRICO DE LOS EFECTOS NOE OBSERVADOS.

La asignación de configuraciones relativas se ha llevado a cabo mediante el análisis de los efectos NOE observados en las estructuras 15a/15b, 16a/16b, 17a/17b, 18a y 18b, tomando como referencia los valores calculados según una aproximación denominada de *ajuste óptimo*⁸⁹.

En esta aproximación se utiliza el campo conformacional constituido por los conformeros más significativos; se calculan los efectos NOE de cada conformero y el efecto NOE promedio del campo conformacional de cada isómero, a partir de los valores individuales y del peso relativo de cada conformero.

La medida del efecto NOE de un conformero i (η_i) viene dado por la inversa de la sexta potencia de la distancia internuclear (entre el núcleo irradiado, el protón metínico H-4 y los protones de los grupos metilo⁸³).

Para ello se midieron estas distancias internucleares procedentes de la minimización y se llevó a cabo la estimación del NOE, con los resultados que se recogen en la Tabla 17.

Tabla 16. Poblaciones conformacionales calculadas para los conforméros significativos de los isómeros configuracionales de las oxazolinas **15**, **16**, **17** y de las formamidas **18**, **19** y **20**.

Compuesto	Isómero	Confórmero	Población conformacional	
15	4S,5S,6R	I	0.65	
		II	0.35	
	4R,5S,6R	III	0.16	
		IV	0.84	
	4R,5R,6R	V	0.62	
		VI	0.38	
	4R,5S,6S	VII	0.75	
		VIII	0.25	
	16	4S,5S,6R	IX	0.75
			X	0.10
XI			0.15	
4R,5S,6R		XII	0.18	
		XIII	0.82	
4R,5R,6R		XIV	1.00	
		XV	0.23	
4R,5S,6S		XVI	0.77	
		XVII	0.31	
17		4S,5S,6R	XVIII	0.19
	XIX		0.27	
	XX		0.15	
	XXI		0.08	
	XXII		0.71	
	4R,5S,6R	XXIII	0.29	
		XXIV	0.29	
	4R,5R,6R	XXV	0.60	
		XXVI	0.11	
	4R,5S,6S	XXVII	0.42	
XXVIII		0.47		
XXIX		0.11		
18	2R,3S,4S	XXX	0.58	
		XXXI	0.20	
		XXXII	0.22	
	2R,3S,4R	XXXIII	1.00	
		XXXIV	0.84	
	2R,3R,4R	XXXV	0.16	
		XXXVI	0.13	
	2S,3S,4R	XXXVII	0.23	
		XXXVIII	0.25	
XXXIX		0.39		

Tabla 16 (continuación). Poblaciones conformacionales calculadas para los confórmers significativos de los isómeros configuracionales de las oxazolinas 15, 16 y 17 y de las formamidas 18, 19 y 20.

Compuesto	Isómero	Confórmero	Población conformacional	
19	2R,3S,4S	XL	0.23	
		XLI	0.60	
		XLII	0.17	
	2R,3S,4R	XLIII	1.00	
		XLIV	0.28	
	2R,3R,4R	XLV	0.72	
		XLVI	0.73	
	20	2S,3S,4R	XLVII	0.27
			XLVIII	0.19
			XLIX	0.27
2R,3S,4S		L	0.26	
		LI	0.10	
		LII	0.18	
2R,3S,4R		LIII	0.72	
		LIV	0.12	
		LV	0.16	
2R,3R,4R	LVI	0.58		
	LVII	0.14		
	LVIII	0.28		
2S,3S,4R	LIX	1.00		

Tabla 17. Distancias internucleares, r , y efectos NOE individuales^a de los conformeros significativos de los isómeros configuracionales de los compuestos 15-18.

Compuesto	Isómero	Conformero	Distancia internuclear, $r(\text{Å})$		Efecto NOE $\eta_i=(1/r^6)\cdot 10^3$		
			Me6-H4	Me5-H4	Me6-H4	Me5-H4	
15	4S,5S,6R	I	4.695	3.972	0.093	0.255	
		II	3.212	3.954	0.911	0.262	
	4R,5S,6R	III	5.051	2.854	0.060	1.850	
		IV	3.688	2.906	0.397	1.660	
	4R,5R,6R	V	4.696	3.949	0.093	0.264	
		VI	2.945	3.946	1.533	0.265	
	4R,5S,6S	VII	5.138	2.935	0.054	1.564	
		VIII	4.586	2.878	0.107	1.760	
	16	4S,5S,6R	IX	4.698	--	0.093	--
			X	3.253	--	0.844	--
XI			3.060	--	1.218	--	
4R,5S,6R		XII	5.053	--	0.060	--	
		XIII	3.756	--	0.356	--	
4R,5R,6R		XIV	3.290	--	0.788	--	
		XV	5.125	--	0.55	--	
4R,5S,6S		XVI	4.628	--	0.102	--	
		XVII	4.696	--	0.093	--	
17		4S,5S,6R	XVIII	4.684	--	0.095	--
	XIX		3.168	--	0.989	--	
	XX		3.203	--	0.926	--	
	XXI		3.114	--	1.097	--	
	XXII		3.634	--	0.434	--	
	4R,5S,6R	XXIII	4.355	--	0.147	--	
		XXIV	4.702	--	0.092	--	
	4R,5R,6R	XXV	3.076	--	1.180	--	
		XXVI	3.248	--	0.852	--	
	4R,5S,6S	XXVII	5.066	--	0.059	--	
XXVIII		4.616	--	0.103	--		
XXIX		4.616	--	0.103	--		
18 ^a	2R,3S,4S	XXX	2.904	3.193	1.667	0.944	
		XXXI	4.649	3.386	0.093	0.664	
		XXXII	4.752	4.014	0.087	0.239	
	2R,3S,4R	XXXIII	2.977	3.083	1.436	1.164	
		XXXIV	4.795	3.196	0.082	0.938	
	2R,3R,4R	XXXV	3.118	3.312	1.088	0.758	
		XXXVI	3.109	3.112	1.107	1.101	
	2S,3S,4R	XXXVII	4.309	3.014	0.156	1.334	
		XXXVIII	4.510	2.986	0.119	1.411	
		XXXIX	2.882	4.021	1.745	0.236	

^aPara el compuesto 18 el encabezamiento en Me6-H4 y Me5-H4 debe ser entendido como Me2-H4 y Me3-H4, respectivamente

El efecto NOE (η_{calc}) puede calcularse mediante la ecuación /3/^{89b}:

$$\eta_{calc} = \sum_{i=1}^n \eta_i N_i \quad /3/$$

en donde η_i es el efecto NOE calculado para cada conformero, N_i es la población conformacional del conformero i y el sumatorio se extiende a todas las conformaciones significativas del campo conformacional de cada isómero.

Los resultados de este cálculo se recogen en la Tabla 18.

2.5.2.5. ASIGNACIÓN DE CONFIGURACIONES RELATIVAS.

La asignación de las configuraciones relativas a las parejas de diastereómeros **a/b** de los compuestos **15**, **16**, **17** y **18** se ha llevado a cabo por comparación de los efectos NOE observados y calculados, tomando como criterio inequívoco, el hecho demostrado de que **a** y **b** son epímeros en el átomo de carbono metínico (véase apartado 2.4.5.) manteniéndose idéntica la configuración relativa de los otros dos átomos asimétricos.

El efecto NOE más seguro para establecer la asignación es el que afecta al átomo de hidrógeno metínico H-4 y al Me del carbono 5 del núcleo de oxazolina, que se corresponde con el efecto NOE Me3-H4 en la estructura de la formamida **18**. Esto es así porque estos grupos, en el núcleo de las oxazolinas, guardan entre sí dos únicas disposiciones relativas, *cis* y *trans* y, además, porque dichos núcleos están más próximos entre sí que el H4 y el Me-6.

Así el efecto NOE observado de mayor magnitud (Tabla 12, compuesto **15**, isómero **b**) debe corresponder al isómero 4R,5S,6R o al 4R,5S,6S (Tabla 18) ya que para estos dos isómeros los valores calculados son los más altos. Según esto el isómero **15a** deberá tener la configuración relativa 4S,5S,6R ó 4R,5R,6R.

La única combinación **a/b** que se corresponde con el carácter epímero de los isómeros en el C-4 e idéntica configuración relativa para C-5 y C-6 es la **a/b** \diamond 4S,5S,6R/4R,5S,6R frente a las restantes combinaciones: 4S,5S,6R/4R,5S,6S; 4R,5R,6R/4R,5S,6R; 4R,5R,6R/4R,5S,6S que incumplen la condición indicada.

Tabla 18. Efectos NOE calculados, η_{calc} para los isómeros configuracionales de los compuestos **15** a **18**.

Compuesto	Isómero	η_{calc}^a	
		Me6-H4	Me5-H4
15	4S,5S,6R	5.6	3.8
	4R,5S,6R	5.2	25.6
	4R,5R,6R	9.6	4.0
	4R,5S,6S	1.0	24.1
16	4S,5S,6R	3.7	--
	4R,5S,6R	3.3	--
	4R,5R,6R	8.7	--
	4R,5S,6S	1.0	--
17	4S,5S,6R	6.3	--
	4R,5S,6R	4.1	--
	4R,5R,6R	9.7	--
	4R,5S,6S	1.0	--
18		Me2-H4	Me3-H4
	2R,3S,4S	4.2	3.1
	2R,3S,4R	6.0	4.8
	2R,3R,4R	1.0	3.8
	2S,3S,4R	3.7	3.7

^a Los NOE calculados, η_{calc} se han expresado en valores relativos para cada compuesto, tomando como unidad el valor más pequeño.

Según esto, el racemato **15a** es el 4S,5S,6R y el racemato **15b**, el 4R,5S,6R.

La asignación de configuraciones relativas de las parejas de isómeros **16a/16b**, **17a/17b** y **18a/18b** se debe establecer sobre la base de que son epímeros en el C-4 (apartado 2.4.5. de esta Memoria). Los datos difractométricos (rayos X) obtenidos para **17a**, que se aportan al término de esta discusión demuestran absolutamente la correspondencia configuracional con **15a**. De hecho, la primera condición impone dos soluciones hipotéticas:

16a, 17a, (18a): 4S,5S,6R (2R,3S,4S) ó 4R,5S,6R (2R,3S,4R)

16b, 17b, (18b): 4R,5S,6R (2R,3S,4R) ó 4S,5S,6R (2R,3S,4S)

que se resuelven fácilmente comparando los efectos NOE observados y calculados ya que, en todos los casos, excepto en la pareja **18a/18b**, el efecto NOE de menor magnitud, corresponde a la configuración 4R,5S,6R (2R,3S,4R) que sería la configuración relativa correspondiente a

b. Complementariamente **16a** y **17a** \diamond 4S,5S,6R, en línea con la asignación realizada sobre el compuesto **15**.

Las formamidas **18** quedan automáticamente correlacionadas con sus oxazolinas de procedencia, al haber observado la equilibración (véase 2.4.5.) en diferentes fases de la misma. El isómero más estable desde el punto de vista experimental tiene la configuración **b** (2R,3S,4R).

El análisis teórico de la estabilidad relativa de los isómeros (2R,3S,4S) vs. (2R,3S,4R) en las formamidas **18a/18b**, **19** y **20** ha permitido la asignación configuracional de estos compuestos que proceden por apertura hidrolítica de las oxazolinas y epimerización de la mayoritaria, de configuración **a**.

Ello se ha llevado a cabo a partir de las energías absolutas calculadas para cada conformero significativo en cada uno de los isómeros (Tablas 19, 20 y 21) y teniendo en cuenta las siguientes ecuaciones:

$$G_x^0 - G_y^0 = (G_{Cx}^0 - G_{Cy}^0) - T(S_{Mx}^0 - S_{My}^0) \quad /4/$$

donde

$$G_i^0 = \sum_i N_i G_i^c \quad /5/$$

es la energía libre calculada para cada isómero x ó y, calculada a partir de las poblaciones y energías absolutas de los conformeros significativos.

$$S_M^0 = -R \sum_i N_i \ln N_i \quad /6/$$

La ecuación /6/ permite calcular la entropía de mezcla conformacional a partir de las poblaciones de cada conformero significativo.

Estos datos están contenidos en las Tablas 19, 20 y 21.

A partir de los valores de $G_x^0 - G_y^0$, puede calcularse la constante del equilibrio (2R,3S,4S) \rightleftharpoons (2R,3S,4R) y, con ello, la composición del equilibrio para las formamidas **18**, **19** y **20**. En todos los casos el equilibrio está prácticamente desplazado hacia el isómero (2R,3S,4R) por lo que el isómero netamente mayoritario es el de configuración "tipo **b**"; asignable a (2R,3S,4R)- Tabla 22-.

Tabla 19. Energía libre ($\text{Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) y entropía de mezcla ($\text{Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) de los diastereómeros derivados de la formamida **18**.

Isómero	Confórmero	Energía, G_i°	G_c°	$S_M^\circ \times 10^3$	G_{isom}°
	XXX	24.75			
2R,3S,4S	XXXI	25.38	25.05	1.92	24.5
	XXXII	25.33			
2R,3S,4R	XXXIII	22.45	22.45	0	22.45
2R,3R,4R	XXXIV	24.01	24.17	0.871	23.9
	XXXV	25.00			
2S,3S,4R	XXXVI	24.49	24.05	2.61	23.3
	XXXVII	24.14			
	XXXVIII	24.08			
	XXXIX	23.83			

Tabla 20. Energía libre ($\text{Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) y entropía de mezcla ($\text{Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) de los diastereómeros derivados de la formamida **19**.

Isómero	Confórmero	Energía, G_i°	G_c°	$S_M^\circ \times 10^3$	G_{isom}°
	XL	33.24			
2R,3S,4S	XLI	32.66	32.92	1.87	32.4
	XLII	33.39			
2R,3S,4R	XLIII	31.61	31.61	0	31.6
2R,3R,4R	XLIV	31.26	30.86	1.17	30.5
	XLV	30.70			
2S,3S,4R	XLVI	32.49	32.65	1.15	32.3
	XLVII	33.09			

Tabla 21. Energía libre (Kcal·mol⁻¹) y entropía de mezcla (Kcal·mol⁻¹·K⁻¹) de los diastereómeros derivados de la formamida **20**.

Isómero	Confórmero	Energía, G _i ^o	G _c ^o	S _M ^o × 10 ³	G _{isom.} ^o
	XLVIII	32.70			
	XLIX	32.49			
2R,3S,4S	L	32.52	32.64	3.08	31.7
	LI	33.10			
	LII	32.74			
	LIII	31.19			
2R,3S,4R	LIV	32.24	31.46	1.55	31.0
	LV	32.08			
	LVI	30.91			
2R,3R,4R	LVII	31.75	31.15	1.87	30.6
	LVIII	31.34			
2S,3S,4R	LVIX	31.14	31.14	0	31.1

Tabla 22. Constantes del equilibrio de epimerización entre (2R,3S,4S) y (2R,3S,4R) calculadas a 298 K y composición de las mezclas.

Formamida	K	a (2R,3S,4S)	b (2R,3S,4R)
18	0.030	3	97
19	0.258	20.5	79.5
20	0.305	23	77

Por otra parte, los datos cristalográficos obtenidos por difracción (Rayos X) de monocristales de **22a** (R=Me; Y=H) y **24a** (R=Ph, Y=CHO) son inequívocos para afirmar su configuración.

Del resto de los compuestos que se obtienen de los protocolos de hidrólisis ensayados (Tablas 9 y 9 *bis*) no puede afirmarse rotundamente que tengan una determinada configuración, si bien las oxazolidinas **25**, **26** y **27** (**a** y **b**), en orden a su procedencia (sin epimerización), pueden asignarse correlativamente, como se ha indicado en la Tabla 9 *bis*. Tentativamente, y en relación a su origen, también puede indicarse que el resto de los compuestos relacionados en la Tabla 9 *bis* tienen la configuración "a" o "b", sobre la base de que no haya habido epimerización.

Como *addendum* de este apartado se han incluido en el mismo los resultados del análisis difractométrico al que fueron sometidas las muestras **17a**, **22a** y **24a** a referidas en la Memoria (Tablas 23- 38).

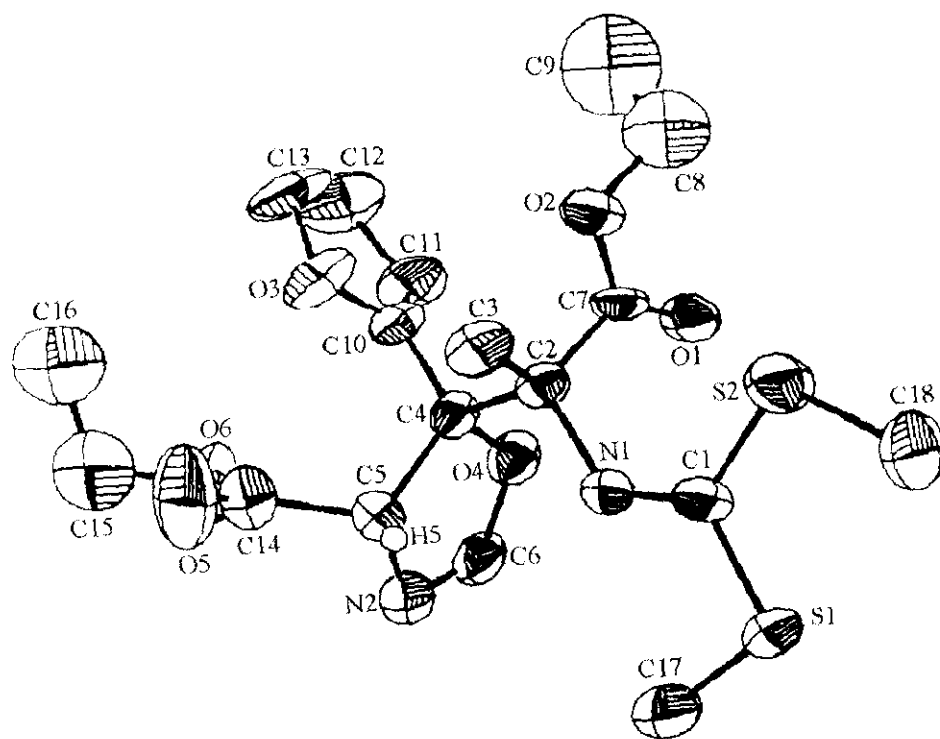


Figura 27. Estructura de Rayos X del compuesto 17a

Tabla 23. Datos experimentales y procedimientos de refinamiento estructural utilizados en el estudio cristalográfico de 17a.

Datos del cristal	
Fórmula	$C_{18}H_{24}N_2O_6S_2$
Tamaño del cristal (mm)	0.4x0.4x0.3
Simetría	Monoclínico
Dimensiones de la celdilla unidad (Å)	10.538(6), 11.356(3), 18.213(7)
(°)	90, 104.23, 90
Empaquetamiento: V(Å ³), Z	2113 (1), 4
D _c (g/cm ³), F(000)	1.34, 904
μ(cm ⁻¹)	2.74
Datos experimentales	
Técnica	Difractómetro Enraf-Nonius CAD4, Monocromador de grafito: Mo-Kα, Barridos ω/2θ
Radiación: λ(Å)	0.71069
Rango de escrutinio para θ	1<θ<30°
Número de reflexiones:	
Medidas	6128
Observadas	2140 (criterio I>2σ (I))
Solución y refinamiento	
Solución	Métodos directos y síntesis de Fourier
Refinamiento	Mínimos cuadrados y átomos de hidrógeno fijos
Corrección de intensidades	Efectos de polarización y Lorentz
Átomos de hidrógeno	Síntesis diferencial de Fourier y calculos geométricos
Final R y Rw	0.078, 0.074
Programas utilizados	Multan 80 ⁹⁰ , X Ray ⁹¹
Factores de dispersión	Tablas internacionales para cristalografía de Rayos X ⁹²
Factores de dispersión anómala	Tablas internacionales para cristalografía de Rayos X ⁹²

Tabla 24. Coordenadas atómicas para los átomos distintos de hidrógeno del compuesto **17a**^{a,b}.

Átomo	X/A	Y/B	Z/C
S1	0.3574(2)	0.1673(2)	-0.0280(1)
S2	0.4440(2)	0.1900(2)	0.1391(1)
N1	0.3014(6)	0.0080(5)	0.0641(3)
N2	0.1343(8)	-0.2244(6)	-0.0186(3)
O1	0.1604(5)	0.1010(4)	0.1648(3)
O2	0.3032(6)	0.0118(5)	0.2592(3)
O3	0.2562(5)	-0.2779(5)	0.2224(3)
O4	0.0766(4)	-0.1042(4)	0.0661(3)
O5	0.3657(7)	-0.4114(5)	0.0844(4)
O6	0.1500(6)	-0.4209(4)	0.0702(3)
C1	0.3601(7)	0.1056(6)	0.0616(4)
C2	0.3003(6)	-0.0517(6)	0.1348(3)
C3	0.4350(7)	-0.1019(7)	0.1732(4)
C4	0.1979(6)	-0.1542(6)	0.1096(3)
C5	0.2398(7)	-0.2361(6)	0.0503(4)
C6	0.0550(8)	-0.1515(7)	-0.0041(4)
C7	0.2450(7)	0.0306(6)	0.1864(3)
C8	0.2674(11)	0.0913(11)	0.3141(7)
C9	0.2039(15)	0.0358(13)	0.3598(8)
C10	0.1629(7)	-0.2126(6)	0.1764(4)
C11	0.0537(8)	-0.2058(8)	0.2014(5)
C12	0.0819(10)	-0.2732(10)	0.2689(5)
C13	0.2002(11)	-0.3115(9)	0.2819(5)
C14	0.2617(9)	-0.3662(7)	0.0710(5)
C15	0.1528(11)	-0.5484(10)	0.0841(6)
C16	0.1803(12)	-0.5727(11)	0.1632(7)
C17	0.2710(9)	0.0533(8)	-0.0883(4)
C18	0.5131(9)	0.3125(7)	0.1004(5)

^a Los valores de las desviaciones standard se indican entre paréntesis para la última cifra significativa.

^b Para la numeración vease la Figura 27.

Tabla 25. Distancias de enlace (Å) entre átomos diferentes de hidrógeno del compuesto **17a**^{a,b}

Enlace	Distancia	Enlace	Distancia
S1-C1	1.770(7)	O5-C14	1.180(12)
S1-C17	1.794(8)	O6-C14	1.328(12)
S2-C1	1.755(7)	O6-C15	1.469(12)
S2-C18	1.793(9)	C2-C3	1.530(9)
N1-C1	1.276(9)	C2-C4	1.577(9)
N1-C2	1.458(8)	C2-C7	1.538(10)
N2-C5	1.464(9)	C4-C5	1.569(10)
N2-C6	1.250(12)	C4-C10	1.509(10)
O1-C7	1.190(8)	C5-C14	1.528(10)
O2-C7	1.334(7)	C8-C9	1.340(12)
O2-C8	1.464(14)	C10-C11	1.340(12)
O3-C10	1.347(8)	C11-C12	1.416(13)
O3-C13	1.408(12)	C12-C13	1.286(16)
O4-C4	1.444(7)	C15-C16	1.425(17)
O4-C6	1.353(8)		

^a Los valores de las desviaciones standard se indican entre paréntesis para la última cifra significativa.

^b Para la numeración véase la Figura 27.

Tabla 26. Ángulos de enlace (°) entre átomos diferentes de hidrógeno del compuesto **17a**^{a,b}

Ángulo	Valor(°)	Ángulo	Valor(°)	Ángulo	Valor(°)
C1-S1-C17	99.8(4)	C4-C2-C7	106.9(5)	O1-C7-C2	124.9(6)
C1-S2-C18	106.3(4)	C3-C2-C7	113.3(5)	O1-C7-O2	124.1(6)
C1-N1-C2	123.0(5)	C3-C2-C4	110.5(5)	O2-C8-C9	112.6(11)
C5-N2-C6	106.6(6)	O4-C4-C2	108.6(5)	O3-C10-C4	117.2(6)
C7-O2-C8	116.6(7)	C2-C4-C10	112.0(5)	C4-C10-C11	130.5(7)
C10-O3-C13	104.4(7)	C2-C4-C5	110.5(5)	O3-C10-C11	112.1(6)
C4-O4-C6	106.4(5)	O4-C4-C10	104.9(5)	C10-C11-C12	104.4(8)
C4-O6-C15	118.6(7)	O4-C4-C5	102.5(5)	C11-C12-C13	109.2(9)
S2-C1-N1	126.8(5)	C5-C4-C10	117.4(5)	O3-C13-C12	109.7(8)
S1-C1-N1	118.6(5)	N2-C5-C4	104.7(6)	O6-C4-C5	111.7(8)
S1-C1-S2	114.6(4)	C4-C5-C14	117.0(6)	O5-C14-C5	123.2(9)
N1-C2-C7	110.1(5)	N2-C5-C14	109.6(6)	O5-C14-C16	125.1
N1-C2-C4	103.9(5)	N2-C6-O4	119.8(7)	O6-C15-C16	110.8(9)
N1-C2-C3	111.7(5)	O2-C7-C2	111.1(5)		

^a Los valores de las desviaciones standard se indican entre paréntesis para la última cifra significativa.

^b Para la numeración véase la figura 27.

Tabla 27. Ángulos de torsión (°) más significativos del compuesto 17a^{ab}.

Ángulo de torsión	Valor(°)	Ángulo de torsión	Valor(°)	Ángulo de torsión	Valor(°)
C17-S1-C1-S2	177.8(4)	C6-O4-C4-C2	117.6	C2-C4-C5-N2	-117.3(6)
C17-S1-C1-N1	-3.2(7)	C6-O4-C4-C10	-122.4(6)	C2-C4-C5-H5	6.2(8)
C18-S2-C1-S1	-4.2(5)	C6-O4-C4-C5	0.7(6)	C2-C4-C10-O3	-69.5(8)
C18-S2-C1-N1	176.9(7)	C15-O6-C14-O5	-2.4(13)	C5-C4-C10-O3	60.0(8)
C2-N1-C1-S2	-2.6(10)	C14-O6-C15-C16	86.5(11)	C2-C4-C10-C11	106.3(9)
C2-N1-C1-S1	178.5(5)	C15-O6-C14-C5	176.1(7)	O4-C4-C10-C11	-11.3(10)
C1-N1-C2-C3	-70.1(8)	N1-C2-C4-O4	-53.6(6)	C2-C4-C5-C14	121.2(7)
C1-N1-C2-C4	170.8(6)	N1-C2-C7-O2	-146.1(6)	O4-C4-C5-C14	-123.2(6)
C1-N1-C2-C7	56.6(8)	N1-C2-C7-O1	34.8(9)	C10-C4-C5-N2	112.6(6)
C5-N2-C6-H6	177.8(7)	C4-C2-C7-O1	-77.5(8)	C10-C4-C5-H5	-123.9(6)
C6-N2-C5-H5	-116.5(8)	C3-C2-C7-O1	160.6(7)	C5-C4-C10-C11	-124.2(9)
C5-N2-C6-O4	-1.9(10)	C4-C2-C7-O2	101.7(6)	C10-C4-C5-C14	-9.0(9)
C6-N2-C5-C4	2.1(8)	C3-C2-C4-O4	-173.5(5)	H5-C5-C14-O6	-172.0(7)
C6-N2-C5-C14	128.4(7)	N1-C2-C4-C5	58.1(6)	H5-C5-C14-O5	6.6(11)
C8-O2-C7-O1	-5.9(11)	N1-C2-C4-C10	-169.0(5)	N2-C5-C14-O6	-48.9(9)
C7-O2-C8-C9	114.4(11)	C7-C2-C4-O4	62.8(6)	N2-C5-C14-O5	129.7(9)
C8-O2-C7-C2	175.0(7)	C3-C2-C4-C5	-61.8(7)	C4-C5-C14-O6	70.1(9)
C10-O3-C13-H13	-177.3(9)	C3-C2-C4-C10	71.2(7)	C4-C10-C11-C12	-176.1(8)
C10-O3-C13-C12	2.9(10)	C7-C2-C4-C10	-52.5(7)	O3-C10-C11-C12	-0.1(9)
C13-O3-C10-C4	174.9(7)	C7-C2-C4-C5	174.5(5)	C10-C11-C12-C13	2.0(11)
C13-O3-C10-C11	-1.6(9)	O4-C4-C5-N2	-1.7(7)	H12-C12-C13-O3	178.7(9)
C4-O4-C6-H6	-179.0(7)	O4-C4-C5-H5	121.8(6)	C11-C12-C13-O3	-3.1(12)
C4-O4-C6-N2	0.7(9)	O4-C4-C10-O3	172.9(6)	C11-C12-C13-H13	177.1(10)

^a Los valores de las desviaciones standard se indican entre paréntesis para la última cifra significativa.

^b Para la numeración véase la Figura 27.

Tabla 28. Comparación entre la estructura en estado sólido del compuesto 17a y las conformaciones seleccionadas mediante el programa de mecánica molecular MMX.

Conformero	Población conform.	Avg(Å) ^a	Rms(Å) ^b
XVII	0.31	2.723	3.195
XVIII	0.19	2.792	3.229
XIX	0.27	2.227	2.477
XX	0.15	1.266	1.755
XXI	0.08	1.500	1.960

^a Avg se define como el promedio de la desviación de los átomos expresado en angstrom.

^b Rms es la desviación standard de los átomos comparados, expresada en angstrom.

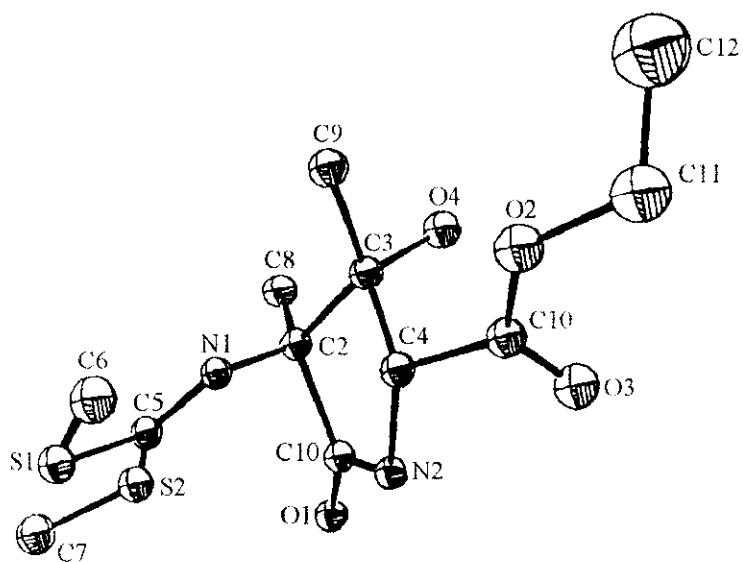


Figura 28. Estructura de Rayos X del compuesto 22a

Tabla 29. Datos experimentales y procedimientos de refinamiento estructural utilizados en el estudio cristalográfico de **22a**.

Datos del cristal	
Fórmula	$C_{12}H_{20}N_2O_4S_2$
Tamaño del cristal	0.4x0.3x0.2
Simetría	Triclínico
Dimensiones de la celdilla unidad (Å)	12.359(6), 9.975(3), 14.079
(°)	90.85, 104.23, 69.10
Empaquetamiento: $V(\text{Å}^3)$, Z	1567(1), 4
$D_c(\text{g/cm}^3)$, F(000)	1.35, 680
$\mu(\text{cm}^{-1})$	3.38
Datos experimentales	
Técnica	Difractómetro Enraf-Nonius CAD4, Monocromador de grafito: MoK α Barridos $\omega/2\theta$
Radiación: $\lambda(\text{Å})$	0.71069
Rango de escrutinio para θ	$1 < \theta < 30^\circ$
Número de reflexiones	
Medidas	5180
Observadas	2230 (criterio $I > 2\sigma(I)$)
Solución y refinamiento	
Solución	Métodos directos y síntesis de Fourier
Refinamiento	Mínimos cuadrados y átomos de hidrógeno fijos
Corrección de intensidades	Efectos de polarización y Lorentz
Átomo de hidrógeno	Síntesis diferencial de Fourier y calculos geométricos
Final R y R_w	0.078 y 0.074
Programas utilizados	Multan 80 ⁹⁰ , X Ray ⁹¹
Factores de dispersión	Tablas internacionales para cristalografía de Rayos X ⁹²
Factores de dispersión anómala	Tablas internacionales para cristalografía de Rayos X ⁹²

Tabla 30. Coordenadas atómicas para los átomos distintos de hidrógeno del compuesto **22a**^{a,b}.

Átomo	X/A	Y/B	Z/C
S1	0.3705(2)	0.7021(5)	0.4501(3)
S2	0.6152(5)	0.6865(7)	0.4057(9)
N1	0.4803(6)	0.7643(2)	0.5812(4)
N2	0.6138(7)	0.5775(9)	0.7164(6)
O1	0.7512(5)	0.5649(6)	0.5873(7)
O2	0.4102(6)	0.7548(10)	0.9254(3)
O3	0.5962(6)	0.6019(7)	0.9121(5)
O4	0.5912(5)	0.8703(4)	0.7882(6)
C1	0.6597(9)	0.6289(6)	0.6400(3)
C2	0.5731(4)	0.7830(3)	0.6295(6)
C3	0.5166(9)	0.8291(5)	0.7349(5)
C4	0.5082(6)	0.6840(5)	0.7695(3)
C5	0.4900(4)	0.7242(5)	0.4915(7)
C6	0.2673(5)	0.7364(9)	0.5581(3)
C7	0.5682(4)	0.6575(8)	0.2947(5)
C8	0.6294(7)	0.8856(3)	0.5843(8)
C9	0.3984(2)	0.9543(5)	0.7474(7)
C10	0.5124(6)	0.6745(3)	0.8757(9)
C11	0.4057(9)	0.7639(7)	1.0323(7)
C12	0.3606(4)	0.9093(6)	1.0616(3)

^a Los valores de las desviaciones standard se indican entre paréntesis para la última cifra significativa.

^b Para la numeración véase la Figura 28.

Tabla 31. Distancias de enlace (Å) entre átomos diferentes de hidrógeno del compuesto **22a**^{a,b}.

Enlace	Distancia	Enlace	Distancia
S1-C6	2.1639(9)	C1-N2	1.5052(5)
S1-C5	1.5410(7)	N2-C4	1.6905(6)
S1-N1	2.2290(9)	C4-C10	1.4865(7)
S2-C7	1.5885(8)	C4-C3	1.5799(4)
S2-C5	2.1178(9)	C10-O3	1.0367(4)
C5-N1	1.3396(6)	C10-O2	1.5565(6)
N1-C2	1.2562(6)	O2-C11	1.5199(7)
C2-C8	1.6376(4)	C11-C12	1.4501(4)
C2-C1	1.5118(4)	C3-O4	1.2260(5)
C2-C3	1.7779(8)	C3-C9	1.5947(5)
C1-O1	1.4561(6)		

^a Los valores de las desviaciones standard se indican entre paréntesis para la última cifra significativa.

^b Para la numeración véase la Figura 28.

Tabla 32. Ángulos de enlace (°) entre átomos diferentes de hidrógeno del compuesto **22a**^{a,b}.

Ángulo	Valor(°)	Ángulo	Valor(°)	Ángulo	Valor(°)
C5-S1-N1	36.13(5)	N1-C2-C8	121.53(10)	C4-C10-O2	127.26(8)
C6-S1-N1	75.36(6)	C1-C2-C3	112.04(6)	C4-C10-O3	107.75(10)
C6-S1-C5	111.45(7)	C8-C2-C3	120.59(5)	O3-C10-O2	124.98(11)
C7-S2-C5	115.04(9)	C8-C2-C1	108.56(8)	C10-O2-C11	132.47(7)
S1-C5-S2	120.29(7)	C2-C1-N2	95.51(6)	O2-C11-C12	114.54(7)
S2-C5-N1	138.55(10)	C2-C1-O1	128.05(7)	C2-C3-C4	102.82(5)
S1-C5-N1	101.16(10)	O1-C1-N2	136.42(5)	C4-C3-C9	105.85(7)
S1-N1-C5	42.71(7)	C1-N2-C4	125.06(5)	C4-C3-O4	117.50(8)
C5-N1-C2	111.18(11)	N2-C4-C3	94.72(7)	C2-C3-C9	130.44(8)
S1-N1-C2	153.82(9)	N2-C4-C10	125.54(6)	C2-C3-O4	102.88(10)
N1-C2-C3	93.22(9)	C10-C4-C3	112.58(7)	O4-C3-C9	98.54(7)
N1-C2-C1	98.43(7)				

^a Los valores de las dimensiones standard se indican entre paréntesis para la última cifra significativa.

^b Para la numeración véase la Figura 28.

Tabla 33. Ángulos de torsión (°) más significativos del compuesto **22a**^{a,b}.

Ángulo de torsión	Valor(°)	Ángulo de torsión	Valor(°)
C5-S1-N1-C2	-5.10(20)	C8-C2-C3-C9	71.64(14)
C6-S1-N1-C2	172.23(21)	C1-C2-C3-C4	-34.51(11)
C6-S1-N1-C5	177.33(10)	C8-C2-C3-C4	-164.16(9)
C6-S1-C5-N1	-2.77(10)	C8-C2-C1-O1	-23.14(15)
N1-S1-C5-S2	179.27(13)	C8-C2-C1-N2	158.03(8)
C6-S1-C5-S2	176.50(7)	C3-C2-C1-N2	22.38(10)
C7-S2-C5-S1	8.34(12)	C3-C2-C1-O1	-158.79(10)
C7-S2-C5-N1	-172.74(12)	C2-C1-N2-C4	-5.21(12)
S2-C5-N1-S1	-179.05(17)	O1-C1-N2-C4	176.12(11)
S2-C5-N1-C2	-1.46(18)	C1-N2-C4-C10	-137.44(11)
S1-C5-N1-C2	177.59(10)	C10-N2-C4-C3	-15.27(12)
C5-N1-C2-C8	51.44(14)	N2-C4-C3-C2	24.33(8)
S1-N1-C2-C8	55.15(25)	C10-C4-C3-C2	156.09(8)
C5-N1-C2-C1	-66.49(11)	N2-C4-C3-O4	-87.76(11)
S1-N1-C2-C1	-62.78(22)	N2-C4-C3-C9	163.46(8)
C5-N1-C2-C3	-179.33(9)	N2-C4-C10-O3	8.03(16)
S1-N1-C2-C3	-175.62(19)	N2-C4-C10-O2	-170.70(10)
N1-C2-C3-O4	-171.54(10)	C10-C4-C3-O4	43.99(14)
N1-C2-C3-C9	-58.27(13)	C10-C4-C3-C9	-64.78(11)
N1-C2-C3-C4	65.92(10)	C3-C4-C10-O2	75.32(13)
N1-C2-C1-O1	104.26(13)	C3-C4-C10-O3	-105.96(12)
N1-C2-C1-N2	-74.58(10)	C4-C10-O2-C11	-174.43(11)
C1-C2-C3-O4	88.02(11)	O3-C10-O2-C11	7.05(20)
C8-C2-C3-O4	-41.63(12)	C10-O2-C11-C12	127.05(12)
C1-C2-C3-C9	-158.70(10)		

^a Los valores de las desviaciones standard se indican entre paréntesis para la última cifra significativa.

^b Para la numeración véase la Figura 28.

