

UNIVERSIDAD DE BURGOS

FACULTAD DE CIENCIAS

**Departamento de Química
Área de Química Orgánica**



**SÍNTESIS DE NUEVAS SONDAS
CROMOGÉNICAS A PARTIR DE
HETEROCICLOS DE AZUFRE Y NITRÓGENO**

Tesis Doctoral

*Pedro Fuertes Lázaro
Burgos, 19 noviembre 2009*



UNIVERSIDAD DE BURGOS
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

D. TOMÁS TORROBA PÉREZ, Catedrático del Área de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos y Dña. MARÍA GARCÍA VALVERDE, Profesora Titular del Área de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos,

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación contenido en la Memoria “**Síntesis de nuevas sondas cromogénicas a partir de heterociclos de azufre y nitrógeno**” que presenta el Licenciado Pedro Fuertes Lázaro para aspirar al Grado de Doctor en Ciencias Químicas por la Universidad de Burgos, ha sido realizado bajo su dirección y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral..

Burgos, 1 Septiembre 2009

Fdo: Tomás Torroba Pérez

Fdo: María García Valverde



Quisiera dedicar este Trabajo a toda mi gente, de manera muy especial a mis padres y mi hermano por haber sufrido en vivo y en directo lo que supone sacar adelante un trabajo de estas características y, cómo no, a todas las personas que han pasado por mi vida dejando una huella inolvidable, y a las que siguen marcando huella hoy en día, que será muy difícil olvidar.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quisiera expresar mi agradecimiento, porque sin su contribución hubiese sido imposible llevar a cabo este Trabajo, a las siguientes instituciones:

A la Universidad de Burgos, por haberme permitido comenzar mi “carrera investigadora” dentro de sus instalaciones.

Al Imperial College of Science, Technology and Medicine de Londres, a la Universidad de Valladolid y al Centro de I + D + i de la Universidad de Burgos, por la contribución prestada para poder elucidar las estructuras de este Trabajo de Investigación.

Y a Bayer CropScience y Dupont, porque sin su contribución económica hubiese sido imposible completar todo este proceso.

En segundo lugar y a título personal:

A mis directores: Tomás Torroba Pérez y María García Valverde, por haber confiado en mí y por haberme apoyado en todo momento para poder sacar este Trabajo adelante.

A todos mis compañeros y excompañeros de “La Siberia” porque gracias a su apoyo y buen humor los momentos más duros han sido más llevaderos.

Al resto de gente perteneciente al Área de Química Orgánica y a otras Áreas de la Facultad, porque siempre han estado ahí cuando se les ha necesitado.

Y a toda la gente que me quiere, y que por supuesto quiero, por estar pendiente de mí en cualquier momento, donde, como y cuando ha sido posible.

MUCHAS GRACIAS A TODOS

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTA MEMORIA

Å	10^{-10} m
Ac ₂ O	anhídrido acético
Ar	arilo
BAIB	bisacetoxiidobenceno
c	cuartete
dc	doble cuartete
c.c.f.	cromatografía de capa fina
d	doblete
dd	doble doblete
DABCO	1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano
dc	doble cuartete
DBA	dibenzoilacetileno
DMAD	acetilendicarboxilato de dimetilo
DMSO	dimetilsulfóxido
EM	espectrometría de masas
FAB	Fast Atom Bombardent (técnica de bombardeo con átomos rápidos)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (espectrometría de masas de alta resolución)
IE	impacto electrónico
IR	infrarrojo
M	concentración molar

m	multiplete
M ⁺	ión molecular
m/z	masa por unidad de carga
nm	10 ⁻⁹ m
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
st	stretching (tensión)
Δ	calor
δ	desplazamiento químico
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
TTF	tetratriafulvaleno
UV	ultravioleta

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Síntesis de heterociclos con átomos de azufre. Aplicaciones en el campo de los nuevos materiales	4
2. Química supramolecular y receptores moleculares	16
2.1. Diseño de unidades receptoras para los distintos tipos de sustratos	18
2.1.1. Detección de cationes	18
2.1.1.1. Quimiosensores de mercurio (II)	21
2.1.1.2. Quimiosensores de cobre (II)	29
2.1.2. Detección de aniones	33
2.1.2.1. Quimiosensores de anión cianuro	39
2.2. Sensores químicos basados en heterociclos de azufre	43
OBJETIVOS	55
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	59
PARTE I. SÍNTESIS DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS	61
1. Reacciones de inserción de carbenos de Fischer sobre 1,2-ditio1-3-tionas	69
2. Nuevas reacciones de cicloadición de ditioltionas con acetilenos	71
2.1. Reacciones con acetilenos simétricos	72

2.2. Reacciones con acetilenos asimétricos	75
2.2.a. Reacciones con sulfonas acetilénicas	76
2.2.b. Reacciones con inaminas	78
3. Reacciones de cicloadición de ditioltionas con olefinas	86
3.1. Reacciones de cicloadición con maleimidas sencillas	87
3.1.a. Reacciones de cicloadición con <i>N</i> -alquil- y <i>N</i> -arilmaleimidas	87
3.1.b. Reacciones de cicloadición con maleimidas sustituidas con éteres corona	99
3.1.c. Reacciones de cicloadición con maleimidas sustituidas con ferrocenos	101
3.2. Reacciones de cicloadición con maleimidas dobles y triples	103
3.2.a. Reacciones de cicloadición con fenilen-bismaleimidas	103
3.2.b. Reacciones de cicloadición con bismaleimidas unidas por poliéteres	107
3.2.c. Reacciones de cicloadición con trismaleimidas	109
4. Reacciones de cicloadición sobre el grupo tiocarbonilo en los cicloaductos anteriores	111
PARTE II. SÍNTESIS DE SENSORES QUÍMICOS CROMOGÉNICOS	117
A. Estudio de las propiedades de distintos ligandos como sensores cromogénicos de cationes	123
1. Estudio de las propiedades cromogénicas de los productos de partida y análogos	123

2. Estudio de las propiedades cromogénicas de los productos de adición	134
2.1. Estudio de los cicloaductos que provienen de acetilenos simétricos	134
2.2. Estudio de los cicloaductos que provienen de acetilenos asimétricos	141
2.2.a. Estudio de cicloaductos que provienen de sulfonas acetilénicas	141
2.2.b. Estudio de cicloaductos que provienen de inaminas	148
2.3. Estudio de los cicloaductos obtenidos a partir de maleimidias	159
3. Estudio de las propiedades cromogénicas de carbamoilimino derivados	168
B. Estudio de las propiedades de distintos ligandos como sensores cromogénicos de aniones	172
1. Estudio de cicloaductos que provienen de sulfotas acetilénicas	172
2. Estudio de cicloaductos que provienen de inaminas	174
CONCLUSIONES	181
PARTE EXPERIMENTAL	185
1. Disolventes, cromatografía, técnicas espectroscópicas de análisis	189
1.1. Disolventes y condiciones de trabajo	189
1.2. Cromatografía	189
1.3. Técnicas espectroscópicas de análisis	190
2. Síntesis de reactivos de partida	191

2.1. Síntesis de 1,2-ditio1-3-tionas	191
2.2. Síntesis de bis-1,2-ditio1-3-tionas	196
2.3. Síntesis de triples enlaces activados (acetilenos)	200
2.4. Síntesis de dobles enlaces activados (maleimidias)	206
3. Síntesis de productos finales	216
3.1. Reacción de inserción de carbenos de Fischer	216
3.2. Reacciones de cicloadición de ditioltionas con triples enlaces activados	219
3.2.1. Cicloadición de 1,2-ditio1-3-tionas con acetilenos	219
3.2.2. Cicloadición de bis-1,2-ditio1-3-tionas con acetilenos	228
3.3. Reacciones de cicloadición de ditioltionas con dobles enlaces activados	232
3.3.1. Cicloadición de 1,2-ditio1-3-tionas con maleimidias simples	232
3.3.2. Cicloadición de bis-1,2-ditio1-3-tionas con maleimidias simples	261
3.3.3. Cicloadición de 1,2-ditio1-3-tionas con maleimidias dobles y triples	266
3.4. Síntesis de arilcarbamoilimino derivados a partir de 1,4-tiazin-2-tionas y aril-1,2,4-triazolin-3,5-dionas	279
APÉNDICE DE ESTRUCTURAS	287

1. INTRODUCCIÓN

Al igual que en otras disciplinas científicas, la investigación en el campo de la Química Orgánica se divide en básica y aplicada. La investigación básica, cuyo objetivo es el conocimiento por el conocimiento mismo, sirve de sustento para la investigación aplicada en su objetivo concreto de resolver problemas prácticos, es decir, esta última no podría existir sin la primera.

El estudio de los sistemas heterocíclicos ocupa un lugar destacado dentro del campo de la Química Orgánica, y es quizá una de las áreas que mejor reflejan la interrelación entre ambos tipos de investigación debido al gran número de aplicaciones que se han encontrado para este tipo de sistemas, en el campo de la medicina (penicilinas, benzodiazepinas,...), en la industria de tintes y pigmentos (mauveína, índigo, azul de metileno,...), en la industria agroquímica (tiametoxan, azoxistrobina,...) o más

recientemente en el campo de nuevos materiales para aplicaciones electro-ópticas,¹ conductoras² o como sensores químicos,³

1. Síntesis de heterociclos con átomos de azufre. Aplicaciones en el campo de los nuevos materiales

Muchos heterociclos con átomos de azufre se caracterizan por un comportamiento inesperado y un rango de propiedades químicas diferentes respecto a compuestos análogos con otros heteroátomos, lo que se debe a la presencia de los orbitales de valencia *d* de los átomos de azufre y a la distribución electrónica difusa sobre ellos. En los últimos años se han descrito nuevas síntesis de heterociclos con átomos de azufre a partir de sustratos orgánicos sencillos y de reactivos inorgánicos. Algunos de los reactivos inorgánicos utilizados en su síntesis son los cloruros de azufre (SCL₂ y S₂CL₂),⁴ el sulfuro de carbono (CS₂),⁵ el dióxido de azufre (SO₂),⁶ el sulfuro de hidrógeno (H₂S),⁷ el tetranitruro de tetrasulfuro (S₄N₄),⁸ el pentasulfuro de fósforo (P₂S₅),⁹ el cloruro de tionilo (SOCL₂),¹⁰ el

¹ (a) Wen, L.; Nietfeld, J. P.; Amb, C. M.; Rasmussen, S. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8529-8536; (b) Baumgartner, T.; Bergmans, W.; Kárpáti, T.; Neumann, T.; Nieger, M.; Nyulászi, L. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4687-4699.

² (a) Murata, T.; Balodis, K.; Saito, G. *Synth. Met.* **2008**, *158*, 497-505; (b) Iyoda, M.; Hasegawa, M.; Miyake, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5085-5113. (c) Jérôme, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5565-5591.

³ (a) Chang, K. J.; Moon, D.; Lah, M. S.; Jeong, K. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7926-7929; (b) Xie, J.; Mnand, M.; Maisonneuve, S.; Mtivier, R. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5980-5985.

⁴ García-Valverde, M.; Torroba, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 849-861.

⁵ (a) Rudorf, W.D. *J. Sulfur Chem.* **2007**, *28*, 295-339. (b) Zayed, S. E. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.*, **2007**, *182*, 2193-2204.

⁶ Vogel, P.; Turks, M.; Bouchez, L.; Markovic, D.; Varela-Álvarez, A.; Sordo, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 931-942.

⁷ (a) Akhmetova, V. R.; Vagapov, R. A.; Nadyrgulova, G.R.; Tyumkina, T.V.; Starikova, Z.A.; Antipin, M. Y.; Kunakova, R. V.; Dzhemilev, U. M. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11702-11709. (b) Banert, K.; Al-Hourani, B. J.; Groth, S.; Vrobel, K. *Synthesis*, **2005**, 2920-2926.

⁸ (a) Kim, K. J.; Kim, K. *Heterocycles* **2007**, *71*, 855-863. (b) Mataka, S.; Takahashi, K.; Ikezaki, Y.; Hatta, T.; Tori-I, A.; Tashiro, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 68-73.

sulfuro amónico ($[\text{NH}_4]_2\text{S}$)¹¹ o el azufre (S_8).¹² Dentro de esos reactivos inorgánicos, son quizá los cloruros de azufre los mejores agentes de transferencia de azufre en la síntesis de nuevos sistemas heterocíclicos. Las buenas cualidades de este tipo de reactivos se deben a su alto carácter electrófilo, sulfurante y clorante, lo que permite una rápida reacción con reactivos orgánicos sencillos como alquenos, alquinos, aminas, oximas,... En muchos casos, los primeros pasos de reacción dan lugar a intermedios que pueden ser capturados por nucleófilos en una reacción tandem expandiendo así las múltiples posibilidades de este tipo de reacciones. De esta forma, pueden ser obtenidos una gran variedad de nuevos sistemas heterocíclicos eligiendo una combinación adecuada de los reactivos de partida. La presencia de varios átomos de azufre y nitrógeno en un anillo a menudo se asocia a sistemas inestables difíciles de sintetizar, sin embargo en los últimos años se han descrito sistemas de este tipo sorprendentemente estables.¹³ El interés por sintetizar nuevas estructuras de este tipo se encuentra en su utilidad en el campo de los nuevos materiales. En uno de los ejemplos más característicos, la reacción de *N*-etil-diisopropilamina (base de Hünig) con S_2Cl_2 ¹⁴ ha permitido obtener varios productos dependiendo de las condiciones de reacción. Los dos grupos isopropilo que hay en las diisopropilaminas pueden ser sulfurados independientemente dando lugar a una gran variedad de productos finales. Por ejemplo, la sulfuración de un grupo isopropilo proporciona la 5-cloro-1,2-ditio-3-tiona **II** que puede transformarse, mediante reacción con 2 equivalentes de pirrolidona en **III** o bien mediante cicloadición con alquenos activados dando lugar al derivado 1,3-ditio **IV** que posee en su estructura un grupo cloruro de tioácido estable. En el mismo medio de

⁹ (a) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 879-883; (b) Liao, C. T.; Wang, Y. J.; Huang, C. S.; Sheu, H. S.; Lee, G. H.; Lai, C.K. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12437-12445.

¹⁰ (a) Butler, R. N.; O'Donoghue, D. A.; O'Halloran, G. Q. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 800-801; (b) Schuster, I.; Koch, A.; Heydenreich, M.; Kleinpeter, E.; Forró, E.; Lázár, L.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1464-1472; (c) Androsov, D. A.; Neckers, D. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5368-5373.

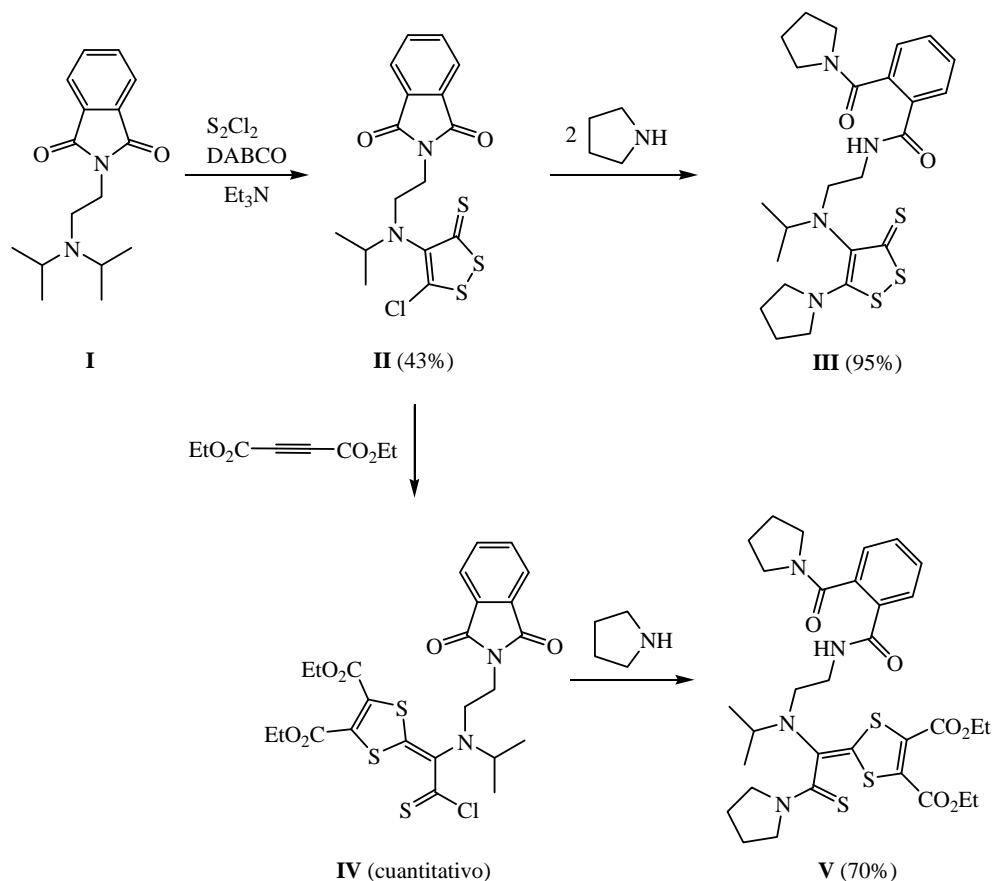
¹¹ Krafft, C.; Brennecke, S.; Ott, F.; Backes, M.; Salzer, R.; Grunenberg, J.; Ley, J. P.; Krammer, G. E.; Weber, B. *Chem. Biodivers.*, **2008**, *5*, 1204-1212.

¹² Musorin, G. K. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 591-592.

¹³ Torroba, T. *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 99-113.

¹⁴ Marcos, C. F.; Polo, C.; Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Torroba, T. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 283-285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 281-283.

reacción **IV** puede reaccionar con un exceso de pirrolidina para dar lugar a **V**. De este modo, a partir de isopropilaminas simples se pueden obtener amidas poliheterocíclicas en solo dos pasos de reacción (Esquema I).¹⁵

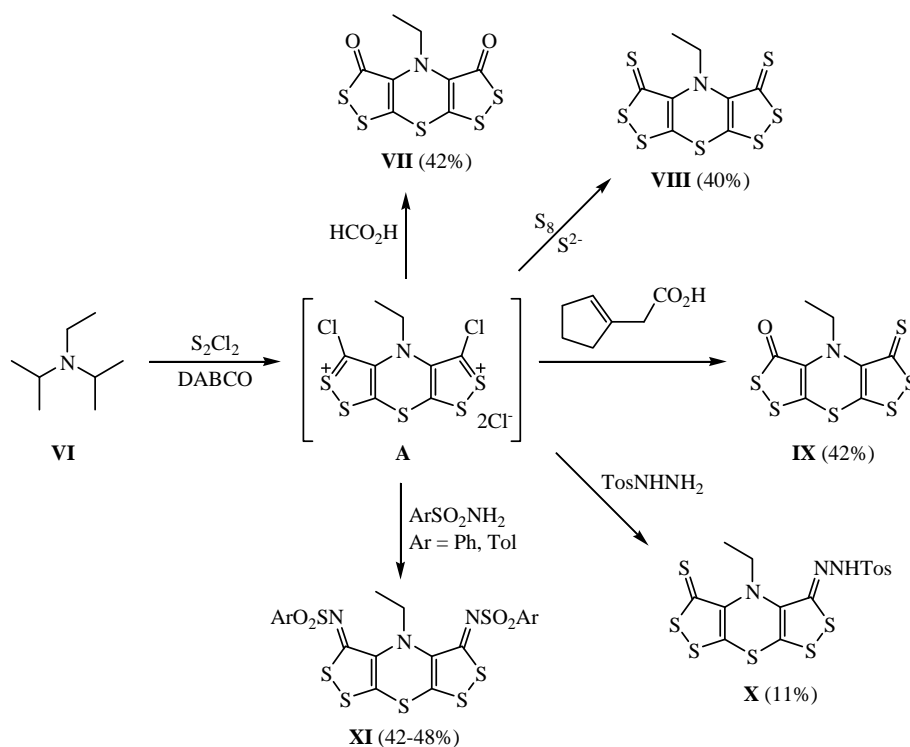


Esquema I: Síntesis de 5-cloro-1,2-ditiol-3-tionas y reacciones de interés sintético.

La sulfuración completa de la base de Hünig **VI**, debida a la reacción con S_2Cl_2 y DABCO, da lugar a una probable disal intermedia **A**, a partir de la cual se obtienen una gama completa de derivados de [1,2]ditiolo[1,4]tiazina, obtenidos mediante reacción con

¹⁵ García-Valverde, M.; Pascual, R.; Torroba, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 929-932.

nucleófilos de azufre y oxígeno,¹⁶ o bien de nitrógeno,¹⁷ dando lugar a varios ditiolo-derivados **VII-XI** (Esquema II).



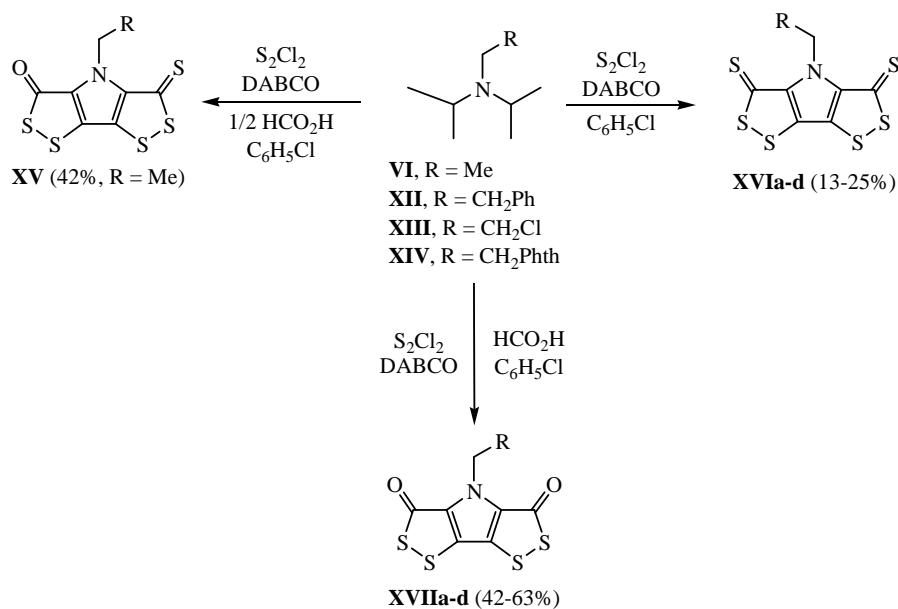
Esquema II: Reacción de la base de Hünig con dicloruro de diazufre y DABCO.

El átomo de azufre del anillo de 1,4-tiazina se extruye fácilmente en todos los derivados bis[1,2]ditiolo[1,4]tiazina *N*-sustituídos (pero no en los no sustituidos) obteniéndose los correspondientes derivados **XV-XVII** (Esquema III).¹⁸

¹⁶ Rees, C. W.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; Rakitin, O. A.; Marcos, C. F.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2189-2196.

¹⁷ Amelichev, S. A.; Barriga, S.; Konstantinova, L. S.; Markova, T. B.; Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Torroba, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2409-2412.

¹⁸ Marcos, C. F.; Polo, C.; Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Torroba, T. *Chem. Commun.* **1997**, 879-880.

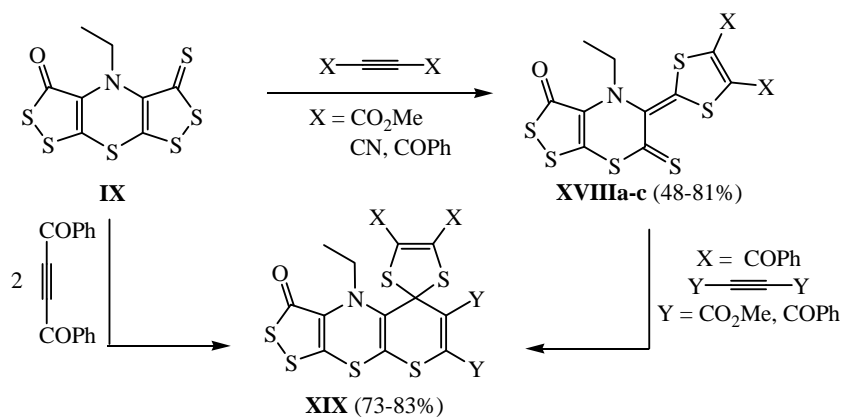


Esquema III: Síntesis de bis[1,2]ditiolo[1,4]pirrol N-sustituídos.

Las ditioltionas reaccionan tanto con dienófilos¹⁹ como con dipolarófilos²⁰ en reacciones de cicloadición de Diels-Alder y 1,3-dipolar, mostrando una elevada reactividad. La cicloadición 1,3-dipolar de bisditiolotiazinas (o bisditiolopirroles) y dipolarófilos típicos genera heterodienos del tipo **XVIII** que actúan como dienos en reacciones de cicloadición hetero Diels Alder para dar lugar a **XIX** (Esquema IV).

¹⁹ Barriga, S.; Fuertes, P.; Marcos, C. F.; Rakitin, O. A.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6439-6448.

²⁰ (a) García, N.; Fuertes, P.; Barriga, S.; Marcos, C. F.; Neo, A. G.; Miguel, D.; Torroba, T. *Heterocycles* **2003**, *60*, 1083-1094; (b) Barriga, S.; Fuertes, P.; Marcos, C. F.; Miguel, D.; Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5766-5771.

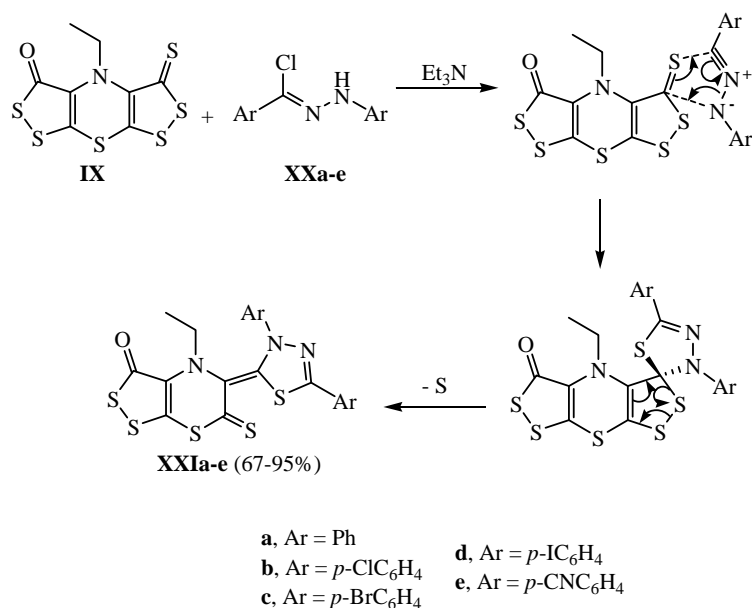


Esquema IV: Reacciones de cicloadición sobre bistioltiazinas.

Teniendo en cuenta que todos los heterociclos de partida se obtienen en reacciones *one-pot*, este método permite la preparación de heterociclos con azufre y nitrógeno en solo dos pasos de reacción a partir de aminas terciarias, S_2Cl_2 y alquinos doblemente activados.²¹

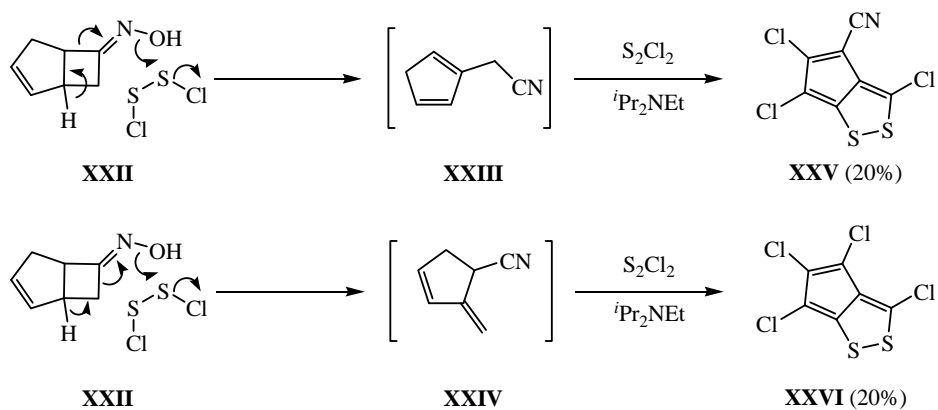
El uso como dipolarófilo de la bis[1,2]ditiolo[1,4]tiazina **IX** en la reacción con las iminas **XXa-e** es seguida por una apertura espontánea del anillo de ditiol, con extrusión de azufre, para dar los 1,3,4-tiadiazoles **XXIa-e** (Esquema V).²¹

²¹ (a) Barriga, S.; Fuertes, P.; Marcos, C. F.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3672-3682;
 (b) Barriga, S.; Marcos, C. F.; Rakitin, O. A.; Torroba, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9785-9792.



Esquema V: Síntesis de 1,3,4-tiadiazoles a partir de bis(1,2-ditiol)oximas.

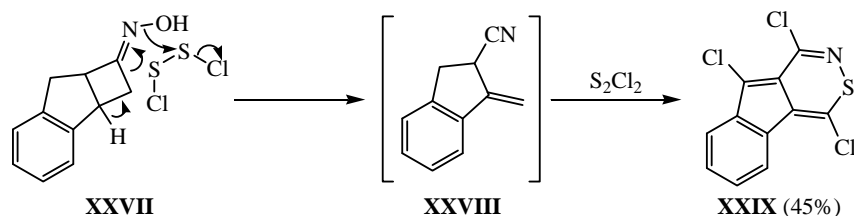
Las oximas bicíclicas son otro tipo de sustratos nitrogenados utilizados en la síntesis de anillos de 1,2-ditiol. La secuencia de transposiciones de Beckmann de segundo orden de la oxima bicíclica de la ciclopentenciclobutanona (**XXII**), seguida de la captura de los intermedios mediante S₂Cl₂, deshidrogenación y cloración dio lugar a dos ciclopenta-1,2-ditioles isómeros **XXV-XXVI** en un solo paso de reacción (Esquema VI).²²



Esquema VI: Síntesis de 1,2-ditioles a partir de oximas.

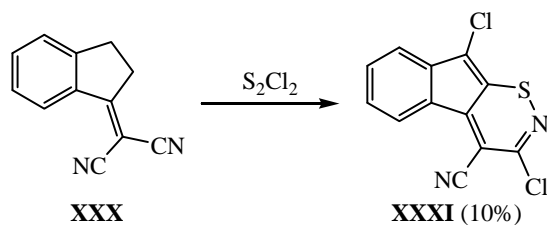
²² Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Williams, D. J.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9178-9185.

Un proceso análogo al descrito en el esquema anterior tiene lugar sobre la oxima de la indenociclobutanona **XXVII**, generándose en este caso la indenotiazina **XXIX** con buen rendimiento (Esquema VII).²³



Esquema VII: Síntesis de indenotiazinas a partir de oximas.

La producción de nuevos heterociclos y derivados clorados del indeno no se ve solo restringida a las oximas de la ciclobutanona. De hecho, derivados funcionalizados del indeno también dieron lugar a nuevas indeno[1,2]tiazinas. Algunos de estos productos constituyen una nueva clase de cristales líquidos discóticos (Esquema VIII).²³

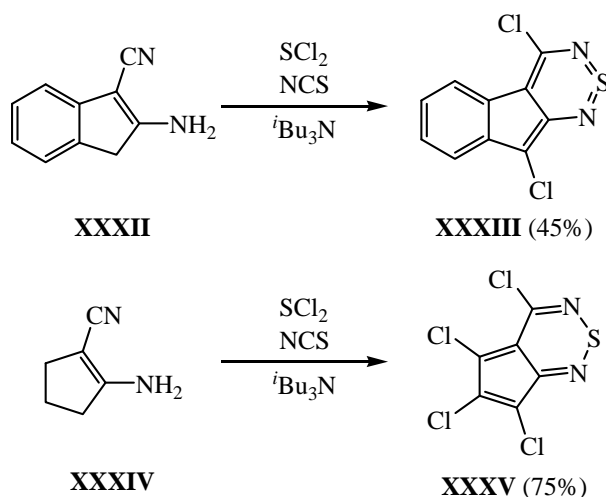


Esquema VIII: Síntesis de indeno[1,2]tiazina a partir de indenilmalononitrilos.

Otros heterociclos de nitrógeno y azufre con el sistema indénico en su estructura con características inusuales son los sistemas **XXXIII**, colorante del infrarrojo cercano, y

²³ (a) Konstantinova, L. S.; Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Souvorova, L. I.; Torroba, T.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Chem. Commun.* **1999**, 73-74; (b) Basurto, S.; Garcia, S.; Neo, A. G.; Torroba, T.; Marcos, C. F.; Miguel, D.; Barberá, J.; Ros, M. B.; Fuente, M. R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5362-5376.

XXXV, cristal líquido, sintetizados a partir de enamionitrilos del indeno y ciclopenteno **XXXII** y **XXXIV** con dicloruro de azufre (SCl_2), triisobutilamina y *N*-clorosuccinimida (NCS) (Esquema IX).²⁴



Esquema IX: Reacción de enamionitrilos con dicloruro de azufre.

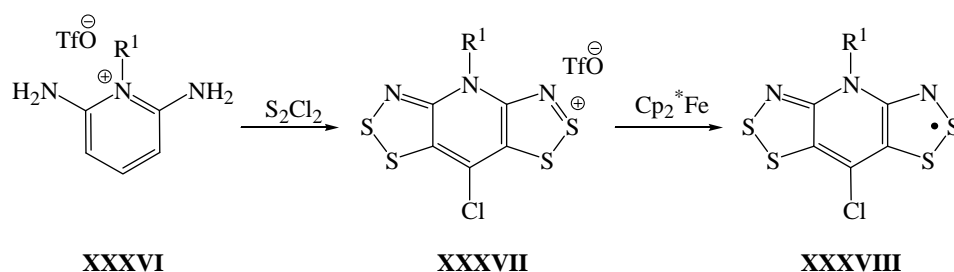
Algunos radicales derivados de heterociclos con átomos de azufre y nitrógeno están recibiendo una gran atención debido a las grandes posibilidades de estos sistemas en la construcción de materiales orgánicos conductores y magnéticos. Dentro de éstos, los radicales tiazilo son los sistemas más estudiados, particularmente los radicales ditiazolilo y ditiadiazolilo.²⁵ Reacciones clásicas, como la reacción de Herz, una de las primeras reacciones descritas en las que aparece un cloruro de azufre como reactivo en la construcción de un sistema heterocíclico,²⁶ han sido utilizadas recientemente en la

²⁴ Macho, S.; Miguel, D.; Neo, A. G.; Rodríguez, T.; Torroba, T. *Chem. Commun.* **2005**, 1218-1220.

²⁵ Rawson, J. M.; Alberola, A.; Whalley, A. *J. Mater. Chem.*, **2006**, *16*, 2560-2575.

²⁶ (a) Casella and Co.: German patent 360,690; Frdl. 14,908, **1922**. (b) Warburton, W. K. *Chem. Rev.*, **1957**, *57*, 1011-1020.

generación de radicales para la obtención de nuevos materiales conductores, como los radicales térmicamente estables **XXXVIII** (Esquema X).²⁷



Esquema X: Síntesis de una sal de Herz y radicales derivados.

Además de las aminas aromáticas, otros grupos como nitrilos,²⁸ amidinas²⁹ u oxamidrazonas³⁰ han sido también utilizados como sustratos de partida en la generación de radicales tipo tiazilo. Un ejemplo interesante es el radical isotiazolil-ditiazolilo **XLI**, ya que la presencia del segundo isotiazolil previene la asociación del radical, tratándose del primer radical 1,2,3-ditiazolilo no asociado (Esquema XI).³¹

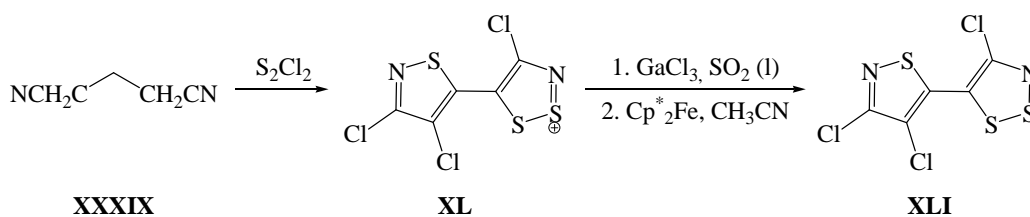
²⁷ (a) Beer, L.; Britten, J.F.; Clements, O.P.; Haddon, R.C.; Itkis, M.E.; Matkovich, K.M.; Oakley, R.T.; Reed, R.W. *Chem. Materials* **2004**, *16*, 1564-1572; (b) Beer, L.; Britten, J.F.; Brusso, J. L.; Cordes, A. W.; Haddon, R.C.; Itkis, M.E.; MacGregor, D.S.; Oakley, R.T.; Reed, R.W.; Robertson, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14394-14403; (c) Rawson, J.M.; McManus, G. D. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *189*, 135-168.

²⁸ Appel, R.; Janssen, H.; Siray, M.; Knoch, F. *Chem. Ber.*, **1985**, *118*, 1632-1643.

²⁹ Cordes, A. W.; Bryan, C. D.; Davis, W. M.; De Laat, R. H.; Glarum, S. H.; Goddard, J. D.; Haddon, R. C.; Hicks, R. G.; Kennepohl, D.K.; Oakley, R. T.; Scott, S. R.; Westwood, N. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7232-7239.

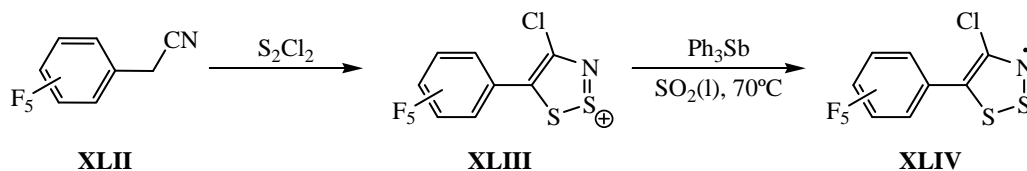
³⁰ (a) Bryan, C. D.; Cordes, A. W.; Haddon, R. C.; Hicks, R. G.; Oakley, R. T.; Palstra, T. T. M.; Perel, A. J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1447-1448; (b) Bryan, C. D.; Cordes, A. W.; Goddard, J. D.; Haddon, R. C.; Hicks, R. G.; MacKinnon, C. D.; Mawhinney, R. C.; Oakley, R. T.; Palstra, T. T. M.; Perel, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 330-338.

³¹ (a) Beer, L.; Cordes, A.W.; Haddon, R.C.; Itkis, M.E.; Oakley, R.T.; Reed, R.W.; Robertson, C.M. *Chem. Commun.* **2002**, 1872-1873; (b) Barclay, T. M.; Beer, L.; Cordes, A. W.; Oakley, R. T.; Preuss, K. E.; Taylor, N. J. Reed, R. W. *Chem. Commun.* **1999**, 531-532.



Esquema XI: Síntesis del cloruro de isotiazolil-ditiazolio y del radical derivado.

Estos sistemas constituyen una nueva generación de componentes básicos moleculares con usos potenciales en componentes magnéticos simples y materiales conductores.³² Como en el caso de los radicales fusionados de 1,2,3-ditiazolilo vistos anteriormente, se ha estudiado ampliamente el comportamiento de asociación de los radicales 1,2,3-ditiazolilo derivados de sistemas monocíclicos como **XLIII**, obtenido a su vez por la ciclación de Appel. La alta densidad existente sobre la posición 5 favorece la dimerización del átomo de carbono, de igual manera que los radicales estéricamente protegidos situados en la posición 5 facilitan el aislamiento y la caracterización del radical monocíclico simple **XLIV** (Esquema XII).³³

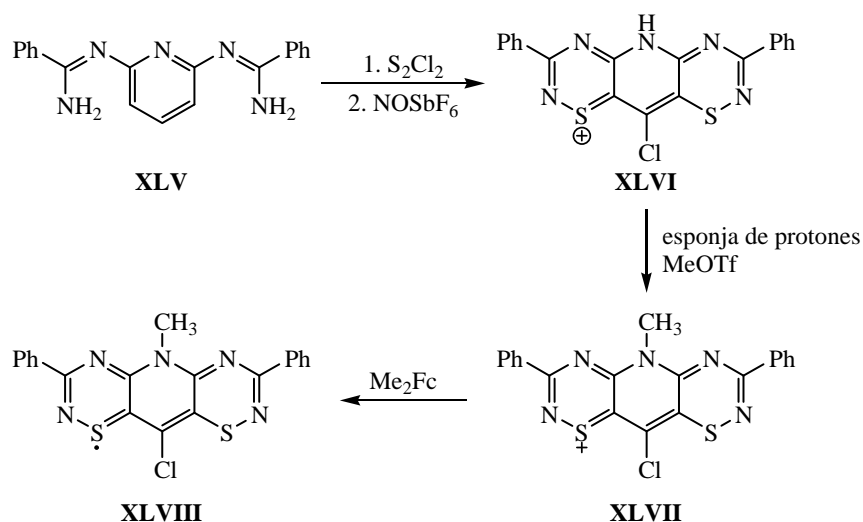


Esquema XII: Síntesis de sales de 1,2,3-ditiadiazolio y del radical derivado.

³² (a) Beer, L.; Brusso, J. L.; Cordes, A. W.; Haddon, R. C.; Itkis, M. E.; Kirschbaum, K.; MacGregor, D. S.; Oackley, R. T.; Pinkerton, A. A.; Reed, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9498-9509; (b) Beer, L.; Brusso, J. L.; Cordes, A. W.; Godde, E.; Haddon, R. C.; Itkis, M. E.; Oackley, R. T.; Reed, R. W. *Chem. Commun.* **2002**, 2562-2563; c) Oackley, R. T.; Reed, R. W.; Robertson, C. M.; Richardson, J. F. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1837-1845.

³³ Barclay, T. M.; Beer, L.; Cordes, A. W.; Oakley, R. T.; Preuss, K. E.; Taylor, N. J.; Reed, R. W. *Chem. Commun.* **1999**, 531-532.

Mucho menos estudiados han sido los radicales derivados de ciclos de seis eslabones, como los radicales de tiatriazinilo,³⁴ algunos de ellos isómeros inestables,³⁵ o los radicales ditiadiazinilo, cuyos derivados benzanelados perhalogenados son los únicos suficientemente estables para ser aislados.³⁶ Así la ciclocondensación de las amidinas bifuncionales **XLV** con S_2Cl_2 seguida por la metátesis de la sal del cloruro protonada con $NOSbF_6$ genera la correspondiente sal del hexafluoroantimoniato **XLVI**. El tratamiento de esta sal con esponja de protones y triflato de metilo genera la sal *N*-metilada **XLVII**. La reducción química de **XLVII** con dimetilferroceno proporciona el radical [1,2,4]tiadiazino[6',5':5,6]pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-2-ilo (**XLVIII**). El producto es sumamente estable, tanto en disolución como en estado sólido, frente a la oxidación aeróbica y al calor (Esquema XIII).³⁷



Esquema XIII: Síntesis de radicales piridotiadiazinilo.

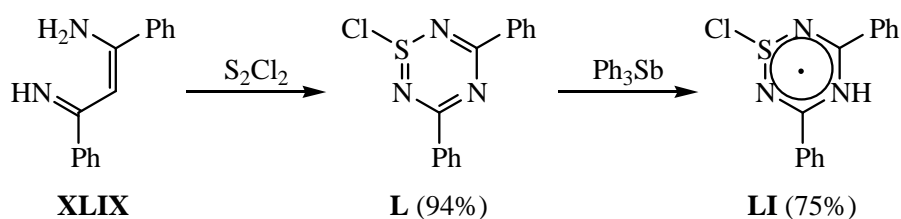
³⁴ (a) Boéré, R. T.; Roemmele, T. L. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2004**, *179*, 875-882.
 (b) Hayes, P. J.; Oakley, R.T.; Cordes, A. W.; Pennington W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1346-1351.

³⁵ Farrar, J. M.; Patel, M. K.; Kaszynski, P.; Young Jr., V. G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 931-940.

³⁶ Zienkiewicz, J.; Kaszynski, P.; Young Jr., V. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7525-7536.

³⁷ Beer, L.; Haddon, R. C.; Itkis, M. E.; Leitch, A. A.; Oakley, R. T.; Reed, R. W.; Richardson, J. F.; VanderVeer, D. G. *Chem. Commun.* **2005**, 1218-1220.

Aunque todas las tiazinas pueden, en principio, formar radicales de 7π electrones, sólo las 1,2,4,6- y las 1,2,4,5-tiazinas han sido investigadas en este contexto. Por ejemplo, la reacción de la *N*-imidoilamidina **XLIX** y S_2Cl_2 da lugar a la *S*-cloro-1,2,4,6-tiazina **L** que se reduce con Ph_3Sb al radical 1,2,4,6-tiazinilo **LI**. Este radical persistente y estable térmicamente es un dímero cofacial diamagnético en estado sólido (Esquema XIV).³⁸



Esquema XIV: Síntesis de 1,2,4,6-tiazinas y su radical derivado.

Las reacciones descritas permiten la preparación de nuevos sistemas heterocíclicos caracterizados por el gran número de heteroátomos incluidos en sus estructuras. Esta metodología constituye un camino rápido y seguro para conseguir sistemas heterocíclicos muy interesantes que en muchos casos no se pueden obtener a través de las rutas sintéticas convencionales.

2. Química supramolecular y receptores moleculares

Después de muchos años en que los químicos centraron su atención casi de forma exclusiva en el estudio de las interacciones entre átomos, con la idea de obtener nuevas moléculas, hace algún tiempo comenzó a adquirir interés el estudio de las interacciones moleculares y con ello un nuevo campo denominado *Química Supramolecular*. Se puede

³⁸ Oakley, R. T.; Reed, R. W.; Cordes, A. W.; Craig, S. L.; Graham, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7745-7749.

datar su origen en los trabajos pioneros de Jean-Marie Lehn, quien hacia el año 1969 inició sus investigaciones en compuestos de inclusión y criptandos, sobre la base de la idea del “reconocimiento molecular” que le condujeron a obtener el Premio Nobel en Química en el año 1987 junto con Cram y Pedersen. Lehn definió la *Química Supramolecular* como “la química de los enlaces intermoleculares”, o también como “química de las moléculas”,³⁹ y abrió un nuevo campo en el que confluyen los intereses de muchas disciplinas de la Química como Inorgánica, Orgánica, Química-Física, etc., y de otras ramas de la ciencia como Ciencia e Ingeniería de Materiales, Bioquímica, Nanotecnología, etc., debido a múltiples aplicaciones encontradas y postuladas para este tipo de compuestos.⁴⁰ Para lograr preparar tales especies necesitamos disponer de dos tipos de “bloques de construcción”, (a) sustratos: iones metálicos o compuestos de coordinación con posiciones lábiles y geométricas bien definidas y (b) receptores: ligandos diseñados con geometría y número de posiciones de enlace adecuados, capaces de coordinar al sustrato.

El primer paso en el diseño de un receptor molecular es definir el sustrato para el cuál se va a utilizar. En el caso de que sea un metal catiónico, hay que tener en cuenta su tamaño, densidad de carga y dureza. En cambio, en la complejación de aniones es necesario tener en cuenta más factores debido a que su geometría en muchos de los casos no es esférica. Así, influyen factores como la forma, la carga y la presencia de átomos de hidrógeno que puedan formar enlaces por puentes de hidrógeno. En el caso de cationes y aniones orgánicos, se requieren receptores con regiones hidrófilas e hidrófobas, mientras que en el caso de moléculas neutras debe carecer de determinados grupos, como grupos polares, que puedan interaccionar fuertemente con el sustrato.

El siguiente paso es el diseño de los puntos de unión del receptor, los cuales deben complementarse con los del sustrato. Todos ellos se agrupan en una estructura orgánica de tamaño adecuado al sustrato. Su distribución debe ser tal que estén unos puntos lo suficientemente alejados de otros para minimizar repulsiones, pero a la vez deben estar lo

³⁹ Lehn, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89-112.

⁴⁰ Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons: Chichester, UK, **2000**. pg: 19-30.

suficientemente juntos para interactuar simultáneamente con el sustrato. Los complejos más estables se obtienen cuando el receptor posee una estructura preorganizada para recibir al sustrato. En este caso la unión es irreversible. Este tipo de complejación es ideal, por ejemplo, en la eliminación de sustancias tóxicas de aguas contaminadas. Cuando la unión sustrato-receptor es menos firme, sus aplicaciones son importantes en el campo del transporte de moléculas o como sensores químicos.

Desde hace varios años, utilizando de forma muy elegante procedimientos sintéticos de arquitectura molecular, se han obtenido reactivos muy innovadores, formadores de complejos selectivos receptor-analito (*host-guest*), cuando las especies implicadas se complementan en forma y dimensiones (geometría) y en grupos enlazantes (energía). Desde entonces se han sintetizado un gran número de moléculas receptoras de cationes (iones metálicos, amonio, bipyridinio, ...) y en menor número de aniones (iones haluro, sulfato, fosfato, sulfuro, carboxilatos, ...) o de moléculas neutras (dióxido de carbono o de azufre, halometanos e hidrocarburos aromáticos,...). Este es el campo de moléculas receptoras con topologías especiales, con cavidades hifrofílicas bidimensionales (como los poliéteres macrocíclicos) o tridimensionales (ligandos macrobíclicos como los criptandos o los esferandos) o con cavidades lipofílicas (como los cicloalcanos, los calixarenos, los cavitandos, los criptofanos o las ciclodextrinas). El gran esfuerzo que representa la obtención de estas moléculas ha sido aplicado, en parte, en la construcción de sensores químicos.

2.1. Diseño de unidades receptoras para los distintos tipos de sustratos

2.1.1. Detección de cationes

La detección de cationes es de gran interés en campos como el estudio de los procesos biológicos, medicina, química oceanográfica, medioambiente.... Existen numerosos métodos analíticos para la detección de cationes como la fotometría de llama, la espectrometría de absorción atómica, electrodos sensibles a iones..., pero en general son caros y requieren muestras preparadas específicamente que no pueden monitorizarse de forma continua. Sin embargo, los métodos basados en sensores químicos, en especial

de tipo cromogénico, proporcionan grandes ventajas, sobre todo porque los cambios de color pueden ser detectados a simple vista.

El proceso de reconocimiento más sencillo es aquel en el que el sustrato presenta forma esférica. Esto comprende tanto a los cationes metálicos (alcalinos, alcalinotérreos, metales de transición...) como a los aniones de los halógenos. Desde el descubrimiento de los éteres corona en 1967 por C. J. Pedersen,⁴¹ descubrimiento por el que le fue otorgado el Premio Nobel en Química en el año 1987,⁴² el desarrollo de estos sistemas como unidades receptoras de cationes ha sido de gran importancia. Actualmente, la gran mayoría de los sensores que se diseñan para el reconocimiento de cationes se basan en este tipo de estructuras.⁴³

Los éteres corona son macrociclos muy flexibles, que presentan varios átomos de carácter donador en su estructura. Consisten básicamente en derivados cíclicos con un determinado número de átomos de oxígeno (o dadores blandos, como N, S, etc) separados por unidades orgánicas, generalmente grupos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. La selectividad de estas estructuras frente a los distintos cationes depende de diversos factores como la relación de tamaños entre la cavidad receptora y el catión, número de átomos dadores, distancia entre los átomos dadores, solvatación del catión y el ligando, así como el radio iónico, carga, dureza o número de coordinación del catión. Así, por ejemplo el éter 15-corona-5 **LII** presenta un tamaño óptimo para el catión sodio (Figura. I). A partir del estudio de los éteres corona, se han diseñado multitud de estructuras para el reconocimiento de cationes,⁴⁴ como los coronandos, que comprenden todo tipo de éteres y heteroéteres corona, muy utilizados en química de reconocimiento de cationes y moléculas neutras,⁴⁵

⁴¹ Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.

⁴² Pedersen, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1021-1027.

⁴³ Gokel, G. W. *Crown Ethers and Cryptands*, (Ed.: J. F. Stoddart), The Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **1991**.

⁴⁴ Gokel, G. W.; Leevy, W. M.; Weber, M. E. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723-2750.

⁴⁵ (a) Chen, C. Y.; Cheng, C. T.; Lai, C. W.; Wu, P. W.; Wu, K. C.; Chou, P. C.; Chou, Y. H.; Chiu, H. T. *Chem. Commun.* **2006**, 263-265; (b) Licchelli, M.; Biroli, A. O.; Poggi, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 915-918; (c) James, T. D.; Shinkai, S. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1995**, 1483-1485; (d) Nuñez, L.; Rogers, R. D. *J. Coord. Chem.* **1993**, *28*, 347-354; (e) Owen, J. D. *J. Chem. Soc.*,

como el 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (*ciclam*)⁴⁶ (**LIII**), que puede coordinarse con cationes metálicos como Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} y Hg^{2+} ,⁴⁷ permitiendo la detección de cationes de los metales de transición,⁴⁸ o los podandos, que consisten en polímeros de cadena abierta⁴⁹ (**LIV**), muy flexibles pero que poseen menor afinidad por los cationes que los correspondientes ligandos cíclicos (Figura I).

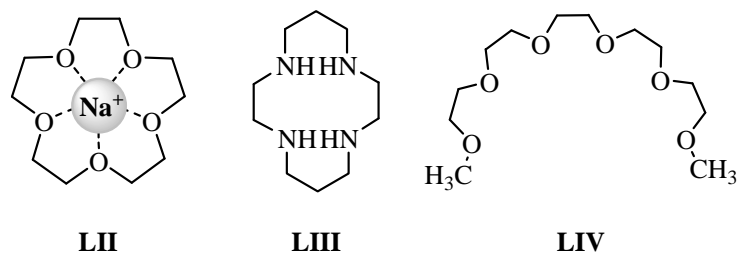


Figura I: Complejo formado por el Na^+ y el éter 15-corona-5 (**LII**), *ciclam* (**LIII**) y podando (**LIV**).

Un ejemplo típico de este tipo de receptores es el que se recoge en el Esquema XV, donde el polímer de cadena abierta **LV** reconoce selectivamente el Ca^{2+} .⁵⁰ La unidad de señalización está formada por un grupo escuaridina, sistema que se utiliza de forma habitual en la síntesis de sensores y dosímetros químicos.

Perkin Trans. 2 **1983**, 407-415; (f) Baruah, M.; Qin, W.; Vallée, R. A. L.; Beljonne, D.; Rohand, T.; Dehaen, W.; Boens, N. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4377-4380.

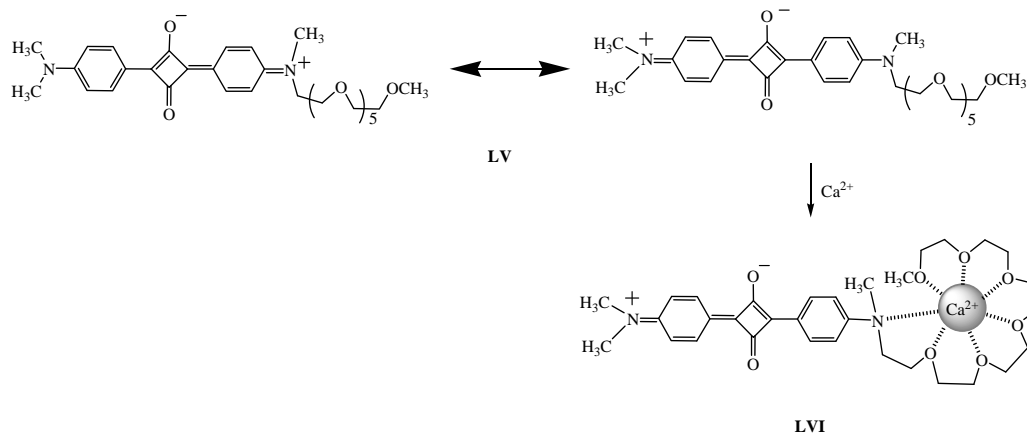
⁴⁶ (a) Lukeš, I.; Kotek, J.; Vojtišek, P.; Hermann, P. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 216-217, 287; (b) Hay, B. P.; Hancock, R. D. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 212, 61-78.

⁴⁷ (a) Bianchi, A.; Micheloni, M.; Paoletti, P. *Coord. Chem. Rev.* **1991**, 110, 17-113; (b) Meyer, M.; Dahaoui-Gindrey, V.; Lecomte, C.; Guillard, R. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178, 1313-1405; (c) Fabbri, L.; Licchelli, M.; Pallavicini, P.; Sacchi, D. *Supramol. Chem.* **2001**, 13, 569-582.

⁴⁸ (a) Kim, S. H.; Kim, J. S.; Park, S. M.; Chang, S.-K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 371-374; (b) Ceroni, P.; Vicinelli, V.; Maestri, M.; Balzani, V.; Lee, S.; Heyst, J.; Gorka, M.; Vögtle, F. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4375-4383.

⁴⁹ Gokel, G.; Murillo, O. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, (Eds.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle), Pergamon: Oxford, **1996**, vol. 1, 1-33.

⁵⁰ Ajayaghosh, A.; Arunkumar, E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3135-3138.



Esquema XV: Reconocimiento de Ca^{2+} por el poliéter LV.

2.1.1.1. Quimiosensores de mercurio (II)

Uno de los metales pesados que mayor preocupación genera en los problemas medioambientales es el mercurio. Pese al control existente en la actualidad y las legislaciones en busca de una utilización cero del mismo, la interferencia del hombre en el ciclo natural del mercurio es muy importante.⁵¹ La facilidad de acumularse en lechos marinos y sufrir procesos de transformación en compuestos que pueden pasar a las cadenas tróficas, con consecuencias letales, hace que la identificación del catión mercurio (II) sea un tema de investigación importante. Para el diseño de moléculas que detecten Hg^{2+} hay que tener en cuenta que el sensor debe ser altamente selectivo frente a otros iones presentes en la muestra. La química de coordinación del Hg^{2+} debe considerarse para el diseño de esos sensores. Debido a su configuración electrónica $5d^{10}6s^2$ y a la baja energía de estabilización de campo, el mercurio puede acomodarse dentro de un rango de número de coordinación y geometría variable, siendo las geometrías lineal y tetraédrica las más comunes. La afinidad y selectividad en un sensor para mercurio puede variarse

⁵¹ (a) Fitzgerald, W. F.; Lamborg, C. H.; Hammerschmidt, C. R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 641-662;
 (b) Onyido, I.; Norris, A. R.; Buncel, E. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5911-5929.

modificando las unidades de unión con el mercurio. El mercurio es un ácido blando y el uso de átomos dadores blandos como azufres aumentará la selectividad y afinidad del sensor químico; otro átomo dador adecuado para la coordinación del mercurio (II) es el nitrógeno. Así, es habitual el uso de heteroéteres corona en los que se introducen átomos de nitrógeno y azufre en su estructura buscando una mayor selectividad; como en **LVII** (Figura II), que permite la detección fluorimétrica de Hg^{2+} en peces.⁵² Este sensor combina las buenas propiedades ópticas y de solubilidad en agua de la unidad de señalización y la alta selectividad de la unidad receptora hacia el Hg^{2+} gracias a la presencia de los átomos de azufre en su estructura.

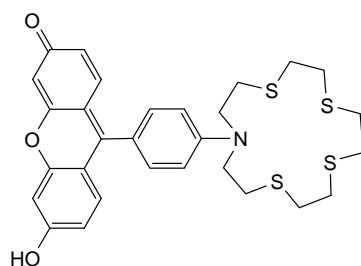
**LVII**

Figura II: Quimiosensor fluorogénico de mercurio (II).

También funcionan para el mismo propósito estructuras abiertas representadas en la Figura III que presentan una alta selectividad para la detección fluorimétrica⁵³ de Hg^{2+} .

⁵² Yoon, S.; Albers, A. E.; Wong, A. P.; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16030-16031.

⁵³ Wanga, J.; Qian, X. *Chem. Commun.* **2006**, 109-111.

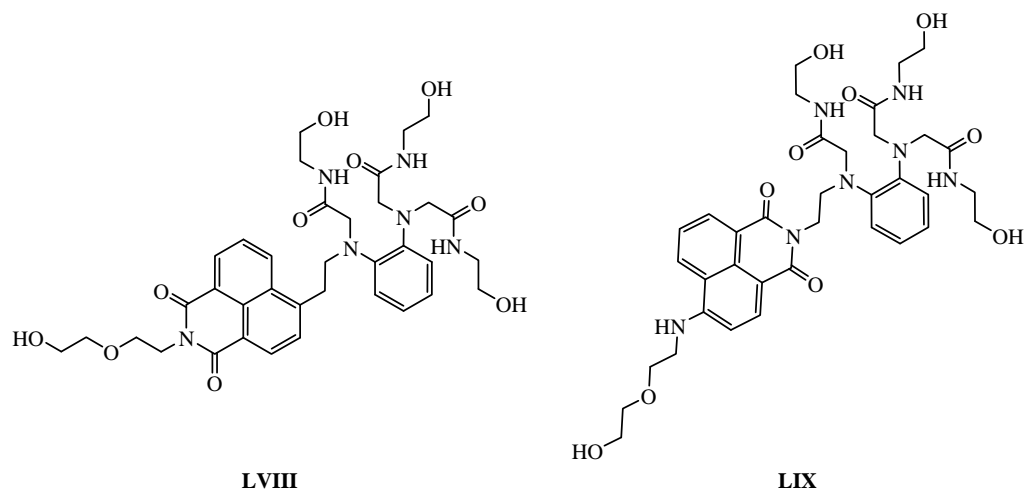


Figura III: Poliéteres selectivos en el reconocimiento de Hg^{2+} .

En este caso se combina el efecto de los tres grupos amida con el de los nitrógenos de la *o*-fenilendiamina, lo que hace que la interacción con el Hg^{2+} sea especialmente efectiva. Por otro lado, los tres grupos hidroxilo de los extremos favorecen la solubilidad en agua. La naftalimida actúa como unidad de señalización contribuyendo a la fluorescencia una vez coordinada con el Hg^{2+} .

Otra de las aplicaciones de este tipo de receptores es la desarrollada en el trabajo de Nazeeruddin y col..⁵⁴ En este caso el compuesto que actúa como sensor es un complejo de Ru (II) depositado sobre films de nanocristales de TiO_2 , lo que permite crear un sistema de detección insoluble en agua pero que permite la detección de Hg^{2+} en la disolución por cambio de color del film (Figura IV).

⁵⁴ Nazeeruddin, M. K.; Di Censo, D.; Humphry-Baker, R.; Grätzel, M. *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 189-194.

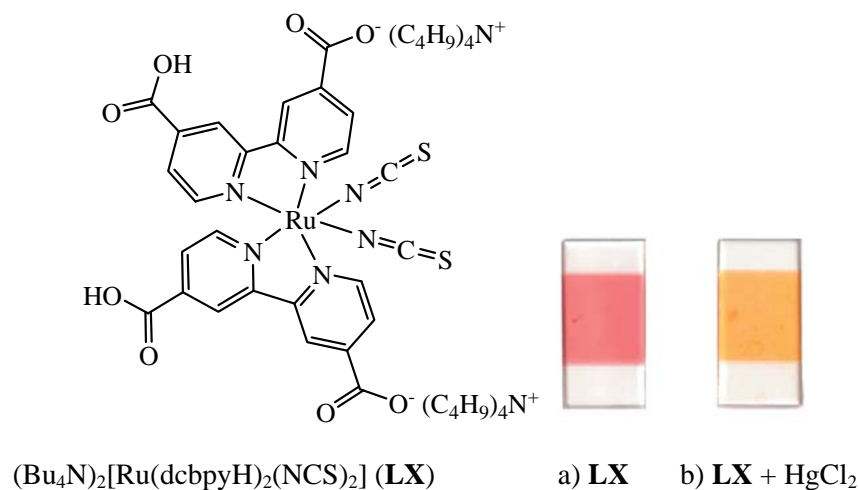


Figura IV: Complejo de rutenio (II) utilizado en la detección de Hg^{2+} .

La coordinación con el Hg^{2+} se produce sobre las bases blandas del complejo, es decir, sobre los átomos de azufre y no sobre los grupos carboxilo. El proceso de detección es reversible, recuperándose el color original del film al añadir sobre el mismo una disolución de KI.

Uno de los objetivos principales en el diseño de cualquier quimiosensor de Hg^{2+} , aparte de la selectividad, es la búsqueda de un límite de detección óptimo para el analito en estudio. Para ello se han desarrollado distintos métodos, uno de los que presenta resultados más espectaculares es el descrito por Mirkin y col.⁵⁵ en el que las sondas están basadas en nanopartículas de oro funcionalizadas con moléculas de ADN (ADN-AuNP_s) (Figura V).

⁵⁵ Lee, J. S.; Han, M. S.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4093–4096.

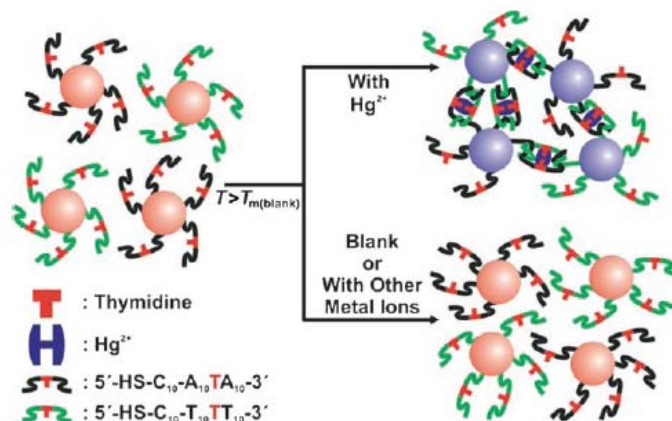
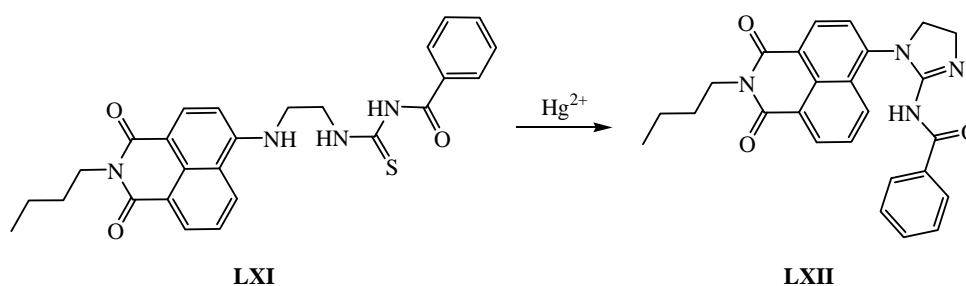


Figura V: Sondas basadas en nanopartículas de oro funcionalizadas con moléculas de ADN.

Estas estructuras muestran límites de detección de Hg^{2+} en agua de aproximadamente 20 ppb. La alta selectividad de las timidinas por el Hg^{2+} y el elevado coeficiente de extinción molar de las nanopartículas son el origen de sus propiedades.

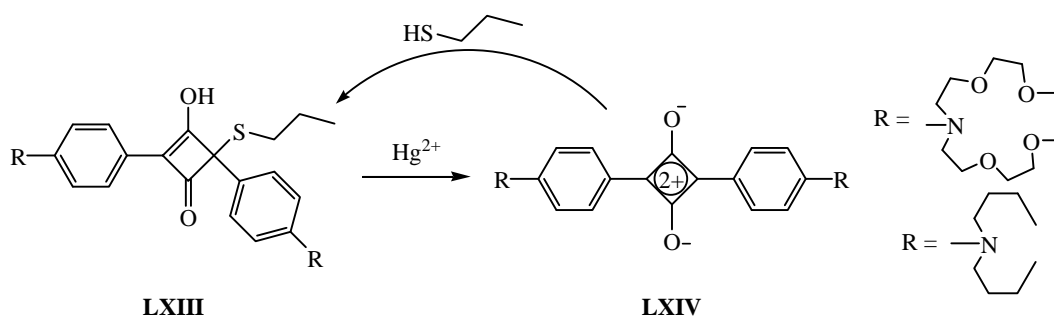
Liu y col. han publicado recientemente un dosímetro químico fluorescente para la detección de Hg^{2+} en medios acuosos⁵⁶ que consta de un grupo 1,8-naftalimida unido covalentemente a una tiourea a través de un grupo etilamina (**LXI**). En presencia de Hg^{2+} , la unidad de tiourea reacciona para dar una imidazolina (**LXII**), que es un grupo con menor carácter electrón-dador que la tiourea, lo que provoca una disminución de la deslocalización electrónica, y por tanto, un desplazamiento hipsocrómico de las bandas de absorción y emisión fluorescente (Esquema XVI).

⁵⁶ Liu, B.; Tian, H. *Chem. Commun.* **2005**, 3156-3158.



Esquema XVI: Dosímetro químico fluorescente basado en la 1,8-naftalimida para la detección de mercurio (II) en agua.

Un grupo frecuente en el diseño de dosímetros químicos de Hg^{2+} es el grupo escuaridina.⁵⁷ Combinando las propiedades de este grupo con la afinidad del Hg^{2+} por los grupos tiol, Ros-Lis y col. han desarrollado un dosímetro para la detección de Hg^{2+} en medios acuosos, con límites de detección menores de 2 ppb.⁵⁸ Así, mediante una reacción de adición se introduce un grupo propiltiol, que “apaga” el color y la fluorescencia de la escuaridina inicial. La presencia de Hg^{2+} provoca la eliminación del grupo tiol y la obtención de la escuaridina inicial, lo que se traduce en la reaparición de color y fluorescencia. El dosímetro puede además regenerarse mediante adición de propiltiol, de manera que puede reutilizarse de nuevo (Esquema XVII).

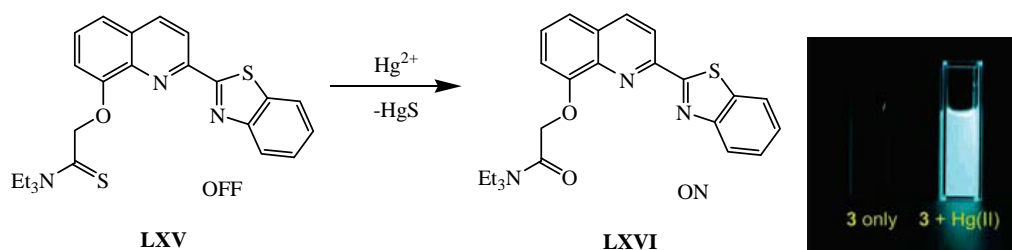


Esquema XVII: Dosímetro químico fluorescente basado en la escuaridina para la detección de mercurio (II) en agua.

⁵⁷ Ajayaghosh, A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 449-459.

⁵⁸ Ros-Lis, J. V.; Marcos, M. D.; Martínez-Mañez, R.; Rurack, K.; Soto, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4405-4407.

Otro ejemplo de dosímetro fluorescente específico de Hg^{2+} en medios acuosos es el diseñado por Chang⁵⁹ y col., basado en una tioamida derivada del 8-hidroxiquinolina-benzotiazol **LXV** la cual presenta una elevada selectividad frente al Hg^{2+} mediante la formación de una amida altamente fluorescente (Esquema XVIII).

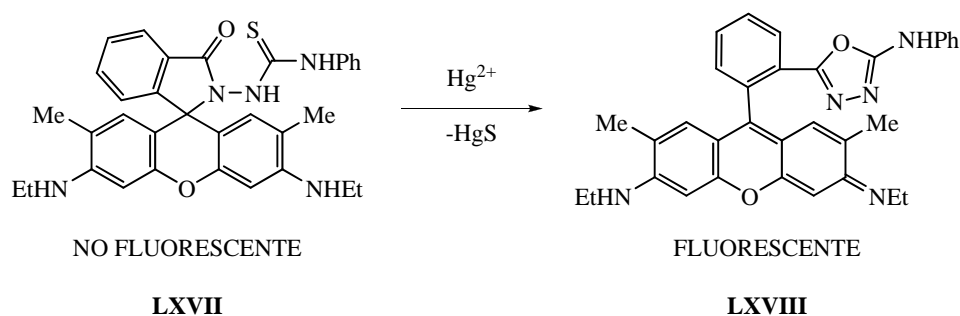


Esquema XVIII: Dosímetro químico fluorescente basado en una tioamida derivada de la 8-hidroxiquinolina-benzotiazol para la detección de mercurio (II) en agua.

Ko y col. han desarrollado un dosímetro que permite la detección de Hg^{2+} en células de organismos vertebrados⁶⁰ gracias a la permeabilidad del mismo, que responde estequiométricamente al Hg^{2+} en medio acuoso. El quimiosensor se basa en la capacidad del Hg^{2+} para promover la ciclación de una tiosemicarbazida para formar el 1,3,4-oxadiazol (**LXVIII**). Tomando como base la rodamina e introduciendo el grupo semicarbazida se llega a una estructura que genera fluorescencia en presencia de Hg^{2+} (Esquema XIX).

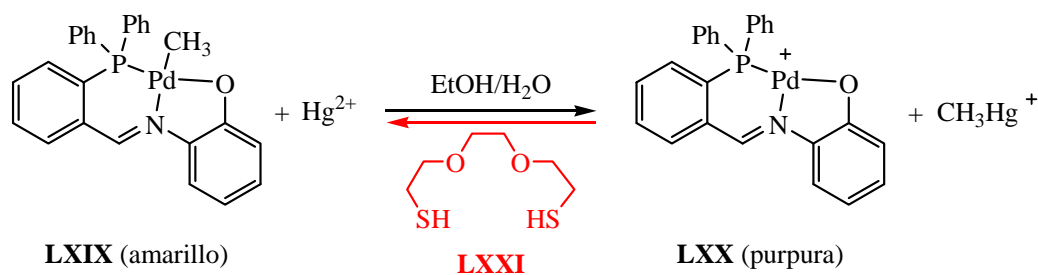
⁵⁹ Song, K. C.; Kim, J. S.; Park, S. M.; Chung, K. C.; Ahn, S.; Chang, S. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3413-3416.

⁶⁰ Ko, S. K.; Yang, Y. K.; Tae, J.; Shin, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14150-14155.



Esquema XIX: Dosímetro químico para la detección de Hg^{2+} en células de organismos vertebrados.

Recientemente ha sido descrito un dosímetro de especies mercuriales a partir de un compuesto organometálico de paladio (II); el dosímetro actúa a través de reacciones de transferencia del grupo metilo que presentan reversibilidad (Esquema XX).⁶¹



LXIX **LXIX** Silica **LXIX** **LXIX** Silica
 + Hg^{2+} + Hg^{2+}
 + Hg^{2+} + **LXXI**

Esquema XX: Dosímetro químico para la detección de Hg^{2+} basado en compuestos organometálicos de paladio (II).

⁶¹ del Campo, O.; Carbayo, A.; Cuevas, J. V.; Muñoz, A.; García-Herbosa, G.; Moreno, D.; Ballesteros, E.; Basurto, S.; Gómez, T.; Torroba, T. *Chem. Commun.*, **2008**, 38, 4576-4578.

El sistema funciona también soportado sobre sílica, presentando una alta selectividad y sensibilidad. Del mismo modo este proceso presenta una efectividad idéntica en medio acuoso lo que permite una detección visual de Hg^{2+} y catión metilmercurio (I), dos especies medioambientalmente muy importantes.

2.1.1.2. Quimiosensores de cobre (II)

El cobre es un elemento traza vital, el tercero más abundante en seres humanos, está presente en niveles bajos en una gran variedad de células y tejidos.⁶² Su concentración en el citoplasma neuronal puede contribuir a la etiología de las enfermedades de Alzheimer⁶³ o Parkinson.⁶⁴ El cobre (II) está implicado en varias respuestas fisiológicas. Las proteínas que contienen iones de cobre en el sitio activo están implicadas generalmente como catalizadores redox en procesos biológicos tales como transferencias de electrones u oxidaciones de varios sustratos orgánicos.⁶⁵ La investigación de la química del sitio activo de las enzimas de cobre que activan oxígeno ha demostrado que especies reactivas de cobre y oxígeno están implicadas en la acción de oxigenasas biológicas.⁶⁶ Sin embargo, la exposición crónica a un exceso de cobre causada por accidentes, peligros ocupacionales o contaminación medioambiental se ha ligado a daño oxidativo, por lo que la detección de Cu^{2+} en agua o muestras fisiológicas es de gran importancia toxicológica y ambiental. Existen varios ejemplos de sensores químicos que forman quelatos con el catión cobre (II). Wu y col.⁶⁷ han descrito un quimiosensor para la

⁶² Mathie, A.; Sutton, G. L.; Clarke, C. E.; Veale, E. L. *Pharm. Therap.* **2006**, *111*, 567-583.

⁶³ (a) Mare, S.; Penugonda, S.; Robinson, S. M.; Dohgu, S.; Banks, W. A.; Ercal, N. *Peptides* **2007**, *28*, 1424-1432; (b) Deraeve, C.; Boldron, C.; Maraval, A.; Mazarguil, H.; Gornitzka, H.; Vendier, L.; Pitié, M.; Meunier, B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 682-696.

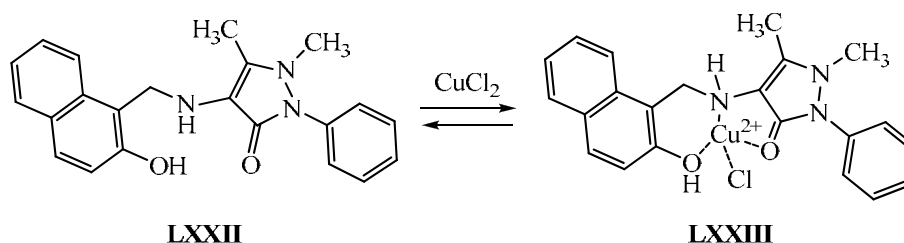
⁶⁴ (a) Kim, B.-E.; Nevitt, T.; Thiele, D. J. *Nature Chem. Biol.* **2008**, *4*, 176-185; (b) Lee, J. C.; Gray, H. B.; Winkler, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6898-6899.

⁶⁵ Koval, I. A.; Gamez, P.; Belle, C.; Selmeçzi, K.; Reedijk, J. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 814-840.

⁶⁶ Maiti, D.; Lucas, H. R.; Sarjeant, A. A. N.; Karlin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6998-6999.

⁶⁷ Jia-Sheng Wu, Peng-Fei Wang, Xiao-Hong Zhang, Shi-Kang Wu, *Spectrochimica Acta Part A*, **2006**, *65*, 749-752.

detección selectiva de Cu (II) en disolución acuosa, basado en un mecanismo de formación de quelatos (Esquema XXI).



Esquema XXI: Sensor químico para la detección de Cu^{2+} en disolución.

La selectividad para Cu^{2+} se pudo interpretar por diferencias geométricas entre los complejos de Cu^{2+} y otros complejos metal-ligando⁶⁸. En disoluciones acuosas, generalmente estos iones forman complejos octaédricos. Debido al efecto de Jahn-Teller, las interacciones de las posiciones ecuatoriales son más fuertes que los de las posiciones axiales restantes.⁶⁹ Por lo tanto, los complejos tetracoordinados de Cu^{2+} están generalmente caracterizados por una geometría plano-cuadrada.

El ión del Cu (II) exhibe afinidades muy altas para varios ligandos poli-aza, como *ciclen*,⁷⁰ pero otros iones metálicos de transición también presentan afinidades similares. Sin embargo, para el ión Cu (II) se ha sabido que promueve la hidrólisis de los ésteres de los α -aminoácidos,⁷¹ lo que ha servido para el diseño de la hidrazina de la Rhodamina B (**LXXIV**). La adición de Cu (II) a una disolución incolora de la hidrazina da lugar a la

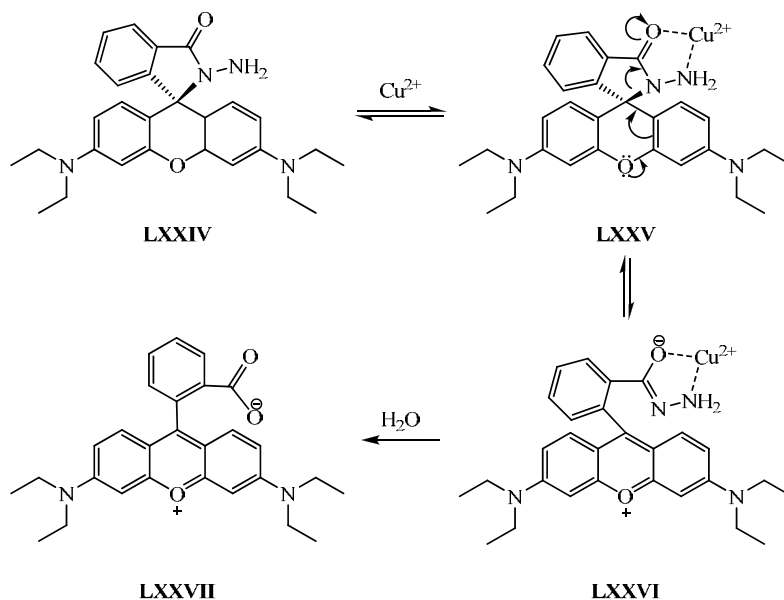
⁶⁸ Otto, S.; Engberts, J.B.F.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6798-6806.

⁶⁹ Martell, A.E.; Hancock, R.D. *Metal Complexes in Aqueous Solutions*, Plenum Press, New York, **1996**.

⁷⁰ Mutsuo, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 326.

⁷¹ (a) Kroll, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2034; (b) Bender, M. L.; Turnquist, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1889.

aparición de la fluorescencia característica de la Rhodamina B (**LXXVII**) como consecuencia de la hidrólisis redox del compuesto de partida (Esquema XXII).⁷²

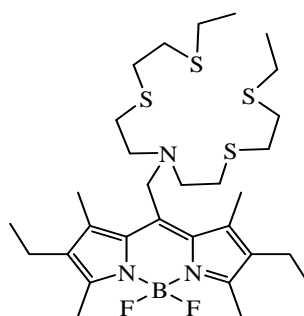


Esquema XXII: Sensor de Cu (II) basado en la hidrazina de la Rhodamina B.

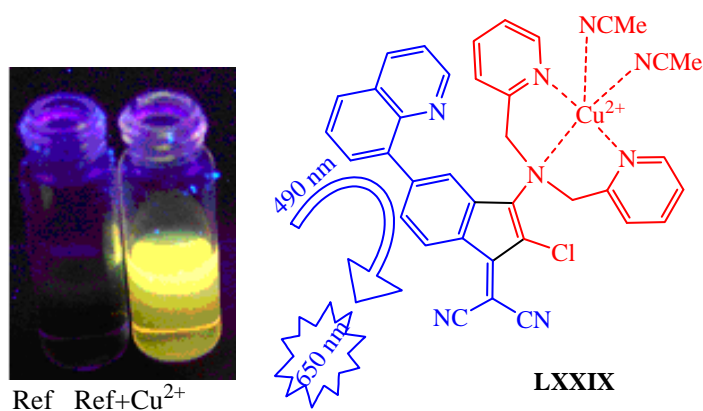
En cambio la molécula **LXXVIII** (Figura VI) es un quimiosensor fluorescente específico para Cu^+ , aun en presencia de Cu^{2+} , y permite la detección de este catión en medios biológicos, por lo que puede constituir una importante herramienta en el estudio de la oxidación biológica del cobre en sistemas vivos.⁷³

⁷² Dujols, V.; Ford, F.; Czarnik, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7386-7387.

⁷³ Zeng, L.; Millar, E. W.; Pralle, A.; Isacoff, E. Y.; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10-11.

**LXXVIII****Figura VI:** Sensor cromogénico fluorescente para la detección de Cu (I).

Las sondas fluorogénicas de cobre (II) son escasas debido a la naturaleza paramagnética del catión. Recientemente ha sido descrita una sonda fluorogénica específica en la que la fluorescencia se activa exclusivamente en presencia de cobre (II).⁷⁴ Así, se ha diseñado y sintetizado una unidad de dicianometilenoindeno equipado con unidades de quinolina y 2,2'-dipicolilamina **LXXIX**, en la que la coordinación del catión afecta a la conjugación donador-aceptor del cromóforo, generando fluorescencia con sensibilidad nanomolar (Figura VII).

**Figura VII:** Sensor químico fluorescente de Cu (II) basado en la unidad de dicianometilenoindeno

⁷⁴ Ballesteros, E.; Moreno, D.; Gómez, T.; Rodríguez, T.; Rojo, J.; García-Valverde, M.; Torroba, T. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1269-1272.

La sonda fluorogénica descrita funciona en acetonitrilo-agua 1:1, con selectividad completa, por lo que puede resultar útil para la detección de cobre (II), en cantidades traza ($\mu\text{g/L}$), mediante fluorescencia.

2.1.2. Detección de aniones

El interés por la química de coordinación de aniones ha aumentado en gran medida en los últimos 20 años. Los aniones están presentes no sólo en multitud de sistemas biológicos, sino que, además, se han convertido en importantes contaminantes medioambientales por su amplio uso en muchos procesos industriales, así como en la agricultura.⁷⁵ Por ello el diseño de nuevos sensores aniónicos es un campo de gran importancia, existiendo numerosas revisiones en bibliografía.⁷⁶

El diseño de sensores de aniones es más complicado que en el caso de los cationes. Hay que tener en cuenta que los aniones son de mayor tamaño que sus correspondientes cationes isoelectrónicos, y por ello su relación carga-radio es menor, lo que se traduce en que las interacciones electrostáticas son menos efectivas. Por ello, mientras que es posible la coordinación de cationes a ligandos multidentados neutros, en el caso de los aniones es necesario introducir en la molécula receptora grupos cargados positivamente. Es el caso de los iones K^+ y F^- , representado en la siguiente figura (Figura VIII), donde se observa que el K^+ es complejado por el éter 18-corona-6 (**LXXX**), mientras que en el caso del F^- es necesaria la introducción de grupos amonio (**LXXXI**).

⁷⁵ (a) Schmidt, R. F.; Thews, G. *Human Physiology*, 2nd ed.; Springer-Verlag: Berlin, **1989**; (b) Marshall, W. J.; Bangert, S. K. *Clinical Chemistry*, 5th ed.; Elsevier: Edinburg, **2004**; (c) *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 6th ed.; Wiley VCH: New York, **1999**.

⁷⁶ (a) Ver volumen especial sobre reconocimiento de aniones: *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 1-226; (b) Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F. *J. Fluoresc.* **2005**, *15*, 267-285. P. A. Gale. *Chem. Commun.* **2005**, 3761-3772; (c) Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4419-4476; (d) Suksai, C.; Tuntulani, T. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 192-202; (e) Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *213*, 79-128; (f) Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *199*, 181-233; (g) Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 486-516; (h) Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Rabaioli, G.; Taglietti, A. F. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *205*, 85-108.

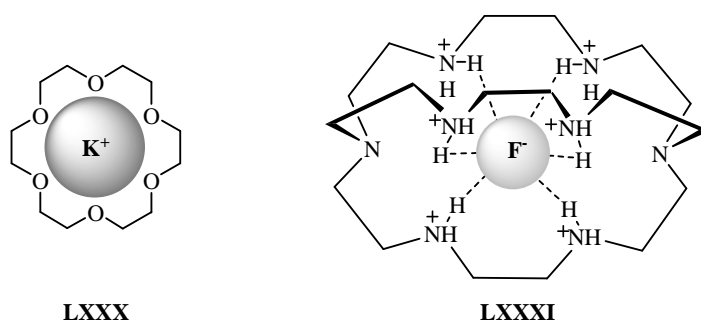


Figura VIII: Ejemplos de unidades receptoras en sensores basados en la formación de enlaces de hidrógeno con grupos NH.

Además hay que tener en cuenta que los aniones son sensibles al pH y presentan una amplia variedad de geometrías: esférica, lineal, trigonal plana, tetraédrica, octaédrica u otras estructuras de mayor complejidad (Figura IX).

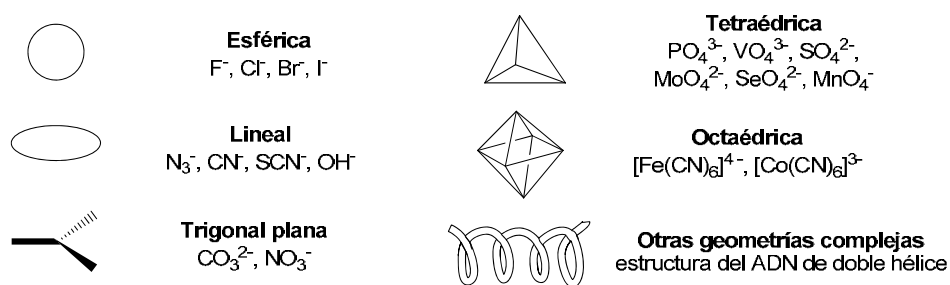


Figura IX: Diferentes estructuras aniónicas.

También es muy importante tener en cuenta el disolvente en el que se va a llevar a cabo el reconocimiento del anión. En el proceso de solvatación del anión las fuerzas predominantes son de carácter electrostático, y los disolventes próticos favorecen la formación de puentes de hidrógeno. Así, un receptor aniónico debe competir con las interacciones del disolvente, por lo que receptores en los que sólo intervengan interacciones de tipo ión-dipolo deberán utilizarse en medios apróticos, mientras que los receptores cargados podrán utilizarse en medios próticos.

Los sensores de aniones pueden clasificarse en dos grandes categorías, considerando el tipo de interacciones no-covalentes que se producen durante el reconocimiento del anión. Un primer grupo lo constituyen aquellos sensores basados en la formación de enlaces de hidrógeno con grupos NH (y que en algunos casos incluyen también interacciones electrostáticas) y un segundo grupo lo forman aquellos sensores basados en interacciones metal-ligando. Además, existe un tipo especial de sensores que se basan en el método por desplazamiento, y que incluye ambas categorías.

En los sensores basados en la formación de enlaces de hidrógeno con grupos NH, al ser los enlaces de hidrógeno direccionales, es posible el diseño de receptores con formas específicas que sean capaces de diferenciar los aniones por su geometría o por los requerimientos necesarios para la formación de enlaces de hidrógeno en medios no polares. Estos sistemas incluyen generalmente unidades receptoras con grupos urea,⁷⁷ tiourea,⁷⁸ amina,⁷⁹ amida⁸⁰ y pirrol,⁸¹ unidas a diferentes unidades de señalización (Figura X). En el caso de sensores cromogénicos, las unidades de señalización más frecuentes son grupos azobenceno, nitrobenzeno,^{94a} indoanilina y antraquinona, o grupos con conjugación aromática extendida como quinoxalinas,^{95a} oxadiazoles y porfirinas, mientras que en los sensores fluorogénicos los grupos más frecuentes se basan en

⁷⁷ Cho, E. J.; Ryu, B. J.; Lee, Y. J.; Nam, K. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2607-2609.

⁷⁸ (a) Gunnlaugsson, T.; Kruger, P. E.; Jensen, P.; Tierney, J.; Ali, H. D. P.; Hussey, G. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10875-10878; (b) Davis, A. P.; Joos, J. B. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 143-156; (c) Ayling, A. J.; Perez-Payan, M. N.; Davis, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12716-12717; (d) Davis, A. P.; Perry, J. J.; Warham, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4569-4572.

⁷⁹ (a) Hodačová, J.; Chadim, M.; Zábada, J.; Aguilar, J.; García-España, E.; Luis, S. V.; Miravet, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2042-2047; (b) Fitzmaurice, R. J.; Kyne, G. M.; Douheret, D.; Kilburn, J. D. *Perkin Trans. 1* **2002**, 841-864; (c) Raker, J.; Glass, T. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6113-6116.

⁸⁰ Saravanakumar, D.; Sengottuvelan, N.; Kandaswamy, M.; Aravindan, P. G.; Velmurugan, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7255-7258.

⁸¹ (a) Aldakov, D.; Palacios, M. A.; Anzenbacher Jr., P. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5238-5241; (b) Gale, P. A. *Chem. Commun.* **2005**, 3761-3772; (c) Baeyer, A. *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 2184-2185; (d) Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Král, V.; Lynch, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5140-5141; (e) Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Král, V. *Chem. Commun.* **1998**, 1-8; (f) Gale, P. A.; Anzenbacher Jr., P.; Sessler, J. L. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 57-102; (g) Nishiyabu, R.; Anzenbacher Jr., P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8270-8271.

hidrocarburos aromáticos policíclicos (antraceno, naftaleno, pireno, etc),^{93a} heterociclos aromáticos (acridina, diazapireno, fenantridinio, etc) o complejos con diferentes metales (rutenio, iridio, osmio, renio).

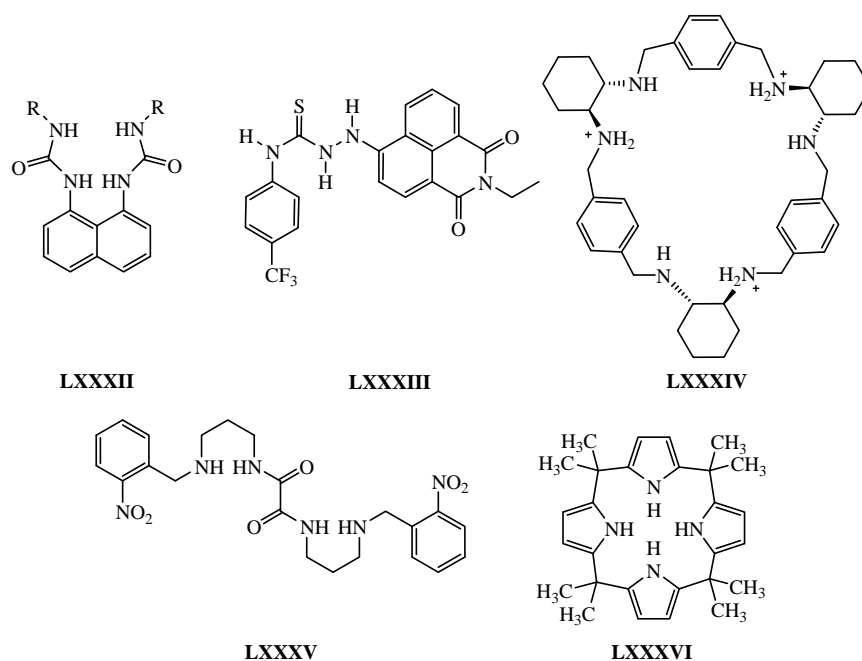


Figura X: Ejemplos de unidades receptoras en sensores basados en la formación de enlaces de hidrógeno con grupos NH.

En los sensores basados en interacciones metal-ligando los aniones actúan como ligandos coordinándose a distintos cationes metálicos, formando complejos más o menos estables, mediante distintos tipos de interacciones. Dichas interacciones pueden ser de tipo electrostático o covalentes, dependiendo de las características del metal. Por ello, los complejos metálicos pueden utilizarse como receptores aniónicos.⁸² Este tipo de receptores presenta una serie de ventajas. Una de ellas es que las interacciones que envuelven un centro metálico son más fuertes que en otros tipos de receptores donde las interacciones predominantes son de tipo electrostático o enlaces de hidrógeno. Además, el

⁸² Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 191-221.

receptor metálico puede presentar determinadas preferencias geométricas que permitan inducir cierta selectividad frente a un determinado anión. Sin embargo, es conveniente modular el carácter coordinante del metal, por ejemplo bloqueando la mayoría de las posiciones coordinantes de éste. Dentro de estos receptores caben destacar dos tipos: los que incluyen en su estructura ácidos de Lewis y los que presentan metales de transición.

Los receptores tipo ácido de Lewis incorporan en su estructura átomos como Hg (II), Zn (II) y **LXXXVII**, donde no están saturadas todas sus posiciones de coordinación, quedando alguna vacante para la coordinación con el par electrónico del anión.⁸³ También existen ejemplos en los que se introducen en la unidad receptora metales de transición tales como europio (**LXXXVIII**), terbio, etc, y que aprovechan sus propiedades luminiscentes. Generalmente se combinan con *ciclen*, que se utiliza como ligando para la construcción de este tipo de complejos (Figura XI).⁸⁴

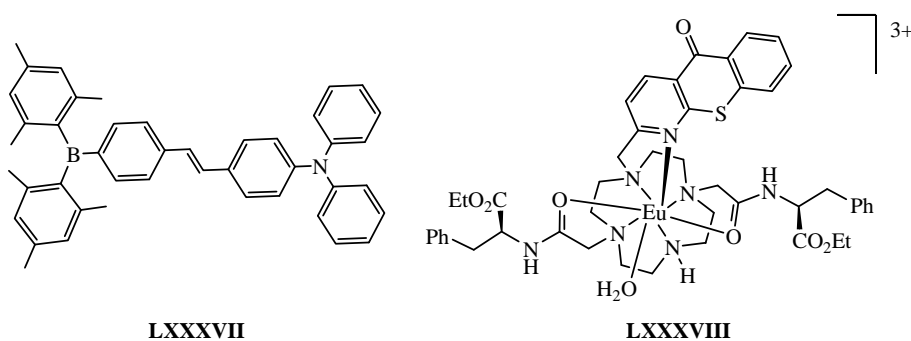


Figura XI: Ejemplos de receptores tipo ácido de Lewis **LXXXVII** y con metales de transición **LXXXVIII**.

⁸³ Algunos ejemplos recientes: (a) Kubo, Y.; Yamamoto, M.; Ikeda, M.; Takeuchi, M.; Shinkai, S.; Yamaguchi, S.; Tamao, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2036-2040; (b) Solé, S.; Gabbai, F. P. *Chem. Commun.* **2004**, 1284-1285; (c) Hoefelmeyer, J. D.; Solé, S.; Gabbai, F. P. *Dalton Trans.* **2004**, 1254-1258; (d) Arimori, S.; Davidson, M. G.; Fyles, T. M.; Hibbert, T. G.; James, T. D.; Kociok-Köhn, G. I. *Chem. Commun.* **2004**, 1640-1641; (e) Kubo, Y.; Kobayashi, A.; Ishida, T.; Misawa, Y.; James, T. D. *Chem. Commun.* **2005**, 2846-2848; (f) Liu, Z. Q.; Shi, M.; Li, F. Y.; Fang, Q.; Chen, Z. H.; Yi, T.; Huang, C. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5481-5484; (g) Melaimi, M.; Gabbai, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9680-9681.

⁸⁴ (a) Caravan, P.; Ellison, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293-2352; (b) Parker, D.; Yu, J. *Chem. Commun.* **2005**, 3141-3143; (c) Yu, J.; Parker, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4249-4252; (d) Fabbrizzi, L.; Foti, F.; Taglietti, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2603-2606.

En general, el diseño de un sensor químico incluye una subunidad receptora unida covalentemente a una subunidad que emite una determinada señal. Ambos componentes pueden estar unidos entre sí directamente o a través de un grupo espaciador. Sin embargo, existen otros métodos alternativos en el diseño de sensores. Es el caso de los sensores basados en el desplazamiento, en los que las dos unidades no están unidas de forma covalente, sino que forman un complejo de coordinación. La unidad de señalización (indicador) posee unas determinadas propiedades que se ven “silenciadas” al coordinarse al receptor. Cuando el conjunto receptor-indicador se pone en contacto con el analito de interés, éste desplaza al indicador, mostrando de nuevo sus propiedades iniciales, como se refleja en la figura siguiente (Figura XII).

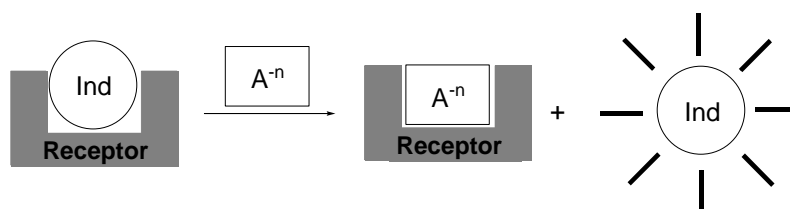


Figura XII: Sensor basado en el desplazamiento.

Los avances en este campo han sido descritos con detalle por Anslyn y col.⁸⁵ A partir de su trabajo, se han desarrollado diversos sistemas basados en esta metodología. Por ejemplo, Schumuck y col. han diseñado un sistema para la detección visual de citrato en medios acuosos (Figura XIII).⁸⁶

⁸⁵ Wiskur, S. L.; Ait-Haddou, H.; Lavigne, J. L.; Anslyn, E. V. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 963-972.

⁸⁶ Schumuck, C.; Schwegmann, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 836-838.

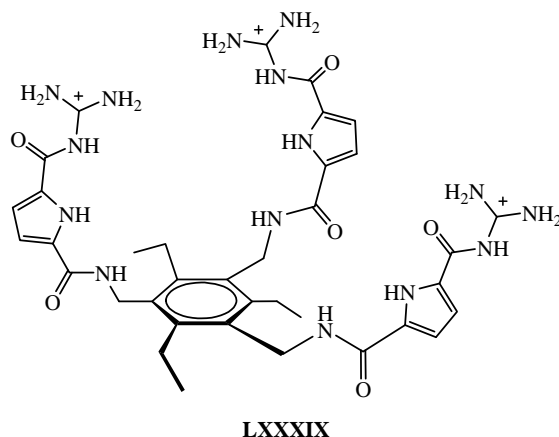


Figura XIII: Receptor implicado en la detección de citrato.

2.1.2.1 Quimiosensores de anión cianuro

Mención especial requiere la detección del anión cianuro. La contaminación por cianuro en el medio ambiente constituye una preocupación importante debido a la toxicidad extrema del cianuro: 0.5–3.5 mg/kg de peso corporal son letales para los seres humanos, por lo que su concentración en el agua potable no puede ser mayor que 2 μM según a la Organización Mundial de la Salud. Por lo tanto, hay una necesidad generalizada de desarrollar sensores eficaces de anión cianuro. Ros-Lis y col. sintetizaron el fluoróforo subftalocianina **XC**,⁸⁷ que responde a aniones cianuro, observándose una completa decoloración, atribuida a una reacción química con el átomo de boro. En acetonitrilo-agua (5%) el quimiosensor respondió selectivamente a cianuro (Figura XIV).

⁸⁷ Ros-Lis J. V., Martínez-Mañez R., Soto J., *Chem Commun.*, **2005**, 5260-5262.

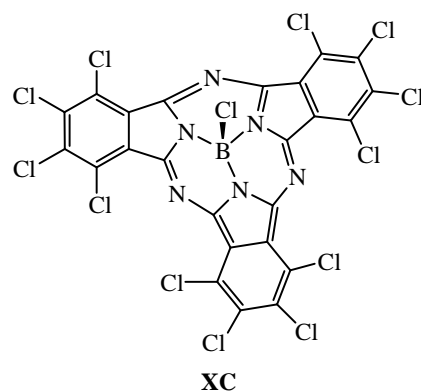
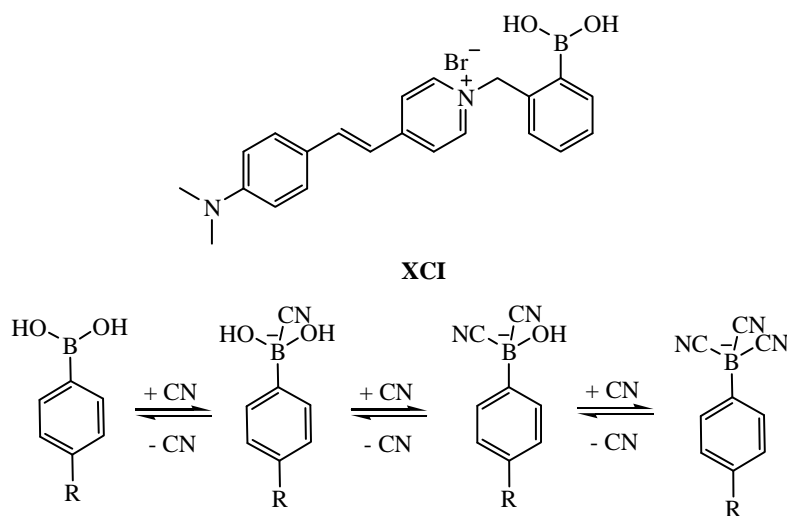


Figura XIV: Sensor químico selectivo a cianuro.

Badagu y col. han desarrollado sensores de hemicianina solubles en agua con moléculas de ácido borónico que responden a cianuro.^{88, 89} En este caso la interacción con cianuro provoca una modulación de la capacidad electrón donadora del ácido borónico, que da lugar a un aumento significativo en su fluorescencia (Esquema XXIII).

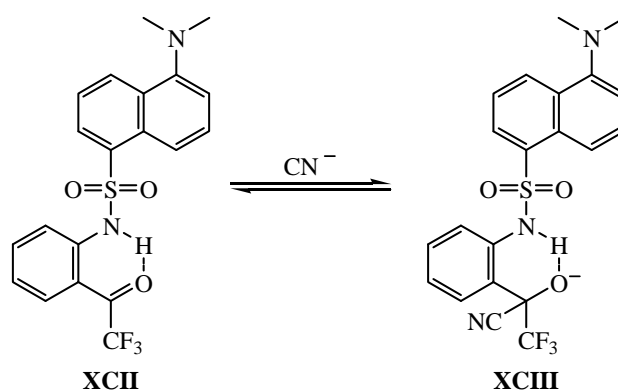


Esquema XXIII: Sensor químico selectivo a cianuro basado en el ácido borónico.

⁸⁸ Badugu R., Lakowicz J. R., Geddes C. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3635-3641.

⁸⁹ Badugu R., Lakowicz J. R., Geddes C. D., *Dyes Pigments*, **2005**, 64, 49-55.

Chung y col. han aplicado el conocimiento de la reactividad química de los derivados fluorescentes del trifluoroacetilo hacia nucleófilos^{90, 91, 92} para detectar cianuro en MeCN.⁹³ Cuando el quimiosensor **XCII** se expone a cianuro, acetato, fluoruro o dihidrógeno fosfato el máximo de fluorescencia se modifica, aumentando unas cinco veces su valor inicial. La interacción con cianuro es debida a la estabilización del aducto resultante (**XCIII**) mediante interacción por un puente de hidrógeno intramolecular (Esquema XXIV).



Esquema XXIV: Sensor químico fluorescente de cianuro.

Tomasulo y col. han diseñado un quimiodosímetro para el anión cianuro basado en una reacción irreversible que provoca la apertura del anillo de una oxazina.^{94, 95} En concreto, un anillo de benzoxazina se fusiona con un fragmento de indolina dando el derivado **XCIV**. Debido a la reacción con cianuro el anillo de benzooxazina se abre y se forma un 4-nitrofenilazofenolato cromofórico **XCIV** (Esquema XXV).

⁹⁰ Mohr G. J., Lehmann F., Grummt U. W., Spichiger U. E., *Anal. Chim. Acta*, **1997**, 344, 215-225.

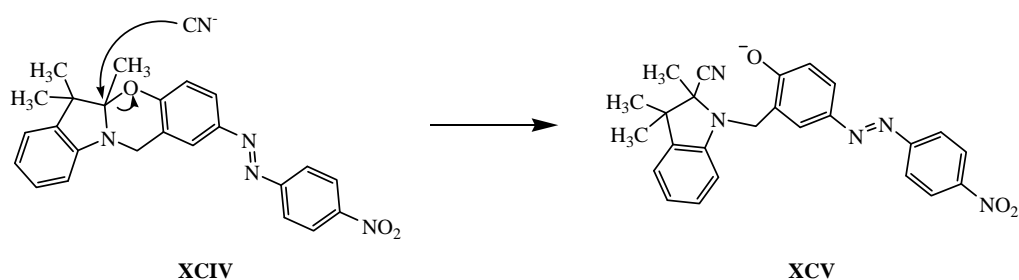
⁹¹ Mohr G. J., Demuth C., Spichiger U. E., *Anal. Chem.*, **1998**, 70, 3868-3873.

⁹² Mohr G. J., Tirelli N., Spichiger U. E., *Anal. Chem.*, **1999**, 71, 1534-1539.

⁹³ Chung Y. M., Raman B., Kim D. S., Ahn K. H., *Chem. Commun.*, **2006**, 186-188.

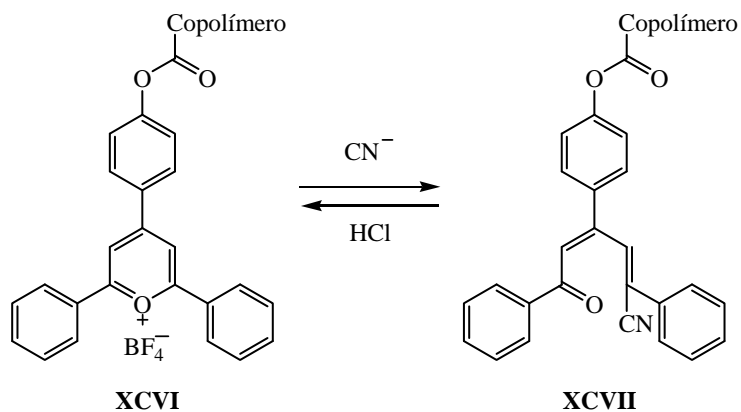
⁹⁴ Tomasulo M., Raymo F. M., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4633-4636.

⁹⁵ Tomasulo M., Sortino S., White A. J. P., Raymo F. M., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 744-753.



Esquema XXV: Sensor químico de cianuro basado en la apertura de una oxazina.

García y col. han utilizado el conocimiento de la química del pirilio para medir la concentración del anión cianuro en solución acuosa,⁹⁶ polimerizando un derivado de metacrilato del sensor en presencia de monómeros hidrófilos de metacrilato para formar una capa de polímero delgada. Cuando la capa del copolímero que contiene **XCVI** se expone al anión cianuro se observa un cambio de color de amarillo a rojo. Aunque las reacciones de los sensores con pirilio en su estructura se han considerado irreversibles, la exposición del sensor a una solución ácida hizo que recuperase su color inicial (Esquema XXVI).



Esquema XVI: Sensor químico de cianuro basado en el sistema pirilio.

⁹⁶ García F., García J. M., García-Acosta B., Martínez-Mañez R., Sancenon F., Soto J., *Chem. Commun.*, **2005**, 2790-2792.

2.2. Sensores químicos basados en heterociclos de azufre

El tetratíafulvaleno (TTF) consta de una estructura relativamente simple aunque asociada a una amplia gama de aplicaciones.⁹⁷ Como donador de electrones ha abierto la puerta a una variedad increíble de nuevas funciones y usos. Entre éstos están los interruptores moleculares, donde las características redox del TTF se utilizan para producir sistemas en los que la estructura y función se puede variar a través de un estímulo externo, ejemplos característicos son los sensores moleculares. Así, esta subunidad se ha explotado extensivamente para la construcción de receptores con capacidad de cambios redox, asociando una unidad coordinante al marco electroactivo de TTF a través de un espaciador. Básicamente, los receptores moleculares se diseñan a la medida de los analitos, tanto iónicos como neutros, de forma que experimenten un cambio en sus características redox y ópticas cuando se coordinan al analito, lo que da lugar al desarrollo de sensores.⁹⁸

Los sensores redox para cationes metálicos constituyen un grupo muy desarrollado.⁹⁹ La coordinación de un catión en una cavidad cercana a un TTF conduce a una alteración de la capacidad donadora de electrones de esta unidad, debido al efecto inductivo ejercido por el catión coordinado. Becher y col. han realizado la síntesis de derivados cíclicos de TTF tipo **XCVIII**¹⁰⁰ que son receptores de cationes alcalinos que dan señal solamente en presencia de un exceso muy grande del catión del metal, probablemente por falta de comunicación electrónica entre el receptor y la unidad de TTF, donde se localiza la densidad de la carga (Figura XV).

⁹⁷ (a) Nielsen, M. B.; Lomholt, C.; Becher, J. *Chem. Soc. Rev.*, 2000, **29**, 153–164; (b) Martín, N.; Segura, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 1372-1409; (c) Bryce, M. R.; *J. Mater. Chem.*, 2000, **10**, 589-598.

⁹⁸ Canevet, D.; Sallé, M.; Zhang, G.; Zhang, D.; Zhu, D. *Chem. Commun.*, 2009, 2245-2269.

⁹⁹ Beer, P. D.; Gale, P. A.; Chen, G. Z. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1999, 1897-1909.

¹⁰⁰ (a) Hansen, T. K.; Jørgensen, T.; Stein, P. C.; Becher, J. *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6403-6409; (b) Jørgensen, T.; Hansen, T. K.; Becher, J. *Chem. Soc. Rev.*, 1994, **23**, 41-51.

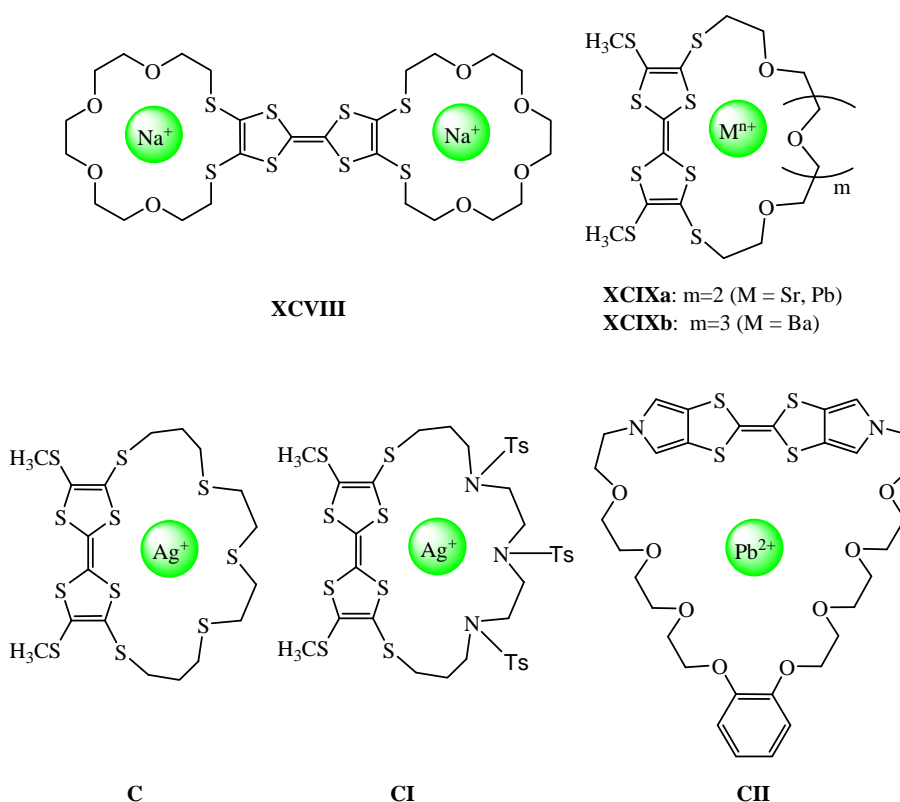


Figura XV: Sensores químicos de cationes basados en la estructura TTF.

Se han descrito otros receptores que incorporan una unidad de éter-corona conectada a dos posiciones vecinales de TTF,¹⁰¹ y también presentan respuestas electroquímicas moderadas a la coordinación de cationes metálicos. Tales observaciones subrayan la importancia del diseño molecular y el papel crucial de la conexión entre el elemento redox-activo de la unidad coordinante y de la unidad indicadora. Así, los derivados bis-sustituidos de éter-corona-TTF **XCIX**¹⁰² y su análogo sulfurado **C**¹⁰³ muestran afinidad alta para muchos cationes en cantidades estequiométricas. La

¹⁰¹ Liu, S. G.; Echegoyen, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1157–1163.

¹⁰² Le Derf, F.; Mazari, M.; Mercier, N.; Levillain, E.; Trippé, G.; Riou, A.; Richomme, P.; Becher, J.; Garín, J.; Orduna, J.; Gallego-Planas, N.; Gorgues, A.; Sallé, M. *Chem.–Eur. J.*, **2001**, 7, 447–455.

¹⁰³ Le Derf, F.; Mazari, M.; Mercier, N.; Levillain, E.; Richomme, P.; Becher, J.; Garín, J.; Orduna, J.; Gorgues, A.; Sallé, M. *Chem. Commun.*, **1999**, 1417–1418.

selectividad con respecto al ión del metal depende del tamaño o la naturaleza dura o blanda de los sitios de interacción. Mientras que los sistemas **XCIXa** y **XCIXb** demuestran la buena afinidad para los iones de metales del grupo II (Sr^{2+} y Ba^{2+} , respectivamente), **C** y **CI** coordinan preferentemente Ag^+ .¹⁰⁴ Los compuestos **XCIX-CI** existen como mezclas de dos isómeros *Z/E* con respecto al esqueleto de TTF. Aunque en algunos casos los isómeros geométricos se pueden separar, oxidación y reducción sucesivas conducen necesariamente a una mezcla de isómeros. Estos sistemas también isomerizan bajo condiciones levemente ácidas mediante protonación del enlace doble central del TTF. Solamente el isómero *Z* es capaz de coordinar al metal, y por lo tanto los sistemas sin isomerización *Z/E* tienen gran interés. Esto se logra con el compuesto **CII**.¹⁰⁵ En este caso se encontró una afinidad muy alta para Pb^{2+} . El primer ejemplo de receptores basados en TTF con un receptor acíclico fue descrito por Bryce y col. (**CIII**) (Figura XVI).¹⁰⁶ El compuesto **CIII** muestra una buena selectividad para Ag^+ de acuerdo con la teoría de Pearson. El TTF-podando **CIV**¹⁰⁷ muestra en cambio una buena afinidad para Pb^{2+} .

