

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

2-ALQUILTIODERIVADOS DE 1,1-DIMETOXIETANO:
SINTESIS Y ANALISIS CONFORMACIONAL

Memoria presentada para optar
al Grado de Licenciado en
Farmacia por Angel Luis Campos
Ramos.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

Visado en Sevilla, a 27 de Junio de 1986

Los Directores:



Fdo.: F. Alcuía González
Catedrático de Química
Orgánica.



Fdo.: F. Zorrilla Benítez
Profesor Titular de Química
Orgánica.

AGRADECIMIENTOS:

El trabajo correspondiente a la presente memoria ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

El autor desea expresar su sincero agradecimiento :

En primer lugar a los Profesores Alcudia González y Zorrilla Benítez por su dirección y enseñanzas.

Al Dr. Cert Ventulá del Instituto de Higiene y Seguridad en el Trabajo de Sevilla por la realización de los espectros de masas.

A la CAICYT por la beca concedida para la realización de este trabajo.

A todos mis compañeros del Departamento por la ayuda prestada.

A mis padres

1.-INTRODUCCION

La finalidad del Análisis Conformacional hoy día es doble: Por un lado se pretende conocer el comportamiento de diferentes moléculas para poder determinar las posibles relaciones existentes entre conformación y actividad química, biológica o farmacológica y por otro, determinar la movilidad y estabilidad conformacional de susstratos modelos para establecer las bases del comportamiento conformacional, con idea de extrapolar los resultados a moléculas más complejas.

Las ideas conformacionales datan aproximadamente de 1920, año en que la escuela de Boëseken hizo uso de las mismas para explicar las distintas facilidades de formación de los ésteres cíclicos de los glicoles con ácido bórico^{1,2}. En 1928, Bilicke³ propuso una conformación silla para el hexaclorociclohexano basada en la interpretación de los datos cristalográficos obtenidos por difracción de rayos X. Más tarde, la espectroscopía Raman permite a Kohlrausch⁴ asociar ciertas absorciones con la disposición axial y ecuatorial de algunos sustituyentes. Pitzer y colaboradores proponen en 1937 la existencia de una barrera de rotación para el etano⁵. Siguiendo estos estudios, Hassel en 1943 generaliza la idea de que es la forma silla la conformación preferida en los ciclohexanos sustituidos, siendo la disposición ecuatorial para los sustituyentes, la más estable. En 1950 Barton⁶ recoge y amplía las ideas de Hassel y establece las bases para el

desarrollo posterior del Análisis Conformacional sobre las siguientes consideraciones:

- a) La mayor estabilidad de los sustituyentes en disposición ecuatorial respecto de la axial.
- b) Estas diferencias de estabilidad condicionan la reactividad de la molécula.
- c) La influencia que, sobre la velocidad de reacción, tiene la disposición geométrica de los enlaces formados o rotos.

La principal aportación de Barton consiste en el establecimiento de una relación entre los principios termodinámicos, determinantes de la diferente estabilidad de las conformaciones, y la reactividad molecular. Posteriormente, Barton extendió las ideas del Análisis Conformacional para la explicación de las propiedades físicas. En la actualidad, a partir de éstas (momento dipolar, interacción de la energía electromagnética con la materia: interpretación de los espectros de IR, RMN, EM, etc.) y de cálculos mecanicocuánticos de orbitales moleculares, pueden conocerse algunos aspectos conformacionales de interés.

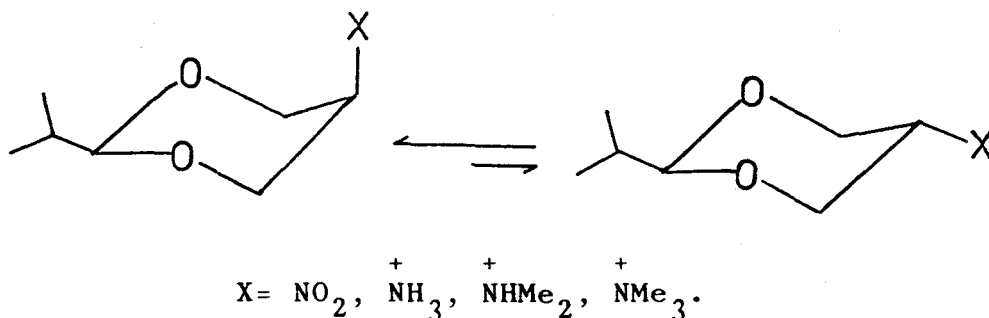
El Análisis Conformacional ha alcanzado un elevado desarrollo y en nuestros días es una herramienta de notable eficacia para el estudio estructural, aunque su aplicación en ocasiones, tropieza con dificultades adicionales, debido al conocimiento incompleto de las interacciones experimentadas por determinados grupos funcionales.

En un principio, la interpretación de los resultados referentes a la estabilidad conformacional se basaba en el estudio de las interacciones estéricas. Posteriormente se ha llegado a la convicción de que éstos no son los únicos factores responsables de la diferencia de energía entre los conformeros de una molécula, por lo que se han introducido factores polares para justificar el comportamiento conformacional^{7,8}. Entre éstos destacan el efecto anomérico⁹⁻¹¹, las interacciones dipolares¹², y la asociación intramolecular por puentes de hidrógeno^{13,14}.

Un caso donde se pone de manifiesto la importancia de las interacciones dipolares, especialmente las electrostáticas, es el de los 1,3-dioxanos con sustituyentes nitrogenados en posición 5 (esquema 1.1).

En estos compuestos, la interacción electrostática oxígeno/nitrógeno es la responsable por la disposición axial de la función nitrogenada. Todas estas funciones

Esquema 1.1

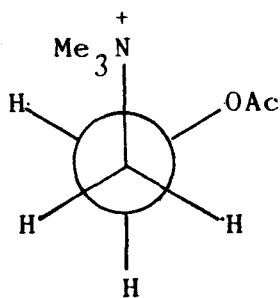


soportan densidad de carga positiva sobre el átomo de nitrógeno, mientras que el oxígeno está negativamente cargado, por lo que la atracción electrostática entre los heteroátomos estabiliza más el isómero cis que el trans, en contra de lo esperado si se consideran únicamente factores estéricos.

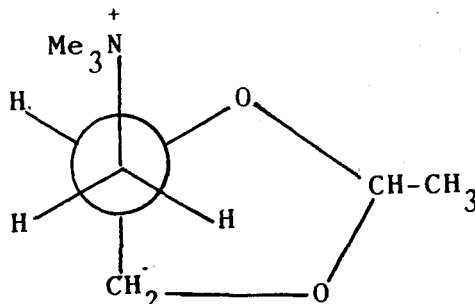
Existen sistemas acíclicos, estructuralmente relacionados con los 1,3-dioxanos anteriores, en los que el predominio de las conformaciones en que los heteroátomos adoptan una disposición gauche, estéricamente poco favorables, se han explicado haciendo uso de los mismos argumentos. Tal es el caso de la Acetilcolina¹⁶ y de la Muscarina¹⁷, cuyas conformaciones más estables, tanto en estado sólido como en disolución se indican en el esquema 1.2.

Las interacciones estabilizantes y desestabilizantes entre orbitales también han servido para explicar

Esquema 1.2



Acetilcolina



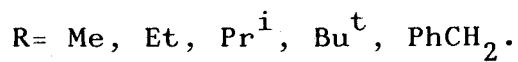
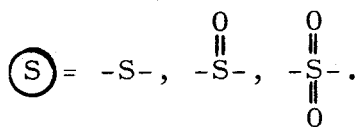
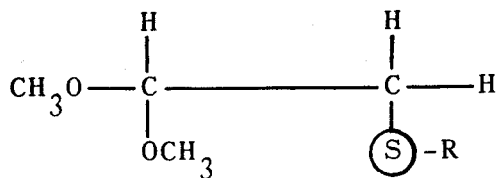
Muscarina

la estabilidad conformacional de algunos compuestos. La línea de investigación seguida en nuestro laboratorio, "Síntesis y Análisis Conformacional de compuestos acíclicos con interacciones azufre/heteroátomo", pretende abordar el estudio de compuestos acíclicos con átomos de azufre en diferentes estados de oxidación (tioéteres, sulfóxidos, sulfonas y sales de sulfonio), que posean funciones heteroatómicas en la posición vicinal de la cadena.

En la presente Memoria se recogen los resultados obtenidos al estudiar sistemas de los tipos representados en el esquema 1.3 por medio de la Resonancia Magnética Nuclear de Protones (¹H-RMN).

La interpretación de los correspondientes espectros y la aplicación de los principios de Análisis Conformacional permite realizar una valoración cualitativa

Esquema 1.3



de la influencia de los factores estérico, anomérico, gauche, e interacción donador-aceptor sobre la estabilidad conformacional de los diversos sustratos considerados.

2.-SINTESIS

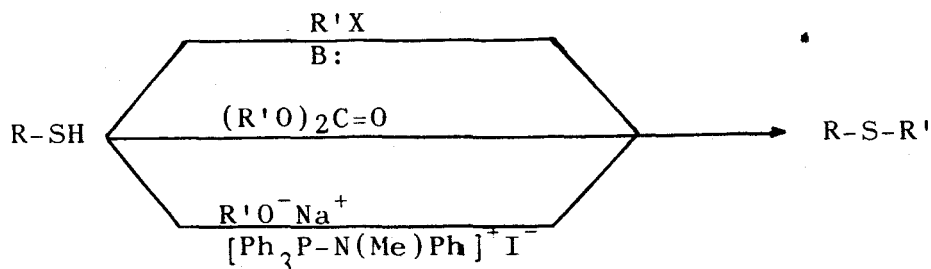
2.1.- Antecedentes en la preparación de tioéteres.

En la bibliografía existen diversos procedimientos de preparación de tioéteres, de los que se destacan en este apartado los de aplicación más general.

2.1.1.- *Por reacciones de sustitución nucleófila.*

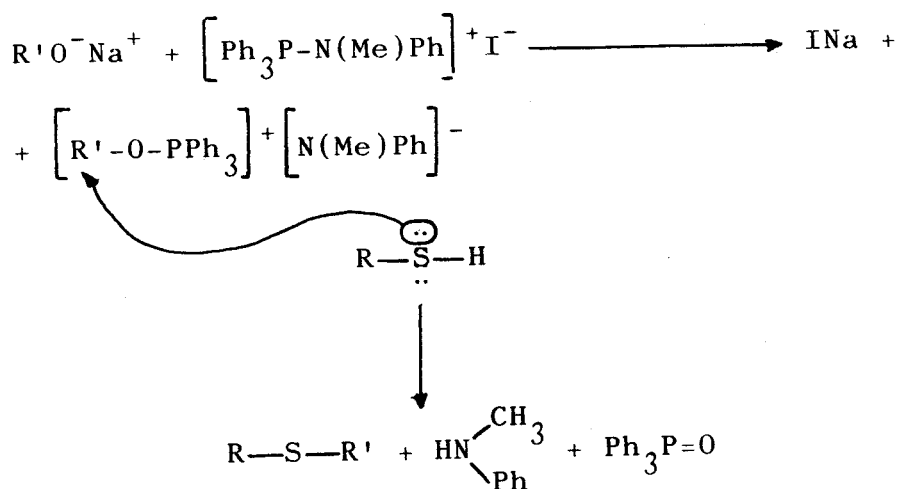
Como nucleófilos se han utilizado tanto las mercaptidas y sulfuros^{18,19}, generalmente de los iones de metales alcalinos, como de los propios tioles (esquema 2.1). Los electrófilos más empleados han sido haluros de alquilo y arilo, ésteres inorgánicos (carbonatos²⁰ y fosfatos de alquilo²¹). También se ha descrito la reacción de un alcóxido en presencia de una sal de aminofosfonio²².

Esquema 2.1



En este caso la reacción parece transcurrir según se indica en el esquema 2.2, a través de la formación de una sal de alcoxifosfonio, que sufre posteriormente el ataque nucleofílico del tiol.

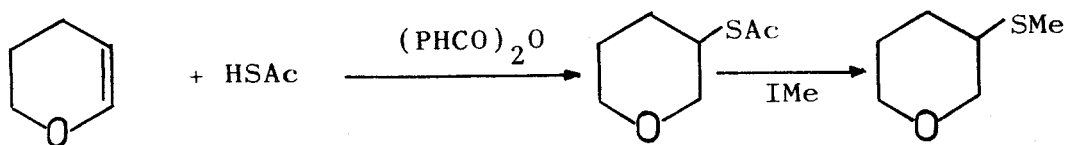
Esquema 2.2

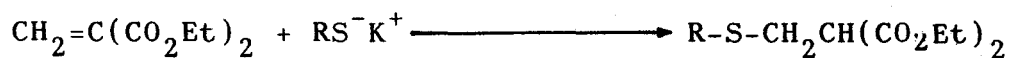


2.1.2.- Adición de tioles o mercaptidas a alquenos.

Las reacciones pueden ser llevadas a cabo tanto vía radical²³ como a través de adición nucleofílica²⁴ (esquema 2.3).

Esquema 2.3

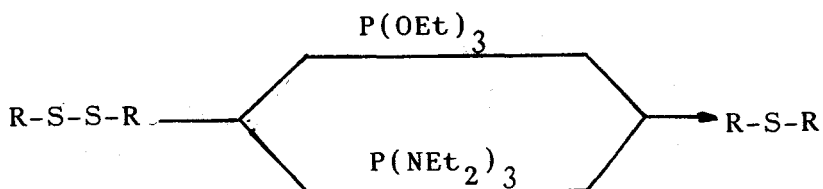




2.1.3.- *Monodesulfuración alquilante de disulfuros.*

Este proceso se detalla en el esquema 2.4 y se lleva a cabo por diversos derivados de fósforo (III), como los fosfitos de trialquilo²⁵ y fosfamidas²⁶.

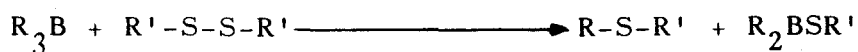
Esquema 2.4



2.1.4.- *Rotura alquilante de disulfuros.*

La rotura del enlace S-S se produce por acción de trialquilboranos²⁷ y la reacción transcurre a través de radicales libres, mecanismo que es inhibido en presencia de iodo (esquema 2.5)

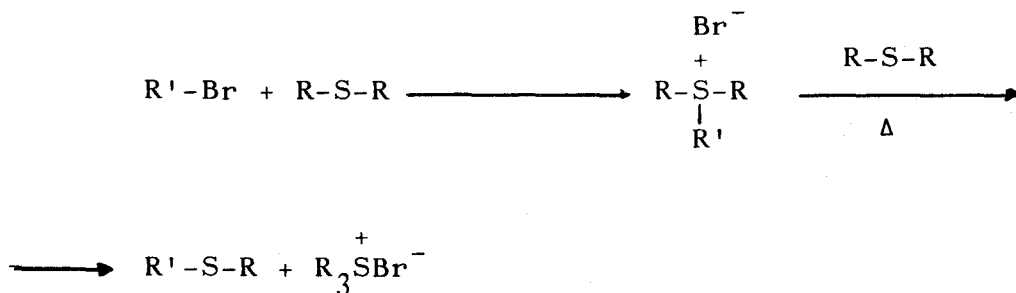
Esquema 2.5



2.1.5.- Intercambio de radicales en sulfuros.

La alquilación de los sulfuros simétricos seguido de termolisis de la sal de sulfonio en presencia de exceso de sulfuro²⁸, de acuerdo con el esquema 2.6, lleva a la formación de un nuevo sulfuro.

Esquema 2.6



2.2.- Antecedentes en la preparación de sulfóxidos.

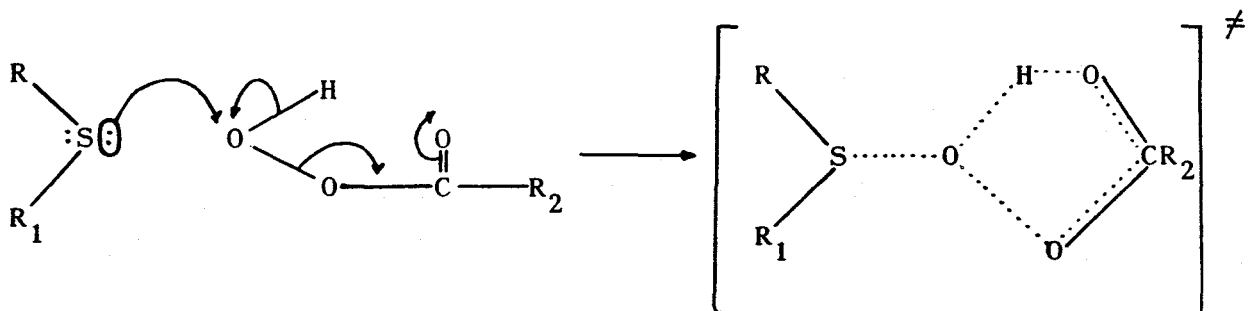
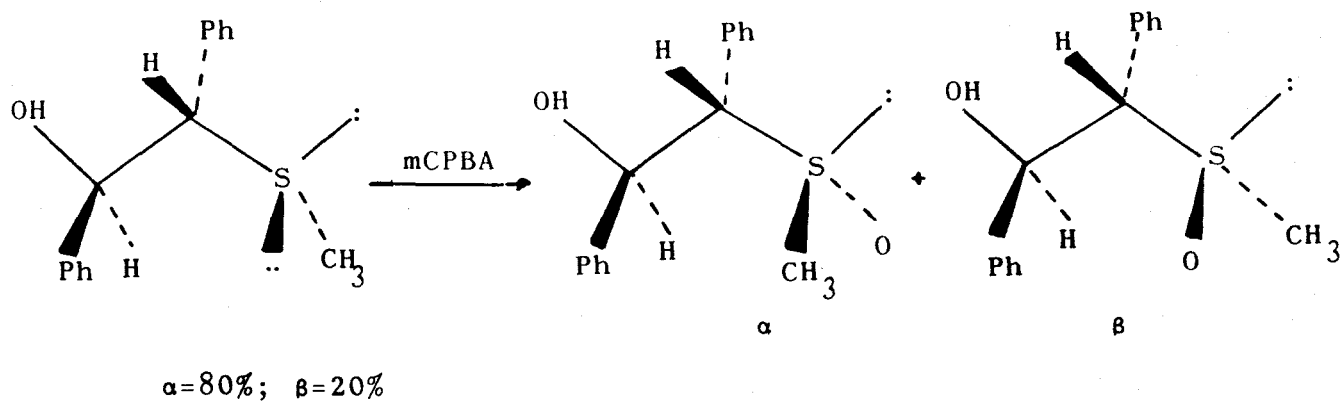
Entre los diversos procedimientos de síntesis más o menos generales, utilizados con este fin, pueden ser destacados:

2.2.1.- *Oxidación de tioéteres.*

Ha sido una de las primeras reacciones utilizada dentro de la química de los compuestos orgánicos de azufre. Es muy importante que el procedimiento de oxidación permita controlar adecuadamente las condiciones al objeto de no producir oxidaciones posteriores con formación de sulfonas, ácidos sulfónicos, etc. Son muy numerosos los oxidantes empleados, tales como hidroperóxidos de alquilo²⁹, peróxido de hidrógeno^{30,31} en diversos disolventes y ácido crómico. Quizá, los más empleados sean el ácido metacloroperbenzoico¹⁵ y metaperiodato sódico³².

La oxidación con ácido metacloroperbenzoico es un proceso muy suave, que se suele llevar a cabo en disolventes orgánicos del tipo de cloruro de metileno y cloroformo. Esta reacción en realidad, constituye un proceso de tipo pericíclico, con formación predominante del estereoisómero que proviene del acercamiento del oxidante al átomo de azufre por el camino estereoquímico menos impedido estericamente (esquema 2.7)

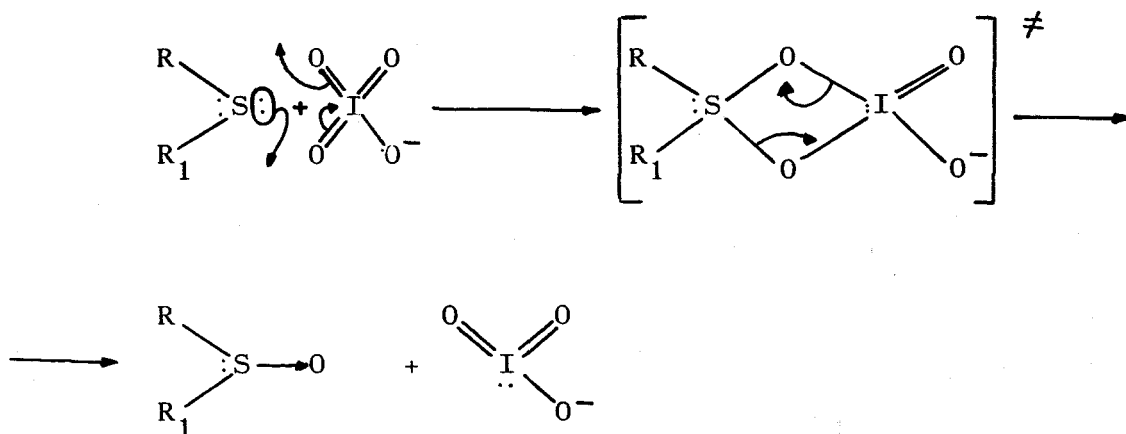
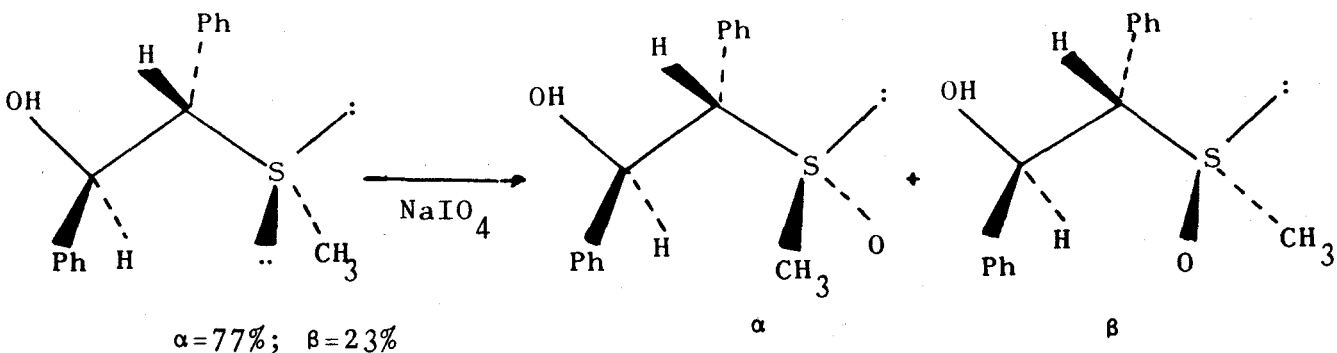
Esquema 2.7



El metaperiodato sódico en medio acuoso, alcohol-agua o soportado sobre alúmina a baja temperatura, es un reactivo muy adecuado. El mayor inconveniente de este procedimiento generalmente radica en la baja solubilidad de la mayoría de los compuestos orgánicos del azufre en disoluciones acuosas. Este oxidante puede ser un buen complemento del anterior porque, en los casos en que es posible la formación de diversos estereoisómeros, suele predominar aquel que es termodinámicamente más estable. La oxidación, al igual que en los glicoles, transcurre a

través de un mecanismo pericíclico (esquema 2.8).

Esquema 2.8

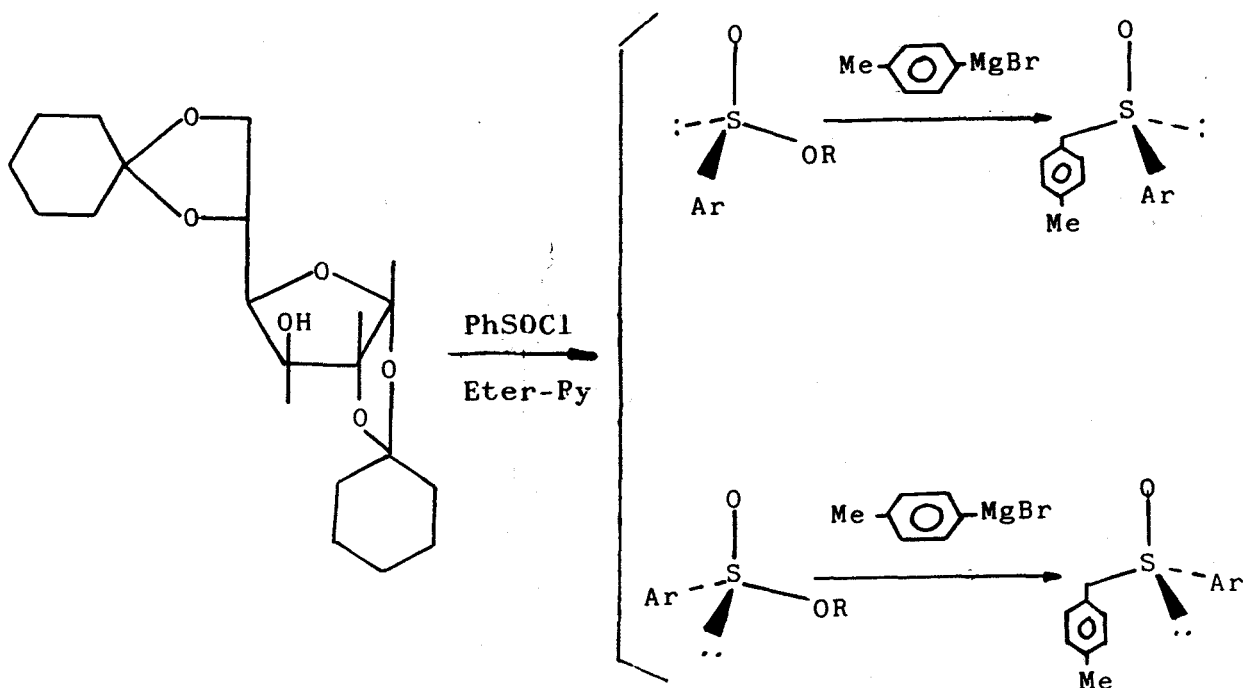


2.2.2.- S- alquilación de sulfinatos.

Los sulfinatos pueden sufrir ataque nucleófilo sobre el átomo de azufre con salida del grupo alcoxilo. Generalmente se emplean reactivos de Grignard o dialquilcupratos de litio³³ como fuentes de nucleófilos y la reacción transcurre con inversión neta de la configuración en el átomo de azufre.³⁴ En el esquema 2.9 se detalla la

S-alquilación del sulfinato, formado por reacción del cloruro de bencensulfonilo con 1,2:5,6-di-O-ciclohexelideno- α -D-glucofuranosa

Esquema 2.9

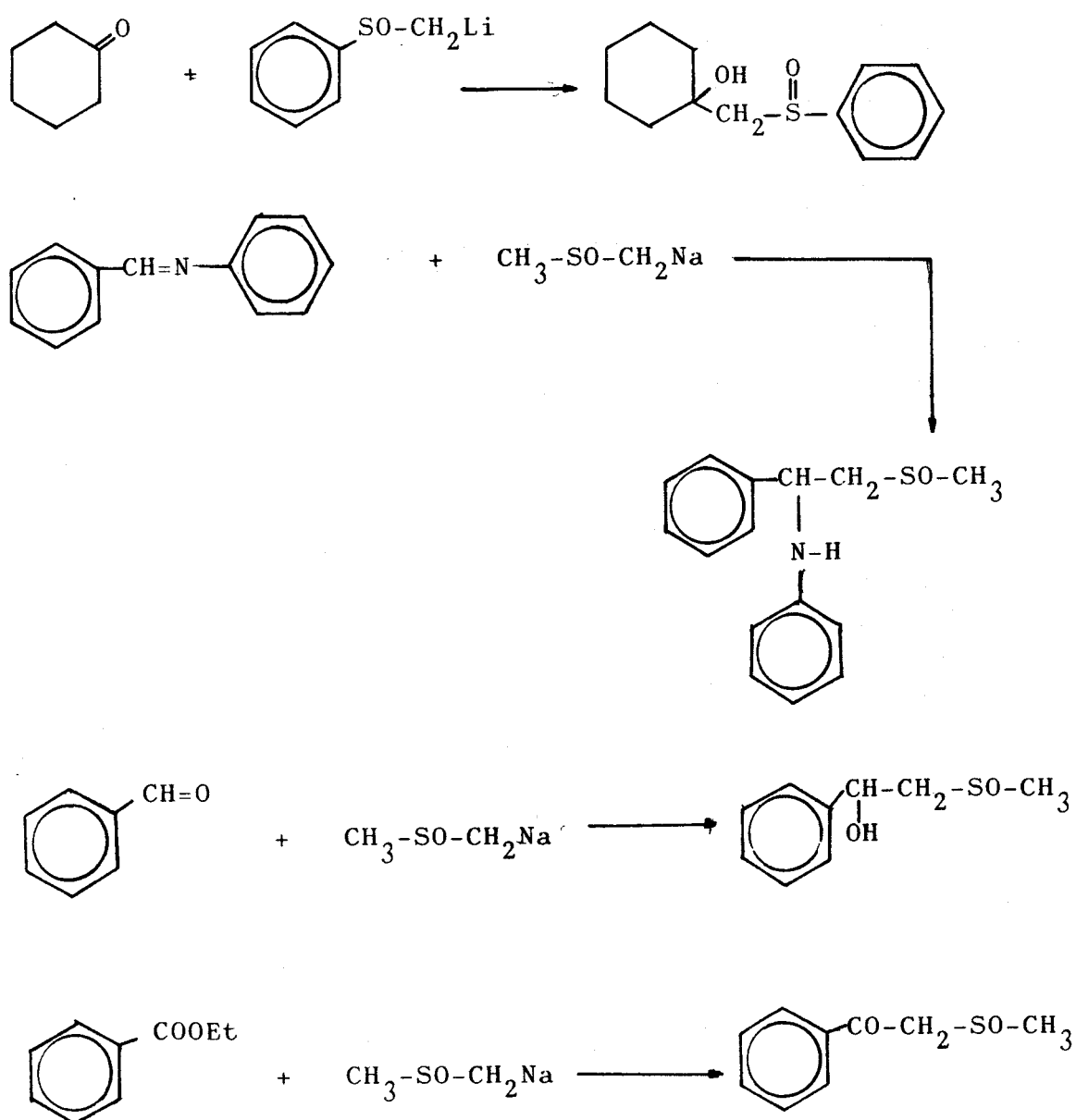


2.2.3.- C-alkilación de sulfóxidos.