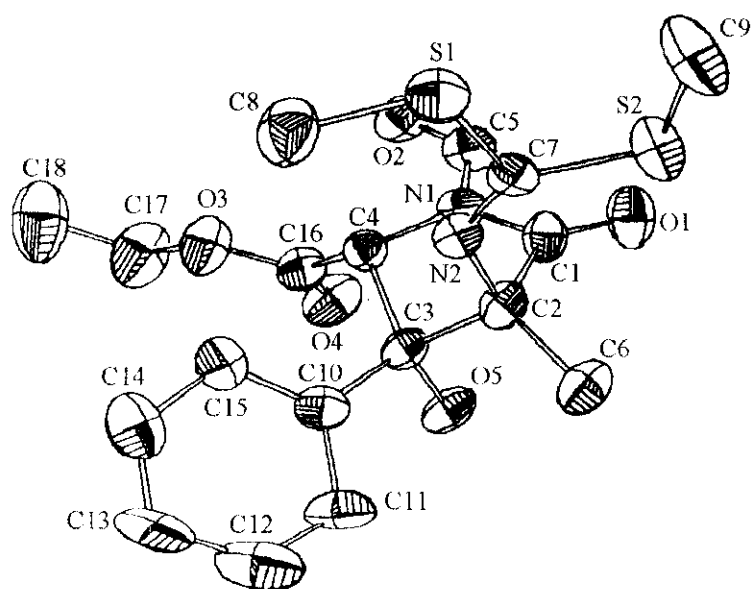


Figura 29. Estructura de Rayos X del compuesto **24a**

Tabla 34. Datos experimentales y procedimientos de refinamiento estructural utilizados en el estudio cristalográfico de **24a**.

Datos del cristal	
Fórmula	$C_{18}H_{22}N_2O_5S_2$
Tamaño del cristal (mm)	0.3x0.2x0.2
Simetría	Monoclínico
Dimensiones de la celdilla unidad (Å)	22.015(6), 9235(3), 22.980(4)
	(°) 90.00, 154.38(4), 90.00
Empaquetamiento: $V(\text{Å}^3)$, Z	2020(3), 4
$D_c(\text{g/cm}^3)$, F(000)	1.35, 864
$\mu(\text{cm}^{-1})$	2.81
Datos experimentales	
Técnica	Difractómetro Enraf-Nonius CAD4, Monocromador de grafito: $\text{MoK}\alpha$, Barridos $\omega/2\theta$
Radiación: $\lambda(\text{Å})$	0.71069
Rango de escrutinio para θ	$1 < \theta < 50^\circ$
Número de reflexiones:	
Medidas	3777
Observadas	2545
Solución y refinamiento	
Solución	Métodos directos y síntesis de Fourier
Refinamiento	Mínimos cuadrados y átomos de hidrógeno fijos
Corrección de intensidades	Efectos de polarización y Lorentz
Átomos de hidrógeno	Síntesis diferencial de Fourier y cálculos geométricos
Final R y R_w	4.3, 4.3
Programas utilizados	Multan 80 ⁹⁰ , X Ray ⁹¹
Factores de dispersión	Tablas internacionales para cristalografía de Rayos X ⁹²
Factores de dispersión anómala	Tablas internacionales para cristalografía de Rayos X ⁹²

Tabla 35. Coordenadas atómicas para los átomos distintos de hidrógeno del compuesto **24a**^{a,b}.

Átomo	X/A	Y/B	Z/C
S1	0.10836(10)	0.15145(10)	0.53831(10)
S2	0.27038(10)	0.00808(12)	0.77184(9)
N1	0.49723(25)	-0.20097(28)	0.82857(24)
N2	0.21043(25)	-0.11092(27)	0.61429(24)
O1	0.50017(25)	-0.21398(33)	0.93113(23)
O2	0.68167(24)	-0.11967(29)	0.93403(23)
O3	0.42138(24)	-0.23744(27)	0.61551(24)
O4	0.55468(26)	-0.39262(26)	0.78159(26)
O5	0.35103(22)	-0.46259(22)	0.69923(21)
C1	0.43714(33)	-0.22140(37)	0.83159(31)
C2	0.28093(31)	-0.24957(34)	0.68669(30)
C3	0.28844(30)	-0.32675(32)	0.63278(29)
C4	0.39695(29)	-0.22842(33)	0.69494(28)
C5	0.63064(33)	-0.14879(40)	0.93637(32)
C6	0.21373(37)	-0.33778(40)	0.67702(37)
C7	0.19898(30)	-0.00516(36)	0.63971(29)
C8	0.07554(44)	0.11101(44)	0.43566(40)
C9	0.19809(44)	0.17293(53)	0.73828(40)
C10	0.14951(30)	-0.34567(33)	0.48226(30)
C11	0.06485(36)	-0.46191(38)	0.42480(36)
C12	-0.06365(38)	-0.48413(44)	0.28697(40)
C13	-0.10963(38)	-0.39303(47)	0.20458(37)
C14	-0.02714(37)	-0.27765(45)	0.25944(35)
C15	0.10194(33)	-0.25347(38)	0.39768(31)
C16	0.46866(33)	-0.29790(35)	0.70489(32)
C17	0.48555(46)	-0.28605(47)	0.61708(45)
C18	0.42959(56)	-0.20011(68)	0.52131(52)

^a Los valores de las desviaciones standard se indican entre paréntesis para la última cifra significativa.

^b Para la numeración véase la Figura 29.

Tabla 36. Distancias de enlace (Å) entre átomos diferentes de hidrógeno del compuesto **24a**^{a,b}

Enlace	Distancia	Enlace	Distancia
C1-C2	1.527(4)	C7-S1	1.766(4)
C1-N1	1.40(1)	C7-S2	1.760(8)
C1-O1	1.198(9)	C8-S1	1.77(1)
C2-C3	1.56(1)	C9-S2	1.798(7)
C2-C6	1.52(1)	C10-C11	1.389(7)
C2-N2	1.470(4)	C10-C15	1.389(9)
C3-C4	1.556(8)	C11-C12	1.385(6)
C3-C10	1.507(5)	C12-C13	1.36(1)
C3-O5	1.417(4)	C13-C14	1.376(8)
C4-C16	1.52(1)	C14-C15	1.392(5)
C4-N1	1.464(7)	C16-O3	1.33(1)
C5-N1	1.369(5)	C16-O4	1.199(4)
C5-O2	1.20(1)	C17-C18	1.45(2)
C7-N2	1.273(8)	C17-O3	1.45(2)

^a Los valores de las desviaciones standard se indican entre paréntesis para la última cifra significativa.

^b Para la numeración véase la Figura 29.

Tabla 37. Ángulos de enlace (°) entre átomos diferentes de hidrógeno del compuesto **24a**^{a,b}.

Ángulo	Valor(°)	Ángulo	Valor(°)
N1-C1-O1	124.5(5)	N2-C7-S1	118.6(4)
C2-C1-O1	128.9(6)	C3-C10-C15	123.4(3)
C2-C1-N1	106.6(4)	C3-C10-C11	118.6(4)
C1-C2-N2	108.8(3)	C11-C10-C15	118.0(4)
C1-C2-C6	113.1(4)	C10-C11-C12	120.8(4)
C1-C2-C3	99.6(4)	C11-C12-C13	120.8(4)
C6-C2-N2	114.0(5)	C12-C13-C14	119.4(4)
C3-C2-N2	105.0(4)	C13-C14-C15	120.4(4)
C3-C2-C6	115.1(3)	C10-C15-C14	120.6(4)
C2-C3-O5	104.2(4)	C4-C16-O4	125.4(6)
C2-C3-C10	115.2(4)	C4-C16-O3	109.3(4)
C2-C3-C4	100.3(3)	O3-C16-O4	125.3(7)
C10-C3-O5	111.1(3)	C18-C17-O3	108.5(5)
C4-C3-O5	109.3(4)	C4-N1-C5	125.0(6)
C4-C3-C10	115.6(4)	C1-N1-C5	122.6(4)
C3-C4-N1	100.9(4)	C1-N1-C4	112.1(4)
C3-C4-C16	114.8(3)	C2-N2-C7	126.4(4)
C16-C4-N1	111.2(4)	C16-O3-C17	116.3(4)
N1-C5-O2	124.3(4)	C7-S1-C8	101.7(2)
S1-C7-S2	114.1(2)	C7-S2-C9	104.6(2)
N2-C7-S2	127.3(3)		

^a Los valores de las desviaciones standard se indican entre paréntesis para la última cifra significativa.

^b Para la numeración véase la Figura 29.

Tabla 38. Ángulos de torsión (°) más significativos del compuesto **24a**^{a,b}.

Ángulo de torsión	Valor(°)	Ángulo de torsión	Valor(°)	Ángulo de torsión	Valor(°)
O1-C1-N1-C4	175.3(6)	N2-C2-C3-C4	69.3(5)	N1-C4-C16-O3	-137.6(5)
C2-C1-N1-C4	-6.1(7)	C2-C3-C10-C11	-82.3(7)	O2-C5-N1-C4	-0.36(10)
O1-C1-N1-C5	-10.8(10)	C2-C3-C10-C15	98.4(7)	O2-C5-N1-C1	-174.2(6)
C2-C1-N1-C5	168.4(5)	C2-C3-C4-C16	159.7(5)	S1-C7-N2-C2	-179.6(4)
N1-C1-C2-N2	-78.2(6)	C2-C3-C4-N1	40.1(5)	S2-C7-N2-C2	3.1(10)
N1-C1-C2-C6	154.0(5)	C4-C3-C10-C11	161.3(6)	S1-C7-S2-C9	9.4(5)
N1-C1-C2-C3	31.4(6)	C4-C3-C10-C15	-18.1(8)	N2-C7-S2-C9	-173.3(6)
O1-C1-C2-N2	100.3(8)	C10-C3-C4-N1	164.7(5)	S2-C7-S1-C8	171.6(4)
O1-C1-C2-C6	-27.4(10)	C10-C3-C4-C16	-75.7(7)	N2-C7-S1-C8	-5.9(6)
O1-C1-C2-C3	-150.1(7)	O5-C3-C4-N1	-69.0(5)	C3-C10-C15-C14	179.4(6)
C1-C2-N2-C7	-64.0(7)	O5-C3-C4-C16	50.5(6)	C3-C10-C11-C12	-179.9(6)
C1-C2-C3-C4	-43.3(5)	O5-C3-C10-C15	-143.4(6)	C11-C10-C15-C14	0.1(10)
C1-C2-C3-C10	-168.2(5)	O5-C3-C10-C11	35.9(8)	C15-C10-C11-C12	-0.5(10)
C1-C2-C3-O5	69.8(5)	C3-C4-N1-C1	-22.1(6)	C10-C11-C12-C13	0.5(11)
C6-C2-N2-C7	63.3(8)	C16-C4-N1-C1	-144.3(5)	C11-C12-C13-C14	-0.1(11)
C3-C2-N2-C7	-169.8(6)	C3-C4-N1-C5	163.5(5)	C12-C13-C14-C15	-0.4(11)
C6-C2-C3-O5	-51.4(6)	C3-C4-C16-O3	108.7(6)	C13-C14-C15-C10	0.4(10)
C6-C2-C3-C10	70.6(7)	C3-C4-C16-O4	-71.3(8)	C4-C16-O3-C17	176.6(6)
C6-C2-C3-C4	-164.5(5)	C16-C4-N1-C5	41.4(8)	O4-C16-O3-C17	-3.4(10)
N2-C2-C3-O5	-177.6(4)	N1-C4-C16-O4	42.4(9)	C18-C17-O3-C16	-175.3(7)
N2-C2-C3-C10	-55.6(6)				

^a Los valores de las desviaciones standard se indican entre paréntesis para la última cifra significativa.

^b Para la numeración véase la Figura 29.

3. EXPERIMENTAL

3. EXPERIMENTAL

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1. MATERIALES Y REACTIVOS

Los disolventes anhidros purificados y los productos de partida comerciales utilizados han sido los siguientes:

Disolventes

Tetrahidrofurano (Scharlau): purificado por doble reflujo y destilación sobre KOH y Na hilado, y posterior destilación sobre hidruro de litio y aluminio en atmósfera inerte de argón⁹³.

Éter dietílico (Scharlau): Purificado por destilación sobre P_2O_5 y Na hilado y posterior destilación sobre hidruro de litio y aluminio en atmósfera inerte de argón⁹³.

Diclorometano (Fluka): purificado mediante reflujo y destilación sobre P_2O_5 y posterior destilación sobre hidruro cálcico en atmósfera inerte de argón⁹³.

Alcohol etílico y metílico (Aldrich): comercialmente anhidros utilizados directamente.

Productos de partida y reactivos

Ácido acético (Panreac)

Ácido oxálico dihidratado (Aldrich)

Borohidruro sódico (Fluka)

Cloruro de acetilo (Panreac)

Cloruro de benciltrietilamonio, TEBA (Merck)

Cloruro de benzoilo (Carlo Erba)

Cloruro de 1,2-bis(difenilfosfina)etano níquel II (Aldrich)

Cloruro de 2-furoilo (Aldrich)

Etoxicarbonilmetilisonitrilo (Aldrich)

Etóxido potásico (Aldrich)

Hidróxido sódico (Quimipur)

Magnesio (Merck)

Terc-butóxido potásico (Aldrich)

Triflato de metilo (Aldrich)

Sulfuro de carbono (Fluka)

Yoduro de metilo (Aldrich)

3.1.2 TÉCNICAS Y APARATOS

Procedimientos cromatográficos

En el análisis y separación de los diversos productos de reacción se han empleado las técnicas habituales de cromatografía en capa fina (CCF) y cromatografía rápida en columna.

Las cromatografías en capa fina se llevaron a cabo utilizando placas preextendidas sobre lámina de aluminio (Merck) de gel de sílice del tipo 60 F₂₅₄ con un espesor de capa de 0.2 mm, y una lámpara ultravioleta de 254/366 nm para evaluar la eficacia de la separación (R_f).

Las cromatografías rápidas en columna se efectuaron utilizando como adsorbente gel de sílice del tipo 60 con un tamaño de partícula de 230-400 mesh (SDS).

Espectroscopía infrarroja (IR)

Los espectros infrarrojos se registraron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 761, utilizando una matriz sólida de bromuro potásico (Merck, Uvasol) para las muestras sólidas y en forma de película líquida (film) para las muestras en forma de aceite.

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)

Todos los espectros de RMN han sido registrados en un espectrómetro Varian VXR 300S (300 MHz para ¹H y 75 MHz para ¹³C) del servicio de RMN de la UCM, equipado con detección de cuadratura de fase, a temperatura ambiente (25°C), en disoluciones de cloroformo-d1 (Scharlau, grado de deuteración: 99.8%), metanol-d4 (Scharlau, grado de deuteración: 99.8%) ó DMSO-d6 (Scharlau, grado de deuteración 99.8%), utilizando concentraciones variables de acuerdo con la solubilidad característica de las muestras. Los desplazamientos químicos están expresados en la escala δ (ppm), y referidos al tetrametilsilano (TMS) en todos los casos como referencia interna.

a) Espectros de ¹H-RMN. En cada caso se indican el disolvente, los desplazamientos químicos, la multiplicidad de las señales (**s**, singlete; **sa** singlete ancho; **d**, doblete; **t**, triplete; **c**, cuádruplete; **q**, quintuplete; **m**, multiplete; **dd**, doblete de dobletes; **dt**, doblete de triplete; **dc**, doblete de cuádrupletes; **cd**, cuádruplete de dobletes), el número de protones (deducido por integración relativa), la asignación estructural propuesta y los valores medidos para las constantes de acoplamiento, J (Hz).

29952. Para incrementar la resolución digital se efectuó un llenado de ceros de las FIDs hasta 64 K, y se utilizó una función de pesada del tipo de pseudoeco para incrementar la resolución.

b) Espectros NOE. Los parámetros de adquisición utilizados fueron los siguientes: anchura espectral, 4000 Hz; tiempo de adquisición, 3 s; número de puntos, 24000; anchura de pulso, 90° (pulso compuesto); frecuencia de saturación "off-resonance" para la adquisición del espectro sin efecto NOE: 10000 Hz; número de adquisiciones: 128-256; resolución digital, 0.12 Hz/punto.

c) Espectros de ^{13}C -RMN. En cada caso se indican el disolvente, los desplazamientos químicos de las señales en la escala $\delta(\text{ppm})$ y la asignación estructural de las mismas.

Los espectros de ^{13}C desacoplados han sido registrados utilizando un desacoplamiento de tipo Waltz de baja potencia y los siguientes parámetros de adquisición: anchura de pulso, 6 μs (45°); anchura espectral, 24432 Hz; tiempo de adquisición, 0,8 s; número de puntos, 26432; tiempo de espera entre pulsos, 1 s. Para incrementar la resolución digital se efectuó un llenado de ceros de las FIDs hasta 64 K, y se utilizó una función de pesada de ensanchamiento de señas ($t_b = 0.6-1.0$ s) para mejorar la relación señal ruido.

Los espectros de ^{13}C -RMN acoplados se adquirieron desconectando el desacoplador durante la etapa de adquisición.

Puntos de fusión.

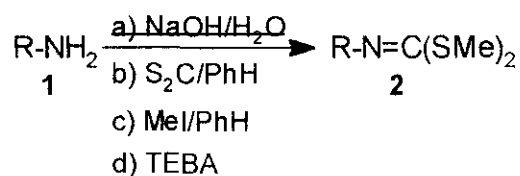
Los puntos de fusión fueron medidos en un aparato Gallenkamp MFB-595 en capilares abiertos y no han sido corregidos.

3.2. PREPARACIÓN DE *N*-ALQUILIMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO

3.2.1. INTRODUCCIÓN

La síntesis de los *N*-alquiliminoditiocarbonatos de dimetilo se ha llevado a cabo mediante la condensación de aminas primarias con sulfuro de carbono y yoduro de metilo en medio básico, utilizando la técnica de transferencia de fase (sistema bifásico: agua/benceno; base: NaOH; catalizador: cloruro de trietilbencilamonio, TEBA), de acuerdo con el procedimiento original desarrollado en nuestro grupo de trabajo^{3a}.

3.2.2 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL



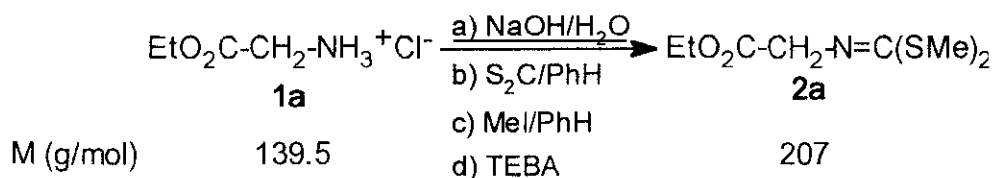
R	Compuestos
etoxicarbonilmetil	1a, 2a
2-piridilmetil	1b, 2b
2-tienilmetil	1c, 2c
2-furilmetil	1d, 2d
2-(1-metilpirrolil)etil	1e, 2e
bencil	1f, 2f
3-(4-morfolinil)propil	1g, 2g
ciclohexil	1h, 2h
2,2-dimetoxietil	1i, 2i
alil	1j, 2j
1-(etoxicarbonil)etil	1k, 2k
(1,2-difenil-2-oxo)etil	1l, 2l

En un matraz provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se introduce un equivalente de la amina precursora y se añaden 14.78 equivalentes de hidróxido sódico disueltos en una cantidad proporcional a 0.045 mL de agua por mmol de hidróxido sódico. A continuación, se enfría exteriormente el matraz con un baño de hielo y se añaden consecutivamente 1 equivalente de sulfuro de carbono disuelto en benceno (0.16 mL de benceno por mmol de S₂C) y 3 equivalentes de yoduro de metilo disueltos en benceno (0.06 mL de benceno por mmol de MeI). Finalizadas las adiciones se retira el baño de hielo y se

añaden 0.1 equivalentes de cloruro de trietilbencilamonio (TEBA), manteniéndose la masa de reacción a temperatura ambiente y con agitación durante veinte minutos.

Una vez transcurrido ese tiempo, se trasvasa la masa de reacción a un embudo de decantación, y se separa la fase bencénica. La fase acuosa se extrae con varias porciones de éter etílico que se unen al extracto bencénico. Los extractos orgánicos reunidos se lavan varias veces con agua destilada hasta pH neutro y se secan sobre sulfato magnésico anhidro con agitación durante media hora. El producto de reacción se aísla por eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo.

3.2.3. PREPARACIÓN DEL *N*-(ETOXICARBONILMETIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2a).



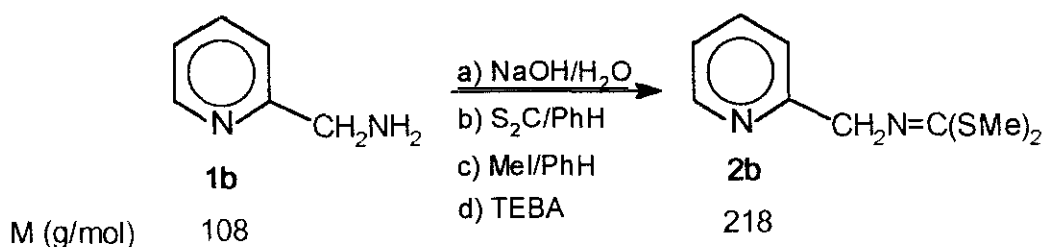
A partir de 7.5 g (54 mmol) del clorhidrato del éster etílico de la glicina (**1a**), 32.4 g (810 mmol) de NaOH disueltos en 36.70 mL de agua, 3.2 mL (54 mmol) de sulfuro de carbono disueltos en 8.6 mL de benceno y 10 mL (160 mmol) de yoduro de metilo disueltos en 9.6 mL de benceno, se obtienen 5.03 g de un aceite amarillo cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 80/20, v/v) revela que está constituido por un único producto, que se identifica como el *N*-(etoxicarbonilmetil)iminoditiocarbonato de dimetilo (**2a**) a partir de sus datos espectroscópicos de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. (Rto.:45%).

IR(CCl₄), ν(cm⁻¹): 2980, 2930 (CH₃); 1750 (C=O); 1580 (C=N); 1370 (CH₃); 1180, 1020 (C-O); 900 (C-S).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 1.23 (t, 3H, ³J= 7.14 Hz, CH₃CH₂); 2.40 (s, 3H, SMe); 2.54 (s, 3H, SMe), 4.17 (c, 2H, ³J= 7.14 Hz, CH₂CH₃); 4.18 (s, 2H, CH₂N).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 13.4 (CH₃CH₂); 13.7 (SMe); 14.0 (SMe); 53.3 (CH₂N); 59.9 (CH₂CH₃); 161.9 (C=N); 169.0 (C=O).

3.2.4. PREPARACIÓN DEL *N*-(2-PIRIDILMETIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (**2b**).



A partir de 2 g (18.5 mmol) de 2-picolilamina (**1b**), 10.94 g (273 mmol) de hidróxido sódico disueltos en 12.4 mL de agua, 1.11 g (18.5 mmol) de sulfuro de carbono disueltos en 2.9 mL de benceno, 7.88 g (55.5 mmol) de yoduro de metilo disueltos 3.3 mL de benceno y 0.42 g (1.8 mmol) de TEBA, se obtienen 2.89 g de un producto sólido cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 25:75, v/v) revela la presencia de un componente muy mayoritario que se identifica posteriormente como el *N*-(2-piridilmetil)iminoditiocarbonato de dimetilo, (**2b**). El crudo de reacción se purifica mediante recristalización en acetato de etilo/*n*-hexano y se obtienen 2.9 g de un sólido blanco de punto de fusión 46-47°C que se identifica como el *N*-2-(piridilmetil)iminoditiocarbonato de dimetilo (**2b**) a partir de sus espectros IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. (Rto.:74%).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3120, 3060 (C-H piridínicos); 2980, 2920, 2880 (CH₃, CH₂); 1585 (C=N); 1480, 1440, 1410, 1350 (CH₃, CH₂); 770 (C-H piridínicos); 730 (C-S).

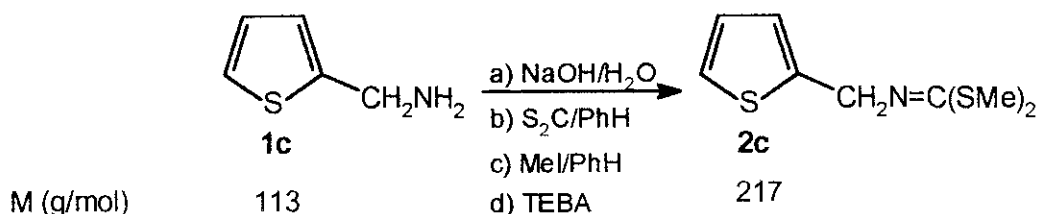
¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 2.47 (s, 3H, SMe); 2.58 (s, 3H, SMe); 4.75 (s, 2H, CH₂); 7.15 (td, 1H, ³J= 6.2 Hz, ⁴J= 0.9 Hz, **H5**); 7.57 (dd, 1H, ³J= 7.8 Hz, ⁴J= 0.6 Hz, **H3**); 7.67 (td, 1H, ³J= 7.8 Hz, ⁴J= 1.6 Hz, **H4**); 8.54 (dd, 1H, ³J=4.8 Hz, ⁴J=0.9 Hz, **H6**).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 14.5 (2xSMe); 57.7 (CH₂); 121.3, 121.4 (C5, C3); 136.2 (C4); 148.6 (C6); 159.9, 160.1 (C2, C=N intercambiables).

Análisis calculado para C₉H₁₂N₂S₂: C, 50.91; H, 5.70; N, 13.20; S, 30.20.

Encontrado: C, 51.05; H, 5.62; N, 12.82; S, 30.58.

3.2.5. PREPARACIÓN DEL *N*-(2-TIENILMETIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (**2c**).



A partir de 2 g (17.7 mmol) de 2-(aminometil)tiofeno, (**1c**), 10.46 g (262 mmol) de NaOH disueltos en 12 mL de agua, 1.35 g (17.7 mmol) de S₂C disueltos en 2.8 mL de benceno, 7.54 g (53.1 mmol) de yoduro de metilo disueltos en 3.2 mL de benceno y 0.49 g (1.77 mmol) de TEBA, se obtienen 3.36 g de un crudo de reacción cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 75:25, v/v) revela la presencia de un componente muy mayoritario que se identifica como el *N*-(2-tienilmetil)iminoditiocarbonato de dimetilo, (**2c**), de acuerdo con sus espectros de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. La purificación del crudo por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo, 75:25, v/v) permite aislar 2.76 g de un líquido incoloro que se identifica como **2c** a partir de sus datos espectroscópicos de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. (Rto.: 72%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3110 (C-H tienilo); 3000, 2930, 2860 (CH₃, CH₂); 1585 (C=N); 1430, 1330 (CH₃, CH₂); 920 (C-H tienilo); 710 (C-S).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 2.43 (s, 3H, SMe); 2.57 (s, 3H, SMe); 4.77 (s, 2H, CH₂); 6.94-6.96 (m, 2H, H3 y H4); 7.17-7.20 (m, 1H, H5).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 14.6 (SMe); 51.5 (CH₂); 123.3, 123.8 (C3, C4); 126.4 (C5); 144.1 (C2); 159.8 (C=N).

Análisis calculado para C₈H₁₁NS₃: C, 44.20; H, 5.10; N, 6.44; S, 44.25.

Encontrado: C, 44.29; H, 5.18; N, 6.72; S, 43.81.

2.9 mL de benceno y 0.45 g (1.61 mmol) de TEBA, se obtienen 2.27 g de un aceite anaranjado muy viscoso cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 75:25, v/v) revela la presencia de un único componente, que se identifica como **2e** a partir de sus espectros de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. (Rto.:62%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3120, 3010 (C-H pirrólico); 2940, 2910, 2850 (CH₃, CH₂); 1570 (C=N); 1500 (esqueleto pirrólico); 1440, 1420 (CH₃, CH₂); 730, 720 (C-S, C-H pirrólico).

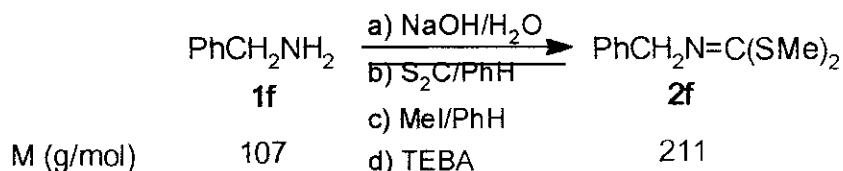
¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 2.36 (s, 3H, **SMe**); 2.52 (s, 3H, **SMe**); 2.91 (t, 2H, ³J= 7.8 Hz, **H2**); 3.57 (s, 3H, **N-Me**); 3.64 (t, 2H, ³J= 7.8 Hz, **H1**); 5.93 (m, 1H, **H3'**); 6.04 (t aparente, 1H, ³J= 3.2 Hz, **H4'**); 6.52 (t aparente, 1H, ³J= 2.3, **H5'**).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 14.3 (**SMe**); 14.4 (**SMe**); 27.4 (**C2**); 33.5 (**N-Me**); 52.7 (**C1**); 106.0, 106.4 (**C3'**, **C4'**); 120.9 (**C5'**); 131.2 (**C2'**); 158.0 (C=N).

Análisis calculado para C₁₀H₁₆N₂S₂: C, 52.59; H, 7.06; N, 12.27; S, 28.08.

Encontrado: C, 52.48; H, 7.31; N, 12.07; S, 28.14.

3.2.8. PREPARACIÓN DE *N*-BENCILIMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (**2f**).



A partir de 5.35 g (50 mmol) de bencilamina (**1f**), 29.38 g (734 mmol) de hidróxido sódico disueltos en 33 mL de agua, 3.81 g (50 mmol) de sulfuro de carbono disueltos en 9.9 mL de benceno, 19.88 g de yoduro de metilo disueltos en 11.3 mL de benceno y 1.10 g (5 mmol) de TEBA, se obtienen 7.81 g de un líquido amarillo cuya pureza se contrasta por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 95:5, v/v) y que se identifica como el *N*-benciliminoditiocarbonato de dimetilo (**2f**), a partir de sus espectros de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. (Rto.:74%).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3060, 3020 (C-H aromáticos); 2930, 2850 (CH₃); 1580 (C=N); 1500 (C-C aromáticos); 1355 (CH₃); 920 (C-S).

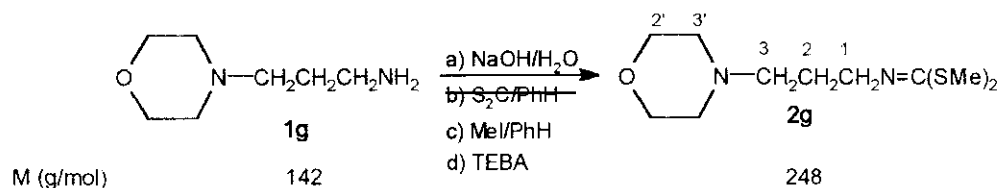
¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 2.35 (s, 3H, **SMe**); 2.46 (s, 3H, **SMe**); 4.46 (s, 2H, **CH₂**); 7.11 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C -RMN(CDCl₃/TMS), δ (ppm): 13.9 (2xSMe); 55.4 (CH₂); 125.8 (C_{orto}); 126.8 (C_{para}); 127.5 (C_{meta}); 139.5 (C_{ipso}); 158.3 (C=N).

Análisis calculado para C₁₀H₁₃NS₂: C, 56.83; H, 6.20; N, 6.63; S, 30.34.

Encontrado: C, 57.03; H, 6.09; N, 6.45; S, 30.43.

3.2.9. PREPARACIÓN DEL *N*-[3-(4-MORFOLINIL)PROPIL]IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (**2g**).



A partir de 2 g (13.9 mmol) de *N*-(3-aminopropil)morfolina (**1g**), 8.22 g (205.4 mmol) de NaOH disueltos en 9.4 mL de agua, 1.06 g (13.9 mmol) de sulfuro de carbono disueltos en 2.3 mL de benceno, 5.92 g (41.7 mmol) de yoduro de metilo disueltos en 2.5 mL de benceno y 0.39 g (1.39 mmol) de TEBA, se obtienen 2.25 g de un producto aceitoso cuyo análisis por cromatografía en capa fina (CH₂Cl₂/éter dietílico, 50:50, v/v) revela la presencia de un único componente, que se identifica como *N*-[3-(4-morfolinil)propil]iminoditiocarbonato de dimetilo (**2g**), a partir de sus espectros de IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. (Rto.:65%).

IR(film), ν (cm⁻¹): 2960, 2940, 2900, 2860, 2820, 2780 (CH₃, CH₂); 1595 (C=N); 1445, 1370, 1320, 1290 (CH₃, CH₂); 1155 (C-O); 1135 (C-N); 770 (C-S).

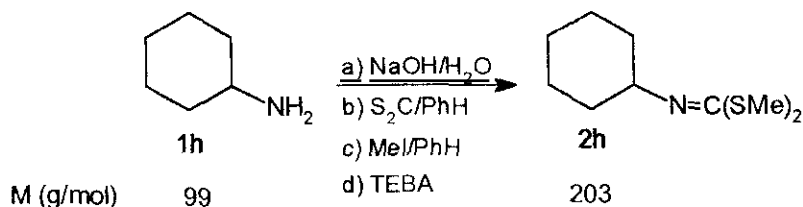
^1H -RMN(CDCl₃/TMS), δ (ppm): 1.80 (q, 2H, ³J= 6.8 Hz, **H2**); 2.29 (s, 3H, **SMe**); 2.38-2.43 (m, 6H, **H3**, **H3'**); 2.48 (s, 3H, **SMe**); 3.36 (t, 2H, ³J= 6.8 Hz, **H1**); 3.66 (dd, 2H, ³J= 4.8 Hz, ³J= 4.5 Hz, **H2'**).

^{13}C -RMN(CDCl₃/TMS), δ (ppm): 14.2 (**SMe**); 14.3 (**SMe**); 27.4 (**C2**); 50.6 (**C3**); 53.5 (**C3'**); 56.8 (**C1**); 66.7 (**C2'**); 157.1 (C=N).

Análisis calculado para C₁₀H₁₀N₂OS₂: C, 48.35; H, 8.11; N, 11.28; S, 25.81.

Encontrado: C, 48.20; H, 7.98; N, 11.39; S, 26.09.

3.2.10. PREPARACIÓN DEL *N*-(CICLOHEXIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (**2h**).



A partir de 2 g (20.2 mmol) de ciclohexilamina (**1h**), 11.94 g (298.6 mmol) de NaOH disueltos en 13.7 mL de agua, 1.54 g (20.2 mmol) de sulfuro de carbono disueltos en 3.3 mL de benceno, 8.61 g (60.6 mmol) de yoduro de metilo disueltos en 3.6 mL y 0.56 g (2.02 mmol) de TEBA, se obtienen 3.39 g de un aceite anaranjado cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 75:25, v/v) indica la presencia de un único componente que se identifica como el *N*-(ciclohexil)iminoditiocarbonato de dimetilo (**2h**), de acuerdo con sus espectros de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. (Rto.: 79%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3000, 2940, 2860, 2680 (CH₃, CH₂, CH); 1595 (C=N); 1460, 1445, 1380 (CH₃, CH₂, CH).

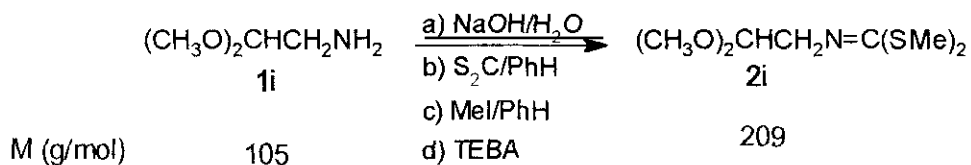
¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 1.26-1.46 (m, 6H, **H3**, **H4**); 1.68-1.79 (m, 4H, **H2**); 2.35 (s, 3H, **SMe**); 2.53 (s, 3H, **SMe**); 3.56-3.65 (m, 1H, **H1**).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 14.4 (**SMe**); 14.5 (**SMe**); 24.3 (**C3**); 25.7 (**C4**); 33.1 (**C2**); 61.0 (**C1**); 153.7 (C=N)

Análisis calculado para C₉H₁₇NS₂: C, 53.15; H, 8.43; N, 6.89; S, 31.53.

Encontrado: C, 53.01; H, 8.16; N, 6.96; S, 31.87.

3.2.11. PREPARACIÓN DEL *N*-(2,2-DIMETOXIETIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (**2i**).



A partir de 4 g (38.1 mmol) de dimetilacetal del aminoacetaldehído (**1i**), 22.53 g (563 mmol) de NaOH disueltos en 25.6 mL de agua, 2.90 g (38.1 mmol) de sulfuro de carbono disueltos en 6.0 mL de benceno, 16.23 g (114 mmol) de yoduro de metilo disueltos en 6.7 mL

de benceno y 1.06 g (3.81 mmol) de TEBA, se obtienen 5.75 g de un líquido amarillo cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 75:25, v/v) revela la existencia de un único componente que se identifica como *N*-(2,2-dimetoxietil)-iminoditiocarbonato de dimetilo (**2i**), de acuerdo con sus espectros de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. (Rto.:72%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3000 (C-H metínico); 2960, 2940, 2840 (CH₃, CH₂); 1600 (C=N); 1440, 1400, 1370 (CH₃, CH₂); 1320 (C-H metínico); 1200, 1150, 1110 (C-O-C-O-C); 1080, 1040 (C-O-C-O-C); 740 (C-S).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 2.38 (s, 3H, SMe); 2.55 (s, 3H, SMe); 3.42 (s, 6H, 2x OCH₃); 3.53 (d, 2H, ³J= 5.4 Hz, CH₂); 4.67 (t, 1H, ³J= 5.4 Hz, CH).

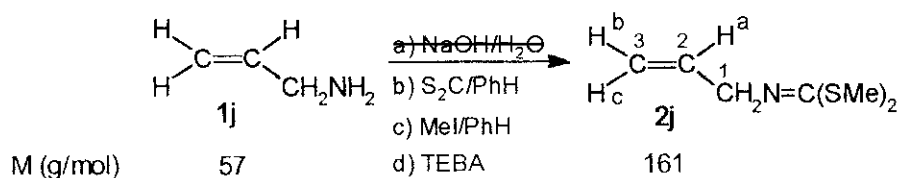
¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 14.2 (SMe); 14.4 (SMe); 53.7 (2xOCH₃); 54.9 (CH₂); 104.3 (CH); 159.6 (C=N).

DEPT(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 14.2, 14.4, 53.7 (CH₃); 54.9 (CH₂); 104.3 (CH).

Análisis calculado para C₇H₁₅NO₂S₂: C, 40.16; H, 7.22; N, 6.69; S, 30.63.

Encontrado: C, 39.86; H, 7.03; N, 6.79; S, 30.73.

3.2.12. PREPARACIÓN DEL *N*-ALILIMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (**2j**).



A partir de 3 g (52.5 mmol) de alilamina (**1j**), 31.0 g (776 mmol) de NaOH disueltos en 35.3 mL de agua, 4 g (52.5 mmol) de sulfuro de carbono disueltos en 8.3 mL de benceno, 22.36 g (157.5 mmol) de yoduro de metilo disueltos en 9.3 mL de benceno y 1.47 g (5.25 mmol) de TEBA, se obtienen 7.27 g de un aceite amarillo cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 95:5, v/v) revela la presencia de un único componente que se identifica como *N*-aliliminoditiocarbonato de dimetilo (**2j**), de acuerdo con sus espectros de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. (Rto.:86%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3090, 3020 (C-H olefinico); 3000, 2940, 2860 (CH₃, CH₂); 1850 (C-H olefinico); 1660 (C=C); 1590 (C=N); 1440, 1430, 1340 (CH₃, CH₂, CH olefinico); 1010, 930 (C-H olefinico); 770 (C-S).

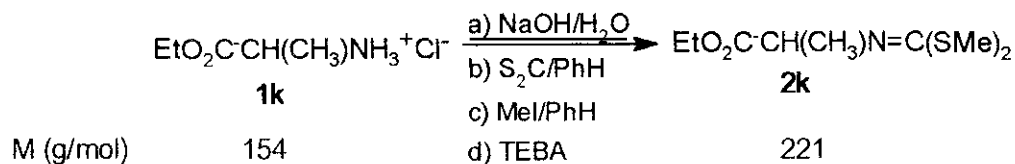
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 2.40 (s, 3H, SMe); 2.55 (s, 3H, SMe); 4.06 (dt, 2H, $^3\text{J}= 5.1$ Hz, $^4\text{J}= 1.8$ Hz, CH_2); 5.12 (dc, 1H, $^3\text{J}= 10.2$ Hz, $^2\text{J}= 1.8$ Hz, H_b); 5.29 (dc, 1H, $^3\text{J}= 17.1$ Hz, $^2\text{J}= 1.8$ Hz, H_c); 5.96-6.08 (m, 1H, H_a).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 14.3 (SMe); 14.4 (SMe); 54.7 (CH_2); 114.8 (C3); 135.4 (C2); 158.6 (C=N).

