



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA  
FACULTAD DE CIENCIAS

## ANEXO 1 PROPUESTA DE TRABAJO FIN DE GRADO

-DEPARTAMENTO DE LA UEX RESPONSABLE DE LA OFERTA: Química Orgánica e Inorgánica

-TÍTULO DEL TRABAJO: Síntesis de heterociclos mesoiónicos quirales.

### - CARACTERÍSTICAS DEL TRABAJO FIN DE GRADO

-Tipo de trabajo (señalar con una cruz el que proceda):

Teórico		Revisión e investigación bibliográfica		Numérico	
Proyectos de ingeniería		Proyectos de diseño industrial		Informes	
Computacional	X	Experimental	X	Otros (especificar)	

-Descripción del trabajo (objetivos, metodología...)

#### 1. Objetivo del Trabajo Fin de Grado

Desde un punto de vista general el objetivo del Trabajo Fin de Grado propuesto es aproximar al alumno al mundo de la investigación. El objetivo concreto es la preparación de nuevas tiosomünchnonas biclclicas quirales, en pocas etapas de síntesis y a partir de productos comerciales asequibles (aminoácidos y □-aminoalcoholes). Posteriormente se estudiarán, tanto desde el punto de vista experimental como teórico, las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de estas nuevas tiosomünchnonas quirales con dipolarófilos.

#### 2. Introducción

La gran versatilidad de las reacciones de cicloadición ha hecho de este tipo de procesos uno de los recursos metodológicos más utilizados en el campo de la Síntesis Orgánica. Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares se han descrito como "el método sencillo más importante para la construcción de anillos heterocíclicos de cinco miembros en

química orgánica" y se han empleado como método de síntesis eficiente, de alto rendimiento, regio- y estereocontrolado de muchos compuestos heterocíclicos diferentes.

En los últimos años, el grupo de investigación en el que se enmarca este proyecto ha dedicado especial atención a la utilización de los heterociclos mesoiónicos, en concreto de los 1,3-tiazolio-4-olatos (tioisomlunchnonas), como intermedios en la síntesis de nuevos heterociclos de tres a seis miembros. Se trata, de compuestos relativamente asequibles que presentan una reactividad extraordinariamente versátil, muy superior a la inicialmente descrita, fundamentalmente basada en su carácter 1,3-dipolar. En el transcurso de estas investigaciones se comprobó que la información bibliográfica disponible era, a menudo, insuficiente para predecir la reactividad de las tioisomlunchnonas.

Desde hace varios años, una de las líneas de investigación de este grupo se ha centrado en el estudio de las reacciones de cicloadición, fundamentalmente en sus versiones asimétricas, utilizando derivados insaturados de carbohidratos como fuente asequible de quiralidad. Estos compuestos se han utilizado como dipolarófilos, presentando como ventaja adicional su elevado grado de funcionalización.

En primer lugar se llevó a cabo la síntesis de varios 2-(*N,N*-dialquil)amino-1,3-tiazolio-4-olatos y sus reacciones de cicloadición con nitroalquenos derivados de carbohidratos, que pueden obtenerse en muy pocas etapas a partir de productos naturales, discutiéndose los aspectos mecanísticos y justificando teóricamente los resultados obtenidos.

Posteriormente se realizaron otras reacciones de cicloadición de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato y se explicó la evolución, aparentemente anómala, de los cicloaductos iniciales. En concreto, partiendo de 2-(*N,N*-dialquil)amino-1,3-tiazolio-4-olatos, se obtuvieron 4,5-dihidrotiofenos, 1,2,4-triazín-5-onas, azetidín-2-onas ( $\beta$ -lactamas) y tiranos (episulfuros) y, en algunos casos, heterociclos esperados como  $\alpha$ -piridonas y tiofenos, o sistemas abiertos, como *N*-acilenenaminas. De los trabajos anteriores se concluye que los efectos electrónicos de los sustituyentes que ocupan la posición 2 del heterociclo mesoiónico son los responsables de la evolución de los cicloaductos inicialmente formados.

Por último, también se estudió la síntesis de 2-alquiltioisomlunchnonas, su tautomería y su comportamiento como nucleófilo.

### 3. Antecedentes

Con la intención de inducir una elevada estereoselección facial en las reacciones de cicloadición de las tioisomlunchnonas, el grupo de investigación inició, hace unos años, una línea de investigación orientada a introducir la quiralidad en el dipolo en lugar del dipolarófilo, es decir sintetizar sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato quirales, compuestos desconocidos hasta el momento.