El dimetilsulfóxido y fenilmetilsulfóxido, cuando se tratan con bases suficientemente fuerte, pierden un protón en la posición α con formación de un carbanión de notable poder nucleófilo, que actúa como tal frente a numerosos sustratos con enlaces múltiples heteroatómico.

La apropiada elección del sustrato nos permitirá disponer de otros grupos funcionales en la molécula, como puede observarse en los ejemplos detallados en el esquema 2.10.

Esquema 2.10



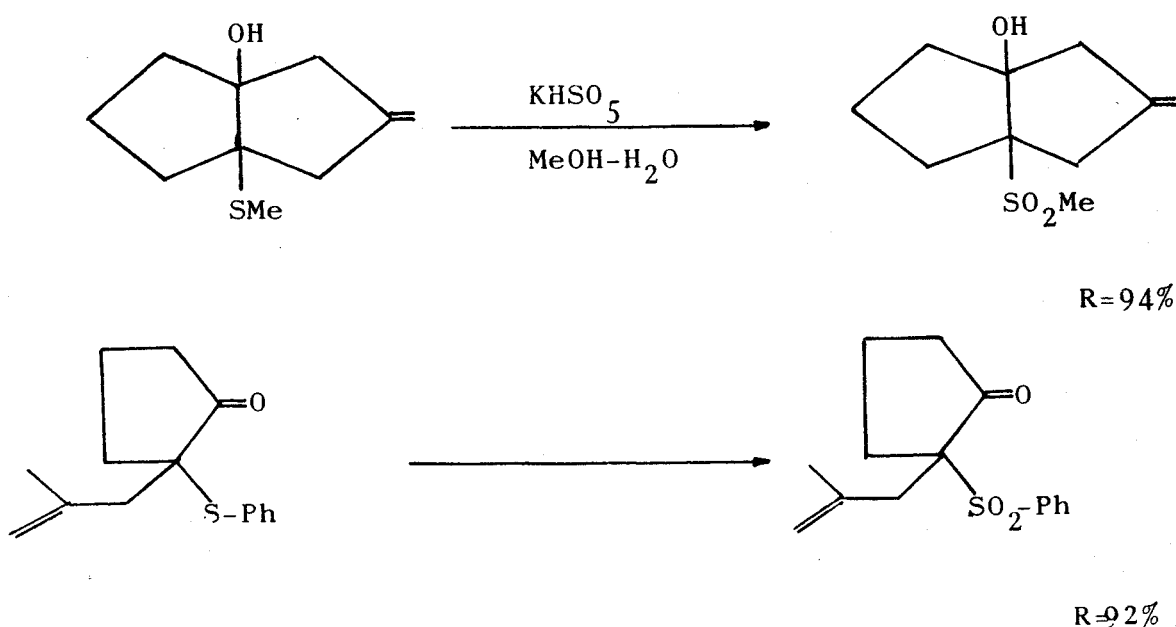
2.3.- Antecedentes en la preparación de sulfonas.

Los procedimientos generales de síntesis más utilizados para la preparación de sulfonas son la oxidación de tioéteres y sulfóxidos y las reacciones de sustitución nucleófila de sulfinatos alcalinos.

2.3.1.- *Oxidación de tioéteres o sulfóxidos.*

La transformación oxidante de tioéteres o sulfóxidos en sulfonas puede llevarse a cabo con la mayoría de los oxidantes: KHSO_5 , NO_3H , MnO_4K , $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{K}_2$, H_2O_2 , perácidos, IO_4Na , etc. (esquema 2.11). Uno de los más utilizados es el persulfato de potasio³⁵.

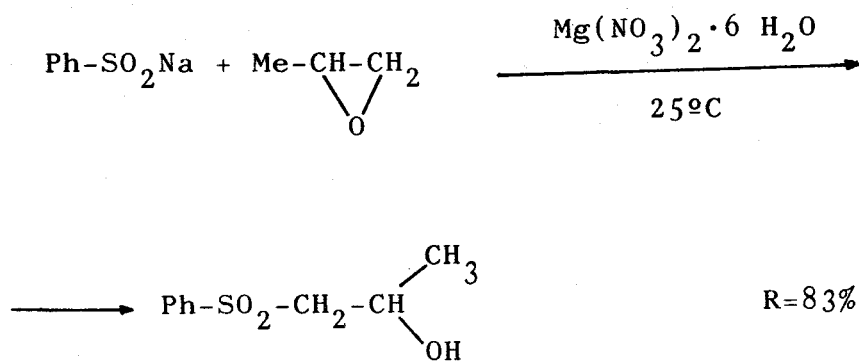
Esquema 2.11



2.3.2.- Sustitución nucleófila con sulfonatos.

Un ejemplo importante es la apertura de los epóxidos en presencia de sales de magnesio que prestan "asistencia electrófila", con formación de β -hidroxisulfonas con buenos rendimientos³⁶ (esquema 2.12)

Esquema 2.12

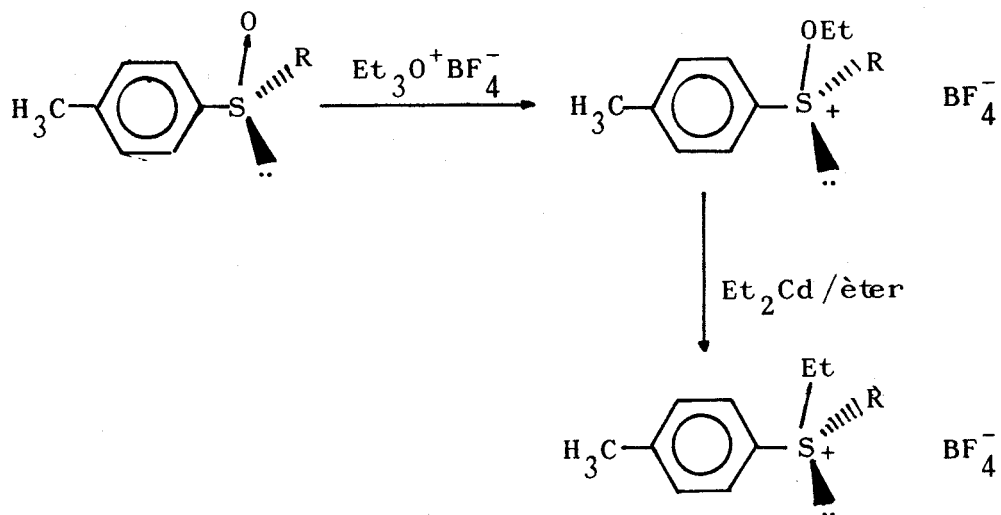


2.4.- Antecedentes en la preparación de sales de sulfonio.

Existen numerosos ejemplos de síntesis de sales de sulfonio por alquilación de tioéteres. Los agentes alquilantes más utilizados son los haluros de alquilo, tosilatos de alquilo³⁷⁻⁴⁰, tetrafluorborato de dimetoximetilo⁴¹, tetrafluorborato de trimetiloxonio⁴², metanol⁴³ en ácido clorhídrico a 60°C y tetrafluorborato de bencendiazonio en acetonitrilo⁴⁴.

Las sales de sulfonio ópticamente puras pueden obtenerse a partir de sulfóxidos quirales⁴⁵ (esquema 2.13).

Esquema 2.13



2.5.- Síntesis de 2-(alquilsulfenil)-1,1-dimetoxietano.

En la literatura se encuentran algunas referencias de la síntesis de acetales derivados de 2-(alquilsulfenil) acetaldehído, lo que suele llevarse a cabo haciendo reaccionar bromoacetaldehído dialquilacetal o cloroacetaldehído dialquilacetal con la mercaptida sódica o potásica adecuada. Generalmente la mercaptida se obtiene haciendo reaccionar el tiol con hidróxido sódico o potásico o con un alcóxido alcalino (esquema 2.14).

Esquema 2.14

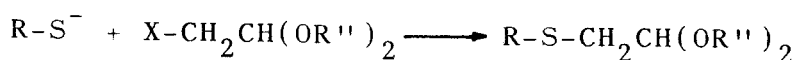
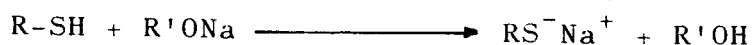


Tabla 1: Síntesis de algunos tioéteres a partir de bromoacetaldehído dialquilacetal y diversas mercaptidas.

<u>R</u>	<u>R''</u>	<u>Rendimiento</u>	<u>Referencia</u>
<i>Me</i>	<i>Me</i>	60.8%	46
<i>Et</i>	<i>Me</i>	62.0%	46
<i>Me</i>	<i>Et</i>	30.0%	47
<i>Et</i>	<i>Et</i>	89.0%	47
<i>Pr</i>	<i>Et</i>	82.6%	47
<i>Prⁱ</i>	<i>Et</i>	83.7	47
<i>Bu^t</i>	<i>Et</i>	85.0%	47
<i>PhCH₂</i>	<i>Et</i>	79.1%	48

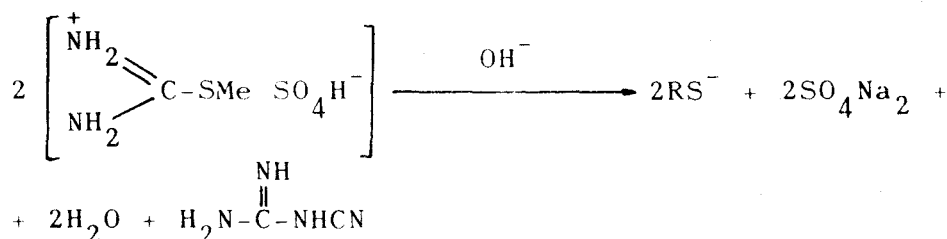
Los resultados obtenidos en el presente trabajo se recogen a continuación, teniendo presente que siempre se ha empleado cloroacetaldehído dimetilacetal.

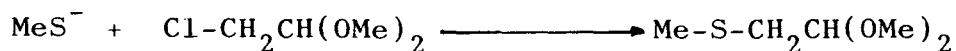
Tabla 2: Rendimientos obtenidos en la síntesis de los tioéteres estudiados en la presente Memoria.

<u>RSH</u>	<u>Producto</u>	<u>Nº Compuesto</u>	<u>Rendimiento</u>
Me-SH	Me-S-CH ₂ CH(OMe) ₂	<u>1</u>	73.7%
Et-SH	Et-S-CH ₂ CH(OMe) ₂	<u>2</u>	85.1%
Pr ⁱ -SH	Pr ⁱ -S-CH ₂ CH(OMe) ₂	<u>3</u> /	87.3%
Bu ^t -SH	Bu ^t -S-CH ₂ CH(OMe) ₂	<u>4</u> /	94.7%
PhCH ₂ -SH	PhCH ₂ -S-CH ₂ CH(OMe) ₂	<u>5</u>	68.1%

Aunque el procedimiento de síntesis descrito para el metiltioacetaldehído dimetilacetal se produce con buenos rendimientos (60.8%), se necesita metanotiol, sustancia que presenta ciertos inconvenientes en su manipulación. En este trabajo se ha generado "in situ", a partir de S-metilisotiouronio no siendo necesario, por tanto tomar precauciones especiales, (esquema 2.15).

Esquema 2.15





Los derivados isopropílico 3 y terc-butílico 4, no descritos en la literatura se han identificado utilizando técnicas espectroscópicas y de espectrometría de masas.

2.5.1.- Espectros infrarrojo.

Los 2-(alquilsulfenil)-1,1-dimetoxietano 1-5 muestran espectros relativamente sencillos, donde predominan las absorciones características de los enlaces C-C y C-H. No obstante, las bandas más características de estos espectros corresponden a la agrupación acetálica que aparecen en la región de $1310-1000 \text{ cm}^{-1}$.

2.5.2.- Espectros de $^1\text{H-RMN}$.

Los espectros de los tioéteres acetálicos 1-5 muestran como característico la existencia de un patrón de acoplamiento tipo AX_2 , cuya constante de acoplamiento no muestra variación con el cambio de naturaleza del disolvente, tal como se señala en la tabla 3.

Tabla 3: Valores de J_{AX} de los tioéteres 1-5 en cloroformo y dimetilsulfóxido.

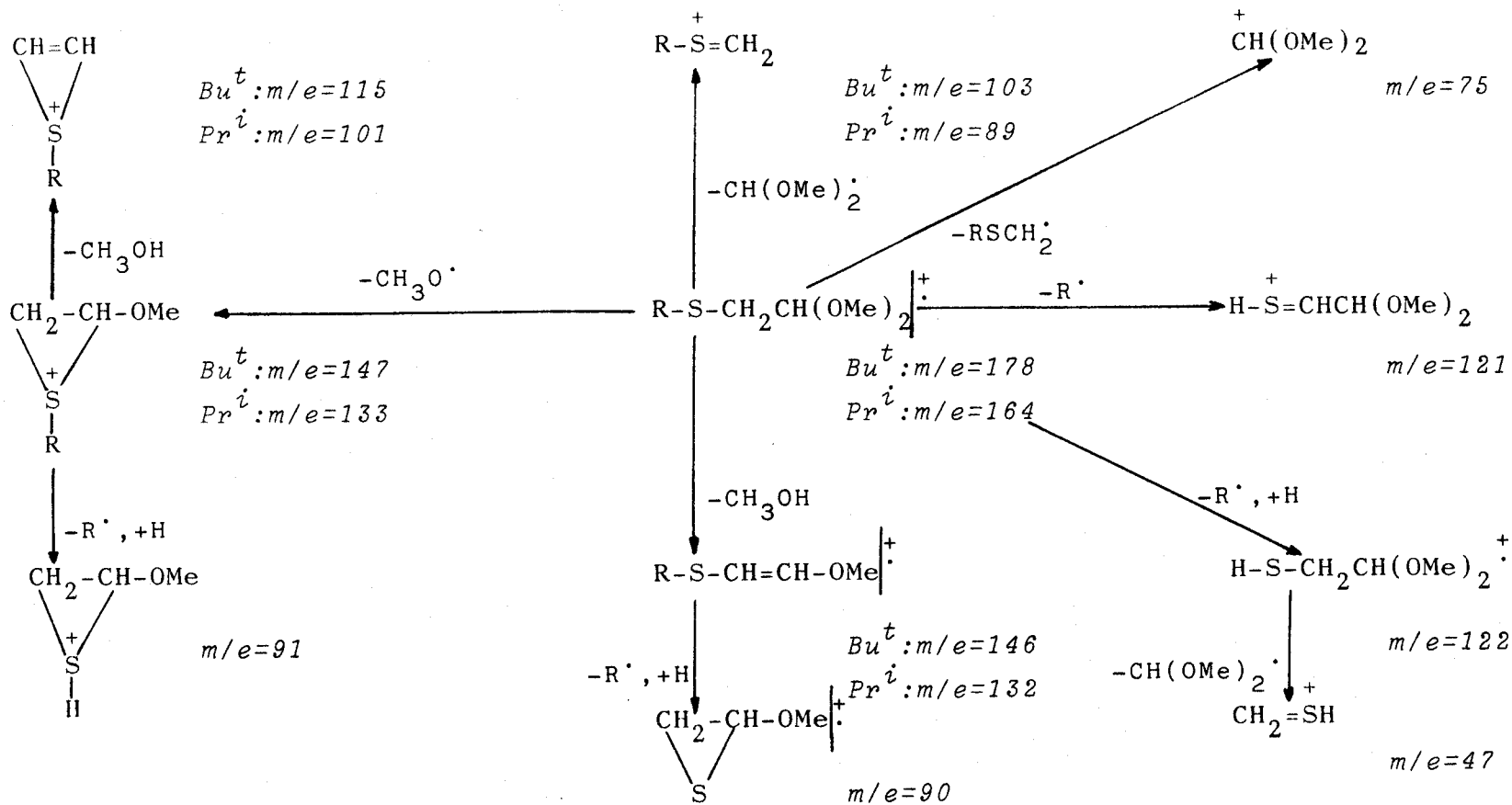
<u>R</u>	<u>Disolvente</u>	<u>J_{AX}</u>
Me	A	5.48
Me	B	5.51
Et	A	5.50
Et	B	5.54
Pr ⁱ	A	5.57
Pr ⁱ	B	5.56
Bu ^t	A	5.71
Bu ^t	B	5.67
PhCH ₂	A	5.52
PhCH ₂	B	5.53

A=Cl₃CD; B=DMSO-d₆.

2.5.3.- *Espectros de masas.*

Los derivados isopropílico 3 y terc-butílico 4, que no se encuentran descritos en la literatura, se han sometido a análisis a través de espectros de masas. En ambos espectros se observan los respectivos picos moleculares, con su conjunto isotópico característico debido a la presencia de un átomo de azufre, con pico base típico de los acetales metílicos a $m/e=75$. A continuación se ha representado el esquema de fragmentación que se considera más probable, tras consultar la literatura⁴⁹, para los picos que parecen más significativos. (esquema 2.16).

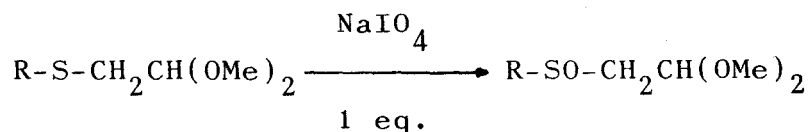
Esquema 2.16



2.6.- Síntesis de 2-(alquilsulfinil)-1,1-dimetoxietano.

La oxidación de los tioéteres (1-5) con un equivalente de metaperiodato sódico en disolución acuosa o acuosa-etanólica en baño de hielo, permite la obtención con buenos rendimientos de los correspondientes sulfóxidos (6-10). Estas sustancias son líquidas, más o menos siruposas, que no pudieron cristalizarse salvo 10, y que no necesitaron posterior purificación por obtenerse cromatográficamente puros (c.c.f).

Tabla 4: Síntesis de sulfóxidos 6-10, por oxidación de los correspondientes tioéteres.



<u>R</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Rendimiento</u>
Me	<u>6</u>	91%
Et	<u>7</u>	96%
Pr ⁱ	<u>8</u>	90%
Bu ^t	<u>9</u>	90%
PhCH ₂	<u>10</u>	87%

La identificación de los productos se realiza utilizando técnicas espectroscópicas y espectrometría de masas.

2.6.1.- Espectro infrarrojo.

Los espectros infrarrojo muestran que estas sustancias son fuertemente higroscópicas, absorbiendo rápidamente la humedad ambiental y produciendo bandas más o menos intensas correspondientes a las moléculas de agua. Las bandas más características corresponden a la vibración de tensión del enlace S=O situadas entre 1065 y 1040 cm^{-1} , tal como cabría esperar⁵⁰ aunque su observación encuentra dificultades por las vibraciones de tensión de los enlaces C-O (1310-1000 cm^{-1}).

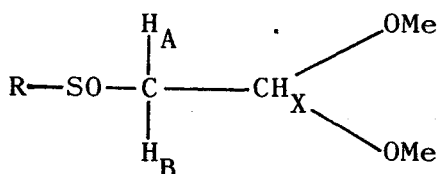
2.6.2.- Espectros de ^1H -RMN.

Aunque se han realizado espectros en distintos disolventes para cada caso, aquí solo comentaremos, desde el estricto punto de la asignación estructural, los obtenidos en disoluciones clorofórmicas.

Debido a la quiralidad introducida al oxidar el átomo de azufre, los espectros de estos sulfóxidos muestran cierta complejidad. Los grupos metoxilos de la agrupación acetálica resultan ser diasterotópicos y así se observa para cada uno de ellos un singulete agudo, 3.48-3.40 y 3.40-3.31, con una separación máxima en el caso del derivado terc-butílico de 0.07 y mínima en el

bencílico de 0.03 ppm. Con respecto a la unidad etano trisustituida (esquema 2.17), los protones resuenan según un patrón de acoplamiento tipo ABX, más o menos complejo, según los casos.

Esquema 2.17



Los valores indicados en la tabla 5 muestran los valores calculados utilizando el Programa Panic, para disoluciones clorofórmicas, salvo indicación expresa.

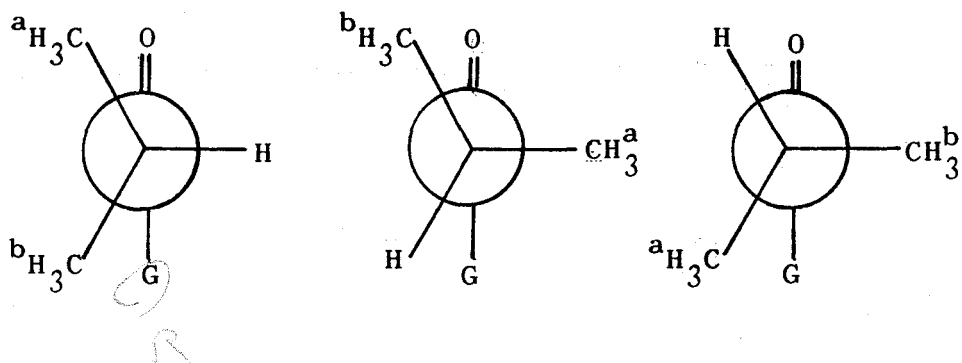
Tabla 5: Valores de J y δ del sistema ABX de los sulfóxidos 6-10.

<u>Compuesto</u>	<u>δ_A</u>	<u>δ_B</u>	<u>δ_X</u>	<u>J_{AB}</u>	<u>J_{AX}</u>	<u>J_{BX}</u>
<u>6</u> *	2.70	2.72	4.76	-13.09	8.6	2.5
<u>7</u> *	2.67	2.60	4.80	-13.02	3.3	7.8
<u>8</u>	2.86	2.83	4.84	-13.00	8.9	2.8
<u>9</u>	2.76	2.67	4.84	-12.70	8.5	2.8
<u>10</u>	2.89	2.80	4.81	-13.10	7.3	3.8

*Sistema degenerado en cloroformo. Los valores indicados se refieren a la utilización de C_6D_6 como disolvente.

Los protones unidos a los átomos de carbono en la parte R resuenan con la multiplicidad esperada. Así, los átomos de hidrógeno de los grupos metilo del derivado terc-butílico lo hacen como un singulete agudo. En el caso del isopropilo aparecen dos dobletes para los átomos de hidrógeno a 1.31 y 1.27 debido a su falta de equivalencia magnética, situación que se mantiene a pesar del giro alrededor del enlace C-S, tal como se representa en la figura 2.1.

Figura 2.1

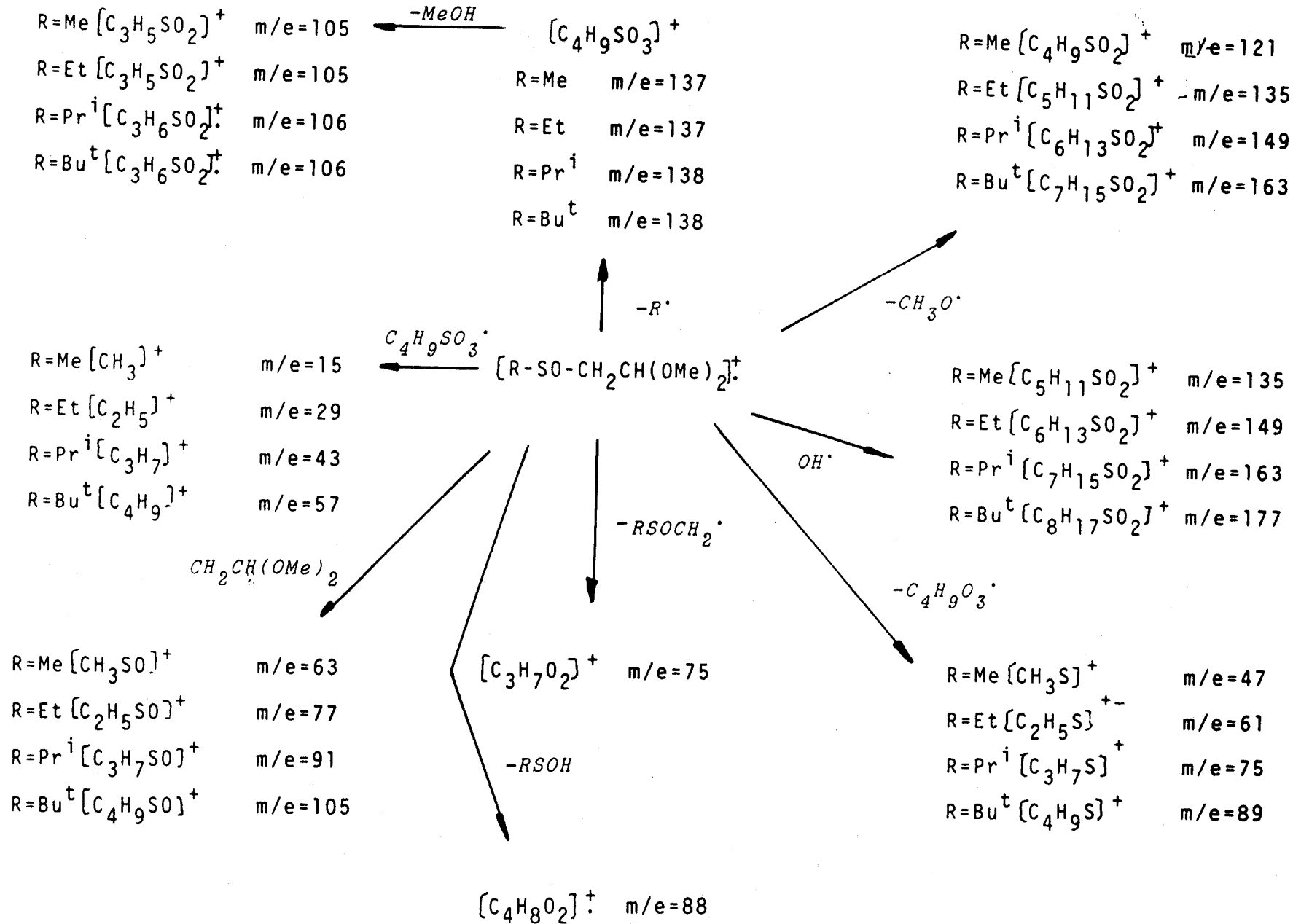


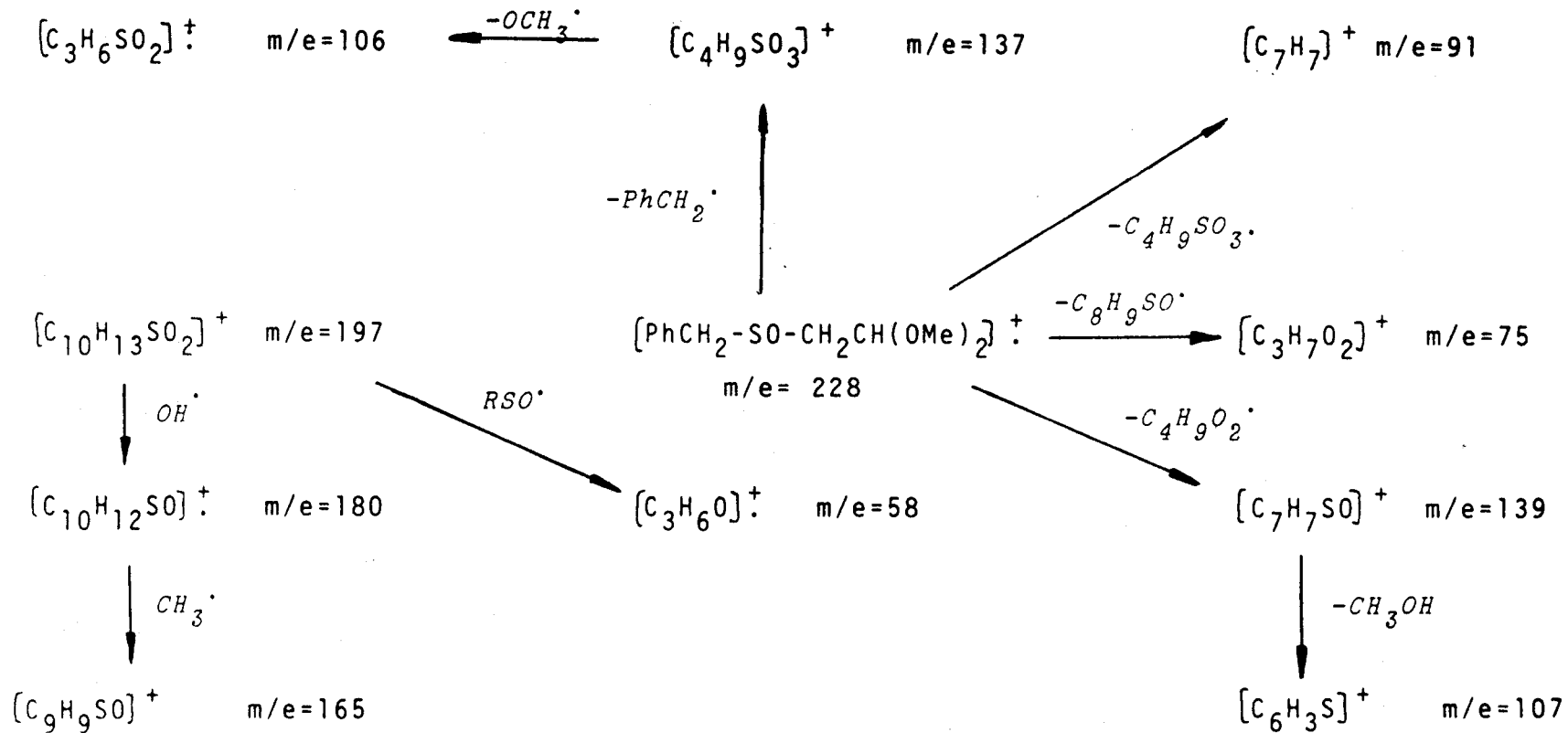
2.6.3.- Espectros de masas.