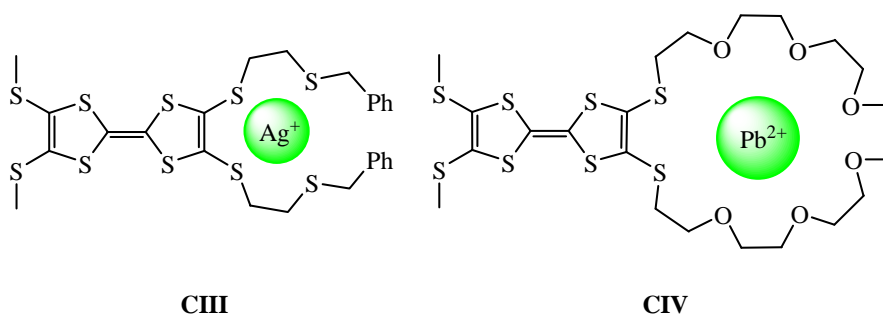


Figura XVI: Sensor químico de cationes basados en la unidad de TTF.

¹⁰⁴ Le Derf, F.; Sallé, M.; Mercier, N.; Becher, J.; Richomme, P.; Gorgues, A.; Orduna, J.; Garín, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1861–1865.

¹⁰⁵ Trippé, G.; Levillain, E.; Le Derf, F.; Gorgues, A.; Sallé, M.; Jeppesen, J. O.; Nielsen, K.; Becher, J. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2461–2464.

¹⁰⁶ Johnston, B.; Goldenberg, L. M.; Bryce, M. R.; Katakay, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 189–190.

¹⁰⁷ (a) Lyskawa, J.; Le Derf, F.; Levillain, E.; Mazari, M.; Sallé, M.; Dubois, L.; Viel, P.; Bureau, C.; Palacin, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 12194–12195; (b) Lyskawa, J.; Le Derf, F.; Levillain, E.; Mazari, M.; Sallé, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2322–2328.

Se han dedicado muchos esfuerzos a la preparación de arquitecturas híbridas orgánico-inorgánicas con TTF y cationes de metales de transición en estado sólido.¹⁰⁸ En esta investigación se ha descrito una variedad considerable de derivados de TTF-piridina de los que algunos se comportan como sensores químicos en disolución. El ligando **CV** (Figura XVII) corresponde a un cromóforo donador-aceptor descrito por Andreu y col.¹⁰⁹ que muestra propiedades de detección para Pb^{2+} descritas por Wu y col.¹¹⁰ Los derivados **CVI**¹¹¹ y **CVII**¹¹² con grupos enlazantes acetileno e imina, muestran propiedades similares de reconocimiento del plomo (II). La capacidad de detección de estos sistemas de TTF sigue claramente un mecanismo distinto del clásico, basado en interacciones electrostáticas. De hecho, los quimiosensores **CV-CVI** muestran un comportamiento dual a la complejación del metal, siendo posible la detección colorimétrica y electroquímica en el caso del plomo (II).

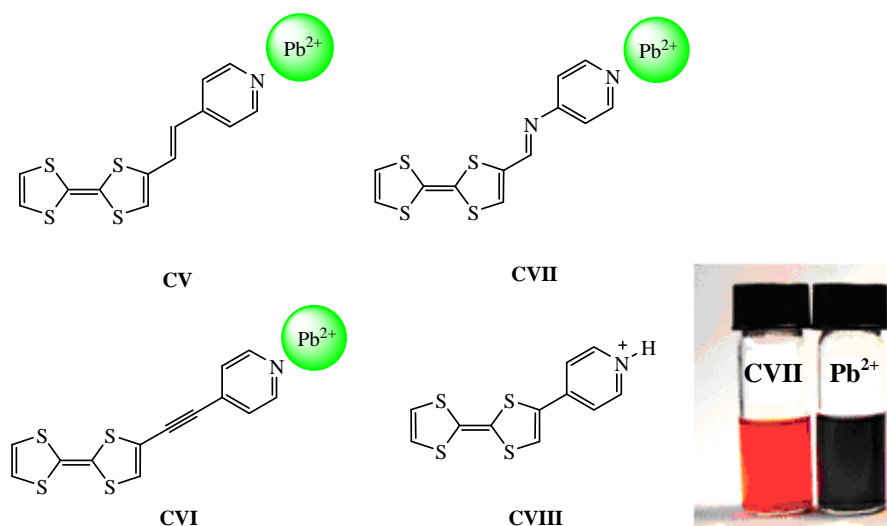


Figura XVII: (a) Algunos ejemplos de TTF-piridinas. (b) Evolución del color mediante adición de un exceso de Pb^{2+} a una disolución de **CVII**.

¹⁰⁸ Gavrilenko, K. S.; Gal, Y. L.; Cador, O.; Golhen, S.; Ouahab, L. *Chem. Commun.*, **2007**, 280–282.

¹⁰⁹ Andreu, R.; Malfant, I.; Lacroix, P. G.; Cassoux, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 737–741.

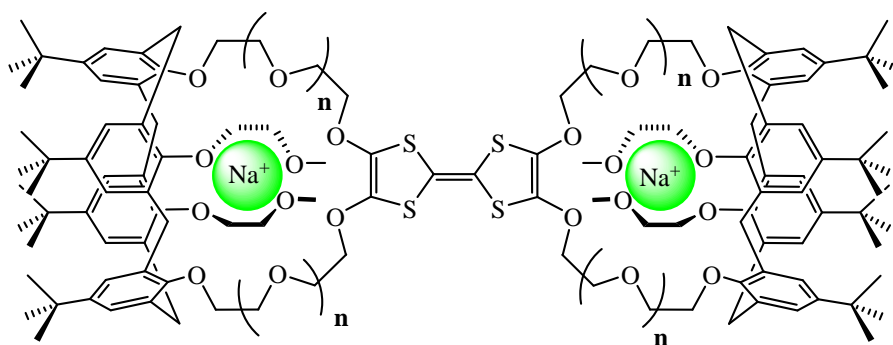
¹¹⁰ Xue, H.; Tang, X. J.; Wu, L.-Z.; Zhang, L. P.; Tung, C. H. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9727–9734.

¹¹¹ Zhao, Y. P.; Wu, L. Z.; Si, G.; Liu, Y.; Xue, H.; Zhang, L. P.; Tung, C. H. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3632–3639.

¹¹² Balandier, J. Y.; Belyasmine, A.; Sallé, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 269–276.

En términos prácticos, una de las características clave de los receptores **CV-CVII** es que el color amarillo anaranjado de los ligandos libres cambia a azul o morado intenso mediante la adición de plomo (II) (Figura XVII.b). Estos cambios son el resultado de una modificación de la transferencia de carga intramolecular, que se lleva a cabo desde el TTF hacia la piridina cuando se coordina al catión metálico.

La unidad de calix[4]areno ha sido utilizada como plataforma adecuada para generar cavidades de enlace tridimensionales capaces de complejar varios huéspedes con afinidad alta. En este contexto, se han sintetizado receptores basados en TTF, **CIXa, b** (Figura XVIII) y estudiado su capacidad de coordinación de iones metálicos.¹¹³ Estos receptores poseen una buena afinidad para el catión sodio, además, el complejo disódico pudo ser caracterizado en estado sólido.



CIXa: n=1

CIXb: n=2

Figura XVIII: Receptores bis(calixcorona)tetratiazolvaleno.

¹¹³ (a) Zhao, B. T.; Blesa, M. J.; Mercier, N.; Le Derf, F.; Salle, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6254–6257. (b) Blesa, M. J.; Zhao, B. T.; Allain, M.; Le Derf, F.; Sallé, M. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 1906–1914.

Otros ejemplos están constituidos por derivados extendidos de TTF, como el compuesto **CX**,¹¹⁴ el receptor de TTF-éter corona vinílogo **CXI**,¹¹⁵ el TTF-furanoquinonoide **CXII**,¹¹⁶ y el tienileno-1,3-ditiol-2-ilideno **CXIII** (Figura XIX).¹¹⁷

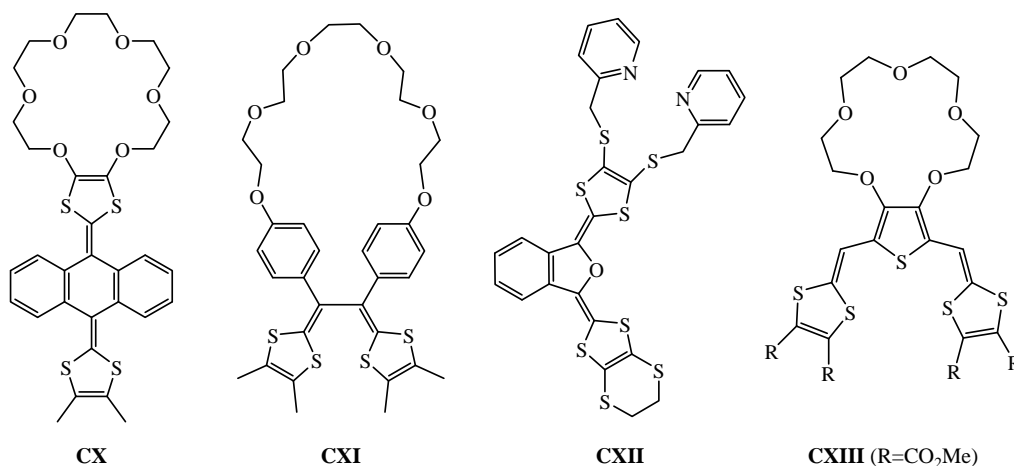


Figura XIX: Receptores de cationes metálicas que implican una unidad de TTF extendida.

Los receptores de TTF para aniones son también objeto de gran interés. La unidad de TTF puede utilizarse para el proceso de reconocimiento de un anión, así el receptor de aniones **CXIV** se basa en un derivado de disulfonamida antraceno que incorpora dos unidades de TTF,¹¹⁸ en que la distancia entre las unidades TTF y el antraceno puede ser modulada a través de la coordinación de un anión en el hueco intermedio formado por los enlaces NH (Esquema XXVII). En particular, **CXIV** muestra una alta sensibilidad y

¹¹⁴ Bryce, M. R.; Batsanov, A. S.; Finn, T.; Hansen, T. K.; Moore, A. J.; Howard, J. A. K.; Kamenjicki, M.; Lednev, I. K.; Asher, S. A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 5, 933–940.

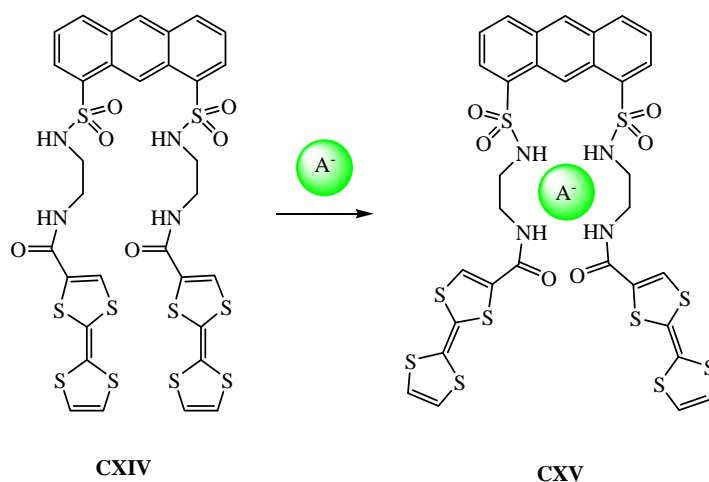
¹¹⁵ Massue, J.; Bellec, N.; Guerro, M.; Bergamini, J. F.; Hapiot, P.; Lorcy, D. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 4655–4662.

¹¹⁶ Dolder, S.; Liu, S. X.; Le Derf, F.; Sallé, M.; Neels, A.; Decurtins, S. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3753–3756.

¹¹⁷ Trippé, G.; Canevet, D.; Le Derf, F.; Frère, P.; Sallé, M. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5452–5454.

¹¹⁸ Lu, H.; Xu, W.; Zhang, D.; Chen, C.; Zhu, D. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4629–4632.

selectividad hacia ión fluoruro, que se caracteriza por un fuerte incremento de la fluorescencia del antraceno.



Esquema XXVII: Receptor de aniones dual óptico-electroquímico.

El derivado de TTF **CXVI**¹¹⁹ exhibe selectividad notable para H_2PO_4^- sobre una amplia gama de aniones (Figura XX), formando un complejo de estequiometría 2:1.

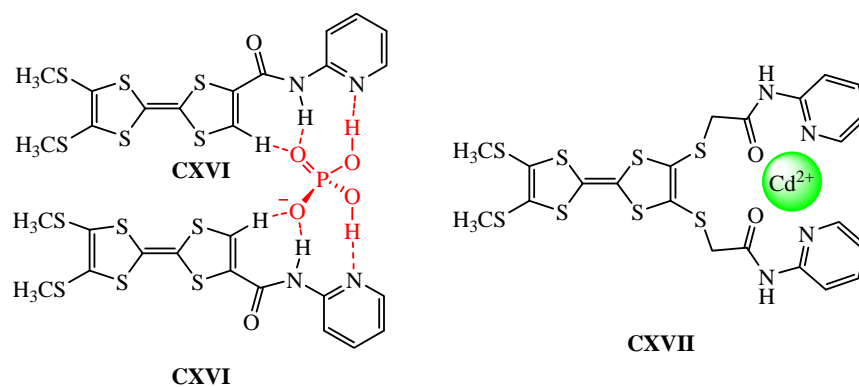
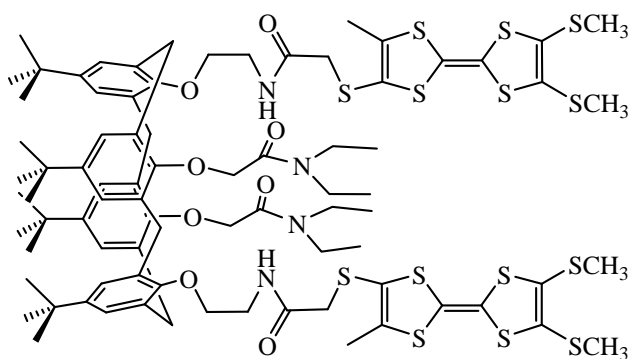


Figura XX: Compuestos de TTF-amida-piridina para la complejación de aniones o cationes.

¹¹⁹ Lu, H.; Xu, W.; Zhang, D.; Zhu, D. *Chem. Commun.*, **2005**, 4777-4779.

En esta etapa es interesante observar que un ajuste preciso del diseño molecular, que se hace relativamente fácil por la versatilidad química de la plataforma de TTF, puede dar lugar a la coordinación de aniones o de cationes. De hecho, el compuesto **CXVII** muestra afinidad por cationes de metales de transición M (II), en particular para Cd^{2+} (Figura XX).¹²⁰

El ajuste de la fuerza, número y orientación de las interacciones entre complejos basados en puentes de hidrógeno es otro objetivo de considerable interés actual dentro de la comunidad de química supramolecular. En el caso de receptores conteniendo calix[4]areno se ha observado un mecanismo de complejación cooperativo del anión mediante unidades de acrilamida actuando de forma conjunta. El derivado de calixareno **CXVIII** muestra una afinidad buena para H_2PO_4^- con una estructura de cono que se vuelve rígida mediante coordinación del anión (Figura XXI).¹²¹



CXVIII

Figura XXI: Receptor de H_2PO_4^- derivado de calixareno.

¹²⁰ Benhaoua, C.; Mazari, M.; Mercier, N.; Le Derf, F.; Sallé, M. *New J. Chem.*, **2008**, 32, 913-916.

¹²¹ (a) Zhu, Q. Y.; Lin, H. H.; Dai, J.; Bian, G. Q.; Zhang, Y.; Lu, W. *New J. Chem.*, **2006**, 30, 1140-1144. (b) Zhao, B. T.; Blesa, M. J.; Mercier, N.; Le Derf, F.; Sallé, M. *Supramol. Chem.*, **2005**, 17, 465-468.

El núcleo de calix[4]pirrol, que tiene analogía estructural con los calixarenos, ha sido muy estudiado como receptor de aniones.¹²² Basado en este esqueleto, Sessler y col. han sintetizado una serie de TTF-calix[4]pirroles **CXIX–CXXI** (Figura XXII) capaces de detectar aniones haluro. Los cuatro protones NH centrales desempeñan un papel crítico en esa alta afinidad por aniones haluro en disolventes orgánicos.¹²³ El receptor **CXIX** muestra afinidades para aniones X^- que están entre las mayores para calix[4]pirroles.¹²⁴ La metodología sintética ha sido adaptada a TTF-oligopirroles basados en meso-octametilcalix[4]pirrol, que llevan uno (**CXX**), dos (**CXXI**) o cuatro unidades de monopirrol-TTF¹²⁵ (**CXXII**) y que muestran fuerte afinidad por aniones haluro. Se observan mayores constantes de asociación pero menor selectividad a medida que aumenta el número de unidades TTF en la periferia. El compuesto **CXXII** puede actuar como un receptor para moléculas neutras deficitarias de electrones como el explosivo 1,3,5-trinitrobenzeno, TNB, que se intercala entre cada par de unidades de TTF alternadas.¹²⁶ El proceso de reconocimiento se ve a simple vista mediante adición de cloruro ya que la fuerte afinidad de **CXXII** para Cl^- cambia el equilibrio, pasando de color verde a amarillo.

¹²²(a) Sessler, J. L.; Camiolo, S.; Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, *240*, 17-55; (b) Lee, C. H.; Miyaji, H.; Yoon, D. W.; Sessler, J. L. *Chem. Commun.*, **2008**, 24-34.

¹²³ Nielsen, K. A.; Jeppesen, J. O.; Levillain, E.; Becher, J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 187-191.

¹²⁴ Lee, C. H.; Na, H. K.; Yoon, D. W.; Won, D. H.; Cho, W. S.; Lynch, V. M.; Shevchuk, S. V.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7301-7306.

¹²⁵ Nielsen, K. A.; Cho, W. S.; Lyskawa, J.; Levillain, E.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L.; Jeppesen, J. O.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 2444-2451.

¹²⁶ Nielsen, K. A.; Cho, W. S.; Jeppesen, J. O.; Lynch, V. M.; Becher, J.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 16296-16297.

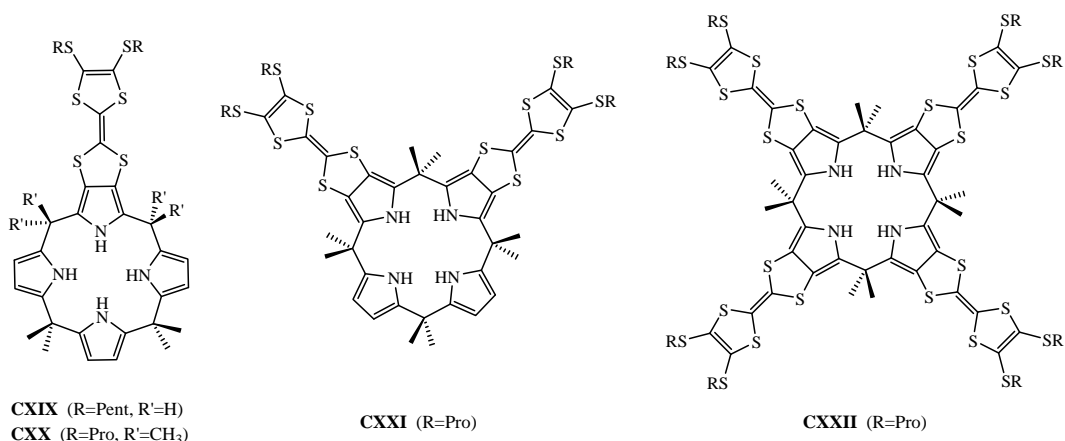
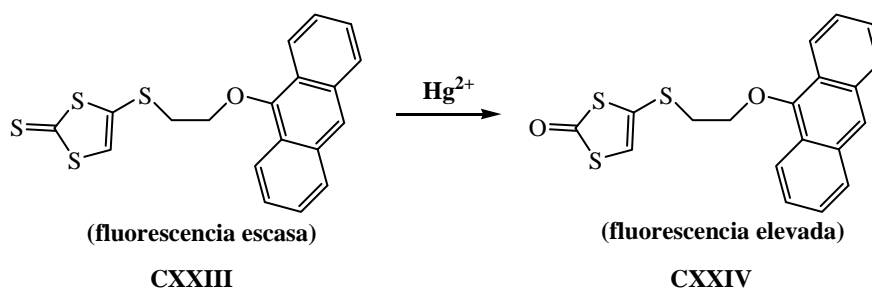


Figura XXII: Derivados de TTF-calixpirrol.

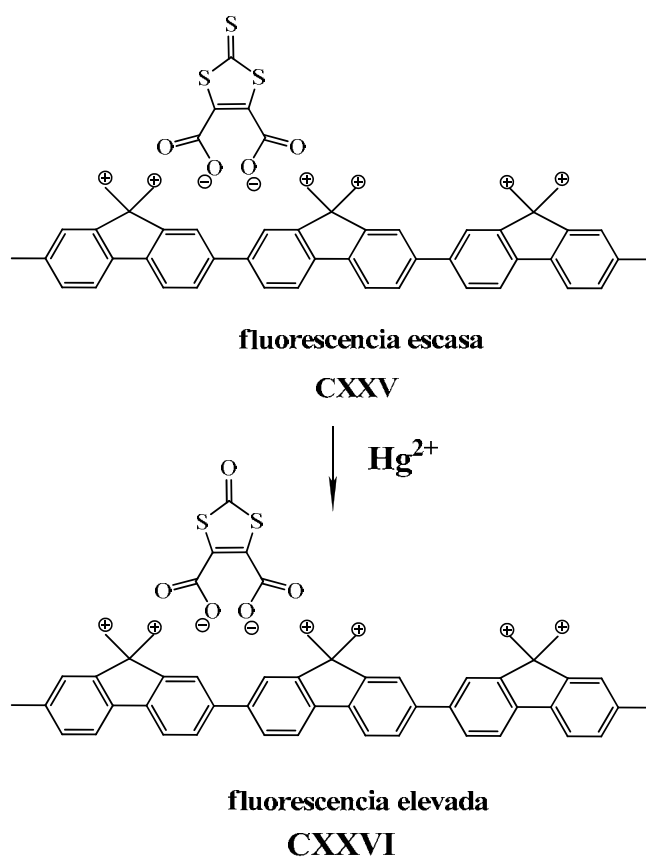
Algunos compuestos precursores de la síntesis del TTF, como 1,3-ditiol-2-tionas que llevan una unidad de antraceno han sido utilizadas como dosímetros selectivos de ión Hg (II). Así, el compuesto **CXXIII** es escasamente fluorescente, mientras que **CXXIV**, producido mediante reacción de desulfuración con Hg (II), es fuertemente fluorescente, lo que hace que éste, y otros compuestos parecidos, sean buenos dosímetros de ión Hg (II).¹²⁷



Esquema XXVIII: Dosímetro químico de mercurio (II) basado en la unidad de 1,3-ditiol-2-tiona.

¹²⁷ Zhang, G.; Zhang, D.; Yin, S.; Yang, X.; Shuaia, Z.; Zhu, D. *Chem. Commun.*, **2005**, 2161-2163.

Un método selectivo para detectar iones Hg^{2+} utiliza un polímero catiónico conjugado. El mecanismo de transducción se basa en una desulfuración promovida por Hg^{2+} . En ausencia de iones de Hg^{2+} , el polímero forma un complejo con una 1,3-ditiol-2-tiona aniónica mediante interacción electrostática, que apaga la fluorescencia del polímero a través de transferencia de electrones entre la 1,3-ditiol-2-tiona y el polímero. Al añadir Hg^{2+} , la reacción de la 1,3-ditiol-2-tiona con el Hg^{2+} hace que se transforme en 1,3-ditiol-2-ona, inhibiendo el apagado y recuperando la fluorescencia original del polímero. De esta forma es posible detectar iones Hg^{2+} en disolución acuosa (Esquema XXIX).¹²⁸



Esquema XXIX: Polímero catiónico conjugado utilizado en la detección de Hg (II).

¹²⁸ Lu, H.; Tang, Y.; Xu, W.; Zhang, D.; Wang, S.; Zhu, D. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1467-1471.

Además, una membrana que incorpora 4,5-bis(benzoiltio)-1,3-ditio-2-tiona como ionóforo ha sido utilizada como sensor para la medida potenciométrica de iones Mg^{2+} ¹²⁹ y la complejación de un compuesto macrocíclico, un derivado de diazatetratia-18-corona-6, conteniendo unidades de 4,5-ditio-1,3-ditio-2-tiona ha sido utilizado para la medida conductimétrica de ión Ho^{3+} en la construcción de un sensor potenciométrico de membrana.¹³⁰

Basados en estos antecedentes bibliográficos, se ha planteado como uno de los objetivos más importantes de este trabajo la evaluación de las propiedades de los diferentes heterociclos con azufre y nitrógeno programados, como sensores cromogénicos de cationes de metales pesados de interés medioambiental, especialmente mercurio (II) y cobre (II), y aniones de interés toxicológico, como el ión cianuro.

¹²⁹ Zamani, H. A.; Nezhadali, A.; Saghravarian, M. *Anal. Lett.* **2008**, *41*, 2727-2742.

¹³⁰ Ganjali, M. R.; Nemati, R.; Faridbod, F.; Norouzi, P.; Darviche, F. *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2008**, *3*, 1288-1298.

2. OBJETIVOS

Tal como se ha reflejado en la Introducción, dentro de nuestro Grupo de Trabajo se ha desarrollado una línea de Investigación en la que, de forma rápida y sencilla, se han podido sintetizar heterociclos polinucleares, utilizando el dicloruro de diazofre como agente de transferencia de azufre.

Continuando con esta línea de trabajo, el objetivo de esta Tesis Doctoral ha sido el vincular esta investigación básica con la investigación aplicada, buscando las posibles propiedades de estos sistemas como quimiosensores y/o dosímetros químicos, modificando las estructuras obtenidas para lograr sensores químicos selectivos y sensibles hacia especies potencialmente peligrosas para el medio ambiente, como el catión mercurio (II) y el anión cianuro.

Este planteamiento del trabajo es lo que ha hecho que dividamos los Objetivos concretos de esta Tesis Doctoral en dos apartados bien diferenciados, pero en los que se ha intentado demostrar la gran conexión entre ambos. Estos son:

1. Síntesis de nuevos compuestos heterocíclicos. Dentro de este apartado se llevará a cabo el estudio de modificación de estructuras de las ditioltionas y bisditioltionas, obtenidas a partir de diisopropilaminas y dicloruro de diazofre, en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.
2. Estudio como sensores químicos cromogénicos de los nuevos compuestos heterocíclicos sintetizados. Se llevará a cabo la modificación química de las estructuras a desarrollar en los objetivos anteriores, con el fin de mejorar las cualidades de los sistemas de partida como sensores cromogénicos. En este apartado se estudian las propiedades como sondas cromogénicas de cada uno de los sistemas sintetizados.

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

**PARTE I. SÍNTESIS DE NUEVOS
COMPUESTOS
HETEROCÍCLICOS**

En los últimos años el interés por el estudio de nuevos sensores químicos ha aumentado considerablemente (Figura I.1),^{76c} y más concretamente el referido a los sensores ópticos, por su potencial aplicación en campos como la medicina o el medio ambiente, debido a su alta selectividad, sensibilidad y simplicidad.

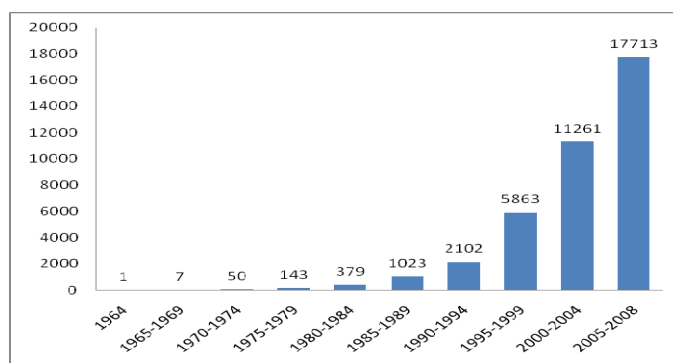


Figura I.1: Evolución en el número de publicaciones en las que aparece el término *Chemosensor* o *Chemical Sensor*. Datos obtenidos de la base de datos Scopus®.

Los éteres corona han sido ampliamente utilizados como unidades receptoras de cationes al tratarse de sistemas muy flexibles con varios átomos de carácter dador en su estructura.⁴³ También existe una amplia variedad de sensores químicos que presentan en su estructura átomos de nitrógeno que intervienen en la coordinación de diversas especies¹³¹ o de sensores con una o más unidades ferrocénicas debido al enorme potencial de este tipo de estructuras como sensores electroquímicos.¹³²

El objetivo final de este trabajo es la búsqueda de nuevos sensores selectivos de cationes y aniones, más concretamente hacia iones tan tóxicos como el mercurio^{58, 133} y el cianuro^{88, 94, 95, 134} utilizando en este caso como unidad de partida 1,2-ditioi-3-tionas, sistemas que han sido objetivo de estudio durante años en nuestro grupo de trabajo.

Para una mejor comprensión del trabajo llevado a cabo, esta memoria se ha dividido en dos partes, la síntesis de nuevas estructuras heterocíclicas y su estudio como sensores cromogénicos.

¹³¹ (a) Cockrell, G. M.; Zhang, G.; VanDerveer, D. G.; Thummel, R. P.; Hancock, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1420-1430. (b) Suksai, C.; Tuntulani, T. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 192-202.

¹³² (a) Beer, P. D.; Gale, P. A.; Chen, G. Z. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 3-36; (b) Pasini, D.; Righetti, P. P.; Rossi, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 23-26.

¹³³ (a) Tatay, S.; Gavina, P.; Coronado, E.; Palomares, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3857- 3860; (b) Zhao, Y.; Zhong, Z. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9988- 9989.

¹³⁴ Ros-Lis, J. V.; Martínez-Manez, R.; Soto, J. *Chem. Commun.* **2002**, 2248-2249.

PARTE I. SÍNTESIS DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS

1. Reacciones de inserción de carbenos de Fischer sobre 1,2-ditiol-3-tionas

 2. Nuevas reacciones de cicloadición de ditioltionas con acetilenos
 - 2.1. Reacciones con acetilenos simétricos
 - 2.2. Reacciones con acetilenos asimétricos
 - 2.2.a. Reacciones con sulfonas acetilénicas
 - 2.2.b. Reacciones con inaminas

 3. Reacciones de cicloadición de ditioltionas con olefinas
 - 3.1. Reacciones de cicloadición con maleimidias sencillas
 - 3.1.a. Reacciones de cicloadición con *N*-alquil- y *N*-arilmaleimidias
 - 3.1.b. Reacciones de cicloadición con maleimidias sustituidas con éteres corona
 - 3.1.c. Reacciones de cicloadición con maleimidias sustituidas con ferrocenos

 - 3.2. Reacciones de cicloadición con maleimidias dobles y triples.
 - 3.2.a. Reacciones de cicloadición con fenilen-bismaleimidias
 - 3.2.b. Reacciones de cicloadición con bismaleimidias unidas por poliéteres
 - 3.2.c. Reacciones de cicloadición con trismaleimidias

 4. Reacciones de cicloadición sobre el grupo tiocarbonilo en los cicloaductos anteriores
-

PARTE I. SÍNTESIS DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS

Dentro de nuestro Grupo de Investigación, en estos últimos años se han seguido diferentes líneas dentro del campo de los Nuevos Materiales. Una de esas líneas está basada en la síntesis de sistemas con aplicaciones ópticas y electrónicas como heterociclos de azufre y nitrógeno¹³⁶ o sistemas tipo indénico,^{23b} por otro lado está la línea centrada en el diseño de sistemas con propiedades como sensores químicos, entre los cuales se encuentran sistemas tipo ferrocénico¹³⁷ o, de nuevo, estructuras tipo indénico.¹³⁸

Sin embargo, otra línea de trabajo muy interesante, el estudio de sistemas heterocíclicos complejos de azufre y nitrógeno a partir de diisopropilaminas y dicloruro de diazufre,¹³ sólo ha sido abordada desde el punto de vista sintético, y no aplicado hacia la búsqueda de nuevos materiales. El hecho de que estos sistemas no hubieran sido estudiados como sensores químicos cromogénicos, se debía a la suposición de que aunque se tratase de compuestos coloreados altamente conjugados el gran número de heteroátomos haría de ellos sistemas poco selectivos.

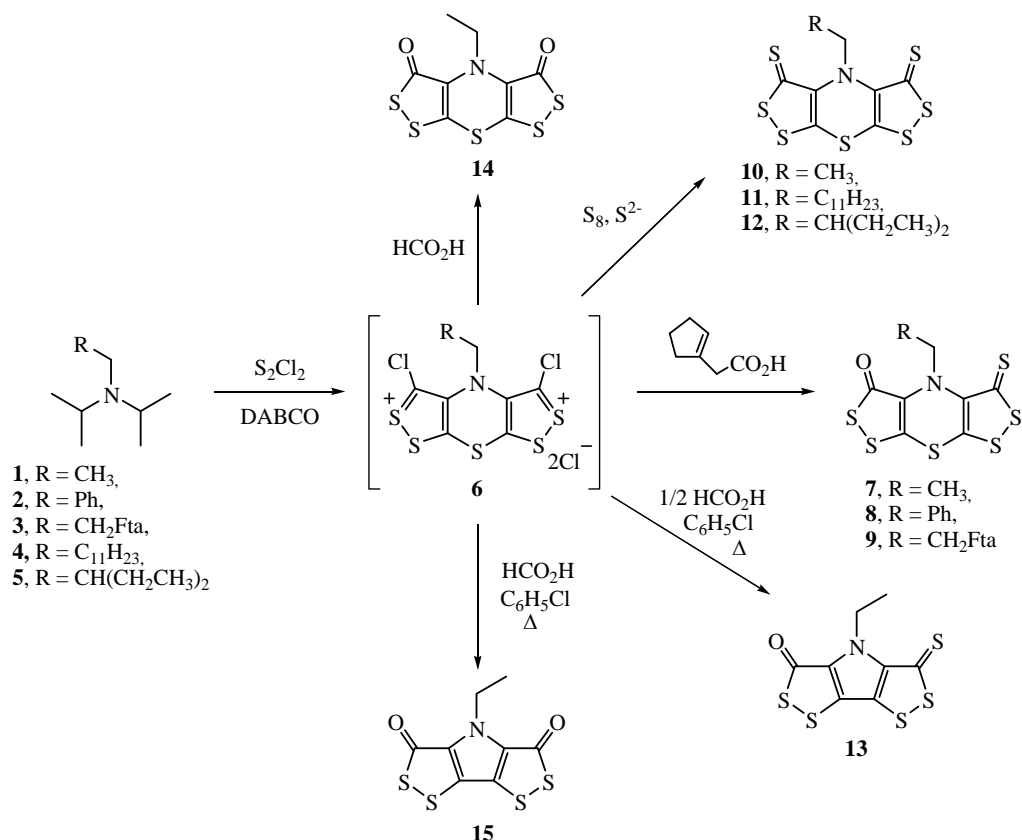
Se hizo un estudio preliminar sobre la 4-etil-3-oxobis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*]tiazina-5-tiona **7** y se encontró que dicho sistema daba una respuesta cromogénica frente a determinados cationes de una forma mucho más selectiva a la esperada. Este hecho nos impulsó a llevar a cabo un estudio en profundidad de este tipo de sistemas con el objetivo final de diseñar y sintetizar sistemas con propiedades cromogénicas selectivas hacia analitos de interés.

¹³⁶ Gómez, T.; Macho, S.; Miguel, D.; Neo, A.G.; Rodríguez, T.; Torroba, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5055-5066.

¹³⁷ Basurto, S.; Riant, O.; Moreno, D.; Rojo, J.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4673-4688.

¹³⁸ Basurto, S.; Torroba, T.; Comes, M.; Martínez-Mañez, R.; Sancenón, F.; Villaescusa, L.; Amorós, P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5469-5472.

Los sistemas utilizados como productos de partida en nuestro trabajo, las 1,2-ditio1-3-tionas, fueron sintetizadas por reacción entre diisopropilaminas y dicloruro de diazufre, S₂Cl₂, de acuerdo a los métodos descritos en la bibliografía (Esquema I.1).^{16, 139}



Esquema I.1: Síntesis de sistemas heterocíclicos a partir de diisopropilaminas y dicloruro de diazufre.

A partir de estos sistemas se han ido construyendo sistemas heterocíclicos en la búsqueda “racional” de nuevas estructuras en las que se han ido modificando las características estructurales de los sistemas de partida en el intento de lograr una unión a

¹³⁹ (a) Marcos, C. F.; Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Torroba, T.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Chem. Commun.* **1999**, 29-30; (b) Konstantinova, L. S.; Obruchnikova, N. V.; Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Torroba, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3421-3427; (c) Barriga, S.; García, N.; Marcos, C.F.; Neo, A.G.; Torroba T. *Arkivoc*, **2002**, 212-223.

determinadas especies catiónicas y/o aniónicas de forma selectiva con un cambio cromogénico apreciable.

1. Reacciones de inserción de carbenos de Fischer sobre 1,2-ditiol-3-tionas

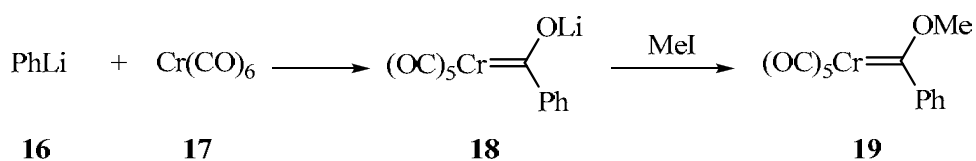
Algunos de los sistemas anteriores (Esquema I.1) han demostrado tener cualidades como sensores cromogénicos, en los que la presencia del grupo tiocarbonilo, y su disposición relativa frente a otros heteroátomos es clave en su actuación (Parte II. Sensores químicos cromogénicos). Con el fin de constatar la importancia de esta disposición en su actuación como sensores se procedió a variar su posición relativa dentro del sistema.

Por ello, en colaboración con el grupo del Dr. Granados de la Universidad Nacional de Córdoba de Argentina, y de acuerdo con un trabajo previamente publicado en su grupo,¹⁴⁰ se intentó llevar a cabo una reacción de inserción de un carbono entre el grupo tiocarbonilo y el nitrógeno en la 4-etil-3-oxobis [1,2]ditiolo[4,5-*b*][5',4'-*d*]pirrol-5-tiona (**13**) utilizando para ello un carbeno de Fischer con el fin de alejar esos dos grupos (Esquema I.3.a).

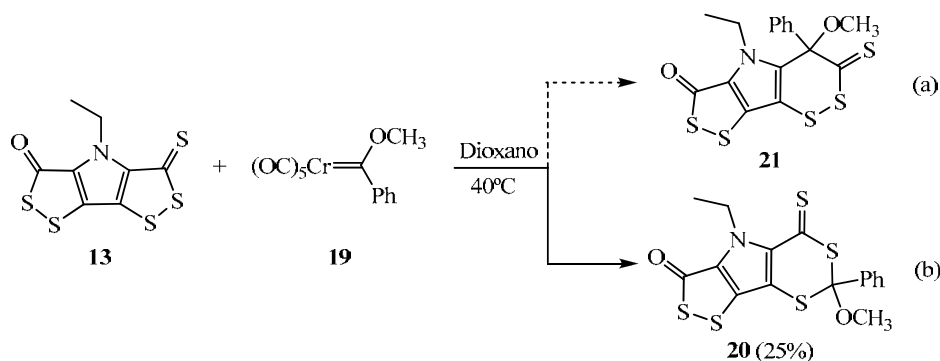
El carbeno de Fischer utilizado, el pentacarbonil[(fenil)(metoxi)vinilidencromo(0)] (**19**), se sintetizó por el método descrito en bibliografía,¹⁴¹ partiendo del fenil litio y el complejo de hexacarbonilcromo; el acilato intermedio **18** fue capturado por yoduro de metilo (Esquema I.2).

¹⁴⁰ Granados, A.M.; Kreiker, J.; de Rossi, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8037-8041.

¹⁴¹ (a) Fischer, E. O.; Schubert, U.; Kleine, W.; Fischer, H. *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 164-172; (b) Hoye, T. R.; Chen, K.; Vyvyan, J. R.; *Organometallics* **1993**, *12*, 2806-2809; (c) Bao, J.; Wulff, W. D.; Dominy, J. B.; Fumo, M. J.; Grant, E. B.; Rob, A. C.; Whitcomb, M. C.; Yeung, S. M.; Ostrander, R. L.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3392-3405.

Esquema I.2: Síntesis del carbeno de Fischer **19**.

La reacción de la ditioltiona **13** con el carbeno de Fischer **19** se llevó a cabo en dioxano a 40°C. Sin embargo, la inserción del carbeno no se produjo en la posición esperada (entre C3 y C4 en la ditioltiona), sino que tuvo lugar en el enlace S-S del heterociclo de 1,2-ditiol-3-tiona, sin que el enlace S-S en la 1,2-ditiol-3-ona se viera afectado. De esta forma se obtuvo el 1,3-ditiinditioortoéster **20** (Esquema I.3.b).¹⁴²

Esquema I 3: Reacción de inserción entre el carbeno de Fischer **19** y la 1,2-ditiol-3-tiona **13**.

En el RMN-¹³C se observa un apantallamiento en las señales tanto del carbono metilénico unido directamente al nitrógeno como del carbono del grupo tiocarbonilo lo que podría estar de acuerdo tanto con la estructura **20** como **21**. La difracción de rayos X de un monocristal permitió confirmar que se trataba del 1,3-ditiinditioortoéster **20** (Figura I.2).

¹⁴² Granados, A.M.; Kreiker, J.; de Rossi, R.H.; Fuertes, P.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 808-810.

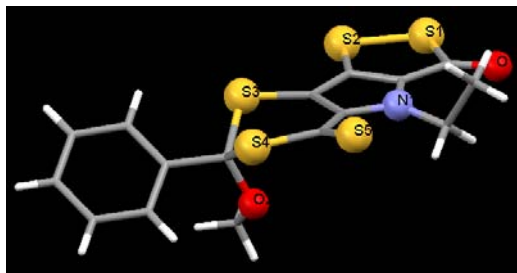


Figura 1.2: Estructura del 1,3-ditiindioorthoester **20** obtenido a partir de la difracción de rayos X de monocristal.

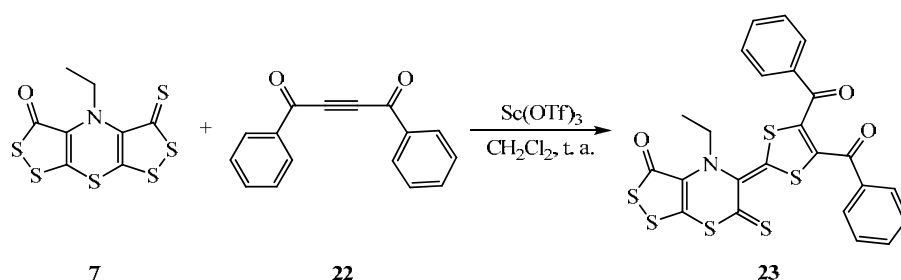
La presencia del grupo tiocarbonilo parece ser necesaria para que la reacción tenga lugar, ya que a pesar de la existencia del enlace S-S en el anillo de 1,2-ditio1-3-ona éste permanece inalterado. Para confirmarlo, se trató el sistema análogo bis-1,2-ditio1-3-ona **15**, en el que el grupo tiona existente en **13** se sustituye por el grupo cetona, con el carbeno de Fischer **19** recuperándose el compuesto **15** inalterado. Esto parece indicar que la reacción comienza con el ataque del azufre nucleofílico del grupo tiocarbonilo al carbono carbénico del carbeno de Fischer.

2. Nuevas reacciones de cicloadición de ditioltionas con acetilenos

La reactividad de las 1,2-ditio1-3-tionas como sustratos 1,3-dipolares frente a acetilenos activados ha permitido la construcción de sistemas de complejidad creciente. En base a resultados descritos en bibliografía, se pensó en utilizar otros dipolarófilos que permitiesen la construcción de cicloadductos funcionalizados de manera diferente para poder obtener sistemas con las características físicas y/o químicas buscadas en cada caso, y poder entender además el mecanismo de interacción ligando/analito en su actuación como dosímetro químico.

2.1. Reacciones con acetilenos simétricos

El dibenzoilacetileno (DBA) ha demostrado ser un excelente dipolarófilo frente a 1,2-ditiol-3-tionas. Este es el caso de la reacción descrita entre la 4-etil-3-oxobis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*]tiazina-5-tiona **7** con DBA (**22**)^{21a} (Esquema I.4), en el que se obtiene el 1,3-ditiol **23** que mostró ser, en estudios preliminares, un potencial sensor químico frente a diferentes cationes como el Fe³⁺ y Hg²⁺ (Figura I.3).



Esquema I.4: Reacción de cicloadición entre la 1,2-ditiol-3-tiona **7** y DBA (**22**).

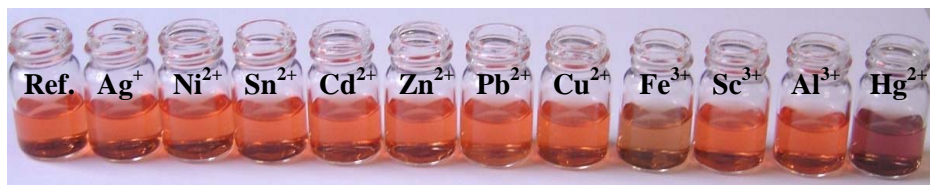
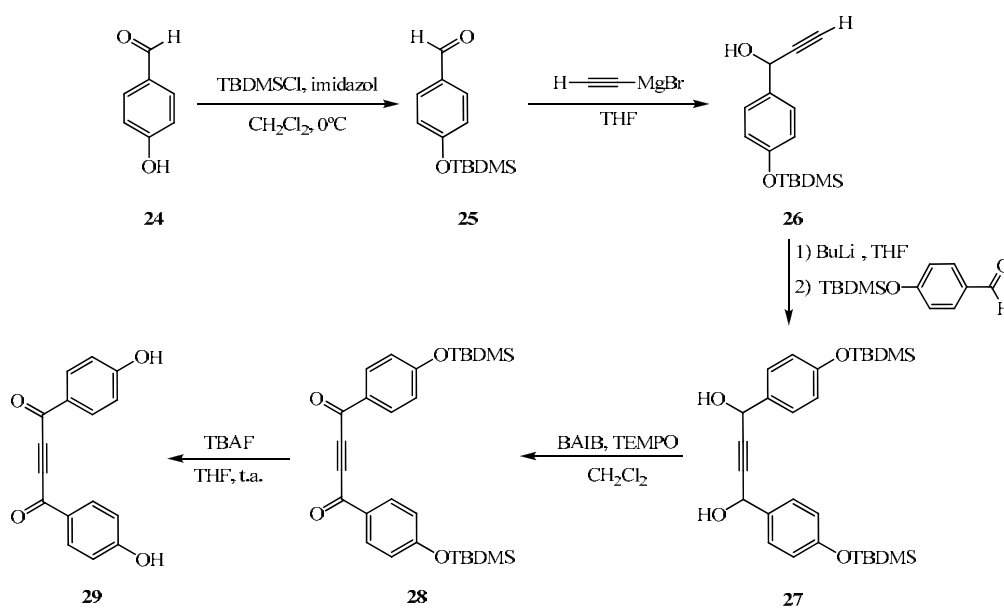


Figura I.3: Respuesta del cicloaducto **23** frente a 1 eq de la sal perclorato del catión correspondiente en acetonitrilo.

Sin embargo, la insolubilidad de este compuesto en disolventes práticos hizo que nos planteáramos la síntesis de un cicloaducto análogo, pero soluble en agua. Por ello, se pensó en llevar a cabo la reacción de cicloadición con el 4,4'-dihidroxidibenzoilacetileno **29** como dipolarófilo. Este compuesto se sintetiza a partir de 4-hidroxibenzaldehído **24** en

una secuencia de reacciones¹⁴³ que implican la etapa previa de protección del grupo alcohol, como *tert*-butildimetilsilil éter.¹⁴⁴ La eliminación de dicho grupo protector se lleva a cabo en la última etapa en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) a temperatura ambiente (Esquema I.5).¹⁴⁵



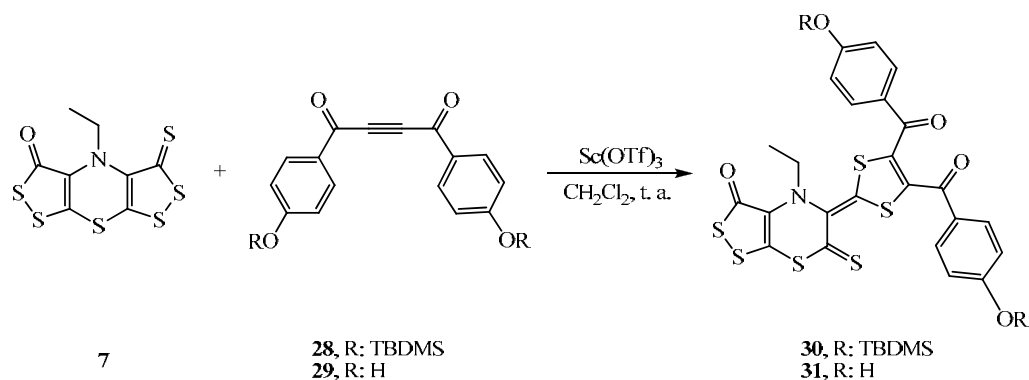
Esquema I.5: Síntesis de 4,4'-dihidroxdibenzoylacetileno **29** a partir de 4-hidroxibenzaldehído **24**.

Una vez obtenidos los dibenzoylacetenos sustituidos (**28-29**) se llevaron a cabo las reacciones de cicloadición con la bisditiolotiazinona **7** en presencia de triflato de escandio [Sc(OTf)₃] a temperatura ambiente (Esquema I.6).

¹⁴³ DeMico, A.; Margarite, R.; Parlati, L.; Vescovi, A.; Pancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977.

¹⁴⁴ Akita, H.; Yu Chen, C.; Kato, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11011-11026.

¹⁴⁵ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.



Esquema I.6: Reacción de cicloadición de la 1,2-ditiol-3-tiona **7** con dibenzoylacetenos sustituidos.

La reacción de cicloadición tiene lugar de forma rápida, obteniéndose, tras la purificación por cromatografía en columna, los 1,3-ditioles **30-31** como sólidos rojos con buenos rendimientos químicos (Tabla I.1).

Dipolarófilo (R)	Cicloaducto (%)	t (h)	p.f.
28 (TBDMS)	30 (65)	0.5	104-105°C
29 (H)	31 (80)	1	155-156°C

Tabla I.1: Resultados en la cicloadición de la 1,2-ditiol-3-tiona **7** con dibenzoylacetenos sustituidos **28-29**.

Los espectros de RMN-¹H de ambas estructuras permiten apreciar en ambos casos la imposibilidad de giro del grupo etilo unido al nitrógeno de la tiazina. Los protones metilénicos se encuentran en entornos químicos diferentes observándose dos sextupletes, separados 0.2 ppm aproximadamente, con una constante de acoplamiento de 14.0 Hz con el protón geminal y de 7.0 Hz con el grupo metilo (Figura I.4).

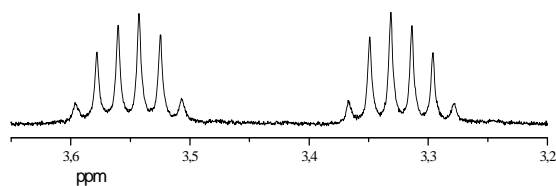


Figura I.4: Ampliación de la zona del espectro de RMN-¹H en CD₃COCD₃ del derivado **31** en la que aparecen los protones metilénicos diastereotópicos.

A pesar de la introducción del grupo hidroxilo en la estructura, el nuevo compuesto **31** sigue siendo insoluble en agua al igual que **23**, aunque mejora su solubilidad en otros disolventes práticos como el etanol.

2.2. Reacciones con acetilenos asimétricos

En la búsqueda de nuevos sensores químicos, nos planteamos la posibilidad de estudiar estructuras análogas a las anteriores pero en las que los 1,3-ditioles estuvieran asimétricamente sustituidos, para de esa forma poder determinar la importancia de la naturaleza de los sustituyentes y su posición en el 1,3-ditiole.

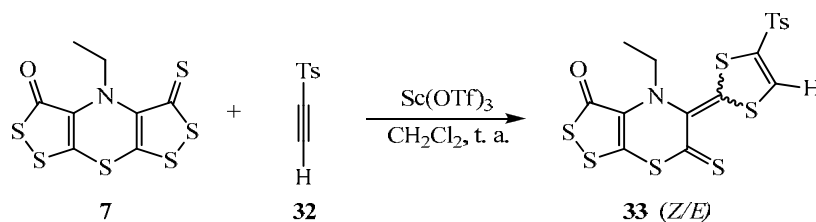
Se llevaron a cabo para ello las síntesis, y posterior estudio sobre las cualidades como sensores, de dos tipos de cicloaductos muy diferentes, los obtenidos al utilizar como dipolarófilo un acetileno activado por un grupo extractor¹⁴⁶ como las sulfonas, síntesis ya descrita en nuestro grupo de trabajo,^{12d} y los obtenidos al utilizar un acetileno activado por grupos dadores de carga¹⁴⁷ como las aminas.

¹⁴⁶ Pasquato, L., de Luchi O., Krotz L., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2177-2178.

¹⁴⁷ Ishihara T., Mantani T., Konno T., Yamanaka H., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3783-3793.

2.2.a. Reacciones con sulfonas acetilénicas

Al utilizar como dipolarófilo el *p*-toluensulfonilacetileno (**32**) se obtiene el producto de cicloadición **33** en condiciones suaves, con un rendimiento del 40% (Esquema I.7).^{12d}



Esquema I.7: Reacción de cicloadición de la 1,2-ditiol-3-tiona **7** con *p*-toluensulfonilacetileno (**32**).

Es importante el hecho de que, a pesar del efecto activante de la sulfona con el que cabría esperar un alto control en la regioquímica del proceso, el cicloaducto **33** aparece como una mezcla de diastereoisómeros *Z/E* en una relación aproximada 1:1, determinada por RMN-¹H sobre los protones vinílicos (a) en el 1,3-ditiol obtenido (Figura I.5). La baja selectividad observada no se debe sin embargo a una baja regioselectividad en el proceso, sino a una interconversión entre ambos isómeros, favorecida por el hecho de que el doble enlace que une el anillo de tiazina con el sistema de 1,3-ditiol generado en la reacción tiene un orden de enlace inferior a 2. Esto se demuestra experimentalmente, ya que dichos isómeros puros, separados por cromatografía en columna, en un corto espacio de tiempo pasan de nuevo a ser una mezcla de isómeros *Z/E* (Esquema I.8).

El cicloaducto **33** presenta, al igual que el resto de monoadductos estudiados hasta el momento, una restricción de giro en torno al enlace entre el nitrógeno de la tiazina y el carbono sp³ del grupo etilo, lo que se aprecia en las señales de los protones del grupo metileno (b) en el espectro de RMN-¹H (Figura I.5).

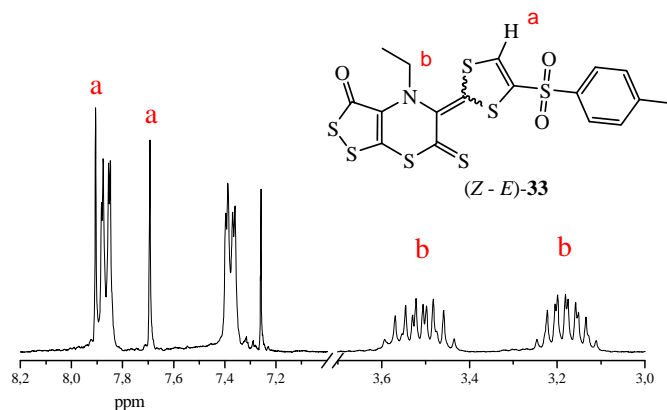
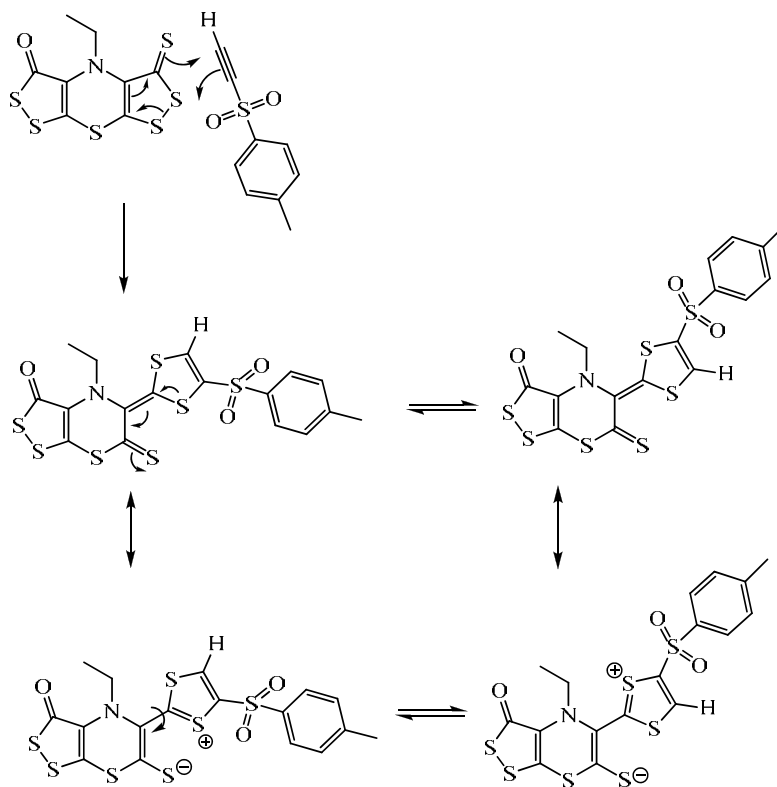


Figura 1.5: Espectro de RMN-¹H en CDCl₃ de **33** donde aparecen los protones vinílicos (a), y los protones metilénicos diastereotópicos (b).

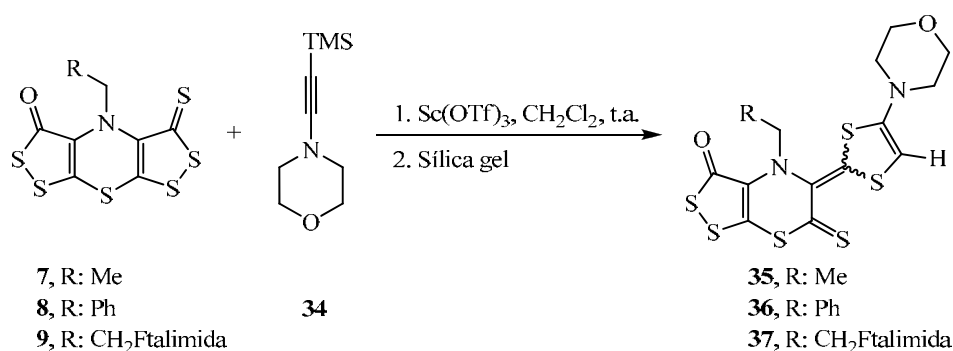


Esquema 1.8: Mecanismo de reacción entre la 1,2-ditioil-3-tiona **7** y el *p*-toluenesulfonilacetileno (**32**), e interconversión de los isómeros *Z/E* en **33**.

2.2.b. Reacciones con inaminas

En el caso de la reacción con dipolarófilos activados por grupos dadores, el grupo dador elegido fue una amina, concretamente la morfolina.

En las primeras reacciones ensayadas con este tipo de sistemas, se utilizó el morfolinoacetileno como dipolarófilo. Sin embargo, la reacción entre las 1,2-ditioal-3-tionas **7-9** y este dipolarófilo no dio lugar al producto de cicloadición en ninguna de las condiciones ensayadas. Por ello se planteó la posibilidad de llevar a cabo la cicloadición con el 1-(trimetilsilil)-2-morfolinoacetileno (**34**), eliminando posteriormente el grupo trimetilsililo por alguno de los métodos conocidos (fluoruro de tetrabutilamonio, carbonatos,...).¹⁴⁸ La reacción de cicloadición en este caso tuvo lugar de forma rápida (10 min) en presencia de triflato de escandio. Sorprendentemente, los productos que se obtuvieron tras la reacción y purificación cromatográfica fueron los cicloaductos protodesililados **35-37** (Esquema I.9).



Esquema I.9: Reacción de cicloadición, seguida de desililación, de las 1,2-ditioal-3-tionas **7-9** con 1-(trimetilsilil)-2-morfolinoacetileno (**34**).

¹⁴⁸ (a) Trost, B. M.; Ball, Z. T.; Jöge, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922-7923. (b) Fleming, I.; Higgins, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1992**, 3327-3329. (c) Fleming, I.; Langley, J. A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1981**, 1421-1423. (d) Armitt, D. J.; Crisp, G. T.; *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 1485-1493.

Un estudio sobre la masa bruta de reacción permitió confirmar que la eliminación del grupo trimetilsililo se producía en la etapa de purificación (Figura I.6).

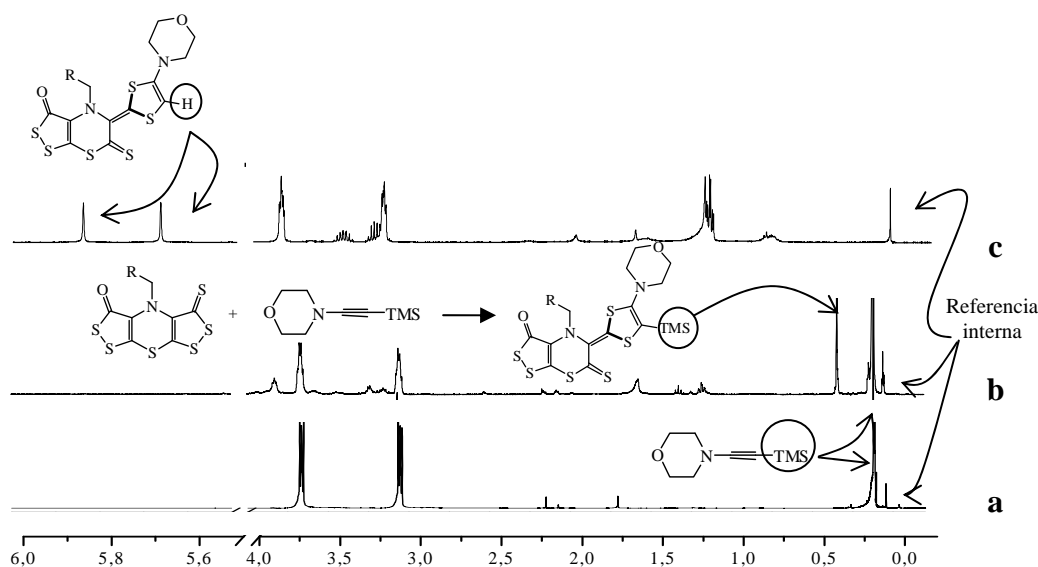


Figura I.6: Espectros de RMN-¹H de la inamina **34** (a), de la masa de reacción entre la ditioltiona **7** y la inamina **34** (b) y del cicloaducto purificado por cromatografía **35** (c).

Tal como se aprecia en la figura anterior en el espectro de la masa de reacción (**b**) a campos altos se observan tres grupos de señales, a 0.0, 0.09 y 0.30 ppm, que corresponden respectivamente a la referencia interna (TMS), al grupo trimetilsililo en la inamina y al grupo trimetilsililo en el aducto que se está formando, señal esta última que desaparece cuando el producto de cicloadición **35** es purificado (**c**). Otro grupo de señales que indican que la hidrólisis no se produce durante la reacción son las de los protones vinílicos (a 5.77 y 5.60 ppm en el aducto **35** (**c**)) que no aparecen en la masa de reacción (**b**). Esto confirma que la protodesililación no se produce hasta la purificación en columna cromatográfica en gel de sílice.

En todos los casos se obtuvieron sólidos negros cristalinos con rendimientos químicos entre moderados y bajos (Tabla I.2).

Ditiooltiona (R)	Ciclooaducto	(%)	p.f.
7 (CH ₃)	35 (Z/E)	56	85-87°C
8 (Ph)	36 (Z/E)	23	65-66°C
9 (CH ₂ Fta)	37 (Z/E)	14	94-95°C

Tabla I.2: Resultados de la secuencia cicloadición/protodesililación de las 1,2-ditiool-3-tionas 7-9 con 1-(trimetilsilil)-2-morfolinoacetileno (34).

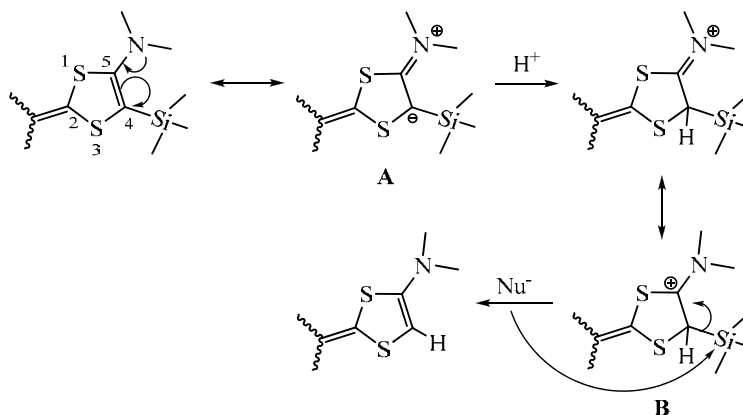
La protodesililación de vinil y alilsilil derivados en medio ácido es una reacción descrita,¹⁴⁸ sin embargo, esta reacción normalmente precisa de condiciones más energéticas que las utilizadas en nuestro caso, siendo además necesarias condiciones más fuertes para los vinilsilil derivados¹⁴⁹ que para los alilsilil derivados.¹⁵⁰

La razón por la que, en nuestro caso, la protodesililación de un vinilsilil derivado se logra en unas condiciones tan suaves, está en la sustitución del doble enlace vinílico. La protonación, con una regioquímica muy controlada en la posición 4 del 1,3-ditiool, se ve favorecida por dos efectos diferentes; por un lado la alta densidad de carga en la posición β de la enamina, **A**, y por otro lado la estabilización de la carga positiva en β respecto al silicio (efecto β del silicio) en la especie protonada, **B**, debido a la fuerte hiperconjugación entre el enlace C-Si y el orbital vacío p del catión carbenio.¹⁵¹ La salida del grupo trimetilsililo da lugar al ciclooaducto final (Esquema I.10).

¹⁴⁹Chénéde, A.; Rahman, N. A.; Fleming, I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2381-2382.

¹⁵⁰Uenishi, J.; Iwamoto, T.; Ohmi, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1237-1240.

¹⁵¹Wierschke, S. G.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1496-1500.



Esquema I.10: Mecanismo propuesto para la eliminación del grupo sililado.

En cuanto a la regioselectividad en la ciclación, de nuevo ésta vuelve a ser nula, llegándose en todos los casos a mezclas de diastereoisómeros *Z/E* en una proporción 1:1, relación determinada por RMN-¹H sobre las señales de los protones vinílicos (Figura I.7).

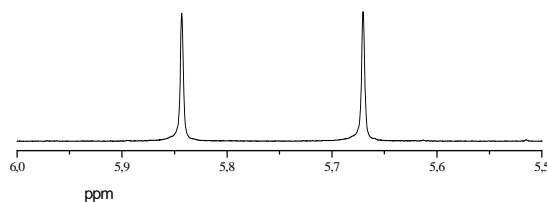
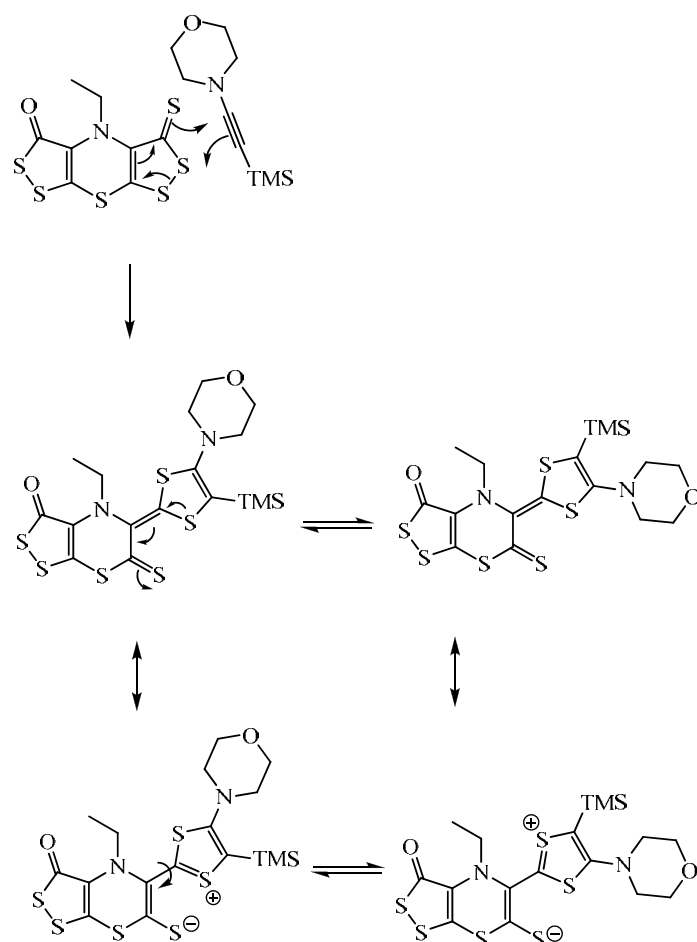


Figura I.7: Ampliación de la zona del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ 35 donde aparecen los protones vinílicos.

En este caso la reacción de ciclación debería dar como producto mayoritario el isómero *Z* (estereoquímica referida al producto protodesililado), al comenzar la reacción por el ataque entre el azufre 2 de la ditioltiona y el carbono acetilénico unido al silicio, sin embargo, al igual que en el caso de la reacción con las sulfonas acetilénicas, la interconversión entre ambos isómeros tiene lugar de forma rápida a temperatura ambiente, por lo que se pierde el control sobre la estereoquímica del doble enlace (Esquema I.11).

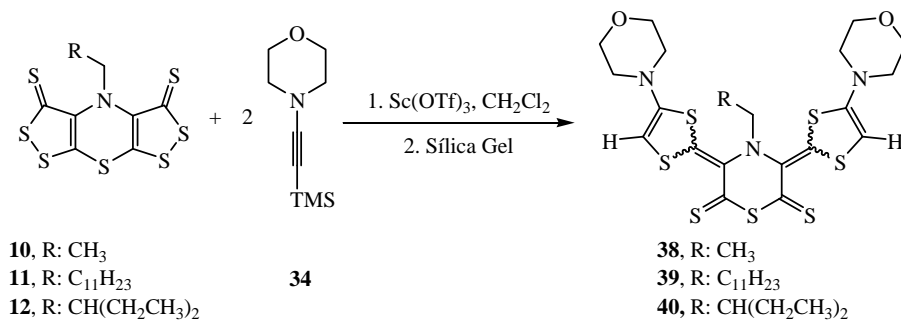


Esquema I.11: Mecanismo de reacción entre la 1,2-ditio-3-tiona **7** y el 1-(trimetilsilil)-2-morfolinoacetileno (**34**), e interconversión de los isómeros Z/E en el producto de adición.

Otro fenómeno que se observa por RMN- ^1H en cada uno de los aductos sintetizados es la existencia de rotámeros debido a la rotación restringida en torno al enlace nitrógeno de la tiazina y carbono sp^3 unido a él, incrementándose la complejidad del espectro al introducir restos más voluminosos sobre el nitrógeno de la tiazina.

Dentro de este mismo apartado nos planteamos obtener estructuras de tipo tetratiafulvaleno (TTF) extendido con la subestructura de enamina. Para ello utilizamos las bisditioltiazinas **10-12** como sistemas 1,3-dipolares dobles, haciéndolas reaccionar con

1-(trimetilsilil)-2-morfolino-acetileno (**34**). De nuevo, en la etapa de purificación se produjo la protodesililación (Esquema I.12).



Esquema I.12: Reacción de cicloadición, seguida de protodesililación, de las bis-1,2-ditiol-3-tionas **10-12** con 1-(trimetilsilil)-2-morfolinoacetileno (**34**).

Bisditioltiona (R)	Cicloaducto	(%)	p.f.
10 (CH ₃)	38	25	100-101°C
11 (C ₁₁ H ₂₃)	39	28	115-116°C
12 (CH(CH ₂ CH ₃) ₂)	40	56	105-106°C

Tabla I.3: Productos obtenidos en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre las bis-1,2-ditiol-3-tionas y la inamina sililada **34**.

Los compuestos **38**, **39** y **40**, sólidos cristalinos oscuros con brillo metálico, se obtuvieron como mezcla de estereoisómeros en proporciones no equimoleculares. En el espectro de RMN-¹H (Figura I.8) se observa, para los protones vinílicos, tres grupos de señales bien diferenciadas:

1. Para el racemato (Z,E)/(E,Z), dos señales de igual intensidad. Cada señal corresponde a un protón vinílico de cada molécula de enantiómeros, ya que estas estructuras no son planas sino alabeadas.

2. Las otras dos señales, de intensidad muy distinta, corresponden cada una a un diastereoisómero diferente. Al tratarse en este caso de moléculas con un plano de simetría, cada señal corresponde a los dos protones vinílicos en cada isómero (*E-E* y *Z-Z*).

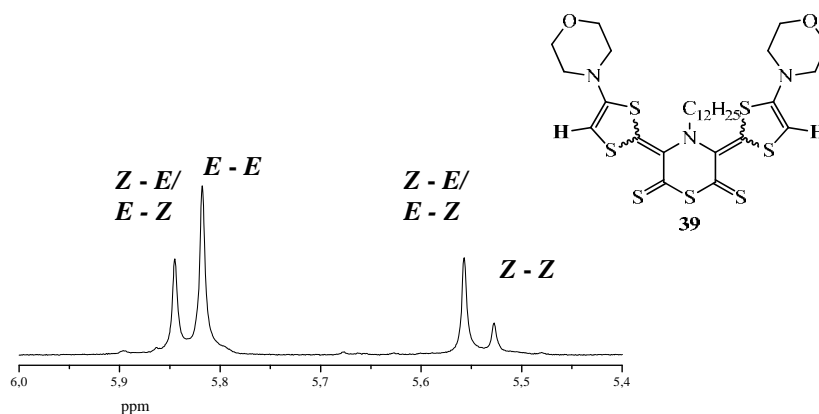


Figura I.8: Ampliación de la zona del espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ del compuesto **39** donde aparecen los protones vinílicos de los tres isómeros que se forman.

En el espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (Figura I.9) se pueden observar cuatro señales que corresponden a los grupos tiocarbonilo (entre 191 y 189 ppm). Al igual que en el espectro de protón, se observan dos señales de la misma intensidad para cada uno de los grupos tiocarbonilo en los enantiómeros (*Z,E*)/(*E,Z*), y otras dos señales de intensidad muy diferente correspondientes a los otros dos estereoisómeros.

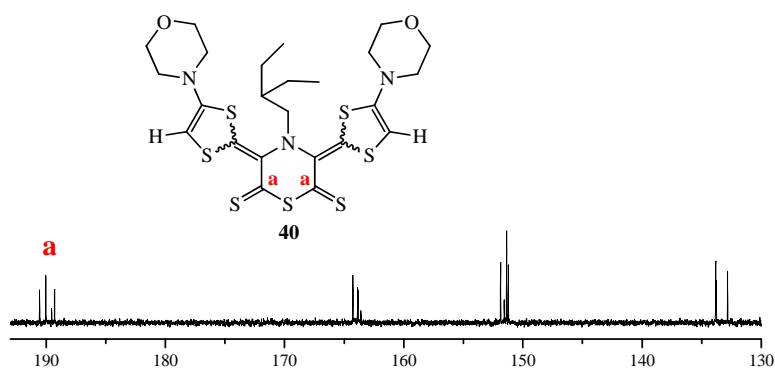


Figura I.9: Ampliación de la zona del espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ del derivado **30** en la que aparecen los grupos tiocarbonilo a la izquierda del espectro.

Al igual que en el caso de los productos de cicloadición sencilla (**35-37**), en los aductos dobles **38-40** también existe posibilidad de giro en torno al doble enlace que une el anillo de tiazina con los anillos de 1,3-ditiol. Sin embargo, en este caso, además del impedimento estérico que puede restringir este giro, probablemente la diferente energía de los distintos isómeros hace que la relación entre ellos no sea equimolecular.

La modelización por el método semi-empírico PM3 para el cicloaducto **38** permite establecer que el isómero mayoritario es probablemente el isómero (*E,E*) al ser el de menor energía, con un valor calculado de 5 Kcal/mol menos que el isómero de mayor energía, el (*Z,Z*). Los enantiómeros (*Z,E*)/(*E,Z*) tienen una energía de 3.0 Kcal/mol aproximadamente inferior a la energía de este último (Figura I.10). Las diferencias de energía calculadas permiten determinar cuáles son los diastereoisómeros más estables, sin embargo las diferencias de energía reales deben ser inferiores tal como se desprende al aplicar las ecuaciones de Boltzmann, ya que si esa diferencia de energías fuera tan grande por RMN sólo se detectaría la presencia del isómero (*E,E*).¹⁵²

¹⁵² *Chemical applications of molecular modeling*, Goodman, J. M., The Royal Society of Chemistry **1998**.

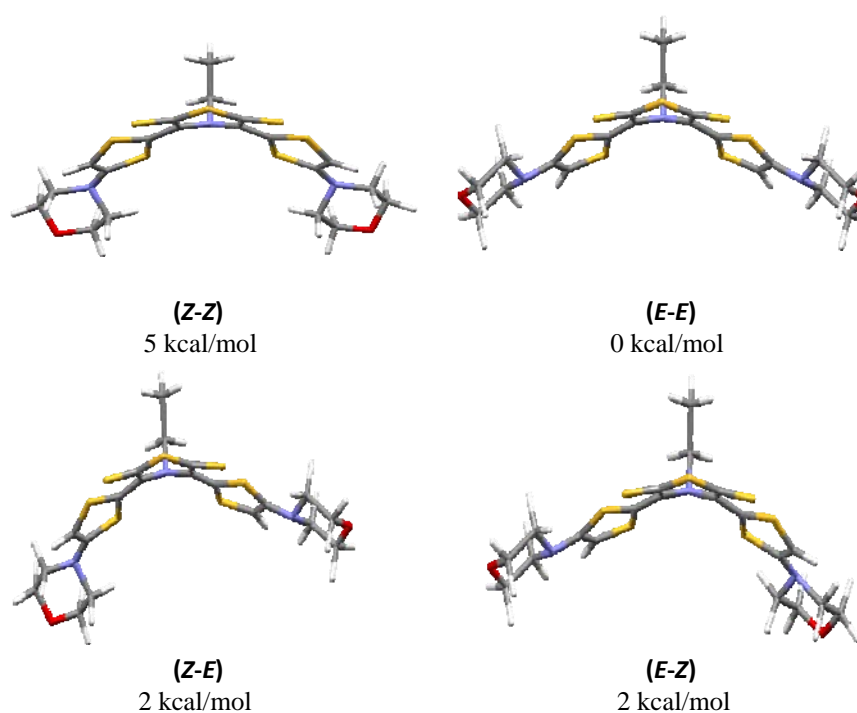


Figura I.10: Modelos moleculares de los cuatro isómeros de tetrathiafulvaleno extendido de la estructura 38 obtenidos mediante HyperChem 5. 11® por el método semi-empírico PM3.

3. Reacciones de cicloadición de ditioltionas con olefinas

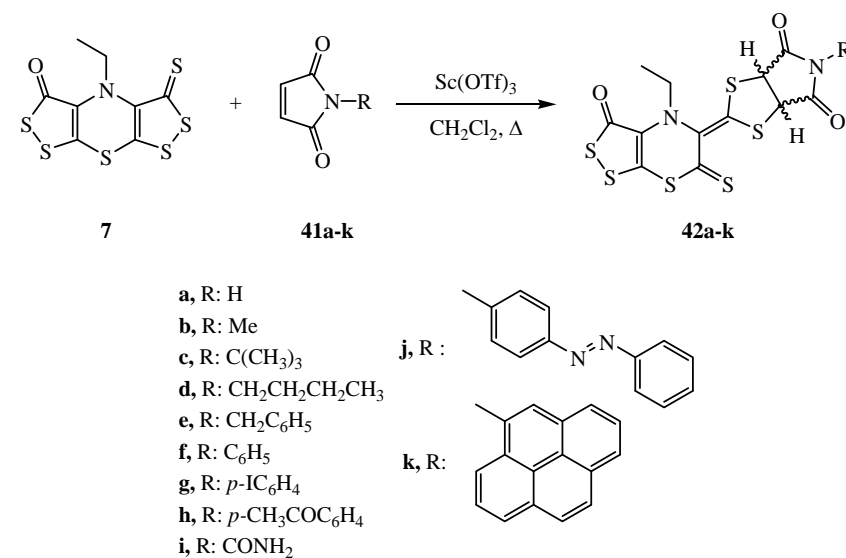
Teniendo en cuenta las propiedades como sensores químicos de las estructuras descritas anteriormente, el siguiente objetivo perseguido en nuestro trabajo fue el determinar cómo influía en la actuación de estos sistemas como sensores la conjugación existente en el sistema 1,3-ditiol generado en la cicloadición. Por ello se plantearon reacciones de cicloadición con olefinas para generar no 1,3-ditioles, sino 1,3-ditiolanos, eliminando la conjugación entre los azufres del ciclo o con sustituyentes en posiciones 4 y 5.

Dentro del gran número de reactivos utilizados como posibles dipolarófilos (isocianatos, vinilsulfonas, acrilonitrilos,...) el sistema de maleimida fue el único que dio lugar a los productos de cicloadición deseados.

3.1. Reacciones de cicloadición con maleimididas sencillas

3.1.a. Reacciones de cicloadición con *N*-alquil- y *N*-arilmaleimididas

El éxito de la reacción de cicloadición de las ditioltionas con maleimididas permitió la elaboración de una biblioteca de compuestos **42a-k**. Estos se obtuvieron al hacer reaccionar la 4-etil-3-oxobis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*]tiazina-5-tiona **7** con distintas maleimididas, **41**, tanto comerciales como sintéticas, en presencia de Sc(OTf)₃ a reflujo de diclorometano durante 1 hora (Esquema I.13).



Esquema I.13: Reacción de cicloadición de la 1,2-ditiol-3-tiona **7** con *N*-alquil- y *N*-arilmaleimididas.

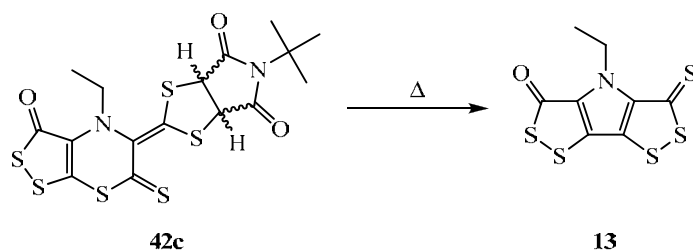
Se trabajó con diversas maleimididas, eligiendo sustituyentes de distinta naturaleza para intentar modificar algunas de las propiedades de los cicloaductos sintetizados, como la solubilidad, la fluorescencia o el color, con el fin de mejorar sus posteriores propiedades como sensores. Todos los compuestos sintetizados en esta serie son sólidos, obtenidos con un rendimiento químico entre bueno y moderado (Tabla I.4).

Maleimida	Cicloaducto (%)	p.f.	Relación isómeros <i>A/B</i> ^a
41a	42a (67)	119-120°C (descomp.)	1:0.74
41b	42b (77)	88-89°C (descomp.)	1:0.74
41c	42c (81)	94-95°C (descomp.)	1:0.89
41d	42d (88)	92-93°C	1:0.89
41e	42e (42)	105-106°C	1:0.93
41f	42f (63)	119-120°C (descomp.)	1:0.90
41g	42g (71)	144-145°C	1:0.80
41h	42h (59)	139-140°C	1:0.80
41i	42i (12)	114-115°C (descomp.)	1:0.70
41j	42j (49)	175-176°C (descomp.)	1:0.83
41k	42k (85)	171-172°C (descomp.)	1:0.88

a. Nomenclatura A/B en Figura I.13

Tabla I.4: Productos obtenidos en la cicloadición entre la tiazina **7** y *N*-alquil- o *N*-arilmaleimidias **41**.

Se comprobó, mediante la utilización de un microscopio con pletina de temperatura controlada, que los cicloaductos **42** descomponen al aumentar la temperatura, formando el derivado **13** (Esquema I.14), hecho que fue corroborado por espectrometría de masas.



Esquema I.14: Pirólisis del derivado **42c**.

Por cromatografía en capa fina se observa, para todos los cicloaductos obtenidos, una sola mancha correspondiente a los dos isómeros que se forman. Sin embargo, por RMN-¹H se aprecian perfectamente las señales correspondientes a dos cicloaductos. En la región entre 4.5 y 5.5 ppm aparecen los protones metino en forma de 4 dobletes de los cuales dos pertenecen a cada isómero. Las constantes de acoplamiento oscilan entre 8.0 y 8.8 Hz para uno de los isómeros y entre 8.9 y 9.2 para el otro (Figura I.11). La relación de isómeros obtenidos en cada caso queda reflejada en la tabla I.4.

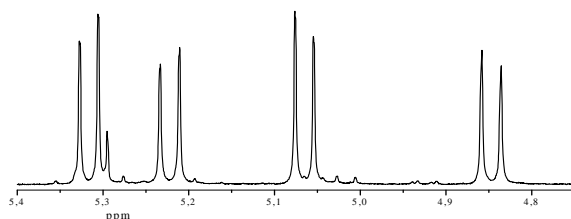
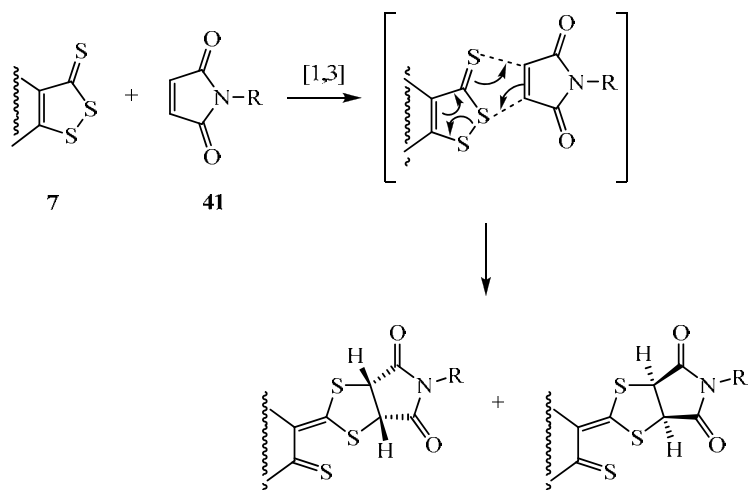


Figura I.11: Ampliación de la zona del espectro de RMN-¹H del compuesto **42f** donde aparecen los protones metino de los dos isómeros que se forman.

Al igual que en cicloaductos anteriores, los protones metileno unidos al nitrógeno de la tiazina carecen de libertad de giro, por lo que aparecen en el espectro de RMN-¹H como señales separadas. Se realizaron estudios de RMN de los cicloaductos **42** aumentando la temperatura, pero no se pudo llegar a la temperatura de coalescencia en ninguno de los casos.

Para este tipo de reacción se propone un mecanismo análogo al de la cicloadición con acetilenos (Esquema I.15).



Esquema I.15: Mecanismo propuesto en la ciclación de 1,2-ditio1-3-tionas y maleimidias.

Un aspecto muy importante en estas nuevas reacciones es el aspecto estereoquímico, ya que en la cicloadición con alquenos se generan dos centros estereogénicos. Para poder discutir la estereoquímica del proceso es importante tener en cuenta que los derivados de [1,2]ditiolo[1,4]tiazina adoptan una estructura plegada, con el anillo de 1,4-tiazina con una conformación tipo bote y con el grupo *N*-alquilo plegado hacia el átomo de azufre de la tiazina, es decir, las caras superior e inferior de la ditioltiona no son equivalentes (Figura I.12).

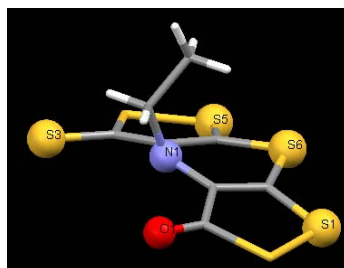


Figura I.12: Estructura obtenida mediante difracción de rayos X de un monocristal de la 4-etil-3-oxobis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*]tiazina-5-tiona 7.

El acercamiento *endo* o *exo* del dipolarófilo puede tener lugar por ambas caras, caras *re* y *si* de la tiona, siendo importante tanto la naturaleza del sustituyente sobre el nitrógeno de la maleimida como el del nitrógeno de la tiazina (Figura I.13).

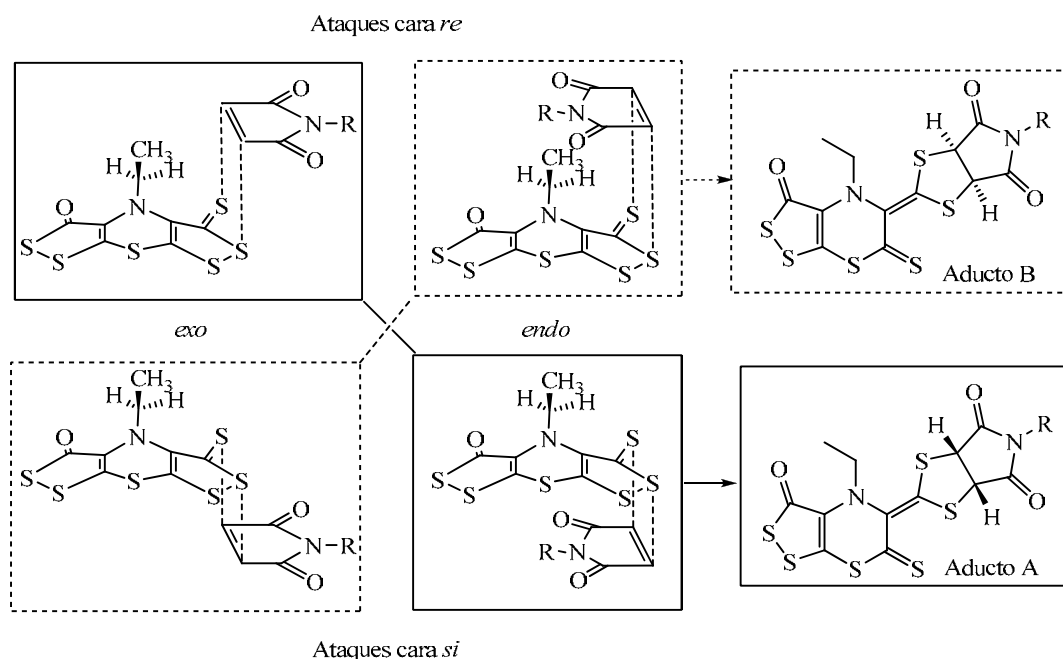


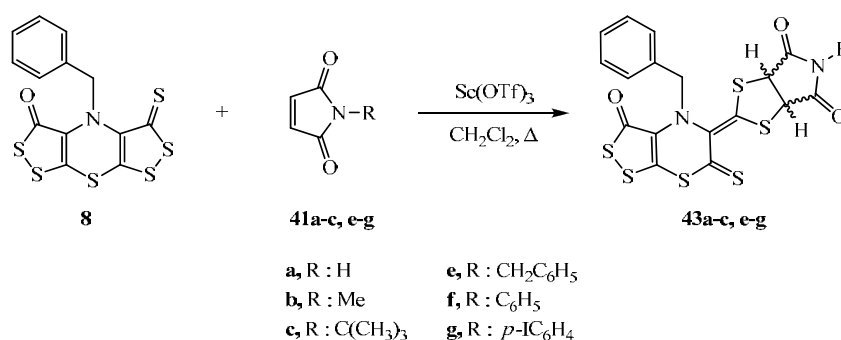
Figura I.13: Posibilidades de acercamiento de la ditioltiona y la maleimida.

Las selectividades *endo/exo* en las reacciones 1,3-dipolares está primariamente controlada por la estructura de los reactivos (o del catalizador),¹⁵³ de lo que se puede deducir que de todos los acercamientos el ataque *endo* por la cara *re*, cara superior, es el que se encuentra más impedido (Figura I.13). A pesar de que en este tipo de reacciones las interacciones secundarias entre orbitales π en el estado de transición son menos importantes que en las cicloadiciones Diels-Alder, el tipo de dipolo y dipolarófilo empleados en nuestro caso, permite indicar que el ataque *endo* por la cara *si* de la tiona esté más favorecido. Por todo ello, el aducto mayoritario probablemente sea el isómero A.

¹⁵³ Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863-909.

Como era previsible, la relación de isómeros *A/B* en la reacción de la ditioltiona **7** con las maleimidias **41** varía en función de la naturaleza del sustituyente sobre el nitrógeno de la maleimida (Tabla I.4). La variación en la relación de isómeros en los cicloaductos obtenidos al utilizar maleimidias *N*-alquílicas puede explicarse por efectos estéricos, de esta forma, cuando se utiliza la *N*-metilmaleimida **41a** el acercamiento *endo/cara si* es el más favorecido (Tabla I.4, relación *A/B* para **42a** 1/0.74), sin embargo, al incrementar el volumen del sustituyente sobre el nitrógeno como es el caso de la *N*-^tbutilmaleimida **41c**, ese acercamiento *endo* se ve desfavorecido, lo que se traduce en una menor estereoselectividad en la reacción (Tabla I.4, relación *A/B* para **42c** 1/0.89).

Para determinar la influencia del sustituyente sobre el nitrógeno de las tiazinas en la estereoquímica resultante, se llevaron a cabo reacciones análogas a las descritas anteriormente, pero sobre el *N*-bencil derivado **8** (Esquema I.16).



Esquema I.16: Reacción de cicloadición de la 1,2-ditiol-3-tiona **8** con *N*-alquil- y *N*-arilmaleimidias.

En la Tabla I.5 se recogen algunos de los datos de los nuevos cicloaductos obtenidos **43**, como el rendimiento químico, la relación de isómeros *A/B* y el punto de fusión de la mezcla de isómeros en cada caso.

Maleimida	Cicloaducto (%)	p.f.	Relación isómeros A/B
41a	43a (66)	142-144°C	1:0.68
41b	43b (65)	200-203°C	1:0.70
41c	43c (74)	185-189°C	1:0.80
41e	43e (65)	114-117°C	1:0.60
41f	43f (51)	210-214°C	1:0.53
41g	43g (48)	155-157°C	1:0.72

Tabla I.5: Productos obtenidos en la cicloadición entre la tiazina **8** y *N*-alquil- o *N*-arilmaleimidias **41**.

Se observa cómo al aumentar el volumen de dicho resto, la relación *A/B* varía a favor del aducto *A* (Figura I.11 frente a I.14), lo que se puede explicar por el mayor impedimento en el acercamiento *endo* por la cara *re* del sistema tricíclico (Figura I.13).

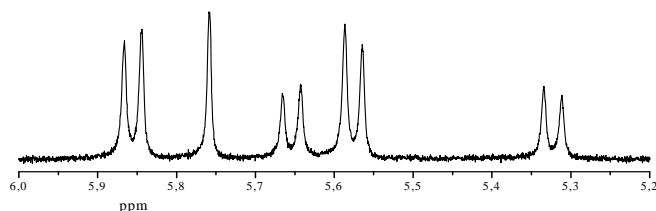


Figura I.14: Ampliación de la zona del espectro de RMN-¹H del compuesto **43f** donde aparecen los protones metino de los dos isómeros que se forman.

Sin embargo, al discutir los resultados estereoquímicos hay que tener también en cuenta la posibilidad de giro en torno al doble enlace carbono-carbono que une el anillo de tiazina con el 1,3-ditiol, al igual que ocurría en aductos anteriores. Esto se traduciría en una pérdida en el control de la estereoquímica obtenida en la reacción de cicloadición. Un

estudio semi-empírico PM3 para el cicloaducto **42f** permite determinar que el isómero A además de estar más favorecido en la síntesis (cinético), es también el de menor contenido energético (termodinámico) (Figura I.15).

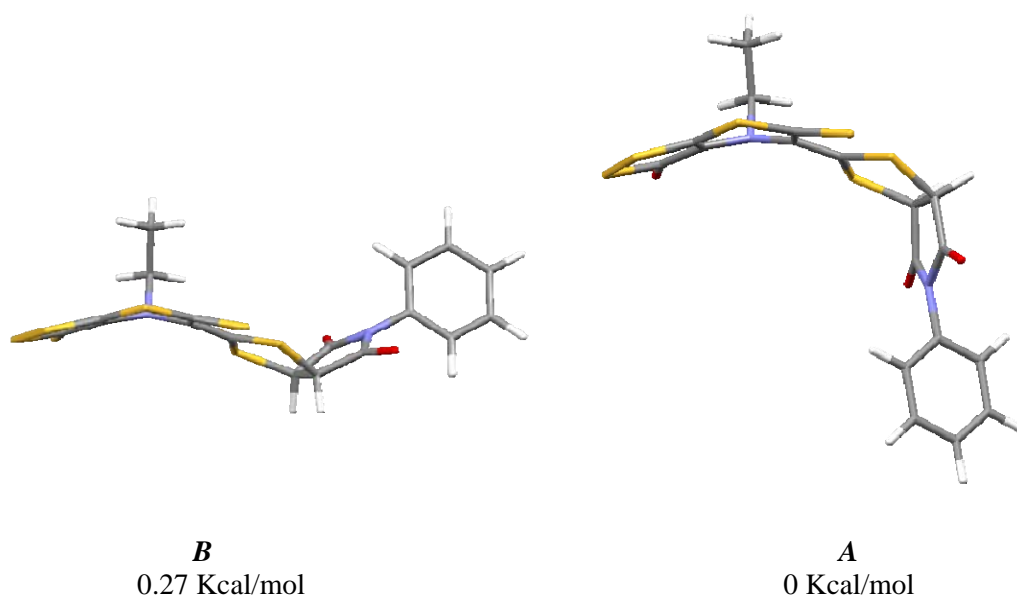
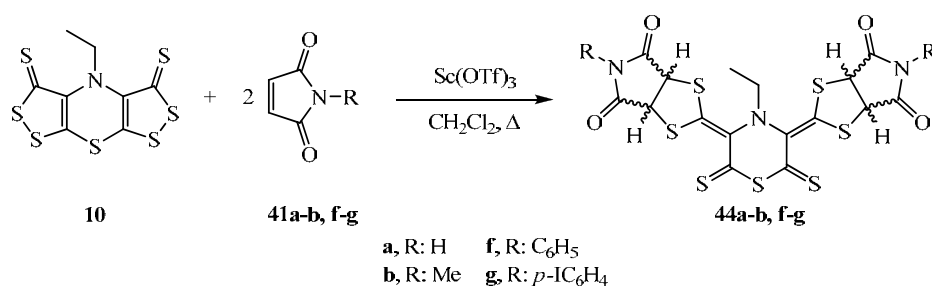


Figura I.15: Modelos moleculares de los dos isómeros de la estructura **42f** obtenidos por HyperChem 5.11® por el método semi-empírico PM3.

El buen comportamiento que poseen las maleimidias como dipolarófilos permitió obtener nuevos derivados con estructura de tetrahidro-tetratriafulvaleno (TTF) extendido, al hacer reaccionar las maleimidias **41** con la bisditioltionia **10**. Esta reacción de doble cicloadición se llevó a cabo bajo las condiciones descritas en el apartado anterior (Esquema I.17).



Esquema I.17: Reacción de doble cicloadición de la bis-1,2-ditio-3-tiona **10** con *N*-alquil- y *N*-arilmaleimidias **41**.

En la Tabla I.6 se recogen los datos de los nuevos cicloaductos **44** obtenidos, como el rendimiento químico y el punto de fusión de la mezcla de isómeros.

Maleimida	Cicloaducto (%)	p.f.
41a	44a (65)	145-146°C
41b	44b (65)	144-145°C
41f	44f (67)	104-105°C
41g	44g (10)	184-185°C

Tabla I.6: Productos obtenidos en la cicloadición entre la tiazina **10** y las *N*-alquil- o *N*-arilmaleimidias.

En este caso se pueden formar hasta cuatro isómeros, *A-A*, *B-B*, *A-B* y *B-A*. La diferencia de energía calculada entre los aductos haría prever como isómero mayoritario el isómero *A-A* (Figura I.16).

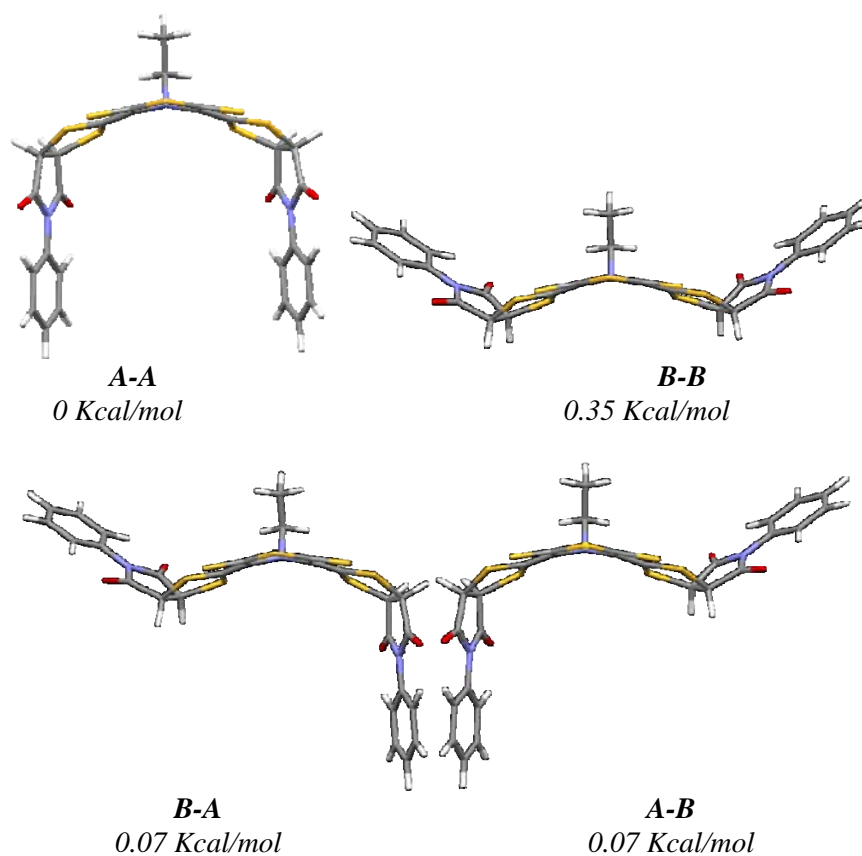


Figura I.16: Modelos moleculares de los cuatro isómeros para la estructura **44f** obtenidos por HyperChem 5.11® por el método semi-empírico PM3.

Sin embargo, un estudio de RMN- ^1H muestra un resultado estereoquímico muy diferente en función del dipolarófilo utilizado. Así, en el caso de la *N*-fenilmaleimida, el espectro de RMN- ^1H muestra, de forma mayoritaria, cuatro dobletes de igual intensidad, correspondientes a los protones metino de los cicloaductos en la mezcla racémica *A-B/B-A* (Figura I.17).

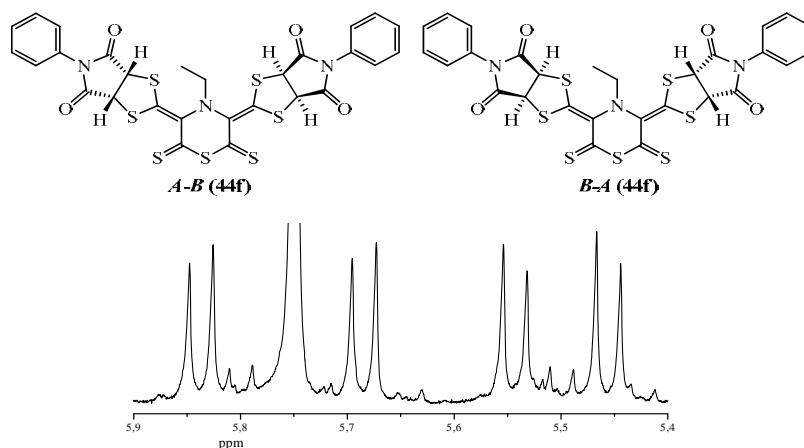


Figura I.17: Ampliación de la zona del espectro de RMN-¹H en DMSO-*d*₆ del derivado **44f** donde se pueden ver las señales de los protones metino.

Al utilizar la *N*-(4-iodofenil)maleimida, en el RMN-¹H del aducto **44g** generado se observan dos dobletes de idéntica intensidad, mayoritarios, que corresponden a los hidrógenos metino del cicloaducto A-A (Figura I.18), sin embargo las diferencias de energías calculadas son muy aproximadas a las obtenidas para el aducto **44f** (Figura I.16). La explicación está probablemente en un enriquecimiento accidental de la mezcla de diastereoisómeros en la purificación posterior a la reacción, lo que explica el bajo rendimiento químico obtenido para **44g** comparado con las reacciones análogas (**44a, b, f**) (Tabla I.6).

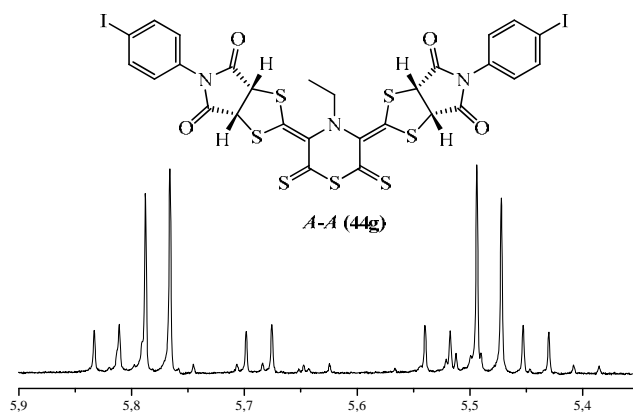
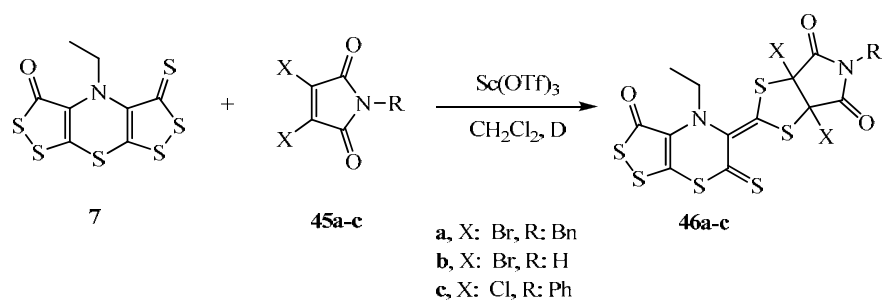


Figura I.18: Ampliación de la zona del espectro de RMN-¹H en DMSO-*d*₆ del derivado **44g** donde se pueden ver las señales de los protones metino.

Tal como se comentó anteriormente, las maleimidias utilizadas en la cicloadición se eligieron con diferentes sustituyentes para intentar modificar alguna de sus propiedades, como la solubilidad (grupo *p*-acetilfenilo o *p*-aminocarbonilo para su solubilidad en agua), la cristalización (grupos más voluminosos como el bencilo o el *p*-yodofenilo) o la fluorescencia (grupo pirenilo), sin embargo, las propiedades de las maleimidias elegidas no se transmitieron a los cicloaductos sintetizados.

Para finalizar este apartado se pensó también en ensayar este tipo de reacción con maleimidias menos reactivas, como las 4,5-dihalógeno maleimidias comerciales **45**. La reacción de cicloadición con la tiazina **7** se llevo a cabo según el método descrito anteriormente (Esquema I.18), siendo en este caso, como era previsible, los rendimientos químicos inferiores a los obtenidos con maleimidias no halogenadas (Tabla I.7).



Esquema I.18: Reacción de cicloadición de la 1,2-ditiol-3-tiona **7** con 4,5-dihalógeno maleimidias.

Maleimida	Cicloaducto (%)	p.f.
45a	46a (12)	156-157°C
45b	46b (35)	124-125°C
45c	46c (2)	69-70°C

Tabla I.7: Productos obtenidos en la cicloadición entre la tiazina **7** y las maleimidias halogenadas **45**.

En este caso no fue posible determinar la relación *endo* y *exo* al no existir hidrógenos metino, por lo que las peculiaridades en el espectro de RMN-¹H se restringen al grupo etilo unido al nitrógeno del anillo de tiazina como ocurre con los compuestos descritos con anterioridad (Figura I.19).

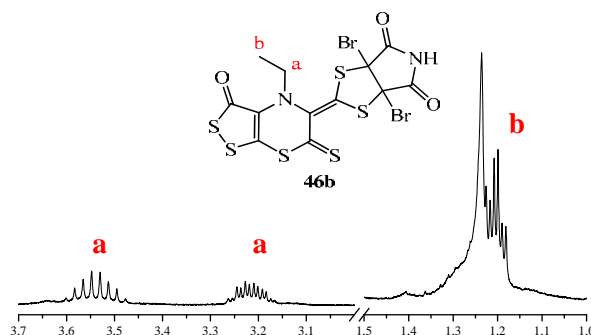


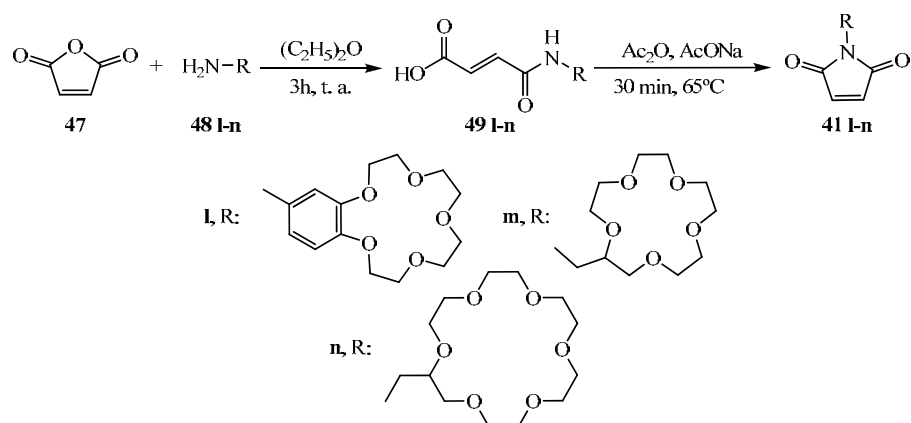
Figura I.19: Ampliación de las zonas del espectro de RMN-¹H de **46b** donde aparecen los protones metilénicos diastereotópicos (a) y los protones metílicos (b).

3.1.b. Reacciones de cicloadición con maleimidias sustituidas con éteres corona

Muchos de los sensores que se diseñan para el reconocimiento de cationes se basan en estructuras éteres corona, por lo que en la elaboración de nuevos sensores, pensamos en introducir dentro de nuestros sistemas este tipo de unidades.

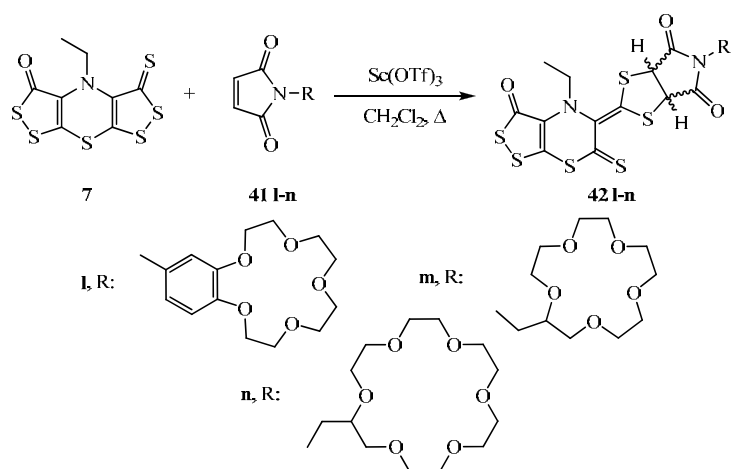
Las nuevas maleimidias se sintetizaron en dos etapas de reacción siguiendo el método descrito por El-Merzabani y col.¹⁵⁴ Primero se prepararon los ácidos maleámicos, al hacer reaccionar el anhídrido maléico **47** con las correspondientes aminas **48** en éter dietílico durante 3h a temperatura ambiente. Los productos así obtenidos se introdujeron sin purificar en la siguiente etapa para la formación de las maleimidias deseadas (**41 l-n**). Para ello, se hicieron reaccionar los compuestos **49** en presencia de anhídrido acético y acetato sódico, calentando la mezcla de reacción durante 30 min a una temperatura de 65°C (Esquema I.19).

¹⁵⁴ E-Merzabani, M. M.; Sakurai, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, **1972**, *20*, 2459-2462.



Esquema I.19: Esquema general de la síntesis de maleimidas.

Las ciclaciones de estas maleimidas con la 1,2-ditiol-3-tiona **7** (Esquema I.20) en presencia de triflato de escandio a reflujo de diclorometano, dieron lugar a los cicloaductos correspondientes con buenos rendimientos químicos (Tabla I.8).



Esquema I.20: Reacción de cicloadición de la 1,2-ditiol-3-tiona **7** con maleimidas sustituidas por éteres corona **41 I-n**.

Maleimida	Cicloaducto (%)	p.f.
41 l	42 l (82)	104-105°C
41m	42m (50)	>300°C
41n	42n (95)	109-110°C

Tabla 1.8: Productos obtenidos en la cicloadición entre la tiazina **7** y las maleimidias sustituidas por éteres corona **41 l-n**.

Este tipo de compuestos (**42 l-m**) poseen las mismas características estructurales que los derivados sintetizados previamente (**42a-k**), en cuanto a la restricción de giro en torno al enlace C-N de la tiazina y en la formación de aductos *endo* y *exo*. En este caso, la relación de isómeros *A/B* es aproximadamente equimolar en todos los casos, lo que se explica por la dificultad en el acercamiento *endo* por efectos estéricos. La aproximación *exo* tanto por la cara *re* como por la cara *si* de la tiona explica la formación de los dos isómeros.

3.1.c. Reacciones de cicloadición con maleimidias sustituidas con ferrocenos

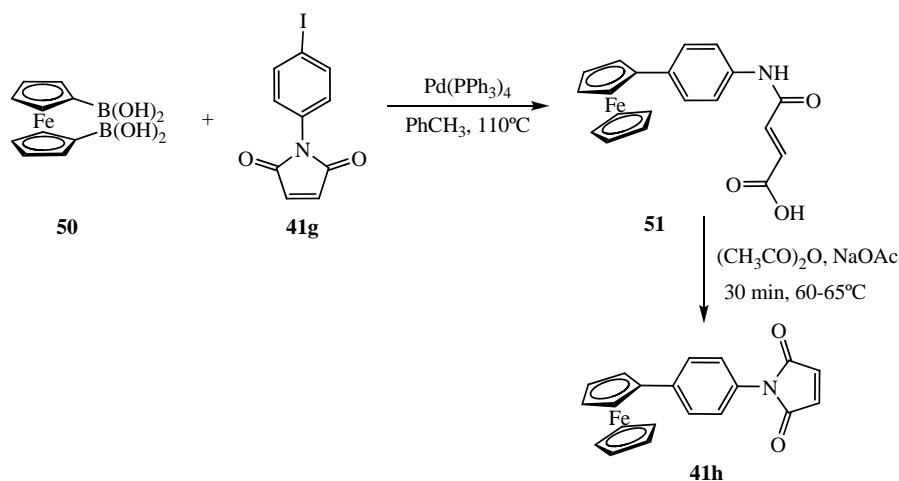
Es conocida la utilidad de los compuestos organometálicos en la preparación de nuevos materiales.¹⁵⁵ Los metales de transición tienen una serie de características que permiten modificar las propiedades de las moléculas orgánicas a las que se unen. En nuestro grupo teníamos gran interés en introducir grupos que pudieran modificar las propiedades electroquímicas de las ditioltionas y por ello se eligió el grupo ferroceno como sustituyente de las maleimidias.

Las primeras síntesis ensayadas para la obtención de maleimidias sustituidas en el nitrógeno por un grupo ferrocenilo se basaron en un esquema análogo al descrito

¹⁵⁵ Miller, J. S. "Organometallic- and Organic-based Magnets: New Chemistry and New Materials for the New Millenium" *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 4392-4408.

previamente (Esquema I.19), es decir, haciendo reaccionar una amina primaria con el ácido maleico. Para ello se sintetizó el bis(aminoetil)ferroceno a través de una secuencia previamente descrita,¹⁵⁶ pero el tratamiento de este sistema con el ácido maleico dio lugar a una mezcla de productos sin ningún interés sintético.

La síntesis se logró a partir de la *N*-(4-yodofenil)maleimida, introduciendo el grupo ferroceno a través de una reacción de Suzuki con su ácido borónico **50**.¹⁵⁷ Sin embargo, en esta reacción no se consiguió la reacción de Suzuki doble, sino que ésta sólo se produjo en una posición, con la protodeboronación en la otra y la apertura simultánea del sistema de maleimida hasta el ácido maleámico **51** que tras ser tratado con anhídrido acético dio lugar a la maleimida ferrocénica **41h** (Esquema I.21).

