

00550  
7

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
GRADO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN  
CIENCIAS QUIMICAS

ADICION DE 2-LITIO-1,3-DITIANO A NITRILOS  
AROMATICOS. MECANISMO DE REACCION, ANALISIS  
CONFORMACIONAL Y APLICACIONES EN SINTESIS  
ORGANICA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS  
P R E S E N T A :

Q. LUCERO MAYRA RIOS RUIZ

Tutor:

Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo

MEXICO, D. F.

2001

299548



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Este trabajo se realizó en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo, con el apoyo de una beca-crédito otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y con el apoyo económica del mismo Instituto de Química a través de una beca por tres meses.*

*Dedicatorias*

*A Dios*

*A mis padres*

*A mi sobrino Rodrigo*

*A mis hermanos*

## *Agradecimientos*

*Al Dr. Gabriel Cuevas por toda la ayuda que me ha brindado desde el día que lo conocí.*

*A Karina, Fernando, Rosy y José Luis por su amistad y por su valiosa contribución para la realización de este trabajo.*

*A Josué, Vanessa, Guillermo, Julio, Ingrid, Nancy, Nancy, Adriana, Rogelio y Julio por su amistad y su apoyo.*

*Al Dr. Alfredo Toscano por la realización de los estudios de rayos X.*

*A la Q. Rocio Patiño por la obtención de los espectros de infrarrojo.*

*A la M. en C. Isabel Chávez por la obtención de los espectros de resonancia magnética nuclear.*

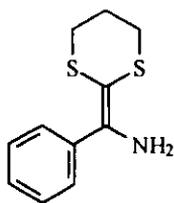
*Al M. en C. Javier Pérez Flores y al D. Q. Luis Velasco por la obtención de los espectros de masas.*

*A todos los que han sido mis compañeros de trabajo en el laboratorio 1-1 del Instituto de Química.*

## RESUMEN

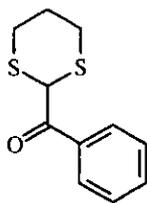
Se estudió el mecanismo de reacción entre 2-litio-1,3-ditiano y cuatro nitrilos aromáticos encontrándose que éste procede a través del ataque nucleofílico del carbanión de litio del 1,3-ditiano sobre el nitrilo aromático para producir la imina correspondiente, en la cual se lleva a cabo una migración [1,3] intramolecular o bien intermolecular del átomo de hidrógeno en la posición C-2 hacia el átomo de nitrógeno, generándose una enamina etilenditiocetálica, la cual puede hidrolizarse para generar el correspondiente derivado 2-acil-1,3-ditiano o alquilarse en la posición C-2 cuando se emplean como electrófilos yoduro de metilo, sulfato de dimetilo o bromuro de bencilo. Las evidencias que soportan este mecanismo son: (a) el aislamiento y caracterización de dos de estas enaminas etilenditiocetálicas; y (b) el aislamiento y caracterización de los productos de alquilación en la posición C-2. El empleo de cálculos teóricos a nivel *ab initio* en el marco de la teoría de funcionales de la densidad, permitió calcular la trayectoria de reacción entre el 2-litio-1,3-ditiano, acetonitrilo y cloruro de metilo, encontrándose que la primera reacción sucede con retención de configuración y que el aducto formado puede generar una enamina. La reacción posterior con cloruro de metilo mostró que el producto de alquilación en la posición C-2 corresponde tanto al producto cinético como al termodinámico. El análisis conformacional tanto de los cuatro derivados 2-acil-1,3-ditianos como de los tres productos correspondientes a la alquilación en C-2 revela la participación del efecto anomérico en la estabilización de estas moléculas. La eliminación del grupo tioacetil en los derivados alquilados en C-2 empleando un exceso de N-bromosuccinimida, conduce a compuestos 1,2-dicarbonílicos.

## INDICE DE MOLECULAS SINTETIZADAS.



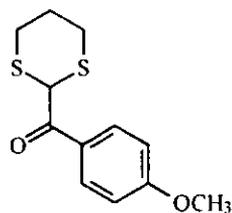
(25)

2-aminobenzilidén-1,3-ditiano



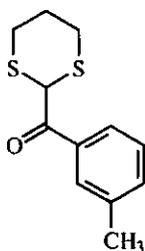
(26)

2-benzoil-1,3-ditiano



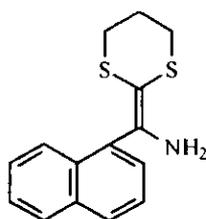
(27)

*p*-metoxi-2-benzoil-1,3-ditiano



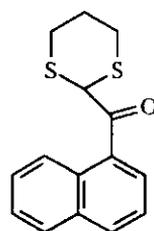
(28)

*m*-metil-2-benzoil-1,3-ditiano



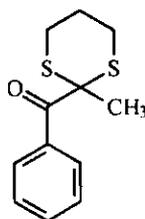
(29)

2-aminonaftilidén-1,3-ditiano



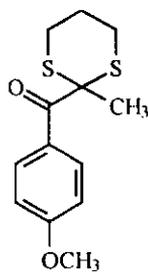
(30)

2-naftoil-1,3-ditiano



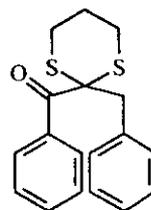
(31)

2-metil-2-benzoil-1,3-ditiano



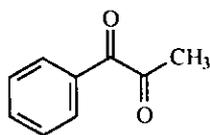
(32)

2-metil-2-*p*-metoxibenzoil-1,3-ditiano



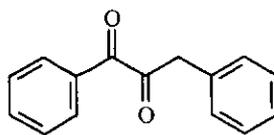
(33)

2-bencil-2-benzoil-1,3-ditiano



(34)

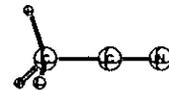
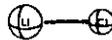
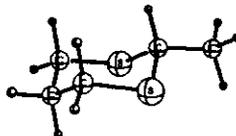
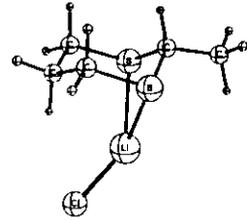
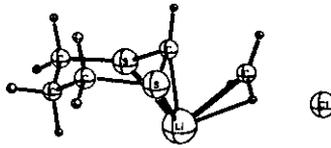
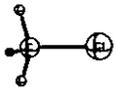
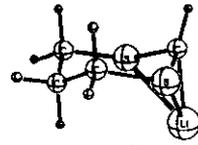
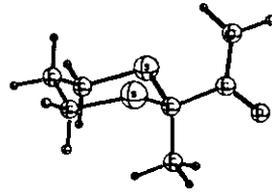
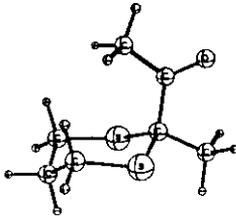
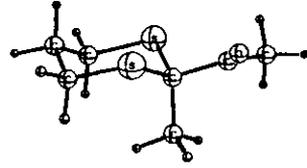
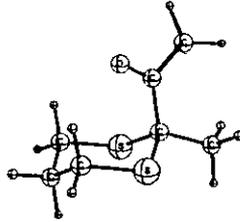
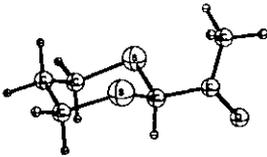
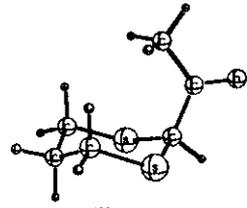
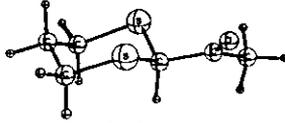
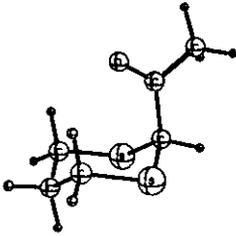
1-fenil-1,2-propanodiona

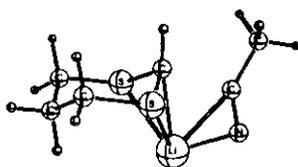


(35)

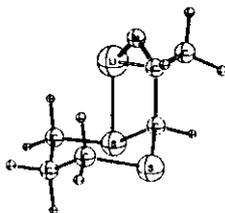
1,3-difenil-1,2-propanodiona

# INDICE DE MOLECULAS CALCULADAS.

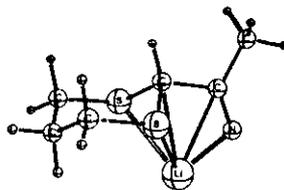




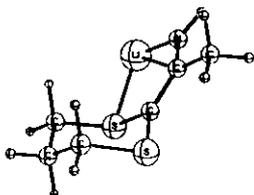
(XII)



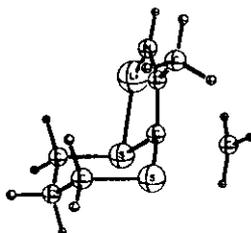
(XIII-ax)



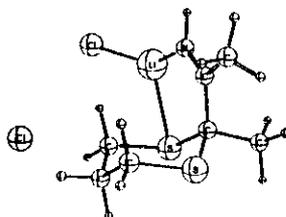
(XIII-ec)



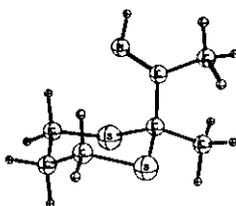
(XIV)



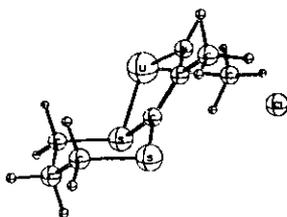
(XV)



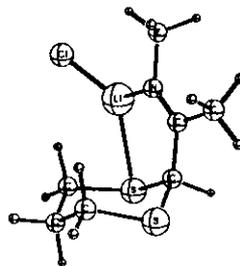
(XVI)



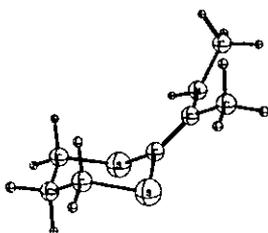
(XVII)



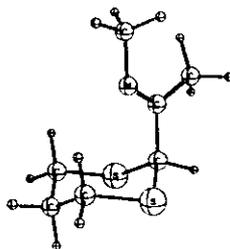
(XVIII)



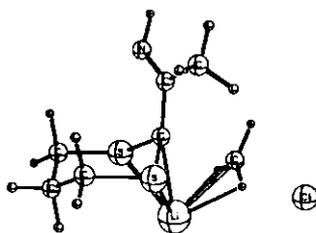
(XIX)



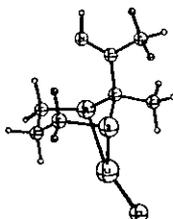
(XX)



(XXI)



(XXII)



(XXIII)

# INDICE

1. INTRODUCCION	1
2. GENERALIDADES	
2.1 Mecanismos de reacción propuestos para la reacción de adición entre 2-litio-1,3-ditianos metalados y nitrilos no enolizables.	3
2.2 El efecto anomérico.	6
3. OBJETIVOS	19
4. RESULTADOS Y DISCUSION	
4.1 Reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano a nitrilos aromáticos.	20
4.1.1 Reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano a benzonitrilo.	20
4.1.1.1 Estudio de difracción de Rayos X para el 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano.	24
4.1.1.2 Estudio de difracción de Rayos X para 2-benzoil-1,3-ditiano.	27
4.1.2 Reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano a <i>p</i> -metoxibenzonitrilo.	31
4.1.3 Reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano a <i>m</i> -metilbenzonitrilo.	33
4.1.4 Reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano a 1-naftonitrilo.	35
4.2 Reacción de alquilación.	40
4.2.1 Reacción de alquilación con yoduro de metilo y sulfato de dimetilo.	40
4.2.1.1 Estudio de difracción de Rayos X para el 2-metil-2-benzoil-1,3-ditiano.	44

4.2.1.2 Estudio de difracción de Rayos X para el 2-metil-2- <i>p</i> -metoxibenzoil-1,3-ditiano.	49
4.2.2 Reacción de alquilación con bromuro de bencilo.	52
4.2.2.1 Estudio de difracción de Rayos X para el 2-bencil-2-benzoil-1,3-ditiano.	55
4.3 Mecanismo de Reacción.	58
4.4 Supresión del grupo protector.	59
4.4.1 Eliminación del grupo protector empleando <i>N</i> -bromosuccinimida.	60
4.4.2 Eliminación del grupo protector empleando dimetilsulfóxido/HCl/ H <sub>2</sub> O/ dioxano.	60
<b>5. CALCULOS TEORICOS</b>	
5.1 Estudio computacional de la preferencia conformacional de 2-acetil-1,3-ditiano y 2-acetil-2-metil-1,3-ditiano.	61
5.2 Estudio computacional de la reacción de alquilación de 2-litio-1,3-ditiano con cloruro de metilo.	66
5.3 Estudio computacional de la reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano a acetonitrilo.	70
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL</b>	81
<b>7. CONCLUSIONES</b>	89
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	91
<b>9. APENDICE DE ESPECTROS</b>	93

## 1. INTRODUCCION

La importancia que tiene el estudio de los mecanismos de reacción es fácilmente comprensible si se considera que gran parte de los problemas prácticos a los que se enfrentan frecuentemente los químicos están vinculados con estos. Para propósitos de síntesis, el conocimiento de los procesos a través de los cuales se efectúa una transformación química frecuentemente permite seleccionar condiciones de reacción para la obtención del máximo rendimiento; en el ámbito académico, éste conocimiento puede utilizarse para correlacionar un gran número de reacciones aparentemente diferentes; desde el punto de vista intelectual representa la comprensión de lo que hacen las moléculas y el por qué lo hacen.

Las moléculas son entidades tridimensionales; el conocimiento de los requerimientos espaciales que permiten las interacciones entre ellas es primordial, por lo que la estereoquímica y el análisis conformacional están estrechamente ligados al estudio de los mecanismos de reacción.

De igual forma, el uso de la química computacional para calcular la geometría molecular, la energía total de las moléculas, su estabilidad relativa y la estructura de posibles intermediarios, entre otras cosas, representa un arma adicional para enfrentar este estudio.

Desde que Corey y Seebach<sup>1</sup> introdujeron en 1965 el empleo de 2-litio-1,3-ditiano y sus derivados como equivalentes sintéticos del hipotético anión acilo, sus aplicaciones en síntesis orgánica se han vuelto omnipresentes en la literatura química, debido a que una amplia variedad de electrófilos<sup>2</sup> reacciona exitosamente con ellos.

La adición del carbanión de 1,3-ditiano a derivados de ácidos carboxílicos, conduce a la formación de compuestos 1,2-dicarbonílicos en los cuales uno de los grupos carbonilo se encuentra protegido como un tioacetal. Sin embargo, esta reacción presenta el inconveniente de que la reactividad del producto que se obtiene es mayor comparada con la reactividad que exhiben los compuestos de partida, por lo que en lugar de obtenerse el derivado acilado, se

puede presentar la doble adición del nucleófilo. Para evitar esto, la reacción se lleva a cabo en presencia de un gran exceso de éster o cloruro de ácido.

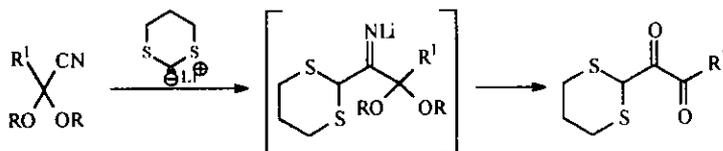
Otros derivados acilantes que no presentan esta desventaja son los nitrilos aromáticos; sin embargo, se han reportado pocos ejemplos de reacciones en donde participen junto a 1,3-ditianos metalados. De igual forma, existe poca información en la literatura química con respecto al mecanismo de esta reacción.

El objetivo del presente trabajo consiste en investigar el mecanismo mediante el cual el 2-litio-1,3-ditiano se adiciona a nitrilos aromáticos, empleando métodos no cinéticos, y con el apoyo de cálculos teóricos. Así mismo, se presenta un estudio conformacional de los derivados obtenidos en los que es fácil prever que el efecto anomérico desempeña un papel importante. Finalmente, se evalúan las posibilidades que esta metodología ofrece como ruta sintética para la obtención de compuestos 1,2-dicarbonílicos.

## 2. GENERALIDADES

### 2.1 Mecanismos de reacción propuestos para la reacción de adición entre 1,3-ditianos metalados y nitrilos no enolizables.

En 1974 Kawamoto et al.<sup>3</sup> publicaron la obtención de acilditianos (3) mediante la reacción equimolar entre 2-litio-1,3-ditiano y 2,2-dialcoxinitrilos (1) seguida de hidrólisis ácida. En este trabajo se sugiere que la formación del producto proviene de la hidrólisis de la imina (2) que resulta del ataque nucleofílico del anión del 1,3-ditiano al átomo de carbono del grupo nitrilo (Esquema 1).



(1) a  $R^1 = H$   $R = C_2H_5$

b  $R^1 = CH_3$   $R = C_2H_5$

c  $R^1 = C_2H_5$   $R = C_2H_5$

d  $R^1 = n-C_5H_{11}$   $R = CH_3$

(2)

(3) a  $R^1 = H$

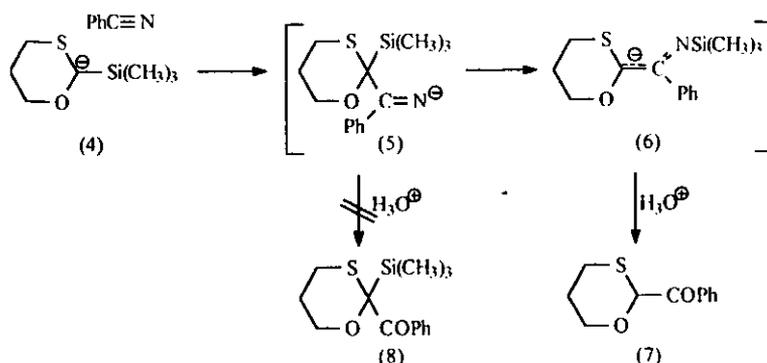
b  $R^1 = CH_3$

c  $R^1 = C_2H_5$

d  $R^1 = n-C_5H_{11}$

Esquema 1. Adición de 2-litio-1,3-ditiano a 2,2-dialcoxinitrilos.

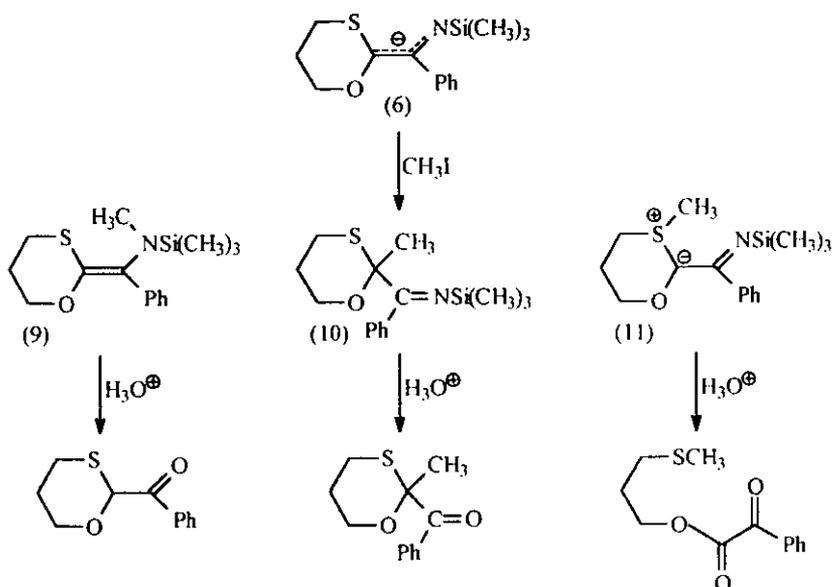
Once años después, Fuji<sup>4</sup> y su equipo de investigadores al estudiar la reacción entre el anión del 2-trimetilsilil-oxatiano y diferentes electrófilos encontraron que al tratar dicho anión con benzonitrilo y una posterior hidrólisis ácida se obtiene como producto 2-benzoil-1,3-oxatiano (7) en lugar del producto esperado (8) (Esquema 2). Para explicar este resultado, Fuji propuso como mecanismo el ataque nucleofílico de el anión (4) sobre el benzonitrilo para producir el aducto (5), seguido de una migración  $C \rightarrow N$  del grupo  $Si(CH_3)_3$  para generar el anión (6), el cual al hidrolizarse en medio ácido dá lugar al producto.



Esquema 2. Mecanismo propuesto por Fuji.

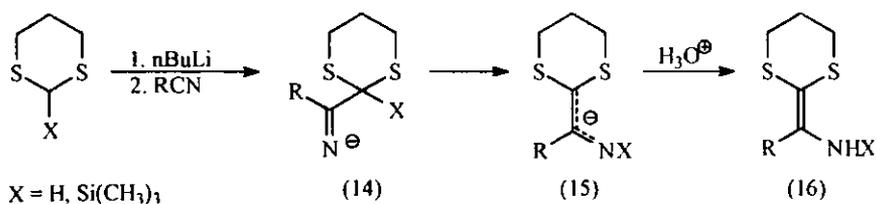
Para comprobar la presencia del anión (6), se adicionó yoduro de metilo a la reacción antes de llevar a cabo la hidrólisis ácida, con el objeto de atraparlo, obteniéndose una mezcla de tres productos: (7), (12) y (13) con rendimientos de 13%, 10%, y 45%, respectivamente (Esquema 3). De acuerdo con Fuji, los productos resultantes pueden explicarse a través de la metilación del anión intermediario (6) que posee tres centros nucleofílicos: la metilación en el átomo de nitrógeno y en el átomo de C-2 produce los compuestos (7) y (12) a través de los aductos (9) y (10) respectivamente. El intermediario (11), formado por metilación en el átomo de azufre, pasa por una hidrólisis y una oxidación para dar el compuesto (13).

Finalmente, Page investigó la adición de 2-litio-2-trimetilsilil-1,3-ditiano<sup>5</sup> y 2-litio-1,3-ditiano<sup>6</sup> a nitrilos no enolizables, empleando una solución saturada de cloruro de amonio para terminar la reacción. En ambos casos los productos de reacción que se informan son enaminas etilenditiocetálicas. Enaminas de este tipo habían sido reportadas con anterioridad por Ogura y Tsuchihashi<sup>7</sup> cuando hicieron reaccionar el carbanión derivado del metiltiometil sulfóxido con benzonitrilo.



Esquema 3. Reacción con yoduro de metilo.

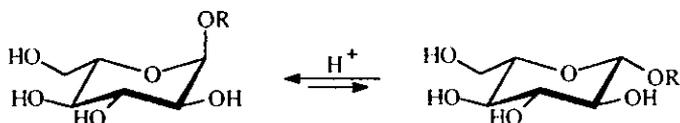
El mecanismo propuesto por Page (Esquema 4) procede a través de la formación inicial de la imina correspondiente (14), migración inter o intramolecular de la entidad de silicio, o transferencia de protón, según sea el caso, desde el átomo de carbono hacia el átomo de nitrógeno para generar el anión (15), y por último la protonación del átomo de nitrógeno (16).



Esquema 4. Mecanismo de reacción propuesto por Page.

## 2.2 El efecto anomérico.<sup>8</sup>

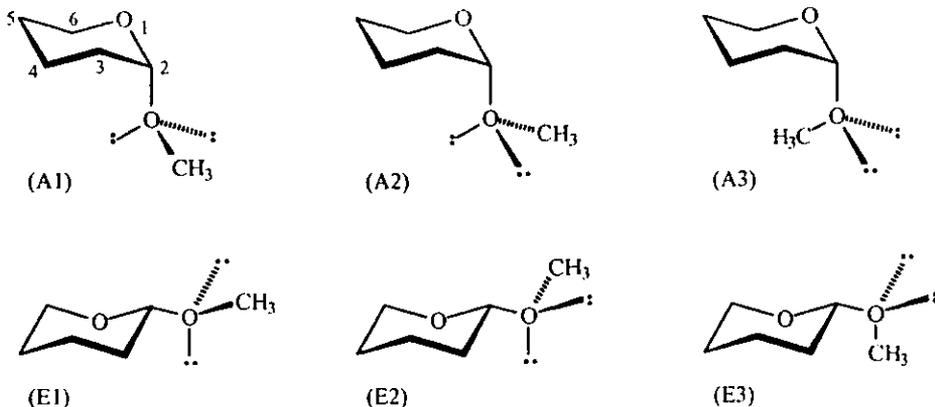
El efecto anomérico ha sido estudiado y definido desde diferentes puntos de vista. La primera definición debida a Lemieux lo restringe a los carbohidratos y lo describe como la tendencia del grupo alcoxi localizado en el átomo de C-2 de la piranosa (carbono anomérico) por asumir la posición axial en lugar de la ecuatorial, en contraste con las expectativas basadas exclusivamente en consideraciones estéricas (Esquema 5).



Esquema 5. Efecto anomérico en piranosas según Lemieux.

Pronto estuvo claro que el fenómeno no sólo se presentaba en los carbohidratos, sino que también en otros sistemas heterocíclicos tales como tetrahidropiranos, 1,3-dioxanos, y 1,3-ditianos entre otros, y en sistemas no cíclicos como el clorometansulfanil metano.

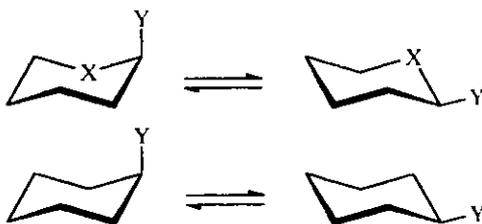
Un poco después, el mismo Lemieux introdujo el término efecto *exo anomérico* para referir la preferencia (vide infra) conformacional del sustituyente electronegativo ubicado en la posición anomérica tanto para el confórmero axial como para el ecuatorial. En el tetrahidropirano, cuando dicho sustituyente electronegativo es OCH<sub>3</sub>, las conformaciones axiales y equatoriales pueden asumir tres disposiciones espaciales con respecto a la rotación alrededor del enlace C2-O<sub>exocíclico</sub> (Esquema 6).



