



Facultad de Ciencias

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Tesis Doctoral

**ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE 1,3-TIAZOLIO-4-OLATOS CON
DERIVADOS INSATURADOS DE CARBOHIDRATOS**

Ruth Gordillo Orrego

Badajoz, 2002

Edita: Universidad de Extremadura

Servicio de Publicaciones

c/ Pizarro, 8

Cáceres 10071

Correo e.: publicac@unex.es

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

Universidad de Extremadura Facultad de Ciencias

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

**ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE 1,3-TIAZOLIO-4-OLATOS CON
DERIVADOS INSATURADOS DE CARBOHIDRATOS**



Memoria presentada por la Licenciada
D^a. Ruth Gordillo Orrego para optar al grado de
Doctor en Ciencias

Martín Ávalos González y José Luis Jiménez Requejo, Doctores en Ciencias y Profesores Titulares del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria de la Tesis Doctoral presentada por **D^a Ruth Gordillo Orrego** titulada: “Estudio de las Reacciones de 1,3-Tiazolio-4-olatos con Derivados Insaturados de Carbohidratos” ha sido realizada bajo nuestra inmediata dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura y reúne los requisitos necesarios para la obtención del grado de Doctor, de acuerdo con la legislación vigente.

Badajoz, 25 de Enero de 2002



Fdo.: Martín Ávalos González



Fdo.: José Luis Jiménez Requejo

Quiero mostrar mi más sincero agradecimiento:

A mis directores, el Dr. D. Martín Ávalos González y el Dr. D. José Luis Jiménez Requejo, por toda la ayuda prestada en la realización de esta Tesis Doctoral de la que me siento tan orgullosa y por todo lo que me han enseñado.

A los Dres. D. Reyes Babiano Caballero, D. Pedro Cintas Moreno y D. Juan Carlos Palacios Albarrán por su colaboración y apoyo incondicionales.

A los Dres. D^a Pilar Areces Bravo, D. Emilio Román Galán y D. José Antonio Serrano Blázquez.

A D^a Isabel Cruz Murillo por su colaboración en el registro de espectros de infrarrojo y en la obtención de datos polarimétricos.

A los Dres. D. José Luis Bravo Galán y D. Ignacio López Martín, por la magnífica labor que han desempeñado en el registro de los espectros y realización de experiencias de RMN que se presentan en esta Tesis Doctoral y por la sincera amistad que me han brindado durante todos estos años.

A mis compañeros de laboratorio, especialmente a María José Arévalo, José Luis Barneto y a las Dras. D^a María de los Ángeles Silva y D^a Guadalupe Silvero, por todo lo que me habéis ayudado cuando os he necesitado y por vuestra amistad.

A la Junta de Extremadura-Fondo Social Europeo por la concesión de una Beca Predoctoral.

Al Ministerio de Educación y Cultura por la concesión de una Subvención para el Desarrollo de Proyectos de Investigación (PB98-0997).

A mis padres y a mi hermana Judit, por haber sabido siempre comprenderme, por su infinita paciencia y porque sin ellos no hubiera sido posible nada de lo que he conseguido en la vida.

A Ricardo, por el cariño y apoyo recibidos.

A Fernando, por ser un compañero excepcional en el trabajo, todavía nos quedan muchas cosas que descubrir juntos. Gracias por todo el amor que me das y llenar mi vida de momentos maravillosos.

A mis padres

“El futuro pertenece a quienes creen en la belleza de sus sueños”

Eleanor Roosevelt

1884-1962

Con todo se puede hacer algo.

Hasta con un cero

- que parece que no vale nada-:

se puede hacer la Tierra,

una rueda,

una manzana,

una luna,

una sandía,

una avellana.

Con dos ceros

Se pueden hacer unas gafas.

Con tres ceros,

se puede escribir:

y0 0s quier0.

Gloria Fuertes.

1918-1998

ÍNDICE

I. Introducción	1
II. Antecedentes, Resultados y Discusión	5
<i>II.1. Síntesis de 1,3-tiazolio-4-olatos</i>	6
II.1.1. Antecedentes	6
II.1.2. Síntesis de 3-aril-2-(<i>N</i> -metil)bencilamino-5-fenil-1,3-tiazolio-4-olatos	13
<i>II.2. Síntesis de azoalquenos derivados de carbohidratos</i>	14
II.2.1. Antecedentes	14
<i>II.3. Reacciones de cicloadición dipolar de los 1,3-tiazolio-4-olatos</i>	17
II.3.1. Antecedentes	17
II.3.2. Reacciones de cicloadición con 1,2-diaza-1,3-butadienos	25
II.3.3. Reacciones de cicloadición con aldehídos	55
III. Sección Experimental	67
<i>III.1. Métodos Generales</i>	68
<i>III.2. Productos de partida</i>	71
III.2.1. Reactivos y disolventes comerciales	71
III.2.2. Materias primas	73
<i>III.3. Nuevas Investigaciones</i>	74
III.3.1 Síntesis de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olatos	74
III.3.2. Reacciones de cicloadición de 3-aril-5-fenil-2-(<i>N</i> -metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos con (1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(1',2',3'4'-tetra- <i>O</i> -acetil-D- <i>arabino</i> -tetritol-1'-il)-1-aril-1,2-diaza-1,3-butadienos	75

- III.3.3 Reacciones de cicloadición de 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3- 85
tiazolio-4-olatos con (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3'4'-tetra-*O*-acetil-D-*lixo*-tetritol-1'-il)-1-
fenil-1,2-diaza-1,3-butadienos
- III.3.4. Reacción de (2*S*,3*R*)-3-(1',2',3'4'-tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-4- 90
[(1*E*)-arilazo]-2-fenil-5-(*N*-metil)bencilamino-2,3-dihidrotiofenos con hidruro de
sodio
- III.3.5. Reacciones de cicloadición de 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3- 93
tiazolio-4-olatos con tetra-*O*-acetil-aldehído-D-arabinosa
- III.3.6. Reacciones de cicloadición de 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3- 99
tiazolio-4-olatos con isobutiraldehído
- III.3.7. Reacciones de cicloadición de 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3- 102
tiazolio-4-olatos con fenilacetaldehído
- III.3.8. Reacciones de cicloadición de 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3- 105
tiazolio-4-olatos con acetaldehído

IV. Conclusiones

106

I. Introducción.

I. INTRODUCCIÓN.

Las reacciones de cicloadición son procedimientos sintéticos extremadamente versátiles para construir sistemas cíclicos. En este ámbito, la reacción Diels-Alder y las cicloadiciones 1,3-dipolares constituyen una parte muy importante de la metodología disponible para sintetizar sistemas carbocíclicos y heterocíclicos.¹

Como en el caso de otras muchas reacciones utilizadas en síntesis, para obtener moléculas enantioméricamente puras deben emplearse sustratos quirales. Por ello, cada vez son más abundantes las publicaciones en las que se describe la utilización de dienos, dienófilos, 1,3-dipolos o dipolarófilos quirales, derivados de carbohidratos, que frecuentemente aportan altos niveles de estereoselectividad.²

Una de las líneas de investigación que actualmente se desarrolla en nuestro Departamento pretende explorar el alcance y limitaciones de algunas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar en las que participan los heterociclos mesoiónicos como dipolos.³

Los heterociclos mesoiónicos son betaínas mesómeras conjugadas a las que Baker y Ollis⁴ definieron como heterociclos de cinco miembros que no pueden ser adecuadamente representados por estructuras covalentes o dipolares, que poseen un sextete de electrones π asociado a los cinco átomos del anillo y que deben describirse como híbridos en resonancia de todas las posibles formas cargadas.

Debido a que los heterociclos mesoiónicos no pueden describirse mediante una estructura covalente, suelen utilizarse fórmulas como **1**, que pretenden indicar la existencia de una carga parcial positiva asociada a los cinco átomos del anillo y una carga parcial negativa asociada al átomo exocíclico.

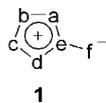
¹ Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press; Oxford, 1990.

² Giuliano, R. M. en *Cycloaddition Reactions in Carbohydrate Chemistry*; Giuliano, R. M., Ed.; American Chemical Society: Washington DC, 1992; Capítulo 1.

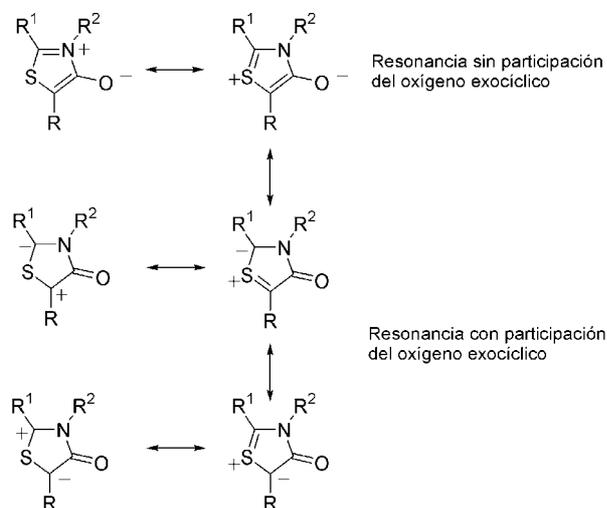
³ a) Padwa, A. en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Wiley-Interscience: New York, 1984, Vols 1 y 2. b) Schoffstall, A. M.; Padwa, A. en *Advances in Cycloaddition*; Curran, D. P., Ed.; JAI Press: Greenwich, Conn., 1990, Vol. 2, p1. c) Potts, K. T. en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1984. d) Ohta, M.; Kato, H. en *Nonbenzenoids Aromatics*; Snyder, J. P., Ed.; Academic Press: New York, 1969, pp 117-248. e) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 633-645. f) Ollis, W. D.; Ramsden, C. A. en *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Boulton, A. J., Eds.; Academic Press: New York, 1976, Vol. 19, p 1. g) Ramsden, C. A. En *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D. H. R. y Ollis, W. D., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1979, Vol. 4, p. 1171. h) Newton, C. G.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2965-3011. i) Osterhout, M. H.; Nadler, W. R.; Padwa, A. *Synthesis* **1994**, 123-141. j) Padwa, A.; Harring, S. R.; Hertzog, D. L.; Nadler, W. R. *Synthesis* **1994**, 993-1004.

⁴ a) Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *J. Chem. Soc.* **1949**, 307-314. b) Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1542-1551.

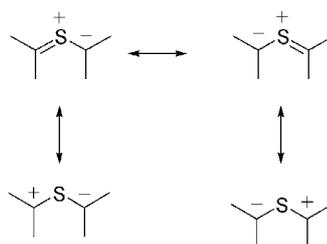
I. INTRODUCCIÓN.



Los heterociclos mesoiónicos en los que los átomos *a* y *c* aportan dos electrones al sistema π son híbridos en resonancia de estructuras cargadas análogas a las estructuras sextete y octete de los 1,3-dipolos de tipo alilo. Como ejemplo de ello, el *Esquema 1* describe la resonancia en el sistema de 1,3-tiazolio-4-olato y el *Esquema 2* muestra las formas resonantes del iluro de tiocarbonilo, el 1,3-dipolo que se encuentra enmascarado en la estructura de los 1,3-tiazolio-4-olatos.



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

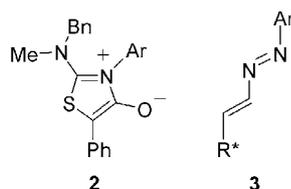


Esquema 2. Estructuras resonantes de un iluro de tiocarbonilo.

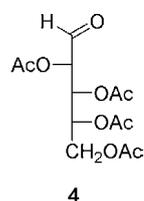
La estrecha relación estructural de este tipo de heterociclos mesoiónicos con los 1,3-dipolos de tipo alilo justifica su utilización como materiales de partida en la síntesis de una gama de heterociclos casi ilimitada mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

I. INTRODUCCIÓN.

En esta Tesis Doctoral hemos abordado el estudio experimental y teórico de las reacciones de diversos 1,3-tiazolio-4-olatos (**2**), también denominados tioisomünchnonas,⁵ con 1,2-diaza-1,3-butadienos quirales derivados de carbohidratos (**3**),⁶ procesos de los que no existían antecedentes en la bibliografía.



Por otra parte, hemos extendido un trabajo inicial de nuestro grupo⁷ sobre el comportamiento de los 1,3-tiazolio-4-olatos frente a aldehídos aromáticos al estudio de las reacciones de estos mismos sistemas con aldehídos alifáticos quirales (como **4**) y aquirales (como 2,2-dimetilpropanal, 2-metilpropanal, fenilacetaldehído y acetaldehído) con el fin de establecer en qué grado afecta la naturaleza del sustituyente aldehídico al curso de la reacción.



⁵ a) Avalos, M.; Babiano, R.; Cabanillas, A.; Cintas, P.; Diáñez, M. J.; Estrada, M. D.; Jiménez, J. L.; López-Castro, A.; Palacios, J. C.; Garrido, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2213-2214; b) Avalos, M.; Babiano, R.; Cabanillas, A.; Cintas, P.; Higes, F. J.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3738-3748.

⁶ Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Sánchez, J. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 945-956.

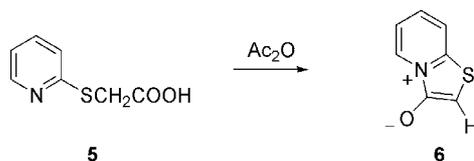
⁷ a) Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C. *Chem. Commun.* **1999**, 1589-1590; b) Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C.; Silvero, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3033-3042.

II. Antecedentes, Resultados y Discusión

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

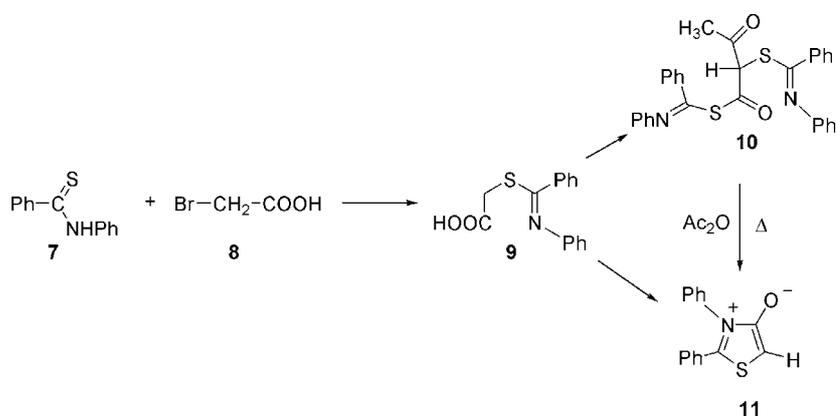
II.1.1. Antecedentes

El primer derivado del sistema de 1,3-tiazolio-4-olato (**6**) fue descrito por Duffin y Kendall⁸ en 1951 para justificar la estructura del producto de deshidratación obtenido por reacción del ácido (2-piridiltio)acético (**5**) con anhídrido acético (*Esquema 3*).



Esquema 3

En 1964 Ohta y col.⁹ describieron la síntesis de **11** por ciclodeshidratación del ácido **9**, obtenido a partir de tiobenzanilida (**7**) y ácido bromoacético (**8**), como se indica en el *Esquema 4*.



Esquema 4

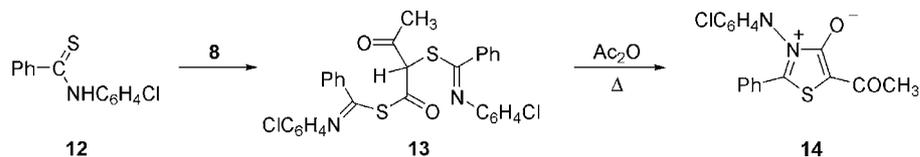
Sin embargo, las características físicas del producto obtenido no coincidieron con las de un heterociclo que debía poseer una estructura de iluro de tiocarbonilo.

Potts y col.¹⁰ repitieron esta reacción obteniendo el producto descrito previamente, como agujas incoloras de p.f. 195-6° al que asignaron la estructura **10**. Este compuesto procede

⁸ Duffin, G. F.; Kendall, J. D. *J. Chem. Soc.* **1951**, 734-739.

⁹ Ohta, M.; Chosho, H.; Shin, C.; Ichimura, K. *J. Chem. Soc. Jap.* **1964**, 85, 440-443.

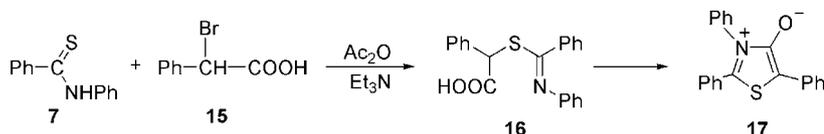
probablemente de la reacción de la tiobenzanilida con el anhídrido mixto derivado de **9** y anhídrido acético, seguida de acetilación. La reacción de la tiobenz-*p*-cloroanilida (**12**) con ácido bromoacético (**8**) originó, en las mismas condiciones, el compuesto **13** que se convirtió con elevado rendimiento¹¹ en el acetilderivado **14** con anhídrido acético caliente (*Esquema 5*).



Esquema 5

Pequeñas variaciones de las proporciones de los reactivos no alteraron apreciablemente el curso de la reacción. Sin embargo, la ciclodeshidratación de **9** para dar **11** se convirtió en un proceso más favorecido que la formación de **10** cuando se aumentó considerablemente la cantidad de trietilamina y la concentración de los reactivos. Así, el tratamiento de **9** con un pequeño volumen de una mezcla 1:3 de anhídrido acético-trietilamina (el necesario para disolver el producto) durante cinco minutos, condujo a **11** tras inducir la cristalización por rápido rascado de las paredes del matraz.

El ácido **16** obtenido a partir de tiobenzanilida (**7**) y ácido α -bromofenilacético (**15**) sufrió una rápida ciclación a **17** en diferentes condiciones (*Esquema 6*).



Esquema 6

El efecto estabilizante de los sustituyentes aromáticos, independientemente de su posición, se ha observado también en otros sistemas mesoiónicos.¹²

Las complicaciones que, en ocasiones, surgen al utilizar el procedimiento de la ciclodeshidratación obligaron a poner a punto rutas alternativas para sintetizar los sistemas de 1,3-

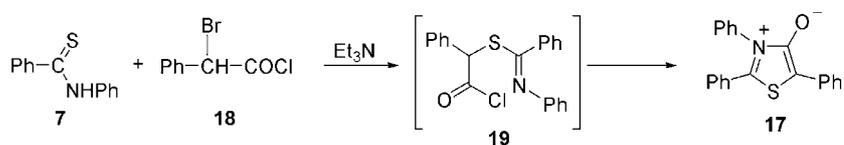
¹⁰ Potts, K. T.; Houghton, E.; Singh, U. P. *Chem. Commun.* **1969**, 1128-1129.

¹¹ Potts, K. T.; Houghton, E.; Singh, U. P. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3627-3631.

¹² a) Huisgen, R.; Funke, E.; Gotthardt, H.; Panke, H. L. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1532-1549; b) Gotthardt, H.; Christi, B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4743-4745.

tiazolio-4-olato. En 1977 Potts y col.¹³ describieron la preparación de estos sistemas mesoiónicos modificando ligeramente el procedimiento sintético. En lugar de utilizar un α -haloácido y anhídrido acético, usaron un haluro de α -haloacilo y trietilamina, es decir, llevaron a cabo la reacción de un 1,3-binucleófilo monoprotico con un 1,2-bielectrófilo.

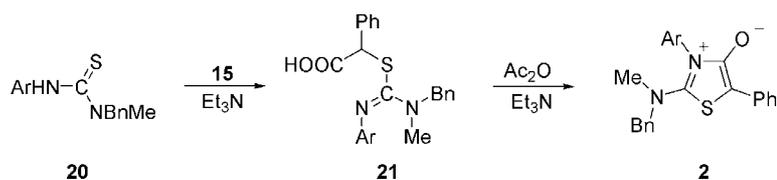
Este procedimiento permitió reducir la secuencia de dos etapas de la ciclodeshidratación a una sola. Así, la reacción de una tioamida *N*-monosustituida **7** (1,3-binucleófilo) con el cloruro de α -bromofenilacetilo (**18**) (1,2-bielectrófilo) en presencia de trietilamina originó, probablemente a través del intermedio **19**, que no se aisló, el sistema mesoiónico **17** (Esquema 7).



Esquema 7

Los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato procedentes de tioureas *N,N,N'*-trisustituidas que no se habían podido obtener por el procedimiento de ciclodeshidratación de los ácidos tioglicólicos, se obtuvieron fácilmente a partir del haluro de α -haloacilo.¹³

Sin embargo, contrariamente a lo publicado por Potts, nosotros hemos descrito⁵ la preparación de los sistemas **2** por *S*-alquilación de las tioureas **20** con ácido α -bromofenilacético (**15**) en benceno-trietilamina y posterior ciclación de los ácidos tioglicólicos intermedios (**21**) con una mezcla de anhídrido acético-trietilamina (Esquema 8).

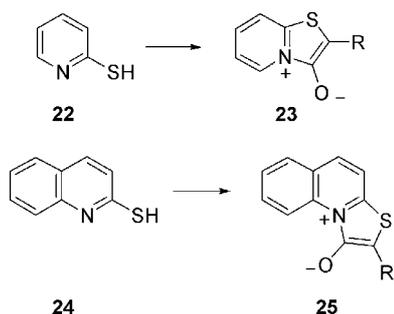


Esquema 8

Utilizando como reactivo cloruro de α -bromoacetilo, se ha llevado a cabo la transformación de la 2-mercaptopiridina (**22**) y la 2-mercaptoquinolina (**24**) en los heterociclos mesoiónicos **25** y **26**, respectivamente (Esquema 9).¹⁴

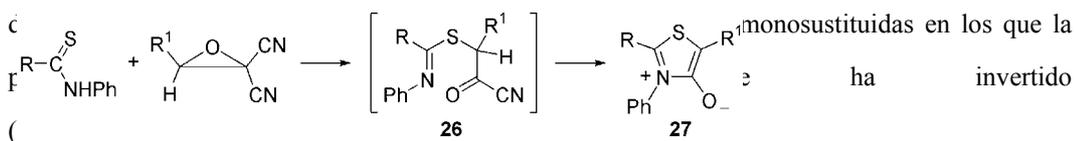
¹³ Potts, K. T.; Chen, S. J.; Kane, J.; Marshall, J. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1633-1638.

¹⁴ Potts, K. T.; Choudhury, D. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2700-2702.

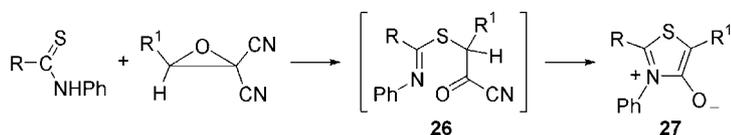
**Esquema 9**

Empleando indistintamente ambos métodos sintéticos se ha obtenido una amplia variedad de heterociclos.¹⁵

Una interesante modificación de estos métodos es la reacción de tioamidas con *gem*-



Esquema 10). La reacción ocurre rápidamente en medio neutro, tal como dioxano o acetona y se completa en 24 horas a temperatura ambiente, originando **27** con buenos rendimientos.

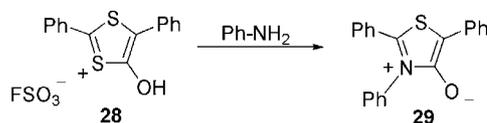
**Esquema 10**

Aunque los intermedios no se han aislado, esta reacción puede visualizarse como una apertura del epóxido por el azufre de la tioamida con eliminación de cianuro de hidrógeno para dar **26**. La conversión en **27** puede ocurrir directamente o a través de la cetena generada por pérdida de HCN.

¹⁵ a) Potts, K. T.; Kanemasa, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3803-3808. b) Potts, K. T.; Kanemasa, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3808-3811. c) Singh, H. K.; Gandhi, C. S. *Indian J. Chem. Sect. B* **1978**, *16B*, 331-332. d) Singh, H. K.; Ahuja, A. S.; Gandhi, C. S. *J. Chem. Res.* **1979**, (S), 264.

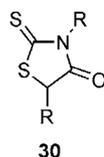
¹⁶ a) Baudy, M.; Robert, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 23-24. b) Baudy, M.; Robert, A.; Foucaud, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3732-3736. c) Baudy, M.; Robert, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2517-2520. d) Baudy, M.; Robert, A. *Comptes Rend. Acad. Sci.* **1980**, *290*, 287-290.

Un método completamente distinto de preparación del sistema 1,3-tiazolio-4-olato es la reacción que sufre **28** con anilina (*Esquema 11*). Se elimina sulfuro de hidrógeno y se obtiene **29** con un 76% de rendimiento.¹⁷



Esquema 11

Otra alternativa para la preparación de estos heterociclos es la alquilación de rodaninas (**30**) seguida del tratamiento con una base. Barton y col. han preparado varios 2-tioalquilderivados por esta vía.¹⁸

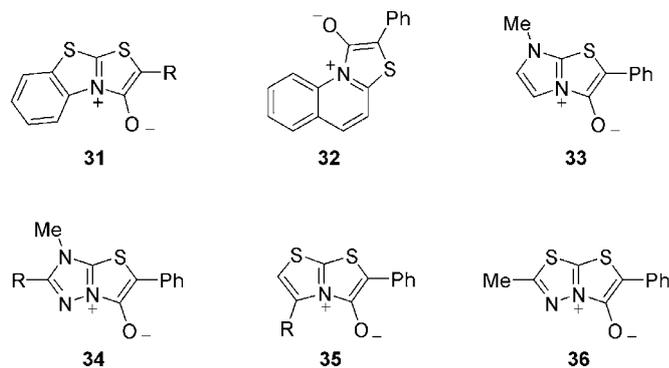


De lo dicho hasta aquí se deduce que, en la mayor parte de los casos, se requiere una tioamida monosustituída para sintetizar el sistema 1,3-tiazolio-4-olato. El grupo tiocarbonilo se encuentra en numerosos sistemas heterocíclicos y esto ofrece la oportunidad de preparar una gran variedad de tiazoles mesoiónicos fusionados a otros anillos. Así, tanto por ciclodeshidratación de un intermedio tioglicólico como por reacción de una tioamida cíclica con el adecuado 1,2-bielectrófilo, se ha descrito la preparación de los heterociclos 2-feniltiazolo[2,3-*b*]benzotiazolio-3-olato (**31**),¹⁹ 2-feniltiazolo[3,2-*a*]quinolinio-1-olato (**32**),¹⁴ 2-fenil-7-metilimidazo[2,1-*b*]tiazolio-3-olato (**33**),^{15a} 2-fenil-7-miltiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazolio-3-olato (**34**),^{15a} 2-feniltiazolo[2,3-*b*]tiazolio-3-olato (**35**)^{15b} y 6-fenil-2-miltiazolo[2,3-*b*]tiadiazolio-5-olato (**36**).^{15b}

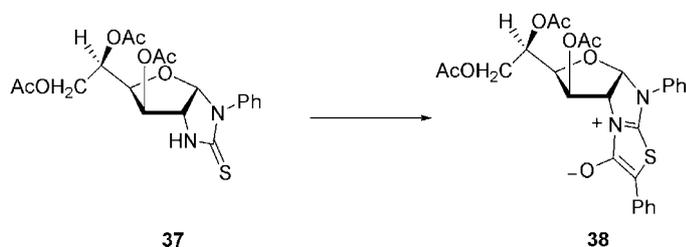
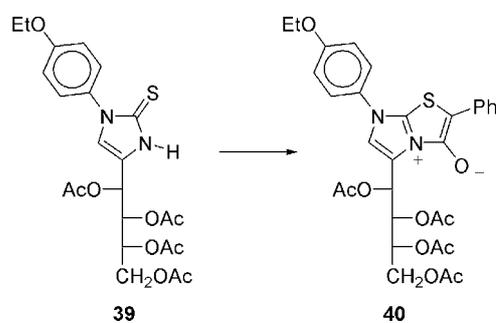
¹⁷ Gotthardt, H.; Weissshuhn, C. M. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3178-3182.

¹⁸ Barton, D. H. R., Buschman, E.; Hausler, J.; Holzapfel, C. W.; Sheradsky, T.; Taylor, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1107-1114.

¹⁹ Potts, K. T.; Choudhury, D. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2697-2700.

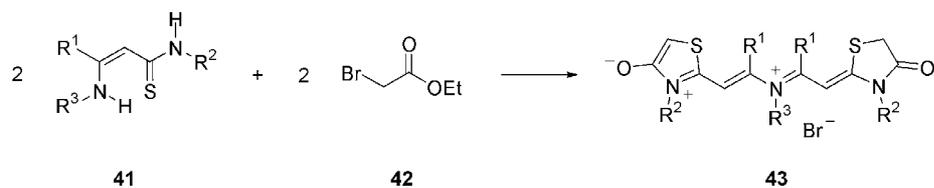


Nosotros hemos aplicado²⁰ estas metodologías para describir la preparación de los sistemas quirales **38** (*Esquema 12*) y **40** (*Esquema 13*) a partir de las tioureas cíclicas **37** y **39**, respectivamente.

*Esquema 12**Esquema 13*

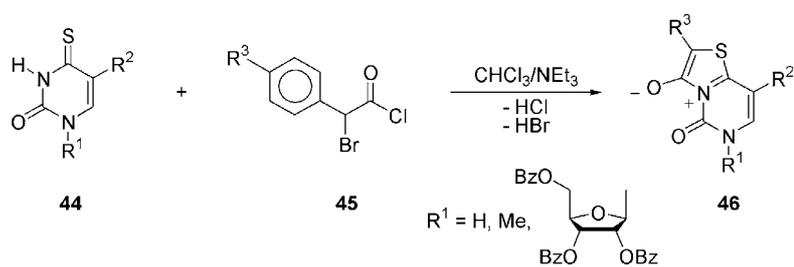
En 1996 Zaleska y col.²¹ describen la síntesis de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato **43** por reacción de 3-amintioacrilanilidas (**41**), sustituidas en la posición 3, con bromoacetato de etilo (**42**) en xileno a reflujo (*Esquema 14*).

²⁰ Areces, P.; Avalos, M.; Babiano, R.; González, L.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Pilo, M. D. *Carbohydr. Res.* **1991**, 222, 99-112.



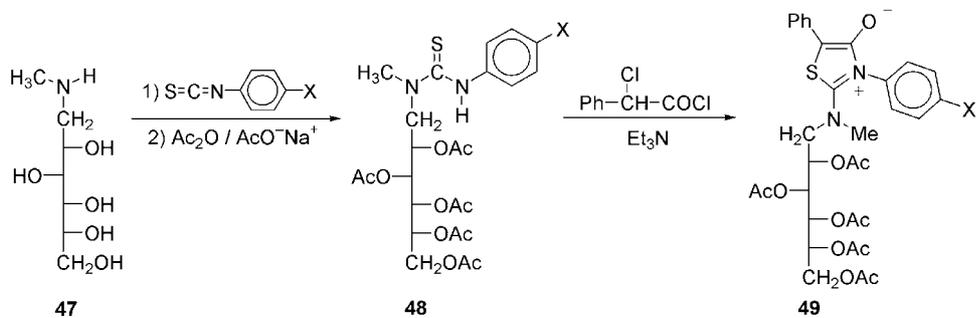
Esquema 14

Recientemente se ha descrito la síntesis de diversas tiosomünchnonas derivadas de uracilo y uridina (Esquema 15).²²



Esquema 15

Finalmente, nosotros hemos obtenido los sistemas mesoiónicos 49 a partir de las tioureas 48 derivadas de la *N*-metil-D-glucamina 47 como se describe en el Esquema 16.²³



Esquema 16

²¹ Zaleska, B.; Ciez, D.; Falk, H. *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 1251-1258.

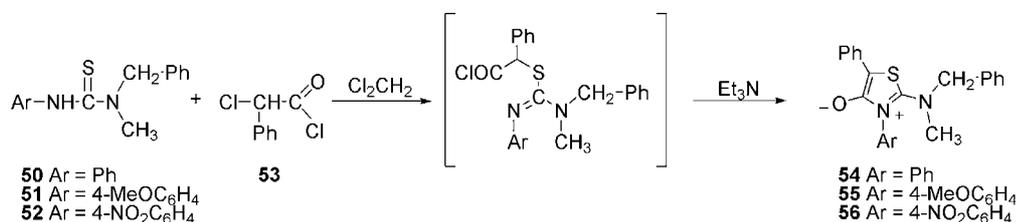
²² Wamhoff, H.; Höhmann, C.; Sohár, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 581-584.

²³ Arévalo, M. J.; Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1247-1255.

II.1.2. Síntesis de 3-aryl-2-(N-metil)bencilamino-5-fenil-1,3-tiazolio-4-olatos.

El primer objetivo que nos propusimos en esta Tesis Doctoral fue acceder a los sistemas mesoiónicos **2** por un camino más sencillo y eficaz que el que previamente habíamos propuesto de alquilación y ciclodeshidratación.⁵ Dicho camino ya había sido sugerido por Potts,¹³ y consiste en realizar la reacción de alquilación y ciclodeshidratación en un solo paso utilizando un 1,2-bielectrófilo.

Siguiendo este protocolo, hemos sintetizado los compuestos mesoiónicos **54-56** a partir de las correspondientes tioureas **50-52** por reacción con cloruro de α -clorofenilacetilo (**53**) en diclorometano-trietilamina (*Esquema 17*).



Esquema 17

Los compuestos **54-56** se purificaron lavando repetidamente la disolución orgánica con agua. La disolución de diclorometano se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida hasta aproximadamente una cuarta parte de su volumen inicial. Los compuestos **54-56** cristalizaron al añadir éter etílico y, en ocasiones, éter de petróleo.

Todas las constantes, tanto físicas como espectroscópicas fueron idénticas a las descritas previamente.^{5b}

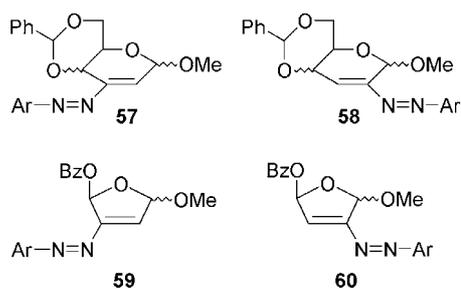
II.2. SÍNTESIS DE AZOALQUENOS DERIVADOS DE CARBOHIDRATOS.

II.2.1. Antecedentes

En el año 1972, Overend y col. inician una serie de trabajos destinados a la síntesis de diversos arilazoalquenos derivados de monosacáridos cíclicos, en los que el anillo podía ser piranósico^{24,25,26,27} o furanósico.²⁸

Se emplearon dos procedimientos sintéticos:

a) Eliminación 1,4 de una molécula de ácido a partir de un éster^{24,25,27,28} preparándose así las estructuras **57-60**.



b) Reacción de derivados α,β -epoxicarbonílicos con arilhidrazinas,²⁶ para dar **61** y **62**.



Recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito la síntesis de diversos azoalquenos derivados de monosacáridos acíclicos.²⁹

²⁴ Collins, P. M.; Gardiner, D.; Kumar, S.; Overend, W. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2596-2610.

²⁵ Collins, P. M.; Overend, W. G.; Racz, V. M. *Carbohydr. Res.*, **1975**, 45, 127-134.

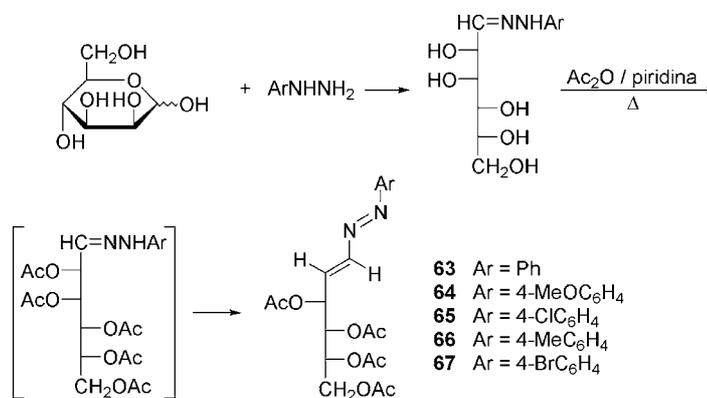
²⁶ Hajivarnava, G. S.; W. G. Overend, W. G.; Williams, R. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 205-214.

²⁷ Dang, N.; Munasinghe, V. R. N.; Overend, W. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 257-264.

²⁸ Collins, P. M.; Hurford, J. R.; Overend, W. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1975**, 2163-2177.

²⁹ Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Sánchez, J. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 945-956.

Por acetilación y posterior eliminación 1,4 de ácido acético a partir de las correspondientes arilhidrazonas de la D-manosa se han obtenido los (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-1-aryl-1,2-diaza-1,3-butadienos **63-67**, con buenos rendimientos. Para estas síntesis hemos empleado un procedimiento previamente descrito,^{30,31} aunque ligeramente modificado por nosotros. La modificación consiste en llevar a cabo la acetilación y eliminación simultáneamente, calentando las mezclas de reacción (hidrazona en anhídrido acético y piridina) a unos 60°C durante un corto periodo de tiempo (*Esquema 18*). De esta forma se abrevia el proceso y, cuando se vierte el medio de reacción sobre agua-hielo, suele separarse cristalino el diazabutadieno correspondiente. Tras una recrystalización de etanol-agua se obtienen los productos con pureza adecuada para posteriores transformaciones, pudiéndose almacenar por tiempo indefinido sin descomposición.