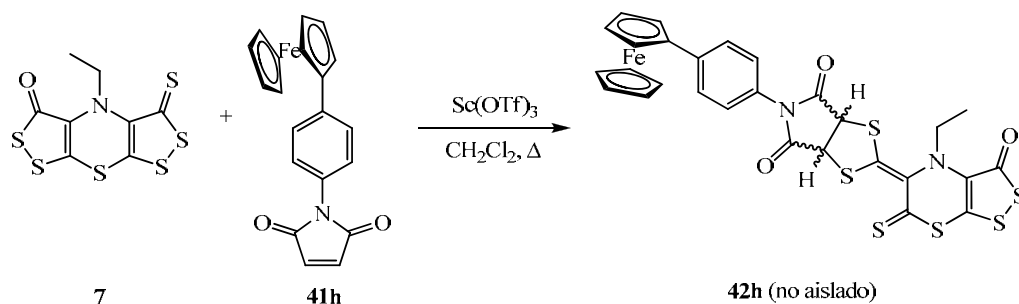


Esquema I.21: Síntesis de maleimidias sustituidas por un grupo ferrocenilo.

Una vez purificado el compuesto **41h** se le hizo reaccionar con la ditioltionia **7** (Esquema I.22).

¹⁵⁶ Christensen T. B., Riber D., Daasbjerg K., Skrydstrup T., *Chem. Commun.*, **1999**, 2051-2052.

¹⁵⁷ Knapp, R.; Rehahn, M. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 452, 235-240.



Esquema I.22: Reacción de cicloadición de la 1,2-ditiol-3-tiona **7** con la maleimida **41h** sustituida por un ferrocenilo.

Por cromatografía en capa fina observamos cómo se había formado un nuevo producto rojizo, aunque no se pudo caracterizar al descomponerse en la etapa de purificación.

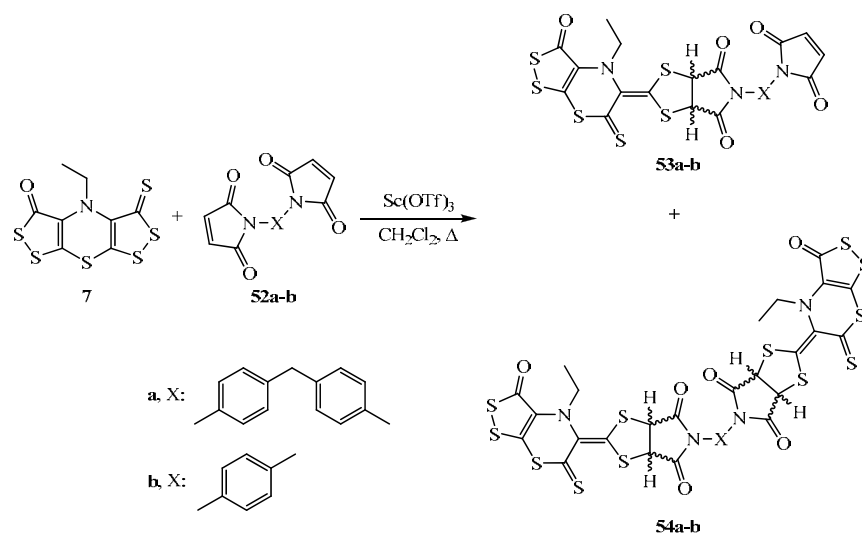
3.2. Reacciones de cicloadición con maleimidias dobles y triples

3.2.a. Reacciones de cicloadición con fenilen-bismaleimidias

La aparición reciente de los dendrímeros como un nuevo tipo de macromoléculas con características estructurales específicas (arquitectura ramificada tridimensional, tamaño, forma globular, control de las posiciones de las unidades estructurales en la macromolécula) y sus peculiares propiedades (monodispersidad, solubilidad, homogeneidad, segregación de microfasas) ha abierto un nuevo campo de investigación de un enorme potencial, que ha llamado la atención de numerosos investigadores tanto en investigación básica como aplicada.¹⁵⁸

¹⁵⁸ (a) Marcos M., Omenat A., Barberá J., Durán F., Serrano J. L., *J. Mater. Chem.*, **2004**, *14*, 3321-3327; (b) Martín-Rapún R., Marcos M., Omenat A., Serrano J. L., Luckhurst G. R., Mainal A., *Chem. Mater.*, **2004**, *16*, 4969-4979; (c) McKenna M., Barberá J., Marcos M., Serrano J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 619-625.

Se pensó en la posibilidad de sintetizar este tipo de estructuras dendríticas a través de reacciones de cicloadición utilizando bismaleimidias como la *N,N'*-1,4-fenilendimaleimida (**52a**) y la 1,1'-(metilendi-4,1-fenil) bismaleimida (**52b**). Variando las proporciones dipolo-dipolarófilo, se llegó al producto de cicloadición, tanto sencilla como doble, no pudiéndose obtener ninguno de ellos en ausencia del otro (Esquema I.23, Tabla I.9).



Esquema I.23: Reacción de cicloadición de la 1,2-ditio-3-tiona **7** con maleimidias dobles.

Maleimida	nº eq	Producto final (%)		p.f.
52a	1	53a (35)	54a (13)	285-286°C (descomp.) (53a)
	2.5	53a (42)	54a (55)	179-180°C (descomp.) (54a)
52b	1	53b (26)	54b (17)	>300°C (53b)
	2.5	53b (27)	54b (24)	214-215°C (descomp.) (54b)

Tabla I.9: Productos obtenidos en la cicloadición entre la tiazina **7** y las maleimidias dobles **52a-b**.

Todos los cicloaductos obtenidos en esta última secuencia de reacciones son sólidos opacos de color anaranjado. Estos cicloaductos dobles sintetizados pueden asignarse a una mezcla de los cuatro aductos isómeros posibles por el tipo de señal de los protones metino (4.8 a 5.7 ppm) (Figura I.20).

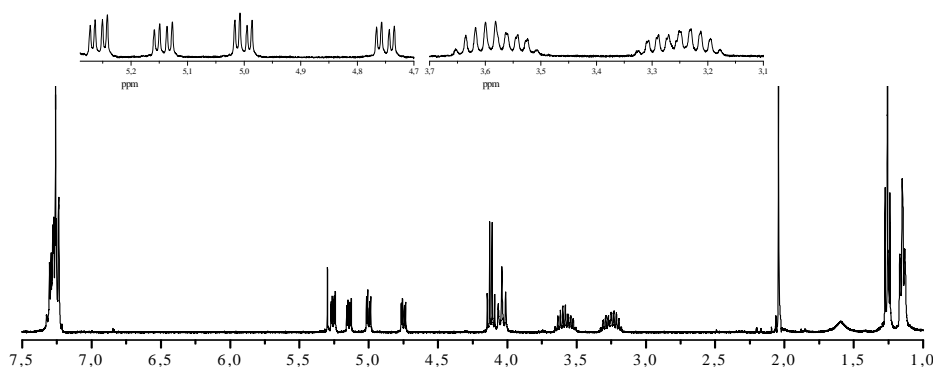
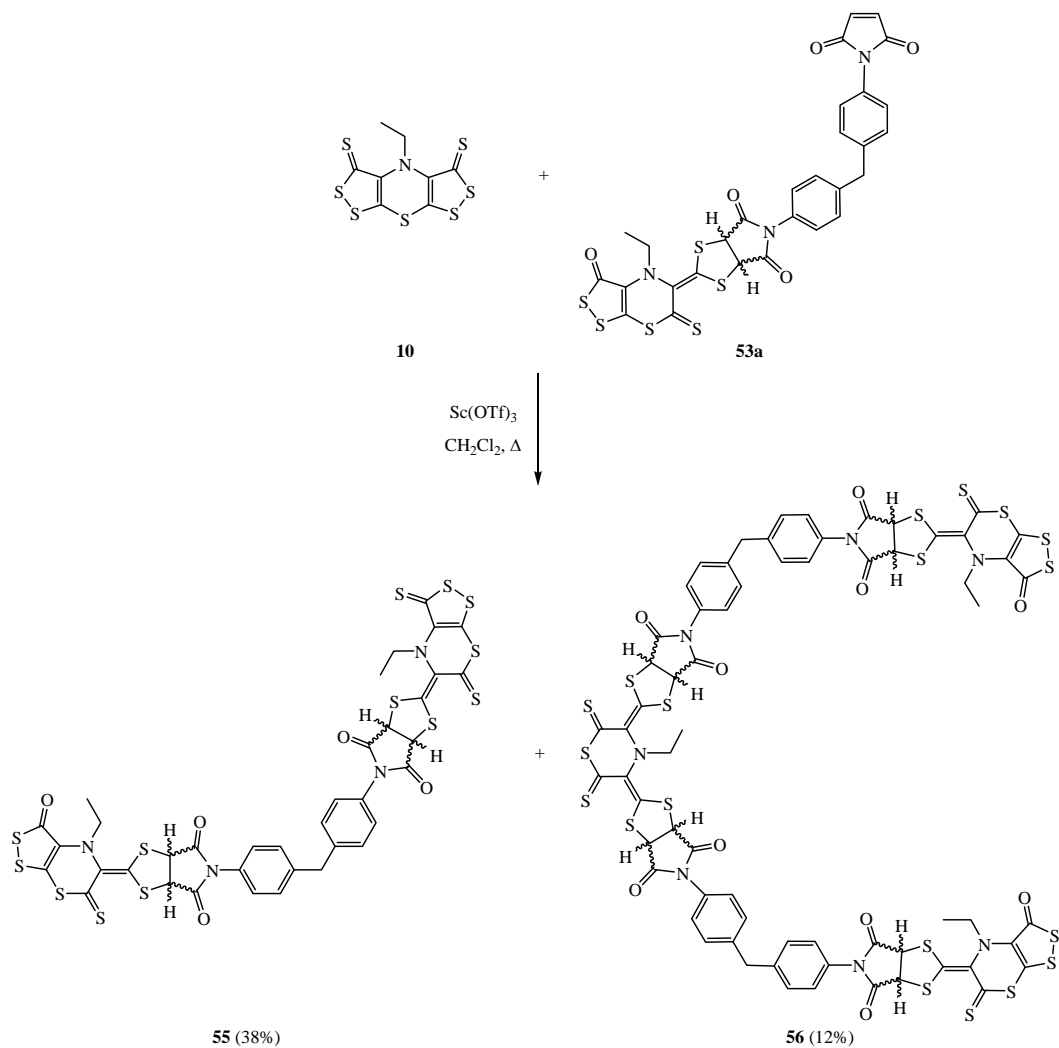


Figura I.20: Espectro de RMN-¹H del derivado **54a**. Ampliación de las zonas del espectro donde aparecen los protones metino y los protones metilénicos diastereotópicos.

Para obtener sistemas de mayor tamaño, se pensó en utilizar el monoaducto sencillo **53a** como nuevo dipolarófilo en su extremo de la maleimida libre, esta vez frente a la bisditioltionia **10** (Esquema I.24).



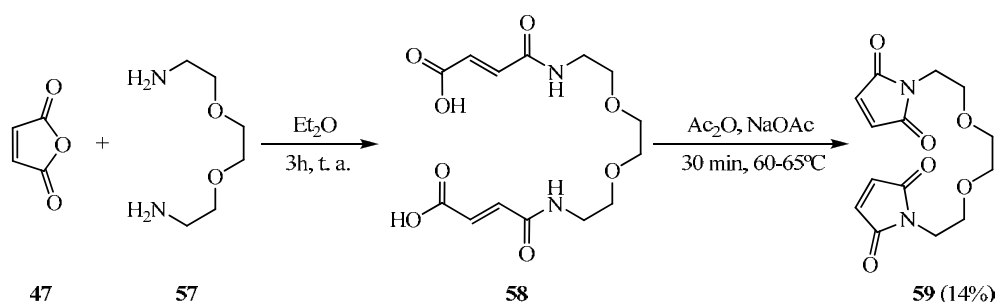
Esquema I.24: Reacción de ciclación de la bis-1,2-ditiol-3-tiona **10** con el aducto **53a**.

Los espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de los derivados **55** y **56** son bastante complejos, siendo en este caso la técnica de espectrometría de masas (FAB^+) la que permite confirmar la obtención de ambos sistemas.

3.2.b. Reacciones de cicloadición con bismaleimidias unidas por poliéteres

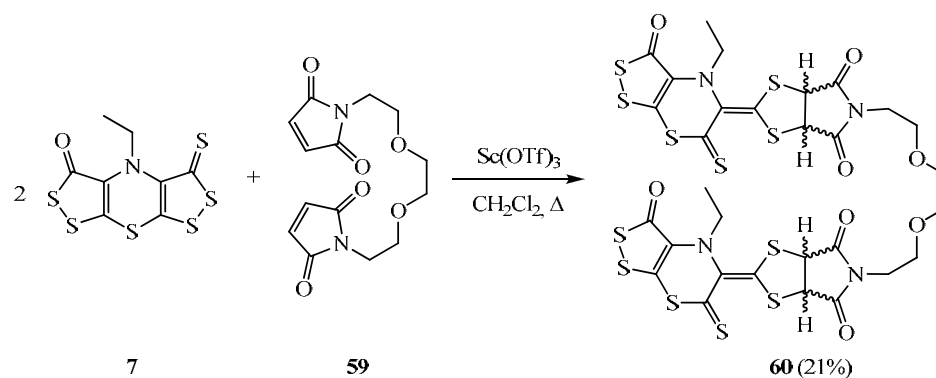
El éxito en la obtención de los cicloaductos con el grupo imida, junto a sus propiedades como sensores químicos (Parte II. Sensores Químicos Cromogénicos), hizo que nos planteáramos la síntesis de estructuras análogas tipo podando, es decir, análogos acíclicos de los éteres corona que habíamos introducido anteriormente como sustituyentes en la *N*-maleimida.

Para ello se sintetizó la bismaleimida podando **59** a partir de la 2,2'-(etilendioxo)bis(etilamina) (**57**) siguiendo el proceso sintético descrito anteriormente (Esquema I.25).



Esquema I.25. Síntesis de bismaleimidias tipo podando.

La bismaleimida **59**, sólido amarillo obtenido con un bajo rendimiento, se hizo reaccionar con 2 equivalentes de la 1,2-ditiol-3-tiona **7** bajo las condiciones puestas a punto en este trabajo, llegándose al derivado **60** con un 21% de rendimiento químico (Esquema I.26).



Esquema I.26: Reacción de cicloadición de la 1,2-ditioil-3-tiona **7** con la bismaleimida **59**.

Los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C, aunque más complejos, poseen las mismas características que los cicloaductos análogos descritos anteriormente. La desaparición de las señales correspondientes a los protones vinílicos del anillo de maleimida (a 6.6 ppm aproximadamente) y la aparición de nuevas señales en torno a 5.0 ppm correspondientes a los protones tipo metino confirman la doble cicloadición (Figura I.21).

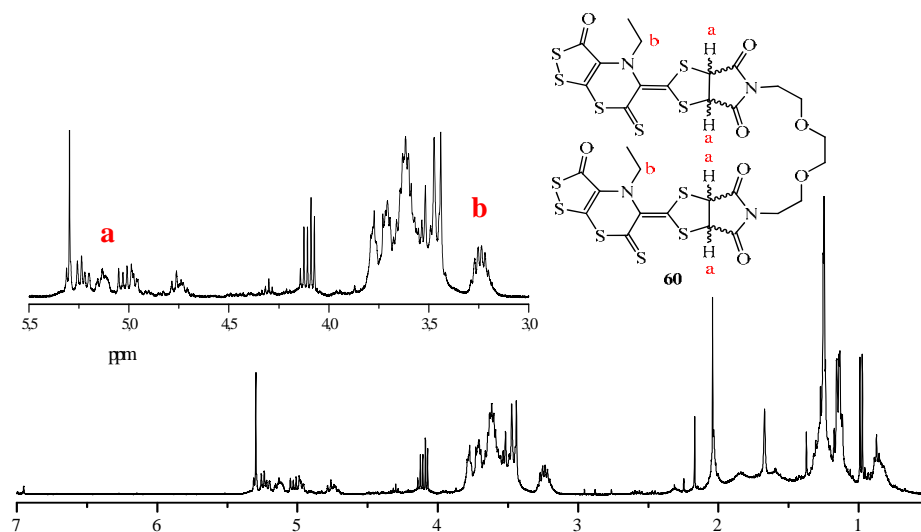
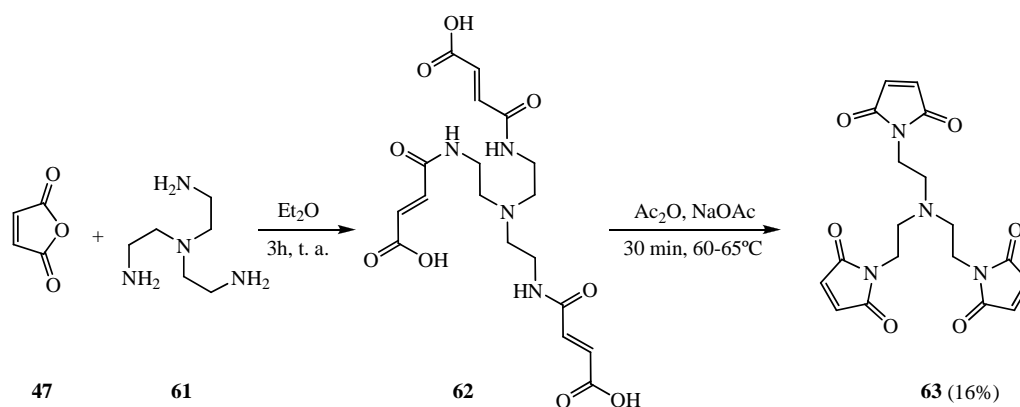


Figura I.21: Espectro de RMN-¹H del derivado **60**. Ampliación de las zonas donde aparecen los protones metino (a) y los protones metilénicos diastereotópicos (b).

En esta figura también se pueden observar las señales características de este tipo de compuestos, como el grupo de señales complejas correspondientes a los protones metino **a** en los diferentes isómeros que se forman, y las señales de los protones metilénicos **b** diastereotópicos que aparecen como un multiplete que engloba los sextetes que deberíamos ver para cada protón.

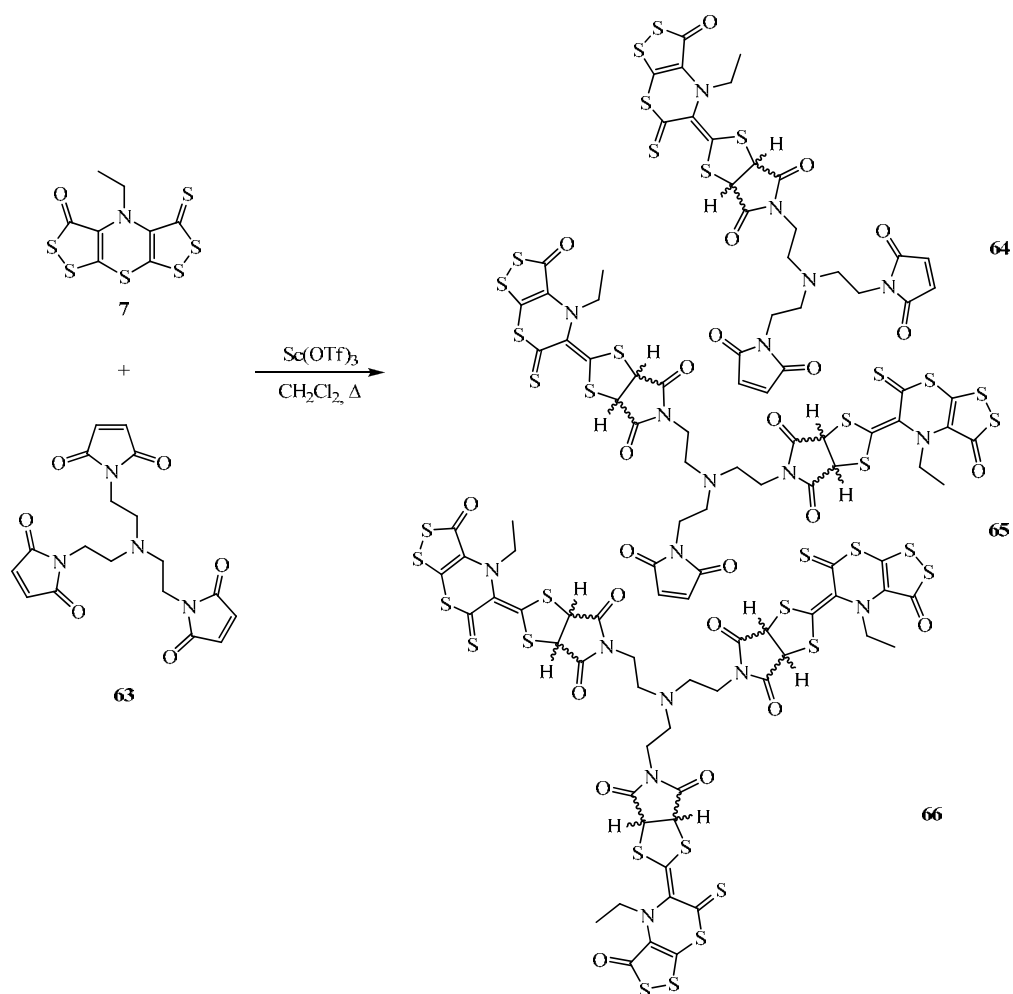
3.2.c. Reacciones de cicloadición con trismaleimidias

Por último, dentro de este apartado, se llevó a cabo la síntesis de dendrones partiendo de una amina ramificada, la tris(2-aminoetil)amina (**61**). Previamente sintetizamos la maleimida derivada de dicha amina a partir del anhídrido maleico **47**, siguiendo el proceso sintético descrito anteriormente. La trismaleimida, un sólido amarillo, se obtuvo con un rendimiento global del 16% (Esquema I.27).



Esquema I.27: Síntesis de la trismaleimida **63** a partir de la tris(2-aminoetil)amina (**61**).

La reacción de la ditioltiona **7** con la maleimida **63**, en distintas proporciones, permitió la obtención del aducto sencillo **64**, doble **65** y triple **66** con rendimientos moderados (Esquema I.28).



Esquema I.28: Reacción de cicloadición de la 1,2-ditiol-3-tiona **7** con la trismaleimida **63**.

Maleimida	n°eq	Cicloaducto (%)	p.f.
63	1	64 (22)	197-198°C.
63	2	65 (38)	255-256°C (descomp.)
63	3	66 (41)	240-241°C (descomp.)

Tabla I.10: Productos obtenidos en la cicloadición entre la 1,2-ditiol-3-tiona **7** y la maleimida triple.

Comparando, para los tres aductos, la región del espectro de RMN-¹H entre 4.5 y 6.0 ppm, región en la que se encontrarían los protones vinílicos del anillo de la maleimida sin reaccionar (**A**) y los protones metino del aducto generado (**B**), observamos cómo la primera señal (**A**) va reduciéndose en intensidad hasta desaparecer en el producto de triple adición, mientras que se observa un aumento de la complejidad en las señales de los protones metino (**B**) al pasar del aducto sencillo al triple (Figura I.22).

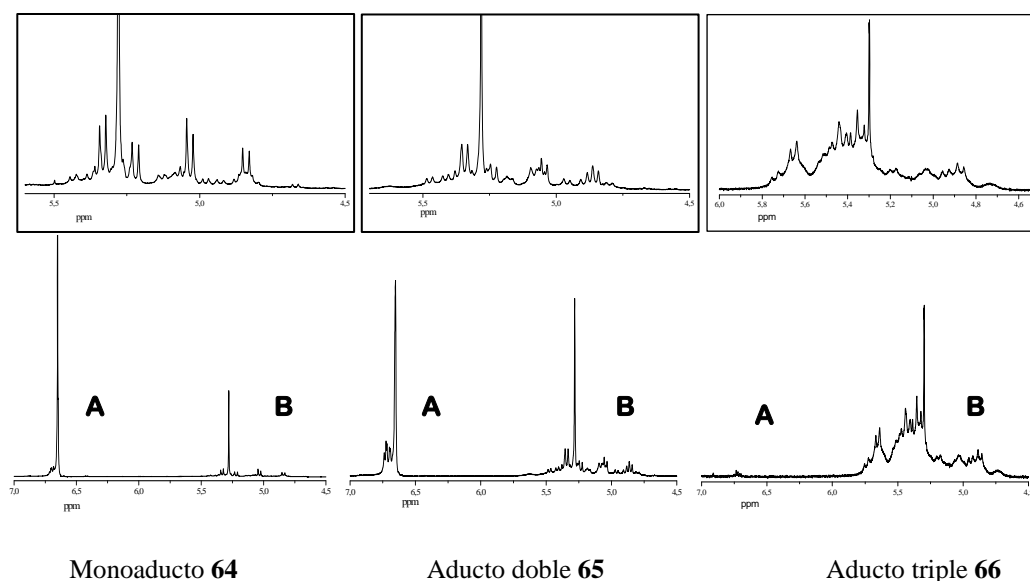
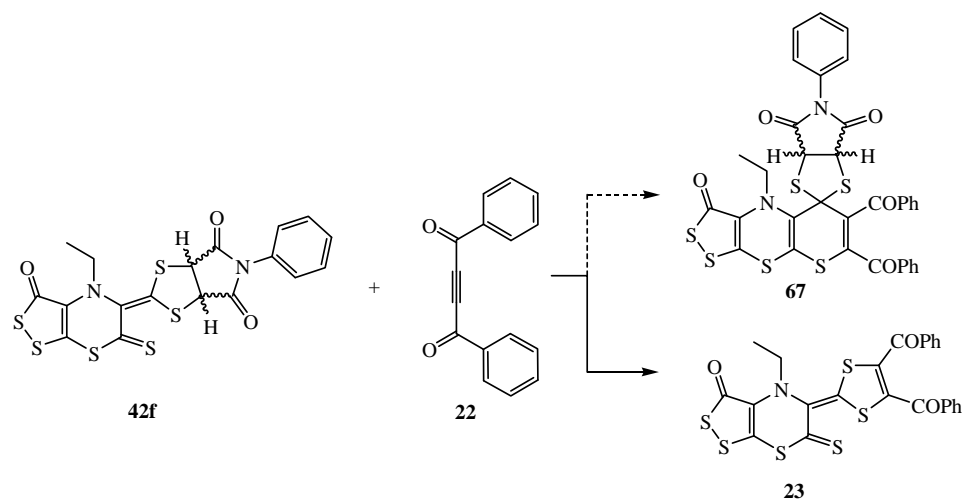


Figura I.22: Regiones de los espectros de RMN-¹H de los derivados **64**, **65** y **66** donde se observan los protones vinílicos de la maleimida (**A**) y los protones metino (**B**) (ampliado en la parte superior).

4. Reacciones de cicloadición sobre el grupo tiocarbonilo en los cicloaductos anteriores

Como última parte del trabajo nos propusimos, en base a resultados descritos en antecedentes bibliográficos, llevar a cabo una segunda cicloadición sobre los cicloaductos anteriormente generados, en una reacción hetero-Diels-Alder con diferentes

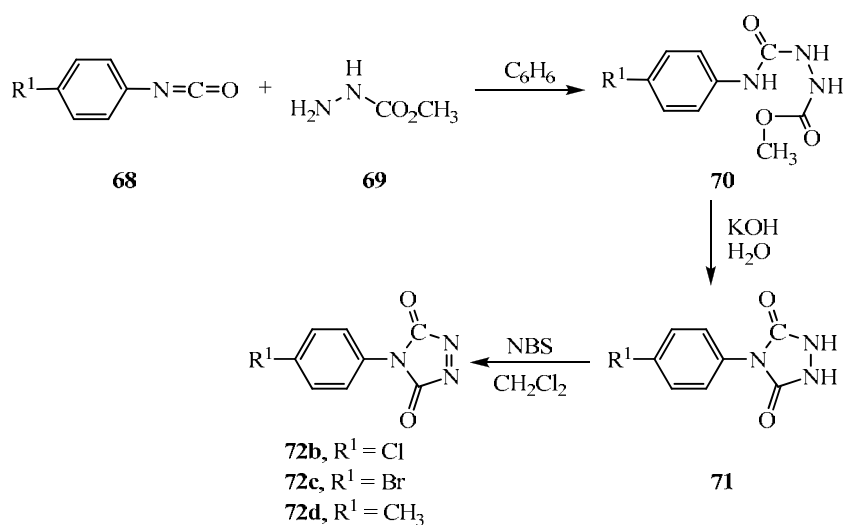
dipolarófilos.¹⁹ Sin embargo, en ningún caso se obtuvo el producto esperado (**67**), llegándose en algunos casos a productos de descomposición (al utilizar maleimidias o triazolinas) o a un intercambio con el dipolarófilo (al utilizar DBA) (Esquema I.29).



Esquema I.29: Reacción entre el aducto **42f** y dibenzoylacetileno **22**.

Con el fin de llegar a sistemas más complejos con el grupo imida en su estructura, se pensó en proceder de forma inversa, es decir, introducir primero un dipolarófilo tipo dibenzoylacetileno (DBA) y posteriormente, a través de una reacción hetero-Diels-Alder con maleimidias, introducir el grupo imida. Para ello, se trató el aducto **23**, obtenido según el Esquema I.4, con distintas maleimidias, sin llegar en ningún caso al producto de adición **76** (Esquema I.31.a). Sin embargo, las reacciones con 4-aril-1,2,4-triazolin-3,5-dionas, aunque tampoco dieron lugar a los productos esperados **76**, dieron lugar a nuevos compuestos en los que el grupo tiocarbonilo era sustituido por un grupo arilcarbamoilimino **74-75** (Esquema I.31.b).

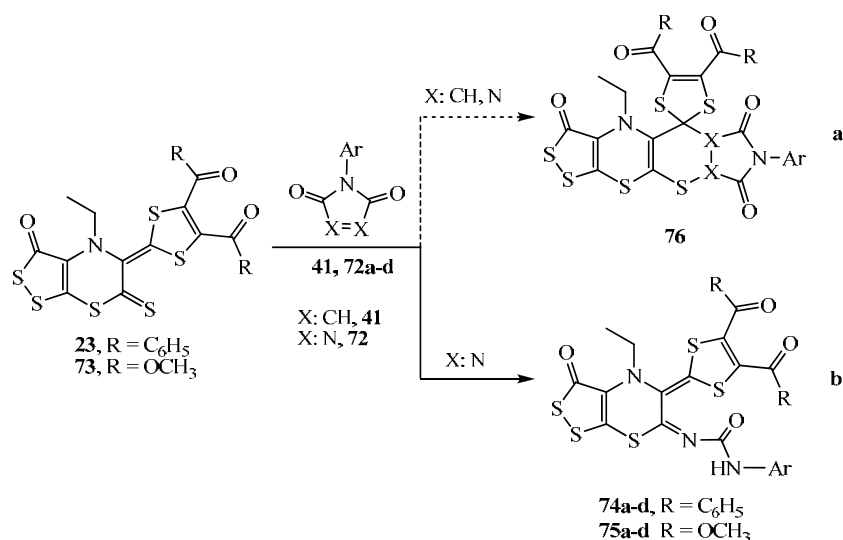
Esta nueva reacción permitió elaborar una librería de nuevos derivados **74-75**, en las que se utilizaron distintas triazolindionas comerciales (**72a**) o sintetizadas (**72b-d**) a partir de los isocianatos **68** y las metoxicarbonil semicarbazidas **69** (Esquema I.30).¹⁵⁹



Esquema I.30: Síntesis de las 4-aryl-1,2,4-triazolin-3,5-dionas **72**.

En la cicloadición, además del cicloaducto **23** se utilizó el cicloaducto **73** obtenido en la reacción entre la ditioltionona **7** y el acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD)^{20a} (Esquema I.31). La reacción se llevó a cabo a reflujo de clorobenceno con rendimientos entre buenos y moderados (Tabla I.11).

¹⁵⁹ (a) Bausch, M.J.; David, B.; Dobrowolski, P.; Guadalupe-Fasano, C.; Gostowski, R.; Selmarteb, D.; Prasad, V.; Vaughn, A.; Wang, L.-H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5643-5641. (b) Bausch, J.; David, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1118-1124.



Esquema I.31: Transformación del grupo tiocarbonilo de los cicloadductos **23** y **73** en arilcarbamoilimino derivados (**74**, **75**).

Cicloadducto (R)	Triazolona (Ar)	Aducto (%)	p.f.
23 (C ₆ H ₅)	72a (C ₆ H ₅)	74a (84)	133-134°C (descomp.)
23 (C ₆ H ₅)	72b (pClC ₆ H ₅)	74b (23)	72-73°C (descomp.)
23 (C ₆ H ₅)	72c (pBrC ₆ H ₅)	74c (44)	94-95°C (descomp.)
23 (C ₆ H ₅)	72d (pCH ₃ C ₆ H ₅)	74d (44)	104-105°C (descomp.)
73 (OCH ₃)	72a (C ₆ H ₅)	75a (48)	81-82°C
73 (OCH ₃)	72b (pClC ₆ H ₅)	75b (60)	231-232°C
73 (OCH ₃)	72c (pBrC ₆ H ₅)	75c (52)	209-210°C
73 (OCH ₃)	72d (pCH ₃ C ₆ H ₅)	75d (45)	241-242°C

Tabla I.11: Productos obtenidos en la reacción entre las tionas **23** y **73** y las triazolindionas **72**.

La estructura de estos compuestos fue confirmada por difracción de Rayos X de monocristal del compuesto **75b**. En ella se puede observar la proximidad entre uno de los

azufres del ditiol y el nitrógeno de la imina (S(2)...N(2) 2.693(1) Å) y entre el azufre de la tiazina y el oxígeno del grupo carbamoilo (S(3)-O(2): 2.593 (1) Å) (Figura I.23).

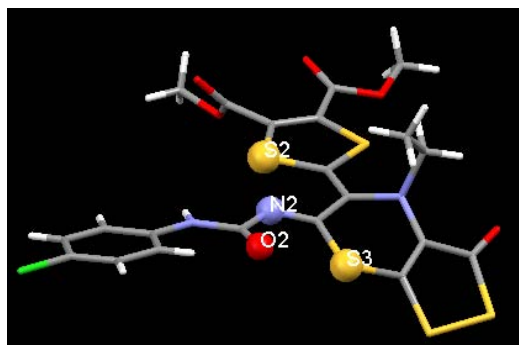
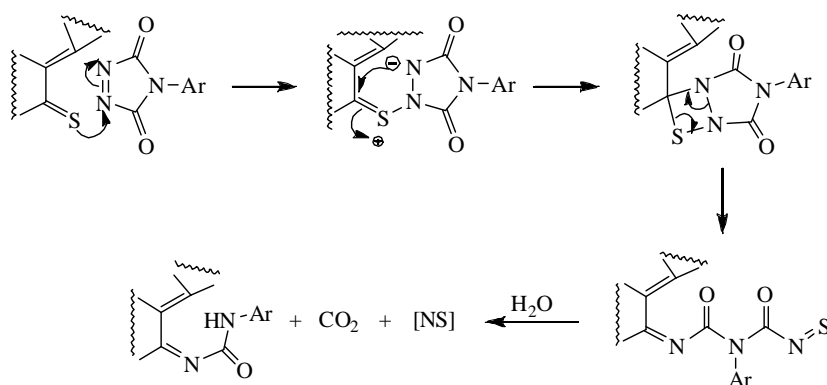


Figura I.23: Estructura del arilcarbamoiliminoderivado **75b** obtenido a partir de la difracción de rayos X de un monocristal.

Según el mecanismo de reacción propuesto la reacción comenzaría por el ataque nucleófilo de la tiona sobre el nitrógeno electrofílico 1 de la 1,2,4-triazolin-3,4-diona, seguido por el ataque del nitrógeno aniónico generado sobre el carbono electrofílico de la tiona. El intermedio cíclico se reorganiza hasta un bis-ureimido-tionitroso derivado inestable que descompone hasta el carbamoilimino derivado correspondiente (Esquema I.32).



Esquema I.32: Mecanismo de reacción propuesto en la obtención de carbamoilimino derivados a partir de tionas.

Dentro de esta primera parte podemos sacar una conclusión muy importante, la gran versatilidad sintética de los sistemas 1,2-ditio1-3-tionas, obtenidos en un solo paso a partir de sustratos tan sencillos como las diisopropilaminas y dicloruro de diazufre, en la construcción de heterociclos con azufres y nitrógenos de gran complejidad

El conocimiento de la química de este tipo de sistemas ha permitido la modificación de su estructura en el sentido de optimización de sus cualidades como sensores químicos, tal como se mostrará en la segunda parte de este trabajo.

**PARTE II. SÍNTESIS DE
SENSORES QUÍMICOS
CROMOGÉNICOS**

Durante años, nuestro grupo de investigación ha estudiado sistemas heterocíclicos con el núcleo de 1,2-ditioal-3-tiona en su estructura, pero sólo desde el punto de vista sintético, desde su obtención a partir de diisopropilaminas y dicloruro de diazofre,¹³ a su reactividad frente a distintos compuestos como acetilenos desactivados,¹⁹ bencenos,^{138c} nitrilaminas,^{20b} ..., sin embargo, hasta ahora no se habían estudiado sus propiedades como sensores químicos.

Dentro del grupo de los cationes la detección del mercurio, muy utilizado a nivel industrial¹⁶⁰ pero altamente tóxico¹⁶¹ y dentro del grupo de los aniones la detección del cianuro, también muy extendido en su uso¹⁶² y muy tóxico,¹⁶³ son muy importantes desde

¹⁶⁰ Sanchez, M.V.; Cahansky, A.V.; López-Greco, L. S.; Rodríguez, E.M. *Environ. Res.* **2005**, *99*, 72-78.

¹⁶¹ (a) Sanchez Uria, J.E.; Sanz-Medel, A. *Talanta* **1998**, *47*, 509-524; (b) Brender, J. D.; Suarez, L.; Felkner, M.; Gilani, Z.; Stinchcomb, D.; Moody, K.; Henry, J.; Hendricks, K. *Environ. Res.* **2006**, *101*, 132-139.

¹⁶² Young, C.; Tidwell, L.; Anderson, C. *Cyanide: Social, Industrial, and Economic Aspects*; Minerals, Metals, and Materials Society; Warrendale, **2001**.

el punto de vista medioambiental. El control de niveles de mercurio y cianuro en agua, suelos y aire ha generado mucho interés en el diseño selectivo de ligandos para la detección y el secuestro de estos iones tóxicos del ecosistema.

Ensayos preliminares sobre 1,2-ditio1-3-tionas y algunos de sus derivados permitieron plantearnos el diseño de sensores selectivos en base a estas estructuras. Estos sistemas en un principio cuentan con una serie de ventajas e inconvenientes en su posible viabilidad como sensores. Como ventajas están por un lado la presencia de un gran número de átomos de azufre en su estructura, átomos con gran afinidad frente a cationes blandos como el Hg^{2+} , y por otro lado la presencia de grupos de carácter electrófilo como el sistema tiocarbonílico α,β -insaturado, que puede reaccionar con aniones con marcado carácter nucleófilo como el cianuro, todo esto unido a la gran conjugación existente en estos sistemas hace prever que una interacción ligando-analito modifique este sistema consiguiendo con ello una señal detectable. Como inconvenientes está el gran número de heteroátomos presentes en dichas estructuras, lo que puede hacer que dichos sistemas tengan una selectividad muy baja dando señal frente a un gran número de analitos.

En la primera parte de esta memoria sólo se ha reflejado el aspecto sintético de los nuevos sistemas heterocíclicos, pero es importante subrayar que dichas síntesis han sido dirigidas hacia la búsqueda de nuevos sensores y la optimización de sus cualidades.

Debido al gran número de estructuras estudiadas, con un comportamiento similar dentro de las distintas series, se muestran los ejemplos más representativos dentro de cada una de ellas.

¹⁶³ Baskin, S.I.; Brewer, T.G. In *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*; Sidell, F.; Takafuji, E.T.; Franz, D.R., Eds.; TMM Publications: Washington, DC, **1997**; Capítulo 10, pp 271-286.

PARTE II. SENSORES QUÍMICOS CROMOGÉNICOS

A. Estudio de las propiedades de distintos ligandos como sensores cromogénicos de cationes

1. Estudio de las propiedades cromogénicas de los productos de partida y análogos
2. Estudio de las propiedades cromogénicas de los productos de adición
 - 2.1. Estudio de los cicloadductos que provienen de acetilenos simétricos
 - 2.2. Estudio de los cicloadductos que provienen de acetilenos asimétricos
 - 2.2.a. Estudio de cicloadductos que provienen de sulfonas acetilénicas
 - 2.2.b. Estudio de cicloadductos que provienen de inaminas
 - 2.3. Estudio de los cicloadductos obtenidos a partir de maleimidias
3. Estudio de las propiedades cromogénicas de carbamoilimino derivados

B. Estudio de las propiedades de los ligandos como sensores cromogénicos de aniones

1. Estudio de cicloadductos que provienen de sulfonas acetilénicas
 2. Estudio de cicloadductos que provienen de inaminas
-

PARTE II. SENSORES QUÍMICOS CROMOGÉNICOS

A. Estudio de las propiedades de distintos ligandos como sensores cromogénicos de cationes

1. Estudio de las propiedades cromogénicas de los productos de partida y análogos

La afinidad de los iones metálicos por ligandos dadores está controlada por su tamaño, carga y electronegatividad. En algunos casos su química está dominada por su tamaño y carga, mientras que en otros casos está dominada por su electronegatividad, dos categorías que fueron definidas por Pearson como iones metálicos duros o blandos respectivamente.¹⁶⁴

El ión mercurio, especie blanda, tiene una especial afinidad por el azufre, formando complejos muy estables con compuestos azufrados. Esta afinidad es responsable del efecto venenoso del mercurio en sistemas biológicos y es en ella en la que nos hemos basado para diseñar nuevos sensores que permitan su reconocimiento selectivo.

Comenzamos el estudio analizando el comportamiento como sensores cromogénicos de las 4-alkil-3-oxobis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*]tiazina-5-tionas **7-9** utilizadas como productos de partida. Todas estas estructuras presentan un color amarillo en disolución y un comportamiento cromogénico frente a los analitos analizados similar sea cual sea la sustitución del nitrógeno de la tiazina, por ello sólo mostramos el estudio llevado a cabo sobre el *N*-etilderivado **7** (Figura II.1).

¹⁶⁴ Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533-3539.

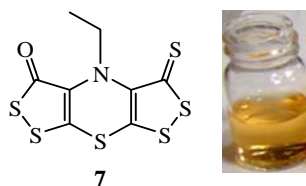


Figura II.1: Estructura de la 4-etil-3-oxobis[1,2]ditiolo[5,4-b][4',5'-e]tiazina-5-tiona **7** y su disolución 10⁻⁴M en acetonitrilo.

El espectro de UV-Visible de este derivado (10⁻⁴ M en acetonitrilo) se caracteriza por dos bandas centradas a 323 ($\epsilon = 8566 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) y 403 nm ($\epsilon = 4240 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). En este compuesto pueden tener lugar diferentes procesos de transferencia de carga, desde los azufres de la tiazina (S6) o del sistema ditiol (S1, S2 y S4, S5) hacia los grupos cetona (O1) y tiona (S3) y desde el nitrógeno (N1) de la tiazina a los azufres de los tioles y la tiazina (S6, S1 o S5) (Figura II.2).

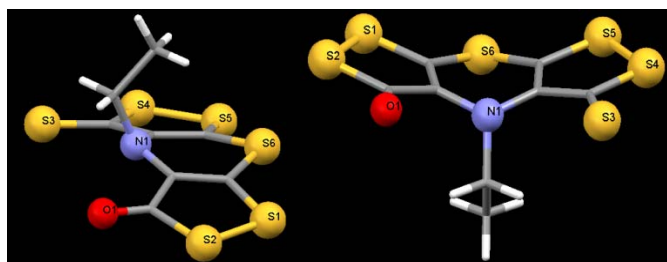


Figura II.2: Estructura de la ditioltiona **7** obtenido a partir de la difracción de rayos X de monocristal.

Sobre la disolución del derivado **7** en acetonitrilo (10⁻⁴ M) se añadió un equivalente de sales como percloratos de diferentes cationes de interés, eligiendo para ello especies duras, Fe³⁺, Sc³⁺, Al³⁺, intermedias Ni²⁺, Sn²⁺, Zn²⁺, Pb²⁺, Cu²⁺, y blandas Ag⁺, Cd²⁺, Hg²⁺, y se siguió la evolución de dichas disoluciones (Figura II.3).

Se observa un cambio de color con tres analitos muy diferentes, Cu²⁺, Fe³⁺ y Hg²⁺. En los dos primeros casos las disoluciones tornan a morado, mientras que la disolución

con mercurio se aclara. La adición de un segundo equivalente de cada catión no provocó cambios significativos.

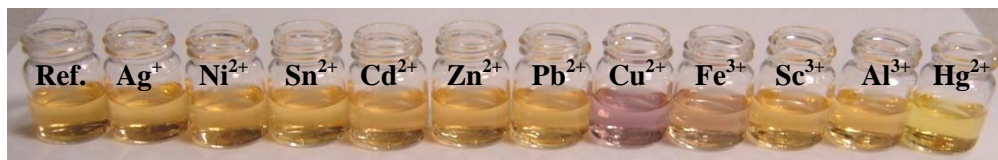


Figura II.3: Respuesta de la ditioltionona 7 ($10^{-4}M$ en MeCN) frente a 1 eq de la sal perclorato del catión correspondiente.

Para determinar el tipo de complejo que se forma en cada caso, se hizo una valoración del ligando con los cationes Cu (II), Fe (III) y Hg (II), mediante espectroscopía UV-visible, y se representó la variación de la absorbancia frente a la concentración de metal añadido (Figuras II.4-II.9).

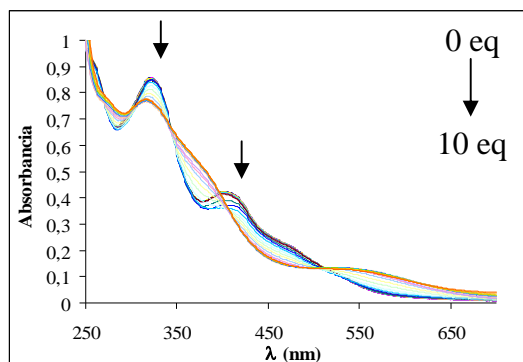


Figura II.4: Valoración de 7 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Cu^{2+} .

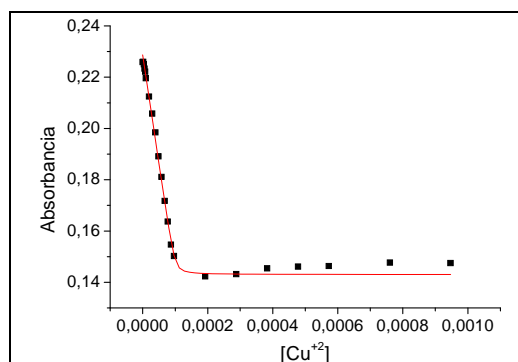


Figura II.5: Ajuste de la curva de valoración de 7 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Cu^{2+} , $\lambda=469$ nm.

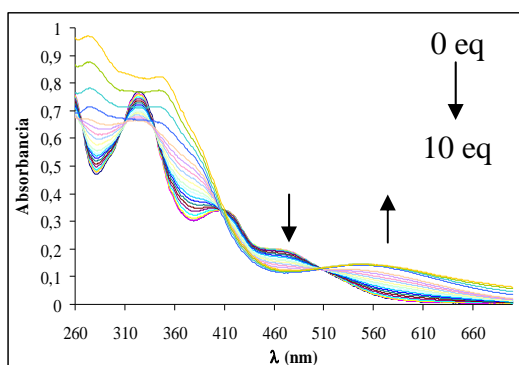


Figura II.6: Valoración de 7 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Fe^{3+} .

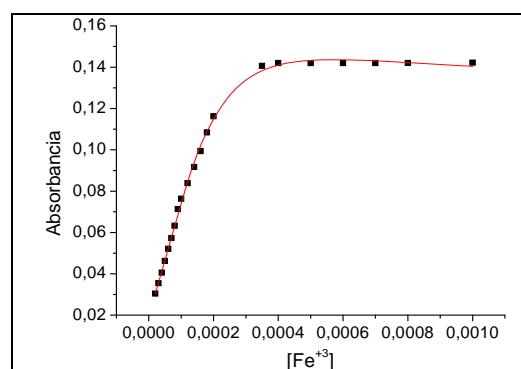


Figura II.7: Ajuste de la curva de valoración de 7 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Fe^{3+} , $\lambda=567$ nm.

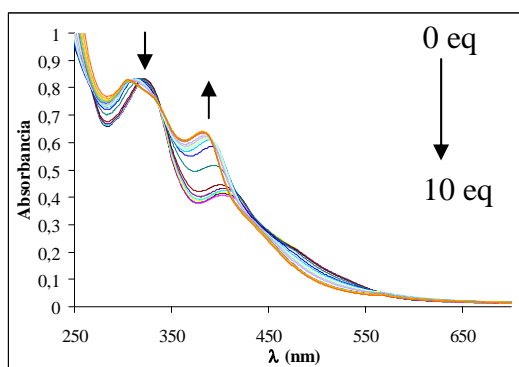


Figura II.8: Valoración de 7 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} .

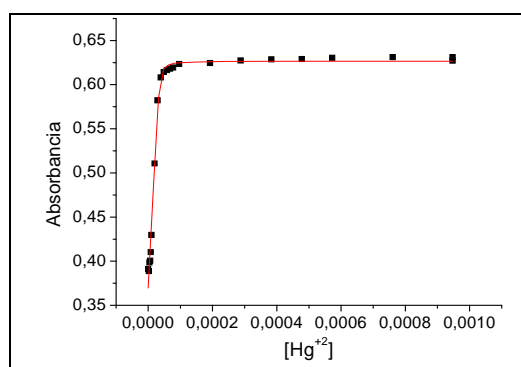


Figura II.9: Ajuste de la curva de valoración de 7 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} , $\lambda=387$ nm.

Las bandas características del ligando libre, a 323 y 403 nm, en la valoración del Cu (II) disminuyen de intensidad produciéndose un ligero efecto hipsocrómico en la primera y desaparición de la segunda, con la aparición de una nueva banda en torno a 550 nm, banda que de nuevo aparece en la valoración con el Fe (III). En ambos casos se observan puntos isobésticos, a 348 nm para el Cu (II) y a 408 y 512 nm para el Fe (III), hasta la adición de uno y dos equivalentes respectivamente (Figuras II.4 y II.6). En la valoración con mercurio las dos bandas características del ligando (323 y 403 nm) sufren un efecto hipsocrómico, siendo éste más acusado en la banda a 403 nm (Figura II.8).

Las curvas de valoración parecen indicar que los complejos que se forman tienen una estequiometría ML para el caso del Cu (II) y el Hg (II), y M_2L para el caso del

Fe (III). Para confirmarlo se hicieron los Job's plots para cada uno los analitos, lo que permitió confirmar dichas estequiometrias (Figura II.10).

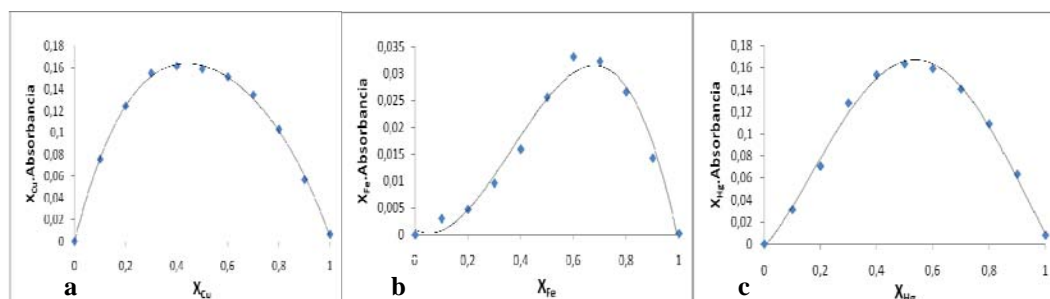


Figura II.10: Job's plots de 7 frente a (a) $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$, (b) $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ y (c) $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$.

Las curvas de valoración se pudieron ajustar a los modelos correspondientes, lo que permitió calcular las constantes de formación para estos complejos (Tabla II.1),¹⁶⁵ siendo el Hg (II) el que forma el complejo más estable.

Compuesto				Log K	R ²
7	Cu^{2+}	ML	(K)	5.85 ± 0.12	0.995
7	Fe^{3+}	M ₂ L	(K ₁) (K ₂)	1.75 ± 0.28 5.55 ± 0.26	0.999
7	Hg^{2+}	ML	(K)	6.31 ± 0.24	0.994

Tabla II.1: Valores de Log K calculados para los complejos formados por 7.

¹⁶⁵ (a) *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, 2nd ed.; (Eds. H.J.Schneider, A. Yatsimirsky) John Wiley & Sons: Chichester, **2000**; (b) Bourson, J.; Pouget, J.; Valeur, B. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 4552-4557; (c) Taziaux, D. "Fluoroinophores dérivés de la coumarine 343: photophysique et étude de la complexation de cations alcalins et alcalino-terreux", Thèse Doctorale, Université Catholique de Louvain.

Las ditioltionas **7-9** pueden actuar como ligandos en distintas posiciones, como el azufre del grupo tiona (S3), el oxígeno del grupo cetona (O1) y el nitrógeno (N1) del grupo amino, (Figura II.2. Las distancias y ángulos de enlace entre esos heteroátomos son S3...O1.130 Å, S3...N1.190 Å, N1...O1 2.895 Å, S3-N1-O1 114.83°), o los azufres de la tiazina (S6) o de los grupos 1,2-ditiol (S1, S2, S4, S5), átomos de características muy diversas que explicarían el comportamiento de estos sistemas ante analitos tan diferentes como el Fe (III), Cu (II) y Hg (II). La quelación con el nitrógeno rompería la transferencia de banda de la enamina mientras que la quelación con los azufres de la tiazina (S6) o los del grupo ditiol (S1 y S5) la favorecería. Por otro lado la quelación con los grupos tiona y cetona favorecerían la transferencia de carga desde esos azufres S6, S1 y S5 hacia esos grupos carbonílicos (Figura II.2).

Para comprobar la importancia de estos heteroátomos, y su disposición espacial, en la actuación de estos heterociclos como sensores, se hizo un estudio comparativo con sistemas análogos modificados:

1. La presencia de un nuevo átomo de azufre, como en las 4-alkilbis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*]tiazina-3,5-ditionas **10**, **11** y **12**, utilizadas como productos de partida en la obtención de aductos de tipo tiofulvaleno extendido, debería dar lugar a sistemas más selectivos hacia el Hg (II) al sustituir el grupo cetona por el grupo tiona (Figura II.11), sin embargo, estos sistemas siguen dando señal frente a los mismos analitos (Cu²⁺, Fe³⁺ y Hg²⁺), aunque el cambio de color, en presencia de estos analitos, es más difícil de observar al tratarse de compuestos muy poco coloreados (Figura II.12).

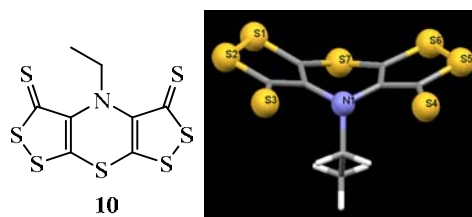


Figura II.11: Estructura de la bisditioltiona **10** obtenida a partir de la difracción de rayos X de un monocristal.

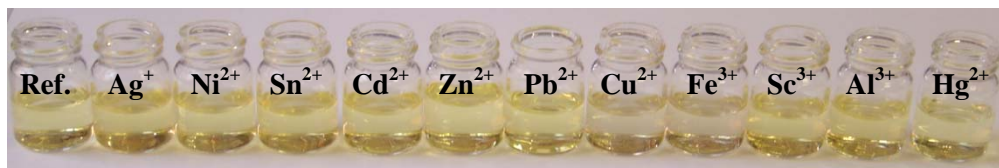


Figura II.12: Respuesta de la bisditiolona **10** ($10^{-4}M$, MeCN) frente a 1 eq de la sal perclorato del catión correspondiente.

El cálculo de la estequiometría de los complejos formados en la adición de estos analitos muestra cómo los complejos que se forman son ML (Figura II.13), es decir, se mantiene en el caso del cobre y del mercurio; mientras que en el caso del hierro varía lo que indica la importancia del grupo cetona en la quelación de este último.

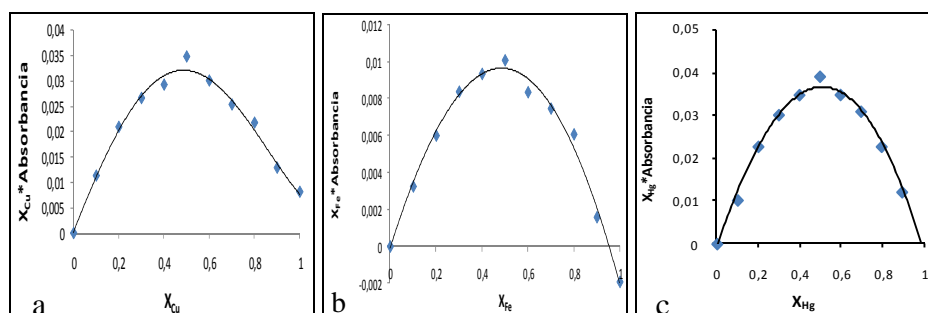


Figura II.13: Job's plot de **10** frente a (a) $Cu(ClO_4)_2$, (b) $Fe(ClO_4)_3$ y (c) $Hg(ClO_4)_2$.

2. Cuando en la ditiolona **7** se sustituye el grupo tiona por una cetona (**14**) (Figura II.14), el sistema sólo da respuesta, aunque muy tenue, frente al catión Fe^{3+} , generándose un complejo de estequiometría ML. En estos sistemas fusionados es necesaria por tanto la presencia de un grupo tiona para la detección de los cationes Hg^{2+} y Cu^{2+} .

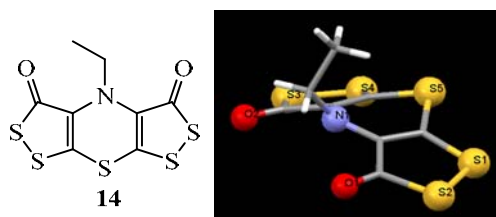


Figura II.14: Estructura de la bisditiolona fusionada con el anillo de tiazina **14** obtenido a partir de la difracción de rayos X de un monocristal.

3. Las características del heterociclo central son muy importantes en la actuación de estos sistemas como sondas cromogénicas.

En el sistema **13**, análogo a **7**, donde el azufre de la tiazina ha sido eliminado (Figura II.15), se observa que sólo el catión Hg^{2+} da señal de forma inmediata mientras que el Cu^{2+} da señal a tiempos más largos (Figura II.16).

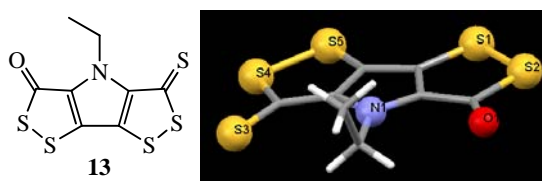


Figura II.15: Estructura de la ditiolona fusionada con un anillo de pirrol **13** obtenido a partir de la difracción de rayos X de un monocristal.



Figura II.16: Respuesta de la ditiolona **13** (10^{-4}M , MeCN) frente a 1 eq de la sal perclorato del catión correspondiente.

Las valoraciones mediante espectroscopía UV-visible de estos dos analitos permitieron confirmar la menor efectividad en la unión respecto a la quelación con el sistema heterocíclico **7**, tal como lo demuestran los valores de las constantes de formación de

estos complejos, ambos de estequiometría 1:1 (comprobado por los correspondientes Job's plots) (Figuras II.17 a II.20, Tabla II.2).

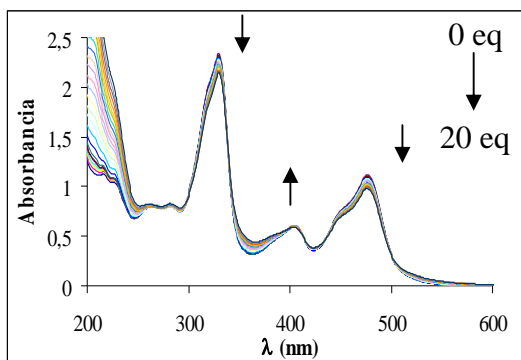


Figura II.17: Valoración de **13** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Cu^{2+} .

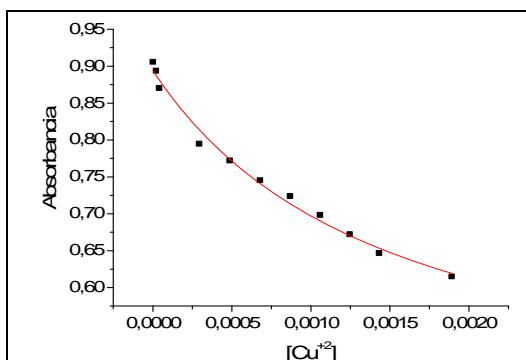


Figura II.18: Ajuste de la curva de valoración de **13** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Cu^{2+} , $\lambda=474$ nm.

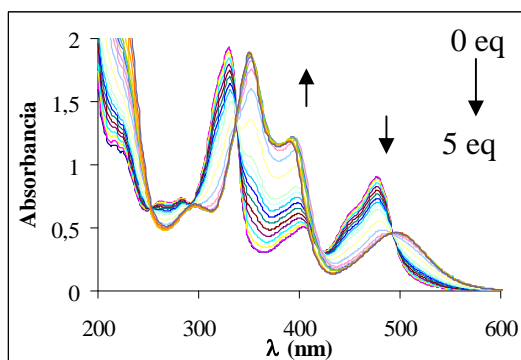


Figura II.19: Valoración de **13** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} .

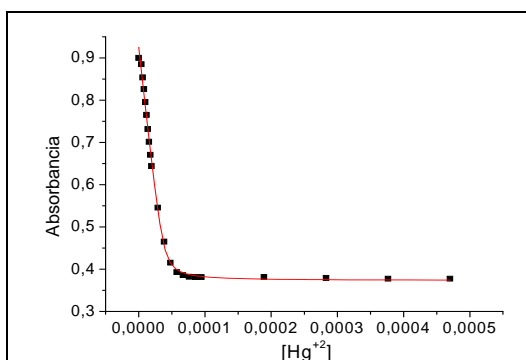


Figura II.20: Ajuste de la curva de valoración de **13** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} , $\lambda=476$ nm.

En el caso de la valoración con cobre el cambio en el espectro de absorción es muy poco pronunciado (Figura II.18). En el caso del mercurio sin embargo, el cambio es muy apreciable, observándose un claro efecto batocrómico en las dos bandas más características del ligando (310 y 480 nm).

Compuesto				Log K	R ²
13	Cu ²⁺	ML	(K)	2.85 ± 0.10	0.990
13	Hg ²⁺	ML	(K)	5.98 ± 0.12	0.997

Tabla II.2: Valores de Log K calculados para los complejos formados por **13**.

Al comparar los valores de las constantes de formación del aducto **13** (Tabla II.2) con los del sistema heterocíclico **7** (Tabla II.1), se puede apreciar una disminución en dichas constantes, mucho más acusada en el caso del cobre (II), lo que indica una unión menos efectiva ligando-analito. Esto se puede explicar o bien por la planariedad del sistema, forzada por la aromaticidad de la unidad pirrólica, que impida una participación de heteroátomos de distintos heterociclos, o bien por la disminución de carga sobre los grupos cetona, tioacetona y amino.

4. En la reacción del sistema anterior **13** con carbenos de Fischer (Parte I. Síntesis de nuevos compuestos heterocíclicos) se logra la ruptura de la planariedad de la ditioltionna, con la expansión del anillo e introducción de nuevos heteroátomos, obteniéndose el 1,3-ditiinditioortoester **20**. En este sistema las propiedades quelantes se ven notablemenafectadas.

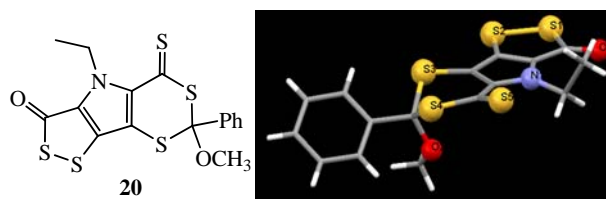


Figura II.21: Estructura del 1,3-ditiinditioortoester **20** obtenida a partir de la difracción de rayos X de un monocristal.

El grupo tiona pierde la planariedad con la amina y el grupo cetona. Además, se logra que la unidad tioltionna esté próxima al oxígeno del nuevo grupo 1,3-ditiinditioortoester (Figura II.21). Como era previsible, este sistema sigue dando señal frente al Hg (II) por

la presencia del grupo tiona, pero además detecta Fe (II) a tiempos más largos (Figura II.23). Sin embargo, en este caso no se aprecian cambios en presencia de Cu (II) debido probablemente a la menor densidad de carga en la tiona por la menor conjugación debido a la pérdida de planariedad (Figura II.22).

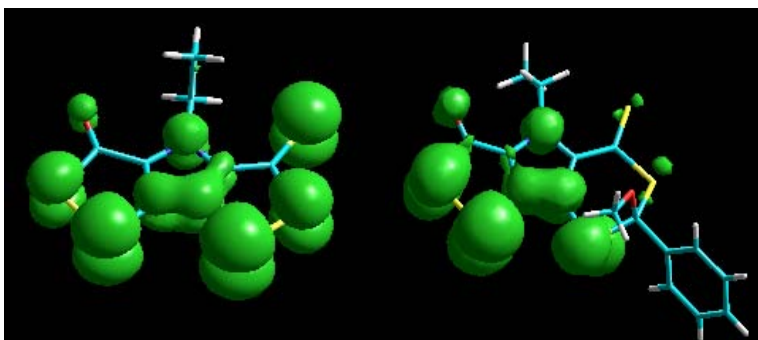


Figura II.22: Orbitales HOMO calculados para la ditioltiona **13** (izqda.) y el 1,3-ditiinditiortoéster **20** (dcha.) mediante HyperChem®.

La escasa coloración del aducto hace que los cambios no se aprecien claramente, lo que dificulta su posible uso como sensor químico.

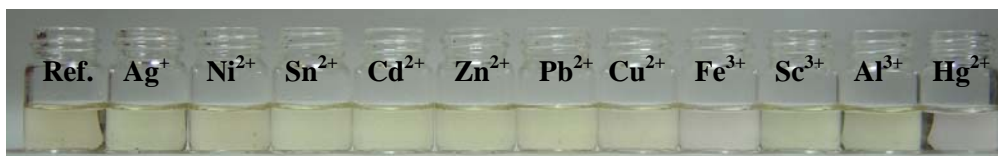


Figura II.23: Respuesta del 1,3-ditiinditiortoéster **20** ($10^{-4}M$, MeCN) frente a 1 eq de la sal perclorato del catión correspondiente.

A partir de estos resultados se pueden extraer distintas conclusiones:

1. La presencia del grupo tiona es esencial para la actuación de estos sistemas como sensores, frente a Hg (II) y Cu (II).

2. En la detección del Fe (III) también participan el grupo cetona u otros grupos oxigenados.
3. El Cu (II) da mejor respuesta cuanto mayor sea la densidad de carga sobre el azufre del grupo tionona.

2. Estudio de las propiedades cromogénicas de los productos de adición

Las ditioltionas demuestran por tanto, ser sistemas con cualidades como sensores cromogénicos al dar señal frente a determinados cationes. Sin embargo, existen diversos factores que han de optimizarse, tales como su selectividad o la efectividad de la quelación, para poder utilizarlos en medios acuosos o mejorar sus cualidades cromogénicas.

Trabajando en este sentido se pensó en el uso de los aductos, obtenidos en las reacciones de cicloadición entre ditioltionas y dipolarófilos, como sensores químicos. En estos sistemas se modifica el sistemas de conjugación y se mantiene el número de átomos de azufre de las ditioltionas pudiéndose, además, incorporar nuevos heteroátomos a través del dipolarófilo. Esto, unido al hecho de que se trata de sistemas más abiertos con mayor flexibilidad, puede permitir una mejor quelación con determinados analitos que se traduciría en una mayor modificación en el proceso de transferencia de carga, y por tanto en señales más fáciles de observar.

2.1. Estudio de los cicloaductos que provienen de acetilenos simétricos

Los estudios preliminares se llevaron a cabo sobre el 1,3-ditioil **23** generado en la reacción de cicloadición entre la ditioltionona **7** y dibenzoilacetileno (DBA) **22** (Figura II.24).

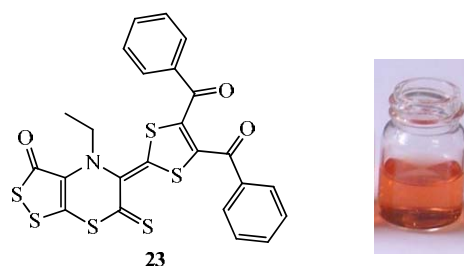


Figura II.24: Estructura del 1,3-ditio 23 y disolución $10^{-4}M$ en acetonitrilo.

Se trata de un ligando de color rojizo que responde frente a las sales de Fe (III) y de Hg (II), siendo con este último con el que se produce un mayor cambio cromogénico (Figura II.25). El Cu (II) también da señal, pero más tenue, a mayores concentraciones y tiempos más largos.

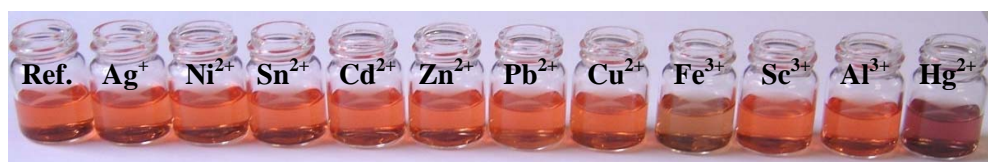


Figura II.25: Respuesta del cicloaducto 23 ($10^{-4}M$, MeCN) frente a 1 eq de la sal perclorato del catión correspondiente.

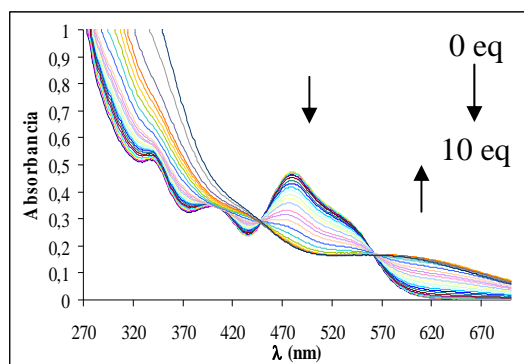


Figura II.26a: Valoración de 23 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Fe^{3+} .

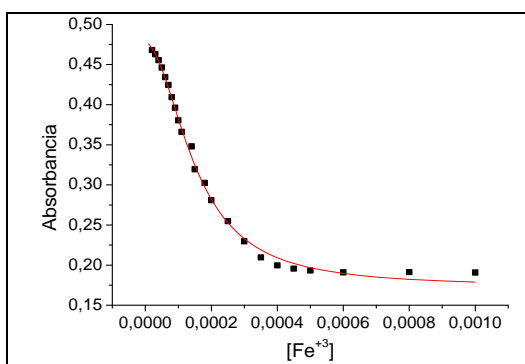


Figura II.26b: Ajuste de la curva de valoración de 23 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Fe^{3+} , $\lambda=485$ nm.

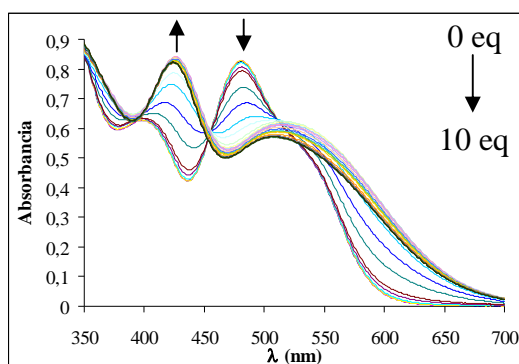


Figura II.27: Valoración de **23** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} .

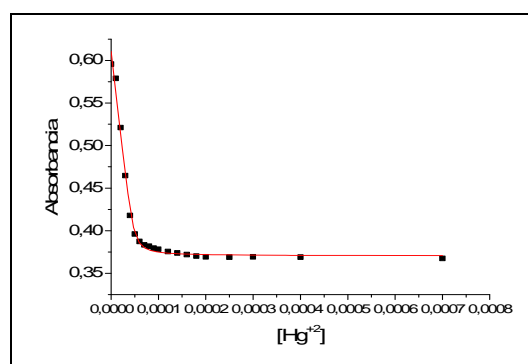


Figura II.28: Ajuste de la curva valoración de **23** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} , $\lambda = 482$ nm.

A través de los Job's plots, se comprueba que la estequiometría de los complejos es 2:1 para el Fe (III) y 1:1 para el Hg (II), alcanzándose la saturación en el caso del Fe (III) a mayores concentraciones que en el caso del Hg (II) (Figuras II.26 – II.29).

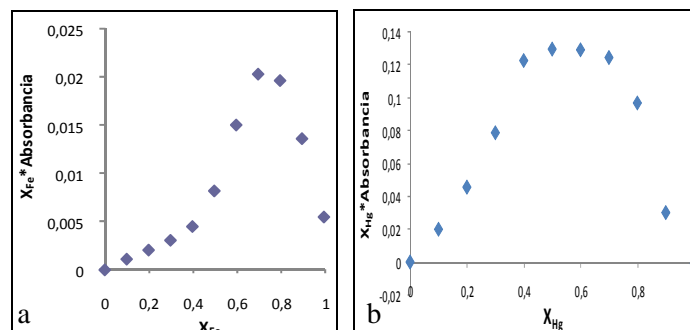


Figura II.29: Job's plots de **23** frente a (a) Fe (III) y (b) Hg (II).

Compuesto				Log K	R ²
23	Fe ³⁺	M ₂ L	(K ₁)	2.03 ± 0.28	0.997
			(K ₂)	5.56 ± 0.31	
23	Hg ²⁺	ML	(K)	6.00 ± 0.18	0.992

Tabla II.3. Valores de Log K calculados para los complejos formados por 23.

Es probable que en ambos casos intervengan los azufres del grupo tiona y del 1,3-ditiol, y que en el caso del hierro (III), tal como se vio para los compuestos de partida, intervenga además el grupo cetona del anillo ditiolona.

Para mejorar la solubilidad de estos sistemas, se planteó el introducir grupos hidroxilo sobre los fenilos (Figura II.30). En el espectro de UV-visible, la banda característica de este compuesto disuelto en acetonitrilo (10⁻⁴M) aparece a 481 nm ($\epsilon = 4356 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

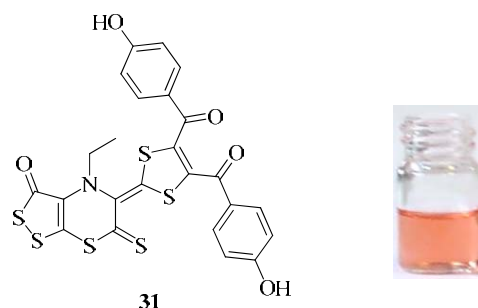


Figura II.30: Estructura del aducto 31 y disolución 10⁻⁴M en acetonitrilo.

Aunque estos aductos siguen siendo insolubles en agua, se produjeron cambios en sus propiedades como sensores. En la adición de los cationes elegidos para su estudio se aprecia un claro cambio de color con la adición de Cu²⁺, Fe³⁺ y Hg²⁺ (Figura II.31).

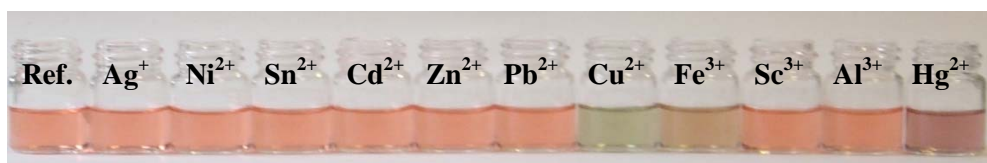


Figura II.31: Respuesta del cicloaducto **31** ($10^{-4}M$, MeCN) frente a 1 eq de la sal perclorato del catión correspondiente.

Se observa como la sustitución del sistema aromático afecta a la actuación de este sistema como sensor químico, ya que en ausencia de los grupos hidroxilo el aducto no detecta claramente el cobre (Figura II.25). Este efecto se podría explicar en un principio por el incremento de la densidad de carga sobre el grupo carbonilo por la cesión desde el grupo hidroxilo, participando de esta forma en la quelación con el Cu (II). Sin embargo, según la estructura obtenida por el cálculo semiempírico PM3 mediante HyperChem® (basándonos en los datos de difracción de Rayos X de estructuras análogas. Figura II.32), el grupo carbonilo se encuentra demasiado alejado del grupo tiona para que ambos puedan intervenir en la quelación del Cu (II) (y explicar así la formación de un complejo ML, Figura II.35, Tabla II.4). Por ello, ese diferente comportamiento es más probable que se deba a la diferencia de densidad de carga sobre los azufres del 1,3-ditioil y de la tiocetona conjugada con ellos, entre las estructuras **23** y **31**, siendo mayor en esta última al estar menos favorecida la extracción de carga desde esos azufres hacia el grupo carbonilo al existir una conjugación cruzada con el resto 4-hidroxifenilcarbonilo.

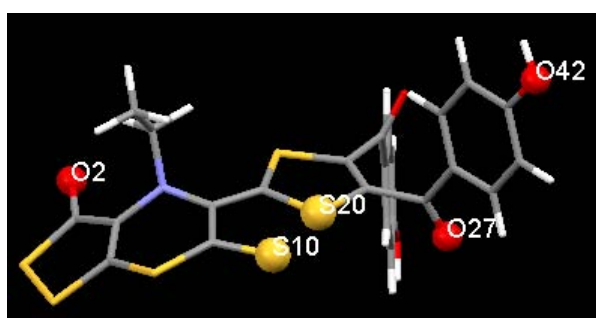


Figura II.32: Estructura de **31** calculada por HyperChem® utilizando el método semiempírico PM3.

Para determinar el comportamiento de este sistema en presencia de varios cationes se adicionó una mezcla de ellos, observándose que el Fe (III) enmascara la presencia de Cu (II) mientras que el Hg (II) enmascara todos los demás, lo cual se corrobora viendo la respuesta que da el ligando **31** en UV-Vis frente a cada catión (Figura II.33a).

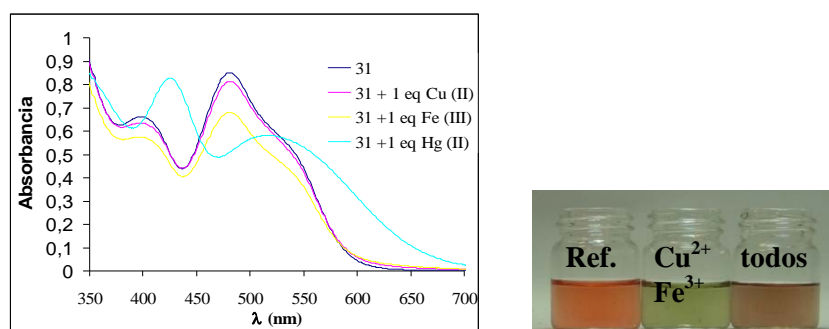


Figura II.33a: Respuesta del cicloaducto **31** (10⁻⁴M, MeCN) en UV-Vis frente a los cationes a los que es sensible (izqda.) y respuesta de **31** frente a una mezcla de dichos cationes (dcha.).

Tanto las valoraciones (Figuras II.34, II.36 y II.38) como los Job's plots (Figura II.33b) del ligando **31** frente a los cationes ante los que se demostró activo, Cu²⁺, Fe³⁺ y Hg²⁺, nos ofrecen información sobre el tipo de complejo que se está formando.

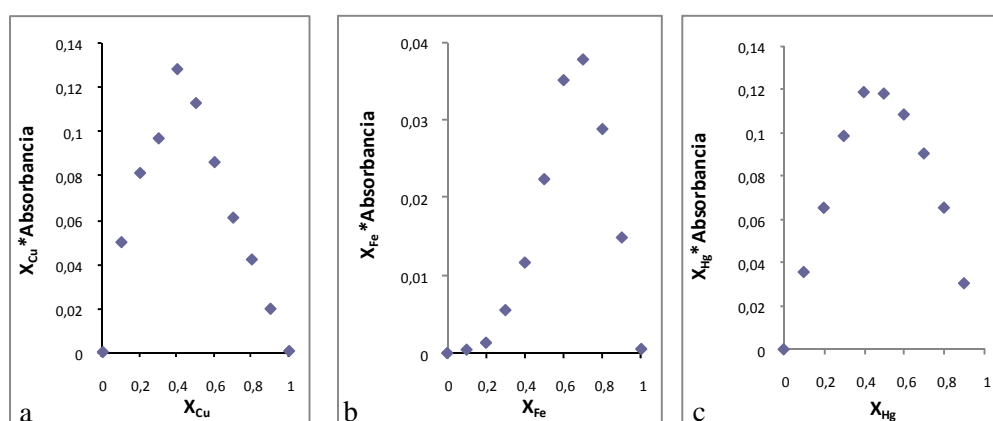


Figura II.33b: Job's plots de **31** frente a (a) Cu (II), (b) Fe (III) y (c) Hg (II).

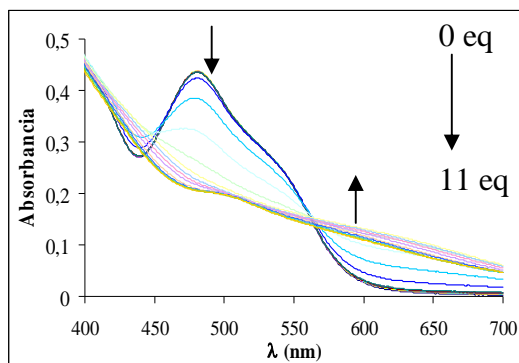


Figura II.34: Valoración de **31** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Cu^{2+} .

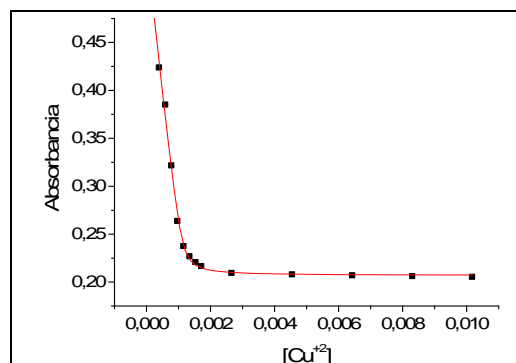


Figura II.35: Ajuste de la curva de valoración de **31** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Cu^{2+} , $\lambda=485$ nm.

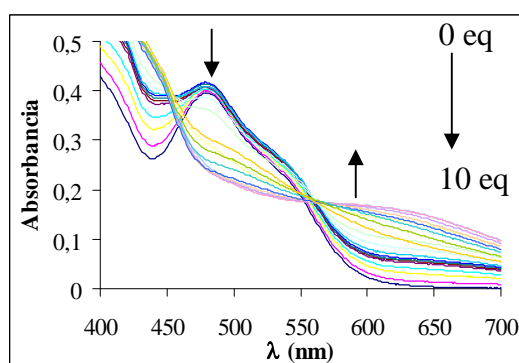


Figura II.36: Valoración de **31** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Fe^{3+} .

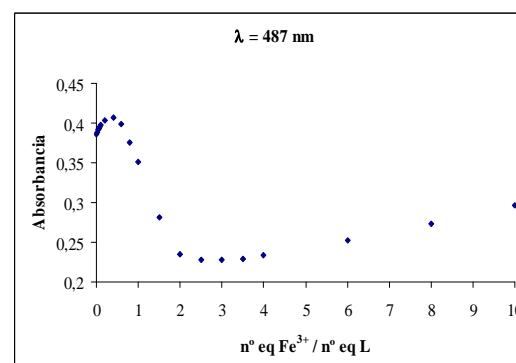


Figura II.37: Curva de valoración de **31** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Fe^{3+} , $\lambda=487$ nm.

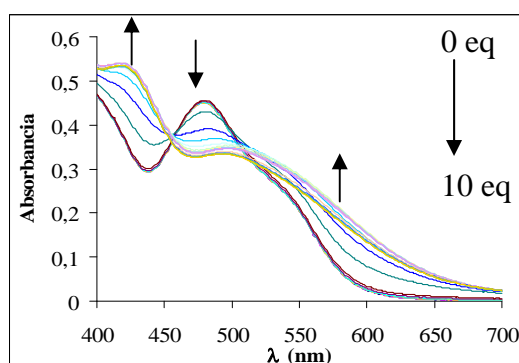


Figura II.38: Valoración de **31** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} .

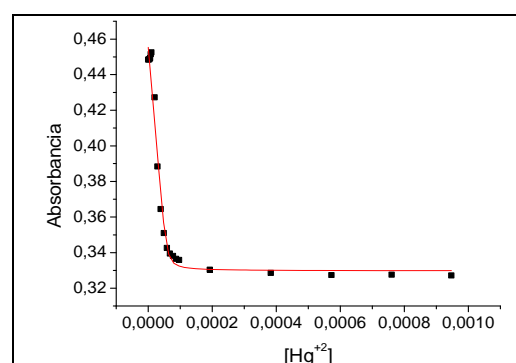


Figura II.39: Ajuste de la curva de valoración de **31** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} , $\lambda=476$ nm.

- La banda centrada a 481 nm, característica del cicloaducto **31**, disminuye en presencia de Cu^{2+} y Fe^{3+} (Figura II.34 y II.36), sin embargo, en el caso del Fe (III) parece que tienen lugar dos procesos diferentes. La adición de pequeñas cantidades de perclorato de hierro (III) sobre el aducto **31** ocasiona un pequeño aumento de absorción en la banda característica de este compuesto, lo que ocurre hasta la adición de 0.4 equivalentes (lo que impidió el cálculo de las constantes de formación del complejo formado), a partir de aquí, el sistema se comporta de forma análoga a lo observado en el caso del ligando **23**. Los Job's plots para estos sistemas parecen indicar que mientras con el cobre se forma un complejo ML, en el caso del hierro el complejo es del tipo M_2L .
- En el caso de la valoración con el catión Hg^{2+} la banda característica del ligando **31** a 480 nm disminuye a favor de la creación de dos nuevas bandas centradas a 418 y 500 nm respectivamente (Figura II.37), observándose un punto isobéptico a 460 nm.

Compuesto				Log K	R ²
31	Cu^{2+}	ML	(K)	4.81 ± 0.15	0.995
31	Fe^{3+}	M₂L	(K)	---	---
31	Hg^{2+}	ML	(K)	6.06 ± 0.33	0.982

Tabla II.4: Valores de Log K calculados para los complejos formados por 31.

De nuevo se observa como estos sistemas forman complejos más estables con el Hg (II) que frente a los otros analitos con los que da señal. Además, de estos resultados se desprende la importancia de la densidad de carga sobre los azufres de la tiona y del sistema 1,3-ditiol.

2.2. Estudio de los cicloaductos que provienen de acetilenos asimétricos

En los aductos anteriores se observa la importancia de la sustitución del 1,3-ditioal en la respuesta del sensor, por ello, para determinar su influencia, las siguientes estructuras ensayadas como sensores fueron sistemas asimétricamente sustituidos.

2.2.a. Estudio de cicloaductos que provienen de sulfonas acetilénicas

El primer grupo elegido como sustituyente del 1,3-ditioal fue un grupo extractor de carga, una sulfona, grupo con átomos de azufre pero de características muy diferentes a la de los grupos tioéter, tiol o tiona, ya presentes en las estructuras sintetizadas. Mientras en estos grupos, el orden de afinidad por los analitos detectados es $\text{Hg}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Fe}^{3+}$, en el grupo elegido como sustituyente, la sulfona, el átomo de azufre ha perdido su capacidad para coordinarse, siendo en este grupo el átomo de oxígeno el que podría participar en la coordinación, modificándose el orden de quelación a $\text{Cu}^{2+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Hg}^{2+}$.¹⁶⁶

El 1,3-ditioal **33** obtenido al enfrentar la ditioltiona **7** con la sulfona acetilénica **32** da lugar a una disolución rojiza cuyo espectro de UV-Visible (10^{-4} M en acetonitrilo) se caracteriza por una banda centrada a 477 nm ($\epsilon = 8568 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) (Figura II.40).

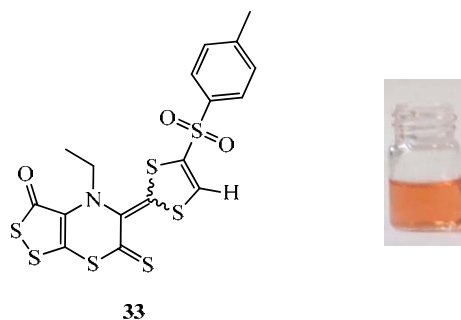


Figura II.40: Estructura de la aducto **33** y disolución 10^{-4}M en acetonitrilo.

¹⁶⁶ Qu, R.; Sun, C.; Wang, C.; Ji, C.; Sun, Y.; Guan, L.; Yu, M.; Cheng, G. *Eur. Polymer J.* **2005**, *41*, 1525-1530.

Existe una gran similitud en el comportamiento de este nuevo cicloaducto **33** y el cicloaducto **31** analizado anteriormente frente a la secuencia de cationes estudiados (Figura II.31 frente a figura II.41), aunque en este caso el catión Fe^{3+} produce un cambio muy tenue en la disolución de partida.

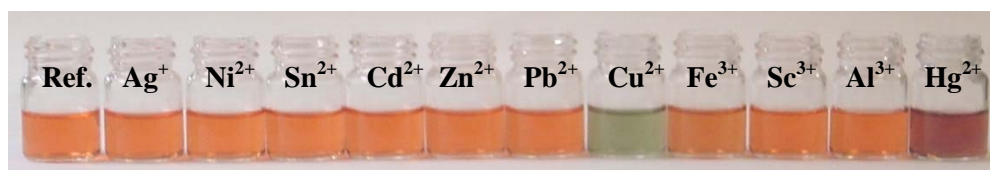


Figura II.41: Respuesta del cicloaducto **33** (10^{-4}M , MeCN) frente a 1 eq de la sal perclorato del catión correspondiente.

Es interesante destacar el hecho de que al introducir un grupo extractor de carga sobre el 1,3-ditiol, como el grupo carbonilo en **31** o el grupo sulfona en **33**, se llega a la construcción de nuevos sensores químicos que dan respuestas ópticas diferentes frente a los analitos que detectan, Cu^{2+} (verde), Fe^{3+} (marrón) y Hg^{2+} (rojo vino).

En vista de los resultados cualitativos, se estudió ese cambio de color con una valoración por espectroscopía UV-visible. En este caso se observan tres bandas características, a 330, 400 y 477 nm, siendo la variación de esta última banda análoga a la experimentada por la banda de absorción característica del aducto **31** en la valoración con los analitos correspondientes (Figuras II.42 a II.47).

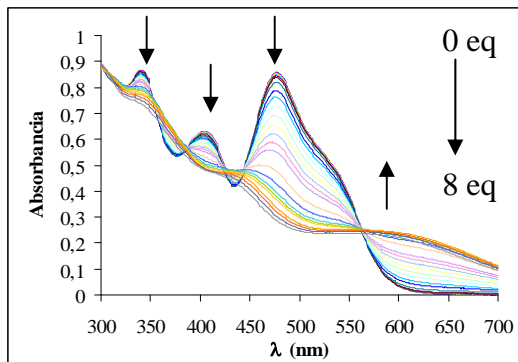


Figura II.42: Valoración de 33 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Cu^{2+} .

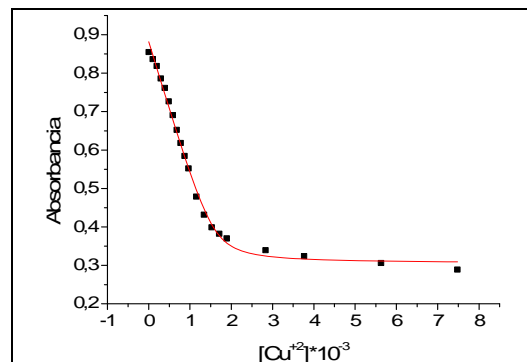


Figura II.43: Ajuste de la curva de valoración de 33 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Cu^{2+} , $\lambda=479$ nm.

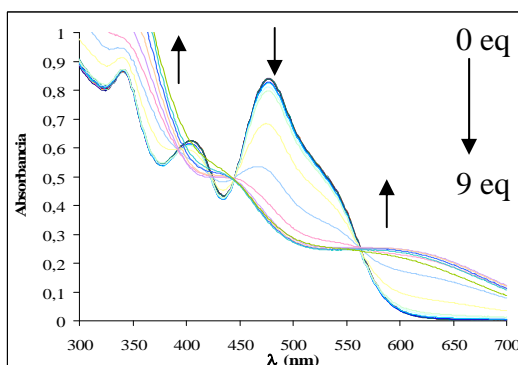


Figura II.44: Valoración de 33 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Fe^{3+} .

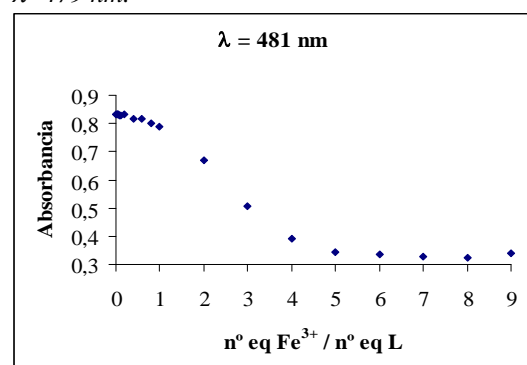


Figura II.45: Curva de valoración de 33 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Fe^{3+} , $\lambda=481$ nm.

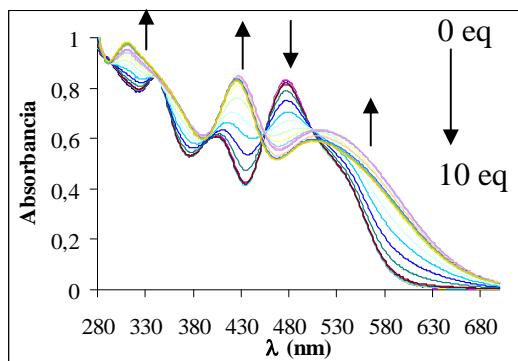


Figura II.46: Valoración de 33 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} .

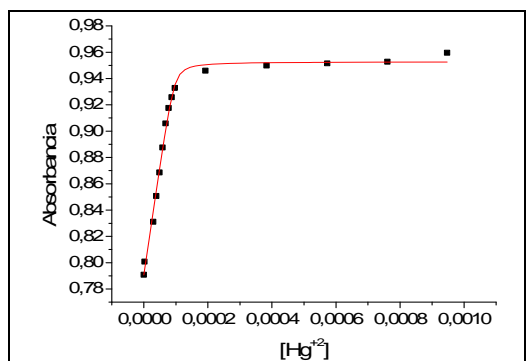


Figura II.47: Ajuste de la curva de valoración de 33 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} , $\lambda=319$ nm.

Compuesto				Log K	R ²
33	Cu ²⁺	ML	(K)	5.34 ± 0.15	0.996
33	Fe ³⁺	---	(K)	---	---
33	Hg ²⁺	ML	(K)	5.85 ± 0.25	0.994

Tabla II.5: Valores de Log K calculados para los complejos formados por **33**.

Tal como ocurría con el ligando **31**, en la quelación con el cobre (II) y el Fe (III) la banda más característica del ligando desaparece. Es interesante destacar el hecho de que en este caso el complejo formado con el Cu (II) es algo más estable que en el caso del ligando **31**, lo que se puede explicar por la mayor densidad de carga en el azufre S3 del 1,3-ditiol, que sea el que probablemente participe en la quelación.

En el caso del Hg²⁺ se observan dos puntos isobéuticos bien definidos, a 458 y 510 nm, hasta la adición de un equivalente de Hg²⁺. Al igual que en el caso del ligando **31**, se observa en la curva de valoración como el complejo que se forma es de estequiometría 1:1, con una constante de formación alta, lo que confirma la estabilidad de dicho complejo.

Para determinar qué grupos son los implicados en la coordinación, se llevó a cabo la valoración del ligando **33** con Hg²⁺ por RMN-¹H en CD₃CN (Figura II.48).

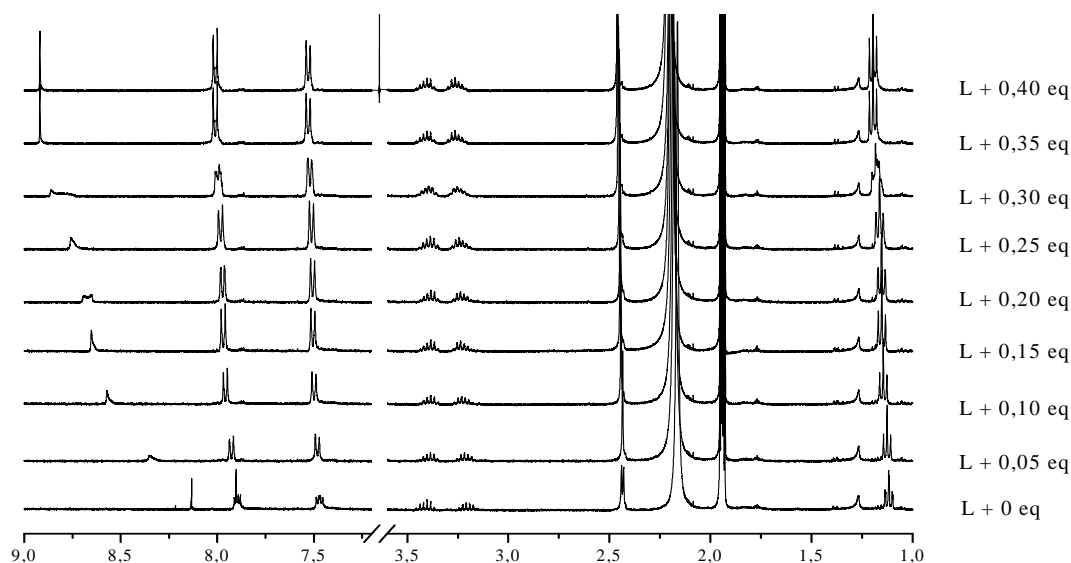


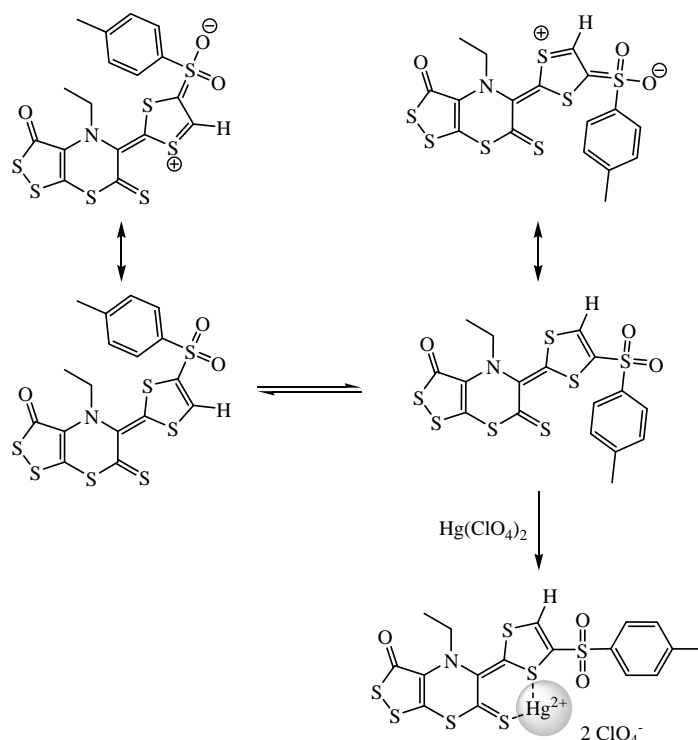
Figura II.48: Evolución del espectro de RMN-¹H (400MHz, CD₃CN, 20°C) de **33** (L), frente a cantidades crecientes de Hg²⁺.

El aspecto estructural, discutido en el apartado 2.2.a. de la Parte I de esta Discusión de Resultados (Síntesis de nuevos compuestos heterocíclicos), ha resultado ser muy importante en la determinación de la actuación del 1,3-ditioal **33** como sensor químico. El cicloaducto libre **33** aparecía como una mezcla de diastereoisómeros *Z/E* en una relación 1:1, determinada por RMN-¹H sobre los H vinílicos en el 1,3-ditioal (singletes a 8.13 y 7.90 ppm, Figura II.48), no como resultado de la baja regioquímica de la reacción de cicloadición, sino debido a la rápida interconversión entre esos isómeros. Al añadir el perclorato de mercurio (II) sobre la disolución del cicloaducto **33** se observa cómo esas dos señales vinílicas características de esos isómeros *Z/E* pasan a ser una única señal. Esto indica que el catión adicionado se ancla a uno de los isómeros del aducto, provocando un desplazamiento del equilibrio hacia él.

Por otro lado, los protones aromáticos se simplifican al pasar la mezcla de isómeros a un único isómero geométrico. Sin embargo, éstos apenas sufren desplazamiento a campos menores, lo que sería indicativo del desapantallamiento como consecuencia, o bien de la participación del grupo sulfona, a través del oxígeno, en la quelación, o bien de la

participación del azufre S1 del 1,3-ditiol conjugado con él, es decir, parece que ni el grupo sulfona ni el azufre S1 participan en el reconocimiento de este analito.

Estos datos permiten que planteemos un posible mecanismo a través del cual puede tener lugar la interacción entre el ligando y el analito, siendo el azufre contiguo al grupo sulfona (S3), el de mayor densidad de carga, el que probablemente participe en la quelación, es decir, que el quelato se forme sobre el estereoisómero *E* (Esquema II.1).



Esquema II.1: Posible mecanismo en la formación del complejo del aducto **33** con Hg^{2+} .

2.2.b. Estudio de cicloaductos que provienen de inaminas

La presencia de un grupo extractor de carga como sustituyente del sistema de 1,3-ditiol permite la quelación selectiva del Hg (II) entre la tiona y el azufre S3 del 1,3-ditiol (Esquema II.1). La posibilidad de modificar la regioquímica del complejo

formado, y por tanto su selectividad como sensor químico, hizo que nos planteásemos el estudio de sistemas sustituidos por grupos dadores de carga, concretamente con aminas.

La coloración y el comportamiento de los cicloaductos **35**, **36** y **37** obtenidos en la cicloadición de las ditioltionas con inaminas, no depende de la sustitución sobre el grupo amina de la tiazina, por ello sólo referimos el estudio realizado sobre la estructura **35** (Figura II.49). El espectro UV-Visible de este compuesto (10^{-4} M en acetonitrilo) se caracteriza por las bandas a 544 nm ($\epsilon = 5983 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), a 405 nm ($\epsilon = 2447 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) y a 316 nm ($\epsilon = 5562 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

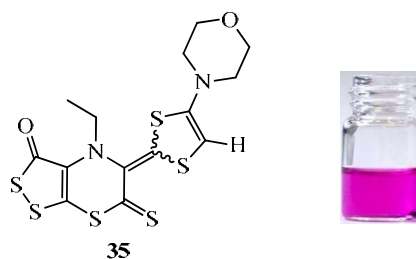


Figura II.49: Estructura del aducto **35** y su disolución en acetonitrilo (10^{-4} M).

La selectividad de estos sistemas es inferior a la de los derivados estudiados hasta ahora, ya que en este caso se observa un cambio intenso con cuatro cationes, Sn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , y Hg^{2+} , y un cambio tenue con otros dos cationes, Sc^{3+} y Al^{3+} (Figura II.50).

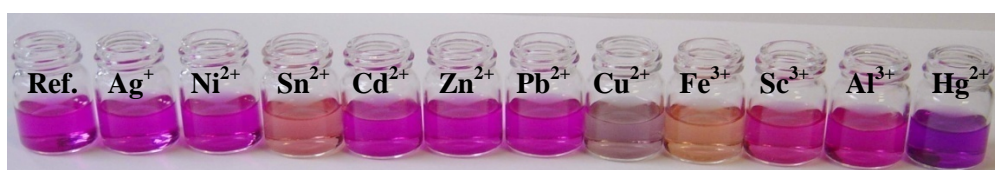


Figura II.50: Respuesta del cicloaducto **35** (10^{-4} M, MeCN) frente a 1 eq de la sal perclorato del catión correspondiente.

La valoración del ligando **35** por UV-visible con los cuatro cationes frente a los que el aducto experimenta un mayor cambio cromogénico, Sn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} y Hg^{2+} , permite ver una clara diferencia de comportamiento entre ellos (Figuras II.51- II.58).

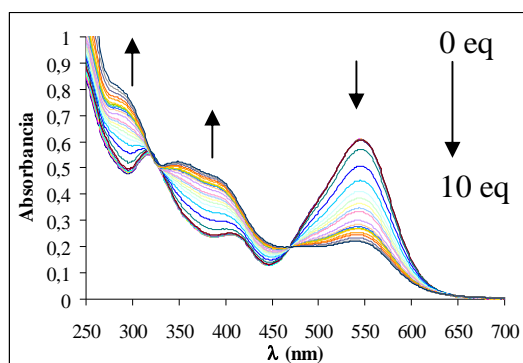


Figura II.51: Valoración de **35** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Sn^{2+} .

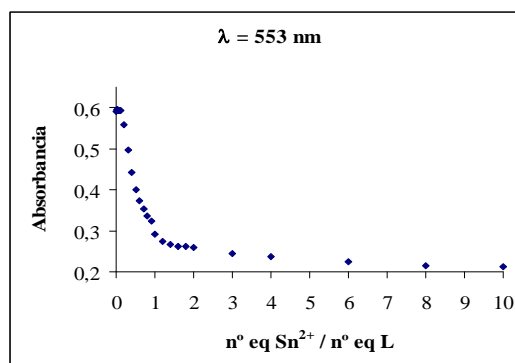


Figura II.52: Curva de valoración de **35** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Sn^{2+} , $\lambda=553$ nm.

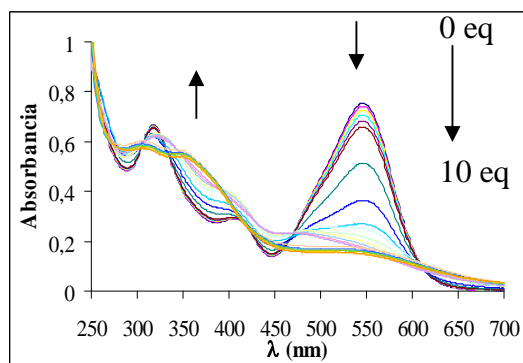


Figura II.53: Valoración de **35** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Cu^{2+} .

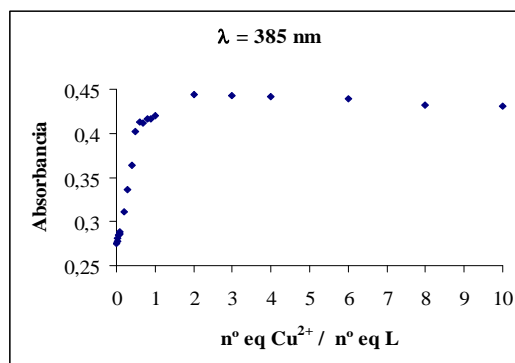


Figura II.54: Curva de valoración de **35** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Cu^{2+} , $\lambda=385$ nm.

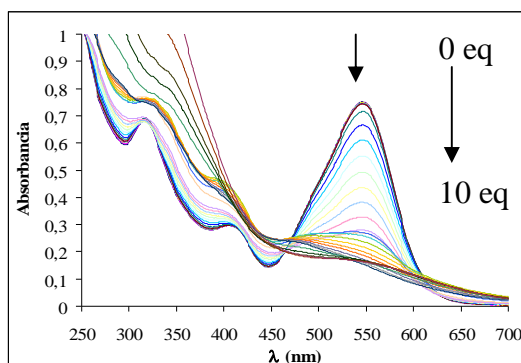


Figura II.55: Valoración de 35 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Fe^{3+} .

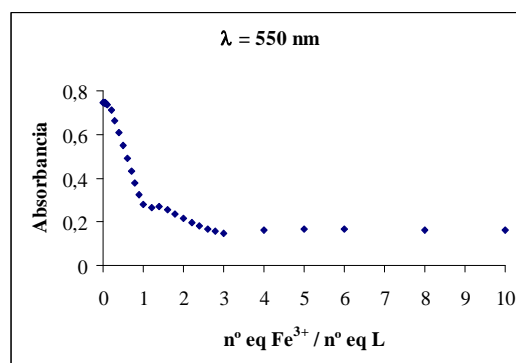


Figura II.56: Curva de valoración de 35 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Fe^{3+} , $\lambda=550$ nm.

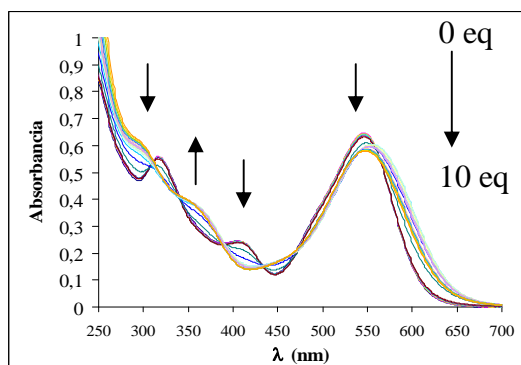


Figura II.57: Valoración de 35 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} .

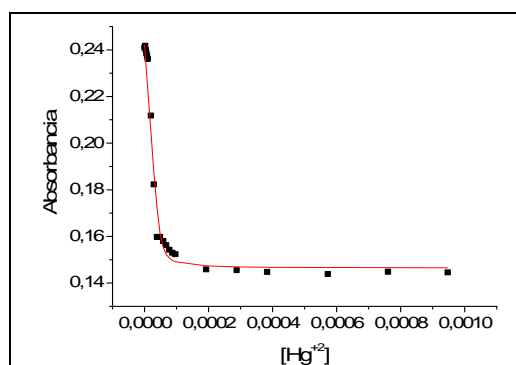


Figura II.58: Ajuste de la Curva de valoración de 35 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} , $\lambda=411$ nm.

Se observa cómo mientras con el Sn^{2+} y el Hg^{2+} parece tener lugar un único proceso (Figuras II.51- II.52, II.57- II.58), en la valoración con Cu^{2+} y Fe^{3+} tienen lugar dos procesos claramente diferentes (Figuras II.53- II.56).

En la adición de los cationes Sn^{2+} , Cu^{2+} y Fe^{3+} se observa cómo la banda característica centrada a 544 nm disminuye de intensidad provocando, en todos los casos, una disminución en el color de la disolución (Figura II.50). Sin embargo, mientras el comportamiento de estos tres cationes es similar en presencia de pequeñas cantidades de

analito, no ocurre así al evolucionar el proceso. Inicialmente, en los tres casos aparece un punto isobéptico definido a 470 nm que se mantiene en el caso del Sn^{2+} (Figura II.51); sin embargo, en el caso del Cu (II) a partir de la adición de 0.4 equivalentes (Figuras II.53 y II.54) y en el caso del Fe (III) a partir de 1 equivalente (Figuras II.55 y II.56), se observa un proceso diferente, con la aparición de un nuevo punto isobéptico a 395 nm en el caso del Cu (II). Estos hechos se pueden explicar a partir de los procesos observados mediante valoraciones por RMN- ^1H (Figuras II.59, II.60 y II.61).

En el caso de la sal de Sn (II) el sistema no se comporta como un sensor químico, ya que el aducto no se compleja con el metal, sino que tiene lugar una reacción química, concretamente una hidrólisis (Esquema II.2). Este comportamiento se aprecia en la valoración llevada a cabo por RMN- ^1H en la que se observa la aparición de un sistema AB, centrado en torno a 5 ppm, correspondiente a los protones del grupo metileno contiguos al grupo carbonilo proveniente de la hidrólisis de la enamina (Figura II.59).

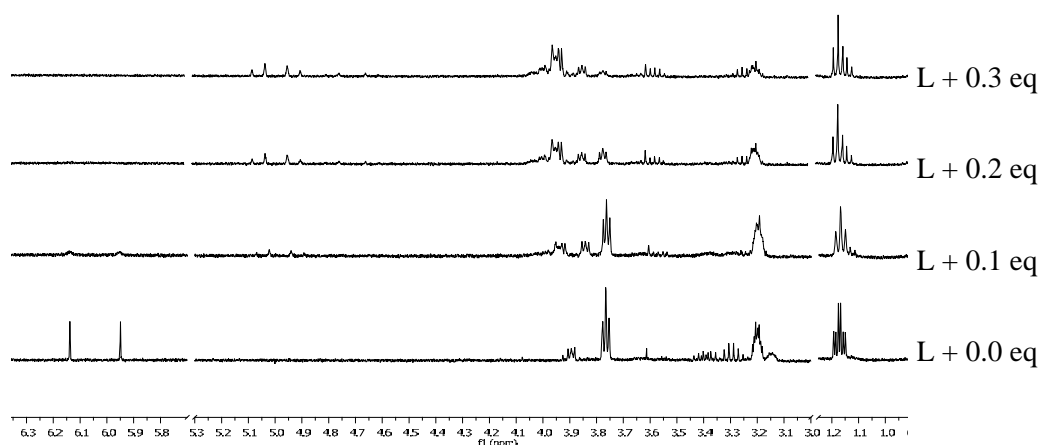
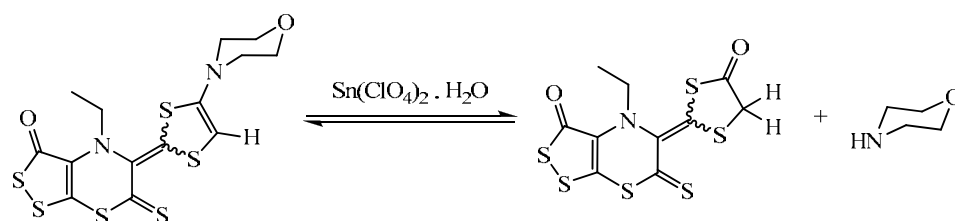


Figura II.59: Evolución del espectro de RMN- ^1H (400MHz, CD_3CN , 20°C) de 35 (L), frente a cantidades crecientes de Sn^{2+} .



Esquema II.2: Posible reacción del ligando 35 en presencia de perclorato de estaño (II) hidratado.

La acidez del catión Sn (II) hidratado, de pK_a 3.4 (en agua), explica la actuación de este analito frente a la enamina. De los cationes ensayados, además del Sn (II), dan también señal el Hg (II) y el Fe (III) con pK_a s de 3.4 y 2.2, los cationes Sc (III) y Al (III) de menor acidez, con pK_a s de 4.3 y 5.0, y por último el Cu (II) con pK_a de 7.5. El resto de los cationes ensayados, Ag (I), Cd (II), Ni (II), Zn (II), Pb (II), con pK_a s (en agua) de 12.0, 10.1, 9.9, 9.0, 7.7 respectivamente¹⁶⁷ no dan señal.

Estos valores permiten explicar el comportamiento de alguno de los analitos, como los cationes Sc (III) y Al (III) que dan una señal más tenue que los cationes Sn (II) ó Fe (III) de pK_a s inferiores, o el de los cationes que no dan señal al tener unos pK_a s muy altos.

En la valoración con Fe^{3+} y Cu^{2+} se observa un comportamiento análogo entre ellos, ya que en ambos casos se aprecia la hidrólisis de la enamina, previsible en el caso del Fe (III) (pK_a 2.2) pero no en el caso del Cu (II) (pK_a 7.5), lo que puede explicarse por la tendencia del Cu^{2+} a coordinarse al átomo de nitrógeno.¹⁶⁸ Es importante destacar además un hecho que no se observa en el caso del Sn^{2+} , y es que tras la hidrólisis, parece tener lugar la complejación sobre la forma enólica del compuesto carbonílico formado (Figura II.60).

¹⁶⁷ (a) Baes, C. F.; Mesmer, R. E. *The Hydrolysis of Cations*, Wiley-Interscience, New York, 1976.
 (b) Burgess, J. *Metal Ions in Solution*, Ellis Horwood, Chichester, England, 1978, pp.264-267.

¹⁶⁸ Ciccone, S.; Halpern, J. *Can. J. Chem.* **1959**, 37, 1903-1920.