Esquema 6. Conformaciones axiales y ecuatoriales para el 2-metoxi-tetrahidropirano.

Los rotámeros con mayor población son (A2) y (E2) como se ha visto por estudios de difracción de rayos X y de RMN. Para explicar esto, Lemieux definió al efecto *exo anomérico* como la preferencia mostrada por los conformeros axiales y ecuatoriales en las cuales el sustituyente electronegativo tiende a orientarse de forma tal que dicho grupo tiene un orbital paralelo y opuesto a un orbital del oxígeno del anillo.<sup>9</sup>

Cuantitativamente, el efecto anomérico ha sido definido como la diferencia entre el  $\Delta G^\circ$  del sistema en estudio para un cierto sustituyente, y el  $\Delta G^\circ$  para ese sustituyente en el ciclohexano denominado valor A (Esquema 7).



$$\Delta\Delta G^\circ = \text{Efecto Anomérico} = \Delta G^\circ_{\text{Heterociclo}} - \Delta G^\circ_{\text{Ciclohexano}}$$

Esquema 7. Determinación cuantitativa del efecto anomérico.

Por convención, el confórmero axial se escribe del lado izquierdo del equilibrio; así un valor de la constante de equilibrio menor a la unidad ( $K < 1$ ) indica una mayor proporción del confórmero axial.

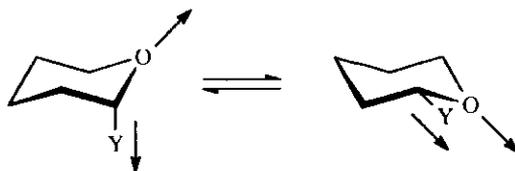
La proporción de cada confórmero en el equilibrio puede determinarse mediante técnicas espectroscópicas, con esta información puede evaluarse la constante de equilibrio y así obtener un valor para  $\Delta G^\circ$  mediante la relación  $\Delta G^\circ = -RT \ln K$ . Un valor positivo de  $\Delta G^\circ$  indica preferencia axial.

Sin embargo, la evaluación de la magnitud del efecto anomérico de la manera descrita presenta el inconveniente de que la introducción de uno o varios heteroátomos en el anillo hacen variar la geometría de la molécula, lo que ocasiona un cambio en los requerimientos estéricos de los sustituyentes. Por ejemplo, el enlace C-O es más corto que el enlace C-C (1.43 vs. 1.54 Å) y el impedimento estérico debería ser mayor que el que tendría el mismo sustituyente en el ciclohexano, por lo que la magnitud del efecto anomérico tiende a ser subestimada. Por otra parte, el enlace C-S es más largo que el enlace C-C por lo que la magnitud de los efectos anoméricos en los segmentos S-C-X pueden ser exagerados.

Además, Booth<sup>10</sup> ha cuestionado seriamente el empleo de  $\Delta G^\circ$  como indicador del efecto anomérico, ya que en los sistemas en los que la contribución del término  $\Delta S^\circ$  es importante, el valor de  $\Delta G^\circ$  se hace dependiente de la temperatura, lo que puede repercutir en la preferencia axial del sustituyente. Se debe esperar que el término  $\Delta S^\circ$  contenga la variación en los grados de libertad del sustituyente en la posición axial respecto a la ecuatorial, mientras que el término  $\Delta H^\circ$  tenga correlación con las interacciones estéricas, electrónicas y estereoelectrónicas, por lo que ambos términos deberían evaluarse en estudios relacionados con el efecto anomérico.

Para explicar la energía más alta de la conformación ecuatorial, relativa a la conformación axial, se han formulado varios modelos de los cuales dos han sido los más aceptados. El primero es un modelo electrostático, propuesto por Edward,<sup>11</sup> en el que se interpreta el efecto desde el punto de vista de las interacciones dipolo-dipolo cuya importancia ha sido bien establecida en el

análisis conformacional. Cuando la orientación de los dipolos originados por los sustituyentes presentes en la molécula es antiparalela, el sistema es más estable que en el caso en que los dipolos mantienen otra orientación, la cual incluso puede llegar a ser fuertemente repulsiva, como lo es cuando las orientaciones son paralelas; en otras palabras habrá una preferencia por la conformación con el momento dipolar más pequeño (Esquema 8).

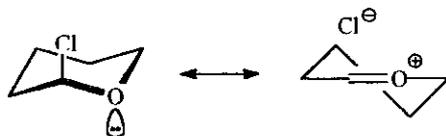


Esquema 8. Disposición de los dipolos presentes en anillos heterocíclicos sustituidos por grupos electronegativos en la posición anomérica.

El principal acierto de este modelo radica en su capacidad para predecir el efecto que tendrán los disolventes en el equilibrio conformacional, y esta clase de observación proporciona fuerte evidencia experimental para sustentar este modelo. Como se puede observar de la diferencia en interacciones dipolo-dipolo entre los conformeros axiales y ecuatoriales (Esquema 8), la conformación más polar (ecuatorial) será estabilizada por disolventes polares y, por lo tanto, la preferencia por el conformero axial disminuirá al incrementarse la constante dieléctrica del disolvente; aunque se ha observado que no existe una correlación cuantitativa entre la constante dieléctrica y la preferencia conformacional.<sup>8</sup> En contraste, en disolventes no polares la manifestación del efecto anomérico será dominante.

El efecto anomérico presente en algunos segmentos X-C-Y se acompaña por el alargamiento del enlace C-Y y el acortamiento del enlace X-C. La aparente incapacidad del concepto electrostático para explicar estos cambios en la geometría molecular dio lugar al segundo modelo, el cual es una interpretación estereoeléctrica,<sup>12</sup> debido a Altona y que se conoce como modelo de doble enlace-no enlace o modelo de hiperconjugación negativa. Aquí

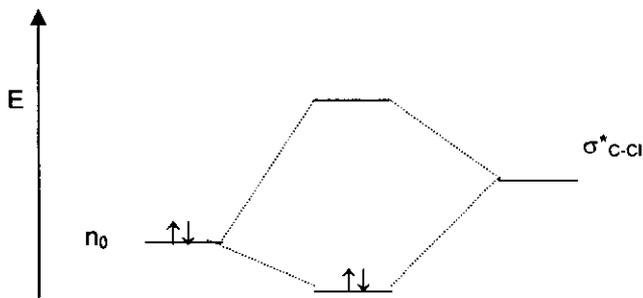
lo que se propone es la deslocalización del par de electrones del átomo X que se encuentran antiperiplanar con respecto al orbital de antienlace C-Y confiriéndole estabilidad al conformero axial como se ilustra para el 2-clorotetrahidropirano (Esquema 9).



Esquema 9. Interacción estabilizante para el 2-clorotetrahidropirano axial.

Esta interacción, descrita en términos de Cieplak con la notación  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Cl}$ , produce el alargamiento del enlace C-Cl por transferencia de un par de electrones a su orbital de antienlace  $\sigma^*$ , la contracción del enlace C-O al incrementarse su carácter de doble ligadura, y la apertura del ángulo de enlace O-C-Cl con respecto al valor tetraédrico normal, debido al carácter parcial  $sp^2$  del carbono anomérico.

De acuerdo con este modelo, el 2-clorotetrahidropirano axial se expresa como dos estructuras resonantes en el lenguaje de la teoría de unión-valencia (resonancia de doble enlace-no enlace) (Esquema 9). En el ámbito de la teoría de orbital molecular, la forma axial está beneficiada por una interacción 2 electrones-2 orbitales entre un orbital donador ocupado de alta energía y un orbital aceptor vacío de baja energía (hiperconjugación negativa) (Esquema 10).



Esquema 10. Interacción 2 electrones-2 orbitales para el 2-clorotetrahidropirano axial.

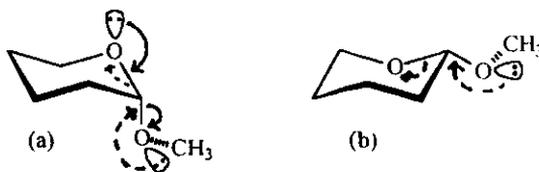
En virtud de que el átomo donador es el heteroátomo endocíclico, esta estabilización también ha sido expresada como el efecto *endo anomérico*.

La explicación de Altona se puede aplicar asimismo al efecto *exo anomérico* (Esquema 6). En el efecto *exo anomérico* se lleva a cabo la interacción de los orbitales n del oxígeno exocíclico con el orbital  $\sigma^*_{C-O}$ . En este caso, el requerimiento estereoquímico para esta interacción se satisface para los rotámeros axiales (A2) y (A3), y para los rotámeros ecuatoriales (E2) y (E3). Sin embargo, los rotámeros (A3) y (E3) están desfavorecidos por impedimento estérico, con lo que puede explicarse el predominio de los rotámeros (A2) y (E2).

En este contexto, se ha propuesto que en la conformación axial (A2, Esquema 6) se encuentran implicados tanto el efecto *exo anomérico* como el efecto *endo anomérico* mientras que en la conformación ecuatorial solamente está involucrado el efecto *exo anomérico* (Esquema 11), por lo que el efecto anomérico debe ser considerado como la diferencia entre el efecto *exo anomérico* en el conformero ecuatorial y la suma del efecto *endo anomérico* y el efecto *exo anomérico* en el conformero axial:

$$EA = (EA_{exo_{Ec}}) - (EA_{exo_{ax}} + EA_{endo_{ax}})$$

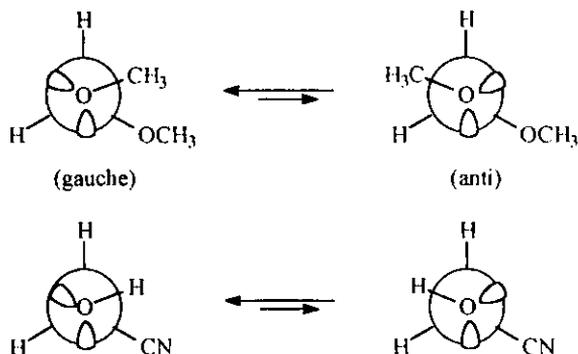
Cuando el término  $(EA_{exo_{ax}} + EA_{endo_{ax}})$  es capaz de proporcionar mayor estabilidad que el término  $(EA_{exo_{Ec}})$  entonces la preferencia conformacional observada será axial.



Esquema 11. Interacciones estabilizantes  $n_{O} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$  para el 2-metoxitetrahidropirano (a) axial y (b) ecuatorial.

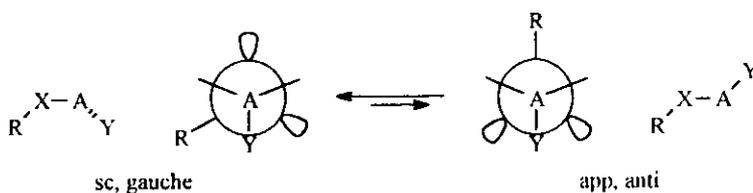
La explicación que ofrece el modelo de doble enlace-no enlace de las modificaciones estructurales que manifiestan las moléculas, ha sido considerada la mejor evidencia para esta interpretación estereoelectrónica del efecto anomérico; sin embargo, Perrin et al.<sup>13</sup> han expuesto que el acortamiento del enlace X-C y el alargamiento del enlace C-Y también puede justificarse en términos de interacciones dipolo-dipolo. Además, recientemente Cuevas et al.<sup>14</sup> determinaron la contribución de la deslocalización electrónica en el equilibrio conformacional de varios 1,3-dioxanos y 1,3-ditianos empleando el método de orbitales naturales de enlace, y encontraron que para los 1,3-dioxanos que tienen como sustituyente en la posición anomérica a los átomos de F, O<sup>-</sup>, NH<sub>2</sub> y OCH<sub>3</sub>, los factores estereoelectrónicos no son los responsables del comportamiento conformacional, aunque el patrón de acortamiento y elongación de enlaces se satisface para estos equilibrios, demostrando con estos resultados que los efectos electrostáticos también pueden modificar la geometría molecular.

En diversos sistemas acídicos, se ha observado una conformación que se explica con base al modelo  $n \rightarrow \sigma^*$ , similar a la observada en sistemas heterocíclicos, y a la que por extensión se le denomina también efecto anomérico. Así, moléculas como el dimetoximetano o el hidroxiacetonitrilo existen en forma más abundante en la conformación *gauche* (o *sinclinal*) y no en la conformación *anti* (o antiperiplanar) (Esquema 12).



Esquema 12. Preferencias conformacionales del dimetoximetano y el hidroxiacetonitrilo.

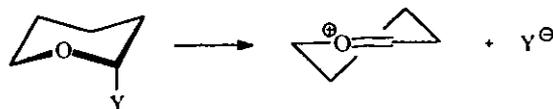
Este fenómeno dio origen al concepto de efecto anomérico generalizado, el cual define la preferencia excepcional de la disposición *sinclinal* (sc, *gauche*) sobre la antiperiplanar (app, *anti*) en segmentos del tipo R-X-A-Y, donde A representa a un elemento de electronegatividad intermedia (e.g., C, P, S, Si, etc.), Y designa un átomo más electronegativo que A (e.g., O, N, halógeno), X corresponde a un elemento que posee pares electrónicos no compartidos, y R denota H o un grupo alquilo (Esquema 13).



Esquema 13. Efecto anomérico generalizado.

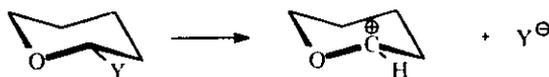
El modelo propuesto por Altona para explicar el efecto anomérico ha servido igualmente como base para entender y predecir el curso que tomarán un vasto número de reacciones químicas. Debido a que los estados de transición son, por lo general, más sensibles a los efectos estereoelectrónicos que las moléculas en estado basal, estos efectos producen barreras energéticas importantes, lo que modifica la rapidez de reacción y ocasiona selectividad. Cuando una interacción de tipo  $n \rightarrow \sigma^*$  es responsable de esta selectividad, se observa una disminución de la energía del estado de transición y se habla del efecto anomérico cinético.

Para ilustrar lo anterior, considérese la eliminación del grupo Y en un tetrahidropirano. Cuando el sustituyente se ubica en posición axial, la formación del oxocarbenio se favorece por el efecto anomérico (Esquema 14).



Esquema 14. Eliminación del grupo Y asistida por el heteroátomo.

Si el sustituyente ocupa la posición ecuatorial no existe la posibilidad de que los electrones  $n$  del heteroátomo participen en el proceso (Esquema 15). Considerando que la conformación alrededor del enlace C-O se mantiene fija,<sup>15</sup> la ausencia de la interacción  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-X}$  genera una especie de más alta energía.



Esquema 15. Eliminación del grupo Y sin asistencia del heteroátomo.

Por lo tanto, es de esperarse que el confórmero que tiene al sustituyente en posición axial reaccione más rápido que su contraparte ecuatorial y que, por lo tanto, su transformación sea selectiva (en contra del principio de reactividad-selectividad).

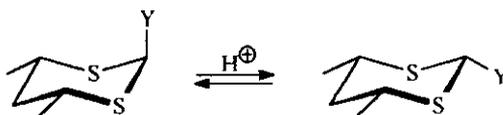
El principio de reversibilidad microscópica señala que el mismo efecto estereoelectrónico responsable de la más baja energía de activación para uno de los confórmeros durante la segmentación deberá también disminuir la energía de activación durante el proceso de formación de enlace, con lo cual se favorece entonces la orientación antiperiplanar entre el par electrónico no compartido asistente y el electrófilo entrante.

Las manifestaciones energéticas y estructurales del efecto anomérico, en segmentos que contienen elementos del primer período de la tabla periódica, han sido estudiadas tanto desde el punto de vista experimental como teórico. Los segmentos en donde se encuentran presentes elementos del segundo período, en un principio habían recibido poca atención, ya que se había predicho

erroneamente mediante cálculos teóricos<sup>16</sup> que sería una interacción muy débil con respecto a la interacción anomérica que se encuentra en los elementos del primer período. Este enfoque cambió cuando se descubrió una fuerte interacción anomérica presente en el sistema S-C-P.<sup>17</sup>

La existencia del efecto anomérico en el segmento S-C-C(O)) ha sido demostrada ampliamente.<sup>8</sup>

De acuerdo con Juaristi y Cuevas,<sup>8</sup> el primero en estudiar el efecto anomérico en 1,3-ditianos 2-substituidos fue Hartmann, quien equilibró los derivados ananoméricos 17 y 18 (Esquema 16) y encontró valores de  $\Delta G^{\circ}_{30^{\circ}\text{C}}(\text{SCH}_3) = + 0.73 \pm 0.02 \text{ Kcal/mol}$  en  $\text{CCl}_4$ , y  $\Delta G^{\circ}_{23^{\circ}\text{C}}(\text{CO}_2\text{CH}_3) = + 0.81 \pm 0.02 \text{ kcal/mol}$  en  $\text{CDCl}_3$ .



(17), Y = SCH<sub>3</sub>

(18), Y = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

Esquema 16. Derivados de 1,3-ditiano estudiados por Harmann.

En 1986, Juaristi, Tapia y Méndez<sup>18</sup> publicaron un estudio conformacional de 1,3-ditianos 2-substituidos donde se evalúan las interacciones anoméricas en segmentos S-C-Y (Esquema 17).



Y = SCH<sub>3</sub> (19), SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (20), CO<sub>2</sub>H (21), CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (22), COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (23), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (24).

Esquema 17. 1,3-ditianos 2-substituidos estudiados por Juaristi et al.

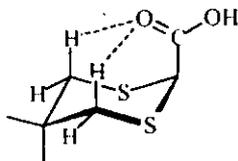
Mediante el examen de los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  a baja temperatura ( $-90^\circ\text{C}$  a  $-100^\circ\text{C}$ ) de los ditianos (19-24) en diferentes disolventes, se obtuvieron las constantes de equilibrio  $K$  y las diferencias de energía libre conformacional. La magnitud relativa de los efectos anoméricos observados fue, en orden decreciente:  $\text{CO}_2\text{H} > \text{COC}_6\text{H}_5 > \text{CO}_2\text{CH}_3 > \text{SC}_6\text{H}_5 > \text{SCH}_3$ . En contraste, se encontró que el aminoditiano (24) existe en la orientación ecuatorial en forma predominante ( $> 95\%$ ).

El efecto del disolvente en el equilibrio conformacional de estos ditianos se interpretó en términos de repulsiones electrostáticas dipolo-dipolo (modelo de Edward). Sin embargo, se observó un comportamiento contrario para el ditiano (22) ( $\text{Y} = \text{CO}_2\text{CH}_3$ ), en donde la relación (22)-ax/(22)-eq se incrementó al incrementarse la polaridad del disolvente a baja temperatura.

La ausencia de un efecto anomérico en el aminoditiano (24) y las magnitudes relativas de los efectos anoméricos encontrados fueron explicadas mediante interacciones  $n \rightarrow \sigma^*$ . La preferencia ecuatorial del grupo dimetilamino en el derivado (24) se atribuyó a una preponderancia de la interacción  $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*$  en el conformero ecuatorial sobre la interacción antiperiplanar  $n_{\text{S}} \rightarrow \sigma_{\text{C-N}}$  en el isómero axial; esto es, la existencia de una preferencia estereoelectrónica por la conformación en la cual el par de electrones no compartido, mejor donador, se encuentra antiperiplanar al mejor enlace aceptor. Las mayores preferencias axiales de  $\text{SC}_6\text{H}_5$  y  $\text{COC}_6\text{H}_5$  relativas a  $\text{SCH}_3$  y  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  parecen concordar si se considera que los sustituyentes electronegativos disminuyen la energía del orbital aceptor  $\sigma^*\text{C-Y}$ , incrementando el traslape con los orbitales donadores.

Mikolajczyk et al.<sup>19</sup> reportaron la estructura cristalina del ácido 5,5-dimetil-1,3-ditiano-2-ilcarboxílico en la cual se observa que el anillo del 1,3-ditiano adopta una conformación de silla, el grupo carboxilo ocupa la posición axial y el átomo de oxígeno del carbonilo se sitúa por encima del anillo heterocíclico casi en forma simétrica entre los dos hidrógenos axiales en C-4 y C-6. Las distancias encontradas entre el oxígeno del carbonilo y los hidrógenos axiales en C-4 y C-6 son de 2.564Å y 2.697Å respectivamente, y son más pequeñas que la suma de los radios de van der Waals para los átomos de oxígeno y los hidrógenos, lo que

lleva a los autores a suponer la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el oxígeno del carbonilo y al menos uno de los hidrógenos axiales (Esquema 18).



Esquema 18. Puentes de hidrógeno intramoleculares en el ácido 5,5-dimetil-1,3-ditiano-2-il-carboxílico.

Además se encontró que este ácido forma estructuras diméricas a través de la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares. Los autores atribuyen la fuerte preferencia axial que exhibe el grupo carboxilo tanto a factores estereoelectrónicos (hiperconjugación negativa) como a los sugeridos puentes de hidrógeno intramoleculares y los puentes de hidrógeno intermoleculares.

En un trabajo reciente, Juaristi y Cuevas<sup>20</sup> evaluaron las contribuciones entálpica y entrópica en el equilibrio conformacional para 1,3-ditianos-Y-sustituídos ( $Y = \text{SC}_6\text{H}_5$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , y  $\text{COC}_6\text{H}_5$ ) empleando espectroscopía de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Así mismo, realizaron cálculos ab initio en el marco de la teoría de funcionales de la densidad a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p), tanto en fase gaseosa como en solución, en modelos ligeramente simplificados ( $Y = \text{SCH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , y  $\text{COCH}_3$ ). Aplicando la ecuación de Eliel a los desplazamientos químicos observados en RMN de  $^{13}\text{C}$  en el intervalo de temperaturas de 228-318 K, obtuvieron los valores de las diferentes constantes de equilibrio. A partir de las gráficas de  $\ln K$  versus  $1/T$ , determinaron los parámetros termodinámicos para los sistemas en estudio. Los valores de  $\Delta H^\circ$  cuando  $Y = \text{SC}_6\text{H}_5$  varían de + 1.35 a + 1.51 Kcal/mol,  $\Delta H^\circ$  cuando  $Y = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  varía de + 1.03 a + 2.13 Kcal/mol, y  $\Delta H^\circ$  cuando  $Y = \text{COC}_6\text{H}_5$  varía de + 0.63 a + 1.67 Kcal/mol, dependiendo del disolvente. Estos valores positivos para todos los casos indican que los conformeros axiales están favorecidos en términos de entalpía, la cual

domina las contribuciones de entropía que favorecen a los conformeros ecuatoriales.

La disminución que se aprecia en los valores de  $\Delta H^\circ$ , yendo de tolueno ( $\epsilon = 2.4$ ) a cloruro de metileno ( $\epsilon = 8.9$ ) se explicó en términos de interacción electrostática repulsiva presente en los conformeros ecuatoriales, los cuales se estabilizan en disolventes más polares, lo que conduce a un decremento por la preferencia axial y, por lo tanto, a valores más pequeños de  $\Delta H^\circ$ .

Los valores positivos de  $\Delta S^\circ$  indican que los sustituyentes axiales (fenilo o etoxi) deben encontrarse apuntando mayormente hacia afuera del anillo del 1,3-ditiano.

Los cálculos teóricos, acordes con los resultados experimentales, estimaron en todos los casos una mayor estabilidad para los conformeros axiales con respecto a los ecuatoriales. Además, se apreció que, tanto para los isómeros axiales como para los ecuatoriales, los conformeros de menor energía eran los que tienen al sustituyente apuntando hacia afuera del anillo. El decremento observado experimentalmente del efecto anomérico en el segmento S-C-Y al pasar de un disolvente de menor polaridad a uno de mayor polaridad, también fue reproducido por los cálculos teóricos, aunque los parámetros estructurales no se vieron afectados esencialmente por el cambio en la constante dieléctrica del medio.

### 3. OBJETIVOS.

Con la finalidad de establecer si dentro del mecanismo de adición del 2-litio-1,3-ditiano a nitrilos aromáticos participa la intermediación de una imina o una enamina, así como conociendo la existencia del efecto anomérico en el segmento S-C-C-(O) y su importancia en la estabilización de las moléculas que lo exhiben, los objetivos del presente trabajo son:

- Estudiar el mecanismo de adición del 2-litio-1,3-ditiano a nitrilos aromáticos mediante el aislamiento y caracterización de los productos de reacción.
- Estudiar este mecanismo empleando cálculos teóricos en el marco de la teoría de funcionales de la densidad.
- Dependiendo de los productos que se obtengan, investigar si existe participación del efecto anomérico en la estabilización de los mismos a través de la caracterización de estos compuestos y mediante el empleo de cálculos teóricos.
- Realizar la reacción de eliminación del grupo tioacetal para evaluar esta ruta sintética para la obtención de compuestos 1,2-dicarbonílicos.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSION.

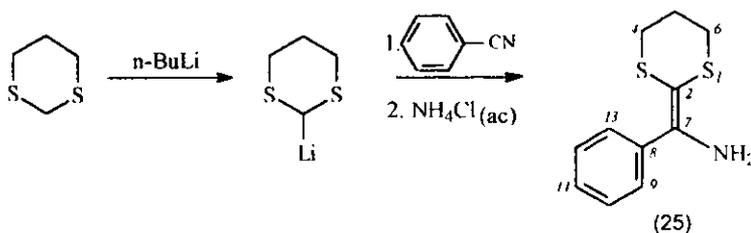
### 4.1 Reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano a nitrilos aromáticos.