Los espectros de masas de los sulfóxidos son concordantes con las estructuras propuestas. Mientras que la mayoría de los alquiltioderivados, 6-9, pueden ser tratados de manera conjunta, el de 2-(bencilsulfinil)-1,1-dimetoxietano 10 presenta particularidades especiales, debido a la presencia del radical aromático. En los

primeros el pico base corresponde a $m/e=75$, típico de los acetales metílicos, excepto para el derivado terc-butílico que corresponde a $m/e=57$ (catión terc-butílico). Otras fragmentaciones importantes corresponden a la pérdida de CH_3OH , $\text{CH}_3\text{O}^\cdot$, OH^\cdot , como más característicos. En el esquema 2.18 se encuentran recogidas las fragmentaciones indicadas.

En el espectro del bencilsulfóxido 10 se observa que el pico base corresponde a $m/e=91$ (catión tropilio), típico de los derivados de bencilo, aunque el pico a $m/e=75$ sigue siendo importante. También se observan las pérdidas de CH_3OH , $\text{CH}_3\text{O}^\cdot$, y OH^\cdot , tal como se indica en el esquema 2.19.



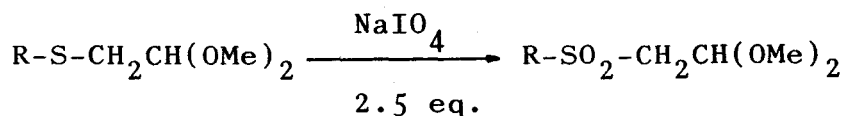


Esquema 2.19.

2.7.- Síntesis de 2-(alquilsulfonil)-1,1-dimetoxietano.

La oxidación de los tioéteres (1-5) con un exceso de metaperiodato sódico (2.5 equivalentes) y en caliente, lleva a la formación de las correspondientes sulfonas (11-15) con buenos rendimientos. Estas sustancias son líquidos siruposos que no pudieron cristalizarse, salvo el derivado bencílico 15, y que no necesitaron posterior purificación por obtenerse cromatográficamente puros (c.c.f.)

Tabla 6: Síntesis de sulfonas 11-15, por oxidación de los correspondientes tioéteres.



<u>R</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Rendimiento</u>
Me	<u>11</u>	94%
Et	<u>12</u>	96%
Pr ⁱ	<u>13</u>	96%
Bu ^t	<u>14</u>	82%
PhCH ₂	<u>15</u>	93%

La identificación de estos compuestos se hace utilizando técnicas espectroscópicas y de espectrometría de masas.

2.7.1.- Espectros infrarrojo.

Las sulfonas, al igual que los sulfóxidos anteriormente descritos, se muestran como sustancias altamente higroscópicas, lo cual se traduce en la aparición de bandas de agua en sus espectros infrarrojo. Las bandas más características de estos espectros corresponden a la tensión asimétrica ($1310-1300\text{ cm}^{-1}$) y simétrica ($1120-1110\text{ cm}^{-1}$) de los enlaces S=O en sulfonas, para las cuales se cita en la literatura⁵⁰ ($1370-1290$ y $1170-1110\text{ cm}^{-1}$, respectivamente).

2.7.2.- Espectros de ^1H -RMN.

Los espectros de ^1H -RMN en las sulfonas se muestran como casos típicos A_2X debido a la falta de quiralidad en el átomo de azufre. Esto lleva además a que los átomos de hidrógeno de los grupos metoxilos sean equivalentes resonando a una misma frecuencia y dando lugar por tanto a un singulete agudo. En la tabla 7 se recogen los parámetros más interesantes para estas sustancias.

Con respecto al derivado metílico 11 cabe señalar que se observa claramente ($J=0.8\text{ Hz}$) una constante de acoplamiento de largo alcance entre los protones del grupo metileno y los del metilo, en los dos disolventes

ensayados.

Las integrales de los espectros son concordantes con las estructuras propuestas.

Tabla 7: Valores de J y δ para las sulfonas 11-15 en cloroformo y dimetilsulfóxido.

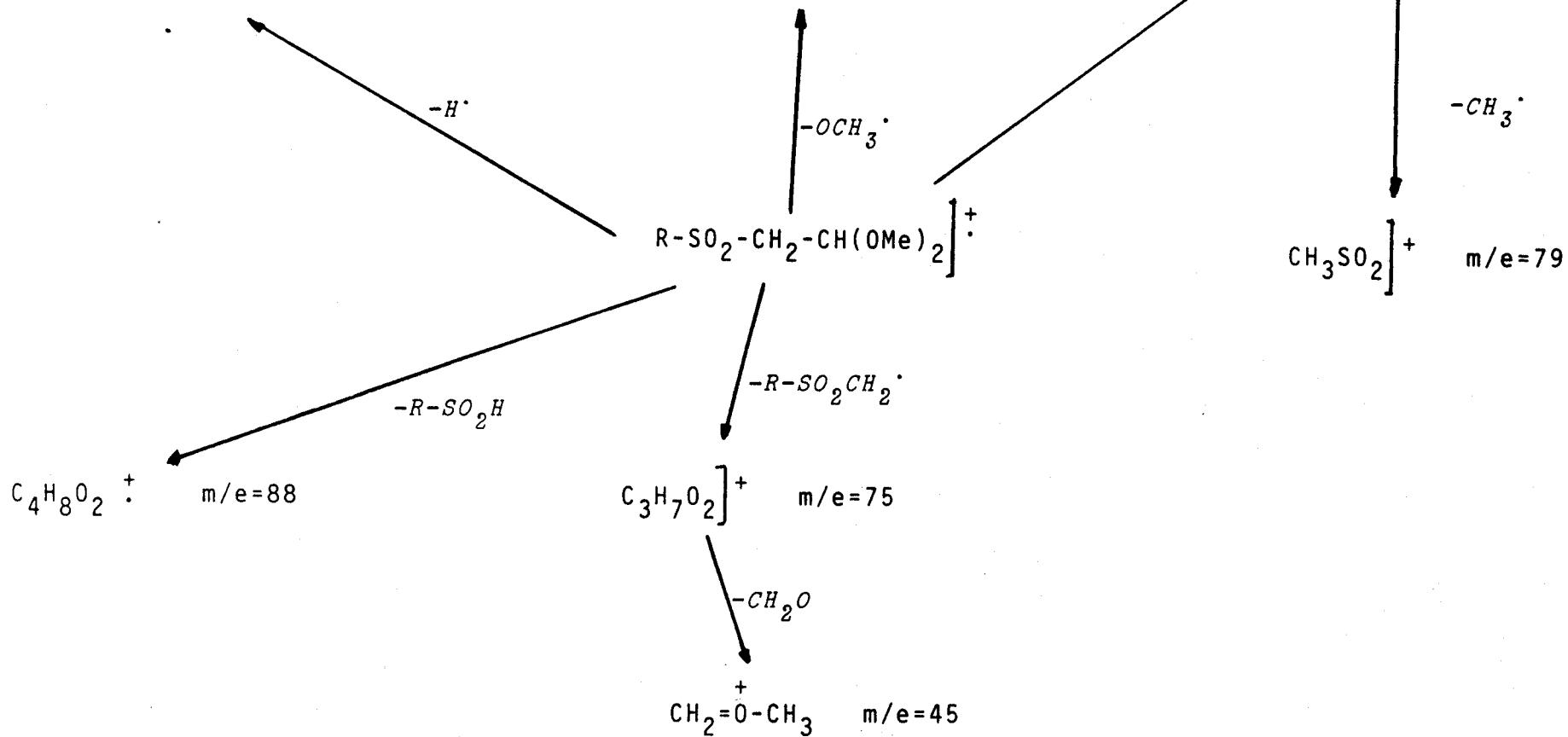
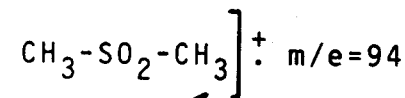
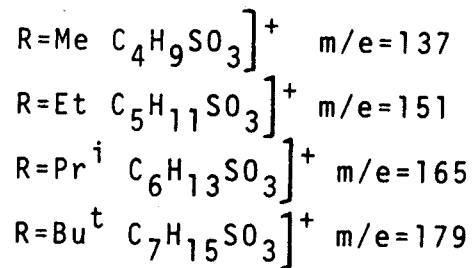
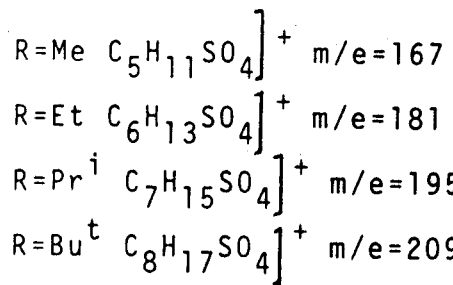
<u>Compuesto</u>	<u>Disolvente</u>	<u>δ_X</u>	<u>δ_A</u>	<u>J_{AX}</u>
Me	A	4.8 t	3.2 d	5.47
Me	B	4.7 t	3.4 d	5.46
Et	A	4.8 t	3.2 d	5.42
Et	B	4.7 t	3.4 d	5.37
Pr ⁱ	A	4.8 t	3.3 d	5.31
Pr ⁱ	B	4.7 t	3.4 d	5.26
Bu ^t	A	4.9 t	3.2 d	4.92
Bu ^t	B	4.8 t	3.3 d	5.02
PhCH ₂	A	4.8 t	3.1 d	5.54
PhCH ₂	B	4.7 t	3.4 d	5.38

A=Cl₃CD; B=DMSO-d₆.

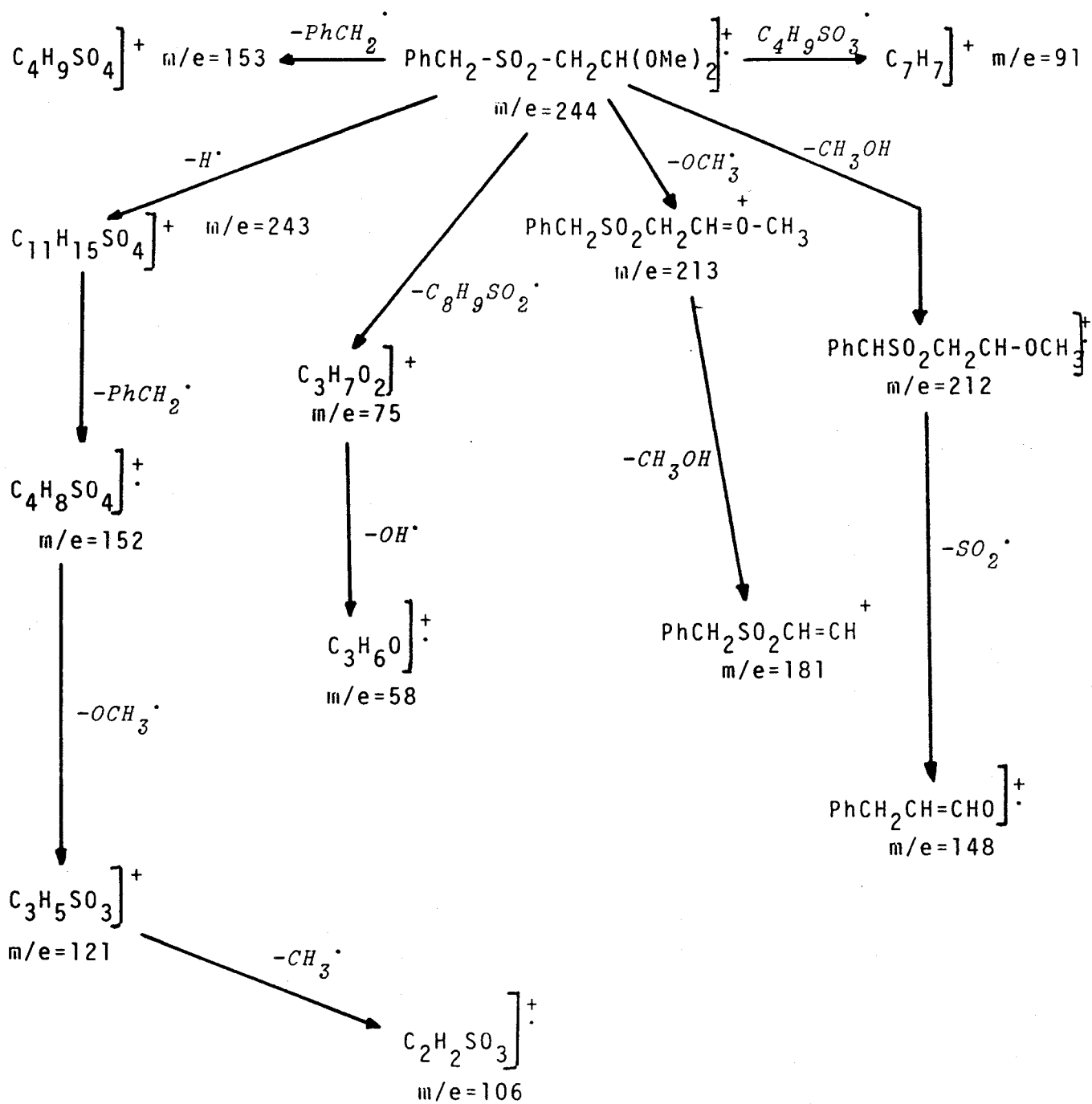
2.7.3.- *Espectros de masas.*

Los espectros de masas están de acuerdo con las estructuras propuestas. Al igual que en los sulfóxidos, los derivados alquílicos 11-14, pueden ser tratados de manera conjunta, mientras que el derivado bencílico 15 presenta particularidades propias, debido a la presencia del radical aromático. Así, en los primeros, el pico base corresponde a $m/e=75$, típico de los acetales metílicos, excepto en los derivados 13 y 14, que corresponde a $m/e=58$. Otras fragmentaciones importantes corresponden a la pérdida de CH_2O , $\text{CH}_3\text{O}^\cdot$ y OH^\cdot como más características. En el esquema 2.20 se representan las fragmentaciones más importantes.

En el espectro de la bencilsulfona 15, se observa el pico base a $m/e=91$ (catión tropilio) típico de los derivados bencílicos, y las pérdidas de CH_3OH , $\text{CH}_3\text{O}^\cdot$ y OH^\cdot como se indica en el esquema 2.21.



Esquema 2.20.

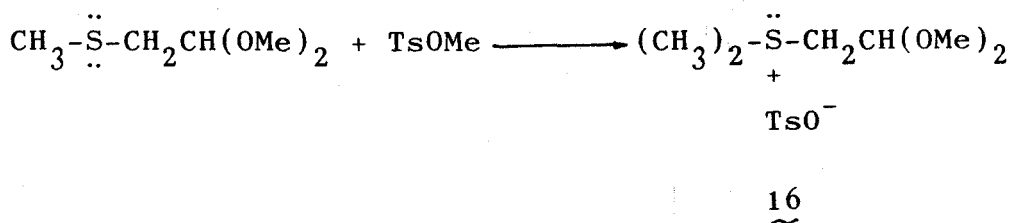


Esquema 2.21.

2.8.- Síntesis de tosilato de dialquil-(2,2-dimetoxietil) sulfonio.

Los intentos de obtener tosilatos de sulfonio a partir de 2-(alquilsulfenil)-1,1-dimetoxietano (1-5) con suficiente pureza para llevar a cabo un análisis conformacional fiable han resultado infructuosos salvo en el caso de la reacción de 1 con tosilato de metilo, que rindió una sustancia sólida cristalina fácilmente purificable. (esquema 2.20).

Esquema 2.22



La estructura ha sido establecida por métodos espectroscópicos y espectrometría de masas.

2.8.1.- *Espectro infrarrojo.*

No ha podido ser realizado debido a que la sustancia es altamente higroscópica e insoluble en los disolventes normalmente utilizados en esta técnica.

2.8.2.- Espectro de ^1H -RMN.

Al igual que ocurre en los tioéteres y sulfonas, la falta de quiralidad del átomo de azufre hace que se observe un patrón de acoplamiento A_2X por lo que el espectro se muestra análogo a los observados anteriormente en los tioéteres y sulfonas.

Algunos parámetros de interés se recogen en la tabla 8.

Tabla 8: Valores de J y δ para el tosilato de dimetil-(2,2-dimetoxietil) sulfonio.

<u>Compuesto</u>	<u>δ_X</u>	<u>δ_A</u>	<u>J_{AX}</u>
$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{Me-S-CH}_2\text{-CH(OMe)}_2 \\ + \end{array}$	4.8 t	3.6 d	4.9

Espectro obtenido de una disolución en DMSO-d_6 ; la sustancia se muestra insoluble en Cl_3CD .

2.8.3.- Espectro de masas.

Como es general, los espectros obtenidos de sales muestran los picos correspondientes a los productos de descomposición térmica de las mismas. En nuestro caso, el

espectro registrado corresponde a la superposición del tosilato de metilo ($M^+ = 186$) y 2-(metilsulfenil)-1,1-dimetoxietano ($M^+ = 136$), observándose los picos esperados para la fragmentación de estas sustancias.

3.-ANALISIS CONFORMACIONAL

3.- Antecedentes y métodos en Análisis Conformacional.

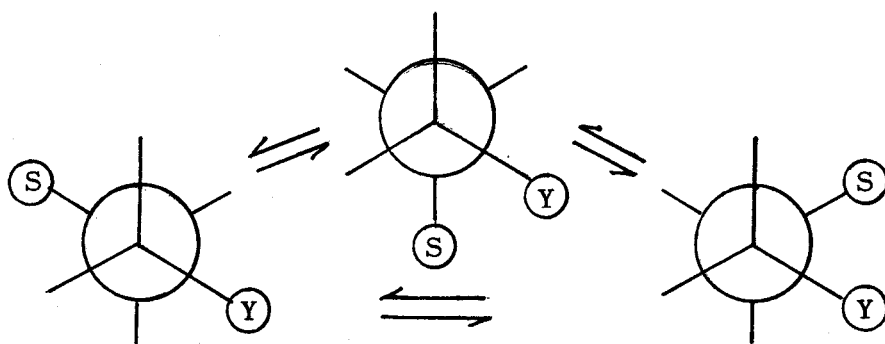
3.1.- Conformaciones en derivados organosulfurados acíclicos.

Los precedentes que se han podido encontrar en la literatura sobre Análisis Conformacional de compuestos organosulfurados son relativamente escasos y, en general, no permiten profundizar en el conocimiento de las interacciones del átomo de azufre, en sus distintos estados de oxidación, con otros heteroátomos.

La causa de esta escasez de datos de interés sobre el tema posiblemente sea debida a la dificultad de realizar estudios conformacionales en sistemas acíclicos, ya que la movilidad intrínseca de éstos hace que la interpretación de los resultados experimentales, especialmente los obtenidos por métodos espectroscópicos, sea extremadamente delicada.

En los compuestos orgánicos de azufre β -heterosustituídos, de los infinitos rotámeros que pueden existir por giro alrededor del enlace carbono-carbono, son tres los rotámeros alternados que deben ser tenidos en cuenta a la hora de llevar a cabo cualquier tipo de análisis conformacional (esquema 3.1).

Esquema 3.1



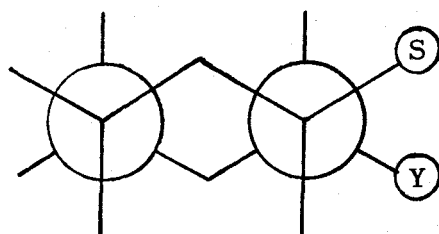
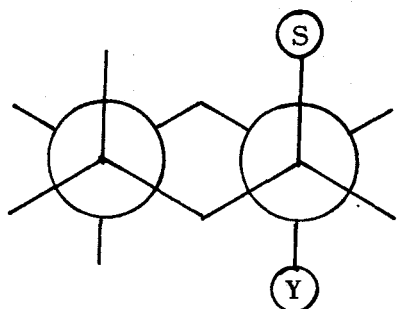
(S) = Función de azufre.

(Y) = Heteroátomo (O, N, halógeno).

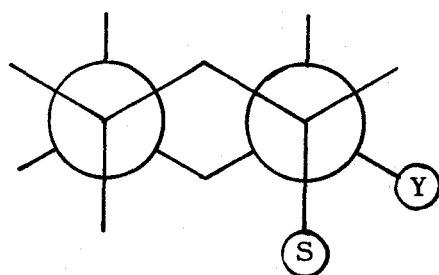
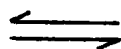
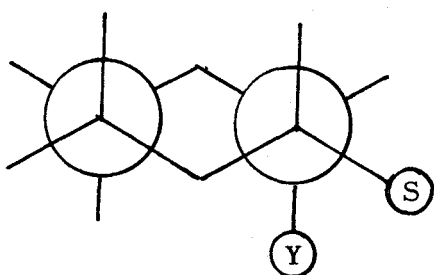
Sin embargo, en los análogos cíclicos, debido a las restricciones que impone la concatenación cerrada, el número de conformeros que deben ser tenidos en cuenta se reduce considerablemente. Especialmente en los ciclos hexagonales, donde de forma general sólo son relativamente estables los conformeros silla, son únicamente dos los que deben ser considerados. Naturalmente esto facilita extraordinariamente el Análisis Conformacional de estos sistemas, (esquema 3.2), existiendo un gran número de publicaciones sobre sustratos que contienen el fragmento Y-C-C-S tanto en sustancias carbocíclicas⁵¹ como heterocíclicas^{15,52,53}.

Desafortunadamente, en la mayoría de los casos las conclusiones que pueden ser alcanzadas al estudiar sistemas cíclicos, no pueden ser extrapoladas a los acíclicos correspondientes. Especialmente la imposibilidad de

Esquema 3.2



Isómero cis



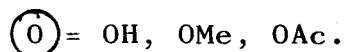
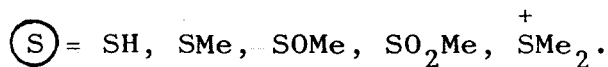
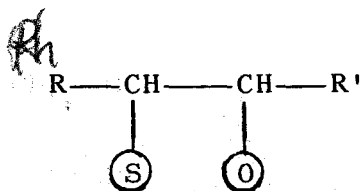
Isómero trans

libre giro en los primeros, que hacen que no puedan ser considerados equivalentes con los sistemas acíclicos, justifica sobradamente la necesidad de llevar a cabo estudios conformacionales sobre estos últimos.

Como paradigma de Análisis Conformacional sobre compuestos sulfurados acíclicos caben citar los trabajos llevados a cabo por Kingsbury y colaboradores sobre el eritro y treo-1,2-difenil-2-(fenilsulfinil)-etanol, en los que consiguió la asignación de configuraciones relativas a los átomos de carbono asimétricos a través de la explicación de las distintas capacidades de formación de puentes de hidrógeno intramoleculares⁵⁴.

En 1978, F. Alcudia y colaboradores inician el estudio conformacional de compuestos acíclicos con interacciones azufre-heteroátomo, con objeto de establecer los factores que determinan la posición de los equilibrios conformacionales en estos compuestos. Hasta el presente, fundamentalmente se han analizado las interacciones azufre-oxígeno, ya que al ser éstos los más conocidos en las series cíclicas, permiten llevar a cabo análisis comparativos (esquema 3.3).

Esquema 3.3



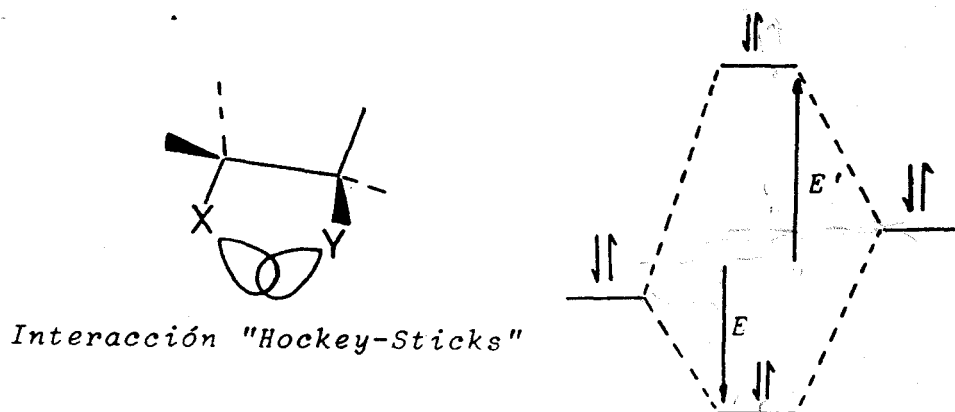
Los resultados obtenidos indican que en estas sustancias, al igual que en los derivados de 1,3-dioxano⁵⁵, las interacciones electrostáticas, la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno intramoleculares y los factores estéricos, tienen una influencia fundamental sobre la posición del equilibrio conformacional.

3.1.1.- Factores conformacionales de organosulfurados acíclicos.

3.1.1.1.- *Tioéteres.*

A parte del efecto estérico, que incide de la manera esperada en los equilibrios conformacionales de los tioéteres, en estas sustancias fundamentalmente deben ser considerados el efecto gauche repulsivo y la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno cuando existen agrupaciones atómicas adecuadas. El efecto gauche repulsivo se caracteriza por desfavorecer la interacción sinclinal S/O, tal como demostró Zefirov⁵¹ en diversos derivados cíclicos y que denominó efecto "Hockey-sticks". El origen de la repulsión parece ser la interacción de las nubes electrónicas correspondientes a los pares de electrones no compartidos, cuyo solapamiento originaría dos nuevos orbitales, enlazante y antienlazante, en los que se situarían los electrones como se indica en la figura 3.1. Como E' es siempre mayor que E ^{56,57}, aparece una desestabilización neta.

Figura 3.1



El efecto "Hockey-sticks" ha sido denominado, por Eliel y Giza⁵⁸, efecto "rabbit-ears" y suele darse en los pares S/S, S/Br, S/Cl y el ya mencionado S/O.

Con respecto a la posible formación de puentes de hidrógeno, es de notar que el átomo de azufre en los tioéteres puede actuar como un centro donador de electrones, lo cual le hace apto para establecer este tipo de enlaces. En la literatura existen diversos ejemplos de enlaces de hidrógeno formados con grupos hidroxilo⁵⁹⁻⁶¹ y NH⁶²⁻⁶⁴ y se ha podido demostrar en algunos casos que el enlace N-H...S, en la formación de un ciclo de cinco miembros resulta ser más fuerte que el correspondiente N-H...O⁶⁴. Estas diferencias pueden explicarse teniendo en cuenta la menor electronegatividad y mayor polarizabilidad del átomo de azufre con respecto al de oxígeno.