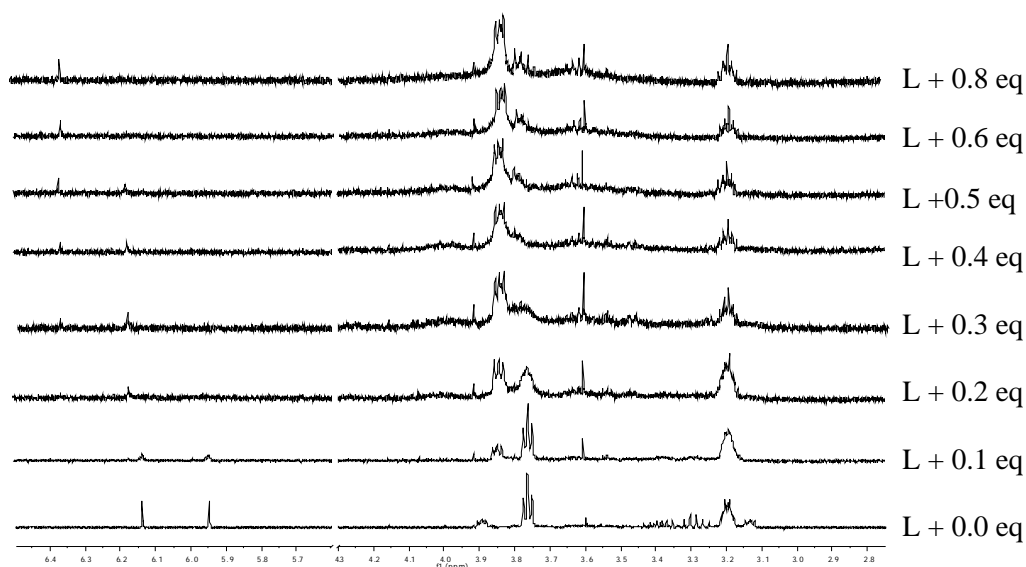
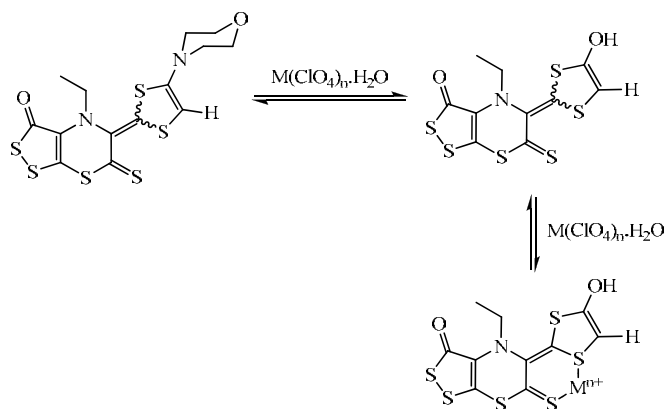


Figura II.60a: Evolución del espectro de RMN-¹H (400MHz, CD₃CN, 20°C) de **35** (L), frente a cantidades crecientes de Cu²⁺.

En el RMN-¹H se aprecia cómo las dos señales vinílicas de la enamina (5.9 y 6.1 ppm) pasan a ser dos señales a campos menores (6.4 y 6.2 ppm) que corresponden a los protones vinílicos del enol resultado de la hidrólisis de la enamina. Estas señales, tras adicionar más cantidad de catión, pasan a ser una única señal (6.4 ppm) correspondiente probablemente a la formación de un complejo favorecido sobre uno de los isómeros (Figura II.60a). El mecanismo propuesto es el siguiente (Esquema II.3).



Esquema II.3: Posible reacción del ligando **35** en presencia de perclorato de cobre (II) o hierro (III) hidratado.

La disolución que sufre un cambio de color más espectacular es aquella sobre la que se adiciona el catión Hg^{2+} , en la que la banda a 544 nm disminuye ligeramente a la vez que se desplaza hacia el rojo (batocrómico), siendo en este caso la evolución del espectro de UV muy diferente al que tiene lugar frente a los otros cationes (Figura II.57). Tanto la valoración por UV como el Job's plot indican la formación de un complejo de estequiometría 1:1 (Figura II.60.b, Tabla II.6). En este caso, a pesar de que el catión mercurio hidratado tiene un $\text{p}K_a$ de 3.4, no se produce la hidrólisis de la enamina (Figura II.61), lo que se explica por la efectividad de la complejación entre este catión con el azufre.

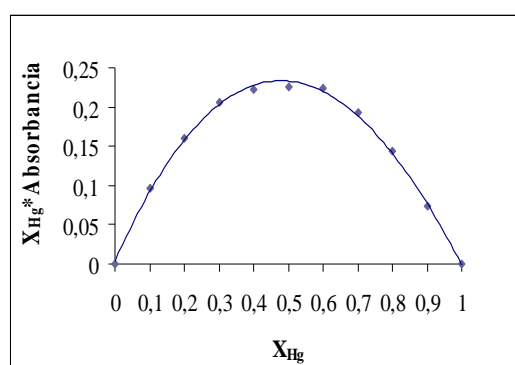


Figura II.60b: Job's plot de 35 frente a Hg (II).

Compuesto				Log K	R^2
35	Sn^{2+}	---	(K)	---	---
35	Cu^{2+}	---	(K)	---	---
35	Fe^{3+}	---	(K)	---	---
35	Hg^{2+}	ML	(K)	5.82 ± 0.28	0.979

Tabla II.6: Valores de Log K calculados para los complejos formados por 35.

La valoración por RMN-¹H ha permitido además determinar que tiene lugar una complejación selectiva entre el azufre de la tiona y uno de los azufres del sistema 1,3-ditioil (Figura II.61).

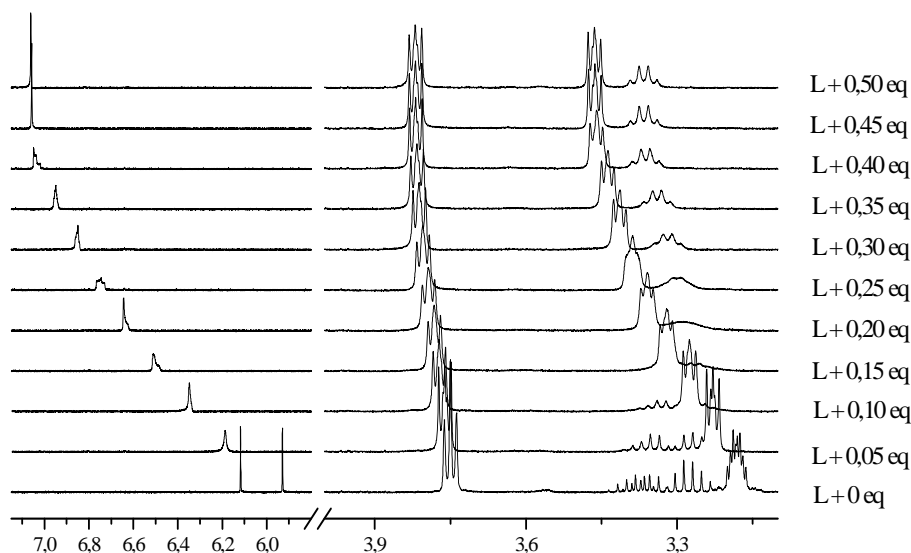


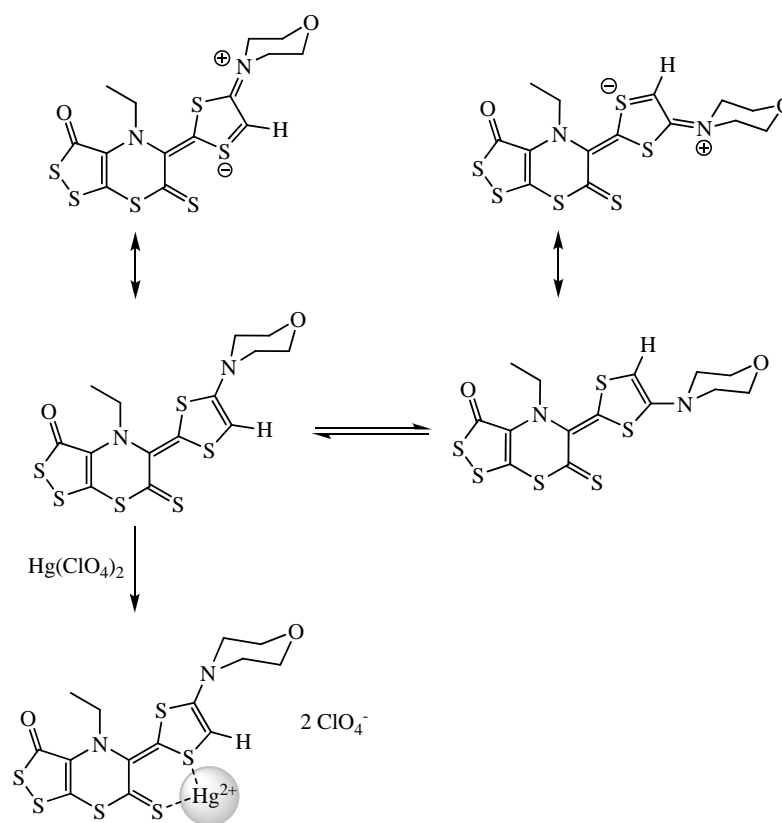
Figura II.61: Evolución del espectro de RMN-¹H (400MHz, CD₃CN, 20°C) de **35** (L), frente a cantidades crecientes de Hg²⁺.

Al igual que ocurría con el cicloadducto **33**, derivado de la sulfona acetilénica, el 1,3-ditioil asimétrico **35** derivado de la inamina se forma en una reacción regioselectiva, sin embargo la rápida interconversión entre los isómeros hace que dicho compuesto se encuentre como mezcla *Z/E* en una proporción 1:1. Los dos singletes correspondientes a los protones vinílicos de cada cicloadducto (a 5.9 y 6.2 ppm) permiten apreciar el proceso que tiene lugar al adicionar Hg²⁺; se observa como estas señales se convierten en una única señal más intensa a campos menores (a 7 ppm), lo que parece indicar que el Hg²⁺ adicionado se ancla a uno de esos isómeros haciendo que el equilibrio de la mezcla se desplace hacia él.

En este caso se observa cómo las señales de los protones de los grupos metileno contiguos al oxígeno de la morfolina apenas se modifican, lo que indica que dicho

oxígeno no participa en la quelación con el mercurio. Sin embargo, las señales de los protones metilénicos contiguos al nitrógeno de la morfolina se desplazan a campos menores, lo que se explicaría por la complejación entre la tiona y el S1, ya que de esta forma se favorece la extracción de carga desde el S1 a la enamina que produce un desapantallamiento sobre esos protones. Esta complejación es más rápida que la hidrólisis de la enamina, ya que no se detectan ni siquiera trazas del producto hidrolizado.

Además, como consecuencia de ese anclaje, los protones del grupo etilo unido al nitrógeno de la tiazina dejan de ser diastereotópicos, se observa cómo los dos heptupletes claramente diferenciados en el ligando (señales entre 3.20 y 3.45 ppm) pasan a ser un cuadruplete perfectamente definido centrado a 3.30 ppm (Figura II.61). El isómero que forma el quelato en este caso es el Z, al contrario de lo que tiene lugar en el caso de la sulfona **33** (Esquema II.1 frente a Esquema II.4).



Esquema II.4: Posible quelación del Hg²⁺ al ligando 35.

Para determinar la reversibilidad de la reacción se adicionó el ditiol comercial 3,6-dioxa-1,8-octanoditiol sobre el complejo ligando **35** con el catión Hg^{2+} . Aunque la reacción es reversible, la acidez del tiol utilizado produce la hidrólisis de la enamina. Además, las propiedades quelantes del ditiol utilizado evitan que el mercurio pueda volver a interaccionar con el ligando hidrolizado, por lo que en vez de observarse el tautómero enólico, se observa la forma carbonílica, lo que se observa a través de una valoración por RMN- ^1H (Figura II.62).

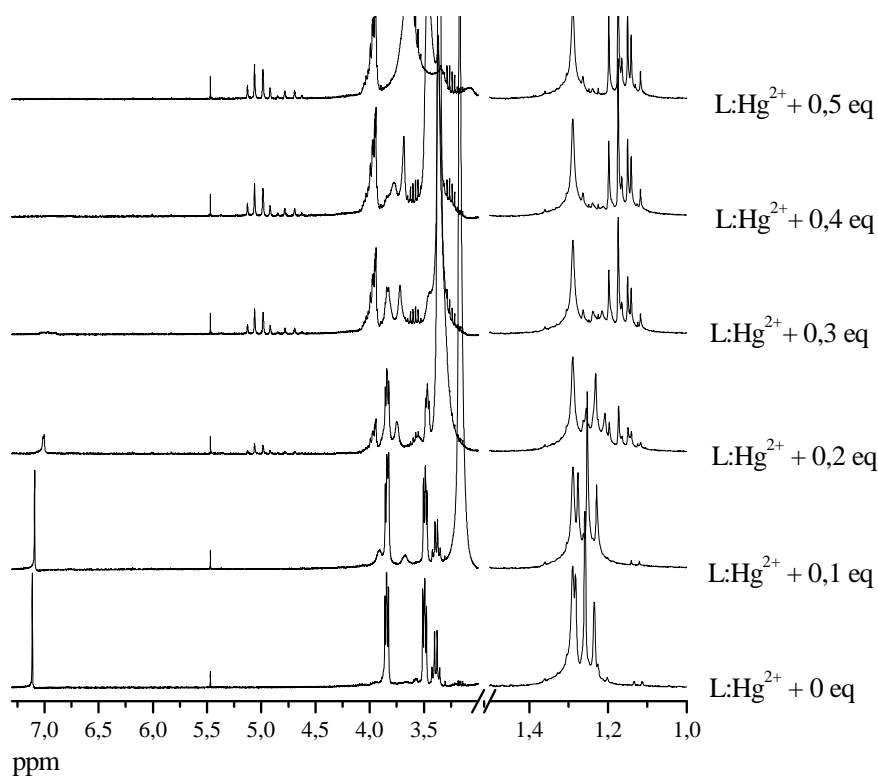


Figura II.62: Evolución del espectro de RMN- ^1H (400MHz, CD_3CN , 20°C) de $35:\text{Hg}^{2+}$ (1:1), frente a cantidades crecientes de ditiol.

Se calcularon los límites de detección para estos cationes por el método de la variabilidad del blanco,¹⁶⁹ siendo de $3.699 \times 10^{-7} \text{M}$ para el Sn (II), de $3.532 \times 10^{-7} \text{M}$ para el Cu (II), de $3.157 \times 10^{-7} \text{M}$ para el Fe (III) y de $3.281 \times 10^{-7} \text{M}$ para el Hg (II), aunque la efectividad en este reconocimiento no se puede comparar ya que los procesos que tienen lugar en estos casos son muy diferentes.

Desde el punto de vista medioambiental es muy importante comprobar las cualidades como sensores químicos de estas estructuras en un medio acuoso. Debido a la insolubilidad de nuestros compuestos en agua se hizo el estudio disolviendo el ligando en una mezcla acetonitrilo:agua (1:1). El cambio cromogénico que se observa con la adición del Hg (II) es análogo.

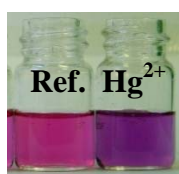


Figura II.63: Estudio realizado sobre el ligando **35** en una mezcla 1:1 MeCN:H₂O y el analito en MeCN.

De forma análoga a los estudios llevados a cabo con anterioridad sobre las disoluciones del aducto **35** en acetonitrilo, se llevó a cabo la valoración por UV-visible de este ligando disuelto en la mezcla de disolventes MeCN:H₂O (1:1) (Figura II.64).

¹⁶⁹ Massart, D. L.; Vandeguisse, B. G. M.; Buydens, L. M. C.; De Jony, S.; Lewi, P. L.; Smeyers-Verbeke, J. *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics: Part A*, Capítulo 13, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, **1997**.

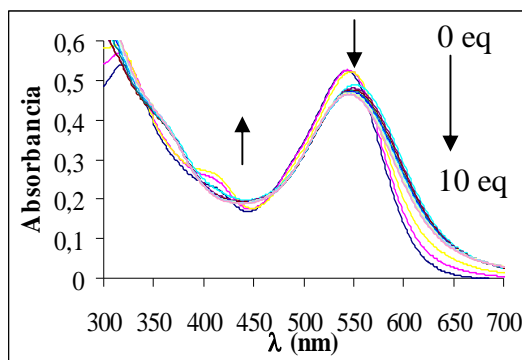


Figura II.64: Valoración de **35** ($10^{-4}M$, MeCN:H₂O) en presencia de Hg²⁺ disuelto en MeCN.

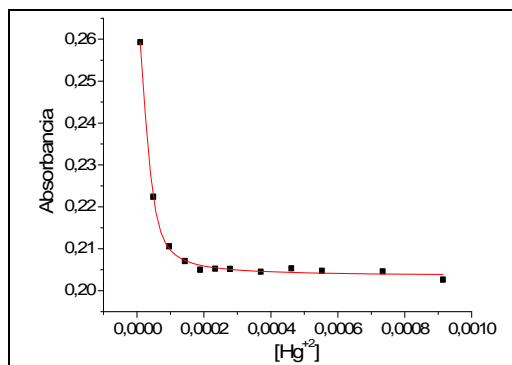


Figura II.65: Ajuste de la curva de valoración de **35** ($10^{-4}M$, MeCN:H₂O) en presencia de Hg²⁺ disuelto en MeCN, $\lambda=545$ nm.

Compuesto				Log K	R ²
35	Hg ²⁺	ML	(K)	5.23 ± 0.08	0.998

Tabla II.7: Valores de Log K calculados para los complejos formados por **35**.

Las curvas de valoración del Hg²⁺ en ausencia (Figura II.57) y presencia de agua (Figura II.64) son bastante similares, tal como era previsible teniendo en cuenta el cambio cromogénico en las disoluciones (Figura II.50 y II.63). De nuevo la banda a 545 nm disminuye ligeramente a la vez que se desplaza hacia el rojo (batocrómico) (Figura II.64). La forma de las curvas parece indicar que en este caso, la quelación sigue estando favorecida frente a la hidrólisis, siendo en este caso la constante de formación del complejo algo menor que en ausencia de agua (Tabla II.6 frente a II.7). Además el límite de detección es inferior respecto a la detección en ausencia de agua, siendo de $3.584 \times 10^{-6}M$ cuando el ligando se encuentra disuelto en acetonitrilo:agua.

2.3. Estudio de los cicloaductos obtenidos a partir de maleimidias

La densidad de carga sobre los azufres en el sistema 1,3-ditiol, y como consecuencia sobre la tiona, parece clave en la actuación de estos sistemas como sensores

frente a determinados cationes. Una disminución de la densidad de carga sobre estos heteroátomos permitiría probablemente obtener sensores más selectivos frente al Hg (II).

Trabajando en este sentido, se eligieron olefinas como dipolarófilos en las reacciones de cicloadición con las ditiolionas de partida, así, de esta forma se obtuvieron 1,3-ditiolanos, en los que no existe conjugación entre los azufres del ciclo, ni con grupos dadores o extractores en posiciones 4 y/o 5.

Tal como se indicó en la Parte I (Síntesis de nuevos compuestos heterocíclicos), se logró la cicloadición con maleimidias *N*-sustituidas, sin embargo, la naturaleza del sustituyente sobre el nitrógeno no afectó a su comportamiento como sensores. En este caso se muestra el estudio llevado a cabo sobre el derivado de la *N*-fenilmaleimida, **42f** (Figura II.66).

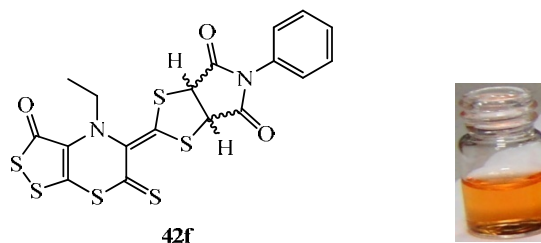


Figura II.66: Estructura de los aductos **42f** y su disolución 10⁻⁴M en acetonitrilo.

La banda de UV-visible característica de las disoluciones del derivado **42f** (10⁻⁴ M en acetonitrilo) es la banda centrada a 394 nm ($\epsilon = 10946 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Al igual que en casos anteriores, se hizo un estudio sobre el comportamiento de estas disoluciones frente a los cationes de interés Ag⁺, Ni²⁺, Sn²⁺, Cd²⁺, Zn²⁺, Pb²⁺, Cu²⁺, Fe³⁺, Sc³⁺, Al³⁺ y Hg²⁺. En este caso, los únicos cationes ante los cuales estos cicloaductos sufren un cambio de color son el Fe³⁺ y Hg²⁺, siendo mucho más intenso el cambio frente a este último (Figura II.67).



Figura II.67: Respuesta del cicloaducto **42f** ($10^{-4}M$, MeCN) frente a 1 eq de la sal perclorato del catión correspondiente.

La valoración por UV-visible para el caso del Fe (III) permite observar un cambio muy tenue con la adición del analito, comprobándose a través del Job's plot (Figura II.69) que se genera un complejo de estequiometría ML. En referencia a los resultados obtenidos frente a los sistemas de partida, lo más probable es que se trate de una unión con el grupo carbonilo de la 1,2-ditiol-3-ona, siendo en este caso la constante de formación de este complejo muy pequeña.

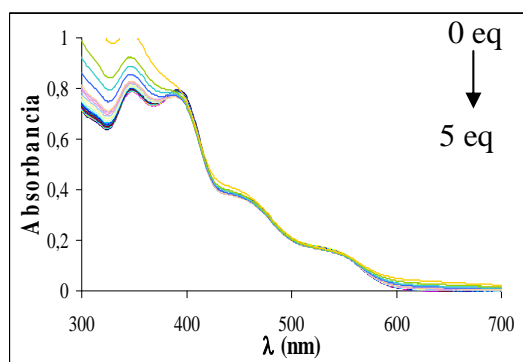


Figura II.68. Valoración de **42f** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Fe^{3+} .

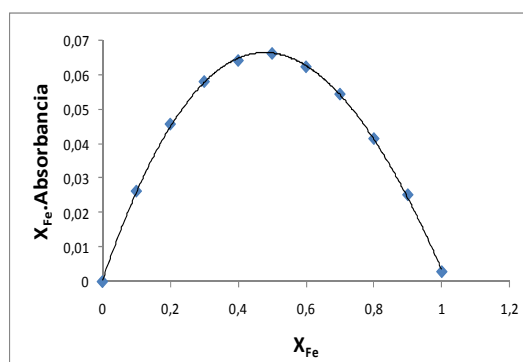


Figura II.69. Job's plot para **42f** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Fe^{3+} .

La valoración por espectroscopia de UV-visible para el caso del Hg (II) muestra un sistema muy diferente (Figura II.70).

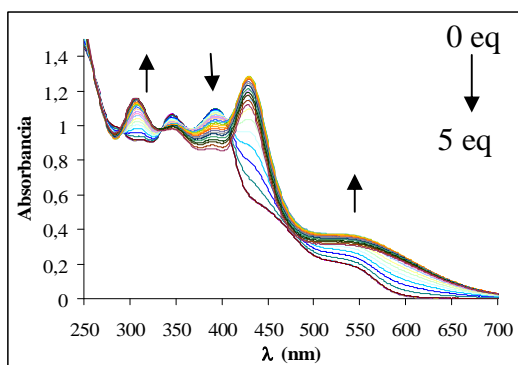


Figura II.70: Valoración de **42f** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} .

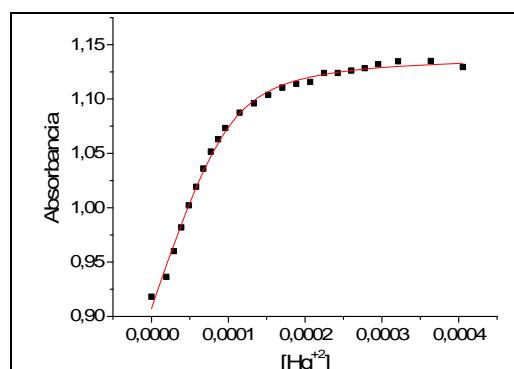


Figura II.71: Ajuste de la curva de valoración de **42f** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} , $\lambda=312$ nm.

Con la adición de pequeñas cantidades de analito se observan tres puntos isobésticos a 290, 333 y 402 nm. Además, las bandas centradas en 394 y 345 nm disminuyen a favor de dos nuevas bandas centradas en 430 y 310 nm. Al incrementarse la cantidad de Hg^{2+} adicionada, esas dos nuevas bandas empiezan a disminuir de intensidad. El complejo formado de estequiometría ML es, como era previsible, menos estable que los formados para aductos anteriores (Tabla II.8), ya que los azufres que intervienen en la quelación no reciben carga de otros grupos al haber desaparecido la conjugación en el sistema 1,3-ditiolano.

Compuesto				Log K	R ²
42f	Hg^{2+}	ML	(K)	4.94 ± 0.09	0.996

Tabla II.8: Valores de Log K calculados para los complejos formados por **42f**.

Al igual que en los casos anteriores, la valoración mediante RMN-¹H permitió determinar qué grupos intervienen en la coordinación con el mercurio (Figura II.72).

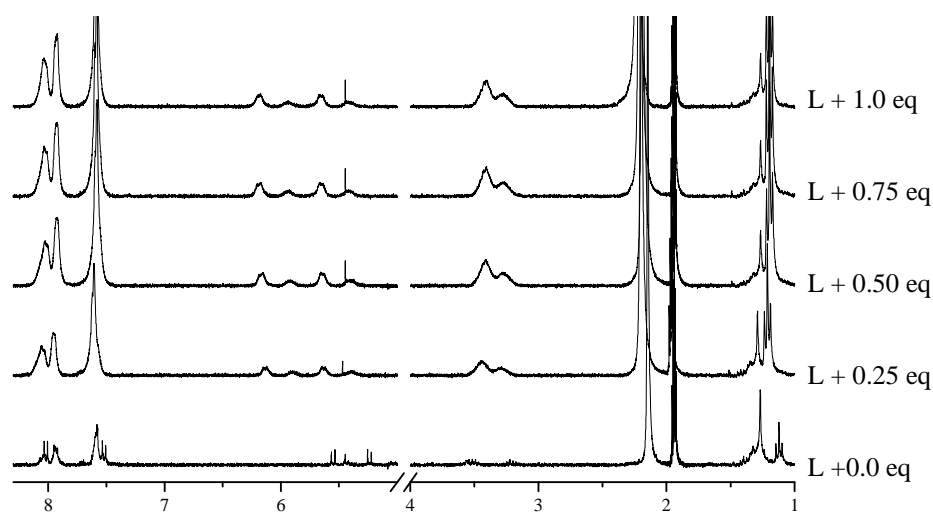
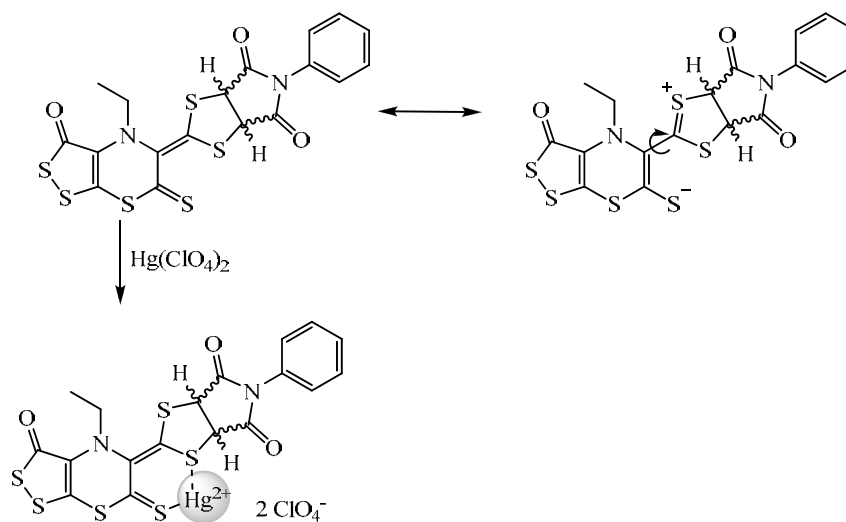


Figura II.72: Evolución del espectro de RMN-¹H (400MHz, CD₃CN, 20°C) de **42f** frente a cantidades crecientes de Hg²⁺.

Las señales más características del sistema, las correspondientes a los grupos metino en los carbono puente entre el 1,3-ditioalano y la maleimida, son las que se ven más afectadas, ya que sufren un desapantallamiento. Esto significa que o bien el azufre del ditioalano o el oxígeno del grupo carboxilo de la imida, o ambos, intervienen en la quelación. El hecho de que las señales aromáticas, aunque aparezcan menos resueltas, no sufran una modificación en su desplazamiento químico, indica que no es el oxígeno carboxílico el que interviene en la quelación, sino el azufre del ditioalano.

Las señales correspondientes a los protones metino y metileno, muestran que la relación de isómeros no se modifica con la adición del perclorato de mercurio (II), lo que indica que la quelación tiene lugar sobre ambos isómeros sin que esté favorecido uno frente al otro. De acuerdo con estos datos, y con los obtenidos con aductos anteriores (**33** y **35**), se puede indicar que la quelación con el mercurio no se ve afectada por el impedimento estérico, sino que está controlada por la densidad de carga sobre los azufres del ditioalano y de la tiona.

Un mecanismo que explica los hechos anteriores es el que aparece en el siguiente esquema (Esquema II.5).



Esquema II.5: Posible quelación del ligando **42f** y con el analito Hg^{2+} .

Aunque el aducto **42f** (al igual que el resto de los aductos de la misma serie) es bastante selectivo hacia el catión $\text{Hg}(\text{II})$, el hecho de que dé una ligera señal frente al $\text{Fe}(\text{III})$ hace que este sistema deba ser optimizado. Para ello, se llevó a cabo el estudio de la actuación como sensor cromogénico de los aductos dobles con un doble objetivo, por un lado suprimir el grupo carbonilo sobre la ditiolona y ver como ha influido éste en el reconocimiento del $\text{Fe}(\text{III})$ en sensores ya estudiados, y por otro lado para intentar mejorar la sensibilidad de estos sensores frente al catión $\text{Hg}(\text{II})$.

Se eligió para ello el compuesto **44f**, derivado también de la *N*-fenilmaleimida. Se trata de un compuesto amarillo en disolución (10^{-4} M en acetonitrilo) con dos bandas características centradas a 417 ($\epsilon = 9767 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) y 390 nm ($\epsilon = 9487 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) (Figura II.73).

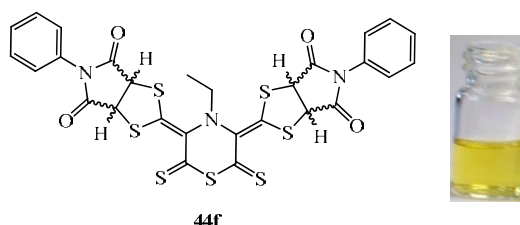


Figura II.73: Estructura del aducto **44f** y disolución en acetonitrilo.

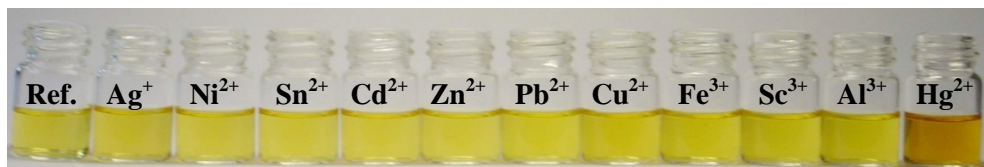


Figura II.74: Respuesta del cicloaducto **44f** ($10^{-4}M$, MeCN) frente a 1 eq de la sal perclorato del catión correspondiente.

Se comprueba una alta selectividad de este ligando respecto al Hg (II) (Figura II.74). En la valoración del cicloaducto **44f** frente al Hg^{2+} mediante UV-visible (Figura II.75) se observa como, inicialmente, la curva apenas sufre modificación (entre 0.02 y 0.1 equivalentes), sin embargo a partir de este momento y hasta la adición de 0.4 equivalentes la curva cambia totalmente pasando de dos máximos (390 y 417 nm) a uno a 400 nm que sufre un ligero efecto batocrómico, observándose además la aparición de un punto isobéptico a 356 nm.

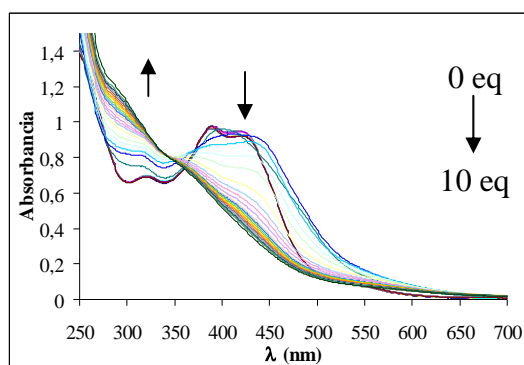


Figura II.75: Valoración de **44f** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} .

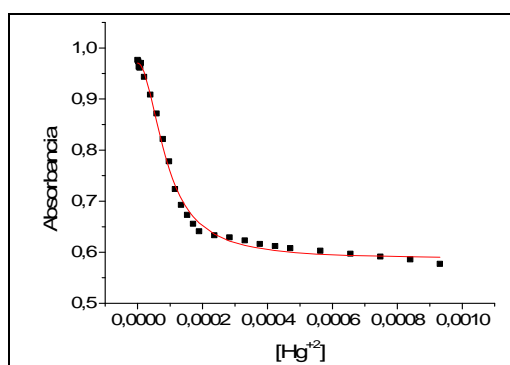


Figura II.76: Ajuste de la curva de valoración de **44f** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} , $\lambda=390$ nm.

A partir de la curva de valoración (Figura II.76), confirmado por el Job's plot (Figura II.77), se observa la formación de un complejo de estequiometría M_2L .

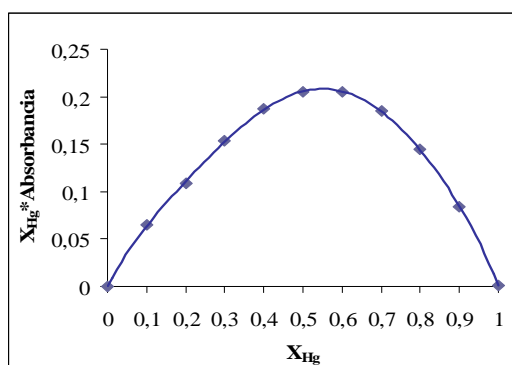
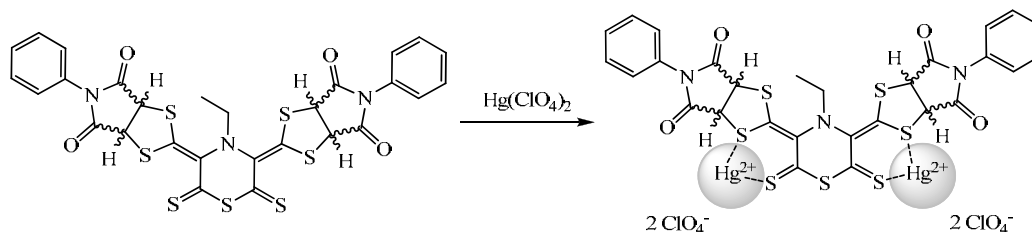


Figura II.77: Job's plot de **44f** $Hg(ClO_4)_2$.

Compuestos			Log K	R ²
44f	Hg^{2+}	M_2L	(K ₁) 3.42 ± 0.14	0.993
			(K ₂) 4.56 ± 0.17	

Tabla II.9: Valores de Log K calculados para los complejos formados por **44f**.

La complejación del cicloaducto **44f** con el Hg^{2+} es probable que tenga lugar de forma análoga al mecanismo propuesto para el monoadducto **42f**, pero en este caso en una doble quelación (Esquema II.6).



Esquema II.6: Posible quelación del ligando **44f** y con el analito Hg^{2+} .

Para determinar la posible aplicación de este aducto en la detección de mercurio en medios acuosos se realizaron los ensayos correspondientes para determinar sus propiedades en este medio, si bien la insolubilidad de este compuesto impidió el utilizarlo disuelto en este medio, se comprobó que la disolución del ligando **44f** en acetonitrilo daba señal frente a la sal

de perclorato de mercurio (II) disuelto en agua (Figura II.78), comprobándose además que dicho aducto no daba respuesta frente a diversos aniones ensayados (Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , HSO_4^- , H_2PO_4^- , AcO^- , BzO^- , SCN^- , CN^-).



Figura II.78: Estudio realizado sobre el ligando **44f** en MeCN y el analito en H_2O .

La valoración por espectroscopía UV-visible permite apreciar como, a diferencia de lo que tenía lugar en ausencia de agua, los dos bandas características a 390 y 417 nm, no sufren desplazamiento, observándose en este caso desde el principio un claro punto isobéptico a 365 nm. (Figura II.79).

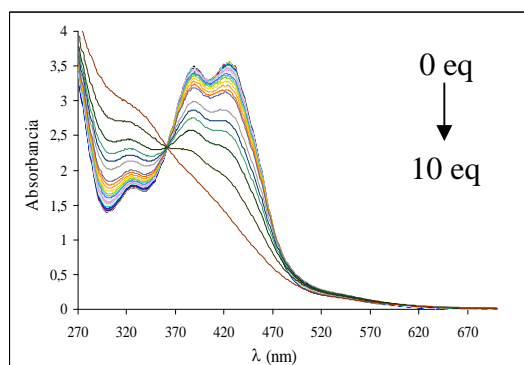


Figura II.79: Valoración de **44f** ($5 \cdot 10^{-4} \text{M}$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} disuelto en H_2O .

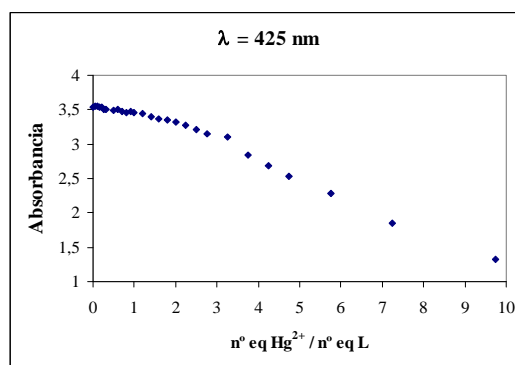


Figura II.80: Curva de valoración de **44f** ($5 \cdot 10^{-4} \text{M}$, MeCN) en presencia de Hg^{2+} disuelto en H_2O , $\lambda = 425 \text{ nm}$.

Se aprecia, por el tipo de curva de valoración (Figura II.80), que se trata de un proceso con una constante de equilibrio inferior a la que tiene lugar en ausencia de agua (Figura II.76).

El límite de detección del mercurio con el aducto doble **44f** es de $3.157 \times 10^{-7} \text{M}$ en acetonitrilo, mientras que el límite de detección del monoaducto análogo **42f** de $3.689 \times 10^{-6} \text{M}$, es decir, los aductos dobles además de ser más selectivos son también más sensibles. Sin embargo, el límite de detección de **44f** en agua es de $3.861 \times 10^{-5} \text{M}$, es decir, la sensibilidad de este aducto decrece de forma apreciable cuando el analito se encuentra disuelto en agua.

Como conclusión, es importante destacar el hecho de que se ha logrado diseñar y sintetizar un sensor cromogénico selectivo al mercurio (II), modificando la estructura de los sistemas de partida, mediante la modulación de la densidad de carga de los heteroátomos implicados en el reconocimiento de los analitos.

3. Estudio de las propiedades cromogénicas de carbamoilimino-derivados

La modificación del sistema 1,3-ditioal ha permitido la construcción de sistemas con distintas cualidades como sensores cromogénicos, siendo hasta ahora la búsqueda de un sensor selectivo respecto el catión mercurio el objetivo de nuestros estudios.

Como última parte de este trabajo dentro de la búsqueda de sensores químicos frente a cationes, se suprimió el grupo tiocarbonilo de estas estructuras, pudiéndose por un lado, confirmar la importancia de este grupo en la actuación de estos sistemas como sensores frente al mercurio (II) y, por otro lado, demostrar las posibilidades de estos sistemas en el diseño de sensores selectivos frente a otros cationes.

Para ello, se probaron las cualidades como sensores cromogénicos de los carbamoilimino derivados **74** obtenidos en las reacciones de cicloadición de triazolindionas sobre el grupo tiona (Parte I. Síntesis de nuevos compuestos heterocíclicos). El estudio se llevó a cabo sobre el derivado **74a**, derivado del cicloaducto

23, con dos bandas de absorción características, a 362 nm ($\epsilon = 11070 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) y a 448 nm ($\epsilon = 7859 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (Figura II.81).

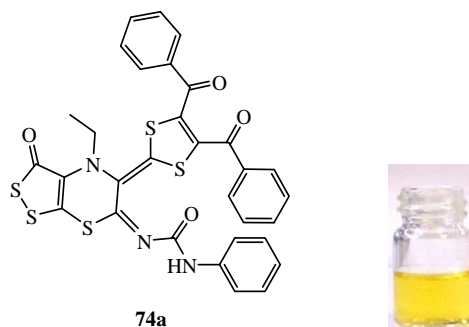


Figura II.81: Estructura del aducto **74a** y disolución en acetonitrilo.



Figura II.82: Respuesta del cicloaducto **74a** (10^{-4} M , MeCN) frente a 2 eq de la sal perclorato del catión correspondiente.

Es interesante destacar que se encuentran pocos ejemplos en bibliografía con ureas y análogos en el reconocimiento de cationes,¹⁷⁰ no así en el de aniones.¹⁷¹ Se aprecian sin embargo, en este carbamoilimino derivado, cambios con varios cationes, como el Cu (II) y el Fe (III), frente a los que se aprecia una decoloración, y el Sc (III) y

¹⁷⁰ (a) Molina, P.; Tárraga, A.; Caballero, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3401-3417. (b) Yang, H.; Liu, Z. Q.; Zhou, Z.-G.; Shi, E.-X.; Li, F.-Y.; Du, Y.-K.; Yi, T.; Huang, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2911-2914.

¹⁷¹ Amendola, V.; Esteban-Gómez, D.; Fabbriizzi, L.; Licchelli, M. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 343-353.

Al (III) en los que se intensifica el amarillo de la disolución. Hay que indicar que si bien en el caso del Sc (III) y el Al (III) el cambio de color se aprecia con la adición de un primer equivalente de sal, en el caso del Cu (II) y el Fe (III), hasta la adición de un segundo equivalente, no se aprecia un cambio cromogénico en la disolución.

Es sin embargo con el Cu (II) en el único caso en el que se podría utilizar como sensor óptico ya que es con el único con el que se observa un claro cambio de color. Por ello sólo se llevó a cabo la valoración por UV-visible con este analito (Figura II.83), lo que permite apreciar un claro punto isobéptico a 290 nm, y una desaparición de las dos bandas de absorción características, lo que explica la decoloración de la disolución.

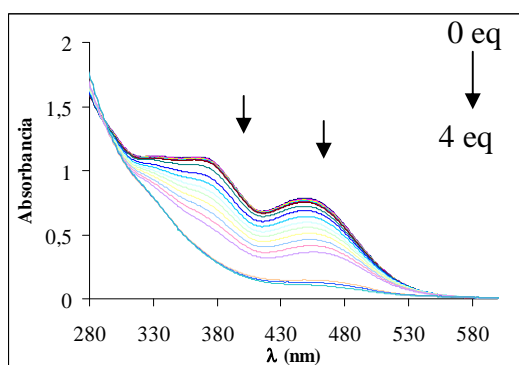


Figura II.83: Valoración de **74a** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Cu^{2+} .

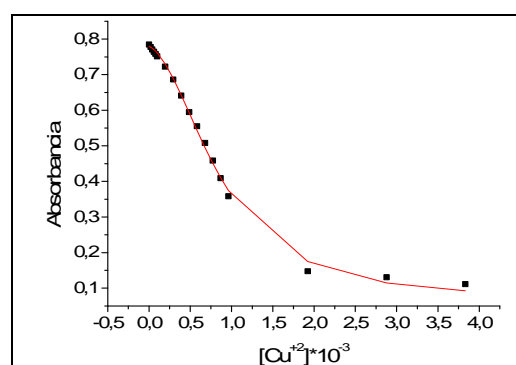


Figura II.84: Ajuste de la curva de valoración de **74a** ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de Cu^{2+} , $\lambda=374$ nm.

Compuesto				Log K	R ²
74a	Cu^{2+}	M_2L	(K ₁)	2.75 ± 0.41	0.997
			(K ₂)	5.33 ± 0.43	

Tabla II.10: Valores de Log K calculados para los complejos formados por **74a**.

En este caso son varios los heteroátomos que pueden participar en la quelación, siendo la más probable la unión con los heteroátomos S14, N22 (Figura II.85), debido a la

gran afinidad del Cu (II), especie de dureza intermedia, por sistemas nitrogenados como aminas e iminas.¹⁷²

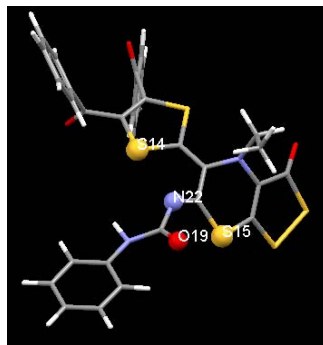


Figura II.85: Estructura de **74a** calculada porHyperChem® utilizando el método semiempírico PM3.

Aunque los resultados con este aducto son bastante prometedores, no se prosiguió su estudio para la obtención de sensores más selectivos. Sin embargo se ha demostrado el enorme potencial de los sistemas 1,2-ditioil-3-tionas en el diseño racional de sensores cromogénicos frente a diferentes cationes.

De acuerdo con todos los resultados experimentales expuestos en esta parte, se pueden obtener una serie de conclusiones:

1. Se ha demostrado la gran versatilidad que nos ofrecen los productos de adición sobre las 1,2-ditioiltionas, en la obtención de sensores cromogénicos.
2. La presencia del grupo tiocarbonilo en estas estructuras es esencial para el reconocimiento del Hg (II).

¹⁷² (a) Krämer, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 772-773. (b) Wadas, T. J.; Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Anderson, C. J. *Curr. Pharm. Des.* **2007**, *13*, 3-16.

3. La modulación de la densidad de carga en el grupo tiocarbonilo de los aductos introduciendo grupos dadores o aceptores de carga, o eliminando la conjugación, ha permitido el diseño de forma racional de sensores selectivos frente al Hg (II).
4. La sustitución del grupo tiocarbonilo por otros grupos puede constituir una nueva línea en el diseño de sensores selectivos frente a cationes distintos al Hg (II).

B. Estudio de las propiedades de distintos ligandos como sensores cromogénicos de aniones

Existen pocos sensores de tipo cromogénico capaces de diferenciar selectivamente aniones de alta basicidad y con densidad de carga superficial similar.^{81g, 173} La naturaleza más difusa de los aniones frente a los cationes hace que las interacciones electrostáticas con los primeros sean menos efectivas que con los cationes isoelectrónicos correspondientes. Otro tipo de interacción molecular utilizada para el reconocimiento, se basa en la formación de enlaces covalentes, de forma reversible o irreversible, entre el sistema receptor y el analito.

El sistema cromogénico en las estructuras sintetizadas contiene un sistema de tiocarbonilo α,β -insaturado, por lo que estas estructuras pueden actuar como dosímetros químicos para cianuro, ya que este anión tiene una gran afinidad hacia él.

Los sistemas elegidos para su estudio como sensores cromogénicos frente a aniones fueron sólo los sistemas asimétricamente sustituidos, tanto el derivado de la sulfona **33** como el derivado enamínico **35**, para ver como afectaba la mayor o menor densidad de carga sobre el sistema α,β -insaturado.

¹⁷³ Aldakov, D.; Anzenbacher, P. Jr. *J. Am. Chem.* **2004**, 126, 4752.

1. Estudio de cicloaductos que provienen de sulfonas acetilénicas

El primer sustrato ensayado como posible sensor hacia cianuro fue el derivado de la sulfona **33**, estudiando no sólo su comportamiento ante el cianuro, que dio una respuesta positiva, sino ante otros aniones para ver su selectividad. Entre los aniones escogidos se encuentran aniones de tipo esférico (Cl^- , Br^- , I^-), oxoaniones (BzO^- , NO_3^- , H_2PO_4^- , HSO_4^- , AcO^-) o aniones de gran interés medioambiental (CN^- y SCN^-). Para ello se siguió una metodología análoga a la empleada en el estudio frente a cationes, así, sobre la disolución en acetonitrilo del ligando (10^{-4} M) se añadió la disolución de las sales de tetrabutilamonio de los aniones de interés: F^- , Cl^- , Br^- , I^- , BzO^- , NO_3^- , H_2PO_4^- , HSO_4^- , AcO^- , CN^- y SCN^- , y se siguió su evolución (Figura II.87).

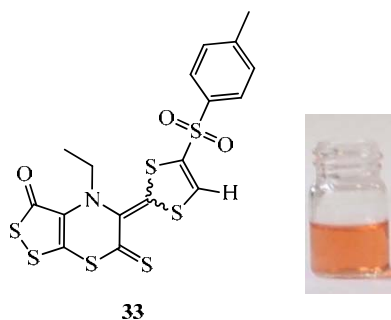


Figura II.86: Estructura de la aducto **33** y disolución 10^{-4} M en acetonitrilo.

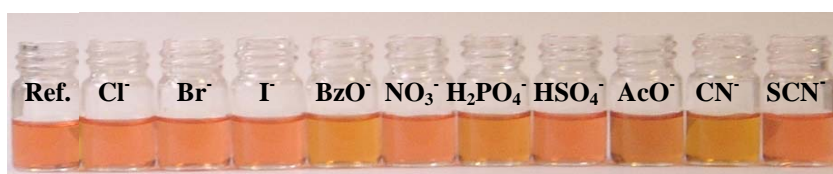


Figura II.87: Respuesta del cicloaducto **33** frente a 10 eq de la sal de tetrabutilamonio del anión correspondiente.

Se observa una baja selectividad en este sistema, ya que da señal frente a una gran cantidad de aniones. Por ello, no se hizo un estudio en mayor profundidad en su forma de actuación como sensor.

Sin embargo, se puede derivar que esa baja selectividad se debe a la reactividad del sistema al incrementarse la electrofilia en la posición β del sistema conjugado, debido a la sustitución en la posición 4 del anillo de 1,3-ditio, por un grupo extractor de carga.

2. Estudio de cicloaductos que provienen de inaminas

Intentando aprovechar la mayor nucleofilia del anión cianuro frente a los otros aniones ensayados, se eligió como segundo sustrato el derivado enamínico **33**. A diferencia del grupo sulfona, el grupo amino, un grupo dador de carga, reducirá la reactividad del sistema tiocarbónico α,β -insaturado. Siguiendo una metodología análoga a la utilizada para el cicloaducto **33** se hicieron estudios sobre el aducto **35**.

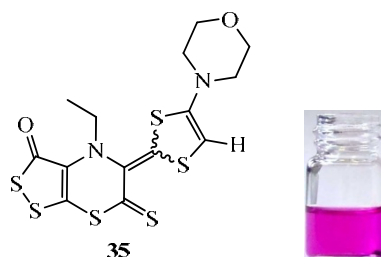


Figura II.88: Estructura del aducto **35** y su disolución en acetonitrilo (10^{-4} M).

De acuerdo con lo esperado, conseguimos un sistema mucho más selectivo. Se observa cómo, a diferencia de lo que ocurría con el aducto **33**, el cicloaducto **35** sólo da señal frente al cianuro (Figura II.89). Es importante además resaltar el hecho de que la coloración con este anión es muy diferente a las señales que se observan con los cationes frente a los que es sensible este aducto (Figura II.50).

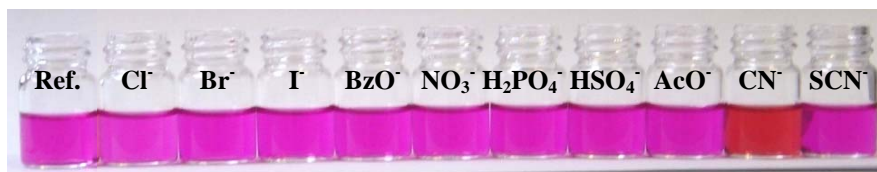


Figura II.89: Respuesta del cicloaducto 35 frente a 10 eq de la sal del anión correspondiente.

La valoración por UV-Visible nos permite determinar que se genera una especie de estequiometría ML (Figura II.90- II.91).

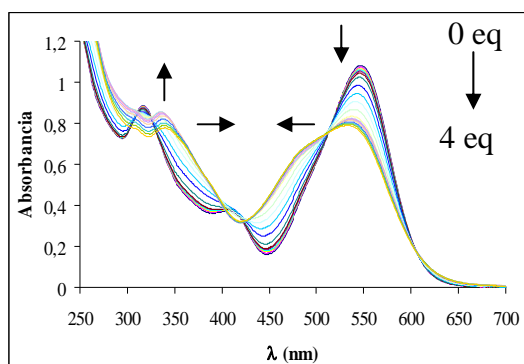


Figura II.90: Valoración de 35 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de CN.

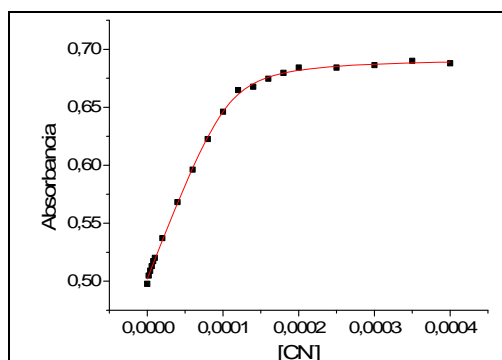


Figura II.91: Ajuste de la Curva de valoración de 35 ($10^{-4}M$, MeCN) en presencia de CN, $\lambda=490\text{ nm}$.

Para intentar determinar lo que está ocurriendo en este proceso, se hizo una valoración por RMN- 1H (Figura II.92).

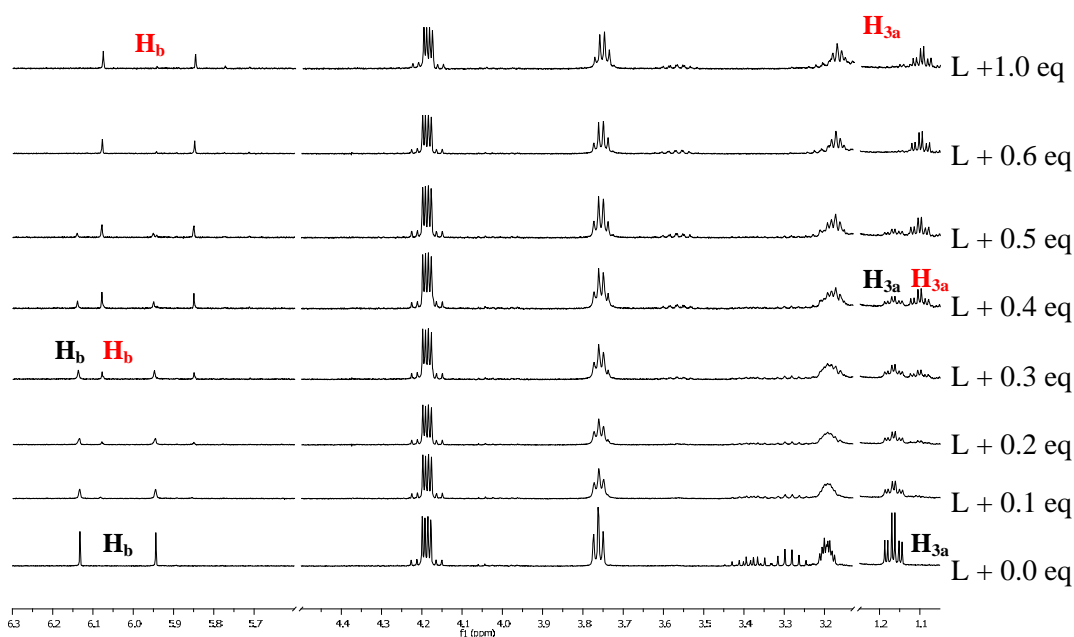


Figura II.92: Evolución del espectro de RMN-¹H (400MHz, CD₃CN, 20°C) de **35** frente a cantidades crecientes de CN.

Se aprecia cómo, tras la adición de pequeñas cantidades de cianuro de tetrabutilamonio sobre el aducto **35** en CD₃CN, tiene lugar una disminución de intensidad en las señales vinílicas (H_b), con la aparición de dos nuevas señales a campos mayores (H_b), lo que indica que estos protones sufren un apantallamiento; esto está de acuerdo con la ruptura del sistema α,β-insaturado, aunque ese desplazamiento no confirma si se trata de una adición 1,2 o 1,4, ya que en ambos casos tendría lugar un apantallamiento de los protones vinílicos, aunque este debería ser mayor en el caso del ataque 1,2 al recibir carga el anillo de ditiol desde el grupo amino de la tiazina (Figura II.93).

Es el apantallamiento de los protones del grupo etilo (CH_{3a}CH_{2a}) unido al nitrógeno de la tiazina lo que indica que el ataque ha tenido lugar en posición β en el sistema insaturado, ya que el ataque en la posición tiocarbonílica supondría un desapantallamiento, al reducirse la densidad de carga en el nitrógeno de la tiazina (Figura II.93).

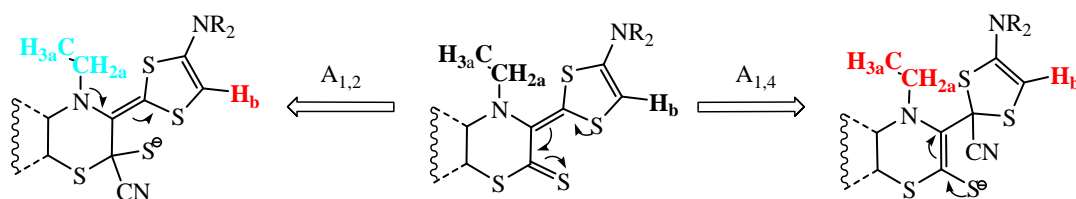
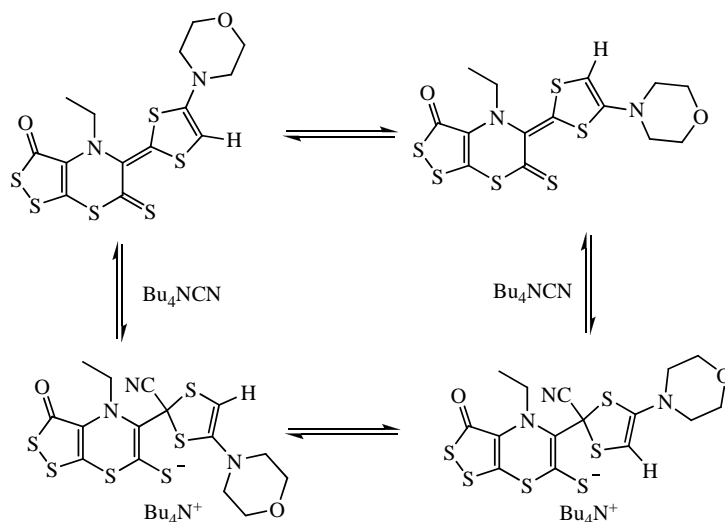


Figura II.93: Procesos de transferencia de carga en el sustrato de partida **35**, y en los productos de adición 1,2 (izqda.) y 1,4 (dcha.).

De acuerdo con estos datos, el mecanismo de reacción que se propone entre el cianuro y el ligando es la adición del cianuro en la posición β del sistema α,β -insaturado, es decir, estaríamos ante un dosímetro químico (Esquema II.7).



Esquema II.7: Posible reacción entre el aducto **35** y el anión cianuro.

El valor de la constante aparente de equilibrio se pudo determinar a partir de las curvas de valoración (Figura II.91, Tabla II.16). El límite de detección del cianuro con el aducto **35** es de $3.459 \times 10^{-7} \text{M}$.

Compuestos				Log K	R ²
35	CN ⁻	ML	(K)	5.21 ± 0.07	0.999

Tabla II.11: Valores de Log K calculado para una especie de estequiometría 1:1.

El estudio del comportamiento del cicloaducto **35** en medios acuosos permite determinar que este ligando sigue siendo sensible al anión cianuro (Figura II.94).

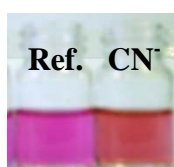


Figura II.94: Estudio realizado disolviendo el ligando **35** en una mezcla 1:1 MeCN:H₂O.

En la valoración por UV-visible del ligando con cianuro se observa una modificación análoga a lo que tiene lugar en ausencia de agua (Figura II.95).

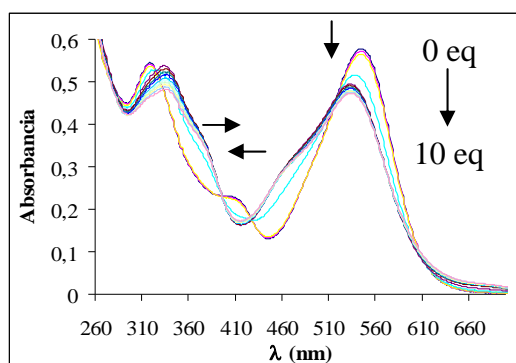


Figura II.95: Valoración de **35** ($10^{-4}M$, MeCN:H₂O) en presencia de CN⁻ disuelto en MeCN.

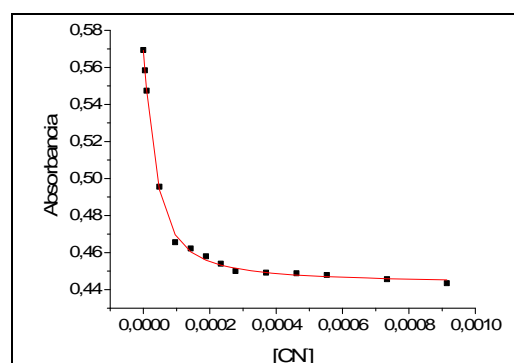


Figura II.96: Ajuste de la curva de valoración de **35** ($10^{-4}M$, MeCN:H₂O) en presencia de CN⁻ disuelto en MeCN, $\lambda=545$ nm.

Se observa que en este caso la constante de equilibrio sufre una ligera disminución (Tabla II.12).

Compuestos				Log K	R²
35	CN ⁻	ML	K	4.74 ± 0.06	0.999

Tabla II.12: Valores de Log K calculado para una especie de estequiometría 1:1.

En este caso, al igual que en apartados anteriores, se pueden sacar una serie de conclusiones, tales como:

1. Los productos de cicloadición obtenidos a partir de las 1,2-ditio1-3-tionas pueden ser utilizados para el diseño de nuevos sensores frente a aniones.
2. La posibilidad de modificar la densidad de carga del sistema 1,3-ditio1, utilizando los dipolarófilos adecuados en las reacciones de cicloadición, han permitido el diseño racional de sensores selectivos frente al cianuro.

5. CONCLUSIONES

De los hechos experimentales expuestos en esta memoria son muchas las conclusiones que se pueden extraer, siendo interesante destacar:

1. Las 1,2-ditio1-3-tionas han demostrado ser estructuras muy versátiles tanto en la síntesis de nuevos sistemas heterocíclicos como en el diseño racional de nuevos sensores cromogénicos, tanto para cationes como para aniones.
2. En el reconocimiento de analitos por los sistemas sintetizados, los efectos electrónicos han demostrado ser decisivos en la mayor o menor selectividad, no observándose ninguna discriminación por efecto estérico.
3. A pesar de tratarse de sistemas con un gran número de heteroátomos sólo unos pocos participan en el reconocimiento de los cationes.

4. Se ha demostrado que el grupo tiocarbonilo es esencial para la detección del mercurio (II), siendo la modulación de la densidad de carga en este grupo lo que ha permitido el diseño de un sensor selectivo hacia este catión.
5. El diseño y la síntesis de sistemas con unidades 1,3-ditiol asimétricamente sustituidas ha permitido la construcción quelatos de estereoquímica diferente, en función de la naturaleza de los sustituyentes en el heterociclo.
6. La sustitución del grupo tiocarbonilo por otros grupos funcionales insaturados puede permitir el diseño de sensores selectivos hacia cationes diferentes al mercurio (II).
7. Se ha podido diseñar y sintetizar un sistema selectivo hacia el cianuro, aunque en este caso no se trata de un sensor, sino de un dosímetro químico. Se ha conseguido la selectividad mediante el control de la densidad de carga, en este caso sobre el sistema tiocarbonílico α,β -insaturado.

6. PARTE EXPERIMENTAL

PROCEDIMIENTOS GENERALES

1. Disolventes, cromatografía, técnicas espectroscópicas de análisis
 - 1.1. Disolventes y condiciones de trabajo
 - 1.2. Cromatografía
 - 1.3. Técnicas espectroscópicas de análisis

 2. Síntesis de compuestos de partida
 - 2.1. Síntesis de 1,2-ditio1-3-tionas
 - 2.2. Síntesis de bis-1,2-ditio1-3-tionas
 - 2.3. Síntesis de triples enlaces activados (acetilenos)
 - 2.4. Síntesis de dobles enlaces activados (maleimidias)

 3. Síntesis de compuestos finales
 - 3.1. Reacción de inserción de carbenos de Fisher
 - 3.2. Reacciones de cicloadición de ditioltionas con triples enlaces activados
 - 3.2.1. Cicloadición de 1,2-ditio1-3-tionas con acetilenos
 - 3.2.2. Cicloadición de bis-1,2-ditio1-3-tionas con acetilenos
 - 3.3. Reacciones de cicloadición de ditioltionas con dobles enlaces activados
 - 3.3.1. Cicloadición de 1,2-ditio1-3-tionas con maleimidias simples
 - 3.3.2. Cicloadición de bis-1,2-ditio1-3-tionas con maleimidias simples
 - 3.3.3. Cicloadición de 1,2-ditio1-3-tionas con maleimidias dobles y triples
 - 3.4. Síntesis de arilcarbamoilimino derivados a partir de 1,4-tiazin-2-tionas y *N*-aril-1,2,4-triazolin-3,5-dionas
-

1. Disolventes, cromatografía, técnicas espectroscópicas de análisis.

1.1. Disolventes y condiciones de trabajo

Las reacciones bajo atmósfera inerte se llevaron a cabo en matraces previamente flameados y purgados en corriente de nitrógeno. Los disolventes utilizados se secaron inmediatamente antes de su uso por destilación en atmósfera inerte sobre un agente desecante adecuado.¹⁷³

Para las reacciones a baja temperatura se emplearon baños de hielo seco con acetona. Las temperaturas indicadas se refieren a las del baño externo.

Las adiciones de líquidos se realizaron, generalmente, utilizando jeringa o cánula y bajo atmósfera de nitrógeno. Todas las reacciones se llevaron a cabo con agitación magnética.

Para el secado de las disoluciones procedentes de la elaboración de las diversas reacciones se utilizaron Na_2SO_4 o MgSO_4 anhidros. Las concentraciones se realizaron en un rotavapor Heidolph modelo Laborota 4000.

Se utilizaron jeringas de plástico (Discardit) y de vidrio (Hamilton) con agujas Llorach-Luer.

1.2. Cromatografía

La cromatografía de capa fina (c.c.f.) fue realizada en gel de sílice Merck 60 GF-254, utilizando como reveladores luz ultravioleta de 254 nm, ácido fosfomolibdico (5%)

¹⁷³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals". Ed. Pergamon Press; Oxford, 1988.

en metanol, o bien una mezcla de *p*-anisaldehído (2.5%), ácido acético (1%) y ácido sulfúrico (3.4%) en etanol del 95%. Para la cromatografía en columna rápida (flash) se utilizó gel de sílice 60 (230-400 mesh, Merck). El dispositivo de purificación utilizado se construyó según las indicaciones de Still.¹⁷⁴ La cromatografía de columna de media presión fue realizada en un aparato Gilson usando gel de sílice Merck 60 (menor de 230 mesh). Las cromatografías preparativas se desarrollaron sobre placas de 20 x 20 cm y 1 mm de espesor.

1.3. Técnicas espectroscópicas de análisis

Los espectros de infrarrojos fueron realizados en pastilla de bromuro potásico en un espectrofotómetro Nicolet Impact 410.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono se realizaron en disolución del disolvente deuterado que se indica en cada caso, en aparatos Varian Gemini VXR-200 MHz, Bruker DRX-300 MHz, Varian Mercury 300 MHz y Varian Inova 400 MHz.

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro VG7070E y VG-AutoSpec, con impacto electrónico a una energía de 70 eV.

Para los análisis elementales se utilizó un analizador Thermo EuroGlas TN/TS 3000.

Las pruebas de espectroscopia de UV-Visible se realizaron en un espectrómetro Varian Cary 300 Bio, en cubetas de 1 cm de lado y a una temperatura controlada de 25°C.

Las sales que se utilizaron en el estudio de las propiedades de los sensores químicos fueron en forma de percloratos o de triflatos en el caso de los cationes de interés

¹⁷⁴ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. "Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution". *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

y sales de tetrabutilamonio en el caso de los aniones de interés. En todos los casos se usó como disolvente acetonitrilo Aldrich, 99.98+ % HPLC grade.

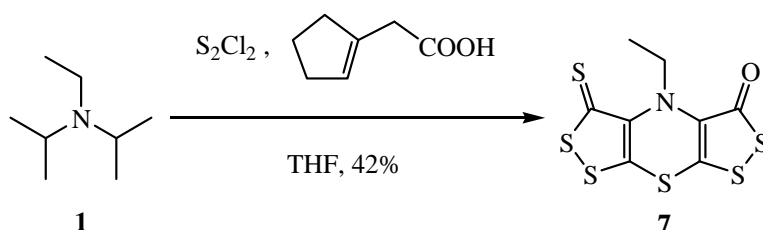
La difracción de Rayos X se determinó en un difractor Bruker SMART 1000 CCD utilizando una radiación Mo-K α ($\lambda=0.71073$ Å) realizada a 20°C.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Gallenkamp y no están corregidos.

2. Síntesis de reactivos de partida

2.1. Síntesis de 1,2-ditiol-3-tionas

2.1.1. Síntesis de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (7)^{139a}



Se adicionó lentamente dicloruro de diazufre (4.0 mL, 50.0 mmol) a una disolución de *N*-etildiisopropilamina (8.7 mL, 50.0 mmol) y ácido ciclopentenilacético¹⁷⁵ (1.26 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) mantenida a -40 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 minutos a -40 °C, después durante tres días a temperatura ambiente y finalmente se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de

¹⁷⁵ Este ácido se sintetizó a partir del ciclopentenacetonitrilo (comercial), que fue hidrolizado por calentamiento a reflujo durante cuatro horas, bajo nitrógeno, en una disolución de NaOH (3.25 M), de acuerdo con el método descrito en: Masamuna, T.; Sato, S.; Abiko, A.; Ono, M.; Murai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2129.

reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO₂, éter de petróleo hasta éter de petróleo-diclorometano, 1:1). Esto permitió obtener el compuesto **7** puro (0.45 g, 1.39 mmol, 42%),¹⁷⁶ como un sólido rojo; p.f.: 179-181 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

IR (CCl₄, cm⁻¹): 2922 (C-H st), 1660 y 1633 (C=O st), 1287 (C=S st), 1080, 1009.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.96 (c, *J*= 7.20 Hz, 2H, -CH₂) 1.33 (t, *J*= 7.20 Hz, 3H, -CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.81 (C=S), 182.29 (C=O), 155.24 (C=C-CS), 148.18 (C=C-CO), 148.10 (C=C-CS), 137.46 (C=C-CO), 42.97 (CH₂), 14.42 (CH₃) ppm.

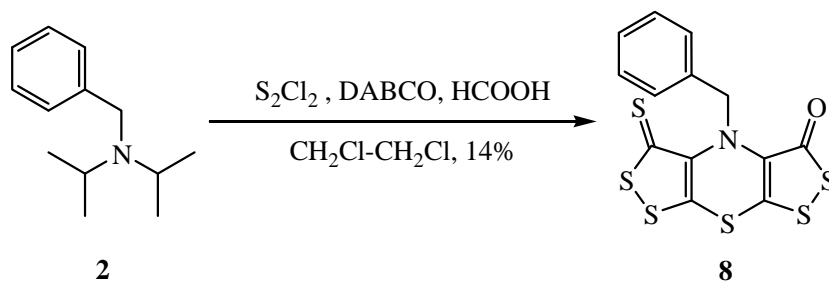
EM (IE) m/z (%): 323 (M⁺, 4), 291 (M⁺ - S, 100), 276 (M⁺ - S - CH₃, 18), 263 (M⁺ - SCO, 13), 231 (23), 198 (9), 160 (11), 126 (12), 112 (27), 100 (29).

HRMS: calculada para C₈H₅NOS₆: 322.8695 encontrada: 322.8671.

Análisis: Calculado para C₈H₅NOS₆: C, 29.72; H, 1.55; N, 4.33; hallado: C, 29.78; H, 1.57; N, 4.31.

¹⁷⁶ Cuando no se emplea DABCO, y por tanto la *N*-etil-diisopropilamina actúa como base y como reactivo, el rendimiento se calcula sobre 1/15 de la amina inicial, ya que el resto actúa como base neutralizando el HCl.

2.1.2. Síntesis de 4-bencil-3-oxo-3*H*,4*H*,5*H*-bis[1,2]ditiolo[3,4-*b*:4',3'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**)^{138b}



Se adicionó lentamente dicloruro de diazufre (4.0 mL, 50 mmol) a una disolución de *N*-bencildiisopropilamina (5 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO, 5.04 g, 45 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 mL). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 3 días a temperatura ambiente, después se añadió ácido fórmico (3.76 mL 100 mmol) y finalmente se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO₂, éter de petróleo hasta éter de petróleo-diclorometano, 1:1). Esto permitió obtener el compuesto **8** puro (0.26 g, 14%), como un sólido naranja; p.f.: 209-210 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

IR (CCl₄, cm⁻¹): 1620 y 1540 (C=O st), 1440 y 1320 (C=S st), 1280, 1090, 1020, 700.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.35 y 7.28 (m, 5H, -C₆H₅), 4.97 (s, 2H, -CH₂) ppm.

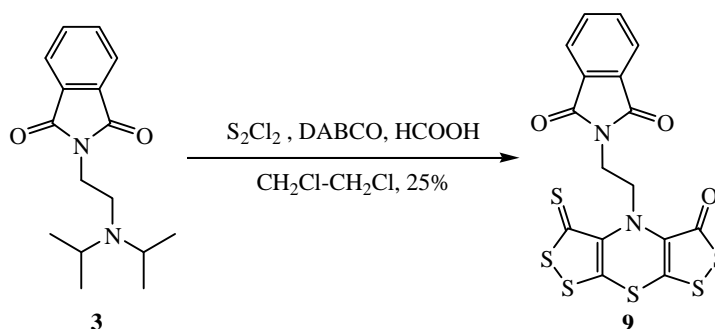
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 203.21 (C=S), 183.90 (C=O), 159.11, 150.98, 147.46, 138.01 y 136.51 (C terciario sp²), 129.36, 129.02 y 128.32 (C_{arom.}), 51.76 (CH₂) ppm.

EM (IE) m/z (%): 385 (M⁺, 27), 369 (M⁺ - O, 7), 353 (M⁺ - S, 10), 294 (M⁺ - -CH₂C₄H₅, 13), 276 (13), 263 (16), 234 (14), 192 (8), 149 (11), 126 (7), 114 (12), 91 (100), 65 (21).

HRMS: calculada para C₁₃H₇NOS₆: 384.8864 encontrada: 384.8852.

Análisis: Calculado para C₁₃H₇NOS₆: C, 40.4; H, 1.8; N, 3.5; hallado: C, 40.5; H, 1.8; N, 3.6.

2.1.3. Síntesis de 4-(2-ftalimidoetil)-3-oxobis[1,2]ditiolo[3,4-*b*:4',3'-*e*][1,4] tiazina-5-tiona (**9**)^{138a}



Se adicionó lentamente dicloruro de diazufre (5.3 mL, 65 mmol) a una disolución de *N*-(2-diisopropilaminoetil)ftalimida (1.79 g, 6.5 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (DABCO, 7.31 g, 65 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 mL) a -40°C. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 min a -40°C y después se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 días. Por último se añadió ácido fórmico (2.6 mL, 65 mmol) lentamente, manteniendo la mezcla durante la adición a 5°C, y se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO₂, éter de petróleo hasta éter de petróleo-diclorometano, 1:1). Esto permitió obtener el compuesto **9** puro (0.76 g, 25%), como un sólido rojo; p.f.: 235-236 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

IR (CCl₄, cm⁻¹): 1707 (C=O st), 1390 y 1302 (C=S st), 1280, 1090, 1020, 700.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.81 (m, 2 H, -C₆H₄), 7.71 (m, 2 H, -C₆H₄), 4.33 (t, *J*= 6.00 Hz, 2 H, -CH₂-), 3.96 (t, *J*= 6.00 Hz, 2 H, -CH₂-) ppm.

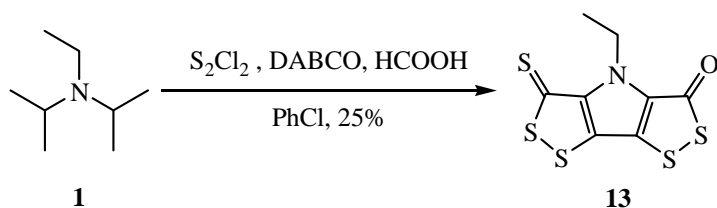
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 203.23 (C=S), 181.73 (C=O), 167.93 (-N-C=O), 164.26 y 163.88 (C terciario, sp²), 155.79 y 155.42 (-C=CH-), 152.93 y 152.42 (C terciario, sp²), 134.03, 131.93 y 123.24 (-C_{arom.}), 49.06 (-N-CH₂-CH₂-N-), 36.63 (-N-CH₂-CH₂-N-) ppm.

EM (IE) *m/z* (%): 468 (M⁺, 4), 456 (M⁺ - S, 100), 276 (M⁺ - S - Fta, 18), 231 (23), 198 (9), 160 (11), 126 (12), 112 (27), 100 (29).

HRMS: calculada para C₁₆H₈N₂O₃S₆: 467.8859 encontrada: 466.8850.

Análisis: Calculado para C₁₆H₈N₂O₃S₆: C, 41.08; H, 1.72; N, 5.98; hallado: C, 41.00; H, 1.69; N, 5.91.

2.1.4. Síntesis de 4-etil-3-oxobis[1,2]ditiolo[4,5-*b*][5',4'-*e*]pirrol-5-tiona (13)¹⁶



Se adicionó lentamente dicloruro de diazufre (4.6 mL, 57.5 mmol) a una disolución de *N*-etil-diisopropilamida (1.00 mL, 5.75 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO, 6.44 g, 57.5 mmol) en clorobenceno (100 mL) a -40°C. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 min a -40°C y después se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 días. Por último se añadió ácido fórmico (2.2 mL, 57.5 mmol) lentamente y se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se

concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO₂, éter de petróleo hasta éter de petróleo-diclorometano, 1:1). Esto permitió obtener el compuesto **13** puro (0.42 g, 25%), como un sólido rojo; p.f.: 175-176 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

IR (CCl₄, cm⁻¹): 1680 (C=O st), 1442, 1429, 1370, 1350 y 1291 (C=S st), 1165, 1094, 1036.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4.99 (c, *J*= 7.10 Hz, 2 H, -CH₂-), 1.42 (t, *J*= 7.10 Hz, 2 H, -CH₂-) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 198.17 (C=S), 181.43 (C=O), 144.57, 135.67, 135.18 y 129.74 (C terciario, sp²), 37.76 (-N-CH₂-CH₃), 17.37 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

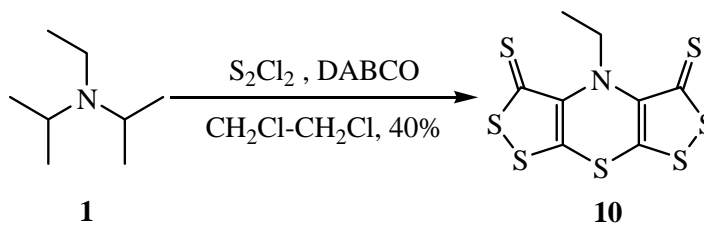
EM (IE) m/z (%): 293 (M⁺⁺ 2, 28), 291 (M⁺, 100), 276 (21), 263 (M⁺ - CH₂CH₃, 15), 258 (M⁺ - S, 14), 231 (24), 112 (19), 100 (17).

HRMS: calculada para C₈H₅NOS₅: 290.8974 encontrada: 290.8975.

Análisis: Calculado para C₈H₅NOS₅ C, 32.97; H, 1.73; N, 4.81; hallado: C, 33.17; H, 2.03; N, 4.58.

2.2. Síntesis de bis-1,2-ditiol-3-tionas

2.2.1. Síntesis de 4-etilbis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-3,5-tiona (**10**)¹⁶



Se adicionó lentamente dicloruro de diazufre (4.6 mL, 57.5 mmol) a una disolución de *N*-etil-diisopropilamina (1.0 mL, 5.75 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO, 6.44 g, 57.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 mL) mantenida a -40 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 minutos a -40 °C, después durante tres días a temperatura ambiente y finalmente se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO₂, éter de petróleo hasta éter de petróleo-diclorometano, 1:1). Esto permitió obtener el compuesto **10** puro (0.78 g, 40%), como un sólido negro de brillo metálico; p.f.: 202-203 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

IR (CCl₄, cm⁻¹): 2964 (C-H st), 1551 y 1314 (C=S st), 1254, 1057, 1000.

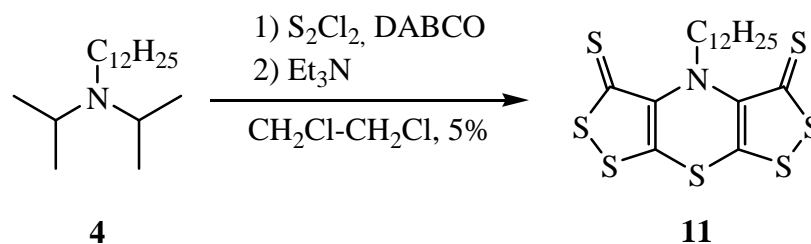
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4.11 (c, *J*= 7.40 Hz, 2H, -CH₂) 1.34 (t, *J*= 7.40 Hz, 3H, -CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.55 (C=S), 158.75 (C=C-CS), 148.65 (C=C-CS), 44.07 (CH₂), 14.12 (CH₃) ppm.

EM (IE) *m/z* (%): 339 (M⁺, 6), 307 (M⁺ - S, 22), 274 (M⁺ - S - CH₃, 9), 247 (7), 174 (6), 160 (7), 126 (8), 112 (23), 100 (38), 76 (52).

HRMS: calculada para C₈H₅NOS₇: 338.8450 encontrada: 338.8467.

Análisis: Calculado para C₈H₅NOS₇: C, 28.30; H, 1.48; N, 4.12; hallado: C, 28.02; H, 1.18; N, 3.96.

2.2.2. Síntesis de 4-lauril-bis[1,2]ditiolo[3,4-*b*:4',3'-*e*][1,4]tiazina-3,5-ditiona (11**)^{138c}**

Se adicionó lentamente dicloruro de diazofre (3.0 mL, 37.5 mmol) a una disolución de *N*-lauroldiisopropilamina (1.0 g, 3.71 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, 3.32 g, 29.6 mmol) en cloroformo (100 mL) mantenida bajo nitrógeno y enfriada a -40 °C. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 minutos a -40 °C, y después durante tres días a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente trietilamina (6.7 mL, 48.1 mmol). Tras completar la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Seguidamente la mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO₂, éter de petróleo hasta diclorometano). Esto permitió obtener el compuesto **11** puro (0.89 g, 0.19 mmol, 5%) como un sólido negro; p.f.: 147-149 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

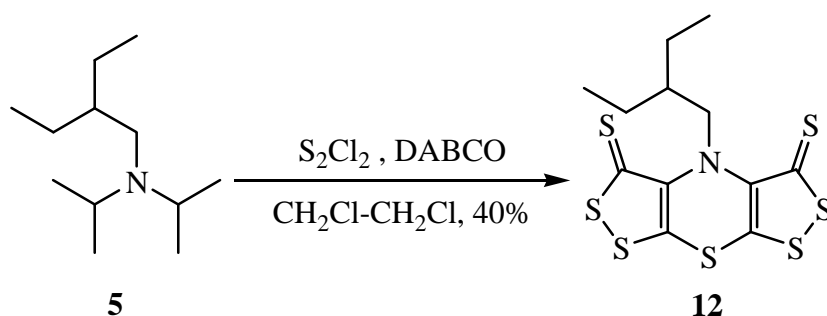
IR (KBr, cm⁻¹): 2920 y 2848 (C-H, st), 1551, 1434 y 1308 (C=S st), 1063.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4.09 (t, *J*= 7.90 Hz, 2 H, -N-CH₂), 1.76-1.72 (m, 2 H, -N-CH₂-CH₂), 1.37-1.25 (m, 18 H, 9 -CH₂) y 0.88 (t, *J*= 7.00 Hz, -CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.94 (C=S), 155.38 (C=C-CS), 149.07 (C=C-CS), 47.97 (NCH₂), 31.84 (CH₂), 29.56 (CH₂), 29.50 (CH₂), 29.41 (CH₂), 29.26 (CH₂), 26.77 (CH₂), 22.62 (CH₂) y 14.06 (CH₃) ppm.

EM (IE) m/z (%): 479 (M⁺, 12), 447 (M⁺ - S, 100), 414 (25), 280 (20), 192 (16), 100 (25), 64 (82), 55 (56), 43 (78).

2.2.3. Síntesis de 4-(2-etilbutil)bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-3,5-tiona (**12**)



Se adicionó lentamente dicloruro de diazufre (4.6 mL, 57.5 mmol) a una disolución de *N*-(2-etilbutil)diisopropilamina (1.0 mL, 5.75 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO, 6.44 g, 57.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 mL) mantenida a -40 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 minutos a -40 °C, después durante tres días a temperatura ambiente y finalmente se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO₂, éter de petróleo hasta éter de petróleo-diclorometano, 1:1). Esto permitió obtener el compuesto **12** puro (0.91 g, 40%), como un sólido negro de brillo metálico; p.f.: 202-203 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

IR (KBr, cm⁻¹): 2956, 2921 y 2852 (C-H, st), 1716, 1644, 1544 y 1506 (C=O, st), 1372 y 1329, (C=S, st), 1272, 1230, 1201, 1161, 1114, 1067, 1025, 992 y 960.

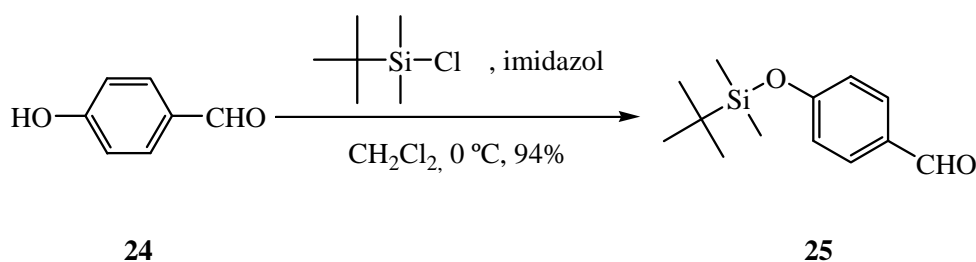
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.34-5.20 (m, 2 H, -N-CH₂-), 1.91-1.63 (m, 1 H, -N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 1.46-1.38 (m, 4 H, -N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 0.88-0.88 (m, 6 H, -N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 195.76 (C=S), 186.44 (C=O), 131.39 y 128.00 (C terciario, sp²), 57.00 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 45.65 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 25.50, 24.95, 23.43 y 21.21 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 7.81 y 7.45 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 363 (M⁺ - S, 50), 279 (48), 219 (70).

2.3. Síntesis de triples enlaces activados (acetilenos)

2.3.1. Síntesis de 4-*terc*-butildimetilsiloxibenzaldehído (**25**)¹⁴²



Sobre una disolución agitada de 2 g de 4-hidroxibenzaldehído (**24**) (16.39 mmol) en 10 mL de diclorometano, enfriada a 0°C se añadió 4.34 g de imidazol (34.44 mmol) y 2.72 g de cloruro de *terc*-butildimetilsilano (18.05 mmol). A continuación la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 60 minutos. Seguidamente se añadió sobre la mezcla de reacción una disolución acuosa (5 mL). A continuación se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 10 mL). El combiando de extractos orgánicos se secó sobre sulfato sódico y el disolvente fue eliminado en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida (SiO₂, éter de petróleo hasta éter de petróleo-acetato de etilo 5:95), lo que permitió separar 3.64 g del compuesto **25** puro (15.42 mmol, 94%), como un aceite incoloro.

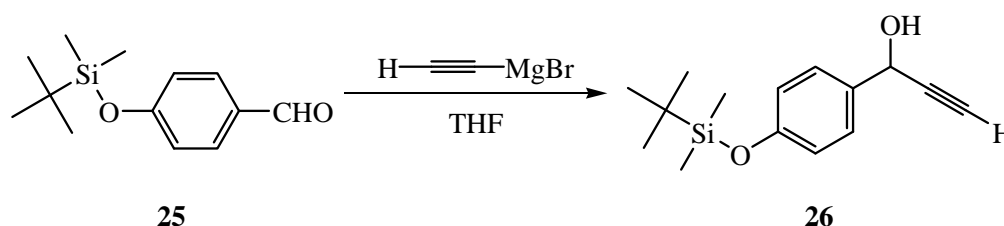
IR (película líquida, cm^{-1}): 2956, 2931, 2885 y 2824 (-C-H, st), 1699 (-C=O, st), 1472, 1463, 1272, 839 (-Si-C, st) y 783 (-Si-C, st).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.69 (s, 1 H, -C-OH), 7.60 (d, $J = 8.60$ Hz, 2 H, 2 CH Ar), 6.76 (d, $J = 8.60$ Hz, 2 H, 2 CH Ar), 0.81 (s, 9 H, -C(CH $_3$) $_3$) y 0.06 (s, 6 H, -Si(CH $_3$) $_2$) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 190.00 (C=O), 161.37 (C Ar), 131.89 (CH Ar), 130.59 (C Ar), 120.49 (CH Ar), 25.61 (-C(CH $_3$) $_3$), 18.26 (C(CH $_3$) $_3$) y -4.38 (Si(CH $_3$) $_2$) ppm.

EM (IE) m/z (%): 236 (M^+ , 17), 195 (100), 179 (100), 135 (21) y 57 (6).

2.3.2. Síntesis de 1-[4-*tert*-butildimetilsililoxifenil] -2-propin-1-ol (**26**)¹⁴³



En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 3.64 g de 4-*tert*-butildimetilsililoxibenzaldehído (**25**) (15 mmol) en 10 mL de THF. Sobre la mezcla en agitación y bajo atmósfera de N_2 se añadieron lentamente 46 mL de bromuro de etinilmagnesio (3 g, 23 mmol, 0.5 M en THF). Tras completar la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Seguidamente se añadió sobre la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL). A continuación se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída con éter dietílico (3 x 20 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato sódico y el disolvente fue eliminado en el rotavapor. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 3.48 g del compuesto **26** (85 %) como un aceite de color amarillo.

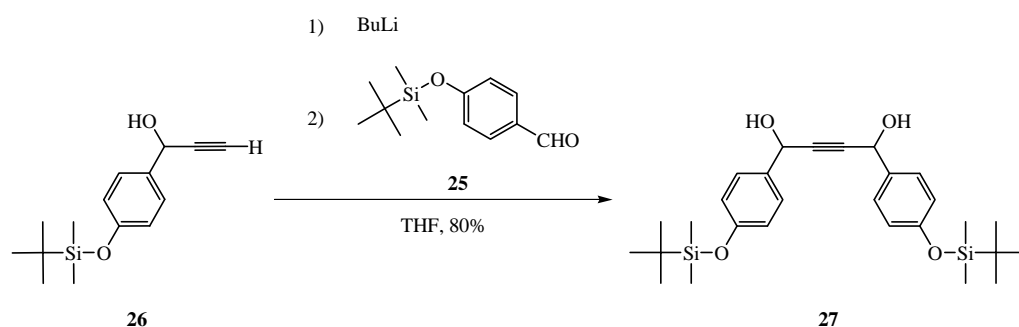
IR (película líquida, cm^{-1}): 3310 (-O-H, st), 2956, 2929, 2886 y 2858 (-C-H, st), 2118 (-C \equiv C-, st), 1509, 1471, 1255, 838 (-Si-C, st) y 781 (-Si-C, st).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.39 (d, $J = 8.40$ Hz, 2 H, 2 CH Ar), 6.84 (d, $J = 8.40$ Hz, 2 H, 2 CH Ar), 5.32 (s, 1 H, -CH-OH), 3.84 (s, 1 H, -OH), 2.62 (d, $J = 2.40$ Hz, 1 H, -C \equiv CH), 1.03 (s, 9 H, -C(CH $_3$) $_3$) y 0.23 (s, 6 H, -Si(CH $_3$) $_2$) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 155.90 (C Ar), 133.41 (C Ar), 128.42 (CH Ar), 120.30 (CH Ar), 84.23 (-C \equiv CH), 74.83 (-C \equiv CH), 63.88 (-CH-OH), 25.98 (-C(CH $_3$) $_3$), 18.45 (-C(CH $_3$) $_3$) y 4.12 (-Si(CH $_3$) $_2$) ppm.

EM (IE) m/z (%): 262 (M^+ , 25), 245 (5), 205 (M^+ - C(CH $_3$) $_3$, 100), 151 (95), 135 (10), 91 (C $_7\text{H}_7^+$, 11) y 58 (C $_3\text{H}_6\text{O}^+$, 40).

2.3.3. Síntesis de 1,4-bis[4-*terc*-butildimetilsililoxifenil]-2-butil-1,4-diol (**27**)¹⁴³



En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 1.84 g del alcohol propargílico **26** (18 mmol) en 10 mL de THF. Sobre la disolución enfriada a -78 °C se añadió lentamente 9.64 mL de butillitio (15 mmol, 1.6 M en hexano). Tras completar la adición la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. A continuación se añadieron lentamente 1.66 g de 4-*t*-butildimetilsililoxibenzaldehído (**25**) (7 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta alcanzar la temperatura ambiente y después se mantuvo la agitación a temperatura

ambiente durante 30 minutos más. Seguidamente se añadió sobre la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL). A continuación se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída con éter dietílico (3 x 20 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato sódico y el disolvente fue eliminado en el rotavapor. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 1:1 v/v hasta diclorometano:acetato de etilo, 17:3 v/v), obteniéndose 2.85 g de **7** (80 %), como un aceite de color marrón.

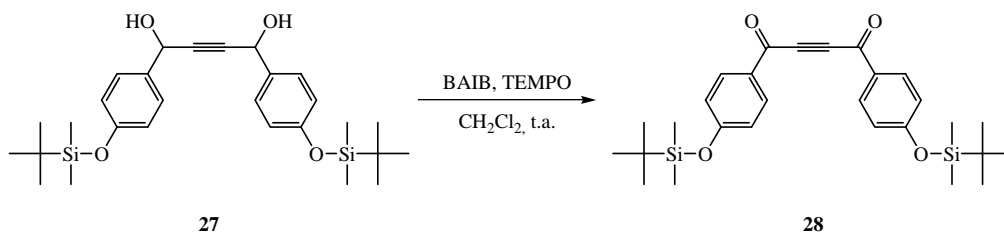
IR (película líquida, cm^{-1}): 3301 (-O-H, st), 2955, 2930 y 2857 b(-C-H, st), 1274, 1170, 835 (Si-C st) y 781 (Si-C st).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.37 (d, $J= 7.40$ Hz, 4 H, 4 **CH** Ar), 6.81 (d, $J= 7.40$ Hz, 4 H, 4 **CH** Ar), 5.43 (s, 2 H, 2 -**CH**-OH), 0.99 (s, 18 H, 2 -**C**(**CH** $_3$) $_3$) y 0.19 (s, 12 H, 2 -**Si**(**CH** $_3$) $_2$) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 155.75 (**C** Ar), 133.07 (**C** Ar), 128.09 (**CH** Ar), 120.06 (**CH** Ar), 86.36 (-**C** \equiv **CH**), 74.83 (-**C** \equiv **CH**), 64.07 (-**CH**-OH), 25.62 (-**C**(**CH** $_3$) $_3$), 18.41 (-**C**(**CH** $_3$) $_3$) y 4.46 (-**Si**(**CH** $_3$) $_2$) ppm.

EM (IE) m/z (%): 498 (M^+ , 53), 351 (5), 309 (100), 231 (95), 179 (10), 151 (11), 73 ($\text{C}_3\text{H}_9\text{Si}^+$, 75).

2.3.4. Obtención de 1,4-bis[4-*tert*-butildimetilsililoxifenil]-2-butin-1,4-diona (**28**)¹⁴³



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 2.85 g del diol **27** (5.71 mmol) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla resultante se añadieron 4.05 g de bisacetoxiidobenceno (BAIB) (12.58 mmol) y 180 mg de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) (1.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (10 mL). Después se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) y posteriormente con una disolución saturada de NaCl (3 x 20 mL). A continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente fue eliminado en el rotavapor. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 7:3 v/v) obteniéndose 2.62 g de **28** (93 %) como un sólido de color amarillo de p.f.: 76-77 °C.

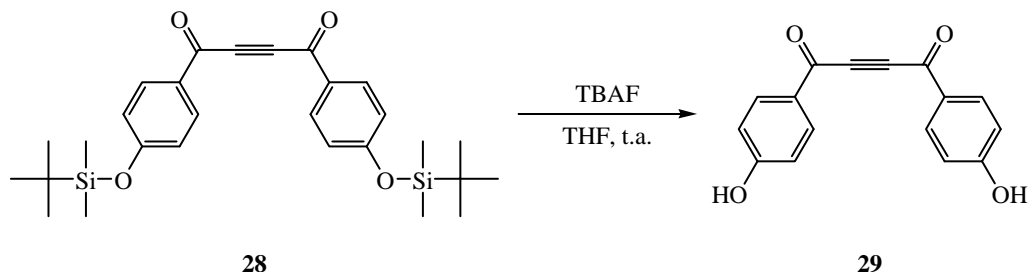
IR (KBr, cm⁻¹): 3069 y 3041 (=C-H, st), 2956, 2930, 2895, 2886 y 2859 (-C-H, st), 1699, 1694, 1687 y 1647 (C=O st), 1596, 1571, 1539, 1531, 1507, 1471, 1464, 1445, 1418, 1391, 1363, 1260, 1195, 1160, 1111, 1079, 1007, 938, 909, 853, 840, 825, 809 y 784.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.09 (d, *J*= 8.80 Hz, 4 H, 4 CH Ar), 6.92 (d, *J*= 8.80 Hz, 4 H, 4 CH Ar), 0.98 (s, 18 H, 2 -C(CH₃)₃) y 0.25 (s, 12 H, 2 -Si(CH₃)₂) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 175.06 (-C=O), 162.17 (C Ar), 132.15 (CH Ar), 128.09 (CH Ar), 129.73 (C Ar), 120.25 (CH Ar), 85.59 (-C≡CH), 64.07 (-CH-OH), 25.47 (-C(CH₃)₃), 18.20 (-C(CH₃)₃) y 4.40 (-Si(CH₃)₂) ppm.

EM (IE) m/z (%): 494 (M⁺, 25), 437 (100), 193 (83).

2.3.5. Desprotección de 1,4-bis[4-*tert*-butildimetilsililoxifenil]-2-butin-1,4-diona (**28**)¹⁴⁴



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 200 mg de la dicetona **28** (0.40 mmol) en 5 mL de THF se añadió 0.40 mL de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (0.40 mmol, 1.0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante durante 60 minutos. Seguidamente se añadió sobre la mezcla de reacción una disolución al 10% de HCl (5 mL). A continuación se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 10 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato sódico y el disolvente fue eliminado en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 1:1 v/v hasta acetato de etilo) obteniéndose 70 mg del compuesto **29** puro (0.26 mmol, 80%), como un sólido de color amarillo limón, p.f.: 134-135 °C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3156 (-O-H, st), 1601 (C=O st), 1557, 1289 y 1164.

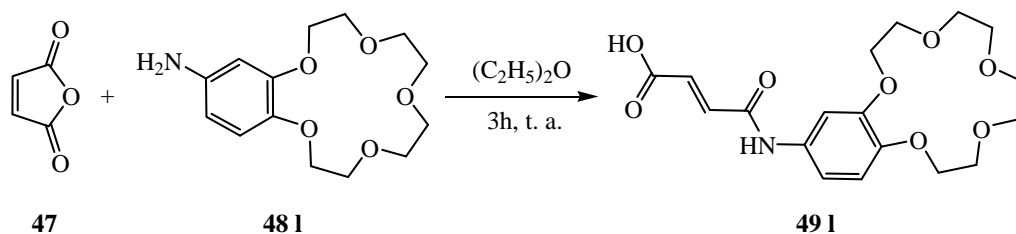
RMN-¹H (CD_3COCD_3 , 400 MHz) δ : 9.68 (s, 2 H, -OH), 8.11 (d, $J= 9.00$ Hz, 4 H, 4 CH Ar), 7.05 (d, $J= 9.00$ Hz, 4 H, 4 CH Ar) ppm.

RMN-¹³C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 174.04 (C=O), 164.33 (C Ar), 132.29 (CH Ar), 127.18 (C Ar), 116.00 (CH Ar), 85.10 (-C≡C-) ppm.

EM (IE) m/z (%): 266 (M^+ , 97), 237 (14), 210 (100), 181 (26), 152 (27), 145 (52), 121 (95), 93 (62), 65(61), 39(28).

2.4. Síntesis de dobles enlaces activados (maleimidias)¹⁵³

2.4.1. Síntesis del ácido 3-[(benzo-15-corona-5)-4'-carbamoil]-acrílico (**49 I**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 30 mg (0.31 mmol) de anhídrido maleico (**47**) en 20 mL de éter dietílico. Sobre la mezcla en agitación se añadió 87 mg, (0.31 mmol) de la amina **48 I**. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El precipitado amarillo obtenido se filtró y lavó con éter dietílico para eliminar el producto de partida que no ha reaccionado, se secó y no fue necesario purificarlo para realizar el siguiente paso.

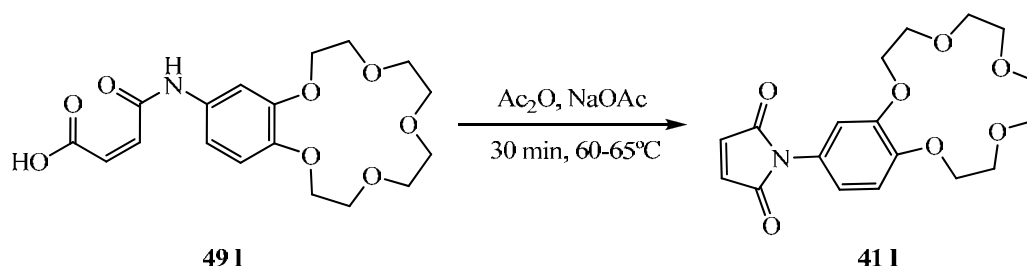
IR (KBr, cm⁻¹): 3441 (O-H, st), 3290 (N-H, st), 2925 y 2856 (C-H, st), 1716, 1699 y 1633 (C=O, st), 1589, 1575, 1567, 1564, 1558, 1538, 1515 y 1470.

RMN-¹H (CD₃COCD₃, 400 MHz) δ: 10.31 (s ancho, OH), 7.40 (d, 1 H, H_{arom.}), 7.34 (s, NH) 7.21 (d, 1 H, H_{arom.}), 7.18 (d, 1 H, H_{arom.}), 6.95 (d, 1 H, H_{arom.}), 6.67 (d, J= 12.80 Hz, 1 H, -CH=CH-), 6.35 (d, J= 12.80 Hz, 1 H, -CH=CH-), 4.11-4.08 (m, 4 H, H_{eter}), 3.86-3.82 (m, 4 H, H_{eter}), 3.69-3.67 (m, 8 H, H_{eter}) ppm.

RMN-¹³C (CD₃COCD₃, 100 MHz) δ: 166.18 (-C=O), 166.00 (-N-C=O), 151.15 (-C_{arom.}), 149.11 (-C_{arom.}), 137.19 (-CH=CH-), 134.07 (-CH=CH-), 132.66 (-C_{arom.}), 115.94, 115.35 y 109.31 (-C_{arom.}), 72.87, 72.26, 71.21, 71.09 y 70.88 (-C_{eter}) ppm.

EM (IE) m/z (%): 363 (M⁺ - H₂O, 100), 283 (52).

2.4.2. Síntesis de la *N*-[(benzo-15-corona-5)-4'-il]maleimida (**41 I**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, refrigerante y tubo de cloruro cálcico, se añadieron 69 mg (0.18 mmol) del ácido maleámico **49 I**, 41 μ L (44 mg, 0.43 mmol) de anhídrido acético y 90 mg (1.1 mmol) de acetato sódico. La mezcla se agitó durante treinta minutos a una temperatura de 60-65°C, después se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 y por último se extrajo con éter dietílico (3 x 20mL). El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación el disolvente se eliminó en el rotavapor. El crudo resultante se utilizó tal cual en el siguiente paso, obteniéndose 48 mg de la maleimida **41 I** (73%), como un sólido amarillo de p.f.: 149-150°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3780, 2929, 2897, 2873 y 2855 (C-H, st), 1700 (C=O, st), 1596, 1520, 1457, 1441 y 1407.

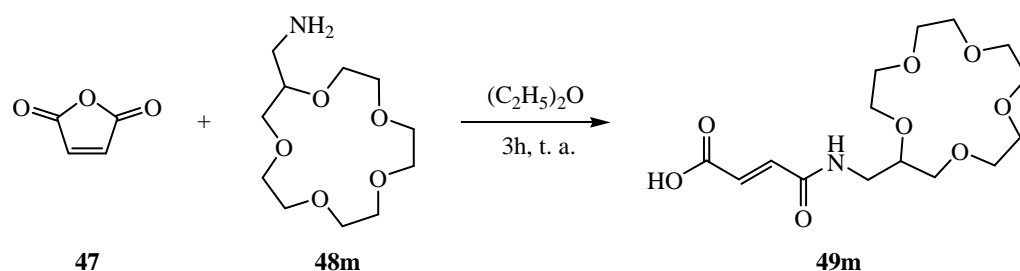
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.93-6.82 (m, 3 H, C_6H_5), 6.81 (s, 2 H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 4.15-4.11 (m, 4 H, H_{eter}), 3.91-3.88 (m, 4 H, H_{eter}), 3.74 (s, 8 H, H_{eter}) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.66 ($-\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 149.23 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.75 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.07 ($-\text{CH}=\text{CH}-$), 124.22 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.16 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 113.85 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 1112.28 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 71.25, 71.13, 71.05, 70.85, 70.61, 70.42, 70.31, 70.22, 70.09, 69.58, 69.51, 69.40, 69.33, 69.16, 69.04, 68.85 y 68.78 ($-\text{C}_{\text{eter}}$) ppm.

EM (IE) m/z (%): 363 (M^+ , 100), 275 (3), 231 (36).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{21}NO_7$: C, 59.50; H, 5.83; N, 3.85; hallado: C, 59.52; H, 5.86; N, 3.73.

2.4.3. Síntesis del ácido 3-(1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecan-2-ilmetilcarbamoil)-acrílico (**49m**)



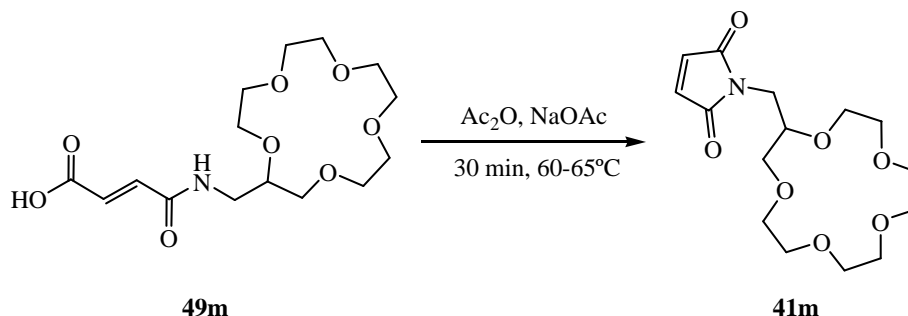
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 30 mg (0.31 mmol) de anhídrido maleico (**47**) en 20 mL de éter dietílico. Sobre la mezcla en agitación se añadió 87 mg, (0.31 mmol) de la amina **48m**. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El precipitado amarillo obtenido se filtró y lavó con éter dietílico para eliminar el producto de partida que no había reaccionado, se secó y no fue necesario purificarlo para realizar el siguiente paso.

RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 10.02 (s ancho, **OH**), 6.25 (d, $J = 12.80$ Hz, 1 H, **-CH=CH-**), 6.16 (d, $J = 12.80$ Hz, 1 H, **-CH=CH-**), 3.68-3.45 (m, 19 H, **H_{eter}**), 3.37-3.31 (m, 2 H, **-CH₂-**) ppm.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 167.55 (**-C=O**), 166.27 (**-N-C=O**), 135.22 y 135.10 (**-CH=CH-**), 131.04 (**-CH=CH-**), 77.31 (**-C_{eter}**), 71.42, 70.99, 70.51, 70.23, 69.94, 69.76, 69.64, 69.54, 69.47, 69.39, 69.27, 68.82, 68.70, 65.48 y 63.52 (**-C_{eter}**), 40.91 y 40.73 (**-CH₂-**) ppm.

EM (IE) m/z (%): 219 (M^{+} - **-CH₂-NH-CO-CH=CH-COOH**, 1), 87 (100).

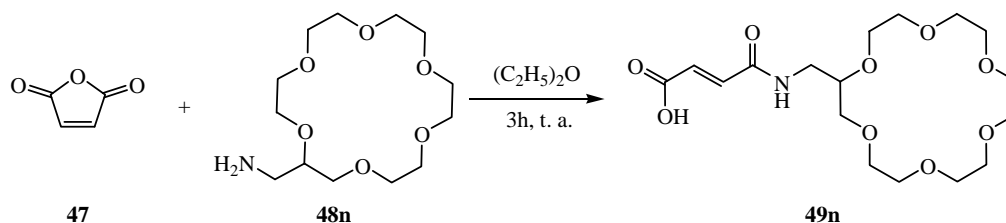
2.4.4. Síntesis de la 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecan-2-ilmetilmaleimida (**41m**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, refrigerante y tubo de cloruro cálcico, se añadieron 69 mg (0.18 mmol) del ácido maleámico **49m**, 41 μL (44 mg, 0.43 mmol) de anhídrido acético y 90 mg (1.1 mmol) de acetato sódico. La mezcla se agitó durante treinta minutos a una temperatura de 60-65°C, después se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 y por último se extrajo con éter dietílico (3 x 20mL). El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación el disolvente se eliminó en el rotavapor. El crudo obtenido se utilizó tal cual en el siguiente paso, obteniéndose 48 mg de la maleimida **41m** (73%), como un aceite amarillo.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.67 y 6.66 (d, 2 H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 3.78-3.71 (m, 3 H, $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}-$), 3.65-3.55 (m, 16 H, H_{eter}), 3.50-3.46 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$, H_{eter}) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.91 ($-\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 134.31 ($-\text{CH}=\text{CH}-$), 77.66, 77.34, 77.32, 77.12, 77.03, 76.34, 72.32, 72.29, 72.16, 71.40, 71.33, 71.14, 70.99, 70.95, 70.81, 70.72, 70.64, 70.53, 70.44, 70.38, 70.35, 70.22 y 70.11 ($-\text{C}_{\text{eter}}$), 39.04 ($-\text{CH}_2-$) ppm.

2.4.5. Síntesis del ácido 3-(1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecan-2-ilmetilcarbamoil)-acrílico (49n)

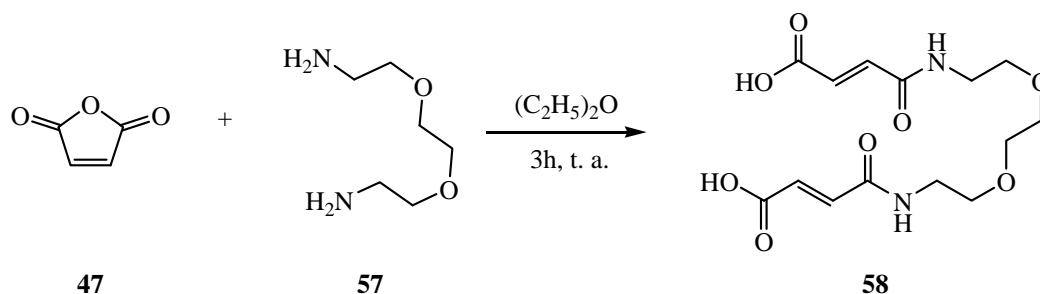
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 33 mg (0.34 mmol) de anhídrido maleico (**47**) en 20 mL de éter dietílico. Sobre la mezcla en agitación se añadió 100 mg (0.34 mmol) de la amina **48n**. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El precipitado amarillo obtenido se filtro y lavó con éter dietílico para eliminar el producto de partida que no había reaccionado, se secó y no fue necesario purificarlo para realizar el siguiente paso.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 10.80 (s ancho, OH), 7.64 (d, *J*= 8.00 Hz, 1 H, -CH=CH-), 7.06 (s ancho, NH), 7.01 (d, *J*= 8.00 Hz, 1 H, -CH=CH-), 3.68-3.45 (m, 23 H, H_{eter}), 3.36-3.33 (m, 2 H, -CH₂-) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 168.18 (-C=O), 166.40 (-N-C=O), 135.67 (-CH=CH-), 130.65, 128.93, 128.14 y 125.59 (-CH=CH-), 77.31 (-C_{eter}), 77.31, 77.00, 70.51, 76.89, 76.68, 74.02, 71.20, 70.33, 70.25, 70.12, 69.99, 69.77, 69.68, 68.64 y 68.30 (-C_{eter}), 40.52 y 39.40 (-CH₂-) ppm.

EM (IE) *m/z* (%): 392 (M⁺, 1), 263 (M⁺ - -CH₂-NH-CO-CH=CH-COOH, 2), 198 (3), 177 (9), 133 (30), 87 (100).

Análisis: Calculado para C₁₇H₂₉NO₉: C, 52.17; H, 7.47; N, 3.58; hallado: C, 52.26; H, 7.31; N, 3.58.

2.4.7. Síntesis del ácido 2,2'-(etilendioxi)bis(etilcarbamoilacrílico) (58)

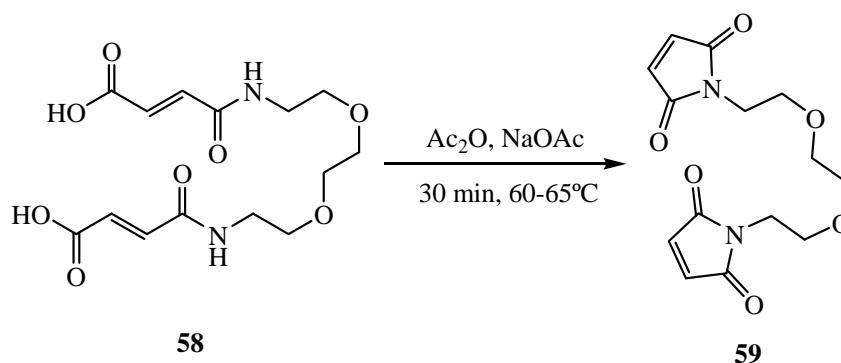
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 1328 mg (16.2 mmol) de anhídrido maleico (**47**) en 20 mL de éter dietílico. Sobre la mezcla en agitación se añadió 500 mg (3.37 mmol) de la etilendiamina **57**. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El precipitado amarillo obtenido se filtró y lavó con éter dietílico para eliminar el producto de partida que no había reaccionado, se secó y no fue necesario purificarlo para realizar el siguiente paso.

RMN- 1H (CD_3COCD_3 , 400 MHz) δ : 6.60 (d, $J= 13.00$ Hz, 1 H, -CH=CH-), 6.37 (s, -OH), 6.27 (d, $J= 13.00$ Hz, 1 H, -CH=CH-), 3.64-3.61 (m, -CH $_2$ -), 3.59 (s, -NH), 3.54-3.51 (m, -CH $_2$ -) ppm.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 168.25 (-C=O), 167.05 y 165.75 (-N-C=O), 138.74 y 137.17 (-CH=CH-), 133.65, 133.22 y 132.05 (-CH=CH-), 71.90 (-NH-CH $_2$ -CH $_2$ -O-), 70.33 (-O-CH $_2$ -CH $_2$ -O-), 41.70 (-NH-CH $_2$ -CH $_2$ -O-) ppm.

EM (IE) m/z (%): 318 ($M^{++} + 1$, 24), 306 (31), 289 (14).

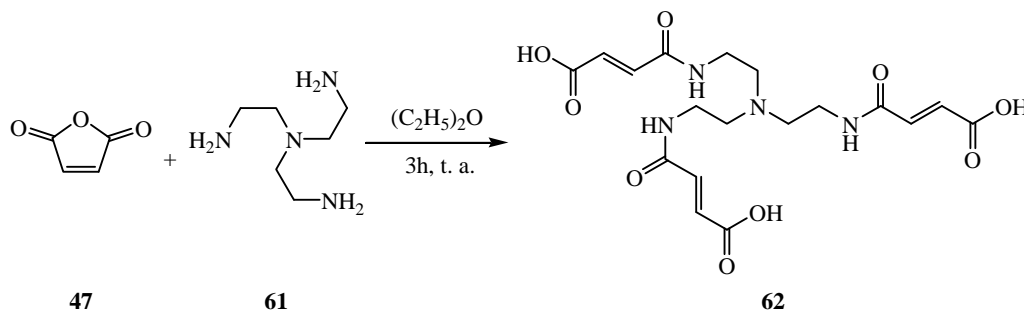
2.4.8. Síntesis de la 2,2'-(etilendioxi)bis(etilmaleimida) (**59**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, refrigerante y tubo de cloruro cálcico, se añadieron 1411 mg (4.10 mmol) del ácido maleámico **58**, 1.86 mL (2010 mg, 19.6 mmol) de anhídrido acético y 4102 mg (50 mmol) de acetato sódico. La mezcla se agitó durante treinta minutos a una temperatura de 60-65°C, después se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ y por último se extrajo con éter dietílico (3 x 20mL). El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación el disolvente se eliminó en el rotavapor. El crudo obtenido se utilizó tal cual en el siguiente paso, obteniéndose 76 mg de la etilendimaleimida **59** (6%), como un sólido amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 6.70 (s, 4 H, -CH=CH-), 3.70-3.54 (m, 12 H, -CH₂-) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 134.13 (-CH=CH-), 69.97 (-NH-CH₂-CH₂-O-), 67.81 (-O-CH₂-CH₂-O-), 37.10 (-NH-CH₂-CH₂-O-) ppm.