Con el fin de establecer la naturaleza de esta reacción, se inició el estudio de este mecanismo intentando aislar la enamina involucrada en el mismo. El 2-litio-1,3-ditiano se generó a partir del 1,3-ditiano y *n*-butillitio a una temperatura de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionó a los diferentes nitrilos, empleándose como disolvente tetrahidrofurano; en todos los casos, la reacción se terminó añadiendo una solución saturada de cloruro de amonio.

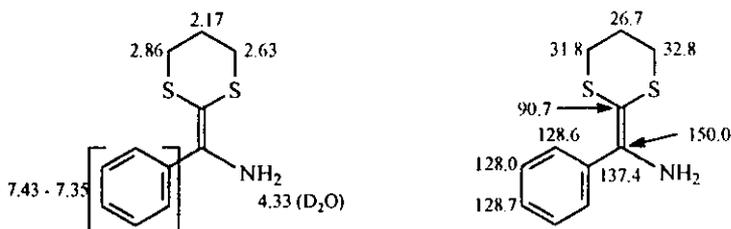
#### 4.1.1 Reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano a benzonitrilo.

El producto que se obtuvo fue un sólido amarillo, en el que no se observa por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  una señal asignable al protón de C-2 sino una señal ancha en 4.33 ppm que integra para dos protones y que son intercambiables con agua deuterada. El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  no muestra señal en la zona de 190-220 ppm, pero se observan dos señales a 90.7 ppm y 150.1 ppm para carbonos no protonados. El espectro de masas obtenido por impacto electrónico presenta un ión molecular a  $m/z$  223. El espectro de IR exhibe dos bandas a  $3442\text{ cm}^{-1}$  y  $3330\text{ cm}^{-1}$  y una banda de intensidad media a  $1598\text{ cm}^{-1}$ . Todo lo anterior sugiere que la estructura del compuesto obtenido corresponde a la enamina etilenditiocetálica (25), (Esquema 19).

Las asignaciones de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se corroboraron mediante experimentos de correlación heteronuclear. Estas asignaciones se muestran en el Esquema 20.



Esquema 19. Producto de la adición de 2-litio-1,3-ditiano a benzonitrilo.

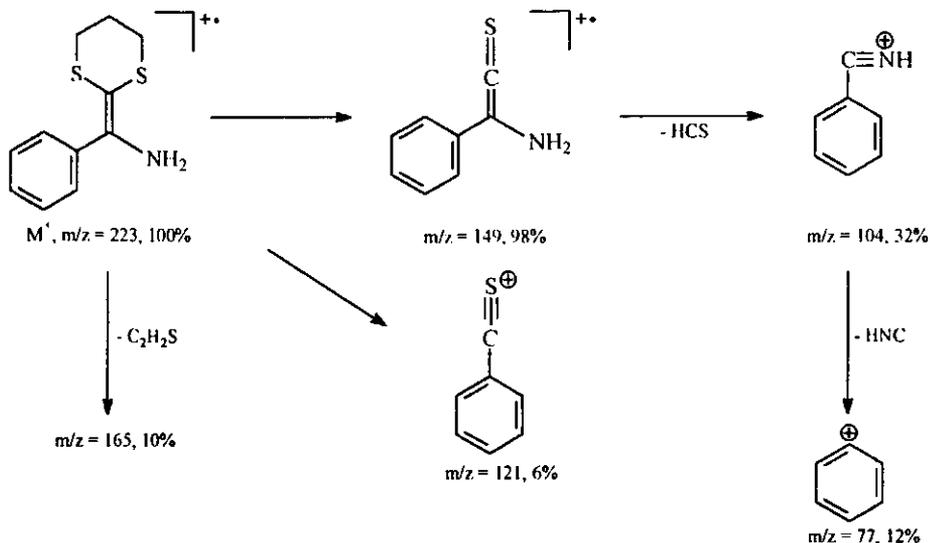


Esquema 20. Asignaciones de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25) en ppm relativas a tetrametilsilano.

En el espectro de masas, el pico base corresponde al ión molecular; los fragmentos importantes restantes parecen indicar que la fragmentación del anillo heterocíclico es la ruta que domina la fragmentación del compuesto como se muestra en el Esquema 21.

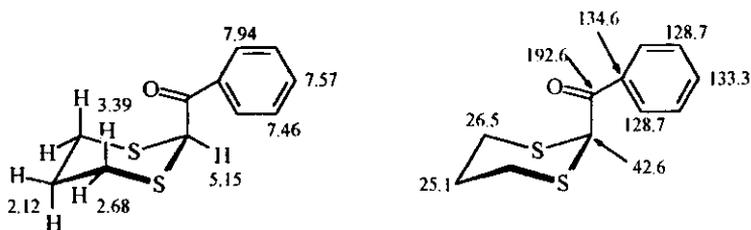
Cuando se trató al 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25) con HCl acuoso, se obtuvo un sólido blanco en cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ya no se observa la señal asignada a los protones de  $-\text{NH}_2$  sino que en su lugar aparece una señal aguda a 5.15 ppm que integra para un hidrógeno y que corresponde al protón de la posición 2 lo que implica la hidrólisis del compuesto para generar 2-benzoil-1,3-ditiano (26). La diferencia en los desplazamientos químicos entre los protones  $\text{H}_{4,6 \text{ ax}}$  y  $\text{H}_{4,6 \text{ ec}}$  se debe a la participación del efecto anomérico en la estabilización de esta molécula como ha sido señalado por Juaristi et al.<sup>18</sup> El grupo carbonilo se encuentra de manera preferente adoptando la conformación

axial, por lo que los hidrógenos axiales quedan sometidos a desprotección y se desplazan a campo bajo.



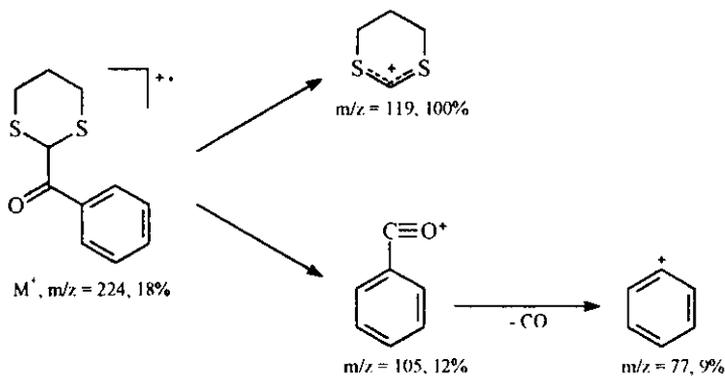
Esquema 21. Fragmentos principales del 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25).

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se observa la señal del carbonilo a 192.6 ppm y a diferencia del 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25) en donde aparecen dos señales diferentes para C-4 y C-6, debido a la distribución asimétrica de la olefina, en el 2-benzoil-1,3-ditiano (26) sólo se observa una señal para ambos carbonos. Las asignaciones de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para este compuesto se muestran en el Esquema 22.



Esquema 22. Asignaciones de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para 2-benzoil-1,3-ditiano (26) en ppm relativas a tetrametilsilano.

El espectro de IR del 2-benzoil-1,3-ditiano (26) presenta la banda del carbonilo a  $1676\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de masas muestra como pico base el fragmento que proviene de la ruptura del enlace  $\text{C}_2$ -sustituyente y los demás fragmentos importantes corresponden a la fragmentación del sustituyente como se indica en el Esquema 23.



Esquema 23. Fragmentos principales del 2-benzoil-1,3-ditiano (26).

#### 4.1.1.1 Estudio de difracción de rayos X para el 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25).

La recristalización lenta de este compuesto en una mezcla hexano-acetato de etilo (80:20) permitió la obtención de un monocristal apropiado para el análisis de rayos X.

Los parámetros posicionales para todos los átomos se encuentran en la Tabla 1. Las Tablas 2 y 3 contienen la información sobre distancias de enlace y ángulos de enlace respectivamente. La Figura 1 presenta la estructura tridimensional del compuesto con los átomos numerados. La Figura 2 muestra el empaquetamiento de las moléculas del compuesto en la celda unitaria.

El compuesto cristaliza en un arreglo monoclinico, en un grupo espacial  $P 2_1/n$  con las siguientes dimensiones:  $a = 5.9539(6) \text{ \AA}$ ,  $b = 20.448(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 9.1919(7) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 92.102(7)^\circ$ . El volumen de la celda unitaria es de  $1118.3(2) \text{ \AA}^3$  y están presentes 4 moléculas en cada celda unitaria.

Este estudio muestra al átomo de nitrógeno con 2 hidrógenos y permite observar un acortamiento del enlace  $C_2-C_7$  debido a la presencia de un doble enlace en este segmento de la molécula.

El ángulo diedro entre  $N_1-C_7-C_2-S_1$  es de  $169^\circ$  y el de  $N_1-C_7-C_2-S_3$  es de  $5^\circ$ . Los ángulos diedros entre  $C_2-S_1-C_6-C_5$  de  $58^\circ$  y entre  $C_2-S_3-C_4-C_5$  de  $56^\circ$  describen la conformación de silla que adopta el anillo de 1,3-ditiano.

Además, puede observarse que la celda unitaria se estabiliza mediante interacciones  $NH \cdots S$  del tipo puente de hidrógeno, como podría esperarse.

Tabla 1. Difracción de rayos X para 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25).  
 Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ). Coeficientes de desplazamiento isotrópico.

Atomo	X/a	Y/b	Z/c	U(eq)
S(1)	3580(1)	620(1)	7714(1)	56(1)
C(2)	4061(3)	1428(1)	7128(2)	39(1)
S(3)	5434(1)	1514(1)	5480(1)	51(1)
C(4)	8015(4)	1071(1)	5923(3)	56(1)
C(5)	7628(4)	371(1)	6370(2)	54(1)
C(6)	6435(4)	310(1)	7791(3)	58(1)
C(7)	3162(3)	1942(1)	7817(2)	38(1)
C(8)	3505(3)	2632(1)	7350(2)	37(1)
C(9)	1821(3)	2966(1)	6590(2)	51(1)
C(10)	2113(4)	3620(1)	6220(3)	60(1)
C(11)	4072(4)	3938(1)	6623(2)	55(1)
C(12)	5756(4)	3611(1)	7388(2)	54(1)
C(13)	5477(3)	2956(1)	7747(2)	46(1)
N(1)	1759(4)	1885(1)	8954(2)	64(1)

Tabla 2. Difracción de rayos X para 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25).  
 Longitudes de enlace (Å).

Atomos	Distancia	Atomos	Distancia
S(1)-C(2)	1.765(2)	S(1)-C(6)	1.813(2)
C(2)-C(7)	1.348(2)	C(2)-S(3)	1.757(2)
S(3)-C(4)	1.817(2)	C(4)-C(5)	1.510(3)
C(5)-C(6)	1.515(3)	C(7)-N(1)	1.366(2)
C(7)-C(8)	1.491(2)	C(8)-C(9)	1.383(3)
C(8)-C(13)	1.385(2)	C(9)-C(10)	1.391(3)
C(10)-C(11)	1.374(3)	C(11)-C(12)	1.376(3)
C(12)-C(13)	1.391(3)	S(3)-H(1B)	2.799(3)
N(1)-H(1A)	0.82(3)	N(1)-H(1B)	0.88(3)

Tabla 3. Difracción de rayos X para 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25).

Angulos de enlace (°).

Átomos	Ángulo	Átomos	Ángulo
C(2)-S(1)-C(6)	100.2(9)	C(7)-C(2)-S(3)	122.1(13)
C(7)-C(2)-S(1)	121.0(13)	S(3)-C(2)-S(1)	116.3(10)
C(2)-S(3)-C(4)	100.0(9)	C(5)-C(4)-S(3)	113.4(2)
C(4)-C(5)-C(6)	113.1(2)	C(5)-C(6)-S(1)	114.0(2)
C(2)-C(7)-N(1)	123.9(2)	C(2)-C(7)-C(8)	122.8(2)
N(1)-C(7)-C(8)	113.2(2)	C(9)-C(8)-C(13)	119.2(2)
C(9)-C(8)-C(7)	120.6(2)	C(13)-C(8)-C(7)	120.1(2)
C(8)-C(9)-C(10)	120.3(2)	C(11)-C(10)-C(9)	120.1(2)
C(10)-C(11)-C(12)	120.2(2)	C(11)-C(12)-C(13)	119.8(2)
C(8)-C(13)-C(12)	120.4(2)	H(1B)-N(1)-C(7)	119.0(2)
H(1A)-N(1)-H(1B)	119.0(3)	H(1A)-N(1)-C(7)	117.0(2)

Fórmula	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N(S) <sub>2</sub>
Peso molecular	223.34
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> /n
Dimensiones de la celda unitaria	a (Å) = 5.9539 (6) b (Å) = 20.448 (2) c (Å) = 9.1919 (7) β (°) = 92.102 (7)
Volumen	1118.3 (2) (Å <sup>3</sup> )
Z =	4
Densidad calculada	1.327 (g cm <sup>-3</sup> )
Coefficiente de absorción	0.436 (mm <sup>-1</sup> )
F (000)	472
Reflexiones colectadas	4323
Reflexiones independientes	3264 (R <sub>int</sub> = 1.69 %)
Reflexiones observadas	2523
Valor final de R	R <sub>1</sub> = 4.37 % wR <sub>2</sub> = 11.43 %

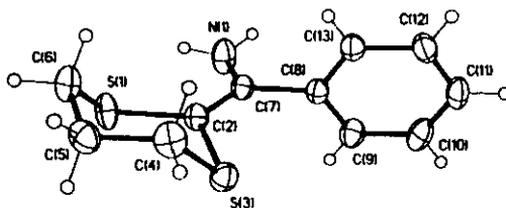


Figura 1. Estructura cristalina de 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25) determinada por difracción de rayos X.

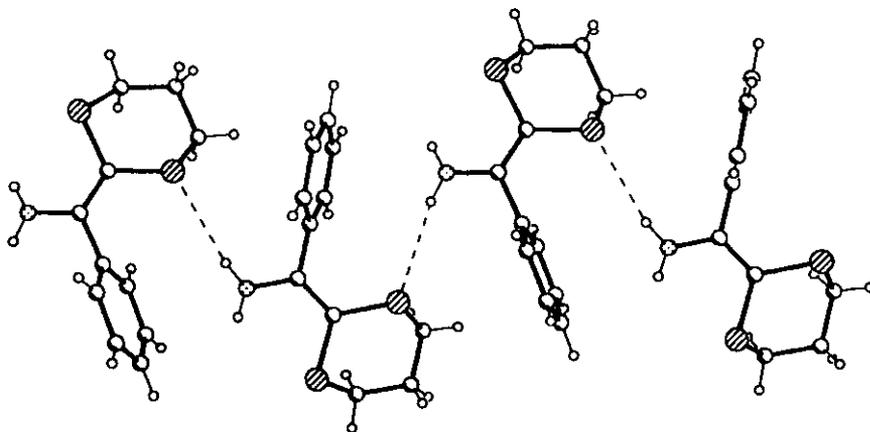


Figura 2. Celda unitaria de 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25)  
determinada por difracción de rayos X

#### 4.1.1.2 Estudio de difracción de Rayos X para el 2-benzoil-1,3-ditiano (26).

Los cristales adecuados para este estudio se obtuvieron empleando una solución de hexano:acetato de etilo (80:20) para su recristalización.

La estructura cristalina del compuesto comprende una celda unitaria monoclinica en un grupo espacial  $P 2_1/n$  con las siguientes dimensiones:  $a = 10.972(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.634(1) \text{ \AA}$ ,  $c = 13.714(1) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90.85(1)^\circ$ . El volumen de la celda unitaria es de  $1108.0(2) \text{ \AA}^3$  y se encuentran 4 moléculas en cada celda unitaria. En las Tablas 4, 5 y 6 se presenta la información sobre parámetros posicionales, distancias de enlace y ángulos de enlace; la Figura 3 muestra la estructura tridimensional del compuesto con los átomos numerados; la Figura 4 muestra el empaquetamiento de las moléculas del compuesto en la celda unitaria.

Se puede observar que el anillo del 1,3-ditiano adopta la conformación de silla. El ángulo diedro  $S_1-C_2-S_3-C_4$  es de  $52.6^\circ$  y el ángulo diedro  $C_2-S_3-C_4-C_5$  es de  $56.52^\circ$ .

El grupo benzoílo se ubica en la posición axial; el ángulo diedro  $C_6-S_1-C_2-C_7$  es de  $76.8^\circ$  minimizándose así el efecto estérico. El átomo de oxígeno se encuentra apuntando hacia el anillo del 1,3-ditiano, preferentemente hacia uno de los átomos de hidrógeno. En el segmento  $O_1-C_7-C_2-S_1$  el ángulo es de  $94.6^\circ$  mientras que en el segmento  $O_1-C_7-C_2-S_3$  el ángulo es de  $34.9^\circ$ . La distancia  $O(1)-H(6Ax)$  es de  $2.749 \text{ \AA}$  y la distancia  $O(1)-H(4Ax)$  es de  $2.562 \text{ \AA}$ . Esto abre la posibilidad de que una interacción electrostática tipo puente de hidrógeno participe en la estabilización de esta molécula, ya que una de estas distancias es menor que la suma de los radios de van der Waals para estos átomos. Desde luego que no hay que descartar que este efecto puede deberse al empaquetamiento cristalino.

Finalmente, el estudio de difracción de rayos X sugiere que el arreglo de la celda unitaria puede originarse en interacciones tipo puente de hidrógeno entre los átomos de azufre y los hidrógenos ecuatoriales de las posiciones 4,6.

Tanto los datos de RMN de  $^1H$  como el estudio de difracción de Rayos X confirman la participación del efecto anomérico en la estabilización de la molécula, ya que tanto en solución como en estado sólido, la preferencia conformacional del grupo benzoílo es la axial.

Tabla 4. Difracción de rayos X para 2-benzoil-1,3-ditiano (26).  
Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ). Coeficientes de desplazamiento isotrópico.

Atomo	X/a	Y/b	Z/c	U(eq)
S(1)	6659(1)	5358(1)	1093(1)	50(1)
C(2)	5207(2)	4239(3)	1288(1)	41(1)
S(3)	5052(1)	2057(1)	712(1)	54(1)
C(4)	6403(3)	874(3)	1135(2)	62(1)
C(5)	7571(2)	1832(3)	932(2)	66(1)
C(6)	7718(2)	3603(3)	1480(2)	62(1)
C(7)	4985(2)	4260(3)	2390(1)	46(1)
C(8)	4413(2)	5907(3)	2819(1)	42(1)
C(9)	4144(2)	5849(4)	3811(2)	60(1)
C(10)	3644(3)	7340(5)	4252(2)	83(1)
C(11)	3397(3)	8883(4)	3736(2)	80(1)
C(12)	3644(2)	8971(3)	2750(2)	64(1)
C(13)	4140(2)	7482(3)	2296(2)	51(1)
O(1)	5301(2)	2991(2)	2894(1)	73(1)

Tabla 5. Difracción de rayos X para 2-benzoil-1,3-ditiano (26).  
Longitudes de enlace (Å).

Atomos	Distancia	Atomos	Distancia
S(1)-C(2)	1.817(2)	S(1)-C(6)	1.812(2)
C(2)-S(3)	1.798(2)	C(2)-C(7)	1.535(2)
S(3)-C(4)	1.808(3)	C(4)-C(5)	1.493(4)
C(5)-C(6)	1.513(3)	C(7)-C(8)	1.490(3)
C(7)-O(1)	1.209(3)	C(8)-C(9)	1.398(3)
C(8)-C(13)	1.394(3)	C(9)-C(10)	1.372(4)
C(10)-C(11)	1.364(5)	C(11)-C(12)	1.384(4)
C(12)-C(13)	1.377(3)	O(1)···H(4A)	2.562
S(3)···H(4A)	2.946	O(1)···H(6A)	2.749

Tabla 6. Difracción de rayos X para 2-benzoil-1,3-ditiano (26).

Angulos de enlace (°).

Atomos	Angulo	Atomos	Angulo
C(2)-S(1)-C(6)	101.1(1)	S(1)-C(2)-C(7)	107.0(1)
S(1)-C(2)-S(3)	114.8(1)	C(4)-C(5)-C(6)	113.6(2)
S(3)-C(2)-C(7)	115.2(1)	C(2)-C(7)-C(8)	118.0(2)
C(2)-S(3)-C(4)	102.6(1)	S(3)-C(4)-C(5)	114.5(2)
S(1)-C(6)-C(5)	114.0(2)	C(8)-C(7)-O(1)	121.5(2)
C(2)-C(7)-O(1)	120.4(2)	C(7)-C(8)-C(13)	124.3(2)
C(7)-C(8)-C(9)	117.1(2)	C(8)-C(9)-C(10)	119.8(2)
C(9)-C(8)-C(13)	118.6(2)	C(10)-C(11)-C(12)	120.4(3)
C(9)-C(10)-C(11)	121.0(2)	C(8)-C(13)-C(12)	120.9(2)
C(11)-C(12)-C(13)	119.2(2)		

Fórmula	$C_{11}H_{12}O_2S_2$
Peso molecular	224.34
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$
Dimensiones de la celda unitaria	$a$ (Å) = 10.972 (1) $b$ (Å) = 7.634 (1) $c$ (Å) = 13.714 (1) $\beta$ (°) = 90.85 (1)
Volumen	1108.0 (2) (Å <sup>3</sup> )
Z =	4
Densidad calculada	1.345 (g cm <sup>-3</sup> )
Coefficiente de absorción	0.44 (mm <sup>-1</sup> )
F (000)	472
Reflexiones colectadas	3549
Reflexiones independientes	2679 ( $R_{int}$ = 2.06 %)
Reflexiones observadas	2083
Valor final de R	$R_1$ = 3.90 % $wR_2$ = 5.76 %

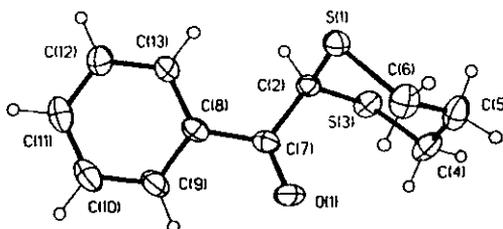


Figura 3. Estructura cristalina de 2-benzoil-1,3-ditiano (26) determinada por difracción de rayos X.

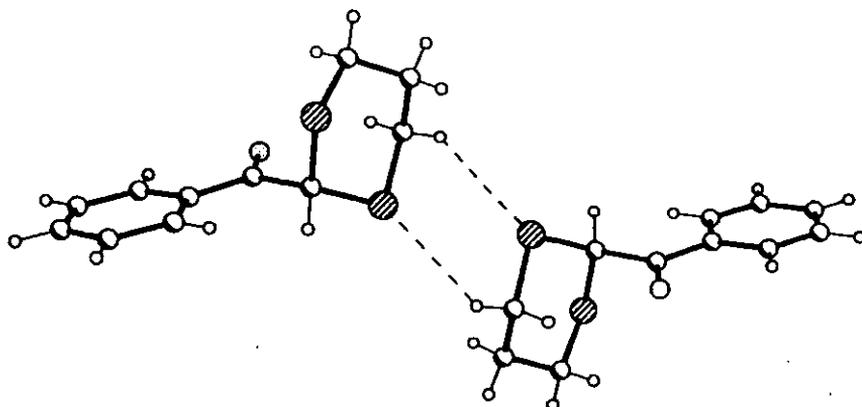


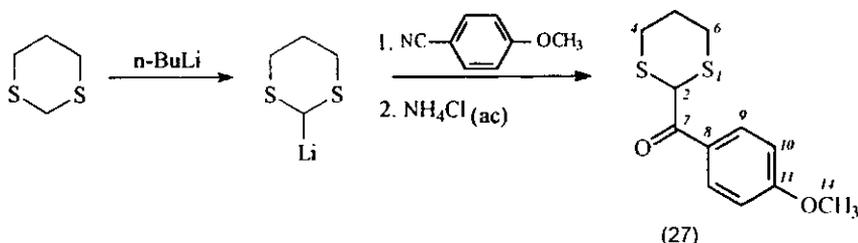
Figura 4. Celda unitaria de 2-benzoil-1,3-ditiano (26) determinada por difracción de rayos X.

#### 4.1.2 Reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano al *p*-metoxibenzonitrilo.

Con la finalidad de evaluar el efecto que pudiera tener sobre la reacción en estudio un sustituyente en el anillo aromático así como su influencia sobre el efecto anomérico, se utilizaron algunos nitrilos aromáticos disponibles.

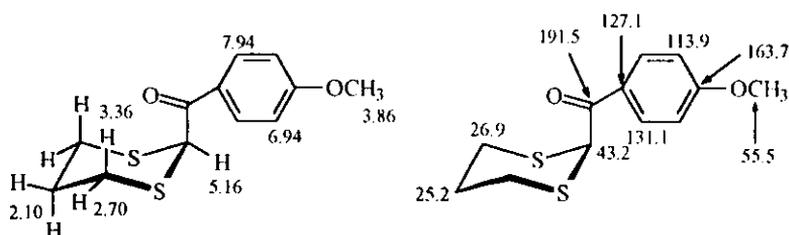
De acuerdo con el procedimiento general, cuando se utilizó *p*-metoxibenzonitrilo, el producto que se aisló fue un sólido amarillo (Esquema 24) en cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  las señales de los hidrógenos aromáticos aparecen a 7.94 ppm y 6.94 ppm; presenta una señal a 5.16 ppm que integra para un hidrógeno y que es asignable al protón de C-2. La señal simple debido a los hidrógenos del sustituyente  $\text{OCH}_3$  se encuentra a 3.86 ppm. El grupo de señales para los  $\text{H}_{4,6 \text{ ax}}$  se encuentra en 3.36 ppm, mientras que para los  $\text{H}_{4,6 \text{ ec}}$  sus señales se localizan a 2.70 ppm. Esta diferencia en desplazamiento químico

para estas señales (0.66 ppm) permite suponer que, al igual que en el 2-benzoil-1,3-ditiano, el efecto anomérico también está participando en la estabilización de la molécula. Finalmente se distingue un conjunto de señales en 2.10 ppm que integran para 2H y que corresponden a los hidrogenos de C-5.