Se han hecho diversos estudios sobre el equilibrio conformacional en β -hidroxitioéteres⁶⁵, donde la extensión del puente de hidrógeno intramolecular depende de la naturaleza del disolvente.

3.1.1.2.- Sulfóxidos.

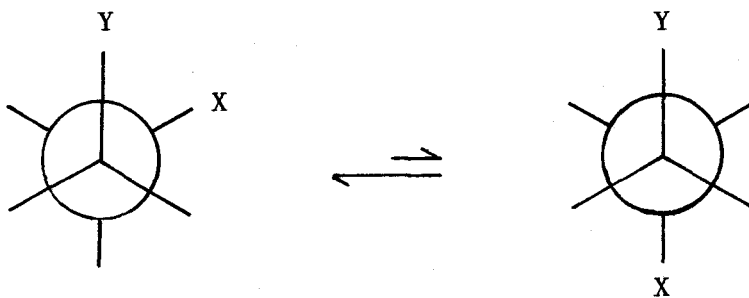
La posición de los equilibrios conformacionales en los sulfóxidos se ha intentado explicar teniendo en

cuenta fundamentalmente las interacciones electrostáticas entre grupos, el efecto gauche atractivo, efecto n-d, efectos estéricos y dentro de estos últimos, la interacción $(O/H)_{1,3p}$ que resulta estabilizante⁶⁶.

En muchos compuestos que contienen el fragmento Y-C-C-SO-R se ha propuesto la existencia de una interacción electrostática¹⁵ entre el heteroátomo en posición β , con densidad de carga negativa, y el átomo de azufre que soporta una carga parcial positiva, lo cual estabiliza los rotámeros en donde existe una disposición sinclinal entre estas agrupaciones.

Por su parte, el efecto gauche atractivo, se observa en general en moléculas que poseen en situación 1,2 agrupaciones de elevada electronegatividad o pares de electrones no compartidos⁶⁷ (esquema 3.4).

Esquema 3.4



X, Y= F, OMe, OAc, CN y pares de electrones no compartidos.

Cuando X=Y=halógeno, la proporción del rotámero gauche aumenta al pasar de los derivados iodados a los fluorados, hasta el punto de que en el 1,2-difluoroetano predomina la forma gauche, aunque no existe acuerdo entre los distintos autores sobre la posición exacta de este equilibrio⁶⁸. El origen del efecto gauche atractivo ha sido descrito por varios autores. Wolfe⁶⁹ propone que el término energético relacionado con este efecto se considere como el resultado de una componente atractiva (interacción núcleo-electrones) y otra repulsiva (interacciones electrón-electrón y núcleo-núcleo). Efectivamente parece lógico admitir que para sustituyentes pequeños y muy electronegativos, las interacciones atractivas sean más importantes que las repulsivas y a la inversa. No obstante, existen otros puntos de vista y así Epiotis⁷⁰ formula una generalización para explicar este efecto: "En ausencia de otros factores, la geometría preferida de una molécula en torno a un enlace, es aquella que maximaliza las interacciones entre el par solitario o enlace mejor donador y el enlace mejor aceptor", es decir, aquella en la que se sitúan antiperiplanar las interacciones $n-\sigma^*$ y $\sigma-\sigma^*$ (figura 3.2)

El orden decreciente en cuanto a la efectividad de la donación, podría establecerse según:

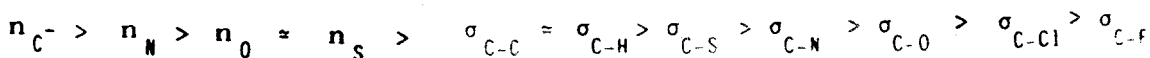
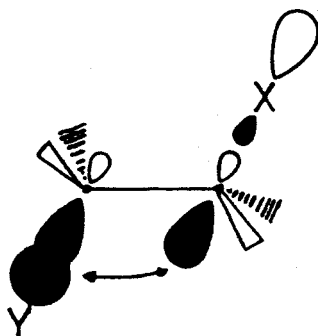
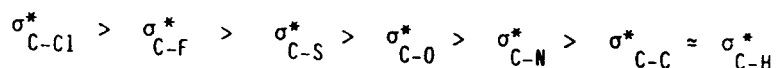


Figura 3.2



En cuanto a los aceptores, el más efectivo sería el orbital vacante de un carbocación⁷¹, puesto que es sin duda el orbital antienlazante de energía más baja, seguido de la secuencia⁷²:



La interacción estabilizante se producirá, en consecuencia, entre el donador y el aceptor más efectivos, y la conformación en la que un poderoso donador se encuentre adyacente a un orbital antienlazante de energía relativamente baja, se encontrará especialmente estabilizada por este factor.

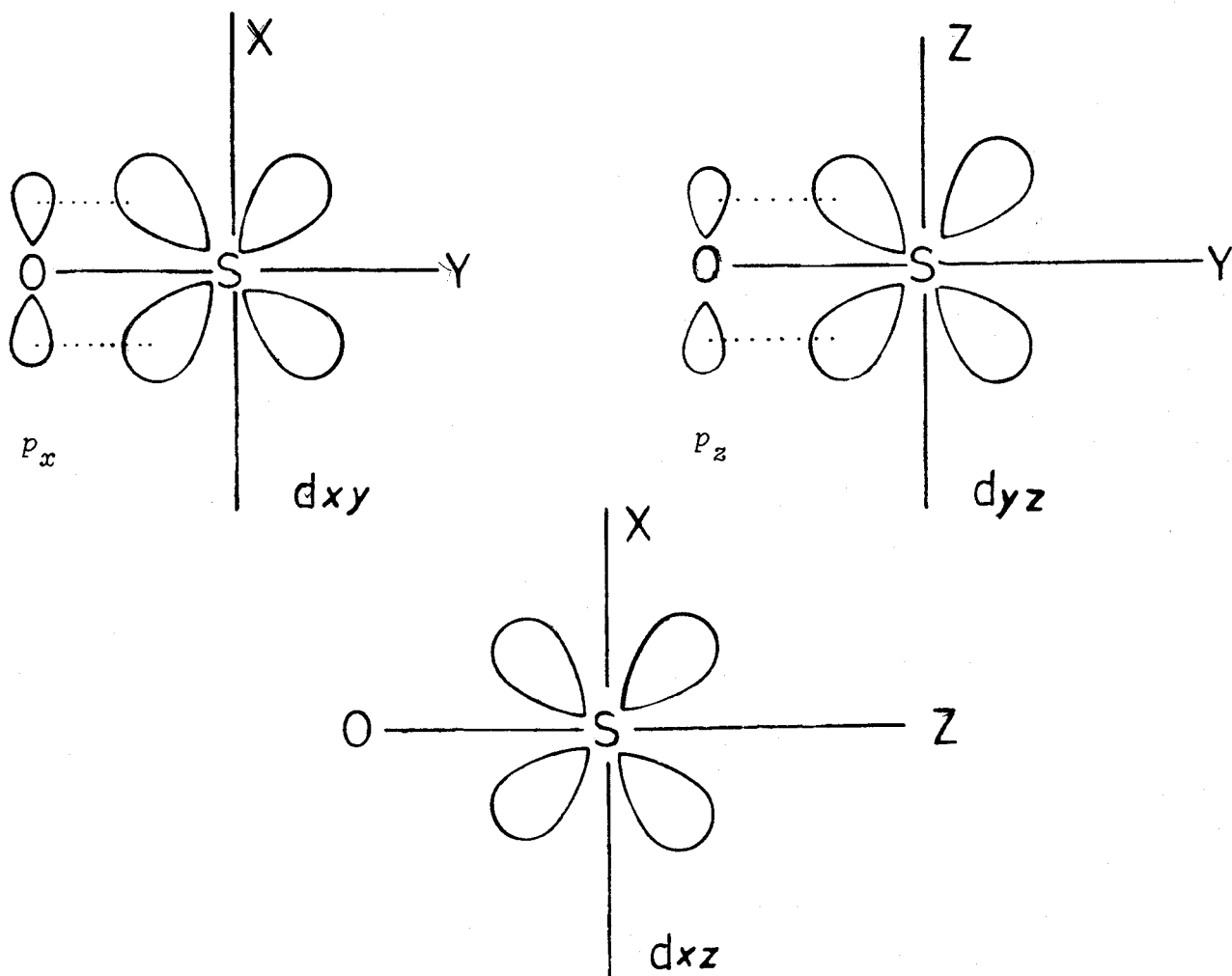
El concepto de efecto gauche atractivo ha sido utilizado para explicar el comportamiento conformacional

de diversos sulfóxidos. Por ejemplo, F. Alcudia y colaboradores^{37,38} han considerado que el efecto gauche atractivo es el responsable de la preferencia de la disposición sincinal de los heteroátomos en el acetato y metil éter de 1-fenil-2-(metilsulfinil) etanol.

Recientemente, se ha considerado un nuevo tipo de efecto que ayuda a explicar el comportamiento conformacional de sulfóxidos β -oxigenados^{73,74}, denominado interacción donador-aceptor ($n \rightarrow d$). Esta interacción consiste en la cesión de un par de electrones del átomo de oxígeno en posición β que es aceptado por un orbital d vacío en el átomo de azufre (interacción $n \rightarrow d$). El orbital d, que actúa como aceptor, no puede simultáneamente estar implicado en la formación del enlace $S \rightarrow O$, es decir, no puede ser receptor de la retrodonación del átomo de oxígeno del grupo sulfini-
lo (figura 3.3).

En la figura 3.3 se puede observar que el orbital $d_{x,z}$ no estaría implicado en la retrodonación, puesto que ésta se produce por los orbitales $d_{x,y}$ y $d_{z,y}$, y el oxígeno no tendría más electrones que ceder. Esta relación unívoca entre orbitales p y d hace que la interacción donador-aceptor presente un requerimiento estéreo bien definido entre el grupo donador y aceptor, ya que es necesario el solapamiento del orbital d vacío en el azufre con uno de los orbitales que contiene un par de electrones sin compartir

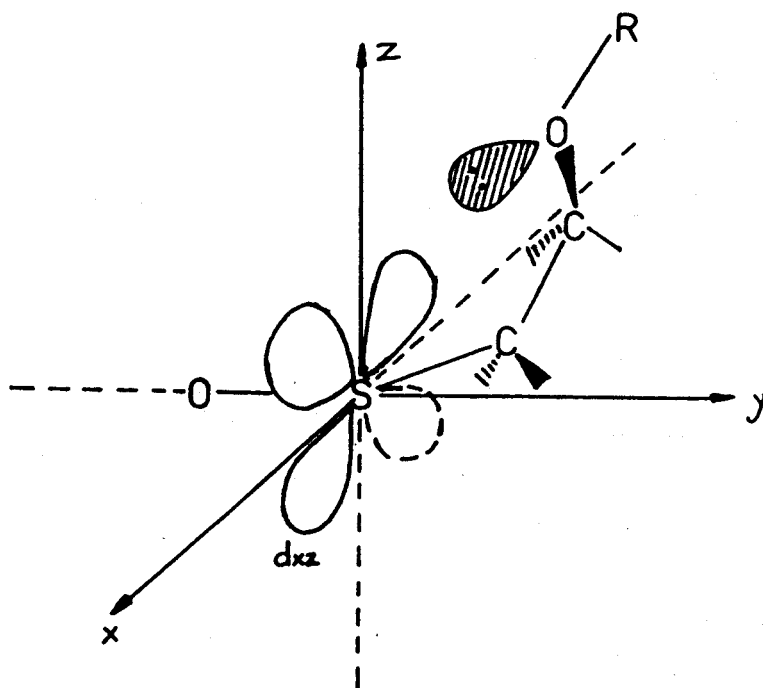
Figura 3.3



del oxígeno en posición β (figura 3.4). Se puede observar cómo el oxígeno unido al átomo de azufre debe situarse fuera del plano C-C-S y lo más alejado posible del grupo donador para que sea posible la interacción donador-aceptor.

Los efectos estéreos por su parte, son considerados de forma habitual.

Figura 3.4

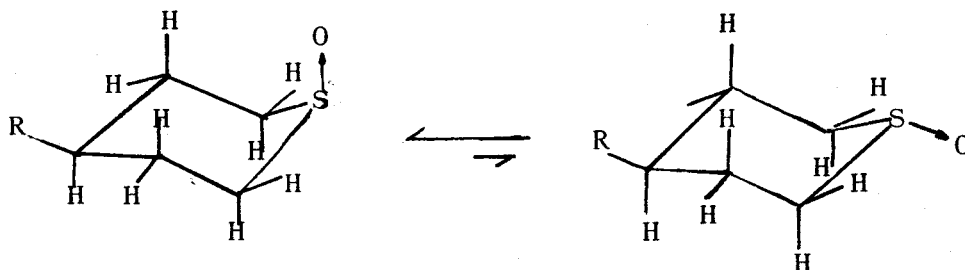


Con respecto a la formación de puentes de hidrógeno entre el átomo de oxígeno del grupo sulfínico y un agente donador de hidrógeno situado en posición β , las conclusiones alcanzadas son muy importantes y han permitido llevar a cabo asignaciones configuracionales en algunos casos. Como norma general se observa que este factor es importante en aquellos sulfóxidos en los que no puede darse la interacción donador-aceptor, pero tiene poca importancia cuando esta interacción es posible^{73,75}.

Entre los factores estéricos, que como es general son inestabilizantes, parece existir una excepción

cuando se encuentra en situación 1,3-sindiaxial (interacción 1,3 paralela) un átomo de hidrógeno y uno de oxígeno de un grupo sulfinilo⁷⁶. Esta interacción se ha introducido para explicar el hecho de que en la equilibración de los isómeros de 4-alkiltiaciclohexano-1-oxido, adecuadamente sustituido en 4 para evitar la inversión del anillo⁷⁷, esquema 3.5, se observe que el estereoisómero más estable corresponde a aquel donde el átomo de oxígeno es axial.

Esquema 3.5



Los cálculos, utilizando el método Westheimer, señalan que dicho estereoisómero es más estable en 0.37 Kcal/mol que aquel que presenta el oxígeno en ecuatorial, lo que está de acuerdo dentro de un margen aceptable con los resultados experimentales⁷⁸.

3.1.1.3.- Sulfonas.

En las sulfonas, al igual que en los sulfóxidos, se han explicado las poblaciones conformacionales en equilibrio considerando el efecto gauche atractivo, las interacciones electrostáticas, la formación de puentes de hidrógeno y las interacciones estéricas, incluyendo la $(O/H)_{1,3p}$. Lógicamente, no puede existir el efecto donador-aceptor tipo $n \rightarrow d$. Por ello tampoco es posible la competencia observada en los sulfóxidos entre la formación de puentes de hidrógeno y este último efecto.

3.1.1.4.- Sales de sulfonio.

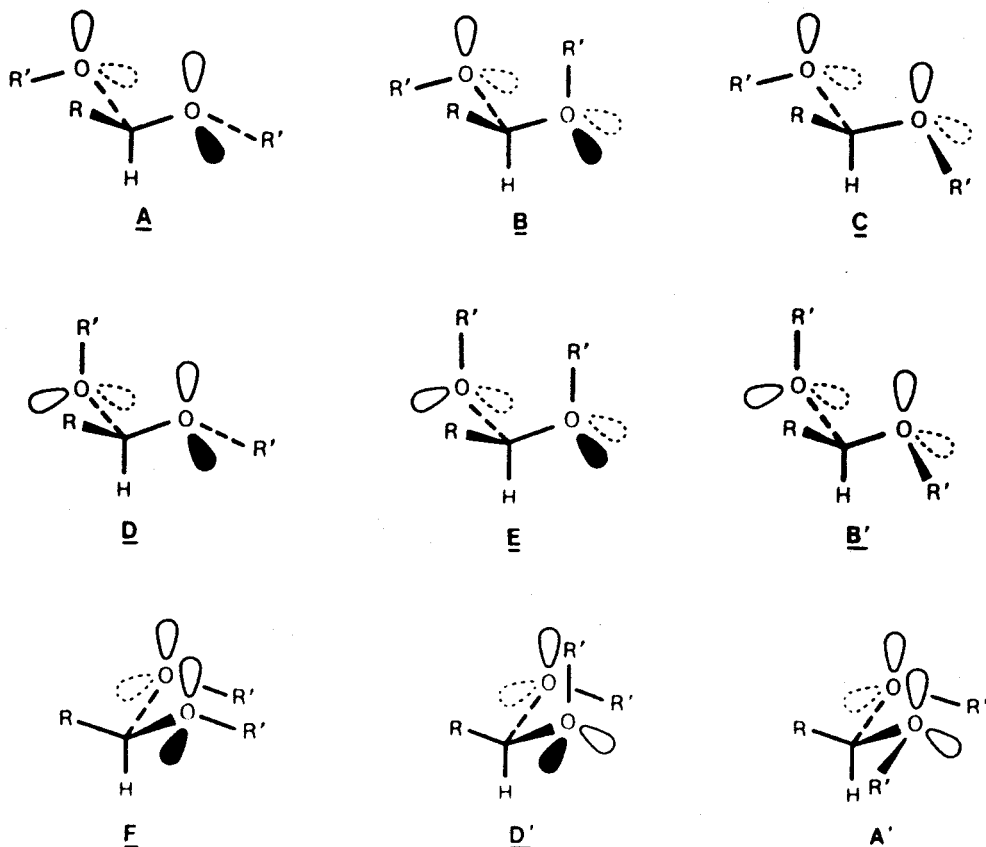
Es obvio que en las sales de sulfonio, debido a la existencia de una carga real sobre el átomo de azufre, las interacciones predominantes corresponderán a las electrostáticas cuando haya algún heteroátomo en posición β .

3.2.- Conformación en acetales.

Ya que los compuestos que han sido estudiados para la realización de la presente Memoria tienen una agrupación acetálica, creemos de interés tratar de manera explícita algunos factores que inciden de manera fundamental sobre la posición de los equilibrios conformacionales en estas sustancias.

La agrupación acetal, en derivados acíclicos, podría adoptar en principio cualquiera de las nueve conformaciones representadas en la figura 3.5.

Figura 3.5



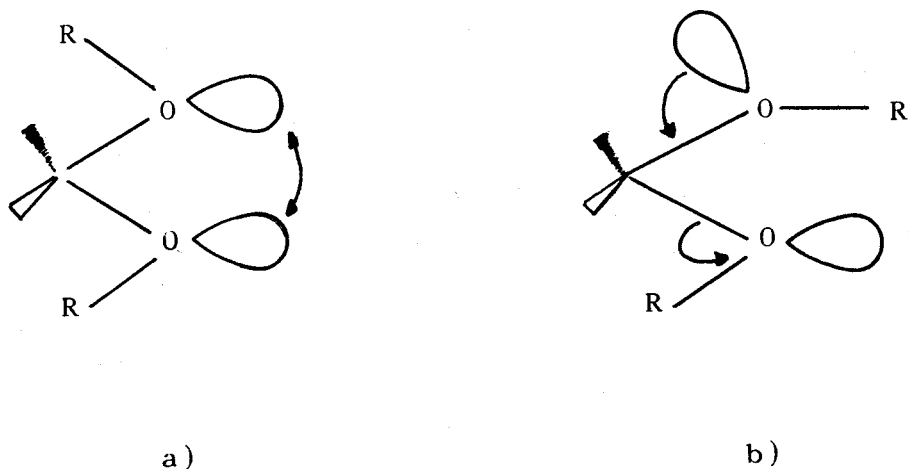
Los conformeros A, B y D son, como puede apreciarse en las figuras, imagenes especulares de A', B' y D', respectivamente. Los restantes conformeros C, E y F poseen un plano de simetría. De esta manera, el equilibrio conformacional de un acetal acíclico, en lo referente a su agrupación acetal, se caracteriza por una situación de interconversión entre los seis conformeros A-F. Experimentalmente se ha comprobado⁷⁹ que las poblaciones relativas de estos conformeros son variables, dependiendo de la estructura global de la molécula, y sus mayores o menores contribuciones al equilibrio conformacional en cada caso se ha explicado sobre la base de las interacciones estéricas y los efectos electrónicos.

Los efectos estereoelectrónicos se han postulado desde hace mucho tiempo para explicar tanto el equilibrio configuracional por epimerización del centro anomérico de los carbohidratos como la estabilidad relativa de las conformaciones posibles dentro del mismo compuesto. Desde el principio se reconocieron dos tipos distintos, el efecto anomérico (o endo-anomérico) y el exo-anomérico⁸⁰⁻⁸². Ambas denominaciones fueron introducidas por Lemieux^{83,84} y se refieren a la tendencia de los grupos alcoxilos en el centro anomérico de un anillo de piranosa a adquirir la disposición axial, a pesar de las desfavorables interacciones estéricas y a la preferente disposición gauche del grupo R de la agrupación O-R unida al mismo centro,

respectivamente.

Casi desde el principio ha habido dos puntos de vista diferentes para explicar el origen del efecto anomérico. Unos⁸⁵⁻⁸⁷, que consideran este efecto electrónico como desestabilizante, postulan que es debido a la repulsión dipolo-dipolo o repulsión entre pares de electrones sin compartir (efecto "rabbit-ears" o "hockey-sticks"), tal como se representa en la figura 3.6(a). La segunda escuela⁸⁸⁻⁹² considera el efecto anomérico como estabilizante y tendría lugar cuando un par de electrones sin

Figura 3.6

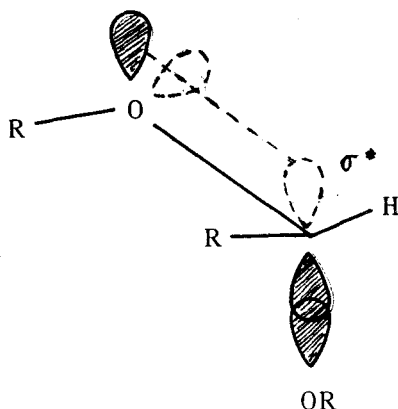


compartir de un átomo de oxígeno toma una orientación antiperiplanar al enlace C-OR, tal como se representa en la figura 3.6(b). Desde un punto de vista práctico existe muy poca diferencia entre creer que el efecto anomérico es estabilizante o desestabilizante, pues la aplicación

de cualquiera de ellos a una determinada estructura lleva a las mismas previsiones conformacionales. Es más, es probable que ambos efectos operen simultáneamente, y no existe actualmente ninguna técnica experimental que pueda discernir el papel desempeñado por cada uno de ellos.

En el presente trabajo se ha preferido considerar el efecto anomérico como estabilizante, al igual que muchos investigadores, debido a que el concepto de estabilización de un sistema a través de una deslocalización electrónica es un principio bien establecido dentro de la Química Orgánica. Así, el efecto anomérico puede ser representado siguiendo la teoría de la resonancia^{93,94}, o mejor describiendo el solapamiento^{91,95,96} de un orbital del átomo de oxígeno que contiene un par de electrones sin compartir con el orbital antienlazante (σ^*) del enlace C-OR (figura 3.7)

Figura 3.7



El efecto anomérico a temperatura ambiente, se evalúa en 1.5 Kcal/mol⁹⁷⁻⁹⁹.

La aplicación de estos conceptos al 1,1-dimetoxietano (acetaldehído dimetilacetal), nos llevaría a considerar las seis conformaciones A-F, anteriormente descritas. Los conformeros D, E y F tienen cada uno de ellos dos efectos anoméricos; A y B tienen uno y C ninguno. Tanto E como F pueden ser eliminados sobre la base de la existencia en ellos de severas interacciones estéricas. Tomando 0.9 Kcal/mol como valor de la interacción estérica en el conformero gauche del n-butano y 0.4 para la correspondiente al n-propileter ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), las estabilidades relativas de los conformeros que puedan tener una población aceptable serían: D (0 Kcal/mol), A (1.0), B (1.9) y C (2.9). De esta manera se concluye que el acetaldehído dimetilacetal debe existir en disolución como una mezcla de conformeros, donde D será mayoritario y A y B minoritarios. Además debe considerarse que el efecto anomérico para el átomo de oxígeno en un grupo alcoxilo debe ser mayor que el del anillo de tetrahidropirano debido a que en la especie acíclica el oxígeno puede tomar más fácilmente la hibridación trigonal que obviamente permite una deslocalización más efectiva¹⁰⁰. Por ello, la población del conformero D debe ser mayor aún de la esperada sobre la base de las estimaciones anteriores. Efectivamente, los estudios¹⁰¹ sobre el momento dipolar de los dialcoxiacetales

demuestran que existe preferentemente la conformación D.

3.3.- Métodos de evaluación de los equilibrios conformacionales.

Como es bien sabido, la Resonancia Magnética Nuclear protónica es una de las técnicas más utilizadas para el establecimiento de la composición de los equilibrios conformacionales. Los espectros obtenidos de muestras en disolución se interpretan en términos de desplazamientos químico y constantes de acoplamiento.

Para un compuesto que exista en varias conformaciones en equilibrio y que se interconviertan rápidamente, los desplazamientos químicos observados para cada protón vendrá dado por la ecuación [1].

$$\delta_i^{\text{obs}} = \sum_n X_n \delta_i^n \quad [1]$$

X_n = fracción molar de la conformación n en el equilibrio y
 δ_i^n = desplazamiento químico del núcleo i en esa conformación.

El conocimiento de los distintos valores de δ_i permitirá conocer la composición en el equilibrio conformacional, pero en la mayoría de los casos esto, o resulta difícil o bien imposible. Un método de medida de δ_i podría ser el registro de los espectros a tan baja temperatura

que prácticamente la velocidad de interconversión puede ser considerada como cero y así obtener señales de cada rotámero independientemente, pero este método no tendría en cuenta la dependencia entre desplazamiento químico y temperatura, por lo cual resultaría poco útil.

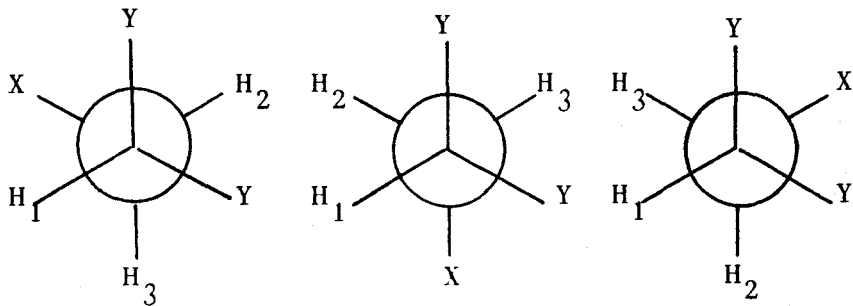
Otro parámetro que podría dar información sobre el equilibrio es la constante de acoplamiento vecinal. Si existe un equilibrio entre distintas conformaciones que se interconvierten rápidamente, se observaría una constante promedio de las correspondientes a cada una de ellas, $J_{i,j}^{obs}$, de acuerdo con la ecuación [2].

$$J_{i,j}^{obs} = \sum_n X_n J_{i,j}^n \quad [2]$$

$J_{i,j}^{obs}$ = constante de acoplamiento entre los núcleos i y j en la conformación n ; X_n = fracción molar de la conformación n en el equilibrio.

En el caso de fragmentos tipo Y_2CH-CH_2X , donde existen dos tipos de constantes de acoplamientos vecinales, las poblaciones conformacionales relativas de las tres conformaciones alternadas posibles, consecuencia del libre giro (esquema 3.6), pueden calcularse utilizando las ecuaciones [3]-[5].

Esquema 3.6



$$X_A J_{1,2}^A + X_B J_{1,2}^B + X_C J_{1,2}^C = J_{1,2}^{obs} \quad [3]$$

$$X_A J_{1,3}^A + X_B J_{1,3}^B + X_C J_{1,3}^C = J_{1,3}^{obs} \quad [4]$$

$$X_A + X_B + X_C = 1 \quad [5]$$

Si se considera que fundamentalmente los valores de las constantes de acoplamiento vecinales dependen del ángulo diedro formado entre los enlaces de los protones acoplados entre sí:

$$J_{1,3}^A \cong J_{1,3}^C \cong J_{1,2}^B \cong J_{1,2}^C = J_{\text{gauche}}$$

$$J_{1,2}^A \cong J_{1,3}^B = J_{\text{anti}}$$

Aunque esta consideración no es totalmente correcta, a efectos de determinación cuantitativa de equilibrios conformacionales puede aceptarse tal simplificación si se pretenden resultados semicuantitativos. Así, en esta primera aproximación, las ecuaciones [3] y [4] se

transforman en [6] y [7].

$$J_{1,2}^{obs} = X_A J_{\underline{anti}} + (X_B + X_C) J_{\underline{gauche}} \quad [6]$$

$$J_{1,3}^{obs} = X_B J_{\underline{anti}} + (X_A + X_C) J_{\underline{gauche}} \quad [7]$$

Combinando [5], [6] y [7], se deducen [8] y [9].

$$J_{1,2}^{obs} - J_{1,3}^{obs} = (J_{\underline{anti}} - J_{\underline{gauche}})(X_A - X_B) \quad [8]$$

$$J_{1,2}^{obs} + J_{1,3}^{obs} = (J_{\underline{anti}} + J_{\underline{gauche}}) - X_C(J_{\underline{anti}} - J_{\underline{gauche}}) \quad [9]$$

Estas dos ecuaciones permiten realizar un análisis aproximado de las poblaciones conformacionales. Así, de [9] se deduce que a medida que el valor de la suma de las constantes observadas se hace mayor, la contribución de C al equilibrio será menor. De [8] puede conocerse la participación relativa de los rotámeros A y B.

