

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tesis Doctoral

**3 - HETERO - 1,5 - DIALDEHIDOS:
SINTESIS, ESTRUCTURA Y PROPIEDADES
DEL IMINODIACETALDEHIDO Y DERIVADOS
N - SUSTITUIDOS**

Enrique - J. Alvarez - Manzaneda y Roldan

R.50.596

6/100

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

3-HETERO-1,5-DIALDEHIDOS: SINTESIS, ESTRUCTURA
Y PROPIEDADES DEL IMINODIACETALDEHIDO
Y DERIVADOS N-SUSTITUIDOS



La presente Tesis Doctoral fué defendida el día 29 de Marzo de 1.982, en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada, ante el Tribunal formado por los siguientes profesores:

PRESIDENTE: Prof. Dr. D. Fermín Capitán García.

Catedrático de Química Analítica.

Facultad de Ciencias. Universidad de Granada.

VOCALES: Prof. Dr. D. Fidel Jorge López Aparicio.

Catedrático de Química Orgánica.

Universidad de Granada.

Prof. Dr. D. Manuel Gómez Guillén.

Catedrático de Química Orgánica.

Facultad de Ciencias. Universidad de Sevilla.

Prof. Dr. D. José Fuentes Mota.

Catedrático de Química Orgánica.

Facultad de Ciencias. Univ. de Extremadura.

SECRETARIO: Prof. Dr. D. Francisco Zorrilla Benítez.

Prof. Adjunto Numerario de Química Orgánica.

Universidad de Granada.

Fué calificada por el mismo con SOBRESALIENTE

CUM LAUDE.

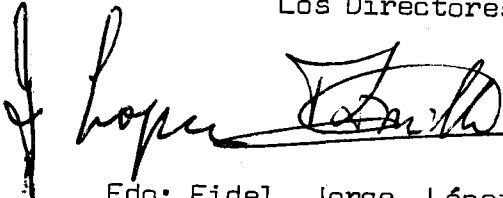
3-HETERO-1,5-DIALDEHIDOS: SINTESIS, ESTRUCTURA
Y PROPIEDADES DEL IMINODIACETALDEHIDO Y DERIVA
DOS N-SUSTITUIDOS

Enrique-J. Alvarez-Manzaneda y Roldán

Visado en Granada, a 3 de
Febrero de 1.982.

Los Directores:

Memoria presenta-
da para optar al
Grado de Doctor
en Ciencias. Sec-
ción de Químicas.

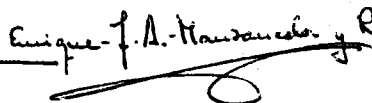


Fdo: Fidel Jorge López
Aparicio. Catedrático de
Química Orgánica.

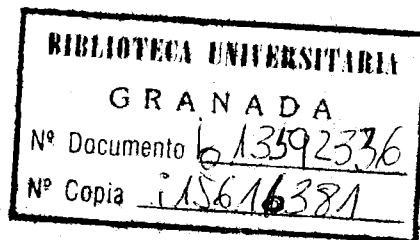
y

Francisco Zorrilla Benítez
Prof. Adj. Numerario de
Química Orgánica.

Universidad de Granada.



Fdo: Enrique-J.
Alvarez-Manzaneda
y Roldán.



THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY
540 EAST 57TH STREET
CHICAGO, ILL. 60637

A Conchi y a mis padres

AGRADECIMIENTO:

El trabajo correspondiente a la presente Memoria ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada.

El autor desea expresar su sincero agradecimiento:

En primer lugar, a los Profesores López Aparicio y Zorrilla Benítez, por su dirección, enseñanzas y constante ayuda.

Al Dr. R. Robles Díaz, por la ayuda prestada.

A D. J. A. Ruiz Caballero, por la realización de los análisis elementales cuantitativos, así como al Servicio de Microanálisis del Instituto de Química Orgánica (C. S. I. C.).

A los Servicios de Resonancia Magnética Nuclear y de Espectrometría de Masas de nuestra Universidad.

A todos mis compañeros del Laboratorio de Q. Orgánica por la ayuda prestada en cualquier sentido.

A la Dirección General de Universidades e Investigación por la Beca concedida del Plan de Formación del Personal Investigador.

INDICE

INDICE

1.- INTRODUCCION.....	1
2.- ANTECEDENTES.....	7
2.1.- Preparación de 3-hetero-1,5-dialdehidos relacionados con los aldehidos diglicólico (I) y tiodiglicólico (II).....	9
2.2.- Preparación de productos relacionados con el aldehido diglicólico que poseen un grupo aldehido libre y otro en estado "latente".....	19
2.3.- Preparación de iminodiacetaldehido (VI) y dialdehidos relacionados.....	21
2.4.- Estructura del aldehido diglicólico (I) y sus isólogos con azufre (II) y nitrógeno (VI)....	27
2.5.- Reacciones de 3-hetero-1,5-dialdehidos con aminas, hidrazinas y semicarbazidas.....	35
2.6.- Reacciones de 3-hetero-1,5-dialdehidos con nucleófilos oxigenados y azufrados.....	41
2.6.1.- Reacciones con alcoholes en medio ácido....	41
2.6.2.- Reacciones con nucleófilos azufrados.....	44
2.6.2.1.- Formación de hemitioacetales.....	44
2.6.2.2.- Formación de ditioacetales y compuestos de estructura cíclica relacionados.....	45
2.7.- Propiedades de los acetales y tioacetales derivados del aldehido diglicólico (I).....	53
2.7.1.- Comportamiento químico de los acetales.....	53
2.7.2.- Comportamiento químico de los tioacetales..	55
3.- PARTE TEORICA.....	59
3.1.- SINTESIS Y ESTRUCTURA DEL IMINODIACETALDEHIDO (VI).....	61
3.1.1.- Consideraciones generales sobre la síntesis del iminodiacetaldehido (VI).....	61

3.1.2.- Preparación de la "diacetalilamina" por reacción entre el aminoacetaldehido dietil acetal y bromoacetaldehido dietil acetal.....	66
3.1.3.- Creación del esqueleto molecular del iminodiacetaldehido (VI) por reacción entre bromoacetaldehido dialquil acetales y cianamida disódica.....	67
3.1.3.1.- Preparación de bromoacetaldehido dialquil acetales.....	69
3.1.3.2.- Síntesis y estructuras de <u>N</u> -cianoiminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVI).....	70
3.1.3.2.1.- Preparación de <u>N</u> -cianoiminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVI).	70
3.1.3.2.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en <u>N</u> -cianoiminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVI).....	74
3.1.3.2.2.1.- Análisis de los espectros infrarrojos de las sustancias (CVI).....	74
3.1.3.2.2.2.- Análisis de los espectros de ¹ H-Nmr de los compuestos (CVI).....	76
3.1.3.3.- Síntesis y estructuras de iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII)..	77
3.1.3.3.1.- Preparación de iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII).....	77
3.1.3.3.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII).....	79
3.1.3.3.2.1.- Análisis de los espectros infrarrojos de los compuestos (CVII).....	79
3.1.3.3.2.2.- Análisis de los espectros de ¹ H-Nmr de los acetales tipo (CVII).....	80

3.1.3.3.2.3.- Análisis del espectro de masas correspondiente al iminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CXII).....	81
3.1.3.4.- Síntesis y estructuras de <u>N</u> -carbamoiliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CXV).....	83
3.1.3.4.1.- Preparación de <u>N</u> -carbamoiliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CXV) a partir de <u>N</u> -cianoiminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVI).....	83
3.1.3.4.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras de <u>N</u> -carbamoiliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CXV).....	86
3.1.3.4.2.1.- Análisis de los espectros infrarrojos de los compuestos tipo (CXV)...	86
3.1.3.4.2.2.- Análisis de los espectros de ¹ H-Nmr de los compuestos tipo (CXV).....	88
3.1.3.5.- Tratamiento en medio ácido de los iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII).....	89
3.1.3.5.1.- Tratamiento de la "diacetalilamina" (XXXIV) disuelta en etanol absoluto con cloruro de hidrógeno.....	94
3.1.3.5.2.- Hidrólisis parcial de iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII) hasta las correspondientes 2,6-dialcoximorfolinas (CXXVIII).....	96
3.1.3.5.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras para 2,6-dialcoximorfolinas (CXXVIII)...	98
3.1.3.5.2.1.1.- Espectros infrarrojos de las mezclas de 2,6-dialcoximorfolinas (CXXVIII).....	101

3.1.3.5.2.1.2.- Espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ de 2,6-di- alcoximorfolinas (CXXVIII).....	102
3.1.3.5.3.- Preparación y estudios sobre la es- tructura del clorhidrato de 2,6-dihí- droximorfolina (XXXIII).....	106
3.1.3.5.3.1.- Hidrólisis total de la "diacetalil- amina" (XXXIV) hasta clorhidrato de 2,6-dihidroximorfolina (XXXIII)....	106
3.1.3.5.3.2.- Estereoquímica del clorhidrato de 2,6-dihidroximorfolina (XXXIII) y naturaleza de algunas de sus diso- luciones.....	108
3.1.3.5.3.2.1.- Estudio de las disoluciones del clorhidrato de 2,6-dihidroxi <u>morfo</u> lina (XXXIII) en dimetilsulfóxido	111
3.1.3.5.3.2.2.- Estudio de las disoluciones acuo- sas del clorhidrato de <u>trans</u> -2,6- dihidroximorfolina (CXLVII).....	117
3.2.- REACCIONES DEL IMINODIACETALDEHIDO (VI) CON TIOLES EN MEDIO ACIDO.....	167
3.2.1.- Consideraciones generales sobre la forma de empleo del iminodiacetaldehido en es- tas reacciones.....	167
3.2.2.- Reacciones de las disoluciones ácidas de iminodiacetaldehido (VI) y de "diacetalil- amina" (XXXIV) con 1,2-etanoditio <u>l</u>	168
3.2.2.1.- Formación de productos de naturaleza po- límera.....	168
3.2.2.2.- Preparación de iminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CLII).....	170
3.2.2.2.1.- Propiedades espectroscópicas y esta- blecimiento de la estructura del imi- nodiacetaldehido bis (etilen ditioace- tal) (CLII).....	171
3.2.3.- Reacciones del iminodiacetaldehido (VI) con monotioles primarios y secundarios...	172

3.2.3.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en los iminodiacetaldehído bis (dialquil ditioacetales) (CLIII).....	186
3.2.3.1.1.- Espectros de infrarrojos.....	186
3.2.3.1.2.- Espectros de resonancia magnética nuclear.....	187
3.2.3.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras de N,N-(2-etoxi-2,2,2-trialquiltio) dietilaminas (CLIV).....	188
3.2.3.2.1.- Espectros infrarrojos.....	188
3.2.3.2.2.- Espectros de resonancia magnética nuclear.....	188
3.2.3.2.3.- Espectros de masas correspondientes a las sustancias (CLXI) y (CLXII).....	190
3.2.3.3.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras de las 2,6-dialquiltiomorfolinas.....	192
3.2.3.3.1.- <u>trans</u> -2,6-dialquiltiomorfolinas (CLV)	193
3.2.3.3.1.1.- Espectros infrarrojos de <u>trans</u> -2,6-dialquiltiomorfolinas (CLV).....	193
3.2.3.3.1.2.- Espectros de resonancia magnética nuclear protónica de los compuestos tipo (CLV).....	194
3.2.3.3.2.- <u>cis</u> -2,6-dialquiltiomorfolinas (CLVI).	196
3.2.3.3.2.1.- Espectros infrarrojos de <u>cis</u> -2,6-dialquiltiomorfolinas (CLVI).....	197
3.2.3.3.2.2.- Espectros de resonancia magnética nuclear protónica de <u>cis</u> -2,6-dialquiltiomorfolinas (CLVI).....	198
3.2.3.3.3.- Estudio de la variación del desplazamiento químico de la señal de resonancia del protón amínico en los estereoisómeros de 2,6-dipropiltiomorfolinas (CLXIV y CLXVII) en función de la concentración.....	201



3.2.4.- Reacción del iminodiacetaldehído (VI) con 2-metil-2-propanotiol.....	206
3.2.4.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras de <u>trans</u> -2,6-di- <u>tert</u> -butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CLXXII) y de 2- <u>tert</u> -butiltio-6-etoxi-tetrahidro-1,4-tiazina (CLXXVI).....	218
3.2.4.1.1.- Espectros infrarrojos.....	219
3.2.4.1.2.- Espectros de ¹ H-N.m.r.....	219
3.2.4.1.3.- Espectros de masas de las sustancias (CLXII) y (CLXXVI).....	220
3.3.- SINTESIS Y ESTRUCTURAS DE <u>N</u> -ACILIMINODIACETALDEHIDOS (IX).....	259
3.3.1.- Consideraciones generales sobre la reactividad de los <u>N</u> -aciliminodiacetaldehídos (IX).....	259
3.3.2.- Síntesis de <u>N</u> -aciliminodiacetaldehídos (IX).....	262
3.3.2.1.- Consideraciones sobre la síntesis de <u>N</u> -aciliminodiacetaldehídos (IX).....	262
3.3.2.2.- Preparación de <u>N</u> -aciliminodiacetaldehído bis (dialquil acetales) (CLXXX).....	265
3.3.2.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras de los compuestos tipo (CLXXX).....	266
3.3.2.2.1.1.- Espectros infrarrojos de <u>N</u> -aciliminodiacetaldehído bis (dialquil acetales) (CLXXX).....	266
3.3.2.2.1.2.- Espectros de resonancia magnética nuclear de los <u>N</u> -aciliminodiacetaldehído bis (dialquil acetales) (CLXXX).....	268
3.3.2.2.1.2.1.- Espectros de los derivados acetilados (CLXXXI).....	268
3.3.2.2.1.2.2.- Espectros de los derivados benzoi- <u>l</u> ados (CLXXXII).....	273
3.3.2.2.1.3.- Espectros de masas de los derivados benzoi- <u>l</u> ados (CLXXXII).....	276

3.3.2.3.- Hidrólisis de los <u>N</u> -aciliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CLXXX)	
Formación de <u>N</u> -aciliminodiacetaldehidos (IX).....	278
3.3.2.3.1.- Hidrólisis de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CLXXXIV)	278
3.3.2.3.1.1.- Espectro infrarrojo del producto de hidrólisis del acetal (CLXXXIV)	280
3.3.2.3.1.2.- Espectro de ¹ H-N.m.r. del producto de hidrólisis del acetal (CLXXXIV)	281
3.3.2.3.1.3.- Preparación de derivados del <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido (CXCI).....	282
3.3.2.3.1.4.- Preparación de la mezcla de <u>cis</u> y <u>trans</u> -4-acetil-2,6-dietoximorfolina, utilizada como testigo en la c.c.f.....	284
3.3.2.3.2.- Hidrólisis de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CLXXXVIII): Síntesis de 4-benzoil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCLXV)..	284
3.3.2.3.2.1.- Propiedades espectroscópicas de la 4-benzoil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCLXV).....	285
3.3.2.3.2.2.- Preparación de derivados de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido (CXCI)...	286
3.3.2.3.2.3.- Preparación de la mezcla de <u>cis</u> y <u>trans</u> -4-benzoil-2,6-dietoximorfolina, (CXCI) y (CC) respectivamente, utilizada como testigo en c.c.f.....	287
3.4.- REACCION DE <u>N</u> -BENZOILIMINODIACETALDEHIDO (CXCI) CON TIOLES EN MEDIO ACIDO.....	311
3.4.1.- Reacción de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido (CXCI) con 1,2-etanoditiol en medio de ácido clorhídrico concentrado.....	312

3.4.1.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras del <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CCI).....	315
3.4.2.- Reacción de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido (CXCII) con etanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado.....	317
3.4.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura del <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CCII).....	318
3.4.3.- Reacción de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido (CXCII) con 2-metil-2-propanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado.....	320
3.4.3.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en 4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CCIII y CCIV).....	325
3.4.3.1.1.- Espectros infrarrojos de (CCIII) y (CCIV).....	325
3.4.3.1.2.- Espectros de resonancia magnética nuclear de (CCIII) y (CCIV).....	327
3.5.- <u>N</u> -ARILIMINODIACETALDEHIDOS (VII).....	337
3.5.1.- Síntesis y estructura de <u>N</u> -ariliminodiacetaldehido (VII).....	339
3.5.1.1.- Preparación de <u>N</u> -ariliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CCVII).....	339
3.5.1.1.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en <u>N</u> -arilaminoacetaldehido dialquil acetales (CCVIII, CCX y CCXIV).....	341
3.5.1.1.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en <u>N</u> -ariliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CCIX, CCXI y CCXV).....	342

3.5.1.2.- Hidrólisis de los <u>N</u> -ariliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) hasta dialdehido.....	343
3.5.1.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras de 4-fenil-2,6-dihidroxi-morfolina (XXXVII) y 4-(4-clorofenil)-2,6-dihidroxi-morfolina (XXXVIII).....	345
3.6.- REACCIONES DE LOS <u>N</u> -ARILIMINODIACETALDEHIDOS (VII) CON TIOLAS EN MEDIO ACIDO.....	373
3.6.1.- Reacciones de <u>N</u> -feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXI) y <u>N</u> -(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXV) con 1,2-etanoditio- <u>l</u> en medio de ácido clorhídrico concentrado.....	374
3.6.2.- Reacción del <u>N</u> -feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXI) y del <u>N</u> -(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXV) con etanotio- <u>l</u> en medio ácido.....	375
3.6.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en <u>N</u> -ariliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetales).....	382
3.6.2.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en cis-4-aril-2,6-dietiltiomorfolin- <u>as</u> (CCXXII) y (CCXXVI).....	382
3.6.2.3.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en 4-aril-2-etiltio-6-etoximorfolin- <u>as</u>	384
3.6.3.- Reacciones de <u>N</u> -ariliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) con 2-metil-2-propantio- <u>l</u> en medio ácido.....	388

3.6.3.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en <u>cis</u> y <u>trans-4-aryl-2,6-ditert-butiltiomorfolina</u>	390
3.6.3.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en <u>4-aryl-2-tert-butiltio-6-etoximorfolinas</u>	394
3.6.3.3.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura de <u>2-tert-butiltio-4-fenil-6-hidroximorfolina (CCXXXVI)</u>	396
3.6.3.4.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura de <u>2-tert-butiltio-4-(4-clorofenil)-6-hidroxitetrahydro-1,4-tiazina (CCXLI)</u>	400
3.7.- SINTESIS Y ESTRUCTURA DE <u>N-BENCILIMINODIACETALDEHIDO (VIII)</u>	441
3.7.1.- Preparación de <u>N-benciliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXLII)</u>	442
3.7.2.- Hidrólisis ácida del <u>N-benciliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXLII)</u> : Formación de <u>trans-4-bencil-2,6-dietoximorfolina (CCXLIII)</u> y de clorhidrato de <u>trans-4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCXLIV)</u>	442
3.7.2.1.- Formación de <u>trans-4-bencil-2,6-dietoximorfolina (CCXLIII)</u>	442
3.7.2.2.- Hidrólisis del <u>N-benciliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXLII)</u> hasta clorhidrato de <u>trans-4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCXLIV)</u>	443
3.7.2.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura del compuesto (CCXLIV).....	444
3.7.2.2.2.- Preparación de <u>4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCLXXX)</u>	447

3.8.- REACCIONES DE <u>N</u> -BENCILIMINODIACETALDEHIDO (VIII) CON MONOALQUILTIOLES EN MEDIO ACIDO.	457
3.8.1.- Reacción de <u>N</u> -benciliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXLII) con etanotiol.....	457
3.8.1.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura de <u>N</u> -benciliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetald) (CCXLV).....	458
3.8.1.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en los estereoisómeros correspondientes a 4-bencil-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXLVI) y (CCXLVII).....	459
3.8.2.- Reacción de <u>N</u> -benciliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXLII) con 2-metil-2-propanotiol.....	462
3.8.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras para los estereoisómeros de la 4-bencil-2-tert-butiltio-6-etoximorfolina (CCXLVIII) y (CCXLIX).....	463
3.8.2.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura de 4-bencil-2- <u>tert</u> -butiltio-6-hidroximorfolina (CCL)	467
3.8.3.- Consideraciones acerca de la formación de tioacetales en la reacción del <u>N</u> -benciliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXLII) con tioles en medio de ácido clorhídrico concentrado.....	467
3.9.- SULFONAS DERIVADAS DE TIOACETALES.....	485
3.9.1.- Oxidación de <u>N</u> -aciliminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetald).....	485
3.9.1.1.- Oxidación de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetald).....	486

3.9.1.1.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras.....	487
3.9.1.2.- Oxidación de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetales).....	489
3.9.1.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras.....	489
3.9.2.- Oxidación de 4-acetil-2,6-dialquiltiomorfolinas.....	491
3.9.3.- Oxidación de los estereoisómeros de la 4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina (CCIII y CCIV).....	494
4.- PARTE EXPERIMENTAL.....	513
4.1.- METODOS GENERALES.....	515
4.2.- MATERIAS PRIMAS.....	517
4.2.1.- Preparación de bromoacetaldehido dialquil acetales.....	517
4.2.1.1.- Preparación de bromoacetaldehido dimetil acetal.....	517
4.2.1.2.- Preparación de bromoacetaldehido dietil acetal.....	518
4.2.1.2.1.- Por bromación de acetaldehido dietil acetal.....	518
4.2.1.2.2.- A partir de acetato de vinilo.....	518
4.2.1.3.- Bromoacetaldehido dipropil acetal.....	519
4.2.1.4.- Bromoacetaldehido diisopropil acetal...	520
4.2.2.- Ftalimida potásica.....	521
4.2.3.- N-(2,2-dietoxietil)ftalimida.....	521
4.2.4.- Síntesis de aminoacetaldehido dietil acetal.....	522
4.3.- NUEVAS EXPERIENCIAS, REACCIONES Y MEDIDAS ANALITICAS.....	523
4.3.1.- REACCION DEL AMINOACETALDEHIDO DIETIL ACETAL CON BROMOACETALDEHIDO DIETIL ACETAL: SINTESIS DE LA DIACETALILAMINA (XXXIV)...	523
4.3.2.- <u>N</u> -CIANOIMINODIACETALDEHIDO BIS (DIALQUIL ACETALES) (CVI).....	525

4.3.2.1.- Síntesis de <u>N</u> -cianoiminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CVIII).....	525
4.3.2.2.- Síntesis de <u>N</u> -cianoiminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CIX).....	526
4.3.2.3.- Síntesis de <u>N</u> -cianoiminodiacetaldehido bis (dipropil acetal) (CX).....	527
4.3.2.4.- Síntesis de <u>N</u> -cianoiminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXI).....	529
4.3.3.- <u>N</u> -CARBAMOILIMINODIACETALDEHIDO BIS (DIALQUIL ACETALES) (CXV).....	531
4.3.3.1.- Síntesis de <u>N</u> -carbamoiliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CXVII).....	531
4.3.3.2.- Síntesis de <u>N</u> -carbamoiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CXVIII).....	533
4.3.3.3.- Síntesis de <u>N</u> -carbamoiliminodiacetaldehido bis (dipropil acetal) (CXIX).....	534
4.3.3.4.- Síntesis de <u>N</u> -carbamoiliminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXX)....	536
4.3.4.- IMINODIACETALDEHIDO BIS (DIALQUIL ACETALES) (CVII).....	539
4.3.4.1.- Síntesis de iminodiacetaldehido bis (di metil acetal) (CXII).....	539
4.3.4.2.- Síntesis de iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (diacetalilamina) (XXXIV).....	540
4.3.4.2.1.- Preparación de oxalato de diacetalila mina.....	541
4.3.4.3.- Síntesis de iminodiacetaldehido bis (di propil acetal) (CXIII).....	542
4.3.4.4.- Síntesis del iminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXIV).....	544
4.3.5.- TRATAMIENTO EN MEDIO ACIDO DE LOS IMINO- DIACETALDEHIDO BIS (DIALQUIL ACETALES) (CVII).....	547

- 4.3.5.1.- Tratamiento del iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (XXXIV) disuelto en etanol absoluto con cloruro de hidrógeno.. 547
- 4.3.5.2.- Preparación de cis y trans-2,6-dialcoxi morfolinás(CXXVIII)..... 548
- 4.3.5.2.1.- Síntesis de cis y trans-2,6-dietoxi-morfolina (CXXIX y CXXX)..... 548
- 4.3.5.2.1.1.- Por tratamiento de iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (XXXIV) con ácido clorhídrico concentrado (30)..... 548
- 4.3.5.2.1.2.- Por tratamiento del iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (XXXIV) con ácido sulfúrico del 78%..... 549
- 4.3.5.2.2.- Síntesis de cis y trans-2,6-dipropoxi morfolina (CXXXI y CXXXII)..... 551
- 4.3.5.2.3.- Síntesis de cis y trans-2,6-diisopropoximorfolina (CXXXIII y CXXXIV)..... 553
- 4.3.5.3.- Preparación de clorhidrato de trans-2,6-dihidroximorfolina (CXLVII) (23),... 555
- 4.3.5.3.1.- Tratamiento de clorhidrato de trans-2,6-dihidroximorfolina (CXLVII) con óxido de deuterio: Preparación de (CLI)..... 558
- 4.3.6.- REACCIONES DE IMINODIACETALDEHIDO (VI) CON TIOLAS EN MEDIO ACIDO..... 561
- 4.3.6.1.- Reacción de iminodiacetaldehido (VI) con 1,2-etanoditiol en medio ácido..... 561
- 4.3.6.1.1.- Formación de productos de naturaleza polímera..... 561
- 4.3.6.1.1.1.- Por tratamiento con ácido clorhídrico concentrado de una disolución de iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (XXXIV) en 1,2-etanoditiol.... 561
- 4.3.6.1.1.2.- Por tratamiento de una disolución de iminodiacetaldehido (VI) en ácido clorhídrico concentrado con 1,2-etanoditiol..... 563

4.3.6.1.2.- Preparación de iminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CLII).....	565
4.3.6.2.- Reacción de iminodiacetaldehido (VI) con etanotiol en medio ácido.....	567
4.3.6.2.1.- Bajo control cinético.....	567
4.3.6.2.2.- Bajo control termodinámico.....	571
4.3.6.3.- Reacción de iminodiacetaldehido (VI) con 1-propanotiol en medio ácido.....	572
4.3.6.3.1.- Bajo control cinético.....	572
4.3.6.3.2.- Bajo control termodinámico.....	576
4.3.6.3.3.- Reacción de <u>cis</u> -2,6-dipropiltiomorfina (CLXVII) con 1-propanotiol, en presencia de ácido clorhídrico concentrado.....	577
4.3.6.3.4.- Reacción de iminodiacetaldehido bis (dipropil ditioacetal) (CLVIII) con 1-propanotiol en presencia de ácido clorhídrico concentrado.....	578
4.3.6.4.- Reacción de iminodiacetaldehido (VI) con 2-propanotiol en medio ácido.....	579
4.3.6.4.1.- Bajo control cinético.....	579
4.3.6.4.2.- Bajo control termodinámico.....	583
4.3.6.5.- Reacción de iminodiacetaldehido (VI) con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.....	585
4.3.7.- DERIVADOS DE <u>N</u> -ACILIMINODIACETALDEHIDO (IX): ACETALES Y TIOACETALES.....	591
4.3.7.1.- <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido y derivados.....	591
4.3.7.1.1.- Preparación de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CLXXXIII).....	591
4.3.7.1.2.- Preparación de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CLXXXIV) (30).....	592

4.3.7.1.3.- Preparación de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (dipropil acetal) (CLXXXV).....	593
4.3.7.1.4.- Preparación de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CLXXXVI).....	595
4.3.7.1.5.- Preparación de <u>cis</u> y <u>trans</u> -4-acetil-2,6-dietoximorfolina (CXCXV y CXCXVI)	596
4.3.7.1.6.- Hidrólisis ácida de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CLXXXIV).....	597
4.3.7.1.7.- <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (p-nitrofenilhidrazona) (CXCIII).....	599
4.3.7.1.8.- <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (2,4-dinitrofenilhidrazona) (CXCIV).	600
4.3.7.1.9.- Preparación de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CCV)	602
4.3.7.2.- <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido y derivados.....	604
4.3.7.2.1.- Síntesis de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CLXXXVII)	604
4.3.7.2.2.- Síntesis de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CLXXXVIII) (30).....	605
4.3.7.2.3.- Preparación de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido bis (dipropil acetal) (CLXXXIX).....	606
4.3.7.2.4.- Preparación de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXC)	608
4.3.7.2.5.- Preparación de <u>cis</u> y <u>trans</u> -4-benzoil-2,6-dietoximorfolina (CXCIX) y (CC).....	609
4.3.7.2.6.- Hidrólisis de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CLXXXVIII), con ácido clorhídrico concentrado.....	611

4.3.7.2.7.- <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido bis (p-nitrofenilhidrazona) (CXCVII).....	613
4.3.7.2.8.- <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido bis (2,4-dinitrofenilhidrazona) (CXCVIII)	615
4.3.7.2.9.- Reacciones de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido con tioles en medio ácido.....	617
4.3.7.2.9.1.- Reacción de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido con 1,2-etanoditiol.....	617
4.3.7.2.9.2.- Reacción de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido con etanotiol.....	618
4.3.7.2.9.3.- Preparación de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CCII).....	619
4.3.7.2.9.4.- Reacción de <u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido con 2-metil-2-propanotiol...	621
4.3.7.2.9.5.- Preparación de <u>trans</u> -4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CCIV).....	624
4.3.8.- DERIVADOS DE <u>N</u> -ARILIMINODIACETALDEHIDO (VII): ACETALES Y TIOACETALES.....	627
4.3.8.1.- <u>N</u> -feniliminodiacetaldehido y derivados.	627
4.3.8.1.1.- Preparación de <u>N</u> -feniliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CCIX).....	627
4.3.8.1.2.- Preparación de <u>N</u> -feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXI).....	630
4.3.8.1.3.- Hidrólisis ácida de <u>N</u> -feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXI). Preparación de 4-fenil-2,6-dihidroximorfolina (XXXVII).....	632
4.3.8.1.4.- Reacciones de <u>N</u> -feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXI) con tioles en medio ácido.....	634
4.3.8.1.4.1.- Reacción de <u>N</u> -fenildiacetalilamina (CCXL) con 1,2-etanoditiol en medio ácido.....	634

4.3.8.1.4.2.- Reacción de <u>N</u> -fenildiacetalilamina (CCXI) con etanotiol en medio ácido.....	636
4.3.8.1.4.2.1.- Bajo control cinético.....	636
4.3.8.1.4.2.2.- Bajo control termodinámico.....	640
4.3.8.1.4.2.3.- Preparación de <u>N</u> -fenilaminoacetaldehido dietil ditioacetal (CCXXX).....	642
4.3.8.1.4.3.- Reacción de <u>N</u> -fenildiacetalilamina (CCXI) con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.....	643
4.3.8.2.- <u>N</u> -(4-clorofenil)iminodiacetaldehido y derivados.....	648
4.3.8.2.1.- Preparación de <u>N</u> -(4-clorofenil)imino diacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXV).....	648
4.3.8.2.2.- Hidrólisis ácida de <u>N</u> -(4-clorofenil) diacetalilamina (CCXV). Preparación de 4-(4-clorofenil)-2,6-dihidroximorfolina (XXXVIII).....	651
4.3.8.2.3.- Reacciones de <u>N</u> -(4-clorofenil)diacetalilamina (CCXV) con tioles en medio ácido.....	653
4.3.8.2.3.1.- Reacción de <u>N</u> -(4-clorofenil)diacetalilamina (CCXV) con 1,2-etanoditiol en medio ácido.....	653
4.3.8.2.3.2.- Reacción de <u>N</u> -(4-clorofenil)diacetalilamina (CCXV) con etanotiol en medio ácido.....	654
4.3.8.2.3.2.1.- Bajo control cinético.....	654
4.3.8.2.3.2.2.- Bajo control termodinámico.....	659
4.3.8.2.3.3.- Reacción de <u>N</u> -(4-clorofenil)diacetalilamina (CCXV) con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.....	661

4.3.9.- DERIVADOS DE <u>N</u> -BENCILIMINODIACETALDEHIDO (VIII): ACETALES Y TIOACETALES.....	667
4.3.9.1.- Preparación de <u>N</u> -benciliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXLII).....	667
4.3.9.2.- Hidrólisis ácida de <u>N</u> -benciliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXLII)	669
4.3.9.2.1.- Preparación de <u>trans</u> -4-bencil-2,6-dietoximorfolina (CCXLIII) (30).....	669
4.3.9.2.2.- Preparación de clorhidrato de <u>trans</u> -4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCXLIV).....	670
4.3.9.3.- Reacciones de <u>N</u> -benciliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXLII) con tioles en medio ácido.....	673
4.3.9.3.1.- Reacción de <u>N</u> -bencildiacetililamina (CCXLII) con etanotiol en medio ácido.....	673
4.3.9.3.2.- Reacción de <u>N</u> -bencildiacetililamina (CCXLII) con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.....	676
4.3.10.- SULFONAS DERIVADAS DE TIOACETALES.....	683
4.3.10.1.- Oxidación de <u>N</u> -aciliminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetales).....	683
4.3.10.1.1.- Oxidación de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetales)	683
4.3.10.1.1.1.- Oxidación de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal)	683
4.3.10.1.1.2.- Oxidación de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (dipropil ditioacetal).....	685
4.3.10.1.1.3.- Oxidación de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (diisopropil ditioacetal).....	687
4.3.10.1.1.4.- Oxidación de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal)	688

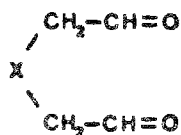
- 4.3.10.1.2.- Oxidación de N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetales). 690
- 4.3.10.1.2.1.- Oxidación de N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CCII)..... 690
- 4.3.10.1.2.2.- Oxidación de N-benzoiliminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CCI)..... 692
- 4.3.10.2.- Oxidación de 4-acetil-2,6-dialquiltiomorfolinás..... 693
- 4.3.10.2.1.- Oxidación de los estereoisómeros cis y trans correspondientes a 4-acetil-2,6-dietiltiomorfolina, 4-acetil-2,6-dipropiltiomorfolina y 4-acetil-2,6-diisopropiltiomorfolina..... 693
- 4.3.10.2.2.- Oxidación de cis-4-acetil-2,6-ditert-butiltiomorfolina..... 694
- 4.3.10.2.3.- Oxidación de trans-4-acetil-2,6-ditert-butiltiomorfolina..... 695
- 4.3.10.3.- Oxidación de 4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazinas..... 696
- 4.3.10.3.1.- Tiempo de reacción: quince días.... 696
- 4.3.10.3.1.1.- Oxidación de cis-4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CCIII)..... 696
- 4.3.10.3.1.2.- Oxidación de trans-4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CCIV)..... 698
- 4.3.10.3.2.- Tiempo de reacción: cincuenta y cinco días..... 699
- 4.3.10.3.2.1.- Oxidación de cis-4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CCIII)..... 699

4.3.10.3.2.2.- Oxidación de <u>trans</u> -4-benzoil-2,6- ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tia- zina (CCIV).....	700
5.- CONCLUSIONES.....	703
6.- BIBLIOGRAFIA.....	715
7.- APENDICE.....	723

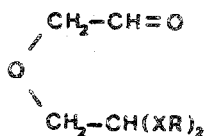
INTRODUCCION

1.- INTRODUCCION.

Hace algunos años que en nuestro Departamento se iniciaron estudios sobre formación y reactividad de dialdehidos derivados del diglicólico (I) (1,2,3 y 4) que constituyen una continuación de los trabajos llevados a cabo anteriormente en el Dpto. de Química Orgánica de la Universidad de Sevilla, bajo la dirección del Prof. Dr. D. Francisco García González, y en el correspondiente de la Universidad de Valladolid.



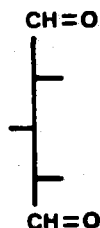
(I) X=O (II) X=S



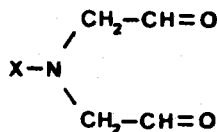
(III) X=O (IV) X=S

Así, se ha estudiado el propio aldehido diglicólico (I), tiodiglicólico (II), algunos monoaldehidos derivados del diglicólico (III) y (IV), la reactividad del glutaraldehido frente a los tioles (5) y, finalmente, el comportamiento de la xilopentodialdosa (V) frente

te al etanotiol y 2-metil-2-propanotiol en medio ácido (5).



(V)



(VI) X=H

(VII) X=Ar

(VIII) X=PhCH₂

(IX) X=R-CO

En el presente trabajo se mantiene esta línea y en él se estudian, de manera sistemática, algunos aspectos dentro de la química de los 3-hetero-1,5-dialdehidos que hasta ahora no habían sido abordados:

I.- Estudio de nuevas rutas de preparación del iminodiacetaldehido (VI) y de algunos dialdehidos relacionados (VII), (VIII) y (IX).

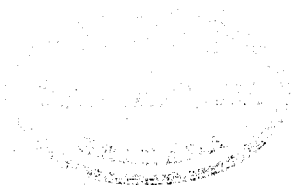
II.- Estudio estructural de estos dialdehidos en orden a establecer sus tendencias a existir como compuestos dicarbonílicos, hemialdales o como especies polímeras.

III.- Estudio de la reactividad del iminodiacetaldehido frente a los tioles en condiciones ácidas, comparando los resultados obtenidos con los previamente obtenidos para otros 1,5-dialdehidos.

IV.- Estudio comparado de la reactividad de los aldehidos (VII), (VIII) y (IX) frente a los tioles, entre sí y con el iminodiacetaldehido (VI).

V.- Estudio configuracional y conformacional de los productos obtenidos en estas reacciones, con objeto de comparar los resultados obtenidos en los derivados nitrogenados con los de los otros dialdehidos anteriormente citados.

ANTECEDENTES



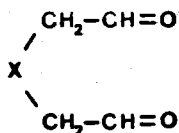
2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

Debido a que un gran número de referencias sobre la síntesis y propiedades de los 1,5-dialdehidos pueden ser encontradas fácilmente en monografías (6 y 7) y Tesis Doctorales (1,2,3,4 y 8), casi todas llevadas a cabo en nuestro Departamento, nos limitaremos en la Parte de Antecedentes a hacer un breve bosquejo de lo que consideramos más relacionado con nuestro trabajo.

2.1.- Preparación de 3-hetero-1,5-dialdehidos relacionados con los aldehidos diglicólico (I) y tiodiglicólico (II).

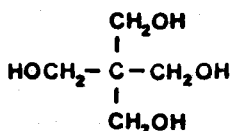
La preparación del aldehido diglicólico (I) ha sido un tema de investigación que ha recibido una notable dedicación por parte de diversos investigadores. El aldehido fue obtenido por primera vez, en disolución acuosa, por Tollens y Wigand (9) en 1891, quienes lo describen como un producto secundario de la oxidación del pentaeritritol (X) con ácido nítrico. Más tarde, otros investigadores (10) estudiaron la oxidación anterior y consiguieron aislar el aldehido (I) bajo la forma de bis (fenilhidrazona), pero todos los intentos de aislar el compuesto (I) les llevó al aislamiento de un sólido, que consideraron que era un polímero del aldehido, puesto que éste por tratamiento con una disolución acuosa acidulada deja en libertad el co

respondiente monómero. No obstante, la reacción siguió siendo estudiada ya que no se comprendía bien como la sustancia (X) podía producir el dialdehído (I) mediante un proceso de oxidación, y ya en 1.930 se pudo llegar a

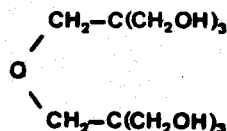


(I) X=O;

(II) X=S



(X)

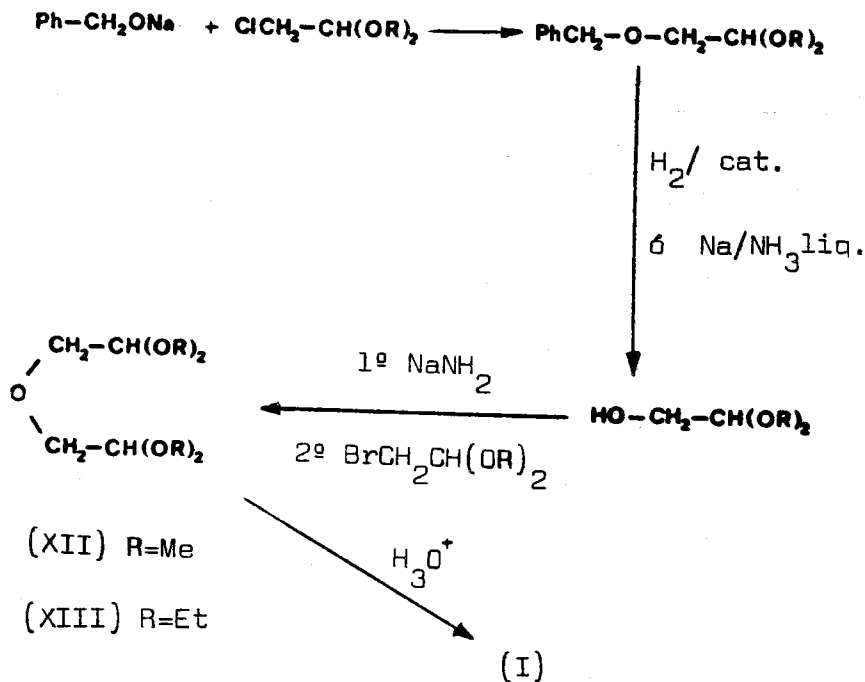


(XI)

la conclusión de que el dialdehído realmente provenía de la oxidación del dipentaeritritol (XI), sustancia que normalmente impurifica la pentaeritrita (II).

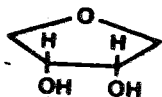
El aldehído diglicólico es una sustancia de gran interés en síntesis y también porque se utiliza en algunos procesos industriales, como el endurecimiento de la gelatina en la industria fotográfica, lo que ha hecho que la investigación sobre él se mantenga hasta los momentos actuales. Así, el aldehído en disolución acuosa, se obtuvo por hidrólisis de sus acetales metilíco y etílico con ácido acético acuoso (12, 13). Los ace

tales (XII) y (XIII) se obtuvieron previamente por aplicación de la síntesis de Williamson sobre substratos adecuados:

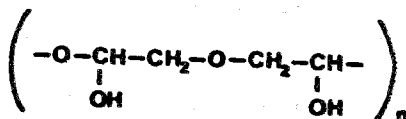


Se ha empleado también, por los autores últimamente citados, la ozonólisis a -70° del 2,4-dihidrofurano en disolución metanólica, y V.C. Barry y col. (14) describen un nuevo procedimiento para la síntesis del aldehído (I) en disolución acuosa, basado en la oxidación peryódica del 1,4-anhidroeritritol (XIV). Un procedimiento

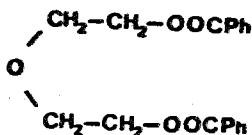
to similar, la oxidación de algunos 1,5-anhidropentitoles con ácido peryódico, utilizaron Perlin y Green-



(XIV)



(XV)

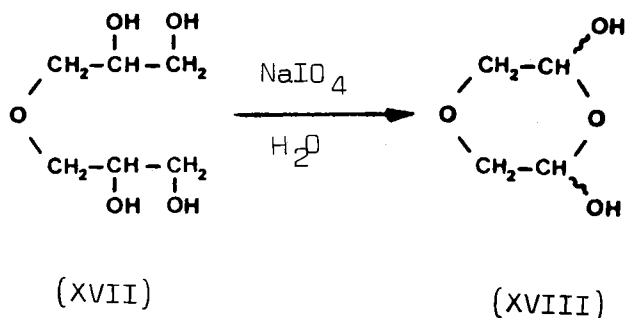


(XVI)

berg (15), quienes aislaron una sustancia siruposa incolora, para la que proponen una estructura de polímero (XV), y ponen de manifiesto la presencia de dialdehído (I) en disolución acuosa por tratamiento de sus disoluciones con borohidruro sódico y aislamiento, previa benzoilación, del éster (XVI). Indican, de manera sorprendente, que estas disoluciones acuosas de dialdehído no le permitieron obtener, siguiendo el procedimiento clásico, la correspondiente bis (2,4-dinitrofenilhidrazona). Todos los autores citados anteriormente, excepto estos últimos, indican que este derivado se

produce siempre con rendimientos superiores al 90%.

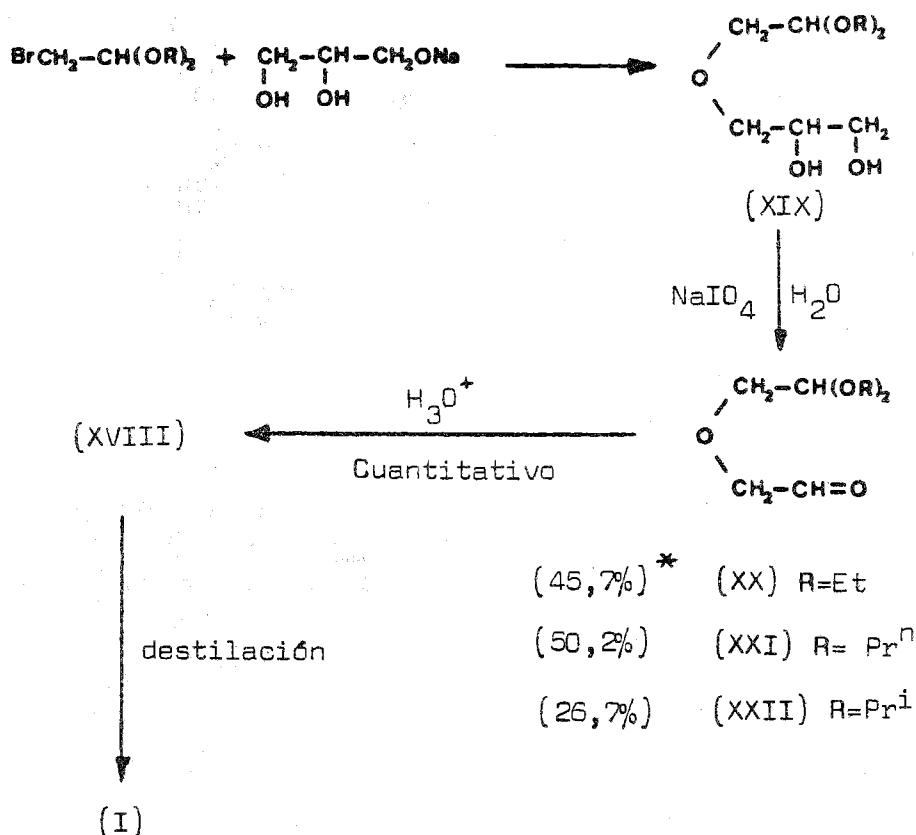
En nuestro Departamento la síntesis del aldehído (I) se llevó a cabo inicialmente por oxidación peryódica de la α,α' -diglicerina (XVII) (2, 16), obteniéndose excelentes rendimientos de un crudo de reac-



ción constituido por una mezcla de hidratos de aldehído, fundamentalmente cis y trans-2,6-dihidroxi-1,4-dioxanos (XVIII). De esta mezcla pudo obtenerse el aldehído diglicólico (I) en forma anhidra por destilación a alto vacío, aunque con un rendimiento excesivamente bajo. Estos autores, sospechando que este resultado desalentador pudiera deberse a la presencia de yodatos en el crudo de la reacción, transformaron directamente los hidratos sin purificar en el correspondiente acetal metílico (XII), siguiendo el procedimiento descrito por otros investigadores de nuestro

Dpto. (17). Este acetal, cuya preparación ha sido mejorada recientemente (4), es de fácil purificación por destilación y su hidrólisis lleva a la mezcla de hidratos de aldehído libre de yodatos. La destilación de estos hidratos produce, con excelentes rendimientos, el aldehído diglicólico anhidro.

El principal inconveniente que presenta el procedimiento anteriormente comentado radica en los ba-

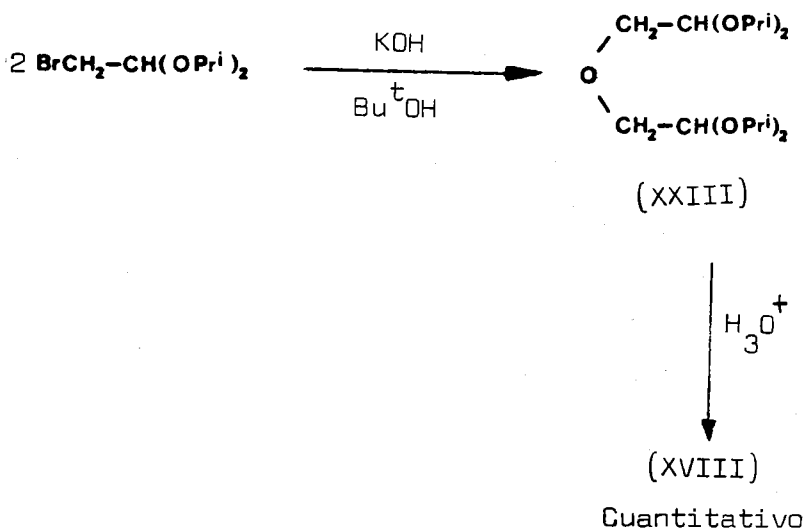


Casi cuantitativo

* Rendimientos calculados con respecto al bromoacetal dehído dialquil acetal empleado.

jos rendimientos con que se obtiene la sustancia (XVII), lo que hace que el rendimiento global de la preparación de (I) sólo sea de un 16,9% en los casos más favorables. Este hecho hizo conveniente la investigación de nuevos procedimientos de preparación del aldehído (I), habiéndose descrito dos nuevos por investigadores de nuestro Dpto. En uno de ellos, un bromoacetaldehído dialquíl acetal se trata con la sal sódica de la glicerina y el producto de reacción (XIX) se oxida con metaperyodato sódico. Se aísla en estado de pureza el monoaldehído correspondiente, que se hidroliza cuantitativamente a la mezcla de hidratos del aldehído (I) (4, 18).

Utilizando este procedimiento, que consideramos el más adecuado para la síntesis de (I), se aumenta considerablemente los rendimientos y se disminuye nota-

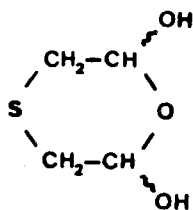


blemente el tiempo y la manipulación necesaria.

Mucho más sencillo y estético, aunque requiere mayor tiempo de reacción para la creación del esqueleto del aldehído diglicólico, es el procedimiento basado en hacer reaccionar bromoacetaldehído diisopropil acetal con potasa finamente dividida en alcohol tert-butílico. Así se obtiene el acetal (XXIII) (60%) que por hidrólisis lleva de manera cuantitativa a los hidratos de aldehído (4, 19).

Tanto el bromoacetaldehído dipropil acetal como el bromoacetaldehído diisopropil acetal empleados en estas preparaciones se prepararon siguiendo el procedimiento descrito por nosotros y que se recoge en la Parte Experimental de la presente Tesis Doctoral.

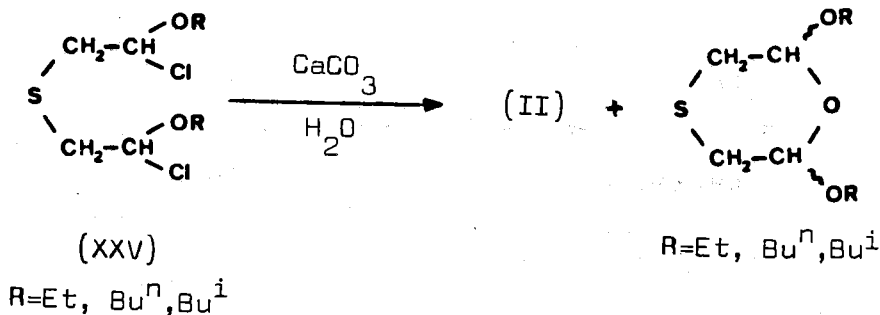
Coghill (20) en 1.937, intentó obtener por primera vez el aldehído tiodiglicólico (II) al hidrolizar su acetal etílico. Sin embargo, el producto aislado



(XXIV)

fue su hemialdál, que nombra como 3,5-dihidroxitiano (XXIV) (2,6-dihidroxi-1,4-oxatiano, utilizando la nomenclatura actual). Zirkle y col. (13) llevaron a cabo la

misma preparación posteriormente, pero ni siquiera in tentaron aislar el aldehído de sus disoluciones acu-
 sas, puesto que su interés por esta sustancia se cen-
 traba sólo en su utilización como intermedio de sín-
 tesis y sus disoluciones las consideraron adecuadas
 para sus fines. En el año 1.973 se describe que el al-
 dehído tiodiglicólico (II) se produce en la hidrólisis
 básica de su cloroderivado (XXV), pero el aldehído
 no fue aislado ni sometido a ningún tipo de análi-
 sis. La mezcla de reacción obtenida en cada caso fue

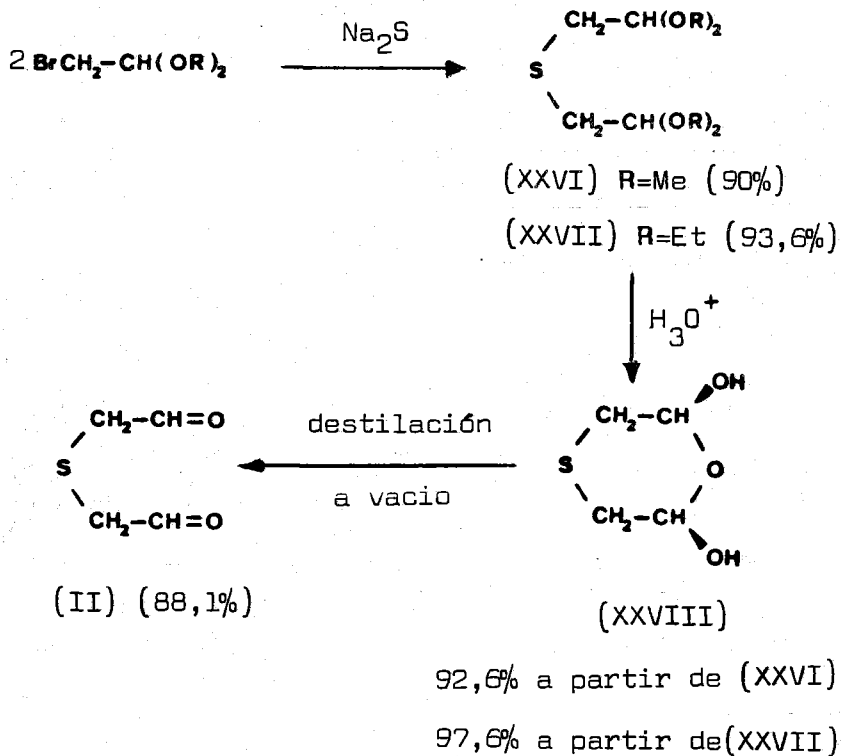


Composición porcentual de los productos de hidrólisis

<u>R</u>	<u>aldehído (II) (%)</u>	<u>acetal (%)</u>
Et	37	63
Bu ⁿ	44	56
Bu ⁱ	32	68

analizada por cromatografía en fase gaseosa, deduciéndose los resultados que se dan en la tabla.

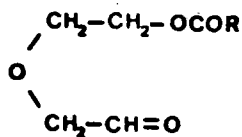
Finalmente, señalar que el aldehido tiodiglic



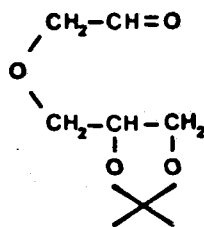
cólico (II) ha sido sintetizado recientemente, siguiendo el esquema indicado, con excelentes rendimientos (21).

2.2.- Preparación de productos relacionados con el aldehído diglicólico que poseen un grupo aldehído libre y otro en estado "latente".

El aldehído diglicólico (I) es una sustancia de considerable interés porque puede ser considerado como un modelo adecuado de dialdehídos derivados de monosacáridos y productos relacionados. El estudio de la reactividad de este dialdehído frente a diversos nucleófilos ha sido llevado a cabo por diversos investigadores de nuestro Dpto. y se ha establecido que en mu



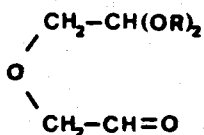
(XXIX)



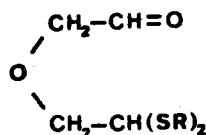
(XXX)

chas de esas reacciones se producen sustancias donde se ven involucrados simultáneamente ambos grupos formilo. Esta circunstancia puede ser no deseada en algu-

nos casos y por ello se han sintetizado diversos tipos de "monoaldehidos" que poseen un grupo formilo libre y otro que puede ser liberado por procedimientos químicos en condiciones relativamente suaves. Así, se han preparado aldehido-ésteres (XXIX) (4), aldehido-glicoles protegidos (XXX) (22), aldehido-acetales (XXXI) (4) y aldehido-tioacetales (XXXII) (4).



(XXXI)

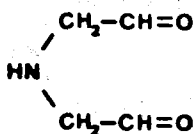


(XXXII)

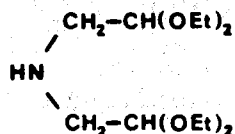
El comportamiento del compuesto (XXIX), donde $R=\text{Ph}$, y del (XXX) se ha estudiado frente a nucleófilos carbonados en las condiciones de la reacción de Knoevenagel (22).

2.3.- Preparación de iminodiacetaldehido (VI) y dialdehidos relacionados.

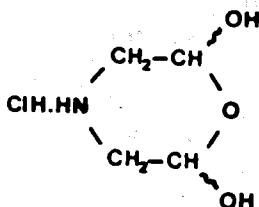
El iminodiacetaldehido (VI), en forma de clorhidrato de 2,6-dihidroximorfolina (XXXIII), fue preparado por primera vez por Wolff y Marburg (23) con excelentes rendimientos (92%) al hidrolizar con ácido clorhídrico concentrado la "diacetalilamina" (iminodiacetaldehido bis (dietil acetal)) (XXXIV).



(VI)



(XXXIV)

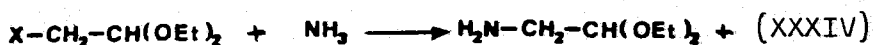


(XXXIII)

Aunque a primera vista puede parecer que la síntesis del compuesto (XXXIII) no presenta ningún tipo

de inconveniente, debe notarse que la preparación de su precursor, el acetal (XXXIV), es realmente el paso limitante de la utilidad del procedimiento, puesto que su síntesis se lleva a cabo en condiciones drásticas de presión y temperatura siendo, a pesar de ello, los rendimientos muy bajos. A continuación se dan datos sobre algunas de las síntesis contempladas en la literatura:

Preparaciones de diacetalilamina (XXXIV)

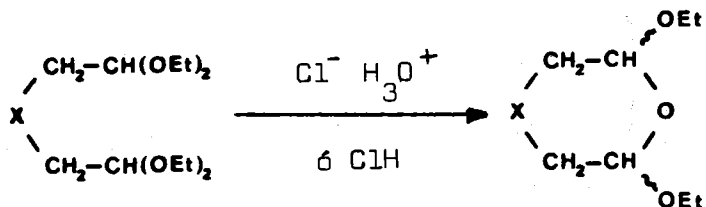


<u>X</u>	<u>Condiciones experimentales</u>	<u>% de (XXXIV)</u>	<u>Ref.</u>
Br	105°/80 atm.	12	24
Br	EtOH, 12h, 120-130°/2300 lb.	11-14	25
Cl	6h, 122-125°/1000 lb.	8,15	26
Cl	C ₆ H ₆ , 12h, 121-128°/1070 lb.	22	27
Cl	MeOH, 10h, 140°, autoclave	10	28

Quando se hizo la hidrogenación a alta presión de $N\equiv C-CH(OEt)_2$ se obtuvo (XXXIV) con un 13% de rendimiento (29).

Por otra parte, la síntesis de Wolff y Mar-

burg del clorhidrato de 2,6-dihidroximorfolina (XXXIII) ha sido puesta en duda por N. Vinot (30), indicando que los datos aportados por estos investigadores son muy imprecisos y no permiten, por ello, justificar la estructura propuesta. Cuando esta investigadora repite la preparación llevada a cabo por los alemanes, encuentra que sólo obtiene 2,6-dietoximorfolina (XXXV) con rendimientos muy bajos (10%). Señala que sus resultados están de acuerdo con los observados por otros autores (31) que obtienen 2,6-dietoxi-1,4-oxatiano (XXXVI) al tratar el tiodiglicolaldehido bis (dietil acetal) (XXVII) disuelto en alcohol absoluto o éter seco con cloruro de hidrógeno.



(XXXIV) X=NH

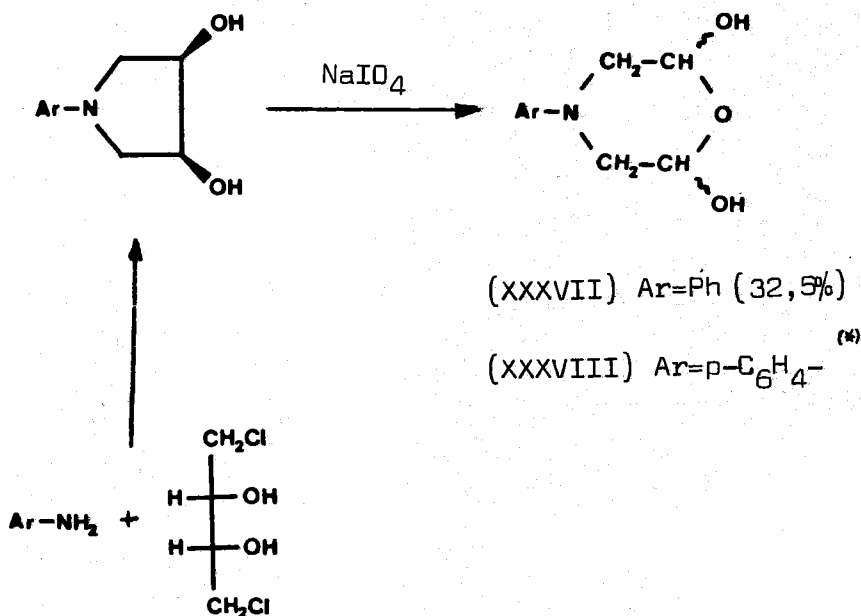
(XXVII) X=S

(XXXV) X=NH (10%)

(XXXVI) X=S (100%)

Se han obtenido algunos N-ariliminodiacetaldehidos por oxidación peryódica de 1-aril-3,4-dihidroxi-

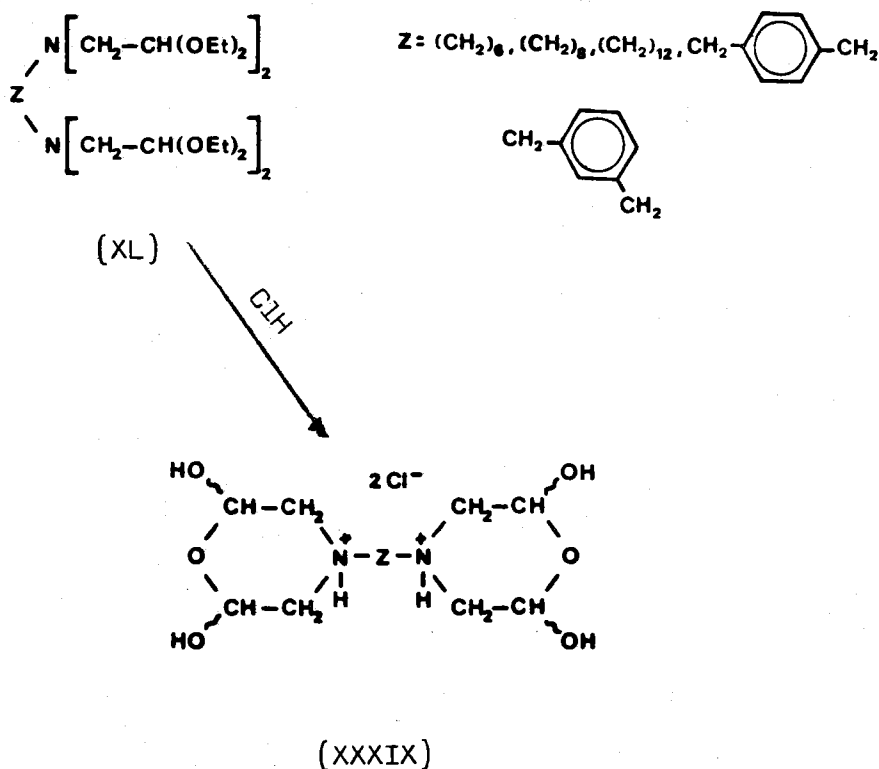
pirrolidinas. Este procedimiento presenta sin embargo como inconveniente el que se producen fácilmente reacciones de sobreoxidación que dan lugar a la formación



(*) El producto fue aislado como hemiacetal metílico cíclico (63%).

de subproductos coloreados, especialmente cuando en el anillo aromático existen sustituyentes de tipo electrón-donantes (14).

Recientemente se ha descrito que algunos derivados del iminodiacetaldehído, representados por (XXXIX), presentan propiedades anticarcinógenas, dando

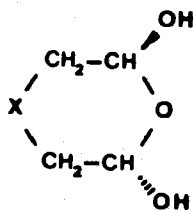


resultados positivos contra la leucemia P-388 y las células KB en los ratones. En el trabajo, que se en-

cuenta protegido bajo patente, se describe la obtención de diversos derivados acetálicos (XL), que posteriormente son hidrolizados en medio ácido hasta los correspondientes tetraaldehidos (32), aislados bajo la forma de doble hemialdal.

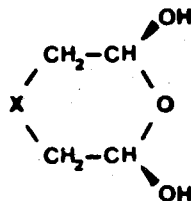
2.4.- Estructura del aldehído diglicólico (I) y sus isólogos con azufre (II) y nitrógeno (VI).

Tanto el aldehído diglicólico (I) (16) como el tiodiglicólico (II) (21) han sido obtenidos en forma



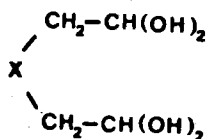
(XLI) X=O

(XLIV) X=S



(XLII) X=O

(XXVIII) X=S



(XLIII) X=O

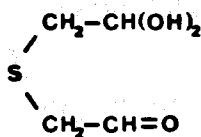
(XLV) X=S

dicarbonílica, siendo propuestas sus estructuras des-

pués de considerar los datos de análisis elemental y propiedades espectroscópicas. Ambos dialdehidos muestran una elevada tendencia a la hidratación con formación de los correspondientes hidratos de aldehidos.

Las disoluciones acuosas de (I) han sido estudiadas por medio de la resonancia magnética nuclear protónica (15, 16), considerándose la existencia en las mismas de un equilibrio entre diversas formas hidratadas, entre las cuales se ha reconocido la presencia de los hemialdales (XLI) y (XLII), junto al dihidrato (XLIII). La proporción de las formas carbonílicas posibles para el dialdehido (I) parece ser inferior a la necesaria para su detección por esta técnica espectroscópica.

En las disoluciones acuosas del aldehido tig



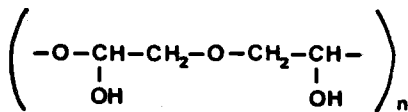
(XLVI)

diglicólico (II), junto a las especies hidratadas anteriores, (XLIV, XXVIII y XLV), pudo ponerse de mani-

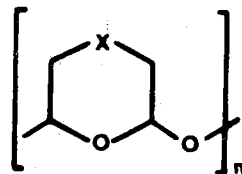
fiesto la existencia de dialdehido libre (II) y del monohidrato (XLVI).

Por otra parte, cuando el hemialdal (XXVIII) se disuelve en diversos disolventes se produce un equilibrio entre diversas formas hidratadas y el propio dialdehido (II). En estos casos pudo comprobarse que las proporciones entre los distintos hidratos y el dialdehido dependen de la naturaleza del disolvente y de la temperatura.

Quando las disoluciones acuosas del aldehido diglicólico (I) se evaporan a vacío se obtiene inicialmente la mezcla de los hemialdales (XLI y XLII), pero cuando este material siruposo se coloca en un desecador a vacío con potasa y ácido sulfúrico concentrado, se llega a la formación de una sustancia polímera. Perlin y Greenberg (15) consideran, sin prueba experimental alguna, una estructura de tipo (XV) para este polímero,



(XV)

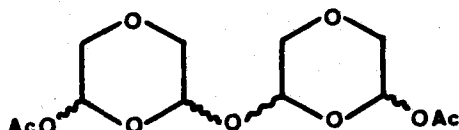


(XLVII) X=O

(XLIX) X=S

pero otros investigadores (21) consideran como más probable la representada por (XLVII) teniendo en cuenta la

elevada tendencia que muestra este dialdehído hacia la formación de ciclos de 1,4-dioxano. También, en cierta medida, el resultado de la acetilación en piridina de este polímero, que lleva a la formación con buenos rendimientos del dímero acetilado (XLVIII) (1, 33 y 34), apoya la estructura polidioxánica para el mismo.

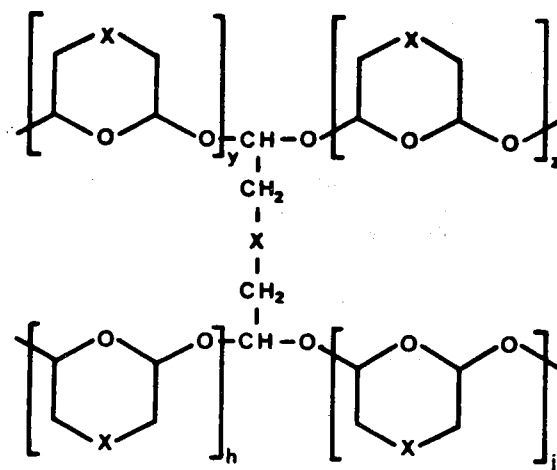


(XLVIII)

Cuando se evaporan las disoluciones acuosas de aldehído tiodiglicólico (II) se obtiene una sustancia sólida cristalina a la que se le asignó la estructura correspondiente a cis-2,6-dihidroxi-1,4-oxatiano (XXVIII) (21). Esta sustancia muestra una estabilidad notable, en el sentido de que cuando se mantiene en atmósfera seca durante largo tiempo no sufre el proceso de polimerización anteriormente mencionado para los hemialdales del aldehído diglicólico (I).

Tanto el aldehído (I) como el (II), en estado anhidro, sufren un proceso de polimerización que lleva a la formación, en cada caso, de un sólido de aspecto vítreo. Inicialmente, para el polímero obtenido

por este procedimiento a partir del aldehído diglicólico se propuso la estructura (XLVII) (16), pero cuando se llevó a cabo el estudio sobre el polímero del aldehído tiodiglicólico, se consideró como más probable desde el punto de vista estadístico que, en ambos casos, la estructura podría presentar un mayor grado de desorden, existiendo moléculas de aldehído que actuarían formando puentes entre diversas cadenas de polí-



(L) X=O

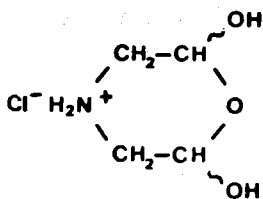
(LI) X=S

mero (L y LI) (21).

Tanto los procesos de hidratación como de po

limerización pueden considerarse en estos dialdehidos como reversibles, siendo en el caso del aldehido diglicólico notablemente exotérmicos.

El iminodiacetaldehido (VI) no se ha obtenido como tal, pero sí se ha aislado como sal de uno de sus correspondientes hidratos. Aunque no existen pruebas experimentales para sustentar la naturaleza de hemialdal



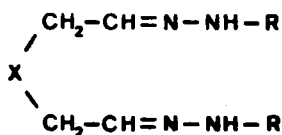
(XXXIII)

para esta sal, sólo su análisis elemental, Wolff y Marburg (23) consideran con buen criterio, como después se ha demostrado en otros casos, que su estructura más probable corresponde a la de un hemialdal (XXXIII). No se ha descrito que esta sal tenga tendencia a la formación de polímeros, no se sabe si está formada por uno de los posibles estereoisómeros o por una mezcla de los mismos ni tampoco se conoce la naturaleza de sus disoluciones acuosas.

Se ha indicado anteriormente que el N-fenil-
iminodiacetaldehido también se ha preparado en estado
cristalino como hemialdal, pero tampoco en este caso se
conoce ninguno de los extremos anteriormente comenta-
dos.

2.5.- Reacciones de 3-hetero-1,5-dialdehidos con aminas, hidrazinas y semicarbazidas.

Los aldehidos diglicólico (I) y tiodiglicólico (II) reaccionan con semicarbazidas y con hidrazinas con formación de productos de naturaleza acíclica, tales como (LII, LIII y LIV). Las estructuras de estos



X=O, S

(LII) R=C₆H₄NO₂;

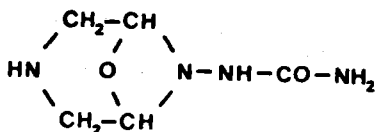
(LIII) R=C₆H₃(NO₂)₂;

(LIV) R=CONH₂

derivados han sido establecidas teniendo en cuenta los resultados de sus correspondientes análisis elementales y por consideraciones sobre sus espectros de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear protónica (16 y 21). De la reacción del aldehido diglicólico (I) con fenilhidrazina no se pudo aislar ningún derivado sólido.

do.

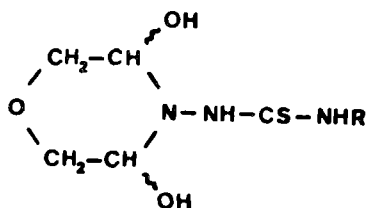
Por su parte, el iminodiacetaldehído reacciona con la fenilhidrazina dando el compuesto acíclico correspondiente (23) y por reacción con semicarbazida, la sustancia (LV).



(LV)

También se ha estudiado la reacción del aldehído diglicólico con tiosemicarbazidas (14), utilizando relaciones equimoleculares entre los reactivos y en ausencia de ácido, aislándose los correspondientes 3,5-dihidroxi-4-tioureidomorfolininas (LVI). En este trabajo no se especifica si, en cada caso, se obtiene cristalizado un único isómero o si la materia cristalizada está constituida por una mezcla de diastereoisómeros. Si la reacción se lleva a cabo empleando dos moles de la tiosemicarbazida seleccionada y en presencia de ácido acético se obtienen las bis (tiosemicarbazonas) correspondientes.

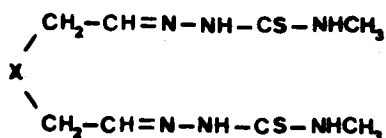
La reacción del aldehído tiodiglicólico (II)



(LVI)

R = H, Me, CH₂CH₂OH, Prⁿ, y PhCH₂

y de algunos N-ariliminodiacetaldehídos con N-metiltio-
semicarbazida lleva a la formación de productos accli-

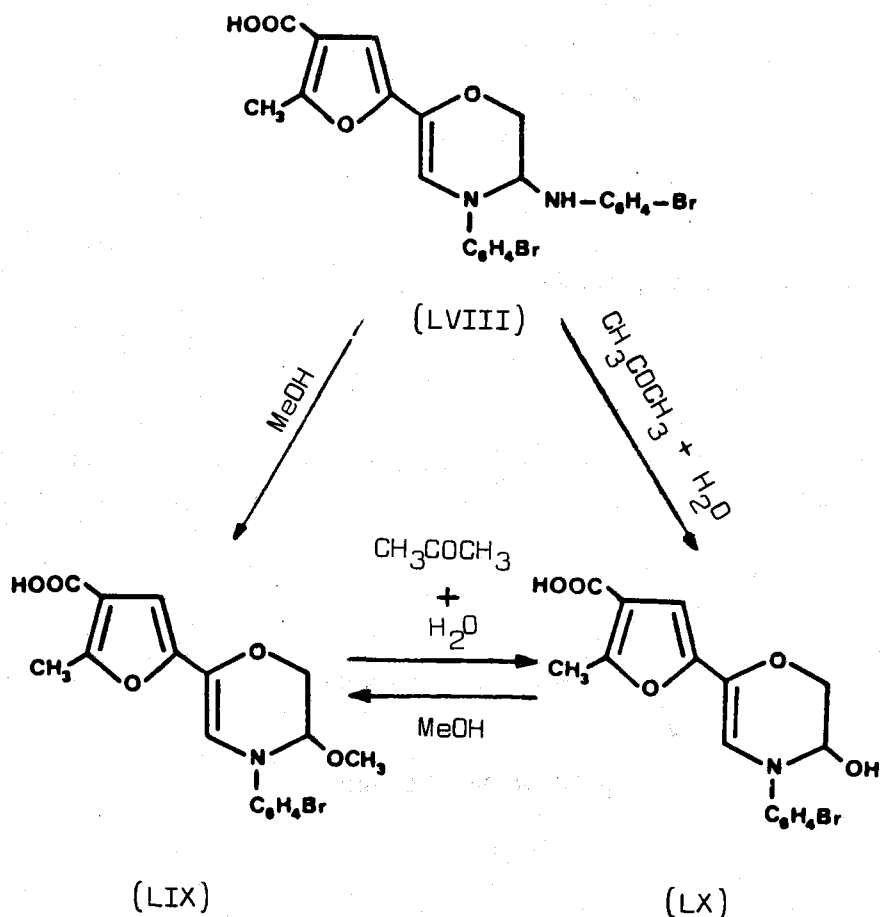


(LVII)

X=S, PhN, p-ClC₆H₄N, p-MeOC₆H₄N

cos (LVII) (14), aún en ausencia de ácido y empleando
cantidades estequiométricas de los reactivos.

La reacción de estos dialdehidos con aminas está muy poco estudiada, seguramente por las grandes dificultades que se presentan en el aislamiento de productos puros y porque en ocasiones se encuentran resulta-



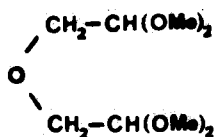
dos que no son fácilmente reproducibles. En uno de los

trabajos más recientes se pudo comprobar que el hemialdal del 2-(4-carboxi-5-metil-furil-2)diglicolaldehido reacciona con p-bromoanilina con formación de (LVIII). Esta sustancia sustituye fácilmente uno de los restos de amina por otro que proviene del disolvente por simple recristalización. De manera análoga se comportan las sustancias (LIX) y (LX), demostrándose que estas transformaciones son procesos reversibles que se producen con extraordinaria facilidad (35).

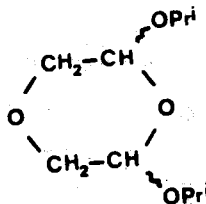
2.6.- Reacciones de 3-hetero-1,5-dialdehidos con nucleófilos oxigenados y azufrados.

2.6.1.- Reacciones con alcoholes en medio ácido.

Los primeros estudios sistemáticos sobre este tipo de reacciones fueron llevados a cabo sobre el aldehido diglicólico (I). Interesaba conocer la influencia de la naturaleza del alcohol sobre la estructura de los productos de reacción cuando ésta se lleva a ca-

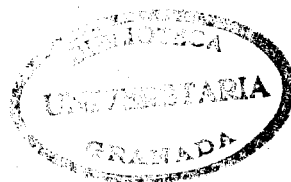


(XII)



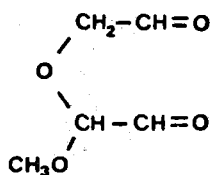
(LXI)

bo utilizando un gran exceso de alcohol a temperatura ambiente. Se encontró que mientras la reacción de (I)

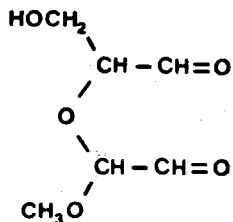


con metanol sólo producía el acetal (XII), en la reacción con isopropanol sólo se obtiene la mezcla de derivados dioxánicos (LXI). Cuando se emplearon los alcoholes etílico y propílico se obtuvo, para cada uno de ellos, la mezcla de los correspondientes productos acíclicos y cíclicos (1, 17). Es de destacar que la preparación de (XII), a partir del dialdehído (I) impurificado con yodatos, permitió a J.J. Giménez Martínez preparar por primera vez de manera adecuada el aldehído diglicólico en estado anhidro (2, 16). Posteriormente (4, 8) se han llevado a cabo otros estudios sobre estas reacciones, obteniéndose los acetales derivados del alcohol tert-butílico y del etilenglicol.

También se ha estudiado la reactividad de algunos dialdehídos derivados del aldehído diglicólico, tales como (S)- α -metoxidiglicolaldehído (LXII) (33),



(LXII)

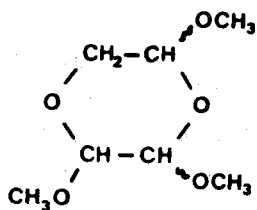


(LXIII) (conf. S,R)

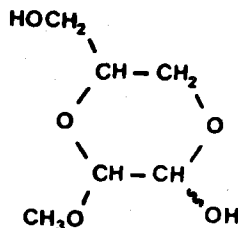
(LXIV) (conf. R,R)

(S,R)- α -metoxi- α' -hidroximetildiglicolaldehído (LXIII) (36) y (R,R)- α -metoxi- α' -hidroximetildiglicolaldehído

(LXIV) (37), obteniéndose en todos los casos productos de naturaleza cíclica (LXV) y (LXVI).



(LXV)



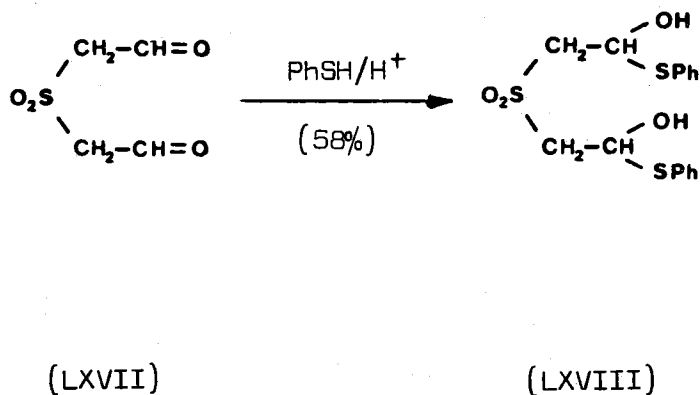
(LXVI)

Los derivados del tipo (LXVI) fueron los primeros obtenidos con esta estructura de los dialdehidos formados en la oxidación peryódica del α y β -metilglicósido y su aislamiento, caracterización, demostración de su incapacidad de mutarrotar en piridina y la formación de derivados acilados, permitió, junto con otras pruebas experimentales, resolver el problema de la estructura del (S,R)- α -metoxi- α' -hidroximetildiglicolaldehido y establecer la naturaleza de sus disoluciones (3 y 38).

2.6.2.- Reacciones de 3-hetero-1,5-dialdehid^os con nucleófilos azufrados.

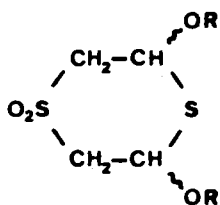
2.6.2.1.- Formación de hemitioacetales.

En la reacción del sulfonildiacetaldehido (LXVII) con tiofenol en presencia de cantidades catalíticas de ácido p-toluenfilsónico se ha aislado el sulfonildiacetaldehido bis (fenil hemitioacetal) (LXVIII) en forma cristalina (39). La estructura de la sustancia (LXVIII) fue establecida considerando los resultados



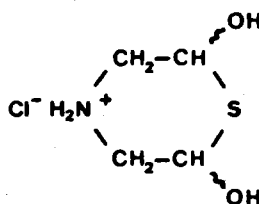
del correspondiente análisis elemental y sus propiedades en el infrarrojo. En este mismo trabajo se señala que cuando el aldehido (LXVII) se trata con sulfuro de hidrógeno en medio de ácido clorhídrico concentrado se obtiene una sustancia sólida cristalina a la que se le asigna la estructura representada por (LXIX). La aceti-

lación de este "tiohemialdal" con anhídrido acético en piridina produce con buen rendimiento el diacetato (LXX).



(LXIX) R=H

(LXX) R=Ac



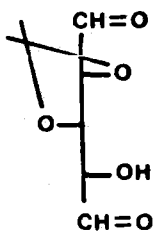
(LXXI)

Sin embargo, éstos no fueron los primeros investigadores que observaron este tipo de comportamiento en un 3-hetero-1,5-dialdehído frente al sulfuro de hidrógeno, puesto que ya en 1.908, Wolff y Marburg, se ñalaron la formación del clorhidrato de 2,6-dihidroxi-tiomorfolina (LXXI) en similares condiciones experimentales (23).

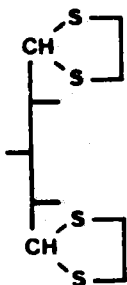
2.6.2.2.- Formación de ditioacetales y compuestos de estructura cíclica relacionados.

Los primeros antecedentes encontrados sobre las reacciones de 1,5-dialdehídos y tioles que llevan

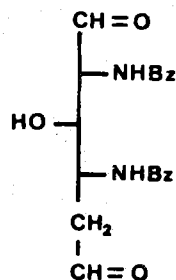
a la formación de ditioacetales fueron llevadas a cabo sobre dialdosas. Así, el tratamiento de 1,2-O-isopropilideno-D-xilo-pentodialdosa (LXXII) con etilenditioal en medio de ácido clorhídrico concentrado, permitió aislar xilo-pentodialdosa bis (etilen ditioacetal) (LXXIII) (62%) (40). El tratamiento de la D-mano-hexodialdosa (41) y D-gluco-hexodialdosa (42) con etanotiol en simi-



(LXXII)



(LXXIII)



(LXXIV)

lares condiciones a las anteriormente descritas, lleva a la formación de los correspondientes bis (dietil ditioacetales) con rendimientos buenos (66 y 47,5%, respectivamente). Por otra parte, La reacción de 2,4-dibenzamido-2,4,5-tridesoxi-xilo-hexodialdosa (LXXIV) con etanotiol en presencia de cloruro de hidrógeno seco lleva a la formación de 2,4-dibenzamido-2,4,5-tridesoxi-xilo-hexodialdosa bis (dietil ditioacetal), aunque con bajos rendimientos (23,4%) (43).

A pesar de lo anteriormente señalado, el pri-

mer estudio sistemático del comportamiento de un dialdehído frente a los tioles en medio de ácido clorhídrico concentrado fue llevado a cabo recientemente (4,44) sobre el propio aldehído diglicólico (I).

Este dialdehído, en forma más o menos hidratada o polímera, fue disuelto en ácido clorhídrico concentrado y, generalmente a baja temperatura, fue tratado con el tiol seleccionado en cada caso, como se especifica en la tabla adjunta. Los productos de estas

Tioles utilizados en la reacción con el dialdehído (I)

<u>Tipo</u>	<u>Compuesto(s)</u>
monotioles: nulario	metanotiol
primario	etano- y 1-propano-tiol
secundario	2-propanotiol
terciario	2-metil-2-propanotiol
ditioles:	1,2-etanoditiol

reacciones se aíslan combinando la destilación a alto vacío con la cromatografía preparativa en columna,

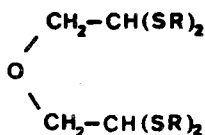
Cuando se empleó metanotiol sólo se detectó la formación de un único producto, diglicolaldehído

bis (dimetil ditionoacetil) (LXXV) que conserva el esqueleto del dialdehido, y trazas de 1,1,2-trimetiltioetano (LXXX). Con 1,2-etanoditiool sólo se produjo diglicolaldehido bis (etilen ditionoacetil) (LXXIX).

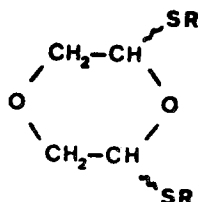
En las reacciones con los tioles primarios y secundarios se obtiene una mezcla compleja de reacción de la que pudo aislarse los correspondientes diglicolaldehido bis (dialquiltioacetales) (LXXVI, LXXVII y LXXVIII), los cis-2,6-dialquiltio-1,4-dioxanos (LXXXVIII, XC y XCII), los trans-2,6-dialquiltio-1,4-dioxanos (LXXXIX, XCI y XCIII), los 1,1,2-trialquiltioetanos (LXXXI, LXXXII y LXXXIII) y los glicolaldehido dialquiltioacetales (LXXXV, LXXXVI y LXXXVII). En todos los casos, los diglicolaldehido bis (dialquiltioacetales) son muy mayoritarios o el único producto de reacción, mientras que los estereoisómeros de 2,6-dialquiltio-1,4-dioxanos son minoritarios o no se forman. Los 1,1,2-trialquiltioetanos y los glicolaldehido dialquiltioacetales provienen de la rotura de alguno de los intermedios de reacción.

Parece demostrado (44) que no es probable que ninguno de los estereoisómeros de 2,6-dialquiltio-1,4-dioxanos sean intermedios en la ruta principal que lleva a la formación de los glicolaldehido bis (dialquiltioacetales) a partir del aldehido (I), aunque estos derivados dioxánicos reaccionan lentamente con los tioles en las condiciones de la reacción que estamos tratando, transformándose en los ditionoacetales acíclicos. También se ha demostrado que estos últimos no se transforman en los derivados cíclicos y que ninguno de los derivados cíclicos o acíclicos mencionados pueden con-

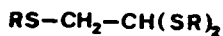
Productos de reacción obtenidos del diglicolaldehído (I)
y los tioles en medio ácido



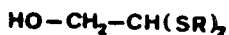
- (LXXV) R=Me
 (LXXVI) R=Et
 (LXXVII) R=Prⁿ
 (LXXVIII) R=Prⁱ
 (LXXIX) R=-CH₂-



- | | |
|------------|---------------------------|
| <u>cis</u> | <u>trans</u> |
| (LXXXVIII) | (LXXXIX) R=Et |
| (XC) | (XCI) R=Pr ⁿ |
| (XCII) | (XCIII) R=Pr ⁱ |



- (LXXX) R=Me
 (LXXXI) R=Et
 (LXXXII) R=Prⁿ
 (LXXXIII) R=Prⁱ



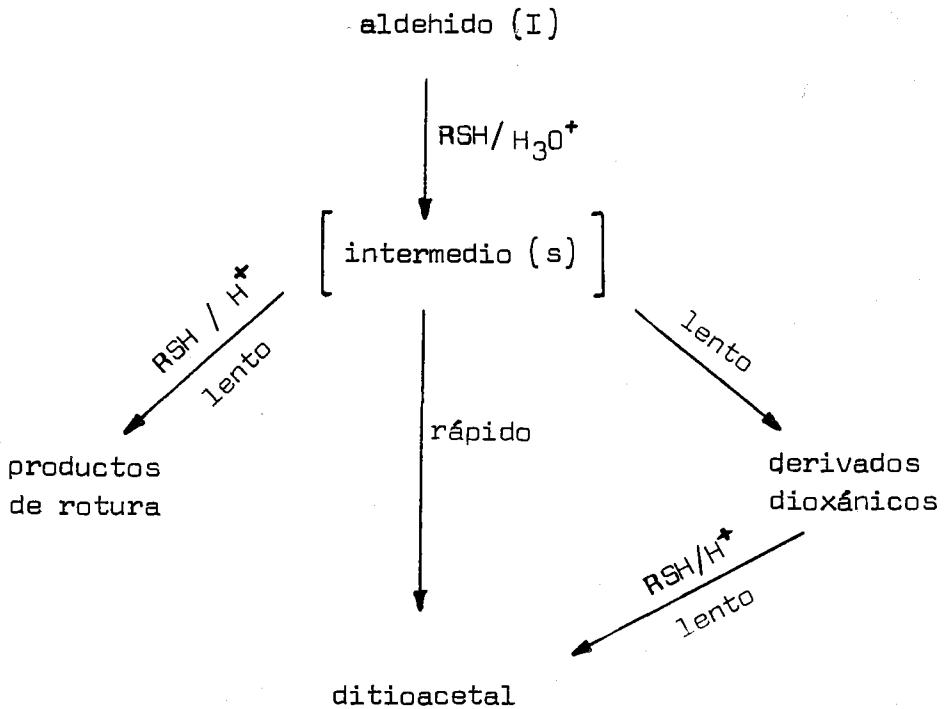
- (LXXXIV) R=Me
 (LXXXV) R=Et
 (LXXXVI) R=Prⁿ
 (LXXXVII) R=Prⁱ

siderarse como intermedios en la formación de los produco

tos de rotura (44). La situación queda reflejada en el esquema adjunto, en donde se hace énfasis en que la for-

Esquema de reacción entre el aldehído diglicólico

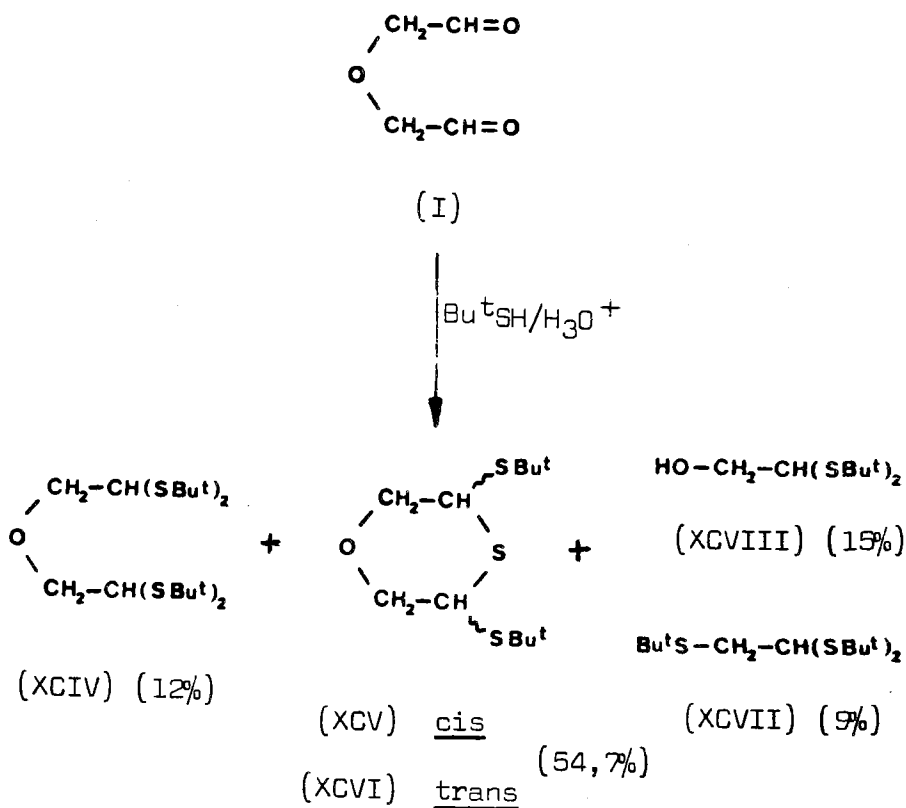
y los tioles



mación de los distintos productos se lleva a cabo a tra-

vés de procesos competitivos, siendo el ditionoacetal tanto el producto de control cinético como termodinámico.

La reacción entre el aldehído diglicólico (I) y el 2-metil-2-propanotiol se muestra también comple-



ja pero presentando características propias: Aunque

los productos mayoritarios son en este caso sustancias de estructura cíclica, no poseen sin embargo el anillo de 1,4-dioxano sino de 1,4-oxatiano. El crudo de reacción se destila obteniéndose una mezcla de varios productos como fracción más volátil y diglicolaldehído bis (ditert-butil ditioacetal) (XCIV) en estado de pureza.

De la fracción volátil se aislan por diversos procedimientos los cuatro restantes productos de reacción. Desgraciadamente no se ha podido establecer cuál de las sustancias identificadas como 3,5-ditert-butiltio-1,4-oxatiano corresponde al estereoisómero cis y cuál al trans. Una es un producto sólido cristalino mientras que la otra es una sustancia líquida en las condiciones normales del laboratorio y ni la utilización de procedimientos químicos, ni espectroscópicos, ni la aplicación de la difracción de rayos X sobre el sólido permitió llegar a conclusiones convincentes.

También en esta reacción pudo comprobarse que (XCIV) no puede considerarse como probable intermedio en la formación de (XCV) y (XCVI) en las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción entre el aldehído diglicólico y el tiol, y tampoco esta mezcla de estereoisómeros cíclicos es la precursora del ditioacetal (XCIV). Ninguno de los anteriores ditioacetales a su vez se comporta como los productos de partida en lo referente a la formación de los productos de rotura (XCVII) y (XCVIII). El especial comportamiento del 2-metil-2-propanotiol en estas reacciones se ha asociado con la facilidad de formación del catión tert-butilo y especialmente con el volumen del mismo radical.

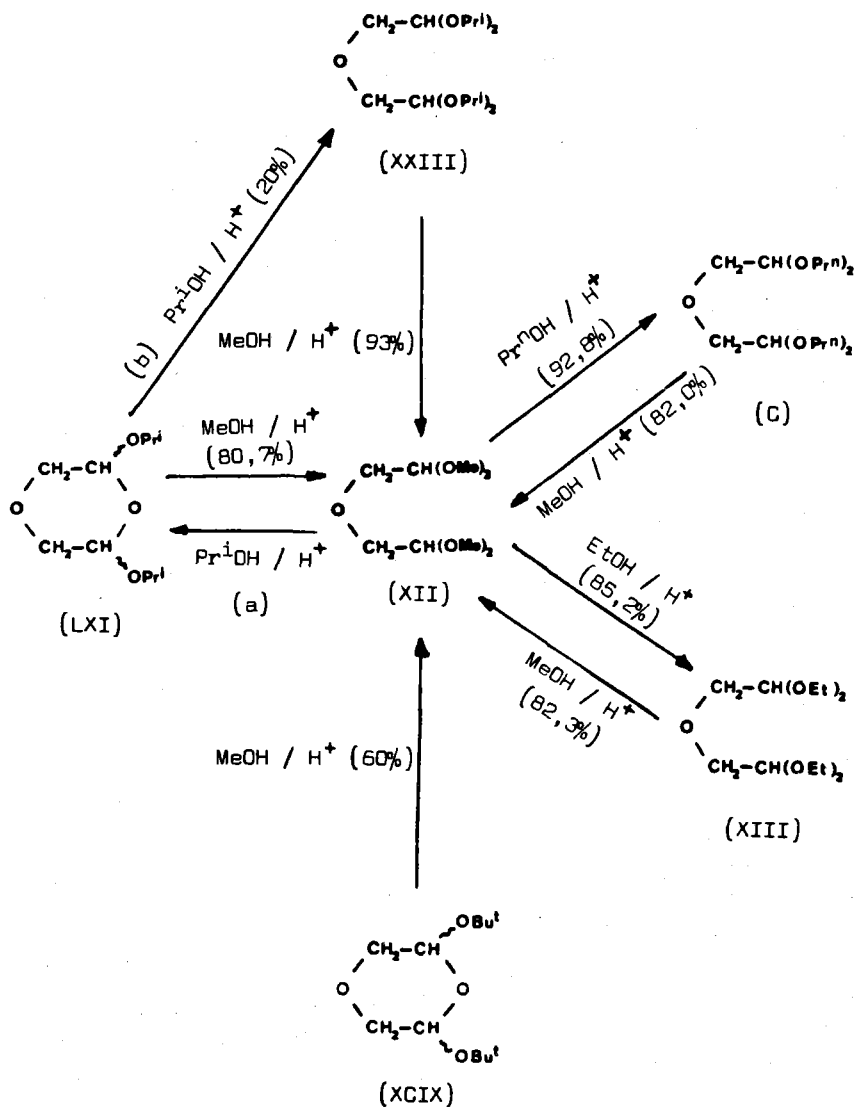
2.7.- Propiedades de los acetales y tioacetales derivados del aldehído diglicólico (I).

2.7.1.- Comportamiento químico de los acetales.

Los acetales derivados del aldehído diglicólico se caracterizan por su estabilidad ante la acción de las bases, lo cual es típico de la agrupación acetal, y una gran labilidad frente a los ácidos acuosos: todos los acetales del aldehído diglicólico que se han estudiado, se hidrolizan por calentamiento de sus disoluciones en ácido acético-agua por un periodo no superior a seis horas.

Por otra parte, reaccionan con los alcoholes en medio ácido sufriendo un proceso de transacetalación que está especialmente favorecido cuando el alcohol empleado es metanol o un alcohol primario, pero que por contra se muestra poco favorable para los alcoholes secundarios, tales como el 2-propanol (1, 4 y 17).

Se ha estudiado también el comportamiento de los acetales del aldehído diglicólico frente a los tioles en medio ácido, observándose que en todos los casos, salvo cuando se emplea 2-metil-2-propanotiol, se producen los correspondientes bis (dialquil ditionoacetales). Cuando se utiliza el tiol indicado como excep-

Reacciones de transacetalación en derivados acetálicosdel aldehído diglicólico

a) En esta reacción no puede separarse el producto de

la misma de una gran cantidad de producto de partida que quedó sin reaccionar.

b) Se llevó a cabo con destilación azeotrópica del agua formada en el proceso.

ción, se produce una mezcla de (XCIV), (XCV) y (XCVI). Los resultados obtenidos no parecen depender de que el acetal de partida tenga naturaleza cíclica o acíclica (4, 44), no observándose en ningún caso la formación de 2,6-dialquiltio-1,4-dioxanos, así como tampoco productos de rotura por el puente etéreo.

2.7.2.- Comportamiento químico de los tioacetales.

Se ha estudiado el comportamiento de los diglicolaldehido bis (dialquil ditioacetales) frente a los alcoholes en presencia de sales mercurícas. De nuevo puede observarse que la naturaleza de los acetales formados depende fundamentalmente del grado de sustitución del átomo de carbono carbinólico del alcohol empleado (4, 45). Así, cuando se emplearon metanol, etanol y 1-propanol, sólo se obtuvieron los acetales acíclicos correspondientes, pero el empleo de 2-propanol lleva a la formación de una mezcla de diglicolaldehido bis (diisopropil acetal) (XXIII) y de los 2,6-diisopropoxi-1,4-dioxanos (LXI). Pudo comprobarse que (XXIII) no es probablemente un intermedio en la formación de los derivados del 1,4-dioxano puesto que, en las condiciones de la reacción, este acetal no sufre cambio alguno. Por otra parte, la reacción con 2-metil

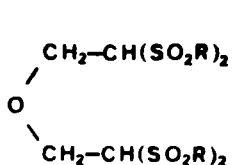
2-propanol sólo produce la mezcla de 2,6-ditert-butoxi-1,4-dioxanos (XCIX).

Se ha establecido el comportamiento de los diglicolaldehido bis (dialquil ditioacetales) en presencia de un ácido, se empleó BF_3 , y en ausencia de nucleófilos. En todos los casos estudiados se apreció la rotura del puente etéreo con formación de los 1,1,2-trialquiltioetanos correspondientes, salvo en el caso del diglicolaldehido bis (ditert-butil ditioacetal) (XCIV) en que de nuevo se observa la ciclación que lleva a la formación de los estereoisómeros del 3,5-ditert-butiltio-1,4-oxatiano (XCV y XCVI) (4, 46). Esta última reacción se justifica con las razones anteriormente aducidas para el comportamiento de las agrupaciones hemitioacetálicas o ditioacetálicas producidas por interacción del aldehido y el 2-metil-2-propanotiol.

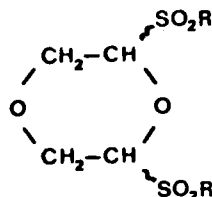
Los tioacetales del aldehido diglicólico se han oxidado con agua oxigenada en medio de ácido acético, llegándose a la formación de las correspondientes sulfonas, compuestos tipo (CI) y (CII). Estas sustancias son sólidos cristalinos que se obtienen con buen rendimiento y se purifican con facilidad (34). Tanto el cis-3,5-ditert-butiltio-1,4-oxatiano (XCV) como el trans-3,5-ditert-butiltio-1,4-oxatiano (XCVI) se oxidan en una primera etapa a un mismo sulfóxido-sulfona (CIII), y ésta sufre una nueva oxidación por el mismo reactivo transformándose en la polisulfona (CIV).

El hecho de que se obtengan los mismos productos de oxidación independientemente de la estereo-

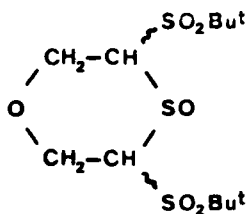
química de los productos de partida puede interpretarse como una consecuencia de la elevada activación de los



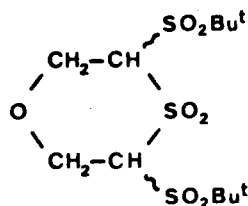
(CI)



(CII)



(CIII)



(CIV)

átomos de hidrógeno metínicos en (CIII), que permitiría en cualquier caso una fácil isomerización al estereoisómero termodinámicamente más estable (44).

PARTE TEORICA

3.- PARTE TEORICA

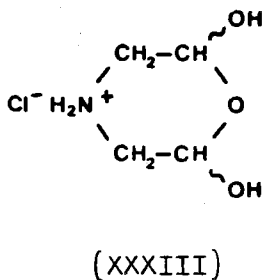
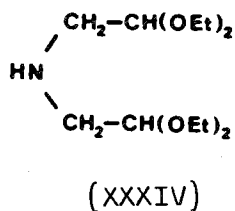
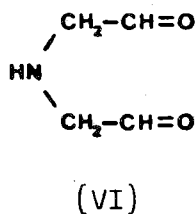
3.1.- Síntesis y estructura del iminodiacetaldehído (VI).

3.1.1.- Consideraciones generales sobre la síntesis del iminodiacetaldehído (VI).

Como se ha indicado en la Parte de Antecedentes, el iminodiacetaldehído (VI) ha sido sintetizado por Wolff y Marburg (23) en forma de clorhidrato de 2,6-dihidroximorfolina (XXXIII) por hidrólisis ácida del iminodiacetaldehído bis (diethyl acetal) (XXXIV) con ácido clorhídrico concentrado. Estos investigadores describen la sustancia (XXXIII) como un sólido que se muestra relativamente estable en sus disoluciones acuosas, previamente acidificadas con ácido clorhídrico, pero no indican nada acerca de su estabilidad en estado cristalino.

Como también fue señalado, en realidad el problema de la síntesis de (XXXIII) no radica en la transformación de (XXXIV) en el hemiacetal, sino en la preparación en cantidades adecuadas para la síntesis del acetal de partida. La preparación del acetal etílico (XXXIV) ha sido descrita por diversos investigadores,

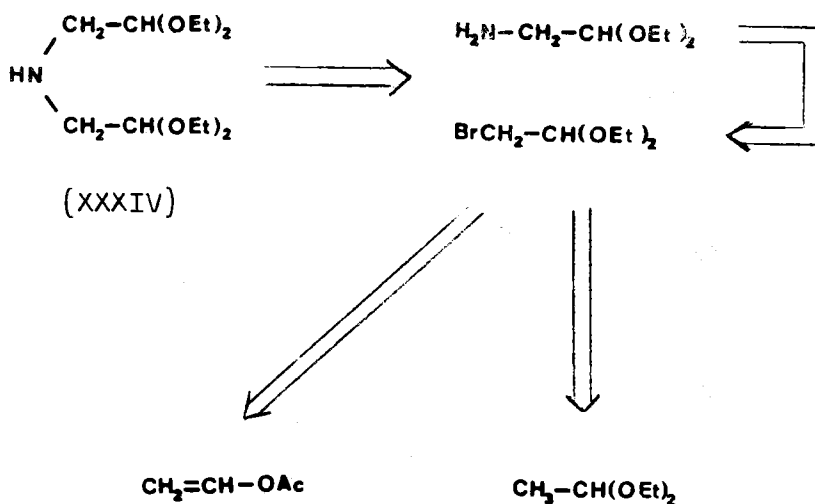
aunque siempre con rendimientos extraordinariamente ba-



jos y cuyos procedimientos se encuentran generalmente protegidos bajo patente.

Inicialmente, la síntesis de la "diacetalil-amina" (XXXIV) se planteó a través de un proceso de alquilación del aminoacetaldehido dietil acetal con bromoacetaldehido dietil acetal, siguiendo el esquema an-

titético representado:



Sobre este esquema se hicieron las siguientes consideraciones:

a) Por el conocimiento que nuestro grupo de investigación ha adquirido sobre la reactividad de los bromoacetaldehido dialquil acetales, era previsible que la alquilación del átomo de nitrógeno se produjese con rendimientos que pudieran llegar a ser aceptables, recuperándose el exceso de bromoacetaldehido dietil

acetal y no existiendo prácticamente reacción de eliminación de bromuro de hidrógeno a partir del acetal bromado.

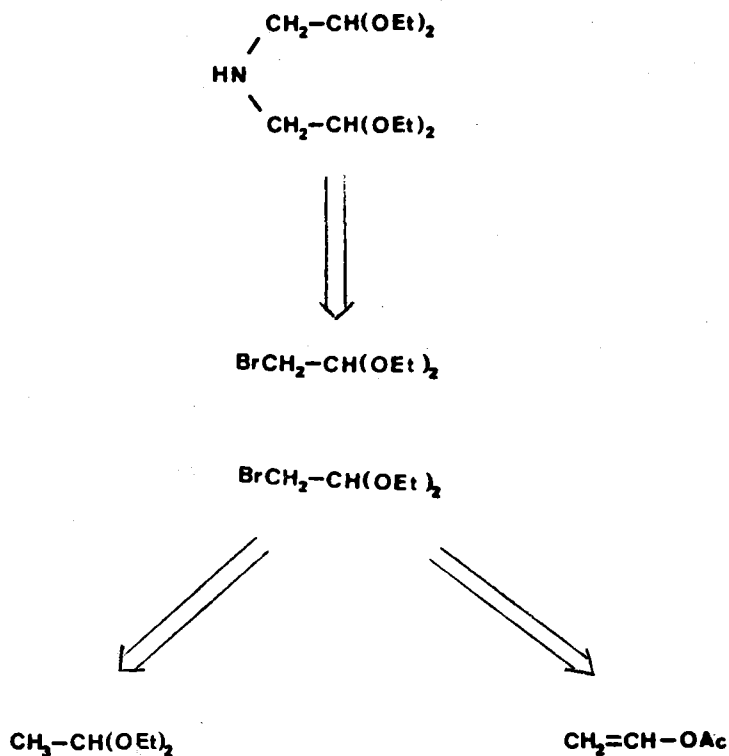
b) El aminoacetaldehido dietil acetal es una sustancia que se encuentra en el comercio, pero debido a su alto coste se hace necesario el llevar a cabo su preparación por nosotros mismos. El procedimiento más utilizado, que es el empleo de bromoacetaldehido o cloroacetaldehido dietil acetal y amoniaco a altas temperaturas y presiones, no puede aplicarse en nuestro Dpto. a escala de laboratorio. Por ello, se pensó en la utilización de la síntesis de Gabriel (47), procedimiento que está bajo patente, en donde se asegura obtener el aminoacetal con un rendimiento global del 76,5%.

c) El bromoacetaldehido dietil acetal, por razones de tipo económico, también sería sintetizado previamente, utilizando como productos de partida el acetaldehido dietil acetal o el acetato de vinilo, siguiendo el procedimiento puesto a punto en nuestro laboratorio (4, 46).

Como se comentará en 3.1.2, este procedimiento no se mostró lo suficientemente adecuado para nuestras necesidades del acetal (XXXIV).

Después de un nuevo replanteamiento de la síntesis de la "diacetalilamina" (XXXIV) se pensó en la posibilidad de construir el esqueleto de la misma en una única etapa de síntesis, tal como se recoge en el si-

guiente esquema:

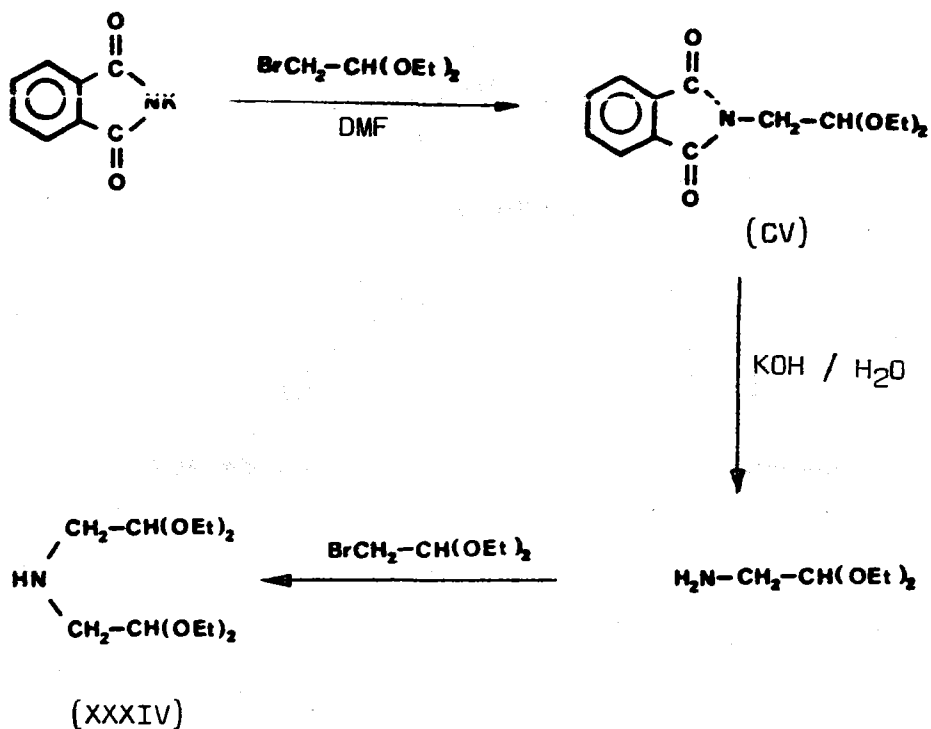


La preparación del bromoacetaldehído dietil acetal se llevaría a cabo por los procedimientos anteriormente indicados, pero la doble alquilación del átomo de nitrógeno debería conseguirse a través de uno de los procedimientos descritos para la síntesis específica

ca de aminos secundarias.

3.1.2.- Preparación de la "diacetalilamina" (XXXIV) por reacción entre el aminoacetaldehído dietil acetal y bromoacetaldehído dietil acetal.

La reacción del bromoacetaldehído dietil acetal con ftalimida potásica en N,N-dimetilformamida como



disolvente, en las condiciones recomendadas en la lite-

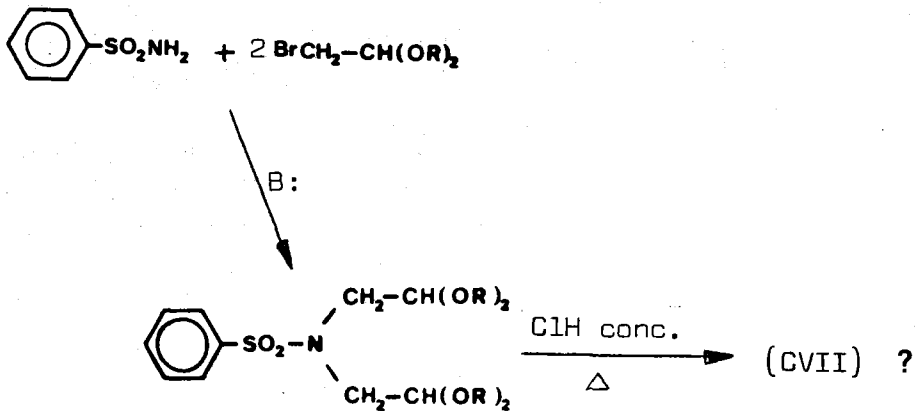
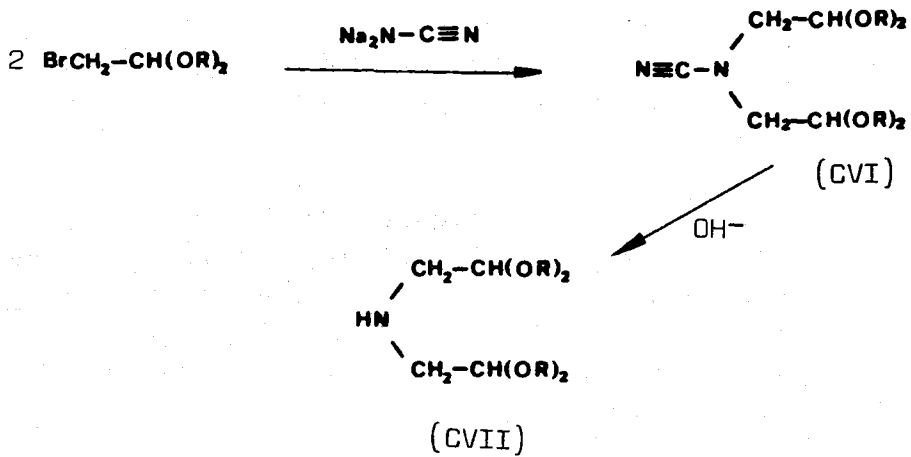
ratura (47) nos llevó a la formación de N-(2,2-dietoxietil)ftalimida (CV) con rendimientos extremadamente bajos y que contrastan con el descrito (90%). Algunas modificaciones, fundamentalmente el incremento de la proporción de ftalimida potásica en el seno de la reacción, llevó a obtener hasta un 68% de (CV). Por otra parte, la hidrólisis alcalina de (CV) hasta el aminoacetal se produce con un rendimiento del 73%, mientras que el descrito en la patente citada (47) se eleva al 85%.

Finalmente, la alquilación del aminoacetal con el derivado bromado (relación molar 1:2) fue llevada a cabo en disolución etanólica, empleando acetato sólido para neutralizar el ácido bromhídrico que se va formando, obteniéndose un rendimiento del 30% en "diacetalilamina" (XXXIV).

3.1.3.- Creación del esqueleto molecular del iminodiacetaldehído (VI) por reacción entre bromoacetaldehído dialquil acetales y cianamida disódica.

La doble alquilación del átomo de nitrógeno por la acción de los bromoacetaldehídos dialquil acetales que llevaría a la formación del esqueleto molecular del iminodiacetaldehído puede llevarse a cabo empleando uno de los procedimientos típicos de síntesis específica de aminas secundarias. En principio, se ha considerado que podría ser adecuado el empleo de la cianamida disódica puesto que el producto deseado, que no se obtiene en una primera etapa (véase esquema), podría conseguirse por tratamiento en medio básico del producto inicialmente obtenido. Los métodos específicos para

síntesis de aminas secundarias generalmente requieren más de una etapa de síntesis y, por la naturaleza ace-



tálica del sustrato empleado por nosotros, parece que

no serían recomendables aquellos que para llegar al producto final necesitaran en algún momento de un tratamiento con ácidos, como por ejemplo en el procedimiento que se basa en la dialquilación de las bencenosulfonamidas.

Por otra parte, los compuestos tipo (CVI) podrían tener algún interés como substratos para la síntesis de heterociclos con varios átomos de nitrógeno, lo cual también está a favor de llevar las investigaciones por la vía indicada.

3.1.3.1.- Preparación de bromoacetaldehido dialquil acetales.

El bromoacetaldehido dimetil acetal ha sido preparado siguiendo el procedimiento descrito por Beudokian (48) a partir de acetato de vinilo, mientras que el derivado etílico se ha obtenido empleando un procedimiento mejorado (4) basado en la misma reacción. Inicialmente, el bromoacetaldehido diisopropil acetal fue preparado a través de un proceso de transacetalación entre el bromoacetaldehido dietil acetal y 2-propanol en medio ácido, siguiendo el procedimiento descrito por Santoyo González (4), pero simultáneamente investigamos la utilización del acetato de vinilo para la preparación de este producto. El hecho de que el bromoacetaldehido diisopropil acetal obtenido por transacetalación se comportase de manera anormal en las reacciones de tipo Williamson, en el sentido de que su utilización llevaba a la formación de una mezcla de isómeros (4), y el que nosotros observásemos que en la reacción con cianamida disódica el comportamiento de este acetal fuese si

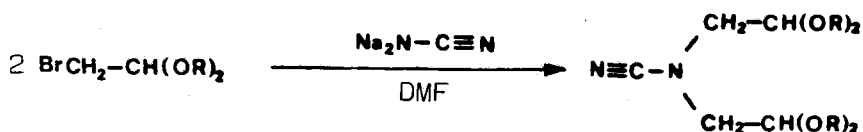
milar al indicado, mientras que una muestra de bromoacetaldehido diisopropil acetal obtenido a partir de acetato de vinilo, bromo y 2-propanol llevase sólo a la formación de una única sustancia, comportándose de la manera esperada en un proceso similar al de la síntesis de Williamson (4), indujo a que se estudiara más detenidamente la aparente falta de homogeneidad en el comportamiento del bromoacetaldehido diisopropil acetal obtenido por uno u otro procedimiento. Se pudo demostrar (4) que en el bromoacetaldehido diisopropil acetal preparado por transacetalación existía una pequeña cantidad de un isómero, 1-bromo-1,2-diisopropoxietano. Por esta razón, tanto el bromoacetaldehido diisopropil acetal (71%) como el bromoacetaldehido diisopropil acetal (85%) empleados en estas reacciones se han preparado a partir de acetato de vinilo, utilizando el procedimiento mejorado descrito (4).

3.1.3.2.- Síntesis y estructuras de N-cianoiminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVI).

3.1.3.2.1.- Preparación de N-cianoiminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVI).

Diversos bromoacetaldehido dialquil acetales han sido tratados con cianamida disódica en disolución de dimetilformamida. La elección de este disolvente como medio de reacción se ha basado en su idoneidad para las reacciones tipo S_N^2 , donde no conviene la utilización de disolventes capaces de estabilizar por solvatación o formación de puentes de hidrógeno los iones cargados negativamente, a su gran capacidad

para disolver algunas sales y a su elevado punto de ebullición, que permite mantener una temperatura de reacción elevada. En todos los casos, se utilizó un ex



(CVIII) R = Me

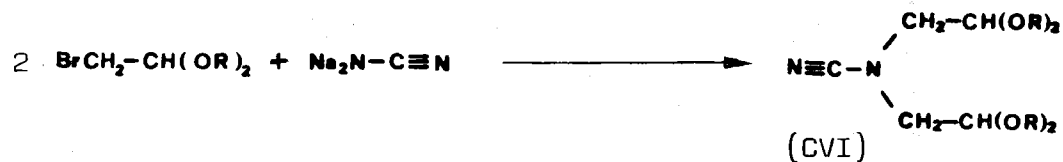
(CIX) R = Et

(CX) R = Prⁿ

(CXI) R = Prⁱ

ceso del bromoacetaldehído dialquil acetal utilizado, con respecto a la cianamida disódica, con objeto de hacer menos probable la formación de productos de monosustitución.

Se ha observado que en la preparación de N-cianoiminodiacetaldehído bis (dimetil acetal) (CVIII) un tiempo de reacción largo y una temperatura relativamente elevada disminuye considerablemente el rendimiento del proceso. Por otra parte, tanto el acetal etílico (CIX) como el propílico (CX) se obtienen con



Condiciones y rendimientos en la preparación de N-cianoiminodiacetaldehido
bis (dialquil acetales) (CVI)

R	Producto	Na ₂ NCN/RBr	Tiempo reacción (h)	Rendimiento (%)	t ^a
Me	(CVIII)	1:2,5	6	56,3	80-90°
Me	(CVIII)	1:2,5	10	32,5	100-110°
Et	(CIX)	1:2,3	12	72,6	90-100°
Pr ⁿ	(CX)	1:2,5	12	71,6	100-110°
Pr ⁱ	(CXI)	1:2,2	12	61,0	110-120°

rendimientos similares, pero éste disminuye ligeramente para la formación del acetal isopropílico (CXI), debido probablemente al efecto estereo ejercido por los grupos isopropoxi sobre el curso de la reacción.

La reacción que lleva a la formación de N-cianoiminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (CIX) se

Variación del rendimiento para (CIX)

en función del tiempo de reacción

<u>Experiencia nº</u>	<u>Tiempo (h)</u>	<u>Rendimiento (%)</u>
1	6	62,4
2	8	69,9
3	12	72,6
4	16	66,6
5	24	68,3

ha estudiado considerando las variaciones observadas en el rendimiento del producto de reacción en función del tiempo empleado para llevar a cabo la misma. En estas experiencias se ha mantenido constante la relación molar $\text{Na}_2\text{NCN/RBr}$, igual aproximadamente a 1/2,4, y la temperatura entre 90-100°.

En la anterior tabla puede observarse que el rendimiento máximo se alcanza alrededor de las 12 horas de reacción, disminuyendo posteriormente. A partir de las ocho horas la reacción puede darse prácticamente como finalizada, puesto que ya sólo se consiguen pequeños incrementos en el rendimiento.

El aislamiento de los productos de reacción en todas las reacciones llevadas a cabo para la preparación de estos acetales se realizó, previa filtración de las sales, por evaporación del disolvente a vacío, tratamiento del residuo con éter y extracción de esta disolución con agua. El crudo obtenido después de evaporar el éter, se somete a una purificación previa haciéndolo pasar a través de una columna de sílica-gel y finalmente destilando a vacío. En el caso del acetal etílico (CIX) no es necesaria la purificación previa a través de la columna de gel de sílice.

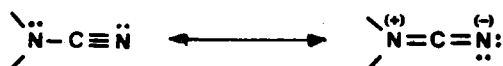
3.1.3.2.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en N-cianoiminodiacetaldehído bis (dialquil acetales) (CVI).

Las estructuras de estos compuestos se han establecido considerando tanto sus respectivos análisis elementales cuantitativos como sus propiedades espectroscópicas en el infrarrojo y en resonancia magnética nuclear protónica.

3.1.3.2.2.1.- Análisis de los espectros infrarojos de las sustancias (CVI).

En los espectros infrarrojos de los acetales

es característico la aparición de bandas muy intensas en la región situada entre 1310 y 1000 cm^{-1} que se consideran debidas a las vibraciones de tensión de los enlaces C-O-C presentes en estas agrupaciones. Con respecto al grupo ciano, su vibración de tensión suele dar lugar a una banda aguda que suele encontrarse entre 2260 y 2240 cm^{-1} , cuando este grupo se encuentra sobre una cadena alifática saturada, pero que en las agrupaciones tipo $\text{N-C}\equiv\text{N}$ suele aparecer entre 2225 y 2175 cm^{-1} como consecuencia de la especial distribución electrónica de esta agrupación (49).

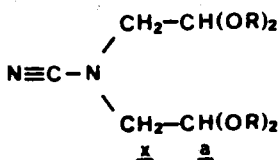


En los espectros de los acetales tipo (CVI) la vibración de tensión del grupo ciano da lugar a una banda muy aguda e intensa situada sobre 2200 cm^{-1} . En los acetales metílico (CVIII) (IR 1), etílico (CIX) (IR 2) y propílico (CX) (IR 3), aparecen como características dos bandas, correspondientes a la tensión de C-O-C, situadas a 1125 y 1075 cm^{-1} aproximadamente. En los diglicolaldehido bis (dialquil acetales) (1 y 17), bandas similares a las anteriormente indicadas, aparecen situadas sobre 1121 y 1070 cm^{-1} , respectivamente. Son, en todos los casos, bandas anchas y muy intensas. En el N-cianoiminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXI) (IR 4) se encuentran situadas a 1130 y 1040 cm^{-1} , que corresponden al derivado del aldehido digli-

cólico, en donde aparecen a 1128 y 1040 cm^{-1} , respectivamente (4, 45).

3.1.3.2.2.2.- Análisis de los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ de los N-cianiminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVI).

Los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ fueron realizados sobre las disoluciones de los acetales en CCl_4 y muestran una relativa simplicidad como consecuencia de la alta simetría molecular de estas sustancias. Tanto los



(CVI)

valores de las integrales como las multiplicidades observadas en las señales se muestran acordes con las estructuras propuestas.

En la tabla adjunta se recogen los parámetros más significativos, que son los referentes a los sistemas tipo AX_2 observados, en estos espectros.

En estos espectros se observa, al igual que

ocurre en el caso de los diglicolaldehido bis (dialquil acetales), que el desplazamiento químico de \underline{H}_a se increu

$^1\text{H-N.m.r. n}^\circ$	sustancia	δH_a (ppm)	δH_x (ppm)	J_{ax} (Hz)
1	CVIII	4,50 t	3,13 d	5,5
2	CIX	4,52 t	3,02 d	5,5
3	CX	4,56 t	3,09 d	5,5
4	CXI	4,66 t	3,03 d	5,4

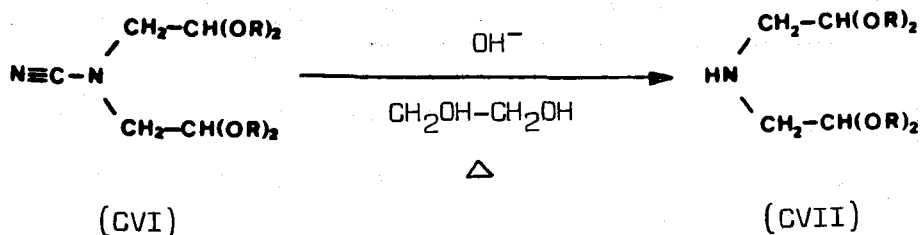
menta al hacerlo el volumen del radical de los grupos alcoxilo. En los derivados del aldehido diglicólico se pasa desde δ 4,45 a 4,60 ppm y se observa un valor de J_{ax} igual en todos los casos (5,2 Hz), excepto para el derivado isopropílico donde es ligeramente inferior e igual a 5,1 Hz (1 y 4).

3.1.3.3.- Síntesis y estructuras de iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII).

3.1.3.3.1.- Preparación de iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII).

La sustitución de los grupos ciano en los compuestos tipo (CVI) por un átomo de hidrógeno lleva a la formación de los acetales tipo (CVII).

Esta sustitución formal se ha llevado a cabo



en la realidad por tratamiento de los productos tipo

Formación de iminodiacetaldehido

bis (dialquil acetales) (CVII)

<u>R</u>	<u>Producto</u>	<u>Tiempo (h)</u>	<u>Rendimiento (%)</u>	<u>Rend. global* (%)</u>
Me	CXII	5	86,4	48,6
Et	XXXIV	9	87,7	63,7
Pr ⁿ	CXIII	10	83,0	59,4
Pr ⁱ	CXIV	9	86,5	52,7

*Rendimientos que incluyen los obtenidos para los correspondientes compuestos tipo (CVI).

(CVI) con potasa en etilenglicol a alta temperatura, ob-

teniéndose con excelentes rendimientos los iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII).

Como puede observarse en la anterior tabla, el rendimiento global correspondiente a la "diacetalilamina" (XXXIV) es muy superior a todos los descritos en la Parte de Antecedentes.

3.1.3.3.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII).

En todos los casos, salvo para la sustancia (CXII) en que se utilizó la espectrometría de masas, las posibles fórmulas moleculares se han establecido teniendo en cuenta los valores obtenidos en los análisis elementales cuantitativos, la formación de derivados acetilados y benzoilados, que serán considerados posteriormente, y el análisis de sus propiedades espectroscópicas. En el caso de la "diacetalilamina"* se preparó su sal con ácido oxálico, de punto de fusión 174-176° desc. (alcohol), (literatura: 172-176° desc. (28) y 174-175° (23)).

3.1.3.3.2.1.- Análisis de los espectros infrarrojos de los iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII).

Los espectros infrarrojos de las sustancias tipo (CVII) presentan las características típicas de las aminas secundarias y de los acetales. Así, la vibración de tensión del enlace N-H aparece como una banda

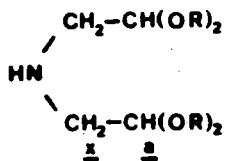
*Este término se utiliza siempre en la presente Memoria, refiriéndose al iminodiacetaldehido bis (dietil acetil).

débil, relativamente aguda, entre $3360-3340\text{ cm}^{-1}$. En los acetales metílico (CXII) (IR 5), etílico (XXXIV) (IR 6) y propílico (CXIII) (IR 7), son características las bandas, debidas a la tensión de C-O-C, situadas sobre 1130 y 1070 cm^{-1} , aproximadamente, mientras que en el derivado isopropílico (CXIV) (IR 8) aparecen a 1130 y 1035 cm^{-1} , respectivamente. En todos los casos, son bandas anchas muy intensas y que se corresponden con las ya consideradas en esta región para los acetales tipo (CVI).

3.1.3.3.2.2.- Análisis de los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ de los acetales tipo (CVII).

Los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$, registrados para las disoluciones en CCl_4 , muestran al igual que para los N-cianoiminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVI), un elevado grado de simplicidad, consecuencia, como en este caso, de la alta simetría molecular. En la tabla adjunta se recogen los parámetros más significativos, que son los referentes a los sistemas AX_2 observados como patrones de acoplamiento para los conjuntos de átomos de hidrógeno que forman parte del esqueleto fundamental. Tanto las integrales como las multiplicidades observadas para el resto de las señales se muestran acordes con las estructuras propuestas.

Las variaciones observadas para los valores de desplazamiento químico de H_a son similares a las anteriormente comentadas para los acetales de tipo (CVI).



(CVII)

Datos deducidos de los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$.

de los acetales tipo (CVII)

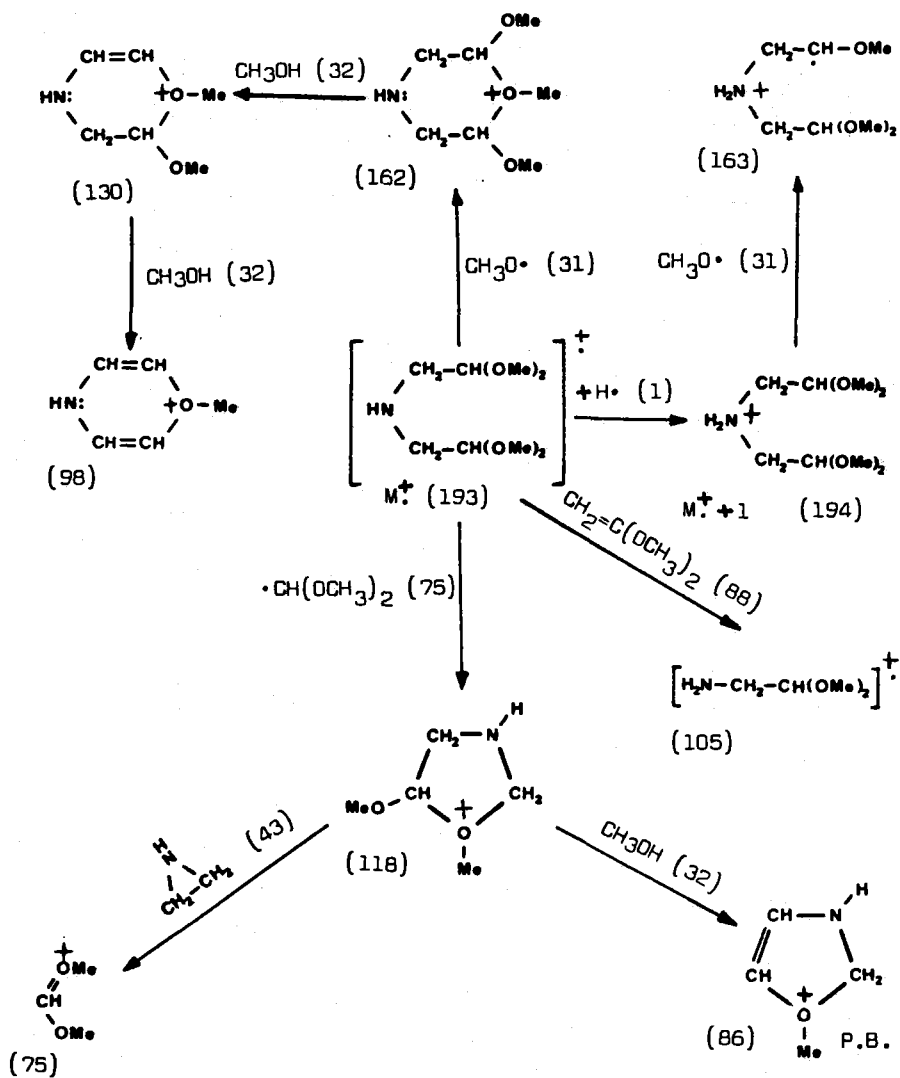
$^1\text{H-N.m.r. n}^\circ$	R	Sustancia	$\delta \underline{\text{H}}_a$	$\delta \underline{\text{H}}_x$	J_{ax} (Hz)	$\delta \text{N-H}$
5	Me	CXII	4,20t	2,60d	5,7	0,95
6	Et	XXXIV	4,43t	2,60d	5,7	*
7	Pr ⁿ	CXIII	4,45t	2,67d	5,7	*
8	Pr ⁱ	CXIV	4,53t	2,54d	5,7	*

*Señales solapadas con otras centradas sobre δ 1,2 ppm.

3.1.3.3.2.3.- Análisis del espectro de masas correspondiente al iminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CXII).

Como se ha indicado anteriormente, el iminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CXII) no fue analizado

Esquema de fragmentación de (CXII)



cuantitativamente por combustión, pero si pudo realizarse su espectro de masas. En el esquema adjunto recogemos la asignación de estructuras que consideramos más probable para aquellos picos que se han considerado de mayor interés en la investigación estructural de este acetal. En esta interpretación y en las restantes que aparecerán a lo largo de esta Memoria, la asignación de estructuras para los iones se hace con el único objeto de visualizar las fragmentaciones. Por ello, sólo se considerará una de las posibles para los mismos, no queriendo indicar con ello que necesariamente la mostrada deba ser la única posible.

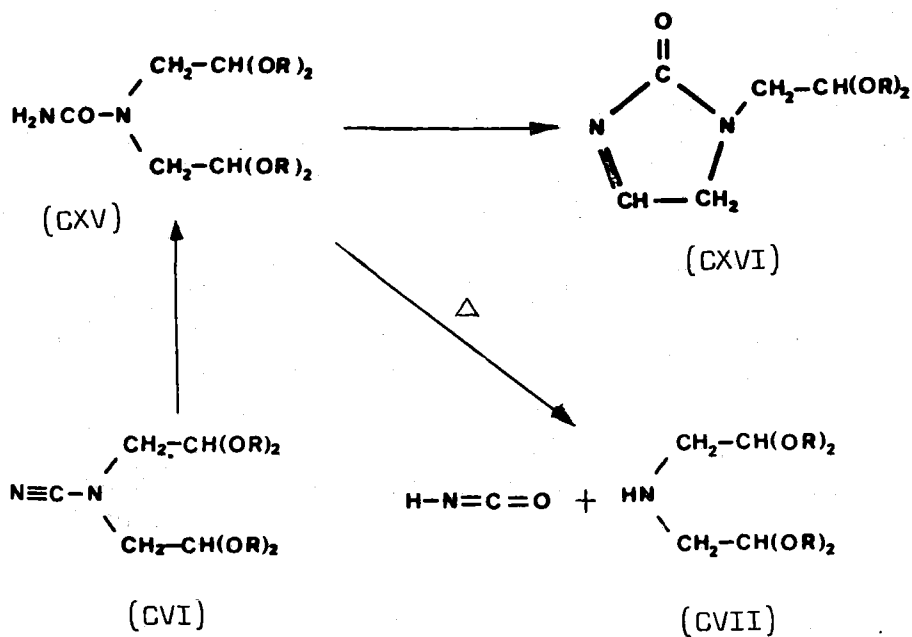
3.1.3.4.- Síntesis y estructuras de N-carbamoiliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CXV).

3.1.3.4.1.- Preparación de N-carbamoiliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CXV) a partir de N-cianoiminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVI).

Se ha estudiado también la posibilidad de llevar a cabo, de manera controlada la hidrólisis de los compuestos tipo (CVI) con el fin de preparar derivados de la urea que pudieran ser productos de partida para la síntesis de algunos heterociclos (CXVI), relacionados con la 1-alkil-1,5-dihidroimidazol-2-ona, que pudieran presentar cierto interés como derivados del imidazol. Estas posibilidades aún no han sido investigadas, aunque se pretende llevarlas a cabo en un próximo futuro.

Las reacciones de hidrólisis se han lle-

vado a cabo, siguiendo la técnica general de transformación de un nitrilo en amida, empleando como base sosa



en presencia de agua oxigenada a unos 50° de temperatura. Los productos se han purificado por cromatografía en columna, observándose que estas sustancias sufren termolisis, por ejemplo en los intentos de destilación a vacío de las sustancias puras, con formación de los iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII). Así,

cuando se destiló a alto vacío el N-carbamoiliminodiacetaldehído bis (diétil acetal) (CXVIII) se observó que

Rendimientos obtenidos en la preparación

de los acetales tipo (CXV)

<u>R en (CXV)</u>	<u>Producto</u>	<u>Rendimiento (%)</u>	<u>Rend. global* (%)</u>
Me	CXVII	97,3	54,8
Et	CXVIII	87,7	57,9
Pr ⁿ	CXIX	83,0	51,6
Pr ⁱ	CXX	86,5	49,0

*Rendimiento calculado incluyendo el obtenido para el correspondiente N-cianoiminodiacetaldehído bis (dialquil acetal) (CVI), a partir de la cianamida disódica y el adecuado bromoacetaldehído dialquil acetal.

en el destilado existía una pequeña cantidad de "diacetililamina" (XXXIV), como se pudo comprobar utilizando la cromatografía en capa fina (se utilizó testigo), y por las señales de esta última sustancia que aparecie-

ron al registrar el espectro de $^1\text{H-N.m.r.}$ de este destilado, donde se aprecia un doblete a $\delta 2,6$ ppm ($^1\text{H-N.m.r.}$ 10a). La reacción constituye probablemente, tal como se representó en el anterior esquema, una pérdida de ácido isociánico con formación del correspondiente acetal (CVII). Este proceso no ha sido investigado como método preparativo de (CVII) a partir de (CXV).

3.1.3.4.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras de N-carbamoiliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CXV).

Las estructuras correspondientes a los acetales tipo (CXV) se han establecido teniendo en consideración los datos obtenidos de las determinaciones cuantitativas por combustión y de sus propiedades espectroscópicas.

3.1.3.4.2.1.- Análisis de los espectros infrarrojos de los compuestos tipo (CXV).

En los espectros infrarrojos de estos acetales se observan las bandas características que pueden asociarse con las agrupaciones $\text{H}_2\text{N-CO-}$, N-(C=O)-N y C(O-C)_2 . Los valores que pueden considerarse más significativos se recogen en la tabla adjunta.

Posición de las bandas correspondientes a algunas vibraciones de tensión en N-carbamoiliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CXV)

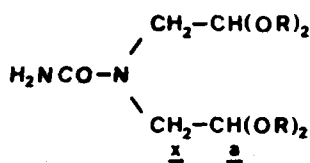
<u>Sustancia</u>	<u>NH₂</u>		<u>N-(C=O)-N</u>	<u>bandas de C-O-C</u>	<u>IR nº</u>
	<u>libre</u>	<u>asociado</u>			
CXVII	3425	3350 y 3200	1670, 1605 y 1435	1123 y 1070	9
CXVIII	3440	3360 y 3210	1670, 1605 y 1435	1125 y 1065	10
CXIX	3440	3360 y 3200	1675, 1610 y 1430	1120 y 1070	11
CXX	3440	3360 y 3200	1675, 1610 y 1425	1130 y 1035*	12

Todas las bandas son anchas y de intensidad media o alta.

* Banda típica en todos los derivados isopropílicos que estamos estudiando.

3.1.3.4.2.2.- Análisis de los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ de los compuestos tipo (CXV).

Los espectros registrados para estas sustancias muestran estar acordes con las estructuras asignadas, tanto en lo que se refiere a las integrales como a las multiplicidades de las señales. En la tabla adjunta



(CXV)

Datos de $^1\text{H-N.m.r.}$ para los acetales tipo (CXV)^a

$^1\text{H-Nmr}$ nº	Sustancia	δ_{NH_2} ^b	δ_{H_a}	δ_{H_x}	J_{ax} (Hz)
9	CXVII	5,18	4,48t	3,40d	4,9
10	CXVIII	5,42	4,46t	3,18d	5,4
11	CXIX	5,14	4,62t	3,44d	5,1
12	CXX	5,11	4,75t	3,35d	5,4

a) Todos los espectros se registraron sobre disoluciones en CDCl_3 , excepto el de la sustancia (CXVIII), que se registró en CCl_4 .

- b) Señal que aparece como singulete ancho y que desaparece muy lentamente cuando se agita la muestra con D_2O . Son necesarias más de 24 horas para que se produzca el intercambio isotópico.

se recogen los parámetros más significativos: los referentes a los sistemas de acoplamiento tipo AX_2 y a las señales de los átomos de hidrógeno de la agrupación ureido.

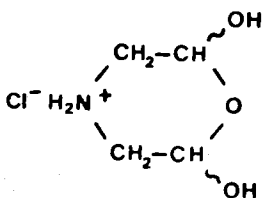
En el espectro del N-carbamoiliminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXX) se observa que los grupos isopropilo no se muestran equivalentes, ya que aparecen en el espectro dos dobletes independientes entre sí. Esta situación se ha observado también en los acetales acíclicos derivados del iminodiacetaldehido, acetal (CXIV) y del aldehido diglicólico, acetal (XXIII), y se considera debido a cierto impedimento al libre giro en la agrupación $-CH_2-CH<$. Sin embargo, este efecto debe ser pequeño o inexistente en el N-cianoiminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXI), ya que en el espectro de esta sustancia se observa, al menos aparentemente, un único doblete para los átomos de hidrógeno de los grupos metilo de ambos isopropilos.

3.1.3.5.- Tratamiento en medio ácido de los iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII).

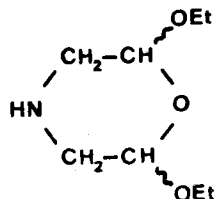
Como hemos referido anteriormente, Wolff y Marburg (23) habían señalado que el tratamiento con ácido clorhídrico concentrado de la "diacetalilamina", (XXXIV) lleva a la formación del clorhidrato de la for-



ma hemialdólica del iminodiacetaldehído (XXXIII). Años después, Vinot (30) parece poner en duda los resultados obtenidos por los investigadores anteriormente citados, indicando que al repetir sus experiencias sólo obtiene 2,6-dietoximorfolina (XXXV) (10%) después de basificar la mezcla de reacción y extraer con éter. No encuentra ni siquiera trazas del iminodiacetaldehído (VI), bajo ninguna de sus posibles formas.



(XXXIII)



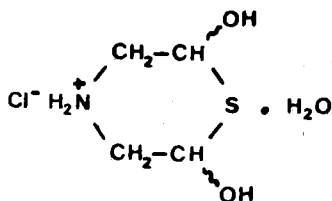
(XXXV)

cis (CXLVI)trans (CXLVII)

La crítica que ejerce Vinot sobre las investigaciones de Wolff y Marburg en este campo, y el planteamiento de las investigaciones que ella misma lleva a cabo con la pretensión de probar que éstos habían errado, no pueden ser menos que calificadas de sorprendentes. La estructura que Wolff y Marburg proponen para la sustancia (XXXIII) está sustentada en:

a) El análisis elemental cuantitativo está de acuerdo con la estructura propuesta. Se determinaron las proporciones relativas de carbono, hidrógeno, nitrógeno y cloro.

b) La formación de diversos derivados, todos con análisis concordantes con las estructuras propuestas en cada caso. Entre éstos se encuentran el clorhidrato de 2,6-dihidroxitiomorfolina (CXXI), aislado en forma de monohidrato, y la iminodiacetaldehido bis (fenilhidrazona), midiéndose además la proporción de agua de cristalización en el primero y determinando el peso molecular de la hidrazona.



(CXXI)

c) Una aplicación lógica de los principios de la Química Orgánica, permitió a estos investigadores proponer la estructura de hemiacetal (XXXIII) al hidrato de la sal del iminodiacetaldehido obtenida, siendo los primeros que proponen una estructura de este tipo para un hidrato de dialdehido.

A esta sólida base experimental Vinot opone:

a) Que cuando hidroliza en medio ácido el a-

acetal (XXXIV) y basifica el medio de reacción, no obtiene al extraer con éter el dialdehído (VI), sino 2,6-dietoximorfolina (XXXV) con un 10% de rendimiento.

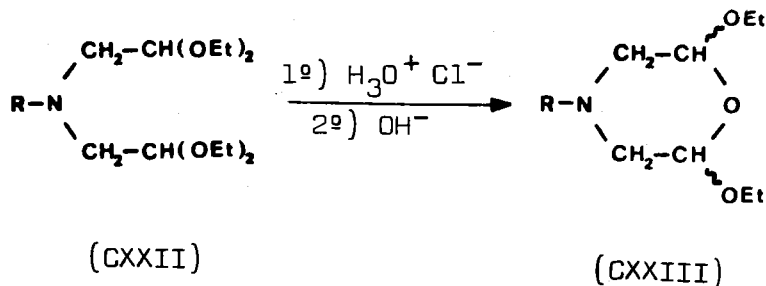
(Esta investigadora parece desconocer que, desde mucho antes de la publicación de su trabajo (1.959), se sabía que los dialdehídos de tamaño molecular similar al del iminodiacetaldehído (VI), y aún superiores, se caracterizan por ser extremadamente solubles en agua, siendo muy difícil su extracción por la acción de los disolventes orgánicos. Por otra parte, éstos se muestran muy sensibles a la acción de las bases, especialmente a la sosa y potasa, siendo precisamente la primera la empleada para basificar el medio en que el dialdehído (VI) se debía haber formado).

b) Que en condiciones similares, Clarke y Smiles (31) obtienen con rendimiento prácticamente cuantitativo 2,6-dietoxi-1,4-oxatiano (XXXVI) al tratar el tiodiglicolaldehído bis (dietyl acetal) (XXVII) con ácido.

(En realidad, Clarke y Smiles trataron el acetal (XXVII), disuelto previamente en éter o etanol absoluto, con cloruro de hidrógeno seco. Difícilmente, por tanto, aunque parece que éstos lo pretendían, podrían obtener el tiodiglicolaldehído (II), puesto que expresamente se había eliminado el agua del medio de reacción).

c) Que cuando ella emplea derivados de la "diacetalilamina" N-sustituídos (CXXII), la proporción de 2,6-dietoximorfolinas (CXXIII) obtenidas se incrementa

considerablemente.



<u>R</u>	<u>Rendimiento para CXXIII (30)</u>
H	10
CH ₃	29
PhCH ₂	60
Ph ₂ CH	33

Los hechos anteriormente citados nos hicieron interesarnos en el comportamiento de los acetales tipo (CXXII), en donde R=H, llevándose a cabo las investigaciones que a continuación se consideran.

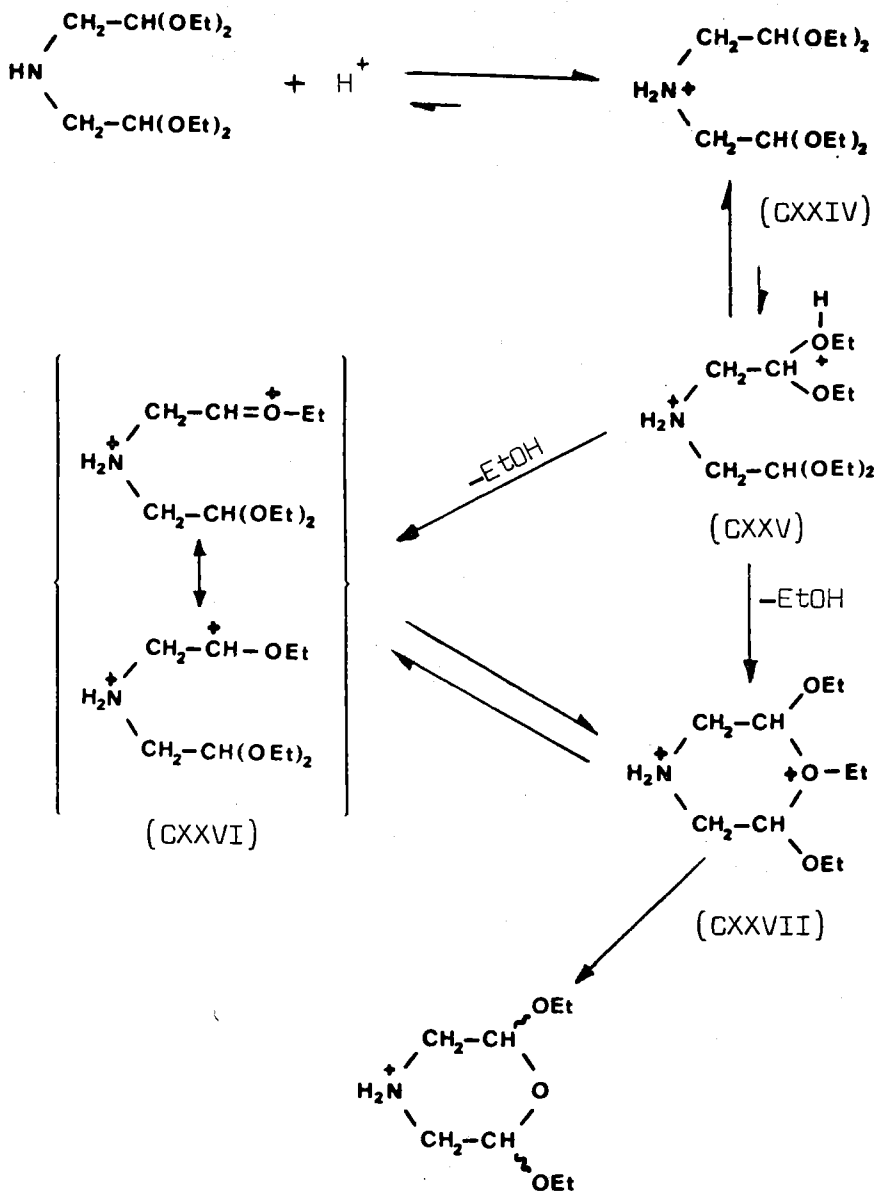
3.1.3.5.1.- Tratamiento de la "diacetalilamina" (XXXIV) disuelta en etanol absoluto con cloruro de hidrógeno.

Siguiendo el procedimiento de Clarke y Smiles (31) se ha disuelto iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (XXXIV), sustancia que se ha tomado como modelo para el estudio de estas reacciones, en etanol absoluto y la disolución se saturó pasando corriente de cloruro de hidrógeno seco. Después de mantener la mezcla de reacción durante varios días a temperatura ambiente, se aísla previa basificación el producto de partida inalterado.

Este comportamiento contrasta con el observado en el caso de los tiodiglicolaldehido bis (dialquil acetales), que en estas condiciones producen los correspondientes 2,6-dialcoxi-1,4-oxatianos (31, 34). Esta diferencia de comportamiento entre los acetales acíclicos del aldehido tiodiglicólico con respecto a los del iminodiacetaldehido, podría explicarse considerando que para que el cierre del anillo pueda llevarse a cabo, es necesario pasar por un intermedio que estaría doblemente protonado, situación altamente improbable debido a las repulsiones de tipo electrostático que se desarrollarían. Esta situación se recoge en el esquema adjunto.

La formación de los intermedios (CXXV), (CXXVI) y (CXXVII) cabe esperar que esté francamente desfavorecida por las repulsiones de las cargas positivas desarrolladas dentro de las mismas moléculas. Sin embargo, en el caso de los tiodiglicolaldehido bis (dialquil acetales) y en algunos de los acetales del aldehido di-

glicólico que se han estudiado, el menor carácter bási-

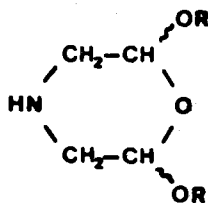


co de los átomos de azufre y oxígeno que se encuentran

en una situación similar a la del átomo de nitrógeno haría que la especie equivalente a (CXXIV), en cada uno de estos casos, se encontrase en disolución alcohólica en proporciones relativamente pequeñas.

3.1.3.5.2.- Hidrólisis parcial de iminodiacetaldehído bis (dialquil acetales) (CVII) hasta las correspondientes 2,6-dialcoximorfolinas (CXXVIII).

Considerando las experiencias llevadas a cabo por Vinot (30) sobre la hidrólisis de la "diacetililamina" (XXXIV) y algunos de sus derivados N-sustituidos, consideramos de interés estudiar de nuevo la



(CXXVIII)

<u>R</u>	<u>ois</u>	<u>trans</u>
Et	CXXIX	CXXX
Pr ⁿ	CXXXI	CXXXII
Pr ⁱ	CXXXIII	CXXXIV

posibilidad de llevar a cabo la formación de anillos

de morfolina a partir de los acetales acíclicos (CVII). Las experiencias llevadas a cabo se recogen en la siguiente tabla:

<u>R en (CVII)</u>	<u>Disolvente</u>	<u>Productos</u>	<u>Rend. (%)</u>
Et	ClH conc.	CXXIX CXXX	10 ^a
	SO ₄ H ₂ 78%	CXXIX CXXX	30 ^a
Pr ⁿ	SO ₄ H ₂ 78%	CXXXI CXXXII	31 ^a
Pr ⁱ	SO ₄ H ₂ 78%	CXXXIII CXXXIV	17 ^a

a) Por c.c.f. no se observa producto de partida en la mezcla de reacción previamente neutralizada.

Como puede observarse al comparar los rendimientos obtenidos para el cierre del iminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (XXXIV) al utilizar diferentes medios de reacción, los rendimientos se incrementan cuando se emplea ácido sulfúrico al 78%. Probablemente, esta diferencia se debe al hecho de que en el ácido clorhídrico concentrado existe una mayor proporción de agua que en ácido sulfúrico de la concentración indicada, favoreciéndose en el primer caso el proceso de hidrólisis total. Por otra parte, las diferencias de comportamiento de estos aminoacetales en disolución ácida de alcoholes anhidros, con respecto a la que se observa en disolución de ácidos minerales ligeramente diluidos

con agua puede relacionarse con el hecho de que los intermedios ya citados, (CXXV, CXXVI y CXXVII), incrementarán sus estabilidades, y por ende su facilidad de formación, al aumentar la polaridad del medio de reacción y su capacidad de solvatación.

3.1.3.5.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras para 2,6-dialcoximorfolinas (CXXVIII).

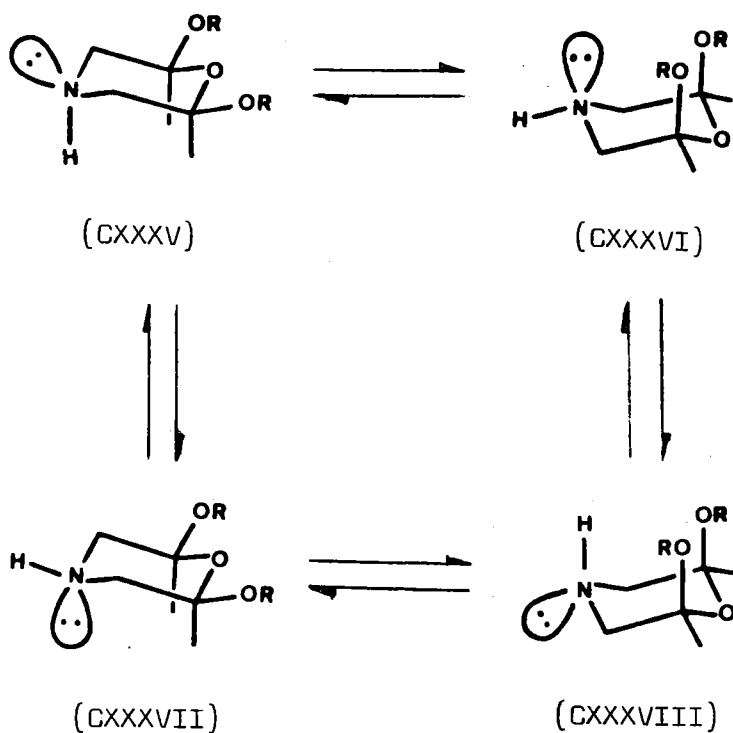
Las morfolinas tipo (CXXVIII) se obtienen como una mezcla de isómeros geométricos: mezclas de cis-2,6-dialcoximorfolinas y trans-2,6-dialcoximorfolinas. Únicamente para el caso de los derivados propílicos se ha llevado a cabo la resolución de estas mezclas, en donde el isómero predominante es siempre el isómero trans.

En cuanto al análisis conformacional, debe tenerse en cuenta que la situación es más compleja que la encontrada en derivados análogos del 1,4-dioxano (17), puesto que ahora debe tenerse en cuenta también la facilidad de inversión del átomo de nitrógeno. En el caso de los isómeros cis cabe esperar que los conformeros con los grupos alcoxilos diecuatoriales sean los más favorecidos en el equilibrio conformacional.

Para los isómeros trans la situación conformacional es menos compleja debido a la existencia de dos series, cada una de las cuales posee dos conformeros silla equivalentes desde el punto de vista termodi

námico.

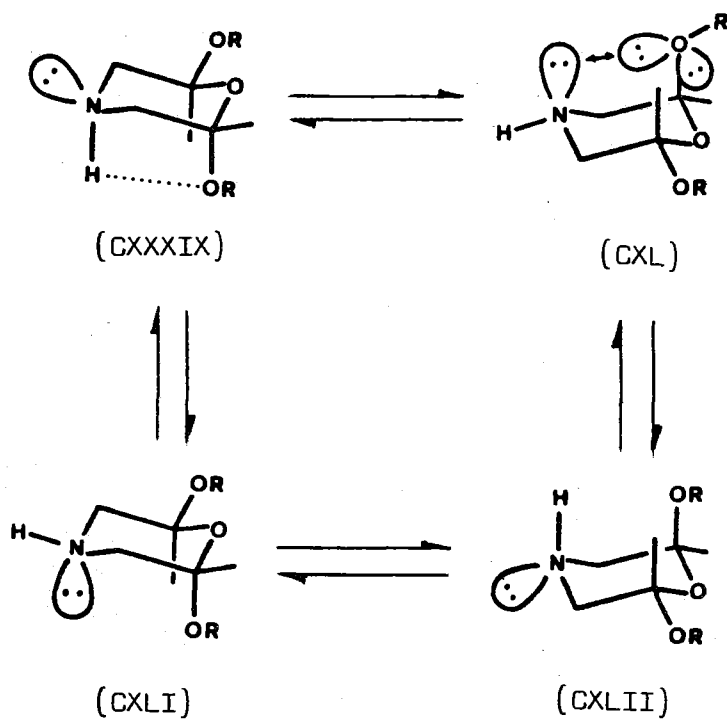
Equilibrio conformacional en cis-2,6-dialcoximorfolinas



En el esquema que a continuación se represen-

ta puede observarse que los conforméros (CXXXIX) y (CXLII)

Equilibrio conformacional en trans-2,6-dialcoximorfolinas



son geométrica y termodinámicamente equivalentes, al igual

que (CXL) y (CXLI). Por ello, formalmente, los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ de estos estereoisómeros pueden explicarse admitiendo la existencia de una situación de equilibrio entre los conformeros (CXXXIX) y (CXL) con una elevada velocidad de interconversión a temperatura ambiente. Desde el punto de vista termodinámico los conformeros (CXXXIX) y (CXL) no son equivalentes, al contrario de lo que ocurre en los derivados análogos del 1,4-dioxano y 1,4-oxatiano, considerándose que el conformero (CXXXIX) podría estar más favorecido en el equilibrio conformacional, porque podría tener lugar la formación de un enlace por puente de hidrógeno entre el grupo amino y un grupo alcoxilo, y porque no le afectaría negativamente el efecto de "hockey-stick" (50), es decir la interacción entre el par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno y los pares de electrones análogos en el átomo de oxígeno del grupo alcoxilo en situación axial. Esta situación desfavorable se produce en el conformero (CXL) (Aroney y LeFevre (51), sobre la base de medidas de momentos dipolares, han concluido que en la morfolina el átomo de hidrógeno amínico permanece en situación axial. Esta conclusión ha sido extendida a diversos sistemas de morfolina por otros autores, considerando que la inversión del átomo de nitrógeno es considerablemente más rápida que la involución del anillo (52)).

3.1.3.5.2.1.1.--Espectros infrarrojos de las mezclas de 2,6-dialcoximorfolinias (CXXVIII).

Las características más notables de los espectros infrarrojos de estas mezclas de isómeros (CXXVIII) son las absorciones debidas a las vibracio-

nes de tensión de los enlaces N-H y de las correspondientes agrupaciones acetálicas. En los espectros, realizados en película líquida, se observa una banda ancha sobre 3320 cm^{-1} de intensidad media, asignada a la vibración de tensión de N-H, y varias bandas muy intensas en la región situada entre 1200 y 1050 cm^{-1} , debidas a las agrupaciones acetálicas. Los espectros IR 13, 14 y 15 corresponden a las mezclas de estereoisómeros de 2,6-dietoxi, 2,6-dipropoxi y 2,6-diisopropoximorfolininas, respectivamente, mientras que los IR 16 y 17 corresponden a cada uno de los estereoisómeros de 2,6-dipropoximorfolina (cis y trans).

3.1.3.5.2.1.2.- Espectros de $^1\text{H-N. m. r. de 2,6-dialcoximorfolininas (CXXVIII)}$.

Al interpretar los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ debe tenerse en cuenta que, salvo para un caso que será especificado, corresponden a la mezcla de isómeros geométricos y la asignación de picos a uno u otro se realiza por comparación de estos espectros con los previamente descritos para los derivados del aldehído diglicólico (4, 17). En la tabla adjunta se dan los valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento observadas para las señales correspondientes a los protones de tipo acetálico, denominados H_x , que forman parte de un sistema de acoplamiento tipo ABX.

Puede observarse como el desplazamiento químico de los protones H_x es superior en el caso de los isómeros trans, lo cual está de acuerdo con su mayor carácter de átomos de hidrógeno ecuatoriales, y que los valores de $|J_{ax} + J_{bx}|$ son del orden de los observados en el caso de los trans-2,6-dialcoxi-1,4-dioxanos ($\sim 7,5 \text{ Hz}$).

Por otra parte, los valores de desplazamiento químico

Desplazamiento químico de los protones H_x

y constantes de acoplamiento ($J_{ax} + J_{bx}$)

en 2,6-dialcoximorfolinas (CXXVIII)

1H -N.m.r. nº	R	Sustancia	δH_x	$J_{ax} + J_{bx}$ (Hz)
13	Et	CXXIX	4,38	8,5
14**	Pr ⁿ	CXXXI	4,32	8,6 *
15	Pr ⁱ	CXXXIII	4,42	9,4 *
13	Et	CXXX	4,63	8,0
14**	Pr ⁿ	CXXXII	4,57	7,7 *
15	Pr ⁱ	CXXXIV	4,67	7,6 *

* Valores medidos expandiendo abcisas a 120 Hz.

** Los espectros para cada uno de los estereoisómeros, separados por cromatografía en columna, se representan en 1H -N.m.r. 16 y 17, respectivamente.

en los derivados análogos del dioxano dan, respectiva-

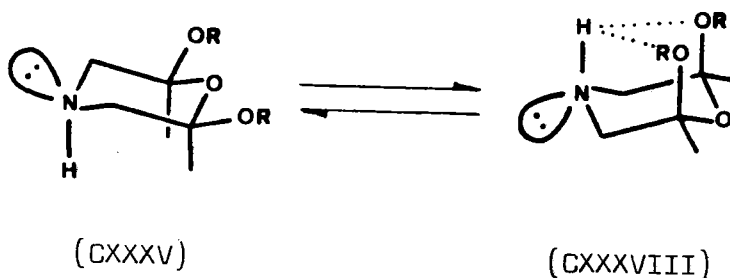
mente, 4,89, 4,85 y 4,99 ppm, en la misma escala (4).

Los estereoisómeros cis en las 2,6-dialcoximorfolininas muestran un incremento en los valores de $|J_{ax} + J_{bx}|$ al incrementarse el grado de sustitución en el átomo de carbono unido al de oxígeno en el grupo alcóxilo, situación que es similar a la observada en los derivados del aldehído diglicólico, en donde $|J_{ax} + J_{bx}|$ varía entre 10,2 y 11,2 Hz (4). Se observa también que el valor de desplazamiento químico para los átomos de hidrógeno de tipo metínico varía de manera análoga a la indicada para los derivados de tipo dioxánico, en donde se obtuvieron valores de 4,65, 4,66 y 4,75 ppm, respectivamente. Pero quizás lo más sorprendente sea observar que los valores $|J_{ax} + J_{bx}|$ son considerablemente más elevados en los cis-2,6-dialcoxi-1,4-dioxanos que en los análogos cis-2,6-dialcoximorfolininas, puesto que, generalmente, las constantes de acoplamiento tienden a disminuir al incrementarse la electronegatividad de los sustituyentes, y el átomo de oxígeno es considerablemente más electronegativo que el de nitrógeno. Puede adelantarse una posible explicación, en el sentido de que es probable que en las cis-2,6-dialcoximorfolininas exista una mayor proporción del conformero diaxial en el equilibrio conformacional que en los cis-2,6-dialcoxi-1,4-dioxanos, considerando la posible estabilización adicional en los primeros a través de la formación de puentes de hidrógeno y un efecto desfavorable, de tipo "hockey-stick", en los segundos para el conformero diaxial. Por ello, creemos que la situación conformacional en las cis-2,6-dialcoximorfolininas podría representarse como se ha hecho en el esquema adjunto.

Las diferencias, en lo que se refiere a la po

sible actuación de efectos estabilizantes y desestabili-

Equilibrio conformacional en cis-2,6-dialcoximorfolinas*

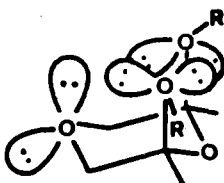


*No se consideran conformeros en donde el protón amínico es ecuatorial, por las razones expuestas anteriormente.

zantes entre (CXXXVIII) y el análogo de tipo dioxánico pueden evaluarse cualitativamente al comparar (CXXXVIII) con (CXLIII).

El hecho de que los valores de $|J_{ax} + J_{bx}|$ aumen

ten con el tamaño de R en las cis-2,6-dialcoximorfolinas puede interpretarse en el sentido de que al aumen-



(CXLIII)

tar el volumen de R se desfavorece (CXXXVIII) con respecto a (CXXXV).

3.1.3.5.3.- Preparación y estudios sobre la estructura del clorhidrato de 2,6-dihidroximorfolina (XXXIII).

3.1.3.5.3.1.- Hidrólisis total de la "diacetililamina" (XXXIV) hasta clorhidrato de 2,6-dihidroximorfolina (XXXIII).

La "diacetililamina" (XXXIV) se ha tomado como producto de partida para la preparación del clorhidrato de 2,6-dihidroximorfolina, teniendo en cuenta que

es el acetal del iminodiacetaldehído que se obtiene con mejores rendimientos. Siguiendo el procedimiento descrito por Wolff y Marburg (23) se han obtenido resultados excelentes, ya que la sal del hidrato del iminodiacetaldehído se produce con un 87,5% de rendimiento, presentándose la sustancia como un sólido cristalino, agujas incoloras de tamaño microscópico, de punto de fusión 120-122° con descomposición. Los autores indicados señalan que obtienen esta sustancia, punto de fusión 121-124° con descomposición, con un rendimiento del 92%, señalando además que se muestra estable en disoluciones acuosas ácidas. Se ha comprobado que en estado cristalino se muestra estable por tiempo indefinido cuando se almacena en un recipiente cerrado.

La estructura propuesta por Wolff y Marburg (23) se basa únicamente en la determinación del análisis elemental cuantitativo y en la formación de diversos derivados, tales como la bis fenilhidrazona y un derivado obtenido por reacción con la semicarbazida. Por ello, aunque la estructura propuesta para el hemialdal (XXXIII) ha resultado acertada, tal como veremos posteriormente, en realidad sólo fue una mera hipótesis sin el necesario apoyo experimental, debido al grado de desarrollo de la Química Orgánica en el tiempo en que se llevó a cabo su preparación y estudio estructural.

Ahora, la estructura de tipo hemialdal ha sido establecida de manera inequívoca considerando las propiedades en el infrarrojo de la sustancia obtenida. Así, no se observa la banda correspondiente a la vibración de tensión esperada para el doble enlace de los grupos formilo, que deberían situarse sobre 1730 cm^{-1} y por contra, aparece una banda muy intensa en la zona ti

pica de la vibración de tensión de los enlaces O-H, sobre 3300 cm^{-1} (IR 18).

3.1.3.5.3.2.- Estereoquímica del clorhidrato de 2,6-dihidroximorfolina (XXXIII) y naturaleza de algunas de sus disoluciones.

La determinación más segura de la estereoquímica del clorhidrato de 2,6-dihidroximorfolina (XXXIII) se conseguiría utilizando la técnica de difracción de rayos X, pero por no ser éste un procedimiento que pueda aplicarse a escala de rutina, es preferible emplear métodos que, aunque no tienen la fiabilidad del anterior, sin embargo están al alcance de nuestro laboratorio.

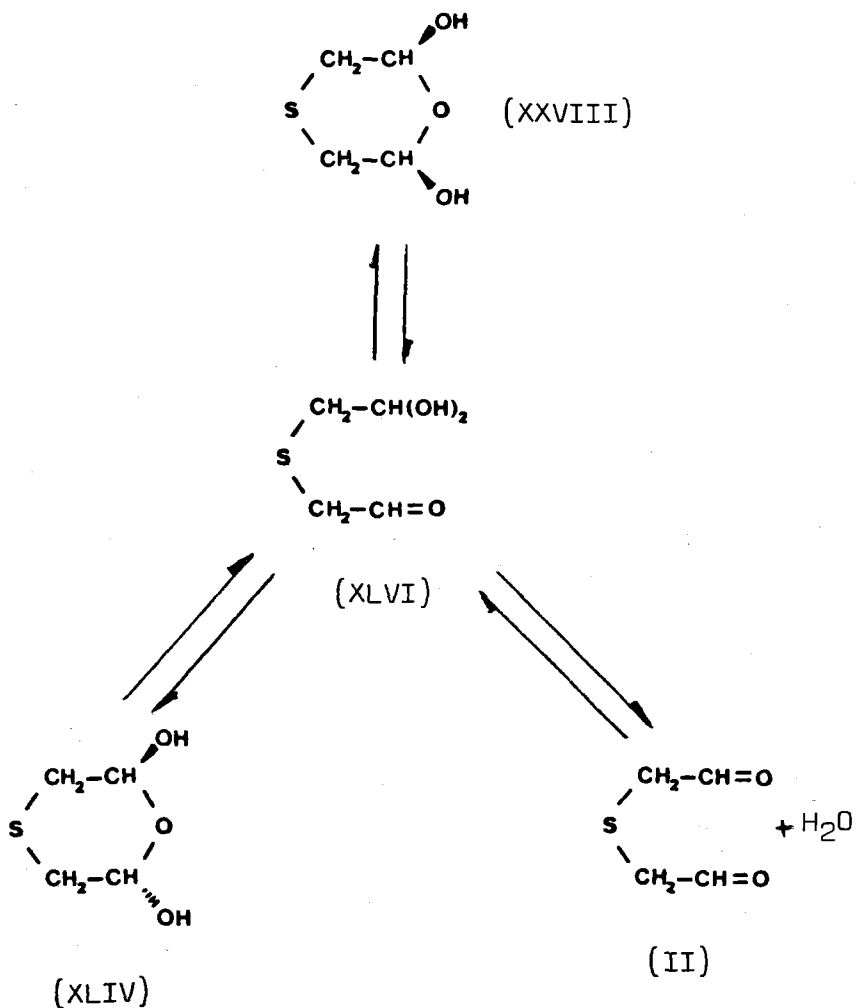
Desgraciadamente, el empleo de la espectroscopía de infrarrojo no permite de una manera sencilla poder llegar a una conclusión sobre este problema. No obstante, queremos señalar que la forma de las bandas, considerablemente agudas, en el espectro de esta sustancia parecen indicar que se trata de uno solo de los posibles estereoisómeros. Por otra parte, esta observación se ha visto facilitada por el hecho de que el espectro se ha registrado sobre una muestra preparada con la técnica que utiliza BrK, es decir en estado sólido, lo que hace muy probable que la molécula se encuentre en una única conformación de entre las posibles.

El empleo de la técnica de $^1\text{H-N.m.r.}$ a escala de rutina no presenta, en principio, mayor inconveniente que el que se deriva de la necesidad de operar

sobre disoluciones de la sustancia a estudiar. Generalmente, puede considerarse que la configuración deducida por la aplicación de esta técnica es la que la sustancia presenta en estado cristalino, pero no siempre puede ésto afirmarse con una elevada probabilidad de acierto. Precisamente, situaciones de incertidumbre más o menos grande se presentan continuamente en el campo de los carbohidratos, donde, debido a la posibilidad de anomerización, la asignación de configuración relativa al centro anomérico sólo puede llevarse a cabo de manera inequívoca por difracción de rayos X, y no utilizando muestras preparadas en disolución como las que se necesitan para aplicar la técnica de la resonancia magnética nuclear. Afortunadamente, esta situación puede ser soslayada en muchos casos empleando disolventes en los que o no se produce el proceso de mutarrotación o, en todo caso, es lento en comparación con el tiempo necesario para llevar a cabo las medidas. Quizás, el disolvente más utilizado para este fin en el campo de los carbohidratos sea la piridina.

La situación en los hemialdales derivados de 1,5-dialdehidos parece ser considerablemente más delicada que la antes comentada, ya que en muchos casos estos productos son ópticamente inactivos y no puede utilizarse el criterio de la variación del poder rotatorio con el tiempo para establecer si se produce o no cambio de configuración en la muestra al disolverla en un determinado disolvente. Sin embargo, un procedimiento que ha sido utilizado para llevar a cabo la asignación configuracional en el hemialdal correspondiente al aldehído tiodiglicólico (21) se basa en disolver la muestra en un determinado disolvente e interpretar los cambios observados con el tiempo en el espectro de resonancia magnética nuclear protónica. Cuando el disol-

ente utilizado fue DMSO-d₆ y se registró inmediatamente el espectro, éste pudo interpretarse en el sentido



de que todas las señales presentes podrían ser debidas

a los átomos de hidrógeno de una única especie presente en la disolución: cis-2,6-dihidroxi-1,4-oxatiano (XXVIII) (21). Pero al dejar pasar cierto tiempo, se observa como emergen otras señales que pueden ser relacionadas con el trans-2,6-dihidroxi-1,4-oxatiano (XLIV).

En este caso no cabe duda sobre la asignación configuracional realizada sobre el hemialdal de partida, puesto que el proceso de isomerización, con llegada a la situación de equilibrio, fue observado desde su inicio hasta su final.

En este tipo de estudios, la elección del disolvente adecuado es crítica para poder llegar a conclusiones fiables. Así, cuando el hemialdal cristalino del aldehído tiodiglicólico se disolvió en agua pesada y se registró inmediatamente el espectro, se observó que la interpretación del mismo no podía hacerse de una manera sencilla. Los espectros registrados a diversos intervalos de tiempo sobre esa disolución eran todos prácticamente idénticos, lo que se interpreta como consecuencia de la existencia de diversas especies de equilibrio, entre ellas los estereoisómeros (XXVIII) y (XLIV).

3.1.3.5.3.2.1.- Estudio de las disoluciones del clorhidrato de 2,6-dihidroximorfolina (XXXIII) en dimetilsulfóxido.

Con objeto de intentar establecer la configuración del clorhidrato de 2,6-dihidroximorfolina (XXXIII) se disolvió cierta cantidad de esta sustancia en DMSO-d₆ y se registró el espectro de resonancia magnética nuclear protónica (¹H-N.m.r. 18).

En el espectro registrado inmediatamente des-

pués de preparar la muestra se observan las siguientes señales:

a) Sobre $\delta 9,7$ (1H) se encuentra centrado un singulete ancho que se asigna a $\overset{+}{\text{N}}-\underline{\text{H}}$.

b) A $\delta 6,5$ (1H), singulete ancho asignado a $\text{O}-\underline{\text{H}}$.

c) Aproximadamente sobre $\delta 5,4$ (1H) singulete ancho asignado a $\text{CH}_2-\overset{+}{\text{C}}-\underline{\text{H}}$.

d) Señales de muy baja intensidad sobre $\delta 5,15$.

e) Centrado sobre $\delta 2,9$ (2H) multiplete complejo asignado a $-\overset{+}{\text{N}}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}}$.

Cuando se registra el espectro a los cuarenta y cinco minutos ($^1\text{H-N.m.r. 18a}$) de preparada la muestra se observan cambios muy significativos:

a) Se observan dos singuletes anchos sobre $\delta 9,9$ y $9,7$ con integral total de 1H.

b) La señal a $\delta 6,5$ se mantiene aparentemente invariable.

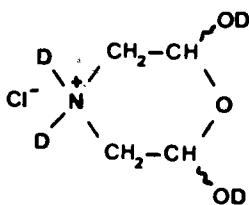
c) El singulete sobre $\delta 5,4$ disminuye de intensidad, incrementándose a su vez la de las señales a $\delta 5,15$. La integral total equivale a 1H.

d) Aparentemente el multiplete complejo a $\delta 2,9$ (2H) es similar al descrito anteriormente.

Los espectros registrados con posterioridad,

se realizaron hasta 24 horas después de preparada la muestra, parecen indicar que no se producen cambios en la composición de la disolución. No obstante, estas disoluciones se van oscureciendo notablemente con el paso del tiempo.

Se ha conseguido, por otra parte, preparar el hemialdald del clorhidrato de 2,6 -dihidroxi morfolina (XXXIII) en estado cristalino con los átomos de hidrógeno relativamente ácidos cambiados por deuterio. El in-



(CL)

trans (CLI)

tercambio se ha producido en una proporción notable disolviendo la sustancia (XXXIII) en D_2O y concentrando lentamente la disolución a temperatura ambiente, obteniéndose la sustancia (CL) en estado cristalino. En el espectro infrarrojo de la misma (IR 19) se observan las bandas siguientes: ν_{OH}^- 3340, ν_{NH}^+ 2800, ν_{OD}^- 2450, ν_{ND}^+ 2220 y 2140 cm^{-1} . Por su parte, el espectro de resonancia magnética nuclear protónica, registrado inmediatamente des-

pués de preparar la muestra ($^1\text{H-N.m.r. 19}$), muestra las siguientes señales: (disolución en DMSO-d_6)

a) A δ 9,8 singlete ancho ($\sim 0,25$ H) asignado a $\overset{+}{\text{N-H}}$.

b) A δ 6 multiplete ancho ($\sim 0,5$ H) que se asigna a O-H .

c) A δ 5,4 doble doblete (1 H, $J_{ax} + J_{bx} = 7,5$ Hz) asignado a $\text{CH}_2\text{-CH}$.

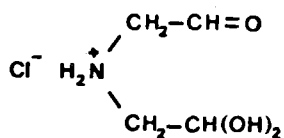
d) A δ 2,9 multiplete complejo (2 H) asignado a $\overset{+}{\text{N-CH}_2\text{-CH}}$.

Creemos que pueden sacarse las siguientes conclusiones de estas experiencias:

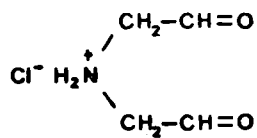
1º El clorhidrato de 2,6-dihidroxi morfina, obtenido como una sustancia cristalina, sufre en disolución de DMSO-d_6 cambios estructurales con relativa lentitud.

2º Mientras que el espectro de esta sustancia recién disuelta en este disolvente está poco resuelto como consecuencia de múltiples acoplamientos de spin, cuando se prepara el derivado deuterado (CL) y se registra en las mismas condiciones su espectro, éste puede relacionarse con el clorhidrato de trans-2,6-dihidroxi morfina deuterado en sus protones ácidos (CLI), especialmente por el valor de $J_{ax} + J_{bx}$: 7,5 Hz. Teniendo en cuenta que los espectros en ambos casos son muy parecidos, naturalmente con las diferencias que introduce la deuteración, puede considerarse que tanto el derivado deuterado como el que no lo está presentan la misma configuración (trans) (par d,1).

39 En los espectros de las disoluciones envejecidas se observa la aparición de un multiplete no muy bien resuelto, que por su desplazamiento químico (δ 5,15) y forma de la señal podría asignarse al clorhidrato de cis-2,6-dihidroximorfolina. La integración de las señales a δ 5,4 y δ 5,15 no puede llevarse a cabo de una manera eficiente, pero puede estimarse que se llega a una situación de equilibrio en donde la proporción de los estereoisómeros está muy cercana a la equimolecular. La aparición del estereoisómero cis se pone de manifiesto también por la presencia de un singulete ancho a δ 9,9 ($\overset{+}{\text{N}}\text{-H}$).



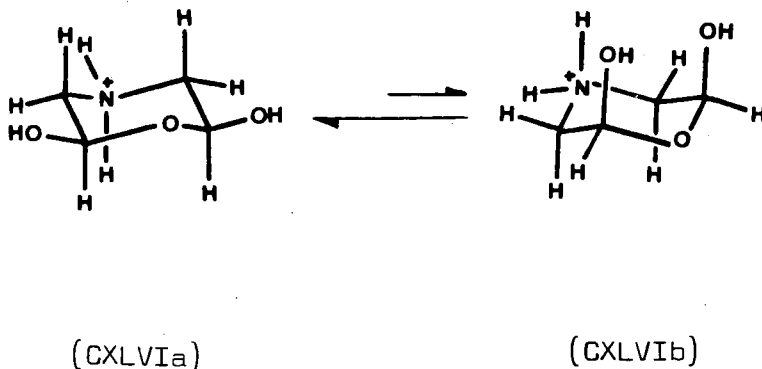
(CXLIV)



(CXLV)

49 De los espectros no puede inferirse la existencia en estas disoluciones de especies carbonílicas del tipo (CXLIV) y (CXLV), aunque la posibilidad de su existencia, sobre todo en pequeñas concentraciones, no puede ser desechada. En este caso la aplicación de la espectroscopía de ^{13}C es especialmente deseable, teniendo en cuenta que aparecen señales entre δ 9,9 y 9,7 debidas a protones $\overset{+}{\text{N}}\text{-H}$.

se presenta en las disoluciones del cis-2,6-dihidroxi-1,4-oxatiano (XXVIII), ya que en este último caso se



puso de manifiesto la existencia de un equilibrio en donde participaban diferentes especies: cis-2,6-dihidroxi-1,4-oxatiano (XXVIII), trans-2,6-dihidroxi-1,4-oxatiano (XLIV), monohidrato acíclico del aldehído tiodiglicólico (XLVI) y el propio dialdehído tiodiglicólico (II). El hecho de que en las disoluciones del clorhidrato de trans-2,6-dihidroximorfolina (CXLVII) en este disolvente no aparezcan especies carbonílicas es índice de la mayor tendencia de los grupos formilo en el clorhidrato de iminodiacetaldehído hacia la hidratación, consecuencia directa de la carga positiva presente en el átomo de nitrógeno.

3.1.3.5.3.2.2.- Estudio de las disoluciones acuosas del clorhidrato de trans-2,6-dihidroximorfolina (CXLVII).

Las disoluciones en agua pesada del clor-

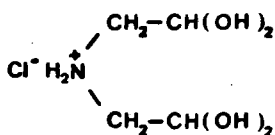
hidrato de trans-2,6-dihidroxi morfolina se han estudiado a través de sus espectros de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-N.m.r. } 20$).

Como datos más significativos creemos que se deben destacar:

a) Existencia de un multiplete complejo situado entre δ 3,6 y 2,2 ppm, asignado a los protones de los grupos metílenos ($\text{CH}_2\text{-N}$) de las distintas especies presentes en la disolución.

b) Aproximadamente a δ 5,2 ppm se observa un doblete, parcialmente solapado con un triplete, que por el valor del desplazamiento químico y de sus constantes de acoplamiento ($J_{ax} + J_{bx} \approx 8,25 \text{ Hz}$) se asignan a la forma hemialdólica de configuración relativa cis (CXLVI).

c) Sobre δ 5,4 ppm se encuentra situado un triplete ($J=5,6 \text{ Hz}$), que por no ser observable ninguna señal entre δ 9 y 10 ppm, puede ser asignado práctica-



(CXLVIII)

mente en su totalidad a la forma dihidratada acíclica (CXLVIII).

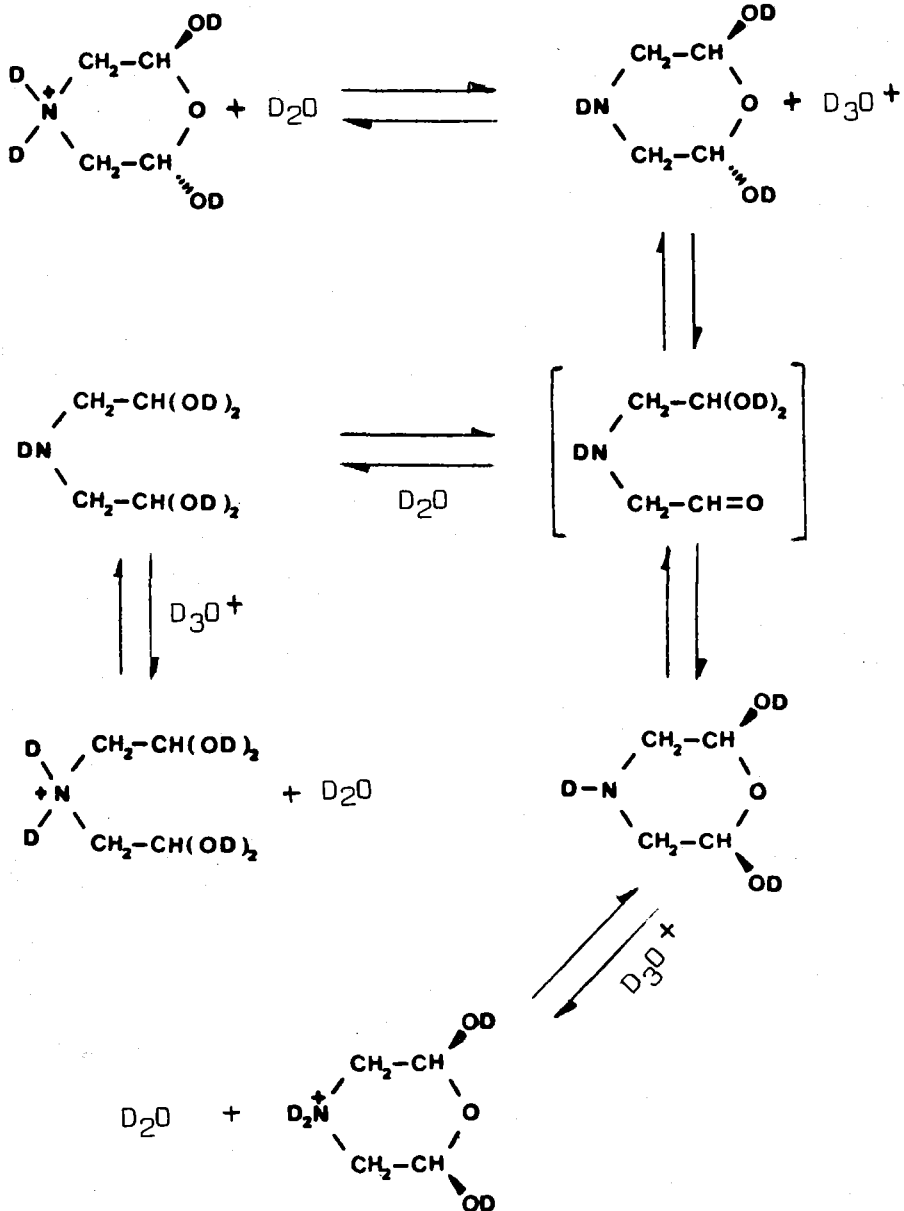
d) Centrado sobre δ 5,6 ppm aparece un doble doblete ($J_{ax} + J_{bx} = 7,8$ Hz), que puede ser asignado a los protones metínicos de la forma hemialdólica de configuración relativa trans (CXLVII).

e) Desgraciadamente las señales indicadas resuenan a campos tan próximos que es imposible utilizar la integral para evaluar la composición de la mezcla. Sin embargo, creemos poder afirmar que el hemialdal de configuración trans se muestra mucho más abundante que el isómero cis y que, a su vez, la forma dihidratada es más abundante que este último hemialdal. Para poder hacer estimaciones cuantitativas sería conveniente realizar espectros de estas disoluciones a 220 MHz, lo que permitiría una capacidad de resolución suficiente para estos fines.

f) Se ha observado que los espectros registrados sobre una misma disolución acuosa no cambian apreciablemente con el tiempo, habiéndose investigado hasta veinticuatro horas después de haber preparado la disolución. Esto parece indicar que a la situación de equilibrio, que a continuación se representa, se llega casi inmediatamente después de preparar la disolución. Se piensa que el proceso de isomerización se produce a través de las formas no protonadas, por existir razones, que serán expuestas a lo largo de esta Memoria, para creer que las formas protonadas son poco reactivas en procesos como los representados. Por otra parte, se ha comprobado que la sal se hidroliza en una elevada proporción en agua, puesto que el pH de sus disoluciones es aproximadamente de 3 unidades.

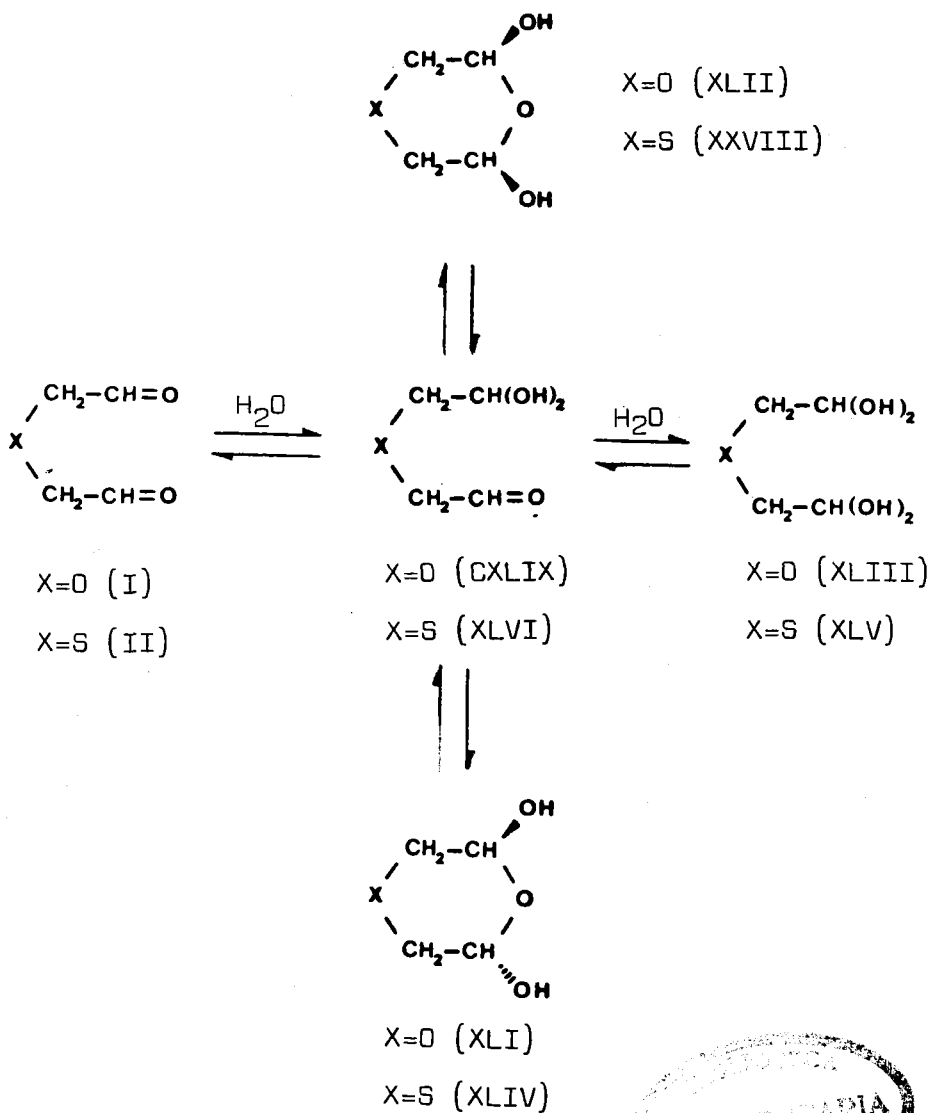
La situación observada en las disoluciones acuosas del hemialdal (CXLVII) es similar, aunque se

presentan diferencias cualitativas muy notables con



las descritas para las disoluciones acuosas del aldehído

do diglicólico y tiodiglicólico.



El hecho de que en el caso de las disoluciones-

Composición de las disoluciones acuosas en diversos 3-hetero-1,5-dialdehidos

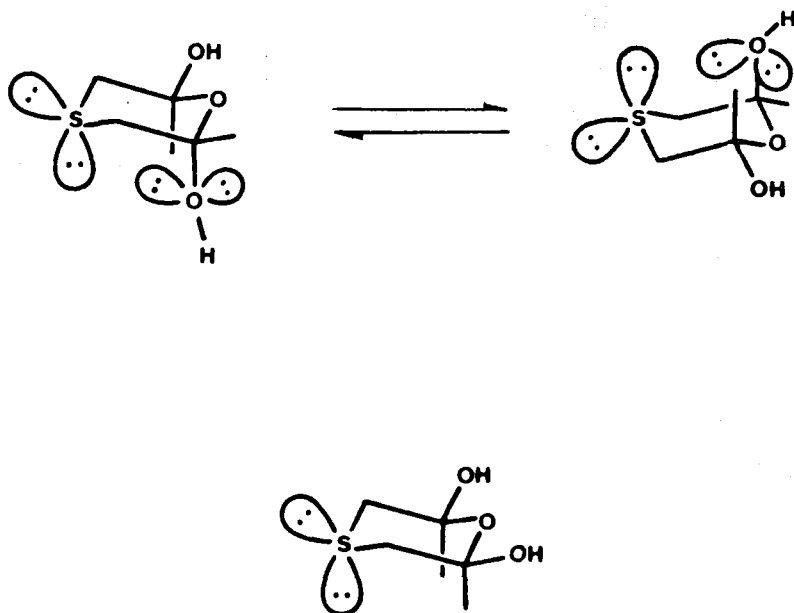
	<u>dialdehido</u>	<u>hidrato</u>		<u>hemialdal</u>	
		<u>mono</u>	<u>di</u>	<u>cis</u>	<u>trans</u>
diglicólico (15)	-----	-----	30%	22%	48%
tiodiglicólico ^a (21)	muy poco	poco	importante	importante	mayoritario
clorhidrato de iminodiacetaldehido	-----	-----	medio	minoritario	mayoritario

a) Desgraciadamente el espectro realizado a 90 MHz no permitió deducir las proporciones relativas en que se encuentran las sustancias en este equilibrio; pero, desde un punto de vista cualitativo, puede establecerse:

dialdehido < monohidrato < dihidrato \simeq trans-hemialdal < cis-hemialdal

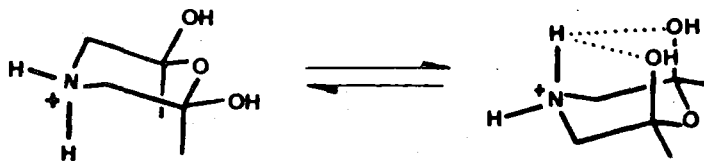
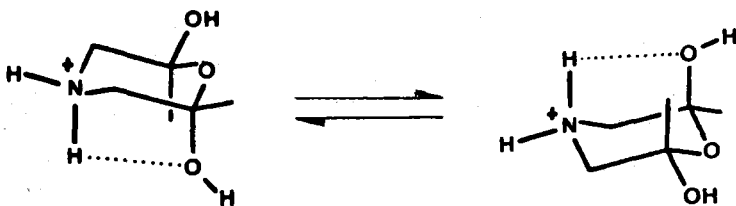
nes acuosas del aldehído diglicólico y del clorhidrato de trans-2,6-dihidroximorfolina no se observen ningún tipo de moléculas aldehídicas, mientras que éstas están presentes en las disoluciones del aldehído tiodiglicólico, puede considerarse debido fundamentalmente a la tendencia creciente que muestran los grupos formilo a la hidratación cuando se incrementan los efectos -I sobre los mismos, siendo ésta una circunstancia bien establecida dentro del campo doctrinario de la Química Orgánica.

Por otra parte, se observa claramente, aunque



hasta ahora no se ha podido traducir en cifras, que

mientras en las disoluciones acuosas del aldehído diglicólico y del clorhidrato de iminodiacetaldehído son mayoritarios los trans-hemialdales con respecto a los cis, en las del aldehído tiodiglicólico esta situación se invierte. La explicación para la inversión observada podría hacerse admitiendo la operatividad del efecto "hockey-stick", que desestabilizaría al hemialdal de configuración trans con respecto al cis en el caso de los hidratos del aldehído tiodiglicólico. Esta interacción no se presentaría en el caso de las 2,6-dihidroximorfolinás, sino que por el contrario podría pensarse

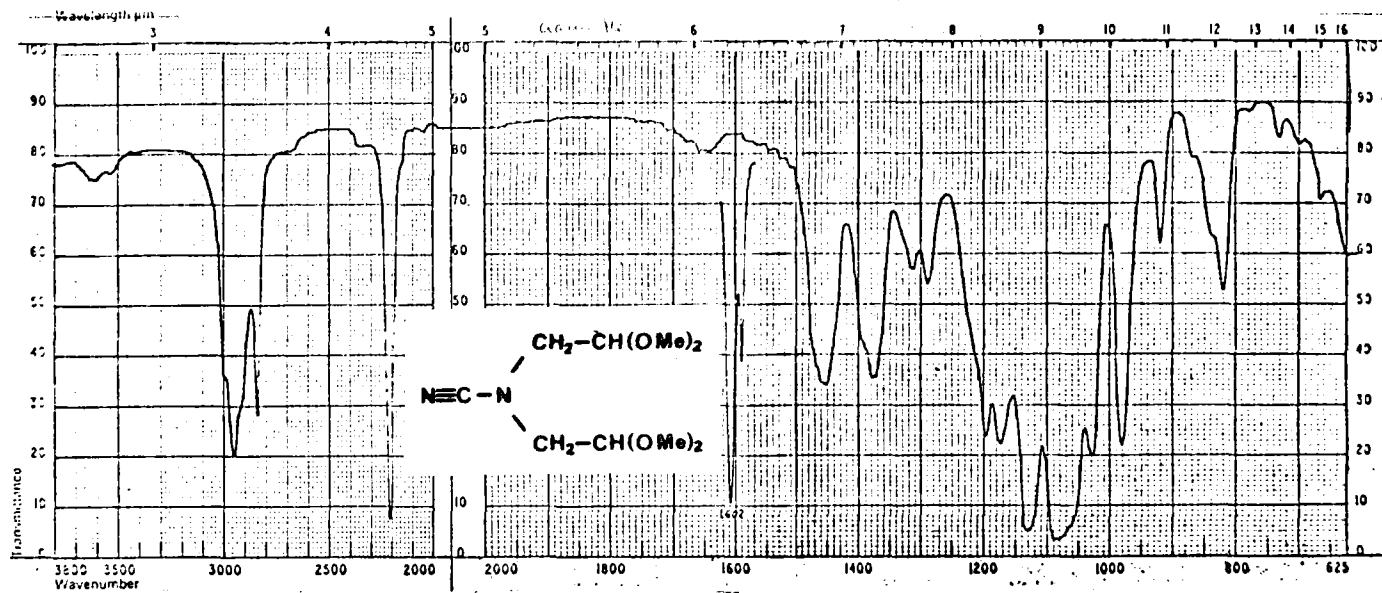


en la posible formación de un puente de hidrógeno que estabilizaría esta configuración con respecto a la

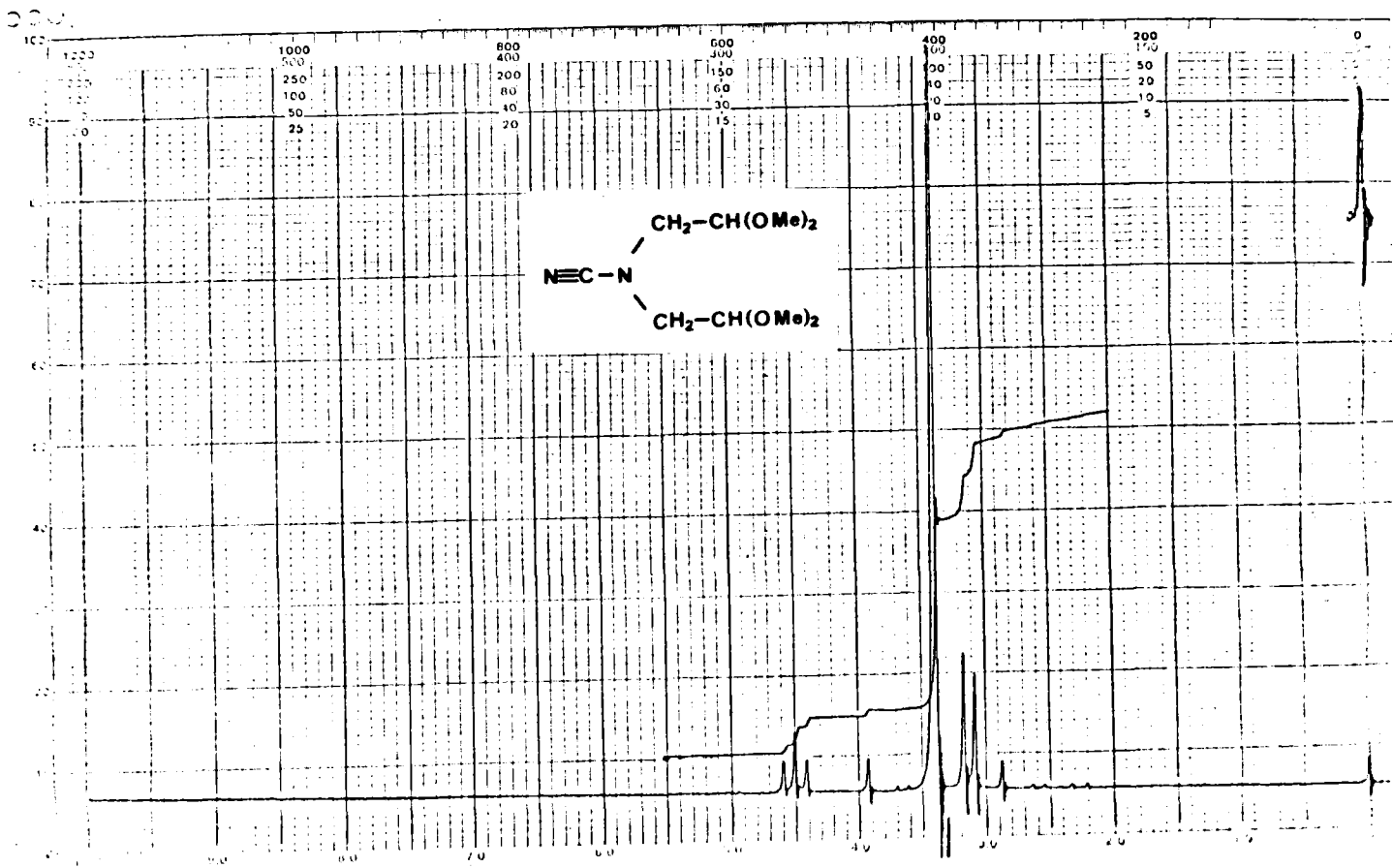
cis. Quizás en apoyo de esto podría considerarse el hecho de que los valores de $(J_{ax} + J_{bx})$ en los cis-hemialdales disminuyen en el orden indicado, observándose

cis-hemialdal (S) (11 Hz) > cis-hemialdal (O) (10,5 Hz) >
 > cis-hemialdal ($\overset{+}{-}\text{NH}_2$) (8,25 Hz)

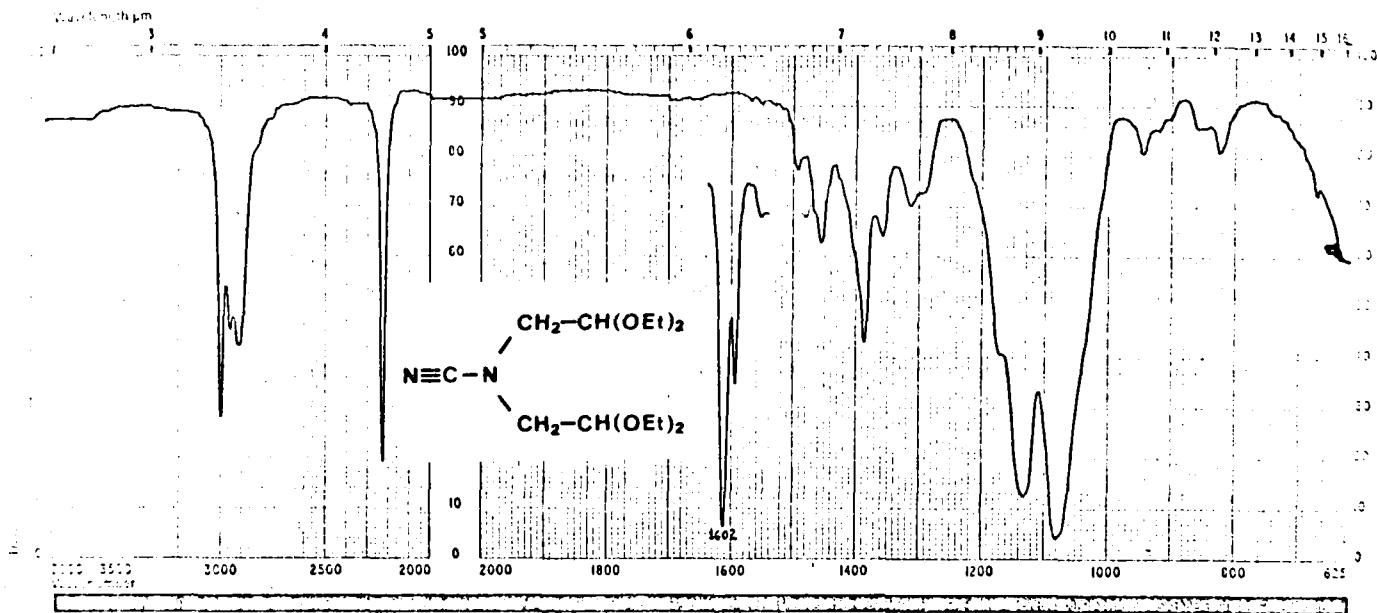
una gran diferencia entre la suma de las constantes para el cis-hemialdal derivado del aldehído diglicólico con el de la misma configuración del clorhidrato de iminodiacetaldehído. En este último caso, el estereoisómero cis podrá existir en una proporción considerablemente mayor en la conformación con los grupos hidroxilo cis-diaxiales.



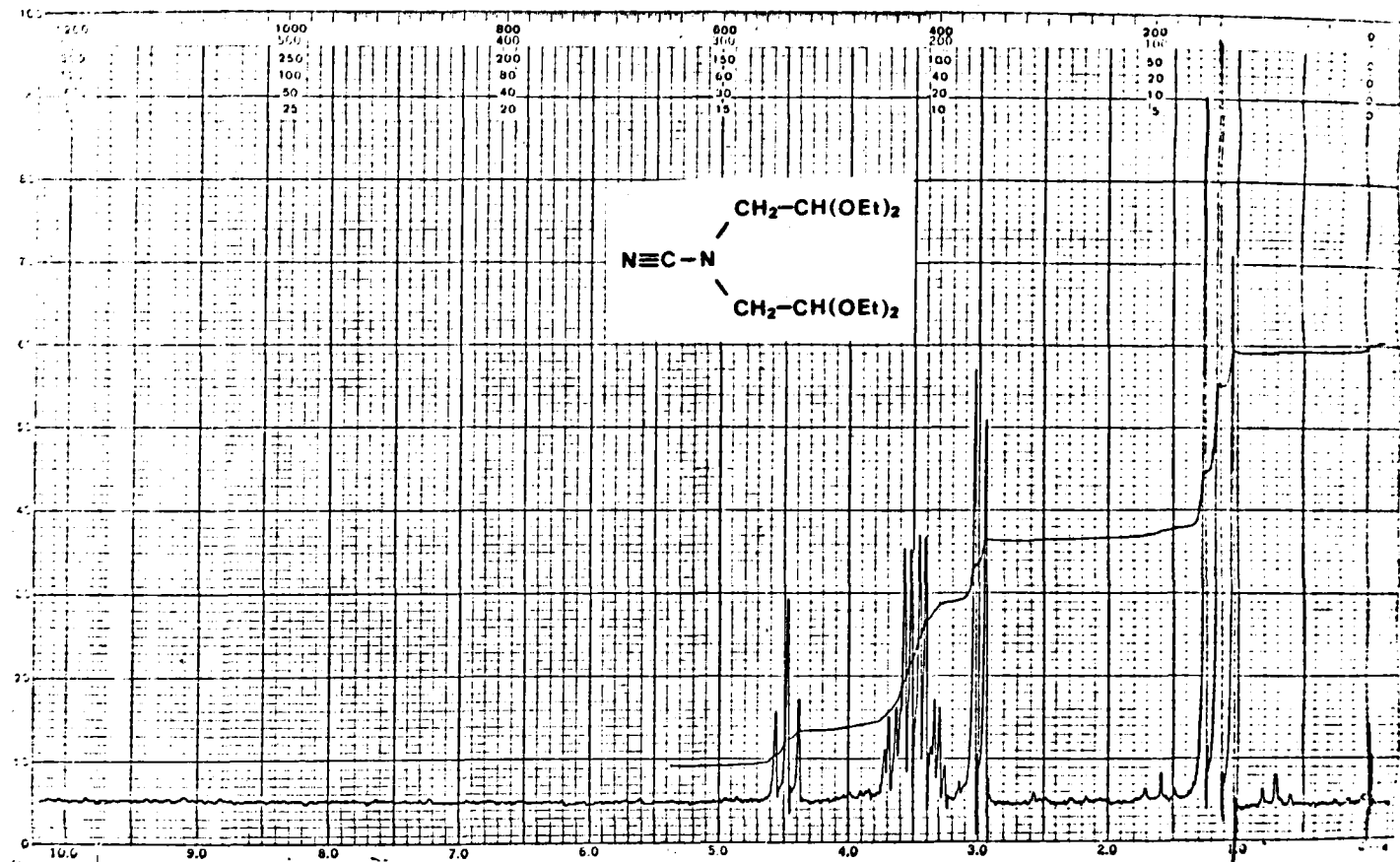
IR 1.

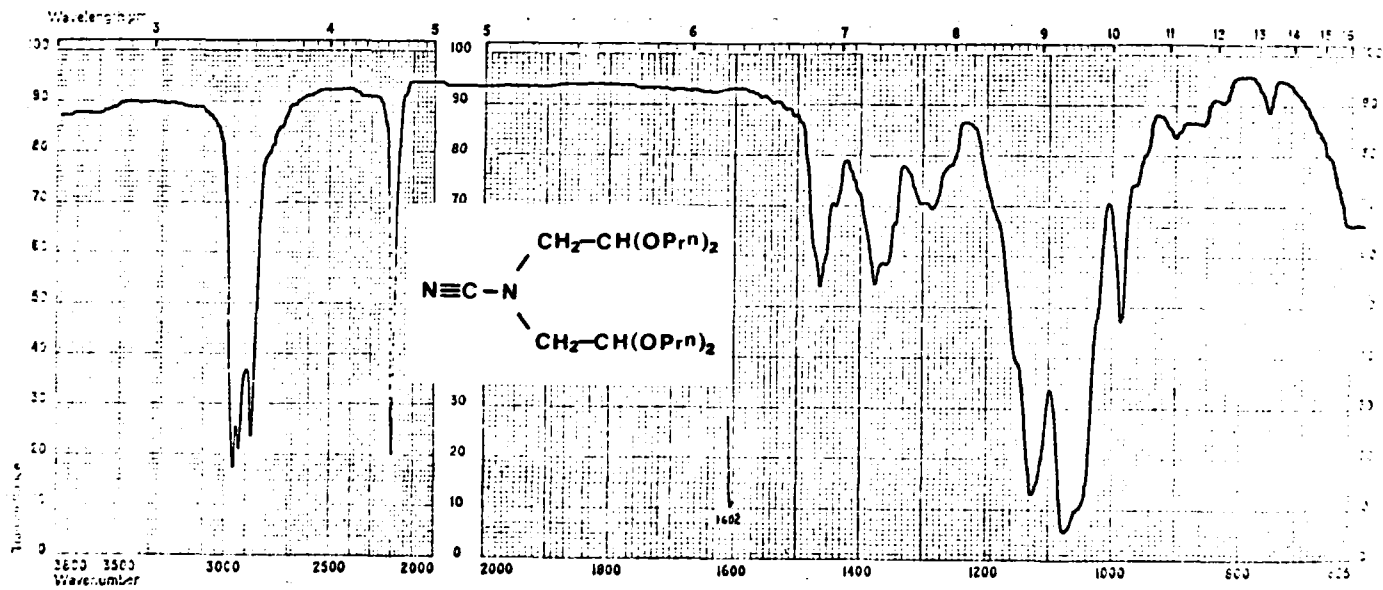


¹H-N.m.r. 1.

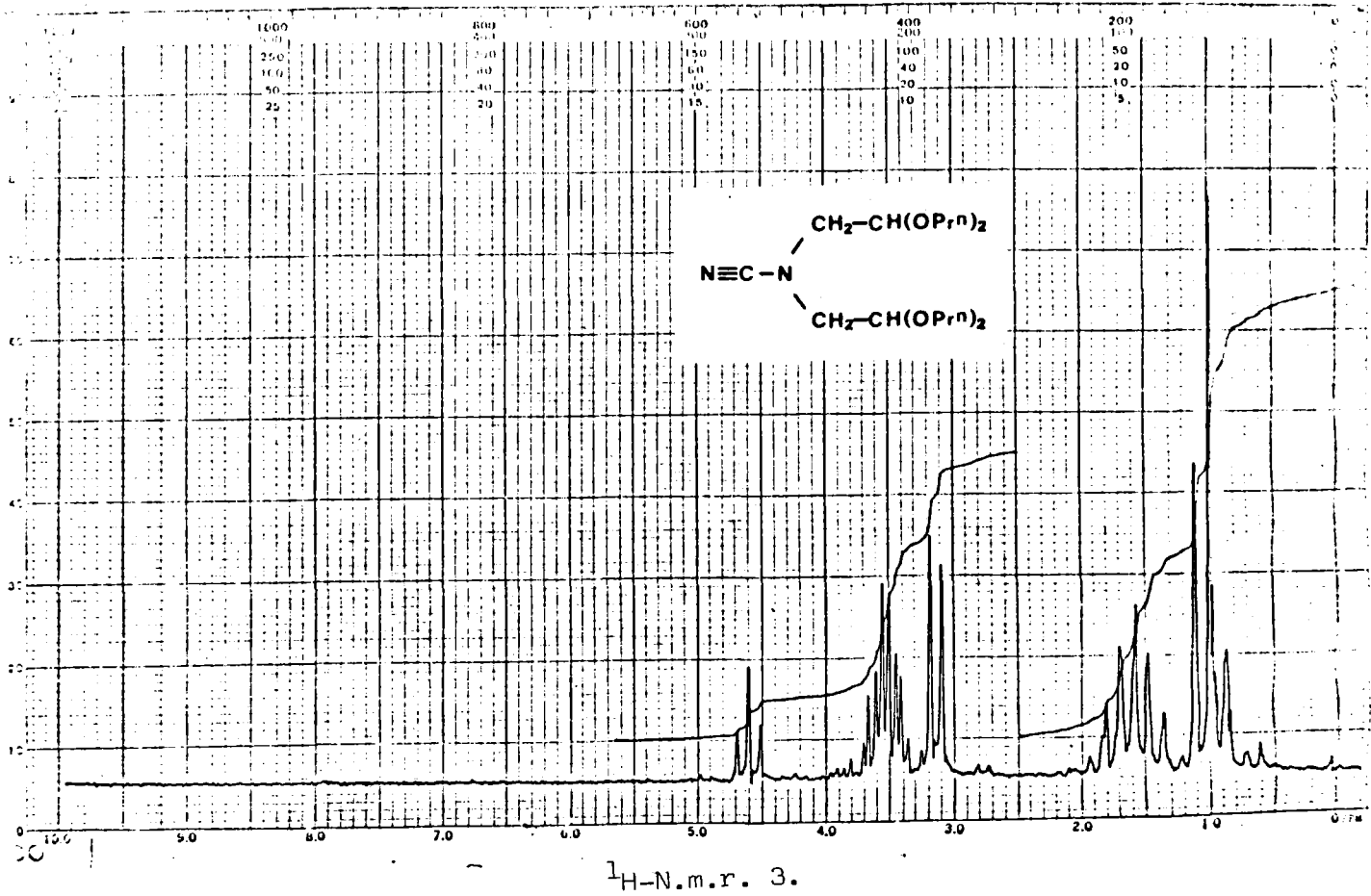


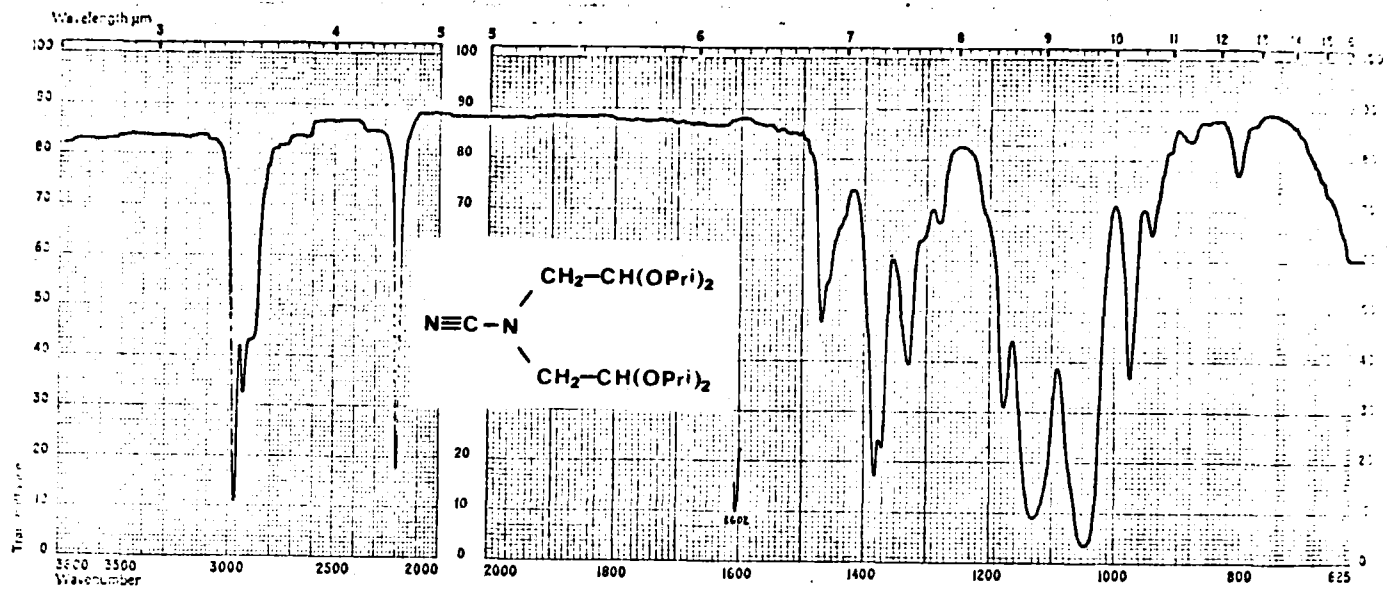
IR 2.