Esquema 24. Producto aislado de la reacción entre 2-litio-1,3-ditiano y *p*-metoxibenzoitrilo.

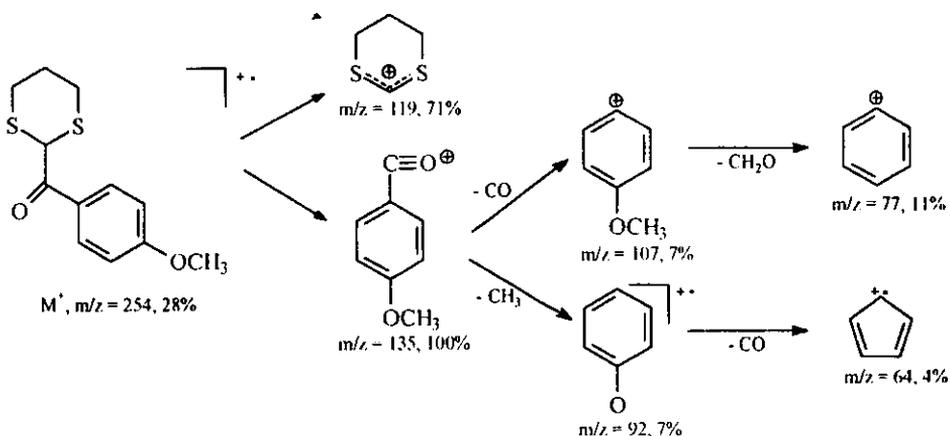
El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  presenta nueve señales. La señal que aparece a 43.2 ppm pertenece a C-2; la señal a 191.5 ppm corresponde a carbono de grupo carbonilo. Las asignaciones de las señales restantes de RMN de  $^{13}\text{C}$  así como las de RMN de  $^1\text{H}$  se presentan en el Esquema 25.



Esquema 25. Asignaciones de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para *p*-metoxi-2-benzoil-1,3-ditiano (27) en ppm relativas a tetrametilsilano.

El espectro de IR muestra la banda del carbonilo en  $1658\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de masas el ión molecular tiene una  $m/z$  254 y, al igual que en el 2-

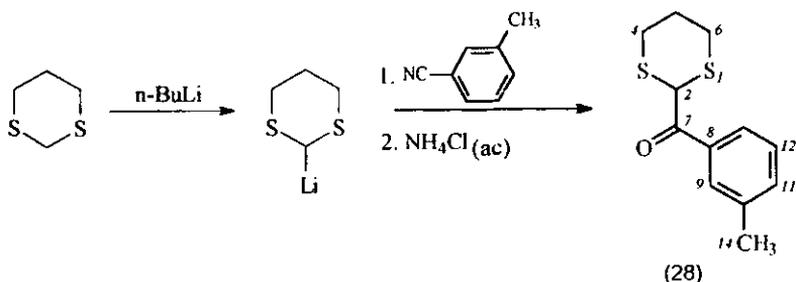
benzoil-1,3-ditiano, se observa como pico base el fragmento que proviene de la ruptura del enlace C<sub>2</sub>-sustituyente. El resto de los fragmentos importantes corresponden a la fragmentación del sustituyente como se indica en el Esquema 26.



Esquema 26. Fragmentos principales del *p*-metoxi-2-benzoil-1,3-ditiano (27).

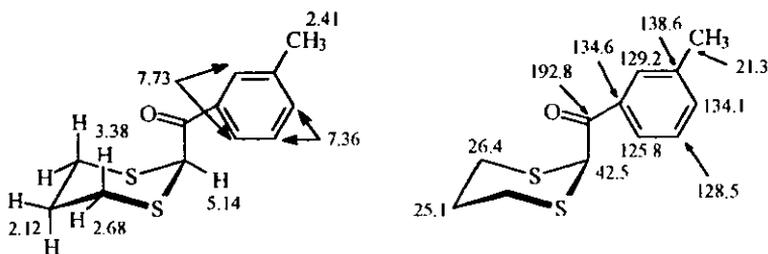
#### 4.1.3 Reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano al *m*-metil-benzonitrilo.

Esta reacción se realizó de acuerdo con el procedimiento general (Esquema 27) y al igual que en el caso anterior, no fue posible aislar la enamina correspondiente, debido a que la reacción de hidrólisis procede con rapidez, por lo que se aisló un sólido blanco en cuyo espectro de RMN <sup>1</sup>H se observa una señal simple a 5.14 ppm que integra para 1H asignable al protón de C-2; las señales múltiples a 3.38 ppm y a 2.68 ppm corresponden a los protones H<sub>4,6ax</sub> y los H<sub>4,6ec</sub>, respectivamente. Al igual que en el compuesto anterior, también se puede suponer la presencia del efecto anomérico en este compuesto.



Esquema 27. Producto aislado de la reacción entre 2-litio-1,3-ditiano y *m*-metilbenzoylcloruro.

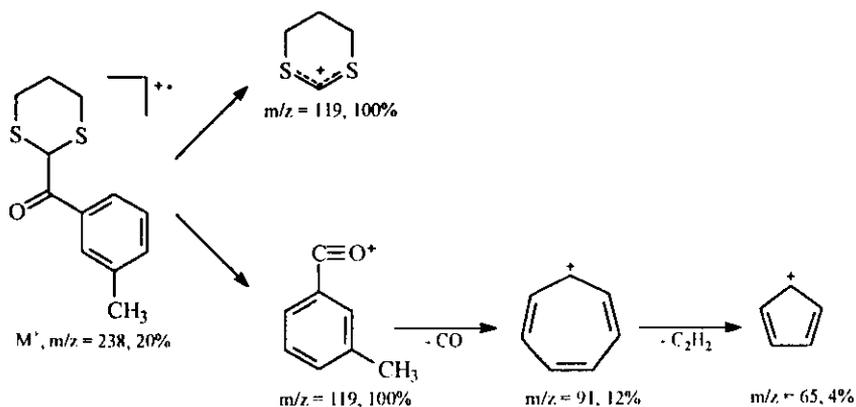
En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se observan 11 señales de las cuales 6 corresponden a la parte aromática de la molécula; la señal del carbono del carbonilo aparece a 192.8 ppm mientras que la señal de C-2 se encuentra a 42.5 ppm. Las asignaciones de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se muestran en el Esquema 28.



Esquema 28. Asignaciones de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para *m*-metil-2-benzoyl-1,3-ditiano (28) en ppm relativas a tetrametilsilano.

El espectro de IR muestra la banda del carbonilo en  $1670\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de masas, al igual que en el 2-benzoyl-1,3-ditiano (26) y en el *p*-metoxi-2-benzoyl-1,3-ditiano (27), el pico base proviene de la escisión  $\text{C}_2$ -sustituyente que origina dos fragmentos que tienen la misma relación  $m/z$ . Los demás

fragmentos importantes provienen de la fragmentación del anillo aromático como se ilustra en el Esquema 29.

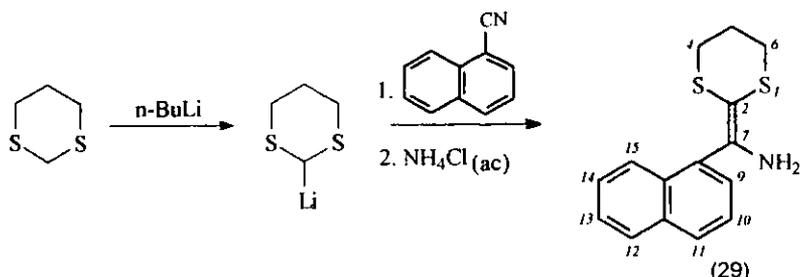


Esquema 29. Fragmentos principales del *m*-metil-2-benzoil-1,3-ditiano (28).

#### 4.1.4 Reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano a 1-naftonitrilo.

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general. El compuesto que se obtuvo fue un sólido amarillo en cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se aprecia una señal ancha en 4.42 ppm que integra para 2H y que se intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ; las señales de los protones del naftaleno aparecen en el intervalo de 8.04-7.38 ppm; por último se observan tres conjuntos de señales múltiples en el intervalo de 2.97-2.14 ppm que integran cada una para 2H. En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , no se observa señal para carbono de carbonilo, pero aparecen dos señales a 92.0 ppm y 147.9 ppm que corresponden a carbonos no protonados. El espectro de IR no presenta banda en la zona de grupo carbonilo y exhibe dos bandas a  $3432\text{ cm}^{-1}$  y  $3324\text{ cm}^{-1}$  y una banda de intensidad media a  $1599\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de masas presenta un ión molecular a  $m/z = 273$ . Todo

esto apunta a que la estructura del compuesto obtenido nuevamente es la correspondiente a una enamina etilenditiocetálica (Esquema (30)).



Esquema 30. Producto de la adición de 2-litio-1,3-ditiano a 1-naftonitrilo.

Las asignaciones de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se corroboraron mediante experimentos de RMN en dos dimensiones (COSY, NOESY, HMQC, y HMBC).

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , la señal que aparece a 2.16 ppm se le asigna a los protones de C-5. En el espectro de HMQC se observa que las señales que aparecen a 2.56 y 2.92 ppm corresponden a carbonos diferentes por lo que deben tratarse de los protones en C-4 y en C-6. En la zona de protones aromáticos, la señal que aparece a campo más bajo (8.02, dd, 1H) se asigna a  $\text{H}_{15}$  por encontrarse en posición alfa a la fusión de anillos y por su vecindad con el sustituyente del ditiano. La señal múltiple que aparece a 7.85 ppm y que integra para 2H se asigna a los protones  $\text{H}_{12}$ , por encontrarse en posición alfa a la fusión de anillos y a  $\text{H}_{13}$ , por la multiplicidad que se alcanza a apreciar. La señal que está en 7.52 ppm (dd, 1H) se asigna a  $\text{H}_{11}$ . La señal múltiple que está en 7.48 ppm que integra para 2H se asigna a los protones  $\text{H}_{10}$  y  $\text{H}_{14}$  por la multiplicidad que se observa. Finalmente, la señal que aparece a 7.40 ppm (dd, 1H) se asigna a  $\text{H}_9$ .

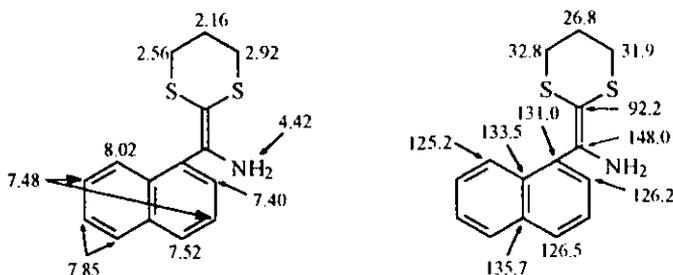
En el espectro COSY se observa que los protones en C-5 correlacionan con los protones en C-4 y C-6 (que aún no han sido diferenciados). Para los hidrógenos del naftaleno, se observa que  $\text{H}_{15}$  correlaciona con la señal múltiple donde se encuentra  $\text{H}_{14}$ ; la cual a su vez presenta una correlación con la señal

que comprende a los protones H<sub>12</sub> y H<sub>13</sub>. Aunque no se alcanzan a apreciar las correlaciones de H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub> y H<sub>11</sub>, se mantienen las asignaciones por razones de multiplicidad esperada y observada y por desplazamiento químico.

En el espectro NOESY se observa una interacción entre H<sub>15</sub> y la señal que se encuentra en 2.56 ppm (H<sub>4</sub>).

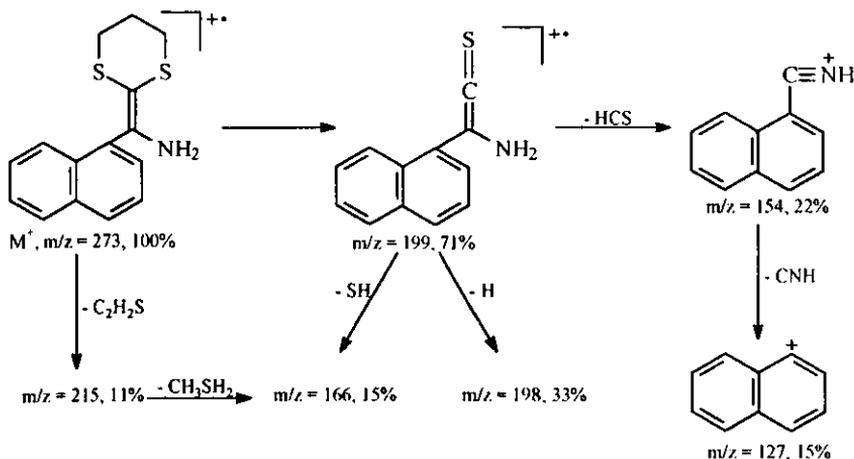
El espectro de RMN de <sup>13</sup>C presenta 15 señales de las cuales 3 corresponden a metilenos, 7 a metinos y 5 a carbonos no protonados como lo indica el experimento DEPT. En el espectro de HMQC, se analizó la correlación entre los hidrógenos y los carbonos para hacer la asignación de estos últimos. Los H<sub>5</sub> (2.16 ppm) presentan correlación con la señal de carbono que está en 26.8 ppm; los hidrógenos en 2.56 ppm (H<sub>4</sub>) exhiben correlación con el carbono en 32.8 ppm; los hidrógenos en 2.92 ppm (H<sub>6</sub>) correlacionan con el carbono en 31.9 ppm. Para los hidrógenos del naftaleno, el hidrógeno en 7.40 ppm (H<sub>9</sub>) correlaciona con la señal en 126.2 ppm; la señal múltiple para H<sub>14</sub> y H<sub>10</sub> (7.48 ppm) correlaciona con los carbonos en 125.3 y 126.0 ppm; el hidrógeno de 7.52 ppm (H<sub>11</sub>) correlaciona con el carbono en 126.5 ppm; la señal múltiple de H<sub>12</sub> y H<sub>13</sub> (7.85 ppm) correlaciona con los carbonos en 128.4 y 128.7 ppm; por último, el hidrógeno en 8.02 ppm (H<sub>15</sub>) correlaciona con el carbono en 125.2 ppm;

Para llevar a cabo las asignaciones de los carbonos no protonados, se recurrió al análisis del espectro HMBC. El carbono en 92.2 ppm (C-2) correlaciona con los H<sub>4</sub> y H<sub>6</sub>; el carbono en 131.0 ppm correlaciona con el hidrógeno de 7.40 ppm (H<sub>9</sub>) y con el multiplete donde se encuentra H<sub>10</sub> (7.48 ppm); el carbono en 133.5 ppm correlaciona con el hidrógeno en 8.02 ppm (H<sub>15</sub>); el carbono en 135.7 ppm correlaciona con el hidrógeno en 7.52 ppm (H<sub>11</sub>); el carbono en 148.0 ppm correlaciona con el hidrógeno de 7.40 ppm (H<sub>9</sub>). Estas asignaciones de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se muestran en el Esquema 31.



Esquema 31. Asignaciones de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 2-aminonaftilidén-1,3-ditiano (29) en ppm relativas a tetrametilsilano.

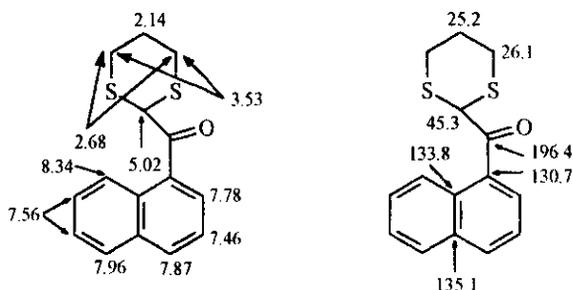
Al igual que para el 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25), en el espectro de masas del 2-aminonaftilidén-1,3-ditiano (29), el pico base corresponde al ión molecular y el resto de los fragmentos importantes restantes parecen provenir de la fragmentación del anillo heterocíclico, como se muestra en el Esquema 32.



Esquema 32. Fragmentos principales del 2-aminonaftilidén-1,3-ditiano (29).

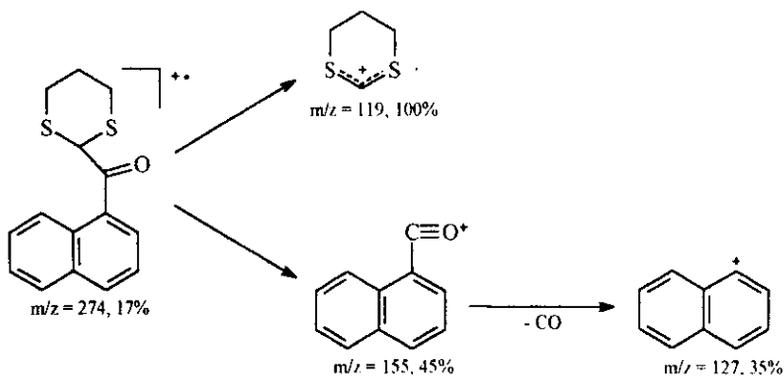
Al tratar a este compuesto con HCl, se obtuvo su correspondiente producto de hidrólisis (30), al igual que en el caso del 2-aminobenzilidén-1,3-

ditiano (25). En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del 2-naftoil-1,3-ditiano (30) la diferencia en los desplazamientos químicos entre los protones  $\text{H}_{4,6\text{ ax}}$  y  $\text{H}_{4,6\text{ ec}}$  resultó ser de 0.85 ppm. Las asignaciones de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se muestran en el Esquema 33.



Esquema 33. Asignaciones de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 2-naftoil-1,3-ditiano (30) en ppm relativas a tetrametilsilano.

En el espectro de IR, la banda del grupo carbonilo está a  $1676\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de masas muestra, como pico base, el fragmento que proviene de la ruptura del enlace  $\text{C}_2$ -sustituyente, y los fragmentos importantes corresponden a la fragmentación del sustituyente como se muestra en el Esquema 34.



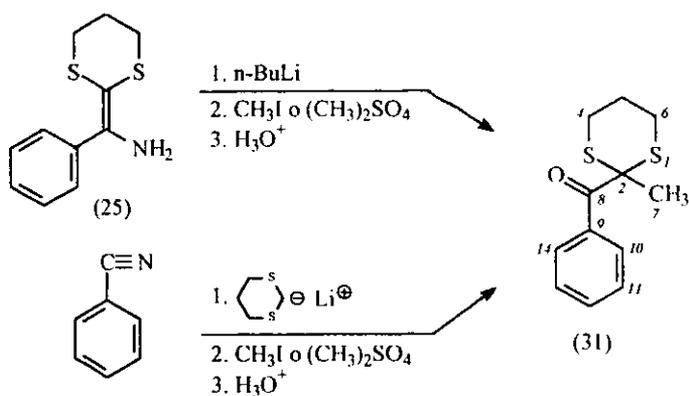
Esquema 34. Fragmentos principales del 2-naftoil-1,3-ditiano (30).

## **4.2 Reacción de alquilación.**

Continuando con el estudio del mecanismo de reacción se llevó a cabo la reacción de alquilación, empleando diferentes electrófilos, del producto obtenido por la adición inicial del carbanión de litio al nitrilo aromático, con la finalidad de establecer en qué átomo se lleva a cabo ésta. La reacción se realizó utilizando como sustrato las enaminas etilenditiocetálicas (25) y (29), así como también la adición del 2-litio-1,3-ditiano al nitrilo aromático seguida de alquilación en una sola operación. El disolvente que se utilizó fue tetrahidrofurano y la reacción se terminó con una solución de HCl 3M.

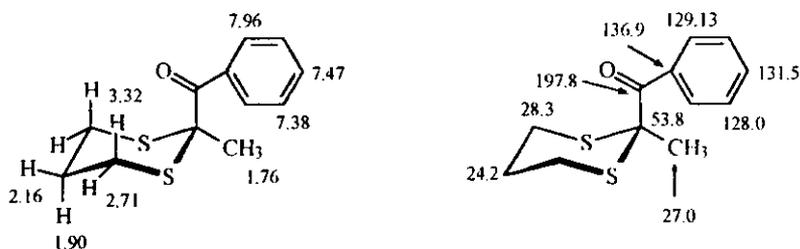
### **4.2.1 Reacción de alquilación con yoduro de metilo y sulfato de dimetilo.**

Cuando se llevó a cabo la reacción de alquilación tanto con yoduro de metilo como con sulfato de dimetilo utilizando como sustrato el 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25) o partiendo de la reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano a benzonitrilo y posterior alquilación, el producto que se obtuvo fue el correspondiente a la C-alquilación, como se muestra en el Esquema 35, sin observarse producto proveniente de la N-alquilación o de la alquilación en el átomo de azufre, como fue observado por Fuji en el oxatiano. Este hecho hace interesante el estudio del oxatiano, y hace evidente que el segmento O-C-S no es estable y tiende a sufrir reacciones de ruptura.



Esquema 35. Alquilación con  $\text{CH}_3\text{I}$  y  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ .

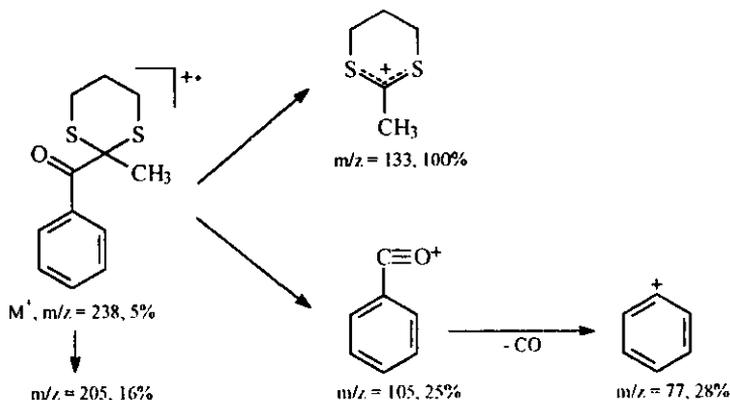
El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de este compuesto alquilado en el carbono anomérico presenta una diferencia de 0.62 ppm entre los protones  $\text{H}_{4,6\text{ ax}}$  y  $\text{H}_{4,6\text{ ec}}$  indicativo de que el grupo carbonilo se encuentra nuevamente adoptando la conformación axial. Las asignaciones tanto de RMN de  $^1\text{H}$  como de  $^{13}\text{C}$  se muestran en el Esquema 36.



Esquema 36. Asignaciones de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 2-metil-2-benzoil-1,3-ditiano (31) en ppm relativas a tetrametilsilano.

En el espectro de IR se observa la banda del grupo carbonilo a  $1674\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de masas el pico base proviene de la ruptura del enlace

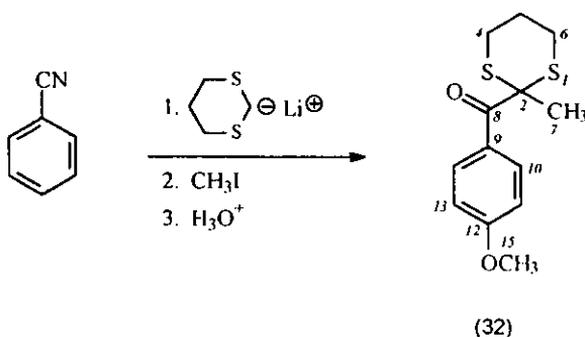
C<sub>2</sub>- benzoílo. En el Esquema 37 se presentan los fragmentos principales para este compuesto.



Esquema 37. Fragmentos principales del 2-metil-2-benzoílo-1,3-ditiano (31).

Es importante resaltar que después de la hidrólisis no fue posible encontrar 2-benzoílo-1,3-ditiano, que provendría de la alquilación del átomo de nitrógeno (*N*-alquilación) que podría originarse en forma más importante al alquilarse con sulfato de dimetilo.

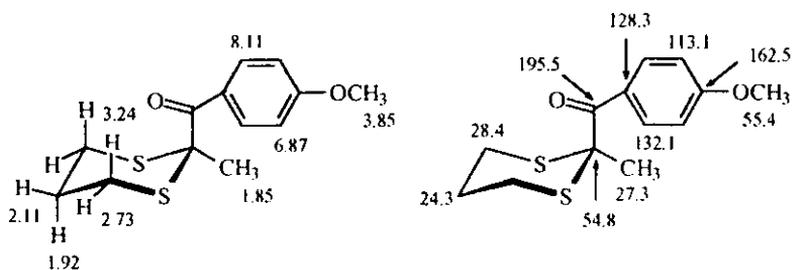
La reacción de alquilación con yoduro de metilo también se realizó en un sólo paso a partir del *p*-metoxibenzoitrilo (Esquema 38).



Esquema 38. Alquilación de *p*-metoxibenzoitrilo con CH<sub>3</sub>I.

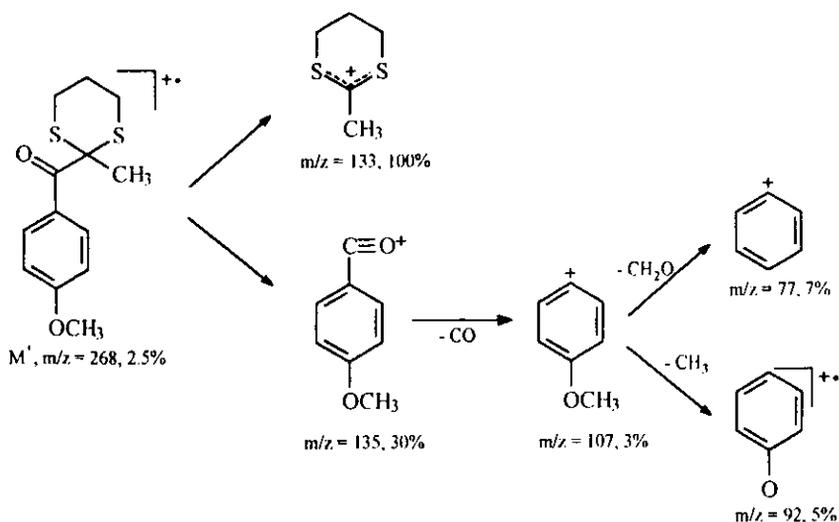
El compuesto que se aisló fue un sólido blanco en cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  el protón anomérico no aparece, y en 1.85 ppm se observa una señal simple que integra para 3 hidrógenos, asignable al grupo metilo. Esto indica que el producto obtenido corresponde a la C-alkilación, al igual que en el caso anterior, por lo que para este compuesto también existe una enamina como las descritas anteriormente que permite la alquilación en C-2.