Análisis calculado para $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NS}_2$: C, 44.68; H, 6.87; N, 8.68; S, 39.76.

Encontrado: C, 44.57; H, 6.83; N, 8.79; S, 39.81.

3.2.13. PREPARACIÓN DEL *N*-(1-ETOXICARBONILETIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (2k).



A partir de 5 g (32.5 mmol) del clorhidrato del éster etílico de la alanina (**1k**), 19.53 g (487 mmol) de NaOH disueltos en 24.4 mL de agua, 2.48 g (32.5 mmol) de sulfuro de carbono disueltos en 5.17 mL de benceno, 13.69 g de yoduro de metilo disueltos en 5.77 mL de benceno y 0.741 g (3.25 mmol) de TEBA, se obtienen 3.66 g de un aceite amarillo cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 75:25, v/v) revela la presencia de un único componente que se identifica como *N*-(1-etoxicarboniletil)-iminoditiocarbonato (**2k**), según sus espectros de IR, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$. (Rto.:51%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2980, 2910, 2890, 2860 (CH_3 , CH_2); 1740 (C=O éster); 1570 (C=N); 1380 (CH_3).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.27 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.43 (d, 3H, $^3\text{J}= 6.6$ Hz, CH_3CH); 2.42 (s, 3H, SMe); 2.56 (s, 3H, SMe); 4.18 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -10.8$ Hz, CH_2); 4.23 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -10.8$ Hz, CH_2); 4.47 (c, 1H, $^3\text{J}= 6.6$ Hz, CH).

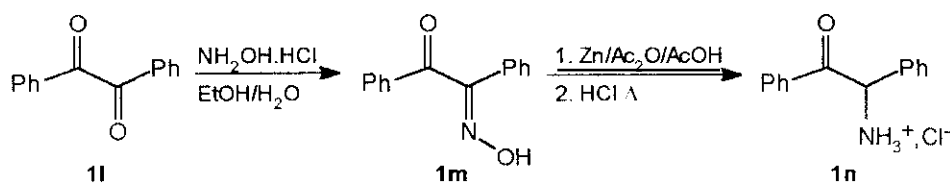
$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 14.0 (CH_3CH_2); 14.5 (SMe); 14.7 (SMe); 18.4 (CH_3); 59.9 (CH_2); 60.6 (CH); 160.8 (C=N); 172.5 (C=O).

Análisis calculado para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 43.44; H, 6.79; N, 6.33; S, 28.96.

Encontrado: C, 43.25; H, 7.02; N, 6.21; S, 28.72.

3.2.14. PREPARACIÓN DEL *N*-[(1,2-DIFENIL-2-OXO)ETIL]IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (**2l**).

La preparación del *N*-[(1,2-difenil-2-oxo)etil]iminoditiocarbonato de dimetilo requiere la formación previa del clorhidrato de la desilamina según el método descrito^{94,95}:



En primer lugar se prepara el isómero *E* de la monoxima del bencilo (**1m**) siguiendo el procedimiento descrito por Taylor y Marks⁹⁴. Este compuesto fue identificado por sus espectros de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. (Rto.:73%, Rto.lit.:79%, P.F.=137-138°C, P.F.lit.=137°C).

Datos espectroscópicos de **1m**:

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3400 (OH); 1660 (C=O); 1610 (C=N); 1590, 1510, 1460 (Ph).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 7.2-7.7 (m, 8H, **Ph**); 7.9-8.1 (m, 2H, **H**_{orto}, **PhCO**); 9.4 (sa, 1H, OH).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 126.2 (**C**_{orto}, **PhCO**); 128.7, 128.8 (**C**_{meta} de **PhCO** y **PhC=N**); 128.9 (**C**_{orto}, **PhC=N**); 129.2 (**C**_{para}, **PhCO**); 130.3 (**C**_{para}, **PhC=N**); 130.6 (**C**_{ipso}, **PhC=N**); 134.4 (**C**_{ipso}, **PhCO**); 156.8 (C=N); 194.2 (C=O).

Seguidamente, la reducción de **1m** de acuerdo con el procedimiento descrito por House y Berkowitz⁹⁵, permitió el aislamiento de la desilamina (clorhidrato) **1n** que se identificó por sus espectros de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. (Rto.:85%, Rto.lit.:82%, P.F.= 236°C (descompone), P.F.lit.= 238°C).

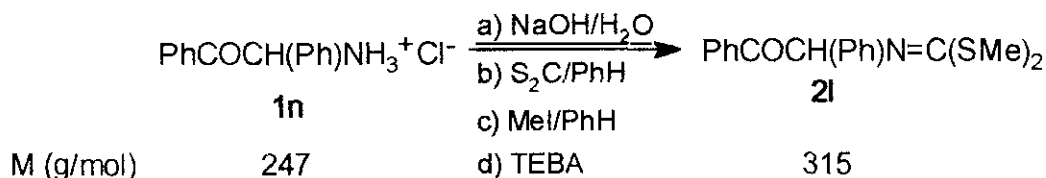
Datos espectroscópicos de **1n**:

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3400 (ancha, NH₃⁺); 1700 (C=O); 1600, 1565, 1485 (Ph); 1420 (NH₃⁺).

¹H-RMN(DMSO-d₆/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 6.44 (s, 1H, **CH**); 7.4-8.1 (m, 10H, **2Ph**); 9.17 (sa, 3H, NH₃⁺).

¹³C-RMN(DMSO-d₆/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 58.1 (**CH**); 129.1 (**C**_{para}, **PhCH**); 129.2, 129.3, 129.4, 129.7 (**C**_{orto} y **C**_{meta} de **PhCH**; **C**_{orto} y **C**_{meta} de **PhCO**); 132.7, 133.3 (**C**_{ipso} de **PhCH** y **C**_{ipso} de **PhCO**); 134.6 (**C**_{para} de **PhCO**); 193.5 (C=O).

La síntesis de *N*-[(1,2-difenil-2-oxo)etil]iminoditiocarbonato de dimetilo (**2I**), se lleva a cabo según el procedimiento general descrito en el apartado 3.2.2. de esta Memoria.



A partir de 0.99 g (4 mmol) de **1n**, 38.9 g de NaOH disueltos en 43.9 mL de agua, 0.36 mL (6 mmol) de sulfuro de carbono disueltos en 6.3 mL de benceno, 1.19 mL (13 mmol) de yoduro de metilo disueltos en 7 mL de benceno y 0.11 g (0.5 mmol) de TEBA, se obtiene 1 g de un compuesto aceitoso cuya pureza se contrasta por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 90:10 v/v) y que se identifica como el *N*-[(1,2-difenil-2-oxo)etil]iminoditiocarbonato de dimetilo (**2I**), a partir de sus datos espectroscópicos de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. (Rto.:79%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1690 (C=O); 1620 (C=N); 710, 690 (Ph).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 2.47 (s, 3H, SMe); 2.53 (s, 3H, SMe); 6.15 (s, 1H, CH); 7.1-8.1 (m, 10H, 2Ph).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 14.88 (SMe); 14.92 (SMe); 72.8 (CH); 126.1, 127.3, 128.0, 128.4, 129.6, 132.6 (C_{orto}, C_{meta} y C_{para}, 2Ph); 135.2, 138.0 (C_{ipso} de PhCO y PhC=N); 162.6 (C=N); 196.6 (C=O).

Análisis calculado para C₁₂H₁₇NOS₂: C, 64.76; H, 5.40; N, 4.44; S, 20.32.

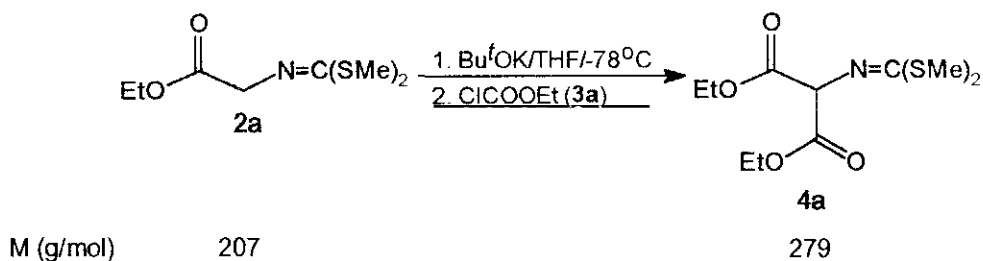
Encontrado: C, 65.05; H, 5.25; N, 4.70; S, 20.40.

3.3. REACCIONES DE ACILACIÓN DE *N*-ALQUILIMINODITIOCARBONATOS DE DIMETILO.

3.3.1. INTRODUCCIÓN.

La acilación de los *N*-alquiliminoditiocarbonatos de dimetilo se ha llevado a cabo en medio básico, generando los correspondientes carbaniones azaalílicos con Bu¹OK en THF anhidro y utilizando cloruros de ácido como agentes acilantes, según el método general descrito por Hoppe *et al*¹¹.

3.3.2. PREPARACIÓN DEL *N*-[BIS(ETOXICARBONIL)METIL]IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (4a).



En un matraz de 25 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo, y una boca cerrada por un séptum, se colocan, en atmósfera de argón, 0.198 g (1.77 mmol) de *tert*-butóxido potásico dispersos en 12 mL de THF anhidro. El matraz se enfría exteriormente a -78°C en un baño de acetona sólida, y se añaden a través del séptum, gota a gota, 0.350 g (1.69 mmol) de **2a** disueltos en 1 mL de THF anhidro. Finalizada la adición se mantiene la masa de reacción con agitación durante treinta minutos a -78°C . Transcurrido este tiempo se añaden 0.192 g (1.77 mmol) de cloroformiato de etilo disueltos en 1 mL de THF anhidro. A continuación se mantiene la agitación a -78°C durante media hora y, durante dos horas más, a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se elimina el THF a presión reducida en un evaporador rotativo y la masa de reacción así obtenida se hidroliza con 5 mL de agua y se extrae con tres porciones de 10 mL de éter dietílico. Los extractos etéreos reunidos se lavan con agua hasta pH neutro y se secan con agitación sobre sulfato magnésico anhidro durante media hora. La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 0.33 g de un aceite amarillo cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 85:15, v/v) revela la presencia de dos componentes, que se identifican en orden de elución, como *N*-(etoxicarbonilmetil)iminoditiocarbonato de dimetilo (**2a**) y *N*-[bis(etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbonato de dimetilo (**4a**), por sus datos espectroscópicos de IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

La purificación de **4a** se lleva a cabo por cromatografía rápida en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente la mezcla *n*-hexano/acetato de etilo 85:15 v/v. De este modo se obtienen dos fracciones de masas respectivas 0.078 g y 0.100 g que se analizan por IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

Primera fracción (0.078 g), (2a).

Esta fracción está constituida por el *N*-(etoxicarbonilmetil)iminoditiocarbonato de dimetilo (**2a**), cuyos datos espectroscópicos están recogidos en el apartado 3.2.3. de esta Memoria.

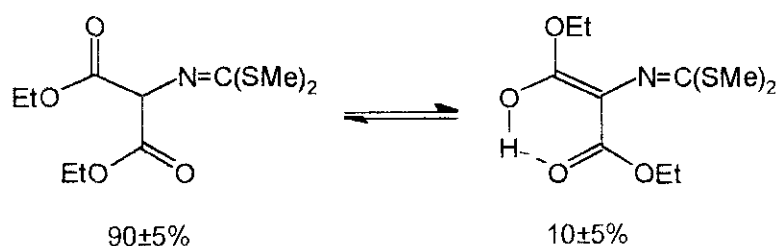
Segunda fracción (0.100 g, Rto.:41%) (4a).

Esta fracción está constituida por el *N*-[bis(etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbonato de dimetilo (**4a**), en cuyo espectro de ¹H-RMN se observan las señales correspondientes a la forma enólica. La interpretación relativa de las señales correspondientes a los grupos SMe y CH₂ de los ésteres de las formas CO y enólica permite el cálculo de su proporción relativa: forma cetónica, 90±5%; forma enólica, 10±5%.

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2980, 2930, 2900, 2870 (CH₃, CH₂); 1740 (C=O); 1565 (C=N); 1390 (CH₃); 1365 (SMe).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$:(forma cetónica) 1.28 (t, 6H, ³J= 7.2 Hz, 2xCH₃CH₂); 2.48 (s, 3H, SMe); 2.60 (s, 3H, SMe); 4.26 (c, 2H, ³J=7.2 Hz, CH₂CH₃); 4.27 (c, 2H, ³J= 7.2 Hz, CH₂CH₃) 5.11 (s, 1/2H, CH). (forma enólica) 1.27 (t, 6H, ³J= 7.2 Hz, 2xCH₃CH₂); 2.44 (s, 3H, SMe); 2.57 (s, 3H, SMe); 4.23 (c, 2H, ³J= 7.2 Hz, CH₂CH₃); 4.30 (c, 2H, ³J= 7.2 Hz, CH₂CH₃).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: (forma cetónica) 13.8 (2xCH₃CH₂); 14.7 (SMe); 15.1 (SMe); 61.9 (CH₂CH₃); 68.3 (CH₂CH₃); 97.5 (CH); 166.8 (C=O); 167.4 (C=N).



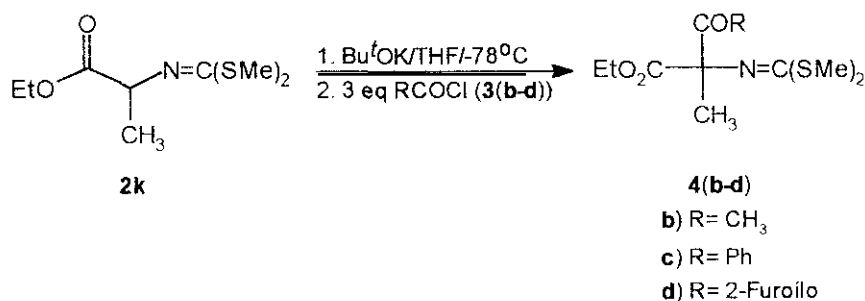
Análisis calculado para C₁₀H₁₇NO₄S₂: C, 43.01; H, 6.09; N, 5.02; S, 22.94.

Encontrado: C, 42.97; H, 6.15; N, 5.38; S, 22.56.

3.3.3. REACCIONES DE ACILACIÓN DEL *N*-(1-ETOXICARBONILETIL)IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (**2k**).

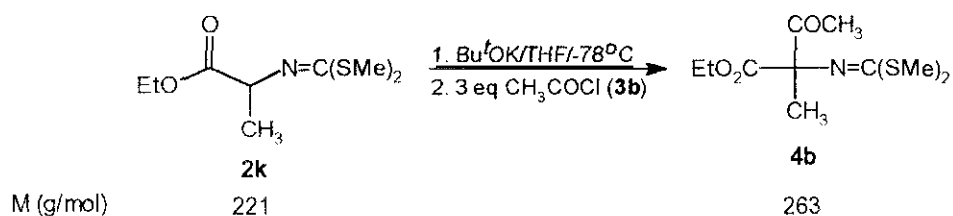
Las reacciones de acilación de **2k** se han llevado a cabo según el mismo procedimiento indicado en el apartado 3.3.1., pero utilizando un exceso elevado del agente acilante y un mayor tiempo de reacción.

3.3.3.1. MÉTODO GENERAL.



En un matraz provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y una boca cerrada por un séptum, se colocan , en atmósfera de argón, 1.01 g (9.04 mmol) de *tert*-butóxido potásico disueltos en 20 mL de THF anhidro. El matraz se enfría exteriormente a -78°C en un baño de acetona sólida y a través del séptum se añade una solución de 2.0 g (9.04 mmol) de **2k** en 5 mL de THF anhidro. La mezcla se agita a dicha temperatura durante media hora, pasada la cual se añade el correspondiente cloruro de ácido (27.12 mmol) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras eliminar el THF a presión reducida en un evaporador rotativo, el crudo de la reacción se hidroliza con 15 mL de agua y se extrae con tres porciones de 15 mL de éter dietílico. El conjunto de extractos etéreos se lava con solución de NaHCO_3 al 5% hasta reacción alcalina, con agua hasta pH neutro y por último con disolución saturada de cloruro sódico. Los extractos etéreos se secan con agitación sobre sulfato magnésico anhidro y, tras la separación del desecante por filtración y evaporación del disolvente en un evaporador rotativo, se obtiene un crudo de reacción que se purifica por cromatografía en columna o cristalización.

3.3.3.2. SÍNTESIS DEL *N*-[(1-ACETIL-1-ETOXICARBONIL)ETIL]IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (**4b**).



A partir de 4 g (18.1 mmol) del *N*-(1-etoxicarboniletil)iminoditiocarbonato de dimetilo (**2k**), disueltos en 10 mL de THF anhidro, 2.03 g (18.1 mmol) de *tert*-butóxido potásico disueltos en 39 mL de THF y 3.85 mL (54 mmol) de cloruro de acetilo (**3b**), se obtienen 4.05 g de un crudo cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de

etilo, 90:10, v/v) revela la presencia de varios productos, uno de los cuales es muy mayoritario. La purificación del producto por columna "flash" de gel de sílice permite el aislamiento de 0.95 g de un aceite incoloro que se identifica como el *N*-[(1-acetil-1-etoxicarbonil)etil]iminoditiocarbonato de dimetilo (**4b**), a partir de sus espectros IR, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$. (Rto. en producto aislado: 20%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2980, 2890, 2910, 2860 (CH_3 , CH_2); 1740 ($\text{C}=\text{O}$ éster); 1710 ($\text{C}=\text{O}$ cetona); 1580 ($\text{C}=\text{N}$).

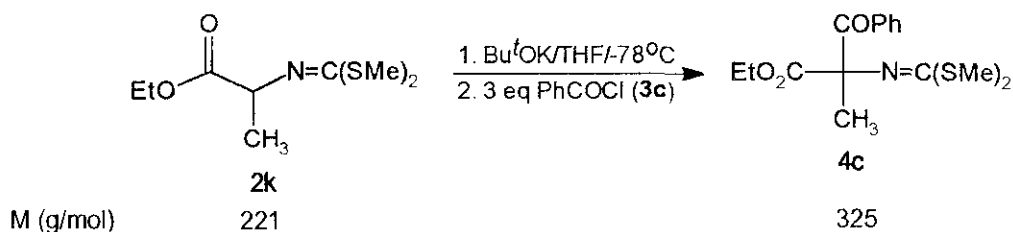
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.26 (t, 3H, CH_3CH_2); 1.60 (s, 3H, CH_3C); 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$); 2.44 (s, 3H, SMe); 2.57 (s, 3H, SMe); 4.19 (cd, 1H, $^3\text{J} = 7.2 \text{ Hz}$, $^2\text{J} = -10.8 \text{ Hz}$, CH_2CH_3); 4.23 (cd, 1H, $^3\text{J} = 7.2 \text{ Hz}$, $^2\text{J} = -10.8 \text{ Hz}$, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 13.8 (CH_3CH_2); 15.2 (SMe); 16.1 (SMe); 18.7 (CH_3C); 26.1 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$); 61.6 (CH_2CH_3); 76.8 (CCH_3); 161.6 ($\text{C}=\text{N}$); 170.1 ($\text{C}=\text{O}$ éster); 207.0 ($\text{C}=\text{O}$ cetona).

Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}_2$: C, 45.62; H, 7.60; N, 5.32; S, 24.33.

Encontrado: C, 45.81; H, 7.32; N, 5.02; S, 24.62.

3.3.3.3. SÍNTESIS DEL *N*-[(1-BENZOÍL-1-ETOXICARBONIL)ETIL]IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (**4c**).



A partir de 5 g (22.6 mmol) del *N*-(1-etoxicarboniletil)iminoditiocarbonato de dimetilo (**2k**), disueltos en 12.5 mL de THF anhidro, de 2.54 g (22.62 mmol) de *tert*-butóxido potásico disueltos en 48 mL de THF y de 9.53 g (67.8 mmol) de cloruro de benzoilo (**3c**), se obtienen 13.62 g de un aceite amarillo, cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 85:15, v/v) permite observar la presencia de dos compuestos que por comparación con muestras auténticas se identifican en orden decreciente de R_f como cloruro de benzoilo (**3c**) y *N*-[(1-benzoil-1-etoxicarbonil)etil]iminoditiocarbonato de dimetilo (**4c**). La purificación del producto por cristalización en *n*-hexano/acetato de etilo permite la

obtención de 2.86 g de un sólido blanco que se identifica como **4c** por sus espectros IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. (Rto. en producto aislado: 39%, P.F. = 60-61°C).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3075 (Ph); 2980, 2890, 2910, 2860 (CH_3 , CH_2); 1750 (C=O éster); 1695 (C=O cetona); 1570 (C=N); 1495, 1450 (Ph); 900, 750, 700 (Ph monosustituido).

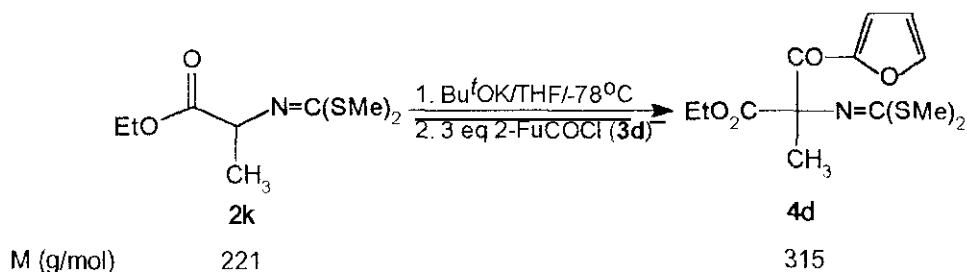
^1H -RMN(CDCl_3/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 1.12 (t, 3H, $^3\text{J} = 7.5$ Hz, CH_3CH_2); 1.85 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-N}$); 2.29 (s, 3H, **SMe**); 2.48 (s, 3H, **SMe**); 4.16 (cd, 1H, $^3\text{J} = 7.5$ Hz, $^2\text{J} = -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.20 (cd, 1H, $^3\text{J} = 7.5$ Hz, $^2\text{J} = -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 7.35-7.41 (m, 2H, H_{meta} **Ph**); 7.47-7.52 (m, 1H, H_{para} **Ph**); 7.92-7.95 (m, 2H, H_{orto} **Ph**).

^{13}C -RMN(CDCl_3/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 13.7 (CH_3CH_2); 15.0 (**SMe**); 16.0 (**SMe**); 20.0 ($\text{CH}_3\text{-C-N}$); 61.6 (CH_2CH_3); 75.3 ($\text{CH}_3\text{-C-N}$); 127.9, 129.5 (C_{meta} y C_{orto} **Ph**); 132.9 (C_{para} **Ph**); 134.4 (C_{ipso} **Ph**); 160.9 (C=N); 171.8 (C=O éster); 195.7 (C=O cetona).

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$: C, 55.31; H, 5.84; N, 4.30; S, 19.66.

Encontrado: C 54.96; H, 6.03; N, 4.25; S, 19.80.

3.3.3.4. SÍNTESIS DEL *N*-{[1-ETOXICARBONIL-1-(2-FUROÍL)]ETIL}IMINODITIOCARBONATO DE DIMETILO (**4d**).



A partir de 5.49 g (24.84 mmol) del *N*-(1-etoxicarboniletil)iminoditiocarbonato de dimetilo (**2k**), disueltos en 14 mL de THF anhidro, 2.80 g (24.84 mmol) de *tert*-butóxido potásico disueltos en 53 mL de THF y de 12.97 g (99.36 mmol) de cloruro de 2-furoilo (**3d**), se obtienen 13.61 g de un crudo cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 85:15, v/v) revela la presencia de dos productos que según sus R_f , en orden decreciente, se identifican como cloruro de 2-furoilo y *N*-{[1-etoxicarbonil-1-(2-furoil)]etil}iminoditiocarbonato de dimetilo (**4d**), por comparación con muestras auténticas. La purificación del producto por cristalización en *n*-hexano/acetato de etilo permite la obtención de 3.21 g de un sólido blanco que se identifica como **4d** a partir de sus espectros de IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. (Rto.: 41%, P.F. = 79-80°C).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3100, 3080 (C-H furil); 2980, 2910, 2890, 2860 (CH_3 , CH_2); 1730 (C=O éster); 1610 (C=O cetona); 1560 (C=N); 1550, 1450, 990, 700 (furil).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.18 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.82 (s, 3H, **Me**); 2.44 (s, 3H, **SMe**); 2.47 (s, 3H, **SMe**); 4.17 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.22 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 6.49 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.6$ Hz, $^3\text{J}= 1.8$ Hz; **H4** furilo); 7.18 (d, 1H, $^3\text{J}= 3.6$ Hz, **H3** furilo); 7.60 (d, 1H, $^3\text{J}= 1.8$ Hz, **H5** furilo).

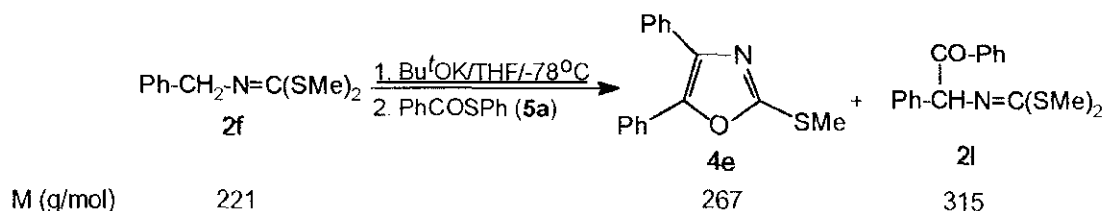
$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 13.8 (CH_3CH_2); 15.0 (**SMe**); 16.1(**SMe**); 19.2 (**Me**); 61.7 (CH_2CH_3); 75.0 ($\text{CH}_3\text{-C-N}$); 111.7, 119.9 (**C3** y **C4** furilo); 146.5 (**C5** furilo); 149.9 (**C2** furilo); 161.7 (C=N); 170.9 (C=O éster); 184.4 (C=O cetona).

Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$: C, 49.40; H, 5.38; N, 4.43; S, 20.26.

Encontrado: C, 49.82; H, 5.56; N, 4.02; S, 19.97.

3.3.4. SÍNTESIS DEL 4,5-DIFENIL-2-METILTIOOXAZOL (**4e**).

El 4,5-difenil-2-metiltiooxazol se obtiene a partir del *N*-benciliminoditiocarbonato de dimetilo (**2f**), por acilación con el monotiobenzoato de *S*-fenilo (**5a**), mediante el procedimiento descrito por nuestro grupo de trabajo^{3f}. El monotiobenzoato de *S*-fenilo se prepara mediante un procedimiento convencional, a partir de cloruro de benzoilo y tiofenol⁹⁶.



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo, séptum y entrada y salida de argón, se colocan 4.78 g (43 mmol) de *tert*-butóxido potásico disueltos en 70 mL de THF anhidro. El matraz se enfría exteriormente a -78°C y se añade gota a gota una disolución de 3.97 g (20 mmol) de *N*-benciliminoditiocarbonato de dimetilo (**2f**) en 15 mL de THF anhidro. La masa de reacción se mantiene a -78°C durante treinta minutos y a continuación se añaden 4.82 g (22 mmol) de monotiobenzoato de *S*-fenilo (**5a**) en 15 mL de THF. Seguidamente, se mantiene la agitación de la masa de reacción a -78°C durante treinta minutos, se retira el baño, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se mantiene en estas condiciones durante dos horas. Al cabo de este tiempo, se hidroliza la masa de reacción con 50 mL de agua y se extrae con tres porciones de 30 mL de éter dietílico. Los

extractos etéreos reunidos se lavan con agua y se dejan secar con agitación sobre sulfato magnésico anhidro durante treinta minutos.

La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo proporciona 6.8 g de un crudo, cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/ acetato de etilo, 90:10, v/v) revela la presencia de seis componentes que se identifican por espectroscopía de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, como: monotiobenzoato de *S*-fenilo (**5a**), *N*-benciliminoditiocarbonato de dimetilo (**2f**), *N*-[(1-benzoil-1-fenil)metil]iminoditiocarbonato de dimetilo (**2l**), 4,5-difenil-2-metiltiooxazol (**4e**), y dos diastereómeros del 5-{*N*-[bis(metiltio)metilen]}aminobencil-4,5-difenil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol, **11a** y **11b**.

El tratamiento del crudo de reacción por cromatografía "flash" sobre gel de sílice (dos columnas) con *n*-hexano/acetato de etilo (90:10, v/v) y diclorometano, respectivamente, permite el aislamiento de los productos que se indican a continuación, y cuya estructura se confirma inequívocamente a partir de sus espectros de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

4,5-Difenil-2-metiltiooxazol, (4e) (1.12 g, P.F.= 60-62°C, P.F.lit²³. = 65°C, Rto.:21%).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2900 (SMe); 1630 (C=N); 1600 (C-C Ph); 700 (Ph monosustituido).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 2.65 (s, 3H, SMe); 7.03-7.52 (m, 10H, 2Ph).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 14.1 (SMe); 125.7, 127.3, 127.6, 127.8, 128.0, 128.1, 131.7 (Ph); 135.9 (C4); 146.4 (C5); 159.3 (C2).

Análisis calculado para C₁₆H₁₃NOS: C, 71.91; H, 4.87; N, 5.24; S, 11.98.

Encontrado: C, 72.08; H, 4.61; N, 5.52; S, 11.63.

***N*-[(1-benzoil-1-fenil)metil]iminoditiocarbonato de dimetilo (2l)** (0.82 g Rto.:13%)

Sus datos espectroscópicos se encuentran recogidos en el apartado 3.2.14. de esta Memoria.

La recristalización fraccionada con *n*-hexano/acetato de etilo de la última fracción separada de la primera columna cromatográfica, permite el aislamiento de dos estereoisómeros, denominados **11a** (0.48 g) y **11b** (3.73 g) del 5-{*N*-[bis(metiltio)metilen]}aminobencil-4,5-difenil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol, cuyos datos espectroscópicos se recogen en el apartado 3.5. de esta Memoria.

con agua y se dejan secar con agitación sobre sulfato magnésico anhidro durante treinta minutos.

La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 2.56 g de un crudo cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 95:5, v/v) revela la presencia de tres componentes que se identifican en orden decreciente de sus R_f como: ditiobenzoato de metilo (**5b**), *N*-(2-tienilmetil)iminoditiocarbonato de dimetilo (**2c**) y 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol (**6a**), por comparación con muestras auténticas. La purificación del crudo por cristalización en *n*-pentano permite el aislamiento de 2.38 g de un sólido blanco (agujas), que se identifica como **6a**, de acuerdo con sus espectros IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN (Rto.:70%, P.F.= 91-92°C).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3090, 3020 (C-H tienil); 2950 (SMe); 1610 (C=N); 1590, 1560, 1490 (C=C Ph); 865, 850 (C-H tienil); 710 (C-H Ph monosustituido).

^1H -RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 2.74 (s, 3H, SMe); 6.87 (dd, 1H, $^3\text{J}= 5.2$ Hz, $^3\text{J}=3.9$ Hz, **H8** tienilo); 7.03 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.9$ Hz, $^4\text{J}= 1.2$ Hz, **H7** tienilo); 7.19 (dd, 1H, $^3\text{J}= 5.2$ Hz, $^4\text{J}= 1.2$ Hz, **H9** tienilo); 7.39- 7.47 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C -RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 16.5 (SMe); 125.6 (**C7**); 125.7 (**C8**); 127.1 (**C13**); 128.1 (**C5**); 128.8 (**C9**); 128.9 (**C12**); 130.1 (**C11**); 137.5 (**C6**); 131.2 (**C10**); 144.0 (**C4**); 164.3 (**C2**).

Análisis calculado para C₁₄H₁₁NS₃: C, 58.09; H, 3.84; N, 4.84.

Encontrado: C, 57.92; H, 3.75; N, 4.77.

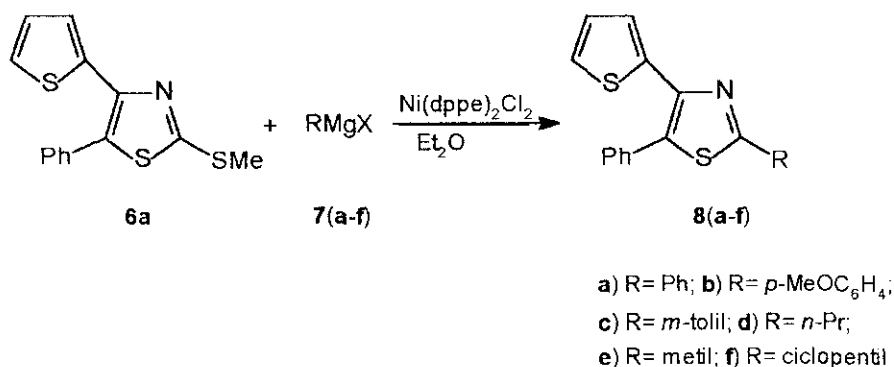
3.4. REACCIONES DE C- Y N- SUSTITUCIÓN DE 5-FENIL-2-METILTIO-4-(2-TIENIL)TIAZOL, (**6a**).

En este apartado se describen los resultados obtenidos en las síntesis de derivados 2-C-sustituidos y 2-N-sustituidos del 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol, **6a**.

3.4.1. SÍNTESIS DE DERIVADOS 2-C-SUSTITUIDOS DEL 5-FENIL-2-METILTIO-4-(2-TIENIL)-TIAZOL.

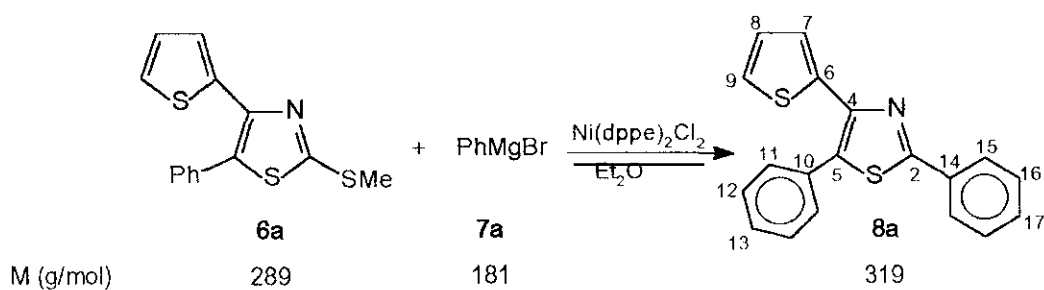
La síntesis de los derivados 2-C-sustituidos del 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol se ha llevado a cabo según el método descrito por Pridgen¹⁰, adaptado al sistema de tiazol, **6a**.

3.4.1.1. PROCEDIMIENTO GENERAL.



En un matraz de 50 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo, entrada y salida de argón y un séptum, se colocan 0.400 g (1.38 mmol) de 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)thiazol (**6a**), disueltos en 15 mL de éter dietílico anhidro y 18 mg (0.035 mmol) de Ni(dppe)Cl₂. A esta disolución, y a temperatura ambiente (20°C), se añaden 1.85 mmol del reactivo de Grignard, disueltos en 4 mL de éter dietílico anhidro y formado previamente en un sistema de reacción convencional. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, transcurridas las cuales, la masa de reacción se hidroliza con 15 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con tres porciones de 15 mL de éter dietílico. Los extractos etéreos reunidos se lavan con agua y se dejan secar con agitación sobre sulfato magnésico anhidro durante treinta minutos. La evaporación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento del crudo de reacción correspondiente.

3.4.1.2. SÍNTESIS DEL 2,5-DIFENIL-4-(2-TIENIL)THIAZOL (**8a**)



A partir de 0.400 g (1.38 mmol) de **6a**, 0.290 g (1.85 mmol) de bromobenceno, 0.045 g (1.85 mmol) de magnesio y 18 mg (0.035 mmol) de Ni(dppe)Cl₂, se obtienen 0.45 g de un crudo de reacción cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/ diclorometano, 1:1,

v/v) revela la presencia de dos componentes que se identifican como 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol (**6a**) y 2,5-difenil-4-(2-tienil)tiazol (**8a**). Una cromatografía "flash" en columna de gel de sílice (*n*-hexano/diclorometano, 1:1, v/v) permite el aislamiento de 0.360 g de un sólido que se identifica como 2,5-difenil-4-(2-tienil)tiazol (**8a**), a partir de sus espectros IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. (Rto.:82%, P.F.=60-61°C, recristalizado en *n*-pentano).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3140, 3090, 3050, 3000 (C-H aromáticos); 2000-1600 (Ph monosustituido); 1610 (C=N); 1590, 1560, 1490, 1470, 1450 (C=C aromáticos); 870, 850, 710 (C-H aromáticos).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 6.88 (dd, 1H, ³J= 3.9 Hz, ³J= 5.1 Hz, **H8**); 7.08 (dd, 1H, ³J= 3.9 Hz, ⁴J= 1.2 Hz, **H7**); 7.20 (dd, 1H, ³J= 5.1 Hz, ⁴J= 1.2 Hz, **H9**); 7.40 (m, 6H, **2Ph**); 7.50 (m, 2H, **Ph**); 7.99 (m, 2H, **Ph**).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 125.5 (**C9**); 125.6 (**C7**); 126.3 (**C16**); 127.0 (**C8**); 128.6 (**C13**); 128.7 (**C12**); 128.7 (**C15**); 129.9 (**C11**); 130.9 (**C17**); 131.3 (**C6**); 133.1 (**C14**); 137.8 (**C10**); 144.9 (**C4**); 165.4 (**C2**).

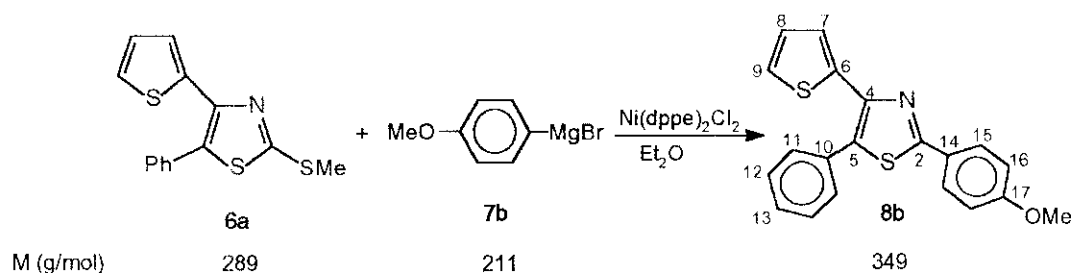
Espectro bidimensional de correlación heteronuclear (HETCOR):

¹³C-¹H(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 126.3-7.99; 129.9-7.50; 128.75, 128.70, 128.6, 130.9-7.40; 125.5-7.20; 125.6-7.08; 127.0-6.88.

Análisis calculado para C₁₉H₁₃NS₂: C, 71.44; H, 4.10; N,4.38.

Encontrado: C, 71.02; H, 3.98; N, 4.41.

3.4.1.3. SÍNTESIS DEL 5-FENIL-2-*p*-METOXIFENIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL (**8b**).



A partir de 0.110 g (0.380 mmol) de **6a**, 0.095 g (0.507 mmol) de 4-bromoanisol, 0.012 g (0.010 mmol) de Ni(dppe)Cl₂, se obtienen 0.126 g de un sólido blanco cristalino, cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/diclorometano, 1:1, v/v) revela la presencia de un único componente que se identifica como 5-fenil-2-*p*-metoxifenil-4-(2-tienil)tiazol

(**8b**), por sus espectros IR, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$. (Rto.:95%, P.F.= 130-131°C, recristalizado en éter dietílico).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3120, 3080, 3020 (C-H aromáticos); 2850 (MeO); 1610 (C=N); 1585, 1490, 1470 (C=C aromáticos); 840, 760 (aromáticos).