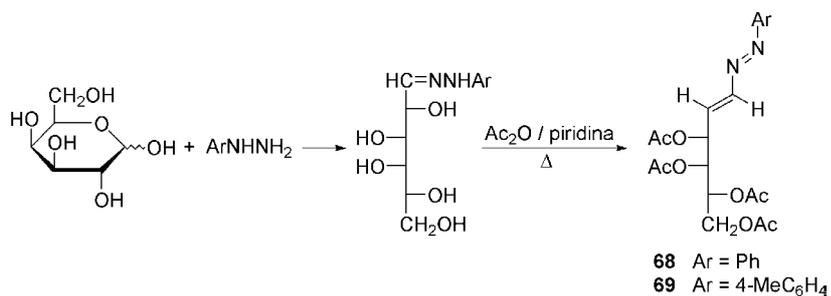
Esquema 18

De forma análoga y partiendo de D-galactosa se han obtenido los azoalquenos **68** y **69** de configuración *D-lixo* (

Esquema 19).²⁹

³⁰ Wolfrom, M.L.; Thompson, A.; Lineback, D.R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2563-2567.

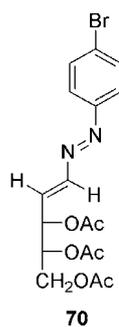
³¹ Wolfrom, M.L.; Fraenkel, G.; Lineback, D.R.; Komitsky, F. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 457-461.



Esquema 19

Los productos obtenidos son sustancias muy cristalinas, con colores que varían del amarillo al naranja según el sustituyente del anillo aromático.

Cuando se aplicó el procedimiento anterior a la D-ribosa no se obtuvo cristalino el (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-*D*-eritro-tritol-1'-il)-1-(4-bromofenil)-1,2-diaza-1,3-butadieno (**70**). No obstante, pudo aislarse como un aceite mediante cromatografía en columna de media presión.



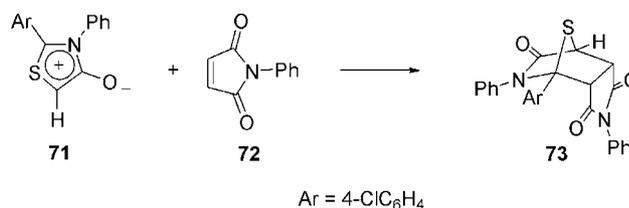
II.3. REACCIONES DE CICLOADICIÓN DIPOLAR DE LOS 1,3-TIAZOLIO-4-OLATOS.

II.3.1. Antecedentes.

II.3.1.1. Cicloadiciones con dobles enlaces carbono-carbono.

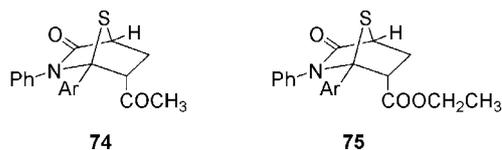
Los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato participan en una amplia variedad de reacciones de cicloadición. Se ha descrito³² que algunos sistemas di y trisustituídos forman cicloaductos estables frente a dipolarófilos etilénicos como maleato y fumarato de dimetilo, *N*-fenilmaleimida, metil vinil cetona, anhídrido maleico, *trans*-dibenzoiletileno, acrilato de etilo, metacrilato de etilo, crotonato de etilo, acilonitrilo y fumaronitrilo. Sin embargo, no ha podido aislarse ningún producto mayoritario de las reacciones con norborneno, norbornadieno, tetracianoetileno, 4-cianopiridina y chalcona. Las olefinas ricas en electrones tales como etil vinil éter originan mezclas de reacción complejas de las que no pudo aislarse ningún producto.³²

El compuesto **71** reaccionó con *N*-fenilmaleimida (**72**) en benceno a 80° dando un cicloaducto estable **73**. La configuración *endo* se asignó con ayuda del espectro de ¹H-RMN y por comparación con un aducto similar formado con anhídrido maleico (*Esquema 20*).



Esquema 20

Las olefinas asimétricas, tales como metil vinil cetona y acrilato de etilo dieron lugar a los cicloaductos **74** y **75**, respectivamente.³²

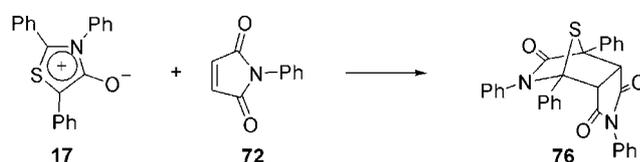


³² Potts, K. T.; Baum, J.; Houghton, E. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3631-3641.

La presencia del protón en C-4 en estos cicloaductos facilitó la asignación configuracional.

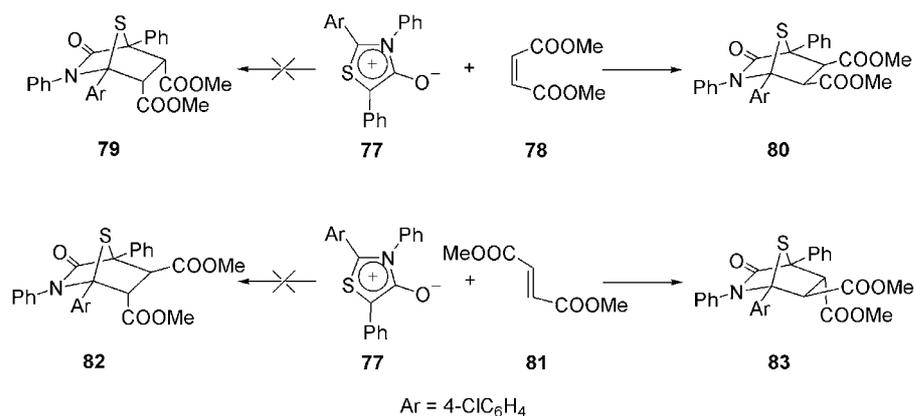
El compuesto **71** originó cicloaductos estables que se obtuvieron en una sola forma estereoquímica con *trans*-dibenzoiletileno, *N*-fenilmaleimida, fumarato de etilo y anhídrido maleico. La metil vinil cetona dio mezclas de cicloaductos *exo* y *endo*. Por otra parte, el acrilonitrilo y el metacrilato de etilo dieron predominantemente un isómero, observándose el otro mediante cromatografía en capa fina.³²

La introducción en **17** del fenilo en C-5 redujo significativamente la velocidad de reacción con *N*-fenilmaleimida, que se completó en tres días. De nuevo el aducto *endo* **76**, fue el único producto obtenido. Sin embargo, el fenilo en C-4 complicó las asignaciones configuracionales basadas en los desplazamientos químicos (*Esquema 21*).³²



Esquema 21

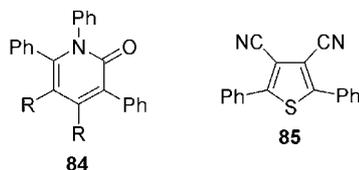
La reacción de **77** con maleato (**78**) y fumarato de dimetilo (**81**)³² originó los cicloaductos 1:1. Al primero se le asignó una configuración *endo* (**79**), basada en sus datos de RMN, y para el segundo, se consideró que el grupo metoxicarbonilo en C-5 también era *endo* (**82**). El estudio de este compuesto por difracción de rayos X demostró que estas asignaciones debían invertirse y que el producto del maleato de dimetilo era **80** y el del fumarato de dimetilo **83** (*Esquema 22*).³³



Esquema 22

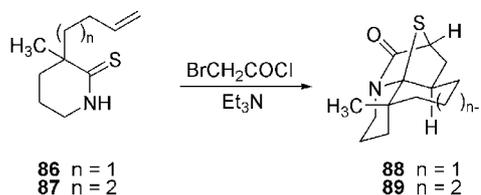
³³ Robert, A.; Baudy, M.; Foucaud, A.; Golic, L.; Stanovnik, B. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3525-3530.

La reacción de **17** con fumaronitrilo³² en benceno a reflujo durante 89 horas (tiempo que tardó en desaparecer el color típico del heterociclo mesoiónico), no originó el cicloadducto sino la piridona **84**. Esta piridona también se obtuvo, como producto minoritario, a partir de **17** y dicianoacetileno siendo el 3,4-diciano-2,5-difeniltiofeno (**85**) el producto mayoritario.



Esta eliminación de sulfuro de hidrógeno también ocurre en algunos cicloadductos cuando se tratan con metóxido de sodio. Por ello este proceso es un buen método para preparar piridonas y constituye una alternativa al uso de dipolarófilos acetilénicos en la síntesis de derivados de \square -piridonas a partir de sistemas cíclicos fusionados³².

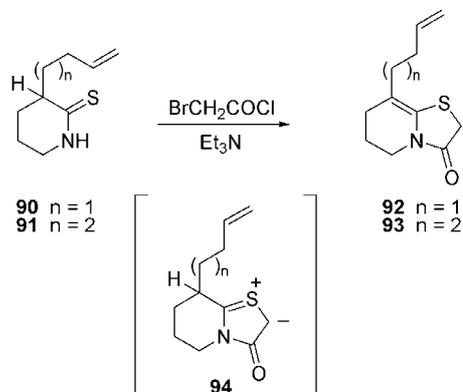
Padwa y col.^{31,33,34} han trabajado en la cicloadición intramolecular de olefinas unidas al sistema de 1,3-tiazolio-4-olato sobre los que han realizado un buen número de modificaciones estructurales. Así, las tiolactamas **86** y **87** reaccionaron³⁴ con cloruro de α -bromoacetilo para dar, en un solo paso, los sistemas policíclicos **88** y **89** respectivamente (*Esquema 23*).



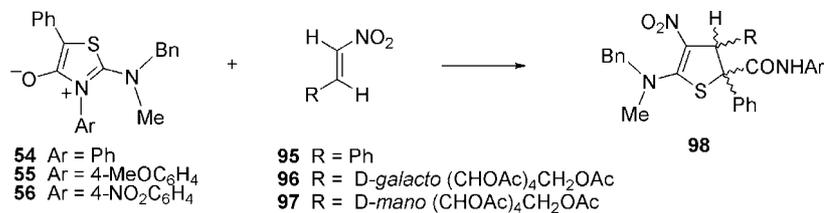
Esquema 23

Cuando las tiolactamas que poseen un átomo de hidrógeno en α , como los compuestos **90** ó **91**, sufren el mismo tratamiento se obtienen los derivados insaturados **92** o **93**. En este caso la cicloadición intramolecular no tiene lugar, porque la eliminación del protón α al grupo carbonilo **94** es un proceso más rápido que la cicloadición con el doble enlace desactivado (*Esquema 24*).

³⁴ Hertzog, D. L.; Nadler, W. R.; Zhang, Z. J.; Padwa, A.. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5877-5880.

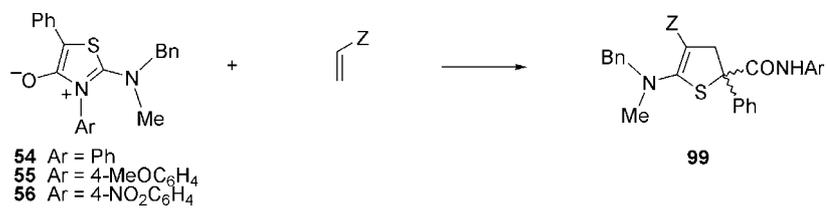
**Esquema 24**

Nuestro grupo ha estudiado las reacciones de cicloadición de los sistemas mesoiónicos **54-56** con nitroolefinas aquirales (**95**) y quirales (**96** y **97**). En estas reacciones se obtuvieron los dihidrotiofenos **98**, mediante una apertura del cicloadducto inicialmente formado que no había sido descrita hasta la fecha (*Esquema 25*).⁵

**Esquema 25**

Por último recientemente, hemos demostrado que esta reacción puede llevarse a cabo con otros alquenos lo que supone una generalización de la síntesis de dihidrotiofenos (*Esquema 26*).³⁵

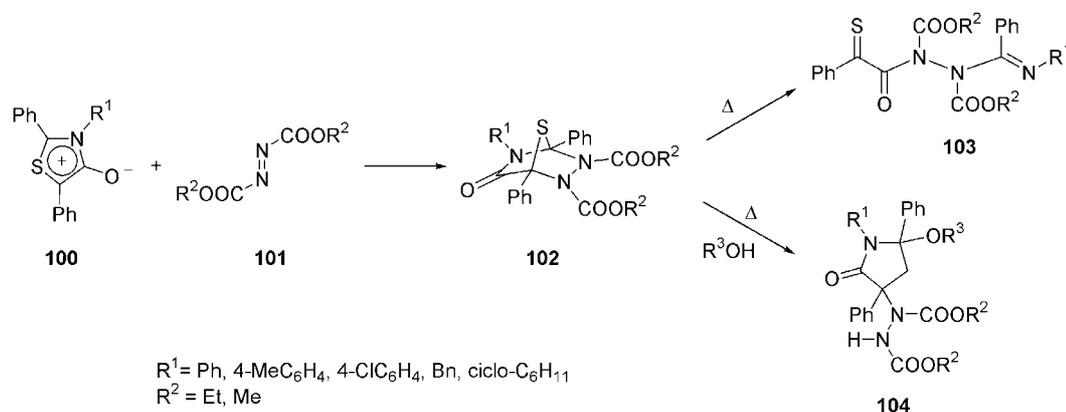
³⁵ Areces, P.; Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; González, L.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C.; Silvero, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2135-2144.

*Esquema 26*

II.3.1.2. Cicloadiciones con dobles enlaces nitrógeno-nitrógeno.

La adición de compuestos mesoiónicos a dipolarófilos nitrogenados ha sido poco estudiada a pesar del hecho de que estas reacciones pueden proporcionar sistemas heterocíclicos que, debido al elevado número de átomos de nitrógeno que poseen, presentan propiedades y reactividades poco frecuentes.^{36,37,38,17,39}

Sheradsky y col.⁴⁰ han descrito que la reacción de una serie de 1,3-tiazolio-4-olatos (**100**) con azodicarboxilatos de dialquilo (**101**) origina las 2,3-dialcoxycarbonil-1,4-difenil-7-tia-2,3,6-triazanorbornano-5-onas (**102**) que por calentamiento en benceno se reordenaron a las tioxohidrazidas **103**, mientras que por calentamiento en medio alcohólico reaccionaron con el disolvente para dar 2-alcoxi-5-hidrazinotiazol-4-onas (**104**) (Esquema 27).



Esquema 27

Dos años más tarde, los mismos autores describen⁴¹ la desulfuración con Ni Raney de 6-aril-2,3-bis(metoxycarbonil)-1,4-difenil-7-tia-2,3,6-triazanorbornano-5-onas (**105**) que condujo principalmente a 3-aril-1-benzoil-5-fenil-5-(metoxycarbonilamino)imidazolin-2,4-dionas (**106**) (Esquema 28).

³⁶ Brunn, E.; Funke, E.; Gotthardt, H.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1562-1572.

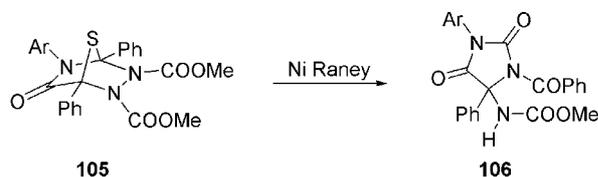
³⁷ Potts, K. T.; Husain, S. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3368-3372.

³⁸ Potts, K. T.; Husain, S. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2049-2050.

³⁹ Cawkill, E.; Ollis, W. D.; Ramsden, C. A.; Rowson, G. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 724-731.

⁴⁰ Sheradsky, T.; Itzhak, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1979-1986.

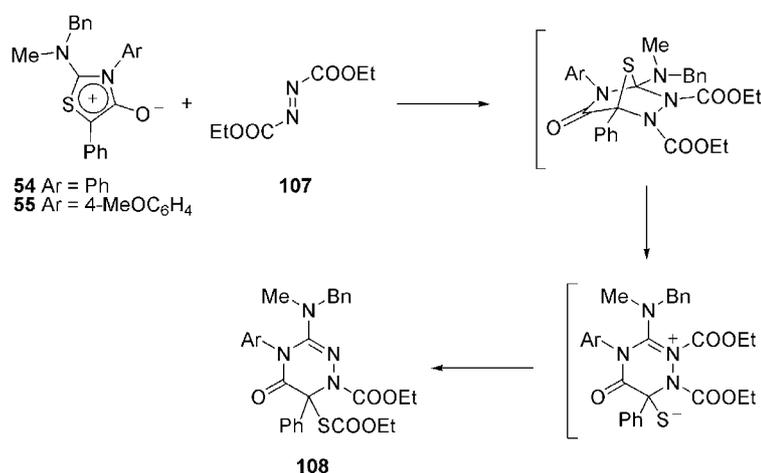
⁴¹ Sheradsky, T.; Itzhak, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 33-39.



Esquema 28

Las estructuras **102-104** y **106** fueron confirmadas por análisis cristalográfico de rayos X.

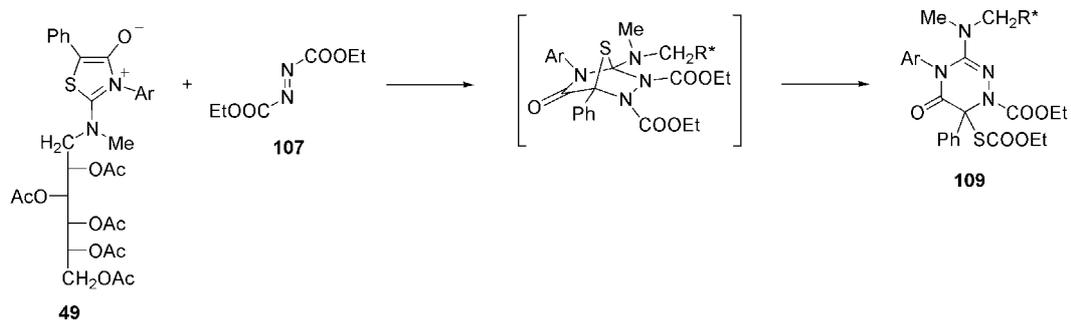
Nuestro grupo ha estudiado⁴² la reacción de las 2-dialquilaminotioisomünchnonas (**54** y **55**) con azodicarboxilato de dietilo (**107**) (Esquema 29), obteniéndose en los dos casos los correspondientes derivados de 1,2,4-triazinas (**108**).



Esquema 29

En el mismo trabajo⁴² también se describe la versión asimétrica de la reacción anterior cuando se utilizan los compuestos mesoiónicos **49**,²³ derivados de la *N*-metil-D-glucamina (Esquema 30).

⁴² Arévalo, M. J.; Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 8675-8678.

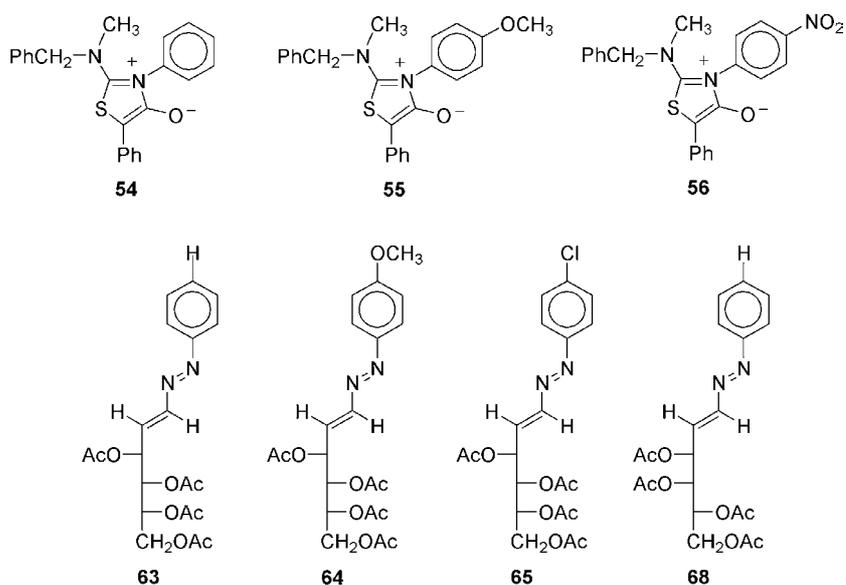


Esquema 30

II.3.2. Reacciones de cicloadición con 1,2-diaza-1,3-butadienos.

Uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral ha sido el estudio de la cicloadición de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato con 1,2-diaza-1,3-butadienos (azoalquenos) derivados de carbohidratos, reacción que no tiene precedentes en la literatura.

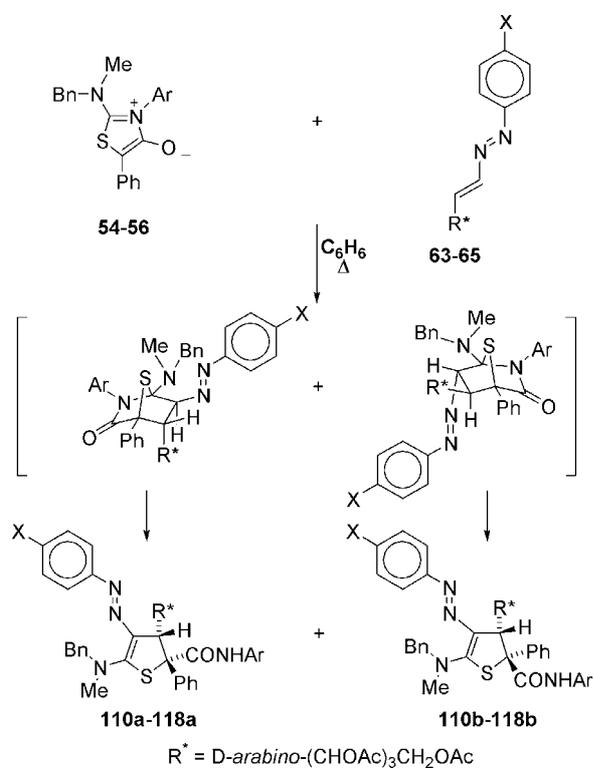
Como sistemas mesoiónicos hemos utilizado los compuestos **54-56** y como azoalquenos los compuestos **63-65** y **68**.



Dado que los resultados encontrados en estas reacciones con los azadienos **63-65** han sido distintos al encontrado en el caso de **68**, dedicaremos a cada una de estas reacciones un apartado diferente.

II.3.2.1. Reacciones de cicloadición con (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-tetritol-1'-il)-1-*aryl*-1,2-diaza-1,3-butadienos.

Las reacciones de los 3-*aryl*-5-fenil-2-(*N*-metil)encilamino-1,3-tiazolio-4-olatos (**54-56**) con los 1,2-diaza-1,3-butadienos quirales **63-65** se llevaron a cabo en benceno a reflujo. En estas condiciones se observó, por cromatografía de capa fina, la aparición de dos nuevos productos de R_f 0.5 y 0.2 (éter etílico-éter de petróleo 3:1), que se separaron por cromatografía en columna. El estudio por ^1H RMN de los crudos de reacción evidenció que en todos los casos se obtenía una relación diastereomérica muy alta (~ 9:1).



110a	Ar = C ₆ H ₅	X = H	110b
111a	Ar = 4-MeOC ₆ H ₄	X = H	111b
112a	Ar = 4-NO ₂ C ₆ H ₄	X = H	112b
113a	Ar = C ₆ H ₅	X = OMe	113b
114a	Ar = 4-MeOC ₆ H ₄	X = OMe	114b
115a	Ar = 4-NO ₂ C ₆ H ₄	X = OMe	115b
116a	Ar = C ₆ H ₅	X = Cl	116b
117a	Ar = 4-MeOC ₆ H ₄	X = Cl	117b
118a	Ar = 4-NO ₂ C ₆ H ₄	X = Cl	118b

Esquema 31

Los datos espectroscópicos y analíticos de los productos obtenidos no eran consistentes con estructuras de cicloaductos o piridonas, que pueden obtenerse por reacción de las tioisomünchnonas con alquenos.³² Por el contrario, estaban de acuerdo con la existencia de anillos de dihidrotiofeno, análogos a los obtenidos en trabajos previos.^{5,35} Basándonos en estos resultados, y especialmente en el hecho de que la estructura del compuesto **111b** pudo resolverse mediante difracción de rayos X de monocristal, pudimos asignar las estructuras **110-118 (a-b)** a todos los productos de reacción (*Esquema 31*).

Los diastereoisómeros **110a-118a** siempre fueron los productos mayoritarios y mostraron desplazamientos químicos de ¹H RMN y ¹³C RMN diferentes a los de **110b-118b**. Hay que indicar que ambos diastereómeros mostraron patrones espectrales similares a los dihidrotiofenos **98** y **99** que se obtuvieron en las cicloadiciones de **54-56** con nitroalquenos⁵ y otras olefinas sencillas,³⁵ lo que facilitó la asignación de los espectros. Además, el estudio espectroscópico reveló que la cicloadición había sido quimioselectiva, transcurriendo exclusivamente sobre el doble enlace C=C. El único protón existente en el anillo heterocíclico, H-3, aparece en el intervalo 5.07 - 5.27 ppm y esta señal está más desapantallada en los diastereoisómeros de la serie **a** ($0.1 < \Delta\delta < 0.2$ ppm). Debido a la influencia de la parte quiral, los protones diastereotópicos del grupo bencilamino aparecen como señales diferentes (NCH_aH_bPh) entre 4.60 y 5.02 ppm. Las resonancias de carbono también apoyan la identificación del anillo de dihidrotiofeno. La señal del carbono unido al fragmento de azúcar, C-3, es la más apantallada (44.7 - 47.2 ppm), mientras que los carbonos olefínicos (C-4 y C-5) están muy desapantallados mostrando resonancias diferentes de acuerdo con su tipo de sustitución. Debe indicarse que la señal de C-3 en **110a-118a** aparece a campo más alto que en **110b-118b**, mientras que las señales de C-2, C-4 y C-5 de **110a-118a** se encuentran desplazadas a campo más bajo que las de **110b-118b**.

Estas asignaciones estructurales se confirmaron al determinar mediante difracción de rayos X la estructura cristalina de **111b** (*Figura 1*). Este análisis inequívoco también demostró que había sido el doble enlace carbono-carbono el que había intervenido en el proceso cicloaditivo, mientras que el doble enlace nitrógeno-nitrógeno se mantenía inalterado. En consecuencia se genera un nuevo heterodieno, lo que explica el intenso color amarillo-anaranjado de los dihidrotiofenos obtenidos.

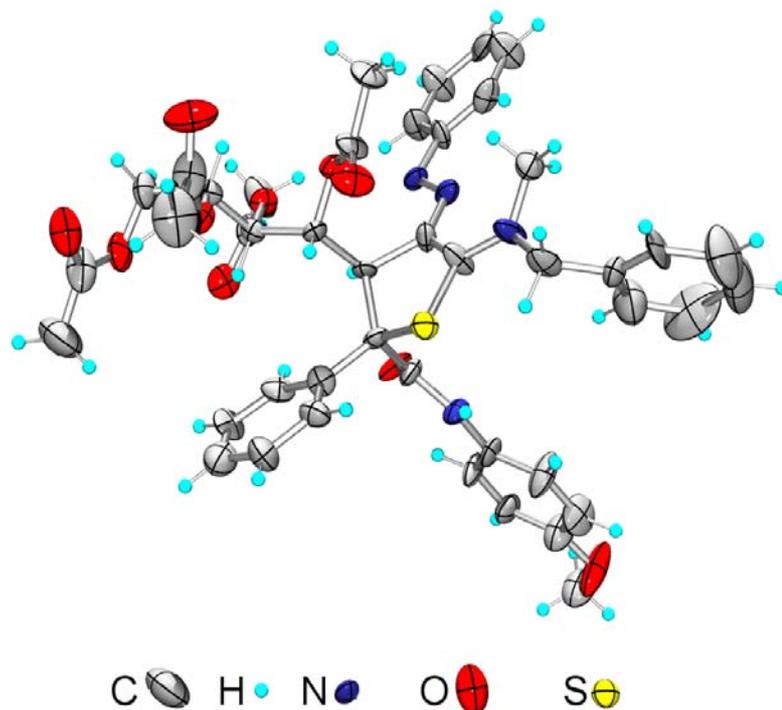
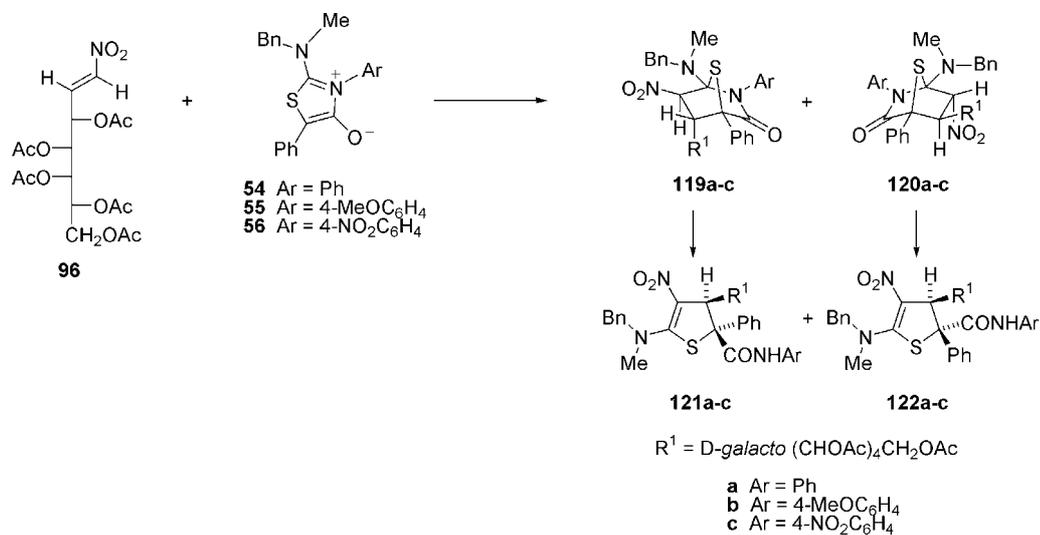


Figura 1

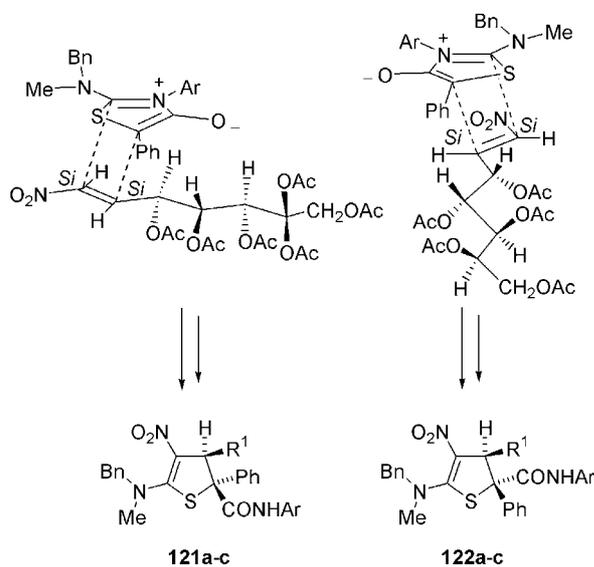
Los intentos realizados para aislar o detectar por ^1H RMN los cicloaductos intermedios resultaron infructuosos. A temperatura ambiente la reacción de cicloadición procede muy lentamente y, en estas condiciones, el heterociclo mesoiónico de partida descompone en una gran extensión.

Es conveniente realizar algunos comentarios sobre los aspectos estereoquímicos de estas cicloadiciones y relacionarlos con los resultados obtenidos en un trabajo previo, realizado por nuestro grupo de investigación, sobre las reacciones de las 2-aminotioisomünchnonas **54-56** con una serie de nitroalquenos que contenían diferentes cadenas de carbohidratos.⁵ El nitroalqueno **96**, con cadena acíclica de configuración *D-galacto*, dio lugar, a través de los cicloaductos **119a-c** y **120a-c**, a los dihidrotiofenos diastereoméricos **121a-c** y **122a-c** de configuración (*2R,3S*) y (*2S,3R*), respectivamente, en proporciones similares (*Esquema 32*).



Esquema 32

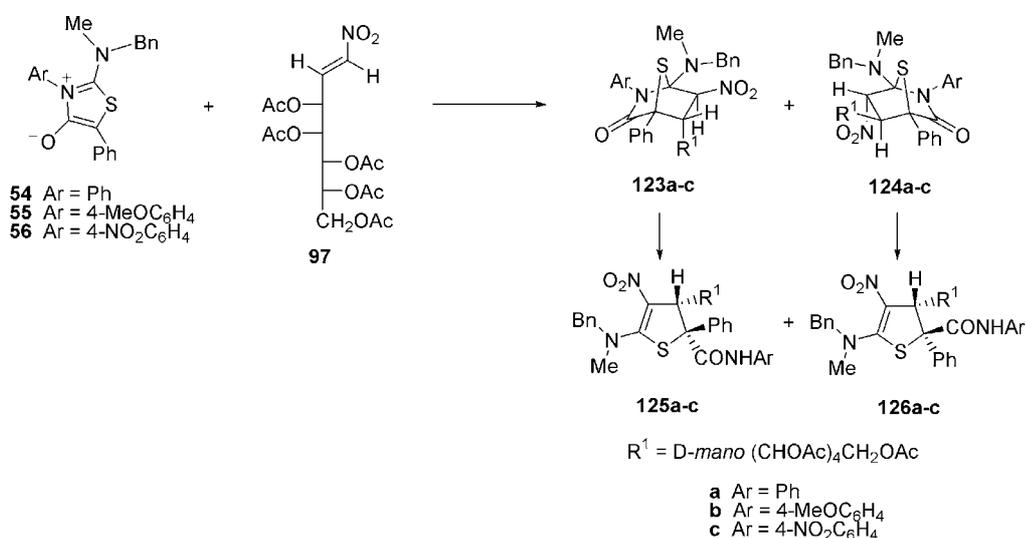
La formación de **121** y **122** tiene su origen en las dos posibles aproximaciones de la cara *Si*,*Si* de la nitroolefina sobre las dos caras del heterociclo mesoiónico.



Esquema 33

El Esquema 33 pone de manifiesto que mientras que en la aproximación conducente a **121** la voluminosa cadena poliacetoxilica adopta una disposición *endo*, en la aproximación que lleva a **122**, la cadena se acomoda en disposición *exo*, pero en ambos casos, los grupos acetoxilo unidos a los carbonos 3 y 4 del nitroalqueno, los más próximos al enlace dipolarofílico, se encuentran muy alejados de la zona de aproximación del dipolo.

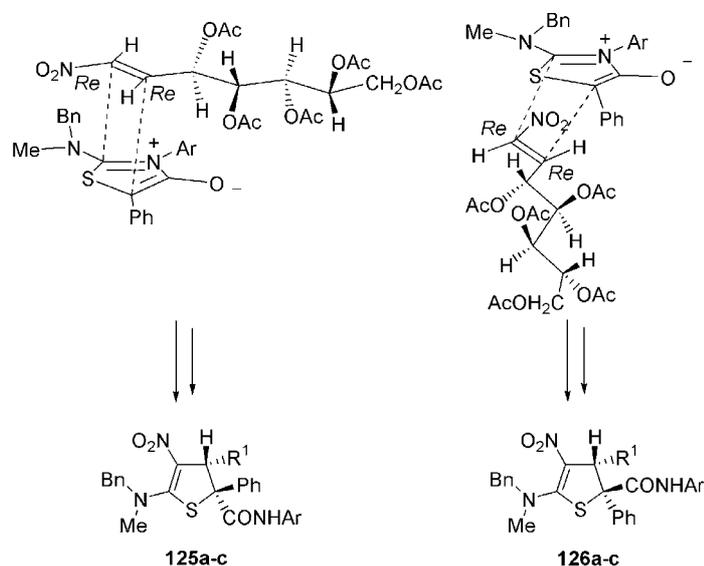
Cuando se llevó a cabo la misma reacción con el nitroalqueno **97** de configuración *D-mano* (Esquema 34) se obtuvieron los dihidrotiofenos de configuración (*2S,3R*) y (*2R,3R*).



Esquema 34

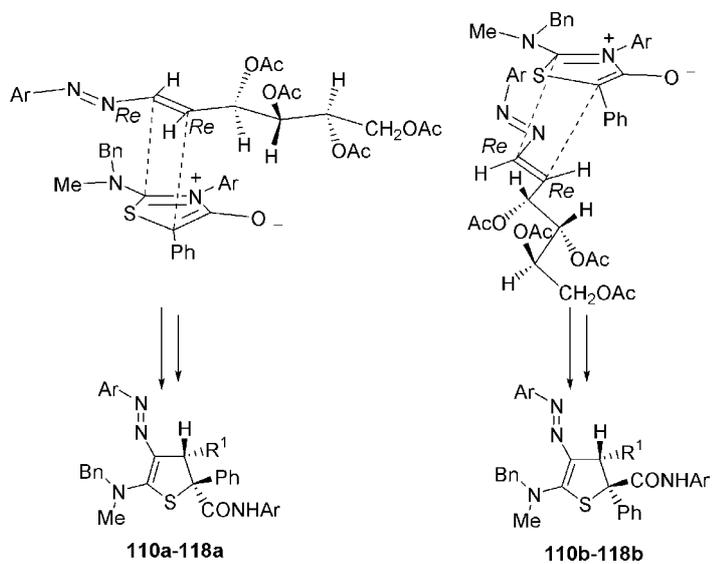
De nuevo, se observaron modestos niveles de diastereoselección facial con respecto al heterociclo mesoiónico, aunque la diastereoselección facial del nitroalqueno fue completa.