La diferencia en el desplazamiento de las señales entre los protones  $\text{H}_{4,6\text{ax}}$  y  $\text{H}_{4,6\text{ec}}$ , la cual es aproximadamente de 0.5 ppm, sugiere nuevamente que el conformero con el grupo carbonilo en posición axial domina el equilibrio conformacional, siendo el rotámero que apunta hacia el anillo del 1,3-ditiano el responsable de la desprotección de los hidrógenos axiales, por lo que éstos se desplazan a campo bajo como se demuestra en el estudio de difracción de rayos X. Las asignaciones tanto de RMN de  $^1\text{H}$  como de  $^{13}\text{C}$  se muestran en el Esquema 39.



Esquema 39 Asignaciones de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 2-metil-2-*p*-metoxibenzoil-1,3-ditiano (32) en ppm relativas a tetrametilsilano.

En el espectro de IR se puede apreciar la banda del grupo carbonilo en  $1663\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de masas, el ión molecular presenta una relación  $m/z$  268 y el pico base proviene de la ruptura del enlace C-*p*-metoxibenzoilo. El resto de los fragmentos importantes provienen de la fragmentación del sustituyente aromático como se muestra en el Esquema 40.



Esquema 40. Fragmentos principales del 2-metil-2-*p*-metoxibenzoil-1,3-ditiano (32).

#### 4.2.1.1 Estudio de difracción de Rayos X para el 2-metil-2-benzoil-1,3-ditiano (31).

Los cristales apropiados para este estudio se obtuvieron a partir de la recristalización del compuesto en metanol.

Este compuesto cristalizó en un sistema monoclinico, en un grupo espacial  $P 2_1/n$  con las siguientes dimensiones:  $a = 6.067(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 26.884(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 7.735(1) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 106.58(1)^\circ$ . El volumen de la celda unitaria es de  $1209.3(2) \text{ \AA}^3$  y hay 4 moléculas en cada celda. En las Tablas 7, 8, y 9, se presenta la información sobre parámetros posicionales, distancias de enlace y ángulos de enlace respectivamente; la Figura 5 muestra la estructura tridimensional del compuesto con los átomos numerados; la Figura 6 muestra el empaquetamiento de las moléculas del compuesto en la celda unitaria.

Tabla 7. Difracción de rayos X para 2-metil-2-benzoil-1,3-ditiano (31).  
 Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ). Coeficientes de desplazamiento isotrópico.

Atomo	X/a	Y/b	Z/c	U(eq)
S(1)	3760(1)	912(1)	4046(1)	45(1)
C(2)	6795(3)	830(1)	4203(2)	34(1)
S(3)	7205(1)	451(1)	2373(1)	48(1)
C(4)	5379(4)	735(1)	335(3)	56(1)
C(5)	2918(4)	814(1)	326(3)	63(1)
C(6)	2655(4)	1165(1)	1802(3)	56(1)
C(7)	7916(4)	531(1)	5919(3)	53(1)
C(8)	7805(3)	1355(1)	4235(2)	34(1)
C(9)	8542(3)	1650(1)	5957(2)	36(1)
C(10)	7331(4)	1673(1)	7245(2)	44(1)
C(11)	8126(4)	1974(1)	8753(3)	56(1)
C(12)	10104(5)	2247(1)	8993(3)	67(1)
C(13)	11308(5)	2229(1)	7729(3)	65(1)
C(14)	10518(4)	1936(1)	6204(3)	48(1)
O(1)	8041(3)	1539(1)	2871(2)	48(1)

Tabla 8. Difracción de rayos X para 2-metil-2-benzoil-1,3-ditiano (31).  
 Longitudes de enlace (Å).

Atomos	Distancia	Atomos	Distancia
S(1)-C(2)	1.823(2)	S(1)-C(6)	1.806(2)
C(2)-S(3)	1.818(2)	C(2)-C(7)	1.534(2)
C(2)-C(8)	1.537(2)	S(3)-C(4)	1.816(2)
C(4)-C(5)	1.506(4)	C(5)-C(6)	1.524(4)
C(8)-C(9)	1.504(2)	C(8)-O(1)	1.211(2)
C(9)-C(10)	1.398(3)	C(9)-C(14)	1.392(3)
C(10)-C(11)	1.388(3)	C(11)-C(12)	1.375(4)
C(12)-C(13)	1.378(4)	C(13)-C(14)	1.384(3)
O(1)···H(4A)	2.476	O(1)···H(6A)	2.680
O(1)···H(6B)	2.448		

Tabla 9. Difracción de Rayos X para 2-metil-2-benzoil-1,3-ditiano (31).

Ángulos de enlace (°).

Átomos	Ángulo	Átomos	Ángulo
C(2)-S(1)-C(6)	101.6(1)	S(1)-C(2)-S(3)	112.0(1)
S(1)-C(2)-C(7)	108.1(1)	S(3)-C(2)-C(7)	104.8(1)
S(1)-C(2)-C(8)	106.3(1)	S(3)-C(2)-C(8)	112.6(1)
C(7)-C(2)-C(8)	113.0(1)	C(2)-S(3)-C(4)	104.8(1)
S(3)-C(4)-C(5)	114.9(2)	C(4)-C(5)-C(6)	113.6(2)
S(1)-C(6)-C(5)	113.4(2)	C(2)-C(8)-C(9)	121.0(1)
C(2)-C(8)-O(1)	120.5(1)	C(9)-C(8)-O(1)	118.5(2)
C(8)-C(9)-C(10)	124.8(2)	C(8)-C(9)-C(14)	116.1(2)
C(10)-C(9)-C(14)	119.0(2)	C(9)-C(10)-C(11)	119.9(2)
C(10)-C(11)-C(12)	120.4(2)	C(11)-C(12)-C(13)	120.2(2)
C(12)-C(13)-C(14)	120.1(2)	C(9)-C(14)-C(13)	120.4(2)

Fórmula	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> S <sub>2</sub>
Peso molecular	238.35
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> <i>n</i>
Dimensiones de la celda unitaria	<i>a</i> (Å) = 6.067 (1) <i>b</i> (Å) = 26.884 (2) <i>c</i> (Å) = 7.735 (1) $\beta$ (°) = 106.58 (1)
Volumen	1209.3 (2) (Å <sup>3</sup> )
Z	4
Densidad calculada	1.309 (g cm <sup>-3</sup> )
Coefficiente de absorción	0.41 (mm <sup>-1</sup> )
F (000)	504
Reflexiones colectadas	3847
Reflexiones independientes	2906 ( <i>R</i> <sub>int</sub> = 2.50 %)
Reflexiones observadas	2314
Valor final de R	<i>R</i> <sub>1</sub> = 3.76 % <i>wR</i> <sub>2</sub> = 5.89 %

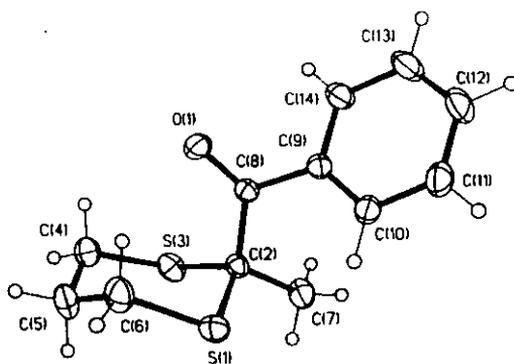


Figura 5. Estructura cristalina de 2-metil-2-benzoil-1,3-ditiano (31) determinada por difracción de rayos X.

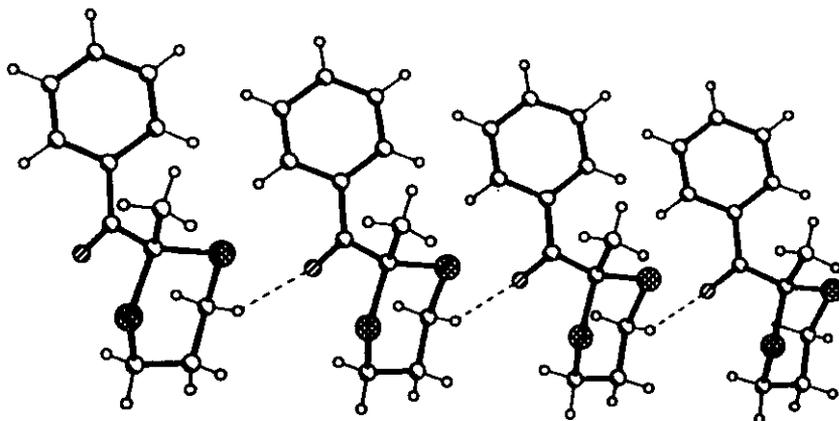


Figura 6. Celda unitaria de 2-metil-2-benzoil-1,3-ditiano (31) determinada por difracción de rayos X.

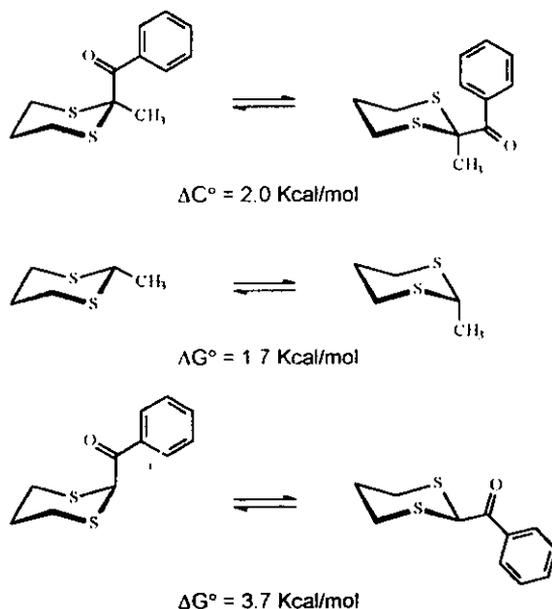
Las distancias de enlace y los ángulos de valencia son similares a los reportados recientemente por Stahl et al.<sup>21</sup> para este compuesto obtenido por la reacción entre la *N*-metoxi-*N*-metilbenzamida y el 2-litio-2-metil-1,3-ditiano. Confirmando la información obtenida de RMN de <sup>1</sup>H, el grupo benzoilo se encuentra orientado en posición axial, apuntando hacia el anillo del 1,3-ditiano de manera preferente hacia uno de los átomos de hidrógeno mientras que el grupo alquilo adopta la posición ecuatorial con lo cual nuevamente hay presencia del efecto anomérico y un efecto sinérgico ocasionado por la preferencia del grupo metilo por la posición ecuatorial.

El ángulo diedro C<sub>6</sub>-S<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> es de 68° minimizándose así el efecto estérico.

El anillo del 1,3-ditiano adopta una conformación de silla. El ángulo diedro S<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-S<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> es de 51° y el ángulo diedro C<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>5</sub> es de 52°. En el segmento O<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-C<sub>2</sub>-S<sub>1</sub> el ángulo es de 98°, mientras que en el segmento O<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-C<sub>2</sub>-S<sub>3</sub> el ángulo es de 25°. La distancia O(1)-H(6Ax) es de 2.680 Å y la distancia O(1)-H(4Ax) es de 2.476 Å.

Para el equilibrio conformacional entre el 2-benzoil-1,3-ditiano axial y el ecuatorial la diferencia en la energía libre conformacional es de 2.0 kcal/mol.<sup>20</sup> Esta preferencia que exhibe el grupo benzoilo por la posición axial en el 1,3-ditiano contrasta con la predominancia del grupo metilo en posición ecuatorial cuya diferencia de energía libre conformacional es de 1.7 kcal/mol.<sup>22</sup> Si se considera la aditividad de los valores de  $\Delta G^\circ$ , se esperaría una diferencia en energía libre conformacional de 3.7 kcal/mol (Esquema 41).

A  $-90^\circ\text{C}$  no se observa coalescencia de las señales en la RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  lo que se explica con la existencia de una barrera grande de topomerización, ya que la preferencia del grupo benzoilo por la posición axial es grande, como se determinó sumando la preferencia conformacional independiente de los sustituyentes.



Esquema 41. Preferencia conformacional del 2-metil-2-benzoil-1,3-ditiano (31).

#### 4.2.1.2 Estudio de difracción de Rayos X para el 2-metil-2-*p*-metoxibenzoil-1,3-ditiano (32).

Este compuesto cristaliza en un arreglo triclinico en un grupo espacial  $P\bar{1}$  con las siguientes dimensiones:  $a = 6.180(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.650(1) \text{ \AA}$ ,  $c = 15.186(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 98.66(1)^\circ$ ,  $\beta = 95.25(1)^\circ$ ,  $\gamma = 107.16(1)^\circ$ . El volumen de la celda unitaria es de  $671.15(17) \text{ \AA}^3$  y hay 2 moléculas en cada celda. En las Tablas 10, 11, y 12, se presenta la información sobre parámetros posicionales, distancias de enlace y ángulos de enlace. La Figura 7 muestra la estructura tridimensional del compuesto con los átomos numerados; la Figura 8 muestra el empaquetamiento de las moléculas del compuesto en la celda unitaria.

En este estudio se puede observar al anillo del 1,3-ditiano adoptando la conformación de silla. El ángulo diedro  $S_1-C_2-S_3-C_4$  es de  $55^\circ$  y el  $C_2-S_1-C_6-C_5$  es de  $52^\circ$ . Confirmando la información obtenida por RMN de  $^1\text{H}$  el grupo carbonilo adopta la conformación axial apuntando hacia el anillo del 1,3-ditiano preferentemente hacia uno de los átomos de hidrógeno lo que podría resultar indicativo de alguna interacción electrónica (puente de hidrógeno), mientras que el metilo en C-2 adopta la posición ecuatorial. El ángulo diedro  $C_{6,4}-S_1-C_2-C_8$  es de  $68^\circ$  con lo cual se minimiza el efecto estérico en la molécula. En el segmento  $O_1-C_8-C_2-S_1$  el ángulo es de  $25^\circ$  mientras que en el segmento  $O_1-C_8-C_2-S_3$  el ángulo es de  $98^\circ$ . La distancia  $O(1)-H(6Ax)$  es de  $2.475 \text{ \AA}$  y entre  $O(1)-H(4Ax)$  es de  $2.701 \text{ \AA}$

Tabla 10. Difracción de Rayos X para 2-metil-2-p-metoxibenzoil-1,3-ditiano (32).

Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ). Coeficientes de desplazamiento isotrópico.

Atomo	X/a	Y/b	Z/c	U(eq)
S(1)	4475(1)	4779(1)	6653(1)	45(1)
C(2)	7384(1)	4827(3)	6498(2)	35(1)
S(3)	7453(1)	2684(1)	5815(1)	53(1)
C(4)	5799(6)	847(4)	6333(2)	60(1)
C(5)	3432(6)	938(4)	6477(2)	66(1)
C(6)	3474(5)	2688(4)	7105(2)	59(1)
C(7)	8320(5)	6349(4)	5957(2)	57(1)
C(8)	8750(4)	5221(3)	7443(2)	36(1)
C(9)	9791(4)	7169(3)	7953(2)	34(1)
C(10)	8658(4)	8493(3)	8076(2)	39(1)
C(11)	9694(5)	10222(3)	8625(2)	42(1)
C(12)	11924(5)	10673(3)	9037(2)	40(1)
C(13)	13118(5)	9382(4)	8902(2)	45(1)
C(14)	12041(4)	7657(3)	8377(2)	41(1)
C(15)	11914(6)	13617(4)	9827(2)	60(1)
O(1)	9055(4)	3958(3)	7778(1)	58(1)
O(2)	13133(3)	12330(3)	9581(1)	57(1)

Tabla 11. Difracción de Rayos X para 2-metil-2-p-metoxibenzoil-1,3-ditiano (32).

Longitudes de enlace (Å).

Atomos	Distancia	Atomos	Distancia
S(1)-C(2)	1.825(3)	S(1)-C(6)	1.799(3)
C(2)-S(3)	1.817(3)	C(2)-C(7)	1.532(4)
C(2)-C(8)	1.536(3)	S(3)-C(4)	1.809(3)
C(4)-C(5)	1.519(5)	C(5)-C(6)	1.515(4)
C(8)-C(9)	1.494(3)	C(8)-O(1)	1.211(4)
C(9)-C(10)	1.391(4)	C(9)-C(14)	1.395(3)
C(10)-C(11)	1.387(3)	C(11)-C(12)	1.381(4)
C(12)-C(13)	1.399(4)	C(12)-O(2)	1.364(3)
C(13)-C(14)	1.374(3)	C(15)-O(2)	1.433(4)
O(1)···H(4A)	2.705	O(1)···H(6A)	2.475
O(1)···H(6A)	2.481		

Tabla 12. Difracción de Rayos X para 2-metil-2-*p*-metoxibenzoil-1,3-ditiano (32).

Angulos de enlace (°).			
Atomos	Angulo	Atomos	Angulo
C(2)-S(1)-C(6)	101.7(1)	S(1)-C(2)-C(7)	107.6(2)
S(1)-C(2)-S(3)	112.1(1)	S(1)-C(2)-C(8)	106.8(2)
S(3)-C(2)-C(7)	105.2(2)	C(7)-C(2)-C(8)	112.7(2)
S(3)-C(2)-C(8)	112.5(2)	C(4)-C(5)-C(6)	113.4(2)
C(2)-S(3)-C(4)	104.8(1)	C(2)-C(8)-O(1)	120.5(2)
S(3)-C(4)-C(5)	114.7(2)	C(2)-C(8)-C(9)	120.8(2)
S(1)-C(6)-C(5)	113.8(2)	C(9)-C(8)-O(1)	118.7(2)
C(10)-C(9)-C(14)	117.8(2)	C(8)-C(9)-C(10)	125.2(2)
C(9)-C(10)-C(11)	121.4(2)	C(8)-C(9)-C(14)	116.9(2)
C(11)-C(12)-C(13)	119.8(2)	C(10)-C(11)-C(12)	119.7(3)
C(13)-C(12)-O(2)	115.0(2)	C(11)-C(12)-O(2)	125.1(3)
C(12)-C(13)-C(14)	119.7(2)	C(9)-C(14)-C(13)	121.6(3)
C(12)-O(2)-C(15)	117.3(2)		

Fórmula	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
Peso molecular	268.38
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	$P\bar{1}$
Dimensiones de la celda unitaria	a (Å) = 6.180 (1) b (Å) = 7.650 (1) c (Å) = 15.186 (2) β (°) = 95.25 (1) γ (°) = 107.16 (1)
Volumen	671.15 (17) (Å <sup>3</sup> )
Z =	2
Densidad calculada	1.328 (g cm <sup>-3</sup> )
Coefficiente de absorción	0.38 (mm <sup>-1</sup> )
F (000)	284
Reflexiones colectadas	4106
Reflexiones independientes	3227 (R <sub>int</sub> = 2.23 %)
Reflexiones observadas	2036
Valor final de R	R <sub>1</sub> = 4.39 % wR <sub>2</sub> = 4.88 %

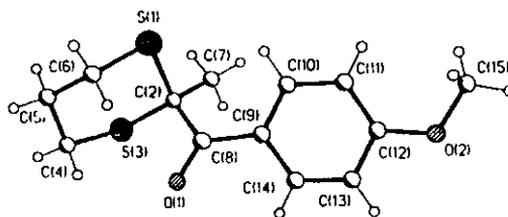


Figura 7. Estructura cristalina de 2-metil-2-*p*-metoxibenzoil-1,3-ditiano (32) determinada por difracción de rayos X.

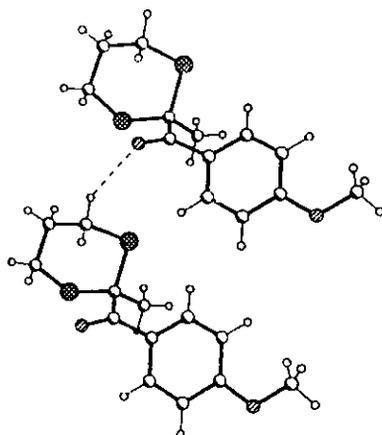
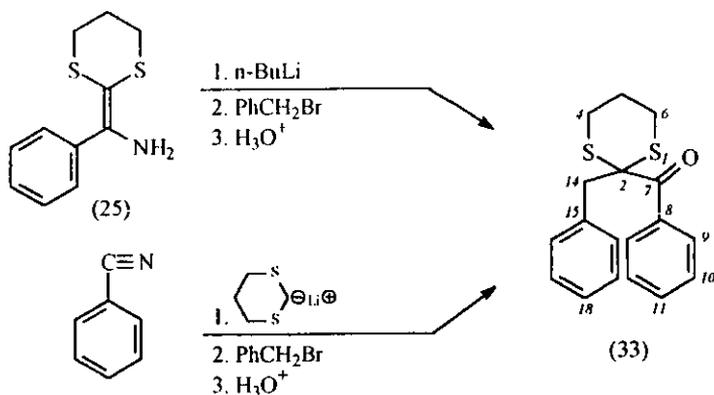


Figura 8. Celda unitaria de 2-metil-2-*p*-metoxibenzoil-1,3-ditiano (32) determinada por difracción de rayos X.

#### 4.2.2 Reacción de alquilación con bromuro de bencilo.

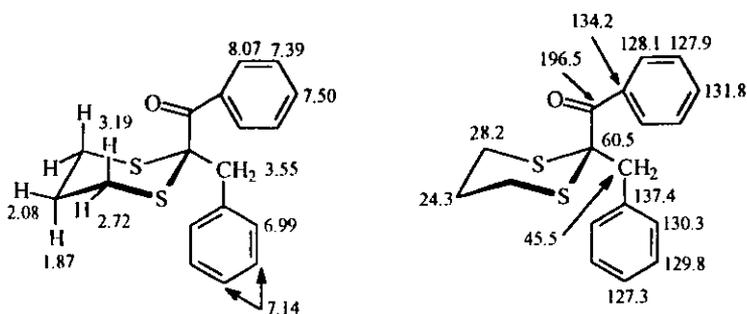
Esta reacción también se llevó a cabo empleando como sustrato el 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25) así como en un sólo paso partiendo de la reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano a benzonitrilo y posterior alquilación. En ambos casos, nuevamente el producto que se obtuvo fue el correspondiente a la C-alquilación como se muestra en el Esquema 42.



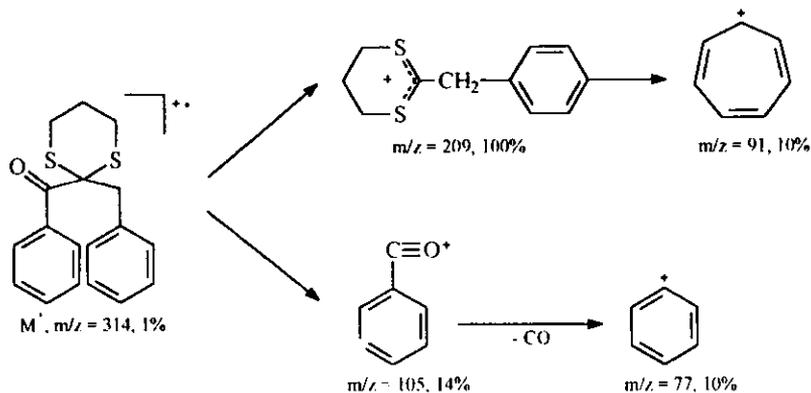
Esquema 42. Alquilación con bromuro de bencilo.

En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H el protón anomérico no aparece, sino que en 3.55 ppm se observa una señal simple que integra para dos hidrógenos y que se asignó a los protones de -CH<sub>2</sub> del bencilo. La señal múltiple de los protones H<sub>4,6 ax</sub> aparece a 3.19 ppm mientras que aquella de H<sub>4,6 ec</sub> se observa a 2.72 ppm. Tal y como en los casos anteriores, esta diferencia permite suponer que el efecto anomérico también se encuentra participando en la estabilización de esta molécula. En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C se observan 13 señales, de las cuales 8 corresponden a los dos anillos aromáticos. Las asignaciones de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se muestran en el Esquema43.

En el espectro de IR se observa la banda del grupo carbonilo a 1668 cm<sup>-1</sup>. En el espectro de masas el pico base proviene de la ruptura del enlace C<sub>2</sub>-benzoílo como se muestra en el esquema 44.



Esquema 43. Asignaciones de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del 2-bencil-2-benzoil-1,3-ditiano (33) en ppm relativas a tetrametilsilano.



Esquema 44. Fragmentos principales del 2-bencil-2-benzoil-1,3-ditiano (33).

Cuando se realizó la reacción de alquilación entre bromuro de bencilo y el 2-aminonaftiliden-1,3-ditiano (29), o a partir de la reacción entre 1,3-ditiano y 1-naftonitrilo seguida de la alquilación, no se obtuvo el producto esperado sino que simplemente se recuperó la enamina.

#### 4.2.2.1 Estudio de difracción de Rayos X para el 2-bencil-2-benzoil-1,3-ditiano (33).

Fue posible obtener cristales convenientes para este estudio a partir de su recristalización lenta en una solución de diclorometano-hexano.