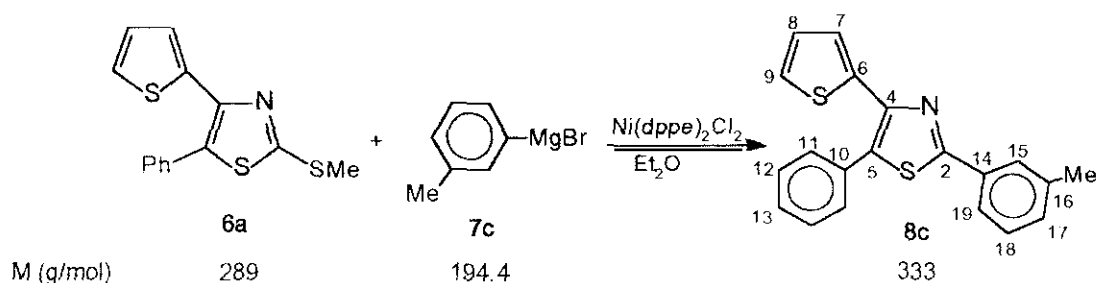
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 3.83 (s, 3H, OMe); 6.89 (dd, 1H; $^3\text{J}= 5.1 \text{ Hz}$, $^3\text{J}= 3.9 \text{ Hz}$, **H8**); 6.94 (AA' submultiplete de un sistema de espines AA'XX', 2H, **H15**); 7.07 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.9 \text{ Hz}$, $^4\text{J}= 1.2 \text{ Hz}$, **H7**); 7.21 (dd, 1H, $^3\text{J}= 5.1 \text{ Hz}$, $^4\text{J}= 1.2 \text{ Hz}$, **H9**); 7.39-7.51 (m, 5H, **Ph**); 7.92 (XX' submultiplete de un sistema de espines AA'XX', 2H, **H16**).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 55.2 (OMe); 114.8 (C16); 125.4 (C9); 125.6 (C7); 126.1 (C14); 127.1 (C8); 127.8 (C15); 128.5 (C13); 128.7 (C12); 129.8 (C11); 131.5 (C6); 137.9 (C10); 144.5 (C4); 161.1 (C17); 165.4 (C2).

Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NOS}_2$: C, 68.73; H, 4.33; N, 4.01.

Encontrado: C, 68.22; H, 4.28; N, 3.86.

3.4.1.4. SÍNTESIS DEL 5-FENIL-4-(2-TIENIL)-2-(*m*-TOLIL)TIAZOL(**8c**).



A partir de 0.150 g (0.519 mmol) de **6a**, 0.118 g (0.693 mmol) de *m*-bromotolueno, 0.017 g (0.693 mmol) de magnesio, y 0.07 g (0.013 mmol) de $\text{Ni}(\text{dppe})_2\text{Cl}_2$, se obtienen 0.180 g de un crudo de reacción cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/diclorometano, 20:80, v/v), revela la presencia de dos productos que se identifican en orden decreciente de sus R_f como 5-fenil-4-(2-tienil)-2-(*m*-tolil)thiazol (**8c**) y 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)thiazol (**6a**). La purificación del crudo por recristalización en *n*-pentano permite obtener 0.150 g de un sólido blanco que se identifica como **8c** por sus espectros IR, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$. (Rto.:87%, P.F.= 105-107°C).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1610 (C=N); 1450 (C=C aromáticos); 845, 795, 770 (aromáticos).

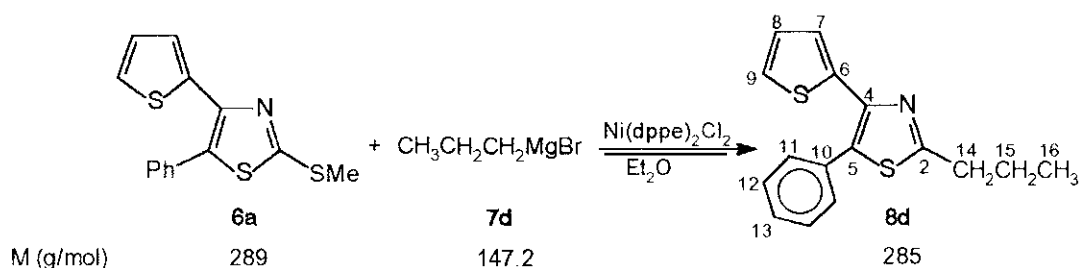
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 2.41 (s, 3H, **Me**); 6.89 (dd, 1H, $^3\text{J}= 5.25 \text{ Hz}$, $^3\text{J}= 3.9 \text{ Hz}$, **H8**); 7.08 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.9 \text{ Hz}$, $^4\text{J}= 1.2 \text{ Hz}$, **H7**); 7.21 (dd, 1H, $^3\text{J}= 5.1 \text{ Hz}$, $^4\text{J}= 1.2 \text{ Hz}$, **H9**); 7.39-7.41 (m, 3H, **Ph**); 7.49-7.52 (m, 2H, **Ph**); 7.21 (sa, 1H, **H17**); 7.31 (t, 1H, $^3\text{J}= 7.8 \text{ Hz}$, **H18**); 7.77-7.78 (da, 1H, $^3\text{J}= 7.8 \text{ Hz}$, **H19**); 7.28 (sa, 1H, **H15**).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 21.3 (**Me**); 123.5 (**C19**); 125.5 (**C9**); 125.7 (**C7**); 126.8 (**C18**); 128.5 (**C13**); 128.6 (**C15**); 128.7 (**C11**); 129.9 (**C12**); 130.8 (**C17**); 131.4 (**C6**); 133.0 (**C16**); 137.8 (**C14**); 138.5 (**C10**); 144.8 (**C4**); 165.7 (**C2**).

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NS}_2$: C, 70.99; H, 4.70; N, 4.36.

Encontrado: C, 70.90; H, 4.62; N, 4.22.

3.4.1.5. SÍNTESIS DEL 5-FENIL-2-PROPI-4-(2-TIENIL)TIAZOL. (**8d**)



A partir de 0.150 g (0.519 mmol) de **6a**, 0.085 g (0.693 mmol) de 1-bromopropano, 0.017 g (0.693 mmol) de magnesio y 7 mg (0.013 mmol) de Ni(dppe)Cl_2 , se obtienen 0.160 g de un crudo aceitoso cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/diclorometano, 30:70, v/v), revela la presencia de dos productos que se identifican, por orden decreciente de sus R_f , como el 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)thiazol (**6a**) y 5-fenil-2-propil-4-(2-tienil)thiazol (**8d**). La purificación del crudo mediante una cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice (*n*-hexano/diclorometano, 30:70, v/v) permite la obtención de 0.138 g de un aceite que se identifica como **8d** por sus espectros IR, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$. (Rto.:93%).

$\text{IR}(\text{film})$, $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3060, 3020 (C-H aromáticos); 2960, 2920 (CH_2 , CH_3); 1590 (C=N); 1490, 1380 (C-C aromáticos); 750, 690 (aromáticos).

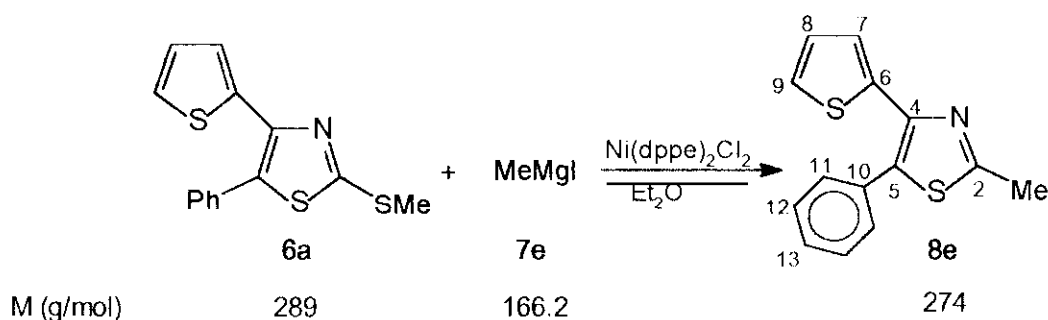
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.06 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.3 \text{ Hz}$, CH_3CH_2); 1.85 (ct, 2H, $^3\text{J}= 7.3 \text{ Hz}$, $^3\text{J}= 7.6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.98 (t, 2H, $^3\text{J}= 7.6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 6.85 (dd, 1H, $^3\text{J}= 5.1 \text{ Hz}$, $^3\text{J}= 3.6 \text{ Hz}$, **H8**); 6.99 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.6 \text{ Hz}$, $^4\text{J}= 1.2 \text{ Hz}$, **H7**); 7.17 (dd, 1H, $^3\text{J}= 5.1 \text{ Hz}$, $^4\text{J}= 1.2 \text{ Hz}$; **H9**); 7.36-7.46 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C -RMN(CDCl₃/TMS), δ (ppm): 13.7 (C16); 23.3 (C15); 35.3 (C14); 125.3 (C9); 125.5 (C7); 127.1 (C8); 127.9 (C5); 128.4 (C13); 128.7 (C12 ó C11); 130.0 (C11 ó C12); 131.8 (C6); 137.9 (C10); 143.4 (C4); 169.3 (C2).

Análisis calculado para C₁₆H₁₅NS₂: C, 67.33; H, 5.30; N, 4.91.

Encontrado: C, 67.09; H, 5.15; N, 4.83.

3.4.1.6. SÍNTESIS DE 5-FENIL-2-METIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL (8e).



A partir de 0.110 g (0.380 mmol) de **6a**, 0.072 g (0.507 mmol) de yoduro de metilo, 0.012 g (0.507 mmol) de magnesio y 5 mg (0.01 mmol) de Ni(dppe)Cl₂, se obtienen 0.109 g de un crudo cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/diclorometano, 50:50, v/v) permite observar la presencia de dos productos que se identifican en orden decreciente de su R_f como 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)thiazol (**6a**) y 5-fenil-2-metil-4-(2-tienil)thiazol (**8e**). La purificación del crudo en placa preparativa de gel de sílice (*n*-hexano/diclorometano, 50:50, v/v) permite el aislamiento de 0.017 g de un aceite que se identifica como **8e** por sus espectros IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. (Rto.:16%).

IR(film), ν (cm⁻¹): 1590 (C=N); 1380 (CH₃); 710 (aromáticos).

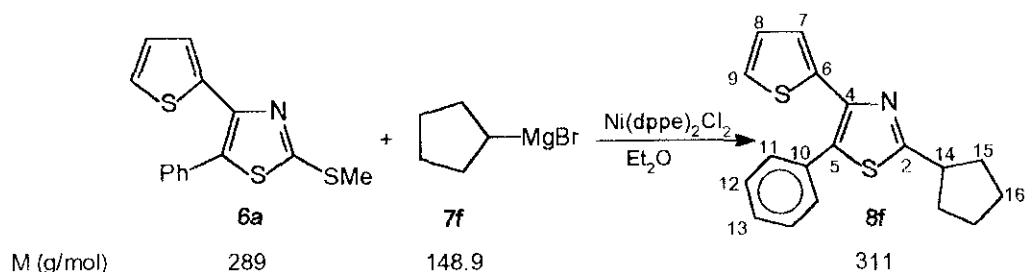
^1H -RMN(CDCl₃/TMS), δ (ppm): 2.76 (s, 3H, **Me**); 6.89 (dd, 1H, $^3\text{J}= 5.1$ Hz, $^3\text{J}= 3.6$ Hz, **H8**); 7.02 (dd, 1H, $^3\text{J}=3.6$ Hz, $^4\text{J}= 1.1$ Hz, **H7**); 7.20 (dd, 1H, $^3\text{J}= 5.1$ Hz, $^4\text{J}= 1.1$ Hz, **H9**); 7.36-7.44 (m 5H, **Ph**).

^{13}C -RMN(CDCl₃/TMS), δ (ppm): 29.7 (**Me**); 125.6 (**C9**); 125.9 (**C7**); 127.2 (**C8**); 127.6 (**C5**); 128.7 (**C13**); 128.9 (**C12** ó **C11**); 130.1 (**C11** ó **C12**); 130.6 (**C6** ó **C10**); 131.5 (**C10** ó **C6**); 143.4 (**C4**); 164.5 (**C2**).

Análisis calculado para C₁₄H₁₁NS₂: C, 65.33; H, 4.31; N, 5.44.

Encontrado: C, 65.43; H, 4.19; N, 5.32.

3.4.1.7. SÍNTESIS DE 2-CICLOPENTIL-5-FENIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL. (**8f**).



A partir de 0.110 g (0.380 mmol) de **6a**, 0.075 g (0.507 mmol) de bromuro de ciclopentilo (**7f**), 0.012 g (0.507 mmol) de magnesio y 5 mg (0.01 mmol) de Ni(dppe)Cl₂, se obtienen 0.117 g de un crudo cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/cloroformo, 85:15, v/v) revela la presencia de dos productos que se identifican en orden decreciente de sus R_f como 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)thiazol (**6a**) y 2-ciclopentil-5-fenil-4-(2-tienil)thiazol (**8f**). La purificación del crudo en placa preparativa de gel de sílice (*n*-hexano/cloroformo, 85:15, v/v), permite el aislamiento de 0.042 g de un aceite que se identifica como **8f**, por sus espectros de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. (Rto.:36%).

IR(film), ν(cm⁻¹): 1600 (C=N); 1520 (C-C aromáticos); 780, 700 (aromáticos).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 1.66-1.92 (m, 8H, anillo de **ciclopentilo**); 3.40-3.50 (m, 1H, **H14**); 6.87 (dd, 1H, ³J= 3.7 Hz, ³J= 5.1 Hz, **H8**); 7.00 (dd, 1H, ³J= 3.7 Hz, ⁴J= 1.2 Hz, **H7**); 7.18 (dd, 1H, ³J= 5.1 Hz, ⁴J= 1.2 Hz, **H9**); 7.37-7.47 (m, 5H, **Ph**).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 25.4 (**C16**); 34.4 (**C15**); 44.1 (**C14**); 125.3(**C9**); 125.5 (**C7**); 127.1 (**C8**); 128.4 (**C13**); 128.7 (**C12** ó **C11**); 129.8 (**C5**); 130.1 (**C11** ó **C12**); 131.9 (**C6**); 138.0 (**C10**), 143.2 (**C4**); 174.4 (**C2**).

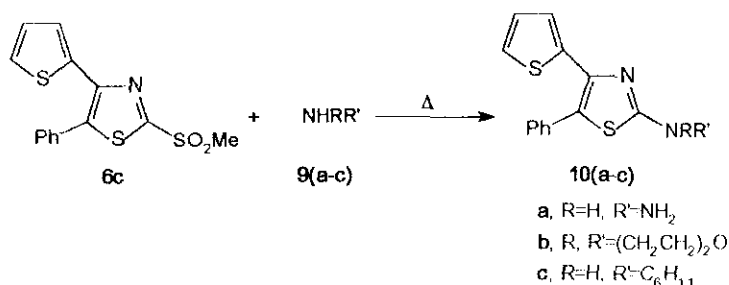
Análisis calculado para C₁₈H₁₇NS₂: C, 69.41; H, 5.50; N, 4.50.

Encontrado: C, 69.33; H, 5.38; N, 4.17.

3.4.2. PREPARACIÓN DE DERIVADOS 2-*N*-SUSTITUIDOS DE 5-FENIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL.

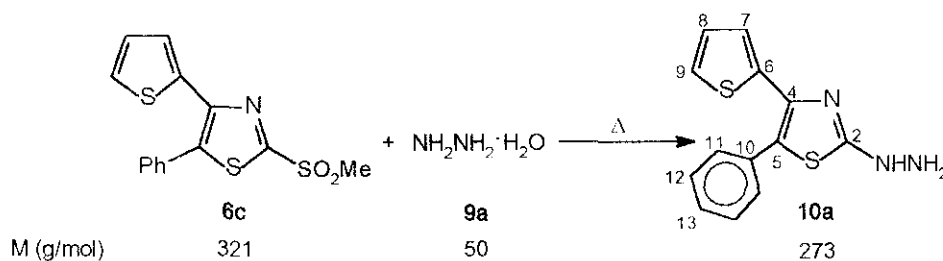
En este apartado se describen los resultados obtenidos en las reacciones de sustitución nucleófila sobre el 5-fenil-2-metilsulfonil-4-(2-tienil)tiazol (**6c**), con aminas primarias y secundarias⁹⁸. La preparación de **6c** se describe en el apartado 3.4.3. de esta Memoria.

3.4.2.1. PROCEDIMIENTO GENERAL.



En un matraz de 50 mL de capacidad, provisto de agitación magnética refrigerante de reflujo, séptum y entrada y salida de argón, se colocan 0.50 g (1.56 mmol) de 5-fenil-2-metilsulfonil-4-(2-tienil)tiazol (**6c**), y 5.33 mmol de la amina correspondiente. La masa de reacción se calienta a reflujo durante 4-5 horas, y pasado este tiempo se deja enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se hidroliza con una solución 0.5 N de NaOH hasta alcanzar pH=9 y se extrae con éter dietílico. La fase etérea se lava con agua hasta neutralidad y se seca sobre sulfato magnésico anhidro con agitación, durante media hora. Tras eliminar el disolvente en un evaporador rotativo, el crudo de reacción se purifica por cromatografía "flash" en columna de gel de sílice.

3.4.2.2. SÍNTESIS DEL 5-FENIL-2-HIDRAZINIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL (**10a**).



A partir de 0.50 g (1.56 mmol) de **6c** y 12 mL de hidrato de hidrazina al 80%, se obtienen 0.438 g de un crudo de reacción cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 80:20, v/v) revela la presencia de dos componentes que se

identifican, en orden decreciente de sus R_f como el 5-fenil-2-metilsulfonil-4-(2-tienil)tiazol (**6c**) y el 5-fenil-2-hidrazino-4-(2-tienil)tiazol (**10a**). Su separación, mediante cromatografía "flash" en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo, 80:20, v/v), permite el aislamiento de 0.354 g de un sólido que se recrystaliza de metanol y se identifica como **10a** por sus espectros de IR, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$. (Rto.:83%, P.F.= 146-147°C).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3200 (N-H asociado); 3080 (C-H tienilo); 1645 (N-C=N); 1610, 1560, 1525, 1450 (C=C Ph); 895, 765, 710 (C-H Ph).

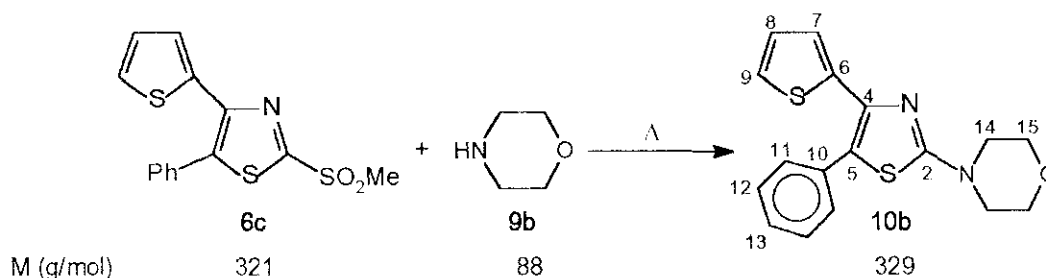
$^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{/TMS)}$, $\delta(\text{ppm})$: 4.06 (sa, 2H, NH_2); 5.97 (d, 2H, $^3J= 3.0$ Hz, **H7** y **H8**); 6.43-6.52 (m, 6H, **Ph** y **H9**); 7.83 (sa, 1H, **NH**).

$^{13}\text{C-RMN(DMSO-d}_6\text{/TMS)}$, $\delta(\text{ppm})$: 118.4 (**C5**); 124.1 (**C9**); 125.2 (**C7**); 127.2 (**C8**); 127.8 (**C13**); 128.9 (**C11**); 129.8 (**C12**); 132.7 (**C6**); 133.0 (**C10**); 139.5 (**C4**); 173.7 (**C2**).

Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}_2$: C, 57.11; H, 4.06; N, 15.73.

Encontrado: C, 57.29; H, 3.95; N, 15.01.

3.4.2.3. SÍNTESIS DEL 5-FENIL-2-N-MORFOLINIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL. (**10b**).



A partir de 0.50 g (1.56 mmol) de **6c** y 0.46 g (5.33 mmol) de morfolina (**9b**), se obtienen 0.544 g de un crudo de reacción cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 75:25, v/v) revela la presencia de dos componentes que se identifican, en orden decreciente de sus R_f , como el 5-fenil-2-*N*-morfolinil-4-(2-tienil)tiazol (**10b**) y 5-fenil-2-metilsulfonil-4-(2-tienil)tiazol (**6c**). La separación del crudo de reacción mediante una cromatografía "flash" en columna de gel de sílice (*n*-hexano/diclorometano, 10:90, v/v) permite el aislamiento de dos fracciones de 0.272 g y 0.136 g que se identifican, respectivamente, como **10b** (Rto.:53%) y **6c**, de acuerdo con sus espectros IR, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$. (P.F. **10b**= 150-151°C, recrystalizado de metanol).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2800 (C-O); 1575, 1540, 1520 (C=C Ph); 1105 (C-O); 895, 745, 690 (C-H Ph).

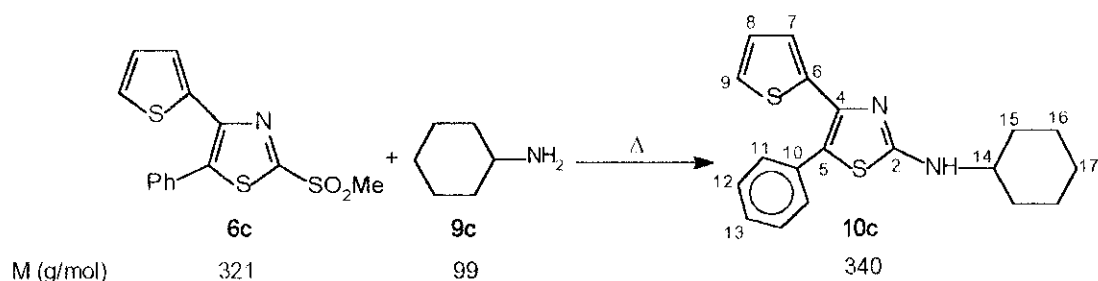
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 3.50-3.82 (AA'XX', 8H, X= 3.49 ppm, A= 3.81 ppm, $J_{\text{AA}'}$ = 0.87 Hz, J_{AX} = 6.82 Hz, $J_{\text{XX}'}$ = 0.87 Hz, $J_{\text{AX}'}$ = 3.07 Hz, **anillo de morfolina**); 6.84 (dd, 1H, 3J = 3.6 Hz, 3J = 5.1 Hz, **H8**); 6.99 (dd, 1H, 3J = 3.6 Hz, 4J = 1.2 Hz, **H7**); 7.14 (dd, 1H, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.2 Hz, **H9**); 7.32-7.42 (m, 5H, **Ph**).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 48.2 (**C14**); 66.1 (**C15**); 119.8 (**C5**); 125.1 (**C9**); 125.2 (**C7**); 127.1 (**C8**); 128.0 (**C13**); 128.7 (**C11**); 130.1 (**C12**); 132.1 (**C6**); 138.5 (**C4**); 140.3 (**C10**); 168.5 (**C2**).

Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}_2$: C, 62.16; H, 4.91; N, 8.53.

Encontrado: C, 61.97; H, 4.82; N, 8.37.

3.4.2.4. SÍNTESIS DEL 2-(*N*-CICLOHEXILAMINO)-5-FENIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL (**10c**).



A partir de 0.50 g (1.56 mmol) de **6c** y 0.528 g (5.33 mmol) de ciclohexilamina (**9c**), se obtienen 0.528 g de un crudo de reacción cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 80:20, v/v) revela la presencia de un único compuesto que se identifica como el 2-(*N*-ciclohexilamino)-5-fenil-4-(2-tienil)tiazol (**10c**), por sus espectros IR, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$. (Rto.:99%, P.F.(*n*-hexano)= 140-141°C).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3160 (N-H); 3040 (C-H tienilo); 1560, 1510 (C=C Ph); 880, 750, 705 (C-H Ph).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.30 (m, 5H, **ciclohexilo**); 1.61 (m, 1H, **ciclohexilo**); 1.74 (m, 2H, **ciclohexilo**); 2.08 (m, 2H, **ciclohexilo**); 3.25 (m, 1H, **H14**); 5.37 (d, 1H, 3J = 7.8 Hz, **NH**); 6.84 (dd, 1H, 3J = 5.1 Hz, 3J = 3.6 Hz, **H8**); 6.97 (d, 1H, 3J = 3.6 Hz, 4J = 1.2 Hz, **H7**); 7.14 (dd, 1H, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.2 Hz, **H9**); 7.34 (m, 3H, **Ph**); 7.44 (m, 2H, **Ph**).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 24.5 (**C16**); 25.3 (**C17**); 32.8 (**C15**); 55.0 (**C14**); 118.8 (**C5**); 124.7 (**C9**); 125.0 (**C7**); 126.9 (**C8**); 127.6 (**C13**); 128.5 (**C11**); 129.9 (**C12**); 132.3 (**C6**); 138.3 (**C4**); 139.5 (**C10**); 166.3 (**C2**).

Análisis calculado para $C_{19}H_{20}N_2S_2$: C, 67.02; H, 5.92; N, 8.23.

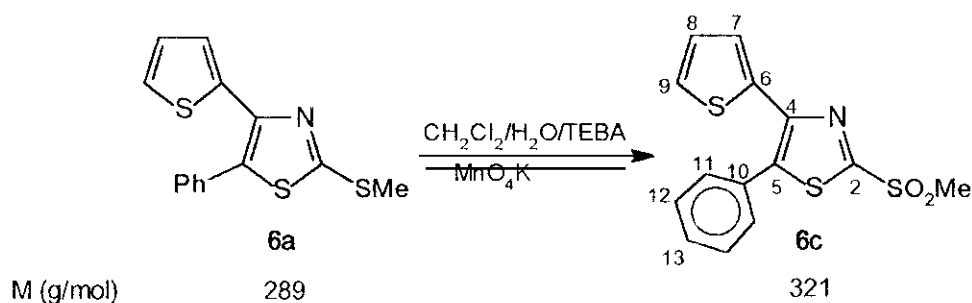
Encontrado: C, 67.12; H, 5.85; N, 8.35.

3.4.3. PREPARACIÓN DEL 5-FENIL-2-METILSULFONIL-4-(2-TIENIL)TIAZOL (6c).

Se ensayaron cuatro métodos bibliográficos adaptados a la obtención del 5-fenil-2-metilsulfonil-4-(2-tienil)tiazol **6c**, utilizando para ello ácido *m*-cloroperbenzoico o permanganato potásico, como sistemas oxidantes.

Ensayo 1. Oxidación del 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol (**6a**), con permanganato potásico, en condiciones de transferencia de fase. Catalizador: cloruro de benciltrietilamonio.

La reacción se llevó a cabo mediante el método descrito por Gokel *et al.*³⁴.



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se colocan 0.51 g (1.7 mmol) de **6a** disueltos en 8 mL de diclorometano, 13 mL de agua destilada y 0.054 g (0.24 mmol) de cloruro de trietilbencilamonio (TEBA). A la mezcla se añaden 0.55 g (3.5 mmol) de permanganato potásico y la masa de reacción se mantiene con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante cincuenta y dos horas. A continuación, se trasvasa la masa de reacción a un embudo de decantación y se separan las dos fases. La fase acuosa se extrae con tres porciones de 5 mL de cloruro de metileno y los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con solución al 5% de diclorhidrato de hidrazina en agua y con solución saturada de cloruro sódico, y a continuación se secan sobre sulfato magnésico anhidro con agitación durante media hora. La evaporación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 0.46 g de un crudo de reacción cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 80:20, v/v) revela la presencia de dos componentes. La separación del crudo de reacción mediante recristalización fraccionada con *n*-pentano/metanol permite el aislamiento de dos fracciones que se identifican como 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol (**6a**) (0.226 g) y 5-fenil-2-metilsulfonil-4-(2-tienil)tiazol (**6c**) (0.196 g) (Rto.: 36%), de acuerdo con sus espectros IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

5-Fenil-2-metilsulfonil-4-(2-tienil)tiazol (6c). P.F.= 135-136°C.

IR(CHCl₃, 10% en peso, en compensación), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3090 (C-H tienilo); 3020 (C-H Ph); 2940 (SMe); 1610 (C=N); 1590, 1560, 1490, 1450 (C-C aromáticos); 1340, 1170 (SO₂); 865, 850 (tienil); 710 (Ph).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 3.41 (s, 3H, SO₂Me); 6.91 (dd, 1H, ³J= 3.6 Hz, ³J= 5.1 Hz, **H8**); 7.11 (dd, 1H, ³J= 3.6 Hz, ⁴J= 1.2 Hz, **H7**); 7.26 (dd, 1H, ³J= 5.1 Hz, ⁴J= 1.2 Hz, **H9**); 7.48 (m, 5H, **Ph**).

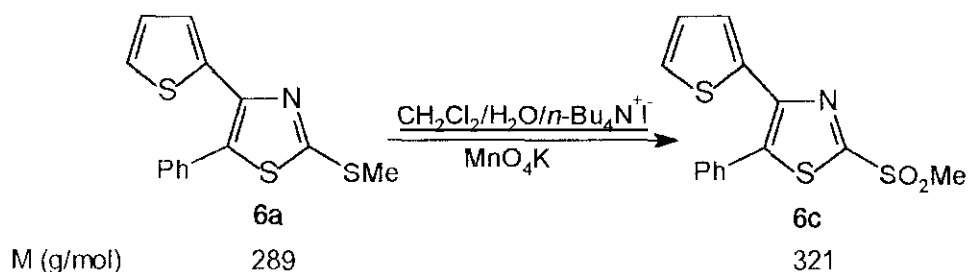
¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 42.3 (SO₂Me); 126.8 (**C9**); 127.1 (**C7**); 127.2 (**C8**); 129.0 (**C12**); 129.2 (**C5**); 129.8 (**C13**); 129.9 (**C11**); 135.4 (**C10**); 137.4 (**C6**); 146.6 (**C4**); 163.1 (**C2**).

Análisis calculado para C₁₄H₁₁NO₂S₂: C, 58.11; H, 3.83; N, 4.84.

Encontrado: C, 58.23; H, 3.61; N, 4.97.

Ensayo 2. Oxidación de 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol con permanganato potásico por transferencia de fase. Catalizador: yoduro de tetrabutilamonio.

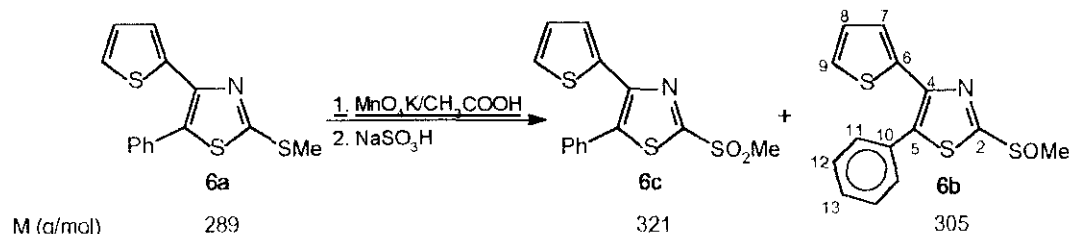
La reacción se llevó a cabo mediante el método descrito por Gokel *et al.*³⁴, utilizando yoduro de tetrabutilamonio como catalizador (véase Ensayo 1).



A partir de 0.51 g (1.7 mmol) de **6a** disueltos en 8 mL de diclorometano, 13 mL de agua destilada, 0.55 g (3.5 mmol) de permanganato potásico y 0.88 g (0.24 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio, se obtienen 0.370 g de un crudo cuya separación por recristalización fraccionada con *n*-pentano/metanol permite el aislamiento de 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol (**6a**) (0.117 g) y de 5-fenil-2-metilsulfonil-4-(2-tienil)tiazol (**6c**) (0.206 g, Rto.:38%). Ambos compuestos se identifican por sus espectros de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

Ensayo 3. Oxidación de 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol **6a**, con permanganato potásico en medio ácido.

La oxidación de **6a** con permanganato potásico en ácido acético se llevó a cabo según el procedimiento descrito por Bourdais *et al.*³⁵.



En un matraz de dos bocas de 100 mL de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y séptum, se colocan 0.35 g (1.2 mmol) de **6a** y 9 mL de ácido acético y se calienta la masa de reacción hasta que el tiazol se solubiliza totalmente (42°C). A continuación, se añaden lentamente durante treinta minutos y a la misma temperatura, 0.38 g (2.4 mmol) de permanganato potásico disueltos en 9 mL de agua destilada. Finalizada la adición, la masa de reacción se enfría hasta 25°C y se añaden 0.2 mL de solución saturada de bisulfito sódico y 4.5 mL de hidróxido amónico al 30% en agua. La masa de reacción se extrae con tres porciones de 5 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro con agitación durante treinta minutos. La evaporación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce al aislamiento de 0.357 g de un crudo de reacción cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 80:20, v/v) revela la presencia de tres componentes que se identifican, en orden decreciente de sus R_f como 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol (**6a**), 5-fenil-2-metilsulfonyl-4-(2-tienil)tiazol (**6c**), por comparación con muestras auténticas; y el tercer componente como 5-fenil-2-metilsulfinil-4-(2-tienil)tiazol (**6b**), por sus espectros IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. La separación del crudo en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo, 70:30, v/v), permite el aislamiento de tres fracciones de 0.027, 0.220 y 0.051 g que se identifican, respectivamente como **6a**, **6c** (Rto.:57%) y 5-fenil-2-metilsulfinil-4-(2-tienil)-tiazol (**6b**) que se aísla como aceite (Rto.:14%) y se identifica por sus espectros de IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

5-Fenil-2-metilsulfinil-4-(2-tienil)tiazol (6b).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1570 (C=C Ph); 1400 (C=C tienil); 1325 (SOMe); 1195 (C=S); 1020 (S=O); 890, 810 (C-H Ph).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 3.09 (s, 3H, SOMe); 6.90 (dd, 1H, $^3J= 5.1 \text{ Hz}$, $^3J= 3.6 \text{ Hz}$, **H8**); 7.05 (dd, 1H, $^3J= 3.6 \text{ Hz}$, $^4J= 1.2 \text{ Hz}$, **H7**); 7.24 (dd, 1H, $^3J= 5.1 \text{ Hz}$, $^4J= 1.2 \text{ Hz}$, **H9**); 7.46 (m, 5H, **Ph**).

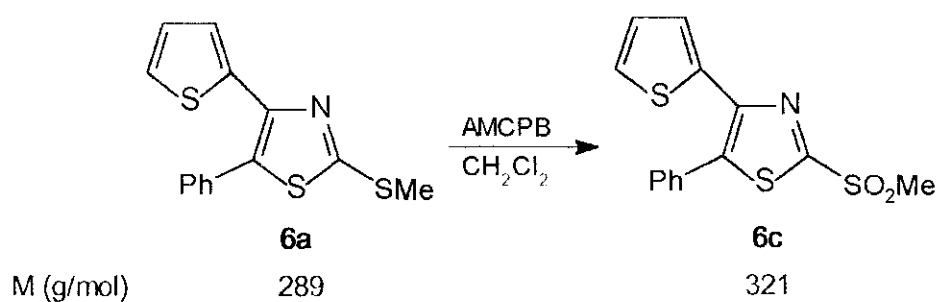
$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 43.2 (SOMe); 126.2 (**C9**); 126.4 (**C7**); 127.2 (**C8**); 128.9 (**C12**); 129.4 (**C5**); 129.9 (**C13**); 130.2 (**C11**); 135.4 (**C6**); 136.4 (**C10**); 146.2 (**C4**); 174.0 (**C2**).

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NS}_3\text{O}$: C, 55.08; H, 3.61; N, 4.59.

Encontrado: C, 55.34; H, 3.80; N, 4.50.

Ensayo 4. Oxidación del 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol **6a**, con ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB).

La reacción se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito por Florio *et al.*³⁶.

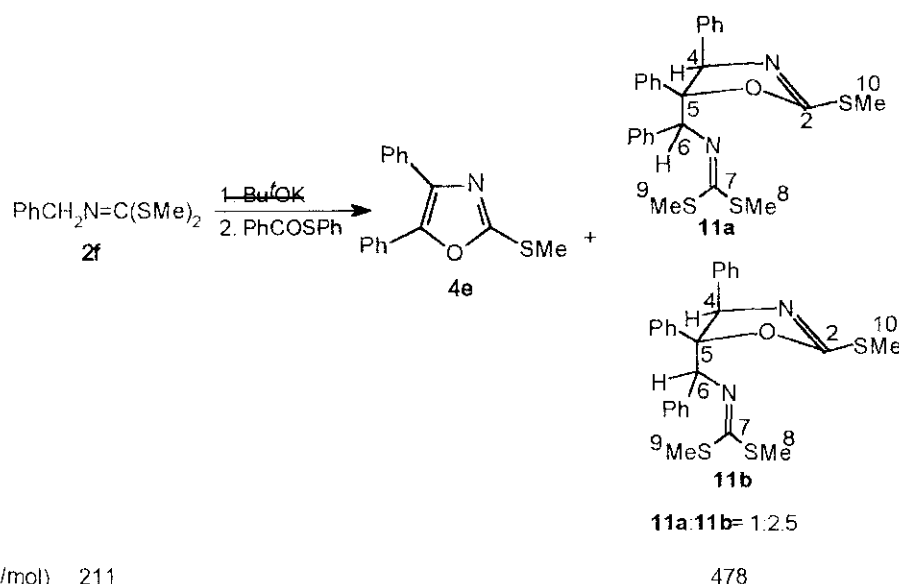


En un matraz de dos bocas de 100 mL de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y séptum, se colocan 2 g (6.9 mmol) de **6a** disueltos en 41 mL de diclorometano. A continuación, se añaden 3 g (17.6 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB). La masa de reacción se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas; al cabo de este tiempo se trasvasa a un embudo de decantación, donde se lava sucesivamente con tres porciones de 10 mL de una disolución de tiosulfato sódico al 5%, tres porciones de 10 mL de una disolución de bicarbonato sódico al 5% y, por último, con agua destilada varias veces. La fase orgánica se deja secar sobre sulfato magnésico anhidro con agitación durante media hora y tras evaporar el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo se aísla un crudo de reacción de 2.173 g que por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 95:5, v/v)

revela la presencia de un único compuesto que se identifica como 5-fenil-2-metilsulfonyl-4-(2-fenil)thiazol (**6c**), a partir de sus espectros IR, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$. (Rto.:98%).

3.5. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE 5-{N-[BIS(METILTIO)METILEN]}AMINO BENZIL-4,5-DIFENIL-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZOLES (**11a** y **11b**).

La obtención de los dos racematos diastereoméricos de los cuatro que son posibles para la estructura **11**, se describe en el apartado 3.3.4. de esta Memoria.