Otro parámetro interesante es la constante de acoplamiento a larga distancia entre protones H-C-C-C-H. Normalmente, es muy pequeña y solo es observable cuando los átomos implicados adoptan una disposición en "W", por lo que si se observa, es una prueba determinante de una contribución significativa al equilibrio de la(s) conformacion(es) que la(s) presenta(n).

3.4.- Cálculo de las constantes modelo de acoplamiento vecinal

Si se consideran únicamente los cuatro átomos implicados en el acoplamiento vecinal, H-C-C-H, los factores que pueden afectar a las constantes de acoplamiento son: el ángulo diedro, ϕ (formado por los planos H-C-C y C-C-H, figura 3.8, los dos ángulos de enlace H-C-C y C-C-H, y las tres longitudes de enlace H-C, C-C y C-H.

Figura 3.8

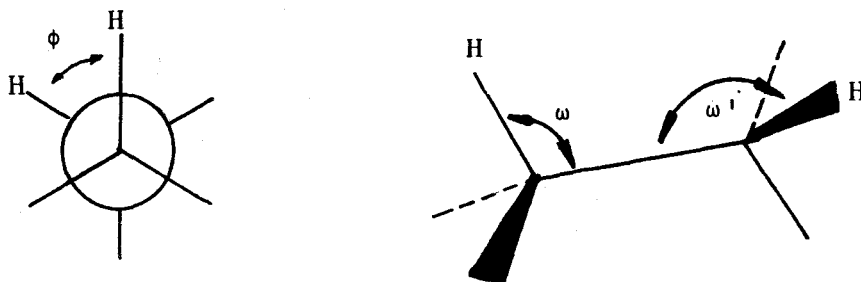


Figura 3.8: Ángulo diedro (ϕ) y de enlace (ω, ω'), que afectan a los valores de ${}^3J_{H,H}$.

En principio, las variaciones de longitudes y ángulos de enlace, podemos suponerlas tan pequeñas como para poder ignorarlas. Por lo tanto, el factor primordial será el valor que tome el ángulo diedro entre los protones acoplados.

Los primeros estudios que permitieron relacionar la constante de acoplamiento vecinal con el ángulo diedro, se deben a Karplus^{102,103} (ecuación [10]).

$${}^3J_{H,H} = A \cos^2 \phi + B \cos \phi + C \quad [10]$$

${}^3J_{H,H}$ = constante de acoplamiento vecinal; A, B y C = constantes con valores de 9.0, -0.5 y -0.28 Hz, respectivamente.

La ecuación de Karplus ha sido modificada por diversos autores, al objeto de hacerla más certera en sus predicciones. Así, Pachler^{104,105} y Haasnot y colaboradores¹⁰⁶ la modificaron fundamentalmente, en el sentido de hacer intervenir la electronegatividad de los sustituyentes sobre la unidad de etano y también la orientación relativa de los mismos en el espacio. Sobre estas modificaciones, Altona y colaboradores¹⁰⁶ propusieron una ecuación empírica de mayor aplicabilidad general, [11].

$${}^3J_{H,H} = P_1 \cos^2 \phi + P_2 \cos \phi + P_3 + \sum \chi_i [P_4 + P_5 \cos^2(\xi_i \phi + |P_6 \Delta \chi_i|)] \quad [11]$$

Los tres primeros términos de la ecuación [11] describen la dependencia angular de la constante de acoplamiento y son idénticos a los de la ecuación de Karplus. Todos los términos en P son parámetros empíricos, obtenidos a partir

de 315 valores de $^3J_{H,H}$, medidos experimentalmente (columna N, tabla 1). $\Delta\chi_i$ es el valor de la electronegatividad del sustituyente i, definida con la diferencia entre la electronegatividad del mismo y del átomo de hidrógeno en la escala Huggins¹⁰⁷. ξ_i puede tomar los valores ± 1 , dependiendo de la orientación de los sustituyentes, figura 3.9. Se define el signo de un sustituyente como positivo ($\xi_i=1$) cuando para ir desde el protón considerado (unido al mismo carbono que S) hacia aquel, por el camino más corto, hay que seguir el movimiento de las agujas del reloj. En caso contrario, se define como negativo ($\xi_i=-1$). Nótese que S_c tiene diferente signo dependiendo del protón que se considere.

Figura 3.9

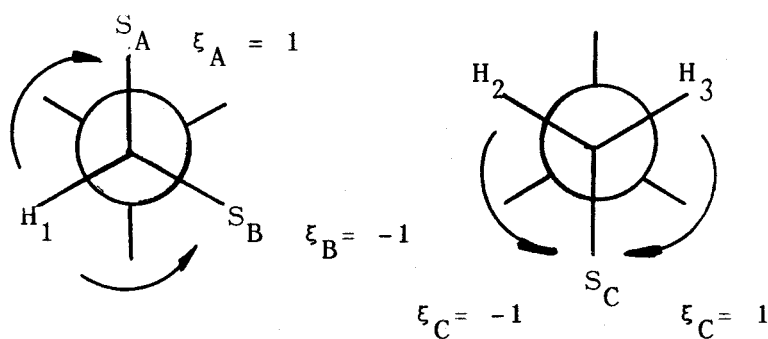


Figura 3.9: Valores de ξ_i (vease ecuación [11]).

A pesar del refinamiento alcanzado con esta ecuación, Schrupf y Klein¹⁰⁸ habían demostrado previamente la influencia de la electronegatividad de los sustituyentes en β sobre el valor de las constantes de acoplamiento. Altona introduce una modificación para el cálculo de las electronegatividades de los sustituyentes en α que contempla esta circunstancia [12].

$$\Delta\chi^{\text{global}} = \Delta\chi^{\alpha\text{-sustituyente}} - P_7 \sum \chi_i^{\beta\text{-sustituyente}}$$

[12]

En esta expresión se están considerando los sustituyentes en β como moduladores de la electronegatividad del grupo en α , sin tener en cuenta sus orientaciones relativas. Con estos valores de $\Delta\chi^{\text{global}}$ se parametrizó de nuevo la ecuación [11], obteniéndose los resultados recogidos en la columna β de la tabla 1, donde se observa una mejora de la desviación r.m.s. No obstante, para la aplicación de esta ecuación convino llevar a cabo la parametrización de manera independiente para sustratos que tuviesen dos, tres o cuatro sustituyentes sobre la agrupación etano. (columnas 2s, 3s y 4s, de la mencionada tabla 1).

Tabla 9: *Parámetros empíricos de la ecuación de Altona.*

<u>Parámetro</u>	<u>N</u>	<u>β</u>	<u>2s</u>	<u>3s</u>	<u>4s</u>
P_1	13.86	13.70	13.89	13.22	13.24
P_2	-0.81	-0.73	-0.98	-0.99	-0.91
P_3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
P_4	0.56	0.56	1.02	0.87	0.53
P_5	-2.32	-2.47	-3.40	-2.46	-2.41
P_6	17.90	16.90	14.90	19.90	15.50
P_7	-----	0.14	0.24	0.00	0.19
<i>Desviación</i>					
<i>r.m.s.</i>	0.51	0.47	0.36	0.40	0.35

4.- Análisis Conformacional en 2-(alquilsulfenil)-1,1-dimetoxietano y derivados oxidados en el átomo de azufre.

Con objeto de exponer de la manera más clara posible el trabajo llevado a cabo, así como los resultados alcanzados, se ha creído conveniente tratar conjuntamente los 2-(alquilsulfenil)-1,1-dimetoxietano (1-5) y los 2-(alquilsulfonil)-1,1,-dimetoxietano (11-15) y, en otro apartado, lo correspondiente a los 2-(alquilsulfinil)-1,1-dimetoxietano (6-10).

4.1.- *Composición de los equilibrios en 2-(alquilsulfenil) [y alquilsulfonil]-1,1-dimetoxietano (1-5,11-15).*

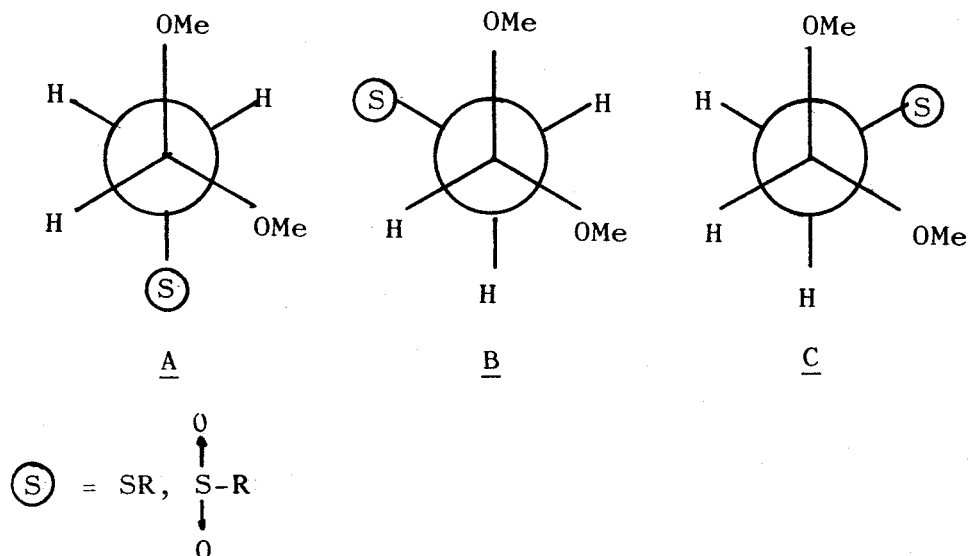
En el esquema 4.1 se recogen los tioéteres y sulfonas cuyo Análisis Conformacional se estudia en este apartado.

Esquema 4.1

$R-S-CH_2-CH(OMe)_2$		$R-SO_2-CH_2-CH(OMe)_2$	
R=Me	<u>1</u>	R=Me	<u>11</u>
R=Et	<u>2</u>	R=Et	<u>12</u>
R=Pr ⁱ	<u>3</u>	R=Pr ⁱ	<u>13</u>
R=Bu ^t	<u>4</u>	R=Bu ^t	<u>14</u>
R=PhCH ₂	<u>5</u>	R=PhCH ₂	<u>15</u>

Tanto en un tipo de compuestos como en el otro, debido a la naturaleza simétrica del átomo de azufre, el equilibrio conformacional puede ser definido considerando sólo tres rotámeros alternados alrededor del enlace C-C de la agrupación S-CH₂-CH(OR)₂ y que se indican en la figura 4.1.

Figura 4.1



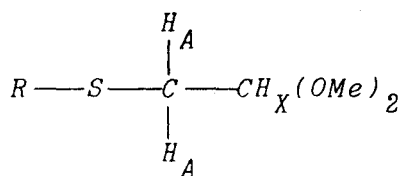
Como puede observarse, los confórmeros A y B guardan una relación de enantiomería por lo que en realidad sólo deben considerarse dos niveles de energía para los mismos y el equilibrio conformacional se restringe a la consideración de una sola de las conformaciones enantiómeras (A o B) y la otra meso (C).

Las diferencias más significativas en estos confórmeros, y que pueden ser utilizadas para llevar a cabo

un análisis de estos equilibrios utilizando la Resonancia Magnética Nuclear protónica, radican en que mientras en A los protones vecinales guardan relaciones de antiperiplanaridad y simperiplanaridad, en C sólo existe esta última relación.

Los espectros obtenidos de estas sustancias en disolución muestran la existencia, como cabría esperar, de un patrón de acoplamiento tipo A_2X para los protones que se están considerando, cuya constante de acoplamiento vecinal J_{AX} se muestra prácticamente independiente no solo del disolvente, sino también del volumen del radical unido al átomo de azufre (tablas 10 y 11). La observación conjunta de ambas tablas muestran cómo los valores de las constantes J_{AX} parecen no depender en gran medida, de la electronegatividad de la función de azufre. Por otra parte, cabe destacar que los valores de las constantes de acoplamiento, entre los protones α y β de los acetales de aldehidos existentes en la bibliografía¹⁰⁹ coinciden con los encontrados para los distintos 2-(alquilsulfenil) y [(alquilsulfonil)]-1,1-dimetoxietano analizados en esta Memoria (tabla 12).

Tabla 10: Valores de δ y J del sistema A_2X en tioéteres (1-5).



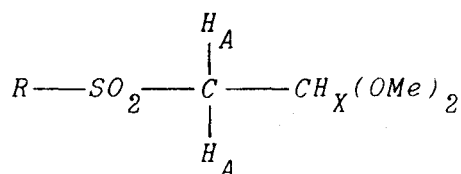
<u>Compuesto</u>	<u>R</u>	<u>Disolvente</u>	δ_A^*	δ_X^*	J_{AX}^{**}
<u>1</u>	Me	A	2.6	4.5	5.48
<u>1</u>	Me	B	2.5	4.4	5.51
<u>2</u>	Et	A	2.7	4.5	5.50
<u>2</u>	Et	B	2.6	4.5	5.54
<u>3</u>	Pr ⁱ	A	2.7	4.5	5.57
<u>3</u>	Pr ⁱ	B	2.6	4.4	5.56
<u>4</u>	Bu ^t	A	2.7	4.5	5.71
<u>4</u>	Bu ^t	B	2.6	4.4	5.67
<u>5</u>	PhCH ₂	A	2.6	4.4	5.52
<u>5</u>	PhCH ₂	B	2.5	4.3	5.53

A=Cl₃CD; B=DMSO-d₆.

* Desplazamientos químico expresados en ppm.

** Constante de acoplamiento expresada en Hz.

Tabla 11: Valores de δ y J del sistema A_2X en sulfonas (11-15).



<u>Compuesto</u>	<u>R</u>	<u>Disolvente</u>	δ_A^*	δ_X^*	J_{AX}^{**}
<u>11</u>	Me	A	3.4 ^a	4.8	5.47
<u>11</u>	Me	B	3.4 ^a	4.7	5.46
<u>12</u>	Et	A	3.2	4.8	5.42
<u>12</u>	Et	B	3.4	4.7	5.37
<u>13</u>	Pr ⁱ	A	3.2	4.8	5.31
<u>13</u>	Pr ⁱ	B	3.2	4.7	5.26
<u>14</u>	Bu ^t	A	3.2	4.5	4.92
<u>14</u>	Bu ^t	B	3.3	4.8	5.02
<u>15</u>	PhCH ₂	A	3.1 ^b	4.8	5.54
<u>15</u>	PhCH ₂	B	3.4	4.8	5.38

A=Cl₃CD; B=DMSO-d₆.

* Desplazamientos químico expresados en ppm.

** Constante de acoplamiento expresada en Hz.

^a Se observa un acoplamiento a larga distancia entre el metilo del grupo sulfonilo y los protones del grupo metileno de 0.8 Hz.

^b Se observa una constante de largo alcance entre los grupos metileno de 0.68 Hz.

Tabla 12: Constantes de acoplamiento vecinal en derivados de $X-CH_2-CH(OMe)_2$ en cloroformo.

<u>X</u>	<u>R</u>	<u>J_{AX}</u>	<u>Ref.</u>
H	Me	5.37	*
MeS	Et	5.70	112
Et	Et	5.70	112
Pr ⁿ S	Et	5.60	112
Pr ⁱ S	Et	5.60	47
AcS	Me	5.40	*
NH ₂	Me	5.17	*
PhNH	Me	5.50	109
PhNH	Et	5.50	109
p-ClPhNH	Et	5.50	109
OH	Et	5.50	112
OH	Pr ⁱ	5.30	114
PhO	Et	5.70	113
Br	Me	5.40	*
Cl	Me	5.41	*

*Valores obtenidos en nuestro laboratorio.

Según estos datos de constantes de acoplamiento puede llegarse a la conclusión de que en los acetales derivados del acetaldehído monosustituidos $J_{AX} = 5.46 \pm 0.29$, con la salvedad del compuesto 14 (derivado de terc-butil sulfonilo) es mayor e igual a 0.54 Hz. Esta similitud en las constantes de compuestos tan dispares debe tener un significado conformacional profundo.

4.1.1.- Cálculo de las poblaciones conformacionales.

La aplicación de la ecuación de Altona al cálculo de las constantes de acoplamiento que deben ser esperadas, requiere llevar a cabo una evaluación de las electronegatividades de los grupos. En el caso de los tioéteres, a los radicales alquiltio se les ha asignado la electronegatividad del átomo de azufre en la escala de Huggins, ya que la aplicación de otros criterios para evaluar las electronegatividades de estos grupos no dió resultados aceptables, tal como su cálculo a través de los desplazamientos químico y aplicación de la ecuación de Muller¹¹⁰. Una situación similar se obtuvo en el caso de las sulfonas, por lo que el cálculo de la electronegatividad del grupo sulfonilo se ha llevado a cabo¹¹¹ por interpolación de las electronegatividades del azufre en tioéteres y sales de sulfonio, empleando la ecuación [13].

$$E_X = \frac{(\delta_{\text{CH}_2-\text{X}}) - (\delta_{\text{CH}_2-\text{SMe}})}{(\delta_{\text{CH}_2-\text{SMe}}) - (\delta_{\text{CH}_2-\text{SMe}})} \times 0.5 \quad [13]$$

donde E_X es igual a la diferencia de electronegatividades entre el grupo MeSO_2 y MeS , y δ corresponde a la media de los valores de los desplazamientos químico de los grupos metileno unidos a las funciones indicadas.

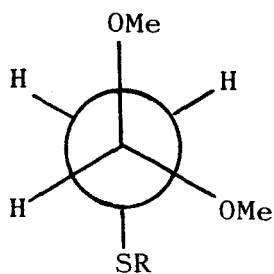
Así, los valores utilizados son:

$\text{MeS}=2.5$ (valor que se extiende a R-S).

$\text{MeSO}_2=2.75$ (valor que se extiende a R-SO_2).

$\text{MeO}=3.5$ (valor de la electronegatividad del átomo de oxígeno).

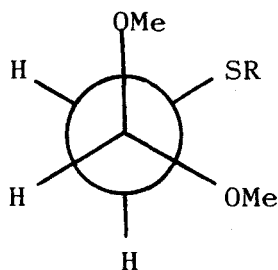
Con estos valores de electronegatividades y los parámetros de la tabla 9, columna 3s, la aplicación de la ecuación de Altona lleva a la obtención de las correspondientes constantes de acoplamiento en los diferentes rotámetros de los tioéteres y sulfonas:



A

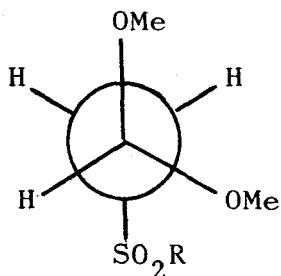
$$J_{\text{anti}} = 10.64 \text{ Hz.}$$

$$J_{\text{gauche}} = 2.98 \text{ Hz.}$$



C

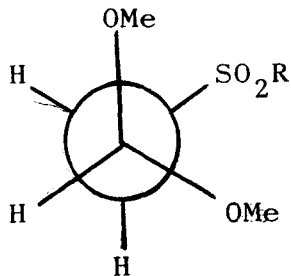
$$J_{\text{gauche}} = 2.74 \text{ Hz.}$$



A

$$J_{\text{anti}} = 10.30 \text{ Hz.}$$

$$J_{\text{gauche}} = 3.19 \text{ Hz.}$$



C

$$J_{\text{gauche}} = 2.59 \text{ Hz.}$$

Estos valores, junto con las ecuaciones 3-5, permiten obtener las composiciones de los equilibrios, recogidas en las tablas 13 y 14.

Tabla 13: Fracciones molares de los rotámeros en equilibrio de los tioéteres $R-S-CH_2-CH(OMe)_2$ 1-5 en cloroformo y dimetilsulfóxido.

<u>Compuesto</u>	<u>Disolvente</u>	<u>X_A</u>	<u>X_C</u>
<u>1</u>	A	0.673	0.327
<u>1</u>	B	0.681	0.319
<u>2</u>	A	0.679	0.321
<u>2</u>	B	0.688	0.312
<u>3</u>	A	0.696	0.304
<u>3</u>	B	0.693	0.307
<u>4</u>	A	0.730	0.270
<u>4</u>	B	0.721	0.279
<u>5</u>	A	0.683	0.317
<u>5</u>	B	0.686	0.314

A=Cl₃CD; B=DMSO-d₆.

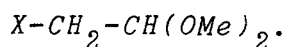
Tabla 14: Fracciones molares de los rotámeros en equilibrio de las sulfonas $R-SO_2-CH_2-CH(OMe)_2$ 11-15 en cloroformo y dimetilsulfóxido.

<u>Compuesto</u>	<u>Disolvente</u>	<u>X_A</u>	<u>X_C</u>
11 ~	A	0.692	0.307
11 ~	B	0.690	0.309
12 ~	A	0.680	0.319
12 ~	B	0.666	0.332
13 ~	A	0.652	0.346
13 ~	B	0.640	0.358
14 ~	A	0.560	0.439
14 ~	B	0.582	0.416
15 ~	A	0.708	0.291
15 ~	B	0.668	0.330

A=Cl₃CD; B=DMSO-d₆.

Con fines comparativos se han calculado las composiciones de los equilibrios para algunos otros acetales, siguiendo la misma metodología. Los datos y resultados se recogen en las tablas 15 y 16.

Tabla 15: Constantes calculadas para algunos compuestos



<u>X</u>	<u>Electronegat.</u>	<u>Confórmero A</u>		<u>Confórmero C</u>
		<u>J_{anti}</u>	<u>J_{gauche}</u>	<u>J_{gauche}</u>
<i>Br</i>	2.8	10.26	3.3	2.6
<i>Cl</i>	3.0	10.05	3.5	2.4
<i>NH₂</i>	3.0	10.05	3.5	2.4
<i>OH</i>	3.5	9.80	4.0	1.57

Tabla 16: Fracciones molares de los rotámeros en el equilibrio de $X-CH_2-CH(OMe)_2$ (cloroformo al 5%)

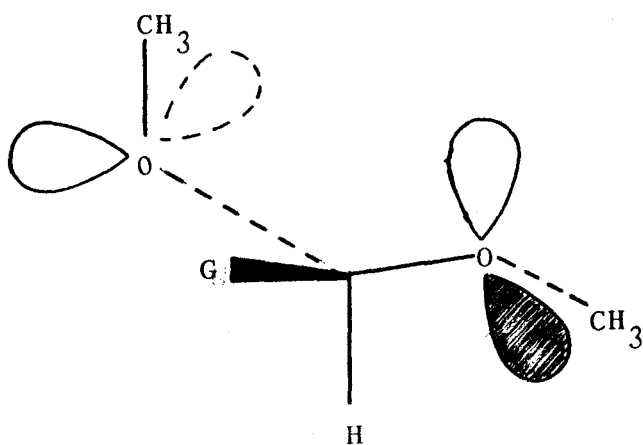
<u>X</u>	<u>X_A</u>	<u>X_C</u>
Br	0.670	0.330
Cl	0.686	0.314
NH ₂	0.632	0.368
OH	0.734	0.266

4.1.2.- *Discusión de resultados.*

Con respecto a la agrupación acetálica, que no ha sido objeto de nuestra investigación directa, se postula, por comparación con el 1,1-dimetoxietano¹⁰⁰, que la conformación predominante para el grupo acetálico es la denominada D en la figura 3.5 y que se reproduce en la figura 4.2.

En favor de esta conformación se tiene que es la que presenta menor número de interacciones estéricas y doble efecto anomérico.

Figura 4.2



4.1.3.- *Discusión en 2-(alquilsulfenil)-1,1-dimetoxietano.*

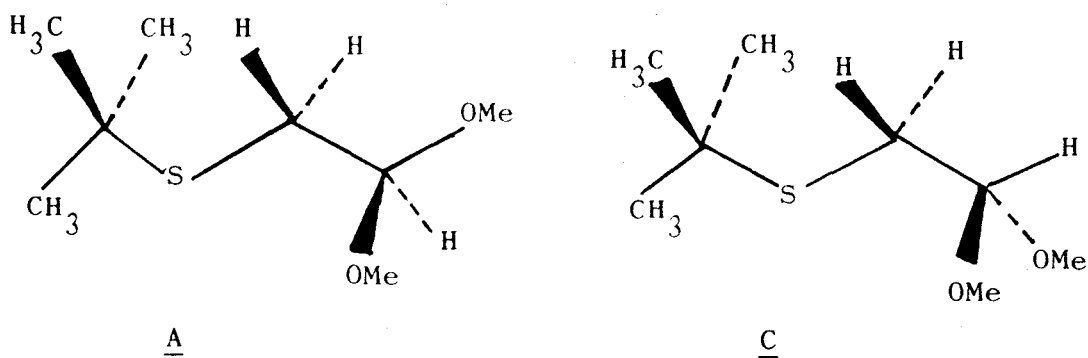
Con respecto a los 2-(alquilsulfenil)-1,1-dimetoxietano $\sim\sim$, puede decirse que la naturaleza del disolvente sobre la relación X_A/X_C tiene poco efecto, lo cual significa que el equilibrio conformacional no está regido por aquellos factores cuya magnitud depende claramente del disolvente. Así, en cloroformo el valor medio de los equilibrios viene dado por $A=69.2\%$ y $C=30.8\%$, mientras que en dimetilsulfóxido sería de $A=69.4\%$ y $C=30.6\%$.

La influencia de los sustituyentes también es poco significativa ya que las diferencias máximas encontradas, para los radicales metilo y terc-butilo son de 5.7% en cloroformo y 4% en dimetilsulfóxido, referidas a la población de A. Por ello, se admite que la disposición del radical R debe ser la más alejada posible de los grupos metoxilos, tal como se ha representado en el caso del derivado terc-butílico, figura 4.3.

El único punto de interés que queda por analizar es la elevada proporción de moléculas en conformación C en el equilibrio, para lo cual consideraremos los efectos presentes en ambos conformémeros, tanto A como el propio C.

En el conformémero A se tiene una disposición

Figura 4.3



gauche entre el radical alquiltio y un átomo de oxígeno de un grupo metoxilo, que daría lugar a un efecto gauche repulsivo entre los mismos, mientras que también existe un efecto contrario del tipo gauche atractivo, situación de antiplanaridad de un enlace C-H (σ_{C-H}) que actúa como donador frente al orbital antienlazante σ_{C-O}^* , que actuaría como aceptor. En el conformero C se tendría un doble efecto gauche repulsivo entre los átomos de azufre y los átomos de oxígeno de los grupos metoxilo, una interacción 1,3 paralela Metilo/azufre de acuerdo con la conformación preferida de el grupo acetálico y tres efectos gauche atractivos correspondientes a la disposición antiperiplanar de los enlaces C-O y C-S con respecto a tres enlaces C-H ($2\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ y $1\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{C-S}^*$). Así, el conformero C se diferencia del A por la existencia de una interacción 1,3 paralela Metilo/Azufre, una interacción gauche oxígeno/azufre y dos efectos gauche atractivos.

Debido a la diferente naturaleza de las interacciones presentes en C, la alta participación de esta conformación refleja la importancia de los efectos gauche atractivos. Apoya esta conclusión el hecho de que las proporciones de los conformeros se muestran prácticamente independientes de la naturaleza del radical unido al grupo metileno. (vease los valores de X_C en la tabla 16 y compárese con los indicados en la tabla 13).

Con objeto de incrementar la electronegatividad del átomo de azufre, lo cual reforzará el efecto gauche atractivo en que interaccione este átomo, se ha preparado el tosilato de dimetil-(2,2-dimetoxietil)-sulfonio, obteniéndose una distribución de conformeros para la disolución de dimetilsulfóxido de $X_A=0.582$ y $X_C=0.417$, observándose un importante incremento de la población de C como cabría esperar.