2.4.9. Síntesis del ácido 3-(2-{bis[2-(3-carboxi-acriloilamino)etil]amino}etilcarbamoil)acrílico (62)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 1006 mg (10.20 mmol) de anhídrido maleico (**47**) en 20 mL de éter dietílico. Sobre la mezcla en agitación se añadió 0.51 mL (500 mg, 3.42 mmol) de la amina **61**. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El precipitado amarillo obtenido se filtró y lavó con éter dietílico para eliminar el producto de partida que no había reaccionado, se secó y no fue necesario purificarlo para realizar el siguiente paso.

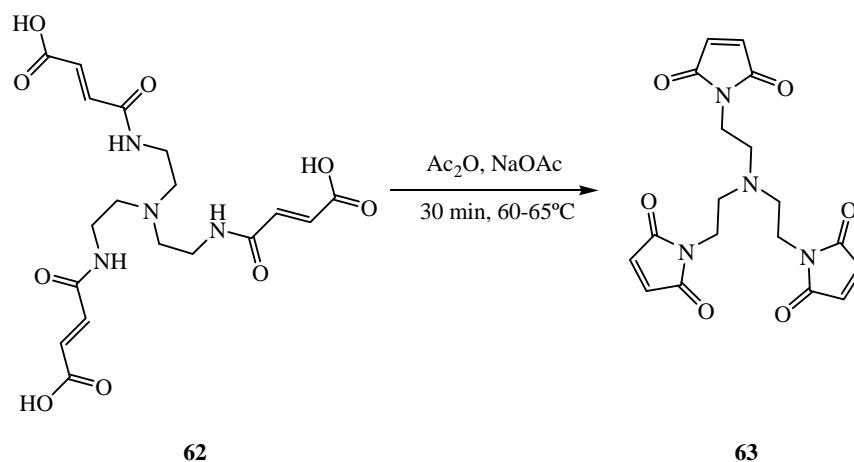
IR (KBr, cm^{-1}): 3430 (O-H, st), 3055 (=C-H, st), 2881 (-C-H, st) 1714 y 1634 (C=O, st), 1574, 1557, 1456, 1410, 1361, 1315, 1248, 1221, 1136, 1095 y 850.

RMN- 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.49 (s ancho, -NH), 7.92 (s ancho, -OH), 6.36 (d, $J = 12.60$ Hz, 1 H, -CH=CH-), 6.17 (d, $J = 12.60$ Hz, 1 H, -CH=CH-), 3.22-3.20 (m, -CH $_2$ -), 2.90-2.86 (m, -CH $_2$ -) ppm.

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 167.31, 167.05 y 166.37 (-C=O), 165.38, 165.28 y 162.30 (-N-C=O), 136.01, 133.88 y 133.55 (-CH=CH-), 130.72, 130.63 y 129.99 (-CH=CH-), 52.36, 52.21, 51.91, 50.85, 50.73 y 50.59 (-NH-CH $_2$ -CH $_2$ -N-), 37.14, 37.03, 36.75, 36.62, 36.36 y 35.74 (-NH-CH $_2$ -CH $_2$ -N-) ppm.

EM (IE) m/z (%): 443 ($M^+ + 3$, 27), 281 (35).

2.4.10. Síntesis de la tris-(maleimidoetil)amina (50)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, refrigerante y tubo de cloruro cálcico, se añadieron 1506 mg (3.42 mmol) del ácido maleámico **62**, 2.30 mL (2514 mg, 25 mmol) de anhídrido acético y 5134 mg (63 mmol) de acetato sódico. La mezcla se agitó durante treinta minutos a una temperatura de 60-65°C, después se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ y por último se extrajo con éter dietílico (3 x 20mL). El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación el disolvente se eliminó en el rotavapor. El crudo obtenido se utilizó tal cual en el siguiente paso, obteniéndose 206 mg de la tris-maleimida **63** (16%), como un sólido amarillo de p.f.: 121-122°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 3171 y 3092 (=C-H), 2996, 2964, 2916 y 2845 (-C-H, st), 1766, 1699, 1605 y 1587 (C=O, st), 1467, 11439, 1140, 1389, 1371, 1362, 1320 y 1294.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 6.59 (s, 6 H, -CH=CH-), 3.38 (t, *J*= 13.20 Hz, 6 H, -CH₂-), 2.58 (t, *J*= 13.20 Hz, 6 H, -CH₂-) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 170.61 y 170.28 (-N-C=O), 133.74 (-CH=CH-), 52.91, 52.79, 52.03, 51.79, 51.21 y 50.53 (-CH₂-), 36.90, 36.11, 35.82 y 35.22 (-CH₂-) ppm.

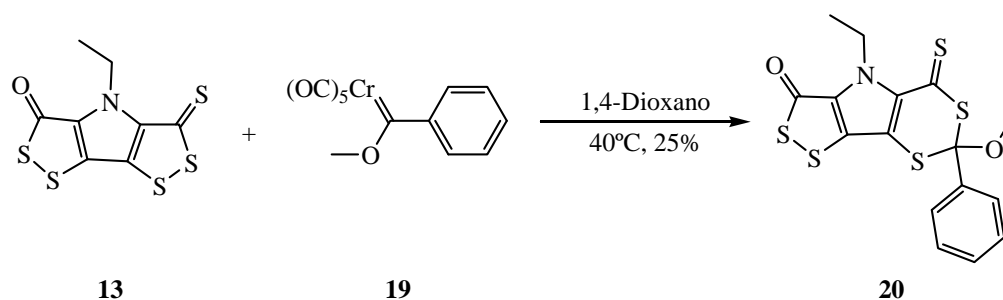
EM (IE) m/z (%): 386 (M^+ , 2), 336 (6), 276 (100), 124 (52).

HRMS: calculada para $C_{18}H_{18}N_4O_6$: 386.1226 encontrada: 386.1219.

3. Síntesis de productos finales

3.1. Reacción de inserción de carbenos de Fischer

3.1.1. Reacción de inserción del carbeno de Fischer **19** en la ditioltiona **13**¹⁴¹



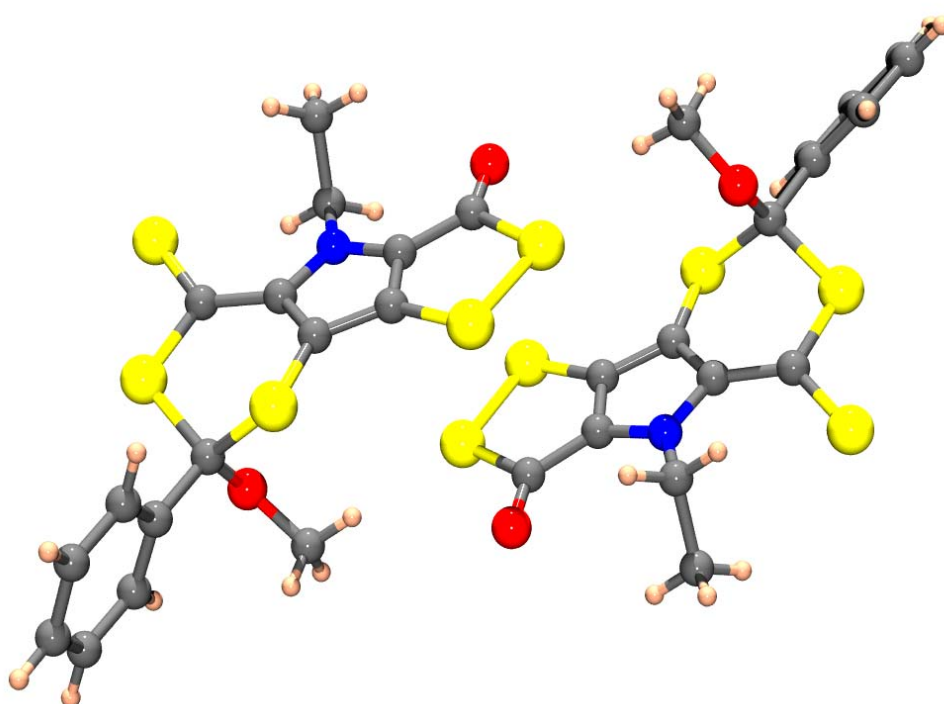
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 56 mg (0.18 mmol) del carbeno de Fischer **19** en 20 mL de 1,4-dioxano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron 123 mg (0.16 mmol) de 4-etil-3-oxobis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*]pirrol-5-tiona (**13**). La mezcla resultante se mantuvo bajo N_2 y a 40°C durante hora y media. Después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (hexano:diclorometano, 70:30 v/v), obteniéndose 115 mg del producto **20** (25 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 185-183°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 2963, 2928 y 2852 (C-H, st), 2357, 1733 y 1633 (C=O, st), 1475 (C=S, st), 1416, 1380, 1162, 1003 y 951.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7.47-7.72 (m, 5 H, CH_{arom.}), 4.94 (c, *J*= 6.90 Hz, 2 H, -NCH₂CH₃), 3.18 (s, 3 H, -OCH₃), 1.46 (t, *J*= 6.90 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 200.22 (-C=S), 180.50 (-C=O), 142.18 (C_{arom.}), 133.86, 131.02, 130.60 y 130.40 (C terciario, sp²), 129.53, 129.18 y 126.83 (C_{arom.}), 99.38 (-C-), 54.26 (-OCH₃), 42.55 (-N-CH₂-CH₃), 16.81 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

HRMS: calculada para C₁₆H₁₃NO₂S₅: 410.9549 encontrada: 410.9566.



Crystal data and structure refinement for PFA1.

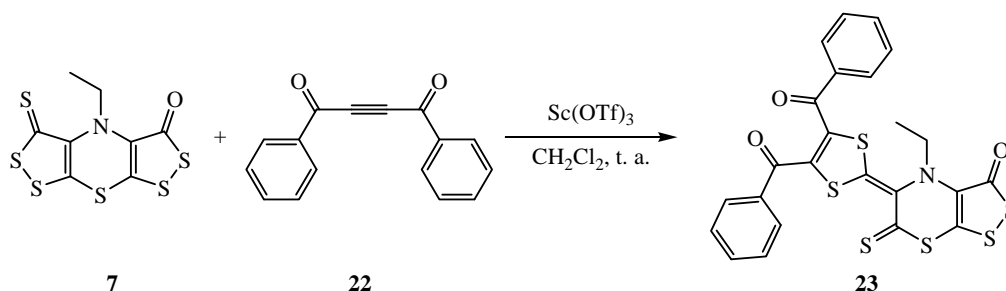
Identification code	PFA1
Empirical formula	C ₁₆ H ₁₃ N O ₂ S ₅
Formula weight	411.57

Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	$a = 10.1366(7) \text{ \AA}$ $\alpha = 104.6560(10)^\circ$ $b = 13.4877(9) \text{ \AA}$ $\beta = 90.4560(10)^\circ$ $c = 13.6520(10) \text{ \AA}$ $\gamma = 102.9130(10)^\circ$
Volume	1756.0(2) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.557 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.669 mm ⁻¹
F(000)	848
Crystal size	0.40 x 0.30 x 0.05 mm
θ range for data collection	1.55 to 26.50°
Index ranges	-12<=h<=12, -16<=k<=16, -17<=l<=17
Reflections collected	19207
Independent reflections	7188 [R _{int} = 0.0292]
Completeness to $\theta = 26.50^\circ$	98.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.967 and 0.891
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7188 / 0 / 437
Goodness-of-fit on F ²	S = 1.106
R indices [for 5948 reflections with I>2 σ (I)]	R ₁ = 0.0414, wR ₂ = 0.1109
R indices (for all 7188 data)	R ₁ = 0.0531, wR ₂ = 0.1271
Weighting scheme	$w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + (bP)$, where $P = [\max(F_o^2, 0) + 2F_c^2]/3$ $a = 0.0602$, $b = 0.2526$
Largest diff. peak and hole	0.436 and -0.416 eÅ ⁻³

3.2. Reacciones de cicloadición de ditioltionas con triples enlaces activados

3.2.1. Cicloadición de 1,2-ditiol-3-tionas con acetilenos

3.2.1.a. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con dibenzoilacetileno (**22**)^{12a}



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 30 mg (0.093 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 24 mg de dibenzoilacetileno¹⁷⁷ (**22**) (0.10 mmol) y 11 mg (0.02 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante diez minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo hasta diclorometano), obteniéndose 36 mg de **23** (70 %) como un sólido rojo; p.f.: 78-79 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 2923, 1657 (C=O st), 1597, 1448, 1261 (C=S st), 1049, 695.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.50-7.44 (m, 5 H, -C₆H₅), 7.29-7.22 (m, 5 H, -C₆H₅), 3.59 (dc, *J*= 14.2 y 7.10 Hz, 1H, -NCH₂CH₃), 3.34 (dc, *J*= 14.2 y 7.10 Hz, 1H, -NCH₂CH₃), 1.27 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H, -NCH₂CH₃) ppm.

¹⁷⁷ El dibenzoilacetileno se preparó de acuerdo con el método propuesto por Lutz y colaboradores: Lutz, R.; Smithey, W. R. Jr. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 51-56.

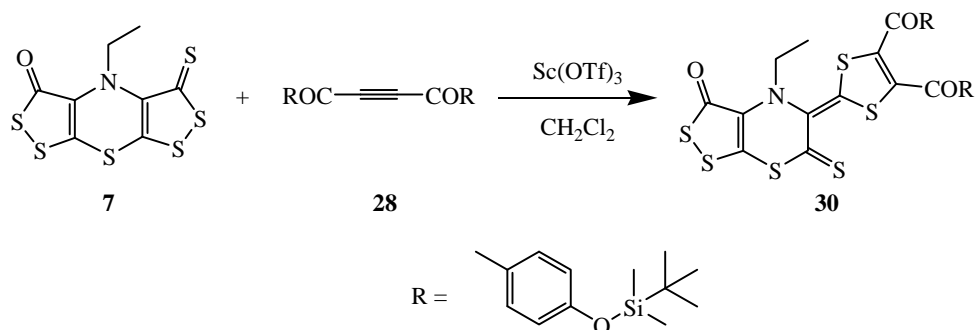
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 192.26 (C=S), 186.65 (COPh), 184.71 (C=O), 161.60 (C sp²), 153.10 (C sp²), 141.64 (C sp²), 140.30 (C sp²), 136.69 (C sp²), 136.41 (C sp²), 134.33 (CH Ar), 134.20 (CH Ar), 134.02 (CH Ar), 133.94 (CH Ar), 132.23 (C sp²), 132.02 (C sp²), 128.94 (CH Ar), 128.72 (CH Ar), 48.55 (NCH₂CH₃) y 13.48 (NCH₂CH₃) ppm.

EM (IE) m/z (%): 557 (M⁺, 12), 542 (M⁺ - CH₃, 4), 528 (M⁺ - CH₂CH₃, 33), 513 (M⁺ - CS, 8), 501 (M⁺ - C₂S, 3), 452 (M⁺ - PhCO, 3), 351 (M⁺ - CCOPh - CH₂CH₃ - SCO, 12), 162 (C₃NOS₃H⁺, 14), 105 (PhCO⁺, 100), 77 (Ph⁺, 58).

HRMS: calculada para C₂₄H₁₅NO₃S₆: 556.9282; hallada: 556.9376.

Análisis: Calculado para C₂₄H₁₅NO₃S₆: C, 51.68; H, 2.71; N, 2.51; hallado: C, 51.75; H, 2.88; N, 2.74.

3.2.1.b. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con la 1,4-bis[4-*terc*-butildimetilsiloxifenil]-2-butin-1,4-diona (**20**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 100 mg de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[3,4-b:4',3'-e][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) (0.31 mmol) en 15 mL de diclorometano. Sobre la mezcla resultante se añadieron 180 mg de la dicetona **28** (0.36 mmol) y 38 mg de triflato de escandio (0.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se eliminó el

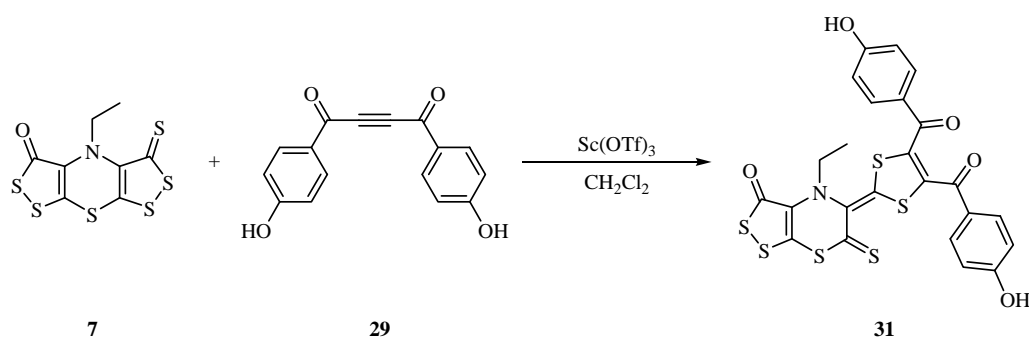
disolvente en el rotavapor y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo hasta diclorometano) obteniéndose 160 mg de **30** (65 %) como un sólido rojo de p. f.: 104-105°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3069 y 3041 (=C-H, st), 2956, 2930, 2895, 2886 y 2859 (-C-H, st), 1699, 1694, 1687 y 1647 (C=O st), 1596, 1571, 1539, 1531, 1507, 1471, 1464, 1445, 1418, 1391, 1363, 1260, 1195, 1160, 1111, 1079, 1007, 938, 909, 853, 840, 825, 809 y 784.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.41 (d, $J = 7.40$ Hz, 4 H, 4 CH Ar), 6.66 (d, $J = 7.40$ Hz, 4 H, 4 -CH), 3.58 (dc, $J = 14.20$ Hz y 7.10 Hz, 1 H, -CH $_2$ -CH $_3$), 3.33 (dc, $J = 14.20$ Hz y 7.10 Hz, 1 H, -CH $_2$ -CH $_3$), 1.26 (t, $J = 7.10$ Hz, 3 H, -CH $_2$ -CH $_3$), 0.96 (s, 18 H, 2 -C(CH $_3$) $_3$) y 0.20 (s, 12 H, 2 -Si(CH $_3$) $_2$) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 191.42 (C=S), 185.18 (C=O), 185.11 (C=O), 184.60 (C=O), 162.51 (-C=C-), 161.51 (C Ar), 161.34 (C Ar), 153.23 (-C=C-), 140.98 (-C=C-), 139.95 (-C=C-), 132.20 (-C=C-), 131.86 (-C=C-), 131.44 (CH Ar), 131.42 (CH Ar), 130.07 (C Ar), 129.82 (C Ar), 120.09 (CH Ar), 120.05 (CH Ar), 47.82 (-CH $_2$ -CH $_3$), 25.48 (-C(CH $_3$) $_3$), 18.20 (-C(CH $_3$) $_3$), 13.46 (-CH $_2$ -CH $_3$) y -4.38 (-Si(CH $_3$) $_2$) ppm.

3.2.1.c. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con la 1,4-bis(4-hidroxifenil)but-2-in-1,4-diona (**31**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 50 mg de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[3,4-b:4',3'-e][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) (0.16 mmol) en 15 mL de diclorometano. Sobre la mezcla resultante se añadieron 50 mg de la dihidroxidicetona **29** (0.19 mmol) y 19 mg de triflato de escandio (0.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Transcurrido ese tiempo se eliminó el disolvente en el rotavapor y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo hasta diclorometano:acetato de etilo, 1:1 v/v) obteniéndose 73 mg de **31** (80 %) como un sólido rojo de p. f.: 155-156°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3397 y 3389 (-O-H, st), 2961, 2925 y 2852 (C-H, st), 1699, 1695, 1651, 1645, 1635, 1599, 1580 y 1576 (C=O, st), 1559, 1539 y 1532 (C=S, st), 1511, 1471, 1455, 1437, 1417, 1455, 1361, 1348, 1309, 1267, 1228, 1165, 1110, 1051 y 984.

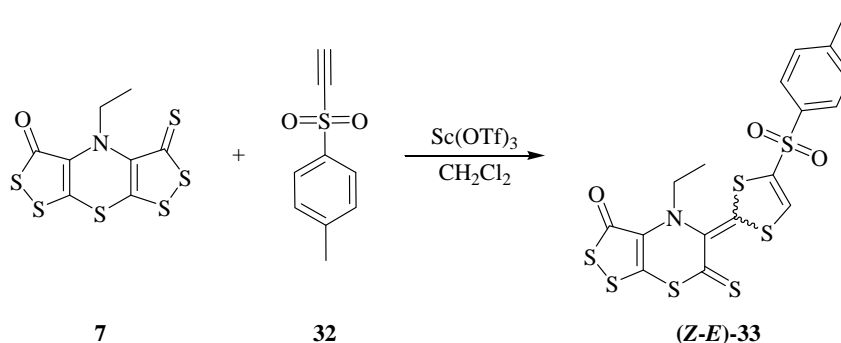
RMN- ^1H (CD_3COCD_3 , 400 MHz) δ : 9.54 (s ancho, 2 H, -OH), 7.62-7.58 (m, 4 H, -C₆H₄-), 6.81-6.78 (m, 4 H, -C₆H₄-), 3.44-3.36 (dc, $J= 14.00$ y 7.00 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -N-CH₂-CH₃), 3.28-3.15 (dc, $J= 14.00$ y 7.00 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -N-CH₂-CH₃), 1.24 (t, $J= 7.00$ Hz, 3 H, -N-CH₂-CH₃) ppm.

RMN- ^{13}C (CD_3COCD_3 , 100 MHz) δ : 192.69 (C=S), 186.50 y 186.14 (C=O), 165.86, 165.01 y 164.92 (-C-OH), 165.31, 165.01 y 164.92 (C terciario, sp²), 155.30 y 155.28 (C terciario, sp²), 143.09 y 142.20 (C terciario, sp²), 134.05, 133.87 y 133.83 (C_{arom.}), 130.67 y 130.57 (C_{arom.}), 117.31 (C_{arom.}), 49.47 (-N-CH₂-CH₃), 14.67 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

EM (IE) m/z (%): 589 (M⁺, 19), 560 (M⁺ - -CH₂-CH₃, 47), 291 (24), 121 (100).

HRMS: calculada para C₂₄H₁₅NO₅S₆: 588.9274 encontrada: 588.9294.

3.2.1.d. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con etinil-*p*-tolilsulfona (**32**)^{138c}



Sobre una disolución agitada de 58 mg de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[3,4-b][4', 3'-e][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) (0.18 mmol) en 15 mL de diclorometano se añadieron 39 mg de etinil-*p*-tolilsulfona (**32**) (0.22 mmol) y 22 mg de triflato de escandio (0.045 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un día. Tras eliminar el disolvente en el rotavapor, el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo hasta éter de petróleo:diclorometano, 1:1 v/v), obteniéndose 51 mg (56 %) del cicloadducto puro, mezcla de isómeros (**Z**)-**33** y (**E**)-**33**, como un sólido negruzco de p.f.: 85-87°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2959, 2924 y 2846 (C-H, st), 1674 (C=O, st), 1526 (C=S, st), 1417, 1336 y 1305 (O=S=O, st), 1153 (S=O, st), 1087 y 575.

RMN-¹H (CD₃COCD₃, 400 MHz) δ: 7.90 (s, 1 H, -C=CH), 7.87 (d, *J*= 8.40 Hz, 2 H, 2 x -CH_{aromáticos}), 7.86 (d, *J*= 8.40 Hz, 2 H, 2 x -CH_{aromáticos}), 7.69 (s, 1 H, -C=CH), 7.39 (d, *J*= 8.40 Hz, 2 H, 2 x -CH_{aromáticos}), 7.38 (d, *J*= 8.40 Hz, 2 H, 2 x -CH_{aromáticos}), 3.57 (dc, *J*= 7.20 Hz, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 3.49 (dc, *J*= 7.20 Hz, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 3.20 (dc, *J*= 7.20 Hz, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 3.17 (dc, *J*= 7.20 Hz, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 2.45 (s, 3 H, -CH₃), 2.44 (s, 3 H, -CH₃), 1.18 (t, *J*= 7.20 Hz, 6 H, -NCH₂CH₃) ppm.

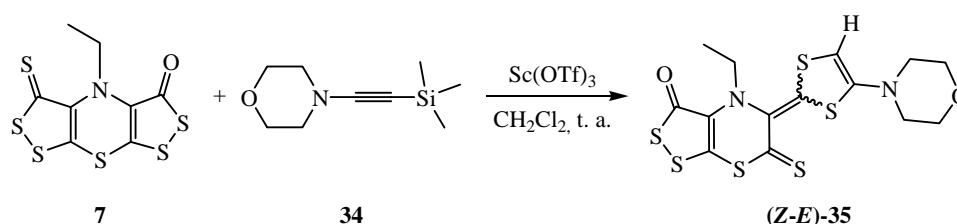
RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 193.29 y 192.16 (C=S), 184.72 y 184.44 (C=O), 164.29 y 164.21 (-S-C=CH-), 153.24 (C terciario, sp²), 152.38 (C terciario, sp²), 146.03 y 145.88 (-S-C=CH-), 141.02 (C terciario, sp²), 139.71 (C terciario, sp²), 136.18, 136.09, 132.54, 132.13, 132.11, 131.99 y 131.41 (C_{arom.}), 130.46, 130.42, 128.02 y 127.96 (CH_{arom.}), 47.91 y 47.49 (-NCH₂CH₃), 21.75 y 21.73 (-CH₃), 13.41 y 13.37 (-NCH₂CH₃) ppm.

EM (IE) m/z (%): 505 (M⁺ + 2, 6), 503 (M⁺, 17), 476 (33), 475 (22), 474 (M⁺ - 29, 100), 414 (2), 370 (2), 312 (5).

HRMS: calculada para C₁₇H₁₃NO₃S₇: 502.8940 encontrada: 502.8930.

Análisis: Calculado para C₁₇H₁₃NO₃S₇: C, 40.53; H, 2.60; N, 2.78; hallado: C, 40.62; H, 2.72; N, 2.77.

3.2.1.e. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con 1-(trimetilsilil)-2-morfolino-acetileno (**34**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 30 mg (0.093 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 20 μL (19 mg, 0.10 mmol) de la inamina **34** y 11 mg (0.02 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante diez minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano hasta

diclorometano:acetato de etilo, 95:5 v/v), obteniéndose 16 mg (40 %) del cicloadducto puro, mezcla de isómeros (**Z**)-**35** y (**E**)-**35**, como un sólido negruzco de p.f.: 74-75°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2923 y 2853 (C-H, st), 1737 y 1638 (C=O, st), 1536 (C=S, st), 1445, 1352, 1268, 1199, 1160, 1111, 1040 y 974.

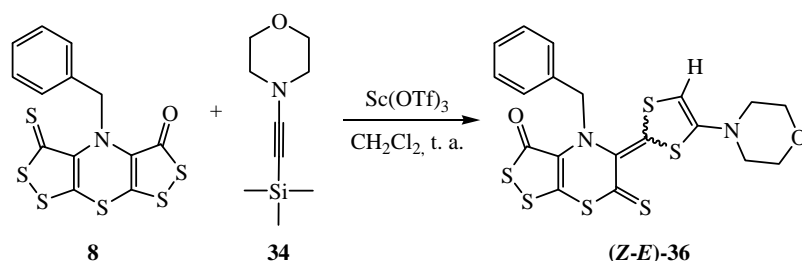
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5.84 (s, 1 H, -C=CH-), 5.67 (s, 1 H, -C=CH-), 3.84-3.81 (m, 8 H, -CH₂-O-), 3.50-3.39 (m, 2 H, 1 x 2 -NCH₂CH₃), 3.29-3.22 (m, 2 H, 1 x 2 -NCH₂CH₃), 3.20-3.18 (m, 8 H, 4 x -CH₂-N-), 1.21 (t, *J*= 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃), 1.20 (t, *J*= 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 185.06 y 185.02 (C=S), 184.62 y 183.74 (C=O), 165.37 y 165.04 (-C=CH-), 155.65 y 150.85 (C terciario, sp²), 153.00 y 152.30 (C terciario, sp²), 132.37, 132.29, 131.74 y 130.95 (C terciario, sp²), 94.14 y 93.86 (-C=CH-), 66.00 y 65.95 (-CH₂-O-), 50.85 (-CH₂-N-), 48.10 y 47.80 (-CH₂-), 13.42 y 13.35 (-CH₃) ppm.

EM (IE) m/z (%): 434 (M⁺, 35), 405 (100), 323 (15), 290 (55).

HRMS: calculada para C₁₄H₁₄N₂O₂S₆: 433.9380 encontrada: 433.9402.

3.2.1.f. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **8** con 1-(trimetilsilil)-2-morfolinoacetileno (**34**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.13 mmol) de 4-bencil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*]

[4',5'-e][1,4]tiazina-5-tiona (**8**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 26 μ L (24 mg, 0.13 mmol) de la inamina **34** y 16 mg (0.03 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante diez minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano hasta diclorometano:acetato de etilo, 95:5 v/v), obteniéndose 15 mg del cicloaducto puro (23 %), mezcla de isómeros (**Z**)-**36** y (**E**)-**36**, como un sólido negruzco de p.f.: 65-66°C.

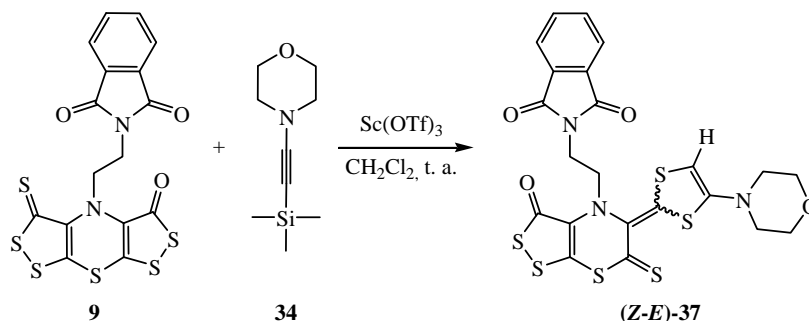
IR (KBr, cm^{-1}): 2959, 2923 y 2853 (C-H, st), 1737, 1715, 1699, 1652, 1645 y 1635 (C=O, st), 1576, 1558 y 1539 (C=S, st), 1506, 1494 y 1455 (C-H₃, st), 1357, 1261, 1205, 1111, 1067, 1027 y 972.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.36-7.22 (m, 8 H, 4 x 2 -C₆H₅), 7.09-7.07 (m, 2 H, 1 x 2 -C₆H₅), 5.87 (s, 1 H, -C=CH-), 5.69 (s, 1 H, -C=CH-), 4.44 (d, $J= 14.25$ Hz, 1 H, -CH₂-), 4.43 (d, $J= 14.25$ Hz, 1 H, -CH₂-), 4.16 (d, $J= 14.25$ Hz, 2 H, 1 x 2 -CH₂-), 3.86-3.83 (m, 8 H, 2 x 4 -CH₂-O-), 3.25-3.22 (m, 8 H, 2 x 4 -CH₂-N-) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 185.64 (C=S), 184.79 y 184.76 (C=O), 164.43 y 164.18 (C terciario, sp²), 156.27 y 155.97 (C terciario, sp²), 152.85 y 152.31 (-S-C=CH-), 135.70, 135.59 y 135.18 (C terciario, sp²), 131.41, 131.33, 131.07 (-C_{arom.}), 129.84 y 129.81 (-CH_{arom.}), 128.36 y 128.33 (-CH_{arom.}), 124.99 (-C_{arom.}), 94.26 y 93.59 (-C=CH-), 66.05 y 66.00 (-CH₂-O-), 56.47 y 56.09 (-CH₂-), 50.91 y 50.87 (-CH₂-N-) ppm.

EM (IE) m/z (%): 496 (M⁺, 10), 494 (20), 464 (M⁺- S, 100).

3.2.1.g. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 9 con 1-(trimetilsilil)-2-morfolino-acetileno (34)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.11 mmol) de 4-etiltalimida-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**9**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 32 μ L (29 mg, 0.16 mmol) de la inamina **34** y 26 mg (0.05 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante diez minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano hasta diclorometano:acetato de etilo, 95:5 v/v), obteniéndose 10 mg (14%) del cicloadducto puro, mezcla de isómeros (**Z**)-**37** y (**E**)-**37**, como un sólido negruzco de p.f.: 94-95°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2924 y 2855 (C-H, st), 1768, 1710 y 1635 (C=O, st), 1538 (C=S, st), 1448, 1358, 1266, 1196, 1112, 1069, 1027 y 971.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.81-7.79 (m, 4 H, 2 x 2 -C₆H₄), 7.71-7.69 (m, 4 H, 2 x 2 -C₆H₄), 5.86 (s, 1 H, -C=CH-), 5.68 (s, 1 H, -C=CH-), 4.00-3.95 (m, 4 H, 2 x 2 -N-(CH₂)₂-N-), 3.85-3.81 (m, 8 H, 4 x 2 -O-CH₂-CH₂-N-), 3.74-3.64 (m, 4 H, 2 x 2 -N-(CH₂)₂-N-), 3.23-3.20 (m, 8 H, 4 x 2 -O-CH₂-CH₂-N-) ppm.

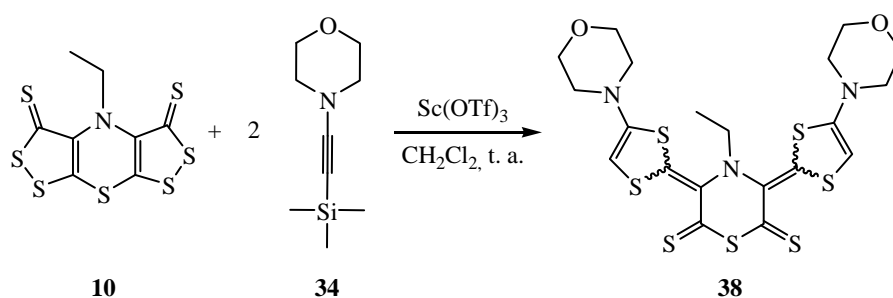
RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 184.66 y 184.19 (C=S), 183.19 (C=O), 167.93 (-N-C=O), 164.26 y 163.88 (C terciario, sp²), 155.79 y 155.42 (-C=CH-), 152.93 y 152.42 (C terciario, sp²), 134.03, 131.93 y 123.24 (-C_{arom.}), 94.20 y 93.57 (-C=CH-), 66.17, 66.01 y 65.95 (-O-CH₂-), 50.85 y 50.74 (-CH₂-N-), 49.35 y 49.06 (-N-CH₂-CH₂-N-), 36.63 (-N-CH₂-CH₂-N-) ppm.

EM (IE) m/z (%): 579 (M⁺, 36), 405 (M⁺ - -CH₂-CH₂-Ftalimida, 100).

HRMS: calculada para C₂₂H₁₇N₃O₄S₆: 578.9543 encontrada: 578.9542.

3.2.2. Cicloadición de bis-1,2-ditio1-3-tionas con acetilenos

3.2.2.a. Reacción de cicloadición de la bisditioltiona **10** con 1-(trimetilsilil)-2-morfolino-acetileno (**34**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.16 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**10**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 80 μL (75 mg, 0.40 mmol) de la inamina **34** y 40 mg (0.08 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante veinte minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a

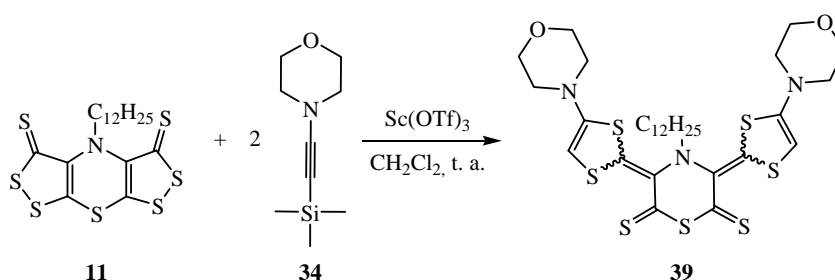
acetato de etilo:diclorometano, 20:80 v/v), obteniéndose 22 mg de **38** (25 %), como un sólido negruzco de p.f.: 100-101°C (descomp.).

IR (KBr, cm^{-1}): 2926 y 2854 (C-H, st), 1771, 1738, 1733, 1716, 1705, 1652, 1642, 1635, 1616, 1558 y 1539 (C=S, st), 1465 y 1455 (C-H₃, st), 1418, 1374, 1261, 1209, 1112, 1023 y 892.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.84 y 5.82 (s, 1 H, -C=CH), 5.57, 5.54 y 5.52 (s, 1 H, -C=CH), 3.87-3.81 (m, 4 H, -CH₂-), 3.34-3.28 (m, 2 H, -N-CH₂-CH₃), 3.22-3.18 (m, 4 H, -CH₂-), 1.23-1.19 (m, 3 H, -N-CH₂-CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 190.47, 189.99 y 189.37 (C=S), 164.58, 164.18 y 164.14 (-C=CH-), 151.87, 151.40 y 151.26 (C terciario, sp²), 135.15, 133.42, 133.40, 132.46, 124.96 y 124.89 (C terciario, sp²), 94.40, 92.83 y 92.78 (-C=CH-), 66.06 y 65.97 (-CH₂-), 51.09, 51.06 y 50.84 (-CH-), 49.32 y 49.23 (-N-CH₂-CH₃), 14.17 y 13.71 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

3.2.2.b. Reacción de cicloadición de la bisditioltiona **11** con 1-(trimetilsilil)-2-morfolino-acetileno (**34**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.10 mmol) de 4-(2-etil)butil-3-oxo-bis [1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**11**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 51 μL (49 mg, 0.26 mmol) de la inamina **34** y

26 mg (0.05 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante veinte minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 10:80 v/v), obteniéndose 24 mg de **39** (28 %), como un sólido negrozco de p.f.: 115-116°C.

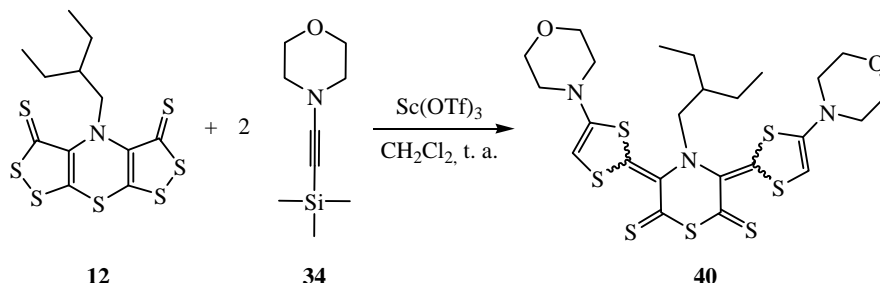
IR (KBr, cm⁻¹): 2920 y 2850 (C-H, st), 1637, 1543 (C=S, st), 1410, 1370 y 1335 (C-H₃, st), 1267, 1200, 1112, 1024 y 964.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.85 y 5.82 (s, 1 H, -C=CH), 5.55 y 5.51 (s, 1 H, -C=CH), 3.86-3.80 (m, 8 H, -CH₂-), 3.21-3.16 (m, 8 H, -CH₂-), 1.67-1.64 (m, 2 H, -N-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃), 1.25-1.19 (m, 5 H, -N-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃), 0.87 (t, *J*= 6.60 Hz, 6 H, -N-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 190.55, 190.03 y 189.27 (C=S), 164.27, 163.87 y 163.83 (C terciario, sp²), 151.88, 151.37 y 151.22 (-C=CH-), 133.83, 133.79 y 132.83 (C terciario, sp²), 94.37, 92.82 y 92.79 (-C=CH-), 66.07 (-CH₂-), 55.14 y 55.09 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 51.08 y 50.85 (-CH₂-), 31.88, 29.65, 29.59, 29.52, 29.43, 29.31, 28.20, 27.49 y 22.66 (-N-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃), 14.10 (-N-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) *m/z* (%): 702 (M⁺+ 1, 90), 532 (85), 188 (100).

3.2.2.c. Reacción de cicloadición de la bisditioltiona **12** con 1-(trimetilsilil)-2-morfolino-acetileno (**34**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.13 mmol) de 4-(2-etil)butil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**12**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 50 μ L (46 mg, 0.25 mmol) de la inamina **34** y 31 mg (0.06 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante veinte minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 10:80 v/v), obteniéndose 44.7 mg de **40** (56 %), como un sólido negruzco de p.f.: 105-106°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2956, 2921 y 2852 (C-H, st), 1716, 1644, 1544 y 1506 (C=S, st), 1444 y 1415 (C-H₃, st), 1372, 1329, 1272, 1230, 1201, 1161, 1114, 1067, 1025, 992 y 960.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 5.85 y 5.82 (s, 1 H, -C=CH), 5.56 y 5.53 (s, 1 H, -C=CH), 3.88-3.74 (m, 8 H, -CH₂-), 3.20-3.17 (m, 8 H, -CH₂-), 3.10-3.08 (m, 2 H, -N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 1.48-1.25 (m, 5 H, -N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 0.78 (t, *J*= 6.75 Hz, 6 H, -N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 189.96 (C=S), 164.13, 164.11, 163.69 y 163.60 (C terciario, sp²), 151.84, 151.12 y 151.02 (-C=CH-), 134.28 y 133.22 (C terciario, sp²), 94.41, 92.72 y 92.65 (-C=CH-), 66.44, 66.17, 66.07 y 65.97 (-CH₂-O-), 58.56 y 58.52

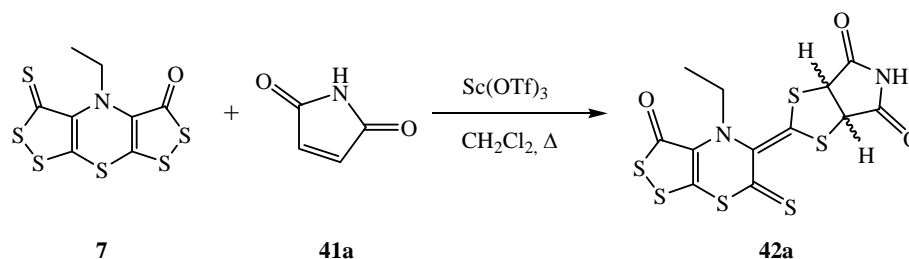
(-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂, 51.12, 50.84 y 50.22 (-CH₂-N-), 39.02 y 38.96 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂, 25.49, 25.42 y 25.34 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂, 11.41, 11.12, 11.06 y 11.04 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂ ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 618 (M⁺ + 1, 100), 532 (70).

3.3. Reacciones de cicloadición de ditioltionas con dobles enlaces activados

3.3.1. Cicloadición de 1,2-ditio-3-tionas con maleimidias simples

3.3.1.a. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con maleimida (**41a**)



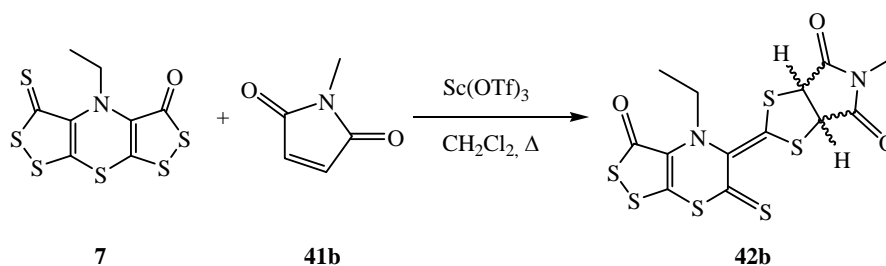
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 18 mg (0.19 mmol) de maleimida (**41a**) y 19 mg (0.04 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a diclorometano:acetato de etilo, 1:1 v/v), obteniéndose 42 mg de **42a** (67 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 119-120°C (descomp.).

IR (KBr, cm⁻¹): 2956, 2924 y 2853 (C-H, st), 1721, 1712, 1639, 1631 y 1614 (C=O, st), 1283 (C=S, st).

RMN-¹H (CD₃COCD₃, 300 MHz) δ: 5.63 (d, *J*= 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 5.46 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 5.32 (d, *J*= 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 5.12 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 3.6-3.48 (m, *J*= 14.20 y 7.20 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 3.34-3.19 (m, *J*= 14.20 y 7.20 Hz, 1 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 1.14 (t, *J*= 7.20 Hz, 3 H, 3 x 1 -N-CH₂-CH₃), 1.13 (t, *J*= 7.20 Hz, 3 H, 3 x 1 -N-CH₂-CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.17 y 201.13 (C=S), 184.93 y 184.90 (C=O), 172.84, 172.46 y 172.15 (-N-C=O), 150.71, 50.68 y 150.66 (C terciario, sp²), 133.56, 132.56 y 132.53 (C terciario, sp²), 130.92 (C terciario, sp²), 128.81 (C terciario, sp²), 60.82 y 59.86 (-CH-), 52.53 y 51.28 (-CH-), 48.81 y 48.77 (-N-CH₂-CH₃), 13.30 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

3.3.1.b. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N*-metilmaleimida (41b)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 30 mg (0.093 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*] [4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (7) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 12.4 mg (0.111 mmol) de *N*-metilmaleimida (41b) y 11 mg (0.023 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a diclorometano:acetato de etilo, 98:2 v/v), obteniéndose 31 mg de 42b (77 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 88-89°C (descomp.).

IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2923 y 2852 (C-H, st), 1783, 1704, 1677, 1666, 1658, 1650, 1639, 1632 y 1614 (C=O, st), 1536 y 1531 (C=S, st), 1461 y 1431 (C-H₃, st).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.13 (d, J = 8.36 Hz, 1 H, -CH-), 5.05 (d, J = 9.16 Hz, 1 H, -CH-), 4.88 (d, J = 8.36 Hz, 1 H, -CH-), 4.63 (d, J = 9.16 Hz, 1 H, -CH-), 3.63-3.48 (m, J = 14.10 y 7.23 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 3.29-3.14 (m, J = 14.10 y 7.23 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 3.11 (s, 3 H, -N-CH₃), 3.05 (s, 3 H, -N-CH₃), 1.13 (t, J = 7.23 Hz, 6 H, 3 x 2 -N-CH₂-CH₃) ppm.

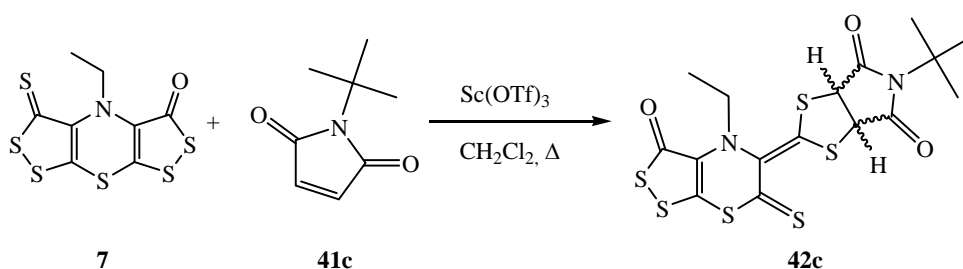
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 201.09 y 200.66 (C=S), 184.70 y 184.47 (C=O), 172.90, 172.59, 172.20, 172.12 y 171.14 (-N-C=O), 165.23 y 163.00 (C terciario, sp²), 151.06 y 150.21 (C terciario, sp²), 133.39, 133.26 y 132.46 (C terciario, sp²), 59.71 y 58.64 (-CH-), 51.32 y 50.14 (-CH-), 48.69 (-N-CH₂-CH₃), 25.98 (-N-CH₃), 13.26 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 434 (M⁺ + 1, 9), 391 (11), 340 (9), 323 (11).

HRMS: calculada para C₁₃H₁₀N₂O₃S₆: 433.901573 encontrada: 433.901584.

Análisis: Calculado para C₁₃H₁₀N₂O₃S₆: C, 35.92; H, 2.32; N, 6.45; hallado: C, 35.98; H, 2.36; N, 6.39.

3.3.1.c. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N*-^tbutilmaleimida (41c)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 10 mg (0.031 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*]

[4',5'-e][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 5 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 11.3 μ L (12 mg, 0.077 mmol) de *N-terc*-butilmaleimida (**41c**) y 4 mg (0.0077 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 82:18 v/v a diclorometano), obteniéndose 12 mg de **42c** (81 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 94-95°C (descomp.).

IR (KBr, cm⁻¹): 2963, 2922 y 2851 (C-H, st), 1704, 1667, 1658, 1650, 1642, 1632 y 1614 (C=O, st), 1460, 1441 y 1434 (C=S, st), 1408, 1402, 1366 y 1333 (C-H₃, st).

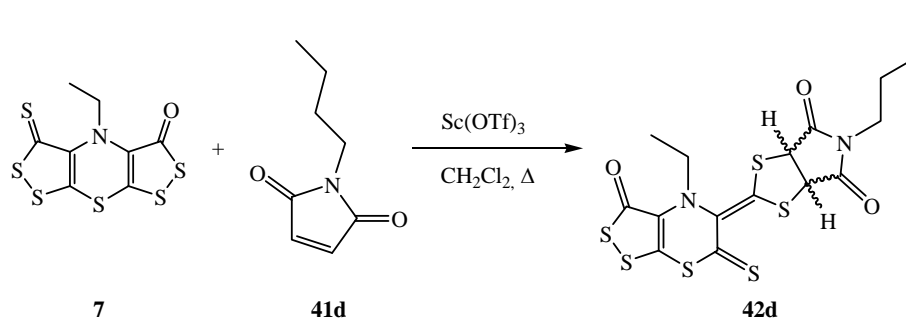
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.98 (d, *J*= 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 4.85 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 4.73 (d, *J*= 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 4.44 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 3.63-3.52 (m, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 3.30-3.19 (m, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 1.62 (s, 6 H, 3 x 2 -N-C(CH₃)₃), 1.58 (s, 12 H, 6 x 2 -N-C(CH₃)₃), 1.15 (t, *J*= 7.20 Hz, 3 H, -N-CH₂-CH₃) 1.14 (t, *J*= 7.20 Hz, 3 H, -N-CH₂-CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 200.71 y 200.67 (C=S), 184.72 y 184.54 (C=O), 173.55, 173.26, 172.83 y 172.71 (-N-C=O), 165.56 y 164.09 (C terciario, sp²), 151.04 y 150.23 (C terciario, sp²), 135.18, 133.43, 133.06, 132.52, 132.49, 130.91, 128.81 y 124.99 (C terciario, sp²), 60.29 y 58.72 (-CH-), 51.80 y 50.45 (-CH-), 48.68 (-N-CH₂-CH₃), 32.05 (-N-C(CH₃)₃), 29.69 (-N-C(CH₃)₃), 28.14 (-N-C(CH₃)₃), 13.29 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) *m/z* (%): 477 (M⁺ + 1, 6), 391 (15), 323 (11).

HRMS: calculada para C₁₆H₁₆N₂O₃S₆: 475.948193 encontrada: 475.948523.

Análisis: Calculado para C₁₆H₁₆N₂O₃S₆: C, 40.31; H, 3.38; N, 5.88; hallado: C, 40.26; H, 3.46; N, 5.92.

3.3.1.d. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N*-butilmaleimida (41d)

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 10 mg (0.031 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 5 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 11.3 μL (12 mg, 0.077 mmol) de *N*-butilmaleimida (**41d**) y 4 mg (0.0077 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 82:18 v/v a diclorometano), obteniéndose 13 mg de **42d** (88 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 92-93°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2955, 2927 y 2866 (C-H, st), 1782, 1705, 1666, 1658, 1650, 1639 y 1633 (C=O, st), 1536, y 1531 (C=S, st), 1460, 1439 y 1434 (C-H₂, st).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5.11 (d, *J*= 8.56 Hz, 1 H, -CH-), 5.03 (d, *J*= 8.92 Hz, 1 H, -CH-), 4.86 (d, *J*= 8.56 Hz, 1 H, -CH-), 4.62 (d, *J*= 8.92 Hz, 1 H, -CH-), 3.62-3.48 (m, 4 H, 2 x 2 -NCH₂CH₂-), 3.28-3.15 (m, *J*= 14.40 y 7.17 Hz, 2 H, 1 x 2 -NCH₂CH₃), 1.67-1.52 (m, 4 H, 2 x 2 -N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.37-1.24 (m, 4 H, 2 x 2 -N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.13 (t, *J*= 7.07 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) 1.13 (t, *J*= 7.17 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃), 0.95-0.88 (m, 6 H, 3 x 2 -N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 200.95 y 200.51 (C=S), 184.72 y 184.46 (C=O), 172.78, 172.48, 172.19 y 172.043 (-N-C=O), 165.31 y 163.29 (C terciario, sp²), 151.13 y 150.26

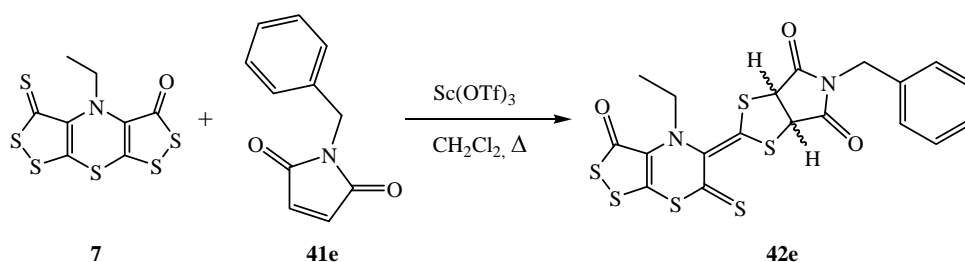
(C terciario, sp²), 133.30 y 132.46 (C terciario, sp²), 59.79 y 58.62 (-CH-), 51.31 y 50.10 (-CH-), 48.70 (-N-CH₂-CH₃), 39.87 (-N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 29.42 (-N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 19.93 (-N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.50 (-N-CH₂-CH₃), 13.25 (-N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 477 (M⁺ + 1, 4), 338 (10).

HRMS: calculada para C₁₆H₁₆N₂O₃S₆: 475.948523 encontrada: 475.950180.

Análisis: Calculado para C₁₆H₁₆N₂O₃S₆: C, 40.31; H, 3.38; N, 5.88; hallado: C, 40.32; H, 3.51; N, 5.92.

3.3.1.e. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con *N*-bencilmaleimida (**41e**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 19 mg (0.14 mmol) de *N*-bencilmaleimida (**41e**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 32 mg (0.12 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) y 12 mg (0.03 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (de éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 21 mg de **42e** (42 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 105-106°C.

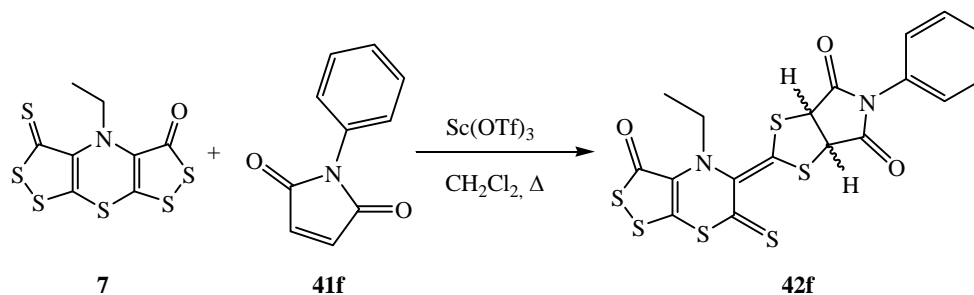
IR (KBr, cm^{-1}): 2961, 2924 y 2853 (C-H, st), 1783, 1710, 1666, 1658, 1650, 1640 y 1633 (C=O, st), 1536, (C=S, st), 1454, 1429, 1390, 1339 y 1312 ($\text{H}_{\text{arom.}}$, st).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.39-7.27 (m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 5.07 (d, $J= 8.80$ Hz, 1 H, -CH-), 4.98 (d, $J= 9.00$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 4.82 (d, $J= 8.80$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 4.73 (s, 2 H, -CH $_2$ -), 4.66 (s, 2 H, -CH $_2$ -), 4.55 (d, $J= 9.00$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 3.62-3.47 (m, $J= 14.20$ y 7.00 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH $_2$ CH $_3$), 3.26-3.14 (m, $J= 14.20$ y 7.00 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH $_2$ CH $_3$), 1.13 (t, $J= 7.00$ Hz, 3 H, -NCH $_2$ CH $_3$), 1.12 (t, $J= 7.00$ Hz, 3 H, -NCH $_2$ CH $_3$) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 201.07 y 200.59 (C=S), 184.71 y 184.47 (C=O), 172.48, 172.09, 171.85 y 171.72 (-N-C=O), 163.02 (C terciario, sp^2), 151.05 y 150.25 (C terciario, sp^2), 134.44, 133.41 y 132.46 (C terciario, sp^2), 129.03, 128.92, 128.83, 128.78 y 128.43 (-C $_{\text{arom.}}$), 59.76 y 58.66 (-CH-), 51.34 y 50.08 (-CH-), 48.73 y 48.66 (-NCH $_2$ CH $_3$), 43.76 y 43.62 (-CH $_2$ -), 13.29 y 13.24 (-NCH $_2$ CH $_3$) ppm.

EM (IE) m/z (%): 494 ($\text{M}^+ - \text{O}$, 6), 465 ($\text{M}^+ - \text{O}$, -CH $_2$ CH $_3$, 16), 323 (100).

3.3.1.f. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con *N*-fenilmaleimida (**41f**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*] [4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 32 mg (0.18 mmol) de *N*-fenilmaleimida (**41f**) y 19 mg

(0.038 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a acetato de etilo), obteniéndose 47 mg de **42f** (63 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 119-120°C (descomp.).

IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 2923 y 2852 (C-H, st), 1783, 1704, 1677, 1666, 1658, 1650, 1639, 1632 y 1614 (C=O, st), 1536 y 1531 (C=S, st), 1461 y 1431 (C-H₃, st).

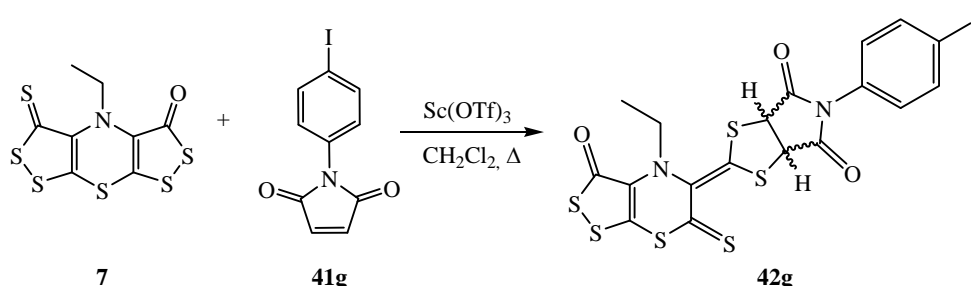
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.52-7.29 (m, 10 H, 5 x 2 -C₆H₅), 5.28 (d, *J*= 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 5.18 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 5.03 (d, *J*= 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 4.81 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 3.64-3.49 (m, *J*= 14.40 y 6.90 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 3.32-3.17 (m, *J*= 14.40 y 6.90 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 1.14 (t, *J*= 6.90 Hz, 6 H, 3 x 2 -N-CH₂-CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.07 y 200.63 (C=S), 184.78 y 184.53 (C=O), 171.88, 171.70 y 171.13 (-N-C=O), 164.93 y 162.91 (C terciario, sp²), 151.16 y 150.20 (C terciario, sp²), 133.50 y 132.40 (C terciario, sp²), 130.77, 129.34, 126.07 y 119.98 (-C₆H₅), 59.95 y 58.65 (-CH-), 51.48 y 51.00 (-CH-), 48.75 (-N-CH₂-CH₃), 13.24 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) *m/z* (%): 496 (M⁺ + 1, 3), 391 (5), 338 (7), 323 (4).

HRMS: calculada para C₁₈H₁₂N₂O₃S₆: 496.925048 encontrada: 496.922966.

Análisis: Calculado para C₁₈H₁₂N₂O₃S₆: C, 43.53; H, 2.44; N, 5.64; hallado: C, 43.40; H, 2.56; N, 5.72.

3.3.1.g. Reacción de cicloadición de la ditionona 7 con *N*-(4-iodofenil)maleimida (41g)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 51 mg (0.17 mmol) de *N*-4-iodofenilmaleimida (**41g**) y 19 mg (0.04 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 66 mg de **42g** (71 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 144-145°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2922 y 2853 (C-H, st), 1789, 1717 y 1651 (C=O, st), 1585, 1549 y 1530 (C=S, st), 1483, 1456, 1444 y 1424 (C-H₃, st), 1374, 1286, 1226, 1163, 1115, 1065, 1072 y 981.

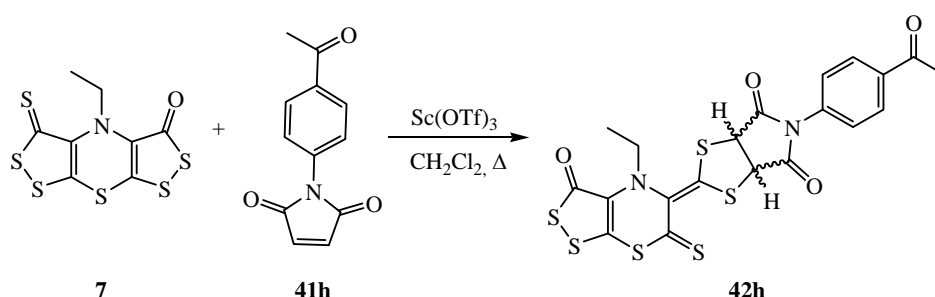
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.85-7.79 (m, -C₆H₅), 7.15-7.09 (m, -C₆H₅), 5.25 (d, *J*= 8.40 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.14 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.00 (d, *J*= 8.40 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.73 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, ½ -CH-), 3.67-3.53 (m, *J*= 14.00 y 7.00 Hz, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 3.33-3.18 (m, *J*= 14.00 y 7.00 Hz, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 1.16 (t, *J*= 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.35 y 201.12 (C=S), 184.71 y 184.52 (C=O), 171.41, 171.21, 170.64 y 170.57 (-N-C=O), 164.20 (C terciario, sp²), 162.26 (C terciario, sp²),

150.98 (C terciario, sp²), 150.16 (C terciario, sp²), 138.55 y 138.46 (-C_{arom.}), 132.51, 132.49, 130.62 y 132.51 (C terciario, sp²), 127.68 (-C_{arom.}), 94.89 y 94.80 (-C_{arom.}), 59.91 y 58.57 (-CH-), 51.53 y 50.41 (-CH-), 48.86 y 48.72 (-NCH₂CH₃), 13.32 (-NCH₂CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 623 (M⁺ + 1, 1), 555 (2), 410 (10), 340 (52).

3.3.1.h. Reacción de cicloadición de la ditionona **7** con *N*-(4-acetilfenil)maleimida (**41h**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 37 mg (0.17 mmol) de *N*-(4-acetilfenil)maleimida (**41h**) y 19 mg (0.038 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante dos horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 10:90 v/v), obteniéndose 48 mg de **42h** (59 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 139-140°C.

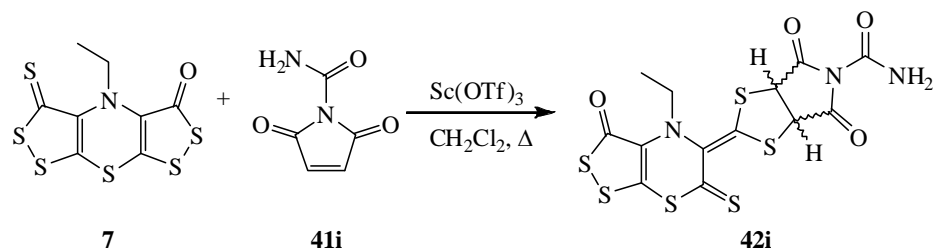
IR (KBr, cm⁻¹): 2959, 2923 y 2855 (C-H, st), 1790, 1721, 1682, 1652, 1645, 1634 y 1602 (C=O, st), 1558, 1538, 1532 y 1507 (C=S, st), 1456, 1442 y 1435 (C-H₃, st), 1412, 1373, 1361, 1291, 1264, 1180, 1075, 1047, 1016 y 982.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.08-8.01 (m, -C₆H₄-), 7.53-7.44 (m, -C₆H₄-), 5.32 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.21 (d, *J*= 9.30 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.07 (d, *J*= 8.40 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.85 (d, *J*= 9.60 Hz, 1 H, ½ -CH-), 3.65-3.48 (m, 1 H, *J*= 14.25 y 7.05 Hz, ½ -NCH₂CH₃), 3.33-3.16 (m, 1 H, *J*= 14.25 y 7.05 Hz, ½ NCH₂CH₃), 2.62-2.60 (m, -COCH₃), 1.14 (t, *J*= 7.20 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 201.22 y 200.88 (C=O), 196.81 (C=S), 184.76 (C=O), 171.48, 171.32, 170.73, 170.64 y 168.88 (-N-C=O), 164.35 (C terciario, sp²), 162.41 (C terciario, sp²), 151.11 (C terciario, sp²), 150.24 (C terciario, sp²), 137.14 y 137.05 (C terciario, sp²), 134.85 y 134.74 (C terciario, sp²), 134.38 (-C₆H₄-), 133.65, 133.58 y 132.43 (C terciario, sp²), 129.23, 129.14, 126.05 y 125.31 (-C₆H₄-), 59.96 y 58.64 (-CH-), 51.52 y 50.47 (-CH-), 48.83 y 48.69 (-NCH₂CH₃), 26.67 y 26.92 (-COCH₃), 13.28 (-NCH₂CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) *m/z* (%): 539 (M⁺ +1, 10), 215 (100).

3.3.1.i. Reacción de cicloadición de la ditionona **7** con la *N*-aminocarbonilmaleimida (**41i**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 24 mg (0.17 mmol) de *N*-aminocarbonilmaleimida (**41i**) y 19 mg (0.038 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo

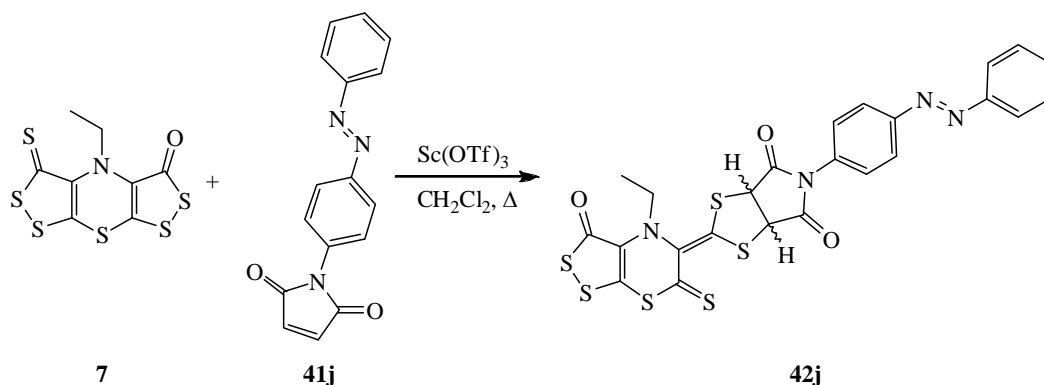
durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo), obteniéndose 8 mg de **42i** (12 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 114-115°C (descomp.).

IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2923 y 2853 (C-H, st), 1790, 1716, 1700, 1683, 1673, 1668, 1652, 1645, 1635, 1628 y 1616 (C=O, st), 1576, 1569, 1558, 1539, 1533, 1521 y 1506 (C=S, st), 1456 y 1446 (C-H₃, st), 1418, 1375, 1338, 1284, 1262, 1162, 1099, 1046 y 984.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.59 (s ancho, -NH₂), 5.15 (d, $J= 8.40$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 5.05 (d, $J= 9.60$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 4.90 (d, $J= 8.10$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 4.66 (d, $J= 8.70$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 3.64-3.51 (m, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 3.31-3.16 (m, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 1.14 (t, $J= 7.20$ Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 201.35 y 200.89 (C=S), 184.80 (C=O), 172.34 y 171.51 (-N-C=O), 151.06 (C terciario, sp²), 150.40 (C terciario, sp²), 133.61 y 132.53 (C terciario, sp²), 124.98 (C terciario, sp²), 60.70 y 59.73 (-CH-), 52.54 y 51.20 (-CH-), 48.79 y 48.75 (-NCH₂CH₃), 13.31 y 13.27 (-NCH₂CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 460 (M⁺-2H, 20), 391 (100), 340 (55), 177 (82).

3.3.1.j. Reacción de cicloadición de la ditionona 7 con N-(4-(fenildiazenil)fenil)-maleimida (41j)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 51 mg (0.19 mmol) de N-(4-(fenildiazenil)fenil)maleimida (**41j**) y 19 mg (0.023 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a acetato de etilo:metanol, 1:1 v/v), obteniéndose 44 mg de **42j** (49 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 175-176°C (descomp.).

IR (KBr, cm⁻¹): 2957 y 2922 (C-H, st), 1789, 1718, 1667, 1659 y 1650 (C=O, st), 1599, 1584 y 1542 (C=S, st), 1498, 1484, 1460, 1445 y 1428 (H_{arom.}, st).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.05-7.99 (m, 4 H, 2 x 2 -C₆H₄), 7.94-7.91 (m, 4 H, 2 x 2 -C₆H₄), 7.55-7.50 (m, 10 H, 5 x 2 -C₆H₆), 5.32 (d, *J* = 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 5.22 (d, *J* = 9.20 Hz, 1 H, -CH-), 5.06 (d, *J* = 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 4.85 (d, *J* = 9.20 Hz, 1 H, -CH-), 3.66-3.51 (m, *J* = 14.40 y 7.20 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 3.35-3.18 (m, *J* = 14.40 y 7.20 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 1.15 (t, *J* = 7.20 Hz, 6 H, 3 x 2 -N-CH₂-CH₃) ppm.

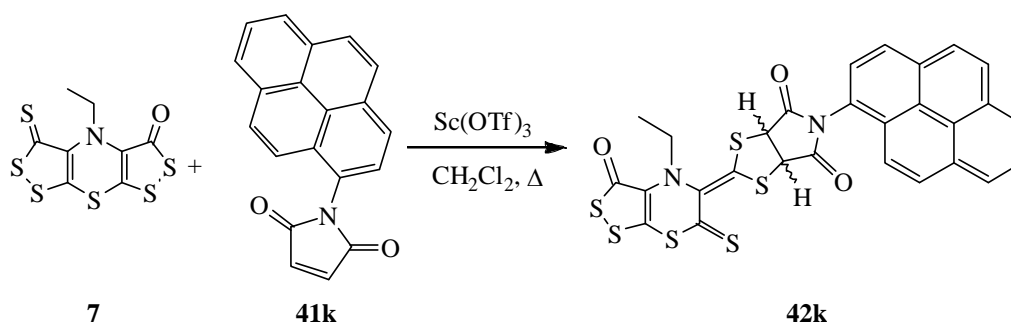
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.20 y 200.79 (C=S), 184.82 y 184.58 (C=O), 171.68, 171.50, 170.92 y 170.83 (-N-C=O), 152.39, 152.17, 152.09 y 150.20 (C terciario, sp²), 133.57 y 132.70 (C terciario, sp²), 132.59, 132.43, 131.52, 129.11, 126.70, 123.60, 123.53 y 123.02 (-C_{arom.}), 59.97 y 58.63 (-CH-), 51.52 y 50.46 (-CH-), 48.80 y 48.68 (-N-CH₂-CH₃), 13.28 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 601 (M⁺ +1, 1), 600 (M⁺, 1), 441 (1), 433 (1), 372 (1), 365 (1).

HRMS: calculada para C₂₄H₁₆N₄O₃S₆: 600.962496 encontrada: 600.960963.

Análisis: Calculado para C₂₄H₁₆N₄O₃S₆: C, 47.98; H, 2.68; N, 9.33; hallado: C, 48.11; H, 2.73; N, 9.12.

3.3.1.k. Reacción de cicloadición de la ditionona 7 con *N*-(piren-1-il)-maleimida (41k)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.17 mmol) de *N*-(piren-1-il)-maleimida (41k) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 65 mg (0.20 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (7) y 21 mg (0.042 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v

a acetato de etilo:metanol, 1:1 v/v), obteniéndose 89 mg de **42k** (85 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 171-172°C (descomp.).

IR (KBr, cm^{-1}): 2961, 2923 y 2852 (C-H, st), 1789, 1717, 1666 y 1660 (C=O, st), 1536, 1531 y 1506 (C=S, st), 1459, 1436, 1409, 1377 y 1362 ($\text{H}_{\text{arom.}}$, st).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.40-7.52 (m, 18 H, 9 x 2 $\text{H}_{\text{arom.}}$), 5.23 (d, J = 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 4.95 (d, J = 8.40 Hz, 1 H, -CH-), 4.79 (d, J = 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 4.70 (d, J = 8.40 Hz, 1 H, -CH-), 4.38 (d, J = 8.40 Hz, 1 H, -CH-), 3.65-3.51 (m, J = 14.40 y 7.60 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -N-CH $_2$ -CH $_3$), 3.44-3.36 (m, J = 14.00 y 6.80 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -N-CH $_2$ -CH $_3$), 3.33-3.18 (m, J = 13.20 y 6.40 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -N-CH $_2$ -CH $_3$), 3.14-2.96 (m, J = 14.00 y 6.80 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -N-CH $_2$ -CH $_3$), 1.18 (t, J = 7.20 Hz, 3 H, -N-CH $_2$ -CH $_3$), 1.05 (t, J = 7.00 Hz, 3 H, -N-CH $_2$ -CH $_3$) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 201.27, 200.80, 200.07 y 198.73 (C=S), 184.67, 184.56 y 184.45 (C=O), 173.28, 173.12, 172.82, 172.53, 172.47, 172.17, 172.14, 171.88, 171.17 y 167.76 (-N-C=O), 167.76, 164.84, 164.63, 162.88 y 162.58 (C terciario, sp^2), 151.39, 151.18, 150.68 y 150.20 (C terciario, sp^2), 133.89, 133.39 y 133.18 (C terciario, sp^2), 132.78-120.22 (-C $_{\text{arom.}}$), 60.52-49.88 (-CH-), 48.83 y 48.61 (-NCH $_2$ CH $_3$), 13.37, 13.30 y 13.10 (-NCH $_2$ CH $_3$) ppm.

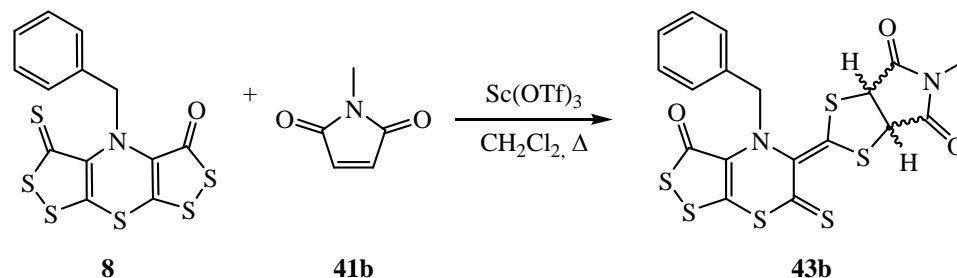
EM (FAB $^+$) m/z (%): 621 ($\text{M}^+ + 1$, 2), 297 (22).

HRMS: calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_6$: 619.948523 encontrada: 619.948409.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_6$: C, 47.98; H, 2.68; N, 9.33; hallado: C, 48.11; H, 2.73; N, 9.12.

EM (FAB⁺) m/z (%): 483 (M⁺ + 1, 2), 391 (20), 274 (60).

3.3.1.m. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **8** con *N*-metilmaleimida (**41b**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 30 mg (0.08 mmol) de 4-bencil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 10 mg (0.09 mmol) de *N*-metilmaleimida (**41b**) y 10 mg (0.02 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 25 mg de **43b** (65 %), como un sólido naranja de p.f.: 200-201°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 2923 y 2852 (C-H, st), 1782, 1707, 1674, 1660, 1653, 1634, 1628 y 1616 (C=O, st), 1575 y 1536 (C=S, st), 1444 y 1432 (C-H₃, st), 1373, 1354, 1321, 1283, 1224, 1191, 1169, 1066 y 975.

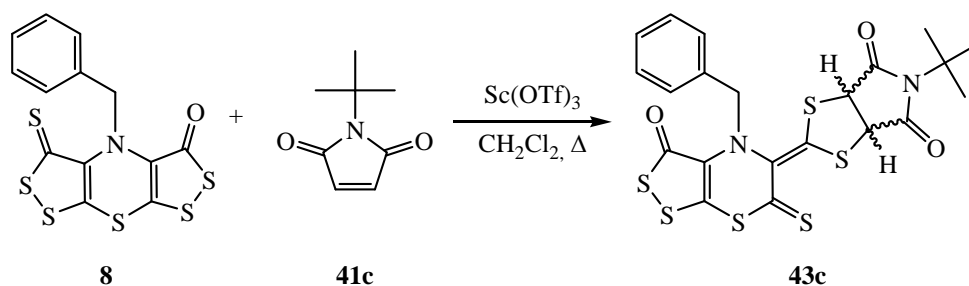
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.31-7.04 (m, 10 H, 5 x 2 -C₆H₅), 5.15 (d, *J*= 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 5.08 (d, *J*= 9.20 Hz, 1 H, -CH-), 4.92 (d, *J*= 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 4.67 (d, *J*= 9.20 Hz, 1 H, -CH-), 4.59-4.48 (m, 2 H, 1 x 2 -CH₂-), 4.17-4.08 (m, 2 H, 1 x 2 -CH₂-), 3.15 (s, 3 H, -CH₃), 3.06 (s, 3 H, -CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 201.04 y 200.64 (C=S), 184.49 y 184.35 (C=O), 172.89, 172.53, 172.21, 172.14 y 171.11 (-N-C=O), 164.79 y 162.42 (C terciario, sp²), 151.77 y

150.90 (C terciario, sp^2), 135.22 y 135.07 ($-C_{arom.}$), 133.07, 132.92 y 131.61 (C terciario, sp^2), 129.60, 129.49, 128.48 y 128.42 ($-C_{arom.}$), 59.79 y 58.75 ($-CH-$), 57.40 y 57.36 ($-CH_2-$), 51.41 y 50.25 ($-CH-$), 26.08 y 25.94 ($-CH_3$) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 497 (M⁺ + 1, 10), 464 (15), 405 (60), 301 (100).

3.3.1.n. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **8** con la *N*-^tbutilmaleimida (**41c**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 30 mg (0.08 mmol) de 4-bencil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*] [4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 12 μL (13 mg, 0.09 mmol) de *N*-^tbutilmaleimida (**41c**) y 10 mg (0.02 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante dos horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 31 mg de **43c** (74 %), como un sólido naranja de p.f.: 185-186°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2925 y 2854 (C-H, st), 1779, 1706 y 1650 (C=O, st), 1534 (C=S, st), 1440 (C-H₃, st), 1332, 1282, 1224, 1195, 1159, 1093, 1066 y 979.

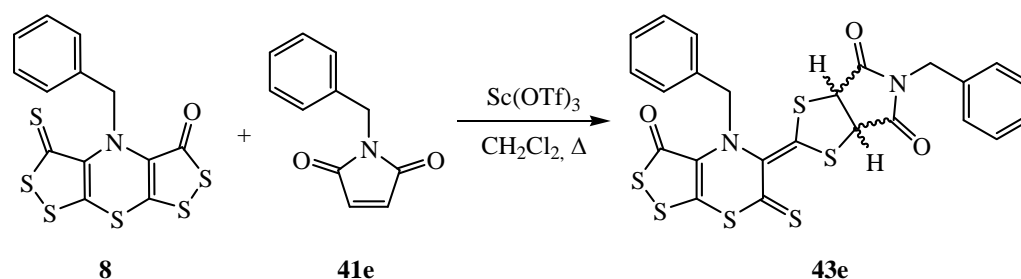
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.31-7.04 (m, 10 H, 5 x 2 -C₆H₅), 5.02 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 4.89 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 4.79 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 4.56 (d,

$J = 10.80$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$), 4.53-4.49 (m, 3 H, 1 x 1 -CH- y 1 x 2 -CH₂-), 4.20-4.12 (m, 1 H, 1 x 2 -CH₂-), 1.64 (s, 6 H, 3 x 2 -CH₃), 1.59 (s, 12 H, 3 x 4 -CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 200.64 y 200.47 (C=S), 184.52 y 184.42 (C=O), 173.52, 173.24, 172.86 y 172.74 (-N-C=O), 165.02 y 163.49 (C terciario, sp²), 151.70 y 151.03 (C terciario, sp²), 135.32 y 135.16 (-C_{arom.}), 133.00, 132.70, 131.84 y 131.59 (C terciario, sp²), 129.63, 129.51, 128.47 y 128.41 (-C_{arom.}), 60.28 y 58.80 (-CH-), 57.32 (-CH₂-), 53.41 (-C-(CH₃)₃), 51.87 y 50.55 (-CH-), 28.14 (-C-(CH₃)₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 539 (M⁺ + 1, 30), 447 (70), 391 (70), 349 (90).

3.3.1.o. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **8** con *N*-bencilmaleimida (**41e**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 30 mg (0.08 mmol) de 4-bencil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 10 mg (0.09 mmol) de *N*-bencilmaleimida (**41e**) y 10 mg (0.02 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 25 mg de **43e** (65 %), como un sólido negruzco de p.f.: 114-115°C.

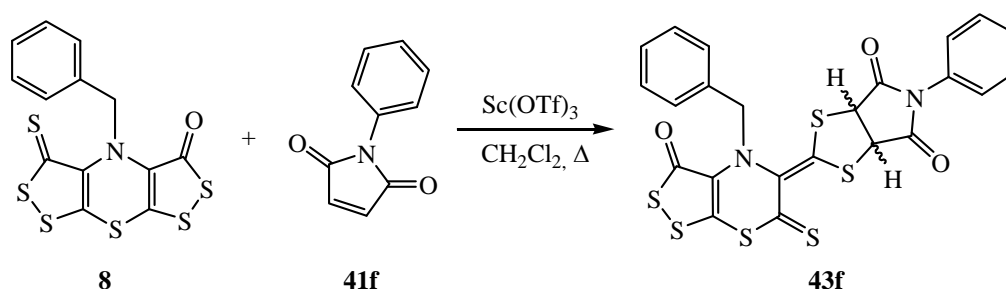
IR (KBr, cm⁻¹): 2924 y 2855 (C-H, st), 1782, 1710 y 1650 (C=O, st), 1533 y 1493 (C=S, st), 1430, 1388, 1342 y 1277 (C-H_{arom.}, st), 1162, 1088, 1065, 980, 950, 816, 725 y 697.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.43-7.01 (m, 20 H, 5 x 4 -C₆H₅), 5.11 (d, *J*= 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 5.03 (d, *J*= 8.90 Hz, 1 H, -CH-), 4.88 (d, *J*= 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 4.77 (s, 2 H, 2 x 1 -CH₂-), 4.67 (s, 2 H, 2 x 1 -CH₂-), 4.61 (d, *J*= 8.90 Hz, 1 H, -CH-), 4.58-4.46 (m, 2 H, 1 x 2 -CH₂-), 4.15-4.09 (m, 1 H, 1 x 2 -CH₂-) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 201.07 y 200.59 (C=S), 184.52 y 184.36 (C=O), 172.49, 172.08, 171.89 y 171.76 (-N-C=O), 164.47, 164.46, 164.45 y 162.39 (C terciario, sp²), 151.66 y 150.93 (C terciario, sp²), 135.25, 135.16, 135.12, 134.51 y 134.44 (-C_{arom.}), 133.10, 132.92, 131.68 y 131.61 (C terciario, sp²), 129.59, 129.51, 129.04, 128.88, 128.87, 128.80, 128.50 y 128.44 (-C_{arom.}), 59.85 y 58.79 (-CH-), 57.36 (-CH₂-), 51.43 y 50.18 (-CH-), 43.66 (-CH₂-) ppm.

EM (FAB⁺) *m/z* (%): 573 (M⁺ + 1, 50), 481 (100), 386 (85), 296 (69), 214 (71).

3.3.1.p. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **8** con la *N*-fenilmaleimida (**41f**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.13 mmol) de 4-bencil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 34 mg (0.19 mmol) de *N*-fenilmaleimida (**41f**) y 16 mg (0.03 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado

mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 37 mg de **43f** (51 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 210-211°C.

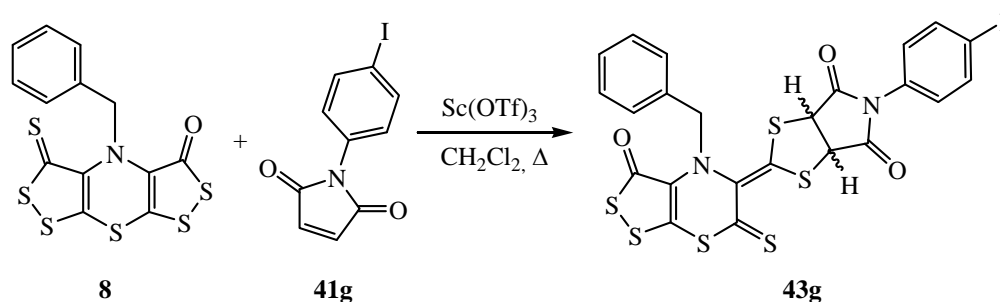
IR (KBr, cm^{-1}): 3024, 2929 y 2852 (C-H, st), 1783, 1706, 1655 y 1635 (C=O, st), 1592 y 1531 (C=S, st), 1488, 1450 y 1435 (C-H₃, st), 1384, 1352, 1285, 1184, 1175, 1158, 1088, 1064 y 992.

RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.58-7.01 (m, 20 H, -C₆H₅), 5.86 (d, *J*= 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 5.65 (d, *J*= 9.20 Hz, 1 H, -CH-), 5.57 (d, *J*= 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 5.32 (d, *J*= 9.20 Hz, 1 H, -CH-), 4.44-4.37 (m, 2 H, 1 x 2 -CH₂-), 4.24-4.13 (m, 2 H, 1 x 2 -CH₂-) ppm.

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 200.52 y 199.85 (C=S), 184.80 (C=O), 172.99, 172.68, 172.52, 168.33 y 166.49 (-N-C=O), 151.93 y 151.63 (C terciario, sp²), 135.38 (-C_{arom.}), 131.91, 131.53 y 131.42 (C terciario, sp²), 129.37, 129.31, 129.22, 129.04, 128.96, 128.85, 128.24, 128.12, 126.93 y 126.83 (-C_{arom.}), 60.58 y 59.41 (-CH-), 56.46 y 56.40 (-CH₂-), 51.71 y 50.47 (-CH-) ppm.

EM (FAB⁺) *m/z* (%): 559 (M⁺ + 1, 15), 467 (62), 386 (50), 295 (40), 237 (100).

3.3.1.q. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **8** con *N*-(*p*-iodofenil)maleimida (**41g**)



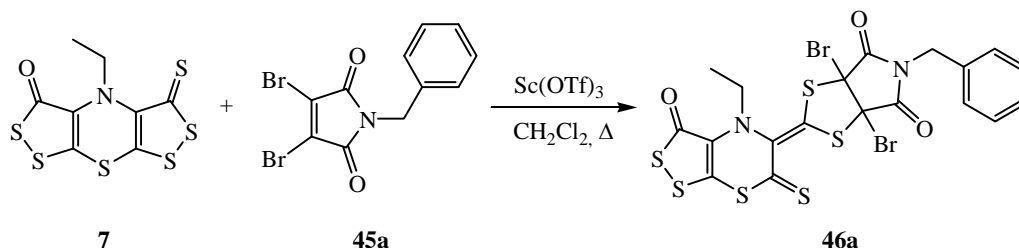
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.13 mmol) de 4-bencil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 43 mg (0.14 mmol) de *N*-(4-iodofenil)maleimida (**41g**) y 16 mg (0.03 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 2:98 v/v), obteniéndose 43 mg de **43g** (48 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 155-156°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 3061, 3024, 2925 y 2851 (C-H, st), 1788, 1720, 1683, 1653 y 1634 (C=O, st), 1538 (C=S, st), 1485, 1446, 1376, 1317, 1300, 1279, 1179, 1094, 1065, 1009 y 985.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.77-7.06 (m, 18 H, 5 x 2 -C₆H₅ y 4 x 2 -C₆H₄I), 5.28 (d, *J*= 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 5.16 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 5.06 (d, *J*= 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 4.78 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 4.61-4.52 (m, 2 H, 1 x 2 -CH₂-), 4.21-4.13 (m, 2 H, 1 x 2 -CH₂-) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.31 y 201.05 (C=S), 184.43 (C=O), 171.44, 171.13, 170.65 y 170.57 (-N-C=O), 151.67 y 150.85 (C terciario, sp²), 138.56, 138.47, 135.20 y 135.00 (-C_{arom.}), 133.38, 133.28, 131.60, 130.61 y 130.47 (C terciario, sp²), 129.68, 129.61, 129.53, 128.78, 128.66, 128.55, 128.50, 128.47, 127.69 y 127.65 (-C_{arom.}), 94.91 y 94.84 (-C-I), 59.94 y 58.61 (-CH-), 57.46 (-CH₂-), 51.58 y 50.42 (-CH-) ppm.

EM (FAB⁺) *m/z* (%): 685 (M⁺+ 1, 10), 593 (30), 410 (28), 340 (80), 177 (100).

3.3.1.r. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N*-bencildibromomaleimida (45a)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 59 mg (0.17 mmol) de *N*-bencildibromomaleimida (**45a**) y 19 mg (0.04 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 24 horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 12 mg de **46a** (12 %), como un sólido marrón amarillento de p.f.: 156-157°C.

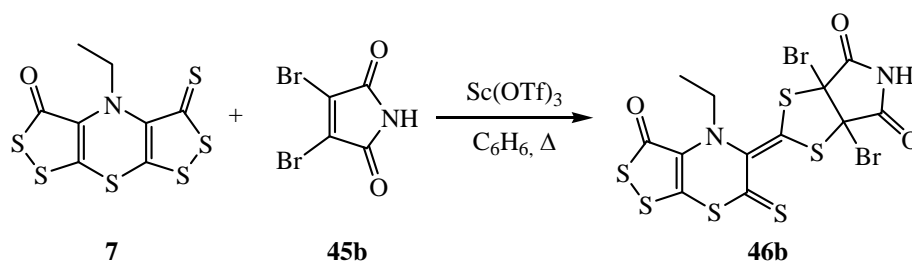
IR (KBr, cm⁻¹): 2961, 2925 y 2853 (C-H, st), 1772, 1713, 1652 y 1635 (C=O, st), 1558, 1539 y 1506 (C=S, st), 1495, 1456 y 1431 (C-H₃, st), 1386, 1342, 1297, 1262, 1102, 1068 y 802.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.39-7.28 (m, 5 H, -C₆H₅), 4.74 (s, 3 H, ½ -CH₃), 4.62 (s, 3 H, ½ -CH₃), 3.62-3.54 (dc, *J*= 14.40 y 7.00 Hz, 1 H, ½ -CH₂-), 3.28-3.19 (dc, *J*= 14.40 y 7.00 Hz, 1 H, ½ -CH₂-), 1.23 (t, *J*= 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 195.17 (-C=S), 184.62 (-C=O), 165.82, 163.63, 161.29 y 160.64 (-N-C=O), 152.55 (C terciario, sp²), 141.32 (-C_{arom}), 135.45, 135.01, 133.40, 132.06 y 131.63 (C terciario, sp²), 128.90, 128.86, 128.79, 128.76, 128.73, 128.71,

128.66, 128.64, 128.34 y 128.25 (-C_{arom}), 77.20 (-C-Br), 48.03 (-CH₂-), 42.91 y 42.52 (-NCH₂CH₃), 14.12 y 13.48 (-NCH₂CH₃) ppm.

3.3.1.s. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con dibromomaleimida (45b)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 21 mg (0.065 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de benceno. Sobre la mezcla en agitación se añadió 25 mg (0.098 mmol) de dibromomaleimida (**45b**). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 24 horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 10:90 v/v), obteniéndose 13 mg de **46b** (35 %), como un sólido marrón amarillento de p.f.: 124-125°C.

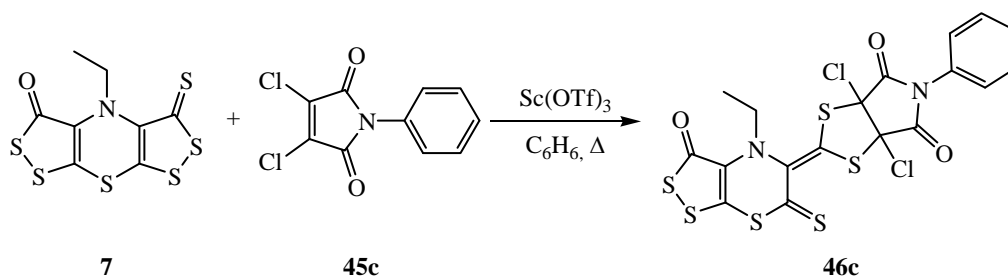
IR (KBr, cm⁻¹): 2924 y 2855 (C-H, st), 1715 y 1645 (C=O, st), 1538 (C=S, st), 1412 (C-H₃, st), 1346, 1309, 1243 1160, 1102 y 1047.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.42 (s ancho, -NH), 9.32 (s ancho, -NH), 3.61-3.49 (m, *J*= 14.40 y 7.20 Hz, 1 H, ½ -CH₂-), 3.28-3.19 (m, *J*= 14.40 y 7.20 Hz, 1 H, ½ -CH₂-), 1.23-1.19 (m, *J*= 7.20 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 192.62 y 192.35 (-C=S), 184.62 y 184.34 (-C=O), 161.43, 161.04, 159.98, 159.50, 159.22 y 158.99 (-N-C=O), 153.49 y 152.61 (C terciario,

sp²), 148.24 (C terciario, sp²), 145.64 (C terciario, sp²), 132.24, 132.11, 131.66, 128.07 y 125.67 (C terciario, sp²), 77.20 (-C-Br), 47.82 y 47.77 (-CH₂-), 13.40 (-NCH₂CH₃) ppm.

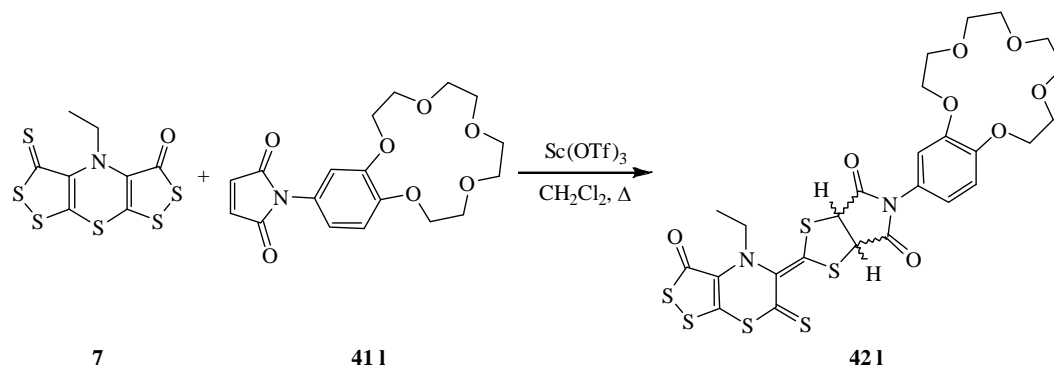
3.3.1.t. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con *N*-fenildicloromaleimida (**45c**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de benceno. Sobre la mezcla en agitación se añadió 41 mg (0.17 mmol) de *N*-fenildicloromaleimida (**45c**). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 24 horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 2 mg de **46c** (2 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 69-70°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2956, 2922 y 2852 (C-H, st), 1738, 1732, 1716, 1705, 1699, 1695, 1683, 1674, 1668, 1660, 1652, 1645, 1634, 1622 y 1616 (C=O, st), 1575, 1568, 1558, 1539 y 1505 (C=S, st), 1471, 1463, 1456, 1446, 1435 y 1417 (C-H₃, st), 1393, 1384, 1261 y 1099.

3.3.1.u. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N*-[(benzo-15-corona-5)-4'-il]maleimida (41 I)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 40 mg (0.12 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]-tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 45 mg (0.12 mmol) de *N*-[(benzo-15-corona-5)-4'-il]maleimida (**41 I**) y 15 mg (0.03 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 83:17 v/v a metanol), obteniéndose 68 mg de **42 I** (82 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 104-105°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2961, 2924 y 2853 (C-H, st), 1783, 1712, 1682, 1667, 1660, 1652, 1645, 1639, 1634 y 1617 (C=O, st), 1575, 1568, 1557 y 1548 (C=S, st), 1533, 1520, 1516, 1506, 1495, 1455 y 1429 (H_{arom.}, st).

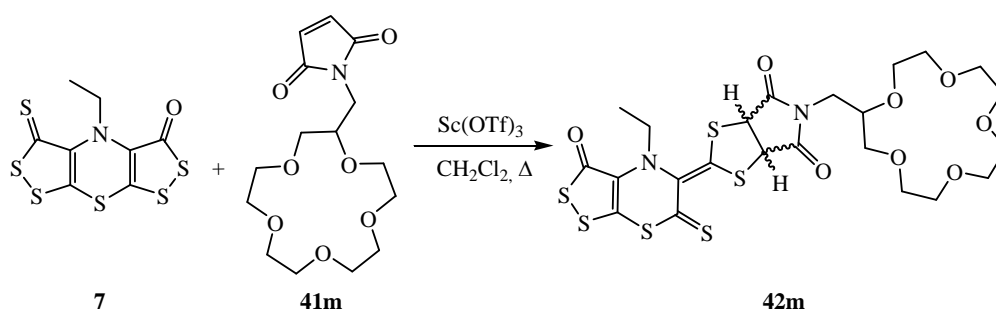
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.92-6.82 (m, H_{arom.}), 5.29 (d, *J*= 7.60 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.18 (d, *J*= 8.80 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.04 (d, *J*= 8.40 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.79 (d, *J*= 9.20 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.17-4.09 (m, 4 H, H_{eter}), 3.93-3.83 (m, 4 H, H_{eter}), 3.80-3.74 (m, H_{eter}), 3.64-3.54 (m, *J*= 14.40 y 7.40 Hz, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 3.33-3.21 (m,

$J = 14.40$ y 7.40 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 1.14 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H, -NCH₂CH₃), 1.13 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 200.31, 200.21, 199.98, 199.70, 199.45 y 199.00 (C=S), 184.94, 184.87, 184.81 y 184.67 (C=O), 172.91, 172.80, 172.50 y 172.13 (-N-C=O), 169.50, 168.97, 168.92, 168.05, 167.93, 167.80, 167.64, 167.53, 167.09, 166.75, 166.65, 166.61, 166.07, 166.01, 165.89, 165.43, 165.36, 164.50, 164.30 y 162.30 (C terciario, sp²), 151.63, 151.32, 151.26, 151.16, 151.09, 150.85, 150.80 y 150.75 (C terciario, sp²), 146.98, 146.94, 146.79, 146.71, 146.27 y 146.17 (C_{arom}), 143.31, 143.19, 143.09 y 143.01 (C_{arom}), 134.71, 134.67, 134.53, 134.39, 134.16, 133.48, 133.27, 133.23, 133.11, 132.84, 132.65, 132.61, 132.55 y 132.45 (C terciario, sp²), 127.93, 125.25, 125.11, 124.91, 121.74, 120.65, 120.01, 118.57, 115.39, 113.41, 113.20, 112.72, 112.04, 111.28, 106.03, 105.94, 105.83, 105.78 y 105.67 (-C_{arom}), 68.90, 68.78, 68.73, 67.58, 67.37, 67.32, 67.19 y 67.10 (-C_{eter}), 53.52, 53.43 y 53.31 (-CH-), 52.51 (-NCH₂CH₃), 48.74 y 48.55 (-CH₂-), 13.25 (-NCH₂CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 437 (M⁺-(benzo-15-corona-5)-4'-ilo, 10), 219 (100).

3.3.1.v. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecan-2-ilmetilmaleimida (41m)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 12 mg (0.12 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo

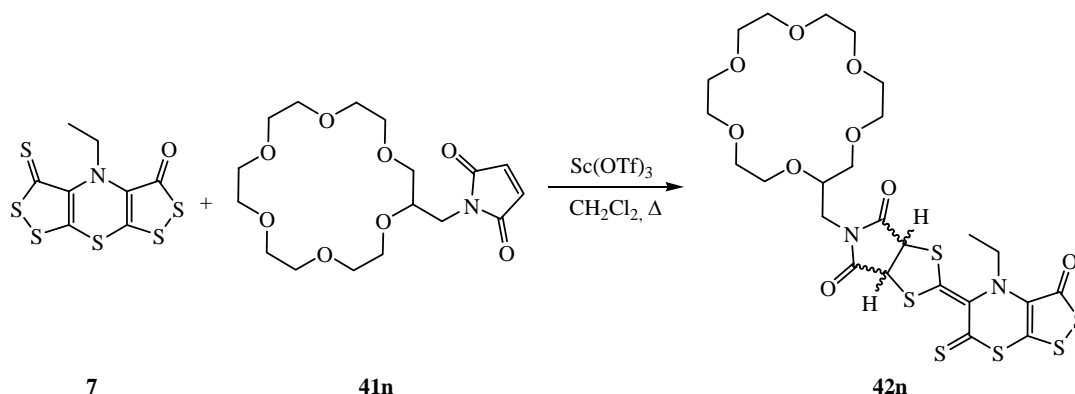
[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 12 mg (0.12 mmol) de 1,4,7,10,13-pentaoxapentadecan-2-ilmetilmaleimida (**41m**) y 5 mg (0.03 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 83:17 v/v a acetato de etilo), obteniéndose 11 mg de **42m** (50 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 112-113°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2957, 2924 y 2854 (C-H, st), 1715, 1669, 1662, 1653, 1647 y 1637 (C=O, st), 1458 (C=S, st), 1446, 1436, 1399, 1375 y 1356.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.95-3.48 (m, 21 H, -CH₂- y H_{eter}), 3.29-3.15 (m, 2 H, -NCH₂CH₃), 1.15-1.10 (m, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 200.44, 200.39 y 200.36 (C=S), 184.61 y 184.35 (C=O), 172.85 y 172.80 (-N-C=O), 160.51 (C terciario, sp²), 150.46 y 150.35 (C terciario, sp²), 133.14, 132.54, 130.90 y 128.81 (C terciario, sp²), 70.52, 70.40, 70.36, 70.32, 70.15, 70.12, 70.09, 69.84, 69.78, 69.68, 69.58, 69.49, 69.43, 69.38, 69.29, 69.07, 69.00, 68.93, 68.87 y 68.85 (C_{eter}), 60.12 (-CH-), 51.67 (-CH-), 48.71, 48.59 y 48.54 (-NCH₂CH₃), 39.90 (-CH₂-) 13.40, 13.30 y 13.24 (-NCH₂CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 675 (M⁺ + Na, 1), 352 (18).

3.3.1.w. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecan-2-ilmetilmaleimida (41n)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 7 mg (0.022 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 8 mg (0.054 mmol) de 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecan-2-ilmetilmaleimida (**41n**) y 3 mg (0.005 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 83:17 v/v a acetato de etilo:metanol, 95:5 v/v), obteniéndose 16 mg de **42n** (95 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 109-110°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 2920 (C-H, st), 1786, 1738, 1713, 1668, 1660, 1652, 1644 y 1635 (C=O, st), 1494, 1471 y 1463 (C=S, st), 1456, 1441, 1435, 1403, 1374 y 1353.

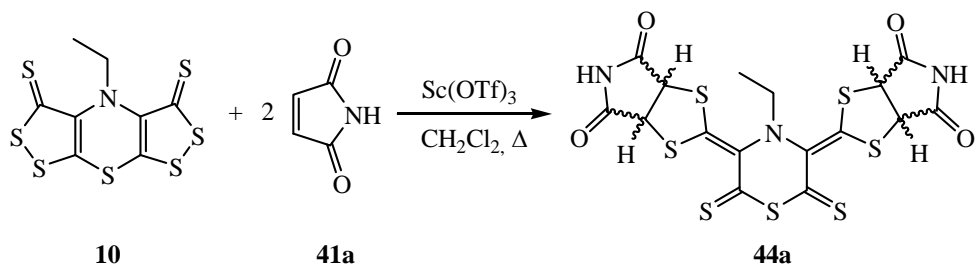
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.45-5.46 (m, 1 H, -CH-), 5.43-5.40 (m, 1 H, -CH-), 3.75-3.52 (m, 25 H, -CH $_2$ - y H $_{\text{eter}}$), 3.26-3.17 (m, 2 H, -NCH $_2$ CH $_3$), 1.15-1.10 (m, 3 H, -NCH $_2$ CH $_3$) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 200.42 (C=S), 184.42 (C=O), 174.30, 174.22, 174.15, 174.06, 174.04, 173.93, 173.85, 173.78 y 173.68 (-N-C=O), 169.92 (C terciario, sp²), 151.01, 150.94 y 150.34 (C terciario, sp²), 133.11, 132.55, 125.48, 122.06 y 118.88 (C terciario, sp²), 71.52, 71.46, 71.31, 71.19, 71.14, 71.11, 71.05, 70.98, 70.91, 70.51, 70.39, 70.17, 70.09, 69.93, 69.89, 69.47, 69.36, 69.28, 69.11, 69.03, 69.00, 68.95, 68.67, 68.64, 68.56, 68.48, 68.32, 68.24, 68.21, 68.13, 68.09, 68.06, 68.01, 67.94, 67.82 y 67.74 (C_{eter}), 60.25 y 60.11 (-CH-), 51.61 (-CH-), 48.72, 48.68, 48.55 y 48.54 (-NCH₂CH₃), 35.47 (-CH₂-) 13.27 y 13.17 (-NCH₂CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 719 (M⁺ + Na, 4), 456 (13), 396 (56).

3.3.2. Cicloadición de bis-1,2-ditiol-3-iones con maleimidias simples

3.3.2.a. Reacción de cicloadición de la bisditioltiona **10** con maleimida (**41a**)



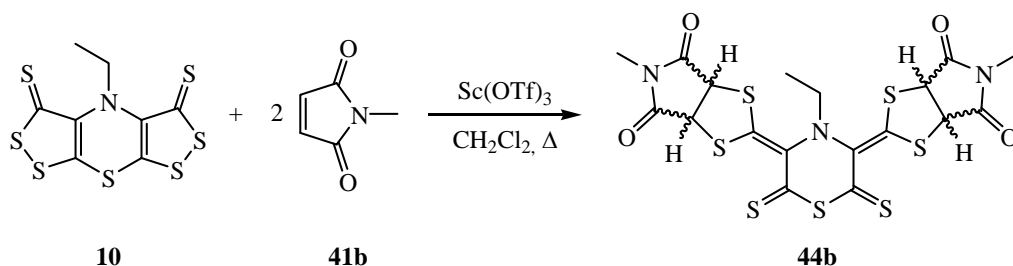
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**10**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 56 mg (0.32 mmol) de maleimida (**41a**) y 36 mg (0.07 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante dos horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de

etilo:diclorometano, 10:90 v/v), obteniéndose 67 mg de **44a** (65 %), como un sólido marrón amarillento de p.f.: 145-146°C (descomp).

IR (KBr, cm^{-1}): 2959, 2925 y 2854 (C-H, st), 1791, 1771, 1731, 1716 1699, 1683, 1660, 1652, 1635 y 1616 (C=O, st), 1576, 1558, 1539 y 1506 (C=S, st), 1471, 1464, 1456, 1447, 1436 y 1418 (C-H₃, st), 1398, 1384, 1338, 1261, 1234, 1174, 1130, 1113, 1037 y 644.

RMN-¹H (CD₃COCD₃, 400 MHz) δ : 7.58 (s, 1 H, -NH-), 7.40 (s, 1 H, -NH-), 7.23 (s, 1 H, -NH-), 5.63-5.24 (m, 12 H, 4 x 3 -CH-), 3.42-3.34 (m, 6 H, 2 x 3 -NCH₂CH₃), 1.23-1.15 (m, 9 H, 3 x 3 -NCH₂CH₃) ppm.

3.3.2.b. Reacción de cicloadición de la bisditioltiona **10** con *N*-metilmaleimida (**41b**)



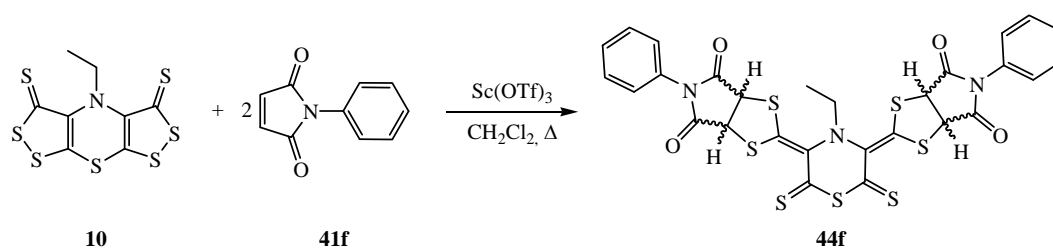
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]-tiazina-5-tiona (**10**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 41 mg (0.37 mmol) de *N*-metilmaleimida (**41b**) y 36 mg (0.07 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 5:95 v/v), obteniéndose 55 mg de **44b** (65 %), como un sólido marrón amarillento de p.f.: 144-145°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 5.65-5.22 (m, 12 H, 4 x 3 -CH-), 3.27-3.21 (m, 6 H, 2 x 3 -NCH₂CH₃), 2.95 y 2.94 (d, 9 H, 3 x 3 -CH₃), 2.89 y 2.88 (d, 9 H, 3 x 3 -CH₃), 1.12-1.03 (m, 9 H, 3 x 3 -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ: 200.99 199.59 y 198.33 (C=S), 173.79, 173.68, 173.54, 173.38, 173.34, 173.31, 171.93 y 170.69 (-N-C=O), 134.93, 134.20, 133.90 y 133.16 (C terciario, sp²), 60.28, 60.24, 59.76 y 59.54 (-CH-), 50.93, 50.82, 50.33 y 50.18 (-CH-), 49.97 (-NCH₂CH₃), 25.51, 25.43 y 25.36 (-CH₃), 12.88 y 12.83 (-NCH₂CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 562 (M⁺+ 1, 2), 392 (30), 281 (36), 167 (100).

3.3.2.c. Reacción de cicloadición de la bisditioltiona **10** con *N*-fenilmaleimida (**41f**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**10**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 56 mg (0.32 mmol) de *N*-fenilmaleimida (**41f**) y 36 mg (0.07 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante dos horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 10:90 v/v), obteniéndose 67 mg de **44f** (65 %), como un sólido marrón amarillento de p.f.: 104-105°C.

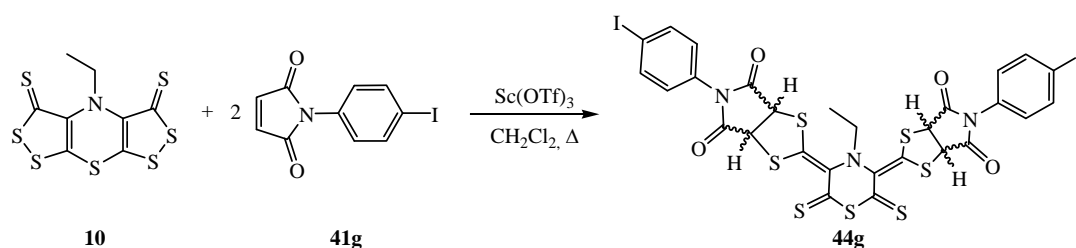
IR (KBr, cm^{-1}): 2924 y 2855 (C-H, st), 1786, 1718 y 1634 (C=O, st), 1495 y 1454 (C=S, st), 1379, 1300, 1178 y 981.

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.52-7.33 (m, 20 H, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 5.81 (d, $J= 8.80$ Hz, 2 H, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 5.65 (d, $J= 9.20$ Hz, 2 H, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 5.51 (d, $J= 8.80$ Hz, 2 H, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 5.42 (d, $J= 9.20$ Hz, 2 H, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 3.32 (c, $J= 7.00$ Hz, 4 H, 2 x 2 $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.11 (t, $J= 7.00$ Hz, 6 H, 2 x 2 $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ppm.

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 200.90 y 198.66 (C=S), 172.93, 172.81, 172.56, 172.45, 171.99 y 170.88 ($-\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 134.97 (C terciario, sp^2), 133.50 (C terciario, sp^2), 131.51 y 131.47 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.09, 129.06, 128.97 y 128.90 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.93 y 126.88 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 60.65 y 60.03 ($-\text{CH}-$), 54.87 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 51.40, 50.58 y 50.39 ($-\text{CH}-$), 12.93 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ppm.

EM (FAB $^+$) m/z (%): 686 ($\text{M}^+ + 1$, 40), 513 (58).

3.3.2.d. Reacción de cicloadición de la bisditioltiona **10** con *N*-(*p*-iodofenil)maleimida (**41g**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**10**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 88 mg (0.29 mmol) de *N*-(4-iodofenil)maleimida (**41g**) y 36 mg (0.07 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo

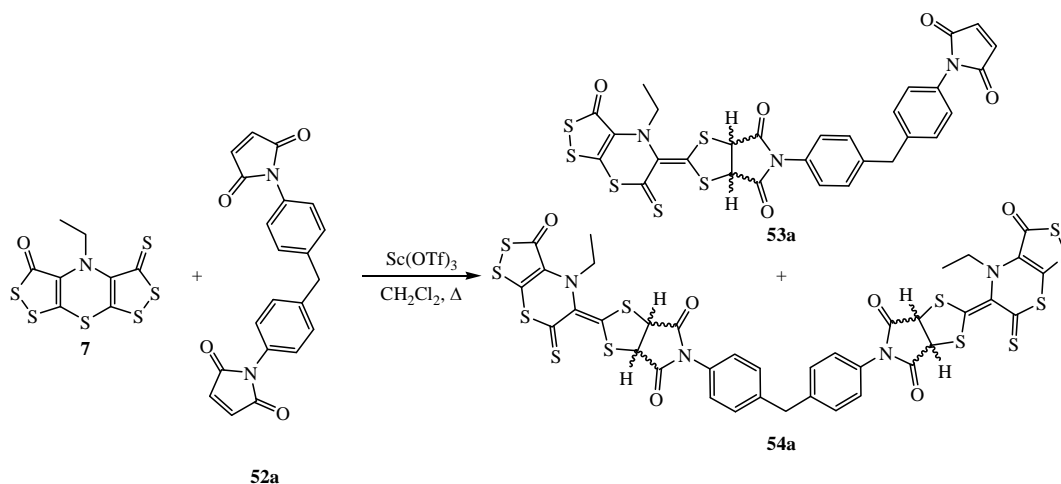
durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 4:96 v/v), obteniéndose 15 mg de **44g** (10 %), como un sólido marrón amarillento de p.f.: 184-185°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 2962, 2925 y 2854 (C-H, st), 1790 y 1717 (C=O, st), 1486 y 1448 (C=S, st), 1378, 1307, 1261, 1174, 1087, 1059, 1009 y 983.

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.92-7.85 (m, 4 H, $-\text{CH}_{\text{arom.}}$ -), 7.70-7.65 (m, 4 H, $-\text{CH}_{\text{arom.}}$ -), 7.21-7.17 (m, 4 H, $-\text{CH}_{\text{arom.}}$ -), 7.10-7.07 (m, 4 H, $-\text{CH}_{\text{arom.}}$ -), 5.82 (d, 1 H, $J= 8.80$ Hz, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 5.78 (d, 1 H, $J= 8.80$ Hz, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 5.69 (d, 1 H, $J= 9.00$ Hz, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 5.53 (d, 1 H, $J= 8.80$ Hz, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 5.48 (d, 1 H, $J= 8.80$ Hz, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 5.44 (d, 1 H, $J= 9.00$ Hz, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 3.34 (c, $J= 7.00$ MHz, 2 H, 2 x 1 $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 3.27 (c, $J= 7.20$ MHz, 2 H, 2 x 1 $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 1.19 (t, $J= 7.20$ MHz, 3 H, 3 x 1 $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 1.14 (t, $J= 7.00$ MHz, 3 H, 3 x 1 $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 199.87 (C=S), 172.74, 172.16 y 172.00 ($-\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 137.90 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 137.86 y 137.79 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 134.37 (C terceario, sp^2), 131.14 (C terceario, sp^2), 129.02 y 128.96 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 95.16 ($-\text{C}-\text{I}$), 60.46 ($-\text{CH}-$), 51.47 y 50.20 ($-\text{CH}-$), 34.31 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 12.96 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

3.3.3. Cicloadición de 1,2-ditio1-3-tionas con maleimidias dobles y triples

3.3.3.a. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N,N'*-metileno-bisfenil-maleimida (52a)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.14 mmol) de *N,N'*-metileno-bisfenilmaleimida (**52a**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 49.6 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*] [1,4]tiazina-5-tiona (**1**) y 17 mg (0.035 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a diclorometano:acetato de etilo, 90:10 v/v), obteniéndose 33 mg de **53a** (35 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 285-286°C (descomp.) y 19 mg de **54a** (13 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 179-180°C.