En este caso, **97** ofrece su cara *Re,Re* en ambas aproximaciones, debido a que de esta forma, análogamente a como ocurría en las reacciones de cicloadición **54-56** con **76**, el grupo acetoxilo más próximo al centro de reacción no ofrece ningún impedimento a la aproximación del dipolo (Esquema 35).



Esquema 35

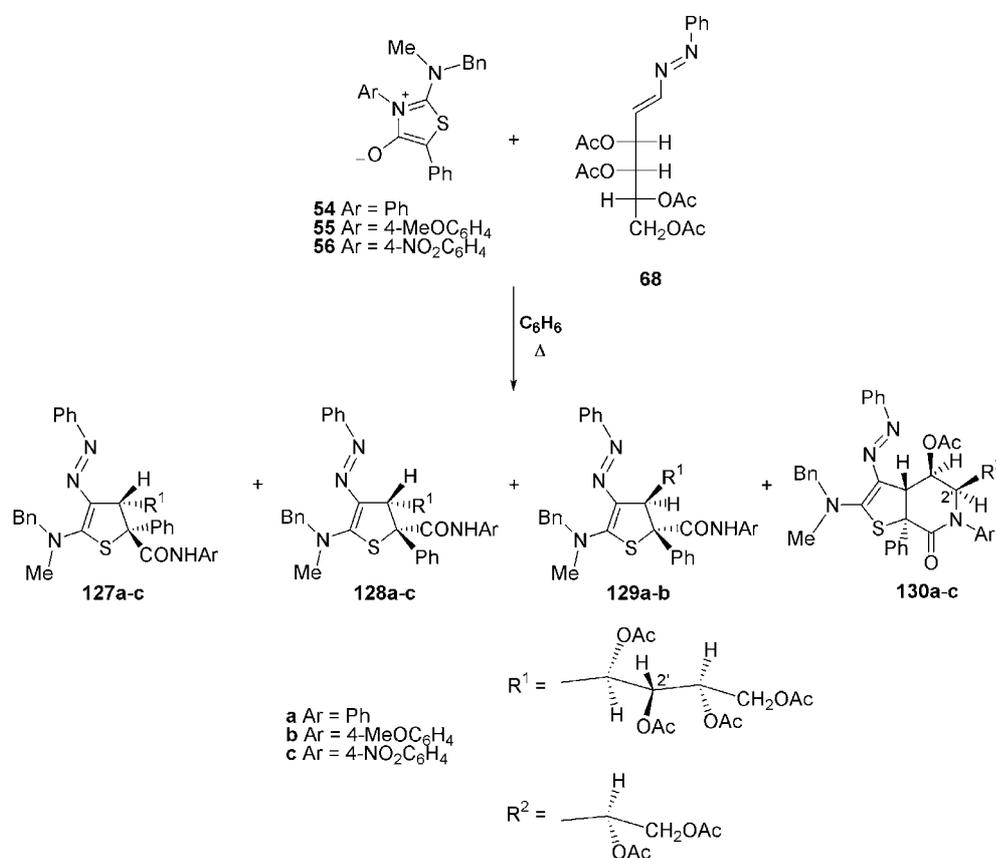
Los azabutadienos quirales de configuración *D-arabino* **63-65** dan lugar a dihidrotiofenos de configuración (2*S*,3*R*) y (2*R*,3*R*). De nuevo, la selectividad facial que resulta del ataque del anillo mesoiónico sobre una de las caras del butadieno quiral es completa. La utilización de la cara *Re,Re* del azoalqueno puede justificarse con los mismos argumentos empleados en el caso de los nitroalquenos, la disposición de los grupos acetoxilos más próximos al centro de reacción favorecen el acercamiento del 1,3-dipolo a la cara *Re,Re* del doble enlace carbono-carbono. No obstante, en este caso, el heterociclo reacciona preferentemente por su cara (2*Si*,5*Re*) originando **110a-118a** como productos mayoritarios.



Esquema 36

II.3.2.2. Reacciones de cicloadición con (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-lixo-tetritol-1'-il)-1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno.

Las reacciones de cicloadición del azoalqueno **68**, con una configuración *D*-lixo en la cadena lateral, con los compuestos mesoiónicos **54-56** se llevaron a cabo en benceno a reflujo, tal y como se describió en el apartado anterior para el caso de azoalquenos con cadenas de configuración *D*-arabino. El análisis de las mezclas de reacción por cromatografía en capa fina (éter etílico/hexano, 7:1) reveló la formación de tres (en el caso de partir del dipolo **56**) o cuatro nuevos productos (en el caso de partir de **54** y **55**), que pudieron separarse por cromatografía en columna de media presión y posteriormente purificarse por cromatografía en capa fina preparativa (*Esquema 37*).

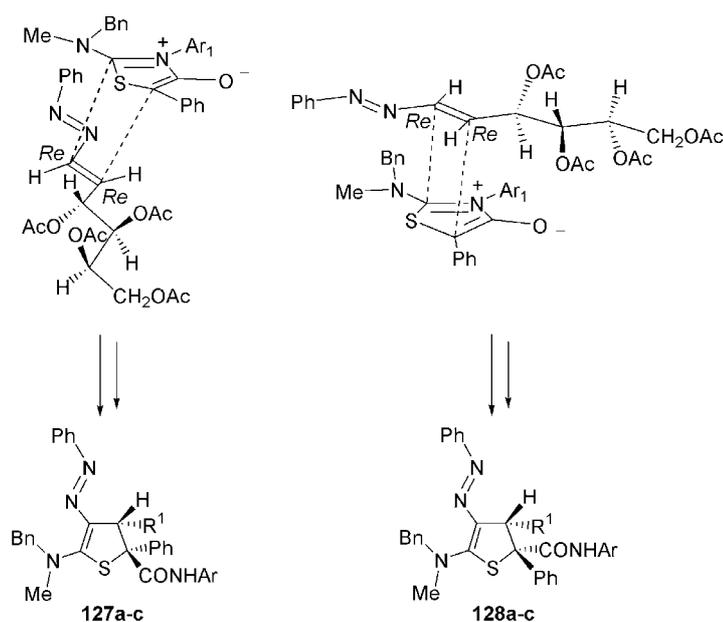


Esquema 37

La elevada selección facial del proceso de cicloadición favoreció la formación de **127a-c** (la proporción en que se obtuvo **127a** con respecto a **128a** fue de 34:1 y la proporción de **127b** a **128b** fue de 20:1). La formación preferente de **127a-c** se comprobó mediante análisis, por ¹H RMN, de los crudos de reacción. Debemos indicar que en la reacción de **68** con **56** también pudimos aislar el

compuesto **130c** con un 9% de rendimiento, mientras que los análogos **130a** y **130b** sólo se formaron en muy baja proporción (alrededor del 1%).

Los dihidrotiofenos **127a-c** y **128a-c** proceden del ataque del heterociclo mesoiónico a la cara *Re,Re* del 1,2-diaza-1,3-butadieno, un hecho que está totalmente de acuerdo con los estudios previos que involucran cadenas acíclicas de azúcar con la misma configuración relativa en el primer centro estereogénico (*Esquema 38*).⁴³



Esquema 38

Es importante comentar que en heterodienos con cadenas acíclicas de azúcar en los que el primer estereocentro tiene la configuración opuesta (*S*), se ha observado que el ataque ocurre sobre la cara *Si,Si*.^{5b} Sin embargo, la observación más destacable concerniente a la selectividad facial es que las cadenas que tienen la estereoquímica *D-lixo* favorecen el ataque a la cara *Re,Si* del dipolo en lugar de a la cara *Si,Re* como se observa cuando la cadena tiene configuración *D-arabino*, lo que parece indicar que el efecto sobre la diastereoselección facial está también influido por el segundo estereocentro.

La identificación precisa de las estructuras diastereoméricas **127-129** se llevó a cabo por comparación de sus datos espectrales con los de los compuestos **110-112**, cuyas estructuras habían sido inequívocamente establecidas por análisis cristalográfico de rayos X (*Tabla 1*).

Tabla 1

Comparación de los desplazamientos de ^{13}C RMN para la asignación estructural de los dihidrotiofenos 127-129

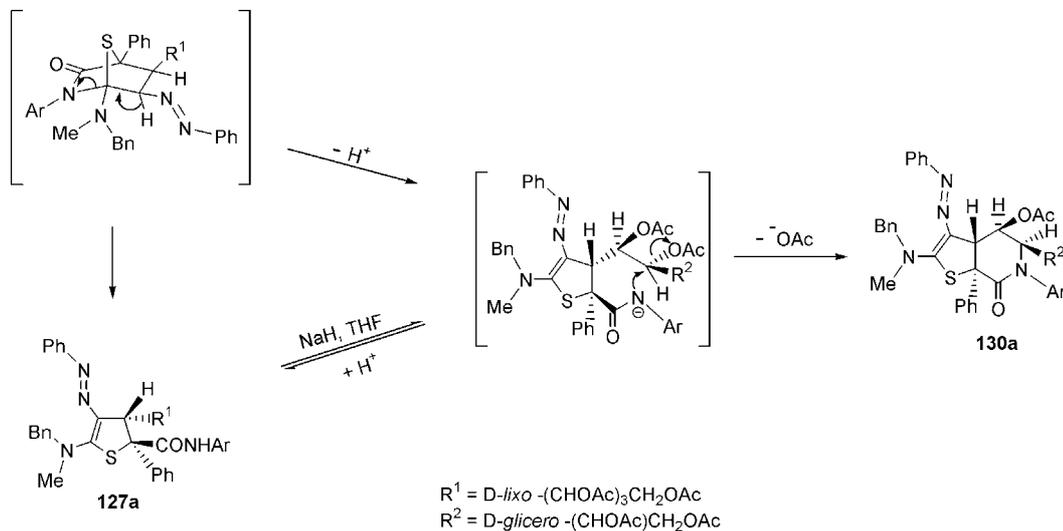
Compuesto	δ C-2	δ C-3
110a	74.51	44.88
111a	74.31	44.92
112a	74.09	44.74
128a	74.78	44.67
128b	74.67	44.70
128c	74.28	44.45
110b	70.75	47.13
111b	70.72	47.16
127a	70.82	48.86
127b	70.75	48.77
127c	70.71	49.44
129a	70.93	49.66
129b	71.07	49.91

Los desplazamientos químicos de ^{13}C RMN para C-2 y C-3 en los compuestos **127** y **129** son análogos a los de **110b** y **111b** mientras que los desplazamientos químicos en **128** son análogos a los de los compuestos **110a-112a**. Estos resultados son consistentes con una disposición *cis* entre el grupo fenilo y el resto de azúcar en el caso de los dihidrotiofenos **127a-c** y **129a-b** y una disposición relativa *trans* para los mismos grupos en el caso de **128a-c**.

La estructura de dihidrotieno[2,3-*c*]piperidinas atribuidas a los sistemas bicíclicos fusionados en *trans* **130a-c** se basa en sus espectros de ^1H y ^{13}C RMN y en el espectro de masas de alta resolución, que evidenciaron la pérdida de ácido acético con respecto al dihidrotiofeno de procedencia. Las resonancias de H-2' y C-2' para **130a-c** aparecen más desapantalladas ($1.5 < \Delta\delta_{\text{H}} < 2.6$ ppm y $2.3 < \Delta\delta_{\text{H}} < 4.2$ ppm, respectivamente) que las correspondientes a **127-129**. Estos cambios son consistentes con la presencia de un átomo de nitrógeno en C-2' en lugar del grupo acetoxilo. Por otra parte, el tratamiento de **127a** con NaH en THF seco condujo a la

⁴³ Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Sánchez, J. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6297-6305.

formación de **130a**. Estas observaciones sugieren que los compuestos **130a-c** proceden de los mismos cicloaductos que conducen a **127a-c**. (Esquema 39).



Esquema 39

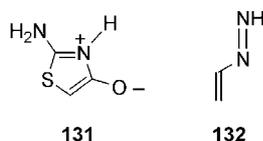
El anión intermedio debe estar fuertemente estabilizado por un grupo atractor de electrones como es el sustituyente 4-nitrofenilo presente en **56**. Finalmente, debemos hacer notar que este proceso significa una nueva ruta de acceso a dihidrotieno[2,3-*c*]piperidinas fusionadas en *trans* y de las que se tienen escasos datos bibliográficos.⁴⁴

⁴⁴ (a) Gramain, J.-C.; Troin, Y.; Vallée, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 832-833. (b) Gramain, J.-C.; Troin, Y.; Vallée-Goyet, D. *Tetrahedron* **1991**, 47, 7301-7308.

II.3.2.3. Estudio teórico.

Con objeto de explicar los hechos experimentales observados en estas reacciones hemos realizado un estudio teórico de las mismas. En principio consideraremos tres aspectos: (a) la exclusiva quimioselectividad (C=C frente a N=N); (b) el completo regiocontrol, ya que los regioisómeros se forman invariablemente por interacción de los carbonos 2 y 5 de la tiosimünchnona con los carbonos 3 y 4 del azoalqueno; y (c) la formación estereoselectiva de sólo dos diastereómeros, ya que aunque en la cicloadición se generan cuatro centros quirales dos de ellos se pierden en la rotura del correspondiente cicloadducto, siendo por tanto posible la formación de cuatro dihidrotiofenos. Nuestros resultados experimentales son consistentes con la aproximación de la cara *Re,Re* del dipolarófilo a ambas caras del dipolo (*Esquema 36* y *Esquema 38*).

(a) **Quimioselectividad.** Para llevar a cabo este estudio fue necesario utilizar modelos reducidos (**131** y **132**) que conservaban las características estructurales determinantes del comportamiento químico de **54-56**, **63-65** y **68**. A pesar de ello, el tamaño molecular de **131** y **132** limitaba la posibilidad de realizar cálculos de muy alto nivel.



Por esta razón hemos realizado cálculos semiempíricos con total optimización de las geometrías empleando el método PM3⁴⁵ incorporado en el programa GAUSSIAN94,⁴⁶ que ha demostrado ser una de las metodologías más robustas para el cálculo teórico de las reacciones de cicloadición.⁴⁷

⁴⁵ Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209-220.

⁴⁶ (a) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. M.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 94*, Revision D.1; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1995. (b) Frisch, M. J.; Frisch, M. J.; Foresman, J. B. *Gaussian 94 User's Reference*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1994-1996.

⁴⁷ (a) Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10379-10390. (b) Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1995**, *332*, 39-45.

Tabla 2

Energías y coeficientes de los orbitales moleculares frontera para los compuestos **131** y **132**.

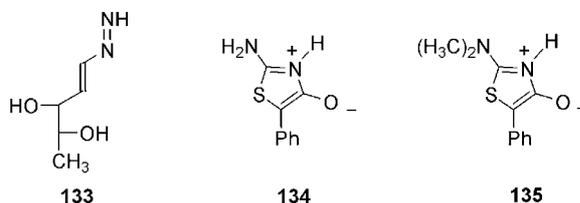
Compuesto	MO	$E(\text{eV})^a$	c_1^b	c_2	c_3	c_4	c_5
131	HOMO	-7.89		-0.32			0.70
	LUMO	-1.36		0.75			0.38
132	HOMO	-9.52	0.56	-0.57	0.18	-0.04	
	LUMO	-1.90	0.61	-0.50	-0.41	0.59	

^aA nivel PM3. ^bLos números están referidos a las posiciones de los átomos

La *Tabla 2* muestra las energías y los coeficientes de los orbitales frontera de **131** y **132**. Podemos ver que la interacción HOMO_{dipolo}– LUMO_{dipolarófilo} presenta una diferencia de energía ($\Delta E = 5.99$ eV) menor que la interacción opuesta HOMO_{dipolarófilo}– LUMO_{dipolo} ($\Delta E = 8.16$ eV). Este hecho permite definir esta reacción como una cicloadición tipo I de Sustmann,⁴⁸ es decir, es una reacción controlada por el HOMO del dipolo.

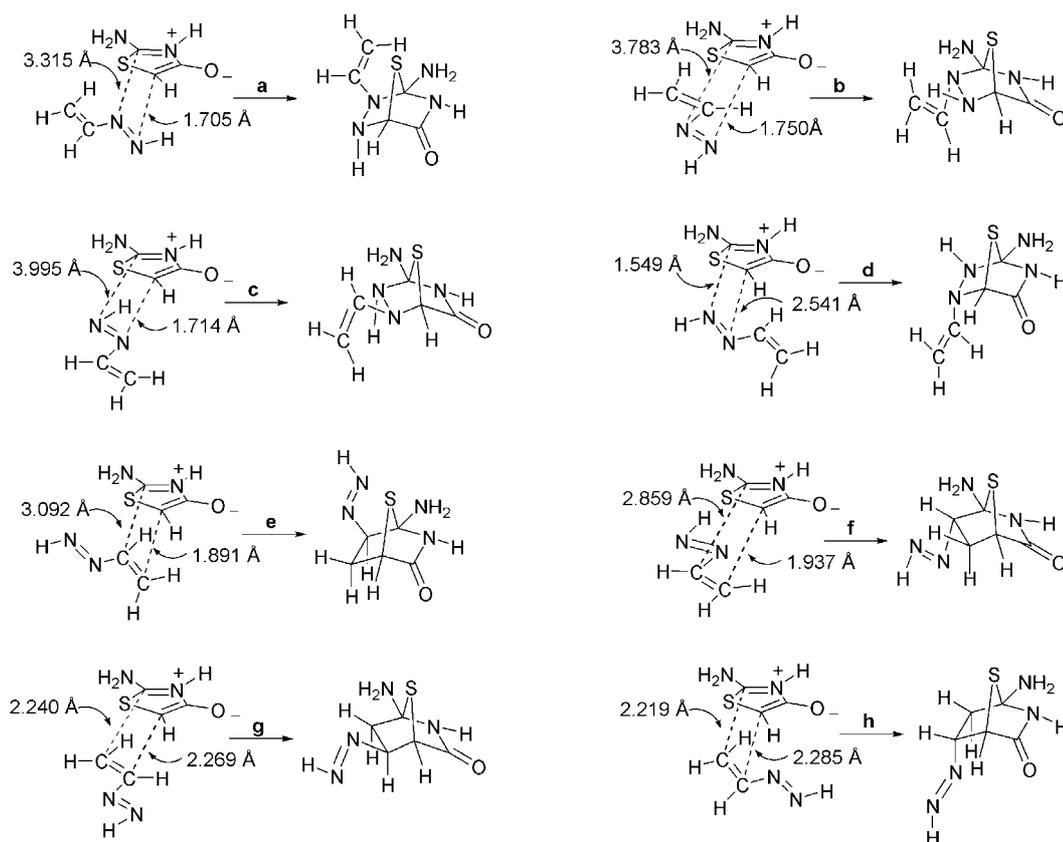
Por otra parte, el mayor coeficiente del HOMO de la tioisomünchnona se encuentra sobre C-5, pero la escasa polarización del LUMO del dieno, si bien permite justificar la regioquímica observada, no justifica la mayor reactividad del doble enlace C=C.

Una diferencia fundamental entre estos sistemas simplificados y la situación real es que no se consideran los efectos de los sustituyentes ni en el dipolo ni en el dipolarófilo, que podrían, en principio, alterar el tamaño relativo de los coeficientes de los orbitales frontera, pero no su simetría. Sin embargo, el modelo creado con la incorporación de un grupo 1-(1,2-dihidroxipropilo) de configuración *D-treo* sobre el átomo C-4 del azoalqueno (**133**) y un grupo fenilo sobre el átomo C-5 del dipolo (**134**) no mostró tampoco una significativa polarización de su LUMO.



⁴⁸ (a) Sustmann, R. *Tetrahedon Lett.* **1971**, 2717-2720. (b) Sustmann, R.; Trill, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 838-840. (c) Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569-593.

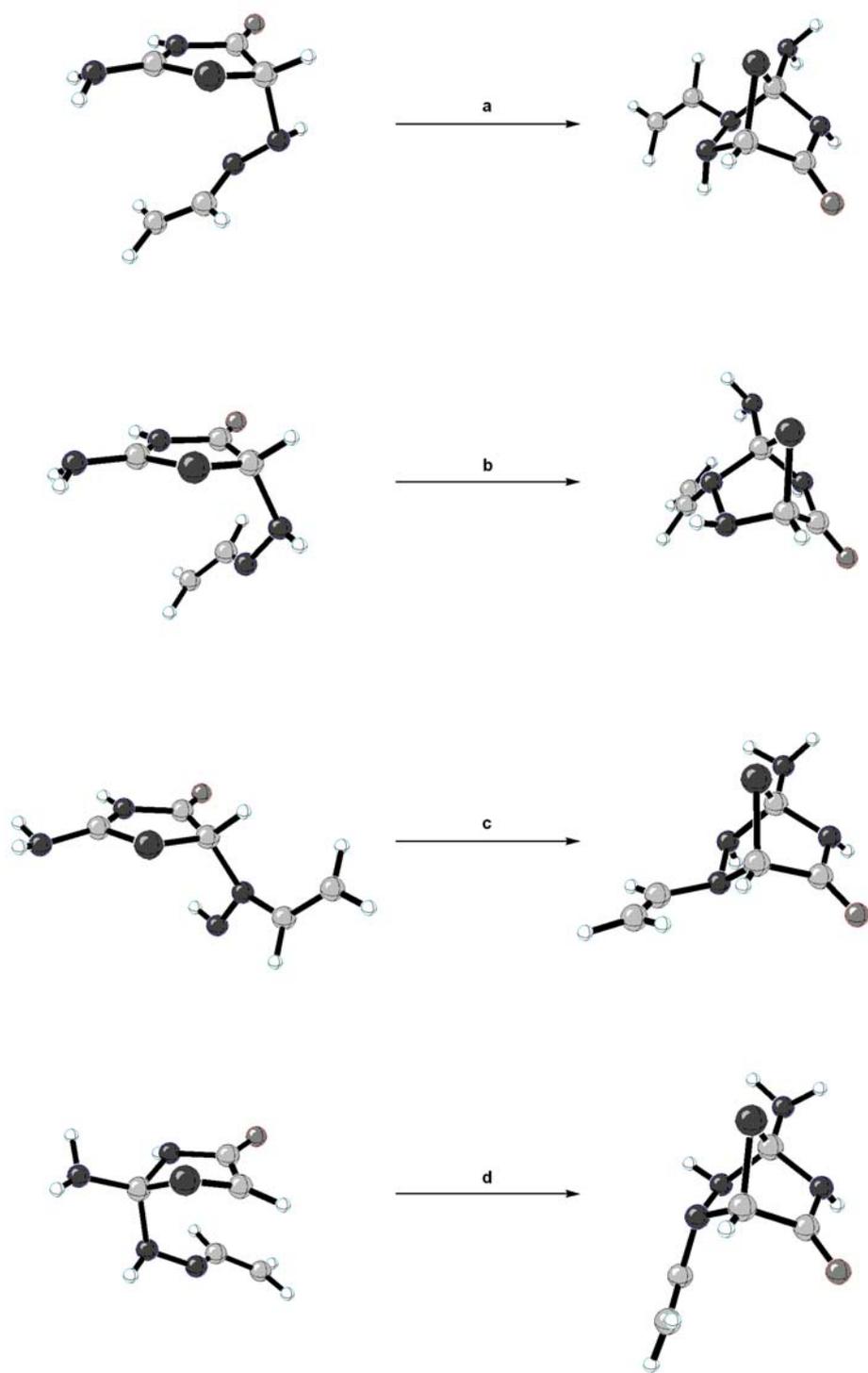
Por ello, para comprender la naturaleza de esta particular cicloadición [3+2], hemos estudiado los ocho posibles procesos cicloaditivos derivados de la participación del doble enlace nitrógeno-nitrógeno (**a-d**) o carbono-carbono (**e-h**) del azoalqueno, considerando las dos orientaciones *exo* y *endo* del doble enlace que no participa en la cicloadición. Los términos *exo* y *endo* se refieren a la orientación de este doble enlace con respecto al fragmento del heterodieno del dipolo durante la aproximación de ambos reactivos (*Esquema 40*).



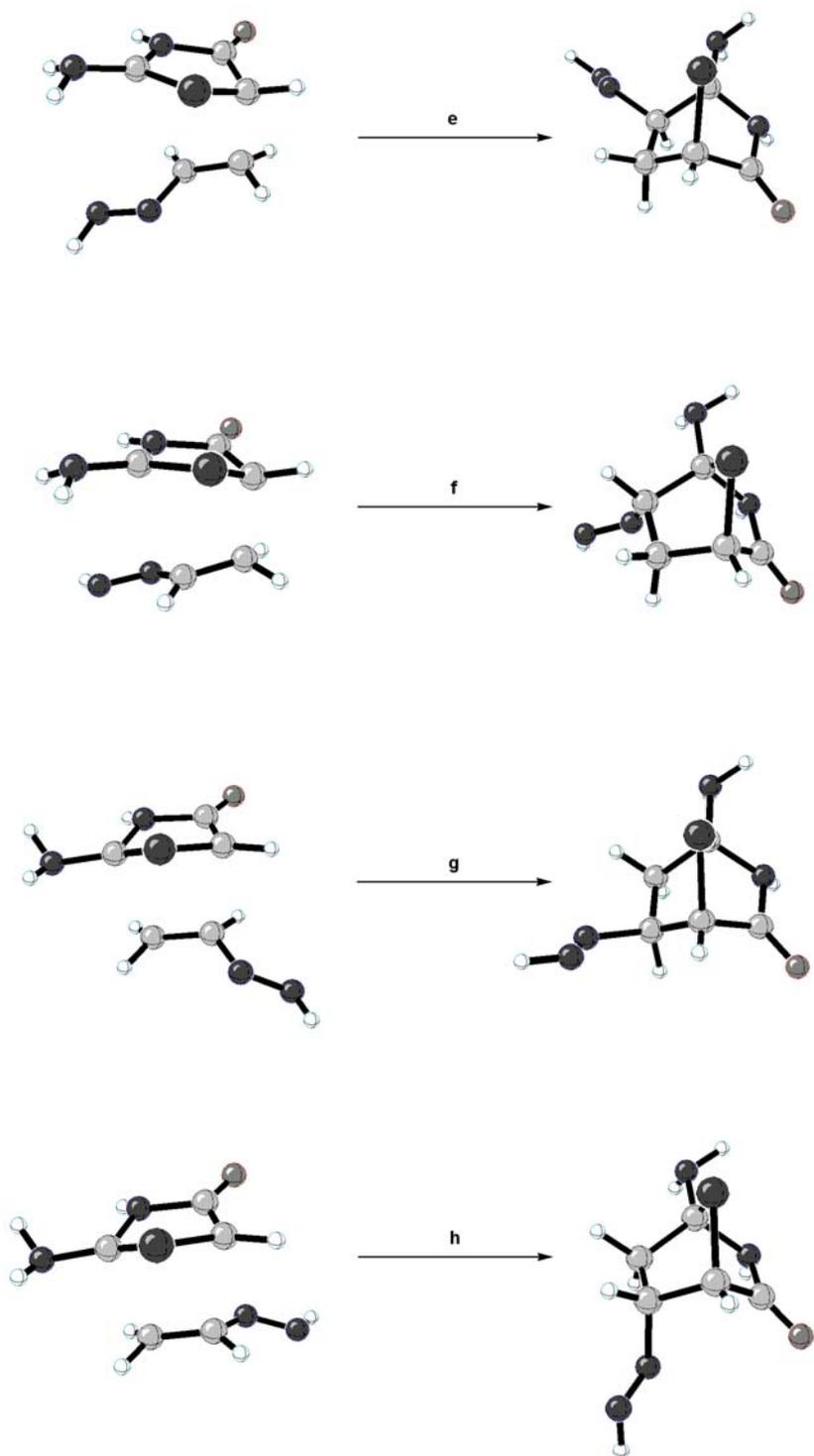
Esquema 40

En todos los casos, los reactivos y estructuras de transición se optimizaron completamente a nivel PM3. Cada una de las estructuras de transición presentó una sola frecuencia vibracional armónica imaginaria, correspondiente a la formación de los enlaces C-N o C-C. En el *Esquema 41* y en el

Esquema 42 se muestran las geometrías optimizadas de todas las estructuras que participan en los procesos **a-h**.



Esquema 41



Esquema 42

Las energías calculadas para los cicloadductos y los estados de transición así como las energías de activación y calores de reacción se recoge en la *Tabla 3*.

Tabla 3

Cicloadición	Energías PM3 ^a			
	ET	Cicloadductos	ΔE^\ddagger	ΔE_R
a	96.8	53.0	32.7	-11.0
b	94.6	53.2	30.5	-10.9
c	102.4	50.6	38.3	-13.5
d	105.7	50.9	41.6	-13.2
e	90.8	36.9	26.7	-27.2
f	90.4	34.0	26.3	-30.1
g	94.3	35.4	30.2	-28.7
h	97.2	34.5	33.1	-32.0

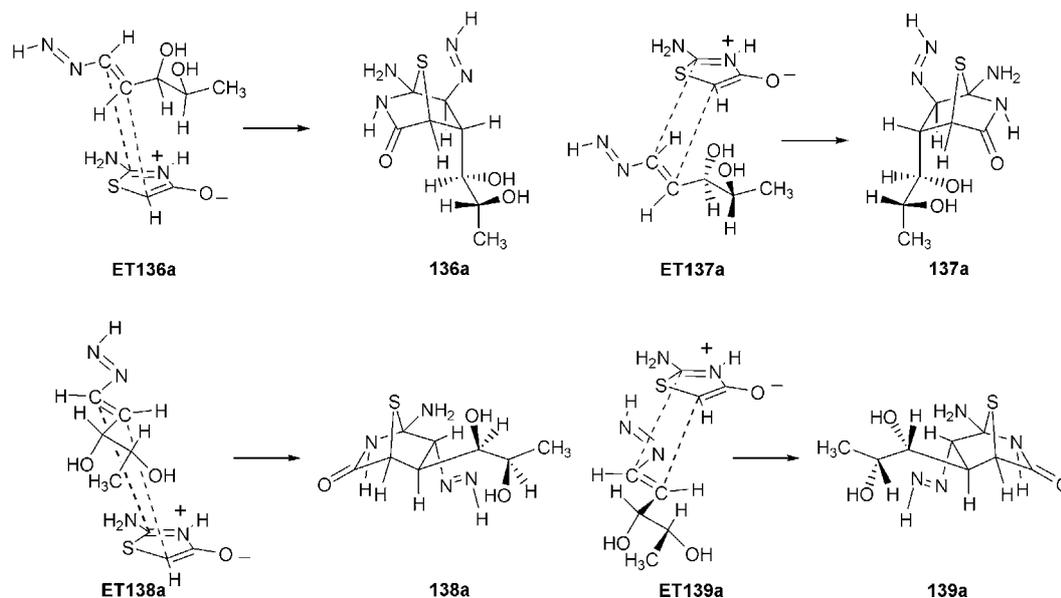
^aEn todos los casos la energía del estado fundamental es 64.1 kcal/mol, que corresponde a las energías de 2-amino-1,3-tiazolio-4-olato (8.0 kcal/mol) y 1,2-diaza-1,3-butadieno (56,1 kcal/mol).

Como puede observarse, los cálculos reproducen los resultados experimentales, ya que las cicloadiciones en las que participa el doble enlace carbono-carbono están tanto cinética como termodinámicamente favorecidas (menores valores de ΔE^\ddagger y ΔE_R).

Las longitudes de enlace medidas en las estructuras de transición ponen de manifiesto que los procesos **e** y **f** son concertados pero asíncronos. Así, las distancias que separan a C-5 y C-4 (1.89-1.94 Å) son significativamente más cortas que las que existen entre C-2 y C-3 (2.86-3.09 Å). En otras palabras, la cicloadición dipolar puede decirse que presenta cierta similitud con una adición tipo Michael, lo cual es totalmente consistente con el fuerte carácter nucleofílico exhibido por el dipolo en C-5 que muestra una densidad de carga de -0.79 ua.

(b) Regioselectividad. Una vez demostrada la exclusiva participación del doble enlace carbono-carbono del dipolarófilo en la cicloadición, nuestro siguiente objetivo fue examinar la orientación de la aproximación del azoalqueno. Los datos de la *Tabla 3* indican que los procesos **e** y **f**, que conducen a cicloadductos análogos a los formados experimentalmente, están favorecidos cinéticamente, y sólo difieren en la disposición del doble enlace nitrógeno-nitrógeno (*endo/exo*). Además los valores de $\Delta\Delta E^\ddagger$ que oscilan entre 3.5 y 6.8 kcal/mol cuando se comparan los procesos **e, f** con los **g, h** justifican que en la práctica el proceso sea regioespecífico.

(c) **Selectividad facial.** Como con cualquier otra cicloadición asimétrica, el aspecto estereoquímico más importante es la diastereoselectividad facial. La elevada estereodiferenciación exhibida por los azoalquenos **63-65** debe ser una consecuencia del sustituyente poliacetoxílico sobre C-4. Asumiendo que la parte acíclica de carbohidrato tiene flexibilidad conformacional, es claro que el voluminoso grupo aciloxi no es el único responsable de la preferencia facial, pero influye en ella. Esta suposición pudo confirmarse posteriormente al calcular las energías de las estructuras de transición producidas en la cicloadición de **131** y **133**. El compuesto **133** posee una cadena lateral que reproduce la configuración de los azoalquenos **63-65** en sus centros estereogénicos C-1' y C-2' (*Esquema 43*). Las estructuras de transición calculadas muestran que el doble enlace N=N adopta una orientación *endo* independientemente de la cara que utilice el dipolarófilo durante la aproximación (*Re,Re* o *Si,Si*) y que el sustituyente quiral no proporciona discriminación facial (*Figura 2* y *Tabla 4*).



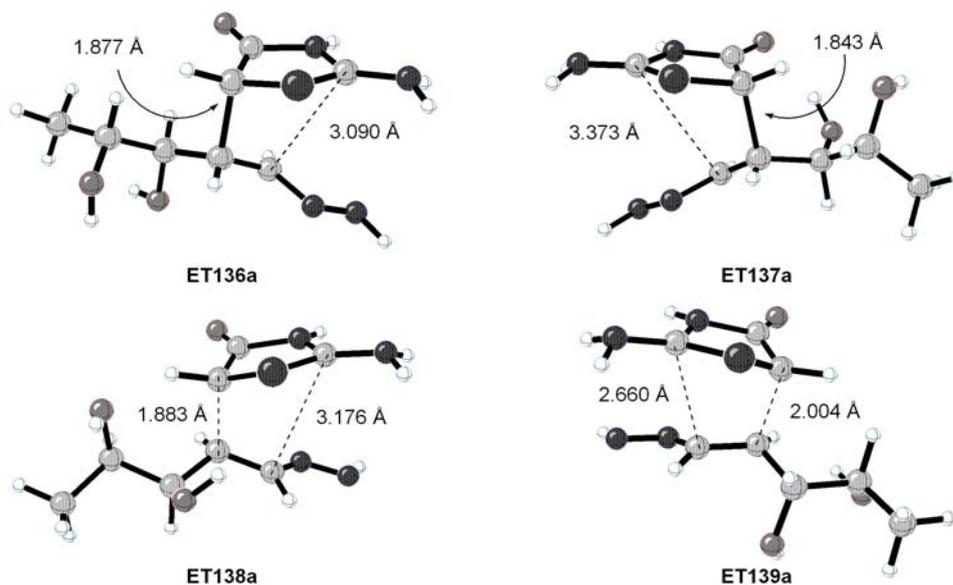


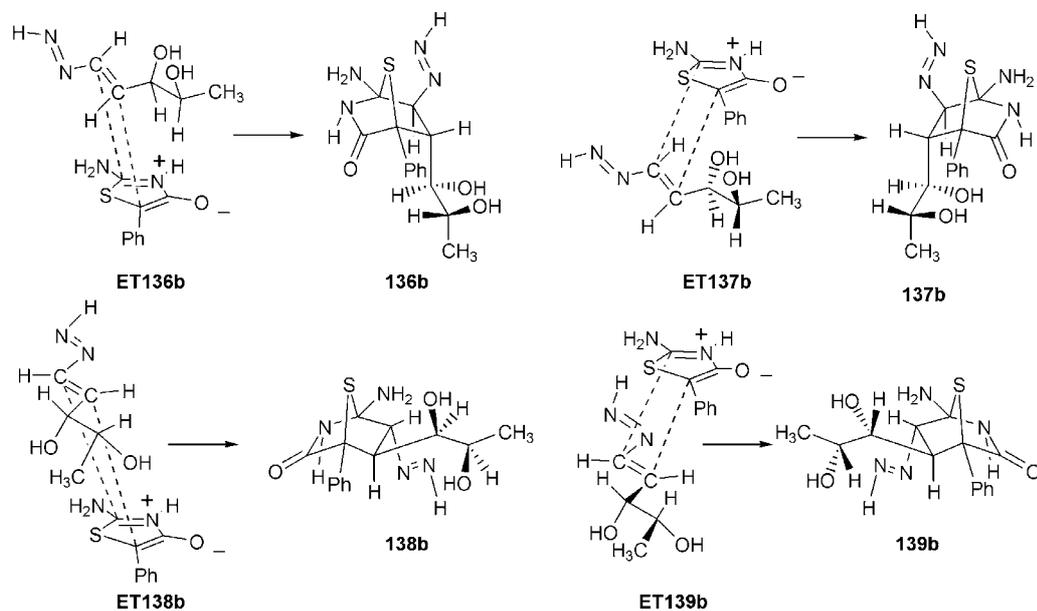
Figura 2

Tabla 4

Energías calculadas (PM3, kcal/mol) y distancias de enlace (Å)
para las estructuras de transición y los cicloaductos 136a-139a.