 $^1\text{H-N.m.r. 2.}$

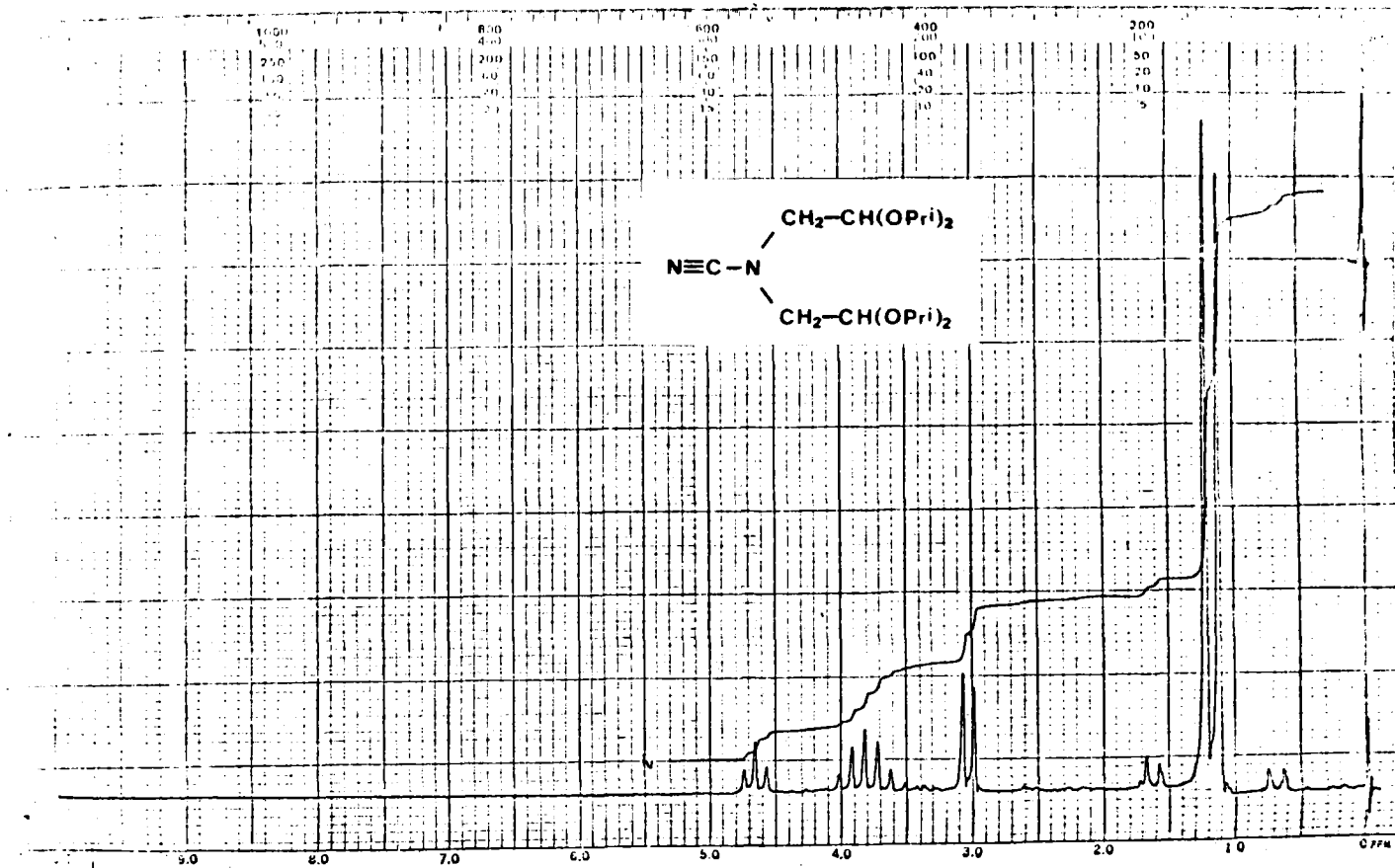


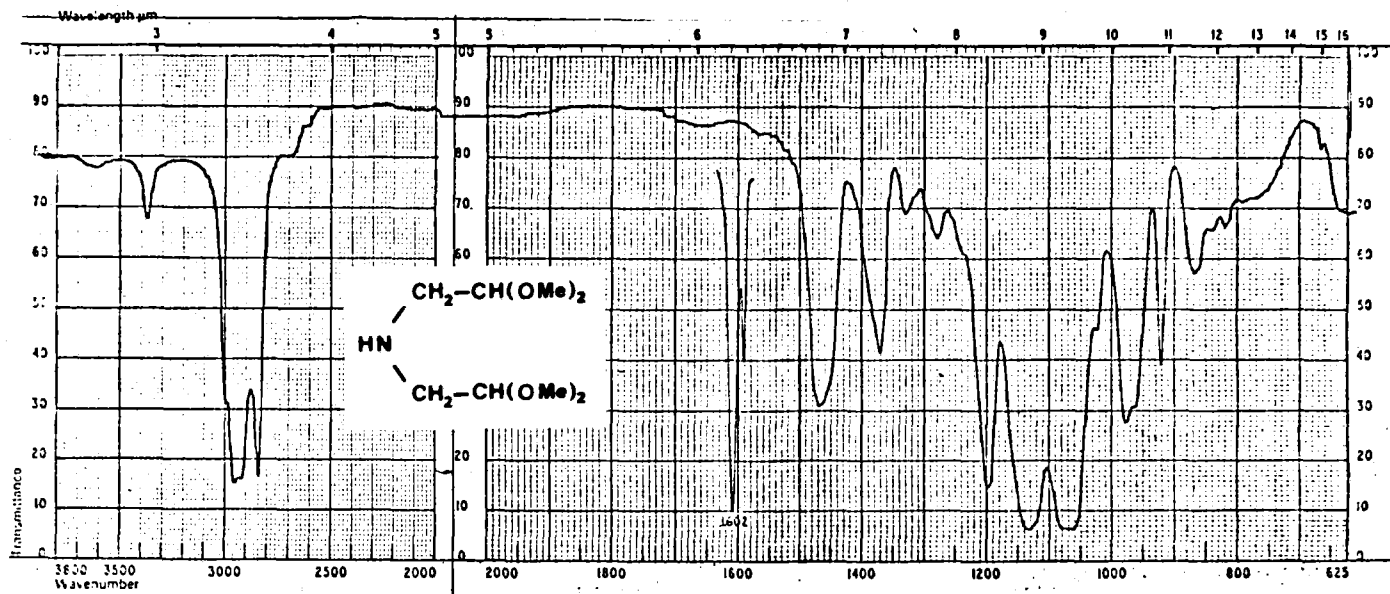
IR 3.



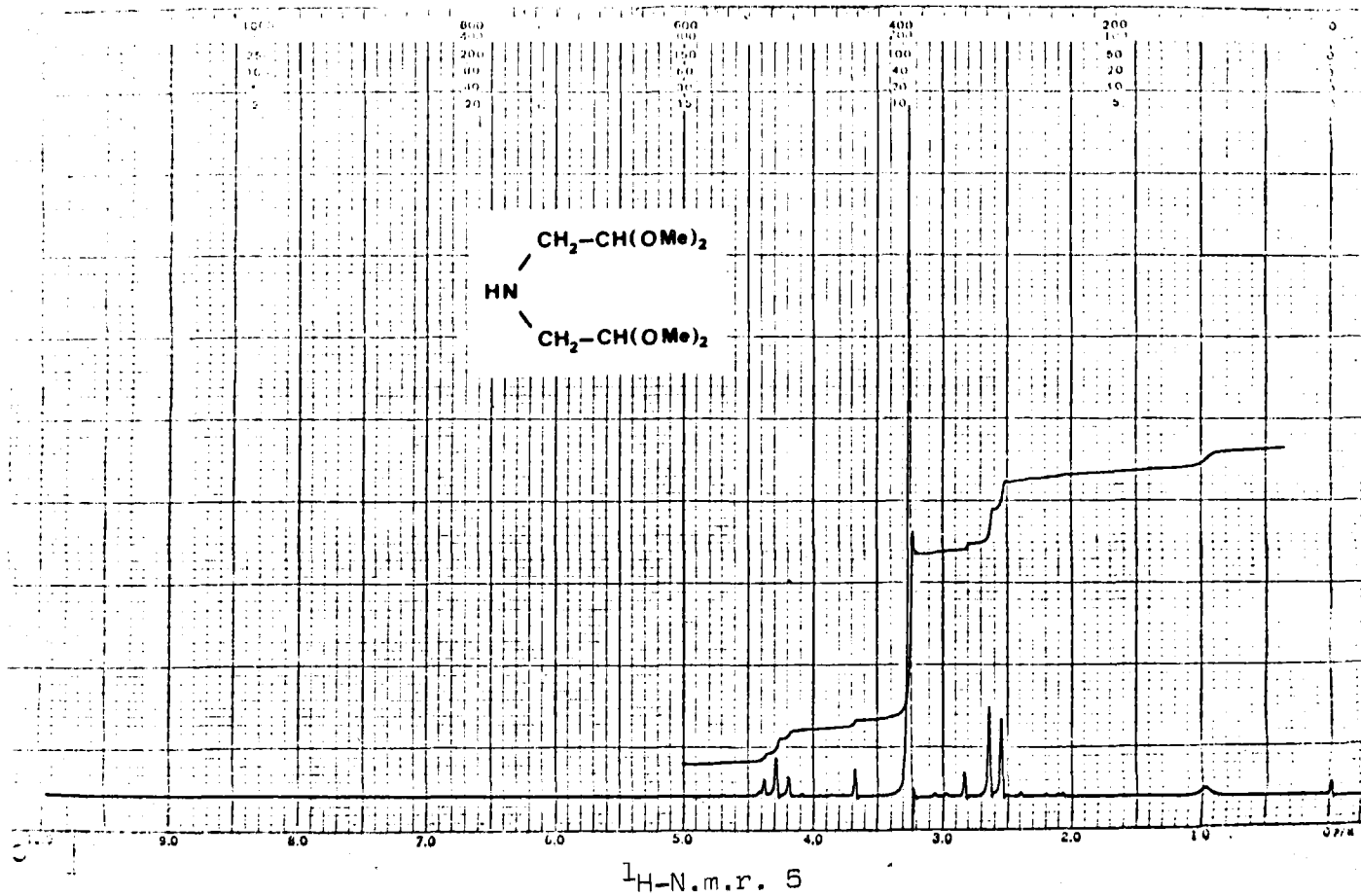


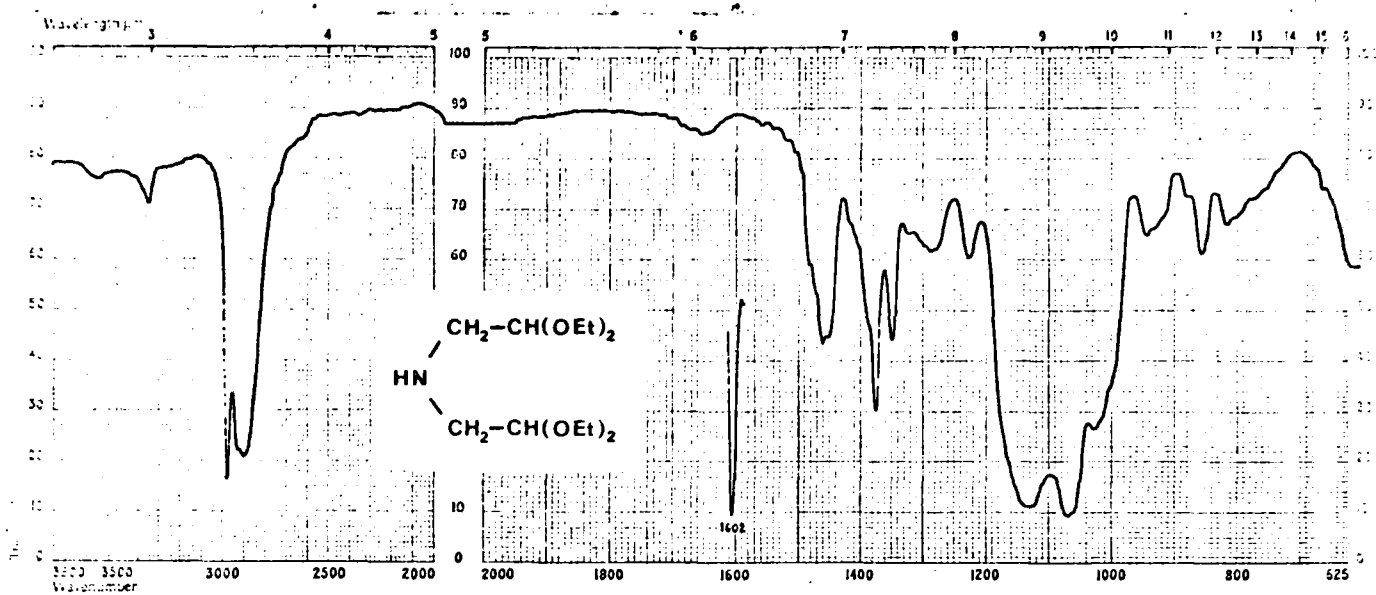
IR 4.



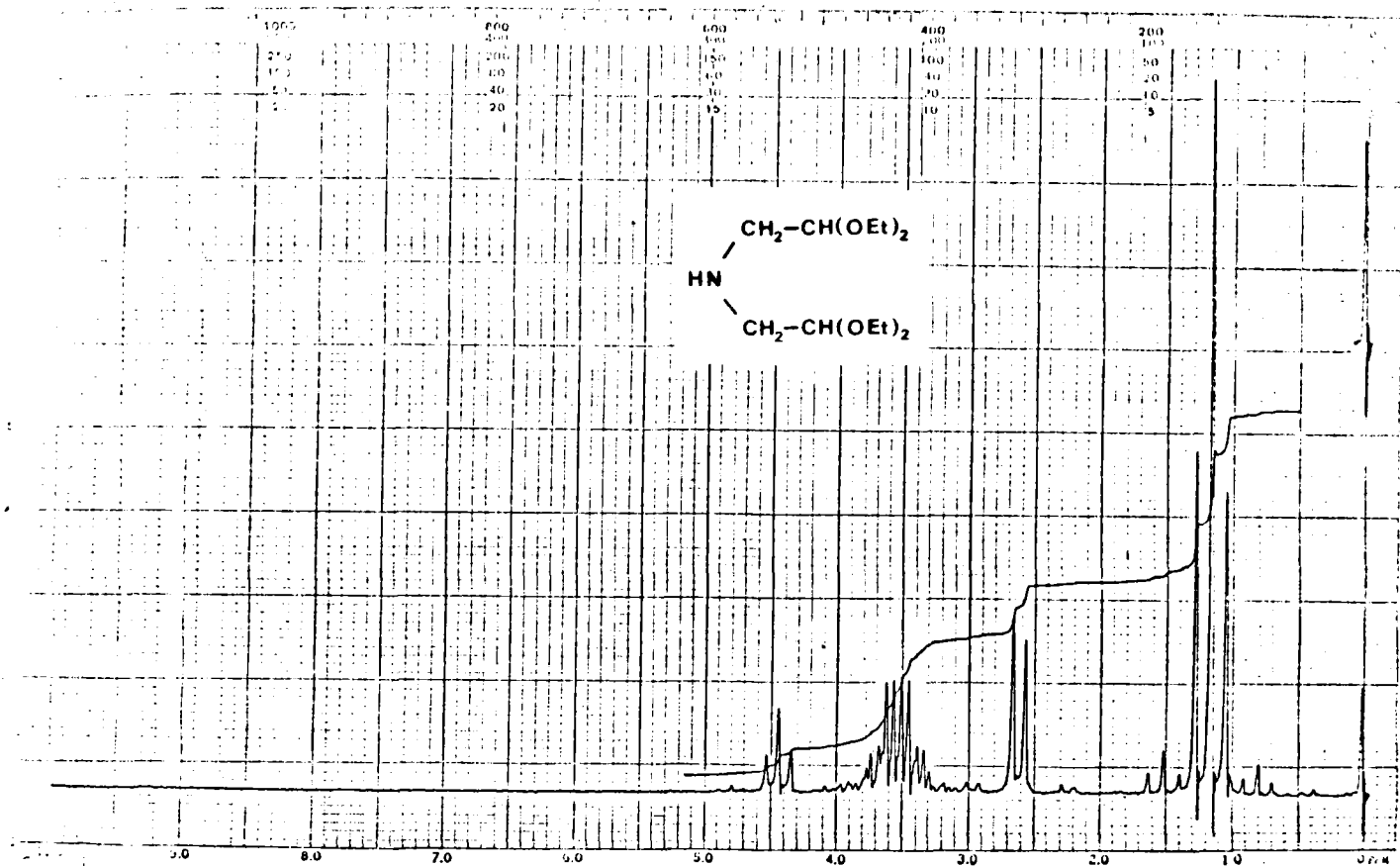


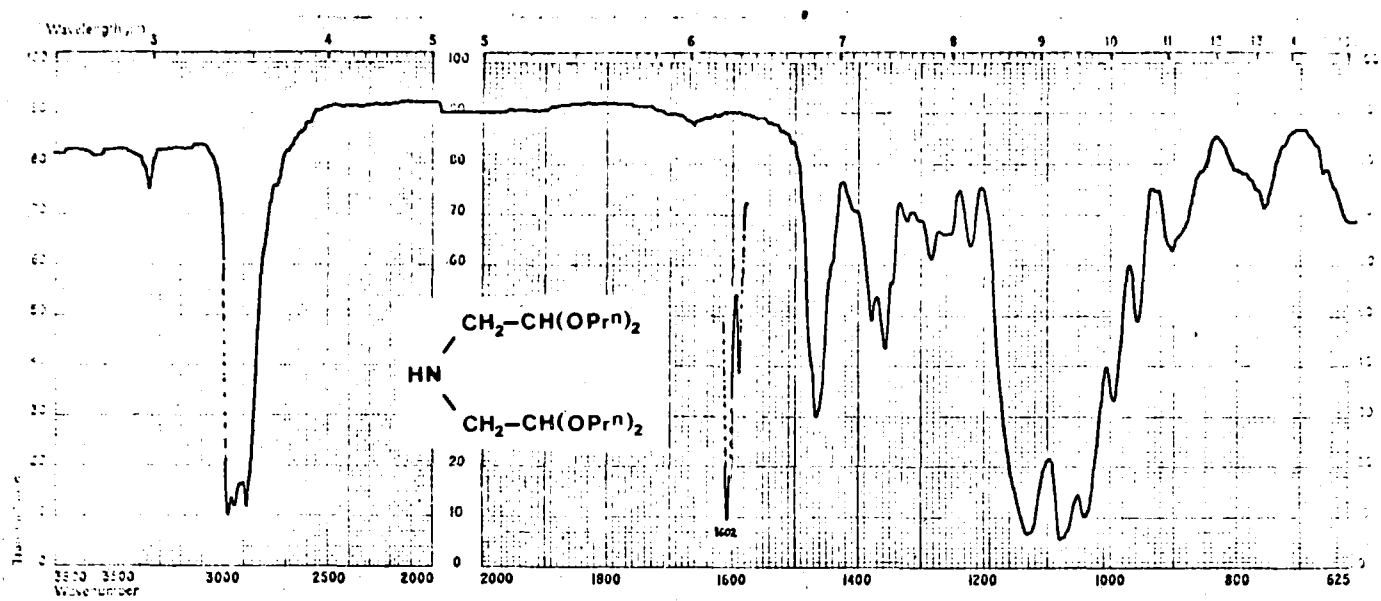
IR 5.





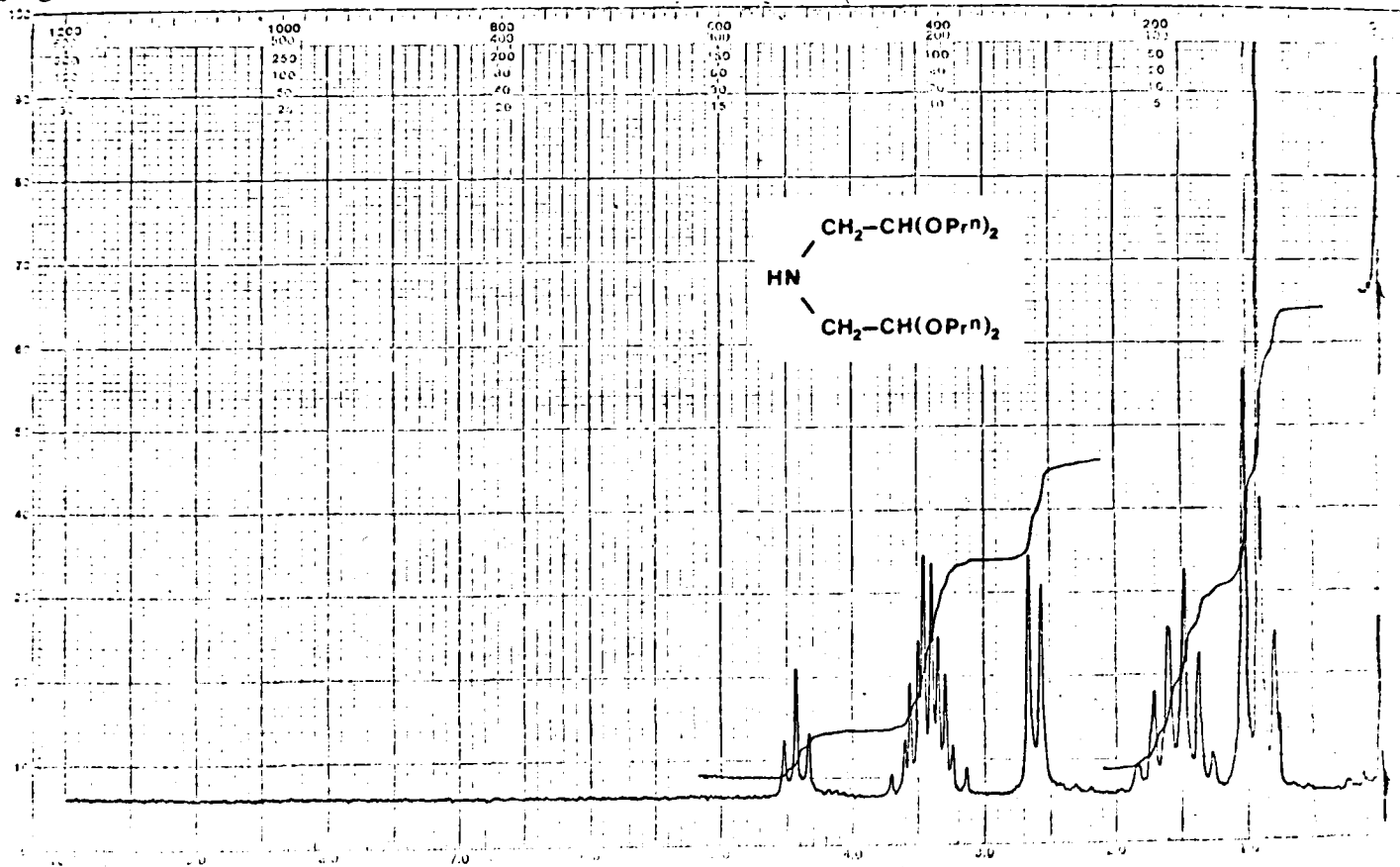
IR 6.

 $^1\text{H-N.m.r. 6.}$



IR 7.

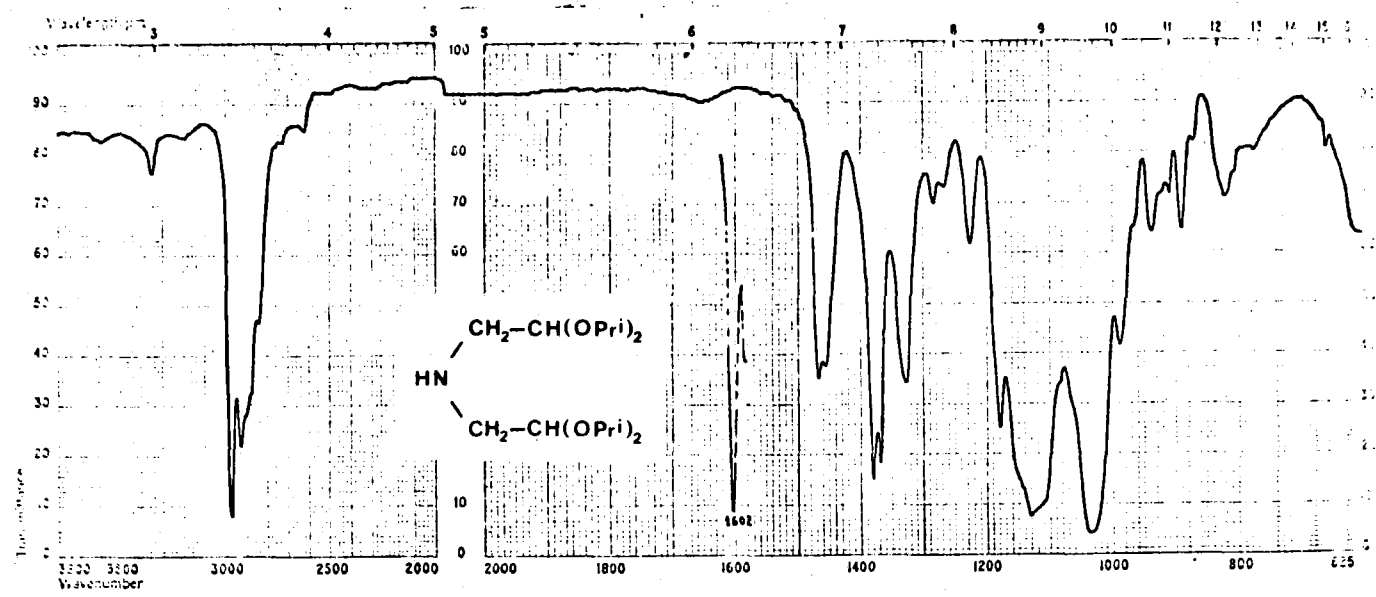
000



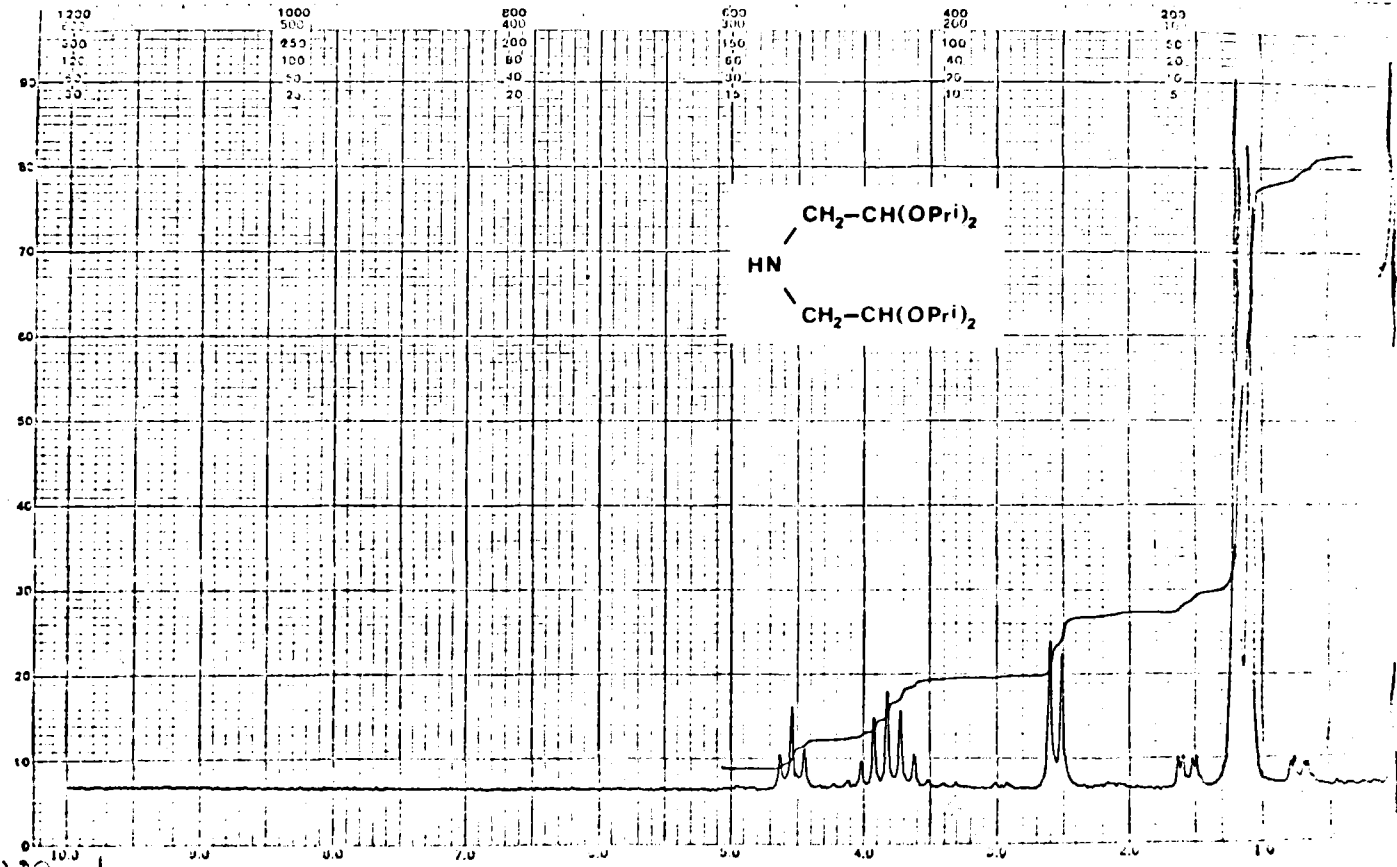
1H-N.m.r. 7.

PARTE TEORICA

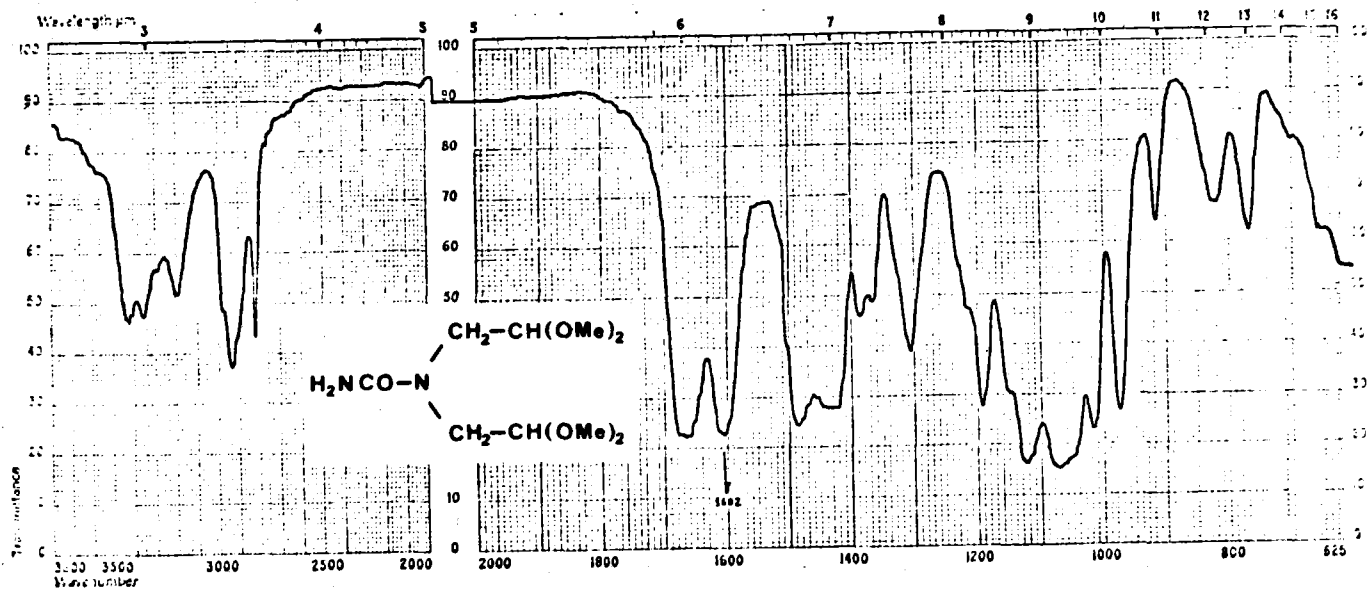
139



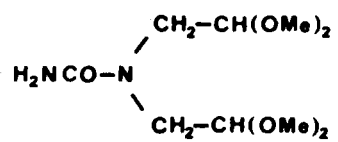
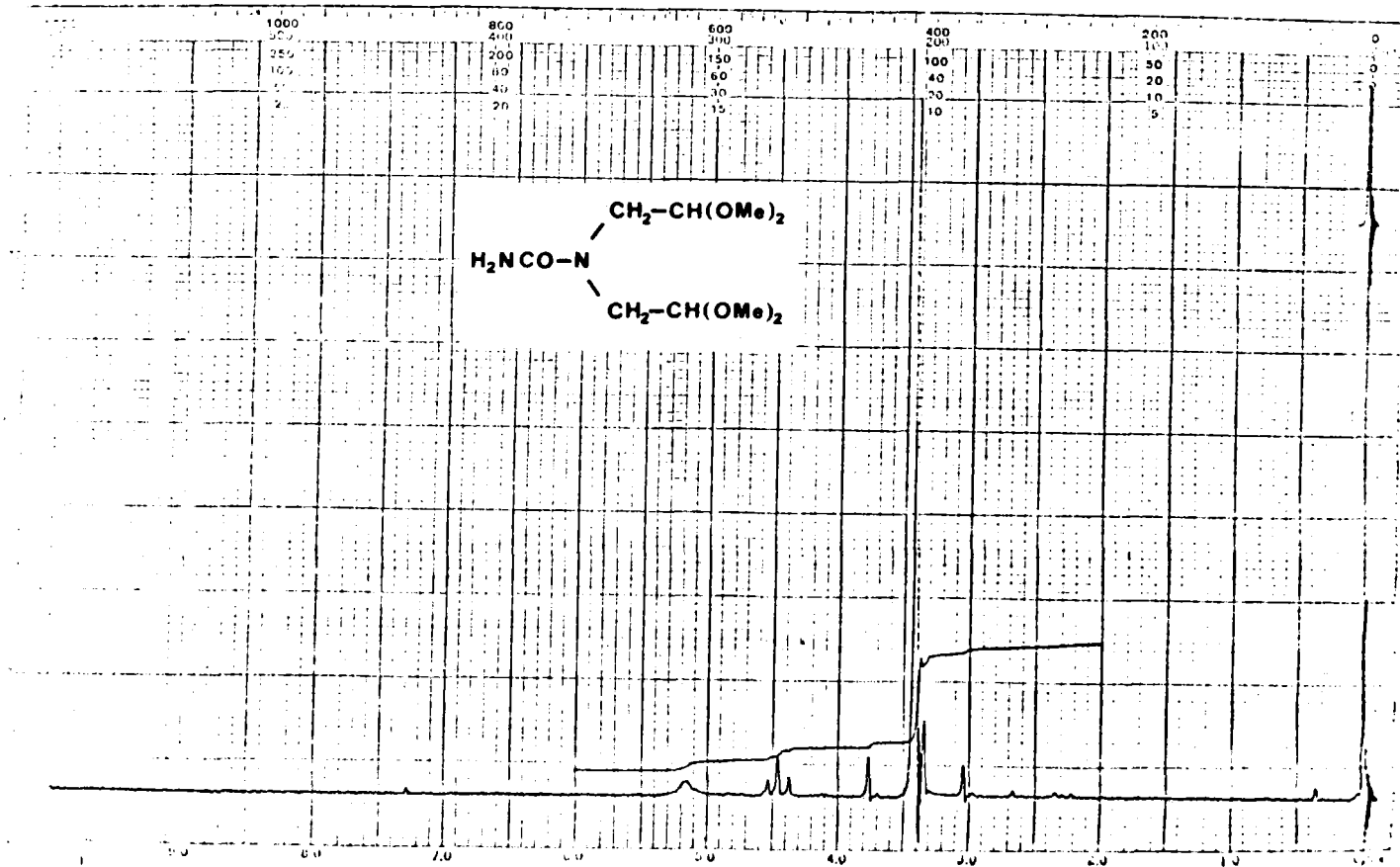
IR 8.



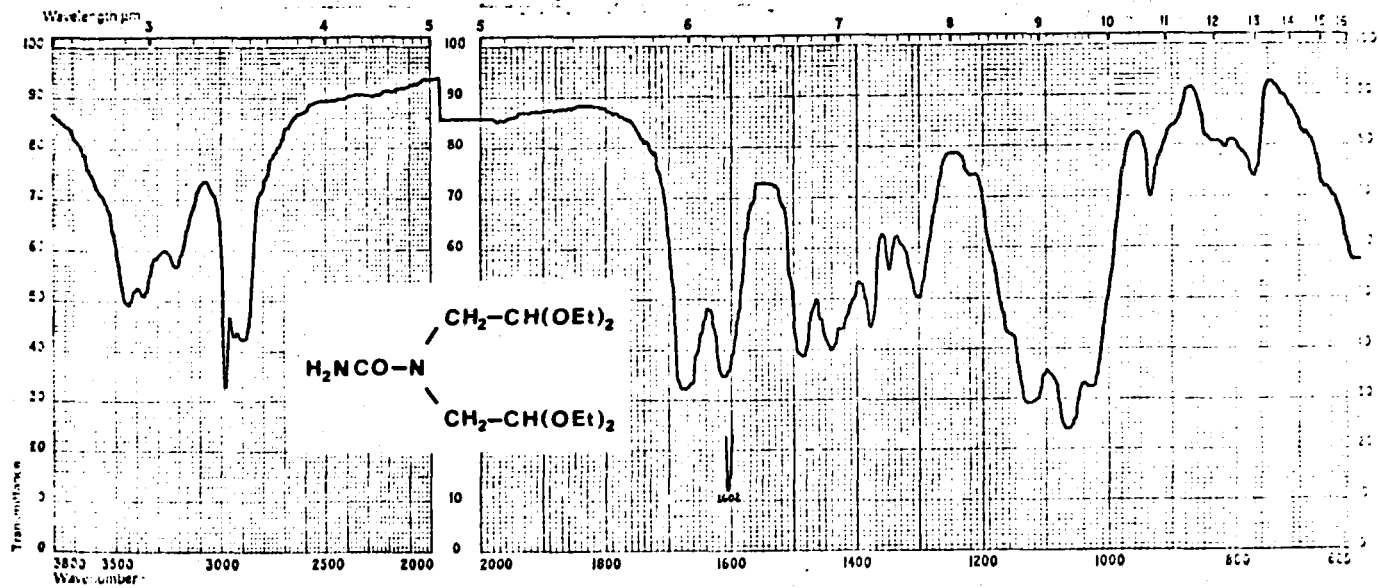
$^1\text{H-N.m.r. 8.}$



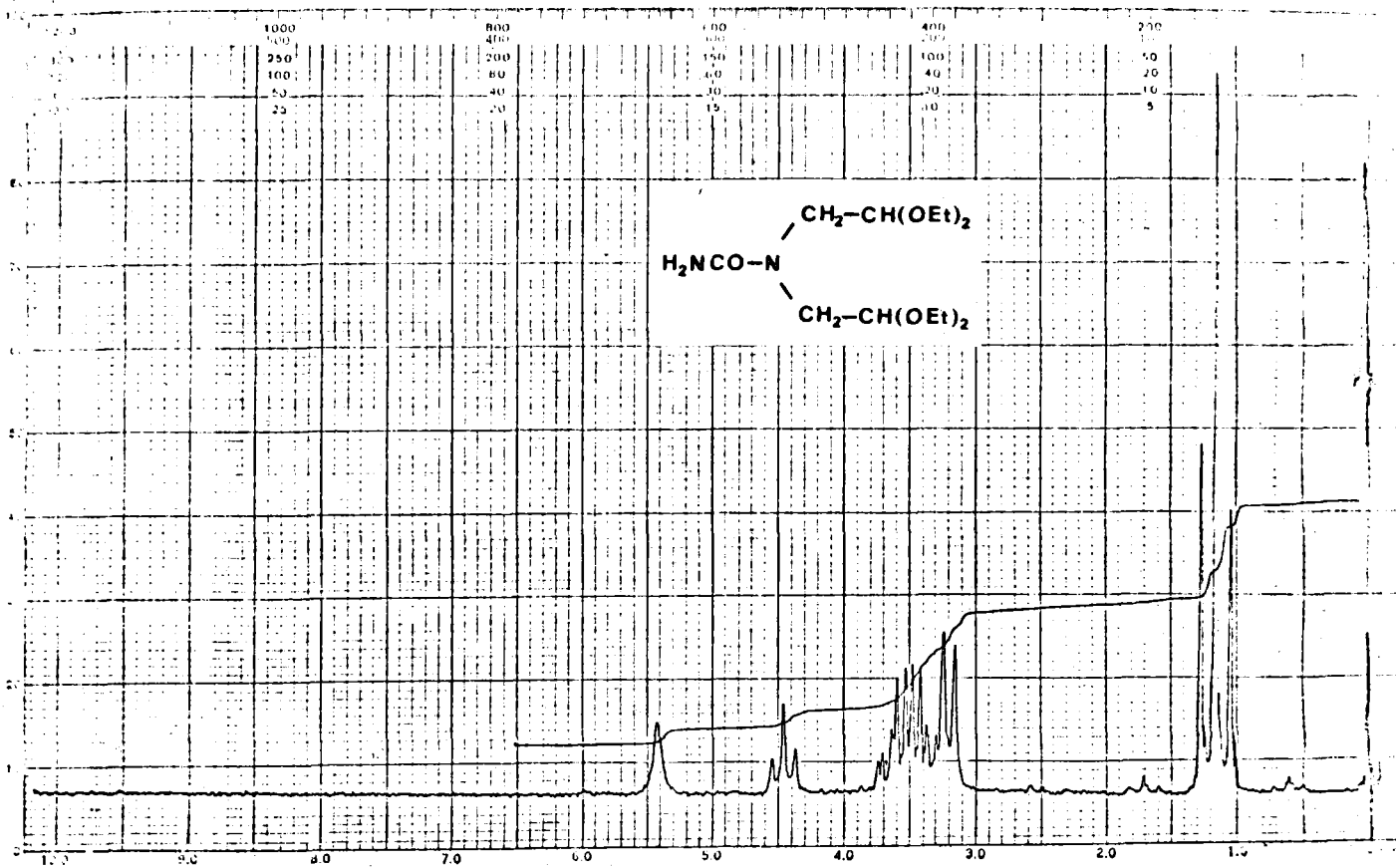
IR 9.



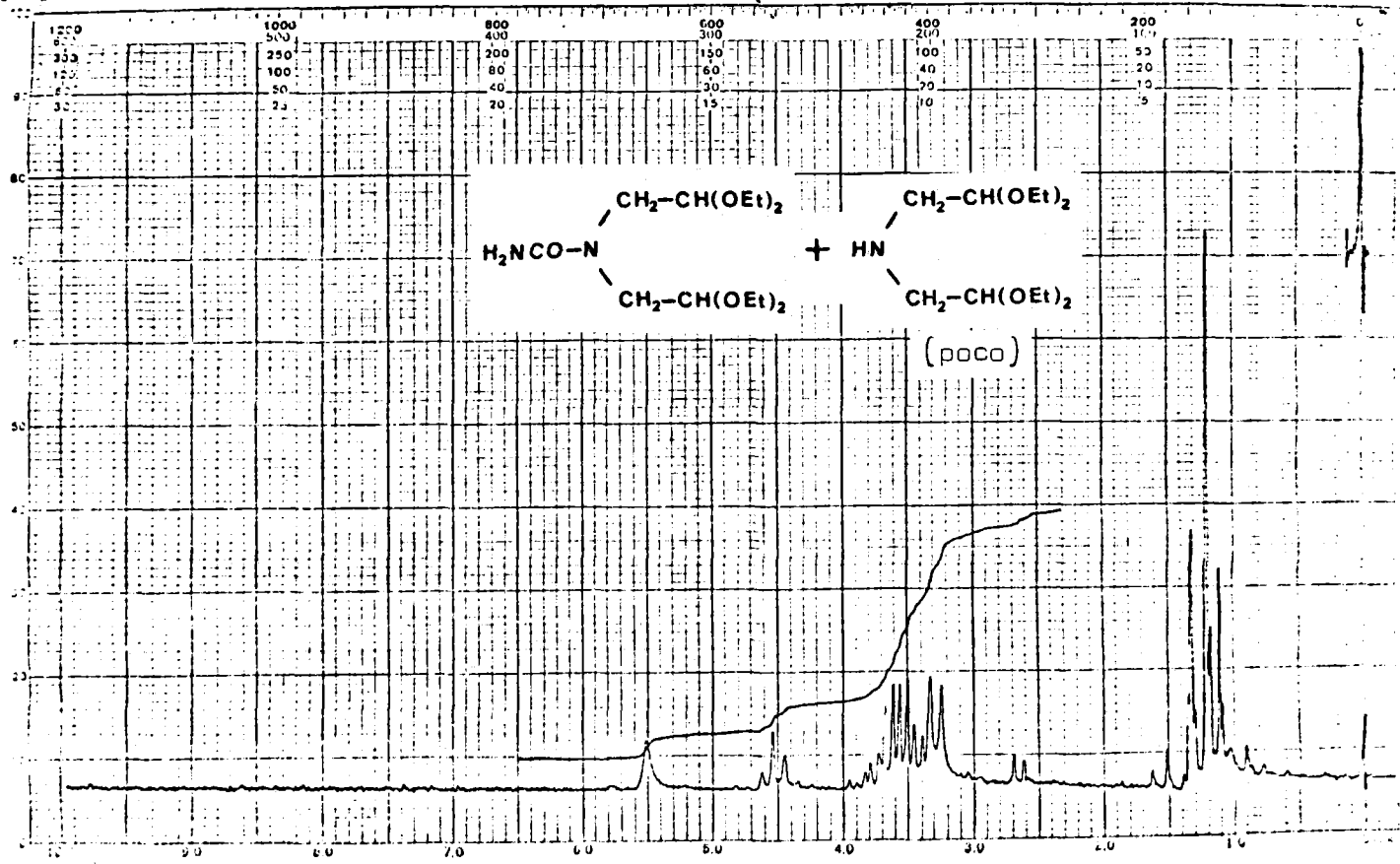
$^1\text{H-N.m.r. 9}$



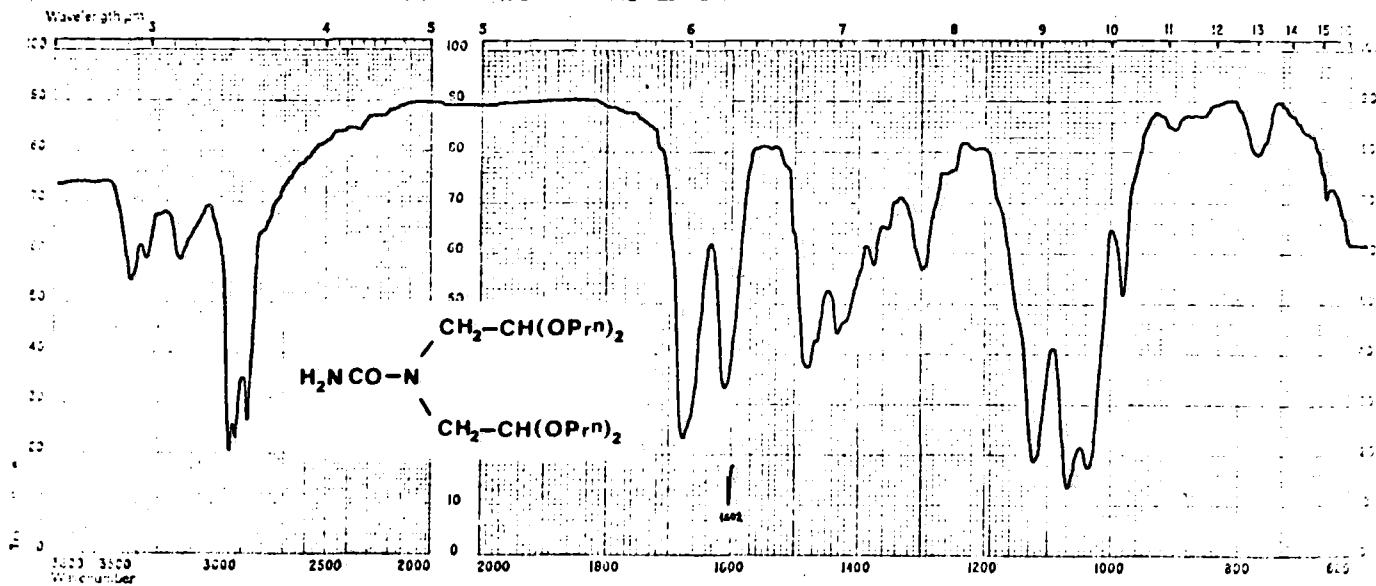
IR 10.

 $^1\text{H-N.m.r. 10.}$

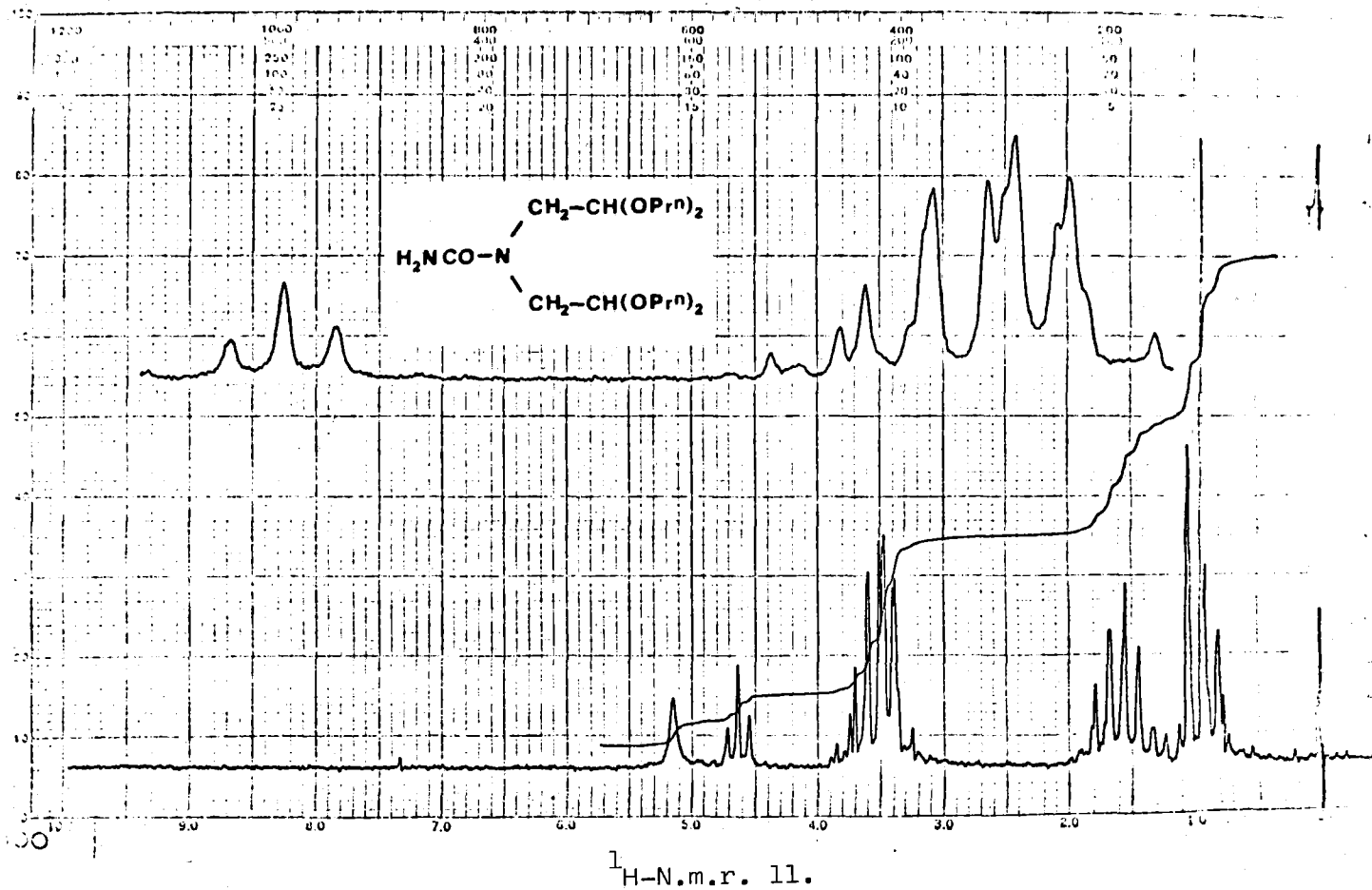
030

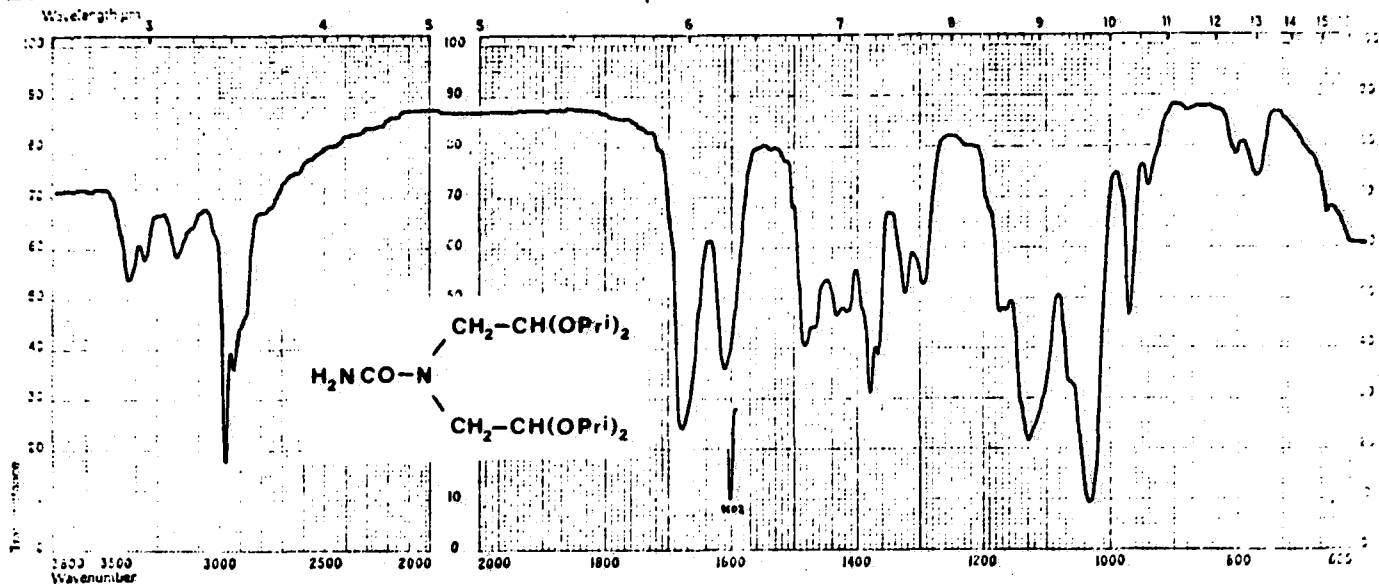


$^1\text{H-N.m.r.}$ 10a.

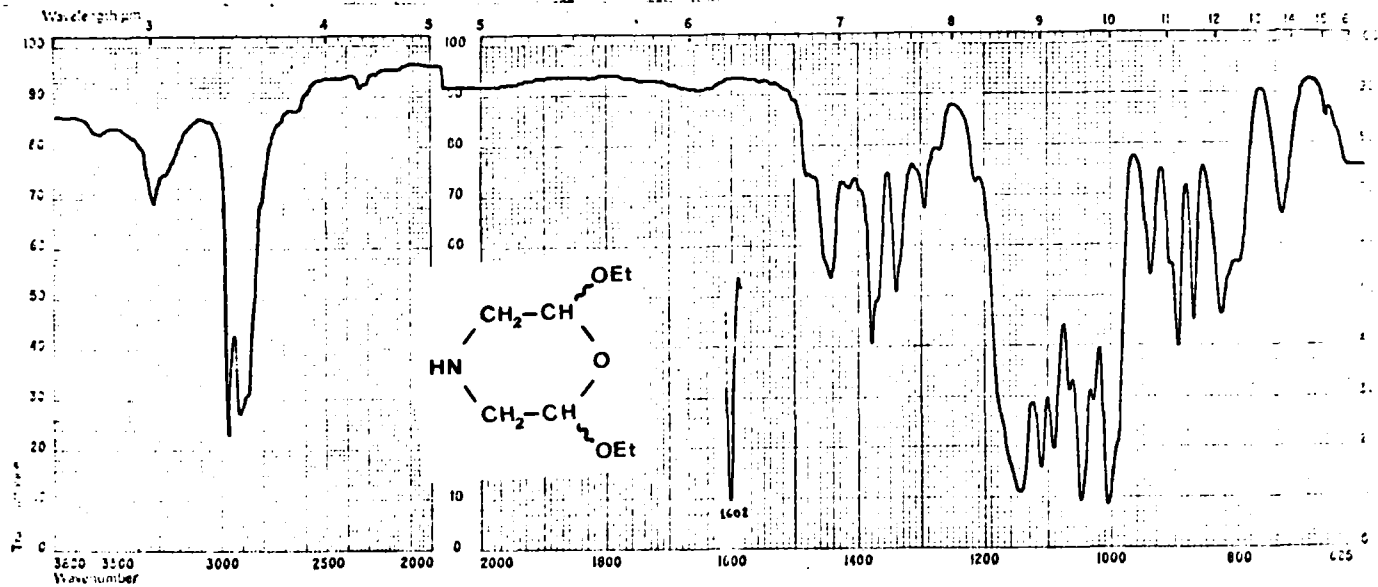


IR 11.

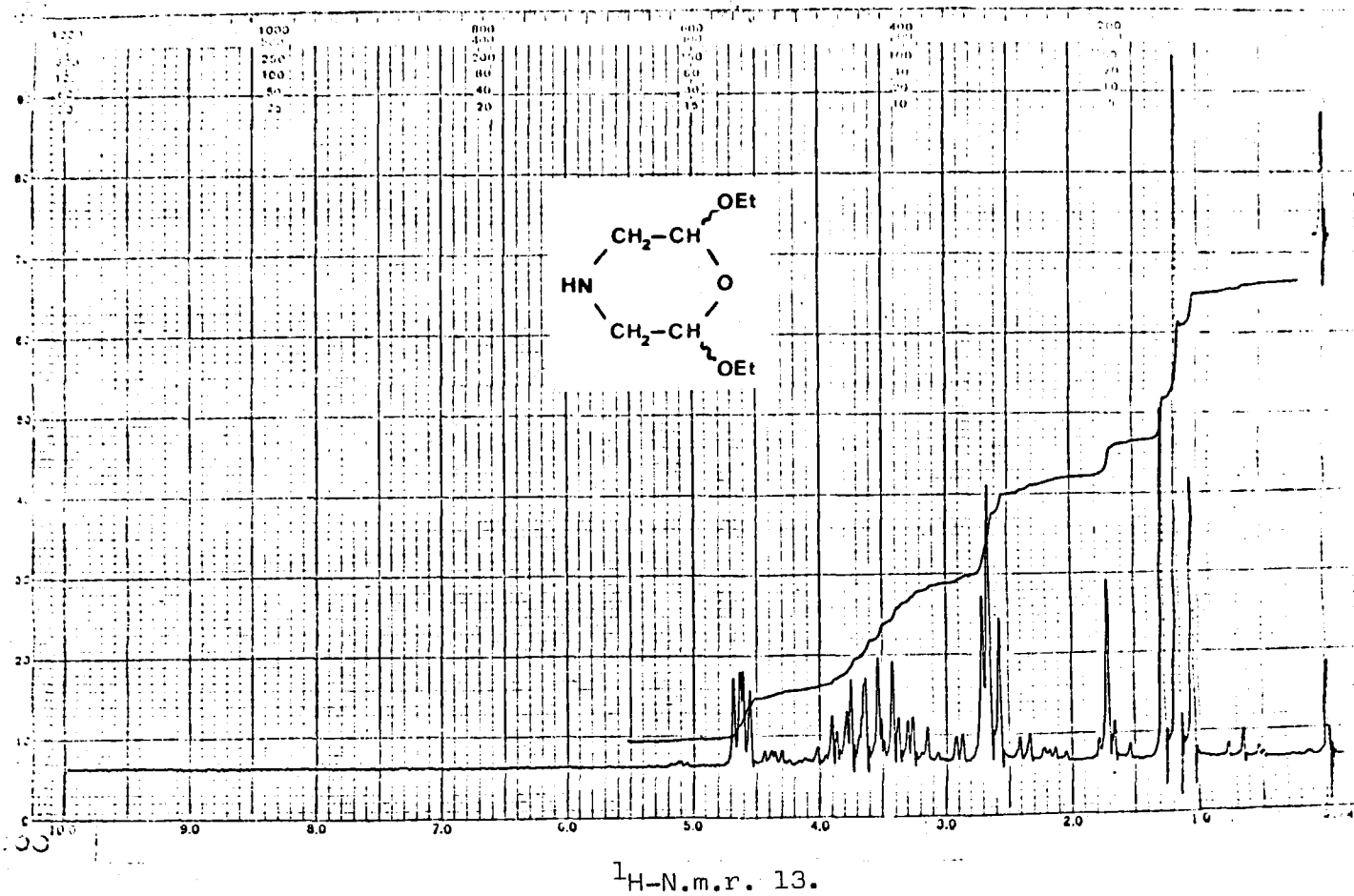


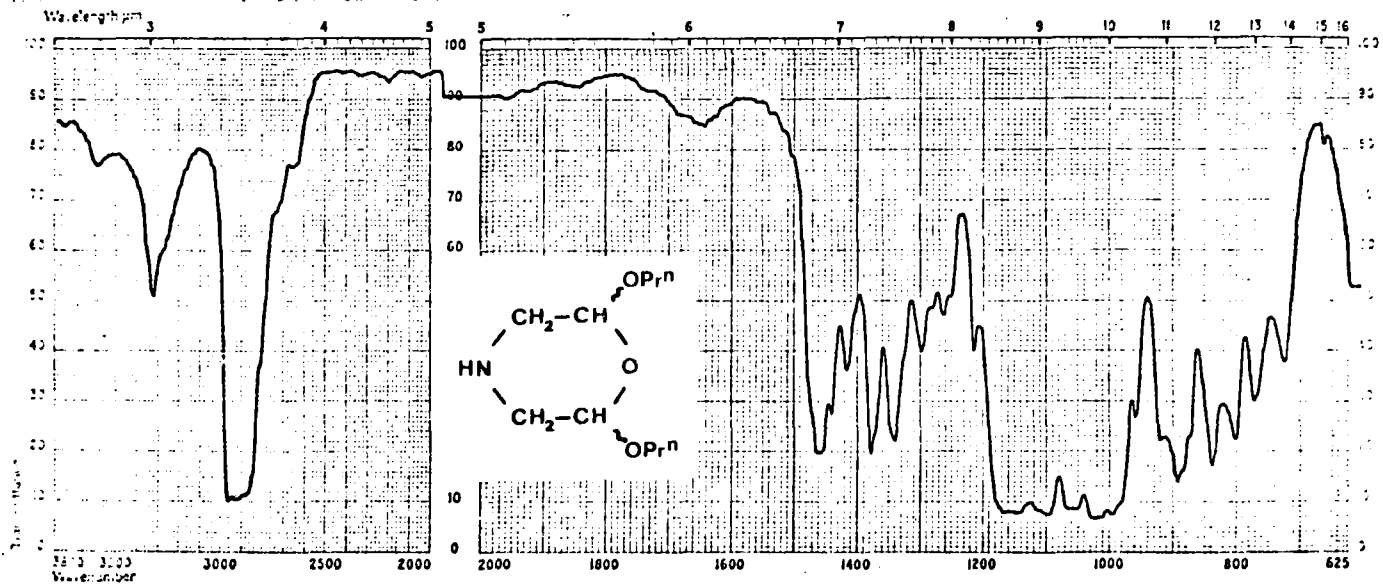


IR 12.

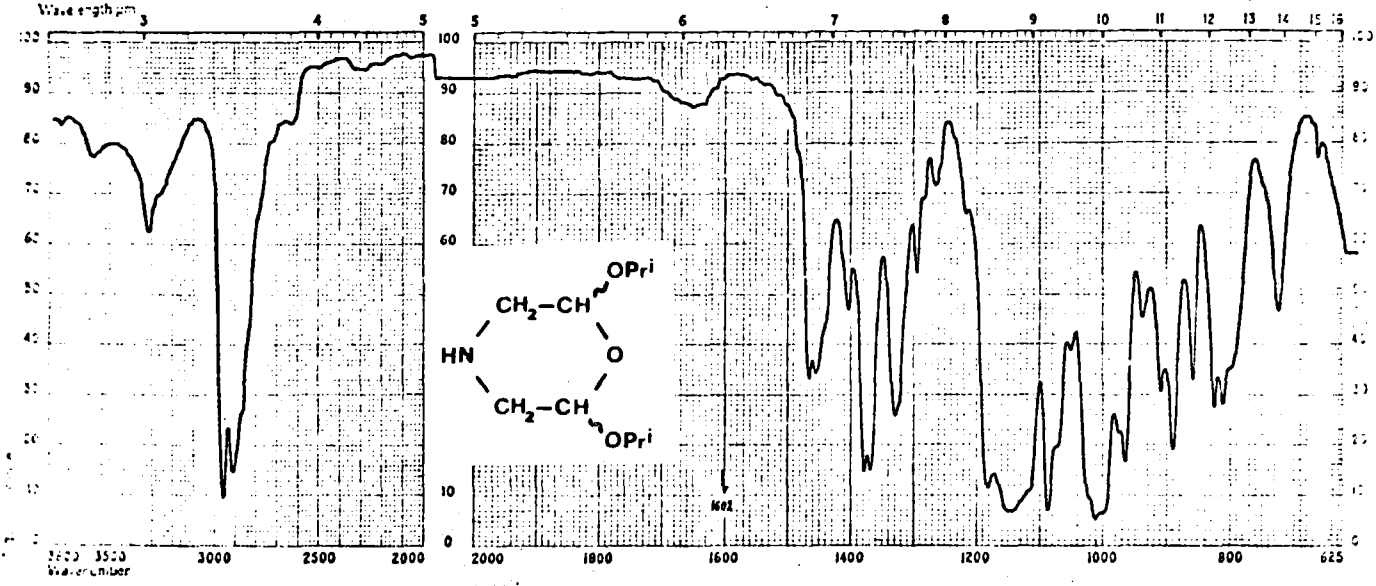


IR 13.

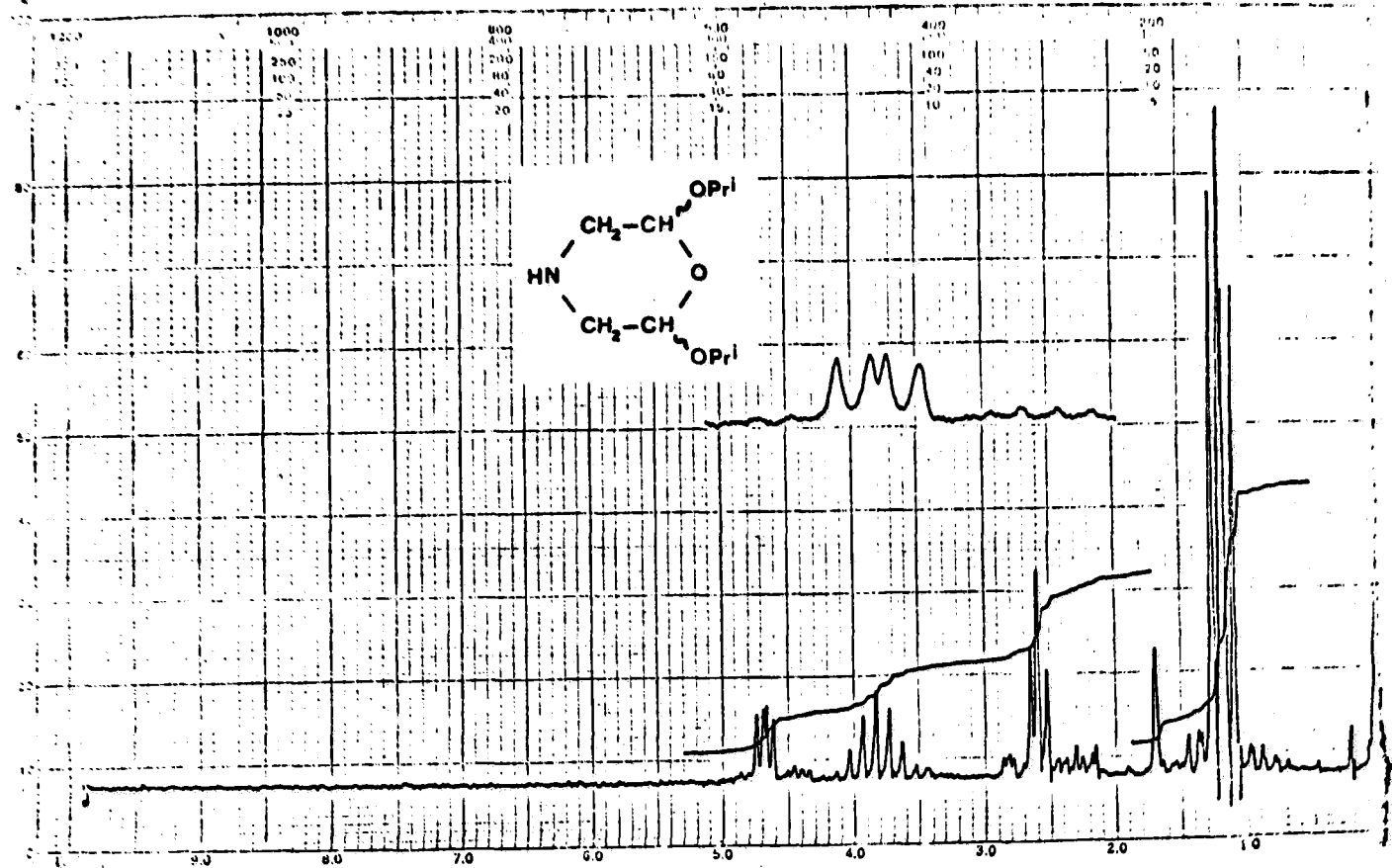


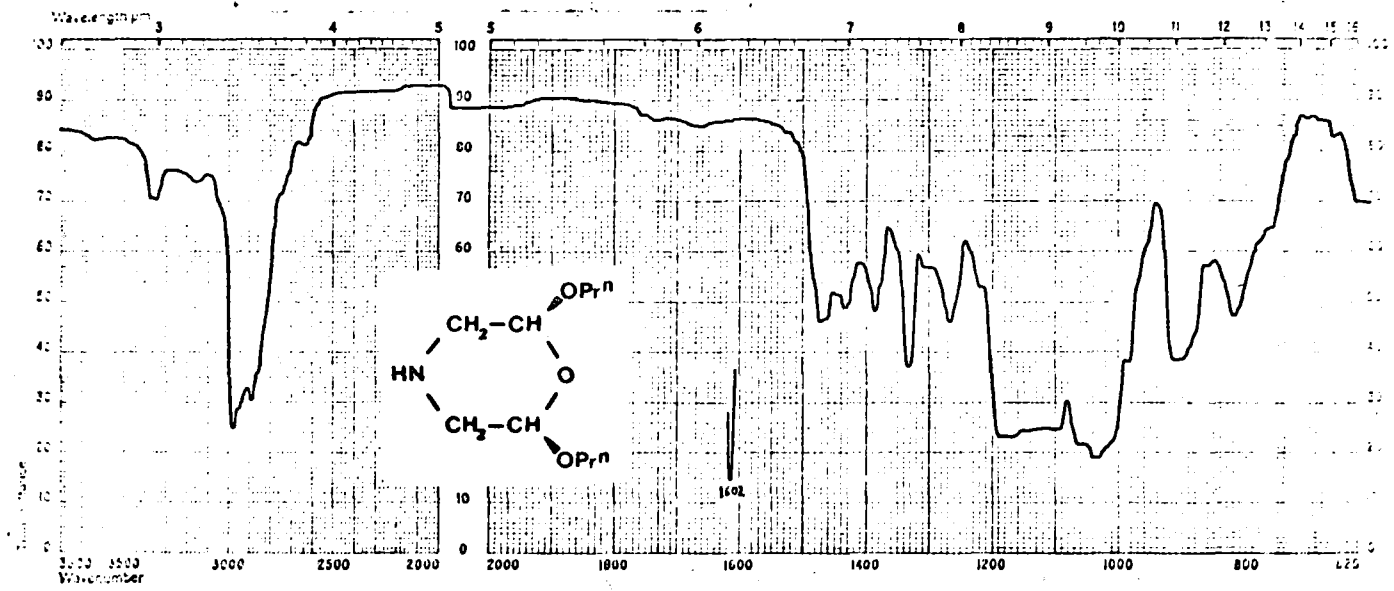


IR 14.

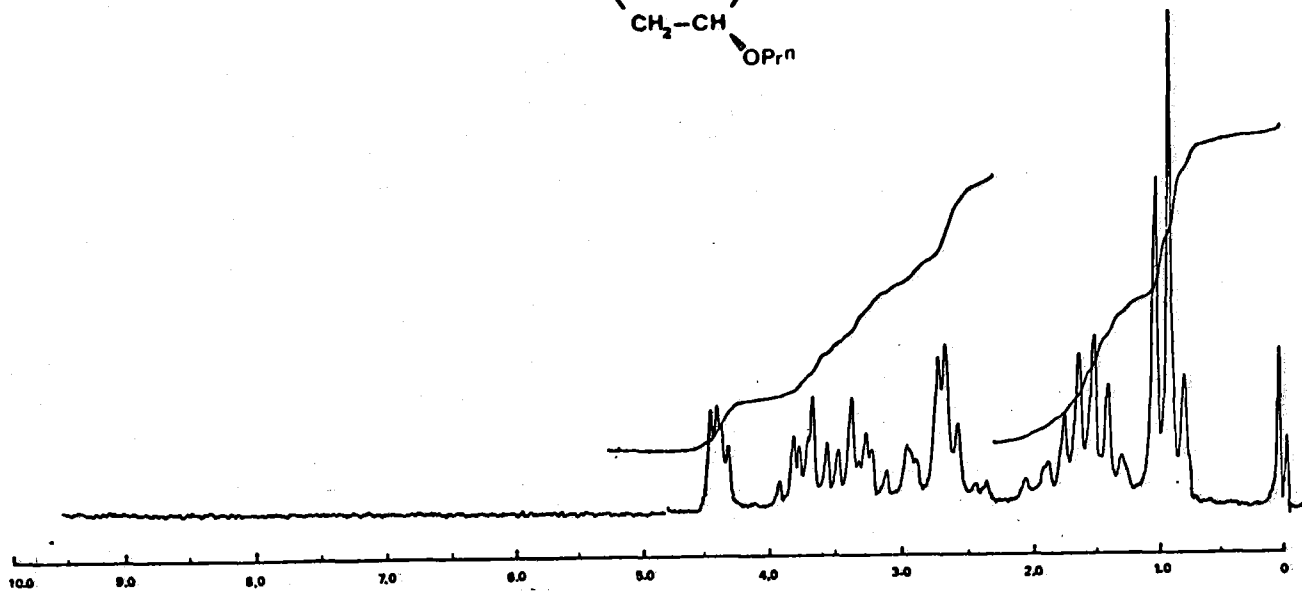
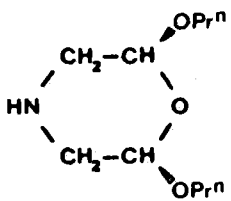


IR 15.

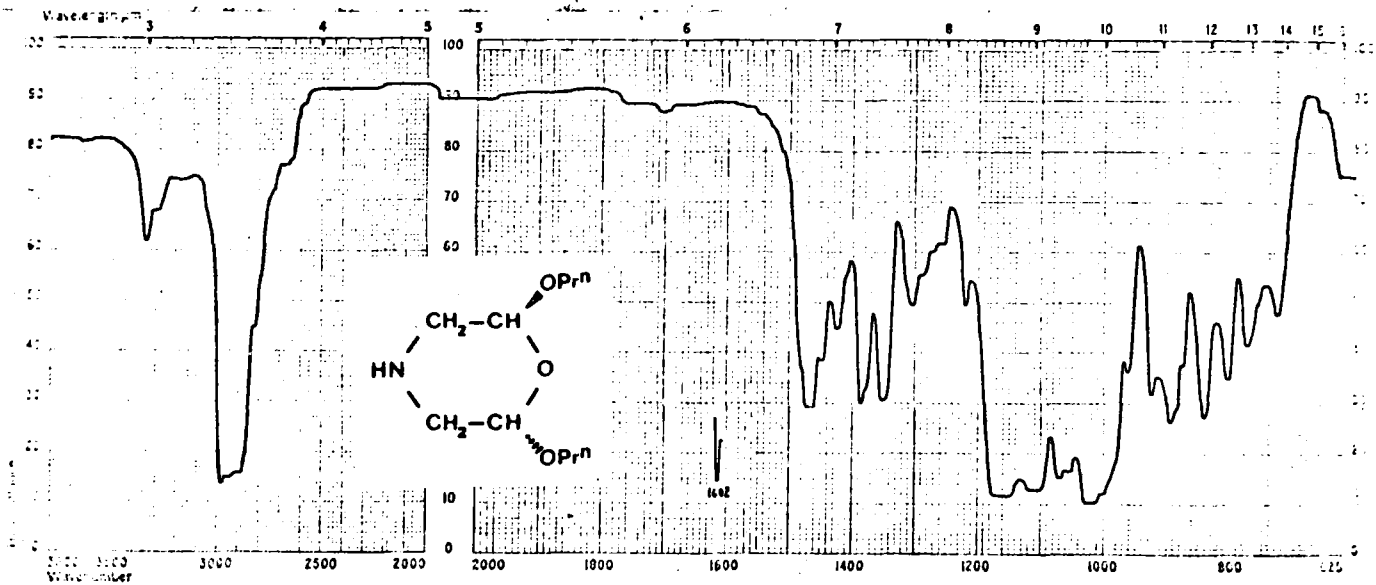
 $^1\text{H-N.m.r. 15.}$



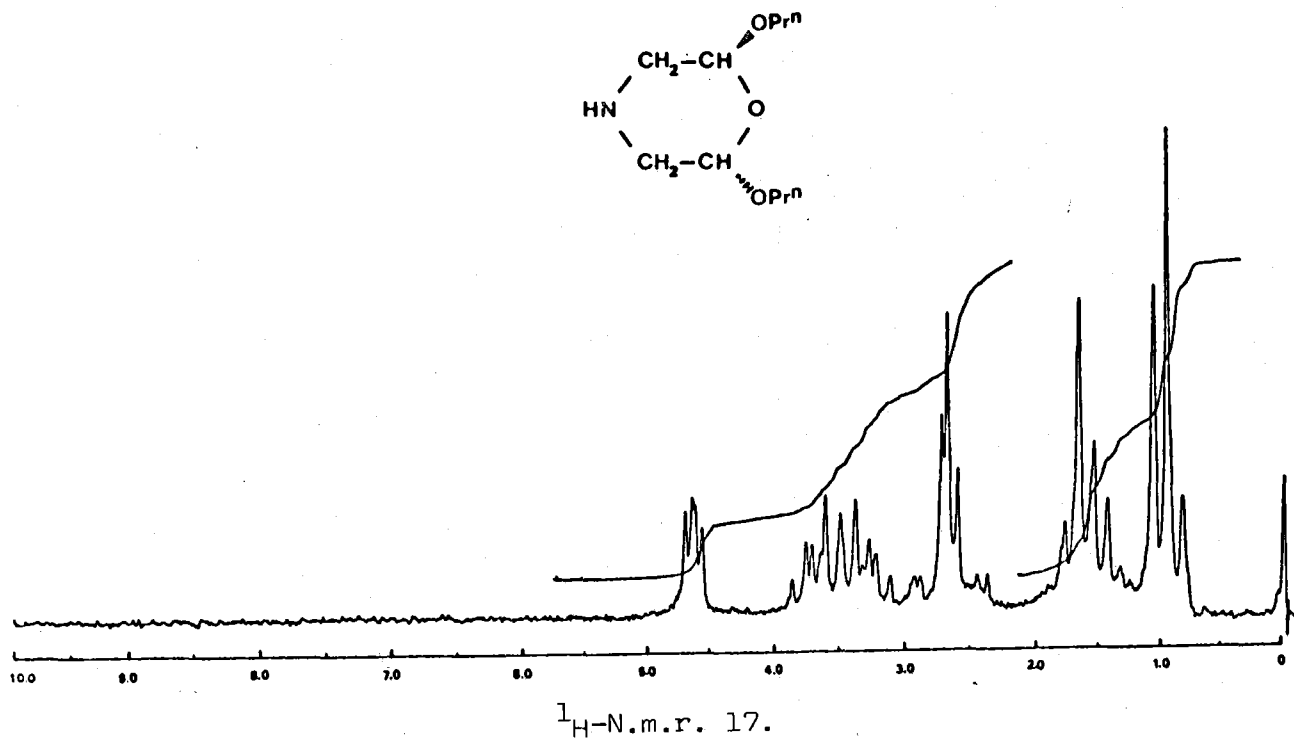
IR 16.

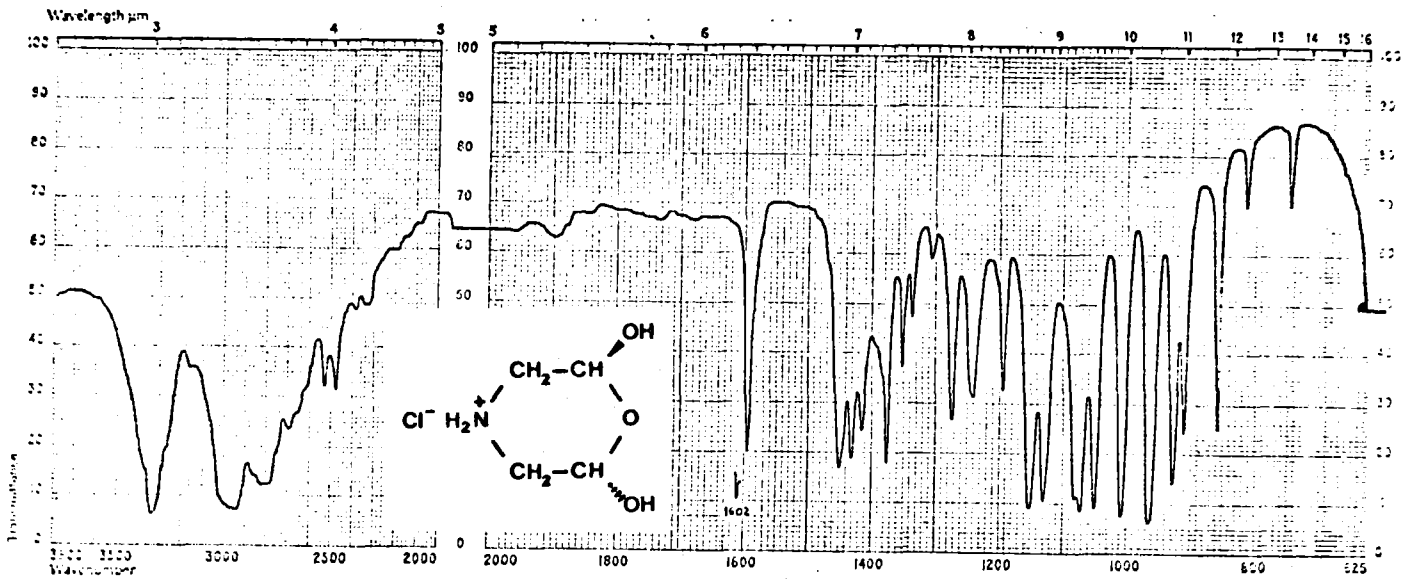


¹H-N.m.r. 16.

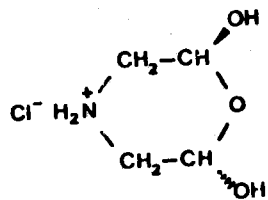


IR 17.

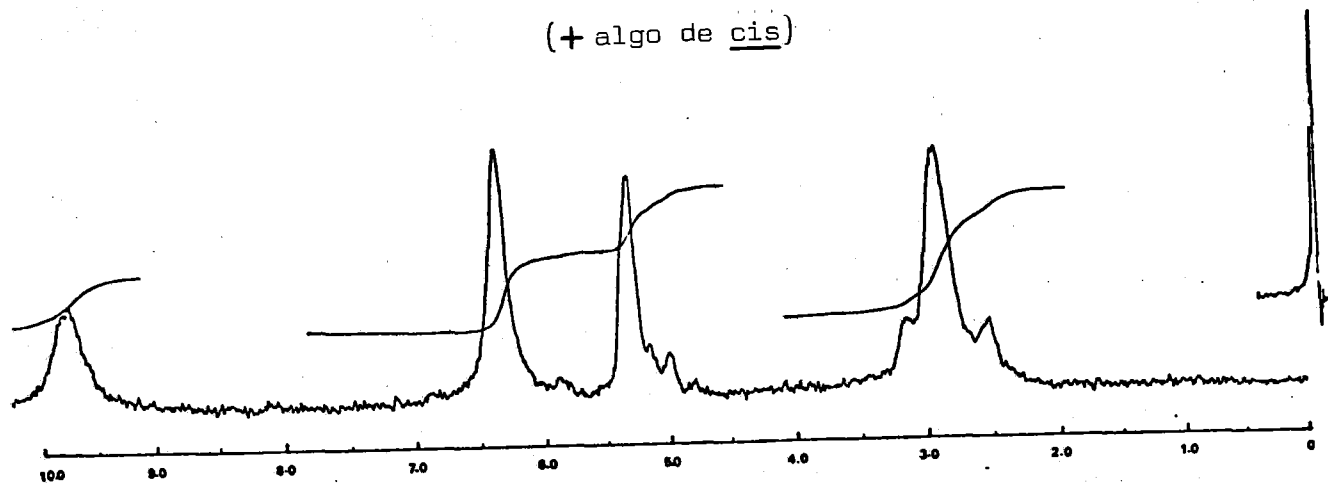




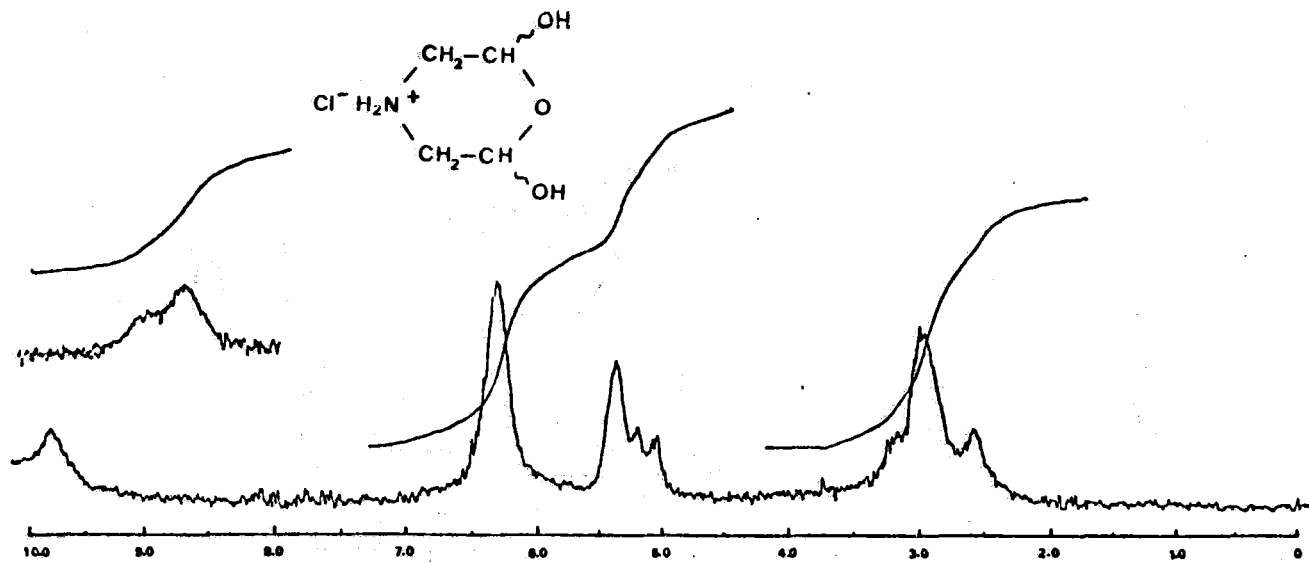
IR 18.



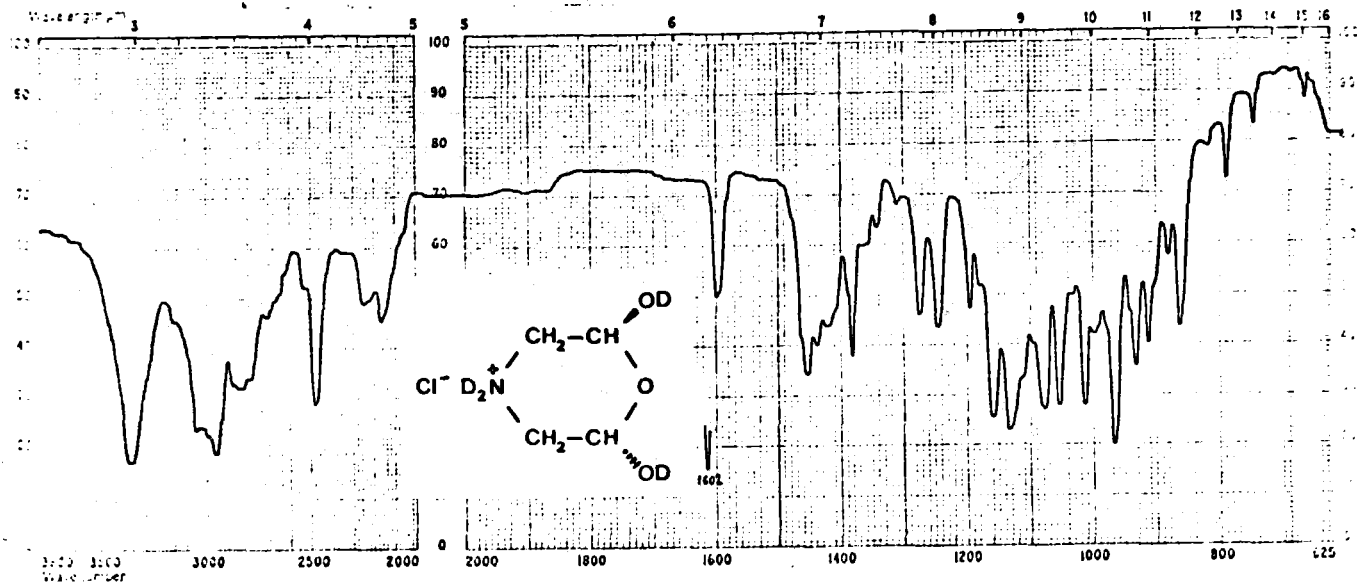
(+ algo de cis)



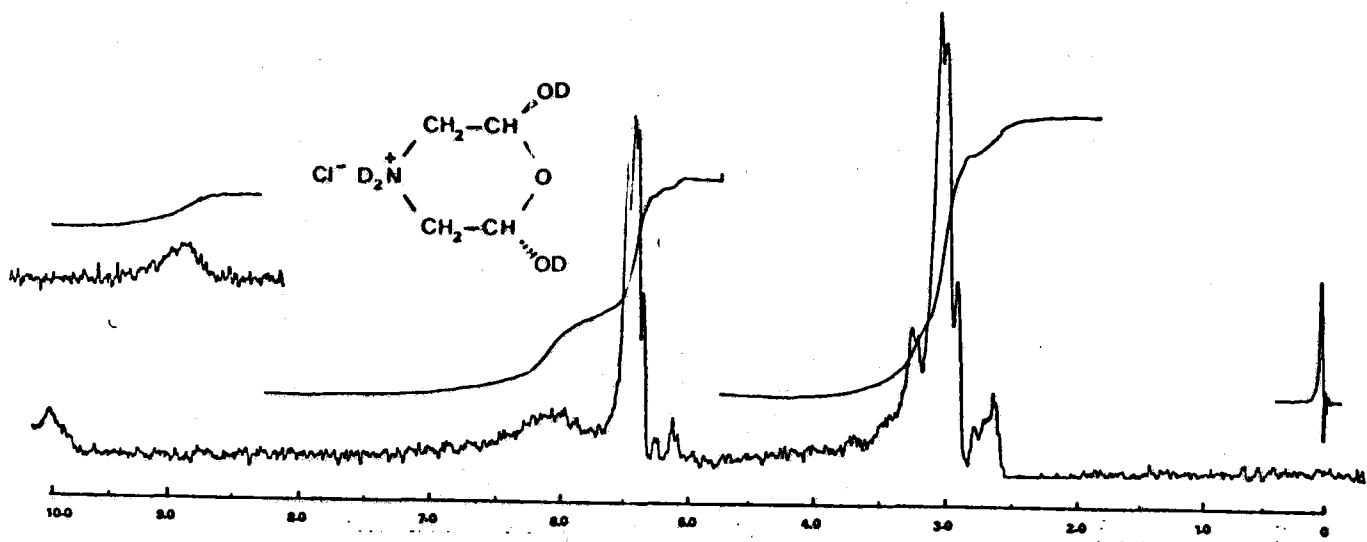
$^1\text{H-N.m.r. 18}$



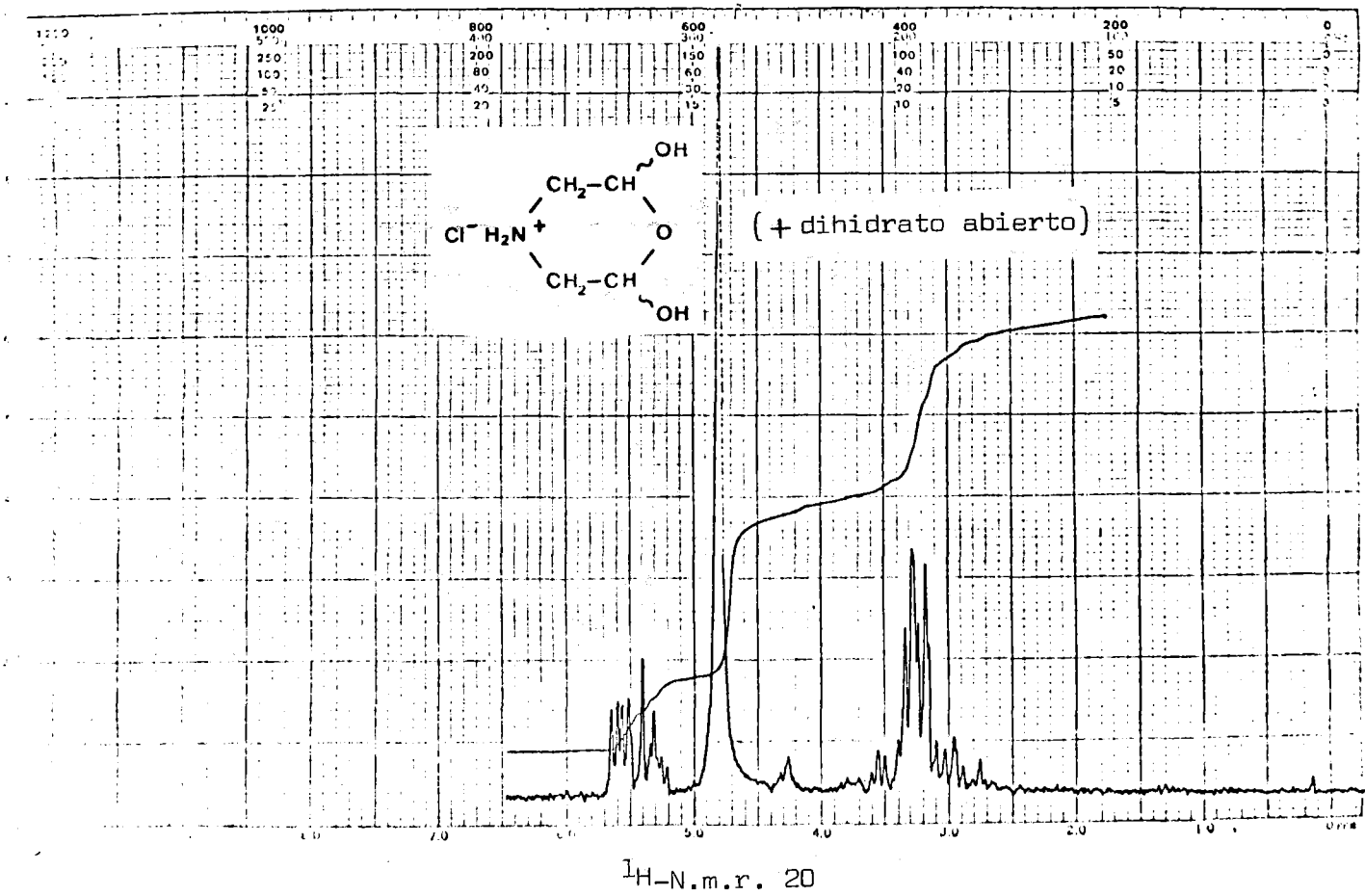
$^1\text{H-N.m.r.}$ 18a.



IR 19.



$^1\text{H-N.m.r. 19}$



3.2.- Reacciones del iminodiacetaldehído (VI) con tioles en medio ácido.

Sólo se ha encontrado en la literatura un estudio sistemático sobre la reactividad de un 3-hetero-1,5-dialdehído, el diglicolaldehído (44), frente a tioles en medio ácido. En el trabajo indicado se informa que la naturaleza de los productos obtenidos depende fundamentalmente del tiol utilizado. Simultáneamente con estas investigaciones, se han llevado a cabo estudios sobre los aldehídos tiodiglicólico, glutaraldehído y xilo-pentodialdosa en nuestro Dpto.

El iminodiacetaldehído (VI) se diferencia de todos los dialdehídos anteriormente mencionados en la naturaleza de base que posee, la cual es responsable de que en el medio ácido en que se llevan a cabo las reacciones con los tioles, el átomo de nitrógeno se encuentre protonado, dando lugar a la existencia de una carga positiva en la molécula, que puede condicionar la naturaleza de los productos de reacción.

3.2.1.- Consideraciones generales sobre la forma de empleo del iminodiacetaldehído (VI) en estas reacciones.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la hidrólisis ácida de la "diacetililamina" (XXXIV)

hasta clorhidrato de trans-2,6-dihidroximorfolina (CXLVII) el iminodiacetaldehído utilizado en las reacciones con los tioles se ha preparado "in situ" mediante hidrólisis ácida de (XXXIV) hasta desaparición del producto de partida y de las 2,6-dietoximorfolinas, utilizando como técnica de seguimiento la cromatografía en capa fina y muestras auténticas de estos productos como testigos.

Considerando la naturaleza de las disoluciones acuosas del clorhidrato de 2,6-dihidroximorfolina, puesta de manifiesto en el apartado anterior, las especies reaccionantes con los tioles pueden ser varias. Deben tenerse en cuenta no solo los hemialdales, cis y trans, y el bis dihidrato, presentes en las disoluciones acuosas, sino además especies mono y dicarbonílicas que son posibles como intermedios de reacción, ya que los hidratos sufren procesos de deshidratación catalizados por los ácidos. Este último hecho se pudo poner de manifiesto en el caso del cis-2,6-dihidroxi-1,4-oxatiano (XXVIII) cuando su disolución en acetona fue tratada con una pequeña cantidad de ácido acético (4). En nuestro caso, al utilizar ácido clorhídrico concentrado como disolvente, es muy posible la existencia en estas condiciones de especies deshidratadas que pudieran actuar como especies reactivas en estas reacciones.

3.2.2.- Reacciones de las disoluciones ácidas de iminodiacetaldehído (VI) y de "diacetalilamina" (XXXIV) con 1,2-etanoditiol.

3.2.2.1.- Formación de productos de naturaleza polímera.

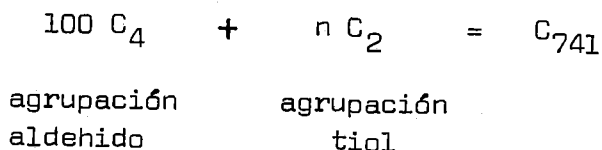
Cuando las disoluciones de iminodiacetaldehído

(VI) en ácido clorhídrico concentrado, preparadas por hidrólisis de la "diacetalilamina" (XXXIV), se tratan con 1,2-etanoditiol durante una hora y quince minutos, se basifica y se extrae con cloroformo, se obtiene una sustancia siruposa después de concentrar. El tratamiento de la misma con cloroformo en caliente seguido de adición de éter etílico produce la precipitación de una sustancia amorfa, que descompone al calentar para determinar su punto de fusión, y que prácticamente es insoluble en los disolventes usuales. La cromatografía en capa fina de la disolución clorofórmica muestra la existencia de trazas de iminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CLII), empleando como referencia una muestra auténtica.

No pudieron realizarse espectros de resonancia magnética nuclear protónica de esta sustancia obtenida como principal producto de reacción, pero su espectro infrarrojo (IR 20) (BrK) muestra una serie de bandas anchas, típicas de los polímeros, con una absorción muy fuerte en la zona de $1200-1000\text{ cm}^{-1}$, indicativa de la presencia de enlaces C-O o C-N. No parecen existir, al menos en proporción notable, grupos O-H, pero debido a la naturaleza de los espectros obtenidos es difícil hacer una evaluación en este sentido.

La única información que, con los medios de que disponemos en nuestro laboratorio, podemos obtener acerca de la naturaleza de este polímero ha de ser extraída del análisis elemental cuantitativo del mismo. Se determinó la proporción de C, H y N, obteniéndose los siguientes valores medios: C, 39,14; H, 5,57 y N, 6,19%, a partir de los cuales puede deducirse una relación aproximada entre el número de átomos de C y el de átomos de N $741\text{C}/100\text{N}$. Teniendo en cuenta que los átomos de nitrógeno provienen únicamente de restos de aldehído y que van unidos a cuatro átomos de carbono,

puede calcularse la relación moléculas de aldehído/moléculas de tiol a través de un cálculo sobre los átomos de carbono:



de donde $n = \frac{741 - 400}{2} \simeq 170$

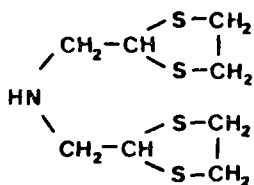
Es decir, que como promedio diez moléculas de aldehído se relacionan con diecisiete moléculas de tiol.

Cuando se disuelve "diacetalilamina" (XXXIV) en el tiol y posteriormente se añade ácido clorhídrico concentrado, tras seguir el procedimiento de aislamiento indicado anteriormente, se obtiene una sustancia de características similares a las ya comentadas en la reacción anterior, para la que la relación entre C, H y N, encontrada experimentalmente, es C, 38,13; H, 5,4 y N 6,12%. Del mismo modo que se hizo en el caso anterior, puede calcularse que de manera aproximada la relación entre moléculas de aldehído y de tiol es del mismo orden de magnitud (10/17).

3.2.2.2.- Preparación de iminodiacetaldehído bis (etilen ditioacetal) (CLII).

Cuando la "diacetalilamina" (XXXIV) se hidroliza previamente y en medio de ácido clorhídrico concentrado

do se hace reaccionar con 1,2-etanoditiol durante seis días, se obtiene, después de neutralizar, un único producto (65,9%) cuya estructura corresponde a la de iminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CLII). La sustancia se obtiene, después de destilar, como un lí-



(CLII)

quido que cristaliza dejándolo estar y que tras recristalización en éter etílico presenta p. f. 51-53°.

3.2.2.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura del iminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CLII).

El análisis elemental fue concordante con el esperado para la estructura propuesta, y en el espectro infrarrojo muestra la absorción correspondiente al enlace N-H sobre 3300 cm^{-1} (IR 21). Por su parte, el espectro de $^1\text{H-N.m.r.}$ es muy sencillo, presentando un triplete a δ 4,45 (J 6,9 Hz), dos singuletes a δ 3,09 y 3,07, un doblete a δ 2,74 (H 6,9 Hz) y un singulete ancho sobre δ 1,80 ppm, que desaparece después de agi-

tar la muestra con D_2O . La integral de las señales se muestra concordante con la estructura propuesta (^1H-N . m.r. 21).

3.2.3.- Reacciones del iminodiacetaldehído (VI) con monotioles primarios y secundarios.

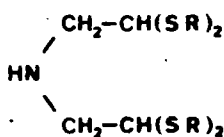
Las reacciones de los tioles primarios y secundarios con las disoluciones en ácido clorhídrico con centrado del iminodiacetaldehído (VI) se llevaron a cabo adicionando en frío el tiol seleccionado, y manteniendo a temperatura ambiente bajo agitación magnética durante el tiempo indicado en la tabla siguiente:

tiol (ml)	diacetalilamina (XXXIV)	ClH	tiempo de reacción	crudo obtenido
EtSH (5)	2g (8,032 mmoles)	5 ml	1 1/2 h.	2,4g
Pr ⁿ SH (30,5)	10g (40,16 mmoles)	25 ml	2 3/4 h.	12,0g
Pr ⁱ SH (31,6)	10g (40,16 mmoles)	25 ml	4 h.	11,0g

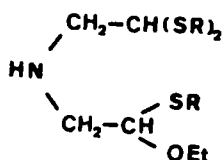
Como la separación de productos no pudo realizarse de manera adecuada por destilación del crudo, una parte de éste, en todos los casos, fue resuelta por cromatografía preparativa en columna.

Los tipos de productos obtenidos en todos los

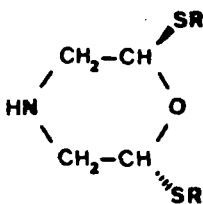
casos fueron: iminodiacetaldehido bis (dialquil diti-
acetal) (CLIII), N,N-(2-etoxi-2,2',2'-trialquiltio)dietil
amina (CLIV), trans-2,6-dialquiltiomorfolina (CLV) y
cis-2,6-dialquiltiomorfolina (CLVI).



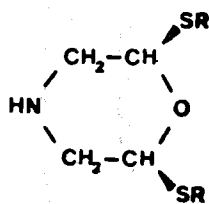
(CLIII)



(CLIV)



(CLV)



(CLVI)

En este punto, puede llevarse a cabo un estudio comparativo de los resultados obtenidos para el imi
nodiacetaldehido (VI) con respecto a los descritos para
el aldehido diglicólico. Pueden ser considerados los si

Compuestos obtenidos en la reacción del iminodiacetaldehído (VI) con monotioles primarios y secundarios en medio ácido (separados por cromatografía en columna)

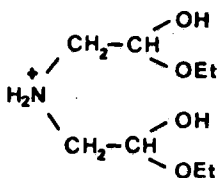
R	<u>Compuestos tipo^a</u>				<u>Rend. global^b</u>
	<u>(CLIII) (%)</u>	<u>(CLIV) (%)</u>	<u>(CLV) (%)</u>	<u>(CLVI) (%)</u>	
Et	(CLVII) 67,15 ^c	(CLX) 6,04 ^c	(CLXIII) 7,1	(CLXVI) 19,7	94,74
Pr ⁿ	(CLVIII) 43,0	(CLXI) 15,9	(CLXIV) 17,6 ^d	(CLXVII) 23,5 ^d	76,85
Pr ⁱ	(CLIX) 32,0	(CLXII) 21,5	(CLXV) 10,33 ^e	(CLXVIII) 36,1 ^e	77,8

- a) Los tantos por ciento indican cantidades molares relativas de cada producto.
 b) Proporción en que se transforma el aldehído de partida en producto de reacción.
 c) Se obtuvo una fracción mezcla de (CLVII) y (CLX) equivalente al 1% del peso total correspondiente a ambos productos.
 d) Se obtuvo una fracción mezcla de (CLXIV) y (CLXVII) equivalente al 17,5% del peso total correspondiente a ambos productos.
 e) Se obtuvo una fracción mezcla de (CLXV) y (CLXVIII) equivalente al 5% del peso total correspondiente a ambos productos.

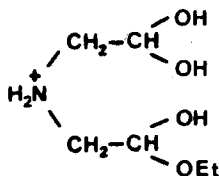
güentes extremos:

a) Se observa al igual que en el caso del aldehído diglicólico (I) que la proporción de bis (dialquil ditioacetal) disminuye considerablemente cuando se incrementa el grado de sustitución en el átomo de carbono funcionalizado en el tiol.

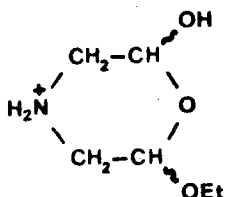
b) Los compuestos tipo (CLIV) probablemente son consecuencia de la existencia en el medio de reacción de hemiacetales, bien de estructura acíclica



(CLXIX)

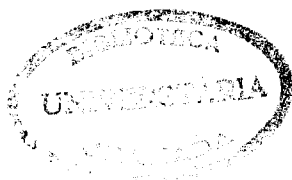


(CLXX)



(CLXXI)

(CLXIX y CLXX) como cíclica (CLXXI), puesto que es muy



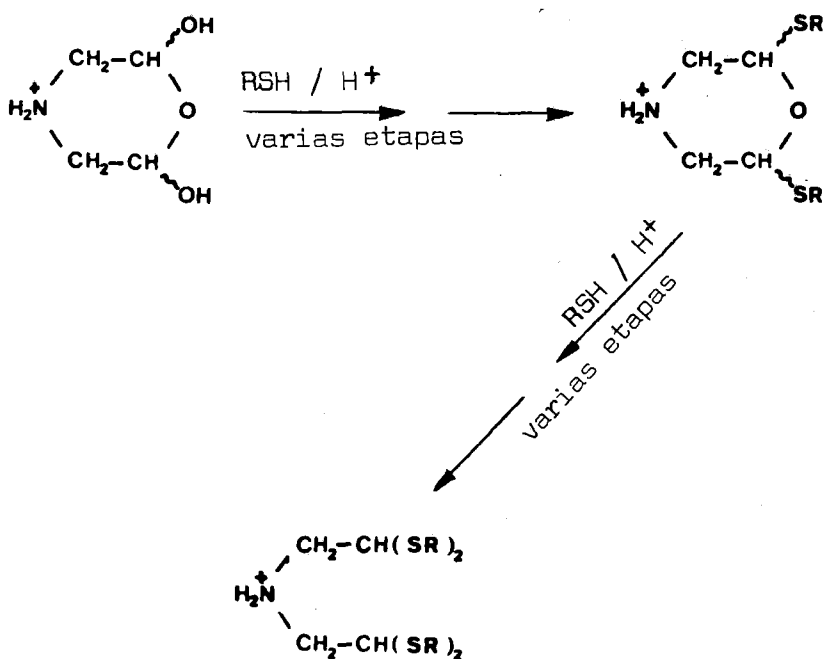
improbable que las moléculas liberadas de alcohol en el proceso de hidrólisis pudieran competir con los tioles en el ataque nucleófilo sobre las especies reactivas, en las condiciones de reacción. No parece probable que los compuestos tipo (CLIV) provengan de especies acéticas, puesto que la hidrólisis se lleva a cabo hasta la desaparición de la diacetalilamina (XXXIV) y de las 2,6-dietoximorfolinas (XXXV) (c.c.f.). El hecho de que se observe un incremento en la proporción de estos productos cuando aumenta el grado de sustitución en el carbono α del tiol empleado, indica claramente la existencia de un efecto estereo sobre el curso del proceso, disminuyendo la velocidad de la reacción de sustitución que lleva a los productos tipo (CLIII). Obsérvese, además, como el máximo rendimiento para este producto (CLIII) se obtiene cuando se emplea un mayor tiempo de reacción.

c) Se observa claramente que la proporción de 2,6-dialquiltiomorfolinas aumenta con respecto a la de los otros productos cuando se pasa de emplear etanotiol a 2-propanotiol. Rendimientos relativos totales: 26,8% (etanotiol), 34,82% (propanotiol) y 46,43% (2-propanotiol).

En principio, podrían considerarse diversas hipótesis para la explicación de estos hechos:

1ª) Que las 2,6-dialquiltiomorfolinas (CLV, CLVI) fuesen intermedios en la ruta principal para la formación de los bis (dialquil ditioacetales) (CLIII). En esta circunstancia el hecho de que la proporción de 2,6-dialquiltiomorfolinas sea menor cuando se emplea etanotiol que cuando se utiliza 2-propanotiol podría explicarse como consecuencia de que la nucleofilia de es-

tos reactivos estaría matizada por el volumen del radical alquilo. Así, en el caso de ataque por parte del etanotiol el impedimento estérico sería menor que cuando el 2-propanotiol es utilizado como nucleófilo atacante. Con respecto a esta posibilidad cabe señalar que la cis-2,6-dipropiltiomorfolina (CLXVII) se transforma, cuando se trata con propanotiol en las condicion



nes utilizadas para el propio aldehído, en una mezcla de reacción en donde, por medio de la espectroscopía de

¹H-N.m.r., puede ponerse de manifiesto la existencia de una mezcla de cis-2,6-dipropiltiomorfolina (CLXVII), trans-2,6-dipropiltiomorfolina (CLXIV) e iminodiacetaldehido bis (dipropil ditioacetal) (CLVIII). La integral del espectro muestra que las proporciones de estos productos son similares a las que se obtienen en la reacción del iminodiacetaldehido (VI) en esas condiciones. Este resultado parece mostrar que las 2,6-dialquiltiomorfolinás (CLV, CLVI) pueden ser verdaderos intermedios en la formación de los correspondientes iminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetales) (CLIII) y que, por otra parte, en el medio de reacción se produce el equilibrio $CLV \rightleftharpoons CLVI$. Obviamente, no se quiere indicar que los compuestos tipo (CLIII) no puedan formarse también por otros caminos, pero sí se ha comprobado que el tratamiento de iminodiacetaldehido bis (dipropil ditioacetal) (CLVIII) con propanotiol en medio ácido no produce las 2,6-dipropiltiomorfolinás (CLXIV y CLXVII), y que todos los iminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetales) son los productos del control termodinámico en estos procesos, puesto que cuando las reacciones del iminodiacetaldehido (VI) con los tioles se dejan transcurrir durante un tiempo suficientemente largo, son éstos los únicos productos que pueden detectarse y aislar se (véase tabla adjunta).

2º) La posibilidad de que las 2,6-dialquiltiomorfolinás e iminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetales) se produzcan a través de procesos competitivos parece que, aunque sólo se ha estudiado un solo caso, no es la forma en que se produce la reacción. Este hecho contrasta con el observado para las reacciones del aldehido diglicólico con los tioles, puesto que se ha podido demostrar inequívocamente que la formación de los diglicolaldehido bis (dialquil ditioacetales) y los

Reacciones del iminodiacetaldehído, en medio de ácido clorhídrico concentrado,
con monotioles primarios y secundarios

(llevadas hasta desaparición de las 2,6-dialquiltiomorfolinás)

<u>RSH</u>	<u>Tiempo de reacción</u>	<u>Productos detectados (c.c.f.)</u>			
EtSH	18 horas	(CLVII)	(CLX)	(CLXIII)	(CLXVI)
	37 horas	(CLVII)		(CLXIII)	(CLXVI)
	96 horas	(CLVII) (87,5%) ^a			
Pr ⁿ SH	18 horas	(CLVIII)	(CLXI)	(CLXIV)	(CLXVII)
	90 horas	(CLVIII)	(CLXI)	(CLXIV)	(CLXVII)
	288 horas	(CLVIII) (82,6%) ^a			
Pr ⁱ SH	18 horas	(CLIX)	(CLXII)	(CLXV)	(CLXVIII)
	90 horas	(CLIX)	(CLXII)	(CLXV)	(CLXVIII)
	45 días	(CLIX)	(84,8%) ^a	(CLXV) ^b	(CLXVIII) ^b

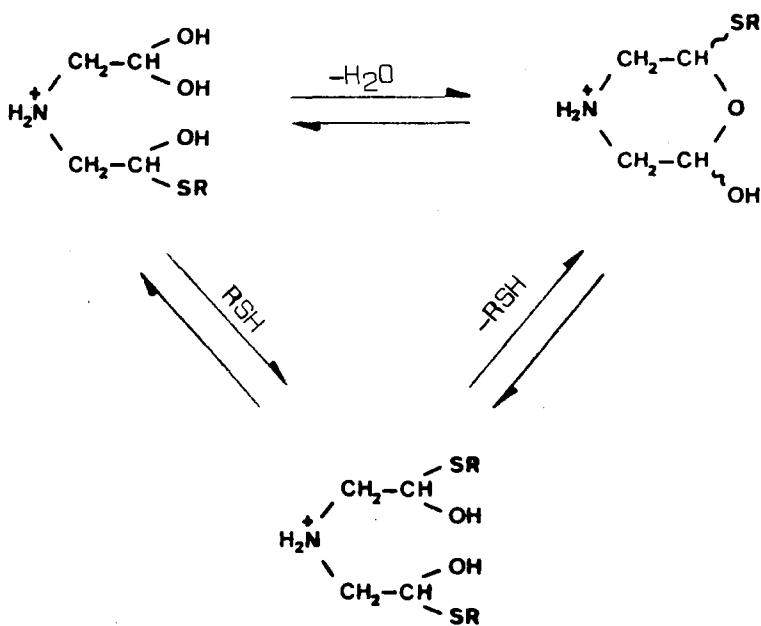
(continuación de la tabla de la página anterior)

- a) Rendimiento de producto obtenido por destilación del crudo de reacción.
- b) Trazas de estos productos fueron observadas (c. c.f.) en las cabezas de destilación.

2,6-dialquiltio-1,4-dioxanos transcurre a través de procesos competitivos y que la transformación de estos últimos en los primeros o no llega a ocurrir o se produce a una velocidad muy lenta en las condiciones de reacción (44). La diferencia de comportamiento de las 2,6-dialquiltiomorfolininas con respecto a los 2,6-dialquiltio-1,4-dioxanos quizás pueda ser explicada en el sentido de que mientras las primeras son sustancias so lubles en el medio ácido de la reacción, por lo cual están más expuestas a los procesos de protonación que son necesarios para que se transformen en los tioacetales abiertos, los derivados dioxánicos son insolubles en dicho medio.

Por otra parte, la formación de las 2,6-dialquiltiomorfolininas, a partir del iminodiacetaldehído (VI), requiere que se considere la existencia de ciertos intermedios de carácter hemitioacetálico. Existen tres tipos de hemitioacetales que pudieran considerarse como posibles intermedios, éstos son los representados en la página siguiente. De hecho, recientemente se han podido aislar en estado cristalino los glutaraldehído bis (alquil hemitioacetales), los cuales, aún en estado sólido, se transforman en los 2-hidroxi-6-alquiltiotetrahidropiranos, el mismo resultado se obtuvo

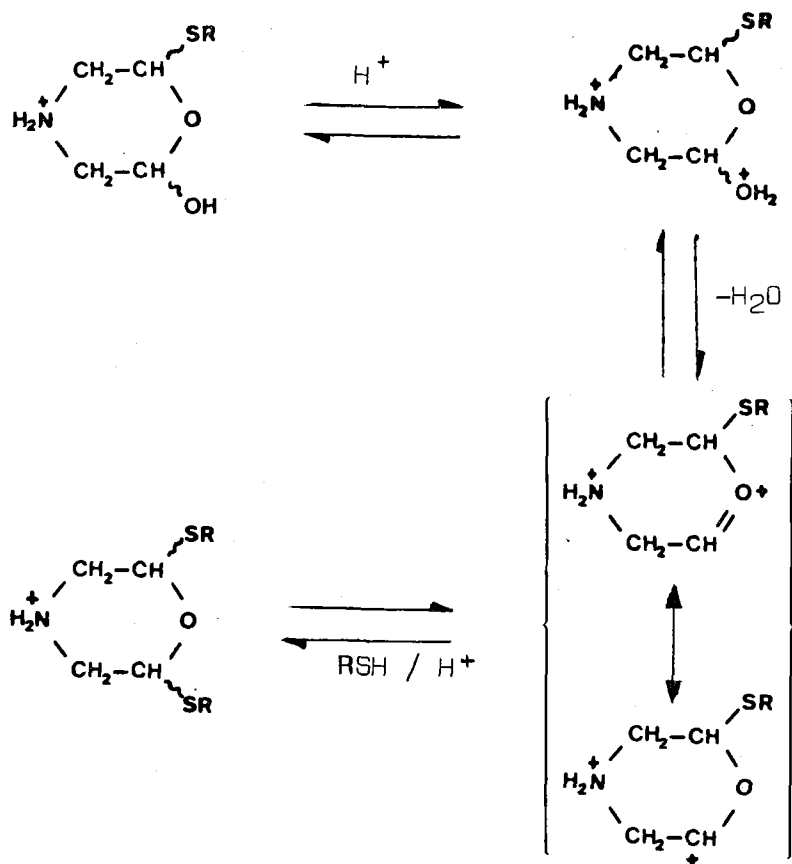
en disolución, siguiendo el proceso por espectroscopia de resonancia magnética nuclear protónica (53). En nuestro caso, considerar que uno solo de los hemitioacetales indicados es el verdadero intermedio y negar esta característica a los restantes parece difícil,



cuanto más que las velocidades de transformación entre sí, en el medio fuertemente ácido de la reacción, pueden llegar a ser muy elevadas. No obstante, consideraremos las distintas posibilidades:

a) Formación de las 2,6-dialquiltiomorfolinas

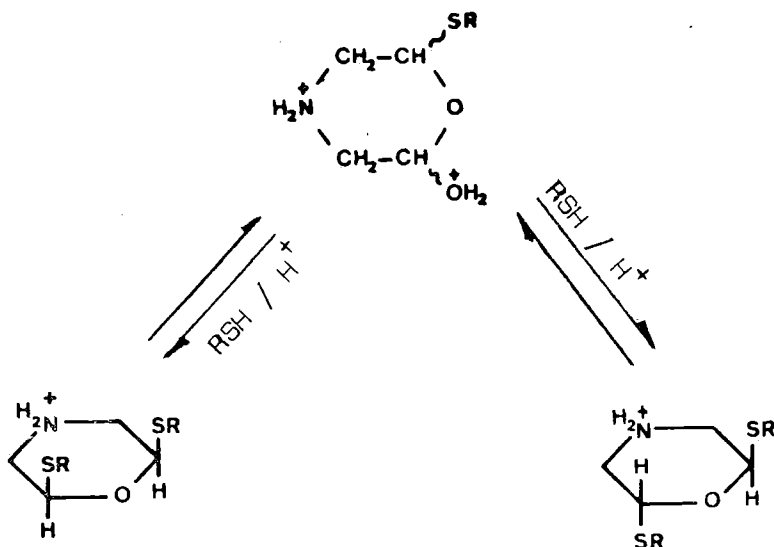
a partir del hemitioacetal cíclico. Podría representarse por el esquema siguiente:



Si éste fuese el camino preferido para la formación de estos productos, el último paso del proceso debe ser también reversible, puesto que, como se ha indicado antes, pudo comprobarse como se isomeriza la cis-

2,6-dipropiltiomorfolina en las condiciones de la reacción.

Por otra parte, creemos que al menos en algunos casos, podría ser más probable que la reacción realmente transcurriese siguiendo un proceso tipo S_N2 ,* en vez del S_N1 representado. Generalmente la formación de tioacetales sigue el proceso tipo S_N1 , una vez que

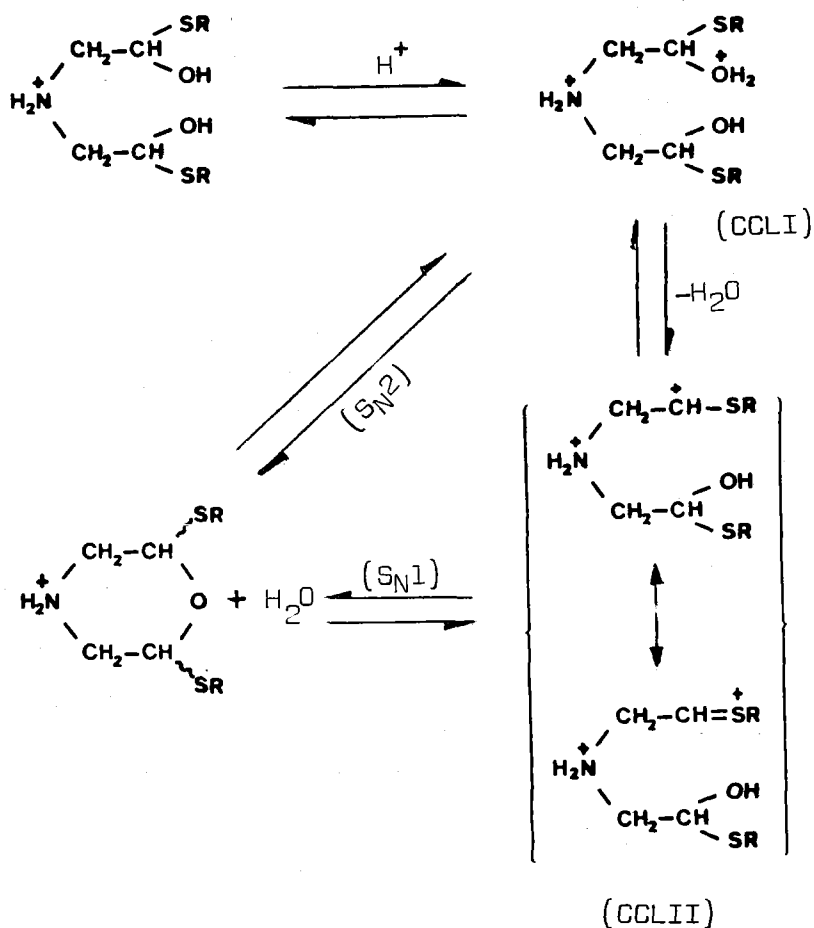


se ha formado el correspondiente hemitioacetal, pero a la formación de iones oxonio se opondría en este caso

* Las notaciones S_N1 y S_N2 se utilizan para indicar que el ataque del nucleófilo se produce con o sin salida previa del grupo saliente.

la carga positiva que existe sobre el átomo de nitrógeno protonado.

b) Existe también la posibilidad de que la formación de las 2,6-dialquiltiomorfolinias pueda tener



lugar a partir de intermedios de tipo acíclico.

Creemos que en este caso el intermedio de la reacción no sería el catión (CCLII), debido a las razones anteriormente expuestas: existencia de dos cargas positivas situadas cercanamente dentro de la misma molécula. Este hecho desfavorecería en gran medida que el proceso transcurriese a través del camino S_N1 , no estando tan desfavorecido el tipo S_N2 . Obviamente, al menos en algunos casos el intermedio (CCLI) podría sufrir el ataque sucesivo de dos moléculas de tiol para dar el correspondiente iminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetal).

Si realmente las 2,6-dialquiltiomorfolinás son verdaderos intermedios en la formación de los iminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetales), la distribución de estos productos en las mezclas de reacción obtenidas puede ser explicada con relativa facilidad. Como es suficientemente conocido en diversos campos de la investigación en Química Orgánica y en el propio de los dialdehidos (4, 44), el incremento del grado de sustitución en la cadena de una especie nucleófila oxigenada o azufrada incrementa la tendencia hacia la formación de especies cíclicas. En estos casos, debe naturalmente distinguirse entre procesos reversibles e irreversibles y, considerando que la formación de los iminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetales) es un proceso irreversible en las condiciones de la reacción, puede pensarse que la mayor proporción de derivados cíclicos cuando se emplean tioles con mayor grado de sustitución en la posición α se debe a la "disminución" del carácter nucleófilo del correspondiente átomo de azufre por impedimento estérico. Así, la proporción de especies cíclicas se incrementa en el orden: etanotiol < propanotiol < 2-propanotiol.

Nos ha sorprendido inicialmente el hecho de

que en las mezclas de 2,6-dialquiltiomorfolinas predomine en todos los casos el estereoisómero cis, puesto que esta situación es justamente la inversa en el caso de la reacción del aldehído diglicólico y estos tioles en similares condiciones experimentales. Ya que el tratamiento de la cis-2,6-dipropiltiomorfolina con propanotiol en medio ácido produce, entre otros productos, la mezcla de estereoisómeros cis y trans, parece razonable admitir la existencia de una situación de equilibrio entre estos estereoisómeros y ello supone que la distribución de los mismos es proporcional a sus estabilidades relativas. Como el estereoisómero cis es mayoritario sobre el trans, puede admitirse que el primero es termodinámicamente más estable que el segundo.

3.2.3.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en los iminodiacetaldehído bis (dialquil ditioacetales) (CLIII).

Las estructuras de los productos de fórmula general (CLIII) se han establecido considerando los datos de tipo espectroscópico y los correspondientes análisis elementales cuantitativos.

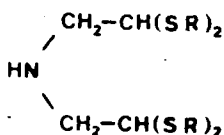
3.2.3.1.1.- Espectros de infrarrojos.

En los espectros infrarrojos de estas sustancias se observa como dato más significativo la presencia de una banda débil que puede relacionarse con la vibración de tensión del grupo N-H, alrededor de 3300 cm^{-1} . La tensión del enlace C-N aparece en el intervalo $1130-1125 \text{ cm}^{-1}$ y la flexión del enlace N-H generalmente es una banda débil situada entre $1580-1490 \text{ cm}^{-1}$. No apa

recen bandas que puedan ser asignadas a otros enlaces distintos que los que se contemplan en las estructuras propuestas (IR 22, 23 y 24).

3.2.3.1.2.- Espectros de resonancia magnética nuclear.

Los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ se han registrado en disoluciones de cloroformo o tetracloruro de carbono. Los datos más significativos se recogen en la tabla adjunta:



(CLIII)

$^1\text{H-N.m.r. n}^\circ$	Compuesto	$\delta \text{C-H}$	δCH_2	$\delta \text{N-H}$	$J \text{ (Hz)}^a$
22	CLVII	3,85t	2,84d	2,15s	7,0
23	CLVIII	3,93t	2,98d	2,42s	7,0
24	CLIX	3,98t	2,95d	2,40s	6,75

a) Valores para el acoplamiento entre los protones del grupo metileno y el grupo metino, medidos expandiendo abscisas a 120 Hz.

Se observan en estos espectros las señales características de sistemas tipo AX_2 , mientras que en los derivados análogos del aldehído diglicólico son del tipo AB_2 . Las integrales de los espectros están de acuerdo con los valores observados.

3.2.3.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras de N,N-(2-etoxi-2,2',2'-trialquiltio)dietilaminas (CLIV).

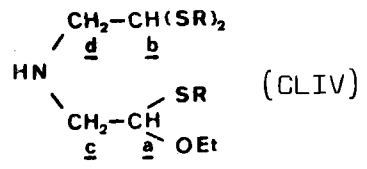
Las estructuras para estos compuestos se han establecido mediante estudio de las propiedades espectroscópicas. En el caso de la sustancia (CLX) se determinó su correspondiente análisis elemental cuantitativo y para (CLXI) y (CLXII) se han interpretado sus espectros de masas.

3.2.3.2.1.- Espectros infrarrojos.

Se observan claramente las bandas de tensión de N-H ($3320-3300\text{ cm}^{-1}$) y la de tensión de C-N (alrededor de 1130 cm^{-1}). Esta última banda se solapa con las de la agrupación C-O, varias bandas, de las cuales es especialmente intensa la situada sobre 1100 cm^{-1} (IR 25, 26 y 27).

3.2.3.2.2.- Espectros de resonancia magnética nuclear.

Los espectros de resonancia magnética nuclear muestran las señales esperadas para las estructuras propuestas. Así, se observan dos sistemas tipo AX_2 , en los cuales existe una diferencia notable, mayor de 0,5 ppm,



Espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ de N,N-(2-etoxi-2,2,2-trialquiltio)dielaminas (CLIV)

<u>Compuesto</u>	<u>δ N-H</u>	<u>δ CH_a</u>	<u>δ CH_b</u>	<u>δ CH_{2c} y d^a</u>	<u>J(Hz)^b</u>	<u>J(Hz)^c</u>	<u>$^1\text{H-Nmr}$ n^e</u>
(CLX)	2,25s	4,6t	3,94t	2,93d	6,5	7	25
(CLXI)	2,26-3,03 ^d	4,6t	3,9t	2,92d	6,75	7	26
(CLXII)	2,35s	4,65t ^e	3,97t	2,94d	6,75	6,75	27

- a) Dos dobletes prácticamente superpuestos.
- b) Valor medido sobre el triplete a más bajo campo.
- c) Valor medido sobre el triplete a más alto campo.
- d) No puede observarse de manera directa.
- e) Triplete ligeramente escindido.

para el desplazamiento de las señales de la parte A, pero los dobletes de la parte X_2 se muestran superpuestos. Es característico también que el protón o protones que forman los grupos metino o metileno de las agrupaciones alcoxilo se muestran como diastereotópicos, dando lugar a señales complejas.

Las características más sobresalientes se recogen en la tabla adjunta, en donde el triplete observado a más bajo campo se relaciona con el protón metínico de la agrupación 2-alquiltio-2-etoxietil, ya que la presencia en esta agrupación de un átomo de oxígeno hace esperar que la señal de resonancia para este protón aparezca a campo más bajo que para el análogo de la agrupación 2,2-dialquiltioetil. De hecho, esta asignación se basa en la comparación de estos espectros con los previamente estudiados para los iminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetales) (CLIII).

Es curioso observar que el triplete correspondiente al protón H_a aparece a más bajo campo que el triplete para los protones metínicos en los iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII). Finalmente, señalar que la integración de las señales de estos espectros se muestra concordante con las estructuras propuestas.

3.2.3.2.3.- Espectros de masas correspondientes a las sustancias (CLXI) y (CLXII).

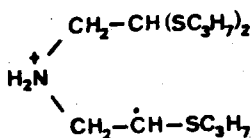
Los derivados propílico e isopropílico, en los que no se ha determinado el correspondiente análisis elemental cuantitativo, han sido analizados registrando sus espectros de masas. En ambos casos, las frag

mentaciones son muy similares y por ello se comentan si multáneamente. Los picos observados y la composición que se considera más probable se recogen en la siguiente tabla:

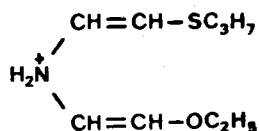
<u>m/e</u>	<u>Composición</u>	<u>Observaciones</u>
340	$C_{15}H_{34}NOS_3$	$M^+ + 1$
295	$C_{13}H_{29}NS_3$	Pérdida de $CH_3CH_2O\cdot$
265	$C_{12}H_{27}NOS_2$	Pérdida de $C_3H_7S\cdot$
218	$C_{10}H_{20}NS_2$	Pérdida de $CH_3CH_2O\cdot + C_3H_7S\cdot$
206	$C_9H_{20}NS_2$	Pérdida de $CH_3CH \begin{array}{l} / SC_3H_7 \\ \backslash OCH_2CH_3 \end{array}$
163	$C_7H_{17}NOS$	O bien $C_7H_{15}S_2$
130	$C_6H_{12}NS$	P. B.
100	C_4H_6NS	O bien $C_5H_{10}NO$

Aunque los espectros han sido interpretados íntegramente, en beneficio de la brevedad, sólo hemos señalado los picos que consideramos más interesantes en lo que respecta a la asignación estructural. Se observa la presencia del pico a 340 ($M^+ + 1$), lo cual es normal en espectros de aminas, picos formados por pérdida de restos oxigenados, como los de m/e 295, 218 y 206, así como otros cuyas posibles estructuras se representan a

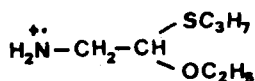
continuación:



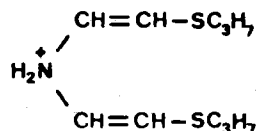
(295)



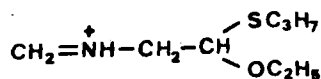
(188)



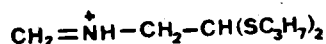
(163)



(218)



(176)



(206)

3.2.3.3.- Propiedades espectroscópicas y estblecimiento de estructuras de las 2,6-dialquiltiomorfolinas.

Como los estereoisómeros de las 2,6-dialquiltiomorfolinas fueron separados por cromatografía, se consideran de manera independiente las propiedades correspondientes a cada una de ellas.

3. 2. 3. 3.1.- trans-2,6-dialquiltiomorfolinas (CLV).

La composición elemental se ha establecido en todos los casos mediante el análisis elemental cuantitativo, bien sobre la mezcla de estereoisómeros o para cada uno de ellos por separado.

3.2.3.3.1.1.- Espectros infrarrojos de trans-2,6-dialquiltiomorfolinas (CLV).

Las trans-2,6-dialquiltiomorfolinas, pares d,l, se caracterizan en el infrarrojo por producir una serie de bandas que pueden considerarse como típicas de la configuración asignada.

<u>IR nº</u>	<u>N-H</u>	<u>"vibraciones de esqueleto"</u>	<u>Compuesto</u>
28	3300	1032, 975, 940, 882, 830	CLXIII
29	3300	1035, 977, 940, 883, 830	CLXIV
30	3310	1035, 977, 940, 880, 830	CLXV
31	3320	1035, 980, 935, 885, 832	CLXXIV *

*Compuesto obtenido en la reacción del iminodiacetaldehído con 2-metil-2-propanotiol (véase apartado 3.2.4).

Además, suele observarse una banda ancha y de

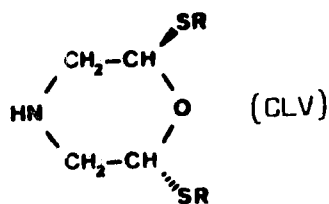
intensidad variable, en los alrededores de 1670 cm^{-1} , cuya asignación no ha podido realizarse de manera clara. Por otra parte, la deformación de N-H fuera del plano da lugar a una banda muy ancha sobre 770 cm^{-1} .

3.2.3.3.1.2.- Espectros de resonancia magnética nuclear protónica de los compuestos tipo (CLV).

Los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ muestran valores de desplazamiento químico que pueden asociarse con la configuración trans para estos productos. Se observa para los protones situados sobre los átomos de carbono del ciclo un patrón de acoplamiento tipo ABX, apareciendo la señal de resonancia del protón amínico como un singulete agudo.

El que aparezca un único sistema de acoplamiento tipo ABX puede interpretarse como consecuencia de la existencia de una rápida interconversión a temperatura ambiente entre dos o más conformeros en equilibrio.

Puede observarse que en la serie de estereoisómeros estudiados los valores de $|J_{ax} + J_{bx}|$ se mantienen prácticamente constantes, por lo que parece que no existe una influencia apreciable de la naturaleza de los sustituyentes sobre la distribución de la población conformacional. Los valores para el desplazamiento químico de H_x muestran su mayor carácter de hidrógeno ecuatorial que en el caso de los protones análogos en los isómeros cis. La señal tan aguda para el protón amínico podría ser consecuencia de una rápida inversión en el átomo de nitrógeno a temperatura ambiente, aunque teniendo en cuenta la tendencia del protón amínico a si-



Espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ de trans-2,6-dialquiltiomorfolinas (CLV)*

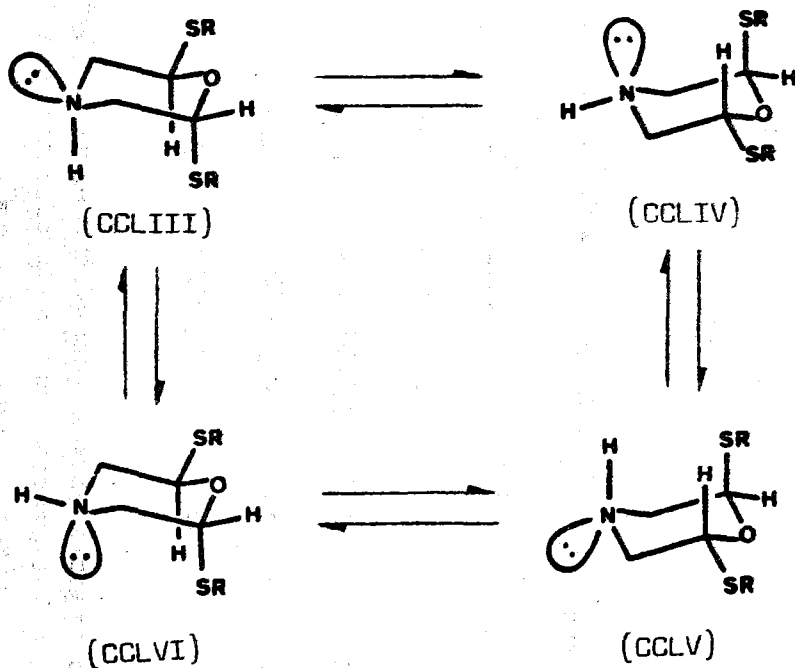
Compuesto	$^1\text{H-N.m.r. n}^\circ$	δH_x	$\delta \text{H}_A, \text{H}_B$	$J_{ax} \text{ (Hz)}^b$	$J_{bx} \text{ (Hz)}^b$	$ J_{ax} + J_{bx} ^b$	$\delta \text{N-H}^a$
CLXIII	28	5,24	3,38-2,47	5,8	3,7	9,4	1,92
CLXIV	29	5,21	3,32-2,38	5,6	3,8	9,5	1,79
CLXV	30	5,33	3,40-2,65	5,6	3,6	9,3	2,19
CLXXIV	31	5,30	3,32-2,64	5,9	3,6	9,4	2,31

* Excepto en los casos en que se especifique, no se considerarán los parámetros correspondientes a los protones de las agrupaciones alquiltio (R).

a) Desaparece al agitar la muestra con D_2O .

b) Medidas expandiendo abscisas a 120 Hz.

tuarse en posición axial (51) y el denominado "efecto de hockey-stick", posiblemente puede pensarse que los conformeros que presentan los átomos de hidrógeno amínicos axiales estarán muy favorecidos, pudiendo considerarse que en el equilibrio sólo existen en proporción considerable los conformeros CCLIII y CCLV.



3.2.3.3.2.- cis-2,6-dialquiltiomorfolinas (CLVI).

La composición elemental se ha establecido,

en todos los casos, por análisis elemental cuantitativo, bien de la mezcla de estereoisómeros o de cada uno de ellos por separado.

3.2.3.3.2.1.- Espectros infrarrojos de cis-2,6-dialquiltiomorfolinas (CLVI).

Las cis-2,6-dialquiltiomorfolinas presentan en el infrarrojo una serie de bandas que pueden considerarse como típicas de la configuración asignada.

Compuesto	IR nº	ν N-H	"vibraciones de esqueleto"
CLXVI	32	3290	1030, 1010, 980, 925*, 890, 875
CLXVII	33	3290	1035, 1010, 980, 925*, 890, 870
CLXVIII	34	3300	1035, 1012, 982, 927*, 890, 875
CLXXV**	35	3320*	1045, 1020, 980, —, 895, 875

*Banda muy débil

**Espectro realizado en disolución de CCl_4 . Para la síntesis de CLXXV veáse apartado 3.2.4.

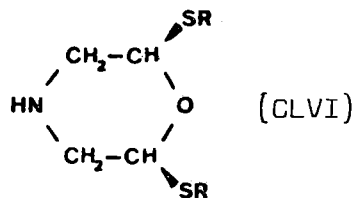
La deformación fuera del plano de la agrupación N-H aparece como una banda muy ancha sobre 780 cm^{-1} . Una absorción ancha y de intensidad variable, situada

alrededor de 1670 cm^{-1} , es también característica, pero su asignación estructural no puede realizarse de manera convincente.

3.2.3.3.2.2.- Espectros de resonancia magnética nuclear de cis-2,6-dialquiltiomorfolinas (CLVI).

Los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ muestran valores de desplazamiento químico que pueden asociarse con la configuración cis. Se observa un único patrón de acoplamiento, tipo ABX, para los protones unidos a los átomos de carbono del ciclo, y la señal de resonancia del protón amínico aparece como un singulete agudo. Al igual que en el caso de los trans derivados, el hecho de que aparezca un único sistema tipo ABX debe ser consecuencia, teniendo en cuenta la simetría molecular, de la rápida inversión del átomo de nitrógeno en las condiciones de registro de los espectros.

Los valores de $|J_{ax} + J_{bx}|$ se muestran prácticamente iguales a 12,9 Hz y parecen no depender del tamaño del sustituyente, lo cual está de acuerdo con lo observado en el caso de los cis-2,6-dialquiltio-1,4-dioxanos y en oposición a lo que ocurre en los cis-2,6-dialcoxi-1,4-dioxanos, en donde estos valores se incrementan al hacerlo el tamaño del sustituyente. También se observa esta variación, aunque con menor amplitud, en las cis-2,6-dialcoximorfolinas. En el caso que ahora nos ocupa debe admitirse, como se hizo para explicar un hecho similar en los cis-2,6-dialquiltio-1,4-dioxanos, la operatividad de un efecto que se oponga al estereo que favorece el aumento de $|J_{ax} + J_{bx}|$ con el tamaño del sustituyente. Los valores de $|J_{ax} + J_{bx}|$ en las cis-2,6-dialquiltiomorfolinas parecen indicar que los grupos



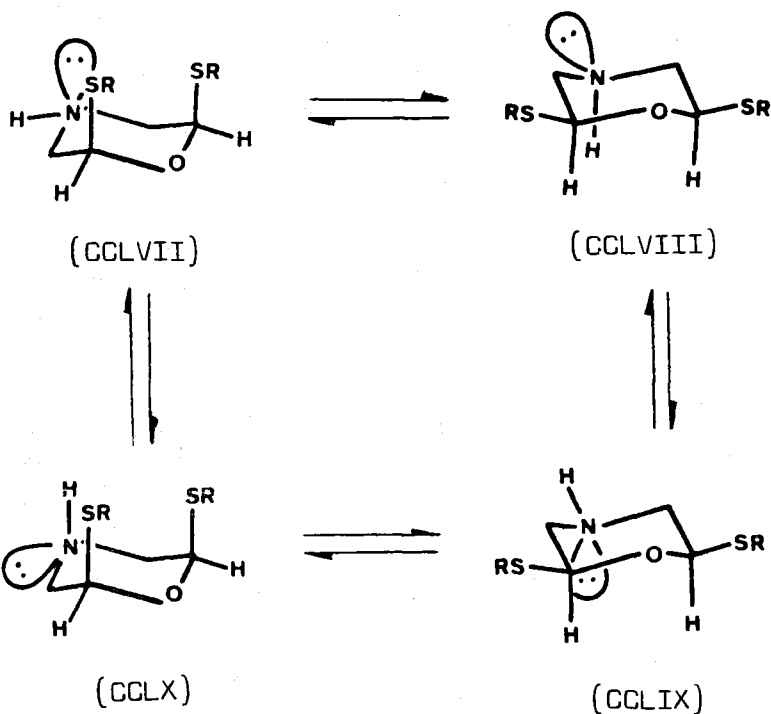
Espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ de cis-2,6-dialquiltiomorfolinas (CLVI)

<u>Compuesto</u>	<u>$^1\text{H-N.m.r. n}^\circ$</u>	<u>δH_X</u>	<u>$\delta H_A, H_B$</u>	<u>J_{ax}^b</u>	<u>J_{bx}^b</u>	<u>$J_{ax}+J_{bx} ^b$</u>	<u>$\delta \text{N-H}^a$</u>
CLXVI	32	4,70	3,28-2,57	9,6	3,1	12,7	2,04
CLXVII	33	4,69	3,20-2,41	9,8	3,2	13,0	1,98
CLXVIII	34	4,72	3,18-2,51	9,6	3,2	12,9	2,14
CLXXV	35	4,81	3,25-2,65	9,6	3,3	13,2	2,24

a) Desaparece al agitar la muestra con D_2O .

b) Medidas expandiendo abscisas a 120 Hz.

alquiltio se encuentran en una situación diecuatorial, para evitar la interacción 1,3-diaxial, siendo esta interacción la que gobierna la posición del equilibrio conformacional. En el equilibrio conformacional debe



predominar el conformero (CCLVIII), habida cuenta de la tendencia a tomar la disposición axial por parte del átomo de hidrógeno amínico (51), aunque el contenido

energético en (CCLIX) debe ser muy parecido.

3.2.3.3.3.- Estudio de la variación del desplazamiento químico de la señal de resonancia del protón amínico en los estereoisómeros de 2,6-dipropiltiomorfolinas (CLXIV y CLXVII) en función de la concentración.

Se ha llevado a cabo un estudio de la variación del desplazamiento químico de la señal de resonancia del protón amínico en los estereoisómeros de 2,6-dipropiltiomorfolinas con objeto de obtener información adicional sobre las posibles asociaciones de estas moléculas a través de la formación de puentes de hidrógeno intra o intermoleculares.

De los tres heteroátomos presentes en estas moléculas creemos que el átomo de oxígeno probablemente no intervenga en la formación de puentes de hidrógeno, como consecuencia de estar "apantallado" desde el punto de vista estereo por los sustituyentes, los grupos alquiltio. Esta hipótesis vendría avalada por el hecho de que las señales de resonancia de los átomos de hidrógeno unidos a nitrógeno se encuentran a un campo muy elevado, y no parece que pueda inferirse la existencia de un puente de hidrógeno de estas características. Por otra parte, las señales de resonancia para los protones del grupo $N-H$ aparecen a un desplazamiento químico similar al que lo hace el protón análogo en la trans-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CLXXII) (δ 2,38 ppm) en donde no pueden existir enlaces del tipo $>N-H \cdots O$. Por ello, creemos que es más probable la formación de enlaces de hidrógeno tipo $N-H \cdots NH$ en el caso de los isómeros cis y hasta del tipo $N-H \cdots S-R$ en los trans derivados.

El estudio experimental se ha llevado a cabo sobre los estereoisómeros cis (CLXVII) y trans (CLXIV) de la 2,6-dipropiltiomorfolina, los cuales se disolvieron en volúmenes conocidos de CDCl_3 , registrándose sus espectros.

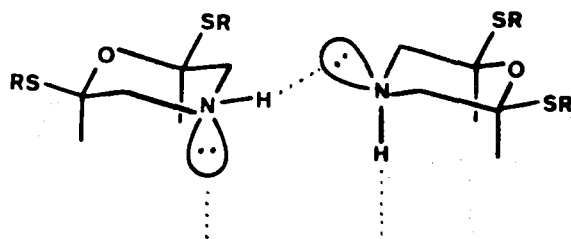
Variación del desplazamiento químico para el protón
N-H en cis y trans-2,6-dipropiltiomorfolina

	<u>Concentración molar</u>				
	1,80	0,90	0,60	0,45	0,36
δ N-H en <u>cis</u> -derivado	2,25	2,12	2,07	2,03	2,02
δ N-H en <u>trans</u> -derivado	2,06	2,01	1,98	1,93	1,93

Se observa claramente que los mayores incrementos obtenidos por dilución se dan para el estereoisómero cis. En este caso, suponiendo que no se produzcan cambios en las poblaciones conformacionales por simple dilución, cabe considerar la formación de puentes del tipo $\text{N-H} \cdots \text{N}$ sobre el conformero más favorecido desde el punto de vista energético, tal como se representa en el dibujo de la página siguiente.

Para el isómero trans, en el cual no cabe esperar que se produzcan cambios en las poblaciones conformacionales al diluir, los incrementos observados

son aún mucho más pequeños y llega un momento donde puede considerarse como cero. El último valor observado,



que no cambia por dilución, es de δ 1,93, y como los protones situados sobre el nitrógeno suelen resonar en las aminas secundarias cíclicas entre δ 3 y 0,5 ppm, parece que cierto carácter de enlace por puente de hidrógeno queda subyacente. Pensamos que a elevada dilución, o no existe en absoluto puente de hidrógeno o quizás pueda considerarse una interacción con el átomo de azufre del grupo alquiltio en disposición axial, como se indica en la representación de la página siguiente.

Por otra parte, el hecho de que se observe una ligera variación de la posición de la resonancia de este protón con la dilución puede indicar que también aparecen asociaciones de tipo intermolecular, aunque en mucha menor proporción que en el caso del isómero cis.

El análisis realizado concuerda con el comportamiento cromatográfico de estos productos. En el caso de los 2,6-dialquiltio-1,4-dioxanos se observa que los

isómeros cis eluyen antes que los correspondientes trans derivados, pero el orden se invierte en las 2,6-

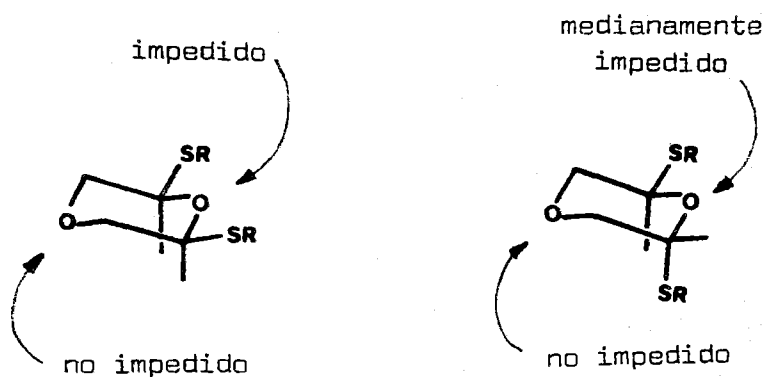


dialquiltiomorfolinas.

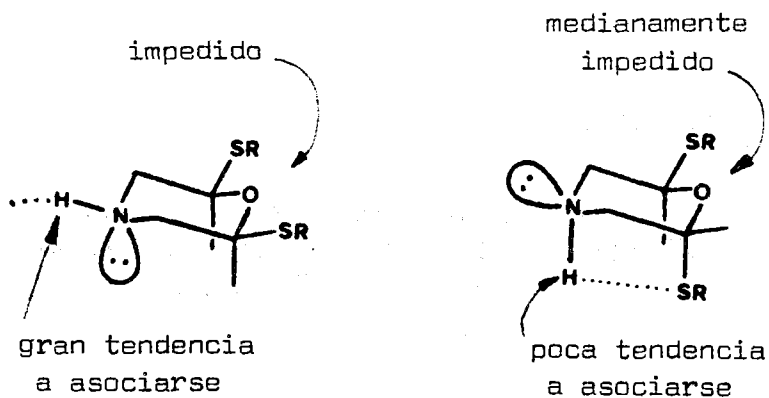
Posiblemente puede admitirse que las diferencias cualitativas observadas en el comportamiento cromatográfico de ambas series de derivados puedan relacionarse sólo con el hecho de la presencia de un átomo de oxígeno o de nitrógeno en estas moléculas. En lo referente a la formación de puentes de hidrógeno parece que estos heteroátomos deben tener una influencia decisiva, y sería lógico esperar, como ocurre en el caso de los derivados del dioxano, que los isómeros cis fuesen los que eluyan en primer lugar ya que sólo uno de los heteroátomos del ciclo puede formar puentes de hidrógeno, el otro estaría más impedido por los grupos alquiltio.

En el caso de los derivados de la morfolina la situación sería similar, salvo si se considera que el protón amínico es en gran medida responsable de los

procesos de asociación y en el isómero trans puede es



tar formando un puente de hidrógeno intramolecular



con el átomo de azufre del grupo alquiltio.

3.2.4.- Reacción del iminodiacetaldehído (VI) con 2-metil-2-propanotiol.

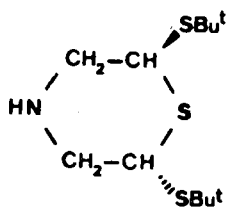
Cuando se lleva a cabo la reacción entre el iminodiacetaldehído (VI) y el 2-metil-2-propanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado, se obtiene, después de basificar y extraer, un crudo de reacción, compuesto por una mezcla compleja de productos. La separación de los mismos se lleva a cabo por cromatografía preparativa en columna, obteniéndose los resultados que se indican en la siguiente tabla:

<u>Compuesto</u>	<u>Rendimiento</u>	<u>Observaciones</u>
CLXXII	3,5%	sólido de bajo punto de fusión
CLXXIV	12,2%	líquido siruposo
CLXXVI	8,9%	líquido
CLXXV	46,14%	P.F. 124-126°

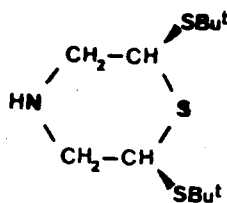
Considerando los resultados publicados para la reacción entre el aldehído diglicólico y el 2-metil-2-propanotiol en condiciones similares, pueden establecerse diferencias muy significativas en el comportamiento de estos dialdehídos:

1º) Mientras que en el caso del diglicólico

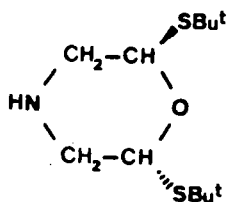
se produce con un rendimiento del 12% el correspondiente



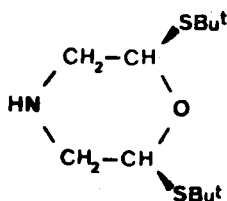
(CLXXII)



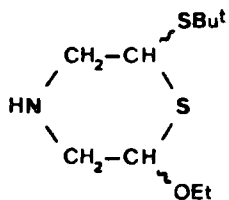
(CLXXIII)



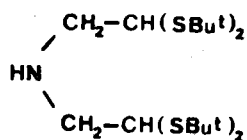
(CLXXIV)



(CLXXV)



(CLXXVI)



(CLXXVII)

te bis (ditert-butil ditioacetal), cuando se emplea

iminodiacetaldehido el compuesto análogo (CLXXVII) ni siquiera pudo ser detectado.

2º) Los estereoisómeros correspondientes al 2,6-ditert-butiltio-1,4-dioxano no se detectaron en la reacción con el aldehído diglicólico. En nuestro caso los estereoisómeros correspondientes a 2,6-ditert-butiltiomorfolina son precisamente los productos mayoritarios de la reacción.

3º) Mientras que los estereoisómeros correspondientes al 3,5-ditert-butiltio-1,4-oxatiano son los productos mayoritarios de la reacción en el caso del diglicolaldehído (54,7%), cuando se emplea iminodiacetaldehído se obtiene trans-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CLXXII) en cantidades muy pequeñas.

Creemos que estas diferencias pueden ser explicadas considerando que mientras el aldehído diglicólico no presenta un especial carácter básico en su átomo de oxígeno de tipo etéreo, el iminodiacetaldehído estaría totalmente protonado sobre el nitrógeno en las condiciones de reacción.

El análisis llevado a cabo sobre la reacción entre el iminodiacetaldehído y los monotioles primarios y secundarios es aplicable al caso que nos ocupa, en lo referente a los compuestos (CLXXVII), (CLXXIV) y (CLXXV). Así, pueden destacarse los siguientes puntos:

1.- Se observó que al aumentar el volumen de los radicales unidos al átomo de azufre en los tioles empleados disminuía apreciablemente la proporción en que se obtenían los bis (dialquil ditioacetales), aumentando simultáneamente la formación de 2,6-dialquil-

tiomorfolinas. En el caso que nos ocupa, el hecho de que no se detecte la formación de (CLXXVII) y simultáneamente los compuestos cíclicos del tipo indicado sean los mayoritarios encaja con la descripción hecha anteriormente.

En la tabla siguiente se recogen valores significativos de la variación de las proporciones en que se forman estos productos.

Proporción relativa entre bis(dialquil ditioacetales)
y 2,6-dialquiltiomorfolinas

<u>R</u>	<u>bis(dialquil ditioacetal)</u>	<u>2,6-dialquiltiomorfolinas</u>
Et	71,47%	28,52%
Pr ⁿ	52,76%	47,23%
Pr ⁱ	39,60%	60,40%
Bu ^t	0%	100%

2.- El hecho de que en las reacciones del iminodiacetaldehído se produzcan en mayor proporción las cis-2,6-dialquiltiomorfolinas que los estereoisómeros trans ha sido justificado anteriormente (véase al final del apartado 3.2.3). En la tabla siguiente se dan valores aproximados de la relación entre ambos es-

tereoisómeros, deducido de las cantidades obtenidas por cromatografía preparativa en columna:

<u>R</u>	<u>cis</u>	<u>trans</u>
Et	73,5%	26,5%
Pr ⁿ	(a)	(a)
Pr ⁱ	77,75%	22,25%
Bu ^t	79,1%	20,9%

a) En este caso no se pudo establecer de manera adecuada.

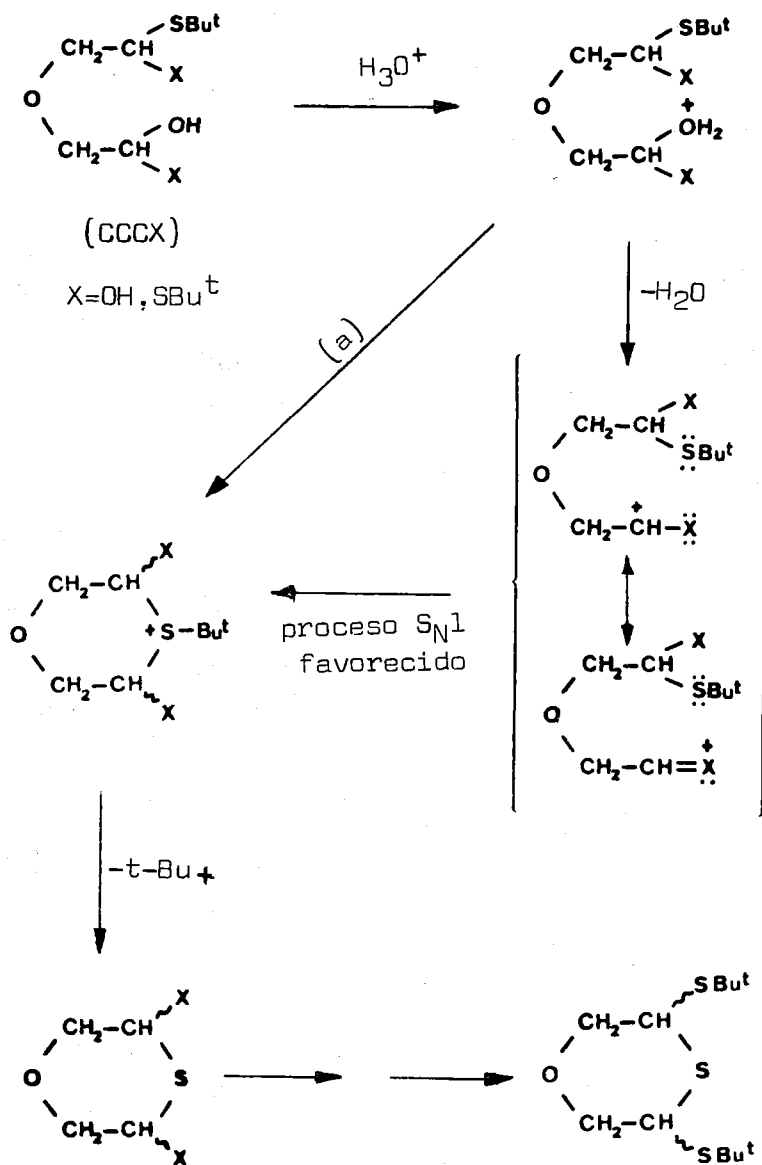
De la tabla anterior parece que puede deducirse que la proporción relativa entre los estereoisómeros correspondientes a la 2,6-dialquiltiomorfolina es independiente del tamaño del radical unido al átomo de azufre y si se admite que los estereoisómeros pueden interconvertirse en las condiciones de la reacción, tal como ocurre para los correspondientes a la 2,6-dipropiltiomorfolina, cabe indicar que las estabilidades relativas de los mismos parece independiente de la naturaleza de los radicales alquiltio presentes.

En lo que respecta a la formación de trans-2,6-ditert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina (CLXXII), sustancia que se aísla sólo con un rendimiento del

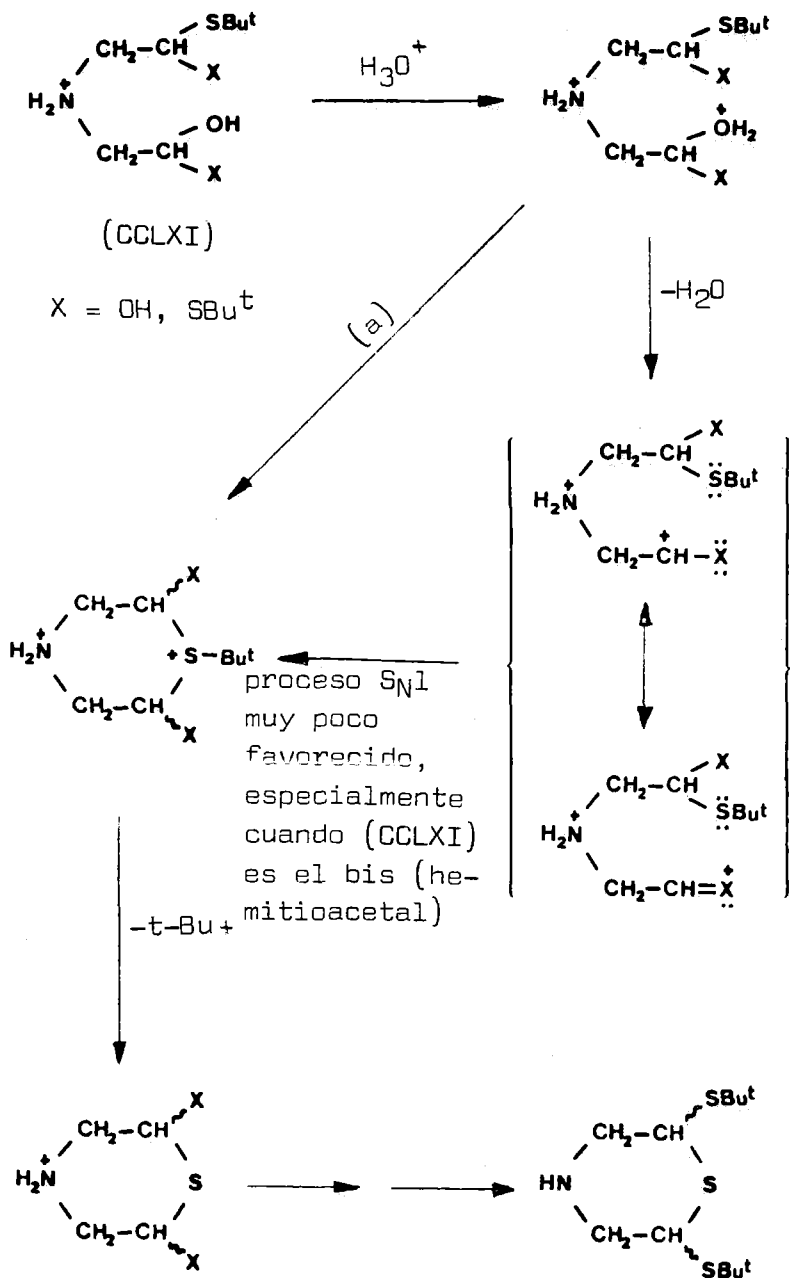
3,5%, puede realizarse el siguiente comentario:

De manera sorprendente, mientras que en la reacción del aldehído diglicólico con 2-metil-2-propa-notiol el principal producto de reacción es la mezcla de estereoisómeros correspondientes a 3,5-ditert-butiltio-1,4-oxatiano, no detectándose siquiera la formación de 2,6-ditert-butiltio-1,4-dioxano, la situación se invierte cuando se emplea el iminodiacetaldehído, puesto que ahora los derivados con azufre formando parte del ciclo (CLXXII) son minoritarios y mayoritarios los derivados con oxígeno, compuestos (CLXXIV) y (CLXXV). Creemos que una posible explicación de este hecho podría considerar que en los derivados del aldehído diglicólico la reacción que lleva a que entre un átomo de azufre en el ciclo puede ser de tipo S_N1 , la cual no se vería afectada apreciablemente por posibles impedimentos de tipo estéreo, mientras que en el caso que nos ocupa la reacción posiblemente tenga que transcurrir por un camino tipo S_N2 , debido a que el anterior está muy poco favorecido por el hecho de que en una molécula previamente cargada positivamente deba aparecer otro centro con idéntico tipo de carga. En este último caso, como tal proceso tipo S_N2 , el efecto estéreo tendría una importancia decisiva para el desarrollo de la reacción. Lo anteriormente indicado se recoge en el esquema adjunto.

Para el caso del iminodiacetaldehído la situación sería la inversa. En este caso el proceso S_N2 estaría algo menos desfavorecido que el S_N1 para producir el cierre del anillo, pero competiría desfavorablemente con el proceso que llevaría a la formación de la 2,6-ditert-butiltiomorfolina, puesto que la formación del ciclo de morfolina doblemente protonado a

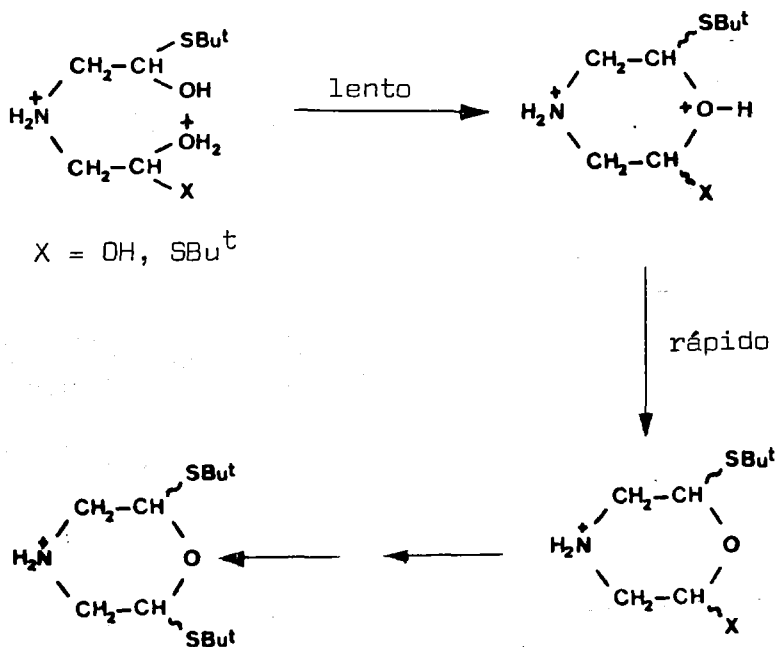


(a) Proceso $\text{S}_{\text{N}}2$ poco favorecido, especialmente cuando (CCCX) se corresponde con el bis (hemitioacetal).



(a) Proceso S_N2 poco favorecido, especialmente cuando (CCLXI) es el bis (hemitioacetal).

partir del intermedio acíclico protonado posiblemente sea un proceso no desfavorecido, puesto que sigue siendo un átomo de oxígeno el portador de la carga positiva y estaría favorecido por el relajamiento en la tensión estérica que debe lograrse durante la ciclación.

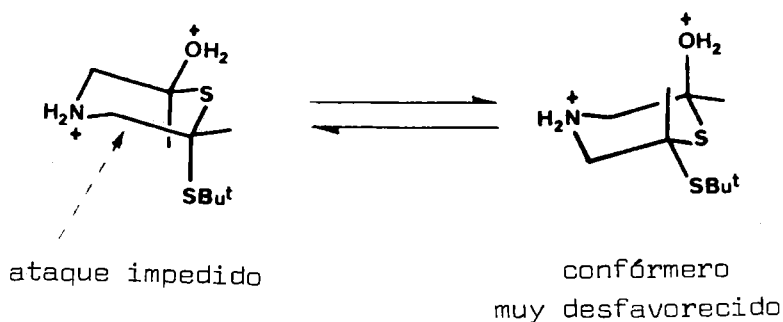


Este proceso estaría más favorecido aún con respecto a los anteriores, cuando $\text{X}=\text{SBu}^t$, puesto que el

OH que actúa como nucleófilo estaría menos afectado por el efecto estereo que se opone a un ataque de esta naturaleza.

El hecho de que el único estereoisómero aislado sea el trans-2,6-ditert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina (CLXXII), y ni siquiera sea detectada la formación del cis derivado, creemos que puede ser muy fácilmente explicado. Muy probablemente (CCLXI) es el único tipo de intermedio para llegar a la formación de las tetrahydro-1,4-tiazinas, puesto que se ha demostrado que el

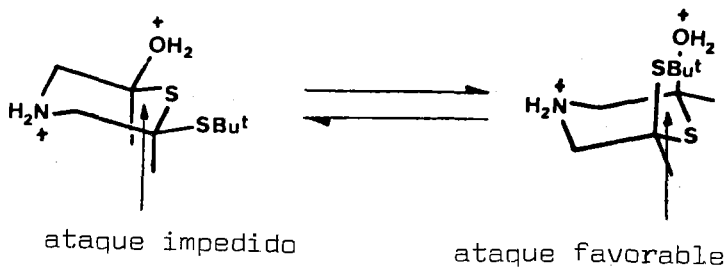
El ataque sobre el isómero trans llevaría al cis-2,6-ditert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina.



diglicolaldehído bis (ditert-butil ditioacetal) no se cierra para dar los correspondientes oxatianos, y exis-

ten razones teóricas para pensar que en el clorhidrato de iminodiacetaldehído bis (ditert-butil ditioacetal), sustancia que no se forma en la reacción que estamos comentando, el cierre estaría aún más desfavorecido. La situación después de esta premisa sería la que se ha representado en la página anterior para la formación del cis derivado, y la que a continuación se indica para la formación del estereoisómero trans. En ambos casos la sustitución sería tipo S_N2 .

El ataque sobre el isómero cis llevaría al trans-2,6-ditert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina.

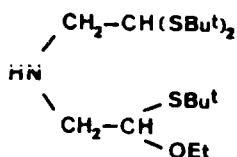


confórmero no excesivamente desfavorecido, porque los pares de electrones del azufre neutralizarían en parte la repulsión entre las cargas positivas.

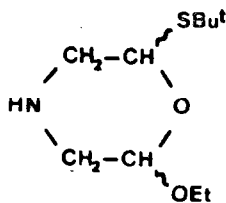
Puede observarse que el ataque sobre el isó-

mero cis-2-tert-butiltio-6-hidroxitetrahydro-1,4-tiazina estaría mucho más favorecido que sobre el trans derivado, siendo probablemente la conformación con los sustituyentes diaxiales la atacada más fácilmente. No es probable que pueda hablarse de equilibrio entre los estereoisómeros de la 2,6-ditert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina en las condiciones de la reacción.

Hemos indicado anteriormente que también se ha aislado como producto de reacción la mezcla de estereoisómeros correspondientes a 2-etoxi-6-tert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina (CLXXVI) (8,9%), no habiéndose detectado la formación de (CLXXVIII) ni de (CLXXIX).



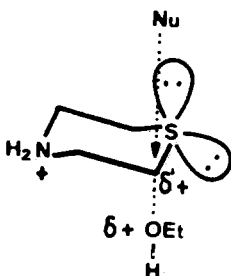
(CLXXVIII)



(CLXXIX)

El hecho de que no se aísle (CLXXVIII), tipo de sustancia aislada cuando se emplean los monotioles primarios y secundarios, viene a señalar una vez más la elevada tendencia que presenta el 2-metil-2-propano_l hacia la formación de ciclos en sus reacciones con 1,5-dialdehidos. El hecho de que se aísle la sus-

tancia (CLXXVI) y no su isóloga (CLXXIX) señala claramente el efecto negativo que ejerce la presencia de un átomo de azufre sobre el centro de reacción, influencia que puede ser de dos tipos: repeliendo el nucleófilo atacante por la acción de sus pares de electrones no compartidos, y no estabilizando suficientemente la carga parcial positiva que se desarrolla sobre el átomo de carbono que sufre el ataque nucleófilo, cuando el grupo saliente comienza la ruptura del enlace, en el caso de que en el estado de transición la proporción de rotura del enlace (C-O) sea superior a la de formación del (C-Nu).



La sustancia (CLXXIX) podría haberse formado a partir del intermedio (CCLXI) (cuando X=OEt), pero si ello ocurrió el compuesto (CLXXIX) se transformó totalmente durante el transcurso de la reacción en 2,6-ditert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina o en otros productos a través de la apertura del ciclo.

3.2.4.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras de trans-2,6-ditert-butiltio tetrahydro-1,4-tiazina (CLXXII) y de 2-tert-butiltio-6-etoxitetrahydro-1,4-tiazina (CLXXVI).

Aunque los correspondientes análisis elementales no pudieron llevarse a cabo, se han interpretado, como veremos posteriormente, los espectros de masas de ambas sustancias.

3.2.4.1.1.- Espectros de infrarrojos.

En el espectro infrarrojo de la trans-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CLXXII) (IR 36) se observa la banda correspondiente a la vibración de tensión de la agrupación N-H, como una absorción débil sobre 3320 cm^{-1} ; una banda de intensidad media que no ha podido ser asignada a 1680 cm^{-1} ; la correspondiente a la tensión de N-C a 1160 cm^{-1} y finalmente la de deformación fuera del plano de N-H, banda ancha, sobre 720 cm^{-1} .

Por su parte, la mezcla de estereoisómeros correspondientes a (CLXXVI) presenta un espectro mucho más complejo, especialmente en la zona de $1200-1000\text{ cm}^{-1}$. La banda de tensión de N-H se sitúa sobre 3320 cm^{-1} , siendo de intensidad media, a 1680 cm^{-1} una banda de intensidad media cuya asignación no se ha podido llevar a cabo, tensión de N-C a 1160 cm^{-1} , varias bandas de tensión de C-O (de las cuales la más intensa se sitúa sobre 1085 cm^{-1}) y, finalmente, la de deformación fuera del plano de N-H, banda ancha, sobre 720 cm^{-1} . (IR 37).

3.2.4.1.2.- Espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$

El espectro correspondiente al compuesto (CLXXII) parece simple y su interpretación puede lle

vase a cabo de manera inequívoca. La señal correspondiente a los protones tioacetálicos, doble doblete, se sitúa a δ 4,08 con J 6,6 y 3,2 Hz, valores de acoplamiento que muestran la configuración trans para el estereoisómero indicado. Las señales para los átomos de hidrógeno de los metilenos aparecen entre 3,61-2,87 como dos dobles dobletes. Estas señales, junto con las anteriores, muestran la multiplicidad típica de los sistemas AMX. Finalmente, el protón del grupo amino se sitúa sobre δ 2,07, y el singulete a δ 1,46 corresponde a los hidrógenos de los grupos metilo. La integral está de acuerdo con la estructura propuesta ($^1\text{H-N.m.r.}$ 36).

La mezcla de estereoisómeros (CLXXVI) muestra un espectro de una gran complejidad. Una interpretación detallada del mismo no puede realizarse y así, existe una sucesión de señales desde δ 4,26 a 2,64, asignadas a los protones metínicos y metilénicos presentes en la molécula. El proton amínico resuena como singulete a δ 2,28 y se observa un singulete a δ 1,39, debido a la agrupación tert-butilo, así como un triplete a δ 1,29 (debido a los protones del metilo del grupo etoxilo). La integral del espectro se muestra de acuerdo con la estructura propuesta ($^1\text{H-N.m.r.}$ 37).

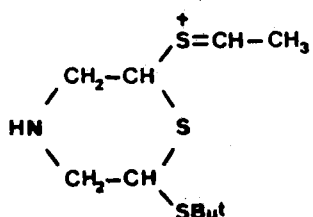
3.2.4.1.3.- Espectros de masas de las sustancias (CLXXII) y (CLXXVI).

El espectro de masas correspondiente a la sustancia (CLXXII) muestra la presencia del correspondiente pico molecular a m/e 279, así como una serie de picos acordes con la estructura propuesta. En la tabla adjunta se da la composición más probable para estos picos.

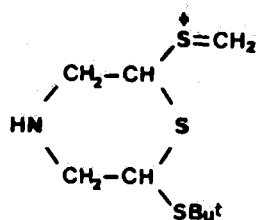
<u>m/e</u>	<u>Composición</u>	<u>Observaciones</u>
279	$C_{12}H_{25}NS_3$	M. ⁺
250	$C_{10}H_{20}NS_3$	Pérdida de C_2H_5 .
236	$C_9H_{18}NS_3$	Pérdida de C_3H_7 .
222	$C_8H_{16}NS_3$	Pérdida de C_4H_9 .
208	$C_7H_{14}NS_3$	Pérdida de $C_3H_7 + C_2H_4$
193	$C_6H_{11}NS_3$	Pérdida de 2 C_3H_7 .
189	$C_8H_{15}NS_2$	Pérdida de $C_4H_{10}S$
166	$C_4H_8NS_3$	Pérdida de $C_4H_9 + C_4H_8$
160	$C_6H_{10}NS_2$	Pérdida de $C_4H_{10}S + C_2H_5$.
132	$C_6H_{14}NS$	
116	$C_6H_{12}S$	
100	C_4H_6NS	
57	C_4H_9	Pico base

Se han asignado estructuras a todos los picos considerados como más significativos, pero en beneficio de la brevedad sólo se representan los que

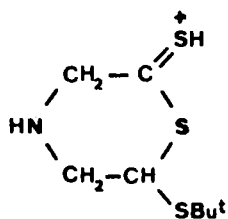
consideramos de mayor interés:



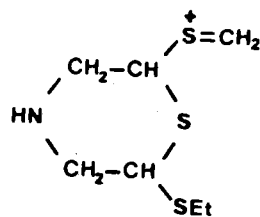
(250)



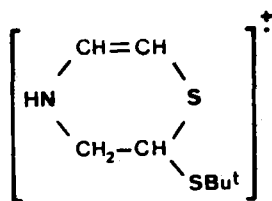
(236)



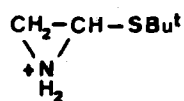
(222)



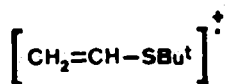
(208)



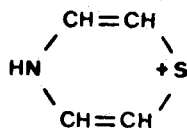
(189)



(132)



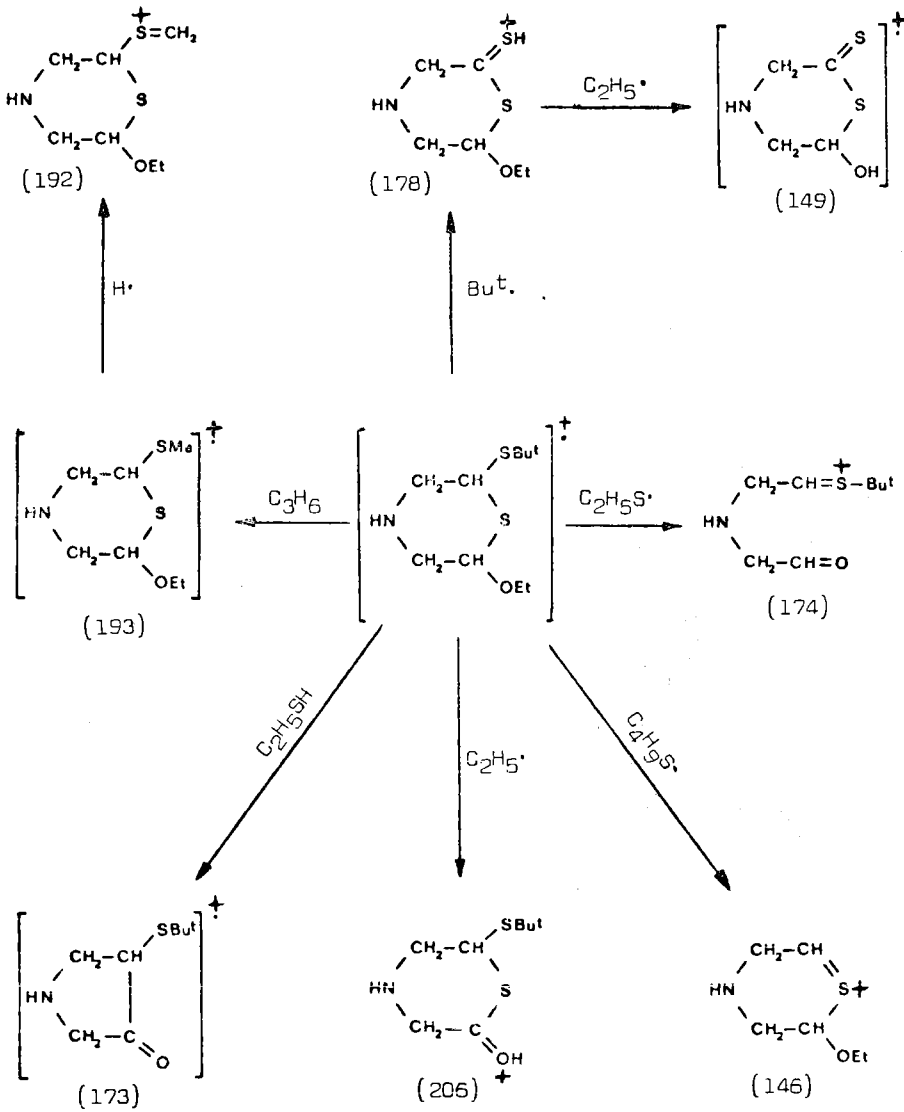
(116)



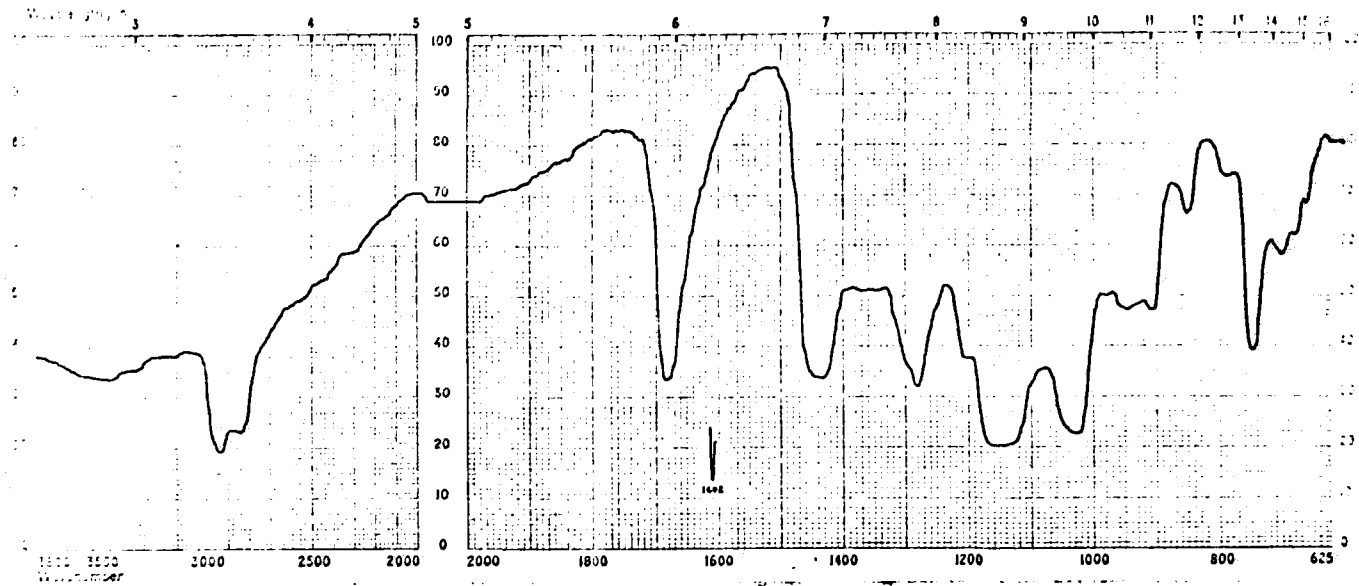
(99)

El espectro de masas de (CLXXVI) muestra, ade

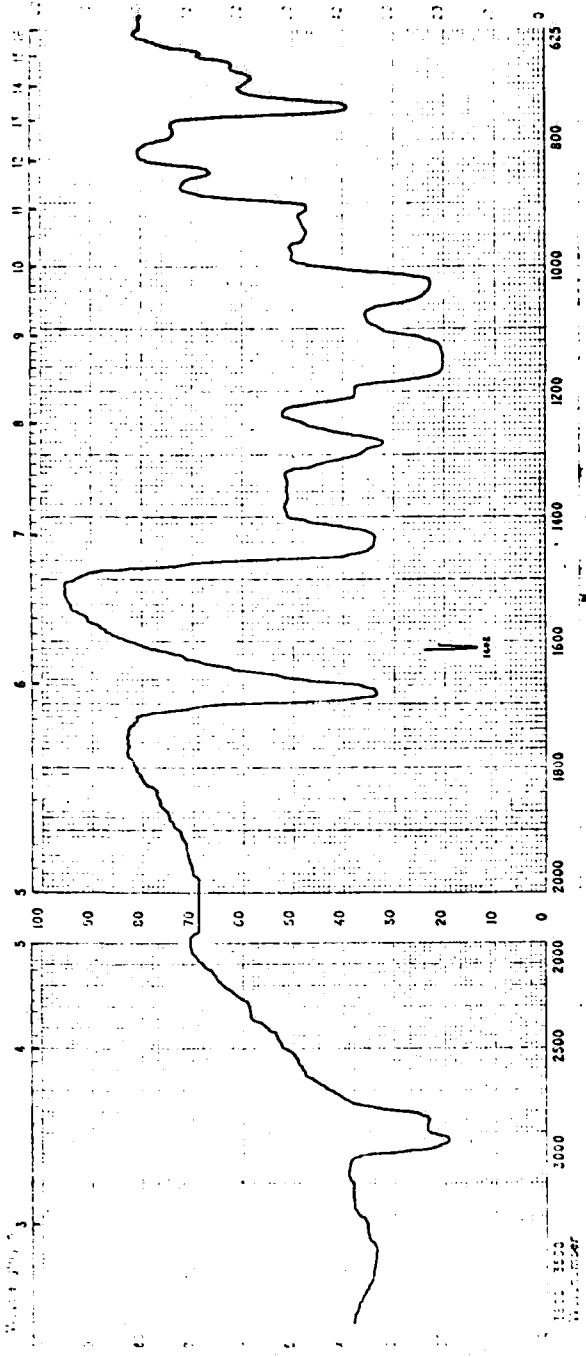
más del pico molecular a m/e 235, una serie de picos ca



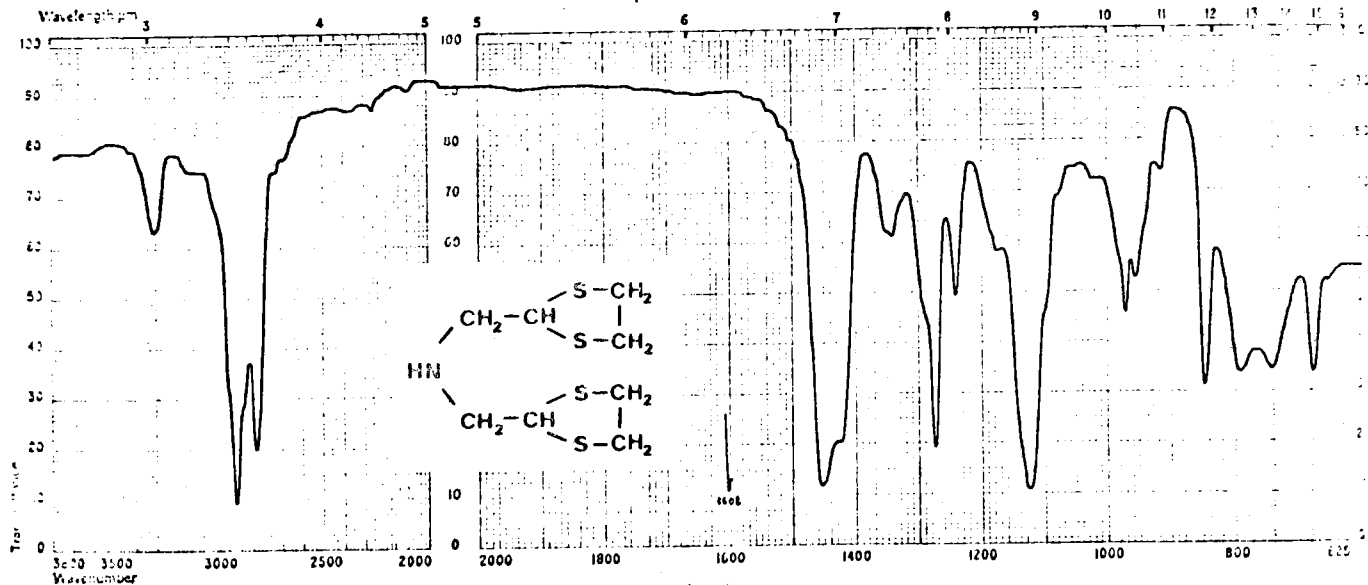
racterísticos de este tipo de sustancias.



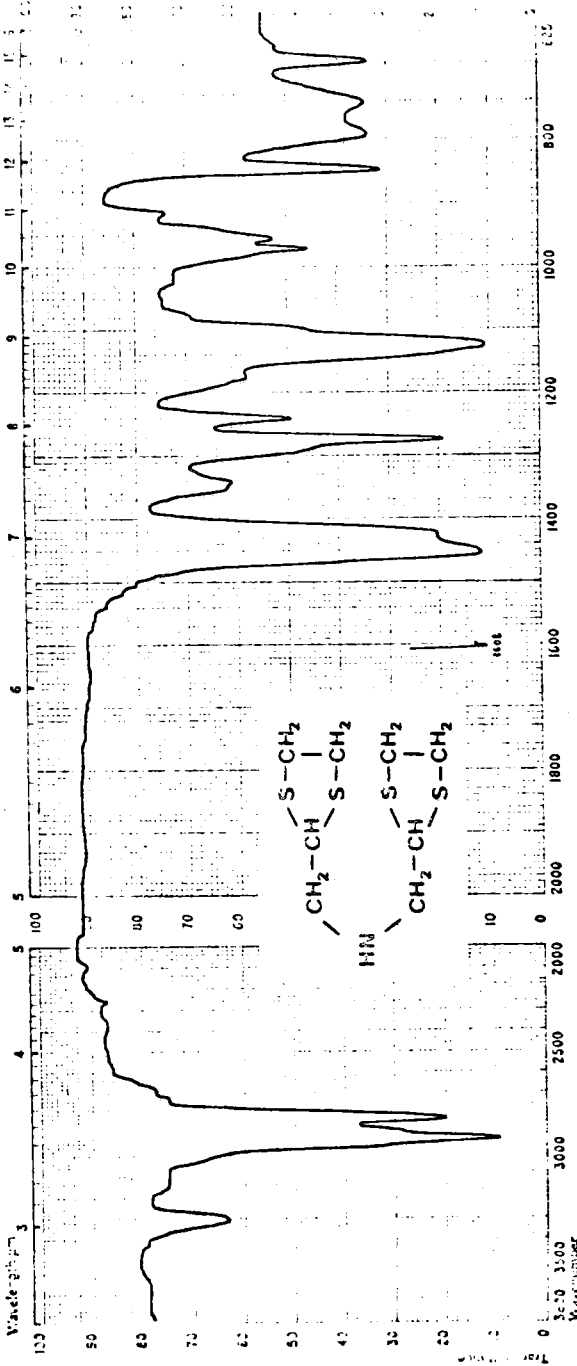
IR 20.



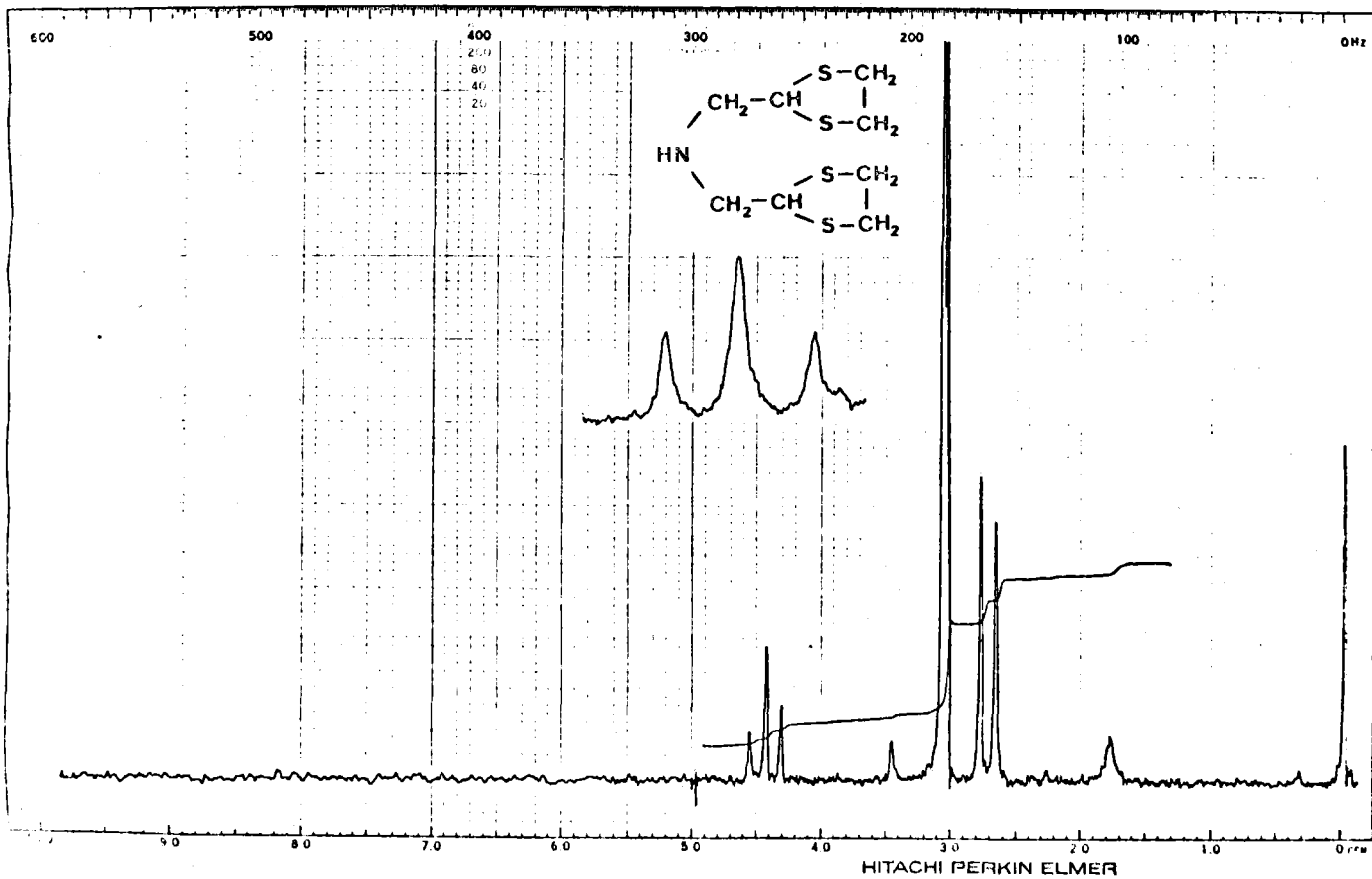
IR 20.



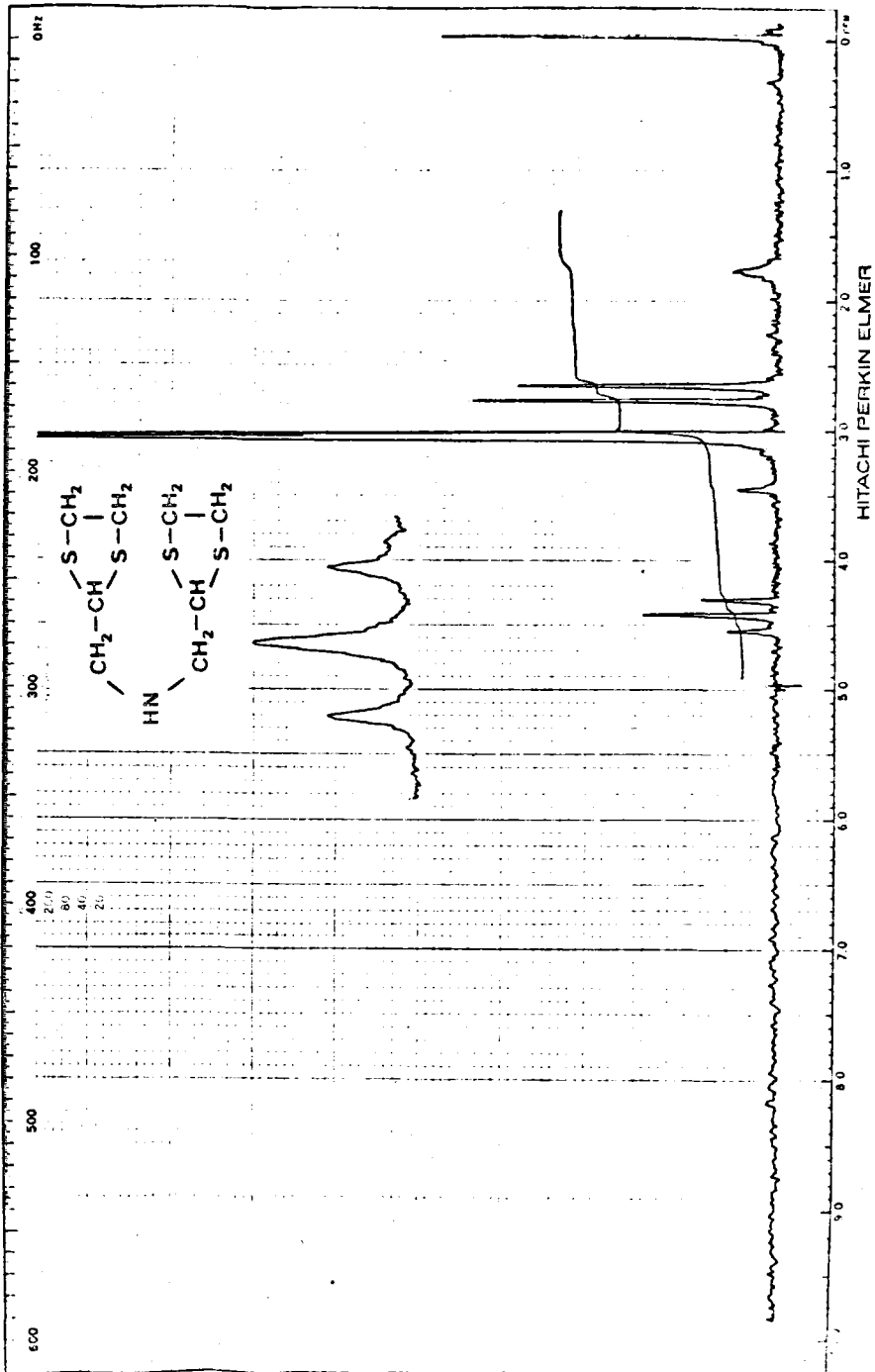
IR 21.

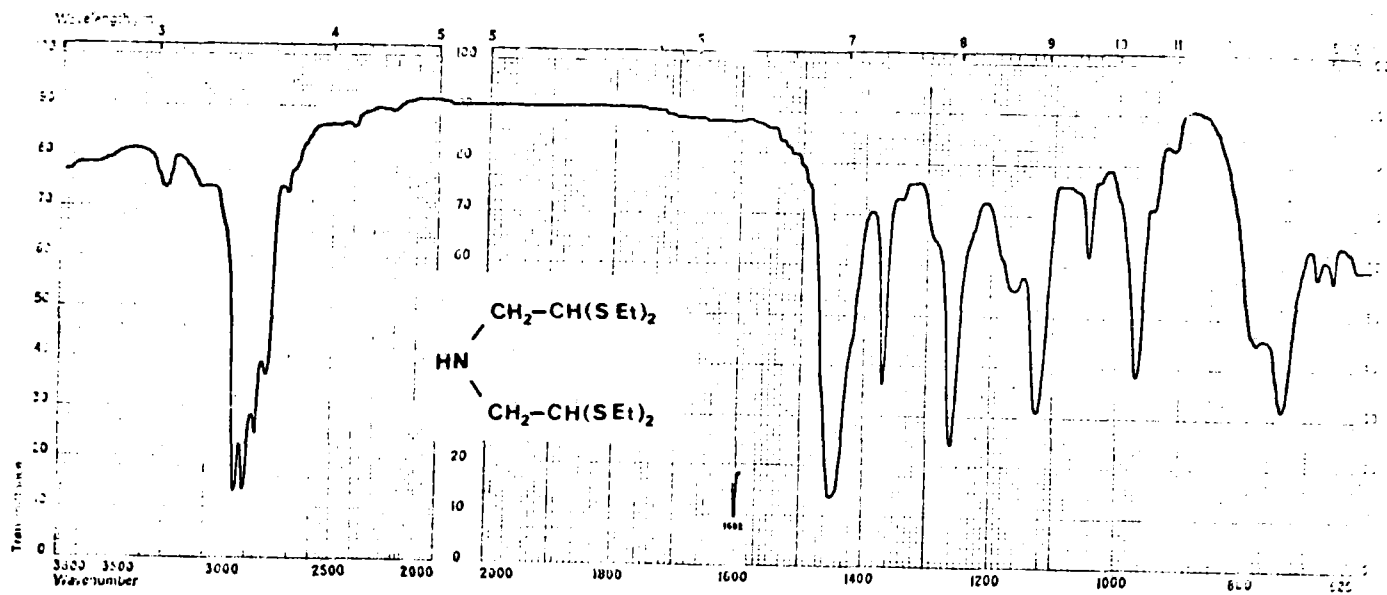


IR 21.

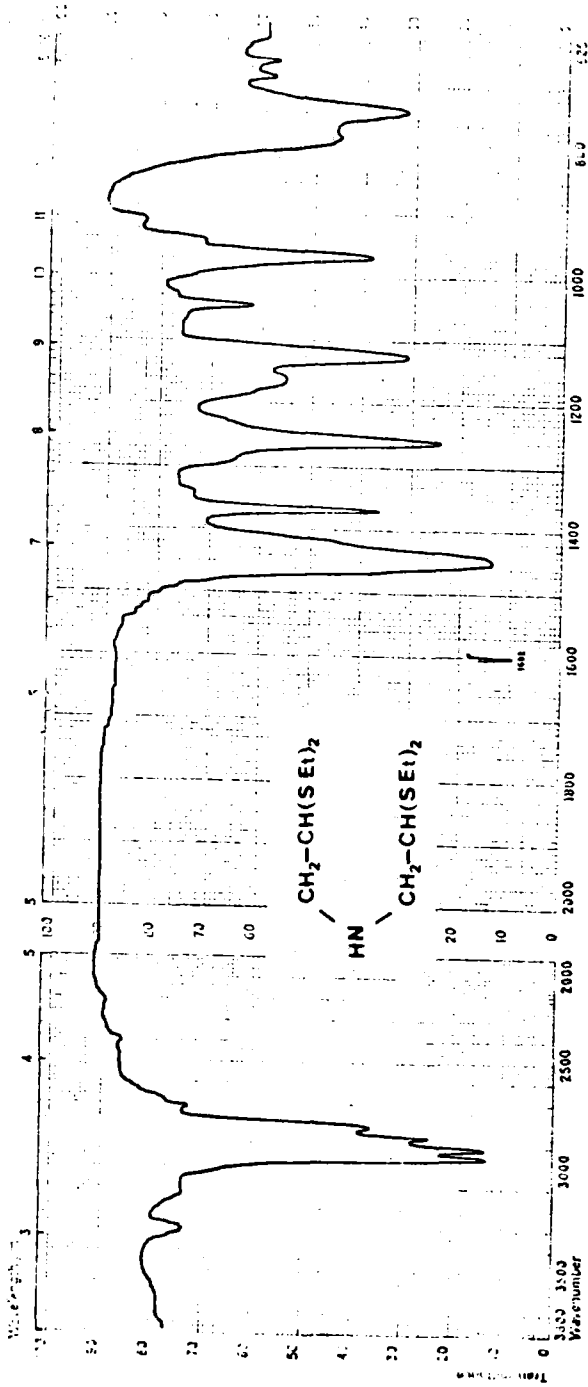


$^1\text{H-N.m.r. 21}$

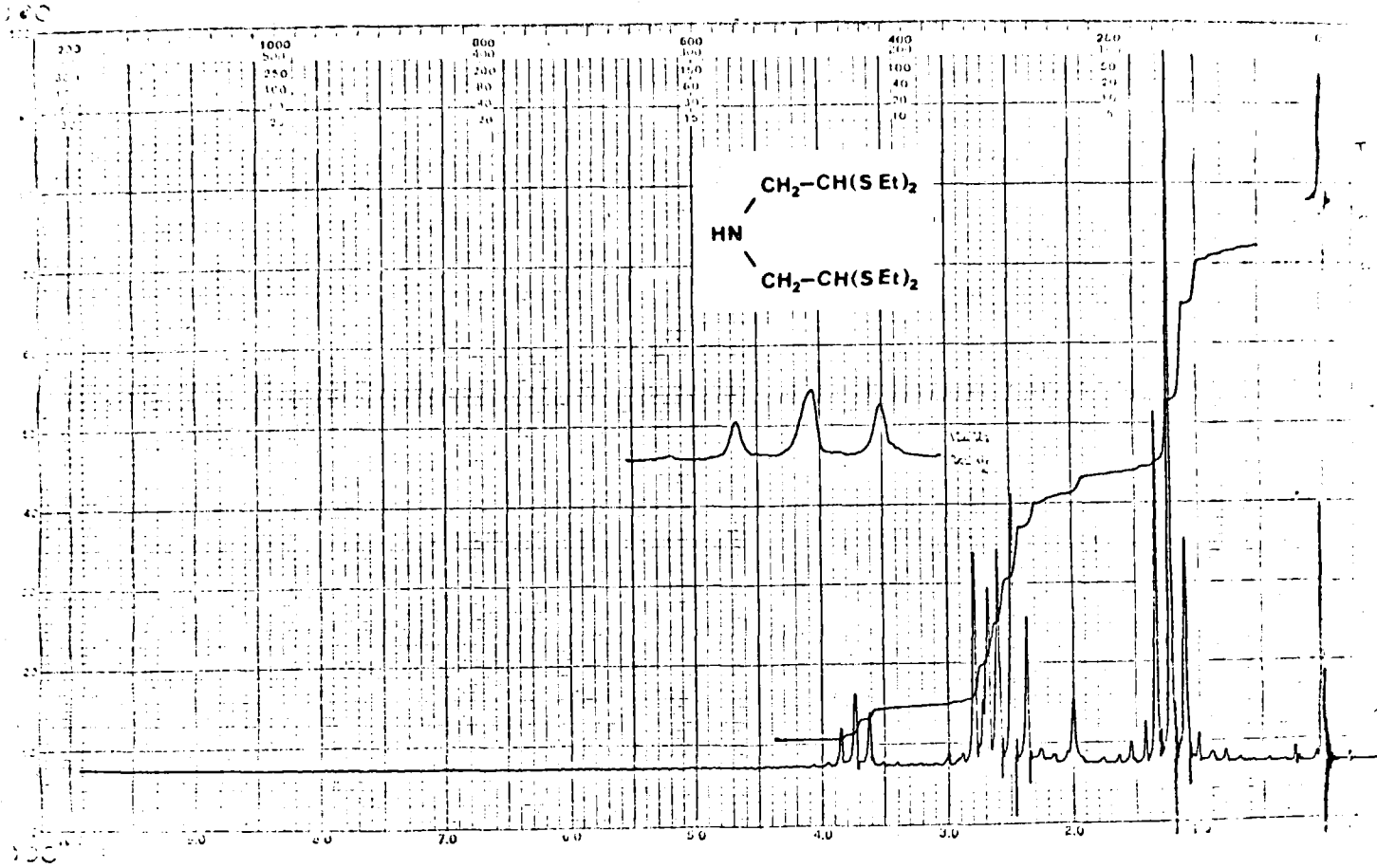




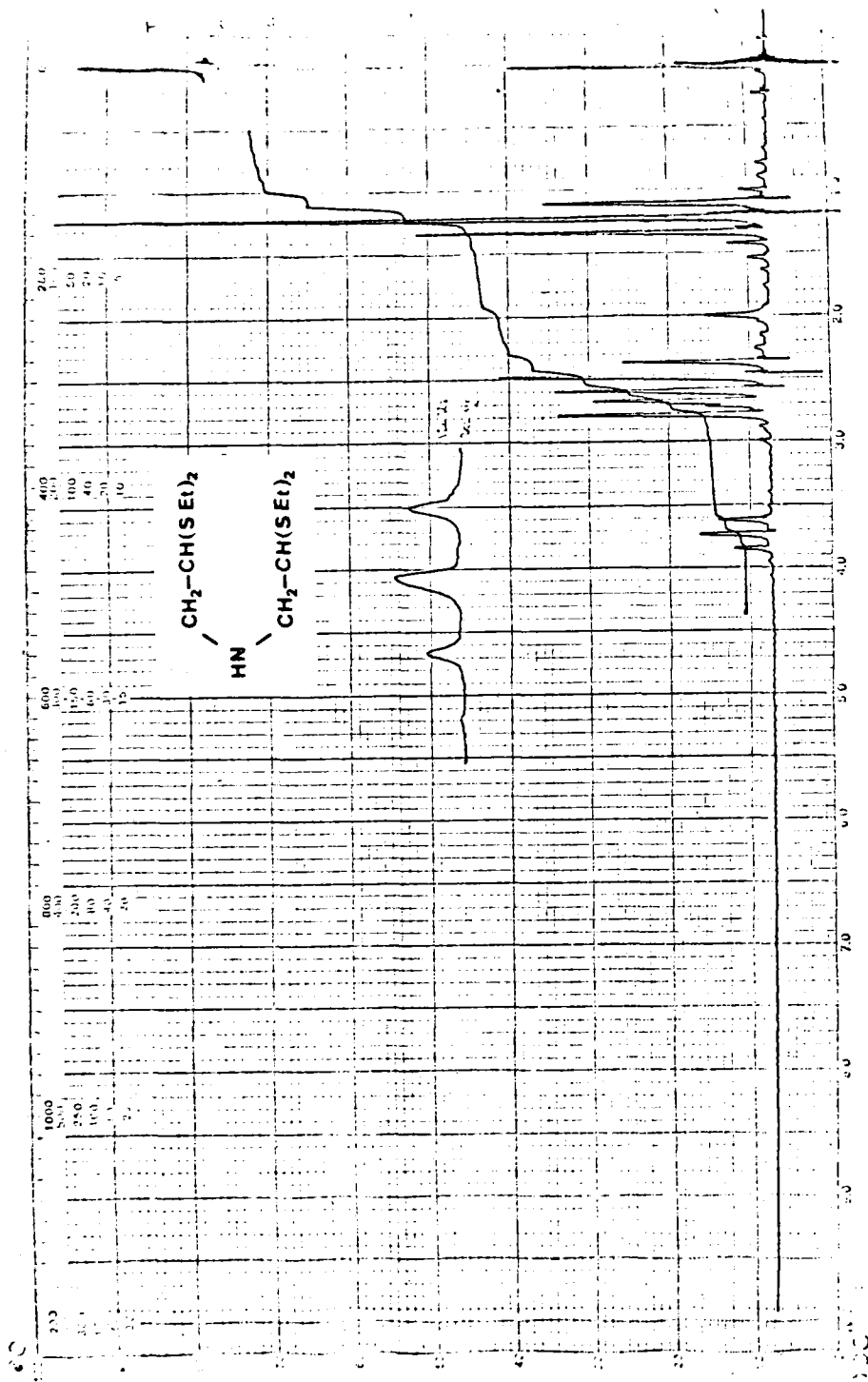
IR 22.



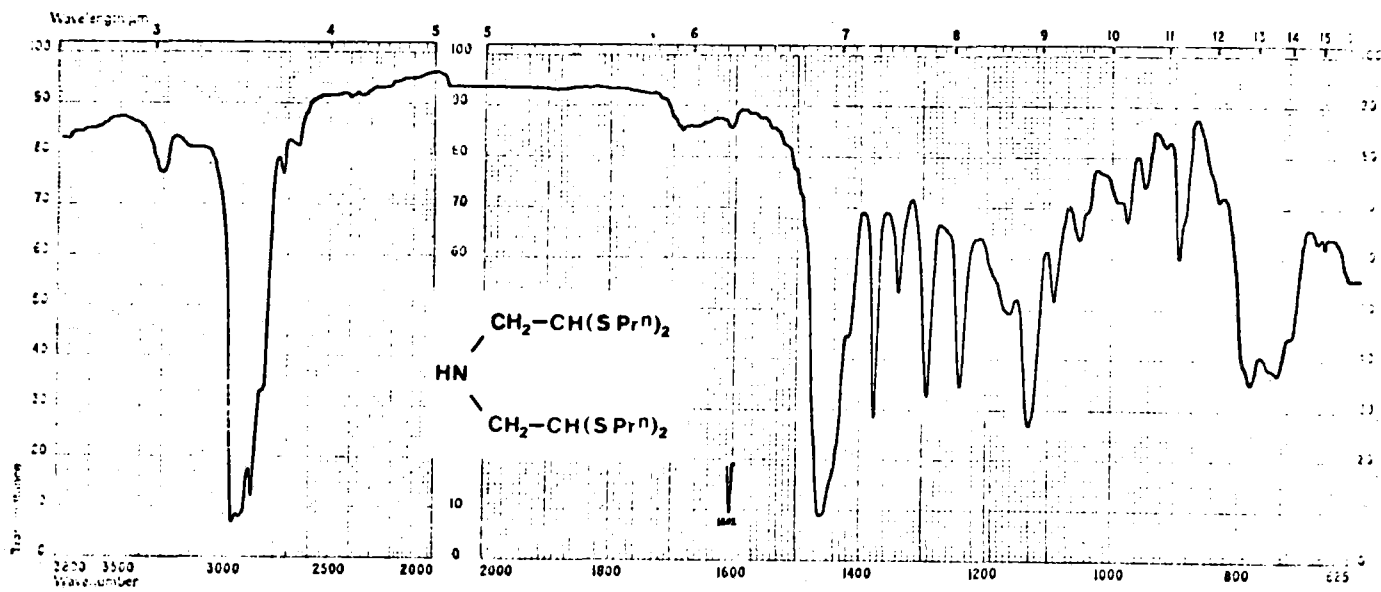
IR 22.