La estructura cristalina del compuesto comprende una celda unitaria ortorrómbica en un grupo espacial  $P 2_1 2_1 2_1$ , con los siguientes parámetros:  $a = 8.274(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 17.036(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 22.426(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ . El volumen de la celda unitaria es de  $3161.1(7) \text{ \AA}^3$  y hay 8 moléculas en cada celda. En las Tablas 13, 14 y 15, se presenta la información sobre parámetros posicionales, distancias de enlace y ángulos de enlace respectivamente; la Figura 9 muestra la estructura tridimensional del compuesto con los átomos numerados.

Se puede observar al anillo del 1,3-ditiano adoptando la conformación de silla. El ángulo diedro  $S_1-C_2-S_3-C_4$  es de  $55^\circ$  y el ángulo diedro  $C_2-S_1-C_6-C_5$  es de  $53^\circ$ . Confirmando la información proporcionada por la RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto en solución, en el estado cristalino se puede apreciar nuevamente la presencia del efecto anomérico, ya que la preferencia conformacional del grupo benzoilo es la axial con el átomo de oxígeno apuntando hacia el anillo del 1,3-ditiano, de manera preferente hacia uno de los átomos de hidrógeno. En el segmento  $O_1-C_7-C_2-S_1$  el ángulo es de  $20^\circ$ , mientras que en el segmento  $O_1-C_7-C_2-S_3$  el ángulo es de  $101^\circ$ . La distancia  $O_1-H_4$  es de  $2.734 \text{ \AA}$  y entre  $O_1-H_6$  es de  $2.431 \text{ \AA}$ . El grupo bencilo se ubica en posición ecuatorial. El ángulo diedro  $C_6-S_1-C_2-C_7$  es de  $65^\circ$ . Finalmente, resulta interesante observar la preferencia conformacional que exhibe el anillo aromático del grupo bencilo la cual es gauche, mientras que si se consideraran solamente razones estéricas podría esperarse que la conformación preferida fuera la anti. En el segmento  $C_7-C_2-C_{14}-C_{15}$  el ángulo es de  $71^\circ$ . Esto puede deberse a interacciones de tipo electrostáticas entre los hidrógenos del anillo del bencilo ( $H_{16}$  y  $H_{17}$ ) y la nube electrónica del anillo del benzoilo.

Tabla 13. Difracción de rayos X para 2-bencil-2-benzoil-1,3-ditiano (33).  
 Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ). Coeficientes de desplazamiento isotrópico.

Atomo	X	Y	Z	U(eq)
S(1)	8933(2)	7943(1)	422(1)	37(1)
C(2)	8073(8)	8644(4)	961(3)	26(1)
S(3)	9441(2)	9477(1)	1079(1)	37(1)
C(4)	11364(9)	9029(5)	1271(4)	46(2)
C(5)	11976(10)	8420(6)	825(5)	52(2)
C(6)	10871(9)	7721(6)	760(4)	46(2)
C(7)	7768(8)	8173(4)	1536(3)	28(1)
O(1)	8675(8)	8215(4)	1942(3)	59(2)
C(8)	6271(8)	7667(4)	1599(3)	29(1)
C(9)	5648(8)	7166(4)	1158(3)	31(1)
C(10)	4332(10)	6688(5)	1283(4)	41(2)
C(11)	3605(11)	6728(6)	1838(4)	52(2)
C(12)	4191(12)	7217(6)	2269(4)	57(3)
C(13)	5536(11)	7679(5)	2156(4)	46(2)
C(14)	6574(9)	8974(5)	662(3)	29(2)
C(15)	5690(9)	9666(5)	967(3)	32(2)
C(16)	5687(10)	9766(5)	1584(3)	40(2)
C(17)	4844(10)	10377(5)	1824(4)	47(2)
C(18)	4024(12)	10922(5)	1478(5)	57(2)
C(19)	4042(14)	10819(6)	861(5)	65(3)
C(20)	4854(11)	10205(5)	616(4)	48(2)

Tabla 14. Difracción de rayos X para 2-bencil-2-benzoil-1,3-ditiano (33).

Longitudes de enlace (Å).

Átomos	Distancia	Átomos	Distancia
S(1)-C(6)	1.813(8)	S(1)-C(2)	1.814(7)
C(2)-C(14)	1.518(9)	C(2)-C(7)	1.540(9)
C(2)-S(3)	1.835(7)	S(3)-C(4)	1.816(8)
C(4)-C(5)	1.527(13)	C(5)-C(6)	1.508(14)
C(7)-O(1)	1.182(9)	C(7)-C(8)	1.515(9)
C(8)-C(13)	1.391(10)	C(8)-C(9)	1.404(9)
C(9)-C(10)	1.387(11)	C(10)-C(11)	1.384(13)
C(11)-C(12)	1.365(13)	C(12)-C(13)	1.385(11)
C(14)-C(15)	1.547(10)	C(15)-C(20)	1.392(11)
C(15)-C(16)	1.395(10)	C(16)-C(17)	1.390(12)
C(17)-C(18)	1.365(13)	C(18)-C(19)	1.396(14)
C(19)-C(20)	1.359(13)		
O(1)···H(4A)	2.734	O(1)···H(6A)	2.431

Tabla15. Difracción de rayos X para 2-bencil-2-benzoil-1,3-ditiano (33).

Ángulos de enlace (°).

Átomos	Ángulo	Átomos	Ángulo
C(6)-S(1)-C(2)	101.7(4)	C(14)-C(2)-C(7)	115.4(5)
C(14)-C(2)-S(3)	106.3(5)	C(7)-C(2)-S(3)	112.5(4)
C(14)-C(2)-S(1)	105.4(4)	C(7)-C(2)-S(1)	106.0(5)
S(3)-C(2)-S(1)	111.0(3)	C(4)-S(3)-C(2)	104.4(3)
C(5)-C(4)-S(3)	114.9(6)	C(6)-C(5)-C(4)	113.5(7)
C(5)-C(6)-S(1)	114.3(7)	O(1)-C(7)-C(8)	118.8(6)
O(1)-C(7)-C(2)	120.6(6)	C(8)-C(7)-C(2)	120.5(5)
C(13)-C(8)-C(9)	118.7(6)	C(13)-C(8)-C(7)	115.6(6)
C(9)-C(8)-C(7)	125.5(6)	C(10)-C(9)-C(8)	120.3(6)
C(11)-C(10)-C(9)	119.5(7)	C(12)-C(11)-C(10)	120.8(8)
C(11)-C(12)-C(13)	120.2(8)	C(12)-C(13)-C(8)	120.4(7)
C(2)-C(14)-C(15)	118.3(6)	C(20)-C(15)-C(16)	118.6(7)
C(20)-C(15)-C(14)	119.2(7)	C(16)-C(15)-C(14)	122.2(7)
C(17)-C(16)-C(15)	118.7(8)	C(18)-C(17)-C(16)	122.4(8)
C(17)-C(18)-C(19)	118.4(9)	C(20)-C(19)-C(18)	120.2(9)
C(19)-C(20)-C(15)	121.7(8)		

Fórmula	$C_{13}H_{16}O_2S_2$
Peso molecular	314.44
Sistema cristalino	Ortorrómico
Grupo espacial	$P2_12_12_1$
Dimensiones de la celda unitaria	$a$ (Å) = 8.274 (1) $b$ (Å) = 17.036 (2) $c$ (Å) = 22.426 (3) $\alpha = \beta = \gamma$ (°) = 90
Volumen	3161.1 (7) (Å <sup>3</sup> )
Z, n	8
Densidad calculada	1.321 (g cm <sup>-3</sup> )
Coefficiente de absorción	0.333 (mm <sup>-1</sup> )
F(000)	1328
Reflexiones colectadas	3968
Reflexiones independientes	3968 ( $R_{int} = 0.00\%$ )
Valor final de R	$R_1 = 5.98\%$ $wR_2 = 13.98\%$

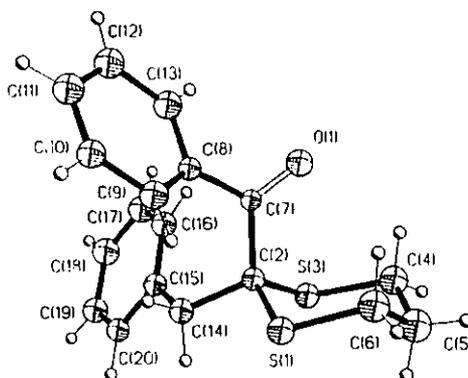
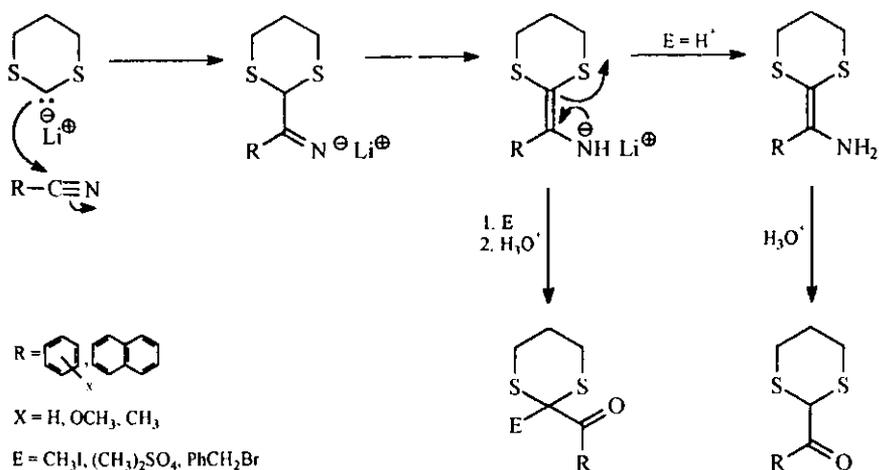


Figura 9. Estructura cristalina de 2-bencil-2-benzoil-1,3-ditiano (33) determinada por difracción de rayos X.

### 4.3 Mecanismo de Reacción.

Con base a los resultados obtenidos de la reacción de adición del 2-litio-1,3-ditiano a los diferentes nitrilos aromáticos, así como de las reacciones de alquilación, el mecanismo que se propone para la adición del 2-litio-1,3-ditiano a nitrilos aromáticos consiste en el ataque nucleofílico del carbanión de litio del 1,3-ditiano sobre el nitrilo aromático para producir la imina correspondiente, en la cual se lleva a cabo una migración [1,3] intramolecular o intermolecular del átomo de hidrógeno de C-2 al átomo de nitrógeno, generando una enamina, la cual puede sufrir C-alquilación, o hidrolizarse para generar el compuesto carbonílico, como se presenta en el Esquema 45. Los aspectos fundamentales de este mecanismo se discuten con más detalle en la sección de los cálculos teóricos.



Esquema 45. Mecanismo de reacción para la adición de 2-litio-1,3-ditiano a nitrilos aromáticos.

#### 4.4 Supresión del grupo protector.

La conversión de ditioacetales a sus correspondientes compuestos carbonílicos puede efectuarse a través de varios métodos.<sup>23</sup> La gran diversidad de condiciones empleadas para este propósito indica que ningún método es de aplicación general.

Para llevar a cabo la reacción de desprotección del tioacetal, se escogieron dos metodologías que no requieren condiciones drásticas o reactivos tóxicos, como son las sales de mercurio. La primera de ellas fue la hidrólisis oxidativa, empleando *N*-bromosuccinimida,<sup>24</sup> y la segunda fue la apertura del grupo protector del 1,3-ditiano empleando dimetilsulfóxido/ HCl/H<sub>2</sub>O/dioxano.<sup>25</sup>



## 5. CALCULOS TEORICOS.

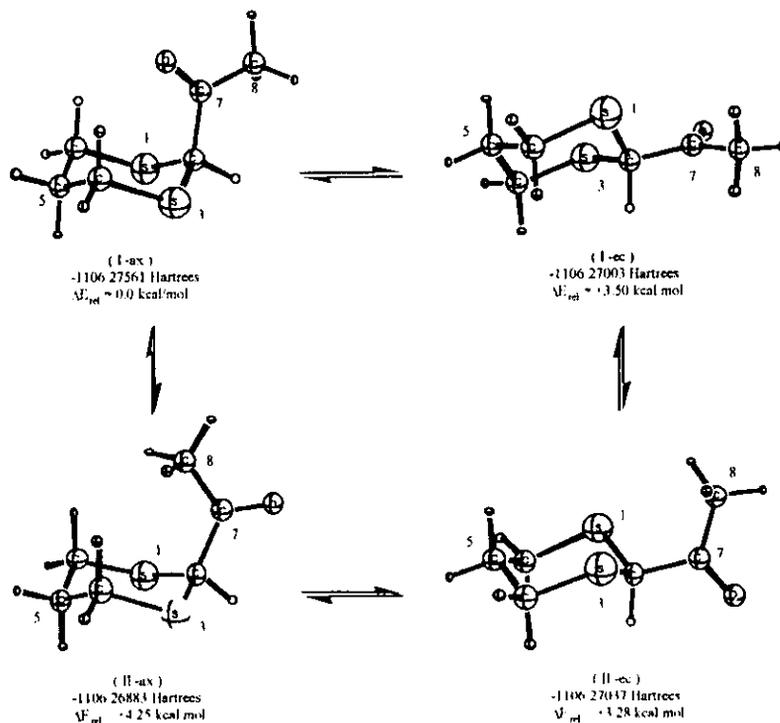
La optimización completa de la geometría (sin restricciones por consideraciones simétricas) de todas las moléculas analizadas se efectuó a nivel ab initio en el marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad usando el funcional híbrido Becke3LYP y la base doble  $\zeta$  de valencia dividida 6-31G(d,p) que incluye polarización en los átomos pesados y en los ligeros, misma base que se empleó en los cálculos HF utilizando el programa Gaussian 94.

### 5.1 Estudio computacional de la preferencia conformacional de 2-acetil-1,3-ditiano (I, II) y 2-acetil-2-metil-1,3-ditiano (III, IV).

En el Esquema 47 se presentan las energías totales y relativas de los cuatro isómeros conformacionales relevantes del 2-acetil-1,3-ditiano (I, II) y sus propiedades geométricas se incluyen en la Tabla 16. En concordancia con los datos experimentales, el conformero axial, donde el átomo de oxígeno apunta hacia el anillo del 1,3-ditiano (I-ax), resultó ser el más estable con una energía total de  $-1106.27561$  Hartrees y una diferencia de  $3.50$  kcal/mol con respecto a su rotámero ecuatorial (I-ec). La diferencia de energía calculada entre los conformeros (I-ax) y (II-ax), en el que el grupo metilo apunta hacia el anillo del 1,3-ditiano, fue de  $4.25$  kcal/mol. Esto puede deberse a la presencia de interacciones repulsivas 1,3 syn diaxiales en (II-ax).

En el conformero (I-ax), el átomo de oxígeno apunta de manera preferente hacia uno de los átomos de hidrógeno de las posiciones 4 y 6. El ángulo diedro  $S_1-C_2-C_7-O$  es de  $82.6^\circ$  y el  $S_3-C_2-C_7-O$  es de  $46.9^\circ$ , lo que concuerda con los estudios de rayos X realizados en moléculas similares. Como ya se ha mencionado, esto es importante dado que es posible que una interacción de tipo electrostático entre alguno de estos hidrógenos y el oxígeno

en C-7 pudiera participar en la estabilización de la molécula. La comparación entre los parámetros estructurales de (I-ax) y (I-ec) no muestra una tendencia clara que concuerde con el modelo de doble enlace-no enlace propuesto por Altona para explicar el origen del efecto anomérico.



Esquema 47. Energía total y relativa de los cuatro conformémeros del 2-acetil-1,3-ditiano a nivel B3LYP/6-31G(d,p) incluyendo 6 funciones d y 10 f.

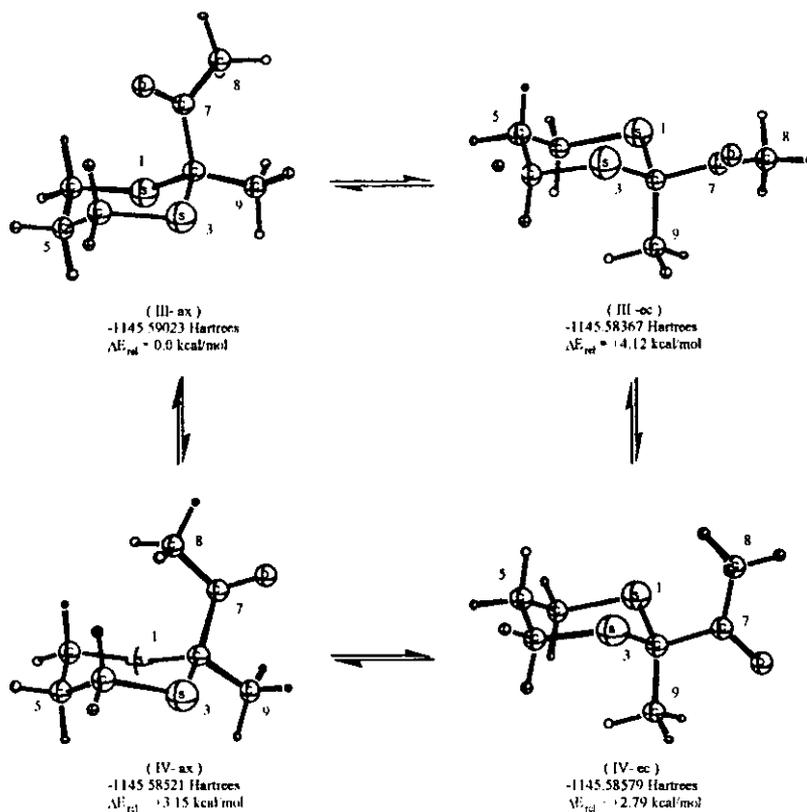
Resulta sumamente interesante el notar que el giro del enlace C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> produce un aumento de 4.25 kcal/mol, energía superior a la energía conformacional del grupo terbutilo en el 1,3-ditiano (2.7 kcal/mol),<sup>22</sup> por lo que en el conformero (I-ax) debe existir una contribución estabilizante adicional que puede ser similar a la interacción tipo puente de hidrógeno propuesta en la estabilización del 2-difenil-fosfinoil-1,3-ditiano.<sup>26</sup>

Tabla 16. Parámetros geométricos para los cuatro conformeros del 2-acetil-1,3-ditiano.

	I-ax	I-ec	II-ax	II-ec
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.848	1.851	1.842	1.847
C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub>	1.830	1.830	1.842	1.845
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1.842	1.838	1.838	1.838
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.531	1.531	1.529	1.531
C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	1.534	1.537	1.540	1.540
C <sub>7</sub> -O	1.218	1.213	1.215	1.213
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	1.516	1.515	1.516	1.513
O-H <sub>4ax</sub>	2.481	---	---	---
O-H <sub>6ax</sub>	2.541	---	---	---
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub>	115.1	114.7	116.4	113.8
C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	101.3	97.8	103.8	98.3
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	114.3	114.9	114.6	114.4
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	114.0	113.7	113.2	114.0
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	107.7	109.7	113.7	109.5
C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	115.8	117.2	120.1	118.1
C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -O	122.0	120.5	118.3	119.1
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	54.8	60.3	45.4	60.8
C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	55.1	59.2	53.4	58.9
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	65.3	66.4	67.7	65.7
C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	73.1	176.4	89.7	175.3
C <sub>4</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	70.9	176.2	89.7	175.7
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -O	82.6	123.7	111.9	112.9
S <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -O	46.9	2.7	111.8	121.0
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	96.0	57.2	68.1	67.2

Para los conformeros del 2-acetil-2-metil-1,3-ditiano (III, IV), las energías totales y relativas y sus datos estructurales se muestran en el Esquema 48 y la Tabla 17 respectivamente. Nuevamente, se encontró que el conformero más estable es aquel en donde hay participación del efecto anomérico y que también exhibe al átomo de oxígeno apuntando preferentemente hacia uno de los hidrógenos del anillo del 1,3-ditiano (III-ax). En el segmento S<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-O el

ángulo es de  $88.7^\circ$  y en  $S_3-C_2-C_7-O$  es de  $34.9^\circ$ . Este conformero presentó una energía total de  $-1145.59023$  Hartrees y se encontró favorecido por  $4.12$  kcal/mol con respecto a su isómero ecuatorial (III-ec). La comparación entre los datos estructurales de (III-ax) y (III-ec) tampoco muestra una clara concordancia con el modelo propuesto por Altona.



Esquema 48. Energía total y relativa de los cuatro conformeros del 2-acetil-2-metil-1,3-dioxano a nivel B3LYP/6-31G(d,p) incluyendo 6 funciones d y 10 f.

Tabla 17. Parámetros geométricos para los cuatro conformeros  
del 2-acetil-2-metil-1,3-ditiano.

	III-ax	III-ec	IV-ax	IV-ec
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.864	1.864	1.857	1.870
C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub>	1.844	1.854	1.857	1.862
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1.840	1.837	1.838	1.836
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.529	1.530	1.528	1.529
C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	1.545	1.550	1.553	1.558
C <sub>7</sub> -O	1.218	1.214	1.212	1.214
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	1.520	1.517	1.517	1.515
C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub>	1.536	1.543	1.537	1.529
O-H <sub>4ax</sub>	2.425	---	---	---
O-H <sub>8ax</sub>	2.547	---	---	---
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub>	113.2	112.7	114.8	111.9
C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	103.8	100.4	105.9	101.5
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	114.4	115.0	114.7	114.4
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	113.8	113.3	113.2	113.6
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	104.5	107.1	111.2	104.4
C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	118.2	118.5	120.4	119.1
C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -O	121.2	120.0	119.2	119.2
S <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub>	105.6	111.2	105.1	111.9
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	51.5	56.0	41.5	55.8
C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	53.8	59.0	52.2	58.6
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	64.5	66.8	67.4	66.1
C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	70.1	171.5	85.6	170.6
C <sub>4</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	67.1	172.6	85.7	169.5
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -O	88.7	135.1	115.5	110.5
S <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -O	34.9	14.7	115.3	130.8
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	88.8	46.4	64.5	69.7
C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub>	168.9	70.1	156.4	70.6

## 5.2 Estudio computacional de la reacción de alquilación de 2-litio-1,3-ditiano (V).

La estructura del 2-litio-1,3-ditiano (V) y sus preferencias conformacionales fueron descritas recientemente y pone en evidencia la participación de efectos estereoelectrónicos en su estabilización.<sup>27</sup> Un aspecto importante que se describió por Hartmann y Eliel,<sup>28</sup> conjuntamente con la preferencia conformacional, fue el hecho de que el 1,3-ditiano se alquila con retención de la configuración, abriendo con esto las perspectivas a su empleo en síntesis asimétrica.

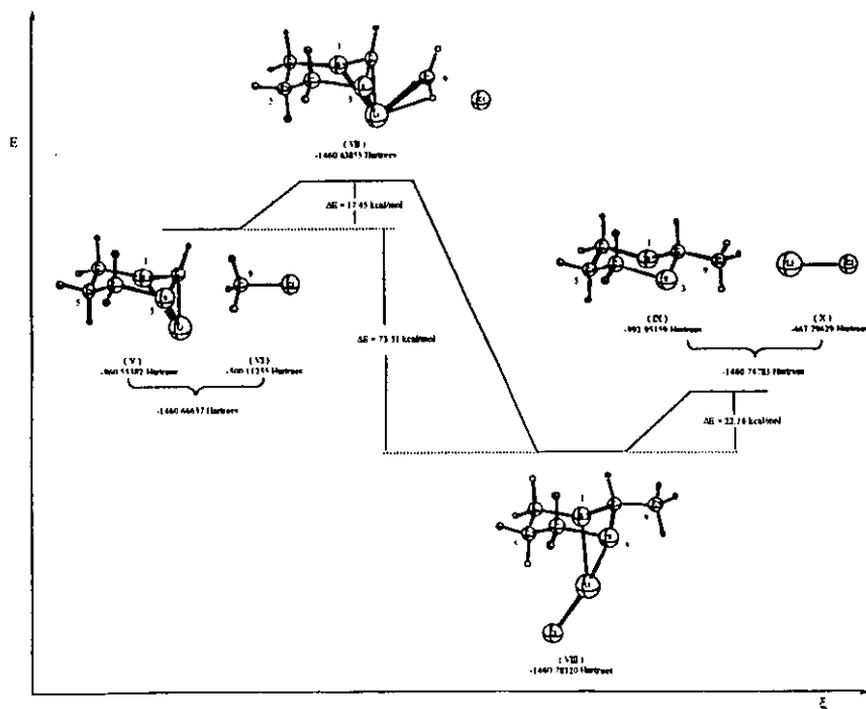
Con el fin de establecer el origen de esta reactividad, se calculó la trayectoria de reacción de la alquilación del 1,3-ditiano con cloruro de metilo.

La energía del 2-litio-1,3-ditiano (V) es de  $-960.55382$  Hartrees a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*) y la del cloruro de metilo (VI) como sustrato no interactuante es de  $-500.11255$ , lo que lleva a una energía total de  $-1460.66637$  Hartrees. El estado de transición muestra una sola frecuencia imaginaria, que corresponde a la trayectoria mostrada en el Esquema 49, y se encuentra a  $17.46$  kcal/mol respecto de la energía de los reactivos. Los datos relativos a la estructura de estos compuestos se muestran en la Tabla 18 y las energías totales y sus propiedades termodinámicas se presentan en la Tabla 19.

En el estado de transición para la alquilación (VII), los átomos de hidrógeno del metilo se encuentran ligeramente piramidalizados, mostrando un ángulo diedro de  $2.6^\circ$ . El enlace C<sub>2</sub>-metilo es de  $2.253$  Å y el enlace C-Cl es de  $2.288$  Å, geometría concordante con la inversión de Walden que se espera sufra el metilo durante la alquilación. La distancia C-Cl evoluciona desde  $1.803$  Å, en el cloruro de metilo, hasta que es tan grande que la interacción mutua se pierde.