Estereoisómero 11a (0.48 g, P.F.= 200-202°C recristalizado en AcOEt/hexano, Rto.:5%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3/TMS), δ (ppm): 2.07 (s, 3H, **SMe**); 2.45 (s, 3H, **C2-SMe**); 2.50 (s, 3H, **SMe**); 4.81 (s, 1H, **H6**); 5.41 (s, 1H, **H4**); 6.41-7.30 (m, 15H, **3Ph**).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, δ (ppm): 14.1 (c, $^1\text{J}= 142.4$ Hz, **C10**); 14.8 (c, $^1\text{J}= 141.4$ Hz, **C8** ó **C9**); 14.9(c, $^1\text{J}= 141.4$ Hz, **C8** ó **C9**); 68.7 (dtd, $^1\text{J}= 136.2$ Hz, $^3\text{J}(\text{C6}, \text{H}_{\text{orto}})= 4.0$ Hz, $^3\text{J}(\text{C6}, \text{H4})= 4.0$ Hz, **C6**); 79.9 (ddt, $^1\text{J}(\text{C4}, \text{H4})= 146.2$ Hz, $^3\text{J}(\text{C4}, \text{H6})= 3.3$ Hz, $^3\text{J}(\text{C4}, \text{H}_{\text{orto}})= 3.3$ Hz, **C4**); 94.4 (m, **C5**); 126.6, 126.9, 127.1, 127.3, 127.4, 127.5, 127.7, 128.5, 128.8 (dm, **C_{orto}**, **C_{meta}** y **C_{para}**); 137.3 (dt, $^2\text{J}(\text{C}_{\text{ipso}}, \text{H6})= -5.0$ Hz, $^3\text{J}(\text{C}_{\text{ipso}}, \text{H}_{\text{meta}})= 7.5$ Hz, **C_{ipso}** de Ph en C6 ó C4); 138.4 (dt, $^2\text{J}(\text{C}_{\text{ipso}}, \text{H6})= -5.0$ Hz, $^3\text{J}(\text{C}_{\text{ipso}}, \text{H}_{\text{meta}})= 7.5$ Hz, **C_{ipso}** de Ph en C6 ó C4); 140.9 (tdd, $^3\text{J}(\text{C}_{\text{ipso}}, \text{H}_{\text{meta}})= 7.7$ Hz, $^3\text{J}(\text{C}_{\text{ipso}}, \text{H6})= 4.3$ Hz; $^3\text{J}(\text{C}_{\text{ipso}}, \text{H4})= 4.3$ Hz, **C_{ipso}**-C5); 161.9 (septuplete, $^3\text{J}= 1.9$ Hz, **C7**); 165.9 (cd, $^3\text{J}= 2.3$ Hz, **C2**).

EM, m/z: 478 (1.0% M⁺).

Estereoisómero 11b (3.73 g, aceite muy viscoso, Rto.: 39%).

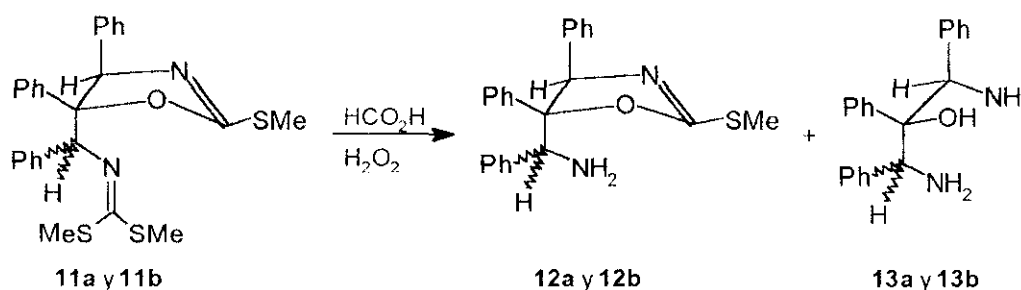
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 2.25 (s, 3H, **SMe**); 2.31 (s, 3H, **SMe**); 2.38 (s, 3H, **C2-SMe**); 5.11 (s, 1H, **H6**); 5.41 (s, 1H, **H4**); 6.44-7.44 (m, 15H, **3Ph**).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 13.8 (c, $^1\text{J}=141.4$ Hz, **C10**); 14.6 (c, $^1\text{J}=131.2$ Hz, **C8** ó **C9**); 14.7 (c, $^1\text{J}=131.2$ Hz, **C8** ó **C9**); 72.4 (dtd, $^1\text{J}=135.5$ Hz, $^3\text{J}(\text{C6}, \text{H}_{\text{orto}})=4.0$ Hz, $^3\text{J}(\text{C6}, \text{H4})=8.2$ Hz, **C6**); 76.6 (ddt, $^1\text{J}=143.2$ Hz, $^3\text{J}(\text{C4}, \text{H6})=2.0$ Hz, $^3\text{J}(\text{C4}, \text{H}_{\text{orto}})=4.0$ Hz, **C4**); 96.6 (m, **C5**); 125.5, 125.8, 126.6, 126.7, 127.0, 127.2, 127.3, 128.1, 128.7 (dm, **C_{orto}**, **C_{meta}** y **C_{para}**); 136.2 (td, $^3\text{J}(\text{C}_{\text{ipso}}, \text{H}_{\text{meta}})=7.0$ Hz, $^2\text{J}(\text{C}_{\text{ipso}}, \text{H6})=-5.0$ Hz, **C_{ipso}** de Ph en C5); 137.1 (td, $^3\text{J}(\text{C}_{\text{ipso}}, \text{H}_{\text{meta}})=7.5$ Hz, $^3\text{J}(\text{C}_{\text{ipso}}, \text{H6})=3.2$ ó 4.0 Hz, $^3\text{J}(\text{C}_{\text{ipso}}, \text{H4})=4.0$ ó 3.2 Hz, **C_{ipso}** de Ph en C4 ó C6); 162.1 (m, **C7**); 164.8 (cd, $^3\text{J}=5.8$ Hz, **C2**).

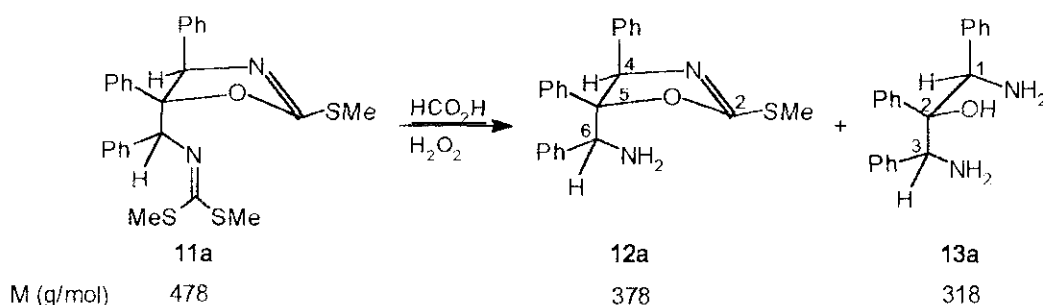
EM, m/z: 478 (1.0% M^+).

3.6. HIDRÓLISIS OXIDATIVA DE 11a Y 11b. SÍNTESIS DE 1,3-DIAMINO-1,2,3-TRIFENIL-2-PROPANOLES Y 5-AMINOBENCIL-4,5-DIFENIL-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZOLES.

La hidrólisis de los compuestos 5-{*N*-[bis(metiltio)metilen]aminobencil-4,5-difenil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazoles, **11a** y **11b**, se lleva cabo mediante el método descrito en la bibliografía para la hidrólisis oxidativa de grupos iminoditiocarbonato³⁹.



3.6.1. HIDRÓLISIS OXIDATIVA DE 11a.



En un matraz de 50 mL de capacidad se disuelven 51 mg (0.11 mmol) de **11a** en 1.22 g (26 mmol) de ácido fórmico (98-100%), y se añaden a 0°C, y con agitación vigorosa, 82 mg (0.72 mmol) de agua oxigenada (30%, 110 vol.) y 95 mg (0.55 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. La reacción es exotérmica por lo que se enfría exteriormente la mezcla de reacción con un baño de hielo a 0°C durante cuatro horas. Transcurrido este tiempo, se retira el baño de hielo y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La masa de reacción se concentra a sequedad en un evaporador rotativo y el residuo se trata con 0.2 mL de ácido fórmico al 50% en agua. Se elimina de nuevo el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se trata con 5 mL de éter dietílico. La solución etérea se enfría a 0°C y se añaden 0.2 mL de hidróxido sódico (2N) con agitación hasta la obtención de una disolución homogénea, que se extrae con tres porciones de 5 mL de éter dietílico. Los extractos etéreos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro con agitación durante treinta minutos. La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo, conduce al aislamiento de 20 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por ¹H-RMN y ¹³C-RMN revela la presencia de dos componentes, que se identifican a partir de sus datos espectroscópicos como un isómero del 5-aminobencil-4,5-difenil-4,5-dihidro-2-metiltiooxazol (**12a**) (Rto. espectroscópico: 27%) y un isómero del 1,3-diamino-1,2,3-trifenil-2-propanol (**13a**) (Rto. espectroscópico: 14%).

5-Aminobencil-4,5-difenil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol (12a).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 2.47 (s, 3H, SMe); 4.17 (s, 1H, H6); 5.51 (s, 1H, H4); 6.67 (d, 2H, ³J=6.9 Hz, NH₂); 7.00-7.60 (m, 15H, 3Ph).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 14.2 (SMe); 58.6 (C6); 79.8 (C4); 95.0 (C5); 126.5, 127.0, 127.2, 128.3, 128.4, 128.6 (C_{orto} y C_{meta}); 137.9, 140.3, 140.4 (C_{ipso}); 166.1 (C2).

1,3-Diamino-1,2,3-trifenil-2-propanol (13a).

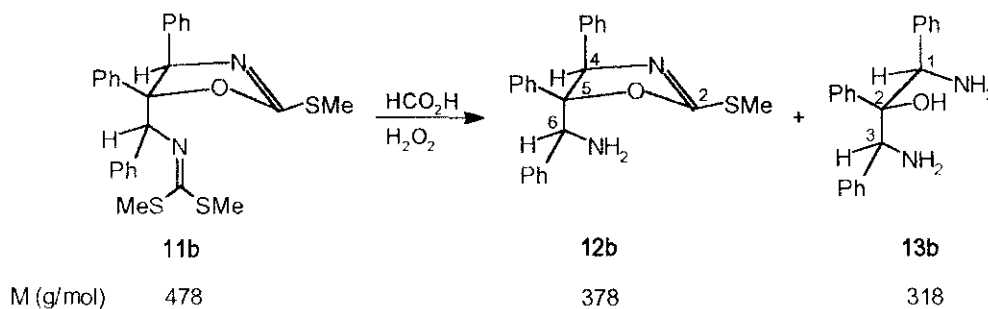
¹H-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 4.04, 5.17 (2s, 1H cada uno, H1 y H3 intercambiables); 5.44 (sa, 1H, OH); 6.66, 6.67 (2d, 2H cada uno, ³J= 6.9 Hz, 2NH₂); 7.00-7.60 (m, 15H, 3Ph).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 58.1, 66.0 (C1 y C3, intercambiables); 90.0 (C2), 137.6, 138.8, 139.7 (C_{ipso}).

Señales indiferenciables de **12a** y **13a** en ¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 126.6, 127.0, 127.4, 127.6, 127.7, 128.1, 128.20, 128.22, 128.3, 128.5, 129.0 (C_{para} de **12a**, C_{orto}, C_{meta} y C_{para} de **13a**).

3.6.2. HIDRÓLISIS OXIDATIVA DE 11b.

La hidrólisis oxidativa del estereoisómero **11b**, se lleva a cabo mediante el procedimiento operativo descrito en el apartado 3.6.1. para el isómero **11a**, variando únicamente la proporción relativa del sistema oxidante ácido fórmico/agua oxigenada, que se aumenta hasta 13.4 equivalentes respecto a **11b**.



A partir de 100 mg (0.21 mmol) de **11b**, 4.88 g (106 mmol) de ácido fórmico (98-100%), 0.32 g (2.81 mmol) de agua oxigenada (30%, 110 vol.) y 0.37 g (2.15 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico, se obtienen 60 mg de un crudo cuyo análisis por ¹H-RMN y ¹³C-RMN revela la presencia de dos componentes que se identifican como un isómero del 5-aminobencil-4,5-difenil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol (**12b**) (Rto. espectroscópico:21%) y un isómero del 1,3-diamino-1,2,3-trifenil-2-propanol (**13b**) (Rto. espectroscópico:66%), a partir de sus datos espectroscópicos.

5-Aminobencil-4,5-difenil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol (**12b**).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 2.46 (s, 3H, SMe); 4.49 (s, 1H, **H6**); 5.05 (s, 1H, **H4**); 6.75 (d, 2H, ³J= 7.5 Hz, NH₂); 7.00-7.60 (m, 15H, **3Ph**).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS) δ(ppm): 13.3 (SMe); 73.2 (**C6**); 77.0 (**C4**); 100.0 (**C5**); 157.7 (**C2**).

1,3-Diamino-1,2,3-trifenil-2-propanol (**13b**).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 4.39 (s, 1H); 4.94 (s, 1H) (**H1** y **H3** asignación intercambiable); 5.68 (sa, 1H, OH); 6.88, 6.89 (2d, 2H cada uno, ³J= 7.0 Hz, NH₂); 7.00-7.60 (m, 15H, **3Ph**).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 63.0, 63.2 (**C1** y **C3**, asignación intercambiable); 91.6 (**C2**).

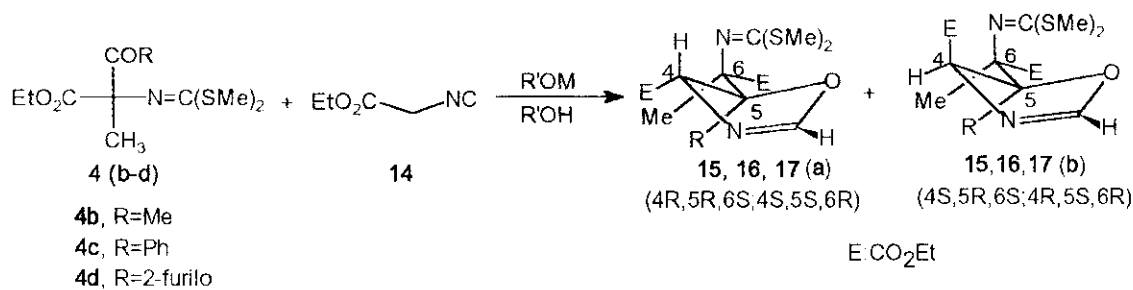
Las señales de resonancia de los carbonos de los anillos aromáticos de **12b** y **13b** se observan a δ(ppm): 126.3, 126.8, 126.91, 126.93, 127.2, 127.4, 127.5, 127.63, 127.67, 127.7, 127.9, 127.94, 128.1, 128.15, 128.3, 128.5, 128.7, 128.71, 129.3, 136.5, 137.3, 139.2, 139.4, 140.1.

3.7. REACCIONES DEL ETOXICARBONILMETILISONITRILLO Y *N*-(*R*-OXOETIL)-DERIVADOS DE IMINO-DITIOCARBONATOS DE DIMETILO **4b**, **4c** y **4d** EN MEDIO BÁSICO.

3.7.1. INTRODUCCIÓN.

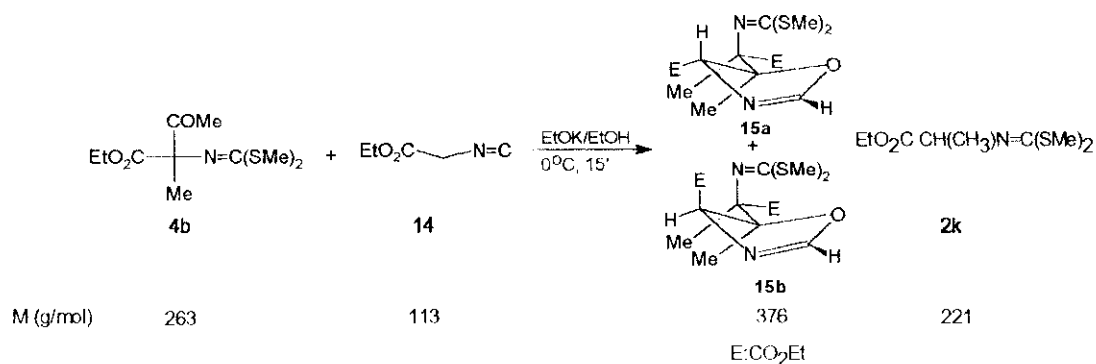
En este apartado se describe la obtención de dos racematos diastereoméricos de las oxazolinas **15**, **16** y **17** por reacción equimolecular entre el etoxicarbonilmetilisonitrilo y las cetonas **4b**, **4c** y **4d** en medio prótico de alcóxido metálico/alcohol utilizando el método descrito por nuestro grupo de trabajo¹⁰⁰ con los resultados recogidos en la Tabla 8 (apartado 2.4.4.). La obtención de las cetonas **4b**, **4c** y **4d** se describen en el apartado 3.3.3. de esta Memoria.

3.7.2. PROCEDIMIENTO GENERAL.



En un matraz de una única boca, provisto de séptum y agitación magnética, se coloca, bajo atmósfera de argón, 1 mmol del alcóxido metálico suspendido en 0.92 mL del alcohol anhidro. A dicha suspensión se añade rápidamente una disolución de 1 mmol de etoxicarbonilmetilisonitrilo (**14**), y de 1 mmol de la cetona correspondiente (**4b-d**) disueltos en la mínima cantidad de alcohol anhidro. La mezcla de reacción se deja evolucionar durante quince minutos, pasados los cuales se hidroliza con 1.5 mL de agua. Tras agitar durante diez minutos, se trasvasa el contenido del matraz a un embudo de decantación, donde se extrae con tres porciones de 5 mL cada una de cloroformo. Tras lavar con agua, los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro con agitación durante media hora y el disolvente se elimina a presión reducida en un evaporador rotativo. El crudo de la reacción se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice, lo que permite el aislamiento de la mezcla de oxazolinas diastereoméricas (**15a,b**; **16a,b**; **17a,b**).

3.7.3. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE 5-{*N*-[BIS(METILTIO)METILEN]-*O*-ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-METIL-4,5-DIHIIDROOXAZOLES (15a,b).



A partir de 1 g (3.8 mmol) de **4b**, 0.453 g (3.8 mmol) de etoxicarbonilmetilisonitrilo (**14**), disueltos en 7 mL de etanol absoluto y de 0.327 g (3.8 mmol) de etóxido potásico suspendidos en 3.5 mL de etanol absoluto, se obtiene un crudo de reacción en forma de aceite de 1.41 g que por cromatografía en columna de gel de sílice (*μ*-hexano/acetato de etilo, 50:50, v/v), permite el aislamiento de dos fracciones que se identifican por orden de elución como el *N*-(1-etoxicarboniletil)iminoditiocarbonato de dimetilo (**2k**, 50 mg) y la mezcla de diastereómeros **15a** y **15b** (1.002 g) en la proporción (84:16) respectivamente (entrada 5, Tabla 8, apartado 2.4.4.).

***N*-(1-Etoxicarboniletil)iminoditiocarbonato de dimetilo (2k)** (aceite incoloro, 50 mg, Rto.:6%).

Sus datos espectroscópicos de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN se describen en el apartado 3.2.1.3. de esta Memoria.

(4*R*,5*R*,6*S*;4*S*,5*S*,6*R*)-5-{*N*-[Bis(metiltio)metilen]-*O*-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-metil-4,5-dihidrooxazol (15a) (aceite incoloro, 0.776 g, Rto.:54%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3080 (N=C-H); 2980, 2930, 2900, 2880 (CH₃, CH₂); 1730 (C=O); 1640 (N=C-H); 1590 (N=C(SMe)₂).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 1.29 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.30 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.41 (s, 3H, Me-C-O); 1.59 (s, 3H, Me-C-CO₂); 2.35 (s, 3H, SMe); 2.55 (s, 3H, SMe); 4.16 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= 3.9 Hz, CH₂CH₃); 4.23 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= 3.9 Hz, CH₂CH₃); 4.25 (c, 2H, ³J= 7.2 Hz, CH₂CH₃); 5.12 (d, 1H, ⁴J= 2.1 Hz, CH-CO₂); 6.93 (d, 1H, ⁴J= 2.1 Hz, N=C-H).

^{13}C -RMN(CDCl₃/TMS), δ (ppm): 13.9 (CH₃CH₂); 14.0 (CH₃CH₂); 15.2 (SMe); 16.3 (SMe); 17.5 (CH₃-C-CO₂); 17.6 (CH₃-C-O); 61.1 (CH₂-O); 61.6 (CH₂-O); 71.4 (C-N=C(SMe)₂); 72.5 (CH); 90.7 (Me-C-O); 155.8 (N=C-H); 161.6 (N=C(SMe)₂); 170.1 (CO₂); 170.7 (CO₂).

Análisis calculado para C₁₅H₂₄N₂O₅S₂: C, 47.87; H, 6.38; N, 7.45.

Encontrado: C, 47.92; H, 6.22; N, 7.65.

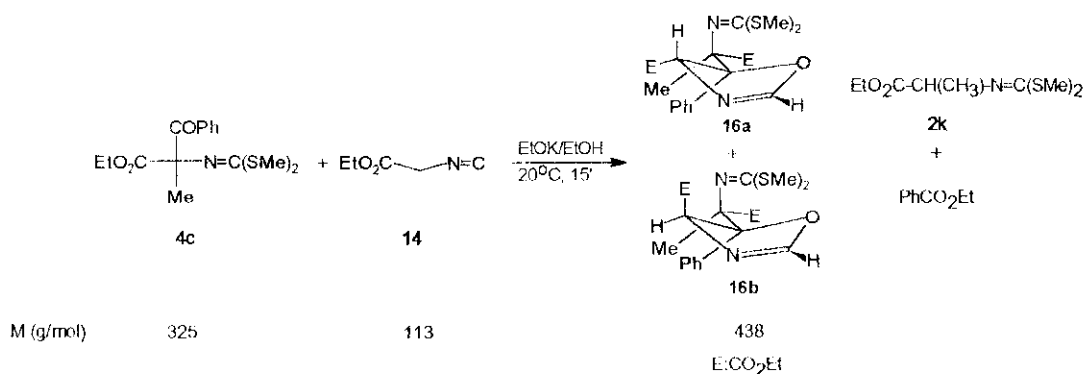
(4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-{N-[Bis(metiltio)metilen]-O-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-metil-4,5-dihidrooxazol (15b) (aceite incoloro, 0.176 g, Rto.:12%).

IR(film), ν (cm⁻¹): ver IR de 15a.

^1H -RMN(CDCl₃/TMS), δ (ppm): 1.28 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.31 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.36 (s, 3H, CH₃-C-O); 1.59 (s, 3H, CH₃-C-CO₂); 2.30 (s, 3H, SMe); 2.55 (s, 3H, SMe); 4.10-4.29 (m, 4H, 2 CH₂CH₃); 5.19 (d, 1H, ⁴J= 2.1 Hz, CH); 6.95 (d, 1H, ⁴J= 2.1 Hz, N=C-H).

^{13}C -RMN(CDCl₃/TMS), δ (ppm): 13.7 (CH₃CH₂); 14.1 (CH₃CH₂); 15.3 (SMe); 16.5 (SMe); 17.5 (CH₃-C-CO₂); 28.9 (CH₃-C-O); 61.0 (CH₂CH₃); 61.7 (CH₂CH₃); 71.4 (C-N=C(SMe)₂); 71.9 (CH); 90.7 (CH₃-C-O); 155.5 (N=C-H); 161.6 (N=C(SMe)₂); 170.2 (CO₂); 170.7 (CO₂).

3.7.4. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE 5-{N-[BIS(METHILTIO)METILEN]-O-ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-FENIL-4,5-DIHIIDROOXAZOLES. (16a,b).



A partir de 1 g (3.07 mmol) de **4c**, 0.365 g (3.07 mmol) de etoxicarbonilmetilisonitrilo (**14**), disueltos en 18 mL de etanol anhidro y de 0.272 g (3.07 mmol) de etóxido potásico suspendidos en 2.8 mL de etanol absoluto a 20°C, se obtiene 1.10 g de un crudo aceitoso cuya cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo, 75:25, v/v), conduce al aislamiento de dos fracciones cuyo análisis por IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN

permite determinar que la primera fracción en orden de elución (0.110 g) está formada por un 80% de *N*-(1-etoxicarboniletil)iminoditiocarbonato de dimetilo (**2k**), y un 20% de benzoato de etilo; y la segunda fracción (0.99 g) por la mezcla de diastereómeros **16a** y **16b** en proporciones 90:10 respectivamente (entrada 10, Tabla 8, apartado 2.4.4.). Repetidas recristalizaciones de la mezcla **16a-16b** en *n*-hexano permiten aislar 0.350 g del diastereómero **16a** (medida su pureza por ¹H-RMN).

***N*-(1-Etoxicarboniletil)iminoditiocarbonato de dimetilo, (2k)** (aceite incoloro 0.088 g, Rto.:13%).

Sus datos espectroscópicos de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN se describen en el apartado 3.2.1.3. de esta Memoria.

Benzoato de etilo (líquido incoloro, 0.022 g, Rto.:5%).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 1.40 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃); 4.38 (c, 2H, ³J= 7.2 Hz, CH₂); 7.41-7.47 (m, 2H, H_{meta} Ph); 7.53-7.58 (m, 1H, H_{para} Ph); 8.03-8.07 (m, 2H, H_{orto} Ph).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 14.3 (CH₃); 60.9 (CH₂); 128.3 (C_{meta} Ph); 129.5 (C_{orto} Ph); 130.5 (C_{ipso} Ph); 132.8 (C_{para} Ph); 166.6 (CO₂).

(4R,5R,6S;4S,5S,6R)-5-{*N*-[Bis(metiltio)metilen]-*O*-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-fenil-4,5-dihidrooxazol (16a**)** (sólido blanco, P.F.(hexano)= 68-69°C, 0.891 g, Rto.:66%).

IR(KBr), ν(cm⁻¹): 3090 (N=C-H); 3030 (Ph); 2980, 2920, 2900, 2870 (CH₃, CH₂); 1745 (C=O); 1725 (C=O); 1640 (N=C-H); 1560 (N=C(SMe)₂); 1490, 1440 (C=C Ph); 910, 760, 710 (Ph monosustituido).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 0.84 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.27 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.28 (s, 3H, CH₃-C-CO₂); 2.56 (s, 3H, SMe); 2.70 (s, 3H, SMe); 3.64 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 3.68 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.11 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.16 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 5.67 (d, 1H, ⁴J= 2.1 Hz, CH); 7.04 (d, 1H, ⁴J= 2.1 Hz, N=C-H); 7.267-7.271 (m, 3H, Ph); 7.62-7.69 (m, 2H, Ph).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 13.4 (CH₃CH₂); 13.8 (CH₃CH₂); 15.5 (SMe); 16.5 (SMe); 20.0 (Me-C-CO₂); 60.7 (CH₂CH₃); 61.74 (CH₂CH₃); 72.4 (Me-C-N); 74.9 (CH); 93.7 (Ph-C-O); 126.6 (C_{orto} Ph); 127.2 (C_{meta} Ph); 127.8 (C_{para} Ph); 137.3 (C_{ipso} Ph); 154.7 (N=C-H); 162.6 (N=C(SMe)₂); 169.2 (C=O); 170.7 (C-O).

(4S,5R,6S;4R,5S,6S)-5-{N-[Bis(metiltio)metilen]-O-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-fenil-4,5-dihidrooxazol (**16b**) (0.099 g, Rto.:7%).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: ver IR de **16a**.

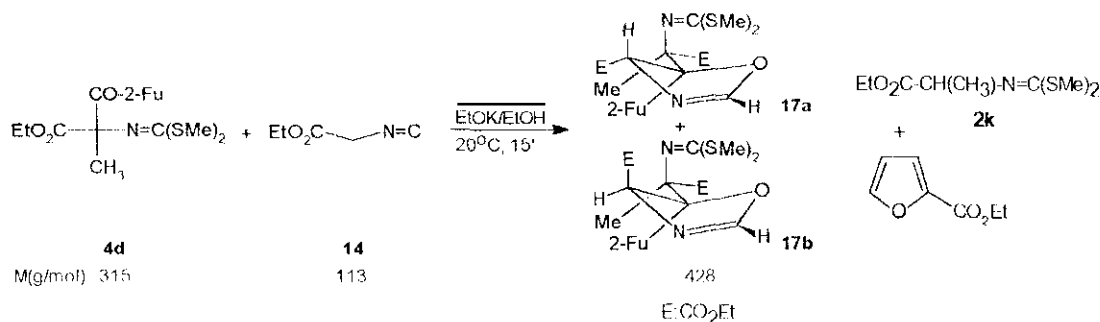
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 0.85 (t, 3H, $^3J=7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.06 (t, 3H, $^3J=7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.41 (s, 3H, **Me-C-CO₂**); 2.46 (s, 3H, **SMe**); 2.54 (s, 3H, **SMe**); 3.72 (c, 2H, $^3J=7.2$ Hz, CH_2CH_3); 4.05 (c, 2H, $^3J=7.2$ Hz, CH_2CH_3); 5.66 (d, 1H, $^4J=2.1$ Hz, **CH**); 7.18 (d, 1H, **N=C-H**); 7.25-7.28 (m, 3H, **Ph**); 7.66-7.68 (m, 2H, **Ph**).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 13.6 (CH_3CH_2); 13.8 (CH_3CH_2); 15.5 (**SMe**); 16.4 (**SMe**); 19.6 ($\text{CH}_3\text{-C-CO}_2$); 60.7 (CH_2CH_3); 61.7 (CH_2CH_3); 72.4 ($\text{CH}_3\text{-C-CO}_2$); 74.8 (**CH**); 93.6 (**Ph-C-O**); 126.15 (**C_{orto} Ph**); 127.3 (**C_{meta} Ph**); 127.8 (**C_{para} Ph**); 137.3 (**C_{ipso} Ph**); 154.8 (**N=C-H**); 162.6 (**N=C(SMe)₂**); 169.2 (**CO₂**); 170.6 (**CO₂**).

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ (**16a** y **16b**): C, 54.79; H, 5.94; N, 6.39.

Encontrado: C, 54.61; H, 5.87; N, 6.43.

3.7.5. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE 5-{N-[BIS(METILTIO)METILEN]-O-ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-4,5-DIHDROOXAZOLES (**17a,b**).



A partir de 0.968 g (3.07 mmol) de **4d**, 0.365 g (3.07 mmol) de etoxicarbonilmetilisonitrilo (**14**), disueltos en 50 mL de etanol absoluto y de 0.272 g (3.07 mmol) de etóxido potásico suspendidos en 2.8 mL de etanol anhidro, a 20°C , se obtiene un crudo de peso 1.05 g cuyo análisis por $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ revela la presencia de cuatro compuestos que se identifican como *N*-(1-etoxicarboniletíl)iminoditiocarbonato de dimetilo (**2k**), 2-furoato de etilo, los dos racematos diastereoméricos **17a** y **17b** (88:12) y un único racemato de *N*-[bis(metiltio)metilen]-4-formilamino-3-(2-furil)-3-hidroxi-2-metilglutamato de dietilo (**20b**) (entrada 11, Tabla 8, apartado 2.4.4.). Los datos espectroscópicos de este último se describen en el apartado 3.8.4. de esta Memoria. La cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo, 60:40, v/v), conduce al aislamiento de tres fracciones; cuyo

análisis por IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN muestra que la primera fracción en orden de elución (0.310 g) está formada por un 62% de **2k**, y por un 38% de 2-furoato de etilo. La segunda fracción (0.020 g) se identifica como un único racemato de 2-[bis(metil)metileno]amino-4-etoxicarbonil-*N*-formil-3-(2-furil)-3-hidroxi-2-metil-4-butanolactama (**21**). La tercera fracción (0.719 g) está formada por la mezcla de diastereómeros **17a** y **17b** en proporción 88:12 respectivamente. La cristalización fraccionada de la mezcla de diastereómeros **17a** y **17b** en *n*-hexano/acetato de etilo permite aislar 0.250 g de **17a** (grado de pureza medido por ^1H -RMN) en forma de monocristales, aptos para su caracterización por difracción de rayos X.

***N*-(1-Etoxicarboniletil)iminoditiocarbonato de dimetilo (2k)** (0.194 g, Rto.:29%).

Sus datos espectroscópicos de IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se describen en el apartado 3.2.1.3. de esta Memoria.

2-[Bis(metil)metileno]amino-4-etoxicarbonil-*N*-formil-3-(2-furil)-3-hidroxi-2-metil-4-butanolactama (21) (sólido blanco, P.F.= 119°C, 20 mg, Rto.:2%).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3400 (OH); 1760 (N-C=O); 1740 (O-C=O); 1700 (H-C=O); 1560 (C=N).

^1H -RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 1.28 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH₃CH₂); 1.76 (s, 3H, Me-C-CO₂); 2.06 (s, 3H, SMe); 2.55 (s, 3H, SMe); 4.13 (s, 1H, OH); 4.29 (c, 2H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH₂CH₃); 5.08 (s, 1H, CH); 6.39 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.3$ Hz, $^3\text{J}= 1.8$ Hz, H4 furilo), 6.54 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.3$ Hz, $^4\text{J}= 0.6$ Hz, H3 furilo); 7.43 (dd, 1H, $^3\text{J}= 1.8$ Hz, $^4\text{J}= 0.6$ Hz, H5 furilo); 9.12 (s, 1H, CHO).

^{13}C -RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 11.0 (Me-C-CO₂); 13.7 (CH₃CH₂); 15.3 (SMe); 16.0 (SMe); 59.0 (CH); 62.5 (CH₂CH₃); 74.0 (Me-C-CO₂); 78.1 (C-OH); 109.2 (C4 furilo); 110.2 (C3 furilo); 142.5 (C5 furilo); 151.0 (C2 furilo); 160.1 (CHO); 164.6 (C=N); 168.1 (O-C=O); 171.9 (N-C=O).

2-Furoato de etilo (0.116 g, Rto.:27%).

^1H -RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 1.38 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH₃CH₂); 4.37 (c, 2H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH₂CH₃); 6.51 (dd, 1H, $^3\text{J}= 1.8$ Hz, $^3\text{J}= 3.3$ Hz, H4 furilo); 7.18 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.3$ Hz, $^4\text{J}= 0.6$ Hz, H3 furilo); 7.58 (dd, 1H, $^3\text{J}= 1.8$ Hz, $^4\text{J}= 0.6$ Hz, H5 furilo).

^{13}C -RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 14.1 (CH₃); 60.7 (CH₂); 111.6 (C4 furilo); 117.5 (C3 furilo); 144.6 (C2 furilo); 145.9 (C5 furilo); 158.5 (C=O).

(4R,5R,6S;4S,5S,6R)-5-{*N*-[Bis(metil)metileno]-*O*-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-(2-furil)-4,5-dihidrooxazol (17a) (sólido blanco, P.F.= 70-72°C, 0.633 g, Rto.:48%).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3140 (N=C-H); 3120, 3080 (C-H furilo); 2990, 2930, 2900, 2880 (C-H alifático); 1740 (C=O); 1645 (N=C-H); 1585 (N=C(SMe)₂); 990, 740 (C-H furilo).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.12 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.17 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.64 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-CO}_2$); 2.45 (s, 3H, **SMe**); 2.55 (s, 3H, **SMe**); 3.95 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -8.7$ Hz, CH_2CH_3); 4.00 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -8.7$ Hz, CH_2CH_3); 4.03 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -11.0$ Hz, CH_2CH_3); 4.09 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -11.0$ Hz, CH_2CH_3); 5.40 (d, 1H, $^4\text{J}= 1.8$ Hz, **CH**); 6.33 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.3$ Hz, $^3\text{J}= 2$ Hz, **H4 furilo**); 6.41 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.3$ Hz, $^4\text{J}= 0.9$ Hz, **H3 furilo**); 7.05 (d, 1H, $^4\text{J}= 1.8$ Hz, **N=C-H**); 7.36 (dd, 1H, $^3\text{J}= 2$ Hz, $^4\text{J}= 0.9$ Hz, **H5 furilo**).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 13.7 (2 CH_3CH_2); 15.3 (**SMe**); 16.3 (**SMe**); 17.8 (**Me-C-CO}_2); 61.3 (CH_2CH_3); 61.5 (CH_2CH_3); 72.0 (**Me-C-CO}_2); 73.9 (**CH**); 91.1 (**Ph-C-O**); 109.6, 110.3 (**C3** y **C4 furilo** intercambiables); 142.3 (**C5 furilo**); 149.4 (**C2 furilo**); 155.1 (**N=C-H**); 161.9 (**N=C(SMe)_2**); 169.1 (**C=O**); 169.8 (**C=O**).****

(4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-[N-[Bis(metiltio)metilen]-O-etil]alanil-4-etoxicarbonil-5-(2-furil)-4,5-dihidrooxazol (17b) (0.086 g, Rto.:7%).

$\text{IR}(\text{KBr})$, $\nu(\text{cm}^{-1})$: ver IR de **17a**.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.10 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.31 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.48 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-CO}_2$); 2.32 (s, 3H, **SMe**); 2.55 (s, 3H, **SMe**); 3.90-4.30 (m, 4H, 2 CH_2CH_3); 5.57 (d, 1H, $^4\text{J}= 1.8$ Hz, **CH**); 6.33 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.3$ Hz, $^3\text{J}= 2$ Hz, **H4 furilo**); 6.43 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.3$ Hz, $^4\text{J}= 0.9$ Hz, **H3 furilo**); 7.07 (d, 1H, $^4\text{J}= 1.8$ Hz, **N=C-H**); 7.28 (dd, 1H, $^3\text{J}= 2$ Hz, $^4\text{J}= 0.9$ Hz, **H5 furilo**).

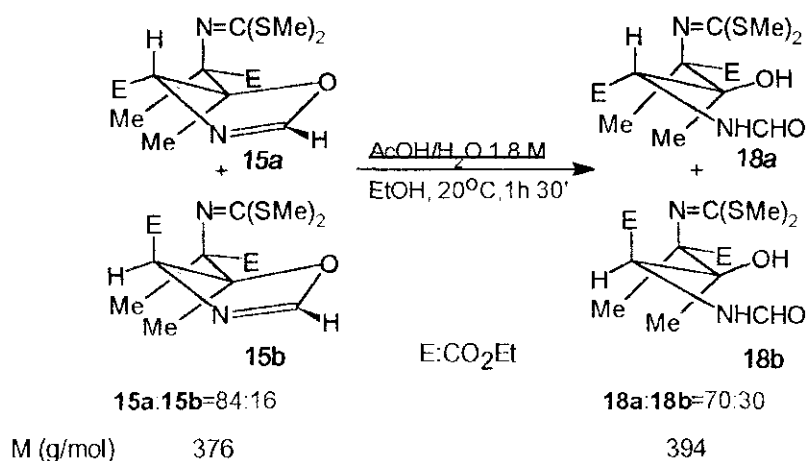
Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (**17a** y **17b**): C, 50.47; H, 5.61; N, 6.54.

Encontrado: C, 50.21; H, 5.70; N, 6.48.

3.8. HIDRÓLISIS EN MEDIO ÁCIDO DE LOS 4,5 DIHIDROOXAZOLES 15a,b, 16a,b y 17a,b.

Las hidrólisis ácidas sobre la mezcla de racematos diastereoméricos 15a,b, 16a,b y 17a,b, se llevan a cabo según las condiciones empleadas por Schöllkopf *et al.*¹⁰¹, con ciertas modificaciones en cuanto a tiempo y temperatura de reacción.

3.8.1. HIDRÓLISIS EN MEDIO ÁCIDO DE (4R,5R,6S;4S,5S,6R) Y (4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-{N-[BIS(METILTIO)METILEN]-O-ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-METIL-4,5-DIHIDROOXAZOLES 15a y 15b (84:16). ENSAYO 1.



Método operatorio.

En un matraz de 25 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y séptum, se coloca una disolución de 1 g (2.66 mmol) de 15a y 15b (84:16) en 8.3 mL de etanol. Se añaden 2 mL de ácido acético 1.8 M en agua a esta disolución, y se deja evolucionar a 20°C durante hora y media. Pasado de este tiempo el disolvente se elimina a presión reducida en un evaporador rotativo y al residuo resultante se le añaden 5 mL de cloroformo y 3 mL de agua. Se trasvasa éste a un embudo de decantación y se extrae con tres porciones de 10 mL de cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua hasta neutralidad y se secan sobre sulfato magnésico anhidro, con agitación, durante media hora. El disolvente se elimina a presión reducida y se obtienen 0.566 g de un sólido blanco cuyo análisis por IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN, indica que se trata de la mezcla de racematos diastereoméricos (2S,3R,4R;2R,3S,4S)-N-[bis(metiltio)metilen]-4-formilamino-3-hidroxi-2,3-dimetilglutamato de dietilo (18a), y (2S,3R,4S;2R,3S,4R)-N-[bis(metiltio)metilen]-4-formilamino-3-hidroxi-2,3-dimetilglutamato de dietilo (18b), en proporciones 70:30 respectivamente. La cristalización del crudo en *n*-hexano/acetato de etilo, permite el aislamiento de 0.150 g de 18a.