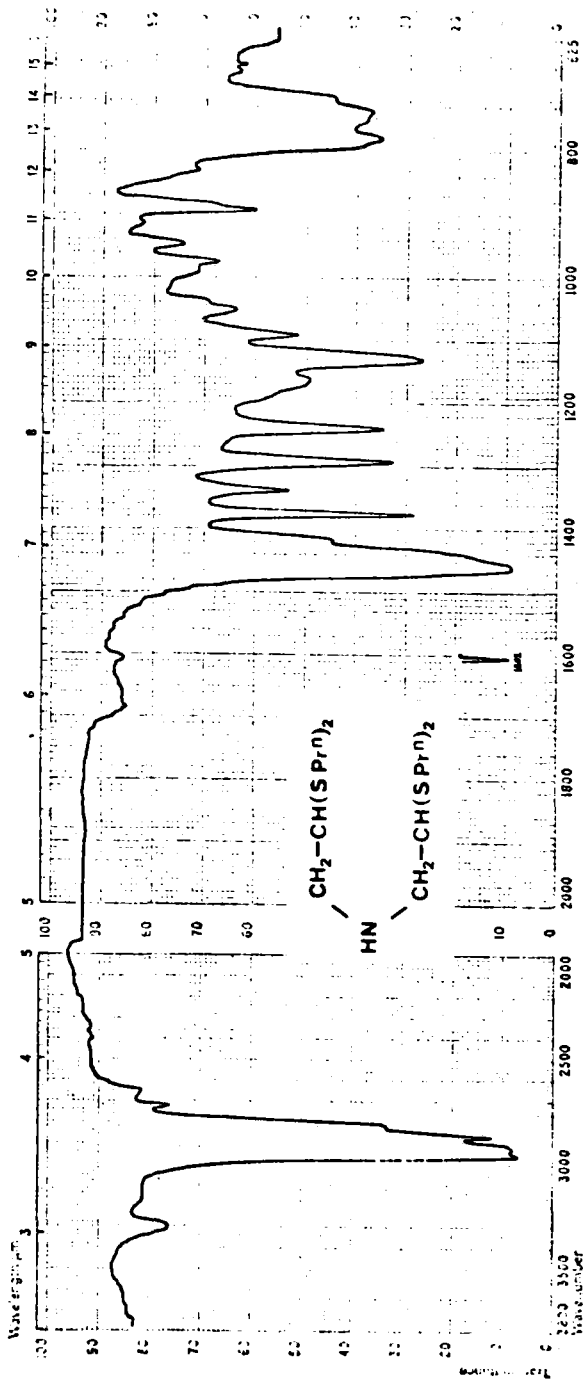
¹H-N.m.r. 22



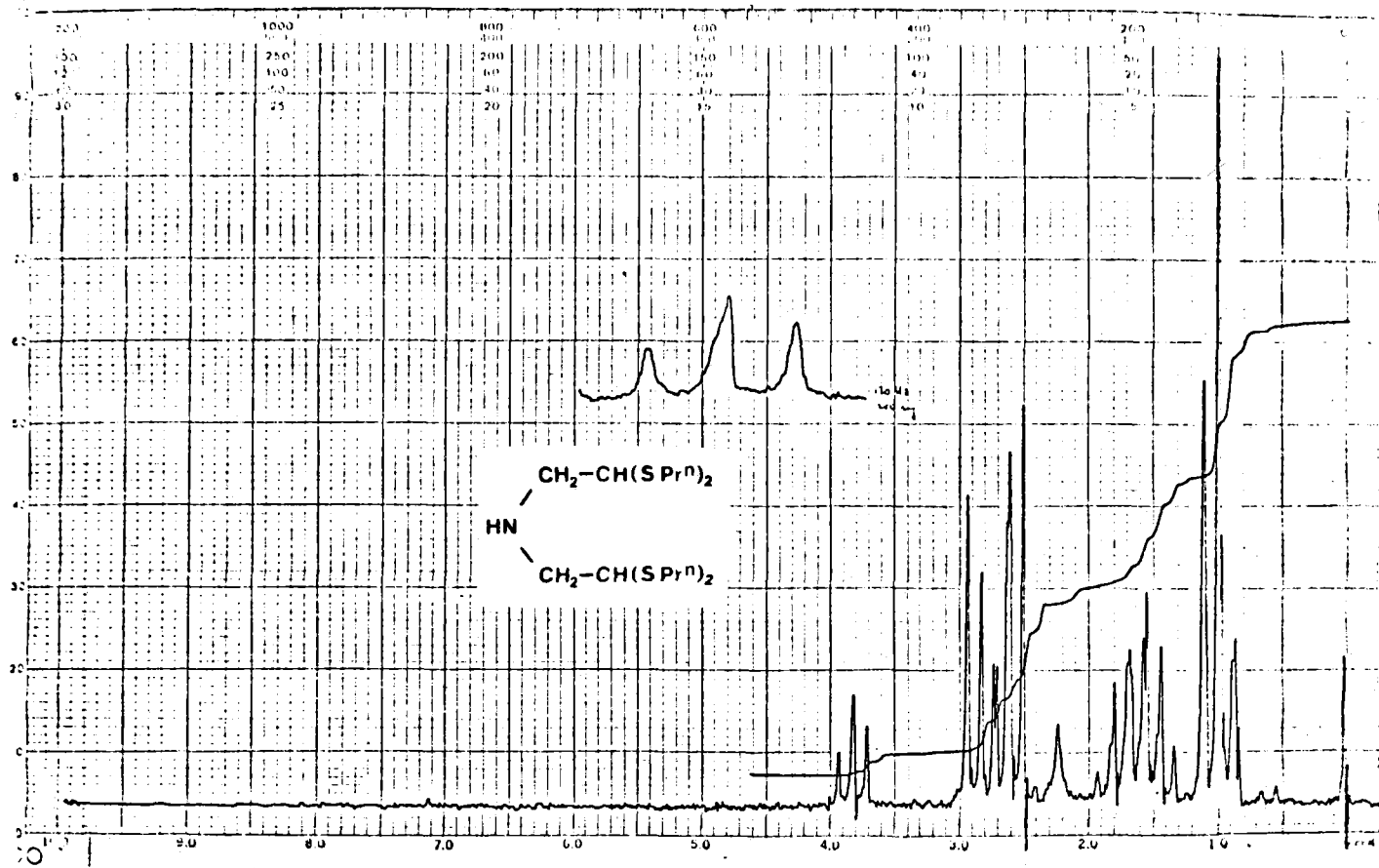
$^1\text{H-N.m.r. 22}$



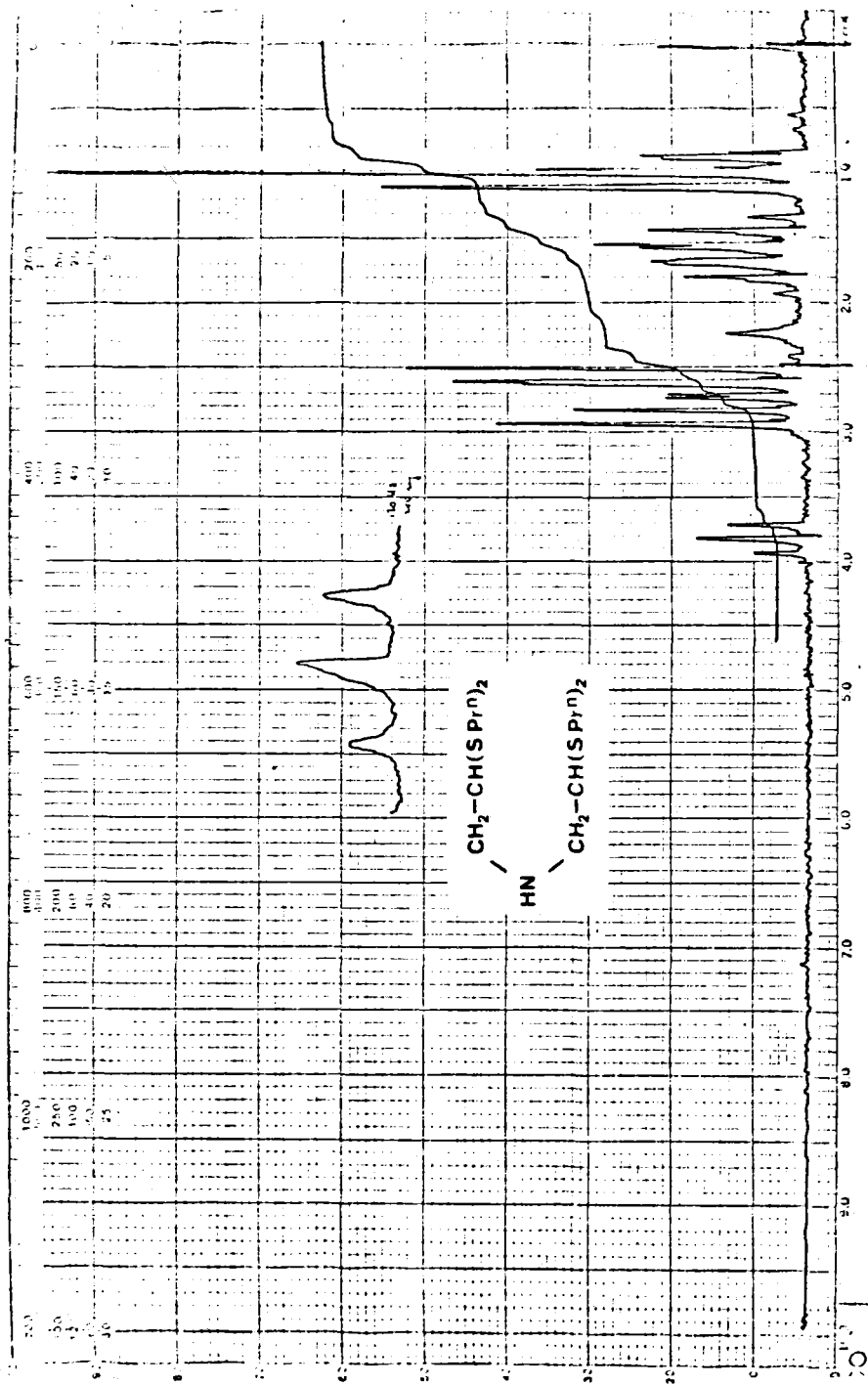
IR 23.



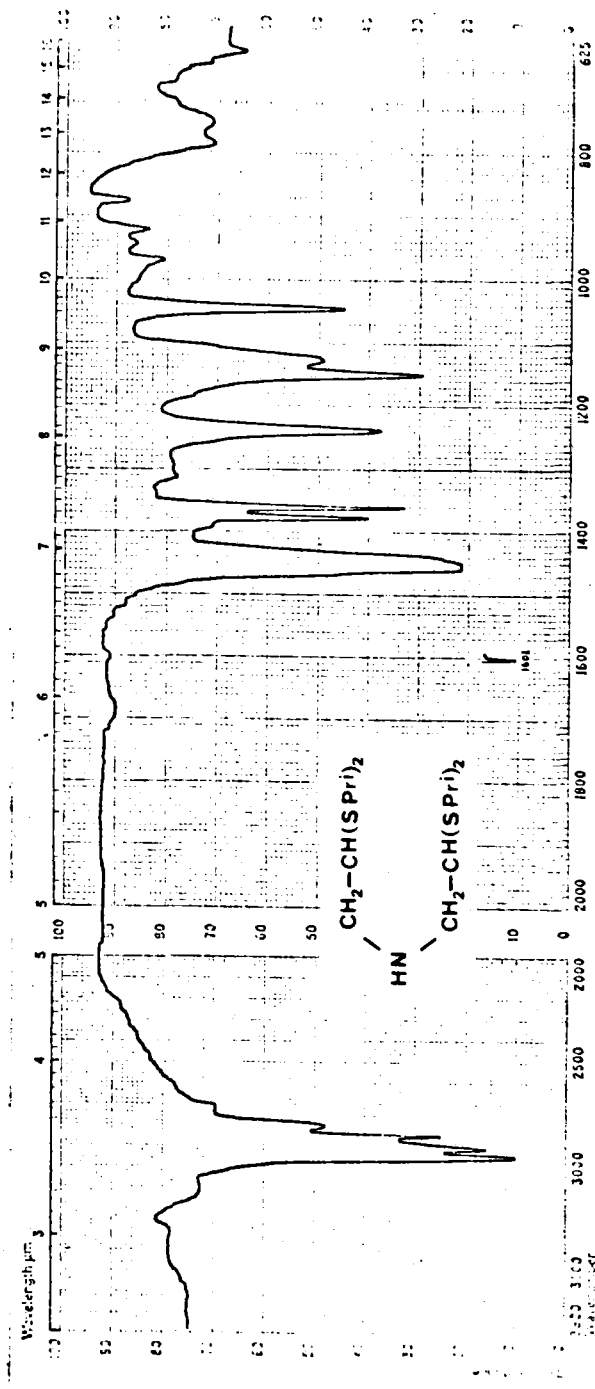
IR 23.



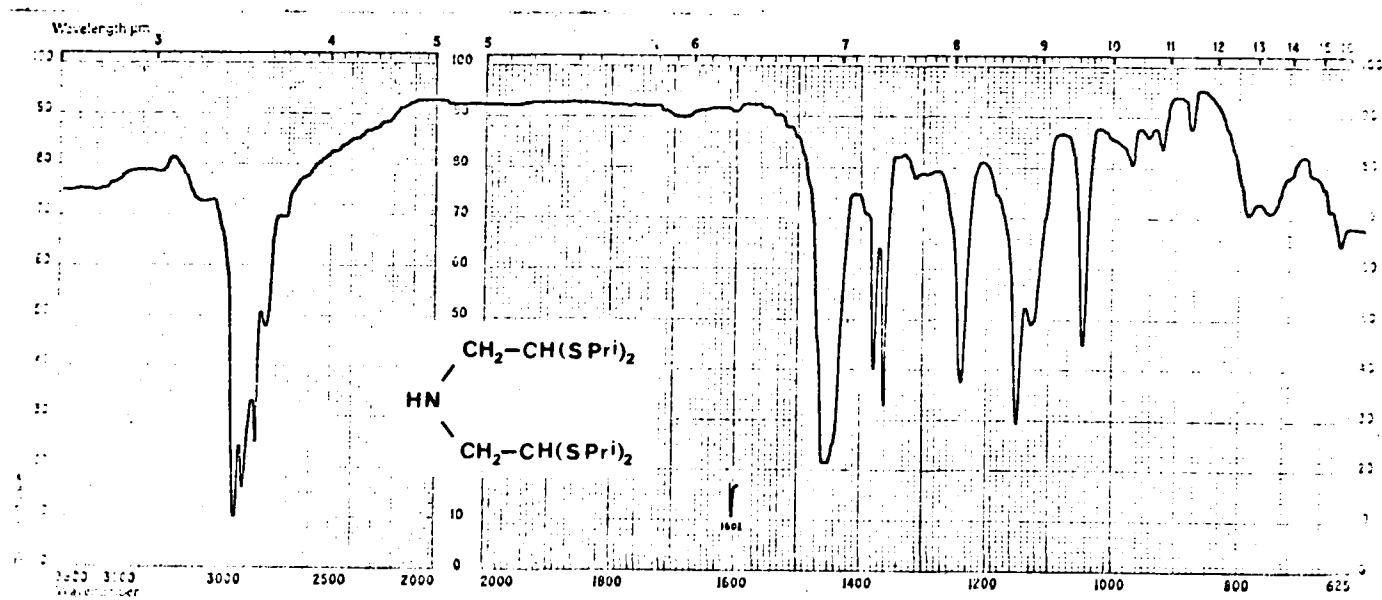
$^1\text{H-N.m.r. 23.}$



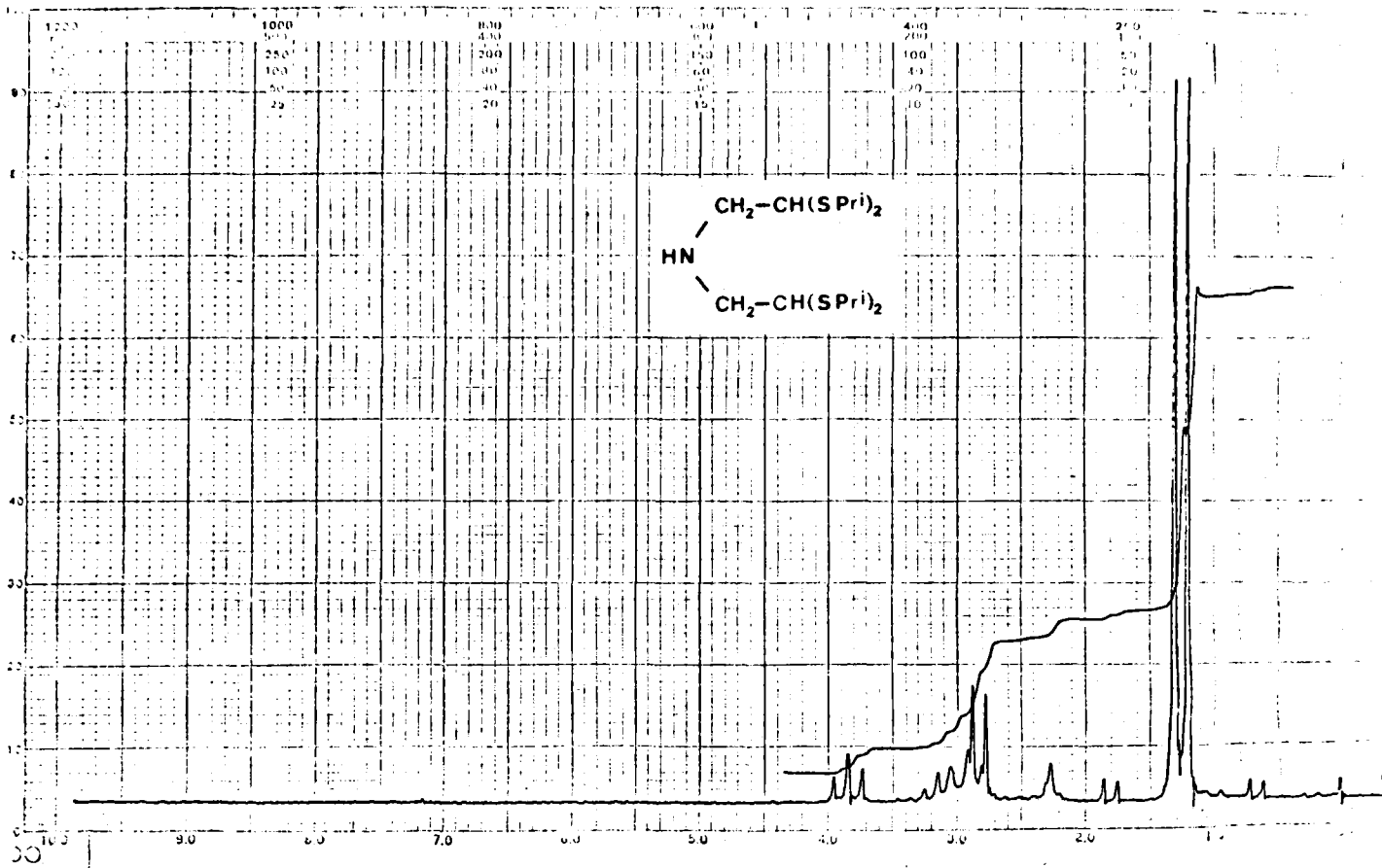
$^1\text{H-N.m.r.}$ 23.

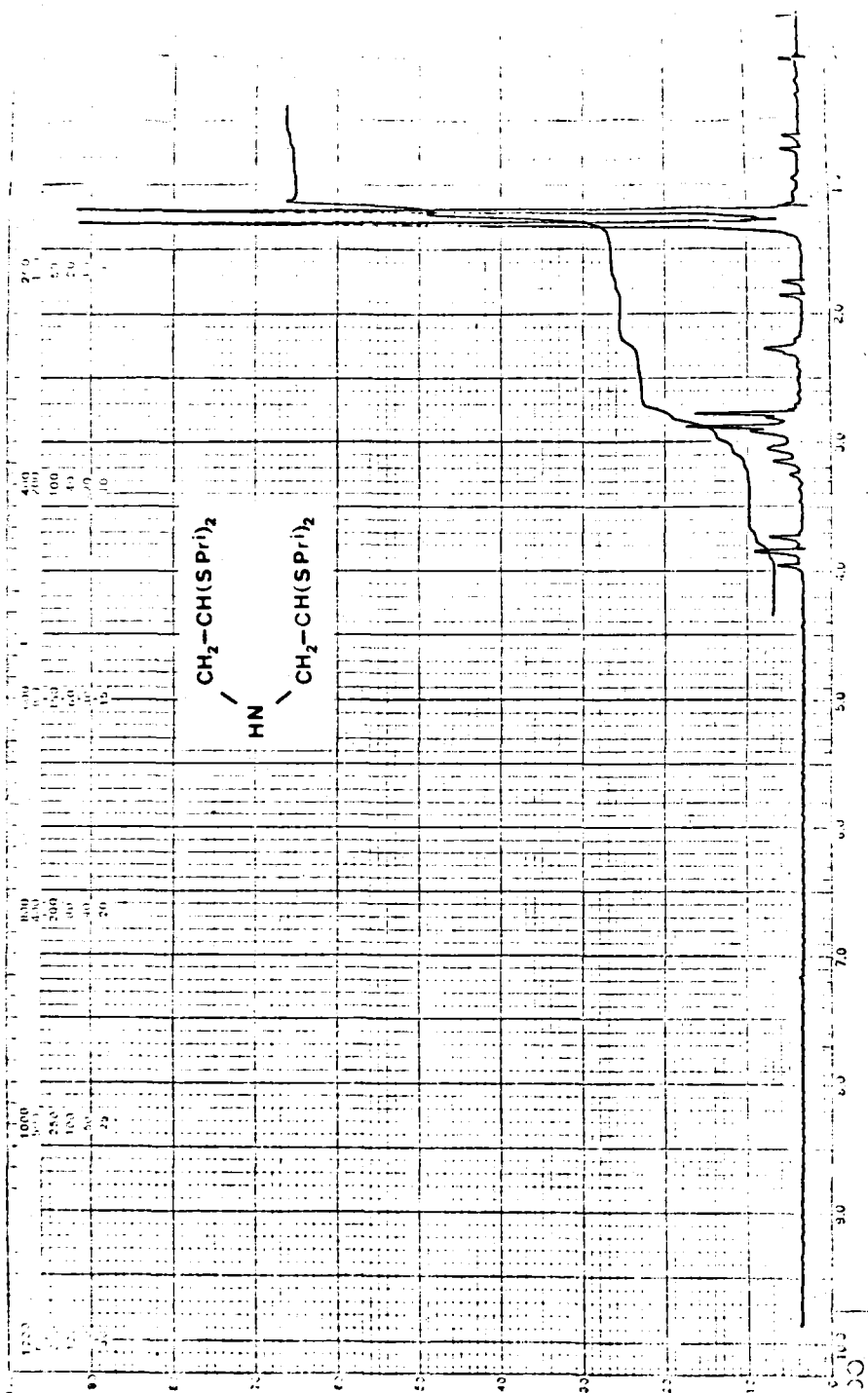


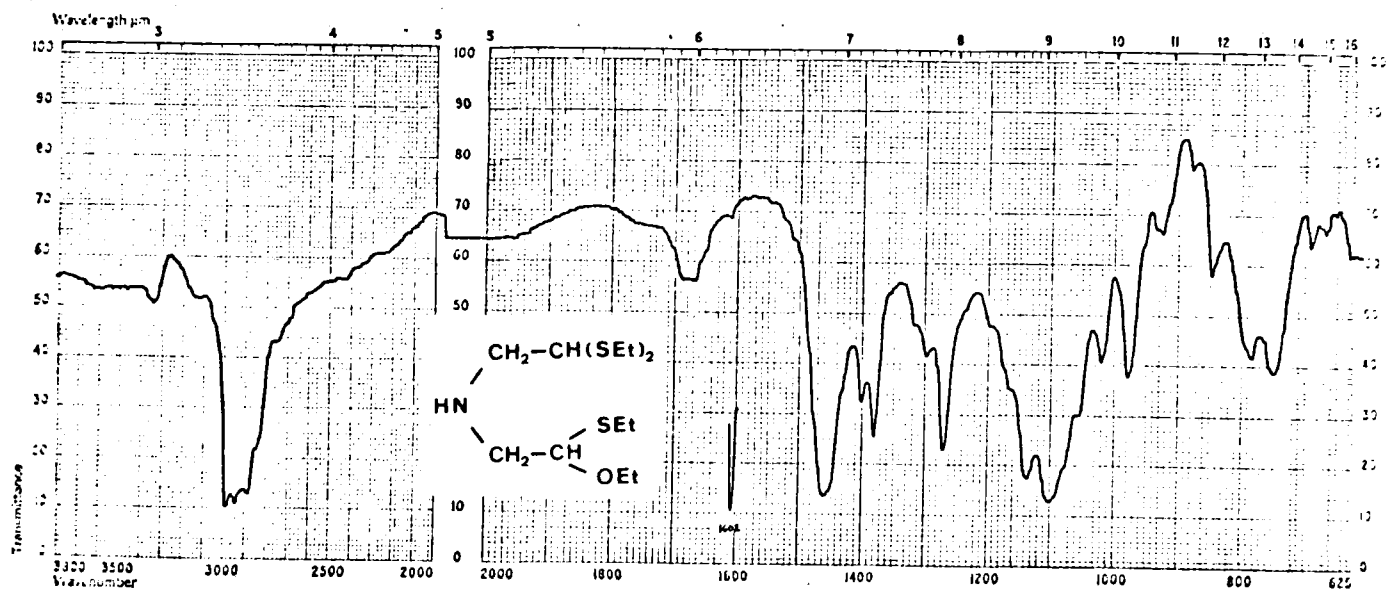
IR 24.



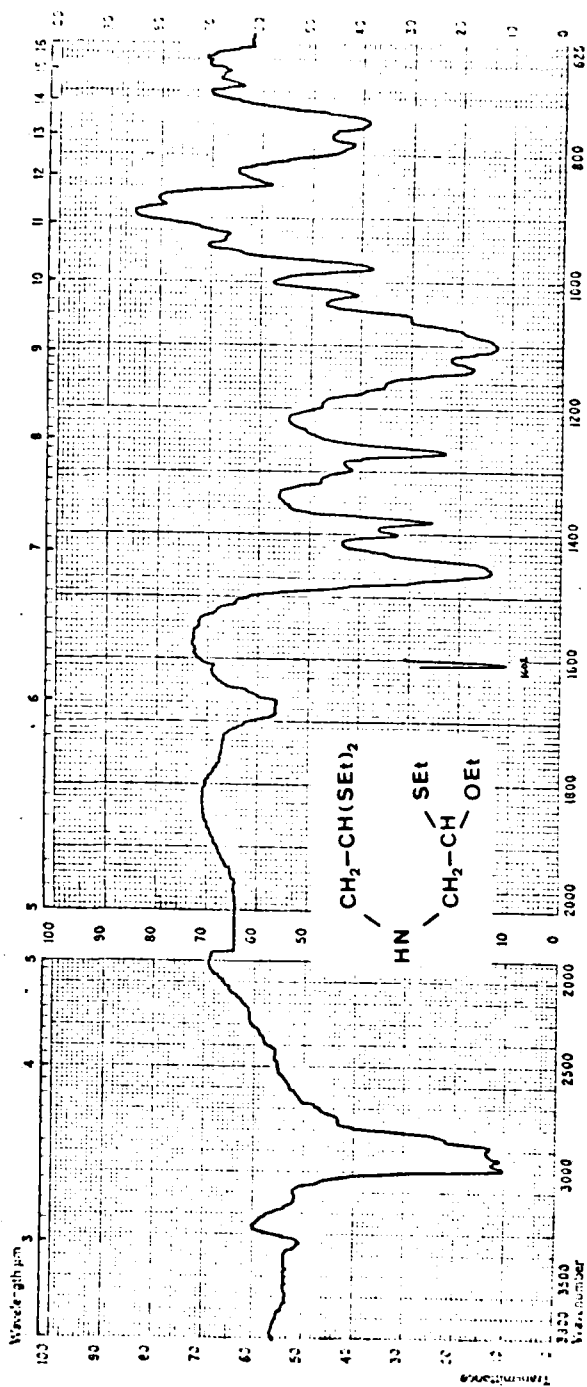
IR 24.

 $^1\text{H-N.m.r. 24.}$

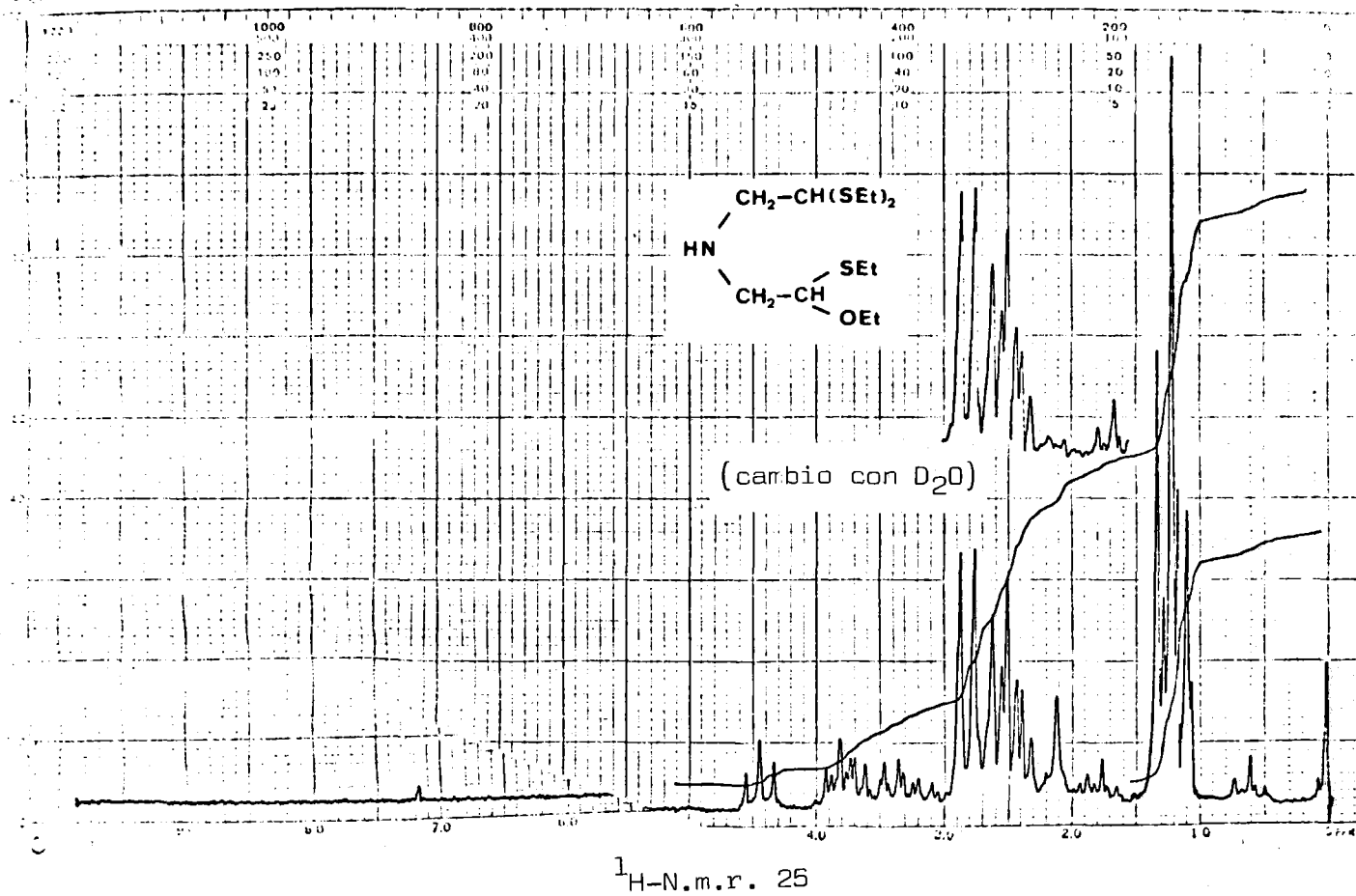
 $^1\text{H-N.m.r.}$ 24.

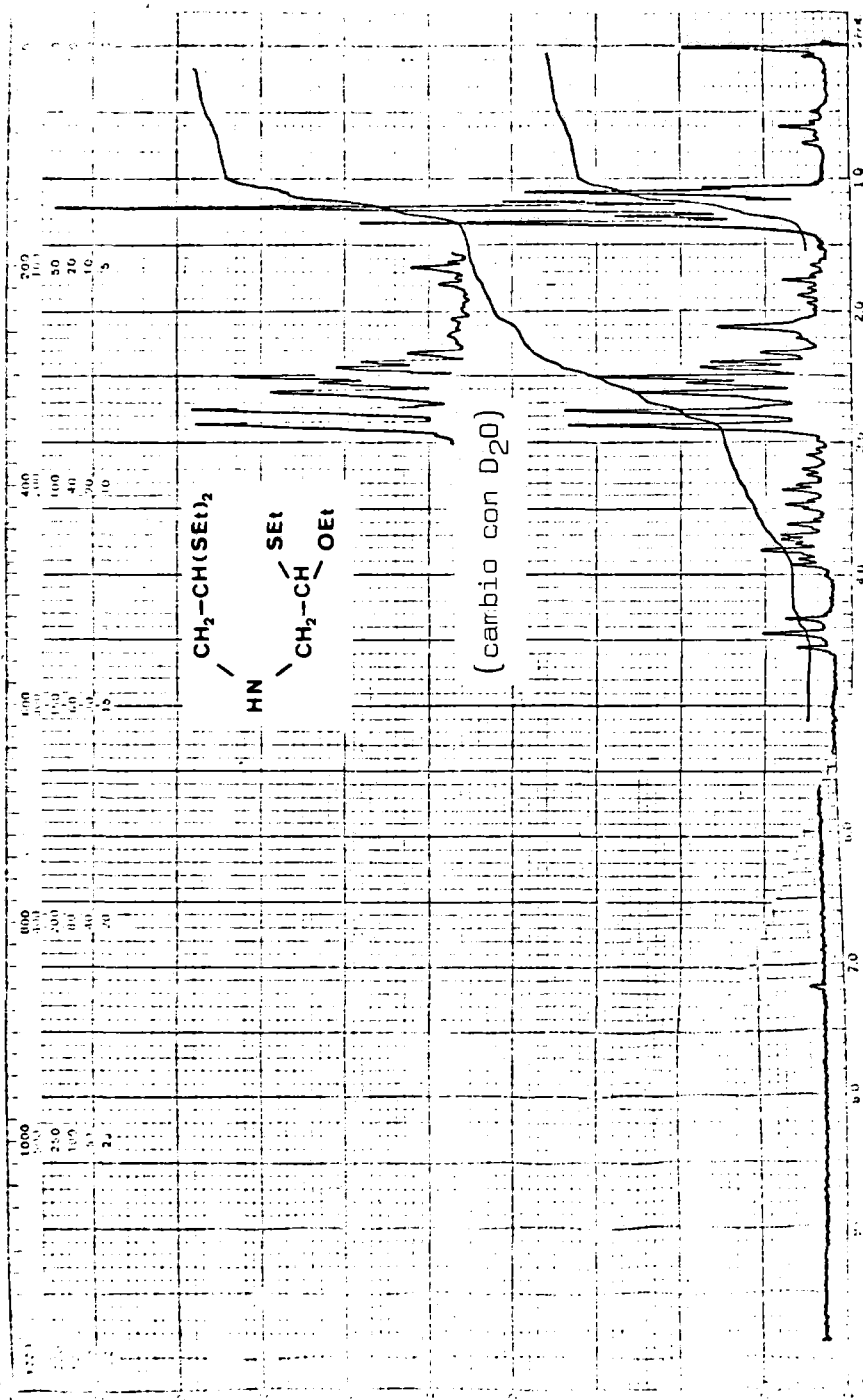


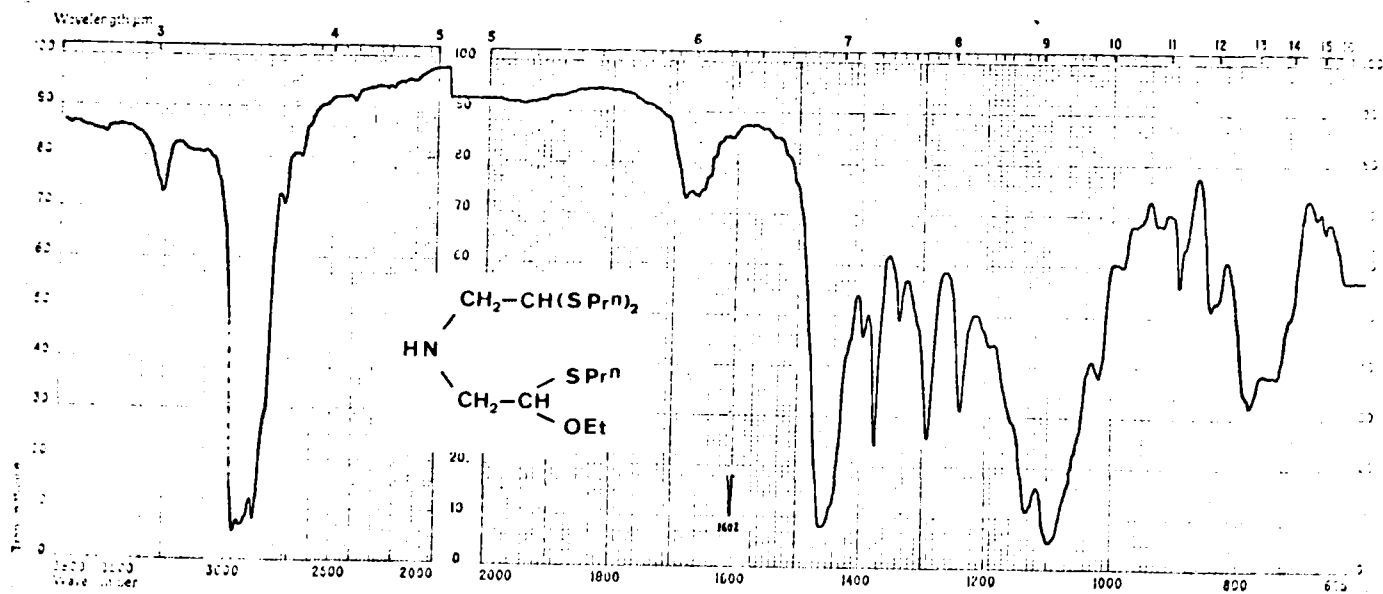
IR 25.



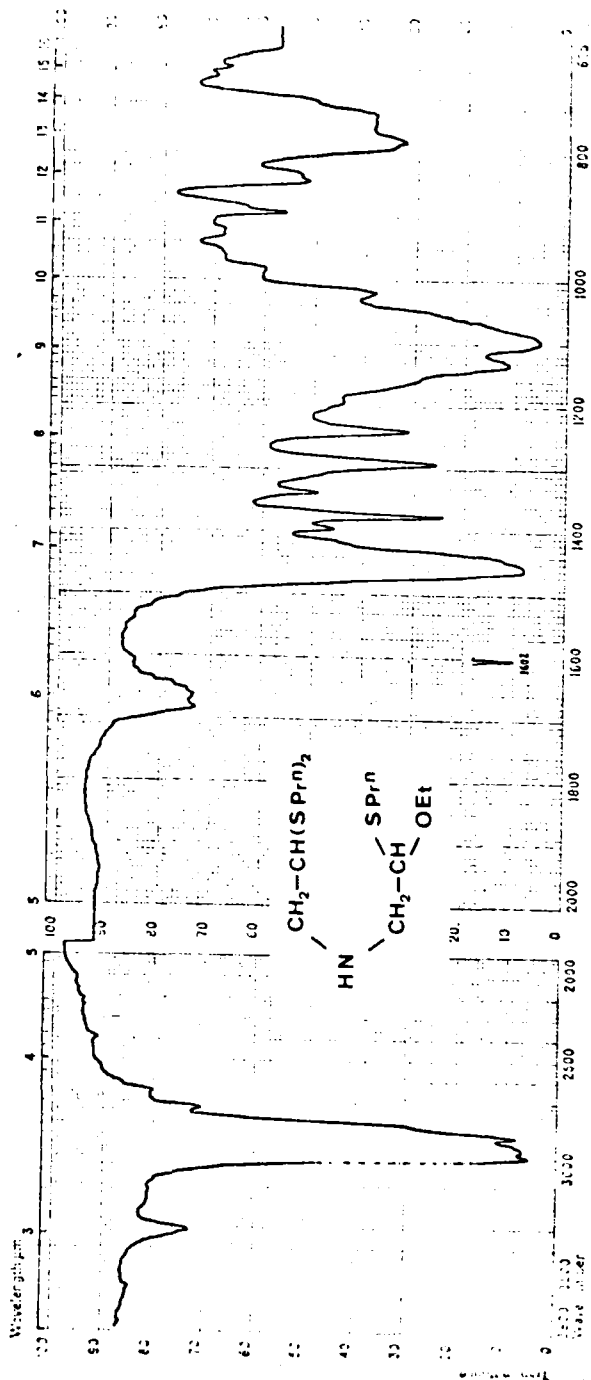
IR 25.



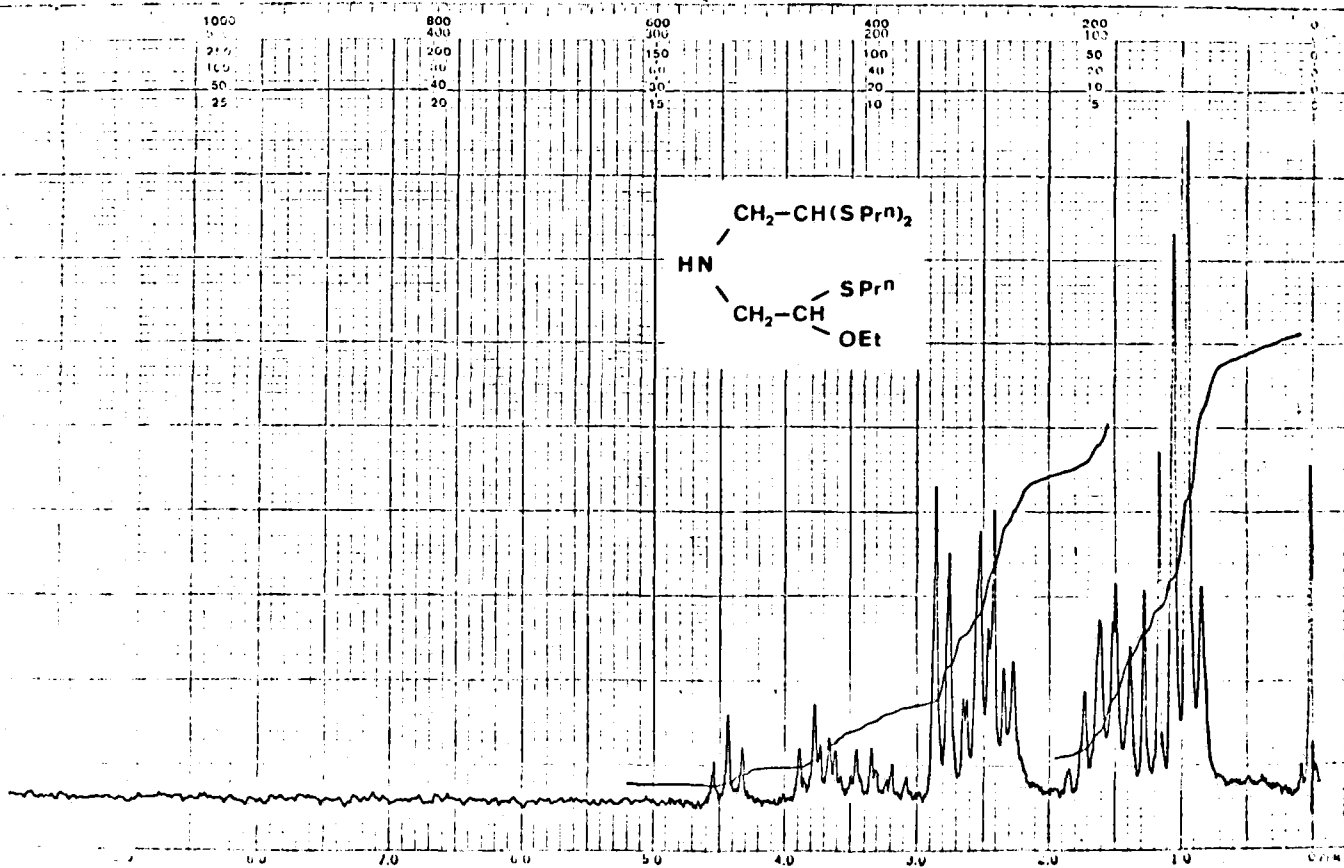




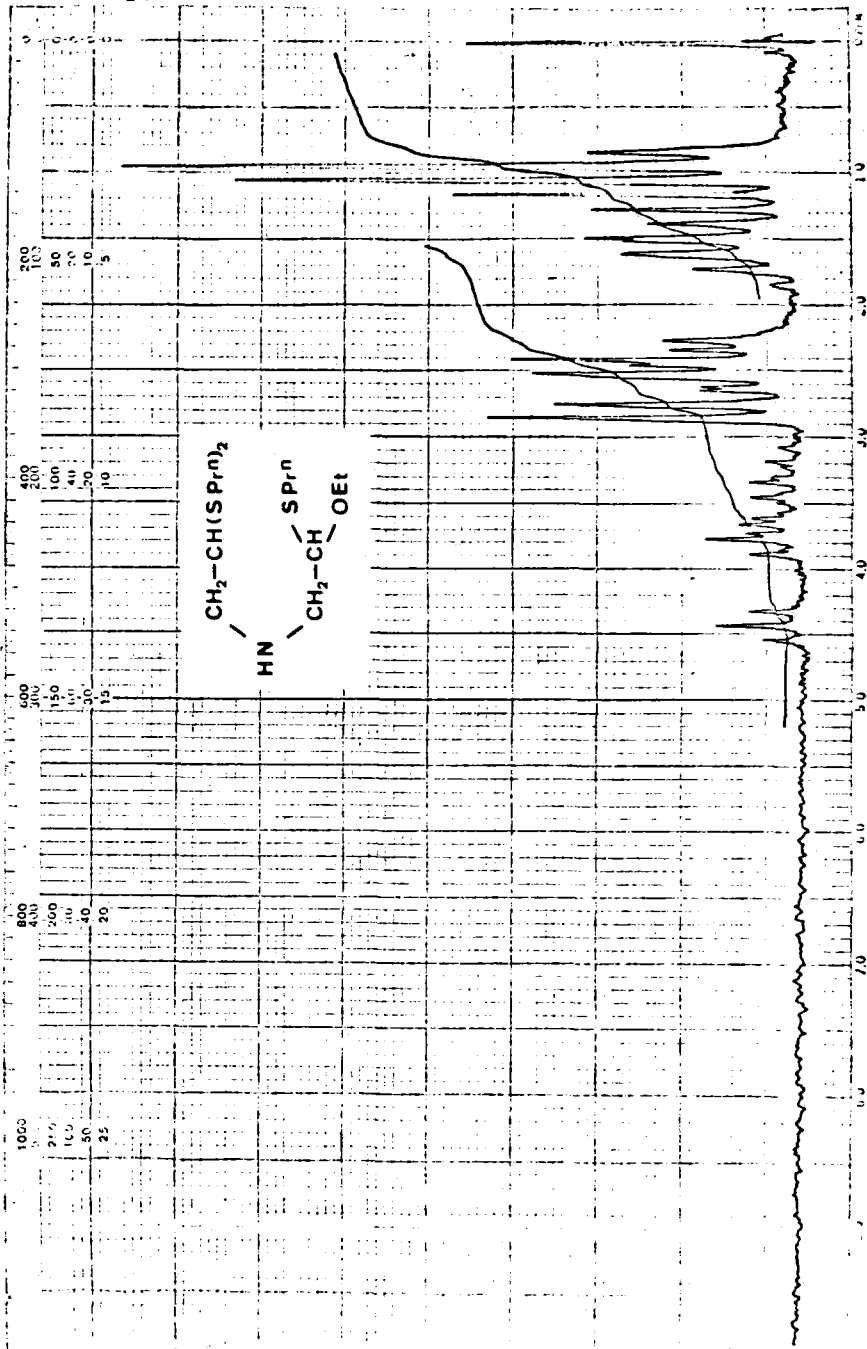
IR 26.



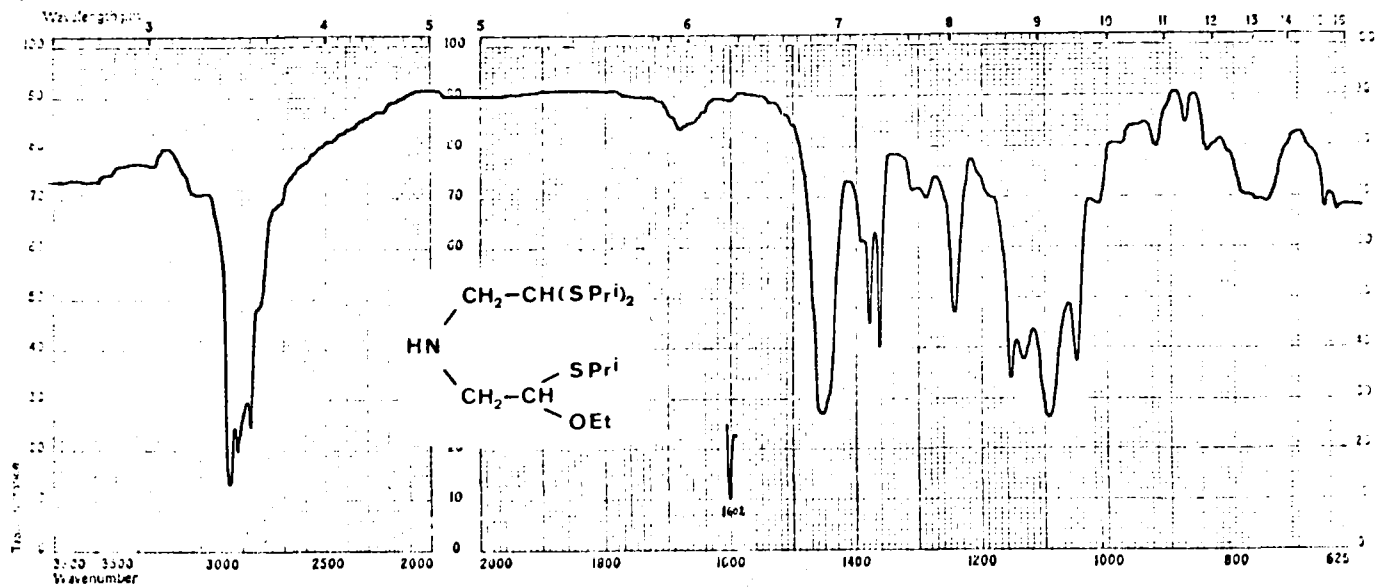
IR 26.



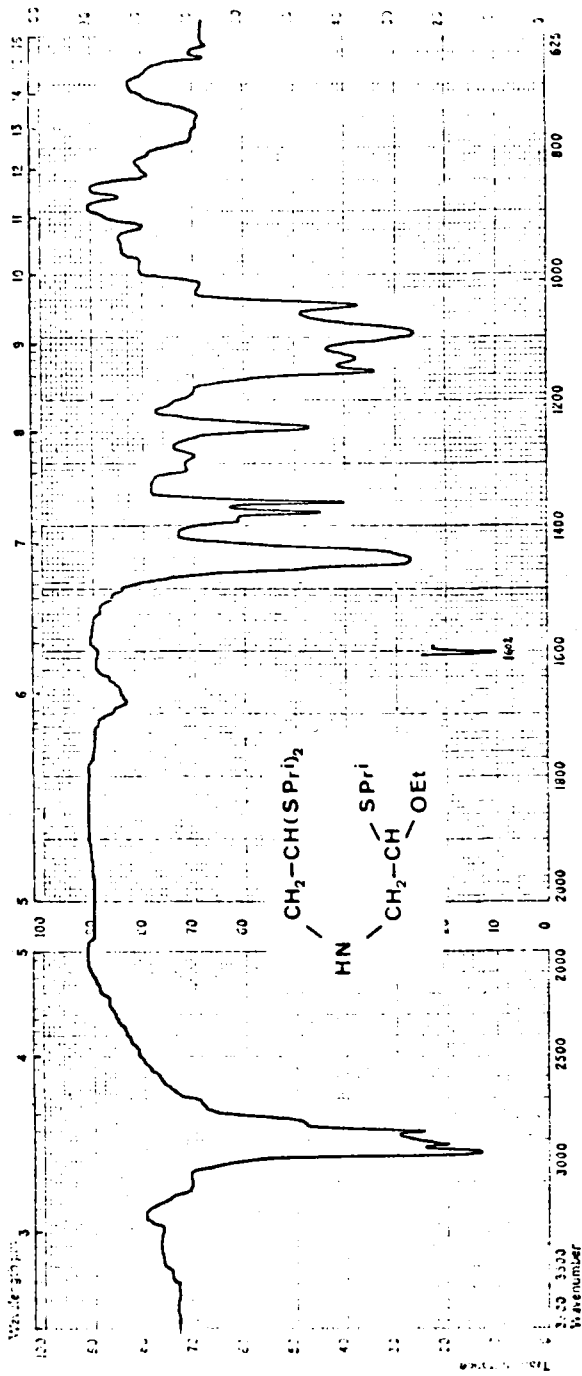
¹H-N.m.r. 26



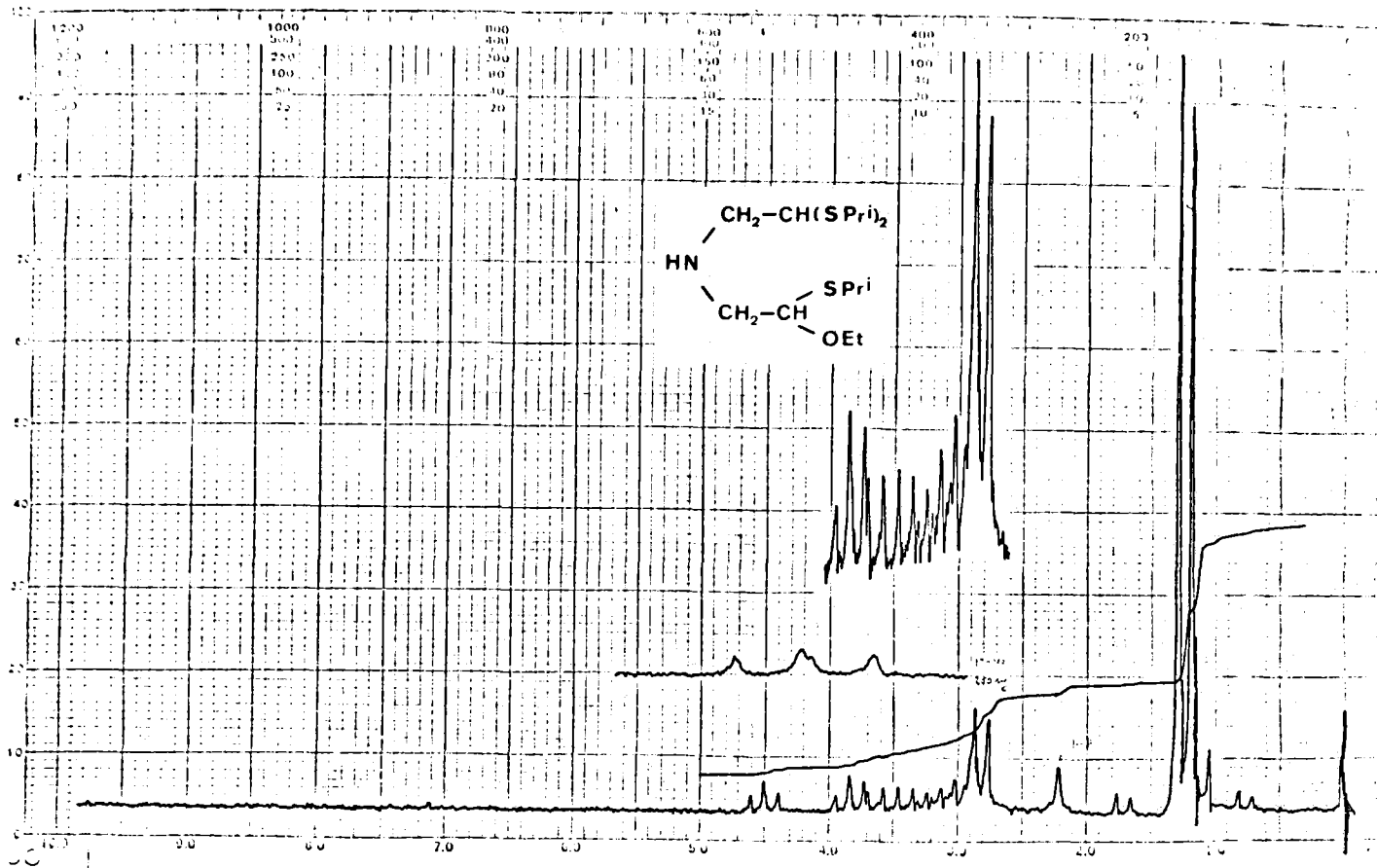
1H-N.m.r. 26

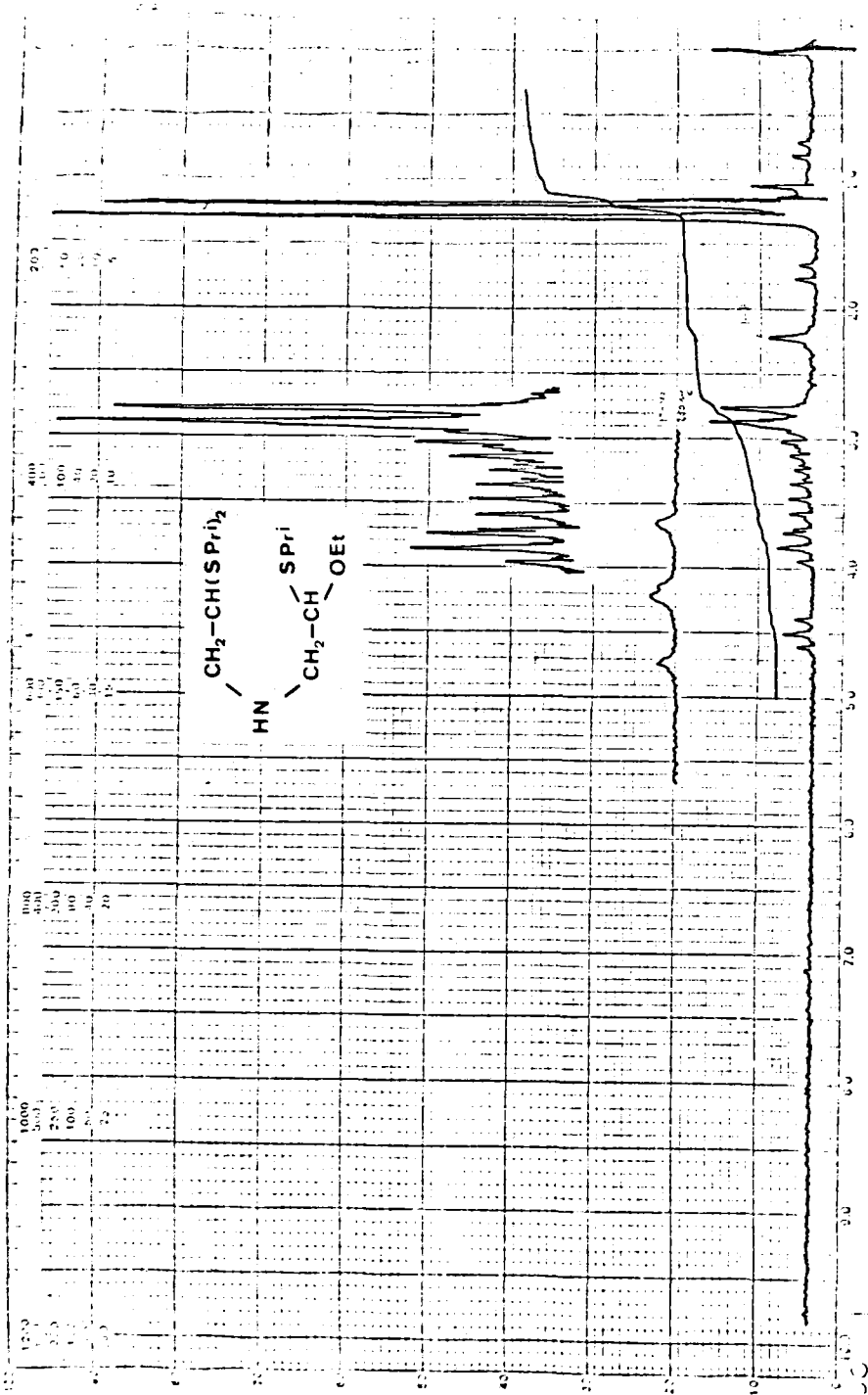


IR 27.

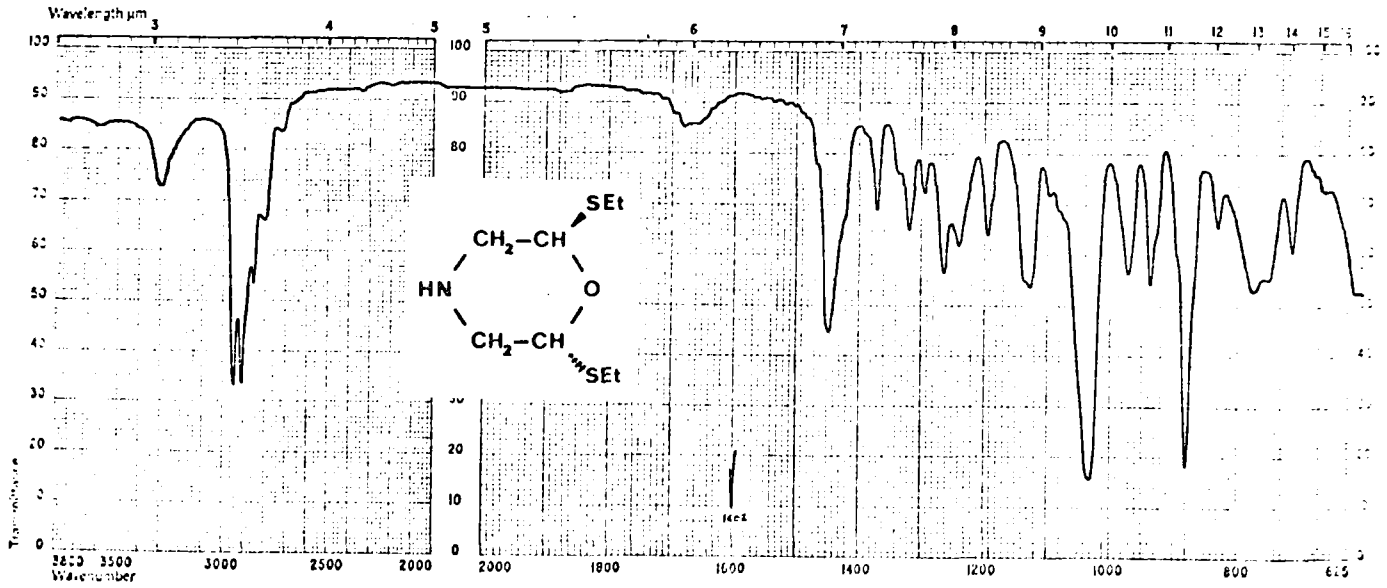


IR 27.

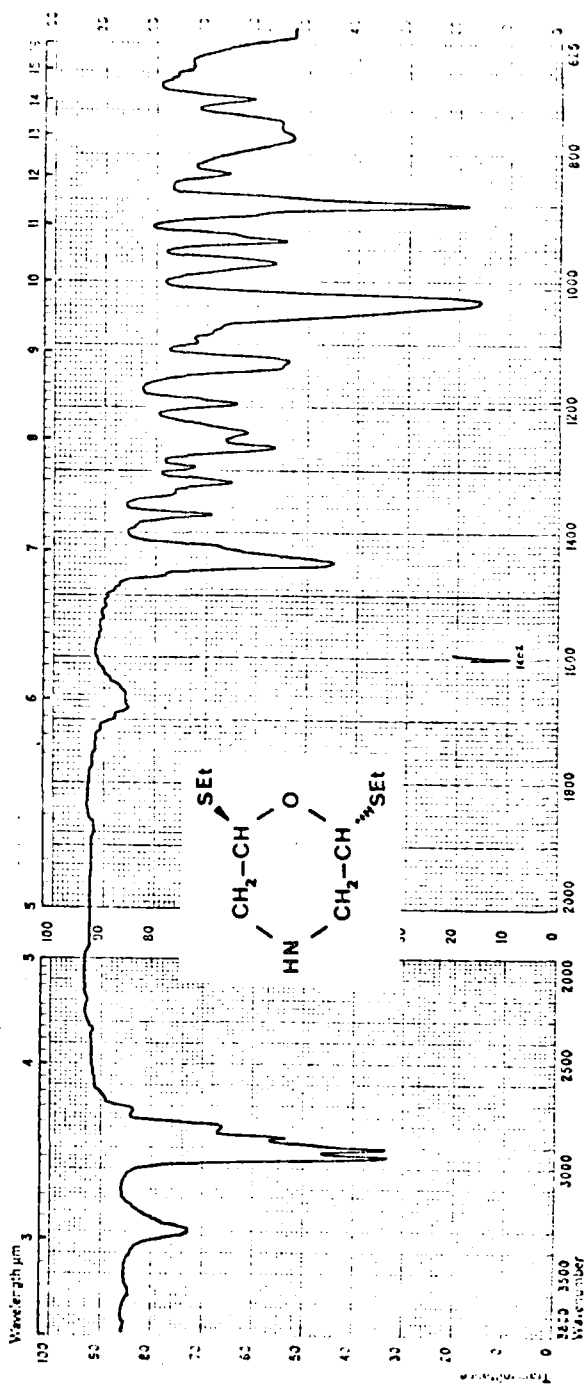
 $^1\text{H-N.m.r. 27}$



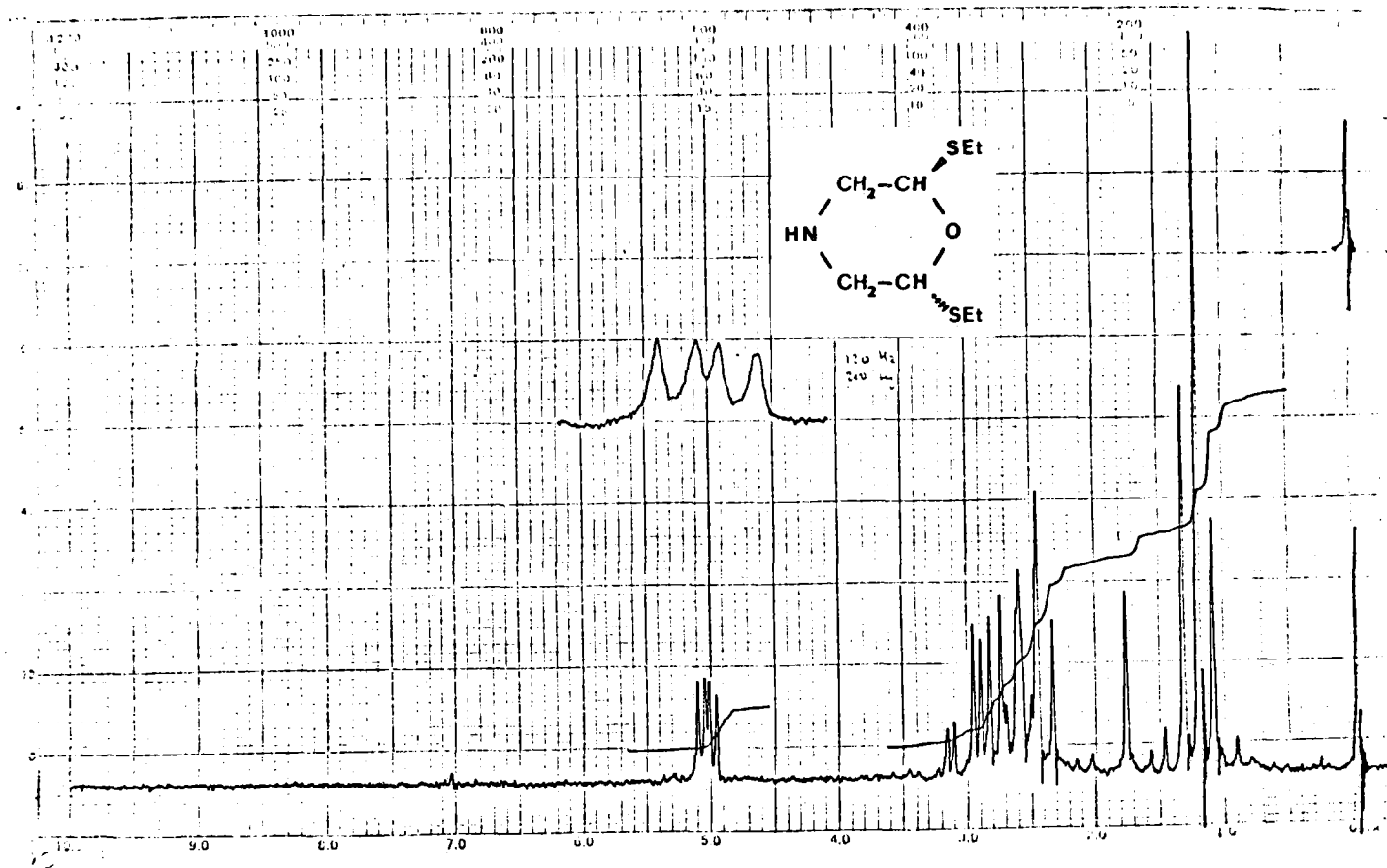
1H-N.m.r. 27



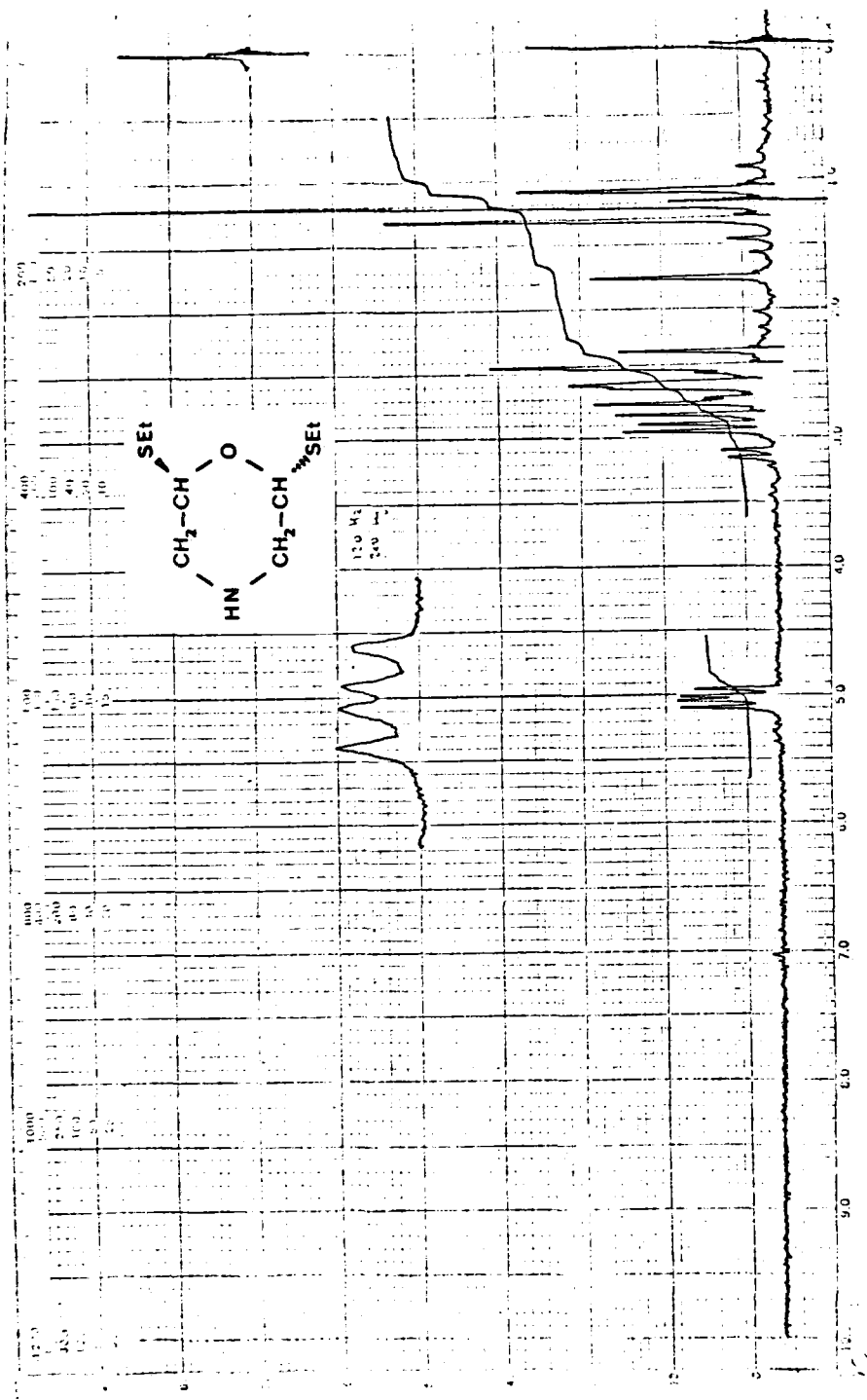
IR 28.



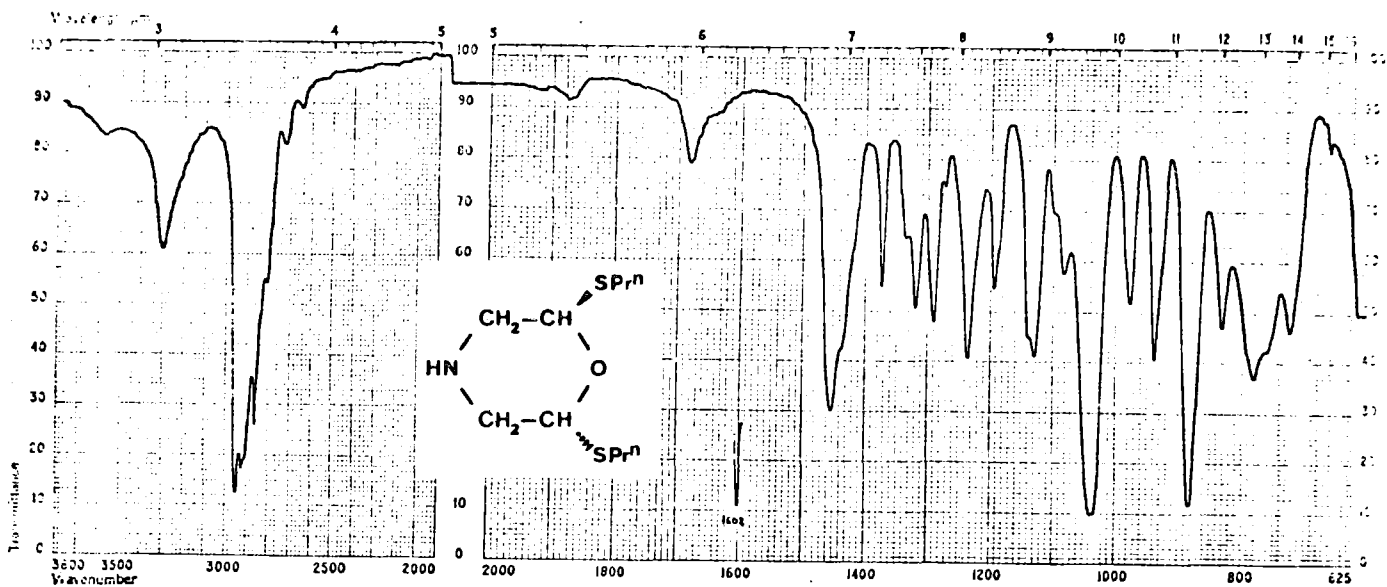
IR 28.



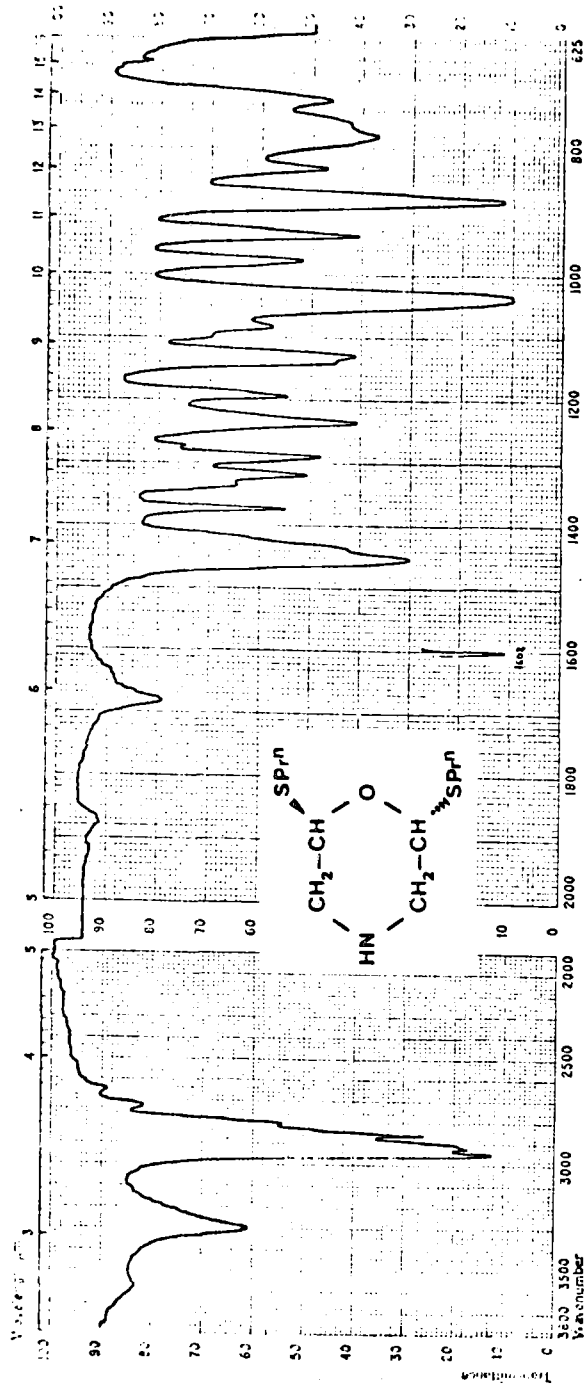
$^1\text{H-N.m.r.}$ 28.



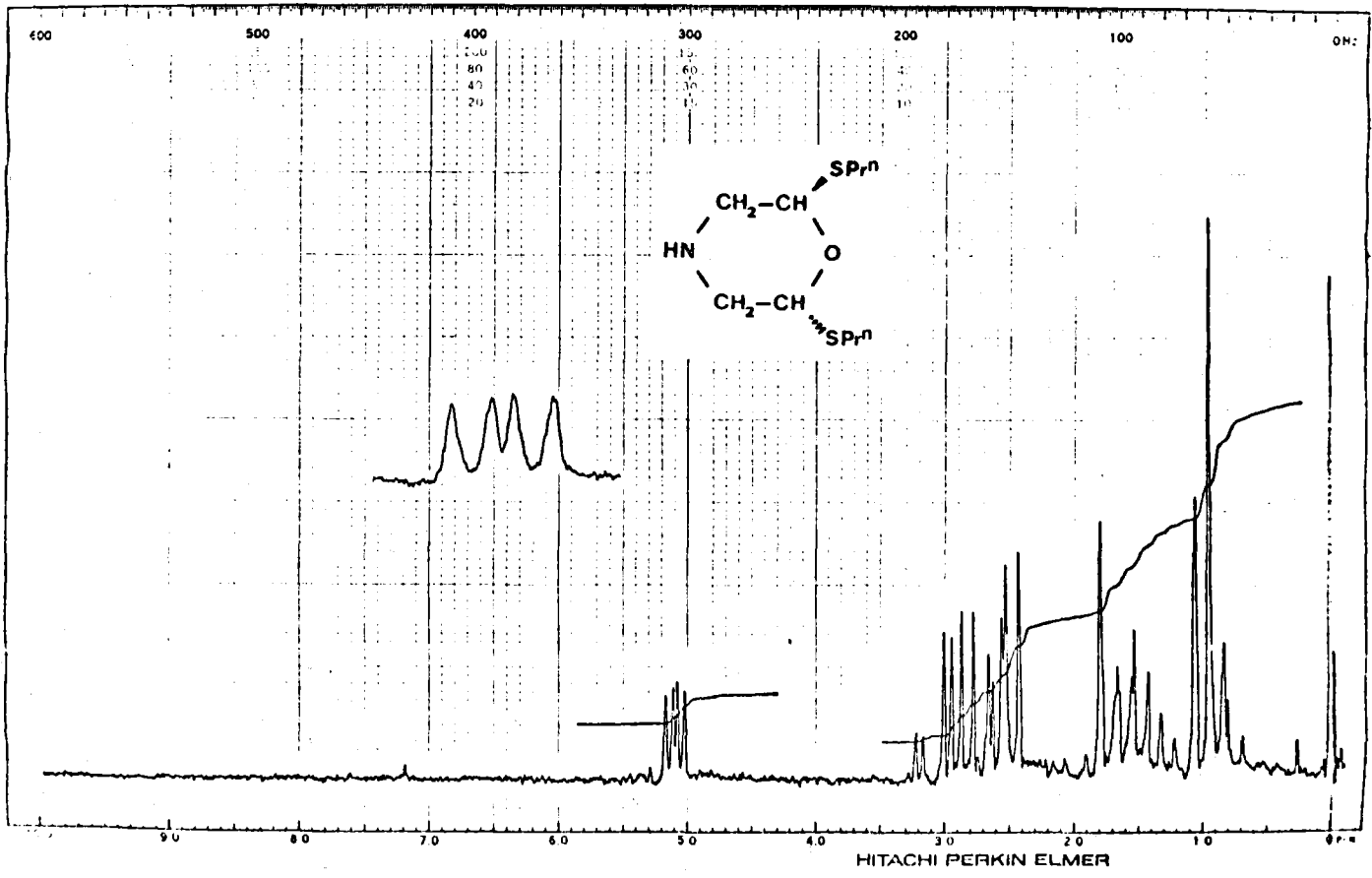
1H-N.m.r. 28.



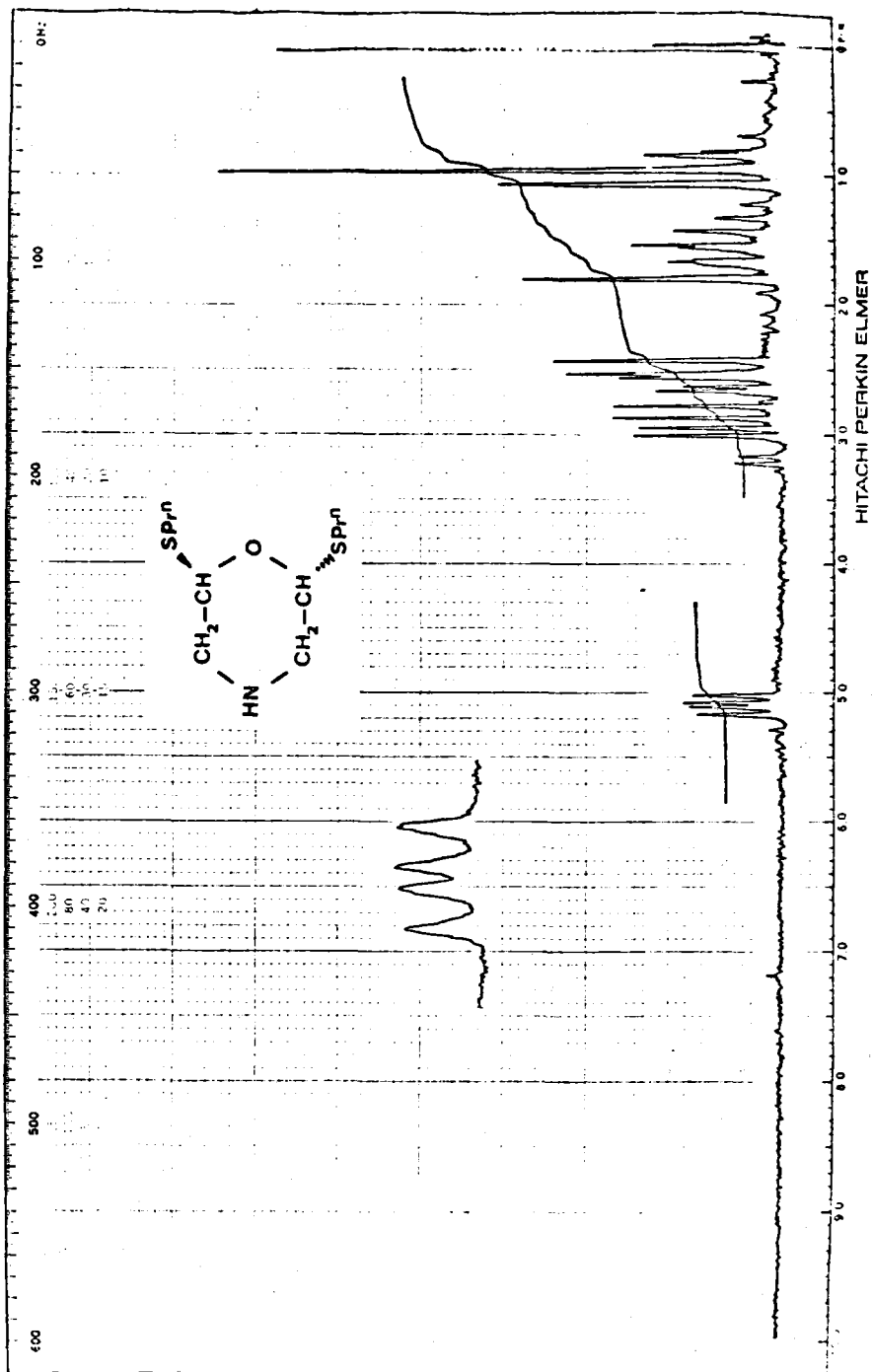
IR 29.

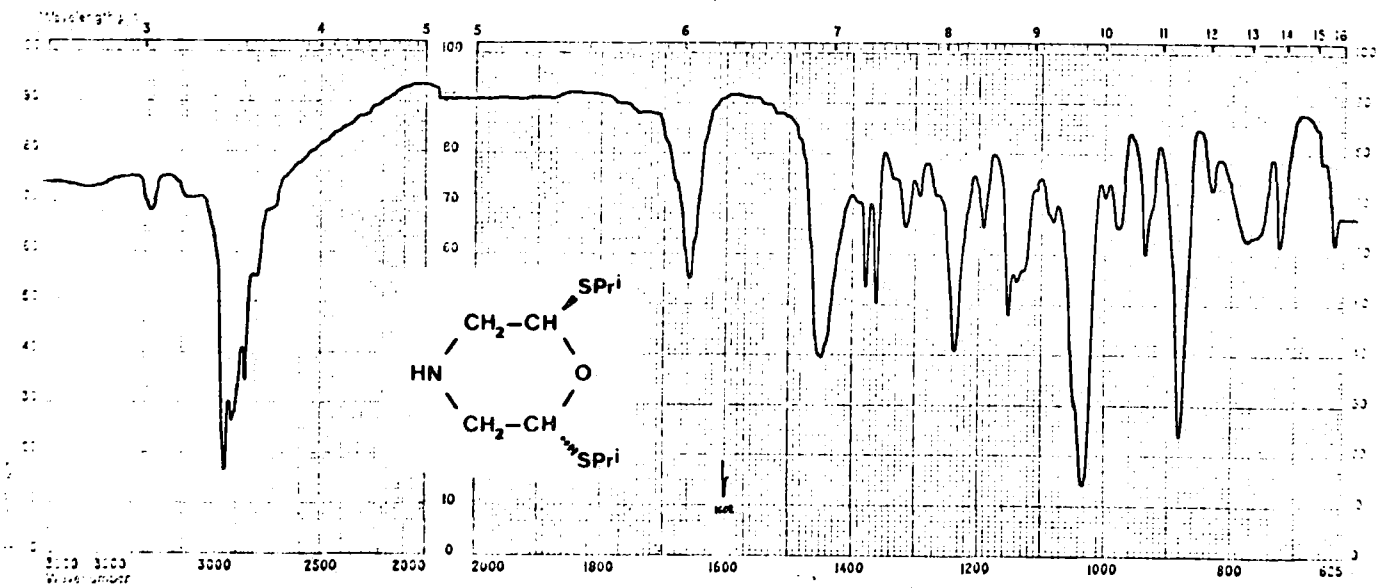


IR 29.

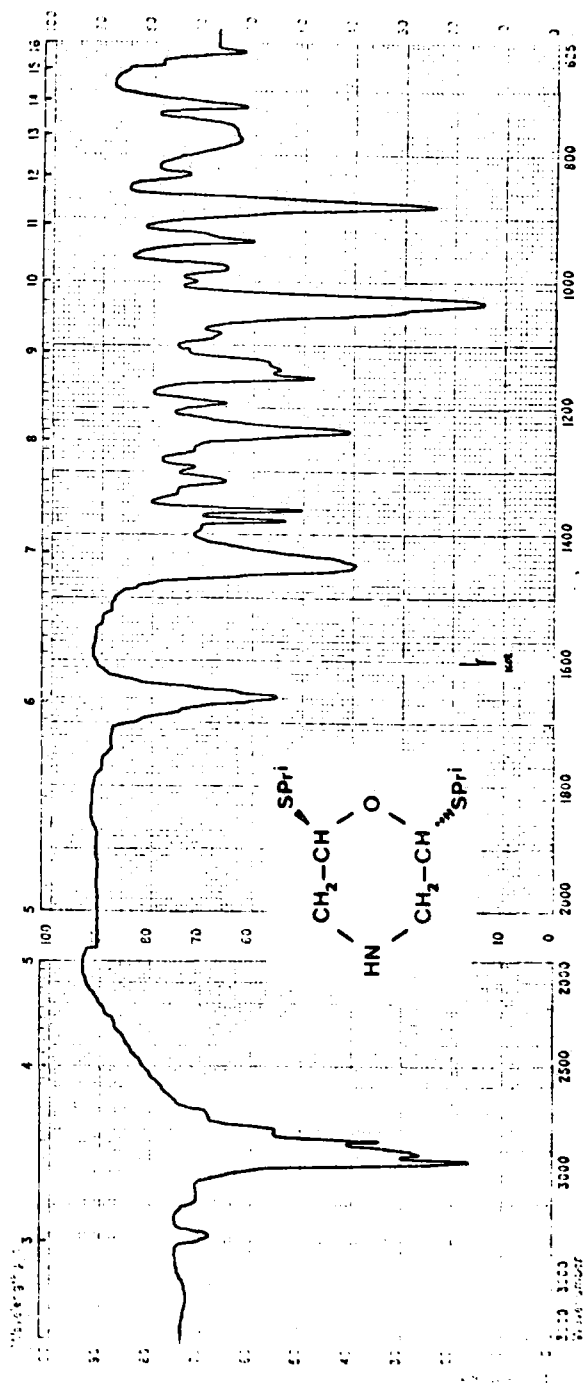


¹H-N.m.r. 29

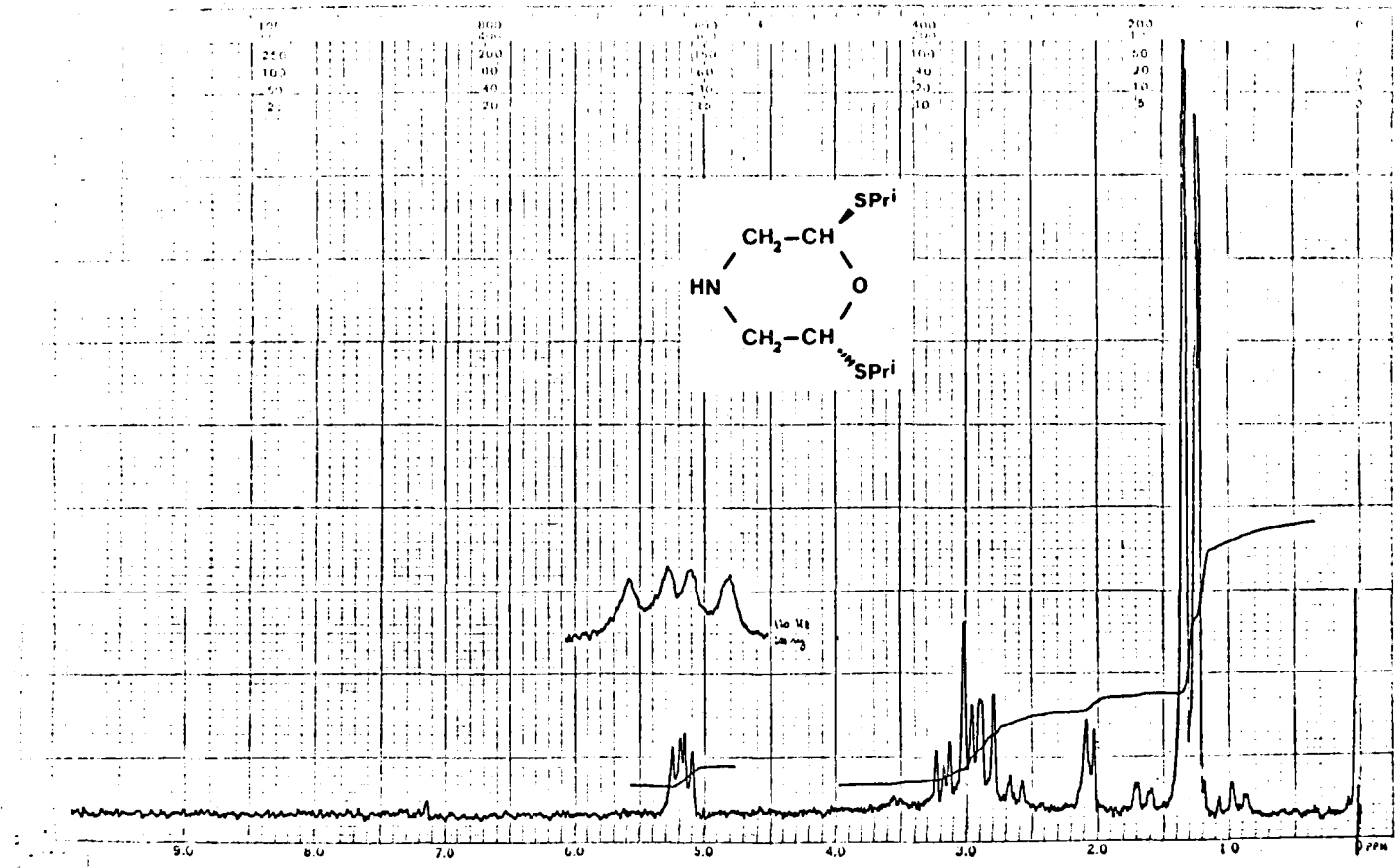


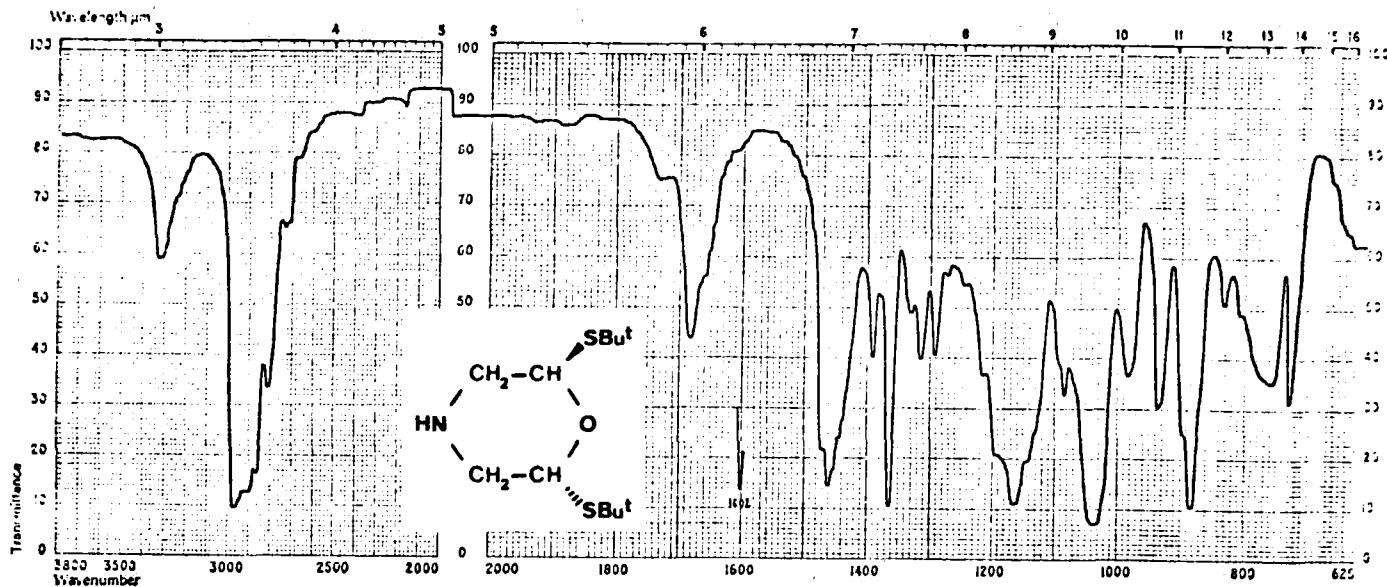


IR 30.

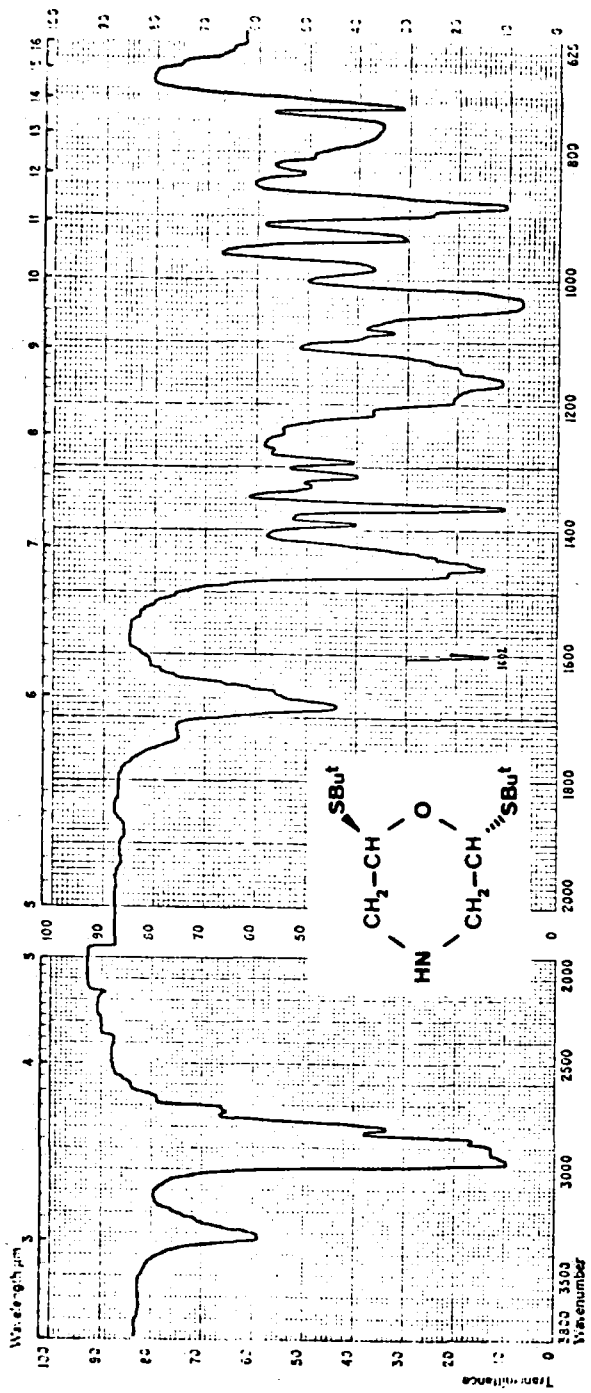


IR 30.

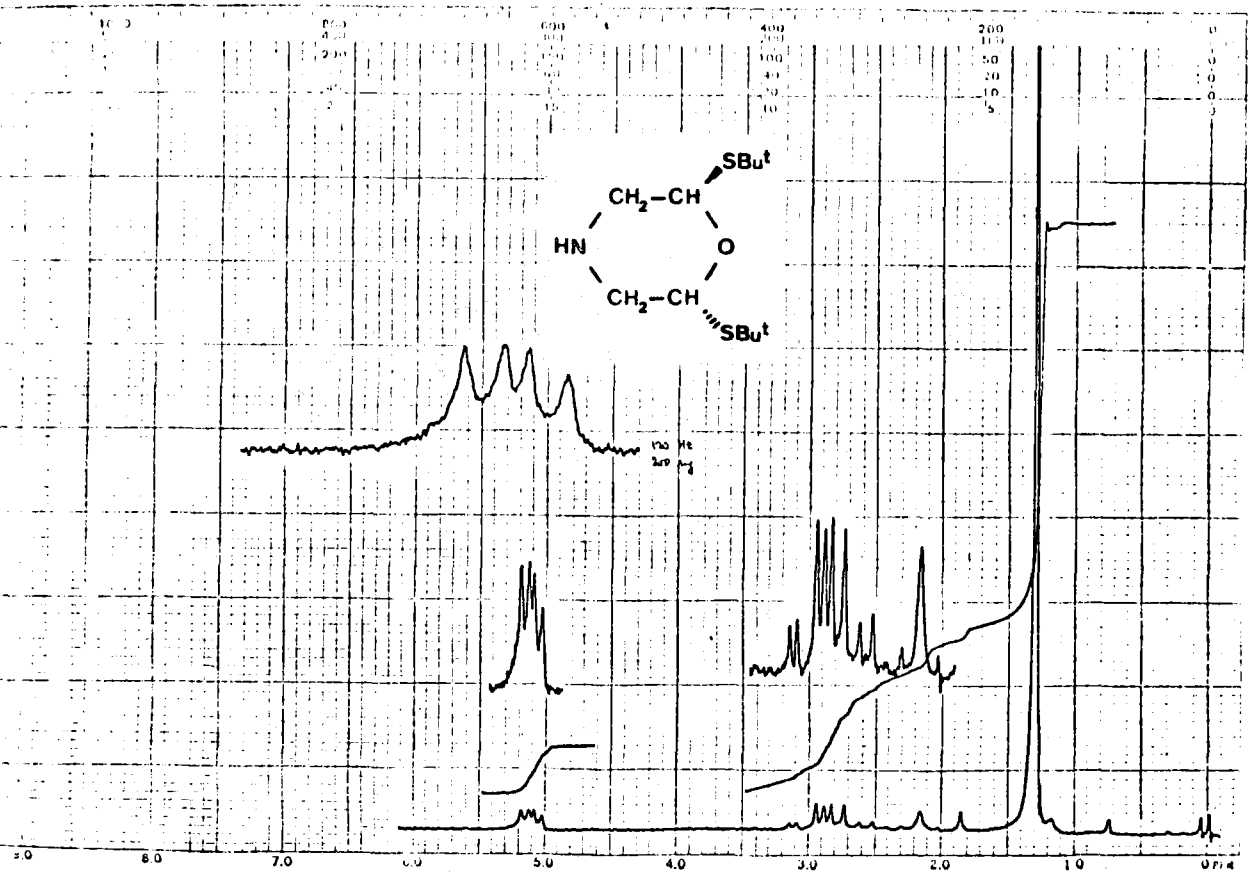
 $^1\text{H-N.m.r. 30}$

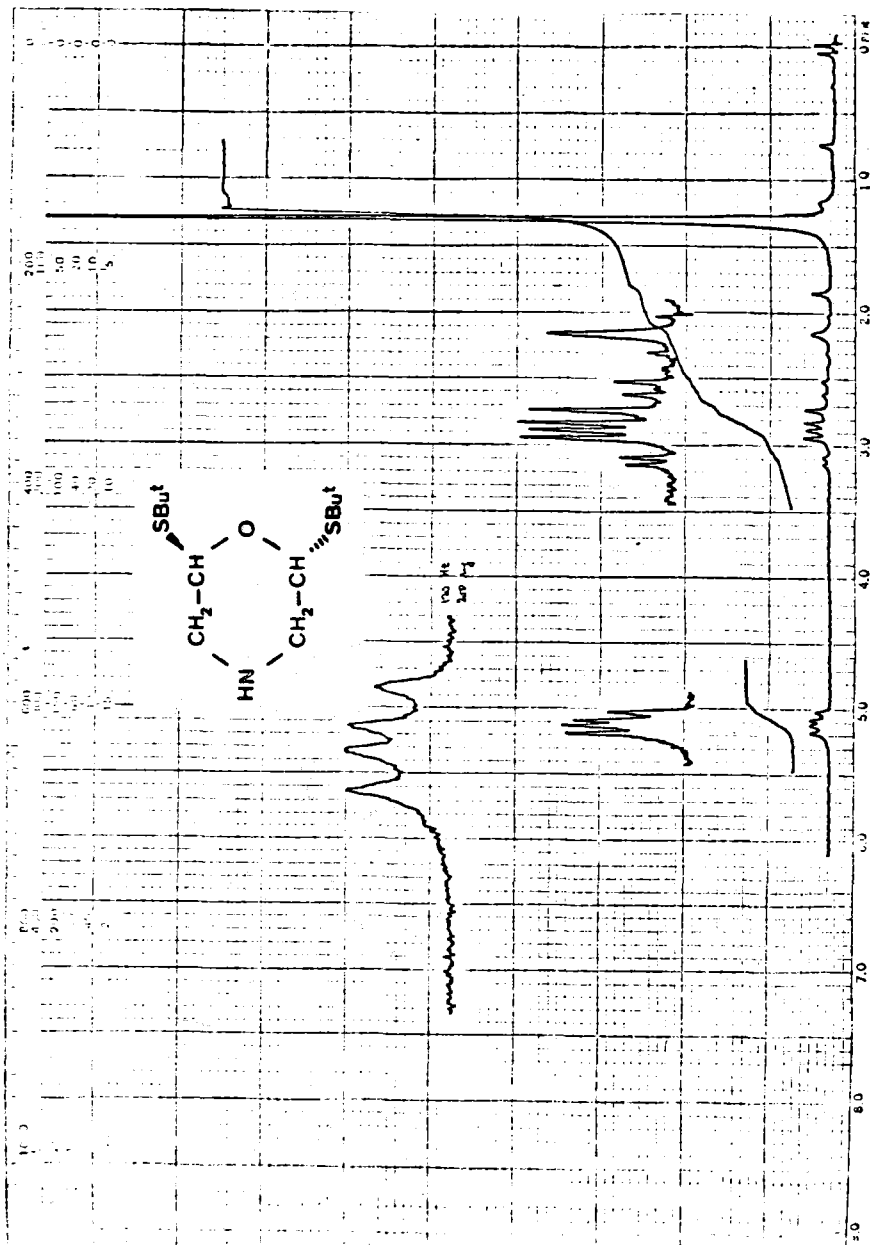


IR 31.

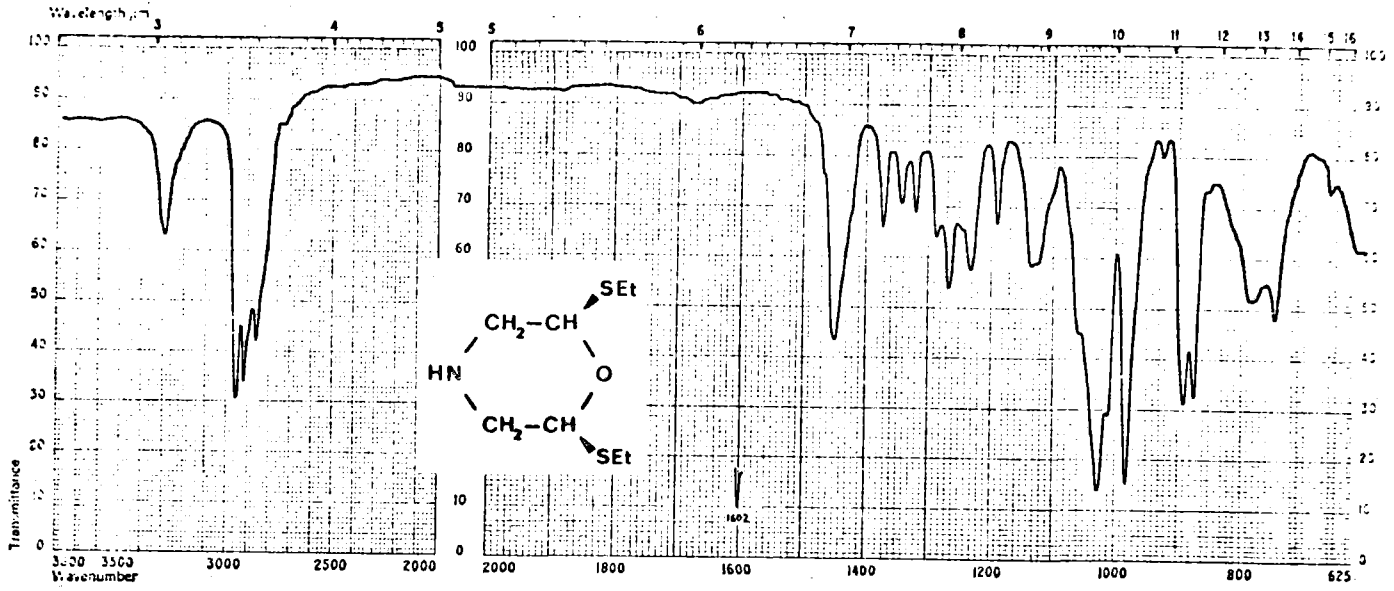


IR 31.

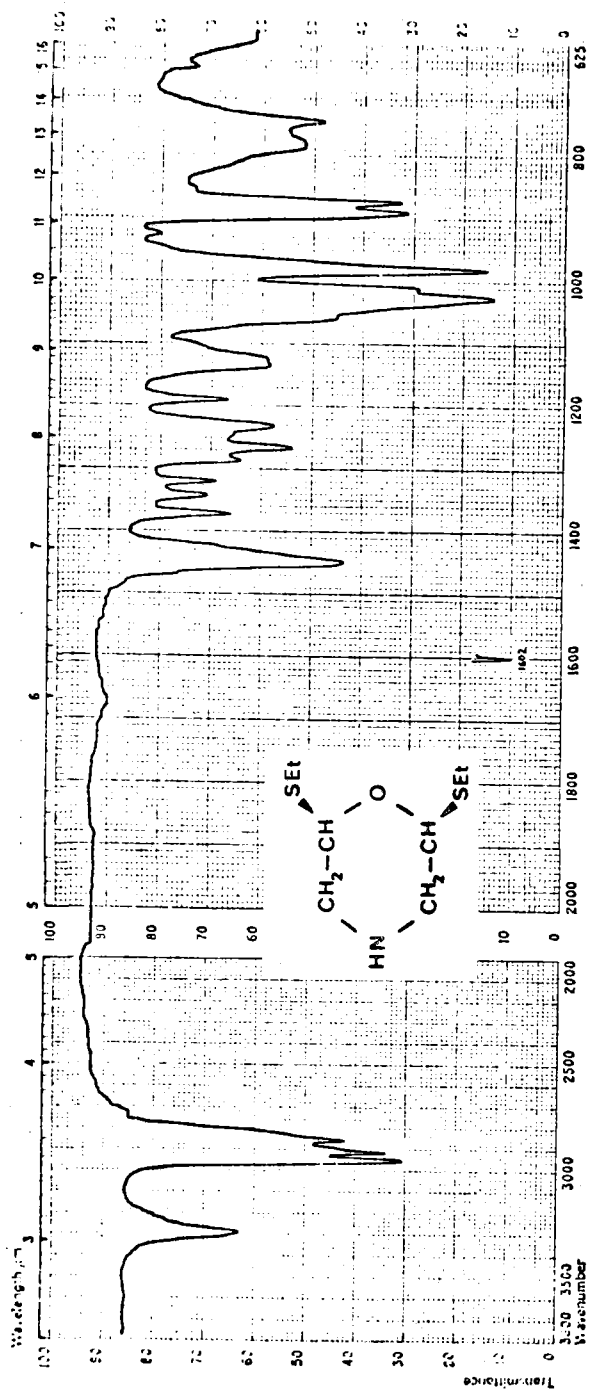
 $^1\text{H-N.m.r. 31}$



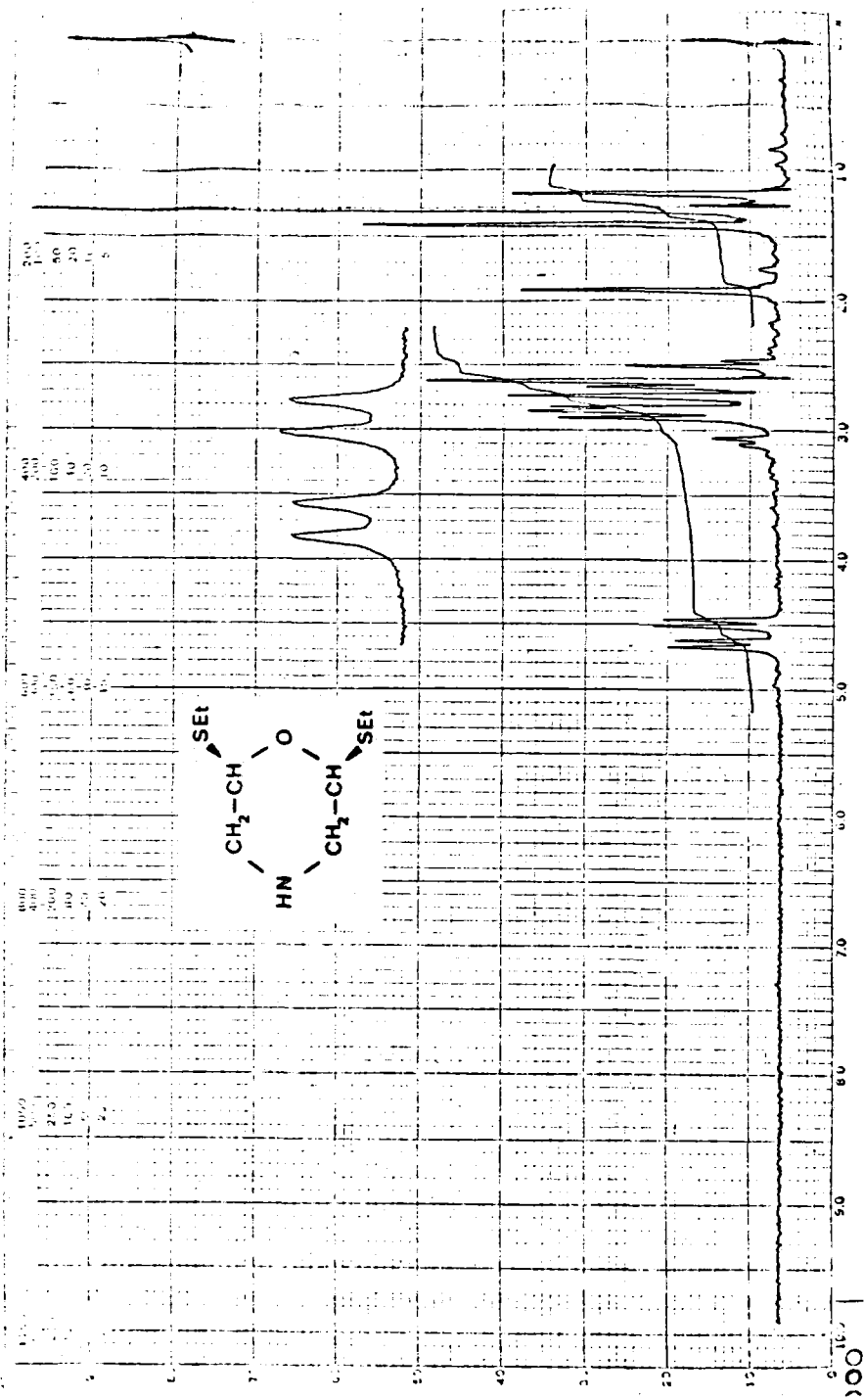
$^1\text{H-N.m.r.}$ 31



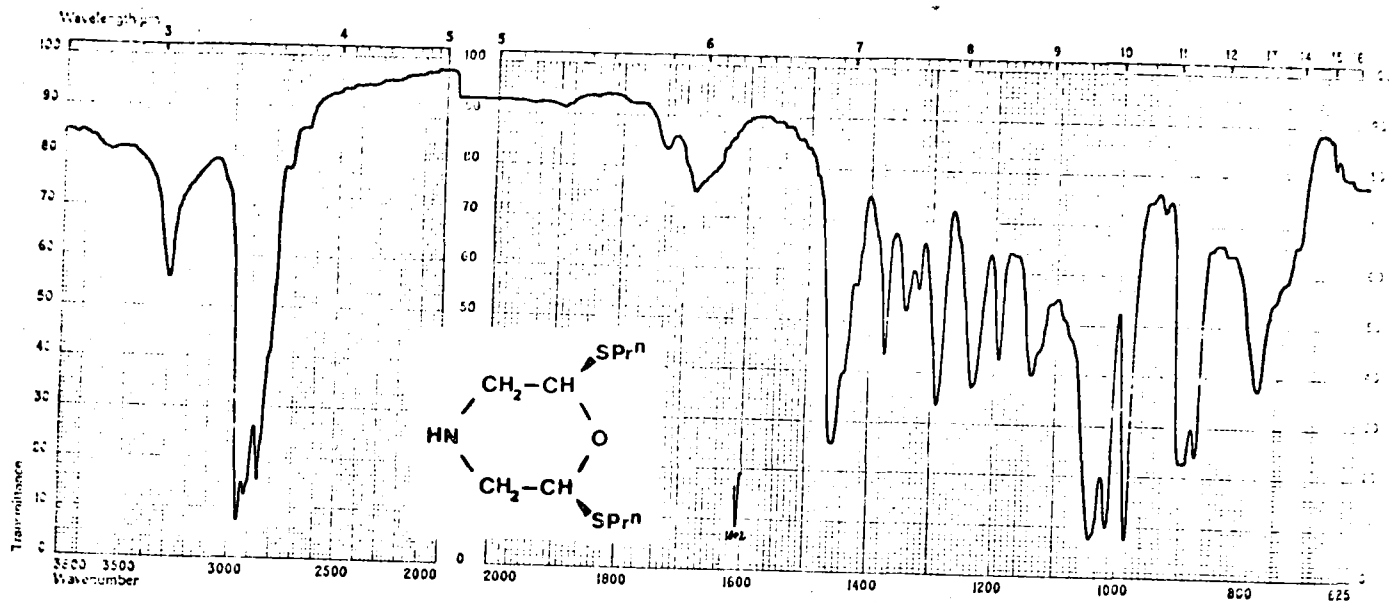
IR 32.



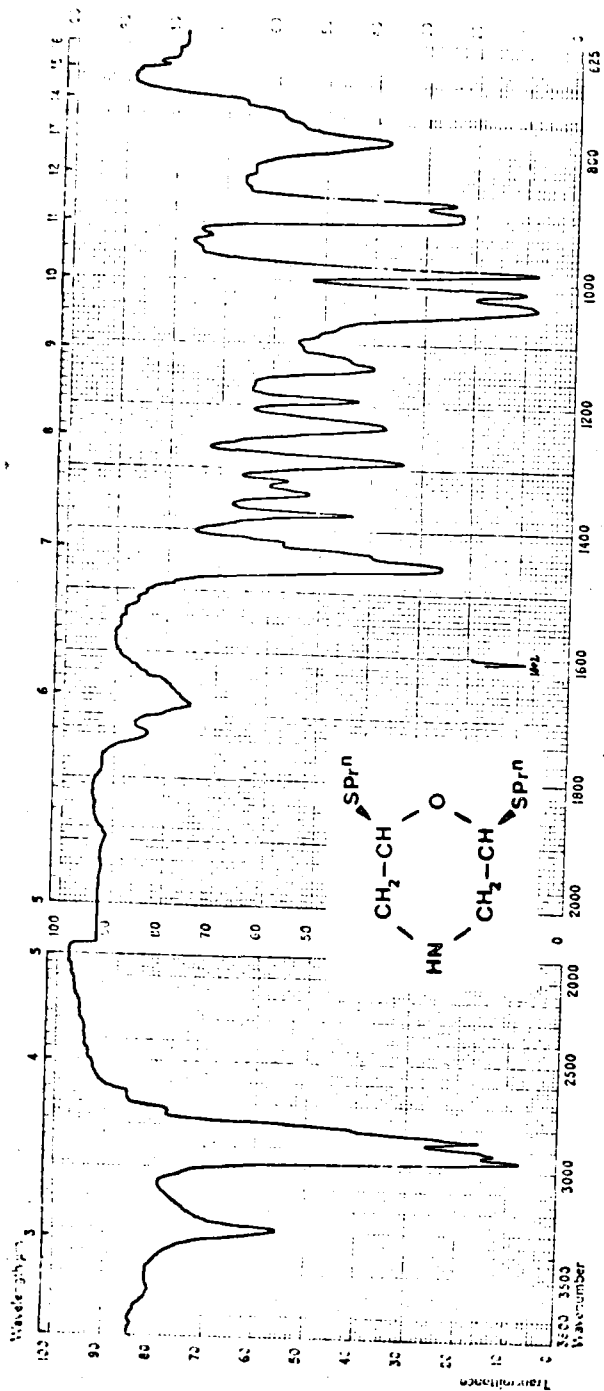
IR 32.



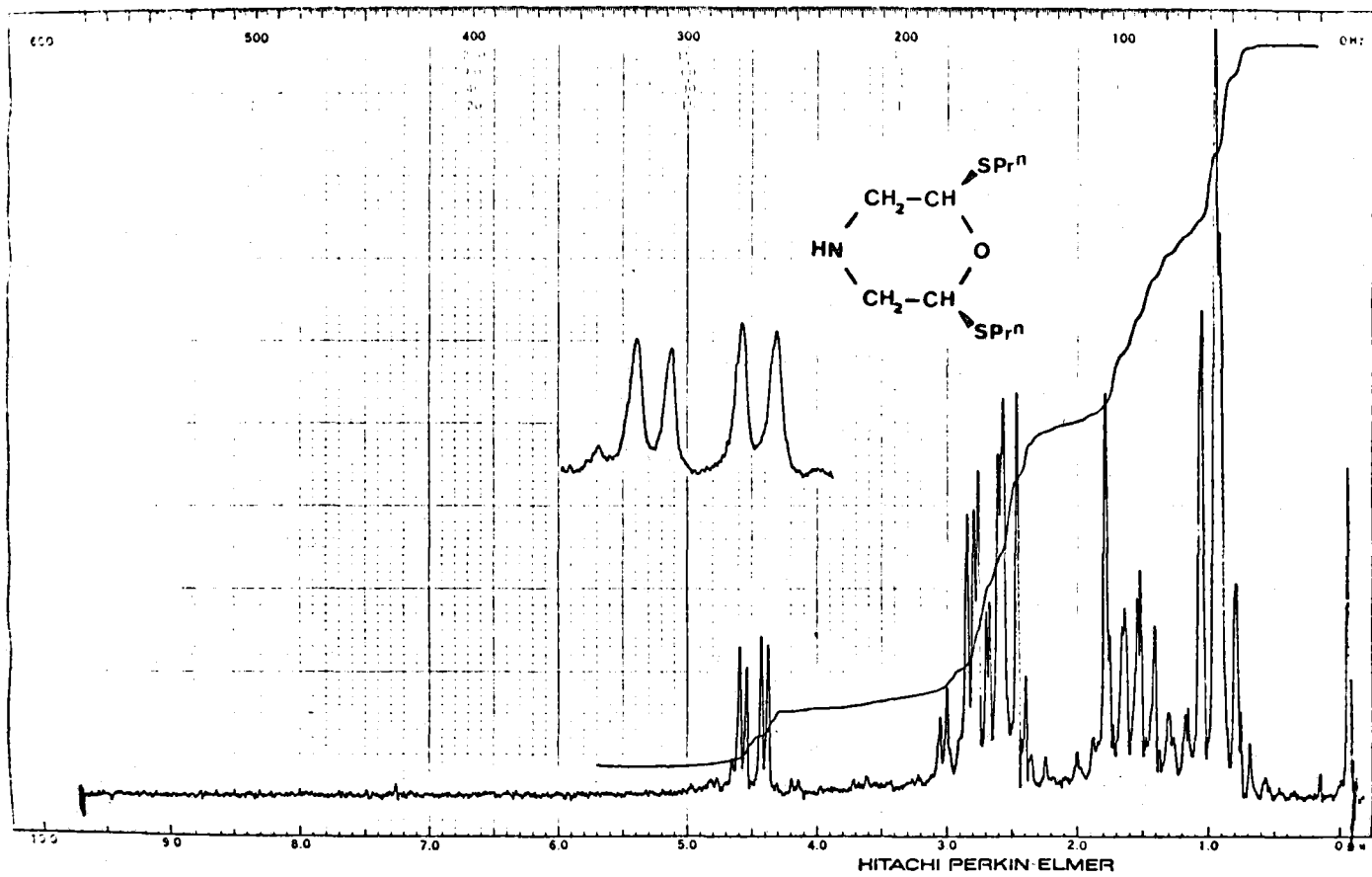
$^1\text{H-N.m.r.}$ 32.



IR 33.



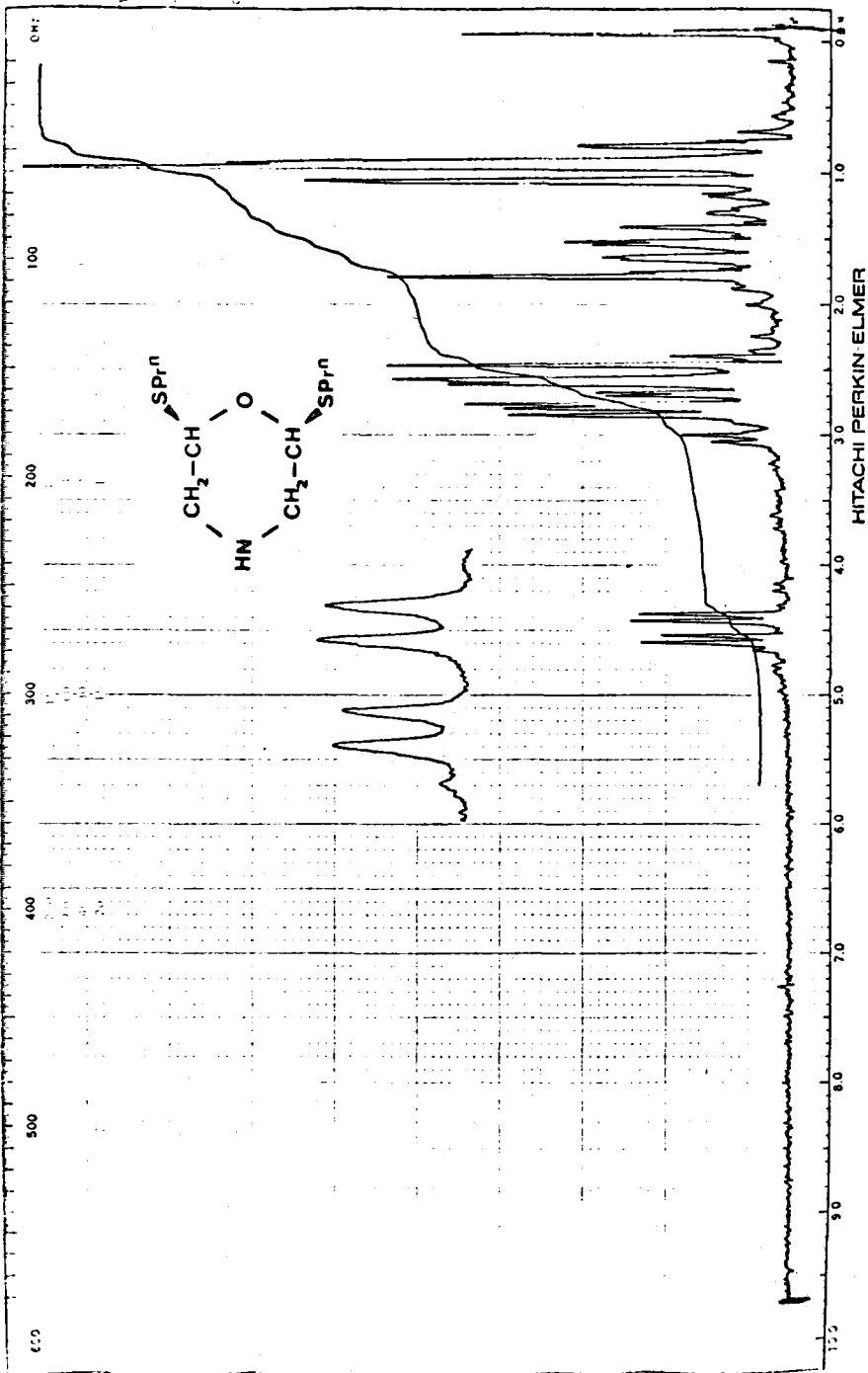
IR 33.



$^1\text{H-N.m.r.}$ 33

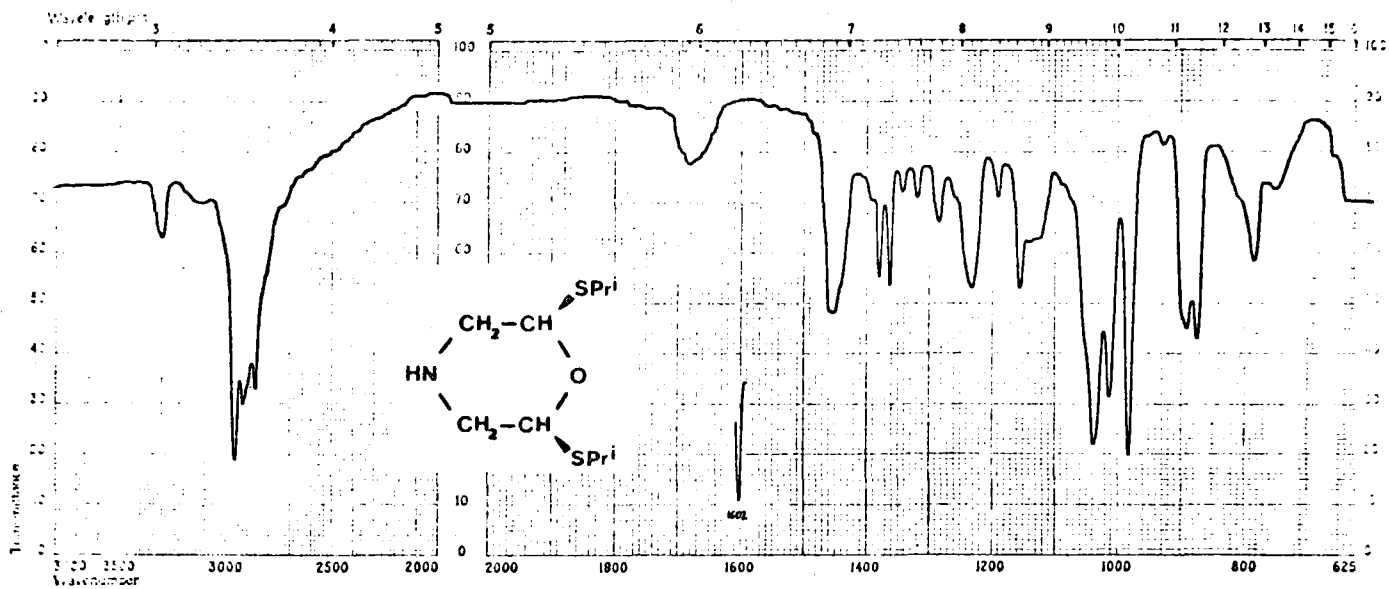
250

ALVAREZ-MANZANEDA R.

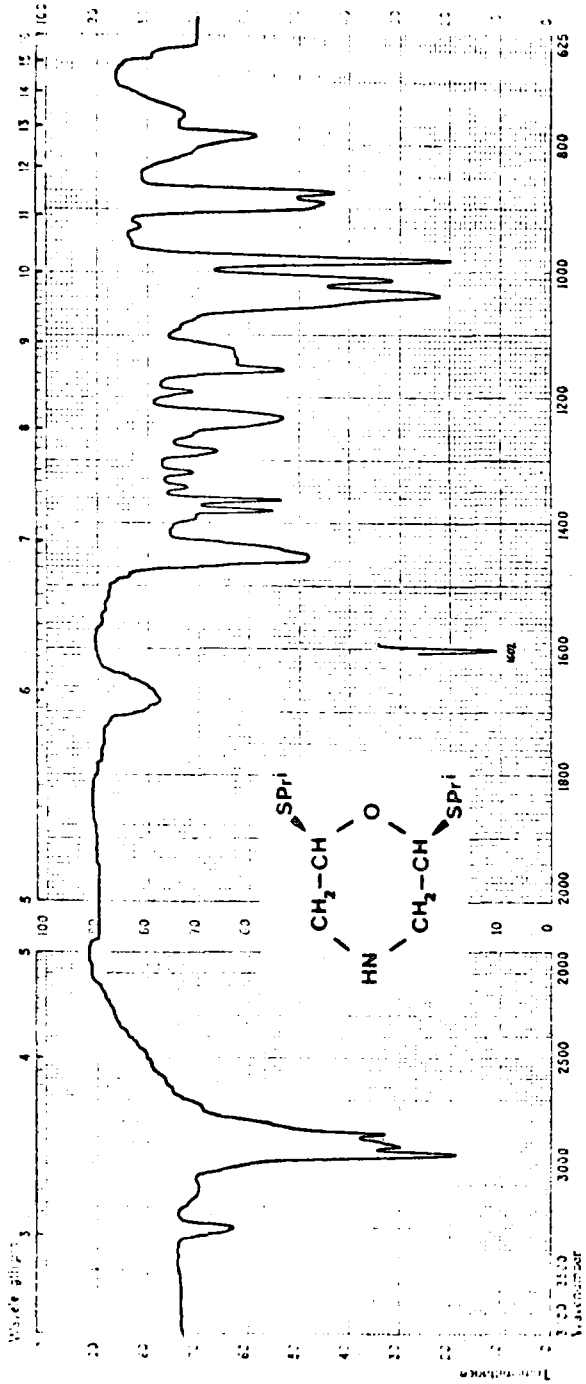


HITACHI PERKIN ELMER

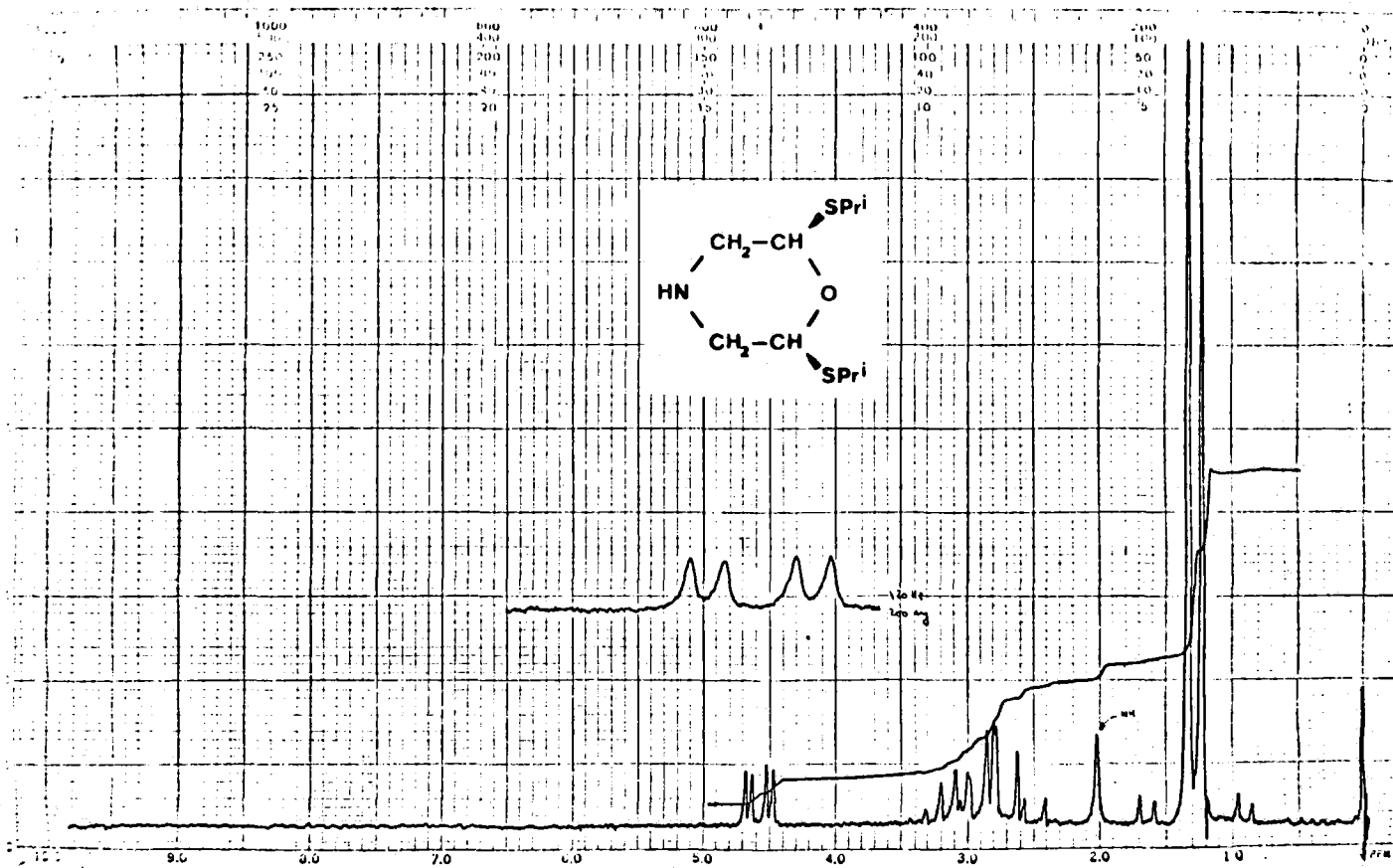
 $^1\text{H-N.m.r.}$ 33

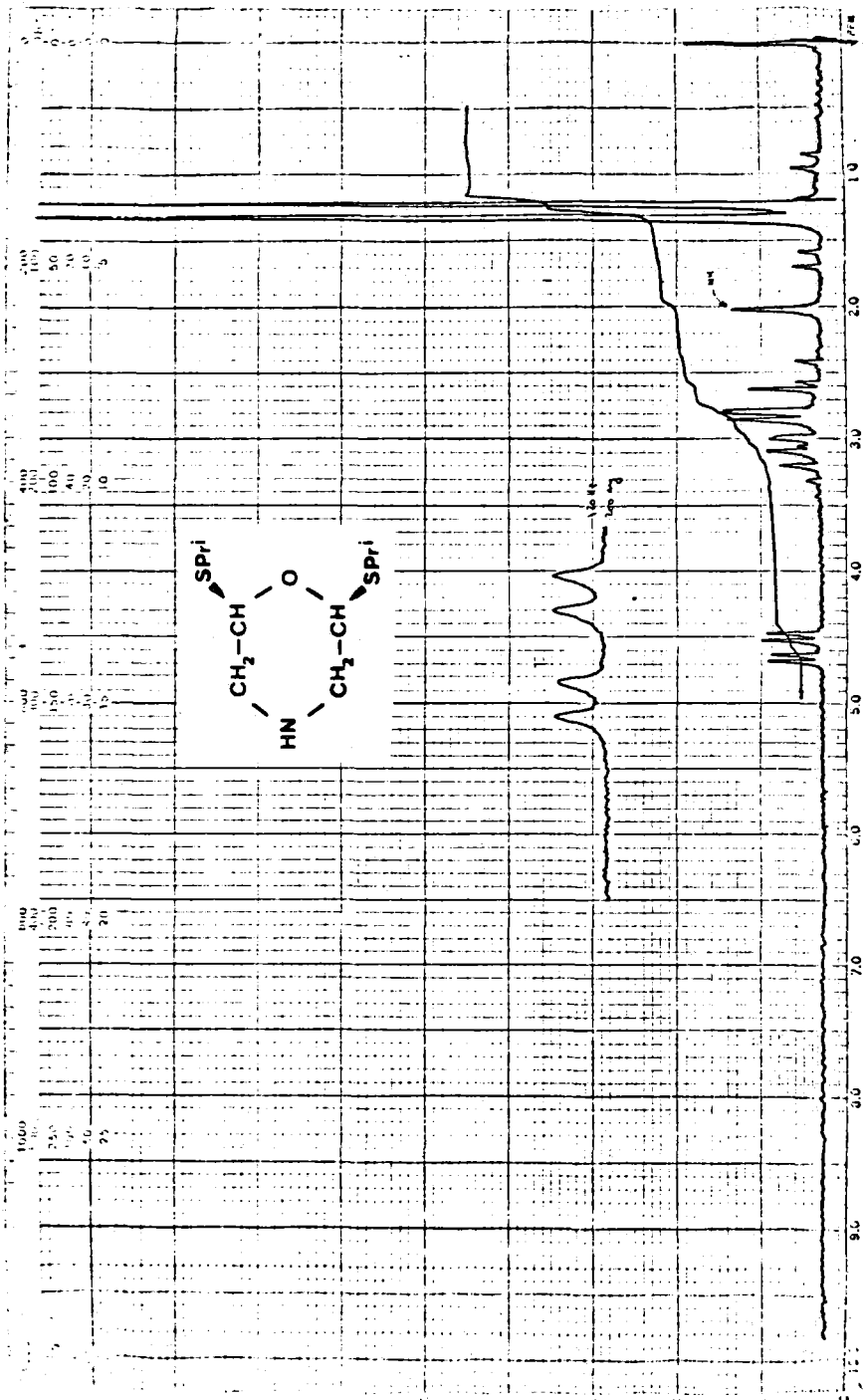


IR 34.

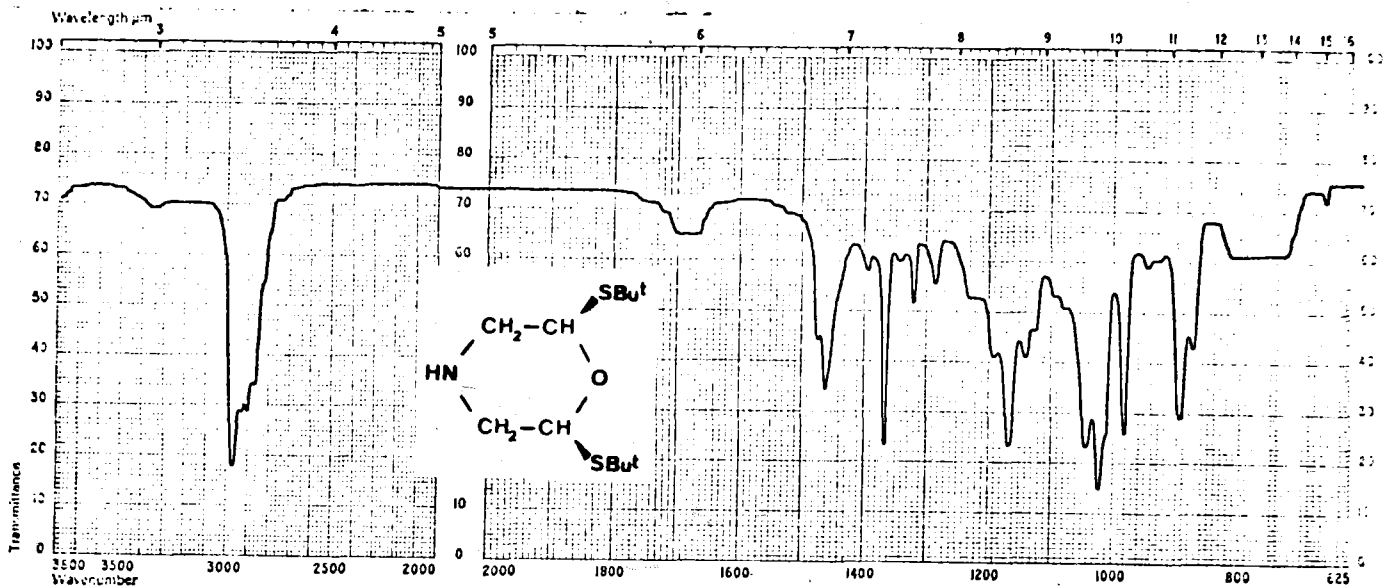


IR 34.

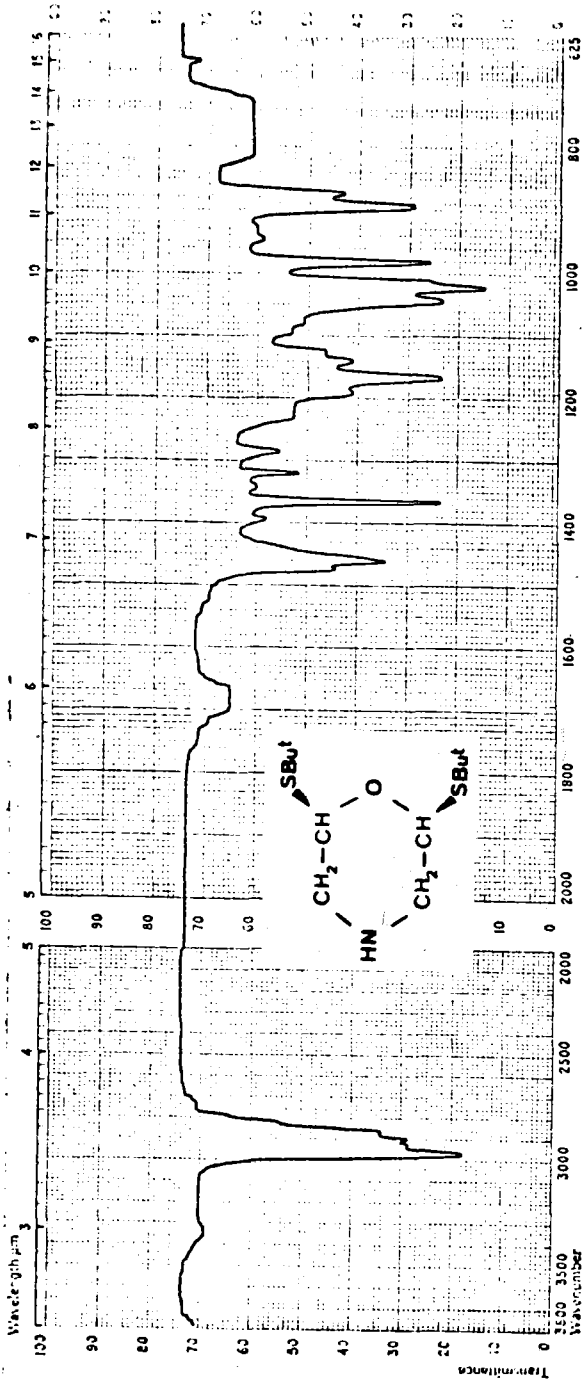
 $^1\text{H-N.m.r. 34}$



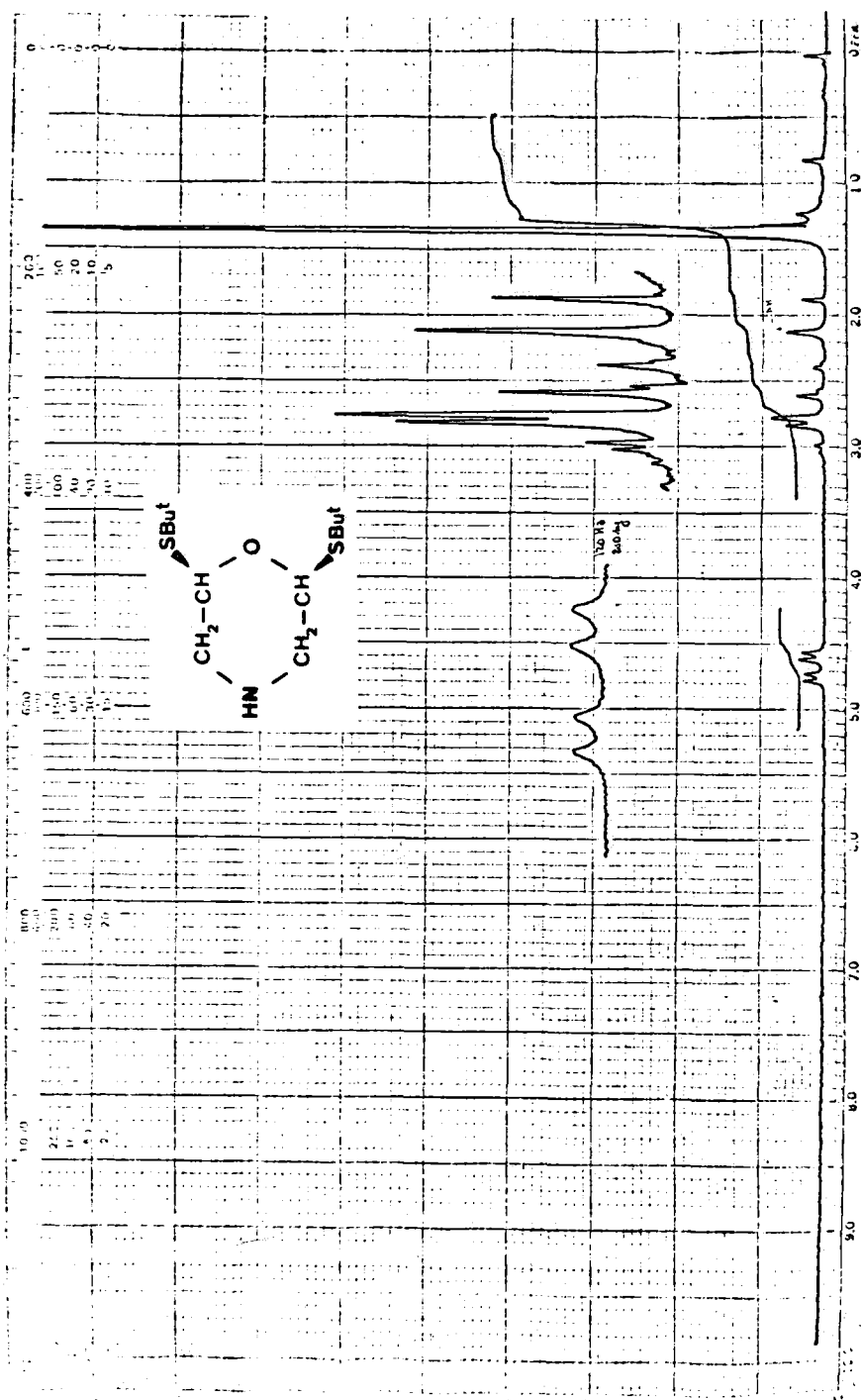
¹H-N.m.r. 34



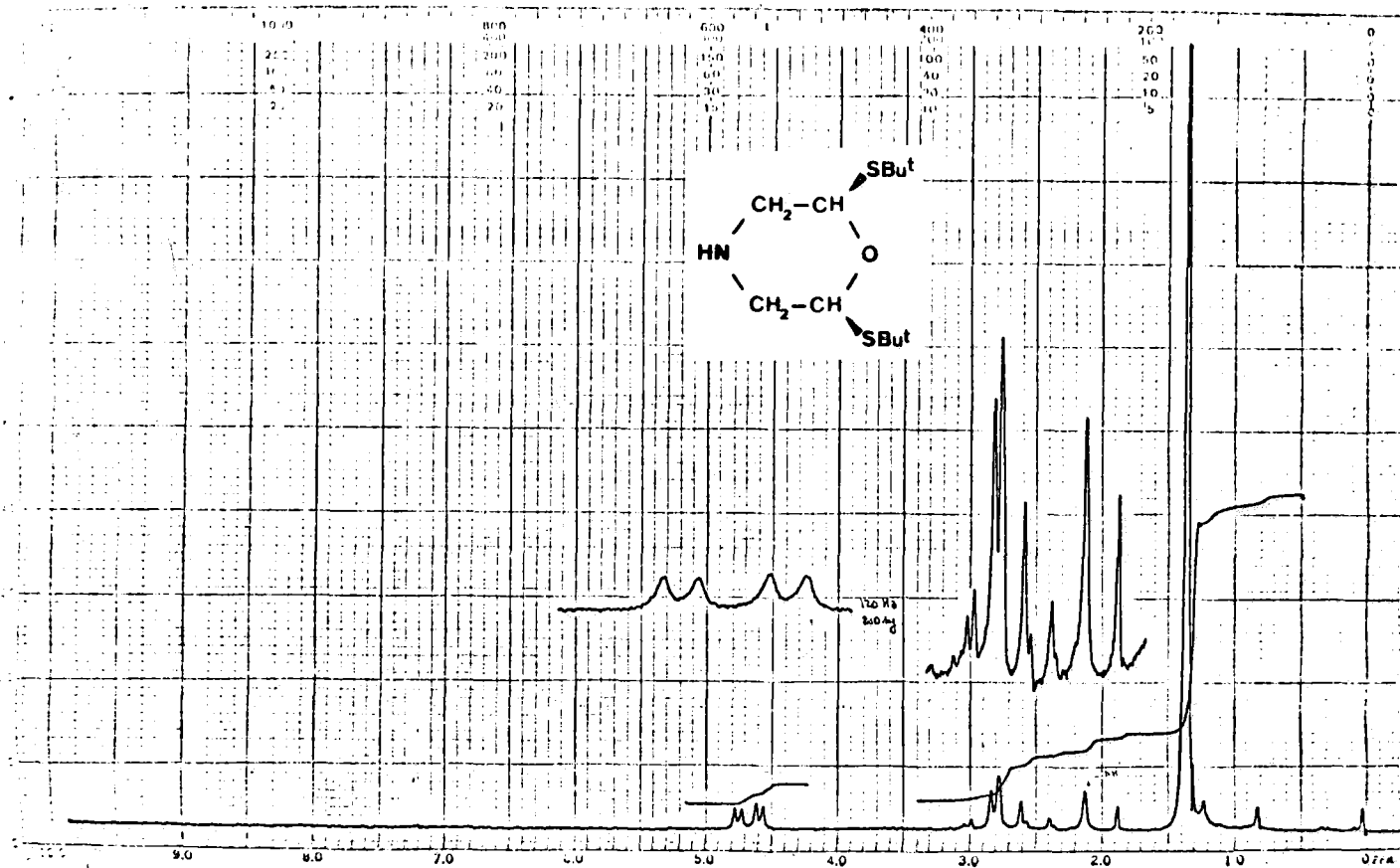
IR 35.

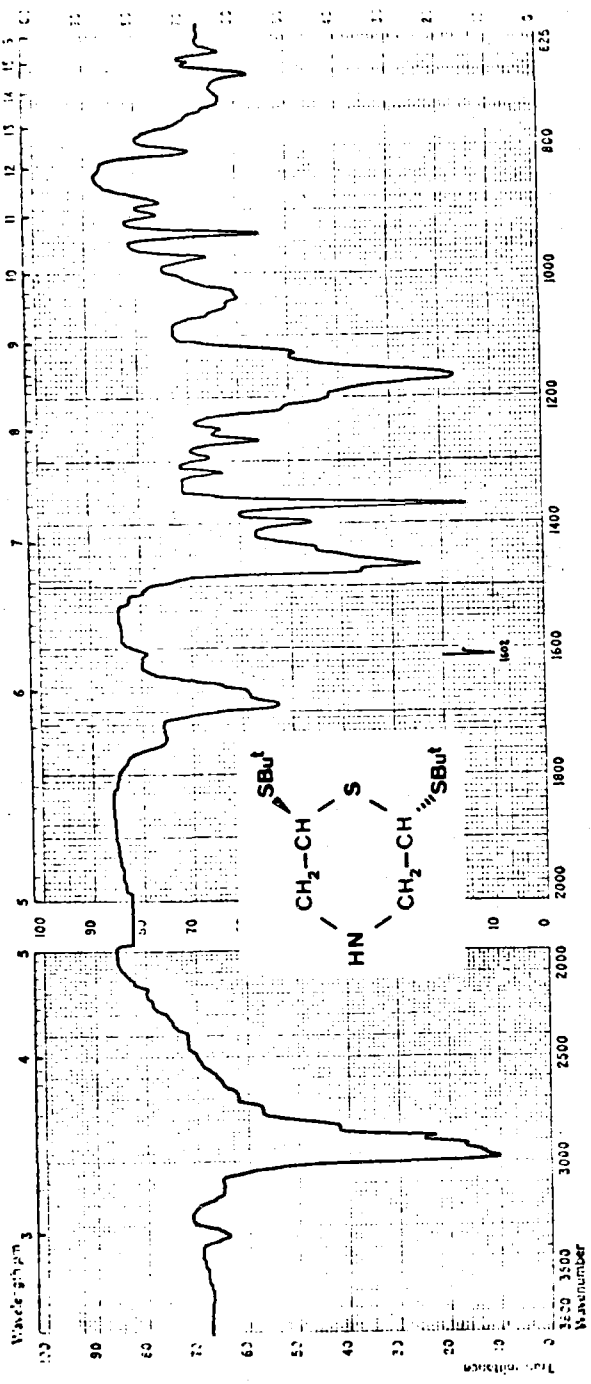


IR 35.

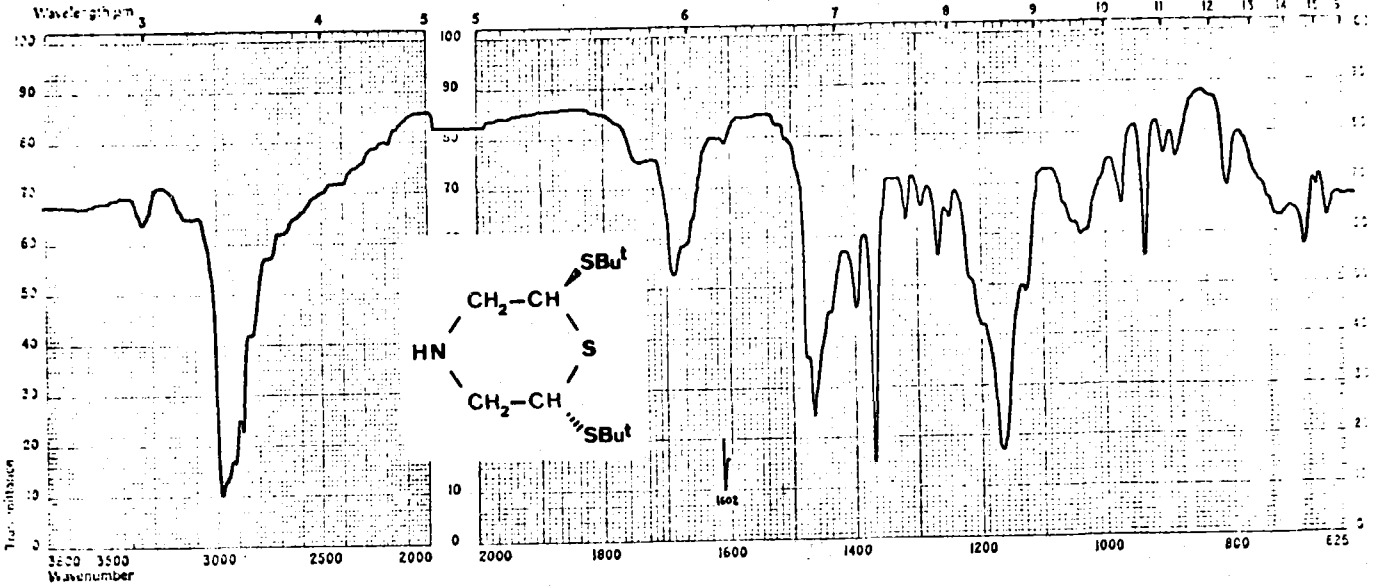


$^1\text{H-N.m.r.}$ 35.

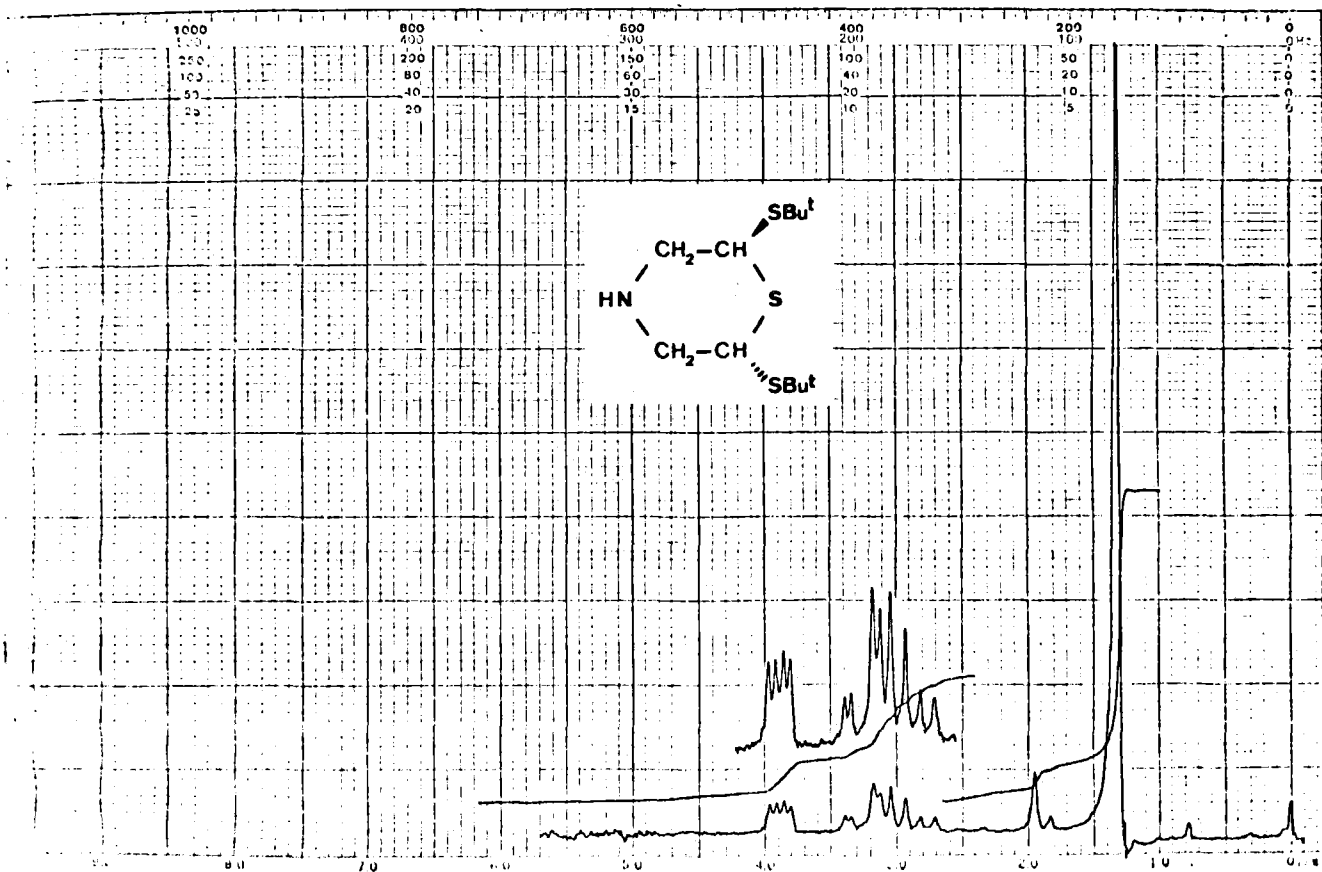
 $^1\text{H-N.m.r. 35.}$

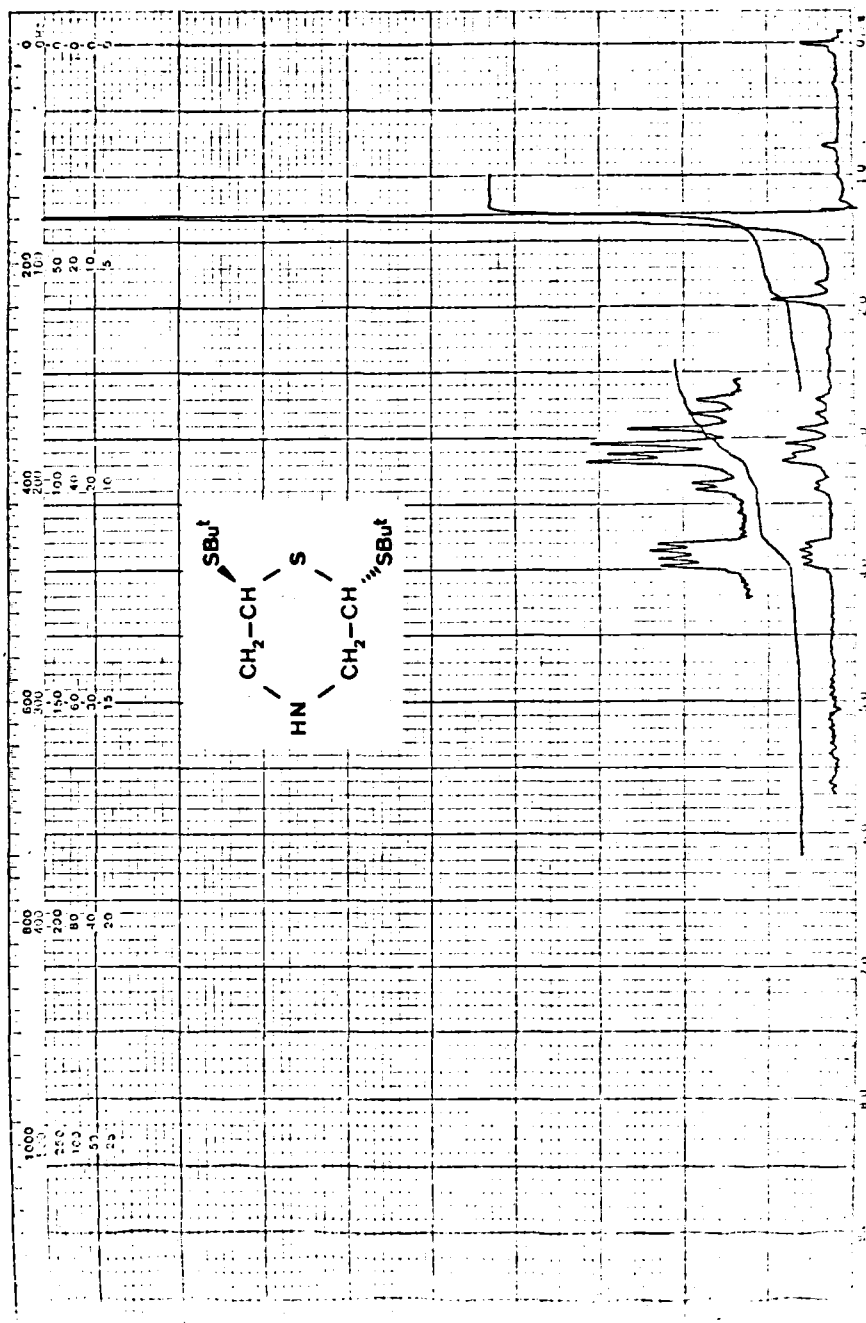


IR 36.

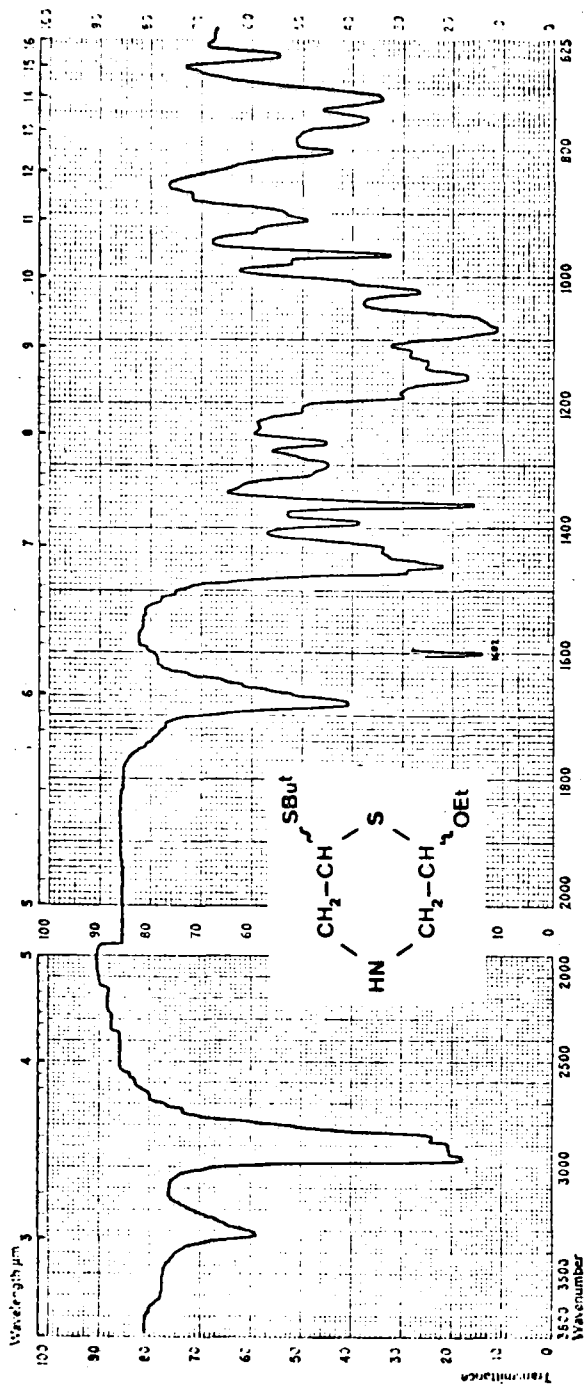


IR 36.

 $^1\text{H-N.m.r.}$ 36.

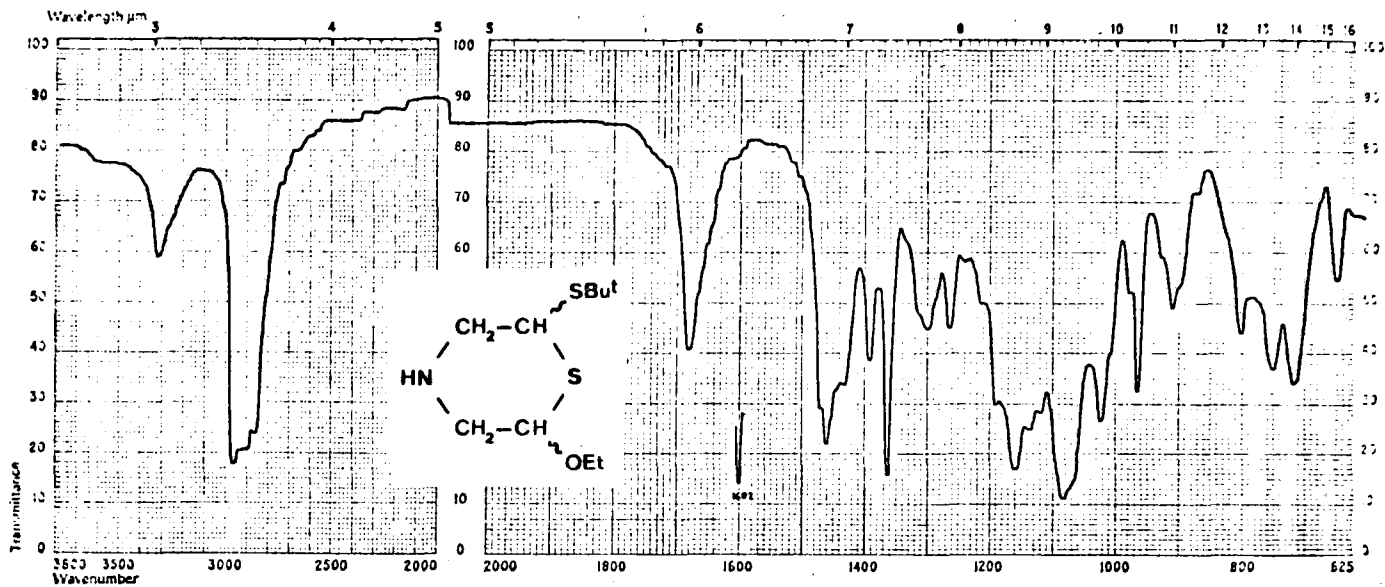


1H-N.m.r. 36.



IR 37.

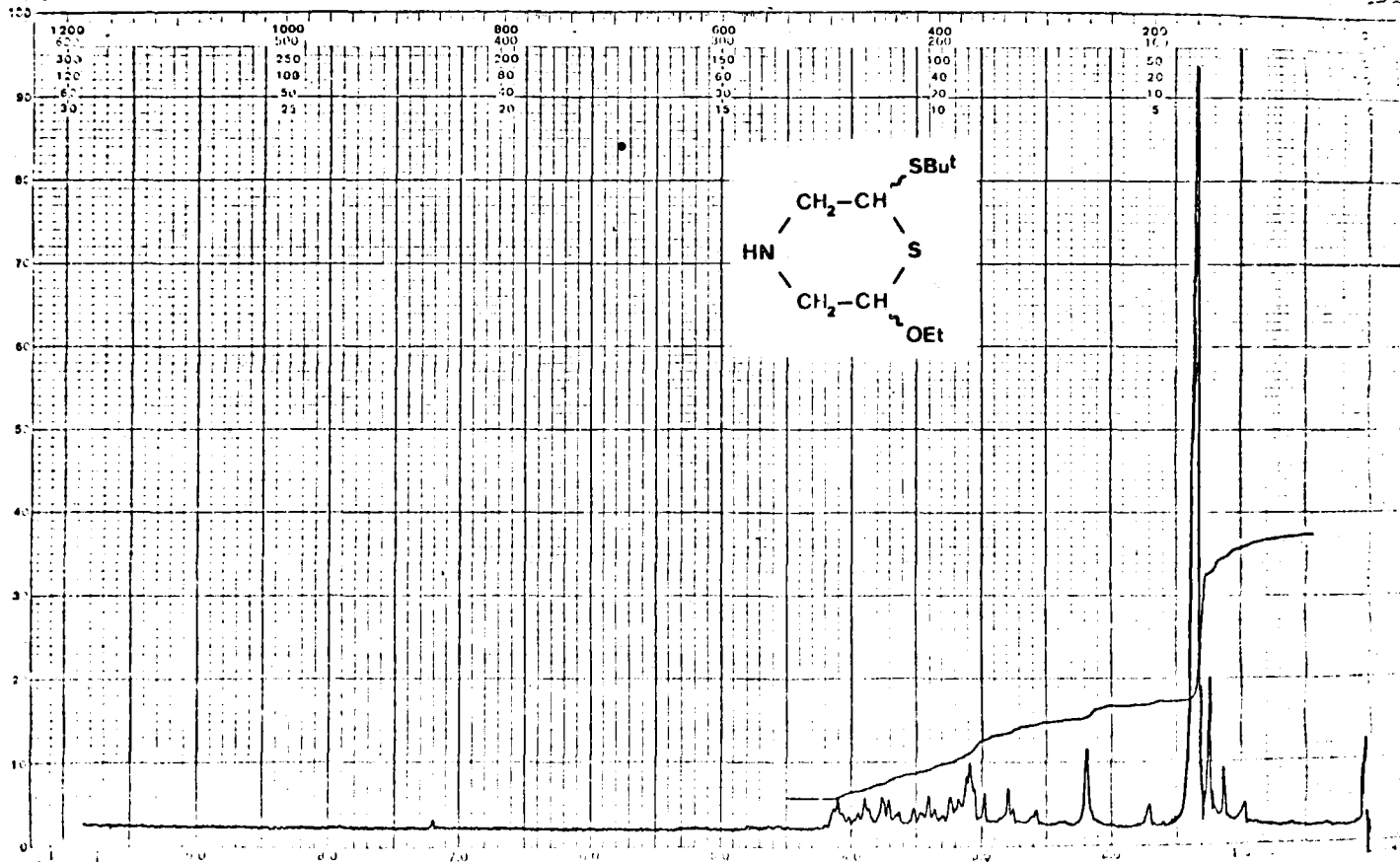




IR 37.



DCO



$^1\text{H-N.m.r.}$ 37.

258

ALVAREZ-MANZANEDA R.

3.3.- Síntesis y estructuras de N-aciliminodiacetaldehidos (IX).

3.3.1.- Consideraciones generales sobre la reactividad de los N-aciliminodiacetaldehidos (IX).

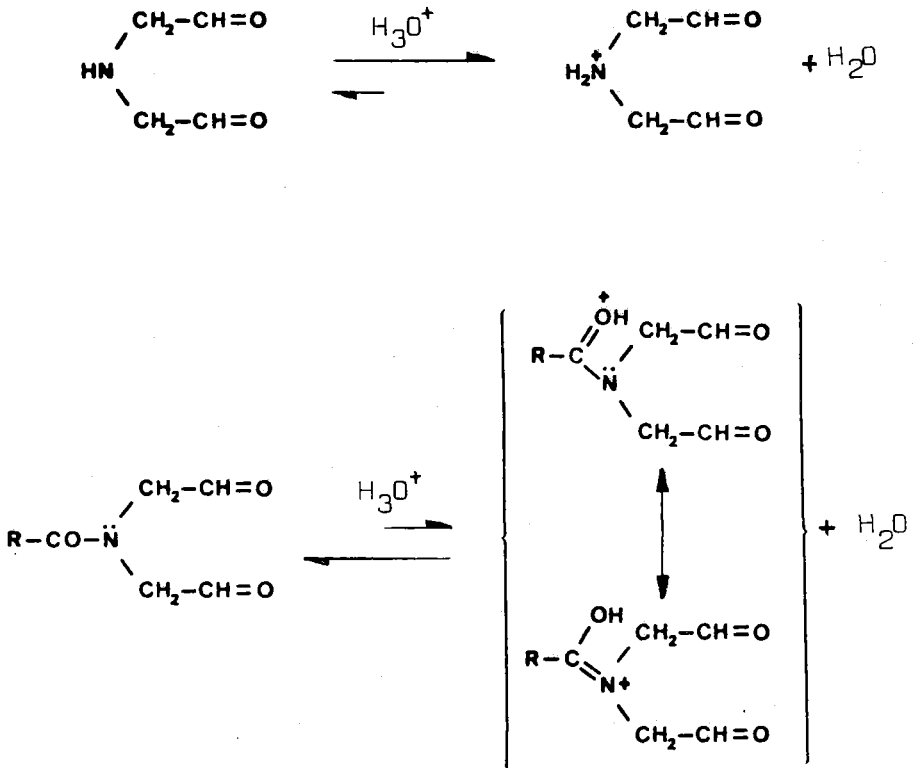
El iminodiacetaldehido (VI) es, como hemos podido comprobar anteriormente, un dialdehido que presenta la particularidad de ser aislado como sal de hemialdal, forma en la cual se comporta como una sustancia estable. Hasta el presente no hemos intentado siquiera el obtener ese dialdehido en forma no salina, ya que pueden preverse grandes dificultades considerando los antecedentes existentes en el aldehido diglicólico, y otros dialdehidos relacionados, y además la forma no salina de esta sustancia probablemente tenga una elevada tendencia hacia su autotransformación, como consecuencia de la existencia en la propia molécula de grupos formilo y amino, aunque éste sea de tipo secundario. Estas circunstancias nos hacen pensar que la utilización en síntesis de este dialdehido pudiera ser muy limitada si no se cuenta con derivados del mismo que presenten el grupo amino protegido, en los cuales la interacción entre éste y los formilo se vea impedida o muy limitada.

El problema de la protección del grupo amino puede enfocarse desde muy diversos puntos de vista, pe-

ro sin duda lo más inmediato es llevarla a cabo a través de la formación de agrupaciones de tipo amida, ya que generalmente estos productos se obtienen con excelentes rendimientos y muestran una estabilidad muy notable frente a condiciones tanto ácidas como básicas.

Obviamente, la introducción de un grupo protector en una molécula produce siempre cambios sobre la reactividad de los restantes grupos funcionales, bien sea porque las características eléctricas de la molécula cambian sustancialmente o bien porque se introducen nuevas relaciones estéricas. En el caso que nos ocupa, la influencia de los grupos acilo puede ser muy elevada sobre la reactividad de los grupos formilo, especialmente en el caso de las reacciones que deben llevarse a cabo en medio ácido, y es muy probable que el empleo del iminodiacetaldehído (VI) no pueda considerarse equivalente a la utilización de sus N-acilderivados. Esta falta de equivalencia, en lo que se refiere a la distribución eléctrica en la molécula de dialdehído es, fundamentalmente, consecuencia de la diferencia de basicidad entre el átomo de nitrógeno de una amina y el correspondiente de la agrupación amida. Así, cabe esperar que al disolver el iminodiacetaldehído o sus derivados hidratados en un medio ácido, especialmente de ácidos minerales, la protonación tendría lugar casi de manera total, y por ello las especies reaccionantes que deben tenerse en cuenta no serían ni el dialdehído (VI) ni sus hidratos, sino las correspondientes sales de amonio. Sin embargo, las amidas se protonan en mucha menor proporción y la posición favorecida para ello, cuando esto ocurre, no es el átomo de nitrógeno sino el de oxígeno, tal como se indica en el esquema adjunto.

Aunque en este esquema los aldehidos se for-



mulan como tales, no debemos olvidar que en realidad el equilibrio se establecería sobre las correspondientes

formas hidratadas.

En lo que respecta al efecto estéreo, señalaremos únicamente la gran diferencia existente entre el volumen ocupado por un átomo de hidrógeno y los grupos acetilo o benzofilo, por ejemplo.

Tanto la influencia de un efecto como del otro se ha estudiado cualitativamente, llevando a cabo algunas reacciones del N-benzoiliminodiacetaldehído, (CXCII) en medio ácido y también en la formación de estos dialdehídos por hidrólisis ácida de los correspondientes acetales acilados.

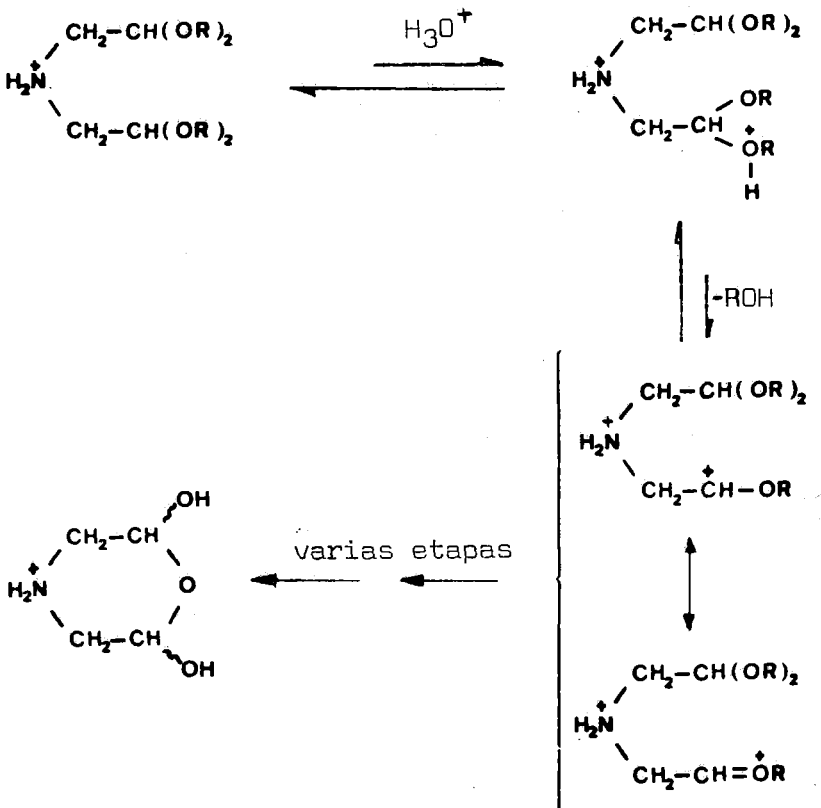
3.3.2.- Síntesis de N-aciliminodiacetaldehídos (IX).

3.3.2.1.- Consideraciones sobre la síntesis de N-aciliminodiacetaldehídos (IX).

El planteamiento seguido para abordar la síntesis de estos dialdehídos ha sido similar al utilizado para la preparación del propio iminodiacetaldehído (VI), es decir, intentando utilizar la hidrólisis de los acetales adecuados. Sin embargo, deben notarse ciertos factores que a nuestro juicio tienen una importancia decisiva a la hora de llevar a cabo en la realidad la preparación de estas sustancias.

La preparación del iminodiacetaldehído (VI) a partir de la diacetililamina (XXXIV) se llevó a cabo utilizando ácido clorhídrico concentrado, por razones que pueden ser deducidas fácilmente del estudio llevado a cabo sobre la preparación y propiedades de este dialdehído en medio ácido:

1.- Es necesario el empleo de un ácido mineral fuerte para que la hidrólisis se lleve a cabo con una velocidad razonable, debido a que el proceso de pro



tonación sobre un átomo de oxígeno de las agrupaciones

acetal se ve muy desfavorecido por la previa existencia de una carga positiva sobre el átomo de nitrógeno.

2.- La utilización de ácido clorhídrico, como ácido mineral y no otro equivalente, se debe a que el clorhidrato del hemialdald del iminodiacetaldehido (CXLVII) cristaliza con relativa facilidad.

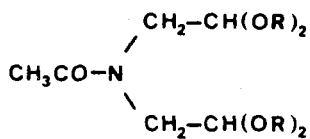
3.- No se intenta destruir la sal formada por que es previsible, que aparte de las posibles reacciones que podrían producirse en medio neutro o básico que impedirían la formación del dialdehido libre, éste no se podría extraer de sus disoluciones acuosas mediante disolventes orgánicos, de manera similar a lo que ocurre con el aldehido diglicólico, con el cual está íntimamente relacionado.

En el caso de los N-aciliminodiacetaldehido, los puntos primero y segundo no tendrían especial relevancia, puesto que los átomos de nitrógeno de estas moléculas no deberían poseer un carácter básico tan acusado y por ello podrían utilizarse ácidos minerales diluidos o, incluso hasta, ácidos orgánicos en condiciones adecuadas. Sin embargo, el punto tercero sería determinante, puesto que la posibilidad de extracción del aldehido formado de la disolución acuosa dependería del tamaño del radical acilio presente en la molécula del acetal de partida.

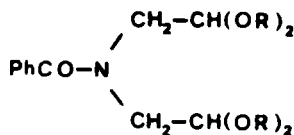
Se han preparado el N-acetiliminodiacetaldehido (CXCI) y el N-benzoiliminodiacetaldehido (CXCII), utilizándose distintas técnicas de aislamiento en cada caso, en función del tamaño del radical acilio presente en la molécula de aldehido.

3.3.2.2.- Preparación de N-aciliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CLXXX).

Los N-aciliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CLXXX) se han preparado siguiendo los procedimientos usuales para la formación de amidas a partir de una amina. Los derivados acetilados se obtuvieron di



(CLXXXI)



(CLXXXII)

<u>R</u>	<u>Derivado acetilado (%)</u>		<u>Derivado benzoilado (%)</u>	
Me	CLXXXIII	86,6	CLXXXVII	74,8
Et	CLXXXIV	95,5	CLXXXVIII	89,1
Pr ⁿ	CLXXXV	92,3	CLXXXIX	81,0
Pr ⁱ	CLXXXVI	91,8	CXC	70,0

solviendo los correspondientes acetales en anhídrido acético y dejando estar la mezcla a temperatura ambien-

te. Después de destilar se obtiene, en cada caso, la corespondiente amida en estado puro con elevado rendimiento.

Los derivados benzoilados fueron sintetizados por tratamiento con cloruro de benzoilo de las correspondientes disoluciones de los acetales en piridina. La separación de la piridina, clorhidrato de piridina, etc. se hace siguiendo el procedimiento habitual y los productos se purificaron por destilación a alto vacío. Los resultados obtenidos para ambos tipos de derivados se recogieron en la anterior tabla.

Como puede observarse, los rendimientos obtenidos son especialmente buenos para el caso de los derivados etílicos, y por ello serán éstos los que se hidrolicen para obtener los dialdehidos correspondientes. En todos los casos las sustancias antes relacionadas son líquidos más o menos siruposos.

3.3.2.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras de los compuestos tipo (CLXXX).

Mientras que los derivados acetilados fueron analizados por combustión, el establecimiento de la composición elemental se ha realizado en los derivados benzoilados de una manera indirecta, interpretando sus espectros de masas.

3.3.2.2.1.1.- Espectros infrarrojos de N-aciliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CLXXX).

Las bandas consideradas más características

en las amidas relacionadas en el apartado anterior se recogen a continuación:

IR nº	Sustancia	$\nu_{C=O}$	Región entre 1200-1000 cm^{-1}
38	CLXXXIII	1650	1190, 1125, 1070, 1015
39	CLXXXIV	1660	(b), 1130, 1070, 1025
40	CLXXXV	1655	(b), 1125, 1070, 1040
41	CLXXXVI	1650	1175, 1155, 1125, 1035
42	CLXXXVII ^a	1645	1190, 1155, 1125, 1080, 1025
43	CLXXXVIII	1645	(b), (c), 1120, 1065, 1025
44	CLXXXIX	1650	(b), (c), 1125, 1075, (d)
45	CXC	1640	1175, (c), 1125, 1070, 1040

a) Todos los espectros se han registrado en película líquida, excepto el correspondiente a la sustancia (CLXXXVII), que se registró en disolución de CCl_4 .

b) Hombro en la región cercana a 1190 cm^{-1} .

c) Hombro en la región cercana a 1155 cm^{-1} .

d) Hombro en la región cercana a 1025 cm^{-1} .

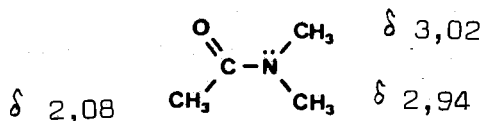
Las diferencias más notables entre los espectros infrarrojos de los derivados acetilados y benzoila

dos son consecuencia de la naturaleza de los radicales presentes en las agrupaciones acilio: metilo de una parte, y fenilo de la otra.

3.3.2.2.1.2.- Espectros de resonancia magnética nuclear protónica de los N-aciliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CLXXX).

3.3.2.2.1.2.1.- Espectros de los derivados acetilados (CLXXXI).

Los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ correspondientes a los derivados acetilados muestran, como es común en muchas amidas, que la interpretación adecuada de los mismos requiere admitir que en las condiciones de registro del espectro existe cierto impedimento de libre giro en el enlace carbono-nitrógeno de la agrupación $\text{O}=\text{C}-\text{N}$:. Este giro, cuando se lleva a cabo lo suficientemente len-



to, hace que los sustituyentes de la misma naturaleza unidos al átomo de nitrógeno no puedan considerarse como equivalentes desde el punto de vista magnético. Tal es el caso, típico por otra parte, observado en la N,N-dimetilacetamida, en donde los protones de los grupos

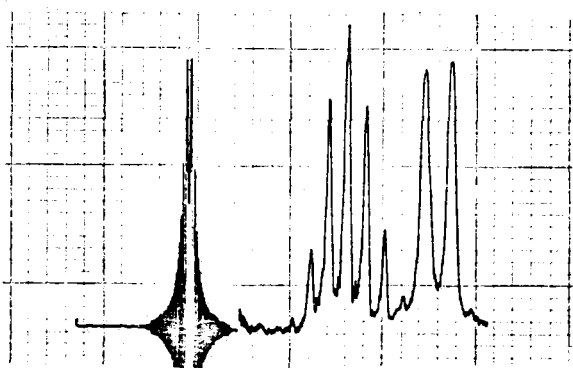
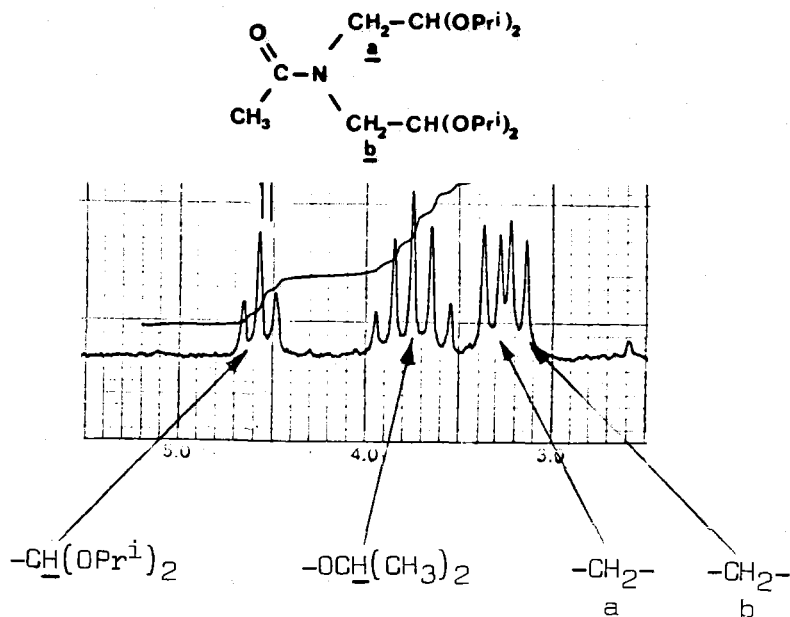
metilo no son equivalentes, resuenan para valores diferentes del campo aplicado, dándose como explicación que a temperatura ambiente el enlace entre el nitrógeno y el átomo de carbono del grupo carbonilo gira con gran lentitud como consecuencia de la conjugación del par de electrones del átomo de nitrógeno con el doble enlace del grupo carbonilo. Esta situación suele representarse utilizando la teoría de la resonancia:



En los N-acetiliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CLXXXI) este impedimento al libre giro se observa especialmente bien en el caso del derivado metílico e isopropílico, puesto que en el primero las señales debidas a los protones de los grupos metileno están sólo parcialmente solapadas, y en el segundo no existe solapamiento alguno. Por otra parte, las señales correspondientes a los protones acetálicos, que resuenan como tripletes, se encuentran ligeramente ensanchadas, lo cual se interpreta en el sentido de la existencia de dos tripletes casi totalmente solapados.

En el caso del derivado isopropílico, la irradiación sobre el triplete a δ 4,58 hace que los do

bletes a δ 3,33 y 3,19ppm se transformen en sendos sin guletes, demostrando que los átomos de hidrógeno de

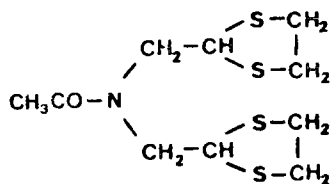


cada uno de los grupos metileno son equivalentes y no

se acoplan entre sí, y que estos protones forman con su correspondiente protón acetálico vecino un sistema tipo A_2X .

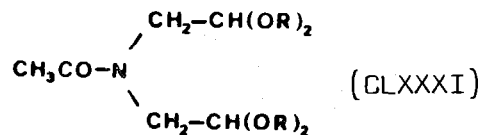
En la tabla adjunta se recogen los datos más significativos para los espectros de 1H -N.m.r. de estos derivados acetilados (CLXXXI). Las integrales en todos los casos están de acuerdo con las estructuras asignadas.

Con objeto de estudiar esta falta de equivalencia entre los protones metínicos, se preparó el N-acetiliminodiacetaldehído bis (etilen ditioacetal) (CCV), esperando que la presencia de dos ciclos permitiese una mejor observación utilizando la espectroscopía de resonancia magnética nuclear protónica. La estructura de esta sustancia ha sido propuesta sobre la base de su análisis elemental cuantitativo y sus propiedades espec-



(CCV)

tróscopicas (IR 46, 1H -N.m.r. 46). En su espectro de 1H -N.m.r. ($CDCl_3$), realizado a temperatura ambiente, se observa un singlete muy agudo a δ 2,17 (CH_3 -CO), dos singletes a 3,16 y 3,19 ($-CH_2-S-$), dos dobletes par-



Espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ de N-acetiliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CLXXXI)

$^1\text{H-N.m.r. n}^\circ$	Compuesto	δCH	$\delta \text{CH}_2\text{a}$	$\delta \text{CH}_2\text{b}$	J (Hz)	$\delta \text{CH}_3\text{-CO}$
38	CLXXXIII	4,29t	3,38 —	3,25	5,5	1,97
39	CLXXXIV	4,49t	3,80 —	3,08	5,0	2,02
40	CLXXXV	4,48t	3,78 —	3,15	5,5	2,03
41	CLXXXVI	4,58t	3,33d y	3,19d	5,5	2,03

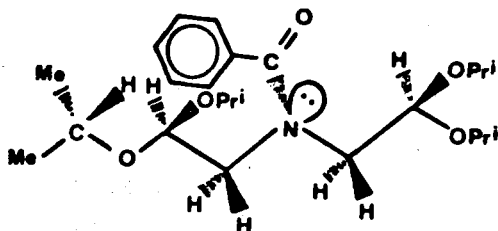
Todos los espectros se realizaron en disolución de CCl_4 .

cialmente superpuestos a 3,48 y 3,52 ($-\text{CH}_2-\text{CH}$) (J 7,25 Hz) y finalmente dos tripletes ligeramente solapados a δ 4,60 y 4,85 (J 7,25 Hz). Como el espectro obtenido lo fue a 60 MHz, cabe esperar que con sólo utilizar un espectrómetro de 90 MHz todos los solapamientos observados desaparezcan.

3.3.2.1.2.2.- Espectros de los derivados benzoilados (CLXXXII).

En los derivados benzoilados cabe esperar que se produzca una situación similar, aunque el efecto de conjugación del anillo aromático con el grupo carbonilo reduce considerablemente la deslocalización del par de electrones del átomo de nitrógeno con este mismo grupo, pudiéndose esperar que por esta razón la barrera que debe oponerse al giro del enlace C-N en la agrupación O=C-N: sea considerablemente más baja que en el caso de las acetamidas, anteriormente comentadas. De hecho, los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ muestran en el caso de los derivados benzoilados que la velocidad de giro de la agrupación benzoilo no es ni tan rápida ni tan lenta como para que los espectros obtenidos muestren picos agudos. La situación es intermedia y las señales aparecen como picos anchos no resueltos, aunque en algunos casos parece iniciarse el comienzo de una resolución efectiva, especialmente en el caso del derivado isopropílico se observa como emergen dos tripletes que deben ser asignados a los protones acetálicos, a δ 4,91 y 4,49. Considerando que en el derivado acetilado la señal triplete se sitúa sobre δ 4,58 parece que puede admitirse la existencia de un efecto de anisotropía, que provendría del anillo aromático, de tipo desapantallante que hace resonar a uno de los

hidrógenos acetálicos a campos considerablemente más bajos que el otro. El efecto que estamos comentando va



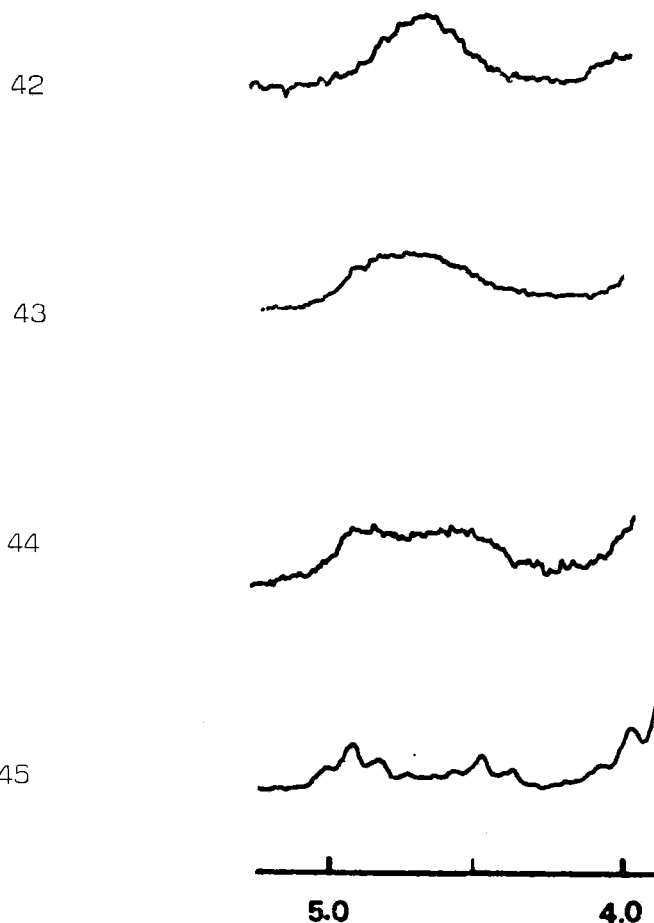
ría de una sustancia a otra, pero la resolución de las señales producidas por estos átomos de hidrógeno se incrementan al pasar del derivado metílico al isopropílico, lo cual creemos que es debido a la capacidad creciente de los sustituyentes alcoxilo para impedir el libre giro alrededor del enlace C-N de la agrupación O=C-N:. La situación parece clara en la representación conformacional hecha para el derivado isopropílico.

La obtención de espectros a temperatura variable sólo se ha podido llevar a cabo en el caso del derivado etílico, en disolución de dimetil sulfóxido deuterado. Como el aparato de resonancia no podía llevar por sí mismo el calentamiento de la muestra, éste se realizó fuera del "probus". Por esta causa, los espectros a alta temperatura ni tienen la calidad adecuada, ni la temperatura de la muestra pudo ser controlada. En el espectro realizado a temperatura ambiente se

observa que la señal correspondiente a los átomos de hidrógeno acetálicos recuerda a un triplete ancho,

Aspecto de las señales debidas a los protones acetálicos en los derivados benzoilados (CLXXXII)

$^1\text{H-N.m.r. n}^\circ$



§ 4,5, los protones de los metilenos resuenan como una

señal ancha situada sobre δ 3,4 y los correspondientes a los metilos se sitúan sobre δ 1,1, haciéndolo como un triplete ancho. Cuando la muestra se calentó, además de aparecer señales nuevas, que corresponden probablemente a productos de descomposición, como las situadas a δ 9,2 y 4,0 ppm, la señal ancha a δ 4,5 antes comentada se resuelve en un triplete fácilmente reconocible, mientras que la señal situada sobre δ 3,4 ahora presenta estructura fina, al igual que ocurre con el triplete a δ 1,1. Desgraciadamente no se pudo sacar ninguna información adicional de esta experiencia.

Los espectros registrados para cada uno de los derivados benzoilados muestran sus integrales concordantes en cada caso con la estructura propuesta.

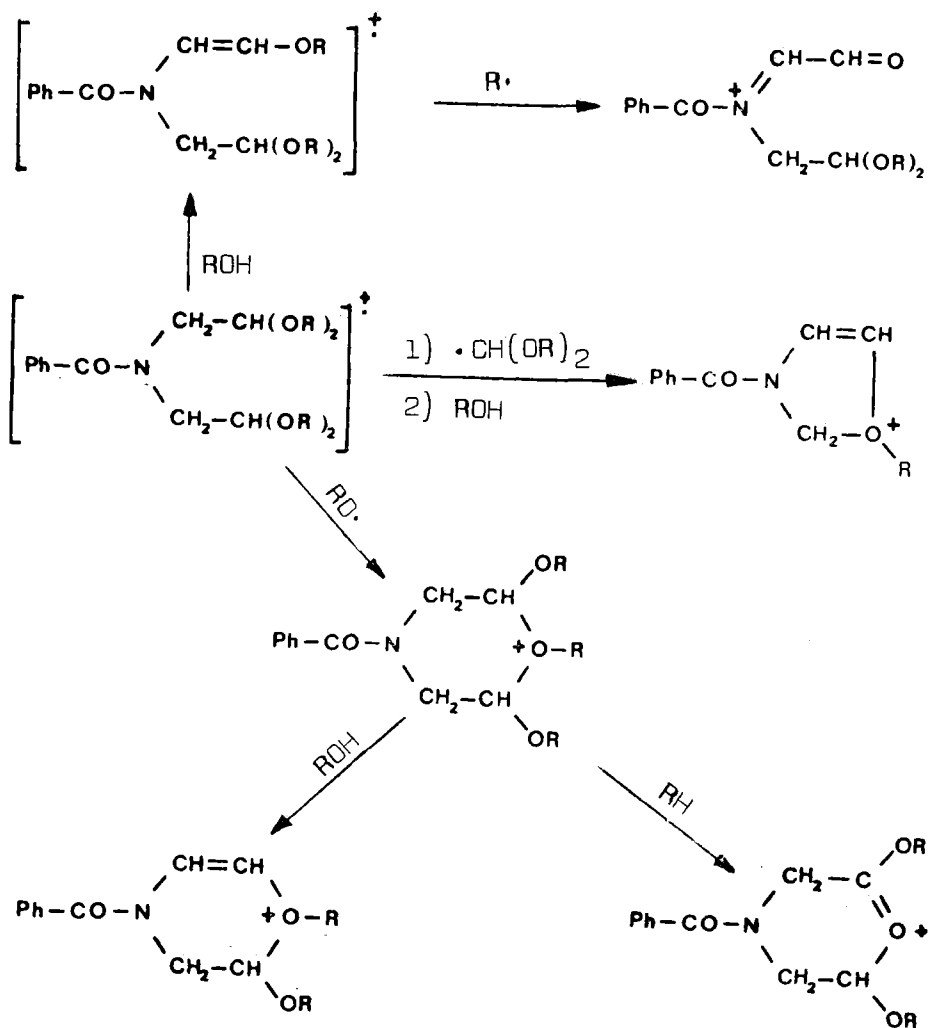
3.3.2.2.1.3.- Espectros de masas de los derivados benzoilados (CLXXXII).

Los derivados benzoilados, excepto el metílico, no han sido analizados por combustión, pero en todos los casos se ha determinado e interpretado los correspondientes espectros de masas.

Solamente en el caso del acetal metílico se observa el pico molecular a m/e 297, estando ausente en los otros derivados. En los espectros del derivado etílico (CLXXXVIII) e isopropílico (CXC) el pico base presenta un mismo valor de m/e , igual a 105; para el acetal propílico (CLXXXIX) el pico base presenta una relación m/e igual a 83 y, por último, el derivado metílico (CLXXXVII) muestra el pico base a m/e 75.

Tentativamente, se han asignado las composi-

ciones y estructuras consideradas como más probables, pero en beneficio de la brevedad sólo se representan

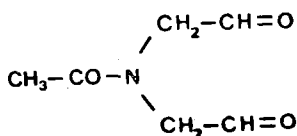


algunas de éstas, correspondientes a picos presentes en los espectros de todos los derivados (CLXXXII)

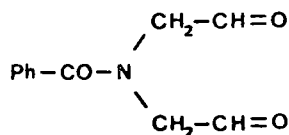
anteriormente descritos.

3.3.2.3.- Hidrólisis de los N-aciliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CLXXX): Formación de N-aciliminodiacetaldehidos (IX).

Como ya se dijo, la preparación de los N-aciliminodiacetaldehidos (IX) se realizó por hidrólisis ácida de su correspondiente acetal obtenido con mayor rendimiento. Por ello, tanto en la preparación de N-acetiliminodiacetaldehido (CXCI) como en la de N-benzoiliminodiacetaldehido (CXCII) se ha partido de sus acetales etílicos (CLXXXIV) y (CLXXXVIII), respectivamente.



(CXCI)



(CXCII)

3.3.2.3.1.- Hidrólisis de N-acetiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CLXXXIV).

Como se ha comentado anteriormente, en el apartado 3.3.1, el hecho de que el átomo de nitrógeno se encuentre acetilado en este acetal permite esperar, por razones también expuestas, que las reacciones áci-

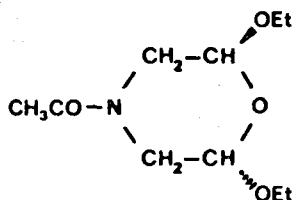
do-catalizadas, tal como la hidrólisis, se lleven a cabo de manera mucho más rápida y en condiciones más suaves que cuando el nitrógeno no está acilado. Por otra parte, en el planteamiento de la hidrólisis como método preparativo del aldehído (CXCI) se ha tenido en cuenta que muy probablemente este aldehído podría presentar una elevada tendencia a mantenerse en sus disoluciones acuosas, resistiendo su extracción con los disolventes orgánicos que comúnmente se utilizan con estos fines.

La primera experiencia realizada, no obstante las explicaciones anteriormente dadas, consistió en tratar 3 g. del acetal (CLXXXIV) con ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente. Cuando se observó (c.c.f.) que el producto de partida había desaparecido se neutralizó la mezcla con carbonato potásico acuoso y la extracción con éter etílico permitió obtener pequeñas cantidades de una mezcla de dialdehído y hemiacetales (0,2 g.).

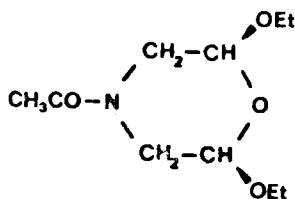
Las experiencias de hidrólisis llevadas a cabo posteriormente consistieron en disolver el acetal (CLXXXIV) en ácido acético acuoso al 50%, manteniéndose a una temperatura entre 60-70° durante cinco horas, tiempo en el que por c.c.f. se observa la desaparición del acetal de partida y de la mezcla de estereoisómeros, formados durante el proceso, correspondiente a N-acetil-2,6-dietoximorfolina, (CXCV) y (CXCVI), respectivamente. Esta mezcla de estereoisómeros fue identificada en el seno de la reacción utilizando una muestra auténtica, obtenida por acetilación de la mezcla de cis y trans-2,6-dietoximorfolina.

El producto de la hidrólisis, es decir el hipotético N-acetiliminodiacetaldehído (CXCI), fue aislado

do por evaporación a vacío del disolvente y eliminación de las trazas de ácido acético por coevaporación



(CXCVI)



(CXCIV)

con agua. Se obtuvo una espuma sólida, de color rojizo, que fue analizada por medio de la espectroscopía infrarroja y de resonancia magnética nuclear protónica.

3.3.2.3.1.1.- Espectro infrarrojo del producto de hidrólisis del acetal (CLXXXIV).

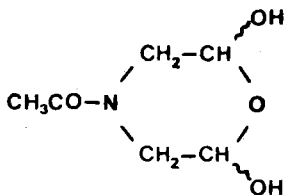
Desgraciadamente, la escasa solubilidad de la espuma sólida obtenida en los disolventes que se utilizan habitualmente en la obtención de espectros infrarrojos no permitió el registro del de la sustancia indicada. No obstante, el espectro obtenido utilizando la técnica de película, aunque no tiene ninguna resolución, permite observar una absorción intensa y ancha en la región situada entre $3700-2500\text{ cm}^{-1}$, que se considera debida a la presencia de agrupaciones O-H, probablemente formando parte de hemialdales.

3.3.2.3.1.2.- Espectro de $^1\text{H-N.m.r.}$ del producto de hidrólisis del acetal (CLXXXIV).

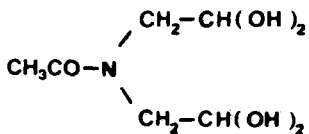
La forma en que se aísla el producto de hidrólisis no permite pensar que si se ha formado el N-acetiliminodiacetaldehído (CXCI), éste se encuentre probablemente en forma de un solo estereoisómero de su forma hemialdólica. Se registró el espectro de su disolución en dimetilsulfóxido, pero el mismo no permite llegar, debido a su complejidad y falta de resolución, a una conclusión sobre cual de los posibles hemialdales, si es que fuese uno solo, es el obtenido. Nos inclinamos a pensar que probablemente la espuma sólida está formada por los dos posibles hemialdales y una proporción notable de forma polímera. No obstante, lo que sí se puede afirmar es que la proporción de forma dicarbónica es inexistente o muy baja ($^1\text{H-N.m.r.}$ 47).

La espuma sólida obtenida se muestra muy soluble en agua y por ello se registró el espectro de su disolución en D_2O ($^1\text{H-N.m.r.}$ 48). En este espectro se observa la ausencia de formas carbonílicas (no existen señales sobre δ 9-10 ppm) y puede interpretarse como consecuencia de la existencia de una mezcla de cis-4-acetil-2,6-dihidroxi morfina (CCLXII) y trans-4-acetil-2,6-dihidroxi morfina (CCLXIII), aunque no puede ser desechada la presencia de pequeñas cantidades del dihidrato de N-acetiliminodiacetaldehído (CCLXIV). En el espectro se observa un singulete a δ 2,19 ppm ($\text{CH}_3\text{-CO}$), un multiplete entre 4 y 3,1 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}$) y lo que suponemos dos dobles dobletes parcialmente solapados centrados a δ 5,3 y 5,26. La primera señal se podría considerar debida a los protones metínicos del estereoisómero trans y la segunda al del cis. No obstante, estas asignaciones son provisionales hasta que se

obtengan espectros con intensidades de campo de 90 MHz o superiores.



cis (CCLXII)



(CCLXIV)

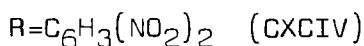
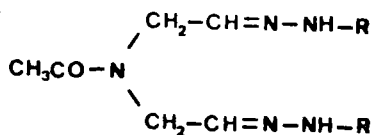
trans (CCLXIII)

3.3.2.3.1.3.- Preparación de derivados del N-acetiliminodiacetaldehído (CXCI).

Se han preparado diversos derivados de este dialdehído, siendo utilizados para llevar a cabo los correspondientes análisis por combustión.

La reacción entre el producto de hidrólisis del N-acetiliminodiacetaldehído bis (diethyl acetal) y *p*-nitrofenilhidrazina lleva a la formación de un derivado (55%) que muestra ser una mezcla de al menos una sustancia de color amarillento y otra anaranjada. La recris talización se lleva a cabo en mezclas de DMF y agua, variando la naturaleza del recristalizado con el tiempo de calentamiento. Así, cuando se calienta sólo hasta que el producto se ha disuelto, cristaliza de nuevo la mezcla anteriormente citada, p. f. 255-256°; pero, cuando el

calentamiento es más prolongado predomina el amarillo, p. f. 262-263°. Cuando este último fue de nuevo recristalizado dió un sólido anaranjado de p. f. 255-257°, cuyo análisis fue concordante con el esperado para la N-acetiliminodiacetaldehido bis (4-nitrofenilhidrazona) (CXCIII). No obstante, la formación de este derivado no parece aconsejable debido a las fluctuaciones en el punto de fusión y las características físicas del mismo.



Afortunadamente, la reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina se produce con buenos rendimientos (91%) y la sustancia obtenida se recristaliza fácilmente en DMF-H₂O dando p. f. 220-222°, y en la segunda recristalización su punto de fusión es 221-222°. El análisis elemental concuerda para la N-acetiliminodiacetaldehido bis (2,4-dinitrofenilhidrazona) (CXCIV).

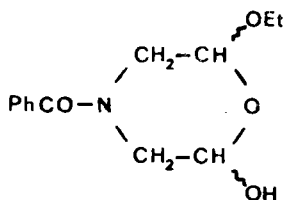
3.3.2.3.1.4.- Preparación de la mezcla de cis y trans-4-acetil-2,6-dietoximorfolina, utilizada como testigo en la c.c.f.

Por acetilación de una pequeña cantidad de mezcla de cis y trans-2,6-dietoximorfolina, (CXXIX) y (CXXX) respectivamente, con anhídrido acético durante veinticuatro horas se obtuvo, después de destilar, la mezcla de cis y trans-4-acetil-2,6-dietoximorfolina, (CXCIV) y (CXCVI) respectivamente, (53%).

3.3.2.3.2.- Hidrólisis de N-benzoiliminodia-cetaldehído bis (diétil acetal) (CLXXXVIII): Síntesis de 4-benzoil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCLXV).

Considerando que el aldehído que debe obtenerse en la hidrólisis del acetal (CLXXXVIII) tiene un tamaño y características moleculares que le deben conferir una fácil extracción de sus disoluciones acu^osas con los disolventes orgánicos, se pensó en llevar a cabo la hidrólisis por medio del ácido clorhídrico concentrado. Después de mantener el acetal (CLXXXVIII) en disolución ácida por cuatro o cinco horas, aunque tanto (CLXXXVIII) como la mezcla de cis y trans-4-benzoil-2,6-dietoximorfolina habían desaparecido a las dos horas y media de comenzar el proceso (c.c.f.), se neutralizó con carbonato potásico acuoso y se extrajo con éter etílico. Cuando el extracto etéreo, después de secar, se lleva a sequedad se obtiene un líquido siruposo con un rendimiento de 93,5%, expresado como 4-benzoil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCLXV). El espectro de ¹H-N.m.r. parece indicar que éste es el producto mayoritario en el crudo, haciendo, por ello, los comentarios de los espectros sobre esta base; no obstante, no se debe descartar la posibilidad de la existencia de dialdehído en forma hidratada. En cualquier caso, la presencia en el crudo de hemiacetales o dialde-

hido se pone de manifiesto por la formación de derivados.



(CCLXV)

3.3.2.3.2.1.- Propiedades espectroscópicas de la 4-benzoil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCLXV).

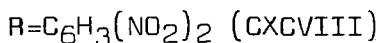
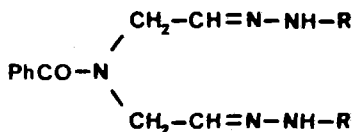
El espectro infrarrojo de la sustancia (CCLXV) fue registrado para su disolución en cloroformo (IR 47) y como dato más sobresaliente puede señalarse la absorción de intensidad media y ancha situada sobre 3400 cm^{-1} (O-H). El resto de las bandas observadas son las esperadas para una estructura tal como la propuesta.

El espectro de $^1\text{H-N.m.r.}$ muestra el registro obtenido al disolver la sustancia (CCLXV) en CDCl_3 . Las señales que pueden asignarse a los protones que forman parte del ciclo no están bien resueltas, por lo que se puede deducir con gran probabilidad que se trata de una mezcla de estereoisómeros ($^1\text{H-N.m.r.}$ 49). No se observan señales sobre δ 9-10 ppm, por lo que puede afirmarse la ausencia de moléculas con grupos formi-

lo, y quizás lo más significativo sea la presencia de varios tripletes superpuestos a δ 1,2 ppm que integran por 3H y que muestran la naturaleza de hemiacetal de la sustancia considerada.

3.3.2.3.2.2.- Preparación de derivados de N-benzoiliminodiacetaldehido (CXCII).

Se han preparado diversos derivados de este dialdehido que se han utilizado para llevar a cabo los correspondientes análisis por combustión.



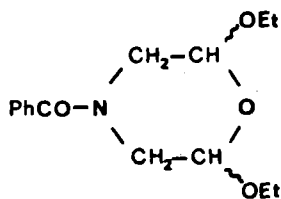
La reacción con *p*-nitrofenilhidrazina produce con buenos rendimientos la correspondiente N-benzoiliminodiacetaldehido bis (*p*-nitrofenilhidrazona) (CXCVII) (84%), p. f. 215-216°, un sólido de color amarillo limón y de aspecto amorfo que se electriza con mucha facilidad. Este, tras tres recristalizaciones (DMF-H₂O), se transforma en un sólido cristalino de color anaranjado, que no se electriza y presenta p. f. 225-226°. El análisis de esta muestra está de acuerdo con la estructura

propuesta.

Con la 2,4-dinitrofenilhidrazina se obtiene la correspondiente N-benzoiliminodiacetaldehido bis (2,4-dinitrofenilhidrazona) (CXCVIII) (62,5%), p. f. 220-222°, sólido de color anaranjado que se oscurece al realizar sucesivas recristalizaciones de DMF-H₂O, p. f. 221-223°. El análisis está de acuerdo con la estructura propuesta.

3.3.2.3.2.3.- Preparación de la mezcla de cis y trans-4-benzoil-2,6-dietoximorfolina, (CXCIX) y (CC) respectivamente, utilizada como testigo en la c.c.f.

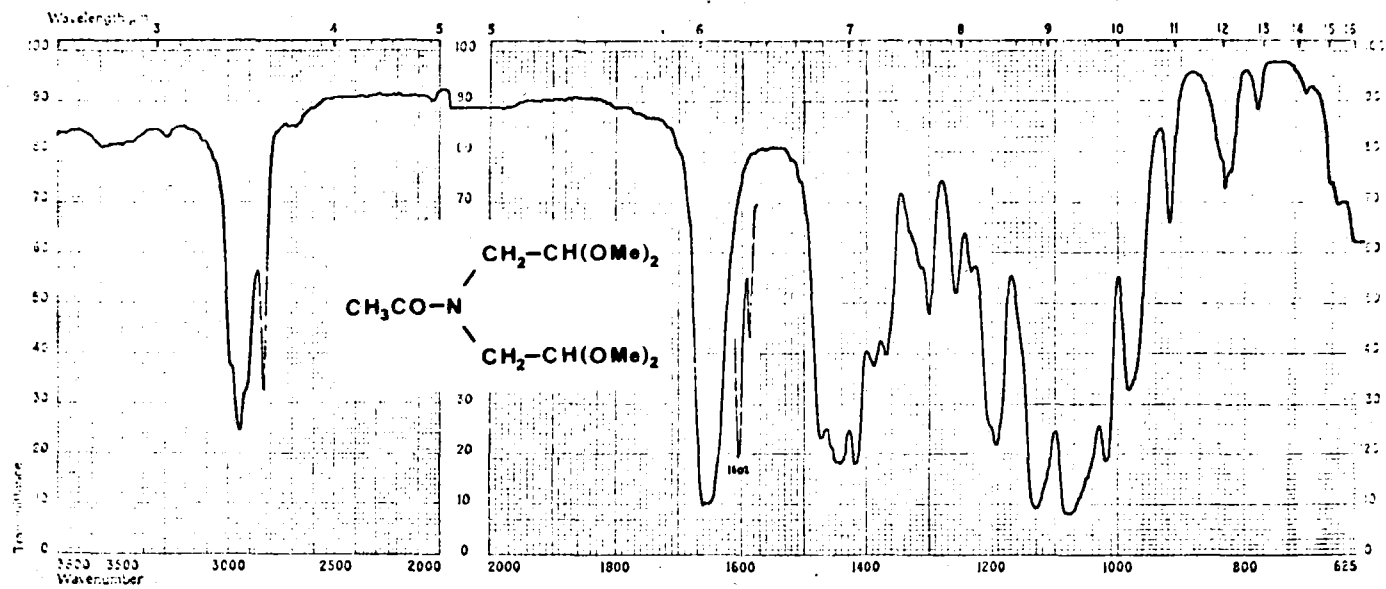
La reacción de la mezcla de cis y trans-2,6-dietoximorfolina, (CXXIX) y (CXXX), con cloruro de ben-



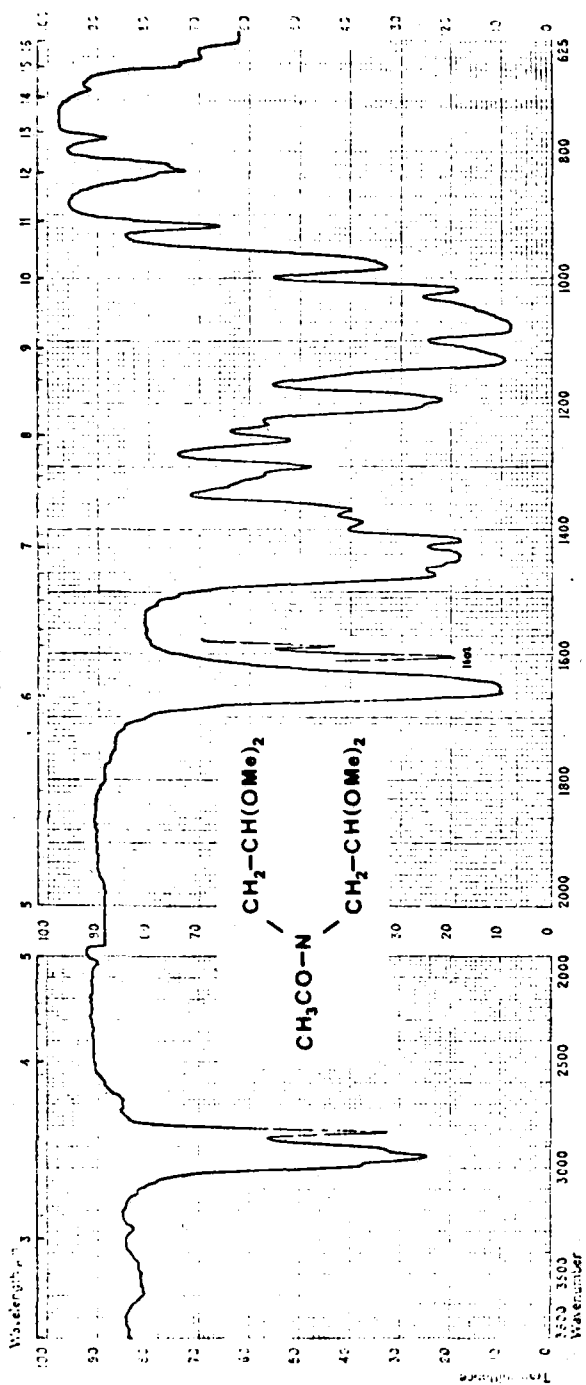
cis (CXCIX)

trans (CC)

zoilo en piridina produjo, siguiendo el procedimiento habitual, la mezcla de cis y trans-4-benzoil-2,6-dietoximorfolina, (CXCIX) y (CC), (61,4%), cristalizando con el paso del tiempo de forma parcial.