4.1.4.- *Discusión en 2-(alquilsulfonyl)-1,1-dimetoxietano.*

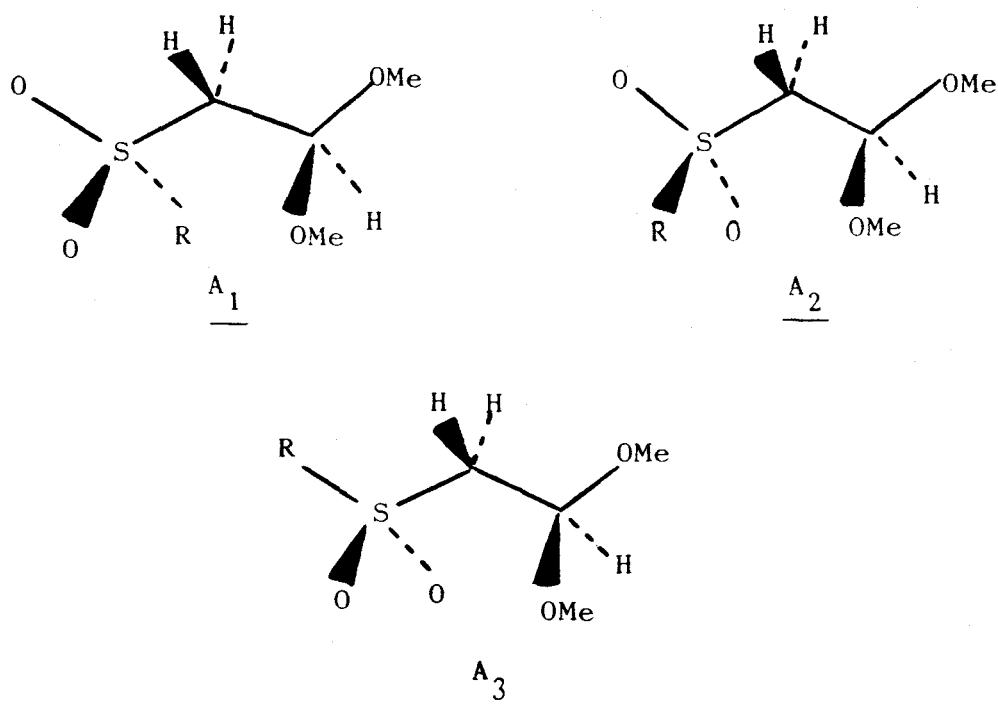
Al igual que en los tioéteres, la naturaleza del disolvente sobre la relación X_A/X_C tiene poco efecto, por lo cual en la discusión tampoco será necesario hacer intervenir factores que sí pueden verse afectados. En cloroformo el valor medio de los equilibrios viene dado por $A=65.8\%$ y $C=34.2\%$ y en dimetilsulfóxido $A=66.8\%$ y $C=33.2\%$.

La influencia del volumen de los sustituyentes sobre las posiciones de equilibrio se hace más marcada que en el caso de los tioéteres 1-5, aunque todavía pueden ser considerados como relativamente pequeñas. Así, las diferencias máximas encontradas al comparar las metil y terc-butil sulfonas entre sí, son de un 14.8% en cloroformo y 10.8% en dimetilsulfóxido, referidos a la población de A. No obstante es muy significativo que en la serie metilo (11), etilo (12), isopropilo (13) y bencilo (15), las diferencias máximas sólo sean del 4% en cloroformo y 5% en dimetilsulfóxido.

El Análisis Conformacional sobre los rotámeros A se basa, a partir de los datos obtenidos a través de la ecuación de Altona, en la observación de que en 11 y 15 existe una constante de largo alcance entre los átomos de hidrógeno de los grupos metilo y bencilo con los protones del grupo metileno unido al grupo sulfonilo.

Un análisis detallado de los rotámeros de A, resultante por giro en torno al enlace $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ permite ver las diferentes interacciones que operan en los mismos.

Figura 4.4

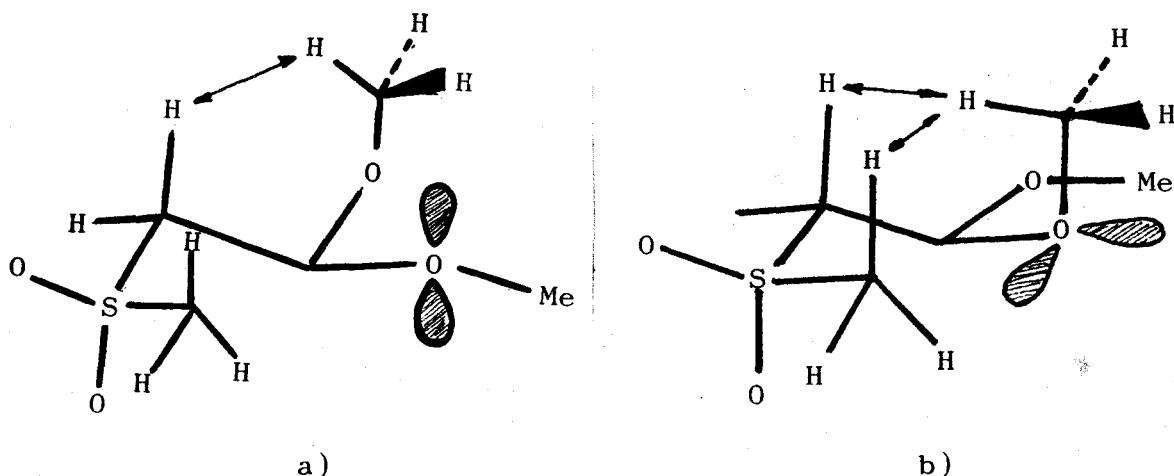


En el rotámero A_1 pueden apreciarse las interacciones desestabilizantes $(O/O)_{1,3p}$, $(Me/H)_{1,3p}$ y $(R/H)_{1,3p}$ y como estabilizantes tres efectos gauche atractivos entre los orbitales $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{C-O}^*$, $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{S-O}^*$, $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma_{S-O}^*$. La existencia de esta conformación estaría de acuerdo con la observación de la constante de largo alcance anteriormente mencionada, puesto que es posible la disposición en W entre los átomos de hidrógeno implicados.

Por su parte, el rotámero A_2 se caracteriza por las interacciones desestabilizantes $(O/R)_{1,3p}$ e $(H/Me)_{1,3p}$, mientras que como estabilizantes se tendrían tres efectos gauche atractivos por situar en posición antiperiplanar los

siguientes enlaces: C-O/C-H, S-O/C-C y S-O/C-H y una interacción (H/O sulfona)_{1,3p}. Este rotámero presenta disposición en W para los átomos que salen acoplados a larga distancia en el espectro de resonancia. Por otra parte, en este rotámero es importante resaltar que las dos posibles disposiciones de los grupos metoxilos con respecto al resto de la molécula, no son similares. Por ello señalamos que dentro de A₂ la disposición preferida para la agrupación acetálica será aquella en la menos interacciones entre los metilos de esta naturaleza y el resto de la molécula exista, (a) en la figura 4.5. Naturalmente, cuando se tenga un sustituyente más voluminoso que el grupo metilo unido al azufre, las interacciones señaladas se harán mucho más severas.

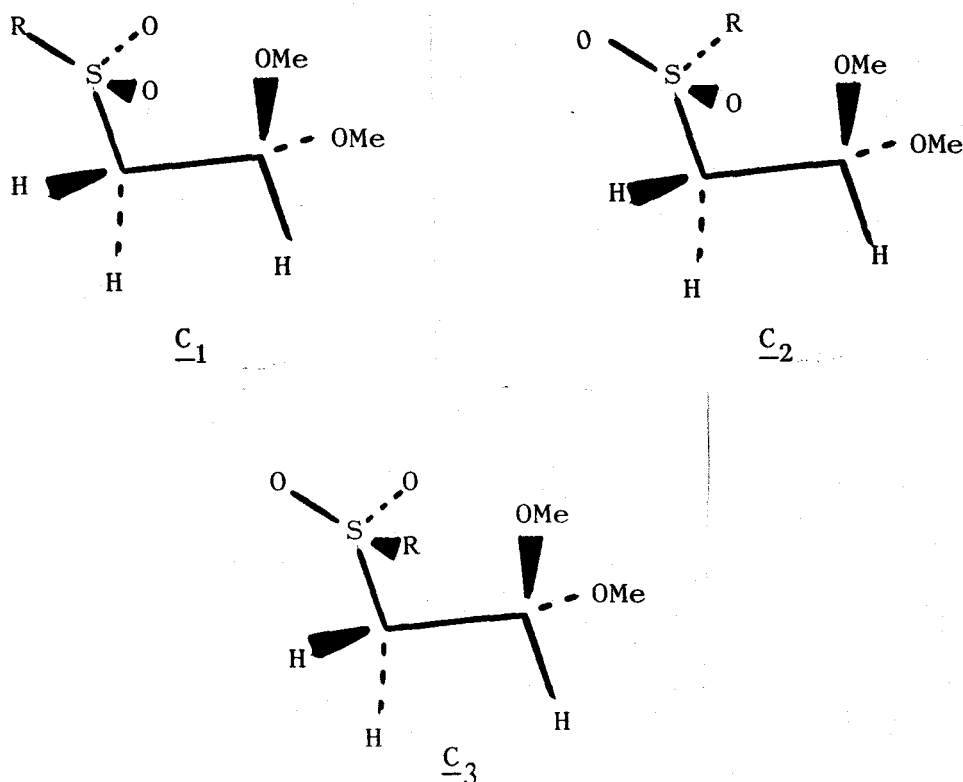
Figura 4.5



En el rotámero A_3 pueden contabilizarse como desestabilizantes las interacciones $(O/O)_{1,3p}$ y $(Me/H)_{1,3p}$, y como estabilizantes tres efectos gauche-atractivos debido a la disposición antiperiplanar entre los enlaces C-H/C-O y las dos parejas C-H/S-O, y una interacción $(H/O_{\text{sulfona}})_{1,3p}$. Este rotámero no presenta la disposición en W necesaria para explicar los acoplamientos a larga distancia observados.

Con respecto a los conformeros C son posibles también, en principio, tres rotámeros con respecto al enlace $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$, los cuales se representan en la figura 4.6

Figura 4.6



El rotámero \underline{C}_1 presenta dos interacciones $(0/0)_{1,3p}$ y $(Me/S)_{1,3p}$, y como estabilizantes dos efectos \rightarrow gauche-atractivos ($\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{C-O}$), dos ($\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{S-O}$) y uno ($\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{S-C}$). En este rotámero, por la disposición relativa de los protones, no presentaría acoplamiento a larga distancia.

En el rotámero \underline{C}_2 existe una interacción $(0/0)_{1,3p}$, $(0/R)_{1,3p}$ y $(Me/S)_{1,3p}$, observándose además una fuerte interacción estérica entre el grupo metilo de la sulfona y otro de un metoxilo. Como estabilizantes pueden citarse las interacciones gauche-atractivas correspondientes, una de ellas a $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma_{S-O}^*$, dos a $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{C-O}^*$, una a $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{C-S}^*$ y otra a $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{S-O}^*$. El rotámero presenta una disposición en W adecuada para explicar el acoplamiento a larga distancia observado experimentalmente.

El rotámero \underline{C}_3 cuenta con una interacción $(0/R)_{1,3p}$, $(Me/S)_{1,3p}$ y $(0/0)_{1,3p}$. Como efectos estabilizantes, interacciones gauche-atractivas justo de la disposición antiperiplanar de los siguientes enlaces: S-O/C-H, C-O/C-H y S-O/C-C. Existe una disposición en W adecuada que explicaría la constante de largo alcance observada.

En la tabla 17 se recogen los efectos e interacciones presentes en los rotámeros \underline{A} y \underline{C} y de ella puede deducirse que el rotámero \underline{A}_2 debe ser el preferido para

Tabla 17: Interacciones estabilizantes y desestabilizantes de los conformeros A y C de los compuestos 11-15.

<u>Desestabil.</u>	<u>Estabil.</u>	<u>A₁</u>	<u>A₂</u>	<u>A₃</u>	<u>C₁</u>	<u>C₂</u>	<u>C₃</u>
(H/Me) _{1,3p}	-----	1	1	1	-	-	-
(H/R) _{1,3p}	-----	1	-	-	-	-	-
(O/O) _{1,3p}	-----	1	-	1	2*	1	1
(O/R) _{1,3p}	-----	-	1	-	-	1**	1
(Me/S) _{1,3p}	-----	-	-	-	1	1	1
-----	(C-O/C-H) ^a antip.	1	1	1	2	2	2
-----	(S-O/C-H) ^a antip.	1	1	2	2	1	1
-----	(S-O/C-C) ^a antip.	1	1	-	-	1	1
-----	(O(S)/H) _{1,3p}	-	1	1	-	-	-
-----	(S/O) ^b <u>gauche</u>	1	1	1	1	1	1
-----	(S-C/C-H) ^a antip.	-	-	-	1	1	1

^aEfecto gauche atractivo

^bEfecto gauche atractivo electrostático

* Estas dos interacciones, como se verá más adelante, pueden no ser equivalentes.

** Esta interacción es especialmente desestabilizante, debido a la superposición espacial del grupo R y el metilo acetálico.

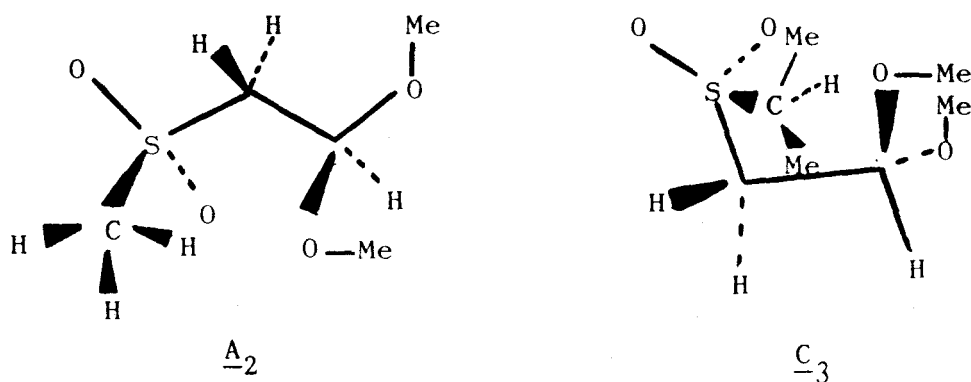
las A porque en él no está implicada la interacción $(0/0)_{1,3p}$ fuertemente desestabilizante, y de manera similar puede tomarse la opción C₃ para los rotámeros de C, ya que aunque en C₂ y C₃ existen las interacciones $(0/0)_{1,3p}$ y $(0/R)_{1,3p}$, en la primera además la interacción $(0/R)_{1,3p}$ es muy desestabilizante como se ha indicado anteriormente.

El predominio del conformero A (A₂) sobre C (C₃) se fundamenta especialmente en que en este último existe una interacción $(Me/S)_{1,3p}$ adicional y en que en A₂ no existe $(0/0)_{1,3p}$.

Aunque este análisis parece correcto para los derivados metilo. etilo, isopropilo y bencilo (compuestos 11-13, 15), donde siempre es posible colocar estos radicales de manera que se minimicen las interacciones estéricas, y así, como puede observarse en los rotámeros representados en la figura 4.7, el grupo isopropilo por ejemplo, dirige hacia el oxígeno del metoxilo un átomo de hidrógeno, no es el caso del derivado terc-butílico, donde un grupo metilo interaccionaría fuertemente con el metoxilo según una interacción doble gauche. Se sospecha que esta interacción debe ser tan severa en el rotámero A₂ que parece más probable para este caso que el rotámero A₃ sea el favorecido, ya que A₁ presentaría una interacción $(H/Bu^t)_{1,3p}$.

Con respecto al conformero C, cuando $R=Bu^t$.

Figura 4.7



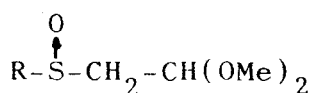
creemos que se hace más estable \underline{C}_1 que \underline{C}_2 o \underline{C}_3 . En efecto, en estas dos últimas existen sendas interacciones $(O/R)_{1,3p}$ y en \underline{C}_2 además $(Me/R)_{1,4}$, que desestabilizarían fuertemente estos rotámeros. Aunque en \underline{C}_1 se ha indicado la existencia de dos interacciones $(O/O)_{1,3p}$, es conveniente distinguir una de otra. Mientras en una de ellas existe la misma interacción entre los átomos de oxígeno que en \underline{C}_2 y \underline{C}_3 , la otra presenta unas características diferentes, que se comentarán extensamente al tratar de los sulfóxidos (pag.115) de esta Memoria. Estas características hacen que no sea una interacción muy severa y por tanto, que sea preferible a las producidas por el grupo terc-butilo en \underline{C}_2 y \underline{C}_3 .

4.2.- Composición de los equilibrios en 2-(alquilsulfinil)-1,1-dimetoxietano.

A diferencia de las sustancias tratadas previamente, la oxidación del átomo de azufre de los tioéteres 1-5 hasta sulfóxido, conlleva la transformación del mismo en un centro quiral; circunstancia que debe ser tenida en cuenta a la hora de establecer cuáles serán las conformaciones a considerar en los correspondientes equilibrios conformacionales.

En el esquema 4.2 se indican los 2-(alquilsulfinil)-1,1-dimetoxietano que se estudia en esta Memoria de Licenciatura.

Esquema 4.2

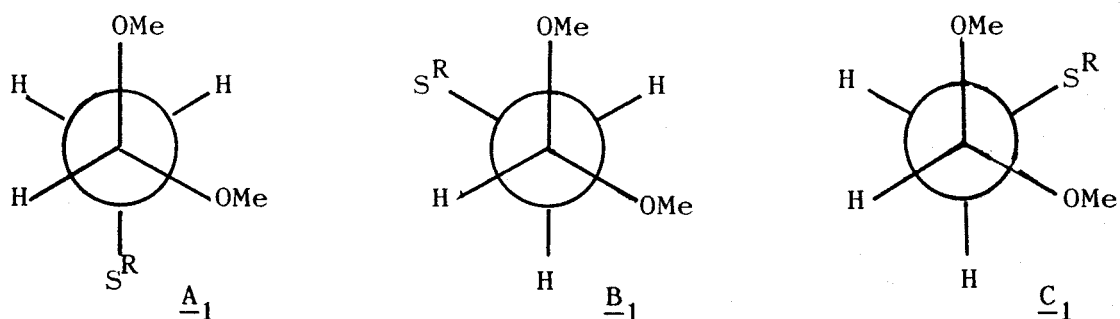


R=Me	6
R=Et	7
R=Pr ⁱ	8
R=Bu ^t	9
R=PhCH ₂	10

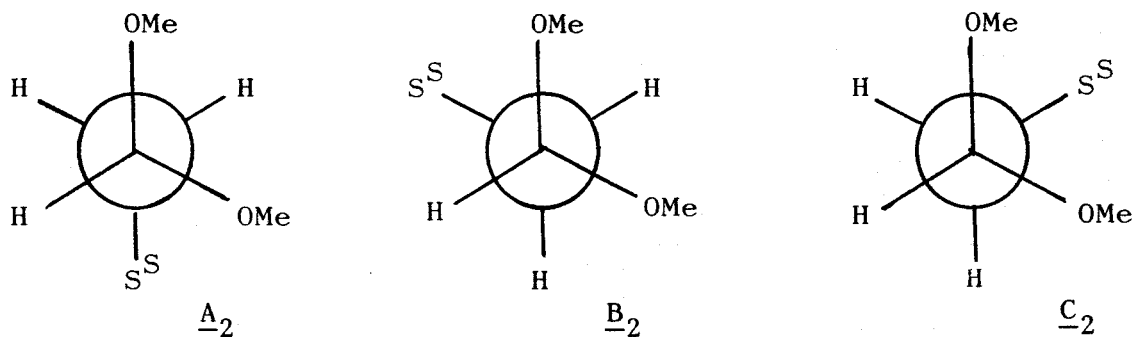
En la figura 4.8 se muestran los conformeros alternados para estos sulfóxidos, donde S^R y S^S representan

el grupo alquilsulfinilo de configuración R y S, respectivamente.

Figura 4.8



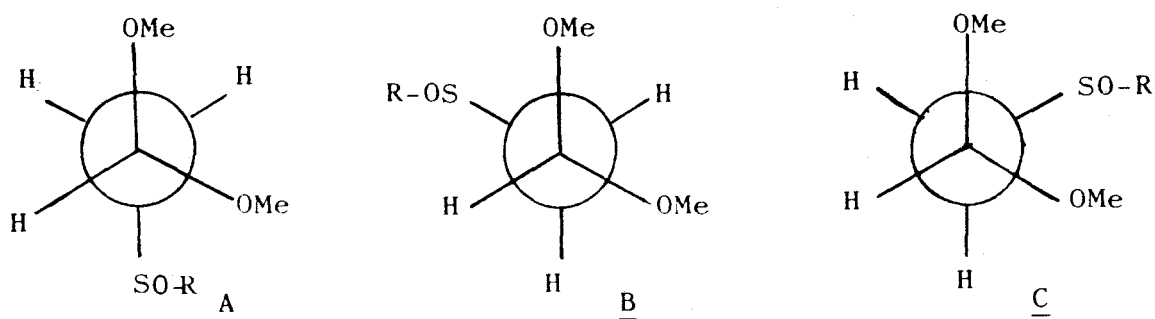
$S^R = \text{SO-R}$ de configuración R



$S^S = \text{SO-R}$ de configuración S

Observese que las parejas de rotámeros A₁ y B₂, A₂ y B₁, y C₁ y C₂, son enantiómeros, por lo que el equilibrio conformacional puede realizarse sobre un único enantiómero, aunque experimentalmente se haya utilizado el racémico. En la figura 4.9 se recogen las conformaciones A-C, base del Análisis Conformacional.

Figura 4.9



Los espectros de ^1H -RMN de estas sustancias en disolución muestran la existencia, como cabría esperar, de un patrón de acoplamiento tipo ABX para los protones representados en las proyecciones Newman, cuyas constantes de acoplamiento se han establecido a través del Programa Panic de Bruker y se recogen en la tabla 18.

Aunque los valores de las constantes difieren relativamente poco al cambiar de disolvente para un mismo compuesto, los desplazamientos químicos de los protones A y B, del sistema ABX, sí lo hacen en ocasiones, especialmente en benceno. Así, generalmente el protón con mayor constante vecinal suele aparecer a campos más bajos, pero esta situación se invierte en los derivados de metilo 6, etilo 7 e isopropilo 8, cuando se emplea el mencionado disolvente. En principio esta observación podría deberse a dos causas diferentes:

Tabla 18: Constantes de acoplamiento observadas^a para
R-SO-CH₂-CH(OMe)₂.

<u>Compuesto, R</u>	<u>Disolvente</u>	<u>J_{anti}</u>	<u>J_{gauche}</u>	<u>J_{gem.}</u>
6, Me ~	A	Espectro degenerado		
	B	7.37	3.98	-13.26
	C	6.96	4.24	-13.23
	D	8.64	2.52	-13.09
7, Et ~	A	Espectro degenerado		
	B	7.47	3.78	-13.26
	C	7.92	3.27	-13.26
	D	7.80	3.36	-13.03
8, Pr ⁱ ~	A	8.95	2.24	-13.01
	B	7.81	3.52	-13.26
	C	7.78	3.44	-13.11
	D	7.94	3.23	-12.95
9, Bu ^t ~	A	8.53	2.83	-12.73
	B	8.33	3.04	-13.12
	C	8.39	2.98	-12.87
	D	8.88	2.39	-12.57

Tabla 18 (cont.)

<u>Compuesto, R</u>	<u>Disolvente</u>	<u>J_{anti}</u>	<u>J_{gauche}</u>	<u>J_{gem.}</u>
<u>10</u> , PhCH ₂	A	7.36	3.82	-13.15
	B	7.66	3.72	-13.25
	C	7.47	3.76	-13.13
	D	7.37	3.83	-13.02

A=Cl₃CD; B=DMSO-d₆; C=Piridina; D=C₆D₆.

^aValores en Hz. Los errores estimados oscilan entre ± 0.07 y ± 0.002 Hz.

- a) Cambio drástico de la conformación preferida al cambiar de disolvente.

- b) Inversión de los valores de desplazamientos químicos, debido especialmente a las diferentes influencias magnéticas de los disolventes sobre los protones implicados.

Se ha investigado cuál es la causa de la inversión observada en los desplazamientos químicos. Las experiencias de obtención de espectros en mezclas de disolventes, generalmente cloroformo-benceno o dimetilsulfóxido-benceno, han permitido observar cómo se llega a una situación tal, que el espectro se hace degenerado, lo cual indica claramente que se trata de la opción b), ya que inmediatamente antes y después de esta degeneración, los valores de las constantes se mantienen dentro de sus rangos.

4.2.1.- *Cálculo de las poblaciones conformacionales.*

Como se ha visto anteriormente, para la aplicación de la ecuación de Altona, es necesario establecer previamente las electronegatividades de los grupos unidos al fragmento de etano.

La electronegatividad del grupo metilsulfinilo se ha establecido¹¹¹ aplicando la ecuación:

$$E_X = \frac{(\delta\text{CH}_2\text{-X}) - (\delta\text{CH}_2\text{-SMe})}{(\delta\text{CH}_2\text{-SMe}) - (\delta\text{CH}_2\text{-SMe})} \times 0.5$$

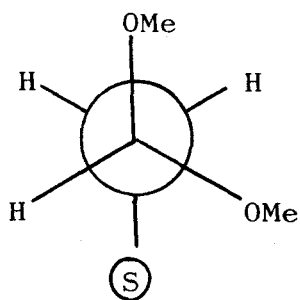
donde E_X es igual a la diferencia de electronegatividades entre los grupos MeSO y MeS, y δ corresponde a la media de los valores de desplazamientos químico de los grupos metilenos unidos a las funciones indicadas. Así se obtiene para SOMe una electronegatividad de 2.620, la cual se considera apropiada para el resto de los grupos alquil-sulfinilo, y para el metoxilo se mantiene la anteriormente utilizada de 3.5.

A partir de estos valores de electronegatividad, de los parámetros de la tabla 9, columna 3s, y por la subsiguiente aplicación de la ecuación de Altona, se obtienen los valores calculados de las correspondientes

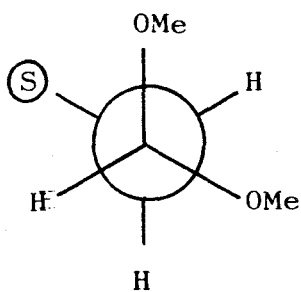
constantes de acoplamiento en los diferentes rotámeros.

(Esquema 4.3).

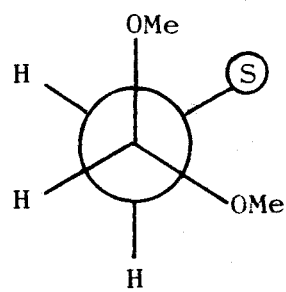
Esquema 4.3



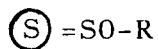
A



B



C



$$J_{\text{anti}}^A = J_{\text{anti}}^B = 10.47$$

$$J_{\text{gauche}}^A = J_{\text{gauche}}^B = 3.07$$

$$J_{\text{anti}}^C = 2.68$$

$$J_{\text{gauche}}^C = 2.68$$

Tabla 19: Fracciones molares de los rotámeros en equilibrio de los sulfóxidos $R-SO-CH_2-CH(OMe)_2$ 6-10.

<u>Compuesto, R</u>	<u>Disolvente^a</u>	<u>X_A</u>	<u>X_B</u>	<u>X_C</u>
6, Me ~	A	-----		
	B	0.59	0.13	0.27
	C	0.54	0.17	0.28
	D	0.76	-0.06	0.29
7, Et ~	A	-----		
	B	0.61	0.11	0.28
	C	0.67	0.04	0.29
	D	0.65	0.05	0.29
8, Pr ⁱ ~	A	0.81	-0.10	0.29
	B	0.65	0.07	0.27
	C	0.65	0.06	0.28
	D	0.67	0.03	0.29
9, Bu ^t ~	A	0.75	-0.02	0.26
	B	0.72	0.01	0.26
	C	0.73	0.00	0.26
	D	0.80	-0.08	0.28

Tabla 19 (cont.)

<u>Compuesto, R</u>	<u>Disolvente^a</u>	<u>X_A</u>	<u>X_B</u>	<u>X_C</u>
<u>10</u> , PhCH ₂	A	0.59	0.11	0.29
	B	0.63	0.10	0.26
	C	0.61	0.10	0.28
	D	0.59	0.11	0.28

^aDisolución al 5%

A=Cl₃CD; B=DMSO-d₆; C=Piridina; D=C₆D₆.

4.2.2.- *Discusión de resultados.*

La diferente estabilidad de la parte acetálica de estas moléculas se ha discutido previamente en tioéteres y sulfonas (apartado 4.1.2).

Como puede observarse en la tabla 19, el efecto del disolvente sobre las poblaciones conformacionales, para un mismo compuesto, tiene relativamente poca influencia. Por el contrario, la proporción de A sí se incrementa de forma notable al aumentar el volumen del radical, mientras que B disminuye en la misma proporción y C se mantiene prácticamente constante.

El confórmero A presenta tres rotámeros alternados con respecto al enlace $-\text{CH}_2-\text{SO}-$, y cada uno de ellos da lugar a otros dos, como consecuencia de las disposiciones relativas que los grupos metoxilos pueden adoptar. Sin embargo, de un análisis de los estereomodelos Dryding se deduce que las interacciones de los grupos metoxilos con el resto de la molécula son prácticamente las mismas para cada rotámero resultante del giro en torno al enlace $-\text{CH}_2-\text{SO}-$. Por ello sólo se considera uno de los posibles rotámeros en la agrupación acetálica. (Figura 4.10)

En la tabla 20 se recogen las interacciones que pueden ser observadas en los modelos para la conformación A.