En el 2-litio-1,3-ditiano (V) el ángulo diedro Li-C<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es de  $114.7^\circ$  y el ángulo C<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>5</sub> es de  $52.5^\circ$ , siendo además la distancia C<sub>2</sub>-Li de  $1.978$  Å y la S-Li es de  $2.359$  Å. En el estado de transición (VII), estas propiedades geométricas se han modificado de la siguiente manera: el ángulo Li-C<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es de  $111.5^\circ$ , el ángulo C<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>5</sub> es de  $52.9^\circ$  y las distancias C<sub>2</sub>-Li y S-Li son

2.111 y 2.376 Å respectivamente. Esto pone en evidencia que, durante la alquilación, el átomo de litio se mueve ligeramente hacia abajo del anillo del ditiano, dejando la cara libre para que se aproxime el electrófilo y mantiene la estructura de silla prácticamente intacta. Además pone de manifiesto la importancia de las interacciones electrostáticas entre el átomo de litio y los átomos de azufre. La reacción evoluciona a productos liberando 68.60 kcal/mol, por lo que la reacción es exotérmica por 51.14 kcal/mol.



Esquema 49. Trayectoria de reacción para la alquilación de 2-litio-1,3-ditiano (V) con cloruro de metilo (VI).

Tabla 18. Parámetros geométricos de las moléculas involucradas en el mecanismo de reacción entre 2-litio-1,3-ditiano (V) y cloruro de metilo (VI).

	Reactivos		Edo de transición	Complejo		Productos	
	2-Li-1,3-ditiano	CH <sub>3</sub> Cl	VII	VIII	2-metil-1,3-ditiano	LiCl	
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.801	-	1.807	1.844	1.840	-	-
C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub>	1.801	-	1.807	1.844	1.840	-	-
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1.855	-	1.850	1.849	1.837	-	-
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.532	-	1.530	1.531	1.531	-	-
C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub>	1.855	-	1.850	1.849	1.837	-	-
C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub>	-	-	2.253	1.526	1.528	-	-
S <sub>1</sub> -Li	2.359	-	2.376	2.623	-	-	-
C <sub>2</sub> -Li	1.978	-	2.111	3.056	-	-	-
C <sub>9</sub> -Cl	-	1.803	2.288	5.794	-	-	-
Li-Cl	-	-	-	2.099	-	2.055	-
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub>	113.5	-	114.4	110.5	113.8	-	-
C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	107.3	-	105.6	99.1	99.5	-	-
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	114.1	-	114.5	114.9	114.4	-	-
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	113.9	-	114.3	114.9	113.7	-	-
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub>	-	-	-	109.8	108.9	-	-
C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub> -Cl	-	-	176.6	55.0	-	-	-
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	45.2	-	47.5	63.5	58.7	-	-
C <sub>2</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub>	52.5	-	52.9	59.3	58.3	-	-
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	63.5	-	63.2	61.3	65.7	-	-
C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -Li	114.7	-	111.5	92.1	-	-	-
C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub>	-	-	164.9	175.3	179.6	-	-
C <sub>7</sub> -H-H-H	-	-	2.6	-	-	-	-

Tabla 19. Energía total (Hartrees) y propiedades termodinámicas (Hartrees, ue) de las moléculas involucradas en el mecanismo de reacción entre 2-litio-1,3-ditiano (V) y cloruro de metilo (VI).

	E <sub>Total</sub>	EPC	H	S	G
2-Litio-1,3-ditiano	-960.55382	0.10455	-960.44095	83.61	-960.48068
CH <sub>3</sub> Cl	-500.11255	0.03793	-500.07066	58.17	-500.09829
Edo de transición	-1460.63855	0.14302	-1460.48340	104.51	-1460.53387
Complejo	-1460.78320	0.14673	-1460.62409	106.21	-1460.67455
2-metil-1,3-ditiano	-992.95159	0.14372	-992.79910	86.43	-992.84016
LiCl	-467.79629	0.00144	-467.79140	50.87	-467.81557

Es importante resaltar que el complejo de asociación, en el que una molécula de cloruro de litio se mantiene coordinada al 2-metil-1,3-ditiano (VIII), tiene una energía de  $-1460.78320$  Hartrees,  $22.16$  kcal/mol más bajo que la energía de  $-1460.74788$  Hartrees, correspondiente a la suma de  $-992.95159$  Hartrees, energía del 2-metil-1,3-ditiano (IX) y  $-467.79629$  Hartrees del cloruro de litio (X). Desde luego que con el trabajo de la reacción, se espera la hidratación del cloruro de litio y la liberación del sustrato orgánico.

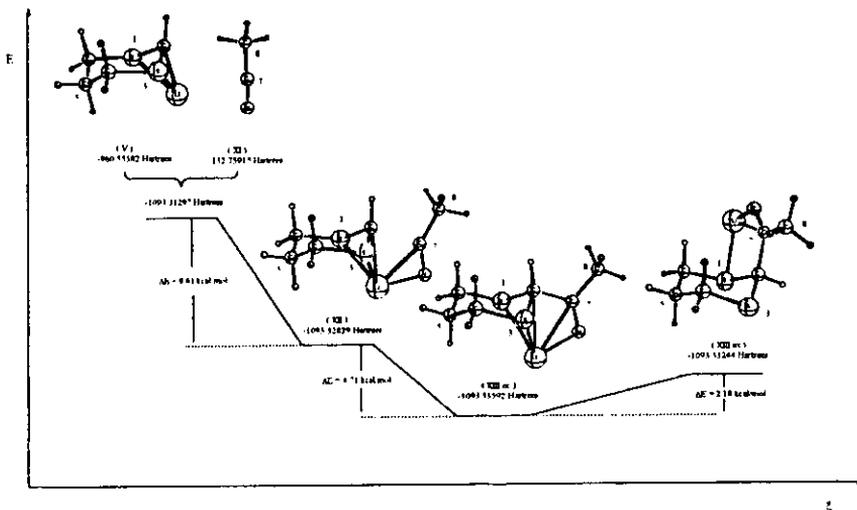
Si se considera la contribución vibracional a la entropía, se tiene que la suma de la entropía a  $298$  K de los reactivos es de  $141.78$  ue, mientras que en el estado de transición es de  $104.51$ , lo que implica una seria restricción en los modos normales de vibración al pasar del reactivo al estado de transición y que concuerda con las observaciones experimentales descritas<sup>29</sup> aunque no cuantitativamente, ya que el efecto isotópico observado (secundario directo) concuerda con la disminución en los grados de libertad moleculares.

También resulta interesante analizar el comportamiento que tienen las distancias  $C_{4,6}-S$  y  $C_2-S$ , pues se ha sugerido que un efecto estereoelectrónico de tipo  $n_C \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ , o de tipo  $\sigma_{C-Li} \rightarrow \sigma^*_{C-S}$  participa en la estabilización del 2-litio-1,3-ditiano (V).<sup>26</sup> La distancia  $S_1-C_2$  pasa de  $1.801$  Å en (V) a  $1.807$  Å en el estado de transición (VII), tomando un valor de  $1.844$  Å en el complejo de asociación (VIII). La distancia  $C_{4,6}-S$  evoluciona de  $1.855$  Å en el reactivo (V) a  $1.850$  Å y a  $1.849$  Å en la serie estado de transición (VII) y complejo de asociación (VIII). Estos valores, aunados al valor del ángulo  $C_2-S_3-C_4$  que pasa de  $107.3^\circ$  en el reactivo (V),  $105.6^\circ$  en el estado de transición (VII) y a  $99.1^\circ$  en el complejo de asociación (VIII), permiten confirmar la presencia de la interacción estereoelectrónica en la que participa el enlace  $C_{4,6}-S$ .

### 5.3 Estudio computacional de la reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano (V) a acetonitrilo (XI).

Una vez que los cálculos teóricos han demostrado ser capaces de describir a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*) el mecanismo de reacción anterior, se procedió a estudiar el mecanismo de adición al acetonitrilo (XI), molécula elegida como modelo para sustituir al benzonitrilo en los cálculos.

La trayectoria de la reacción se muestra en el Esquema 50. El acetonitrilo (XI) tiene una energía a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*) de  $-132.25515$  Hartrees que sumada a la del 2-litio-1,3-ditiano (V) proporciona un total de  $-1093.31297$  Hartrees. El estado de transición para esta reacción (XII) se ubica en  $-1093.32829$  Hartrees, es decir  $9.61$  kcal/mol por abajo de la energía de los reactivos. Esto es importante porque permite establecer que los reactivos mutuamente no interactuantes deben formar un complejo estable previo a la evolución al estado de transición que se calculó y se caracterizó. El punto de mínima energía no ha sido localizado hasta ahora en la superficie de potencial. La energía del estado de transición (XII) contrasta con las  $17.46$  kcal/mol observadas cuando el electrófilo es cloruro de metilo. Esto se puede deber al hecho de que el átomo de nitrógeno se coordina al de litio siguiendo la trayectoria en la que la alquilación sucede con retención de la configuración, pues el litio adopta la posición que lo mantiene coordinado con los átomos de azufre. La distancia  $C_2-C_7$  en el estado de transición (XII) es de  $2.079$  Å que es más corta que la del caso anterior, y el ángulo  $C_2-C_7-C_8$  es de  $101.0^\circ$ , dando evidencia de la similitud de este estado de transición con los productos. El ángulo diedro  $Li-C_2-S_1-C_6$  es de  $111.8^\circ$ , muy parecido al del estado de transición anterior y el  $C_2-S_1-C_6-C_5$  es de  $54.5^\circ$ , que permite establecer que la silla se mantiene menos aplanada que en el caso anterior en el que este ángulo era de  $52.9^\circ$ . Los parámetros geométricos de estos compuestos se muestran en la Tabla 20 y las energías totales y sus propiedades termodinámicas se presentan en la Tabla 21.



Esquema 50. Trayectoria de reacción para la adición de 2-litio-1,3-ditiano a acetonitrilo

Nuevamente los parámetros geométricos en la serie reactivo (V) - estado de transición (XII) - producto (XIII-ec) muestran evidencia de la participación  $\sigma_C \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ . La distancia  $C_2-S$  varía en esta serie en la forma: 1.801 Å, 1.810 Å, 1.847 Å. La distancia  $C_{4,6}-S$  varía de la forma 1.855 Å, 1.849 Å, 1.843 Å, y el ángulo  $C_2-S_3-C_4$  varía de 107.3° a 104.5° y 101.2°.

Tabla 20. Parámetros geométricos de las moléculas involucradas en el mecanismo de reacción entre 2-litio-1,3-ditiano (V) y acetonitrilo (XI).

	Reactivo	Estado de transición		Productos	
	CH <sub>3</sub> CN	XII	XIII-ec	XIII-ax	
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	-	1.810	1.847	1.869	
C <sub>7</sub> -S <sub>3</sub>	-	1.810	1.847	1.842	
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	-	1.849	1.843	1.834	
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	-	1.531	1.530	1.531	
C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub>	-	1.849	1.843	1.850	
C <sub>7</sub> -C <sub>7</sub>	-	2.079	1.600	1.611	
S <sub>1</sub> -Li	-	2.456	2.593	2.417	
C <sub>7</sub> -Li	-	2.295	2.598	-	
N-Li	-	1.895	1.881	1.825	
C <sub>7</sub> -N	1.160	1.205	1.255	1.250	
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	1.460	1.494	1.526	1.530	
S <sub>1</sub> -C <sub>7</sub> -S <sub>3</sub>	-	113.8	111.0	110.6	
C <sub>7</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	-	104.5	101.2	99.5	
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	-	114.5	114.8	113.5	
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	-	114.3	114.3	113.7	
S <sub>1</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>7</sub>	-	-	106.4	112.6	
C <sub>7</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	-	01.0	111.8	111.6	
S <sub>1</sub> -Li-N	-	106.3	88.2	92.8	
N-C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	180.0	140.1	127.6	125.5	
N-C <sub>7</sub> -C <sub>2</sub>	-	118.9	120.6	122.7	
S <sub>1</sub> -C <sub>7</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	-	51.0	58.8	62.5	
C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	-	54.5	58.4	61.8	
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	-	63.1	63.0	66.2	
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	-	54.5	58.4	59.4	
C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -Li	-	111.8	114.8	-	
C <sub>5</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	-	166.1	174.1	73.8	
S <sub>1</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	-	119.6	120.8	169.5	
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -N	-	60.4	59.2		

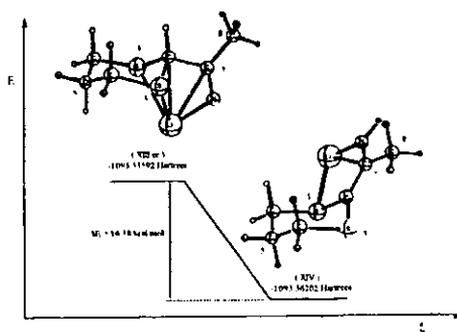
Tabla 21. Energía total (Hartrees) y propiedades termodinámicas (Hartrees, ue) de las moléculas involucradas en el mecanismo de reacción entre 2-litio-1,3-ditiano (V) y acetonitrilo (XI).

	$E_{\text{Total}}$	EPC	H	S	G
CH <sub>3</sub> CN	-132.75915	0.04544	-132.70916	57.93	-132.73669
Estado de transición	-1093.32829	0.15210	-1093.16421	102.10	-1093.21272
XIII-ec	-1093.33592	0.15347	-1093.17030	102.47	-1093.21898
XIII-ax	-1093.33244	0.15412	-1093.16635	101.86	-1093.21474

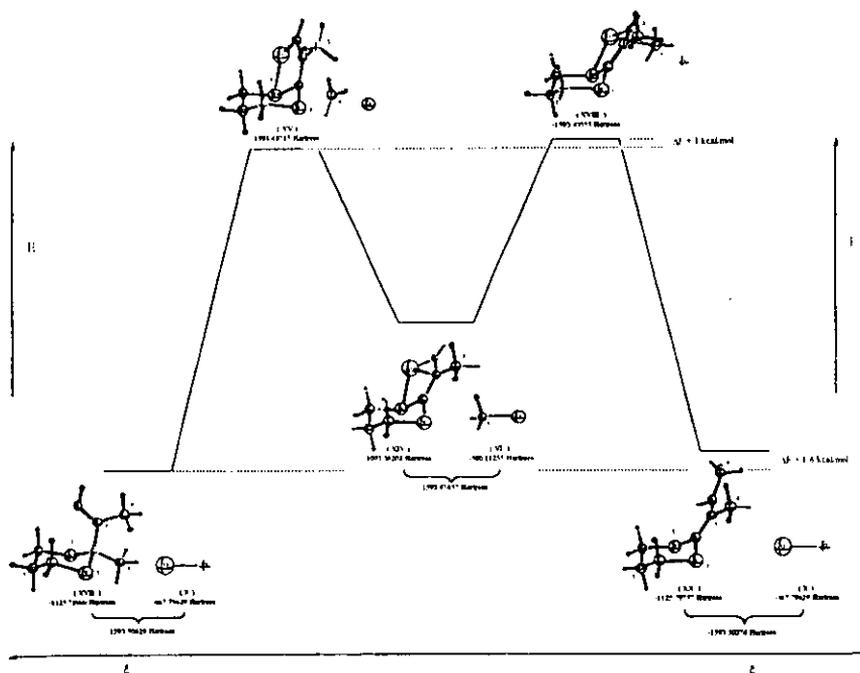
El producto de la alquilación directa puede tener dos arreglos conformacionales que permiten la coordinación del átomo de litio con, por lo menos uno de los átomos de azufre de la molécula, el (XIII-ax) y el (XIII-ec) (Esquema 50), que difieren por 2.18 kcal/mol en energía en favor del conformero ecuatorial. Esta diferencia puede deberse a la mayor estabilización del átomo de litio que puede coordinarse mejor en el conformero ecuatorial, y al hecho de que el carácter de anión sobre el átomo de nitrógeno evita que el grupo adquiera carácter electronegativo.

El producto de esta alquilación (XIII-ec) tiene una energía de -1093.33592 Hartrees, lo que lo ubica a 4.71 kcal/mol del estado de transición (XII).

Como se describió con anterioridad, este aducto (XIII-ec) puede sufrir una migración 1,3 (no se sabe si inter o intramolecular) para formar una enamina (XIV), generando un producto que se ubica a 16.38 kcal/mol por abajo del conformero (XIII-ec) (Esquema 51). Este compuesto en presencia de un electrófilo apropiado puede alquilarse sobre el átomo de nitrógeno, que es el directamente unido al átomo de litio, y sobre el carbono C-2 (esquema 52). Ambos estados de transición se determinaron, encontrándose que la alquilación en C-2 lleva a un estado de transición (XV) de -1593.43717 Hartrees, mientras que la alquilación sobre el átomo de nitrógeno lleva a un estado de transición (XVIII) de -1593.43555 Hartrees, por lo que la C-alquilación debe verse ligeramente favorecida cinéticamente.



Esquema 51. Enamina formada por la migración [1,3].

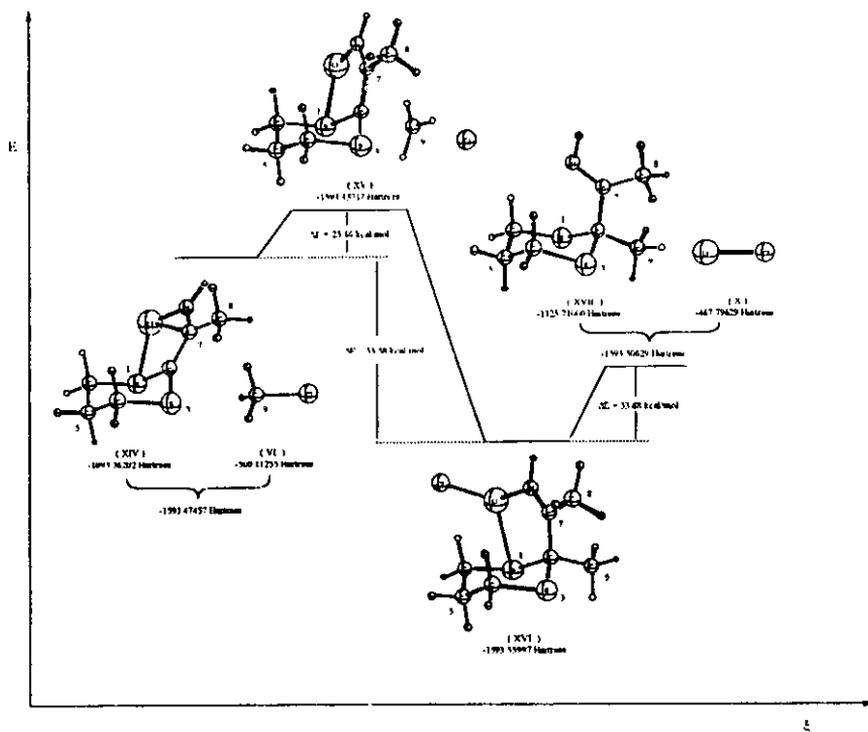


Esquema 52. Estados de transición para la alquilación sobre el átomo de nitrógeno y sobre el átomo de carbono.

La diferencia en energía entre estos estados de transición es de apenas 1 kcal/mol. Los productos de las reacciones de alquilación tienen energías de  $-1125.71000$  Hartrees para el producto de C-alquilación y de  $-1125.70747$  Hartrees para la reacción de N-alquilación, por lo que la diferencia energética es de 1.6 kcal/mol a favor del producto de C-alquilación. Finalmente la hidrólisis de estos productos lleva a cetonas descritas con anterioridad (Sección 4.1).

El efecto del cloruro de litio (efecto salino) es fundamental para entender la estabilidad de estos compuestos, por lo que se calcularon tanto los derivados litiados como los asociados a cloruro de litio. El producto de C-alquilación coordinado a cloruro de litio (XVI) tiene una energía de  $-1593.55997$  Hartrees (Esquema 53), mientras que el de N-alquilación (XIX) tiene una energía de  $-1593.54524$  Hartrees (Esquema 54), lo que ocasiona una diferencia de 9.24 kcal/mol a favor del producto de C-alquilación.

Dada la relevancia de la C-alquilación, se evaluó también el estado de transición en donde el átomo de litio se encuentra coordinado con los átomos de azufre del 1,3-ditiano (XXII), encontrándose una energía de  $-1593.40840$  Hartrees, que lo ubica a 18.1 kcal/mol con respecto al estado de transición (XV) (Esquema 55), por lo que no puede formar parte activa de este mecanismo. El producto de solvatación con cloruro de litio en los átomos de azufre endocíclicos (XXIII) tiene una energía de  $-1593.54074$  Hartrees, 83 kcal/mol más estable que el estado de transición que lo forma, y 12.1 kcal/mol menos estable que el producto donde el átomo de litio se coordina tanto al nitrógeno como a uno de los átomos de azufre (XVI). Los datos relativos a la estructura de estos compuestos se muestran en las Tablas 22 y 23 y las energías totales y sus propiedades termodinámicas se presentan en las Tablas 24 y 25.



Esquema 53. Trayectoria de reacción para la alquilación sobre el átomo de carbono



Tabla 22. Parámetros geométricos de las moléculas relacionadas con la alquilación sobre el átomo de carbono.

	Edos de Transición		Productos		
	XV	XXII	XVI	XXIII	XVII
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.822	1.814	1.855	1.858	1.848
C <sub>7</sub> -S <sub>1</sub>	1.792	1.823	1.853	1.874	1.867
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1.846	1.856	1.839	1.843	1.837
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.533	1.530	1.529	1.530	1.530
C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	1.451	1.486	1.540	1.535	1.536
C <sub>7</sub> -C <sub>9</sub>	1.514	1.522	1.512	1.516	1.518
C <sub>7</sub> -N	1.317	1.284	1.280	1.275	1.277
N-Li	1.884	-	2.015	-	-
S <sub>1</sub> -Li	2.370	2.360	2.539	2.564	-
C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub>	2.096	2.260	1.545	1.541	1.539
C <sub>9</sub> -Cl	2.383	2.301	-	-	-
Li-Cl	-	-	2.113	2.088	-
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub>	112.0	112.4	111.4	109.0	112.2
C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	101.0	103.7	102.1	100.9	101.2
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	113.8	114.5	114.0	114.3	114.0
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	114.4	114.6	113.4	114.2	113.6
C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>9</sub>	118.3	116.7	118.2	116.7	116.9
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	117.2	116.0	113.4	114.8	114.6
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub>	98.5	-	105.3	105.3	104.6
C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub> -Cl	174.5	-	-	-	-
C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -N	121.1	119.3	119.2	118.7	119.1
N-C <sub>7</sub> -C <sub>9</sub>	120.3	124.0	122.7	124.6	124.0
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	60.1	53.9	55.3	58.6	54.4
C <sub>2</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	58.1	54.9	59.6	62.6	60.6
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	64.1	61.8	67.1	65.7	68.4
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	59.6	56.9	56.7	54.9	53.9
C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	82.6	82.0	73.0	-	69.5
C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub>	170.9	-	168.7	170.1	166.5
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>9</sub>	165.4	178.4	168.1	162.6	155.2
S <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -N	161.9	138.1	140.8	-	97.8

Tabla 23. Parámetros geométricos de las moléculas involucradas en la alquilación sobre el átomo de nitrógeno.

	Reactivo	Edo de transición	Complejo	Productos	
	XIV	XVIII	XIX	XX	XXI
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.793	1.802	1.802	1.790	1.856
C <sub>7</sub> -S <sub>3</sub>	1.765	1.775	1.781	1.781	1.832
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1.849	1.846	1.844	1.844	1.839
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.535	1.532	1.529	1.532	1.531
C <sub>7</sub> -C <sub>7</sub>	1.394	1.371	1.361	1.370	1.526
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	1.518	1.511	1.504	1.507	1.517
C <sub>7</sub> -N	1.352	1.391	1.439	1.383	1.275
N-C <sub>9</sub>	-	1.981	1.473	1.453	1.459
N-Li	1.833	1.890	2.093	-	-
S <sub>1</sub> -Li	2.363	2.388	2.551	-	-
C <sub>9</sub> -Cl	-	2.398	4.673	-	-
Li-Cl	-	-	-	-	-
S <sub>1</sub> -C <sub>7</sub> -S <sub>3</sub>	113.4	114.4	117.2	115.9	114.0
C <sub>7</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	99.6	99.5	100.5	99.4	102.1
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	113.1	113.9	113.7	113.7	114.5
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	114.7	114.2	113.5	114.1	113.8
C <sub>7</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	119.7	122.1	124.1	123.0	114.0
S <sub>1</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>7</sub>	120.2	120.7	120.0	120.4	109.2
C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -N	122.9	121.3	118.6	121.2	119.2
N-C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	117.4	116.6	117.3	115.7	126.8
N-C <sub>9</sub> -Cl	-	173.5	-	-	-
S <sub>1</sub> -C <sub>7</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	62.8	60.6	55.3	60.1	54.7
C <sub>7</sub> -S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	58.7	57.9	57.7	57.5	54.4
S <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	63.9	64.9	67.3	64.8	64.2
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	58.6	58.5	54.0	57.1	60.4
C <sub>6</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	115.2	122.0	133.1	125.0	76.1
S <sub>1</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	178.4	179.3	178.8	178.3	85.7
S <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>7</sub> -N	178.6	174.0	173.0	172.6	37.6
C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -N-C <sub>9</sub>	-	77.6	177.0	158.3	179.2

Tabla 24. Energía total (Hartrees) y propiedades termodinámicas (Hartrees, ue) de las moléculas relacionadas con la alquilación sobre el átomo de carbono.

	$E_{Total}$	EPC	H	S	G
XV	-1593.43717	0.19388	-1593.22759	121.65	-1593.28539
XVI	-1593.55997	0.19705	-1593.34726	122.58	-1593.40550
XVII	-1125.71000	0.19365	-1125.50422	101.85	-1125.55261
XXII	-1593.40840	0.19265	-1593.19982	122.99	-1593.25826
XXIII	-1593.54074	0.19638	-1593.32933	117.78	-1593.38530

Tabla 25. Energía total (Hartrees) y propiedades termodinámicas (Hartrees, ue) de las moléculas involucradas en la alquilación sobre el átomo de nitrógeno.