Si deseamos sintetizar este tipo de compuestos, los posibles centros estereogénicos pueden situarse en las posiciones indicadas (\*) en la Figura 1.

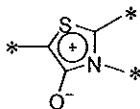
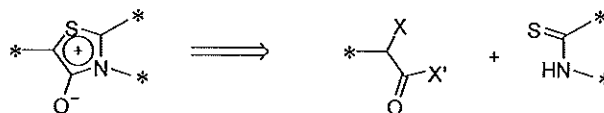


Figura 1

Teniendo en cuenta la forma en que habitualmente se sintetizan estos sistemas (observar el análisis retrosintético) los centros estereogénicos, en los sintones de partida, deberían encontrarse en los puntos que se indican en el Esquema 1.

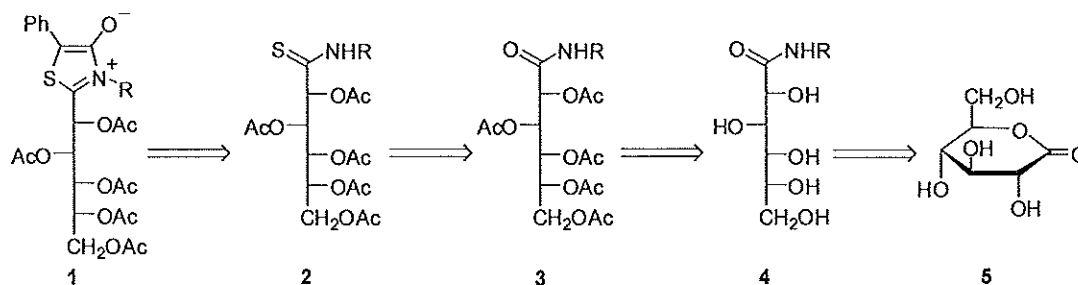


Esquema 1

De las diversas opciones se optó, inicialmente, por utilizar derivados de imidazolidinas-2-tionas unidas a fragmentos de carbohidratos cíclicos y acíclicos. Se obtuvieron dos heterociclos mesoiónicos quirales y se estudiaron sus reacciones de cicloadición.

Posteriormente, utilizaron como precursor del dipolo quiral tioamidas derivadas de carbohidratos 2, compuestos cuya síntesis había sido previamente descrita por este grupo de investigación. Como puede comprobarse en el Esquema

2, el heterociclo mesoiónico quiral **1** puede prepararse a partir de  $\alpha$ -gluconolactona **5**. Por reacción de **5** con aminas alifáticas o aromáticas se obtienen las gluconoamidas **4**, que se acetilan convencionalmente para obtener las gluconoamidas acetiladas **3**. La conversión en las tioamidas **2** se consigue calentado a reflujo en benceno con reactivo de Lawesson. Por último, el tratamiento de **2** con cloruro de  $\alpha$ -clorofenilacetilo en presencia de trietilamina conduce a **1**, que no cristalizó. Por esta razón, las reacciones de cicloadición de **1** debieron estudiarse *in situ*.



Esquema 2

Los resultados experimentales, demostraron que la incorporación de sustituyentes quirales acíclicos en el anillo de tioisomínchnona, no induce una apreciable estereoselección en las reacciones de cicloadición de estos sistemas. Estos resultados sugieren que la presencia de un sustituyente quiral en el anillo mesoiónico solo inducirá una estereoselección apreciable si se restringe su libertad conformacional.

Además, la cadena de azúcar, que debe estar protegida, impide realizar muchas reacciones, limitando así la utilidad sintética de estos dipolos quirales.

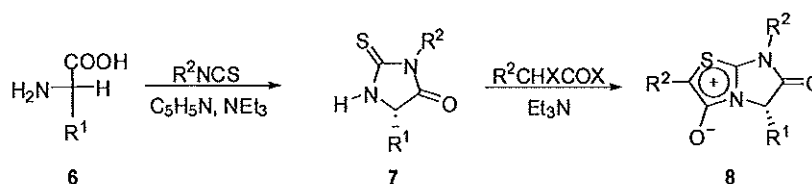
#### 4. Metodología y plan de trabajo

Con objeto de corregir esta sorprendente falta de estereoselección, en este proyecto proponemos, como primer objetivo sintetizar una serie de nuevos sistemas mesoiónicos quirales que por su rigidez estructural puedan inducir una mayor discriminación facial y que no estén basados en carbohidratos como fuente de quiralidad. El segundo de los objetivos del proyecto es estudiar las reacciones de cicloadición de esos sistemas mesoiónicos.