Derivado monoadducto 53a

IR (KBr, cm⁻¹): 2959, 2923 y 2852 (C-H, st), 1788, 1712, 1666, 1650 y 1639 (C=O, st), 1536 y 1511 (C=S, st), 1460, 1441, 1433, 1376 y 1342 (H_{arom.}, st).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.32-7.21 (m, 16 H, 8 x 2 H_{arom.}), 6.83-6.82 (d, *J*= 3.20 Hz, 4 H, 2 x 2 -CH=CH-), 5.24 (d, *J*= 8.40 Hz, 1 H, -CH-), 5.12 (d, *J*= 9.20 Hz,

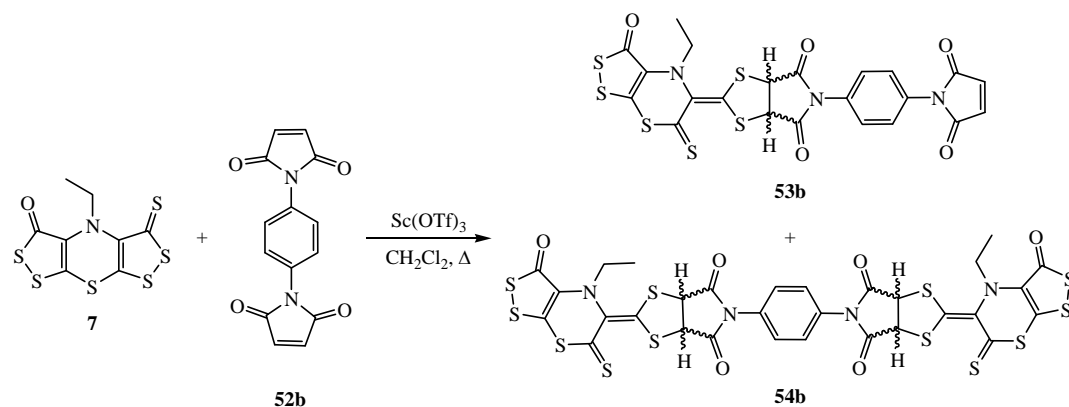
1 H, -CH-), 4.98 (d, $J = 8.40$ Hz, 1 H, -CH-), 4.74 (d, $J = 9.20$ Hz, 1 H, -CH-), 4.04 (s, 2 H, -CH₂-), 4.01 (s, 2 H, -CH₂-), 3.63-3.49 (m, $J = 14.40$ y 7.20 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 3.31-3.16 (m, $J = 14.40$ y 7.60 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 1.13 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H, -N-CH₂-CH₃), 1.13 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H, -N-CH₂-CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 201.10 y 200.69 (C=S), 184.73 y 184.50 (C=O), 171.85, 171.67, 171.06 y 169.50 (-N-C=O), 164.96 y 162.93 (C terciario, sp²), 151.06 y 150.15 (C terciario, sp²), 141.84, 141.72 y 140.02 (-CH=CH-), 134.15-126.15 (C terciario, sp² y -C_{arom.}), 59.92 y 58.61 (-CH-), 51.48 y 50.34 (-CH-), 48.76 y 48.64 (-N-CH₂-CH₃), 41.00 (-CH₂-), 13.27 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 684 (M⁺ +1, 2), 487 (2), 391 (15).

Análisis: Calculado para C₂₉H₁₉N₃O₅S₆: C, 51.08; H, 2.81; N, 6.16; hallado: C, 50.81; H, 3.00; N, 6.17.

3.3.3.b. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con 1,4-fenilen-bis-maleimida (52b)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.19 mmol) de 1,4-fenilen-bis-maleimida (**52b**) en 10

mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 60 mg (0.19 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**1**) y 23 mg (0.05 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a diclorometano:acetato de etilo, 1:1 v/v), obteniéndose 29 mg de **53b** (26 %), como un sólido anaranjado de p.f.: >300°C y 29 mg de **54b** (17 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 214-215°C (descomp.).

Derivado monoadocto 53b

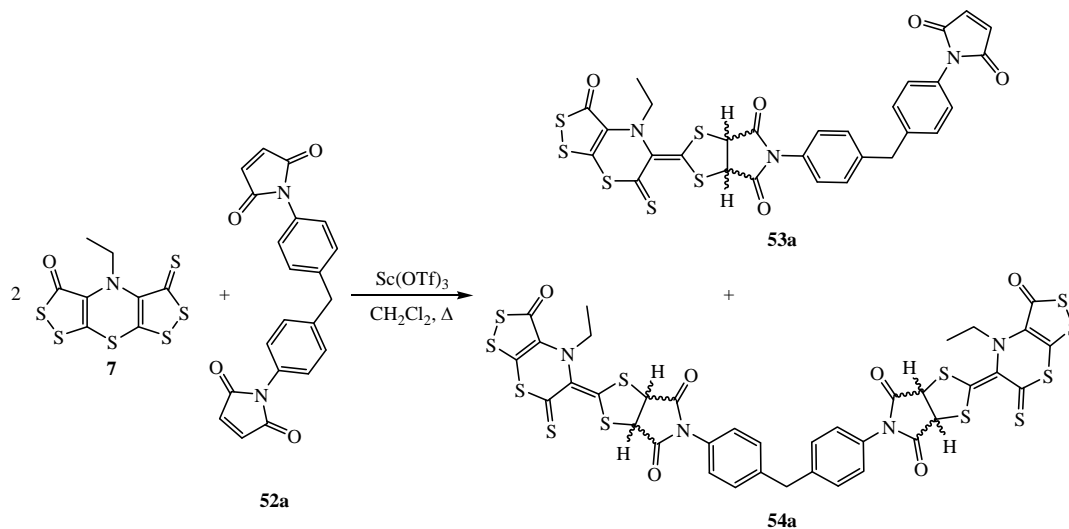
IR (KBr, cm⁻¹): 2959, 2924 y 2853 (C-H, st), 1789, 1715, 1666, 1650, 1639 y 1634 (C=O, st), 1536 y 1513 (C=S, st), 1460, 1442 y 1367 (H_{arom.}, st).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.55-7.43 (m, H_{arom.}), 6.88-6.86 (d, *J*= 6.80 Hz, 2 H, -CH=CH-), 5.29 (d, *J*= 8.00 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.18 (d, *J*= 9.20 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.04 (d, *J*= 8.00 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.80 (d, *J*= 9.20 Hz, 1 H, ½ -CH-), 3.65-3.50 (m, *J*= 14.40 y 7.20 Hz, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 3.33-3.18 (m, *J*= 14.00 y 7.20 Hz, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 1.15 (t, *J*= 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.24 y 200.81 (C=S), 184.77 y 184.53 (C=O), 171.60, 171.42, 170.85, 170.78 y 168.94 (-N-C=O), 164.62 y 162.53 (C terciario, sp²), 151.18, 151.08, 151.05, 150.76, 150.62, 150.50, 150.20 y 150.14 (C terciario, sp²), 134.30 (-CH=CH-), 134.57-126.30 (-C_{arom.}), 59.91 y 58.62 (-CH-), 51.51 y 50.36 (-CH-), 48.81 y 48.70 (-NCH₂CH₃), 13.30 (-NCH₂CH₃) ppm.

Análisis: Calculado para C₂₂H₁₃N₃O₅S₆: C, 44.65; H, 2.21; N, 7.10; hallado: C, 44.51; H, 2.28; N, 7.03.

3.3.3.c. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con *N,N'*-metilénbifenilmaleimida (**52a**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.14 mmol) de *N,N'*-metilénbifenilmaleimida (**52a**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 99 mg (0.31 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*] [4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) y 37.8 mg (0.077 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 88:12 v/v a acetato de etilo:metanol, 1:1 v/v), obteniéndose 28 mg de **53a** (42 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 285-286°C (descomp.) y 55 mg de **54a** (55 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 179-180°C (descomp.).

Derivado bisaducto **54a**

IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2923 y 2853 (C-H, st), 1788, 1719, 1665, 1657, 1650, 1638 y 1633 (C=O, st), 1535 y 1510 (C=S, st), 1459, 1441, 1432, 1376 y 1342 ($\text{H}_{\text{arom.}}$, st).

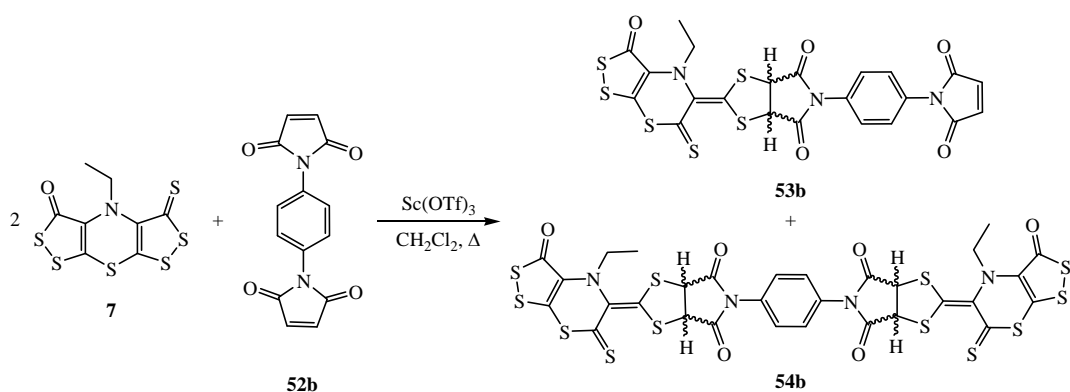
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.13-7.20 (m, **H_{arom.}**), 5.26 (d, *J*= 4.00 Hz, 1 H, -**CH**-), 5.24 (d, *J*= 3.20 Hz, 1 H, ½ -**CH**-), 5.15 (d, *J*= 3.60 Hz, 1 H, ½ -**CH**-), 5.12 (d, *J*= 4.00 Hz, 1 H, ½ -**CH**-), 5.00 (d, *J*= 3.60 Hz, 1 H, ½ -**CH**-), 4.98 (d, *J*= 3.60 Hz, 1 H, ½ -**CH**-), 4.75 (d, *J*= 3.60 Hz, 1 H, ½ -**CH**-), 4.73 (d, *J*= 3.60 Hz, 1 H, ½ -**CH**-), 4.03 (t, 2 H, **CH**₂-), 3.64-3.50 (m, *J*= 14.40 y 7.60 Hz, 1 H, ½ -**NCH**₂CH₃), 3.31-3.17 (m, *J*= 14.40 y 7.60 Hz, 1 H, ½ -**NCH**₂CH₃), 1.14 (t, *J*= 7.00 Hz, 3 H, -**NCH**₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.20, 200.87 y 200.84 (**C=S**), 184.73 y 184.53 (**C=O**), 171.83, 171.63, 171.16, 171.07 y 170.98 (-**N-C=O**), 164.78 y 162.77 (C terciario, sp²), 151.05 y 150.16 (C terciario, sp²), 141.56 y 141.46 (C terciario, sp²), 133.61-126.19 (-**C_{arom.}**), 59.92 y 58.60 (-**CH**-), 51.52 y 50.39 (-**CH**-), 48.80 y 48.66 (-**NCH**₂CH₃), 41.08 (-**CH**₂-), 13.30 (-**NCH**₂CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) *m/z* (%): 1006 (M⁺+1, 14), 880 (15), 599 (32).

Análisis: Calculado para C₃₇H₂₄N₄O₆S₁₂: C, 44.20; H, 2.41; N, 5.57; hallado: C, 44.14; H, 2.35; N, 5.37.

3.3.3.d. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con *N,N'*-metilenbisfenil maleimida (**52b**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.14 mmol) de *N,N'*-metileno-bisfenilmaleimida (**52b**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 132 mg (0.41 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*] [4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) y 50 mg (0.10 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a diclorometano:acetato de etilo, 90:10 v/v), obteniéndose 30 mg de **53b** (27 %), como un sólido anaranjado de p.f.: >300°C y 42 mg de **54b** (24 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 214-215°C (descomp.).

Derivado bisaducto 54b

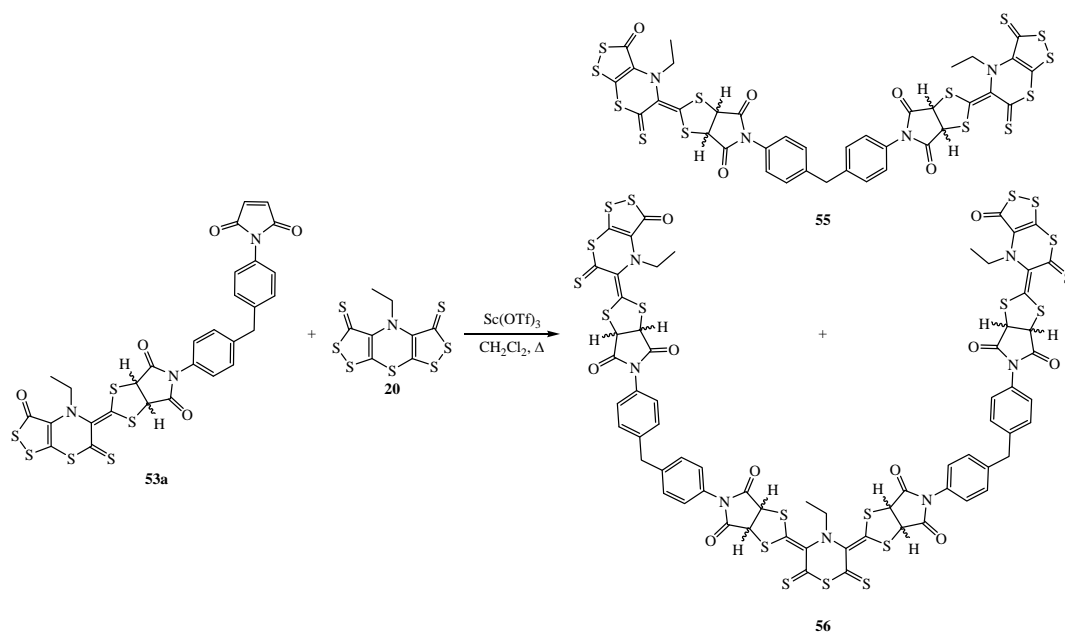
IR (KBr, cm⁻¹): 2958, 2924 y 2853 (C-H, st), 1788, 1720, 1717, 1666, 1659, 1650, 1640 y 1633 (C=O, st), 1574, 1568, 1536, 1531 y 1513 (C=S, st), 1485, 1461, 1442, 1434 y 1361 (H_{arom.}, st).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.55-7.47 (m, H_{arom.}), 5.28-5.26 (m, 2 H, ½ -CH-), 5.19-5.15 (m, 2 H, ½ -CH-), 5.05-5.02 (m, 2 H, ½ -CH-), 4.80-4.76 (m, 2 H, ½ -CH-), 3.65-3.53 (m, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 3.32-3.20 (m, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 1.16 (m, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.48, 201.41 y 199.48 (C=S), 184.74, 184.57 y 178.77 (C=O), 171.49, 171.29, 171.18, 170.73, 170.71, 170.68 y 170.62 (-N-C=O), 150.15 (C terciario, sp²), 146.48 (C terciario, sp²), 134.35, 134.33, 133.69, 132.50 y 132.47 (C terciario, sp²), 131.31, 131.19, 126.89 y 126.80 (-C_{arom.}), 59.90 y 58.57 (-CH-), 51.54 y 50.38 (-CH-), 48.84 y 48.73 (-NCH₂CH₃), 13.31 (-NCH₂CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 592 (M⁺ + 1, 2), 442 (1), 420 (2), 338 (11), 324 (6).

Análisis: Calculado para C₃₀H₁₈N₄O₆S₁₂: C, 39.37; H, 1.98; N, 6.12; hallado: C, 39.49; H, 1.89; N, 5.96.

3.3.3.e. Reacción de cicloadición de la bisditioltiona **10 con la maleimida **53a**.**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.07 mmol) del derivado **53a** en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 25 mg (0.07 mmol) de 4-etilbis[1,2]ditiolo[3,4-*b*] [4',3'-*e*][1,4]tiazina-3,5-ditiona (**10**) y 9 mg (0.02 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante seis horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano:acetato de etilo, 1:1 v/v), obteniéndose 60 mg (84 %) del monoadducto **55** y 14 mg (12 %) del bisadducto **56**, como sólidos amarillentos.

Derivado **55**

RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.42-7.16 (m, -C₆H₄-), 5.83-5.79 (m, -CH-), 5.63-5.61 (m, -CH-), 5.51-5.48 (m, -CH-), 5.28-5.26 (m, -CH-), 4.08-4.00 (m, -CH₂-), 3.25-3.11 (m, -CH₂CH₃), 2.97-2.84 (m, -CH₂CH₃), 1.19-1.14 (m, -CH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 206.94 y 204.80 (C=S), 189.32 y 187.44 (C=O), 172.52 y 172.51 (-N-C=O), 151.45 y 151.43 (C terciario, sp²), 141.91 y 141.63 (C terciario, sp²), 132.40 (C terciario, sp²), 129.58-129.13 (-C_{arom.}), 126.98-126.85 (-C_{arom.}), 106.71 (-C_{arom.}), 61.95 y 60.53 (-CH-), 54.86, 51.59 y 51.56 (-CH-), 48.34 (-NCH₂CH₃), 25.43 (-CH₂-), 12.79 (-NCH₂CH₃) ppm.

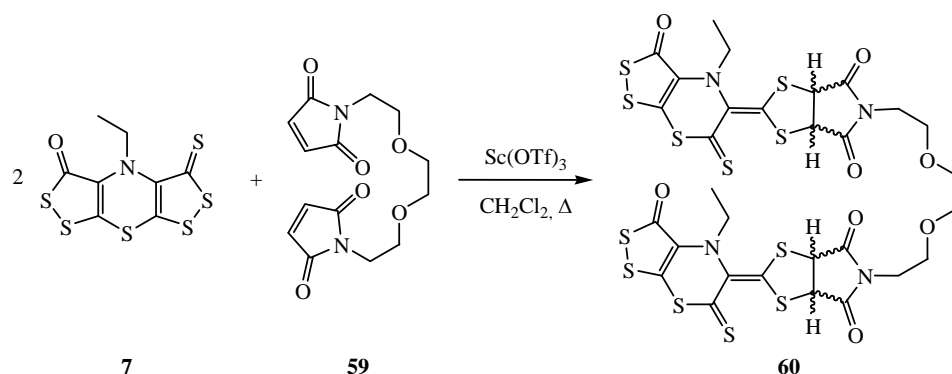
EM (FAB⁺) m/z (%): 1021 (M⁺ +1, 54), 942 (53), 806 (66), 791 (88), 790 (100).

Derivado 56

RMN-¹H (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ: 7.39-7.22 (m, -C₆H₄-), 5.22-5.19 (m, -CH-), 5.14-5.11 (m, CH₂-), 5.07-5.04 (m, -CH-), 4.82-4.79 (m, -CH-), 4.11-4.06 (m, CH₂-), 3.63-3.48 (m, -CH₂CH₃), 3.33-3.18 (m, -CH₂CH₃), 1.16-1.12 (m, -CH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CD₂Cl₂, 100 MHz) δ: 202.29 y 201.69 (C=S), 185.18, 185.15 y 185.09 (C=O), 172.52, 172.22, 171.94 y 171.84 (-N-C=O), 165.98, 165.95, 163.87 y 163.85 (C terciario, sp²), 151.66 y 150.87 (C terciario, sp²), 142.42, 142.41 y 142.34 (C terciario, sp²), 135.68 (-C_{arom.}), 134.75, 134.17 y 133.11 (C terciario, sp²), 130.36, 130.32 y 130.30 (-C_{arom.}), 126.94 y 126.91 (-C_{arom.}), 125.51 (-C_{arom.}), 60.60, 59.48 y 59.46 (-CH-), 52.16 y 50.99 (-CH-), 49.35 y 49.22 (-NCH₂CH₃), 41.56, 32.67, 26.22 y 23.72 (-CH₂-), 13.64 y 13.58 (-NCH₂CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 1705 (M⁺ +1, 58), 1552 (70), 1389 (78), 1341 (100).

3.3.3.f. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con la dimaleimida 46

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 128 mg (0.40 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron 61 mg (0.20 mmol) de la etilendimaleimida **59** y 49 mg (0.099 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano a acetato de etilo:diclorometano, 30:90 v/v), obteniéndose 13 mg de **60** (21 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 145-146°C (descomp.).

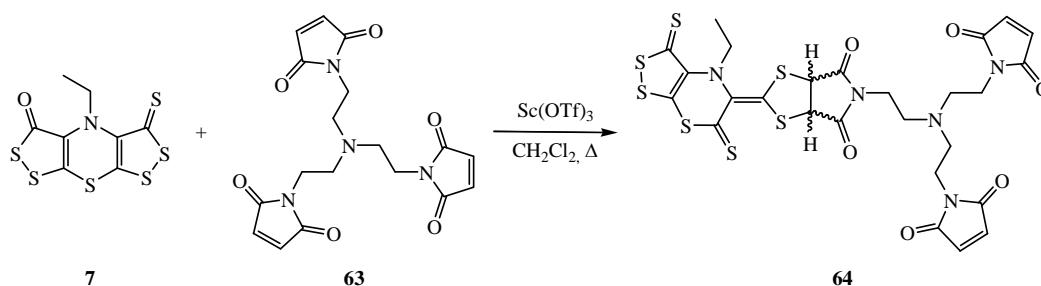
IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2924 y 2854 (C-H, st), 1784, 1709, 1660, 1651 y 1634 (C=O, st), 1538 (C=S, st), 1434 (C-H₃, st), 1394, 1340, 1287, 1261 1189, 1162, 1113, 1046 y 981.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.26-4.73 (m, 4 H, -CH-), 3.79-3.44 (-CH₂-), 3.29-3.19 (m, 2 H, -N-CH₂-CH₃), 1.18-1.12 (m, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 200.87 y 200.60 (-C=S), 184.67 y 184.50 (-C=O), 173.35, 173.25 y 172.41 (-N-C=O), 150.44 (C terciario, sp²), 135.17, 133.41, 133.27, 132.54, 132.49, 130.89, 128.80 y 124.98 (C terciario, sp²), 70.07, 70.03 y 69.97 (-NH-CH₂-CH₂-O-), 66.84, 66.77 y 66.68 (-O-CH₂-CH₂-O-), 59.74 y 59.68 (-CH₂-),

58.83, 58.78 y 58.70 (-CH₂-), 51.59 y 51.48 (-CH₂-), 50.17 y 50.13 (-CH₂-), 48.75 y 48.67 (-N-CH₂-CH₃), 39.39, 39.35 y 39.25 (-NH-CH₂-CH₂-O-), 13.40 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

3.3.3.g. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con la maleimida **63**



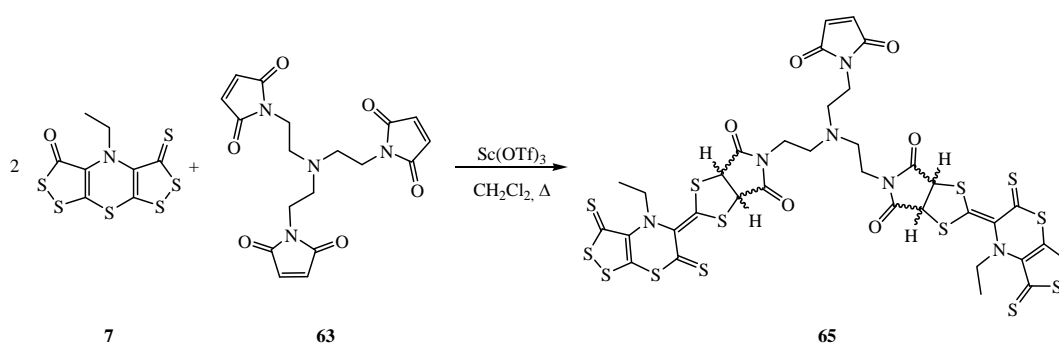
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 60 mg (0.19 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron 71 mg (0.19 mmol) de la maleimida **63** y 23 mg (0.05 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante once horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 1:1 v/v), obteniéndose 61 mg de **64** (44 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 255-256°C (descomp.).

IR (KBr, cm⁻¹): 3099 (=C-H, st), 2940 y 2832 (C-H, st), 1782 y 1711 (C=O, st), 1404 y 1332 (C=S, st).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.65 (s, 4 H, -CH=CH-), 5.33 (d, *J*= 8.80 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.22 (d, *J*= 9.20 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.03 (d, *J*= 8.80 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.84 (d, *J*= 9.60 Hz, 1 H, ½ -CH-), 3.48 (t, *J*= 6.80 Hz, 4 H, -CH₂-), 3.41-3.34 (m, 2 H, -CH₂-), 3.24-3.12 (m, 2 H, -N-CH₂-CH₃), 2.67 (t, *J*= 6.80 Hz, 4 H, -CH₂-), 2.59-2.53 (m, 2 H, -CH₂-), 1.10 (t, *J*= 6.80 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 200.57 y 200.02 (-C=S), 184.66 y 184.48 (-C=O), 173.74, 173.38, 173.12, 173.08, 172.83, 172.66, 171.28, 171.16, 170.75 y 170.51 (-N-C=O), 151.21 y 150.17 (C terciario, sp²), 133.94 (-CH=CH-), 133.65, 133.22, 133.07, 132.96, 132.44, 132.39 y 132.36 (C terciario, sp²), 60.25 y 60.18 (-CH₂-), 59.46 y 59.20 (-CH₂-), 52.52 y 52.46 (-N-CH₂-CH₃), 51.52 (-N-CH₂-CH₂-N-), 48.60 (-N-CH₂-CH₂-N-), 37.67 (-N-CH₂-CH₂-N-), 35.54 (-N-CH₂-CH₂-N-), 13.21 y 13.15 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

3.3.3.h. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con la maleimida **63**



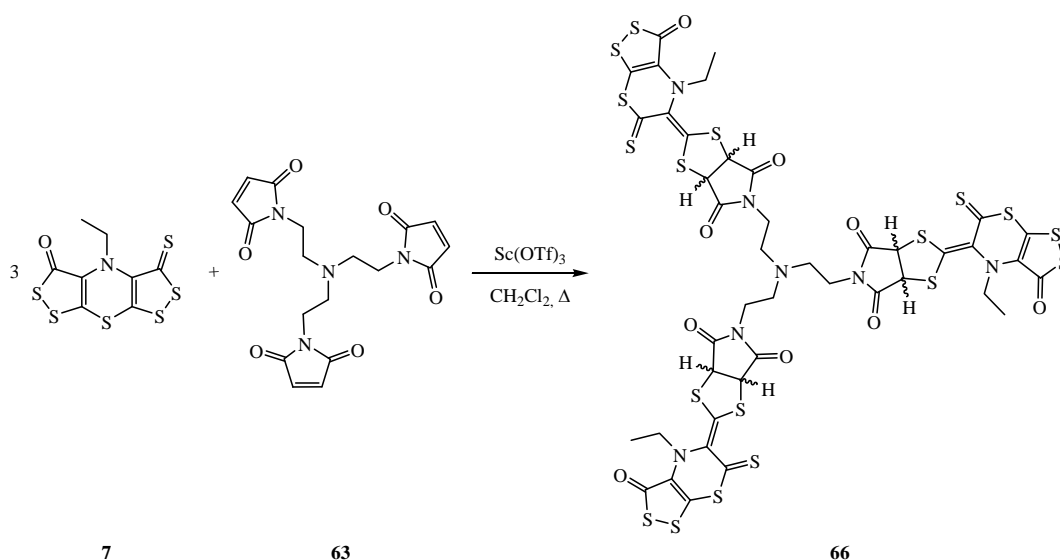
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 100 mg (0.31 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**1**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron 60 mg (0.15 mmol) de la trimaleimida **63** y 38 mg (0.08 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 1:1 v/v), obteniéndose 36 mg de **65** (23 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 240-241°C (descomp).

IR (KBr, cm⁻¹): 2930 y 2848 (C-H, st), 1783, 1706 y 1655 (C=O, st), 1532 (C=S, st), 1404 y 1342.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.74-6.65 (m, 2 H, -CH=CH-), 5.42-4.84 (m, 4 H, -CH-), 3.48 (t, *J*= 6.50 Hz, 2 H, -CH₂-), 3.41-3.33 (m, 4 H, -CH₂-), 3.25-3.13 (m, 4 H, -N-CH₂-CH₃), 2.68 (t, *J*= 6.50 Hz, 2 H, -CH₂-), 2.63-2.45 (m, 4 H, -CH₂-), 1.10 (t, *J*= 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 200.50, 200.36 y 199.92 (-C=S), 184.91, 184.76, 184.68, 184.66, 184.60 y 184.49 (-C=O), 173.96, 173.82, 173.72, 173.66, 173.62, 173.52, 173.46, 173.37, 173.24, 173.21, 173.15, 173.08, 172.84, 172.68, 171.35, 171.29, 171.17, 170.73 y 170.51 (-N-C=O), 151.25 y 150.20 (C terciario, sp²), 135.02, 134.07, 134.03 y 133.93 (-CH=CH-), 133.05, 132.93, 132.43, 132.40, 132.35 y 132.31 (C terciario, sp²), 60.54, 60.37, 60.30 y 60.19 (-CH₂-), 59.53 y 59.22 (-CH₂-), 52.52 y 52.46 (-N-CH₂-CH₃), 52.20, 52.07, 51.98, 51.83, 51.79, 51.70, 51.63, 51.56, 51.51, 51.27, 51.18, 50.57, 50.48 y 50.40 (-N-CH₂-CH₂-N-), 48.66, 48.61 y 48.57 (-N-CH₂-CH₂-N-), 37.66, 37.60, 37.48, 37.46 y 37.43 (-N-CH₂-CH₂-N-), 35.57, 35.54 y 35.15 (-N-CH₂-CH₂-N-), 13.21 y 13.13 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

3.3.3.i. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con la maleimida 63



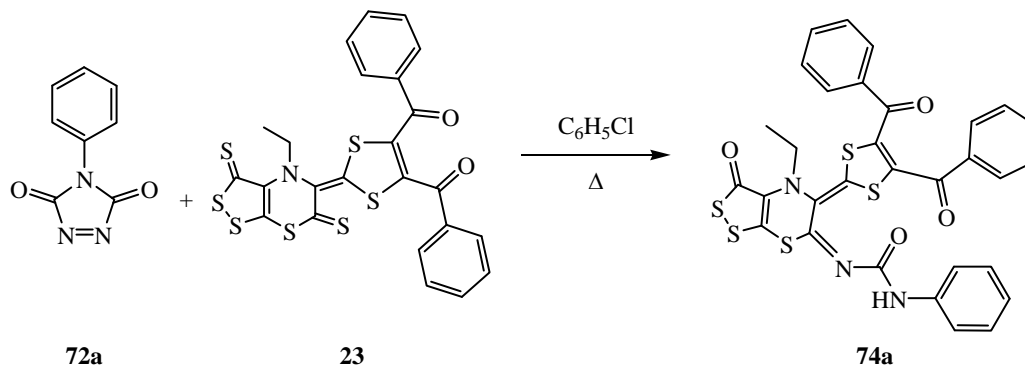
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 65 mg (0.20 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron 25 mg (0.065 mmol) de la trimaleimida **63** y 25 mg (0.05 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 1:1 v/v), obteniéndose 30 mg de **66** (34 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 197-198°C.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5.75-4.86 (m, -CH-), 3.60-3.40 (m, -N-CH₂-CH₂-N-), 3.27-2.17 (m, -N-CH₂-CH₃), 1.18-1.03 (m, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 199.63, 199.52, 199.44, 199.39, 199.34, 199.28, 199.24 y 199.19 (-C=S), 185.09, 185.07, 185.05 y 184.98 (-C=O), 174.40, 174.37, 174.31, 174.25, 174.17 y 174.14 (-N-C=O), 165.40, 165.28, 165.19, 165.11, 165.09, 165.00, 164.80, 164.70, 164.68, 164.42, 164.36, 164.27, 164.19 y 164.05 (C terciario, sp²), 151.48, 151.43, 151.41, 151.39, 151.33, 151.28 y 151.25 (C terciario, sp²), 133.16 y 132.36 (C terciario, sp²), 60.89, 60.83, 60.77, 60.65, 60.38, 59.93, 59.90, 59.83, 59.80 y 59.75 (-CH-), 52.53, 52.51, 52.44, 52.33 y 52.27 (-N-CH₂-CH₃), 51.83, 51.76, 51.72, 51.63, 51.57, 51.54, 50.83, 50.79, 50.76 y 50.66 (-CH-), 48.96, 48.88 y 48.82 (-CH₂-), 37.27 (-CH₂-), 13.33, 13.22, 13.17 y 13.12 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

3.4. Síntesis de arilcarbamoilimino derivados a partir de 1,4-tiazin-2-tionas y aril-1,2,4-triazolin-3,5-dionas^{20a}

3.4.1. Síntesis de 3-oxo-4-etil-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditioil-2-iliden)-6-(*N*-fenilcarbamoil imino)[1,2]ditiolo[3,4-*b*][1,4]tiazina (74a)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 83 mg (0.14 mmol) de 4-etil-3-oxo-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditioil-2-ilidenil)-[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]-tiazina-5-tiona (**23**) en 10 mL de clorobenceno. Sobre la mezcla en agitación se añadió 49 mg (0.28 mmol) de *N*-feniltriazolindiona (**72a**). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante dos horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 88:12 v/v a éter de petróleo:diclorometano, 20:80 v/v), obteniéndose 60 mg de **74a** (84 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 133-134°C (descomp.).

IR (KBr, cm^{-1}): 3426 (N-H, st), 2924 (C-H, st), 1660 y 1638 (C=O, st), 1431, 1259.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.61-7.11 (m, 15 H, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 7.08 (s ancho, NH), 3.66 (dc, $J = 14.40$ Hz y $J = 7.20$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2} -\text{CH}_2-$), 3.32 (dc, $J = 14.40$ Hz y $J = 7.20$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2} -\text{CH}_2-$), 1.21 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_3$) ppm.

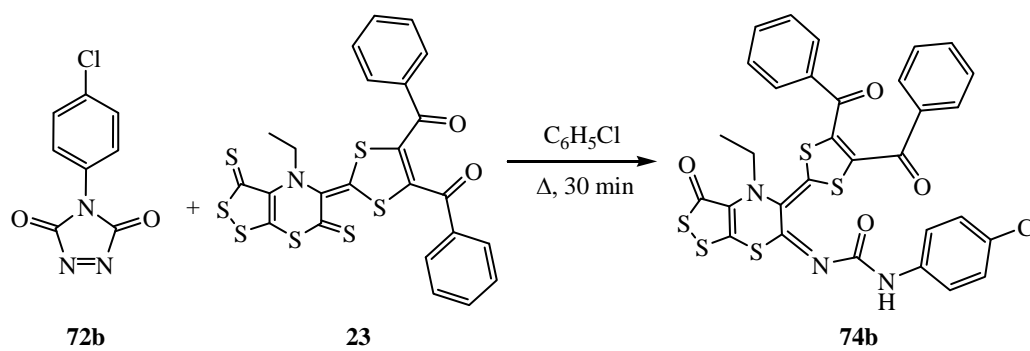
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 187.50, 186.70 y 185.50 (C=O), 162.20 (C=O), 157.70 (C=N), 151.70, 151.40, 143.10, 140.00, 137.50, 136.90 y 136.70 ($\text{C}_{\text{arom.}}$, C terciario, sp^2), 134.00 (C Ar), 133.10 (C terciario, sp^2), 129.10, 128.80, 128.70 y 124.40 (C Ar), 120.40 (C terciario, sp^2), 119.20 (C Ar), 46.60 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 13.60 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 660 (M⁺ + 1, 10), 659 (M⁺, 7), 281 (14), 221 (17) 207 (17).

HRMS: calculada para C₃₁H₂₁N₃O₄S₅: 659.0136 encontrada: 659.0137.

Análisis: Calculado para C₃₁H₂₁N₃O₄S₅: C, 56.43; H, 3.21; N, 6.37; hallado: C, 56.74; H, 3.56; N, 5.99.

3.4.2. Síntesis de 3-oxo-4-etil-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditiol-2-iliden)-6-{N-(4-clorofenil) carbamoilimino}[1,2]ditiolo[3,4-*b*][1,4]tiazina (74b)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 36 mg (0.065 mmol) de 4-etil-3-oxo-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditiol-2-ilidenil)-[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**23**) en 10 mL de clorobenceno. Sobre la mezcla en agitación se añadió 27 mg (0.13 mmol) de *N*-(4-clorofenil)triazoindiona³⁴ (**72b**). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 30 minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 88:12 v/v a éter de petróleo:diclorometano, 40:60 v/v), obteniéndose 10 mg de **74b** (22 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 72-73°C (descomp.).

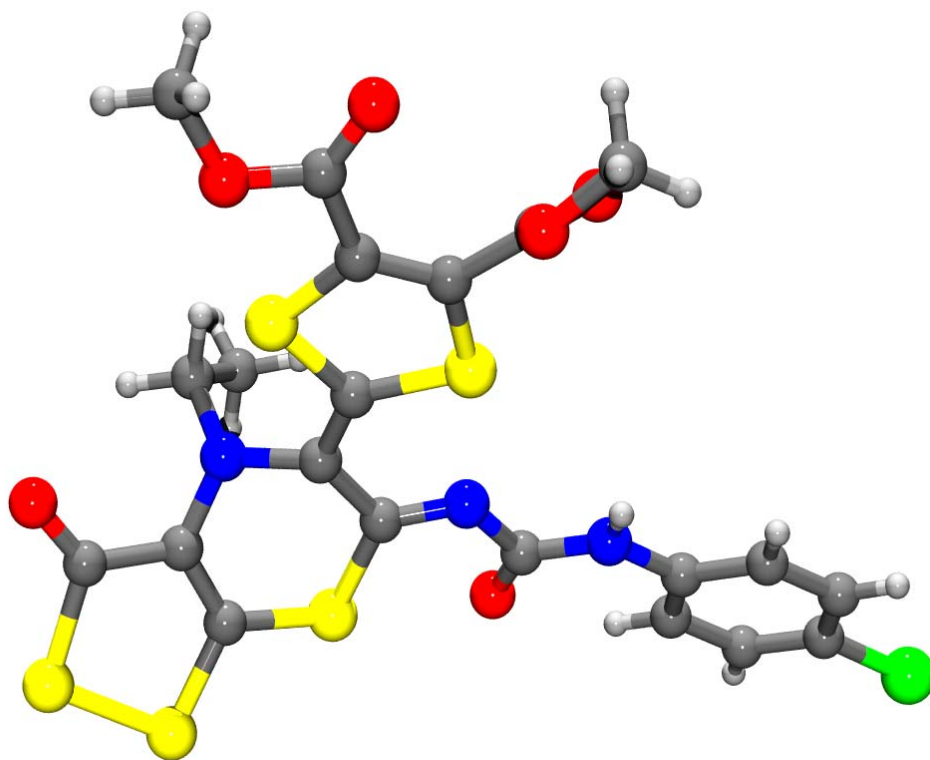
IR (KBr, cm⁻¹): 3426 (N-H, st), 2923 (C-H, st), 1659 y 1644 (C=O, st), 1536, 1447, 1262.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.48 (m, 8 H, **H**_{arom.}), 7.26 (m, 7 H, **H**_{arom.} y **NH**), 3.68 (dc, *J*= 14.40 Hz y *J*= 7.20 Hz, 1 H, ½ -CH₂-), 3.28 (dc, *J*= 14.40 Hz y *J*= 7.20 Hz, 1 H, ½ -CH₂-), 1.20 (t, *J*= 7.20 Hz, 3 H, -CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 186.50, 186.40, 184.60 y 178.40 (C=O), 154.20 (C=N), 149.00, 142.90, 139.60, 136.60 y 136.50 (C_{arom.} y C terciario, sp²), 134.00 (C Ar), 133.80 y 131.50 (C terciario, sp²), 128.80 y 128.70 (C Ar), 118.50 (C terciario, sp²), 45.60 (-CH₂-CH₃), 13.70 (-CH₂-CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) *m/z* (%): 664 (M⁺ - 29, 12), 395 (12), 221 (12), 207 (11).

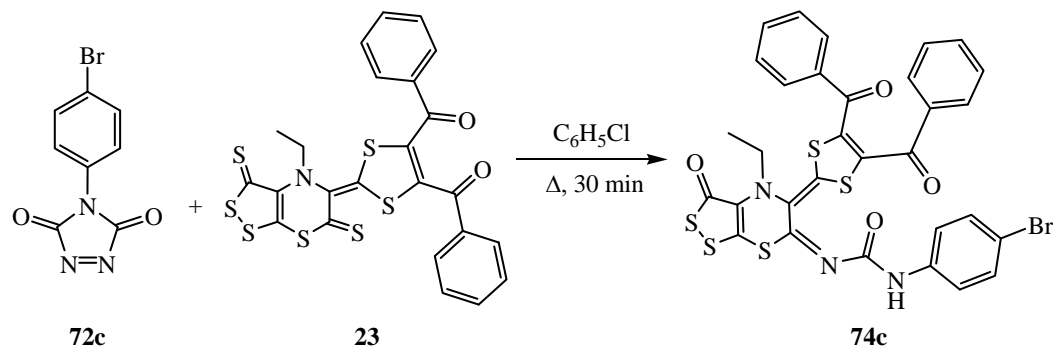
Análisis: Calculado para C₃₁H₂₀N₃O₄ClS₅: C, 53.63; H, 2.90; N, 6.05; hallado: C, 53.87; H, 3.23; N, 5.78.



Crystal data and structure refinement.

Identification code	ng85am
Empirical formula	C ₂₁ H ₁₆ Cl N ₃ O ₆ S ₅
Formula weight	602.12
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2(1)/c
Unit cell dimensions	a = 10.2607(17) Å α = 90°. b = 24.816(4) Å β = 113.852(4)°. c = 10.8040(19) Å γ = 90°.
Volume	2516.1(7) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.590 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.611 mm ⁻¹
F(000)	1232
Crystal size	0.04 x 0.13 x 0.28 mm ³
Theta range for data collection	2.17 to 23.35°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 8, -25 ≤ k ≤ 27, -9 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	11373
Independent reflections	3628 [R(int) = 0.0832]
Completeness to theta = 23.35°	99.5 %
Absorption correction	SADABS
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.7282
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3628 / 0 / 332
Goodness-of-fit on F ²	0.934
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0436, wR2 = 0.0524
R indices (all data)	R1 = 0.1139, wR2 = 0.0604
Largest diff. peak and hole	0.284 and -0.245 e.Å ⁻³

3.4.3. Síntesis de 3-oxo-4-etil-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditiol-2-iliden)-6-{N-(4-bromofenil) carbamoilimino}[1,2]ditiolo[3,4-*b*][1,4]tiazina (74c)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 48 mg (0.09 mmol) de 4-etil-3-oxo-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditiol-2-ilidenil)-[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]-tiazina-5-tiona (**23**) en 10 mL de clorobenceno. Sobre la mezcla en agitación se añadió 44 mg (0.17 mmol) de *N*-(4-bromofenil)triazolindiona³⁴ (**72c**). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante media hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 76:24 v/v a éter de petróleo:diclorometano, 70:30 v/v), obteniéndose 27 mg de **74c** (41 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 94-95°C (descomp).

IR (KBr, cm⁻¹): 3425 (N-H, st), 2923 (C-H, st), 1659 y 1643 (C=O, st), 1536, 1446, 1262, 1201.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.60 (s ancho, NH), 7.45 (m, 10 H, H_{arom.}), 7.24 (m, 4 H, H_{arom.}), 3.62 (dc, *J*= 14.40 Hz y *J*= 7.20 Hz, 1 H, ½ -CH₂-), 3.28 (dc, *J*= 14.40 Hz y *J*= 7.20 Hz, 1 H, ½ -CH₂-), 1.19 (t, *J*= 7.20 Hz, 3 H, -CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 187.50, 186.60, 185.40 y 162.60 (C=O), 157.60 (C=N), 151.90, 151.60, 143.10, 140.00, 136.80 y 136.70 (C_{arom.}, C terciario, sp²), 134.00 y 132.00 (C Ar),

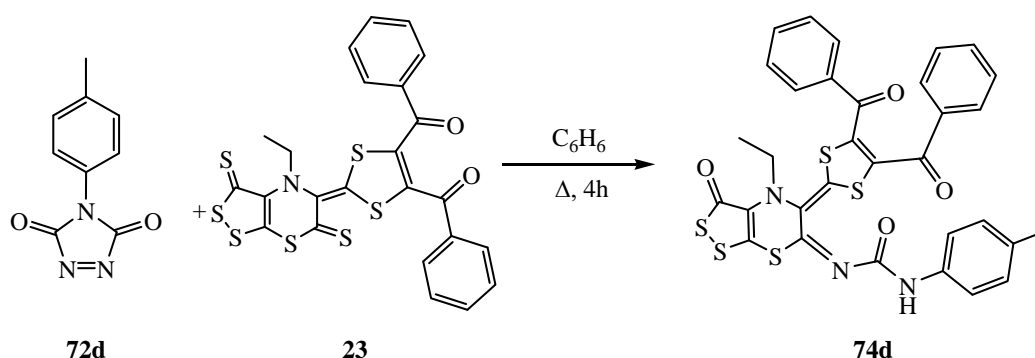
130.90 (C terciario, sp^2), 128.80, 128.70 y 120.70 (C Ar), 116.90 (C terciario, sp^2), 46.50 (-CH₂-CH₃), 13.60 (-CH₂-CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 740 (M⁺ + 3, 3), 739 (M⁺ + 2, 2), 738 (M⁺ + 1, 2), 391 (5) 192 (7).

HRMS: calculada para C₃₁H₂₀N₃O₄BrS₅: 736.9241 encontrada: 736.9225.

Análisis: Calculado para C₃₁H₂₀N₃O₄BrS₅: C, 50.40; H, 2.73; N, 5.69; hallado: C, 50.69; H, 3.04; N, 5.38.

3.4.4. Síntesis de 3-oxo-4-etil-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditiol-2-iliden)-6-{N-(4-metilfenil) carbamoilimino}[1,2]ditiolo[3,4-*b*][1,4]tiazina (74d)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 12 mg (0.02 mmol) de 4-etil-3-oxo-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditiol-2-ilidenil)-[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]-tiazina-5-tiona (**23**) en 10 mL de benceno. Sobre la mezcla en agitación se añadió 4 mg (0.04 mmol) de *N*-(4-metilfenil)triazolindiona³⁴ (**72d**). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 88:12 v/v a éter de petróleo:diclorometano, 40:60 v/v), obteniéndose 32 mg de **74d** (44 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 104-105°C (descomp).

IR (KBr, cm^{-1}): 3425 (N-H, st), 2923 (C-H, st), 1659 y 1644 (C=O, st), 1537, 1446, 1262.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.50 (m, 5 H, NH y $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.47 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.26 (m, 6 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.15 (d, $J= 8.00$ Hz, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 3.65 (dc, $J= 14.40$ Hz y $J= 7.20$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ - CH_2 -), 3.31 (dc, $J= 14.40$ Hz y $J= 7.20$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ - CH_2 -), 2.64 (s, 3 H, - CH_3), 1.21 (t, $J= 7.20$ Hz, 3 H, - CH_3) ppm.

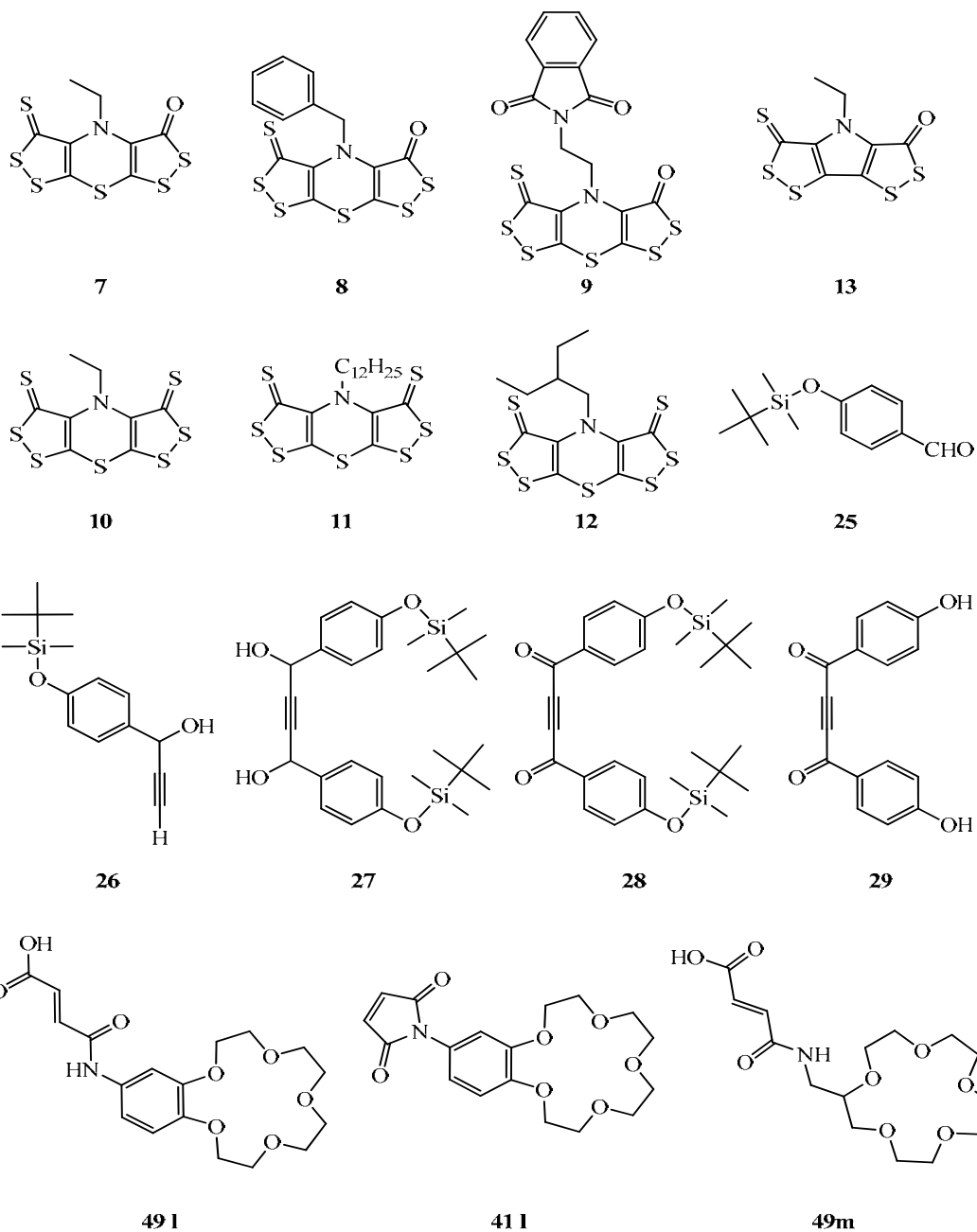
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 187.50, 186.70, 185.50 y 161.90 (C=O), 157.60 (C=N), 151.80, 151.10, 143.10, 139.90, 136.90, 136.70, 134.90 y 134.10 ($\text{C}_{\text{arom.}}$, C terciario, sp^2), 133.90, 129.60, 129.00 y 128.80 (C Ar), 120.50 (C terciario, sp^2), 119.20 (C Ar), 46.60 (- CH_2 - CH_3), 20.90 y 13.70 (- CH_2 - CH_3) ppm.

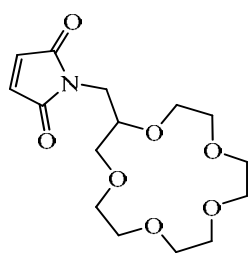
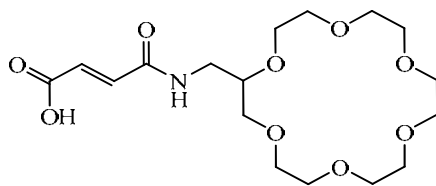
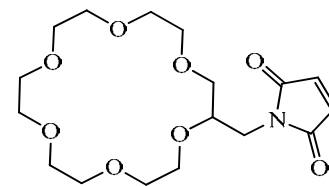
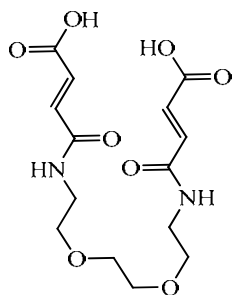
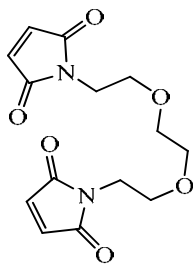
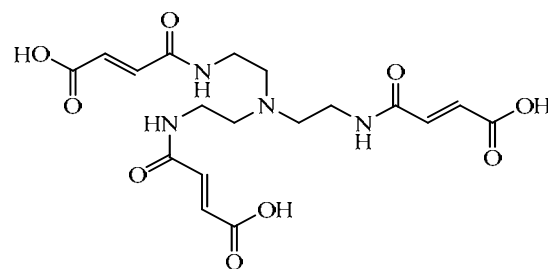
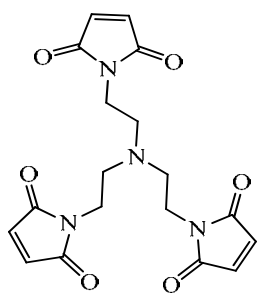
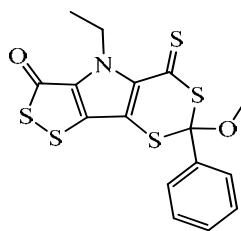
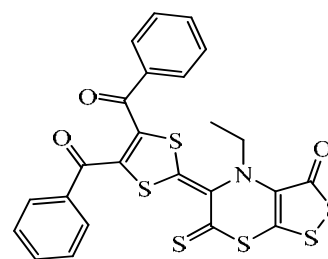
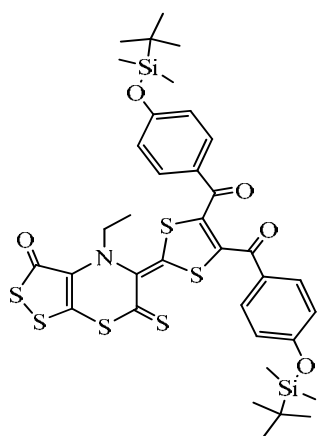
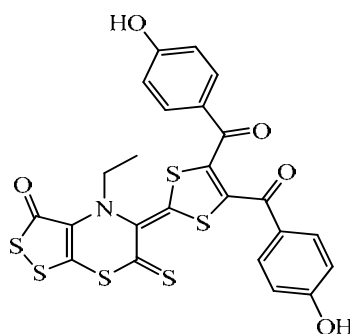
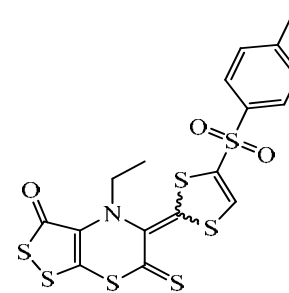
EM (FAB $^+$) m/z (%): 674 ($\text{M}^+ + 1$, 7), 327 (11), 281 (22), 207 (23).

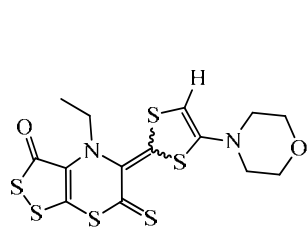
HRMS: calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_5$: 673.0292 encontrada: 673.0294.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_5$: C, 57.06; H, 3.44; N, 6.24; hallado: C, 57.39; H, 3.71; N, 5.91.

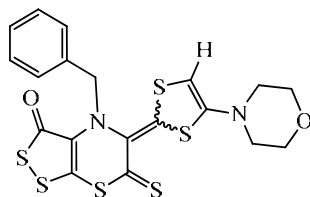
7. APÉNDICE DE ESTRUCTURAS



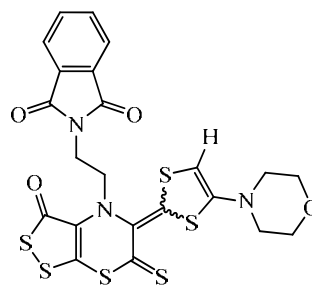
**41m****49n****41n****58****59****62****63****20****23****30****31****(Z-E)-33**



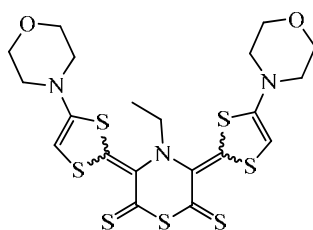
(Z-E)-35



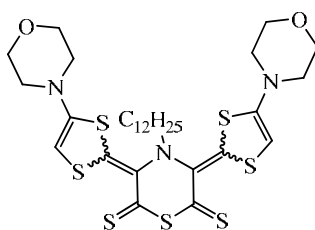
(Z-E)-36



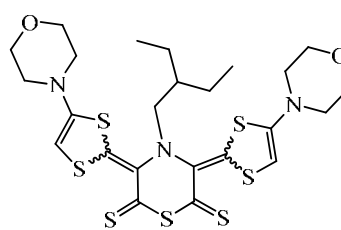
(Z-E)-37



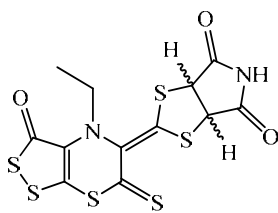
38



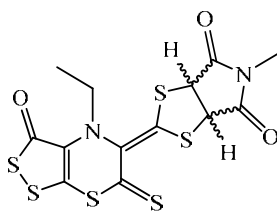
39



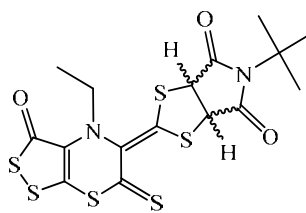
40



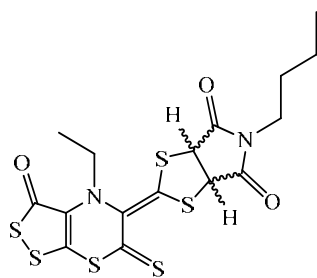
42a



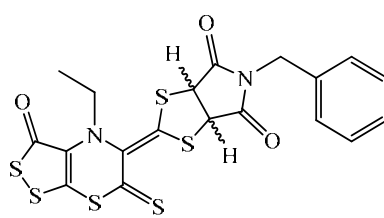
42b



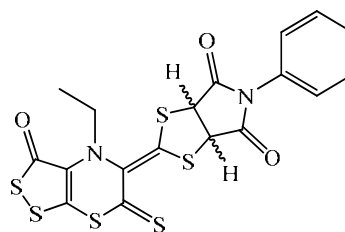
42c



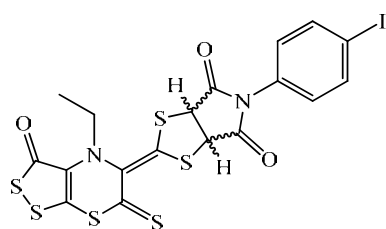
42d



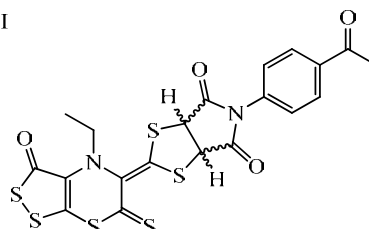
42e



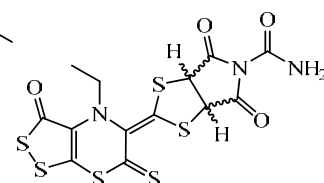
42f



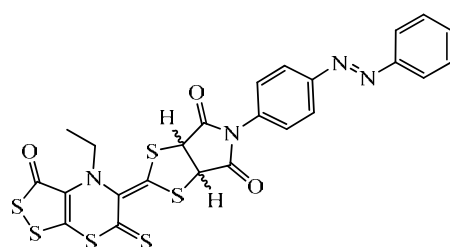
42g



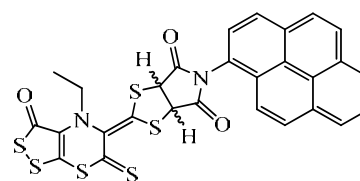
42h



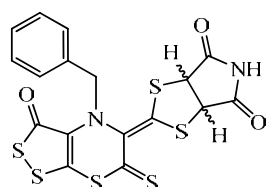
42i



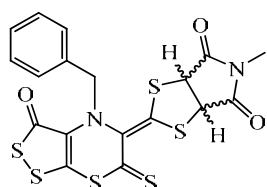
42j



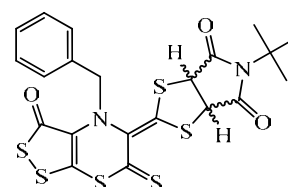
42k



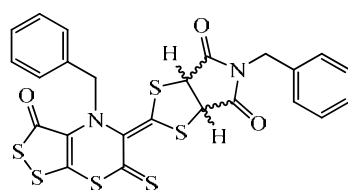
43a



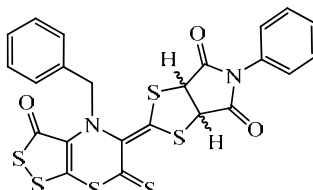
43b



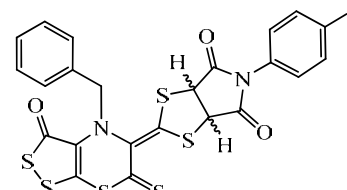
43c



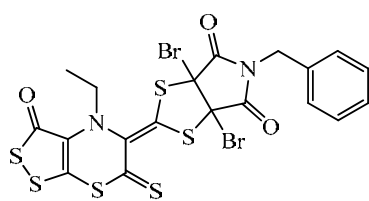
43e



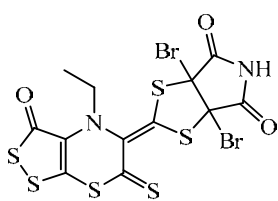
43f



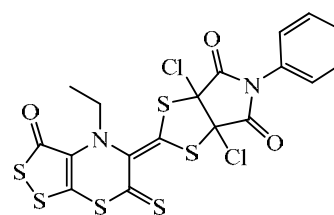
43g



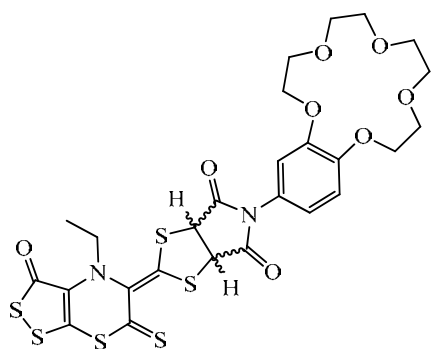
46a



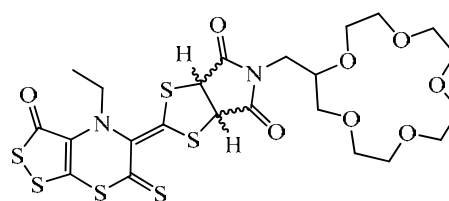
46b



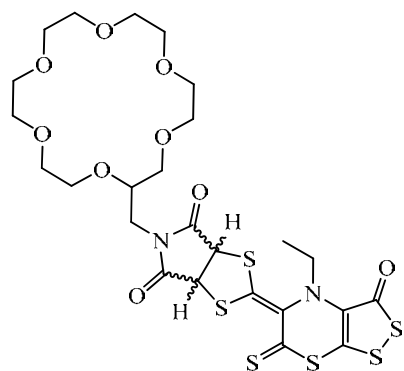
46c



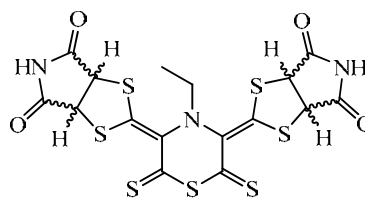
42l



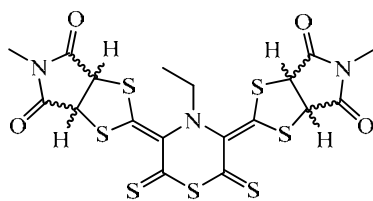
42m



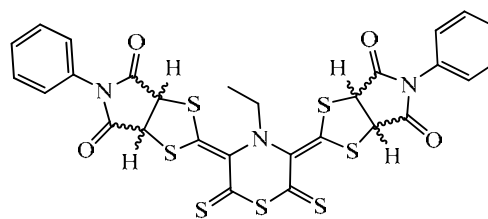
42n



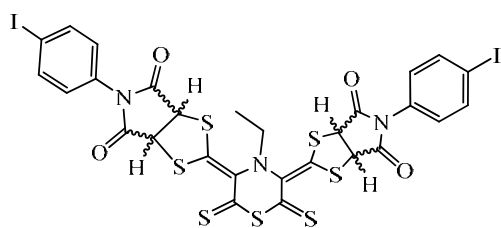
44a



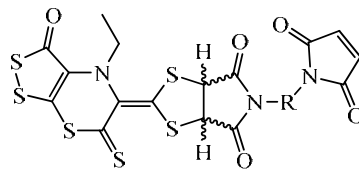
44b



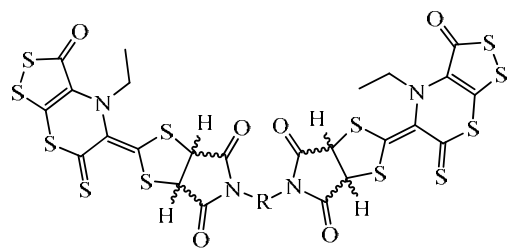
44f



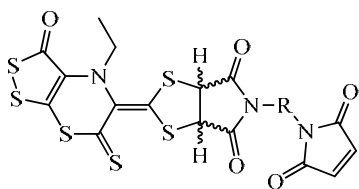
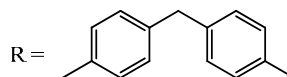
44g



53a

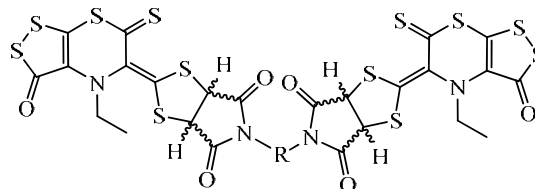
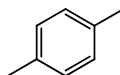


54a

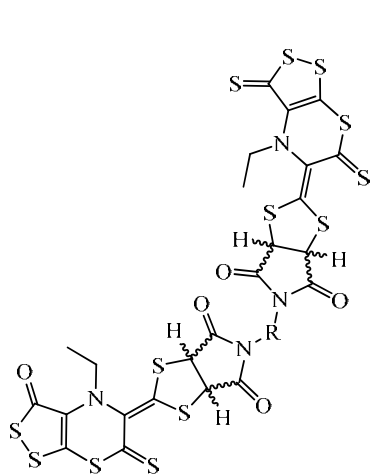


53b

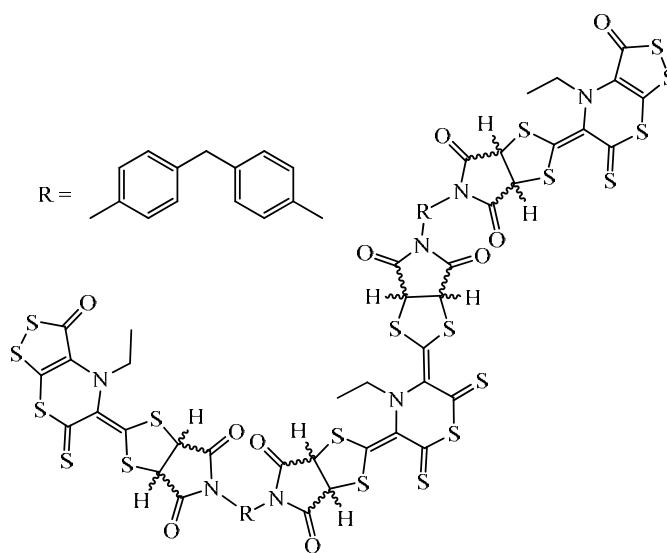
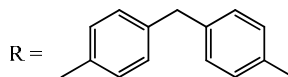
R =



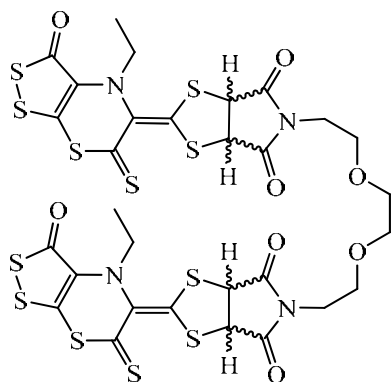
54b



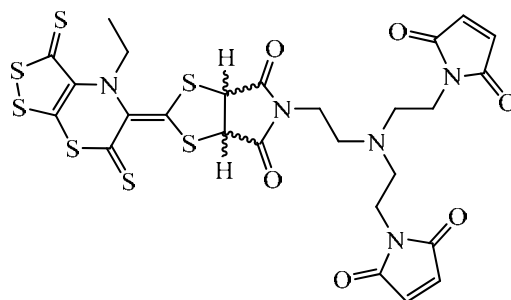
55



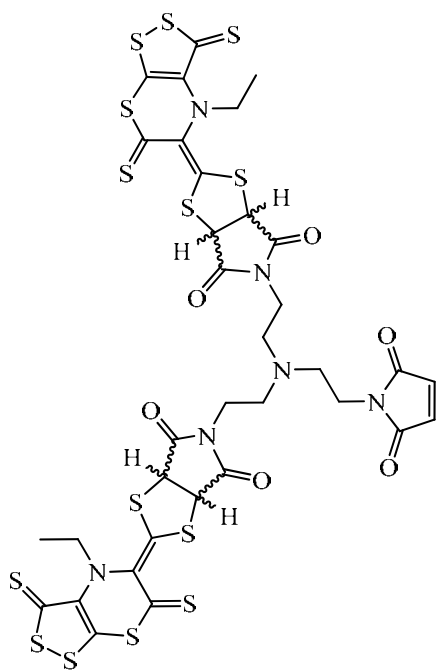
56



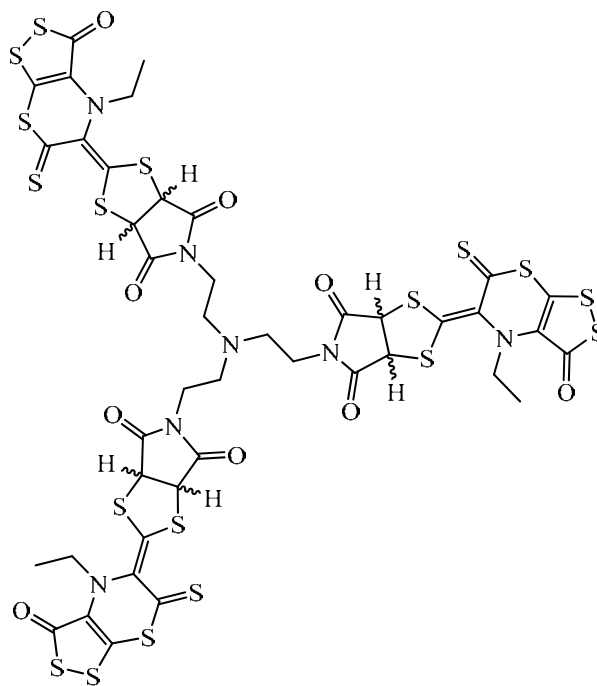
60



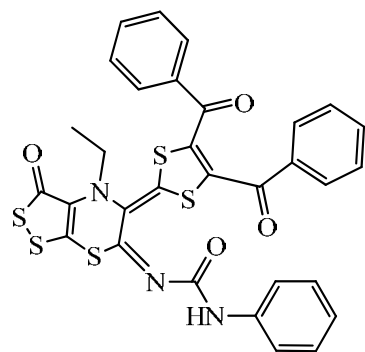
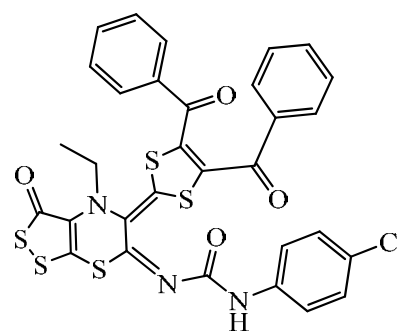
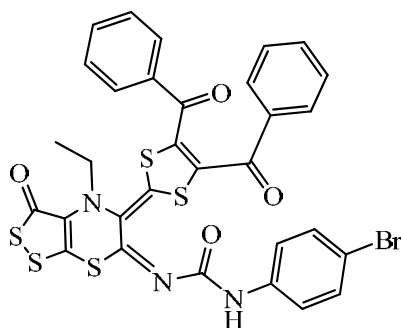
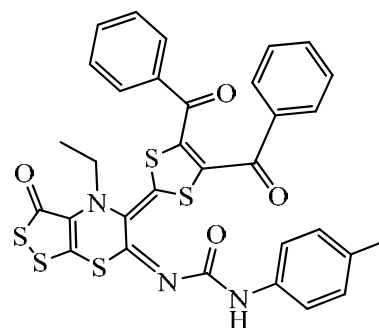
64



65



66

**74a****74b****74c****74d**

8. APÉNDICE DE ESPECTROS

APÉNDICE DE ESPECTROS

1. Síntesis de reactivos de partida

- 1.1. Síntesis de 1,2-ditio1-3-tionas
- 1.2. Síntesis de bis-1,2-ditio1-3-tionas
- 1.3. Síntesis de triples enlaces activados (acetilenos)
- 1.4. Síntesis de dobles enlaces activados (maleimidias)

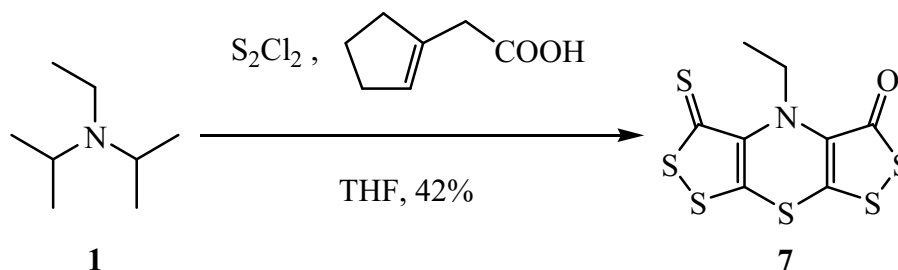
2. Síntesis de productos finales

- 2.1. Reacción de inserción de carbenos de Fisher
 - 2.2. Reacciones de cicloadición de ditioltionas con triples enlaces activados
 - 2.2.1. Cicloadición de 1,2-ditio1-3-tionas con acetilenos
 - 2.2.2. Cicloadición de bis-1,2-ditio1-3-tionas con acetilenos
 - 2.3. Reacciones de cicloadición de ditioltionas con dobles enlaces activados
 - 2.3.1. Cicloadición de 1,2-ditio1-3-tionas con maleimidias simples
 - 2.3.2. Cicloadición de bis-1,2-ditio1-3-tionas con maleimidias simples
 - 2.3.3. Cicloadición de 1,2-ditio1-3-tionas con maleimidias dobles y triples
 - 2.4. Síntesis de arilcarbamoilimino derivados a partir de 1,4-tiazin-2-tionas y aril-1,2,4-triazolin-3,5-dionas
-

1. Síntesis de reactivos de partida

1.1. Síntesis de 1,2-ditiol-3-tionas

1.1.1. Síntesis de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (7)^{139a}



Se adicionó lentamente dicloruro de diazufre (4.0 mL, 50.0 mmol) a una disolución de *N*-etildiisopropilamina (8.7 mL, 50.0 mmol) y ácido ciclopentenilacético (1.26 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) mantenida a -40 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 minutos a -40 °C, después durante tres días a temperatura ambiente y finalmente se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO₂, éter de petróleo hasta éter de petróleo-diclorometano, 1:1). Esto permitió obtener el compuesto **7** puro (0.45 g, 1.39 mmol, 42%), como un sólido rojo; p.f.: 179-181 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

IR (CCl₄, cm⁻¹): 2922 (C-H st), 1660 y 1633 (C=O st), 1287 (C=S st), 1080, 1009.

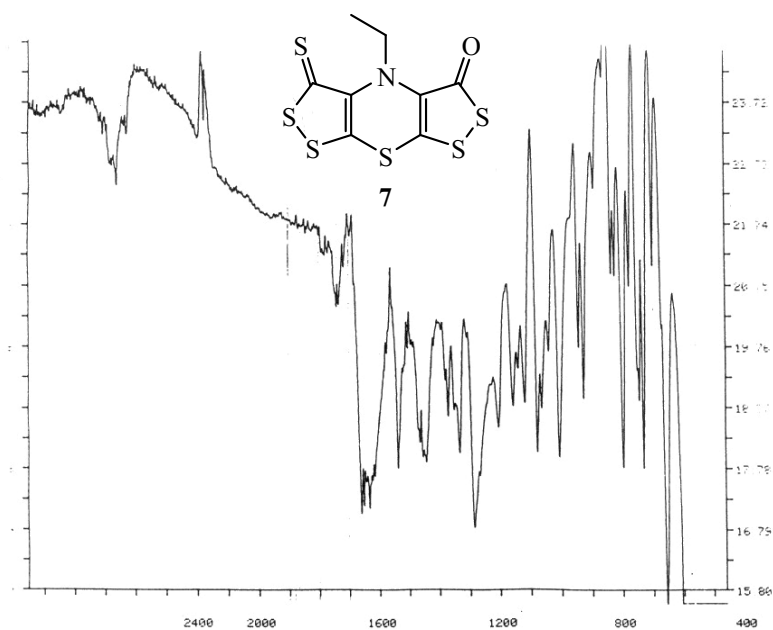
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.96 (c, *J* = 7.20 Hz, 2H, -CH₂) 1.33 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H, -CH₃) ppm.

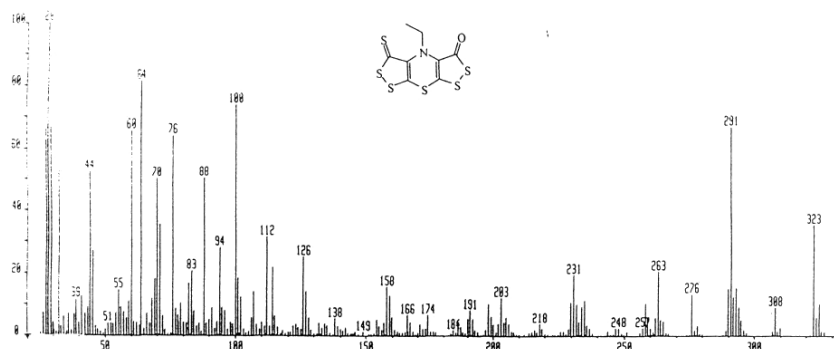
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.81 (C=S), 182.29 (C=O), 155.24 (C=C-CS), 148.18 (C=C-CO), 148.10 (C=C-CS), 137.46 (C=C-CO), 42.97 (CH₂), 14.42 (CH₃) ppm.

EM (IE) m/z (%): 323 (M^+ , 4), 291 ($M^+ - S$, 100), 276 ($M^+ - S - CH_3$, 18), 263 ($M^+ - SCO$, 13), 231 (23), 198 (9), 160 (11), 126 (12), 112 (27), 100 (29).

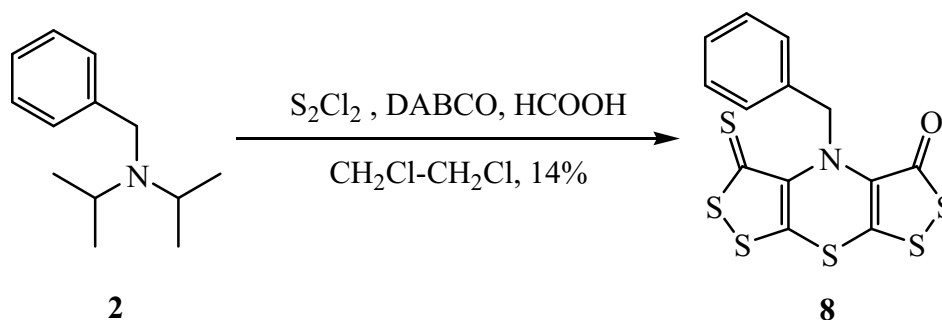
HRMS: calculada para $C_8H_5NOS_6$: 322.8695 encontrada: 322.8671.

Análisis: Calculado para $C_8H_5NOS_6$: C, 29.72; H, 1.55; N, 4.33; hallado: C, 29.78; H, 1.57; N, 4.31.





1.1.2. Síntesis de 4-bencil-3-oxo-3*H*,4*H*,5*H*-bis[1,2]ditiolo[3,4-*b*:4',3'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**)^{138b}



Se adicionó lentamente dicloruro de diazufre (4.0 mL, 50 mmol) a una disolución de *N*-bencil-diisopropilamina (5 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO, 5.04 g, 45 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 mL). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 3 días a temperatura ambiente, después se añadió ácido fórmico (3.76 mL 100 mmol) y finalmente se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO₂, éter de petróleo hasta éter de petróleo-diclorometano, 1:1). Esto permitió obtener el compuesto **8** puro (0.26 g, 14%), como un sólido naranja; p.f.: 209-210 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

IR (CCl₄, cm⁻¹): 1620 y 1540 (C=O st), 1440 y 1320 (C=S st), 1280, 1090, 1020, 700.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.35 y 7.28 (m, 5H, -C₆H₅), 4.97 (s, 2H, -CH₂) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 203.21 (C=S), 183.90 (C=O), 159.11, 150.98, 147.46, 138.01 y 136.51 (C terciario sp²), 129.36, 129.02 y 128.32 (C_{arom.}), 51.76 (CH₂) ppm.

EM (IE) m/z (%): 385 (M⁺, 27), 369 (M⁺ - O, 7), 353 (M⁺ - S, 10), 294 (M⁺ - -CH₂C₄H₅, 13), 276 (13), 263 (16), 234 (14), 192 (8), 149 (11), 126 (7), 114 (12), 91 (100), 65 (21).

HRMS: calculada para C₁₃H₇NOS₆: 384.8864 encontrada: 384.8852.

Análisis: Calculado para C₁₃H₇NOS₆: C, 40.4; H, 1.8; N, 3.5; hallado: C, 40.5; H, 1.8; N, 3.6.

1.1.3. Síntesis de 4-(2-ftalimidoetil)-3-oxobis[1,2]ditiolo[3,4-*b*:4',3'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (9)^{138a}



Se adicionó lentamente dicloruro de diazufre (5.3 mL, 65 mmol) a una disolución de *N*-(2-diisopropilaminoetil)ftalimida (1.79 g, 6.5 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO, 7.31 g, 65 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 mL) a -40°C. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 min a -40°C y después

se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 días. Por último se añadió ácido fórmico (2.6 mL, 65 mmol) lentamente, manteniendo la mezcla durante la adición a 5°C, y se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO₂, éter de petróleo hasta éter de petróleo-diclorometano, 1:1). Esto permitió obtener el compuesto **9** puro (0.76 g, 25%), como un sólido rojo; p.f.: 235-236 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

IR (CCl₄, cm⁻¹): 1707 (C=O st), 1390 y 1302 (C=S st), 1280, 1090, 1020, 700.

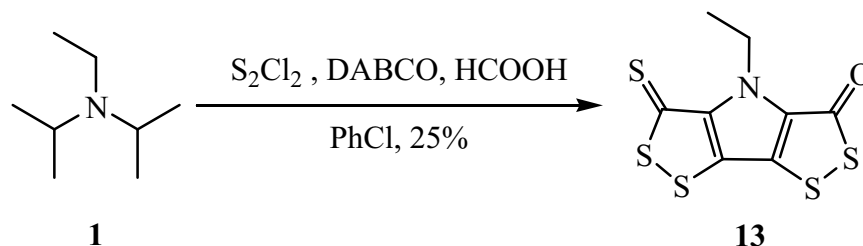
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.81 (m, 2 H, -C₆H₄), 7.71 (m, 2 H, -C₆H₄), 4.33 (t, *J* = 6 Hz, 2 H, -CH₂-), 3.96 (t, *J* = 6 Hz, 2 H, -CH₂-) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 203.23 (C=S), 181.73 (C=O), 167.93 (-N-C=O), 164.26 y 163.88 (C terciario, sp²), 155.79 y 155.42 (-C=CH-), 152.93 y 152.42 (C terciario, sp²), 134.03, 131.93 y 123.24 (-C_{arom.}), 49.06 (-N-CH₂-CH₂-N-), 36.63 (-N-CH₂-CH₂-N-) ppm.

EM (IE) m/z (%): 468 (M⁺, 4), 456 (M⁺ - S, 100), 276 (M⁺ - S - Fta, 18), 231 (23), 198 (9), 160 (11), 126 (12), 112 (27), 100 (29).

HRMS: calculada para C₁₆H₈N₂O₃S₆: 467.8859 encontrada: 466.8850.

Análisis: Calculado para C₁₆H₈N₂O₃S₆: C, 41.08; H, 1.72; N, 5.98; hallado: C, 41.00; H, 1.69; N, 5.91.

1.1.4. Síntesis de 4-etil-3-oxobis[1,2]ditiolo[4,5-*b*][5',4'-*e*]pirrol-5-tiona (**13**)¹⁶

Se adicionó lentamente dicloruro de diazufre (4.6 mL, 57.5 mmol) a una disolución de *N*-etil-diisopropilamida (1.00 mL, 5.75 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO, 6.44 g, 57.5 mmol) en clorobenceno (100 mL) a -40°C . La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 min a -40°C y después se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 días. Por último se añadió ácido fórmico (2.2 mL, 57.5 mmol) lentamente y se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO_2 , éter de petróleo hasta éter de petróleo-diclorometano, 1:1). Esto permitió obtener el compuesto **13** puro (0.42 g, 25%), como un sólido rojo; p.f.: $175\text{-}176^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 -éter de petróleo).

IR (CCl_4 , cm^{-1}): 1680 (C=O st), 1442, 1429, 1370, 1350 y 1291 (C=S st), 1165, 1094, 1036.

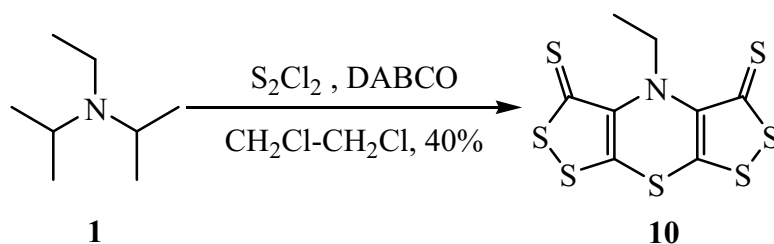
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.99 (c, $J = 7.10$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 1.42 (t, $J = 7.10$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-$) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 198.17 (C=S), 181.43 (C=O), 144.57, 135.67, 135.18 y 129.74 (C terciario, sp^2), 37.76 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 17.37 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ppm.

EM (IE) m/z (%): 293 ($\text{M}^+ + 2$, 28), 291 (M^+ , 100), 276 (21), 263 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3$, 15), 258 ($\text{M}^+ - \text{S}$, 14), 231 (24), 112 (19), 100 (17).

HRMS: calculada para $\text{C}_8\text{H}_5\text{NOS}_5$: 290.8974 encontrada: 290.8975.

Análisis: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_5\text{NOS}_5$ C, 32.97; H, 1.73; N, 4.81; hallado: C, 33.17; H, 2.03; N, 4.58.

1.2. Síntesis de bis1,2-ditiol-3-tionas**1.2.1. Síntesis de 4-etilbis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-3,5-tiona (10)¹⁶**

Se adicionó lentamente dicloruro de diazufre (4.6 mL, 57.5 mmol) a una disolución de *N*-etil-diisopropilamina (1.0 mL, 5.75 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO, 6.44 g, 57.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 mL) mantenida a -40 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 minutos a -40 °C, después durante tres días a temperatura ambiente y finalmente se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO₂, éter de petróleo hasta éter de petróleo-diclorometano, 1:1). Esto permitió obtener el compuesto **10** puro (0.78 g, 40%), como un sólido negro de brillo metálico; p.f.: 202-203 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

IR (CCl₄, cm⁻¹): 2964 (C-H st), 1551 y 1314 (C=S st), 1254, 1057, 1000.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4.11 (c, *J* = 7.40 Hz, 2H, -CH₂) 1.34 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H, -CH₃) ppm.

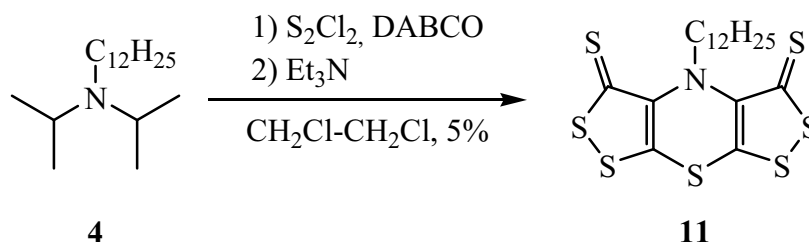
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.55 (C=S), 158.75 (C=C-CS), 148.65 (C=C-CS), 44.07 (CH₂), 14.12 (CH₃) ppm.

EM (IE) *m/z* (%): 339 (M⁺, 6), 307 (M⁺ - S, 22), 274 (M⁺ - S - CH₃, 9), 247 (7), 174 (6), 160 (7), 126 (8), 112 (23), 100 (38), 76 (52).

HRMS: calculada para C₈H₅NOS₇: 338.8450 encontrada: 338.8467.

Análisis: Calculado para C₈H₅NOS₇: C, 28.30; H, 1.48; N, 4.12; hallado: C, 28.02; H, 1.18; N, 3.96.

1.2.2. Síntesis de 4-lauril-bis[1,2]ditiolo[3,4-*b*:4',3'-*e*][1,4]tiazina-3,5-ditona (11)^{138c}



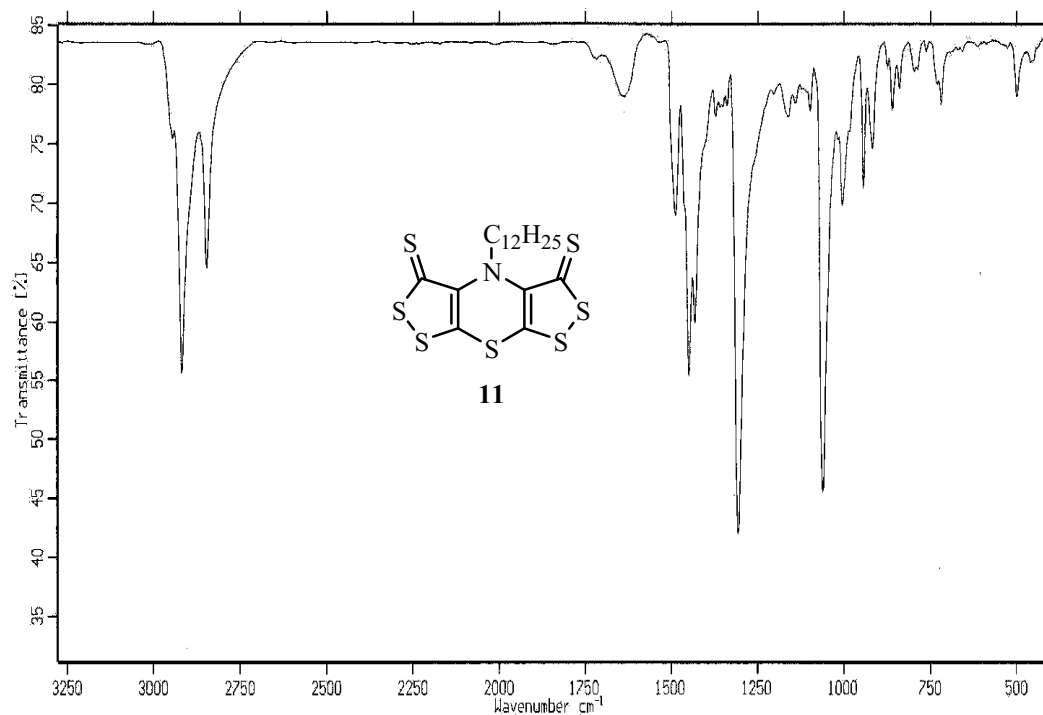
Se adicionó lentamente dicloruro de diazofre (3.0 mL, 37.5 mmol) a una disolución de *N*-lauroldiisopropilamina (1.0 g, 3.71 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, 3.32 g, 29.6 mmol) en cloroformo (100 mL) mantenida bajo nitrógeno y enfriada a -40 °C. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 minutos a -40 °C, y después durante tres días a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente trietilamina (6.7 mL, 48.1 mmol). Tras completar la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Seguidamente la mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO₂, éter de petróleo hasta diclorometano). Esto permitió obtener el compuesto **11** puro (0.89 g, 0.19 mmol, 5%) como un sólido negro; p.f.: 147-149 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

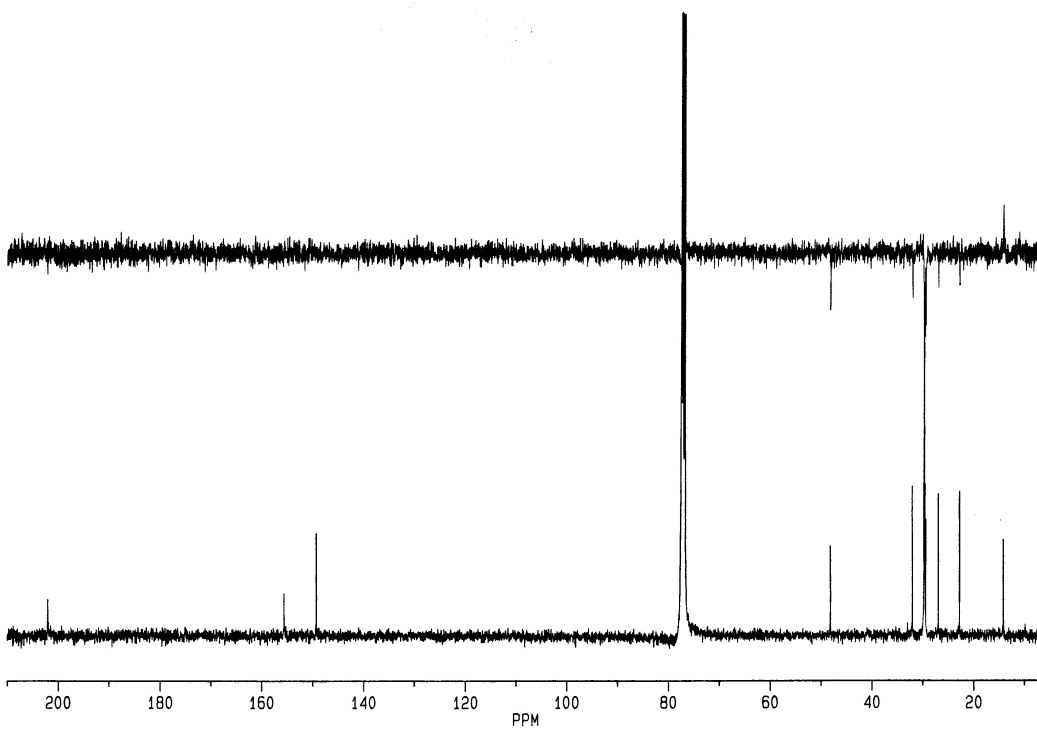
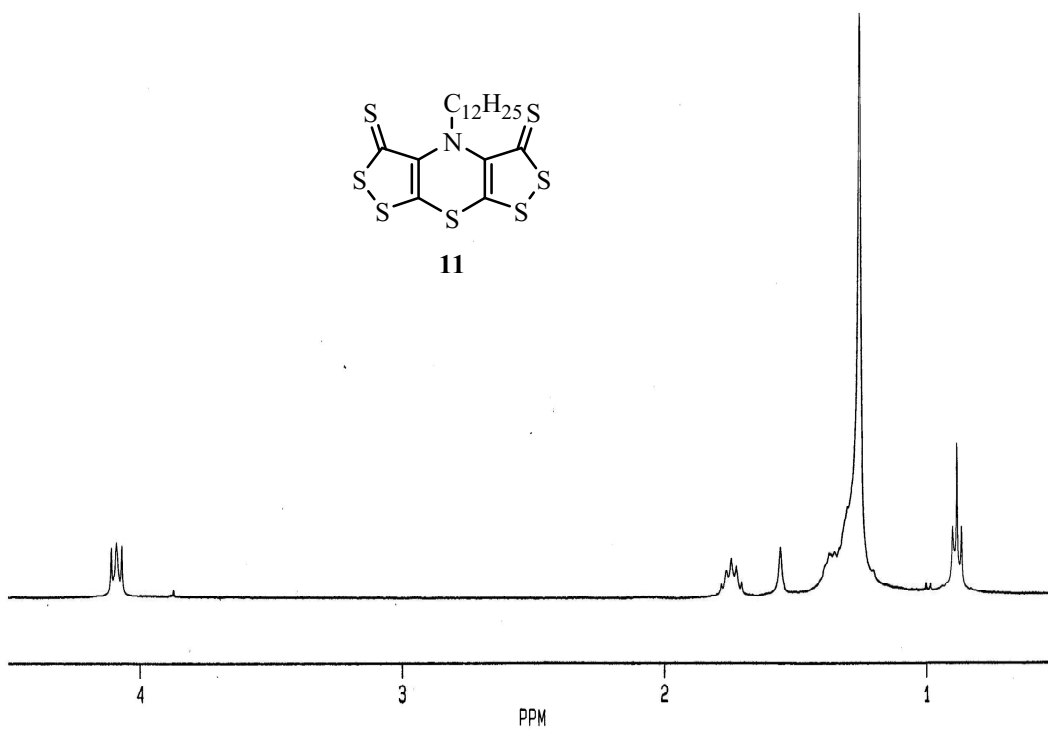
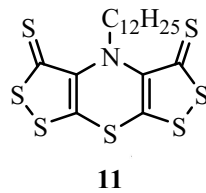
IR (KBr, cm⁻¹): 2920 y 2848 (C-H, st), 1551, 1434 y 1308 (C=S st), 1063.

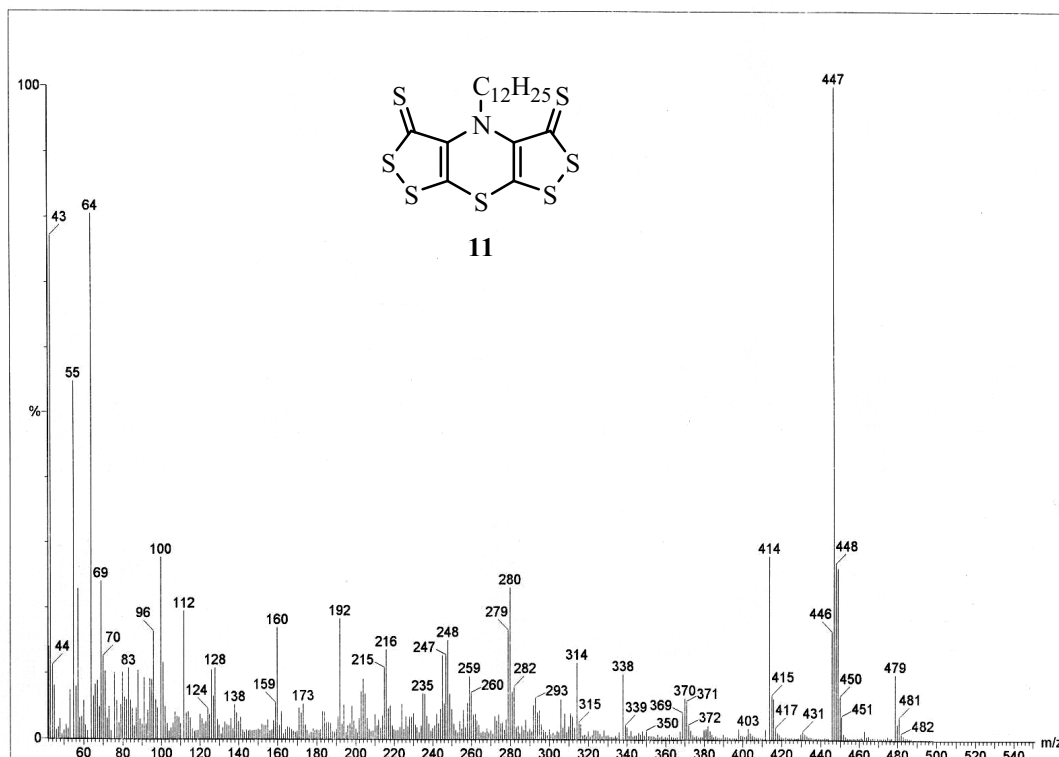
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4.09 (t, J = 7.90 Hz, 2 H, -N-CH₂), 1.76-1.72 (m, 2 H, -N-CH₂-CH₂), 1.37-1.25 (m, 18 H, 9 -CH₂) y 0.88 (t, J = 7.00 Hz, -CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.94 (C=S), 155.38 (C=C-CS), 149.07 (C=C-CS), 47.97 (NCH₂), 31.84 (CH₂), 29.56 (CH₂), 29.50 (CH₂), 29.41 (CH₂), 29.26 (CH₂), 26.77 (CH₂), 22.62 (CH₂) y 14.06 (CH₃) ppm.

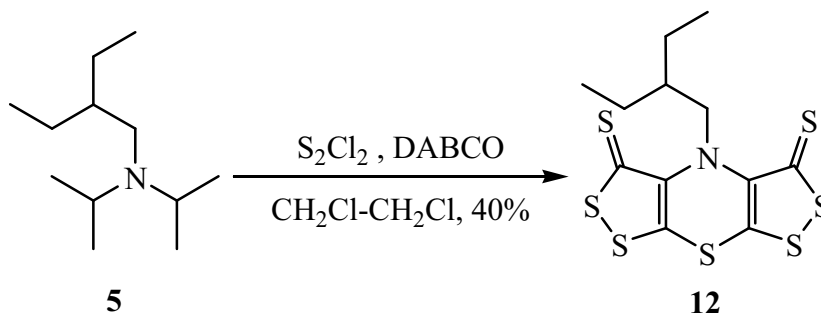
EM (IE) m/z (%): 479 (M⁺, 12), 447 (M⁺ - S, 100), 414 (25), 280 (20), 192 (16), 100 (25), 64 (82), 55 (56), 43 (78).







1.2.3. Síntesis de 4-(2-etilbutil)bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-3,5-tiona (12)



Se adicionó lentamente dicloruro de diazufre (4.6 mL, 57.5 mmol) a una disolución de *N*-(2-etilbutil)diisopropilamina (1.0 mL, 5.75 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO, 6.44 g, 57.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 mL) mantenida a -40 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 minutos a -40 °C, después durante tres días a temperatura ambiente y finalmente se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en

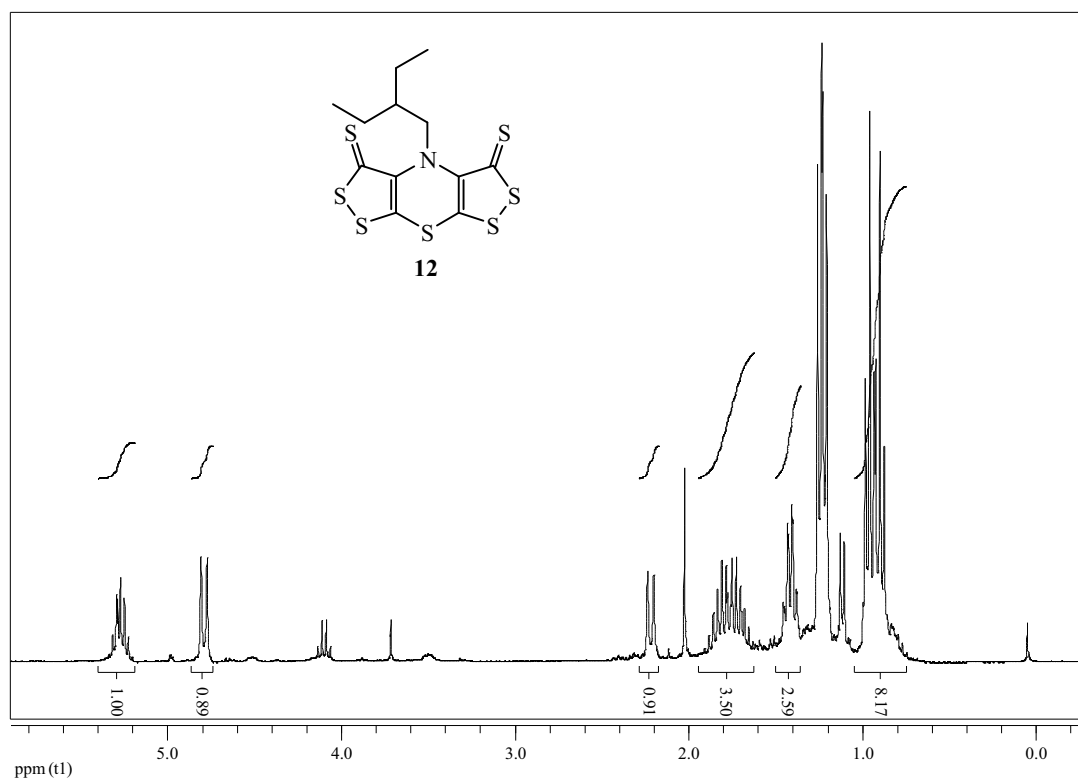
diclorometano (100 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía líquida de media presión (SiO₂, éter de petróleo hasta éter de petróleo-diclorometano, 1:1). Esto permitió obtener el compuesto **12** puro (0.91 g, 40%), como un sólido negro de brillo metálico; p.f.: 202-203 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

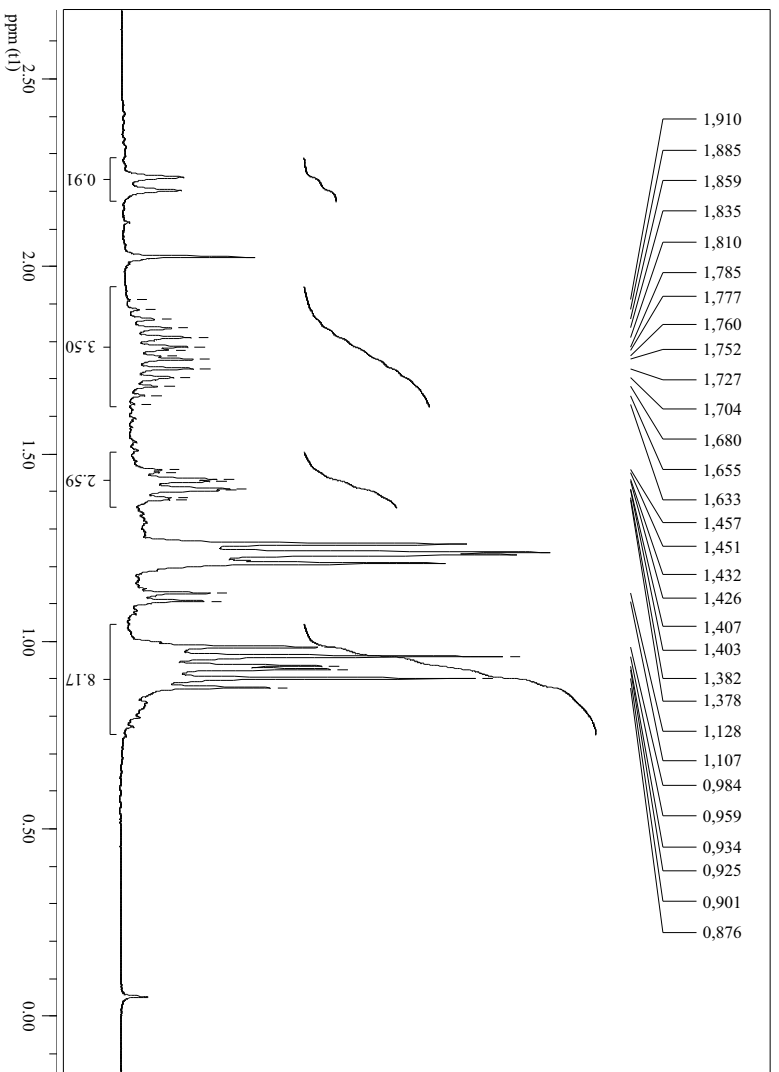
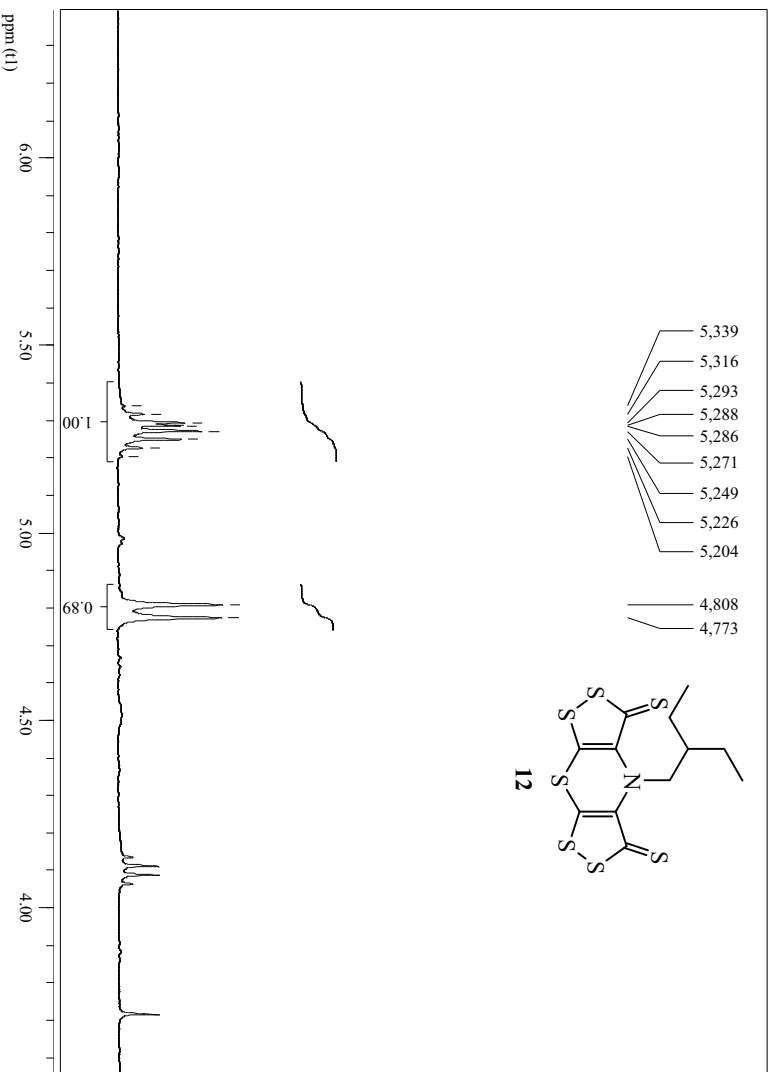
IR (KBr, cm⁻¹): 2956, 2921 y 2852 (C-H, st), 1716, 1644, 1544 y 1506 (C=O, st), 1372 y 1329, (C=S, st), 1272, 1230, 1201, 1161, 1114, 1067, 1025, 992 y 960.

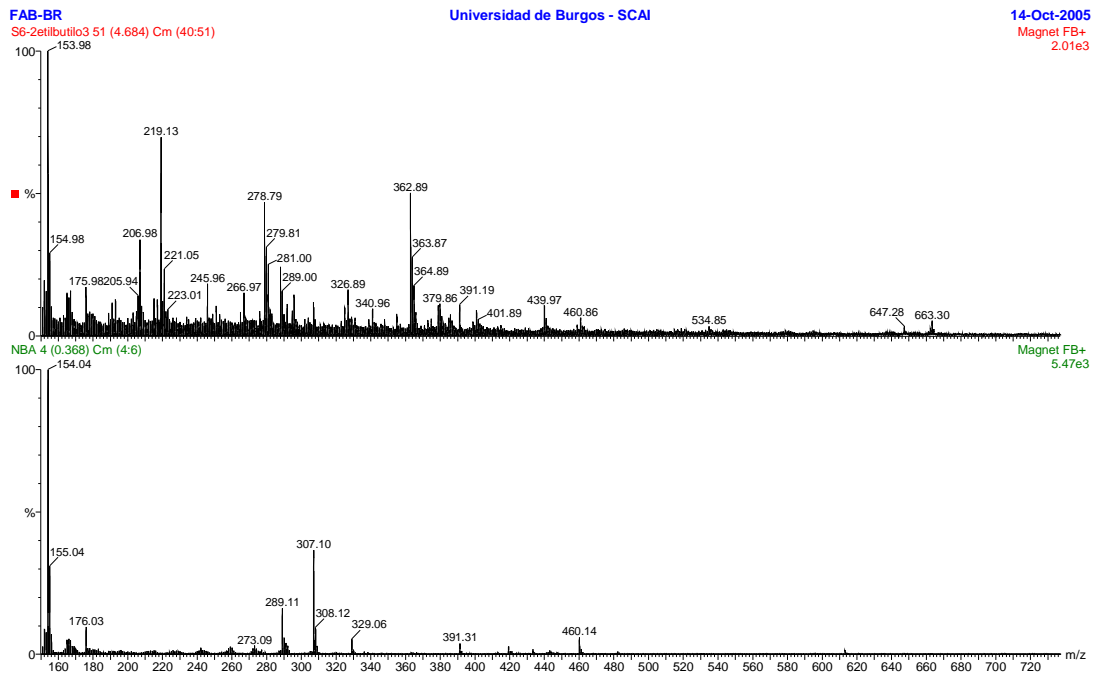
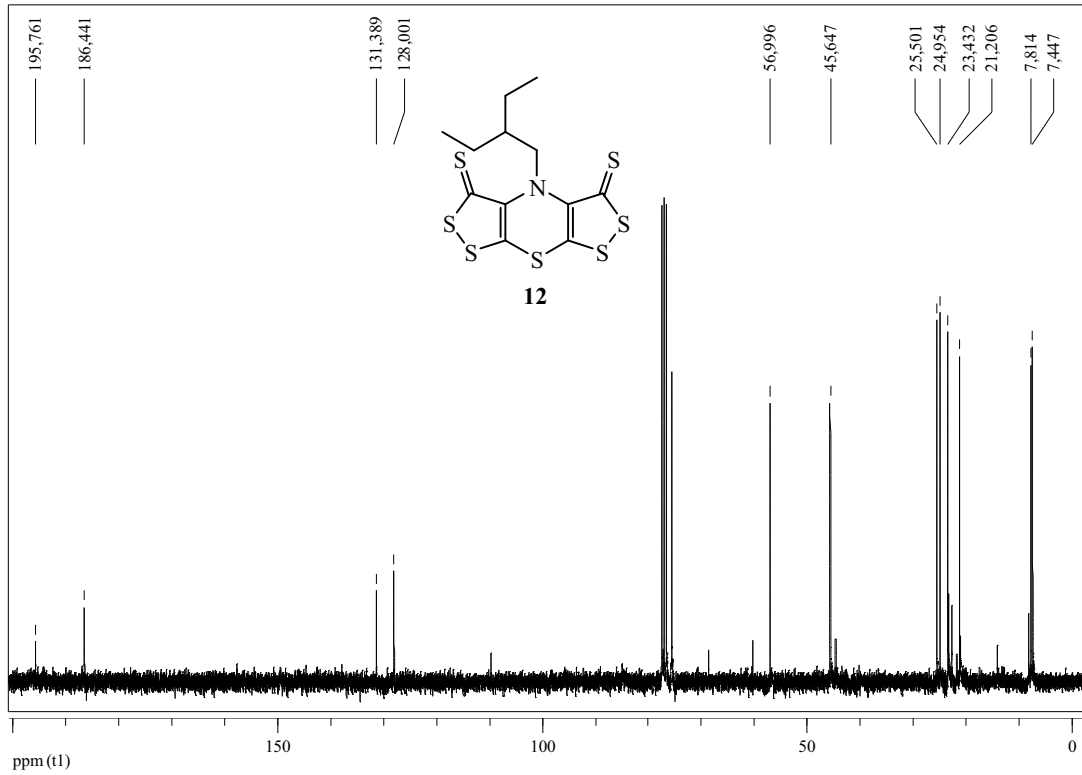
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.34-5.20 (m, 2 H, -N-CH₂-), 1.91-1.63 (m, 1 H, -N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 1.46-1.38 (m, 4 H, -N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 0.88-0.88 (m, 6 H, -N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 195.76 (C=S), 186.44 (C=O), 131.39 y 128.00 (C terciario, sp²), 57.00 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 45.65 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 25.50, 24.95, 23.43 y 21.21 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 7.81 y 7.45 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 363 (M⁺ - S, 50), 279 (48), 219 (70).

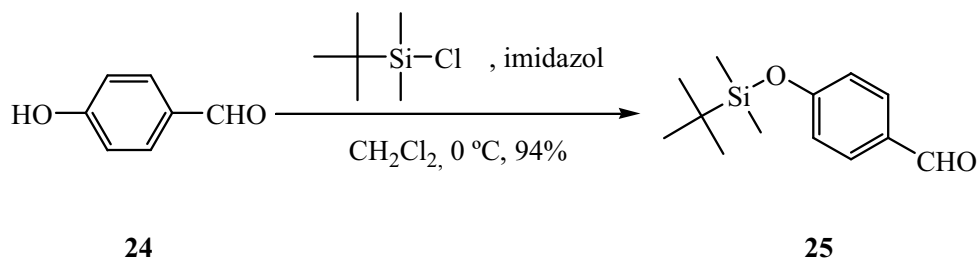






1.3. Síntesis de triples enlaces activados (acetilenos)

1.3.1. Síntesis de 4-*tert*-butildimetilsililoxibenzaldehído (**25**)¹⁴²



Sobre una disolución agitada de 2 g de 4-hidroxibenzaldehído (**24**) (16.39 mmol) en 10 mL de diclorometano, enfriada a 0°C se añadió 4.34 g de imidazol (34.44 mmol) y 2.72 g de cloruro de *tert*-butildimetilsilano (18.05 mmol). A continuación la mezcla de reacción se agito a esta temperatura durante 60 minutos. Seguidamente se añadió sobre la mezcla de reacción una disolución acuosa (5 mL). A continuación se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 10 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida (SiO₂, éter de petróleo hasta éter de petróleo-acetato de etilo 5:95), lo que permitió separar 3.64 g del compuesto **25** puro (15.42 mmol, 94%), como un aceite incoloro.