	ET136a	ET137a	ET138a	ET139a	136a	137a	138a	139a
E	-3.42	-4.11	-5.35	-5.65	-55.78	-57.70	-59.01	59.17
C ₂ —C ₃	3.090	3.373	3.176	2.660	1.574	1.570	1.569	1.569
C ₄ —C ₅	1.887	1.843	1.883	2.004	1.543	1.543	1.546	1.548

Pensamos a continuación que una mejor imitación de los dipolos **54-56** podría ser la tíoisomünchnona **134** ya que un grupo fenilo en C-5 podría determinar el modo de aproximación del dipolo a las caras diastereotópicas del dipolarófilo **133** (Esquema 44).



Esquema 44

Aunque el cálculo de las correspondientes estructuras de transición revela que el ataque debe tener lugar preferentemente sobre la cara *Re,Re*, disminuye la estabilidad de aquella en la que el grupo N=N adopta una orientación *endo* con respecto al dipolo. Además, un grupo fenilo en C-5 disminuye marcadamente la nucleofilia de este carbono y, como resultado, el proceso se hace más sincrónico (Figura 3 y Tabla 5).

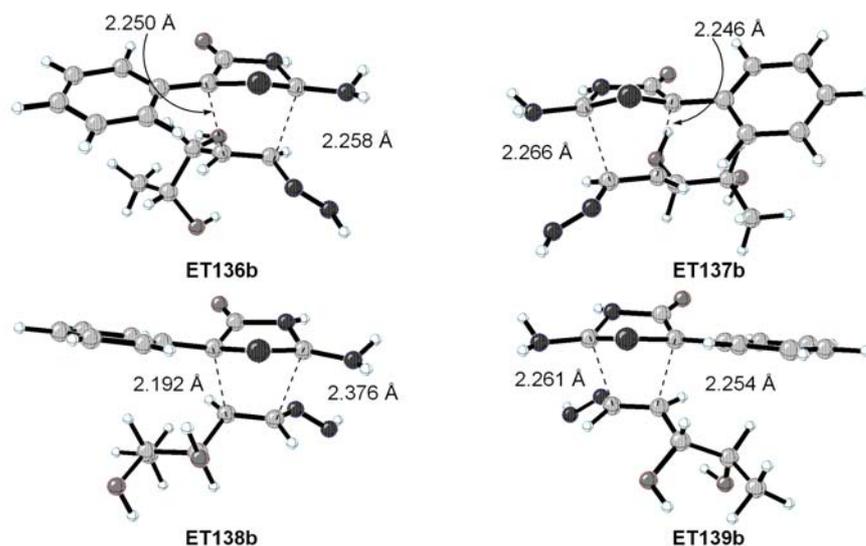


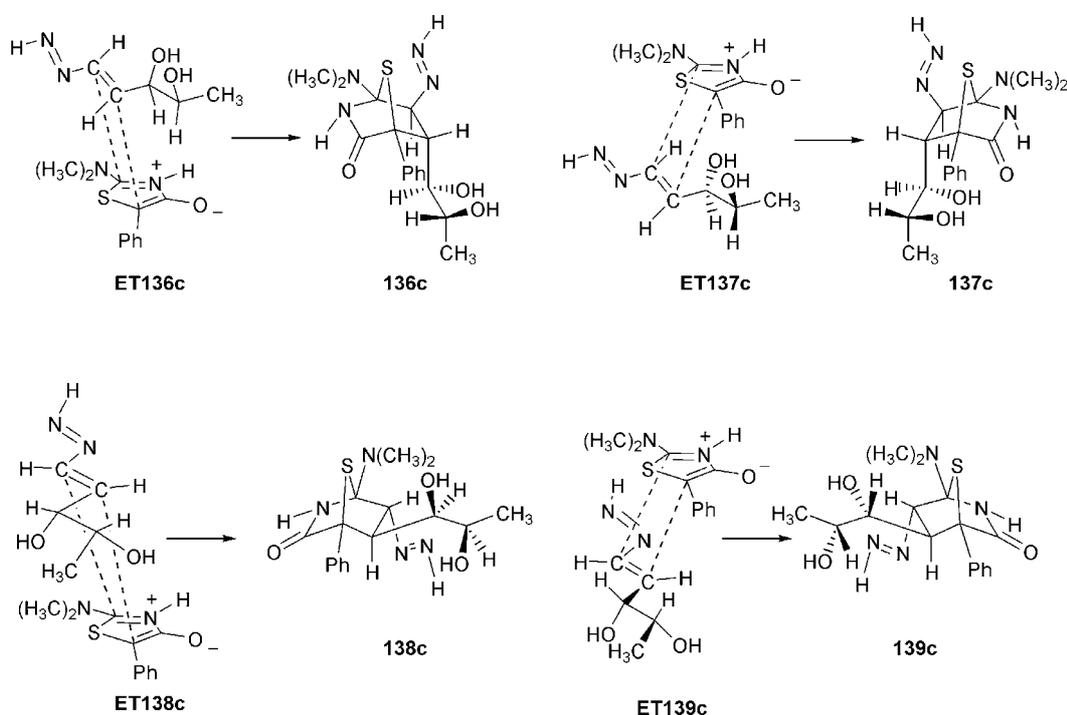
Figura 3

Tabla 5

Energías calculadas (PM3, kcal/mol) y distancias de enlace(Å)
para las estructuras de transición y los cicloaductos 136b-139c.

	ET136b	ET137b	ET138b	ET139b	136b	137b	138b	139b
E	-30.07	31.38	32.16	31.27	-20.73	-24.24	-24.83	-23.17
C ₂ —C ₃	2.258	2.266	2.376	2.261	1.565	1.565	1.562	1.563
C ₄ —C ₅	2.250	2.246	2.192	2.254	1.560	1.562	1.563	1.562

Una imitación más precisa del proceso experimental podría conseguirse con un modelo de reacción que combinase el azoalqueno **133** con el dipolo **135** que porta un grupo dialquilamino sobre el carbono 2. Supusimos que como en los casos anteriores, las cicloadiciones serían regioespecíficas, por lo que se redujeron a la mitad el número total de procesos estudiados. De acuerdo con esto, el *Esquema 45* muestra las estructuras de transición que conducen a los cuatro cicloaductos diastereoméricos como consecuencia de la aproximación de cualquiera de las dos caras del 1,3-dipolo a las caras (*Re,Re* y *Si,Si*) del dipolarófilo quiral. La *Figura 4* muestra las geometrías de las estructuras de transición **ET136c-ET139c** para cada una de las cicloadiciones.



Esquema 45

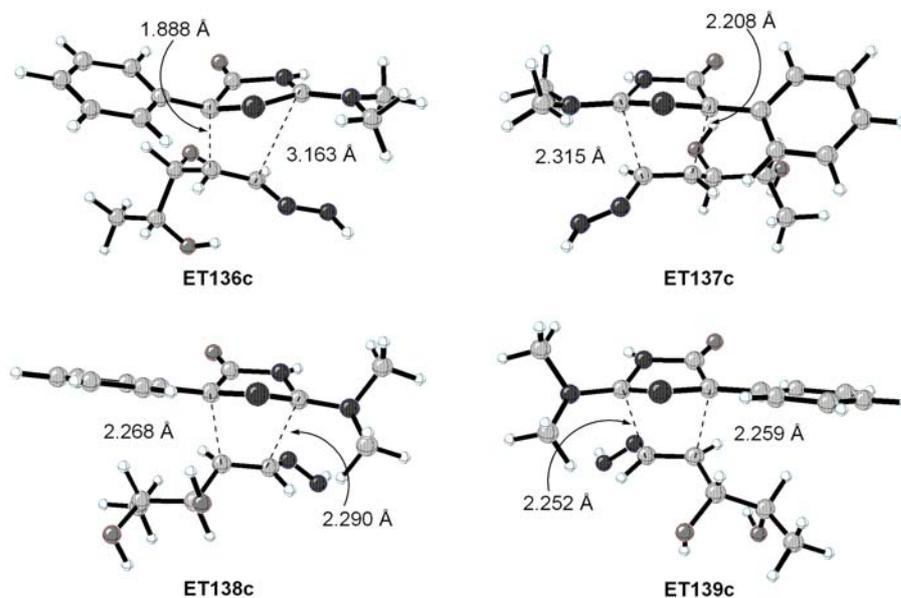


Figura 4

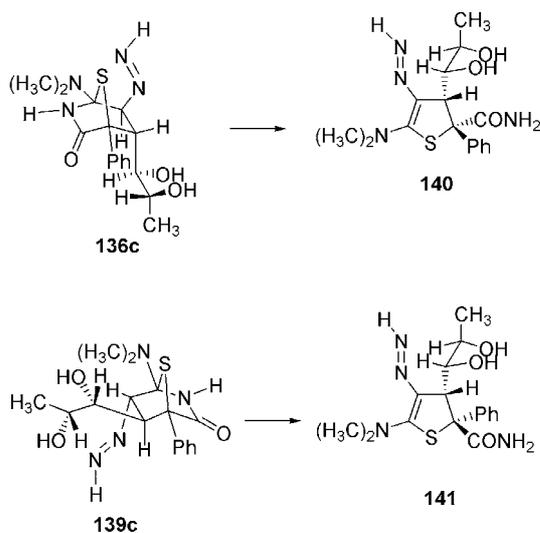
La *Tabla 6* recoge las energías y las longitudes de los enlaces de los cicloaductos **136c-139c** y de las correspondientes estructuras de transición que conducen a ellos. La mayor estabilidad de **ET136c** y **ET139c**, derivadas de la aproximación del dipolo a la cara *Re,Re* del azoalqueno justifica la formación exclusiva de **136c** y **139c**.

Tabla 6

Energías calculadas (PM3, kcal/mol) y distancias de enlace(Å)
para las estructuras de transición y los cicloaductos **136c-139c**.

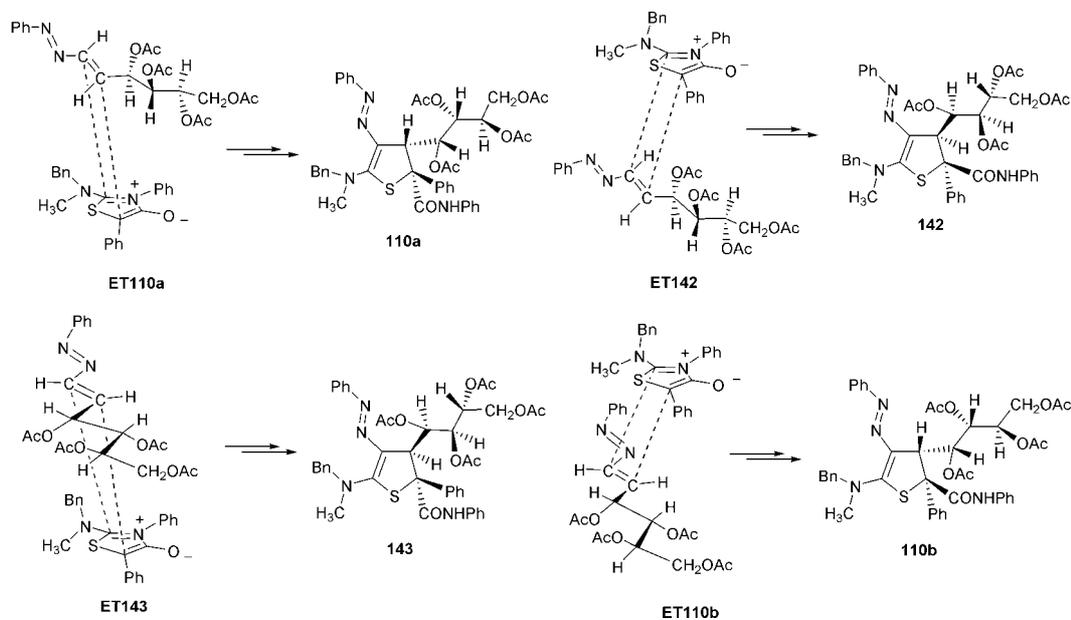
	ET136c	ET137c	ET138c	ET139c	136c	137c	138c	139c
E	26.1	30.8	30.4	27.6	-21.7	-25.6	-24.1	-21.7
C ₂ —C ₃	3.163	2.315	2.290	2.252	1.568	1.570	1.572	1.570
C ₄ —C ₅	1.888	2.208	2.268	2.259	1.560	1.559	1.560	1.557

La ruptura del anillo de los cicloaductos **136c** y **139c** da lugar a dos dihidrotiofenos diastereoméricos (**140** y **141**), cuyas configuraciones en los nuevos estereocentros generados coinciden con las de los compuestos **110a-118a** y **110b-118b**, respectivamente (*Esquema 46*).



Esquema 46

Aunque el último estudio es consistente con los resultados experimentales, debíamos comprobar si estas mismas conclusiones podrían alcanzarse a partir de las moléculas reales **54** y **63** y por ello, a pesar del elevado coste computacional que requería, llevamos a cabo un cálculo a nivel PM3 del proceso real. El Esquema 47 y la Figura 5 ilustran los cuatro posibles estados de transición que describen el ataque de la tioisomünchnona sobre las dos caras del azabutadieno quiral.



Esquema 47

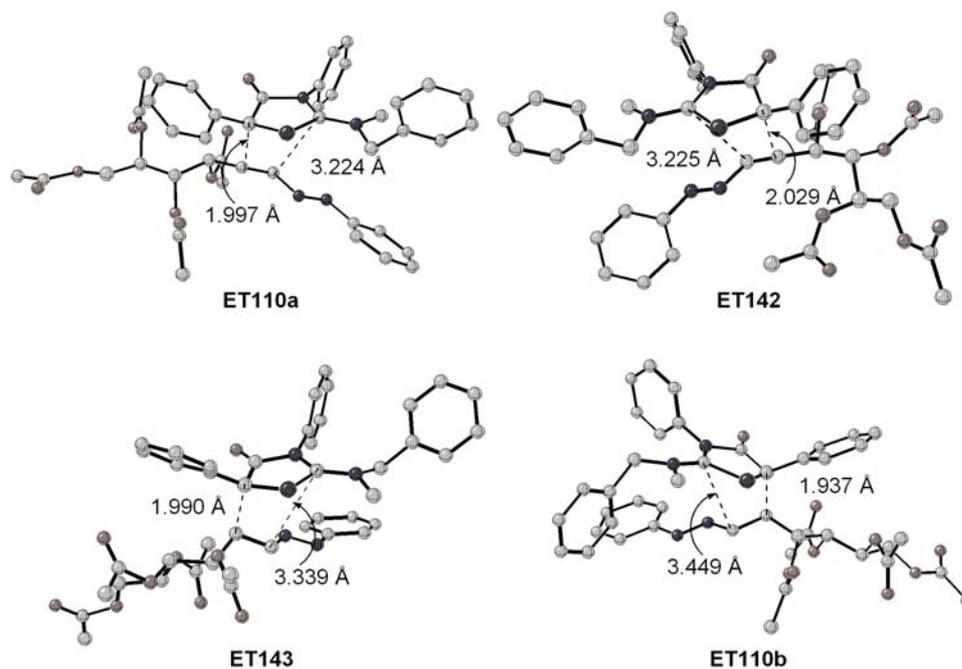


Figura 5

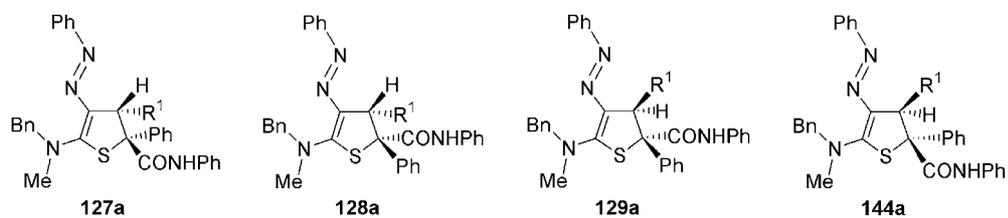
Como se esperaba, las estructuras de transición **ET110a** y **ET110b** son más estables que las correspondientes **ET142** y **ET143** ($\Delta E > 2.5$ kcal/mol, *Tabla 7*). Además, la diferencia de aproximadamente 2 kcal/mol entre **ET110a** y **ET110b** también explica la preferente obtención del diastereómero **110a**. Este resultado está totalmente de acuerdo con el obtenido con el modelo simplificado que arrojó una diferencia de aproximadamente 1.5 kcal/mol entre **ET136c** y **ET139c**, confirmando por tanto la validez de nuestra aproximación.

Tabla 7

Energías calculadas (PM3, kcal/mol) y distancias de enlace (Å)
para las estructuras de transición 110a, 142, 143 y 110b

	ET110a	ET142	ET143	ET110b
E	-124.8	-120.4	-117.1	-122.9
C ₂ -C ₃	3.224	3.225	3.339	3.449
C ₄ -C ₅	1.977	2.029	1.990	1.937

Un estudio teórico similar de la reacción de **54** con **68** debería explicar el curso estereoquímico de dicho proceso. Así pues, se localizaron los estados de transición correspondientes a las cuatro aproximaciones posibles entre el compuesto mesoiónico **54** y el azoalqueno **68** (Figura 6).



Los calores de formación de las estructuras de transición **ET127a-ET129a** y **ET144a** se recogen en la *Tabla 8*. Tales estructuras de transición darían lugar a los dihidrotiofenos **127a**, **128a**, **129a** y **144a** respectivamente.

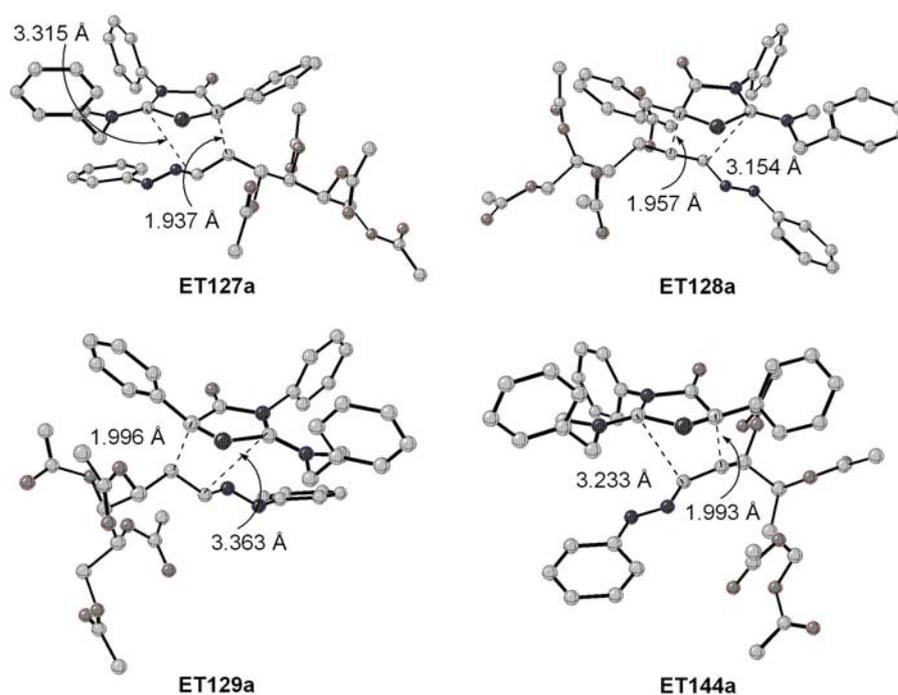


Figura 6

Tabla 8

Energías calculadas (PM3, kcal/mol) y distancias de enlace(Å)
para las estructuras de transición 127a-129a y 144a

	ET127a	ET128a	ET129a	ET144a
E	-122.0	-121.0	-120.1	-119.7
C ₂ -C ₃	3.315	3.154	3.363	3.233
C ₄ -C ₅	1.937	1.957	1.966	1.993

Las estructuras de transición más estables (**ET127a** y **ET128a**) surgen de la participación de la cara *Re,Re* del dipolarófilo. El primero es más estable y se produce como consecuencia del ataque sobre la cara *Re,Si* del dipolo mesoiónico. Por el contrario, la estructura de transición menos estable (**ET144a**) daría lugar al dihidrotiofeno **144a**, compuesto que no ha sido aislado ni detectado durante el estudio experimental.

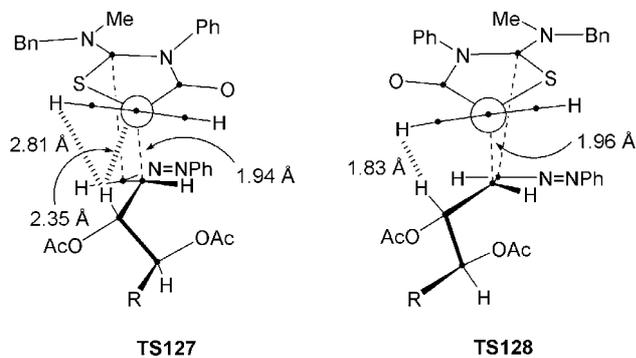
En cualquier caso, las diferencias de energía observadas son menores que las encontradas en la cicloadición de **54** y **63**, lo que justifica la menor diastereoselectividad observada.

Una comparación de las estructuras **ET127a** y **ET128a**, indica que el grupo fenilazo adopta la orientación *endo* y *exo*, respectivamente. No obstante, este sustituyente induce un repulsión mínima ya que el anillo aromático llega a ser casi coplanar con el dipolo heterocíclico, minimizándose las interacciones estéricas y permitiendo una distancia mayor entre C2 y C3 (>3.1 Å en todos los casos). Asumiendo que el grupo fenilo unido a C5 en el dipolo y el grupo fenilazo están mucho más cercanos que el resto de sustituyentes, la preferente formación de **ET127a** debe depender de esta interacción.

El fragmento de configuración *D-lixo* presenta una inversión en el centro C2' con respecto a una cadena quiral de configuración *D-arabino*; este hecho origina un apiñamiento estérico mayor entre el grupo acetoxilo unido a C2' y el grupo fenilo unido a C5. Como resultado de ello, la cadena quiral se desvía de la esperada conformación en zig-zag y el ángulo diedro C2-C3-C1'-C2' en **ET127a** y **ET128a** llega a ser de 113° y 119°, respectivamente. Estos valores contrastan con los observados en el caso de una cadena de azúcar de configuración *D-arabino* en la que los ángulos diedros en las estructuras de transición **ET110a** y **ET110b** son 147° y 135°, respectivamente. En **TS127a** no se observan interacciones apreciables entre el primer estereocentro del fragmento de azúcar y el hidrógeno *orto* del grupo fenilo unido a C5 ya que la distancia que les separa es > 2.3 Å. De hecho, en este caso, la distancia más corta entre dos átomos no enlazados (2.35 Å) se mide entre C5 y el átomo de hidrógeno del primer centro estereogénico del fragmento de carbohidrato

(H1'). El mayor calor de formación encontrado para **ET128a** puede justificarse si se admite que debe existir alguna interacción estérica entre el hidrógeno *orto* del grupo fenilo y H1' que se encuentran a una distancia de $\sim 1.8 \text{ \AA}$, alejándose de esta forma del grupo aciloxi en C2' (*Esquema 48*).

Por todo ello, podemos concluir, como se anticipaba en la página 44, que si bien la completa selectividad facial del dipolarófilo depende de la configuración del primer centro estereogénico del auxiliar quiral, la configuración del segundo centro y la conformación que adopta la cadena poliacetoxilica determinan la selectividad facial del dipolo. Esta selectividad es máxima si la configuración relativa de los dos primeros centros quirales es *treo* y disminuye apreciablemente cuando la configuración es *eritro*.



Esquema 48

II.3.2.4. Reacción de los dihidrotiofenos con hidruro de sodio.

A la vista de los resultados encontrados en el apartado anterior y asumiendo que la parte de carbohidrato de configuración *D-lixo* desarrolla un importante efecto estereodiferenciador, decidimos investigar la reacción de los dihidrotiofenos **110a-113a**, **115a**, **116a** y **118a** de configuración *D-arabino*, con NaH en THF.

En general, estas reacciones produjeron mezclas complejas aunque pudimos separar y aislar como productos cristalinos una serie de compuestos que presentaban un comportamiento cromatográfico equivalente al descrito para **130a-c**. Sorprendentemente, los datos analíticos y espectroscópicos de los nuevos compuestos aislados no eran coherentes con estructuras de dihidrotieno[2,3-*c*]piperidonas. La estructura del compuesto **145**, una *cis*-dihidrotieno-[2,3-*c*]furanona, pudo ser inequívocamente resuelta mediante difracción de rayos X (Figura 7).

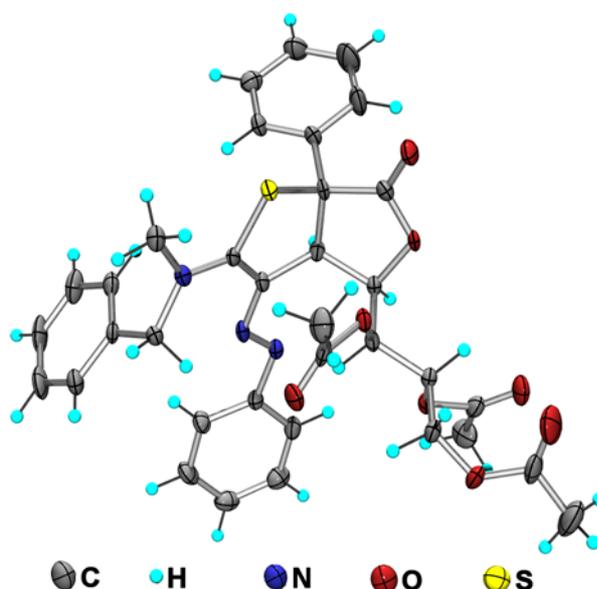
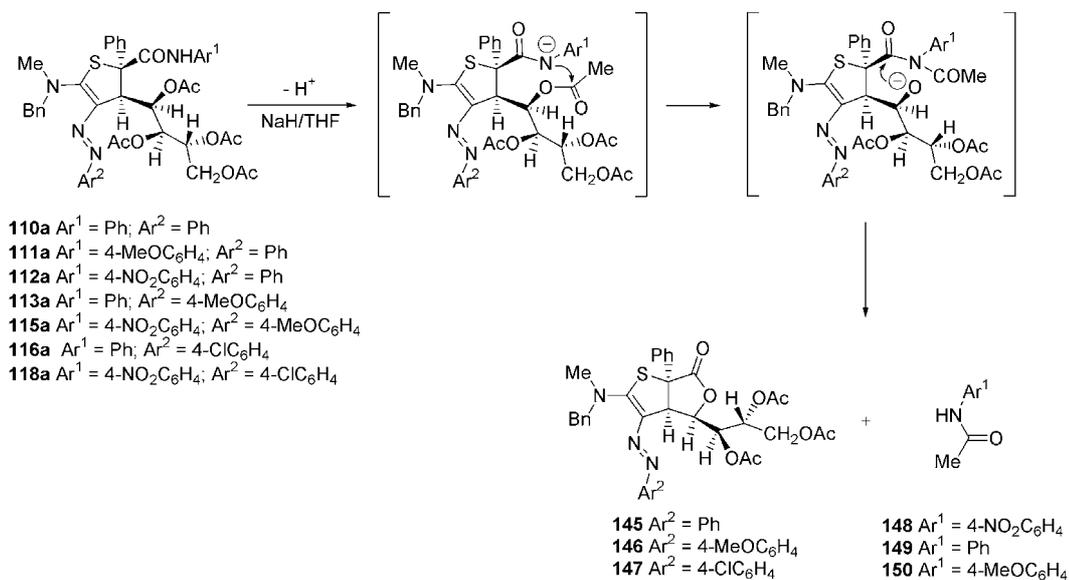


Figura 7

Un grupo atractor de electrones unido al grupo carbamilo ($\text{Ar}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) provoca reacciones más rápidas y mayores rendimientos. Esto es consistente con el camino mecanístico propuesto en el *Esquema 49* en el que la pérdida inicial de un protón genera un intermedio aniónico que estará estabilizado por un grupo atractor de electrones. En la reacción con **112a** pudimos aislar la amida **148**, lo que apoya el mecanismo propuesto.



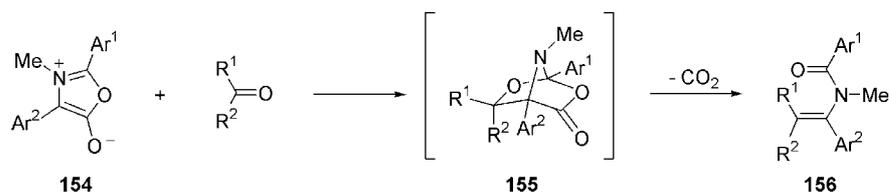
Esquema 49

La diferencia de comportamiento observada entre los dihidrotiofenos **110a-118a** y **127** debe atribuirse a la diferente configuración de las cadenas acíclicas de azúcar. Una configuración *D-lixo* debe permitir el ataque del centro aniónico al segundo átomo de carbono de la cadena de azúcar con desplazamiento del grupo acetato conduciendo a un anillo de seis miembros, mientras que en los dihidrotiofenos de configuración *D-arabino* en la cadena de azúcar sólo el grupo carbonilo unido al primer carbono quiral es estéricamente accesible.

II.3.3. Reacciones de cicloadición con aldehídos.

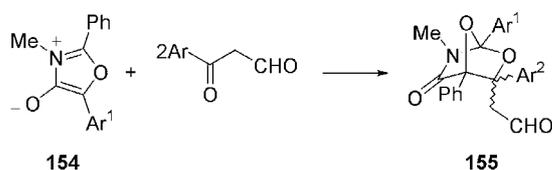
II.3.3.1. Antecedentes.

Las reacciones de cicloadición de heterociclos mesoiónicos con compuestos carbonílicos han sido escasamente estudiadas. Huisgen y col.⁴⁹ llevaron a cabo cicloadiciones de 2,4-diaril-3-metiloxazolio-5-olatos (**154**) con aldehídos y cetonas. Los cicloaductos intermedios **155** se fragmentaron espontáneamente originando las enamidas **156** (Esquema 50).



Esquema 50

Sin embargo, en un estudio posterior se describe el aislamiento de algunos cicloaductos en la reacción de compuestos carbonílicos con 1,3-oxazolio-4-olatos (Esquema 51).⁵⁰



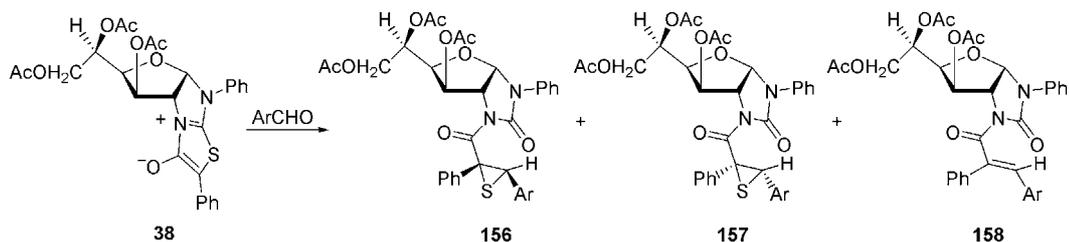
Esquema 51

A comienzo de la década de los noventa, nuestro grupo de investigación estudió las reacciones de cicloadición de la tioisomünchnona **38** con aldehídos aromáticos.⁵¹ En estas reacciones se obtuvo una mezcla de los episulfuros diastereoméricos **156** y **157** junto con la olefina **158** de configuración *E* en el doble enlace (Esquema 52). Esta última también se obtuvo de forma estereoespecífica por desulfuración térmica de una mezcla equimolecular de los tioranos **156** y **157**.

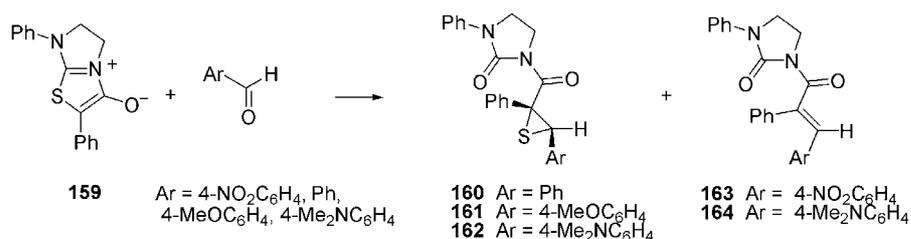
⁴⁹ Huisgen, R.; Funke, E.; Gotthardt, H.; Panke, H.L. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1532-1549.

⁵⁰ a) Hamaguchi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 247-248. b) Hamaguchi, M.; Ibata, T. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4475-4476.

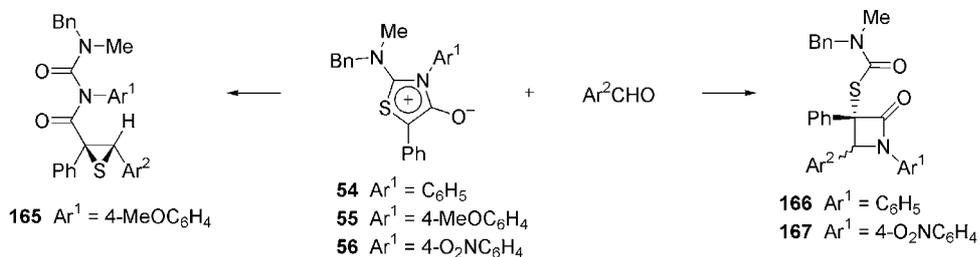
⁵¹ Arecas, P.; Avalos, M.; Babiano, R.; González, L.; Jiménez, J. L.; Méndez, M. M.; Palacios, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2999-3002.

**Esquema 52**

Con objeto de investigar la influencia de la parte de carbohidrato sobre el curso estérico de la reacción, se estudiaron también las reacciones de cicloadición del compuesto mesoiónico **159** con aldehidos aromáticos. Este nuevo sustrato mostró un comportamiento análogo y condujo, en tolueno a reflujo, regioespecífica y estereoselectivamente a los episulfuros **160-162** (como mezclas racémicas) y, en algunos casos, a las olefinas **163** y **164** de configuración *E* en el doble enlace (*Esquema 53*).

**Esquema 53**

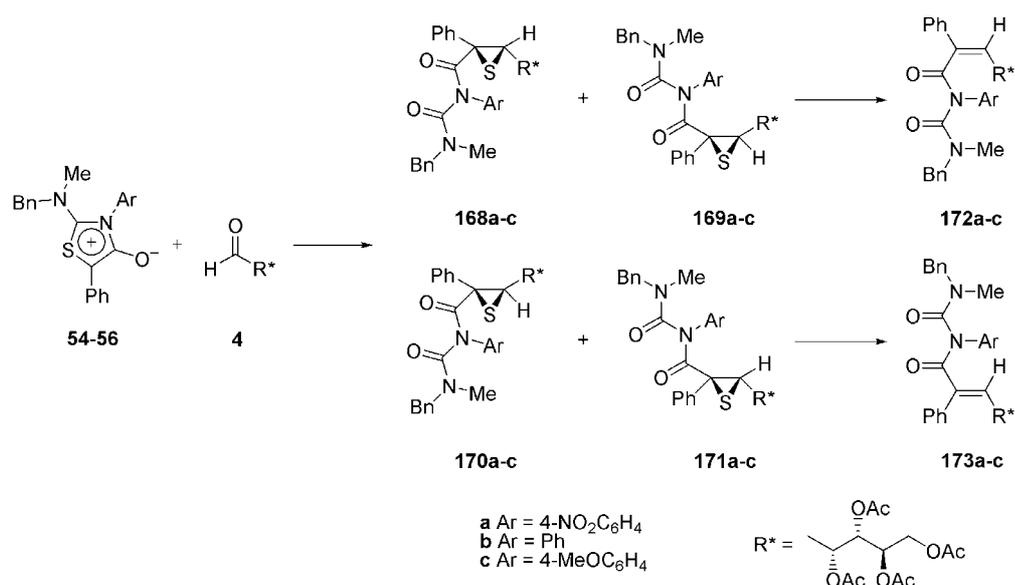
Más recientemente hemos estudiado las reacciones de cicloadición de los sistemas mesoiónicos simples **54-56** con aldehidos aromáticos. Estas reacciones se llevaron a cabo en benceno a reflujo y condujeron a tiranos (**165**) o β -lactamas (**166** y **167**) dependiendo del sustituyente aromático en el anillo heterocíclico (*Esquema 54*).^{7b}

**Esquema 54**

II.3.3.2. Reacciones de cicloadición con aldehídos alifáticos.

La obtención de β -lactamas con una cadena lateral que incorpora el átomo de azufre por reacción de algunas 2-(*N,N*-dialquil)aminotioisomünchnonas con aldehídos aromáticos abría la posibilidad de obtener sustancias análogas a los antibióticos β -lactámicos. Por ello, y como continuación de los trabajos anteriores nos propusimos estudiar la reacción de los compuestos mesoiónicos **54-56** con aldehídos quirales. Elegimos como sustrato la 2,3,4,5-tetra-*O*-acetil-D-arabinosa (**4**)⁵² porque en las reacciones de cicloadición asimétrica estudiadas anteriormente y en esta Tesis Doctoral, habíamos observado que una configuración relativa *treo* en los dos primeros centros estereogénicos de la cadena acíclica de carbohidrato aumenta la diastereoselectividad facial del dipolarófilo.

La reacción de **54-56** con el aldehído **4** en benceno a reflujo condujo en cada caso a una mezcla de hasta cuatro productos que fueron separados cromatográficamente y caracterizados como los tíranos quirales **168-171** (Esquema 55).