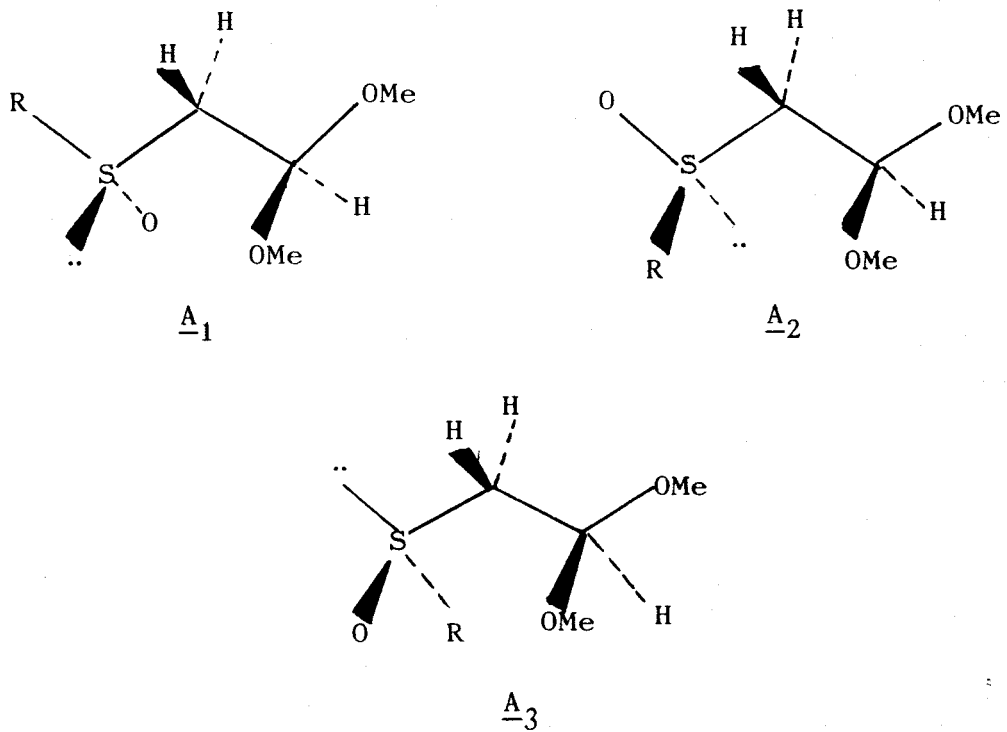
Tabla 20: Interacciones estabilizantes y desestabilizantes en los rotámeros tipo A de los sulfóxidos 6-10.

<u>Desestabil.</u>	<u>Estabil.</u>	<u>A₁</u>	<u>A₂</u>	<u>A₃</u>
(Me/H) _{1,3p}	-----	1	1	1
(O/R) _{1,3p}	-----	-	1	-
(H/R) _{1,3p}	-----	-	-	1
(O/O) _{1,3p}	-----	-	-	1
-----	(H/O sulfinil.) _{1,3p}	1	-	-
-----	n → d	1	-	-
-----	(C-O/C-H) ^a _{antip.}	1	1	1
-----	(S-O/C-H) ^a _{antip.}	1	-	1
-----	(S-O/C-C) ^a _{antip.}	-	1	-
-----	(S/O) ^b <u>gauche</u>	1	1	1

^aEfecto gauche atractivo

^bEfecto gauche atractivo electrostático

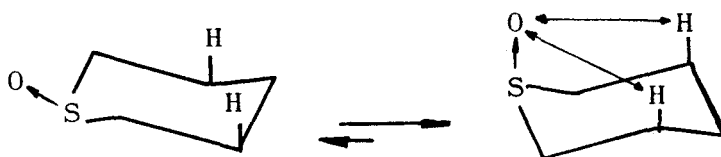
Figura 4.10



Como puede observarse, de la conformación \underline{A} , el rotámero preferido con diferencia es el \underline{A}_1 . La preferencia de este rotámero se explica como consecuencia de que en ella sólo existe una interacción desestabilizante $(\text{Me}/\text{H})_{1,3p}$ y como estabilizantes, que no se encuentran en los otros rotámeros, un efecto donador-aceptor ($n \rightarrow d$) y la interacción oxígeno del grupo sulfóxido con el hidrógeno acetálico. Esta última constituye la interacción 1,3 paralela descrita por Allinger y colaboradores⁶⁶ que explica en los tetrahidropiranos 1-oxido que la conformación

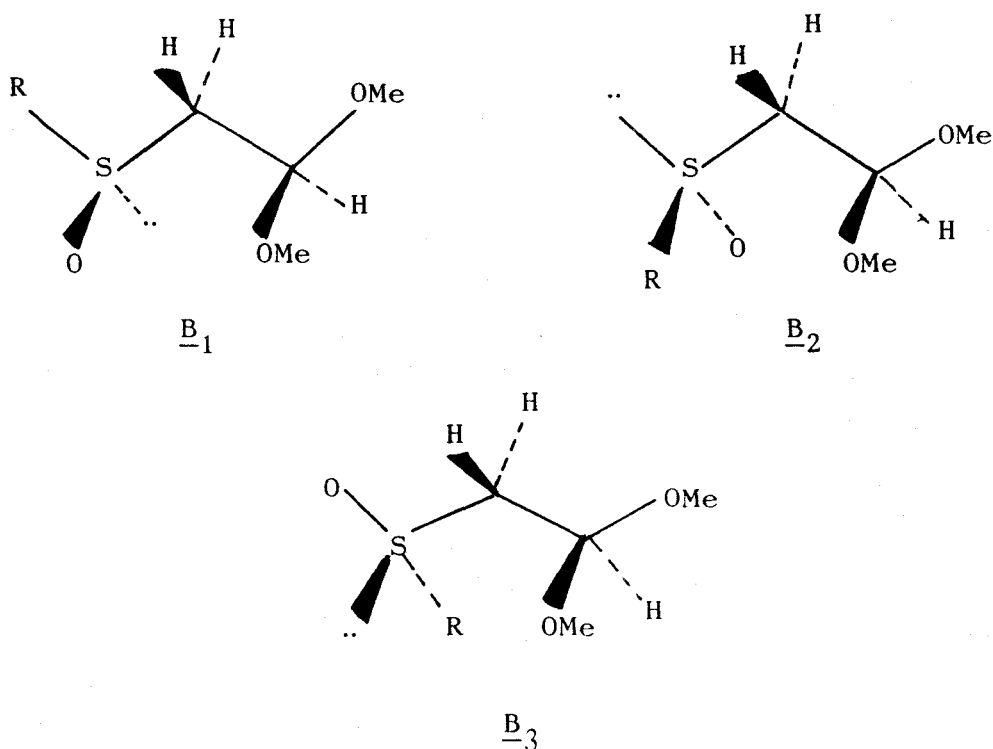
preferida sea aquella donde el átomo de oxígeno se encuentra en disposición axial (esquema 4.4).

Esquema 4.4



Con respecto al conformero B, también pueden considerarse sólo tres rotámeros (figura 4.11)

Figura 4.11



En la tabla 21 se recogen las interacciones observadas en los modelos correspondientes para el conformero B. Observese cómo B₁ y B₂ presentan una interacción desestabilizante (O/O)_{1,3p} y (O/R)_{1,3p}, respectivamente, por lo cual el rotámero B₃ debe ser el más favorecido.

Para la conformación C deben tenerse en cuenta seis rotámeros diastereoisómeros entre sí (figura 4.12)

Figura 4.12

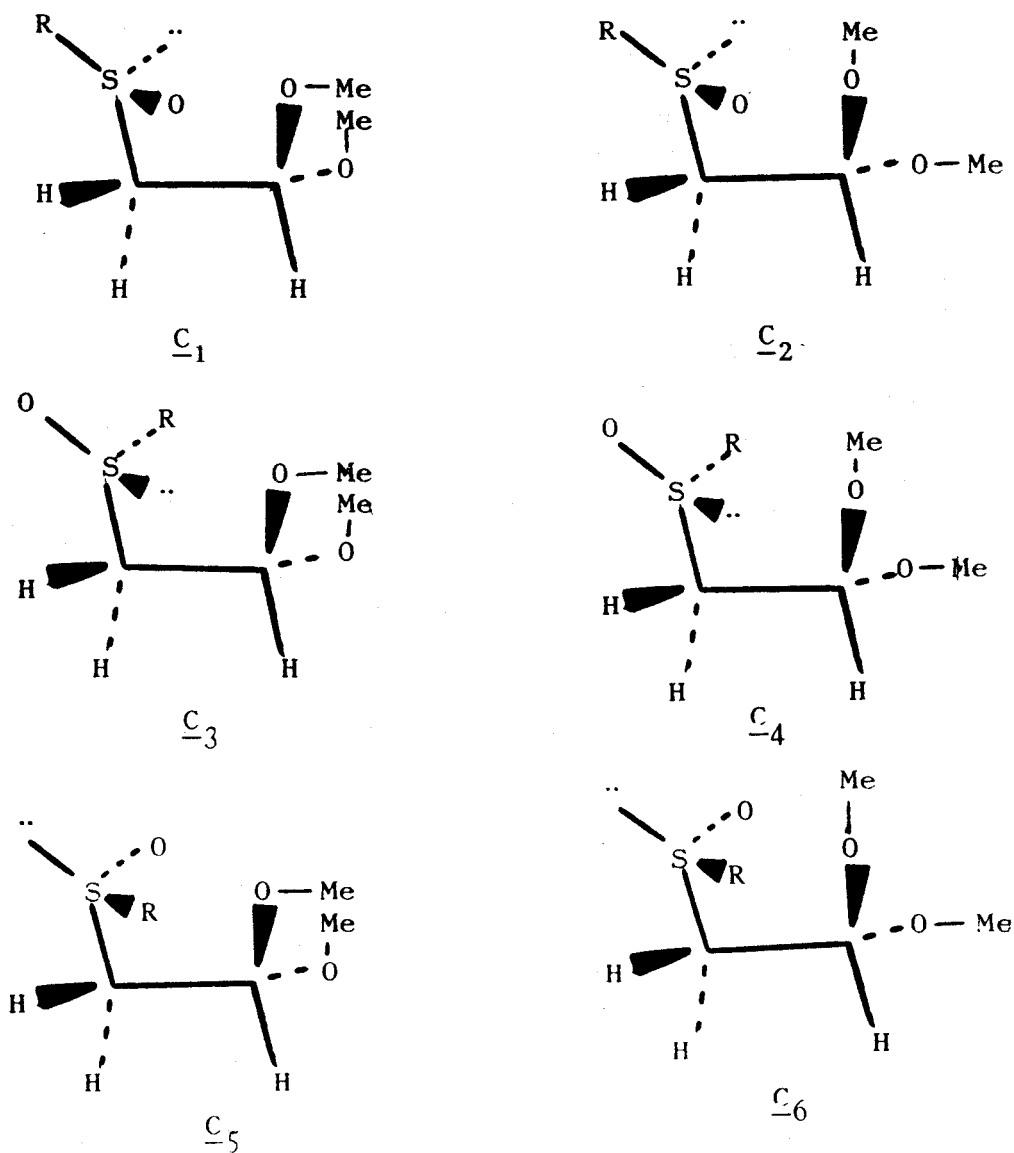


Tabla 21: Interacciones estabilizantes y desestabilizantes en los rotámeros tipo B de los sulfóxidos 6-10.

<u>Desestabil.</u>	<u>Estabil.</u>	<u>B₁</u>	<u>B₂</u>	<u>B₃</u>
(Me/H) _{1,3p}	-----	1	1	1
(O/O) _{1,3p}	-----	1	-	-
(O/R) _{1,3p}	-----	-	1	-
(H/R) _{1,3p}	-----	-	-	1
-----	(C-O/C-H) ^a antip.	1	1	1
-----	(S-O/C-H) ^a antip.	1	1	-
-----	(S-O/C-C) ^a antip.	-	-	1
-----	(S/O) ^b <u>gauche</u>	1	1	1
-----	(H/O sulfinil.) _{1,3p}	-	1	-

^aEfecto gauche atractivo.

^bEfecto gauche atractivo electrostático.

En la tabla 22 se recogen las interacciones observadas en los modelos correspondientes para el conformero \underline{C} .

Tanto el rotámero \underline{C}_3 como \underline{C}_6 , junto a otras interacciones desestabilizantes, presentan una muy severa por la superposición espacial del radical unido al azufre y uno de los metoxilos, situación mencionada anteriormente para las sulfonas, por lo cual dichos rotámeros tendrán poco peso específico en la composición del equilibrio conformacional. Por otra parte, en la conformación \underline{C}_5 se presentan dos interacciones desestabilizantes, $(O/O)_{1,3p}$ y $(O/R)_{1,3p}$, que hacen que su contenido energético sea muy elevado y por tanto su contribución al equilibrio no puede ser muy significativa.

Al comparar \underline{C}_1 y \underline{C}_2 se observa que las interacciones desestabilizantes son idénticas, pero \underline{C}_2 tiene a su favor la existencia del efecto donador-aceptor ($n \rightarrow d$).

El rotámero \underline{C}_4 posee como característica la interacción desestabilizante $(O/R)_{1,3p}$, menos severa en general que $(O(S)/O)_{1,3p}$ en \underline{C}_2 , pero sin embargo no posee la interacción estabilizante donador-aceptor ($n \rightarrow d$).

Como sobre esta discusión es difícil descartar uno de los rotámeros, se hace necesario considerar los resultados experimentales. En la tabla 19 se observa como,

Tabla 22: Interacciones estabilizantes y desestabilizantes en los rotámeros tipo C de los sulfóxidos 6-10.

<u>Desestabil.</u>	<u>Estabil.</u>	<u>C₁</u>	<u>C₂</u>	<u>C₃</u>	<u>C₄</u>	<u>C₅</u>	<u>C₆</u>
(O/R) _{1,3p}	-----	-	-	1**	1	1	1**
(O/O) _{1,3p}	-----	1	1*	-	-	1*	1
(S/Me) _{1,3p}	-----	1	1	1	1	1	1
	(C-O/C-H) ^a antip.	2	2	2	2	2	2
	(S-O/C-H) ^a antip.	1	1	-	-	1	1
	(C-S/C-H) ^a antip.	1	1	1	1	1	1
	(S-O/C-C) ^a antip.	-	-	1	1	-	-
	(S/O) ^b <u>gauche</u>	1	1	1	1	1	1
	n→d	-	1	-	-	1	-

^aEfecto gauche atractivo.

^bEfecto gauche atractivo electrostático.

** Esta interacción es especialmente desestabilizante por la superposición espacial de R y el metilo acetálico.

* Esta interacción puede hacerse menos desestabilizante como resultado de la atracción entre el oxígeno sulfinílico y el metilo acetálico (vease apartado b) pag.)

de manera sintomática, las poblaciones del conformero \underline{C} no se modifican al cambiar el sustituyente R. Este hecho indica claramente que el rotámero preferido de \underline{C} debe ser aquel en donde su contenido energético relativo no dependa del volumen de éste y esto permite descartar a \underline{C}_4 donde, como se ha visto, existe una interacción $(O/R)_{1,3p}$.

Una vez que se ha establecido la naturaleza de los rotámeros preferidos para las conformaciones $\underline{A}(\underline{A}_1)$, $\underline{B}(\underline{B}_3)$ y $\underline{C}(\underline{C}_2)$, puede analizarse la composición de los equilibrios de estas sustancias. Al objeto de clarificar la discusión, se han recogido en la tabla 23 los distintos efectos estabilizantes y desestabilizantes en estos rotámeros.

La composición de los equilibrios conformacionales, tomando como base de la contribución esencial de los rotámeros \underline{A}_1 , \underline{B}_3 y \underline{C}_2 , puede ser explicada con relativa facilidad.

En la tabla 19 se muestra que en todos los casos, el rotámero \underline{A}_1 es el predominante. Naturalmente, esto es lo que cabría esperar teniendo en cuenta las interacciones entre los rotámeros citados.

Con respecto a \underline{B}_3 , su proporción es siempre muy baja, y de manera sintomática disminuye al incrementar

Tabla 23: Efectos e interacciones en A_1 , B_3 y C_2 .

<u>Desestabil.</u>	<u>Estabil.</u>	<u>A_1</u>	<u>B_3</u>	<u>C_2</u>
$(O/O)_{1,3p}$	-----	---	---	1
$(S/Me)_{1,3p}$	-----	---	---	1
$(Me/H)_{1,3p}$	-----	1	1	---
$(H/R)_{1,3p}$	-----	---	1	---
-----	$(C-O/C-H)^a_{antip.}$	1	1	2
-----	$(S-O/C-H)^a_{antip.}$	1	-	1
-----	$(S-O/C-C)^a_{antip.}$	-	1	-
-----	$(H/O_{sulfinil.})_{1,3p}$	1	-	-
-----	$(S/O)^b_{gauche}$	1	1	1
-----	n d	1	-	1
-----	$(C-S/C-H)^a_{antip.}$	-	-	1

^aEfecto gauche atractivo.

^bEfecto gauche atractivo electrostático.

el volumen del sustituyente, haciendose prácticamente cero cuando el grupo terc-butilo está presente. Este último hecho concuerda con que en \underline{B}_3 exista una interacción $(H/R)_{1,3p}$ que se hace más severa al pasar de metilo a terc-butilo.

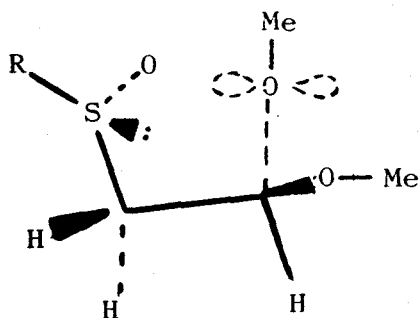
La proporción de \underline{C} , prácticamente no depende del radical R, lo que supone que éste debe estar lo más alejado posible del resto de la molécula, tal como ocurre en \underline{C}_2 .

Aunque las diferencias entre \underline{A}_1 , por una parte y \underline{B}_3 y \underline{C}_2 , por otra, son claras, no lo son tanto en principio entre estas dos últimas. El rotámero \underline{C}_2 presenta como claro efecto estabilizante la interacción donador-aceptor ($n \rightarrow d$) que no existe en \underline{B}_3 , pero cabría esperar que las interacciones desestabilizantes, especialmente $(O_{\text{acetal}}/O_{\text{sulfinílico}})_{1,3p}$ fuese mucho más severa que $(H/R)_{1,3p}$ en \underline{B}_3 , sobre todo cuando R es distinto a terc-butilo. Sin embargo esta interacción $(O/O)_{1,3p}$ debe ser matizada en dos aspectos:

- a) La disposición del átomo de oxígeno del grupo metoxilo es tal, que no está dirigido, en ningún caso, hacia el oxígeno del sulfóxido, lo cual se traduce en que la interacción desestabilizante debida al solapamiento de

orbitales con pares de electrones sin compartir no debe ser muy acusada (figura 4.13)

Figura 4.13



b) Por otra parte, en \underline{C}_2 el oxígeno sulfinílico y el metilo acetálico están en una disposición que pueden dar lugar a una estabilización que se esquematiza en la figura 4.14. Esta interacción no se da en \underline{B}_3 , y vendría a sumarse al punto a) en el sentido de hacer menos severa la interacción $(O(S)/O)_{1,3p}$.

Lo aducido en los puntos a) y b) junto a la existencia del efecto donador-aceptor ($n \rightarrow d$), que consideramos muy importante como interacción estabilizante, haría que, como se observa experimentalmente, \underline{C}_2 sea una conformación preferida con respecto a \underline{B}_3 .

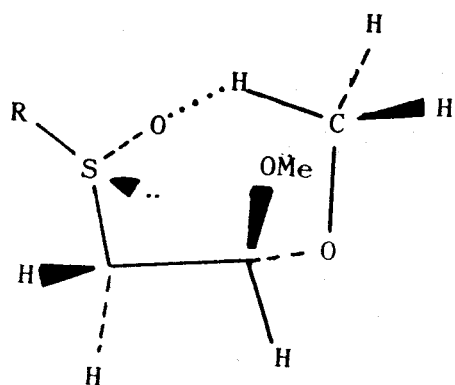


Figura 4.14.

5. - PARTE EXPERIMENTAL

5.1.- Aspectos generales.

Las evaporaciones de disolventes se realizaron al vacío y a temperaturas inferiores a 60°C.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de la casa Gallenkamp, y están sin corregir.

Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 1310. Los espectros se realizaron en pastillas de bromuro potásico seco y en película soportada en células de cloruro sódico.

Los espectros de ^1H -RMN se realizaron en un espectrofotómetro Bruker WP 80 SY. Los valores de desplazamientos químicos están expresados en unidades δ (ppm) utilizando TMS como referencia interna. El análisis de los compuestos se llevó a cabo usando el programa Panic, en una computadora Aspect 2000.

La cromatografía en capa fina se utilizó con carácter analítico cualitativo. En la preparación de las placas se utilizó gel de sílice HF₂₅₄ MERCK. Como reveladores se utilizaron ácido sulfúrico al 50%, iodo y en el caso de sustancias con absorción en el ultravioleta, una fuente de luz de $\lambda = 254\text{nm}$ (proporcionada por una lámpara Uvatom).

Los espectros de masas se realizaron utilizando un espectrómetro de masas AEI, modelo MS-30, con ionización por impacto electrónico a 70 eV, corriente de ionización de 125 μ A, voltaje acelerador de 4 Kv, resolución 1000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 30 s/dec. Para la observación de señales metastables se operó a una velocidad de barrido de 100 s/dec.

5.2.- Preparación de 2-(alquilsulfenil)-1,1-dimetoxietano.

5.2.1.- Procedimiento general.*

Se disuelve hidróxido potásico (11.2g, 0.2 moles) en etanol absoluto (70mL), se adiciona el correspondiente tiol (0.11 moles) y cloroacetaldehido dimetilacetal (12.79 mL, 0.11 moles). La mezcla se calienta a reflujo con agitación magnética durante 48 horas, se concentra y adiciona agua (50mL). Tras extraer con cloroformo (4x50 mL), el extracto se seca sobre sulfato sódico, filtra y concentra, destilándose finalmente el crudo de reacción. Las cantidades utilizadas, rendimientos, etc., se recogen en la tabla 23.

<u>R</u>	<u>RSH (mL)</u>	<u>Producto obtenido</u>
<i>Et</i>	8.26	2, 14.2g, 85.1%
<i>Prⁱ</i>	10.5	3, 16.0g, 87.3%
<i>Bu^t</i>	12.6	4, 18.8g, 94.7%
<i>PhCH₂</i>	13.2	5, 16.1g, 68.1%

* El tioéter 1 se ha preparado de forma distinta (4.2.2)

2-(Etilsulfenil)-1,1-dimetoxietano (2).

Sustancia líquida, p.eb. 70-71°/15mmHg.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2956, 2920, 2825, 1450, 1368, 1118,
1059 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}(\text{Cl}_3\text{CD})\delta\text{ppm}$: 4.49(t, 1H, $J=5.5$ Hz), 3.37(s, 6H),
2.7(d, 2H, $J=5.5$ Hz), 2.6(c, 2H,
 $J=7.3$ Hz), 1.25(t, 3H, $J=7.3$ Hz).

2-(Isopropilsulfenil)-1,1-dimetoxietano (3)

Sustancia líquida, p.eb. 138-140°/160mmHg.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2967, 2941, 2839, 1460, 1370, 1130,
1065 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}(\text{Cl}_3\text{CD})\delta\text{ppm}$: 4.49(t, 1H, $J=5.5$ Hz), 3.37(s, 6H),
2.9(m, 1H, $J=6.6$ Hz), 2.70(d, 2H
 $J=5.5$ Hz), 1.27(d, 6H, $J=6.6$ Hz).

EM, m/e (abun.rel.): $M^+ + 2$ 166(0.2), $M^+ + 1$ 165(0.5),
 M^+ 164(3.5), 133(10), 132(1),
122(0.05), 121(0.3), 101(3.0),

91(11), 90(3), 89(1), 75(100),
59(16), 57(1), 47(13), 45(5),
32(10), 31(7).

2-(terc-butilsulfenil)-1,1-dimetoxietano (4).

Sustancia líquida, p.eb. 90°/15mmHg.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2960, 2385, 1465, 1365, 1120, 1115,
1060 cm^{-1} .

^1H -RMN(Cl_3CD) δ ppm: 4.49(t, 1H, $J=5.7$ Hz), 3.36(s, 6H),
2.75(d, 2H, $J=5.7$ Hz), 1.32(s, 9H).

EM, m/e (abun.rel.): $M^+ + 2$ 180(0.2), $M^+ + 1$ 179(0.5),
 M^+ 178(3), 147(4), 146(0.2),
122(0.3), 121(0.3), 115(0.2),
91(18), 90(5), 88(1.5), 75(100),
59(8), 57(26), 47(9), 45(3),
32(2.5), 31(7).

2-(Bencilsulfenil)-1,1-dimetoxietano (5).

Sustancia líquida, p.eb. 76-78°/0.05mmHg.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3080, 3060, 3035, 2930, 2838, 1600,
1495, 1455, 1365, 1120, 1075, 1060,
760, 710 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}(\text{Cl}_3\text{CD}) \delta \text{ppm}$: 7.28(m, 5H), 4.40(t, 1H, $J=5.5 \text{ Hz}$),
3.76(s, 2H), 3.32(s, 6H), 2.58(d,
2H, $J=5.5 \text{ Hz}$).

5.2.2.- 2-(Metilsulfenil)-1,1-dimetoxietano (1).

Se disuelve hidróxido potásico (4.5g, 0.08 moles) en agua (20mL) y se añade gota a gota, sin que se eleve la temperatura, una disolución de sulfato de S-metilisotiouonio (3.7g, 0.01 mol) en agua (25mL) y se calienta a reflujo durante dos horas. Tras añadir cloroacetaldehído dimetilacetal (0.76mL, 6×10^{-3} moles), se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 48 horas, se concentra y adiciona agua (15mL). Tras extraer con cloroformo (3x50mL), el extracto se seca sobre sulfato sódico, filtra y concentra, destilándose finalmente el crudo de reacción, obteniéndose un 73.7% (0.66g) de rendimiento. P.eb. 118°/160mmHg.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2950, 2830, 1450, 1365, 1125, 1065, cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}(\text{Cl}_3\text{CD}) \delta \text{ppm}$: 4.5(t, 1H, $J=5.5 \text{ Hz}$), 3.37(s, 6H), 2.65(d, 2H, $J=5.5 \text{ Hz}$), 2.1(s, 3H).

5.3.- Preparación de 2-(alquilsulfinil)-1,1-dimetoxietano.

5.3.1.- Procedimiento general.

El tioéter adecuado (1g), se trata con una disolución equimolar enfriada en baño de hielo de IO_4Na en agua (15mL) y se mantiene a esta temperatura con agitación durante 15 horas. Tras concentrar la disolución, se extrae con cloroformo (3x25mL). El extracto se seca sobre sulfato sódico, filtra y concentra. Los productos obtenidos muestran estar cromatográficamente puros (c.c.f.), lo que se comprueba por espectroscopía (IR y ^1H -RMN). Las cantidades utilizadas, rendimientos, etc., se recogen en la tabla 24.

<u>Tioéter (moles)</u>	<u>IO_4Na (g)</u>	<u>Producto obtenido</u>
1 (7×10^{-3})	1.57	6. 1.0g, 91%
2 (6.6×10^{-3})	1.42	7, 1.0g, 96%
3 (6×10^{-3})	1.30	8, 1.1g, 90%
4 (5.6×10^{-3})	1.28	9, 1.0g, 90%
5 (4.7×10^{-3})	1.01	10, 0.9g, 87%

2-(Metilsulfinil)-1,1-dimetoxietano (6).

Sustancia líquida siruposa.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2940, 2830, 1450, 1360, 1120, 1040
 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}(\text{Cl}_3\text{CD}) \delta\text{ppm}$: 4.8(t, 1H), 3.44(s, 3H), 3.39(s,
3H), 3.0(d, 2H), 2.6(s, 3H).

EM, m/e (abun.rel.): $M^+ + 2$ 153(<0.01), $M^+ + 1$ 152(<0.01),
 M^+ 151(0.2), 137(1.5), 135(1.5),
121(22.7), 105(5), 88(54.5),
75(100), 45(13.5).

2-(Etilsulfinil)-1,1-dimetoxietano (7).

Sustancia líquida siruposa.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2960, 2940, 2830, 1455, 1370, 1120,
1060, 1040 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}(\text{Cl}_3\text{CD}) \delta\text{ppm}$: 4.8(t, 1H), 3.45(s, 3H), 3.39(s,
3H), 2.95(d, 2H), 2.7(c, 2H),
1.32(t, 3H).