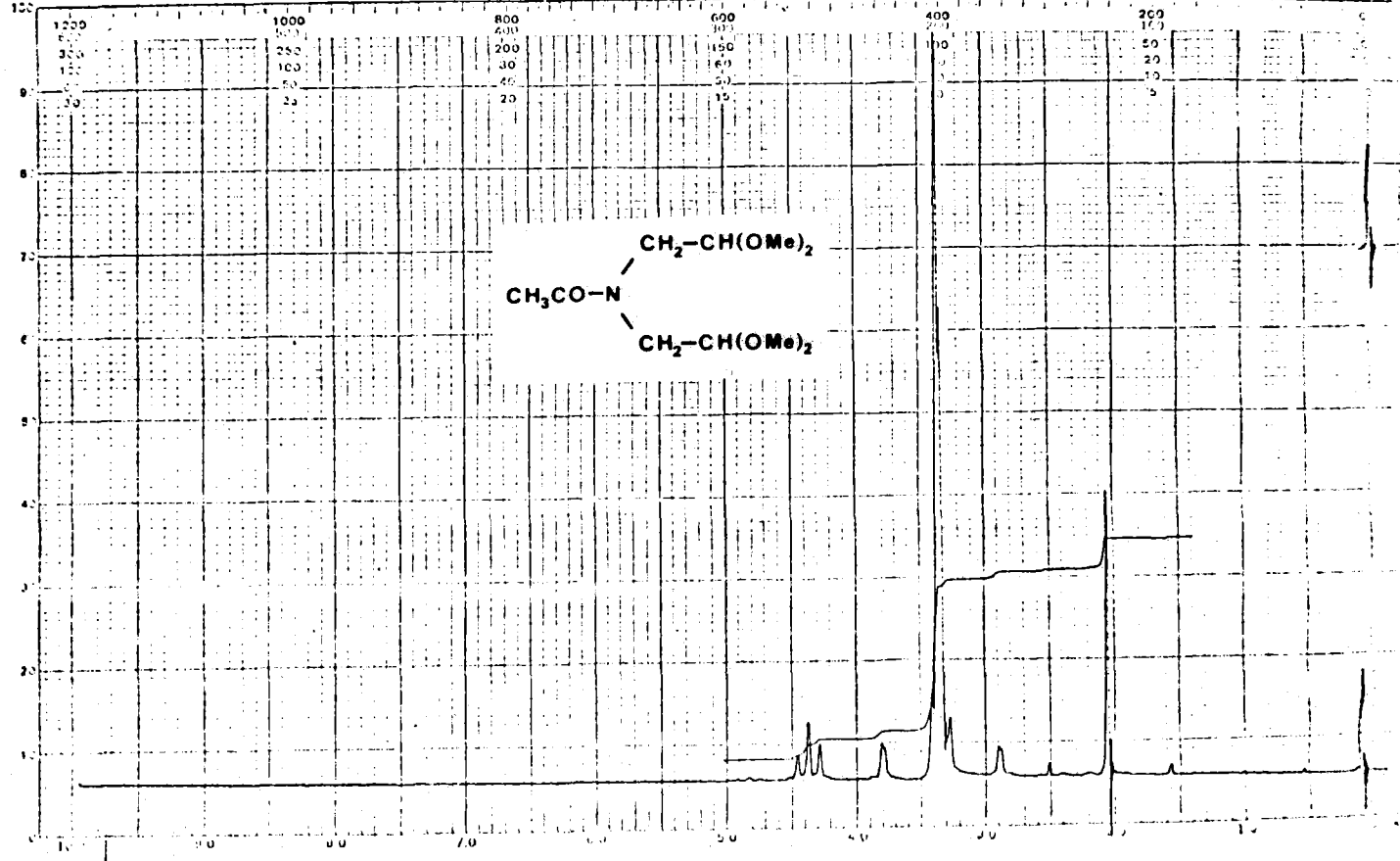


IR 38.



IR 38.

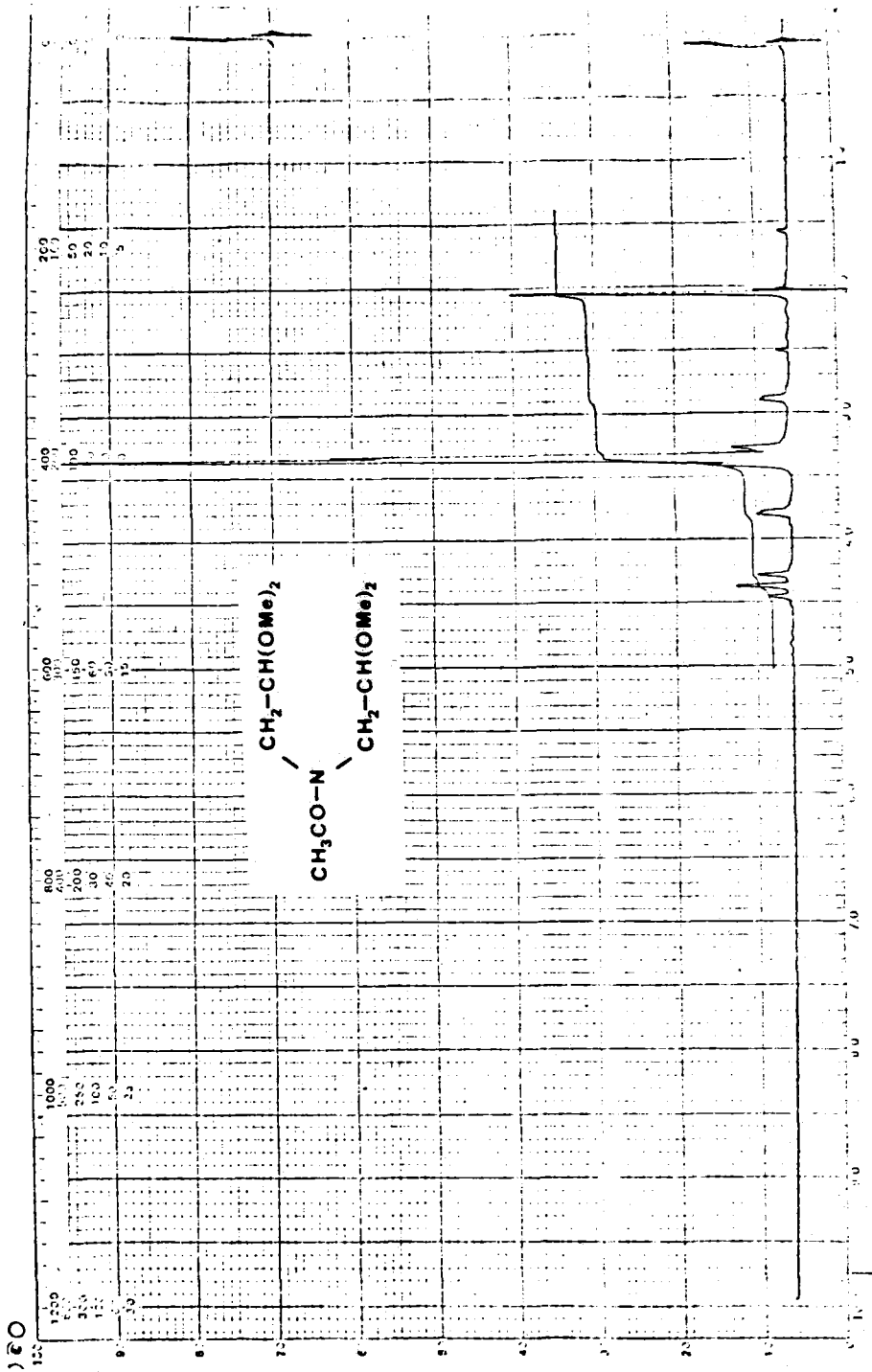
100



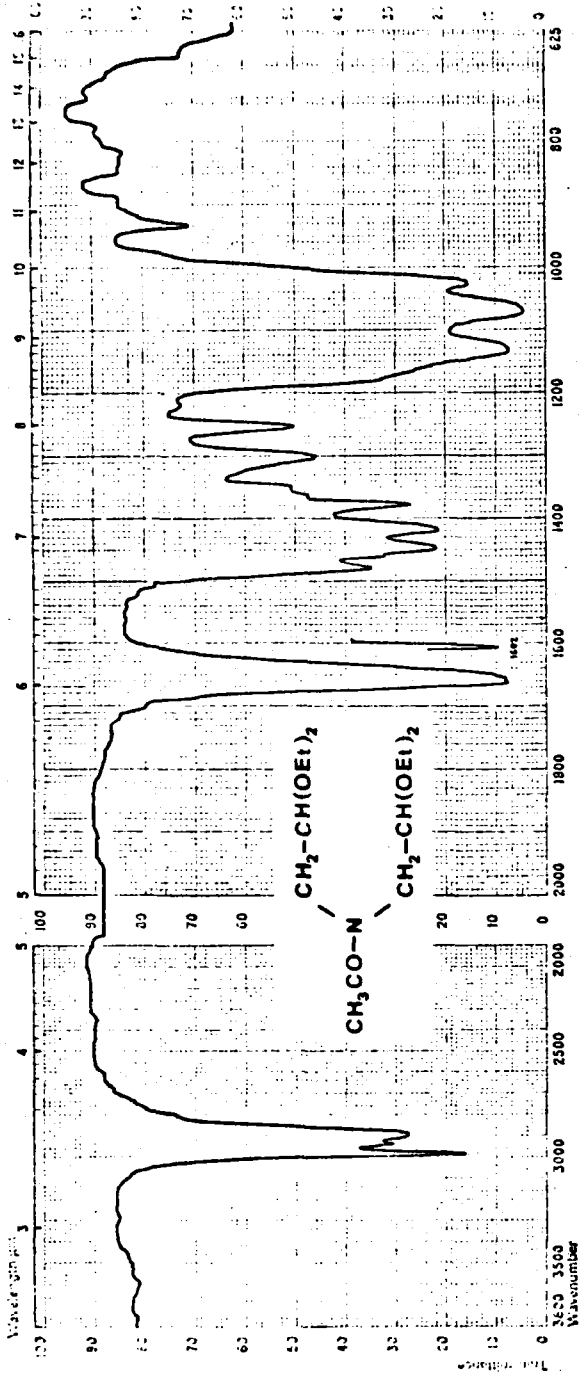
$^1\text{H-N.m.r.}$ 38

PARTE TEORICA

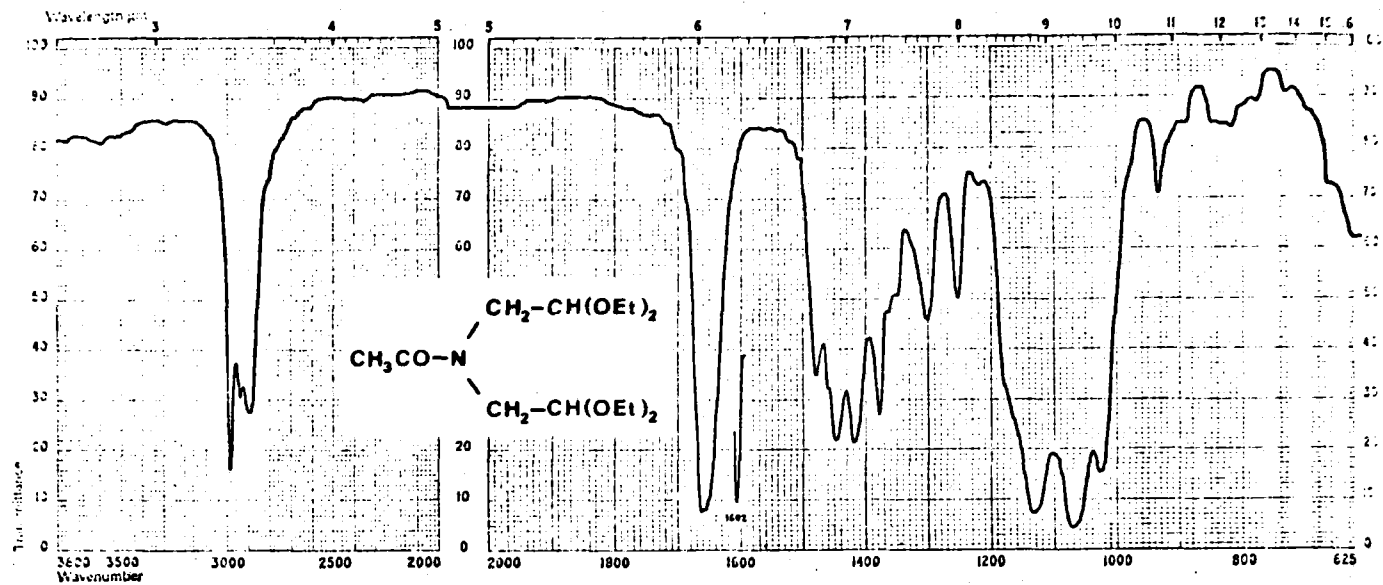
289



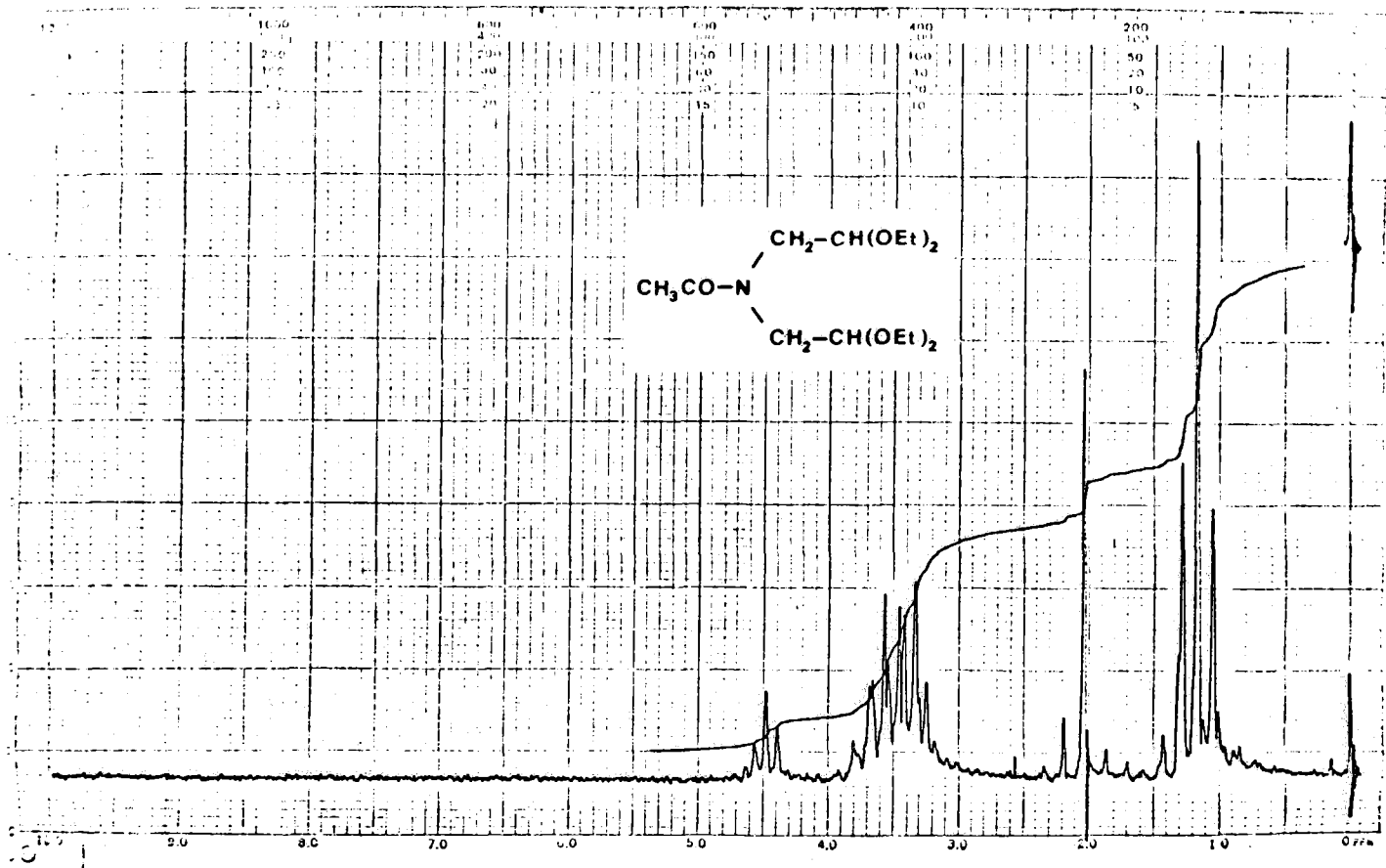
1H-N.m.r. 38



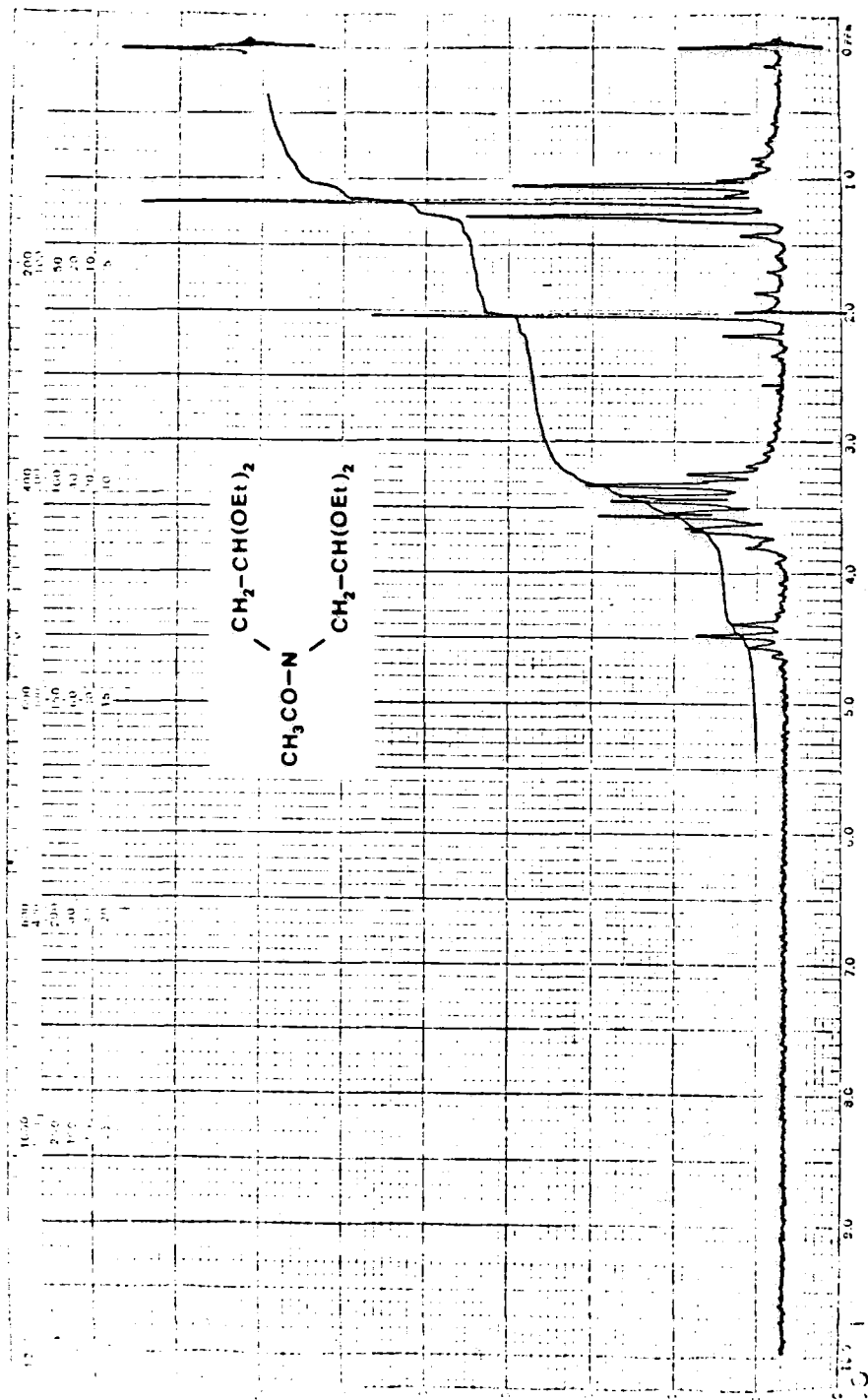
IR 39.



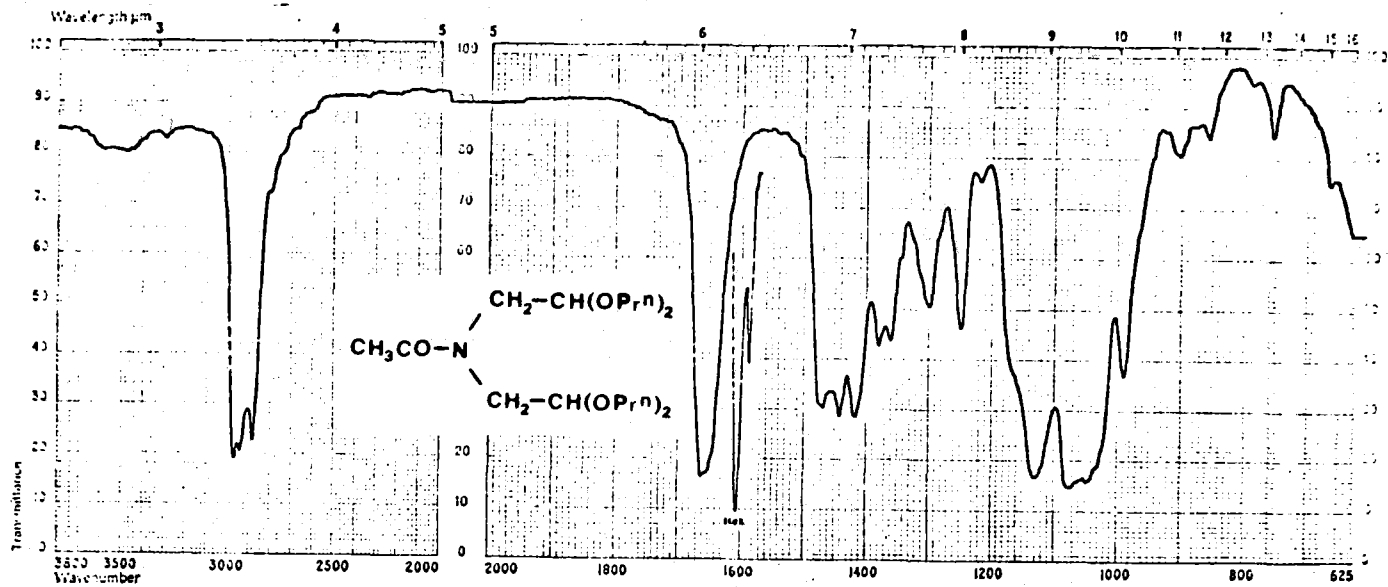
IR 39.



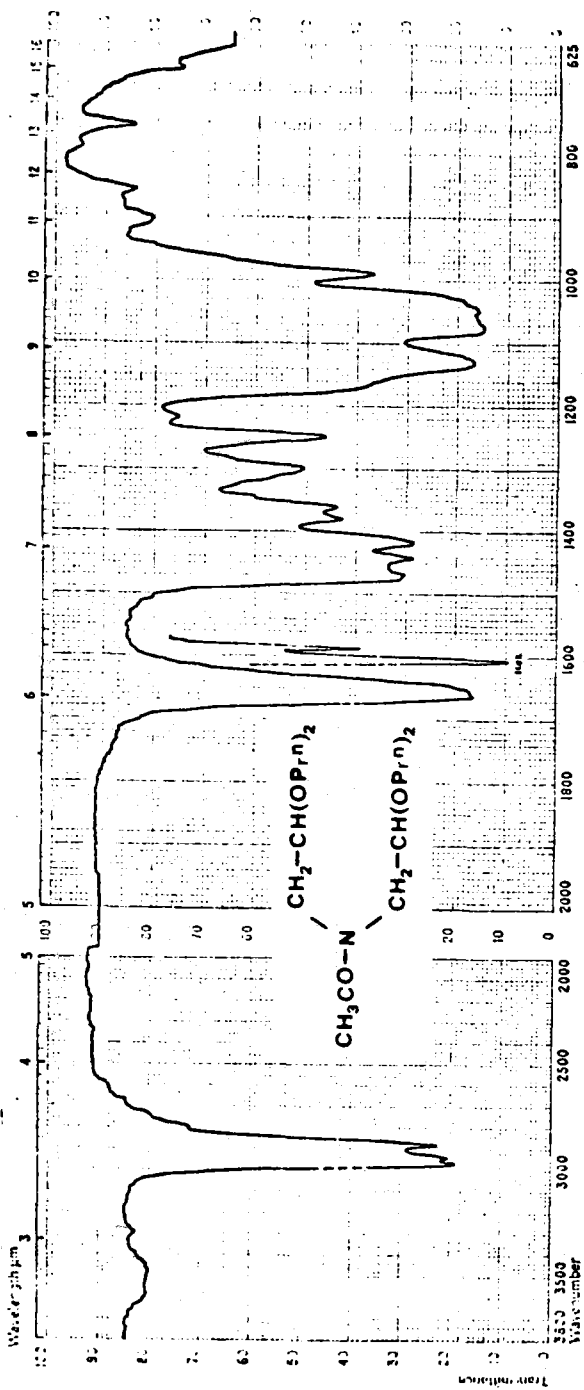
$^1\text{H-N.m.r.}$ 39



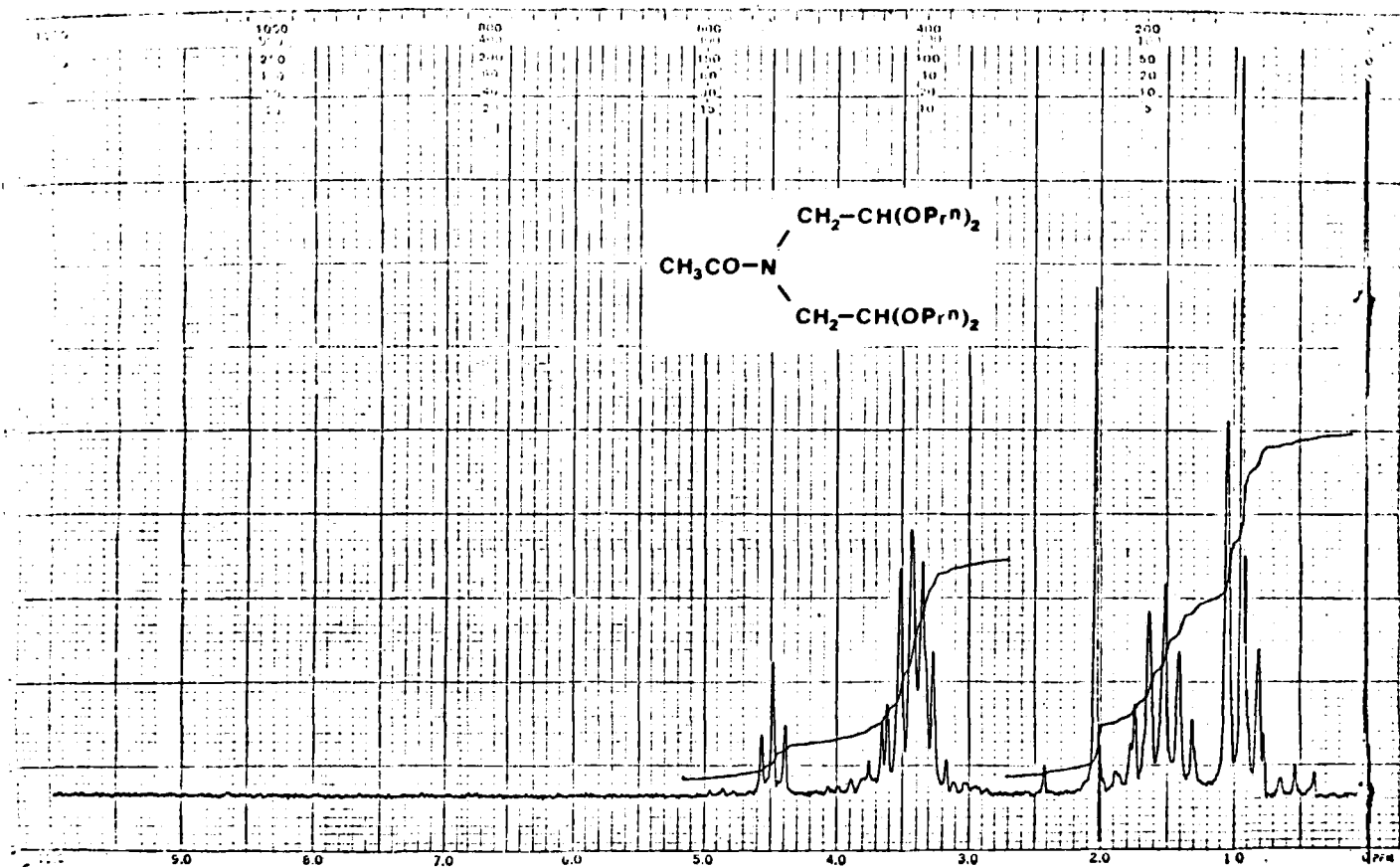
$^1\text{H-N.m.r.}$ 39



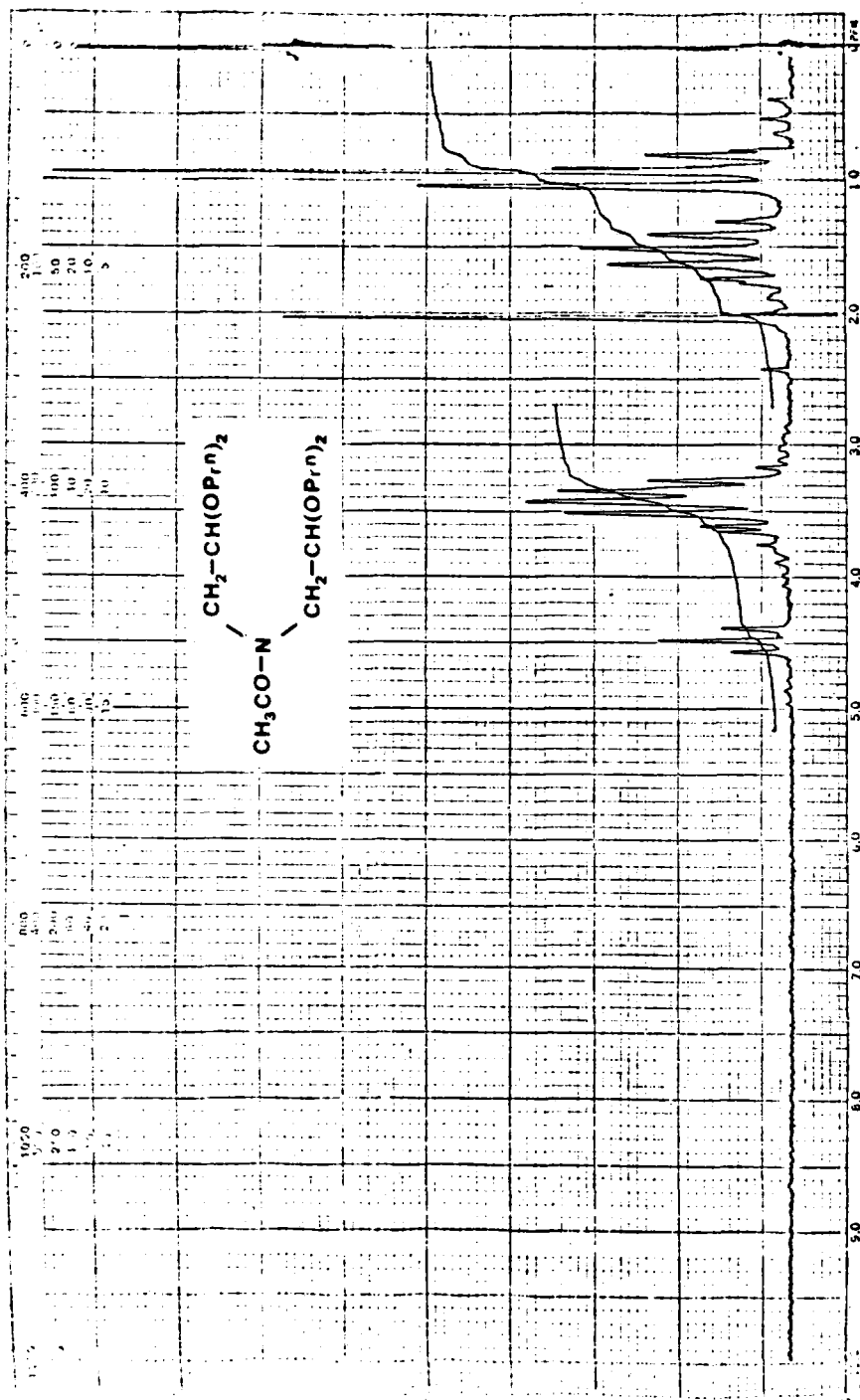
IR 40



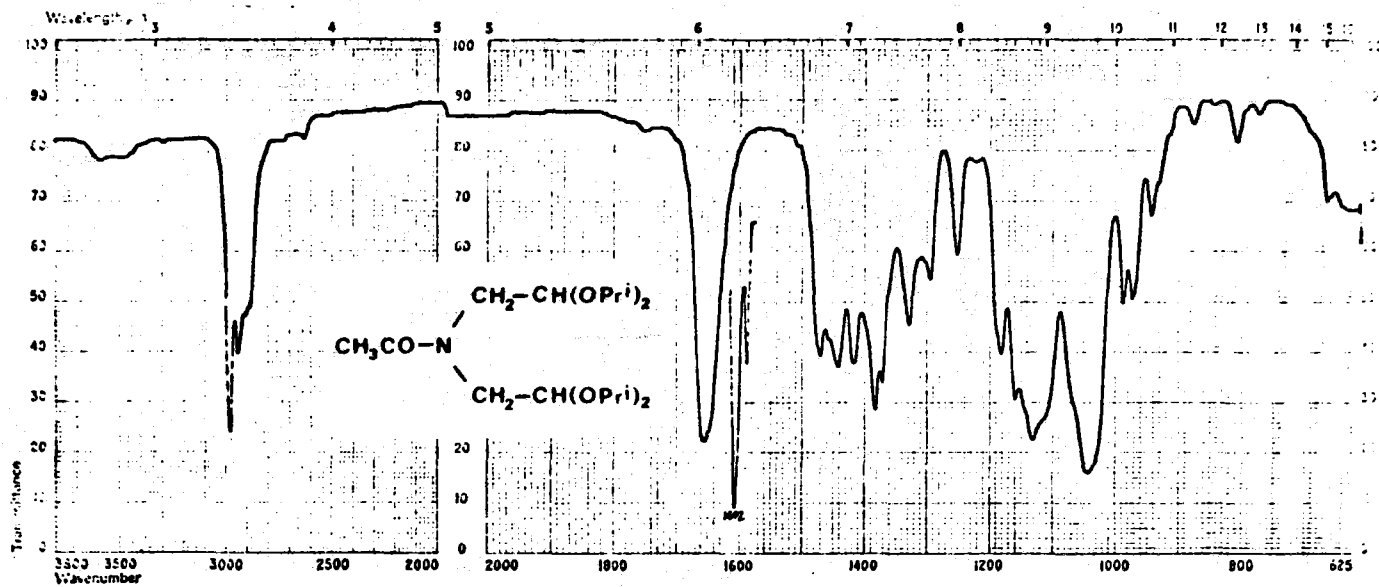
IR 40



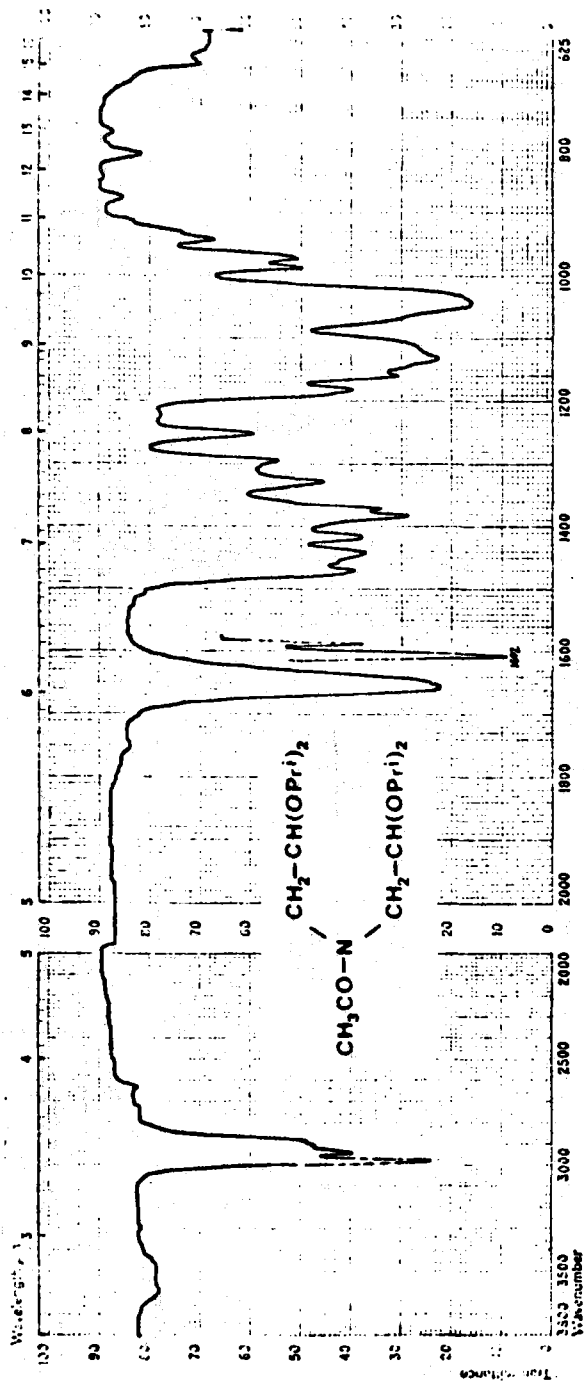
$^1\text{H-N.m.r. 40}$



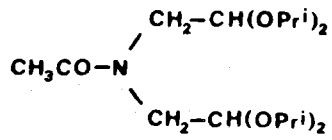
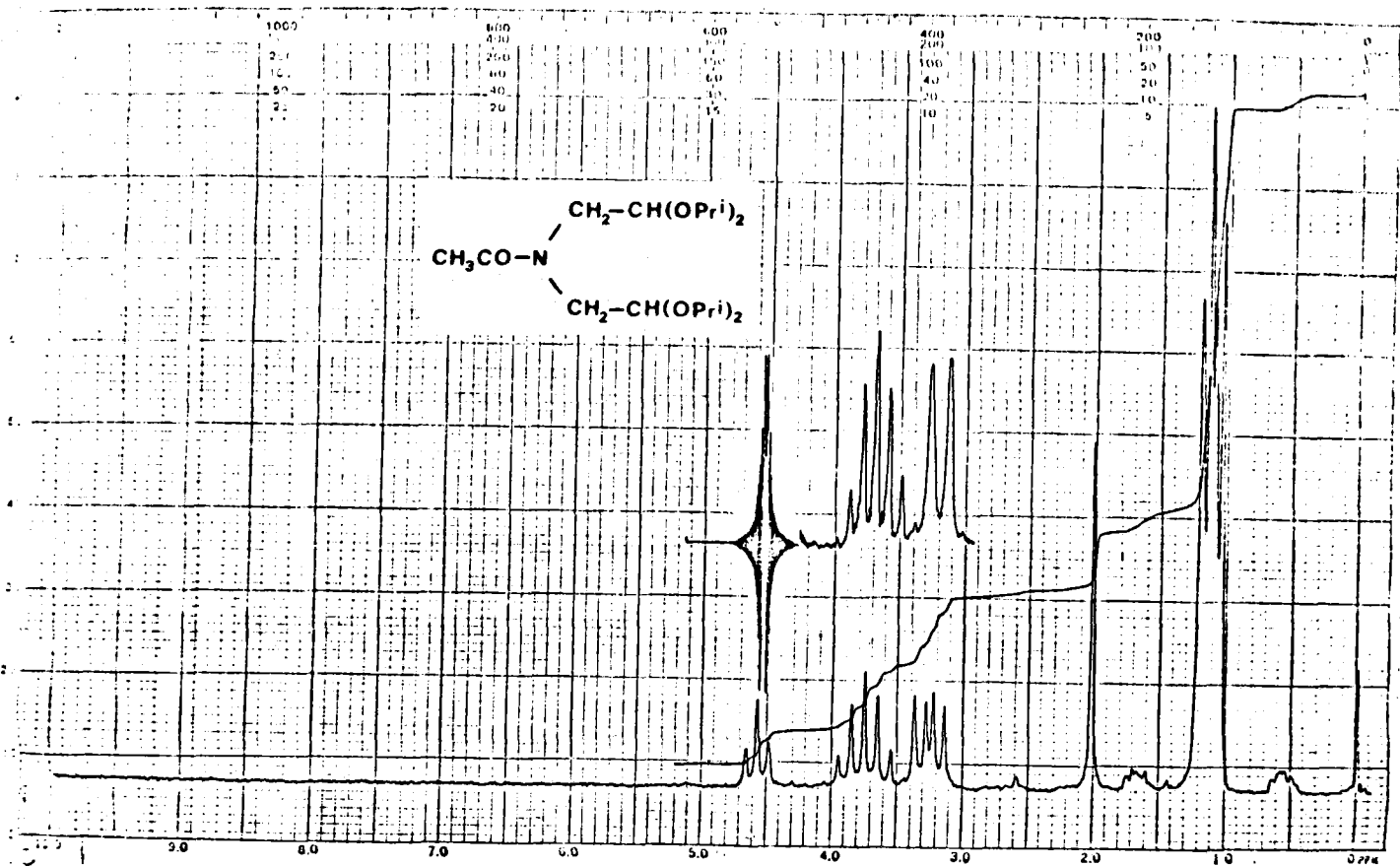
1H-N.m.r. 40



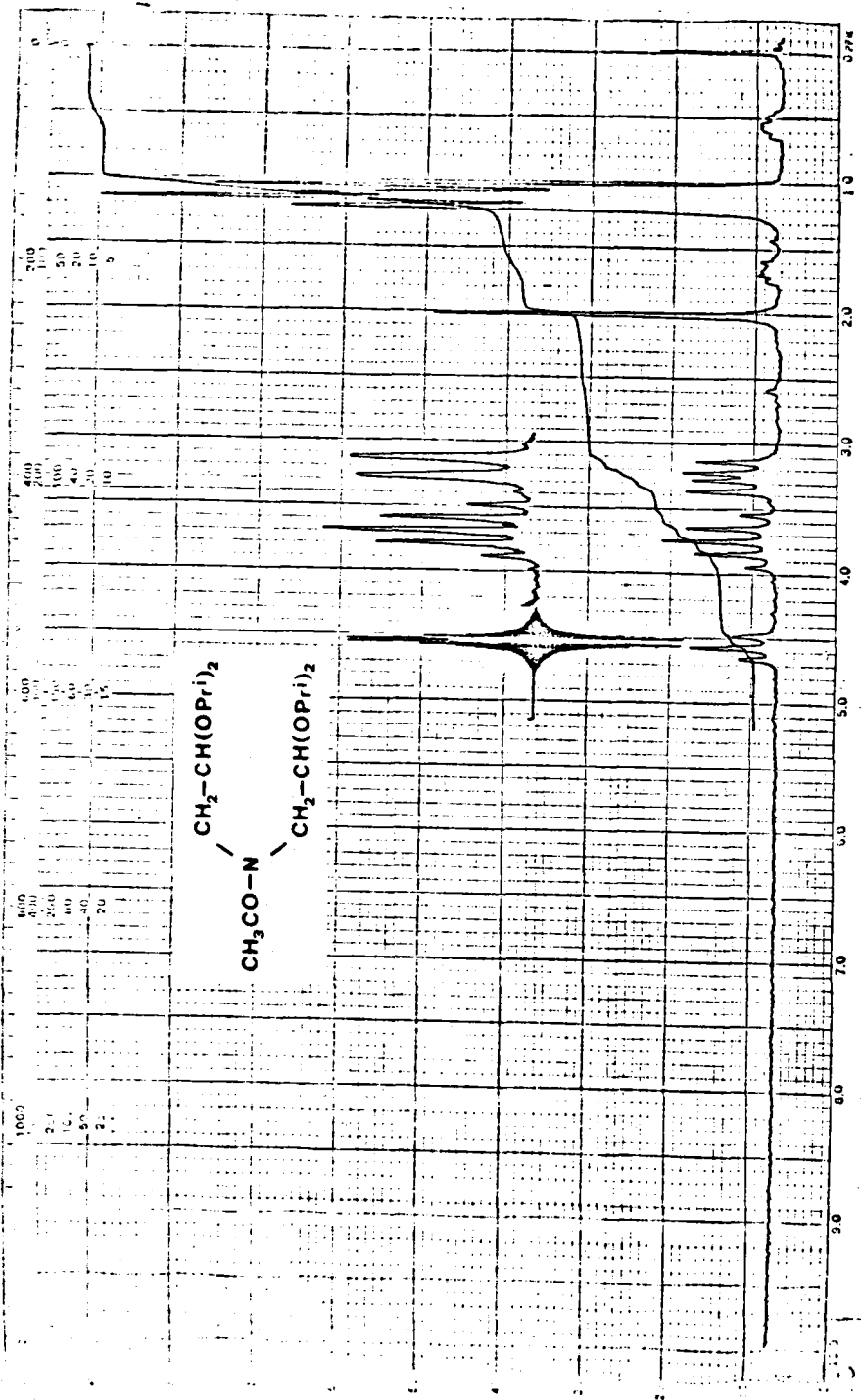
IR 41.



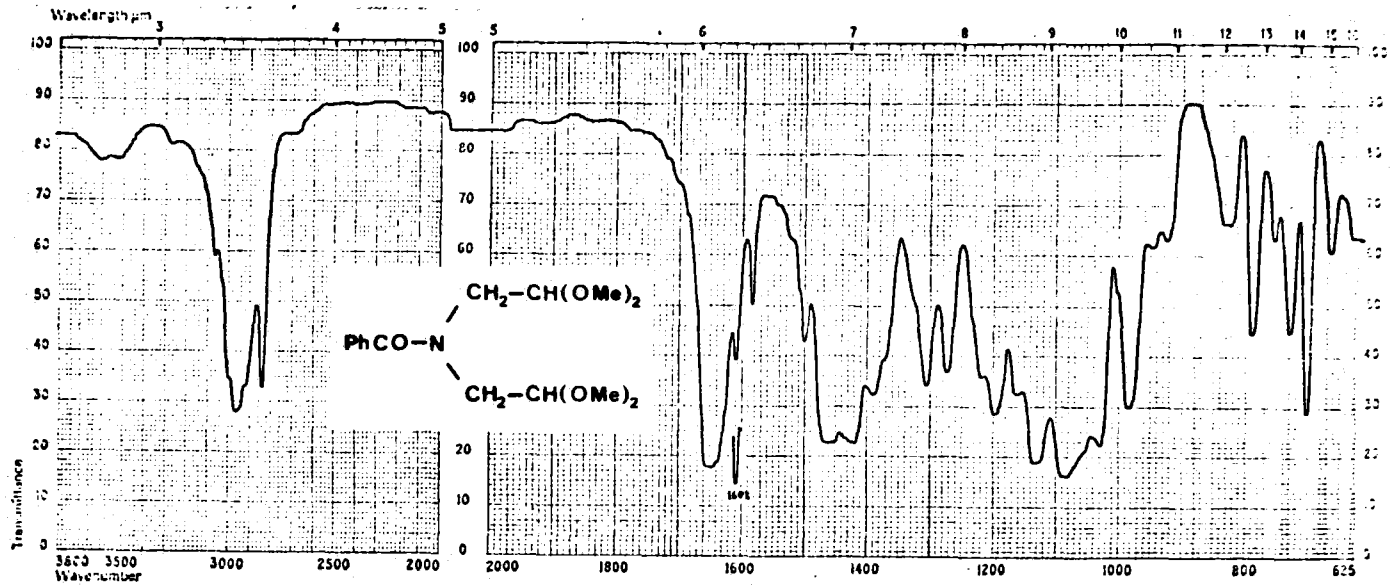
IR 41.



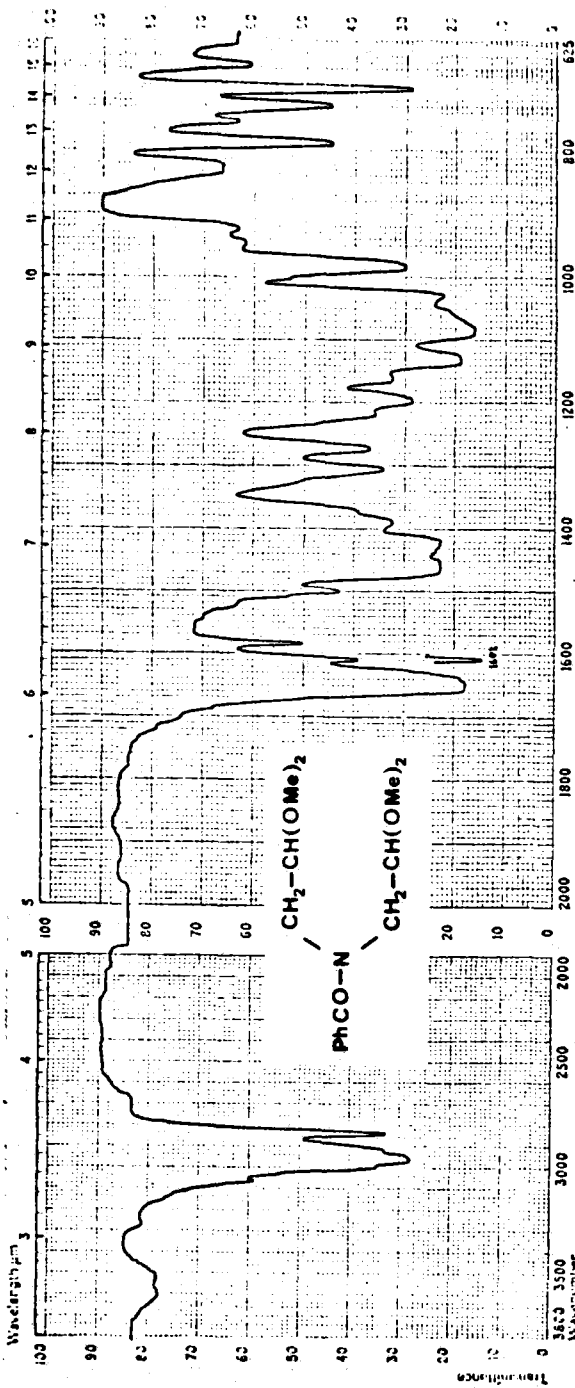
$^1\text{H-N.m.r.}$ 41



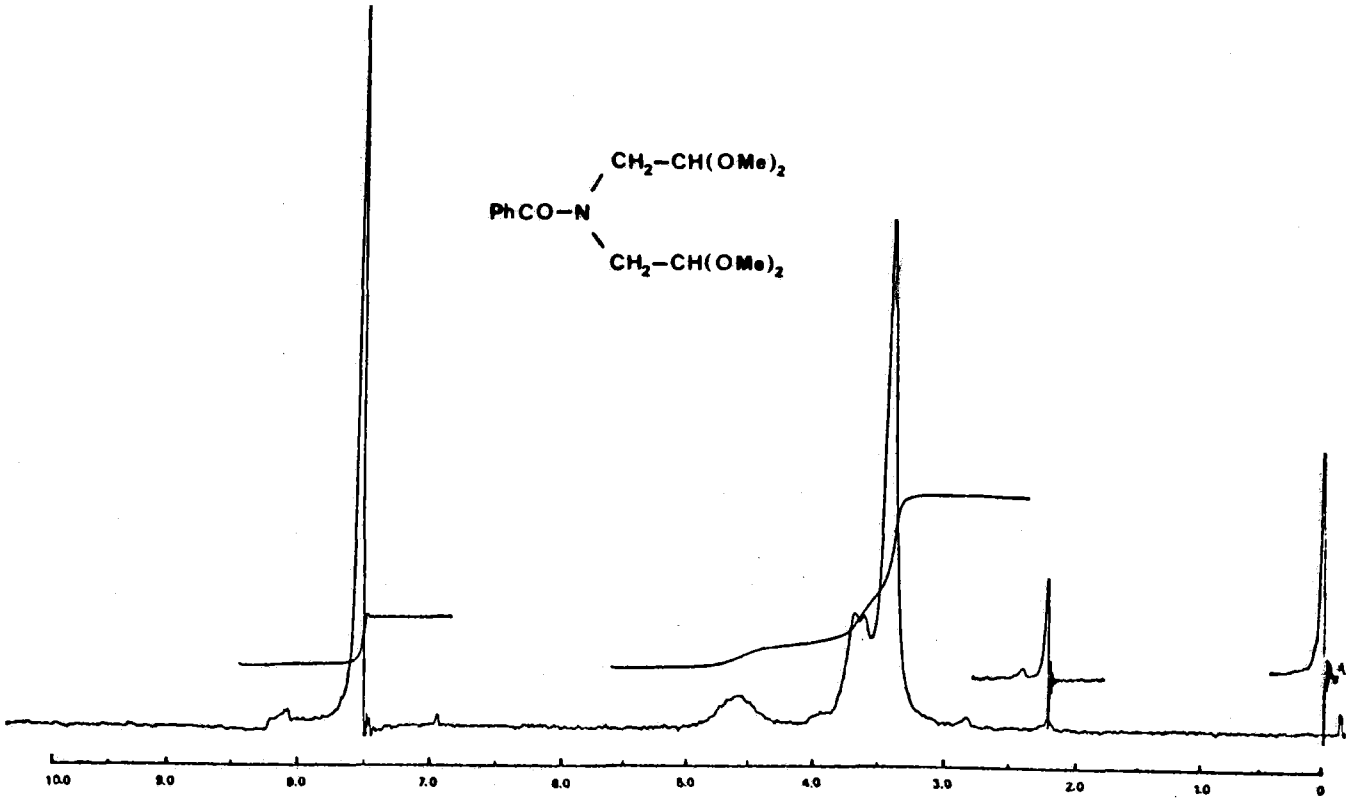
$^1\text{H-N.m.r.}$ 41



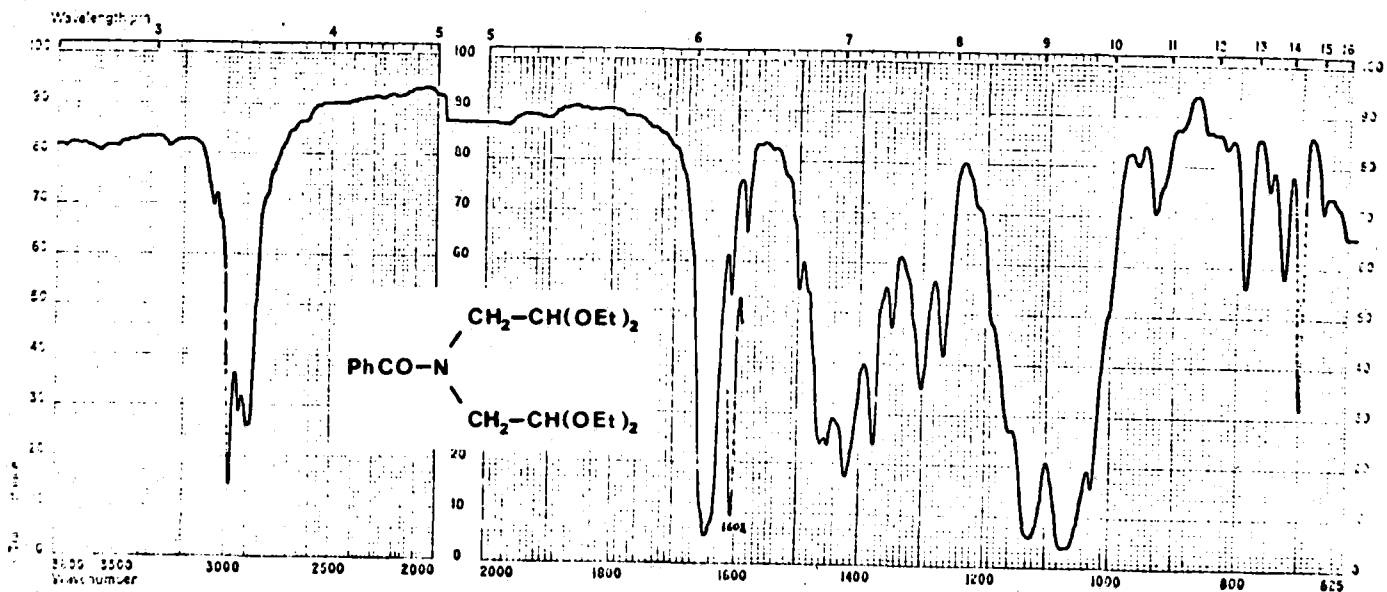
IR 42.



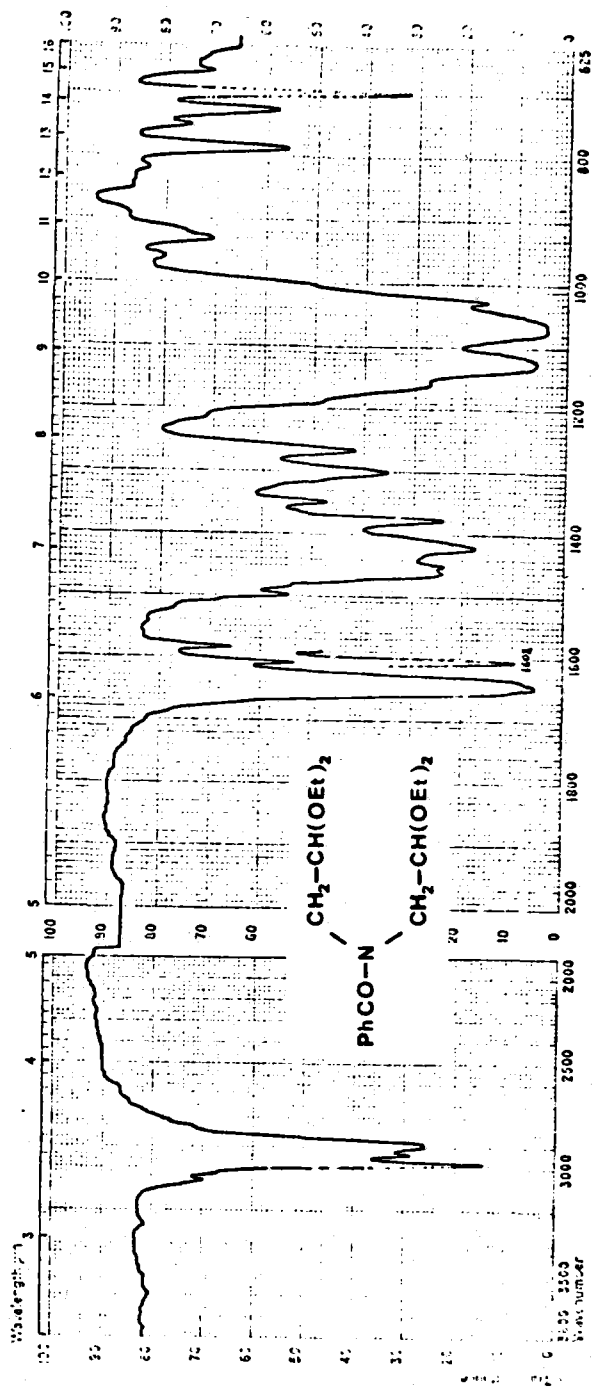
IR 42.



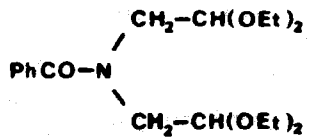
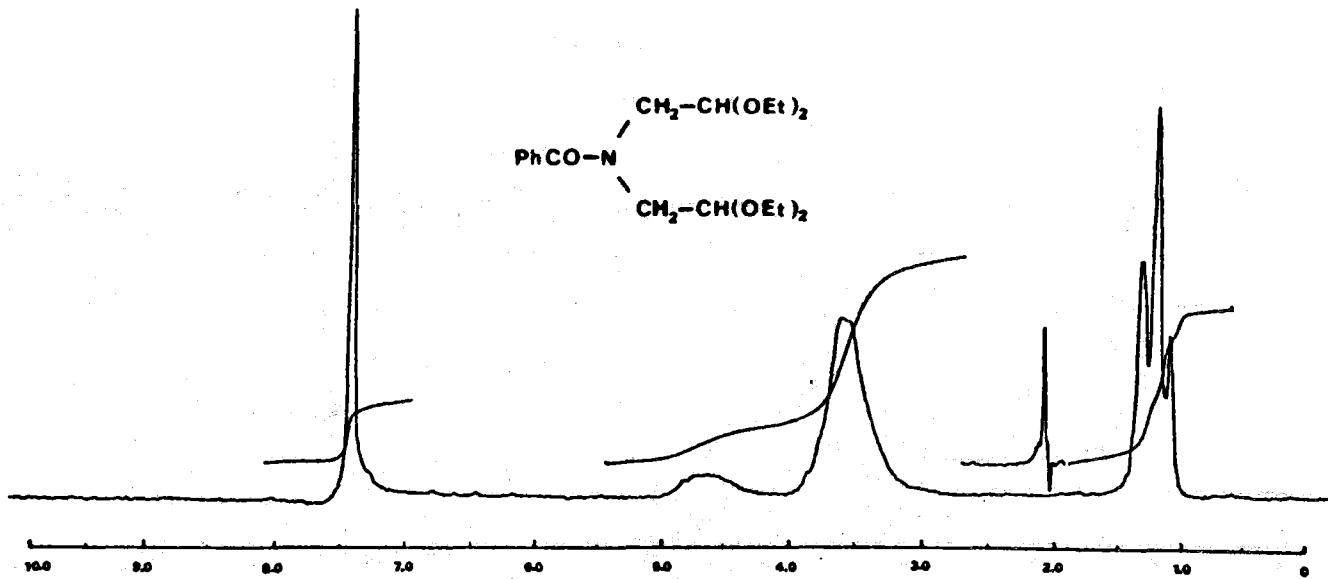
$^1\text{H-N.m.r.}$ 42



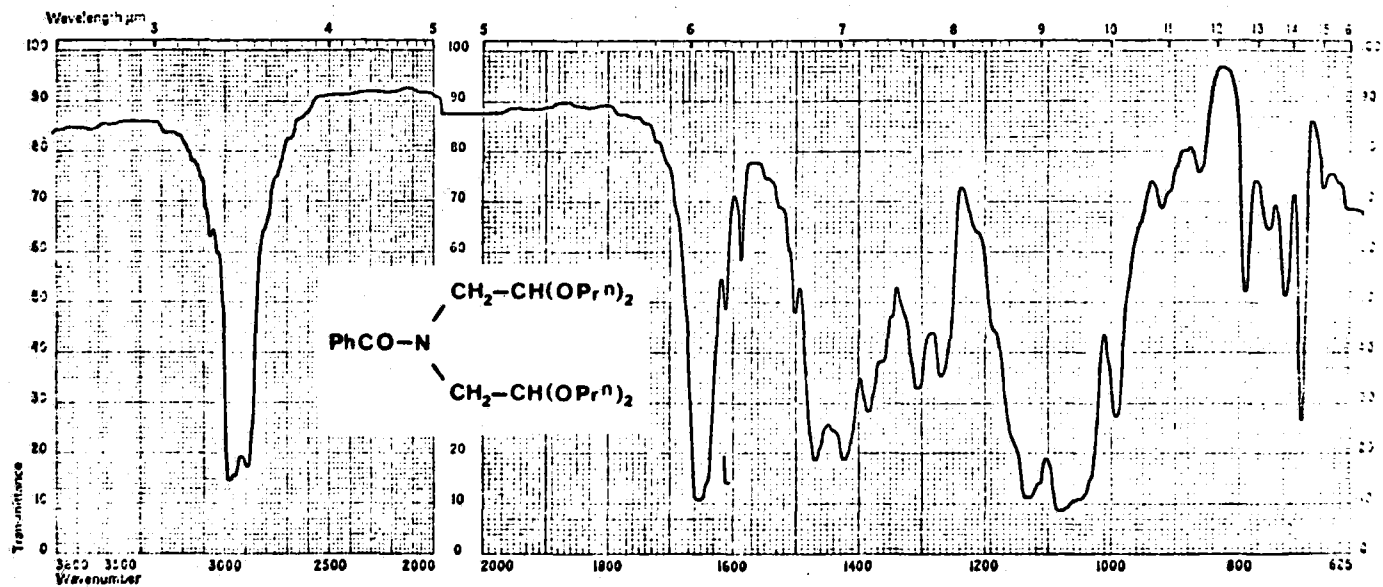
IR 43.



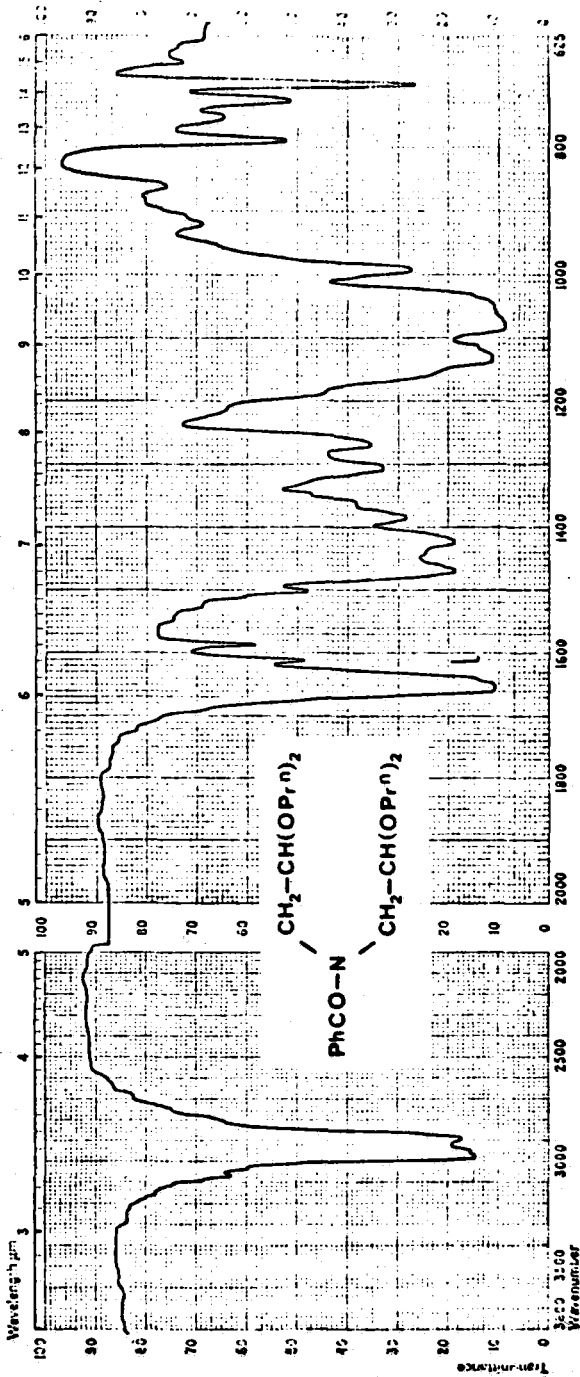
IR 43.



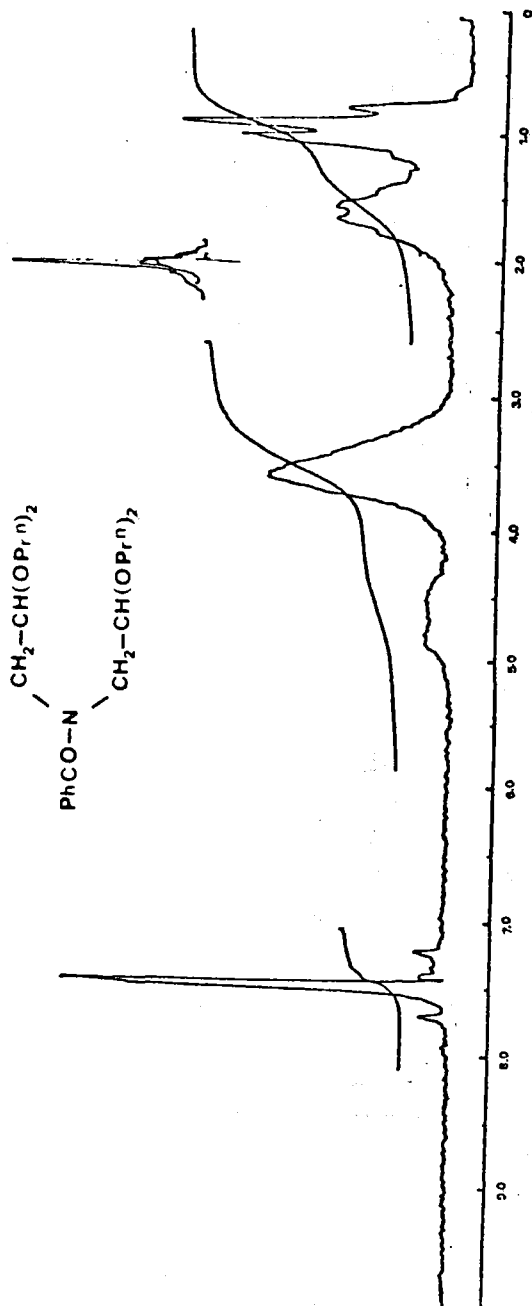
$^1\text{H-N.m.r.}$ 43



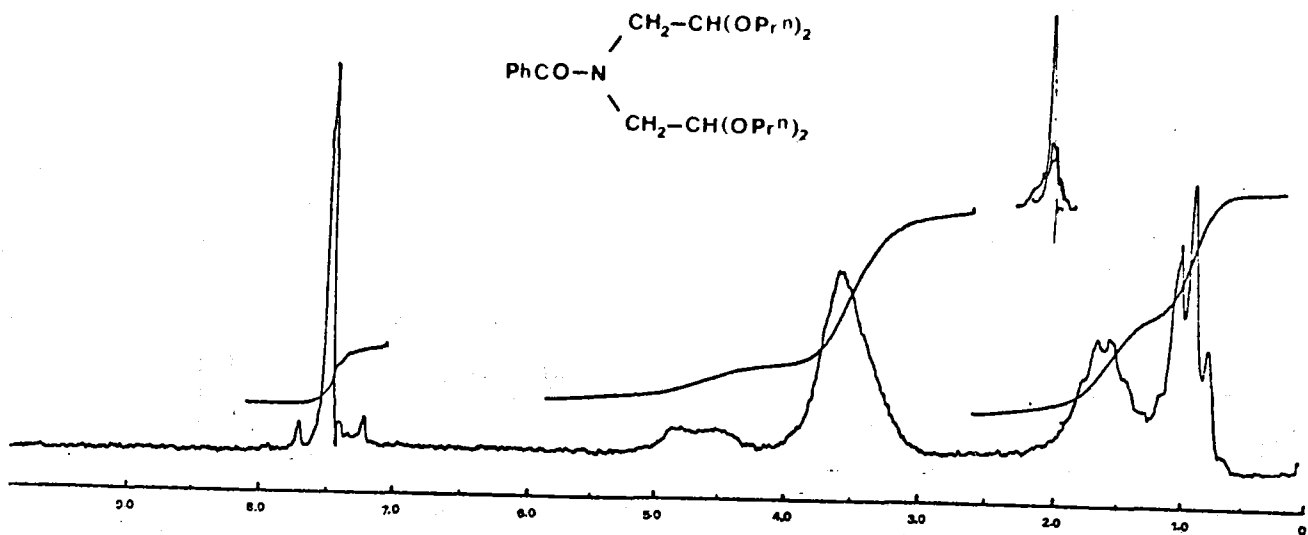
IR 44.



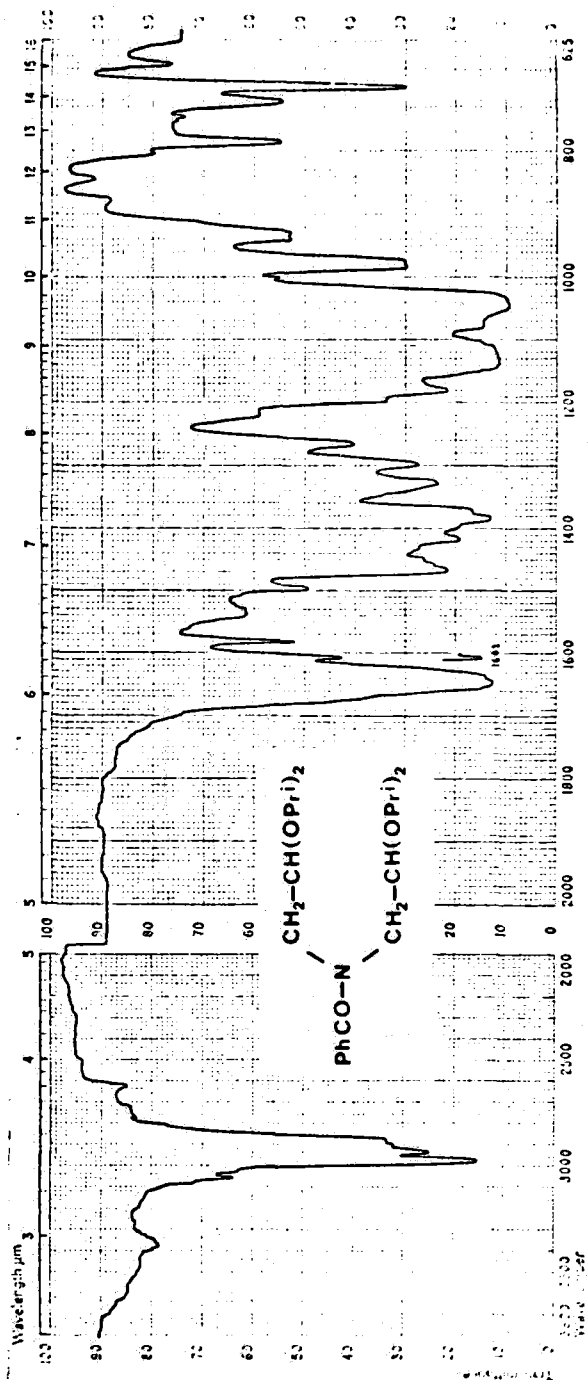
IR 44.



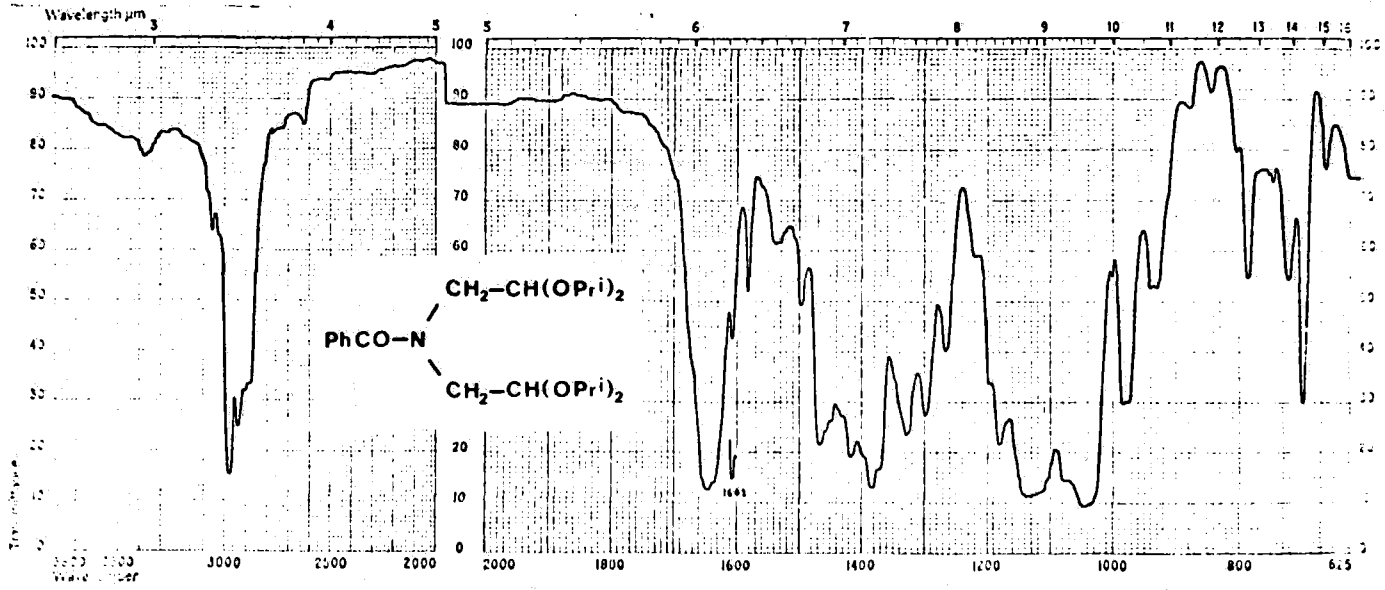
$^1\text{H-N.m.r.}$ 44



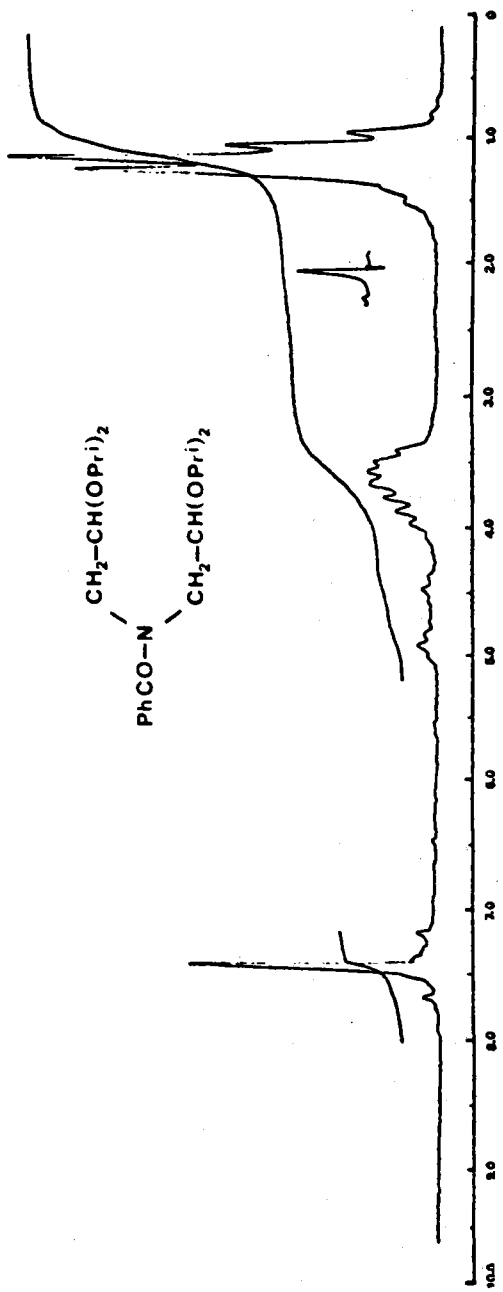
$^1\text{H-N.m.r. 44}$



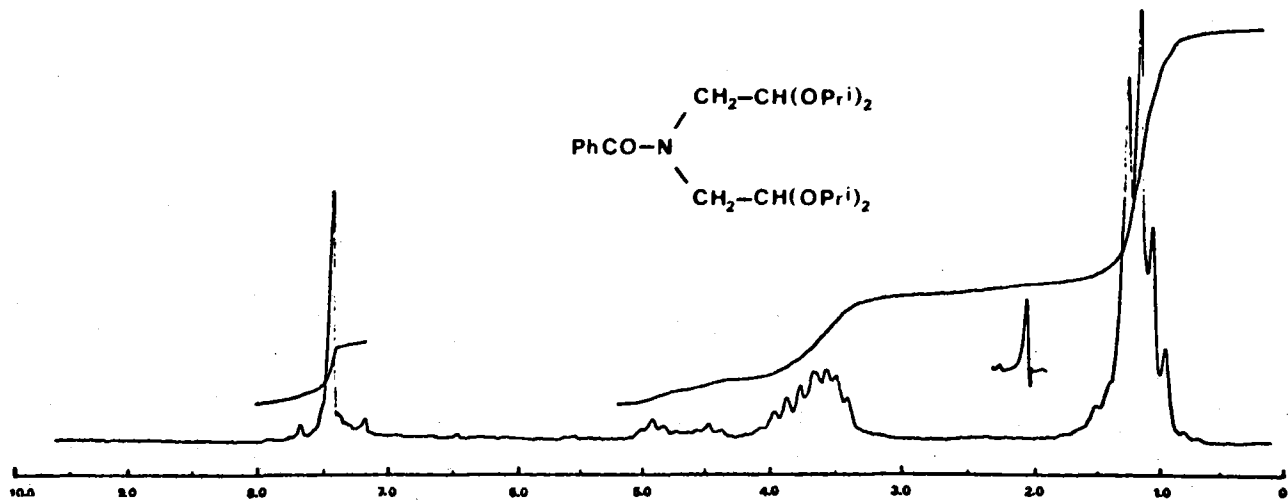
IR 45.



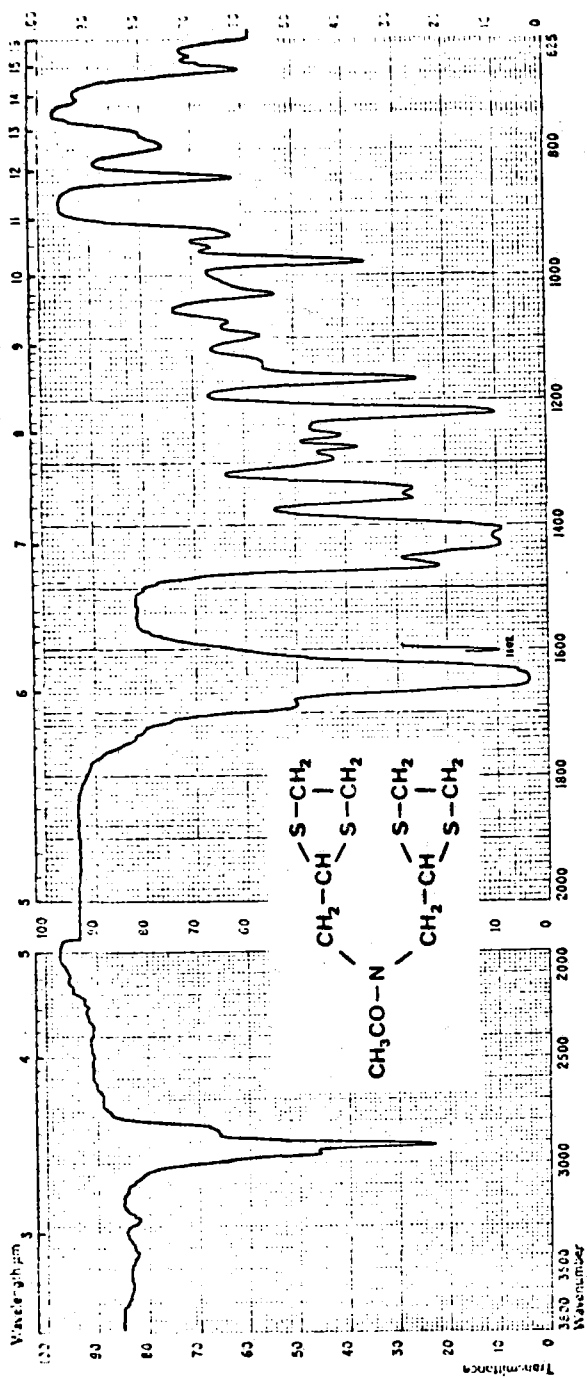
IR 45.



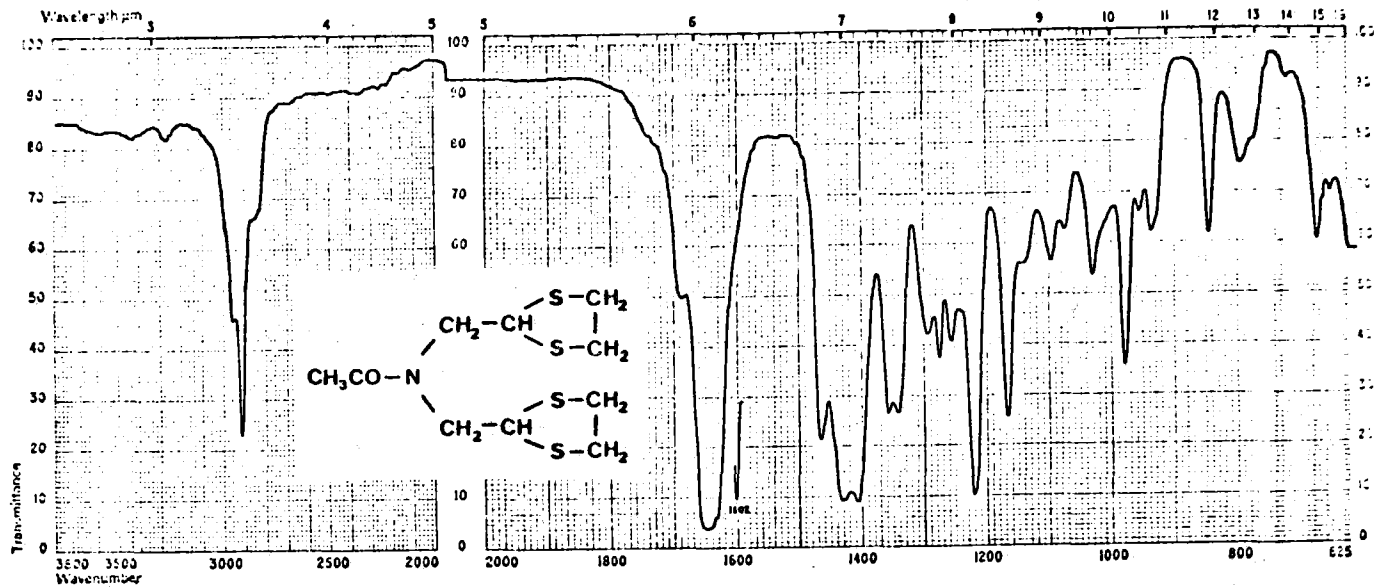
$^1\text{H-N.m.r.}$ 45



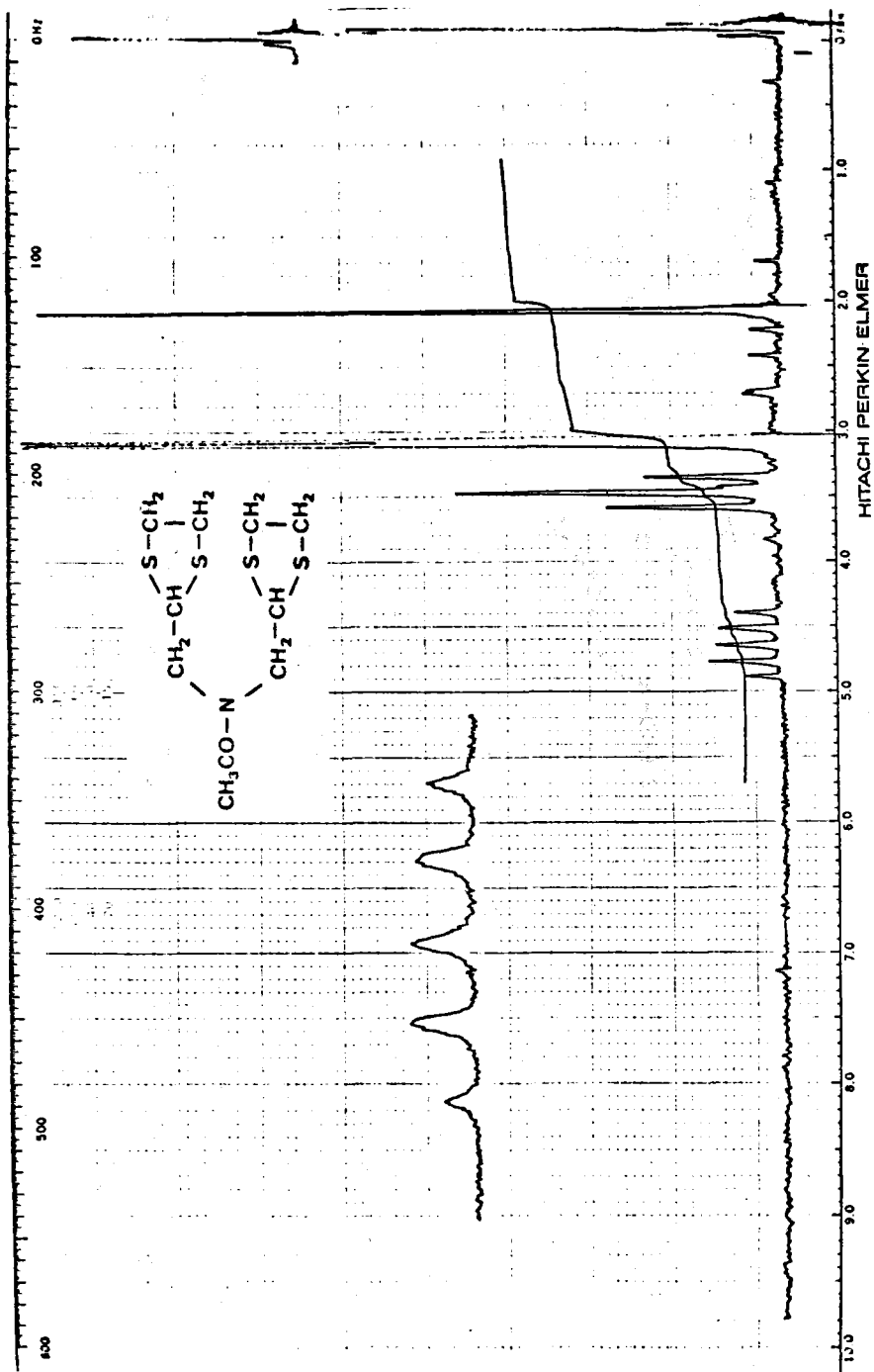
$^1\text{H-N.m.r. 45}$

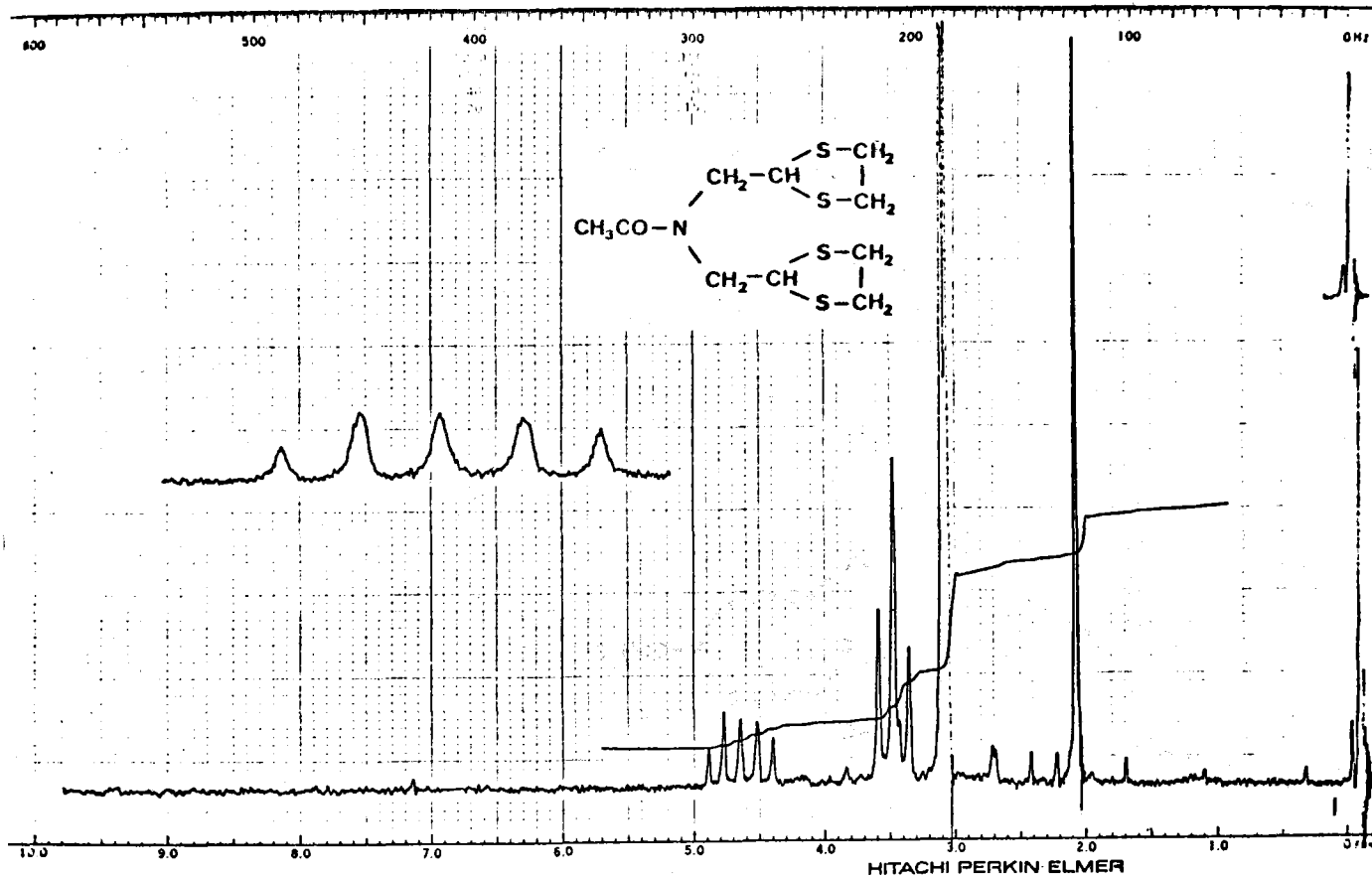


IR 46.

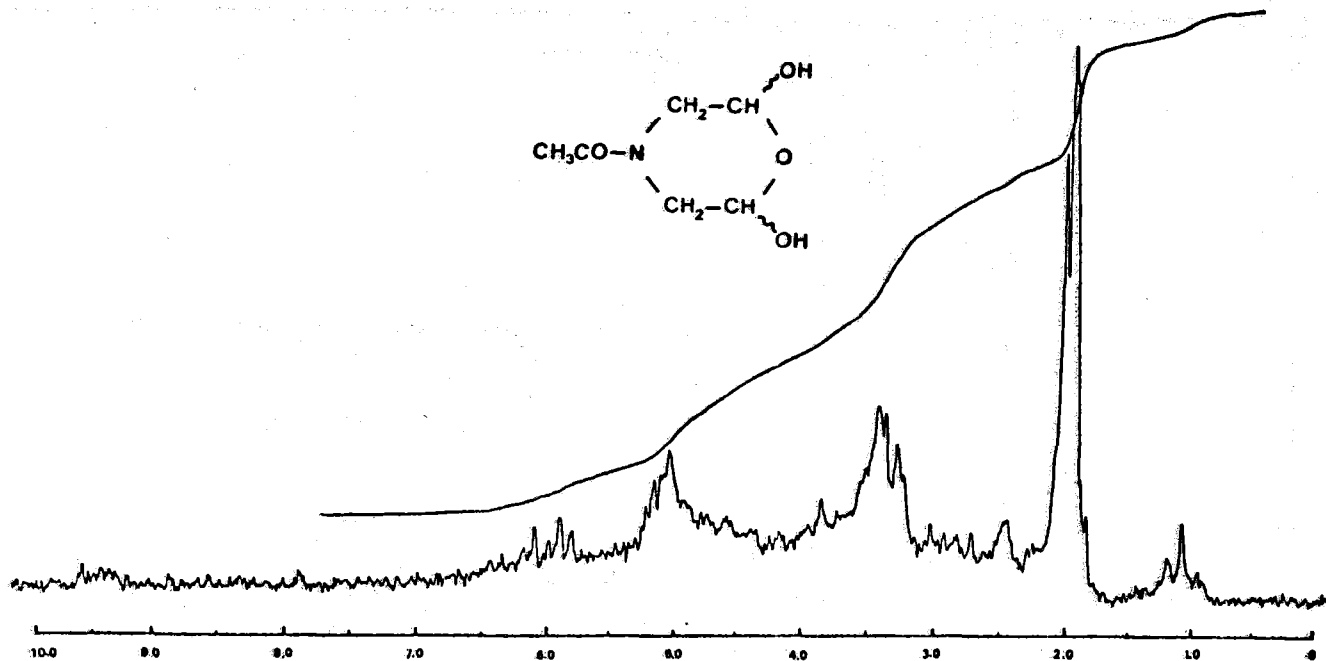


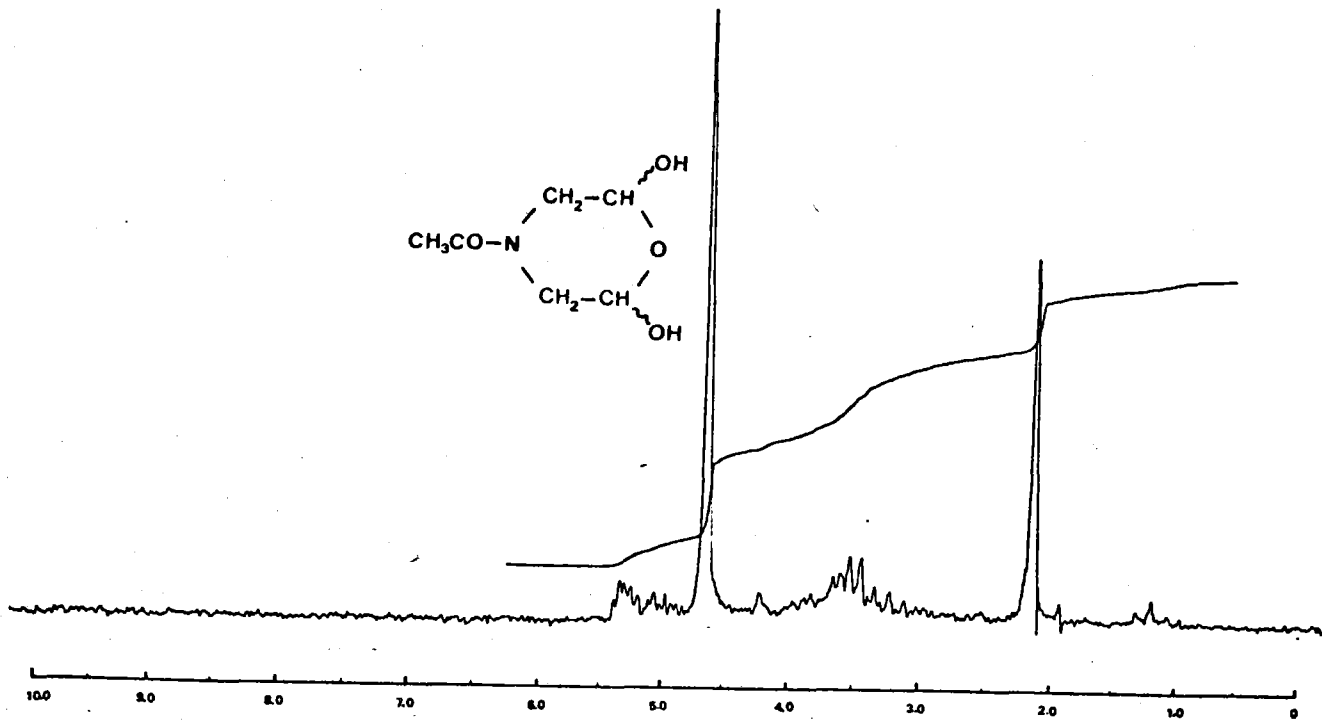
IR 46.



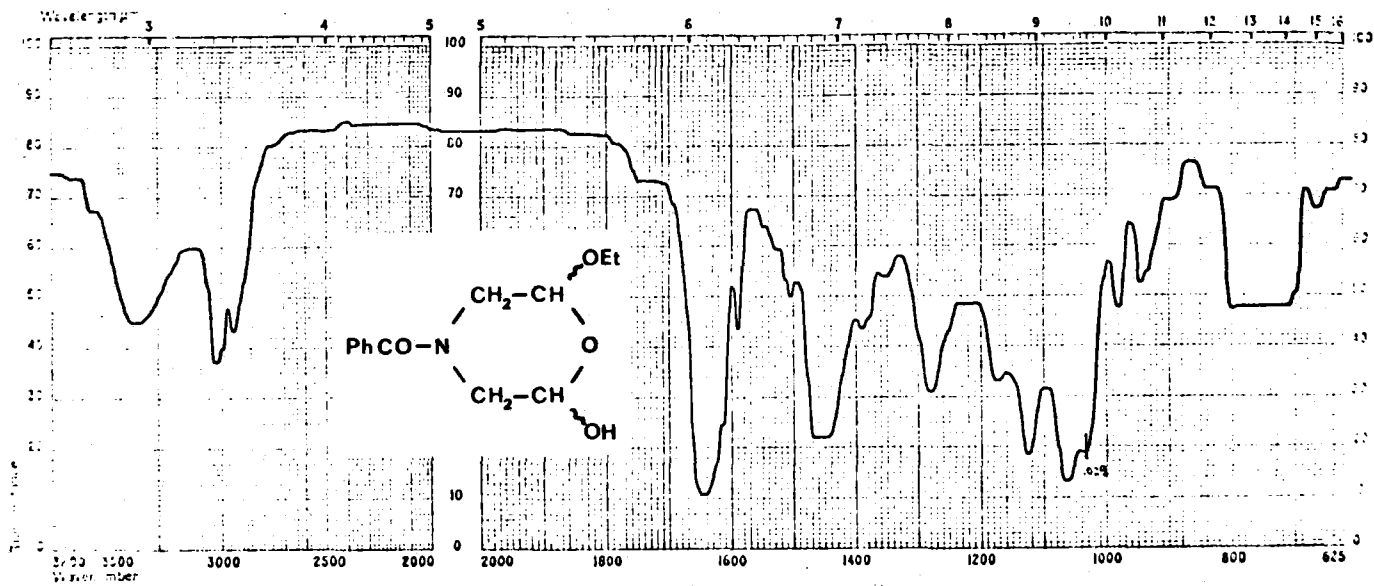


¹H-N.m.r. 46

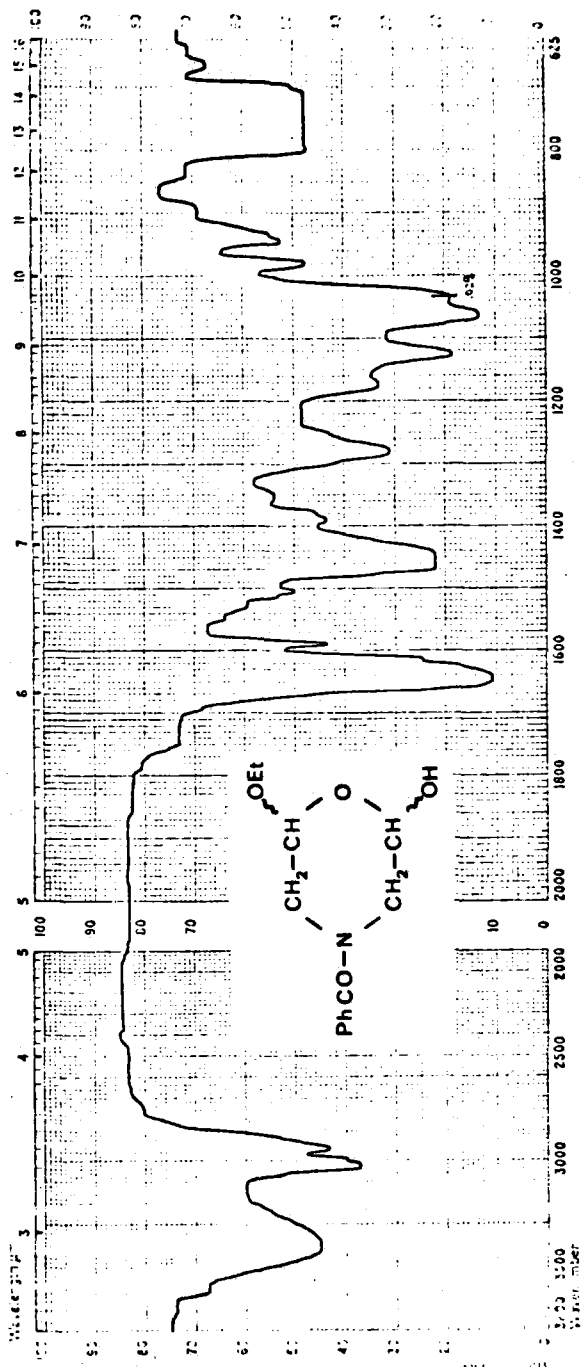
 $^1\text{H-N.m.r. 47}$



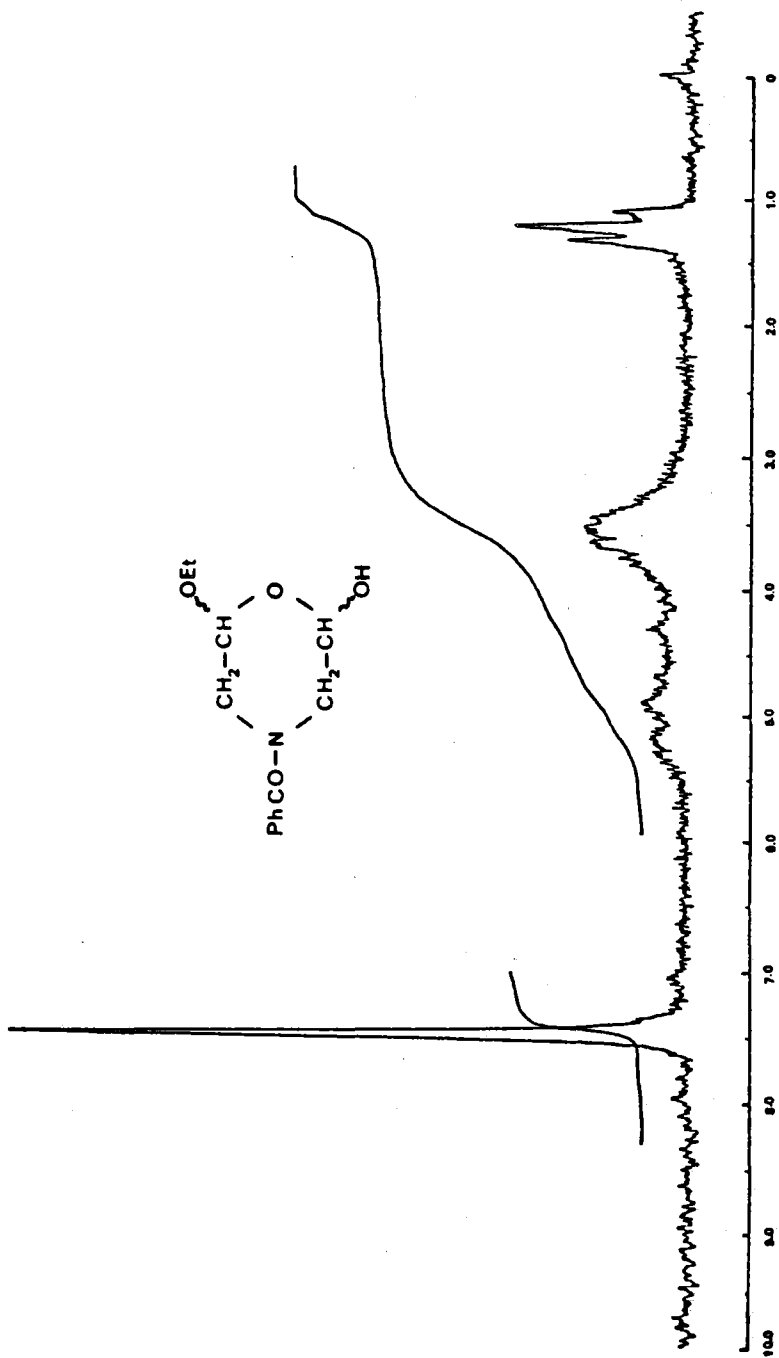
$^1\text{H-N.m.r.}$ 48.



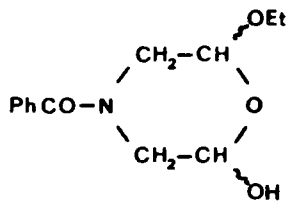
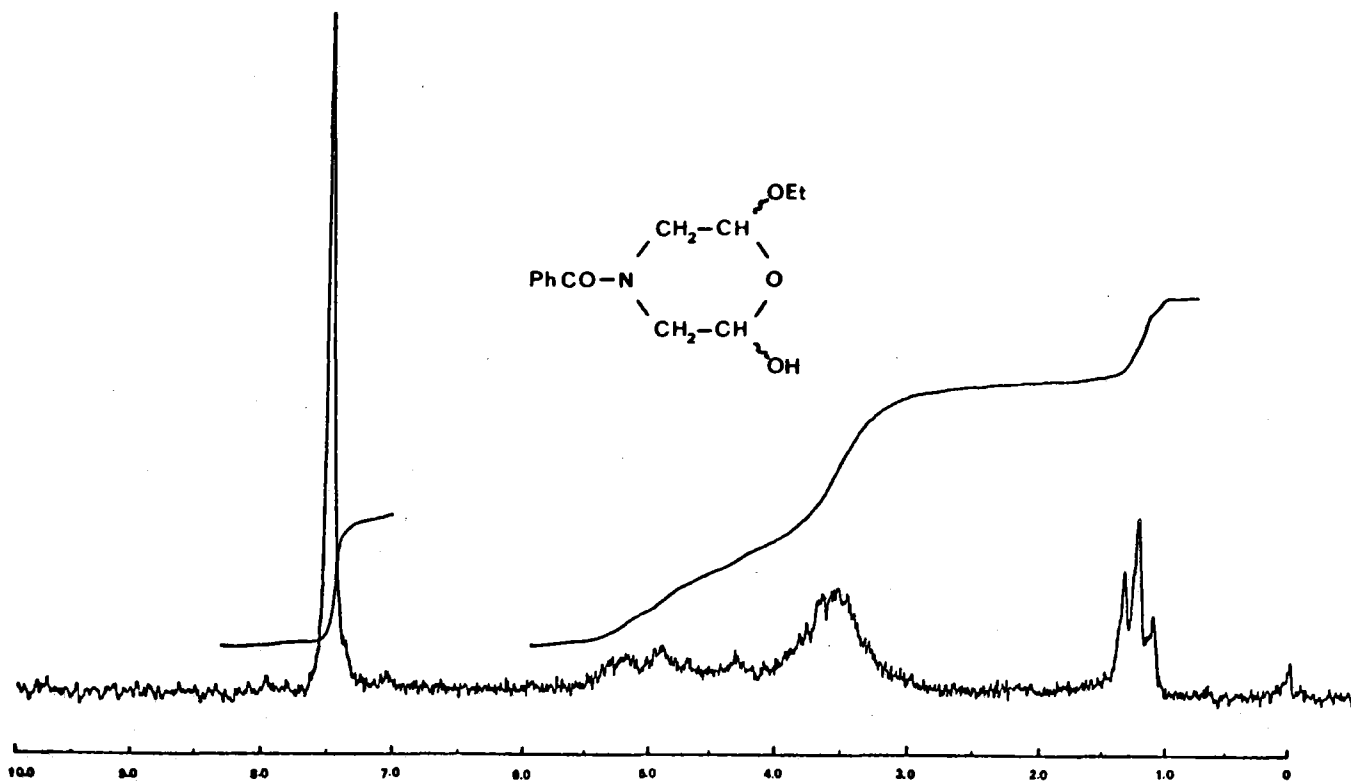
IR 47.



IR 47.



¹H-N.m.r. 49



$^1\text{H-N.m.r. 49}$

3.4.- Reacción de N-benzoiliminodiacetaldehído (CXCII) con tioles en medio ácido.

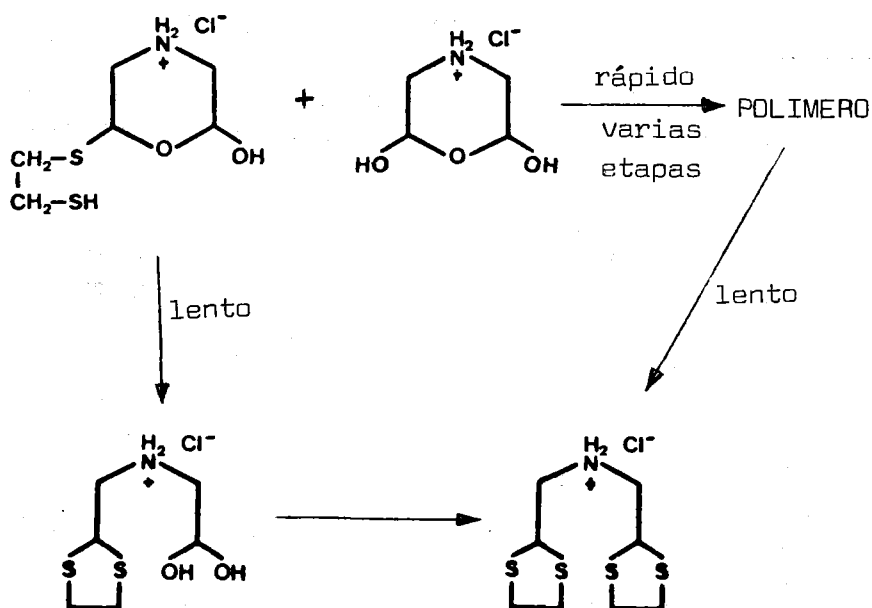
Se ha estudiado la reacción del N-benzoiliminodiacetaldehído (CXCII) con algunos tioles en orden a poner de manifiesto especialmente la influencia de la falta de carga positiva sobre el átomo de nitrógeno del dialdehído, aunque lógicamente los resultados vendrán matizados por la presencia del grupo benzofilo en la molécula. Como ya se comentó, la falta de carga positiva sobre el átomo de nitrógeno se considera debida al menor carácter básico de éste en comparación con el átomo de este mismo elemento en el iminodiacetaldehído.

Los tioles seleccionados han sido: 1,2-etanoditiol, para observar la tendencia hacia la formación de polímeros; etanotiol, porque es previsible que ejerza poco impedimento estéreo en el transcurso de la reacción, y el 2-metil-2-propanotiol como caso extremo de impedimento estéreo y con elevada tendencia hacia la formación de ciclos con introducción de un átomo de azufre.

Por su parte, el aldehído utilizado en estas reacciones se ha preparado "in situ" por hidrólisis ácida de su correspondiente acetal con ácido clorhídrico concentrado. El proceso de hidrólisis se ha controlado por c.c.f. y la reacción se ha mantenido en todos los casos hasta la desaparición del acetal de partida y de las 4-benzoil-2,6-dietoximorfolinás (CXCIX) y (CC).

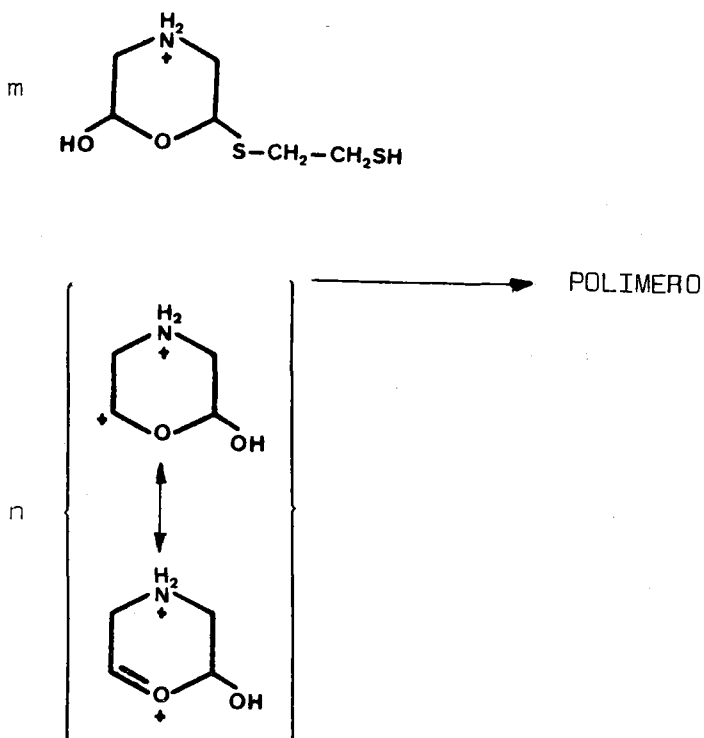
3.4.1.- Reacción de N-benzoiliminodiacetaldehído (CXCII) con 1,2-etanoditiol en medio de ácido clorhídrico concentrado.

A diferencia de la reacción entre el iminodiacetaldehído (VI) con 1,2-etanoditiol, que en las condiciones utilizadas lleva inicialmente a la formación del polímero al que se ha hecho referencia en 3.2.2.1, el N-benzoiliminodiacetaldehído (CXCII) reacciona con este



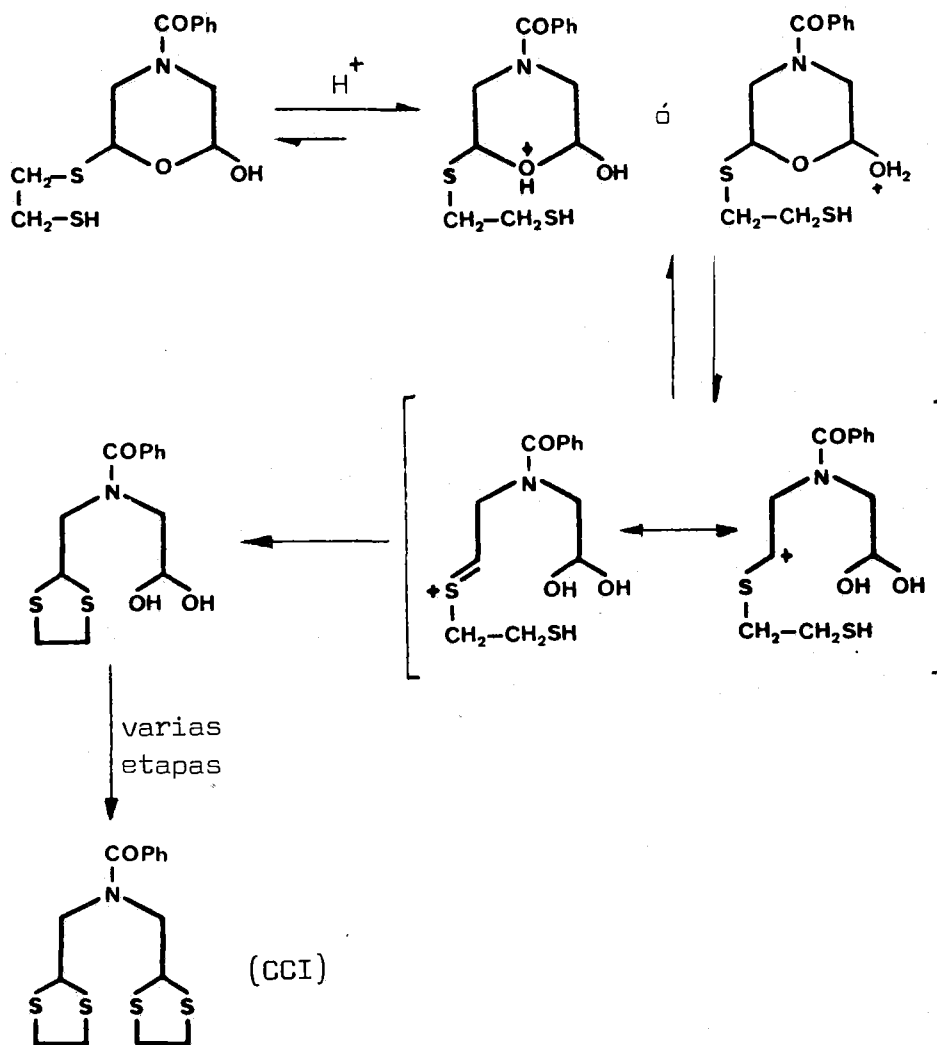
reactivo para dar desde un principio el N-benzoilimino-

diacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CCI) con buenos rendimientos (70,7%), p. f. 143-145° (etanol). Puede pensarse que la diferencia de comportamiento viene dada por el hecho de que la reacción favorecida en este caso es el ataque intramolecular del grupo sulfhidrilo libre sobre el hemiacetal formado, consecuencia de la inexistencia de carga positiva sobre la molécula.



El hecho de que la formación del polímero se vea favorecida en la reacción del clorhidrato de imino diacetaldehido puede deberse a que la presencia del átomo de azufre en el hemiacetal hace, como se ha indicado anteriormente, que la reacción a través del proce

so tipo S_N1 se vea prácticamente prohibida, teniendo



que seguir el mecanismo tipo S_N2 , siendo la reacción

por este camino más lenta que la polimerización, puesto que ésta última puede seguir a través del mecanismo S_N1 debido a que en el intermedio cargado existe un átomo de oxígeno que puede deslocalizar la carga con efectividad.

En el caso del N-benzoiliminodiacetaldehído, la ausencia de carga positiva en el átomo de nitrógeno favorece el mecanismo S_N1 y por ende el ataque intramolecular del sulfhidrilo.

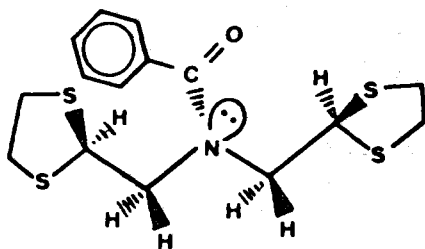
3.4.1.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura para la sustancia (CCI).

La estructura se ha establecido teniendo en cuenta los datos de combustión y sus espectros infrarrojo y de 1H -N.m.r. (IR 48, 1H -N.m.r. 50).

En el infrarrojo, que muestra un número elevado de bandas, destacan las situadas a 1640 (amida), 1340, 1260, 1232, 1170, 1130, 770 y 692 cm^{-1} . El espectro de 1H -N.m.r. permite obtener un mayor grado de información estructural: Los átomos de hidrógeno tioacetálicos resuenan entre δ 5,16-4,50 como un singulete ancho que demuestra el impedimento al libre giro alrededor del enlace OC-N en las condiciones de registro; los protones de los grupos metileno (CH_2 -N) resuenan como un pseudodoublete sobre δ 3,67 y los protones de los grupos metileno que forman parte de los anillos de ditiola no lo hacen como un singulete muy ancho sobre δ 3,11.

Como se ha comentado anteriormente para los N-benzoiliminodiacetaldehído bis (dialquil acetales) (CLXXXII) puede admitirse que la conformación preferida

es la representada, donde el libre giro a través del O=C-N estaría ligeramente impedido a la temperatura de registro. El hecho de que la absorción debida a átomos de hidrógeno de los grupos metileno presentes en los anillos de ditiolano sea ancha, mientras que en el caso del derivado acetilado (CCV) es estrecha, sería también consecuencia del distinto efecto del anillo aromático sobre ambos grupos metileno en cada uno de los anillos. Además, los grupo metileno unidos al átomo de nitrógeno



(CCI)

se ven poco afectados, probablemente porque quedarían relativamente alejados de la acción del anillo aromático. El efecto estereo de los anillos de ditiolano sería comparable con el observado para los grupos metoxilo en el N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CLXXXVII).

La integral de las señales del espectro de $^1\text{H-N.m.r.}$ es concordante con la estructura propuesta.

3.4.2.- Reacción de N-benzoiliminodiacetaldehido (CXCII) con etanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado.

Hemos comentado anteriormente que el clorhidrato de iminodiacetaldehido reacciona con etanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado durante una hora y media produciendo la mezcla de iminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CLVII), N,N-(2-etoxi-2,2',2''-trietiltio)dietilamina (CLX) y la mezcla de cis y trans-2,6-dietiltiomorfolina, (CLXVI) y (CLXIII) respectivamente, siendo el producto mayoritario el bis (dietil ditioacetal). Por otra parte, en el caso del aldehido diglicólico también el producto mayoritario es el correspondiente bis (dietil ditioacetal), pero la mezcla de cis y trans-2,6-dietiltio-1,4-dioxano se produce en pequeña cantidad (44).

En la reacción del N-benzoiliminodiacetaldehido con etanotiol durante veinticinco minutos, tiempo aproximado al utilizado en el caso del aldehido diglicólico, se observa por c.c.f., utilizando como testigo una muestra auténtica, que el único producto de la reacción es en estas condiciones el N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CCII), y cuando la reacción se lleva a cabo durante una hora y media (al igual que en el caso del clorhidrato de iminodiacetaldehido) se obtiene de nuevo (CCII) como único producto de la misma (94,8%).

Como puede observarse el comportamiento de esta sustancia contrasta extraordinariamente con el del clorhidrato de iminodiacetaldehido. La reacción no sólo se ha simplificado extraordinariamente sino que ha aumentado considerablemente su velocidad. En una primera aproximación las diferencias observadas pueden

asociarse con la ausencia de carga positiva en el átomo de nitrógeno del aldehído N-benzoilado.

Más difícil resulta explicar las diferencias observadas entre este dialdehído y el aldehído diglicólico. En un principio cabría esperar que la presencia de un sustituyente sobre el átomo de nitrógeno incrementaría la tendencia hacia la formación de sustancias cíclicas, estabilizando simultáneamente a las mismas. Este comportamiento podría ser explicado de diversas maneras:

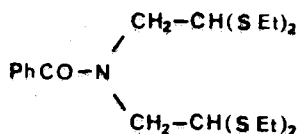
a) Que en la reacción se produzcan las 4-benzoil-2,6-dietiltiomorfolinás, pero que desaparezcan a gran velocidad, es decir que sean realmente intermedios en la formación del N-benzoiliminodiacetaldehído bis (dietil ditioacetal) (CCII). (esto será comprobado en próximas experiencias midiendo la velocidad de apertura de la mezcla de cis y trans-4-benzoil-2,6-dietiltiomorfolinás, preparadas por otros medios).

b) Que estos productos no lleguen a formarse. (También será comprobado controlando la reacción por c.c.f. desde su inicio, utilizando como testigos muestras auténticas).

3.4.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura de la sustancia (CCII).

Los datos de combustión de la sustancia muestran estar de acuerdo con la estructura propuesta y en su espectro infrarrojo se observan las bandas típicas que cabría esperar: 1650 (O=C-N), 1460, 1420, 1270, 1135 y 975 cm^{-1} (IR 49).

Su espectro de resonancia magnética nuclear protónica ($^1\text{H-N.m.r.}$ 51) fue realizado en dimetilsulfóxido, tanto a 35° como a alta temperatura (150°). En el primer espectro sólo se observa bien resuelto un singulete que corresponde a los protones aromáticos del grupo benzoilo, el resto de las señales son multipletes anchos que muestran la existencia de impedimento al libre giro alrededor del enlace $\text{O}=\text{C}-\text{N}$, de manera análoga a otros casos que han sido considerados anteriormente. Cuando esta misma muestra se calentó aproximadamente a 150° y se registró a continuación su espectro, se observaron señales bien definidas, cuya multiplicidad está de acuerdo con la estructura propuesta. Es de notar que



(CCII)

<u>H "aromáticos"</u>	<u>δ $\text{CH}-\text{CH}_2$</u>	<u>δ CH_2-CH</u>	<u>δ CH_2-S</u>	<u>δ CH_3-CH_2</u>
7,41	4,24st	3,80sd	2,67sc	1,23t

el valor de la constante de acoplamiento para las agrupaciones (CH_2-CH) no puede ser estimado directamente del espectro, debido a que las señales producidas por estos átomos de hidrógeno no pueden considerarse que forman un sistema de tipo AX_2 y por tanto una interpretación de primer orden es inaceptable.

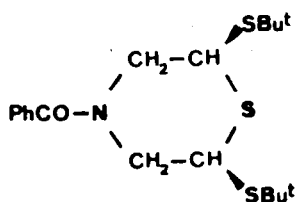
3.4.3.- Reacción de N-benzoiliminodiacetaldehido (CXCVII) con 2-metil-2-propanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado.

En la reacción del clorhidrato de iminodiacetaldehido con 2-metil-2-propanotiol en similares condiciones experimentales se obtuvo, como se ha indicado anteriormente, una mezcla de productos de reacción constituida por cis y trans-2,6-ditert-butiltiomorfolina (CLXXV y CLXXIV) (productos muy mayoritarios), mezcla de estereoisómeros de 2-tert-butiltio-6-etoxitetrahidro-1,4-tiazina (CLXXVI) y trans-2,6-ditert-butiltio tetrahidro-1,4-tiazina (CLXXII) (3,9%). Por otra parte, en la reacción del aldehido diglicólico con este tiol se obtuvo diglicolaldehido bis (ditert-butil ditioacetato) (12%) y mezcla de cis y trans-3,5-ditert-butiltio-1,4-oxatiano (54,7%).

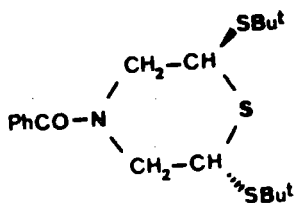
En la reacción del N-benzoiliminodiacetaldehido con 2-metil-2-propanotiol, después de mantener la reacción durante seis horas a temperatura ambiente, se obtienen como únicos productos de reacción la mezcla de cis y trans-4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CCIII y CCIV) (95,9%).

Con respecto a la reacción del clorhidrato de iminodiacetaldehido se observa un comportamiento claramente distinto: En primer lugar en el caso que estamos estudiando no se aíslan en absoluto (la técnica seguida fue la c.c.f.) los derivados de la morfolina, producto mayoritario en el caso del clorhidrato. En segundo lugar, no se producen derivados que mantengan restos del acetal de partida (grupos etoxilo). Por último, en el caso del aldehido benzoilado el único producto de reacción es el derivado de la tetrahidro-1,4-tiazina, con elevados rendimientos, mientras que en el

derivado no acilado se muestra como muy minoritario



(CCIII)



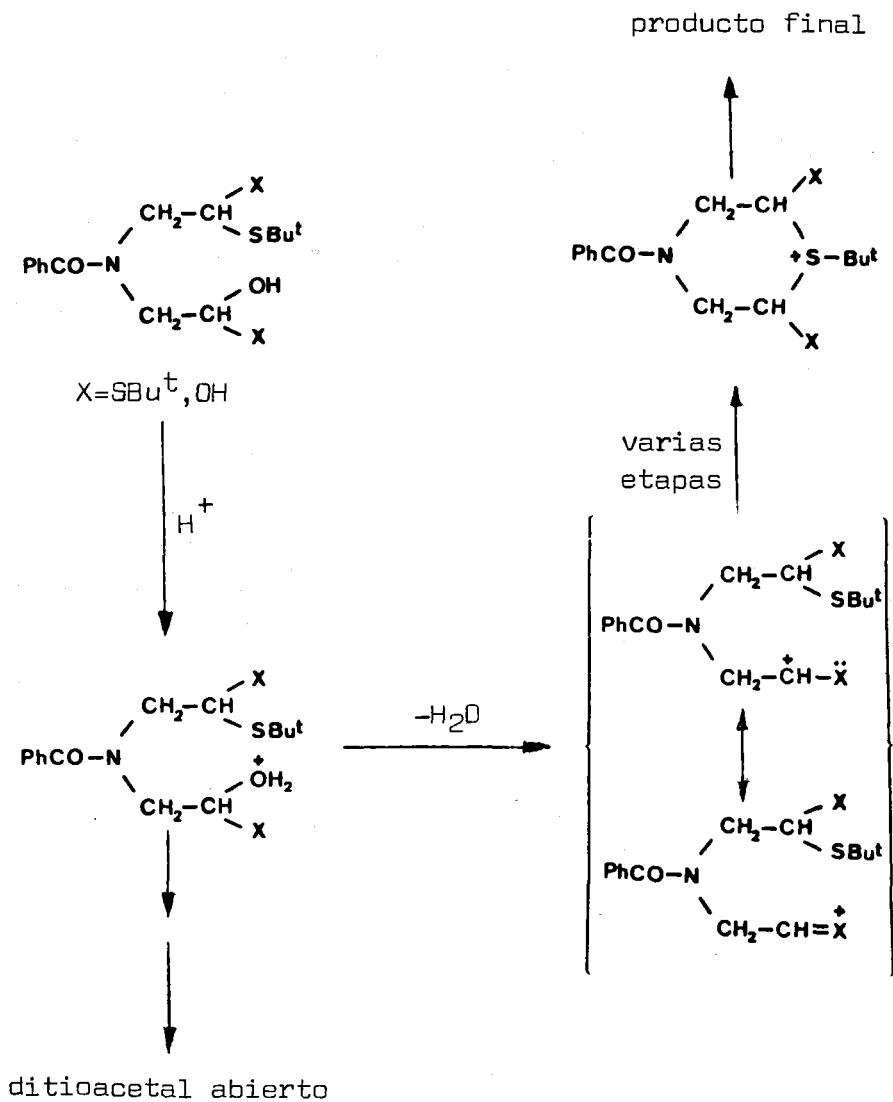
(CCIV)

La explicación a ese comportamiento puede ser referida de nuevo, como razón que consideramos fundamental, a la influencia de la carga positiva que aparece en el caso del iminodiacetaldehído en el medio ácido de la reacción.

Mucho más difícil es comparar los resultados obtenidos con el diglicolaldehído. En este caso se obtiene una proporción significativa de diglicolaldehído bis (ditert-butil ditioacetal), el cual no se forma a partir de los oxatianos aislados en la reacción (44), y por ello cabe deducir que en nuestro caso el que no se produzca el ditioacetal acíclico podría deberse a que la velocidad de formación de la tetrahidro-1,4-tiazina es considerablemente más elevada que la del tiaocetal acíclico.

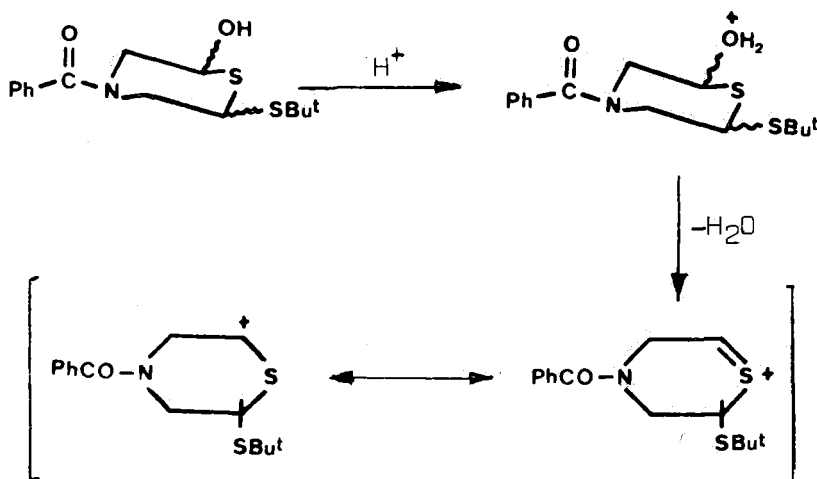
Probablemente esta mayor tendencia hacia la ciclación, en comparación con el aldehído diglicólico,

se deba al efecto estereo del sustituyente sobre el átomo



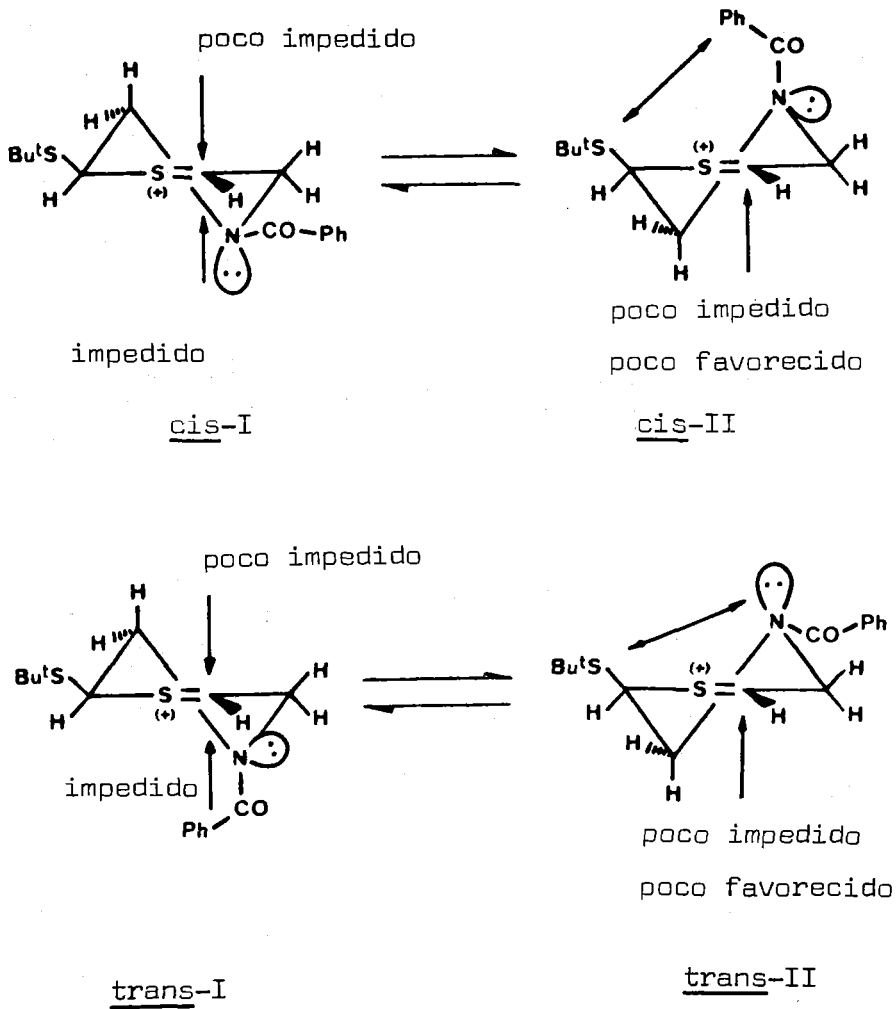
mo de nitrógeno.

También se ha observado que en el caso del clorhidrato de iminodiacetaldehido el derivado de tetrahidro-1,4-tiazina obtenido presenta configuración trans, pero en el obtenido a partir del aldehido N-benzoilado es mucho más mayoritario el de configuración cis. Esto probablemente esté relacionado con el hecho de que los mecanismos de reacción puedan ser distintos en ambos casos.



La explicación dada a la formación del derivado de tetrahidro-1,4-tiazina en el caso del clorhidrato de iminodiacetaldehido, veáse apartado 3.2.4, puede no ser de utilidad en el caso que nos ocupa, puesto que ahora la reacción podría transcurrir a través de un proceso tipo S_N1 .

Las posibles configuraciones y conformaciones para este intermedio podrían ser representadas por:



Quizás el conformero más favorecido sea el de

nominado cis-I, probablemente seguido del trans-I. Tanto en uno como en otro caso el camino para el ataque del nucleófilo parece más despejado por la cara que llevaría a la formación del isómero cis, aunque como puede deducirse de los resultados de la reacción, algo de isómero trans se forma, por lo que los términos "poco impedido", "impedido", "favorecido" y "poco favorecido" deben ser considerados en sus justos términos.

3.4.3.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimientos de estructuras de (CCIII) y (CCIV).

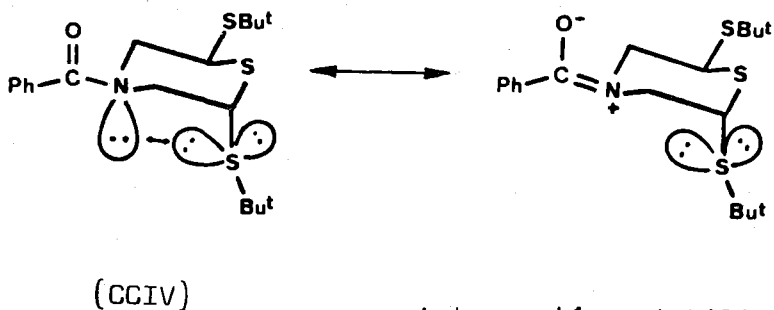
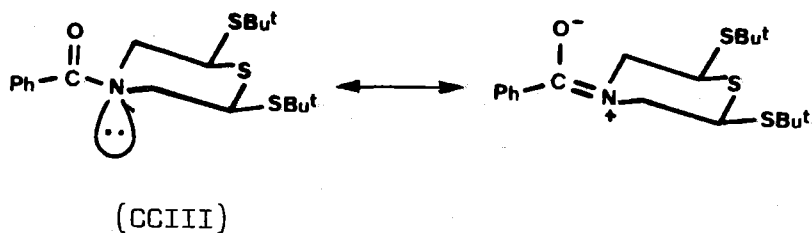
Los análisis de combustión, realizados sobre cada uno de los isómeros, muestran ser concordantes con las estructuras propuestas.

3.4.3.1.1.- Espectros infrarrojos de (CCIII) y (CCIV).

Las bandas que aparecen en ambos espectros (IR 50 y 51) están de acuerdo con las estructuras propuestas, pero existe una diferencia que pudiera ser significativa en la posición de la banda correspondiente a la vibración de tensión del grupo (O=C-N). Aparte de éstas, las zonas de la huella dactilar presentan diferencias muy notables, que permiten considerarlas en cada caso como típicas.

En el isómero cis la vibración de tensión del grupo carbonilo se sitúa sobre 1645 cm^{-1} , mientras que en el trans se encuentra alrededor de 1625 cm^{-1} . Estas diferencias parecen indicar que en el primer caso el grado de conjugación del par de electrones del átomo de nitrógeno con el grupo carbonilo es sensiblemente

te inferior que en el segundo. La explicación que puede darse a este comportamiento considera que el grupo benzoflo adquiere la disposición ecuatorial en el anillo, por ser la más favorable, y en el caso del isóme-



interacción estabilizante

interacción desestabilizante

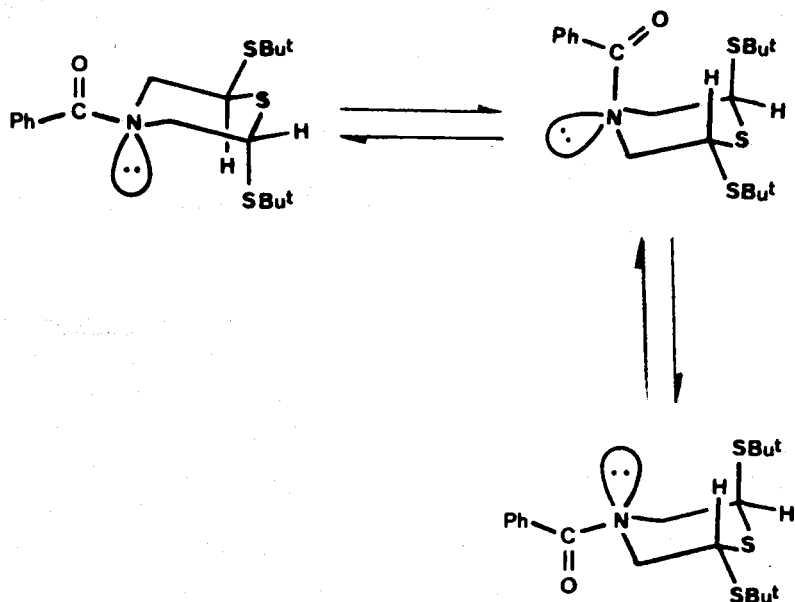
ro trans se favorece la forma dipolar en la agrupación $O=C-N$, por acción del efecto de "hockey-stick" entre el átomo de nitrógeno y uno de los átomos de azufre,

tal como se ha representado.

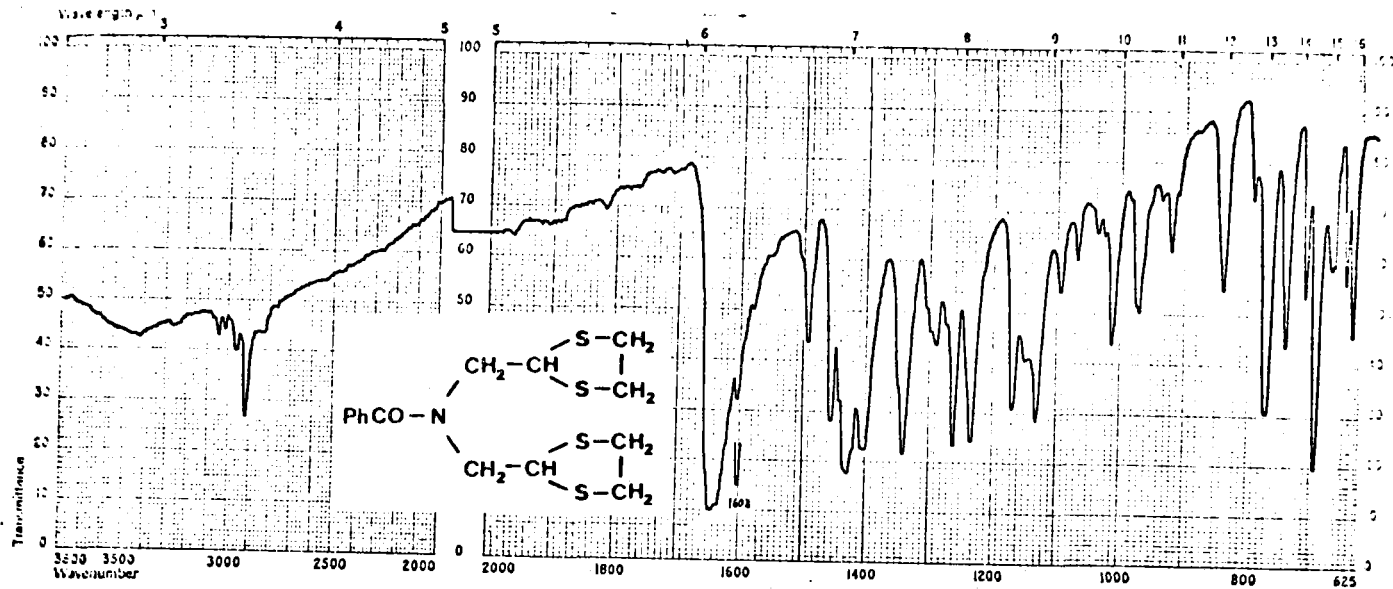
Desde el punto de vista de asignación de estructuras es importante hacer notar que la trans-2,6-ditert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina fue benzoylada, obteniéndose un producto cuyo espectro de infrarrojo es superponible con el comentado para la sustancia (CCIII), con lo cual quedan relacionadas las estructuras de ambas sustancias.

3.4.3.1.2.- Espectros de resonancia magnética nuclear de (CCIII) y (CCIV).

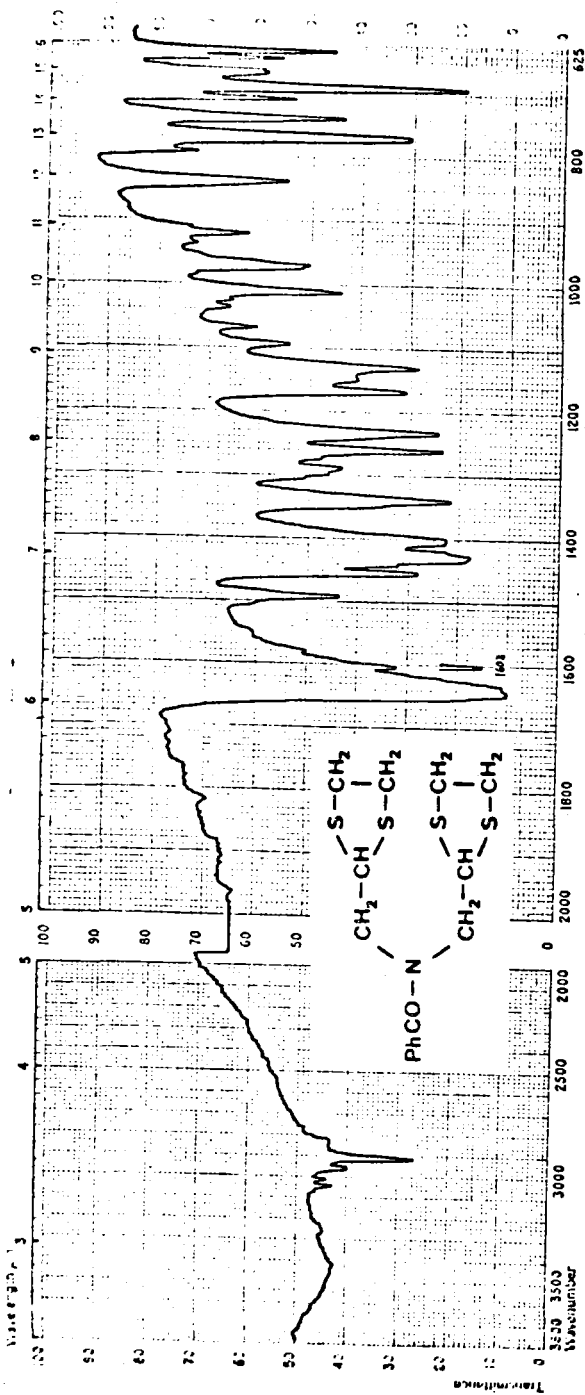
Una vez asignada la estructura de trans-4-benzoyl-2,6-ditert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina para la sustancia (CCIV), por comparación de su espectro de infrarrojo con el de una muestra auténtica, es más fácil la interpretación de los espectros de resonancia protónica. Tanto para (CCIII) ($^1\text{H-N.m.r.}$ 52) como para (CCIV) ($^1\text{H-N.m.r.}$ 53) los espectros muestran una resolución muy baja. En el caso del isómero trans, debido a que los protones del anillo resuenan todos en el intervalo de δ 4,28-3,73, no pueden establecerse los valores de las constantes de acoplamiento. En el caso del isómero cis (CCIII) se observan dos grupos de señales para estos protones, una situada entre δ 4,06-3,62 (4H) y otra entre δ 3,24-2,67 (2H). Esta última señal, pseudotriplete, puede ser asociada con los protones en situación axial en el conformero antes representado para (CCIII), y el hecho de que los protones metilénicos en (CCIV) aparezcan a un campo notablemente bajo podría ser asociado no sólo a su carácter de 50%-50% axial-ecuatorial, sino también al mayor efecto de anisotropía que debe manifestarse por el incremento del carácter de doble enlace en la agrupación



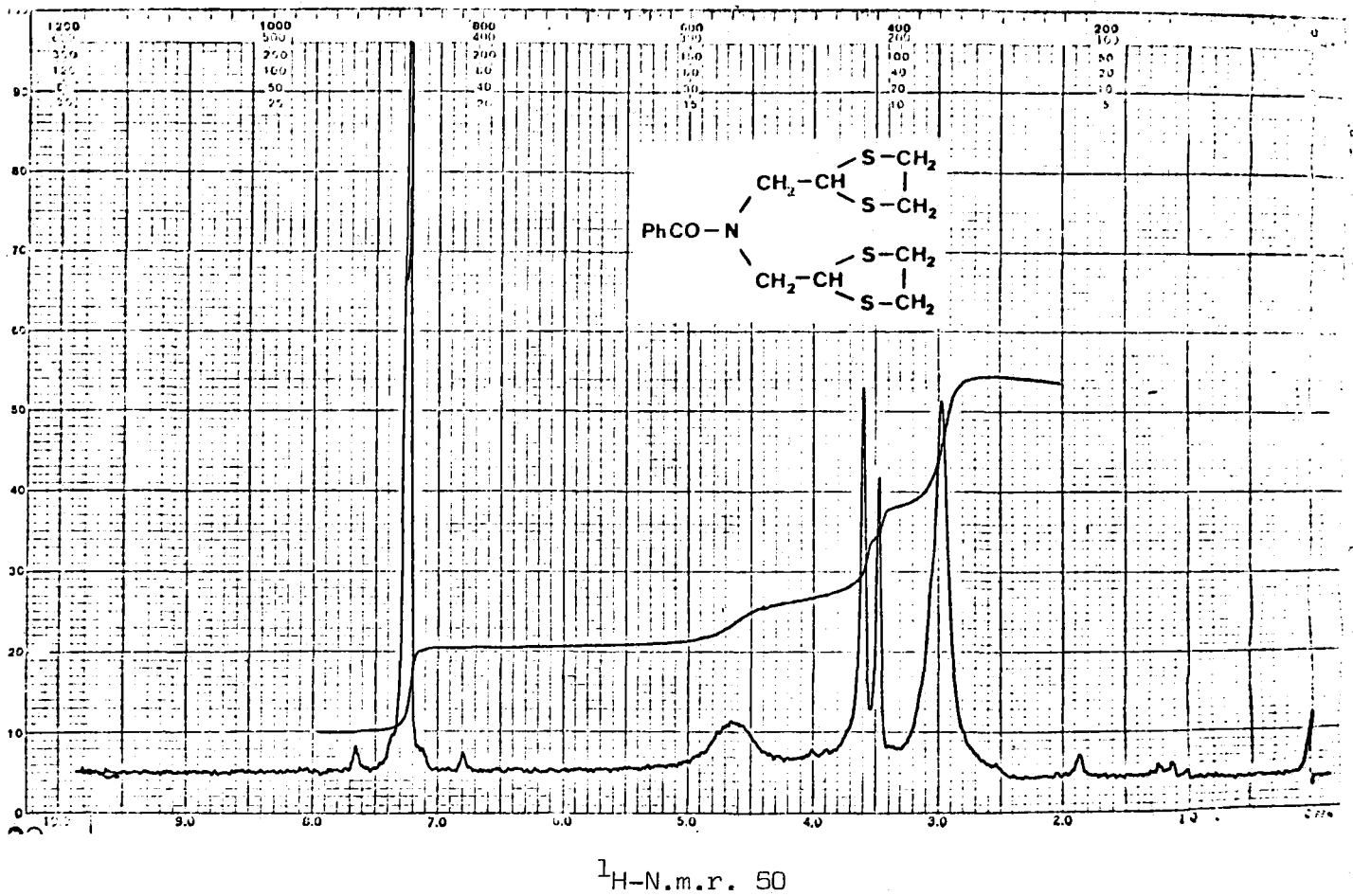
Por otra parte, cabe indicar que en ambos casos, los átomos de hidrógeno de los grupos tert-butilo resuenan como singletes a δ 1,32 (CCIII) y δ 1,37 (CCIV).

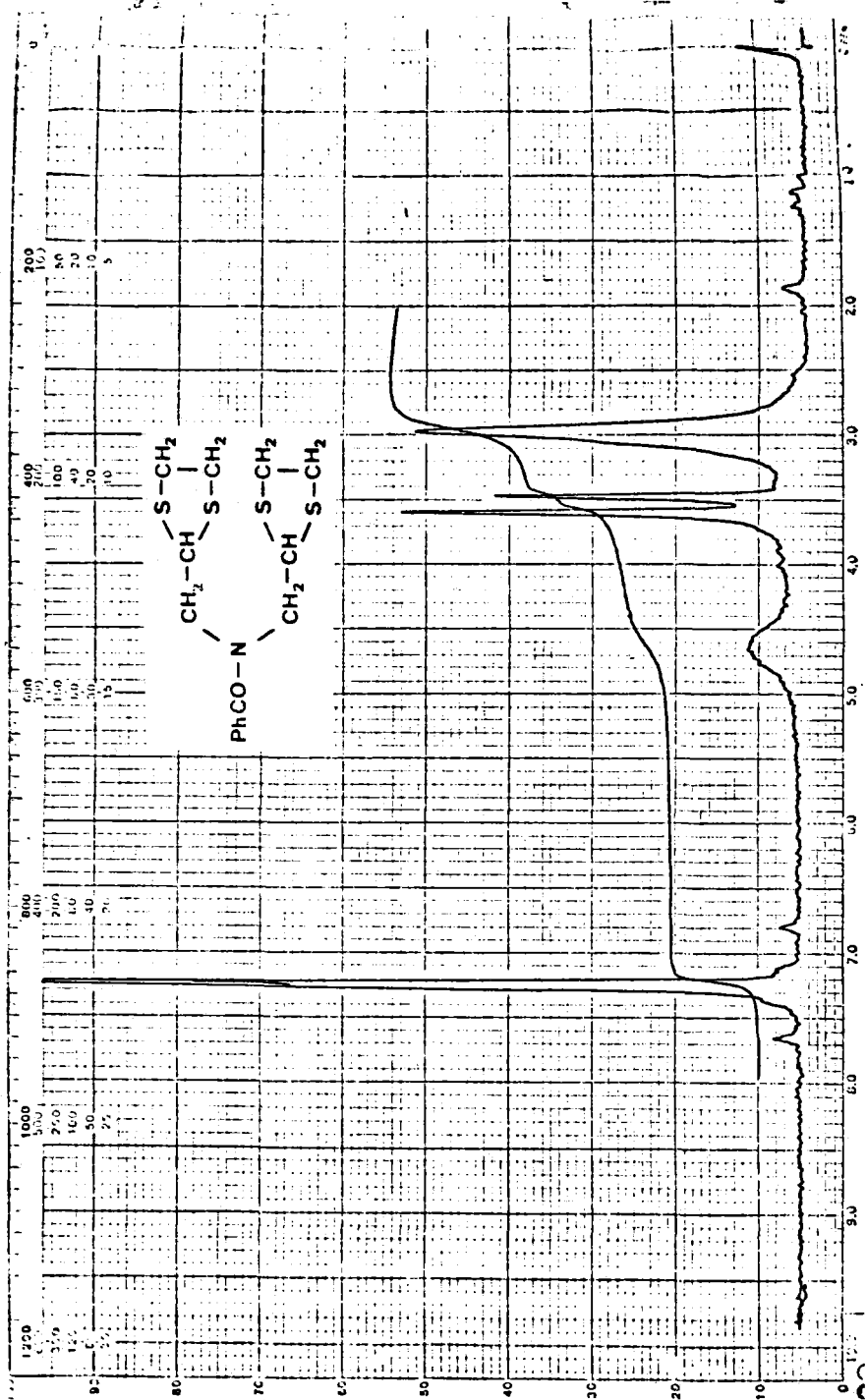


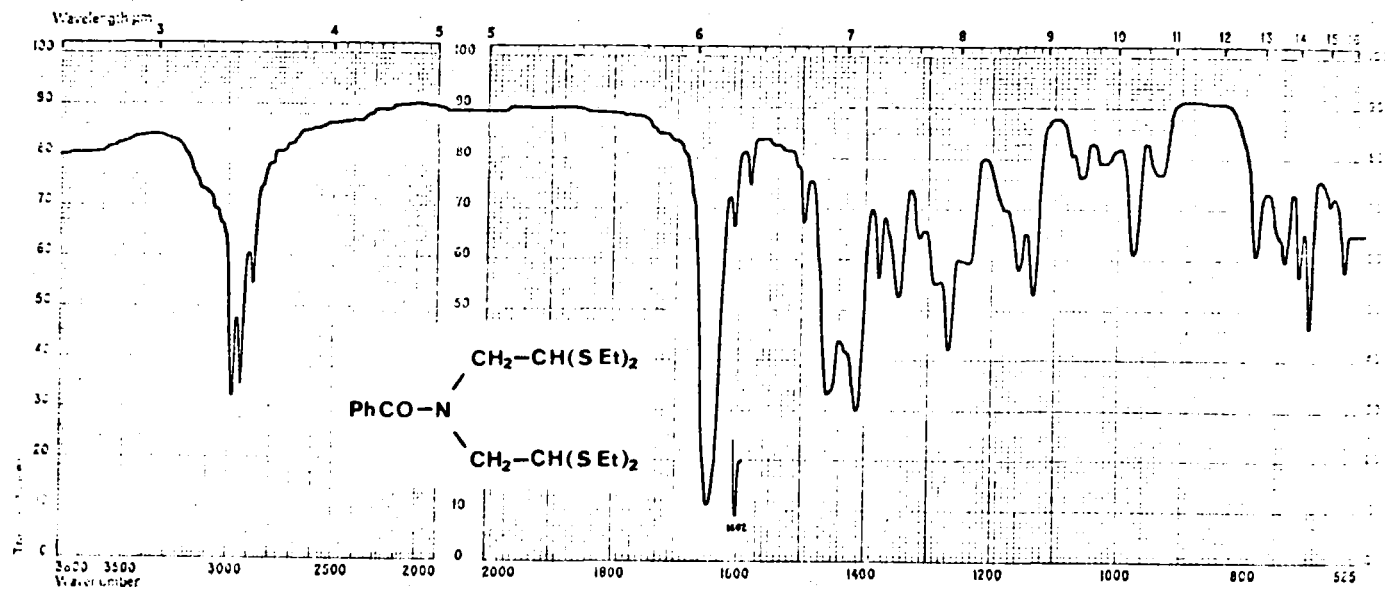
IR 48.



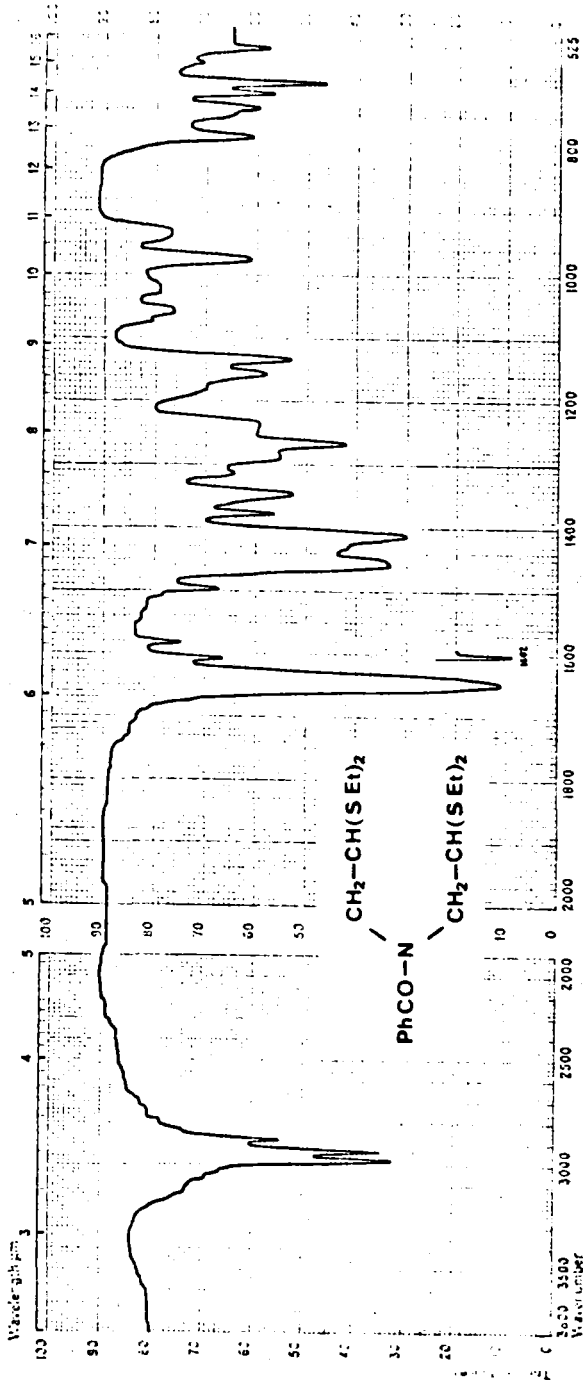
IR 48.



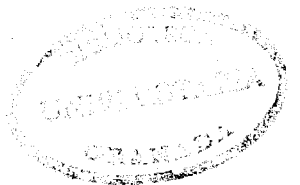
 $^1\text{H-N.m.r.}$ 50



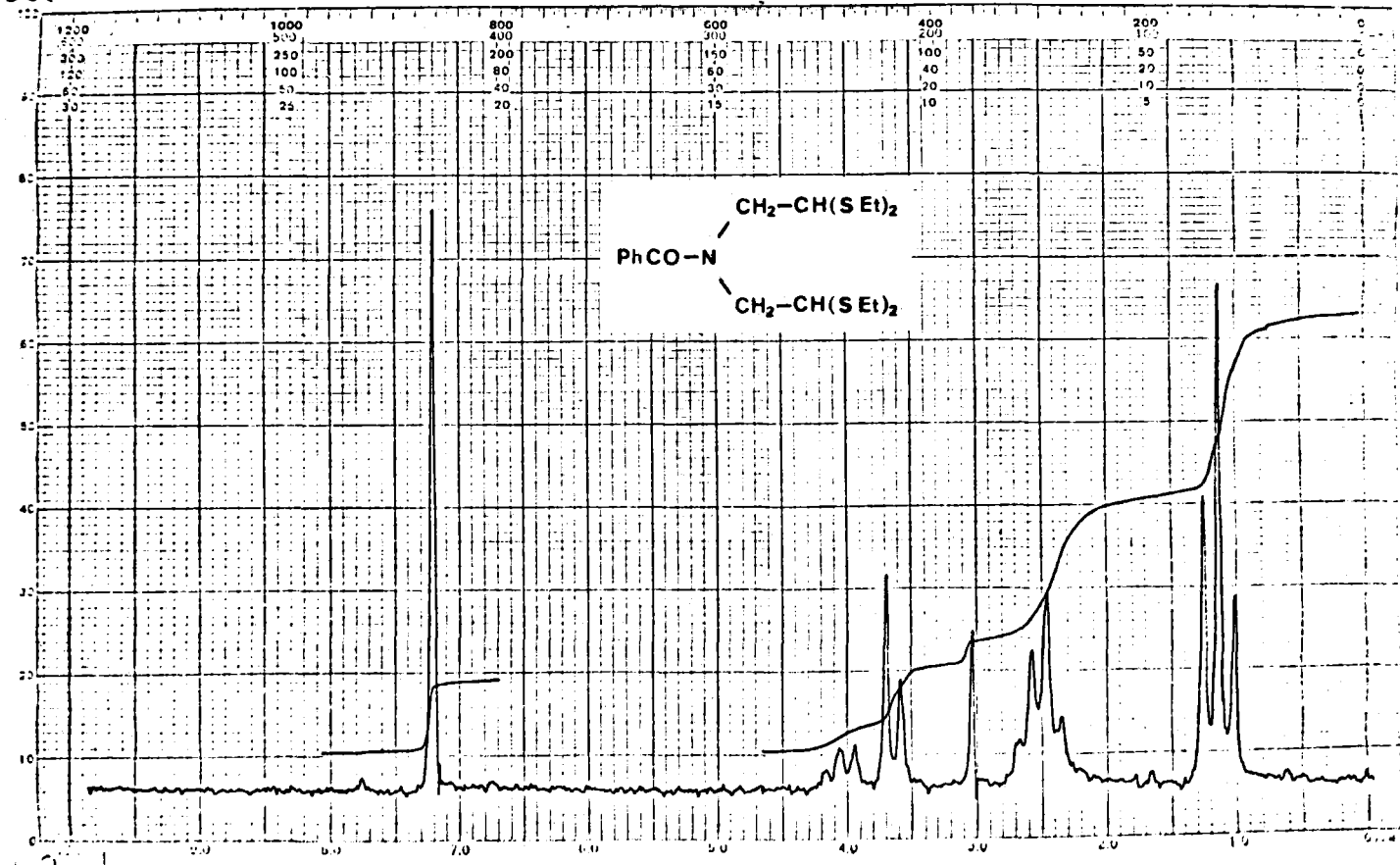
IR 49.



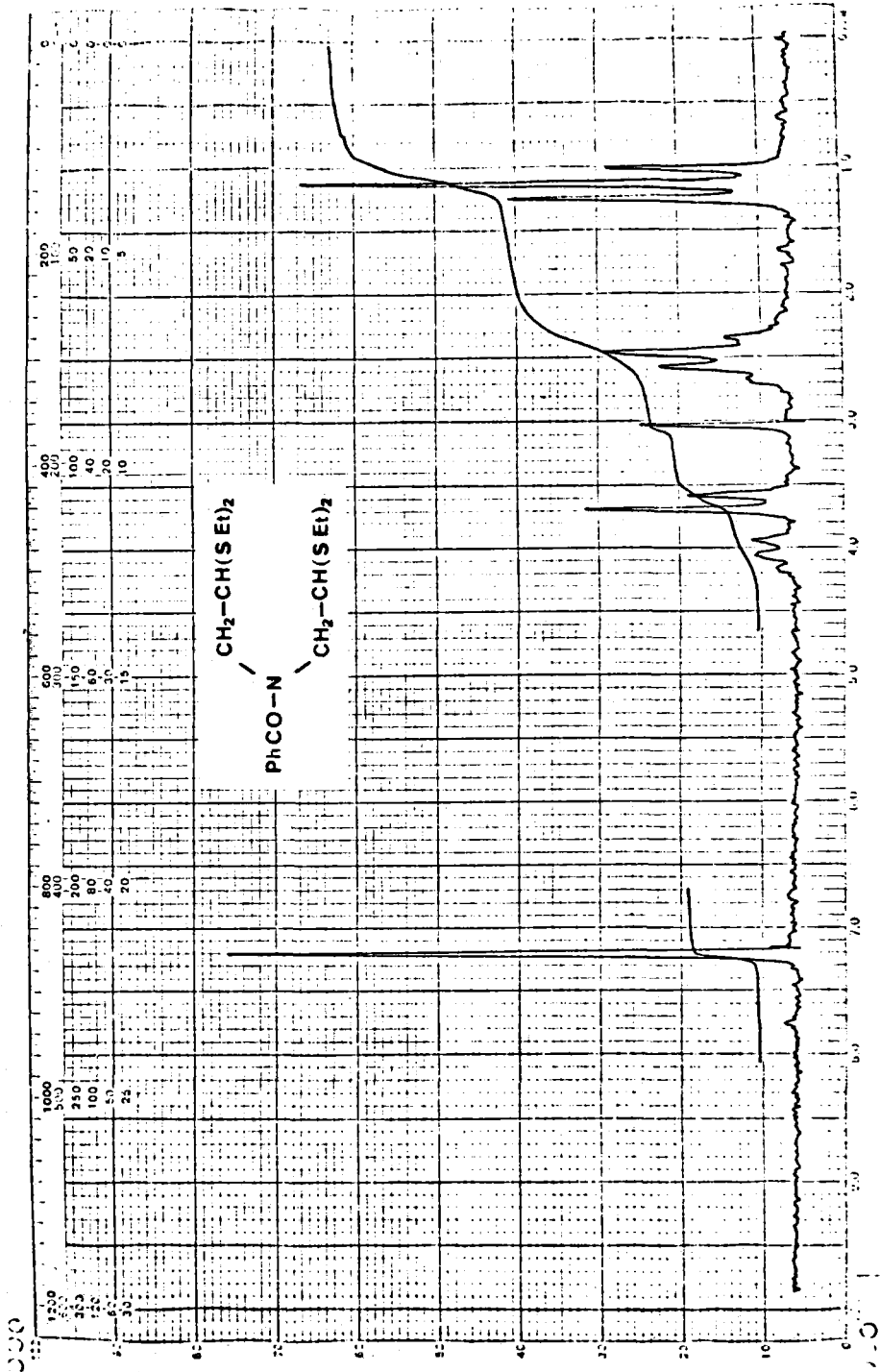
IR 49.

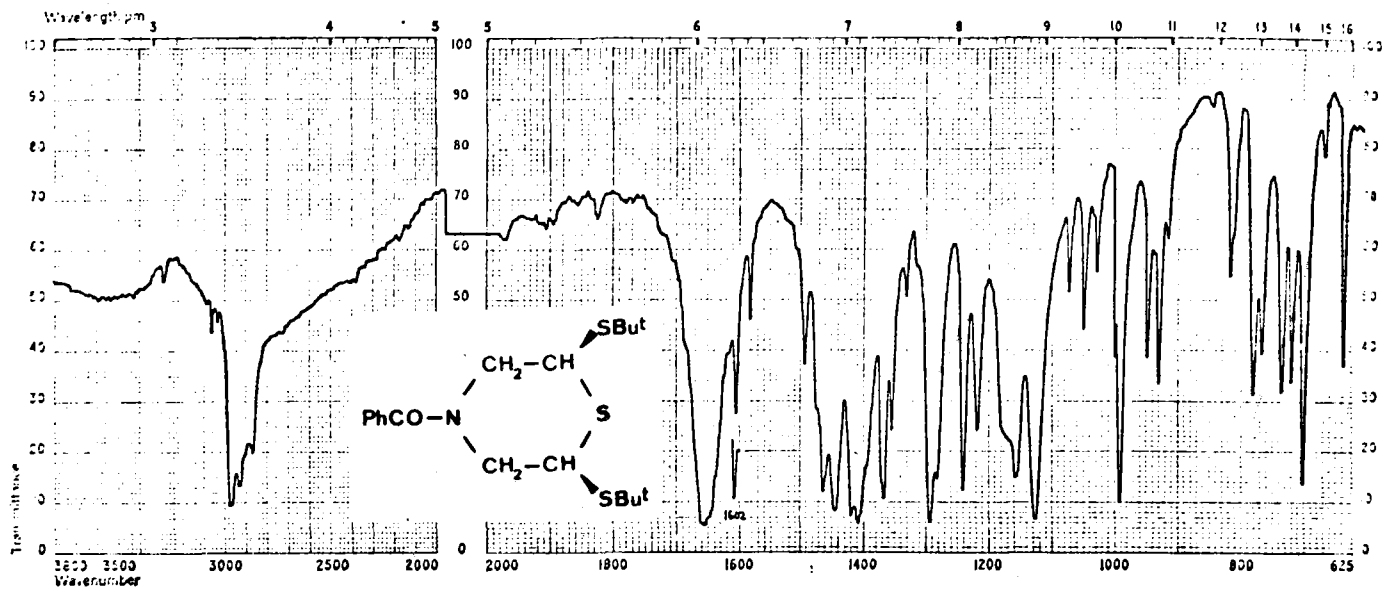


330

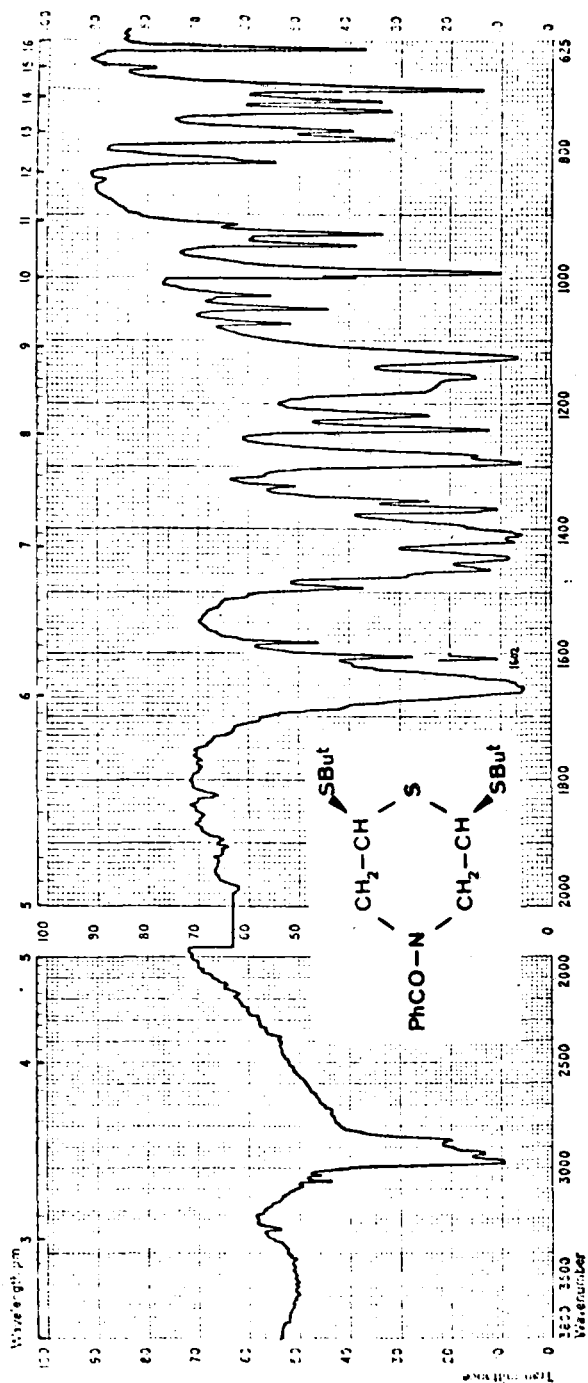


¹H-N.m.r. 51

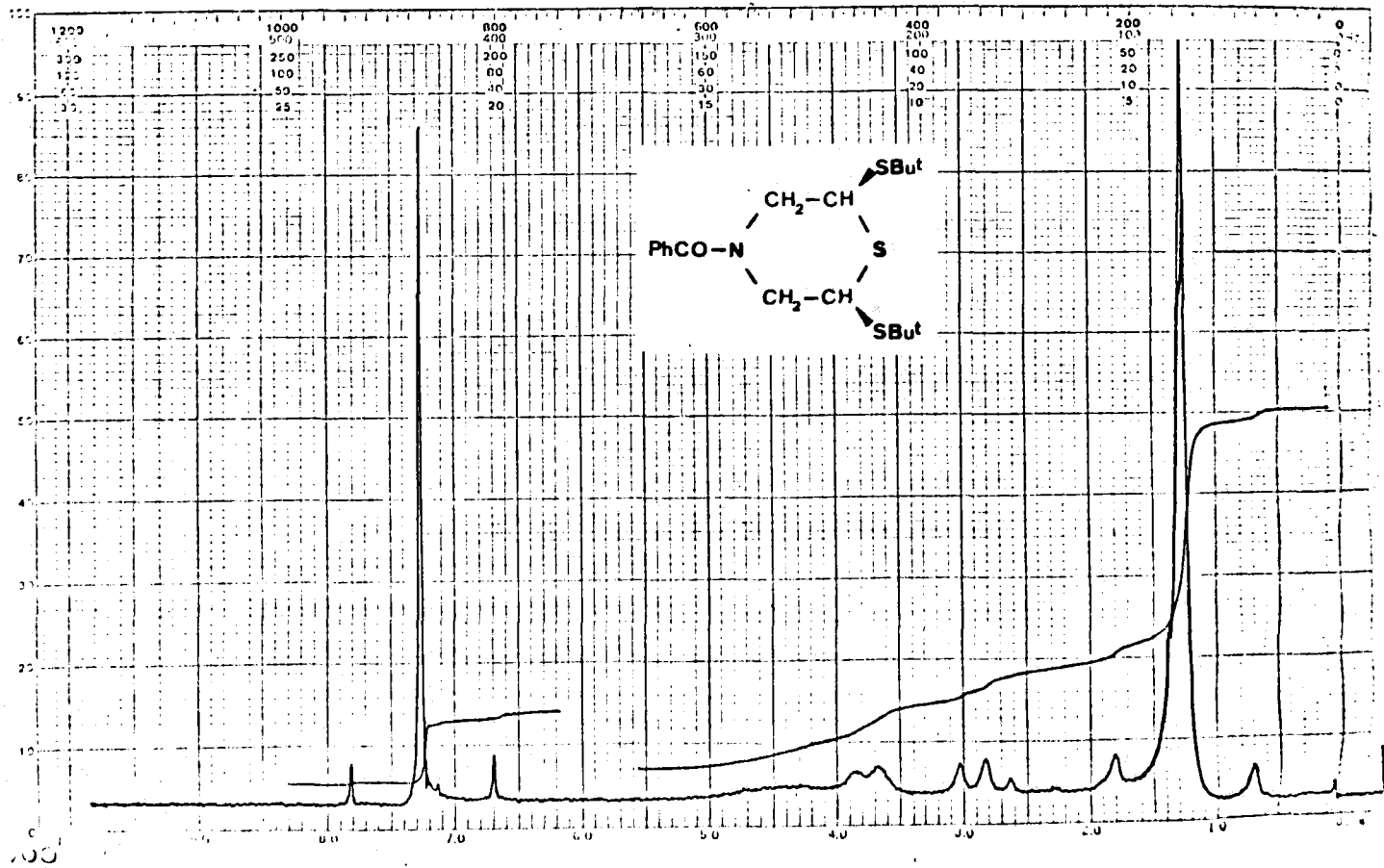




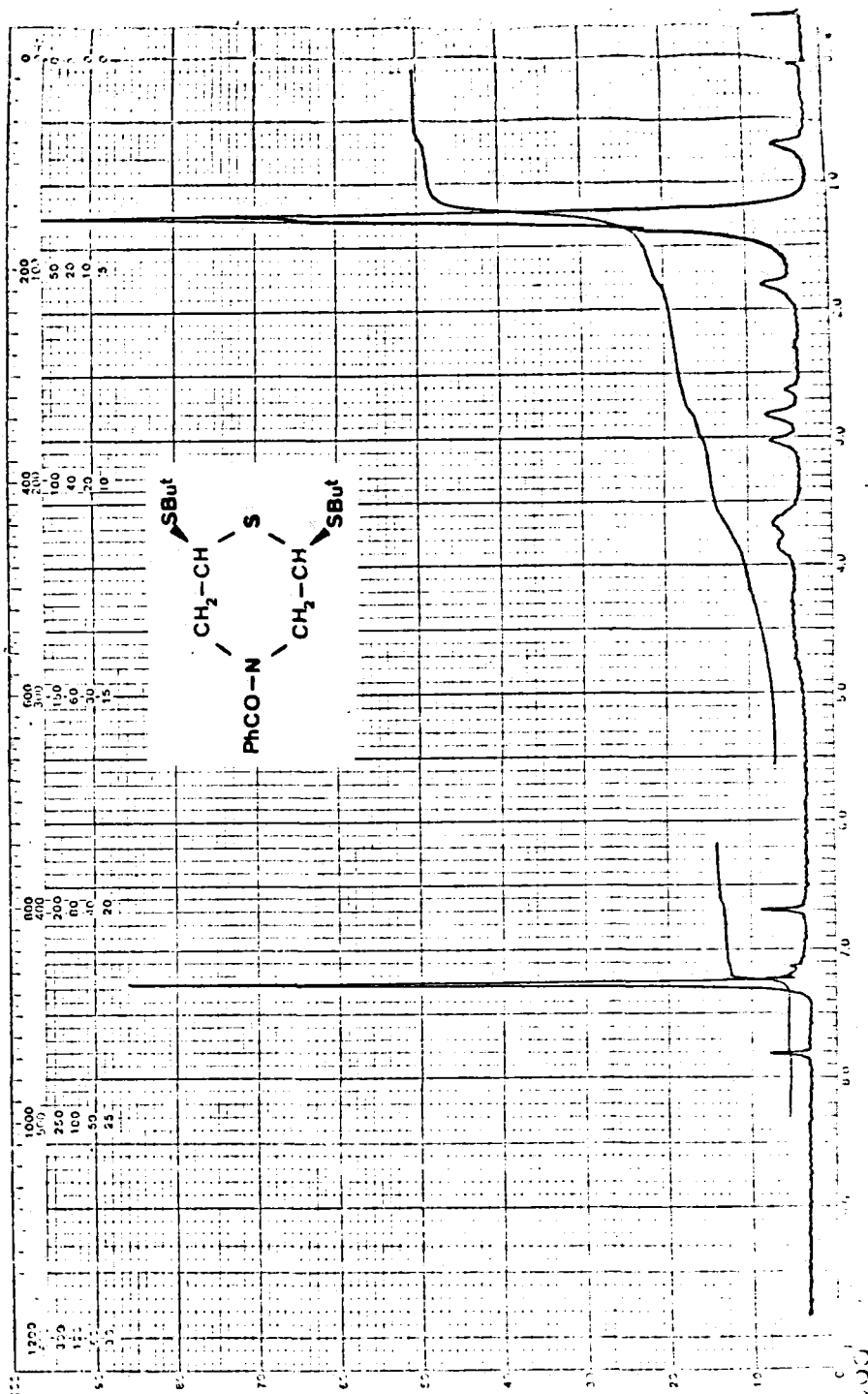
IR 50.

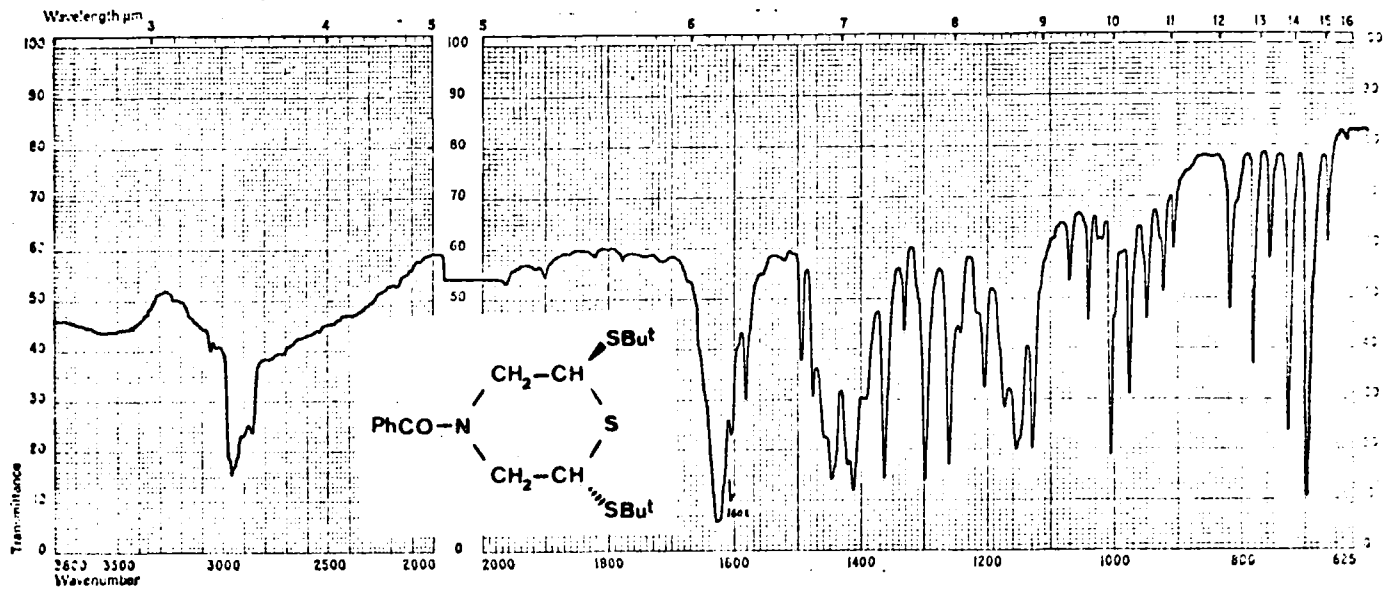


IR 50.

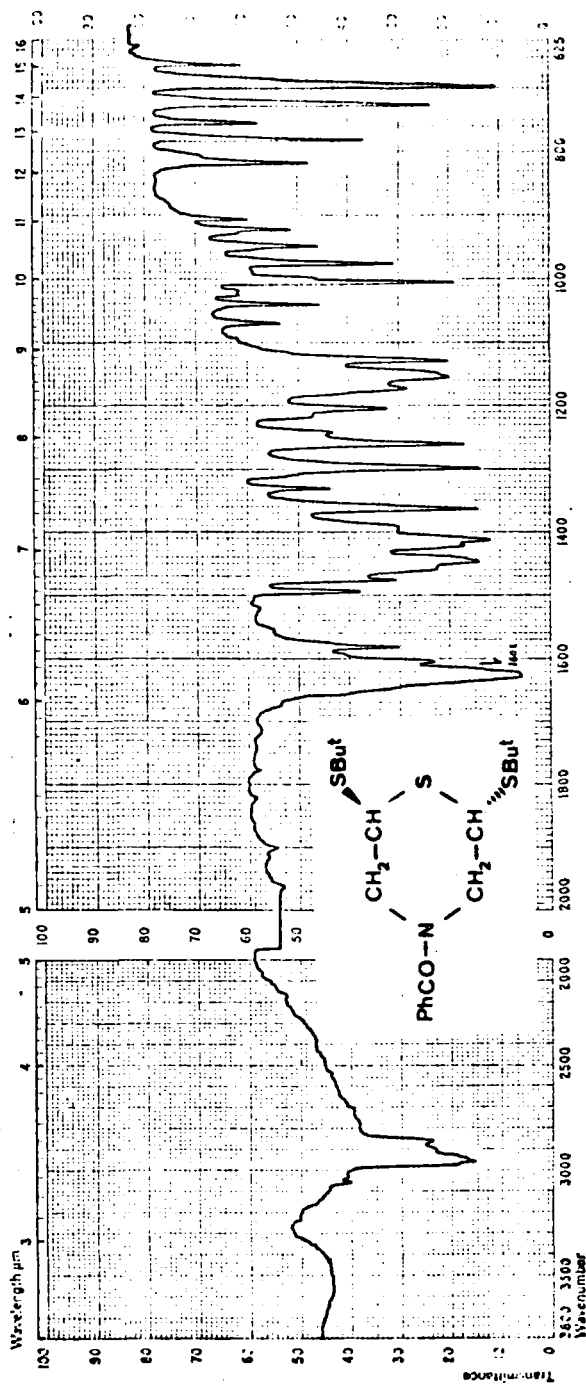


$^1\text{H-N.m.r. 52}$

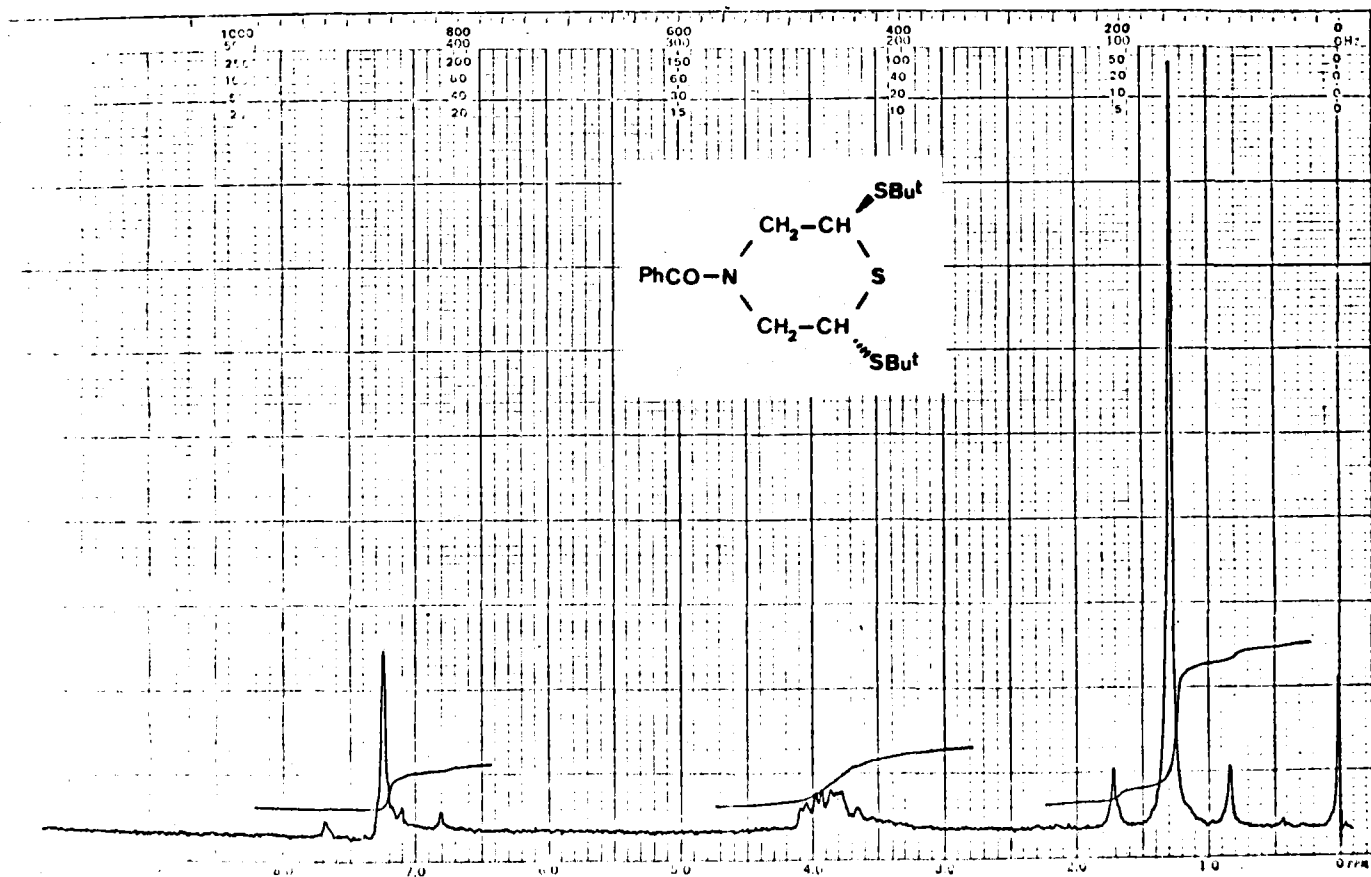

 $^1\text{H-N.m.r.}$ 52

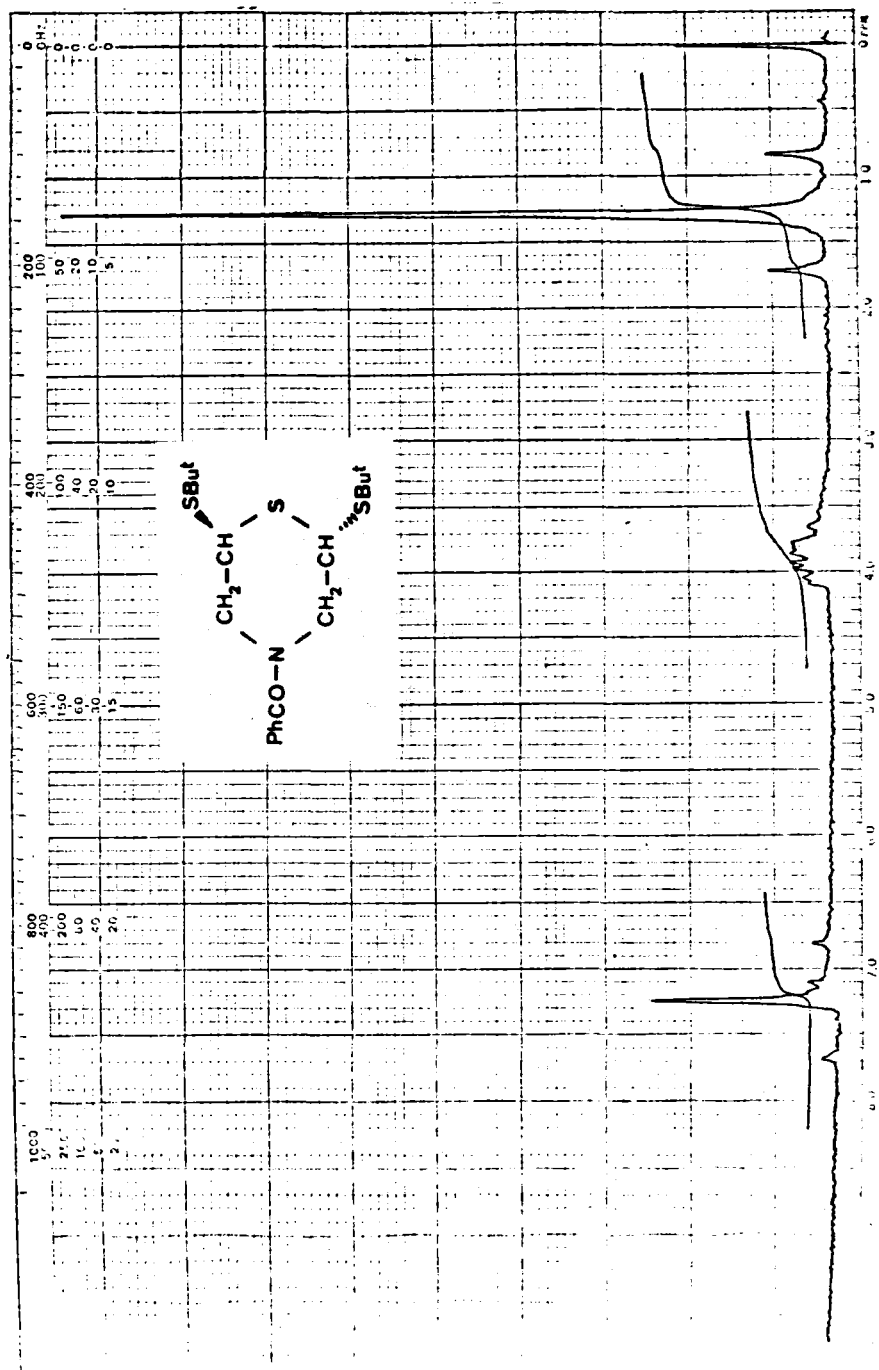


IR 51.



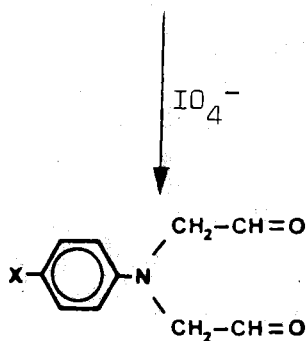
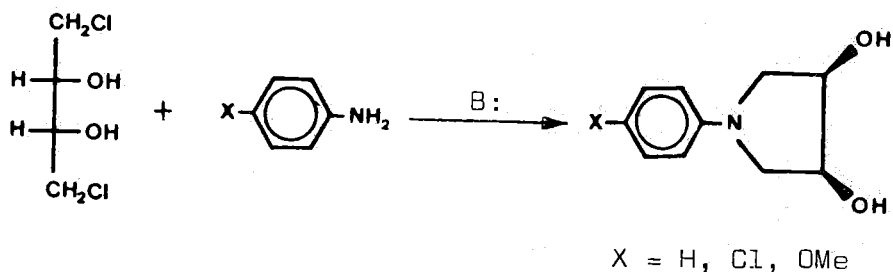
IR 51.

 $^1\text{H-N.m.r. 53}$


 $^1\text{H-N.m.r. 53}$

3.5.- N-ariliminodiacetaldehidos (VII).

Como se ha puesto de manifiesto en la Parte de Antecedentes, la síntesis de este tipo de dialdehidos



dos se ha llevado a cabo por medio de la oxidación per*y*ódica de ciertos glicoles cíclicos (14).

El problema que se presenta en estos casos es que el anillo aromático sufre oxidación por la acción del oxidante, especialmente cuando el sustituyente X es electrón-donante, obteniéndose rendimientos muy bajos en los correspondientes dialdehidos.

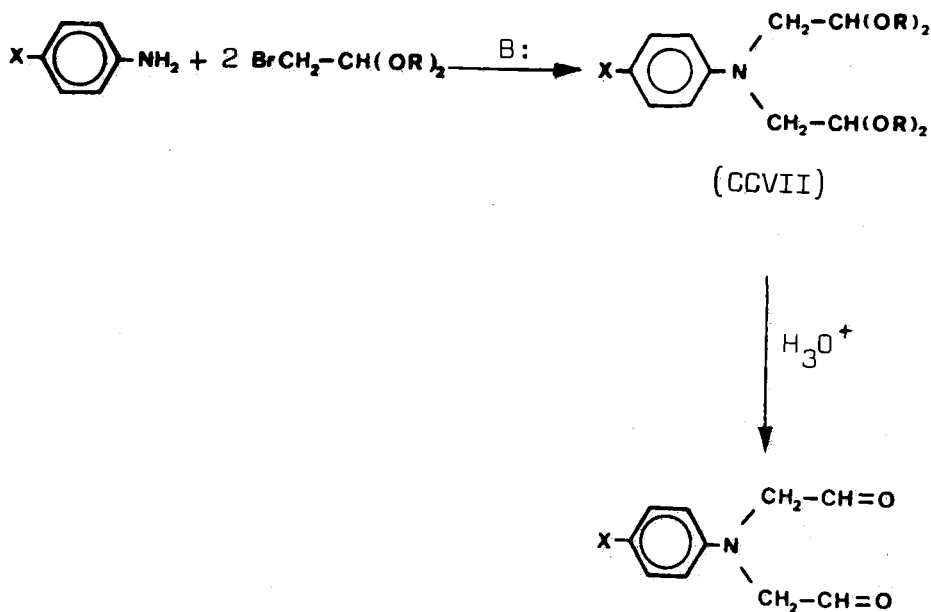
Por otra parte, la preparación de los glicoles con configuración cis se lleva a cabo por reacción de la correspondiente amina aromática y el meso-1,4-dicloro-2,3-dihidroxitbutano, sustancia que debe ser preparada por hidroxilación de 1,4-diclorobuteno-2.

La síntesis de estos dialdehidos presenta un interés muy elevado y como su preparación no es un tema resuelto hemos ideado una nueva aproximación que consiste esencialmente en crear el esqueleto del dialdehido por reacción de la amina con un bromoacetaldehido dialquil acetal. Tras someter a hidrólisis el N-arilimino-diacetaldehido bis (dialquil acetal) (CCVII) obtenido se llegaría hasta el correspondiente dialdehido.

Puede esperarse que el primer paso de esta síntesis, la formación del acetal, no sea un proceso tan favorecido como la formación del glicol cíclico en el caso anterior, puesto que en esta última una vez producido el primer nuevo enlace C-N, el segundo se forma-ría a través de un proceso de ciclación, muy favorecido por llevar a la formación de un ciclo pentagonal. Sin embargo, también en principio, puede esperarse que la segunda etapa, es decir la hidrólisis del acetal, se produzca mucho más adecuadamente que el proceso de oxi-dación anteriormente comentado.

Este nuevo método de síntesis de N-arilimino-diacetaldehidos, a partir de una amina aromática y bro-moacetaldehido dialquil acetal se esquematiza a conti-

nuación:

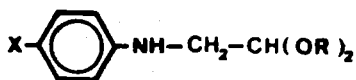


3.5.1.- Síntesis y estructura de N-ariliminodiacetaldehidos (VII).

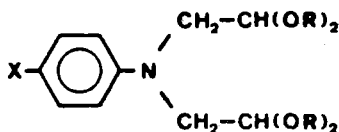
3.5.1.1.- Preparación de N-ariliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CCVII).

En todos los casos se ha hecho reaccionar la amina aromática adecuada con el bromoacetaldehido dialquil acetal, obteniéndose varias fracciones. Los productos de partida que no han reaccionado y algunos subproductos formados se separan por destilación al vacío de la trompa de agua, y por posterior destilación del resto del crudo a alto vacío se obtienen dos fracciones: La más volátil corresponde a N-arilaminoacetaldehido di

alquil acetal (CCVI) y la menos al correspondiente N-ariliminodiacetaldehido bis (dialquil acetal) (CCVII).



(CCVI)



(CCVII)

(CCVIII) X=H , R=OMe

(CCX) X=H , R=OEt

(CCXII) X=Cl, R=OMe

(CCXIV) X=Cl, R=OEt

(CCIX) X=H , R=OMe

(CCXI) X=H , R=OEt

(CCXIII) X=Cl, R=OMe

(CCXV) X=Cl, R=OEt

<u>X</u>	<u>monoacetal (%)</u>	<u>diacetal (%)</u>
H	(CCVIII) (15,6)	(CCIX) (39,5)
H	(CCX) (27,7)	(CCXI) (49)
Cl	(CCXII) (*)	(CCXIII) (*)
Cl	(CCXIV) (14,8)	(CCXV) (56,4)

Los rendimientos obtenidos en estas reaccio-

nes no son totalmente reproducibles, aunque siempre los bis (dietil acetales) se obtienen con un rendimiento de alrededor del 50%. (*) En el caso de las sustancias (CCXII) y (CCXIII) no se pudo conseguir una separación satisfactoria después de repetidas destilaciones del crudo de reacción.

3.5.1.1.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras de las sustancias (CCVIII) (CCX) y (CCXIV).

Los compuestos (CCVIII) y (CCXIV) fueron analizados por combustión, mientras que (CCX) fue sometido al espectrómetro de masas, donde se apreció la presencia de un pico asignable al ión molecular, y otros que están de acuerdo con la estructura propuesta.

En los espectros infrarrojos se observa claramente la banda correspondiente a la tensión de N-H (alrededor de 3400 cm^{-1} , con una intensidad muy notable) y el resto se muestra de acuerdo con las estructuras propuestas (IR 52, 53 y 54).

En los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$, los datos re-

Sustancia	$^1\text{H-Nmr}$ nº	$\delta\text{ N-H}^*$	$\delta\text{ CH}$	$\delta\text{ CH}_2$	J (Hz)
(CCVIII)	54	3,72 (s a)	4,55t	3,23d	5,5
(CCX)	55	4,2-3,4	4,77t	3,34d	5,5
(CCXIV)	56	3,92-3,38	4,63t	3,21d	5,5

* Se ha establecido su asignación por cambio isotópico con D_2O .

ferentes a las señales debidas a N-H , CH_2 y CH de la parte molecular que puede relacionarse con el correspondiente aldehído, se recoge en la tabla adjunta.

3.5.1.1.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras de los compuestos (CCIX), (CCXI) y (CCXV).

Estos bis (dialquil acetales) son líquidos de alto punto de ebullición cuya composición ha sido determinada por combustión.

En el infrarrojo (IR 55, 56 y 57) muestran las bandas que cabría esperar para estructuras de este tipo, destacando una alta intensidad para las distintas bandas relacionadas con la presencia de un sistema aromático, siendo características también dos bandas en los alrededores de 1130 y entre 1080-1060 cm^{-1} , muy intensas y anchas, correspondientes a las vibraciones de tensión del enlace C-O.

En lo que respecta a los espectros de $^1\text{H-Nmr}$

Sustancia	$^1\text{H-N.m.r. n}^\circ$	δCH	δCH_2	J (Hz)
(CCIX)	57	4,52t	3,52d	4,9
(CCXI)	58	4,82t	3,70d	5,2
(CCXV)	59	4,53t	3,46d	5,0

cabe señalar que pueden ser interpretados considerando

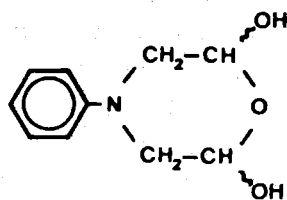
un sistema AX_2 para los átomos de hidrógeno de las agrupaciones $N-CH_2$ y acetálicos. Los valores de desplazamiento químico y los de las constantes de acoplamiento de estos sistemas AX_2 se recogen en la tabla adjunta.

3.5.1.2.- Hidrólisis de los N-ariliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) hasta dialdehido.

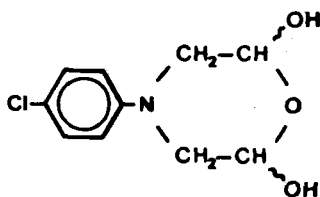
Siguiendo el procedimiento general descrito para el clorhidrato de iminodiacetaldehido, se disuelven los acetales en ácido clorhídrico concentrado y se mantiene la reacción hasta que desaparece el producto de partida y los acetales cíclicos formados prácticamente no se observan por cromatografía en capa fina. Se ha observado que en todos los casos el tiempo de reacción más adecuado es de aproximadamente 48 horas, ya que periodos superiores favorecen la formación de polímeros insolubles, cuyas estructuras no han sido estudiadas, en el seno de la reacción. El aislamiento de los productos de hidrólisis se realiza por extracción con éter etílico, previa basificación del medio con bicarbonato sódico. Si el extracto etéreo, previamente secado, se lleva a sequedad se obtiene una sustancia siruposa, mezcla de hidratos de aldehido y de hemiacetales, tal como se pone de manifiesto por su espectro de resonancia magnética nuclear. Como el éter empleado no estaba libre de alcohol, pensamos que la formación de estos hemiacetales podría ser debida al alcohol presente, pero cuando se utilizó éter libre de alcohol se obtuvo una mezcla similar, lo que parece indicar que la formación de estos hemiacetales no se debe sólo al alcohol presente en el éter, sino que en el medio de hidrólisis de estos acetales los hemiacetales formados como intermedios son relativamente estables. De hecho, cuando se hidrolizan los acetales metílicos y se extrae con éter que contie-

ne alcohol etílico (éter etílico comercial, no purificado), se obtienen hemiacetales etílicos junto al hemialdal correspondiente.

Creemos que esta es la causa de la baja tendencia que tienen estos hemialdales a cristalizar, no obstante se obtienen como productos cristalinos cuando la disolución etérea, utilizando éter libre de alcohol, se enfría en el congelador durante dos o tres semanas. Aunque el rendimiento en producto cristalizado es del 30% para la 4-fenil-2,6-dihidroxi-morfolina (XXXVII) y 35% para la 4-(4-clorofenil)-2,6-dihidroxi-morfolina (XXXVIII), no demasiado elevados, la cromatografía del



(XXXVII)



(XXXVIII)

crudo de la hidrólisis y las observaciones realizadas durante las operaciones nos permiten esperar que éstos pueden ser aumentados considerablemente, especialmente cuando encontremos un disolvente más adecuado para la cristalización.

3.5.1.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras de 4-fenil-2,6-dihidroxi morfolina (XXXVII) y 4-(4-clorofenil)-2,6-dihidroxi morfolina (XXXVIII).

La 4-fenil-2,6-dihidroxi morfolina (XXXVII) fue preparada por V. C. Barry y col. (14) con un rendimiento del 32,5% (p. f. 100,5-102,5°, de benceno-éter de petróleo), mientras que el obtenido por nosotros presenta p. f. 104-106°. Estos autores realizaron el análisis por combustión, siendo concordante con la estructura propuesta, y observaron que en el espectro infrarrojo aparecía una banda fuerte a 3330 cm^{-1} (OH) y ninguna absorción sobre 1700 cm^{-1} (C=O). No registraron el espectro de resonancia magnética nuclear protónica.

Efectivamente, nosotros hemos observado en el infrarrojo (IR 58) las mismas características indicadas anteriormente, pero además su relativa simplicidad en la zona de la huella dactilar nos hace sospechar que se trata de uno solo de los posibles estereoisómeros.

Por otra parte, la oxidación peryódica de cis-1-(4-clorofenil)-3,4-dihidroxipirrolidina llevó, según los mismos investigadores antes citados (14), a la formación del correspondiente hemialdal, el cual no fue aislado como tal sino en forma de hemiacetal metílico, siendo su estructura determinada por combustión y por sus propiedades en el infrarrojo.

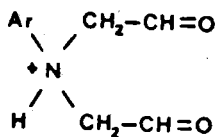
Ahora se ha preparado el hemialdal en forma cristalina (p. f. 89-91°), y su análisis por combustión es concordante con la estructura propuesta. Su espectro infrarrojo (IR 59) muestra las absorciones típicas

cas de este tipo de compuestos: banda a 3340 cm^{-1} , ancha y muy intensa (OH), ausencia de absorción sobre 1700 cm^{-1} (C=O), y al igual que en el caso del derivado del fenilo, la forma de las bandas en la región de la huella dactilar sugiere que se trata de uno de los posibles estereoisómeros.

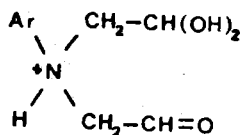
Como puede observarse, las configuraciones relativas no pueden ser deducidas de los datos aportados hasta el presente. Se ha intentado esta asignación por medio de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear, aunque como veremos a continuación ésto no ha sido posible. Las solubilidades que presentan tanto la 4-fenil-2,6-dihidroxi-morfolina (XXXVII) como la 4-(4-clorofenil)-2,6-dihidroxi-morfolina (XXXVIII) no son las más adecuadas para un estudio del problema configuracional por $^1\text{H-N.m.r.}$, utilizando nuestro espectrómetro. No obstante, siguiendo el trabajo publicado para un problema similar en el 2,6-dihidroxi-1,4-oxatiano (21), se han estudiado sus espectros en DMSO-d_6 , donde la solubilidad es buena, pero el espectro muestra únicamente singuletes muy ensanchados, que podían inducir a pensar en la naturaleza polímera de la muestra. No obstante, y por problemas técnicos de nuestro aparato, creemos más conveniente dejar en suspenso la explicación de los espectros registrados en estas condiciones.

Sólo quedó la posibilidad de llevar a cabo el registro del espectro sobre disoluciones de los hemialdales en ácido trifluoroacético en presencia de D_2O , lo cual hace que se pierda la posibilidad de establecer la estereoquímica de los hemialdales en estado sólido, puesto que en estas condiciones, según experiencias anteriores sobre sustancias relacionadas, el equilibrio entre las diversas formas debe alcanzar

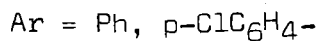
se a una velocidad muy elevada. Además, en este medio cabe esperar que, debido al fuerte carácter ácido de la disolución empleada, el átomo de nitrógeno se encuentre, en ambos casos, protonado, y en consecuencia que el espectro observado deba asociarse más que con el hemialdald de partida con su correspondiente sal. En ninguno de los casos estudiados, se han observado señales que pueden inducir a sospechar la presencia en la disolución de ningún tipo de compuesto carbonílico, por lo que en estas condiciones las estructuras (CCXVI) y (CCXVII) debieran ser desechadas.



(CCXVI)

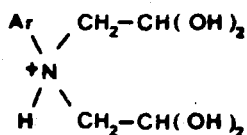


(CCXVII)



Tampoco se observa el típico triplete que pudiera inducir a establecer la presencia, en cantidades observables, de los correspondientes bis (dihidrato) (CCXVIII), lo que muestra un comportamiento distinto en el caso de estas sales con respecto a la del iminodiacetaldehído, la cual en disolución acuosa como se ha indicado anteriormente, se encuentra en una proporción considerable en forma de dihidrato. Este comportamiento,

quizás pueda relacionarse con la presencia de un sustituyente tan voluminoso como el arilo, que cabe esperar que favorezca una mayor proporción de hemialdales en el equilibrio entre los diversos hidratos.



(CCXVIII)

En el espectro de la 4-fenil-2,6-dihidroxi-morfolina (XXXVII) ($^1\text{H-N.m.r. 60}$) se observan claramente dos señales, tipo doble doblete, a δ 5,59 y 5,34 (referencia externa TMS), siendo la señal que aparece a más bajo campo de un área considerablemente mayor que la que aparece a campo más alto, aproximadamente se encuentran en la relación 7:3. Aparte de la señal correspondiente a los protones aromáticos, que resuenan como un singulete agudo, los protones metilénicos resuenan como una señal compleja situada entre δ 3,70 y 3,07. Considerando los antecedentes en estos hemialdales, la señal a δ 5,59 $|J_{ax} + J_{bx}| = 7,5$ Hz se asocia con el estereoisómero trans, mientras que la señal a δ 5,34 $|J_{ax} + J_{bx}| = 9$ Hz se asocia con el cis-derivado. Posteriormente se hará una discusión sobre los posibles conformeros en equilibrio.

En el espectro de la 4-(4-clorofenil)-2,6-dihidroximorfolina (XXXVIII) ($^1\text{H-N.m.r.}$ 6l) la situación observada es similar a la descrita para el fenil derivado. Se observan dos señales tipo doble doblete a δ 5,58 y 5,36, que se consideran debidas a los protones de tipo metínico del hemialdal. Como en el caso anterior, la señal que aparece a más bajo campo se asocia con el isómero trans, no sólo por su mayor desplazamiento químico sino por el valor de las constantes de acoplamiento $|J_{ax} + J_{bx}| = 7,5$ Hz, mientras que para el isómero cis, cuya señal aparece a campo ligeramente más alto, las constantes de acoplamiento no pueden medirse adecuadamente, siendo su valor entre 8 y 9 Hz. La relación observada entre las áreas de ambas señales es del orden de 13:4, indicando que en este caso la proporción del isómero trans es considerablemente mayor que cuando el sustituyente unido al átomo de nitrógeno es el fenilo (7:3). Los protones "aromáticos" resuenan también en este caso como un singulete agudo.

Para llevar a cabo un análisis de la situación conformacional en los estereoisómeros de cada uno de los hemialdales obtenidos, es conveniente considerar los datos existentes para algunos de los hemialdales es tructuralmente relacionados con los que estamos estudiando. En la tabla siguiente, se recogen algunos datos de interés, unidos a los obtenidos en la presente inves tiguación.

En esta tabla puede observarse que para los isómeros trans los valores de $|J_{ax} + J_{bx}|$ varían entre 7,2 y 8, situándose la media sobre 7,6 Hz, siendo los extremos para el aldehído diglicólico y el tiodiglicólico, respectivamente. Las ligeras variaciones observadas podrían ser debidas a los distintos ángulos entre los

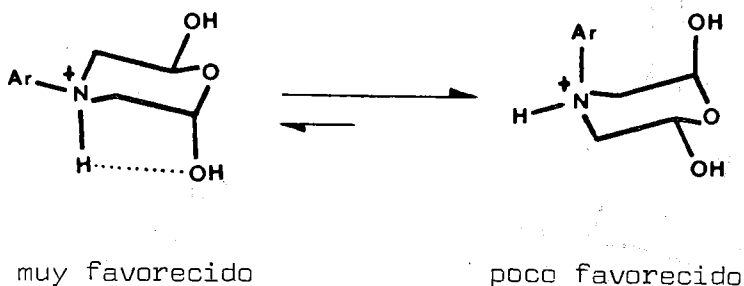
<u>configuración</u>	<u>sustancia (hemialdal de)</u>	<u>$J_{ax} + J_{bx}$ (Hz)</u>
	<u>dialdehido</u>	
cis	diglicólico	10,5 (15)-11 (16)
trans	diglicólico	7,2 (16)
cis	tiodiglicólico	11 (21)
trans	tiodiglicólico	8 (21)
cis	iminodiacetaldehido ^a	10
trans	iminodiacetaldehido ^a	7,5-8
cis	feniliminodiacetaldehido ^b	9
trans	feniliminodiacetaldehido ^b	7,5
cis	p-clorofeniliminodiacetaldehido ^b	8-9
trans	p-clorofeniliminodiacetaldehido ^b	7,5

a) Realizados sobre las disoluciones acuosas del clorhidrato del hemialdal del aldehido.

b) Espectros realizados sobre disoluciones concentradas de ácido trifluoroacético.

átomos de hidrógeno acoplados, consecuencia de la distinta naturaleza de los heteroátomos que forman parte de los sistemas cíclicos, y a sus diferentes electronegatividades.