Esquema 55

El análisis por difracción de rayos X de **168b** y **170c** demostró la existencia del anillo de episulfuro y la configuración absoluta de sus centros quirales (Figura 8).

⁵² Wolfom, M. L.; Weisblat, D. I.; Zophy, W. H.; Waisbrot, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 201-203 y referencias allí citadas.

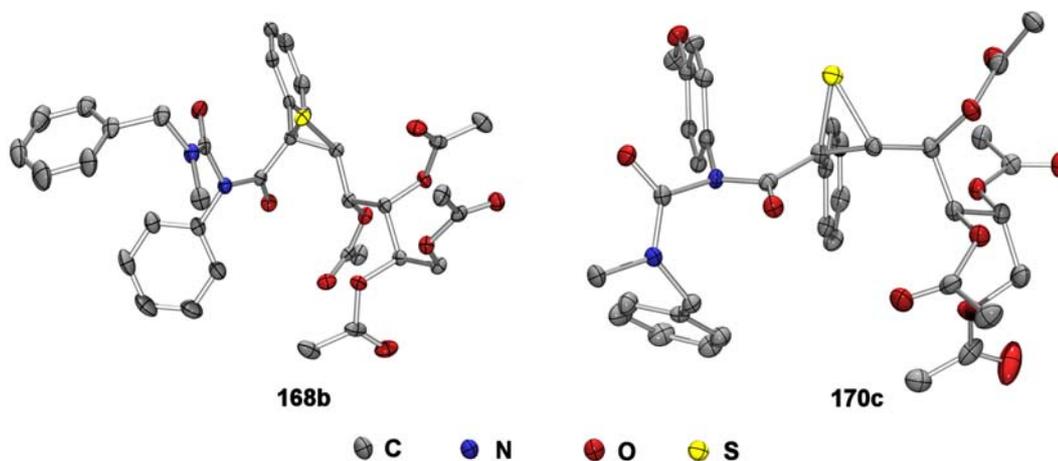


Figura 8

La *Tabla 9* recoge los desplazamientos químicos de las señales que permitieron relacionar la estructura de **168b** y **170c** con la del resto de los diastereómeros obtenidos en estas reacciones. Las partes heterocíclicas de **168** y **169** o de **170** y **171** guardan una relación enantiomérica como demostró la formación de los alquenos **172c**, a partir de una mezcla de **168c** y **169c**, y **173c**, a partir de una mezcla de **170c** y **171c**.

Tabla 9

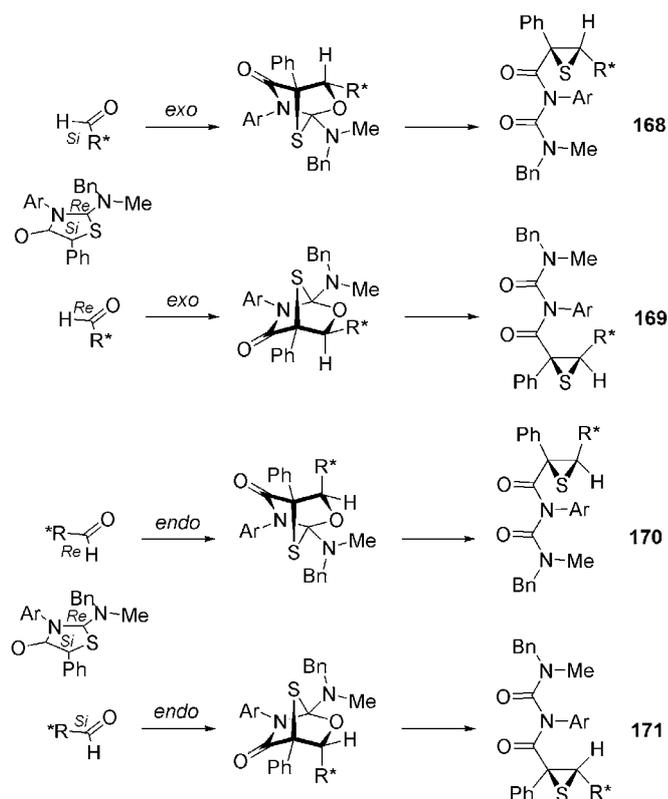
Compuesto	H3	C2	C3
168a	3.46	---	---
168b	3.42	56.5	46.5
168c	3.37	56.2	46.5
169a	3.20	---	---
169c	3.10	56.6	45.5
170a	4.36	53.5	44.5
170b	4.37	53.9	44.7
170c	4.40	54.0	44.8
171a	4.35	54.3	43.5
171b	4.32	54.2	43.4
171c	4.32	54.3	43.4
172c	5.87	---	---
173a	6.25	---	---
173c	6.09	---	---

La proporción en que se formaron los cuatro diastereómeros **168-171** se determinó mediante análisis por ^1H RMN de las mezclas de reacción (*Tabla 10*).

Tabla 10

Compuesto	Proporción
168a	5.7
169a	1.0
170a	9.6
171a	2.1
168b	3.1
169b	1.0
170b	4.7
171b	2.3
168c	1.1
169c	1.3
170c	1.0
171c	2.1

Los tiiranos de configuración *Z* (**168** y **169**) provienen de una aproximación *exo* del aldehído sobre las dos caras del heterociclo mesoiónico. Por el contrario, los tiiranos de configuración *E* (**170** y **171**) proceden de las respectivas aproximaciones *endo* de los reactivos (*Esquema 56*). Estos resultados ponen de manifiesto, en primer lugar, la ausencia de diastereoselectividad facial del aldehído-azúcar a pesar de tener el primer centro quiral de la cadena en posición contigua a uno de los centros de reacción. Asimismo, la semejante proporción en que se forman los tiiranos *Z* y *E* demuestra que los efectos estéricos, presumiblemente importantes debido al tamaño de la cadena de azúcar, no determinan el modo de aproximación de los reactivos.



Esquema 56

Con objeto de encontrar una explicación para esta sorprendente falta de selectividad facial, hemos localizado todas las estructuras de transición conducentes a los cicloadductos precusores de **168b-171b** (*Figura 9*) utilizando el método semiempírico PM3, incorporado en el paquete de programas Gaussian98⁵³, debido al elevado coste computacional que exige trabajar con moléculas de gran tamaño a niveles de teoría superiores.

⁵³ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian 98*, Revision A.7, Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 1998.

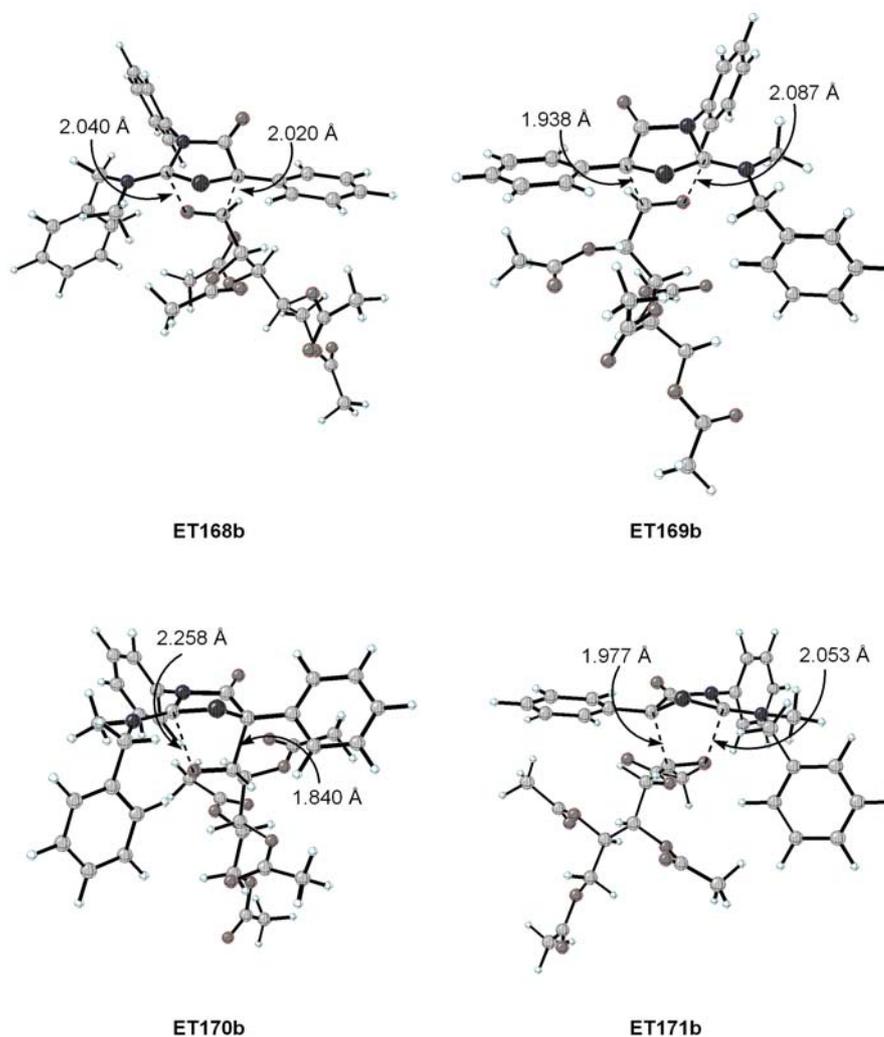


Figura 9

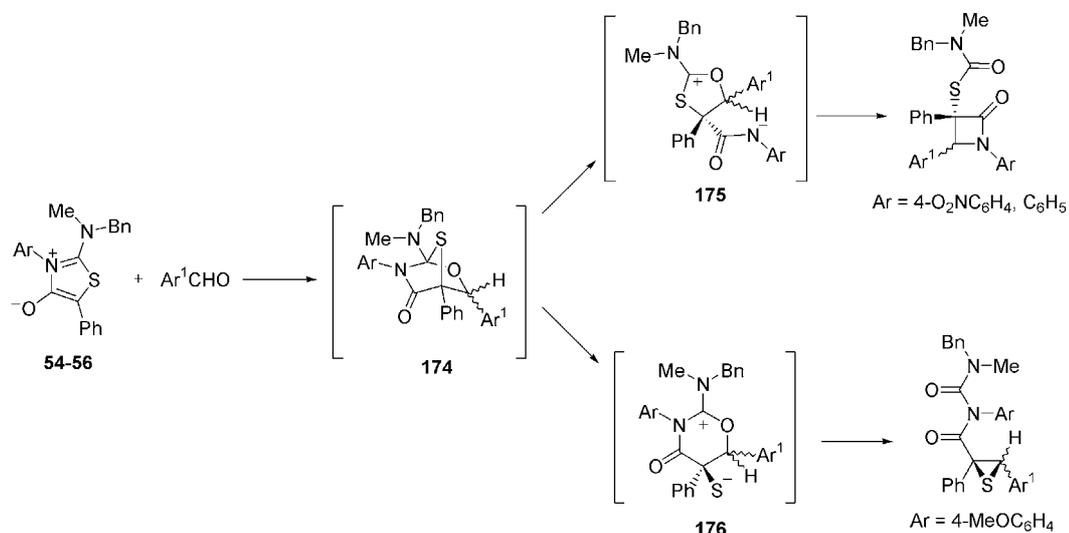
Las energías de activación encontradas (Tabla 11) no justifican la formación predominante de ningún diastereómero y el análisis de las geometrías revela que esta ausencia de diastereoselección debe estar relacionada con la avanzada piramidalización que ha alcanzado el carbono carbonílico en todas las estructuras de transición. Esta geometría cuasi sp^3 minimiza las interacciones estéricas que justificarían la preferente aproximación *endo* de los reactivos por la cara menos impedida del aldehído (*Re*) para dar el tiorano **170** como producto mayoritario en cada caso.

Tabla 11

Energías calculadas (PM3, kcal/mol) y distancias de enlace(Å)
para las estructuras de transición 168b-171b

	ET168b	ET169b	ET170b	ET171b
E	-236.7	-236.1	-237.3	-235.7
C ₂ -O	2.040	2.087	2.258	2.053
C ₅ -C ₁	2.020	1.938	1.840	1.977

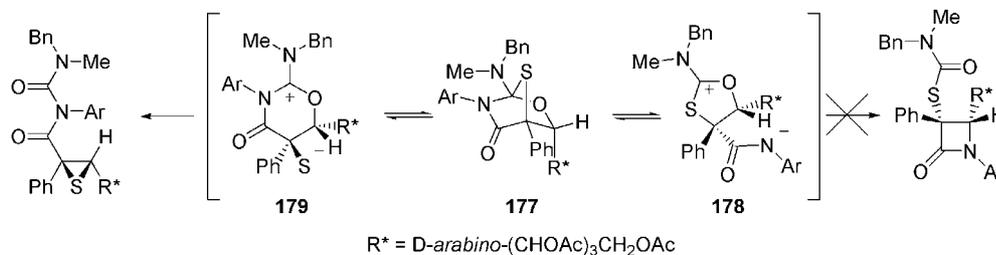
Los resultados encontrados con el aldehído **4** contrastan con los que previamente nosotros habíamos encontrado en la reacción de **54-56** con aldehídos aromáticos (*Esquema 54*). Estos resultados parecían indicar que la formación de β-lactamas o tiiranos estaba gobernada exclusivamente por los efectos electrónicos producidos por el sustituyente que porta Ar sobre el anillo mesoiónico y era independiente del tipo de aldehído utilizado. Así, sustituyentes atractores de electrones sobre Ar favorecerían la ruptura del cicloadducto **174**, no aislado, para dar β-lactamas a través de un intermedio zwitteriónico como **175**. En el caso de sustituyentes dadores de electrones el cicloadducto se rompería para dar intermedios como **176** que dan lugar a tiiranos (*Esquema 57*).



Esquema 57

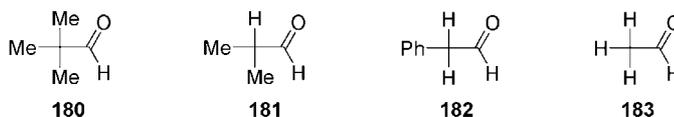
El hecho de que los mismos heterociclos mesoiónicos en su reacción con el aldehído **4** sólo produzcan tiiranos, parece indicar que en este caso la reacción está gobernada exclusivamente por factores estéricos. Si el intermedio **178** no puede producir el desplazamiento intramolecular, porque se lo impide la voluminosa cadena poliacetoxílica, sólo puede revertir al cicloadducto **177** y

la única opción posible es la formación del tiiirano (*Esquema 58*). Es evidente que el átomo de S vecinal en **179** se encuentra en mejores condiciones para producir la reacción de desplazamiento.

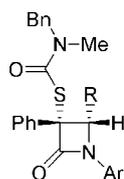


Esquema 58

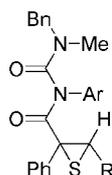
Con objeto de aportar más datos sobre esta interesante transformación hemos efectuado la reacción de los sistemas mesoiónicos **54-56** con los aldehídos alifáticos **180-183**.



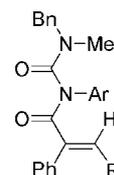
La reacción del aldehído **180** con los heterociclos mesoiónicos **54-56**, en benceno o tolueno a reflujo, sólo condujo a productos de descomposición de las tioisomünchnonas. Probablemente el cicloaducto intermedio ni siquiera llegó a formarse. Las reacciones de **54-56** con **181** y **182** también se llevaron a cabo calentando a reflujo; en el caso de **178** se utilizó el propio isobutiraldehído como disolvente (p.eb. = 63 °C) mientras que para **182** se utilizó benceno. En cambio, las reacciones de **54-56** con **183** (p. eb. 21 °C) se realizaron en diclorometano a temperatura ambiente. Las reacciones se dieron por terminadas al desaparecer la coloración anaranjada típica de cada tioisomünchnona.



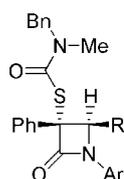
- 184 R = CHMe₂; Ar = 4-NO₂C₆H₄
 185 R = CH₂Ph; Ar = 4-NO₂C₆H₄
 186 R = Me; Ar = 4-NO₂C₆H₄
 187 R = CHMe₂; Ar = Ph
 188 R = CH₂Ph; Ar = Ph
 189 R = Me; Ar = Ph
 190 R = CH₂Ph; Ar = 4-MeOC₆H₄



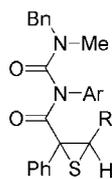
- 192 R = CHMe₂; Ar = Ph
 193 R = Me; Ar = Ph
 194 R = CHMe₂; Ar = 4-MeOC₆H₄
 195 R = CH₂Ph; Ar = 4-MeOC₆H₄
 196 R = Me; Ar = 4-MeOC₆H₄



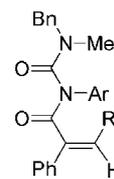
- 200 R = Me; Ar = 4-NO₂C₆H₄
 201 R = CH₂Ph; Ar = Ph
 202 R = Me; Ar = Ph
 203 R = CH₂Ph; Ar = 4-MeOC₆H₄



- 191 R = Me; Ar = 4-NO₂C₆H₄



- 197 R = Me; Ar = Ph
 198 R = CHMe₂; Ar = 4-MeOC₆H₄
 199 R = Me; Ar = 4-MeOC₆H₄



- 204 R = Me; Ar = Ph

Los aldehídos **181** y **182** se transformaron mayoritariamente en las β-lactamas de configuración *Z* **184** (76 %) y **185** (74 %) por reacción con la tiisomünchnona **56**, en los tiiranos de configuración *E* **194** (59 %) y **195** (49 %) por reacción con la tiisomünchnona **55** y en las (*Z*)-β-lactamas **187** (10 %) y **188** (19 %) y el (*E*)-tiirano **192** (7%) por reacción con la tiisomünchnona **54**. En este caso, se detectó una presencia significativa (28 %) de la (*E*)-olefina **201** formada por extrusión de azufre a partir del correspondiente tiirano análogo a **192**. El acetaldehído (**183**) condujo a las (*Z* y *E*)-β-lactamas **186** y **191** (proporción 2:1) en la reacción con **56** y a una mezcla compleja de productos en la reacción con **54** cuya composición fue determinada por interpretación de los espectros de ¹H RMN; la proporción de la (*E* y *Z*) olefinas **202** y **204**, los (*E* y *Z*)-tiiranos **193** y **197** y la (*Z*)-β-lactama **189** encontradas en esta mezcla se estimó en 13:7:1, predominando como en el resto de los casos las olefinas y tiiranos de configuración *E*.

La asignación estructural de los tiiranos **192-199** y de las olefinas **200-204** se realizó por comparación de sus datos de RMN con los de los compuestos **168-171** y **173** y **174** (ver *Tabla 9* y *Tabla 12*), respectivamente. Los desplazamientos químicos revelan que en los tiiranos de conformación *Z* (**168-169** y **197-199**) el protón H3 aparece a campo más alto que en sus homólogos de configuración *E* (**170-171** y **192-196**). Puede observarse una tendencia similar para esa misma señal en el caso de las olefinas de configuración *Z* (**172** y **204**) y de configuración *E* (**173** y **200-203**). En todos los casos los desplazamientos químicos atribuidos a C2 aparecen a campo más bajo que las señales asignadas a C3. Además, se encontró que C2 aparece mas

desapantallado en el caso del tiirano de configuración *Z* (**198**) que en los de configuración *E* (**192**, **194** y **195**).

Tabla 12

Compuesto	H3	C2	C3
192	3.79	55.6	54.3
193	4.04	---	---
194	3.75	55.7	54.4
195	4.32	55.3	47.1
196	4.06	---	---
197	2.85	---	---
198	2.49	57.1	58.7
199	2.80	--	---
200	6.52	---	---
201	6.52	---	---
201	6.46	---	---
203	6.49	---	---
204	5.68	---	---

Al haberse detectado en cada reacción la formación de una sola β -lactama excepto en el caso de la reacción de **56** con acetaldehído, no ha sido posible establecer inequívocamente sus configuraciones por interpretación de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (Tabla 13). No obstante, los espectros de **184-190** muestran una gran similitud. El protón H4 aparece entre 4.93 y 5.45 ppm, mucho más desapantallado que el protón H3 de los tiiranos **192-199** (2.49-4.32 ppm) y asimismo más desapantallado que el protón H4 de la β -lactama diastereómera **191**. Los carbonos C3 y C4 de **185**, **188** y **190** presentan un desplazamiento similar al mostrado por algunas (*Z*)- β -lactamas sintetizadas previamente.^{7b} La sustitución del grupo bencilo presente en **185**, **188** y **190** por grupos alquílicos exentos de sustituyentes aromáticos [Me, CH(Me)₂] provoca un desapantallamiento de C4 que resuena a campo más bajo que C3.

Todos estos datos espectroscópicos, unidos a la conocida tendencia de los aldehídos por adoptar una disposición *endo* en sus cicloadiciones con las tioisomünchnonas nos permite proponer para las β -lactamas **184-190** descritas en este apartado la configuración *Z* y para la β -lactama **191**, la configuración *E*.

Tabla 13

Compuesto	H4	C2	C3	C4
184	4.95	166.7	68.9	72.6
185	5.42	167.0	69.4	68.3
186	4.93	---	---	---
187	5.04	167.2	68.3	72.2
188	5.49	167.4	69.0	67.8
189	5.03	---	---	---
190	5.45	167.9	69.0	68.1
191	4.57			

De los resultados obtenidos puede concluirse que para los aldehídos **181** y **182** la aproximación preferida en la cicloadición es *endo* y que esta preferencia disminuye en el caso del acetaldehído. Por otra parte, cuando el sustituyente arílico sobre el átomo de nitrógeno del anillo mesoiónico es *p*-nitrofenilo los cicloadductos intermedios (no aislados) evolucionan para formar β -lactamas, mientras que cuando este sustituyente es *p*-metoxifenilo la ruptura conduce fundamentalmente a tiiranos. Si el sustituyente es un grupo fenilo no sustituido ambas rupturas se producen en proporciones similares.

En conclusión, el cicloadducto intermedio se rompe, como se indica en el *Esquema 58*, para dar los intermedios zwitteriónicos **178** ó **179**, que conducen a $\alpha\beta$ -lactamas o tiiranos respectivamente. En el caso de que por razones estéricas **178** no pueda evolucionar, revierte a **177** y la reacción sólo puede producir tiiranos.

III. Sección Experimental

III.1. MÉTODOS GENERALES.

EVAPORACIÓN DE DISOLVENTES.

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

PUNTOS DE FUSIÓN.

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

ROTACIÓN ÓPTICA.

Las rotaciones ópticas se midieron a 18 ± 2 °C en un polarímetro Perkin-Elmer® 241 con luz de sodio (línea D, 589 nm) o luz de mercurio ($\lambda = 578$ nm), utilizándose como símbolos para el poder rotatorio específico las expresiones $[\alpha]_D$ o $[\alpha]_{578}$ respectivamente.

ANÁLISIS ELEMENTALES.

Los análisis elementales cuantitativos se han realizado en un analizador Leco® CHNS-932 y en el Servicio de Microanálisis del Centro de Investigación y Desarrollo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en Barcelona.

ESPECTROS DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN.

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

ESPECTROS DE ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO.

Se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Perkin-Elmer® 399 y en un espectrofotómetro FT-IR MIDAC^{CORPORATION} en el rango de 4000-600 cm^{-1} . Los espectros de productos sólidos se

registraron en pastillas de bromuro potásico seco Merck® para espectroscopia y las muestras líquidas en película entre placas de cloruro sódico.

ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.

Se registraron en un espectrómetro Bruker® AC 200 E (200 MHz para ^1H y 50 MHz para ^{13}C) y Bruker® 400 AC/PC (400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C). Los valores de desplazamiento químico (δ , ppm) están referidos a tetrametilsilano (Me_4Si , TMS) como referencia interna ($\delta = 0.00$ ppm). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz y corresponden a los valores de las constantes de acoplamiento aparentes, medidas directamente sobre el espectro registrado. El aspecto y la multiplicidad de las señales de RMN de protones se indican mediante las abreviaturas siguientes: s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; c, cuádruplete; m, multiplete. La interpretación de los espectros se facilitó empleando las siguientes experiencias:

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

ESPECTROS DE RAYOS-X.

Las difracciones de rayos-X de monocristal, cuyos diagramas ORTEP aparecen en esta memoria, se realizaron en el *Department of Chemistry, University of Cambridge* y en el *Department of Chemistry, University of Southampton*, ambos en el Reino Unido.

MÉTODO DE CÁLCULO.

Los cálculos semiempíricos con el método PM3⁴⁵ incorporado en el paquete de programas GAUSSIAN 94W⁴⁶ se llevaron a cabo en un ordenador PC equipado con un procesador Intel Pentium® a 133 MHz.

El resto de cálculos semiempíricos se realizaron con GAUSSIAN 94⁴⁶ en las estaciones de trabajo IBM[®] RS/6000 de nuestro departamento o en el ordenador IBM SP del Servicio de Informática de la Universidad de Extremadura.

Todos los mínimos sobre la superficie de energía potencial presentan frecuencias vibracionales positivas. Un estado de transición (o punto de silla) en la superficie de energía potencial, que une dos puntos estacionarios de mínima energía, presenta una frecuencia imaginaria (frecuencia vibracional negativa). Su vida media es de una vibración.⁵⁴ Dicha frecuencia imaginaria, contiene el movimiento atómico en el estado de transición.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA.

Esta técnica se utilizó con carácter analítico cualitativo, se emplearon cromatoplasmas (7 x 3 cm) Polygram Sil G/UV₂₅₄ suministradas por la casa Aldrich[®]. Los eluyentes empleados se especifican en cada caso. Como reveladores se usaron luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm y vapores de yodo.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA PREPARATIVA.

Se emplearon cromatoplasmas elaboradas con gel de sílice Merck[®] 60 GF₂₅₄. Los eluyentes empleados se especifican en cada caso. Como revelador se usó luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm.

CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA.

Se empleó como método preparativo, siguiendo la técnica descrita como cromatografía en columna de media presión ("flash chromatography") por Still y col.⁵⁵ Como soporte se empleó gel de sílice Merck[®] 60 (400-230 mesh). Los eluyentes empleados se especifican en cada caso.

⁵⁴ Jursic, B. K. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM.)* **1999**, 465, 173-182.

⁵⁵ Still, W.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-1925.

III.2. PRODUCTOS DE PARTIDA.

III.2.1. Reactivos y disolventes comerciales.

D-Arabinosa (Aldrich®).

Acetaldehído 99% (Aldrich®).

Acetona (Panreac®).

Acetonitrilo (Panreac®).

Ácido clorhídrico al 37% (Panreac®).

Anhídrido Acético (Panreac®).

Benceno (Panreac®).

Bencilacetaldehído (Aldrich®).

N-Bencilmetilamina (Aldrich®).

Carbonato de Cadmio en polvo (Aldrich®).

Clorhidrato de 4-bromofenilhidrazina (Aldrich®).

Clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina (Aldrich®).

Clorhidrato de 4-metilfenilhidrazina (Aldrich®).

Clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (Aldrich®).

Cloroformo (Panreac®).

Cloruro de α -clorofenilacetilo (Panreac®).

Cloruro de mercurio(II) (Aldrich®).

Diclorometano (Panreac®).

Dimetilsulfóxido (Panreac®).

Etanol absoluto (Panreac®).

Etanotiol (Panreac[®]).

Éter de petróleo (Panreac[®]).

Eter etílico (Panreac[®]).

Fenilhidrazina (Aldrich[®]).

Fenilisotiocianato (Aldrich[®]).

D-Galactosa (Aldrich[®]).

Hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (Aldrich[®]).

Isobutiraldehído redestilado (Aldrich[®]).

D-Manosa (Aldrich[®]).

p-Metoxifenilisotiocianato (Aldrich[®]).

p-Nitrofenilisotiocianato (Aldrich[®]).

Óxido de aluminio básico activado (Aldrich[®]).

Piridina (Panreac[®]).

D-Ribosa (Aldrich[®]).

Tetrahidrofurano (Aldrich[®]).

Trietilamina (Aldrich[®]).

Yoduro de potasio (Aldrich[®]).

III.2.2. Materias primas.

Los compuestos siguientes se han sintetizado siguiendo los métodos descritos en las referencias bibliográficas especificadas en cada caso.

(1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-Tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno **(63)**.²⁹

(1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-Tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-1-(4-clorofenil)-1,2-diaza-1,3-butadieno **(64)**.²⁹

(1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-Tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-1-(4-metoxifenil)-1,2-diaza-1,3-butadieno **(65)**.²⁹

(1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-Tetra-*O*-acetil-D-*lixo*-tetritol-1'-il)-1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno **(68)**.²⁹

Tetra-*O*-acetil-aldehído-D-arabinosa **(4)**.⁵²

N-Bencil-*N*-metil-*N'*-feniltiourea **(50)**.⁵

N-Bencil-*N*-metil-*N'*-4-metoxifeniltiourea **(51)**.⁵

N-Bencil-*N*-metil-*N'*-4-nitrofeniltiourea **(52)**.⁵

III.3. NUEVAS INVESTIGACIONES.

III.3.1. Síntesis de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato.

Procedimiento general para la síntesis de 3-aril-5-fenil-2-(N-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos (54-56). A una disolución de la correspondiente tiourea (**50-56**) (11.7 mmol) en diclorometano (40 mL), se le añadió gota a gota cloruro de α -clorofenilacetilo (11.7 mmol) diluido en diclorometano (40 mL). Después de agitar la disolución durante diez minutos, se adicionó gota a gota trietilamina (3.3 mL, 23.4 mmol) también diluida en diclorometano (40 mL). Transcurridos 15 minutos, la disolución orgánica se extrajo con agua (4 x 120 mL), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta, aproximadamente, una cuarta parte de su volumen inicial. Los compuestos mesoiónicos cristalizaron tras la adición de éter etílico y, cuando fue necesario, éter de petróleo. Generalmente se obtuvieron con un rendimiento aproximado del 70 % y mostraron una pureza suficiente como para ser utilizados posteriormente.

Compuesto 54: Siguiendo el procedimiento general y a partir de **50** se obtuvo **54** como un sólido amarillo; p.f. 147-149 °C desc. (lit.^{5b} p.f. 147-149 °C); UV (CHCl₃) λ_{\max} 232.1, 272.9, 414.3 nm (ϵ_{mM} 34.8, 58.4, 4.4); IR (KBr) ν_{\max} 1640 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75-6.93 (m, 15H, Ar-H), 4.21 (s, 2H, CH₂), 2.70 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161.2 (C4), 156.2 (C2), 136.5, 135.1, 133.8, 129.2, 128.9, 128.2, 127.5, 127.1, 122.2 (Ar-C), 79.8 (C5), 57.7 (CH₂), 40.0 (CH₃).

Compuesto 55: Siguiendo el procedimiento general y a partir de **51** se obtuvo **55** como un sólido amarillo pálido; p.f. 199-201 °C desc. (lit.^{5b} p.f. 199-201 °C); UV (CHCl₃) λ_{\max} 229.4, 272.9, 406.2 nm (ϵ_{mM} 26.5, 39.1, 6.5); IR (KBr) ν_{\max} 1630 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-6.94 (m, 14H, Ar-H), 4.28 (s, 2H, CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.79 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161.3 (C4), 159.9 (C-OCH₃), 156.5 (C2), 135.2, 134.0, 129.1, 128.6, 128.3, 127.3, 122.2, 122.1, 114.7 (Ar-C), 79.9 (C5), 57.6 (CH₂), 55.5 (OCH₃), 40.0 (CH₃).

Compuesto 56: Siguiendo el procedimiento general y a partir de **52** se obtuvo **56** como un sólido granate; p.f. 166-168 °C (lit.^{5b} 166-168 °C); UV (CHCl₃) λ_{\max} 232.1, 274.3, 342.3 nm (ϵ_{mM} 22.1, 30.1, 11.1); IR (KBr) ν_{\max} 1615 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17-6.91 (m, 14H, Ar-H), 4.12 (s, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161.4 (C4), 155.5 (C2), 147.4, 141.9, 134.9, 133.2, 129.2, 129.0, 128.4, 126.9, 124.3, 122.4, 122.2 (Ar-C), 79.8 (C5), 58.0 (CH₂), 40.5 (CH₃).

III.3.2. Reacciones de cicloadición de 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos con (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-tetritol-1'-il)-1-aril-1,2-diaza-1,3-butadienos.

*Síntesis de (2*S*,3*R*)- y (2*R*,3*R*)-3-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-tetritol-1'-il)-2-fenil-4-[(1*E*)-fenilazo]-2-fenilcarbamoil-5-(*N*-metil)bencilamino-2,3-dihidrotiofenos (110*a* y 110*b*).* A una suspensión de 54 (1.00 g, 2.7 mmol) en benceno (50 mL) se añadió 63 (0.75 g, 1.8 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo hasta observarse la total desaparición de 63 (1-2 horas, c.c.f. éter etílico-éter de petróleo 3:1) y la aparición de dos nuevos productos 110*a* (R_f 0.4) y 110*b* (R_f 0.2). El espectro de ^1H RMN de una alícuota de esta mezcla de reacción permitió determinar que estos compuestos se encontraban en una proporción 7:1. La mezcla de reacción se llevó a sequedad a presión reducida cristalizando 110*a* de éter etílico como un sólido amarillo anaranjado (1.00 g, 71 %). Las aguas madres se concentraron y el residuo resultante se cromatografió a través de una columna rápida mediante gradiente de éter de petróleo en éter etílico (eluyente inicial éter etílico-éter de petróleo 1:2, eluyente final éter etílico), obteniéndose 110*a* (0.24 g, 17 %: rendimiento total 88 %) y 110*b* (0.08 g, 6 %) como sólidos anaranjados.

Compuesto 110*a*: p.f. 165 °C, $[\alpha]_D +1214.7^\circ$ (c 0.5, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 3280, 1745, 1685 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H, NH), 7.52-7.00 (m, 20H, Ar-H), 6.03 (dd, $J = 7.4, J = 2.3$ Hz, 1H, H1'), 5.42 (dd, $J = 8.7, J = 2.3$ Hz, 1H, H2'), 5.16 (m, 2H, H3 y H3'), 4.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CH_aPh), 4.70 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.17 (dd, $J = 12.7, J = 1.9$ Hz, 1H, H4'), 4.00 (dd, $J = 12.6, J = 4.0$ Hz, 1H, H4''), 3.22 (s, 3H, NCH_3), 2.37 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 1.85 (s, 3H, OAc), 1.45 (s, 3H, OAc); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 170.9, 170.0, 169.2, 166.6 (COCH_3 y CONH), 160.2 (C5), 155.2 (C4), 141.7, 137.2, 135.8, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 127.7, 127.6, 127.1, 126.5, 125.8, 124.7, 120.9, 120.0 (Ar-C), 74.5 (C2), 71.5 (C2'), 68.5 (C3'), 67.1 (C1'), 61.9 (C4'), 60.9 (CH_2Ph), 44.9 (C3), 42.6 (NCH_3), 21.4, 20.8, 19.8 (COCH_3). Análisis. Calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: C, 65.14; H, 5.59; N, 7.06; S, 4.04. Encontrado: C, 65.21; H, 5.86; N, 6.82; S, 3.98.

Compuesto 110*b*: p.f. 90 °C, $[\alpha]_D +420.0^\circ$ (c 0.1, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 3400, 1740, 1675 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H, NH), 7.81-7.06 (m, 20H, Ar-H), 5.45 (dd, $J = 7.6, J = 1.9$ Hz, 1H, H1'), 5.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H3), 5.02 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_aPh), 4.88 (m, 1H, H3'), 4.81 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.31 (dd, $J = 8.5, J = 1.8$ Hz, 1H, H2'), 3.93 (dd, $J = 12.5, J = 2.3$ Hz, 1H, H4'), 3.79 (dd, $J = 12.5, J = 5.1$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H, NCH_3), 2.27 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.95 (s, 3H, OAc), 1.79 (s, 3H, OAc); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ

170.4, 170.1, 169.7, 169.5, 169.2 (COCH₃ y CONH), 156.8 (C5), 154.7 (C4), 137.6, 136.1, 133.2, 129.7, 129.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.7, 127.3, 126.8, 126.5, 125.4, 124.4, 121.2, 119.2, 118.3 (Ar-C), 70.7 (C2), 70.1 (C2'), 68.3 (C3'), 67.3 (C1'), 61.8 (C4'), 61.1 (CH₂Ph), 47.1 (C3), 43.1 (NCH₃), 21.1, 20.9, 20.8, 20.7 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₃H₄₄N₄O₉S: C, 65.14; H, 5.59; N, 7.06; S, 4.04. Encontrado: C, 65.01; H, 5.41; N, 6.99; S, 4.15.

Síntesis de (2S,3R)- y (2R,3R)-3-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-2-fenil-4-[(1E)-fenilazo]-5-(N-metil)bencilamino-2-(4-metoxifenil)carbamoil-2,3-dihidrotiofenos (111a y 111b). A una suspensión de **55** (1.00 g, 2.5 mmol) en benceno (50mL) se añadió **63** (0.69 g, 1.7 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo hasta observarse la total desaparición de **63** (1-2 horas, c.c.f. éter etílico-éter de petróleo 3:1) y la aparición de dos nuevos productos **111a** (*R_f* 0.5) y **111b** (*R_f* 0.2). El espectro de ¹H RMN de una alícuota de esta mezcla de reacción permitió determinar que estos compuestos se encontraban en una proporción 11:1. La mezcla de reacción se llevó a sequedad a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió a través de una columna rápida mediante gradiente de hexano en éter etílico (eluyente inicial éter etílico-hexano 2:1, eluyente final éter etílico), obteniéndose **111a** (1.23 g, 90 %) y **111b** (0.08 g, 6 %) como sólidos anaranjados.