##### 1. Preparación de nuevas tioisomínchnonas bicíclicas quirales

###### 1.1. A partir de aminoácidos.

Intentaré preparar tioisomínchnonas quirales, como **8**, en condiciones similares a las descritas previamente, a partir de las tiohidantoinas **7**, compuestos fácilmente preparables a partir de aminoácidos naturales ópticamente activos **6**.



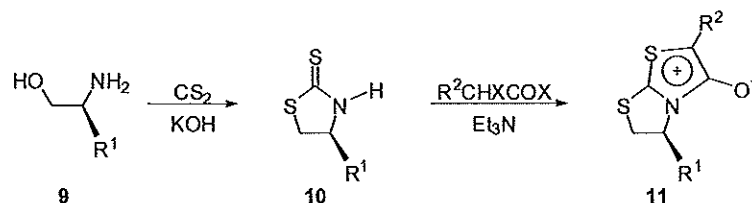
Esquema 3

El sustituyente quiral (cuya naturaleza puede modificarse fácilmente al proceder del aminoácido de partida) directamente unido al nitrógeno de la tioisomínchnona deberá controlar la estereoquímica de las cicloadiciones de **15**. En tal caso, la adecuada selección del aminoácido (la mayoría de los aminoácidos están comercialmente disponibles en sus dos enantiómeros) permitirá acceder a una amplia variedad de materiales quirales, de gran interés en síntesis orgánica.

###### 1.2. A partir de aminoalcoholes quirales.

También pueden obtenerse tioisomínchnonas bicíclicas quirales **11** por reacción de tiazolidin-2-tionas quirales **10** con un haluro de  $\alpha$ -haloacilo como se indica en el Esquema 4. Las tiazolidin-2-tionas quirales de partida pueden

obtenerse fácilmente por reacción de  $\alpha$ -aminoalcoholes quirales **9** con  $\text{CS}_2$ . Los  $\alpha$ -aminoalcoholes quirales son sintones extraordinariamente versátiles, que presentan la ventaja de que muchos de ellos son comerciales. De nuevo, el sustituyente quiral (cuya naturaleza puede modificarse fácilmente) deberá controlar la estereoquímica de las cicloadiciones de **11**.