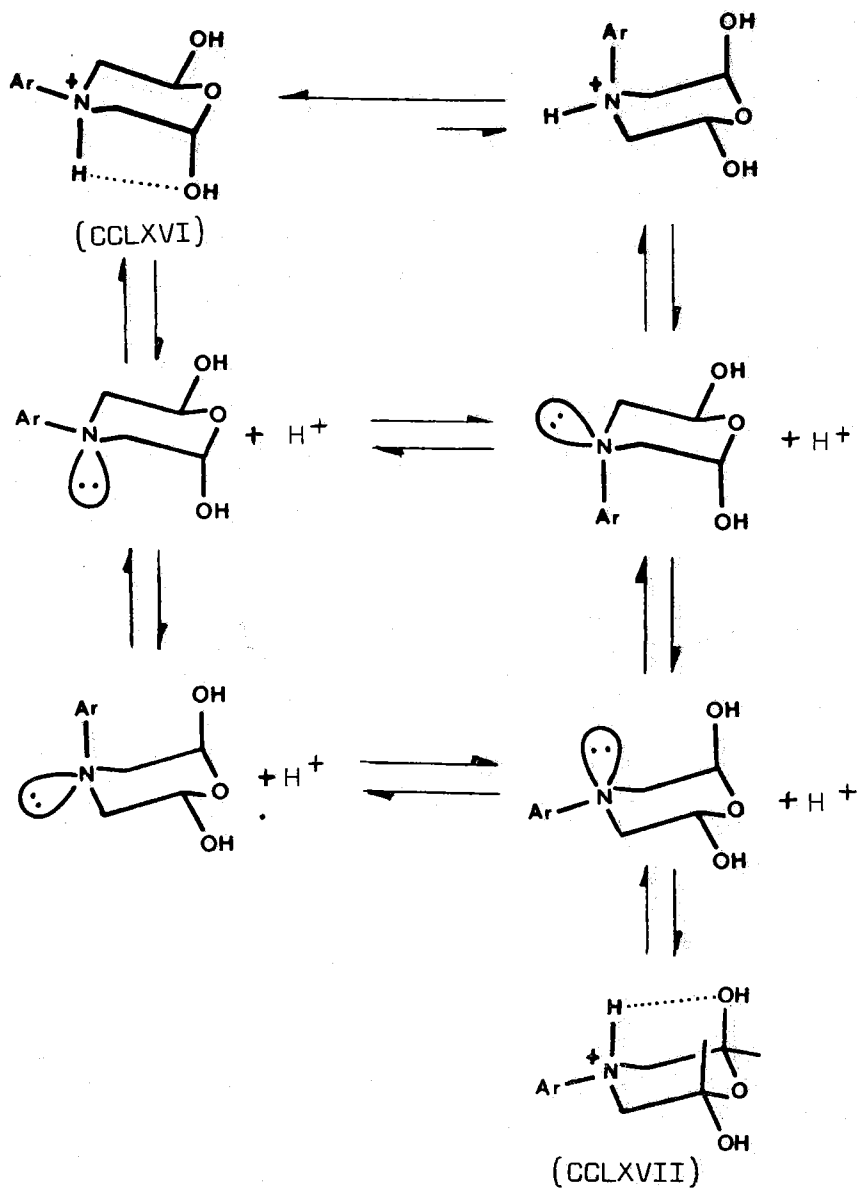
En el caso de los hemialdales de configuración trans del feniliminodiacetaldehído y del (4-clorofenil) iminodiacetaldehído, si suponemos que el medio es lo suficientemente ácido, la inversión del tetraedro del átomo de nitrógeno estaría prohibida y, como el intercambio protónico en estas condiciones es generalmente suficientemente lento, el conformero (CCLXVI) se encontrará muy favorecido:



(CCLXVI)

Pero, si no se ha llegado a la acidez adecuada, recuérdese que los espectros se han registrado de disoluciones del hemialdal en ácido trifluoroacético a las que se le han añadido una pequeña cantidad de D₂O, la situación puede ser más compleja, debido a que en un instante determinado puede existir en el medio una notable canti-

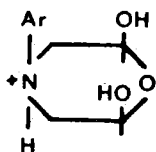
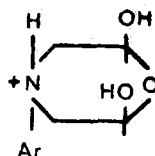
dad de amina libre. Por supuesto que la proporción en-



tre los diversos conformeros estaría regida por las le-

yes que afectan a una situación de equilibrio, el conformero (CCLXVI) y su equivalente (CCLXVII) serían los favorecidos, pero la diferencia es clara: en el primer caso los protones metínicos no serían equivalentes desde el punto de vista de la técnica espectroscópica empleada, mientras que en el segundo, si la velocidad de intercambio del protón y la inversión del tetraedro son lo suficientemente rápidos, sí lo serían, produciéndose una señal común para ambos.

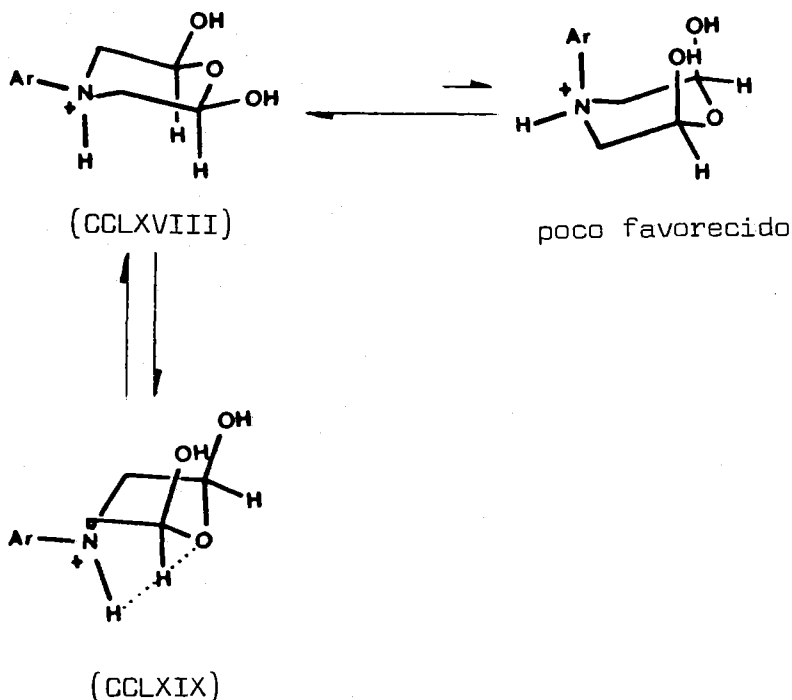
En el caso de los isómeros cis, puede decirse exactamente lo mismo en lo que se refiere a la acidez del medio. Si el medio fuese suficientemente ácido

2 α , 4 α , 6 α 2 α , 4 β , 6 α

la situación podría complicarse con la aparición de isómeros, al no existir la posibilidad de interconversión rápida.

En este caso cabría esperar que los equili-

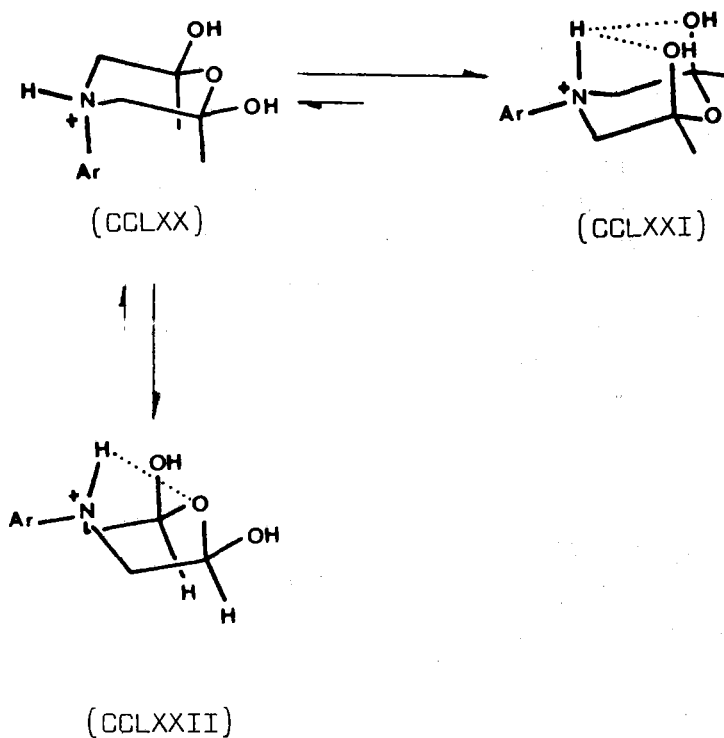
brios conformacionales pudieran representarse por:



Para el isómero $2\alpha, 4\alpha, 6\alpha$ podría considerarse lógicamente que los conformeros (CCLXVIII) y (CCLXIX) tuvieran un peso considerablemente más alto que el otro. En un medio tan polar como el utilizado es muy difícil decidir si (CCLXVIII) está favorecido sobre (CCLXIX) o a la inversa, ya que la estabilización relativa del conformero (CCLXIX) a través de la formación del puente de hidrógeno podría verse contrarrestada en (CCLXVIII) por la estabilidad que le confiere su carác

ter de silla.

En el caso del isómero 2α , 4β , 6α la situación podría representarse por:

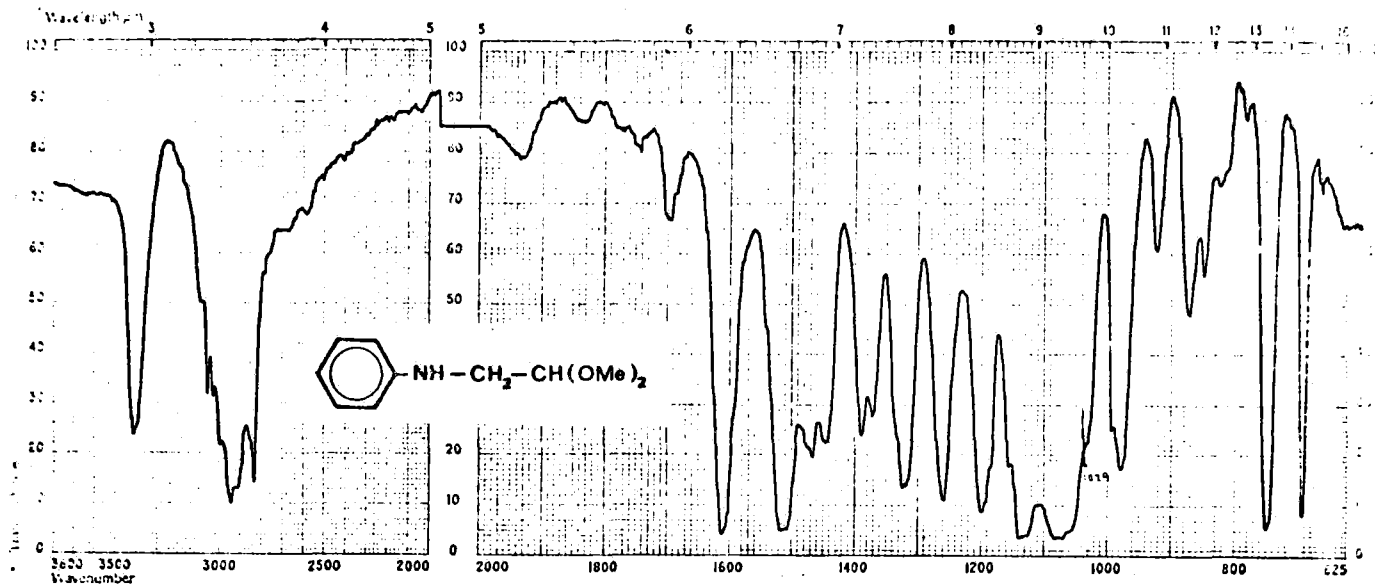


Creemos que aquí los conformeros (CCLXXI) y (CCLXXII) estarían muy favorecidos con respecto a (CCLXX), pero considerando que en (CCLXXI) la forma del ciclo es del tipo silla, que no existe efecto ano-

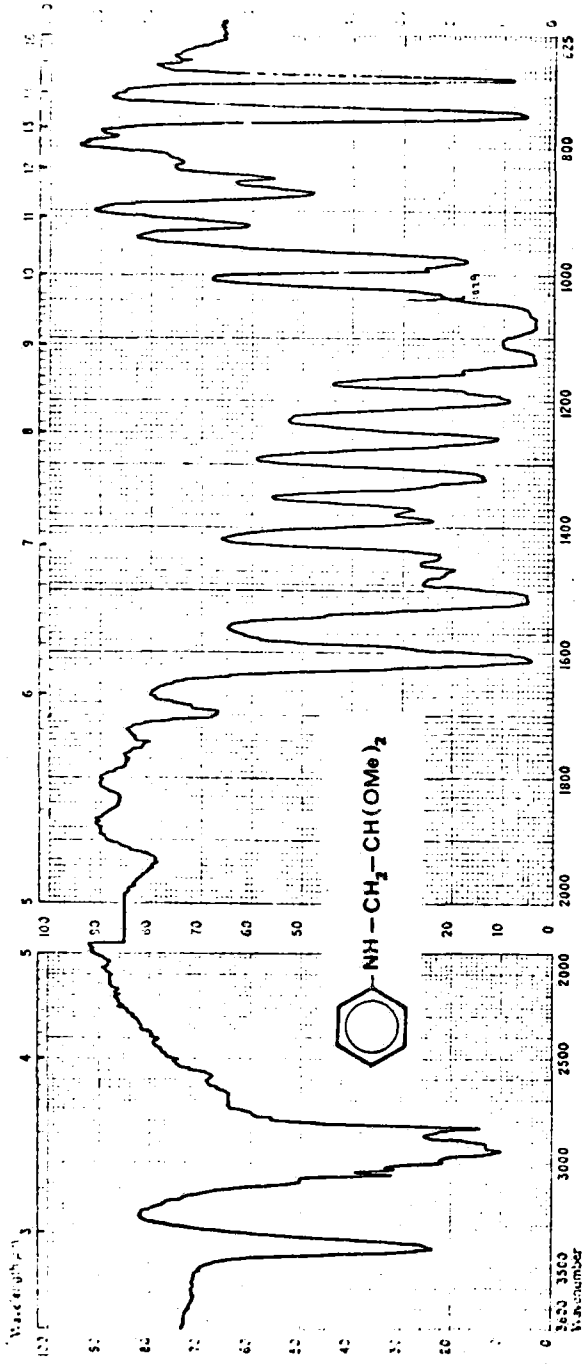
mérico que desestabilice la conformación, y la formación de puente de hidrógeno entre los átomos de oxígeno y el protón sobre el nitrógeno -que reduciría las interacciones electrostáticas desfavorables entre los átomos de oxígeno de los grupos hidroxilo en situación 1,3 sin-diaxial- pensamos que debe estar también muy favorecida con respecto a (CCLXXII).

En el caso de que el medio no sea lo suficientemente ácido, la situación cambiaría, puesto que los isómeros se interconvertirían fácilmente entre sí y podría considerarse que en la correspondiente situación conformacional los conformeros (CCLXXI) y (CCLXVII), sobre todo el primero, serían los favorecidos, seguidos de (CCLXIX) y (CCLXXII). Esta situación explicaría que para estos isómeros se observen los valores de $|J_{ax} + J_{bx}|$ de 9 Hz (fenil) y 8-9 Hz (p-clorofenil), considerablemente más pequeños que los mencionados para los casos análogos relacionados con el aldehído diglicólico, tiodiglicólico e iminodiacetaldehído.

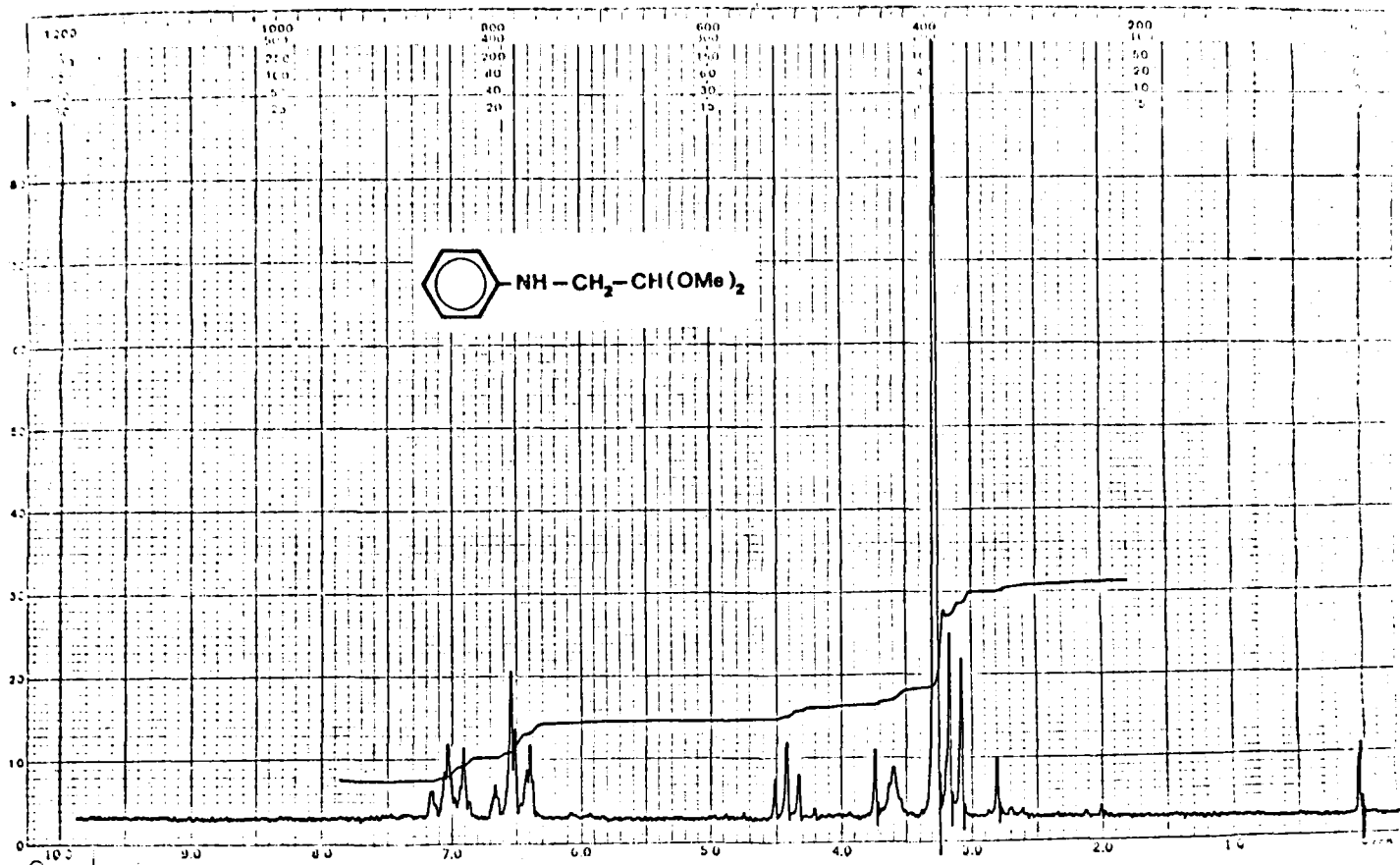
En un próximo futuro, especialmente si el Dpto. consigue un nuevo espectrómetro, se realizará un estudio más detenido a escala de $^1\text{H-N.m.r.}$



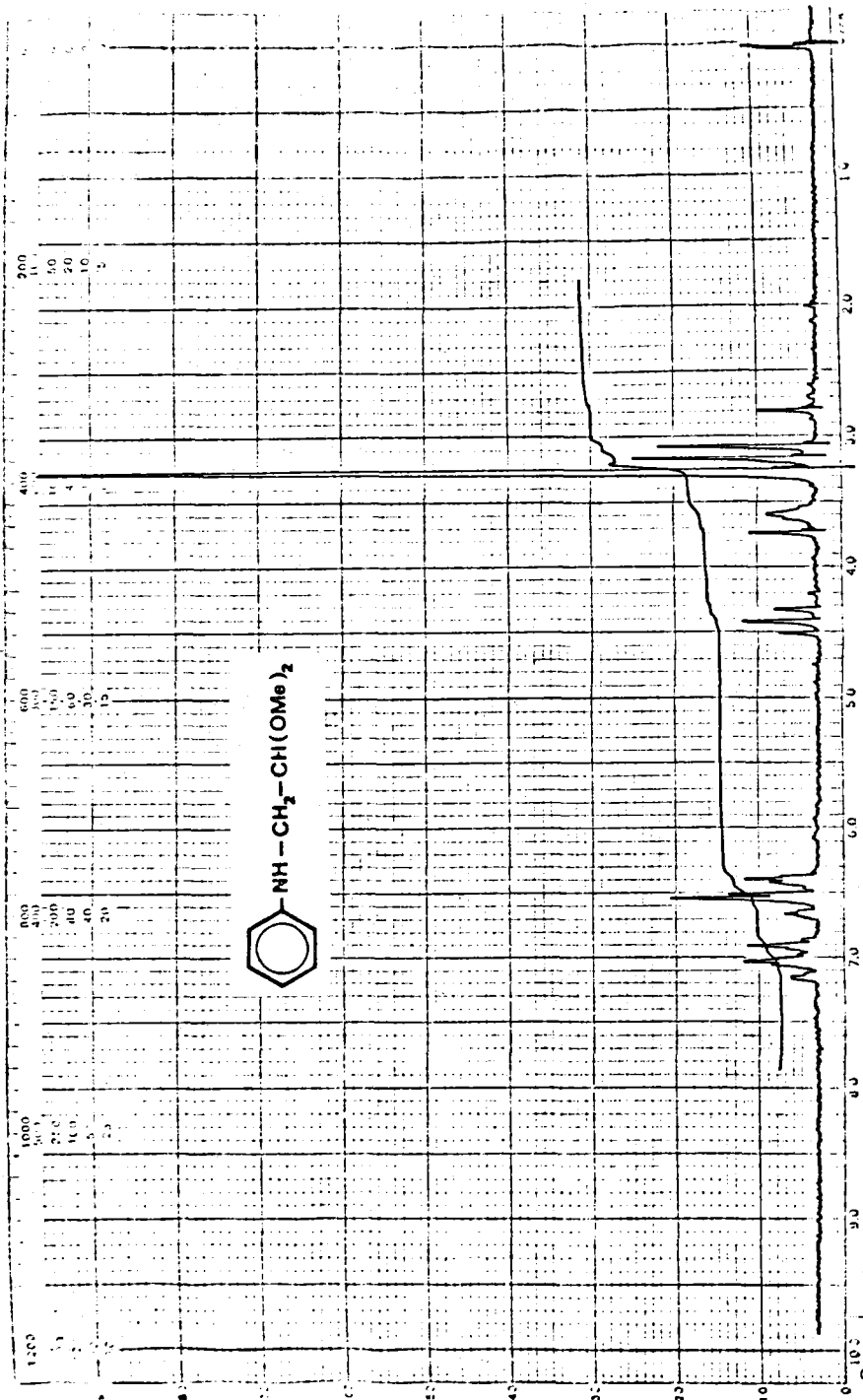
IR 52.

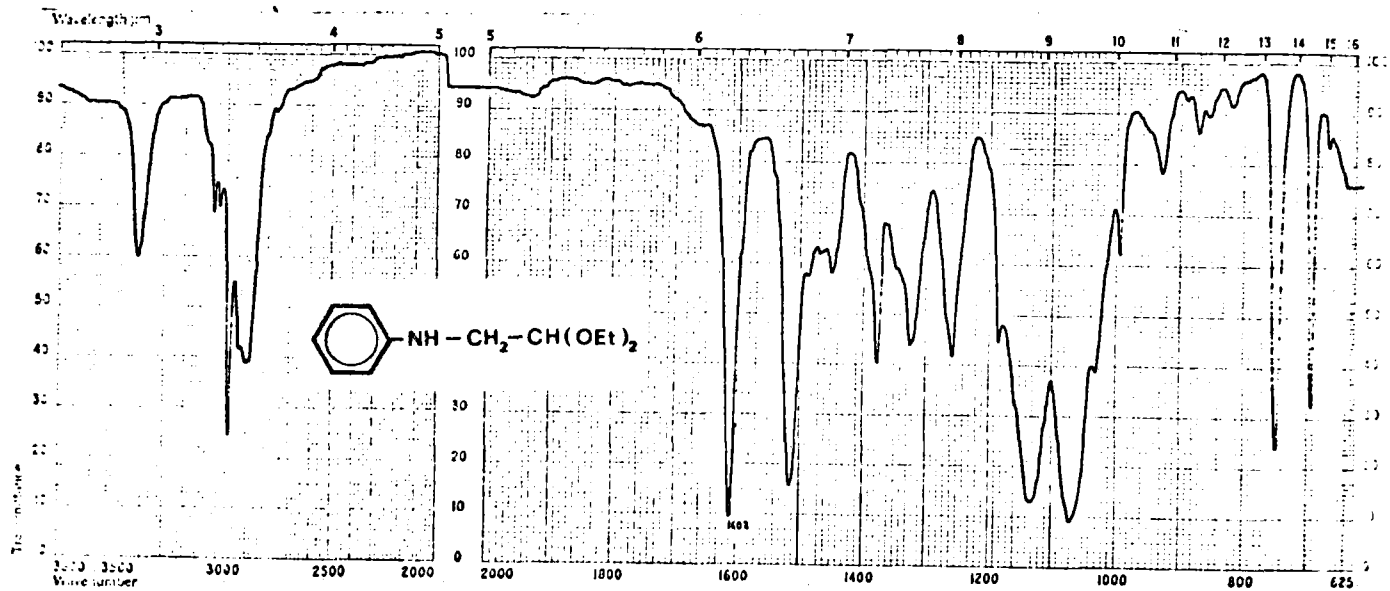


IR 52.

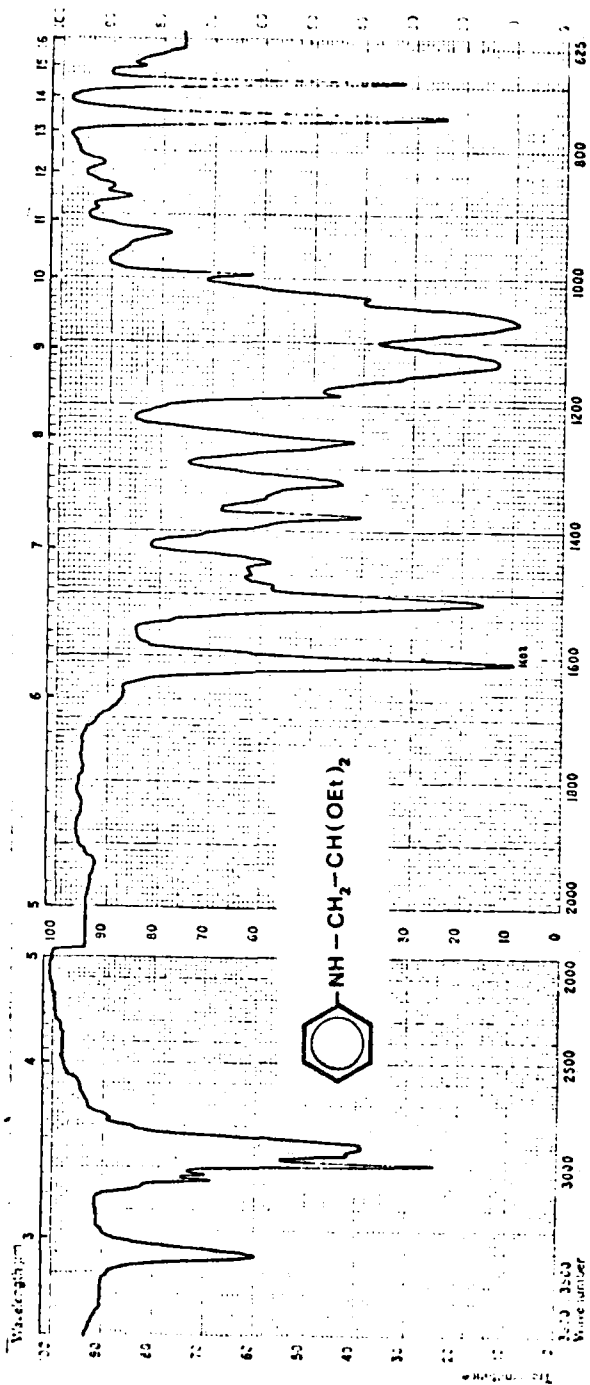


$^1\text{H-N.m.r. 54}$

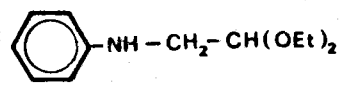
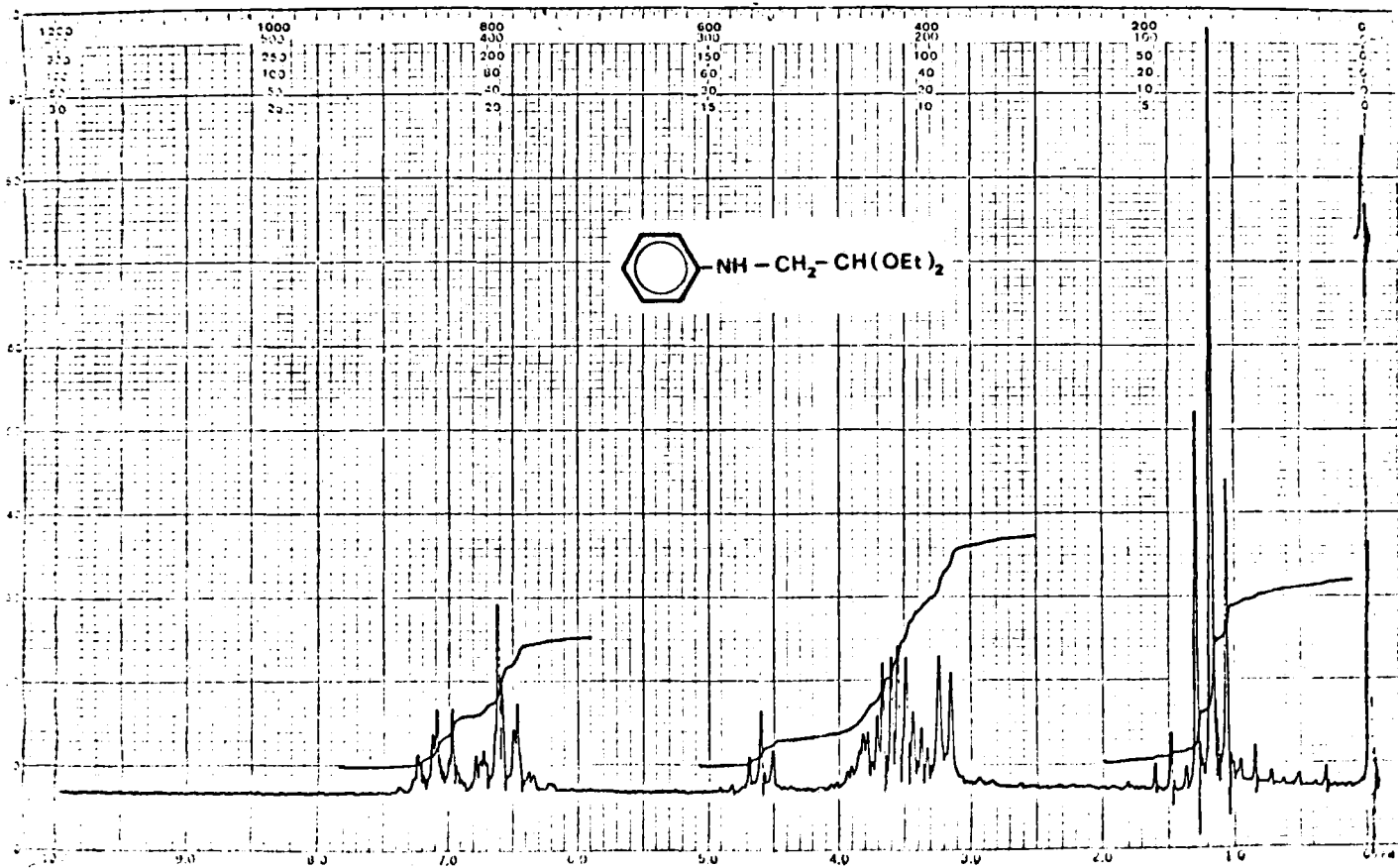




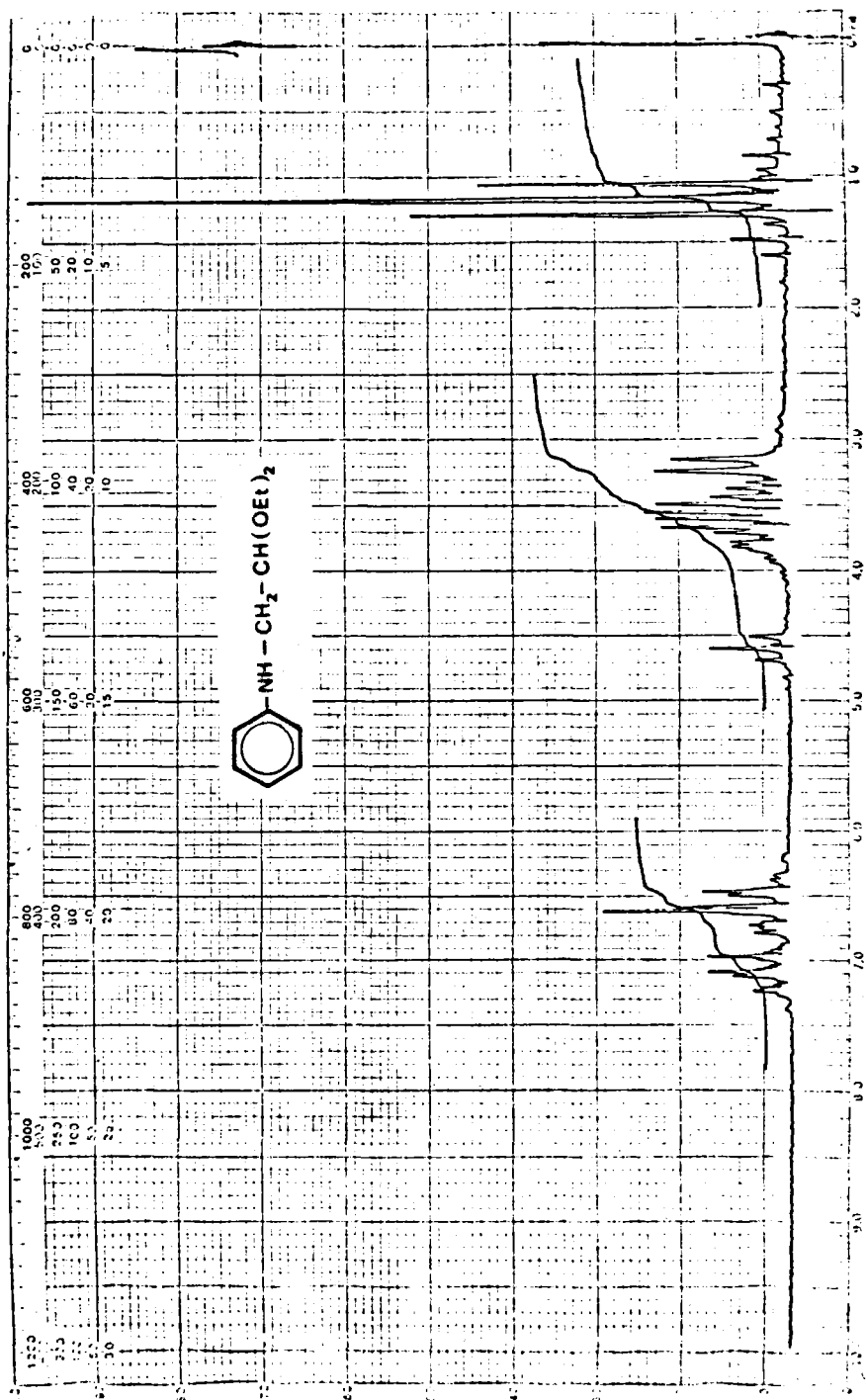
IR 53



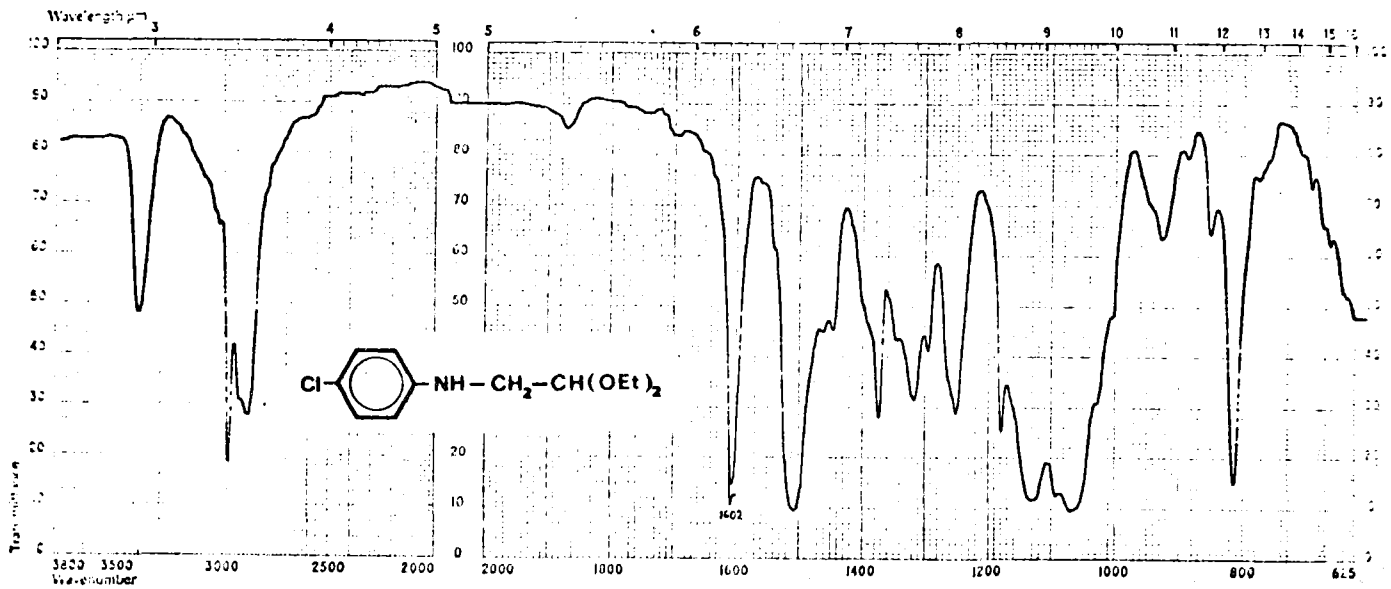
IR 53



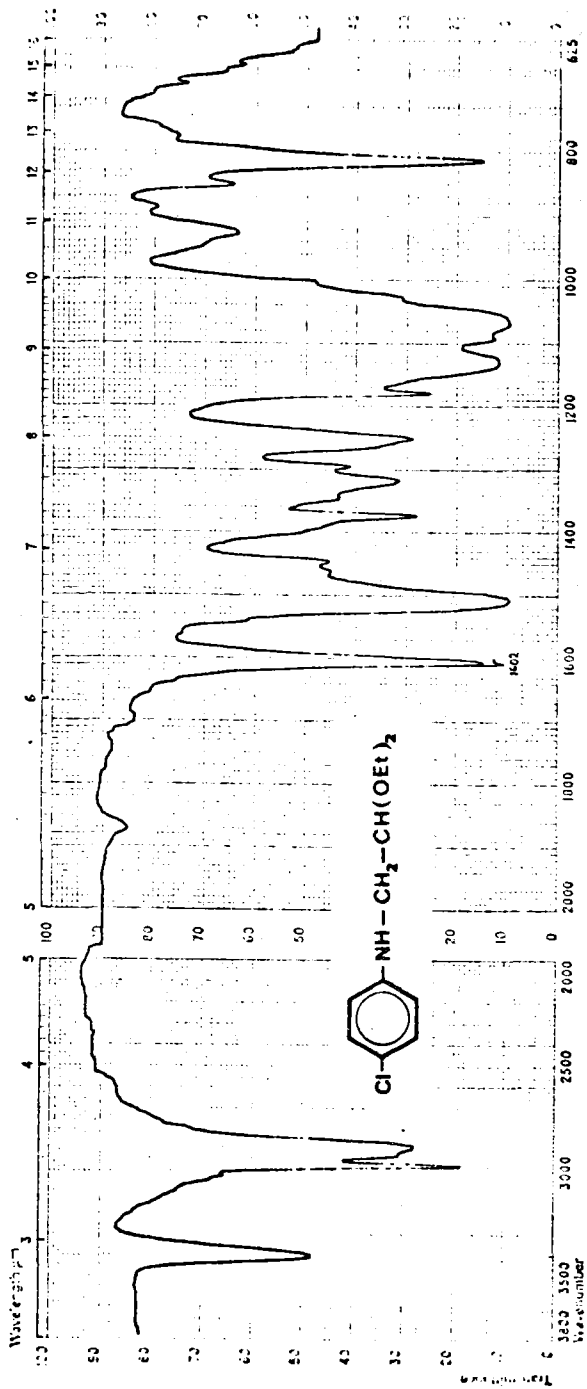
¹H-N.m.r. 55



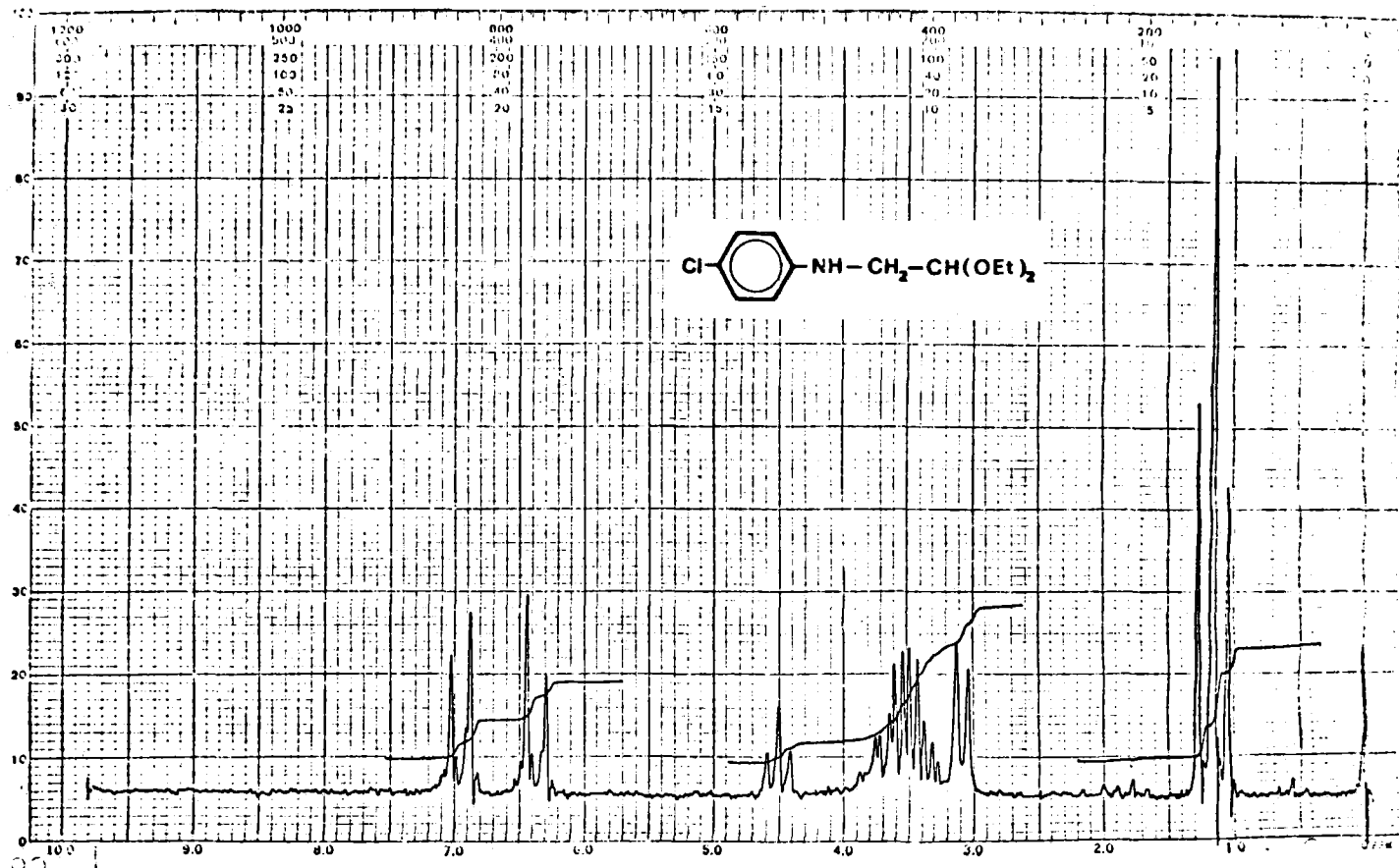
55



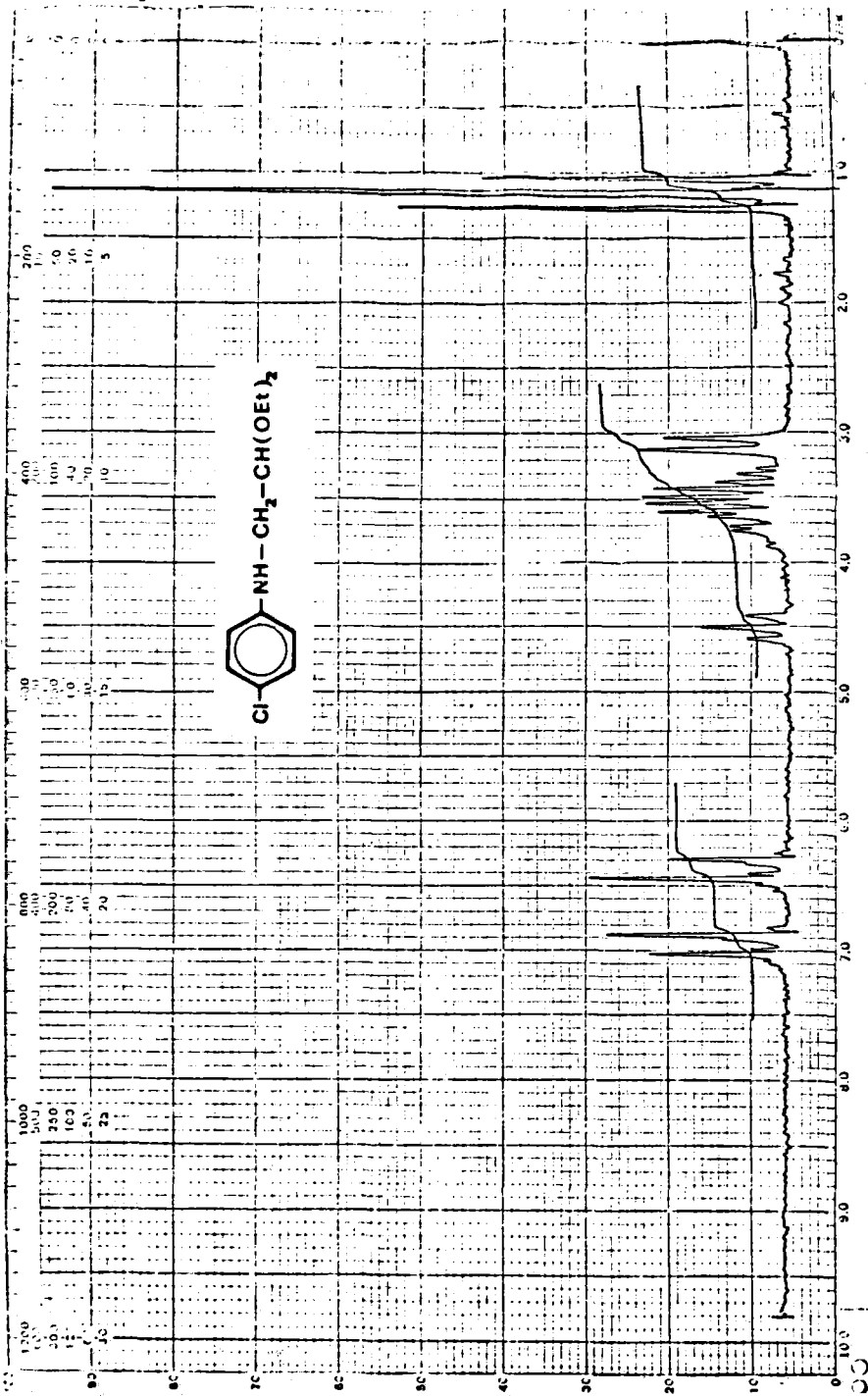
IR 54.

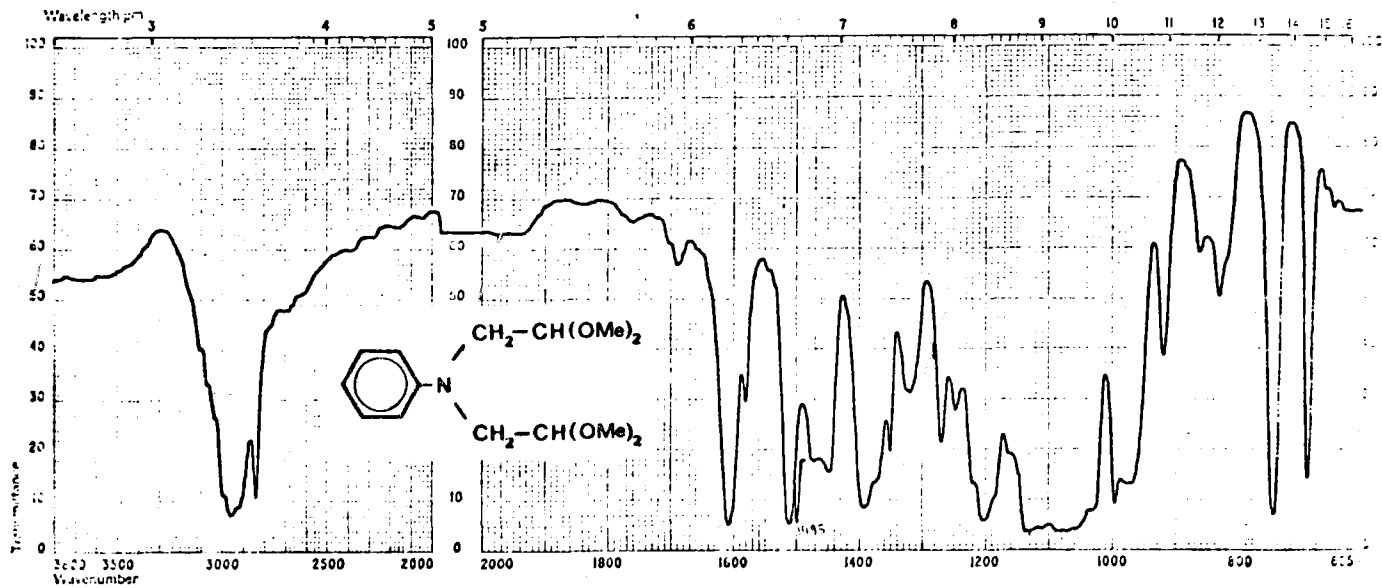


IR 54.

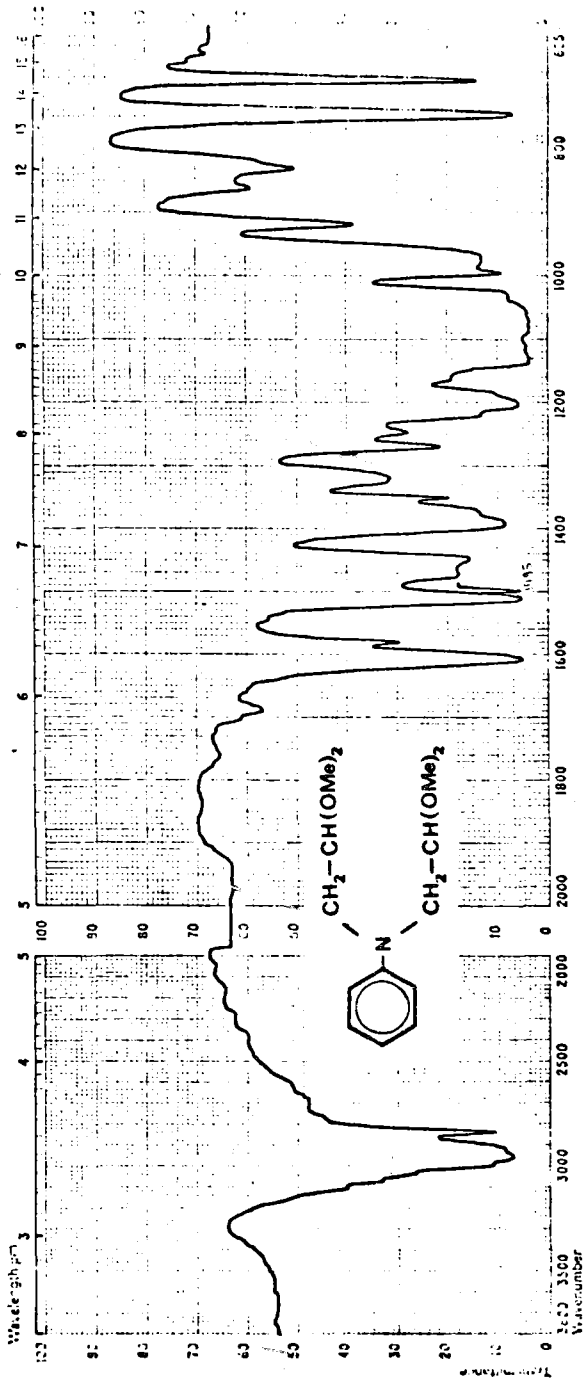


$^1\text{H-N.m.r.}$ 56

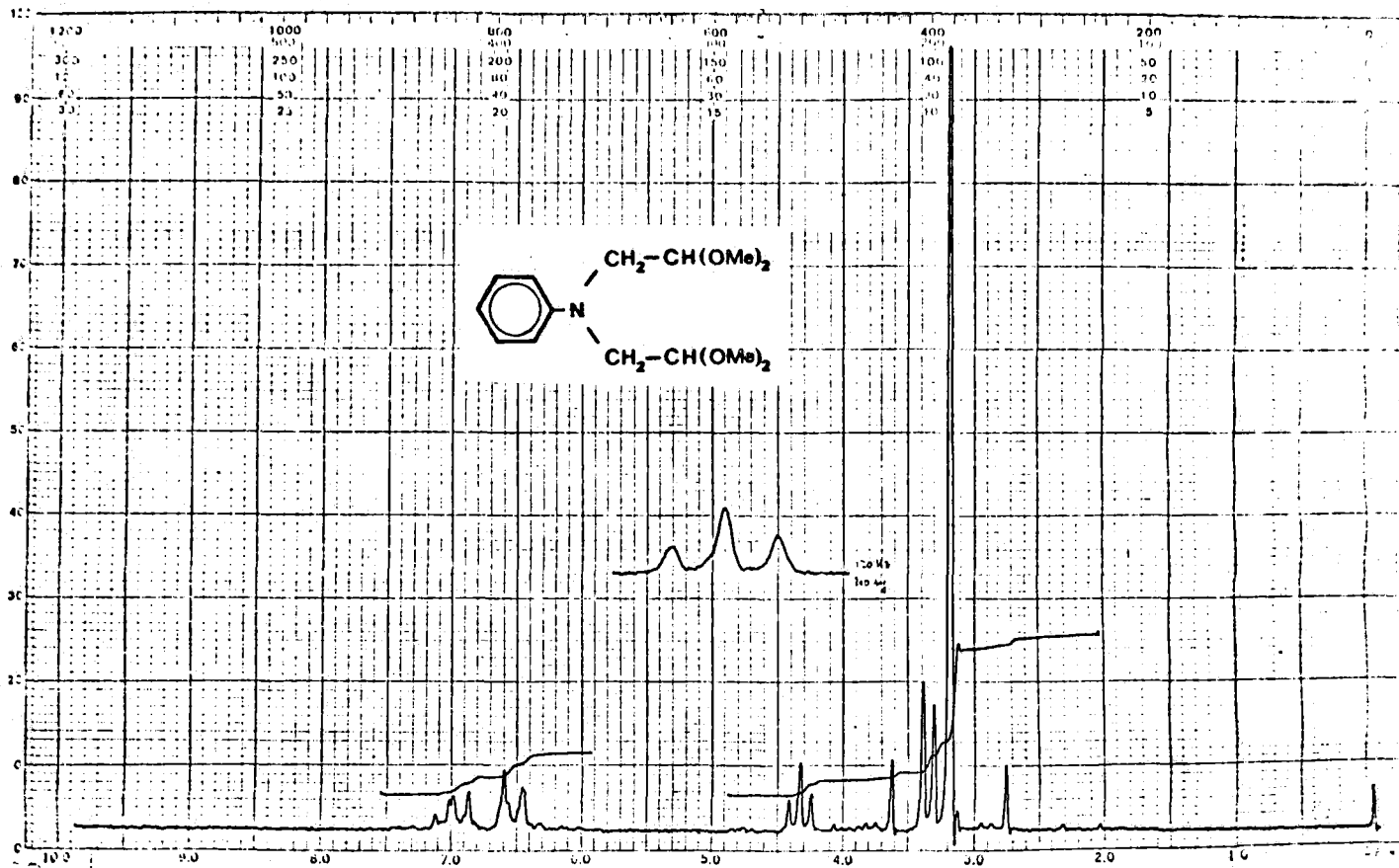
 $^1\text{H-N.m.r. 56}$



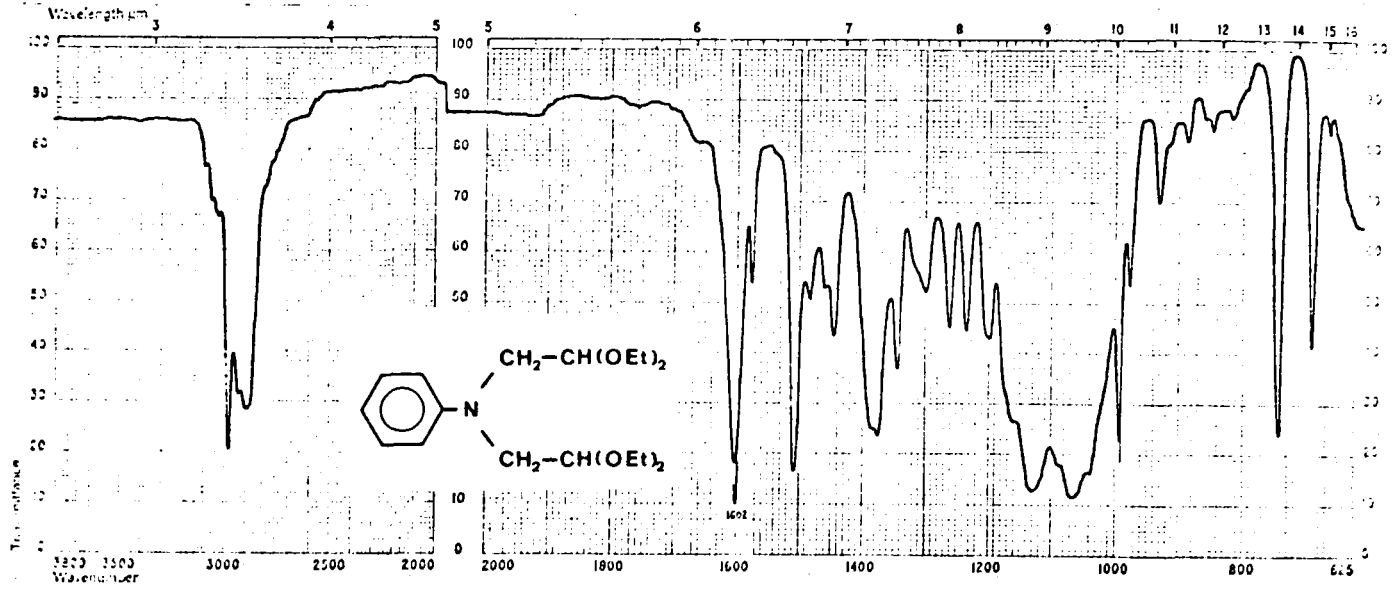
IR 55.



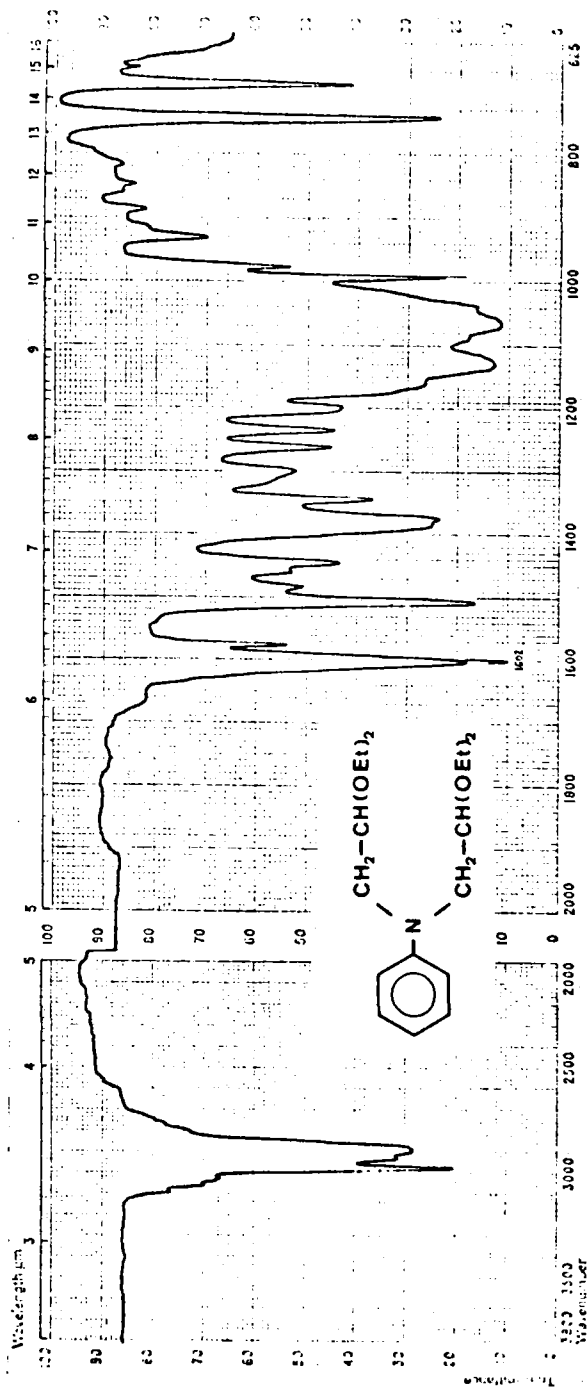
IR 55.



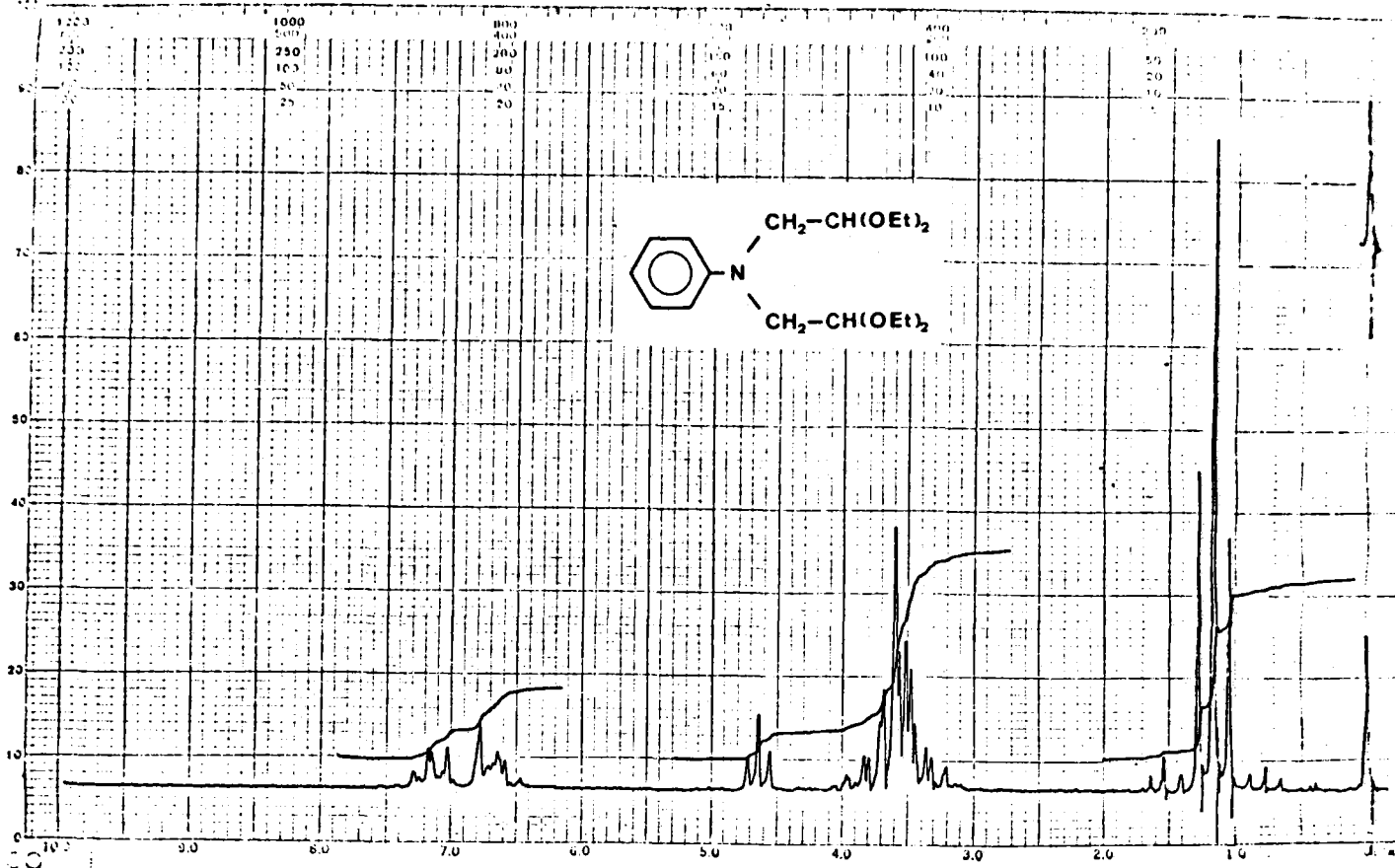
$^1\text{H-N.m.r. 57}$



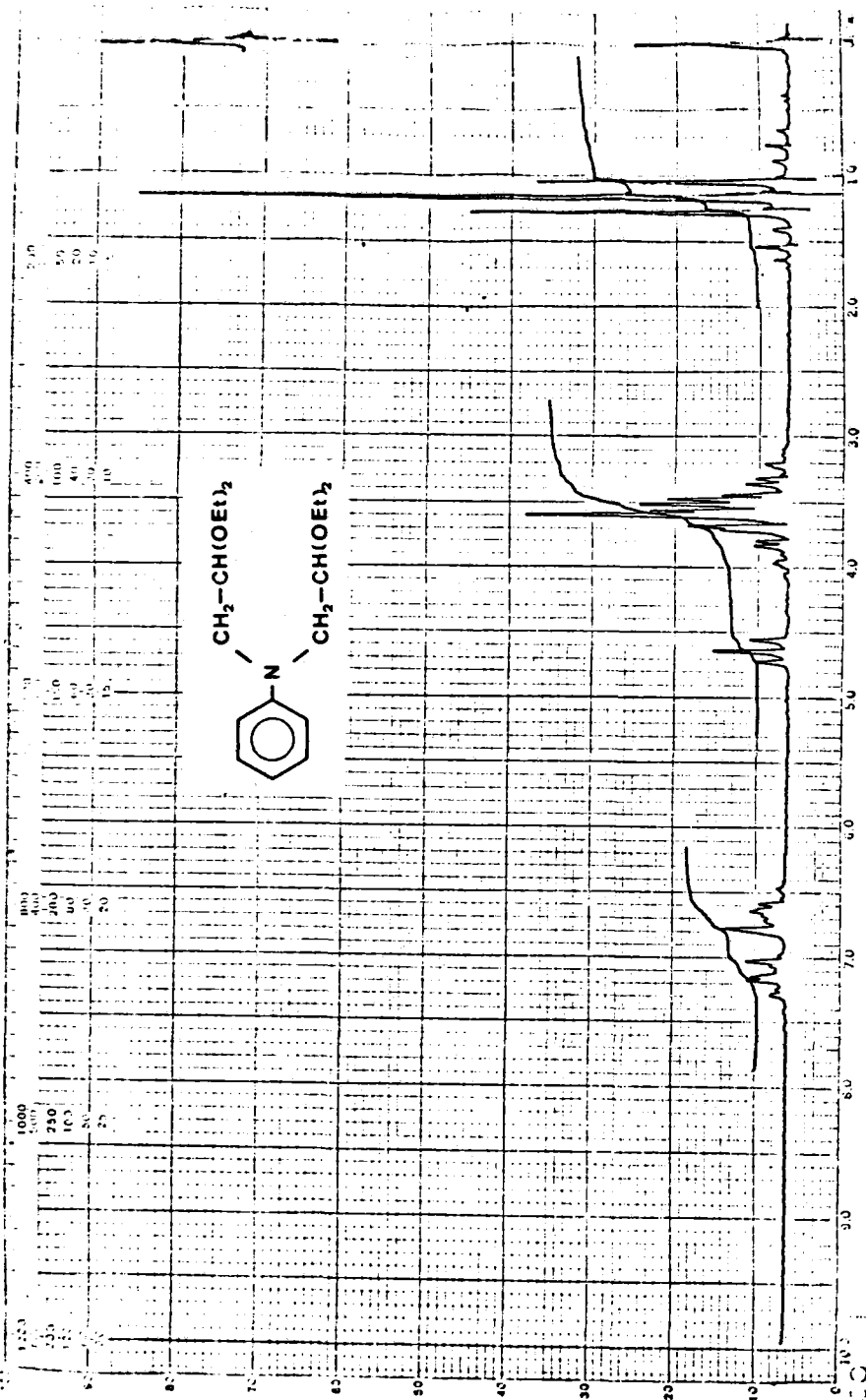
IR 56.

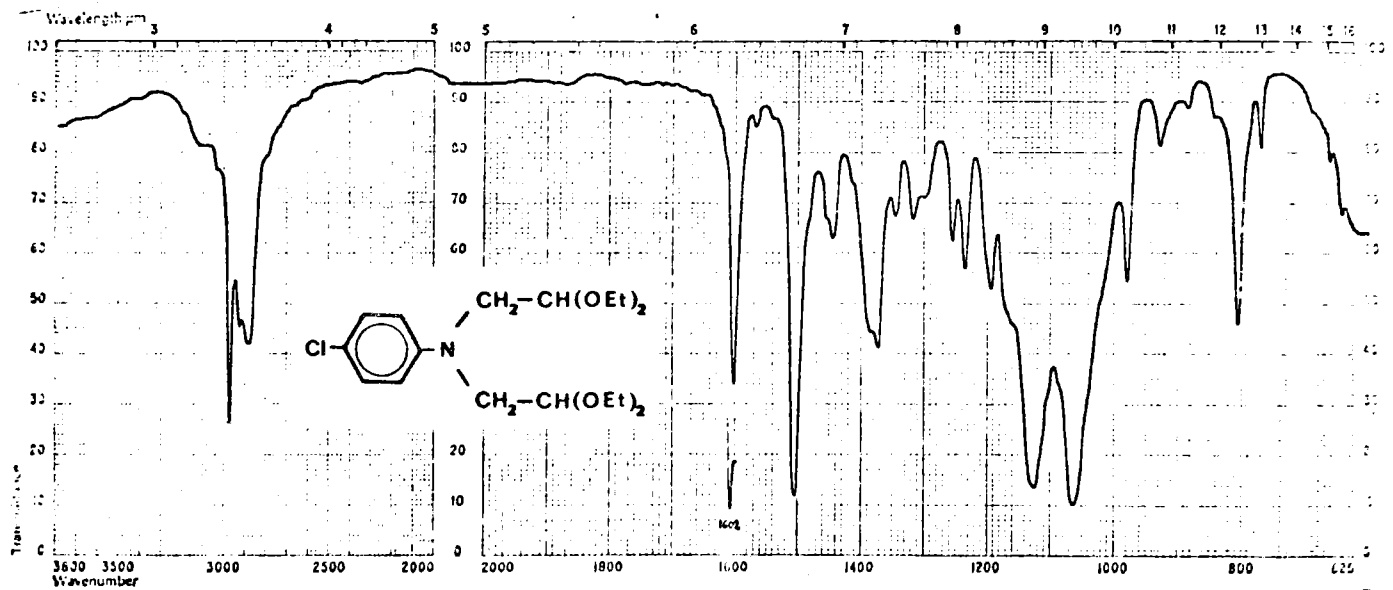


IR 56.

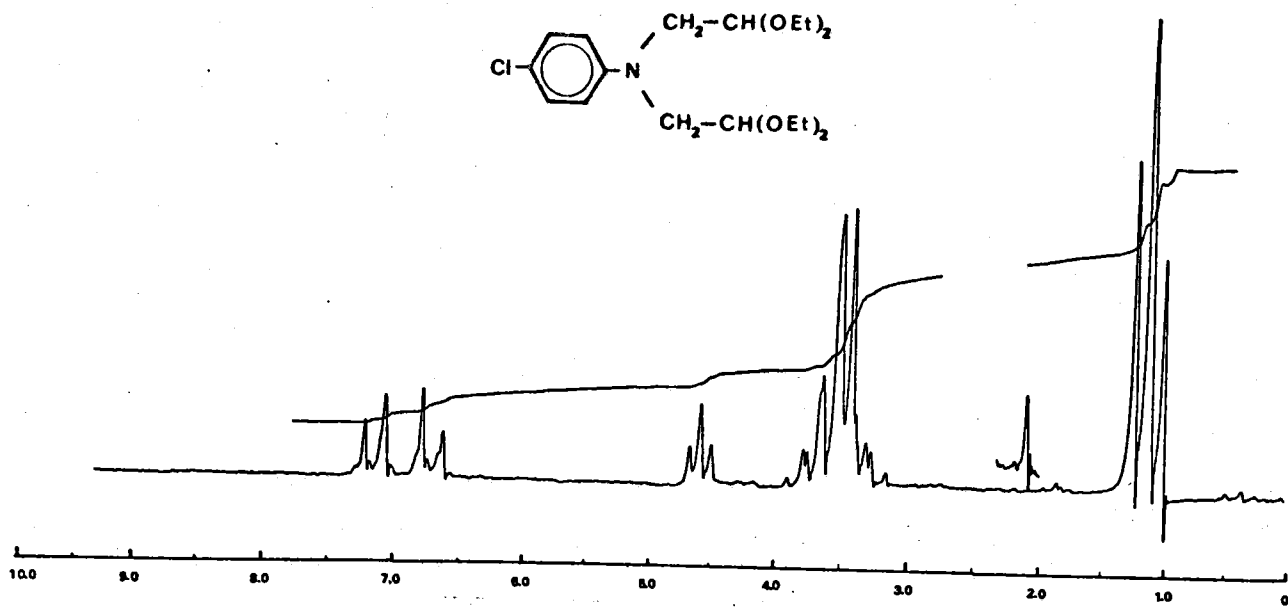


¹H-N.m.r. 58

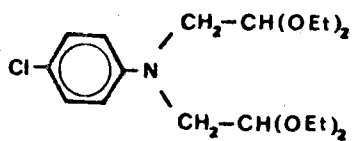
 $^1\text{H-N.m.r.}$ 58

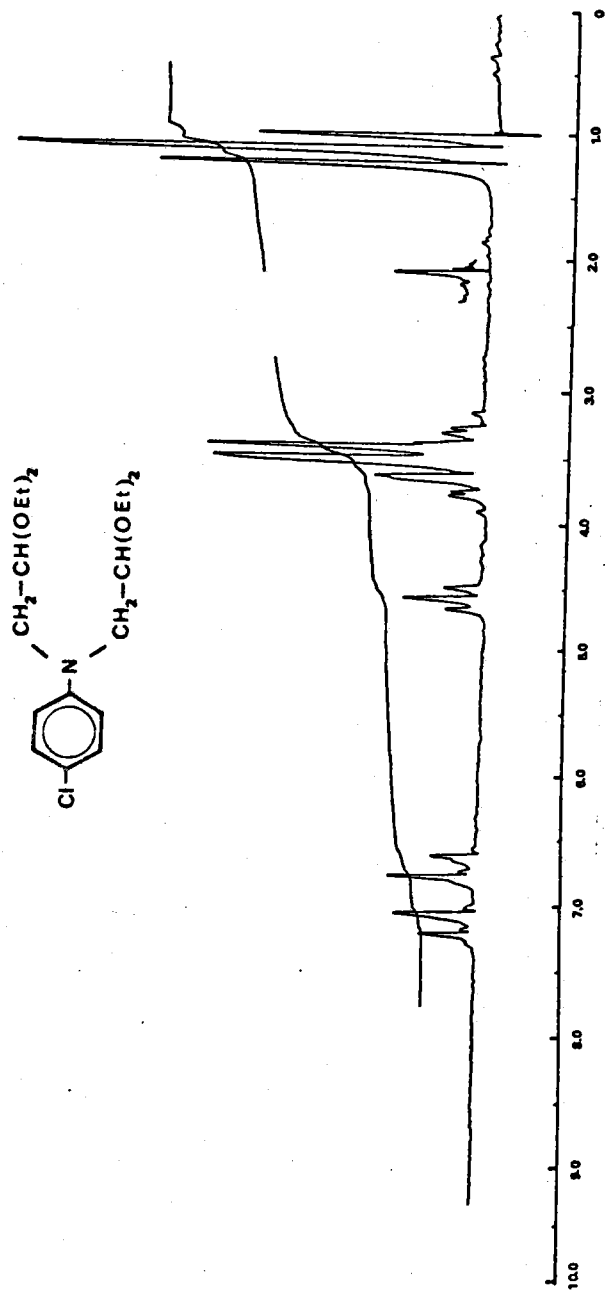


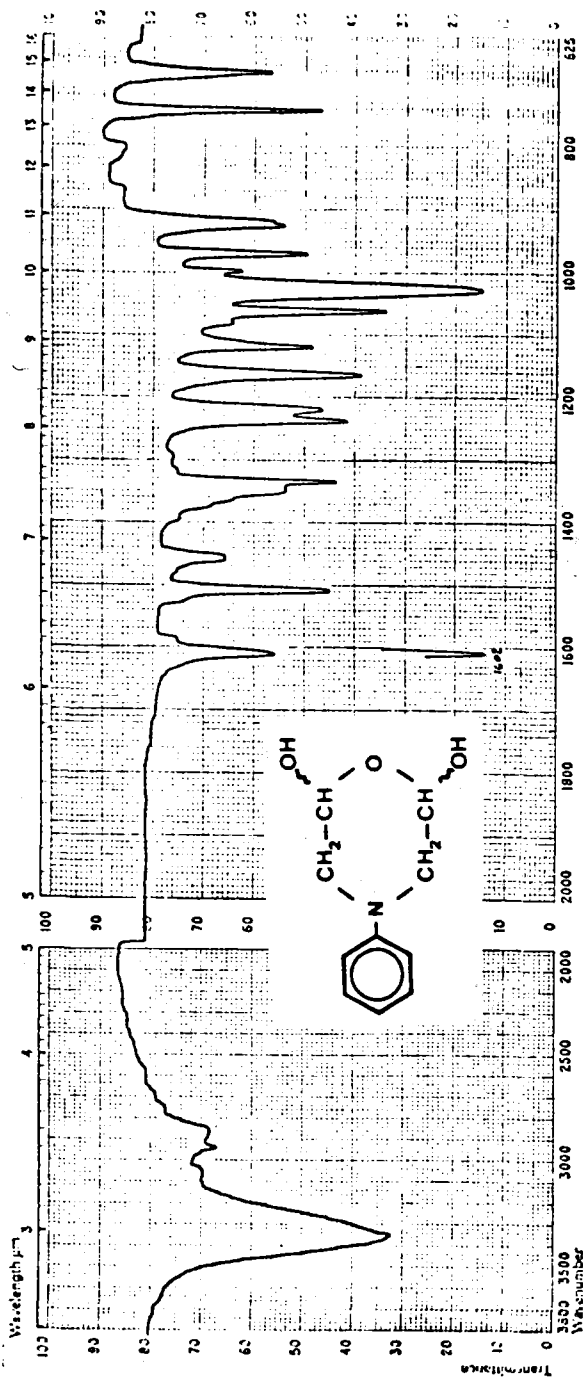
IR 57.



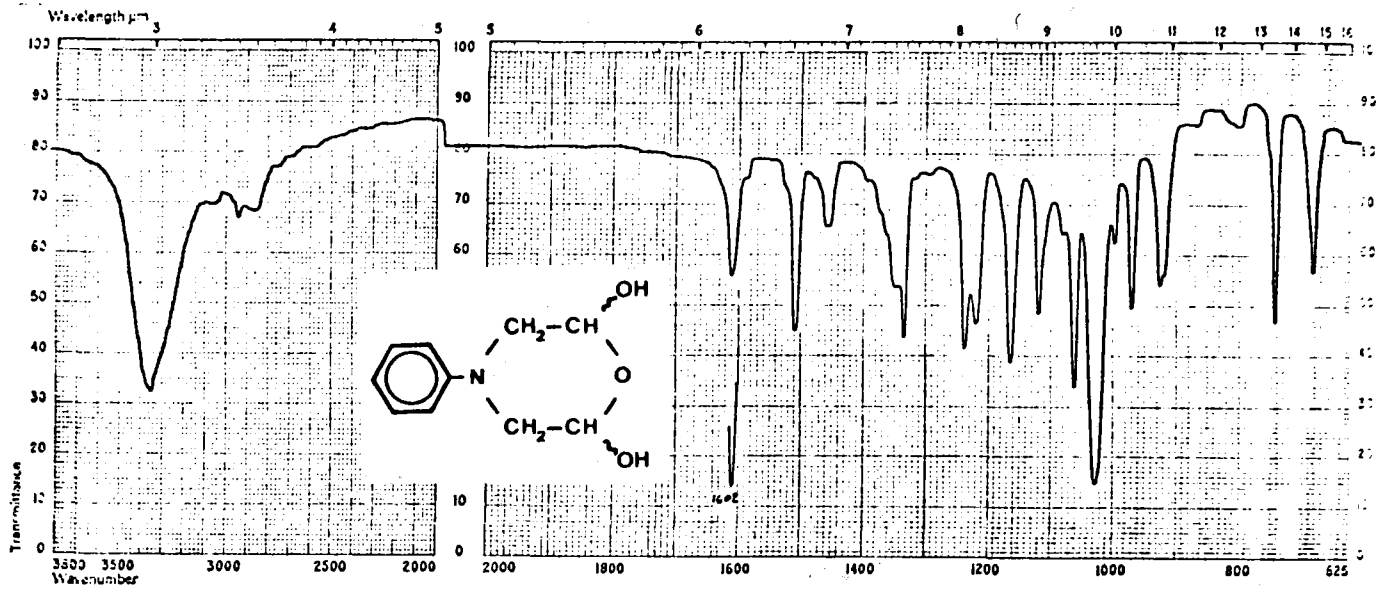
$^1\text{H-N.m.r. 59}$



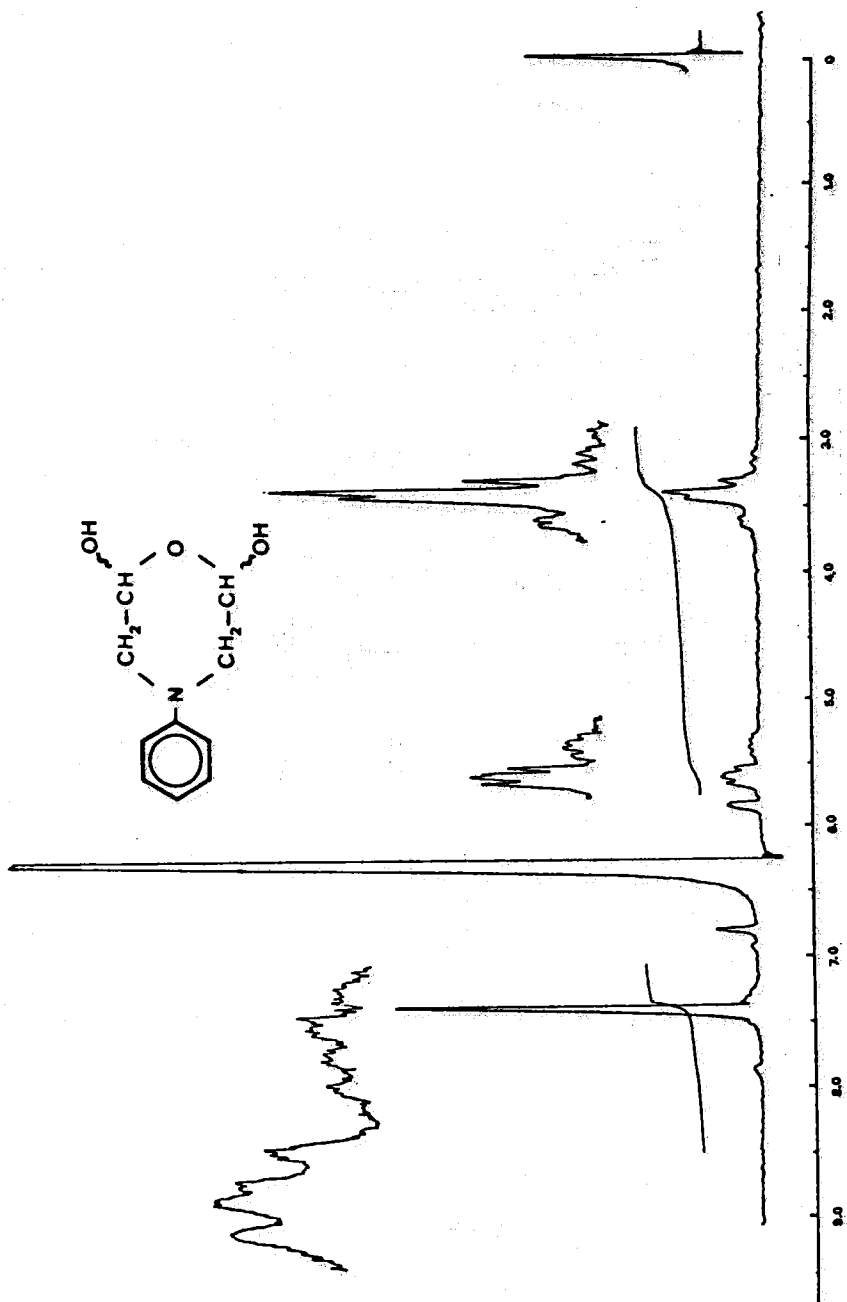


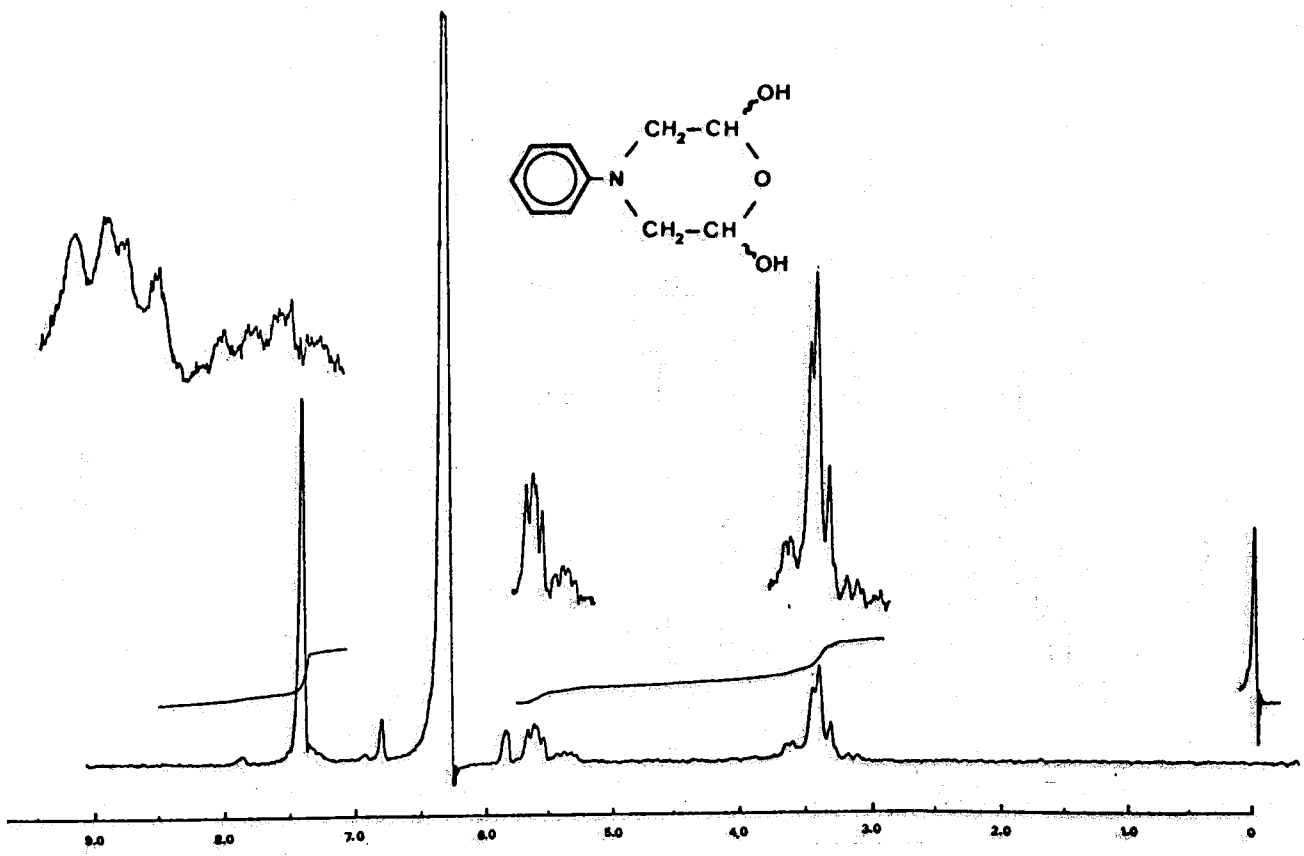


IR 58.

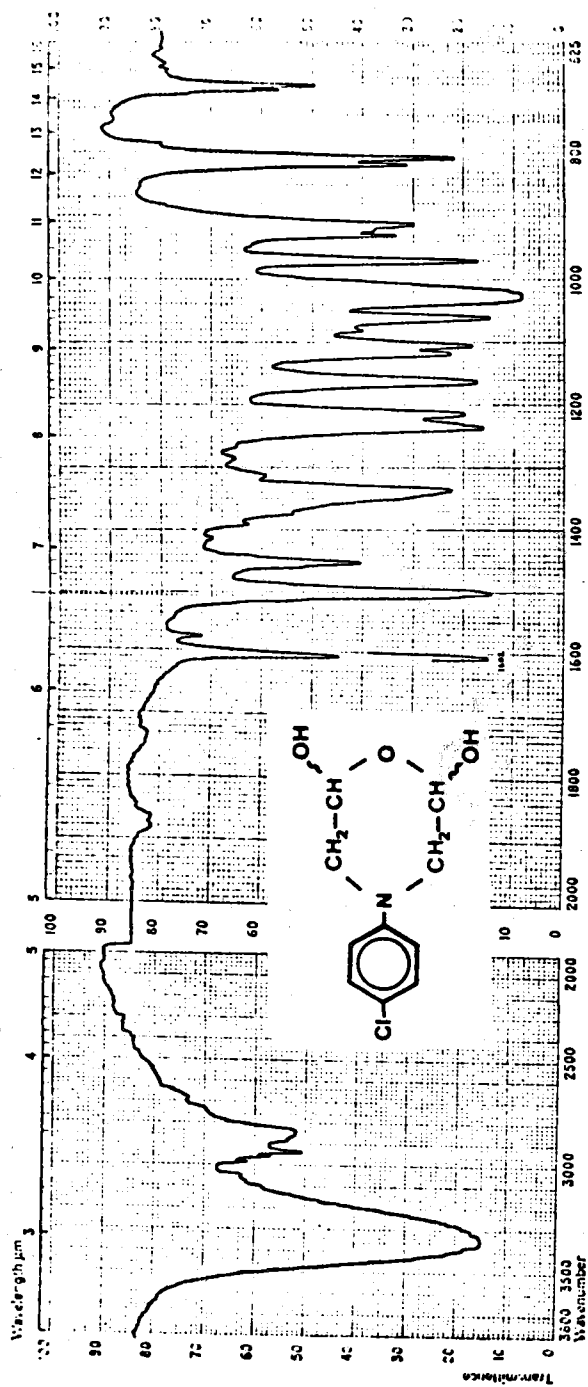


IR 58.

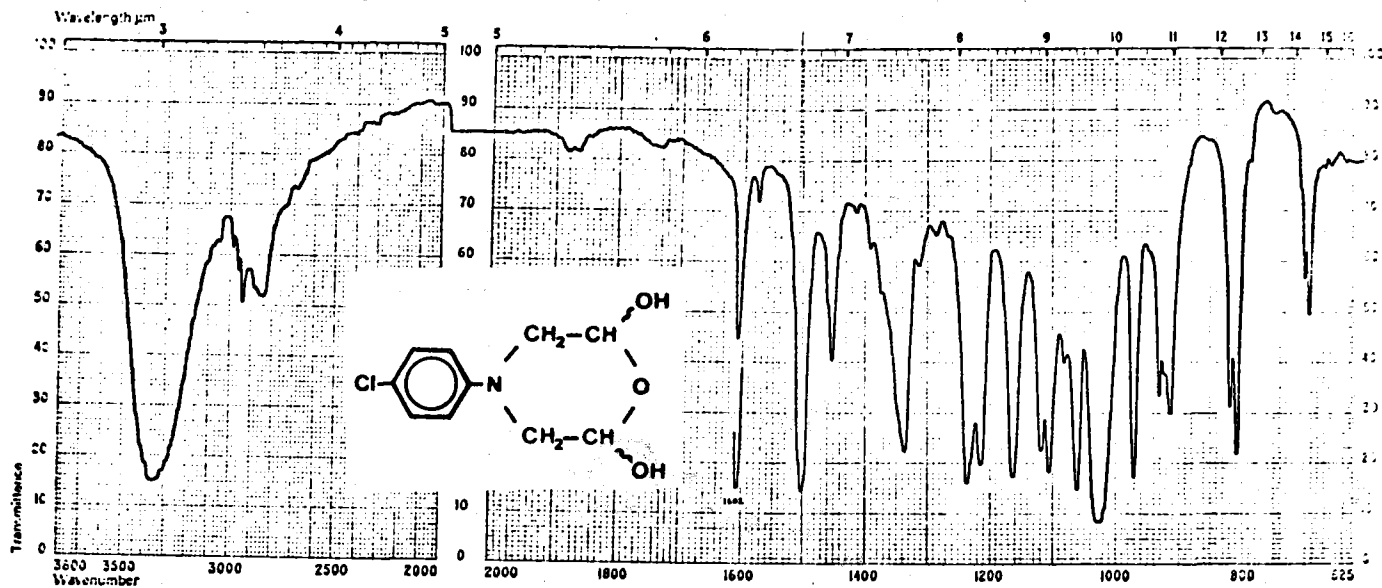




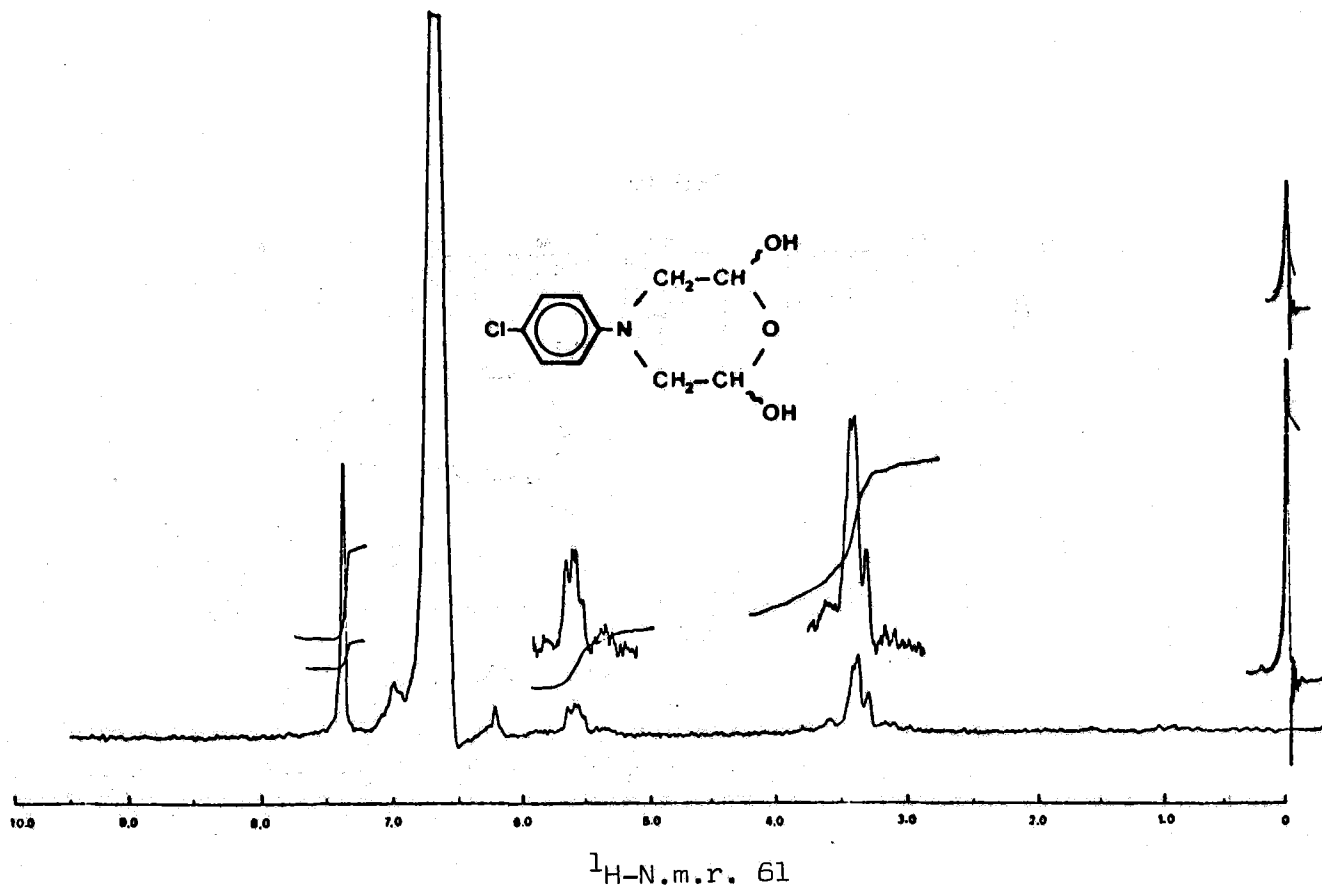
¹H-N.m.r. 60

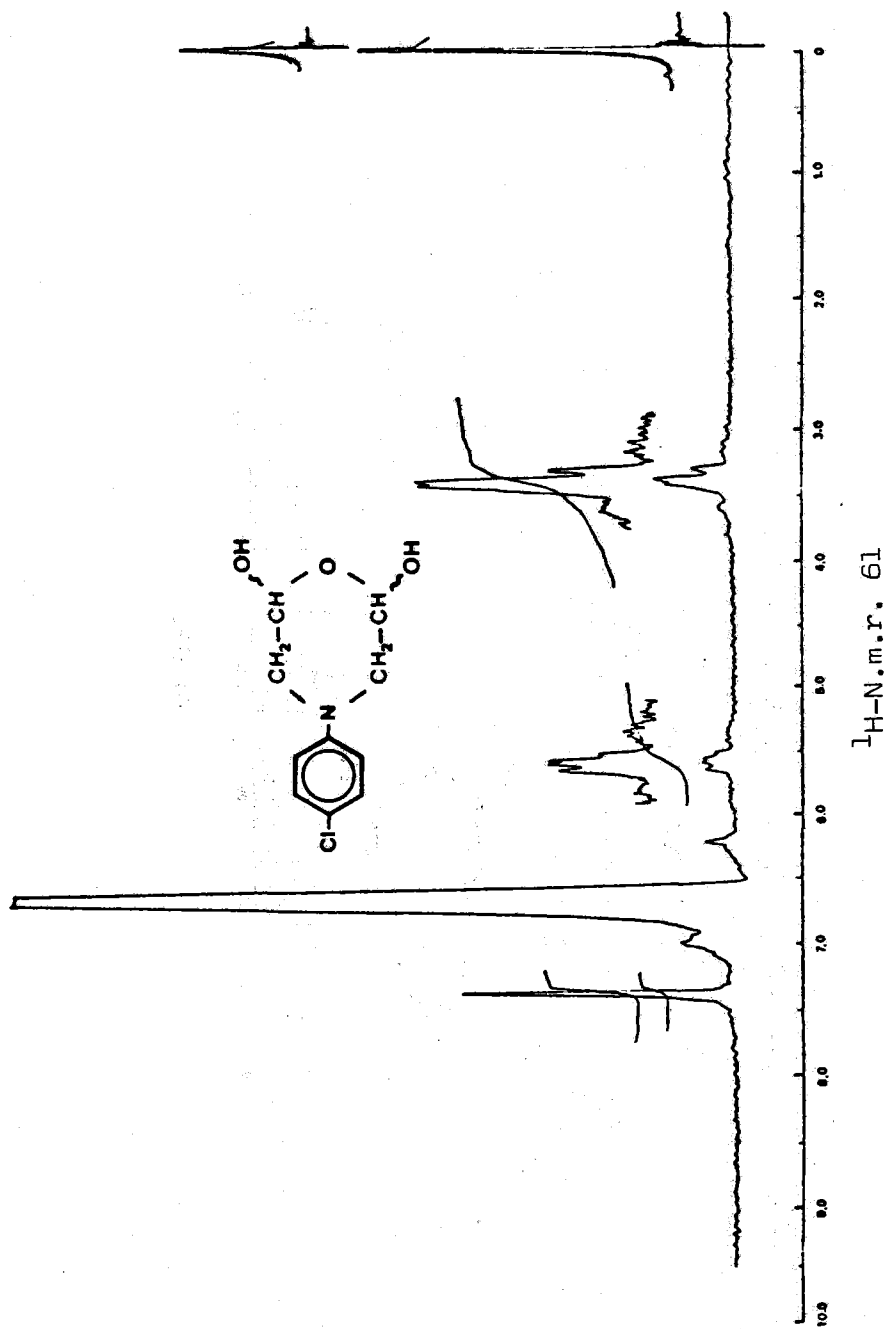


IR 59.



IR 59.





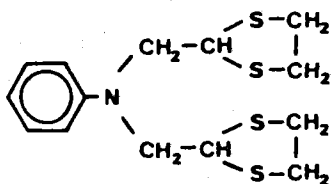
3.6.- Reacciones de los N-ariliminodiacetaldehidos (VII) con tioles en medio ácido.

Nuestras primeras experiencias de hidrólisis de los acetales derivados de los N-ariliminodiacetaldehidos nos permitieron comprobar que el comportamiento de éstos frente a los ácidos era muy diferente al ya comentado para otros acetales. Se observa que, aún a baja temperatura, inmediatamente después de acidificar el medio de reacción, se desarrolla una intensa coloración. Con el transcurso del tiempo, aparece una sustancia insoluble en el medio, que por sus propiedades consideramos de naturaleza polímera. Estos hechos nos indujeron a pensar en futuras dificultades para la preparación de los aldehidos de este tipo por este procedimiento, y decidimos por ello llevar a cabo el estudio de las reacciones de estos dialdehidos con los tioles partiendo del acetal sin realizar hidrólisis previa. El método utilizado consiste en preparar una disolución del acetal en el tiol y a continuación, a baja temperatura, adicionar el ácido. Por ello los resultados obtenidos, en rigor, podrían no ser comparables con los descritos anteriormente para estas reacciones, pero sí lo serían dentro del grupo de los N-arilimino-diacetaldehidos (VII).

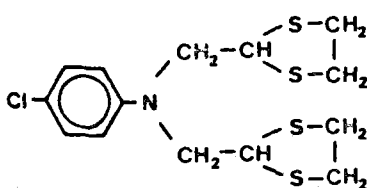
Los tioles utilizados han sido el 1,2-etanoditiol, el etanotiol y el 2-metil-2-propanotiol, considerados como los más representativos de cada uno de los distintos tipos que hemos utilizado en el presente trabajo.

3.6.1.- Reacciones de N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXI) y N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXV) con 1,2-etanoditíol en medio de ácido clorhídrico concentrado.

La reacción del N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXI) con exceso de 1,2-etanoditíol después de diez días en medio ácido lleva a la formación de un único producto, que corresponde a N-feniliminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CCXIX) (57,6%), que se aísla como un sólido, p. f. 153-155° (p-dioxano).



(CCXIX)



(CCXX)

Por su parte la reacción del N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXV) con este tiol, en similares condiciones, lleva a la formación de N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CCXX) (77%), sustancia cristalina de p. f. 82-84°.

Ambos ditioacetales fueron analizados por combustión, sus espectros infrarrojos (IR 60 y 61) presentan las bandas esperadas y sus espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ se muestran de acuerdo con la estructura propuesta. La resonancia de los protones metilénicos S-CH_2 aparece como un singulete agudo, y los protones de los grupos N-CH_2 y metínico aparecen como doblete y triplete, respectivamente (patrón de acoplamiento tipo AX_2)

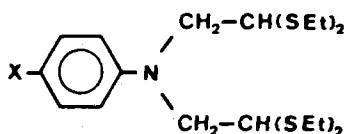
Sustancia	$^1\text{H-Nmr. n}^\circ$	δCH	$\delta \text{N-CH}_2$	$\delta \text{S-CH}_2$	J (Hz)
(CCXIX)	62	4,84	3,81	3,30	6,8
(CCXX)	63	4,78	3,70	3,21	7

No tenemos indicios para sospechar la formación de polímeros, tal como ocurriera en la reacción entre este tiol y el iminodiacetaldehído.

3.6.2.- Reacción del N-feniliminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (CCXI) y del N-(4-clorofenil) iminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (CCXV) con etanotiol en medio ácido.

La reacción de N-feniliminodiacetaldehído bis (dietil acetal) con etanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado lleva a la formación de una mezcla compleja de productos, separados por cromatografía preparativa en columna, obteniéndose N-feniliminodiacetaldehído bis (dietil ditioacetal) (CCXXI) (50,2%), cis-4-fenil-2,6-dietiltiomorfolina (CCXXII) (4,4%), cis-4-fe-

nil-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXXIII) (7,7%) y trans-4-fenil-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXXIV) (12,3%). Además, se aislan dos fracciones de mezcla: la primera (0,01 g) de (CCXXI) y (CCXXII), y una segunda (0,08 g) de (CCXXII) y (CCXXIII).



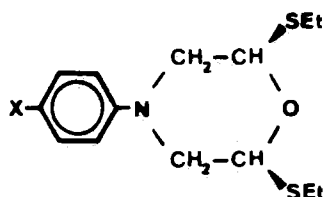
X=H (CCXXI)

X=Cl (CCXXV)

En la reacción entre el N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXV) y etanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado los productos aislados, de manera análoga a la anterior, fueron: N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CCXXV) (55,4%), cis-4-(4-clorofenil)-2,6-dietiltiomorfolina (CCXXVI) (5,84%), mezcla de trans-4-(4-clorofenil)-2,6-dietiltiomorfolina (CCXXVII) (21%) y cis-4-(4-clorofenil)-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXXVIII) (3,6%), y, finalmente, trans-4-(4-clorofenil)-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXXIX) (13,9%).

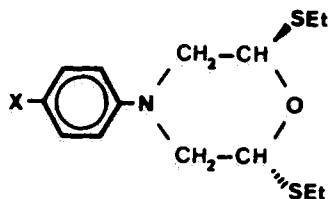
En ambos casos las reacciones se mantuvieron a temperatura ambiente durante seis horas y, aunque las condiciones experimentales son diferentes, una comparación con la reacción del iminodiacetaldehido y el mismo

tiol muestra que los resultados pueden considerarse similares y, aunque en este último caso no se aislaron de

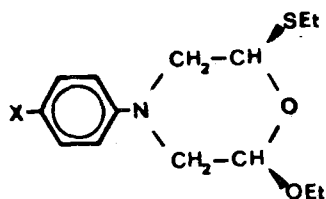


X=H (CCXXII)

X=Cl (CCXXVI)

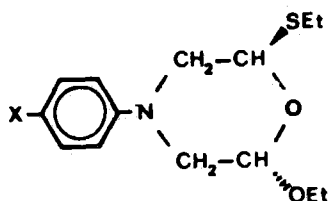


X=Cl (CCXXVII)



X=H (CCXXVIII)

X=Cl (CCXXVIII)

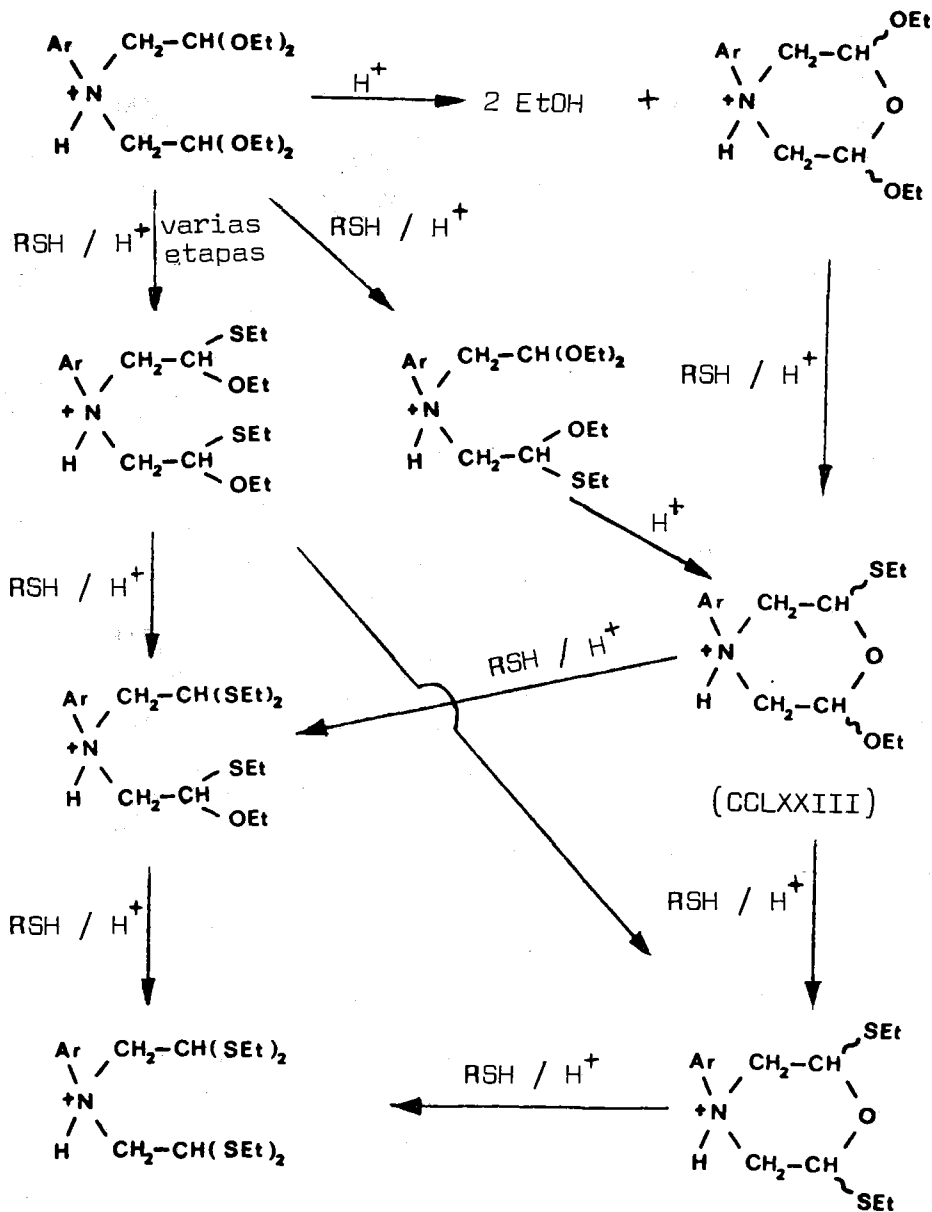


X=H (CCXXIV)

X=Cl (CCXXIX)

rivados cíclicos con grupos etoxilo, en los derivados arflicos se obtienen derivados de la morfolina que sí lo contienen. Este diferente comportamiento puede interpretarse en el sentido de que el átomo de nitrógeno, a través de asistencia anquimérica, favorece la sustitui-

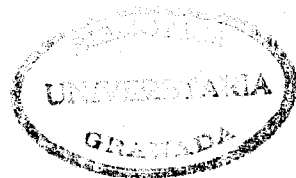
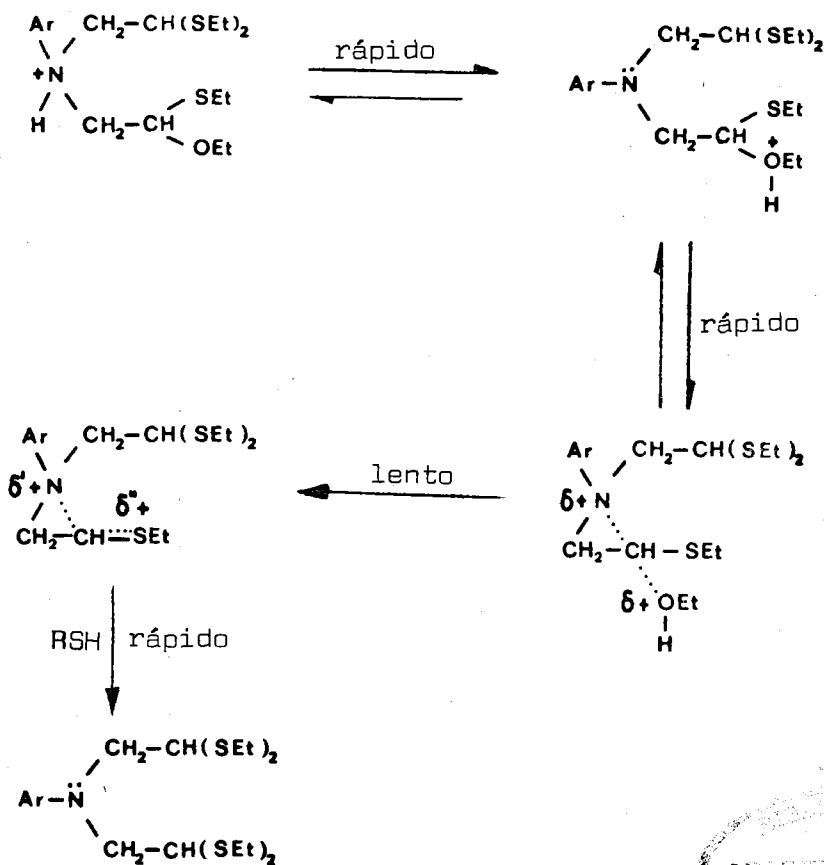
ción en los sistemas acíclicos, haciendo que éstos reac-



cionen más rápidamente que los cíclicos, lo cual expli-

caría que no se haya podido detectar la formación de estos productos. Los resultados obtenidos se han recogido en el anterior esquema.

Mientras que el ataque al catión (CCLXXIII)



por parte de un nucleófilo, previa nueva protonación, debe ser un proceso lento como consecuencia de la co-

existencia de dos cargas positivas dentro de la misma molécula, el ataque sobre la hipotética especie acíclica que tiene un resto de etoxilo, puede ser más rápido como consecuencia de la asistencia prestada a la sustitución por parte del átomo de nitrógeno, como se representa en el esquema anterior.

Este comportamiento tan distinto del átomo de nitrógeno cuando se encuentra sustituido, puede ser debido fundamentalmente a dos razones, la segunda de las cuales creemos que tiene mucho mayor peso que la primera:

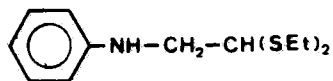
1ª.- Menor basicidad como consecuencia de la deslocalización del par de electrones a través del anillo.

2ª.- Como se observa en la química de las α -lactonas y α -lactamas, la presencia de un sustituyente voluminoso, tal como el fenilo en nuestro caso, puede ser la "driving force" para la formación del ciclo de aziridina.

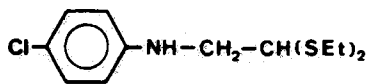
Cuando la reacción del N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXI) y el etanotiol se abandona durante veinte días a temperatura ambiente, se obtiene N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CCXXI) (70,4%), 1,1,2-trietiltioetano (10,6 %) y N-fenilaminoacetaldehido dietil ditioacetal (CCXXX) (9,9 %). En la del N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXV) se obtuvo, después de cuarenta y cinco días de reacción, N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CCXXV) (55,6%), 1,1,2-trietiltioetano (30%) y N-(4-clorofenil)aminoacetaldehido dietil ditioacetal (CCXXXI) (29%).

Puede deducirse, por tanto, que los productos de estructura tipo morfolina reaccionan lentamente en

en el seno de la reacción llegando a desaparecer, y que

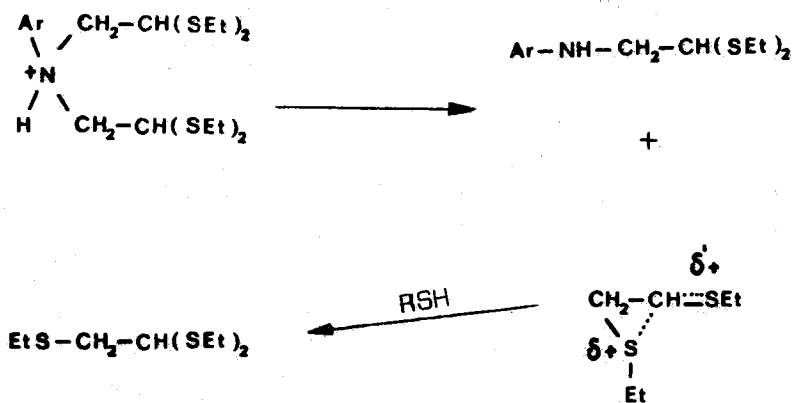


(CCXXX)



(CCXXXI)

aparecen nuevos productos que corresponden a la rotura de la agrupación amina terciaria, lo que podría estar en cierta medida favorecido por la prestación de asis-



tencia anquimérica por parte de los átomos de azufre de los radicales alquiltio.

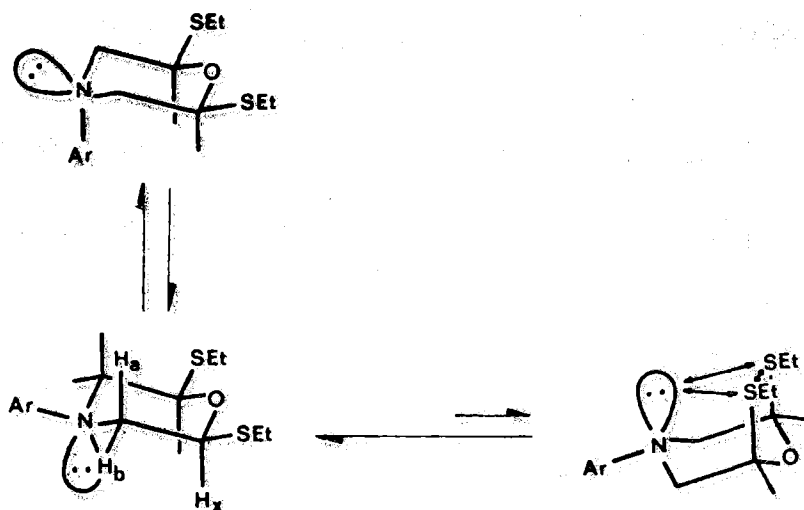
3.6.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en N-ariliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetales).

Tanto el derivado del N-feniliminodiacetaldehido (CCXXI), como el del N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido (CCXXV), han dado análisis por combustión que pueden ser considerados correctos para las estructuras propuestas. En sus espectros infrarrojos (IR 62 y 63) se observan las bandas que cabe esperar para unas estructuras como las propuestas, y en sus espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ se aprecia la existencia de un patrón de acoplamiento tipo AB_2 , con un multiplete complejo entre δ 3,71 y 4,34 (protones CH y $\text{CH}_2\text{-N}$) para el N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) ($^1\text{H-N.m.r.}$ 64) y con un multiplete similar entre δ 3,62 y 4,20 (protones CH y $\text{CH}_2\text{-N}$) para el N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) ($^1\text{H-N.m.r.}$ 65). En ambos casos, las integrales de los espectros se muestran concordantes con las estructuras propuestas.

3.6.2.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en cis-4-aril-2,6-dietiltiomorfolinas (CCXXII) y (CCXXVI).

Como se indicó anteriormente se han obtenido los derivados del fenilo (CCXXII) y *p*-clorofenilo (CCXXVI). Los análisis por combustión se muestran en ambos casos de acuerdo con las estructuras propuestas, al igual que las bandas observadas en sus espectros infrarrojos (IR 64 y 65). En sus espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ se aprecia un patrón de acoplamiento tipo AMX para los protones unidos a los átomos de carbono del anillo, ob

servándose a su vez, picos agudos para los hidrógenos "aromáticos" que indican que la velocidad de inversión



del tetraedro es extraordinariamente rápida, aunque debe encontrarse el anillo en situación ecuatorial.

El confórmero representado a la derecha, en el anterior equilibrio, presenta un número tan elevado de interacciones que la proporción del de la izquierda debe ser muy alta. De hecho, ésto lo parece indicar los valores de las constantes de acoplamiento en el

sistema AMX.

Sustancia	$^1\text{H-Nmr}$ nº	δ_{H_x}	δ_{H_b}	δ_{H_a}	J_{ax}	J_{bx}	J_{ab}
(CCXXVI)	67	4,68	3,46	2,90-2,43	11	2,5	12,5
(CCXXII)	66	4,83	3,65	3,04-2,58	11	2,5	12,5

$$|J_{ax} + J_{bx}| = 13 \text{ Hz para el derivado del fenilo}$$

$$|J_{ax} + J_{bx}| = 13 \text{ Hz para el derivado del p-clorofenilo.}$$

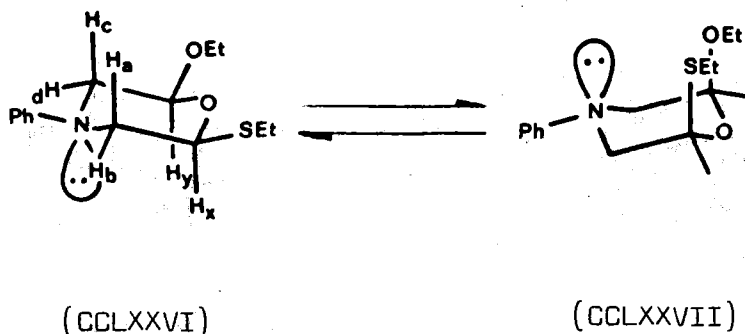
El trans-4-(4-clorofenil)-2,6-dietiltiomorfolina (CCXXVII) no se ha aislado puro, sino que forma una mezcla con cis-4-(4-clorofenil)-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXXVIII) tratándose de ambos compuestos en el apartado siguiente.

3.6.2.3.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en 4-aril-2-etiltio-6-etoximorfolinas.

La cis (CCXXIII) y trans-4-fenil-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXXIV) se han aislado en estado de pureza. Sus análisis por combustión y espectros infrarrojos (IR 66 y 67) se muestran de acuerdo con la estructura de 4-fenil-2-etiltio-6-etoximorfolina, y los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ permiten asignar las configuraciones relativas ($^1\text{H-N.m.r.}$ 68 y 69).

Considerando todos los análisis conformacionales llevados a cabo en esta Memoria sobre sistemas análogos, pue

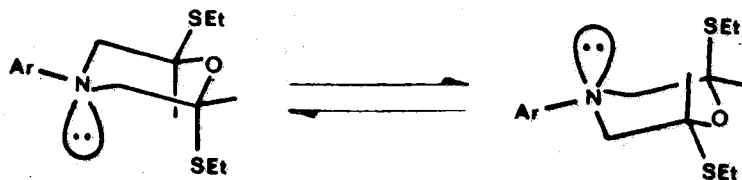
(CCLXXVI) cabe esperar que esté muy favorecido.



La señal a δ 4,80 se relaciona con H_x , con $J_{ax} + J_{bx} = 10$ Hz y la de δ 4,73 con H_y , $J_{cy} + J_{dy} = 8,5$ Hz. Estos valores avalan nuestra hipótesis de que el conformero (CCLXXVI) se encuentra en una gran proporción en el equilibrio.

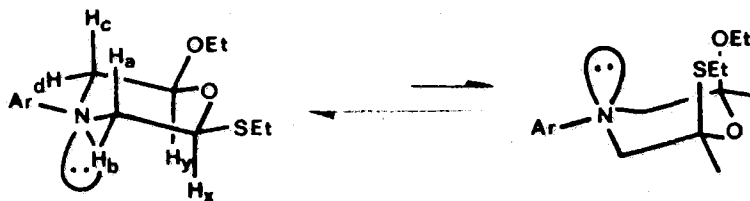
En el caso de los derivados del N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehído, la cis-4-(4-clorofenil)-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXXVIII) no se ha aislado pura, sino que se encuentra mezclada con trans-4-(4-clorofenil)-2,6-dietiltiomorfolina (CCXXVII). Las señales que consideramos más significativas se han asignado ($^1\text{H-Nmr}$ 70) teniendo en cuenta los datos aportados anteriormente en esta Memoria. Así, la señal a δ 5,48 $J_{ax} + J_{bx} = 9,5$ Hz, valor del mismo orden que el encontrado para la trans-2,6-dietiltiomorfolina (CLXIII), en donde δ 5,24 y $J_{ax} + J_{bx} = 9,4$ Hz, se ha asignado a la trans-4-(4-clorofenil)-2,6-dietiltiomorfolina (CCXXVII), en donde pue

de apreciarse la existencia de dos conforméromos equivalentes desde el punto de vista energético.



Ar = p-clorofenil

Por otra parte, las señales a δ 4,87 $J_{ax} + J_{bx} = 10,5$ Hz y δ 4,71 $J_{cy} + J_{dy} = 8,5$ Hz se relacionan con

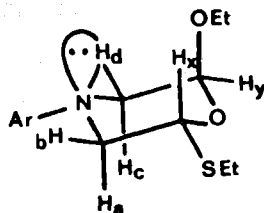


Ar = p-clorofenil

la cis-4-(4-clorofenil)-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXXVIII). Estos valores son similares a los obtenidos

para la cis-4-fenil-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXXIII) y, por ello, la situación debe ser similar (IR 68).

En el caso de la trans-4-(4-clorofenil)-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXXIX), sustancia que se ha aislado en estado puro, y cuyo análisis por combustión está de acuerdo con la estructura propuesta, así como su espectro de infrarrojo (IR 69), la asignación configuracional se ha llevado a cabo considerando su espectro de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-N.m.r.}$ 71). Por analogía con el caso de la trans-4-fenil-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXXIV), las señales a δ 5,28 $|J_{ax} + J_{bx}| = 11$ Hz y δ 5,12 $|J_{cy} + J_{dy}| = 7,5$ Hz, relacionadas con H_x y H_y , respectivamente, indican un claro predominio del conformero en el que el grupo etiltio es ecuatorial.

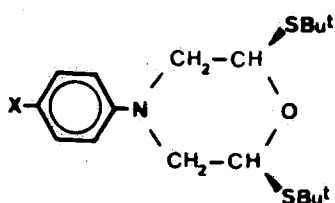


Ar = p-clorofenil

3.6.3.- Reacciones de N-ariliminodiacetaldehido bis (diethyl acetal) con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

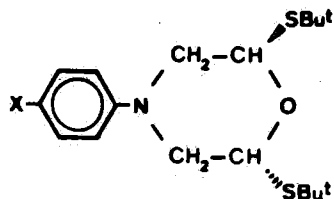
Estas reacciones se han llevado a cabo siguiendo el procedimiento utilizado para el etanotiol. Cuando

el producto de partida es N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXI) y se le hace reaccionar con



X=H (CCXXXII)

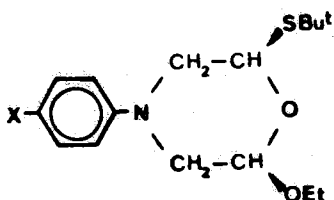
X=Cl (CCXXXVII)



X=H (CCXXXIII)

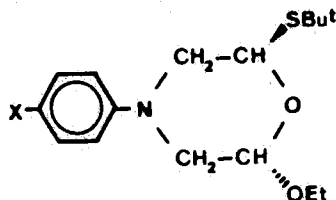
X=Cl (CCXXXVIII)

el tiol durante veinticuatro horas, los productos obtenidos son: cis-4-fenil-2,6-ditert-butiltiomorfolina (CCXXXII) (9,3%), trans-4-fenil-2,6-ditert-butiltiomor



X=H (CCXXXIV)

X=Cl (CCXXXIX)



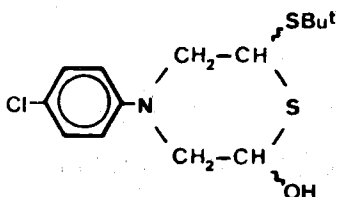
X=H (CCXXXV)

X=Cl (CCXL)

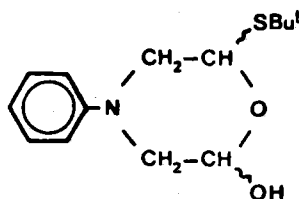
folina (CCXXXIII) (5%), cis-4-fenil-2-tert-butiltio-6-etoximorfolina (CCXXXIV) (11,7%), trans-4-fenil-2-

tert-butiltio-6-etoximorfolina (CCXXXV) (24,7%) y 4-fenil-2-tert-butiltio-6-hidroximorfolina (CCXXXVI) (7,8%).

En la reacción del N-(4-clorofenil)iminodia cetaldehido bis (dietil acetal) (CCXV) con 2-metil-2-propanotiol se obtienen, después de veinticuatro horas de reacción, resultados similares: cis-4-(4-clorofe-



(CCXLI)



(CCXXXVI)

nil)-2,6-ditert-butiltiomorfolina (CCXXXVII) (17,2%), trans-4-(4-clorofenil)-2,6-ditert-butiltiomorfolina (CCXXXVIII) (10,4%), cis-4-(4-clorofenil)-2-tert-butiltio-6-etoximorfolina (CCXXXIX) (13,8%), trans-4-(4-clorofenil)-2-tert-butiltio-6-etoximorfolina (CCXL) (24,5%) y 4-(4-clorofenil)-2-tert-butiltio-6-hidroxitetrahidro-1,4-tiazina (CCXLI) (6,3%).

3.6.3.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras en cis y trans-4-aril-2,6-ditert-butiltiomorfolina.

Los estereoisómeros correspondientes a 4-fe-

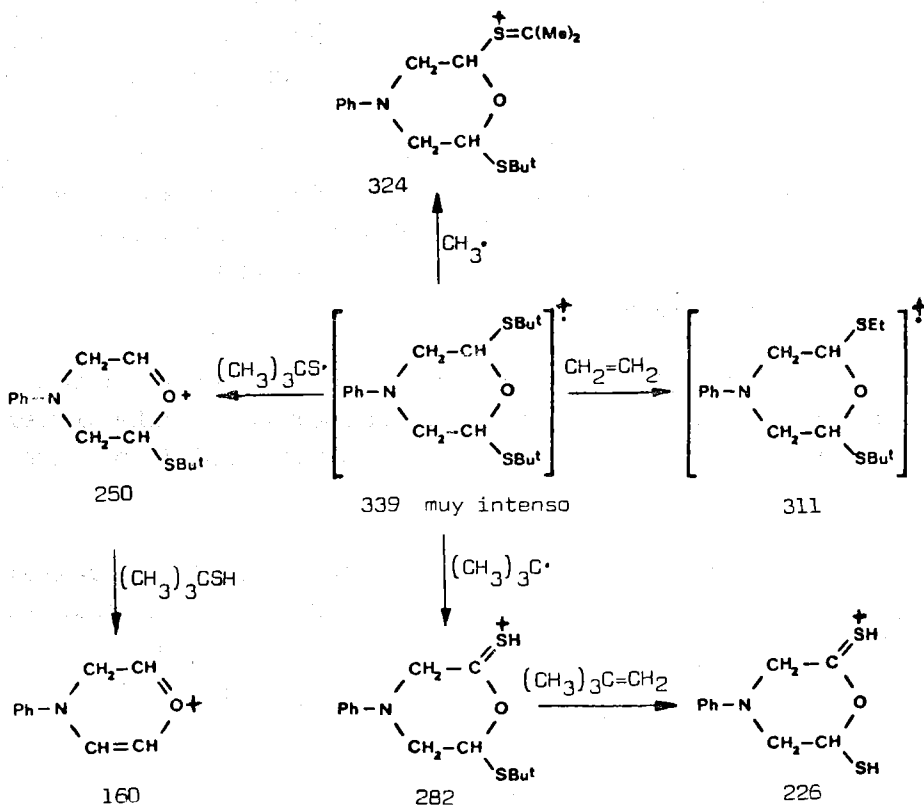
nil-2,6-ditert-butiltiomorfolina no pudieron separarse por cromatografía preparativa en columna. Su composición elemental ha sido postulada tras el análisis del correspondiente espectro de masas y comparación con el espectro de resonancia magnética nuclear del mismo. En el esquema adjunto (ver página siguiente), se recoge una posible interpretación del espectro de masas obtenido para esta mezcla (CCXXXII y CCXXXIII). Los picos más intensos del espectro, que son los que han sido fundamentalmente considerados, muestran que éste puede interpretarse de acuerdo con la estructura propuesta para estos estereoisómeros. (Como venimos indicando a lo largo de esta Memoria, las estructuras asignadas a los iones sólo tienen valor orientativo). El pico molecular, m/e 339, es muy intenso, aunque el pico base aparece a 57 ($t\text{-Bu}^+$).

Las bandas producidas en el espectro infrarrojo por esta mezcla de estereoisómeros pueden interpretarse considerando las estructuras asignadas a los mismos (IR 70).

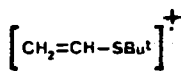
El espectro de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-N.m.r. 72}$) de la mezcla muestra la existencia de una señal tipo doble doblete a δ 5,46 $|J_{ax} + J_{bx}| = 9,5$ Hz (C-H) y de un multiplete complejo, que integra por dos protones, asignado a los átomos de hidrógeno de los grupos metileno del anillo de morfolina en el estereoisómero trans, producto minoritario, mientras que la señal a δ 4,91 $|J_{ax} + J_{bx}| = 13$ Hz y los dobles dobles a δ 3,52 y 2,68 se asocian con el estereoisómero cis, mayoritario. Estos valores nos permiten afirmar, tal como hemos hecho anteriormente en situaciones similares, que los equilibrios conformacionales para cada

Esquema de fragmentación de la mezcla de estereoisómeros

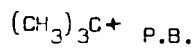
(CCXXXII) y (CCXXXIII)



Además son intensos:

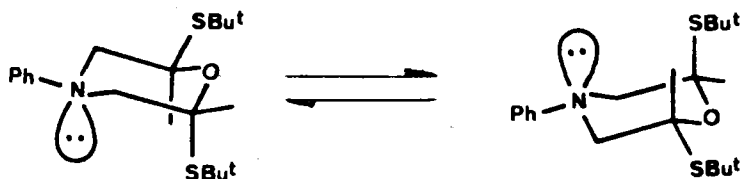


116

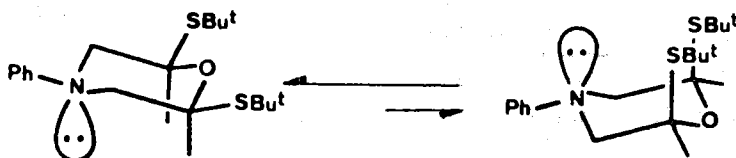


57

uno de los estereoisómeros pueden representarse por:



isómero trans



isómero cis

En el caso de los derivados de la 4-(4-cloro-fenil)-2,6-ditert-butiltiomorfolina, los estereoisómeros correspondientes (CCXXXVII y CCXXXVIII) fueron aislados en estado puro, después de someter el crudo de

reacción a cromatografía preparativa en columna. Para ambos se ha encontrado que tanto sus análisis por combustión como sus espectros infrarrojos (IR 71 y 72) son concordantes con las estructuras propuestas. Los espectros de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-N.m.r.}$ 73 y 74) son característicos para cada uno de los estereoisómeros.

La cis-4-(4-clorofenil)-2,6-ditert-butiltio-morfolina (CCXXXVII), (IR 71) presenta un patrón de acoplamiento tipo AMX ($^1\text{H-N.m.r.}$ 73) para los átomos de hidrógeno del anillo saturado. A δ 4,95 $|J_{ax} + J_{bx}| = 13$ Hz un doble doblete que integra para un átomo de hidrógeno y dos dobles dobletes para los protones del grupo metileno del ciclo de morfolina a δ 3,56 y 2,73 ppm. El valor de $|J_{ax} + J_{bx}|$ indica que el conformero predominante es de nuevo el diecuatorial.

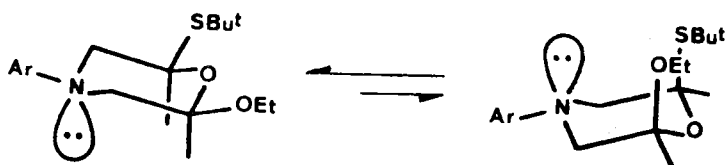
Por su parte, en el isómero trans-4-(4-clorofenil)-2,6-ditert-butiltiomorfolina (CCXXXVIII) (IR 72) se presenta el mismo tipo de situación en el espectro de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-N.m.r.}$ 74), con un doble doblete a δ 5,51 $|J_{ax} + J_{bx}| = 9,5$ Hz y un múltiple entre 3,57 y 2,92 ppm correspondiente a los protones de los grupos metileno del anillo de morfolina. Estos valores indican la existencia de una situación similar a la observada para el derivado del fenilo.

3.6.3.2.- Propiedades espectroscópicas y esteblecimiento de estructuras en 4-aril-2-tert-butiltio-6-etoximorfolinas.

En las dos reacciones que estamos tratando se han obtenido compuestos con restos de etoxilo. En todos los casos, se han separado ambos estereoisómeros, some-

tiéndose cada uno de ellos a análisis por combustión, que resultó concordante con la estructura propuesta. Asimismo, los espectros infrarrojos presentan las bandas que cabría esperar para este tipo de estructuras. Los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$ de estas sustancias permiten asignar las configuraciones relativas, teniendo en cuenta todos los razonamientos anteriores para casos similares.

La cis-4-fenil-2-tert-butiltio-6-etoximorfolina (CCXXXIV) (IR 73) muestra en su espectro de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-N.m.r.}$ 75) la existencia de dos dobles dobletes situados a δ 4,99 con $|J_{ax} + J_{bx}| = 13,5$ Hz y δ 4,74 con $|J_{ax} + J_{bx}| = 11$ Hz, señales que corresponden a los protones de las agrupaciones (O-CH-S) y (O-CH-O), respectivamente. Para la cis-4-(4-clorofenil)-2-tert-butiltio-6-etoximorfolina (CCXXXIX) (IR 74 y $^1\text{H-N.m.r.}$ 76) los dobles dobletes se observan a



Ar = fenilo, p-clorofenilo

δ 4,98 $|J_{ax} + J_{bx}| = 14$ Hz y δ 4,74 con $|J_{ax} + J_{bx}| = 11$ Hz, asignados a los mismos tipos de protones.

En los isómeros trans se observan espectros muy parecidos para los derivados del N-fenil y N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido. En el espectro de la trans-4-fenil-2-tert-butiltio-6-etoximorfolina (CCXXXV) (IR 75 y $^1\text{H-N.m.r.}$ 77) los protones metínicos resuenan a δ 5,48 $|J_{ax} + J_{bx}| = 11$ Hz y δ 5,14 $|J_{ax} + J_{bx}| = 7,2$ Hz. En la trans-4-(4-clorofenil)-2-tert-butiltio-6-etoximorfolina (CCXL) (IR 76 y $^1\text{H-N.m.r.}$ 78) se observan estas señales a δ 5,45 $|J_{ax} + J_{bx}| = 10,5$ Hz y δ 5,14 $|J_{ax} + J_{bx}| = 6,7$ Hz. Para ambos compuestos puede considerarse un equilibrio conformacional en el que el conformero predominante parece ser aquél que presenta el grupo tert-butilo en posición ecuatorial.



Ar = fenilo, p-clorofenilo

3.6.3.3.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura de 2-tert-butiltio-4-fenil-6-hidroximorfolina (CCXXXVI).

En la reacción del N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXI) con 2-metil-2-propanotiol en

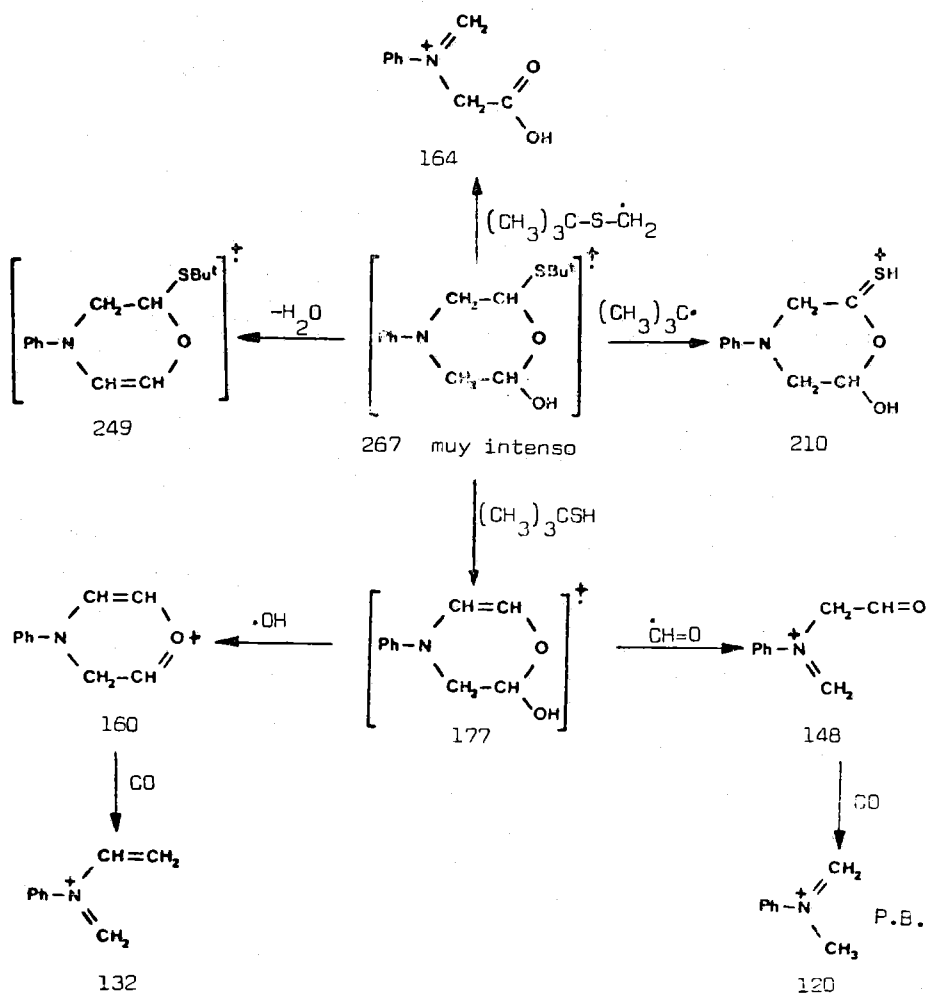
medio de ácido clorhídrico concentrado se obtiene una sustancia que presenta un grupo hidroxilo libre, a la que se le asigna la estructura de 2-tert-butiltio-4-fenil-6-hidroximorfolina (CCXXXVI).

Esta sustancia es un líquido siruposo, y se ha analizado registrando su espectro de masas. En el esquema adjunto (ver página siguiente), se representa la fragmentación, con las estructuras correspondientes a los picos considerados como más característicos.

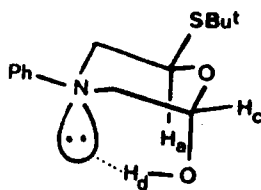
Su espectro infrarrojo (IR 77) presenta una banda típica de hidroxilo sobre 3420 cm^{-1} y la región situada entre 1200 y 1000 cm^{-1} se caracteriza por absorciones muy intensas que no están resueltas, y que pueden interpretarse como debidas a la existencia de una mezcla de estereoisómeros.

En el espectro de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-N.m.r.}$ 79) se observa un doble doblete a δ 5,50 $|J_{ax} + J_{bx}| = 11,5 \text{ Hz}$ (asignado a H_a), solapado con una señal compleja a δ 5,46, que se asocia con las señales que deben producir los protones H_c y H_c' , y otro doble doblete a δ 5,08 $|J_{ax} + J_{bx}| = 12,2 \text{ Hz}$, asignado a H_b . El hecho de que las señales a δ 5,50 y 5,08 presenten tan elevado valor para la suma de las constantes de acoplamiento, sugiere que en estas moléculas los grupos tert-butiltio se colocan en disposición ecuatorial o cuasi ecuatorial, mientras que sólo se observa una única señal para el átomo de hidrógeno de carácter hemiacetalico. Esta situación probablemente podría explicarse, considerando que tanto el isómero cis como el trans se encuentran estabilizados por la formación de puentes de hidrógeno (singulete ancho entre δ 4,1 y 3,8, H_d y H_d' , que desaparece al agitar la

Esquema de fragmentación de (CCXXXVI)



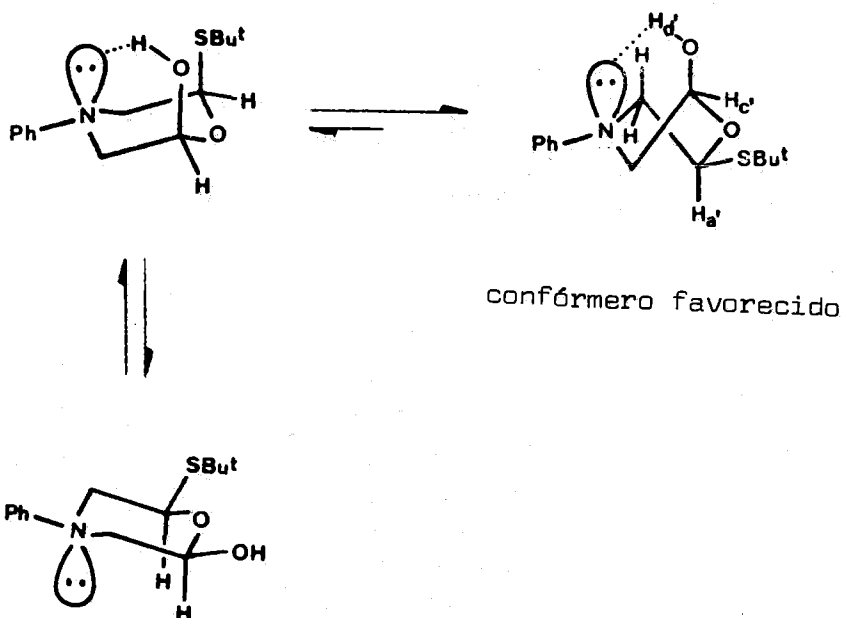
muestra con D_2O), Mientras que para el isómero trans la situación puede considerarse clara:



Para el estereoisómero cis, debido al valor de $|J_{ax} + J_{bx}|$, debemos admitir que el grupo tert-butilo se encuentra en una situación cuasi-ecuatorial, y teniendo en cuenta que el átomo de hidrógeno del grupo metino de carácter hemiacetálico resuena en la misma posición que lo hace el del isómero trans, lo que puede interpretarse en el sentido de que tiene un elevado carácter ecuatorial, debemos considerar que el conformero preferido no se encuentra en la forma silla, sino más bien en una conformación de tipo silla torcida, estabilizada por la formación de un puente de hidrógeno intramolecular y en donde el grupo tert-butilo llega a ser casi ecuatorial por deformación del anillo, evitando así en gran medida las interacciones con el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo.

La integral del conjunto del espectro y las relativas a las distintas señales están de acuerdo con

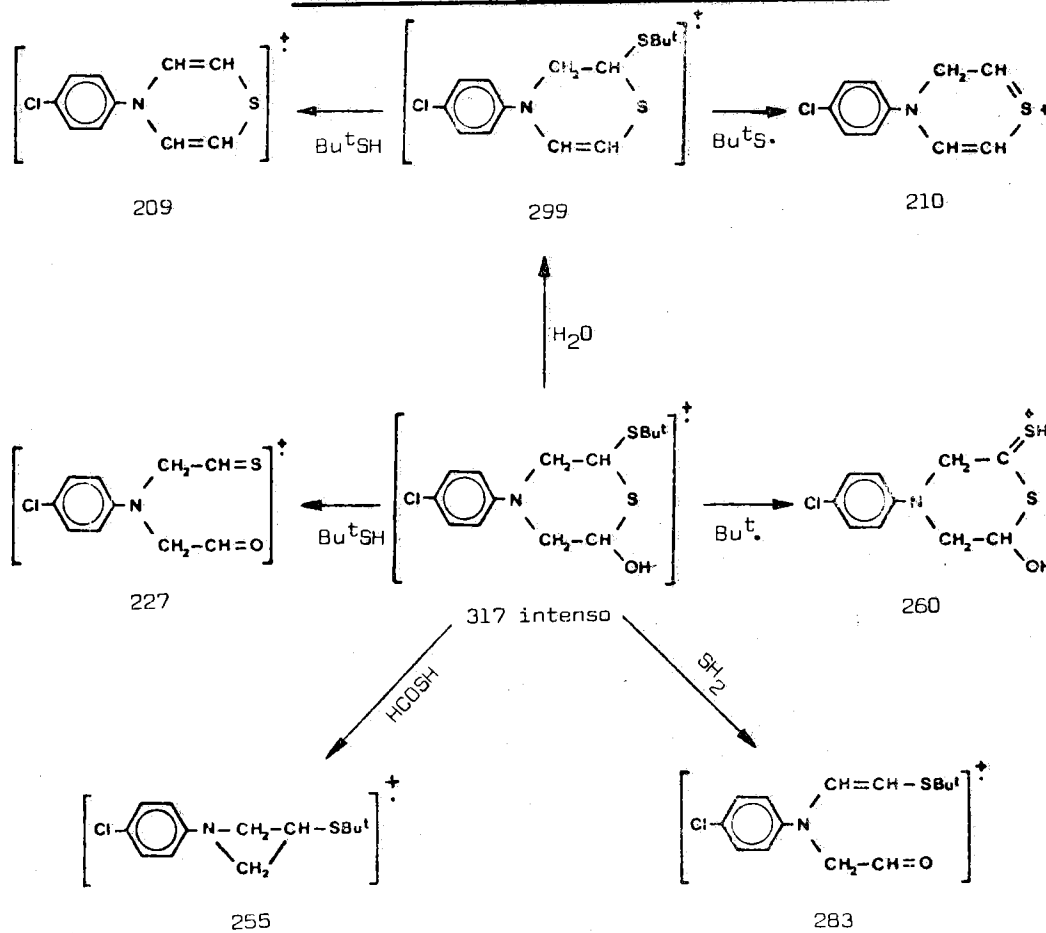
con las estructuras propuestas y con las conformaciones consideradas como favorecidas.



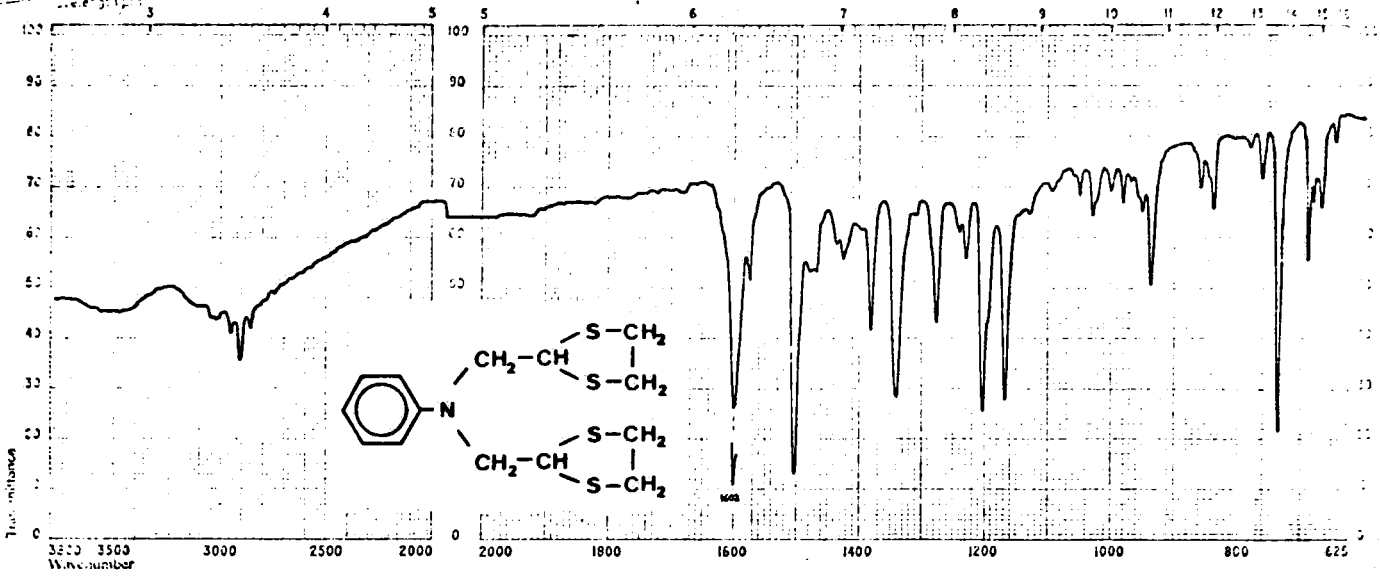
3.6.3.4.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura de 2-tert-butiltio-4-(4-clorofenil)-6-hidroxitetrahydro-1,4-tiazina (CCXLI).

La sustancia se obtiene como un líquido que probablemente es una mezcla de estereoisómeros. En el espectro de masas, que se representa en el esquema adjunto, se observa el correspondiente pico molecular

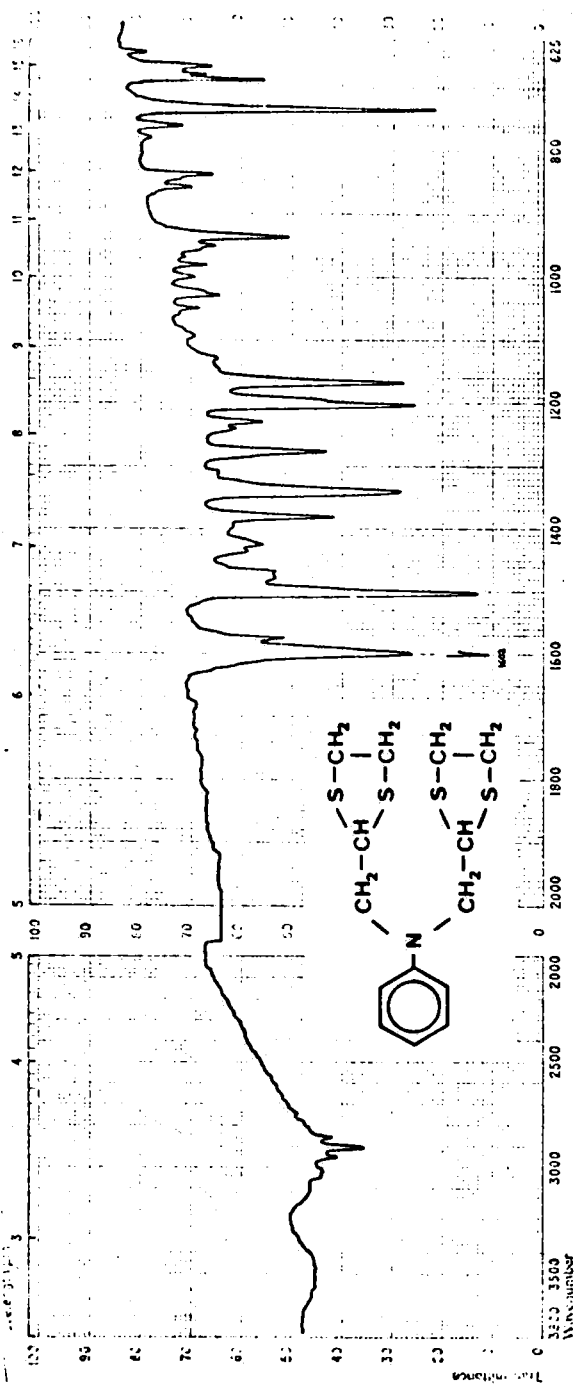
Esquema de fragmentación de (CCXLI)



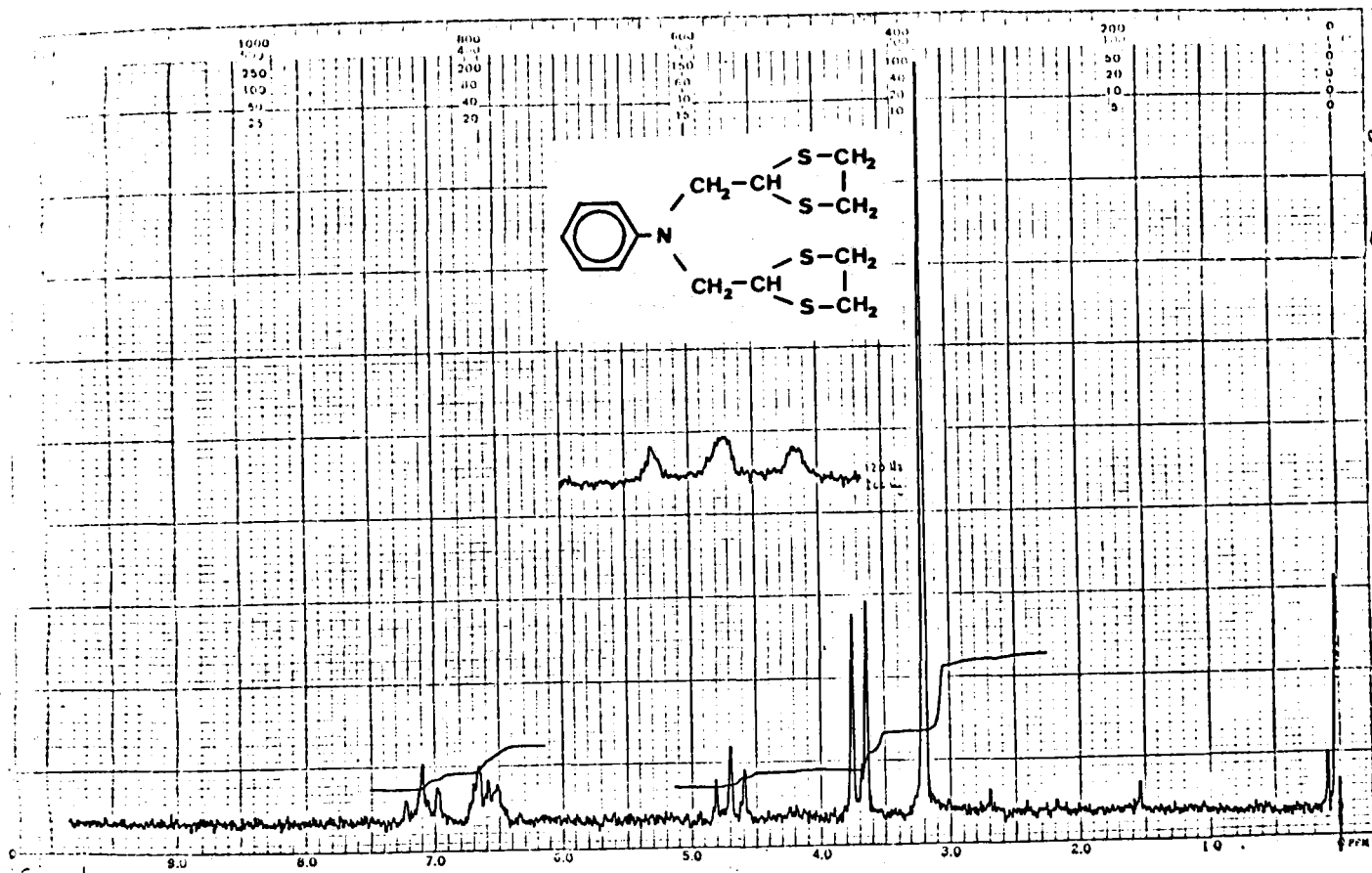
con una intensidad apreciable, y las roturas más importantes pueden interpretarse sobre la base de la estructura asignada. Su espectro infrarrojo (IR 78) muestra también las bandas previstas para una estructura de este tipo. En el espectro de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-N.m.r. 80}$), cuya integral está de acuerdo con la estructura propuesta, muestra una señal mal resuelta entre δ 5,03-4,75, que puede ser asignada al protón de tipo hemitioacetálico (HO-CH-S-ciclo), una señal solapada con un multiplete a δ 3,18, que desaparece al agitar con D_2O , y sobre δ 1,43 se aprecian claramente dos singuletes asignados a $(\text{CH}_3)_3\text{C-S}$, que parece indicar que la muestra es una mezcla de estereoisómeros. Del espectro comentado no podemos deducir datos que nos muestren la estereoquímica de los productos ni, por supuesto, la situación conformacional en los mismos.

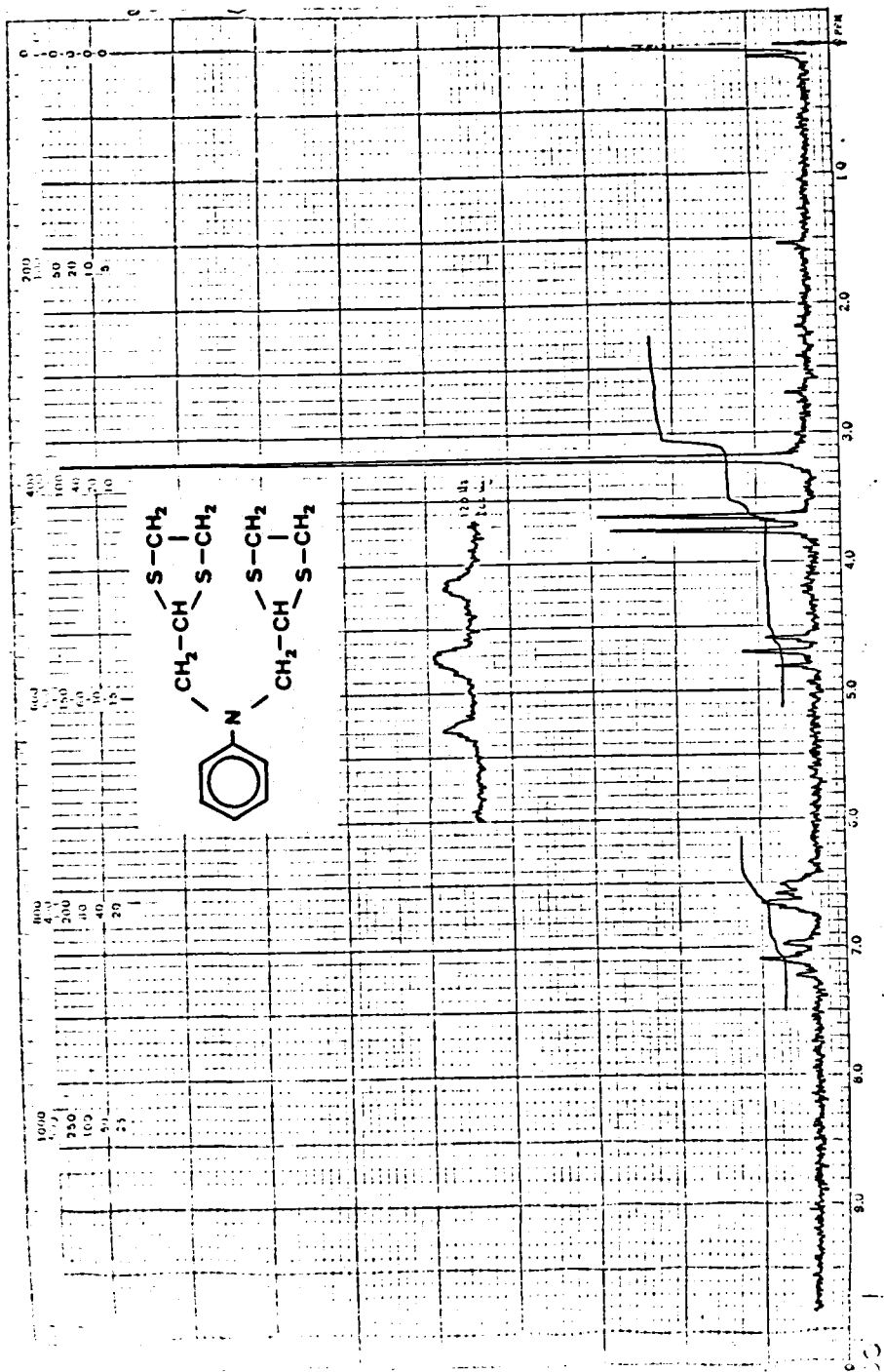


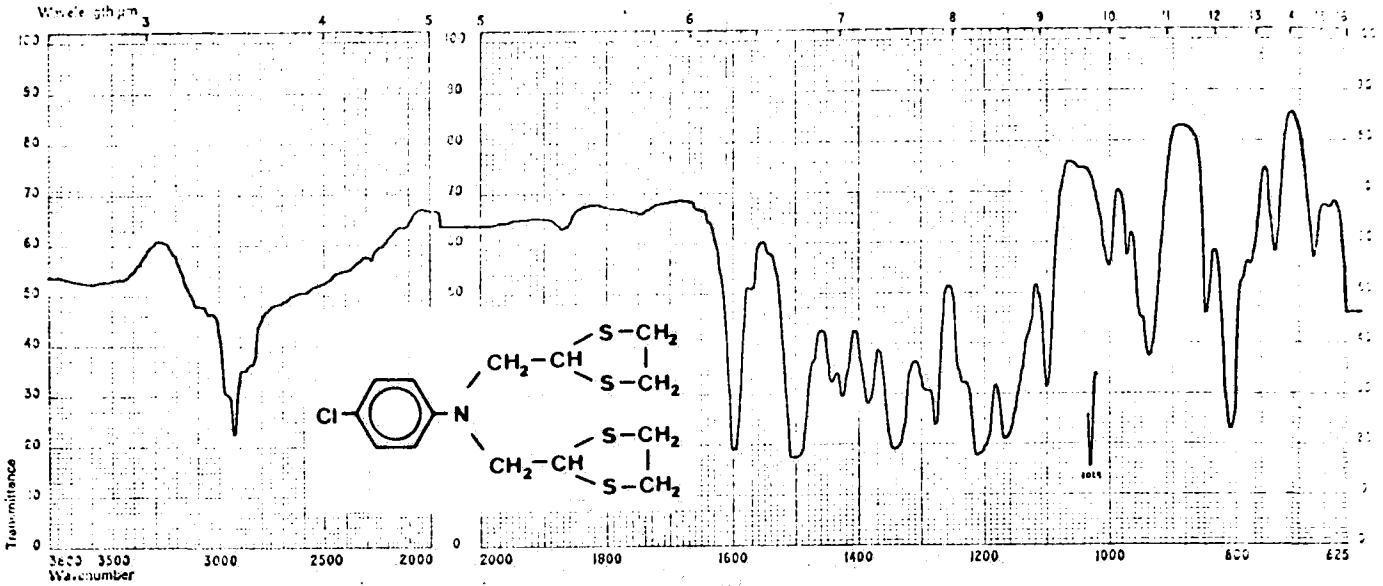
IR 60.



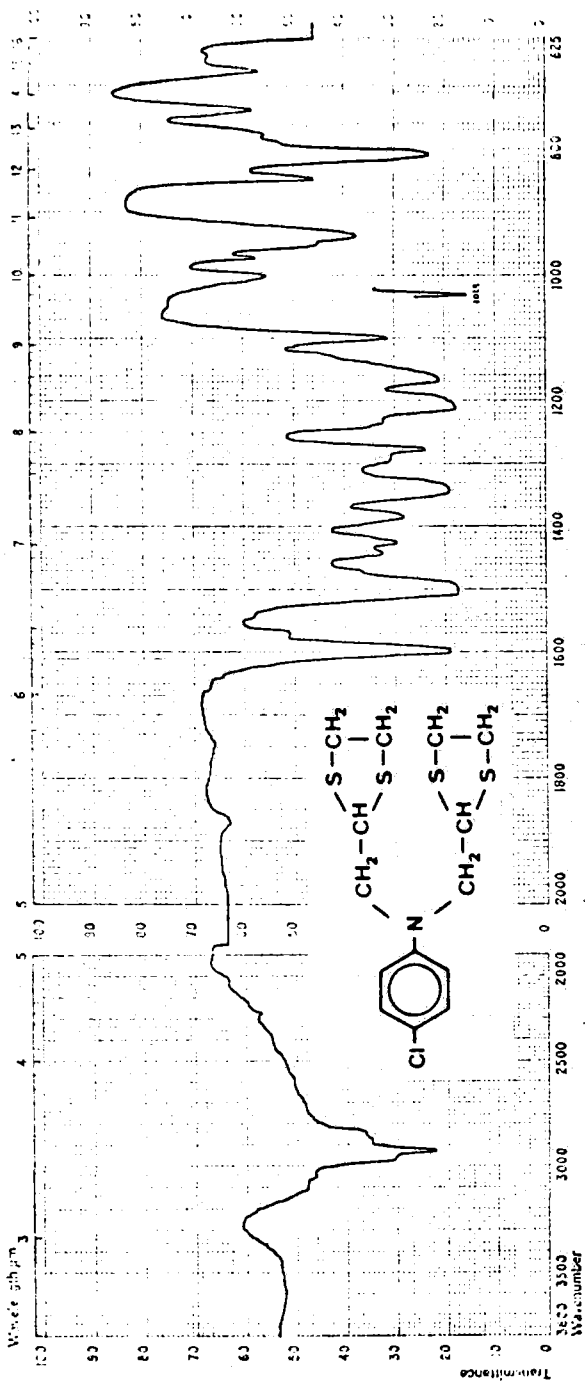
IR 60.

 $^1\text{H-N.m.r. 62}$

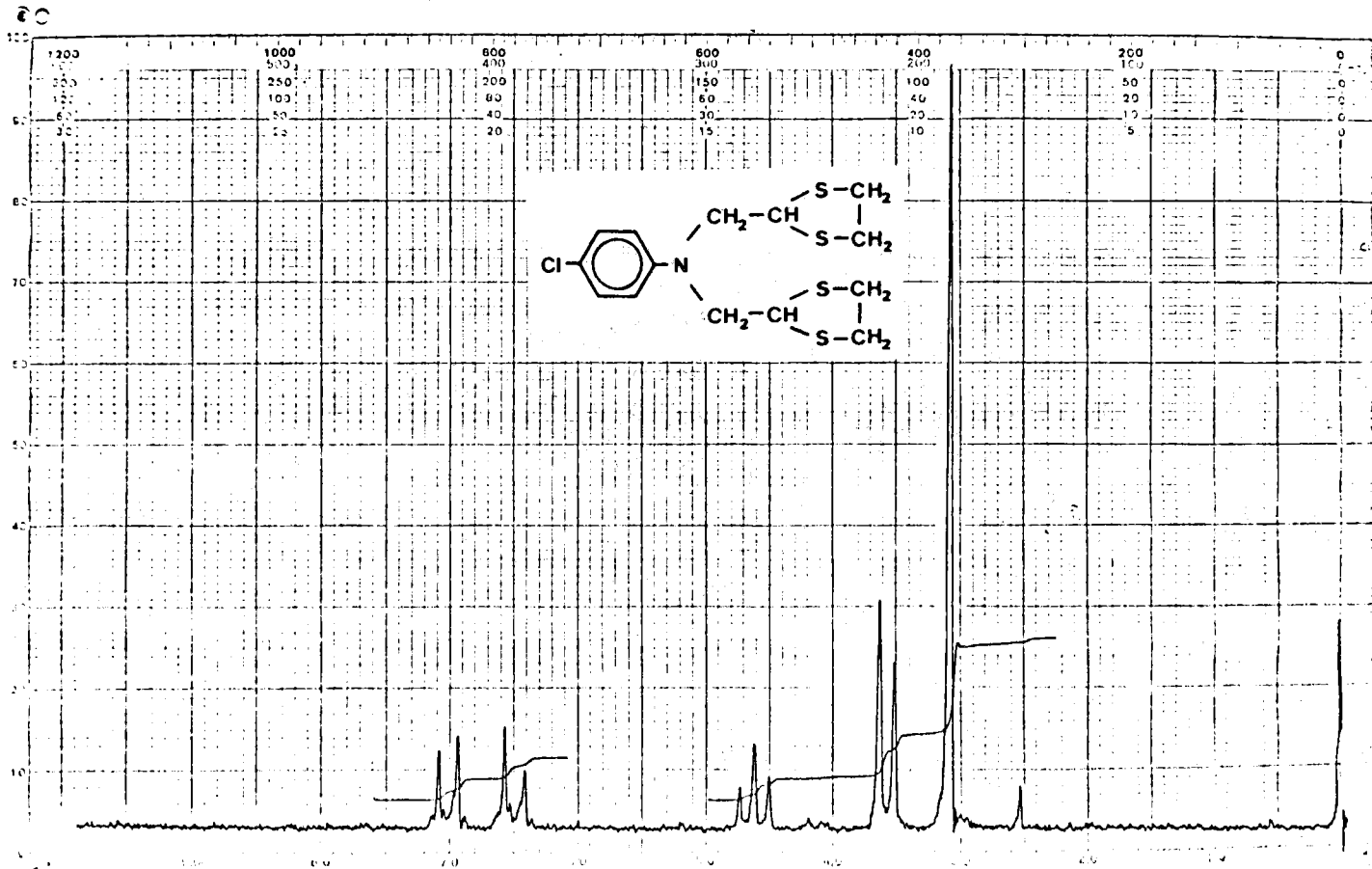
 $^1\text{H-N.m.r.}$ 62



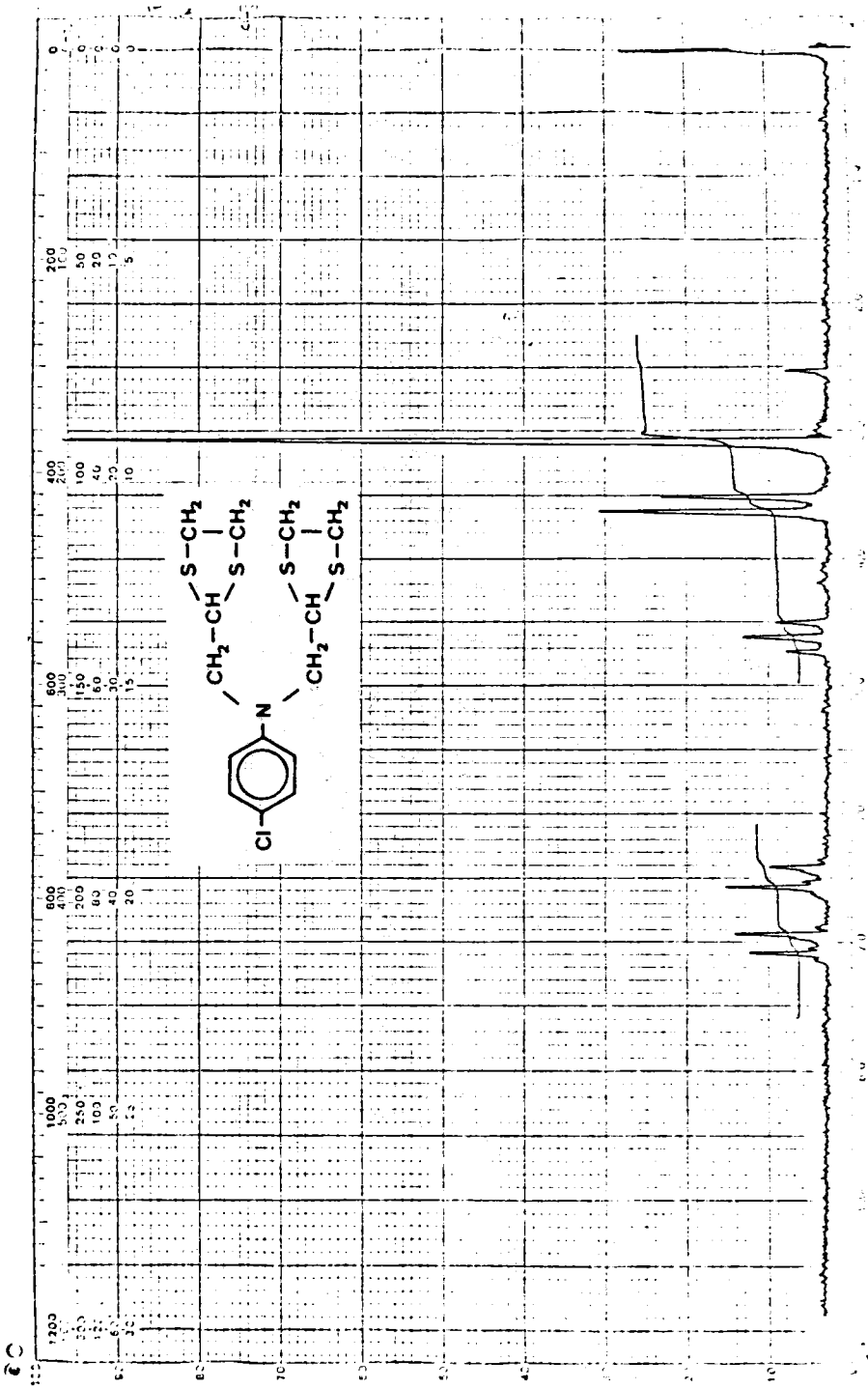
IR 61.



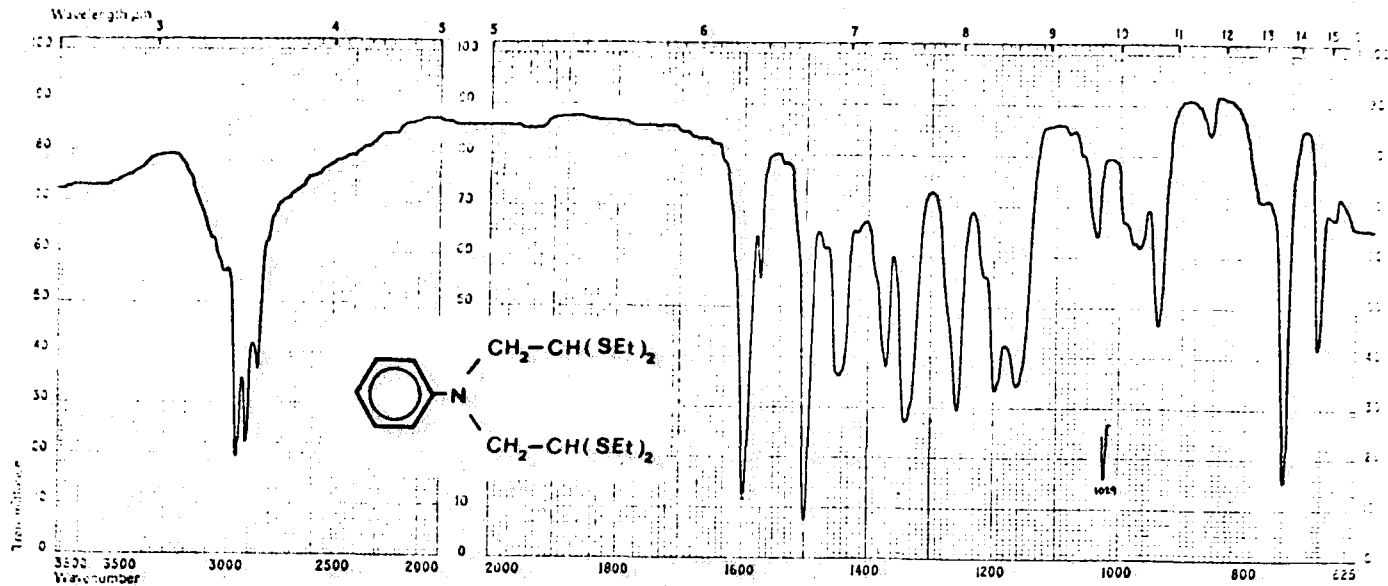
IR 61.



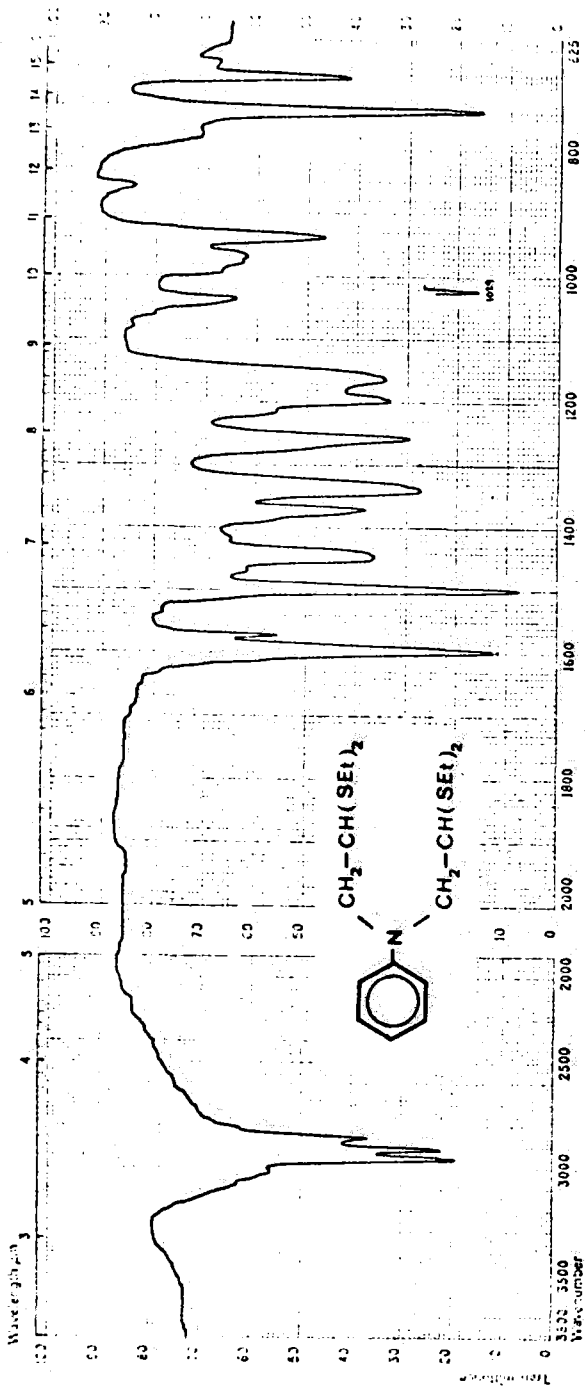
$^1\text{H-N.m.r. 63}$



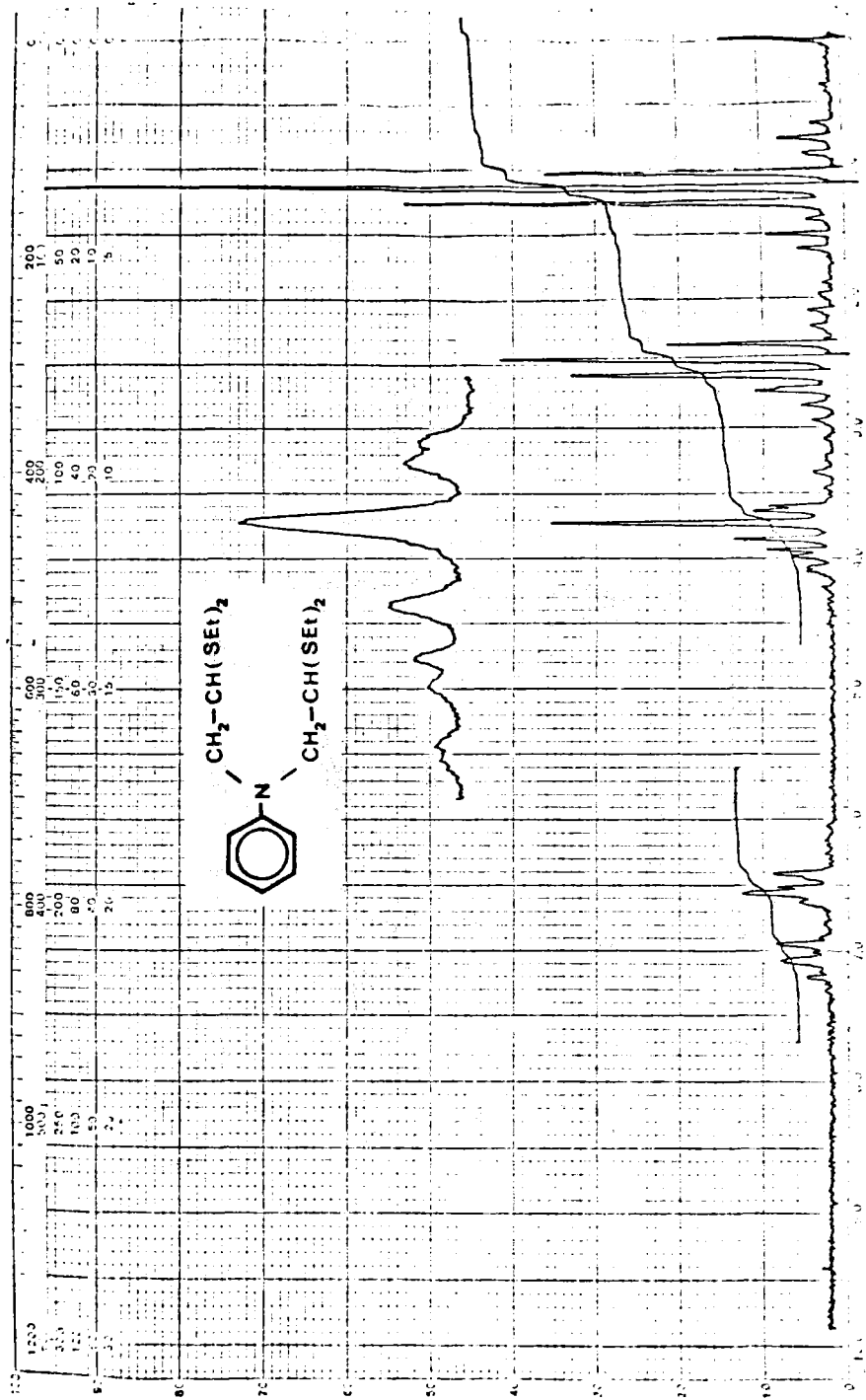
$^1\text{H-N.m.r.}$ 63



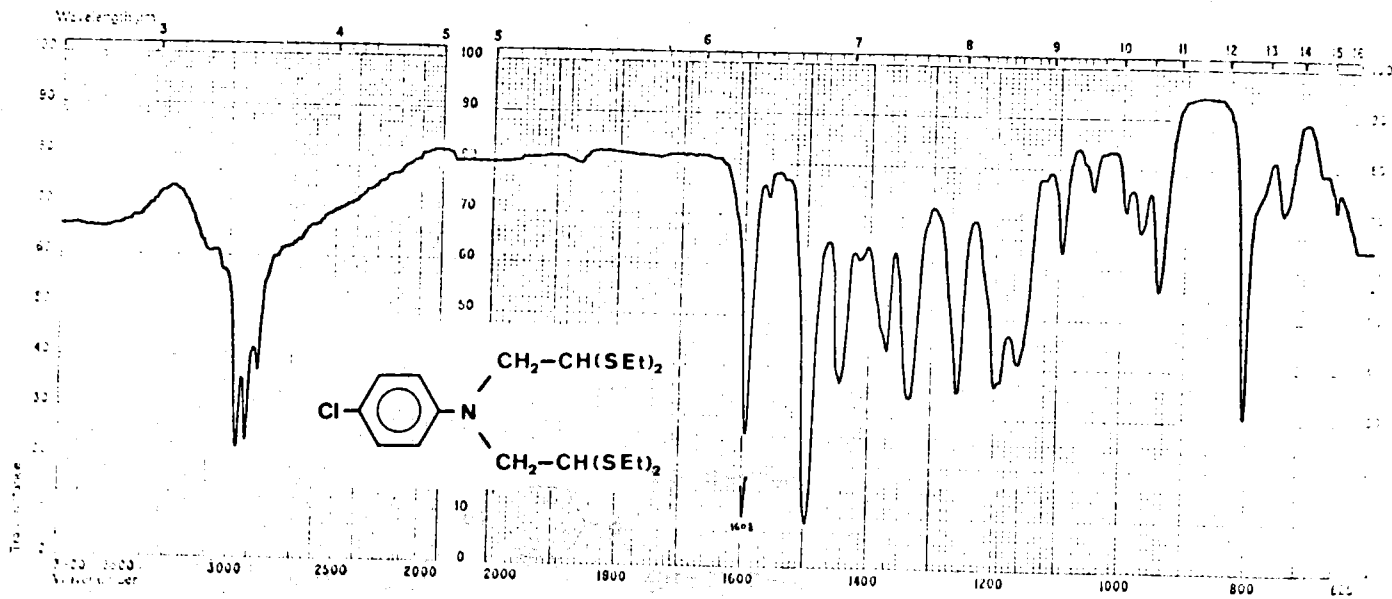
IR 62.



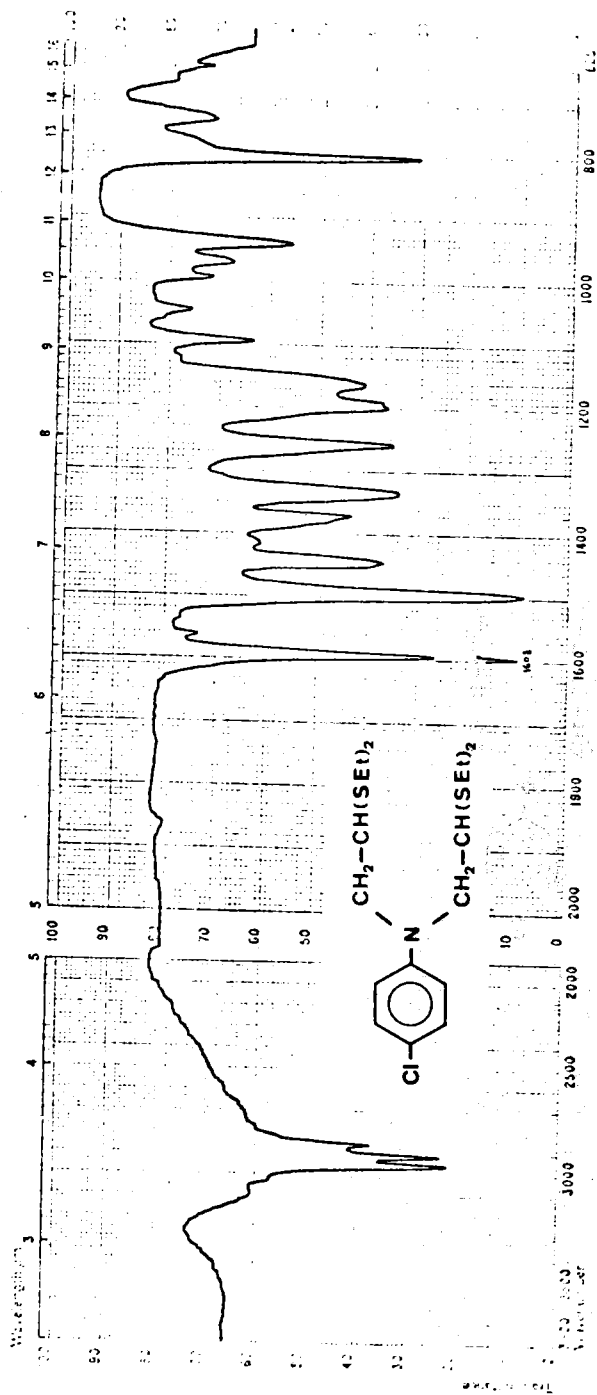
IR 62.



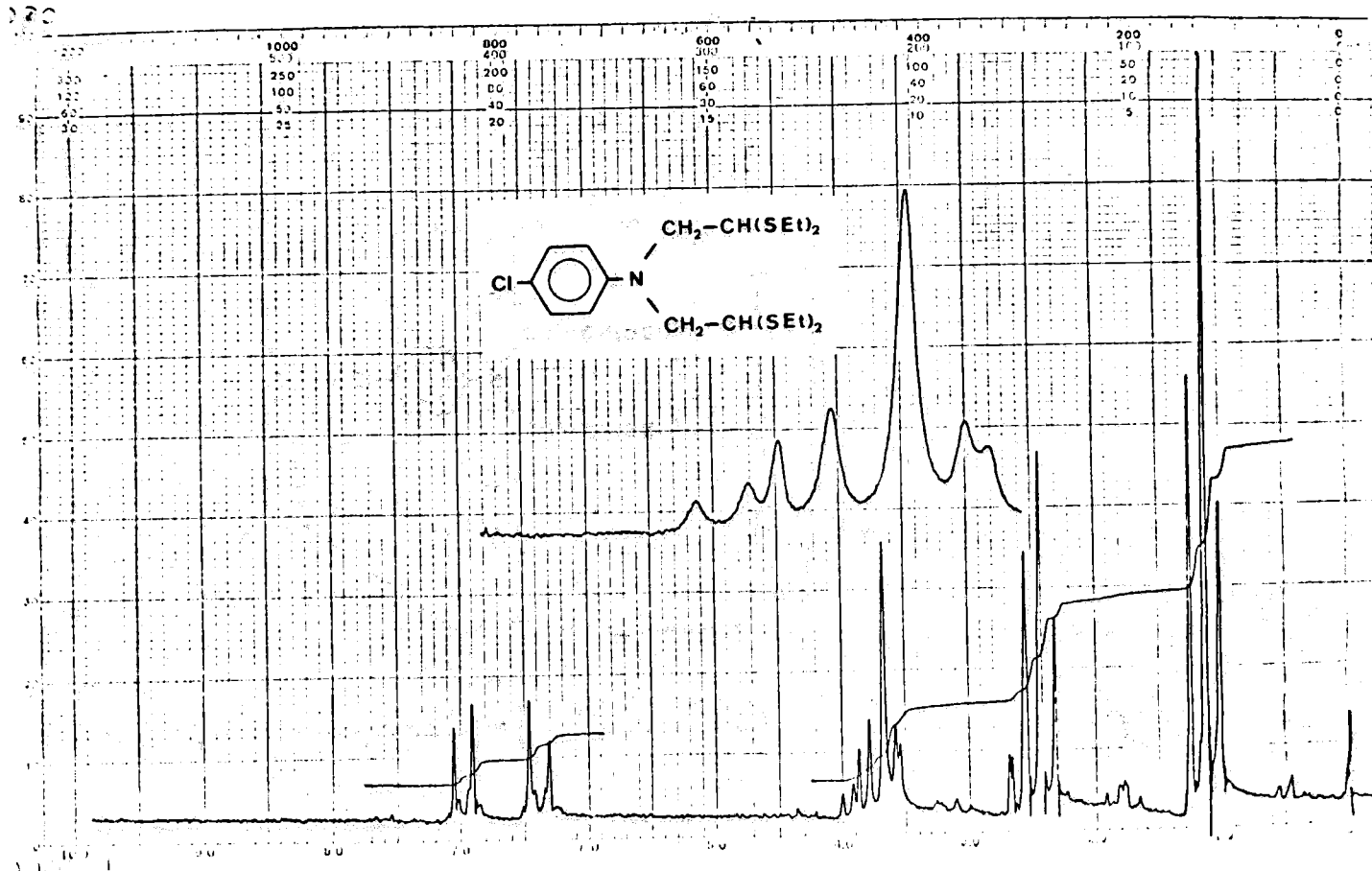
$^1\text{H-N.m.r.}$ 64.



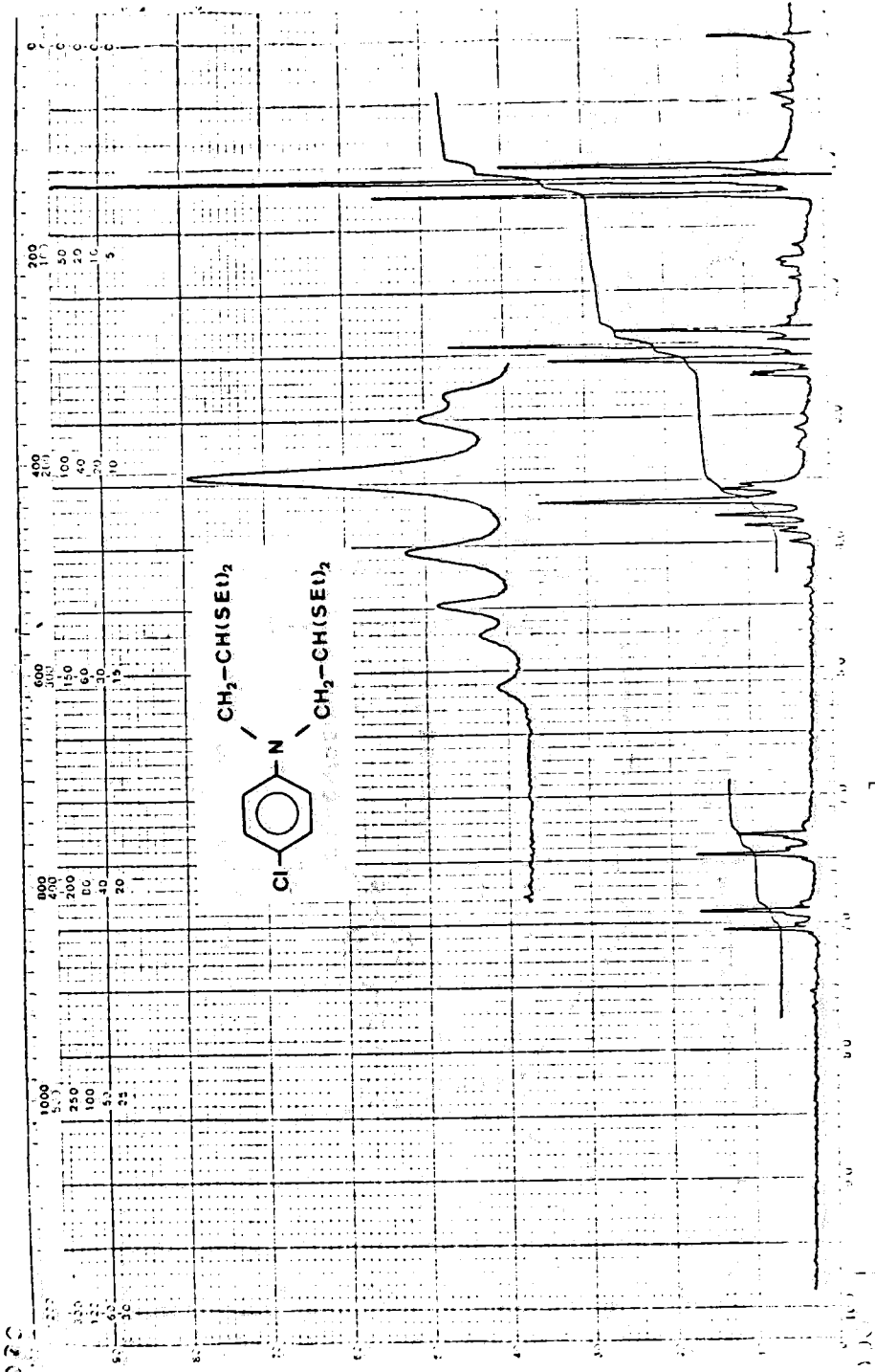
IR 63.



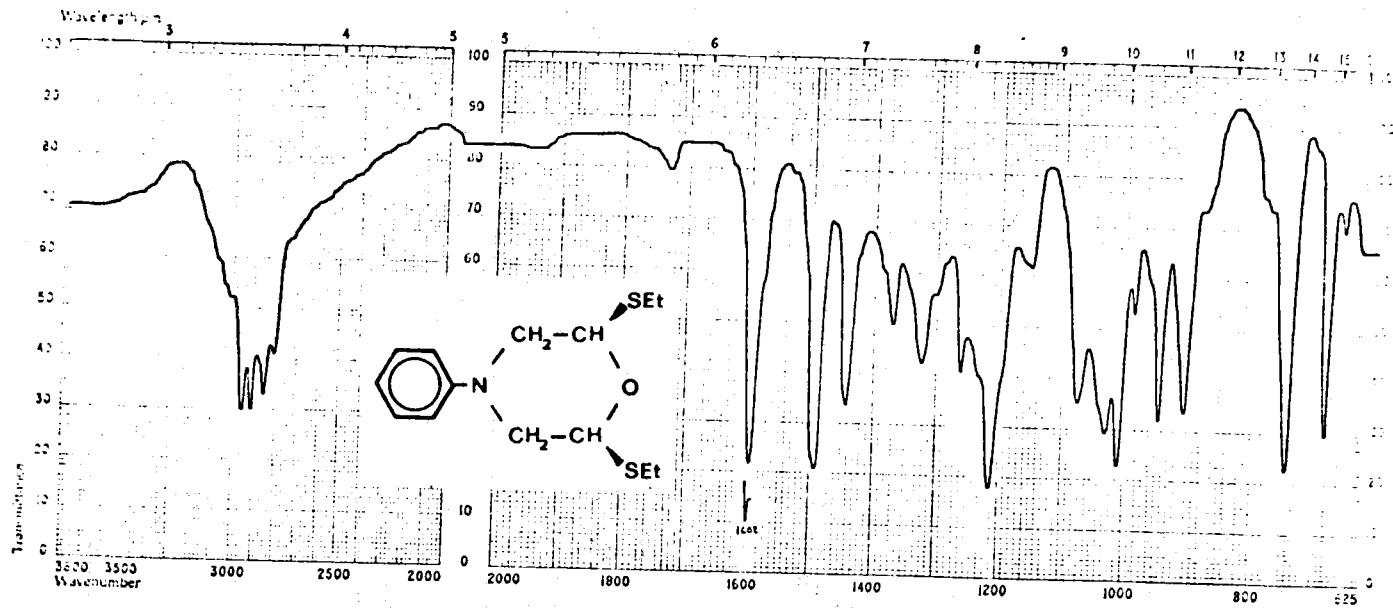
IR 63.



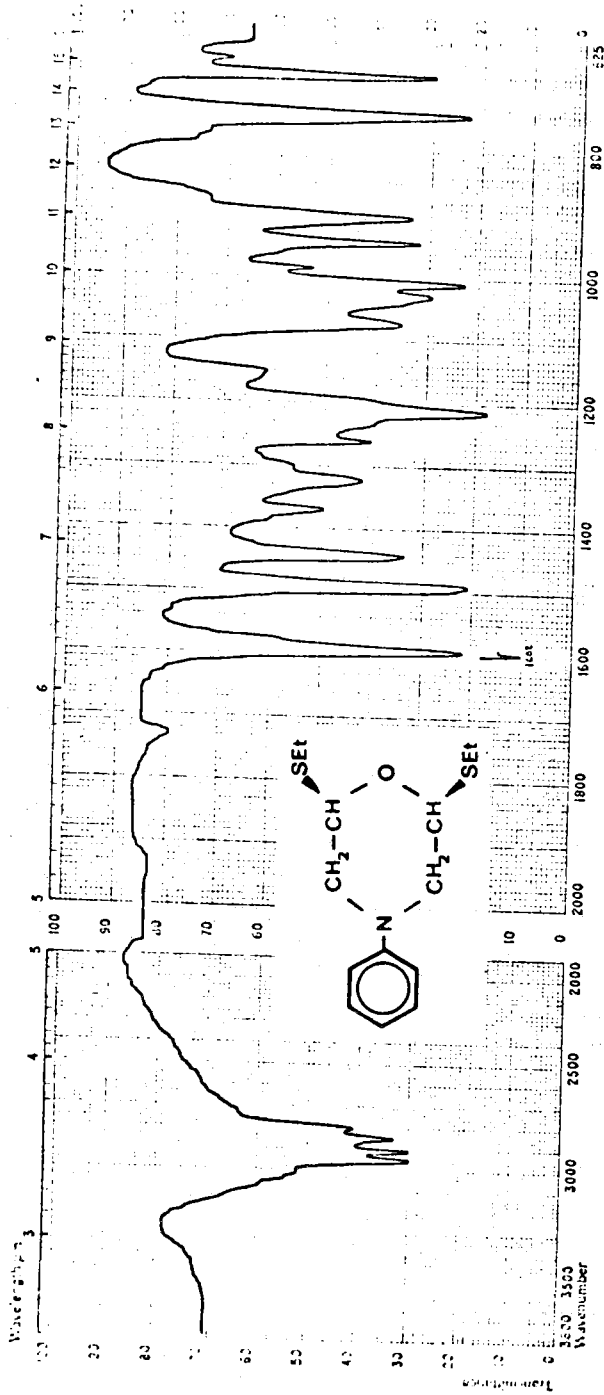
$^1\text{H-N.m.r. 65.}$



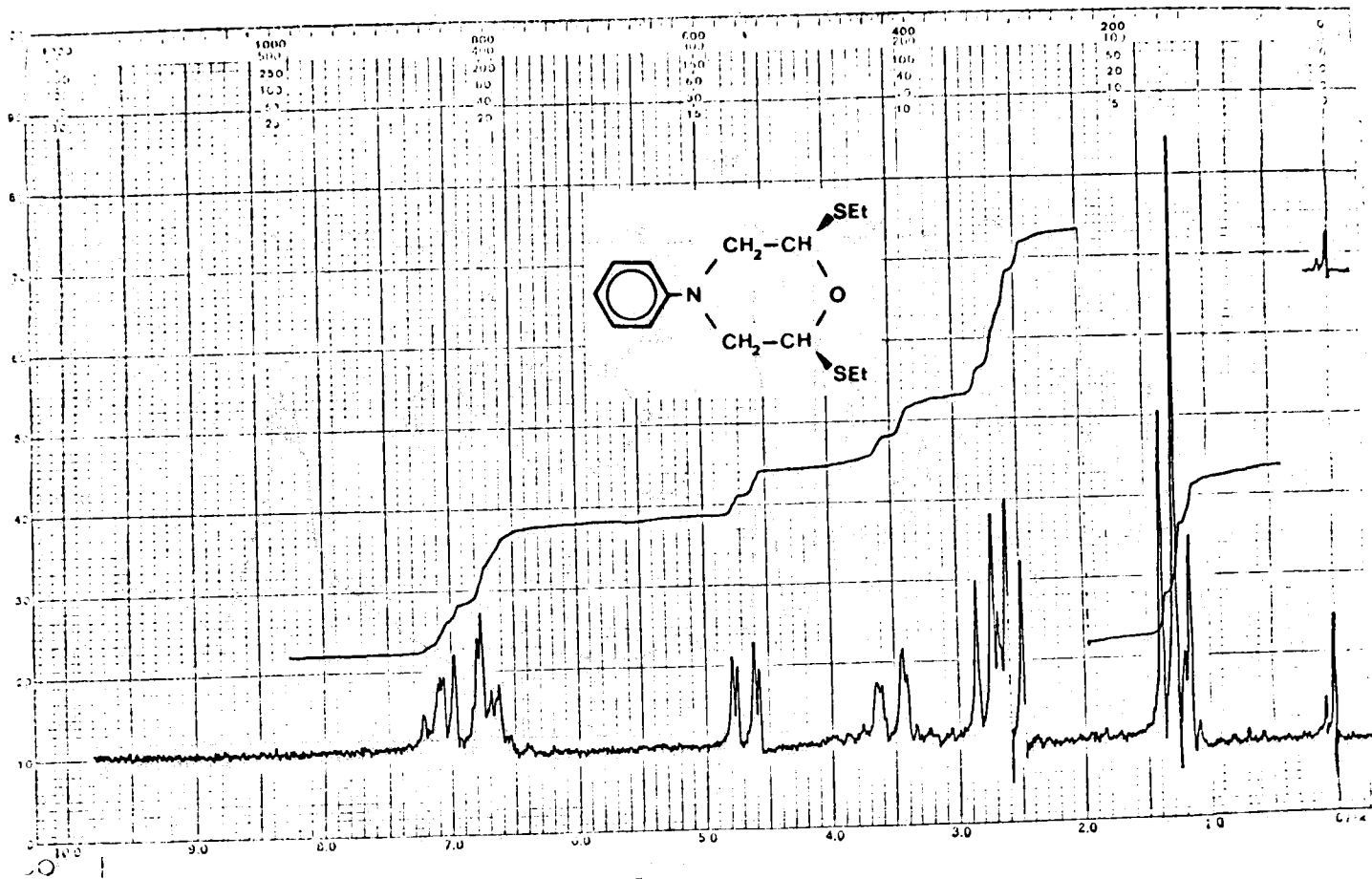
¹H-N.m.r. 65.



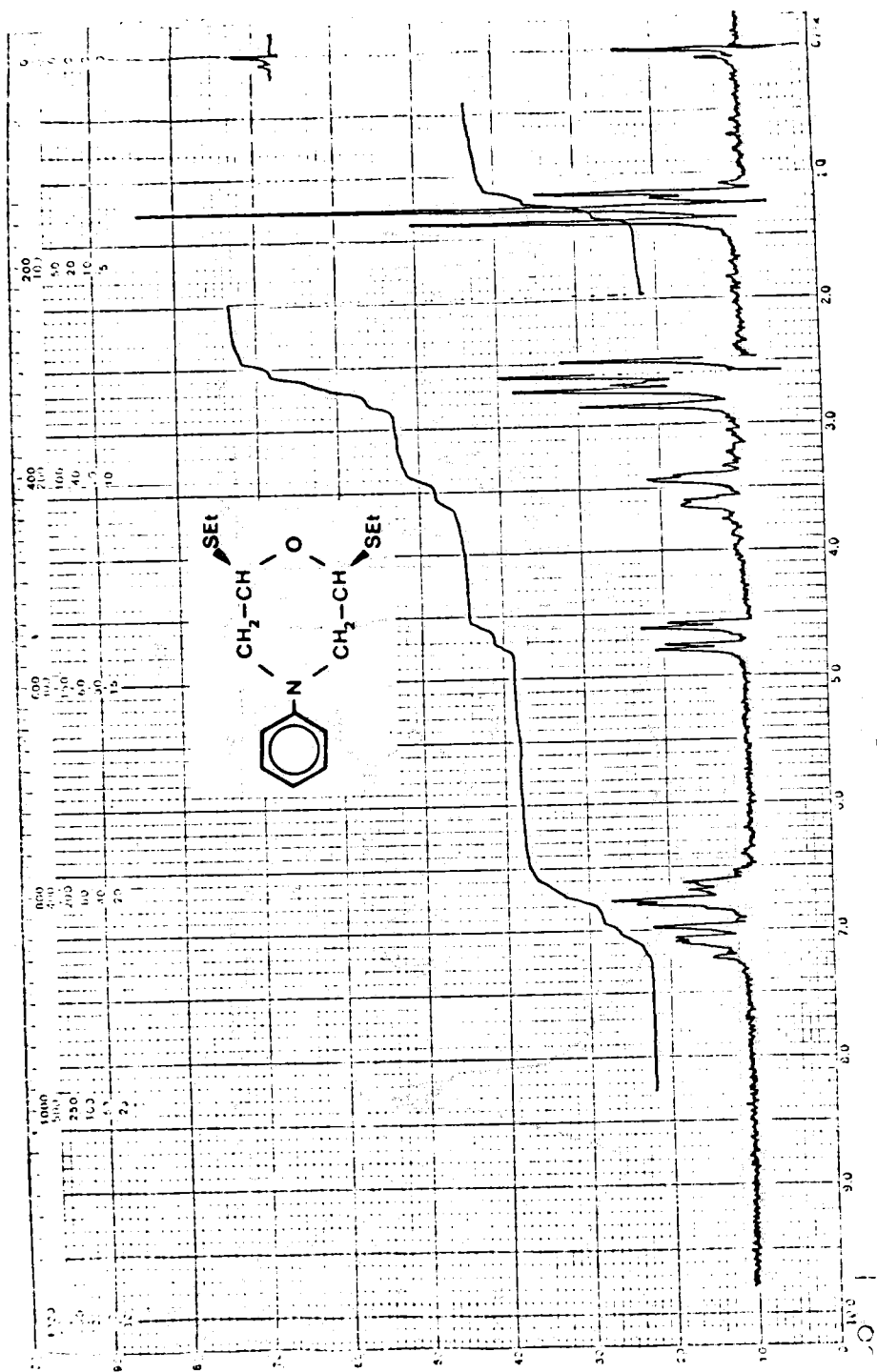
IR 64.



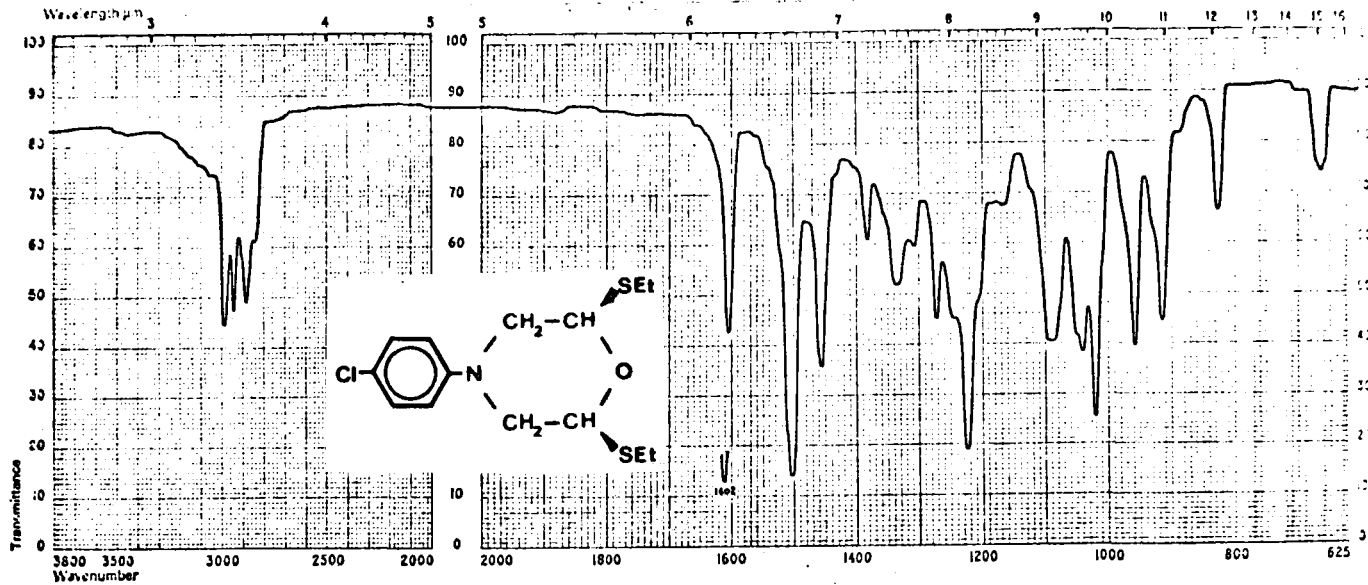
IR 64.



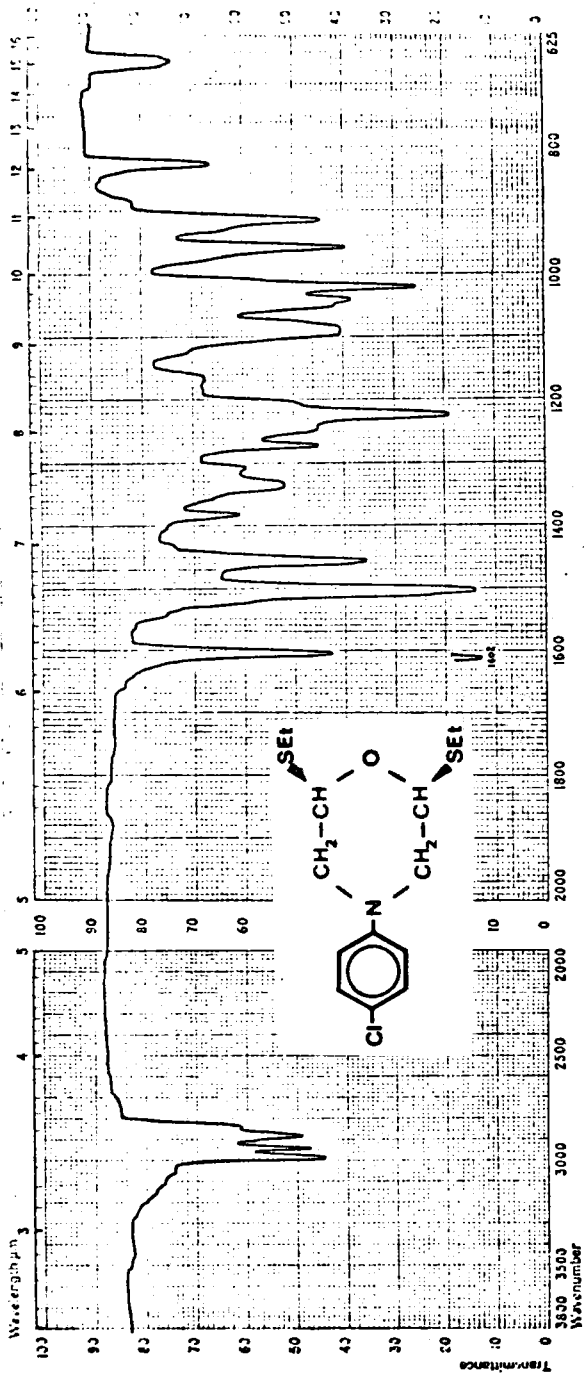
$^1\text{H-N.m.r. 66.}$



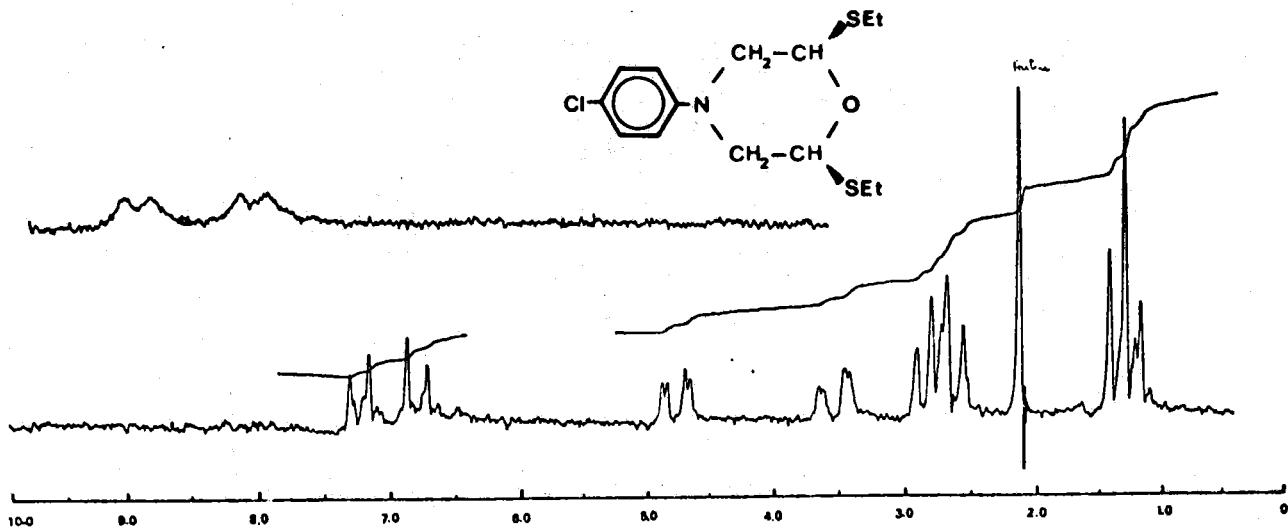
$^1\text{H-N.m.r.}$ 66.



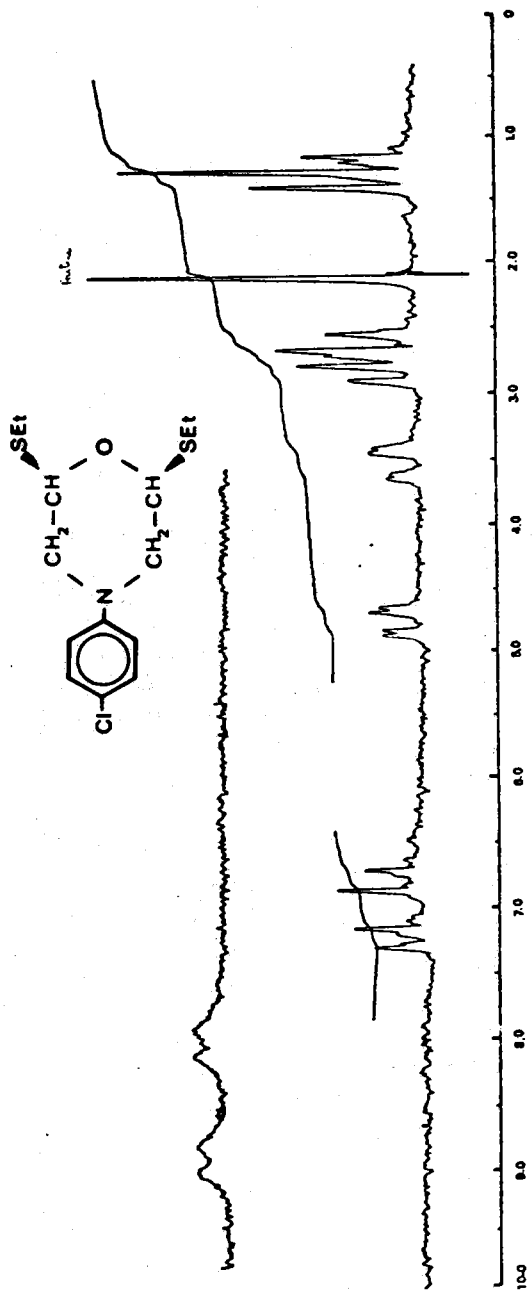
IR 65.