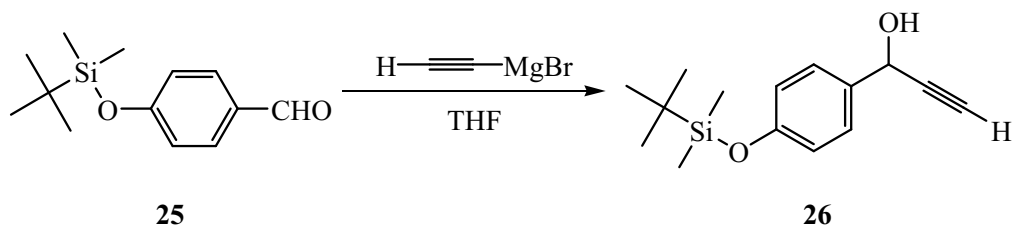
IR (película líquida, cm⁻¹): 2956, 2931, 2885 y 2824 (-C-H, st), 1699 (-C=O, st), 1472, 1463, 1272, 839 (-Si-C, st) y 783 (-Si-C, st).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.69 (s, 1 H, -C-OH), 7.60 (d, *J* = 8.60 Hz, 2 H, 2 CH Ar), 6.76 (d, *J* = 8.60 Hz, 2 H, 2 CH Ar), 0.81 (s, 9 H, -C(CH₃)₃) y 0.06 (s, 6 H, -Si(CH₃)₂) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 190 (C=O), 161.37 (C Ar), 131.89 (CH Ar), 130.59 (C Ar), 120.49 (CH Ar), 25.61 (-C(CH₃)₃), 18.26 (C(CH₃)₃) y -4.38 (Si(CH₃)₂) ppm.

EM (IE) *m/z* (%): 236 (M⁺, 17), 195 (100), 179 (100), 135 (21) y 57 (6).

1.3.2. Síntesis de 1-[4-*terc*-butildimetilsiloxifenil] -2-propin-1-ol (**26**)¹⁴³



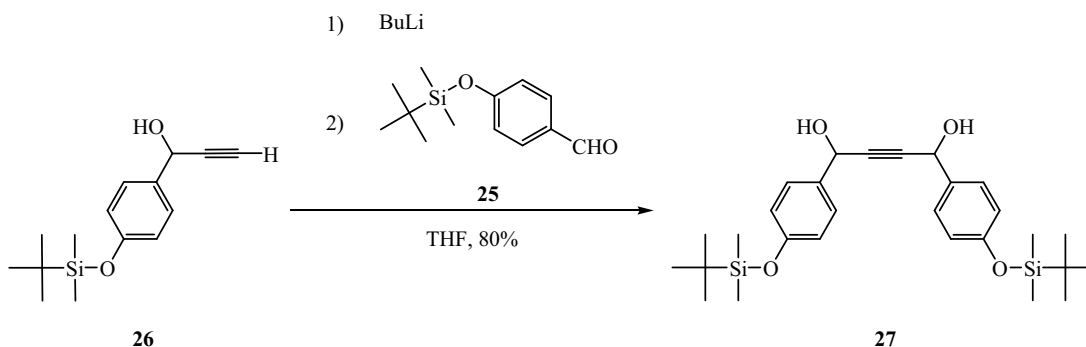
En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 3.64 g de 4-*terc*-butildimetilsiloxibenzaldehído (**25**) (15 mmol) en 10 mL de THF. Sobre la mezcla en agitación y bajo atmósfera de N₂ se añadieron lentamente 46 mL de bromuro de etinilmagnesio (3 g, 23 mmol, 0.5 M en THF). Tras completar la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Seguidamente se añadió sobre la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL). A continuación se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída con éter dietílico (3 x 20 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado en el rotavapor. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 3.48 g del compuesto **26** (85 %) como un aceite de color amarillo.

IR (película líquida, cm⁻¹): 3310 (-O-H, st), 2956, 2929, 2886 y 2858 (-C-H, st), 2118 (-C≡C-, st), 1509, 1471, 1255, 838 (-Si-C, st) y 781 (-Si-C, st).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.39 (d, *J* = 8.40 Hz, 2 H, 2 CH Ar), 6.84 (d, *J* = 8.40 Hz, 2 H, 2 CH Ar), 5.32 (s, 1 H, -CH-OH), 3.84 (s, 1 H, -OH), 2.62 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H, -C≡CH), 1.03 (s, 9 H, -C(CH₃)₃) y 0.23 (s, 6 H, -Si(CH₃)₂) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 155.90 (C Ar), 133.41 (C Ar), 128.42 (CH Ar), 120.30 (CH Ar), 84.23 (-C≡CH), 74.83 (-C≡CH), 63.88 (-CH-OH), 25.98 (-C(CH₃)₃), 18.45 (-C(CH₃)₃) y 4.12 (-Si(CH₃)₂) ppm.

EM (IE) *m/z* (%): 262 (M⁺, 25), 245 (5), 205 (M⁺ - C(CH₃)₃, 100), 151 (95), 135 (10), 91 (C₇H₇⁺, 11) y 58 (C₃H₆O⁺, 40).

1.3.3. Síntesis de 1,4-bis[4-*terc*-butildimetilsililoxifenil]-2-butil-1,4-diol (27)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto de agitador magnetico, se disolvieron 1.84 g del alcohol propargílico **26** (18 mmol) en 10 mL de THF. Sobre la disolución enfriada a -78 °C se añadió lentamente 9.64 mL de butillitio (15 mmol, 1.6 M en hexano). Tras completar la adición la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. A continuación se añadieron lentamente 1.66 g de 4-*t*-butildimetilsililoxibenzaldehído (**5**) (7 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta alcanzar la temperatura ambiente y después se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Seguidamente se añadió sobre la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL). A continuación se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída con éter dietílico (3 x 20 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado en el rotavapor. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 1:1 v/v hasta diclorometano:acetato de etilo, 17:3 v/v), obteniéndose 2.85 g de **7** (80 %), como un aceite de color marrón.

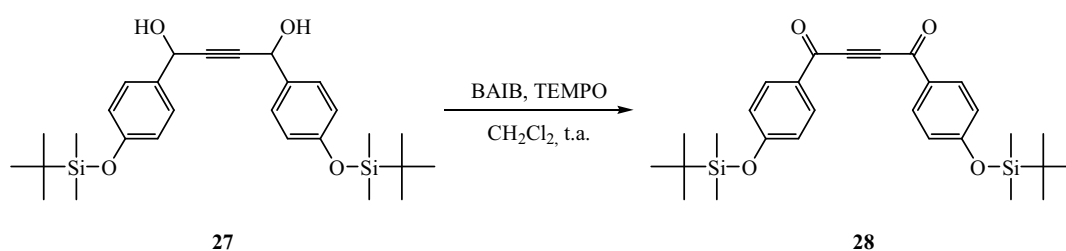
IR (película líquida, cm⁻¹): 3301 (-O-H, st), 2955, 2930 y 2857 b(-C-H, st), 1274, 1170, 835 (Si-C st) y 781 (Si-C st).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.37 (d, *J* = 7.40 Hz, 4 H, 4 CH Ar), 6.81 (d, *J* = 7.40 Hz, 4 H, 4 CH Ar), 5.43 (s, 2 H, 2 -CH-OH), 0.99 (s, 18 H, 2 -C(CH₃)₃) y 0.19 (s, 12 H, 2 -Si(CH₃)₂) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 155.75 (C Ar), 133.07 (C Ar), 128.09 (CH Ar), 120.06 (CH Ar), 86.36 (-C≡CH), 74.83 (-C≡CH), 64.07 (-CH-OH), 25.62 (-C(CH₃)₃), 18.416(-C(CH₃)₃) y 4.46 (-Si(CH₃)₂) ppm.

EM (IE) m/z (%): 498 (M⁺, 53), 351 (5), 309 (100), 231 (95), 179 (10), 151 (11), 73 (C₃H₉Si⁺, 75).

1.3.4. Obtención de 1,4-bis[4-^tbutildimetilsililoxifenil]-2-butin-1,4-diona (**28**)¹⁴³



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 2.85 g del diol **27** (5.71 mmol) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla resultante se añadieron 4.05 g de bisacetoxiidobenceno (BAIB) (12.58 mmol) y 180 mg de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) (1.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (10 mL). Después se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 20 mL). El combinado de extractos orgánicos se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) y posteriormente con una disolución saturada de NaCl (3 x 20 mL). A continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado en el rotavapor. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 7:3 v/v) obteniéndose 2.62 g de **28** (93 %) como un sólido de color amarillo de p.f.: 76-77 °C.

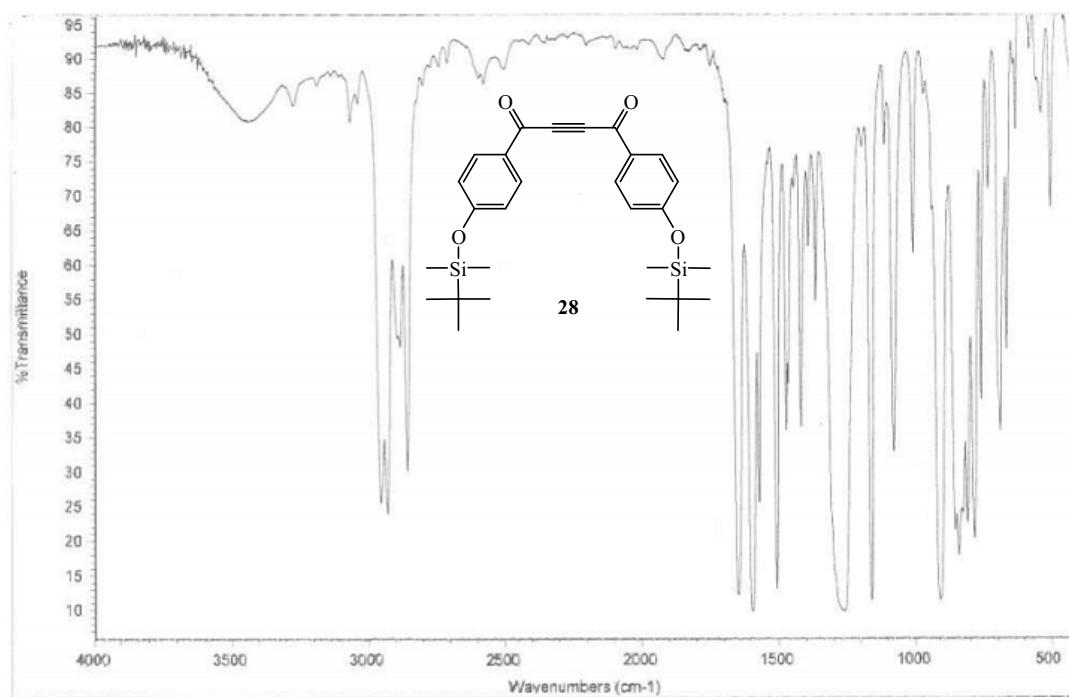
IR (KBr, cm⁻¹): 3069 y 3041 (=C-H, st), 2956, 2930, 2895, 2886 y 2859 (-C-H, st), 1699, 1694, 1687 y 1647 (C=O st), 1596, 1571, 1539, 1531, 1507, 1471, 1464,

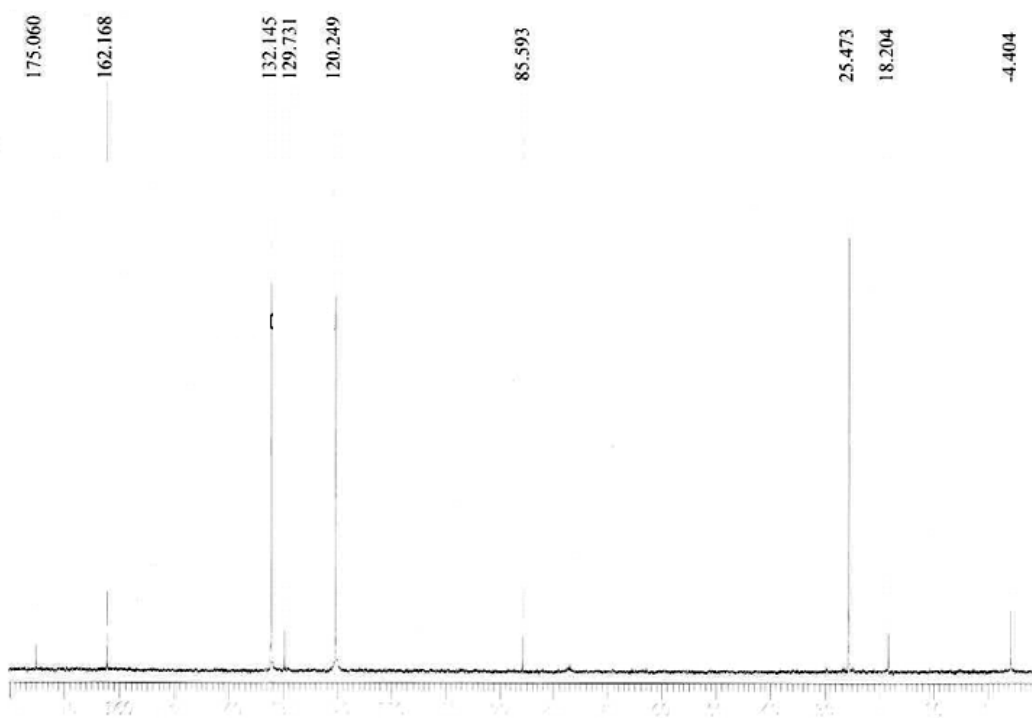
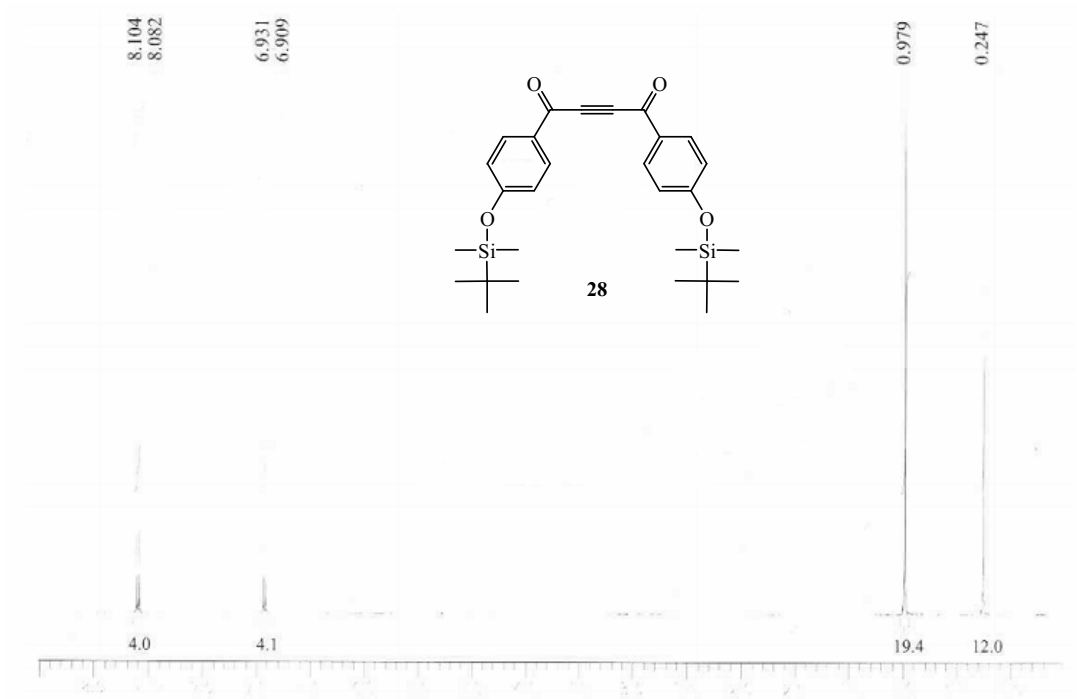
1445, 1418, 1391, 1363, 1260, 1195, 1160, 1111, 1079, 1007, 938, 909, 853, 840, 825, 809 y 784.

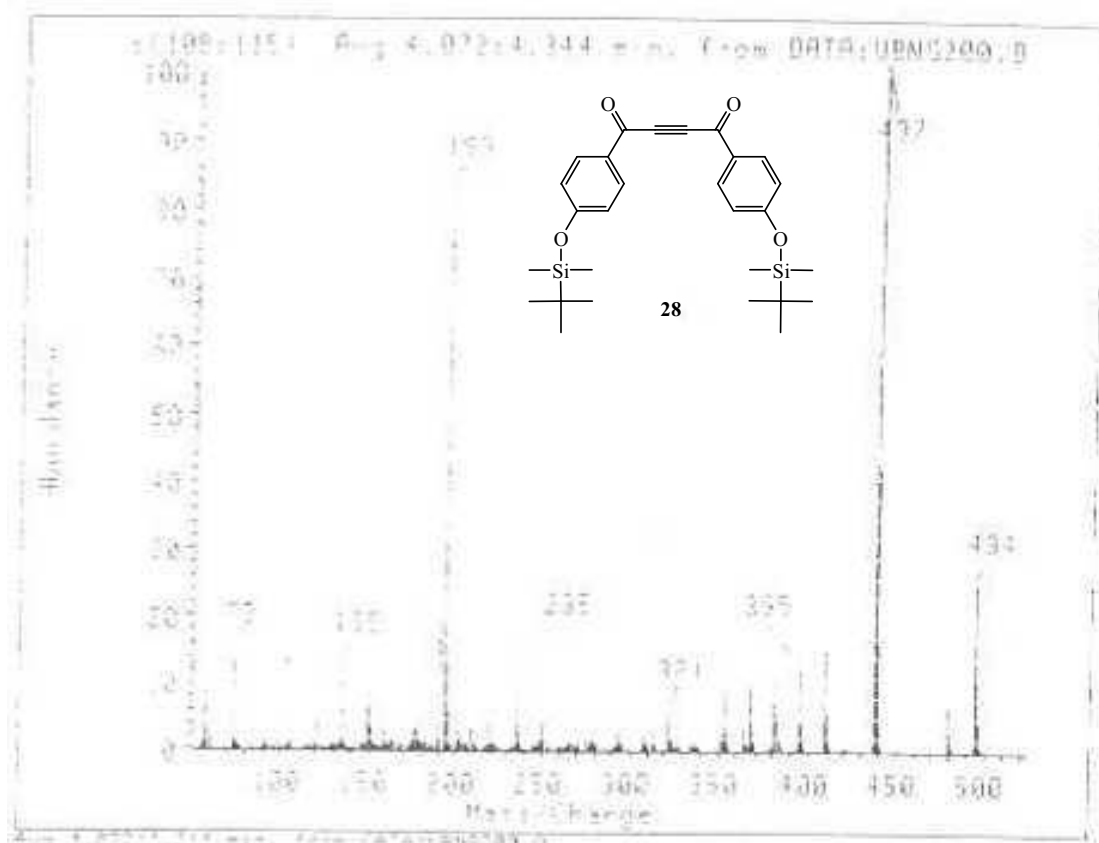
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.09 (d, $J = 8.80$ Hz, 4 H, 4 CH Ar), 6.92 (d, $J = 8.80$ Hz, 4 H, 4 CH Ar), 0.98 (s, 18 H, 2 -C(CH₃)₃) y 0.25 (s, 12 H, 2 -Si(CH₃)₂) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 175.06 (-C=O), 162.17 (C Ar), 132.15 (CH Ar), 128.09 (CH Ar), 129.73 (C Ar), 120.25 (CH Ar), 85.59 (-C \equiv CH), 64.07 (-CH-OH), 25.47 (-C(CH₃)₃), 18.20 (-C(CH₃)₃) y 4.40 (-Si(CH₃)₂) ppm.

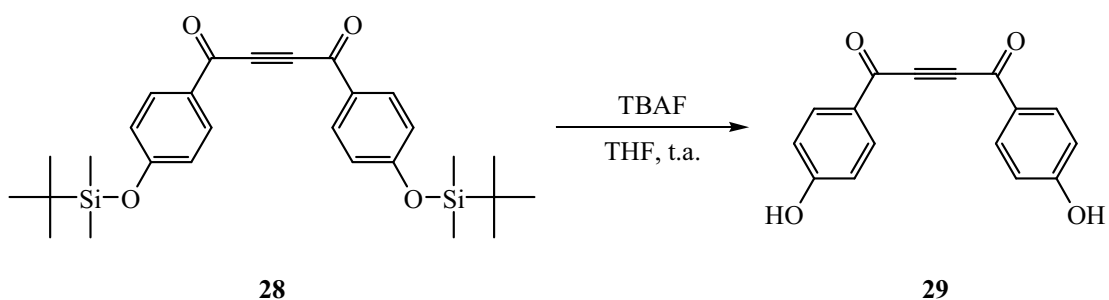
EM (IE) m/z (%): 494 (M⁺; 25), 437 (100), 193 (83).







1.3.5. Desprotección de 1,4-bis[4-*tert*-butildimetilsililoxifenil]-2-butin-1,4-diona (**28**)¹⁴⁴



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 200 mg de la dicetona **28** (0.40 mmol) en 5 mL de THF se añadió 0.40 mL de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (0.40 mmol, 1.0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante durante 60 minutos. Seguidamente se añadió sobre la mezcla de reacción una disolución al 10% de HCl

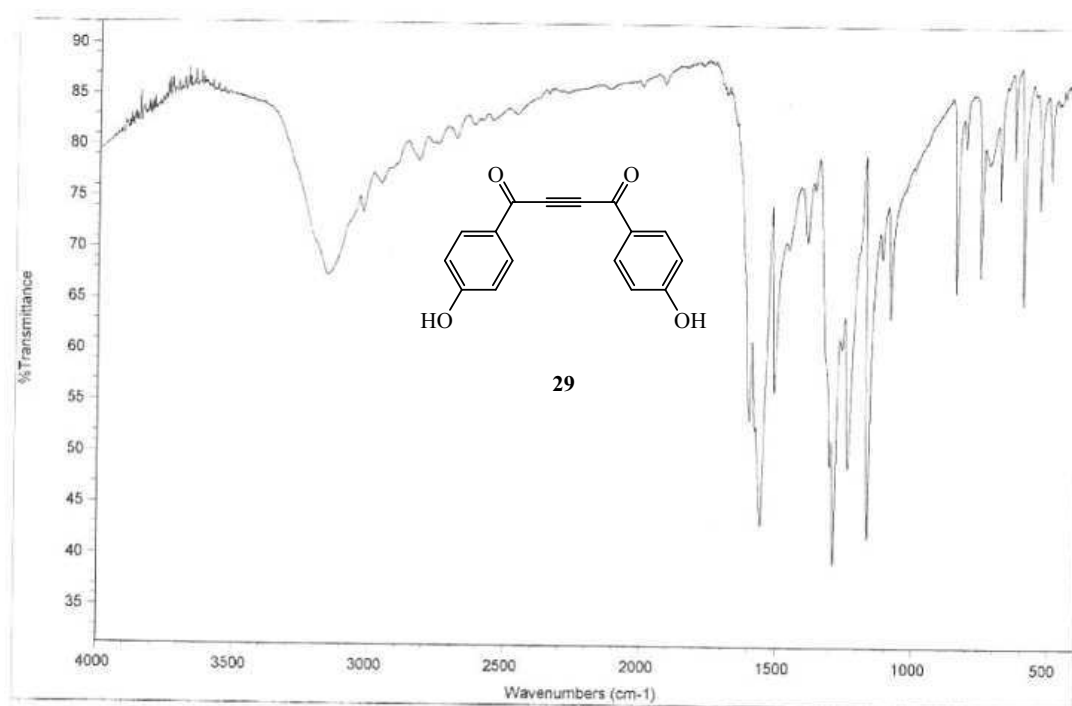
(5 mL). A continuación se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 10 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 1:1 v/v hasta acetato de etilo) obteniéndose 70 mg del compuesto **29** puro (0.26 mmol, 80%), como un sólido de color amarillo limón, p.f.: 134-135 °C.

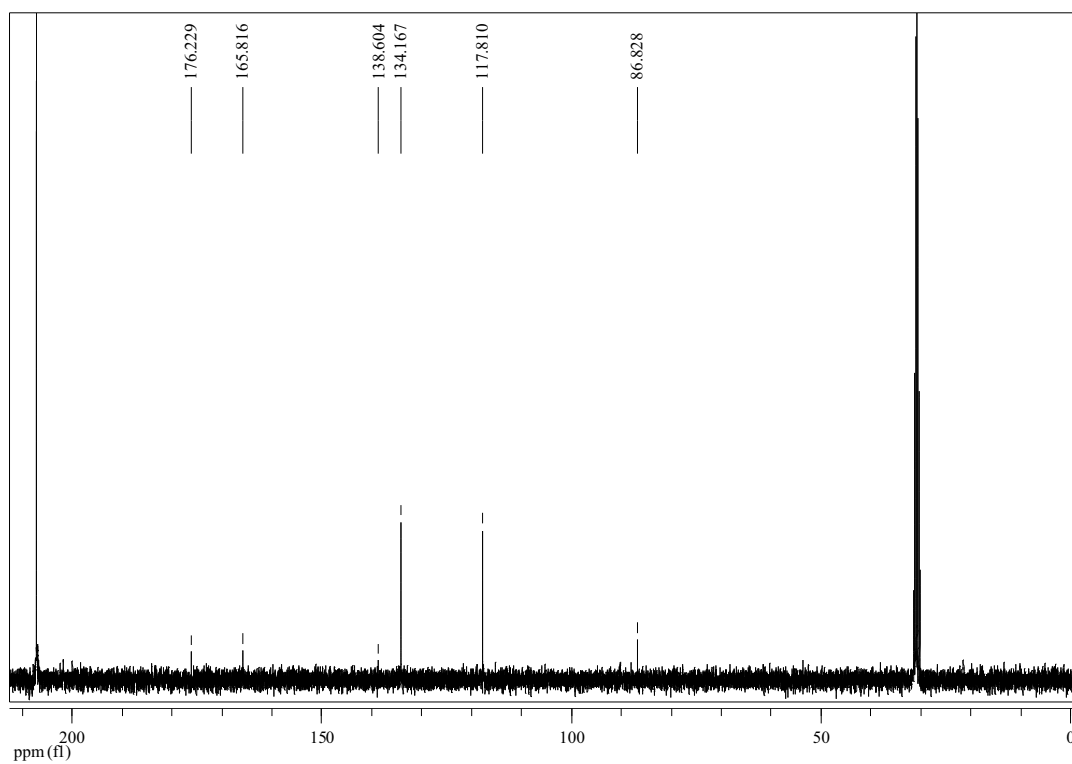
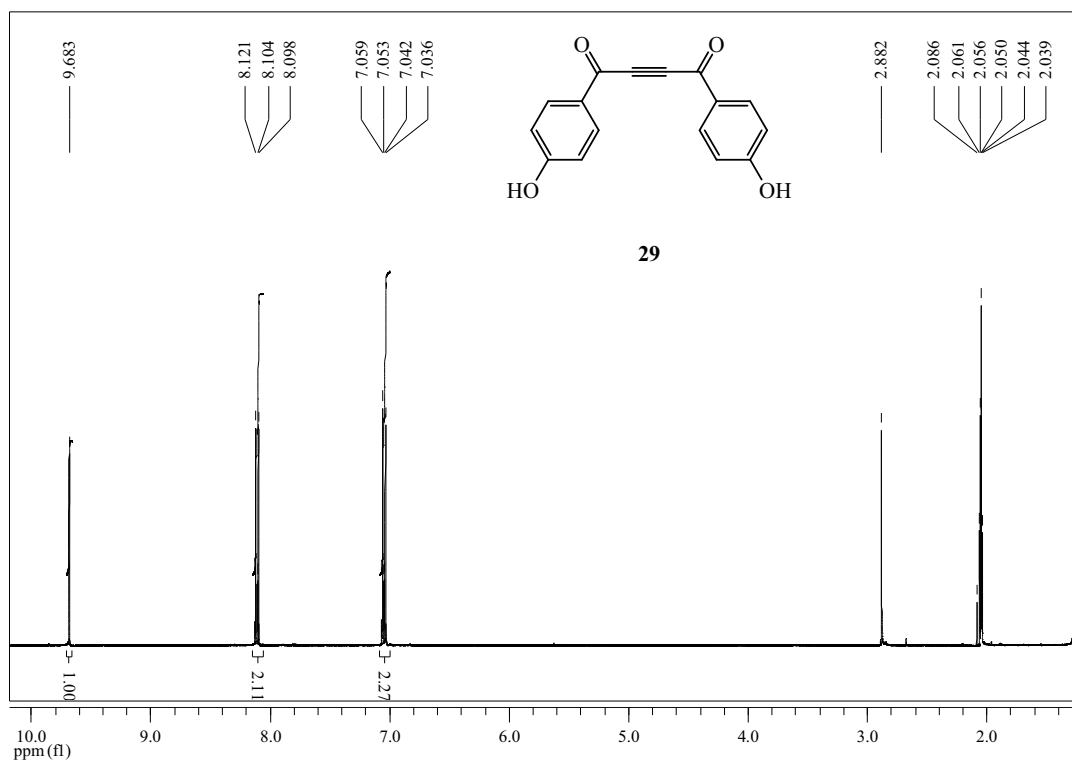
IR (KBr, cm^{-1}): 3156 (-O-H, st), 1601 (C=O st), 1557, 1289 y 1164.

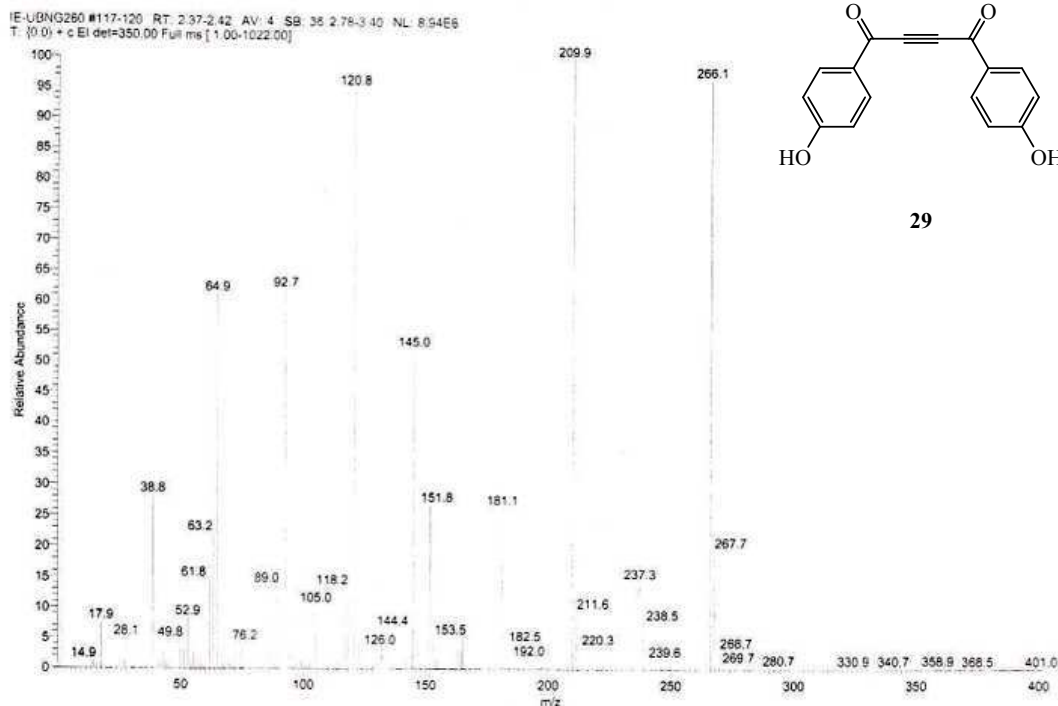
RMN- ^1H (CD_3COCD_3 , 400 MHz) δ : 9.68 (s, 2 H, -OH), 8.11 (d, $J = 9.00$ Hz, 4 H, 4 CH Ar), 7.05 (d, $J = 9.00$ Hz, 4 H, 4 CH Ar) ppm.

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 174.04 (C=O), 164.33 (C Ar), 132.29 (CH Ar), 127.18 (C Ar), 116 (CH Ar), 85.10 (-C \equiv C-) ppm.

EM (IE) m/z (%): 266 (M^+ , 97), 237 (14), 210 (100), 181 (26), 152 (27), 145 (52), 121 (95), 93 (62), 65(61), 39(28).

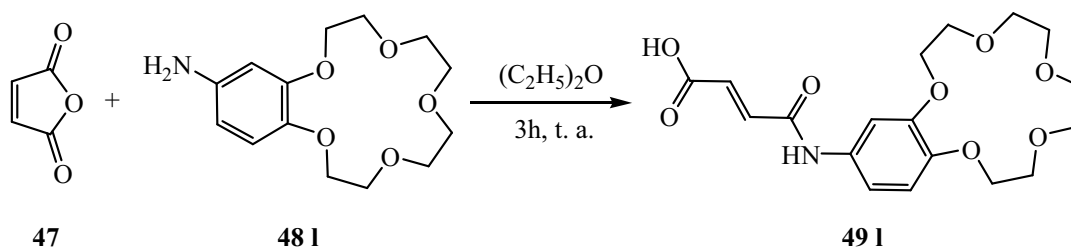






1.4. Síntesis de dobles enlaces activados (maleimidas)¹⁵³

1.4.1. Síntesis del ácido 3-[(benzo-15-corona-5)-4'-carbamoil]-acrílico (49 I)



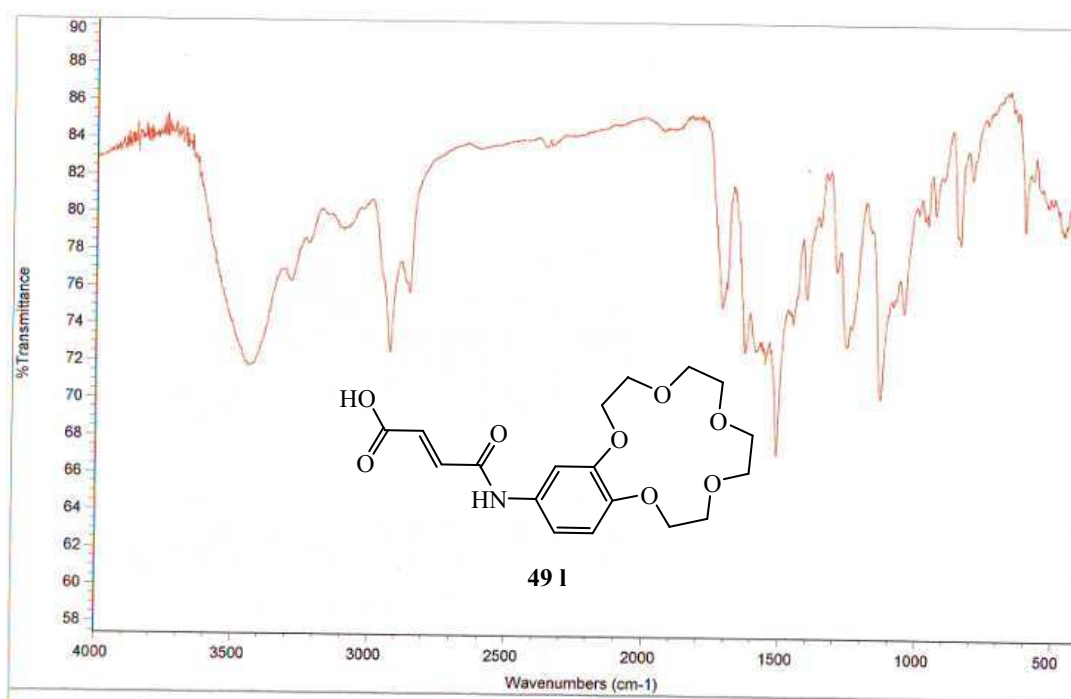
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 30 mg (0.31 mmol) de anhídrido maleico (**47**) en 20 mL de éter dietílico. Sobre la mezcla en agitación se añadió 87 mg, (0.31 mmol) del éter corona **48 I**. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El precipitado amarillo obtenido se filtró y lavó con éter dietílico para eliminar el producto de partida que no ha reaccionado, se secó y no fue necesario purificarlo para realizar el siguiente paso.

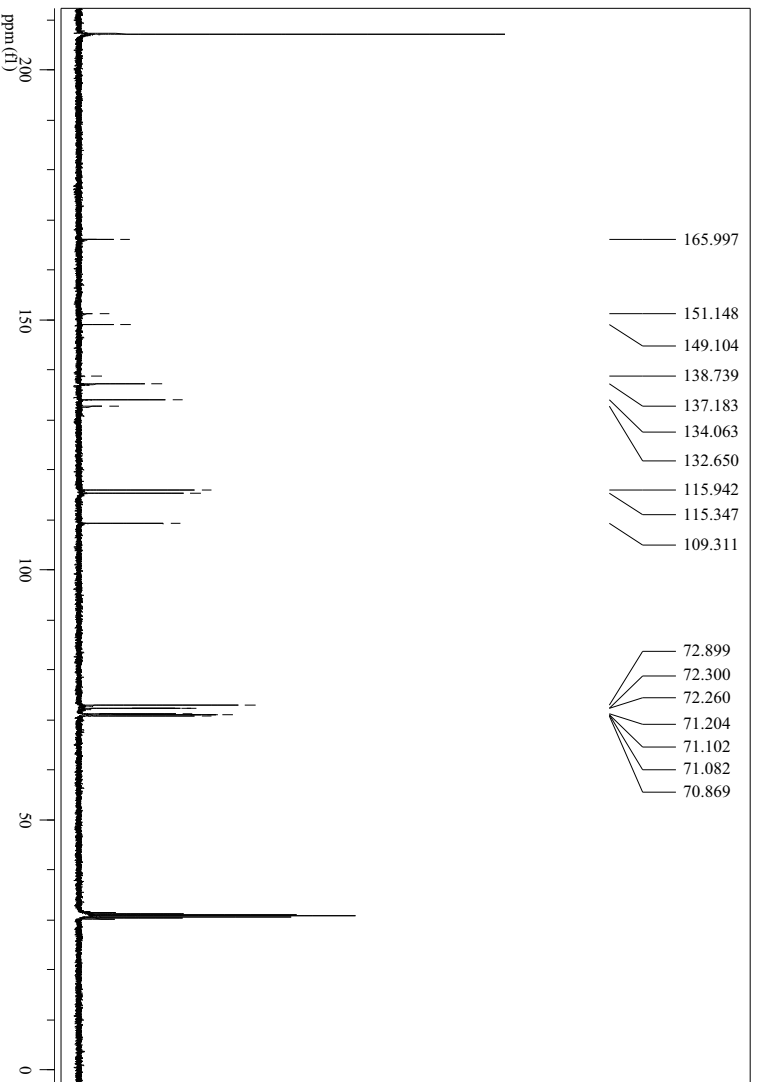
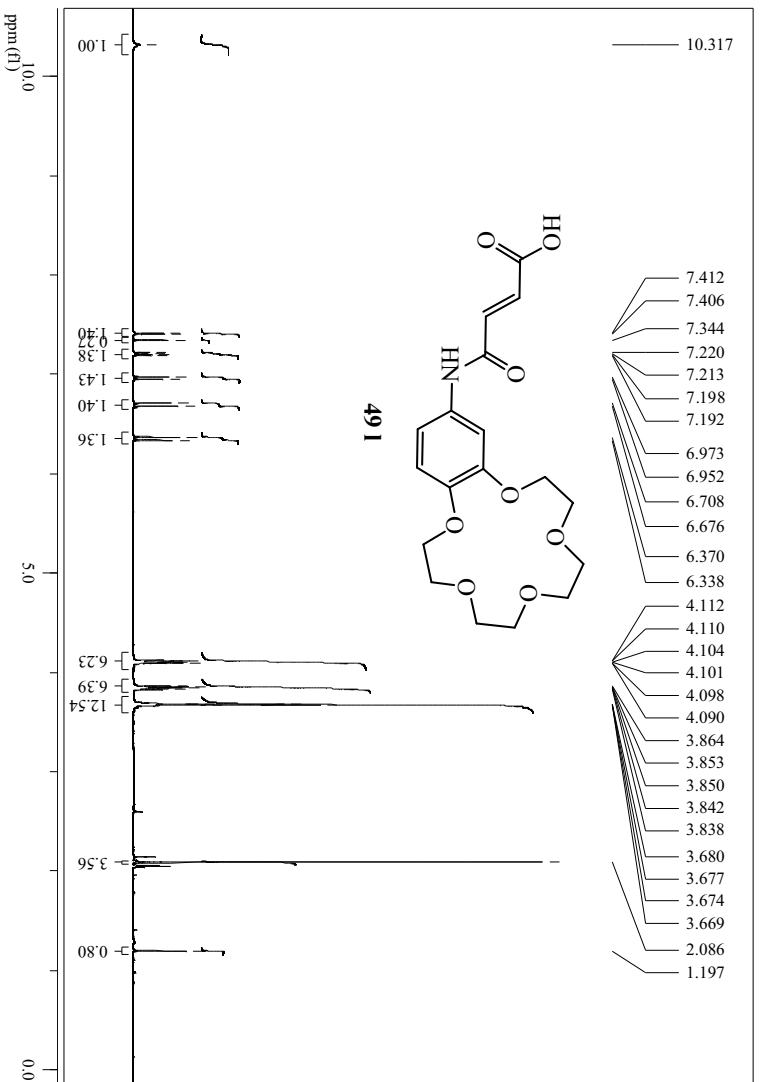
IR (KBr, cm^{-1}): 3441 (O-H, st), 3290 (N-H, st), 2925 y 2856 (C-H, st), 1716, 1699 y 1633 (C=O, st), 1589, 1575, 1567, 1564, 1558, 1538, 1515 y 1470.

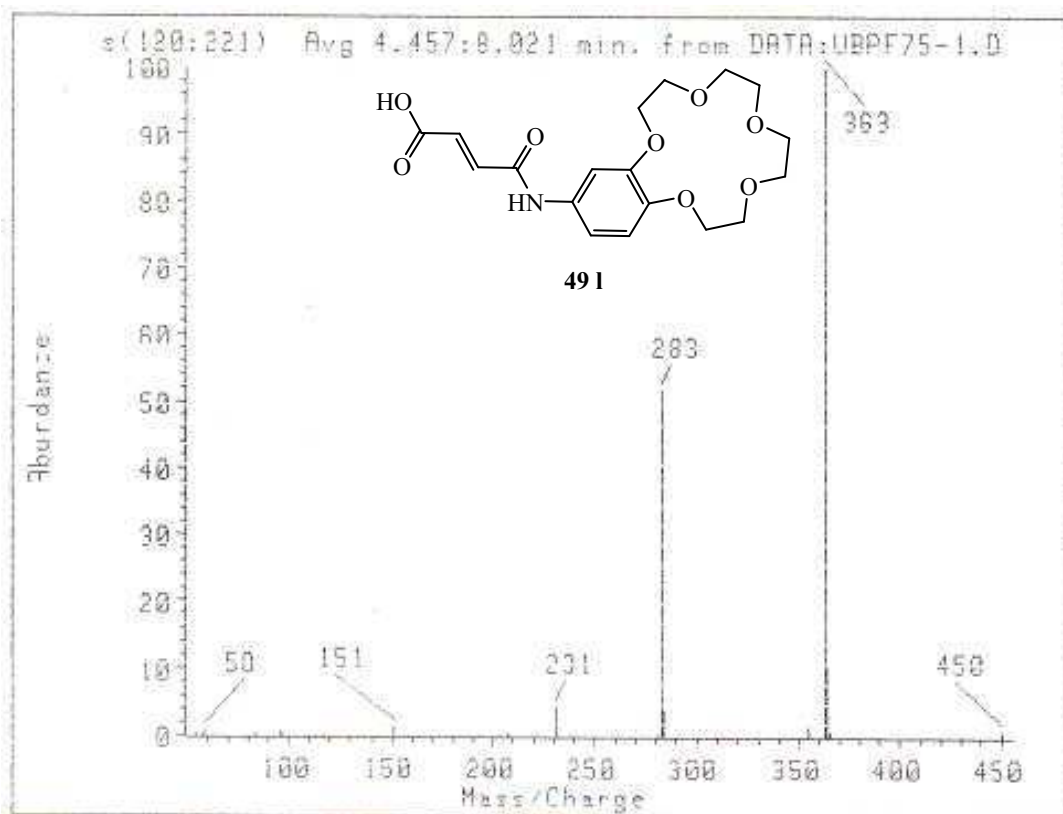
RMN- ^1H (CD_3COCD_3 , 400 MHz) δ : 10.31 (s ancho, OH), 7.40 (d, 1 H, $\mathbf{H}_{\text{arom.}}$), 7.34 (s, NH) 7.21 (d, 1 H, $\mathbf{H}_{\text{arom.}}$), 7.18 (d, 1 H, $\mathbf{H}_{\text{arom.}}$), 6.95 (d, 1 H, $\mathbf{H}_{\text{arom.}}$), 6.67 (d, $J=12.80$ Hz, 1 H, -CH=CH-), 6.35 (d, $J=12.80$ Hz, 1 H, -CH=CH-), 4.11-4.08 (m, 4 H, \mathbf{H}_{eter}), 3.86-3.82 (m, 4 H, \mathbf{H}_{eter}), 3.69-3.67 (m, 8 H, \mathbf{H}_{eter}) ppm.

RMN- ^{13}C (CD_3COCD_3 , 100 MHz) δ : 166.18 (-C=O), 166.00 (-N-C=O), 151.15 (-C_{arom.}), 149.11 (-C_{arom.}), 137.19 (-CH=CH-), 134.07 (-CH=CH-), 132.66 (-C_{arom.}), 115.94, 115.35 y 109.31 (-C_{arom.}), 72.87, 72.26, 71.21, 71.09 y 70.88 (-C_{eter}) ppm.

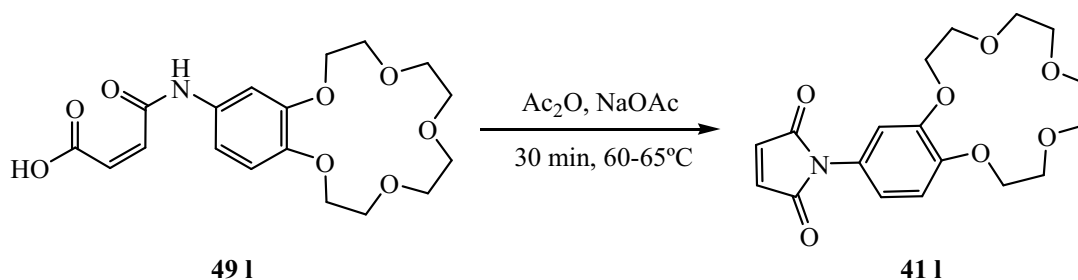
EM (IE) m/z (%): 363 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 100), 283 (52).







2.4.2. Síntesis de la *N*-[(benzo-15-corona-5)-4'-il]maleimida (**41 I**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, refrigerante y tubo de cloruro cálcico, se añadieron 69 mg (0.18 mmol) del ácido maleámico **49 I**, 41 μL (44 mg, 0.43 mmol) de anhídrido acético y 90 mg (1.1 mmol) de acetato sódico. La mezcla se agitó durante treinta minutos a una temperatura de 60-65°C, después se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 y por último se extrajo con éter dietílico (3 x 20mL). El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación el disolvente se eliminó en el

rotavapor. El crudo resultante se utilizó tal cual en el siguiente paso, obteniéndose 48 mg de la maleimida **41 I** (73%), como un sólido amarillo de p.f.: 149-150°C.

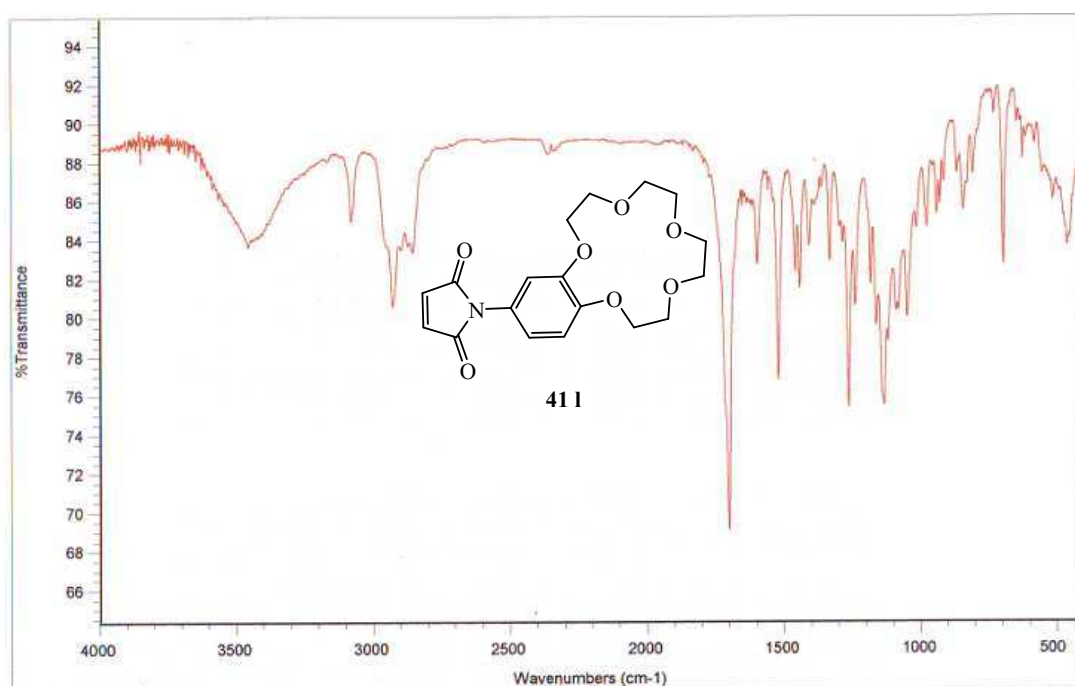
IR (KBr, cm^{-1}): 3780, 2929, 2897, 2873 y 2855 (C-H, st), 1700 (C=O, st), 1596, 1520, 1457, 1441 y 1407.

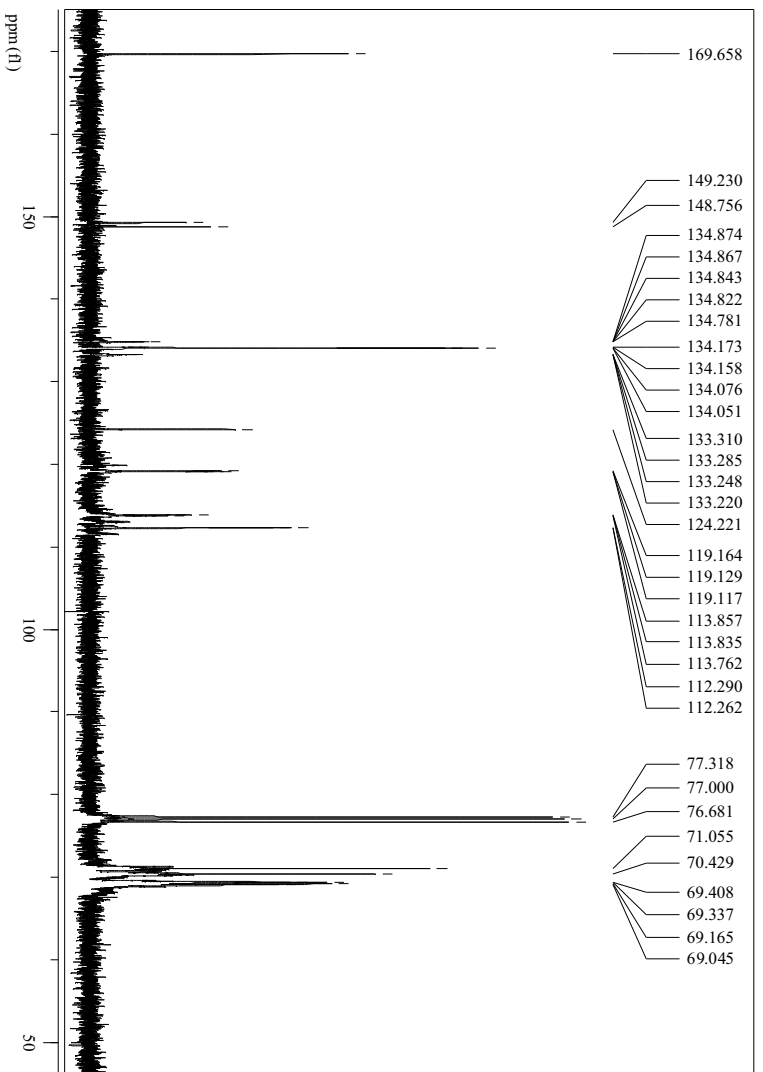
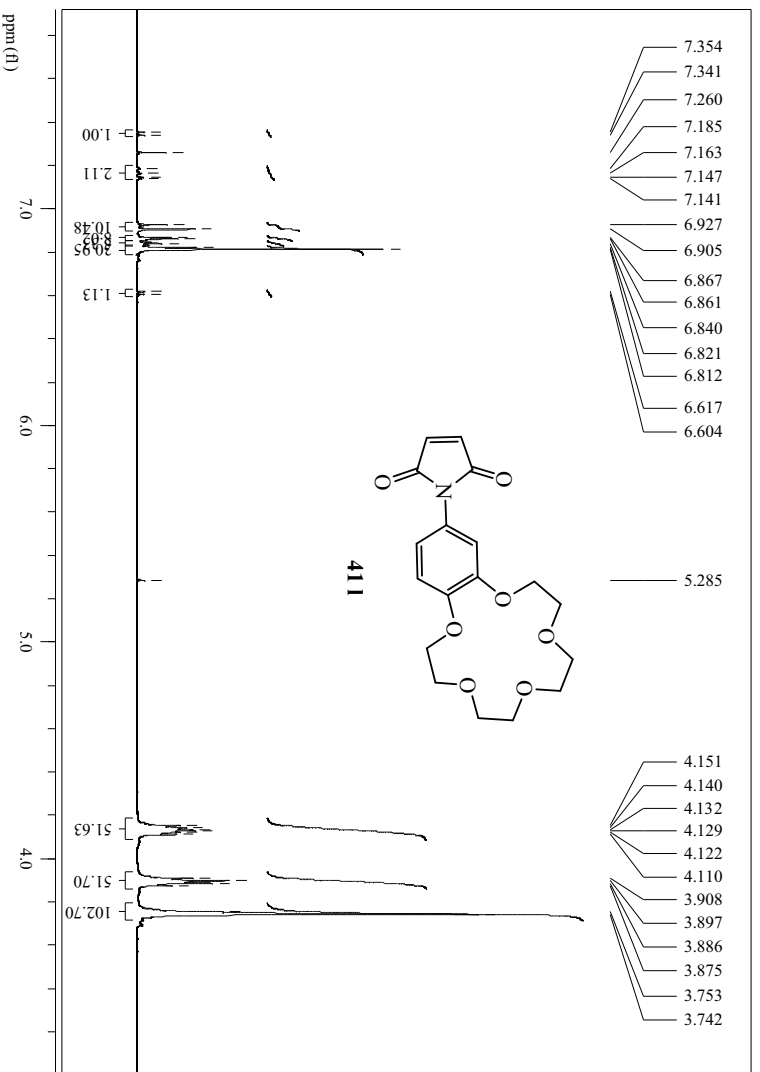
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.93-6.82 (m, 3 H, C_6H_5), 6.81 (s, 2 H, -CH=CH-), 4.15-4.11 (m, 4 H, H_{eter}), 3.91-3.88 (m, 4 H, H_{eter}), 3.74 (s, 8 H, H_{eter}) ppm.

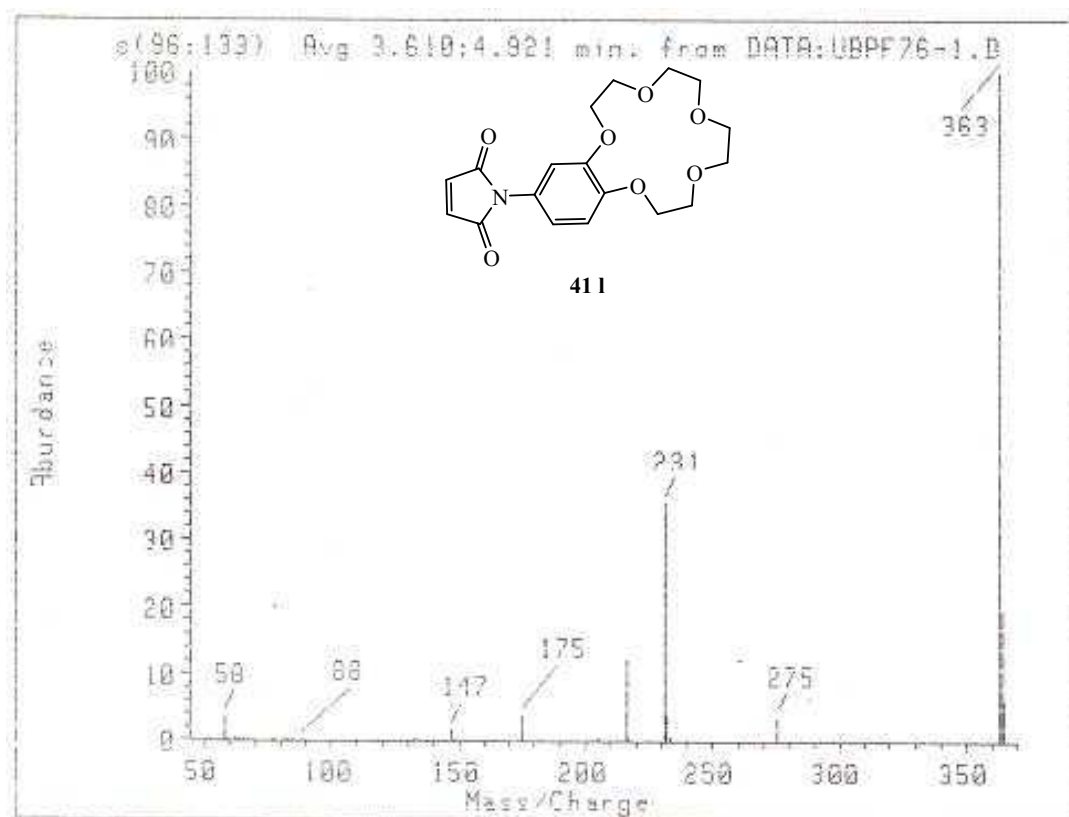
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.66 (-N-C=O), 149.23 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.75 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.07 (-CH=CH-), 124.22 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.16 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 113.85 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 1112.28 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 71.25, 71.13, 71.05, 70.85, 70.61, 70.42, 70.31, 70.22, 70.09, 69.58, 69.51, 69.40, 69.33, 69.16, 69.04, 68.85 y 68.78 ($-\text{C}_{\text{eter}}$) ppm.

EM (IE) m/z (%): 363 (M^+ , 100), 275 (3), 231 (36).

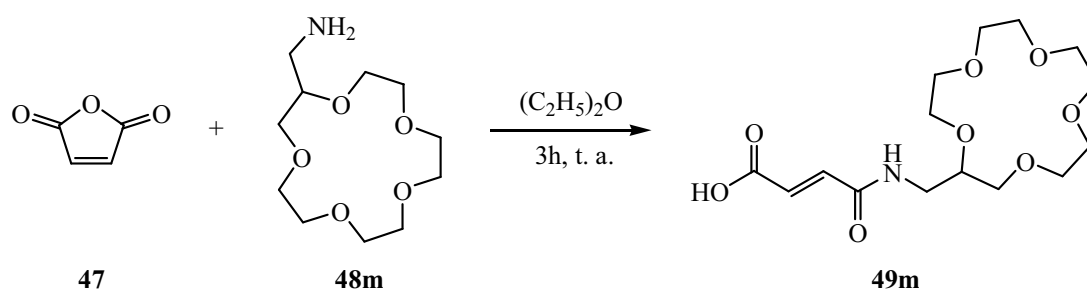
Análisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_7$: C, 59.50; H, 5.83; N, 3.85; hallado: C, 59.52; H, 5.86; N, 3.73.



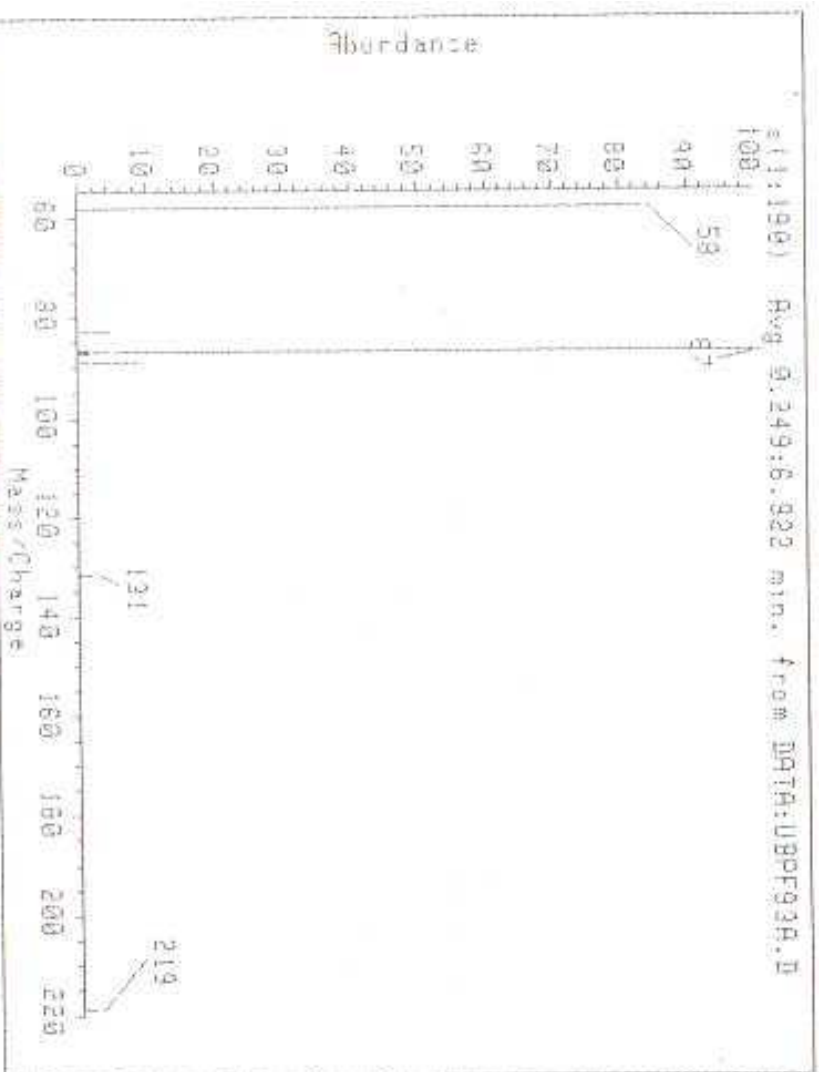
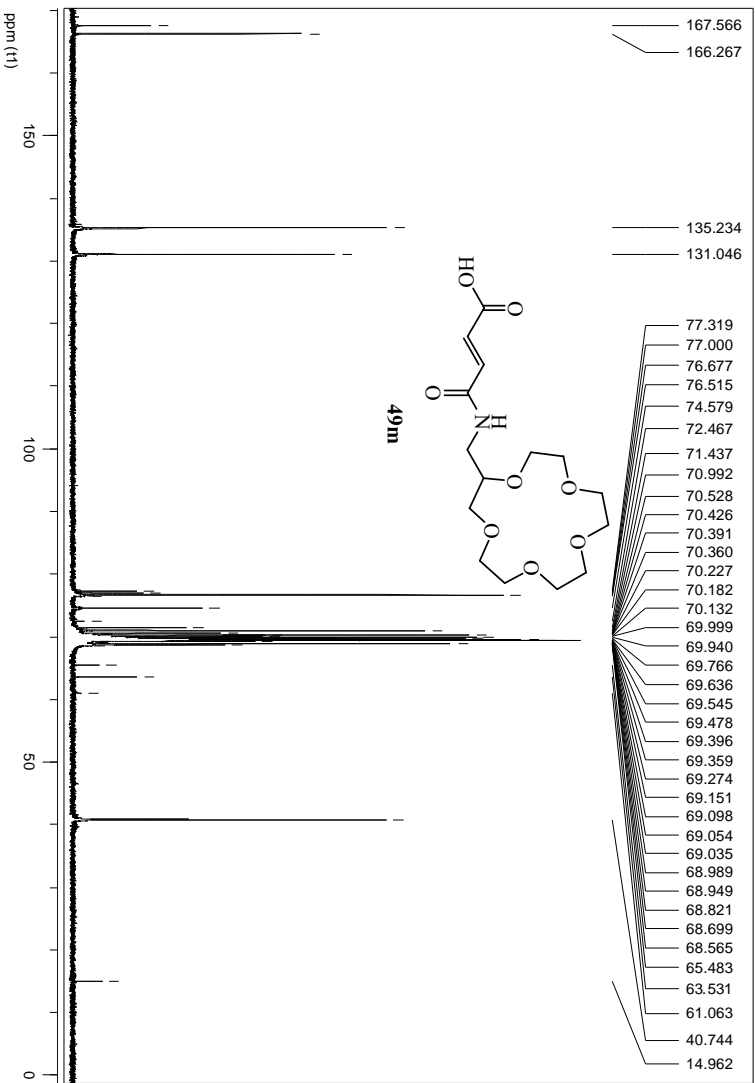




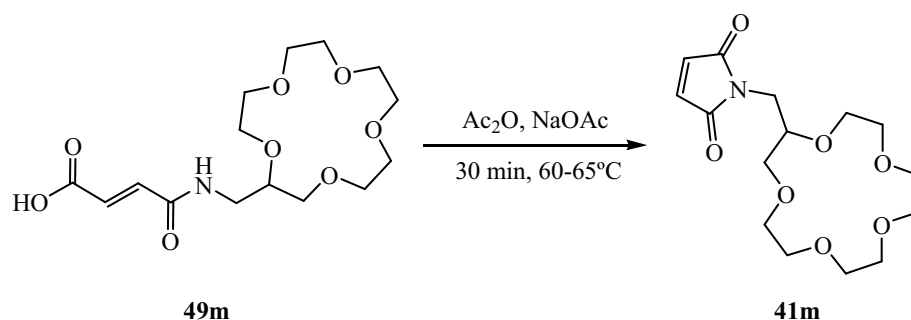
2.4.3. Síntesis del ácido 3-(1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecan-2-ilmetil carbamoil)-acrílico (49m)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 30 mg (0.31 mmol) de anhídrido maleico (**47**) en 20 mL de éter dietílico. Sobre la mezcla en agitación se añadió 87 mg, (0.31 mmol) del éter corona **48m**. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante tres horas y



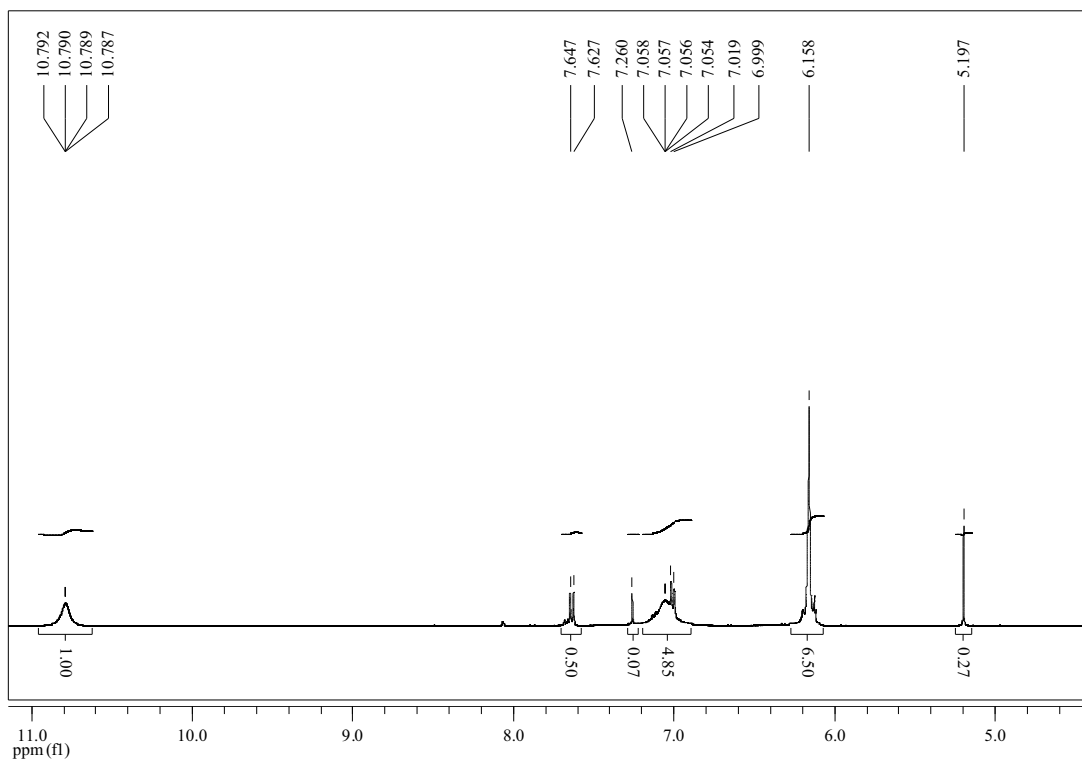
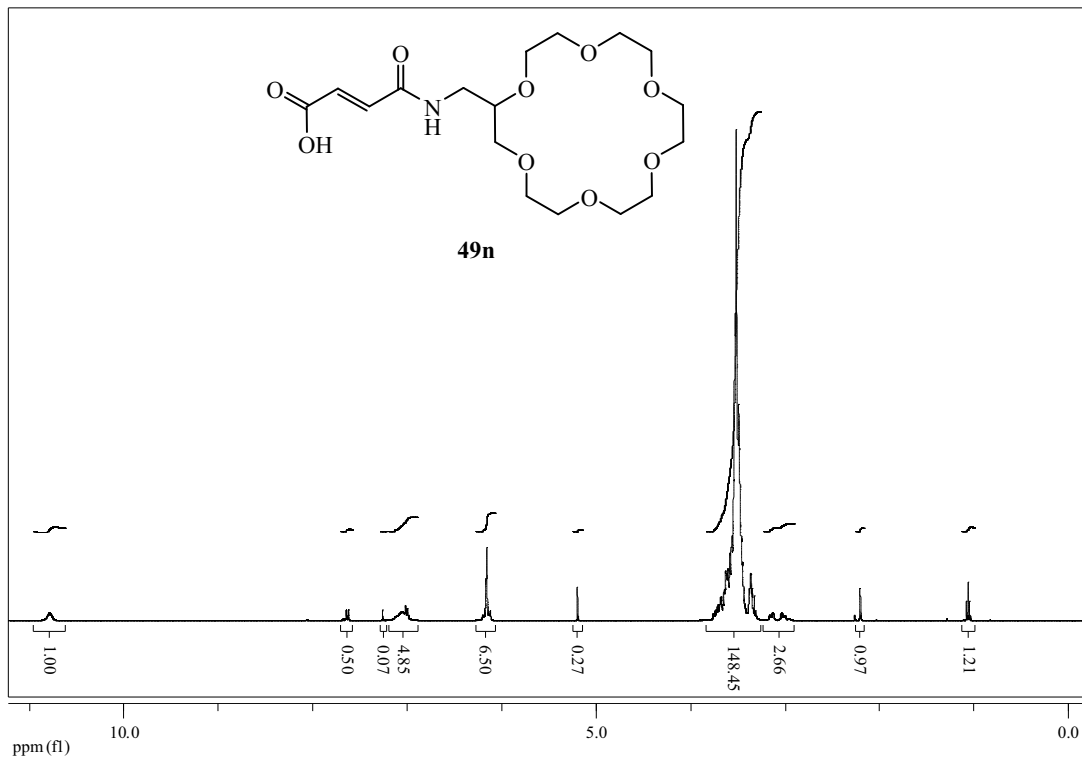
2.4.4. Síntesis de la 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecan-2-ilmetilmaleimida (41m)

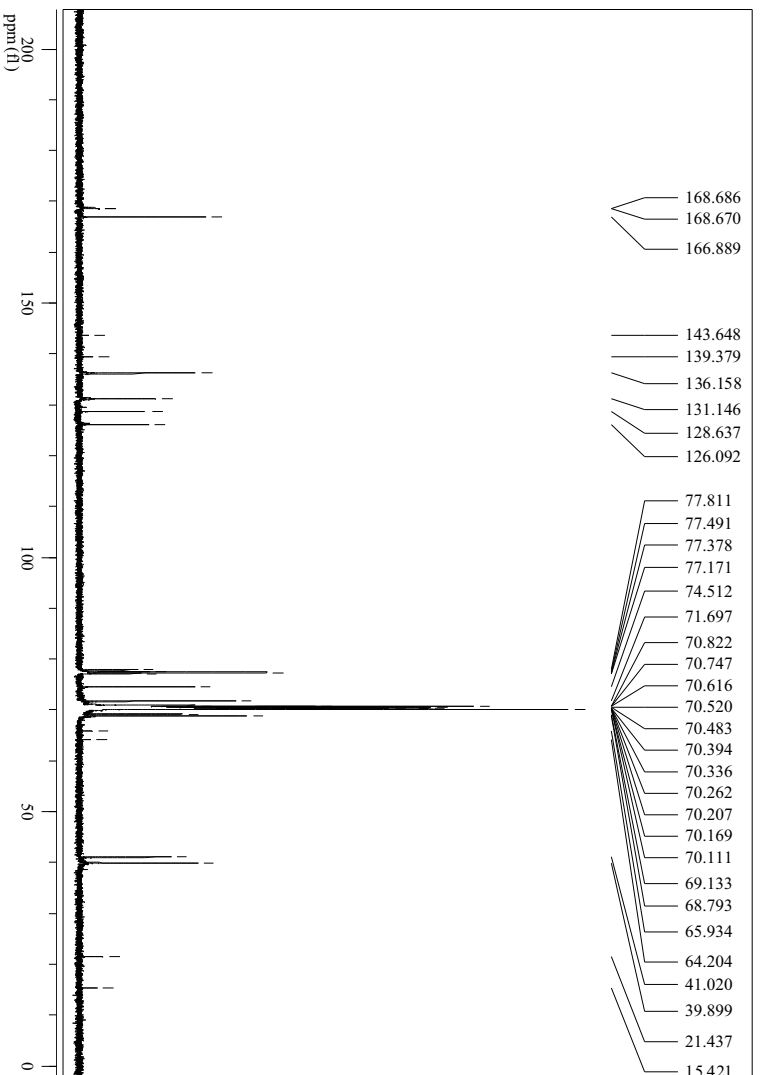
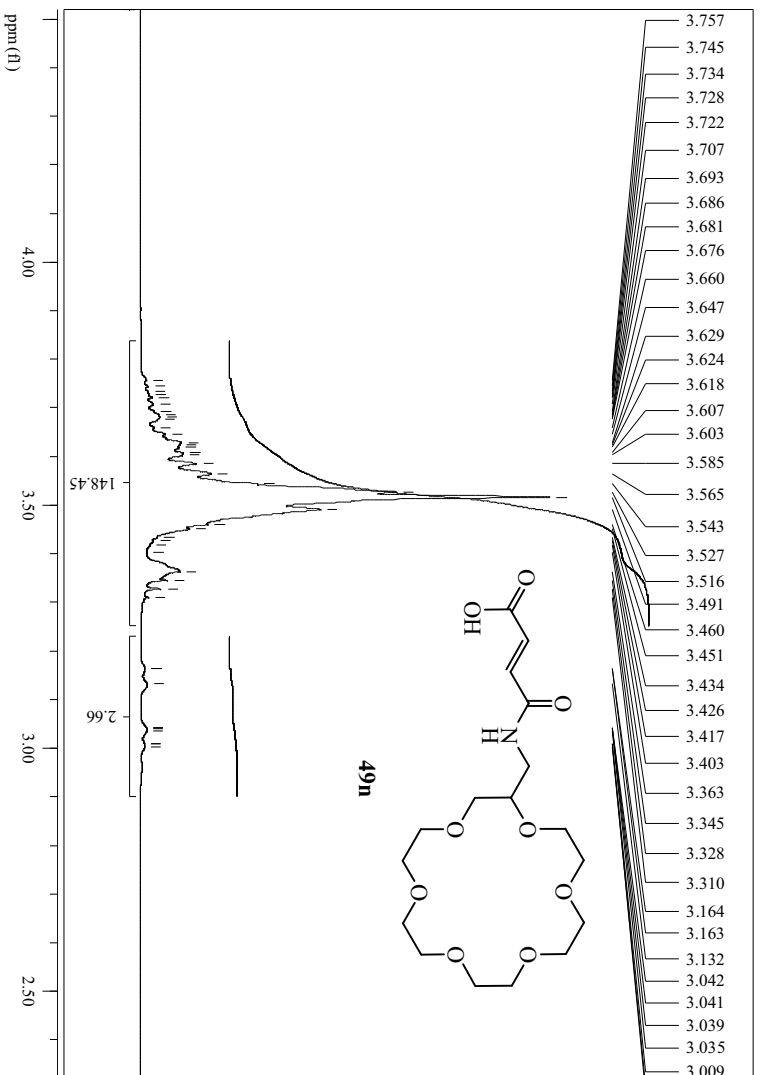


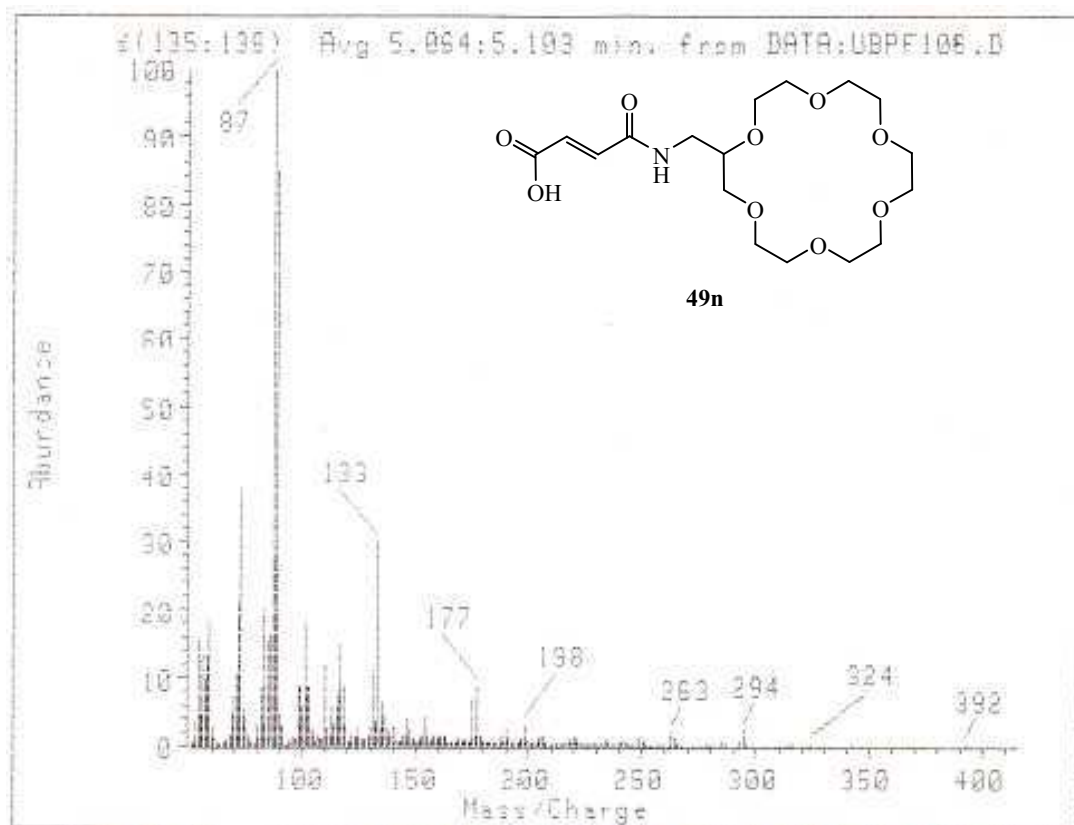
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, refrigerante y tubo de cloruro cálcico, se añadieron 69 mg (0.18 mmol) del ácido maleámico **49m**, 41 μL (44 mg, 0.43 mmol) de anhídrido acético y 90 mg (1.1 mmol) de acetato sódico. La mezcla se agitó durante treinta minutos a una temperatura de 60-65°C, después se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 y por último se extrajo con éter dietílico (3 x 20mL). El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación el disolvente se eliminó en el rotavapor. El crudo obtenido se utilizó tal cual en el siguiente paso, obteniéndose 48 mg de la maleimida **41m** (73%), como un aceite amarillo.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.67 y 6.66 (d, 2 H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 3.78-3.71 (m, 3 H, $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}-$), 3.65-3.55 (m, 16 H, H_{eter}), 3.50-3.46 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$, H_{eter}) ppm.

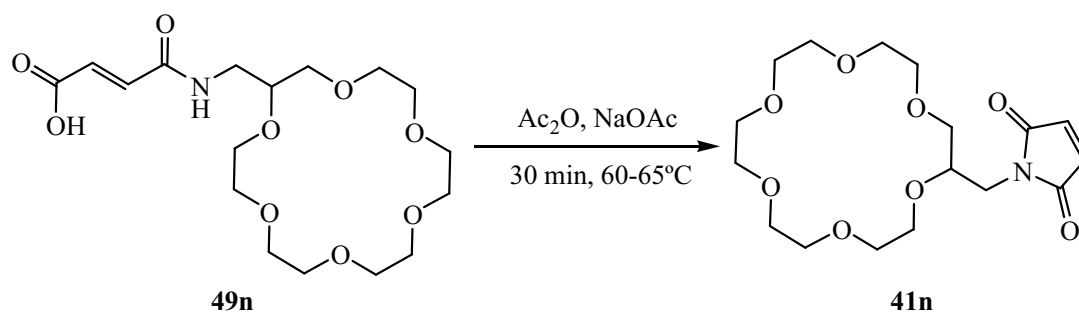
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.91 ($-\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 134.31 ($-\text{CH}=\text{CH}-$), 77.66, 77.34, 77.32, 77.12, 77.03, 76.34, 72.32, 72.29, 72.16, 71.40, 71.33, 71.14, 70.99, 70.95, 70.81, 70.72, 70.64, 70.53, 70.44, 70.38, 70.35, 70.22 y 70.11 ($-\text{C}_{\text{eter}}$), 39.04 ($-\text{CH}_2-$) ppm.







2.4.6. Síntesis de la 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecan-2-ilmetilmaleimida (**41n**)

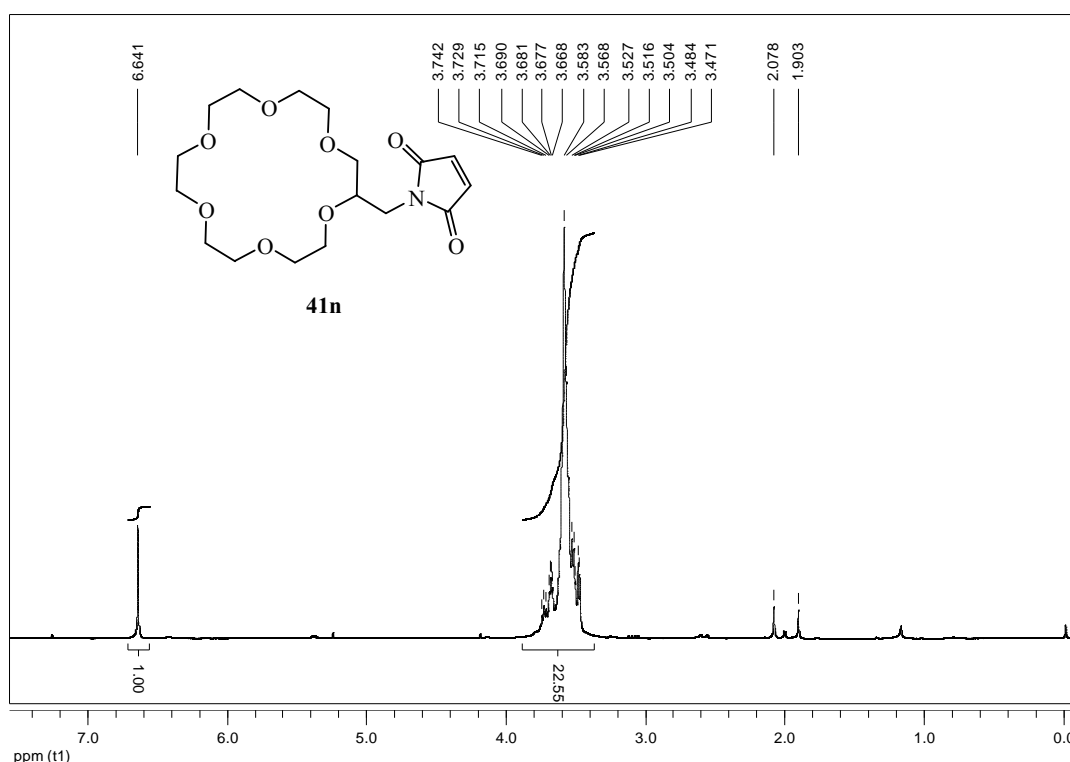


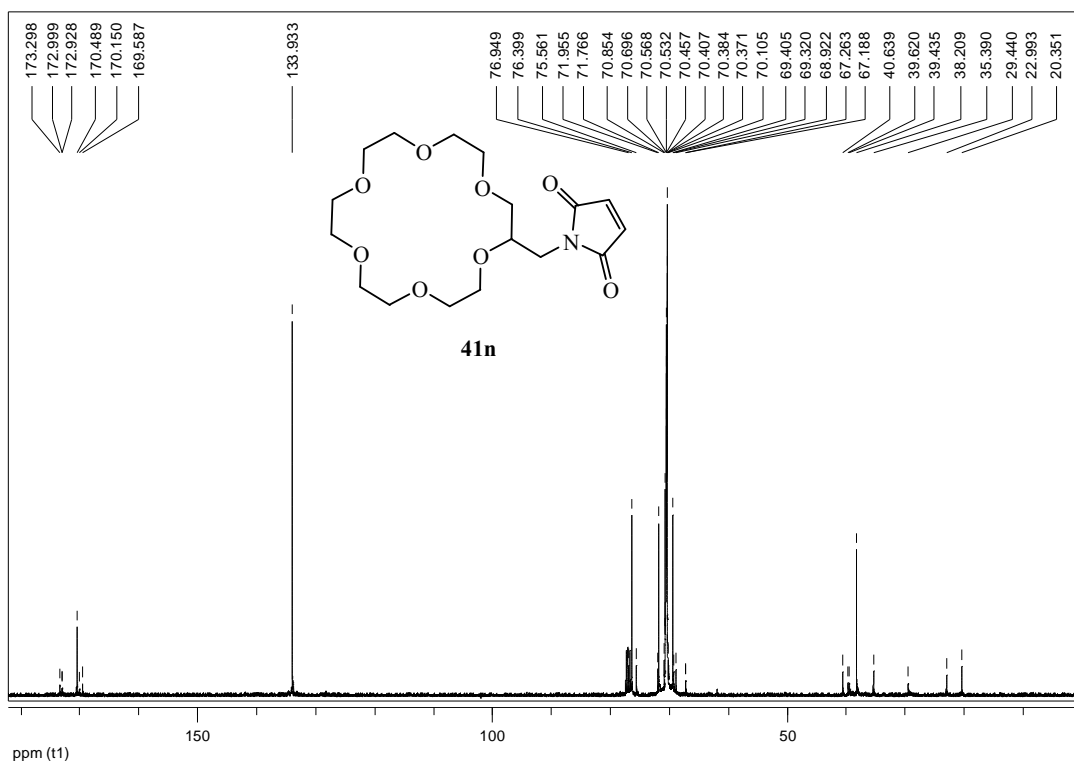
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, refrigerante y tubo de cloruro cálcico, se añadieron 50 mg (0.13 mmol) del ácido maleámico **49n**, 29 μL (31 mg, 0.31 mmol) de anhídrido acético y 64 mg (0.78 mmol) de acetato sódico. La mezcla se agitó durante treinta minutos a una temperatura de 60-65°C, después se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 y por

último se extrajo con éter dietílico (3 x 20mL). El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación el disolvente se eliminó en el rotavapor. El crudo obtenido se utilizó tal cual en el siguiente paso, obteniéndose 20 mg de la *N*-metiletermaleimida **41n** (41%), como un sólido amarillo de p.f.: 108-110°C.

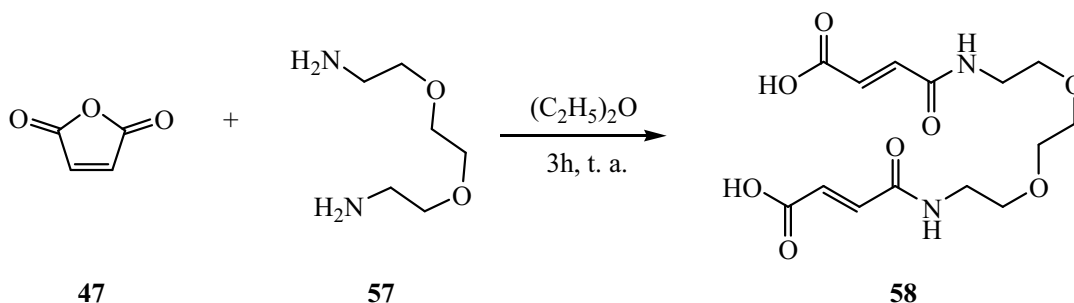
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.64 (s, 2 H, -CH=CH-), 3.73-3.67 (m, 3 H, -CH₂- y -CH-), 3.58-3.47 (m, 16 H, H_{eter}) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 173.29, 172.99, 172.92, 170.48, 170.14 y 169.58 (-N-C=O), 133.93 (-CH=CH-), 76.68, 76.40, 75.55, 71.95, 71.91, 70.93, 70.85, 70.69, 70.56, 70.52, 70.45, 70.40, 70.26, 70.10, 69.40, 69.31, 68.92, 67.25 y 67.18 (-C_{eter}), 38.20 (-CH₂-) ppm.





2.4.7. Síntesis del ácido 2,2'-(etilendioxo)bis(etilcarbamoilacrílico) (**58**)

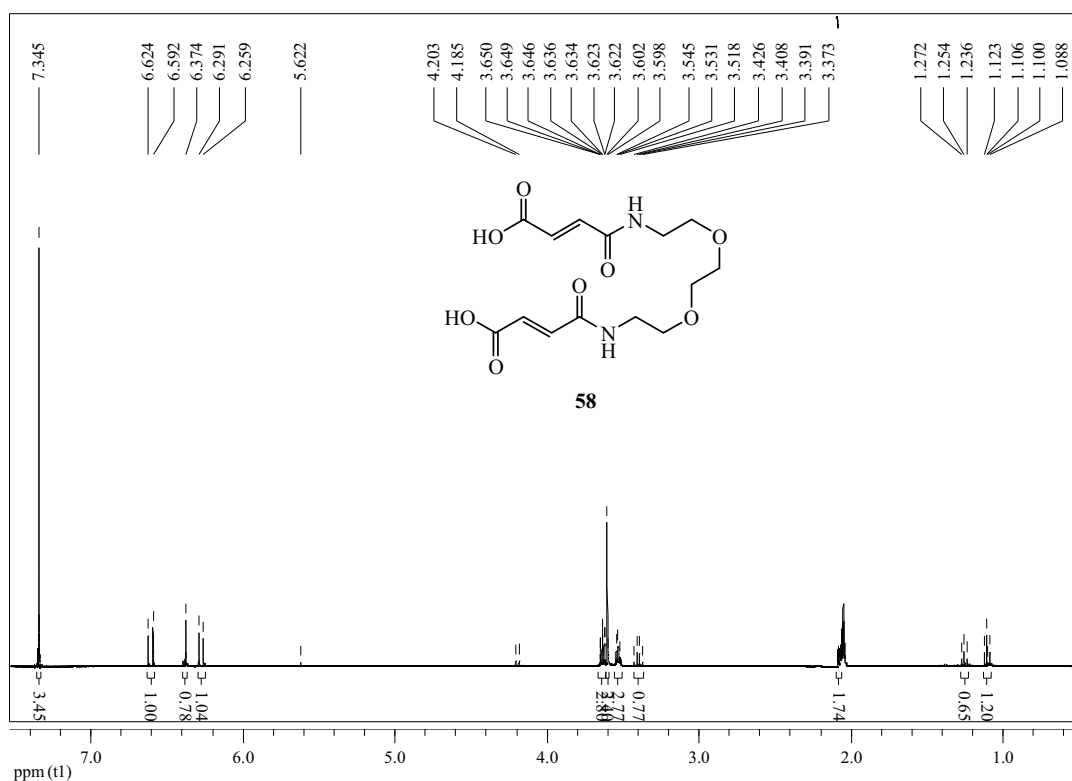


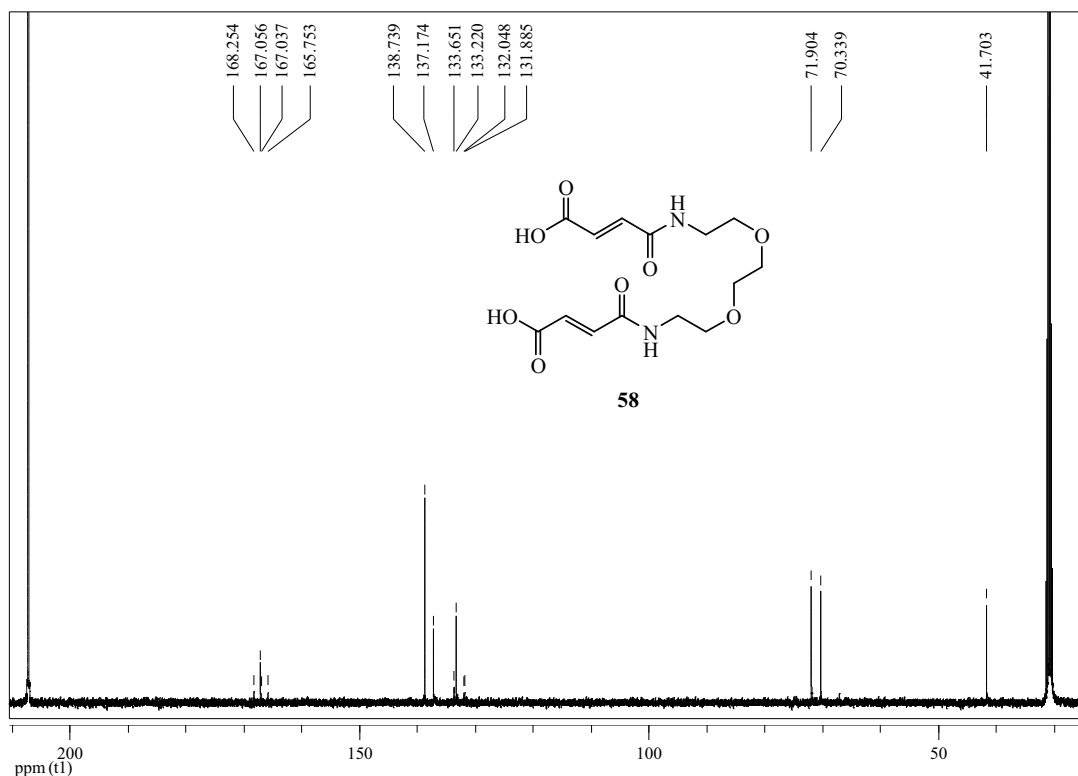
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 1328 mg (16.2 mmol) de anhídrido maleico (**47**) en 20 mL de éter dietílico. Sobre la mezcla en agitación se añadió 500 mg (3.37 mmol) de la etilendiamina **57**. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El precipitado amarillo obtenido se filtro y lavó con éter dietílico para eliminar el producto de partida que no ha reaccionado, se secó y no fue necesario purificarlo para realizar el siguiente paso.

RMN-¹H (CD₃COCD₃, 400 MHz) δ: 6.60 (d, *J*= 13.00 Hz, 1 H, -CH=CH-), 6.37 (s, -OH), 6.27 (d, *J*= 13.00 Hz, 1 H, -CH=CH-), 3.64-3.61 (m, -CH₂-), 3.59 (s, -NH), 3.54-3.51 (m, -CH₂-) ppm.

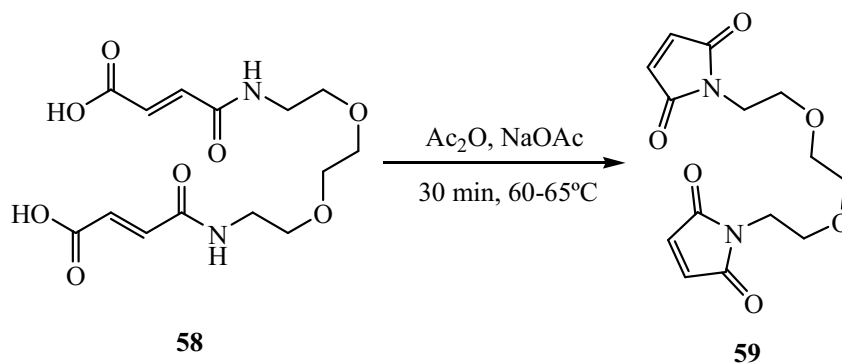
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 168.25 (-C=O), 167.05 y 165.75 (-N-C=O), 138.74 y 137.17 (-CH=CH-), 133.65, 133.22 y 132.05 (-CH=CH-), 71.90 (-NH-CH₂-CH₂-O-), 70.33 (-O-CH₂-CH₂-O-), 41.70 (-NH-CH₂-CH₂-O-) ppm.

EM (IE) *m/z* (%): 318 (M⁺ + 1, 24), 306 (31), 289 (14).





2.4.8. Síntesis de la 2,2'-(etilendioxi)bis(etilmaleimida) (**59**)

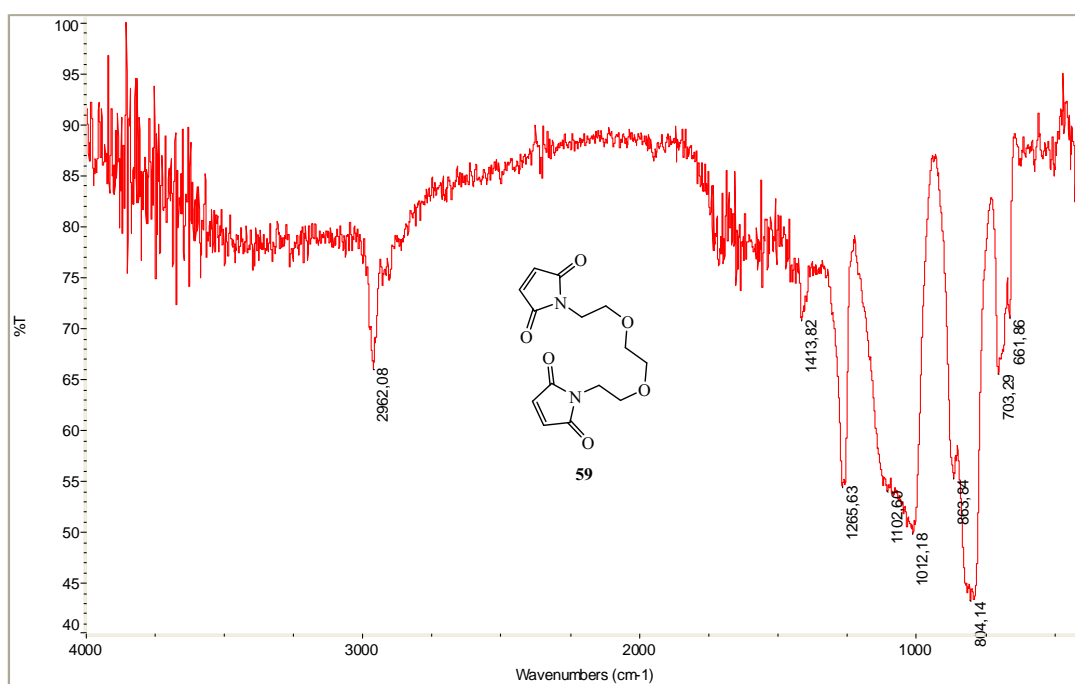


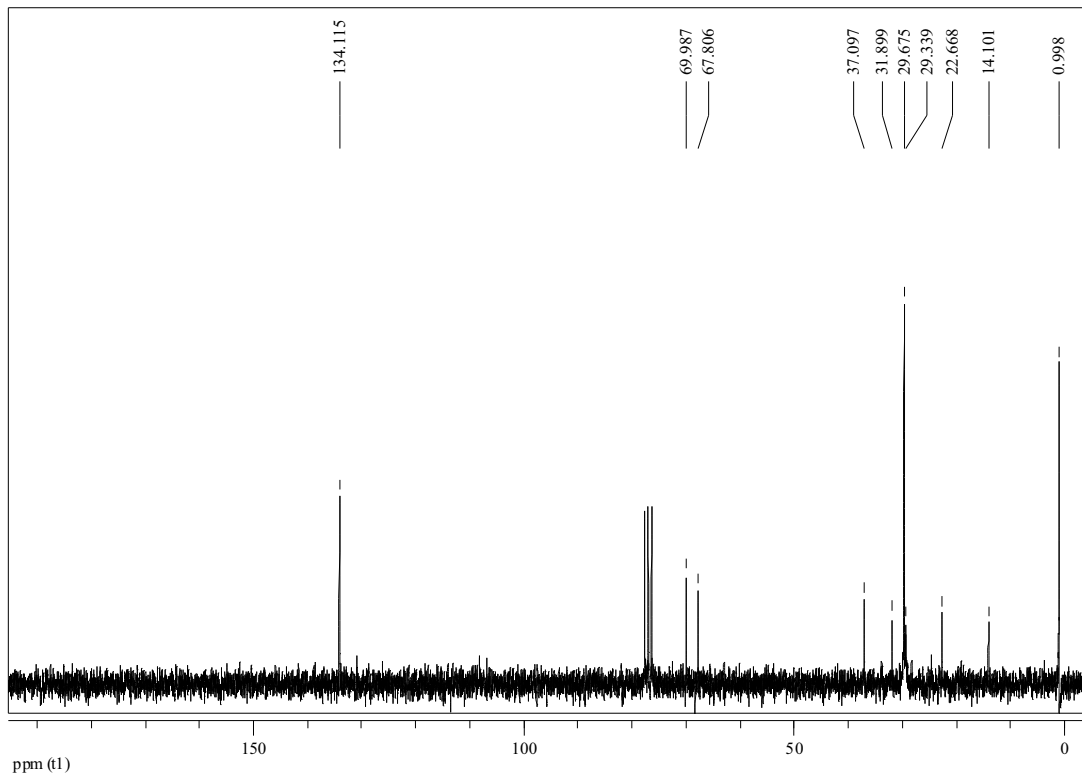
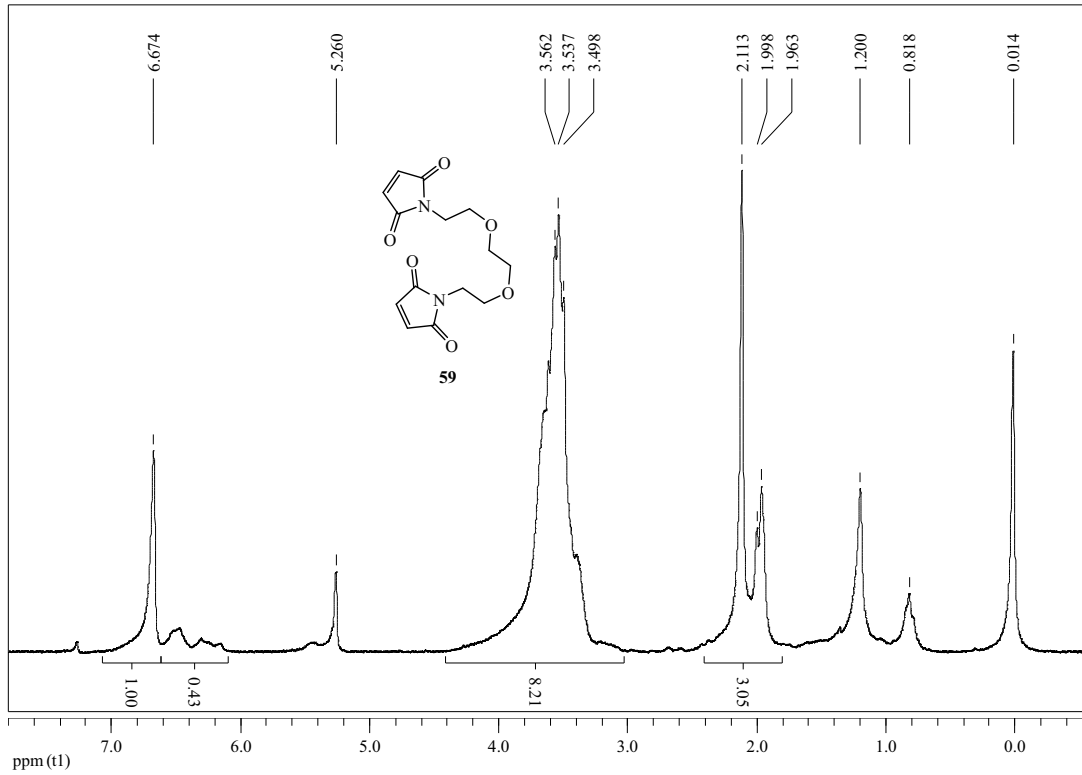
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, refrigerante y tubo de cloruro cálcico, se añadieron 1411 mg (4.10 mmol) del ácido maleámico **58**, 1.86 mL (2010 mg, 19.6 mmol) de anhídrido acético y 4102 mg (50 mmol) de acetato sódico. La mezcla se agitó durante treinta minutos a una temperatura de $60-65^\circ\text{C}$, después se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 y por último se extrajo con éter dietílico (3 x 20mL). El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación el disolvente se eliminó en el

rotavapor. El crudo obtenido se utilizó tal cual en el siguiente paso, obteniéndose 76 mg de la etilendimaleimida **59** (6%), como un sólido amarillo.

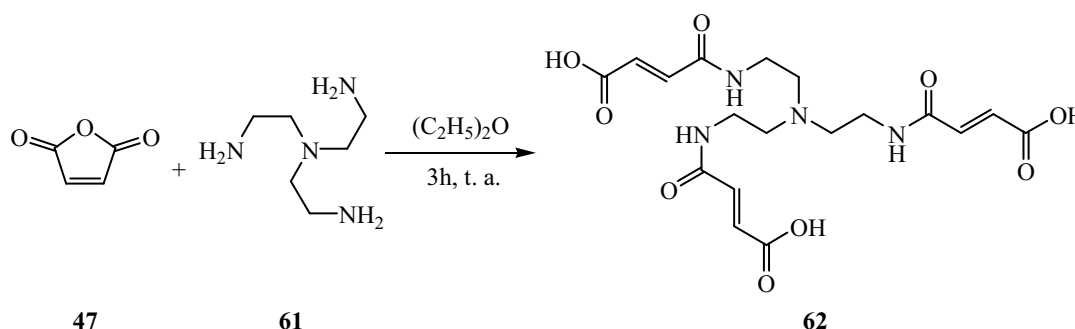
RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 6.70 (s, 4 H, -CH=CH-), 3.70-3.54 (m, 12 H, -CH₂-) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 134.13 (-CH=CH-), 69.97 (-NH-CH₂-CH₂-O-), 67.81 (-O-CH₂-CH₂-O-), 37.10 (-NH-CH₂-CH₂-O-) ppm.





2.4.9. Síntesis del ácido 3-(2-{bis[2-(3-carboxi-acriloilamino)etil]amino}etil carbamoil) acrílico (62)



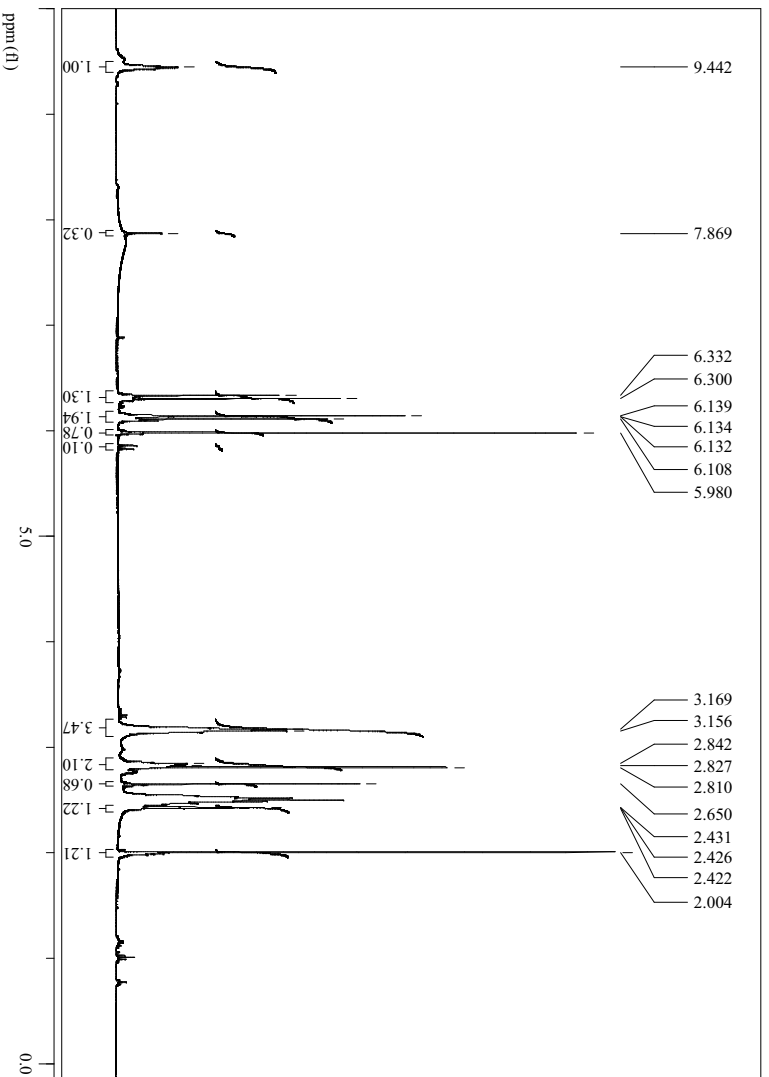
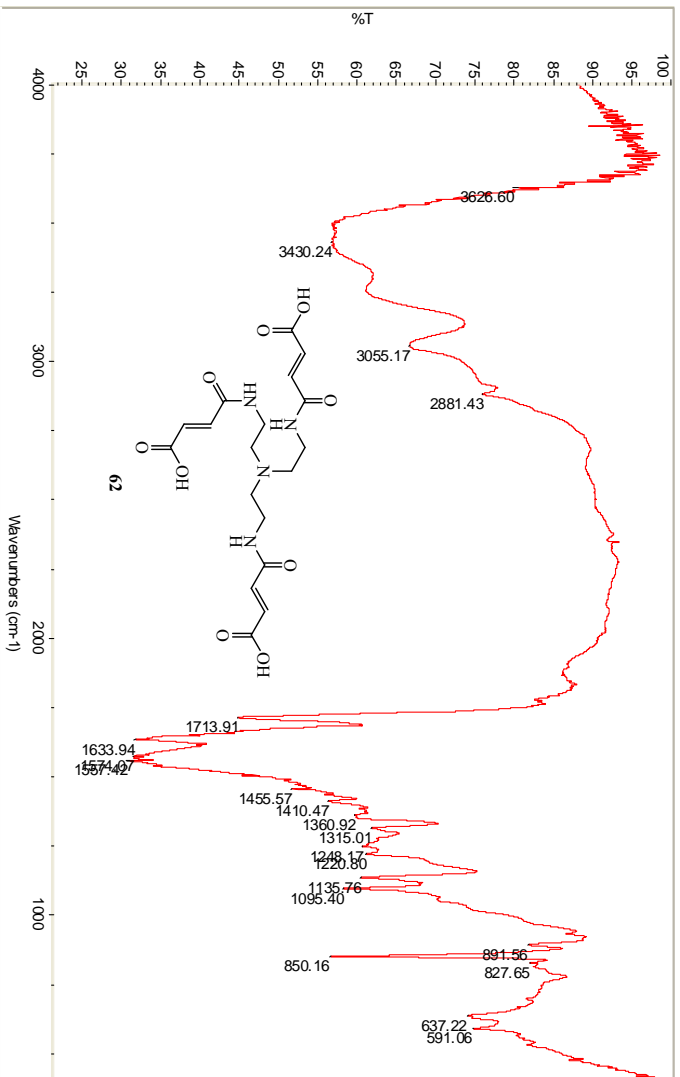
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 1006 mg (10.20 mmol) de anhídrido maleico (**47**) en 20 mL de éter dietílico. Sobre la mezcla en agitación se añadió 0.51 mL (500 mg, 3.42 mmol) de la amina **61**. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El precipitado amarillo obtenido se filtró y lavó con éter dietílico para eliminar el producto de partida que no había reaccionado, se secó y no fue necesario purificarlo para realizar el siguiente paso.

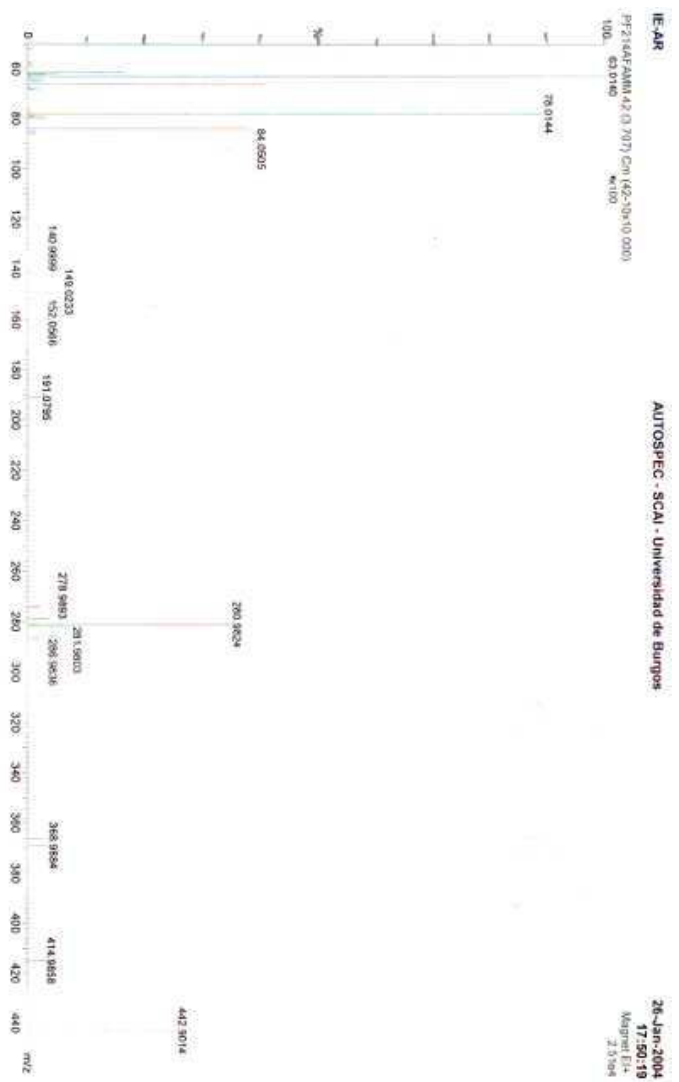
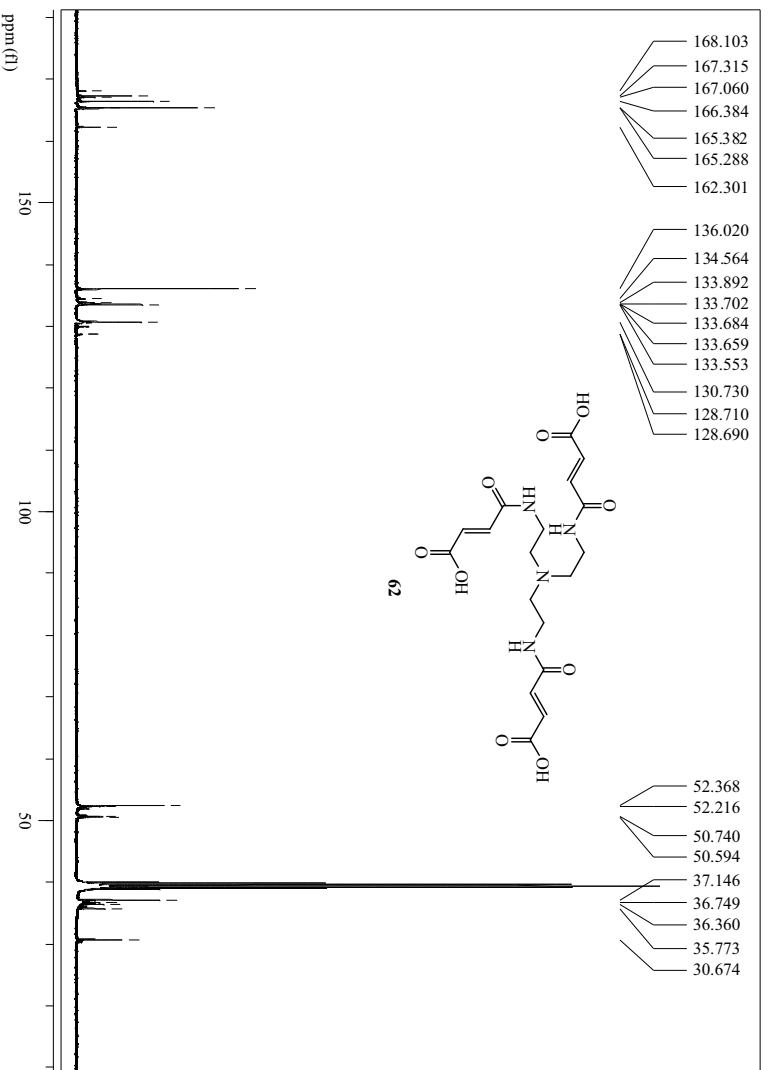
IR (KBr, cm^{-1}): 3430 (O-H, st), 3055 (=C-H, st), 2881 (-C-H, st) 1714 y 1634 (C=O, st), 1574, 1557, 1456, 1410, 1361, 1315, 1248, 1221, 1136, 1095 y 850.