	$E_{Total}$	EPC	H	S	G
XIV	-1093.36202	0.15538	-1093.19477	101.41	-1093.24300
XVIII	-1593.43555	0.19394	-1593.22582	123.53	-1593.28452
XIX	-1593.54524	0.19782	-1593.33157	124.05	-1593.39051
XX	-1125.70747	0.19413	-1125.50084	104.92	-1125.55069
XXI	-1125.70382	0.19273	-1125.51109	109.06	-1125.55008

## 6. PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro FT-IR Nicolet Magna 750 en pastillas de bromuro de potasio. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Jeol JMS-AX505H por impacto electrónico a 70 eV. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron en un espectrómetro Varian Unity-300 que opera a 300 MHz de frecuencia para  $^1\text{H}$  y 75 MHz de frecuencia para  $^{13}\text{C}$  utilizando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) y como disolvente cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Los experimentos de RMN en dos dimensiones fueron realizados en un equipo Varian Unity Plus-500 que opera a 500 MHz de frecuencia para  $^1\text{H}$  y a 125 MHz de frecuencia para  $^{13}\text{C}$ . Los análisis de difracción de rayos X se llevaron a cabo en un difractor Siemens P4/PC utilizando radiación Mo- $\text{K}\alpha$  ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Los análisis elementales fueron realizados por Galbraith Laboratories, Inc. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

Los matraces, las jeringas y las barras de agitación se secaron en la estufa a  $150^\circ\text{C}$  durante un tiempo mínimo de 2 horas. El THF se secó con sodio metálico en atmósfera de argón y se destiló antes de su uso empleando benzofenona como indicador. El *n*-butillitio se tituló con ácido bifenilacético antes de su uso. Todas las reacciones en las que se empleó *n*-butillitio se realizaron en atmósfera de argón, con una pequeña presión estática positiva de argón y con enfriamiento externo proporcionado mediante un baño de etilenglicol-hielo seco.

Los rendimientos reportados se refieren a productos purificados por recristalización o por cromatografía en columna empleando sílica gel (Merck, malla 70-230) y una mezcla de hexano-acetato de etilo (9:1) como eluyente.

Procedimiento general para la preparación de 2-litio-1,3-ditiano.- Una solución de *n*-butillitio en hexanos (1.1 equiv.) se adicionó a una solución de 1,3-

ditiano (1.2 g, 1 equiv.) disuelto en THF anhidro (20 ml) a  $-20^{\circ}\text{C}$ . La solución del anión se agitó durante 90 minutos a esa temperatura.

Procedimiento general para la reacción entre el 2-litio-1,3-ditiano y los nitrilos aromáticos.- El anión del 1,3-ditiano se transfirió mediante una cánula a una solución del nitrilo (1.1 equiv.) disuelto en THF (20 ml) a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se dejó reaccionar durante 30 minutos con agitación a esa temperatura. La reacción se terminó adicionando una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). El producto crudo de la reacción se extrajo con éter:diclorometano (1:1). La fase orgánica se lavó con agua destilada y con salmuera y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida (evaporador rotatorio).

2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25).- De acuerdo con el procedimiento general a partir de 1.13 g benzonitrilo y después de una recrystalización en una mezcla de hexano:acetato de etilo se obtuvo un sólido amarillo (1.31 g, 58.7%), p.f. =  $116-118^{\circ}\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.17 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 7.4 (m, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.7, 31.8, 32.8, 90.7, 128.0, 128.6, 128.7, 137.4, 150.0; EM  $m/z$  223, 165, 149, 121, 104, 77; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3442, 3330, 1598. Anal. calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NS}_2$ : C, 59.19%; H, 5.80%; N, 6.27%; S, 28.70%. Encontrado: C, 58.57%; H, 5.80%; N, 5.70%.

2-benzoil-1,3-ditiano (26).- A una solución de 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (0.5g, 4.5 mMol) en THF (15 ml) se le adicionó 5 ml de HCl 1.5 N y la mezcla se agitó durante 90 minutos. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter:diclorometano (1:1). La solución orgánica combinada se lavó con NaOH 2 M, HCl 1 M, agua y salmuera y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo sólido se recrystalizó con una mezcla de hexano:acetato de etilo. Se obtuvo un sólido blanco (0.38 g, 76%), p.f. =  $96-98^{\circ}\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.12 (m, 2H), 2.68 (dddd,  $J_{\text{gem}} = 13.8$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 5.7$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 3.0$  Hz, 2H), 3.39 (dddd,  $J_{\text{gem}} = 13.8$  Hz,  $J_{\text{anti}} = 10.5$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 3.0$  Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 7.46 (tt,  $J_{\text{orto}} = 7.5$  Hz, 2H), 7.57 (ttt,  $J_{\text{orto}} =$

7.5 Hz,  $J_{\text{meta}} = 1.2$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J_{\text{orto}} = 8.5$  Hz,  $J_{\text{meta}} = 1.2$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.1, 26.5, 42.6, 128.7, 133.3, 134.6, 192.6; EM  $m/z$  224, 119, 105, 77; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1676. Anal. calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{OS}_2$ : C, 58.93%; H, 5.36%; O, 7.14%; S, 28.57%. Encontrado: C, 59.07%; H, 5.46%; O, 7.33%.

*p*-metoxi-2-benzoil-1,3-ditiano (27).- De acuerdo con el procedimiento general, a partir de 1.464 g de *p*-metoxibenzonitrilo y después de purificar el residuo aceitoso que se obtuvo por cromatografía en columna se aisló un sólido amarillo claro (0.58 g, 23%), p.f. = 65-67°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10 (m, 2H), 2.70 (dddd,  $J_{\text{gem}} = 14.0$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 5.7$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 3.0$  Hz, 2H), 3.36 (dddd,  $J_{\text{gem}} = 13.7$  Hz,  $J_{\text{anti}} = 10.0$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 3.0$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.16 (s, 1H), 6.94 (d,  $J_{\text{orto}} = 8.8$  Hz, 2H), 7.94 (d,  $J_{\text{orto}} = 8.8$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.2, 26.9, 43.2, 55.5, 113.9, 127.1, 131.1, 163.7, 191.5; EM  $m/z$  254, 135, 119, 107, 92, 77, 64; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1658, 1268, 1023. Anal. calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 56.69%; H, 5.51%; O, 12.60%; S, 25.20%. Encontrado: C, 57.33%; H, 5.83%; O, 12.96%.

*m*-metil-2-benzoil-1,3-ditiano (28).- De acuerdo con el procedimiento general, a partir de 1.287 g de *m*-metilbenzonitrilo y después de purificar el residuo aceitoso que se obtuvo por cromatografía en columna se aisló un sólido blanco (0.60 g, 25%), p.f. = 61-62°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.12 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.68 (dddd,  $J_{\text{gem}} = 13.8$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 5.7$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 3.0$  Hz, 2H), 3.38 (dddd,  $J_{\text{gem}} = 13.8$  Hz,  $J_{\text{anti}} = 10.5$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 3.0$  Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.93 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.3, 25.1, 26.4, 42.5, 125.8, 128.5, 129.2, 134.1, 134.6, 138.6, 192.8; EM  $m/z$  238, 119, 91, 65; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1670. Anal. calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OS}_2$ : C, 60.50%; H, 5.89%; O, 6.72%; S, 26.89%. Encontrado: C, 60.33%; H, 5.97%; O, 8.41%.

2-aminonaftilidén-1,3-ditiano (29).- De acuerdo con el procedimiento general, a partir de 1.683 g de 1-nafto-nitrilo y después de una recristalización en una mezcla de hexano:acetato de etilo se obtuvo un sólido amarillo (0.89 g, 32.6%), p.f. = 152-153°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.16 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.92 (m,

2H), 4.42 (s, 2H), 7.40 (dd,  $J_{orto}= 7.0$  Hz,  $J_{meta}= 2.0$  Hz, H), 7.48 (m, 2H), 7.52 (dd,  $J_{orto}= 7.0$  Hz,  $J_{meta}= 1.5$  Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.02 (dd,  $J_{orto}= 8.5$  Hz,  $J_{meta}= 1.0$  Hz, 1H); RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  26.8, 31.9, 32.8, 92.2, 125.2, 125.3, 126.0, 126.2, 126.5, 128.4, 128.7, 130.1, 133.5, 135.7, 148.0; EM  $m/z$  273, 215, 199, 198, 166, 154, 127; IR (cm<sup>-1</sup>) 3432, 3324, 1599. Anal. calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NS<sub>2</sub>: C, 65.93%; H, 5.49%; N, 5.13%; S, 23.44%. Encontrado: C, 65.32%; H, 5.56%; N, 5.03%.

2-naftoil-1,3-ditiano (30).- A una solución de 2-amino-2-bencilidén-1,3-ditiano (0.5g, 1.83 mMol) en THF (15 ml) se le adicionó 5 ml de HCl 3 N y la mezcla se refluxó durante 1 hora. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter:diclorometano (1:1). La fase orgánica y el extracto se juntaron y se lavaron con NaOH 2 M, HCl 1 M, agua y salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo sólido se recrystalizó con una mezcla de hexano:acetato de etilo. Se obtuvo un sólido blanco (0.27 g, 54%), p.f. = 122-124°C. RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.14 (m, 2H), 2.68 (dddd,  $J_{gem}= 13.8$  Hz,  $J_{gauche}= 5.7$  Hz,  $J_{gauche}= 3.0$  Hz, 2H), 3.53 (dddd,  $J_{gem}= 14.1$  Hz,  $J_{anti}= 11.4$  Hz,  $J_{gauche}= 3.0$  Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 7.46 (tt,  $J_{orto}= 7.2$  Hz), 7.56 (m, 2H), 7.78 (dd,  $J_{orto}= 7.5$  Hz,  $J_{meta}= 1.2$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J_{orto}= 8.1$  Hz,  $J_{meta}= 0.6$  Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.34 (d<sup>d</sup>,  $J_{orto}= 8.4$  Hz,  $J_{meta}= 0.6$  Hz, 1H); RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  25.2, 26.1, 45.3, 124.3, 125.5, 126.4, 126.6, 127.9, 128.5, 130.7, 132.4, 133.8, 135.1, 196.4; EM  $m/z$  274, 183, 155, 127, 119, 105, 77; IR (cm<sup>-1</sup>) 1676. Anal. calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>OS<sub>2</sub>: C, 65.69%; H, 5.11%; O, 5.84%; S, 23.36%. Encontrado: C, 65.55%; H, 5.24%; O, 6.61%.

2-metil-2-benzoil-1,3-ditiano (31).- a) El anión del 1,3-ditiano se transfirió mediante una cánula a una solución de benzonitrilo (1.133 g, 1.1 equiv.) disuelto en THF (20 ml) a -20°C y se dejó reaccionar durante 30 minutos con agitación a esa temperatura. Transcurrido ese tiempo se adicionó, con ayuda de una cánula, una solución de yoduro de metilo (1.562 g, 1.1 equiv.) disuelto en THF anhidro (20 ml) y se dejó reaccionar durante 1 hora con agitación y a una temperatura de

-20°C. La reacción se terminó adicionando 4 ml de HCl 3 N y se reflujo durante 1 hora. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter:diclorometano (1:1). La solución orgánica combinada se lavó con NaOH 2 M, HCl 1 M, agua y salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo sólido se recristalizó con metanol y carbón activado. Se obtuvo un sólido blanco (0.82 g, 34%), p.f. = 98-99°C.

b) A 0.5 g de 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25) (2.24 mmol) disueltos en 10 ml de THF anhidro se le adicionaron 1.1 equiv. (2.46 mmol) de *n*-butilitio a una temperatura de -20°C y se dejaron reaccionar durante 90 minutos. Transcurrido ese tiempo se adicionó, con ayuda de una cánula, una solución de yoduro de metilo (0.3491 g, 1.1 equiv.) disuelto en THF anhidro (5 ml) y se dejó reaccionar durante 1 hora con agitación a la misma temperatura. La reacción se terminó adicionando 4 ml de HCl 3 N y se reflujo durante 1 hora. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter:diclorometano (1:1). La solución orgánica combinada se lavó con NaOH 2 M, HCl 1 M, agua y salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo sólido se recristalizó con metanol y se decoloró con carbón activado (0.185 g, 34.9%).

c) Una solución de *n*-butilitio en hexanos (1.1 equiv., 5.5 mmol) se adicionó a una solución de 1,3-ditiano (0.6 g, 1 equiv.) disuelto en THF anhidro (10 ml) a -20°C. La solución del anión se agitó durante 90 minutos a esa temperatura y con ayuda de una cánula se transfirió a una solución de benzonitrilo (0.5665 g, 1.1 equiv.) disuelto en 10 ml de THF anhidro y se dejaron reaccionar durante 30 minutos también a -20°C. Transcurrido este tiempo se adicionó, también mediante una cánula, 0.599 g (4.75 mmol) de sulfato de dimetilo disuelto en 10 ml de THF anhidro y la reacción continuó durante una hora más a esa misma temperatura. Finalmente se agregaron 10 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter:diclorometano (1:1). La fase orgánica se lavó agua, salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (0.60 g, 50%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.16 (dsept,  $J_{\text{gem}} = 14.1$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 4.5$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 2.7$  Hz, 1H), 2.71 (dddd,  $J_{\text{gem}} = 14.4$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 4.5$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 3.3$  Hz, 2H), 3.32 (dddd,  $J_{\text{gem}} = 14.7$  Hz,  $J_{\text{anti}} = 12.3$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 2.7$  Hz, 2H), 7.38 (tt,  $J_{\text{orto}} = 7.5$  Hz, 2H), 7.47 (ttt,  $J_{\text{orto}} = 7.5$  Hz,  $J_{\text{meta}} = 1.2$  Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J_{\text{orto}} = 8.1$  Hz,  $J_{\text{meta}} = 1.2$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.2, 27.0, 28.3, 53.8, 128.0, 129.1, 131.5, 136.9, 197.8; EM  $m/z$  238, 205, 133, 105, 77; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1674. Anal. calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OS}_2$ : C, 60.50%; H, 5.89%; O, 6.72%; S, 26.89%. Encontrado: C, 60.43%; H, 5.94%; O, 6.98%.

2-metil-2-*p*-metoxibenzoil-1,3-ditiano (32).- Una solución de *n*-butillitio en hexanos (1.1 equiv., 5.5 mmol) se adicionó a una solución de 1,3-ditiano (0.6 g, 1 equiv.) disuelto en THF anhidro (10 ml) a  $-20^\circ\text{C}$ . La solución del anión se agitó durante 90 minutos a esa temperatura y con ayuda de una canula se transfirió a una solución de *p*-metoxibenzonitrilo (0.732 g, 1.1 equiv.) disuelto en 10 ml de THF anhidro y se dejaron reaccionar durante 30 minutos también a  $-20^\circ\text{C}$ . Transcurrido este tiempo se adicionó, también mediante una cánula, 0.781 g (1.1 equiv.) de ioduro de metilo disuelto en 10 ml de THF anhidro y la reacción continuó durante una hora más a esa misma temperatura. Finalmente se agregaron 10 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter:diclorometano (1:1). La fase orgánica se lavó agua, salmuera y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna obteniéndose un sólido blanco (0.35 g, 26%), p.f. =  $90\text{-}92^\circ\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.73 (dddd,  $J_{\text{gem}} = 14.2$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 7.9$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 4.4$  Hz, 2H), 3.24 (dddd,  $J_{\text{gem}} = 16.7$  Hz,  $J_{\text{anti}} = 12.0$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 2.5$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.87 (d,  $J_{\text{orto}} = 8.8$  Hz, 2H), 8.11 (d,  $J_{\text{orto}} = 8.8$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.3, 27.3, 28.4, 54.8, 55.4, 113.1, 128.3, 132.1, 162.5, 195.5; EM  $m/z$  268, 135, 133, 107, 92, 77; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1663, 1246, 1020. Anal. calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 58.21%; H, 5.97%; O, 11.94%; S, 23.88%. Encontrado: C, 56.03%; H, 6.14%; O, 12.46%.

2-bencil-2-benzoil-1,3-ditiano (33).- a) El anión del 1,3-ditiano se transfirió mediante una cánula a una solución de benzonitrilo (1.133 g, 1.1 equiv.) disuelto en THF (20 ml) a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se dejó reaccionar durante 30 minutos con agitación a esa temperatura. Transcurrido ese tiempo, la temperatura se elevó a  $0^{\circ}\text{C}$  y se adicionó, con ayuda de una cánula, una solución de bromuro de bencilo (1.88 g, 1.1 equiv.) disuelto en THF anhidro (20 ml) y se dejó reaccionar durante 1.5 horas con agitación y a esa temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$ . La reacción se terminó adicionando 10 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter:diclorometano (1:1). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvo un sólido blanco (0.90 g, 28.6%), p.f. =  $116-118^{\circ}\text{C}$ .

b) A una solución de 0.6561 g de 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (2.94 mmol) disueltos en 15 ml de THF anhidro se le adicionaron 1.1 equiv. (3.23 mmol) de *n*-butilitio a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  y se dejaron reaccionar durante 90 minutos. Transcurrido ese tiempo la temperatura se elevó a  $0^{\circ}\text{C}$  y se adicionó, con ayuda de una cánula, una solución de bromuro de bencilo (0.553 g, 1.1 equiv.) disuelto en THF anhidro (7 ml) y se dejó reaccionar durante 1.5 horas con agitación a esa temperatura. La reacción se terminó adicionando 4 ml de HCl 3 N y se reflujo durante 1 hora. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter:diclorometano (1:1). La solución orgánica combinada se lavó con NaOH 2 M, HCl 1 M, agua y salmuera y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo sólido se recrystalizó con etanol y carbón activado (0.28 g, 34.9%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.87 (m, 1H), 2.08 (dsept,  $J_{\text{gem}} = 14.1$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 4.5$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 3.0$  Hz, 1H), 2.72 (dddd,  $J_{\text{gem}} = 14.7$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 4.5$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 3.6$  Hz, 2H), 3.19 (dddd,  $J_{\text{gem}} = 14.7$  Hz,  $J_{\text{anti}} = 12.0$  Hz,  $J_{\text{gauche}} = 2.7$  Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 6.99 (dd,  $J_{\text{orto}} = 7.5$  Hz,  $J_{\text{meta}} = 1.5$  Hz, 2H), 7.14 (m, 3H), 7.39 (tt,  $J_{\text{orto}} = 8.1$  Hz, 2H), 7.50 (ttt,  $J_{\text{orto}} = 7.2$  Hz,  $J_{\text{meta}} = 1.5$  Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J_{\text{orto}} = 8.4$  Hz,  $J_{\text{meta}} = 1.2$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.3, 28.2, 45.5, 60.5, 127.3, 127.9, 128.1, 129.8, 130.3, 131.8, 134.2, 137.4,

196.5; EM  $m/z$  314, 209, 105, 91, 77; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1668. Anal. calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{OS}_2$ : C, 68.79%; H, 5.73%; O, 5.10%; S, 20.38%. Encontrado: C, 68.51%; H, 5.91%; O, 6.10%.

1-fenil-1,2-propanodiona (34).- Una solución de 2-metil-2-benzoil-1,3-ditiano (0.238 g, 1.0 mmol) en 5 ml de acetona se adicionaron gota a gota a una solución de *N*-bromosuccinimida (1.424 g, 8.0 mmol) en 25 ml de acetona acuosa (97%) con agitación a 0°C. Se continuó la agitación durante 10 minutos más a esa temperatura y se adicionó una mezcla de solución saturada de sulfito de sodio, hexano y diclorometano (50 ml de sol. saturada de sulfito de sodio / 15 ml de hexano / 15 ml de diclorometano) y se agitó. La fase orgánica se separó y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  1 M, agua y salmuera; se secó con  $\text{NaSO}_4$  anhidro y se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvo un aceite amarillo (95 mg, 70%)

1,3-difenil-2,3-propanodiona (35).- El procedimiento fué el mismo que para el caso anterior. Se utilizaron 0.314 g de 2-bencil-2-benzoil-1,3-ditiano y se obtuvo un sólido amarillo limón (89 mg, 40%), p.f. = 29-33°C.

## 7. CONCLUSIONES.

Se aislaron y caracterizaron mediante resonancia magnética nuclear, y en los casos en que fue posible el estudio de difracción de rayos X, los productos de esta reacción de adición los cuales resultaron ser enaminas etilenditiocetálicas y derivados 2-acil-1,3-ditianos. Las enaminas etilenditiocetálicas al ser sometidas a tratamiento ácido generaron los correspondientes derivados acilditianos.

Se aislaron y caracterizaron los productos correspondientes a la C-alkilación, empleando como electrófilos yoduro de metilo, sulfato de dimetilo y bromuro de bencilo, tanto del 2-aminobenzilidén-1,3-ditiano (25), como a partir de la secuencia de adición (en un solo paso) entre el 2-litio-1,3-ditiano, el nitrilo, seguida de el agente alkilante.

Con base a las evidencias experimentales encontradas, se propuso el mecanismo para la reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano a diferentes nitrilos aromáticos en el cual está involucrado una migración [1,3] de hidrógeno intramolecular o intermolecular.

El empleo de cálculos teóricos a nivel B3LYP/6-31G(d,p) permitió el estudio de la secuencia de reacción entre el 2-litio-1,3-ditiano, acetonitrilo y cloruro de metilo encontrándose que la primera alkilación sucede con retención de configuración y que este aducto puede generar una enamina. Su reacción posterior con cloruro de metilo mostró que la C-alkilación es el producto tanto cinético como termodinámico. También se concluye que, debido a la estructura del anión de la enamina, que mantiene la coordinación con el átomo de litio con uno de los átomos de azufre del anillo con el nitrógeno, su alkilación implica la aproximación del electrófilo por el lado ecuatorial. El efecto salino desempeña un papel fundamental en el mecanismo de reacción.

Empleando el mismo nivel de teoría, se estudió el mecanismo de reacción entre 2-litio-1,3-ditiano (V) y cloruro de metilo (VI), y se encontró que la alquilación procede con retención de la configuración debido a que en el estado de transición el átomo de litio se mueve ligeramente hacia abajo del anillo de ditiano.

El análisis conformacional tanto de los productos de C-alquilación como de los derivados 2-acil-1,3-ditianos reveló la participación del efecto anomérico en la estabilización de estas moléculas, tanto en solución como en estado sólido.

El empleo de cálculos teóricos a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*) permitió determinar las geometrías para los conformeros de 2-acetil-1,3-ditiano (I, II) y 2-acetil-2-metil-1,3-ditiano (III, IV), estimándose en ambos casos una mayor estabilidad para los conformeros axiales con respecto a los ecuatoriales.

Se llevó a cabo la reacción de supresión de los tioacetales cíclicos para liberar los correspondientes compuestos carbonílicos. A pesar de que los rendimientos resultaron moderados para la mayoría de los casos, esta secuencia de reacciones resultó apropiada para la obtención de 1,2-dicetonas.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Corey, E. J.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 1075.
2. Seebach, D.; Corey, E.J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231.
3. Kawamoto, I.; Muramatsu, S.; Yura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4223.
4. Fuji, K.; Ueda, M.; Sumi, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 662.
5. Page, P.C.B.; van Niel, M.B.; Williams, P. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 742.
6. Page, P. C. B.; van Niel, M.B.; Westwood, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 269.
7. Ogura, K.; Tsuchihashi, G-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1960.
8. Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*; CRC Press: Boca Raton, Fl, **1995**.
9. Lemieux, R.U.; Pavia, A.A.; Martin, J.C.; Watanabe, K.A. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 4427.
10. Booth, H., Khedhair, K.A., Readshaw, S.A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4699.
11. Edward, J. T. *Chem. Ind.* **1955**, 1102.
12. Los efectos estereoelectrónicos se definen como los procesos electrónicos dominados por la orientación relativa de los pares electrónicos no compartidos o por enlaces con alta capacidad donadora.
13. Perrin, C.L.; Armstrong, K.B.; Fabian, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 715.
14. (a) Cuevas, G.; Tenorio, J.; Cortés, F. *Rev. Soc. Quim. Méx.* **2000**, *44*, 42. (b) Cortés, F., Tenorio, J., Collera, O., Cuevas, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2918.
15. En la realidad, las moléculas no son completamente rígidas y tienen flexibilidad para permitir la superposición entre el par libre del oxígeno y el carbenio incipiente, de forma tal que lo estabiliza.
16. Schleyer, P. v. R.; Jemmis, E.D.; Spitznagel, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6393.
17. Juaristi, E.; Valle, L.; Mora-Uzeta, C.; Valenzuela, B.A.; Joseph-Nathan, P.; Fredich, M.F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5038.

18. Juaristi, E.; Tapia, J.; Mendez, R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1253.
19. Mikolajczyk, M.; Graczyk, P.P. *Heteroatom Chem.* **1992**, *3*, 625.
20. Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 359.
21. Stahl, I.; Schomberg, I.; Frenzen, G. *Acta Cryst.* **1999**, *C55*, 2179.
22. Eliel, E.L.; Hutchins, R.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2703.
23. March, J. *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. 3<sup>rd</sup> Ed **1985**.
24. Corey, E.J.; Erickson, B.W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3553.
25. Prato, M.; Quintily, U.; Scorrano, G. *Synthesis* **1982**, 679.
26. Cuevas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 692.
27. Cuevas, G.; Juaristi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7545.
28. Eliel, E.L.; Hartmann, A.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2572.
29. Shiner, V. J.; Rapp, M.W.; Pinnick, H.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 232.

## **9. APENDICE**

**DE**

**ESPECTROS**

**RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$**