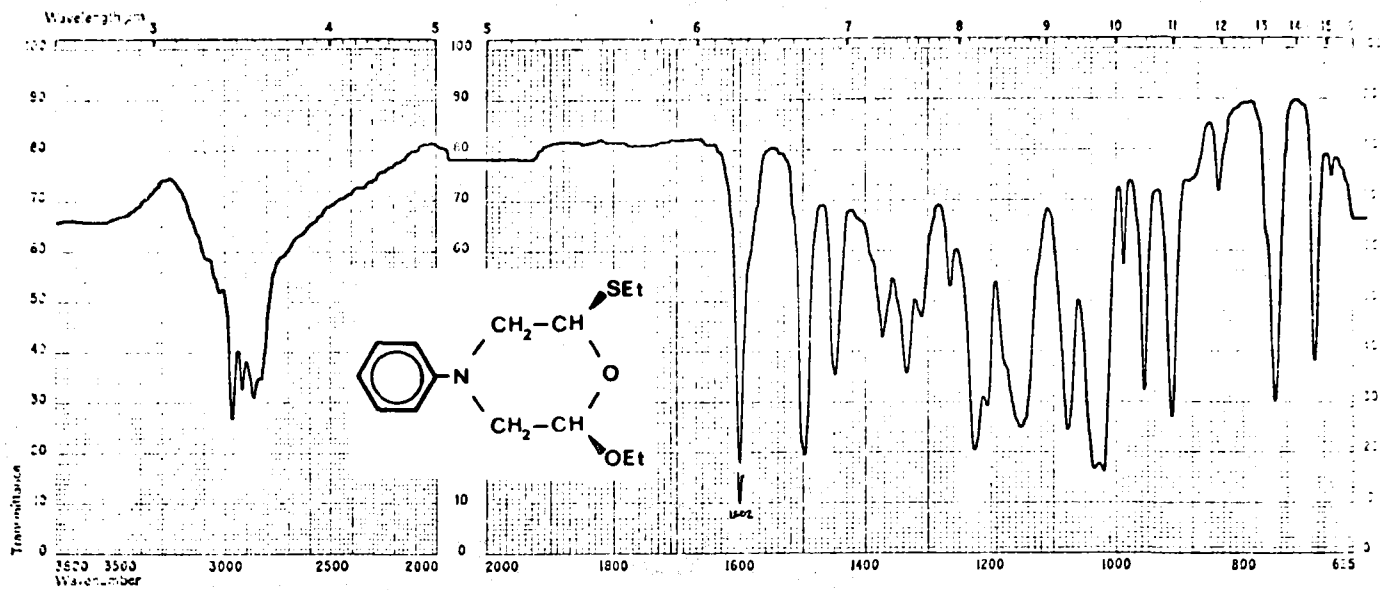


IR 65.

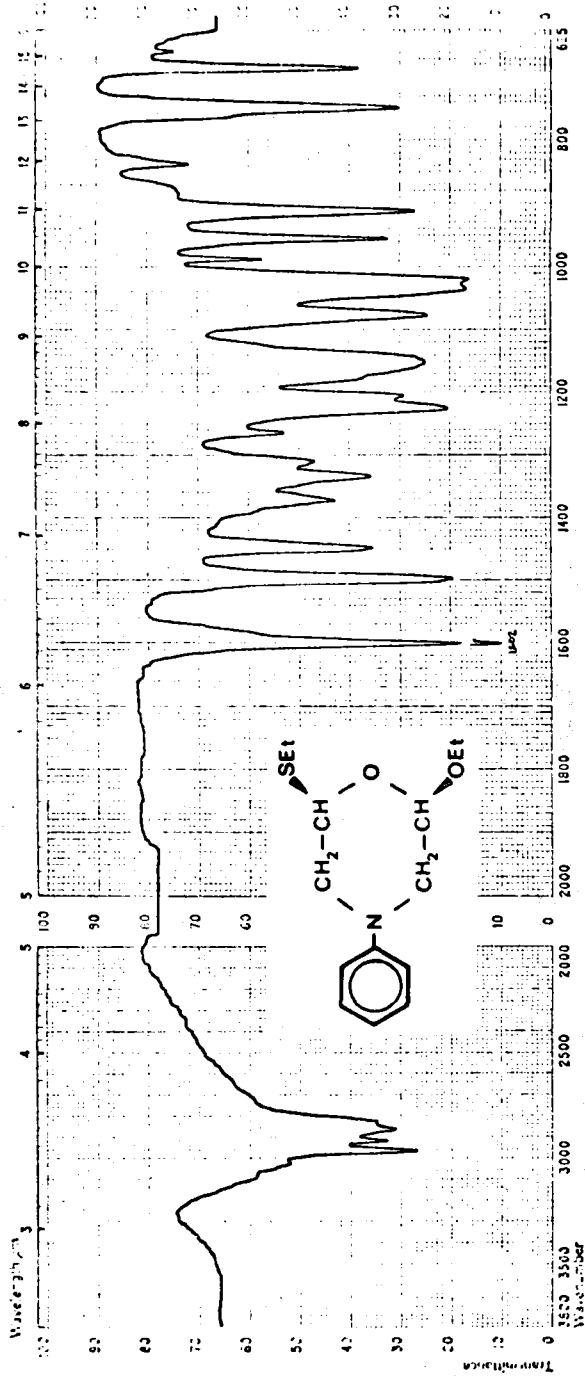


$^1\text{H-N.m.r.}$ 67

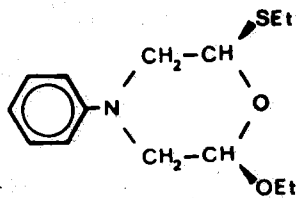
 $^1\text{H-N.m.r. 67}$



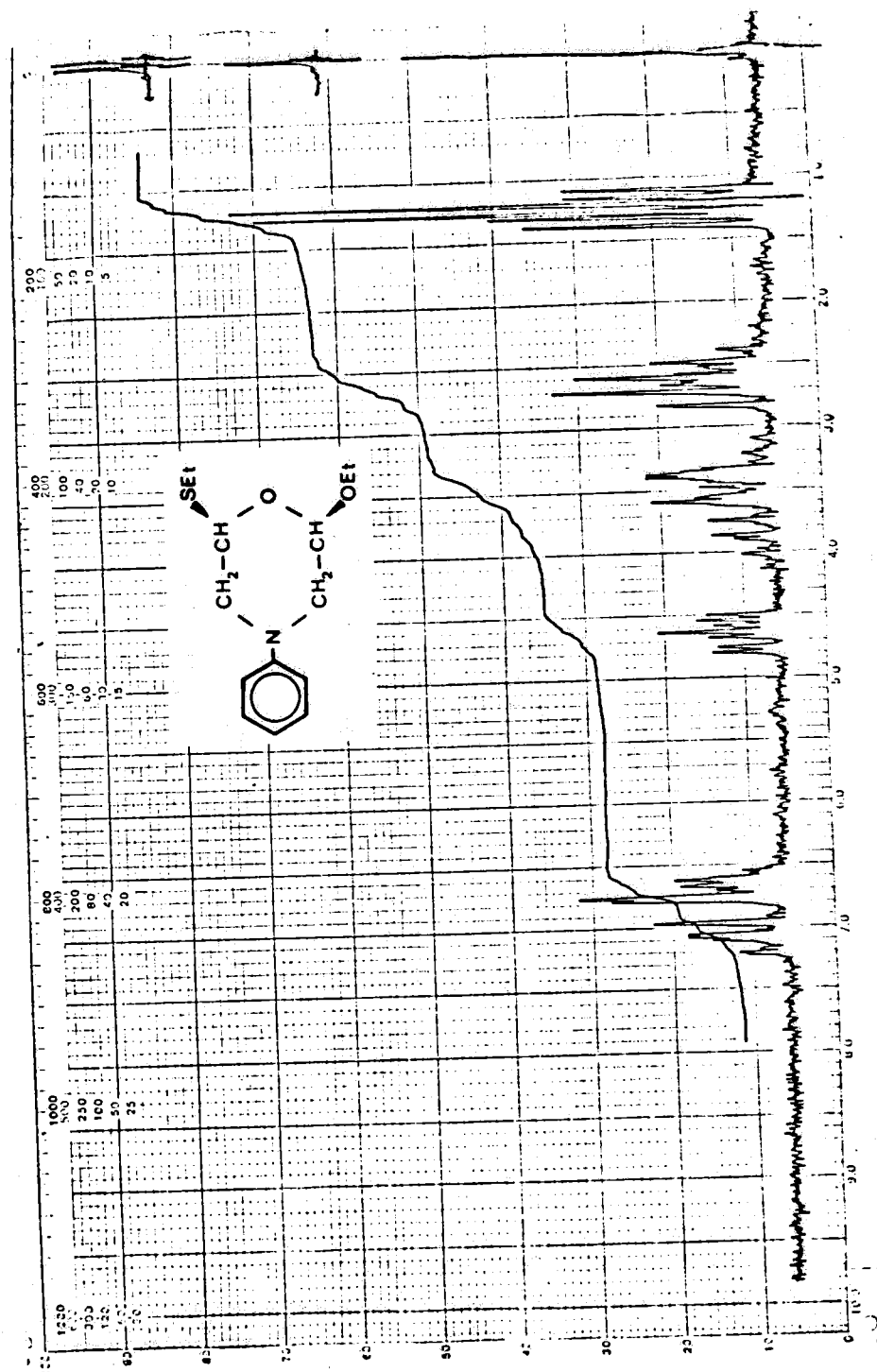
IR 66.



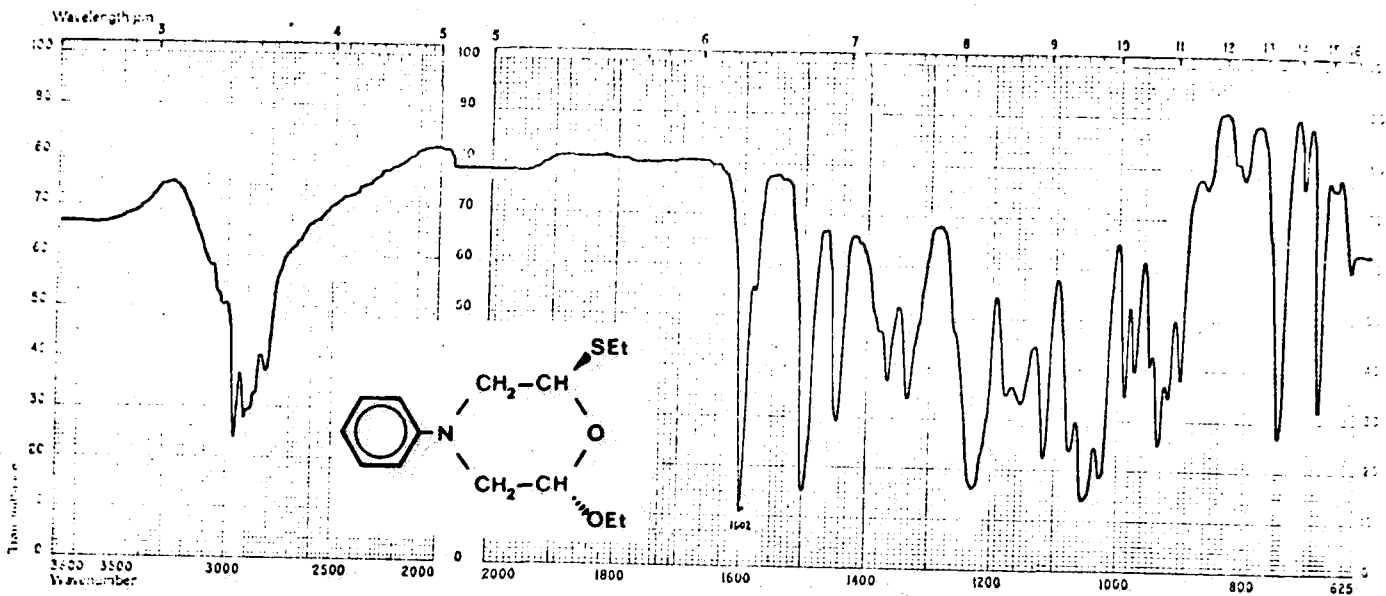
IR 66.



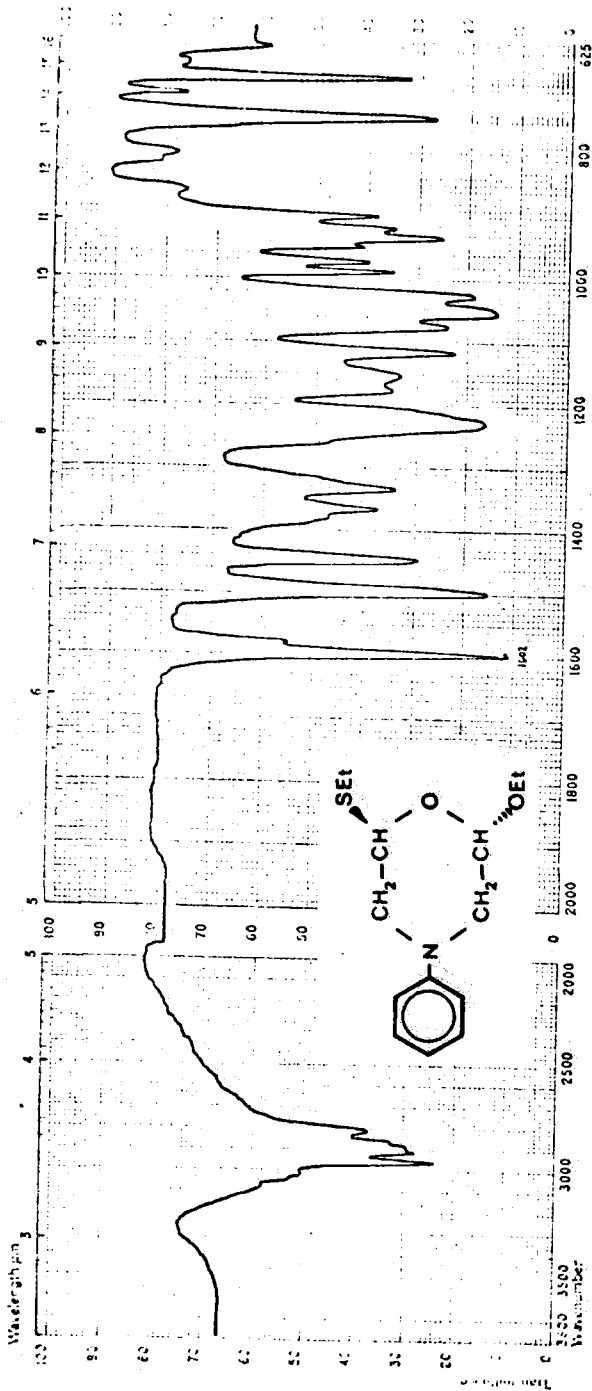
¹H-N.m.r. 68.



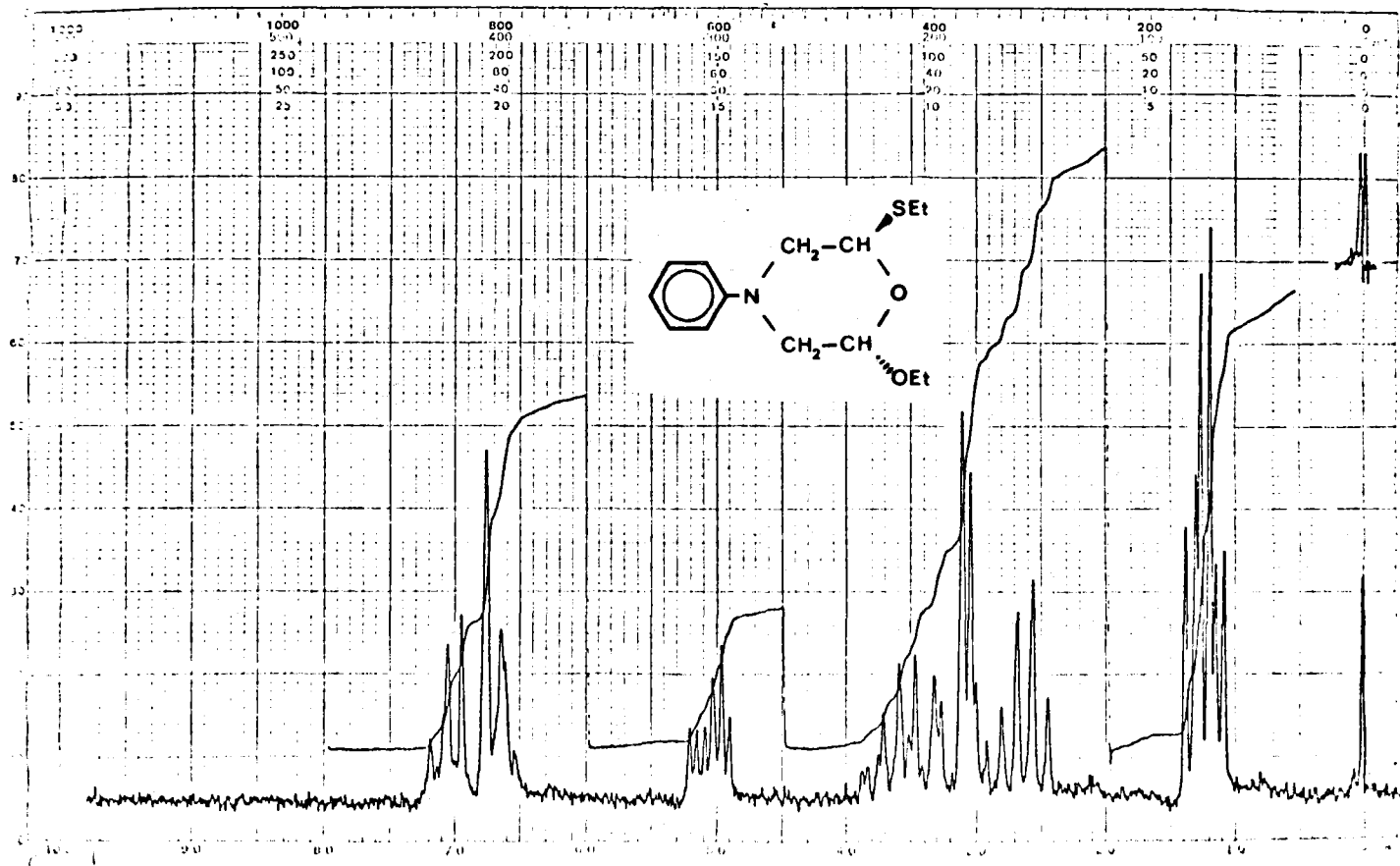
¹H-N.m.r. 68.



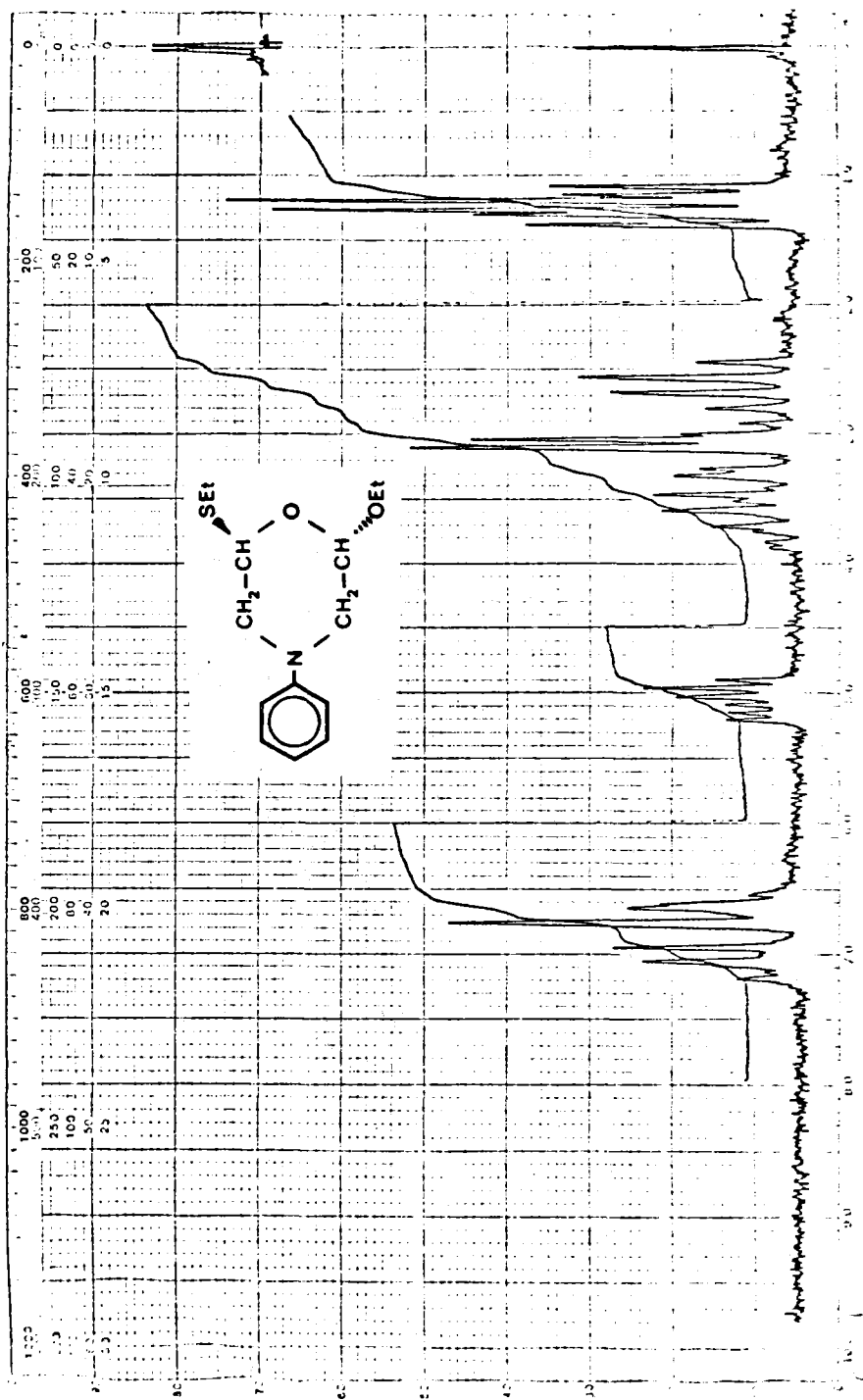
IR 67.

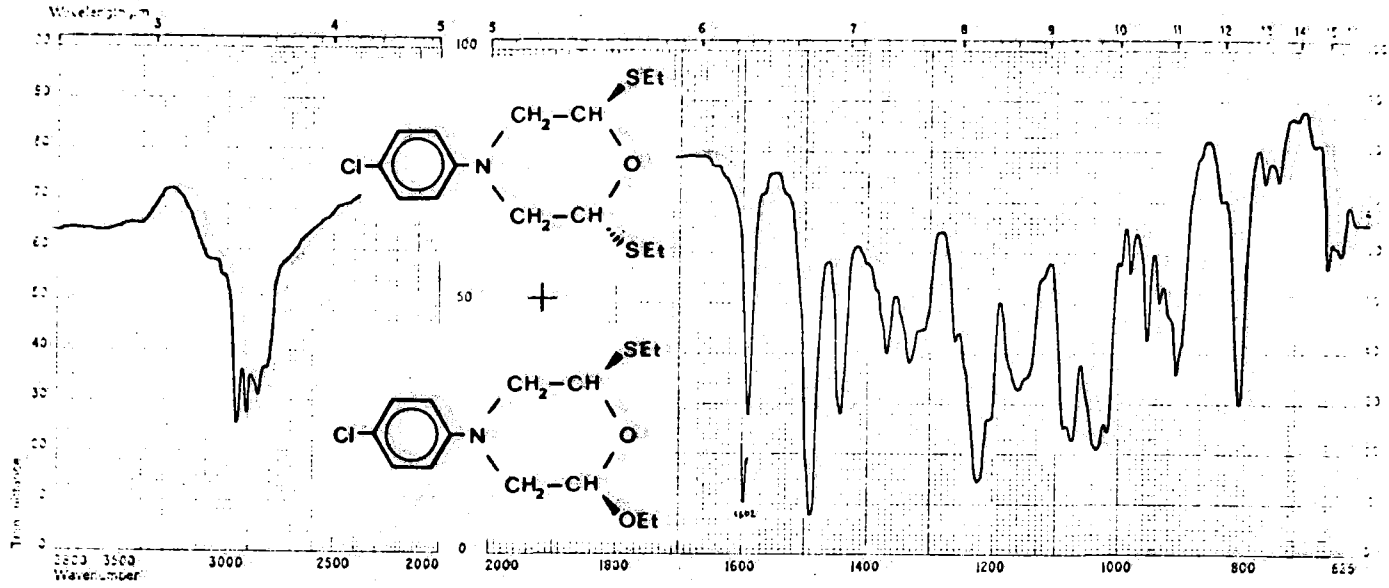


IR 67.

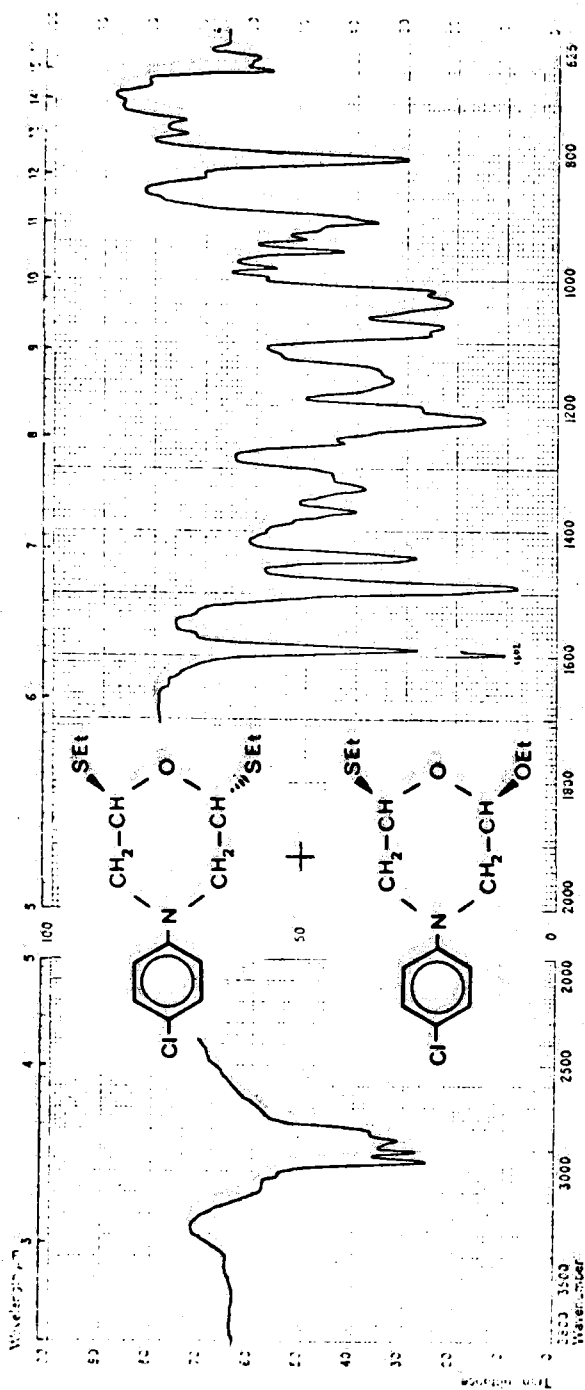


1H-N.m.r. 69

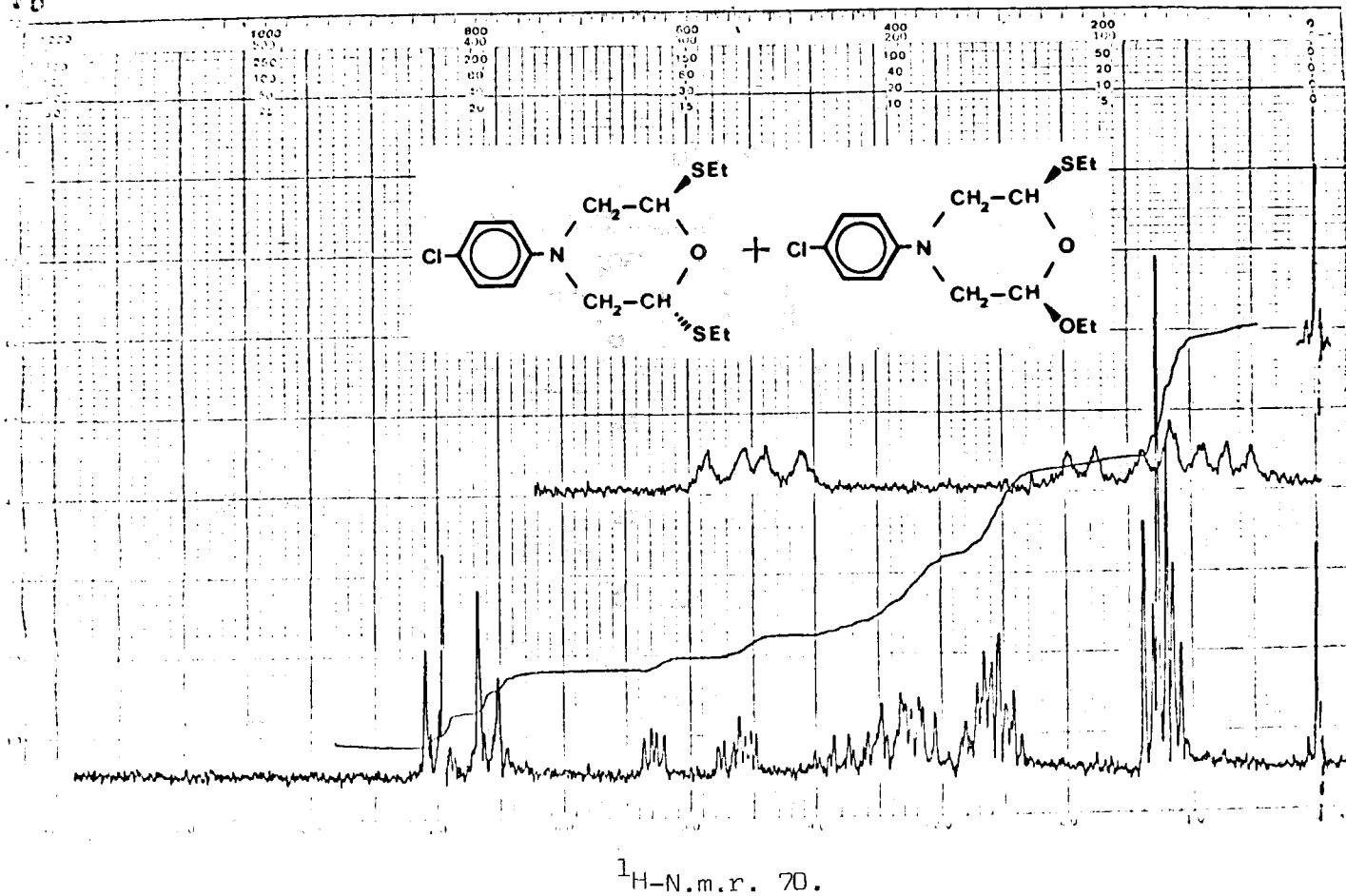
 $^1\text{H-N.M.R.}$ 69

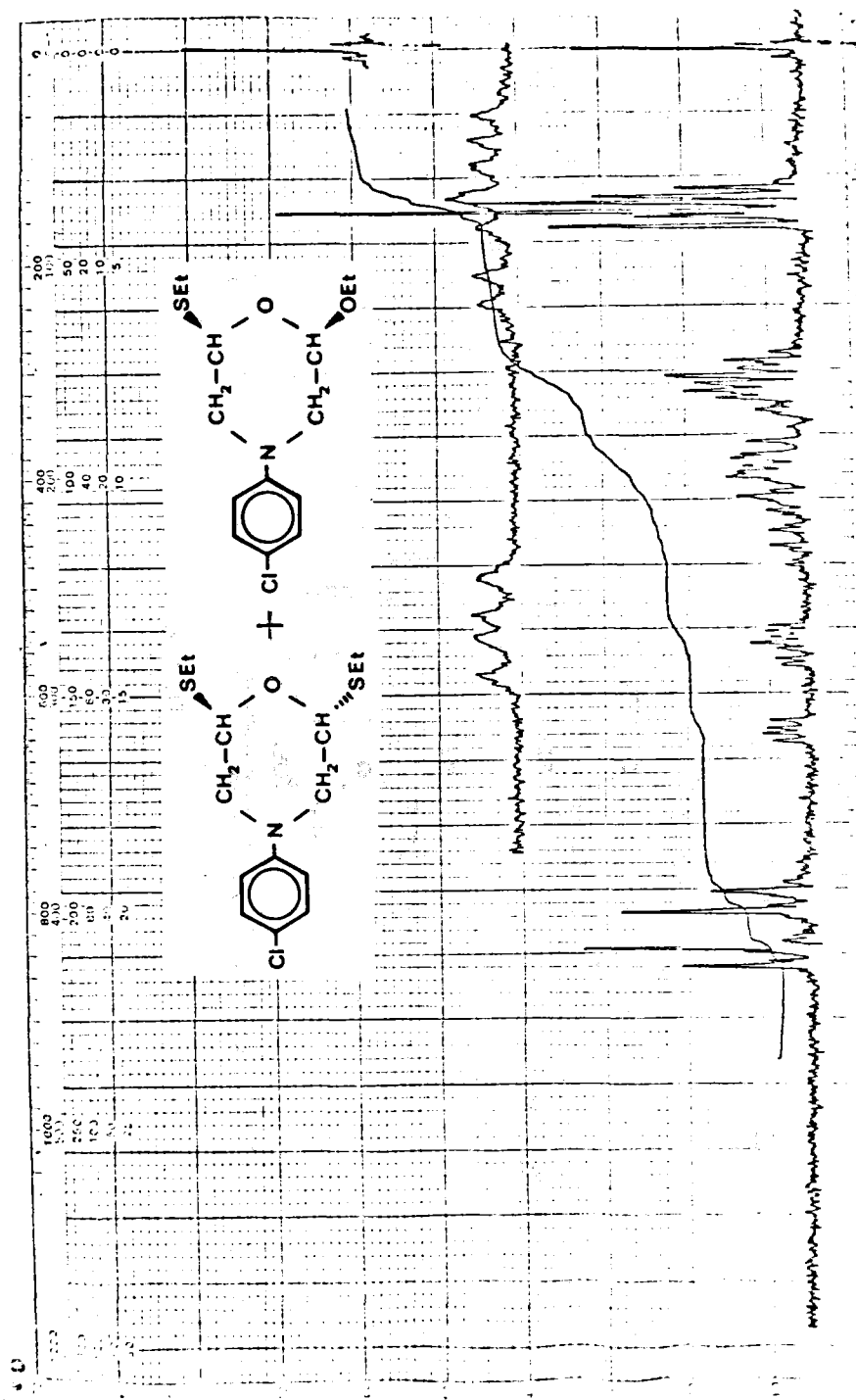


IR 68.

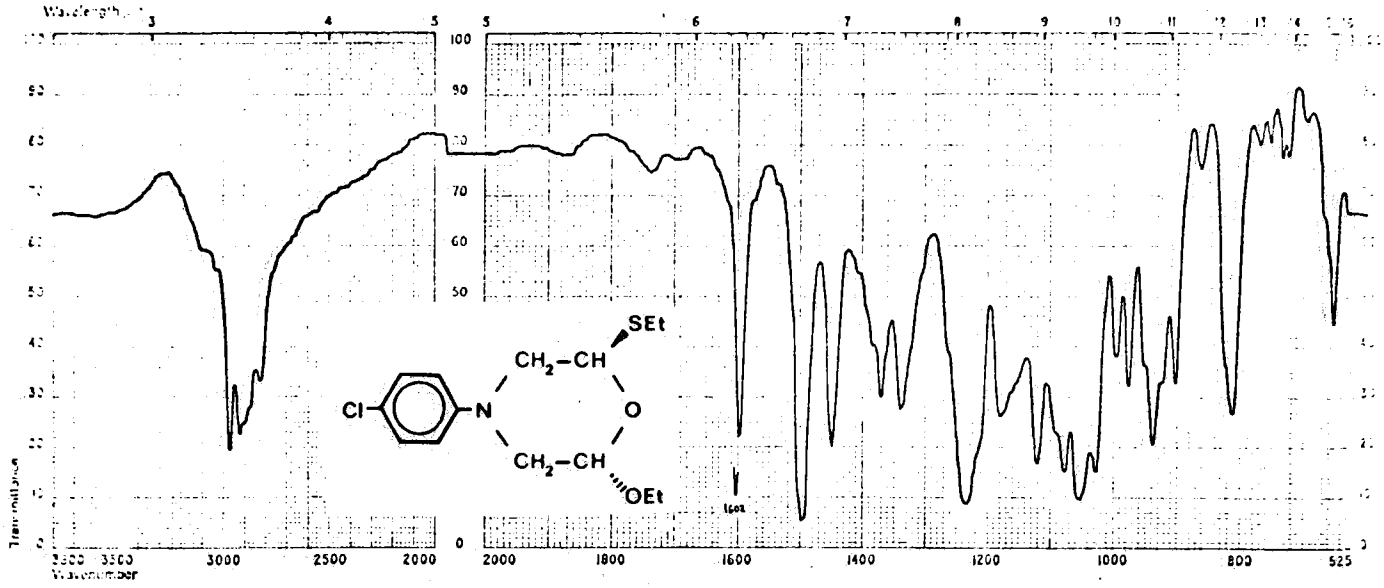


IR 68.

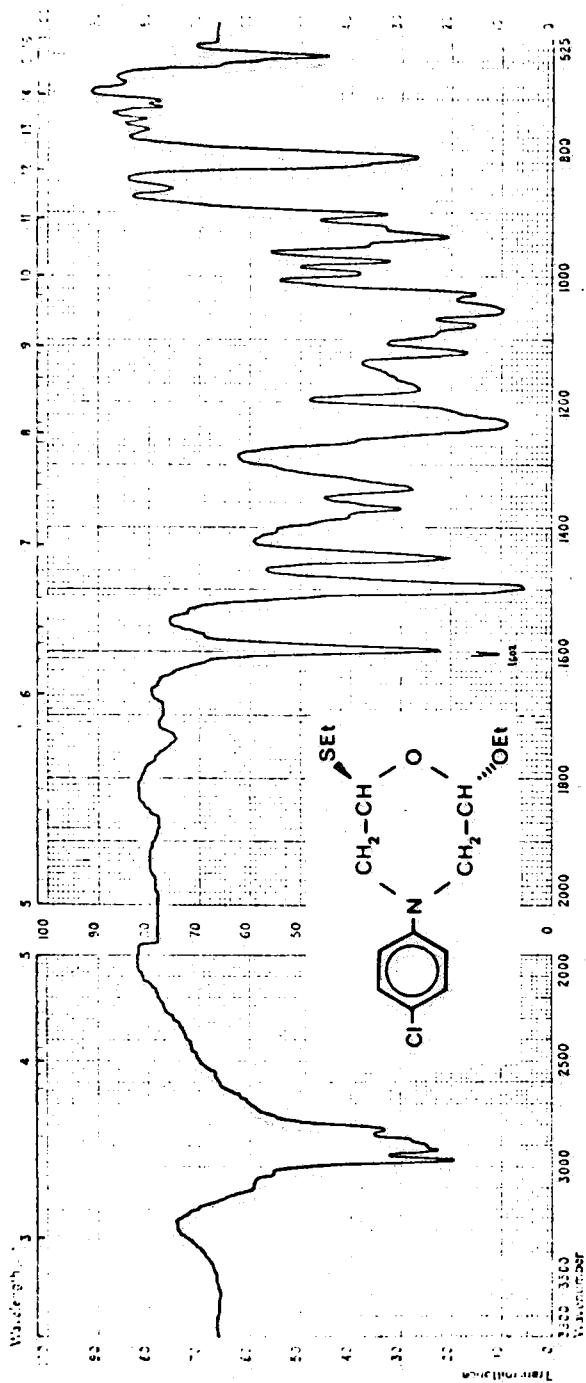




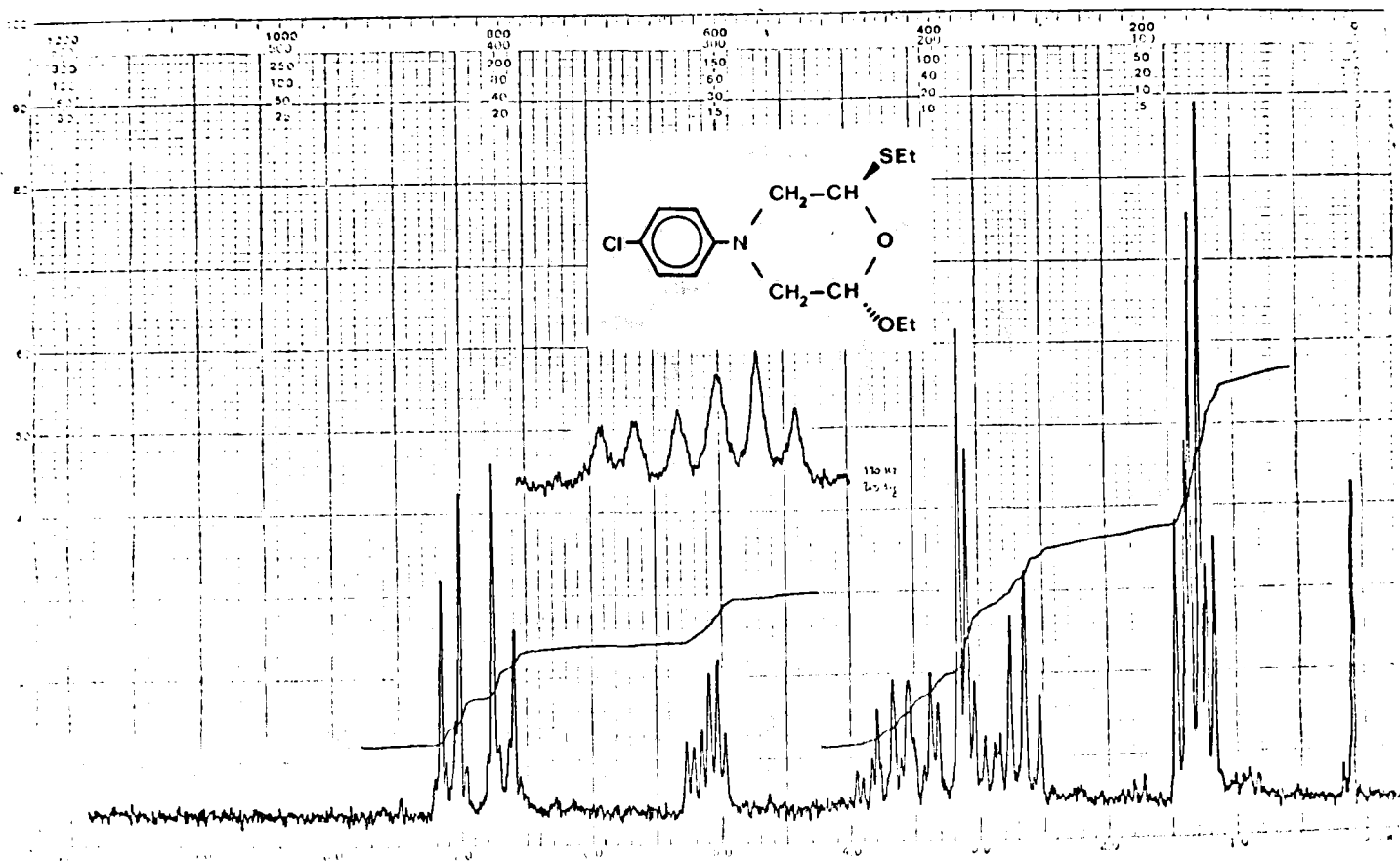
$^1\text{H-N.m.r.}$ 70.

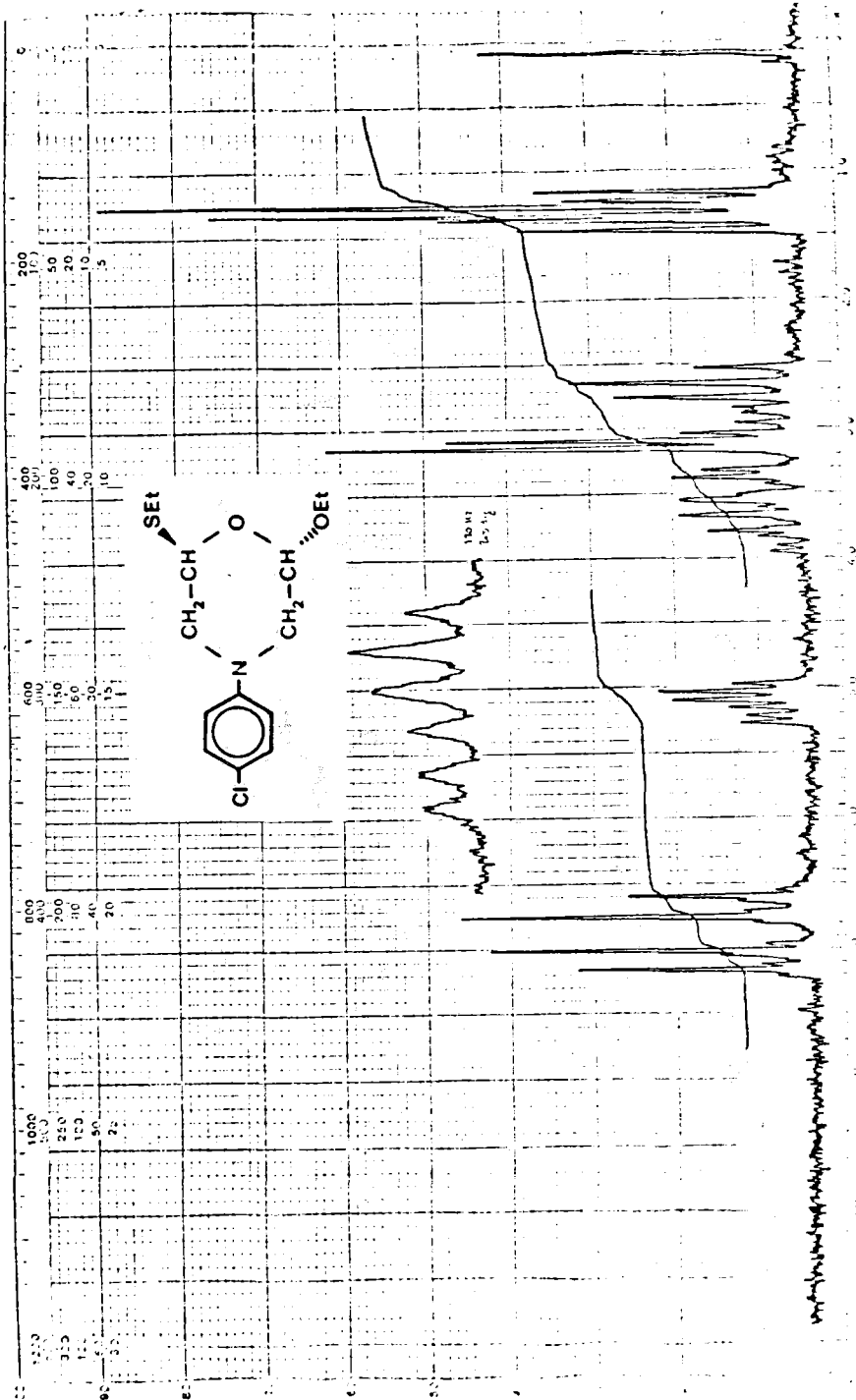


IR 69.

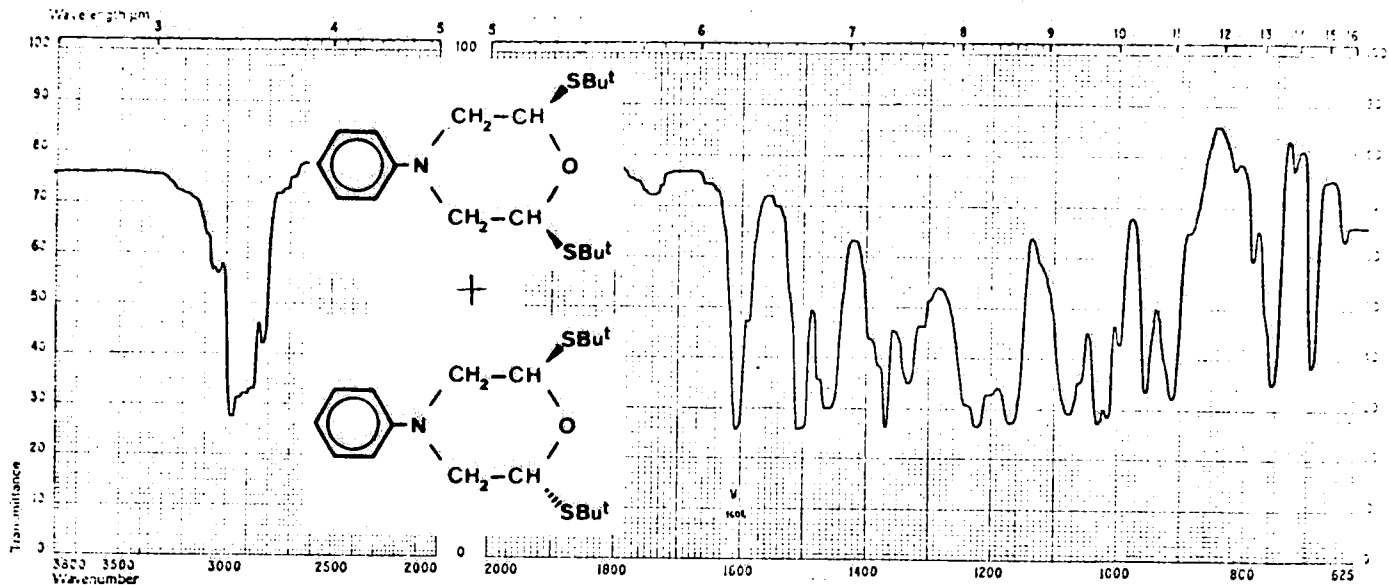


IR 69.

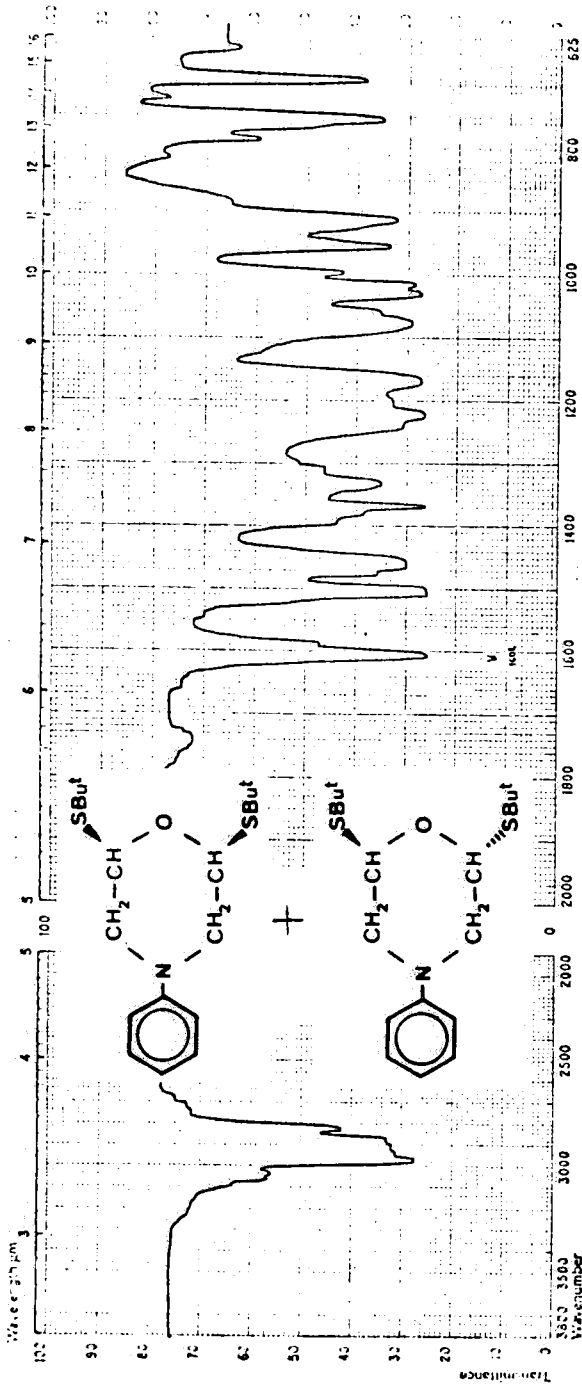
 $^1\text{H-N.m.r. 71.}$



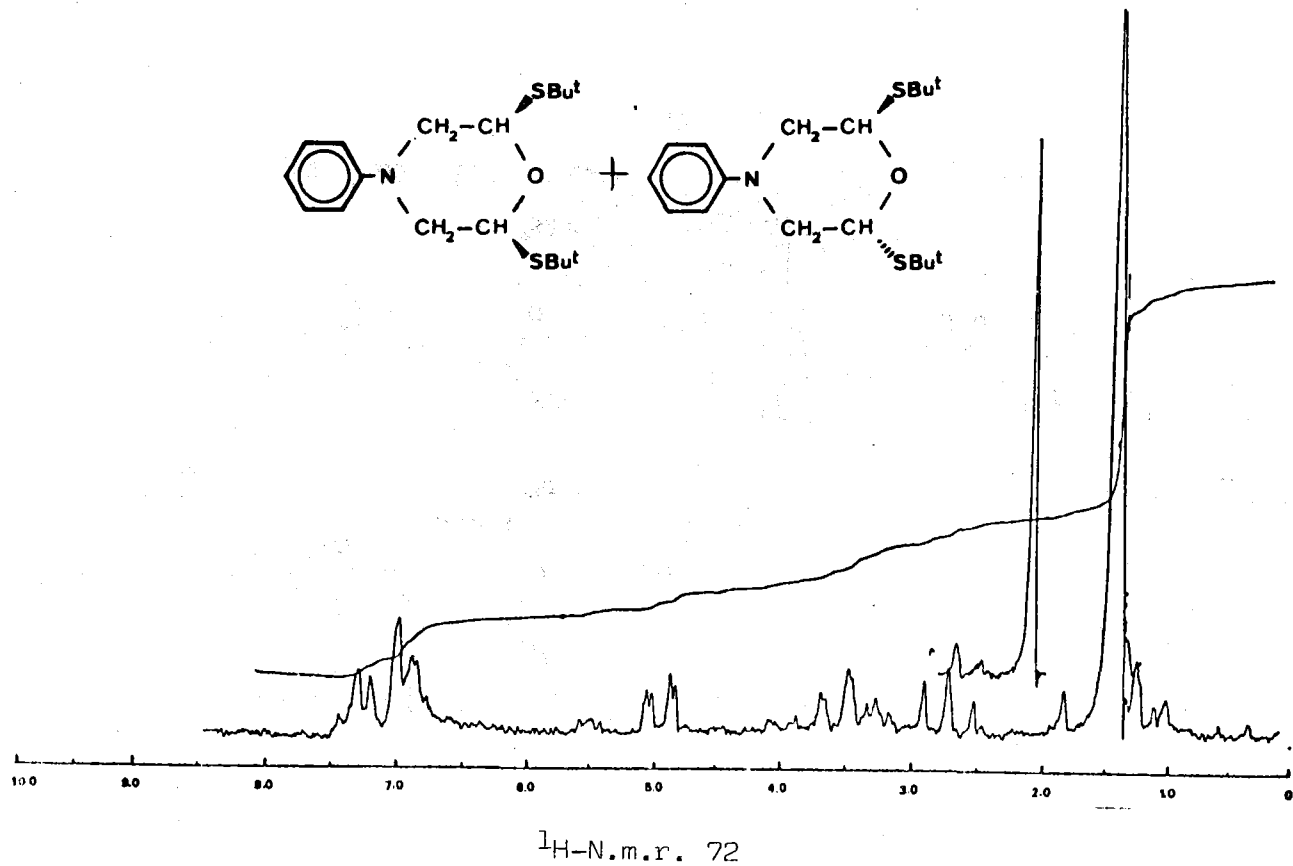
$^1\text{H-N.m.r.}$ 71.

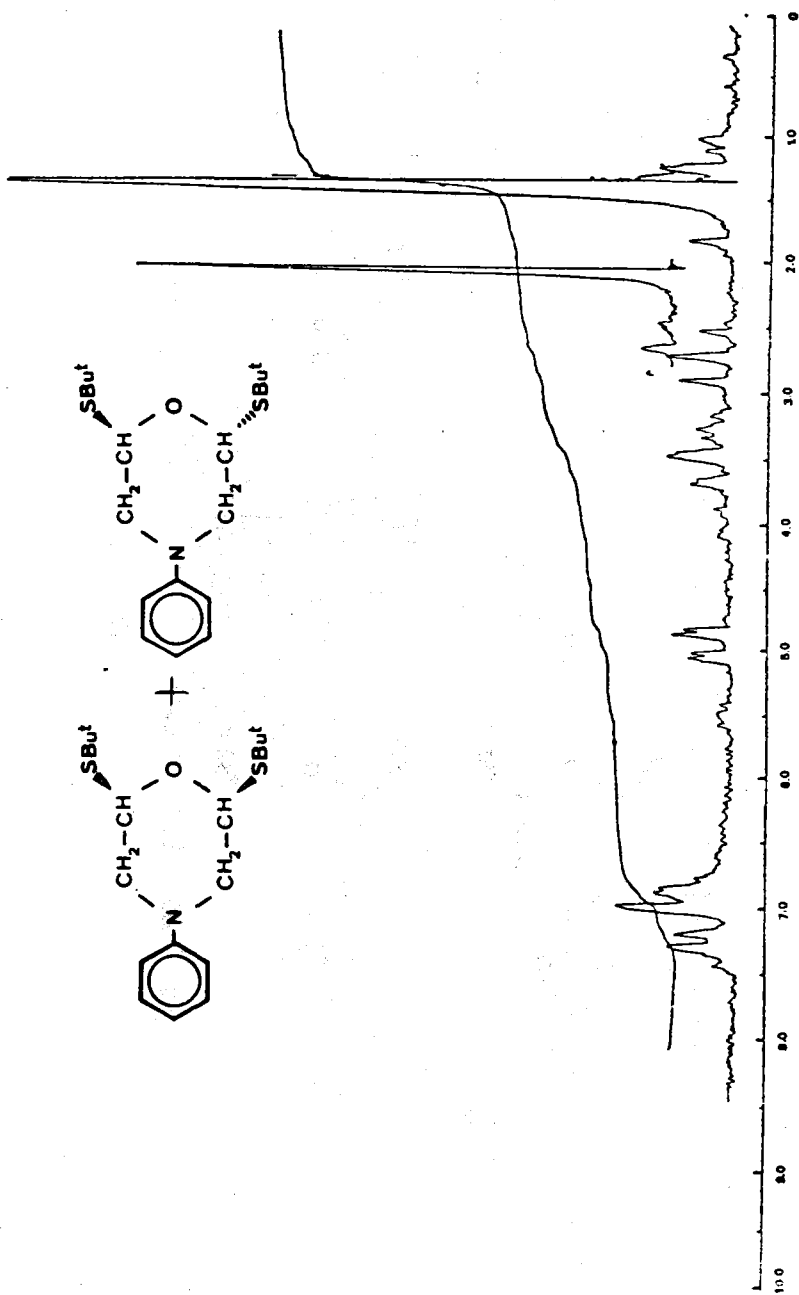


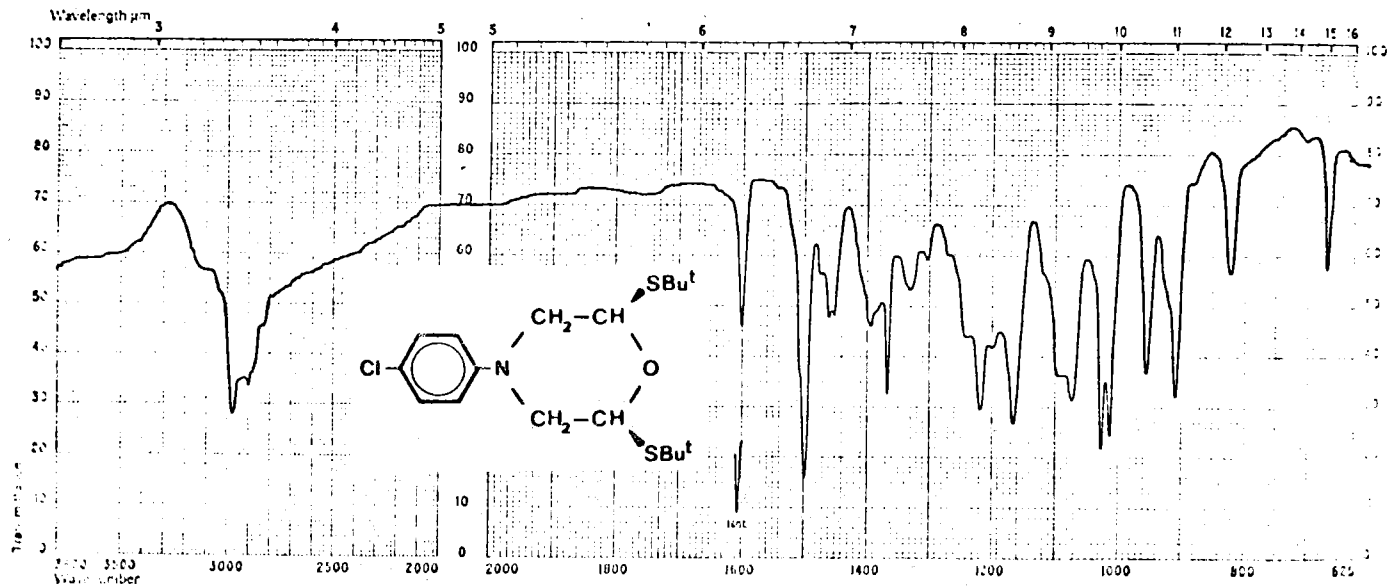
IR 70.



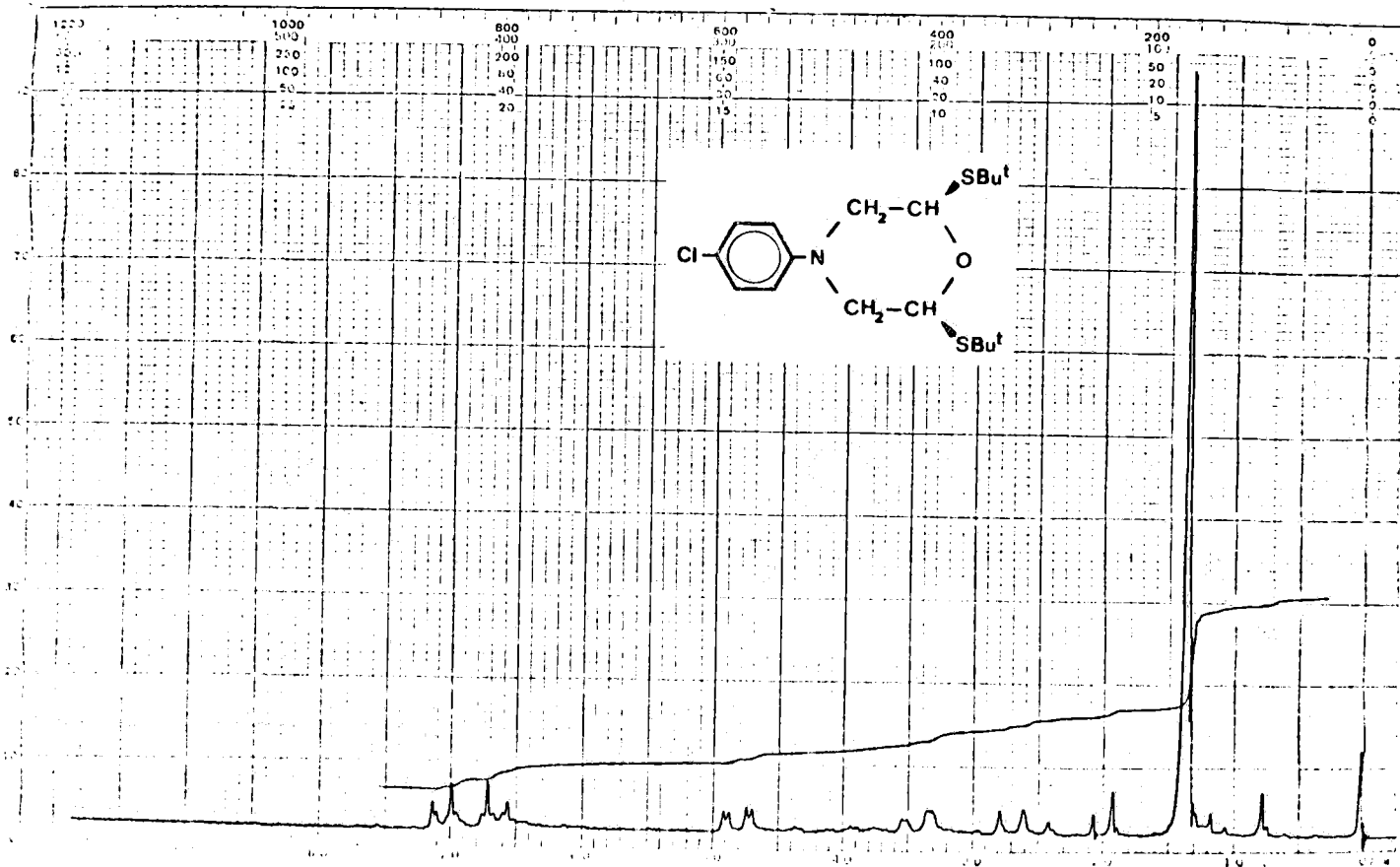
IR 70.

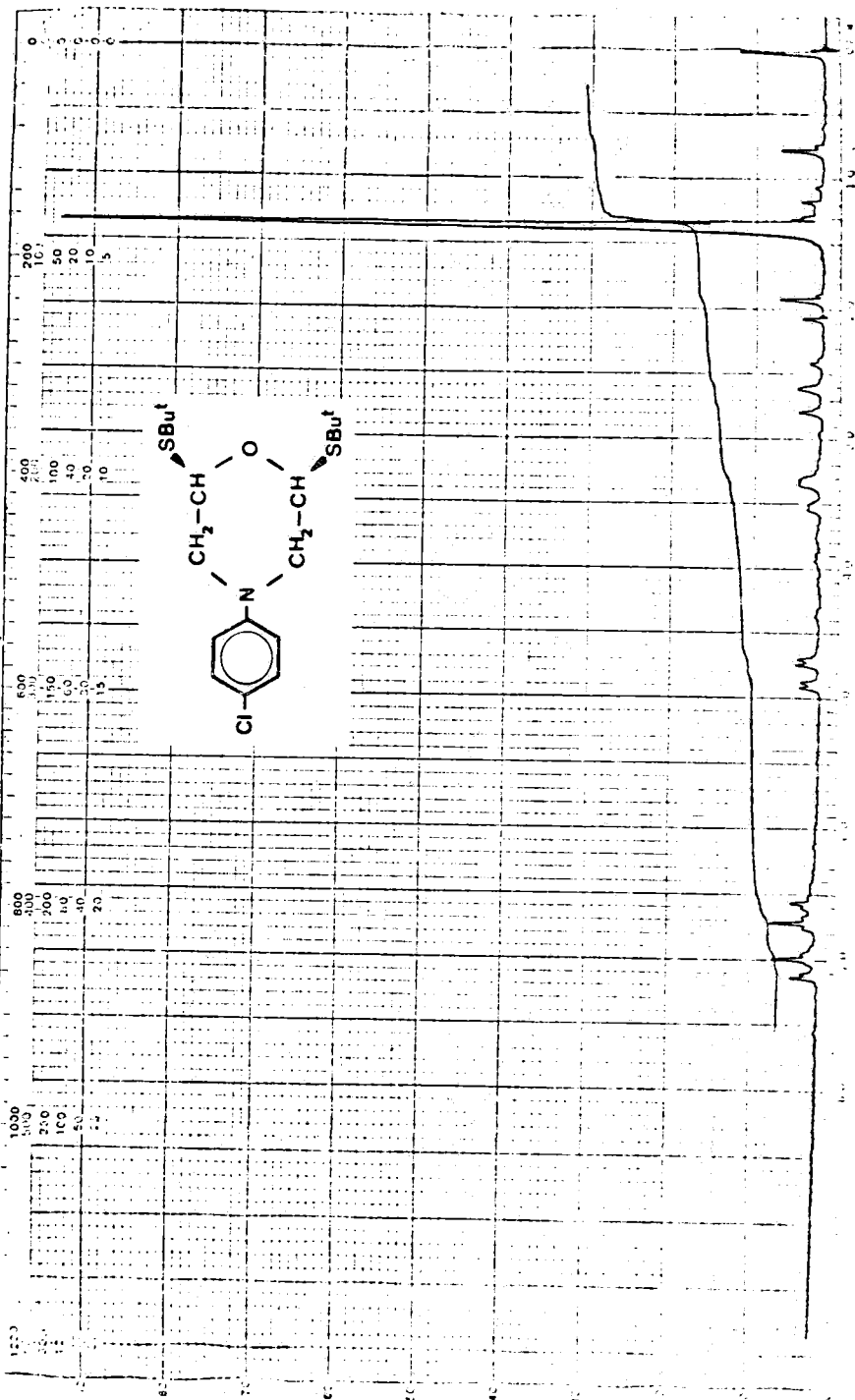


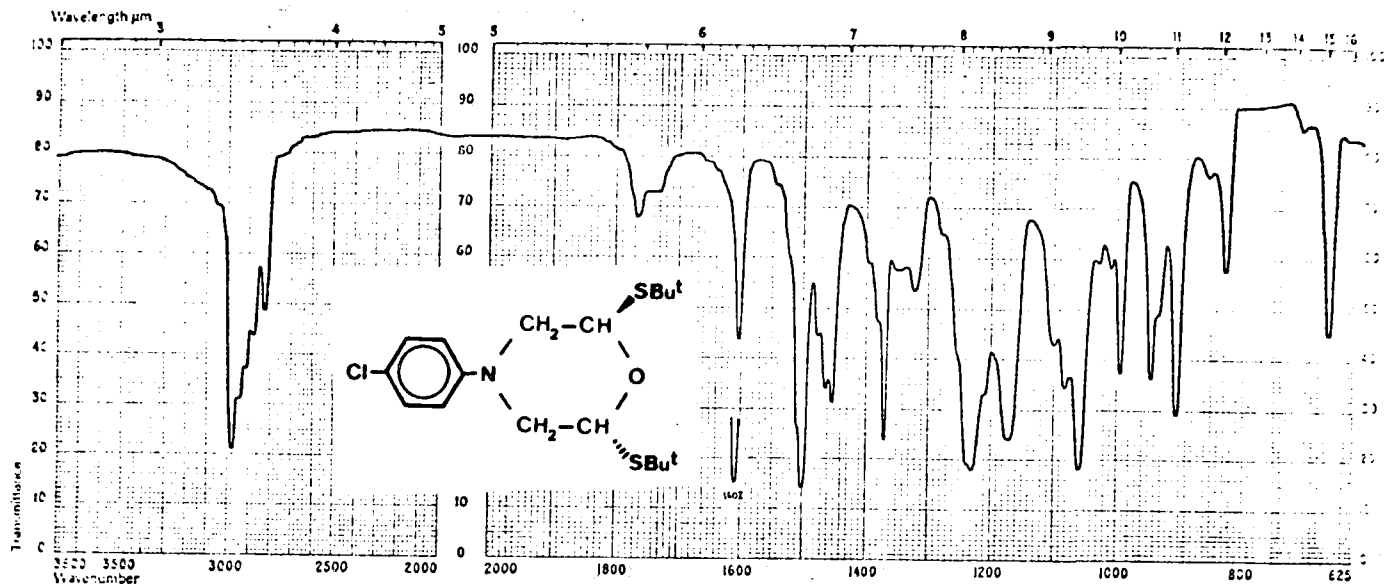
 $^1\text{H-N.m.r.}$ 72



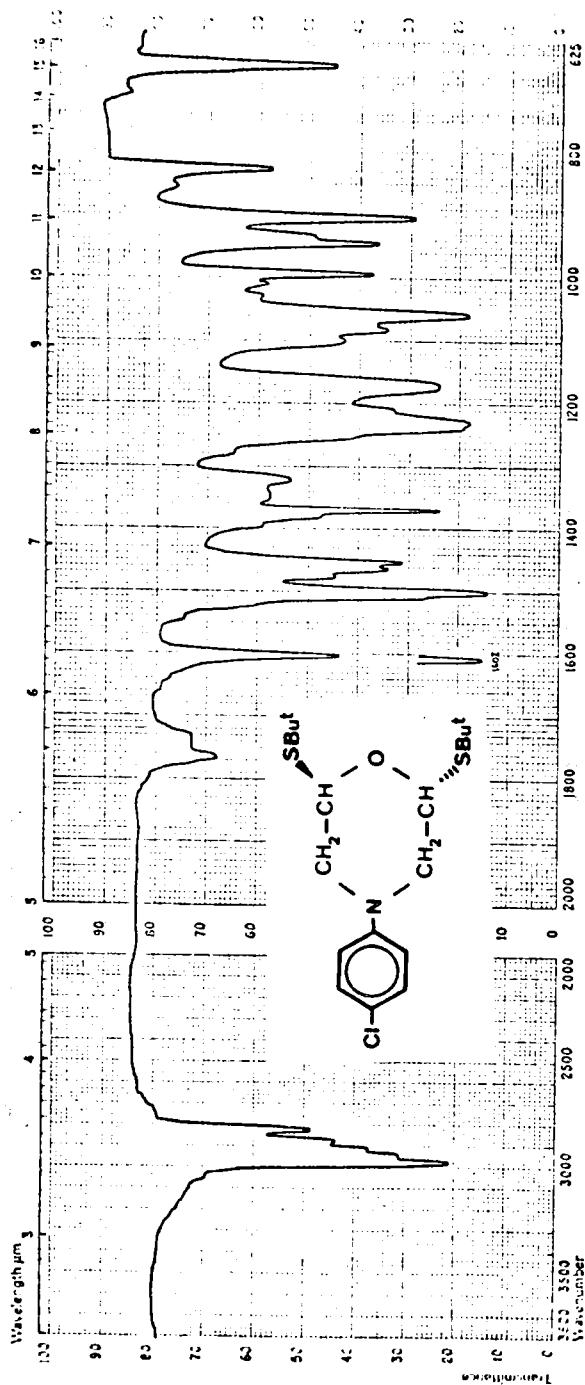
IR 71.

 $^1\text{H-N.m.r. 73.}$

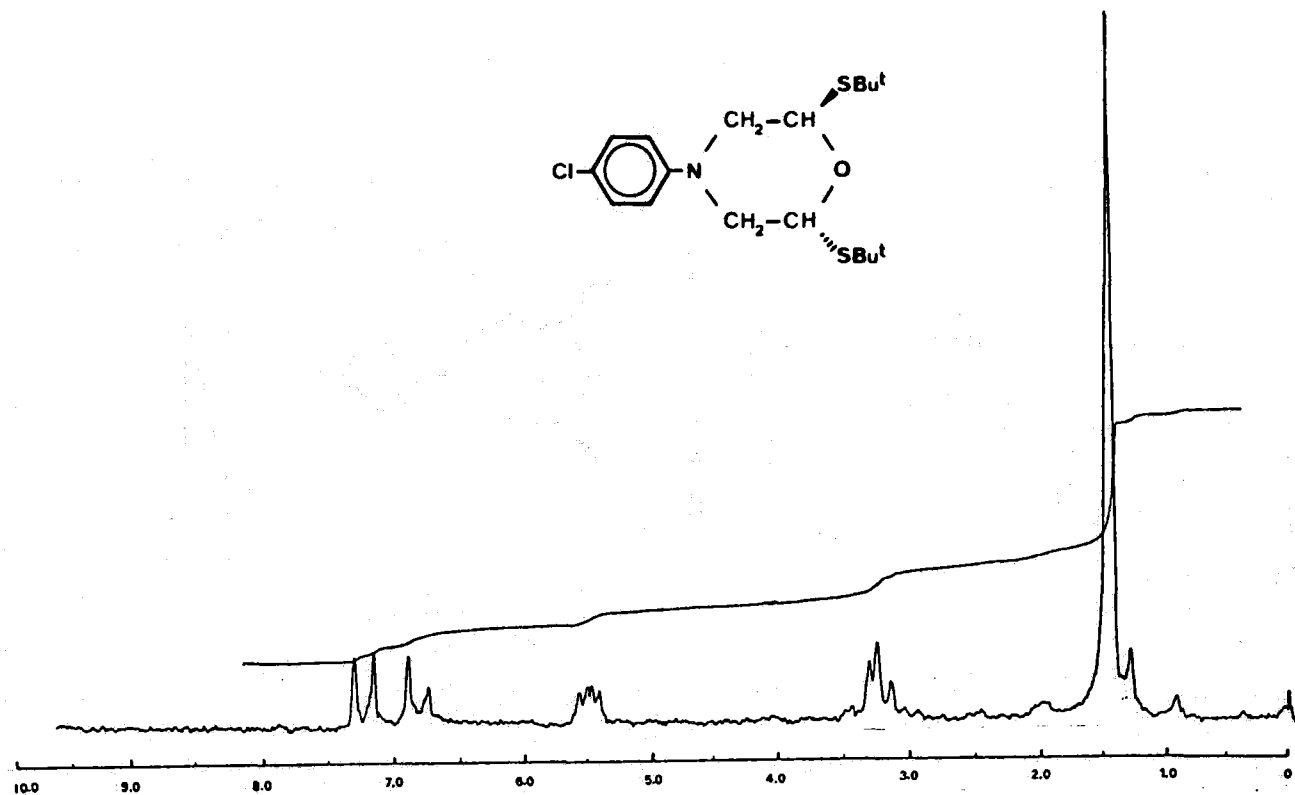
 $^1\text{H-N.m.r.}$ 73.



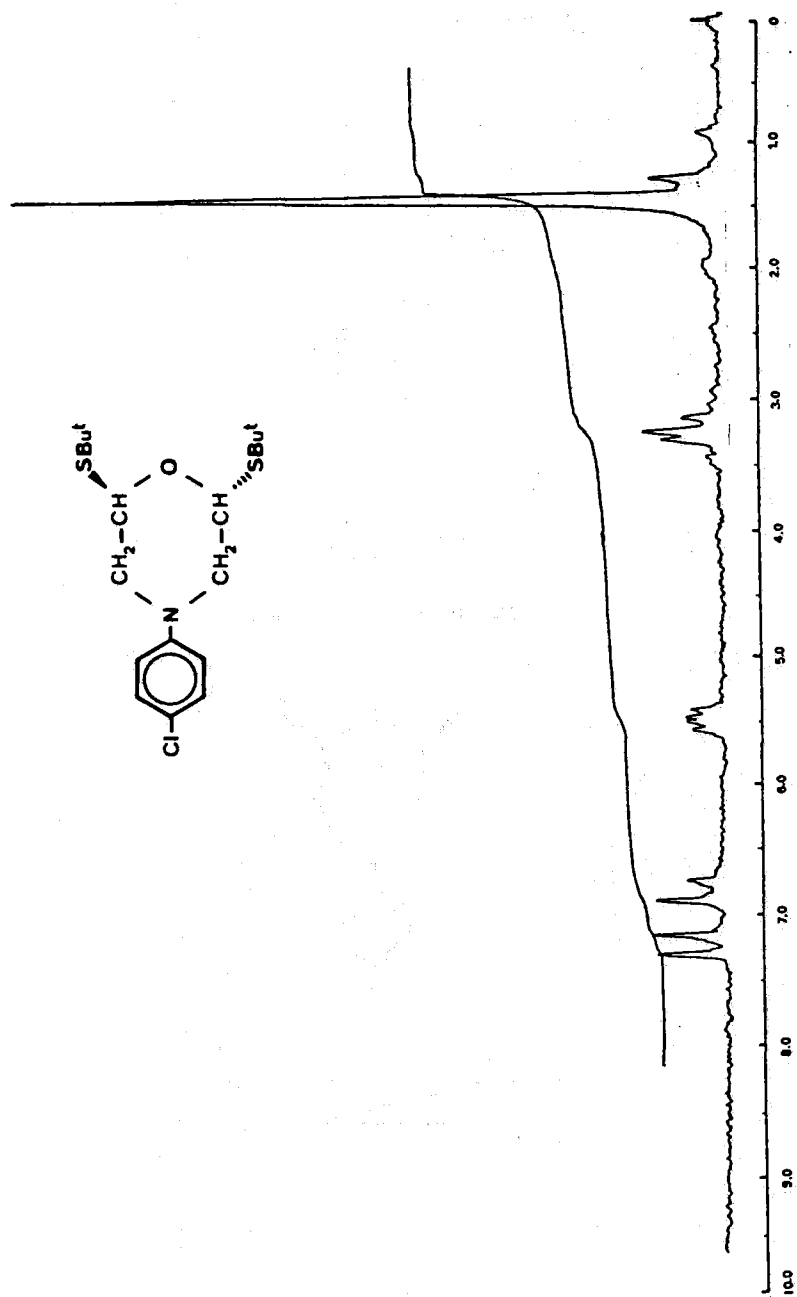
IR 72

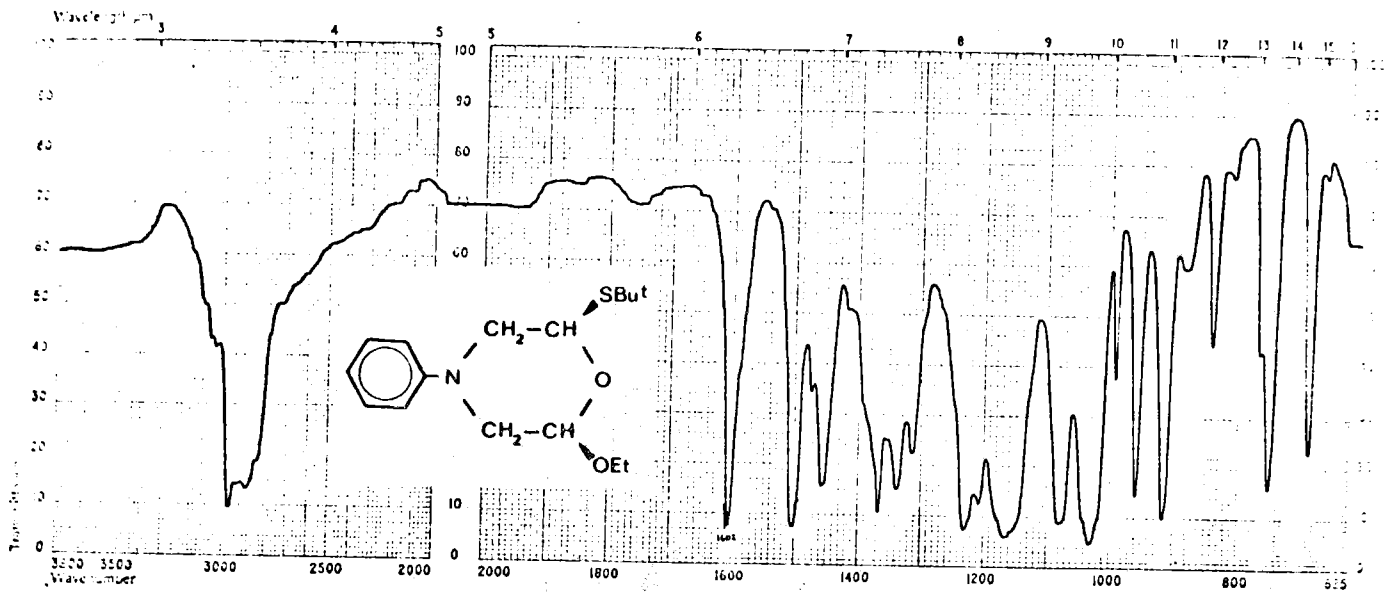


IR 72

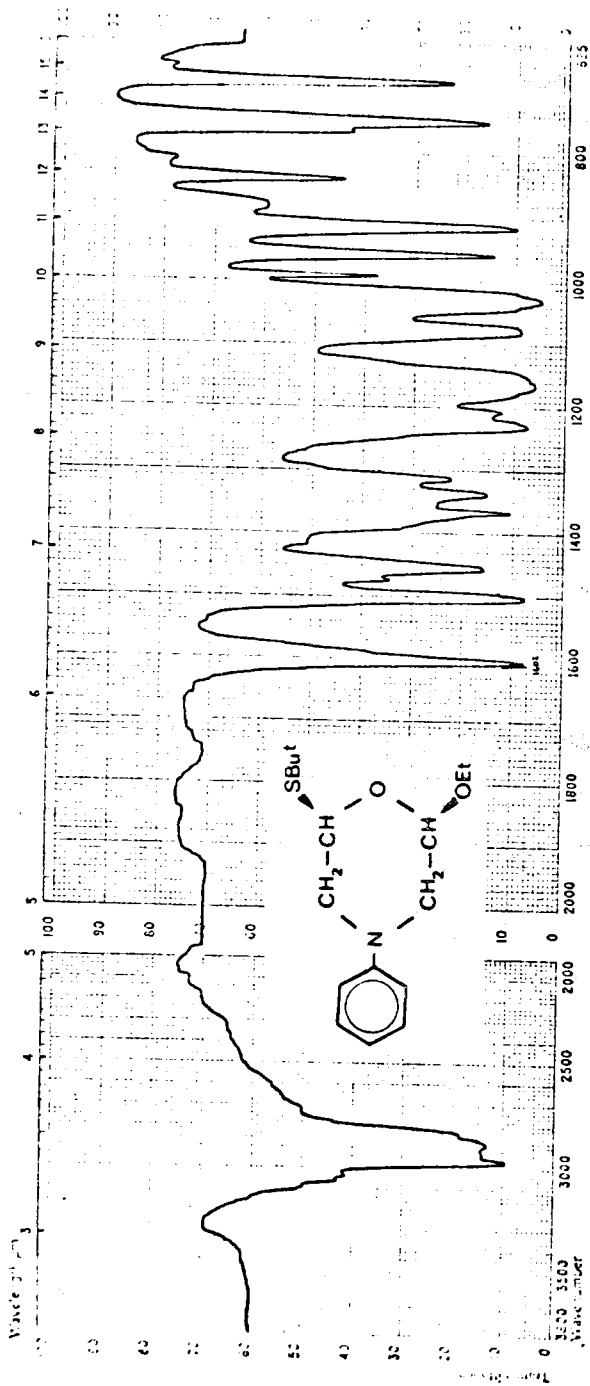


$^1\text{H-N.m.r.}$ 74.

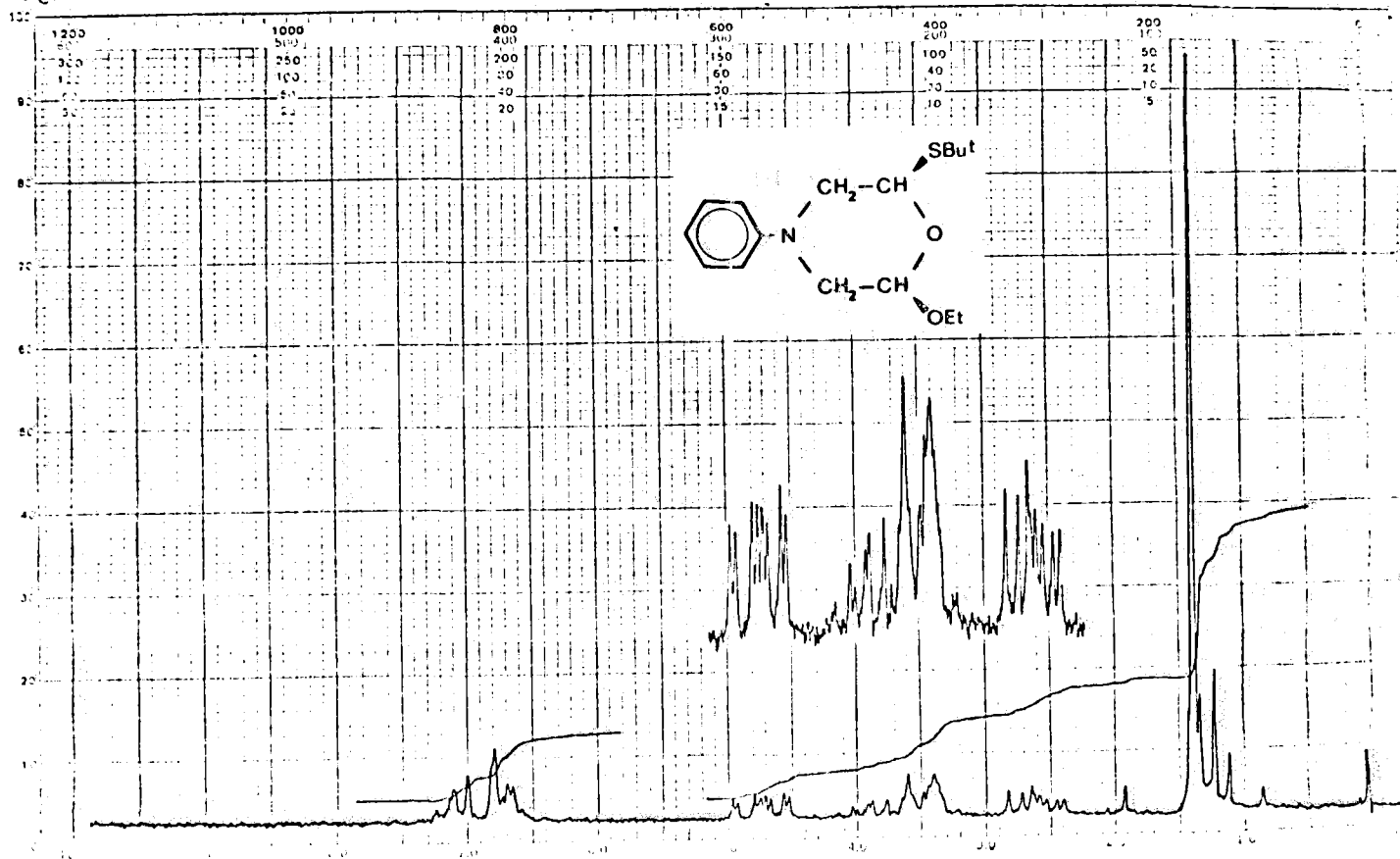




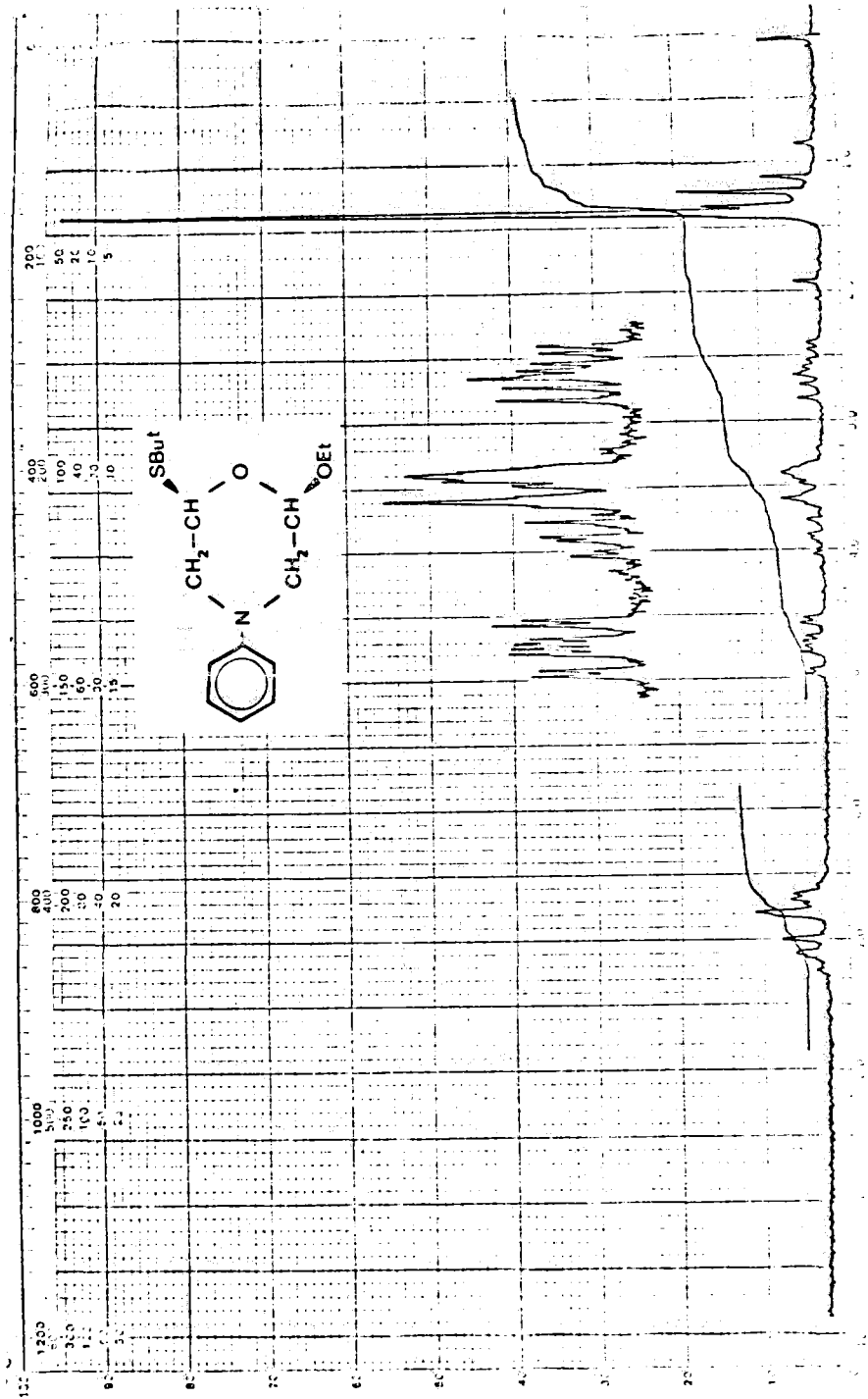
IR 73.



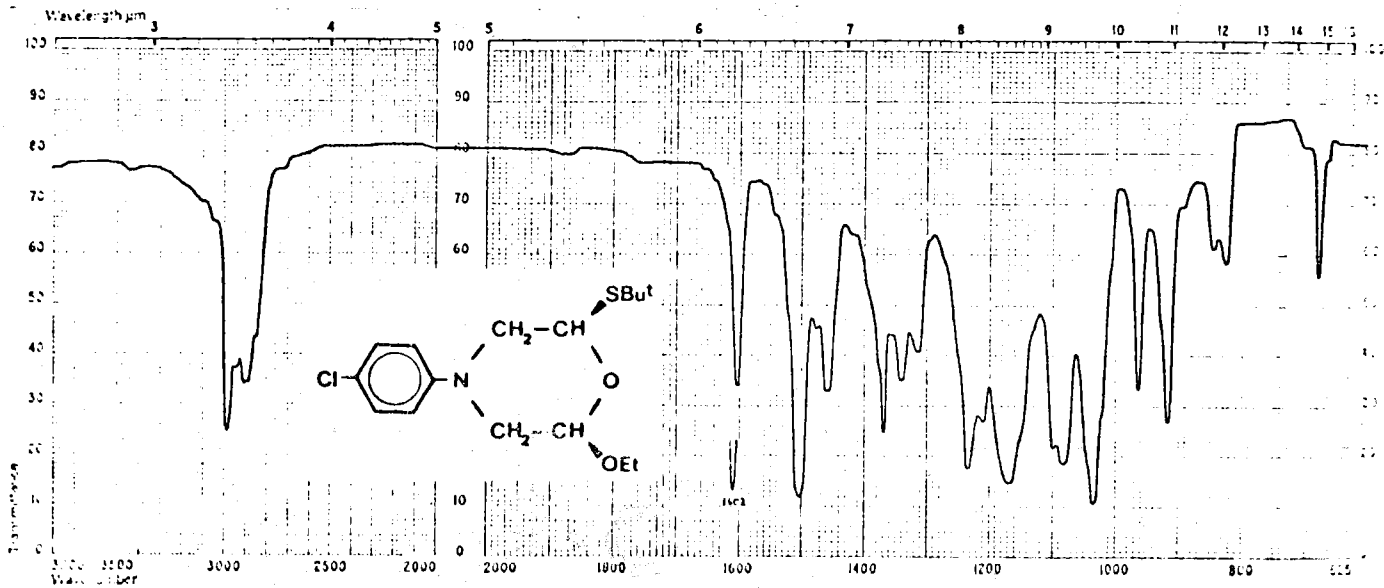
IR 73.



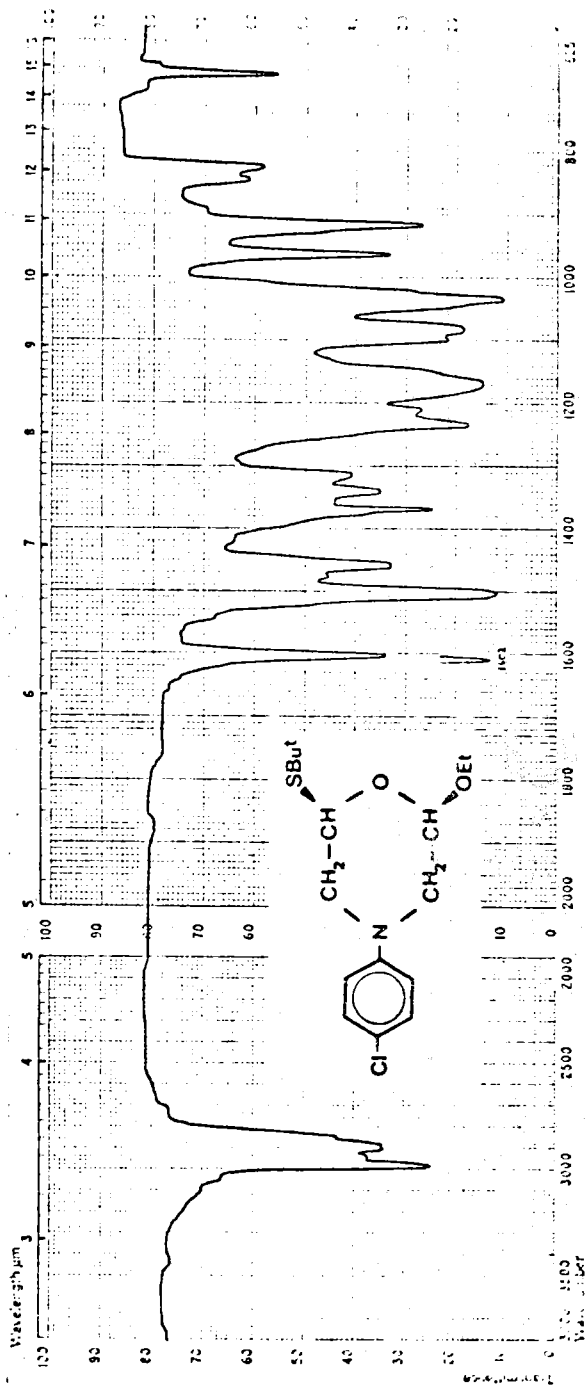
$^1\text{H-N.m.r. 75.}$



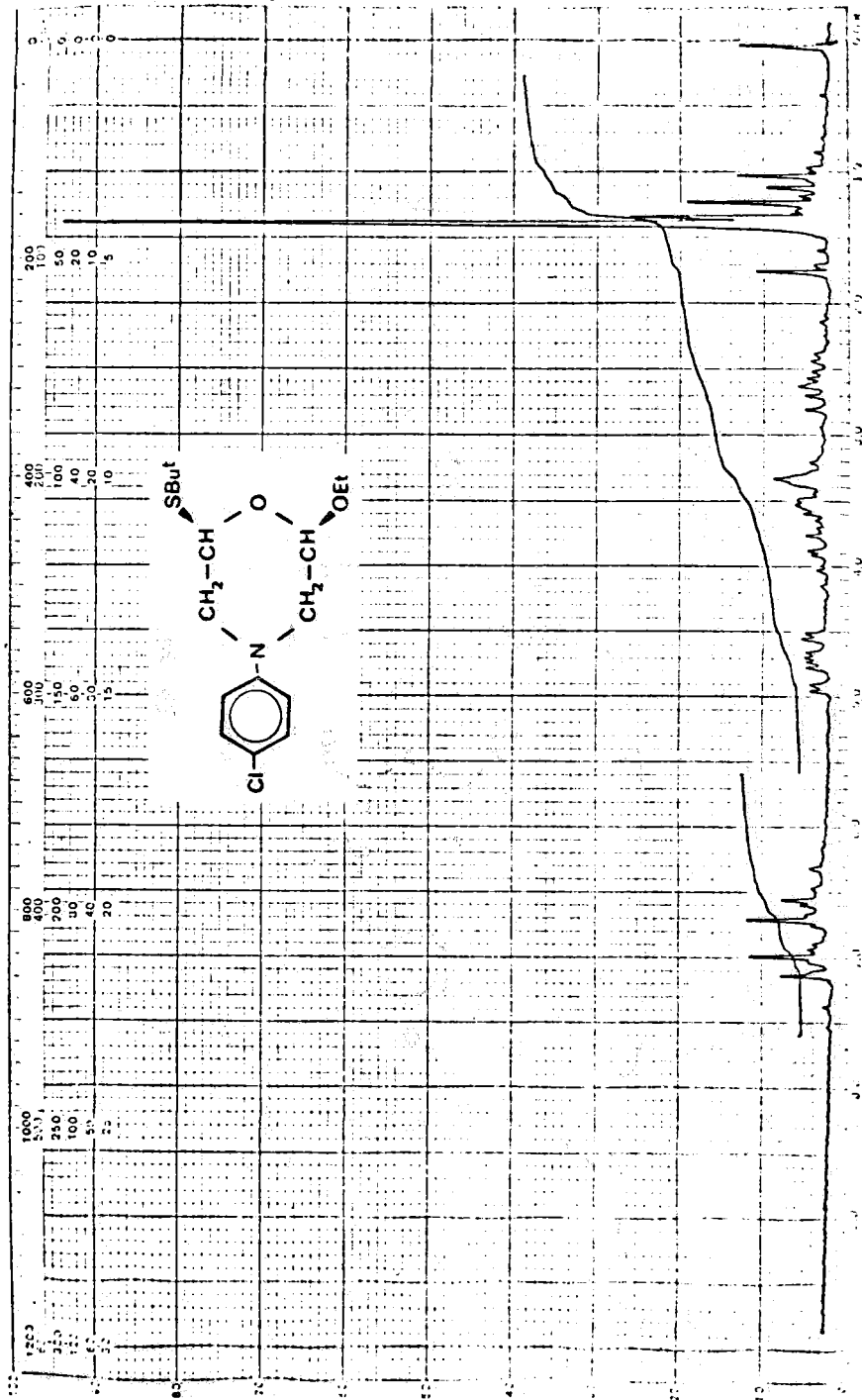
$^1\text{H-N.m.r.}$ 75.



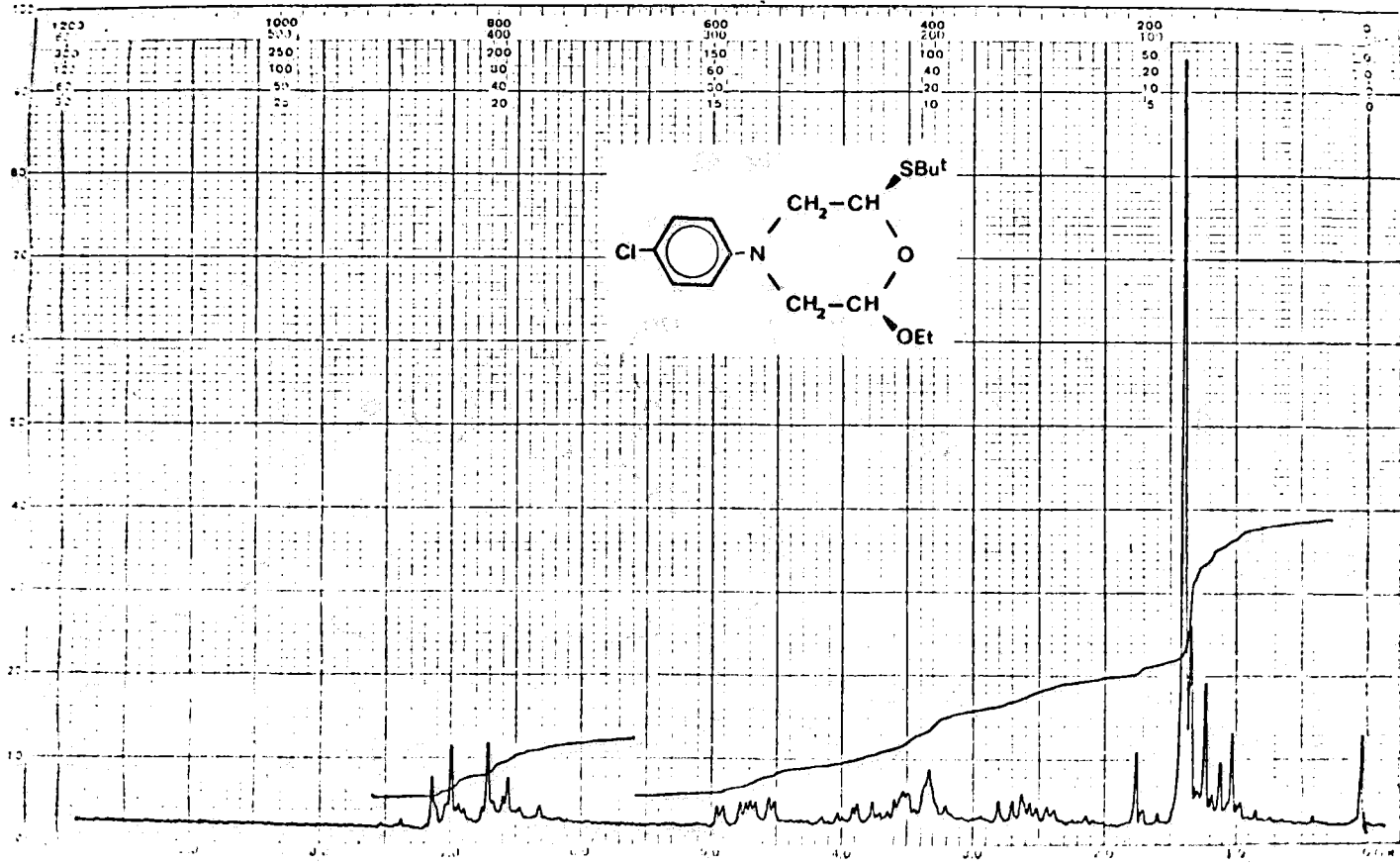
IR 74.



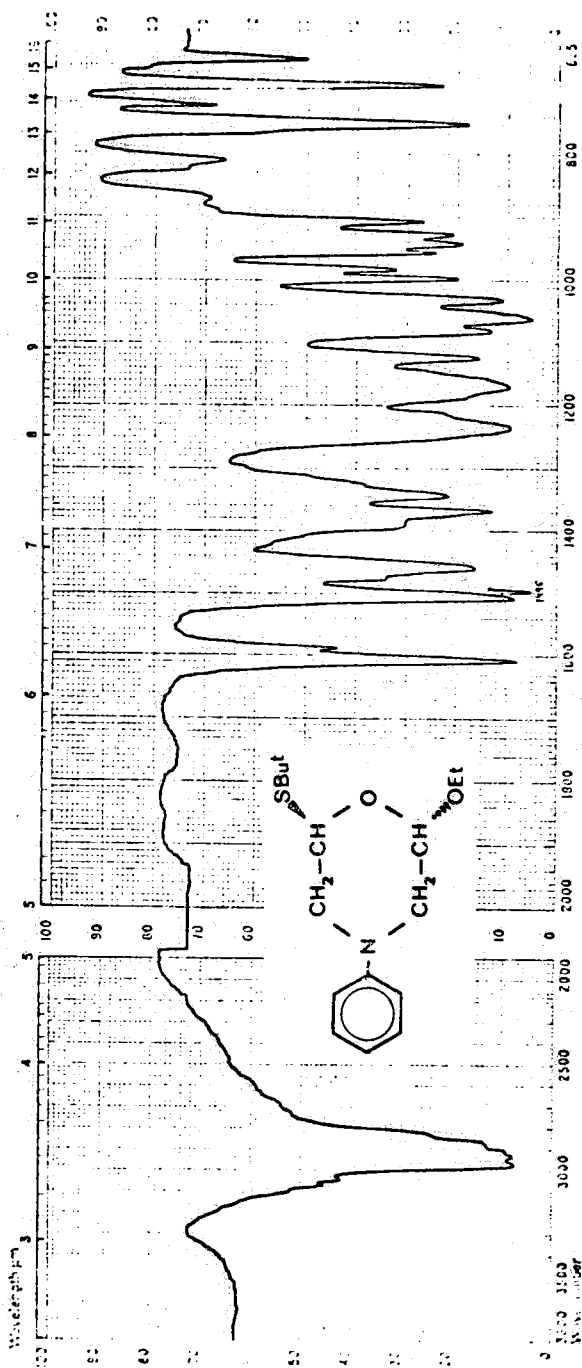
IR 74.



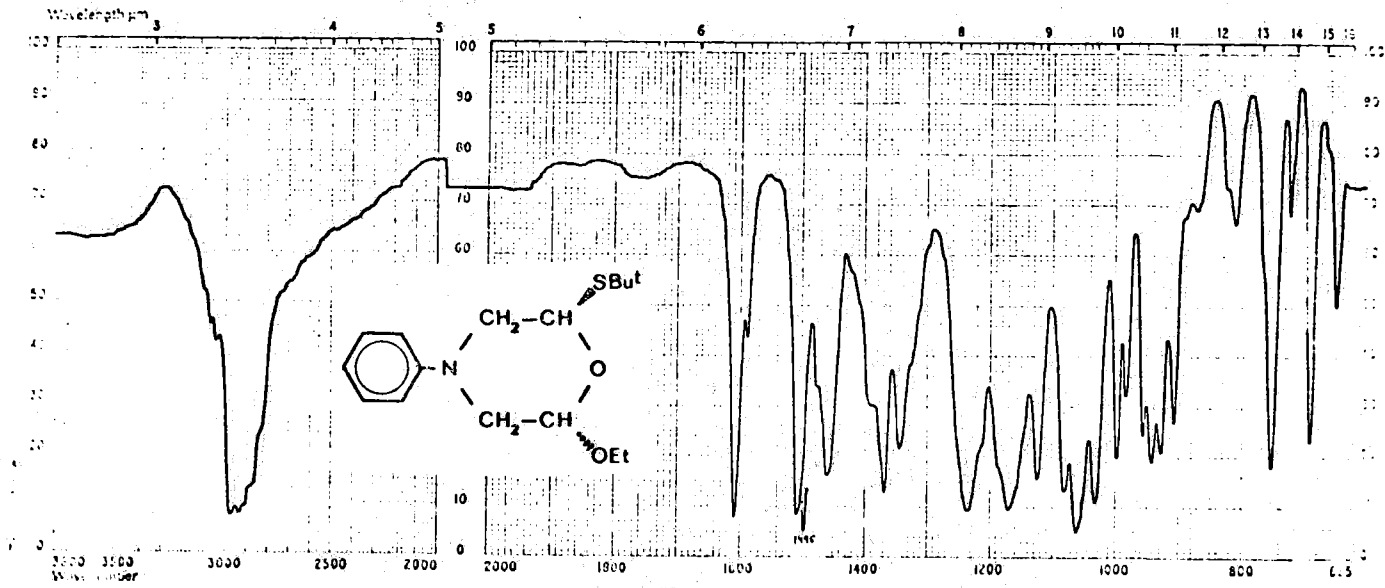
1H-N.m.r. 76.



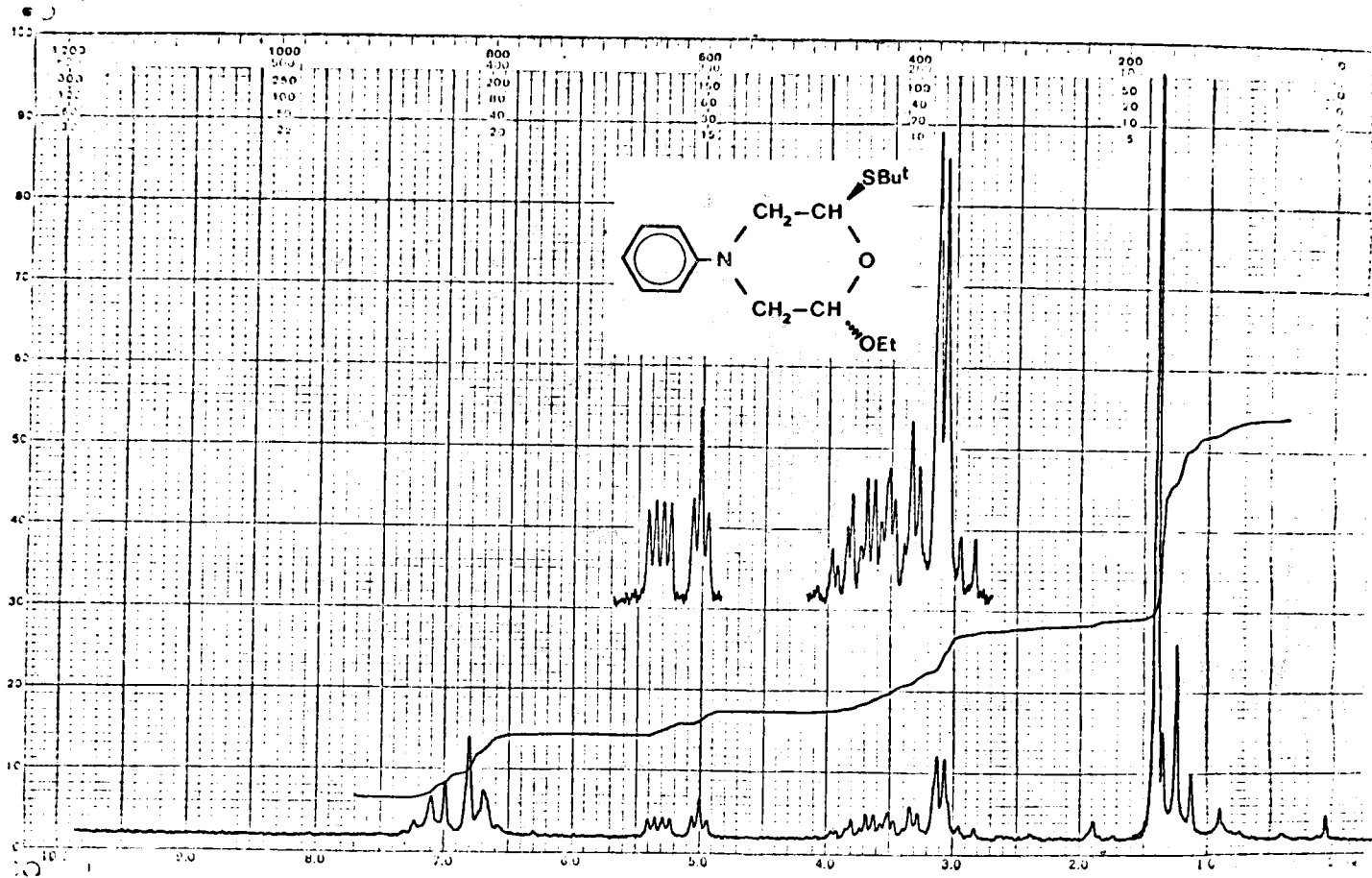
$^1\text{H-N.m.r.}$ 76.



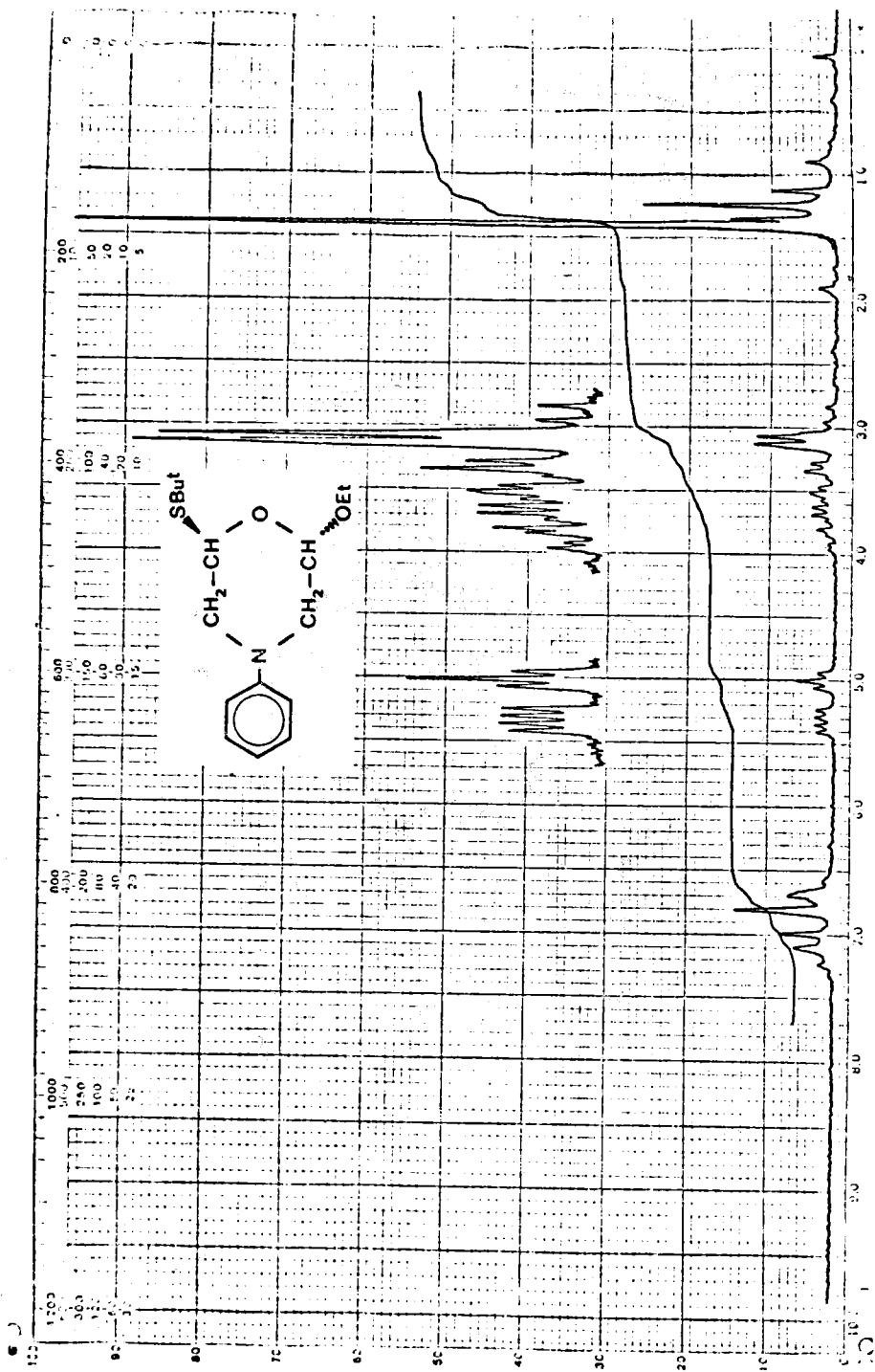
IR 75.



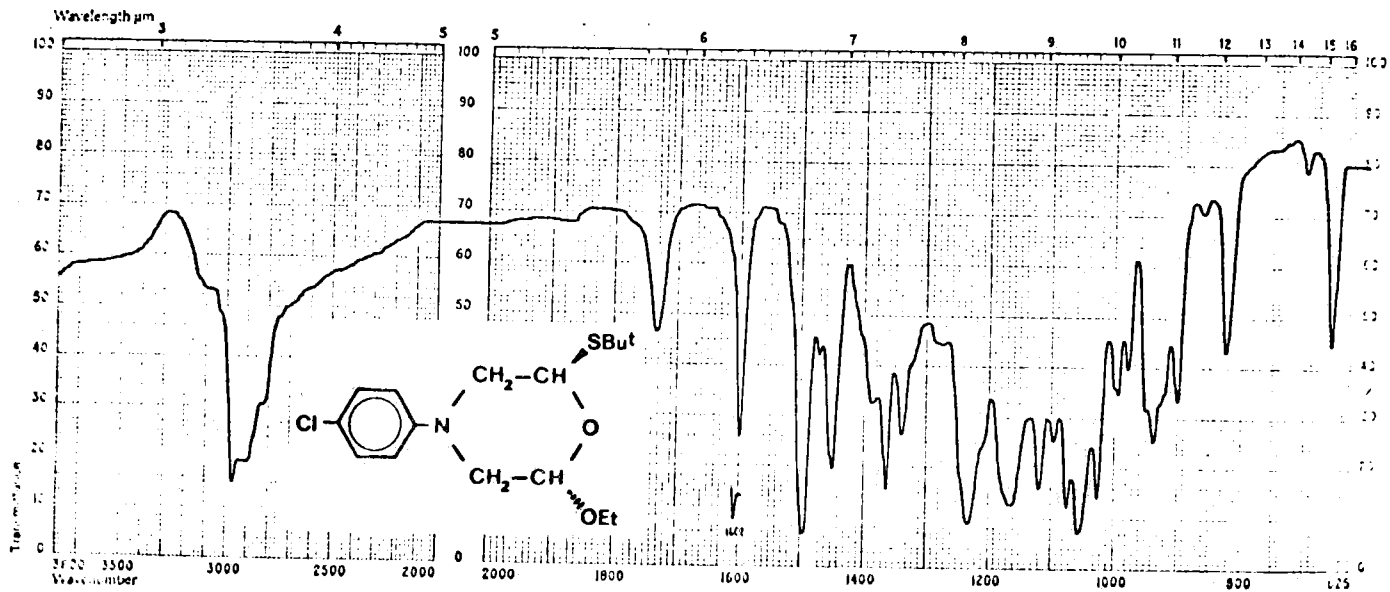
IR 75.



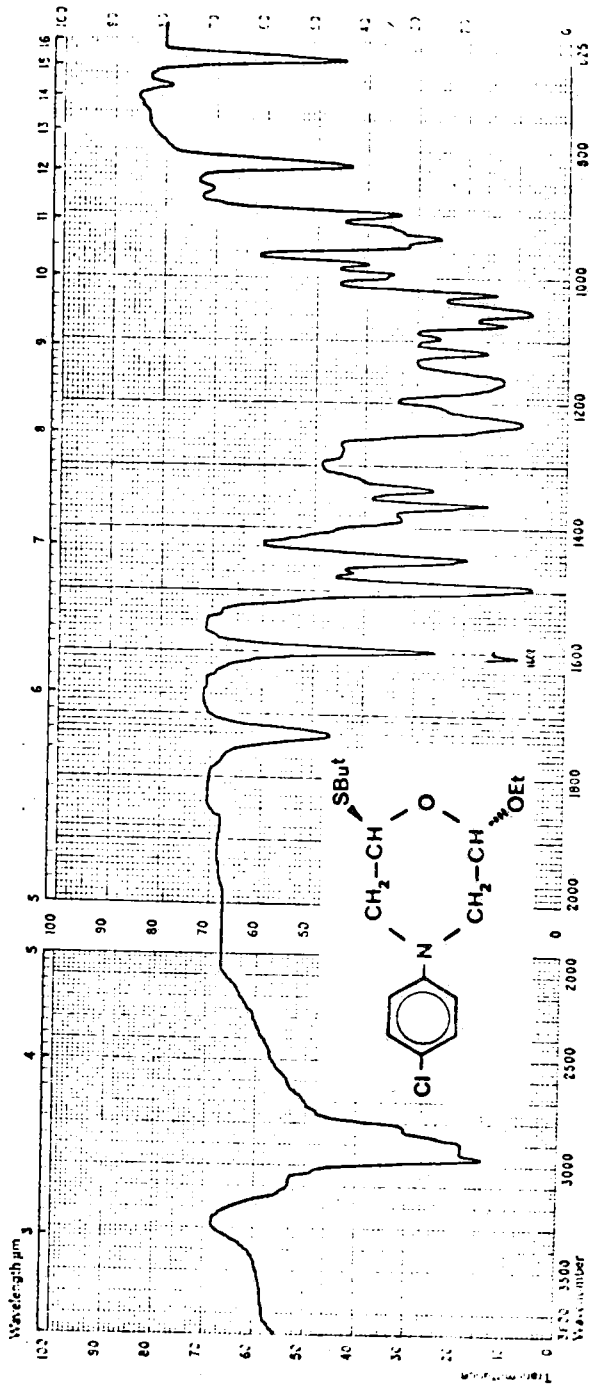
¹H-N.m.r. 77



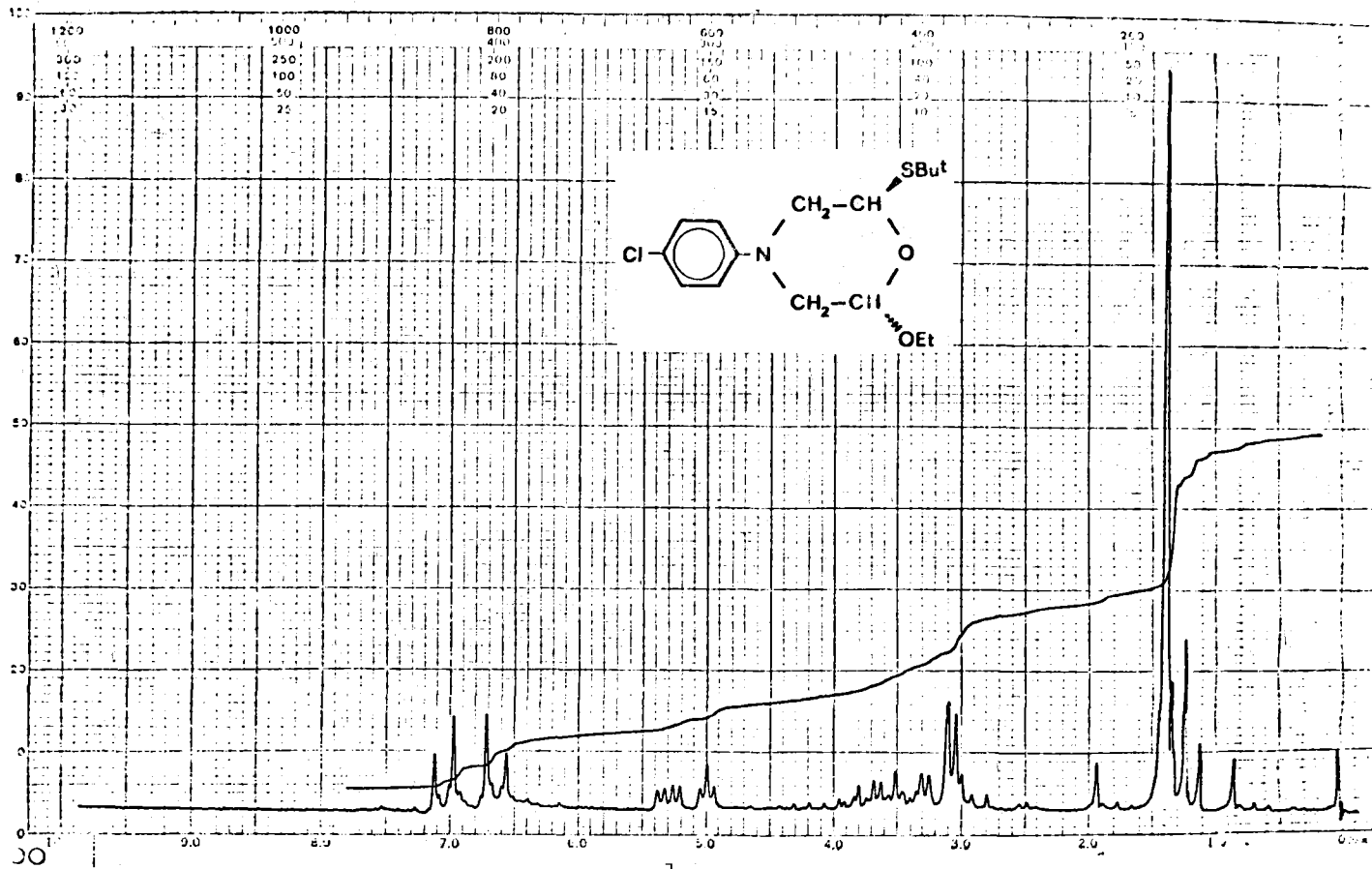
$^1\text{H-N.m.r.}$ 77



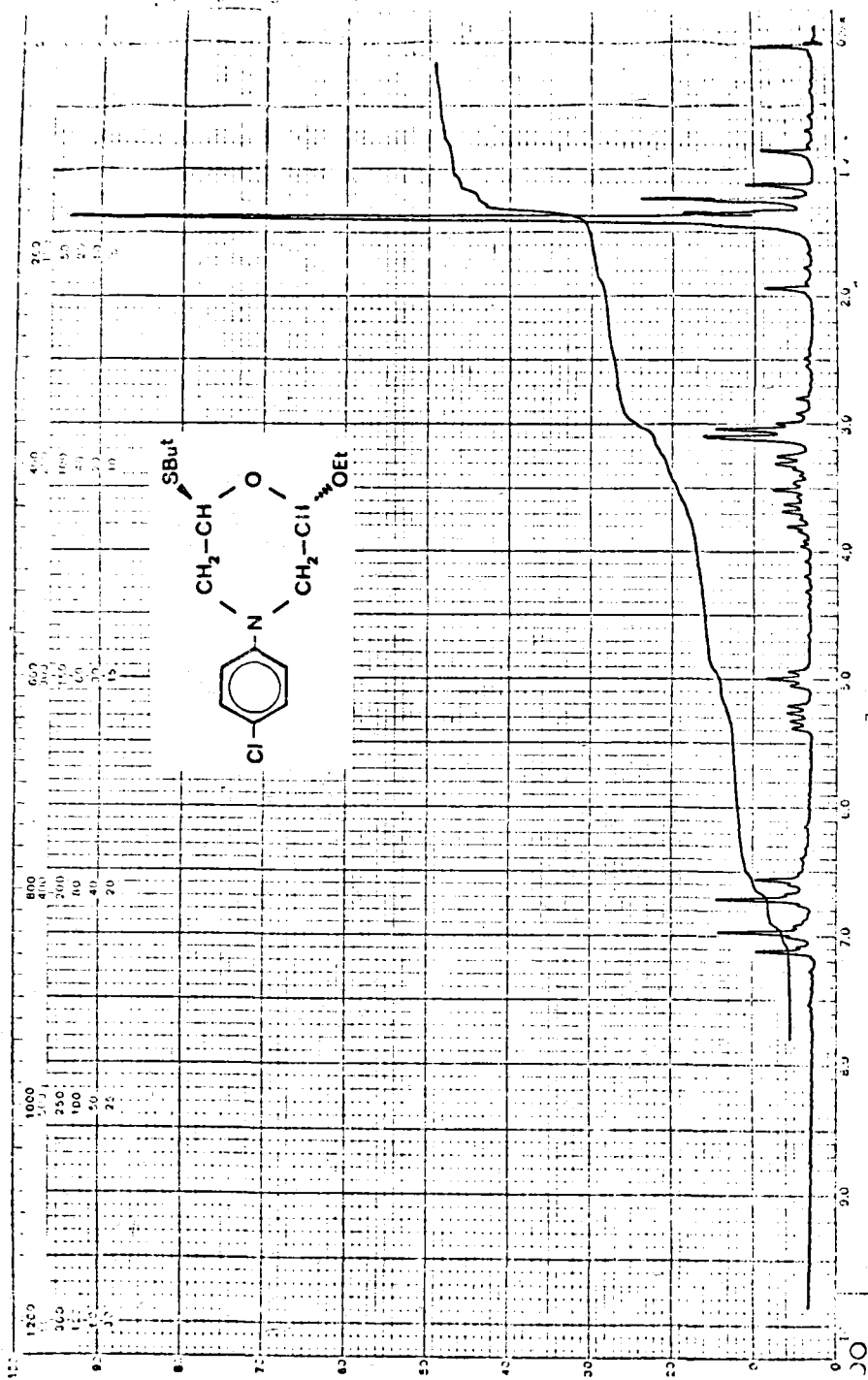
IR 76.

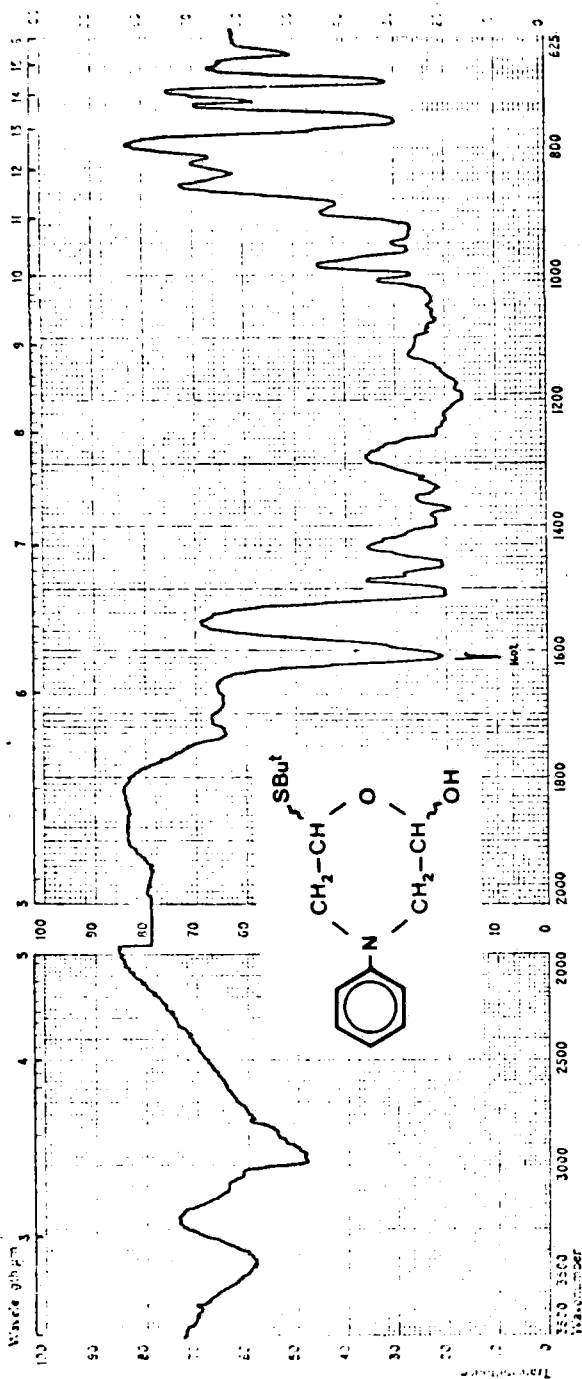


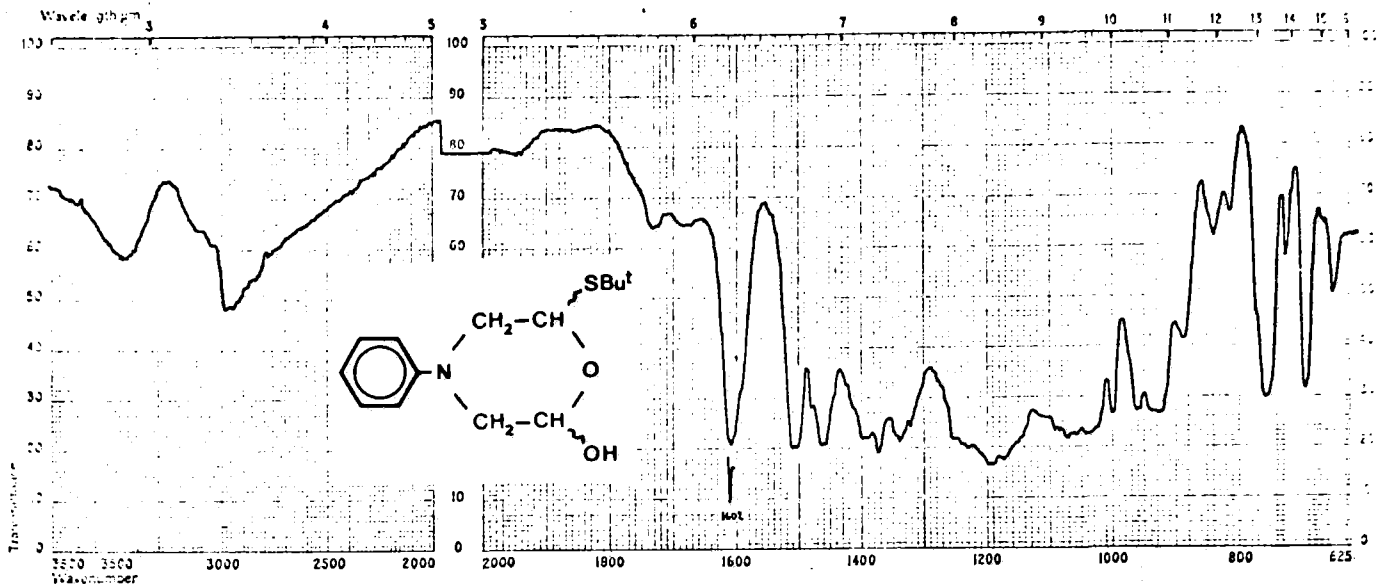
IR 76.



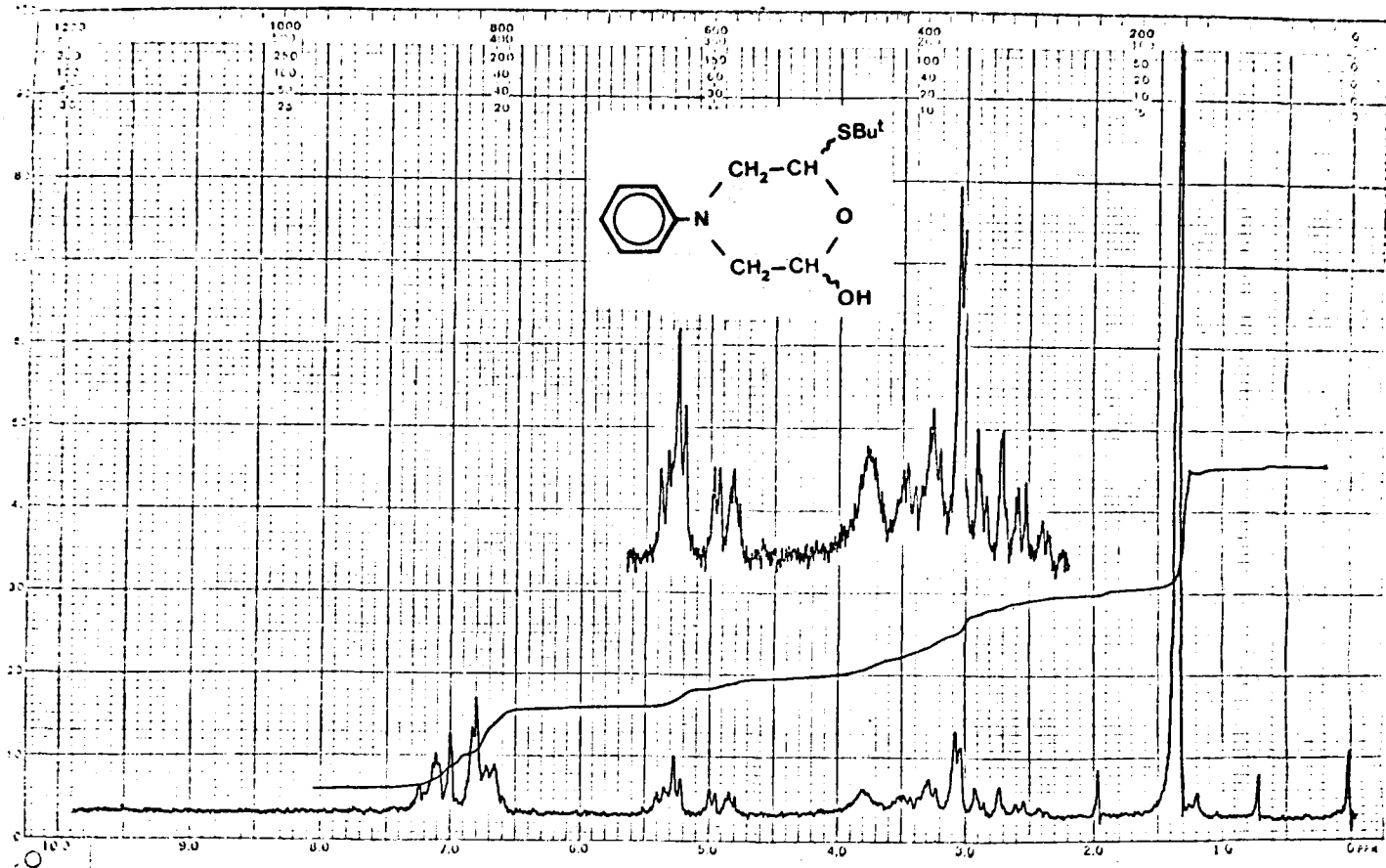
¹H-N.m.r. 78.

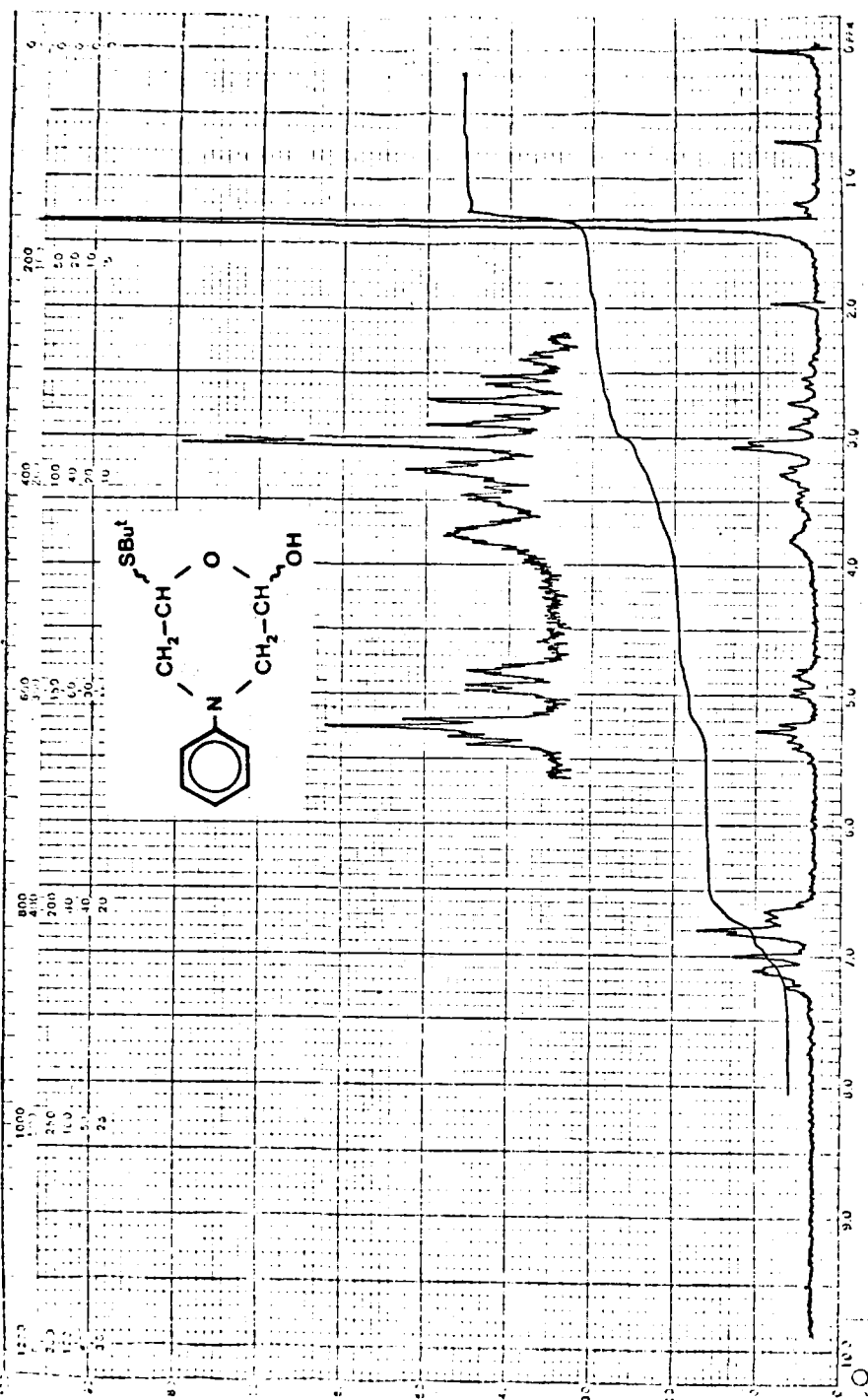




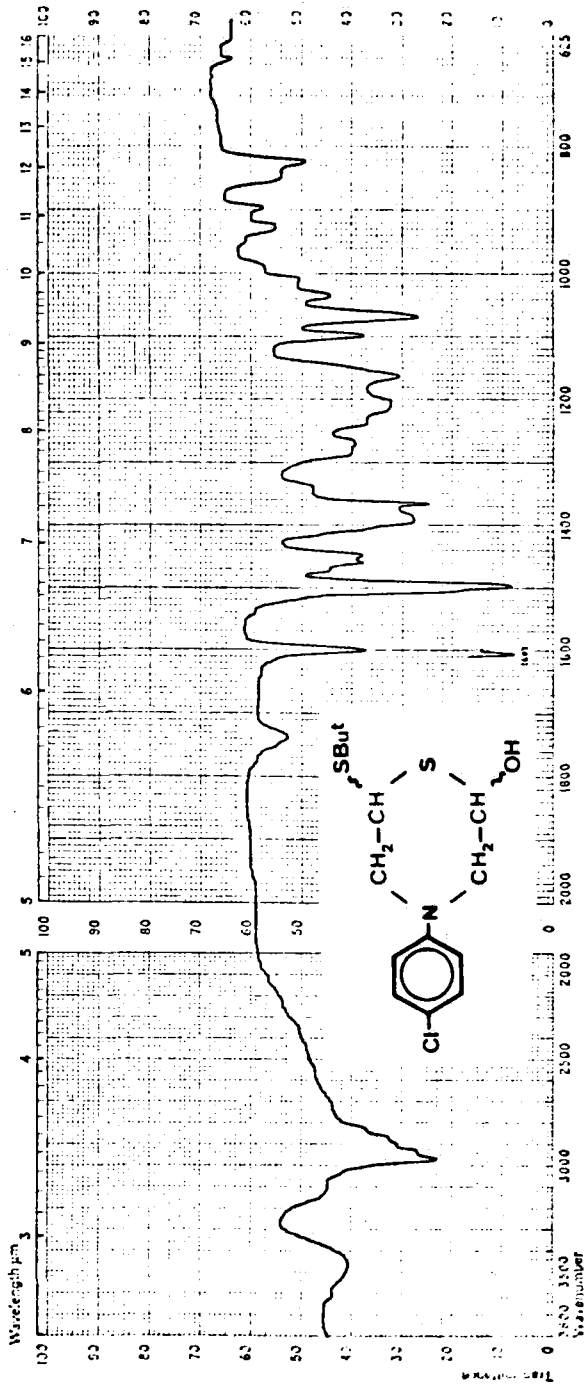


IR 77.

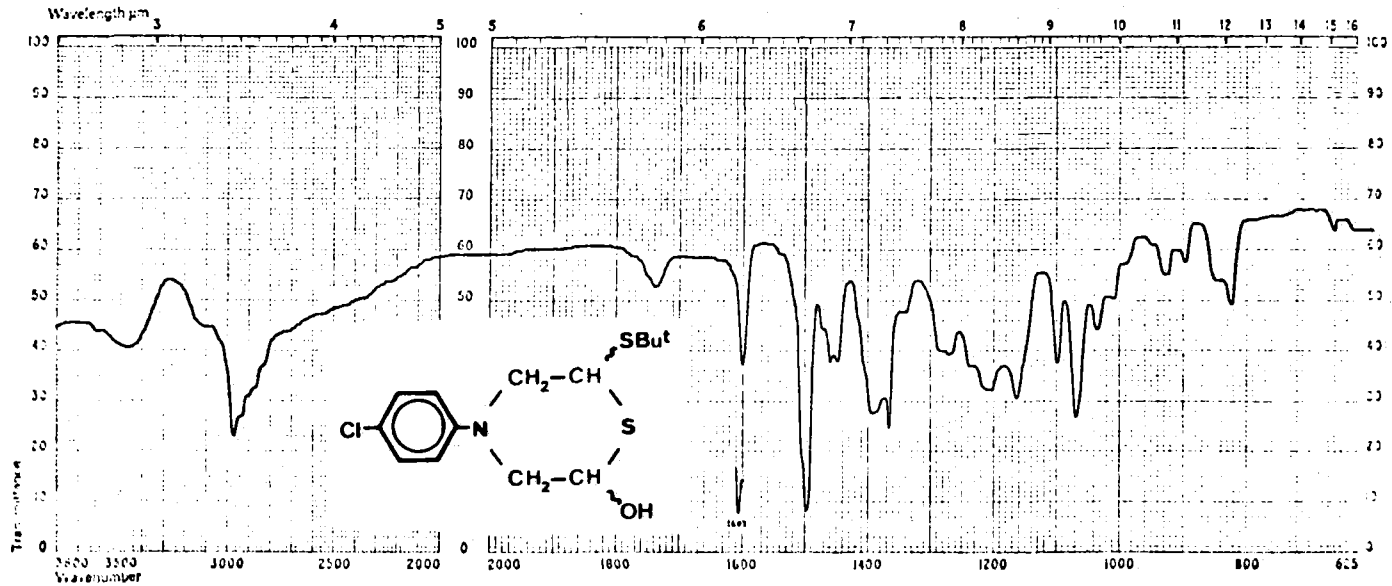
 $^1\text{H-N.m.r.}$ 79.



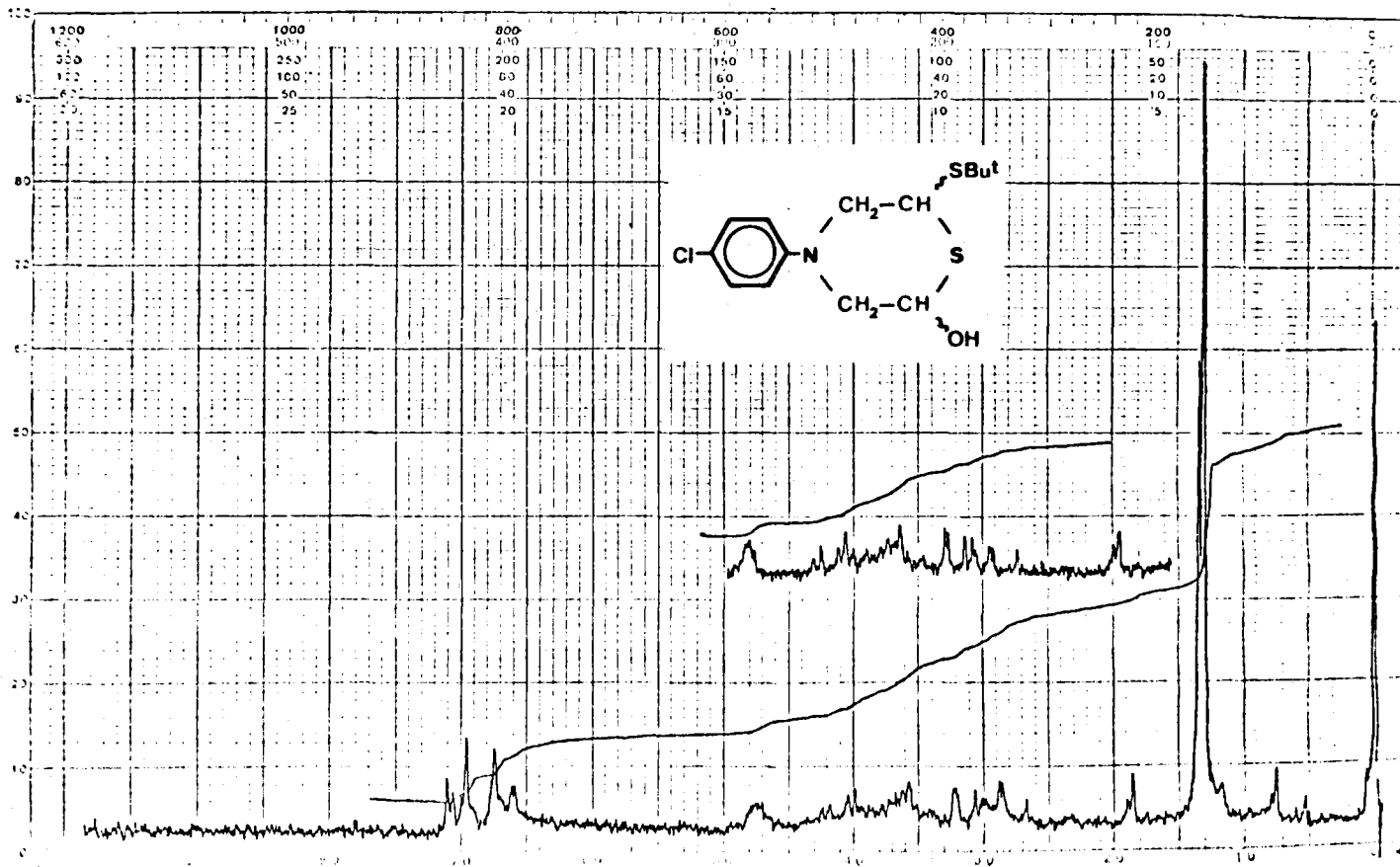
$^1\text{H-N.m.r.}$ 79.

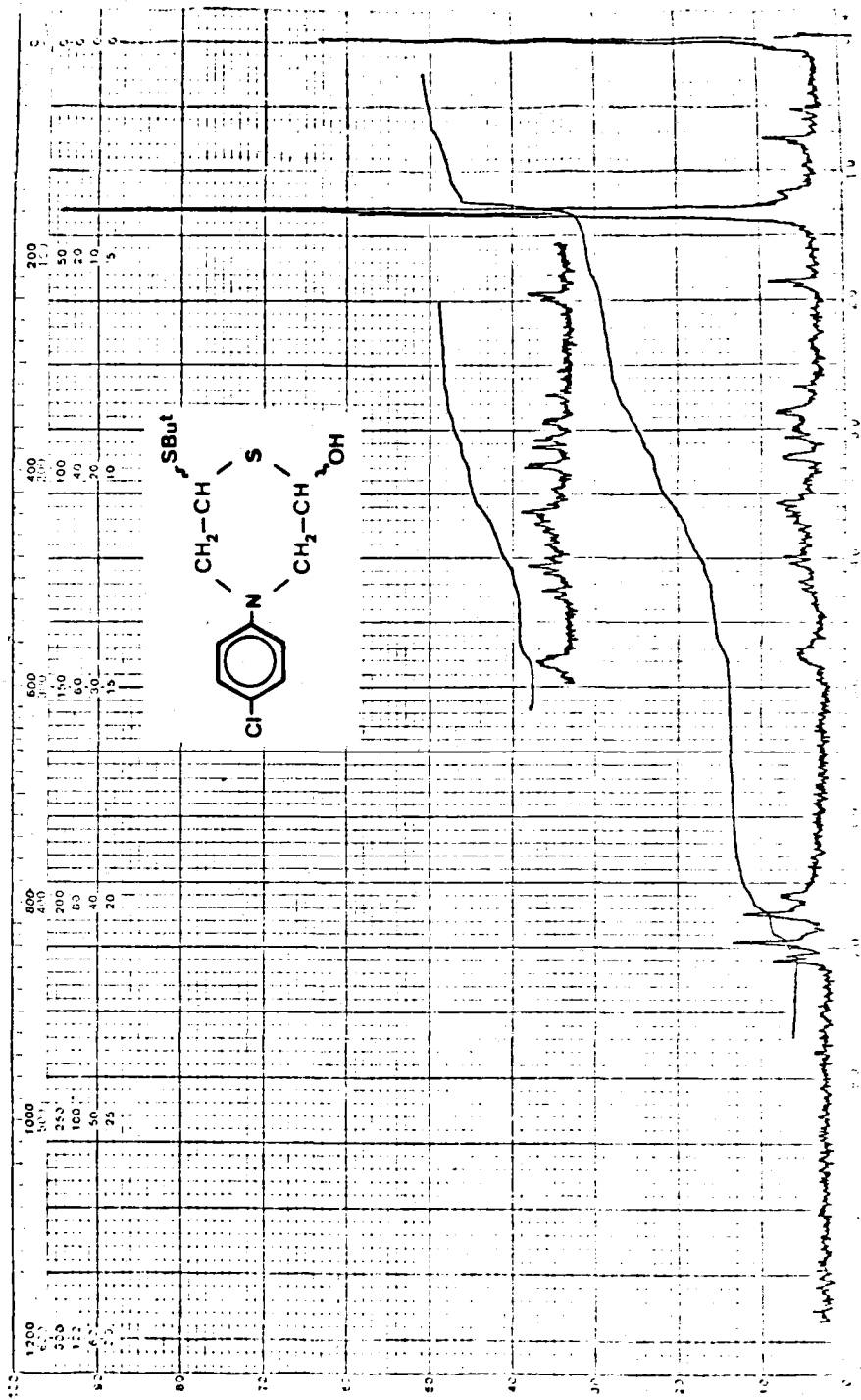


IR 78.



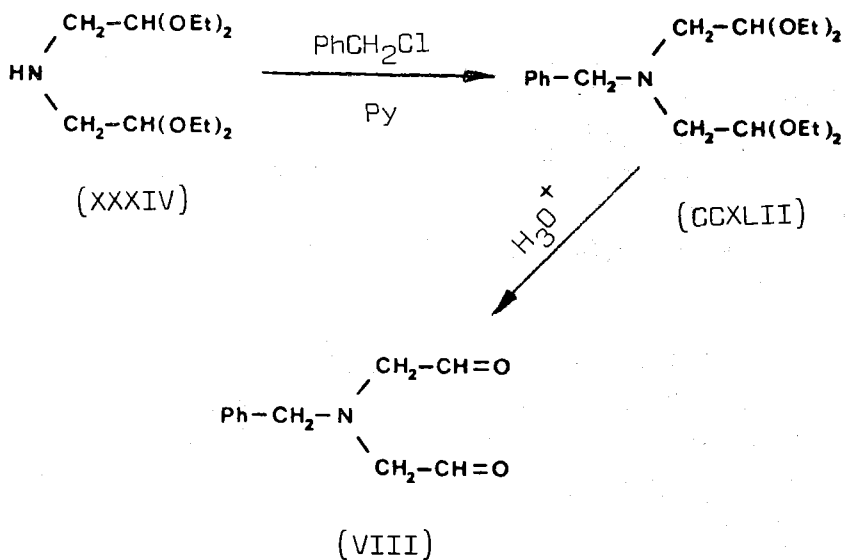
IR 78.

 $^1\text{H-N.m.r. 80.}$

I¹H-N.m.r. 80.

3.7.- Síntesis y estructura de N-bencilimino-diacetaldehido (VIII).

La preparación de este dialdehido se ha realizado siguiendo el esquema siguiente:



3.7.1.- Preparación de N-benciliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXLII).

La preparación de esta sustancia se ha llevado a cabo modificando el procedimiento de Vinot (30), quien lo obtenía (89%) por reacción de la diacetalilamina (XXXIV) con cloruro de bencilo, en ausencia de disolvente y a alta temperatura. Sin embargo, cuando repetimos la reacción en las condiciones utilizadas por Vinot, no obtuvimos prácticamente nada del producto esperado, observándose la formación de una gran cantidad de resinas. Una modificación, consistente en llevar a cabo la reacción en piridina como disolvente, permitió obtener la sustancia (CCXLII) con un rendimiento del 59,7%, no observándose descomposición durante la destilación del crudo.

La sustancia obtenida se ha identificado considerando su análisis elemental cuantitativo, su espectro infrarrojo (IR 79) y de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-N.m.r.}$ 81). En éste último se observa la existencia de un patrón de acoplamiento de tipo AX_2 , con señales a 4,52 (CH) y 2,70 ($\text{CH}_2\text{-CH}$) con J 5,5 Hz.

3.7.2.- Hidrólisis ácida del N-benciliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXLII): Formación de trans-4-bencil-2,6-dietoximorfolina (CCXLIII) y de clorhidrato de trans-4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCXLIV).

3.7.2.1.- Formación de trans-4-bencil-2,6-dietoximorfolina (CCXLIII).

Vinot observó que el tratamiento del acetal (CCXLII) con ácido clorhídrico concentrado a temperatura

ra ambiente durante una hora conduce, después de basificar, a la formación con buenos rendimientos (60%) de 4-bencil-2,6-dietoximorfolina.

Se ha repetido la reacción anterior en orden a obtener este acetal, con objeto de utilizarlo como testigo de cromatografía al seguir el proceso de hidrólisis total que nos lleve a la formación del aldehído correspondiente. El rendimiento obtenido, después de destilar, es de un 55%.

La estructura de la sustancia obtenida, identificada como trans-4-bencil-2,6-dietoximorfolina (CCXLIII), se propone sobre la base de considerar el espectro de masas, su espectro infrarrojo (IR 80) y el de resonancia protónica ($^1\text{H-N.m.r.}$ 82). En éste se observa una señal a δ 5,09 $|J_{ax} + J_{bx}| = 7$ Hz (CH) y un multiplete entre 2,93 y 2,35, asignado a los protones de los grupos ($\text{CH}_2\text{-N}$).

La formación de cis-4-bencil-2,6-dietoximorfolina no ha podido ser probada, debido bien a que este acetal no llega a formarse en estas condiciones o si lo hace, es sólo en pequeña proporción.

3.7.2.2.- Hidrólisis del N-benciliminodiacetaldehído bis (diethyl acetal) (CCXLII) hasta clorhidrato de trans-4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCXLIV).

Cuando la reacción de hidrólisis del acetal (CCXLII) se lleva a cabo en condiciones similares a las descritas para la síntesis de los hemialdales de N-ariliminodiacetaldehídos, es decir manteniendo la hidrólisis en medio de ácido clorhídrico concentrado durante dos días y posterior basificación con bicarbonato sódico se-

guido de extracción, la cromatografía en capa fina del crudo obtenido muestra que después de este tiempo de reacción queda una gran cantidad de 4-bencil-2,6-dietoximorfolina (se utilizó como testigo una muestra auténtica). Por ello, la hidrólisis ácida del acetal indicado se mantuvo hasta que la cromatografía de la mezcla de reacción no mostraba la presencia del acetal cíclico. Aunque la reacción se mantuvo durante veintidós días, a partir del octavo se apreció la presencia de cristales del producto de hidrólisis, que fueron aumentando en cantidad con el tiempo.

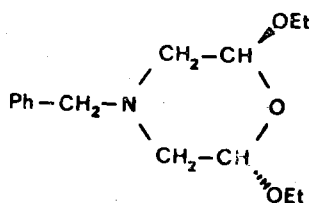
La sustancia obtenida, que se identifica como clorhidrato de trans-4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCXLIV), como se expondrá a continuación, es un sólido cristalino de p. f. 162-164° que se obtiene con buen rendimiento (65,1%).

3.7.2.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura de la sustancia (CCXLIV).

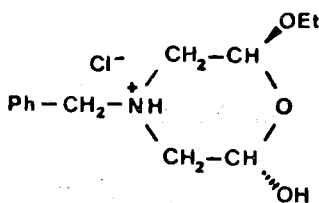
El análisis elemental cuantitativo se muestra de acuerdo con la composición correspondiente al clorhidrato de 4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina. En su espectro infrarrojo (IR 81) se aprecia una banda escindida en doblete, 3200 y 3140 cm^{-1} , de elevada intensidad y relativamente aguda (O-H), y una serie de bandas entre 2800 y 2620 cm^{-1} que se asigna a N-H. Por otra parte, no se observa absorción entre 1800 y 1600 cm^{-1} (ausencia de grupos C=O) y el carácter agudo del resto de las bandas permite sospechar que el espectro es debido a uno solo de los posibles estereoisómeros.

Se ha intentado el registro del espectro de resonancia magnética nuclear de esta sustancia en dimetilsulfóxido deuterado, para lo cual fue necesario preparar la disolución en caliente. Inmediatamente, conforme se va calentando, se desarrolla una intensa coloración y el espectro obtenido no permite realizar ningún tipo de consideraciones sobre el mismo, aunque sí puede afirmarse la ausencia de señales de átomos de hidrógeno de tipo aldehídico.

El espectro de resonancia magnética nuclear protónica ($^1\text{H-N.m.r.}$ 83) obtenido de la disolución de la sustancia en D_2O , es considerablemente más sencillo de lo esperado, teniendo en cuenta los antecedentes existentes en la literatura y nuestra propia experiencia. La información que puede extraerse del mismo parece indicar que en la disolución sólo existe un estereoisómero: el trans-4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCXLIV).



(CCXLIII)

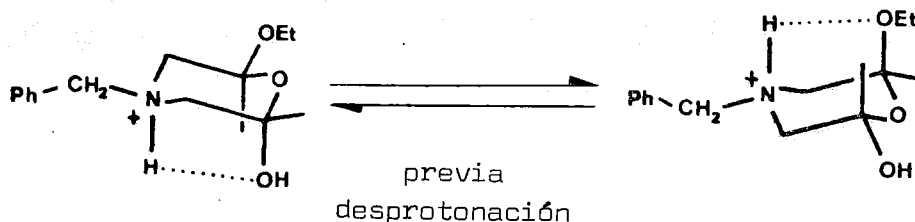


(CCXLIV)

A δ 1,18 se observa un triplete (J 6,7 Hz) que se asigna a los protones de un grupo metilo

($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$); entre δ 3,9 y 2,8 un multiplete bien resuelto que debe ser consecuencia de la resonancia de los grupos ($\text{CH}_2\text{-O}$) presentes en la molécula; un singulete agudo a δ 4,77 que se asigna a ($\text{CH}_2\text{-N}$); un doblete a δ 5,25 (1H, $J_{ax}+J_{bx} = 5$ Hz) y otro doblete a δ 5,49 (1H, J_{ax} 7,5 y J_{bx} 2,5 Hz). Finalmente, los protones "aromáticos" resuenan como un singulete ancho a δ 7,53.

Los distintos valores de las constantes de acoplamiento observados para las señales de los protones de tipo acetálico indican la estereoquímica trans de la molécula.



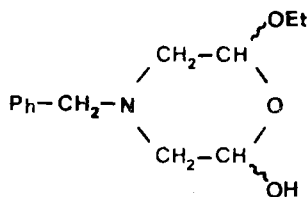
(CCLXXVIII)

(CCLXXIX)

Sin embargo, en la actualidad no nos es posible considerar a uno de los dos conformeros representados en el equilibrio como el predominante en el mismo, debido a que no nos es fácil determinar la influencia de un disolvente tan polar como el agua pesada sobre las diversas posibilidades de solvatación de estos conformeros.

3.7.2.2.2.- Preparación de 4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCLXXX).

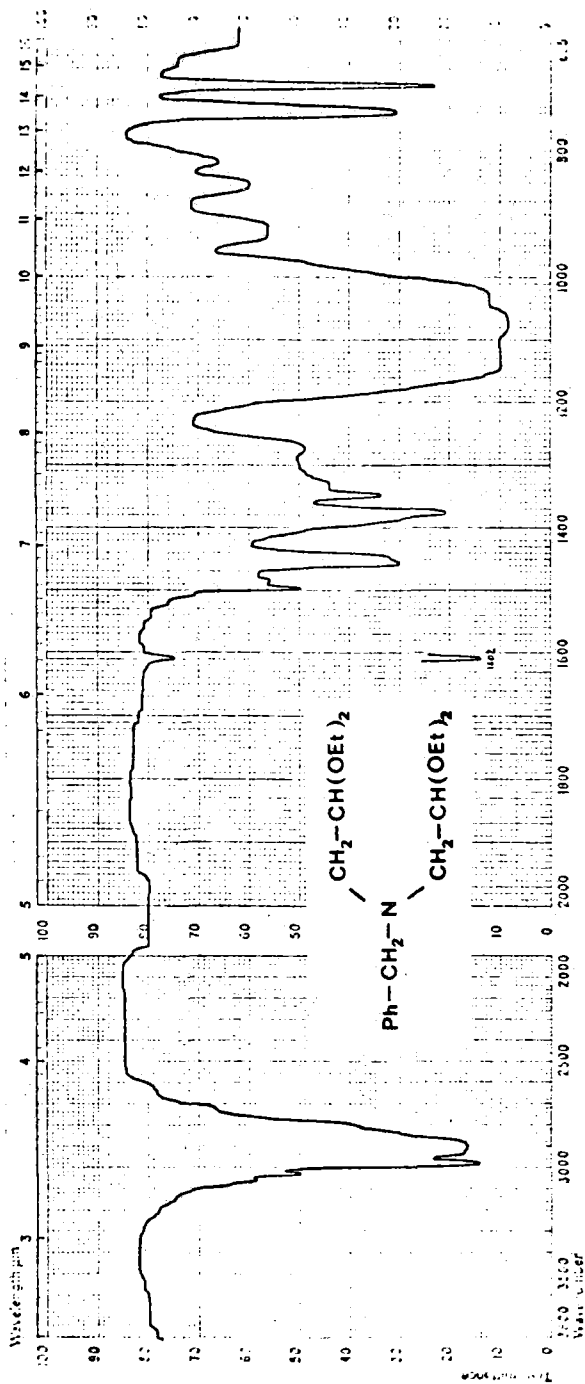
La obtención de la base libre (CCLXXX) se ha realizado suspendiendo el clorhidrato de trans-4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCXLIV) en cloroformo y lavando con disolución acuosa de bicarbonato sódico. Después de secar, filtrar y concentrar la disolución clorofórmica se obtuvo un líquido incoloro siruposo con rendimiento prácticamente cuantitativo.



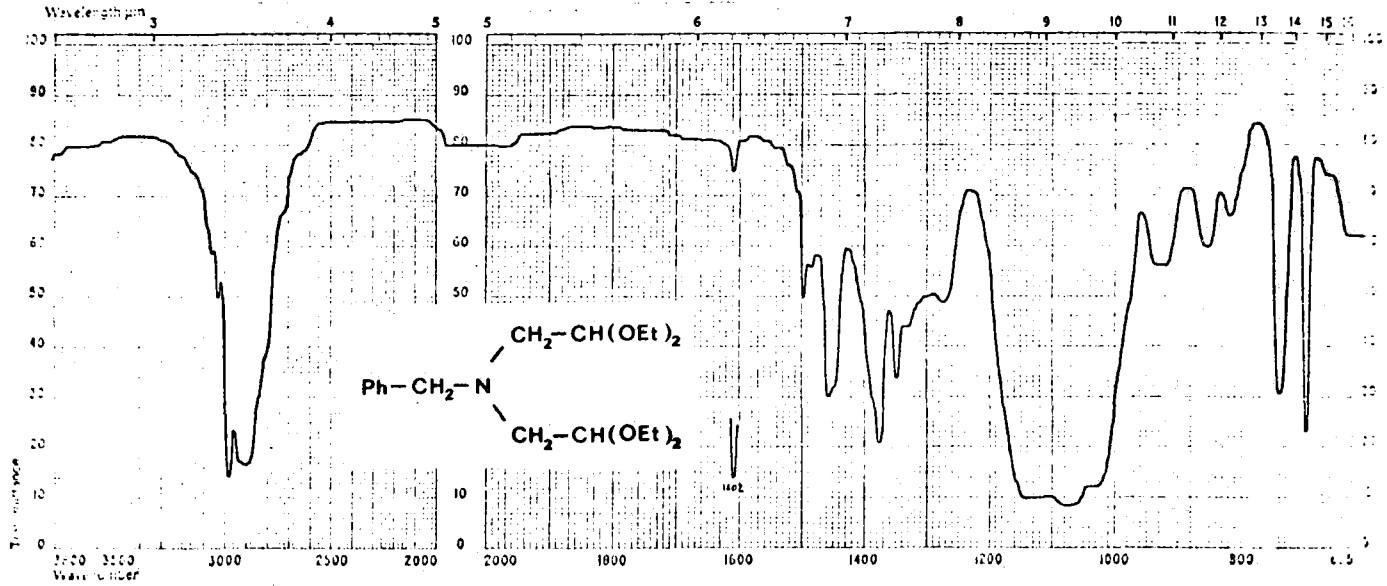
(CCLXXX)

El espectro infrarrojo de esta sustancia, registrado en película líquida, muestra señales muy anchas, especialmente en la región de la huella dactilar; hay que destacar una banda ancha e intensa alrededor de 3400 cm^{-1} (O-H). Cuando se registra éste en disolución de cloroformo (IR 82) mejora sensiblemente la resolución, haciéndose más estrechas las bandas, la tensión del enlace O-H aparece ahora como una banda ancha de intensidad media a débil sobre 3500 cm^{-1} :

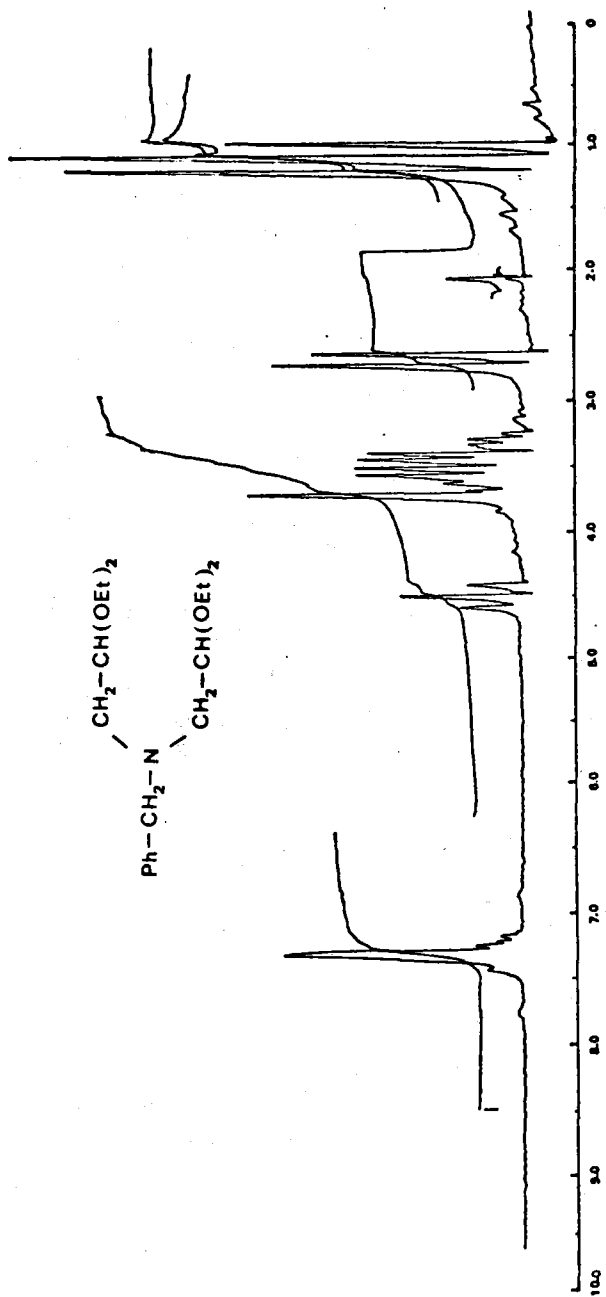
En el espectro de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-N.m.r.}$ 84) se observa que algunas señales se han desplazado hacia campo más alto con respecto al espectro del clorhidrato (CCXLIV). Así, los protones ($\text{CH-CH}_2\text{-N}$) resuenan como un multiplete complejo entre δ 2,85-2,12, los protones ($\text{Ph-CH}_2\text{-N}$) lo hacen ahora como singulete a δ 3,5 y se observa un singulete, que desaparece al agitar con D_2O , a δ 4,7 (O-H), y entre δ 5,36 y 4,6 aparecen varios dobles dobles (O-CH-O) que muestran la existencia de al menos dos estereoisómeros, aunque su estereoquímica no puede ser fijada.

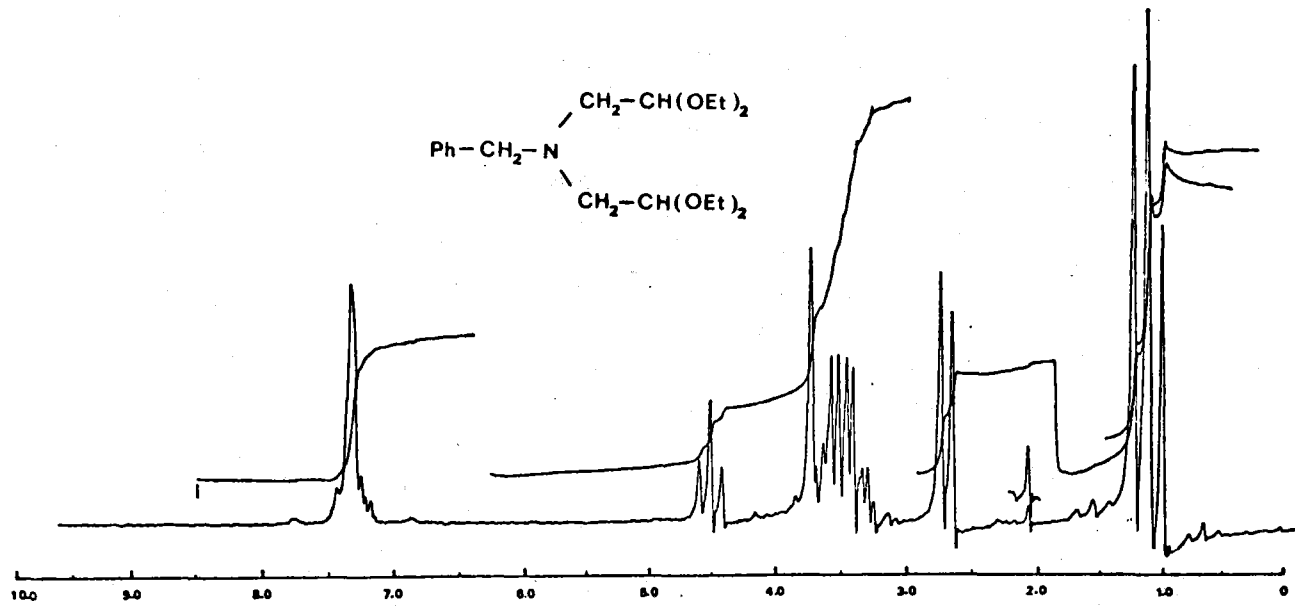


IR 79.

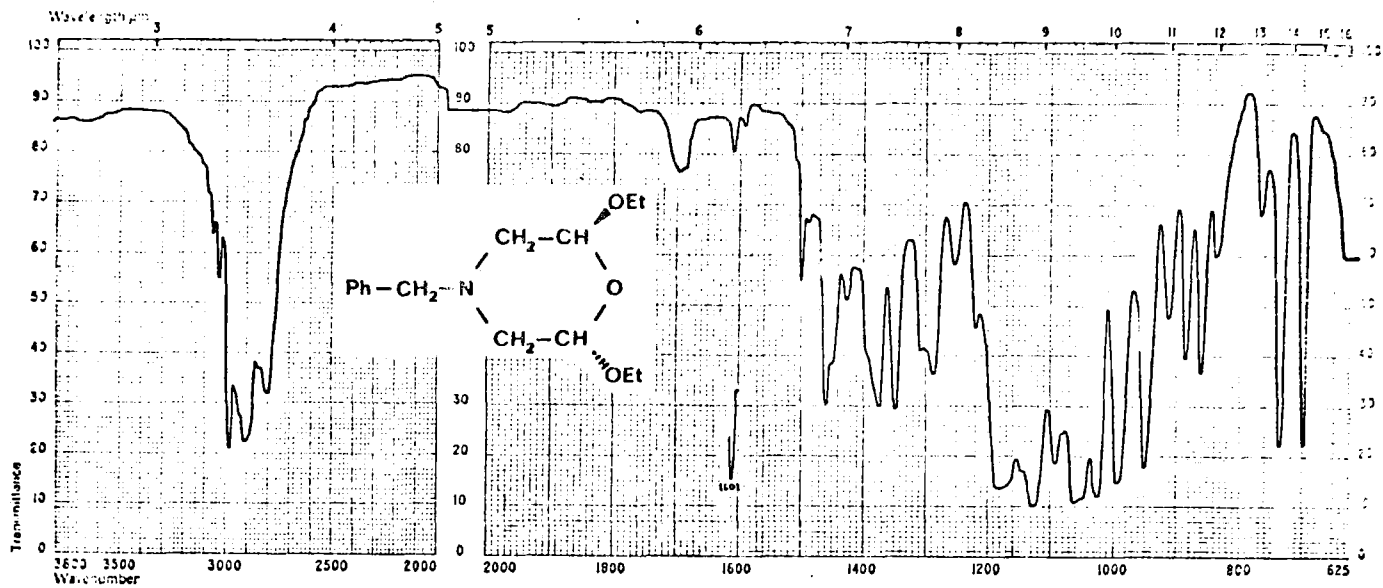


IR 79.

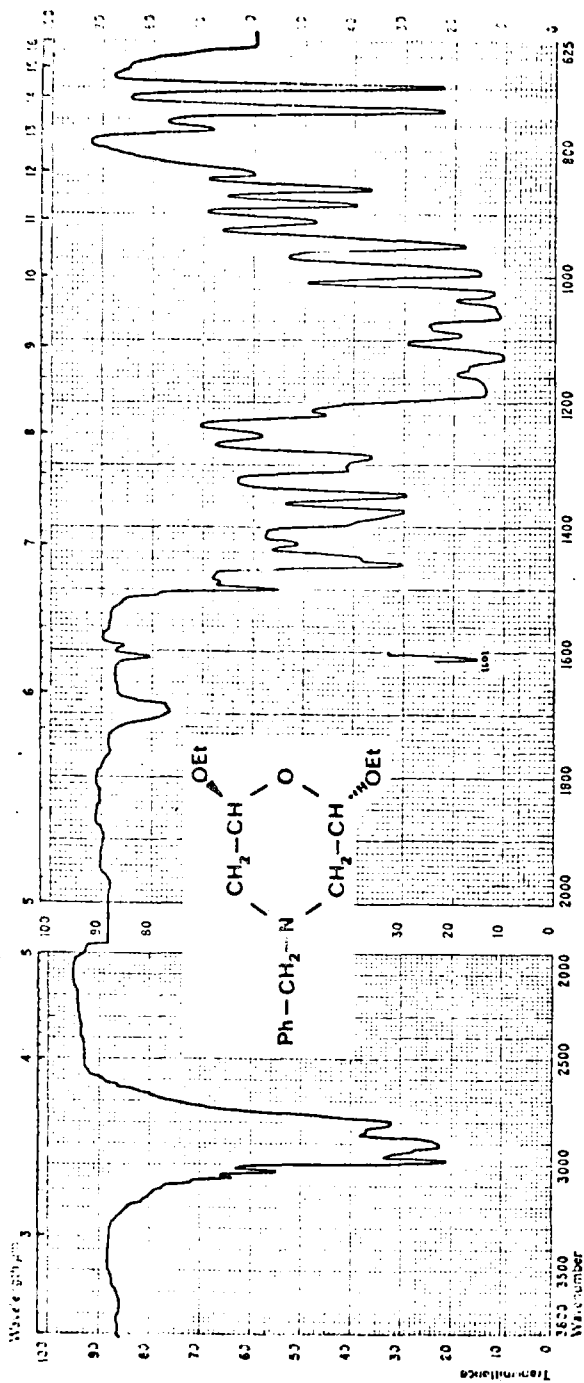
 $^1\text{H-N.m.r.}$ 81.



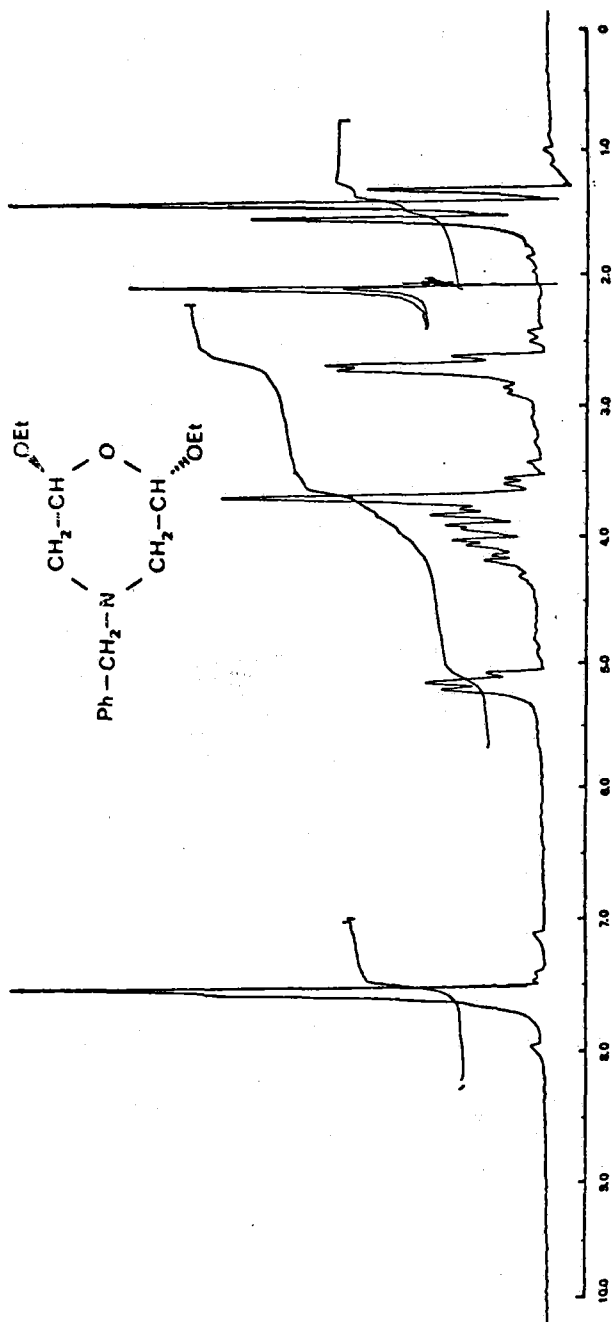
$^1\text{H-N.m.r. 81.}$



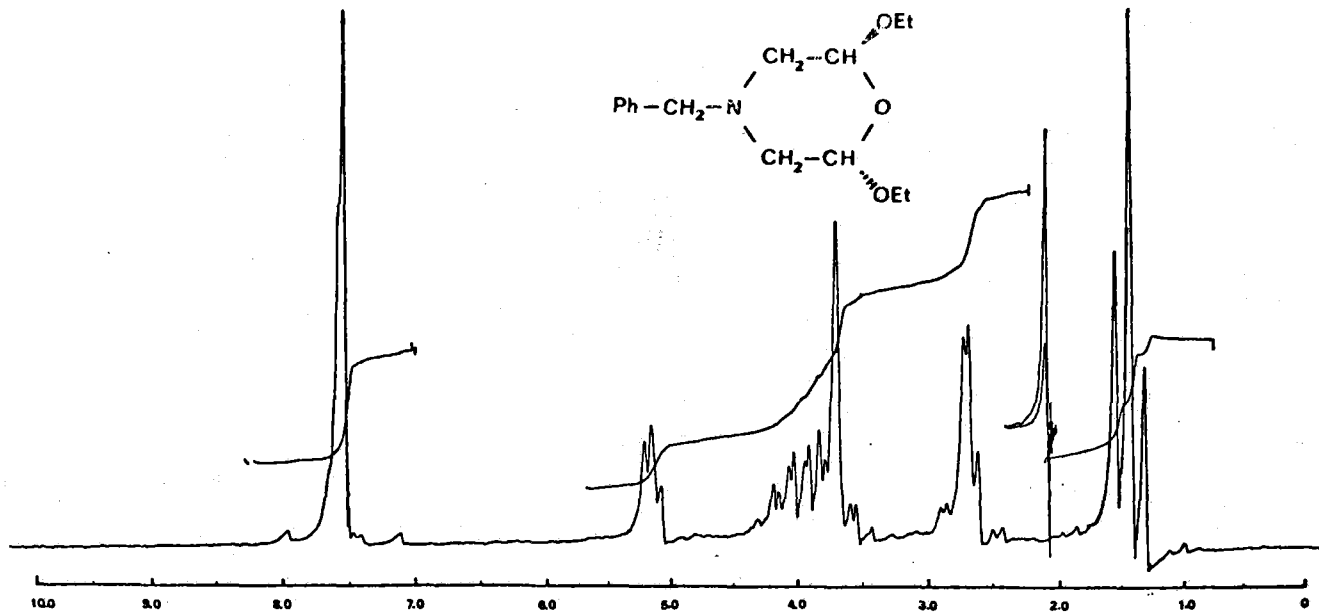
IR 80.



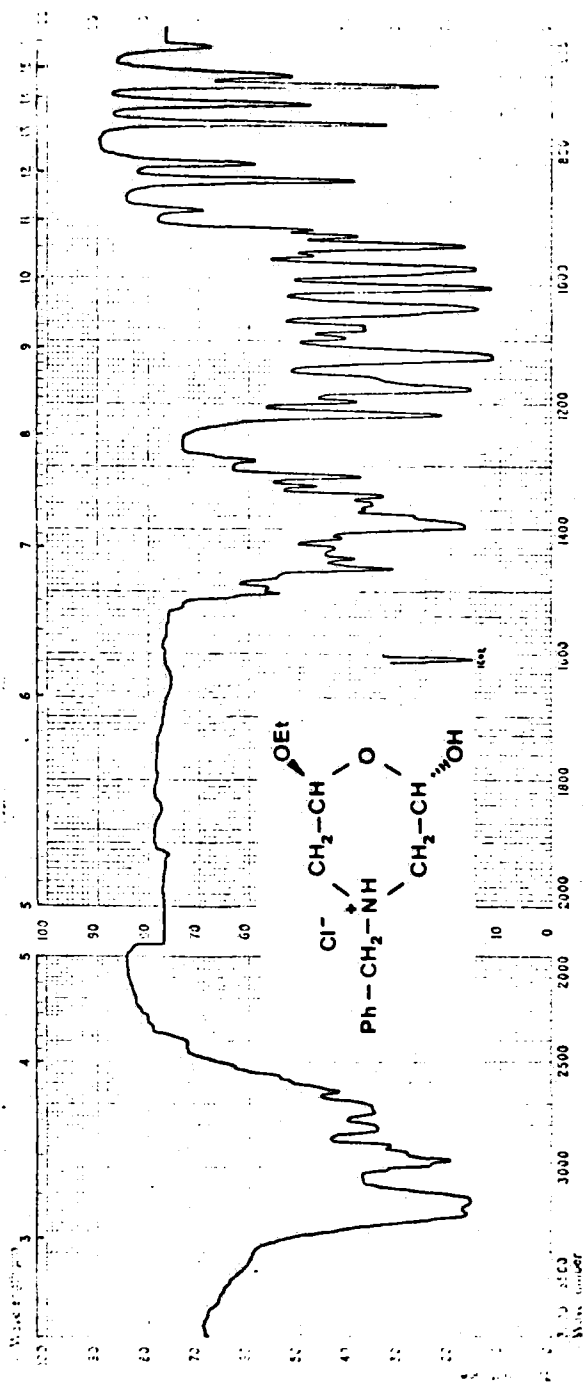
IR 80.



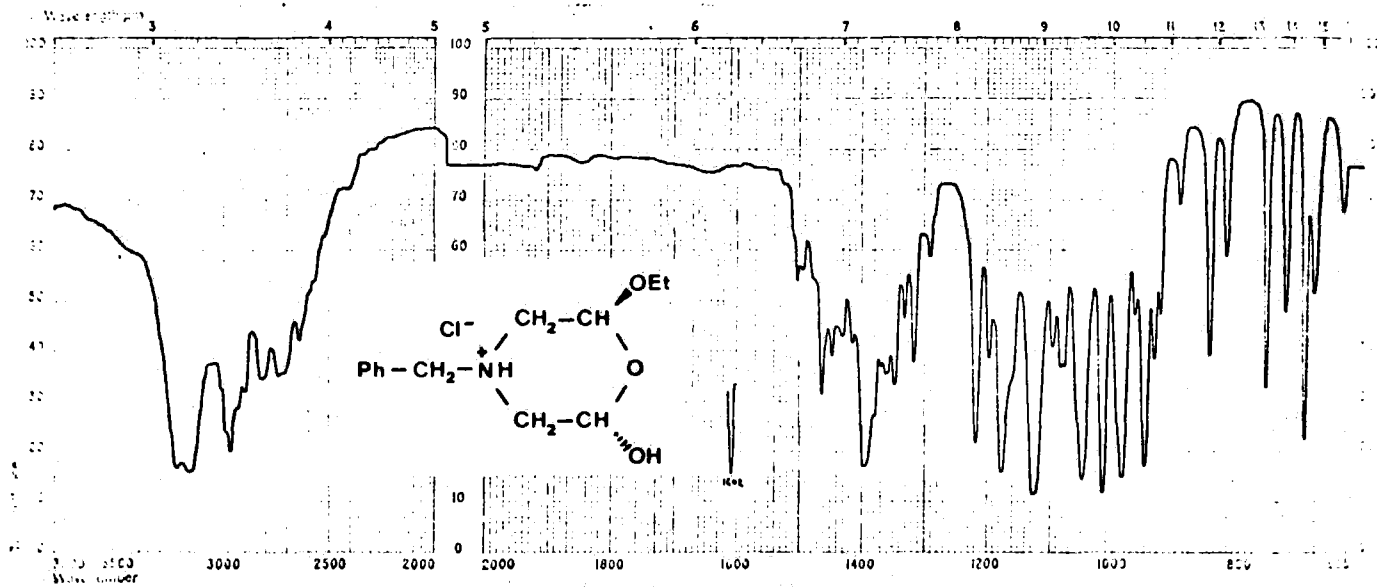
$^1\text{H-N.M.R.}$ 82.



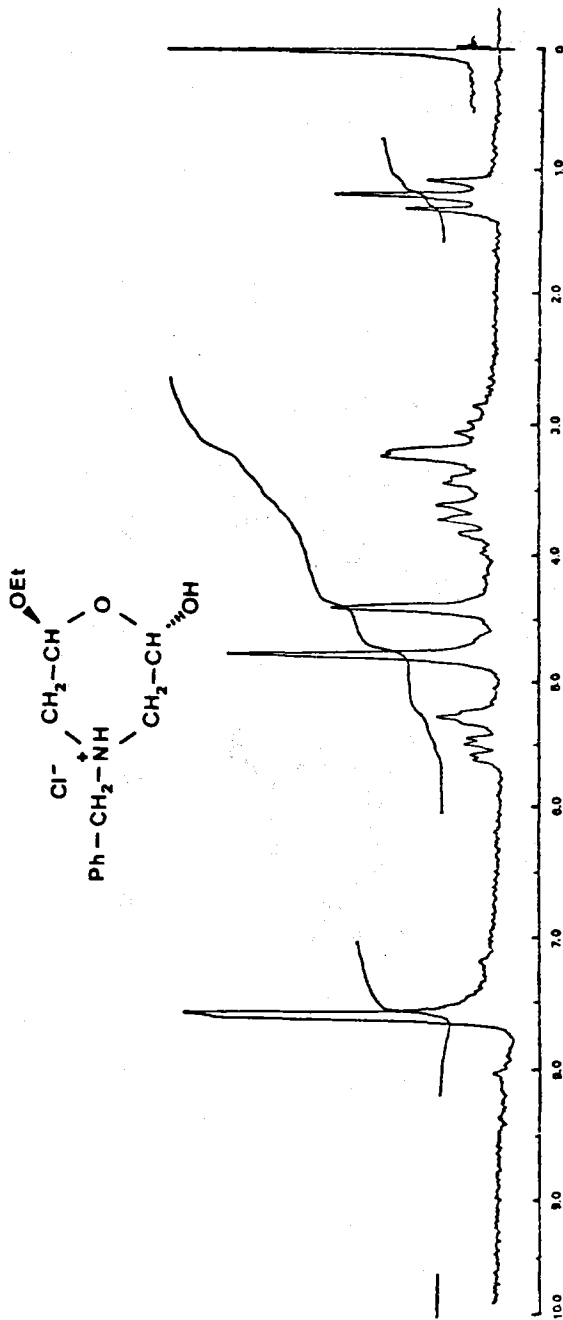
$^1\text{H-N.m.r.}$ 82.



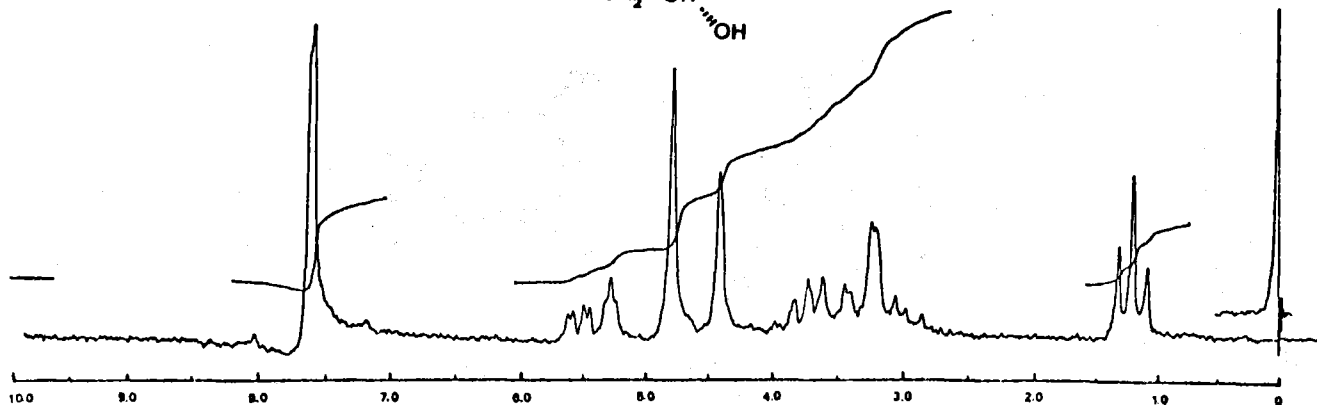
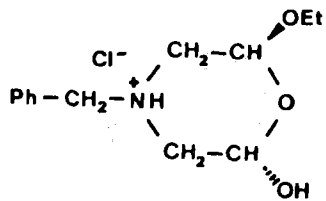
IR 81.



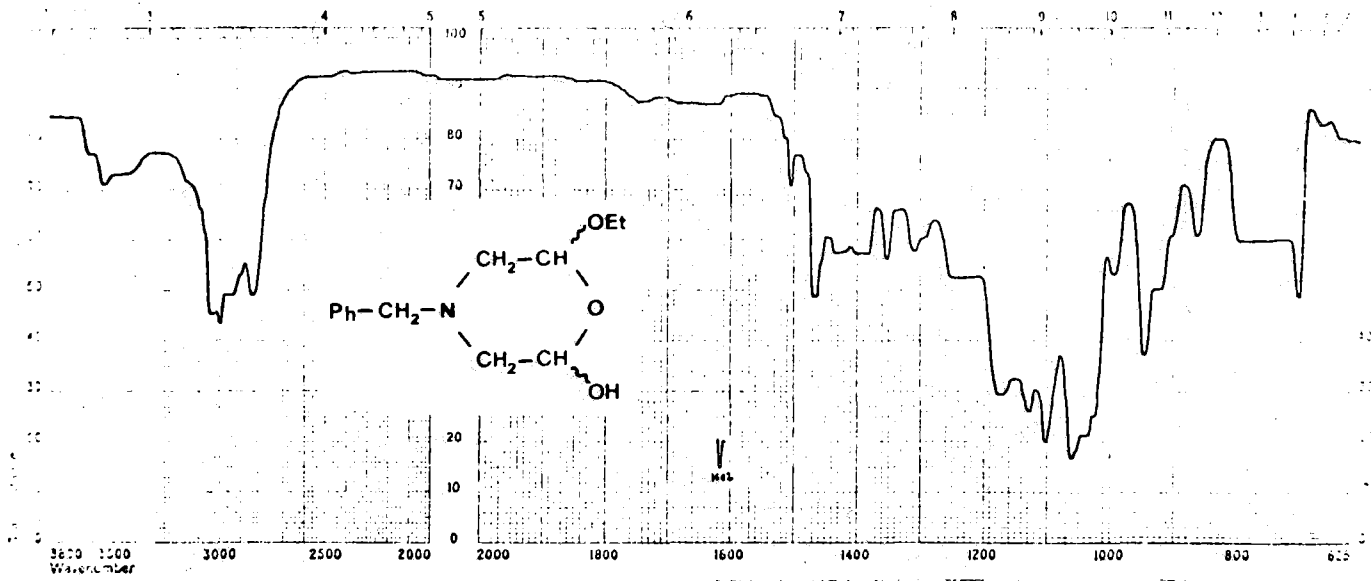
IR 81.



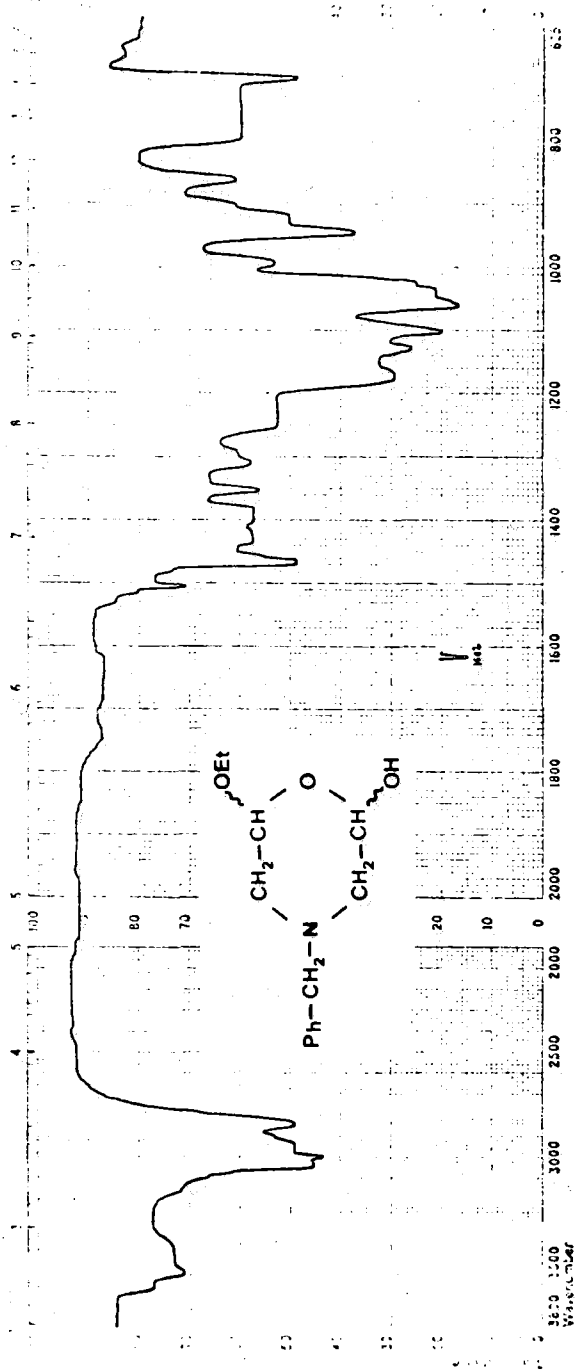
$^1\text{H-N.m.r.}$ 83.



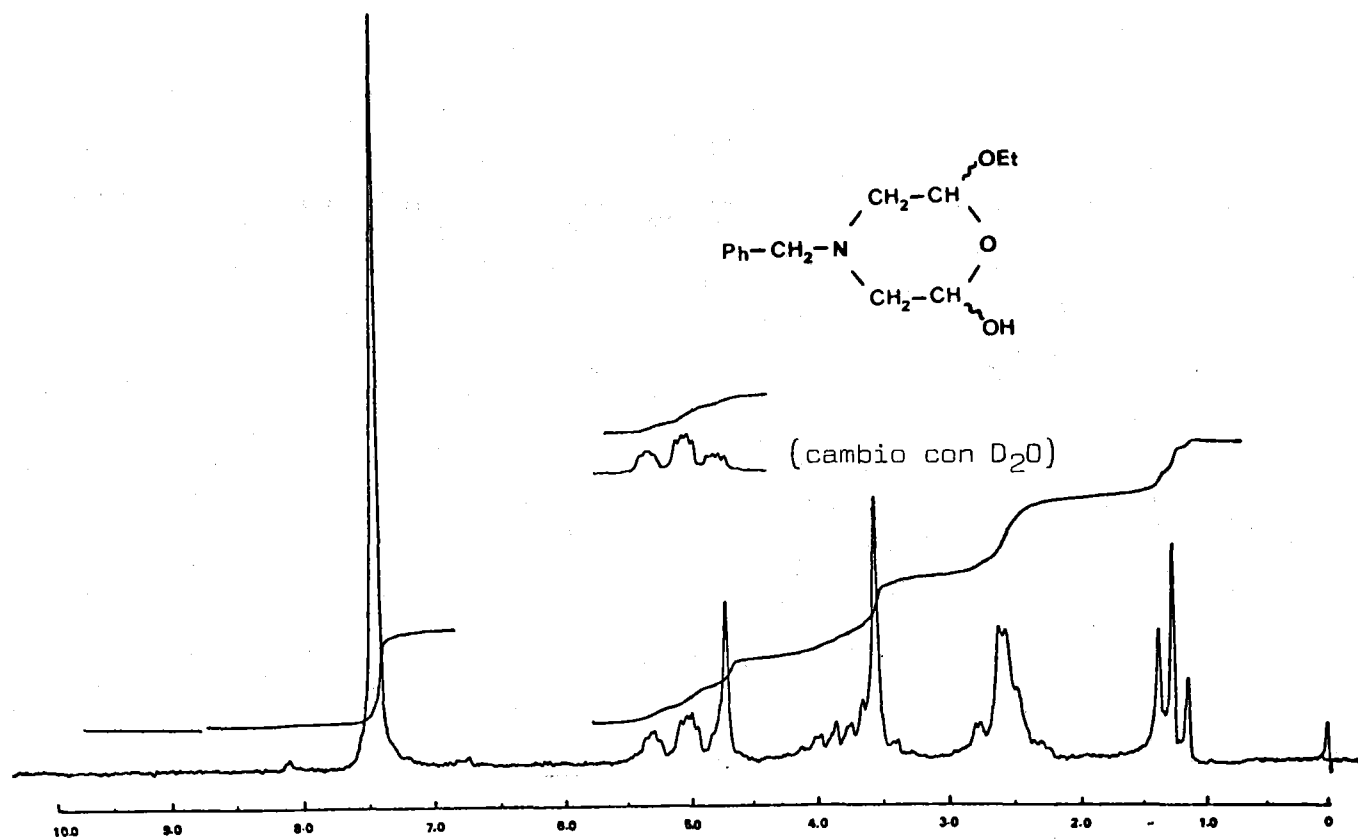
¹H-N.m.r. 83.

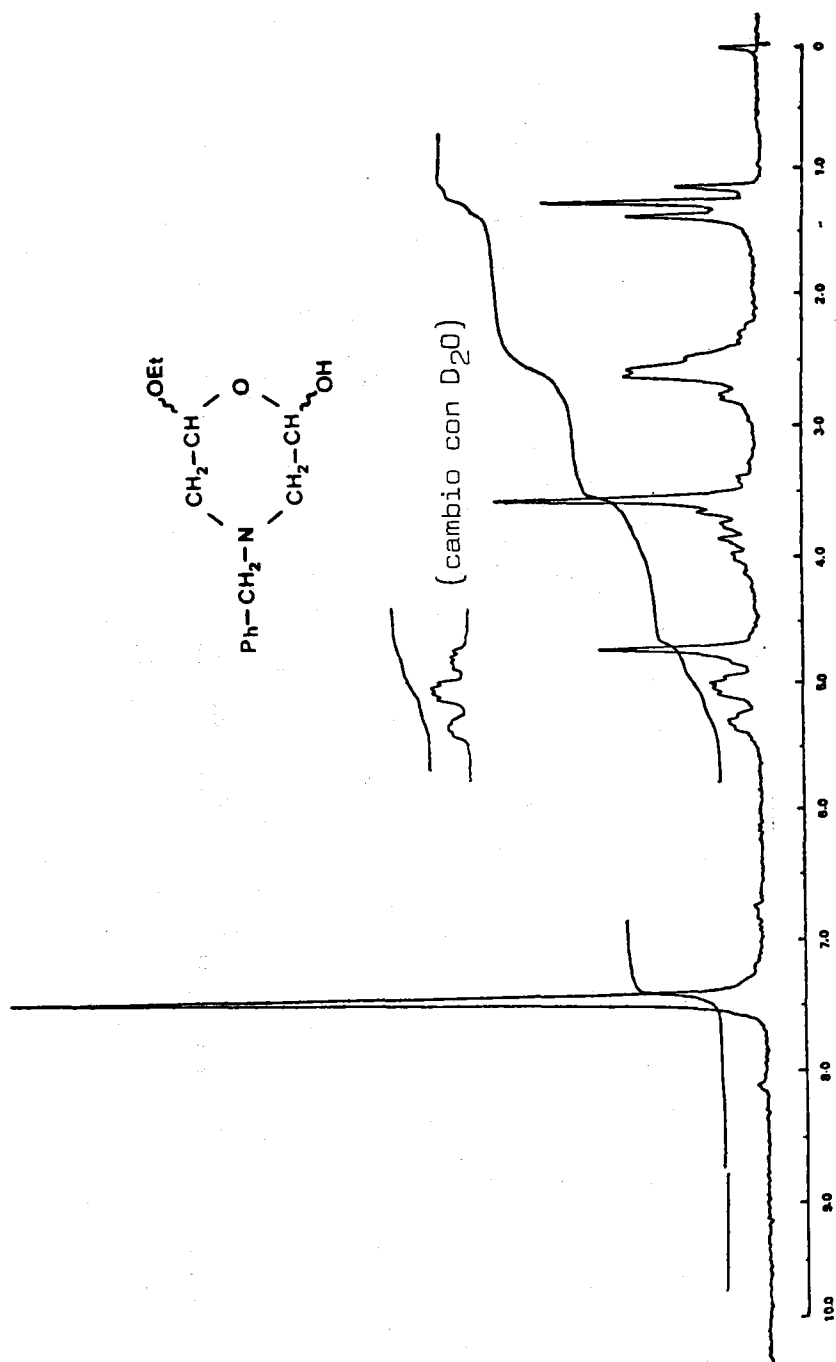


IR 82.



IR 82.

 $^1\text{H-N.m.r. 84.}$



3.8.- Reacciones de N-benciliminodiacetaldehído (VIII) con monoalquiltioles en medio ácido.

Las reacciones de este dialdehído con los tioles no se han llevado a cabo partiendo del propio aldehído sino, que al igual que se hizo en el caso de los N-ariliminodiacetaldehídos (VII), se emplea como producto de partida el N-benciliminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (CCXLII).

3.8.1.- Reacción de N-benciliminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (CCXLII) con etanotiol.

La reacción se lleva a cabo disolviendo el acetal en un exceso del tiol y adicionando en frío ácido clorhídrico concentrado. Después de seis horas de reacción a temperatura ambiente se neutraliza y se obtiene un crudo que se purifica, separando los componentes por cromatografía preparativa en columna. Se obtienen así, los productos siguientes:

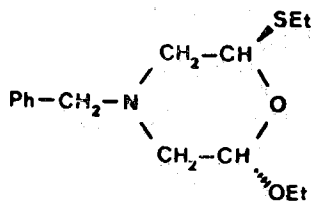
a) N-benciliminodiacetaldehído bis (dietil ditioacetal) (CCXLV) (15,1%).

b) trans-4-bencil-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXLVI) (3,6%) y,

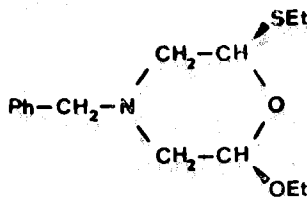
c) cis-4-bencil-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXLVII) (27,8%).

d) Mezcla de cis y trans (8,3%).

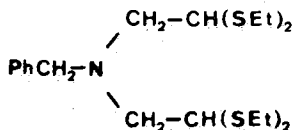
e) Además se han obtenido mezclas de productos muy minoritarios que no se han investigado.



(CCXLVI)



(CCXLVII)



(CCXLV)

3.8.1.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura de N-benciliminodiaceetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CCXLV).

Los resultados de la combustión de esta sustancia se muestran concordantes con la estructura propuesta, así como el espectro de infrarrojo (IR 83). En

cyanto al espectro de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-N.m.r. 85}$), se observa como más característico la presencia de un patrón de acoplamiento tipo AX_2 , dando lugar los protones de los grupos (C-H) a un triplete a δ 3,90 (J 7 Hz) y los protones de los grupos ($\text{N-CH}_2\text{-CH}$), un doblete a δ 2,97 (J 7 Hz). Por su parte, los protones de la agrupación $\text{Ph-CH}_2\text{-N}$ resuenan como un singulete a δ 3,79 ppm.

La integral del espectro se muestra de acuerdo con la estructura propuesta.

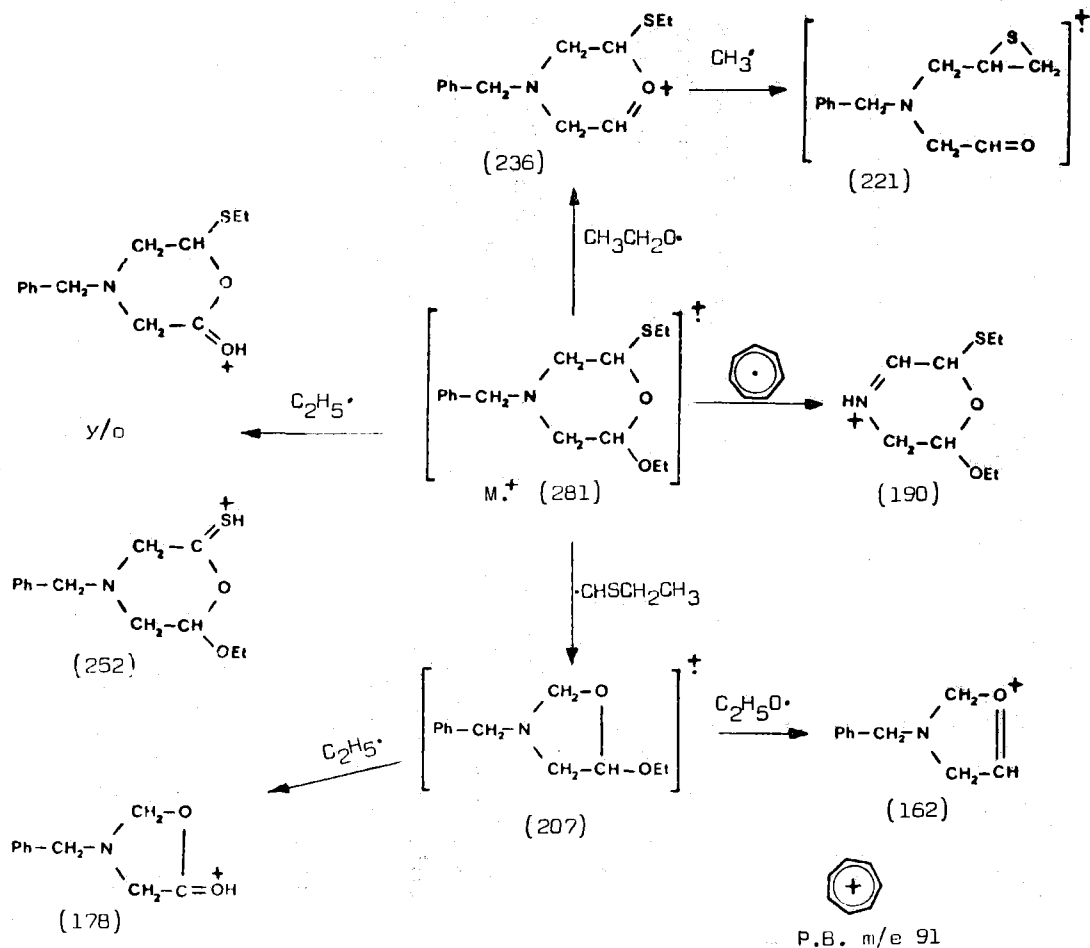
3.8.1.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura de los estereoisómeros correspondientes a 4-bencil-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXLVI y CCXLVII).

Tanto para el estereoisómero cis como para el trans se han registrado los correspondientes espectros de masas, que muestran picos moleculares a m/e 281. En el esquema adjunto (ver página siguiente) se muestra una de las posibles asignaciones estructurales para cada uno de los picos de mayor intensidad observados.

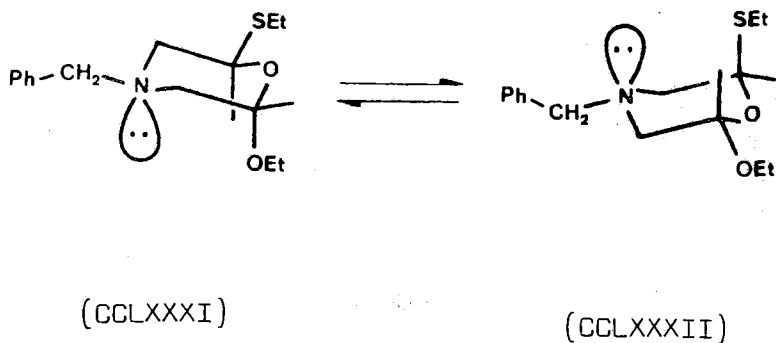
Para ambos estereoisómeros, los espectros infrarrojos (IR 84 y 85) pueden ser interpretados en función de la estructura propuesta, siendo los de resonancia magnética nuclear los que permiten llevar a cabo la asignación configuracional.

El espectro de resonancia ($^1\text{H-N.m.r. 86}$) del trans-4-bencil-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXLVI) presenta las señales correspondientes a dos patrones de acoplamiento de tipo ABX no equivalentes, correspon-

Esquema de fragmentación de los estereoisómeros (CCXLVI) y (CCXLVII)



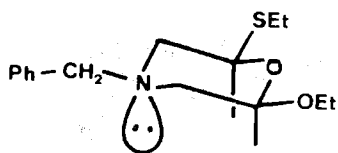
dientes a los átomos de hidrógeno situados sobre átomos de carbono del ciclo. La señal a δ 5,21 $|J_{ax} + J_{bx}| = 9,5$ Hz, se asigna a $-\underline{\text{CH}}-\text{S}-$ y la de δ 5,06 $|J_{ax} + J_{bx}| = 7,5$ Hz se asigna al protón metínico de la agrupación $-\underline{\text{CH}}(-\text{O}-)_2$. Los valores de las constantes de acoplamiento son los esperados para un isómero de este tipo, con libre involución del anillo, y cuyos conformeros silla presentan una distribución poblacional muy similar.



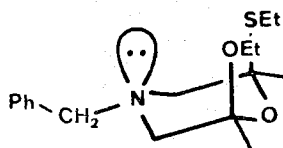
Los protones del grupo metileno unido al nitrógeno resuenan como un singulete agudo a δ 3,50, lo que se interpreta en el sentido de la existencia de una rápida inversión en el átomo de nitrógeno. La integral del espectro está de acuerdo con la estructura propuesta.

En el espectro de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-N.m.r.}$ 87) del cis-4-bencil-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXLVII) se observa una situación similar. Las señales correspondientes a los protones metínicos aparecen a campo más alto como consecuencia de su mayor carácter axial, y se encuentran acoplados con sus átomos de hidró

geno vecinos con una mayor constante de acoplamiento. Así, para el protón en $-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{S}-$ aparece un doble doblete a δ 4,75 $|J_{\text{ax}} + J_{\text{bx}}| = 10,2$ Hz y para el de la agrupación $-\underline{\text{C}}\text{H}(-\text{O}-)_2$ a δ 4,60 con $|J_{\text{ax}} + J_{\text{bx}}| = 8,5$ Hz. Por su parte, la señal correspondiente a los átomos de hidrógeno del grupo $\text{Ph}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$ aparece como un singulete, donde se intuye un inicio de escisión y que, al igual que antes, parece indicar una rápida inversión del átomo de nitrógeno. La situación puede representarse por:



(CCLXXXIII)



(CCLXXXIV)

en donde el conformero (CCLXXXIII) debe estar favorecido desde el punto de vista termodinámico, según se deduce de los valores de las constantes de acoplamiento.

3.8.2.- Reacción de N-benciliminodiacetaldehído bis (diethyl acetal) (CCXLII) con 2-metil-2-propantio. l.

Cuando la reacción con este tiol se lleva a cabo en condiciones similares a las anteriormente co-

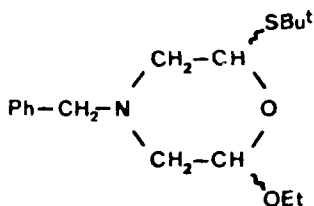
mentadas (con un tiempo de reacción ahora de veinticuatro horas), se obtiene una mezcla de productos que se resuelve por cromatografía preparativa en columna. Estos productos son:

a) trans-4-bencil-2-tert-butiltio-6-etoximorfolina (CCXLVIII) (21,6%).

b) cis-4-bencil-2-tert-butiltio-6-etoximorfolina (CCXLIX) (6,6%).