EM, m/e (abun.rel.): $M^+ + 2$ 168(<0.01), $M^+ + 1$ 167(<0.01),
 M^+ 166(0.08), 149(1.2), 137(1.8),
135(10), 105(0.8), 88(33), 77(16),
75(100), 61(0.5), 29(25).

2-(Isopropilsulfinil)-1,1-dimetoxietano (8).

Sustancia líquida siruposa.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2960, 2940, 2840, 1460, 1370, 1120,
1055 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}(\text{Cl}_3\text{CD}) \delta \text{ppm}$: 4.8(dd, 1H, $J=8.9$ y 2.2 Hz), 3.46
(s, 3H), 3.40(s, 3H), 2.85(m, 1H
 $J=6.9$ Hz), 2.85(m, 2H, $J=8.9$ y 2.2
Hz), 1.25(dd, 6H, $J=6.9$ Hz).

EM, m/e (abun.rel.): $M^+ + 2$ 182(<0.01), $M^+ + 1$ 181(<0.01),
 M^+ 180(0.2), 163(0.5), 149(10),
138(7), 106(66.5), 91(11), 88(6),
75(100), 43(33).

2-(Terc-butilsulfinil)-1,1-dimetoxietano (9).

Sustancia líquida siruposa.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2960, 2830, 1455, 1370, 1130, 1065
cm⁻¹

¹H-RMN(Cl₃CD) δ ppm: 4.85(dd, 1H, J=8.5 y 2.8 Hz),
3.48(s, 3H), 3.3(s, 3H), 2.71(m,
2H, J=8.5 y 2.8 Hz), 1.25(s, 9H).

EM, m/e (abun.rel.): M⁺+2 196(<0.01), M⁺+1 195(<0.01),
M⁺ 194(<0.01), 163(3), 138(10),
106(83), 105(1), 89(2), 88(2),
75(62.5), 57(100).

2-(Bencilsulfinil)-1,1-dimetoxietano (10).

Sólido blanco, p.f. 50-51°C (cloroformo).

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3040, 3000, 2950, 2900, 2820, 1600,
1500, 1460, 1370, 1120, 1060, 1040.

¹H-RMN(Cl₃CD) δ ppm: 7.3(m, 5H), 4.81(dd, 1H, J=7.4 y
3.8 Hz), 4.04(s, 2H), 3.40(s, 3H),

3.37(s, 3H), 2.8(m, 2H, J=7.4 y 3.8 Hz).

EM, m/e (abun.rel.): $M^+ + 2$ 230(<0.01), $M^+ + 1$ 229(<0.01),
 M^+ 228(0.1), 197(1), 180(0.2),
156(0.3), 139(2), 137(0.2), 107
(1), 106(22), 91(100), 75(14),
58(5.5).

5.4.- Preparación de 2-(alquilsulfonil)-1,1-dimetoxietano.

5.4.1.- Procedimiento general.

El tioéter adecuado (1g) se trata con una disolución calentada previamente a 60°C de IO_4Na (2.5 eq) en agua (30mL) y se mantiene a esta temperatura en agitación durante 14 horas. Tras concentrar la disolución, se extrae con cloroformo (3x25mL). El extracto se seca sobre sulfato sódico, filtra y concentra. Los productos obtenidos muestran estar cromatográficamente puros (c.c.f.), lo que se comprueba por espectroscopía (IR y $^1\text{H-RMN}$).

Las cantidades utilizadas, rendimientos, etc., se recogen en la tabla 25.

<u>Tioéter (moles)</u>	<u>IO_4Na (g)</u>	<u>Producto obtenido</u>
1 (7×10^{-3})	3.93	11, 1.1g, 94%
2 (6.6×10^{-3})	3.56	12, 1.1g, 96%
3 (6×10^{-3})	3.26	13, 1.1g, 96%
4 (5.6×10^{-3})	3.22	14, 0.9g, 82%
5 (4.7×10^{-3})	2.52	15, 1.0g, 93%

2-(Metilsulfonil)-1,1-dimetoxietano (11).

Sustancia líquida siruposa.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2930, 2840, 1450, 1370, 1310, 1115,
1065 cm^{-1} .

^1H -RMN(Cl_3CD) δ ppm: 4.8 (t, 1H, $J=5.4$ Hz), 3.42 (s, 6H),
3.2 (dc, 2H, $J=5.4$ y 0.8 Hz), 2.9
(t, 3H, $J=0.8$ Hz).

EM, m/e (abun.rel.): $M^+ + 1$ 169 (<0.01), M^+ 168 (<0.01),
 $M^+ - 1$ 167 (1.6), 137 (77), 121 (7),
107 (1.38), 94 (9.8), 88 (26), 79
(37), 75 (100), 58 (59), 47 (15),
43 (26), 28 (88).

2-(Etilsulfonil)-1,1-dimetoxietano (12)

Sustancia líquida siruposa.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2985, 2940, 2840, 1460, 1380, 1310,
1110, 1070 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}(\text{Cl}_3\text{CD})_\delta$ ppm: 4.8(*t*, 1H, $J=5.4$ Hz), 3.41(*s*, 6H),
3.19(*d*, 2H, $J=5.4$ Hz), 3.0(*c*, 2H,
 $J=7.5$ Hz), 1.37(*t*, 3H, $J=7.5$ Hz).

EM, m/e (abun.rel.): M^+ 182(0.05), M^+-1 181(0.5), 151
(41), 122(15), 121(17), 93(3),
88(25), 75(100), 58(29), 43(4).

2-(Isopropilsulfonyl)-1,1-dimetoxietano (13)

Sustancia líquida siruposa.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2975, 2930, 2830, 1460, 1370, 1300,
1110, 1050 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}(\text{Cl}_3\text{CD})_\delta$ ppm: 4.8(*t*, 1H, $J=5.3$ Hz), 3.41(*s*, 6H),
3.3(*d*, 2H, $J=5.3$ Hz), 3.3(*m*, 1H,
 $J=6.8$ Hz), 1.3(*d*, 6H, $J=6.8$ Hz).

EM, m/e (abun.rel.): M^+ 196(0.04), M^+-1 195(0.3), 165
(22), 122(0.3), 121(1.2), 107(0.2),
88(23), 75(77), 58(100), 43(4).

2-(terc-butilsulfonyl)-1,1-dimetoxietano (14)

Sustancia líquida siruposa.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2960, 1440, 1370, 1300, 1120, 1070
 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}(\text{Cl}_3\text{CD})\delta\text{ppm}$: 4.9(*t*, 1H, $J=4.9$ Hz), 3.4(*s*, 6H),
3.2(*d*, 2H $J=4.9$ Hz), 1.41(*s*, 9H).

EM, m/e (abun.rel.): M^+ 210(<0.01), M^+-1 209(0.2),
179(5), 122(1); 121(1), 88(10),
75(30), 58(100), 43(3).

2-(Bencilsulfonyl)-1,1-dimetoxietano (15).

Producto sólido incoloro, p.f. 60-61°C (hexano).

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2980, 2930, 2820, 1600, 1490, 1460,
1370, 1310, 1110, 1060 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}(\text{Cl}_3\text{CD})\delta\text{ppm}$: 7.2(*m*, 5H), 4.8(*t*, 1H, $J=5.5$ Hz),
4.3(*t*, 2H, $J=0.6$ Hz), 3.4(*s*, 6H),
3.1(*dt*, 2H, $J=5.5$ y 0.6 Hz).

EM, m/e (abun.rel.): M^+ 244(0.2), 213(1), 212(3), 181
(0.3), 154(0.2), 148(2), 147(0.1),
133(0.1), 122(3), 121(11), 117(0.5),
91(100), 75(8), 65(9), 58(9), 43(3).

5.5.- Preparación de Tosilato de dimetil-(2,2-dimetoxietil)-sulfonio.

A 1g (7×10^{-3} moles) de 2-(metilsulfenil)-1,1-dimetoxietano se le adiciona 3.1g (1.8×10^{-2}) de tosilato de metilo, se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. Se lava con éter (5x15mL) y el sólido que precipita se lava con éter (2x15mL).

Se obtienen 1.5g (69% del teórico) de la sal 16 como un sólido blanco higroscópico. P.f. 61-63°C.

IR: No ha podido realizarse por ser la sustancia altamente higroscópica.

$^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ ppm: 7.3(dd, 4H, $J=8.0$ Hz), 4.8(t, 1H, $J=4.9$ Hz), 3.6(d, 2H, $J=4.9$ Hz), 3.37(s, 6H), 2.9(s 6H), 2.28(s, 3H).

EM, m/e (abun.rel.): 186(20), 172(3.3), 155(24), 139(2), 136(1), 122(4), 121(1.2), 107(8), 104(20), 91(100), 75(16), 65(16), 61(12).

6.-CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- PRIMERA.- Se ha llevado a cabo la síntesis de 2-(alquilsulfenil)-1,1-dimetoxietano $\sim\sim_{1-5}$ por reacción en medio básico del cloroacetaldehído dimetilacetal y metanotiol, etanotiol, 2-metilpropanotiol, 2,2-dimetilpropanotiol y benciltiol, respectivamente.
- SEGUNDA.- La oxidación de los tioéteres $\sim\sim_{1-5}$ con metaperiodato sódico en medio acuoso alcohólico y a temperatura ambiente lleva a la formación de los 2-(alquilsulfinil)-1,1-dimetoxietano, $\sim\sim_{6-10}$, con buenos rendimientos y cromatográficamente puros.
- TERCERA.- Los 2-(alquilsulfonil)-1,1-dimetoxietano, $\sim\sim_{11-15}$, se han preparado por oxidación de los tioéteres $\sim\sim_{1-5}$ con exceso de metaperiodato sódico en disolución acuosa y calentando a 60°.
- CUARTA.- Para los tioéteres $\sim\sim_{1-5}$, y sulfonas $\sim\sim_{11-15}$, a partir de los valores de las constantes de acoplamiento observados y los valores calculados tales constantes, en cada conformación alternada, mediante la ecuación de Altona se ha determinado que las conformaciones alternadas están igualmente pobladas.

QUINTA.- Por cálculo de los valores de las constantes de acoplamiento de cada conformación de los sulfóxidos, 6-10, su comparación con los valores experimentales, se ha establecido que de los dos conformeros alternados con la función de azufre en disposición gauche respecto a un solo grupo alcoxilo, una, es la que presenta la población conformacional más alta en el correspondiente equilibrio. Por otra parte, la conformación cuyo grupo alquilsulfinilo está en disposición gauche respecto de los dos grupos alcoxilos tiene una contribución significativa.

SEXTA.- En todos los casos, la influencia del tamaño de los radicales unidos al átomo de azufre, parece tener poca importancia sobre las poblaciones de los rotámeros, excepto en los casos de los terc-butil derivados.

SEPTIMA.- El diferente comportamiento conformacional de los sulfóxidos, 6-10, con respecto a los tioéteres 1-5 y sulfonas 11-15 puede explicarse en base a la distinta operatividad del efecto gauche atractivo y del efecto donora-aceptor entre los orbitales de un átomo de oxígeno acetálico y uno de los d del átomo de azufre en los sulfóxidos.

7.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- H. G. Derx, Rec. Trav. Chim., 41, 312 (1922).
- 2.- P. H. Hermans. Z. Physik Chem., 113, 337 (1924).
- 3.- R. G. Dickinson y C. Billicke. J. Amer. Chem. Soc., 50, 764 (1928).
- 4.- K. W. F. Kohlrausch, A. W. Reitz y W. Stuckmair. Z. Physik. Chem., B32, 229 (1936).
- 5.- J. D. Kemp y K. S. Pitzer. J. Chem. Phys., 4, 479 (1936) y J. Amer. Chem. Soc., 59, 276 (1937).
- 6.- D. E. R. Barton. Experientia, 6, 316 (1950).
- 7.- W. O. George, D. V. Hassid y W. F. Maddwas. J. Chem. Soc. Perkin II, 1029 (1972).
- 8.- H. C. Brown, J. H. Brewster y H. Schechter. J. Amer. Chem. Soc., 76, 467 (1964).
- 9.- S. J. Angyal. Angew. Chem., 81, 162 (1969); Angew Chem. Internat. Edit., 8, 157 (1969).
- 10.- R. U. Lemieux. Pure Appl. Chem., 25, 527 (1971). [C. A. 75, 98744 s (1971)].
- 11.- H. Booth, T. B. Grindley y K. A. Khedhair. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1047 (1982).
- 12.- G. Hite, E. E. Smisson y R. West. J. Am. Chem. Soc., 82, 1207 (1960).
- 13.- J. Cantacuzcue y Jantzeu. Tetrahedron, 26, 2429 (1970).

- 14.- E. L. Eliel. Account Chem. Res., 3, 1 (1970).
- 15.- M. K. Koloustian, N. Dennis, S. Mager, S. A. Evans, F. Alcludia y E. L. Eliel. J. Am. Chem. Soc., 98, 956 (1976).
- 16.- B. Jensen. Acta Chem. Scand., 24, 2517 (1970); C. J. Culbenor y N. S. Ham, Chem. Comm., 537 (1966).
- 17.- C. Chotia y P. J. Pauling. Chem. Comm., 746 (1969).
- 18.- E. M. Faber y G. E. Miller. Org. Synth., Coll. Vol II, 576 (1943).
- 19.- J. K. Lawson, W. K. Easley y W. S. Wagner. Org. Synth. Coll, Vol IV, 892 (1963).
- 20.- Y. Tamura, T. Saito, H. Ishibashi y M. Ikeda. Synthesis, 641 (1975).
- 21.- P. Savignac y P. Controt. Synthesis. 282 (1974)
- 22.- Y. Tanigawa, H. Kanamuru y S. Murahashi. Tetrahedron Letters, 4655 (1975).
- 23.- Martin M. Bassery L, Leroy C. Bull. Soc. Chim. Fr. 4763 (1972).
- 24.- T. Wieland and A. Sieber, Annalen 1969, 722, 222.
- 25.- H. I. Jacobson, R. G. Harvey y E. V. Jensen. J. Am. Chem. Soc., 77, 6064 (1955).
- 26.- D. N. Harpp y J. G. Gleason. J. Am. Chem. Soc., 93, 2437 (1971).

- 27.- H. C. Brown y M. Midland. J. Am. Chem. Soc., 93,
3291 (1971).
- 28.- A. J. H. Labuschagne, J. S. Malherbe, C. J. Meyer
y D. F. Scheider. Tetrahedron Letters, 3571 (1976).
- 29.- D. Barnard, L. Bateman y J. L. Cunneen en Organic
Sulfur Compounds, Vol 1 (Ed. N. Kharaseh), Pergamon
Press, New York 1961, pp 229-247.
- 30.- M. Gadzar y S. Smiles. J. Am. Chem. Soc., 93, 1834,
(1908); O. Hinsberg. Chem. Ber. 41, 2828 (1908).
- 31.- R. Connor. Organic Chemistry. (Ed. H. Gilman). 2nd
Ed. Vol 1, John Wiley and sons. New York, 1943.
- 32.- N. J. Leonard y C. R. Johnson. J. Org. Chem., 27, 282
(1962); C. R. Johnson y J. E. Keiser; Org. Synthesis
Vol. V. 791 (1973).
- 33.- D. N. Harpp, S. M. Vines, J. P. Montillier y T. H.
Chan. J. Org. Chem., 41, 3987 (1976).
- 34.- K. Mislow, M. M. Green, P. Laur, J. T. Melillo, T.
Simmons y A. L. Ternary Jr., J. Am. Chem. Soc., 87,
1958 (1965).
- 35.- B. M. Trost, D. P. Curran, Tet. Lett. 22, 1287 (1981).
- 36.- I. W. J. Still, F. J. Ablenas. Synthetic Commun, 12,
1103 (1982).
- 37.- J. L. García Ruano, J. Gómez Arribas, P. Prados,
J. H. Rodríguez y F. Alcedía. An. Quim., 78.C, 190
(1982).

- 38.- F. Alcudia, J. L. García Ruano, J. H. Rodríguez, F. Fariña y F. Sánchez. An. Quim., 74, 481 (1978).
- 39.- F. Alcudia, J. L. García Ruano, J. H. Rodríguez y F. Sánchez. Cand. J. Chem., 57, 2426 (1979).
- 40.- F. Alcudia, E. Brunet, J. L. García Ruano, J. H. Rodríguez y F. Sánchez. J. Chem. Research, 2826 (1982).
- 41.- R. F. Berch. J. Org. Chem., 34, 627 (1969).
- 42.- B. M. Trost y R. F. Hammen. J. Am. Chem. Soc., 95, 962 (1973).
- 43.- Y. Yano, T. Okonogi y W. Tagaky. J. Org. Chem., 38, 3912 (1973).
- 44.- M. Kobagashi, H. Minato, J. Fukui y N. Kamigata. Bull. Chem. Soc. Japan., 48, 729 (1975). [C. A., 83, 27160 c (1975)].
- 45.- K. K. Ardensen. Chem. Commun., 1051, (1971). [C. A., 75, 87669 v (1971)].
- 46.- E. M. Wick. T Yamanishi, L. C. Wertheimer, J. E. Hoff B. E. Proctor and S. A. Goldblith. J. Agr. Food Chem., 9, 289, (1961).
- 47.- F. J. Lopez Aparicio, F. Zorrilla Benítez y F. Santoyo González. Carbohydrate Research 95, 117 (1981).
- 48.- E. Parham, H. Wimberg and F. L. Ramp. J. Am. Chem. Soc., 75, 2065 (1953).

- 49.- *Mass Spectrometry of organic compounds*. Herbert Budzikiewicz, Carl Djerassi, Dudley H. Williams. Ed Holden-Day, INC., (1967).
- 50.- *Elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*. W. Simon y T. Clerc, Ed. Alhambra. (1970).
- 51.- N. S. Zefirov, L. G. Garvich, A. S. Shaskov y E. A. Vorob'eva, Tetrahedron, 32, 1211 (1976).
- 52.- M. Frieze y S. A. Evans. J. Org. Chem., 40, 2690 (1975).
- 53.- J. F. Carson, L. M. Bogg y R. E. Lundin, J. Org. Chem., 35, 1594 (1970).
- 54.- C. A. Kinsburg, V. W. Day y R. O. Day. J. Org. Chem. 45, 5255 (1980).
- 55.- F. Alcudia y E. Eliel. J. Am. Chem. Soc., 96, 1936 (1974).
- 56.- R. Hoffman. Accts. Chem. Res., 5, 102 (1972).
- 57.- N. C. Baird y R. M. West. J. Am. Chem. Soc., 93, 4427 (1971).
- 58.- E. L. Eliel, C. Giza; J. Org. Chem., 33, 3754 (1968); R. O. Hutchins, L. D. Kopp y E. L. Eliel; J. Am. Chem. Soc., 90, 174 (1968). E. L. Eliel; Account Chem Res., 3, 1 (1970).

- 59.- R. Borsdorf, H. Kasper y H. D. Repp. Angew. Chem.,
Int. Ed. Eng., 6, 872 (1967).
- 60.- N. Mori. Y. Takahashi y Y. Tsuzuki. Bull. Chem. Soc.
Japan, 40, 2720 (1967).
- 61.- L. S. Stanishevskii, F. G. Tishchenko, Y. V. Glaskov
y A. Y. Guzikov. Zh. Prikl. Spektrosk., 19, 123 (1973).
- 62.- J. D. Schribner y J. A. Miller. J. Org. Chem., 32, 2348
(1967).
- 63.- B. D. Andrews, J. D. Rach y D. E. Reichert. Tetrahe-
dron Letters, 1859 (1969).
- 64.- P. J. Krueger, Tetrahedron, 26, 4753 (1970).
- 65.- F. Alcludia, F. Fariña, J. L. García Ruano y F. Sánchez,
J. Chem. Soc., Perkin Trans II, 412 (1978).
- 66.- N. Allinger, J. Hirsch, Mary and Miller, and Irene
Tyminsky. J. Am. Chem. Soc., 90, 5773 (1968); *idem*,
91, 337 (1969).
- 67.- L. Philips y V. Wreg. J. Chem. Soc., Chem. Commun.,
90 (1973).
- 68.- P. Klaboz y V. Wreg, J. Chem. Soc., Chem. Commun.,
90 (1973).
- 69.- S. Wolfe. Accts chem. Res., 5, 102 (1972).
- 70.- N. D. Epiotis et al., J. Am. Chem. Soc., 99, 8379
(1977).

- 71.- T. G. Traylor et al., J. Am. Chem. Soc., 93, 5715 (1971).
- 72.- N. D. Epiotis et al., en "Structural Theory of Organic Chemistry", Springer Verlag 1977, Berlin-Heidelberg-New York, pags 49-52.
- 73.- F. Alcludia, E. Brunet, J. L. García Ruano, M. A. Hoyos, F. Prados y J. Y. Rodríguez. Org. Magn. Res., 21, 643
- 74.- E. Brunet, J. L. García Ruano, M. C. Martínez, J. H. Rodríguez y F. Alcludia. Tetrahedron, 40, 2023 (1984).
- 75.- I. Fernández. Tesis de Licenciatura. Universidad de Sevilla. (1985).
- 76.- N. Allinger, J. Hirsch, Mary and Miller, and Irene Tyminsky. J. Am. Chem. Soc., 91, 337 (1969).
- 77.- C. R. Johnson and D. McCants, Jr., J. Am. Chem. Soc., 86, 2935 (1964); J. C. J. Martín y J. J. Llebel, ibid, 89, 5921 (1967).
- 78.- J. B. Lambert, R. C. Keske and D. K. Weary, ibid, 89, 5921 (1967).
- 79.- Stereochemistry effects in Organic Chemistry. Pierre Deslongchamps. Ed Pergamon Press Ltd. (1983).
- 80.- Lemieux, R. V.; Koto, S. Tetrahedron, 30, 1974, 1933, and references quoted therein.
- 81.- "Anomeric Effect, origin Consequences", Szarec, W. A. and Horton, D., Ed.; Acs Symposium Series nº 87; Washington, D. C., 1979.

- 82.- Zefirov, N. S.; Sheckhtman, N. M. Russ. Chem. Rev.
1971, 40(4), 315.
- 83.- Lemieux, R. V.; Chü, N. J. Abstracts of Papers; Am. Chem. Soc., 133 31N (1958).
- 84.- Lemieux, R. V.; Pavia, A. A.; Martín, J. C.; Watanabe, K. A. Can. J. Chem. 47, 4427 (1969).
- 85.- Edward, J. T. Chem. Ind. 1102, 1955
- 86.- Kabayama, M. A.; Patterson, D. Can. J. Chem., 36, 563 (1958).
- 87.- Eliel, E. L. Kem. Tidskr. 81; NR/6-7, 22 (1969).
- 88 - Wolfe, S.; Whangbo; M. H; Mitchell, D. Carbohydrate Research, 69, (1979), 1 and references quoted therein.
- 89.- Radom, L; Hehre, W. J.; Pople, J. A. J. Am. Chem. Soc., 94, 2371 (1972).
- 90.- Jeffrey, G. A.; Pople, J. A.; Radom, L. Carbohydrate Research, 25, 117 (1972).
- 91.- David, S.; Eisenstein, O.; Hehre, W. J.; Salem, L; Hoffman, R.; J. Am. Chem. Soc., 95, 3806 (1973).
- 92.- Baddeley, G; Tetrahedron Letters. 1645. (1973).
- 93.- Brockway, L. O. J. Phys. Chem., 41, 185 (1937).
- 94.- Pauling, L. "The Nature of Chemical Bond"; 3rd Ed, Cornell University Press: Ithaca, N. Y. 1960; pp 314-315.

- 95.- Altona, C.; Ph. D. Thesis, University of Leiden, 1964.
- 96.- Roiners, C.; Altona, C.; Bugs, H. R.; Havinga, E.;
"Topics in Stereochemistry", vol 4; Eliel, E. L. and
Allinger, N. L. Eds. Wiley-Interscience: New York,
1969; p. 39.
- 97.- Descotes G.; Lissac, M.; Delman, J.; Duplan, J. C. R.
Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C 1968, 267, 1240.
- 98.- Deslongchamps, P.; Rowan, D.D.; Pothier, N; Sauvé,
G.; Saunders, J. K.; Can. J. Chem., 59, 1105 (1981).
- 99.- Pothier, N.; Rowan, D. D.; Deslongchamps, P.; Saunders
J. K. Can. J. Chem., 59, 1132 (1981).
- 100.- Lemieux, R.U.; Koto, S.; Voisin, D.; In reference 2
(81).
- 101.- Exner, O.; Jehlička, V.; Uchytíl, B. Collect. Czech
Chem. Commun. 33, 2862 (1968).
- 102.- M. Karplus, J. Chem. Phys., 30, 11 (1959)
- 103.- M. Karplus, J. Am. Chem. Soc., 85, 2870 (1963).
- 104.- K. G. R. Pachler. Tetrahedron, 27, 187 (1971).
- 105.- K. G. R. Pachler, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II,
1936 (1972).
- 106.- C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw y C. Altona,
Tetrahedron, 36, 2872 (1980).
- 107.- M. L. Huggins, J. Am. Chem. Soc., 75, 4123 (1953).
- 108.- G. Schrupf y A. W. Klein. Chem. Ber., 106, 266 (1973).

- 109.- Enrique J. Alvarez Manzaneda y Roldán. "3-Hetero-1,5-dialdehídos. Síntesis, estructura y propiedades del iminodiacetaldehído y derivados N-sustituidos". Tesis Doctoral. Universidad de Granada 1982.
- 110.- J. C. Muller. Bull. Soc. Chim. France. 1815, (1964).
- 111.- J. M. Llera. Tesis de Licenciatura. Universidad de Sevilla. 1984.
- 112.- F. Santoyo González. "Derivados del aldehído diglicólico: Acetales y tioacetales. Síntesis y propiedades del aldehído tiodiglicólico". Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1979.
- 113.- Pilar García Mendoza. "Reacciones de Knoevenagel en derivados del aldehído glicólico: Ciclaciones". Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1981.
- 114.- F. J. López Aparicio, F. Zorrilla Benítez, F. Santoyo González. Carbohydrate Research., 111, 157 (1982).

8.- INDICE

1.	INTRODUCCION	1
2.	SINTESIS	7
2.1	Antecedentes en la preparación de tioéteres	7
2.2	Antecedentes en la preparación de sulfóxidos	7
2.3	Antecedentes en la preparación de sulfonas	11
2.4	Antecedentes en la preparación de sales de sulfonio	18
2.5	Síntesis de 2-(alquilsulfenil)-1,1-dimetoxi <u>i</u> etano	19
2.6	Síntesis de 2-(alquilsulfinil)-1,1-dimetoxi <u>i</u> etano	25
2.7	Síntesis de 2-(alquilsulfonil)-1,1-dimetoxi <u>i</u> etano	32
2.8	Síntesis del tosilato de dialquil(2,2-dime <u>toxi</u> etil)sulfonio	38
3.	ANTECEDENTES Y METODOS EN ANALISIS CONFORMACIONAL	41
3.1	Conformaciones en derivados organosulfurados acíclicos	41
3.1.1	Factores conformacionales de organosul <u>fu</u> rados acíclicos	45
3.2	Conformación en acetales	55
3.3	Métodos de evaluación de los equilibrios con <u>for</u> macionales	61
3.4	Cálculo de las constantes modelo de acopla <u>mi</u> ento vecinal	65

4.	ANALISIS CONFORMACIONAL EN 2-(ALQUILSULFENIL)- -1,1-DIMETOXIETANO Y DERIVADOS OXIDADOS EN EL ATOMO DE AZUFRE	70
4.1	Composición de los equilibrios en 2-(alquil sulfenil) (y alquilsulfonil) -1,1-dimeto <u>xi</u> etano	70
4.1.1	Cálculo de las poblaciones conforma- cionales	76
4.1.2	Discusión de resultados	83
4.1.3	Discusión en 2-(alquilsulfenil)-1,1- -dimetoxietano	84
4.1.4	Discusión en 2-(alquilsulfonil)-1,1- -dimetoxietano	86
4.2	Composición de los equilibrios en 2-(alquil sulfinil)-1,1-dimetoxietano	95
4.2.1	Cálculo de las poblaciones conforma- cionales	101
4.2.2	Discusión de resultados	105
5.	PARTE EXPERIMENTAL	
5.1	Aspectos generales	118
5.2	Preparación de 2-(alquilsulfenil)-1,1-dime <u>xi</u> toxietano	120
5.2.1	Procedimiento general	120
5.2.2	2(Metilsulfenil)-1,1-dimetoxietano	121
5.3	Preparación de 2-(alquilsulfinil)-1,1-dime <u>xi</u> toxietano	125
5.3.1	Procedimiento general	125
5.4	Preparación de 2-(alquilsulfonil)-1,1-dime <u>xi</u> toxietano	130

5.4.1 Procedimiento general	130
5.5 Preparación de Tosilato de dimetil-(2,2- -dimetoxietil)sulfonio	135
6. CONCLUSIONES	136
7. BIBLIOGRAFIA	138
8. INDICE	148