La evolución durante tres días y a temperatura ambiente, del filtrado resultante de la cristalización de **18a**, conduce al aislamiento de 0.410 g de una mezcla de **18a** y **18b** en proporciones 20:80 respectivamente. La recrystalización en *n*-hexano/acetato de etilo de esta última mezcla da lugar a 0.200 g de **18b**.

(2S,3R,4R;2R,3S,4S)-N-[Bis(metiltio)metilen]-4-formilamino-3-hidroxi-2,3-dimetilglutamato de dietilo (18a) (sólido blanco, P.F.= 111-112°C, Rto.:38%).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3400 (N-H, O-H); 1730 (O-C=O); 1680 (H-C=O); 1580 (N=C); 1210 (O-C=O).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.286 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2 \text{ Hz}$, CH_3CH_2); 1.291 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2 \text{ Hz}$, CH_3CH_2); 1.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-OH}$); 1.59 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-CO}_2$); 2.42 (s, 3H, SMe); 2.57 (s, 3H, SMe); 4.06 (s, 1H, OH); 4.00-4.20 (m, 4H, CH_2CH_3); 4.92 (d, 1H, $^3\text{J}= 7.8 \text{ Hz}$, CH-NH); 7.12 (d, 1H, $^3\text{J}= 7.8 \text{ Hz}$, NH-CH); 8.18 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 13.9 (CH_3CH_2); 14.0 (CH_3CH_2); 15.6 (SMe); 16.7 (SMe); 17.8 ($\text{CH}_3\text{-C-CO}_2$); 21.8 ($\text{CH}_3\text{-C-OH}$); 55.8 (CH); 61.4 (CH_2); 61.8 (CH_2); 72.6 (Me-C-CO₂); 76.5 (Me-C-OH); 160.4 (CHO); 163.8 (C=N); 170.8 (CO₂); 171.9 (CO₂).

(2S,3R,4S;2R,3S,4R)-N-[Bis(metiltio)metilen]-4-formilamino-3-hidroxi-2,3-dimetilglutamato de dietilo (18b) (sólido blanco, P.F.= 109-110°C, Rto.:16%).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: ver IR de **18a**

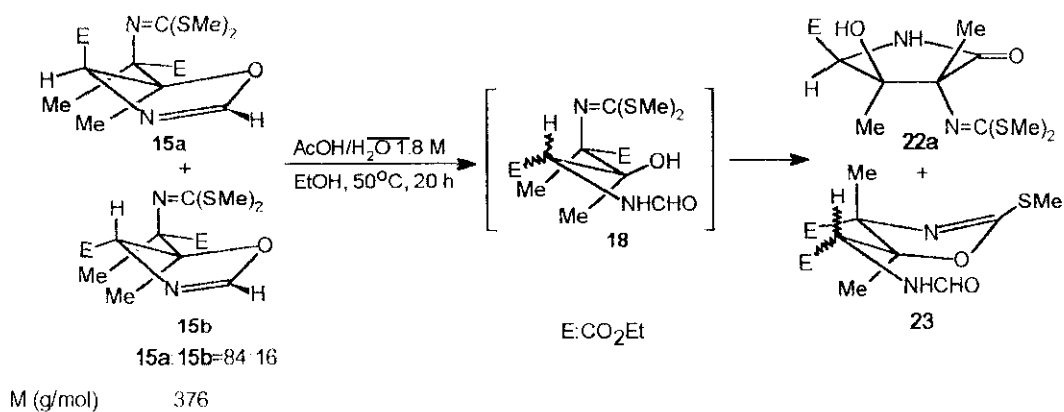
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.29 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2 \text{ Hz}$, CH_3CH_2); 1.291 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2 \text{ Hz}$, CH_3CH_2); 1.37 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-OH}$); 1.56 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-CO}_2$); 2.41 (s, 3H, SMe); 2.57 (s, 3H, SMe); 3.97-4.23 (m, 4H, 2 CH_2CH_3); 4.78 (d, 1H, $^3\text{J}= 7.8 \text{ Hz}$, CH-NH); 6.91 (d, 1H, $^3\text{J}= 7.8 \text{ Hz}$, NH-CH); 8.15 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 13.8 (CH_3CH_2); 14.0 (CH_3CH_2); 15.5 (SMe); 16.6 (SMe); 17.8 ($\text{CH}_3\text{-C-CO}_2$); 21.7 ($\text{CH}_3\text{-C-OH}$); 55.8 (CH); 61.3 (CH_2CH_3); 61.7 (CH_2CH_3); 72.6 (Me-C-CO₂); 76.6 (Me-C-OH); 160.3 (CHO); 163.8 (C=N); 170.7 (CO₂); 171.9 (CO₂).

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (**18a** y **18b**): C, 45.68; H, 6.60; N, 7.11.

Encontrado: C, 45.82; H, 6.71; N, 7.02.

3.8.2. HIDRÓLISIS EN MEDIO ÁCIDO DE (4R,5R,6S;4S,5S,6R) Y (4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-{N-[BIS(METILTIO)METILEN]-O-ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-METIL-4,5-DIHIIDROOXAZOLES 15a y 15b. ENSAYO 2.



El método operatorio es idéntico al descrito en 3.8.1., pero difiere en el proceso de aislamiento del crudo. En este caso, partiendo de idénticas cantidades, se llega a 0.480 g de un crudo cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 20:80, v/v), sólo permite distinguir un producto. Su análisis por $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ revela, no obstante, la existencia de dos compuestos, cuya separación se lleva a cabo haciendo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco a través de una disolución del crudo en 10 mL de cloruro de metileno seco. Así, se aísla por filtración un precipitado blanco de peso 0.296 g y, del filtrado, cuando se evapora el cloruro de metileno, un aceite incoloro (0.236 g). Las fracciones así separadas se identifican por sus espectros IR, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ como el clorhidrato de 2-[bis(metiltio)metilen]amino-4-etoxicarbonil-3-hidroxi-2,3-dimetil-4-butanolactama (**22a**) (sólido blanco); y el clorhidrato de 4-etoxicarbonil-5-(*N*-formil-*O*-etil)glicil-4,5-dimetil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol (**23**) (aceite). Tras varios intentos fallidos de recrystalizar el clorhidrato de **22a** para la formación de monocristales, ambas fracciones se agitan durante una hora con solución saturada de bicarbonato sódico y se extraen con cloroformo. Tras eliminar a presión reducida el disolvente en ambas fracciones, se aíslan 0.268 g de un sólido blanco cuya recrystalización permite la formación de monocristales (**22a**) y 0.212 g de un aceite incoloro identificado como **23**. El análisis por IR, $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ y difracción de rayos X (en el caso de **22a**) permite identificar ambos compuestos como (2*S*,3*R*,4*R*;2*R*,3*S*,4*S*)-2-[bis(metiltio)metilen]amino-4-etoxicarbonil-3-hidroxi-2,3-dimetil-4-butanolactama (**22a**) y un único racemato diastereomérico de 4-etoxicarbonil-5-(*N*-formil-*O*-etil)glicil-4,5-dimetil-2-metiltio-4,5-dihidro-oxazol (**23**).

(2S,3R,4R;2R,3S,4S)-2-[Bis(metiltio)metilen]amino-4-etoxicarbonil-3-hidroxi-2,3-dimetil-4-butanolactama (22a) (0.268 g, sólido blanco, P.F.= 170-171°C, Rto.:31%).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3300 (N-H); 2980, 2900 (C-H alifáticos); 1730, 1700 (N-C=O; O-C=O); 1565 (C=N).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.34 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.54, 1.543(2s, 3H cada uno, Me-C-N y Me-C-O, indiferenciables); 2.27 (sa, 3H, SMe); 2.53 (sa, 3H, SMe); 4.24 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.36 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.41 (s, 1H, CH); 5.38 (sa, 1H, OH); 7.90 (sa, 1H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 10.4 ($\text{CH}_3\text{-C-N}$); 14.1 (CH_3CH_2); 15.6 (SMe); 16.0 (SMe); 18.4 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$); 61.8 (CH); 64.8 (CH_2CH_3); 72.4 (C-N=C); 83.1 (C-OH); 160.5 (C=N); 171.5 (O-C=O); 175.1 (N-C=O).

Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 45.00; H, 6.25; N, 8.75.

Encontrado: C, 45.12; H, 6.32; N, 8.68.

Clorhidrato de 22a

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3480, 3100 (N-H); 2980, 2910 (C-H alifáticos); 1740, 1720 (N-C=O, O-C=O); 1550 (N=C).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.31 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.57 (s, 3H, Me-C-OH); 1.71 (s, 3H, Me-C-N); 2.82 (sa, 3H, SMe); 2.84 (sa, 3H, SMe); 4.17 (s, 1H, CH); 4.23 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.26 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.97 (s, 2H, NH y OH).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 14.5 (Me-C-N); 16.6 (CH_3CH_2); 17.6 (SMe); 17.8 (SMe); 25.2 (Me-C-OH); 62.6 (CH_2CH_3); 66.8 (CH); 73.6 (C-N=C); 79.6 (C-OH); 169.1 (C=N); 171.2 (O-C=O); 175.3 (N-C=O).

4-Etoxicarbonil-5-(N-formil-O-etil)glicil-4,5-dimetil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol (23)
(0.212 g, aceite, Rto.:23%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3400 (N-H); 2980, 2930, 2900, 2870 (CH_3 , CH_2); 1730 (O-C=O); 1680 (N-C=O); 1580 (N=C).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.31 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.5$ Hz, CH_3CH_2); 1.34 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.5$ Hz, CH_3CH_2); 1.36 (s, 3H, Me-C-N); 1.53 (s, 3H, Me-C-O); 2.50 (s, 3H, SMe); 4.25 (m, 4H, 2 CH_2CH_3); 5.16 (d, 1H, $^3\text{J}= 9.3$ Hz, CH), 6.62 (d, 1H, $^3\text{J}= 9.3$ Hz, NH); 8.24 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 13.7 ($\text{CH}_3\text{-C-N}$); 14.0 (CH_3CH_2); 14.2 (CH_3CH_2); 19.7 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$); 21.3 (SMe); 53.4 (CH); 61.6 (CH_2CH_3); 61.9 (CH_2CH_3); 79.6 ($\text{CH}_3\text{-C-N}$); 89.2 (C-O); 160.4 (CHO); 165.7 (C=N); 168.8 (O-C=O); 171.2 (O-C=O).

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 48.55; H, 6.36; N, 8.09.

Encontrado: C, 40.00; H, 6.38; N, 8.11.

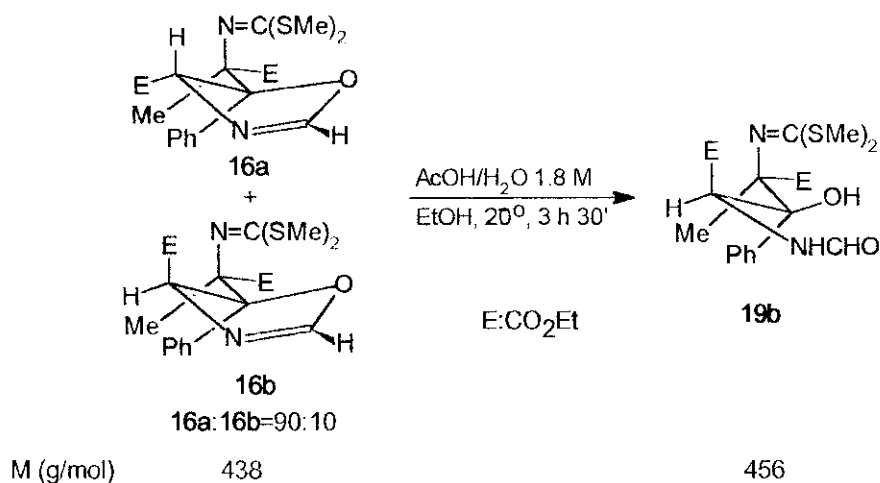
Clorhidrato de 23.

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3180 (N-H); 2980, 2930, 2900, 2870 (C-H alifáticos); 2800-2200 (N-H); 1725 (O-C=O); 1680 (H-C=O); 1580 (C=N).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.32 (t, 3H, $^3\text{J}=7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.35 (t, 3H, $^3\text{J}=7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.67 (s, 3H, Me-C-N=C); 1.89 (s, 3H, Me-C-O); 2.83 (s, 3H, SMe); 4.22-4.35 (m, 4H, 2 CH_2CH_3); 5.22 (d, 1H, $^3\text{J}=9$ Hz, CH-NH); 7.40-8.10 (sa, 1H, NH); 8.35 (s, 1H, CHO); 8.58 (d, 1H, $^3\text{J}=9$ Hz, NH-CH).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 13.5 (CH_3CH_2); 13.6 (CH_3CH_2); 14.1 (Me-C-N); 17.8 (SMe); 18.3 (Me-C-O); 51.9 (CH); 62.2 (CH_2CH_3); 63.1 (CH_2CH_3); 74.0 (C-N=C); 97.2 (C-O); 161.9 (CHO); 166.5 (C=N); 167.0 (O-C=O); 178.4 (O-C-O).

3.8.3. HIDRÓLISIS EN MEDIO ÁCIDO DE (4R,5R,6S;4S,5S,6R) Y (4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-{N-[BIS(METILTIO)METILEN]-O-ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-FENIL-4,5-DIHIIDROOXAZOLES (16a y 16b).



Se sigue el procedimiento descrito en el apartado 3.8.1. de esta Memoria (tiempo de reacción, tres horas y media). A partir de 1 g (2.28 mmol) de **16a** y **16b** (90:10), se obtienen 0.84 g de un crudo cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo,

50:50, v/v) revela la presencia de tres productos, que se identifican por ^1H -RMN y ^{13}C -RMN como: un único racemato de *N*-[bis-(metiltio)metilen]-3-fenil-4-formilamino-3-hidroxi-2-metilglutamato de dietilo (**19b**) (Rto. espectroscópicos:26%); 2-benzoil-*N*-formilglicinato de etilo (Rto. espectroscópico:57%) y *N*-(1-etoxicarboniletil)iminoditiocarbonato de dimetilo (**2k**) (Rto. espectroscópico:57%). La cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo, 50:50, v/v) del crudo, conduce al aislamiento de cuatro fracciones que se identifican, en orden de elución, por sus espectros de IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN como: **2k** (0.276 g); un único racemato de 2-[bis(metiltio)metilen]amino-4-etoxicarbonil-3-fenil-*N*-formil-3-hidroxi-2-metil-4-butanolactama (**24a**) (40 mg), 2-benzoil-*N*-formilglicinato de etilo (0.294 g) y un único racemato de **19b** (0.226 g). El intento de recristalización de **19b** en *n*-hexano/acetato de etilo, para la formación de monocristales, condujo a su desproporción en **2k** y 2-benzoil-*N*-formilglicinato de etilo. La recristalización de **24a** en *n*-hexano/acetato de etilo permitió el aislamiento de monocristales (20 mg) aptos para su caracterización por difracción de rayos X.

***N*-(1-Etoxicarboniletil)iminoditiocarbonato de dimetilo (2k)** (0.276 g, Rto.:55%).

Sus datos espectroscópicos de IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se recogen en el apartado 3.2.1.3. de esta Memoria.

2-Benzoil-*N*-formilglicinato de etilo (aceite incoloro, 0.294 g, Rto.:55%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3300 (N-H); 3025 (C-H Ph); 2980, 2910, 2900, 2880 (C-H alifáticos); 1750 (O-C=O); 1690 (Ph-C=O); 1680 (H-C=O); 910, 760, 700 (C-H Ph)

^1H -RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 1.15 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH₃CH₂); 4.18 (c, 2H, $^1\text{J}= 7.2$ Hz, CH₂CH₃); 6.28 (d, 1H, $^3\text{J}= 7.8$ Hz, CH); 7.20 (d, 1H, $^3\text{J}= 7.8$ Hz, NH); 7.49-7.65 (m, 3H, Ph); 8.11-8.14 (m, 2H, Ph); 8.31 (s, 1H, CHO).

^{13}C -RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 13.6 (CH₃); 56.5 (CH₂); 62.5 (CH); 128.6, 129.4 (C_{orto} y C_{meta} Ph, intercambiables); 133.7 (C_{ipso} Ph); 134.4 (C_{para} Ph); 160.3 (CHO); 165.9 (O-C-O); 190.7 (Ph-C=O).

(2S,3R,4S;2R,3S,4R)-*N*-[Bis(metiltio)metilen]-3-fenil-4-formilamino-3-hidroxi-2-metilglutamato de dietilo (19b) (sólido blanco, P.F. = 96-97°C, 0.226 g, Rto.:22%).

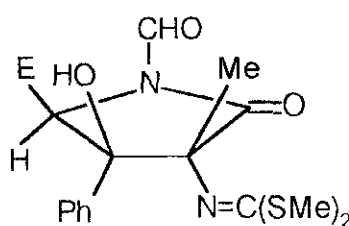
IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3400 (O-H); 3300 (N-H); 3040 (C-H Ph); 2980, 2920 (C-H alifáticos); 1725 (O-C=O); 1670 (H-C=O); 1585 (C=N); 1380 (CH₃); 900, 760, 700 (C-H Ph).

^1H -RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 0.70 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH₃CH₂); 1.08 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH₃CH₂); 1.51 (s, 3H, CH₃-C-N); 2.56 (s, 3H, SMe); 2.56 (s, 3H, SMe); 3.73 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$

Hz, $^3J = -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 3.78 (cd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 3.84 (cd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 3.91 (cd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.83 (sa, 1H, OH); 5.45 (d, 1H, $^3J = 6.6$ Hz, CH); 7.27-7.29 (m, 3H, Ph); 7.60-7.66 (m, 2H, Ph); 7.96 (d, 1H, $^3J = 6.6$ Hz, NH); 8.21 (s, 1H, CHO).

^{13}C -RMN(CDCl_3/TMS), δ (ppm): 13.1 (CH_3CH_2); 13.4 (CH_3CH_2); 15.7 (SMe); 16.7 (SMe); 19.3 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$); 57.1 (CH); 60.9 (CH_2); 61.6 (CH_2); 73.7 (C-N=C); 80.2 (C-OH); 127.2, 127.3 (C_{orto} y C_{meta} Ph, intercambiables); 127.9 (C_{para} Ph); 139.0 (C_{ipso} Ph); 160.6 (CHO); 163.7 (N=C); 170.4 (CO_2); 172.0 (CO_2).

(2S,3R,4R;2R,3S,4S)-2-[Bis(metiltio)metilen]amino-4-etoxicarbonil-3-fenil-N-formil-3-hidroxi-2-metil-4-butanolactama (24a) (sólido blanco, P.F. = 137-138°C, 40 mg, Rto.: 4%).



24a

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 3450 (O-H); 2980, 2920 (C-H alifáticos); 1770 (N-C=O); 1745 (O-C=O); 1700 (H-C=O); 1570 (N=C); 910, 750, 700 (C-H Ph).

^1H -RMN(CDCl_3/TMS), δ (ppm): 1.17 (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.63 (s, 3H, Me-C-N-C); 2.18 (sa, 3H, SMe); 2.50 (sa, 3H, SMe); 4.17 (cd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.23 (cd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.29 (s, 1H, OH); 5.25 (s, 1H, CH); 7.35-7.39 (m, 3H, Ph); 7.63-7.66 (m, 2H, Ph); 9.15 (s, 1H, CHO).

^{13}C -RMN(CDCl_3), δ (ppm): 10.7 (Me-C-N=C); 13.6 (CH_3CH_2); 15.9 (SMe); 16.2 (SMe); 58.7 (CH); 62.4 (CH_2CH_3); 74.3 (Me-C-N=C); 81.1 (C-OH); 127.4, 127.7 (C_{orto} y C_{meta} Ph); 128.5 (C_{para} Ph); 135.8 (C_{ipso} Ph); 160.1 (CHO); 164.8 (C=N); 168.7 (CO_2); 172.5 (N-C=O).

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: C, 52.63; H, 6.14; N, 6.14.

Encontrado: C, 52.81; H, 6.19; N, 6.11.

Hz, CH₂CH₃); 74.0 (s, C-N=C); 79.5 (s, C-OH); 108.8 (dt, ¹J= 176.2 Hz, ²J= 5.0 Hz, C4 furilo); 110.0 (ddd, ¹J= 175.1 Hz, ²J= 13.0 Hz, ³J= 4.0 Hz, C3 furilo); 142.4 (ddd, ¹J= 141.2 Hz, ²J= 11.1 Hz, ³J= 8.1 Hz, C5 furilo); 152.8 (s, C2 furilo); 160.2 (d, ¹J= 194.6 Hz, CHO); 164.8 (s, C=N); 168.7 (s, CO₂); 170.8 (s, CO₂).

Análisis calculado para C₁₈H₂₆N₂O₇S₂: C, 48.43; H, 5.83; N, 6.28.

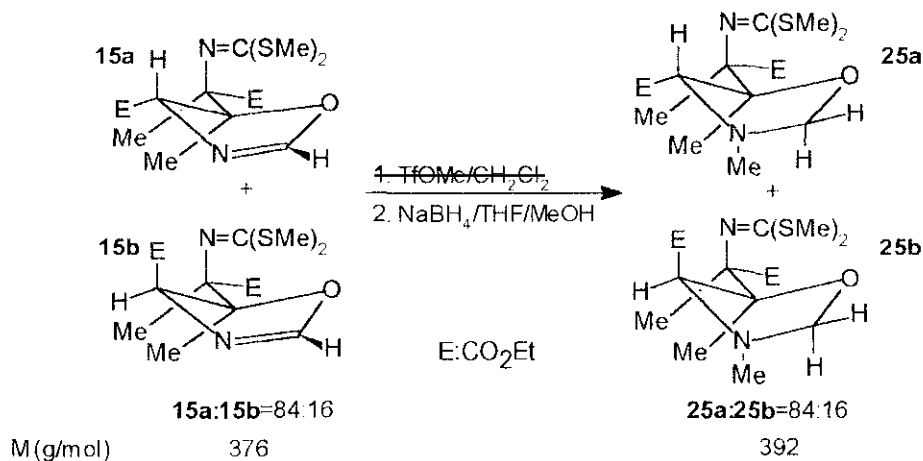
Encontrado: C, 48.53; H, 5.86; N, 6.13.

3.9. SÍNTESIS DEL 2,4-BIS(METILAMINO)-3-HIDROXI-2,3-DIMETILGLUTARATO DE DIETILO (25f).

La síntesis de **25f** en forma de su *N,O*-cetal (**25e**), se llevó a cabo por aplicación de la secuencia *N*-metilación/reducción/hidrólisis ácida, según el método descrito por Meyers *et al.*⁷⁸ para la obtención de aldehídos a partir de 4,5-dihidrooxazoles 2-sustituídos.

3.9.1. SÍNTESIS DE (4R,5R,6S;4S,5S,6R) Y (4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-{*N*-[BIS-(METIL-TIO)METILEN]-*O*-ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-3,5-DIMETILOXAZOLIDINAS (25a y 25b).

Se lleva a cabo mediante metilación con triflato de metilo y posterior reducción con borohidruro sódico de las oxazolinas **15a** y **15b**⁷⁸.



Método operatorio.

En un matraz de una boca provisto de un séptum y un agitador magnético, se colocan, en atmósfera de argón, 2 g (5.32 mmol) de **15a** y **15b** (84:16) disueltos en 66 mL de cloruro de metileno recientemente destilado sobre hidruro cálcico. A la disolución se le añaden, gota a gota y a temperatura ambiente, 1.74 g (10.64 mmol) de triflato de metilo. La reacción se deja evolucionar dos horas y al cabo de este tiempo, el matraz se enfría exteriormente a 0°C y se añade una disolución de 0.402 g (10.64 mmol) de borohidruro sódico en 29 mL de

tetrahidrofurano anhidro y 6 mL de metanol anhidro. La reacción se mantiene con agitación, a la misma temperatura, durante media hora, y transcurrido este tiempo se deja que alcance la temperatura ambiente. Se diluye con agua y se extrae con tres fracciones de 25 mL de cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato magnésico anhidro durante media hora con agitación y el disolvente se elimina a vacío en un evaporador rotativo. Así, se aísla un crudo de 1.81 g cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 75:25, v/v) revela la presencia de dos productos. La cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo, 75:25, v/v) permite el aislamiento de dos fracciones de 0.963 g y 0.183 g que se identifican respectivamente como (4R,5R,6S,4S,5S,6R)-5-{*N*-[bis(metiltio)metilen]-*O*-etil}-alanil-4-etoxicarbonil-3,5-dimetiloxazolidina (**25a**) y un segundo racemato del mismo compuesto (**25b**) de configuración (4S,5R,6S;4R,5S,6R).

(4R,5R,6S;4S,5S,6R)-5-{*N*-[Bis(metiltio)metilen]-*O*-etil}alanil-4-etoxicarbonil-3,5-dimetiloxazolidina (25a**)** (sólido blanco, P.F.(*n*-hexano/acetato de etilo)= 46-47°C, 0.963 g, Rto.:55%).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2980, 2930, 2900, 2880 (C-H alifáticos); 2820, 2740 (N-CH₂-O); 1725 (CO₂); 1740 (CO₂); 1600 (C=N).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 1.28 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.29 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.36 (s, 3H, CH₃-C-N=C); 1.58 (s, 3H, CH₃-C-O); 2.38 (s, 3H, Me-N); 2.40 (s, 3H, SMe); 2.54 (s, 3H, SMe); 4.10 (s, 1H, CH); 4.11 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.16 (cd, 1H, ¹J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.20 (cd, 1H, ¹J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.25 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.33 (d, 1H, ²J= -0.9 Hz, N-CH₂-O); 4.68 (d, 1H, ²J= -0.9 Hz, N-CH₂-O).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 13.8 (c, ¹J= 128.0 Hz, CH₃CH₂); 14.1 (c, ¹J= 127.0, CH₃CH₂); 15.4 (c, ¹J= 141.5 Hz, SMe); 16.5 (c, ¹J= 141.8 Hz, SMe); 18.0 (c, ¹J= 130.0 Hz, CH₃-C-N=C ó CH₃-C-O); 19.0 (c, ¹J= 128.7 Hz, CH₃-C-N=C ó CH₃-C-O); 34.2 (c, ¹J= 135.1 Hz, CH₃-N); 60.4 (t, ¹J= 147.7 Hz, CH₂CH₃); 61.0 (t, ¹J= 147.7 Hz, CH₂CH₃); 68.9 (d, ¹J= 145.2 Hz, CH); 72.2 (s, C-O); 86.8 (t, ¹J= 155.9 Hz, O-CH₂-N); 90.0 (s, Me-C-N=C); 159.7 (s, C=N); 171.0 (s, CO₂); 171.6 (s, CO₂).

Análisis calculado C₁₆H₂₈N₂O₅S₂: C, 48.98; H, 7.14; N, 7.14.

Encontrado: C, 49.06; H, 7.16; N, 7.12.

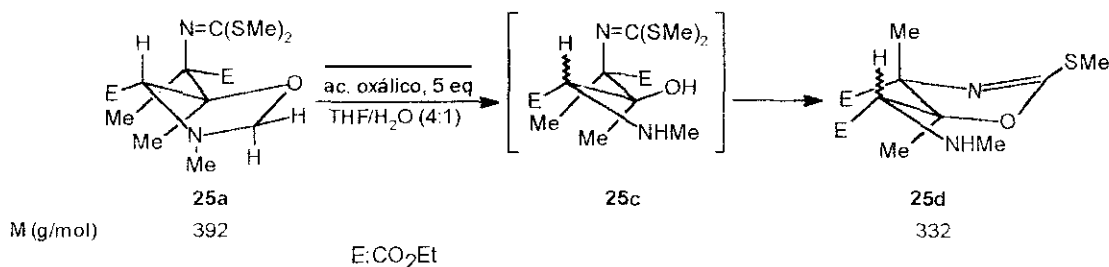
(4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-{N-[Bis(metiltio)metilen]-O-etil}alanil-4-etoxicarbonil-3,5-dimetiloxazolidina (**25b**) (aceite incoloro, 0.183 g, Rto.:55%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: ver IR de **25a**.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 1.288 (t, 3H, $^3J=7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.29 (t, 3H, $^3J=7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-N=C}$); 1.64 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$); 2.40 (s, 3H, SMe); 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 2.55 (s, 3H, SMe); 3.97 (s, 1H, CH); 4.11 (cd, 1H, $^3J=7.2$ Hz, $^2J=-10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.16 (cd, 1H, $^3J=7.2$ Hz, $^2J=-10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.21 (cd, 1H, $^3J=7.2$ Hz, $^2J=-10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.25 (cd, 1H, $^3J=7.2$ Hz, $^2J=-10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.41 (d, H, $^2J=-1.3$ Hz, O- $\text{CH}_2\text{-N}$); 4.71 (d, H, $^2J=-1.3$ Hz, O- $\text{CH}_2\text{-N}$).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 13.7 (CH_3CH_2); 14.1 (CH_3CH_2); 15.9 (SMe); 16.8 (SMe); 18.3, 19.6 ($\text{CH}_3\text{-C-N=C}$ y/o $\text{CH}_3\text{-C-O}$ intercambiables); 36.2 ($\text{CH}_3\text{-N}$); 60.7 (CH_2CH_3); 61.2 (CH_2CH_3); 69.8 (CH); 73.6 (Me-C-O); 87.4 (N- $\text{CH}_2\text{-O}$); 89.2 (Me-C-N=C); 160.4 (C=N); 170.8 (CO_2); 171.6 (CO_2).

3.9.2. SÍNTESIS DEL 4-ETOXICARBONIL-5-(N-METIL-O-ETIL)GLICH-4,5-DIMETH-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZOL (**25d**).



Método operatorio.

En un matraz provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se colocan 1 g (2.55 mmol) de **25a** y 1.61 g (12.75 mmol) de ácido oxálico dihidratado, disueltos en la mezcla de 16 mL de THF y 4 mL de agua. La masa de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, pasadas las cuales se trasvasa a un embudo de decantación. Se extrae a pH ácido con cloroformo y este extracto se desecha. Se cambia el pH de la fase acuosa por adición de hidróxido amónico al 2% en agua hasta alcanzar un pH de 12 y se extrae con tres porciones de 20 mL de cloroformo. Tras lavar las fases orgánicas extraídas a pH básico, éstas se dejan secar sobre sulfato magnésico anhidro con agitación durante media hora. La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce al aislamiento de 0.627 g de un sólido cristalino, cuyo análisis por IR, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$, permite identificarlo como un

único racemato del 4-etoxicarbonil-5-(*N*-metil-*O*-etil)glicil-4,5-dimetil-2-metiltio-4,5-dihidro-oxazol (**25d**).

4-Etoxicarbonil-5-(*N*-metil-*O*-etil)glicil-4,5-dimetil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol (25d**)**

(sólido blanco, P.F.(*n*-hexano/acetato de etilo)= 51-52°C, 0.627 g, Rto.:74%).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3430 (N-H); 2980, 2950, 2910, 2890 (C-H alifáticos); 1730 (CO₂); 1680 (CO₂); 1600 (C=N); 1445, 1390 (CH₂,CH₃).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 1.29 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.31 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.37 (s, 3H, CH₃-C-N=C ó CH₃-C-O); 1.38 (s, 3H, CH₃-C-N=C ó CH₃-C-O); 2.38 (s, 3H, CH₃-N); 2.93 (s, 3H, SMe); 3.74 (s, 1H, CH); 4.15 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.18 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.19 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.27 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.42 (sa, 1H, NH).

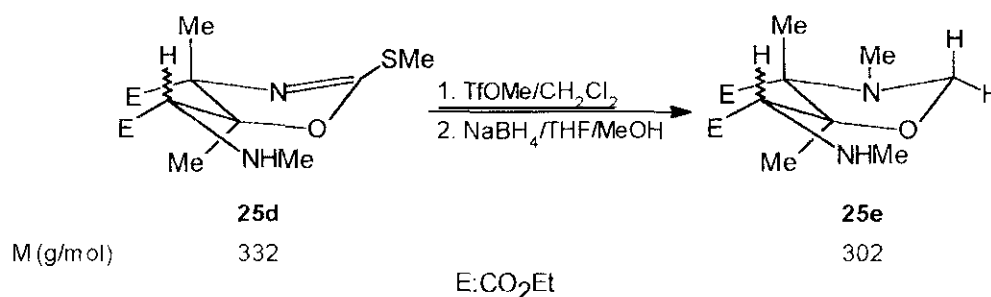
¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 13.8 (c, ¹J= 127.0 Hz, CH₃CH₃); 14.0 (c, ¹J= 127.1 Hz, CH₃CH₂); 14.0 (c, ¹J= 141.8, SMe); 21.7 (c, ¹J= 129.5 Hz, CH₃-C-N); 23.5 (c, ¹J= 129.4, CH₃-C-O); 37.2 (c, ¹J= 138.5 Hz, CH₃-N); 61.2 (t, ¹J= 148.2 Hz, CH₂CH₃); 61.5 (t, ¹J= 148.2 Hz, CH₂CH₃); 64.6 (s, C-N=C); 69.2 (d, ¹J= 143.2 Hz, CH); 71.7 (s, C-O); 155.0 (s, C=N); 169.1 (CO₂); 175.5 (CO₂).

Análisis calculado para C₁₄H₂₄N₂O₅S: C, 50.60; H, 7.23; N, 8.43.

Encontrado: C, 50.72; H, 7.31; N, 8.28.

3.9.3. SÍNTESIS DE 4-ETOXICARBONIL-5-(*N*-METIL-*O*-ETIL)GLICIL-3,4,5-TRIMETILOXAZOLIDINA (25e**).**

Se lleva a cabo mediante metilación con triflato de metilo y posterior reducción con borohidruro sódico de la oxazolina **25d**⁷⁸.



El método operatorio se describe en el apartado 3.9.1. de esta Memoria. A partir de 0.88 g (2.66 mmol) de **25d** disueltos en 33 mL de cloruro de metileno anhidro, 0.87 g (5.32 mmol) de triflato de metilo, 0.201 g (5.32 mmol) de borohidruro sódico disuelto en 12 mL de

THF anhidro y 3 mL de metanol anhidro, se obtiene un crudo de reacción con un peso de 0.402 g. Su análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 50:50, v/v) revela la presencia de un sólo producto, que se identifica como un único racemato de 4-etoxicarbonil-5-(*N*-metil-*O*-etil)glicil-3,4,5-trimetiloxazolidina (**25e**), por sus espectros IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

4-Etoxicarbonil-5-(*N*-metil-*O*-etil)glicil-3,4,5-trimetiloxazolidina (25e**)** (aceite incoloro, 0.402 g, Rto.:50%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3500 (N-H); 2980, 2900, 2880, 2840 (C-H alifáticos); 2800, 2700 (N-CH₂-O); 1740 (CO₂).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 1.18, 1.25 (2s, 3H cada uno, CH₃-C-O y/o CH₃-C-N, intercambiables); 1.30 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.31 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₃); 2.21 (s, 3H, CH₃N); 2.24 (s, 3H, CH₃N); 2.95 (s, 1H, CH); 2.94 (d, 1H, ²J= -9.3 Hz, N-CH₂-O); 3.53 (d, 1H, ²J= -9.3 Hz, N-CH₂-O); 4.18 (s, 1H, NH); 4.24 (c, 2H, ³J= 7.2 Hz, CH₂CH₃); 4.19 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.27 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 8.0 (Me-C-N); 13.96 (CH₃CH₃); 14.00 (CH₃CH₂); 20.2 (Me-C-O); 37.2 (NMe); 40.3 (NMe); 60.8 (CH₂CH₃); 61.2 (CH₂CH₃); 70.4 (Me-C-N); 71.2 (CH); 71.5 (Me-C-O); 71.8 (N-CH₂-O); 169.4 (CO₂); 171.8 (CO₂).

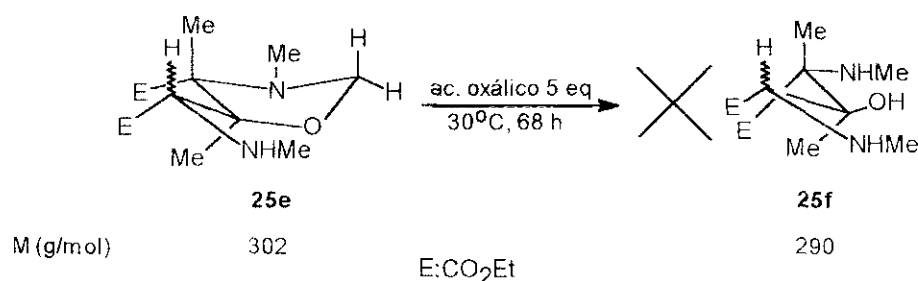
Análisis calculado para C₁₄H₂₆N₂O₅: C, 55.63; H, 8.61; N, 9.27.

Encontrado: C, 55.81; H, 8.69; N, 9.24.

3.9.4. ENSAYOS DE HIDRÓLISIS DE 4-ETOXICARBONIL-5-(*N*-METIL-*O*-ETIL)GLICIL-3,4,5-TRIMETILOXAZOLIDINA (**25e**).

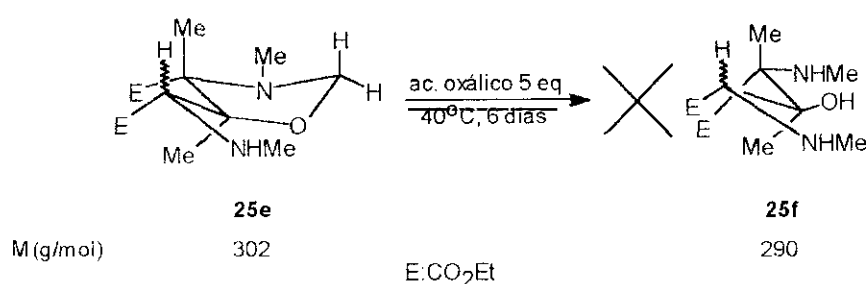
Se han llevado a cabo dos ensayos de hidrólisis en medio ácido, en presencia de cinco equivalentes de ácido oxálico⁷⁸.

Ensayo 1. Hidrólisis de (4*S*,5*R*,6*R*;4*R*,5*S*,6*S*)-4-etoxicarbonil-5-(*N*-metil-*O*-etil)-glicil-3,4,5-trimetiloxazolidina (**25e**) (30°C, 68 horas).



El método operatorio se describe en el apartado 3.9.2. de esta Memoria. A partir de 0.100 g (0.331 mmol) de **25e** y 0.210 g (1.655 mmol) de ácido oxálico dihidratado, disueltos en 1.3 mL de THF y 1.3 mL de agua, a 30°C durante 68 horas; se obtiene un crudo de 0.020 g. Su análisis por ¹H-RMN revela que se recupera parte del producto de partida (**25e**), exclusivamente. Extracciones posteriores de la fase acuosa a pH ácido no logran obtener masa alguna adicional.

Ensayo 2. Hidrólisis de 4-etoxicarbonil-5-(*N*-metil-*O*-etil)glicil-3,4,5-trimetiloxazolidina (**25e**) (40°C, 6 días).