Compuesto 111a: p.f. 79 °C, [α]_D +986.3° (*c* 0.2, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3380, 1740, 1680 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H, NH), 7.43-6.81 (m, 19 H, Ar-H), 6.02 (dd, *J* = 7.1, *J* = 2.4 Hz, 1H, H1'), 5.40 (dd, *J* = 2.5, *J* = 8.4 Hz, 1H, H2'), 5.19 (m, 1H; H3'), 5.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H3), 4.90 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH_aPh), 4.70 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH_bPh), 4.20 (dd, *J* = 12.6, *J* = 1.8 Hz, 1H, H4'), 4.00 (dd, *J* = 12.6, *J* = 4.3 Hz, 1H, H4''), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (s, 3H, NCH₃), 2.36 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 1.85 (s, 3H, OAc), 1.54 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 170.9, 170.0, 169.3, 166.4 (COCH₃ y CONH), 160.4 (C5), 156.6 (Ar-C), 155.2 (C4), 141.9, 135.8, 130.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 127.7, 127.6, 127.1, 126.5, 125.7, 121.7, 120.9, 114.0 (Ar-H), 74.3 (C2), 71.6 (C2'), 68.5 (C3'), 67.2 C1'), 62.1 (C4'), 60.9 (CH₂Ph), 55.4 (OCH₃), 44.9 (C3), 42.6 (NCH₃), 21.4, 20.8, 19.9 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₄H₄₆N₄O₁₀S: C, 64.22; H, 5.63; N, 6.81; S, 3.81. Encontrado: C, 64.04; H, 5.90; N, 6.76; S, 3.67.

Compuesto 111b: p.f. 92 °C, [α]_D +592.4° (*c* 0.5, CHCl₃), IR (KBr) ν_{\max} 3320, 1745, 1675 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H, NH), 7.81-6.75 (m, 19 H, Ar-H), 5.44 (dd, *J* = 7.6, *J* = 2.2 Hz, 1H, H1'), 5.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H3), 5.01 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH_aPh), 4.88 (m, 1H, H3'), 4.82 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH_bPh), 4.30 (dd, *J* = 8.5, *J* = 2.2 Hz, 1H, H2'), 3.94 (dd, *J* =

12.5, $J = 2.3$ Hz, 1H, H4'), 3.78 (dd, $J = 12.5$, $J = 5.6$ Hz, 1H, H4''), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.39 (s, 3H, NCH₃), 2.26 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.95 (s, 3H, OAc), 1.79 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 170.2, 169.8, 169.6, 169.0 (COCH₃ y CONH), 157.0 (C5), 156.5 (Ar-C), 154.7 (C4), 136.2, 133.5, 130.7, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 127.7, 126.9, 126.5, 121.5, 121.2, 113.9 (Ar-C), 70.7 (C2), 70.1 (C2'), 68.3 (C3'), 67.3 (C1'), 61.8 (C4'), 61.1 (CH₂Ph), 55.5 (OCH₃), 47.2 (C3), 43.1 (NCH₃), 21.1, 20.9, 20.8, 20.7 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₄H₄₆N₄O₁₀S: C, 64.22; H, 5.63; N, 6.81; S, 3.81. Encontrado: C, 64.09; H, 5.60; N, 6.51; S, 4.18

Síntesis de (2S,3R)- y (2R,3R)-3-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-2-fenil-4-[(1E)-fenilazo]-5-(N-metil)bencilamino-2-(4-nitrofenil)carbamoil-2,3-dihidrotiofenos (112a y 112b). A una suspensión de **56** (1.00 g, 2.4 mmol) en benceno (50 mL) se añadió **63** (0.6 g, 1.6 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo hasta observarse la total desaparición de Azofenilo (1 hora, c.c.f. éter etílico) y la aparición de dos nuevos productos **112a** (R_f 0.8) y **112b** (R_f 0.3). El espectro de ¹H RMN de una alícuota de esta mezcla de reacción permitió determinar que estos compuestos se encontraban en una proporción > 32:1. La mezcla de reacción se llevó a sequedad a presión reducida y el residuo resultante fue cromatografiado a través de una columna rápida mediante gradiente de éter de petróleo en éter etílico (eluyente inicial éter etílico-éter de petróleo 2:1, eluyente final éter etílico), obteniéndose **112a** como un sólido anaranjado (0.80 g, 63 %). **112b** no se separó puro mediante este procedimiento por lo que fue necesaria una purificación posterior mediante c.c.f.p. (éter etílico).

Compuesto 112a: p.f. 85 °C, $[\alpha]_D +870.0^\circ$ (c 0.2, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3320, 1740, 1680 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H, NH), 8.19-7.01 (m, 19 H, Ar-H), 5.97 (dd, $J = 6.6$, $J = 2.9$ Hz, 1H, H1'), 5.26 (m, 2H, H2' y H3'), 5.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H3), 4.92 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CH_aPh), 4.70 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.22 (dd, $J = 12.5$, $J = 1.1$ Hz, 1H, H4'), 3.92 (dd, $J = 12.6$, $J = 4.3$ Hz, 1H, H4''), 3.25 (s, 3H, NCH₃), 2.34 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.88 (s, 3H, OAc), 1.62 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 170.9, 169.9, 169.4, 167.5 (COCH₃ y CONH), 160.1 (C5), 155.0 (C4), 143.8, 142.9, 141.0, 135.7, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 127.7, 127.1, 127.0, 126.4, 126.0, 124.9, 120.99, 119.69, 118.4 (Ar-C), 74.1 (C2), 71.8 (C2'), 68.6 (C3'), 67.3 (C1'), 62.5 (C4'), 60.9 (CH₂Ph), 44.7 (C3), 42.7 (NCH₃), 21.3, 20.8, 20.8, 20.1 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₃H₄₃N₅O₁₁S: C, 61.34; H, 5.17; N, 8.36; S, 3.83. Encontrado: C, 61.42; H, 5.07; N, 8.45; S, 3.98.

Compuesto 112b: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H, NH), 8.11-7.05 (m, 19 H, Ar-H), 5.43 (dd, $J = 7.6$, $J = 2.3$ Hz, 1H, H1'), 5.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H3), 5.02 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H,

CH_aPh), 4.89 (m, 1H, H3'), 4.79 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.30 (dd, $J = 8.4$, $J = 2.2$ Hz, 1H, H2'), 3.94 (dd, 1H, $J = 12.5$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, H4'), 3.80 (dd, $J = 12.5$, $J = 4.9$ Hz, 1H, H4''), 3.42 (s, 3H, NCH₃), 2.32 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.79 (s, 3H, OAc).

Síntesis de (2S,3R)- y (2R,3R)-3-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-2-fenil-2-fenilcarbamoil-5-(N-metil)bencilamino-4-[(1E)-(4-metoxifenil)azo]-2,3-dihidrotiofenos (113a y 113b). A una suspensión de **54** (1.00 g, 2.7 mmol) en benceno (50 mL) se añadió **65** (0.81 g, 1.8 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo hasta observarse la total desaparición de **65** (1 hora, c.c.f éter etílico-éter de petróleo 3:1) y la aparición de dos nuevos productos **113a** (R_f 0.5) y **113b** (R_f 0.2). El espectro de ¹H RMN de una alícuota de esta mezcla de reacción permitió determinar que estos compuestos se encontraban en una proporción 5:1. La mezcla de reacción se llevó a sequedad a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió a través de una columna rápida mediante gradiente de hexano en éter etílico (eluyente inicial éter etílico-hexano 1:2, eluyente final éter etílico), obteniéndose **113a** (0.97 g, 66 %) y **113b** (0.14 g, 9 %) como sólidos anaranjados.

Compuesto 113a: p.f. 105 °C, $[\alpha]_D +967.1^\circ$ (c 0.3, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3370, 1745, 1685 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H, NH), 7.52-6.85 (m, 19 H, Ar-H), 6.03 (dd, $J = 7.4$, $J = 2.3$ Hz, 1H, H1'), 5.41 (dd, $J = 8.5$, $J = 2.4$ Hz, 1H, H2'), 5.16 (m, 1H, H3'), 5.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H3), 4.83 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH_aPh), 4.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.17 (dd, $J = 12.8$, $J = 2.0$ Hz, 1H, H4'), 4.00 (dd, $J = 12.7$, $J = 4.1$ Hz, 1H, H4''), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.20 (s, 3H, NCH₃), 2.36 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 1.85 (s, 3H OAc), 1.45 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 170.9, 170.1, 169.2, 166.7 (COCH₃ y CONH), 158.5 (C5), 158.2 (Ar-C), 149.4 (C4), 141.8, 137.2, 136.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.2, 127.5, 127.1, 127.0, 126.6, 124.6, 122.0, 120.1, 114.0 (Ar-C), 74.3 (C2), 71.5 (C2'), 68.5 (C3'), 67.0 (C1'), 61.9 (C4'), 60.8 (CH₂Ph), 55.5 (OCH₃), 44.9 (C3), 42.5 (NCH₃), 21.4, 20.9, 19.8 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₄H₄₆N₄O₁₀S: C, 64.22; H, 5.63; N, 6.81; S, 3.89. Encontrado: C, 64.15; H, 5.81; N, 6.74; S, 3.68.

Compuesto 113b: p.f. 107 °C, $[\alpha]_D +740.0^\circ$ (c 0.2, CHCl₃), IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1745, 1680 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H, NH), 7.81-6.82 (m, 19 H, Ar-H), 5.45 (dd, $J = 7.6$, $J = 2.4$ Hz, 1H, H1'), 5.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H3), 4.99 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_aPh), 4.89 (m, 1H, H3'), 4.79 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.31 (dd, $J = 8.5$, $J = 2.5$ Hz, 1H, H2'), 3.93 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H4'), 3.78 (m, 4H, OCH₃ y H4''), 3.36 (s, 3H, NCH₃), 2.26 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.77 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5,

170.1, 169.8, 169.6, 169.3 (COCH₃ y CONH), 158.7 (Ar-C), 155.1 (C5), 149.0 (C4), 137.6, 136.4, 134.0, 129.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.0, 127.7, 126.9, 124.4, 122.5, 119.8, 113.9 (Ar-C), 70.8 (C2), 70.2 (C2'), 68.4 (C3'), 67.3 (C1'), 61.9 (C4'), 61.0 (CH₂Ph), 55.4 (OCH₃), 47.2 (C3), 43.0 (NCH₃), 21.2, 20.9, 20.8, 20.7 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₄H₄₆N₄O₁₀S: C, 64.22; H, 5.63; N, 6.81; S, 3.89. Encontrado: C, 63.88; H, 5.60; N, 6.79; S, 3.88.

Síntesis de (2S,3R)- y (2R,3R)-3-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-2-fenil-5-(N-metil)bencilamino-4-[(1E)-(4-metoxifenil)azo]-2-(4-metoxifenil)carbamoil-2,3-dihidrotiofenos (114a y 114b). A una suspensión de **55** (1.00 g, 2.5 mmol) en benceno (50 mL) se añadió **65** (0.74 g, 1.6 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo hasta observarse la total desaparición de **65** (1 hora, c.c.f. éter etílico-éter de petróleo 3:1) y la aparición de dos nuevos productos **114a** (*R_f* 0.4) y **114b** (*R_f* 0.2). El espectro de ¹H RMN de una alícuota de esta mezcla de reacción permitió determinar que estos compuestos se encontraban en una proporción 9:1. La mezcla de reacción se llevó a sequedad a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió a través de una columna rápida mediante gradiente de hexano en éter etílico (eluyente inicial éter etílico—*n*-hexano 1:2, eluyente final éter etílico), obteniéndose **114a** (0.92 g, 65 %) y **114b** (0.14 g, 10 %) como sólidos anaranjados.

Compuesto 114a: p.f. 80 °C, [α]_D +904.0° (*c* 0.2, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max} 3370, 1745, 1685 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H, NH), 7.43-6.81 (m, 18H, Ar-H), 6.03 (dd, *J* = 7.0, *J* = 2.0 Hz, 1H, H1'), 5.41 (dd, *J* = 8.3, *J* = 2.0 Hz, 1H, H2'), 5.18 (m, 1H, H3'), 5.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H3), 4.85 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH_aPh), 4.67 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH_bPh), 4.18 (dd, *J* = 12.6, *J* < 1.0 Hz, 1H, H4'), 4.01 (dd, *J* = 12.7, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.20 (s, 3H, NCH₃), 2.35 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 1.85 (s, 3H, OAc), 1.54 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 170.9, 170.1, 169.3, 166.5 (COCH₃ y CONH), 158.7 (C5), 158.2, 156.6 (Ar-C), 149.4 (C4), 142.0, 136.1, 130.4, 128.8, 128.6, 128.1, 127.5, 127.1, 127.0, 126.5, 122.0, 121.7, 114.0 (Ar-C), 74.1 (C2), 71.6 (C2'), 68.6 (C3'), 67.1 (C1'), 62.1 (C4'), 60.8 CH₂Ph), 55.4 (OCH₃), 44.9 (C3), 42.5 (NCH₃), 21.4, 20.9, 20.0 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₅H₄₈N₄O₁₁S: C, 63.37; H, 5.67; N, 6.57; S, 3.76. Encontrado: C, 63.05; H, 5.47; N, 6.51; S, 3.74.

Compuesto 114b: p.f. 86 °C, [α]_D +653.7° (*c* 0.1, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max} 3340, 1745, 1675 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H, NH), 7.80-6.75 (m, 18H, Ar-H), 5.45 (dd, *J* = 7.5, *J* = 2.3 Hz, 1H, H1'), 5.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H3), 4.99 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH_aPh), 4.88 (m, 1H, H3'), 4.79 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH_bPh), 4.31 (dd, *J* = 8.4, *J* = 2.4 Hz, 1H, H2'), 3.93 (dd, *J* = 12.4, *J* = 2.4 Hz, 1H, H4'), 3.79 (m, 7H, OCH₃ y H4''), 3.36 (s, 3H, NCH₃), 2.25 (s, 3H, OAc),

2.01 (s, 3H, OAc), 1.98 (s, 3H, OAc), 1.79 (s, 3H, OAc); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 170.1, 169.8, 169.6, 169.2 (COCH_3 y CONH), 158.7, 156.5 (Ar-C), 155.2 (C5), 149.0 (C4), 136.5, 133.5, 130.8, 129.1, 128.9, 128.6, 128.0, 127.7, 126.9, 122.5, 121.5, 113.9, 113.9 (Ar-C), 70.7 (C2), 70.2 (C2'), 68.4 (C3'), 67.3 (C1'), 61.9 (C4'), 61.0 (CH_2Ph), 55.5 (OCH_3), 47.2 (C3), 43.0 (NCH_3), 21.2, 20.9, 20.8, 20.7 (COCH_3). Análisis. Calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: C, 63.37; H, 5.67; N, 6.57; S, 3.76. Encontrado: C, 63.33; H, 5.34; N, 6.90; S, 3.91.

Síntesis de (2S,3R)- y (2R,3R)-3-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-2-fenil-5-(N-metil)bencilamino-4-[(1E)-(4-metoxifenil)azo]-2-(4-nitrofenil)carbamoil-2,3-dihidrotiofenos (115a y 115b). A una suspensión de **56** (1.00 g, 2.4 mmol) en benceno (50 mL) se añadió el compuesto **65** (0.72 g, 1.6 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo hasta observar la total desaparición de **65** (1 hora, c.c.f. éter etílico-éter de petróleo 4:1) y la aparición de dos nuevos productos **115a** (R_f 0.5) y **115b** (R_f 0.2). El espectro de ^1H RMN de una alícuota de esta mezcla de reacción permitió determinar que estos compuestos se encontraban en una proporción > 30:1. La mezcla de reacción se llevó a sequedad a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió a través de una columna rápida mediante gradiente de éter de petróleo en éter etílico (eluyente inicial éter etílico-éter de petróleo 1:3, eluyente final éter etílico) obteniéndose **115a** (0.80 g, 58 %) y **115b** (0.06 g, 5 %) como sólidos anaranjados.

Compuesto 115a: p.f. 91 °C, $[\alpha]_D^{25} +887.2^\circ$ (c 0.2, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 3320, 1745, 1690 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H, NH), 8.17-6.85 (m, 18H, Ar-H), 5.98 (dd, $J = 6.5$, $J = 2.9$ Hz, 1H, H1'), 5.26 (m, 2H, H2' y H3'), 5.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H3), 4.89 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH_aPh), 4.67 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.22 (dd, $J = 12.7$, $J < 1.0$ Hz, 1H, H4'), 3.93 (dd, $J = 12.7$, $J = 4.4$ Hz, 1H, H4''), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.75, 3.22 (s, 3H, NCH_3), 2.33 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 1.88 (s, 3H, OAc), 1.62 (s, 3H, OAc); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 170.9, 169.9, 169.3, 167.6 (COCH_3 y CONH), 158.4 (C5), 149.2 (C4), 143.8, 142.9, 141.2, 136.0, 129.1, 129.0, 128.6, 128.6, 127.6, 127.1, 126.4, 124.9, 122.1, 119.6, 114.1 (Ar-C), 73.9 (C2), 71.9 (C2'), 68.7 (C3'), 67.3 (C1'), 62.5 (C4'), 60.8 (CH_2Ph), 55.5 (OCH_3), 44.8 (C3), 42.6 (NCH_3), 21.3, 20.8, 20.7, 20.1 (COCH_3). Análisis. Calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}$: C, 60.89; H, 5.23; N, 8.07; S, 3.61. Encontrado: C, 60.71; H, 4.97; N, 7.92; S, 4.06.

Compuesto 115b: p.f. 100 °C, $[\alpha]_D^{25} +875.1^\circ$ (c 0.2, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 3320, 1735, 1690 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H, NH), 8.11-6.85 (m, 18H, Ar-H), 5.43 (dd, $J = 7.4$, $J = 2.3$ Hz, 1H, H1'), 5.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H3), 4.99 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, CH_aPh), 4.88 (m, 1H, H3'), 4.76 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.31 (dd, $J = 8.5$, $J = 2.2$ Hz, 1H, H2'), 3.93 (dd, $J =$

12.4, $J = 2.3$ Hz, 1H, H4'), 3.79 (m, 4H, OCH₃ y H4''), 3.40 (s, 3H, NCH₃), 2.27 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.80 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 170.2, 170.0, 169.7, 169.6 (COCH₃ y CONH), 159.0 (Ar-C), 154.6 (C5), 148.8 (C4), 143.6, 143.4, 136.4, 132.6, 129.5, 129.1, 128.9, 128.6, 127.9, 127.8, 126.6, 124.8, 122.5, 119.2, 114.0 (Ar-C), 70.9 (C2), 70.2 (C2'), 68.3 (C3'), 67.1 (C1'), 61.8 (C4'), 61.1 (CH₂Ph), 55.5 (OCH₃), 47.1 (C3), 43.3 (NCH₃), 21.2, 20.9, 20.8, 20.7 (COCH₃). EMAR (FAB⁺) encontrado: 868.283006 (C₄₄H₄₆N₅O₁₂S requiere 868.286369), Δ = 3.9 ppm.

Síntesis de (2S,3R)- y (2R,3R)-3-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-4-[(1E)-(4-clorofenil)azo]-2-fenil-2-fenilcarbamoil-5-(N-metil)encilamino-2,3-dihidrotiofenos (116a y 116b). A una suspensión de **54** (1.00 g, 2.7 mmol) en benceno (50 mL) se añadió **64** (0.81 g, 1.8 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo hasta observarse la total desaparición de **64** (1-2 horas, c.c.f. éter etílico-éter de petróleo 3:1) y la aparición de dos nuevos productos **116a** (R_f 0.4) and **116b** (R_f 0.2). el espectro de ¹H RMN de una alícuota de esta mezcla de reacción permitió determinar que estos productos se encontraban en una proporción 8:1. La mezcla de reacción se llevó a sequedad a presión reducida cristalizando **116a** de éter etílico como un sólido amarillo anaranjado (0.70 g, 47 %). Las aguas madres se cromatografiaron a través de una columna rápida mediante gradiente de éter de petróleo en éter etílico (eluyente inicial éter etílico-éter de petróleo 1:2, eluyente final éter etílico) obteniéndose **116a** (0.38 g, lo que supuso un rendimiento total del 75 %) y **116b** (0.06 g, 4 %).

Compuesto 116a: p.f. 152 °C, $[\alpha]_D +1083.2^\circ$ (c 0.2, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3280, 1745, 1685 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H, NH), 7.5-7.01 (m, 19H, Ar-H), 6.01 (dd, $J = 7.1$, $J = 2.7$ Hz, 1H, H1'), 5.39 (dd, $J = 8.3$, $J = 2.6$ Hz, 1H, H2'), 5.19 (m, 1H, H3'), 5.12(d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H3), 4.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CH₃Ph), 4.75 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CH₃Ph), 4.18 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H4'), 3.99 (dd, $J = 12.8$, $J = 4.2$ Hz, 1H, H4''), 3.22 (s, 3H, NCH₃), 2.34 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 1.85 (s, 3H, OAc), 1.47 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 170.9, 170.0, 169.2, 166.5 (COCH₃ y CONH), 161.2 (C5), 153.7 (C4), 141.6, 137.1, 135.6, 130.7, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 127.8, 127.7, 127.0, 126.4, 124.7, 121.9, 120.1 (Ar-C), 74.5 (C2), 71.5 (C2'), 68.5 (C3'), 67.2 (C1'), 62.0 (C4'), 60.9 (CH₂Ph), 44.9 (C3), 42.7, 21.3, 20.8, 19.8 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₃H₄₃ClN₄O₉S: C, 62.42; H, 5.24; N, 6.77; S, 3.87. Encontrado: C, 62.32; H, 5.23; N, 6.76; S, 3.81.

Compuesto 116b: p.f. 109 °C, $[\alpha]_D +848.7^\circ$ (c 0.2, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3310, 1745, 1675 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H, NH), 7.79-7.07 (m, 19H, Ar-H), 5.42 (dd, $J = 7.2$,

$J = 1.5$ Hz, 1H, H1'), 5.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H3), 5.00 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_aPh), 4.89 (m, 1H, H3'), 4.84 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.31 (dd, $J = 8.3$, $J = 1.5$ Hz, 1H, H2'), 3.94 (dd, $J = 12.4$, $J = 2.9$ Hz, 1H, H4'), 3.78 (dd, $J = 12.3$, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H, NCH₃), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.78 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 170.0, 169.7, 169.5, 169.1 (COCH₃ y CONH), 157.5 (C5), 153.2 (C4), 137.5, 135.9, 133.1, 131.6, 129.3, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.8, 126.8, 124.5, 122.3, 119.8 (Ar-C), 70.7 (C2), 70.1 (C2'), 68.3 (C3'), 67.3 (C1'), 61.8 (C4'), 61.2 (CH₂Ph), 47.2 (C3), 43.2 (NCH₃), 21.1, 20.8, 20.8, 20.7 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₃H₄₃ClN₄O₉S: C, 62.42; H, 5.24; N, 6.77; S, 3.87. Encontrado: C, 62.20; H, 5.31; N, 6.77; S, 4.01.

Síntesis de (2S,3R)- y (2R,3R)-3-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-4-[(1E)-(4-clorofenil)azo]-2-fenil-5-(N-metil)bencilamino-2-(4-metoxi)fenilcarbamoil-2,3-dihidrotiofenos (117a y 117b). A una suspensión de **55** (1.00 g, 2.5 mmol) en benceno (50 mL) se añadió **64** (0.75 g, 1.6 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo hasta observarse la total desaparición de **64** (1-2 horas, c.c.f. éter etílico-éter de petróleo 3:1) y la aparición de dos nuevos productos **117a** (R_f 0.3) y **117b** (R_f 0.1). El espectro de ¹H RMN de una alícuota de esta mezcla de reacción permitió determinar que estos compuestos se encontraban en una proporción 6:1. La mezcla de reacción se llevó a sequedad a presión reducida y se cromatografió a través de una columna rápida mediante gradiente de éter de petróleo en éter etílico (eluyente inicial éter etílico-hexano 3:2, eluyente final éter etílico), obteniéndose **117a** (1.09 g, 77 %) y **117b** (0.05 g, 3 %) como sólidos anaranjados.

Compuesto 117a: p.f. 77 °C, $[\alpha]_D^{25} +976.9^\circ$ (c 0.2, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3330, 1740, 1675 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H, NH), 7.42-6.81 (m, 18H, Ar-H), 6.02 (dd, $J = 6.8$, $J = 2.7$ Hz, 1H, H1'), 5.40 (dd, $J = 8.1$, $J = 2.8$ Hz, 1H, H2'), 5.23 (m, 1H, H3'), 5.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H3), 4.88 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CH_aPh), 4.75 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.21 (dd, $J = 12.6$, $J < 1.0$ Hz, 1H, H4'), 4.01 (dd, $J = 12.7$, $J = 4.5$ Hz, 1H, H4''), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (s, 3H, NCH₃), 2.32 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 1.85 (s, 3H, OAc), 1.56 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 171.0, 170.0, 169.2, 166.3 (COCH₃ y CONH), 161.4 (C5), 156.7 (Ar-C), 153.7 (C4), 141.7, 135.6, 130.7, 130.2, 128.9, 128.7, 128.7, 128.3, 127.8, 127.7, 127.0, 126.4, 121.9, 121.8, 114.0 (Ar-C), 74.4 (C2), 71.6 (C2'), 68.6 (C3'), 67.3 (C1'), 62.2 (C4'), 60.9 (CH₂Ph), 55.4 (OCH₃), 45.0 (C3), 42.7 (NCH₃), 21.3, 20.8, 20.8 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₄H₄₅ClN₄O₁₀S: C, 61.64; H, 5.29; N, 6.53; S, 3.74. Encontrado: C, 61.70; H, 5.03; N, 6.64; S, 3.91.

Compuesto 117b: p.f. 90 °C, $[\alpha]_D +728.6^\circ$ (*c* 0.1, CHCl₃), IR (KBr) ν_{\max} 3325, 1740, 1675 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H, NH), 7.79-6.76 (m, 18H, Ar-H), 5.42 (dd, *J* = 7.5, *J* = 2.4 Hz, 1H, H1'), 5.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H3), 5.00 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH_aPh), 4.90 (m, 1H, H3'), 4.86 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH_bPh), 4.32 (dd, *J* = 2.3, *J* = 8.3 Hz, 1H, H2'), 3.94 (dd, *J* = 12.4, *J* = 2.3 Hz, 1H, H4'), 3.78 (m, 4H, H4'' y OCH₃), 3.38 (s, 3H, NCH₃), 2.23 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.78 (s, 3H OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 170.0, 169.7, 169.5, 169.0 (COCH₃ y CONH), 157.7 (C5), 156.5 (Ar-C), 153.3 (C4), 136.0, 133.3, 131.5, 130.6, 129.2, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 127.8, 126.8, 122.3, 121.5, 114.0 (Ar-C), 70.6 (C2), 70.1 (C2'), 68.3 (C3'), 67.4 (C1'), 61.8 (C4'), 61.2 (CH₂Ph), 55.5 (OCH₃), 47.2 C4), 43.2 (NCH₃), 21.1, 20.9, 20.8, 20.7 (COCH₃). EMAR (FAB⁺) encontrado: 857.261274 (C₄₄H₄₅ClN₄O₁₀S + H⁺ requiere 857.262319), Δ = 1.2 ppm.

Síntesis de (2S,3R)- y (2R,3R)-3-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-4-[(1E)-(4-clorofenil)azo]-2-fenil-5-(N-metil)encilamino-2-(4-nitrofenil)carbamoil-2,3-dihidrotiofenos (118a y 118b). A una suspensión de **56** (1.00 g, 2.4 mmol) en benceno (50 mL) se añadió **64** (0.7 g, 1.6 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo hasta observarse la total desaparición de **64** (1 hora, c.c.f. éter etílico-éter de petróleo 4:1) y la aparición de dos nuevos productos **118a** (*R_f* 0.5) y **118b** (*R_f* 0.1). El espectro de ¹H RMN de una alícuota de esta mezcla de reacción permitió determinar que estos compuestos se encontraban en una proporción > 60:1. La mezcla de reacción se llevó a sequedad a presión reducida y se cromatografió a través de una columna rápida mediante gradiente de éter de petróleo en éter etílico (eluyente inicial éter etílico-éter de petróleo 1:1, eluyente final éter etílico) obteniéndose **118a** (1.08 g, 77 %) y **118b** (0.03 g, 2 %) como sólidos anaranjados.

Compuesto 118a: p.f. 90 °C, $[\alpha]_D +985.4^\circ$ (*c* 0.2, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3320, 1740, 1690 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H, NH), 8.19-7.03 (m, 18H, Ar-H), 5.96 (dd, *J* = 6.13, *J* = 3.7 Hz, 1H, H1'), 5.31 (m, 1H, H3'), 5.23 (dd, *J* = 7.3, *J* = 3.8 Hz, 1H, H2'), 5.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H3), 4.91 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH_aPh), 4.75 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH_bPh), 4.24 (dd, *J* = 12.8, *J* = 1.6 Hz, 1H, H4'), 3.91 (dd, *J* = 12.7, *J* = 5.1 Hz, 1H, H4''), 3.25 (s, 3H, NCH₃), 2.29 (s, 3H, OAc), 2.01 (s, 3H, OAc), 1.88 (s, 3H, OAc), 1.65 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 171.1, 169.9, 169.4, 167.4 (COCH₃ y CONH), 161.2 (C5), 153.6 (C4), 143.9, 142.9, 141.0, 135.5, 131.0, 129.2, 128.8, 127.8, 127.1, 126.3, 124.9, 122.0, 119.7 (Ar-C), 74.2 (C2), 71.9 (C2'), 68.7 (C3'), 67.5 (C1'), 62.7 (C4'), 60.9 (CH₂Ph), 44.9 (C3), 42.9 (NCH₃), 21.2, 20.8, 20.2 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₃H₄₂ClN₅O₁₁S: C, 59.20; H, 4.85; N, 8.03; S, 3.67. Encontrado: C, 58.99; H, 4.93; N, 7.98; S, 3.73.

Compuesto 118b: p.f. 105 °C, $[\alpha]_D +667.7^\circ$ (c 0.3, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 3320, 1740, 1670 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H, NH), 8.13-8.21 (m, 18H, Ar-H), 5.40 (dd, $J=7.4$, $J=2.5$ Hz, 1H, H1'), 5.23 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, H3), 5.00 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, CH_aPh), 4.90 (m, 1H, H3'), 4.81 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.31 (dd, $J=8.2$, $J=2.3$ Hz, 1H, H2'), 3.94 (dd, $J=12.4$, $J<1.0$ Hz, 1H, H4'), 3.78 (dd, $J=12.4$, $J=5.0$ Hz, 4H, H4''), 3.41 (s, 3H, NCH_3), 2.25 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.79 (s, 3H, OAc); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 170.2, 169.7, 169.5 (COCH_3 y CONH), 157.7 (C5), 153.2 (C4), 156.2, 143.8, 143.3, 135.9, 132.4, 132.0, 129.6, 129.2, 129.0, 128.9, 128.5, 128.3, 128.0, 127.0, 126.7, 124.9, 122.3, 119.3 (Ar-C), 70.9 (C2), 70.2 (C2'), 68.3 (C3'), 67.2 (C1'), 61.8 (C4'), 61.2 (CH_2Ph), 47.1 (C3), 43.5 (NCH_3), 21.1, 20.9, 20.7 (COCH_3). Análisis. Calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{ClN}_5\text{O}_{11}\text{S}$: C, 59.20; H, 4.85; N, 8.03; S, 3.67. Encontrado: C, 59.35; H, 5.05; N, 7.82; S, 3.92.

III.3.3. Reacciones de cicloadición de 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos con (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-lixo-tetritol-1'-il)-1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno.

*Procedimiento general para la síntesis de (2R,3R)-, (2S,3R)-, (2S,3S)-3-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-lixo-tetritol-1'-il)-2-fenil-4-[(1*E*)-fenilazo]-2-fenilcarbamoil-5-(*N*-metil)bencilamino-2,3-dihidrotiofenos (127a-129a) y (3aR,4R,5S,7aR)-5-(1',2'-di-*O*-acetil-*D*-glicero-ditol-1'-il)-4-acetoxi-2-(*N*-bencilmetilamino-6,7a-difenil-3-[(1*E*)-fenilazo]-2-(*N*-metil)bencilamino-7-oxo-3aH,7aH-tieno[2,3-*c*]piperidina (130a).* A una suspensión de **54** (0.50 g, 1.3 mmol) en benceno (25 mL) se añadió **68** (0.38 g, 0.9 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo hasta observarse la total desaparición de **68** (1-2 horas, c.c.f. éter etílico-*n*-hexano 7:1) y la aparición de cuatro nuevos productos **127a** (R_f 0.5), **128a** (R_f 0.6), **129a** (R_f 0.1) y **130a** (R_f 0.3). El disolvente fue evaporado a presión reducida y el residuo resultante se cromatógrafió a través de una columna rápida mediante gradiente de *n*-hexano en éter etílico (eluyente inicial éter etílico-*n*-hexano 1:1, eluyente final éter etílico). Una purificación posterior mediante c.c.f.p. (usando éter etílico-*n*-hexano 4:1 como eluyente) permitió la obtención de **127a** (0.27 g, 37 %), **128a** (0.01 g, 1 %), **129a** (0.01 g, 1 %) y **130a** (0.01 g, 1 %) como sólidos anaranjados.

Síntesis de 130a por reacción 127a con NaH. A una suspensión de NaH (2.0 mmol) en 3 mL de THF seco se añadieron 0.200 g (0.2 mmol) de **127a**. Después de 40 minutos se observó la aparición de **130a** y otros subproductos sin identificar. Se filtró el residuo sólido y se concentraron las aguas madres resultantes. El compuesto **130a** se obtuvo mediante c.c.f.p. (éter etílico-*n*-hexano 5:1) (0.02 g, 11 %).

Compuesto 127a: p.f. 92 °C; $[\alpha]_D^{+352.9^\circ}$ (*c* 0.5, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3340, 1745, 1680 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H, NH), 7.65-7.09 (m, 20 H, Ar-H), 6.12 (dd, $J = 8.6$, $J = 1.6$ Hz, 1H, H2'), 5.65 (dd, $J = 8.4$, $J = 1.8$ Hz, 1H, H1'), 5.28 (m, 1H, H3'), 4.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H3), 4.80 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CH_aPh), 4.73 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.21 (dd, $J = 11.6$, $J = 5.1$ Hz, 1H, H4'), 3.89 (dd, $J = 11.6$, $J = 7.4$ Hz, 1H, H4''), 3.34 (s, 3H, NCH₃), 2.09 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.95 (s, 3H, OAc), 1.60 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 170.2, 170.1, 170.0, 166.9 (COCH₃ y CONH), 158.4 (C5), 154.2 (C4), 143.1, 137.3, 135.9, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.0, 127.9, 127.2, 126.6, 126.3, 124.9, 121.3, 120.3 (Ar-C), 72.5 (C2'), 70.8 (C2), 68.2 (C3'), 67.8 (C1'), 62.8 (C4'), 61.0 (CH₂Ph), 48.8 (C3), 42.9 (NCH₃), 20.9,

20.8, 20.6, 20.1 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₃H₄₄N₄O₉S: C, 65.14; H, 5.59; N, 7.06; S, 4.04. Encontrado: C, 64.62; H, 5.65; N, 6.85; S, 4.02.

Compuesto 128a: p.f. 89 °C; $[\alpha]_D -59.2^\circ$ (c 0.4, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3380, 1730, 1680 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-6.95 (m, 21 H, NH y Ar-H), 6.67 (m, 1H, H3'), 5.93 (dd, $J = 9.8$, $J = 3.4$ Hz, 1H, H2'), 5.50 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H3), 4.89 (m, 3H, H2' y CH₂Ph), 4.17 (dd, $J = 11.3$, $J = 8.4$ Hz, 1H, H4'), 3.79 (dd, $J = 11.5$, $J = 4.4$ Hz, 1H, H4''), 3.29 (s, 3H, NH₃), 2.04 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.86 (s, 3H, OAc), 1.67 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 170.3, 169.6, 167.5 (COCH₃ y CONH), 158.4 (C5), 154.1 (C4), 141.9, 138.18, 135.6, 129.6, 128.9, 128.7, 128.2, 127.6, 127.3, 127.0, 126.2, 126.1, 124.0, 123.0, 120.8, 118.7 (Ar-C), 74.8 (C2), 71.5 (C1'), 71.0 (C2'), 69.3 (C3'), 63.2 (C4'), 61.1 (CH₂Ph), 44.7 (C3), 43.3 (NCH₃), 21.4, 20.8, 20.4 (COCH₃). EMAR (Cl⁺) encontrado 793.290726 (C₄₃H₄₄N₄O₉S + H⁺ requiere 793.290726), $\Delta = -0.3$ ppm.