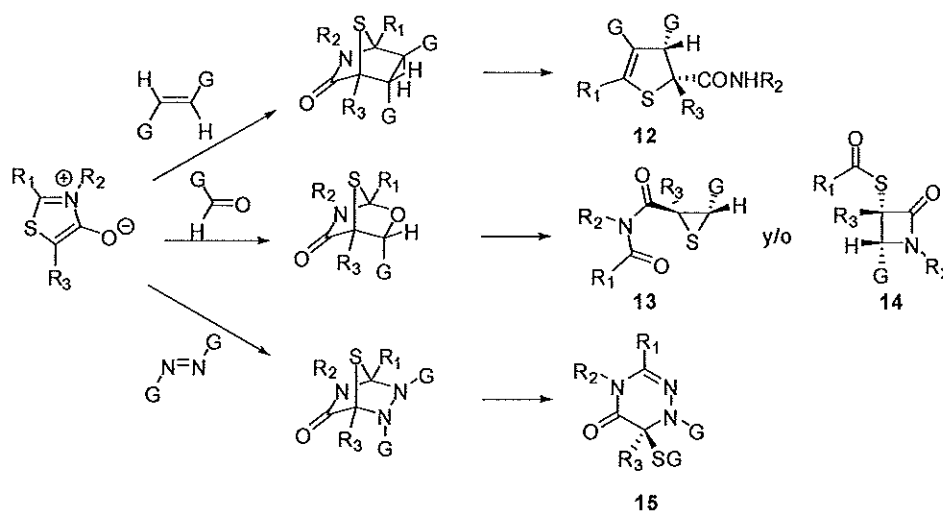


Esquema 4

## 2. Estudio experimental y teórico de las reacciones de cicloadición de tioisomínchnonas quirales.

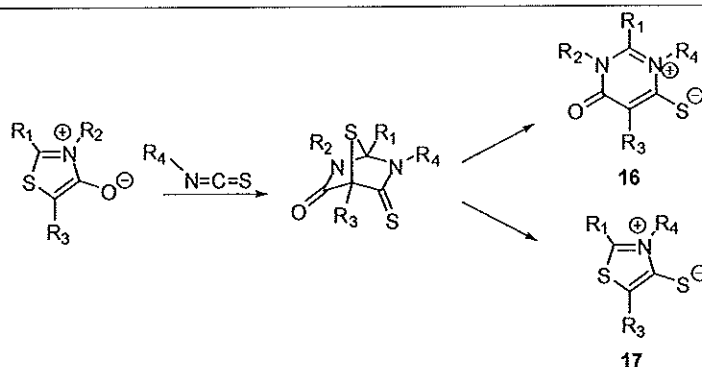
La evaluación de los efectos producidos por los elementos de quiralidad introducidos en cada uno de los sistemas mesoiónicos sintetizados se realizará mediante el estudio experimental y teórico de sus reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

Elegiremos para ello dipolarófilos tales como olefinas activadas, compuestos carbonílicos y azocompuestos, puesto que investigaciones recientes han demostrado que en estos casos la apertura de los cicloaductos 1:1 iniciales preserva la información estereoquímica relacionada con el modo de aproximación de los reactivos, originando 4,5-dihidrotiofenos (**12**), tiazanos (**13**), azetidín-2-onas (**14**) y 1,2,4-triazín-5-onas (**15**) quirales, respectivamente como se muestra en el Esquema 5.



Esquema 5

Asimismo, exploraré el comportamiento de los sistemas mesoiónicos obtenidos frente a isotiocianatos de alquilo y arilo, reacciones de las que existen muy pocos y controvertidos antecedentes en la bibliografía. Las reacciones de cicloadición de los 1,3-tiazolio-4-olatos con isotiocianatos originan cicloaductos que pueden evolucionar a betaínas mesómeras conjugadas de seis miembros (**16**), por extrusión de azufre, o a sistemas de 1,3-tiazolio-4-tiolato (**17**), mediante una retrocicloadición [3+2] (Esquema 6).



Esquema 6

Las betaínas mesómeras, ya sean de cinco o de seis miembros, poseen características estructurales propias de materiales con propiedades ópticas no lineales. La deslocalización electrónica  $\pi$ , junto con la inevitable separación de cargas sobre un sistema plano que puede ser extendido mediante espaciadores (por ejemplo, sustituyentes aromáticos en  $R_1$  y  $R_3$ ) que incorporen grupos dadores y atractores de electrones adecuadamente situados (sistema push-pull), debe conducir a altas hiperpolarizabilidades propias de este tipo de materiales. La presencia del azufre exocíclico estabiliza las betaínas mesómeras, ya sean de cinco o de seis miembros, por lo que, de confirmarse sus propiedades ópticas no lineales, les convertiría en materiales susceptibles de ser utilizados en dispositivos electrónicos involucrados en telecomunicación, almacenamiento y recuperación de datos, informática o tecnologías relacionadas.

El estudio teórico de todos los procesos experimentales mediante métodos DFT, que combinan precisión y economía computacional, permitirá interpretar los resultados obtenidos y valorar la influencia relativa de los efectos electrónicos y estéricos que determinan cada camino de reacción, así como predecir las hiperpolarizabilidades de los productos finales, antes de someterlos a posteriores estudios experimentales.

Observaciones: Este trabajo Fin de Grado se oferta exclusivamente para aquellos alumnos que se encuentran realizando el Grado en Químicas


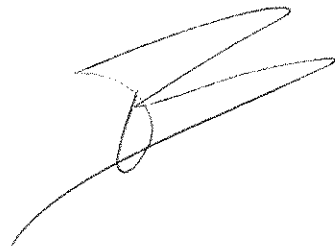
#### -TUTORES:

Nombre: Martín Ávalos González y José Luis Jiménez Requejo

Área de conocimiento: Química Orgánica

Fecha de aprobación del Consejo del Departamento: 5. XI - 2012

Vº Bº y Firma del Director del Dpto




UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
ORGÁNICA E INORGÁNICA  
Campus Universitario  
Avenida de Elvas s/n  
06071-BADAJÓZ/ESPAÑA

Vº Bº y Firma de los Tutores:



Martín Ávalos González



José Luis Jiménez Requejo

Decanato de la Facultad de Ciencias