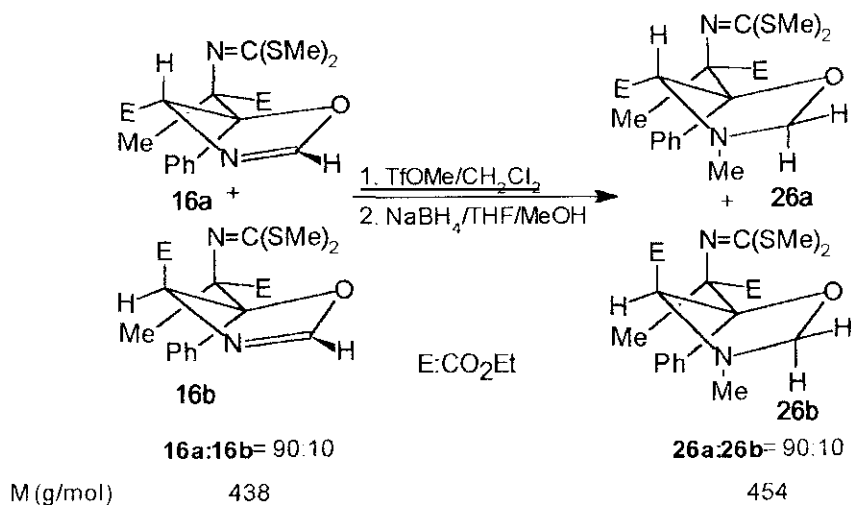
El método operatorio se describe en el apartado 3.9.2. de esta Memoria. A partir de 0.100 g (0.331 mmol) de **25e** y 0.210 g (1.655 mmol) de ácido oxálico dihidratado, disueltos en 1.3 mL de THF y 1.3 mL de agua, a 40°C durante seis días; se obtienen 0 g de crudo. Extracciones a pH ácido de la fase acuosa no permiten obtener masa alguna.

3.10. SÍNTESIS DE 2,4-BIS(METILAMINO)-3-FENIL-3-HIDROXI-2-METILGLUTARATO DE DIETILO (**26i**).

La síntesis de **26i** en forma de sus dos monolactamas **25g** y **25h**, se llevó a cabo mediante la repetición de la secuencia *N*-metilación/reducción/hidrólisis ácida, según el método que describe Meyers *et al.*⁷⁸ para la obtención de aldehídos a partir de 4,5-dihidrooxazoles 2-sustituídos.

3.10.1. SÍNTESIS DE (4R,5R,6S;4S,5S,6R) Y (4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-{*N*-[BIS-(METIL-TIO)METHLEN]-*O*-ETH]}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-FENIL-3-METHOXAZOLIDINAS (**26a** y **26b**)

Se lleva a cabo mediante metilación con triflato de metilo y posterior reducción con borohidruro sódico de las oxazolidinas **16a** y **16b**⁷⁸.



El método operatorio se describe en el apartado 3.9.1. de esta Memoria. A partir de 2.33 g (5.32 mmol) de **16a** y **16b** (90:10), disueltos en 66 mL de cloruro de metileno anhidro, 1.74 g (10.64 mmol) de triflato de metilo, 0.402 g (10.64 mmol) de borohidruro sódico disueltos en 24 mL de THF anhidro y 6 mL de metanol anhidro, se obtienen 2.79 g de un crudo en forma de aceite. Su análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 50:50, v/v) muestra la presencia de un producto muy mayoritario. La purificación del crudo en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo, 50:50, v/v) permite el aislamiento de una fracción de 2.02 g que se identifica mediante sus espectros de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN como la mezcla de racematos (4*R*,5*R*,6*S*;4*S*,5*S*,6*R*) y (4*S*,5*R*,6*S*;4*R*,5*S*,6*R*) de 5-*N*-[bis(metilthio)metileno]-(*O*-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-fenil-3-metiloxazolidina (**26a** y **26b**) en proporciones 90:10 respectivamente.

(4*R*,5*R*,6*S*;4*S*,5*S*,6*R*)-5-*N*-[Bis(metilthio)metileno]-*O*-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-fenil-3-metiloxazolidina (26a**) (aceite incoloro, 1.818 g, Rto.:84%).**

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3025 (C-H Ph); 2980, 2930, 2900, 2850 (C-H alifáticos); 2820, 2740 (O-CH₂-N); 1725 (O-C=O); 1580 (C=N); 900, 750, 700 (C-H Ph).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 0.86 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂), 1.28 (s, 3H, Me-C-N=C); 1.31 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂), 2.35 (s, 3H, Me-N); 2.51 (s, 3H, SMe); 2.60 (s, 3H, SMe); 3.72 (c, 2H, ³J= 7.2 Hz, CH₂CH₃); 4.10 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.19 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.54 (s, 1H, CH); 4.70 (s, 2H, N-CH₂-O); 7.20-7.22 (m, 3H, Ph); 7.52-7.72 (m, 2H, Ph).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 13.5 (c, ¹J= 126.1 Hz, CH₃CH₂); 13.9 (c, ¹J= 122.2 Hz, CH₃CH₂); 15.6 (c, ¹J= 140.2 Hz, SMe); 16.8 (c, ¹J= 141.1 Hz, SMe); 19.4 (c, ¹J= 129.2 Hz, Me-C-N=C); 33.6 (c, ¹J= 133.2 Hz, Me-N); 59.9 (t, ¹J= 146.2 Hz, CH₂CH₃); 61.1 (t, ¹J=

El método operatorio se describe en el apartado 3.9.2. de esta Memoria. A partir de 1.158 g (2.55 mmol) de **26a** y **26b** (90:10) disueltos en 16 mL de THF y 4 mL de agua y 1.61 g (12.75 mmol) de ácido oxálico dihidratado, se obtiene un crudo de 0.864 g. Su análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 50:50, v/v) revela la presencia de un sólo producto que se identifica como la mezcla de racematos diastereoméricos (4S,5R,6R,4R,5S,6S) y (4S,5R,6S,4R,5S,6R), **26e** y **26f** respectivamente, en proporciones 90:10, por sus espectros IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

(4S,5R,6R;4R,5S,6S)-4-Etoxicarbonil-5-fenil-5-(N-metil-O-etil)glicil-4-metil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol (26e) (aceite incoloro, 0.778 g, Rto.:86%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3450 (N-H); 2980, 2910, 2880, 2860 (C-H alifáticos); 1750 (O-C=O); 1600 (C=N); 1450 (C=C Ph); 760, 710 (C-H Ph).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 0.92 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.05 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.32 (s, 3H, Me-C-N=C); 2.42 (s, 3H, Me-N); 3.03 (s, 3H, SMe); 4.01 (c, 2H, ³J= 7.2 Hz, CH₂CH₃); 3.92 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.07 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.44 (s, 1H, CH); 4.91 (s, 1H, NH); 7.24-7.34 (m, 3H, Ph); 7.48-7.50 (m, 2H, Ph).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 13.47 (CH₃CH₂); 13.52 (CH₃CH₂); 14.1 (SMe); 21.2 (Me-C-N=C); 36.8 (Me-N); 61.0 (2 CH₂CH₃); 66.4 (Me-C-N=C); 67.3 (CH); 75.2 (Ph-C-O); 126.7 (C_{para} Ph); 127.2 (C_{orto} y C_{meta} Ph); 140.2 (C_{ipso} Ph); 156.5 (C=N); 168.4 (CO₂); 174.0 (CO₂).

(4S,5R,6S;4R,5S,6R)-4-Etoxicarbonil-5-fenil-5-(N-metil-O-etil)glicil-4-metil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol (26f) (aceite incoloro, 0.086 g, Rto.:86%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: ver IR de **26e**.

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 0.79 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.10 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.30 (s, 3H, Me-C-N=C); 2.37 (s, 3H, Me-N); 3.02 (s, 3H, SMe); 3.86-4.12 (m, 4H, 2 CH₂CH₃); 4.43 (s, 1H, CH); 4.96 (s, 1H, NH); 7.29-7.38 (m, 3H, Ph); 7.48-7.50 (m, 2H, Ph).

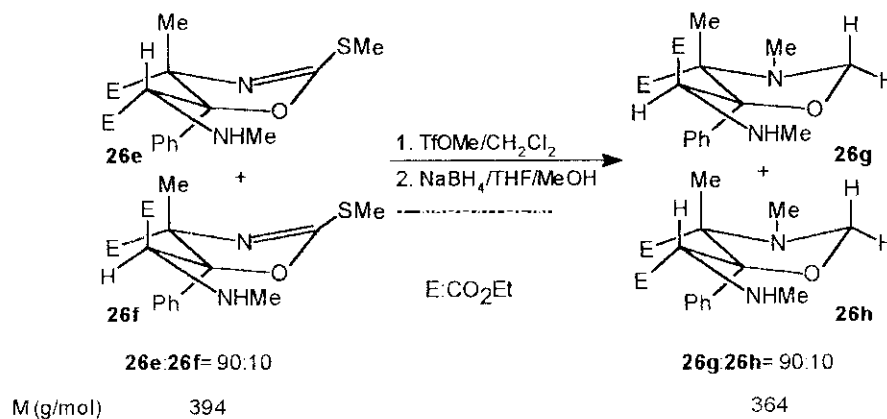
Las señales de ¹³C no se pudieron asignar inequívocamente en el espectro de ¹³C-RMN de la mezcla.

Análisis calculado para C₁₀H₂₆N₂O₅S (**26e** y **26f**): C, 57.87; H, 6.60; N, 7.11.

Encontrado: C, 57.72; H, 6.71; N, 7.24.

3.10.3. SÍNTESIS DE (4S,5R,6R;4R,5S,6S) Y (4S,5R,6S;4R,5S,6R) 4-ETOXICARBONIL-5-FENIL-5-(N-METIL-O-ETIL)GLICIL-3,4-DIMETILOXAZOLIDINAS (26g y 26h).

Se lleva a cabo mediante metilación con triflato de metilo y posterior reducción con borohidruro sódico, de las oxazolinas **26e** y **26f**.



El método operatorio se describe en el apartado 3.9.1. de esta Memoria. A partir de 1 g (2.65 mmol) de **26e** y **26f** (90:10) disuelto en 33 mL de cloruro de metileno anhidro, 0.832 g (5.07 mmol) de triflato de metilo y 0.191 g (5.07 mmol) de borohidruro sódico disueltos en 10 mL de THF y 2.7 mL de metanol anhidro, se obtienen 0.740 g de crudo. Su análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 90:10, v/v) revela la presencia de un producto muy mayoritario. Los espectros IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN del crudo permiten identificar la mezcla de los racematos **26g** y **26h** en proporción 90:10. La purificación del producto se lleva a cabo haciendo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco por una disolución del crudo en cloruro de metileno seco, lo que conduce al aislamiento por filtración de un sólido blanco de 0.668 g, que se identifica por sus espectros IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN como el clorhidrato de (4S,5R,6R;4R,5S,6S)-4-etoxicarbonil-5-fenil-5-(*N*-metil-*O*-etil)glicil-3,4-dimetiloxazolidina (**26g**).

(4S,5R,6R;4R,5S,6S)-4-Etoxicarbonil-5-fenil-5-(*N*-metil-*O*-etil)glicil-3,4-dimetiloxazolidina (26g**).**

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3480 (N-H); 2980, 2900, 2880, 2840 (C-H alifáticos); 2700 (N-CH₂-O); 1745 (O-C=O); 900, 760, 710 (C-H Ph).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 0.79 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.02 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.31 (s, 3H, Me-C-N); 2.27 (s, 3H, Me-N); 2.31 (s, 3H, Me-N); 3.16 (d, 1H, ²J= -9.15 Hz, N-CH₂-O); 3.62 (d, 1H, ²J= -9.15 Hz, N-CH₂-O); 3.64 (s, 1H, CH); 3.82 (cd, 1H,

$^3J = 7.2$ Hz, $^2J = -11.1$ Hz, CH_2CH_3); 3.89 (cd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = -11.1$ Hz, CH_2CH_3); 3.90 (cd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.06 (cd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.94 (s, 1H, NH); 7.24-7.29 (m, 3H, Ph); 7.44-7.51 (m, 2H, Ph).

^{13}C -RMN(CDCl_3/TMS), δ (ppm): 8.1 (c, $^1J = 127.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C-N}$); 13.3 (c, $^1J = 127.8$ Hz, CH_3CH_2); 13.6 (c, $^1J = 126.8$ Hz, CH_3CH_2); 37.3 (c, $^1J = 135.0$ Hz, NMe); 40.4 (c, $^1J = 133.9$ Hz, NMe); 60.3 (t, $^1J = 147.0$ Hz, CH_2CH_3); 60.7 (t, $^1J = 148.0$ Hz, CH_2CH_3); 69.5 (d, $^1J = 134.9$ Hz, CH); 71.1 (s, Me-C-N); 71.5 (t, $^1J = 141.5$ Hz, N- $\text{CH}_2\text{-O}$); 75.6 (s, Ph-C-O); 127.4 (d, $^1J = 161.0$ Hz, C_{para} Ph); 128.4 (d, $^1J = 162.1$ Hz, C_{meta} Ph); 128.7 (d, $^1J = 161.0$ Hz, C_{orto} Ph); 137.8 (s, C_{ipso} Ph); 168.8 (s, CO_2); 170.4 (s, CO_2).

(4S,5R,6S;4R,5S,6R)-4-Etoxicarbonil-5-fenil-5-(N-metil-O-etil)glicil-3,4-dimetiloxazolidina (26h).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: ver IR de 26g.

^1H -RMN(CDCl_3/TMS), δ (ppm) (señales clave): 1.32 (s, 3H, Me-C-N); 2.32 (s, 3H, Me-N); 2.29 (s, 3H, Me-N); 3.13 (d, 1H, $^2J = 9.1$ Hz, N- $\text{CH}_2\text{-O}$).

No se pudieron asignar inequívocamente las señales de ^{13}C a partir del espectro de ^{13}C -RMN de la mezcla de 26g y 26h.

Clorhidrato de (4S,5R,6R;4R,5S,6S)-4-etoxicarbonil-5-fenil-5-(N-metil-O-etil)glicil-3,4-dimetiloxazolidina (26g) (sólido blanco, P.F. (CH_2Cl_2) = 60-61°C, 0.668 g, Rto.: 70%).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3500 (N-H), 2980, 2920, 2850 (CH_3CH_2); 2790, 2700 (N- $\text{CH}_2\text{-O}$); 1750 (O-C=O); 1730 (O-C=O); 910, 760, 710 (C-H Ph).

^1H -RMN($\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$), δ (ppm): 0.77 (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_3CH_2); 0.93 (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.34 (s, 3H, Me-C-N); 2.23 (s, 3H, Me-N); 2.30 (s, 3H, Me-N); 3.23 (d, 1H, $^2J = -9.45$ Hz, N- $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.60 (d, 1H, $^2J = -9.45$ Hz, N- $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.80 (cd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = -11.1$ Hz, CH_2CH_3); 3.86 (cd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = -11.1$ Hz, CH_2CH_3); 3.88 (s, 1H, CH); 3.85 (cd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.00 (cd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = -10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.89 (sa, 2H, NH_2^+); 7.27-7.31 (m, 3H, Ph); 7.48-7.52 (m, 2H, Ph).

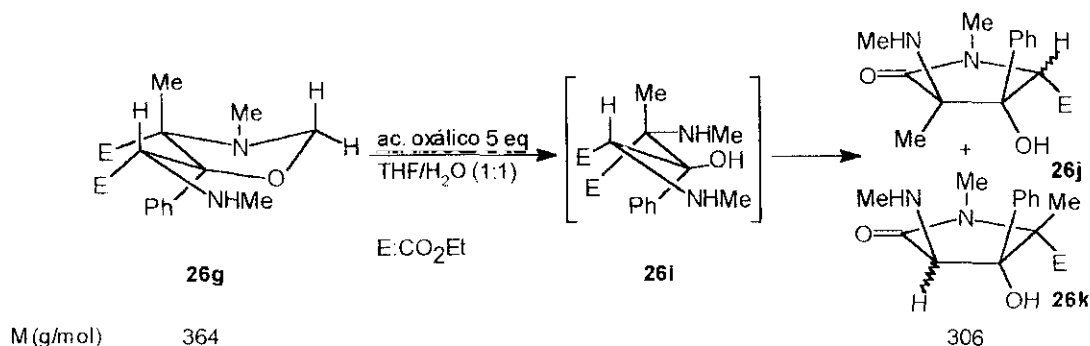
^{13}C -RMN($\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$), δ (ppm): 8.3 ($\text{CH}_3\text{-C-N}$); 13.8 (CH_3CH_2); 13.9 (CH_3CH_2); 37.8 (NMe); 40.7 (NMe); 62.0 (CH_2CH_3); 62.4 (CH_2CH_3); 69.7 (CH); 72.1 (N- $\text{CH}_2\text{-O}$); 72.5 (Me-C-N); 77.5 (Ph-C-O); 128.1, 128.8 (C_{orto} , C_{meta} Ph, intercambiables); 129.1 (C_{para} Ph); 139.3 (C_{ipso} Ph); 171.6 (CO_2); 172.7 (CO_2).

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5$: C, 53.02; H, 6.74; N, 6.51.

Encontrado: C, 53.13; H, 6.82; N, 6.56.

3.10.4. HIDRÓLISIS DE (4S,5R,6R;4R,5S,6S)-4-ETOXICARBONIL-5-FENIL-5-(N-METIL-O-ETIL)GLICIL-3,4-DIMETILOXAZOLIDINA (26g).

Se lleva a cabo mediante hidrólisis en medio ácido de **26g**, en presencia de cinco equivalentes de ácido oxálico⁷⁸.



El método operatorio se describe en el apartado 3.9.2. de esta Memoria, con las siguientes variaciones: proporción de THF:H₂O= 1:1, tiempo de reacción= 64 h, temperatura de reacción= 55°C. A partir de 0.500 g (1.16 mmol) del clorhidrato de **26g** disueltos en 5 mL de THF y 5 mL de agua y 0.731 (5.80 mmol) de ácido oxálico dihidratado, se obtiene un crudo de peso 0.263 g. Su análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 80:20, v/v) revela la presencia de un único producto. El análisis por ¹H-RMN y ¹³C-RMN permite identificar dos racematos isómeros entre sí: 2,*N*-dimetil-4-etoxicarbonil-3-fenil-3-hidroxi-2-metilamino-4-butanolactama (**26j**) (0.168 g, Rto. espectroscópico: 47%) y 4,*N*-dimetil-4-etoxicarbonil-3-fenil-3-hidroxi-2-metilamino-4-butanolactama (**26k**) (0.095g, Rto. espectroscópico: 27%).

4-Etoxicarbonil-3-fenil-3-hidroxi-2,*N*-dimetil-2-metilamino-4-butanolactama (26j) (Rto.:47%).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 1.10 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.31 (s, 3H, Me-C-N); 2.16 (s, 3H, NMe); 3.01 (s, 3H, NMe); 4.12 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.18 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.96 (s, 1H, CH); 7.32-7.41 (m, 3H, Ph); 7.56-7.59 (m, 2H, Ph).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 12.8 (Me-C-N); 13.8 (CH₃CH₂); 29.0 (Me-N); 29.4 (Me-N); 61.5 (CH₂CH₃); 66.5 (Me-C-N); 67.0 (CH); 81.8 (Ph-C-OH); 126.6 (C_{para} Ph); 127.9 (C_{orto} y C_{meta} Ph); 137.6 (C_{ipso} Ph); 169.0 (O-C=O); 174.5 (N-C=O).

Espectro bidimensional de correlación heteronuclear (HETCOR).

$^{13}\text{C}-^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 12.8-1.31; 13.8-1.10; 29.0-3.01; 29.4-2.16; 61.5-4.12, 4.18; 67.0-4.96.

4-Etoxicarbonil-3-fenil-3-hidroxi-4,N-dimetil-2-metilamino-4-butanolactama (26k)
(Rto.:27%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 0.98 (s, 3H, **Me-C-N**); 1.34 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2 \text{ Hz}$, CH_3CH_2); 2.51 (s, 3H, **NMe**); 2.77 (s, 3H, **NMe**); 3.90 (s, 1H, **CH**); 4.26 (2cd, 2H, $^3\text{J}= 7.2 \text{ Hz}$, $^2\text{J}= -10.8 \text{ Hz}$, CH_2CH_3); 4.35 (2cd, 2H, $^3\text{J}= 7.2 \text{ Hz}$, $^2\text{J}= -10.8 \text{ Hz}$, CH_2CH_3); 7.30-7.40 (m, 3H, **Ph**); 7.45-7.50 (m, 2H, **Ph**).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 14.0 (CH_3CH_2); 17.25 (**Me-C-N**); 25.9 (**NMe**); 35.4 (**NMe**); 61.9 (CH_2CH_3); 68.3 (**CH**); 70.8 (**Me-C-N**); 83.1 (**Ph-C-OH**); 126.1 (C_{para} **Ph**); 127.9 (C_{orto} y C_{meta} **Ph**); 137.8 (C_{ipso}); 168.8 (**O-C=O**); 174.5 (**N-C=O**).

Espectro bidimensional de correlación heteronuclear (HETCOR).

$^{13}\text{C}-^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$: 14.0-1.34; 17.2-0.98; 25.9-2.77; 35.4-2.51; 61.9-4.26,4.35; 68.3-3.90.

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (**26j** y **26k**): C, 62.74; H, 7.19; N, 9.15.

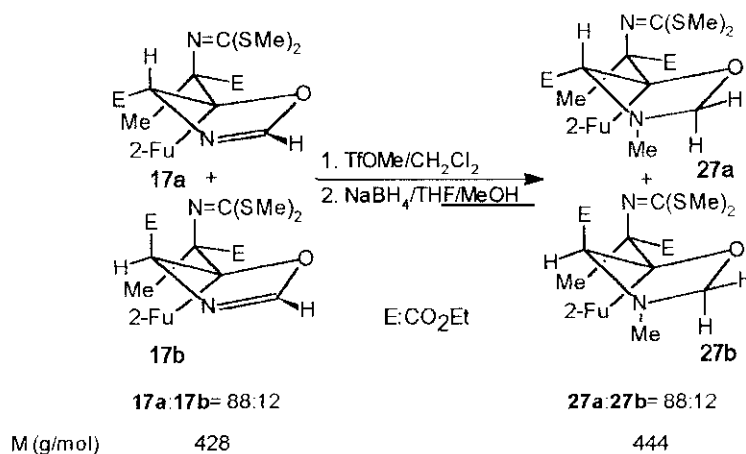
Encontrado: C, 62.85; H, 7.13; N, 9.22.

3.11. SÍNTESIS DEL 2-AMINO-3-(2-FURIL)-3-HIDROXI-2-METIL-4-METILAMINOGLUTARATO DE DIETILO (27i).

La síntesis de **27i** en forma de la 2-metiltiooxazolona **27d**, se ha llevado a cabo mediante la secuencia de reacciones *N*-metilación/reducción/hidrólisis ácida, según el método que describe Meyers *et al.*⁷⁸ para la obtención de aldehídos a partir de 4,5-dihidrooxazoles 2-sustituídos.

3.11.1. SÍNTESIS DE (4R,5R,6S;4S,5S,6R) Y (4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-{*N*-[BIS-(METILTIO)METILÉN]-*O*-ETIL}ALANIL-4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-3-METILOXAZOLIDINAS (27a y 27b).

Se lleva a cabo mediante metilación con triflato de metilo y posterior reducción con borohidruro sódico de las oxazolinas **17a** y **17b**⁷⁸.



El método operatorio se describe en el apartado 3.9.1. de esta Memoria. A partir de 2.276 g (5.32 mmol) de **17a** y **17b** (88:12), disueltos en 66 mL de cloruro de metileno anhidro, 1.74 g (10.64 mmol) de triflato de metilo, 0.402 g (10.64 mmol) de borohidruro sódico disueltos en 24 mL de THF y 6 mL de metanol anhidro, se obtienen 1.910 g de un crudo en forma de aceite. Su análisis por cromatografía en capa, fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 50:50, v/v) revela la presencia de un producto muy mayoritario. La purificación del crudo en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo, 50:50, v/v) permite el aislamiento de dos fracciones que se identifican en orden de elución como (4R,5R,6S;4S,5S,6R)-5-{*N*-[bis(metiltio)metilen]-*O*-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-(2-furil)-3-metiloxazolidina (**27a**) (1.496 g) y (4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-{*N*-[bis(metiltio)metilen]-*O*-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-(2-furil)-3-metiloxazolidina (**27b**) (0.204 g).

(4R,5R,6S;4S,5S,6R)-5-{*N*-[Bis(metiltio)metilen]-*O*-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-(2-furil)-3-metiloxazolidina (27a**)** (aceite incoloro, 1.496 g, Rto.: 72%).

IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3130, 3110 (C-H furilo); 2980, 2920 (CH₃, CH₂); 2800, 2730 (N-CH₂-O); 1725 (O-C=O); 1580 (C=N); 990, 740 (C-H furilo).

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 1.09 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.18 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.49 (s, 3H, Me-C-N); 2.33 (s, 3H, NMe); 2.48 (s, 3H, SMe); 2.49 (s, 3H, SMe); 3.91 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.5 Hz, CH₂CH₃); 3.96 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.5 Hz, CH₂CH₃); 4.04 (c, 2H, ³J= 7.2 Hz, CH₂CH₃); 4.40 (s, 1H, CH); 4.42 (d, 1H, ²J= -2.1 Hz, N-CH₂-O); 4.79 (d, 1H, ²J= -2.1 Hz, N-CH₂-O); 6.31 (dd, 1H, ³J= 1.5 Hz, ⁴J= 3.3 Hz, H4 furilo); 6.43 (dd, 1H, ³J= 3.3 Hz, ⁴J= 0.9 Hz, H3 furilo); 7.31 (dd, 1H, ³J= 1.5 Hz, ⁴J= 0.9 Hz, H5 furilo).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 13.7 (CH₃CH₂); 13.8 (CH₃CH₂); 15.4 (SMe); 16.5 (SMe); 18.6 (Me-C-N); 35.5 (NMe); 60.5 (CH₂CH₃); 61.0 (CH₂CH₃); 70.3 (CH); 72.6 (Me-C-N=C);

87.9 (N-CH₂-O); 90.7 (2-Fu-C-O); 109.4 (C4 furilo); 110.0 (C3 furilo); 141.3 (C5 furilo); 152.3 (C2 furilo); 159.8 (C=N); 170.2 (CO₂); 170.8 (CO₂).

(4S,5R,6S;4R,5S,6R)-5-{N-[Bis(metiltio)metilen]-O-etil}alanil-4-etoxicarbonil-5-(2-furil)-3-metiloxazolidina (27b) (aceite incoloro, 0.204 g, Rto.:72%)

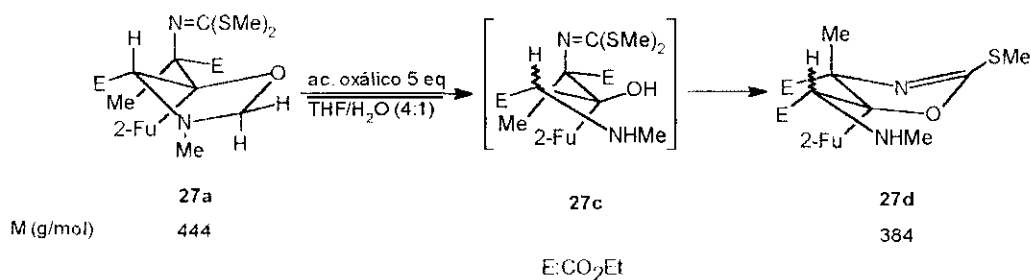
IR(film), $\nu(\text{cm}^{-1})$: ver IR de 27a.

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 1.14 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.20 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.64 (s, 3H, Me-C-N=C); 2.37 (s, 3H, NMe); 2.44 (s, 3H, SMe); 2.53 (s, 3H, SMe); 3.97 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.02 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.06 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.17 (cd, 1H, ³J= 7.2 Hz, ²J= -10.8 Hz, CH₂CH₃); 4.32 (s, 1H, CH); 4.50 (d, 1H ²J= -2.7 Hz, N-CH₂-O); 4.86 (d, 1H ²J= -2.7 Hz, N-CH₂-O); 6.31 (dd, 1H, ³J= 3.3 Hz, ³J= 1.8 Hz, H4 furilo); 6.44 (dd, 1H, ³J= 3.3 Hz, ⁴J= 0.6 Hz, H3 furilo); 7.25 (dd, 1H, ³J= 1.8 Hz, ⁴J= 0.6 Hz, H5 furilo).

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 13.5 (CH₃CH₂); 13.7 (CH₃CH₂); 15.4 (SMe); 16.5 (SMe); 18.0 (Me-C-N=C); 60.7 (CH₂CH₃); 61.1 (CH₂CH₃); 71.1 (CH); 73.1 (Me-C-N=C); 88.2 (N-CH₂-O); 90.7 (2-Fu-C-O); 109.0 (C4 furilo); 110.1 (C3 furilo); 141.1 (C5 furilo); 152.7 (C2 furilo); 159.9 (C=N); 170.0 (CO₂); 171.0 (CO₂).

3.11.2. SÍNTESIS DE 4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-5-(N-METIL-O-ETIL)GLICIL-4-METIL-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZOL (27d).

Se lleva a cabo mediante la hidrólisis en medio ácido de 27a, en presencia de 5 equivalentes de ácido oxálico⁷⁸.



El método operatorio se describe en el apartado 3.9.2. de esta Memoria. A partir de 1.132 g (2.55 mmol) de 27a disueltos en 16 mL de THF y 4 mL de agua, y 1.61 g (12.75 mmol) de ácido oxálico dihidratado, se obtiene un crudo de peso 0.891 g. Su análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 50:50, v/v) revela la presencia de un sólo producto que se identifica como un único racemato de 4-etoxicarbonil-5-(2-furil)

-5-(*N*-metil-*O*-etil)glicil-4-metil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol (**27d**), por sus espectros IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

4-Etoxicarbonil-5-(2-furil)-5-(*N*-metil-*O*-etil)glicil-4-metil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol (27d**)** (sólido incoloro, P.F.(*n*-hexano/ CH_2Cl_2)= 42-43°C, 0.891 g, Rto.:91%).

IR(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3500-3400 (N-H); 3110, 3000 (C-H furil); 2970, 2920 (CH_3 , CH_2); 1750 (O-C=O); 1585 (C=N); 740 (C-H furil).

^1H -RMN(CDCl_3/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 1.04 (t, 3H, $^3\text{J}=7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.14 (t, 3H, $^3\text{J}=7.2$ Hz, CH_3CH_2); 1.40 (s, 3H, Me-C-N); 2.40 (s, 3H, NMe); 3.03 (s, 3H, SMe); 4.08 (c, 2H, $^3\text{J}=7.2$ Hz, CH_2CH_3); 3.98 (cd, 1H, $^3\text{J}=7.2$ Hz, $^2\text{J}=-10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.10 (cd, 1H, $^3\text{J}=7.2$ Hz, $^2\text{J}=-10.8$ Hz, CH_2CH_3); 4.53 (s, 1H, CH); 4.65 (sa, 1H, NH); 6.32 (dd, 1H, $^3\text{J}=3.3$ Hz, $^4\text{J}=1.2$ Hz, H3 furilo); 6.34 (dd, 1H, $^3\text{J}=1.5$ Hz, $^3\text{J}=3.3$ Hz, H4 furilo); 7.25 (dd, 1H, $^3\text{J}=1.5$ Hz, $^4\text{J}=1.2$ Hz, H5 furilo).

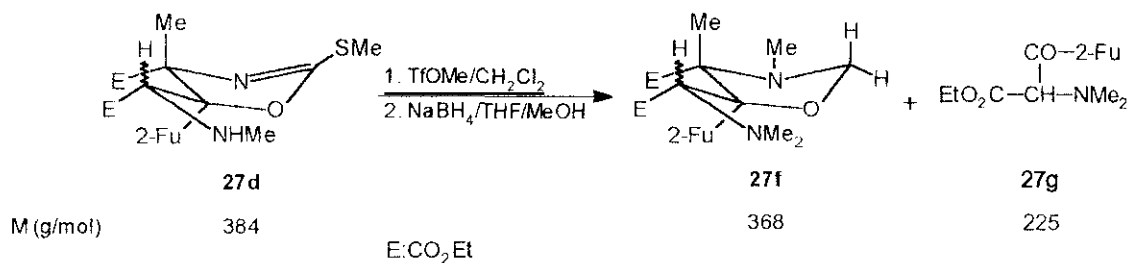
^{13}C -RMN(CDCl_3/TMS), $\delta(\text{ppm})$: 13.6 (CH_3CH_2); 13.7 (CH_3CH_2); 14.1 (SMe); 20.2 (Me-C-N); 36.8 (NMe); 61.2 (CH_2CH_3); 65.3 (CH_2CH_3); 66.7 (Me-C-N=C); 73.8 (2-Fu-C-O); 75.3 (CH); 108.3 (C4 furilo); 110.3 (C3 furilo); 142.0 (C5 furilo); 153.3 (C2 furilo); 157.0 (C=N); 167.7 (CO_2); 173.7 (CO_2).

3.11.3. ENSAYOS DE METILACIÓN DE 4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-5-(*N*-METIL-*O*-ETIL)GLICIL-4-METIL-2-METILTIO-4,5-DIHIROOXAZOL (**27d**).

Se han llevado a cabo tres ensayos de metilación con triflato de metilo y posterior reducción con borohidruro sódico de **27d**, siguiendo los métodos descritos en la bibliografía.

Ensayo 1. Metilación con triflato de metilo (2 eq) y reducción con borohidruro sódico (2 eq) de **27d**.

Se ha realizado según el método descrito por Meyers *et al.*⁷⁸.



El método operatorio se describe en el apartado 3.9.1. de esta Memoria. A partir de 0.550 g (1.43 mmol) de **27d**, disueltos en 18 mL de cloruro de metileno anhidro, 0.470 g (2.86

mmol) de triflato de metilo. 0.108 g (2.86 mmol) de borohidruro sódico disueltos en 6.2 mL de THF anhidro y 1.5 mL de metanol anhidro, se aislan 0.250 g de un crudo, cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 60:40, v/v) muestra la presencia de dos productos. La purificación del crudo en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo, 60:40, v/v) conduce al aislamiento de dos fracciones de pesos (en orden de elución) 0.070 g y 0.130 g. El análisis por sus espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, permite observar que la primera fracción (0.070 g) está formada por un 51% de **27d** y un 49% de 4-etoxicarbonil-5-(2-furil)-5-(*N,N*-dimetil-*O*-etil)glicil-3,4-dimetiloxazolidina (**27f**); y la segunda fracción (0.130 g) está constituida exclusivamente por el 2-(2-furoil)-*N,N*-dimetilglicinato de etilo (**27g**).

4-Etoxicarbonil-5-(2-furil)-5-(*N,N*-dimetil-*O*-etil)glicil-3,4-dimetiloxazolidina (27f**)** (0.041 g, Rto.:7%).

^1H -RMN(CDCl₃/TMS), δ (ppm): 1.07 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH₃CH₂); 1.13 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH₃CH₂); 1.64 (s, 3H, **Me-C-N**); 2.38 (s, 3H, **NMe**); 2.45 (s, 6H, **N(Me)₂**); 3.77 (c, 2H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH₂CH₃); 3.91 (s, 1H, **CH**); 3.93 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -10.8$ Hz, CH₂CH₃); 4.04 (cd, 1H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, $^2\text{J}= -10.8$ Hz, CH₂CH₃); 4.72 (d, 1H, $^3\text{J}= -1.2$ Hz, N-CH₂-O); 4.93 (d, 1H, $^2\text{J}= -1.2$ Hz, N-CH₂-O); 6.25 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.3$ Hz, $^4\text{J}= 1.2$ Hz, **H3 furilo**); 6.26 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.3$ Hz, $^4\text{J}= 1.2$ Hz, **H4 furilo**); 7.43 (dd, 1H, $^3\text{J}= 1.8$ Hz, $^4\text{J}= 1.2$ Hz, **H5 furilo**).

2-(2-Furoil)-*N,N*-dimetilglicinato de etilo (27g**)** (aceite incoloro, 0.130 g, Rto.:40%).

IR(film), ν (cm⁻¹): 3130, 3110 (C-H furil); 2990, 2930 (CH₃, CH₂); 1730 (O-C=O); 1600 (CH-C=O).

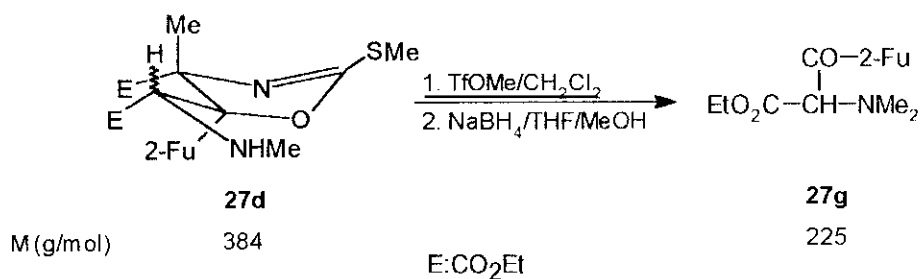
^1H -RMN(CDCl₃/TMS), δ (ppm): 1.24 (t, 3H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH₃CH₂); 2.52 (s, 6H, **N(Me)₂**); 4.23 (c, 2H, $^3\text{J}= 7.2$ Hz, CH₂CH₃); 4.65 (s, 1H, **CH**); 6.58 (dd, 1H, $^3\text{J}= 1.5$ Hz, $^4\text{J}= 3.3$ Hz, **H4 furilo**); 7.41 (dd, 1H, $^3\text{J}= 3.3$ Hz, $^4\text{J}= 0.6$ Hz, **H3 furilo**); 7.64 (dd, 1H, $^3\text{J}= 1.5$ Hz, $^4\text{J}= 0.6$ Hz, **H5 furilo**).

^{13}C -RMN(CDCl₃/TMS), δ (ppm): 13.9 (CH₃CH₂); 42.3 (N(Me)₂); 60.9 (CH₂CH₃); 72.5 (CH); 112.3 (**C4 furilo**); 118.8 (**C3 furilo**); 146.8 (**C5 furilo**); 167.4 (O-C=O); 182.1 (CH-C=O).

Ensayo 2. Metilación con triflato de metilo (4 eq) y reducción con borohidruro sódico (4 eq) de **27d**.

Se ha llevado a cabo según el método descrito por Meyers *et al.*⁷⁸ con la variación en el número de equivalentes de triflato de metilo y borohidruro sódico, que pasa de 2 eq, cada

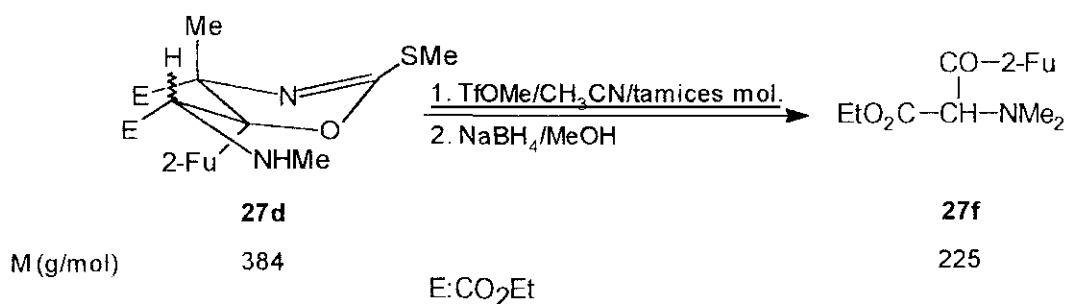
uno de ellos, a un exceso de 4 eq en ambos reactivos; y el tiempo de reacción de la primera etapa de metilación que pasa de 2 horas, a 24 horas en este ensayo.



El método operatorio se describe en el apartado 3.9.1. de esta Memoria. A partir de 0.100 g (0.26 mmol) de **27d** disueltos en 3.2 mL de cloruro de metileno anhidro, 0.171 g (1.04 mmol) de triflato de metilo, 0.040 g (1.04 mmol) de borohidruro sódico disueltos en 2.25 mL de THF anhidro y 0.56 mL de metanol anhidro, se aíslan 0.030 g de un crudo, cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 60:40, v/v) revela la presencia de dos productos que por comparación con muestras reales se identifican como **27d** y 2-(2-furoil)-*N,N*-dimetilglicinato de etilo (**27g**). El espectro de ¹H-RMN permite determinar que el crudo de la reacción está constituido por un 16% en peso de **27d** y un 84% de **27g** (Rto.:43%). Los datos de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN se hallan en el Ensayo 1 de este mismo apartado.

Ensayo 3. Metilación con triflato de metilo y reducción con borohidruro sódico en presencia de tamices moleculares.

Se lleva a cabo según el método descrito por Dondoni *et al.*¹⁶² para la metilación y reducción de tiazoles.