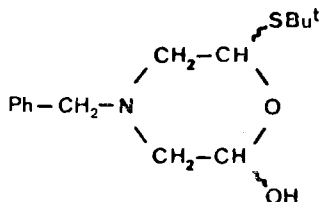
c) 4-bencil-2-tert-butiltio-6-hidroximorfolina (CCL) (34,4%).

además mezcla de cis y trans (2,2%) y otras de productos muy minoritarios no investigados.



cis (CCXLIX)

trans (CCXLVIII)

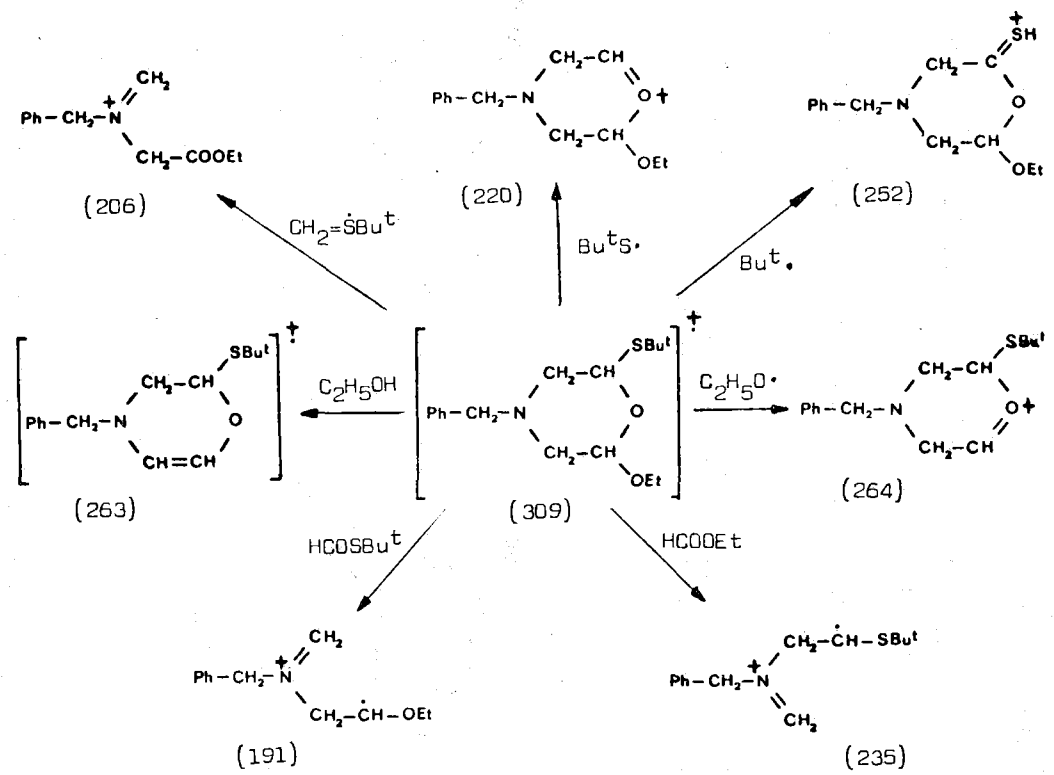


(CCL)

3.8.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras para los estereoisómeros de la 4-bencil-2-tert-butiltio-6-etoximorfolina (CCXLVIII y CCXLIX).

Tanto para el isómero cis como para el trans

Esquema de fragmentación de los estereoisómeros (CCXLVIII) y (CCXLIX)



Además: $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+\equiv\text{C}$ (116) y $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+$ (91) P.B.

se ha registrado el correspondiente espectro de masas, apareciendo en ambos casos un pico a m/e 309 que corresponde al pico molecular. En el esquema adjunto se dan una de las estructuras posibles a cada uno de los picos considerados como más importantes.

Los espectros infrarrojos para ambos estereoisómeros (IR 86 y 87) no muestran bandas distintas de las que cabría esperar para estructuras de este tipo. Los espectros de resonancia magnética nuclear permiten asignar la configuración a cada uno de los estereoisómeros.

En el caso del isómero trans, su espectro de resonancia ($^1\text{H-N.m.r.}$ 88) muestra la presencia de señales que pueden explicarse admitiendo la existencia de dos patrones de acoplamiento tipo ABX, para los átomos



de hidrógeno unidos a los de carbono que forman parte del heterociclo. Se observa un doble doblete a δ 5,34, con $|J_{ax} + J_{bx}| = 9,5$ Hz que, considerando los antecedentes anteriores, se asigna al protón de la agrupación

-O-CH₂-S-, y otro a δ 5,03 con $|J_{ax} + J_{bx}| = 7,7$ Hz, relacionado con -O-CH₂-O-. Por otra parte, los protones del grupo -CH₂-N resuenan como un singlete a δ 3,48. Estos valores y el análisis de la multiplicidad parecen mostrar la existencia de un equilibrio conformacional entre los conformeros silla representados anteriormente, en donde ambos tienen una población conformacional considerable.

Para el isómero cis (¹H-N.m.r. 89) las señales que nos han servido para establecer su configuración se sitúan a δ 4,85 $|J_{ax} + J_{bx}| = 13,5$ Hz y δ 4,59 $|J_{ax} + J_{bx}| = 10,5$ hz, asignándose a -O-CH₂-S- y -O-CH₂-O-, respectivamente. También se observa un singlete a δ 3,48 para Ph-CH₂-N. Los valores de estas constantes



de acoplamiento muestran claramente la configuración molecular, y que esta sustancia se encuentra en una proporción muy elevada en la conformación silla que presenta todos los sustituyentes en disposición ecuatorial.

3.8.2.2.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de la estructura de 4-bencil-2-tert-butiltio-6-hidroximorfolina (CCL).

La sustancia se presenta como un líquido siruposo para el que se establece la fórmula molecular y estructura por medio del análisis de su espectro de masas, cuyo probable esquema de fragmentación se representa en la página siguiente. Se observa un pico a m/e 281, relativamente intenso, que se considera como el pico molecular.

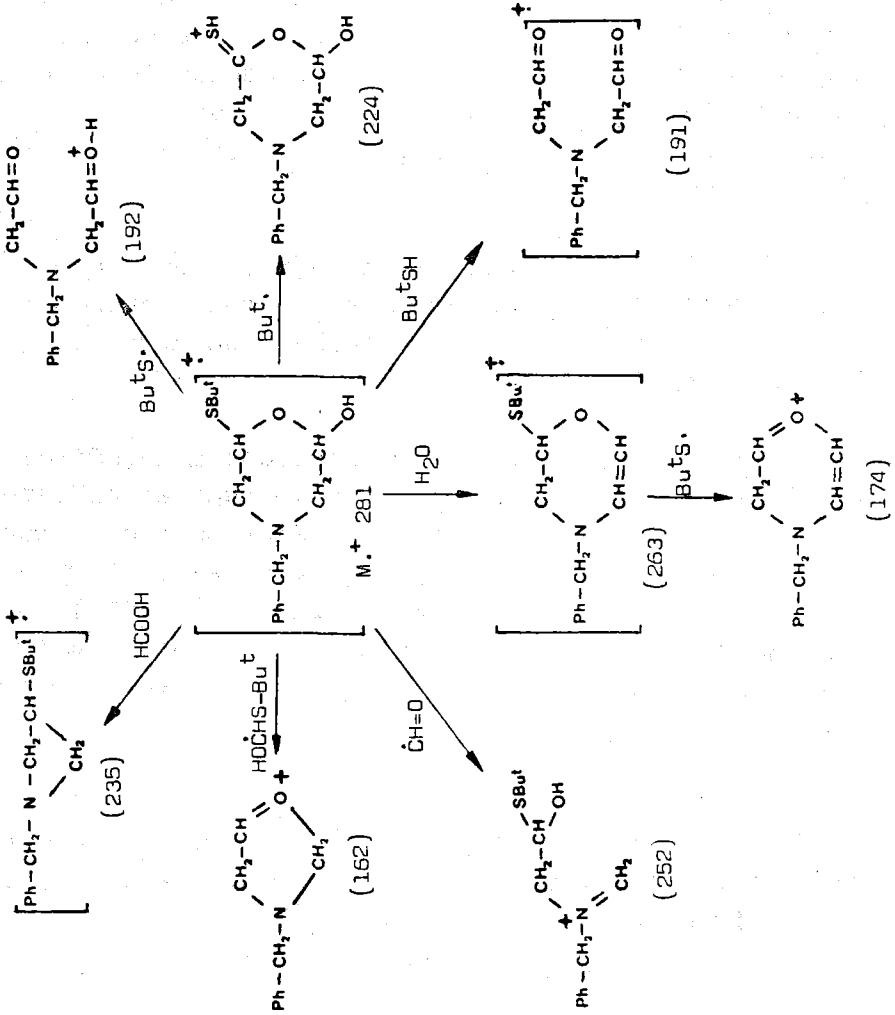
En el espectro infrarrojo (IR 88) se observa la presencia de una banda ancha y considerablemente intensa a 3410 cm^{-1} , que va acompañada de absorciones intensas entre 1200 y 1000 cm^{-1} .

En el espectro de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-N.m.r. } 90$) se observan dos dobles dobletes a δ 5,28 y δ 4,87, y que por la existencia de hombros en los mismos parece tratarse de una mezcla de "anómeros", siendo uno de ellos mayoritario. El protón de la agrupación OH resuena como un singulete ancho a δ 3,86 y el singulete a δ 3,46 se asigna a los protones de la agrupación $\text{Ph-CH}_2\text{-N}$.

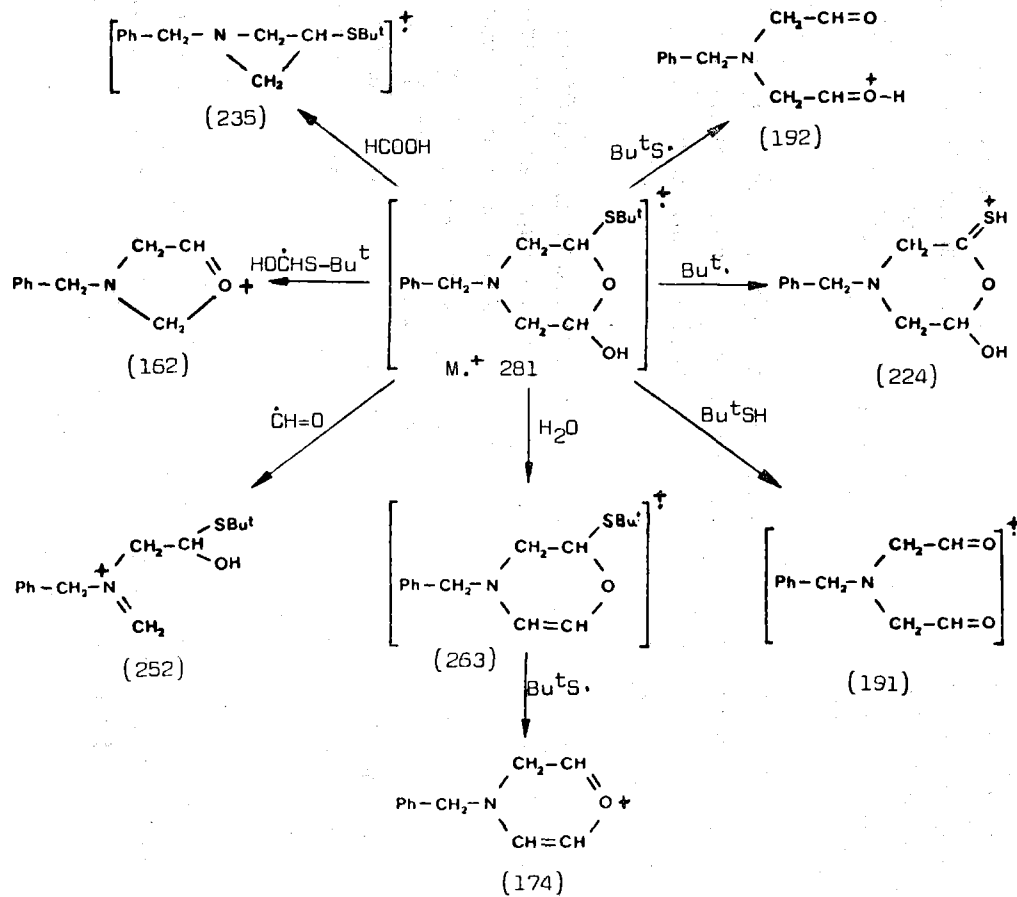
3.8.3.- Consideraciones acerca de la formación de tioacetales en la reacción del N-benciliminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (CCXLII) con tioles en medio de ácido clorhídrico concentrado.

Como se ha indicado anteriormente, la reacción entre el N-benciliminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (CCXLII) con etanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado permite obtener como producto mayo

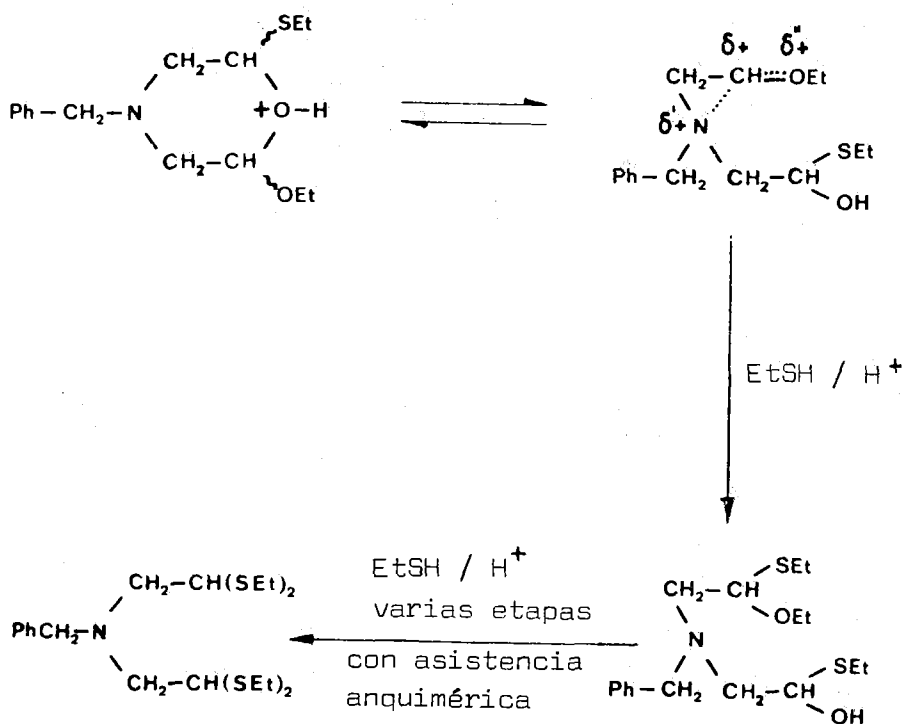
Esquema de fragmentación de (CCL)



Esquema de fragmentación de (CCL)



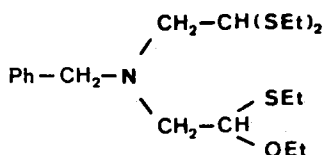
ritario el N-benciliminodiacetaldehido bis (diethyl di-
tioacetal) (CCXLV), pero no se observa la formación de
4-bencil-2,6-dietiltiomorfolina. Los únicos productos
cíclicos obtenidos corresponden a los estereoisómeros
de la 4-bencil-2-etiltio-6-etoximorfolina. Una posible
explicación al comportamiento de este acetal en las con



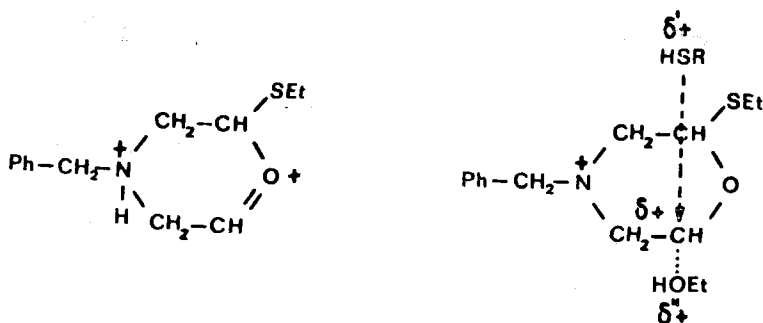
diciones indicadas consiste en admitir que la reacción
de las 4-bencil-2-etiltio-6-etoximorfolinas con etano-
tiol en medio ácido transcurre con asistencia anquiméri

ca del átomo de nitrógeno, tal como se ha representado.

Esta asistencia anquimérica explicaría que la reacción no lleve en este caso a la formación de productos del tipo:



y también que no se aislen productos de estructura de 4-bencil-2,6-dietiltiomorfolina, puesto que la reacción

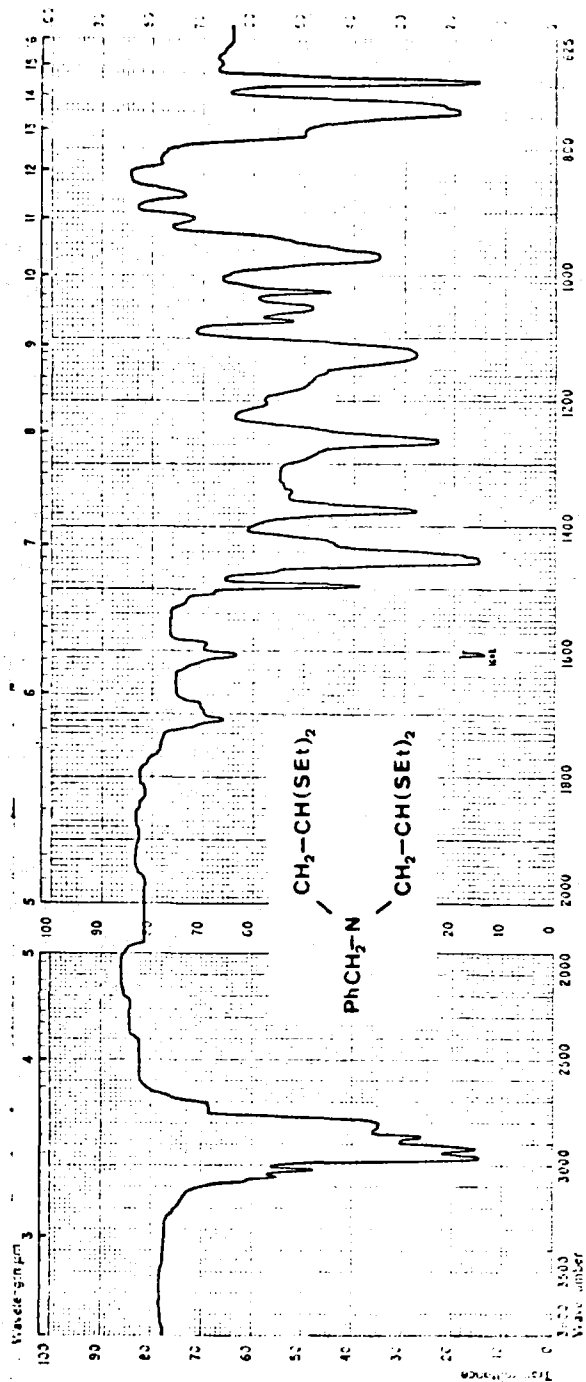


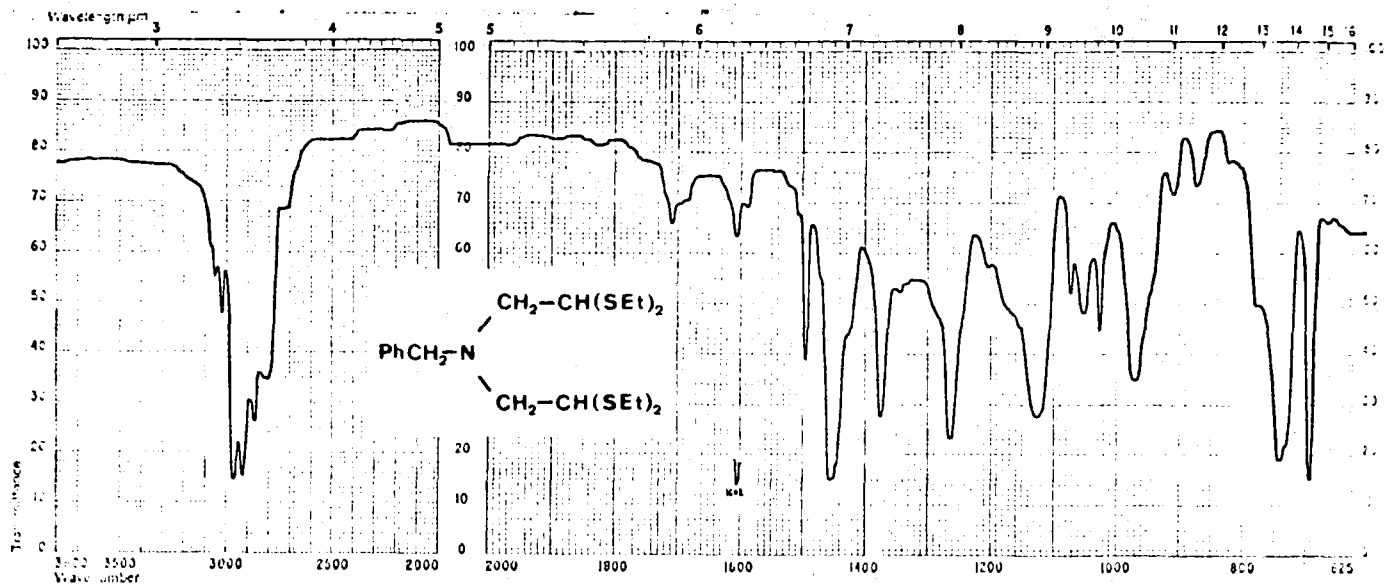
de sustitución del grupo etoxilo, a través de un proce-

so tipo S_N1 ó S_N2 estaría desfavorecida debido al fuerte carácter básico del átomo de nitrógeno, con una elevada tendencia a la protonación, que desestabilizaría los estados de transición representados en la página anterior.

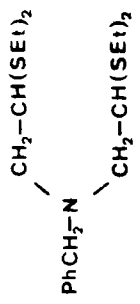
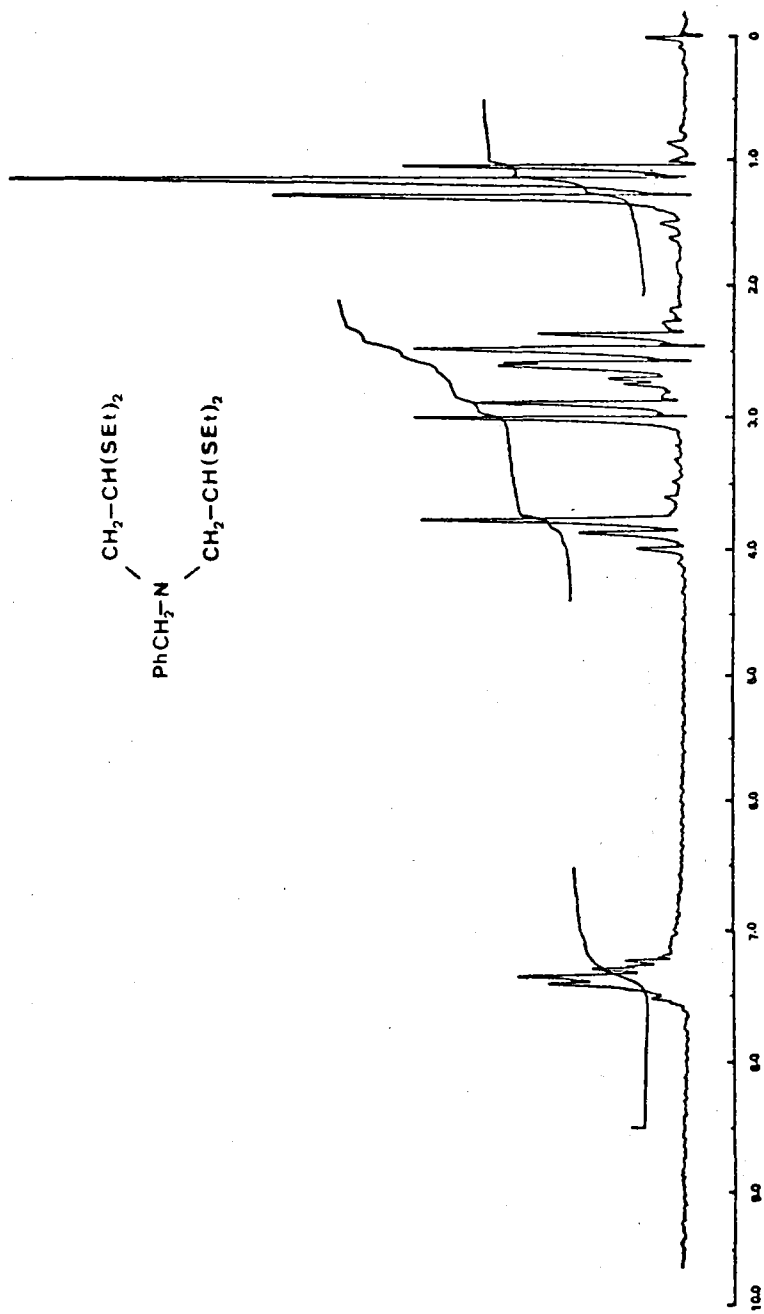
En el caso del N-fenil y N-(4-clorofenil)imino diacetaldhido bis (diethyl acetal), el menor carácter básico del átomo de nitrógeno permite una mayor facilidad en la formación de un ión oxonio o llegar al estado de transición correspondiente a un proceso tipo S_N2 .

En la reacción del acetal (CCXLII) con 2-metil-2-propanotiol (en medio de ácido clorhídrico concentrado), se obtienen como productos minoritarios las 4-bencil-2-tert-butiltio-6-etoximorfolinas y como mayoritarios la mezcla de estereoisómeros correspondientes a la 4-bencil-2-tert-butiltio-6-hidroximorfolina. El aislamiento de estos productos y el no haber detectado la formación del bis (ditert-butil ditioacetal), ni de productos heterocíclicos con más de un átomo de azufre en la molécula, muestra que la entrada de un radical tert-butiltio hace que una nueva sustitución sea considerablemente más difícil. Esto viene a mostrar que la reacción se ve muy afectada por el volumen del radical del tiol utilizado y sugiere que un mecanismo tipo S_N1 no es viable y que el ataque del 2-metil-2-propanotiol sobre un intermedio del tipo anteriormente indicado, con asistencia anquimérica del átomo de nitrógeno, sea considerablemente lento.

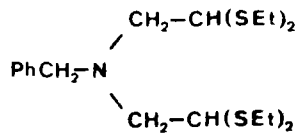
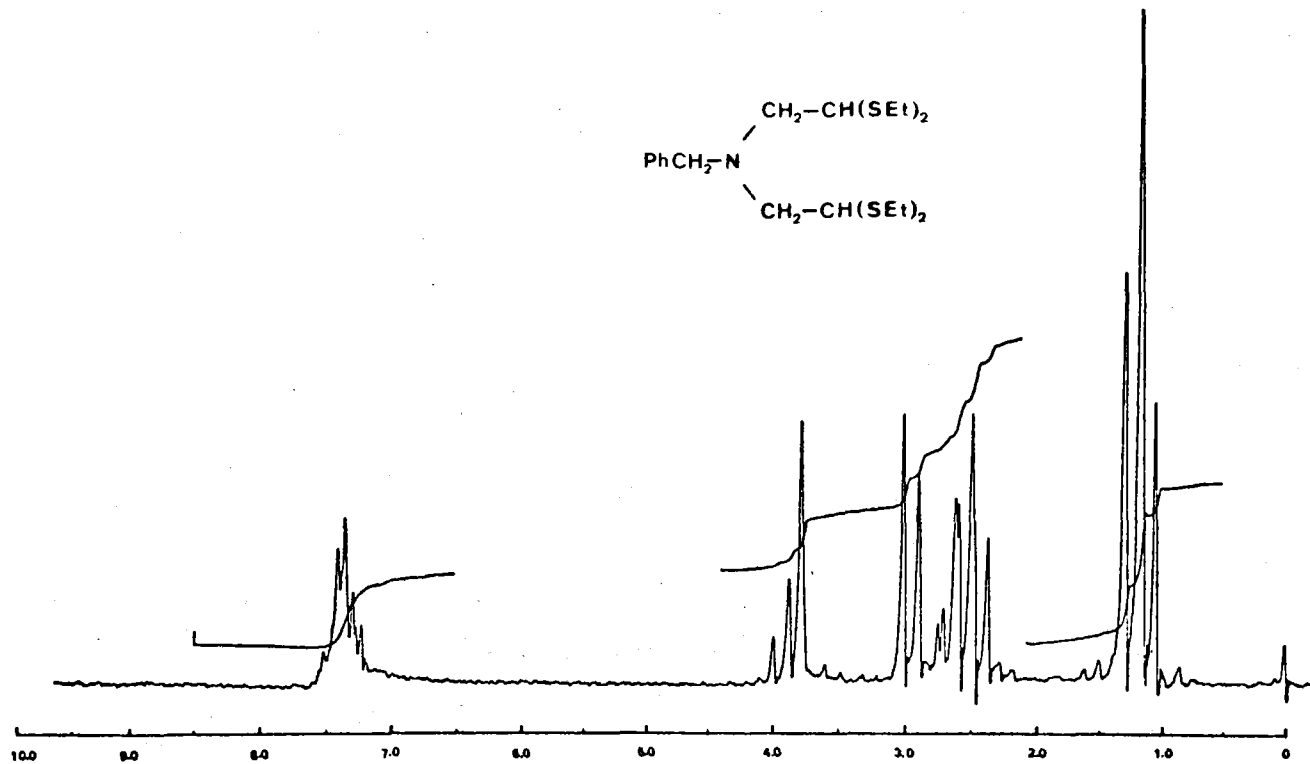




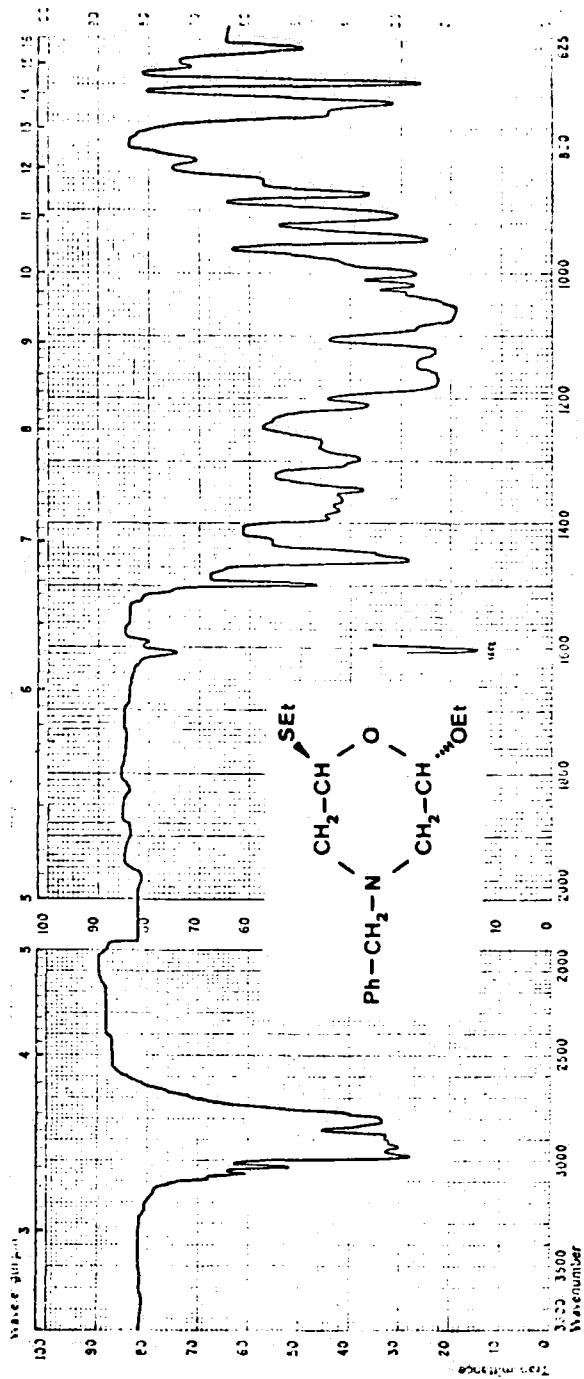
IR 83.



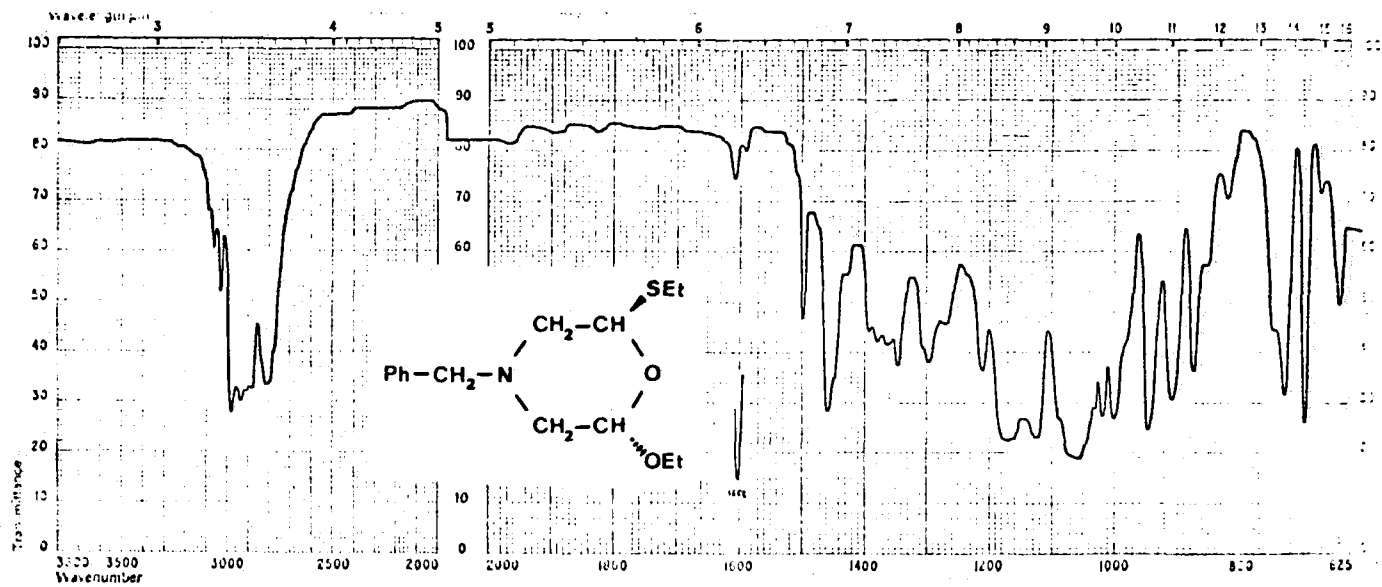
$^1\text{H-N.m.r.}$ 85

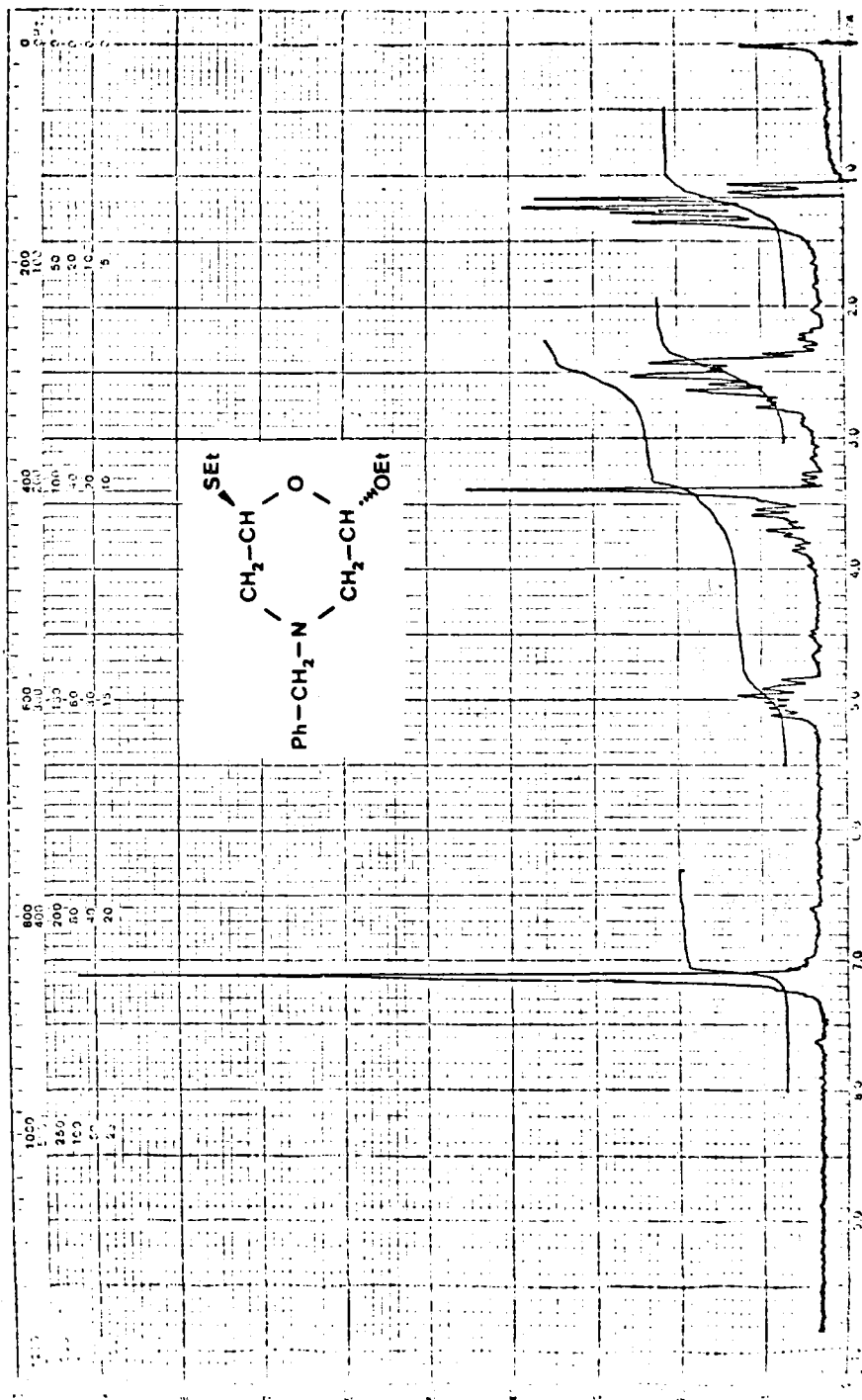


$^1\text{H-N.m.r.}$ 85

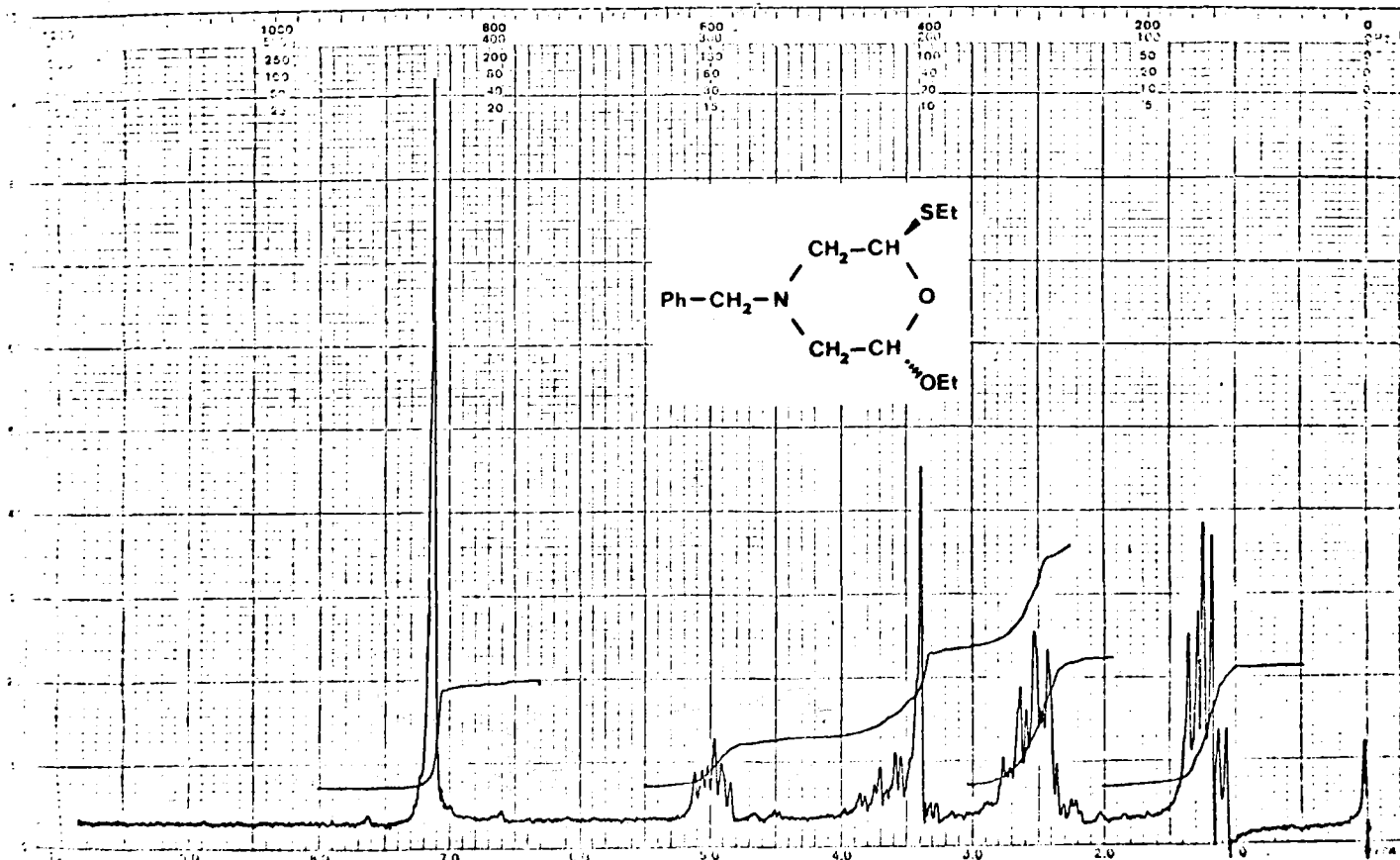


IR 84.

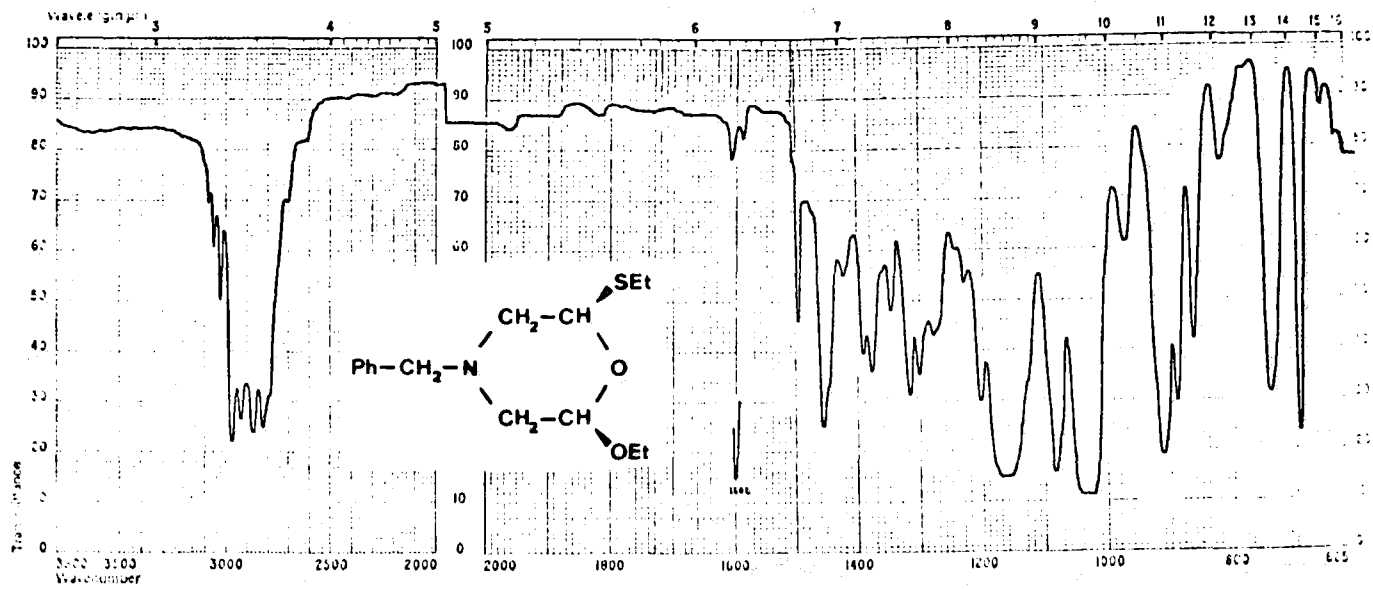




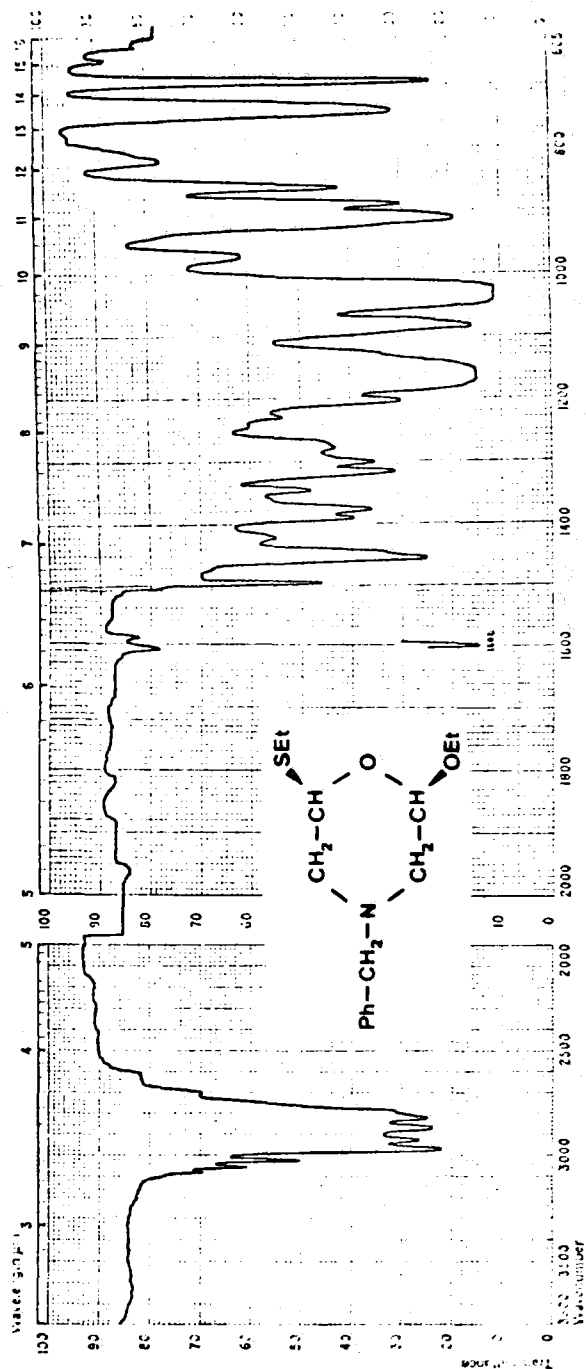
$^1\text{H-N.m.r.}$ 86.



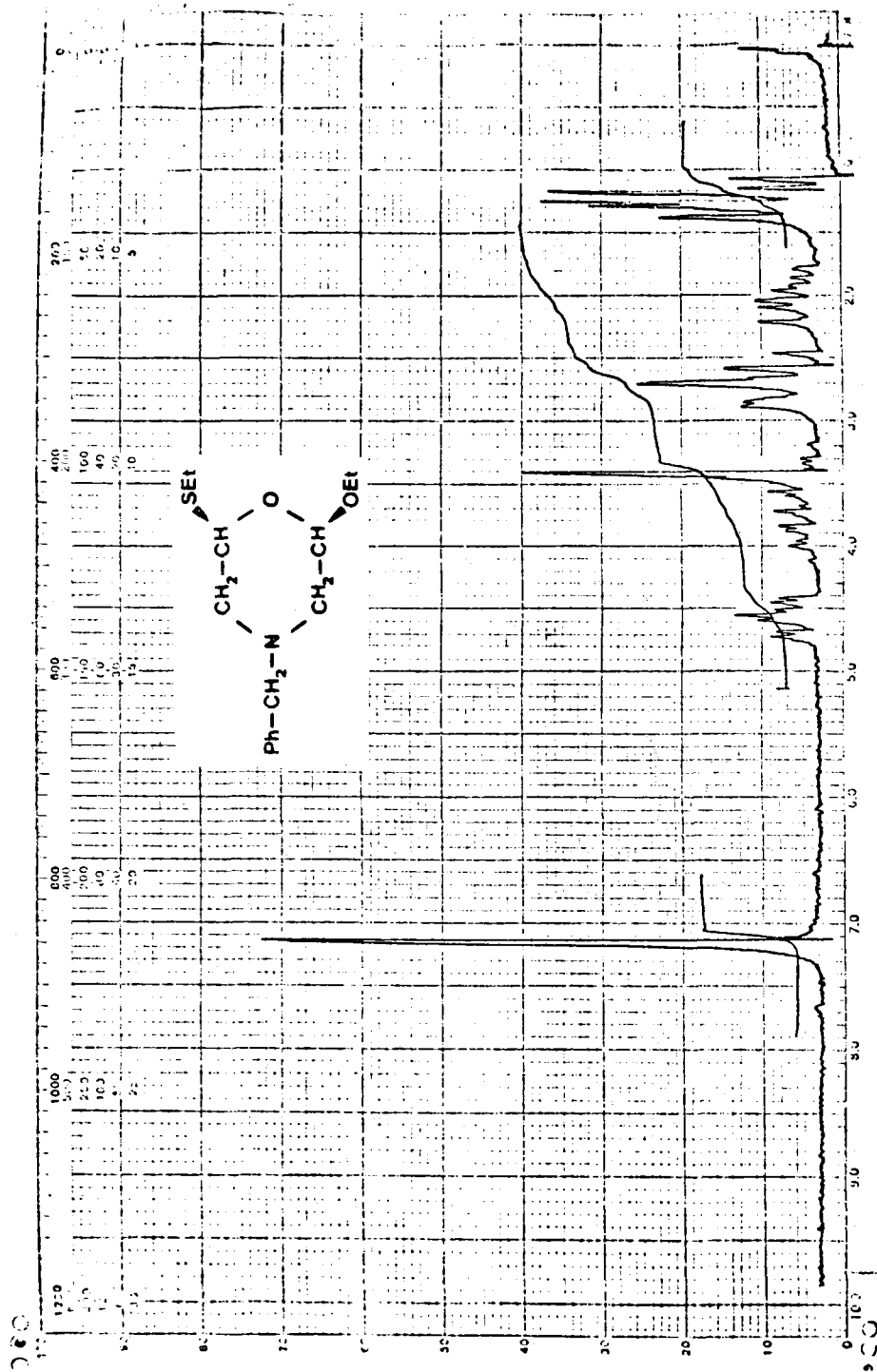
$^1\text{H-N.m.r.}$ 86.



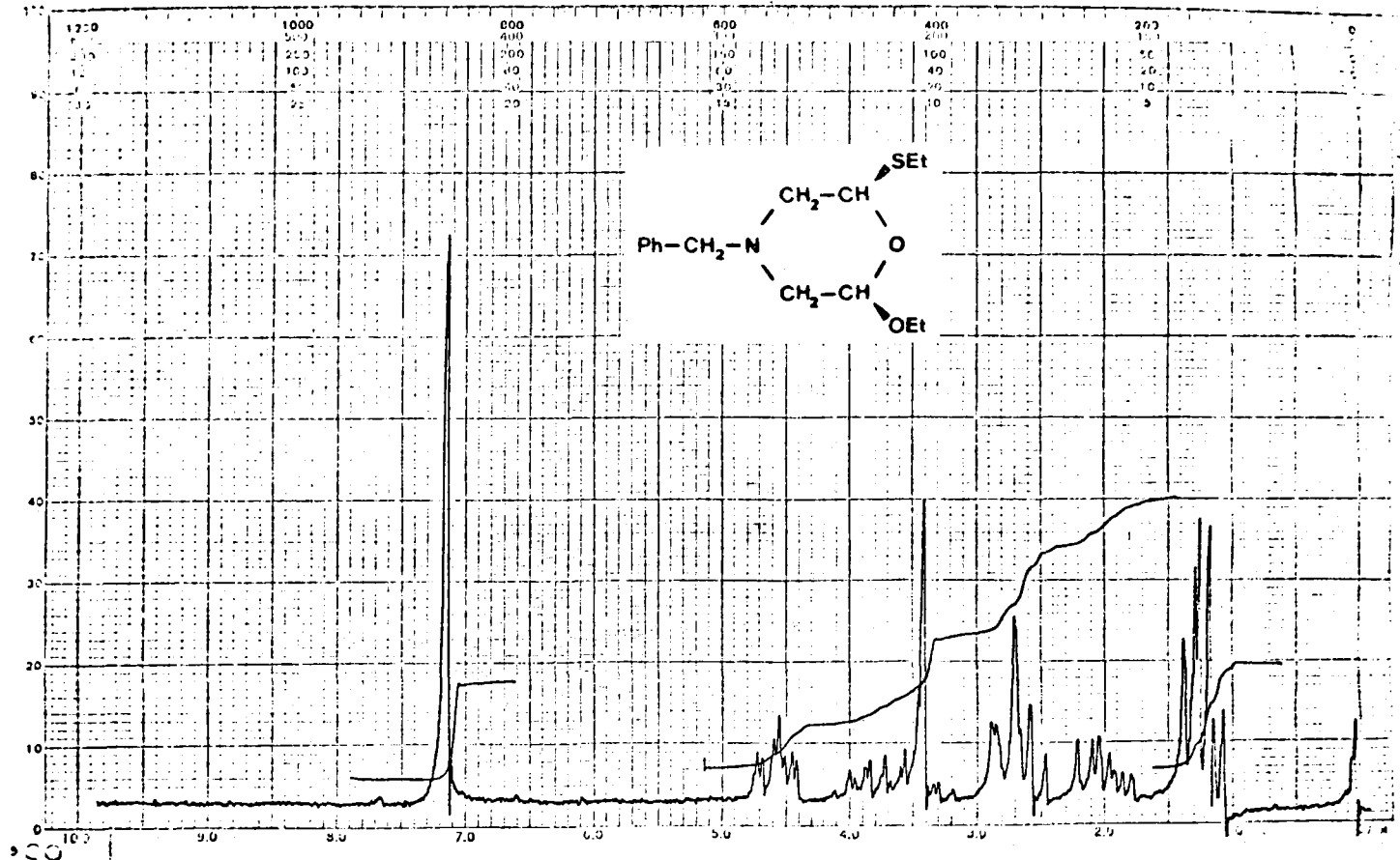
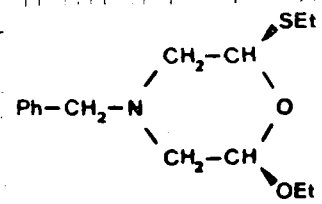
IR 85.



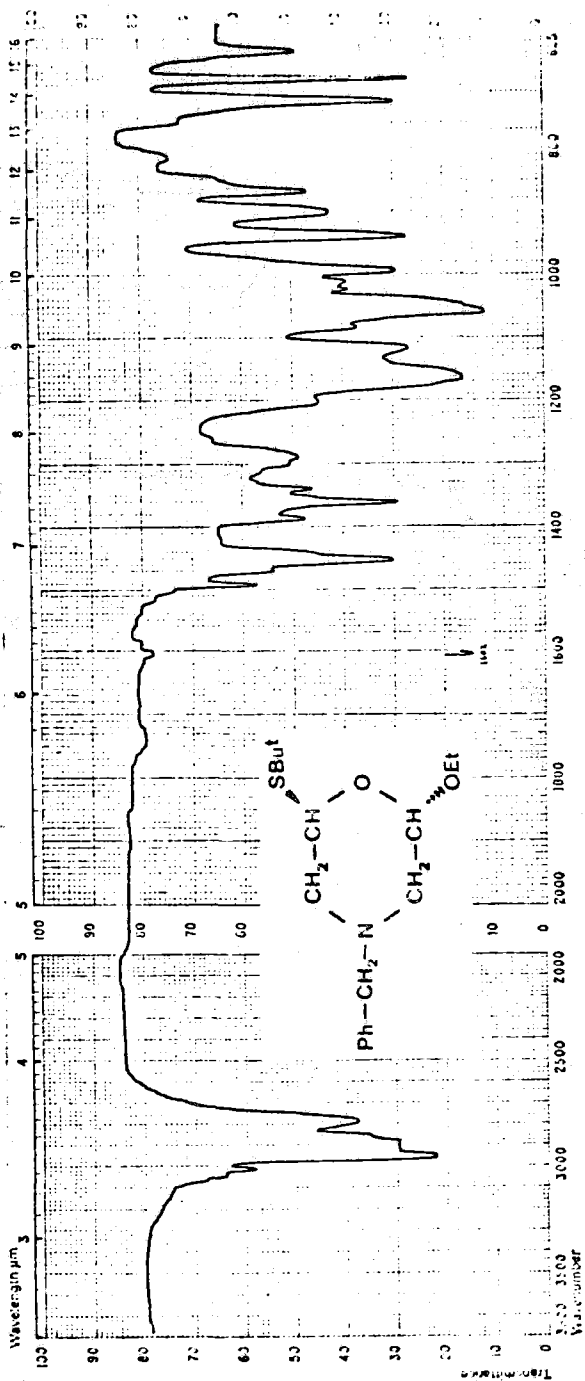
IR 85.



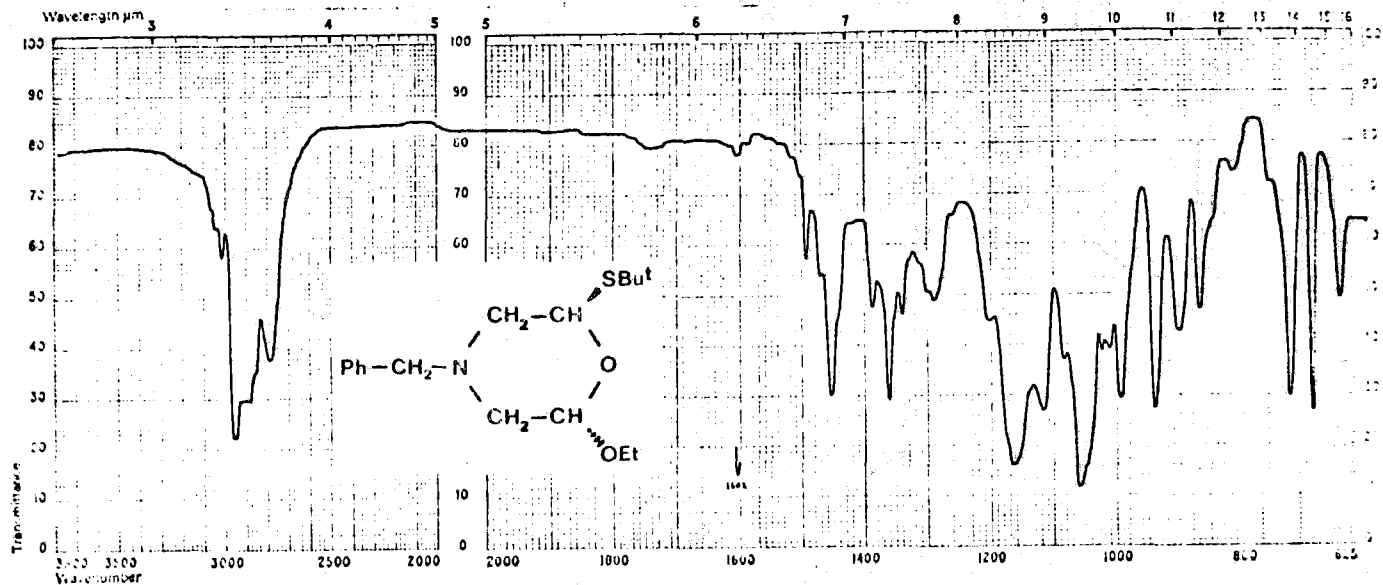
H-N.m.r. 87.



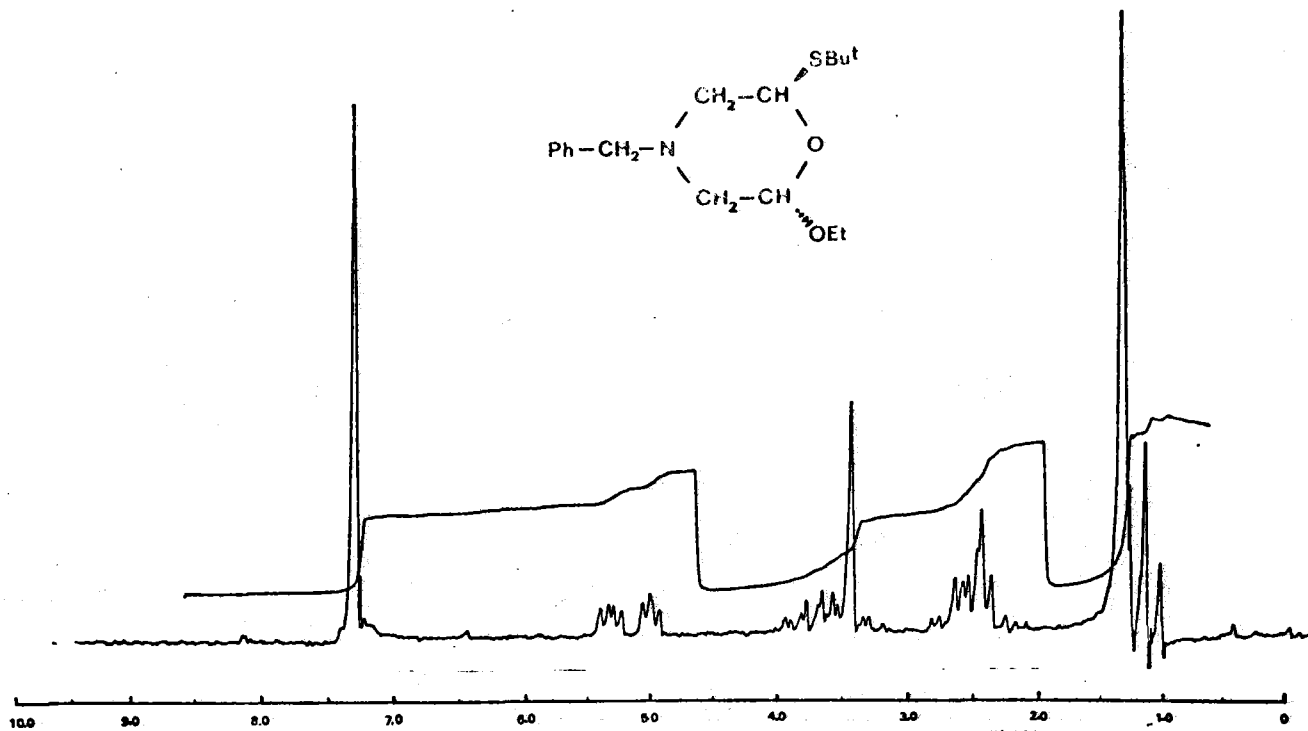
¹H-N.m.r. 87.



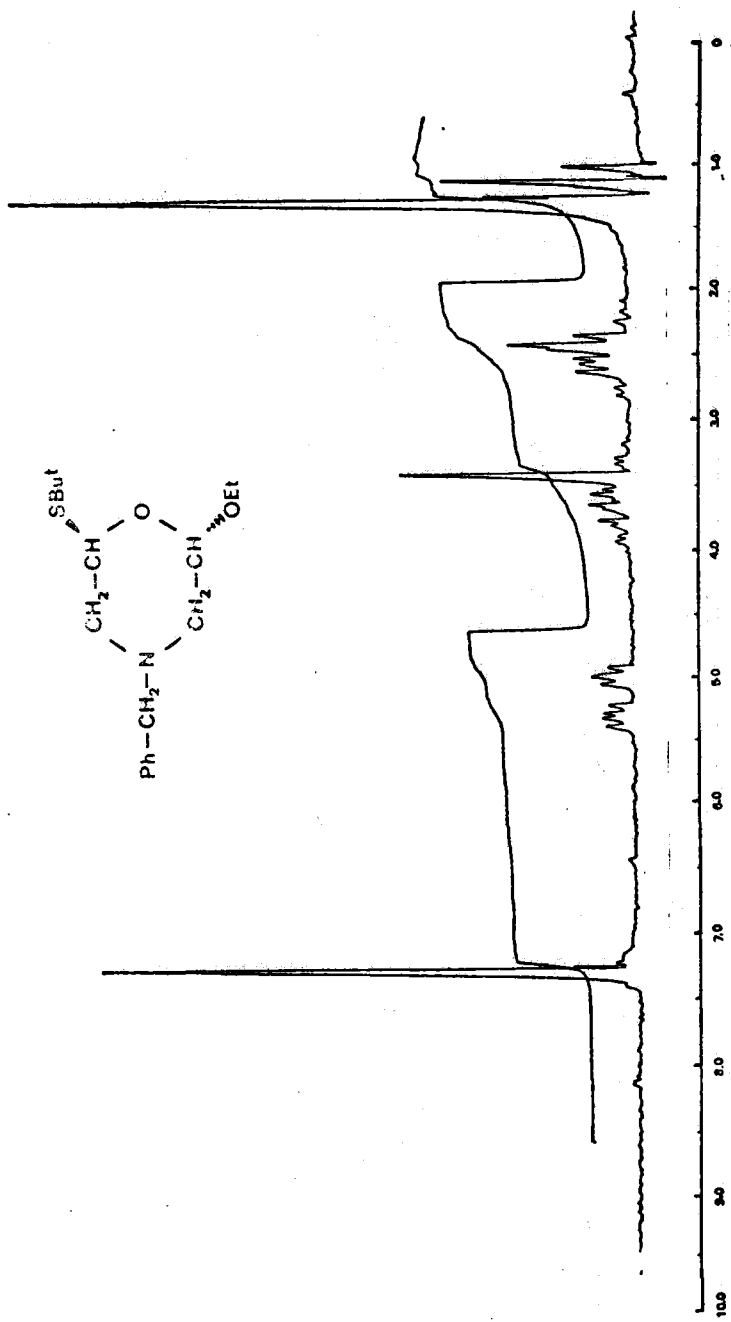
IR 86.



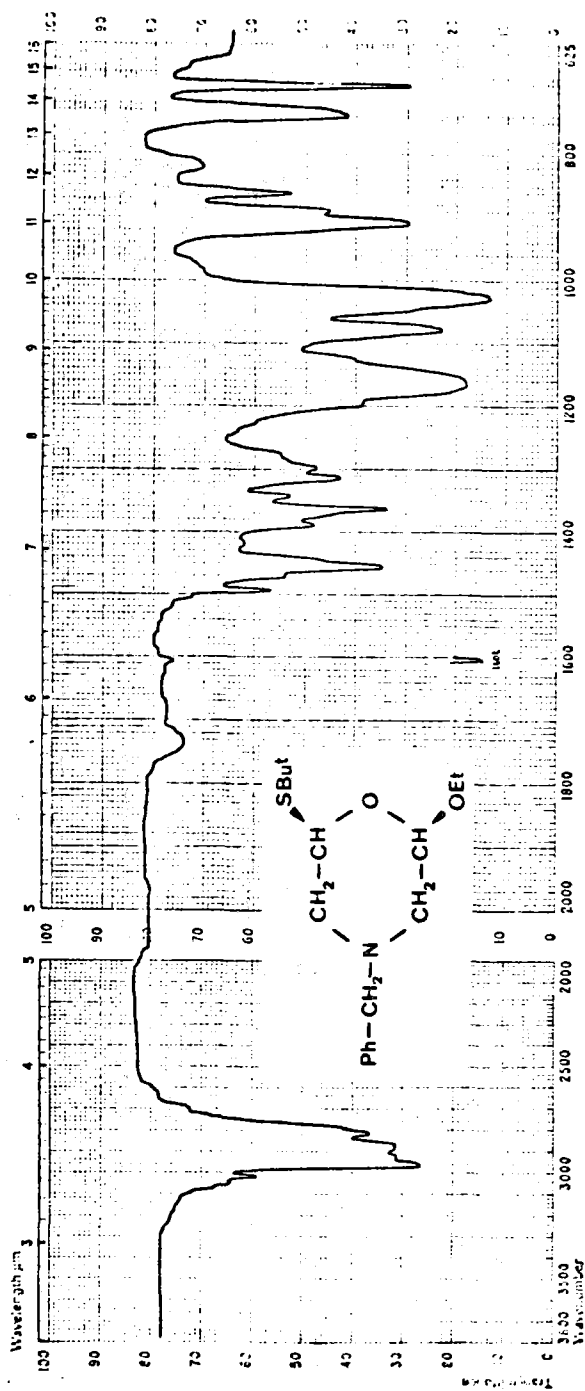
IR 86.



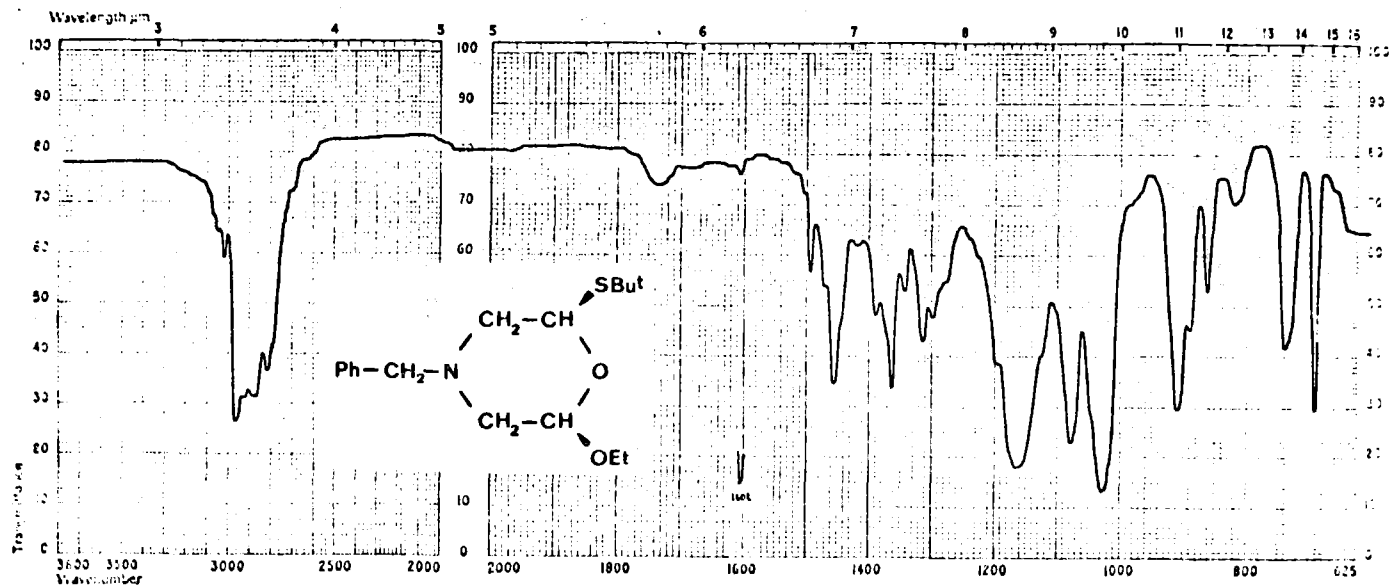
¹H-N.m.r. 88.



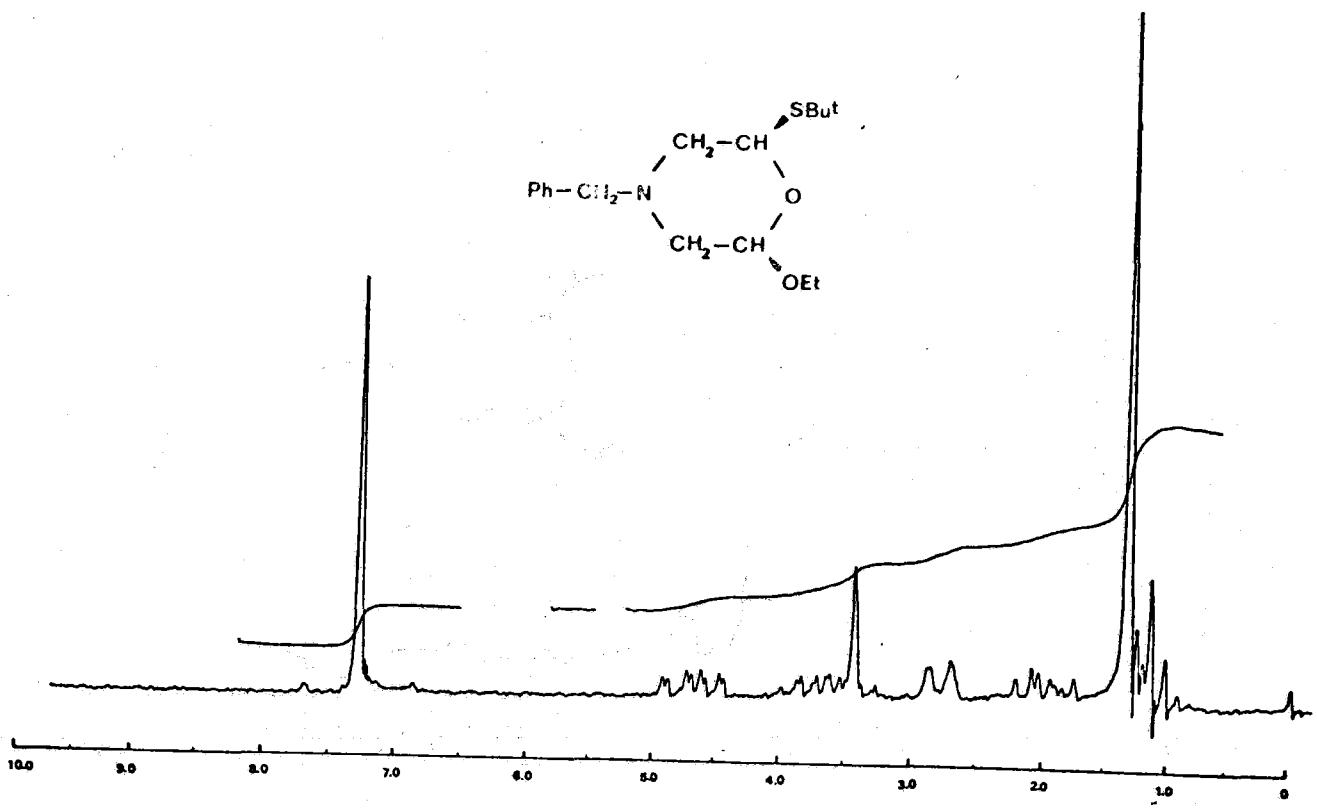
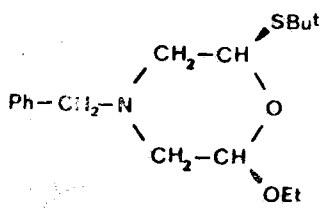
¹H-N.m.r. 88.



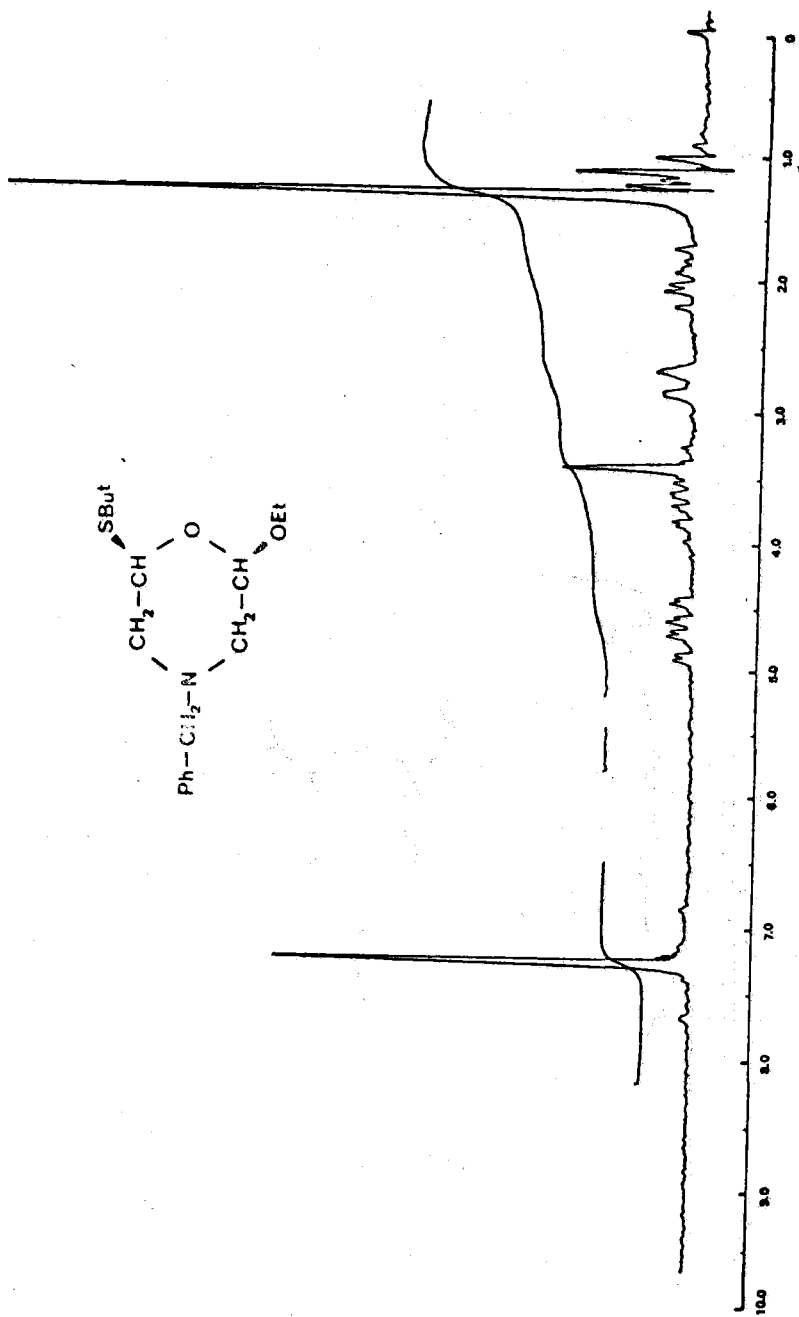
IR 87.

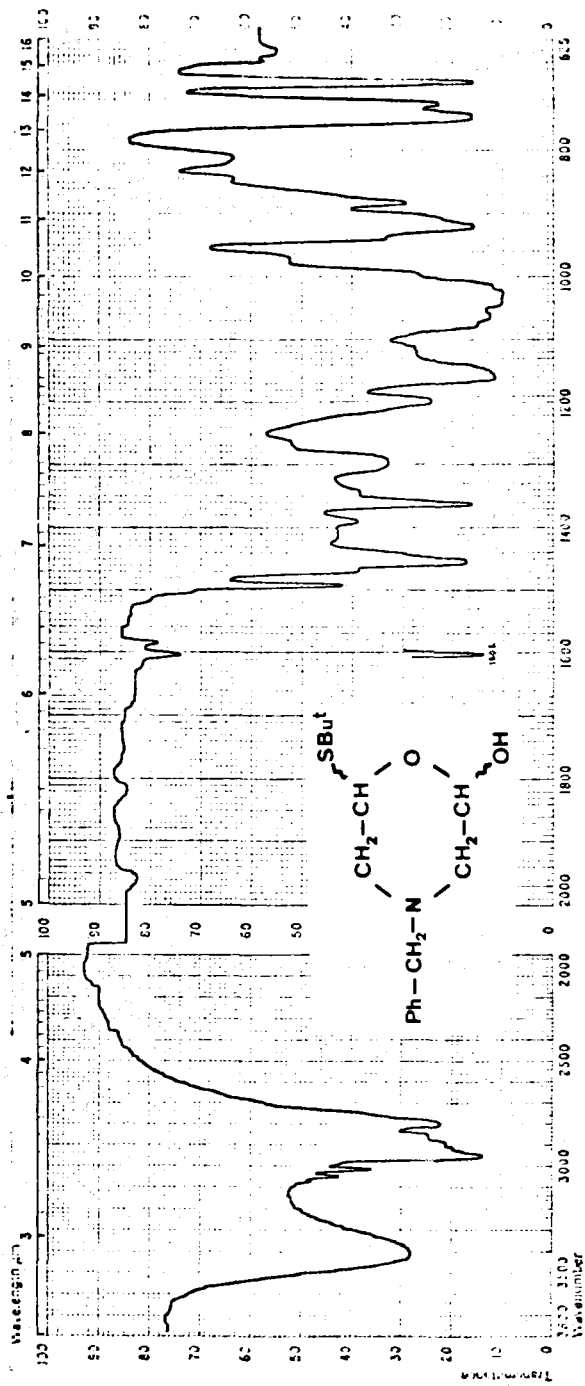


IR 87.

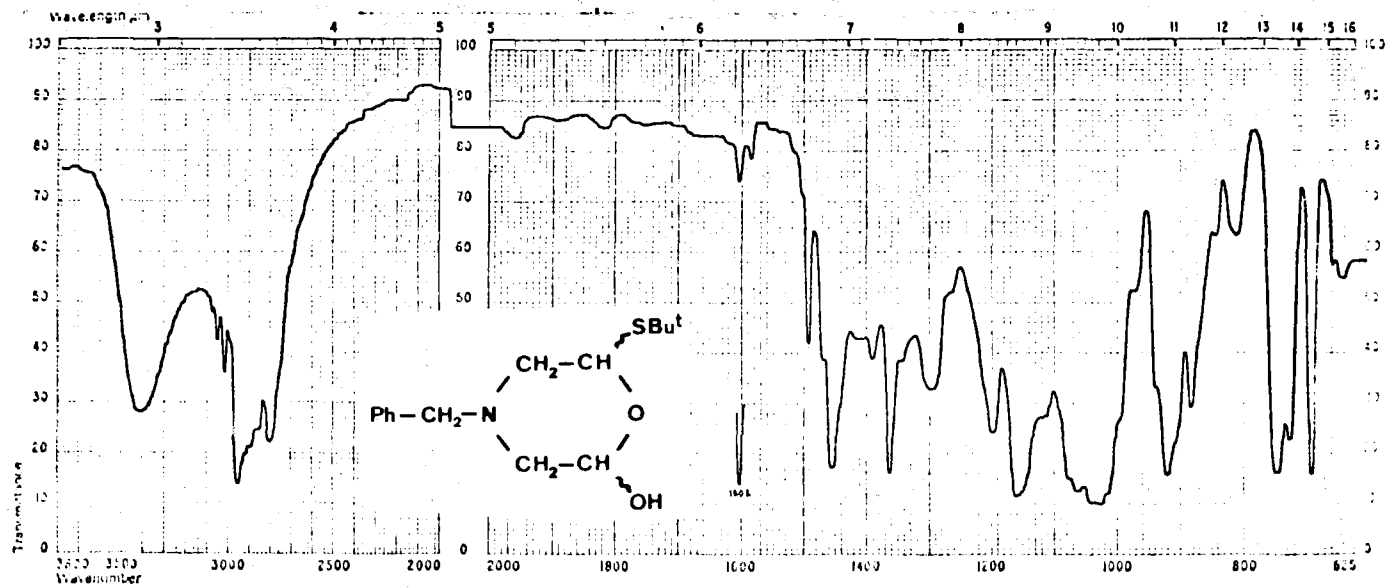


¹H-N.m.r. 89.

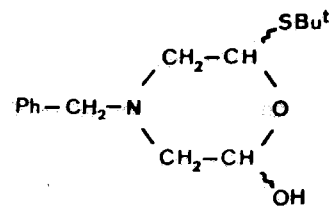
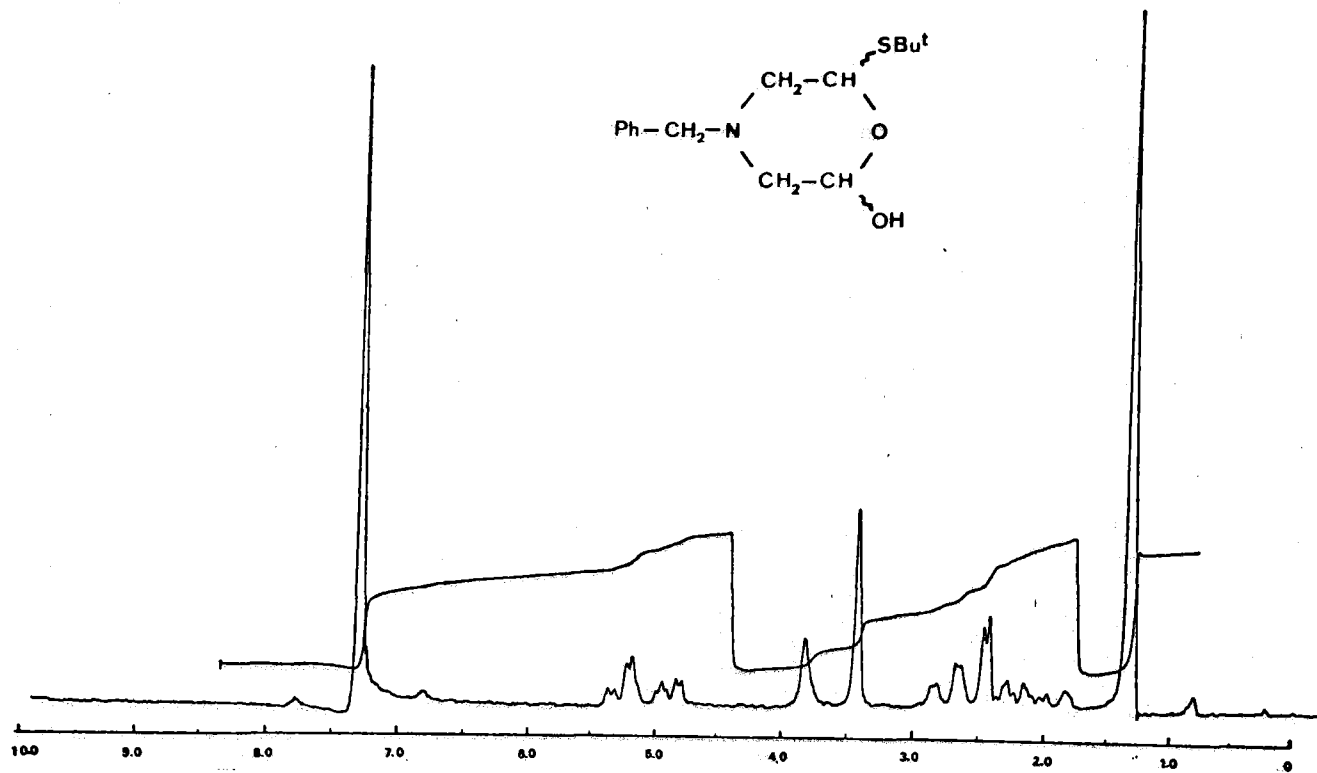




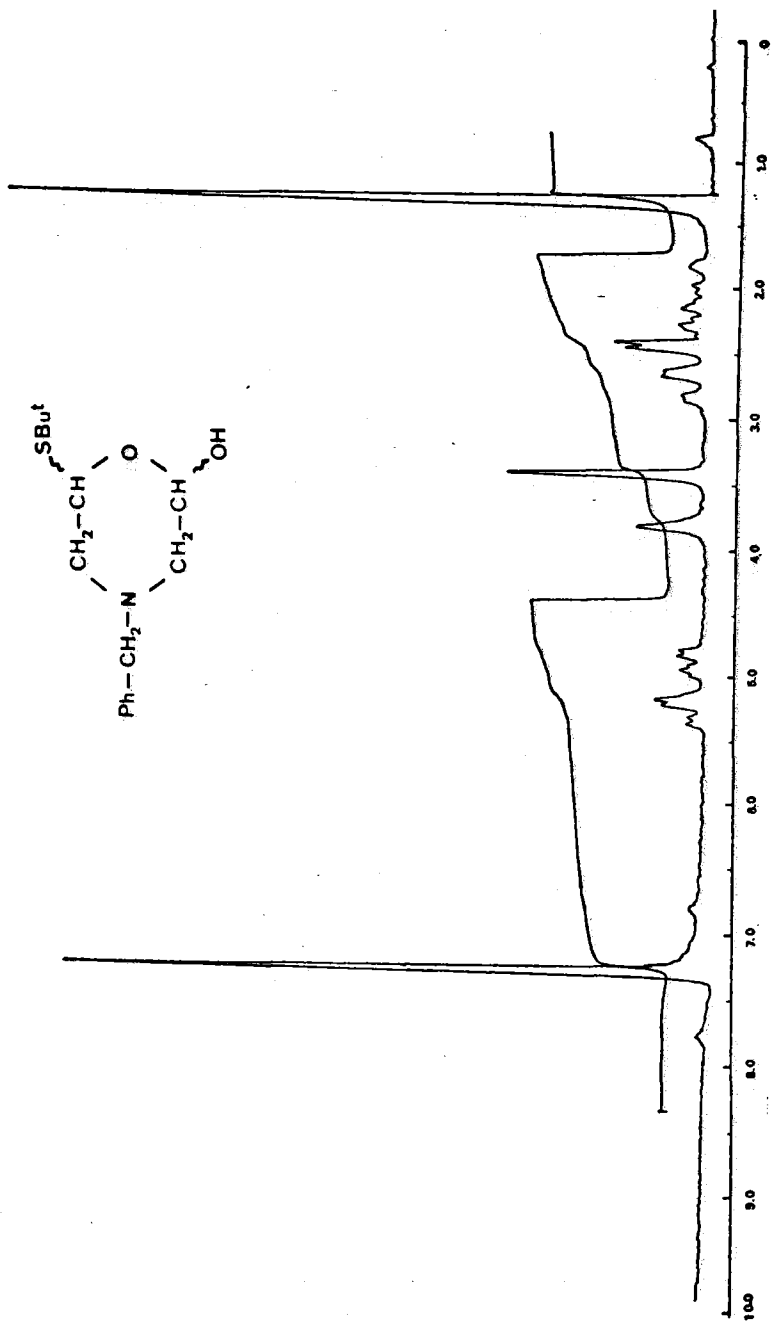
IR 88.



IR 88.



¹H-N.m.r. 90.



¹H-N.m.r. 90.

3.9.- Sulfonas derivadas de tioacetales.

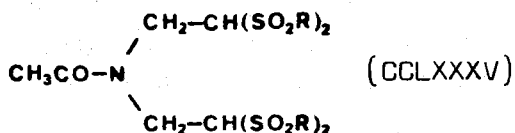
Se han estudiado las reacciones de oxidación de algunos de los tioacetales anteriormente considerados, al objeto de preparar derivados sólidos útiles para la caracterización de éstos, y en el caso de los sistemas cíclicos la preparación de nuevos derivados de la morfolina y tiomorfolina que serían muy difíciles de sintetizar por otros caminos.

3.9.1.- Oxidación de N-aciliminodiacetaldehído bis (dialquil ditioacetales).

Se ha observado que las sulfonas procedentes de la oxidación de N-aciliminodiacetaldehído bis (dialquil ditioacetales) son sustancias que se muestran muy sensibles al calentamiento. Así, cuando se calientan en el seno de un disolvente, normalmente etanol, para proceder a su recristalización, el producto que se obtiene presenta propiedades diferentes a las del producto de partida. Aún cuando parece ser que este fenómeno es general para todas las sulfonas de este tipo, por razones de brevedad, sólo se comentan, en el correspondiente apartado, para el caso de los derivados etílicos (CCLXXXVI y CCXC), en los que, por otra parte, se aprecian muy claramente. Las propiedades espectroscópicas de estos productos de recristalización parecen indicar que siempre van impurificados por pequeñas cantidades de producto de partida.

3.9.1.1.- Oxidación de N-acetiliminodiacetaldehido bis (dialquil ditionoacetales).

La oxidación de algunos N-acetiliminodiacetaldehido bis (dialquil ditionoacetales) con agua oxigenada en medio de ácido - anhídrido acético llevó a la formación de las correspondientes sulfonas derivadas. Así, se han preparado las N,N-(2,2,2',2'-tetraalquilsulfonil)diacetilamidas (CCLXXXV) que se representan bajo la fórmula general adjunta:



R = Et (CCLXXXVI), Prⁿ (CCLXXXVII)

Prⁱ (CCLXXXVIII), -CH₂- (CCLXXXIX)

Las reacciones se han llevado a cabo disolviendo previamente el correspondiente iminodiacetaldehido bis (dialquil ditionoacetal) en anhídrido acético y dejando estar la disolución durante veinticuatro horas, pasado este tiempo se adiciona ácido acético y agua oxigenada y se deja estar en la oscuridad por un periodo aproximado de dos semanas. Los productos obtenidos son sólidos cristalinos de alto punto de fusión, que se aíslan con rendimientos del orden del 80% en la ma-

yoría de los casos.

3.9.1.1.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras.

Las estructuras para estas sustancias se han establecido teniendo en cuenta los resultados del análisis elemental cuantitativo, así como sus espectros infrarrojos y los de resonancia magnética nuclear protónica.

En los espectros de infrarrojo (IR 89, 91, 92 y 93) se observan las bandas típicas de amida y de sulfona. Así, la vibración de tensión del grupo carbonilo aparece en el intervalo de $1675-1640\text{ cm}^{-1}$ y las bandas correspondientes a la tensión asimétrica y simétrica de los grupos sulfona se sitúan en los alrededores de $1340-1300$ y $1160-1135\text{ cm}^{-1}$, con varias bandas de alta intensidad en algunos casos. El espectro infrarrojo (IR 90) del producto obtenido al recrystalizar la N,N-(2,2,2',2'-tetraetilsulfonil)diethylacetamida (CCLXXXVI) en etanol muestra diferencias notables con el del producto de partida, siendo quizás la más destacable la presencia de una banda aguda y de relativa intensidad a 3400 cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear, realizados en DMSO- d_6 como disolvente, muestran ser muy complejos, pudiéndose deducir la existencia de altas barreras que a temperatura ambiente se oponen en gran extensión a la rotación de los enlaces. Puede considerarse como típico el espectro obtenido para la sulfona etílica (CCLXXXVI): Los protones metínicos H_a y H_c se comportan como átomos de hidrógeno no equivalentes y así en el espectro aparecen señales complejas,

trado a δ 8,1 (su integral corresponde a un tercio de la del singulete a δ 1,9), multipletes bien resueltos entre 3,3-4,0 ppm, triplete ligeramente distorsionado a δ 5,1. Las integrales no se pudieron determinar, pues quedan señales del producto de partida, aunque con intensidades pequeñas. Ahora la relación entre el valor de la integral de la señal correspondiente a los protones $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-}$ y el de la integral de las señales asignadas a $\text{CH}_3\text{-CO}$ es muy inferior a 4:1 (observada en el producto de partida).

3.9.1.2.- Oxidación de N-benzoiliminodiacetaldehído bis (dialquil ditioacetales).

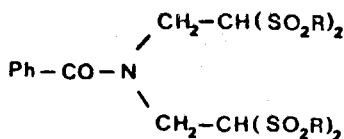
La oxidación de los N-benzoiliminodiacetaldehído bis (dialquil ditioacetales), en condiciones similares a las indicadas anteriormente para los N-acetil derivados, lleva a la formación de las correspondientes sulfonas, que se aíslan como productos sólidos cristalinos con buenos rendimientos.

3.9.1.2.1.- Propiedades espectroscópicas y establecimiento de estructuras.

Las estructuras se han propuesto teniendo en cuenta los resultados de los análisis de combustión, y considerando sus espectros de infrarrojos y de resonancia magnética nuclear protónica.

En sus espectros de infrarrojo (IR 94 y 96) se observa la presencia de una banda correspondiente a la tensión de carbonilo de la agrupación amida, en el intervalo de $1640\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$, y las bandas típicas de sulfona en los intervalos de $1340\text{-}1300$ y $1160\text{-}1135$

cm^{-1} . El espectro infrarrojo (IR 95) del producto obtenido al recrystalizar en etanol la N,N-(2,2,2',2'-tetraetilsulfonil)benzamida (CCXC) muestra, entre otras diferencias con el del producto de partida, una banda de intensidad media sobre 3380 cm^{-1} .



R = Et (CCXC), $-\text{CH}_2-$ (CCXCI)

En el espectro de resonancia magnética nuclear de estas sustancias aparecen picos muy anchos y muy mal resueltos. Como ejemplo, consideraremos el del derivado etílico (CCXC) ($^1\text{H-N.m.r. 93}$). Se observa un multiplete ancho entre $\delta 1,2-1,5$, que se asigna a los protones de la agrupación $\text{CH}_3\text{-CH}_2-$; multiplete complejo entre $\delta 3,2-3,7$, asignado a los protones de los grupos metileno de la agrupación $\text{CH}_3\text{-CH}_2-$; multiplete ancho entre $\delta 4,0-4,4$ ($\text{CH}_2\text{-CH}$); multiplete complejo entre $\delta 5,2-5,6$ ($\text{CH}_2\text{-CH}$) y finalmente un singulete a $\delta 7,2$, que corresponde a los protones "aromáticos" (la integral de estas señales concuerda con la estructura propuesta). El producto obtenido al recrystalizar en etanol la sulfona (CCXC) presenta un espectro de resonancia ($^1\text{H-N.m.r. 94}$) considerablemente distinto al del producto de parti

da y mucho mejor resuelto, siendo de destacar: triplete ensanchado a δ 1,4, cuádruplete a δ 3,55, dos dobles parcialmente solapados a δ 4,05 y 4,15, triplete levemente distorsionado a δ 5,35, multiplete complejo a δ 8,65 y finalmente los protones "aromáticos" resuenan como dos multipletes complejos entre 7,35 y 7,9 ppm. La relación entre el valor de la integral de la señal correspondiente a los protones de la agrupación metilo y el de la de los protones "aromáticos" es cercana a 6:5.

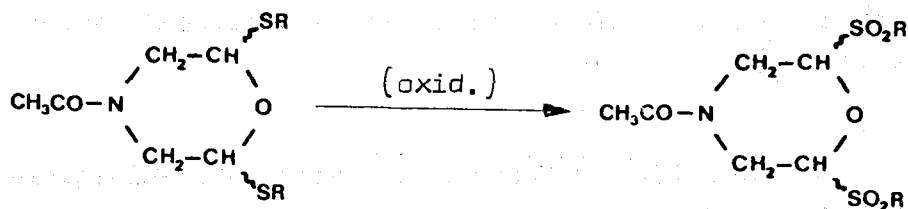
3.9.2.- Oxidación de 4-acetil-2,6-dialquil-tiomorfolinas.

Se han oxidado todos los compuestos del tipo indicado en el esquema adjunto, siguiendo el procedimiento ya señalado anteriormente. Sólo las 4-acetil-2,6-ditert-butiltiomorfolinas (CCCVI y CCCVII) llevaron a la formación de derivados sólidos, que fueron analizados de la manera convencional. En los demás casos se comprobó por cromatografía en capa fina que el producto de partida se había transformado, pero la naturaleza de los productos formados impidió su purificación por cromatografía preparativa en columna, destilación, etc.

Se ha observado que en la oxidación de los estereoisómeros (CCCVI) y (CCCVII), la reacción se produce de manera estereoespecífica con formación de dos estereoisómeros (CCXCVIII) y (CCXCIX) respectivamente, aunque los rendimientos son bajos (35%).

La asignación configuracional en estas sulfonas se hace teniendo en cuenta la configuración del producto de partida, ya que los espectros de $^1\text{H-N.m.r.}$

no permiten confirmarlas. Sin embargo, los espectros infrarrojos se muestran muy característicos y así, por ejemplo, la vibración de tensión del grupo carbonilo en el estereoisómero considerado como cis (IR 97) se sitúa

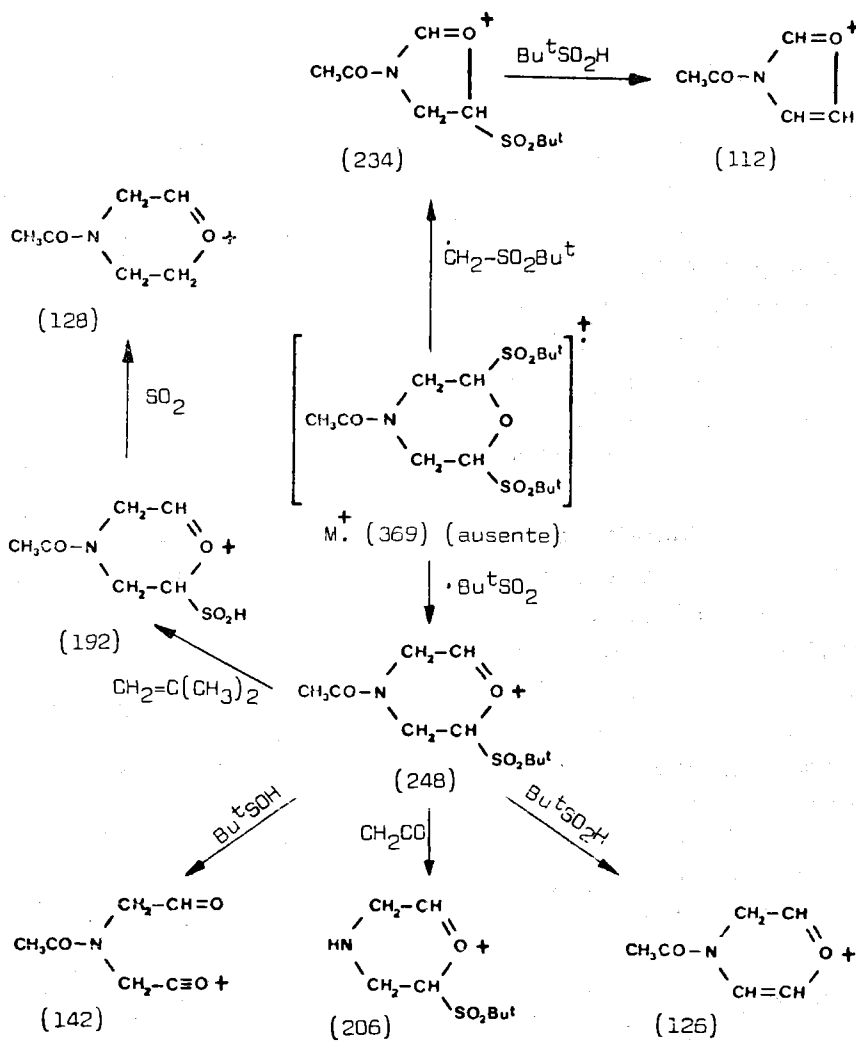


	<u>cis</u>	<u>trans</u>		<u>cis</u>	<u>trans</u>
R=Et	(CCC)	(CCCI)		(CCXCII)	(CCXCIII)
R=Pr ⁿ	(CCCII)	(CCGIII)		(CCXCIV)	(CCXCV)
R=Pr ⁱ	(CCCIV)	(CCCV)		(CCXCVI)	(CCXCVII)
R=Bu ^t	(CCCVI)	(CCCVII)		(CCXCVIII)	(CCXCIX)

sobre 1640 cm^{-1} y en el trans (IR 98) sobre 1665 cm^{-1} , mostrando que en el primer caso probablemente la deslocalización del par de electrones del átomo de nitrógeno es más efectiva que en el segundo. El análisis elemental cuantitativo para cada uno de estos estereoisómeros concuerda con la estructura propuesta. Asimismo, se han registrado los correspondientes espectros de masas, reuniéndose en el esquema adjunto la asignación de estructuras posibles para los picos considerados como más

Esquema de fragmentación de los estereoisómeros

(CCXCVIII) y (CCXCIX)



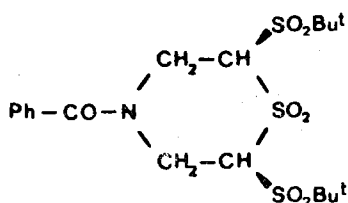
característicos. Para ambos estereoisómeros se observa el pico a m/e 370 considerado como $M^+ + 1$.

3.9.3.- Oxidación de los estereoisómeros de la 4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina (CCIII y CCIV).

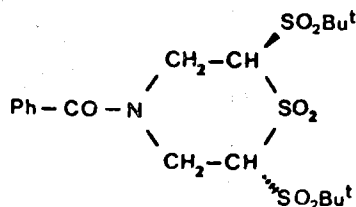
La oxidación de la cis-4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina (CCIII) y la de su correspondiente isómero trans (CCIV) llevan a la formación de una misma mezcla de estereoisómeros de la correspondiente sulfona (CCCVIII y CCCIX), después de cincuenta y cinco días de reacción (IR 99). Estas mezclas están formadas por sustancias sólidas cristalinas que se muestran idénticas por comparación de sus espectros infrarrojos. El análisis elemental cuantitativo está también de acuerdo con el calculado para la mezcla de estereoisómeros.

Cuando las reacciones de oxidación se llevaron a cabo sobre ambos estereoisómeros durante quince días, se obtuvieron sólidos cristalinos de p. f. 204-206° (para el que proviene del estereoisómero cis) y de p. f. 210-212° (para el que proviene del trans). Ambas mezclas dieron análisis concordantes para las correspondientes sulfonas (CCCVIII y CCCIX), pero sus espectros infrarrojos se muestran ligeramente distintos desde el punto de vista cuantitativo, aunque idénticos en el sentido de que presentan las mismas bandas. Así, para el producto de oxidación del estereoisómero cis (IR 100), en la región situada entre 1700-1800 cm^{-1} aparecen dos bandas a 1660 y 1625 cm^{-1} , siendo la primera la más intensa. Por su parte, en el producto que proviene del estereoisómero trans (IR 101), se observan en la misma región dos bandas a 1660 y 1625 cm^{-1} ,

siendo ahora la segunda la más intensa. Parece lógico que la banda a 1660 cm^{-1} se asigne al producto de reacción de configuración cis y la de 1625 cm^{-1} al de configuración trans.

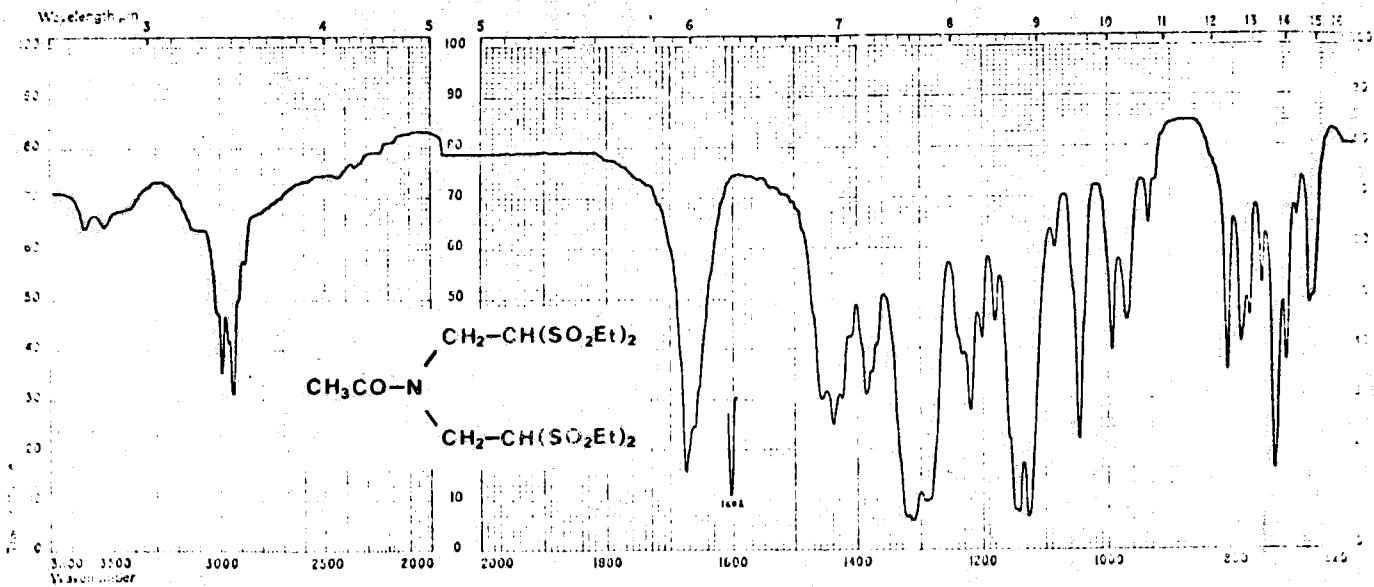


(CCCVIII)

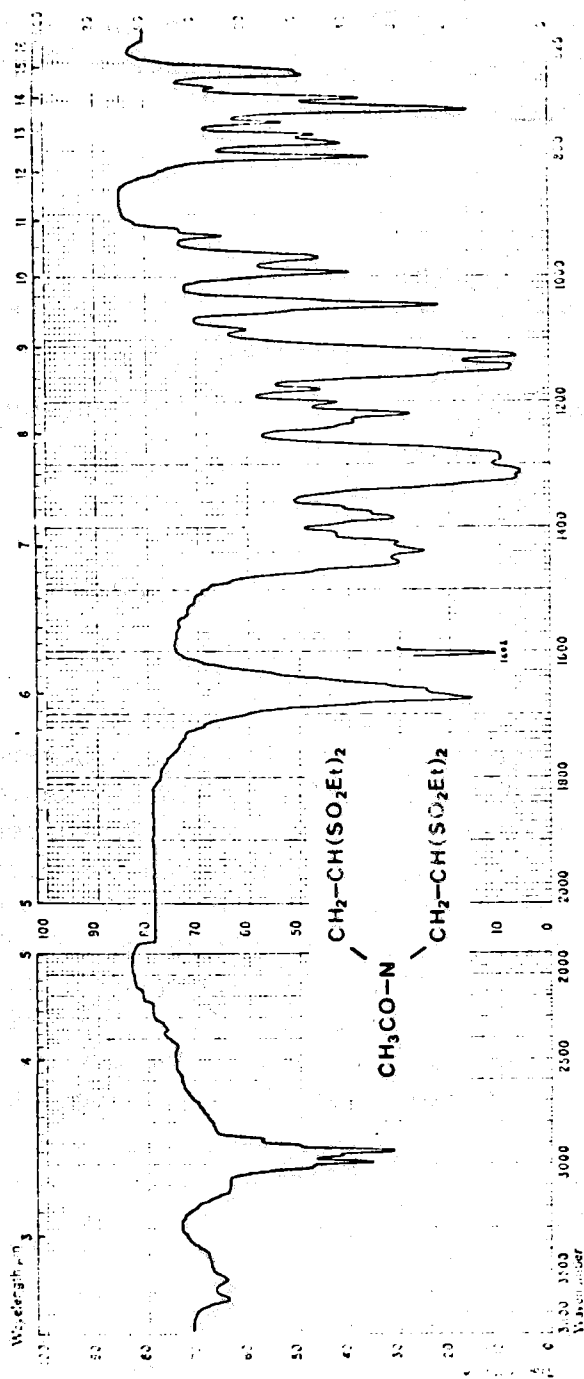


(CCCIX)

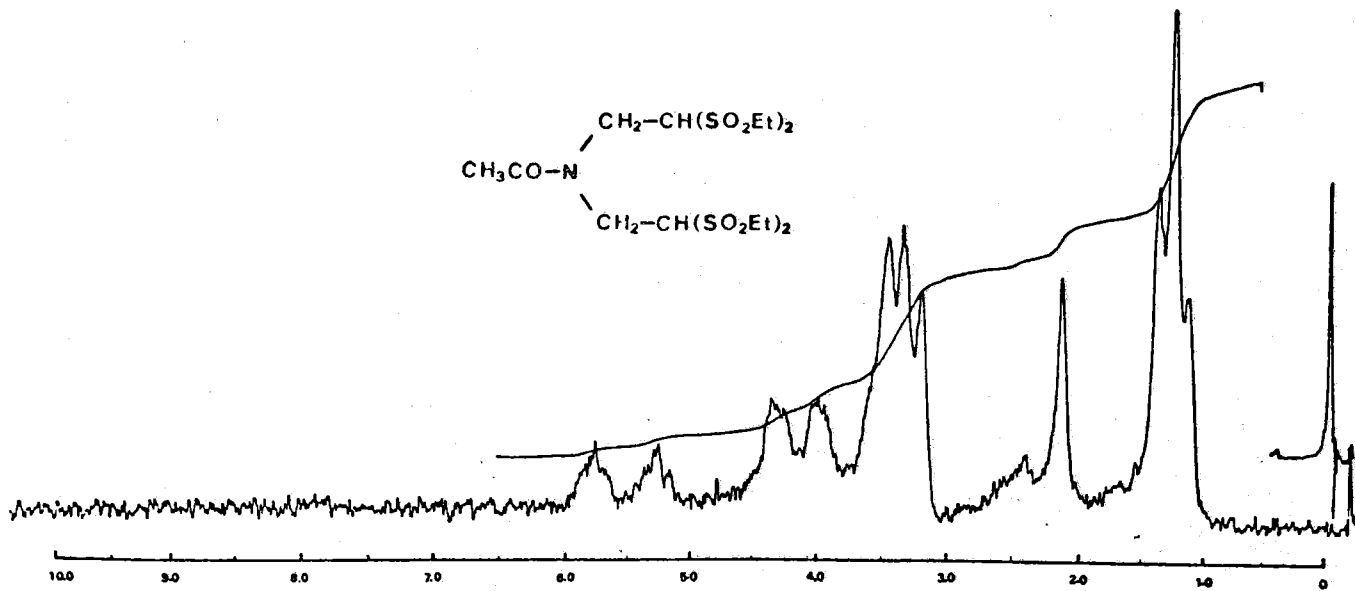
La explicación a los hechos observados podría ser paralela a la dada para la oxidación de los estereoisómeros correspondientes a 2,6-ditert-butiltio-1,4-oxatiano (44), en donde ambos estereoisómeros llevan a la formación de una única sulfona. Este resultado se explicó como consecuencia de que el elevado carácter ácido de los átomos de hidrógeno de tipo metínico en estos productos de oxidación, permitiría la isomerización de la sulfona menos estable a la más estable desde el punto de vista termodinámico. En nuestro caso, parece que las diferencias de estabilidades no son muy grandes y ello hace que se obtenga una mezcla en equilibrio.



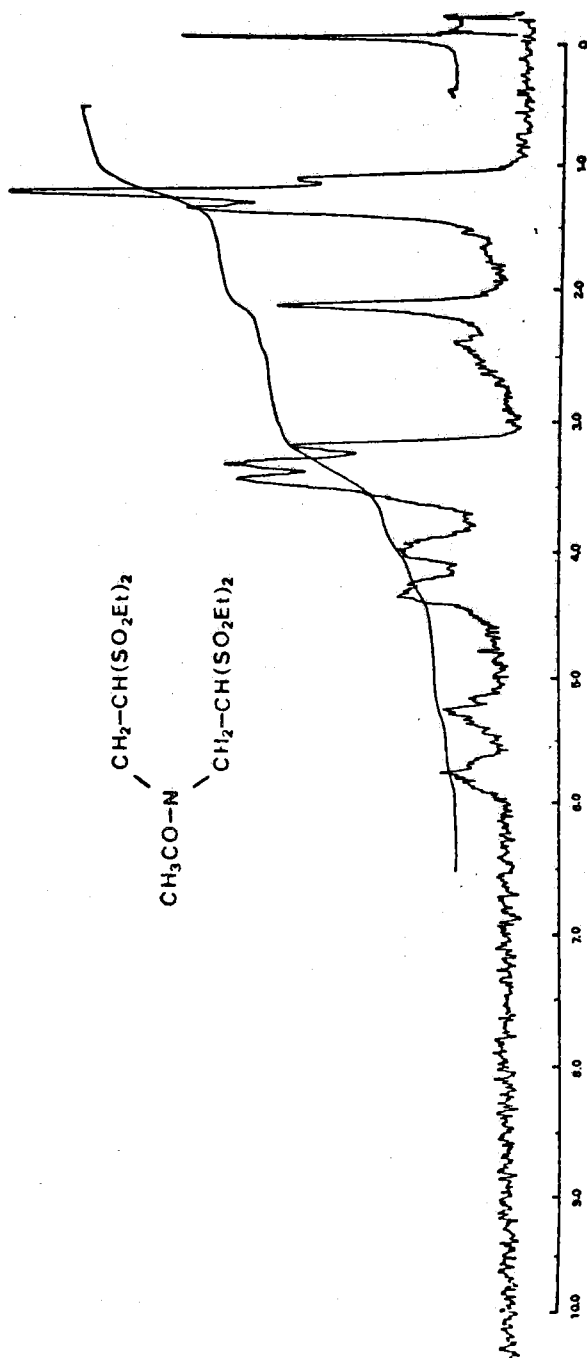
IR 89.



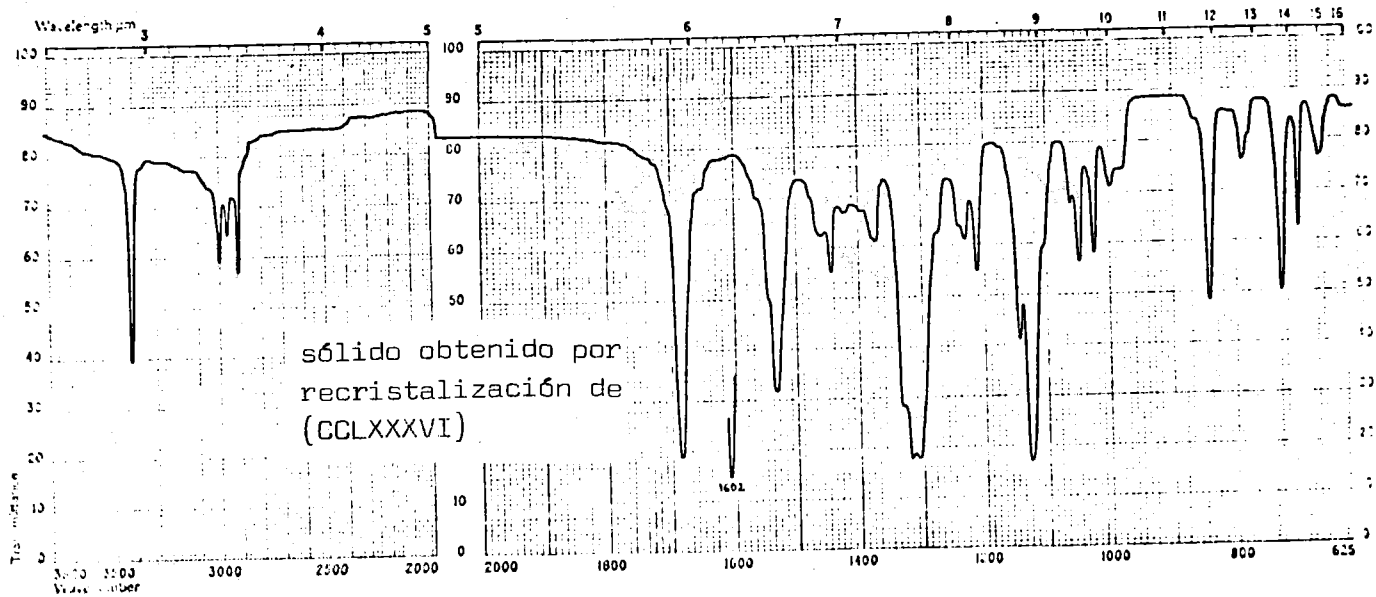
IR 89.



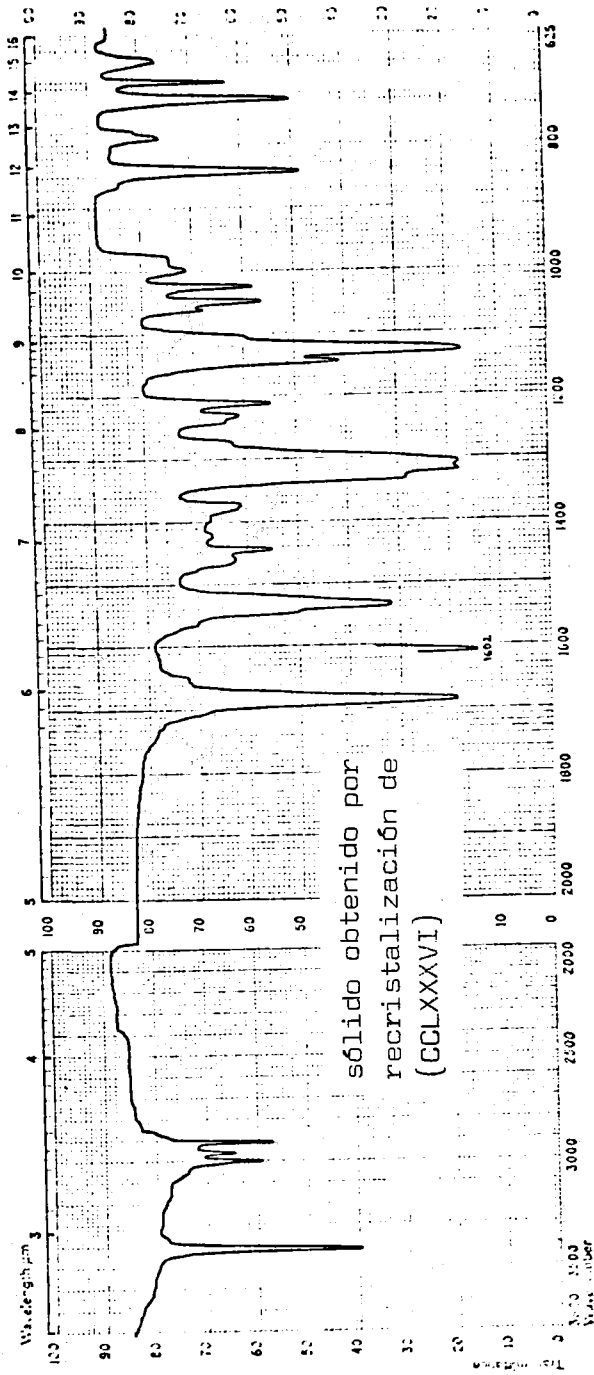
$^1\text{H-N.m.r. 91}$



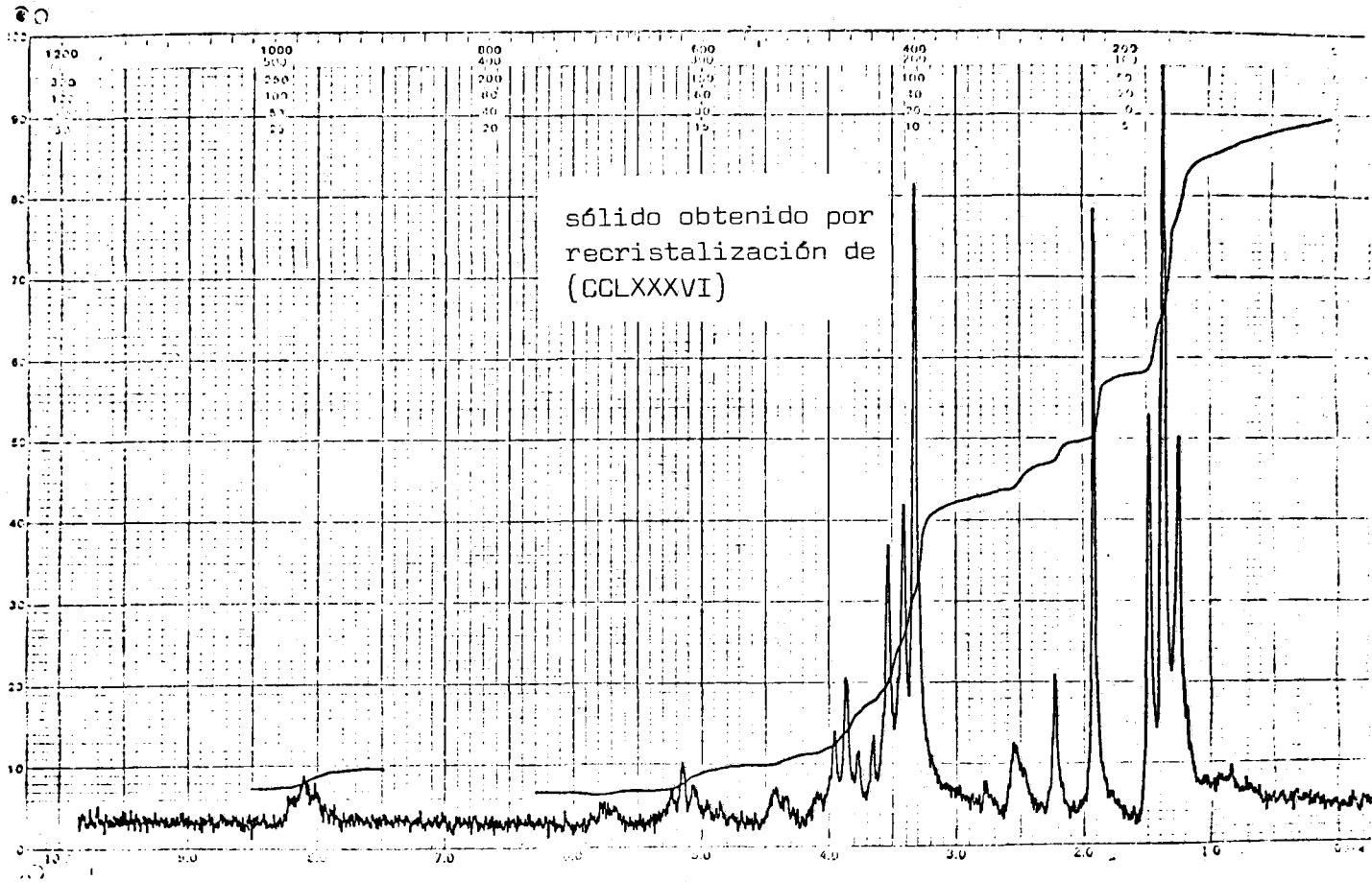
$^1\text{H-N.m.r.}$ 91



IR 90.

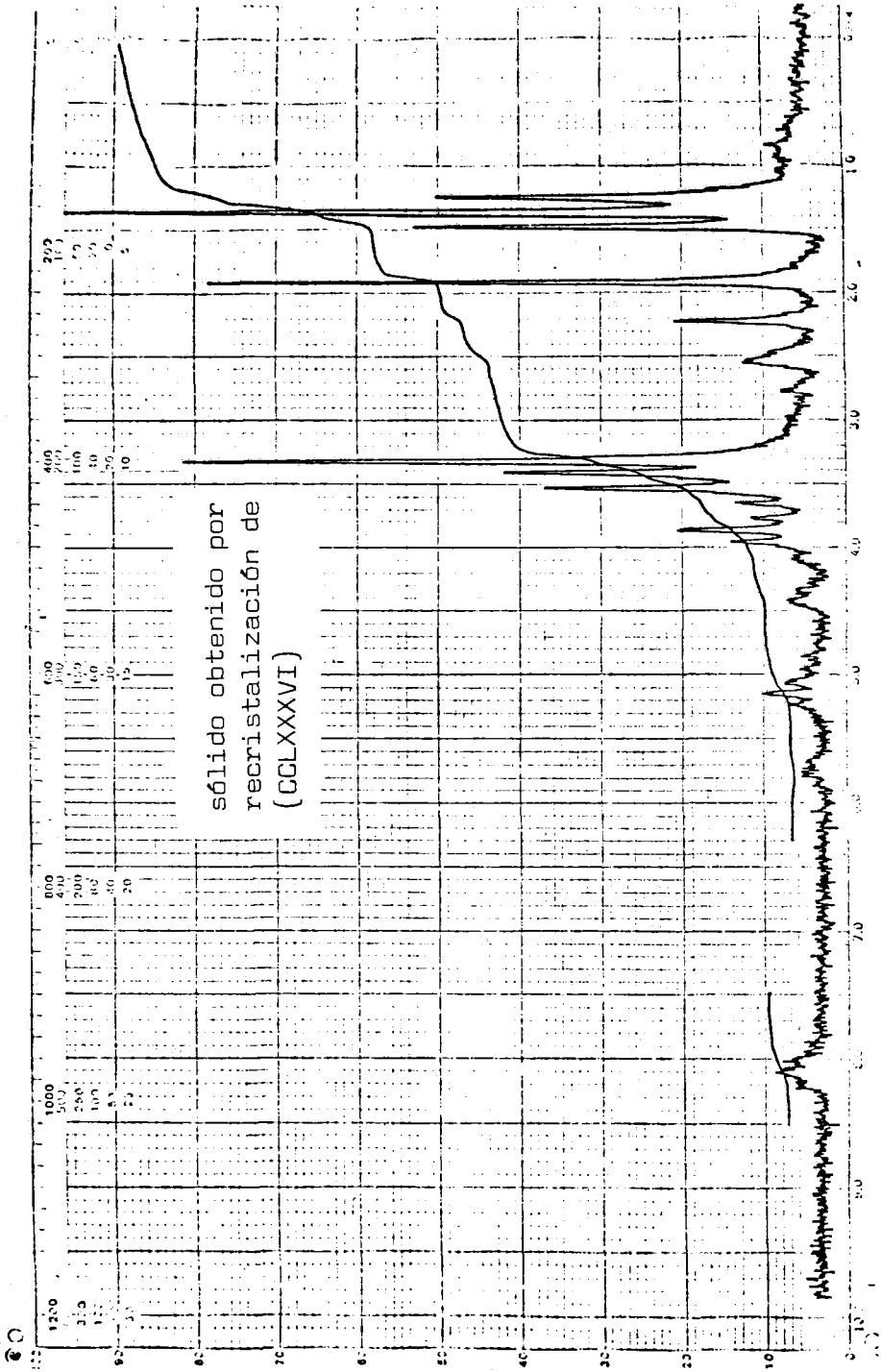


IR 90.

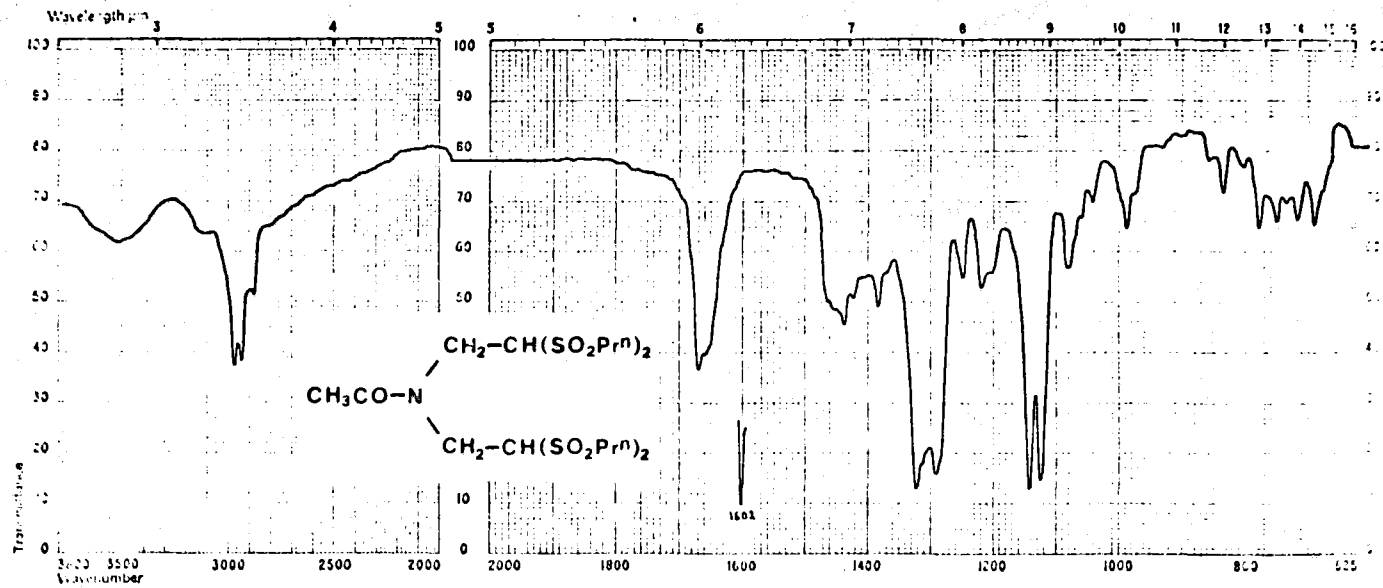


sólido obtenido por
recristalización de
(CCLXXXVI)

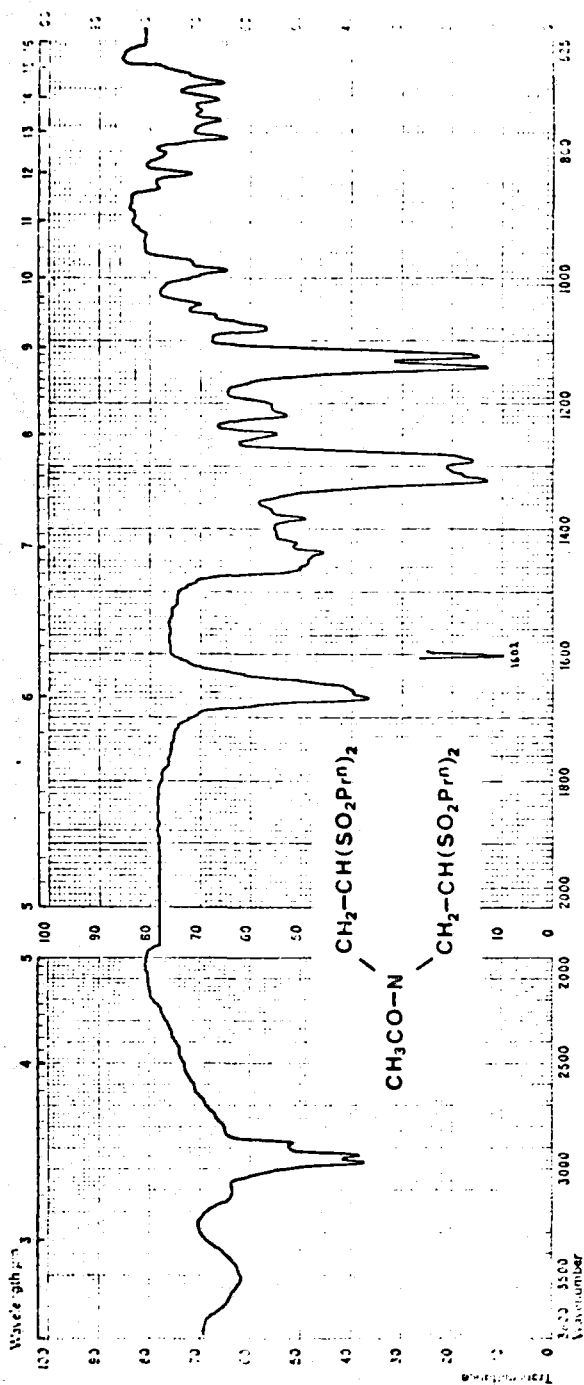
$^1\text{H-N.m.r.}$ 92



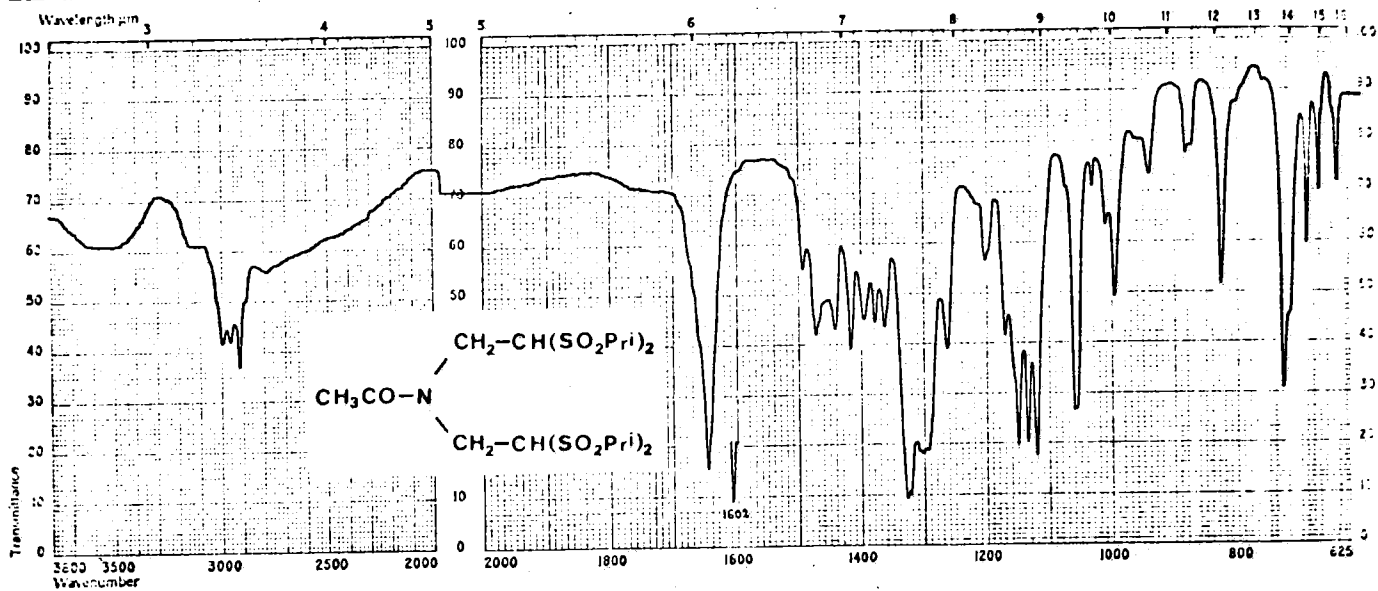
H-N.m.r. 92



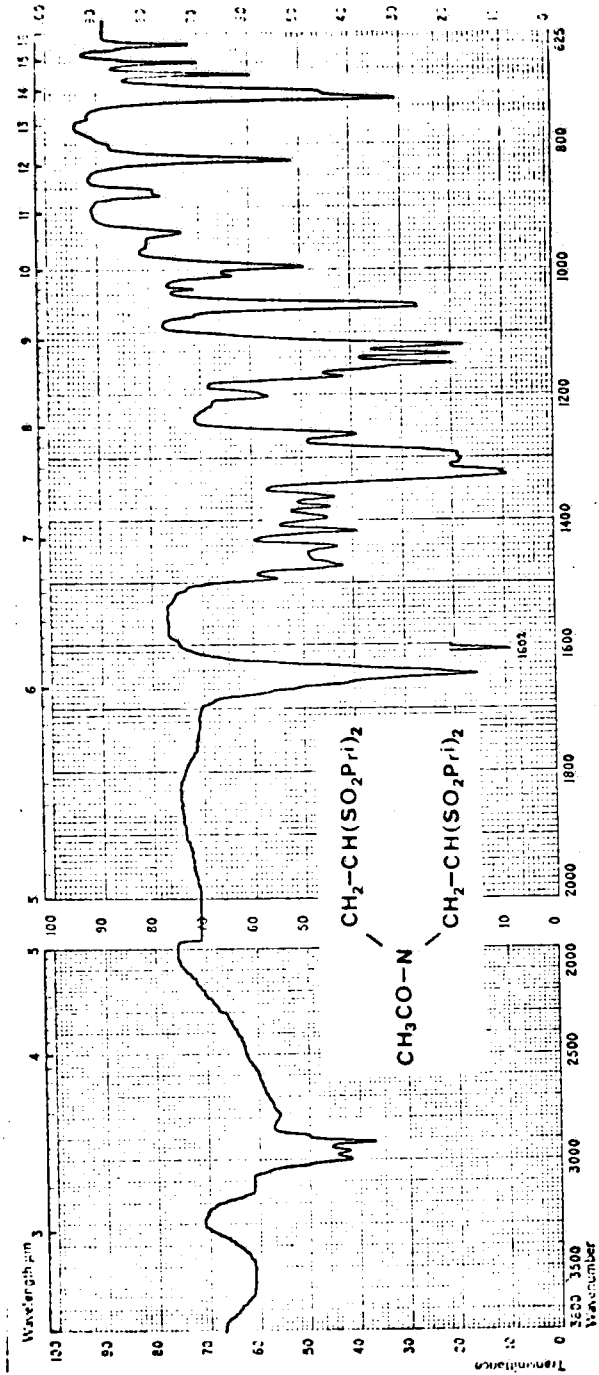
IR 91.



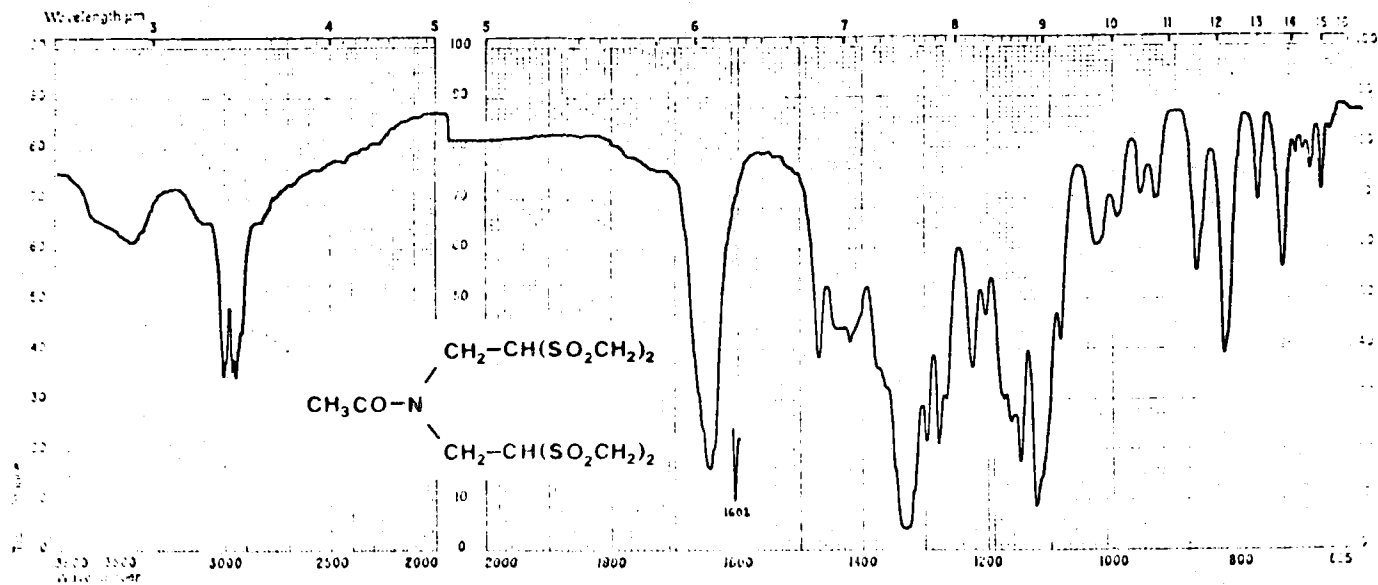
IR 91.



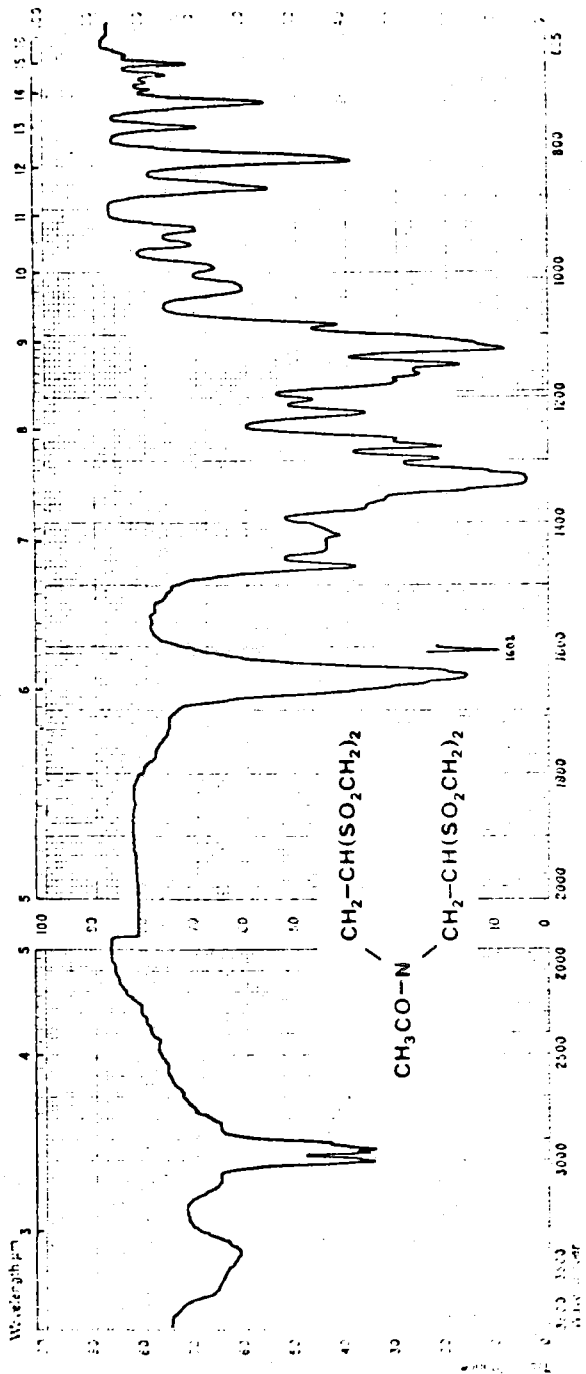
IR 92



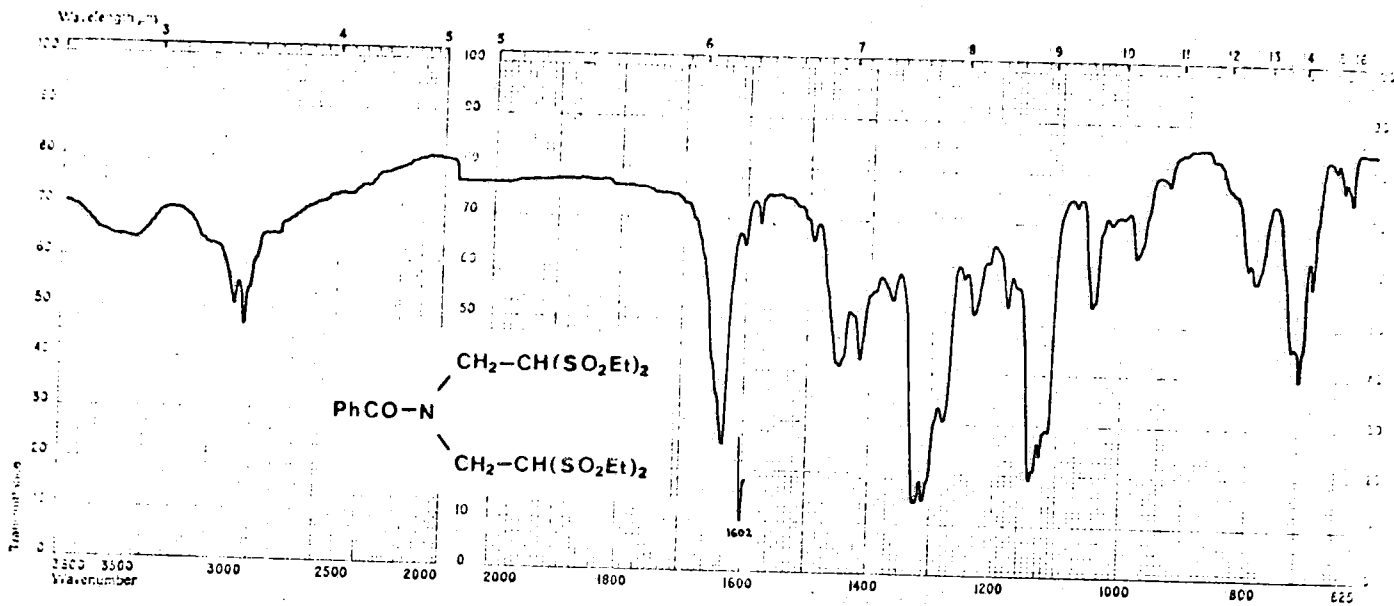
IR 92



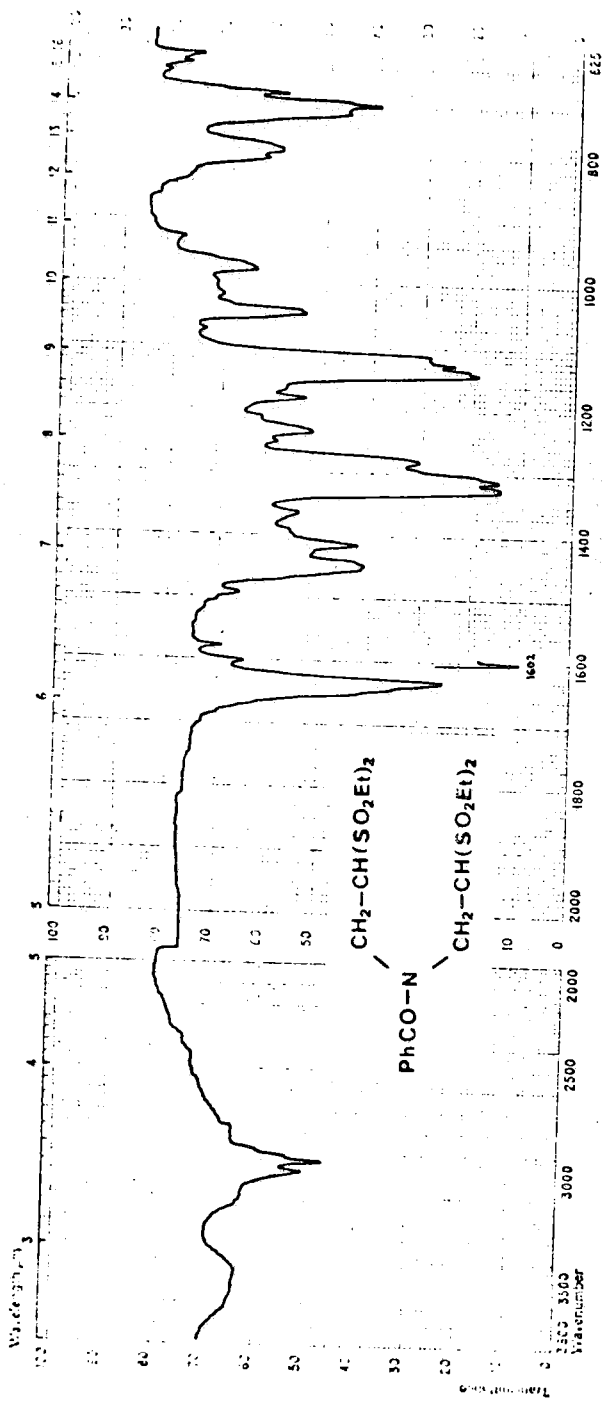
IR 93.



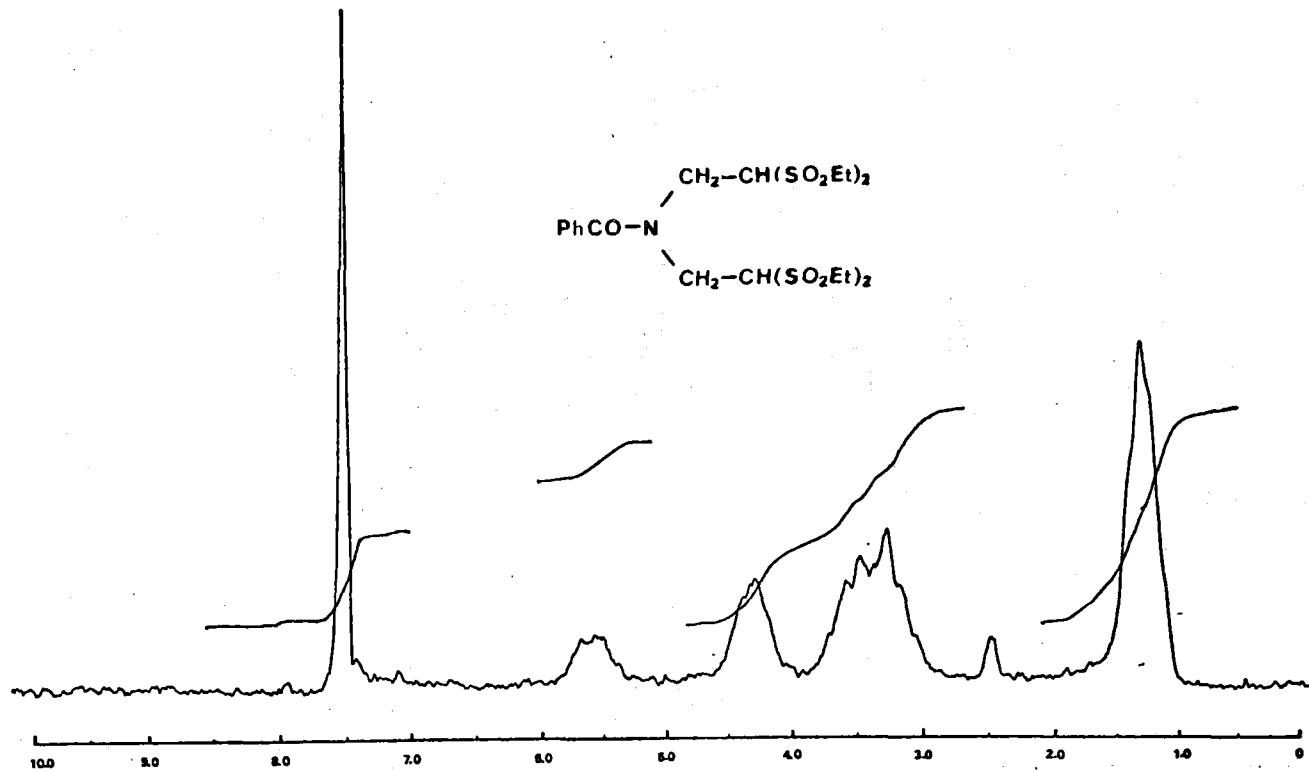
IR 93.



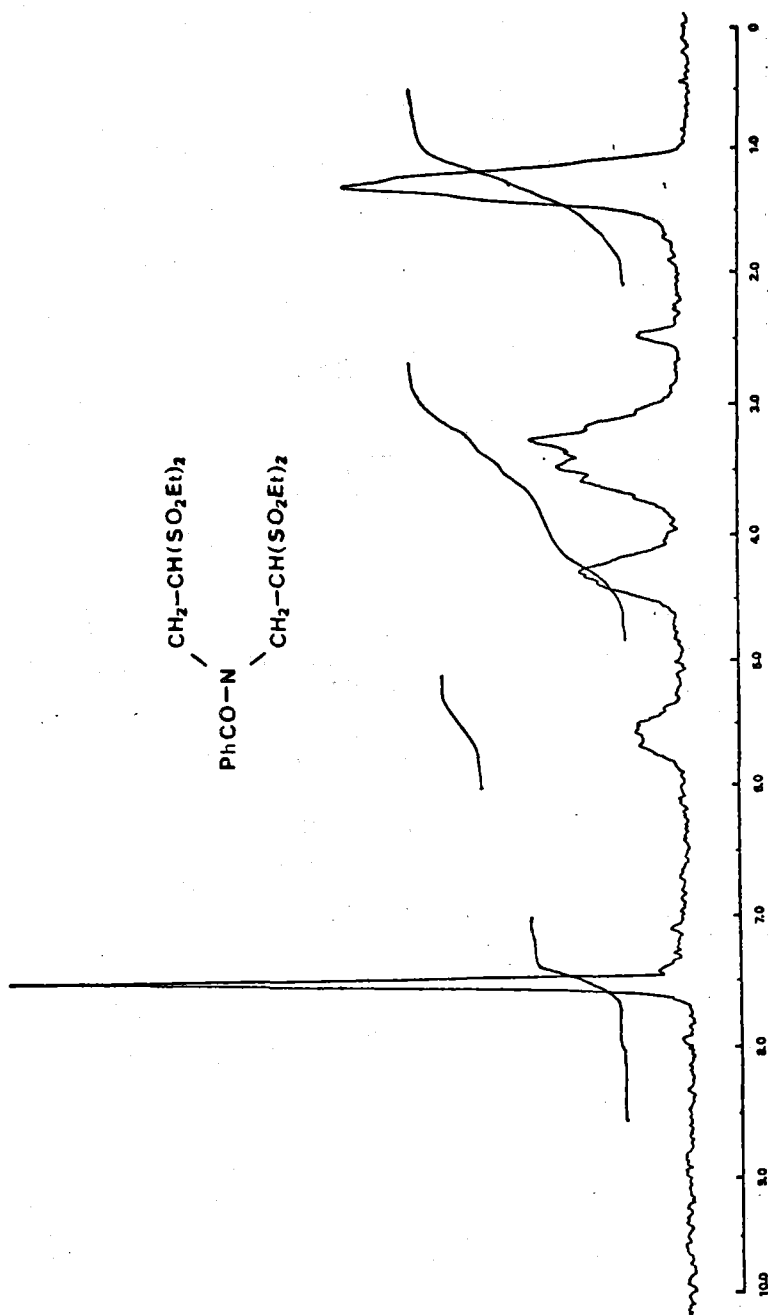
IR 94.

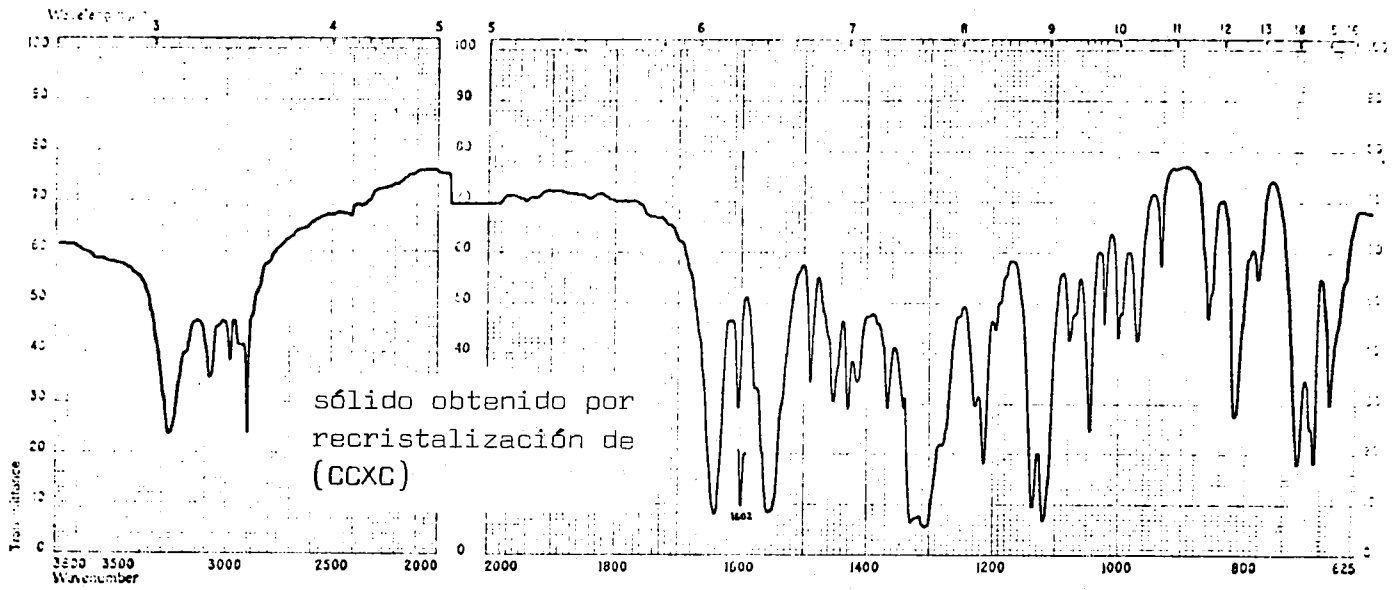


IR 94.

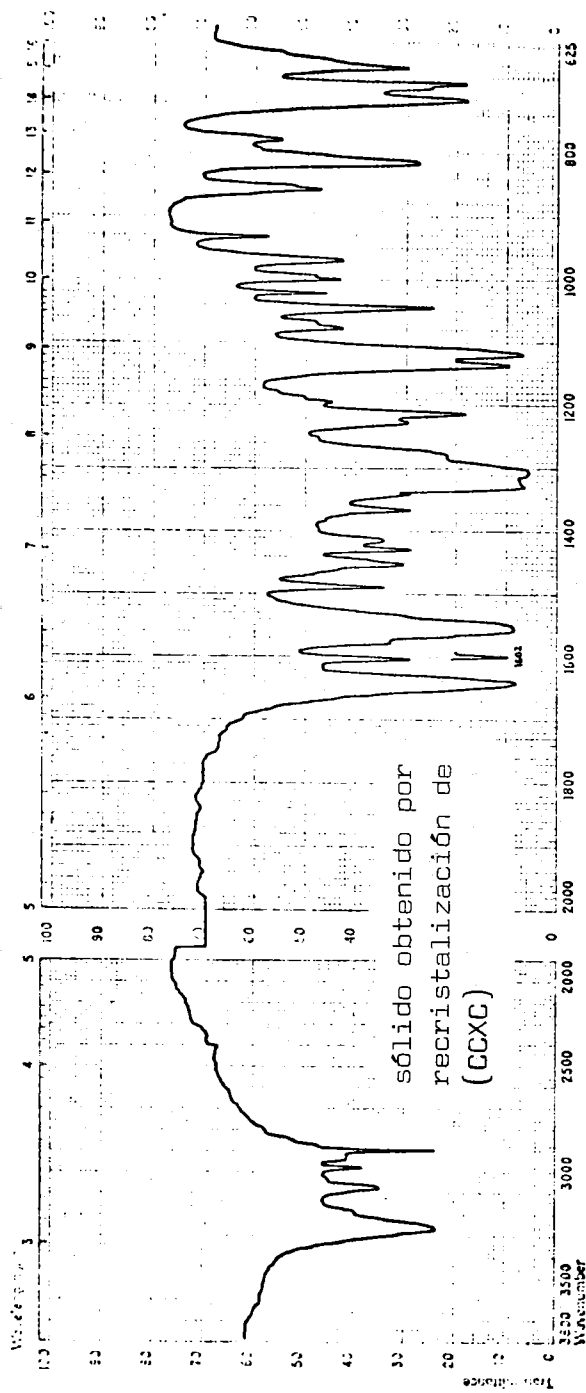


$^1\text{H-N.m.r. 93.}$

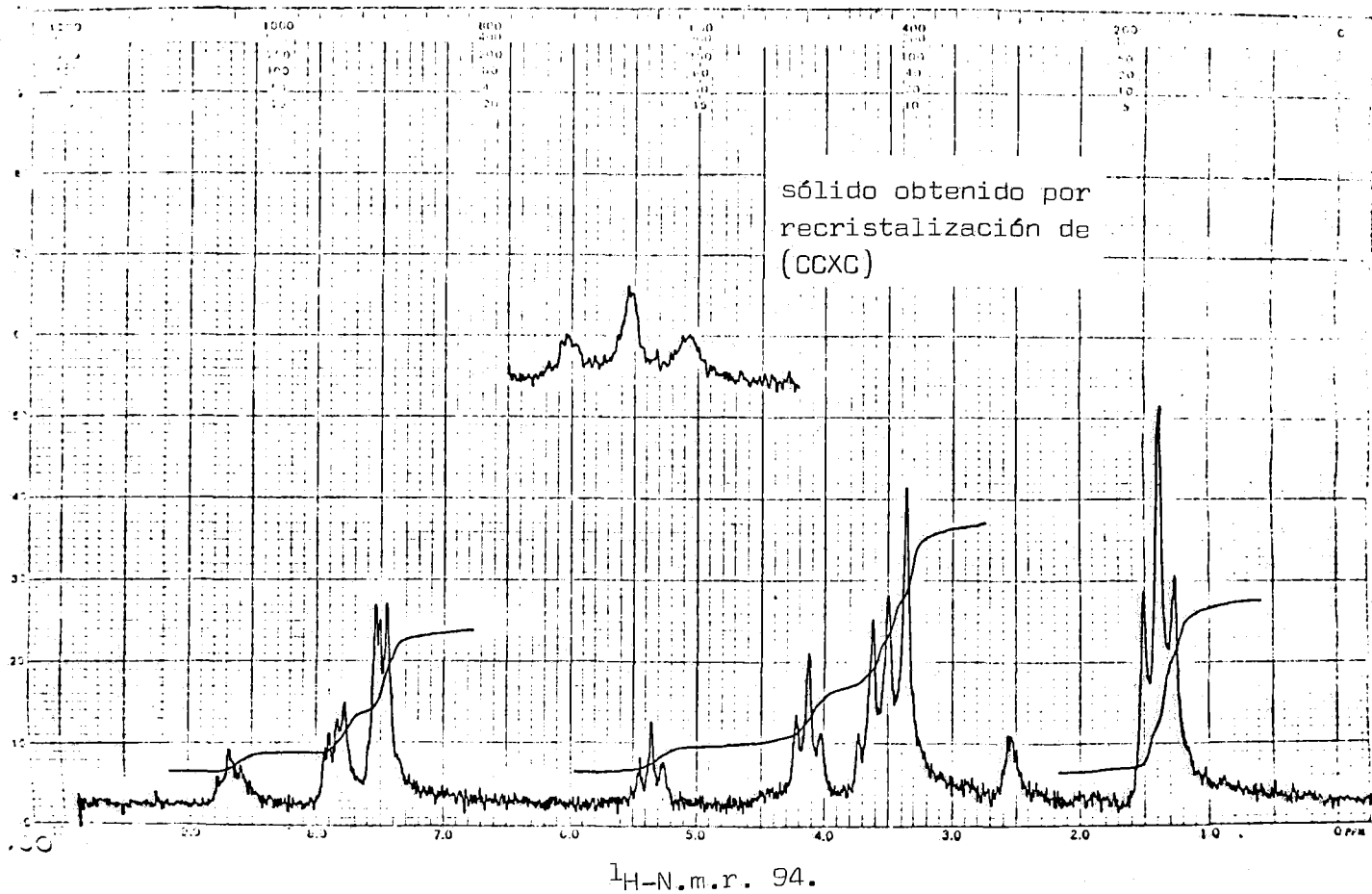


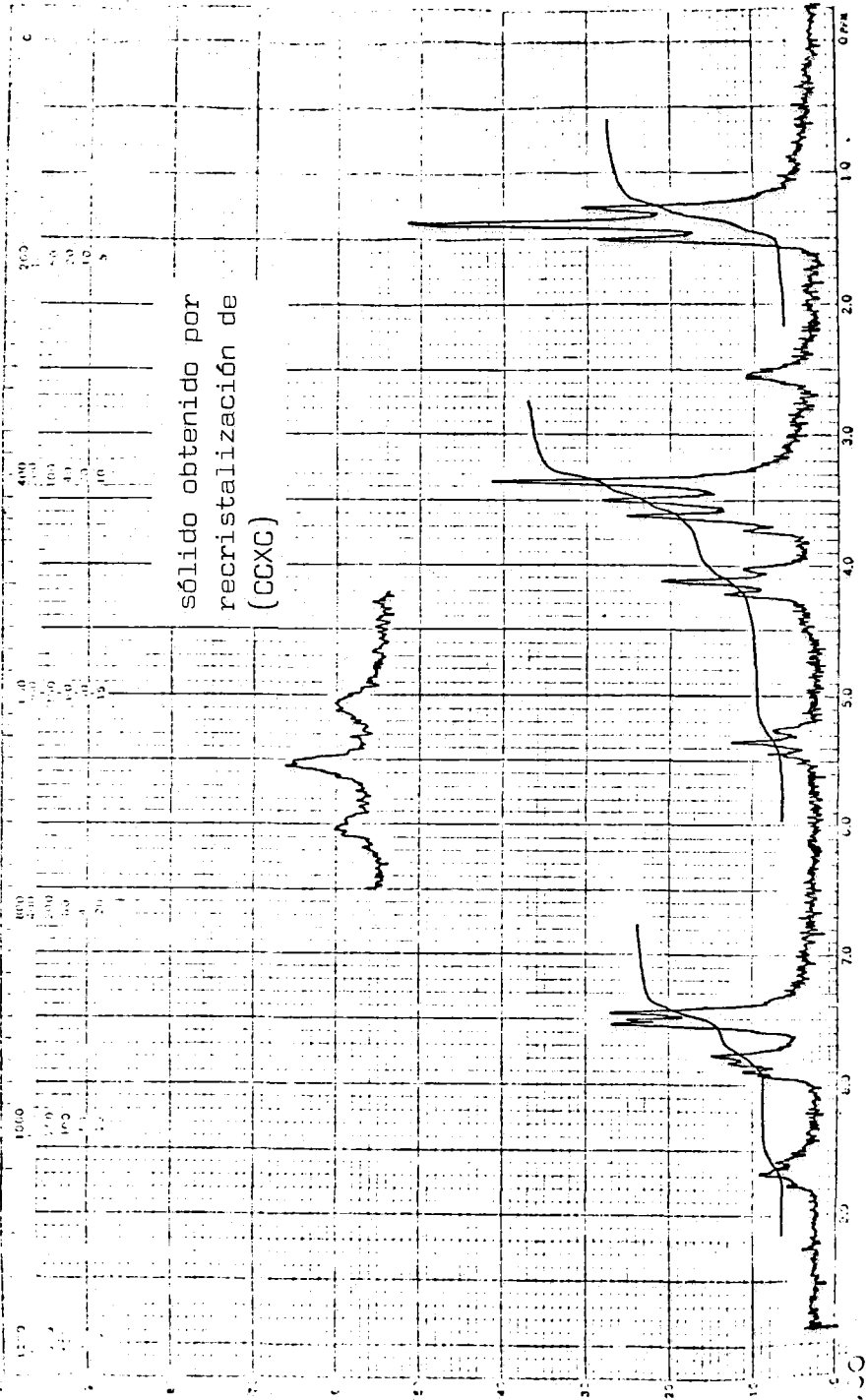


IR 95.

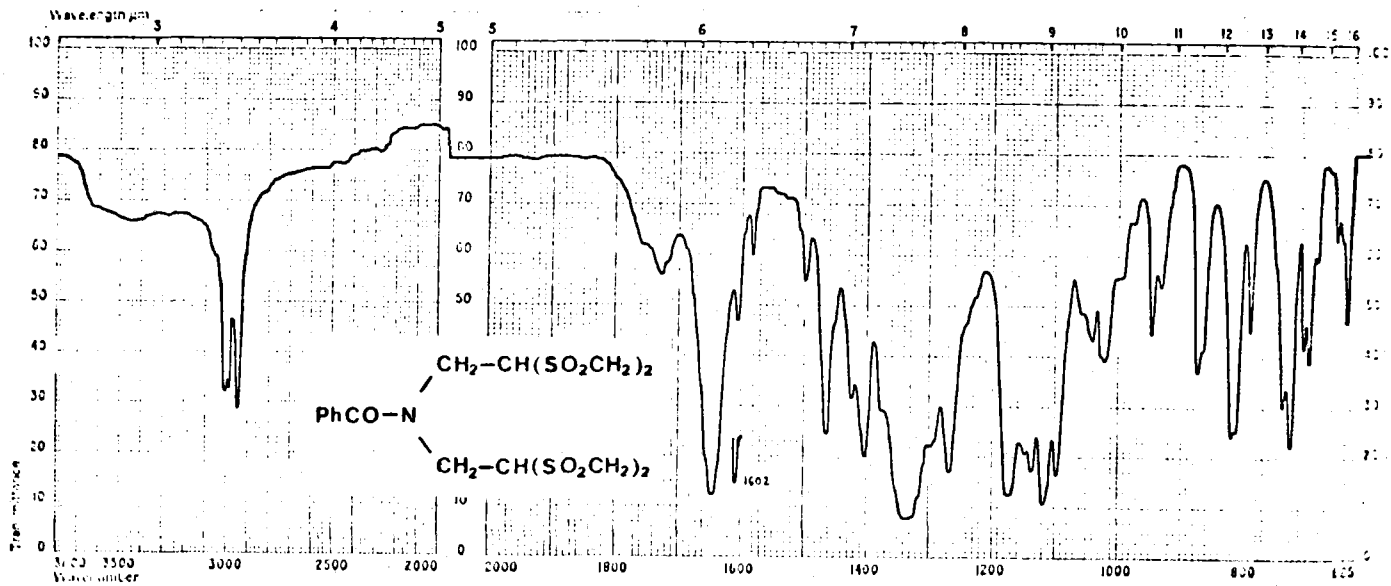


IR 95.

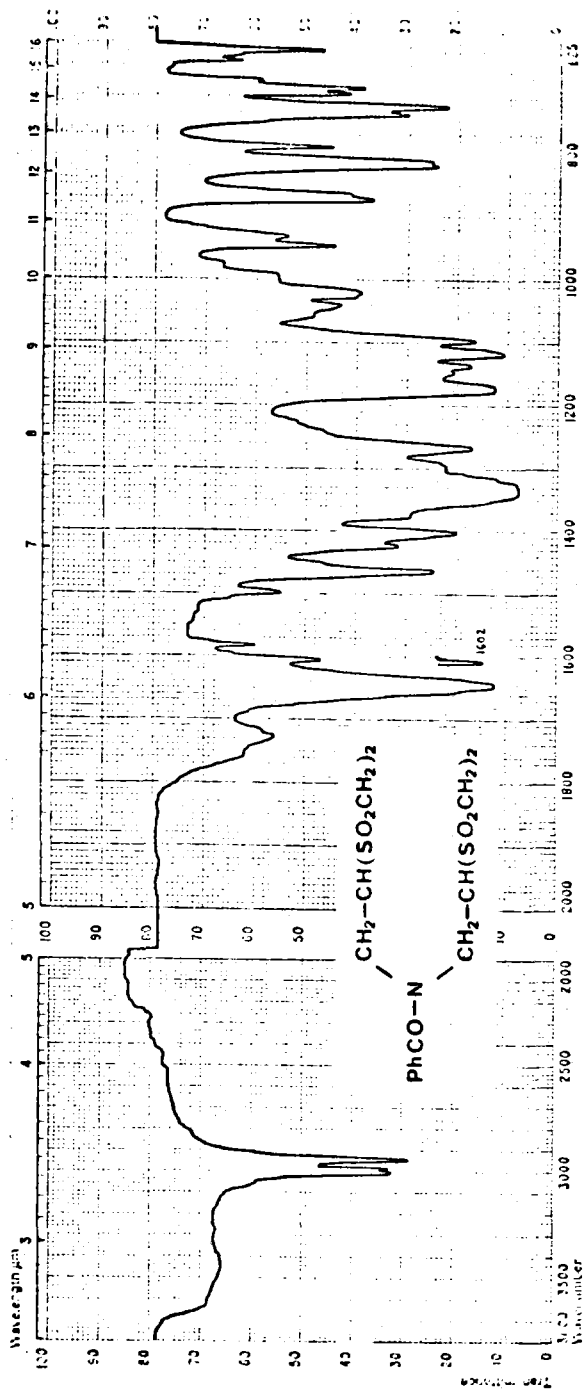




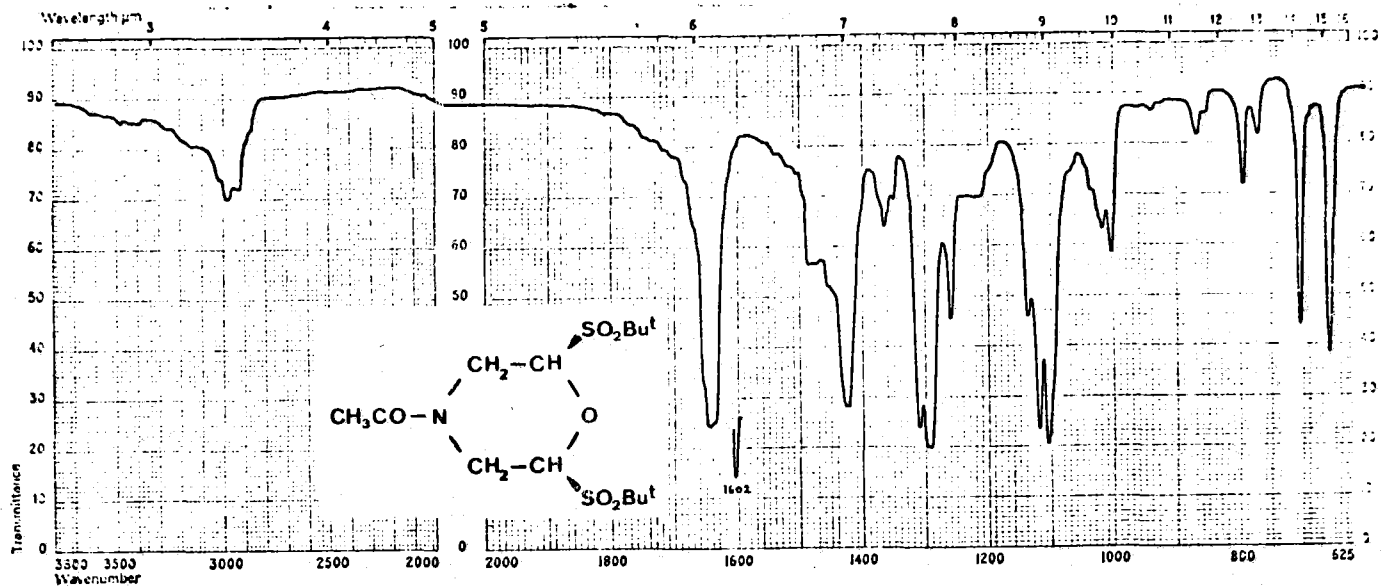
1H-N.m.r. 94.



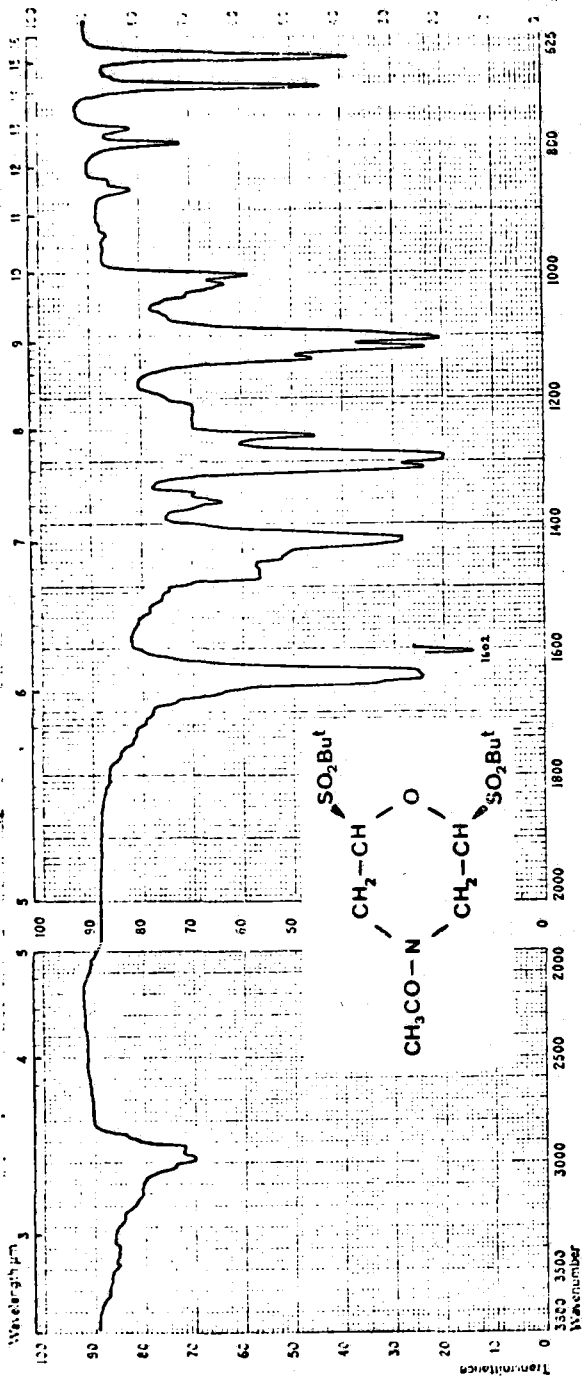
IR 96.



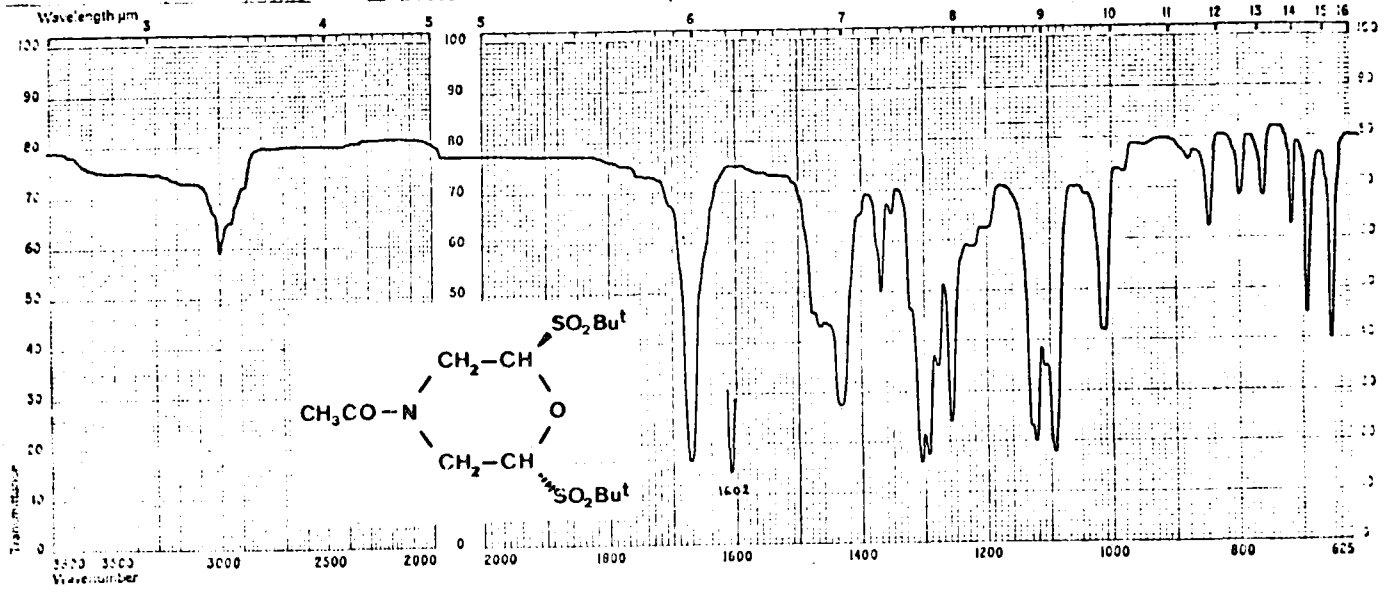
IR 96.



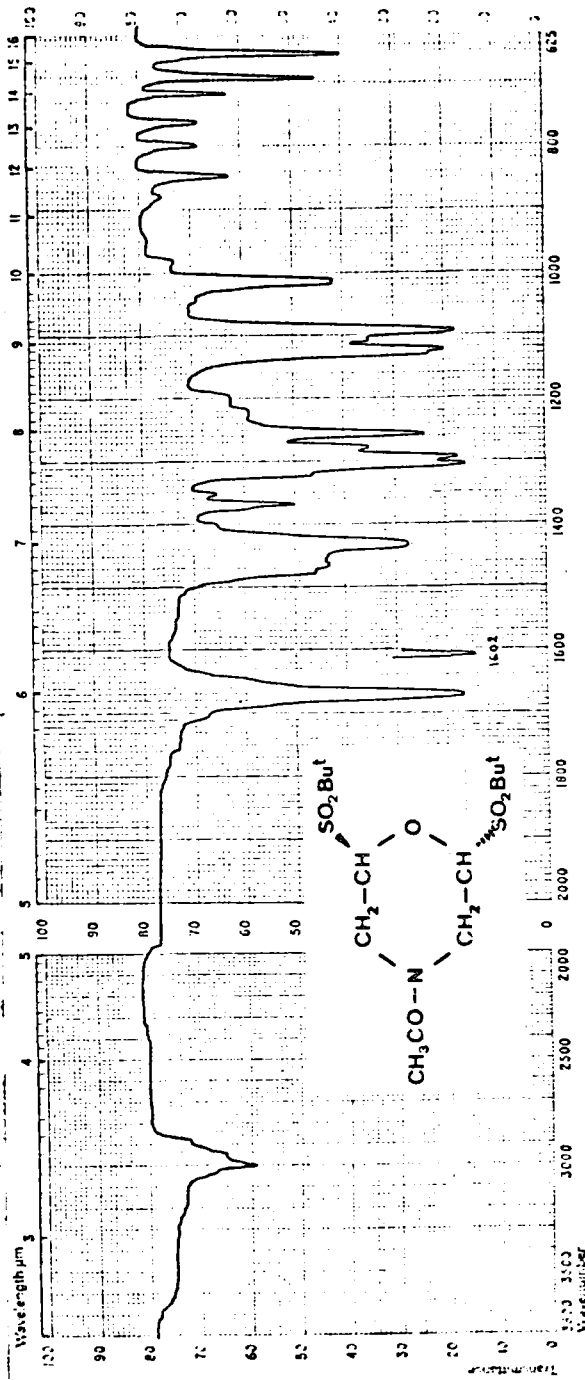
IR 97.



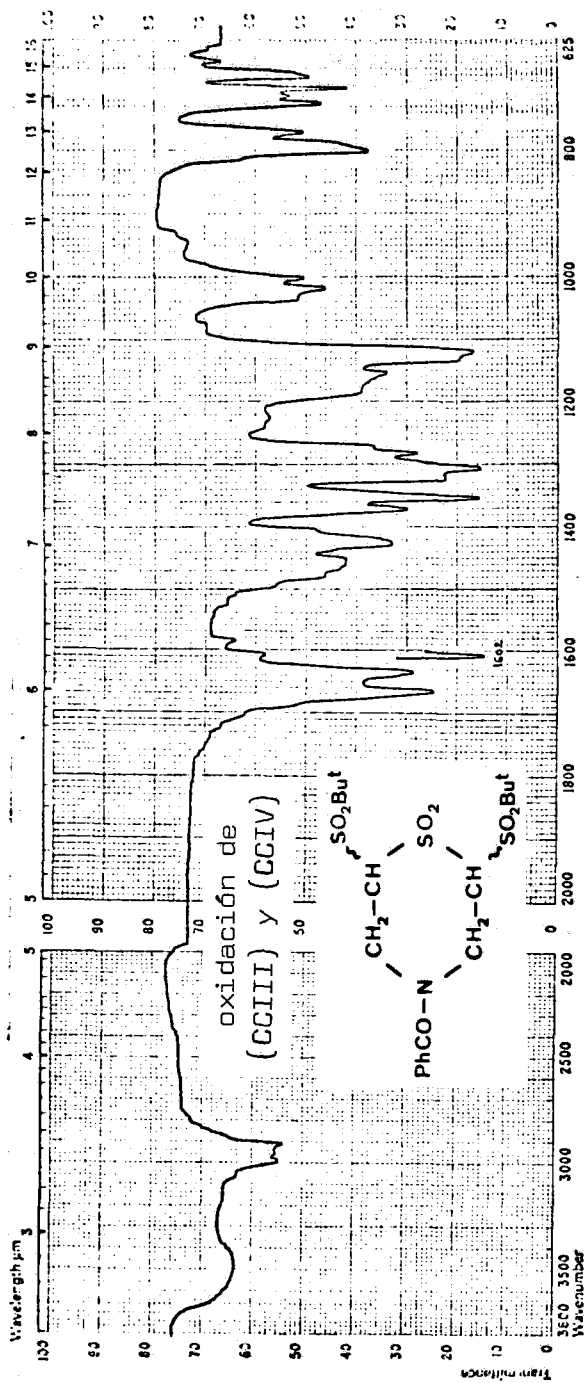
IR 97.



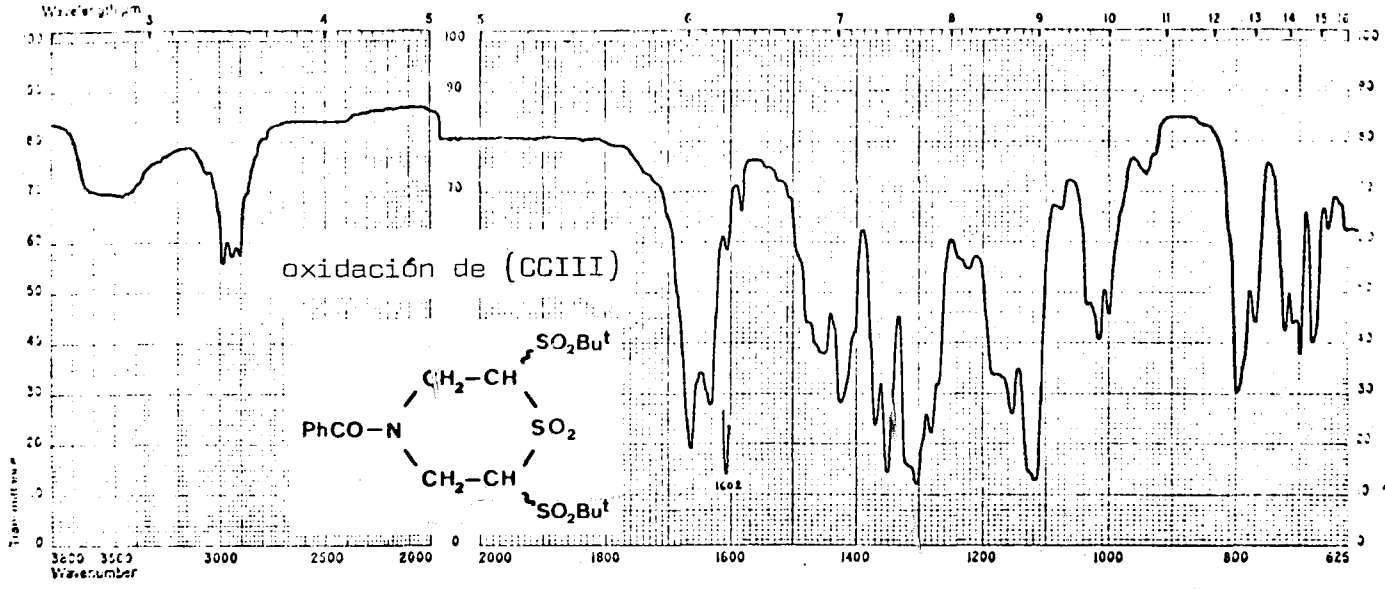
IR 98.



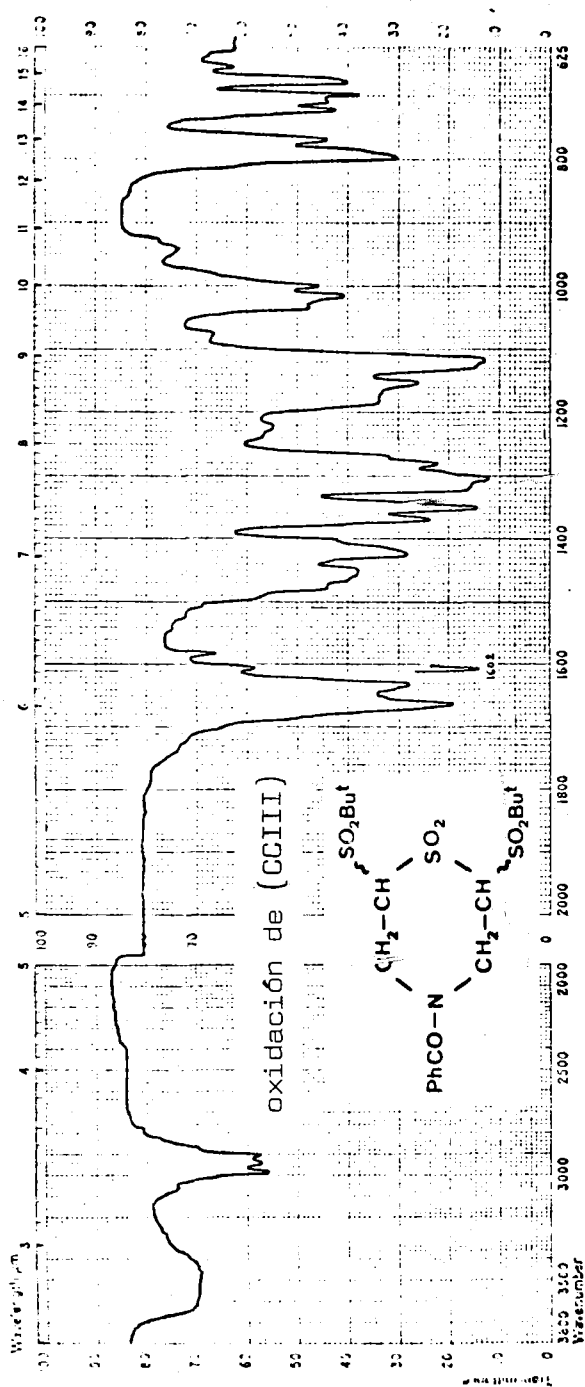
IR 98.



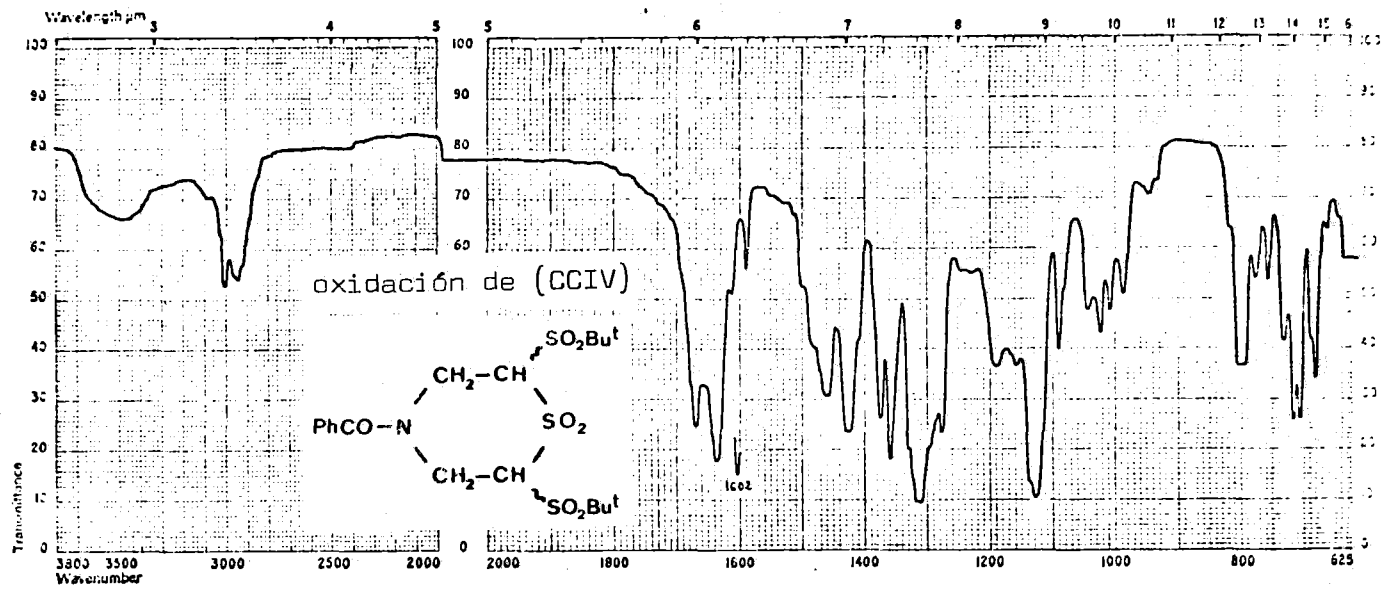
IR 99.



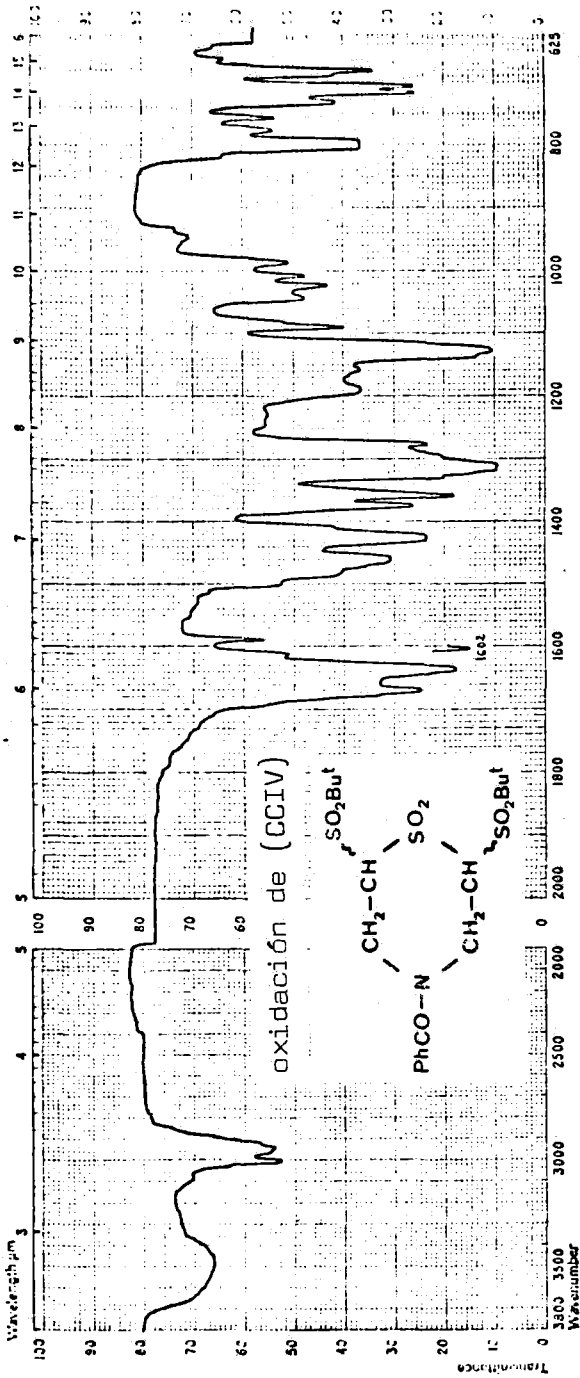
IR 100.



IR 100.



IR 101.



IR 101.

PARTE EXPERIMENTAL

4.- PARTE EXPERIMENTAL

4.1.- Métodos generales.

Cuando los disolventes, como acetona, metanol, etanol, éter etílico, dioxano y piridina, tuvieron que emplearse anhidros o en elevado estado de pureza, se siguieron los procedimientos indicados en (54).

Las evaporaciones de disolventes se realizaron a vacío (15-20 mm) y a temperaturas inferiores a 50°.

Las cromatografías sobre capa fina de gel de sílice se realizaron sobre placas de vidrio de 1,5 mm de grosor y 40 x 88 mm y se revelaron con vapores de yodo o bien, pulverizando con ácido sulfúrico al 50% y calentando posteriormente. Las cromatografías en columna se hacen con relleno de gel de sílice 60 (Merck), de 70-230 mallas, variando la relación de peso de crudo a separar a peso de gel de sílice, según se especifica en cada caso.

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato Electrothermal Melting Point Apparatus, están sin corregir y se refieren a muestras secadas sobre potasa y/o ácido sulfúrico concentrado a vacío.

Los análisis elementales cuantitativos se han realizado en nuestro Departamento, en un aparato Elemen-

tal Analyzer Carlo Erba mod. 1106 y en el Departamento de Microanálisis del Instituto Nacional de Química Orgánica (C.S.I.C.).

Los espectros IR se registraron en un espectrómetro Pye Unicam SP 1000. Se hicieron en pastilla de KBr (Merck p.a.) o, extendiendo una película fina sobre ventanas de NaCl, o bien en disolución de CCl_4 , como se indica en cada caso. Se dan sólo las bandas de absorción más características y sus posiciones se indican utilizando valores de números de ondas (ν) en cm^{-1} . El aspecto e intensidad relativa se representan por las abreviaturas : a (ancha), d (débil), f (fuerte), h (hombro) y m (media).

Los espectros ¹H-N.m.r. se han realizado en un aparato Hitachi-Perkin Elmer R-20 B de 60 MHz. Se expresan los valores de desplazamiento químico en ppm. (escala δ , relativa al tetrametilsilano, TMS, mientras no se indique otra cosa); en unos pocos casos se ha empleado acetona como referencia interna o TMS como referencia externa. Los valores de las constantes de acoplamiento, J, se dan en Hz. El aspecto y la multiplicidad de las señales se indica mediante las abreviaturas: a (ancha), c (cuadruplete), d (doblete), dd (doble doblete), h (heptuplete), m (multiplete), s (singulete) y t (triplete).

Los espectros de masas se han registrado en un aparato Hewlett-Packard mod. 5930 A, siendo todos ellos realizados con una energía de electrones de 70 eV. Se dan las masas (m/e) de los picos considerados más significativos.

4.2.- Materias primas.

4.2.1.- Bromoacetaldehido dialquil acetales.

4.2.1.1.- Bromoacetaldehido dimetil acetal (48).

En un matraz de un litro de capacidad se colocan 92,5 ml. (1 mol) de acetato de vinilo disueltos en 150 ml. de tetracloruro de carbono. Sobre esta disolución, bajo agitación magnética y enfriada por una mezcla de hielo-sal, se adiciona otra constituida por 51 ml. (1 mol) de bromo y 90 ml. de tetracloruro de carbono, durante una hora. Sobre la mezcla anterior se agregan, poco a poco, cuidando que la temperatura no sobrepase 10°, 350 ml. de metanol absoluto. Finalizado el proceso, la mezcla reaccionante se mantiene en el baño frigorífico durante una hora, y dos días a temperatura ambiente; se separa la capa de tetracloruro de carbono y la de alcohol-agua se extrae dos veces con 100 ml. de tetracloruro de carbono. Las fracciones orgánicas se reúnen y secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar se destila el disolvente a presión atmosférica y el bromoacetal se purifica por destilación al vacío de la trompa de agua, p. eb. 60-1° a 30 mm. Rendimiento: 80-83%.

4.2.1.2.- Bromoacetaldehido dietil acetal.

4.2.1.2.1.- Bromación de acetaldehido dietil acetal (55).

El rendimiento descrito varía entre 31,2 y 42,12%. Tanto el procedimiento como los rendimientos han sido mejorados considerablemente (4).

Una mezcla constituida por 0,5 moles de acetaldehido dietil acetal, 28 g. de carbonato cálcico anhidro y 100 ml. de tetracloruro de carbono o cloroformo, se enfría en un baño de hielo-agua. Realizando agitación vigorosa se adicionan 0,5 moles de bromo durante una hora, manteniendo la mezcla reaccionante a 10°. Terminado el periodo de adición, la mezcla se deja permanecer a temperatura ambiente durante catorce horas. Al crudo de la reacción se le adiciona una disolución saturada de carbonato sódico hasta basicidad. Después de filtrar se separa la capa orgánica en un embudo de decantación y la acuosa se extrae con dos fracciones de 100 ml. de tetracloruro de carbono (o cloroformo). Reunidas las disoluciones orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar y concentrar se obtiene un crudo que se destila a vacío de la trompa de agua, p. eb. 64-6° a 14-16 mm. Rendimiento: 60 g (60%).

4.2.1.2.2.- A partir de acetato de vinilo.
(48).

El procedimiento original ha sido ligeramente simplificado (4), obteniéndose rendimientos idénticos.

92,5 ml. (1 mol) de acetato de vinilo se colocan en un matraz de dos litros de capacidad y se disuelven en 150 ml. de tetracloruro de carbono. A esta disolución, bajo agitación magnética y enfriada en una mezcla de hielo-sal, se le adiciona otra formada por 51 ml. de bromo y 90 ml. de tetracloruro de carbono durante una hora. Sobre la mezcla anterior se agregan, poco a poco, cuidando que la temperatura no sobrepase 10°, 500 ml. de etanol de 99,5%. Finalizado el proceso la mezcla reaccionante se mantiene en baño frigorífico durante una hora, y tres días a temperatura ambiente. Finalmente, sobre la disolución enfriada en un baño de hielo-sal se adiciona gota a gota, otra formada por 60 g. de hidróxido potásico en 250 ml. de agua. En un embudo de decantación se separa la capa orgánica y la acuosa se extrae con dos porciones de 100 ml. de tetracloruro de carbono. Las capas orgánicas se reúnen y secan sobre sulfato sódico anhidro y después de filtrar y concentrar se obtiene un producto que destila entre 64-6° a 14-16 mm. Rendimiento: 150-153,5 g. (76-78%).

4.2.1.3.- Bromoacetaldehído dipropil acetal.

Se sigue el procedimiento descrito en el apartado anterior 4.2.1.2.2., utilizando las siguientes cantidades:

Acetato de vinilo: 37 ml. (0,4 moles).

Bromo: 20,4 ml. (0,4 moles).

Tetracloruro de carbono: 60 ml. y 36 ml.

1-Propanol: 300 ml.

Tiempo de reacción: Tres días a temperatura ambiente.

Concluida la reacción se adiciona, sobre la mezcla enfriada en un baño de hielo-sal y bajo agitación, una disolución constituida por 40 g. de hidróxido sódico en 300 ml. de agua. Se separa la fase orgánica y la acuosa se extrae con dos porciones de 100 ml. de tetracloruro de carbono. Reunidas las capas orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran, obteniéndose un líquido móvil que se destila al vacío de la trompa de agua, p. eb. 84-6° a 14-16 mm. Rendimiento: 77 g. (85%).

4.2.1.4.- Bromoacetaldehido diisopropil acetal.

Se utiliza también el procedimiento descrito anteriormente 4.2.1.2.2., y se emplean las cantidades siguientes:

Acetato de vinilo: 37 ml. (0,4 moles).

Bromo: 20,4 ml. (0,4 moles).

Tetracloruro de carbono: 60 ml. y 36 ml.

Isopropanol: 400 ml.

Tiempo de reacción: Nueve días a temperatura ambiente.

Una vez finalizada la reacción, se alcaliniza la mezcla enfriada en baño hielo-sal, adicionando bajo agitación una disolución formada por 30 g. de hidróxido potásico en 300 ml. de agua. Se decanta la capa orgánica y la acuosa se extrae con dos porciones de 100 ml. de tetracloruro de carbono. Las fracciones orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran, proporcionando un líquido móvil que se destila al vacío de la trompa de agua, p. eb. 73-5° a 14-16 mm. Rendimiento: 63,5 g. (71%).

4.2.2.- Ftalimida potásica (56).

Se prepara por reacción de la ftalimida con hidróxido potásico, siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.

Su purificación se realiza suspendiendo el producto en acetona, hirviendo durante 15 minutos y filtrando en caliente (57).

4.2.3.- N-(2,2-dietoxietil)ftalimida (47).

El rendimiento descrito (90%) para la preparación de esta sustancia, no se ha logrado alcanzar reproduciendo el procedimiento en ensayos sucesivos.

El máximo rendimiento de todas las experiencias realizadas se consigue efectuando algunas modificaciones con respecto al método descrito.

En un matraz de 500 ml. de capacidad se coloca una mezcla de 60 g. (324 mmoles) de ftalimida po

tásica, 27 g. (136,5 mmoles) de bromoacetaldehido dietil acetal y 150 ml. de dimetilformamida. Se calienta a 80-100°, bajo agitación magnética, durante 50 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra el precipitado, lavando con varias porciones de dimetilformamida. El líquido filtrado, unos 250 ml., se vierte sobre un volumen igual de agua y se deja permanecer una hora a temperatura ambiente y doce horas en el frigorífico. Finalmente, se filtra lavando con una pequeña cantidad de agua fría y el sólido obtenido se seca en desecador a vacío sobre ácido sulfúrico concentrado. Rendimiento: 24,5 g. (68,2 %) P. f. 72-4°.

4.2.4.- Síntesis de aminoacetaldehido dietil acetal (47).

Para la preparación de este producto los autores señalan un rendimiento del 85%. En el procedimiento que a continuación se describe la cantidad de producto que se hace reaccionar es mayor, en un factor 2,4 que en el método original.

Se calienta a reflujo durante veintidos horas una mezcla de 24 g. (91,25 mmoles) de N-(2,2 dietoxietil) ftalimida y 240 ml. de disolución acuosa de hidróxido potásico al 25 %. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, extrayendo a continuación con cuatro porciones de 50 ml. de cloruro de metileno. Reunidas las fracciones orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío. El crudo obtenido se purifica por destilación a vacío, p. eb. 58-60° a 24-26 mm. Obtenidos : 8,7 g. (71,5%).

4.3.- Nuevas experiencias, reacciones y medidas analíticas.

4.3.1.- Reacción de aminoacetaldehído dietil acetal con bromoacetaldehído dietil acetal. Síntesis de la diacetalilamina (XXXIV).

En un matraz de 100 ml. de capacidad se coloca una mezcla consistente en 4,54 g. de acetato sódico trihidratado, 4,06 g. (30,4 mmoles) de aminoacetaldehído dietil acetal, 12,00 g. (60,8 mmoles) de bromoacetaldehído dietil acetal y 25 ml. de etanol de 99%. Se calienta durante veinticuatro horas a 90-100°, realizando agitación magnética, y una vez enfriada a temperatura ambiente, se trata la mezcla con una disolución de hidróxido potásico en etanol de 96% hasta pH alcalino. El precipitado se filtra, lavando con una pequeña cantidad de etanol frío y el líquido filtrado se lleva a sequedad al vacío de la trompa. Al residuo resultante se le añaden 50 ml. de éter, filtrando a continuación y lavando el precipitado con un poco de éter frío. Finalmente, la solución etérea se lava con 50 ml. de disolución saturada de carbonato potásico; separada la fase orgánica, se seca con carbonato potásico anhidro, se filtra y se concentra a vacío, obteniéndose un crudo que se purifica por destilación a vacío:

1ª Fracción: 62-4º/14-16 mm 3 g.

2ª Fracción: 76-8º/0,4 mm 2,3 g.

La primera fracción está constituida por bromoacetaldehído dietil acetal.

La segunda fracción está constituida por iminodiacetaldehído bis (dietil acetal) ("diacetalilamina") (XXXIV) (rendimiento : 30,4 %), como se demuestra por comparación de sus propiedades cromatográficas y espectroscópicas con las de una muestra auténtica (preparada según el procedimiento 4.3.4.2.).

Queda en el matraz de destilación una pequeña cantidad de residuo de aspecto resinoso.

4.3.2.- N-cianoiminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVI).

4.3.2.1.- Síntesis de N-cianoiminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CVIII).

En un matraz de 250 ml. de capacidad se coloca una mezcla constituida por 15,12 g. (175,74 mmoles) de cianamida disódica finamente pulverizada, 74,25 g. (439,35 mmoles) de bromoacetaldehido dimetil acetal y 90 ml. de dimetilformamida. Se calienta a 80-90° durante seis horas, bajo agitación magnética; después de dejar enfriar, se filtra el precipitado lavando con pequeñas porciones de cloroformo y el líquido filtrado se concentra a vacío. El residuo resultante se extrae con 100 ml. de una disolución acuosa de carbonato potásico al 50% y 50 ml. de cloroformo, se separa la capa orgánica y la acuosa se extrae con tres porciones más de 50 ml. de cloroformo, reunidas las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío.

Se obtiene así un crudo intensamente coloreado y de consistencia viscosa que muestra en c.c.f. (hexano-éter etílico 1:5 y revelador yodo) dos manchas, una de ellas con R_f aproximadamente cero. Este crudo se somete a retención, haciéndolo pasar por una columna de cromatografía, soporte 60 g. de gel de sílice y utilizando como eluyente hexano-éter etílico 1:1. Se separa una única fracción constituida por un

líquido móvil levemente coloreado, que termina de purificarse por destilación a alto vacío, p. eb. 108-110° a 0,4 mm, 20,3 g. (53,3%) de (CVIII).

Análisis:

Calculado para $C_9H_{18}O_4N_2$: C, 49,52; H, 8,31; N, 12,84.

Encontrado: C, 49,32; H, 8,34; N, 13,04.

IR (película sobre NaCl): 2940f, 2820m, 2200f, 1450am, 1370 am, 1190m, 1170m, 1120af, 1080af, 1025 m, 975m, 815am.

1H -N.m.r.(CCl_4): 3,13(d, 4H, J 5,6); 3,37(s, 12H); 4,50(t, 2H, J 5,6).

4.3.2.2.- Síntesis de N-cianoiminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CIX).

Una mezcla formada por 11,17 g. (129,88 mmol) de cianamida disódica finamente pulverizada, 60 g. (304,57 mmol) de bromoacetaldehido dietil acetal y 70 ml. de dimetilformamida, se calienta en un matraz de 250 ml. a 90-100° durante doce horas, bajo agitación magnética. Una vez enfriada la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtra el precipitado, lavando con una pequeña cantidad de cloroformo y el líquido filtrado se concentra a vacío. El crudo se

disuelve en 100 ml. de cloroformo y se lava con 100 ml. de agua; decantada la fase orgánica, la acuosa se extrae con dos porciones más de 50 ml. de cloroformo. Se reúnen las soluciones clorofórmicas y se lavan con tres porciones de 100 ml. de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El líquido móvil así obtenido muestra en c.c.f., hexano-éter etílico 1:5 y revelador yodo, una única mancha, y se destila a alto vacío, p. eb. 104-6° a 0,2 mm. Obtenidos: 24,3 g. (72,6%) de (CIX).

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{26}O_4N_2$: C, 56,91; H, 9,55; N, 10,21.

Encontrado: C, 57,15; H, 9,55; N, 10,26.

IR (película sobre NaCl): 2990f, 2940m, 2900m, 2210f, 1445m, 1375m, 1160h, 1120af, 1070af.

1H -N.m.r.(CCl_4): 1,14(t, 12H, J 6,5); 3,02(d, 4H, J 5,5); 3,49(m, 8H); 4,52(t, 2H, J 5,5).

4.3.2.3.- Síntesis de N-cianoiminodiacetaldehido bis (dipropil acetal) (CX).

En un matraz de 250 ml. se colocan 9,17 g. de cianamida disódica finamente pulverizada, 60 g. de bromoacetaldehido dipropil acetal y 60 ml. de dimetilformamida; se calienta a 100-110° durante doce horas realizando agitación magnética y, una vez enfriada a tempera

tura ambiente, se filtra el precipitado, lavando con una pequeña cantidad de cloroformo. El líquido filtrado se concentra a vacío, el crudo se disuelve en 100 ml. de cloroformo y se extrae con 100 ml. de agua, se separa la capa orgánica y la acuosa se extrae con dos porciones más de 50 ml. de cloroformo. Las soluciones clorofórmicas se reúnen, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, obteniéndose un crudo que en c.c.f., hexano-éter etílico 1:2 y revelador yodo, muestra una mancha muy intensa de alto R_f , junto con otras más débiles.

Este crudo se hace pasar por una columna de cromatografía (soporte 60 g. de gel de sílice) eluyendo con hexano-éter etílico 4:1, separándose así una fracción que corresponde a las dos manchas de R_f más alto y que se somete a destilación a vacío. Se descabeza una pequeña cantidad de bromoacetaldehído dipropil acetal al vacío de la trompa de agua y se continúa destilando a alto vacío, única fracción, p. eb. 113-5° a 0,1 mm. Obtenidos: 23,7 g. (71,8%) de (CX).

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{34}O_4N_2$: C, 61,78; H, 10,37.

Encontrado: C, 62,13; H, 10,03.

IR (película sobre NaCl): 2960f, 2930f, 2870f, 2200f, 1460m, 1375m, 1290ad, 1125af, 1075af, 1050h, 985m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CCl}_4)$: 0,93(seudotriplete, 12H); 1,53(m, 8H); 3,09(d, 4H, J 5,5); 3,48(m, 8H); 4,56(t, 2H, J 5,5).

4.3.2.4.- Síntesis de N-cianoiminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXI).

Se sigue el procedimiento descrito anteriormente (4.3.2.3.), utilizando las siguientes cantidades:

Cianamida disódica: 10,32 g. (120 mmoles).

Bromoacetaldehido diisopropil acetal: 60 g. (266,6 mmoles).

Dimetilformamida: 50 ml.

Condiciones de la reacción: Doce horas a 110-120°, con agitación magnética.

El crudo obtenido por concentración a vacío de la solución clorofórmica muestra en c.c.f., hexano-éter etílico 1:5 y revelador yodo, tres manchas, siendo una de ellas mucho más intensa que las otras. Se pasa a través de una columna de cromatografía (soporte, 60 g. de gel de sílice), eluyendo con hexano éter etílico 10:1, se recoge la fracción que corresponde a las dos manchas de mayor R_f y se somete a des

tilación a vacío. Una destilación previa al vacío de la trompa de agua permite eliminar la pequeñísima proporción de bromoacetaldehído diisopropil acetal presente en el crudo, que corresponde a la mancha de R_f más alto; el grueso del crudo se destila a alto vacío, única fracción, p. eb. 110-2° a 0,4 mm. Obtenidos: 22,7 g. (61%) de (CXI).

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{34}O_4N_2$: C, 61,78; H, 10,37; N, 8,48.

Encontrado: C, 61,70; H, 10,60; N, 8,41.

IR (película sobre NaCl): 2970f, 2930m, 2880h, 2200f, 1465m, 1375f, 1365f, 1325m, 1170m, 1125af, 1040af, 970m.

1H -N.m.r. (CCl_4): 1,17(d, 2H, J 6,5); 3,03(d, 4H, J 5,4); 3,84(h, 4H, J 6,5); 4,66(t, 2H, J 5,4).

NOTA: Cuando en las síntesis de los N-cianoiminodiacetaldehído bis (dialquil acetales) anteriormente descritos, no se somete el crudo de reacción a una retención en columna de cromatografía, el producto obtenido después de destilar presenta coloración amarillenta y su rendimiento decrece considerablemente, debido a los residuos resinosos que quedan en el matraz de destilación, dificultando ésta.

4.3.3.- N-carbamoiliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CXV).

4.3.3.1.- Síntesis de N-carbamoiliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CXVII).

En un matraz de 250 ml. de capacidad se colocan 5 g. de N-cianoiminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CVIII), 50 ml. de etanol de 96% y 50 ml. de una disolución 1N de hidróxido sódico en agua. Se enfría la mezcla en baño de hielo y realizando agitación se adiciona, gota a gota, 50 ml. de peróxido de hidrógeno al 12% en agua, durante un periodo aproximado de quince minutos. Concluida la adición se continúa agitando por espacio de cuarenta y cinco minutos, manteniendo la mezcla en un baño frío sin que la temperatura suba de 10°, se añaden entonces 100 ml. de disolución saturada de carbonato potásico y se extrae con tres porciones de 50 ml de cloroformo. Reunidas las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran, a vacío, obteniéndose un líquido incoloro muy viscoso, que en c.c.f., eluyente etanol y revelador yodo, muestra una sola mancha. Después de mantener varios días en desecador a vacío sobre ácido sulfúrico concentrado, dió un peso de 5,27 g. (97,4%) de (CXVII).

Para determinar su análisis elemental cuantitativo, se hizo pasar una pequeña porción de la muestra

a través de una columna con gel de sílice y, eluyendo con éter etílico, se obtuvo con rendimiento prácticamente cuantitativo el líquido incoloro y muy viscoso.

Análisis:

Calculado para $C_9H_{20}O_5N_2$: C, 45,75; H, 8,53; N, 11,86.

Encontrado: C, 45,55; H, 8,63; N, 11,60.

IR (película sobre NaCl): 3420m, 3350m, 3200m, 2940m, 2820m, 1670af, 1605af, 1485af, 1435af, 1385d, 1365d, 1305m, 1190m, 1123af, 1070af, 1015f, 975m.

1H -N.m.r.($CDCl_3$): 3,40(d, 4H, J 4,9); 3,45(s, 12H); 4,48(t, 2H, J 4,9); 5,18(singulete ancho, 2H) (de saparece muy lentamente al agitar con D_2O).

El N-carbamoiliminodiacetaldehído bis (dime-til acetal), experimenta transformación cuando se calienta. Así cuando en su preparación se somete a calentamiento la mezcla de reacción a 50-55° durante los últimos cuarenta y cinco minutos, se observa en c.c.f., además del producto (CXVII), dos manchas de cierta intensidad con R_f próximo a cero, y el rendimiento en producto puro desciende a 74,2%. Asimismo, la destilación a alto vacío de una cierta cantidad de sustancia (CXVII) pura, permite obtener un líquido incoloro viscoso, cuya c.c.f. muestra la presencia de dos manchas in-

tensas de Rg próximo, siendo una de ellas la debida al N-carbamoiliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal); el espectro RMN de este crudo no nos permite determinar la naturaleza del producto de descomposición.

4.3.3.2.- Síntesis de N-carbamoiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CXVIII).

En un matraz de 250 ml, de capacidad se colocan 5 g. de N-cianoiminodiacetaldehido bis (dietil acetal), 50 ml. de etanol de 96% y 50 ml. de disolución 1N de hidróxido sódico en agua. Sobre esta mezcla se añade gota a gota, realizando agitación, una disolución de peróxido de hidrógeno al 12%, durante un periodo de veinte minutos, y se continúa agitando por espacio de cuarenta y cinco minutos; finalmente, se mantiene la mezcla de reacción durante una hora a 50-60°, sin interrumpir la agitación. Enfriando a temperatura ambiente, se añaden 100 ml. de agua y se extrae con tres porciones de 50 ml. de cloroformo. Reunidas las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a vacío, obteniéndose 5 g. de un crudo que se somete a retención en columna de cromatografía (soporte, 60 g. de gel de sílice), eluyendo con hexano-éter etílico 1:1. Se separa una única fracción que, después de varios días en desecador a vacío sobre parafina dió un peso de 4,24 g. (79,8%) de (CXVIII).

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{28}O_5N_4$: C, 53,42; H, 9,59.

Encontrado: C, 53,34; H, 9,65.

IR (película sobre NaCl): 3440m, 3360m, 3210m, 2980f, 2940m, 2900m, 1670af, 1605af, 1480m, 1435am, 1375m, 1300am, 1125af, 1065af, 1030f.

$^1\text{H-N.m.r. (CCl}_4\text{)}$: 1,13 (t, 12H, J 6,5); 3,18 (d, 4H, J 5,4); 3,48(m, 8H); 4,46(t, 2H, J 5,4) ; 5,42 s, 2H) (desaparece lentamente al agitar con D_2O).