Compuesto 129a: p.f. 128 °C; $[\alpha]_D +31.3^\circ$ (c 0.6, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3350, 1745, 1680 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H, NH), 7.69-7.04 (m, 20 H, Ar-H), 5.77 (dd, $J = 9.2$, $J = 1.7$ Hz, 1H, H2'), 5.38 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H3), 5.03 (m, 3H, H3', H1' y CH₂Ph), 4.86 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.19 (dd, $J = 11.8$, $J = 4.7$ Hz, 1H, H4'), 3.85 (dd, $J = 11.7$, $J = 7.6$, 1H, H4''), 3.49 (s, 3H, NCH₃), 2.30 (s, 3H, OAc), 1.95 (s, 3H, OAc), 1.88 (s, 3H, OAc), 1.73 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 170.1, 169.7, 169.5, 169.3 (COCH₃ y CONH), 155.3 (C5), 154.0 (C4), 137.4, 136.3, 134.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 127.8, 127.0, 126.8, 124.5, 121.6, 119.7 (Ar-C), 71.8 (C2'), 70.9 (C2), 68.4 (C3'), 66.6 (C1'), 62.9 (C4'), 61.2 (CH₂Ph), 49.6 (C3), 43.4 (NCH₃), 21.0, 20.9, 20.6, 20.5 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₃H₄₄N₄O₉S: C, 65.14; H, 5.59; N, 7.06; S, 4.04. Encontrado: C, 65.14; H, 5.56; N, 7.02; S, 4.29.

Compuesto 130a: p.f. 107 °C; $[\alpha]_D -163.3^\circ$ (c 0.3, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 1745, 1675 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-6.96 (m, 20 H, Ar-H), 5.78 (dd, $J = 9.7$, $J < 1.0$ Hz, 1H, H4), 5.08 (d, $J < 1.0$ Hz, 1H, H3a), 4.90 (m, 3H, CH₂Ph y H1'), 4.30 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, H2'), 4.15 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, H2''), 3.45 (sa, 4H, NCH₃ y H5), 2.09 (s, 3H, OAc), 1.84 (s, 3H, OAc), 1.69 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 170.7, 169.6, 167.2 (COCH₃ y C7), 166.6 (C2), 153.1 (C3), 141.8, 136.6, 135.2, 129.3, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.1, 126.3, 125.8, 125.1, 120.8, 120.1 (Ar-C), 73.1 (C7a), 70.9 (C4), 68.7 (C5), 68.4 (C1'), 63.5 (C2'), 60.6 (CH₂Ph), 46.7 (NCH₃), 44.0 (C3a), 21.3, 20.6, 20.4 (COCH₃). EMAR (Cl⁺) encontrado 733.266342 (C₄₁H₄₀N₄O₇S + H⁺ requiere 733.269597), $\Delta = 4.4$ ppm. EMAR (FAB⁺) encontrado 751.282206 (C₄₁H₄₀N₄O₇S + H₃O⁺ requiere 751.280162) $\Delta = -2.7$ ppm.

Síntesis de (2R,3R)-, (2S,3R)-, (2S,3S)-3-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-lixo-tetritol-1'-il)-2-fenil-4-[(1E)-fenilazo]-5-(N-metil)bencilamino-2-(4-metoxifenil)carbamoil-2,3-dihidrotiofenos (127b-129b) y (3aR,4R,5S,7aR)-5-(1',2'-di-O-acetil-D-glicero-ditol-1'-il)-4-acetoxi-7a-fenil-3-[(1E)-fenilazo]-2-(N-metil)bencilamino-6-(4-metoxifenil)-7-oxo-3aH,7aH-tieno[2,3-c]piperidina (130b). Estas sustancias fueron obtenidas a partir de **55** (0.50 g, 1.2 mmol) y **68** (0.35 g, 0.8 mmol) de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente: **127b** (R_f 0.5), **128b** (R_f 0.6), **129b** (R_f 0.3) y **130b** (R_f 0.4). El disolvente fue evaporado a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió a través de una columna rápida mediante gradiente de *n*-hexano en éter etílico (eluyente inicial éter etílico-*n*-hexano 1:1, eluyente final éter etílico). Una purificación posterior mediante c.c.f.p. (usando éter etílico-*n*-hexano 7:1 como eluyente) dio **127b** (0.29 g, 36 %), **128b** (0.02 g, 2 %), **129b** (0.02 g, 2 %) y **130b** (0.01 g, 1 %) como sólidos anaranjados.

Compuesto 127b: p.f. 96 °C; $[\alpha]_D +340.1^\circ$ (*c* 0.7, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3420, 1730, 1665 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H, NH), 7.59-6.85 (m, 19 H, Ar-H), 6.10 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, H2'), 5.65 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H1'), 5.28 (m, 1H, H3'), 4.95 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H3), 4.82 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CH_aPh), 4.76 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.19 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, H4'), 3.89 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, H4''), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (s, 3H, NCH₃), 2.08 (s, 3H, OAc), 1.95 (s, 3H, OAc), 1.93 (s, 3H, OAc), 1.67 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 170.1, 169.9, 166.6 (COCH₃ y CONH), 158.6 (C5), 156.8 (Ar-C), 154.1 (C4), 143.1, 135.8, 130.3, 128.8, 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 127.1, 126.9, 126.5, 126.2, 122.1, 121.2, 114.0 (Ar-C), 72.5 (C2'), 70.7 (C2), 68.2 (C3'), 67.9 (C1'), 62.8 (C4'), 60.9 (CH₂Ph), 55.4 (OCH₃), 48.8 (C3), 42.8 (NCH₃), 20.9, 20.8, 20.5, 20.2 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₄H₄₆N₄O₁₀S: C, 64.22; H, 5.63; N, 6.80; S, 3.89. Encontrado: C, 63.51; H, 5.68; N, 7.02; S, 3.89.

Compuesto 128b: p.f. 207 °C; $[\alpha]_D -268.3^\circ$ (*c* 0.2, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3345, 1740, 1675 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-6.78 (m, 20 H, NH y Ar-H), 6.65 (m, 1H, H3'), 5.92 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H, H1'), 5.46 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H3), 4.90 (m, 3H, H2' y CH₂Ph), 4.17 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H, H4'), 3.79 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H, H4''), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (s, 3H, NCH₃), 2.05 (s, 3H, OAc), 1.98 (s, 3H, OAc), 1.87 (s, 3H, OAc), 1.69 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 170.5, 170.3, 169.6, 167.1 (COCH₃ y CONH), 161.9 (C5), 156.0 (Ar-C), 154.2 (C4), 142.1, 135.7, 131.6, 129.7, 128.8, 128.7, 128.1, 127.6, 127.0, 126.2, 126.0, 120.9, 120.1, 113.9 (Ar-C), 74.7 (C2), 71.5 (C1'), 71.1 (C2'), 69.2 (C3'), 63.2 (C4'), 61.1 (CH₂Ph), 55.4 (OCH₃), 44.7 (C3), 43.3 (NCH₃), 21.4, 20.9, 20.8, 20.4 (COCH₃). EMAR (Cl⁺) encontrado 823.300618 (C₄₄H₄₆N₄O₁₀S + H⁺ requiere 823.301291), $\Delta = 0.8$ ppm.

Compuesto 129b: p.f. 104 °C; $[\alpha]_D +26.7^\circ$ (*c* 0.5, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3350, 1715, 1665 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H, NH), 7.69-6.76 (m, 19 H, Ar-H), 5.76 (dd, *J* = 9.2 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, H2'), 5.37 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H3), 5.02 (m, 3H, H3', H1' y CH_aPh), 4.87 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH_bPh), 4.19 (dd, *J* = 11.8 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H, H4'), 3.85 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 7.6, 1H, H4''), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.49 (s, 3H, NCH₃), 2.29 (s, 3H, OAc), 1.95 (s, 3H, OAc), 1.88 (s, 3H, OAc), 1.73 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 170.4, 170.0, 169.7, 169.6 (COCH₃ y CONH), 156.8 (Ar-C), 155.6 (C5), 154.2 (C4), 136.6, 134.4, 130.8, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.1, 127.2, 127.1, 121.8, 114.2 (Ar-C), 72.0 (C2'), 71.1 (C2), 68.6 (C3'), 66.8 (C1'), 63.1 (C4'), 61.4 (CH₂Ph), 55.7 (OCH₃), 49.9 (C3), 43.7 (NCH₃), 21.3, 21.2, 20.9, 20.7 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₄H₄₆N₄O₁₀S: C, 64.22; H, 5.63; N, 6.80; S, 3.89. Encontrado: C, 64.13; H, 5.75; N, 7.21; S, 3.41.

Compuesto 130b: p.f. 109 °C; $[\alpha]_D -98.9^\circ$ (*c* 0.4, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 1740, 1660 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-6.80 (m, 19 H, Ar-H), 5.80 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* < 1.0 Hz, 1H, H4), 5.06 (d, *J* < 1.0 Hz, 1H, H3a), 4.93 (m, 3H, H1' y CH₂Ph), 4.30 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, H2'), 4.15 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, H2''), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (sa, 4H, H5 y NCH₃), 2.09 (s, 3H, OAc), 1.85 (s, 3H, OAc), 1.79 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 170.7, 169.6, 167.3 (COCH₃ y C7), 166.5 (C2), 157.0 (Ar-C), 153.1 (C3), 142.0, 135.2, 129.6, 129.3, 129.1, 128.9, 128.6, 128.1, 126.9, 126.3, 125.7, 122.7, 120.0, 114.0 (Ar-C), 73.0 (C7a), 70.9 (C4), 68.7 (C5), 68.3 (C1'), 63.5 (C2'), 55.4 (OCH₃), 46.7 (NCH₃), 43.9 (C3a), 21.3, 20.6 (COCH₃). EMAR (CI⁺) encontrado 763.279112 (C₄₂H₄₂N₄O₈S + H⁺ requiere 763.280162), Δ = 1.4 ppm. EMAR (FAB⁺) encontrado 781.290133 (C₄₂H₄₂N₄O₈S + H₃O⁺ requiere 781.290726) Δ = 0.8 ppm.

Síntesis de (2R,3R)-, (2S,3R)-3-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-lixo-tetritol-1'-il)-2-fenil-4-[(1E)-fenilazo]-5-(N-metil)bencilamino-2-(4-nitrofenil)carbamoil-2,3-dihidrotiofenos (127c, 129c) y (3aR,4R,5S,7aR)-5-(1',2'-di-O-acetil-D-glicero-ditol-1'-il)-4-acetoxi-7a-fenil-3-[(1E)-fenilazo]-2-(N-metil)bencilamino-6-(4-nitrofenil)-7-oxo-3aH,7aH-tieno[2,3-c]piperidina (130c). Estas sustancias fueron obtenidas a partir de **56** (0.50 g, 1.2 mmol) y **68** (0.33 g, 0.8 mmol) de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente: **127c** (*R_f* 0.5), **128c** (*R_f* 0.6) y **130c** (*R_f* 0.4). El disolvente fue evaporado a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió a través de una columna rápida mediante gradiente de *n*-hexano en éter etílico (eluyente inicial éter etílico-*n*-hexano 1:1, eluyente final éter etílico). Una purificación posterior mediante c.c.f.p. (usando éter

etílico-*n*-hexano 4:1 como eluyente) dio **127c** (0.10 g, 15 %), **128c** (0.01 g, 1 %) y **130c** (0.06 g, 9 %) como sólidos anaranjados.

Compuesto 127c: p.f. 99 °C; $[\alpha]_D +345.0^\circ$ (*c* 0.8, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3420, 1715, 1690 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H, NH), 8.26-7.09 (m, 19 H, Ar-H), 6.10 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H2'), 5.52 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, H1'), 5.30 (m, 1H, H3'), 5.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H3), 4.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH_aPh), 4.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH_bPh), 4.15 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H4'), 3.87 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, H4''), 3.37 (s, 3H, NCH₃), 2.07 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.98 (s, 3H, OAc), 1.62 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 170.6, 170.5, 170.0, 167.9 (COCH₃ y CONH), 158.1 (C5), 154.2 (C4), 144.2, 143.1, 135.9, 129.4, 129.1, 129.0, 128.5, 128.1, 127.3, 127.1, 126.7, 126.6, 125.9, 125.1, 121.4, 120.1 (Ar-C), 72.7 (C2'), 70.7 (C2), 68.6 (C3'), 68.4 (C1'), 63.0 (C4'), 61.3 (CH₂Ph), 49.4 (C3), 43.2 (NCH₃), 21.2, 21.0, 20.8, 20.4 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₄₃H₄₃N₅O₁₁S: C, 61.34; H, 5.17; N, 8.36; S, 3.83. Encontrado: C, 61.03; H, 5.12; N, 8.14; S, 4.03.

Compuesto 128c: p.f. 82.4 °C; $[\alpha]_D -173.2^\circ$ (*c* 0.3, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3420, 1740, 1720 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17-6.94 (m, 20 H, NH y Ar-H), 6.66 (m, 1H, H3'), 5.92 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H, H1'), 5.56 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H3), 4.91 (d, *J* = 15.5, 1H, CH_aPh), 4.84 (m, 2H, H2' y CH_bPh), 4.20 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H, H4'), 3.78 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, H4''), 3.30 (s, 3H, NCH₃), 2.03 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.89 (s, 3H, OAc), 1.66 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 170.3, 168.4 (COCH₃ y CONH), 161.4 (C5), 153.9 (C4), 143.7, 141.2, 135.4, 129.1, 128.7, 128.5, 127.7, 126.9, 126.3, 126.0, 125.0, 120.8, 118.4 (Ar-C), 74.3 (C2), 71.6 (C1'), 70.8 (C2'), 69.6 (C3'), 63.2 (C4'), 61.4 (CH₂Ph), 44.4 (C3), 43.4 (NCH₃), 21.5, 20.7, 20.4 (COCH₃). EMAR (Cl⁺) encontrado 838.274109 (C₄₃H₄₃N₅O₁₁S + H⁺ requiere 838.275805), $\Delta = 2.0$ ppm.

Compuesto 130c: p.f. 114 °C; $[\alpha]_D -217.19^\circ$ (*c* 0.6, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 1770, 1680 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18-7.14 (m, 19 H, Ar-H), 5.74 (dd, *J* = 9.7 Hz, *J* < 1.0 Hz, 1H, H4), 5.14 (d, *J* < 1.0 Hz, 1H, H3a), 4.93 (m, 3H, H1' y CH₂Ph), 4.29 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H2'), 4.12 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, H2''), 3.47 (sa, 4H, H5 y NCH₃), 2.07 (s, 3H, OAc), 1.85 (s, 3H, OAc), 1.64 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 170.4, 169.7, 167.3 (COCH₃ y C7), 166.6 (C2), 152.9, 144.0 (C3), 144.1, 142.8, 141.1, 135.0, 129.5, 129.2, 128.9, 128.1, 127.0, 126.0, 125.7, 124.7, 120.3, 120.1 (Ar-C), 72.9 (C7a), 70.4 (C4), 68.4 (C5 y C1'), 63.4 (C2'), 61.2 (CH₂Ph), 46.2 (NCH₃), 44.0 (C3a), 21.1, 20.6, 20.4 (COCH₃). EMAR (Cl⁺) encontrado 778.257042 (C₄₁H₃₉N₅O₉S + H⁺ requiere 778.254675), $\Delta = -3.0$ ppm. EMAR (FAB⁺) encontrado 796.263481 (C₄₁H₃₉N₅O₉S + H₃O⁺ requiere 796.265240) $\Delta = 2.2$ ppm.

III.3.4. Reacción de (2*S*,3*R*)-3-(1',2',3',4',-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-4-[(1*E*)-arilazo]-2-arilcarbamoil-2-fenil-5-(*N*-metil)bencilamino-2,3-dihidrotiofenos con hidruro de sodio.

*Síntesis de (3*aR*,4*R*,6*aS*)-4-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-D-eritro-tritol-1'-il)-6*a*-fenil-3-[(1*E*)-fenilazo]-2-(*N*-metil)bencilamino-6-oxo-3*aH*,4*H*,6*aH*-tieno[2,3-*c*]furan-6-ona (145).*

Procedimiento a. A una suspensión de NaH (4.7 mmol) en THF seco (7 mL) se añadió **110a** (0.70 g, 0.9 mmol). Transcurridas 12 horas, se añadieron 14 mL de CHCl₃ manteniéndose la mezcla de reacción durante 8 horas en estas condiciones. El compuesto **145** se obtuvo mediante c.c.f.p. (éter etílico) (0.02 g, 3 %).

Procedimiento b. A una suspensión de NaH (1.3 mmol) en THF seco (2 mL) se añadió **111a** (0.20 g, 0.2 mmol). Transcurridas 20 horas se añadieron 4 mL de CHCl₃ manteniéndose la mezcla de reacción durante 8 horas en estas condiciones. El compuesto **145** se obtuvo mediante c.c.f.p. (éter etílico-*n*-hexano 2:1) (0.01 g, 3 %).

Procedimiento c. A una suspensión de NaH (5.1 mmol) en THF seco (7.5 mL) se añadió **112a** (0.75 g, 0.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos observándose mediante c.c.f. (éter etílico-*n*-hexano 3:1) la aparición de **145** (*R_f* 0.3) y otros subproductos sin identificar. Se filtró el residuo sólido y se concentraron las aguas madres resultantes. El compuesto **145** se obtuvo mediante c.c.f.p. (éter etílico-*n*-hexano 3:1) (0.04 g, 6. %).

Compuesto 145: p.f. 195 °C; $[\alpha]_{578} = -1393.1$ (*c* 0.7 CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3466, 3028, 2930, 1472, 1558 cm⁻¹, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.12 (m, 15H, Ar-H), 5.31 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H4), 5.26 (m, 2H, H2' y CH_aPh), 5.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H3a), 4.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H1'), 4.59 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH_bPh), 4.26 (dd, *J* = 12.2, *J* = 3.7 Hz, 1H, H3'), 4.08 (dd, *J* = 12.1, *J* = 6.6 Hz, 1H, H3''), 3.37 (s, 3H, NCH₃), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 1.82 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (C6), 170.5, 169.8, 169.1, (COCH₃), 158.0 (C2), 153.7 (C3), 140.1, 136.1, 129.1, 128.9, 128.8, 128.6, 127.9, 127.3, 127.0, 125.8, 125.0, 121.2 (Ar-C), 79.0 (C4), 70.6 (C2'), 70.1 (C1'), 61.7 (C3'), 61.0 (CH₂Ph), 60.0 (C6a), 57.0 (C3a), 43.1 (NCH₃), 20.9, 20.8, 20.4 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₃₅H₃₅N₃O₈S: C, 63.91; H, 5.36; N, 6.49; S, 4.95. Encontrado: C, 63.64; H, 5.33; N, 6.49; S, 5.17.

Síntesis de (3aR,4R,6aS)-4-(1',2',3'-tri-O-acetil-D-eritro-tritol-1'-il)-6a-fenil-2-(N-metil)bencilamino-3-[(1E)-(4-metoxifenil)azo]-6-oxo-3aH,4H,6aH-tieno[2,3-c]furano (146).

Procedimiento a. A una suspensión de NaH (5.4 mmol) en THF seco (8 mL) se añadió **113a** (0.82 g, 1.0 mmol). Transcurridas 12 horas, se añadieron 16 mL de CHCl₃ manteniéndose la mezcla de reacción durante 8 horas en estas condiciones. El compuesto **146** se obtuvo mediante c.c.f.p. (éter etílico) (0.02 g, 2 %).

Procedimiento b. A una suspensión de NaH (4.2 mmol) en THF seco (6.2 mL) se añadió **115a** (0.63 g, 0.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos observándose mediante c.c.f. (éter etílico) la aparición de **146** (*R_f* 0.6) y otros subproductos sin identificar. Se filtró el residuo sólido y se concentraron las aguas madres resultantes. El compuesto **146** se obtuvo mediante c.c.f.p. (éter etílico) (0.096 g, 19 %).

Compuesto 146: p.f. 65.8 °C; [α]₅₇₈ = -1059.0 (*c* 0.9 CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3366, 2928, 1747, 1560 cm⁻¹, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.23 (m, 12H, Ar-H), 6.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 5.30 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H₄), 5.25 (m, 2H, H_{2'} y CH_aPh), 4.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_{3a}), 4.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_{1'}), 4.57 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH_bPh), 4.28 (dd, *J* = 12.2, *J* = 3.8 Hz, 1H, H_{3'}), 4.09 (dd, *J* = 12.2, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{3''}), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.35 (s, 3H, NCH₃), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 1.86 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (C₆), 170.5, 169.8, 169.2, (COCH₃), 159.0 (C₂), 156.2 (Ar-C), 152.7 (C₃), 147.9, 140.2, 138.9, 136.3, 129.0, 128.8, 128.5, 127.8, 127.2, 125.7, 124.3, 122.5, 114.0 (Ar-C), 79.1 (C₄), 70.6 (C_{2'}), 70.2 (C_{1'}), 61.7 (C_{3'}), 60.8 (CH₂Ph), 59.9 (C_{6a}), 57.2 (C_{3a}), 55.4 (OCH₃), 42.9 (NCH₃), 20.8, 20.7, 20.4 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₃₆H₃₇N₃O₉S: C, 62.87; H, 5.42; N, 6.11; S, 4.60. Encontrado: C, 62.95; H, 5.44; N, 6.27; S, 4.20.

Síntesis de (3aR,4R,6aS)-4-(1',2',3'-tri-O-acetil-D-eritro-tritol-1'-il)-3-[(1E)-(4-clorofenil)azo]-6a-fenil-2-(N-metil)bencilamino-6-oxo-3aH,4H,6aH-tieno[2,3-c]furano (147).

Procedimiento a. A una suspensión de NaH (5.4 mmol) en THF seco (8 mL) se añadió **116a** (0.80 g, 1.0 mmol). Transcurridas 12 horas, se añadieron 16 mL de CHCl₃ manteniéndose la mezcla de reacción durante 8 horas en estas condiciones. El compuesto **147** se obtuvo mediante c.c.f.p. (éter etílico) (0.09 g, 14 %).

Procedimiento b. A una suspensión de NaH (5.4 mmol) en THF seco (8 mL) se añadió **118a** (0.79 g, 0.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos observándose mediante

c.c.f. (éter etílico) la aparición de **147** (R_f 0.7) y otros subproductos sin identificar. Se filtró el residuo sólido y se concentraron las aguas madres resultantes. El compuesto **147** se obtuvo mediante c.c.f.p. (éter etílico) (0.20 g, 32 %).

Compuesto 147: p.f. 135 °C; $[\alpha]_{578} = -1365.4$ (c 1.1 CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3477, 3364, 3063, 1770, 1560 cm⁻¹, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, 2H, $J = 1.5$ Hz, Ar-H), 7.42-7.14 (m, 12H, Ar-H), 5.29 (dd, $J = 9.4$, $J = 0.8$ Hz, 1H, H4), 5.23 (m, 2H, H2' y CH_aPh), 4.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H3a), 4.91 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, H1'), 4.57 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.27 (dd, $J = 12.2$, $J = 3.7$ Hz, 1H, H3'), 4.08 (dd, $J = 12.1$, $J = 6.8$ Hz, 1H, H3''), 3.36 (s, 3H, NCH₃), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 1.86 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 174.1 (C6), 170.4, 169.7, 169.1, (COCH₃), 158.7 (C2), 152.2 (C3), 139.9, 135.9, 132.0, 129.1, 128.8, 128.6, 127.9, 127.1, 125.7, 125.1, 122.2 (Ar-C), 78.9 (C4), 70.6 (C2'), 70.1 (C1'), 61.6 (C3'), 61.0 (CH₂Ph), 60.1 (C6a), 56.8 (C3a), 43.1 (NCH₃), 20.8, 20.7, 20.4 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₃₅H₃₄ClN₃O₈S: C, 60.73; H, 4.95; N, 6.07; S, 4.63. Encontrado: C, 61.12; H, 4.99; N, 6.29; S, 4.85.

III.3.5. Reacciones de cicloadición de 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos con tetra-*O*-acetil-aldehído-*D*-arabinosa.

*Síntesis de (2R,3S)-, (2S,3R)-, (2R,3R)- y (2S,3S)-3-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-tetritol-1'-il)-2-[4-bencil-2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxo-2,4-diazapentil]-2-feniltiranos (168a-171a) y (E)-*N*-(*N*'-bencil-*N*'-metilcarbamoil)-*N*-(4-nitrofenil)-2,3-didesoxi-2-fenil-4,5,6,7-tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-hept-2-enamida (173a).* A una suspensión de **56** (0.53 g, 1.3 mmol) en benceno (20 mL) se añadió **4** (0.40 g, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo hasta observarse la completa desaparición del color rojizo característico de **56** (30 minutos). Un análisis mediante c.c.f. (éter etílico-*n*-hexano 5:1) reveló la formación 4 nuevos productos de de R_f 0.4, 0.3, 0.2 y 0.1 que pudieron separarse mediante cromatografía a través de una columna rápida (éter etílico-*n*-hexano 5:1) y purificación posterior mediante c.c.f.p. (usando acetonitrilo-benceno 1:10 como eluyente). El espectro de ^1H RMN del producto de R_f 0.4, indicó que se trataba de una mezcla diastereomérica de **168a** y **169a** (proporción 6.4:1) (0.11 g, 12 %). También pudieron aislarse **170a** (R_f 0.3) (0.05 g, 5 %), **171a** (R_f 0.2) (0.02 g, 2 %) y **173a** (R_f 0.1) (0.02 g, 2 %). Todos ellos cristalizaron de éter etílico-*n*-hexano como sólidos incoloros.

Procedimiento b para la síntesis de 168a-171a. Una disolución de **4** (0.29 g, 0.9 mmol) y **56** (0.38 g, 0.9 mmol) en CH_2Cl_2 tratado con Al_2O_3 básico activado (20 mL) se mantuvo a reflujo hasta observarse la desaparición del color rojizo característico de **56** (3 horas). Un análisis mediante c.c.f. (éter etílico-*n*-hexano 5:1) de la mezcla de reacción reveló la formación de tres nuevos productos de R_f 0.4, 0.3 y 0.2 que pudieron ser separados mediante c.c.f.p. (éter etílico-*n*-hexano 5:1). El espectro de ^1H RMN del producto de R_f 0.4 indicó que se trataba de una mezcla diastereomérica de **168a** y **169a** (proporción 4.6:1) (0.13 g, 19 %). También pudieron aislarse **170a** (R_f 0.3) (0.22 g, 33 %) y **171a** (R_f 0.2) (0.04 g, 6 %). Todos ellos cristalizaron de éter etílico-*n*-hexano como sólidos incoloros.

Mezcla diastereomérica de 168a y 169a: ^1H RMN (400 MHz, tolueno- d_8 , 350 K) δ 7.85-6.94 (m, 28H, Ar-H **168a** y **169a**), 6.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H2' **169a**), 5.81 (m, 2H, H2' **168a** y H1' **169a**), 5.43 (m, 2H, H1' **168a** y H3' **169a**), 5.31 (m, 1H, H3' **168a**), 4.49-4.13 (m, 8H, CH_2Ph , H4' y H4'' **168a** y **169a**), 3.46 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H3 **168a**), 3.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H3 **169a**), 2.56 (sa, 3H, NCH_3 **168a**), 2.47 (s, 3H, NCH_3 **169a**), 2.04 (s, 3H, OAc **168a**), 1.84-1.61 (m, 21H, OAc).

Compuesto 170a: p.f. 85 °C; $[\alpha]_D = +165.6$ (*c* 0.4, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 1745, 1670, 1665 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 350 K) δ 7.57 (m, 4H, Ar-H), 7.08-6.85 (m, 10H, Ar-H), 5.15 (dd, *J* = 9.2, *J* = 1.9 Hz, 1H, H2'), 5.01 (m, 1H, H3'), 4.63 (dd, *J* = 9.6, *J* = 1.9 Hz, 1H, H1'), 4.36 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H3), 4.13 (m, 2H, CH_aPh y H4'), 3.97 (m, 1H, CH_bPh), 3.92 (dd, *J* = 12.5, *J* = 4.9 Hz, 1H, H4''), 2.30 (sa, 3H, NCH₃), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.77 (s, 3H, OAc), 1.73 (s, 3H, OAc), 1.58 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, tolueno-*d*₈, 350 K) δ 170.4, 170.0, 169.6, 169.5 (CH₃CO), 161.0 (Ar), 155.3 (NCON), 147.7, 144.1, 136.9, 133.2, 131.1, 129.5, 129.1, 128.8, 128.6, 124.6 (Ar), 71.7 (C1'), 70.5 (C2'), 69.3 (C3'), 62.7 (C4'), 54.1 (CH₂Ph), 53.5 (C2), 44.5 (C3), 35.5 (NCH₃), 20.8, 20.7 (CH₃CO). Análisis. Calculado para C₃₆H₃₇N₃O₁₂S: C, 58.77; H, 5.07; N, 5.71; S, 4.36. Found: C, 58.60; H, 4.89; N, 5.83; S, 4.05.

Compuesto 171a: p.f. 85 °C; $[\alpha]_D = -170.6$ (*c* 0.8, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 1745, 1690, 1680 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 350 K) δ 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.19-6.91 (m, 12H, Ar-H), 5.58 (dd, *J* = 8.2, *J* = 3.0 Hz, 1H, H2'), 5.08 (m, 1H, H3'), 4.47 (dd, *J* = 9.4, *J* = 2.9 Hz, 1H, H1'), 4.35 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H3), 4.29 (dd, *J* = 12.3, *J* = 2.3 Hz, 1H, H4'), 4.12 (m, 3H, NCH₂ y H4''), 2.34 (s, 3H, NCH₃), 1.76 (s, 3H, OAc), 1.74 (s, 3H, OAc), 1.67 (s, 3H, OAc), 1.61 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, tolueno-*d*₈, 350 K) δ 170.7, 170.0, 168.5 (CH₃CO), 155.8 (NCON), 148.3, 141.3, 136.9, 133.3, 130.5, 129.9, 129.7, 129.4, 128.9, 124.7 (Ar), 73.0 (C2'), 71.9 (C1'), 70.4 (C3'), 62.7 (C4'), 54.3 (C2), 54.2 (CH₂Ph), 43.5 (C3), 35.5 (NCH₃), 21.0, 20.8, 20.7 (CH₃CO). Análisis. Calculado para C₃₆H₃₇N₃O₁₂S: C, 58.77; H, 5.07; N, 5.71; S, 4.36. Encontrado: C, 58.70; H, 5.37; N, 5.62; S, 4.04.

Compuesto 173a: p.f. 71 °C, $[\alpha]_D = -18.5$ (*c* 0.1, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 1750, 1740, 1730, 1695, 1680 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 350 K) δ 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.08-6.89 (m, 10H, Ar-H), 6.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H3), 5.80 (dd, *J* = 8.4, *J* = 3.5 Hz, 1H, H4), 5.38 (dd, *J* = 7.8, *J* = 3.7 Hz, 1H, H5), 5.26 (m, 1H, H6), 4.18 (m, 2H, CH_aPh y H7'), 4.07 (m, 2H, CH_bPh y H7''), 2.27 (sa, 3H, NCH₃), 1.88 (s, 3H, OAc), 1.71 (s, 3H, OAc), 1.69 (s, 3H, OAc), 1.67 (s, 3H, OAc); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 360 K) δ 8.15 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.37-7.14 (m, 12H, Ar-H), 6.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H3), 5.49 (dd, *J* = 8.5, *J* = 3.7 Hz, 1H, H4), 5.13 (dd, *J* = 7.0, *J* = 3.9 Hz, 1H, H5), 5.03 (m, 1H, H6), 4.39 (s, 2H, CH₂Ph), 4.11 (dd, *J* = 12.3, *J* = 3.1 Hz, 1H, H7'), 4.03 (dd, *J* = 12.3, *J* = 5.9 Hz, 1H, H7''), 2.63 (s, 3H, NCH₃), 2.08 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.89 (s, 3H, OAc), 1.87 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, tolueno-*d*₈, 350 K) δ 170.3, 169.9 (COCH₃), 160.8 (C1), 156.3 (NCON), 148.0, 147.0, 135.1 (Ar-C y C2), 134.2 (C3), 130.7, 130.0, 129.7, 129.4, 129.3, 127.5, 125.2 (Ar-C), 72.5 (C5), 70.3 (C6), 70.1 (C4), 62.9 (C7), 54.4 (CH₂Ph), 35.7 (NCH₃), 20.8 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₃₆H₃₇N₃O₁₂: C, 61.45; H, 5.30; N, 5.97. Encontrado: C, 61.19; H, 5.23; N, 5.79.

Síntesis de (2R,3S)-, (2R,3R)- y (2S,3S)-3-(1',2'-3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-2-(4-bencil-2-fenil-1,3-dioxo-2,4-diazapentil)-2-feniltiiranos (168b, 170b y 171b). A una suspensión de **54** (0.47 g, 1.3 mmol) en benceno (20 mL) se añadió **4** (0.40 g, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo hasta observarse la completa desaparición del color amarillo característico de **54** (1 hora). Un análisis mediante c.c.f. (éter etílico-*n*-hexano 5:1) reveló la formación 3 nuevos productos de **168b** (R_f 0.4.), **170b** (R_f 0.3) y **171b** (R_f 0.2) que pudieron separarse mediante c.c.f.p. (usando éter dietílico-*n*-hexano 5:1 como eluyente), obteniéndose **168b** (0.15 g, 18 %), **170b** (0.24 g, 28 %) y **171b** (0.06 g, 7 %) como sólidos incoloros que cristalizaron de éter dietílico-*n*-hexano.

Compuesto 168b: p.f. 161 °C; $[\alpha]_D = -176.3$ (c 1.0, CHCl_3); IR (KBr) ν_{\max} 1751, 1692, 1655 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, tolueno- d_8 , 350 K) δ 7.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.13-6.91 (m, 11H, Ar-H), 5.83 (dd, $J = 7.4$, $J = 2.1$ Hz, 1H, H $2''$), 5.49 (dd, $J = 9.5$, $J = 2.2$ Hz, 1H, H $1''$), 5.31 (m, 1H, H $3''$), 4.44 (m, 1H, CH $_a$ Ph y H $4''$), 4.26 (m, 2H, CH $_b$ Ph y H $4''$), 3.42 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H 3), 2.59 (s, 3H, NCH $_3$), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.82 (s, 3H, OAc), 1.73 (s, 3H, OAc), 1.68 (s, 3H, OAc); ^{13}C RMN (100 MHz, tolueno- d_8 , 350 K) δ 170.5, 170.4, 170.1, 169.9, 169.3 (COCH $_3$), 157.5 (NCON), 140.0, 139.5, 137.4, 130.7, 129.8, 129.5, 129.4, 128.9, 128.6, 128.2 (Ar-C), 74.1 (C $1'$), 73.1 (C $2'$), 71.2 (C $3'$), 62.8 (C $4'$), 56.5 (C 2), 54.5 (CH $_2$ Ph), 46.5 (C 3), 35.8 (NCH $_3$), 21.4, 21.2, 20.8, 20.6 (COCH $_3$). Análisis. Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$: C, 62.60; H, 5.54; N, 4.05; S, 4.64. Encontrado: C, 62.20; H, 5.61; N, 4.19; S, 4.88.

Compuesto 170b: p.f. 72 °C; $[\alpha]_D = +140.9$ (c 0.5, CHCl_3); IR (KBr) ν_{\max} 1749, 1689 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, tolueno- d_8 , 350 K) δ 7.5 (sa, 2H, Ar-H), 7.09-6.85 (m, 13H, Ar-H), 5.157 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H $2''$), 5.03 (m, 1H, H $3''$), 4.65 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H $1''$), 4.37 (dd, $J = 9.8$, $J = 1.5$ Hz, 1H, H 3), 4.16 (m, 3H, CH $_2$ Ph y H $4''$), 3.90 (dd, $J = 12.4$, $J = 4.9$ Hz, 1H, H $4''$), 2.48 (sa, 3H, NCH $_3$), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.76 (s, 3H, OAc), 1.73 (s, 3H, OAc), 1.58 (s, 3H, OAc); ^{13}C RMN (100 MHz, tolueno- d_8 , 350 K) δ 170.4, 170.2, 169.8, 169.6 (COCH $_3$), 156.4 (NCON), 139.1, 137.6, 133.9, 131.0, 129.9, 129.5, 129.1, 128.4 (Ar), 72.1 (C $1'$), 70.7 (C $2'$), 69.6 (C $3'$), 62.9 (C $4'$), 54.2 (CH $_2$ Ph), 53.9 (C 2), 44.7 (C 3), 35.5 (NCH $_3$), 21.0 (CH $_3$ CO). Análisis. Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$: C, 62.60; H, 5.54; N, 4.05; S, 4.64. Encontrado: C, 62.00; H, 5.43; N, 4.31; S, 4.73.

Compuesto 171b: p.f. 74 °C; $[\alpha]_D = -162.4$ (c 0.2, CHCl_3); IR (KBr) ν_{\max} 1751, 1689 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, tolueno- d_8 , 350 K) δ 7.21 (sa, 2H, Ar-H), 7.10-6.72 (m, 13H, Ar-H), 5.62 (d, $J = 8.1$, $J = 2.2$ Hz, 1H, H $2''$), 5.07 (m, 1H, H $3''$), 4.47 (dd, $J = 9.3$, $J = 2.7$ Hz, 1H, H $1''$), 4.32 (m, 3H, H 3 , CH $_a$ Ph y H $4''$), 4.15 (m, 2H, CH $_b$ Ph y H $4''$), 2.50 (s, 3H, NCH $_3$), 1.76 (s, 3H, OAc), 1.72 (s, 3H, OAc), 1.67 (s, 3H, OAc), 1.61 (s, 3H, OAc); ^{13}C RMN (100 MHz, tolueno- d_8 , 350 K) δ 170.4,

170.0, 168.3 (CH₃CO), 155.5 (NCON), 138.9, 137.5, 130.4, 130.0, 129.6, 129.3, 129.2, 129.0, 128.5 (Ar), 73.0 (C2'), 72.1 (C1'), 70.4 (C3'), 62.8 (C4'), 54.2 (C2 y (CH₂Ph), 43.4 (C3), 35.3 (NCH₃), 21.1, 20.8, 20.7 (CH₃CO). Análisis. Calculado para C₃₆H₃₈N₂O₁₀S: C, 62.60; H, 5.54; N, 4.5; S, 4.64. Encontrado: C, 62.43; H, 5.64; N, 4.21; S, 4.68.