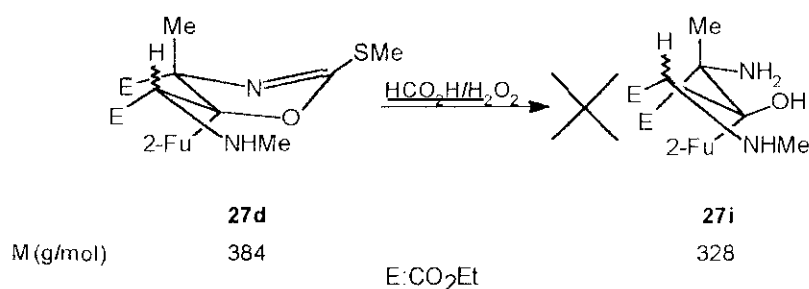
Método operatorio.

En un matraz provisto de agitación magnética, séptum y atmósfera de argón, se disponen 0.26 g de tamices moleculares en polvo de 4 angstrom y 0.050 g (0.13 mmol) de **27d**

disueltos en 1.3 mL de acetonitrilo anhidro. Tras diez minutos de agitación se adicionan 0.068 g (0.42 mmol) de triflato de metilo, y la suspensión se deja evolucionar con agitación a temperatura ambiente durante dos horas, tras las cuales el disolvente se evapora a presión reducida en un evaporador rotativo. El residuo se suspende en 1.3 mL de metanol anhidro, el matraz de reacción se enfría a 0°C y se adicionan 0.013 g (0.42 mmol) de borohidruro sódico. Después de permanecer durante treinta minutos a temperatura ambiente, la suspensión se filtra a través de una placa de vidrio sinterizado y el filtrado se trata con 5 mL de agua y se extrae con cloroformo (tres veces 5 mL). Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato magnésico anhidro durante treinta minutos y después de eliminar el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo, se aíslan 0.012 g de un crudo. El espectro de ¹H-RMN permite la identificación de 2-(2-furoil)-*N*-dimetilglicinato de etilo (**27g**) como único compuesto (Rto.: 41%). Los datos de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN de **27g** se describen en el Ensayo 1 de este mismo epígrafe.

3.11.4. ENSAYO DE HIDRÓLISIS OXIDATIVA DE 4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-5-(*N*-METIL-*O*-ETIL)GLICIL-4-METIL-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZOL (**27d**).

Se ha llevado a cabo mediante el método descrito en la bibliografía para la hidrólisis oxidativa de grupos iminoditiocarbonato⁹⁹.



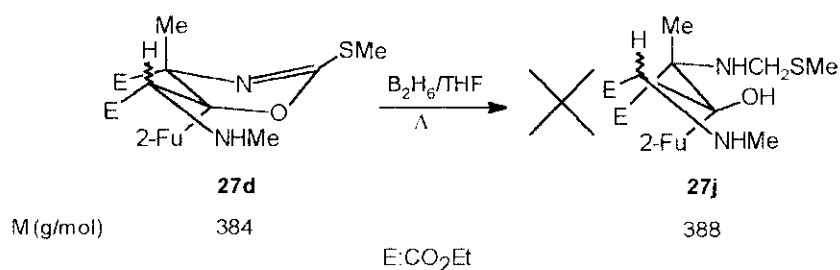
Método operatorio.

En un matraz de 50 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y séptum, se disuelven 50 mg (0.13 mmol) de **27d** en 3.02 g (6.57 mmol) de ácido fórmico (98-100%) y, a 0°C y con agitación vigorosa, se añaden 0.20 g (1.74 mmol) de agua oxigenada (30%, 110 vol) y 0.229 g (1.33 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. La reacción se mantiene a 0°C durante cuatro horas y transcurrido este tiempo se agita la masa de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. El crudo obtenido se concentra a sequedad a presión reducida en un evaporador rotativo y el residuo se trata con 5 mL de éter dietílico. Sobre la disolución etérea

obtenida y a 0°C, se añaden 0.2 mL de hidróxido sódico 2 N y se agita hasta la obtención de una disolución homogénea que se extrae con tres porciones de 5 mL de éter dietílico. Los extractos etéreos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro con agitación durante media hora. La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce al aislamiento de 7 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por ¹H-RMN y ¹³C-RMN no permite identificar ningún producto, observándose una mezcla compleja en la que no se aprecian señales correspondientes al anillo furánico.

3.11.5. ENSAYO DE REDUCCIÓN CON DIBORANO/THF DE 4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-5-(*N*-METIL-*O*-ETIL)GLICIL-4-METIL-2-METILTIÓ-4,5-DIHIDROOXAZOL (**27d**).

Se ha llevado a cabo según el método de Pridgen¹⁰³ para la reducción de 2-alkiloxazolinás.



Método operatorio.

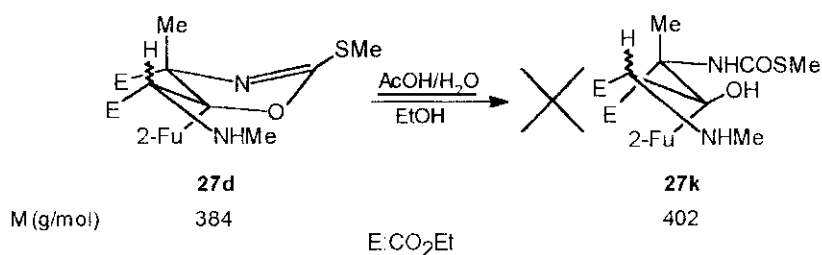
En un matraz de 10 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo, atmósfera de argón y séptum, se introducen 50 mg (0.13 mmol) de **27d** disueltos en 0.39 mmol de una disolución 1.0 M de complejo borano-THF. La reacción se mantiene a reflujo durante cuatro horas, tras las cuales se elimina el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo. El residuo se disuelve en 2 mL de HCl al 10%, y la solución acuosa se lava con éter (tres veces, 5 mL), se basifica con solución saturada de K₂CO₃ y se extrae con tres porciones de 5 mL de cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro durante media hora. La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce al aislamiento de 4 mg de un crudo, cuyo análisis por ¹H-RMN no permite la identificación de ningún producto, ni se observan señales atribuibles al anillo furánico.

3.11.6. ENSAYOS DE HIDRÓLISIS EN MEDIO ÁCIDO DE 4-ETOXICARBONIL-5-(2-FURIL)-5-(*N*-METIL-*O*-ETIL)GLICIL-4-METIL-2-METILTIO-4,5-DIHIIDROOXAZOL (27d**).**

Se han realizado dos ensayos de hidrólisis en medio ácido de la oxazolina **27d**.

Ensayo 1. Hidrólisis con ácido acético acuoso de **27d.**

Se ha llevado a cabo según el método empleado por Schöllkopf⁴⁰¹.



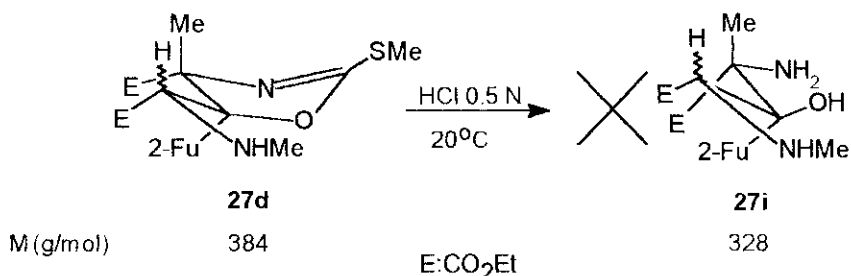
El método operatorio se describe en el apartado 3.8.1. de esta Memoria. A partir de 50 mg (0.13 mmol) de **27d** disueltos en 0.4 mL de etanol y 0.1 mL de ácido acético 1.8 M en agua, a temperatura ambiente durante seis días, se obtiene un crudo de 40 mg, cuyo análisis por ¹H-RMN revela que está formado por un 74% de producto de partida (**27d**) y un 26% de su epímero (**27h**). Los datos espectroscópicos de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN de **27d** se hallan en el apartado 3.11.2. de esta Memoria.

4-Etoxicarbonil-5-(2-furil)-5-(*N*-metil-*O*-etil)glicil-4-metil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol (27h**) (epímero de **27d**)(10 mg, Rto.:21%).**

¹H-RMN(CDCl₃/TMS), δ(ppm): 1.06 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.12 (t, 3H, ³J= 7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.43 (s, 3H, Me-C-N=C); 2.39 (s, 3H, NMe); 3.04 (s, 3H, SMe); 4.10-4.25 (m, 4H, 2xCH₂CH₃); 4.50 (s, 1H, CH); 4.65 (s, 1H, NH); 6.26 (dd, 1H, ³J= 3.3 Hz, ⁴J= 0.9 Hz, H3 furilo); 6.30 (dd, 1H, ³J= 1.8 Hz, H4 furilo); 7.35 (dd, 1H, ³J= 1.8 Hz, ⁴J= 0.9 Hz, H5 furilo).

Ensayo 2. Hidrólisis con ácido clorhídrico 0.5 N de **27d**.

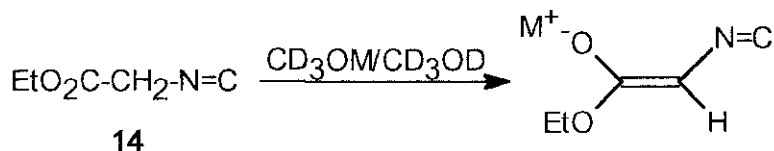
Se ha llevado a cabo según el método utilizado por Cativiela *et al.*¹⁰⁴ para hidrolizar grupos iminoditiocarbonatos.

**Método operatorio.**

En un matraz de 10 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y séptum, se agita durante 24 horas una disolución de 50 mg (0.13 mmol) de **27d** en 1.6 mL de THF y 2.6 mL de HCl 0.5 N. Transcurrido el tiempo de reacción, se adiciona 1 mL de amoníaco acuoso y se extrae con tres porciones de 5 mL de cloroformo. Se lavan las fases orgánicas hasta neutralidad, y se secan sobre sulfato magnésico anhidro durante media hora. Tras eliminar el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo se aislan 0.042 g de crudo de reacción. El análisis de éste por ¹H-RMN, permite identificar como únicos productos **27d** (87%) y **27h** (13%, Rto.:6%). Los datos espectroscópicos de IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN de **27d** se describen en el apartado 3.10.2. y los datos espectroscópicos de ¹H-RMN de **27h**, en el Ensayo I de este apartado.

3.12. FORMACIÓN DE ENOLATOS DEL ETOXICARBONILMETHILISONITRILLO (14).

Se han realizado tres ensayos de preparación de enolatos de **14** con Li, Na y Mg como contraión y se ha comprobado la existencia de un único estereoisómero para cada uno de ellos.



Procedimiento experimental.

En un matraz de 10 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, séptum y en atmósfera de argón se colocan 0.442 mmol del metal (Li, Na, Mg). Se adicionan 0.5 mL de metanol deuterado y una vez que el metal se ha solubilizado, se añaden 50 mg (0.442 mmol) de etoxicarbonilmetilisonitrilo (**14**). La disolución del enolato se extrae con jeringuilla y se introduce en un tubo de resonancia bajo argón, con el que se registran los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN.

3.12.1. DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE ^1H Y ^{13}C -RMN DE LOS ENOLATOS DE **14** DE Li, Na y Mg.

En la siguiente tabla se detallan las señales de ^1H y ^{13}C -RMN de los enolatos preparados.

Desplazamientos químicos (ppm) de los átomos de ^1H y ^{13}C de los enolatos del etoxicarbonilmetilisonitrilo **14**^a.

M	^1H			^{13}C				
	H	CH ₂	CH ₃	C1	C3	C4	CH ₂	CH ₃
Li ⁺	5.33	3.60	1.17	166.7	160.5	160.5	58.3	18.4
Na ⁺	5.30	3.68	1.25	167.7	166.7	164.6	59.1	19.3
Mg ²⁺	4.78	3.60	1.17	166.7	166.7	160.3	58.3	18.3

^a Los espectros se realizaron en CD₃OD con TMS como referencia interna.

4. CONCLUSIONES

4. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones que se extraen de esta Memoria se resumen en los siguientes apartados:

1. Se ha procedido a la generalización del método de síntesis de *N*-alquiliminoditiocarbonatos de dimetilo, mediante la preparación de doce productos (**2a-2l**), de los cuales diez se han obtenido por primera vez.

2. Se han estudiado las reacciones de acilación de carbaniones azalílicos derivados de *N*-alquiliminoditiocarbonatos de dimetilo para dar 2-oxoetilderivados.

3. Los compuestos **11a** y **11b**, a los que se les asigna la estructura 5-{*N*-[bis(metil-tio)metilen]}aminobencil-4,5-difenil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol, se describen por primera vez en esta Memoria. El exceso diastereomérico observado (**11a:11b**=1:2.5) resulta del control cinético de la reacción entre el carbanión azaalílico derivado del *N*-benciliminoditiocarbonato de dimetilo (**2f**) y la cetona quiral *N*-[(1,2-difenil-2-oxo)etil]iminoditiocarbonato de dimetilo (**2l**). La diastereoselectividad facial en la cetona **2l** se justifica por la particular constitución del centro inductor que posee un resto nitrogenado que asiste la quelatación del metal y permite la ciclación a través del grupo iminoditiocarbonato de la cetona.

4. Se ha seleccionado el 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol (**6a**) para llevar a cabo reacciones de *C*'- y *N*-sustitución en la posición 2 del anillo, con el fin de aumentar el valor añadido de la metodología sintética de azoles persustituidos.

5. Las reacciones de *C*'-sustitución con magnesianos del grupo 2-SMe en **6a**, en presencia de cantidades catalíticas de dicloro-{1,2-[bis(difenilfosfina)]etano}níquel (II), ha permitido aislar y caracterizar 6 nuevos productos no descritos con anterioridad. Los mejores rendimientos se dan en los derivados arílicos y *n*-alquílicos, siendo crítica la reacción para derivados secundarios y terciarios.

La reacción transcurre vía un ciclo catalítico en el que el auténtico catalizador es la especie de Ni(0), reducida previamente por el magnesiano.

6. Las reacciones de *N*-sustitución con hidrazina, morfolina y ciclohexilamina sobre el 5-fenil-2-metiltio-4-(2-tienil)tiazol (**6a**), han requerido la oxidación prrueva de este último para dar el derivado 5-fenil-2-metilsulfonil-4-(2-tienil)tiazol (**6c**), con el grupo metilsulfonilo en la posición 2 del anillo de tiazol. Las *N*-sustituciones realizadas sobre **6c** han dado lugar a tres nuevos productos (**10a-10c**) con rendimientos entre buenos y excelentes.

7. Se ha llevado a cabo la síntesis y caracterización de tres pares de oxazolinas diastereoméricas (**15a/b**, **16a/b** y **17a/b**), mediante la reacción aldólica en medio alcohol/alcóxido entre isocianoacetato de etilo α metalado y las cetonas **4b**, **4c** y **4d**. La formación de dos racematos diastereoméricas (**a** y **b**) frente a los cuatro posibles en proporciones muy diferentes (**a** >> **b**), en cada una de las tres oxazolinas, se justifica aceptando la operatividad de un estado de transición tipo bote tetracoordinado con el metal, que adquiere una notable estabilización frente a los otros estados de transición diastereoméricos posibles. Este último explica las variaciones observadas para factores como la naturaleza del alcohol utilizado como disolvente, el metal, o la naturaleza del resto R (Me, Ph, 2-Fu) (éste último sin influencia práctica).

Las oxazolinas son epímeras entre sí en el carbono 4 del anillo (determinación por difracción de rayos X de la oxazolina **17a**, y experimentos NOE interpretados sobre la base del análisis conformacional) pero su formación ocurre por control cinético que es operativo en todos los casos, como puede afirmarse a partir de los experimentos de control llevados a cabo.

8. Se ha realizado la síntesis diastereoselectiva de diversos derivados del ácido 2,4-diamino-3-hidroxiglutarico, mediante la aplicación de dos protocolos de hidrólisis a las oxazolinas **15**, **16** y **17**.

9. El protocolo A es de hidrólisis ácida (ácido acético/agua), y da lugar en todos los casos a apertura de la oxazolina por la posición 2 del anillo para dar las formamidas correspondientes. En el caso de la hidrólisis de **15a,b** se obtiene la mezcla de formamidas **18a** y **18b** en proporción similar a los productos de partida, aunque posteriormente la mezcla evoluciona en disolución hacia la formación de **18b**.

En el caso de la hidrólisis de **16a** y **16b**, sólo se obtiene una formamida **19b** y la retrocondensación de la misma de forma extensiva. La purificación en columna cromatográfica de **19b** permite aislar un producto de ciclación (la *N*-formilbutanolactama **24a**) del que se ha podido determinar su estructura por difracción de rayos X.

La hidrólisis de **17a** y **17b** da lugar a una única formamida que al igual que **19b** por cálculos de estabilidad relativa presenta la configuración **b** (**20b**).

El intento a su vez de una hidrólisis de **15a** y **15b** en condiciones más enérgicas da lugar al aislamiento de dos compuestos: una 2-SMe oxazolina por ciclación de las formamidas (**23**) de configuración desconocida y una butanolactama (**22a**) de configuración conocida a partir de sus datos cristalográficos.

10. El protocolo B supone la *N*-metilación del núcleo de oxazolina, seguido de reducción para dar la *N*-metiloxazolidina, y a continuación hidrólisis en medio ácido suave (ácido oxálico-THF/H₂O) para obtener los β-aminoalcoholes. En nuestro caso el producto evoluciona por ciclocondensación a las 2-metiltiooxazolininas. La aplicación consecutiva del protocolo sobre estas 2-metiltiooxazolininas tiene resultados desiguales. Sólo en el caso de los compuestos donde R= Ph, se llega como productos finales a las butanolactamas **26j** y **26k**. En el caso en que R= Me se consigue la *N*-Me oxazolidina **25e** que por hidrólisis descompone y cuando R= 2-Fu la metilación y reducción dio una oxazolidina trimetilada en muy pequeña proporción y el producto de retrociclación de forma extensiva.

La configuración relativa de todos los productos obtenidos mediante el protocolo B puede remitirse a sus productos de partida habida cuenta de que no se ha observado en ningún caso epimerización.

11. De todos los experimentos anteriores se desprende que la estabilidad de los ésteres del ácido 2,4-diamino-3-hidroxiglutarico debe remitirse a la autoprotección de los grupos NH₂ y OH.

12. Se ha llevado a cabo la asignación de configuraciones relativas de los isómeros **11a** y **11b** del 5-{N-[bis(metiltio)metileno]}aminobencil-4,5-difenil-2-metiltio-4,5-dihidrooxazol, mediante la medida de las constantes de acoplamiento vecinal ³J(¹³C,¹H) y la estimación de los ángulos diedros implicados mediante el campo de fuerzas MMX integrado en el paquete de software PCMODEL, y a través de la correlación de configuraciones por vía química entre las oxazolininas (**11a**, **11b**) y los 1,3-diamino-2-propanoles (**13a**, **13b**) resultantes de la hidrólisis oxidativa de aquéllas. Así la asignación de las configuraciones relativas de los tres carbonos asimétricos de **11a** y **11b** se establece como sigue: **11a** (4R,5S,6R;4S,5R,6S), **11b** (4R,5S,6S; 4S,5R,6R).

13. Se ha realizado la asignación de configuraciones relativas de las oxazolininas **15**, **16** y **17** y de las formamidas **18**, **19** y **20**. Para ello se han medido los efectos NOE sobre los grupos metilo de **15a/b**, **16a/b**, **17a/b**, **18a/b** y **20b** provocados por irradiación sobre el hidrógeno del carbono metínico y se ha llevado a cabo el análisis conformacional de las oxazolininas **15**, **16** y **17**, y de las formamidas **18**, **19** y **20**, mediante la aplicación del campo de fuerzas MMX integrado en el paquete de software PCMODEL, con el fin de hacer el cálculo teórico de los efectos NOE de dichos compuestos.

La comparación entre los efectos NOE observados y calculados permite establecer que las configuraciones **a** y **b** de **15**, **16** y **17** son respectivamente 4S,5S,6R y 4R,5S,6R y de **18** la configuración **a**: 2R,3S,4S y **b**: 2R,3S,4R.

En cuanto a las formamidas **19** y **20**, el análisis teórico de la estabilidad relativa de los isómeros (2R,3S,4S) vs. (2R,3S,4R) ha permitido la asignación configuracional de estos compuestos. El cálculo de la composición del equilibrio para las formamidas **18**, **19** y **20** indica que en todos los casos el equilibrio está prácticamente desplazado hacia el isómero (2R,3S,4R) ó **b**

5. REFERENCIAS Y NOTAS

5. REFERENCIAS Y NOTAS

1. a) N. Fusetani y S. Matsunaga; *Chem. Rev.* (1993), **93**, 1793. b) B.S. Davidson; *Chem. Rev.* (1993), **93**, 1771. c) S. Isibuchi, T. Nagatani, T. Ishizuka y T. Kunieda; *Natural Product Letters* (1992), **1**, 21. d) T. Aoyagi, H. Tobe, F. Kojima, M. Hamada, T. Takeuchi y H. Umezawa; *J. Antibiot.* (1978), **31**, 636.
2. T. Ishizuka, S. Isibuchi y T. Kunieda; *Tetrahedron* (1993), **49**, 1841.
3. a) C. Álvarez Ibarra, M.L. Quiroga, E. Martínez Santos y E. Toledano; *Org. Prep. Proc. Int.* (1991), **23**, 611. b) C. Álvarez Ibarra, M.M. López Ranz, M.I. López Sánchez, G. Orellana, P. Ortiz y M.L. Quiroga; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1989), 1577. c) C. Álvarez Ibarra, E. Dávila, A. Mateo, P. Ortiz y M.L. Quiroga; *Tetrahedron Lett.* (1987), **28**, 6667. d) C. Álvarez Ibarra, M. Gil, P. Ortiz y M.L. Quiroga; *Heterocycles* (1988), **27**, 2177. e) G. Alonso, C. Álvarez Ibarra, G. Orellana y M.L. Quiroga; *Bull. Soc. Chim. Belg.* (1989), **98**, 215. f) C. Álvarez Ibarra, M. Mendoza, G. Orellana y M.L. Quiroga; *Synthesis* (1989), 560.
4. T. Hirao y A. Yamada; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1981), **20**, 126.
5. a) D. Hoppe; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1973), **12**, 656. b) D. Hoppe; *Ibid.* (1973), **12**, 658. c) I. Hoppe, D. Hoppe y U. Schöllkopf; *Tetrahedron Lett.* (1976), 609.
6. a) U. Schöllkopf y R. Schröder; *Angew. Chem.* (1972), **7**, 289. b) U. Schöllkopf y K. Hantke; *Liebigs Ann. Chem.* (1973), 1571. c) I. Hoppe y U. Schöllkopf; *Ibid.* (1980), 819. d) I. Hoppe y U. Schöllkopf; *Ibid.* (1982), 1548.
7. a) A.M. van Leusen, B.E. Hoogenboom y H. Siderius; *Tetrahedron Lett.* (1972), 2369. b) I. J. Turchi y M.J.S. Dewar; *Chem. Rev.* (1975), **75**, 389. c) O. Possel y A.M. van Leusen; *Heterocycles* (1977), **7**, 77.
8. C. Álvarez Ibarra, R. Asperilla, C. de Dios Corredor, E. Martínez Santos y M.L. Quiroga; *Heterocycles* (1991), **32**, 2127.
9. El término homoquiral es sinónimo de "enantioméricamente puro": F.A. Anet, S.S. Miura, J. Siegel y K. Mislow; *J. Am. Chem. Soc.* (1983), **105**, 1419.
10. a) L.N. Pridgen; *Synthesis* (1984), 1047. b) L.N. Pridgen y L.B. Killmer; *J. Org. Chem.* (1981), **46**, 5402.
11. D. Hoppe y L. Beckmann; *Liebigs Ann. Chem.* (1979), 2066.
12. D. Hoppe y E. Raude; *Ibid.* (1979), 2076.

13. D. Hoppe, R. Follmann y L. Beckmann; *Ibid.* (1980), 1765.
14. M. Makosza, Z. Kaxuza y T. Winiarski; *Tetrahedron Lett.* (1986), 1101.
15. a) M. Delepine; *C. R. Acad. Sci.* (1901), **132**, 1416. b) M. Delepine; *Ibid.* (1902), **134**, 108. c) M. Delepine; *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1902), **27**, 48. d) M. Delepine; *Ibid.* (1902), **27**, 57. e) M. Delepine; *Ibid.* (1903), **29**, 53. f) M. Delepine; *Ibid.* (1903), **29**, 59. g) Y. Ueno, T. Nakai y M. Okawara; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* (1970), **43**, 162. h) L.M. Jackman y B.C. Lange; *Tetrahedron* (1977), **33**, 2737. i) C. Cativiela y M.D. Díaz de Villegas; *Tetrahedron* (1993), **49**, 497. j) D. Hoppe y L. Beckmann; *Angew Chem.* (1975), **87**, 449. k) O. Tsuge, M. Kanemasa, A. Hatada y K. Matsuda; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* (1986), **59**, 2537. l) O. Tsuge, M. Kanemasa, J. Yamada y K. Matsuda; *J. Org. Chem.* (1987), **52**, 2523.
16. H.A. Houwing y A.M. van Leusen; *J. Heterocyclic Chem.* (1981), **18**, 1127.
17. J. Hollowood; *Eur. Pat. Appl.* E.P 60,049 (1982); *Chem. Abst.* (1983), **98**, 106831k.
18. M.C. Alonso Abujeta, Tesina de Licenciatura, Universidad Complutense de Madrid, (1990).
19. E.T. Presch, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon; "Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos", Ed. Alhambra, Madrid (1988).
20. C. Álvarez Ibarra, C. de Dios, F. Mohino, G. Orellana y M.L. Quiroga; *An. Quim.* (1990), **86**, 812.
21. M. Cherest y H. Felkin; *Tetrahedron Lett.* (1968), 2205.
22. a) N.T. Ahn y O. Eisenstein; *Nouv. J. Chim.* (1976), **1**, 61. b) N.T. Ahn; *Top. Curr. Chem.* (1980), **88**, 146.
23. a) R. Gompper y H. Herlinger; *Chem. Ber.* (1956), **89**, 2816. b) R. Gompper; *Ibid.* (1956), **89**, 1762.
24. I.J. Turchi; "Oxazoles" en: "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" Vol. **45**, Ed. John Wiley, New York (1986), pp. 1-342.
25. H. Hiemstra, H.A. Houwing, O. Possel y A.M. van Leusen; *Can. J. Chem.* (1979), **57**, 3168.
26. R. Faure, J.P. Galy, E.J. Vincent y J. Elguero; *Can. J. Chem.* (1978), **56**, 46.

27. V. Metzger; "Thiazole and its Derivatives" en: "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Vol. **34**, Ed. John Wiley, New York (1979), pp. 284-289. b) R. Maeda, E. Ohsugi, T. Fujioka y K. Hirose; *Chem. Pharm. Bull.* (1983), **31**, 3424.
28. a) M. Augustin, M. Richter y S. Salas; *J. Prak. Chemie* (1980), **55**, 322. b) R. Gompper, M. Gaeng y F. Sakgin; *Tetrahedron Lett.* (1966), 1885. c) G.D. Krapivin, A. Jurasek, J. Kovac y V.G. Kul'nevich; *Coll. Czech. Chem. Commun.* (1984), **49**, 2285.
29. A. Rahman, H. Ila y H. Junjappa; *Synthesis* (1984), 250.
30. Y. Hamada, M. Shibata, T. Sugiura, S. Kato y T. Shiori; *J. Org. Chem.* (1987), **52**, 1252.
31. C. Álvarez Ibarra y M.L. Quiroga; *An. Quim.* (1990), **86**, 418.
32. W. Klose, U. Niedballa, K. Schwarz y J. Böttcher; *Arch. Pharm.* (1983), **1316**, 941.
33. J.P. Collman, L.S. Hegedus, J.R. Norton y R.G. Finke; "Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry" Ed. University Science Books, Mill Valley, CA (1987), p.710.
34. G.W. Gokel, H.M. Gerdes y D.M. Dishong; *J. Org. Chem.* (1980), **45**, 3634.
35. J. Bourdais; *J. Heterocyclic Chem.* (1976), **13**, 491.
36. S. Florio, C.J.M. Stirling y J.L. Leng; *J. Heterocyclic Chem.* (1982), **19**, 237.
37. L. Willms, R. Handte y H. Mildenberger; *Eur. Pat. Appl.* E.P 44,497 (1980); Chem. Abst. (1981), **96**, 199676k.
38. W. Horstmann, Ger. Offen D.E 3.524, 866; Chem. Abst. (1991), **106**, 215508q.
39. a) H. Yamashita; *Chem. Lett.* (1987), 525. b) B.M. Trost y A.R.S. Sundhaker; *J. Am. Chem. Soc.* (1987), **109**, 3792. c) M.T. Reetz, M.W. Drewes y A. Schimtz; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1987), **26**, 1141. d) D. Seebach, G. Stuky; *Ibid.* (1988), **27**, 1351. e) D.J. Kempf, T.J. Sowin, E.M. Doherty, S.M. Hannick, L. Codavoci, R.F. Henry, B.E. Green, S.G. Spanton y D.W. Norbeck; *J. Org. Chem.* (1992), **57**, 5692. f) N. Kurokawa y Y. Ohfuné; *J. Am. Chem. Soc.* (1986), **108**, 6041. g) N. Kurokawa y Y. Ohfuné; *Ibid.* (1986), **108**, 6043. h) S. Blank y D. Seebach; *Liebigs Ann. Chem.* (1993), 889.
40. a) D.A. Evans y A.E. Weber; *J. Am. Chem. Soc.* (1986), **108**, 6757. b) D.A. Evans y A.E. Weber; *Ibid.* (1987), **109**, 7151.
41. R.M. Williams; "Synthesis of Optically Active α -Aminoacids", Ed. Pergamon Press, Oxford, (1989), p. 1.
42. Y. Ito, M. Sawamura y T. Hayashi; *Tetrahedron Lett.* (1988), **29**, 239.

43. D. Seebach y T. Weber; *Helv. Chim. Acta* (1984), **67**, 1650.
44. R. Fützi y D. Seebach; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1986), **25**, 345.
45. D. Seebach, E. Juaristi, D.D. Miller, C. Schickli y T. Weber; *Helv. Chim. Acta* (1987), **70**, 237.
46. D.J. Kempf, D.W. Norbeck, X.C. Wang, W.E. Kohlbrenner, N.E. Wideburg, D.A. Paul, M.F. Kigge, S. Vasavanonda, A. Craig-Kennard, A. Saldivar, W. Jr. Rosenbrook, J.J. Clenent, J.J. Plattner y J. Erickson; *J. Med. Chem.* (1990), **33**, 2687.
47. D. Enders, U. Jegelka y B. Dücker; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1993), **32**, 423.
48. D. Askin, M.A. Wallace, J.P. Vacca, R.A. Reamer, R.P. Volante y I. Shinkai; *J. Org. Chem.* (1992), **57**, 2771.
49. M.T. Konieczny, P.H. Toma y M. Cushman; *J. Org. Chem.* (1993), **58**, 4619.
50. S.J. Wittenberger, W.R. Baker y B.G. Donner; *Tetrahedron* (1993), **49**, 1547.
51. P. Jouin, B. Castro y D.W. Nisato; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1987), 1177.
52. H. Umezawa, T. Aoyagi, M. Morishima, M. Hamada y T. Takeuchi; *J. Antibiot.* (1970), **23**, 259.
53. K. Burgess, J. Cassidy y I. Henderson; *J. Org. Chem.* (1991), **56**, 2050.
54. a) S. Klutchko, J.M. Hambly, M. Reily, M.D. Taylor y J.C. Hodges; *Synth. Commun.* (1993), **23**, 971; b) K. Mikami, M. Terada y T. Nakai; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1993), 343.
55. M. Sakurai, T. Hata y Y. Yabe; *Tetrahedron Lett.* (1993), **34**, 5939.
56. T. Ishizuka, M. Osaki, H. Ishihara y T. Kunieda; *Heterocycles* (1993), **35**, 901.
57. a) O. Mitsunobu; *Synthesis* (1981), 1. b) E.J. Corey, K.C. Nicolau, M. Shibasaki, Y. Machida y C.S. Shiner; *Tetrahedron Lett.* (1975), 3183. c) D.F. Elliot; *J. Chem. Soc.* (1950), 62.
58. D. Melon, C. Gravier-Pelletier, Y. Le Merrer y J.C. Depezay; *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1992), **129**, 585.
59. G. Quinkert ed., *Synform* (1988), **6**, nº1 (VCH) Weinheim.
60. S. Masamune, S.A. Ali, D.L. Snitman y D.S. Garvey; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1980), **19**, 557.
61. V. Prelog y S. Helmchen; *Helv. Chim. Acta* (1972), **55**, 2581.
62. D. Seebach y V. Prelog; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1982), **21**, 654.

63. H.E. Zimmerman y M.D. Traxler; *J. Am. Chem. Soc.* (1957), **79**, 1920.
64. C.H. Heathcock en "Asymmetric Synthesis", Vol. **3**, J.D. Morrison ed., Academic Press, New York, 1984, p. 111.
65. a) D.A. Evans, J.V. Nelson y T.R. Taber; *Top. Stereochem.* (1982), **13**, 1. b) D.A. Evans en "Asymmetric Synthesis", Vol. **3**, J.D. Morrison ed., Academic Press, New York, 1984, Cap. 1. c) E. J. Corey y D.H. Lee; *Tetrahedron Lett.* (1993), **34**, 1737.
66. D.J. Cram, F.A. Abd Elhafez; *J. Am. Chem. Soc.* (1952), **74**, 5828.
67. D.J. Cram y K.R. Kopecky; *J. Am. Chem. Soc.* (1959), **81**, 2748.
68. H.B. Burgi, J.M. Lehn y G. Wipf; *J. Am. Chem. Soc.* (1974), **96**, 1956.
69. a) S. Kiyooka, K. Suzuki, M. Shirouchi, Y. Kaneko y S. Tanimori; *Tetrahedron Lett.* (1993), **34**, 5729. b) M.T. Reetz, B. Raguse, C.F. Marth, H.M. Hugel, T. Bach y D.N.A. Fox; *Tetrahedron* (1992), **48**, 5731. c) M.T. Reetz; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1984), **23**, 556.
70. a) K. Mikami, M. Terada y T. Nakai; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1993), 343. b) S. Murata y R. Noyori; *J. Am. Chem. Soc.* (1980), **102**, 3248. c) R. Noyori, S. Murata y M. Suzuki; *Tetrahedron* (1981), **37**, 3899.
71. G. Helmchen, A. Selim, D. Dorsch y I. Taufer; *Tetrahedron Lett.* (1983), **24**, 3213. b) W. Oppolzer; *Tetrahedron* (1987), **43**, 1969.
72. a) L. Ghosez, C. Genitoc y V. Gouverneur; *Pure & Appl. Chem.* (1992), **64**, 1849. b) Y. Ito, T. Kitagawa, T. Katsuki y M. Yamaguchi; *Tetrahedron Lett.* (1984), **25**, 857.
73. D.A. Evans, M.D. Ennis y D.J. Mathre; *J. Am. Chem. Soc.* (1982), **104**, 1737.
74. a) K.A. Lutomski y A.I. Meyers en "Asymmetric Synthesis" J.D. Morrison ed., Academic Press (1984) Vol. **3**, p.213. b) D. Enders; *Ibid.* p.243.
75. a) S.G. Davies, I.M. Dordor y P. Warner; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1984), 957. b) T. Chuard, F. Gretillat y K. Bernaver; *Chimia* (1993), **47**, 215. c) M. Sakurai, T. Hata e Y. Yabe; *Tetrahedron Lett.* (1993), **34**, 5939. d) L.S. Liebeskind y M.E. Welker, *Organometallics* (1983), **2**, 194.
76. O. Arjona, R. Pérez Ossorio, A. Pérez Rubalcaba y M.L. Quiroga; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* (1981), 597.
77. H. Maskill en "The Physical Basis of Organic Chemistry", Ed. Oxford University Press, Oxford, 1989, p. 293.

78. a) A.I. Meyers y M. Shipman; *J. Org. Chem.* (1991), **56**, 7099. b) A.I. Meyers, G.P. Roth, D. Hoyer, B.A. Barner y D. Laucher; *J. Am. Chem. Soc.* (1988), **110**, 4611.
79. PC Model, "Molecular Modelling for Personal Computer and Workstations", Serena Software, Bloomington, (Indiana), versión 4.0 (1992).
80. R. Wasylishen y T. Schaefer; *Can. J. Chem.* (1972), **50**, 2710.
81. Software de VARIAN, versión 4.0 (1991).
82. A.J. Shaka, Ch. Bauer y R. Freeman; *J. Magn. Reson.* (1984), **60**, 479.
83. A.E. Derome, "Modern NMR Techniques for Chemistry Research", Pergamon Press, Oxford 1987, pp. 97-127.
84. J.J. Gajewski, K.E. Gilbert y J. McKelvey; *Adv. Molecular Modelling* (1990), **2**, 65.
85. T. Clark "A Handbook of Computational Chemistry. A Practical Guide to Chemical Structure and Energy Calculations", Ed. John Wiley, New York 1985, pp. 12-92.
86. a) Programa n° 395, "Quantum Chemistry Program Exchange", Universidad de Indiana, Bloomington, (Indiana), 1977. b) N.L. Allinger; *J. Am. Chem. Soc.* (1977), **99**, 8127.
87. Programa n° 318, "Quantum Chemistry Program Exchange", Universidad de Indiana, Bloomington, (Indiana), 1977.
88. K. Luthman y U. Hacksell; *Acta Chem. Scand.* (1993), **47**, 461.
89. a) M.P. Williamson y D. Neuhaus; "The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis", Verlag Chemie, New York 1989. b) C. Landis y V.S. Allured, *J. Am. Chem. Soc.* (1991), **113**, 9493.
90. P. Main, L. Lessinger, M.M. Woolfson, G. Germain y J.P. Declercq; MULTAN 80, Universidad de York (England) y Lovain (Belgium), (1980).
91. J.M. Stewart, F.A. Kundell y J.C. Baldwin; X-Ray 80 System, Computer Science Center, Universidad de Maryland, College Park (1985).
92. "International Tables for X-Ray and Crystallography", Vol.14, Kynoch Press, Birmingham, England (1974).
93. A.J. Vogel; "Practical Organic Chemistry", Ed. Longman Inc. 4ª ed. New York (1978).
94. T.W.J. Taylor y M.S. Marks; *J. Chem. Soc.* (1930), 2302.
95. H.O. House y W.F. Berkowitz; *J. Org. Chem.* (1963), **28**, 307.
96. C.E. Dalgliesh y F.G. Mann; *J. Chem. Soc.* (1947), 559.
97. J. Meijer, P. Vermeer y L. Braudisma; *Rec. Trav. Pays-Bas.* (1973), **92**, 601.

98. G.B. Barlin y W.V. Brown; *J. Chem. Soc. C* (1967), **23**, 2473.
99. D. Hoppe y L. Beckmann; *Liebigs Ann. Chem.* (1980), 1751.
100. C. Álvarez Ibarra, C. Domínguez Fernández, A.G. Csáky, E. Martínez Santos, M.L. Quiroga y E. Gutiérrez; *Tetrahedron Lett.* (1993), **34**, 5463.
101. U. Schöllkopf, F. Gerhart , R. Schröder y D. Hoppe; *Liebigs Ann. Chem.* (1972), **766**, 116.
102. A. Dondoni, A. Marra y D. Perrone; *J. Org. Chem.* (1993), **58**, 275.
103. L.N. Pridgen, L.B. Killmer y R.L. Webb; *J. Org. Chem.* (1982), **47**, 1985.
104. E. Buñuel, C. Cativiela, M.D. Diaz de Villegas; *Tetrahedron Lett.* (1993), **49**, 7287.