Cuando se somete a destilación a alto vacío una porción de (CXVIII) pura, se observa en el destilado, p. eb. 140-145° a 2 mm, mediante c.c.f. (hexano-éter-etílico 1:5 y yodo como revelador, la aparición de una nueva mancha junto a la del producto deseado (CXVIII). El espectro de $^1\text{H-Nmr}$ de esta fracción de destilación muestra que se trata fundamentalmente de N-carbamoiliminodiacetaldehido bis (diethyl acetal) impurificado por una pequeña cantidad de iminodiacetaldehido bis (diethyl acetal) (XXXIV) (doblete a δ 2,65 ppm), confirmándose este hecho por comparación de la cromatografía del destilado con la de una muestra auténtica de (XXXIV).

4.3.3.3.- Síntesis de N-carbamoiliminodiacetaldehido bis (dipropil acetal) (CXIX).

Una mezcla formada por 3 g. de N-cianoimino-diacetaldehido bis (dipropil acetal), 70 ml. de etanol de 96% y 30 ml. de disolución 1N de hidróxido sódico en agua, se coloca en un matraz de 250 ml. de capacidad. Realizando agitación, se adiciona gota a

gota, durante unos veinte minutos, 30 ml. de una disolución de peróxido de hidrógeno al 12%, y posteriormente se calienta durante dos horas a 50-60°, sin dejar de agitar. Enfriada la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se le añaden 100 ml. de agua y se extrae con tres porciones de 50 ml. de cloroformo; la solución clorofórmica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a vacío. El crudo así obtenido, se hace pasar a través de una columna de cromatografía (soporte, 40 g. de gel de sílice) eluyendo con hexano-éter etílico 1:1; separándose una única fracción que, después de varios días en desecador a vacío sobre parafina, dió un peso de 2,28 g. (72,2%) de (CXIX).

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{36}O_5N_2$: C, 58,59; H, 10,41

Encontrado: C, 58,72; H, 10,24

IR (película sobre NaCl): 3430d, 3360d, 3200d, 2960f, 2930f, 2870f, 1675f, 1610m, 1480m, 1430m, 1375d, 1300ad, 1120af, 1070af, 1035 af, 980m.

1H -N.m.r.($CDCl_3$): 0,93(seudotriplete, 12H); 1,19-1,93(m, 8H); 3,23-3,91(m, 8H); 3,44(d, 4H, J 5,1) 4,62(t, 2H, J 5,1); 5,14(s, 2H) (desaparece lentamente al agitar con D_2O).

También en este caso, al calentar el producto (CXIX) puro para intentar su destilación, se observa en c.c.f., hexano-éter etílico 1:5 y revelador yodo, la aparición de varias manchas.

4.3.3.4.- Síntesis de N-carbamoiliminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXX).

Se sigue el mismo procedimiento descrito en el apartado anterior (4.3.3.3), utilizando las siguientes cantidades:

N-cianoiminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXI): 3 g. (9,09 mmoles).

Etanol de 96%: 70 ml.

Hidróxido sódico 1N: 30 ml.

Solución de peróxido de hidrógeno al 12%:
30 ml.

Tiempo de reacción: tres horas a 50-60°.

Se obtiene un crudo que se hace pasar a través de una columna (soporte, 40 g. de gel de sílice), eluyendo con hexano-éter etílico 1:1. Se separa una única fracción, líquido incoloro viscoso, que, después de mantener en desecador a vacío sobre parafina, da un peso de 2,54 g. (80,4%) de (CXX). Este líquido siruposo cristaliza cuando se abandona a temperatura ambiente.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{36}O_5N_2$: C, 58,59; H, 10,41; N, 8,04.

Encontrado: C, 58,69; H, 10,55; N, 8,01.

IR (película sobre NaCl): 3440d, 3360d,
3200d, 2970f, 2930m, 1675af, 1610am, 1480m, 1435m,
1415m, 1380m, 1325m, 1130af, 1035af, 970m.

1H -N.m.r.($CDCl_3$): 1,15(d, 12H, J 6); 1,20
(d, 12H, J 6); 3,35(d, 4H, J 5,4); 3,86(h, 4H, J 6);
4,75(t, 2H, J 6); 5,11(s, 2H) (desaparece lentamente
al agitar con D_2O).

4.3.4.- Iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales) (CVII).

4.3.4.1.- Síntesis de iminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CXII).

Una mezcla, formada por 80 g. de hidróxido potásico y 150 ml. de etilenglicol, se coloca en un erlenmeyer de 250 ml. de capacidad y calienta a reflujo con agitación magnética hasta que se disuelve la base, se añaden entonces 8,67 g. (39,77 mmoles) de N-cianoiminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CVIII) y se continúa calentando a reflujo durante cinco horas, con agitación magnética vigorosa. La mezcla de reacción se deja enfriar y se le añaden 200 ml. de agua, extrayendo después con tres porciones de 50 ml. de cloroformo; reunidas las fases orgánicas, se lavan con 150 ml. de disolución saturada de carbonato potásico, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío. El crudo obtenido muestra en c.c.f., éter etílico y yodo como revelador, una sola mancha y se purifica por destilación a vacío, única fracción, p. eb. 105-7° a 14-16 mm. Obtenidos: 6,63 g. (86,4%) de (CXII).

IR(película sobre NaCl): 3360d, 2940f, 2910

h, 2820f, 1460am, 1360m, 1190f, 1130af, 1060af, 970m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CCl}_4)$: 0,95 (singlete ancho, 1H)
 (desaparece al agitar con D_2O); 2,60(d, 4H, J 5,7);
 3,28(s, 12H); 4,20(t, 2H, J 5,7).

E.M.- m/e 194($\text{M}^+ + 1$), 193(M^+), 163, 162,
 130, 118, 105, 98, 86 (100%) y 75.

4.3.4.2.- Síntesis de iminodiacetaldehído bis (diétil acetal) ("diacetalilamina") (XXXIV).

Siguiendo el procedimiento anterior (4.3.4.1.) y empleando las cantidades siguientes:

N-cianoiminodiacetaldehído bis (diétil acetal) (CIX): 45 g. (164,23 mmoles).

Hidróxido potásico: 120 g.

Etilenglicol: 150 ml.

Tiempo de reacción: Nueve horas a reflujo.

La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se le añaden 400 ml. de agua y se extrae con tres porciones de 50 ml. de cloroformo; las capas orgánicas se reúnen y secan con sulfato sódico anhidro, después de filtrar se concentran a vacío, obteniéndose un crudo que se purifica por destilación a alto vacío; única fracción, p. eb. 67-9° a 0,05 mm. quedando en el matraz de destilación una pequeña cantidad de residuo resinoso que no destila. Obtenidos: 35,86 g. (87,7%) de (XXXIV).

El destilado muestra en c.c.f., hexano-éter etílico 1:5 y yodo, una mancha muy intensa y otra muy débil de Rf ligeramente superior.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{27}O_4N$: C, 57,83; H, 10,84.

Encontrado: C, 58,22; H, 10,73.

IR (película sobre NaCl) : 3340d, 2980f, 2900af, 2920h, 1455am, 1375m, 1350m, 1225d, 1130af, 1070af, 1030am.

1H -N.m.r.(CCl_4): 1,15(t, 13H, J 6,5) (al agitar con D_2O integra por 12H); 2,60(d, 4H, J 5,7); 3,52(m, 8H); 4,43(t, 2H, J 5,7).

4.3.4.2.1.- Preparación de oxalato de diacetililamina.

0,63 g. (5 mmoles) de ácido oxálico dihidratado se disuelven en frío en 2 ml. de etanol de 99% y la disolución saturada obtenida se filtra sobre un erlenmeyer de 25 ml. que contiene 1 g. (4,01 mmoles) de diacetililamina, produciéndose inmediatamente la cris

talización de la sal. Se añaden 15 ml. de etanol de 99%, se calienta a ebullición y se filtra en caliente, dejando reposar a temperatura ambiente durante doce horas, se recogen por filtración a vacío 0,82 g. de un sólido blanco (escamas brillantes), p. f. 168-170° con descomposición (60,16%).

Se recristaliza de nuevo para su análisis elemental. Se disuelven 0,8 g. de producto en 15 ml. de etanol de 99%, calentando a ebullición, después de filtrar en caliente y dejar reposar durante un día se obtienen 0,7 g. (87,5%), p. f. 174-6°, con descomposición.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{29}O_8N$: C, 49,54; H, 8,61; N, 4,13.

Encontrado: C, 49,48; H, 8,59; N, 4,02.

4.3.4.3.- Síntesis de iminodiacetaldehído bis (dipropil acetal) (CXIII).

Se sigue el método descrito en 4.3.4.1. y se utilizan las cantidades siguientes:

N-cianoiminodiacetaldehído bis (dipropil acetal) (CX): 12 g. (36,36 mmoles).

Hidróxido potásico: 60 g.

Etilenglicol: 90 ml.

Tiempo de reacción: diez horas a reflujo.

Enfriada a temperatura ambiente la mezcla de reacción, se le añaden 200 ml. de agua y se extrae con tres porciones de 50 ml. de cloroformo. La solución clorofórmica se lava con cuatro porciones de 100 ml. de agua, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a vacío, obteniéndose un crudo que se purifica por destilación a alto vacío, fracción única p. eb. 94-6°, a 0,5-0,6 mm. Rendimiento 9,2 g. (83%) de (CXIII).

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{35}O_4N$: C, 62,91; H, 11,55; N, 4,58.

Encontrado: C, 62,86; H, 11,52; N, 4,51.

IR(película sobre NaCl): 3340d, 2960f, 2870f, 1460m, 1370m, 1350m, 1215d, 1125af, 1075af, 1035f, 990m, 950m,

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CCl}_4)$: 0,93(seudotriplete, 12H); 1,24-1,92(m, 9H) (cuando se agita con D_2O integra por 8H); 2,67(d, 4H, J 5,7); 3,14-3,76(m, 8H); 4,45(t, 2H, J 5,7).

4.3.4.4.- Síntesis de iminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXIV).

Se sigue el procedimiento 4.3.4.1. y se emplean las siguientes cantidades:

N-cianoiminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXI): 5 g. (15,15 mmoles).

Hidróxido potásico: 40 g.

Etilenglicol: 80 ml.

Tiempo de reacción: nueve horas a reflujo.

A la mezcla de reacción, una vez fría, se le añaden 125 ml. de agua, extrayendo posteriormente con tres porciones de 50 ml. de cloroformo. Reunidas las fases orgánicas, se lavan con cuatro porciones de 100 ml. de agua, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío.

El crudo así obtenido se purifica por destilación a alto vacío (ésta resulta muy dificultosa debido a la formación de gran cantidad de espuma), recogiendo-se una única fracción, p. eb. 94-6° a 0,4-0,5 mm. Obtenidos: 4 g. (86,5%) de (CXIV).

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{35}O_4N$: C, 62,91; H, 11,55; N, 4,58.

Encontrado: C, 62,99; H, 11,64; N, 4,49.

IR (película sobre NaCl): 3350d, 2970f, 2930f, 1465m, 1455m, 1380f, 1368f, 1180m, 1130af, 1035af, 985m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CCl}_4)$: 1,10(d, 12H, J 6); 1,13(d, 12H, J 6); 2,53(d, 4H, J 5,7); 3,81(h, 4H, J 6); 4,53 (t, 2H, J 5,7).

4.3.5.- Tratamiento en medio ácido de iminodiacetaldehído bis (dialquil acetales) (CVII).

4.3.5.1.- Tratamiento del iminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (XXXIV) disuelto en etanol anhidro con cloruro de hidrógeno.

Una disolución constituida por 3 g. (12,05 mmoles) de iminodiacetaldehído bis (dietil acetal) en 30 ml. de etanol anhidro, se coloca en un matraz de dos bocas de 100 ml. de capacidad, provisto con un tubo de cloruro cálcico. Enfriando en baño de hielo, se hace burbujear a través de esta disolución una corriente de cloruro de hidrógeno seco, hasta saturación (se alcanza ésta después de unos cuarenta y cinco minutos) La solución saturada se mantiene a temperatura ambiente, siguiendo el curso de la reacción por c.c.f., eluyente hexano-éter etílico 1:5 y yodo como revelador, previa basificación de pequeñas porciones de esta disolución con etóxido sódico en etanol. Después de una semana no se detecta la aparición de nuevos productos.

La mezcla de reacción se concentra a vacío, y sobre el crudo resultante se añade, enfriando en baño de hielo, una solución de etóxido sódico en etanol hasta pH alcalino, concentrando a vacío acto seguido. Se adicionan 50 ml. de agua y se extrae con tres porciones de 50 ml. de éter etílico; reunidas las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se fil

tran y concentran a vacío. El crudo así obtenido, está constituido en su totalidad por iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (XXXIV), como se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica.

4.3.5.2.- Preparación de cis y trans-2,6-dialcoximorfolina (CXXVIII).

4.3.5.2.1.- Síntesis de cis y trans-2,6-dietoximorfolina (CXXIX) y (CXXX).

4.3.5.2.1.1.- Por tratamiento de iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (XXXIV) con ácido clorhídrico concentrado (30).

Se modifica ligeramente el procedimiento descrito en la bibliografía, reduciendo además el tiempo de reacción.

15 ml. de ácido clorhídrico concentrado, contenidos en un matraz de 50 ml. de capacidad, se enfrían en un baño de hielo-sal. Realizando agitación se adiciona muy lentamente, durante treinta minutos, 6,6 g. (26,50 mmoles) de iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (XXXIV), previamente enfriados. Concluida la adición, la mezcla de reacción se saca del baño frío y se deja agitando a temperatura ambiente durante diez minutos, al término de los cuales se añade ésta sobre una disolución, enfriada en baño de hielo-sal y bajo agitación, constituida por 15 g. de hidróxido potásico en 30 ml. de agua (duración de la adición, veinte minutos). Las sales formadas se disuelven por adición de más agua, y se extrae la mezcla alcalina con tres porciones de 50 ml. de éter; secado el extracto etéreo

con sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a va
cío.

Se obtiene un crudo que muestra en c.c.f., después de cuatro eluciones consecutivas con hexano-éter etílico 1:5 y revelando con yodo, dos manchas muy próximas, y se purifica por destilación a vacío, única fracción p. eb. 90-100° a 14-16 mm. Obtenidos: 0,46 g. (10%), mezcla de (CXXIX) y (CXXX); como se deduce de sus propiedades espectroscópicas.

4.3.5.2.1.2.- Por tratamiento de iminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (XXXIV) con ácido sulfúrico de 78%.

6 g. (24,09 mmoles) de iminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (XXXIV), previamente enfriados, se adicionan muy lentamente y bajo agitación sobre 6 ml. de ácido sulfúrico de 78%, contenidos en un matraz de 50 ml. de capacidad y enfriados en baño de hielo-sal, durante unos cincuenta minutos. Finalizada la adición, la mezcla de reacción se deja permanecer treinta minutos más agitando dentro del baño frío, y posteriormente se vierte lentamente y con agitación sobre una disolución de 15 g. de hidróxido potásico en 20 ml. de agua, mantenida en baño de hielo. Se añaden 30 ml. de agua a la mezcla alcalina, y se filtra el precipitado; el filtrado se satura con carbonato sódico y se extrae con tres porciones de 50 ml. de cloroformo. Reunidas las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran, obteniéndose un crudo que se purifica por destilación. Fracción única p. eb. 94-6° a 14-16 mm. 1,26 g. Rendimiento: 30% de mezcla de cis-2,6-dietoximorfolina (CXXIX) y trans-2,6-dietoximorfolina (CXXX).

Queda en el matraz de destilación una pequeña cantidad de un residuo muy viscoso, cuya c.c.f., hexano-éter etílico 1: 5 y yodo, muestra dos manchas a Rf. muy próximo a cero.

Los datos que a continuación se dan se refieren a la mezcla de isómeros.

Análisis:

Calculado para $C_8 H_{17} O_3 N$: C, 54,86; H, 9,71.

Encontrado: C, 54,86; H, 9,97.

IR (película sobre NaCl): 3320d, 2970f, 2910f, 1445m, 1380m, 1340m, 1145af, 1110f, 1090f, 1050f, 1005f, 940m, 890m, 870m.

1H -N.m.r.(CCl_4): 1,19(t, 6H, J 7); 1,72(s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,1-2,9(m, 4H); 3,16-4,00(m, 4H); 4,38(dd, J 5 y 3,5); 4,63(dd, J 4,7 y 3,3) (estas dos últimas señales dan una integral total de 2H).

De la integral de los protones metílicos en el espectro 1H -N.m.r. de esta mezcla, se deduce la siguiente proporción para ambos estereoisómeros: 17 % de cis-2,6-dietoximorfolina y 83 % de trans-2,6-dietoximorfolina (valores aproximados).

4.3.5.2.2.- Síntesis de cis y trans-2,6-dipropoximorfolina (CXXXI) y (CXXXII).

En un matraz de 50 ml. se colocan 8,5 ml. de ácido sulfúrico de 78% y se enfrían en baño de hielo-sal. Realizando agitación se adicionan 8.5 g. (27,86 mmoles) de iminodiacetaldehído bis (dipropil acetal), durante unos diez minutos, transcurridos los cuales se saca del baño frío la mezcla de reacción y se deja permanecer agitando a temperatura ambiente otros diez minutos. Finalmente, esta mezcla se adiciona durante cinco minutos, bajo agitación magnética, sobre una disolución de 21 g. de hidróxido potásico en 40 ml. de agua, enfriada en baño de hielo-sal. A la mezcla alcalina se le añade el agua necesaria para disolver las sales y se extrae con tres porciones de 50 ml. de éter etílico; una vez secadas con sulfato sódico anhidro, las fracciones etéreas reunidas se filtran y concentran, purificándose el crudo por destilación a vacío. Unica fracción, p. eb. 119-121° a 16-18 mm, 1,75 g. Rendimiento: 31% en mezcla de cis-2,6-dipropoximorfolina (CXXXI) y trans-2,6-dipropoximorfolina (CXXXII).

El destilado muestra en c.c.f., cuatro eluciones consecutivas con hexano-éter etílico y yodo como revelador, dos manchas de Rf muy próximos. La separación se realiza por cromatografía preparativa en columna en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,1 g.

Soporte: gel de sílice, 50 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 3:1

Recogiendo volúmenes de 10 ml. se obtienen tres fracciones:

1ª Fracción: 0,78 g., cromatográficamente pu ra, está constituida por trans-2,6-dipropoximorfolina, (CXXXII).

2ª Fracción: 0,10 g., constituida por mezcla de isómeros cicloacetálicos.

3ª Fracción: 0,12 g., cromatográficamente pu ra, corresponde a cis-2,6-dipropoximorfolina (CXXXI).

Isómero trans (CXXXII):

IR (película sobre NaCl): 3310d, 2950f, 2910f, 2850f, 1455m, 1375m, 1340m, 1150af, 1100af, 1060f, 1010af, 915m, 885m, 830m, 795m, 760m, 715m.

$^1\text{H-N.m.r.}$ (CCl_4): 0,95(seudotriplete, 6H); 1,3-1,95(m, 4H); 1,66(s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,40-3,00(m, 4H); 3,10-3,90(m, 4H); 4,57(dd, 2H, J 4,5 y 3,2).

Isómero cis (CXXXI):

IR (película sobre NaCl): 3320d, 2950f, 2860f, 1460m, 1420m, 1375m, 1320m, 1255m, 1170af, 1080af, 1055f, 1025f, 970m, 900am, 810m.

$^1\text{H-N.m.r. (CCl}_4\text{)}$: 0,92(seudotriplete, 6H); 1,26-2,05(m, 4H); 1,94(s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,40-3,08(m, 4H); 3,10-4,00(m, 4H); 4,32(dd, 2H, J 5,4 y 3,2),

Se ha registrado el espectro de masas para la mezcla de isómeros cicloacetálicos (CXXXI) y (CXXXII).

E.M.- m/e 202 ($\text{M}^+ - 1$), 144, 130, 118, 115, 102, 101, 86 (100%), 85 y 83.

4.3.5.2.3.- Síntesis de cis y trans-2,6-diisopropoximorfolina, (CXXXIII) y (CXXXIV).

Se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.3.5.2.2., con igual tiempo de reacción y empleando las siguientes cantidades:

Iminodiacetaldehído bis (diisopropil acetal)

(CXIV): 6 g. (19,64 mmoles).

Acido sulfúrico de 78%: 6 ml.

Concluida la reacción, se adiciona la mezcla durante cinco minutos sobre una disolución de 15 g. de hidróxido potásico en 30 ml. de agua, mantenida en baño de hielo y bajo agitación. Se añaden 100 ml. de agua a la mezcla alcalina y se extrae con tres porciones de 50 ml. de cloroformo; una vez reunidas las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, purificándose el crudo por destilación. Unica fracción, p. eb. 114-6° a 14-16 mm, 0,68 g. (17%).

El destilado muestra en c.c.f., cuatro eluciones con hexano-éter etílico 1:5 y yodo como revelador, dos manchas muy próximas, correspondientes a la mezcla de cis-2,6-diisopropoximorfolina (CXXXIII) y trans-2,6-diisopropoximorfolina (CXXXIV). En el matraz de destilación queda una pequeña cantidad de residuo resinoso, que da lugar en c.c.f. con el eluyente mencionado antes a una mancha a Rf cero.

Cuando el tiempo de contacto entre el acetal (CXIV) de partida y el ácido sulfúrico de 78% se prolonga, cuarenta y cinco minutos, no hay descenso apreciable en el rendimiento en compuestos cicloacetálicos (16,2%).

Los datos espectroscópicos se refieren a la mezcla de isómeros:

IR(película sobre NaCl): 3320d, 2960f, 2910 f, 1465m, 1455m, 1380f, 1368f, 1150af, 1090f, 1010af.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CCl}_4)$: 1,11(d, J 6,5); 1,19(d, J 6,5) (ambos dobletes dan un valor total de su integral correspondiente a 12H); 1,69(s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,14-2,86(m, 4H); 3,82(h, 2H, J 6,5); 4,42(dd, J 6,4 y 3,0); 4,67(dd, J 4,5 y 3,1) (estas dos últimas señales dan una integral total de 2H).

Del valor de la integral para los protones acetálicos, se deduce una proporción aproximada en isómeros cicloacetálicos: 20% de cis-2,6-diisopropoximorfolina y 80% de trans-2,6-diisopropoximorfolina.

4.3.5.3.- Preparación de clorhidrato de trans-2,6-dihidroximorfolina (CXLVII) (23).

Se sigue esencialmente el procedimiento descrito en la literatura, utilizando como producto de partida el iminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (XXXIV), preparado según el método 4.3.4.2.

En un matraz de 100 ml. de capacidad se colocan 15 g. (60,24 mmoles) de "diacetalilamina" (XXXIV), enfriando en un baño de hielo-sal. Cuando el acetal está muy frío, se adiciona por espacio de setenta y cinco minutos, realizando agitación magnética, 37,5 ml. de ácido clorhídrico concentrado, cuidando que la mezcla de reacción permanezca incolora; luego, se saca ésta del baño frío y se deja agitando a temperatura ambiente durante dos horas y media. La disolu-

ción incolora resultante se coloca en un vaso de precipitado de 250 ml. de capacidad, y éste se introduce en un desecador de vacío, conteniendo hidróxido potásico y ácido sulfúrico concentrado, al que se le aplica el vacío de la trompa de agua. Después de permanecer el desecador con la mezcla de reacción, en la oscuridad durante una noche, ha cristalizado abundante sólido blanco; se mantiene entonces el vaso con el producto durante unos minutos en el congelador, filtrándolo a continuación a vacío y proporcionando 3,93 g. de producto seco. Las aguas madres se concentran de nuevo en el desecador a vacío durante un fin de semana, permitiendo obtener por filtración a vacío una segunda cosecha, 3,57 g. de producto seco. Una tercera cosecha, 0,52 g., se obtiene procediendo de igual manera con las aguas madres de la segunda cosecha.

Rendimiento total de las tres cosechas: 8,02 g. (85,7%) de (CXLVII), p. f. 120-2º (descompone)

Análisis:

Calculado para $C_4H_{10}NO_3Cl$: C, 30,88; H, 6,48; N, 9,00.

Encontrado: C, 30,83; H, 6,40; N, 8,61.

IR (pastilla KBr): 3310af, 2950af, 2790af, 2680m, 2500m, 2450m, 1585mf, 1440f, 1420f, 1365f, 1265m, 1230m, 1140f, 1120f, 1060f, 1040f, 1000f, 955f, 920f, 900m-f, 845m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{D}_2\text{O})$: 2,3-3,6(multiplete complejo, 4H); 5,2(dd, J 5,25 y 3); 5,4(t, J 5,6); 5,6(dd, J 5 y 2,8) (estas tres últimas señales dan una integral total correspondiente a 2H, y debido a su parcial solapamiento no es posible deducir la proporción relativa de cada tipo de protón metínico).

El espectro en D_2O de (CXLVII) no muestra variación apreciable con el transcurso del tiempo.

$^1\text{H-N.m.r.}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 2,9 (multiplete complejo, 4H); 5,15(varias señales de muy baja intensidad); 5,4(singulete ancho) (estas dos últimas señales dan una integral total de 2H); 6,5(singulete ancho, 2H); 9,7(singulete ancho, 2H).

El espectro en dimetilsulfóxido de (CXLVII), registrado cuarenta y cinco minutos después, muestra las siguientes señales:

$^1\text{H-N.m.r.}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 2,9(multiplete complejo,

4H); 5,15(multiplete complejo); 5,4(singulete ancho) (estas dos señales últimas dan una integral total de 2H, observándose un aumento en la intensidad de la primera a expensas de la intensidad de la segunda); 6,5 (singulete ancho, 2H); 9,7(singulete ancho); 9,9 (singulete ancho) (la integral total para estas dos últimas señales corresponde a 2H).

Quando se registra el espectro a las dos horas y cuarenta y cinco minutos después de disolver, éste no muestra variaciones apreciables, la disolución se ha ido oscureciendo paulatinamente. Debido a la proximidad de las señales producidas por los protones metínicos, no se pudo determinar la proporción relativa de ambos estereoisómeros en el equilibrio.

4.3.5.3.1.- Tratamiento de clorhidrato de trans-2,6-dihidroximorfolina (CXLVII) con óxido de deuterio. Preparación de (CLI).

Una disolución formada por 200 mg. de clorhidrato de trans-2,6-dihidroximorfolina en 1 ml. de óxido de deuterio, se coloca en un vaso de precipitado de 50 ml. de capacidad, y éste se introduce en un desecador a vacío, conteniendo hidróxido potásico y ácido sulfúrico concentrado, al que se aplica el vacío de la trompa de agua. Se mantiene en la oscuridad hasta que se ha eliminado todo el agua, quedando un sólido cris-

talino, ligeramente coloreado, que dió un peso de 200 mg, una vez seco, p. f. 114-116° (descompone).

Las propiedades espectroscópicas de este producto muestran que se trata de clorhidrato de trans-2,6-dihidroxi morfina, con sus protones ácidos deuterados (CLI), y levemente impurificado por producto parcialmente deuterado.

IR (pastilla KBr): 3340af, 3010m-f, 2930f, 2800am, 2450m-f, 2210m, 2140m, 1585m, 1440m-f, 1370m-f, 1265m, 1235m, 1160f, 1120f, 1065f, 1040f, 1000f, 955f, 920m, 900m, 850m.

$^1\text{H-N.m.r. ((CD}_3)_2\text{SO)}$: 2,9(multiplete complejo, 4H); 5,4(dd, 2H, J 4,5 y 3); 6,0(multiplete ancho, 1H); 9,8(singulete ancho, 0,5H).

El espectro de (CLI) en dimetilsulfóxido, registrado quince horas después de disolver la muestra, presenta un aspecto similar al anterior, aunque peor resuelto. La diferencia más notable es la aparición de un multiplete complejo centrado sobre 5,15 ppm y disminución en su intensidad del doble doblete centrado a 5,4 ppm, correspondiendo a 2H la suma de la integral de ambas señales. La solución presenta una fuerte coloración.

4.3.6.- Reacción de iminodiacetaldehído (VI) con tioles en medio ácido.

4.3.6.1.- Reacción de iminodiacetaldehído (VI) con 1,2-etanoditiol en medio ácido.

4.3.6.1.1.- Formación de productos de naturaleza polímera.

4.3.6.1.1.1.- Por tratamiento con ácido clorhídrico concentrado de una disolución de iminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (XXXIV) en 1,2-etanoditiol.

En un matraz de 250 ml. de capacidad se colocan 10 g (40,16 mmoles) de iminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (XXXIV) y 8,5 ml. (100,4 mmoles) de 1,2-etanoditiol, y se enfrían en baño de hielo-sal. Realizando agitación, se le adicionan durante treinta minutos 25 ml. de ácido clorhídrico concentrado, previamente enfriados, y la emulsión resultante se mantiene agitando a temperatura ambiente durante hora y cuarto. Se coloca de nuevo la mezcla de reacción en el baño frío, y se añade lentamente bajo agitación, una disolución de 15 g. de hidróxido potásico en 50 ml. de agua, completando la alcalinización de la mezcla por adición de disolución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla alcalina se extrae con cuatro porciones de 50 ml. de cloroformo, formándose una gran emulsión que es preciso destruir por adición de cloruro sódico. Reunidas las fases orgá-

nicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, obteniéndose un líquido incoloro muy viscoso.

Este crudo se disuelve en cloroformo a reflujo, y sobre esta solución caliente se añade poco a poco éter etílico, apareciendo un precipitado marrón y de aspecto amorfo. Repitiendo varias veces esta operación con las aguas madres de sucesivas filtraciones de producto, se obtiene un total de 5 g. de este sólido amorfo. Es insoluble en frío y en caliente en todos los disolventes ensayados, no llega a fundir, oscureciéndose en cuanto se calienta.

Para la determinación de su análisis elemental cuantitativo, se procede a lavarlo con éter hirviendo, al objeto de eliminar impurezas como el 1,2-etanoditiol, que pueden acompañarlo: 500 mg de este sólido se hierven durante quince minutos con 20 ml. de éter etílico, filtrando en caliente y obteniéndose 490 mg de producto, color "ocre". Sobre este sólido "lavado" se realiza el análisis elemental cuantitativo, así como el espectro IR.

El espectro de IR (pastilla KBr), dadas sus características, no proporciona demasiada información acerca de la naturaleza del "polímero". Muestra una serie de bandas muy anchas, siendo la absorción especialmente fuerte en la zona de $1200-1000\text{ cm}^{-1}$, pudiendo deberse a la presencia de enlaces C-O y/o C-N.

El análisis elemental cuantitativo, promedio de dos combustiones, da los siguientes resultados, C, 38,13; H, 5,40; N, 6,12.

Basándonos en este último dato, lo único que podemos deducir acerca de la estructura de este polímero, es que por cada diez unidades de iminodiace-

taldehido hay presentes diecisiete unidades de 1,2-etanoditiol en la macromolécula.

4.3.6.1.1.2.- Por tratamiento de una disolución de iminodiacetaldehido (VI) en ácido clorhídrico Concentrado con 1,2-etanoditiol.

En un matraz de 100 ml. de capacidad se colocan 3 g. (12,05 mmoles) de iminodiacetaldehido bis (diethyl acetal) (XXXIV), y se enfrían en un baño de hielo-sal. Cuando el acetal está muy frío, se le añade, durante quince minutos y bajo agitación magnética, 7,5 ml. de ácido clorhídrico concentrado, dejando luego permanecer la mezcla de reacción dos horas y media a temperatura ambiente. Finalizada la hidrólisis, se coloca de nuevo la mezcla en un baño frío y, sin dejar de agitar, se le añaden 2,5 ml. (29,72 mmoles) de 1,2-etanoditiol; terminada la adición, la mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante hora y media. Por último, se vuelve a enfriar la mezcla de reacción y agitando se adiciona una disolución de 4,5 g. de hidróxido potásico en 15 ml. de agua, terminando de basificar con solución acuosa de bicarbonato sódico. Se extrae con cuatro porciones de 50 ml. de cloroformo, se seca con sulfato sódico anhidro el extracto clorofórmico, se filtra y concentra a vacío.

El crudo obtenido, líquido rojizo muy viscoso, se disuelve en cloroformo caliente y por adición de éter etílico sobre esta solución caliente, aparece un precipitado amorfo blanco, que se filtra a vacío, recogién dose 0,56 g. Sometiendo a las aguas madres de esta filtración al mismo proceso (calentamiento e insolubilización con éter etílico) se obtiene una nueva cosecha, repitiendo esta operación con las sucesivas aguas madres se obtie-

nen en total 0,96 g. de este producto, que es insoluble en frío y caliente en todos los disolventes ensayados, tampoco funde, descomponiéndose en cuanto se calienta. Las aguas madres de la última filtración muestran en c.c.f., hexano-éter etílico 1:5 y yodo como revelador, trazas de iminodiacetaldehído bis (etilen ditioacetald) (CLII), como se comprueba utilizando como testigo una muestra auténtica.

300 mg. de este sólido se hierven durante quince minutos con 15 ml. de cloroformo, filtrando en caliente y, obteniéndose 0,16 g. de un sólido amorfo de color marrón. Sobre este "polímero lavado" se realiza el espectro de IR, así como el análisis elemental cuantitativo, promedio.

El espectro IR (pastilla KBr) de esta sustancia, apenas si presenta diferencia con el correspondiente al sólido descrito en el apartado anterior 4.3.6.1.1.1., remitiéndonos al comentario hecho en dicho apartado.

El análisis elemental cuantitativo, promedio de dos combustiones, dió los resultados siguientes: C, 39,14; H, 5,57; N, 6,19; que como vemos son muy próximos a los encontrados para la sustancia del apartado 4.3.6.1.1.1.

Con los medios de que disponemos en nuestro laboratorio, sólo podemos aventurar que:

a) Tanto el sólido descrito en el apartado 4.3.6.1.1.1., como el que acabamos de ver, han de tener naturaleza polímera, lo que se deduce de sus propiedades físicas (muy baja solubilidad, alto p.f., etc).

b) La composición promedia en ambos casos es de diez unidades de iminodiacetaldehido, por diecisiete unidades de 1,2-etanoditiol.

4.3.6.1.2.- Preparación de iminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CLII).

12,5 ml. de ácido clorhídrico concentrado se adicionan con agitación, durante treinta minutos, sobre 5 g. (20,08 mmoles) de iminodiacetaldehido bis (diethyl acetal (XXXIV), contenidos en un matraz de 250 ml. de capacidad y enfriados en un baño de hielo-sal y, posteriormente, la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante cinco horas. De nuevo, se coloca la mezcla de reacción en baño de hielo y se le adiciona lentamente 5,1 ml. (60,84 mmoles) de 1,2-etanoditiol. Concluída la adición, se deja la mezcla de reacción agitando a temperatura ambiente durante 6 días, en el transcurso de los cuales va apareciendo un sólido blanco en el seno de la misma. Se enfría entonces la mezcla en un baño de hielo-sal y, sin cesar la agitación, se le añade lentamente una disolución de 12,5 g. de hidróxido potásico en 100 ml. de agua extrayendo a continuación con tres porciones de 50 ml. de cloroformo; reunidos los extractos clorofórmicos, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío.

El crudo así obtenido, líquido amarillento muy viscoso, se purifica por destilación a alto vacío, empleando un claisen pequeño forrado de amianto, sumergido dentro del baño muy caliente y sin pasar agua a través del refrigerante.

Fracción única : 140-2° / 0,04 mm 3,33 g.
(65,55%) de (CLII).

El destilado es un líquido muy viscoso, cromatográficamente puro, que cristaliza cuando se abandona a temperatura ambiente.

Recristalización:

3,2 g. de (CLII) se recristalizan en 45 ml. de éter etílico, proporcionando, después de un fin de semana a temperatura ambiente, 2,55 g. de unas agujas incoloras de gran tamaño. Rendimiento 79,7%. P.f. 51-3º.

Análisis:

Calculado para $C_8H_{15}S_4N$: C, 37,90; H, 5,96; N, 5,53.

Encontrado: C, 38,01; H, 6,01; N, 5,53.

IR (fundido, película sobre NaCl): 3300d, 2920f, 2820f, 1450af, 1420h, 1270f, 1125af, 845 m, 790am, 740am, 675m.

1H -N.m.r. ($CDCl_3$): 1,80 (singulete ancho, 1H) (desaparece al agitar con D_2O), 2,74 (d, 4H, J 6,9); 3,07 (s, 4H); 3,09 (s, 4H); 4,45 (t, 2H, J 6,9).

4.3.6.2.- Reacción de iminodiacetaldehido (VI) con etanotiol en medio ácido.

4.3.6.2.1.- Bajo control cinético.

En un matraz esférico de 50 ml. se colocan 2 g. (8,03 mmoles) de iminodiacetaldehido bis (diethyl acetal) (XXXIV), y se enfrían en baño de hielo-sal. Cuando el acetal está muy frío se adiciona realizando agitación 5 ml. de ácido clorhídrico concentrado, durante treinta minutos; finalizada la adición, se saca la mezcla del baño frío y se deja agitando a temperatura ambiente durante dos horas y media. De nuevo se coloca la mezcla en baño de hielo y, sin cesar la agitación, se adicionan 5 ml. (67,33 mmoles) de etanotiol, dejando finalmente la mezcla durante hora y media agitando a temperatura ambiente. Enfriando en un baño la mezcla, se le añade bajo agitación una disolución de 5 g. de hidróxido potásico en 15 ml. de agua, extrayendo después con tres porciones de 50 ml. de éter etílico; reunidas las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, obteniéndose 2,41 g. de crudo que se somete a cromatografía preparativa en columna en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,94 g.

Soporte: gel de sílice, 60 g.

Eluyente: inicialmente hexano-éter etílico 5:1, para separar las dos primeras fracciones; hexano-éter etílico 4:1 para la tercera fracción.

Para el análisis de las fracciones en c.c.f.

se hacen dos eluciones con hexano-éter etílico 1:1 y se revela con yodo.

Recogiendo volúmenes de 10 ml. se separan seis fracciones:

1ª Fracción: 0,05 g. constituida por varios productos de Rf muy alto. No se investiga.

2ª Fracción: 1,29 g. constituida por iminodiacetaldehído bis (dietil ditioacetal) (CLVII). Rto. aprox. 63,62%.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{27}NS_4$: C, 45,95; H, 8,68; N, 4,46; S, 40,90.

Encontrado: C, 46,17; H, 8,87; N, 4,68; S, 40,59.

IR (película sobre NaCl) : 3300d, 2960f, 2920f, 2860m, 2810h, 1450af, 1370m, 1260f, 1130m, 965m.

1H -N.m.r.(CCl_4): 1,29(t, 12H, J 7); 2,15 s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,65(c, 8H, J 7); 2,84(d, 4H, J 7); 3,85(t, 2H, J 7).

3ª Fracción: 0,11 g. constituida por N,N-

(2-etoxi-2,2',2'-trietiltio)dietilamina (CLX). Rendimiento aproximado 5,72%.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{27}OS_3N$: C, 48,43; H, 9,14; N, 4,70.

Encontrado: C, 48,48; H, 8,91; N, 4,60.

IR (película sobre NaCl): 3320d, 2980f, 2930f, 2870m, 2820h, 1455af, 1375m, 1265m, 1130af, 1095af, 975m.

1H -N.m.r. ($CDCl_3$): 1,24(t, 3H, J 6,5); 1,29(t, 9H, J 7); 2,25 (singlete ancho, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,40-2,82 (m, 6H); 2,93 (dos dobletes prácticamente superpuestos, 4H); 3,10-4,00(m, 2H); 3,94(t, 1H, J 7); 4,60(t, 1H, J 6,5).

4ª Fracción: 0,015 g., mezcla de (CLX) y (CLXIII).

5ª Fracción: 0,09 g. constituida por trans-2,6-dietiltiomorfolina (CLXIII). Rto. aprox. 6,72%.

IR (película sobre NaCl): 3300d, 2950f, 2910f, 1670ad, 1450m, 1365d, 1125m, 1032af, 975m, 940m, 882f, 830d, 770am.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,34(t, 6H, J 7); 1,79(s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,47-3,38(múltiple complejo, 8H); 5,24(dd, 2H, J 5,8 y 3,7).

6ª Fracción: 0,25 g., constituida por cis-2,6-dietiltiomorfina (CLXVI). Rto. aprox. 18,68%.

IR(película sobre NaCl): 3290m, 2950f, 2910f, 1450m, 1370d, 1030f, 1010f, 980f, 925d, 890f, 875f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,39(t, 6H, J 7,5); 2,04(s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,57-3,28(múltiple complejo, 8H); 4,70(dd, 2H, J 9,6 y 3,1).

Análisis elemental de la mezcla de isómeros cis (CLXVI) y trans (CLXIII):

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}_2\text{N}$: C, 46,33; H, 8,26; N, 6,75.

Encontrado: C, 45,97; H, 8,35; N, 6,84.

4.3.6.2.2.- Bajo control termodinámico.

Se sigue el mismo procedimiento descrito en el apartado 4.3.6.2.1., utilizando las cantidades siguientes:

"Diacetalilamina" (XXXIV): 5 g. (20,08 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 12,5 ml.

Etanotiol: 12,5 ml. (169 mmoles).

Tiempo de reacción: Cuatro días a temperatura ambiente, agitando el tiol con la disolución ácida de dialdehído.

Finalizada la reacción, la mezcla enfriada se basifica por adición, bajo agitación magnética, de una disolución de 12,5 g. de hidróxido potásico en 50 ml. de agua, extrayendo a continuación con tres porciones de 50 ml. de éter etílico. Las fases etéreas, una vez reunidas, se secan con sulfato sódico anhidro se filtran y concentran a vacío, obteniéndose un crudo que se purifica por destilación a alto vacío.

Fracción única: 124-6°/0,04 mm 5,5 g.

Se trata de iminodiacetaldehído bis (dietil ditioacetal) (CLVII), como se comprueba por comparación de sus propiedades cromatográficas y espectroscópicas, con las de una muestra auténtica. Rendimiento: 87,5%.

4.3.6.3.- Reacción de iminodiacetaldehído (VI) con 1-propanotiol, en medio ácido.

4.3.6.3.1.- Bajo control cinético.

Se sigue el mismo procedimiento descrito en 4.3.6.2.1., empleando las cantidades y condiciones siguientes:

"Diacetalilamina" (XXXIV): 10 g. (40,16 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 25 ml.

1-Propanotiol: 30,52 ml. (336,65 mmoles).

Duración de la hidrólisis del acetal: dos horas y media.

Tiempo de reacción: dos horas y cuarenta y cinco minutos agitando a temperatura ambiente el tiol con la disolución ácida de dialdehído.

Una vez enfriada la mezcla de reacción, se le adiciona, realizando agitación, una disolución formada por 60 g. de hidróxido potásico en 150 ml. de agua y se extrae con tres porciones de 50 ml. de éter etílico. Las fases etéreas se reúnen y secan con sulfato sódico anhidro, y una vez filtradas se concentran a vacío. Se obtienen así 12 g. de crudo, que se somete a cromatografía preparativa en columna en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,30 g.

Soporte: gel de sílice, 40 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 5:1.

Para el análisis de fracciones en c.c.f., se utiliza hexano-éter etílico 1:1 y yodo como revelador.

Recogiendo volúmenes de 8 ml. se separan siete fracciones:

1ª Fracción: 0,02 g., impureza que no se investiga.

2ª Fracción: 0,50 g., constituida por imino-diacetaldehído bis (dipropil ditiacetil) (CLVIII) .
Rto. aprox. 31,1%.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{35}S_4N$: C, 51,97; H, 9,54.

Encontrado: C, 52,18; H, 9,39.

IR (película sobre NaCl) : 3300d, 2960f, 2920f, 2870f, 1460af, 1375m, 1290m, 1240m, 1128am, 780am, 735am.

1H -N.m.r.($CDCl_3$): 1,03(seudotriplete, 12H); 1,37-2,07 (m, 8H); 2,42 (s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,57-2,89(m, 8H); 2,98(d, 4H, J 7); 3,93(t,

2H, J 7).

3ª Fracción: 0,17 g., constituida por N,N-(2-etoxi-2,2,2-tripropiltio)diethylamina (CLXI). Rto. aprox. 11,45%.

IR (película sobre NaCl): 3310d, 2960f, 2920 f, 2860f, 1455af, 1370m, 1130 af, 1090af, 1020m, 780m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,02(seudotriplete, 9H); 1,24(seudotriplete, 3H); 1,42-2,01(m, 6H); 2,26-3,03(m, 7H) (al agitar con D_2O integra por 6H); 2,92(dos dobletes prácticamente superpuestos, 4H); 3,14-4,04(m, 2H); 3,9(t, 1H, J 7); 4,60(t, 1H, J 6,75).

E.M.- m/e 340($\text{M}^+ + 1$), 295, 265, 218, 206, 188, 176, 163, 130 (100%), 100 y 88.

4ª Fracción: 0,07 g. constituida por el producto (CLXIV), ligeramente impurificado.

5ª Fracción: 0,06 g., constituida por trans-2,6-dipropiltiomorfolina (CLXIV). Rto. aproximado: 17%.

IR (película sobre NaCl): 3300m, 2950f, 2910f, 2860f, 1450f, 1370m, 1130m, 1035f, 977m, 940m, 883f, 830d, 770am.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,02(seudotriplete, 6H); 1,20-1,90(m, 4H); 1,79(s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,38-3,32(m, 8H); 5,21(dd, 2H, J 5,6 y 3,8).

6ª Fracción: 0,05 g., constituida por mezcla de (CLXIV) y (CLXVII).

7ª Fracción: 0,175 g., constituida por cis-2,6-dipropiltiomorfolina (CLXVII). Rto. aprox. 27,84%.

IR (película sobre NaCl): 3290m, 2940f, 2910f, 2850f, 1450af, 1370m, 1185m, 1135am, 1035f, 1010f, 980f, 925d, 890af, 870f, 770m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,10(seudotriplete escindido, 6H); 1,39-2,15(m, 4H); 1,98(s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,41-3,20(m, 8H); 4,69(dd, 2H, J 9,8 y 3,2).

Análisis elemental de la mezcla de (CLXIV) y (CLXVII).

Calculado para $C_{10}H_{21}OS_2N$: C, 51,02; H, 8,99.

Encontrado: C, 50,95; H, 8,95.

4.3.6.3.2.- Bajo control termodinámico.

Se sigue el procedimiento descrito en 4.3.6.2.1., empleando las siguientes cantidades:

"Diacetalilamina" (XXXIV): 5 g. (20,08 mmoles)

Acido clorhídrico concentrado: 12,5 ml.

1-Propanotiol: 15,5 ml. (169 mmoles).

Duración de la hidrólisis del acetal: dos horas y media.

Tiempo de reacción: Doce días, agitando a temperatura ambiente el tiol con la disolución ácida de dialdehído.

La mezcla de reacción, enfriada en baño de hielo, se basifica por adición de una disolución formada por 12,5 g. de hidróxido potásico en 50 ml. de agua, realizando agitación magnética, extrayendo posteriormente con tres porciones de 50 ml. de éter etílico. El extracto etéreo se seca con sulfato sódico anhidro, y después de filtrar se concentra a vacío, obteniéndose un crudo que se purifica por destilación a alto vacío.

Fracción única: 154-6°/0,06 mm 6,12 g.

Esta fracción, cromatográficamente pura, es es tá constituida por iminodiacetaldehido bis (dipropil ditioacetal) (CLVIII), como se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades cromatográficas y espectroscópicas, con las de una muestra auténtica. Rendimiento 82,6%.

4.3.6.3.3.- Reacción de cis-2,6-dipropiltiomorfolina (CLXVII) con l-propanotiol, en presencia de ácido clorhídrico concentrado.

En un matraz de 10 ml. de capacidad se colocan 0,14 g. (0,596 mmoles) de cis-2,6-dipropiltiomorfolina (CLXVII), disueltos en 0,45 ml. (4,85 mmoles) de l-propanotiol. A esta disolución se le añaden 0,37 ml. de ácido clorhídrico concentrado, agitando la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas y cuarenta y cinco minutos. Finalizada la reacción, la mezcla se enfria en baño de hielo y, bajo agitación se le adicionan 0,56 g. de hidróxido potásico en 10 ml. de agua; a continuación la mezcla alcalina se extrae con cuatro porciones de 25 ml. de éter etílico, y las soluciones orgánicas reunidas se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, proporcionando 0,16 g. de un crudo (peso después de varios días en desecador a vacío sobre ácido sulfúrico concentrado).

El análisis de este crudo por c.c.f., hexano-éter etílico 1:1 y yodo como revelador, muestra, utilizando como testigos muestras auténticas, la presencia de iminodiacetaldehido bis (dipropil ditioacetal) (CLVIII), trans-2,6-dipropiltiomorfolina (CLXIV) y cis-2,6-dipropiltiomorfolina (CLXVII), además de una mancha a Rf cero.

El espectro de $^1\text{H-N.m.r.}$ para este crudo con firma la presencia de estos productos, y permite deter minar a partir de las integrales de las señales de los protones acetálicos, las proporciones siguientes: 53 % de (CLVIII); 12 % de (CLXIV) y 35% de (CLXVII) (valores aproximados).

4.3.6.3.4.- Reacción de iminodiacetaldehido bis (dipropil ditioacetal) (CLVIII) con 1-propanotiol en presencia de ácido clorhídrico concentrado.

Se sigue el mismo procedimiento descrito en el apartado anterior 4.3.6.3.3, utilizando las siguien tes cantidades:

Iminodiacetaldehido bis (dipropil ditioacetal) (CLVIII): 0,5 g. (1,35 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 0,8 ml .

1-Propanotiol: 1 ml . (11,36 mmoles).

La reacción se sigue por c.c.f., hexano-éter etílico 1:1 y revelador yodo. Para ello, se toman pequeñas fracciones de mezcla de reacción y se alcalinizan con solución acuosa de hidróxido potásico, extrayendo después con éter etílico. A las dos horas y cuarenta y cinco minutos de reacción, sólo se observa en c.c.f. el producto de partida. A las veinticuatro horas de reacción, permanece el producto de partida inal terado, hay una mancha muy tenue de Rf cero.

Cuando la reacción se da por finalizada a las dos horas y cuarenta y cinco minutos, mediante basi ficación con solución de hidróxido potásico en

agua, y la mezcla se extrae con éter, se seca, filtra y concentra, se obtienen 0,45 g. de un crudo, cuyo espectro IR es practicamente superponible con el del producto de partida.

4.3.6.4.- Reacción de iminodiacetaldehído (VI) con 2-propanotiol en medio ácido.

4.3.6.4.1.- Bajo control cinético.

Se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.3.6.2.1., y se utilizan las cantidades siguientes:

"Diacetalilamina" (XXXIV): 10 g. (40,16 mmg les).

Acido clorhídrico concentrado: 25 ml.

2-Propanotiol: 31,6 ml. (336,65 mmoles).

Duración de la hidrólisis previa del acetal: dos horas y media.

Tiempo de reacción, cuatro horas agitando a temperatura ambiente.

Finalizada la reacción, la mezcla se enfría en baño de hielo y bajo agitación se le añaden 60 g. de hidróxido potásico disueltos en 150 ml. de agua. La mezcla alcalina se extrae con tres porciones de 50 ml. de éter etílico, y reunidas las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, proporcionando 11,02 g. de un crudo que se somete a cromatografía preparativa en columna,

en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,78 g.

Soporte: gel de sílice, 60 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 5:1

Para el análisis de las fracciones en c.c.f. se utiliza como eluyente hexano-éter etílico 2:1 (dos eluciones) para las tres primeras fracciones, y hexano-éter etílico 1:5 para las restantes.

Recogiendo volúmenes de 10 ml. se separan las siguientes fracciones:

1ª Fracción: 0,02 g., impureza que no se investiga.

2ª Fracción: 0,60g., cromatográficamente pura, constituida por iminodiacetaldehído bis (diisopropil ditioacetal) (CLIX). Rto. aprox. 24,95%.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{35}S_4N$: C, 51,97; H, 9,54.

Encontrado: C, 51,77; H, 9,41.

IR (película sobre NaCl) : 3300d, 2960f, 2920f, 2860f, 2800m, 1455af, 1380m, 1360m, 1240m, 1150m, 1135h, 1045m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,34(d, 24H, J 6,5); 2,40 (s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,95(d, 4H, J 6,75); 3,05(h, 4H, J 6,5); 3,98(t, 2H, J 6,75).

3ª Fracción: 0,37 g., constituida por N,N-(2-etoxi-2,2,2-triisopropiltio)diethylamina (CLXII). Rto. aprox. 16,7%.

IR (película sobre NaCl): 3310d, 2960f, 2860f, 1450af, 1380m, 1362m, 1242m, 1155m, 1133m, 1092af, 1050m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,25(t, 3H, J 6,5); 1,32 (d, 18H, J 6,5); 2,35(s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,86-3,85(multiplete complejo, 5H); 2,94 (dos dobletes prácticamente superpuestos, 4H, J 6,75); 3,97(t, 1H, J 6,75); 4,65(triplete ligeramente escindido, 1H, J 6,75).

E.M.- m/e 340($\text{M}^+ + 1$), 295, 265, 218, 206, 193, 188, 176, ..., 130 (100%), 121, 100 y 72.

4ª Fracción: 0,03 g., constituida por mezcla de (CLXII) y (CLXV), junto con una impureza que no se investiga.

5ª Fracción: 0,125 g., cromatográficamente pura, constituida por trans-2,6-diisopropiltiomorfolina (CLXV). Rto. aprox. 8%.

IR (película sobre NaCl): 3310d, 2960f, 2910f, 2860m, 1670m, 1450am, 1380m, 1365m, 1155m, 1035af, 977d, 940m, 880f, 830d, 770am.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,32(d, J 6,5); 1,34(d, J 6,5) (la suma de las integrales de ambos dobletes corresponde a 12H); 2,19(s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,65-3,40(m, 6H); 5,33(dd, 2H, J 5,6 y 3,6).

6ª Fracción: 0,03 g., mezcla de (CLXV) y (CLXVIII)

7ª Fracción: 0,43 g., corresponde a cis-2,6-diisopropiltiomorfolina (CLXVIII). Rto. aprox. 28,1%.

IR(película sobre NaCl): 3300d, 2960f, 2920f, 2860f, 1680ad, 1450am, 1380m, 1155m, 1035f, 1012f, 982f, 927d, 890m, 875m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,34(d, 12H, J 6,25); 2,14 s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,51-3,18(multiplete complejo, 4H); 3,22(h, 2H, J 6,25); 4,72(dd, 2H, J 9,6 y 3,2).

Análisis elemental de la mezcla de isómeros (CLXV) y (CLXVIII):

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{OS}_2\text{N}$: C, 51,02; H, 8,99.

Encontrado: C, 51,25; H, 8,84.

4.3.6.4.2.- Bajo control termodinámico.

Se sigue el procedimiento descrito en 4.3.6.2.1. empleando las siguientes cantidades:

"Diacetalilamina" (XXXIV): 5 g. (20,08 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 12,5 ml.

2-Propanotiol: 15,9 ml. (169 mmoles).

Duración de la hidrólisis previa del acetal: dos horas y media.

Concluida la adición de tiol sobre la solución ácida de dialdehído, la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente, siguiendo el curso de la reac-

ción mediante c.c.f. de pequeñas porciones de la mezcla, alcalinizadas previamente con solución acuosa de potasa y extraídas con éter etílico, empleando como eluyente hexano-éter etílico 1:5 y revelando con yodo.

A partir del tercer día de reacción, comienza a aparecer en el seno de ésta gran cantidad de sólido blanco. Después de cuarenta y cinco días de estar agitando a temperatura ambiente, aún se detecta en c.c.f. la presencia de tioacetales cíclicos (CLXV) y (CLXVIII), además de gran proporción de iminodiacetaldehido bis (diisopropil ditioacetal) (CLIX). La reacción se da por finalizada.

Se enfría en baño de hielo la mezcla, y realizando agitación se basifica por adición de 12,5 g. de hidróxido potásico disueltos en 50 ml. de agua, extrayendo a continuación con tres porciones de 50 ml. de éter etílico. Reunidos los extractos etéreos, se secan con sulfato sódico anhidro, y una vez filtrados se concentran a vacío, obteniéndose un crudo que se purifica por destilación a vacío:

1ª Fracción: 80-2º/0,5 mm 0,53 g. constituida fundamentalmente por mezcla de cis y trans-2,6-diisopropiltiomorfolina (CLXV) y (CLXVIII), ligeramente impurificada por iminodiacetaldehido bis (diisopropil ditioacetal) (CLIX), como se pone de manifiesto por sus propiedades cromatográficas y espectroscópicas.

2ª Fracción: 130-2º/0,2mm 6,3g., cromatográficamente pura, constituida por iminodiacetaldehido bis (diisopropil ditioacetal) (CLIX), como se demues-

tra por comparación de sus propiedades cromatográficas y espectroscópicas con las de una muestra auténtica
Rendimiento: 84,86%.

4.3.6.5.- Reacción de iminodiacetaldehído (VI) con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

También se sigue el procedimiento descrito en 4.3.6.2.1, utilizando las siguientes cantidades:

"Diacetalilamina" (XXXIV): 5 g. (20,08 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 12,5 ml.

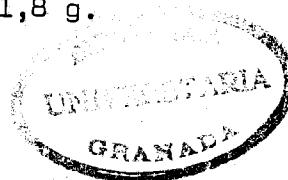
2-Metil-2-propanotiol: 19,5 ml. (168,4 mmoles).

Duración de la hidrólisis previa del acetal: dos horas y media.

Tiempo de reacción: seis horas agitando a temperatura ambiente.

Finalizada la reacción, se adiciona sobre la mezcla, enfriada en baño de hielo y bajo agitación, una disolución de 12,5 g. de hidróxido potásico en 40 ml. de agua; se extrae con tres porciones de 50 ml. de éter, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, obteniéndose 5,05 g. de crudo, que se somete a cromatografía preparativa en columna, en las condiciones siguientes:

Cantidad de sustancia a separar: 1,8 g.



Soporte: gel de sílice, 80 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 5:1.

Para el análisis de las distintas fracciones en c.c.f., se hacen dos eluciones con hexano-éter etílico 1:1 y se revela con yodo.

Recogiendo volúmenes de 8 ml. se separan las fracciones siguientes:

1ª Fracción: 0,08 g., constituida al menos por cuatro productos. No se investiga.

2ª Fracción: 0,06 g., mezcla de impurezas que no se investigan.

3ª Fracción: 0,02 g., un solo producto, ligeramente impurificado. No se investiga.

4ª Fracción: 0,07 g., cromatográficamente pura, constituida por trans-2,6-di-tert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CLXXII), sólido de bajo punto de fusión. Rto. aprox. 3,5%.

IR (película sobre NaCl, fundido): 3320 d, 2960f, 2860f, 1680am, 1460f, 1390m, 1360f, 1160 f, 1030am, 930m, 800d, 720ad.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,46(s, 18H); 2,07(s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,87-3,61(m, 8H); 4,08

(dd, 2H, J 6,6 y 3,2).

E.M.- m/e 279(M⁺), 222, 208, 193, 166, 160, 145, 132, 116, 100, 57 (t-Bu⁺, 100%).

5ª Fracción: 0,02 g., impureza que no se investiga.

6ª Fracción: 0,23 g., cromatográficamente pura, constituida por trans-2,6-di-tert-butiltiomorfolina (CLXXIV). Rto. aprox. 12,2%.

Análisis:

Calculado para C₁₂H₂₅OS₂N: C, 54,70; H, 9,56; N, 5,31.

Encontrado: C, 54,11; H, 9,07; N, 5,05.

IR (película sobre NaCl) : 3320d, 2970f, 2940h, 2860f, 1680am, 1460af, 1365f, 1165af, 1035af, 980m, 935m, 832d, 730m.

¹H-N.m.r.(CDCl₃): 1,42(s, 18H); 2,31(s, 1H) (desaparece al agitar con D₂O); 2,64-3,32(m, 4H); 5,30 (dd, 2H, J 5,9 y 3,6).

E.M.- m/e 263(M⁺), 222, 206, 191, 190, 174, 160, 145, 57 (t-Bu⁺, 100%).

7^a Fracción: 0,15 g., constituida fundamentalmente por 2-tert-butiltio-6-etoxitetrahydro-1,4-tiazina (CLXXVI), muy ligeramente impurificado por (CLXXIV). La estereoquímica de esta sustancia no se ha podido determinar dada la complejidad del espectro de ¹H-N.m.r. Rendimiento aproximado: 8,9%.

IR (película sobre NaCl): 3320d, 2960f, 1680 am, 1460af, 1363af, 1160f, 1085af, 1020m, 965m, 910m, 800m, 750m, 720m.

¹H-N.m.r.(CDCl₃): 1,29(t, 3H, J 7); 1,39(s, 9H); 2,28(s, 1H) (desaparece al agitar con D₂O); 2,64-4,26(varios multipletes complejos, 8H).

E.M.- m/e 235(M⁺), 206, 193, 192, 178, 174, 173, 149, 146, 116, 57(t-Bu⁺, 100%).

8^a Fracción: 0,87 g., cromatográficamente pura, constituida por cis-2,6-di-tert-butiltiomorfina

(CLXXV), sólido cristalino, p. f. 124-6°, con ligera descomposición. Rto. apróx. 46,1%.

IR (en disolución de CCl_4): 3320d, 2970f, 2900m, 2860h, 1670ad, 1460m, 1365f, 1165f, 1045f, 1020f, 980f, 895f, 875m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,41(s, 18H); 2,24(s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 2,65-3,25(m, 4H); 4,81(dd, 2H, J 9,6 y 3,3).

E.M.- m/e 263(M^+), 248, 234, 222, 206, 174, 160, 135, 116, 57 (t-Bu^+ , 100%).

9ª Fracción: 0,03 g., impureza que no se investiga.

10ª Fracción: 0,03 g., impureza que no se investiga.

4.3.7.- Derivados de N-aciliminodiacetaldehido (IX): Acetales y tioacetales.

4.3.7.1.- N-acetiliminodiacetaldehido y derivados.

4.3.7.1.1.- Preparación de N-acetiliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CLXXXIII).

En un matraz de 10 ml. de capacidad, se colocan 2 g. (10,36 mmoles) de iminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CXII), y se enfrían durante treinta minutos en el congelador. Cuando el acetal está muy frío se le añaden 6 ml. de anhídrido acético, también previamente enfriado, manteniendo la mezcla de reacción durante treinta minutos más en el congelador, y dejándola permanecer luego cuarenta y ocho horas a temperatura ambiente. El exceso de anhídrido acético se elimina concentrando a vacío, y el crudo se purifica por destilación.

Fracción única: 105-7^a/0,6-0,7 mm. 2,11 g.

Corresponde a N-acetiliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CLXXXIII). Rendimiento: 86,6 %.

IR (película sobre NaCl) : 2940f, 2830f, 1650af, 1470f, 1440f, 1415f, 1385m, 1365m, 1190f;

1125af, 1070af, 1015f, 975m, 910d.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CCl}_4)$: 1,97(s, 3H); 3,25-3,38(dos dobles que se solapan con la señal a 3,28, 4H); 3,28 (s, 12H); 4,29(t, 2H, J 5,5).

E.M.- m/e 220(M⁺-15), 204, 188, 172, 160, 146, 130, 75 (100%).

4.3.7.1.2.- Preparación de N-acetiliminodiacetaldehido bis (diethyl acetal) (CLXXXIV) (30).

El rendimiento descrito en la literatura para esta preparación es del 92%.

Se sigue el procedimiento descrito en el apartado anterior, utilizando las cantidades siguientes:

"Diacetalilamina" (XXXIV): 6 g. (24,09 mmoles).

Anhidrido acético: 20 ml.

Tiempo de reacción: veinticuatro horas a temperatura ambiente.

El crudo obtenido por eliminación del anhidrido acético, se destila a alto vacío:

Unica fracción: 114-6° a 0,8 mm. 6,71 g.

Corresponde a N-acetiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CLXXXIV). Rendimiento: 95,4%.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{29}O_5N$: C, 57,70; H, 10,03.

Encontrado: C, 57,78; H, 10,14.

IR (película sobre NaCl) : 2980f, 2940f, 2900f, 1600af, 1480m, 1445f, 1415f, 1380m-f, 1130af, 1070af, 1020f, 930d.

1H -N.m.r.(CCl_4): 1,18(t, 12H, J 7); 2,02(s, 3H); 3,08-3,80(multiplete complejo, 12H); 4,49(t, 2H, J 5).

4.3.7.1.3.- Preparación de N-acetiliminodiacetaldehido bis (dipropil acetal) (CLXXXV).

Se sigue el procedimiento descrito en 4.3.7.1.1. y se utilizan las siguientes cantidades:

Iminodiacetaldehido bis (dipropil acetal), (CXIII): 5 g. (16,37mmoles).

Anhidrido acético: 15 ml.

Tiempo de reacción: veinticuatro horas a temperatura ambiente.

Después de eliminar el anhidrido acético con centrando a vacío, se obtiene un crudo que se purifica por destilación, única fracción, p. eb. 136-8° a 0,3 mm, 5,25 g. (92,3%) de N-acetiliminodiacetaldehido bis (dipropil acetal) (CLXXXV).

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{37}O_5N$: C, 62,21; H, 10,73; N, 4,03.

Encontrado: C, 61,96; H, 10,93; N, 3,92.

IR (película sobre NaCl): 2960f, 2930f, 2880f, 1655af, 1465m, 1375m, 1355m, 1295am, 1125af, 1070af, 1040af, 980m.

1H -N.m.r. (CCl_4): 0,94(seudotriplete, 12H); 1,58(m, 8H); 2,03(s, 3H); 3,15-3,78(m, 12H); 4,48(t, 2H, J 5,5).

4.3.7.1.4.- Preparación de N-acetiliminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CLXXXVI).

El procedimiento seguido es el descrito en 4.3.7.1.1., utilizando las cantidades que se indican:

Iminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXIV): 5 g. (16,37 mmoles).

Anhidrido acético: 15 ml.

Tiempo de reacción: veinticuatro horas a temperatura ambiente.

Por destilación del crudo obtenido después de eliminar el anhidrido acético, se obtiene una única fracción, p. eb. 114-6° a 0,10 mm, 5,22 g., constituida por N-acetiliminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CLXXXVI). Rendimiento: 91,8 %.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{37}O_5N$: C, 62,21; H, 10,73; N, 4,03.

Encontrado: C, 61,95; H, 10,87; N, 4,00.

IR (película sobre NaCl): 2970f, 2930m, 1650af, 1465m, 1375m, 1365m, 1325m, 1175m, 1155m, 1125af, 1035af, 980m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CCl}_4)$: 1,10(d, J 6); 1,16(d, J 6)

(la integración total de ambos dobletes corresponde a 24H); 2,03/(s, 3H); 3,19(d, 2H, J 5,5); 3,33(d, 2H, J 5,5); 3,76(h, 4H, J 6); 4,58(t, 2H, J 5,5). Cuando se irradia sobre el triplete a 4,58, los dobletes que aparecen a 3,19 y 3,33 se transforman en sendos singuletes.

4.3.7.1.5.- Preparación de cis y trans-4-acetil-2,6-dietoximorfolina (CXCIV) y (CXCVI).

Esta mezcla de acetales cíclicos se utiliza como testigo en c.c.f., para seguir la hidrólisis ácida de la N-acetildiacetalilamina.

Se sigue el mismo procedimiento utilizado para este tipo de acetilaciones, 4.3.7.1.1., empleando las siguientes cantidades:

Mezcla de cis y trans-2,6-dietoximorfolina (CXXIX) y (CXXX)*: 0,44 g. (2,51 mmoles).

Anhidrido acético: 2 ml.

*Corresponde a la mezcla de estereoisómeros obtenidos según el método 4.3.5.2.1.2.

La destilación del crudo de reacción permite obtener una única fracción, p. eb. 130-140° a 12-14 mm, 0,3g., que corresponde a la mezcla de cis y trans-

4-acetil-2,6-dietoximorfolina (CXCIV) y (CXCVI). Rendimiento 59%.

IR (disolución en CCl_4): 2960m, 2900am, 1665f, 1430am, 1380m, 1260m, 1235m, 1120f, 1040h, 1025f, 1000m, 965d, 935d.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CCl}_4)$: 1,26(t, 6H, J 7); 2,06(s, 3H); 2,76-4,20(varios multipletes complejos, 8H); 4,70(dd muy mal resuelto); 4,82(dd mal resuelto) (estas dos últimas señales dan una integral total que corresponde a 2H; debido a su mala resolución no se puede determinar el valor de J).

4.3.7.1.6.- Hidrólisis ácida de N-acetilimidodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CLXXXIV).

En un matraz de 50 ml. de capacidad se coloca una disolución constituida por 3 g. (10,31 mmoles) de N-acetildiacetalilamina (CLXXXIV), 10 ml. de ácido acético y 12 ml. de agua, y se calienta en baño de agua a 60-70°. Al cabo de cinco horas ya no se observa en c.c.f., hexano-éter etílico 1:5 y yodo como revelador, la presencia de producto de partida (CLXXXIV) ni de acetales cíclicos (CXCIV) y (CXCVI). La mezcla de reacción se concentra a vacío, eliminando el ácido

acético por adición sucesiva de agua y evaporación, obteniéndose finalmente una espuma sólida de color rojo oscuro, 1,70 g., después de varios días en desecador a vacío con ácido sulfúrico concentrado.

Este crudo, que en c.c.f. muestra varias manchas con Rf muy próximo a cero, solamente es soluble en agua, y todos los intentos para lograr su cristalización fueron infructuosos. Por sus propiedades espectroscópicas parece estar constituido fundamentalmente por cis-4-acetil-2,6-dihidroximorfolina (CCLXII), y trans-4-acetil-2,6-dihidroximorfolina (CCLXIII). Rendimiento: 1,7 g. (cuantitativo).

Su espectro IR, realizado colocando una pequeña cantidad de muestra entre dos ventanas de cloruro sódico, muestra bandas muy anchas que cubren prácticamente toda la región entre 625 y 1700 cm^{-1} , siendo lo único destacable una banda muy ancha (2.500-3.700 cm^{-1}) en la región de la tensión del enlace O-H. Su escasa solubilidad en disolventes orgánicos impidió registrar su espectro en disolución.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{D}_2\text{O})$: 2,19(s, ~ 3H); 3,20-4,00(m, ~ 4H); 5,00-5,50(dos dobles dobletes parcialmente solapados, 2H).

$^1\text{H-}((\text{D}_3\text{C})_2\text{SO})$: 2,00(s); 2,08(s); 3,2-3,65(m); 4,8-5,35(m); 5,8-6,3(m); (debido a la gran cantidad de señales que muestra el espectro, no se pudo determinar con un mínimo de precisión la integral. Se indican las señales más intensas).

4.3.7.1.7.- N-acetiliminodiacetaldehido bis (p-nitrofenilhidrazona) (CXCIII).

Una disolución formada por 0,55 g. (1,89 mmoles) de N-acetildiacetilamina (CLXXXIV) y 3,6 ml. de ácido acético al 50% en agua, se calienta en baño de agua a 60-70° durante cinco horas. La cromatografía de la mezcla, hexano-éter etílico 1:5 y revelador yodo, no muestra la presencia de acetal de partida ni de acetal cíclico. Se añade la mezcla de reacción, coloración rojiza, sobre una disolución muy caliente constituida por 0,56 g. de p-nitrofenilhidrazina y 11 ml. de etanol de 99%, calentando posteriormente la mezcla en baño maría durante treinta minutos y dejando permanecer a temperatura ambiente por espacio de veinticuatro horas. Se filtra el precipitado, lavando con un poco de etanol de 96%, y se seca en desecador a vacío sobre ácido sulfúrico concentrado, obteniéndose 0,43 g. (55%). P. f. 250-255° con descomposición.

1ª Recristalización:

0,2 g. de producto se disuelven en una mezcla formada por 15 ml. de agua y 10 ml. de N,N-dimetilformamida, calentando a ebullición. Después de filtrar se deja reposar, y al irse enfriando cristaliza primero un sólido naranja y luego uno amarillo; a las veinticuatro horas se filtra, lavando con un poco de etanol de 96%, recogándose 0,17 g. (84,5%) p. f. 262-263°, con descomposición.

2ª Recristalización:

0,16 g. de producto, procedente de la recristalización anterior, se recristalizan en una mez-

cla de 8,5 ml. de dimetilformamida y 12,7 ml. de agua. Después de un día a temperatura ambiente se filtra, ob-
teniéndose 95 mg de un sólido anaranjado (59,3 %) p.
f. 255-257°, con descomposición.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{19}O_5N_7$: C, 52,30; H, 4,60; N, 23,73.

Encontrado: C, 52,31; H, 4,51; N, 23,25.

IR (pastilla KBr): 3250m, 3200h, 3170h, 3030
m, 1600af, 1500m, 1480f, 1320f, 1300f, 1270f, 1160m-f,
1130m, 1100f, 830f, 740f.

4.3.7.1.8.- N-acetiliminodiacetaldehido bis
(2,4-dinitrofenilhidrazona) (CXCIV).

El proceso previo de hidrólisis ácida del
acetal se lleva a cabo siguiendo el mismo método des-
crito en el apartado anterior, 4.3.7.1.7, y utilizando
las siguientes cantidades:

N-acetildiacetalilamina (CLXXXIV): 0,37 g.
(1,29 mmoles).

Acido acético del 50%: 2,5 ml.

Tiempo de reacción: cinco horas a 60-70°.

Conclufda la hidrólisis, la mezcla de reac-

ción se añade sobre una disolución constituida por 0,56 g. de 2,4-dinitrofenilhidrazina, 2,5 ml. de ácido sulfúrico concentrado, 4 ml. de agua y 35 ml. de etanol de 96%; y la mezcla resultante se deja permanecer a temperatura ambiente durante treinta minutos más. Finalmente, la mezcla de reacción se hierve durante cinco minutos, se deja enfriar y se filtra a vacío, obteniéndose 0,59 g. de un sólido amarillo anaranjado. Rendimiento: 91%. P. f. 170-190°, con descomposición.

1ª Recristalización:

0,4 g. de producto se recristalizan en una mezcla de 30 ml. de dimetilformamida y 6 ml. de agua, recogiénose, después de abandonar veinticuatro horas a temperatura ambiente, 0,3 g. de un sólido amarillo marrón. Rendimiento 75%. P. f. 220-22°, con descomposición.

2ª Recristalización:

0,2 g. de sólido, procedentes de la anterior recristalización, se recristalizan en una mezcla consistente en 15 ml. de dimetilformamida y 3 ml. de agua. Obteniéndose 0,157 g. de sólido marrón oscuro (78,5%) P. f. 221-2°, con descomposición.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{17}O_9N_9$: C, 42,94; H, 3,40; N, 25,04.

Encontrado : C, 43,15; H, 3,09; N, 24,88.

IR (pastilla de KBr): 3300d, 3260h, 3120d, 1650m-f, 1625f, 1600h, 1525m-f, 1430m, 1340af, 1280h, 1140m, 1090m, 830m, 740m, 720m.

El espectro de $^1\text{H-N.m.r.}$ no se pudo registrar, debido a la baja solubilidad del producto en los disolventos deuterados disponibles.

4.3.7.1.9.- Preparación de N-acetiliminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CCV).

Una disolución formada por 5,84 g. (20,06 mmoles) de N-acetildiacetalilamina (CLXXXIV) y 5,1 ml. (60,83 mmoles) de 1,2-etanoditiol, se coloca en un matraz de 100 ml. de capacidad. Enfriada la disolución en un baño de hielo y bajo agitación magnética, se le añade lentamente 0,5 g. de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se deja agitando durante veinte minutos más, dentro del baño frío, y luego a temperatura ambiente por espacio de cuatro días, sin cesar la agitación. Transcurrido este tiempo, se vuelve a colocar en el baño de hielo y se le añade poco a poco, bajo agitación, una disolución de 5 g. de hidróxido potásico en 20 ml. de agua, extrayendo a continuación la mezcla alcalina con tres porciones de 50 ml. de cloroformo. Reunidas las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y, una vez filtradas, se concentran a vacío, obteniéndose 4 g. de un crudo que en c. c.f., hexano-éter etílico 1:5 y yodo como revelador, muestra una mancha muy intensa y otras muy débiles, junto con una cola.

Este crudo, líquido incoloro siruposo, se purifica por cromatografía preparativa en columna en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,9 g.

Soporte: gel de sílice, 60 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 2:3

Recogiendo volúmenes de 10 ml. se separa una fracción principal, 1,6 g., cromatográficamente pura, constituida por N-acetiliminodiacetaldehído bis (etilen ditioacetal) (CCV), líquido incoloro siruposo que no cristaliza con el tiempo. Rendimiento: 56,82%.

Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{17}OS_4N$: C, 40,64; H, 5,80.

Encontrado: C, 40,71; H, 5,97.

IR (película sobre NaCl): 2960h, 2920f, 1685h, 1645af, 1465m, 1430f, 1405f, 1360m, 1340m, 1220f, 1165m, 980m, 845m.

1H -N.m.r.($CDCl_3$): 2,17(s, 3H); 3,16(s, 4H); 3,19(s, 4H); 3,51(d, 2H, J 7,25); 3,61(d, 2H, J 7,25); 4,60(t, 1H, J 7,25); 4,85(t, 1H, J 7,25).

4.3.7.2.- N-benzoiliminodiacetaldehido y derivados.

4.3.7.2.1.- Síntesis de N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CLXXXVII).

1,8 ml. de cloruro de benzoilo, previamente enfriado, se adiciona sobre una disolución fría de 2,5 g. (12,95 mmoles) de iminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CXII) en 12,5 ml. de piridina anhidra. La mezcla de reacción se deja permanecer una hora en el congelador y luego a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. Transcurrido este tiempo, se enfría de nuevo la mezcla en baño de hielo y realizando agitación se adiciona gota a gota 10 ml. de metanol anhidro, concentrando después a vacío. El crudo así obtenido se disuelve en 50 ml. de cloroformo y se lava sucesivamente con dos porciones de 50 ml. de ácido clorhídrico al 5% en agua, 50 ml. de disolución saturada de bicarbonato sódico y finalmente con 50 ml. de agua. La capa orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a vacío, obteniéndose un crudo que se purifica por destilación, fracción única, p. eb. 135-7° a 0,7 mm, 2,88 g. (74,8 %), que corresponde a N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CLXXXVII).

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{23}O_5N$: C, 60,58; H, 7,79; N, 4,71.

Encontrado: C, 60,35; H, 7,45; N, 4,53.

IR (disolución en Cl_4C): 3040h, 2970m, 2930

m-f, 2810m-f, 1645af, 1600m, 1450af, 1410m-f, 1295m, 1265m, 1190m, 1155f, 1125af, 1080af, 1025m-f, 975m-f, 690m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 3,33(singulete ancho, 12H); 3,57(doblete ancho, 4H, J 4,5); 4,25-4,75(multiplete ancho, 2H); 7,42(singulete ancho, 5H).

4.3.7.2.2.- Síntesis de N-benzoiliminodiace-
taldehído bis (dietyl acetal) (CLXXXVIII) (30).

El rendimiento descrito en la literatura para la preparación de esta sustancia es del 45%. Este se ha mejorado considerablemente, siguiendo el método descrito en el apartado anterior, y utilizando las siguientes cantidades:

"Diacetalilamina" (XXXIV): 25 g. (100,4 mmoles).

Piridina anhidra: 97,5 ml.

Cloruro de benzoilo: 14,1 ml.

Tiempo de reacción: veinticuatro horas a temperatura ambiente:

Metanol anhidro: 40 ml.

El crudo obtenido se disuelve en 150 ml. de cloroformo y se somete a sucesivos lavados con dos porciones de 100 ml. de ácido clorhídrico al 5% en agua, 100 ml. de disolución saturada de bicarbonato sódico y 100 ml. de agua. Secada la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a vacío, purificándose el crudo por destilación, única fracción, p. eb. 130-5° a 0,3-0,4 mm, 31,58 g., constituida por N-benzoildiacetalilamina (CLXXXVIII). Rendimiento 89,1%.

IR (película sobre NaCl): 3040d, 2960f, 2920m-f, 2870m-f, 1640f, 1600m, 1575d, 1455m-f, 1370m-f, 1295m-f, 1120f, 1065f, 1025m-f, 720m, 695m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,18(seudotriplete, 12H); 3,10-4,00(multiplete ancho, 12H); 4,35-5,00(multiplete ancho, 2H); 7,37(s, 5H).

E.M.- m/e 353(M⁺), 308, 307, 278, 262, 250, 235, 105 (100%).

4.3.7.2.3.- Preparación de N-benzoilimino-diacetaldehído bis (dipropil acetal) (CLXXXIX).

Se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.3.7.2.1., empleando las siguientes cantidades:

Iminodiacetaldehido bis (dipropil acetal)
(CXIII): 3 g. (9,83 mmoles).

Piridina anhidra: 9,5 ml.

Cloruro de benzoilo: 1,4 ml.

Tiempo de reacción: veinticuatro horas a temperatura ambiente.

Metanol anhidro: 10 ml.

Se obtiene un crudo, que se purifica por destilación, única fracción, p. eb. 165-7° a 0,3 mm, 3,26 g., que corresponde a N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dipropil acetal) (CLXXXIX). Rendimiento: 81%.

IR (película sobre NaCl): 3040d, 2950f, 2860 f, 1645af, 1600m, 1580d, 1460m-f, 1410m-f, 1375m, 1125 af, 1075af, 980m, 780m, 715m, 680m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 0,93 (seudotriplete, 12H); 1,26-2,12(multiplete ancho, 8H); 3,0-4,05(multiplete ancho, 12H); 4,26-5,04(dos multipletes anchos ligeramente solapados, 2H); 7,42(s, 5H).

E.M.- m/e 350, 322, 306, 290, 246, 218, 206, 189, 160, 147, 131, 105, 83 (100%).

4.3.7.2.4.- Preparación de N-benzoiliminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXC).

Se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.3.7.2.1., empleando las siguientes cantidades:

Iminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXIV): 2 g. (6,56 mmoles).

Piridina anhidra: 6,4 ml.

Cloruro de benzoilo: 0,9 ml.

Tiempo de reacción: veinticuatro horas a temperatura ambiente.

Metanol anhidro: 10 ml.

El crudo obtenido se purifica por destilación, única fracción, p. eb. 140-2° a 0,8-0,9 mm, 1,88 g., que corresponde a N-benzoiliminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal) (CXC). Rendimiento: 70%.

IR (película sobre NaCl): 3340d, 2960f, 2920 m-f, 1640af, 1600m, 1575d, 1460m-f, 1410m-f, 1375f, 1320m-f, 1290m-f, 1175m-f, 1125af, 1070f, 1040af, 970

am, 780m, 715m, 690m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 0,86-1,60(m, 24H); 3,32-4,10(multiplete complejo, 8H); 4,46(t, 1H, J 6,5); 4,90(t, 1H, J 5); 7,38(s, 5H).

E.M.- m/e 409(M⁺), 350, 322, 306, 290, 264, 263, 248, 234, 218, 206, 105 (100%).

4.3.7.2.5.- Preparación de cis y trans-4-benzoil-2,6-dietoximorfolina (CXCIX) y (CC).

Se sintetizó esta mezcla de estereoisómeros para su utilización como testigo en la c.c.f. del proceso de hidrólisis ácida de la N-benzoildiacetilamina (CLXXXVIII).

Se sigue el procedimiento general de benzoylación, descrito en el apartado 4.3.7.2.1., utilizando las cantidades siguientes:

Mezcla de cis y trans-2,6-dietoximorfolina* (CXXIX) y (CXXX): 0,45 g. (2,57 mmoles).

Piridina anhidra: 2 ml.

Cloruro de benzoilo: 0,40 ml.

Tiempo de reacción: doce horas a temperatura

ambiente.

Metanol anhidro: 2 ml.

*Corresponde a la mezcla de estereoisómeros obtenidos en el apartado 4.3.5.2.1.2.

Se obtiene un crudo que se purifica por destilación, única fracción, p. eb. 120-130° a 0,1-0,2 mm 0,44 g., constituida por la mezcla de estereoisómeros cis-4-benzoil-2,6-dietoximorfolina (CXCIX) y trans-4-benzoil-2,6-dietoximorfolina (CC), líquido amarillento siruposo que con el tiempo cristaliza parcialmente.

Los datos espectroscópicos de la mezcla son:

IR (en disolución de Cl_4C): 2950m, 2890m, 1650af, 1610d, 1580d, 1445m, 1425m-f, 1380m, 1265m, 1165m, 1115f, 1045f, 1020m-f, 970m, 690m, 680m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CCl}_4)$: 1,22(t, 6H, J 6,75); 3,00-4,10(multiplete complejo, 8H); 4,5(dd, J 5,5 y 3); 4,80(dd, J 3,5 y 3,5) (estas dos últimas señales dan una integral total que corresponde a 2H); 7,38(s, 5H).

*Esta señal se observa con mucha dificultad

en el espectro, dada su baja intensidad.

4.3.7.2.6.- Hidrólisis de N-benzoiliminodia-cetaldehido bis (dietil acetal) (CLXXXVIII), con ácido clorhídrico concentrado.

1,5 g. (4,25 mmoles) de N-benzoildiacetalil-amina (CLXXXVIII) se colocan en un matraz de 250 ml. de capacidad; enfriando en baño de hielo-sal y bajo agitación magnética, se adicionan lentamente 4 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante cinco horas, al cabo de las cuales la c.c.f., hexano-éter etílico 1:5 y revelador yodo, de la mezcla no muestra la presencia de acetal de partida ni de acetales cíclicos (CXCIX) y (CC). Se enfría de nuevo la mezcla de reacción en baño de hielo, y agitando se adiciona muy lentamente una disolución constituida por 4,7 g. de bicarbonato sódico en 60 ml. de agua; se extrae con cuatro porciones de 50 ml. de éter etílico (al que previamente se ha sometido a purificación para eliminar el etanol que pudiera llevar), previa saturación de la capa acuosa con bicarbonato sódico. Reunidos los extractos etéreos y una vez secados con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, obteniéndose un crudo que, después de secar en desecador a vacío sobre ácido sulfúrico, dió un peso de 1 g.

El crudo obtenido, líquido incoloro muy viscoso, muestra en c.c.f., empleando el eluyente antes citado, dos manchas, una intensa de Rf próximo a 0,4 y otra tenue próxima a cero. Todos los intentos para lograr su cristalización resultaron infructuosos. Por sus propiedades espectroscópicas parece estar constituido fundamentalmente por la mezcla de estereoisómeros de 4-benzoil-2-etoxi-6-hidromorfolina (CCLXV).

Los datos espectroscópicos de este crudo son los siguientes:

*
IR (en disolución de CHCl_3): 3400 μm , 3020 μm ,
2940 μm , 1640 μm , 1610 μm , 1585 μm , 1450 μm , 1275 μm , 1120 μm -f,
1060 μm , 1030 μm , 975 μm , 940 μm .

* Cuando el espectro se registra en película líquida la anchura de las bandas crece notablemente.

¹H-N.m.r. (CDCl_3): 1,20 (dos tripletes prácticamente superpuestos, 3H, J 6); 3,04-4,0 (multiplete ancho, 6H); 4,0-4,5 (multiplete ancho); 4,75-5,4 (dos multipletes anchos parcialmente solapados) (la integral total para los multipletes comprendidos en la región 4,0-5,4 corresponde a 3H, y al agitar la muestra con D_2O disminuye, siendo ahora su valor para 2H); 7,45 (s, 5H).

4.3.7.2.7.- N-benzoiliminodiacetaldehido bis (p-nitrofenilhidrazona) (CXCVII).

La hidrólisis previa de la N-benzoildiactalilamina se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el anterior apartado (4.3.7.2.6). Se utiliza para neutralizar disolución acuosa de carbonato potásico en lugar de bicarbonato sódico. Las cantidades empleadas son las siguientes:

N-benzoildiactalilamina (CLXXXVIII) : 0,81 g. (2,3 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 2,5 ml.

Disolución de 2,5 g. de carbonato potásico en 10 ml. de agua.

Sobre el crudo obtenido, después de secar en desecador a vacío sobre ácido sulfúrico concentrado, se añade una disolución caliente formada por 0,7 g. de p-nitrofenilhidrazina en 14 ml. de etanol de 96% y una gota de ácido acético glacial. Se calienta en baño maría a reflujo durante treinta minutos y se deja reposar durante dos horas, filtrando a continuación a vacío. Obtenidos: 0,77 g. de sólido amarillo-limón, de difícil manipulación debido a que se electriza, p. f. 215-6°, con descomposición. Rendimiento (calculado sobre el acetal de partida): 83,9%.

1ª Recristalización:

0,71 g. de (CXCVII) se disuelven en una mezcla de 43 ml. de N,N-dimetilformamida y 23 ml. de agua calentando a ebullición. Después de filtrar en calien-

te, se deja reposar durante doce horas, recogién^{do}se 0,64 g. de sólido amarillo-limón, que se electriza, p. f. 220-225°, con descomposición. Rendimiento: 90,5%.

2ª Recristalización:

0,63 g., procedentes de la anterior recristalización, se vuelven a recristalizar en una mezcla de 39 ml. de N,N-dimetilformamida y 21 ml. de agua. Siguiendo el mismo procedimiento se recogen 0,56 g. de sólido amarillo-anaranjado (que no se electriza). P. f. 223-5°, con descomposición. Rendimiento: 89,7%.

3ª Recristalización:

0,55 g., procedentes de esta segunda recristalización, se recristalizan en una mezcla formada por 34 ml. de N,N-dimetilformamida y 18 ml. de agua, obteniéndose 0,5 g. de sólido amarillo-anaranjado (no se electriza). P. f. 225-6° con descomposición. Rendimiento: 90,9%.

Análisis:

Calculado para $C_{23}H_{21}O_5N_7$: C, 58,10; H, 4,45; N, 20,62

Encontrado: C, 58,27; H, 4,29; N, 20,59.

IR (pastilla KBr): 3280m, 3080d, 1650m, 1605af, 1505m-f, 1485m, 1410m, 1330f, 1310f, 1165m, 1110f, 1090h, 840m, 750m, 685m.

4.3.7.2.8. - N-benzoiliminodiacetaldehido bis (2,4-dinitrofenilhidrazona) (CXCVIII).

Se sigue el método descrito en 4.3.7.2.6, para la hidrólisis previa del acetal, excepto que en vez de neutralizar con disolución de bicarbonato sódico se emplea disolución de carbonato potásico. Las cantidades utilizadas son las siguientes:

N-benzoildiactalilamina (CLXXXVIII): 1 g. (2,83 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 3,0 ml.

Disolución de 3 g. de carbonato potásico en 12 ml. de agua.

Sobre el crudo de la reacción, seco, se aña de una disolución constituida por 1,23 g. de 2,4-dinitrofenilhidrazina, 5,5 ml. de ácido sulfúrico concentrado, 8,8 ml. de agua y 77 ml. de etanol de 96%; la mezcla de reacción se deja permanecer a temperatura ambiente durante media hora, calentando posteriormente a ebullición por espacio de cinco minutos. Se deja reposar durante tres horas y se filtra a vacío, lavando con una pequeña cantidad de etanol de 96% frío, recogiéndose 1 g. de sólido amarillo-anaranjado. P. f. 220-1° con descomposición. Rendimiento (sobre el acetal) 62,5%.

1ª Recristalización:

0,203 g. de (CXCVIII) se recristalizan en una mezcla de 24 ml. de N,N-dimetilformamida y 5 ml. de agua, obteniéndose 0,15 g. de sólido amarillo-ma-

rrón (74%). P. f. 220-1º, con descomposición.

2ª Recristalización:

0,14 g. de producto recristalizado se vuelven a recristalizar en mezcla de 16,5 ml. de N,N-dimetilformamida y 3,5 ml. de agua. Obtenidos: 0,11 g. (78,6%). P. f. 221-3º, con descomposición.

3ª Recristalización:

Una nueva recristalización de 0,095 g., procedentes de la segunda recristalización, en mezcla de 11 ml. de N,N-dimetilformamida y 2,5 ml. de agua, proporciona 0,07 g. de (CXCVIII). P. f. 221-3º. Rendimiento: 73,7%.

Análisis:

Calculado para $C_{23}H_{19}O_9N_9$: C, 48,85; H, 3,38; N, 22,29.

Encontrado: C, 48,78; H, 3,12; N, 22,09.

IR (pastilla de KBr): 3310d, 3240d, 1625af, 1600f, 1520af, 1420m, 1340af, 1270am, 1140m, 1090m, 925d, 840ad, 740d.

4.3.7.2.9.- Reacciones de N-benzoiliminodiacetaldehído con tioles en medio ácido.

4.3.7.2.9.1.- Reacción de N-benzoiliminodiacetaldehído con 1,2-etanoditiol.

10 ml. de ácido clorhídrico concentrado se adicionan con agitación, durante quince minutos sobre 3 g. (8,5 mmoles) de N-benzoildiactalilamina (CLXXXVIII), contenidos en un matraz de 100 ml. de capacidad y enfriados en un baño de hielo, y posteriormente la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se coloca de nuevo la mezcla de reacción en baño de hielo, y se le añade lentamente 2,2 ml. de 1,2-etanoditiol. Concluida la adición, se deja la mezcla de reacción agitando a temperatura ambiente durante tres días, en el transcurso de los cuales va apareciendo un sólido en el seno de la misma. Se enfría entonces la mezcla en baño de hielo y se basifica por adición de 40 ml. de disolución de hidróxido potásico en agua al 30%, bajo agitación, extrayendo a continuación con tres porciones de 50 ml. de cloroformo. Reunidas las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, obteniéndose 2,75 g. de un sólido cristalino, que muestra en c.c.f., dos eluciones con hexano-éter etílico 1:1 y revelado con yodo una mancha muy intensa y dos muy débiles.

El crudo se disuelve calentando a ebullición en 100 ml. de etanol de 99%, se filtra y se deja reposar a temperatura ambiente doce horas, recogiendo 2,15 g. de un sólido cristalino incoloro, que corresponde a N-benzoiliminodiacetaldehído bis (etilen ditioace

tal (CCI). Rendimiento: 70,7%. Una porción se recristaliza por segunda vez para análisis. P. f. 143-5º.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{19}OS_4N$: C, 50,38; H, 5,35; N, 3,92.

Encontrado: C, 50,42; H, 5,39; N, 3,79.

IR (pastilla KBr): 3040d, 3010d, 2920m, 1640af, 1605m, 1490m, 1430f, 1405f, 1340m-f, 1260m-f, 1232m-f, 1170m, 1130m-f, 770f, 740m-f, 692f.

1H -N.m.r.($CDCl_3$): 3,11(singulete ancho, 8H); 3,67(seudodoublete, 4H); 4,50-5,16(singulete ancho, 2H); 7,45(s, 5H).

4.3.7.2.9.2.- Reacción de N-benzoiliminodiace-taldehido con etanotiol.

La hidrólisis previa del acetal (CLXXXVIII), se realiza siguiendo el procedimiento descrito en el apartado anterior (4.3.7.2.9.1.), utilizando las siguientes cantidades:

N-benzoildiactalilamina (CLXXXVIII): 1,5 g.
(4,25 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 5 ml.

Duración de la hidrólisis: cinco horas a temperatura ambiente.

La solución clorhídrica se enfría en baño de hielo y, bajo agitación, se le añaden lentamente 2,5 ml. de etanotiol, dejando la mezcla a temperatura ambiente durante hora y media, sin cesar la agitación. La mezcla de reacción enfriada se basifica por adición de 5 g. de hidróxido potásico en 25 ml. de agua, extrayendo a continuación con tres porciones de 50 ml. de éter. Reunidos los extractos etéreos, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío. Se obtienen así, después de mantener en desecador a vacío sobre ácido sulfúrico, 1,68 g. de un líquido incoloro muy viscoso, cromatográficamente puro, que corresponde a N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CCII), como se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades cromatográficas y espectroscópicas con las de una muestra auténtica (apartado 4.3.7.2.9.3.). Rendimiento 94,8%.

4.3.7.2.9.3.- Preparación de N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CCII).

Se benzoiló el iminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CLVII), siguiendo el método general descrito para este tipo de reacciones en 4.3.7.2.1. y utilizando las siguientes cantidades:

Iminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CLVII): 1 g. (3,19 mmoles).

Cloruro de benzoilo: 0,45 ml.

Piridina anhidra: 3,1 ml.

Metanol anhidro: 1,5 ml.

El crudo disuelto en 25 ml. de cloroformo se lava sucesivamente con dos porciones de 25 ml. de ácido clorhídrico al 5% en agua, 25 ml. de disolución saturada de bicarbonato sódico y 25 ml. de agua. La capa orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a vacío, obteniéndose 1,03 g. de un líquido incoloro muy viscoso, cromatográficamente puro, acompañado de una pequeña cantidad de grasa de silicón. Para eliminar ésta, se hace pasar el crudo por una columna de cromatografía (soporte, 40 g. de gel de sílice) eluyendo con hexano-éter etílico 5:1 y se recoge una única fracción que, después de mantener en desecador a vacío sobre parafina, dió un peso de 0,9 g. Rendimiento: 67,5% de N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CCII).

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{31}OS_4N$: C, 54,63; H, 7,48; N, 3,35.

Encontrado: C, 54,95; H, 7,32; N, 3,33.

IR (película sobre NaCl): 2980f, 2940f, 1650 f, 1608d, 1580d, 1460m-f, 1420m-f, 1380m, 1160m, 1135 m, 975m, 815m, 800m.

$^1\text{H-N.m.r.}((\text{CD}_3)_2\text{SO}, \text{caliente}): 1,23(\text{t}, 12\text{H}, \text{J}$
 $7); 2,67(\text{seudocuadruplete}, 8\text{H}); 3,80(\text{seudodoblete}, 4\text{H});$
 $4,24(\text{seudotriplete}, 2\text{H}); 7,41(\text{s}, 5\text{H}).$

4.3.7.2.9.4.- Reacción de N-benzoiliminodiacetaldehído con 2-metil-2-propanotiol.

Se sigue el procedimiento descrito en (4.3.7.2.9.1) para la hidrólisis previa del acetal (CLXXXVIII). Las cantidades utilizadas son las siguientes:

N-benzoildiacetalilamina (CLXXXVIII) : 3 g.
(8,5 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 11 ml.

Tiempo de reacción: cinco horas a temperatura ambiente.

Enfriando en baño de hielo la solución clorhídrica, se le añaden lentamente, sin dejar de agitar, 8 ml. (71,25 mmoles) de 2-metil-2-propanotiol, y se deja agitando la mezcla a temperatura ambiente durante seis horas. Transcurrido este tiempo, se enfría en baño de hielo, y se basifica por adición de 30 g. de hidróxido potásico en 50 ml. de agua, bajo agitación, extrayendo a continuación con tres porciones de 50 ml. de éter etílico. Reunidos los extractos etéreos, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, obteniéndose 3,48 g. de un crudo, que se somete a cromatografía preparativa en columna, en las siguientes con-

diciones:

Cantidad de sustancia a separar: 2 g.

Soporte: gel de sílice, 60 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 2:1.

Para el análisis de las fracciones en c.c.f. se utiliza hexano-éter etílico 1:1 (dos eluciones).

Recogiendo volúmenes de 10 ml. de separan:

1ª Fracción: 0,03 g. constituida por dos productos minoritarios que no se investigan.

2ª Fracción: 0,04 g., impurezas que no se investigán.

3ª Fracción: 1,11 g., cromatográficamente pura, constituida por cis-4-benzoil-2,6-di-tert-butiltio tetrahidro-1,4-tiazina (CCIII), sólido cristalino. P. f. 121-3º. Rto. aprox. 59,1 %.

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{29}OS_3N$: C, 59,48; H, 7,62; N, 3,65.

Encontrado: C, 59,75; H, 7,67; N, 3,65.

IR (pastilla KBr): 3040d, 3020d, 2950f, 2910f, 1645af, 1600m, 1455m-f, 1440f, 1415f, 1405f, 1290f,

1155m-f, 1120f, 985f, 730m-f, 715m-f, 695f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,32 (s, 18H); 2,67-3,24(m, 2H); 3,62-4,06(m, 4H); 7,43(s, 5H).

4ª Fracción: 0,28 g., constituida por mezcla de (CCIII) y (CCIV).

5ª Fracción: 0,4 g., cromatográficamente pura, constituida por trans-4-benzoil-2,6-di-tert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CCIV), como se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica (apartado 4.3.7.2.9.5.), sólido cristalino. P. f. 132-4º. Rto. aprox. : 21,34%.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{OS}_3\text{N}$: C, 59,48; H, 7,62; N, 3,65.

Encontrado: C, 59,12; H, 7,69; N, 3,61.

IR (pastilla KBr): 2960m-f, 1625f, 1600m, 1575m, 1470m, 1440f, 1405f, 1355f, 1295f, 1255f, 1150m-f, 1125m-f, 1000m-f, 775m, 720m-f, 690f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,37(s, 18H); 3,73-4,28

(multiplete complejo, 6H); 7,45(s, 5H).

6ª Fracción: 0,02 g., mezcla de impurezas que no se investigan.

7ª Fracción: 0,01 g., cromatográficamente pura, no se investiga.

8ª Fracción: 0,02 g., cromatográficamente pura, no se investiga.

El rendimiento total en 4-benzoil-2,6-di-tert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina (cis y trans) es del 95,4 %.

4.3.7.2.9.5.- Preparación de trans-4-benzoil-2,6-di-tert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina (CCIV).

Se benzoiló una pequeña cantidad de trans-2,6-di-tert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina (CLXXII), (ver apartado 4.3.6.5.), siguiendo el método general descrito en 4.3.7.2.1, empleando las cantidades siguientes:

trans-2,6-di-tert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina (CLXXII): 0,03 g. (0,1 mmoles).

Piridina anhidra: 0,1 ml.

Cloruro de benzoilo: 0,02 ml.

Tiempo de reacción: dos días a temperatura ambiente.

Metanol anhidro: 3 ml.

Se disuelve el crudo en 25 ml. de cloroformo y se somete a sucesivos lavados con dos porciones de 25 ml. de ácido clorhídrico al 5% en agua, 25 ml. de disolución saturada de bicarbonato sódico y 25 ml. de agua. Se seca la capa orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra, obteniéndose un crudo que se recristaliza en hexano, proporcionando 0,03 g. de sólido microcristalino. P. f. 132-4° (CCIV). Su espectro IR así como sus propiedades cromatográficas son idénticas a las del producto obtenido en la 5ª fracción del apartado anterior (4.3.7.2.9.4.).

4.3.8.- Derivados de N-ariliminodiacetaldehido (VII): Acetales y tioacetales.

4.3.8.1.- N-feniliminodiacetaldehido y derivados.

4.3.8.1.1.- Preparación de N-feniliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CCIX).

En un matraz de dos bocas de 500 ml. de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo con torre de potasa y agitador mecánico, se colocan 65,29 g. de hidróxido potásico finamente pulverizado, 150 g. (0,887 moles) de bromoacetaldehido dimetil acetal y 27,5 g. (0,295 moles) de anilina recién destilada. La mezcla de reacción se calienta a reflujo suave durante seis días con agitación vigorosa. Se deja enfriar, y se le añaden 400 ml. de agua, extrayendo a continuación con cuatro porciones de 50 ml. de éter etílico (queda una pequeña cantidad de residuo, insoluble en la fase orgánica y en la acuosa). Reunidos los extractos etéreos, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, obteniéndose un crudo que en c.c.f., dos eluciones con hexano-éter etílico 2:1 y revelado con yodo, muestra dos manchas intensas muy próximas y otras más débiles de mayor Rf. Los componentes de este crudo se separan por destilación, siendo necesarias su

cesivas redestilaciones de las fracciones obtenidas en la primera destilación. Los rendimientos finales de cada fracción y su p. eb. se pueden resumir de la forma siguiente:

1ª Fracción: 70-2º/14-16 mm 1,28 g.

2ª Fracción: 120-2º/14-16 mm 0,70 g.

3ª Fracción: 140-2º/14-16 mm 0,82 g.

4ª Fracción: 154-6º/14-16 mm 8,34 g.

5ª Fracción: 114-6º/0,3-0,4 mm 31,38 g.

La primera fracción está constituida por bromoacetaldehído dimetil acetal.

La segunda y tercera fracción corresponde a una mezcla de productos que no se investigan.

La cuarta fracción está constituida por N-fenilaminoacetaldehído dimetil acetal (CCVIII). Rendimiento: 15,6%.

Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{15}O_2N$: C, 66,27; H, 8,34; N, 7,73.

Encontrado: C, 66,19; H, 8,66; N, 7,77.

IR (película sobre NaCl): 3400m-f, 3060m,

3030m, 3000f, 2950f, 1610f, 1510f, 1315f, 1255f, 1195f, 1130af, 1070af, 975f, 745f, 690f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 3,23(d, 2H, J 5,5); 3,37(s, 6H); 3,72(singulete ancho, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 4,55(t, 1H, J 5,5); 6,55-7,40(m, 5H).

La quinta fracción de la destilación corresponde a N-feniliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal) (CCIX). Rendimiento: 39,4 %.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$: C,62,43; H,8,60.

Encontrado: C,62,14; H,8,76.

IR (película sobre NaCl): 2950af, 1605f, 1505f, 1465m, 1385af, 1200af, 1130af, 1080af, 990f, 965af, 745f, 690f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 3,34(s, 12H); 3,52(d, 4H, J 4,9); 4,52(t, 2H, J 4,9); 6,52-7,40(m, 5H).

4.3.8.1.2.- Preparación de N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXI).

Se sigue el procedimiento descrito en el apartado anterior (4.3.8.1.1.), utilizando las siguientes cantidades y condiciones experimentales:

Bromoacetaldehido dietil acetal: 130 g. (0,66 moles).

Anilina recién destilada: 20 ml. (0,22 moles).

Hidróxido potásico: 50 g.

Tiempo de reacción: Cuatro días a ebullición suave con agitación mecánica.

Enfriada la mezcla a temperatura ambiente, se le añaden 400 ml. de agua y se extrae con tres porciones de 100 ml. de éter etílico; se reúnen las fases orgánicas y una vez secadas con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, obteniéndose un crudo que en c.c.f., tres eluciones con hexano-éter etílico 4:1 y revelado con yodo, muestra dos manchas muy próximas de gran intensidad, junto con otras manchas débiles de R_f más alto. Los componentes de este crudo, después de sucesivas redestilaciones, se separan en las siguientes fracciones:

1ª Fracción: 58-60°/14-16 mm 32,43 g.

2ª Fracción: 65-90°/14-16 mm 3,39 g.

3ª Fracción: 98-100°/14-16 mm 8,64 g.

4ª Fracción: 124-6°/0,6-0,7 mm 12,77 g.

5ª Fracción: 137-9°/0,6-0,7 mm 35,00g.

La primera fracción está constituida por bromoacetaldehído dietil acetal.

La segunda fracción consiste en una mezcla de bromoacetal etílico y otro producto volátil que no se investiga. La tercera fracción es una mezcla de productos volátiles que no se investiga.

La cuarta fracción, líquido móvil amarillo intenso, consiste en N-fenilaminoacetaldehído dietil acetal (CCX). Rendimiento 27,7%.

IR (película sobre NaCl): 3410m, 3050m, 3020 m, 2970f, 1605f, 1505f, 1370m, 1125af, 1065af, 740f, 685f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,28(t, 6H, J 7); 3,34(d, 2H, J 5,5); 3,40-4,20(m, 5H) (cuando se agita con D_2O integra por 4H); 4,77(t, 1H, J 5,5); 6,38-7,62(m, 5H).

E.M.- m/e 209(M^+), 164, 159, 146, 134, 118,

106, 103, 75, 43 (100%).

La quinta fracción de la destilación, líquido muy viscoso, está constituida por N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXI). Rendimiento: 49%.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{31}O_4N$: C, 66,43; H, 9,60; N, 4,30.

Encontrado: C, 66,42; H, 9,83; N, 4,27.

IR (película sobre NaCl): 3090d, 3060d, 3010d, 2980f, 1605f, 1500f, 1445m, 1375af, 1345m, 1300am, 1260m, 1235m, 1130af, 1065af, 990f, 742f, 690f.

1 H-N.m.r. ($CDCl_3$): 1,27(t, 12H, J 7); 3,34-4,18(m, 8H); 3,70(d, 4H J 5,2); 4,82(t, 2H, J 5,2); 6,67-7,54(m, 5H).

4.3.8.1.3.- Hidrólisis ácida de N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXI). Preparación de 4-fenil-2,6-dihidroximorfolina (XXXVII).

En un matraz de 250 ml. de capacidad, se colocan 2 g. (6,14 mmoles) de N-fenildiacetalilamina (CCXI), enfriando en baño de hielo-sal. Cuando el ace-

tal está muy frío se adicionan lentamente 6 ml. de ácido clorhídrico concentrado, por espacio de media hora, y la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante dos días. Se enfría de nuevo la mezcla de reacción en baño de hielo-sal y, sin dejar de agitar, se le añaden muy lentamente 7 g. de bicarbonato sódico disueltos en 85 ml. de agua, extrayendo inmediatamente con cuatro porciones de 50 ml. de éter etílico (que previamente ha sido purificado eliminando el etanol que contenía). Reunidos los extractos etéreos, se secan con sulfato sódico anhidro y se filtran; la c.c. f. de esta disolución, eluyente hexano-éter etílico 1:5 y yodo como revelador, muestra dos manchas intensas y una tercera débil que corresponde a trazas de acetales cerrados.

Esta disolución se guarda en el congelador durante dos semanas, en el transcurso de las cuales va apareciendo un sólido incoloro microcristalino, y se concentra a vacío hasta un volumen aproximado de 20 ml. Después de mantener un día en el congelador, se filtra a vacío rápidamente, obteniéndose 0,19 g. de una primera cosecha. Las aguas madres se concentran hasta mitad de volumen, después de un día en el congelador se filtran, proporcionando ahora 0,080 g. de una segunda cosecha. Procediendo de igual manera con estas aguas madres, se obtiene una tercera cosecha, 0,095 g.

Las tres cosechas corresponde a 4-fenil-2,6-dihidroxi-morfolina (XXXVII). P. f. 104-6° con ligera descomposición. Rendimiento: 0,365 g. (30,4%).

Análisis

Calculado para $C_{18}H_{13}O_3N$: C, 61,52; H, 6,71; N, 7,17.

Encontrado: C, 61,88; H, 6,81; N, 7,06.

IR (pastilla KBr) : 3320_m, 1600_d, 1500_m,
1325_m, 1230_m, 1210_m, 1155_m, 1110_m, 1050_m, 1020_f, 960_m,
915_m, 735_m, 670_m.

1H -N.m.r. ($D_2O + CF_3COOH$): 3,07-3,70 (multiple-
te complejo, 4H); 5,34 (dd, J 6 y 3); 5,59 (dd, J 4,5 y
3) (estas dos últimas señales integran por 2H); 7,38 (s,
5H).

4.3.8.1.4.- Reacciones de N-feniliminodiacetaldehído bis (diétil acetal) (CCXI) con tioles en medio ácido.

4.3.8.1.4.1.- Reacción de N-fenildiacetalilamina (CCXI) con 1,2-etanoditiol en medio ácido.

En un matraz de 100 ml. de capacidad se colocan 5 g. (15,38 mmoles) de N-fenildiacetalilamina

(CCXI) y 3,8 ml. (46,15 mmoles) de 1,2-etanoditiol. Se enfría en baño de hielo y, realizando agitación, se adicionan lentamente 10 ml. de ácido clorhídrico concentrado, a continuación se saca del baño frío y se deja agitando a temperatura ambiente durante diez días, en el transcurso de los cuales va apareciendo un sólido cristalino. De nuevo se enfría la mezcla de reacción y se basifica adicionando, bajo agitación, una disolución de 8 g. de hidróxido potásico en 50 ml. de agua, se extrae con cuatro porciones de 50 ml. de cloroformo y las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, obteniéndose 5,36 g. de un sólido cristalino.

El crudo se disuelve en 45 ml. de dioxano hirviendo, después de filtrar en caliente y dejar reposar durante un día, se recogen 2,92 g. de un sólido incoloro microcristalino. P. f. 153-5°, que corresponde a N-feniliminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CCXIX). Rendimiento: 57,6%. Una porción se recrystaliza de nuevo para análisis.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{19}S_4N$: C, 51,02; H, 5,81; N, 4,25.

Encontrado: C, 50,97; H, 5,78; N, 4,16.

IR (pastilla KBr) : 2950d, 2910d, 1600m-f,
1575d, 1505f, 1380m, 1340m-f, 1205m-f, 1165m-f, 935

m, 735f, 680m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 3,30(s, 8H); 3,81(d, 4H, J 6,8); 4,84(t, 2H, J 6,8); 6,61-7,48(m, 5H).

4.3.8.1.4.2.- Reacción de N-fenildiacetalilamina (CCXI) con etanotiol en medio ácido.

4.3.8.1.4.2.1.- Bajo control cinético.

Siguiendo el procedimiento descrito en 4.3.8.1.4.1. y empleando las cantidades y condiciones siguientes:

N-fenildiacetalilamina (CCXI): 2 g. (6,14 mmoles).

Etanotiol: 3,82 ml. (51,67 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 4 ml.

Tiempo de reacción: seis horas a temperatura ambiente, con agitación.

Disolución alcalina: 4 g. de hidróxido potásico en 17 ml. de agua.

Se obtienen 2,06 g. de un crudo, que se somete a separación por cromatografía preparativa en columna, en las condiciones siguientes:

Cantidad de sustancia a separar: 1,63 g.

Soporte: gel de sílice, 60 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 20:1.

Para el análisis de las fracciones en c.c.f. se utiliza hexano-éter etílico 5:1 (dos eluciones) y yodo como revelador.

Recogiendo volúmenes de 10 ml. se separan las siguientes fracciones:

1ª Fracción: 0,95 g., cromatográficamente pura, corresponde a N-feniliminodiacetaldehído bis (dietil ditioacetal) (CCXXI), líquido amarillento que cristaliza con el tiempo. P. f. 34-6°. Rto. aprox. 50,2%.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{31}S_4N$: C, 55,47; H, 8,02.

Encontrado: C, 55,10; H, 8,13.

IR (película sobre NaCl, fundido): 3030d,

2970f, 2930f, 1605f, 1575d, 1505f, 1450m, 1375m, 1345
m-f, 1265m-f, 1200m-f, 1165m-f, 945m, 745f, 690m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,23(t, 12H, J 7); 2,66
(seudocuadruplete, 8H); 3,71-4,34(m, 6H); 6,58-7,48
(m, 5H).

2ª Fracción: 0,01 g., mezcla de (CCXXI) y
(CCXXII).

3ª Fracción: 0,06 g., corresponde a cis-
2,6-dietiltio-4-fenilmorfolina (CCXXII), sólido cris-
talino. P. f. 54-6º.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{OS}_2\text{N}$: C, 59,32; H, 7,47.

Encontrado: C, 59,51; H, 7,46.

IR (película sobre NaCl, fundido): 2960m,
2920m, 2860m, 1600f, 1495f, 1445m, 1215f, 1075m, 1035
m-f, 1010m-f, 745f, 685f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,34(t, 6H, J 6,5); 2,58-
3,04(m, 6H); 3,65(dd, 2H, J 12,5 y 2,5); 4,83(dd, 2H,

J 11 y 2,5); 6,7 - 7,50(m, 5H).

4ª Fracción: 0,08 g., mezcla de (CCXXII) y (CCXXIII).

5ª Fracción: 0,1 g., corresponde a cis-2-etiltio-6-etoxi-4-fenilmorfolina (CCXXIII).

IR (película sobre NaCl): 2970m-f, 1602f, 1500f, 1450m, 1225f, 1150af, 1080f, 1035f, 1020f, 955m-f, 912m-f, 750m-f, 685m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,29(t, 3H, J 6,5); 1,36(t, 3H, J 6,5); 2,49-3,02(m, 4H); 3,20-4,32(m, 4H); 4,73(dd, 1H, J 6 y 2,5); 4,80(dd, 1H, J 7,5 y 2,5); 6,72-7,49(m, 5H).

6ª Fracción: 0,02 g., constituida por mezcla de (CCXXIII) y (CCXXIV).

7ª Fracción: 0,16 g., corresponde a trans-2-etiltio-6-etoxi-4-fenilmorfolina (CCXXIV).

IR (película sobre NaCl): 2960m-f, 2920

m-f, 1600f, 1500f, 1445m, 1365m, 1230af, 1120m-f, 1075m-f, 1050f, 1025m-f, 935m-f, 745m-f, 685m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,27(t, 3H, J 7); 1,34(t, 3H, J 7); 2,74(c, 2H, J 7); 3,01-4,04(m, 6H); 5,13(dd, 1H, J 4 y 4); 5,30(dd, 1H, J 7 y 3,5); 6,68-7,50(m, 5H).

8ª Fracción: 0,01 g., impurezas que no se investigan.

Análisis de la mezcla de isómeros (CCXXIII) y (CCXXIV):

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C, 62,88; H, 7,92.

Encontrado: C, 62,94; H, 7,99.

4.3.8.1.4.2.2.- Bajo control termodinámico.

Se sigue el procedimiento descrito en 4.3.8.1.4.1., empleando las cantidades siguientes:

N-fenildiacetalilamina (CCXI): 6,52 g (20,08 mmoles).

Etanotiol: 12,5 ml. (169 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 12,5 ml.

Tiempo de reacción: veinte días agitando a temperatura ambiente.

Disolución alcalina: 12,5 g. de hidróxido potásico en 50 ml. de agua.

Se obtienen así 7,5 g. de crudo, líquido amarillo siruposo que cristaliza cuando se abandona a temperatura ambiente. La destilación de este crudo proporcionó las siguientes fracciones:

1ª Fracción: 135-140°/14-16 mm 0,23 g.

2ª Fracción: 150-160°/14-16 mm 0,22 g.

3ª Fracción: 130-5°/0,3 mm 0,9g.

4ª Fracción: 184-6°/0,3 mm 5,5 g.

Las fracciones primera y segunda corresponden a 1,1,2-trietiltioetano, como se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades cromatográficas y espectroscópicas con las de una muestra auténtica (4). Rendimiento: 10,6 %.

La tercera fracción está constituida por N-fenilaminoacetaldehido dietil ditioacetal (CCXXX), como se demuestra por comparación de sus propiedades cromatográficas y espectroscópicas con las de una muestra auténtica (ver apartado 4.3.8.1.4.2.3.). Rendimiento: 9,9 %.

La fracción cuarta corresponde a N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CCXXI)

como se comprueba por comparación de sus propiedades cromatográficas y espectroscópicas con las de una muestra auténtica. Rendimiento: 70,4 %.

4.3.8.1.4.2.3.- Preparación de N-fenilaminoacetaldehido dietil ditioacetal (CCXXX).

Se hizo reaccionar el N-fenilaminoacetaldehido dietil acetal (CCX) con etanotiol en medio ácido, siguiendo el método 4.3.8.1.4.1. y empleando las siguientes cantidades:

N-fenilaminoacetaldehido dietil acetal (CCX):
2 g. (9,57 mmoles).

Etanotiol: 2,1 ml. (28,71 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 6 ml.

Tiempo de reacción: sesenta horas, agitando a temperatura ambiente.

Disolución alcalina: 6 g. de hidróxido potásico en 25 ml. de agua.

El crudo obtenido se purifica por destilación a vacío.

Fracción única: 138-140°/0,8 mm 1,87 g.

Corresponde a N-fenilaminoacetaldehido dietil ditioacetal (CCXXX). Rendimiento: 81,1%.

IR (película sobre NaCl): 3400m, 3050m, 2980f, 2930f, 1610f, 1410af, 1460m, 1440m, 1320f, 1265af, 1120m, 975m, 750f, 690f.

$^1\text{H-N.m.r. (CCl}_3\text{)}$: 1,24(seudotriplete, 6H); 2,62(seudocuadrupl., 4H); 3,20-4,18(m, 3H); 4,30(singulete ancho, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 6,48-7,44(m, 5H).

4.3.8.1.4.3.- Reacción de N-fenildiacetalilamina (CCXI) con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

Siguiendo el método descrito en 4.3.8.1.4.1. y empleando las cantidades siguientes:

N-fenildiacetalilamina (CCXI): 2 g. (6,14 mmoles).

2-Metil-2-propanotiol: 5,8 ml. (51,46 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 6 ml.

Tiempo de reacción: un día a temperatura ambiente, bajo agitación.

Disolución alcalina: 6 g. de hidróxido potásico.

Se obtienen 1,6 g. de un crudo que se somete a cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,5 g.

Soporte: gel de sílice, 60 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 70:1.

Para el análisis cromatográfico de estas fracciones se utiliza: hexano-éter etílico 10:1 (tres eluciones) para las manchas de mayor R_f y hexano-éter etílico 2:1 (tres eluciones) para las de R_f más bajo.

Recogiendo volúmenes de 10 ml. de separan:

1ª Fracción: 0,09 g., mezcla de al menos tres impurezas que no se investigan.

2ª Fracción: 0,02 g., impureza no investigada.

3ª Fracción: 0,26 g., constituida por mezcla de cis-2,6-di-tert-butiltio-4-fenilmorfolina, (CCXXXII) y trans-2,6-di-tert-butiltio-4-fenilmorfolina (CCXXXIII). Esta fracción muestra en c.c.f. dos manchas prácticamente superpuestas. Todos los intentos por separar los componentes de esta mezcla resultaron infructuosos.

Análisis de la mezcla:

IR (película sobre NaCl): 2950f, 1600f, 1505 af, 1455af, 1360f, 1215af, 1165af, 1065af, 1020f, 1005 f, 945m-f, 905m-f, 745m-f, 685m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CCl}_3)$: 1,42(s, 18H); 2,48-2,92 (m); 3,07-3,72(m) (la suma de la integral para estas dos últimas señales corresponde a 4H); 4,91(dd, J 10,5 y 2,5); 5,46(dd, J 6 y 3,5) (integral total para estos dos dobles dobles: 2H); 6,64-7,46(m, 5H).

La relación cis/trans, deducida de la integral de los protones metínicos es de aproximadamente 2.

E.M.- m/e 339(M⁺), 311, 282, 250, 226, 221, 160, 116, 57 (t-Bu⁺, 100%).

4ª Fracción: .0,2 g., cromatográficamente pura, constituida por cis-2-tert-butiltio-6-etoxi-4-fenilmorfolina (CCXXXIV).

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{25}O_2SN$: C,65,04; H,8,53; N,4,74.

Encontrado: C,65,05; H,8,80; N,4,66.

IR (película sobre NaCl): 2940m-f, 2860m-f, 1595f, 1495f, 1445m-f, 1360m-f, 1220f, 1155af, 1070f, 1020f, 950m-f, 905m-f, 740m-f, 680m-f.

1H -N.m.r.($CDCl_3$): 1,27(t, 3H, J 7); 1,43(s, 9H); 2,45-2,98(m, 2H); 3,38-4,18(m, 4H); 4,74(dd, 1H, J 8,5 y 2,5); 4,99(dd, 1H, J 11 y 2,5); 6,80-7,48(m, 5H).

5ª Fracción: 0,04g., corresponde a una mezcla de (CCXXXIV) y (CCXXXV).

6ª Fracción: 0,42 g.,, cromatográficamente pura, esta constituida por trans-2-tert-butiltio-6-etoxi-4-fenilmorfolina (CCXXXV).

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{25}O_2SN$: C,65,04; H,8,53; N,4,74.

Encontrado: C,65,01; H,8,92; N,4,40.

IR (película sobre NaCl): 2970f, 2930f, 1605 f, 1585m, 1505f, 1455m-f, 1365m-f, 1230af, 1165af, 1120m-f, 1075m-f, 1055f, 1025f, 950m-f, 935m-f, 905 m-f, 750m-f, 685m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,28(t, 3H, J 7); 1,44(s, 9H); 3,00-4,10(m, 6H); 5,14(dd, 1H, J 3,6 y 3,6); 5,48(dd, 1H, J 7,5 y 3,5); 6,70-7,45(m, 5H).

7^a Fracción: 0,1 g., mezcla de los componentes de las fracciones 6^a y 8^a, además de una impureza no investigada.

8^a Fracción: 0,12 g., está constituida por 2-tert-butiltio-6-hidroxi-4-fenilmorfolina (CCXXXVI). Los datos espectroscópicos parecen indicar la presencia de ambos estereoisómeros, cis y trans.

IR (película sobre NaCl): 3420am, 1600af, 1500af, 1450af, 1330af, 1250-1120f, 1120-1000f, 990f, 950f, 920af, 750f, 690f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,41(s, 9H); 2,46-3,73

(multiplete complejo, 4H); 3,80-4,10 (singulete ancho 1H); (desaparece al agitar con D_2O); 5,08 (dd, J 9,2 y 3); 5,46 (multiplete complejo); 5,50 (dd, J 8 y 3,5) (la integral total de las señales comprendidas en el intervalo 5,08-5,50 corresponde a 2H).

E.M.- m/e 267(M^+), 249(M^+-H_2O), 210 (M^+-t -Bu.) 177, 164, 160, 148, 132, 120 (100%), 105.

4.3.8.2.- N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehído y derivados.

4.3.8.2.1.- Preparación de N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehído bis (dietil acetal) (CCXV).

Se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.3.8.1.1., utilizando las cantidades siguientes:

*
p-Cloroanilina: 32,36 g. (0,253 moles).

Bromoacetaldehído dietil acetal: 150 g (0,761 moles).

Hidróxido potásico (finamente dividido): 56 g.

Tiempo de reacción: seis días a ebullición

suave, bajo agitación mecánica.

* La p-Cloroanilina fué purificada, antes de utilizar, por destilación en corriente de vapor de agua, filtrando posteriormente a vacío, y manteniendo varios días en desecador a vacío sobre hidróxido potásico.

Se obtiene un crudo que muestra en c.c.f., hexano-éter etílico 2:1 y yodo como revelador, dos manchas intensas muy próximas y otra más débil de Rf superior. Se destila a vacío, obteniéndose, después de sucesivas redestilaciones, las siguientes fracciones:

1ª Fracción: 60-2º/10 mm 29,44 g.

2ª Fracción: 124-6º/10 mm 11,97 g.

3ª Fracción: 100-5º/0,03 mm 9,17 g.

4ª Fracción: 120-2º/0,03 mm 51,54 g.

La primera fracción está constituida por bromoacetaldehído dietil acetal, que se recupera.

La segunda fracción corresponde a un componente volátil de la mezcla, que no se investiga.

La fracción tercera está constituida por N-(4-clorofenil)aminoacetaldehído dietil acetal (CCXIV). Rendimiento: 14,8%.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{18}O_2NCl$: C, 59,13; H, 7,44.

Encontrado: C, 58,94; H, 7,71.

IR (película sobre NaCl): 3390m, 3040d, 2970f, 2880f, 1600f, 1500af, 1365m, 1175m, 1125af, 1065af, 915am, 805f.

1H -N.m.r.($CDCl_3$): 1,20(t, 6H, J 7); 3,21(d, 2H, J 5,5); 3,38-3,92(m, 5H) (al agitar con D_2O integra por 4H); 4,63(t, 1H, J 5,5); 6,40-7,28(m, 4H).

La cuarta fracción corresponde a N-(4-clorofenil)diacetalilamina (CCXV). Rendimiento 56,4%.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{30}O_4NCl$: C, 60,07; H, 8,40; N, 3,89.

Encontrado: C, 60,03; H, 8,36; N, 4,15.

IR (película sobre NaCl): 2960f, 2910m, 1595f, 1500f, 1365am, 1230m, 1190m, 1120af, 1060af, 975m, 800 m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,13(t, 12H, J 7); 3,12-3,90(m, 8H); 3,46(d, 4H, J 5); 4,53(t, 2H, J 5); 6,53-7,25(m, 4H).

4.3.8.2.2.- Hidrólisis ácida de N-(4-clorofenil)diacetalilamina (CCXV). Preparación de 4-(4-clorofenil)-2,6-dihidroxi morfolina (XXXVIII).

Se sigue el procedimiento descrito en 4.3.8.1.3., empleando las siguientes cantidades:

N-(4-clorofenil)diacetalilamina (CCXV) : 2,21 g. (6,14 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 6 ml.

Disolución de 7 g. de bicarbonato sódico en 80 ml. de agua.

Tiempo de reacción: dos días agitando a temperatura ambiente.

La solución etérea obtenida muestra en c. c.f., hexano-éter etílico 1:5 y revelado con yodo, dos manchas intensas y una muy débil que corresponde a trazas de acetales cerrados. Se guarda en el congelador durante dos o tres semanas, durante este tiempo va apareciendo cantidad apreciable de un sólido blanco, entonces se concentra a vacío hasta unos 50 ml., y se mantiene en el congelador durante un día más, antes de su filtración. Se filtra rápidamente

te a vacío, obteniéndose una primera cosecha, 0,24 g. Las aguas madres se concentran hasta mitad de volumen y después de un día en el congelador se obtiene por filtración 0,1 g. de una segunda cosecha. Repitiendo este proceso otras dos veces, se obtienen dos cosechas más, 0,065 g. y 0,1 g.

Todas las cosechas corresponde a 4-(4-cloro fenil)-2,6-dihidroximorfolina (XXXVIII). Rendimiento: 0,505 g. (35,8%). P. f. 89-91°, con descomposición.

Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{12}O_3NCl$: C, 52,28; H, 5,23; N, 6,10.

Encontrado: C, 52,14; H, 5,19; N, 5,94.

IR (pastilla KBr): 3340af, 2920m, 1600m, 1490f, 1445m, 1330m-f, 1230m-f, 1210m-f, 1160f, 1115 m-f, 1100f, 1060f, 1020f, 965m-f, 925m-f, 910m-f, 815 m-f, 805f.

1H -N.m.r. ($D_2O + CF_3COOH$): 3,28-3,70(m, 4H); 5,36(dd, J 5 y 3); 5,58(dd, J 4,5 y 3) (estas dos últimas señales dan una integral total para 2H); 7,39 (s, 4H).

4.3.8.2.3.- Reacciones de N-(4-clorofenil) diacetalilamina (CCXV) con tioles en medio ácido.

4.3.8.2.3.1.- Reacción de N-(4-clorofenil) diacetalilamina (CCXV) con 1,2-etanoditiol en medio ácido.

Siguiendo el método 4.3.8.1.4.1. y empleando las cantidades y condiciones siguientes:

N-(4-clorofenil)diacetalilamina (CCXV):
5,53 g. (15,38 mmoles).

1,2-Etanoditiol: 3,84 ml. (46,15 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 10 ml.

Tiempo de reacción: once días a temperatura ambiente, bajo agitación.

Disolución alcalina: 8 g. de hidróxido potásico en 50 ml. de agua.

Se obtienen 6 g. de crudo, líquido siruposo, que muestra en c.c.f., hexano-éter etílico 1:2 y yodo como revelador, una mancha muy intensa y otra muy débil de mayor Rf. Se purifica por cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 6 g.

Soporte: gel de sílice, 80 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 5:1.

Recogiendo volúmenes de 10 ml. se separa una fracción muy mayoritaria, 4,3 g., cromatográficamente pura, que corresponde a N-(4-clorofenil) iminodiacetal dehidro bis (etilen ditioacetal) (CCXX). Rendimiento: 77,1%.

Una pequeña cantidad de producto se purifica para análisis, haciéndolo pasar a través de una columna de cromatografía, eluyendo con hexano-éter etílico 1:5. P. f. 82-4°.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{18}S_4NCl$: C, 46,19; H, 4,98; N, 3,84.

Encontrado: C, 46,17; H, 4,68; N, 3,76.

IR (película sobre NaCl, fundido) : 2930 f, 1600f, 1500af, 1385am, 1275m, 1210af, 1165af, 1100m, 1000m, 940m-f, 850m, 810f.

1H -N.m.r.($CDCl_3$): 3,21(s, 8H); 3,70(d, 4H, J 7); 4,78(t, 2H, J 7); 6,34-7,17(m, 4H).

4.3.8.2.3.2.- Reacción de N-(4-clorofenil) diacetalilamina (CCXV) con etanotiol en medio ácido.

4.3.8.2.3.2.1.- Bajo control cinético.

Se sigue el procedimiento descrito en 4.3.8.1.4.1., utilizando las cantidades siguientes:

N-(4-clorofenil)diacetalilamina (CCXV): 1,8 g. (5 mmoles).

Etanotiol: 3,1 ml. (42 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 3.3. ml.

Tiempo de reacción: seis horas a temperatura ambiente, bajo agitación.

Disolución alcalina: 3,3 g. de hidróxido potásico en 14 ml. de agua.

Se obtienen 1,82 g. de un crudo que muestra en c.c.f., dos eluciones con hexano-éter etílico 5:1 y revelado con yodo, cuatro manchas. Se somete a cromatografía preparativa en columna, en las condiciones siguientes:

Cantidad de sustancia a separar: 1,47 g.

Soporte: gel de sílice, 60 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 25:1.

Recogiendo volúmenes de 5 ml. se separan:

1ª Fracción: 0,95 g., cromatográficamente pura, constituida por N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehído bis (dietil ditioacetal) (CCXXV). Rendimiento: 55,4%.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{30}S_4NCl$: C, 50,97; H, 7,13.

Encontrado: C, 51,16; H, 7,13.

IR (película sobre NaCl): 3040m, 2970m-f, 2930m-f, 1600f, 1500f, 1450m, 1375m, 1260m, 1205m, 1165m, 1100d, 945m, 810f.

1H -N.m.r. ($CDCl_3$): 1,20(t, 12H, J 7); 2,62 (seudocuadruplete, 8H); 3,62-4,20(m, 6H); 6,49-7,33 (m, 4H).

2ª Fracción: 0,03 g., mezcla de (CCXXV) y (CCXXVI).

3ª Fracción: 0,075 g., constituida por cis-4-(4-clorofenil)-2,6-dietiltiomorfolina (CCXXVI). Sólido cristalino. P. f. 76-8º.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{20}O_2NCl$: C, 52,89; H, 6,34; N, 4,40.

Encontrado: C, 52,93; H, 6,39; N, 4,53.

IR (en disolución de CCl_4): 2960m, 2910m, 2850m, 1595m, 1490f, 1445m-f, 1325m, 1215f, 1080am, 1030m, 1010m-f, 950m, 905m.

1H -N.m.r. ($CDCl_3$): 1,25(t, 6H, J 7); 2,43-2,90(m, 6H); 3,46(dd, 2H, J 12,5 y 2,5); 4,68(dd, 2H, J 11 y 2,5); 6,57-7,26(m, 4H).

4ª Fracción: 0,025 g., mezcla de los componentes de la 3ª y 5ª fracción.

5ª Fracción: 0,070 g., constituida por una mezcla de trans-4-(4-clorofenil)-2,6-dietiltiomorfolina (CCXXVIII) y cis-4-(4-clorofenil)-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXXCIII), como se comprueba por sus propiedades espectroscópicas.

IR (película sobre NaCl) (mezcla): 2960m, 2910m, 2860m, 1590m, 1490f, 1440m, 1225m-f, 1160am,

1090m-f, 1075m-f, 1035m-f, 1020m-f, 910m, 810m.

$^1\text{H-N.m.r. (CDCl}_3\text{)}$ (mezcla): 1,29(t, J 7);
 1,36(t, J 6,5) (integral total de estas dos señales
 6H); 2,48-4,10(varios multipletes complejos, 8H); 4,71
 (dd, J 5,5 y 3,0); 4,87(dd, J 7,5 y 3); 5,48(dd, J 6 y
 3,5) (la integral total para los dobles dobles es
 2H); 6,62-7,40(m, 4H).

6ª Fracción: 0,17 g., cromatográficamente pu
 ra, corresponde a trans-4-(4-clorofenil)-2-etiltio-6-
 etoximorfina (CCXXIX). Rendimiento 13,9 %.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{SNCl}$: C, 55,70; H, 6,68; N, 4,64.

Encontrado: C, 55,53; H, 6,59; N, 4,53.

IR (película sobre NaCl): 2970m-f, 2920m-f,
 1595m-f, 1495f, 1450m-f, 1235af, 1120m-f, 1080m-f,
 1055f, 1030m-f, 940m-f, 810m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,26(t, J 6,5); 1,34(t, J 7) (integral total de estas señales 6H); 2,74(seudo-cuadruplete, 2H); 2,92-4,03(multiplete complejo, 6H); 5,12(dd, J 3,75 y 3,75); 5,28(dd, J 7,5 y 3,5) (integral total de estas dos señales 2H); 6,64-7,40(m, 4H).

4.3.8.2.3.2.2.- Bajo control termodinámico.

Siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3.8.1.4.1. y utilizando las siguientes cantidades y condiciones:

N-(4-clorofenil)diacetalilamina (CCXV):
7,22 g. (20,08 mmoles).

Etanotiol: 12,5 ml. (169 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 12,5 ml.

Tiempo de reacción: cuarenta y cinco días a temperatura ambiente, bajo agitación.

Disolución alcalina: 12,5 g. de hidróxido potásico en 50 ml. de agua.

Se obtiene un crudo de reacción que muestra en c.c.f., dos eluciones con hexano-éter etílico 5:1 y revelado con yodo, dos manchas. Se destila a vacío:

1ª Fracción: 80-2ª/0,3-0,4 mm 1,27 g.

2ª Fracción: 145-150ª/0,3-0,4 mm 1,40 g.

3ª Fracción: 148-150ª/0,3-0,4 mm 5,00 g.

La primera fracción está constituida por 1, 1,2-trietiltioetano, como se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica. Rendimiento: 30%.

La fracción segunda corresponde a N-(4-cloro fenil)aminoacetaldehido dietil ditioacetal (CCXXXI). Se redestiló una pequeña porción para su análisis elemental.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{18}S_2NCl$: C, 52,24; H, 6,57; N, 5,08.

Encontrado: C, 52,42; H, 6,56; N, 5,01.

IR (película sobre NaCl): 3370m, 3020d, 2960 f, 2920f, 2860f, 1605f, 1505af, 1455m-f, 1310m-f, 1175 f, 1085m-f, 970m, 810f, 740m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,26(t, 6H, J 6,5); 2,67 (seudocuadruplete, 4H); 3,37 (seudodoblete, 2H); 3,99(seudotriplete, 1H); 4,34(singulete ancho, 1H); (desaparece al agitar con D_2O); 6,50-7,35(m, 4H).

La tercera fracción está constituida por una mezcla de N-(4-clorofenil)aminoacetaldehido dietil ditioacetal (CCXXXI) y N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CCXXV), como se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades cromatográficas y espectroscópicas con las de muestras auténticas. Rendimiento total en (CCXXXI): 29%. Rendimiento total en (CCXXV): 55,6%.

4.3.8.2.3.3.- Reacción de N-(4-clorofenil) diacetalilamina (CCXV) con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

Se sigue el procedimiento general descrito en 4.3.8.1.4.1, empleando las cantidades siguientes:

N-(4-clorofenil)diacetalilamina (CCXV): 2,45 g. (6,8 mmoles).

2-Metil-2-propanotiol: 6,5 ml. (57,29 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 6,5 ml.

Tiempo de reacción: un día agitando a tem-

peratura ambiente.

Disolución alcalina: 6,5 g. de hidróxido potásico en 20 ml. de agua.

Se obtienen 2,3 g. de crudo que muestra en c.c.f., tres eluciones con hexano-éter etílico 40:1 y revelado con yodo, un número elevado de manchas. Se separan sus componentes mediante cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 2 g.

Soporte: gel de sílice, 60 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 100:1.

Recogiendo volúmenes de 10 ml. se separan:

1ª Fracción: 0,07 g., mezcla de impurezas que no se investigan.

2ª Fracción: 0,38 g. cromatográficamente pura, corresponde a cis-2,6-di-tert-butiltio-4-(4-clorofenil)morfolina (CCXXXVII). Sólido cristalino. P. f. 108-110°. Rto. aprox. 17,2%.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{28}OS_2NCl$: C, 57,80; H, 7,54; N, 3,74

Encontrado: C, 57,79; H, 7,71; N, 3,83.

IR (en disolución de CCl_4): 2960m, 2890m, 1600m, 1495f, 1365m-f, 1215m-f, 1160m-f, 1065m-f, 1020 m-f, 1005m-f, 905m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,42(s, 18H); 2,73(dd, 2H); 3,56(dd, 2H); 4,95(dd, 2H, J 10,5 y 2,5); 6,74-7,36(m, 4H).

3ª Fracción: 0,23 g., está constituida por trans-2,6-di-tert-butiltio-4-(4-clorofenil)morfolina, (CCXXXVIII). Rto. aprox. 10,44%.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NCl}$: C, 57,80; H, 7,54; N, 3,74.

Encontrado: C, 57,52; H, 7,33; N, 3,33.

IR (en disolución de CCl_4): 2960f, 1595m, 1490f, 1455m, 1360m-f, 1220af, 1160af, 1050f, 935m, 895m-f, 815m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,42(s, 18H); 2,92-3,57(m,

4H); 5,51(dd, 2H, J 6 y 3,5); 6,72-7,35(m, 4H).

4ª Fracción: 0,27 g., corresponde a cis-2-tert-butiltio-4-(4-clorofenil)-6-etoximorfolina, (CCXXXIX). Rto. aprox. 13,82%.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{24}O_2SNCl$: C, 58,25; H, 7,33; N, 4,24.

Encontrado: C, 57,80; H, 7,34; N, 4,02.

IR (en disolución de CCl_4): 2960f, 1595m, 1495f, 1450am, 1225m-f, 1160af, 1070m-f, 1025f, 955m, 905m-f.

1H -N.m.r. ($CDCl_3$): 1,29(t, 3H, J 6,5); 1,42 (s, 9H); 2,45-2,94(m, 2H); 3,25-4,32(m, 4H); 4,74(dd, 1H, J 8,5 y 2,5); 4,98(dd, 1H, J 11 y 3); 6-7,1-7,37 (m, 4H).

5ª Fracción: 0,480 g., corresponde a trans-2-tert-butiltio-4-(4-clorofenil)-6-etoximorfolina,

(CCXL). Rto. aprox. 24,5 %.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{24}O_2SNCl$: C, 58,25; H, 7,33; N, 4,24.

Encontrado: C, 58,14; H, 7,30; N, 4,02.

IR (en disolución de CCl_4): 2950f, 1725d, 1595m, 1490f, 1445m, 1355m, 1225af, 1160af, 1115m, 1070f, 1050f, 1020f, 930m, 890m.

1H -N.m.r. ($CDCl_3$): 1,30(t, 3H, J 6,5); 1,44 (s, 9H); 2,84-4,10(m, 6H); 5,14(dd, 1H, J 3,3 y 3,3); 5,45(dd, 1H, J 7 y 3,5); 6,68-7,37(m, 4H).

6ª Fracción: 0,040 g., mezcla de (CCXL) y (CCXLI).

7ª Fracción: 0,120 g., corresponde a 2-tert-butiltio-4-(4-clorofenil)-6-hidroxitetrahydro-1,4-tiazina, (CCXLI). Rto. aprox. 6,3 %. Sus propiedades espectroscópicas parecen indicar que se trata de la mezcla de estereoisómeros. Funde parcialmente en un intervalo grande, 95-105°, con ligera descomposición.

IR (en disolución de CCl_4): 3560-3260ad, 2960m, 1595m, 1490f, 1455m, 1445m, 1385am, 1360m, 1205am, 1155m, 1095m, 1065m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,42(s); 1,45(s) (integral total de estas dos señales 9H); 2,28-4,46(varios multipletes complejos, 5H); 3,18(m, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 4,75-5,03(m, 1H); 6,76-7,38(m, 4H).

E.M.- m/e 317(M^+), 299($\text{m}^+-\text{H}_2\text{O}$), 283, 260 ($\text{M}^+-\text{t-Bu}$), 255, 227($\text{M}^+-\text{t-BuSH}$); 210, 209, 198, 182, 166, 154, 139, 57(100%).

4.3.9.- Derivados de N-benciliminodiacetaldehido (VIII): Acetales y tioacetales.

4.3.9.1.- Preparación de N-benciliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXLII).

Esta sustancia se encuentra descrita en la literatura (30), indicando los autores un rendimiento del orden del 89%, pero las condiciones experimentales que dan son muy imprecisas. Cuando se intentaron reproducir las condiciones de esta reacción, los rendimientos obtenidos fueron siempre muy bajos.

En este apartado se describe un procedimiento diferente que proporciona rendimientos aceptables.

En un matraz de 50 ml. de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se colocan 5 g. de diacetalilamina (XXXIV) y 1,6 ml. de piridina anhidra, añadiendo a continuación 2,5 ml. de cloruro de bencilo. La Mezcla se calienta a 80-90° durante cinco horas, bajo agitación; se deja enfriar a temperatura ambiente, se le añaden 10 ml. de metanol anhidro y se concentra a vacío, se repite varias veces la adición de metanol y eliminación. Al residuo resultante se le añaden 50 ml. de agua y se extrae con tres porciones de 50 ml. de cloroformo; reunidas las capas orgánicas, se lavan con

tres porciones de 50 ml. de agua, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, obteniéndose un crudo que se purifica por destilación:

Se descabezan unas gotas.

Fracción Única: 120-2º/0,4 mm 4,07 g.

Corresponde a N-bencildiacetalilamina, (CCXLII). Rendimiento: 59,7%.

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{33}O_4N$: C, 67,22; H, 9,79; N, 4,12.

Encontrado: C, 67,43; H, 10,20; N, 4,27.

IR (película sobre NaCl): 3050d, 3020d, 2970f, 2900af, 1480m, 1365m, 1130af, 1065af, 1020af, 920ad, 840ad, 730f, 690f.

1H -N.m.r.($CDCl_3$): 1,17(t, 12H, J 7); 2,70 (d, 4H, J 5,5); 3,49(m, 8H); 3,74(s, 2H); 4,52(t, 2H, J 5,5); 7,28(singulete ancho, 5H).

4.3.9.2.- Hidrólisis ácida de N-bencilimino diacetaldehido bis (dietil acetal) (CCXLII).

4.3.9.2.1.- Preparación de trans-4-bencil-2,6-dietoximorfolina (CCXLIII) (30).

Siguiendo el procedimiento descrito en la literatura, se preparó esta sustancia para su empleo como testigo en c.c.f.

3 g. de N-bencildiacetalilamina (CCXLII), colocados en un matraz de 100 ml. de capacidad, se enfrían en baño de hielo-sal. Realizando agitación, se adicionan 5.5 ml. de ácido clorhídrico concentrado por espacio de diez minutos, y la mezcla se deja agitando una hora más a temperatura ambiente. Se enfría de nuevo en baño de hielo y, sin dejar de agitar, se adicionan lentamente 20 ml. de hidróxido sódico al 15% en agua, extrayendo a continuación con tres porciones de 50 ml. de éter etílico; reunidos los extractos etéreos, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, obteniéndose un crudo que muestra en c.c.f., dos eluciones con hexano-éter etílico 2:1 y revelado con yodo, una mancha muy intensa y dos muy tenues. Este crudo se purifica por destilación:

Fracción única: 113-5^o/0,4 mm 1,3 g.

Corresponde a trans-4-bencil-2,6-dietoximorfolina (CCXLIII). Rendimiento: 55,5%.

IR (película sobre NaCl): 3030d, 2950f, 2880af, 2770m, 1600d, 1580d, 1450m, 1365m, 1165af, 1115f, 1080f, 1045af, 1015f, 985f, 940f, 725f, 690f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,40(t, 6H, J 6,75); 2,35-2,93(m, 4H); 3,37-4,35(m, 4H); 3,66(s, 2H); 5,09(dd, 2H, J 3,5 y 3,5); 7,45(s, 5H).

E.M.- m/e 265(M⁺), 236, 220, 191, 173, 162, 149, 134, 120, 91 (100%).

4.3.9.2.2.- Preparación de clorhidrato de trans-4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina (CCXLIV).

2 g. (5,89 mmoles) de N-bencildiacetalilamina, colocados en un matraz de 50 ml., se enfrían en baño de hielo-sal, y realizando agitación se le añaden lentamente 3,4 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente, siguiéndose por c.c.f. (se toman pequeñas porciones de mezcla, se basifican con solución acuosa de bicarbonato sódico, y se extraen con éter). Después de ocho días aún se detecta en c.c.f. la presencia de acetales cerrados, usando como testigo una muestra auténtica, pero en el seno de la reacción comienza a apa

recer un sólido blanco cristalino. A los veintiun días la reacción se da por finalizada, en c.c.f., hexano-éter etílico 1:5 y yodo, se observa una mancha muy intensa y dos muy tenues.

Se filtra a vacío, recogién dose 0,95 g. de un sólido blanco microcristalino. Las aguas madres se concentran a vacío, en desecador con potasa y ácido sulfúrico, proporcionando una segunda cosecha consistente en 0,12 g. de producto. Sometiendo a la misma operación al líquido filtrado queda una pequeña cantidad de un residuo resinoso, que en c.c.f. muestra solamente una mancha intensa a Rf cero y otra muy tenue a Rf ligeramente superior. La manipulación de este residuo no permitió aislar ningún otro producto. Ambas cosechas corresponden al mismo producto, que se identifica como clorhidrato de trans-4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfina (CCXLIV), p. f. 162-4^o, con descomposición Rendimiento: 1,05 g. (65,1%).

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{20}O_3NCl$: C, 57,03; H, 7,36; N, 5,11.

Encontrado: C, 57,12; H, 7,29; N, 5,09.

IR (pastilla KBr): 3200f, 3140f, 2950m-f, 2800am, 2700am, 1495d, 1385f, 1220m-f, 1170f, 1120f, 1040f, 1010f, 980f, 940f, 840m, 750m-f, 720m, 690m-f, 675m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{D}_2\text{O}, \text{ en caliente}): 1,18(\text{t}, 3\text{H}, \text{J } 6,75); 2,8-3,9(\text{varios multipletos}, 6\text{H}); 4,77(\text{singulete ancho}, 2\text{H}); 5,25(\text{doble doblete mal resuelto}, 1\text{H}, \text{J } 2,5 \text{ y } 2,5); 5,49(\text{dd}, 1\text{H}, \text{J } 7,5 \text{ y } 2,5); 7,53(\text{singulete ancho}, 5\text{H}).$

También se registró el espectro de $^1\text{H-N.m.r.}$ en $(\text{D}_3\text{C})_2\text{SO}$. Debido a la baja solubilidad de la muestra en este disolvente fue preciso calentar, produciéndose oscurecimiento paulatino de la disolución. Este espectro muestra señales anchas y muy complejas, debidas posiblemente a descomposición de la sustancia.

Al objeto de obtener la base libre se suspendieron 0,2 g. de producto en 50 ml. de cloroformo, lavando a continuación en un embudo de decantación con 100 ml. de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separada la capa orgánica, se extrae la acuosa con dos porciones más de 25 ml. de cloroformo; reunidos los extractos clorofórmicos, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío, obteniéndose un líquido siruposo incoloro, 0,17 g., cuantitativo.

IR (en disolución de CHCl_3): 3500ad, 3000m, 2960m, 2800m, 1450m, 1160m-f, 1115m-f, 1085f, 1045f, 1020h, 1010h, 930m, 845m, 685m.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,3(t, 3H, J 6,75); 2,12-2,85(multiplete complejo, 4H); 3,5(s, 2H); 3,4-4,1(m, 2H); 4,7(s, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 4,6-5,36(varios dobles dobles mal resueltos, 2H); 7,38(s, 5H).

4.3.9.3.- Reacciones de N-benciliminodiacetal dehidro bis (dietil acetal) (CCXLII) con tioles en medio ácido.

4.3.9.3.1.- Reacción de N-bencildiacetalilamina (CCXLII) con etanotiol en medio ácido.

Se sigue el procedimiento general descrito en 4.3.8.1.4.1., empleando las siguientes cantidades:

N-bencildiacetalilamina (CCXLII): 3,82 g. (11,26 mmoles).

Etanotiol: 7 ml. (94,6 mmoles).

Acido clorhídrico concentrado: 7,5 ml.

Tiempo de reacción: seis horas a temperatura ambiente, bajo agitación.

Disolución alcalina: 7,5 g. de hidróxido potásico en 35 ml. de agua.

Se obtienen 3,35 g. de un crudo que se somete a cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,9 g.

Soporte: gel de sílice, 60 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 40:1.

Para el análisis de las fracciones en c.c. f., se eluye con hexano-éter etílico 10:1, haciendo dos eluciones para las primeras fracciones y seis para las últimas.

Recogiendo volúmenes de 10 ml. se separan:

1ª Fracción: 0,39 g., cromatográficamente pura, corresponde a N-benciliminodiacetaldehído bis (diethyl dithioacetal) (CCXLV). Rto. aprox. 15 %.

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{33}S_4N$: C, 56,52; H, 8,24.

Encontrado: C, 56,46; H, 7,95.

IR (película sobre NaCl): 3050d, 3020d, 2950f, 2910f, 1600d, 1450f, 1370m, 1260m-f, 1120am, 1050d, 735af, 690f.

1H -N.m.r.($CDCl_3$): 1,18(t, 12H, J 7); 2,37-2,82(m, 8H); 2,97(d, 4H, J 7); 3,79(s, 2H); 3,90(t, 2H, J 7); 7,16-7,58(m, 5H).

2ª Fracción: 0,17 g., constituida por mezcla de al menos cinco sustancias, que no se investigan.

3ª Fracción: 0,55 g., cromatográficamente pura, corresponde a trans-4-bencil-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXLVI).

IR (película sobre NaCl): 3060d, 3030d, 2980f, 2940f, 1605d, 1460m-f, 1170af, 1125af, 1060af, 1020m-f, 1000m-f, 945m-f, 910m-f, 730m-f, 695m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,24(t, 3H, J 7); 1,31(t, 3H, J 7); 2,27-2,93(m, 6H); 3,36-4,03(m, 2H); 3,50(s, 2H); 5,06(dd, 1H, J 4,5 y 3,0); 5,21(dd, 1H, J 6 y 3,5); 7,30(s, 5H).

E.M.- m/e 281(M⁺), 252(M⁺-29), 236(M⁺-45), 221, 207, 190, 178, 162, 149 y 91 (100%).

4ª Fracción: 0,15 g., mezcla de (CCXLVI) y (CCXLVII).

5ª Fracción: 0,5 g., cromatográficamente pura, constituida por cis-4-bencil-2-etiltio-6-etoximorfolina (CCXLVII).

IR (película sobre NaCl) : 3060d, 3020d, 2970m-f, 2930m-f, 2870m-f, 2820m-f, 1607d, 1495m, 1455m-f, 1390m, 1160af, 1085f, 1030af, 915f, 890m-f, 740m-f, 695f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,22(t, 3H, J 6,5); 1,30 (t, 3H, J 7); 1,82-2,40(m, 2H); 2,52-3,10(m, 4H); 3,25-4,15(m, 2H); 3,50(s, 2H); 4,60(dd, 1H, J 6 y 2,5); 4,75(dd, 1H, J 8 y 2,2); 7,30(s, 5H).

E.M.- m/e 281(M⁺), 252(M⁺-29), 236(M⁺-45), 221, 207, 190, 178, 162 y 91 (100%).

4.3.9.3.2.- Reacción de N-bencildiacetalilamina (CCXLII) con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

Se sigue el procedimiento descrito en 4.3.8. 1.4.1., utilizando las cantidades siguientes:

N-bencildiacetalilamina (CCXLII): 3,67 g. (10,82 mmoles).

2-Metil-2-propanotiol: 10,3 ml. (90,54 mmo-

les).

Acido clorhídrico concentrado: 11 ml.

Tiempo de reacción: un día a temperatura ambiente, bajo agitación.

Disolución alcalina: 11 g. de hidróxido potásico en 50 ml. de agua.

Se obtienen 2,8 g. de crudo que se somete a cromatografía preparativa en columna en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,9 g.

Soporte: gel de sílice, 60 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 50:1.

Para el análisis por c.c.f. de las fracciones se emplea: hexano-éter etílico 10:1 (tres eluciones) para las primeras fracciones y hexano-éter etílico 5:1 (tres eluciones) para las últimas fracciones.

Recogiendo volúmenes de 10 ml. se separan:

1ª Fracción: 0,03 g., mezcla de impurezas que no se investigan.

2ª Fracción: 0,015 g., cromatográficamente pura, no se investiga.

3ª Fracción: 0,03 g., mezcla de productos que no se investigan.

4ª Fracción: 0,02 g., producto minoritario que no se investiga.

5ª Fracción: 0,49 g., cromatográficamente pura, constituida por trans-4-bencil-2-tert-butiltio-6-etoximorfolina (CCXLVIII).

IR (película sobre NaCl): 3010d, 2950m-f, 1490d, 1450m, 1360m, 1160af, 1115m, 1055af, 990m, 935m, 720m, 685m.

¹H-N.m.r.(CCl₃): 1,20(t, 3H, J 7); 1,37(s, 9H); 2,20-2,90(m, 4H); 3,20-4,02(m, 2H); 3,48(s, 2H); 5,03(dd, 1H, J 4,5 y 3,2); 5,34(dd, 1H, J 6 y 3,5); 7,28(s, 5H).

E.M.- m/e 309(M⁺), 264(M⁺-29), 263(M⁺-30), 252(M⁺-57), 235, 220, 206, 190, 178, 162 y 91 (100%).

6ª Fracción: 0,05 g., mezcla de (CCXLVIII) y (CCXLIX).

7ª Fracción: 0,15 g., cromatográficamente pura, constituida por cis-4-bencil-2-tert-butyl-6-

etoximorfolina (CCXLIX).

IR (película sobre NaCl): 3010d, 2960m-f, 1490d, 1455m, 1360m, 1160af, 1075f, 1025af, 905m-f, 690m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,20(t, 3H, J 6,5); 1,38 (s, 9H); 1,87-2,30(m, 2H); 2,65-3,02(m, 2H); 3,25-4,10 (m, 2H); 3,48(s, 2H); 4,59(dd, 1H, J 8,5 y 2); 4,85 (dd, 1H, J 11 y 2,5); 7,29(s, 5H).

E.M.- m/e 309(M.⁺), 264(M.⁺-29), 263(M.⁺-30), 252(M.⁺-57), 235, 220, 206, 190, 178, 162 y 91 (100%).

Las siguientes fracciones de la columna corresponden a mezclas de productos. Esto se debe posiblemente a que ha habido difusión, a causa del prolongado tiempo que permanecieron los productos dentro de la columna durante su elución.

Se toman 0,8 g. del crudo de reacción y se someten a cromatografía preparativa en columna, empleando ahora un eluyente más polar. Las condiciones son las siguientes:

Cantidad de sustancia a separar: 0,8 g.

Soporte: gel de sílice, 40 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 5:1.

Recogiendo volúmenes de 5 ml. se separan:

1ª Fracción: 0,38 g.

Aquí se engloban todas aquellas fracciones, cromatográficamente puras o no, que corresponden a los productos descritos para la columna anterior.

2ª Fracción: 0,02 g., mezcla de impurezas, que no se investigan.

3ª Fracción: 0,015 g., impureza no investigada.

4ª Fracción: 0,015 g., mezcla del producto de la fracción anterior y otro, que no se investiga.

5ª Fracción: 0,29 g., cromatográficamente pura, corresponde a 4-bencil-2-tert-butiltio-6-hidroximorfina (CCL). Sus propiedades espectroscópicas parecen indicar la presencia de ambos estereoisómeros (cis y trans).

IR (película sobre NaCl): 3410af, 3050d, 2950f, 1605d, 1490m, 1455m-f, 1360m-f, 1200m, 1160af,

1065f, 1030af, 920m-f, 750m-f, 725m-f, 690m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: 1,34(s, 9H); 1,97-2,95(varios multipletes, 4H); 3,46(s, 2H); 3,86(singulete ancho, 1H) (desaparece al agitar con D_2O); 4,87(dd, 1H); 5,28(dd, 1H, J 7,5 y 3) (estos dos dobles dobles presentan hombros); 7,28(s, 5H).

E.M.- m/e 281(M^+), 263(M^+-18), 252, 235, 224(M^+-57), 192, 178, 162, 148 y 91 (100%).

4.3.10.- Sulfonas derivadas de tioacetales.

4.3.10.1.- Oxidación de N-aciliminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetales).

4.3.10.1.1.- Oxidación de N-acetiliminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetales).

4.3.10.1.1.1.- Oxidación de N-acetiliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal).

En un erlenmeyer de 25 ml. de capacidad se colocan 0,5 g (1,59 mmoles) de iminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal) (CLVII) y se enfrían en baño de hielo-sal, añadiendo a continuación lentamente 1,5 ml. de anhídrido acético. Concluida la adición, la mezcla se deja permanecer durante unos minutos más dentro del baño frío y luego durante veinticuatro horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la c.c.f. del crudo, eluyente hexano-éter etílico 1:1 y revelado con yodo, muestra que ha desaparecido el producto de partida, se adicionan sobre la mezcla 6,1 ml. de ácido acético glacial, 4,6 ml. de anhídrido acético y 3,60 ml. de agua oxigenada al 30%. Una vez se ha adicionado el agua oxigenada es preciso enfriar la mezcla de reacción durante un par de horas en baño de hielo, debido al gran aumento de temperatura, y luego se deja a temperatura ambiente durante diecisiete días. Al cabo de este tiempo, no ha cristalizado nada, se guarda en el

frigorífico durante dos días, apareciendo un sólido cristalino, que se filtra a vacío proporcionando 0,31 g. de producto seco. Por concentración a vacío a temperatura ambiente de las aguas madres, se obtiene, después de filtrar, 0,375 g. de una segunda cosecha. Ambas cosechas corresponden a N,N-(2,2,2',2'-tetraetilsulfonil)diacetamida (CCLXXXVI), p. f. 138-140°. Rendimiento 0,685 g. (88,6 %).

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{29}O_2S_4N$: C, 34,76; H, 6,04; N, 2,89.

Encontrado: C, 34,42; H, 6,02; N, 2,77.

IR (pastilla KBr): 2990m, 2940m, 2880h, 1675f, 1455m, 1440m-f, 1320h, 1310f, 1290f, 1220m, 1145f, 1125f, 1045m-f, 990m, 970m, 810m, 790m, 775m, 735m-f, 715m, 680m.

1H -N.m.r. ($(CD_3)_2SO$): 1,30(seudotriplete, 12H); 2,20(singulete ancho, 3H); 3,06-3,71(multiplete, 8H); 4,00(multiplete, 2H); 4,37(multiplete, 2H); 5,25(multiplete, 1H); 5,75(multiplete, 1H).

Recristalización:

0,34 g. de (CCLXXXVI) en 10 ml. de etanol de

99% se calientan a reflujo durante media hora, después de filtrar en caliente se deja reposar durante doce horas a temperatura ambiente y otras doce en el frigorífico. Por filtración a vacío se recogen 0,18 g. de un sólido cristalino, p. f. 150-5º.

Sus propiedades espectroscópicas hacen sospechar que se trate de un producto diferente al de partida (CCLXXXVI), ligeramente impurificado por éste. Todos los intentos por eliminar los restos de producto (CCLXXXVI) sin transformar, fueron infructuosos.

IR (pastilla KBr): 3400m-f, 2980m, 2940m, 2900m, 1675f, 1525f, 1320f, 1300f, 1220m, 1205m, 1140m-f, 1120f, 1040m, 835m, 720m.

$^1\text{H-N.m.r. ((CD}_3)_2\text{SO)}$: -1,30(seudotriplete); 1,9(singulete ancho); 3,5-4,0(varios multipletes); 5,1(triplete distorsionado); 8,1(multiplete ancho). (Además de las señales correspondientes al producto de partida).

La integral de las señales no se pudo evaluar convenientemente debido a que están presentes todas las señales del producto de partida, aunque muestran una intensidad pequeña.

4.3.10.1.1.2.- Oxidación de N-acetiliminodia cetaldehido bis (dipropil ditioacetal).

Se sigue el mismo procedimiento descrito en

el apartado anterior, con igual tiempo de reacción, y empleando las cantidades siguientes:

Iminodiacetaldehido bis (dipropil ditioacetato) (CLVIII): 0,5 g. (1,35 mmoles).

Anhidrido acético: 5,2 ml

Acido acético glacial: 5,2 ml.

H₂O₂ 30%: 3,10 ml.

Transcurridos los diecisiete días, el crudo se concentra a vacío (sin calentar), obteniéndose un líquido siruposo, que por adición de una pequeña cantidad de etanol de 99%, origina un sólido cristalino. Se filtra a vacío, lavando con un poco de etanol frío, y se recogen 0,605 g. de producto, que corresponde a N,N-(2,2,2,2-tetrapropilsulfonil)diacetamida (83%) (CCLXXXVII). P. f. 92-4°.

Análisis:

Calculado para C₁₈H₃₇O₉S₄N: C,40,05; H,6,91; N,2,59.

encontrado: C,40,38; H,6,85; N,2,52.

IR (pastilla KBr): 2970m, 2940m, 2880d, 1670m, 1660h, 1440m, 1325f, 1290f, 1250d, 1220d, 1140f, 1125f, 1080d, 990d.

$^1\text{H-N.m.r.}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 1,03(seudotriplete, 12H); 1,80(multiplete, 8H); 2,16(singulete ancho, 3H); 3,07-3,73(m, 8H); 3,80-4,16(m, 2H); 4,16-4,55(m, 2H); 5,05-5,47(m, 1H); 5,47-5,92(m, 1H).

4.3.10.1.1.3.- Oxidación de N-acetiliminodiacetaldehido bis (diisopropil ditioacetal).

Se sigue el procedimiento descrito en 4.3.10.1.1.1, empleando el mismo tiempo de reacción y utilizando las cantidades siguientes:

Iminodiacetaldehido bis (diisopropil ditioacetal) (CLIX): 0,23 g. (0,622 mmoles).

Anhidrido acético: 2,4 ml

Acido acético glacial: 2,4 ml.

H_2O_2 30%: 1,40 ml.

Finalizado el tiempo de reacción, la mezcla se mantiene doce horas en el frigorífico, filtrando a continuación a vacío y obteniéndose 0,21 g. de sólido cristalino. Por concentración a vacío (a temperatura ambiente) se obtienen 0,6 g. de una segunda cosecha. Ambas cosechas corresponden a N,N-(2,2,2,2-tetraisopropilsulfonil)diethylacetamida (CCLXXXVIII) (80,4%). p. f. 174-6º.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{37}O_9S_4N$: C, 40,05; H, 6,91; N, 2,59

Encontrado: C, 39,88; H, 6,72; N, 2,49.

IR (pastilla KBr): 2980m, 2940m, 2900m, 1640
f, 1465m, 1435m, 1325f, 1320f, 1300f, 1290f, 1255m,
1145f, 1130f, 1115f, 1055f, 990m, 720f.

1H -N.m.r. ($(CD_3)_2SO$): 1,32(seudodoblete, 24H);
2,17(singulete ancho, 3H); 3,44-3,85(m, 4H); 3,85-4,12
(m, 2H); 4,18-4,48(m, 2H); 4,92-5,30(m, 1H); 5,42-5,76
(m, 1H).

4.3.10.1.1.4.- Oxidación de N-acetiliminodia
cetaldehido bis (etilen ditioacetal).

Se sigue el procedimiento descrito en 4.3.10.
1.1.1, utilizando las cantidades siguientes:

Iminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal)
(CLII): 0,5 g. (1,97 mmoles).

Anhidrido acético: 7,6 ml

Acido acético glacial: 7,6 ml.

H₂O₂ 30%: 4,6 ml.

Al tercer día de estar la mezcla de reacción a temperatura ambiente comienzan a aparecer cristales en el seno de la misma. Se deja un total de once días a temperatura ambiente y uno más en el frigorífico, antes de filtrar. Se obtienen 0,48 g. de producto, después de filtrar a vacío, y por concentración de las aguas madres se obtienen 0,05 g. de una segunda cosecha, correspondientes ambas a N,N-[2,2'-bis(etilendisulfonil)]diacetamida (CCLXXXIX) (63,5%), p. f. 224-6° (ligera descomposición).

Análisis:

Calculado para C₁₀H₁₇O₉S₄N: C, 28,36; H, 4,05; N, 3,31.

Encontrado: C, 28,53; H, 3,96; N, 3,25.

IR (pastilla KBr): 2990m, 2950m, 2930m, 1640f, 1465m, 1325af, 1295m-f, 1275m-f, 1220m, 1145m-f, 1120f, 865m, 820m.

¹H-N.m.r. ((CD₃)₂SO): 2,18(singlete ancho, 3H); 3,40-4,38(m, 4H); 4,03(singlete ancho, 8H); 4,73-5,06(m, 1H); 5,25-5,65(m, 1H).

4.3.10.1.2.- Oxidación de N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dialquil ditionoacetales).

4.3.10.1.2.1.- Oxidación de N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dietil ditionoacetal) (CCII).

0,59 g. (1,41 mmoles) de (CCII) se disuelven en una mezcla constituida por 5,65 ml. de ácido acético glacial y 5,65 ml. de anhídrido acético, y sobre esta disolución se añaden 3,2 ml. de agua oxigenada al 30%. La mezcla de reacción se mantiene en el congelador durante una hora y luego se deja permanecer a temperatura ambiente. A los cuatro días comienzan a aparecer cristales en el seno de la mezcla y a los seis días se da por finalizada la reacción. Por filtración a vacío se recogen 0,56 g. de producto; una segunda cosecha se obtuvo concentrando las aguas madres, 0,16 g. Ambas cosechas corresponden a N,N-(2,2,2',2'-tetraetilsulfonil)dietilbenzamida (CCXC) (93,4%), p. f. 172-4º.

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{31}O_9S_4N$: C, 41,81; H, 5,73; N, 2,56.

Encontrado: C, 41,66; H, 5,79; N, 2,54.

IR (pastilla KBr) 2980m, 2940m, 1632f, 1450m, 1415m, 1325f, 1310f, 1280m-f, 1140f, 1125f, 1110f, 1045m, 720m.

1H -N.m.r. ($(CD_3)_2SO$): 1,2-1,5(multiplete ancho, 12H); 3,2-3,7(multiplete complejo, 8H); 4,0-4,4(multiplete

te ancho, 4H); 5,2-5,5(multiplete complejo, 2H); 7,2 (s, 5H).

Recristalización:

0,37 g. de (CCXC) en 20 ml. de etanol de 96% se calientan a reflujo durante seis horas. Después de reposar durante doce horas a temperatura ambiente se filtra a vacío, obteniéndose 0,21 g. de sólido cristalino, p. f. 181-3°, con ligera descomposición.

Este producto, distinto al de partida, está ligeramente impurificado por éste, como se deduce de sus espectros IR y $^1\text{H-N.m.r.}$

IR (pastilla KBr): 3380m, 3080d, 2980d, 2900 m, 1640f, 1605m, 1555f, 1330f, 1305f, 1215m, 1140f, 1120f, 1045m, 815m, 715m-f, 690m-f.

$^1\text{H-N.m.r. ((CD}_3)_2\text{SO)}$: 1,4(seudotriplete); 3,55(cuadruplete); 4,05(d); 4,15(d); 5,35(triplete distorsionado); 8,65(multiplete complejo); 7,35-7,9(dos multipletes complejos). (Los valores de las integrales no se pudieron determinar, debido a la presencia de señales del producto de partida, que no se han incluido en la anterior tabla, aunque la intensidad de éstas es pequeña).

4.3.10.1.2.2.- Oxidación de N-benzoiliminodia
cetaldehido bis (etilen ditioacetal) (CCI).

Se sigue el procedimiento descrito en el ante
rior apartado, utilizando las siguientes cantidades:

N-benzoiliminodiacetaldehido bis (etilen di-
tioacetal) (CCI): 0,5 g. (1,4 mmoles).

Anhidrido acético: 5,3 ml.

Acido acético glacial: 5,3 ml.

H₂O₂ 30%: 3,2 ml.

Después de permanecer la mezcla de reacción durante quince días a temperatura ambiente, se mantiene doce horas más en el frigorífico, filtrándose a continuación a vacío. Se obtienen, así, 0,37 g. de un sólido cristalino. Por evaporación a vacío de las aguas madres se obtienen 0,02 g. de una segunda cosecha. Total obtenido: 0,39 g. (57,4%) de N,N-[2,2'-bis (etilen disulfonil)] dietilbenzamida (CCXCI), p. f. 240-250° con descomposición.

Análisis:

Calculado para C₁₅H₁₉O₉S₄N: C,37,10; H,3,94; N,2,88.

Encontrado: C,37,16; H,4,09; N,2,86.

IR (pastilla KBr): 2980m, 2920m, 1635f, 1455
m, 1395m, 1325af, 1260m, 1160f, 1110f, 1090f, 860m, 810
m-f, 715m-f.

$^1\text{H-N.m.r.}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 3,80-4,85(singulete ancho y multiplete ancho, parcialmente solapados, 12H); 4,9-5,5(multiplete ancho, 2H); 7,55(singulete ancho, 5H).

4.3.10.2.- Oxidación de 4-acetil-2,6-dialquil*tiomorfolinas*.

4.3.10.2.1.- Oxidación de los estereocisómeros *cis* y *trans* correspondientes a 4-acetil-2,6-dietiltiomorfolina, 4-acetil-2,6-dipropiltiomorfolina y 4-acetil-2,6-diisopropiltiomorfolina.

La oxidación de estos tioacetales, realizada siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 4.3.10.1.1.1 llevó, en todos los casos, a la obtención de líquidos siruposos. La c.c.f. del crudo de reacción muestra la desaparición del producto de partida, en todos los casos.

El espectro de infrarrojo de éstos (película sobre NaCl) muestra bandas muy ensanchadas que cubren prácticamente todo el rango de frecuencias. Debido a su escasa solubilidad en los disolventes orgánicos, no se pudo registrar el espectro en disolución.

Asimismo, el espectro $^1\text{H-N.m.r.}$ presenta una gran complejidad, con múltiples señales muy ensanchadas, que hicieron imposible cualquier asignación estructural.

La composición elemental, determinada por combustión, tampoco es concordante con la que corresponde-

ría a las sulfonas esperadas.

4.3.10.2.2.- Oxidación de cis-4-acetil-2,6-ditert-butiltiomorfolina.

Se sigue el procedimiento descrito en 4.3.10.1.1.1, utilizando las cantidades siguientes:

cis-2,6-ditert-butiltiomorfolina (CLXXV) :
0,27 g (1,025 mmoles).

Anhidrido acético: 2 ml.

Acido acético glacial: 2 ml.

H₂O₂ 30%: 1,2 ml.

Después de permanecer la mezcla de reacción durante quince días a temperatura ambiente, se concentra a vacío. Se obtiene así un líquido siruposo al que se le añade una pequeña cantidad de etanol de 90%, evaporando a continuación a vacío (esta operación se repite varias veces). Finalmente, cristaliza un sólido incoloro que, después de mantener en el frigorífico durante veinticuatro horas, se filtra a vacío, proporcionando 0,13 g. de producto; de las aguas madres no se logra obtener más. Rendimiento: 34,3% de cis-4-acetil-2,6-ditert-butilsulfonilmorfolina (CCXCVIII), p. f. 186-8º, con descomposición.

Análisis:

Calculado para C₁₄H₂₇O₆S₂N: C, 45,50; H, 7,36; N, 3,79.

Encontrado: C, 45,26; H, 7,21; N, 3,73.

IR (pastilla KBr): 2980d, 1640f, 1420m-f, 1310f, 1280f, 1260m, 1120f, 1105f, 700m, 655m.

$^1\text{H-N.m.r.}$: Debido a la baja solubilidad de este producto en los disolventes usuales fue preciso disolverlo en DMSO- d_6 caliente, obteniéndose un espectro muy complejo, que muestra más señales de las esperadas. La disolución se oscurece paulatinamente. Todo ésto parece indicar que se ha producido descomposición.

4.3.10.2.3.- Oxidación de trans-4-acetil-2,6-ditert-butiltiomorfolina.

Se sigue el procedimiento descrito en 4.3.10.1.1.1, utilizando las siguientes cantidades:

trans-2,6-ditert-butiltiomorfolina (CLXXIV): 0,15 g (0,57 mmoles).

Anhidrido acético: 1,1 ml.

Acido acético glacial: 1,1 ml.

H₂O₂ 30%: 0,7 ml.

A las dos semanas, la reacción se da por finalizada; se concentra a vacío y el líquido siruposo resultante se le añade etanol de 96% y se evapora a vacío, repitiendo varias veces esta operación, hasta que aparece un sólido cristalino, que se mantiene en la mínima cantidad de etanol durante doce horas en el frigorífico. Por filtración a vacío se recogen 0,07 g. de producto, y por concentración a vacío de las aguas ma-

dres se obtienen 0,01 g. de una segunda cosecha. Total obtenido: 0,08 g (38%) de trans-4-acetil-2,6-ditert-butilsulfonilmorfolina (CCXCIX).

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{27}O_6S_2N$: C, 45,50; H, 7,36; N, 3,79.

Encontrado: C, 45,37; H, 7,12; N, 3,78.

IR (pastilla KBr): 2970d, 1665f, 1420m-f, 1295f, 1285f, 1250m-f, 1115f, 1085f, 1005m, 685m, 645m.

1H -N.m.r.: Se registró el espectro sobre disolución de la muestra en DMSO- d_6 en caliente, observándose se oscurecimiento y un espectro muy complejo con más bandas de las esperadas, lo que hace suponer que se produce descomposición.

4.3.10.3.- Oxidación de 4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazinas.

4.3.10.3.1.- Tiempo de reacción: quince días.

4.3.10.3.1.1.- Oxidación de cis-4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CCIII).

Se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.3.10.1.2.1, empleando las cantidades siguientes:

Tioacetal (CCIII): 0,15 g (0,39 mmoles).

Anhidrido acético: 1,2 ml.

Acido acético glacial: 1,2 ml.

H₂O₂ 30%: 0,7 ml.

Después de permanecer la mezcla de reacción durante quince días a temperatura ambiente, se concentra a vacío, y por adición de pequeñas porciones de etanol de 96% y evaporaciones sucesivas se obtiene un sólido cristalino, que se filtra a vacío, proporcionando 0,16 g de producto, p. f. 204-6°, que se identifica como mezcla de cis y trans-4-benzoil-2,6-ditert-butil-sulfonil-tetrahydro-1,4-tiazina 1,1-dióxido (CCCVIII y CCCIX) (83,6%).

Análisis:

Calculado para C₁₄H₂₉O₇S₃N: C, 47,58; H, 6,09; N, 2,92.

Encontrado: C, 47,65; H, 5,95; N, 2,80.

IR (pastilla KBr): 2960m, 2920m, 2880m, 1660f, 1625m-f, 1420m, 1345f, 1300f, 1275m-f, 1145m, 1115f, 790m.

¹H-N.m.r.((CD₃)₂SO): 1,45(singlete ancho, 18H); 3,5(m); 4,35(m) (estas dos últimas señales integran por 4H); 5,4(m); 5,65(m) (estos dos multipletes integran por 2H); 7,5(m, 5H).

4.3.10.3.1.2.- Oxidación de trans-4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina (CCIV).

Se sigue el procedimiento descrito en 4.3.10.1.2.1, y se emplean las siguientes cantidades:

Tioacetal (CCIV): 0,15 g (0,39 mmoles).

Anhidrido acético: 1,2 ml.

Acido acético glacial: 1,2 ml.

H₂O₂ 30%: 0,7 ml.

Transcurridos los quince días de reacción, y después de cristalizar el producto, empleando etanol de 96%, como se describió en el anterior apartado, se obtienen por filtración 0,145 g de un sólido cristalino, p. f. 210-212°, identificado como mezcla de cis y trans-4-benzoil-2,6-ditert-butilsulfoniltetrahydro-1,4-tiazina 1,1-dióxido (CCCVIII y CCCIX) (77,1 %).

Análisis:

Calculado para C₁₄H₂₉O₇S₃N: C,47,58; H,6,09; N,2,92.

Encontrado: C,47,81; H,5,95; N,2,85.

IR (pastilla KBr): 2960m, 2920m, 2880m, 1660 m-f; 1625f, 1420m, 1345m, 1300f, 1275m-f, 1115f, 790m.

¹H-N.m.r. ((CD₃)₂SO): 1,45(singulete ancho, 18H); 3,5(m); 4,35(m) (integral, 2H, para estas dos se-

ñales); 5,4(m); 5,65(m); (integran por 2H estos dos mul
tipletes); 7,5(m, 5H).

(Con respecto al espectro del apartado anterior sólo varía la intensidad relativa de las señales).

4.3.10.3.2.- Tiempo de reacción: cincuenta y cinco días.

4.3.10.3.2.1.- Oxidación de cis-4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CCII).

Se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.3.10.3.1.1 y se utilizan las siguientes cantidades:

Tioacetal (CCIII): 0,1 g (0,26 mmoles).

Anhidrido acético: 0,8 ml.

Acido acético glacial: 0,8 ml.

H₂O₂ 30%: 0,5 ml.

Tiempo de reacción: cincuenta y cinco días a temperatura ambiente.

Se obtiene un total de 0,08g de sólido cristalino, p. f. 205-211°, que se identifica como mezcla de cis y trans-4-benzoil-2,6-ditert-butilsulfoniltetrahidro-1,4-tiazina 1,1-dióxido (CCCVIII y CCCIX) (64%).

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{29}O_7S_3N$: C,47,58; H,6,09; N,2,92.

Encontrado: C,47,81; H,6,07; N,2,90.

IR (pastilla KBr): 2960m, 2920m, 2880m, 1660
m-f, 1625m-f, 1420m, 1345f, 1300f, 1275m-f, 1145m,
1115f, 790m.

4.3.10.3.2.2.- Oxidación de trans-4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina (CCIV).

Se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.3.10.3.1.1 y se utilizan las siguientes cantidades:

Tioacetal (CCIV): 0,08 g (0,21 mmoles).

Anhidrido acético: 0,64 ml.

Acido acético glacial: 0,64 ml.

H₂O₂ 30%: 0,4 ml.

Tiempo de reacción: cincuenta y cinco días a temperatura ambiente.

Se recogen, finalmente, 0,07 g. de sólido cristalino, p. f. 205-211°, que corresponden a mezcla de cis y trans-4-benzoil-2,6-ditert-butilsulfoniltetrahidro-1,4-tiazina 1,1-dióxido (CCCVIII) y (CCCIX) (70%)

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{29}O_7S_3N$: C, 47,58; H, 6,09; N, 2,92.

Encontrado: C, 47,52; H, 6,05; N, 2,90.

IR (pastilla KBr): Es superponible con el des
crito en el anterior apartado, tanto en la posición de
las bandas como en las intensidades relativas de éstas.

CONCLUSIONES

1.- En contra de lo indicado por Vinot y de acuerdo con Wolff y Marburg, la hidrólisis ácida del iminodiacetaldehído bis (dietil acetal) lleva a la formación con buen rendimiento del clorhidrato del hemialdal del iminodiacetaldehído.

2.- La creación del esqueleto del iminodiacetaldehído se ha conseguido por reacción de los bromoacetaldehído dialquil acetales con cianamida disódica. Por este procedimiento se han obtenido los N-cianoiminodiacetaldehído bis (dialquil acetales) correspondientes.

3.- La hidrólisis básica parcial de los N-cianoiminodiacetaldehído bis (dialquil acetales) permitió obtener con buenos rendimientos los N-carbamoiliminodiacetaldehído bis (dialquil acetales) derivados.

4.- La hidrólisis básica total de los N-cianoiminodiacetaldehído bis (dialquil acetales) lleva directamente a la formación con buenos rendimientos de los iminodiacetaldehído bis (dialquil acetales). El iminodiacetaldehído bis (dietil acetal) es el que se obtiene con un mayor rendimiento global (63,7%) y por ello se utiliza como producto de partida para la preparación del clorhidrato del hemialdal del iminodiacetaldehído.

5.- Se ha estudiado el proceso de ciclación-eliminación en medio ácido de los iminodiacetaldehído bis (dialquil acetales) que lleva a la formación de 2,6-dialcoximorfolinas. No se ha observado una rela-

ción directa entre la naturaleza de los acetales de partida y el rendimiento obtenido en derivado de la morfolina.

6.- La disolución del clorhidrato del hemialdal del iminodiacetaldehído en DMSO-d₆ fue estudiada por resonancia magnética nuclear protónica. En las disoluciones recién preparadas pudo establecerse la existencia de clorhidrato de trans-2,6-dihidroximorfolina como única especie presente. Este hecho fue corroborado por la observación de nuevas señales en las disoluciones envejecidas, que pudieran ser asignadas al estereoisómero cis.

7.- Por otra parte, se obtuvo en forma cristalina el clorhidrato de trans-2,6-dihidroximorfolina con sus átomos de hidrógeno de carácter ácido cambiado por deuterio en una gran extensión. El espectro de una disolución recién preparada de esta sustancia en DMSO-d₆ está de acuerdo con la configuración establecida anteriormente.

8.- En disolución de D₂O la isomerización de este hemialdal debe ocurrir a gran velocidad puesto que en las propias disoluciones recién preparadas se observó la existencia de la mezcla de estereoisómeros: cis y trans-2,6-dihidroximorfolina y de la forma acíclica dihidratada. No se pudo detectar la presencia de formas carbonílicas.

9.- En las reacciones del iminodiacetaldehído y los tioles en medio de ácido clorhídrico concentrado se ha observado una diversidad de comportamiento:

a) Con los etano-, 1-propano- y 2-propano- tioles se obtuvieron:

iminodiacetaldehido bis (dialquil ditioacetales).

N,N-(2,2',2'-trialquiltio-2-etoxi)dietilaminas.

cis-2,6-dialquiltiomorfolinas.

trans-2,6-dialquiltiomorfolinas.

En cada caso, los productos fueron separados por cromatografía en columna e identificados de la manera usual. Se ha llevado a cabo un estudio conformacional sobre los derivados cíclicos, observándose que en el caso de los cis-derivados los valores de $J_{ax} + J_{bx}$ son independientes de la naturaleza del radical alquiltio, lo cual se interpreta en el sentido de que la distribución de la población conformacional no depende de aquélla, predominando en todos los casos el conformero con los sustituyentes diecuatoriales.

b) En la reacción con 2-metil-2-propanotiol se aislaron:

trans-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina.

trans-2,6-ditert-butiltiomorfolina.

cis-2,6-ditert-butiltiomorfolina.

2-tert-butiltio-6-etoxitetrahidro-1,4-tiazina.

No se observó la formación de iminodiacetaldehido bis (ditert-butil ditioacetal).

c) Cuando se empleó 1,2-etanoditiol se observó la formación de un polímero de alto peso molecular cuando el tiempo de reacción fue relativamente corto. Sin embargo, al emplear tiempos más prolongados se obtuvo el iminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) con buenos rendimientos.

10.- Se han obtenido los derivados acetilados y benzoylados de los iminodiacetaldehido bis (dial

quil acetales), observándose la existencia de impedimento de libre giro alrededor del enlace carbono-nitrógeno de la agrupación amida. Este hecho puede deducirse de la complejidad de los espectros de resonancia magnética nuclear protónica, consecuencia de la disminución del número de grupos de átomos de hidrógeno equivalentes en estas moléculas con respecto al observado en los iminodiacetaldehido bis (dialquil acetales).

11.- La hidrólisis ácida del N-acetiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) llevó a la formación de una espuma sólida que puede ser una mezcla de hidratos del aldehido, una forma polimera del mismo, o mezcla de ambas. A partir de sus disoluciones acuosas ácidas se obtuvieron la bis (4-nitrofenilhidrazona) y la bis (2,4-dinitrofenilhidrazona) del N-acetiliminodiacetaldehido.

12.- De la misma manera se obtuvo la 4-benzoil-2-etoxi-6-hidroxi-morfolina por hidrólisis ácida del N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal), el cual se transformó en bis (4-nitrofenilhidrazona) y bis (2,4-dinitrofenilhidrazona) del N-benzoiliminodiacetaldehido.

13.- En la reacción del N-benzoiliminodiacetaldehido con tioles en medio ácido clorhídrico concentrado se han obtenido:

a) Con etanotiol se obtiene como único producto de reacción N-benzoiliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal).

b) Con 2-metil-2-propanotiol se obtuvieron:
cis-4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina.

trans-4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina.

No se observa la formación de ditioacetal acíclico, ni de derivados de la morfolina.

c) El N-benzoiliminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal) se obtuvo como único producto cuando fue utilizado el 1,2-etanoditiol.

14.- La reacción de anilina y p-cloroanilina con algunos bromoacetaldehido dialquil acetales llevó a la formación de una mezcla de N-arilaminoacetaldehido dialquil acetales y N-ariliminodiacetaldehido bis (dialquil acetales), como productos mayoritarios. Este procedimiento constituye un camino alternativo, que creemos más favorable que el descrito por V.C. Barry y col., para la preparación de derivados de los N-ariliminodiacetaldehidos.

15.- La hidrólisis del N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) por la acción del ácido clorhídrico concentrado llevó a la formación de 4-fenil-2,6-dihidroximorfolina, aislado como un sólido cristalino.

16.- La hidrólisis ácida del N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) llevó a la formación de 4-(4-clorofenil)-2,6-dihidroximorfolina, obtenida como sustancia cristalina.

17.- Los espectros infrarrojos y la naturaleza cristalina de estas 4-aril-2,6-dihidroximorfolinás parecen indicar que en cada caso se trata de un único estereoisómero. Los estudios sobre los espectros de las mismas en DMSO-d₆ no han permitido llegar hasta el momento a una conclusión definitiva.

18.- En las disoluciones de óxido de deuterio-ácido trifluoroacético se observa, en cada caso, la existencia de una mezcla de cis y trans-4-aryl-2,6-dihidroximorfolina, y la ausencia de formas carbonílicas o acíclicas dihidratadas. En estas mezclas predominan los estereoisómeros trans.

19.- En la reacción del N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal) con tioles en medio ácido se obtuvieron:

a) Con etanotiol:

N-feniliminodiacetaldehido bis (dietil ditionoacetal).

cis-2,6-dietiltio-4-fenilmorfolina.

cis-2-etiltio-6-etoxi-4-fenilmorfolina.

trans-2-etiltio-6-etoxi-4-fenilmorfolina.

b) Con 2-metil-2-propanotiol:

mezcla de cis-2,6-ditert-butiltio-4-fenilmorfolina y trans-2,6-ditert-butiltio-4-fenilmorfolina.

cis-2-tert-butiltio-6-etoxi-4-fenilmorfolina.

trans-2-tert-butiltio-6-etoxi-4-fenilmorfolina.

2-tert-butiltio-4-fenil-6-hidroximorfolina.

c) Con 1,2-etanoditio se obtuvo el N-feniliminodiacetaldehido bis (etilen ditionoacetal).

20.- En la reacción del N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (dietil acetal) con tioles en medio ácido se obtuvieron:

a) Con etanotiol:

N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (dietil ditionoacetal).

cis-4-(4-clorofenil)-2,6-dietiltiomorfolina.
mezcla de trans-4-(4-clorofenil)-2,6-dietiltiomorfolina y cis-4-(4-clorofenil)-2-etiltio-6-etoximorfolina.

trans-4-(4-clorofenil)-2-etiltio-6-etoximorfolina.

b) Con 2-metil-2-propanotiol:

cis-2,6-ditert-butiltio-4-(4-clorofenil)morfolina.

trans-2,6-ditert-butiltio-4-(4-clorofenil)morfolina.

cis-2-tert-butiltio-4-(4-clorofenil)-6-etoximorfolina.

trans-2-tert-butiltio-4-(4-clorofenil)-6-etoximorfolina.

2-tert-butiltio-4-(4-clorofenil)-6-hidroxitetrahidro-1,4-tiazina.

c) Con 1,2-etanoditiool se obtuvo N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal).

21.- Se ha llevado a cabo, en diversas condiciones experimentales, la hidrólisis ácida del N-benciliminodiacetaldehido bis (dietil acetal), producto obtenido por bencilación con cloruro de bencilo del iminodiacetaldehido bis (dietil acetal).

a) Cuando la hidrólisis se efectuó empleando tiempo de reacción relativamente corto se obtuvo trans-4-bencil-2,6-dietoximorfolina, no detectándose su isómero cis.

b) Cuando se prolongó el tiempo de reacción en medio ácido, el clorhidrato de trans-4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina fue el producto aislado. La base

libre, como mezcla de estereoisómeros, se obtuvo al tratar la sal con bicarbonato sódico.

22.- Se han estudiado las disoluciones en óxido de deuterio del hemiacetal anterior, observándose que en estas condiciones no se aprecia ningún tipo de proceso de isomerización u otros que conlleven la apertura del anillo.

23.- En las reacciones del N-benciliminodiacetaldehído bis (dietil acetal) con tioles en medio ácido se obtuvieron:

a) Con etahotiol:

N-benciliminodiacetaldehído bis (dietil ditioacetal).

trans-4-bencil-2-etiltio-6-etoximorfolina.

cis-4-bencil-2-etiltio-6-etoximorfolina.

b) Con 2-metil-2-propanotiol:

trans-4-bencil-2-tert-butiltio-6-etoximorfoli
na.

cis-4-bencil-2-tert-butiltio-6-etoximorfolina.

4-bencil-2-tert-butiltio-6-hidroximorfolina.

24.- Para todos los derivados cíclicos estudiados, a los que se ha asignado una determinada configuración, ésta se ha determinado por medio de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear protónica. Por el mismo procedimiento se ha establecido la naturaleza del confórmero más favorecido en los equilibrios conformacionales existentes, y no han sido indicados en estas conclusiones por razones de brevedad.

25.- Se han obtenido diversas sulfonas como productos de oxidación de los tioacetales anteriormente

mencionados. Tanto la oxidación de la cis-4-benzoil-2,6-ditert-butiltiotetrahydro-1,4-tiazina como la del estereoisómero trans llevaron a la formación de una mezcla de estereoisómeros de 4-benzoil-2,6-ditert-butilsulfoniltetrahydro-1,4-tiazina 1,1-dióxido.

26.- En los aldehidos y acetales utilizados en las reacciones con los tioles se observa un comportamiento muy diferente, en lo que se refiere a velocidad de reacción, en función de su naturaleza.

a) El iminodiacetaldehido y aldehidos o acetales de naturaleza básica, muestran una velocidad de reacción considerablemente menor que la observada para los aldehidos diglicólico y tiodiglicólico.

b) Para el N-benzoiliminodiacetaldehido se apreció un comportamiento similar al de los aldehidos diglicólico y tiodiglicólico.

27.- El aislamiento de N,N-(2,2',2''-trialquiltio-2-etoxi)diethylamina en las reacciones del iminodiacetaldehido con los tioles primarios y secundarios, en medio de ácido clorhídrico concentrado, muestra que en la hidrólisis del iminodiacetaldehido bis (diethyl acetal) se forman hemiacetales que presentan una considerable estabilidad.

28.- En las reacciones del iminodiacetaldehido y los tioles primarios y secundarios se observa que la proporción de derivados cíclicos, 2,6-dialquiltiomorfolinás, se incrementa con el tamaño y el grado de sustitución en el carbono α del tiol empleado.

29.- En todos los casos estudiados, el empleo

de 2-metil-2-propanotiol conduce a productos de naturaleza cíclica:

a) A partir de dialdehidos y acetales básicos fundamentalmente se obtienen derivados de la morfolina.

b) En el N-benzoiliminodiacetaldehido, en cambio, se obtienen como únicos productos los derivados correspondientes de la tetrahidro-1,4-tiazina.

BIBLIOGRAFIA

1. ZORRILLA BENITEZ, F.; "Derivados del aldehido diglicólico: Formación de acetales, tioacetales y derivados acilados". Tesis Doctoral. Universidad de Granada. (1974).
2. GIMENEZ MARTINEZ, J. J.; "Estudio y propiedades del aldehido diglicólico". Tesis Doctoral. Universidad de Granada. (1974).
3. GALLO MEZO, M. A.; "Derivados del aldehido diglicólico. Condensaciones con compuestos metilén-activos". Tesis Doctoral. Universidad de Granada (1974).
4. SANTOYO GONZALEZ, F.; "Derivados del aldehido diglicólico: Acetales y tioacetales. Síntesis y propiedades del aldehido tiodiglicólico". Tesis Doctoral. Universidad de Granada. (1979).
5. LOPEZ APARICIO, F. J., ZORRILLA BENITEZ, F., SANTOYO GONZALEZ, F. y RAMOS CANO, M. A. Resultados no publicados.
6. LOPEZ APARICIO, F. J.; "Estructura y propiedades del aldehido diglicólico". Universidad de Granada. (1972).
7. GUTHRIE, R.D.; "The dialdehydes from the periodate oxidation of carbohydrates". Advan. Carbohyd. Chem., 16, 105-158. (1961)
8. SANTOYO GONZALEZ, F.; "Formación de derivados del aldehido diglicólico". Tesina de Licenciatura. Universidad de Granada. (1975).
9. TOLLENS y WIGAND; Ann., 265, 333 (1891).
10. RAVE y TOLLENS; Ann., 276, 63 (1893).

11. FRIEDERICH, W. y BRUN, W; Ber., 63, 2681-90 (1930).
12. FIELD, G.T.J. y HIDDLESTON, P.R.; (patente) BELG. 655.436; C. A. 64, 18773 (1966).
13. ZIRKLE, CH., GERNS, F. R., PALOFF, A. M. y BURGER, A.; J. Org. Chem., 26, 395-407 (1961).
14. BARRY, V. C., McCORMICK, J. E. y McELHINNEY, R. S. Carbohyd. Res., 7, 299-310 (1968).
15. GREENBERG, H. R. and PERLIN, A. S.; Carbohyd. Res., 35, 195-202 (1974).
16. LOPEZ APARICIO, F. J., SAENZ DE BURUAGA Y LERENA, J. y GIMENEZ MARTINEZ, J. J.; An. Quim. 72, 975-980 (1976).
17. LOPEZ APARICIO, F. J., ESPINOSA UBEDA, A. y ZORRILLA BENITEZ, F.; An. Quim., 70, 1055-1061 (1974).
18. LOPEZ APARICIO, F. J., ZORRILLA BENITEZ, F. y SANTOYO GONZALEZ, F.; "Derivatives of diglycolaldehyde, Part XVII", Carbohyd. Res. Pendientes de publicación.
19. LOPEZ APARICIO, F. J., ZORRILLA BENITEZ, F. y SANTOYO GONZALEZ, F.; Carbohyd. Res., "A new improved synthesis of anhydrous diglicolaldehyde". En prensa.
20. COGHILL, R. D.; J. Am. Chem. Soc.; 59, 801-802. (1937).
21. LOPEZ APARICIO, F. J., ZORRILLA BENITEZ, F. y SANTOYO GONZALEZ, F.; Carbohyd. Res. 90 (1981) 309-314.

22. GARCIA MENDOZA, P.; "Reacciones de Knoevenagel en derivados del aldehído glicólico: Ciclaciones". Tesis Doctoral. Universidad de Granada. (1981).
23. WOLFF, L. y MARBURG, R.; Ann., 363, 169-220 (1908).
24. BÜESEKEN, J. y FELIX B.B.C.; B, 62, 1311. (1929).
25. ALLEN, C. F. H. y CLARK, J. H.; Org. Syntheses 24, 3-6 (1944).
26. SWEET, R. S., (Heyden Chemical Corp), U.S. 2490385; Patente, C. A. 44, 6426 g (1950).
27. COPENHAVER, W. J., (General Aniline and Film Corp.) U. S. 2628254; Patente, C. A. 48, 1422 h (1954).
28. WOODWARD, R. B. y DOERING, W. E., J. Am. Chem. Soc. 67, 868 (1945).
29. ERICKSON, J. G., MONTGOMERY, W. H. y RORSO, O., J. Am. Chem. Soc. 77, 6640 (1955).
30. VINOT, N.; Comptes Rendus, 248, 3013-3015 (1959).
31. CLARKE, H. T. y SMILES, S.; J. Chem. Soc. (London) 95, (1909), 992-1004).
32. ISAO, M., YOSHIO, K., y HIROAKI, N.; (Takeda Chemical Industries, Ltd.), C. A. 90, 168612 h (1979).
33. LOPEZ APARICIO, F. J., ESPINOSA UBEDA, A. y ZORRILLA BENITEZ, F.; An. Quim., 73, 725-727 (1977).
34. LOPEZ APARICIO, F. J., ZORRILLA BENITEZ, F. y SANTOYO GONZALEZ, F. Resultados no publicados.

35. RAMOS CAND, M. A.; "Reacciones de derivados del al dehido diglicólico con aminas aromáticas". Tesina de Licenciatura. Universidad de Granada (1979).
36. LOPEZ APARICIO, F. J., ESPINOSA UBEDA, A. y ZORRILLA BENITEZ, F.; An. Quím. 72, 969-974, (1976).
37. LOPEZ APARICIO, F. J., ESPINOSA UBEDA, A. y ZORRILLA BENITEZ, F.; An. Quím., 73, 728-732, (1977).
38. ESPINOSA UBEDA, A., GALLO MEZO, M. A. y LOPEZ APARICIO, F. J., An. Quím., 74, 494-498 (1978).
39. McCORMICK, J. E. y McELHINNEY, R. S.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 11, 1335-1342, (1972).
40. McDUNALD, D. L. y FISCHER, H. O. L.; J. Am. Chem. Soc., 77, 4348-4350 (1955).
41. BALLOU, C. E. y FISCHER, H. O. L.; J. Am. Chem. Soc., 75, 3673-3675 (1953).
42. McDONALD, D. L. y FISCHER, H.O.L.; J. Am. Chem. Soc., 78, 5025-5026 (1956).
43. KUEHL, F. A. y Col.; J. Am. Chem. Soc., 70, 2325-2330 (1948).
44. LOPEZ APARICIO, F. J., ZORRILLA BENITEZ, F. y SANTOYO GONZALEZ, F.; Carbohyd. Res. 101 (1982). En prensa.
45. LOPEZ APARICIO, F. J., ZORRILLA BENITEZ, F. y SANTOYO GONZALEZ, F.; Carbohyd. Res., 90 (1981) 315-318.

46. LOPEZ APARICIO, F. J., ZORRILLA BENITEZ, F. y SANTOYO GONZALEZ, F.; Carbohyd. Res., 95 (1981) 117-122.
47. FIESER, F. y RIESE, H.; J. Prakt. Chem., 12 (1961) 177.
48. BEUDOKIAN, P. Z.; J. Am. Chem. Soc., 66, 651-652, (1944).
49. PRETSCH, E. y col., "Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos". Alhambra. Madrid. 1980.
50. ZEFIROV, N. S., BLAGOVESHCHENSKY, V. S., KAZIMIRCHIK, I. V. y SUROVA, N. S.; Tetrahedron, 27, 3111-3118 (1971).
51. ARONEY, M. y LEFEVRE, R. J. W., J. Chem. Soc. 3002, (1958).
52. "Stereochemistry and conformational analysis", J. Dale, Verlag Chemie (New York-Weinheim) (1978).
53. LOPEZ APARICIO, F. J., ZORRILLA BENITEZ, F. y SANTOYO GONZALEZ, F.; "Reactions between Glutaraldehyde and thiols. Formation of hemithioacetals, dithioacetals and 2,6-dialkylthiothianes". Pendiente de publicación.
54. GORDON A.J. y FORD R.A.; "The Chemist's Companion" Edit. John Wiley And Sons, New York, 429-36 (1972).
55. HARTUNG and ADKINS.; J. Am. Chem. Soc., 49, 2517-2524 (1927).
56. GUEVARA, J., CHING, O. y GALVEZ, R. C.; "Química de las reacciones orgánicas". Ed. Alhambra (1969).

57. *Org. Syntheses, Coll. Vol. IV, 812.*

APENDICE

Nombre de las sustancias y sus
espectros estudiados en la Memoria

Nombre	Espectros	Página
<u>N</u> -cianoiminodiacetaldehido bis (dimetil acetal)	¹ H-Nmr 1 IR 1	127 126
<u>N</u> -cianoiminodiacetaldehido bis (dietil acetal)	¹ H-Nmr 2 IR 2	129 128
<u>N</u> -cianoiminodiacetaldehido bis (dipropil acetal)	¹ H-Nmr 3 IR 3	131 130
<u>N</u> -cianoiminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal)	¹ H-Nmr 4 IR 4	133 132
Iminodiacetaldehido bis (dime- til acetal)	¹ H-Nmr 5 IR 5	135 134
Iminodiacetaldehido bis (die- til acetal)	¹ H-Nmr 6 IR 6	137 136
Iminodiacetaldehido bis (dipro- pil acetal)	¹ H-Nmr 7 IR 7	139 138
Iminodiacetaldehido bis (diiso- propil acetal)	¹ H-Nmr 8 IR 8	141 140
<u>N</u> -carbamoiliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal)	¹ H-Nmr 9 IR 9	143 142
<u>N</u> -carbamoiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal)	¹ H-Nmr 10 IR 10	145 144

Nombre de las sustancias y sus
espectros estudiados en la Memoria

Nombre	Espectros	Página
Mezcla obtenida al destilar el <u>N</u> -carbamoiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal)	¹ H-Nmr 10a	146
<u>N</u> -carbamoiliminodiacetaldehido bis (dipropil acetal)	¹ H-Nmr 11	148
	IR 11	147
<u>N</u> -carbamoiliminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal)	¹ H-Nmr 12	150
	IR 12	149
2,6-Dietoximorfolina (mezcla de <u>cis</u> y <u>trans</u>)	¹ H-Nmr 13	152
	TR 13	151
2,6-Dipropoximorfolina (mezcla de <u>cis</u> y <u>trans</u>)	¹ H-Nmr 14	154
	IR 14	153
2,6-Diisopropoximorfolina (mezcla de <u>cis</u> y <u>trans</u>)	¹ H-Nmr 15	156
	IR 15	155
<u>cis</u> -2,6-Dipropoximorfolina	¹ H-Nmr 16	158
	IR 16	157
<u>trans</u> -2,6-Dipropoximorfolina	¹ H-Nmr 17	160
	IR 17	159
Clorhidrato de <u>trans</u> -2,6-dihidroximorfolina	¹ H-Nmr 18	162
	¹ H-Nmr 18a	163
	¹ H-Nmr 20	166
	IR 18	161
Clorhidrato de <u>trans</u> -2,6-dihidroximorfolina (deuterado)	¹ H-Nmr 19	165
	IR 19	164

Nombre de las sustancias y sus
espectros estudiados en la Memoria

Nombre	Espectros	Página
Polímero (apartado 3.2.2.1)	IR 20	224
Iminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal)	¹ H-Nmr 21	226
	IR 21	225
Iminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal)	¹ H-Nmr 22	228
	IR 22	227
Iminodiacetaldehido bis (dipropil ditioacetal)	¹ H-Nmr 23	230
	IR 23	229
Iminodiacetaldehido bis (diisopropil ditioacetal)	¹ H-Nmr 24	232
	IR 24	231
N,N-(2-etoxi-2,2',2'-trietiltio) dietilamina	¹ H-Nmr 25	234
	IR 25	233
N,N-(2-etoxi-2,2',2'-tripropiltio) dietilamina	¹ H-Nmr 26	236
	IR 26	235
N,N-(2-etoxi-2,2',2'-triisopropiltio) dietilamina	¹ H-Nmr 27	238
	IR 27	237
<u>trans</u> -2,6-dietiltiomorfolina	¹ H-Nmr 28	240
	IR 28	239
<u>trans</u> -2,6-dipropiltiomorfolina	¹ H-Nmr 29	242
	IR 29	241
<u>trans</u> -2,6-diisopropiltiomorfolina	¹ H-Nmr 30	244
	IR 30	243

Nombre de las sustancias y sus
espectros estudiados en la Memoria

Nombre	Espectros	Página
<u>trans-2,6-ditert-butiltiomorfolina</u>	¹ H-Nmr 31 IR 31	246 245
<u>cis-2,6-dietiltiomorfolina</u>	¹ H-Nmr 32 IR 32	248 247
<u>cis-2,6-dipropiltiomorfolina</u>	¹ H-Nmr 33 IR 33	250 249
<u>cis-2,6-diisopropiltiomorfolina</u>	¹ H-Nmr 34 IR 34	252 251
<u>cis-2,6-ditert-butiltiomorfolina</u>	¹ H-Nmr 35 IR 35	254 253
<u>trans-2,6-ditert-butiltiotetrahidro-1,4-tiazina</u>	¹ H-Nmr 36 IR 36	256 255
<u>2-tert-butiltio-6-etoxitetrahidro-1,4-tiazina</u>	¹ H-Nmr 37 IR 37	258 257
<u>N-acetiliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal)</u>	¹ H-Nmr 38 IR 38	289 288
<u>N-acetiliminodiacetaldehido bis (dietil acetal)</u>	¹ H-Nmr 39 IR 39	291 290
<u>N-acetiliminodiacetaldehido bis (dipropil acetal)</u>	¹ H-Nmr 40 IR 40	293 292
<u>N-acetiliminodiacetaldehido bis (diisopropil acetal)</u>	¹ H-Nmr 41 IR 41	295 294

Nombre de las sustancias y sus
espectros estudiados en la Memoria

Nombre	Espectros	Página
<u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido	¹ H-Nmr 42	297
bis (dimetil acetal)	IR 42	296
<u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido	¹ H-Nmr 43	299
bis (dietil acetal)	IR 43	298
<u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido	¹ H-Nmr 44	301
bis (dipropil acetal)	IR 44	300
<u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido	¹ H-Nmr 45	303
bis (diisopropil acetal)	IR 45	302
<u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido	¹ H-Nmr 46	305
bis (etilen ditioacetal)	IR 46	304
Productos de la hidrólisis	¹ H-Nmr 47	306
de <u>N</u> -acetiliminodiacetaldehido	¹ H-Nmr 48	307
bis (dietil acetal)		
4-benzoil-2-etoxi-6-hidroxi- morfolina	¹ H-Nmr 49 IR 47	309 308
<u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido	¹ H-Nmr 50	330
bis (etilen ditioacetal)	IR 48	329
<u>N</u> -benzoiliminodiacetaldehido	¹ H-Nmr 51	332
bis (dietil ditioacetal)	IR 49	331
<u>cis</u> -4-benzoil-2,6-ditert-bu- tiltietetrahidro-1,4-tiazina	¹ H-Nmr 52 IR 50	334 333
<u>trans</u> -4-benzoil-2,6-ditert-bu- tiltietetrahidro-1,4-tiazina	¹ H-Nmr 53 IR 51	336 335

Nombre de las sustancias y sus
espectros estudiados en la Memoria

Nombre	Espectros	Página
<u>N</u> -fenilaminoacetaldehido di- metil acetal	¹ H-Nmr 54	358
	IR 52	357
<u>N</u> -fenilaminoacetaldehido di- etil acetal	¹ H-Nmr 55	360
	IR 53	359
<u>N</u> -(4-clorofenil)aminoacetal- dehido dietil acetal	¹ H-Nmr 56	362
	IR 54	361
<u>N</u> -feniliminodiacetaldehido bis (dimetil acetal)	¹ H-Nmr 57	364
	IR 55	363
<u>N</u> -feniliminodiacetaldehido bis (dietil acetal)	¹ H-Nmr 58	366
	IR 56	365
<u>N</u> -(4-clorofenil)iminodiace- taldehido bis (dietil acetal)	¹ H-Nmr 59	368
	IR 57	367
4-fenil-2,6-dihidroximorfoli na	¹ H-Nmr 60	370
	IR 58	369
4-(4-clorofenil)-2,6-dihidro ximorfolina	¹ H-Nmr 61	372
	IR 59	371
<u>N</u> -feniliminodiacetaldehido bis (etilen ditioacetal)	¹ H-Nmr 62	404
	IR 60	403
<u>N</u> -(4-clorofenil)iminodiace- taldehido bis (etilen ditio acetal)	¹ H-Nmr 63	406
	IR 61	405
<u>N</u> -feniliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal)	¹ H-Nmr 64	408
	IR 62	407

Nombre de las sustancias y sus
espectros estudiados en la Memoria

Nombre	Espectros	Página
<u>N</u> -(4-clorofenil)iminodiacetal- dehido bis (dietil ditioacetal)	¹ H-Nmr 65 IR 63	410 409
<u>cis</u> -2,6-dietiltio-4-fenilmorfo- lina	¹ H-Nmr 66 IR 64	412 411
<u>cis</u> -4-(4-clorofenil)-2,6-dietil- tiomorfolina	¹ H-Nmr 67 IR 65	414 413
<u>cis</u> -2-etiltio-6-etoxi-4-fenil- morfolina	¹ H-Nmr 68 IR 66	416 415
<u>trans</u> -2-etiltio-6-etoxi-4-fenil- morfolina	¹ H-Nmr 69 IR 67	418 417
Mezcla de <u>cis</u> -4-(4-clorofenil)- 2-etiltio-6-etoximorfolina y <u>trans</u> -4-(4-clorofenil)-2,6-die- tiltiomorfolina	¹ H-Nmr 70 IR 68	420 419
<u>trans</u> -4-(4-clorofenil)-2-etil- tio-6-etoximorfolina	¹ H-Nmr 71 IR 69	422 421
Mezcla de <u>cis</u> y <u>trans</u> -2,6-di- <u>tert</u> -butiltio-4-fenilmorfolina	¹ H-Nmr 72 IR 70	424 423
<u>cis</u> -2,6-di <u>tert</u> -butiltio-4-(4- clorofenil)morfolina	¹ H-Nmr 73 IR 71	426 425
<u>trans</u> -2,6-di <u>tert</u> -butiltio-4- (4-clorofenil)morfolina	¹ H-Nmr 74 IR 72	428 427

Nombre de las sustancias y sus
espectros estudiados en la Memoria

Nombre	Espectros	Página
<u>cis-2-tert-butiltio-6-etoxi-4-fenilmorfolina</u>	$^1\text{H-Nmr}$ 75 IR 73	430 429
<u>cis-2-tert-butiltio-4-(4-clorofenil)-6-etoximorfolina</u>	$^1\text{H-Nmr}$ 76 IR 74	432 431
<u>trans-2-tert-butiltio-6-etoxi-4-fenilmorfolina</u>	$^1\text{H-Nmr}$ 77 IR 75	434 433
<u>trans-2-tert-butiltio-4-(4-clorofenil)-6-etoximorfolina</u>	$^1\text{H-Nmr}$ 78 IR 76	436 435
<u>2-tert-butiltio-4-fenil-6-hidroximorfolina</u>	$^1\text{H-Nmr}$ 79 IR 77	438 437
<u>2-tert-butiltio-4-(4-clorofenil)-6-hidroxitetrahydro-1,4-tiazina</u>	$^1\text{H-Nmr}$ 80 IR 78	440 439
<u>N-benciliminodiacetaldehido bis (dielil acetal)</u>	$^1\text{H-Nmr}$ 81 IR 79	450 449
<u>trans-4-bencil-2,6-dietoximorfolina</u>	$^1\text{H-Nmr}$ 82 IR 80	452 451
Clorhidrato de <u>trans-4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina</u>	$^1\text{H-Nmr}$ 83 IR 81	454 453
<u>4-bencil-2-etoxi-6-hidroximorfolina</u>	$^1\text{H-Nmr}$ 84 IR 82	456 455

Nombre de las sustancias y sus
espectros estudiados en la Memoria

Nombre	Espectros	Página
<u>N</u> -benciliminodiacetaldehido bis (dietil ditioacetal)	¹ H-Nmr 85 IR 83	473 472
<u>trans</u> -4-bencil-2-etiltio-6-eto- ximorfolina	¹ H-Nmr 86 IR 84	475 474
<u>cis</u> -4-bencil-2-etiltio-6-etoxi- morfolina	¹ H-Nmr 87 IR 85	477 476
<u>trans</u> -4-bencil-2- <u>tert</u> -butiltio- 6-etoximorfolina	¹ H-Nmr 88 IR 86	479 478
<u>cis</u> -4-bencil-2- <u>tert</u> -butiltio-6- etoximorfolina	¹ H-Nmr 89 IR 87	481 480
4-bencil-2- <u>tert</u> -butiltio-6-hi- droximorfolina	¹ H-Nmr 90 IR 88	483 482
N,N-(2,2,2',2'-tetraetilsulfonyl) dietilacetamida	¹ H-Nmr 91 IR 89	497 496
Sólido obtenido por recristali- zación de N,N-(2,2,2',2'-tetrae- tilsulfonyl) dietilacetamida	¹ H-Nmr 92 IR 90	499 498
N,N-(2,2,2',2'-tetrapropilsulfo- nyl) dietilacetamida	IR 91	500
N,N-(2,2,2',2'-tetraisopropilsul- fonyl) dietilacetamida	IR 92	501

Nombre de las sustancias y sus
espectros estudiados en la Memoria

Nombre	Espectros	Página
N,N-[2,2'-bis(etilendisulfonil)] diethylacetamida	IR 93	502
N,N-(2,2,2',2'-tetraetilsulfo- nil)diethylbenzamida	¹ H-Nmr 93 IR 94	504 503
Sólido obtenido por recristali- zación de N,N-(2,2,2',2'-tetra- etilsulfonil)diethylbenzamida	¹ H-Nmr 94 IR 95	506 505
N,N-[2,2'-bis(etilendisulfonil)] diethylbenzamida	IR 96	507
<u>cis</u> -4-acetil-2,6-ditert-butyl- sulfonilmorfolina	IR 97	508
<u>trans</u> -4-acetil-2,6-ditert-bu- tilsulfonilmorfolina	IR 98	
<u>cis</u> y <u>trans</u> -4-benzoil-2,6-di- tert-butilsulfoniltetrahidro- 1,4-tiazina 1,1-dióxido (55 días de reacción)	IR 99	510
<u>cis</u> y <u>trans</u> -4-benzoil-2,6-di- tert-butilsulfoniltetrahidro- 1,4-tiazina 1,1-dióxido (ob- tenido por oxidación del es- tereoisómero <u>cis</u>)	IR 100	511
<u>cis</u> y <u>trans</u> -4-benzoil-2,6-di- tert-butilsulfoniltetrahidro- 1,4-tiazina 1,1-dióxido (pro- cede del <u>trans</u>)	IR 101	512

Nombre de las sustancias y página
donde se encuentran en la Memoria

(Solamente se relacionan aquellas sustancias que son
 objeto de estudio en la presente Memoria)

<u>Sustancia nº</u>	<u>Página</u>	<u>Sustancia nº</u>	<u>Página</u>
(VI)	4	(CXXXI)	96
(VII)	4	(CXXXII)	96
(VIII)	4	(CXXXIII)	96
(IX)	4	(CXXXIV)	96
(XXXIII)	21	(CXLIV)	115
(XXXIV)	21	(CXLV)	115
(XXXV)	23	(CXLVI)	90
(XXXVII)	24	(CXLVII)	90
(XXXVIII)	24	(CXLVIII)	118
(CVI)	68	(CL)	113
(CVII)	68	(CLI)	113
(CVIII)	71	(CLII)	171
(CIX)	71	(CLIII)	173
(CX)	71	(CLIV)	173
(CXI)	71	(CLV)	173
(CXII)	78	(CLVI)	173
(CXIII)	78	(CLVII)	174
(CXIV)	78	(CLVIII)	174
(CXV)	84	(CLIX)	174
(CXVI)	84	(CLX)	174
(CXVII)	85	(CLXI)	174
(CXVIII)	85	(CLXII)	174
(CXIX)	85	(CLXIII)	174
(CXX)	85	(CLXIV)	174
(CXXI)	91	(CLXV)	174
(CXXVIII)	96	(CLXVI)	174
(CXXIX)	96	(CLXVII)	174
(CXXX)	96	(CLXVIII)	174

Número de las sustancias y página
donde se encuentran en la Memoria

<u>Sustancia nº</u>	<u>Página</u>	<u>Sustancia nº</u>	<u>Página</u>
(CLXXII)	207	(CCIV)	321
(CLXXIII)	207	(CCV)	271
(CLXXIV)	207	(CCVI)	340
(CLXXV)	207	(CCVII)	340
(CLXXVI)	207	(CCVIII)	340
(CLXXVII)	207	(CCIX)	340
(CLXXVIII)	217	(CCX)	340
(CLXXIX)	217	(CCXI)	340
(CLXXXI)	265	(CCXIV)	340
(CLXXXII)	265	(CCXV)	340
(CLXXXIII)	265	(CCXVI)	347
(CLXXXIV)	265	(CCXVII)	347
(CLXXXV)	265	(CCXVIII)	348
(CLXXXVI)	265	(CCXIX)	374
(CLXXXVII)	265	(CCXX)	374
(CLXXXVIII)	265	(CCXXI)	376
(CLXXXIX)	265	(CCXXII)	377
(CXC)	265	(CCXXIII)	377
(CXCI)	278	(CCXXIV)	377
(CXCVI)	278	(CCXXV)	376
(CXCVII)	283	(CCXXVI)	377
(CXCVIII)	283	(CCXXVII)	377
(CXCV)	280	(CCXXVIII)	377
(CXCVI)	280	(CCXXIX)	377
(CXCVII)	286	(CCXXX)	381
(CXCVIII)	286	(CCXXXI)	381
(CXCIX)	287	(CCXXXII)	389
(CC)	287	(CCXXXIII)	389
(CCI)	314	(CCXXXIV)	389
(CCII)	319	(CCXXXV)	389
(CCIII)	321	(CCXXXVI)	390

Nombre de las sustancias y página
donde se encuentran en la Memoria

<u>Sustancia nº</u>	<u>Página</u>	<u>Sustancia nº</u>	<u>Página</u>
(CCXXXVII)	389	(CCLXIII)	282
(CCXXXVIII)	389	(CCLXIV)	282
(CCXXXIX)	389	(CCLXV)	285
(CCXL)	389	(CCLXXX)	447
(CCXLI)	390	(CCLXXXV)	486
(CCXLII)	441	(CCLXXXVI)	486
(CCXLIII)	445	(CCLXXXVII)	486
(CCXLIV)	445	(CCLXXXVIII)	486
(CCXLV)	458	(CCLXXXIX)	486
(CCXLVI)	458	(CCXC)	490
(CCXLVII)	458	(CCXCI)	490
(CCXLVIII)	463	(CCXCVIII)	492
(CCXLIX)	463	(CCXCIX)	492
(CCL)	463	(CCCVIII)	495
(CCLXI)	213	(CCCIX)	495
(CCLXII)	282		



Biblioteca Universitaria de Granada



01067006