Síntesis de (2R,3S)-, (2S,3R)-, (2R,3R)- y (2S,3S)-3-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-2-[4-bencil-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,4-diazapentil]-2-feniltiiranos (168c-171c). A una suspensión de **55** (0.51 g, 1.3 mmol) en benceno (20 mL) se añadió **4** (0.40 g, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo hasta observarse la completa desaparición del color amarillo característico de **55** (1 hora). Un análisis mediante c.c.f. (éter etílico-*n*-hexano 5:1) reveló la formación 3 nuevos productos de *R_f* 0.4, 0.3 y 0.2 que pudieron separarse mediante c.c.f.p. (éter etílico-*n*-hexano 5:1). El espectro de ¹H RMN del producto de *R_f* 0.4, indicó que se trataba de una mezcla diastereomérica de **168c** y **169c** (proporción 1:1.3) (0.13 g, 15 %). También pudieron aislarse **170c** (*R_f* 0.3) (0.39 g, 44 %) y **171c** (*R_f* 0.2) (0.08 g, 9 %). Todos ellos cristalizaron de éter etílico-*n*-hexano como sólidos incoloros.

Mezcla diastereomérica de 168c y 169c: ¹H RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 350 K) δ 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar-H **168c**), 7.64 (sa, 2H, Ar-H **169c**), 7.24 (d, *J* = 8.8, 2H, Ar-H **168c**), 7.10-6.98 (m, 18H, Ar-H), 6.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar-H **168c**), 6.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H **169c**), 6.42, (dd, *J* = 8.1, *J* = 4 Hz, 1H, H2' **169c**), 5.82 (m, 2H, H2' **168c** y H1' **169c**), 5.48 (dd, *J* = 9.5, *J* = 2.5 Hz, 1H, H1' **168c**), 5.41 (m, 1H, H3' **169c**), 5.31 (m, 1H, H3' **168c**), 4.47 (dd, *J* = 12.4, *J* = 2.7 Hz, 1H, H4' **168c**), 4.38 (m, 5H, CH₂Ph y H4' **169c**), 4.26 (dd, *J* = 12.6, *J* = 5.2, 1H, H4'' **168c**), 4.18 (dd, *J* = 12.3, *J* = 5.8 Hz, 1H, H4''' **169c**), 3.37 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H3 **168c**), 3.30 (sa, 6H, OCH₃), 3.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H3 **169c**), 2.78 (sa, 3H, NCH₃ **169c**), 2.64 (s, 3H, NCH₃ **168c**), 2.02 (s, 3H, OAc **168c**), 1.85-1.59 (m, 21H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, tolueno-*d*₈, 350 K) δ 170.7, 170.5, 170.4, 170.3, 170.1, 169.9, 169.4 (COCH₃), 160.6, 160.3 (Ar-C), 157.9, 157.2 (NCON), 140.0, 138.3, 137.5, 132.1, 131.7, 130.9, 130.6, 130.0, 129.7, 129.5, 129.3, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 115.4, 115.2 (Ar-C), 74.1 (C1' **168c**), 73.3 (C1' **169c**), 73.0 (C2' **168c**), 71.2 (C3' **168c**), 70.7 (C3' **169c**), 63.4 (C4' **169c**), 62.8 (C4' **168c**), 56.6 (C2 **169c**), 56.2 (C2 **168c**), 55.8 (OCH₃), 54.5 (CH₂Ph), 46.5 (C3 **168c**), 45.5 (C3 **169c**), 35.9 (NCH₃), 21.5, 21.4, 21.3, 21.2, 21.0, 20.9, 20.6 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₃₇H₄₀N₂O₁₁S: C, 61.65; H, 5.59; N, 3.88; S, 4.44. Encontrado: C, 61.44; H, 5.62; N, 3.51; S, 4.01.

Compuesto 170c: p.f. 140 °C; [α]_D = +110.1 (*c* 1.2, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max} 2940, 1740, 1670 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 350 K) δ 7.48 (sa, 2H, Ar-H), 7.12-6.95 (m, 10H, Ar-H),

6.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 5.19 (dd, $J = 8.9$, $J = 1.7$ Hz, 1H, H2'), 5.08 (m, 1H, H3'), 4.69 (dd, $J = 9.5$, $J = 1.8$ Hz, 1H, H1'), 4.40 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H3), 4.32 (sa, 2H, CH₂Ph), 4.17 (dd, $J = 12.4$, $J = 2.3$ Hz, 1H, H4'), 3.93 (dd, $J = 12.4$, $J = 5.1$ Hz, 1H, H4''), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 2.63 (sa, 3H, NCH₃), 2.05 (s, 3H, OAc), 1.79 (s, 3H, OAc), 1.75 (s, 3H, OAc), 1.61 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, tolueno-*d*₈, 350 K) δ 170.4, 170.2, 169.8, 169.6 (COCH₃), 160.4 (Ar-C), 156.7 (NCON), 137.7, 134.0, 131.5, 130.7, 129.9, 129.5, 129.2, 129.1, 129.0, 128.4, 115.0 (Ar-C), 72.2 (C1'), 70.6 (C2'), 69.5 (C3'), 62.9 (C4'), 55.8 (OCH₃), 54.2 (CH₂Ph), 54.0 (C2), 44.8 (C3), 35.4 (NCH₃), 21.0, 20.9 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₃₇H₄₀N₂O₁₁S: C, 61.65; H, 5.59; N, 3.88; S, 4.44. Encontrado: C, 61.79; H, 5.34; N, 3.66; S, 4.19.

Compuesto 171c: p.f. 69 °C; $[\alpha]_D = -88.3$ (c 0.4, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 1740, 1680 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 350 K) δ 7.20-6.93 (m, 12H, Ar-H), 6.46 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 5.59 (dd, $J = 8.1$, $J = 2.6$ Hz, 1H, H2'), 5.07 (m, 1H, H3'), 4.47 (dd, $J = 9.5$, $J = 2.4$ Hz, 1H, H1'), 4.32 (m, 4H, CH₂Ph, H3 y H4'), 4.13 (dd, $J = 12.4$, $J = 5.0$ Hz, 1H, H4''), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 2.62 (s, 3H, NCH₃), 1.78 (s, 3H, OAc), 1.74 (s, 3H, OAc), 1.68 (s, 3H, OAc), 1.64 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, tolueno-*d*₈, 350 K) δ 170.4, 170.2, 170.0, 168.3 (COCH₃), 160.5 (Ar-C), 155.2 (NCON), 137.7, 133.8, 131.5, 130.1, 129.6, 129.3, 129.1, 128.9, 128.4, 115.1 (Ar-C), 72.9 (C2'), 72.1 (C1'), 70.4 (C3'), 62.7 (C4'), 55.9 (OCH₃), 54.3 (C2), 54.1 (CH₂Ph), 43.4 (C3), 35.3 (NCH₃), 21.1, 20.8, 20.7 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₃₇H₄₀N₂O₁₁S: C, 61.65; H, 5.59; N, 3.88; S, 4.44. Encontrado: C, 61.14; H, 5.35; N, 3.25; S, 4.30.

Síntesis de (Z)-N-(N'-bencil-N'-metilcarbamoil)-N-(4-metoxifenil)-2,3-didesoxi-2-fenil-4,5,6,7-tetra-O-acetil-D-arabino-hept-2-enamida (172c) a partir de 168c y 169c. Una disolución de una mezcla diastereomérica de **168c** y **169c** (0.10 g, 0.1 mmol) en DMSO (1 mL) se calentó durante 1 hora a 100 °C. Transcurrido ese tiempo, se añadieron 5 mL de agua destilada y se realizaron diversas extracciones con éter dietílico. Un análisis mediante c.c.f. (éter dietílico-*n*-hexano 5:1) de la fase etérea, permitió comprobar la total desaparición de los tiranos de partida y la formación un nuevo producto **172c** (R_f 0.3) que cristalizó de éter dietílico-*n*-hexano como un sólido incoloro (0.04 g, 38 %).

Compuesto 172c: p.f. 61 °C, $[\alpha]_D = -167.6$ (c 0.3, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 1749, 1693 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 360 K) δ 7.31-7.14 (m, 10H, Ar-H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.01 (dd, $J = 8.7$, $J = 3.9$ Hz, 1H, H4), 5.87 (d, $J = 88$ Hz, 1H, H3), 5.9 (dd, $J = 6.6$, $J = 4.0$ Hz, 1H, H5), 5.20 (m, 1H, H6), 4.429 (sa, 2H, CH₂Ph), 4.31 (dd, $J = 12.3$, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7'), 4.16 (dd, $J = 12.1$, $J = 6.1$ Hz, 1H, H7''), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 2.77 (sa, 3H,

NCH₃), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.94 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, 360 K) δ 169.5, 169.0, 168.9, 166.9 (COCH₃), 158.4 (C1), 154.8 (NCON), 140.9, 135.8, 135.4, 129.5, 128.0, 127.7, 127.2, 126.9, 125.9, 113.9 (C2, C3 y Ar-C), 71.4 (C5), 68.6 (C6), 68.3 (C4), 61.4 (C7), 55.2 (CH₂Ph), 52.2 (OCH₃) 34.4 (NCH₃), 20.2, 19.9 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₃₇H₄₀N₂O₁₁: C, 64.52; H, 5.85; N, 4.07. Encontrado: C, 64.48; H, 5.89; N, 4.03.

Síntesis de (E)-N-(N'-bencil-N'-metilcarbamoil)-N-(4-metoxifenil)-2,3-didesoxi-2-fenil-4,5,6,7-tetra-O-acetil-D-arabino-hept-2-enamida (173c) a partir de 170c. Una disolución de **170c** (0.08 g, 0.1 mmol) en DMSO (0.8 mL) se calentó durante 1 hora a 100 °C. Transcurrido ese tiempo, se añadieron 5 mL de agua destilada y se realizaron diversas extracciones con éter dietílico. Un análisis mediante c.c.f. (éter dietílico-*n*-hexano 5:1) de la fase etérea, permitió comprobar la total desaparición de los tíranos de partida y la formación un nuevo producto **173c** (*R*_f 0.1) que cristalizó de éter dietílico-*n*-hexano como un sólido incoloro (0.03 g, 38 %).

Compuesto 173c: p.f. 55.8 °C, [α]_D = +11.2 (*c* 0.3, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max} 1749, 1683 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 360 K) δ 7.34-7.25 (m, 6H, Ar-H), 7.14 (m, 4H, Ar-H), 6.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, Ar-H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 6.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H3), 5.45 (dd, *J* = 8.7, *J* = 3.8 Hz, 1H, H4), 5.11 (dd, *J* = 6.9, *J* = 4.0 Hz, 1H, H5), 5.01 (m, 1H, H6), 4.42 (s, 2H, CH₂Ph), 4.08 (dd, *J* = 12.3, *J* = 3.3 Hz, 1H, H7'), 4.03 (dd, *J* = 12.3, *J* = 5.9 Hz, 1H, H7''), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.70 (s, 3H, NCH₃), 2.06 (s, 3H, OAc), 1.95 (s, 3H, OAc), 1.89 (s, 3H, OAc), 1.87 (s, 3H, OAc); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, 360 K) δ 169.3, 168.8, 168.2 (COCH₃), 158.3 (C1), 155.5 (NCON), 141.2, 136.0, 133.3, 130.6, 129.6, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 127.3, 127.0, 114.2 (C2, C3 y Ar-C), 70.7 (C5), 68.4 (C6), 67.6 (C4), 61.2 (C7), 55.2 (CH₂Ph), 52.2 (OCH₃) 34.6 (NCH₃), 19.8 (COCH₃). Análisis. Calculado para C₃₇H₄₀N₂O₁₁: C, 64.52; H, 5.85; N, 4.07. Encontrado: C, 64.13; H, 6.16; N, 4.05.

III.3.6. Reacciones de cicloadición de 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos con isobutiraldehído.

Síntesis de (3R,4R)- y (3S,4S)-3(N-bencil-N-metilcarbamoiltio)-3-fenil-4-isopropil-1-(4-nitrofenil)azetidín-2-ona (184). Una suspensión de **56** (0.50 g, 1.2 mmol) en 5 mL de isobutiraldehído redestilado (**181**). La mezcla de reacción se calentó a reflujo de isobutiraldehído bajo atmósfera de argón, desapareciendo instantáneamente el color rojo característico del compuesto mesoiónico **56**. Un análisis de la mezcla de reacción mediante c.c.f. (éter etílico-*n*-hexano 1:1) reveló la formación de un nuevo producto **184** (R_f 0.3) que pudo ser purificado mediante cromatografía en columna (éter etílico-*n*-hexano 1:1). El compuesto **184** cristalizó de éter etílico-*n*-hexano como un sólido amarillo pálido (0.45 g, 76 %).

Compuesto 184: p.f. 63 °C; IR (KBr) ν_{\max} 2965, 2922, 1767, 1657, 1593, 1516, 1497 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, tolueno- d_8 , 340 K) δ 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.40 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.09 (m, 8H, Ar-H), 4.95 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H4), 4.15 (m, 2H, CH_2Ph), 2.48 (s, 3H, NCH_3), 2.07 (m, 1H, H1'), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_{3a}), 0.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H CH_{3b}); ^{13}C RMN (400 MHz, tolueno- d_8 , 400 K) δ 167.7 (C2), 166.6 (SCON), 145.3, 145.1, 137.2, 136.2, 129.9, 129.7, 129.2, 128.6, 125.6, 125.4, 120.2, 119.9 (Ar-C), 72.6 (C4), 68.9 (C3), 53.8 (CH_2Ph), 34.9 (NCH_3), 30.7 (C1'), 22.3, 19.2 (CH_3). EMAR (Cl^+) encontrado 490.181363 ($\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$ requiere 490.180054), $\Delta = -2.7$ ppm.

Síntesis de (3R,4R)- y (3S,4S)-3(N-bencil-N-metilcarbamoiltio)-1,3-difenil-4-isopropilazetidín-2-ona (187) y (2R,3R)- y (2S,3S)-2-(4-bencil-2-fenil-1,3-dioxo-2,4-diazapentil)-2-fenil-3-isopropiltirano (192). Una suspensión de **54** (0.50 g, 1.3 mmol) en 5 mL de isobutiraldehído redestilado (**181**) se mantiene a reflujo, bajo atmósfera de argón, hasta observarse la desaparición del color amarillo característico del heterociclo mesoiónico **54** (10 minutos). Un análisis de la mezcla de reacción mediante c.c.f. (éter etílico-*n*-hexano 1:1) reveló la formación mayoritaria de dos nuevos productos, **192** (R_f 0.5) y **187** (R_f 0.4), que pudieron ser aislados mediante c.c.f.p. (éter etílico-*n*-hexano 1:1). El compuesto **192** cristalizó de éter etílico-*n*-hexano como un sólido incoloro (0.04 g, 7 %) y **187** se obtuvo como un aceite incoloro (0.06 g, 10 %).

Compuesto 187: IR (NaCl) ν_{\max} 2965, 1757, 1659, 1599, 1495 cm^{-1} ; ^1H RMN (400MHz, tolueno- d_8 , 340 K) δ 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.16-6.86 (m, 11H, Ar-H), 5.04 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H4), 4.17 (m, 2H, CH_2Ph), 2.45 (s, 3H, NCH_3), 2.17 (m, 1H, H1'), 0.95 (dd, $J = 7.0$, $J = 0.7$ Hz, 3H, CH_{3a}), 0.58 (dd, $J = 7.0$, $J = 0.8$ Hz, 3H CH_{3b}); ^{13}C RMN (400 MHz, tolueno- d_8 , 400

K) δ 167.2 (C2), 165.6 (SCON), 140.2, 137.7, 129.8, 129.6, 129.4, 129.2, 128.7, 128.5, 125.6, 121.4 (Ar-C), 72.2 (C4), 68.3 (C3), 53.8 (CH₂Ph), 34.9 (NCH₃), 30.8 (C1'), 22.7, 18.8 (CH₃). EMAR (Cl⁺) encontrado 445.197472 (C₂₇H₂₈N₂O₂S+H⁺ requiere 445.194975), Δ = -5.6 ppm.

Compuesto 192: p.f. 51 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3069, 3034, 2961, 2922, 2870, 1686, 1593, 1491, 1452 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 340 K) δ 7.25-6.84 (m, 15H, Ar-H), 4.30 (m, 2H, CH₂Ph), 3.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H3), 2.59 (s, 3H, NCH₃), 0.89 (d, *J* = 5.9 Hz, CH_{3a}), 0.78 (m, 4H, H1', y CH_{3b}); ¹³C RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 400 K) δ 170.5 (CONPh), 156.6 (NCON), 137.6, 135.2, 130.6, 129.5, 129.3, 128.9, 128.7, 128.3 (Ar-C), 55.6 (C2), 54.3 (C3), 54.1 (CH₂Ph), 35.2 (NCH₃), 31.3 (C1'), 24.0, 20.8 (CH₃). EMAR (Cl⁺) encontrado 445.196320 (C₂₇H₂₈N₂O₂S+H⁺ requiere 445.194975), Δ = -3.0 ppm.

Síntesis de (2R,3R)- y (2S,3S)-2-[4-bencil-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,4-diazapentil]-2-fenil-3-isopropiltirano (194) y (2R,3S)- y (2S,3R)-2-[4-bencil-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,4-diazapentil]-2-fenil-3-isopropiltirano (198). Una suspensión de **55** (0.50 g, 1.2 mmol) en 5 mL de isobutiraldehído redestilado (**181**) se mantiene a reflujo, bajo atmósfera de argón, hasta observarse la desaparición del color amarillo característico del heterociclo mesoiónico **55** (20 minutos). Un análisis de la mezcla de reacción mediante c.c.f. (éter etílico-*n*-hexano 1:1) reveló la formación de dos nuevos productos mayoritariamente **194** (*R_f* 0.5) y **198** (*R_f* 0.4). El espectro de ¹H RMN de una alícuota de la mezcla de reacción permitió determinar que estos compuestos se encontraban en una proporción 1:9. Los compuestos **194** y **198** pudieron aislarse mediante c.c.f.p. (éter etílico-*n*-hexano 1:1) **194** (0.01 g, 2 %) y **198** (0.35 g, 59 %). Ambos cristalizaron de éter etílico-*n*-hexano como sólidos incoloros.

Compuesto 194: p.f. 55 °C; IR (KBr) ν_{\max} 2963, 1696, 1605, 1593, 1495 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 340 K) δ 7.21-6.87 (m, 12H, Ar-H), 6.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H Ar-H), 4.41 (d, *J* = 13.2, 1H, CH_aPh), 4.26 (d, *J* = 15.0, 1H, CH_bPh), 3.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H3), 3.25 (s, 3H, OCH₃), 2.64 (s, 3H, NCH₃), 0.85 (d, *J* = 6.2 Hz, CH_{3a}), 0.74 (m, 4H, H1', y CH_{3b}); ¹³C RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 400 K) δ 170.8 (CONPh), 156.9 (NCON), 137.8, 135.3, 131.8, 130.4, 129.5, 128.9, 128.7, 128.5, 128.3, 114.8 (Ar-C), 55.8 (OCH₃), 55.7 (C2), 54.4 (C3), 54.1 (CH₂Ph), 35.3 (NCH₃), 31.3 (C1'), 24.0, 20.8 (CH₃). Análisis. Calculado para C₂₈H₃₀N₂O₃S: C, 70.86; H, 6.37; N, 5.90; S, 6.75. Encontrado: C, 70.55; H, 6.62; N, 5.75; S, 6.39.

Compuesto 198: p.f. 123 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3046, 2955, 1676, 1605, 1508 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 340 K) δ 7.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.11-6.98 (m, 10H, Ar-H), 6.53 (d, *J* =

9.0 Hz, 2H, Ar-H), 4.37 (s, 2H, CH₂Ph), 3.28 (s, 3H, OCH₃), 2.61 (s, 3H, NCH₃), 2.49 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H3), 1.95 (m, 1H, H1'), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_{3a}), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_{3b}); ¹³C RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 400 K) δ 170.2 (CONAr), 160.2 (Ar-C), 157.5 (NCON), 140.6, 137.7, 132.2, 130.4, 129.9, 129.7, 129.5, 129.2, 129.0, 128.5, 115.2, (Ar-C), 58.7 (C3), 57.1 (C2), 55.7 (OCH₃), 54.3 (CH₂Ph), 35.5 (NCH₃), 34.3 (C1'), 24.3, 22.1 (CH₃). EMAR (Cl⁺) encontrado 475.203187 (C₂₈H₃₀N₂O₃S+H⁺ requiere 475.205540), $\Delta = 5.0$ ppm.

III.3.7. Reacciones de cicloadición de 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos con fenilacetaldehído.

Síntesis de (3R,4R)- y (3S,4S)-4-bencil-3-(N-bencil-N-metilcarbamoiltio)-3-fenil-1-(4-nitrofenil)azetidín-2-ona (185). A una suspensión de **56** (0.50 g, 1.2 mmol) en 5 mL de benceno se añadieron 0.2 mL (1.7 mmol) de fenil acetaldehído (**182**). La mezcla de reacción se calentó a reflujo de benceno desapareciendo instantáneamente el color rojo característico del compuesto mesoiónico **56**. Un análisis de la mezcla de reacción mediante c.c.f. (éter etílico-*n*-hexano 1:1) reveló la formación de un nuevo producto **185** (R_f 0.3) que fue purificado mediante cromatografía en columna. (éter etílico-*n*-hexano 1:1) cristalizando de éter etílico-*n*-hexano como un sólido amarillo pálido (0.48 g, 74 %).

Compuesto 185: p.f. 79 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3077, 2924, 1767, 1555, 1514 cm^{-1} ; ^1H RMN (400MHz, tolueno- d_8 , 340 K) δ 7.33 (m, 4H, Ar-H), 7.18-6.93 (m, 15H, Ar-H), 5.42 (m, 1H, H4), 4.17 (s, 2H, CH_2Ph), 2.98 (dd, $J = 15.1$, $J = 5.3$ Hz, 1H, H1'), 2.58 (dd, $J = 15.1$, $J = 7.5$ Hz, 1H, H1''), 2.48 (s, 3H, NCH_3); ^{13}C RMN (400 MHz, tolueno- d_8 , 400 K) δ 167.0 (C2), 166.1 (SCON), 144.9, 144.15, 138.7, 137.2, 135.7, 130.3, 129.8, 128.7, 127.9, 125.4, 119.2 (Ar-C), 69.4 (C3), 68.3 (C4), 53.9 (CH_2Ph), 39.1 (C1'), 35.0 (NCH_3). Análisis. Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 69.25; H, 5.06; N, 7.82; S, 5.96. Encontrado: C, 69.5; H, 5.10; N, 7.32; S, 5.49.

Síntesis de (3R,4R)- y (3S,4S)-4-bencil-3-(N-bencil-N-metilcarbamoiltio)-1,3-difenilazetidín-2-ona (188) y (E)-N-(N'-bencil-N'-metilcarbamoil)-N,2,4-trifenilbut-2-enamida (201). A una suspensión de **54** (0.50 g, 1.3 mmol) en 5 mL de benceno se añadieron 0.2 mL (1.7 mmol) de fenil acetaldehído (**182**). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo hasta observarse la total desaparición del color amarillo característico del compuesto mesoiónico **54** (30 minutos). Un análisis de la mezcla de reacción mediante c.c.f. (éter etílico-*n*-hexano 1:1) reveló la formación de dos nuevos productos **188** (R_f 0.5) y **201** (R_f 0.4). El espectro de ^1H RMN de una alícuota de la mezcla de reacción permitió determinar que estos compuestos se encontraban en una proporción 1:1.4. Los compuestos **188** y **201** pudieron ser purificados mediante c.c.f.p. (éter etílico-*n*-hexano 1:1). **188** cristalizó de éter etílico-*n*-hexano como un sólido blanco (0.13 g, 19 %) y **201** se obtuvo como un aceite incoloro (0.16 g, 28 %).

Compuesto 188: p.f. 133 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3061, 3027, 2915, 1742, 1653, 1597, 1495, 1454 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, tolueno- d_8 , 340 K) δ 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ar-H) 7.18-6.98 (m, 15H, Ar-H), 6.82 (m, 1H, Ar-H), 5.49 (m, 1H, H4), 4.19 (s, 2H, CH_2Ph),

3.06 (dd, $J = 15.1$, $J = 5.4$ Hz, 1H, H1'), 2.71 (dd, $J = 15.1$, $J = 7.1$ Hz, 1H, H1''), 2.48 (s, 3H, NCH₃); ¹³C RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 400 K) δ 167.4 (C2), 165.0 (SCON), 139.5, 139.3, 137.5, 137.5, 136.9, 130.4, 130.0, 129.6, 129.5, 129.4, 128.7, 128.5, 127.4, 125.0, 120.0 (Ar-C), 69.0 (C3), 67.8 (C4), 53.9 (CH₂Ph), 39.0 (C1'), 34.9 (NCH₃). Análisis. Calculado para C₃₀H₂₈N₂O₂S: C, 74.97; H, 5.87; N, 5.83; S, 6.67. Encontrado: C, 74.52; H, 5.71; N, 7.77; S, 6.15.

Compuesto 201: IR (NaCl) ν_{\max} 3050, 3020, 1690, 1685, 1655, 1590, 1485, 1440 cm⁻¹; ¹H RMN (400MHz, tolueno-*d*₈, 340 K) δ 7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.12-6.91 (m, 18H, Ar-H), 6.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H3), 4.29 (s, 2H, CH₂Ph), 3.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H4 y H4'), 2.38 (s, 3H, NCH₃); ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆, 360 K) δ 7.37-7.03 (m, 20H, Ar-H), 6.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H3), 4.37 (s, 2H, CH₂Ph), 3.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H4 y H4'), 2.64 (s, 3H, NCH₃); ¹³C RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 400 K) δ 171.4 (C1), 157.9 (NCON), 140.7, 140.6, 137.7 (Ar-C y C2), 136.8 (C3), 136.6, 130.8, 129.9, 129.6, 129.5, 129.2, 129.0, 128.6, 128.4, 127.9, 127.6, 127.2, (Ar-C), 54.2 (CH₂Ph), 35.8 (C4), 35.5 (NCH₃). EMAR (Cl⁻) encontrado 460.215080 (C₃₁H₂₈N₂O₂ requiere 460.215078), $\Delta = 0.0$ ppm.

Síntesis de (3R,4R)- y (3S,4S)-4-bencil-3-(N-bencil-N-metilcarbamoilto)-3-fenil-1-(4-metoxifenil)azetidina-2-ona (190), (2R,3R)- y (2S,3S)-3-bencil-2-[4-bencil-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,4-diazapentil]-2-feniltirano (195) y (E)-N-(N'-bencil-N'-metilcarbamoil)-2,4-difenil-N-(4-metoxifenil)but-2-enamida (203). A una suspensión de **55** (0.50 g, 1.2 mmol) en 5 mL de benceno se añadieron 0.2 mL (1.7 mmol) de fenil acetaldehído (**182**). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo hasta observarse la total desaparición del color amarillo característico del compuesto mesoiónico **55** (30 minutos). Un análisis de la mezcla de reacción mediante c. c. f. (éter etílico—*n*-hexano 1:1) reveló la formación de tres nuevos productos **195** (R_f 0.3) y **190** (R_f 0.2) y **203** (R_f 0.1). El espectro de ¹H RMN de una alícuota de la mezcla de reacción permitió determinar que estos compuestos se encontraban en una proporción 2.5:1:1.8. La mezcla de reacción se llevó a sequedad y se cromatografió a través de una columna rápida (éter etílico—*n*-hexano 1:1). Una purificación posterior mediante c. c. f. p. (éter etílico—*n*-hexano 1:1) permitió la obtención de **195** (0.32 g, 49%), **190** (0.09 g, 14%) y **203** (0.03 g, 4%). Los compuestos **195** y **190** cristalizaron de éter etílico—*n*-hexano como sólidos incoloros y **203** se obtuvo como un aceite incoloro.

Compuesto 190: p.f. 57 °C; IR (KBr) ν_{\max} 2918, 2357, 1753, 1653, 1512 cm⁻¹; ¹H RMN (400MHz, tolueno-*d*₈, 340 K) δ 7.86 (dd, $J = 8.4$, $J = 1.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.25-6.99 (m, 15H, Ar-H), 6.58 (m, 2H, Ar-H), 5.45 (m, 1H, H4), 4.20 (s, 2H, CH₂Ph), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.10 (dd, $J = 15.0$, $J = 5.2$ Hz, 1H, H1'), 2.69 (dd, $J = 14.9$, $J = 7.2$ Hz, 1H, H1''), 2.49 (s, 3H, NCH₃); ¹³C RMN

(400 MHz, tolueno- d_8 , 400 K) δ 167.9 (C2), 164.6 (SCON), 157.9, 139.7, 137.2, 132.7, 130.5, 130.1, 130.0, 129.7, 129.5, 129.4, 129.0, 128.8, 128.6, 127.4, 121.8, 115.3 (Ar-C), 69.0 (C3), 68.1 (C4), 55.7 (OCH₃), 54.1 (CH₂Ph), 39.2 (C1'), 35.0 (NCH₃). EMAR (Cl⁺) encontrado 522.199080 (C₃₂H₃₀N₂O₃ requiere 522.197715), $\Delta = -2.6$ ppm.

Compuesto 195: p.f. 59 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3043, 2953, 2948, 2835, 1685, 1603, 1508, 1496 cm^{-1} ; ¹H RMN (400MHz, tolueno- d_8 , 340 K) δ 7.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.10-6.93 (m, 15H, Ar-H), 6.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 4.32 (m, 3H, CH₂Ph y H3), 7.33, 3.30 (s, 3H, OCH₃), 2.59 (m, 4H, H1' y NCH₃), 2.15 (dd, $J = 15.0$, $J = 8.5$ Hz, 1H, H1''); ¹³C RMN (400 MHz, tolueno- d_8 , 400 K) δ 170.7 (CONAr), 160.4 (Ar-C), 156.9 (NCON), 140.2, 137.8, 135.5, 131.8, 131.5, 130.4, 129.9, 129.5, 129.3, 128.9, 128.8, 128.6, 128.3, 127.4, 114.9 (Ar-C), 55.8 (OCH₃), 55.3 (C2), 54.1 (CH₂Ph), 47.1 (C3), 38.9 (C1'), 34.9 (NCH₃). Análisis. Calculado para C₃₂H₃₀N₂O₃S: C, 73.54; H, 5.79; N, 5.36; S, 6.14. Encontrado: C, 73.38; H, 5.91; N, 5.44; S, 5.72.

Compuesto 203: IR (NaCl) ν_{\max} 3059, 2926, 2852, 1680, 1510 cm^{-1} ; ¹H RMN (400MHz, tolueno- d_8 , 340 K) δ 5.89 (m, 2H, Ar-H), 7.14-6.95 (m, 15H, Ar-H), 6.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 6.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H3), 4.26 (s, 2H, CH₂Ph), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H4 y H4'), 2.48 (s, 3H, NCH₃); ¹H RMN (400MHz, DMSO- d_6 , 360 K) δ 7.36-7.20 (m, 14H, Ar-H), 7.03 (m, 4H, Ar-H), 6.87 (m, 2H, Ar-H), 6.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H3), 4.38 (s, 2H, CH₂Ph), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H4 y H4'), 2.68 (s, 3H, NCH₃); ¹³C RMN (400 MHz, tolueno- d_8 , 400 K) δ 171.5 (C1), 159.9 (Ar-C), 158.1 (NCON), 140.7, 140.6, 137.9, 136.8 (Ar-C y C2), 136.4 (C3), 136.5, 130.7, 129.5, 129.1, 129.0, 128.6, 128.4, 127.2, 1115.4 (Ar-C), 55.8 (OCH₃), 54.2 (CH₂Ph), 35.8 (C4), 35.5 (NCH₃). EMAR (Cl⁺) encontrado 490.226844 (C₃₂H₃₀N₂O₃ requiere 490.225643), $\Delta = -2.4$ ppm.

III.3.8. Reacciones de cicloadición de 3-aryl-5-fenil-2-(N-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos con acetaldehído.

Síntesis de (3R,4R)- y (3S,4S)-3-(N-bencil-N-metilcarbamoiltio)-3-fenil-4-metil-1-(4-nitrofenil)azetidín-2-ona (186), (3R,4S)- y (3S,4R)-3-(N-bencil-N-metilcarbamoiltio)-3-fenil-1-(4-nitrofenil)-4-metilazetidín-2-ona (191) y (E)-N-(N'-bencil-N'-metilcarbamoil)-2-fenil-N-(4-nitrofenil)but-2-enamida (200). A una disolución de **56** (0.50 g, 1.2 mmol) en CH₂Cl₂ tratado con Al₂O₃ activado básico (3 mL) se añadió acetaldehído (**183**) (0.1 mL, 1.8 mmol). La disolución se agitó hasta observarse la desaparición del color rojo característico de la tioisomünchnona **56** (20 minutos). Un análisis mediante ¹H RMN de una alícuota de la mezcla de reacción permitió determinar que los productos **186**, **191** y **200** se encontraban en una proporción de 6.6:3.8:1.0.

Síntesis de (3R,4R)- y (3S,4S)-3-(N-bencil-N-metilcarbamoiltio)-1,3-difenil-4-metilazetidín-2-ona (189), (2R,3R)- y (2S,3S)-2-(4-bencil-2-fenil-1,3-dioxo-2,4-diazapentil)-2-fenil-3-metiltirano (193), (2R,3S)- y (2S,3R)-2-(4-bencil-2-fenil)-1,3-dioxo-2,4-diazapentil)-2-fenil-3-metiltirano (197), (E)-N-(N'-bencil-N'-metilcarbamoil)-N,2-difenilbut-2-enamida (202) y (Z)-N-(N'-bencil-N'-metilcarbamoil)-N,2-difenilbut-2-enamida (204). A una disolución de **54** (0.50 g, 1.3 mmol) en CH₂Cl₂ tratado con Al₂O₃ activado básico (3 mL) se añadió acetaldehído (**183**) (0.1 mL, 1.8 mmol). La disolución se agitó hasta observarse la desaparición del color amarillo característico de la tioisomünchnona **54** (40 minutos). Un análisis mediante ¹H RMN de una alícuota de la mezcla de reacción permitió determinar que los productos **189**, **193**, **197**, **202** y **204** se encontraban en una proporción de 1:3.5:3.5:10.6:2.3.

Síntesis de (2R,3R)- y (2S,3S)-2-[4-bencil-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,4-diazapentil]-2-fenil-3-metiltirano (196), (2R,3S)- y (2S,3R)-2-[4-bencil-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,4-diazapentil]-2-fenil-3-metiltirano (199). A una disolución de **55** (0.50 g, 1.2 mmol) en CH₂Cl₂ tratado con Al₂O₃ activado básico (3 mL) se añadió acetaldehído (**183**) (0.1 mL, 1.8 mmol). La disolución se agitó hasta observarse la desaparición del color amarillo característico de la tioisomünchnona **55**. Un análisis mediante ¹H RMN de una alícuota de la mezcla de reacción permitió determinar que los productos **196** y **199** se encontraban en una proporción de 2:1.

IV. Conclusiones

Primera

La reacción de *N*'-aril-*N*-bencil-*N*-metiltiureas con cloruro de \square -clorofenilacetilo en diclorometano-trietilamina constituye una nueva síntesis de 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos. Este procedimiento simplifica la preparación de estos sistemas mesoiónicos, que habíamos obtenido previamente.

Segunda

La reacción de los 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos con (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-1-aril-1,2-diaza-1,3-butadienos y (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-*lixo*-tetritol-1'-il)-1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno en benceno a reflujo conduce a mezclas de 2,3-dihidrotiofenos diastereómeros, por apertura espontánea de los cicloadductos inicialmente formados.

Tercera

De la estructura de los 2,3-dihidrotiofenos obtenidos se deduce que la reacción es quimioespecífica, transcurre con total regioselectividad y es altamente estereoselectiva.

Cuarta

La formación de dihidrotieno[2,3*c*]piperidonas en las reacciones de 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos con (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-*lixo*-tetritol-1'-il)-1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno justifica el mecanismo de apertura propuesto para los cicloadductos intermedios no detectados ni aislados.

Quinta

Por reacción de los 2,3-dihidrotiofenos con hidruro de sodio pueden obtenerse dihidrotieno[2,3-*c*]piperidonas o bien dihidrotieno [2,3-*c*]furanonas, dependiendo la formación de uno u otro compuesto de la configuración de la cadena poliacetoxílica unida al dihidrotiofeno de partida.

Sexta.

El estudio teórico completo a nivel semiempírico (PM3) de todas las posibilidades estereoquímicas de la reacción de cicloadición justifica los resultados experimentales obtenidos y pone de manifiesto la influencia que tienen en ella, no sólo la configuración relativa *D-treo* o *D-eritro* de los dos primeros centros quirales de la cadena poliacetoxílica sino también los sustituyentes que ocupan las posiciones 2 y 5 del heterociclo mesoiónico.

Séptima

La reacción de 3-aril-5-fenil-2-(*N*-metil)bencilamino-1,3-tiazolio-4-olatos con aldehídos alifáticos, puede conducir a tiiranos, β -lactamas o mezclas de ambos dependiendo, en primer lugar, del tamaño del sustituyente aldehídico y en segundo lugar, del carácter electrónico del sustituyente en la posición 3 del anillo mesoiónico.