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.49 (s ancho, -NH), 7.92 (s ancho, -OH), 6.36 (d, $J= 12.60$ Hz, 1 H, -CH=CH-), 6.17 (d, $J= 12.60$ Hz, 1 H, -CH=CH-), 3.22-3.20 (m, -CH $_2$ -), 2.90-2.86 (m, -CH $_2$ -) ppm.

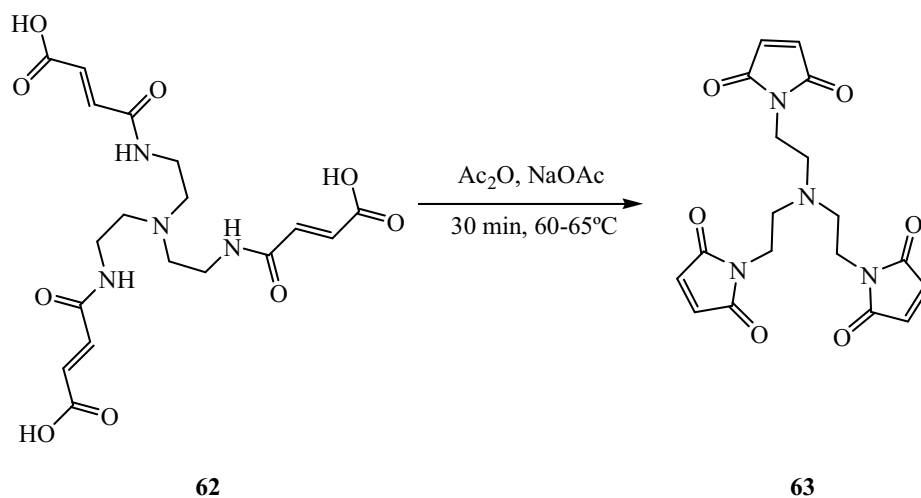
RMN- ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 167.31, 167.05 y 166.37 (-C=O), 165.38, 165.28 y 162.30 (-N-C=O), 136.01, 133.88 y 133.55 (-CH=CH-), 130.72, 130.63 y 129.99 (-CH=CH-), 52.36, 52.21, 51.91, 50.85, 50.73 y 50.59 (-NH-CH $_2$ -CH $_2$ -N-), 37.14, 37.03, 36.75, 36.62, 36.36 y 35.74 (-NH-CH $_2$ -CH $_2$ -N-) ppm.

EM (IE) m/z (%): 443 ($\text{M}^+ + 3$, 27), 281 (35).





2.4.10. Síntesis de la tris-(maleimidoetil)amina (50)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, refrigerante y tubo de cloruro cálcico, se añadieron 1506 mg (3.42 mmol) del ácido maleámico **62**, 2.30 mL (2514 mg, 25 mmol) de anhídrido acético y 5134 mg (63 mmol) de acetato sódico. La mezcla se agitó durante treinta minutos a una temperatura de 60-65°C, después se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ y por último se extrajo con éter dietílico (3 x 20mL). El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación el disolvente se eliminó en el rotavapor. El crudo obtenido se utilizó tal cual en el siguiente paso, obteniéndose 206 mg de la etilendimaleimida **63** (16%), como un sólido amarillo de p.f.: 121-122°C.

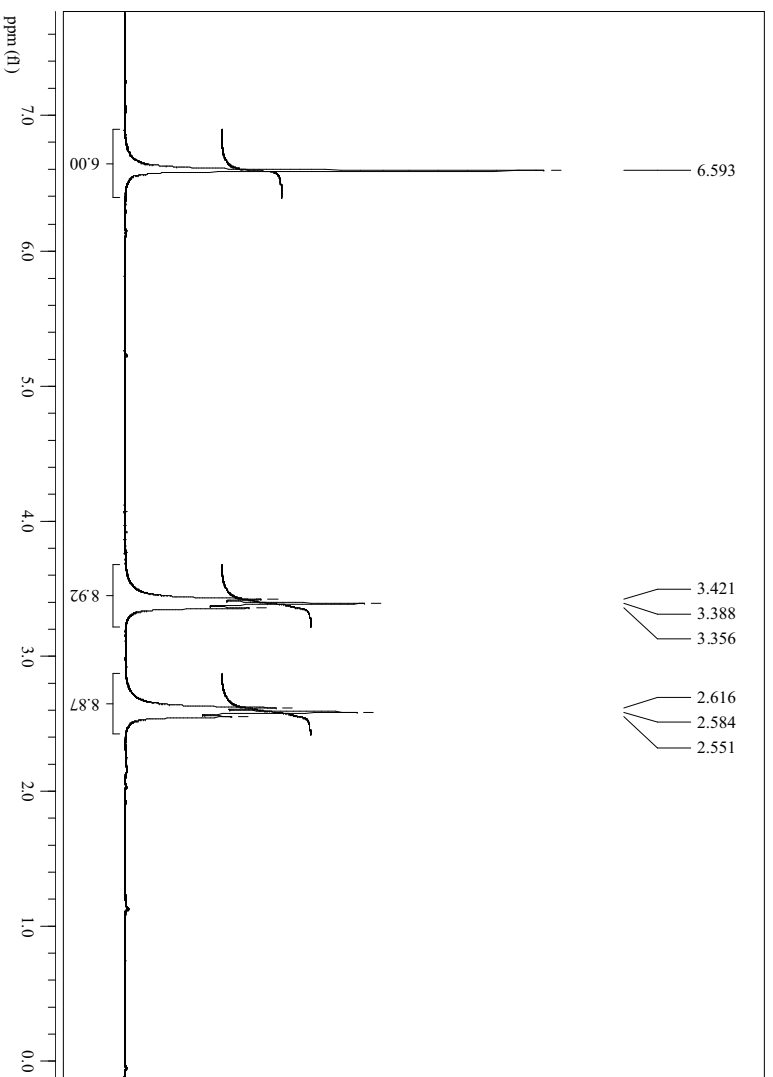
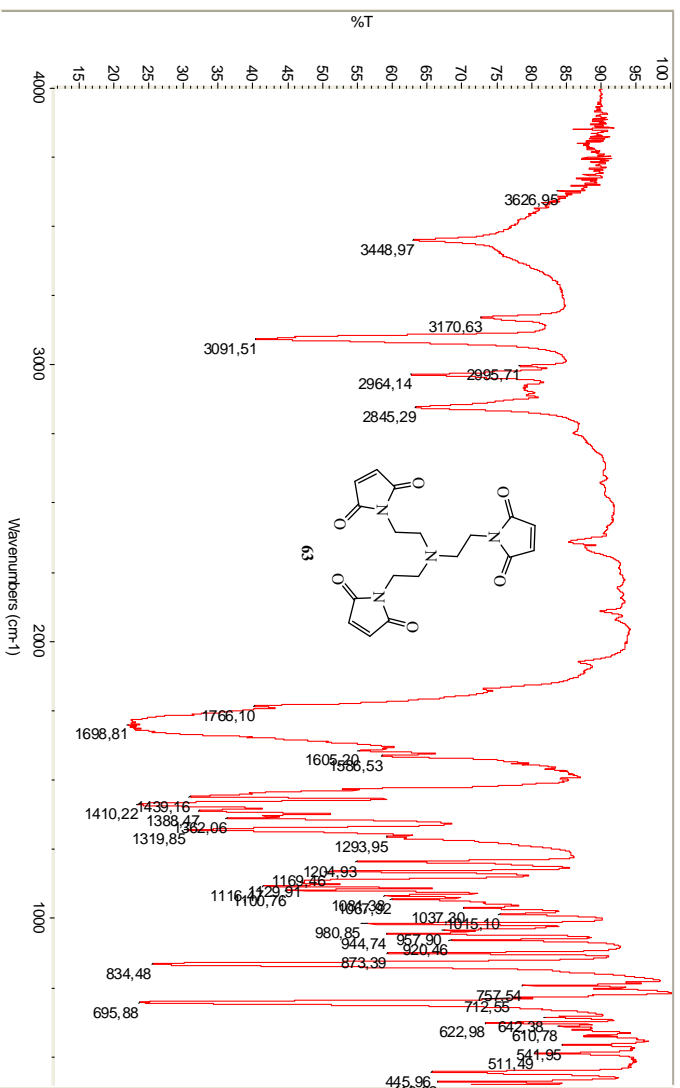
IR (KBr, cm⁻¹): 3171 y 3092 (=C-H), 2996, 2964, 2916 y 2845 (-C-H, st), 1766, 1699, 1605 y 1587 (C=O, st), 1467, 11439, 1140, 1389, 1371, 1362, 1320 y 1294.

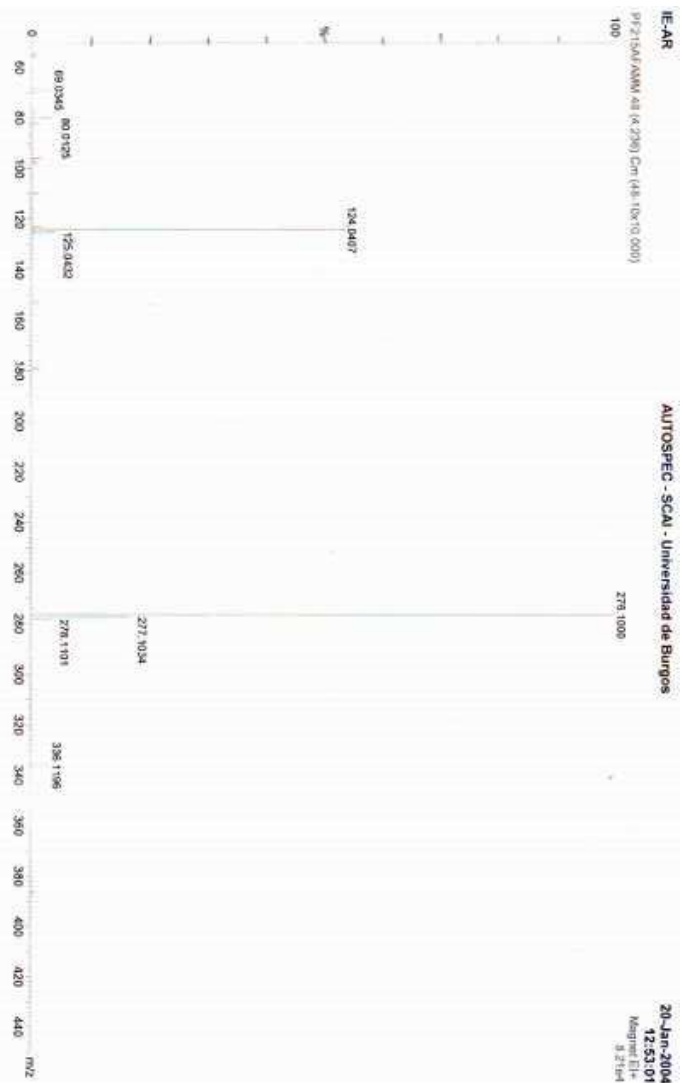
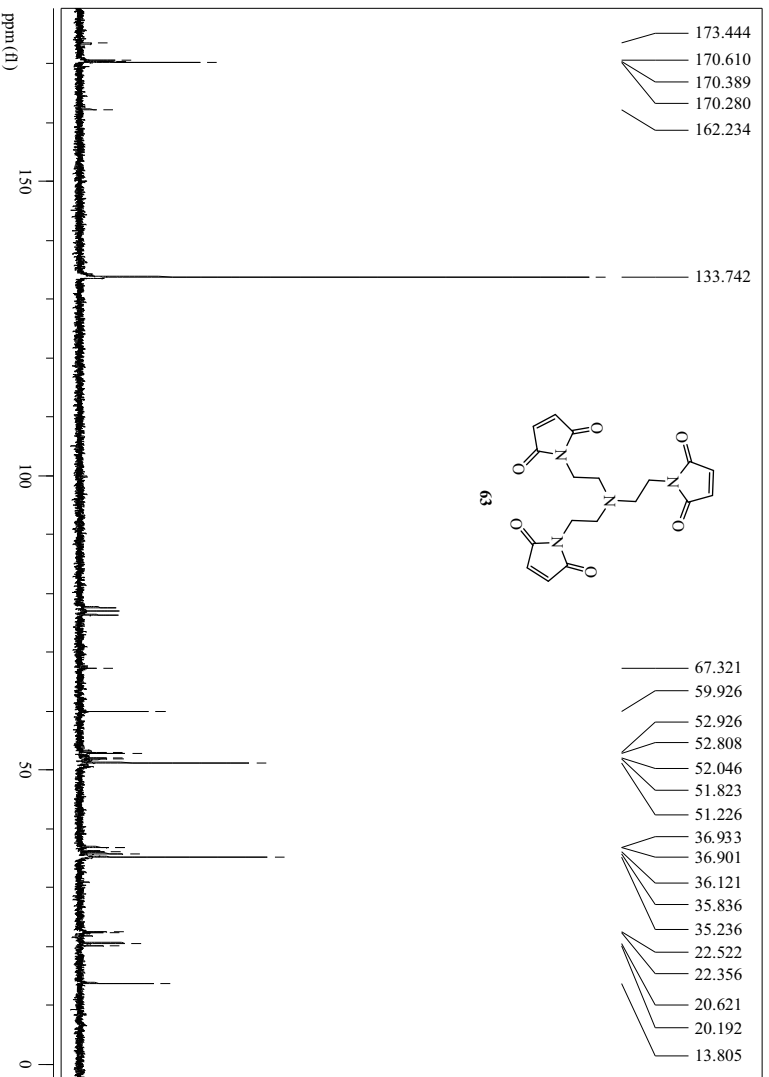
RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 6.59 (s, 6 H, -CH=CH-), 3.38 (t, *J*= 13.20 Hz, 6 H, -CH₂-), 2.58 (t, *J*= 13.20 Hz, 6 H, -CH₂-) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 170.61 y 170.28 (-N-C=O), 133.74 (-CH=CH-), 52.91, 52.79, 52.03, 51.79, 51.21 y 50.53 (-CH₂-), 36.90, 36.11, 35.82 y 35.22 (-CH₂-) ppm.

EM (IE) m/z (%): 386 (M⁺, 2), 336 (6), 276 (100), 124 (52).

HRMS: calculada para $C_{18}H_{18}N_4O_6$: 386.1226 encontrada: 386.1219.

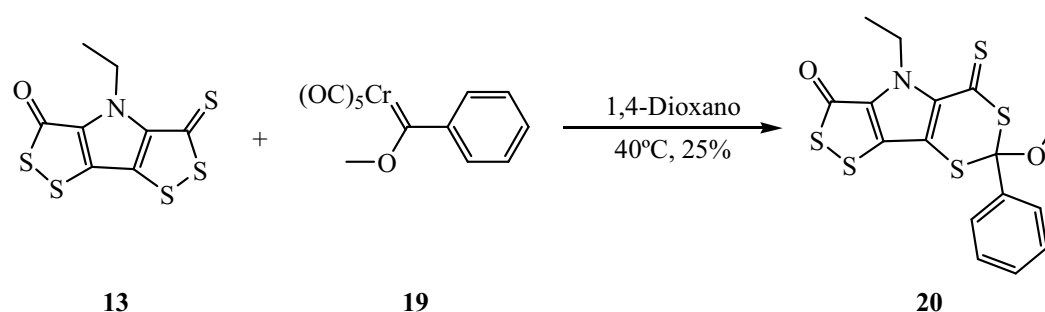




2. Síntesis de productos finales

2.1. Reacción de inserción de carbenos de Fischer

2.1.1. Reacción de inserción del carbeno de Fischer **19** en la ditioltiona **13**¹⁴¹



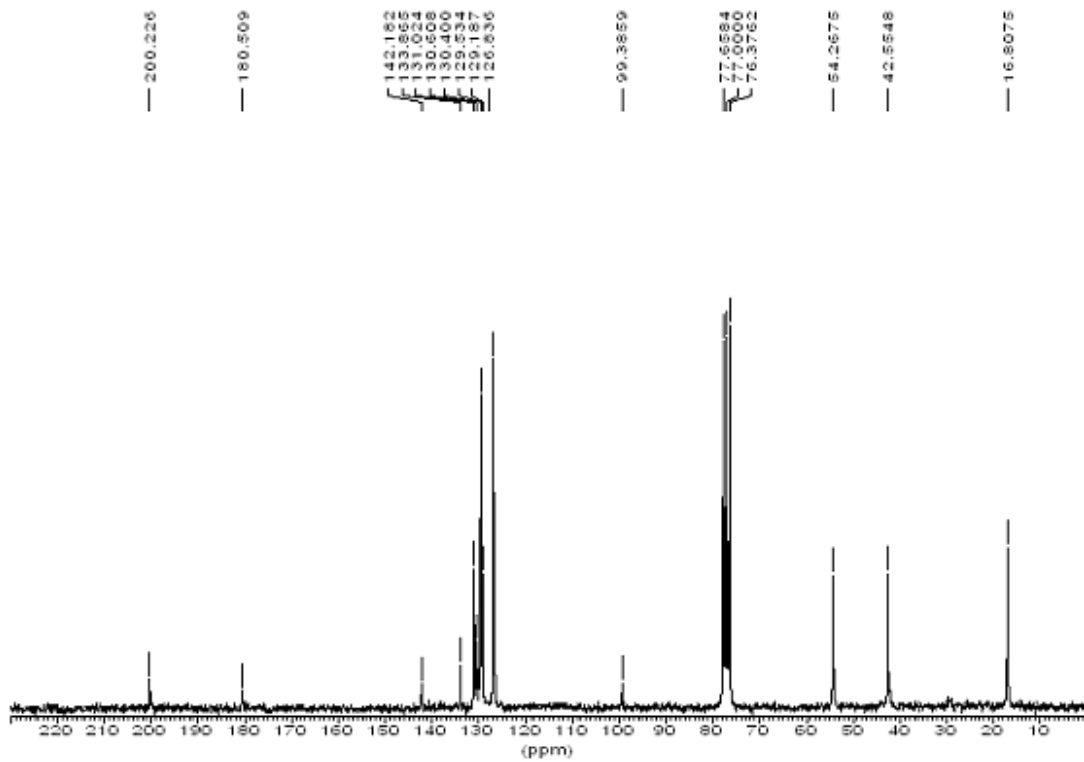
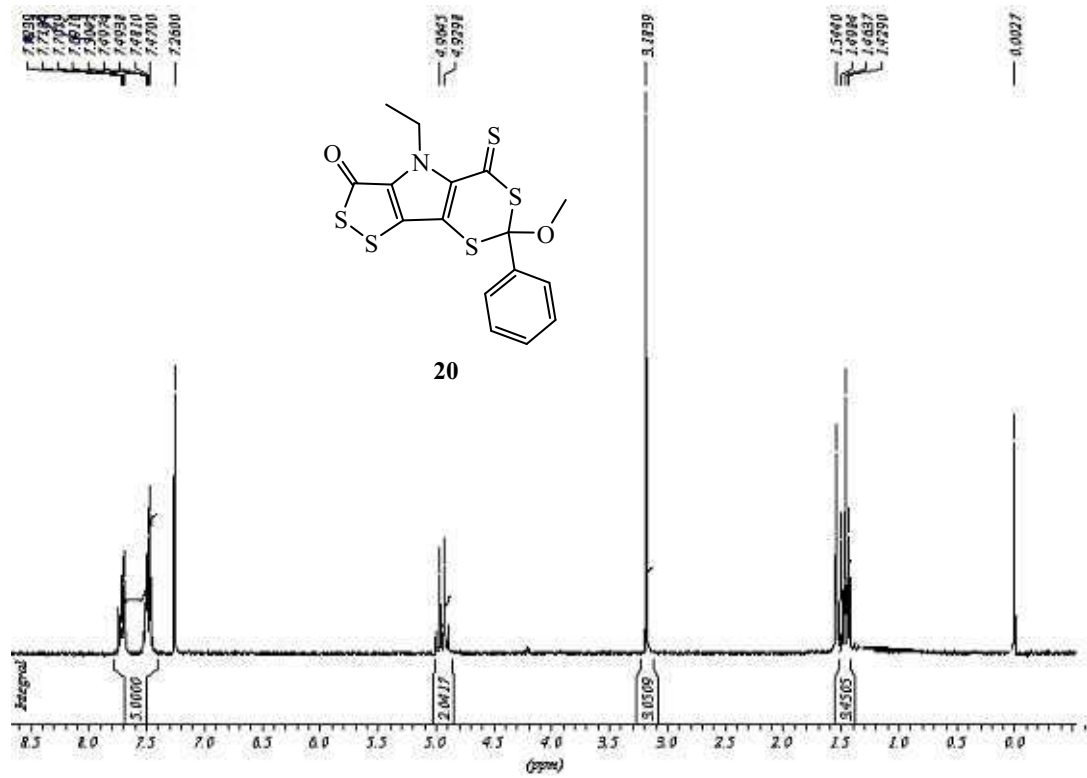
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 56 mg (0.18 mmol) del carbeno de Fischer **19** en 20 mL de 1,4-dioxano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron 123 mg (0.16 mmol) de 4-etil-3-oxobis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*]pirrol-5-tiona (**13**). La mezcla resultante se mantuvo bajo N₂ y a 40°C durante hora y media. Después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (hexano:diclorometano, 70:30 v/v), obteniéndose 115 mg del producto **20** (25 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 185-183°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2963, 2928 y 2852 (C-H, st), 2357, 1733 y 1633 (C=O, st), 1475 (C=S, st), 1416, 1380, 1162, 1003 y 951.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7.47-7.72 (m, 5 H, CH_{arom.}), 4.94 (c, *J* = 6.90 Hz, 2 H, -NCH₂CH₃), 3.18 (s, 3 H, -OCH₃), 1.46 (t, *J* = 6.90 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 200.22 (-C=S), 180.50 (-C=O), 142.18 (C_{arom.}), 133.86, 131.02, 130.60 y 130.40 (C terciario, sp²), 129.53, 129.18 y 126.83 (C_{arom.}), 99.38 (-C-), 54.26 (-OCH₃), 42.55 (-N-CH₂-CH₃), 16.81 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

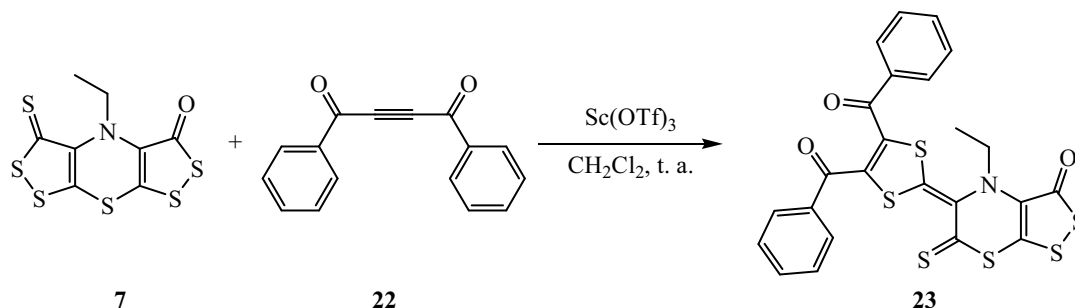
HRMS: calculada para C₁₆H₁₃NO₂S₅: 410.9549 encontrada: 410.9566.



2.2. Reacciones de cicloadición de ditioltionas con triples enlaces activados

2.2.1. Cicloadición de 1,2-ditiol-3-tionas con acetilenos

2.2.1.a. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con dibenzoilacetileno (**22**)^{12a}



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 30 mg (0.093 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 24 mg de dibenzoilacetileno (**22**) (0.10 mmol) y 11 mg (0.02 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante diez minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo hasta diclorometano), obteniéndose 36 mg de **23** (70 %) como un sólido rojo; p.f.: 78-79 °C (CH₂Cl₂-éter de petróleo).

IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 2923, 1657 (C=O st), 1597, 1448, 1261 (C=S st), 1049, 695.

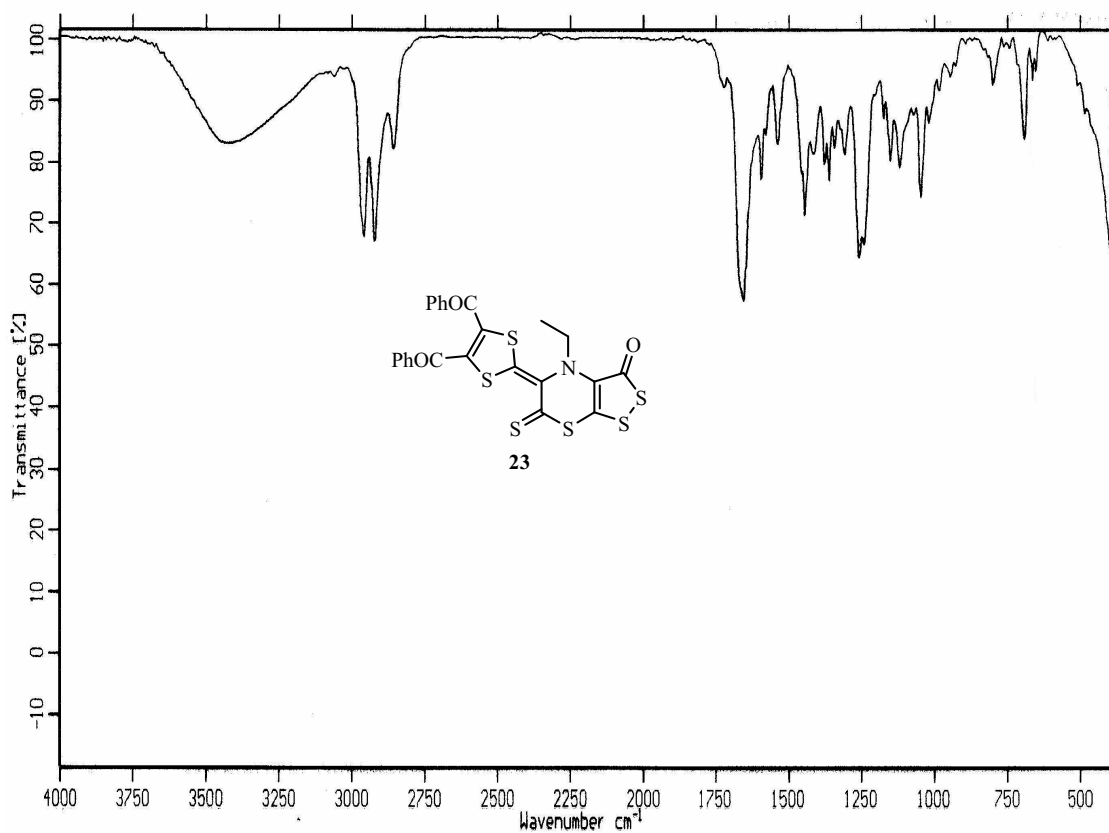
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.50-7.44 (m, 5 H, CH Ar), 7.29-7.22 (m, 5 H, CH Ar), 3.59 (dc, J = 14.20 y 7.10 Hz, 1H, NCH₂CH₃), 3.34 (dc, J = 14.20 y 7.10 Hz, 1H, NCH₂CH₃), 1.27 (t, J = 7.10 Hz, 3H, NCH₂CH₃) ppm.

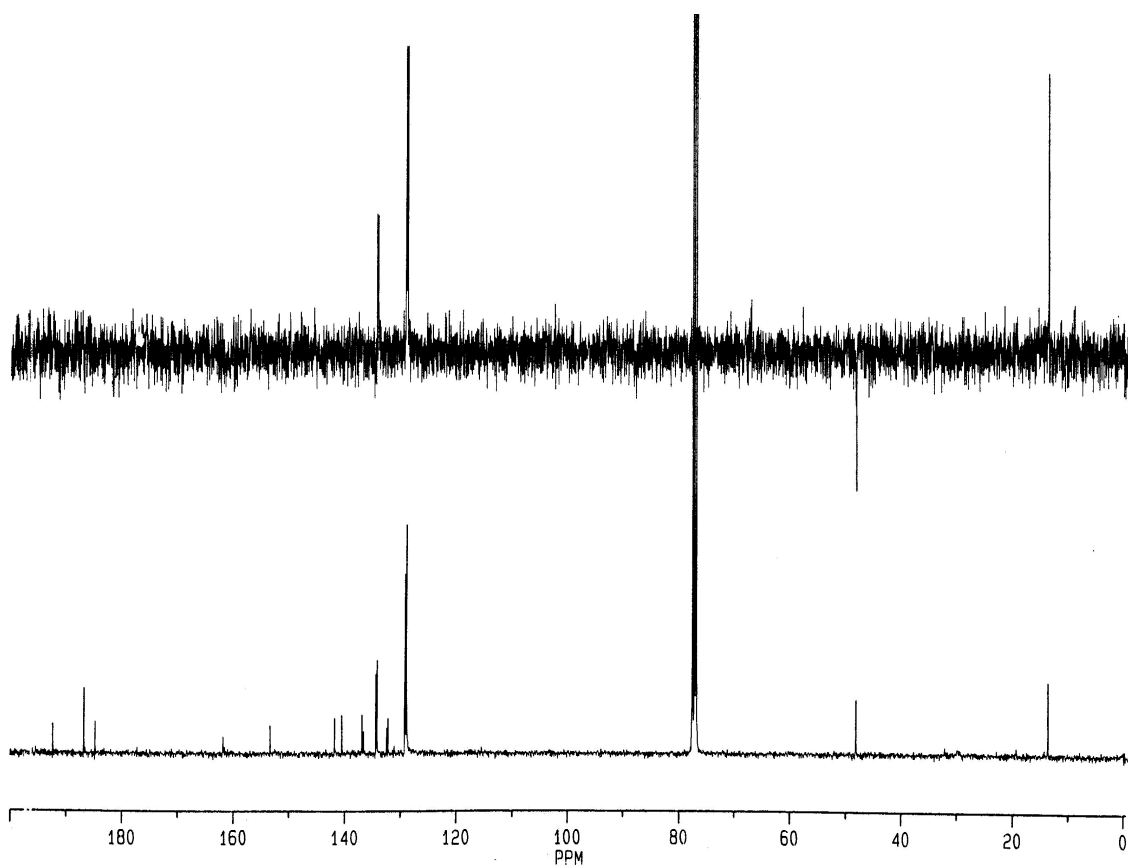
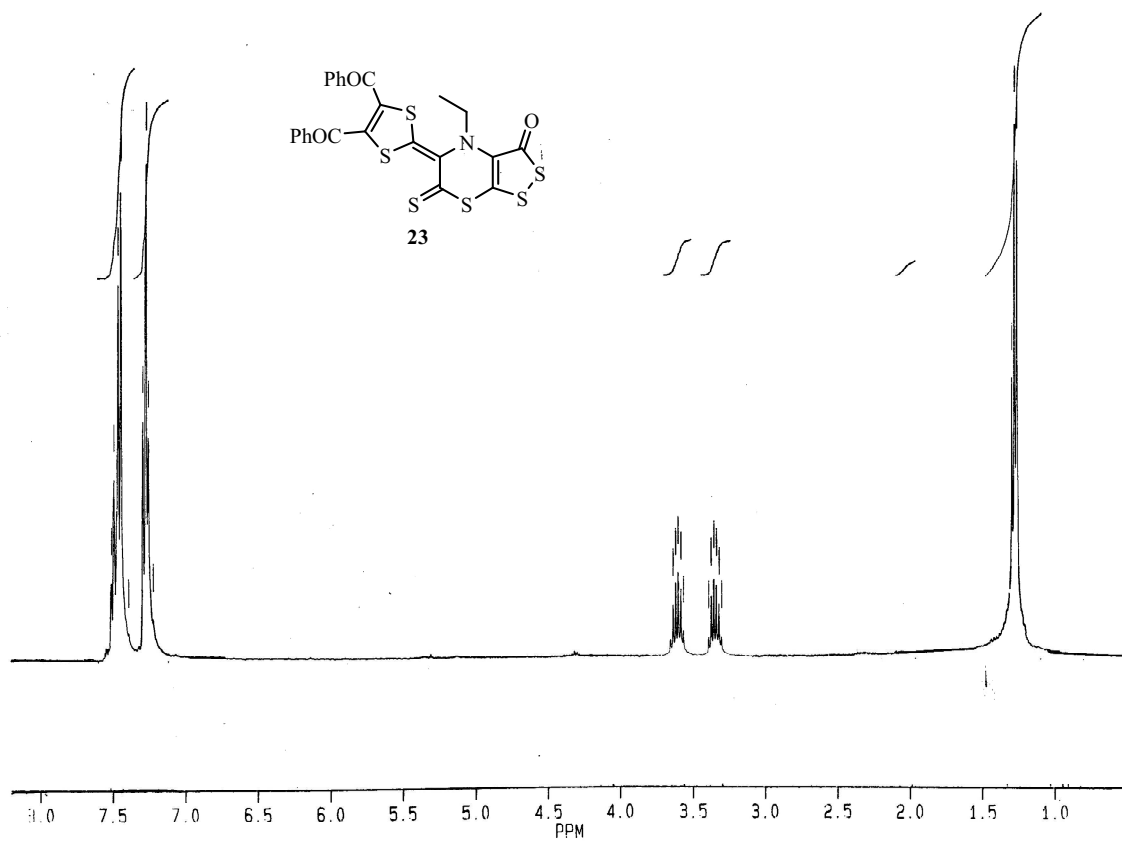
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 192.26 (C=S), 186.65 (COPh), 184.71 (C=O), 161.60 (C sp²), 153.10 (C sp²), 141.64 (C sp²), 140.30 (C sp²), 136.69 (C sp²), 136.41 (C sp²), 134.33 (CH Ar), 134.20 (CH Ar), 134.02 (CH Ar), 133.94 (CH Ar), 132.23 (C sp²), 132.02 (C sp²), 128.94 (CH Ar), 128.72 (CH Ar), 48.55 (NCH₂CH₃) y 13.48 (NCH₂CH₃) ppm.

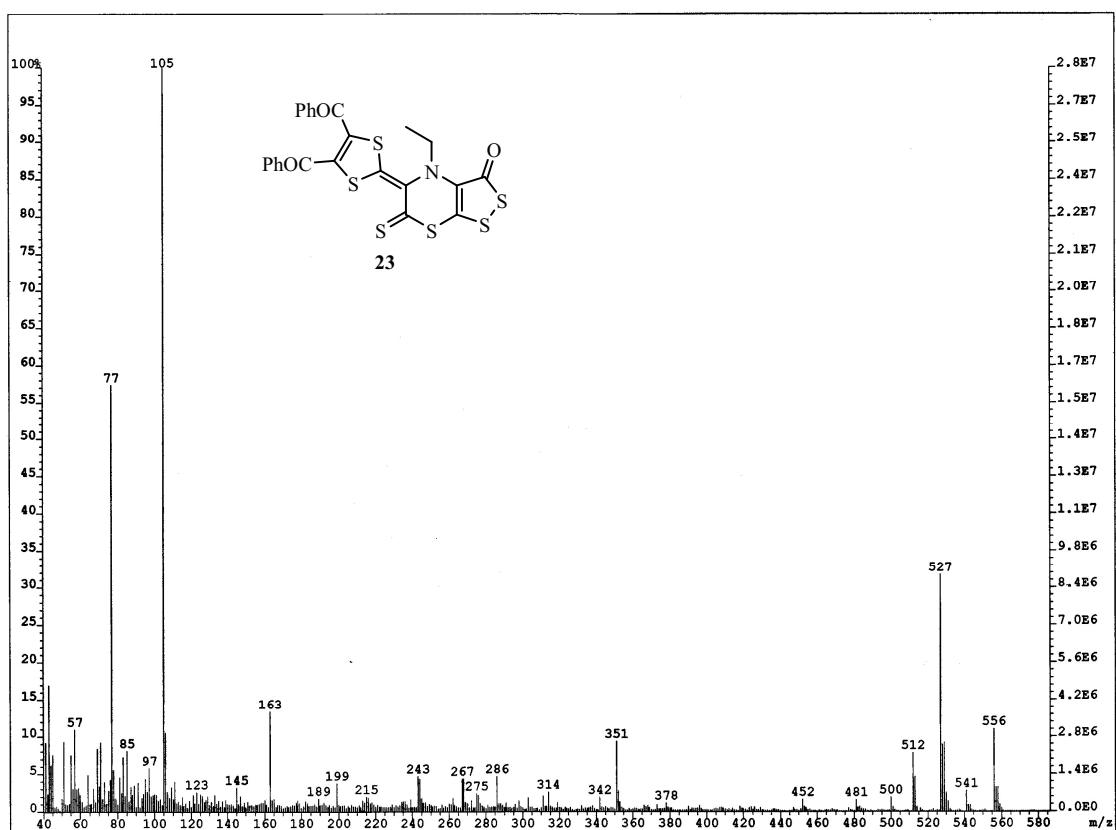
EM (IE) m/z (%): 557 (M^+ , 12), 542 ($M^+ - CH_3$, 4), 528 ($M^+ - CH_2CH_3$, 33), 513 ($M^+ - CS$, 8), 501 ($M^+ - C_2S$, 3), 452 ($M^+ - PhCO$, 3), 351 ($M^+ - CCOPh - CH_2CH_3 - SCO$, 12), 162 ($C_3NOS_3H^+$, 14), 105 ($PhCO^+$, 100), 77 (Ph^+ , 58).

HRMS: calculada para $C_{24}H_{15}NO_3S_6$: 556.9282; hallada: 556.9376.

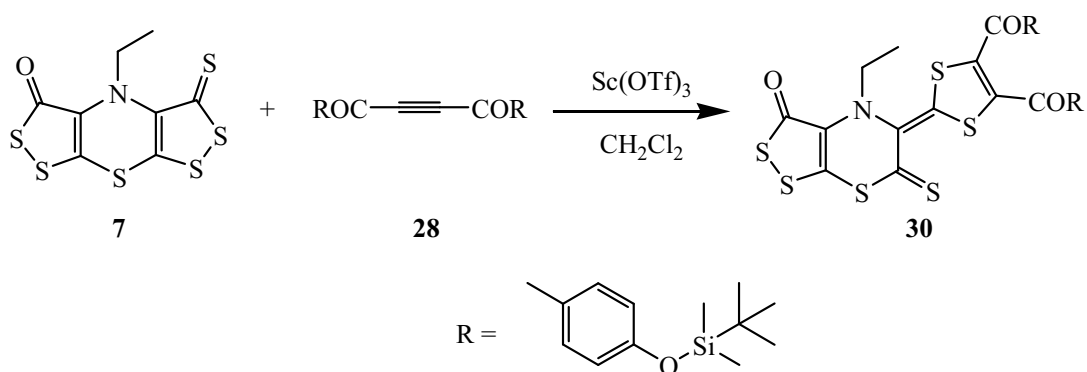
Análisis: Calculado para $C_{24}H_{15}NO_3S_6$: C, 51.68; H, 2.71; N, 2.51; hallado: C, 51.75; H, 2.88; N, 2.74.







2.2.1.b. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con la 1,4-bis[4-tert-butildimetilsiloxifenil]-2-butin-1,4-diona (**20**)



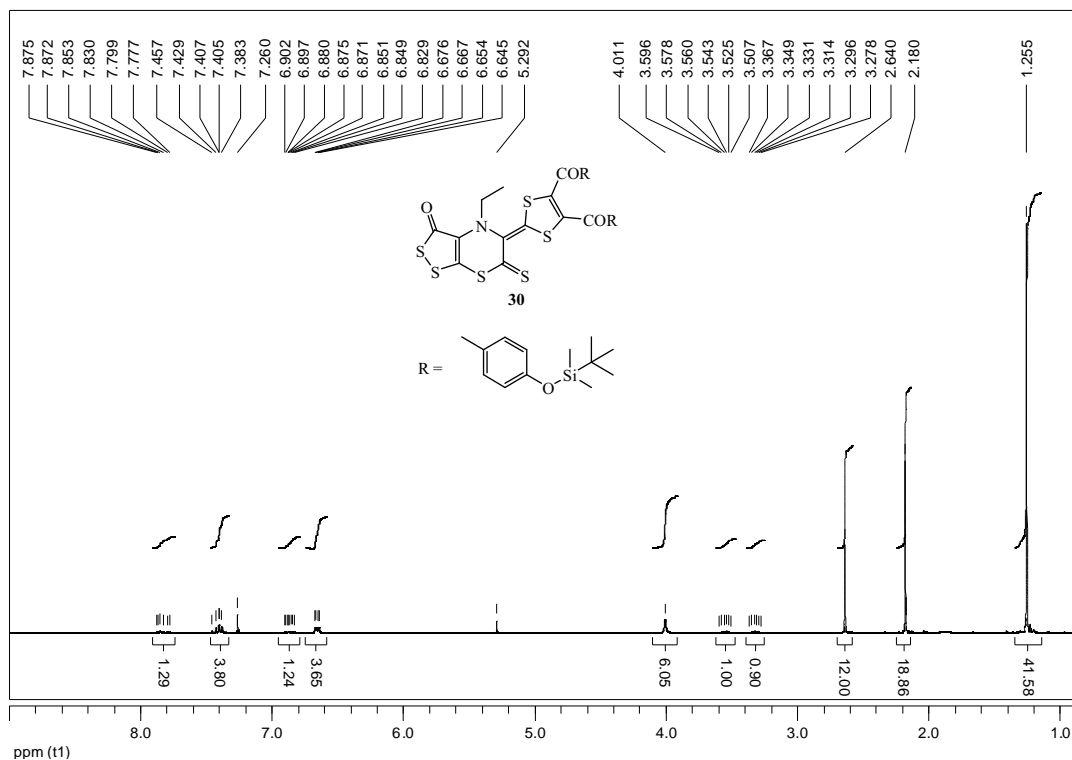
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 100 mg de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[3,4-b:4',3'-e][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) (0.31 mmol) en 15 mL de diclorometano. Sobre la mezcla resultante se añadieron 180 mg de la dicetona **28** (0.36 mmol) y 38 mg de triflato de escandio (0.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se

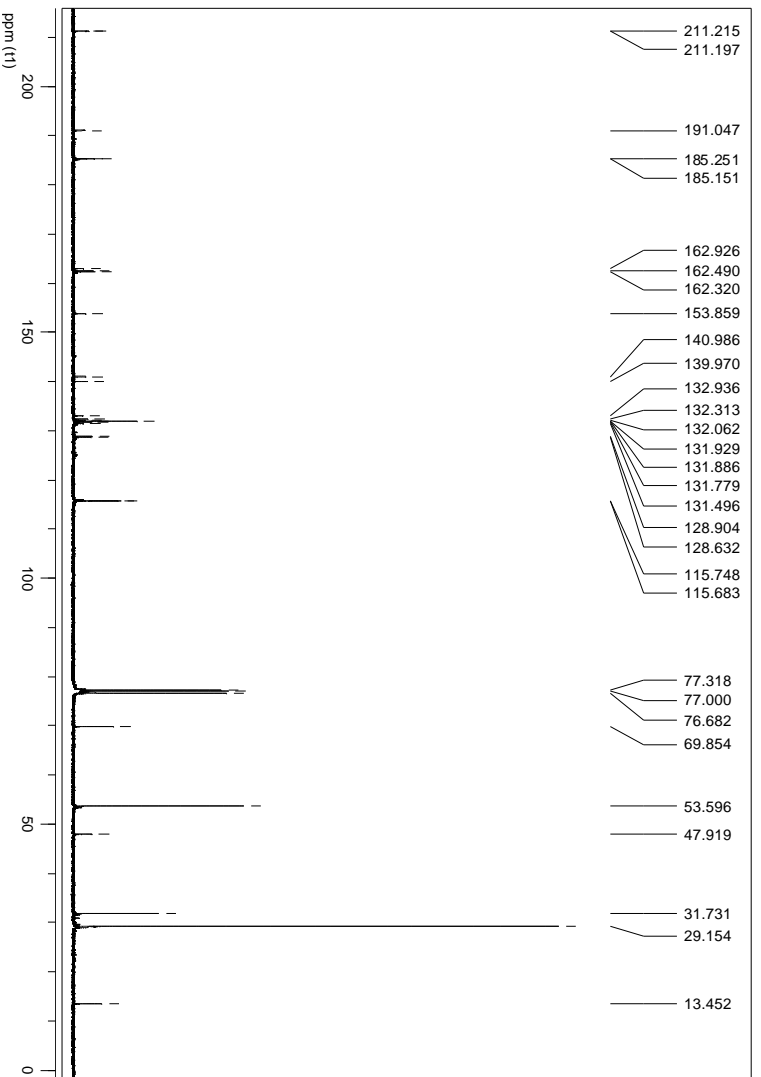
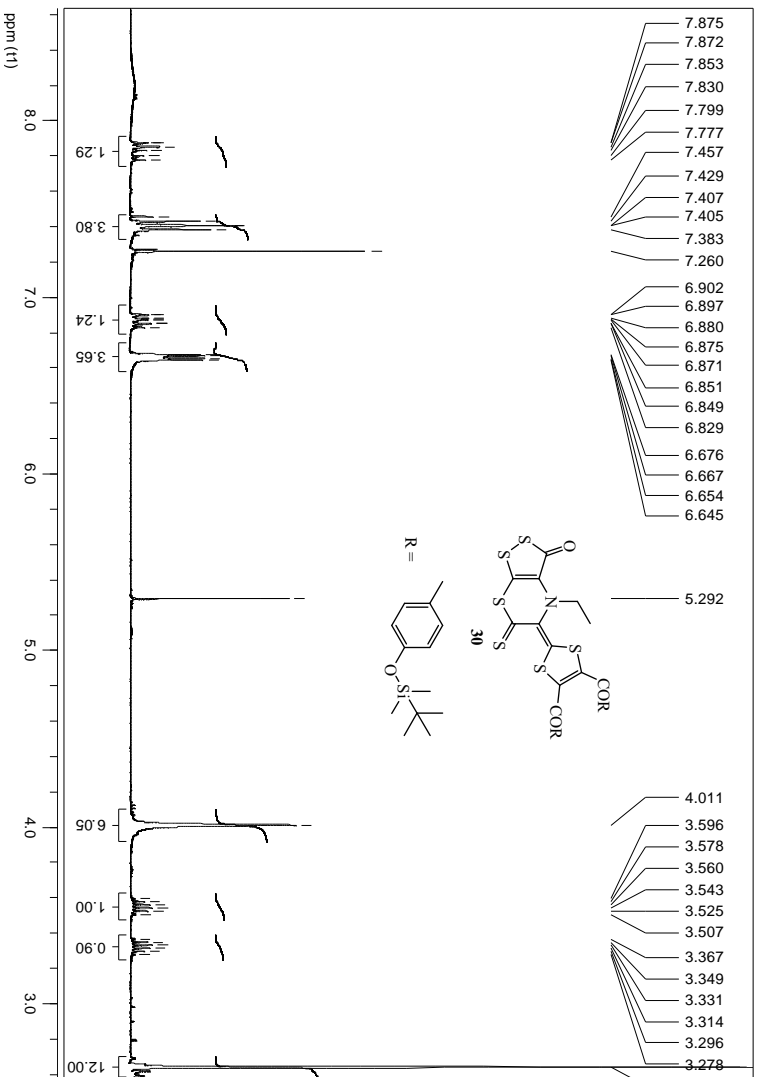
eliminó el disolvente en el rotavapor y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo hasta diclorometano) obteniéndose 160 mg de **30** (65 %) como un sólido rojo de p. f.: 104-105°C.

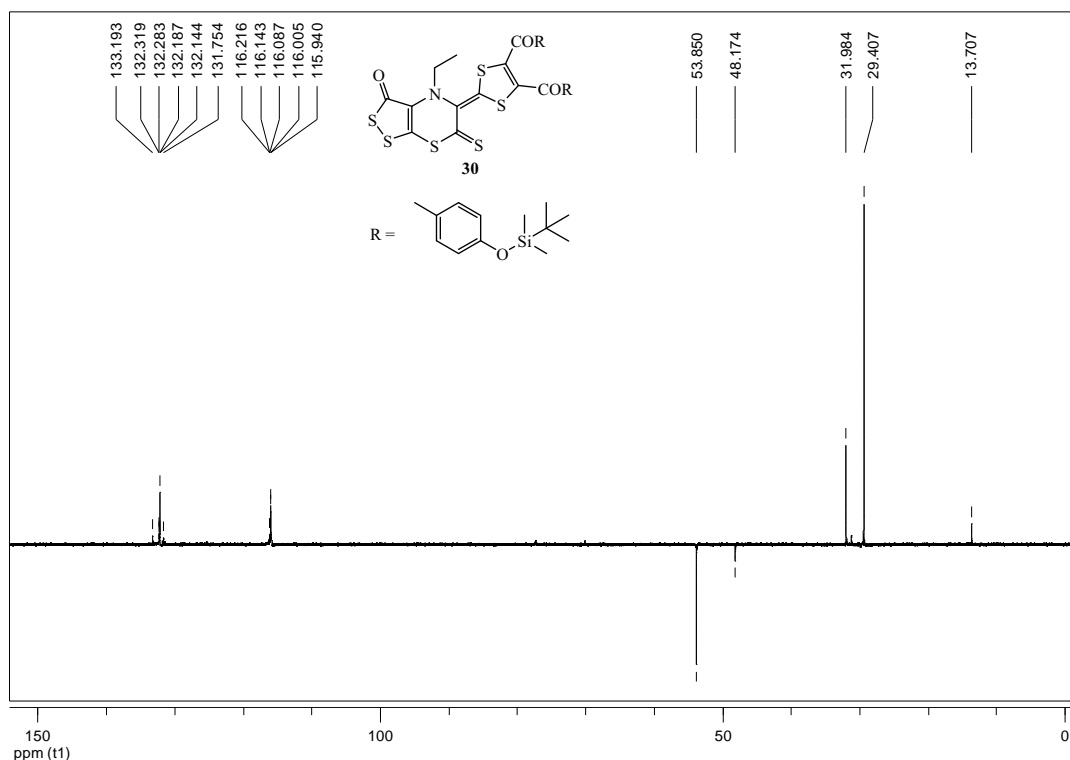
IR (KBr, cm^{-1}): 3069 y 3041 (=C-H, st), 2956, 2930, 2895, 2886 y 2859 (-C-H, st), 1699, 1694, 1687 y 1647 (C=O st), 1596, 1571, 1539, 1531, 1507, 1471, 1464, 1445, 1418, 1391, 1363, 1260, 1195, 1160, 1111, 1079, 1007, 938, 909, 853, 840, 825, 809 y 784.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.41 (d, $J = 7.40$ Hz, 4 H, 4 CH Ar), 6.66 (d, $J = 7.40$ Hz, 4 H, 4 -CH), 3.58 (dc, $J = 14.20$ Hz y 7.10 Hz, 1 H, -CH $_2$ -CH $_3$), 3.33 (dc, $J = 14.20$ Hz y 7.10 Hz, 1 H, -CH $_2$ -CH $_3$), 1.26 (t, $J = 7.00$ Hz, 3 H, -CH $_2$ -CH $_3$), 0.96 (s, 18 H, 2 -C(CH $_3$) $_3$) y 0.20 (s, 12 H, 2 -Si(CH $_3$) $_2$) ppm.

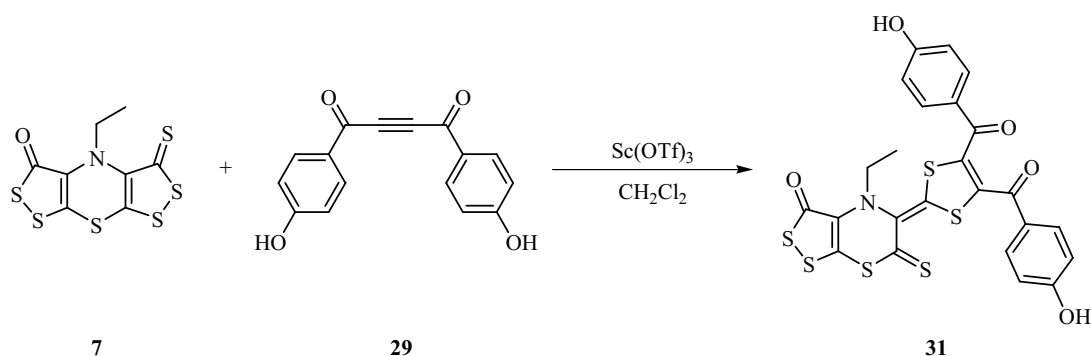
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 191.42 (C=S), 185.18 (C=O), 185.11 (C=O), 184.60 (C=O), 162.51 (-C=C-), 161.51 (C Ar), 161.34 (C Ar), 153.23 (-C=C-), 140.98 (-C=C-), 139.95 (-C=C-), 132.20 (-C=C-), 131.86 (-C=C-), 131.44 (CH Ar), 131.42 (CH Ar), 130.07 (C Ar), 129.82 (C Ar), 120.09 (CH Ar), 120.05 (CH Ar), 47.82 (-CH $_2$ -CH $_3$), 25.48 (-C(CH $_3$) $_3$), 18.20 (-C(CH $_3$) $_3$), 13.46 (-CH $_2$ -CH $_3$) y -4.38 (-Si(CH $_3$) $_2$) ppm.







2.2.1.c. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con la 1,4-bis-(4-hidroxifenil)but-2-in-1,4-diona (**31**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético, se disolvieron 50 mg de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[3,4-b:4',3'-e][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) (0.16 mmol) en 15 mL de diclorometano. Sobre la mezcla resultante se añadieron 50 mg de la dihidroxicetona **29** (0.19 mmol) y 19 mg de triflato de escandio (0.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Transcurrido ese tiempo se eliminó el disolvente en el rotavapor y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo hasta diclorometano:acetato de etilo, 1:1 v/v) obteniéndose 73 mg de **31** (80 %) como un sólido rojo de p. f.: 155-156°C.

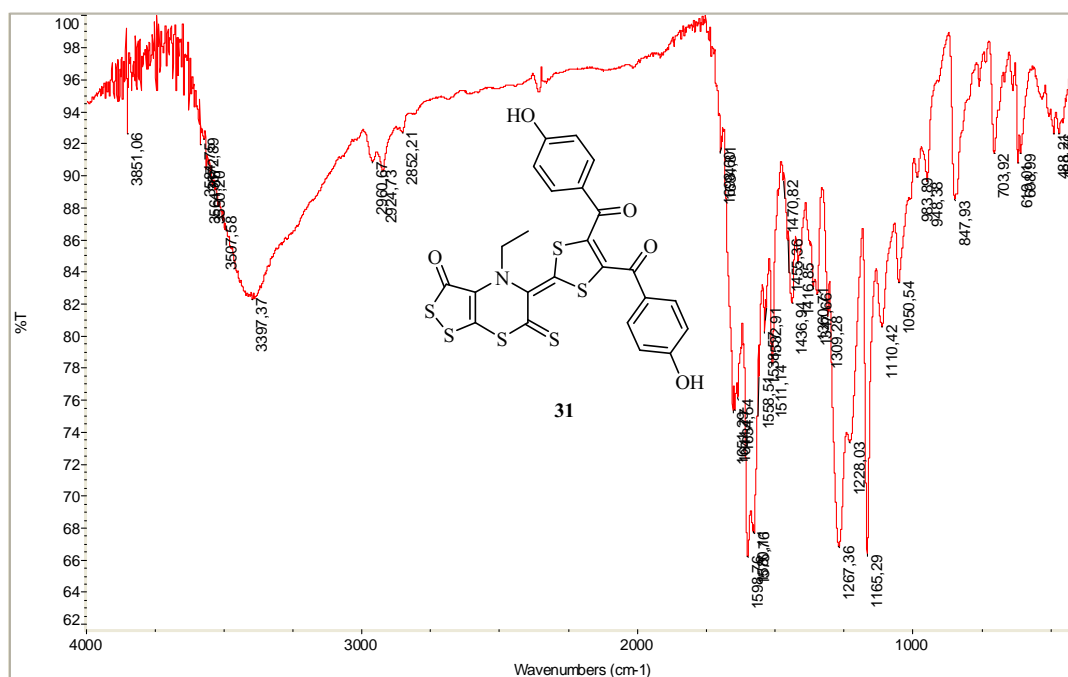
IR (KBr, cm^{-1}): 3397 y 3389 (-O-H, st), 2961, 2925 y 2852 (C-H, st), 1699, 1695, 1651, 1645, 1635, 1599, 1580 y 1576 (C=O, st), 1559, 1539 y 1532 (C=S, st), 1511, 1471, 1455, 1437, 1417, 1455, 1361, 1348, 1309, 1267, 1228, 1165, 1110, 1051 y 984.

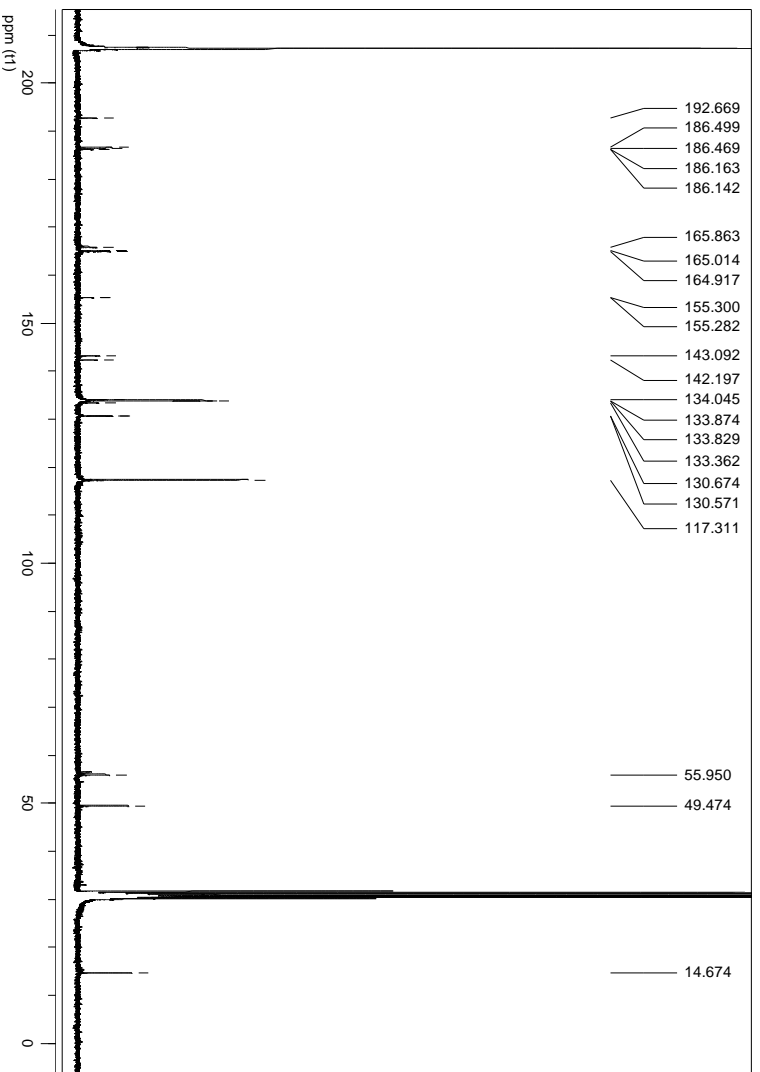
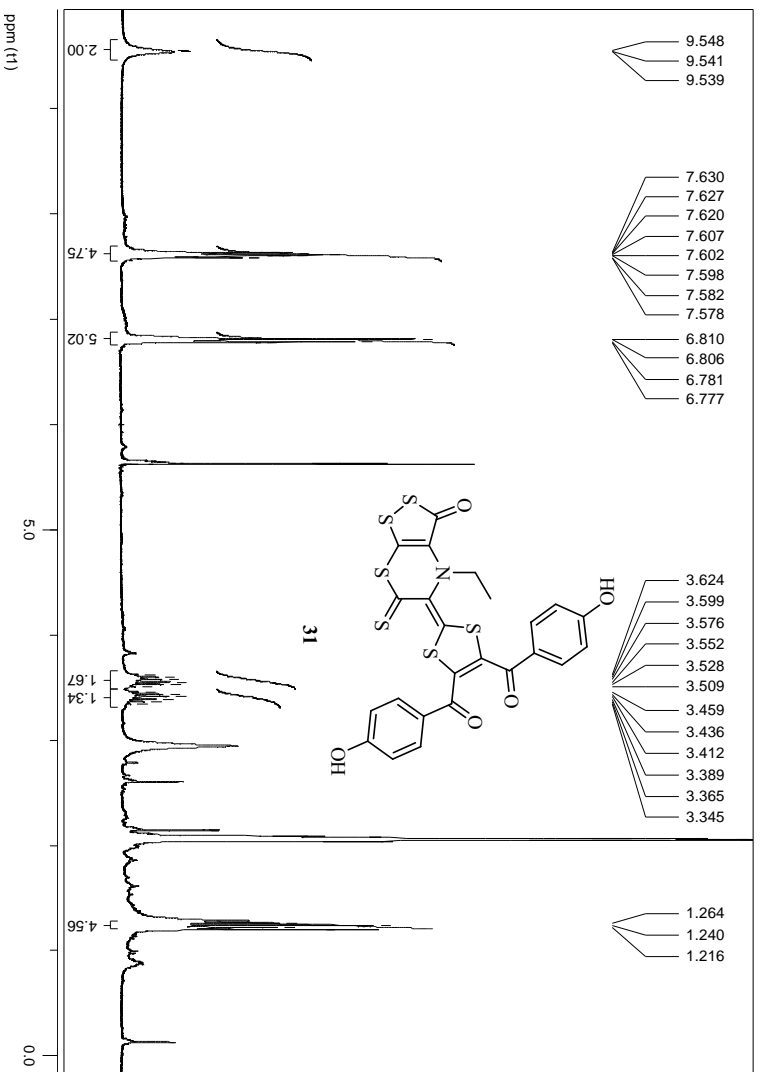
RMN- ^1H (CD_3COCD_3 , 400 MHz) δ : 9.54 (s ancho, 2 H, -OH), 7.62-7.58 (m, 4 H, - $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 6.81-6.78 (m, 4 H, - $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 3.44-3.36 (dc, $J= 14.00$ y 7.00 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -N- CH_2 - CH_3), 3.28-3.15 (dc, $J= 14.00$ y 7.00 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -N- CH_2 - CH_3), 1.24 (t, $J= 7.00$ Hz, 3 H, -N- CH_2 - CH_3) ppm.

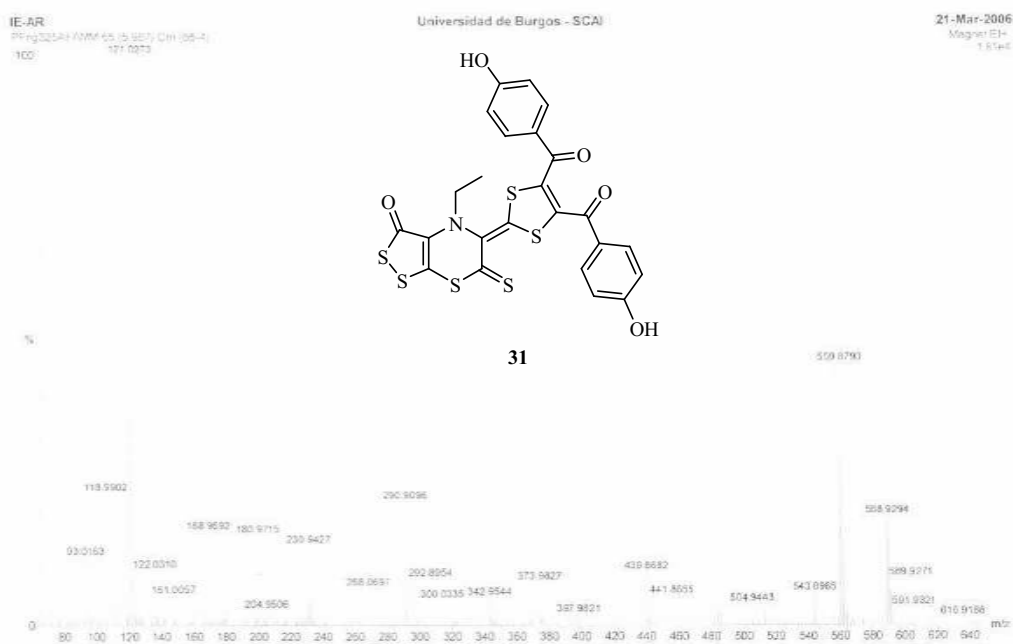
RMN- ^{13}C (CD_3COCD_3 , 100 MHz) δ : 192.69 (C=S), 186.50 y 186.14 (C=O), 165.86, 165.01 y 164.92 (-C-OH), 165.31, 165.01 y 164.92 (C terciario, sp^2), 155.30 y 155.28 (C terciario, sp^2), 143.09 y 142.20 (C terciario, sp^2), 134.05, 133.87 y 133.83 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.67 y 130.57 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 117.31 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 49.47 (-N- CH_2 - CH_3), 14.67 (-N- CH_2 - CH_3) ppm.

EM (IE) m/z (%): 589 (M^+ , 19), 560 ($\text{M}^+ - \text{-CH}_2\text{-CH}_3$, 47), 291 (24), 121 (100).

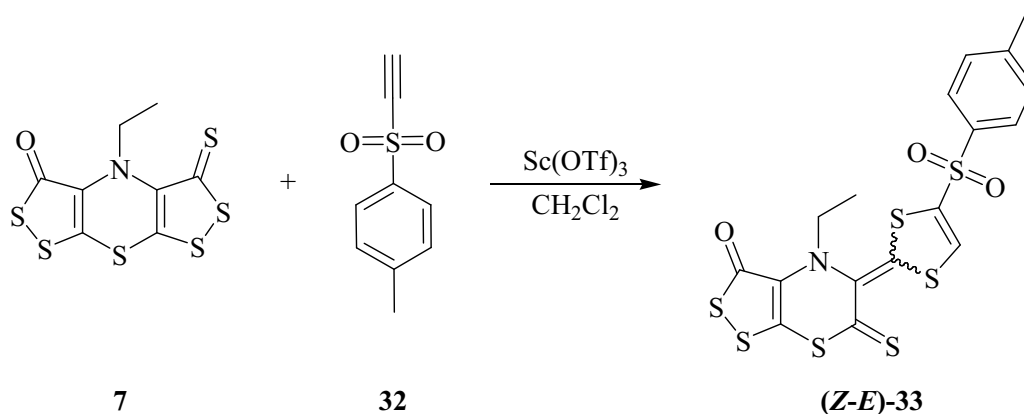
HRMS: calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_6$: 588.9274 encontrada: 588.9294.







2.2.1.d. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con etinil-*p*-tolilsulfona (32)^{138c}



Sobre una disolución agitada de 58 mg de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[3,4-b][4', 3'-e][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) (0.18 mmol) en 15 mL de diclorometano se añadieron 39 mg de etinil-*p*-tolilsulfona (**32**) (0.22 mmol) y 22 mg de triflato de escandio (0.045 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un día. Tras eliminar el disolvente en el rotavapor, el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo hasta éter de petróleo:diclorometano, 1:1 v/v), obteniéndose 51 mg (56 %) del cicloaducto puro, mezcla de isómeros (**Z**)-**33** y (**E**)-**33**, como un sólido negrozco de p.f.: 85-87°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 2959, 2924 y 2846 (C-H, st), 1674 (C=O, st), 1526 (C=S, st), 1417, 1336 y 1305 (O=S=O, st), 1153 (S=O, st), 1087 y 575.

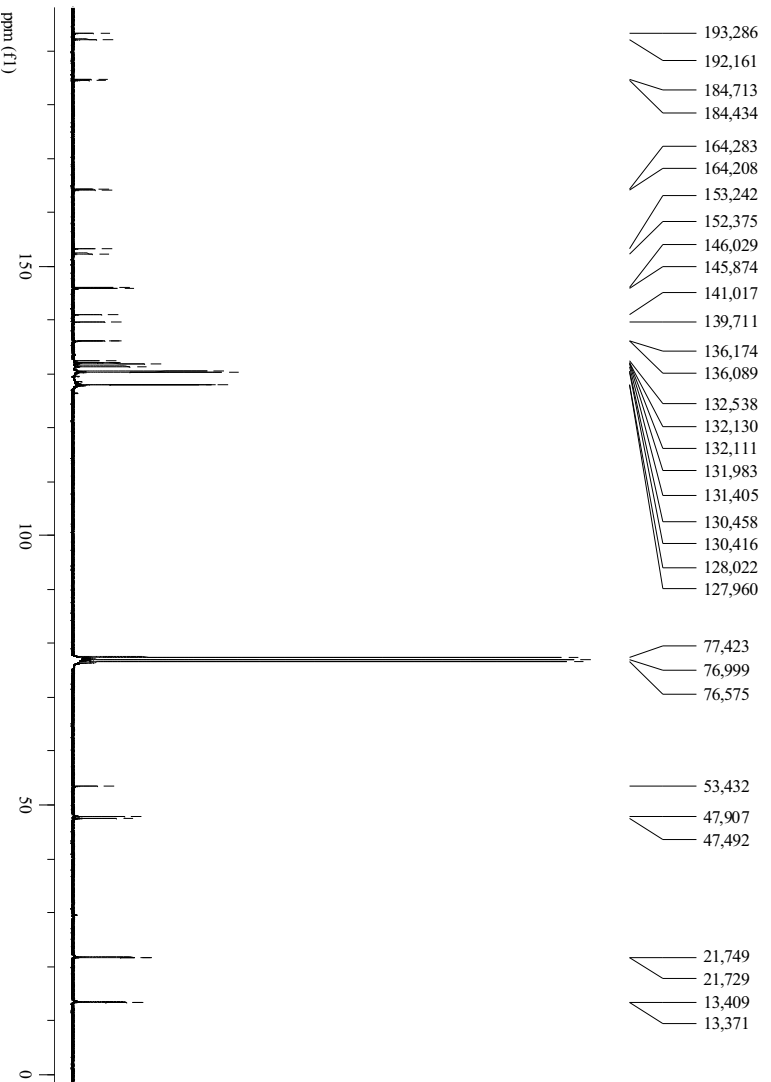
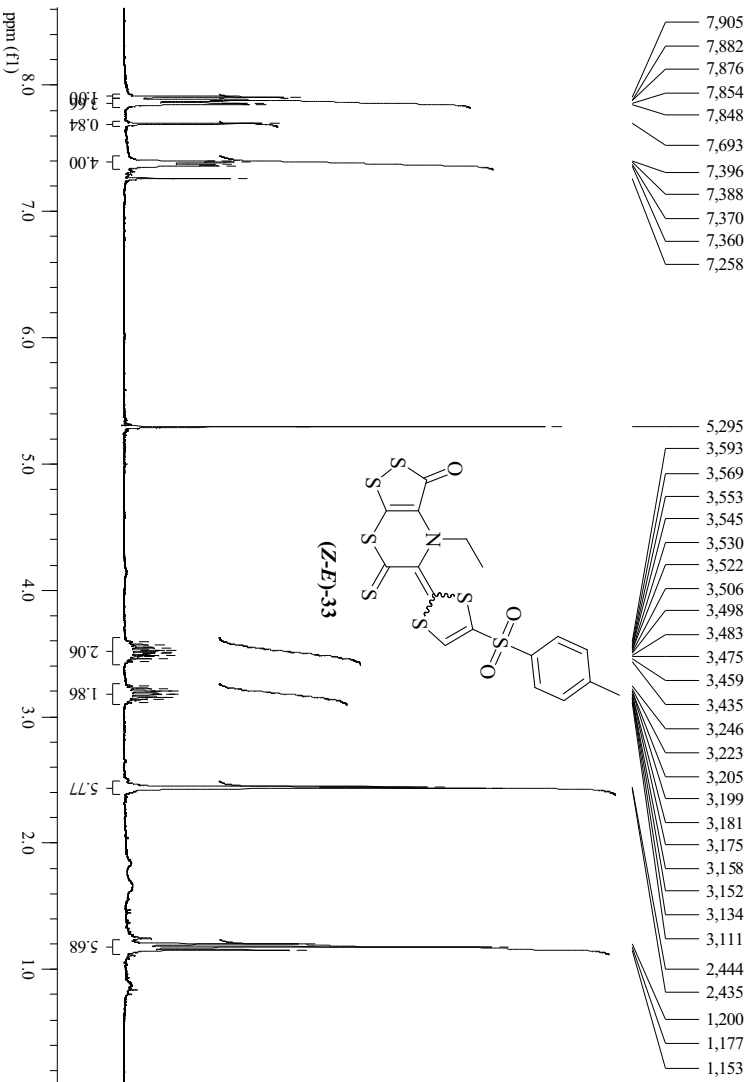
RMN- ^1H (CD_3COCD_3 , 400 MHz) δ : 7.90 (s, 1 H, -C=CH), 7.87 (d, $J= 8.40$ Hz, 2 H, 2 x -CH_{arom.}), 7.86 (d, $J= 8.40$ Hz, 2 H, 2 x -CH_{arom.}), 7.69 (s, 1 H, -C=CH), 7.39 (d, $J= 8.40$ Hz, 2 H, 2 x -CH_{arom.}), 7.38 (d, $J= 8.40$ Hz, 2 H, 2 x -CH_{arom.}), 3.57 (dc, $J= 7.20$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 3.49 (dc, $J= 7.20$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 3.20 (dc, $J= 7.20$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 3.17 (dc, $J= 7.20$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 2.45 (s, 3 H, -CH₃), 2.44 (s, 3 H, -CH₃), 1.18 (t, $J= 7.20$ Hz, 6 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 193.29 y 192.16 (C=S), 184.72 y 184.44 (C=O), 164.29 y 164.21 (-S-C=CH-), 153.24 (C terciario, sp^2), 152.38 (C terciario, sp^2), 146.03 y 145.88 (-S-C=CH-), 141.02 (C terciario, sp^2), 139.71 (C terciario, sp^2), 136.18, 136.09, 132.54, 132.13, 132.11, 131.99 y 131.41 (C_{arom.}), 130.46, 130.42, 128.02 y 127.96 (CH_{arom.}), 47.91 y 47.49 (-NCH₂CH₃), 21.75 y 21.73 (-CH₃), 13.41 y 13.37 (-NCH₂CH₃) ppm.

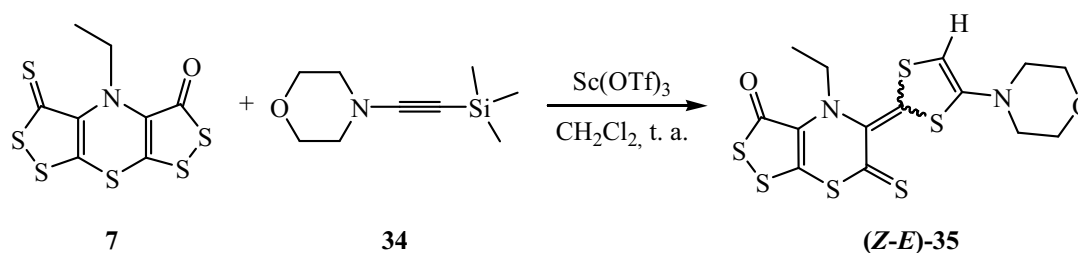
EM (IE) m/z (%): 505 ($\text{M}^+ + 2$, 6), 503 (M^+ , 17) 476 (33), 475 (22), 474 ($\text{M}^+ - 29$, 100), 414 (2), 370 (2), 312 (5).

HRMS: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_7$: 502.8940 encontrada: 502.8930.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_7$: C, 40.53; H, 2.60; N, 2.78; hallado: C, 40.62; H, 2.72; N, 2.77.



2.2.1.e. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con 1-(trimetilsilil)-2-morfolino-acetileno (34)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 30 mg (0.093 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (7) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 20 μ L (19 mg, 0.10 mmol) de la inamina 34 y 11 mg (0.02 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante diez minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano hasta diclorometano:acetato de etilo, 95:5 v/v), obteniéndose 16 mg (40 %) del cicloadducto puro, mezcla de isómeros (*Z*)-35 y (*E*)-35, como un sólido negruzco de p.f.: 74-75°C.

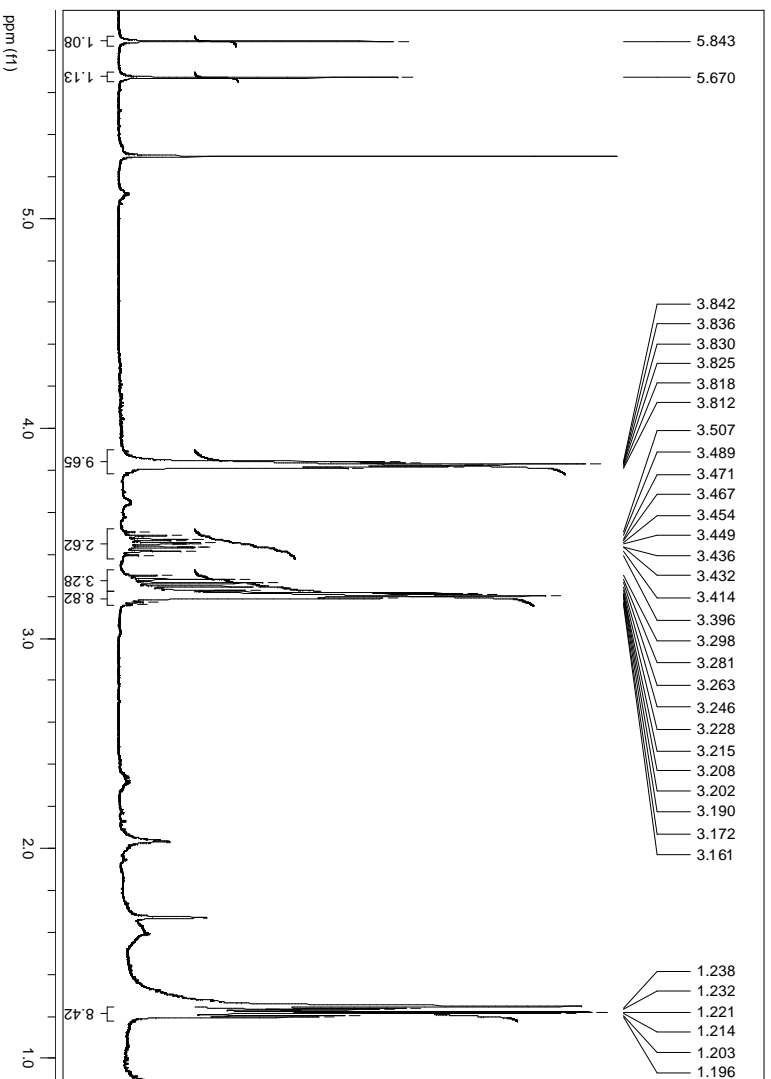
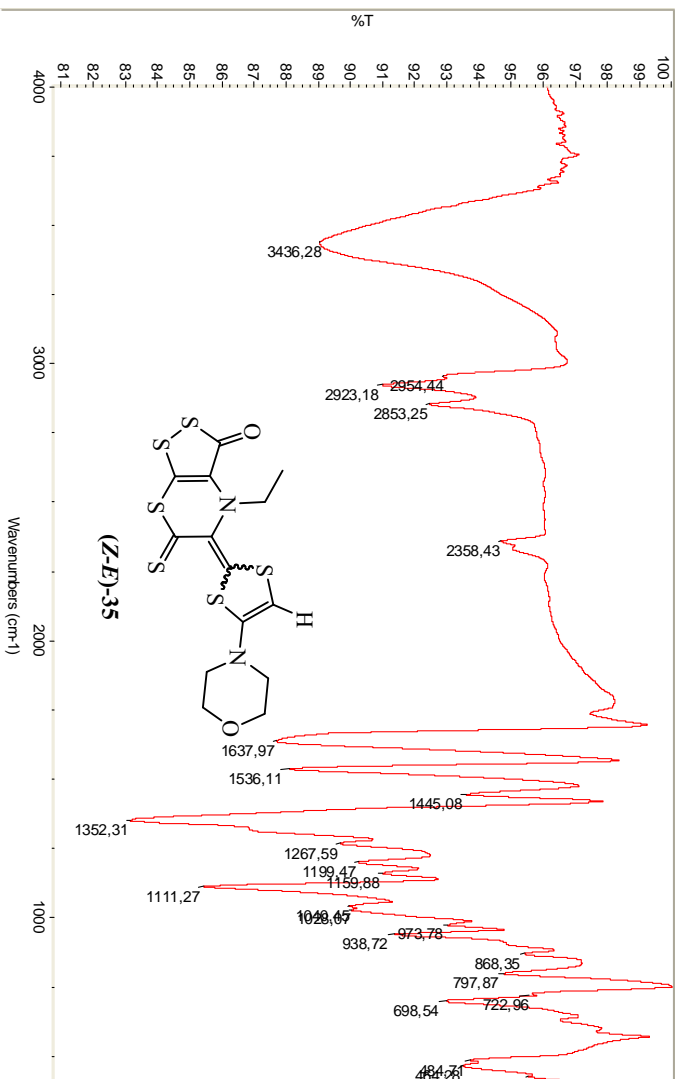
IR (KBr, cm⁻¹): 2923 y 2853 (C-H, st), 1737 y 1638 (C=O, st), 1536 (C=S, st), 1445, 1352, 1268, 1199, 1160, 1111, 1040 y 974.

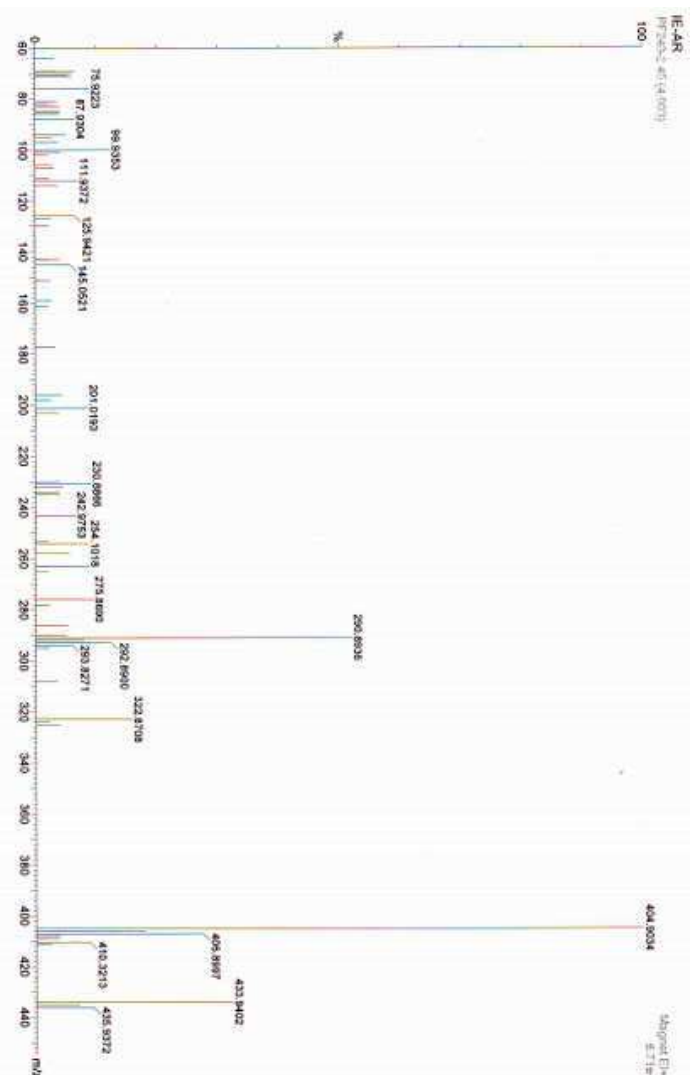
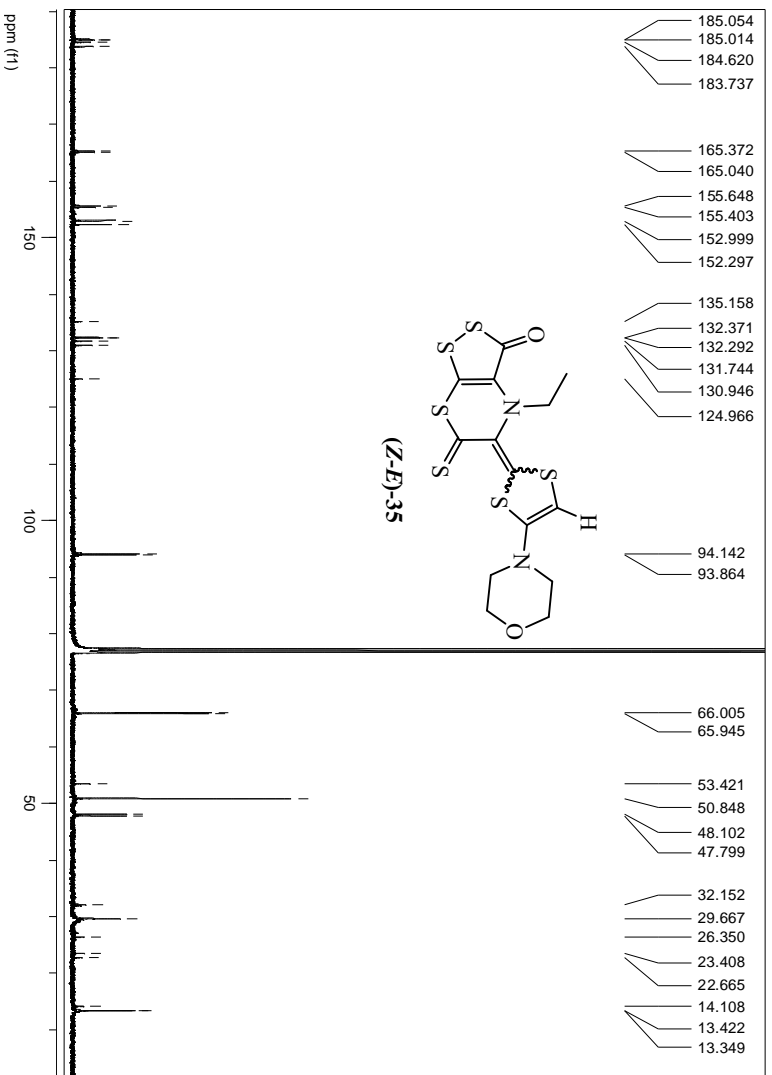
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.84 (s, 1 H, -C=CH-), 5.67 (s, 1 H, -C=CH-), 3.84-3.81 (m, 8 H, -CH₂-O-), 3.50-3.39 (m, 2 H, 1 x 2 -NCH₂CH₃), 3.29-3.22 (m, 2 H, 1 x 2 -NCH₂CH₃), 3.20-3.18 (m, 8 H, 4 x -CH₂-N-), 1.21 (t, *J*= 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃), 1.20 (t, *J*= 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 185.06 y 185.02 (C=S), 184.62 y 183.74 (C=O), 165.37 y 165.04 (-C=CH-), 155.65 y 150.85 (C terciario, sp²), 153.00 y 152.30 (C terciario, sp²), 132.37, 132.29, 131.74 y 130.95 (C terciario, sp²), 94.14 y 93.86 (-C=CH-), 66.00 y 65.95 (-CH₂-O-), 50.85 (-CH₂-N-), 48.10 y 47.80 (-CH₂-), 13.42 y 13.35 (-CH₃) ppm.

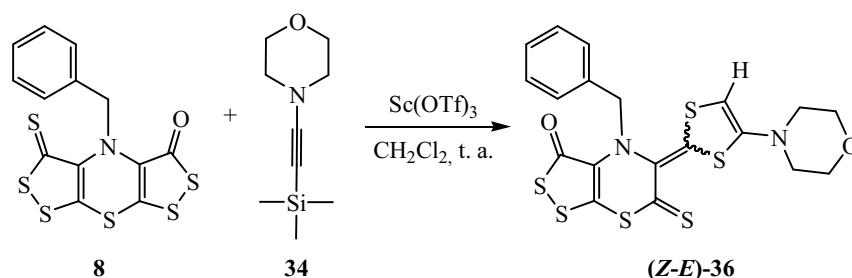
EM (IE) *m/z* (%): 434 (M⁺, 35), 405 (100), 323 (15), 290 (55).

HRMS: calculada para C₁₄H₁₄N₂O₂S₆: 433.9380 encontrada: 433.9402.





2.2.1.f. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **8** con 1-(trimetilsilil)-2-morfolino-acetileno (**34**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.13 mmol) de 4-bencil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 26 μ L (24 mg, 0.13 mmol) de la inamina **34** y 16 mg (0.03 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante diez minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano hasta diclorometano:acetato de etilo, 95:5 v/v), obteniéndose 15 mg del cicloaducto puro (23 %), mezcla de isómeros (**Z**)-**36** y (**E**)-**36**, como un sólido negruzco de p.f.: 65-66°C.

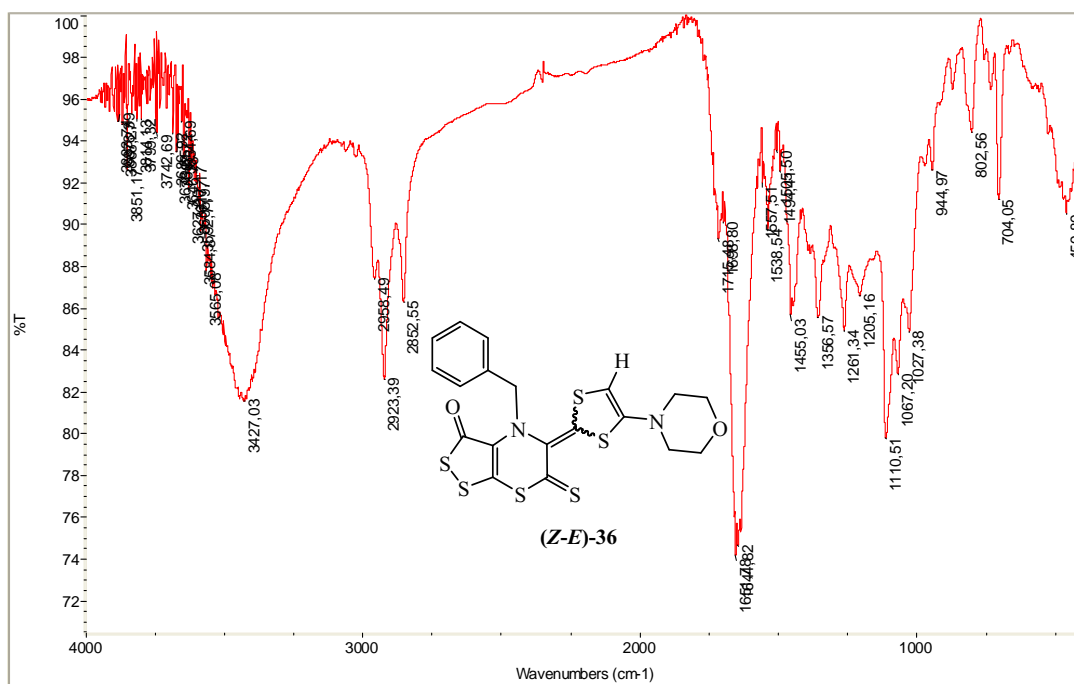
IR (KBr, cm⁻¹): 2959, 2923 y 2853 (C-H, st), 1737, 1715, 1699, 1652, 1645 y 1635 (C=O, st), 1576, 1558 y 1539 (C=S, st), 1506, 1494 y 1455 (C-H₃, st), 1357, 1261, 1205, 1111, 1067, 1027 y 972.

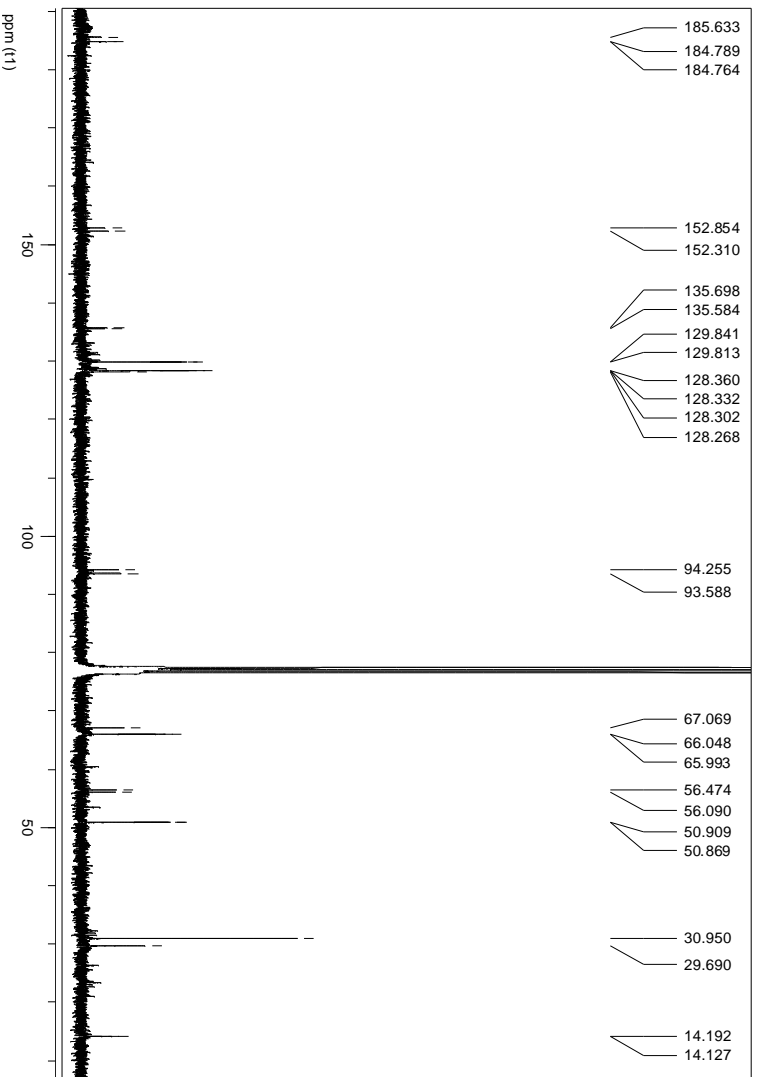
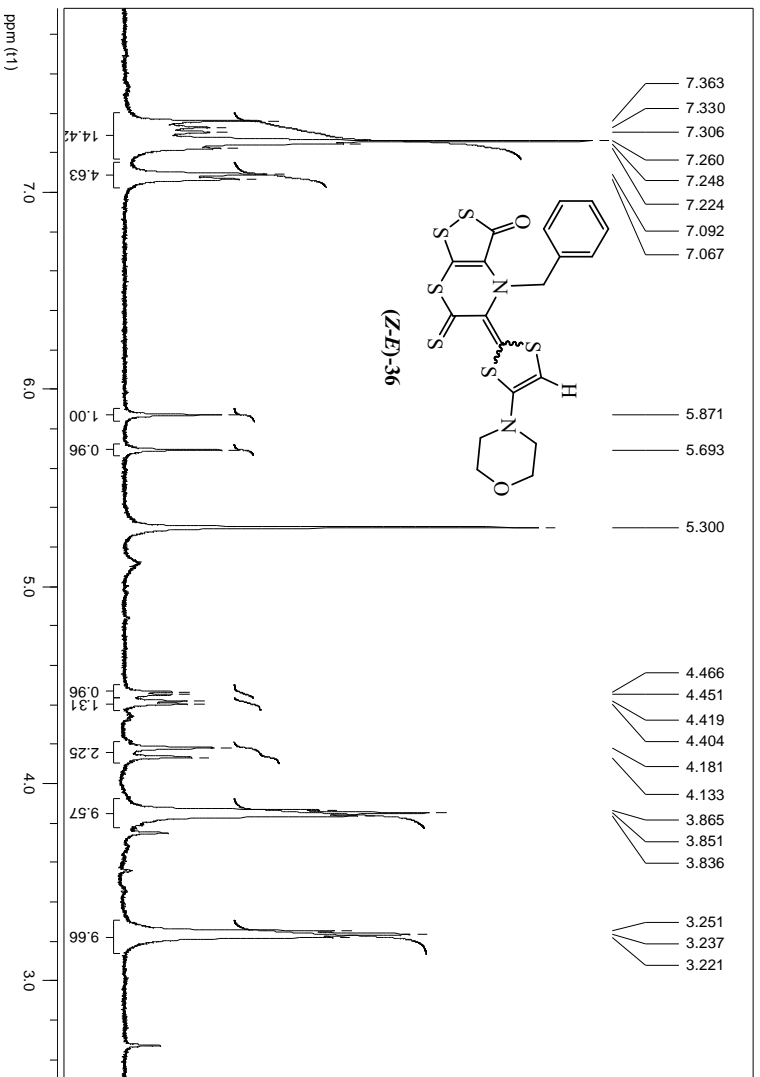
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.36-7.22 (m, 8 H, 4 x 2 -C₆H₅), 7.09-7.07 (m, 2 H, 1 x 2 -C₆H₅), 5.87 (s, 1 H, -C=CH-), 5.69 (s, 1 H, -C=CH-), 4.44 (d, *J* = 14.25 Hz, 1 H, -CH₂-), 4.43 (d, *J* = 14.25 Hz, 1 H, -CH₂-), 4.16 (d, *J* = 14.25 Hz, 2 H, 1 x 2 -CH₂-), 3.86-3.83 (m, 8 H, 2 x 4 -CH₂-O-), 3.25-3.22 (m, 8 H, 2 x 4 -CH₂-N-) ppm.

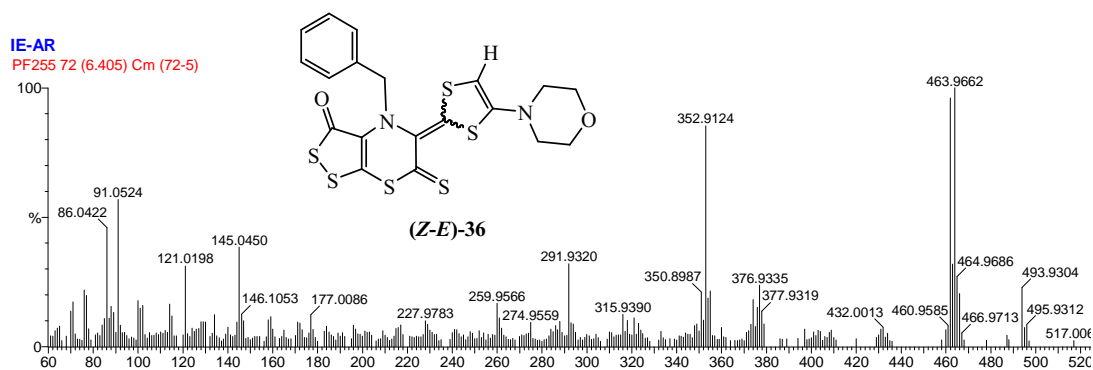
RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 185.64 (C=S), 184.79 y 184.76 (C=O), 164.43 y 164.18 (C terciario, sp²), 156.27 y 155.97 (C terciario, sp²), 152.85 y 152.31 (-S-C=CH-), 135.70, 135.59 y 135.18 (C terciario, sp²), 131.41, 131.33, 131.07 (-C_{arom.}), 129.84 y 129.81 (-CH_{arom.}), 128.36 y 128.33 (-CH_{arom.}), 124.99 (-C_{arom.}),

94.26 y 93.59 (-C=CH-), 66.05 y 66.00 (-CH₂-O-), 56.47 y 56.09 (-CH₂-), 50.91 y 50.87 (-CH₂-N-) ppm.

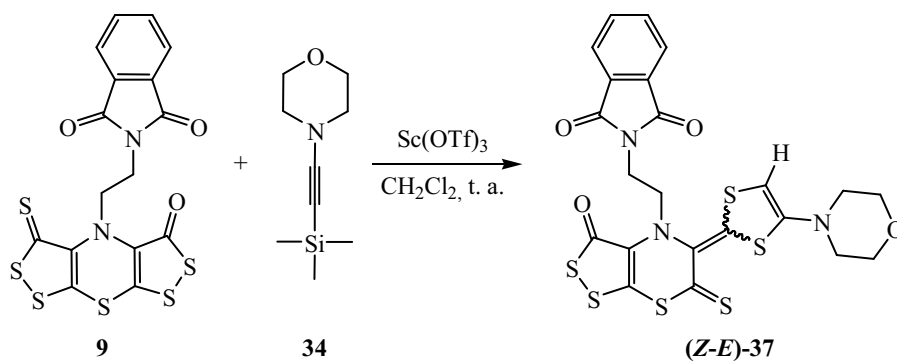
EM (IE) m/z (%): 496 (M⁺, 10), 494 (20), 464 (M⁺ - S, 100).







2.2.1.g. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 9 con 1-(trimetilsilil)-2-morfolino-acetileno (34)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.11 mmol) de 4-etilftalimida-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**9**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 32 μL (29 mg, 0.16 mmol) de la inamina **34** y 26 mg (0.05 mmol) de Sc(OTf)_3 . La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante diez minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano hasta diclorometano:acetato de etilo, 95:5 v/v), obteniéndose 10 mg (14%) del cicloaducto puro, mezcla de isómeros (**Z**)-**37** y (**E**)-**37**, como un sólido negruzco de p.f.: 94-95°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 2924 y 2855 (C-H, st), 1768, 1710 y 1635 (C=O, st), 1538 (C=S, st), 1448, 1358, 1266, 1196, 1112, 1069, 1027 y 971.

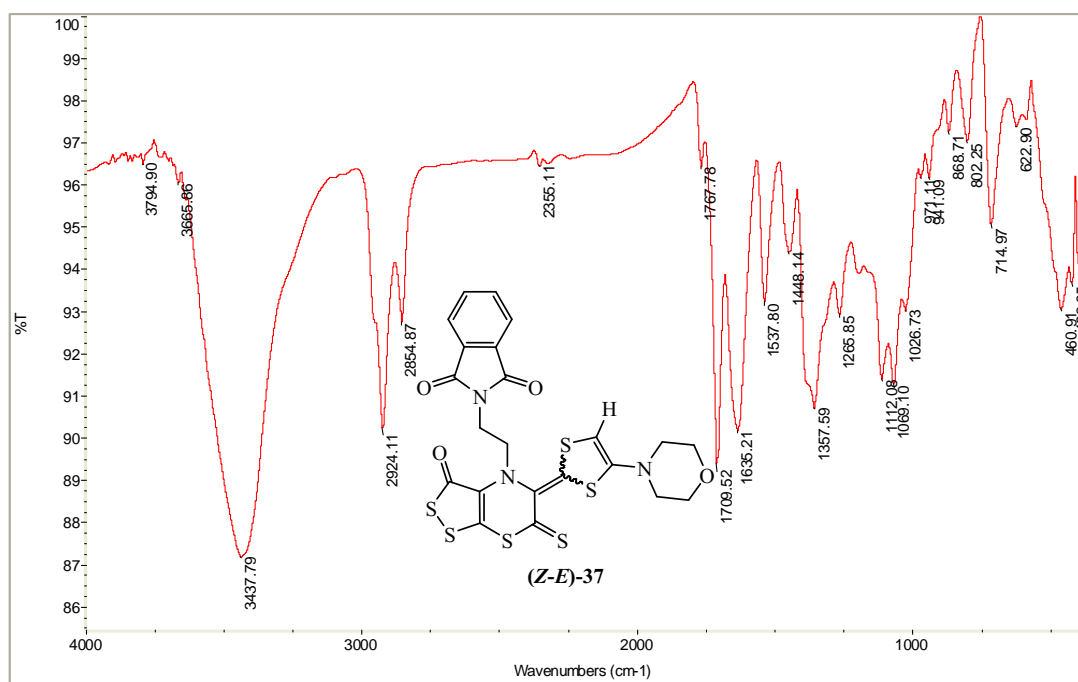
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.81-7.79 (m, 4 H, 2 x 2 - C_6H_4), 7.71-7.69 (m, 4 H, 2 x 2 - C_6H_4), 5.86 (s, 1 H, -C=CH-), 5.68 (s, 1 H, -C=CH-), 4.00-3.95 (m, 4 H,

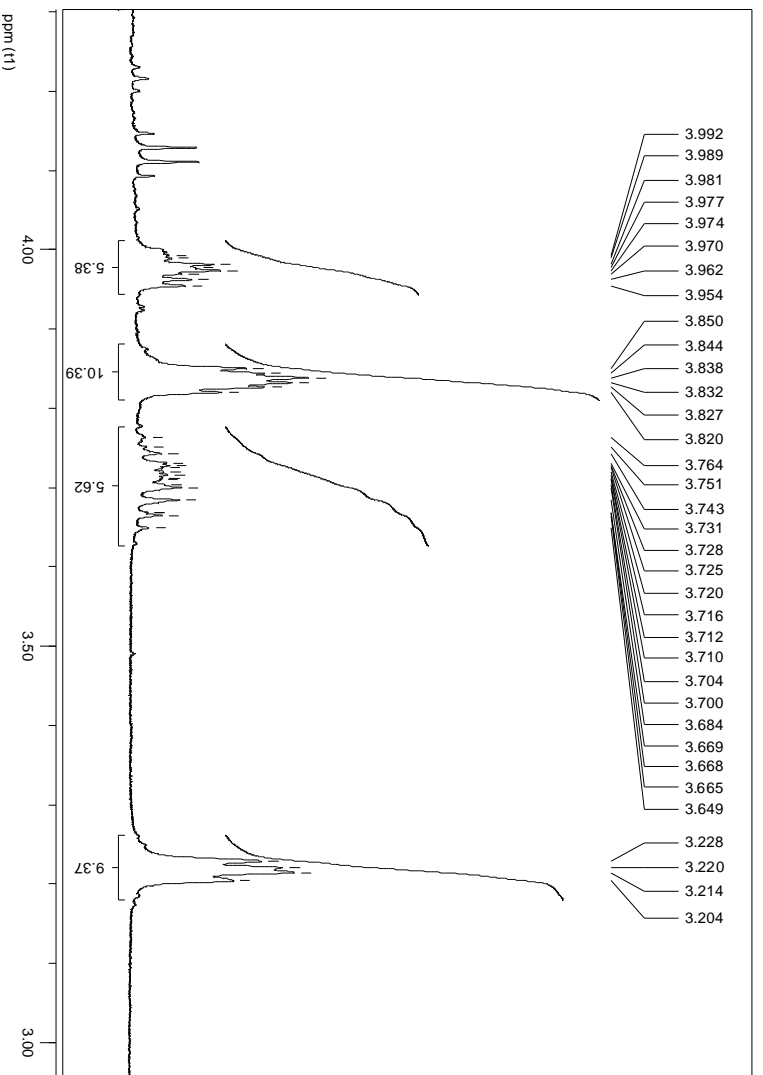
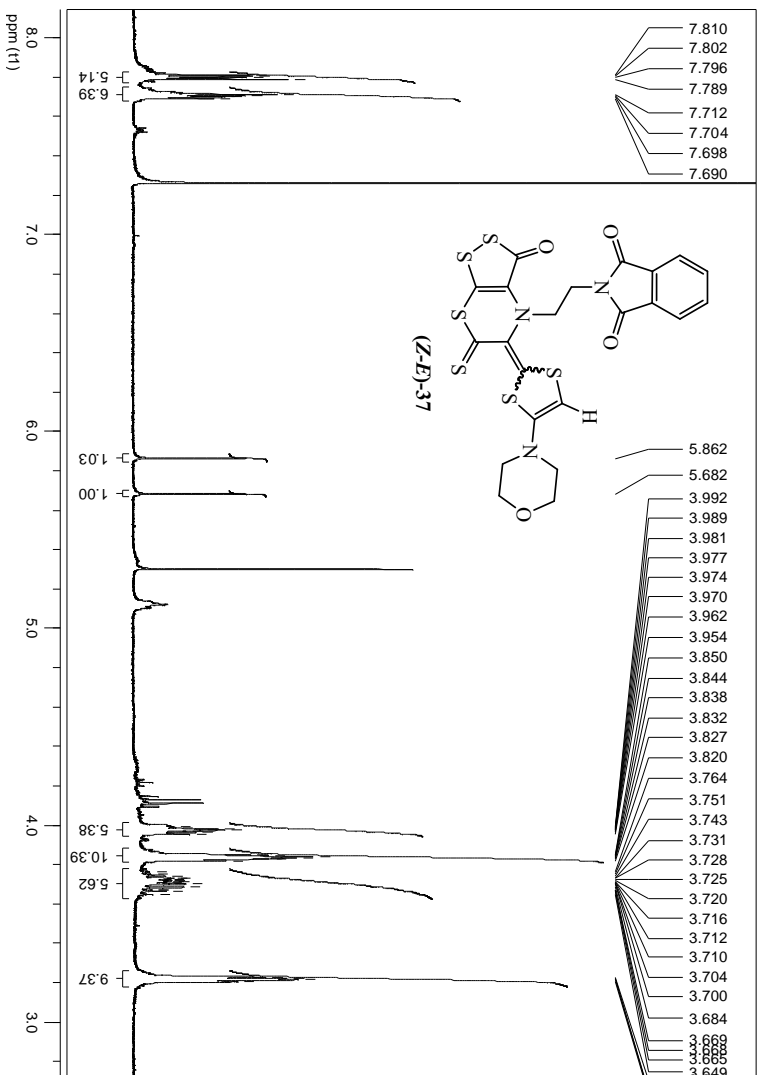
2 x 2 -N-(CH₂)₂-N-), 3.85-3.81 (m, 8 H, 4 x 2 -O-CH₂-CH₂-N-), 3.74-3.64 (m, 4 H, 2 x 2 -N-(CH₂)₂-N-), 3.23-3.20 (m, 8 H, 4 x 2 -O-CH₂-CH₂-N-) ppm.

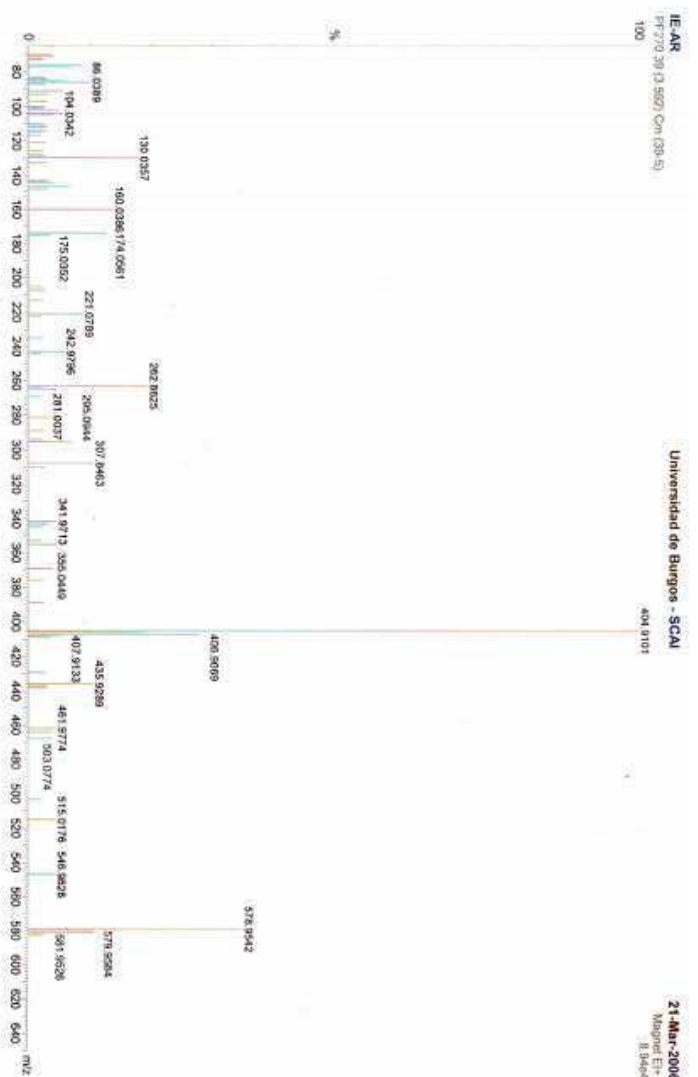
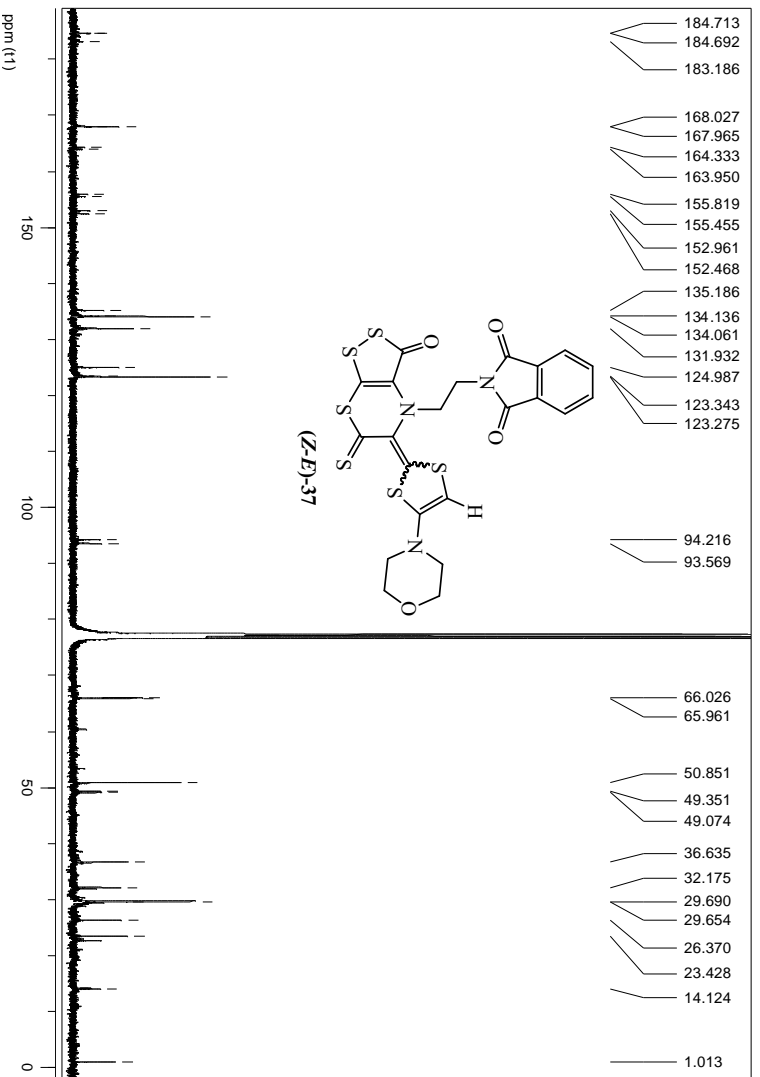
RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 184.66 y 184.19 (C=S), 183.19 (C=O), 167.93 (-N-C=O), 164.26 y 163.88 (C terciario, sp²), 155.79 y 155.42 (-C=CH-), 152.93 y 152.42 (C terciario, sp²), 134.03, 131.93 y 123.24 (-C_{arom.}), 94.20 y 93.57 (-C=CH-), 66.17, 66.01 y 65.95 (-O-CH₂-), 50.85 y 50.74 (-CH₂-N-), 49.35 y 49.06 (-N-CH₂-CH₂-N-), 36.63 (-N-CH₂-CH₂-N-) ppm.

EM (IE) m/z (%): 579 (M⁺, 36), 405 (M⁺ - -CH₂-CH₂-Ftalimida, 100).

HRMS: calculada para C₂₂H₁₇N₃O₄S₆: 578.9543 encontrada: 578.9542.

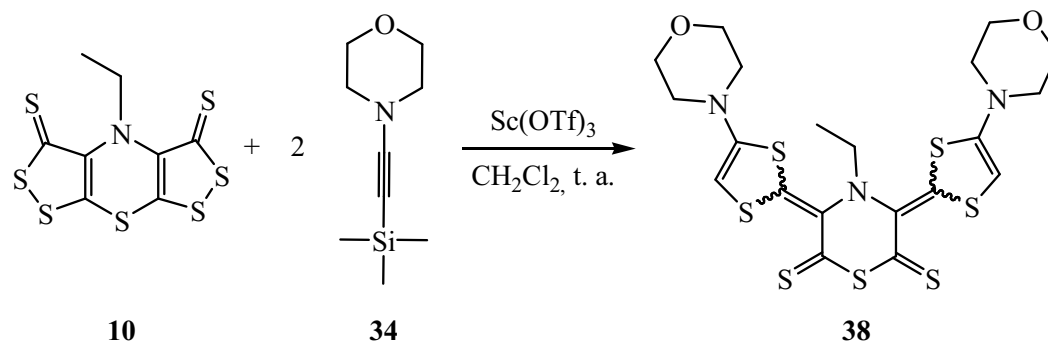






2.2.2. Cicloadición de bis1,2-ditiol-3-tionas con acetilenos

2.2.2.a. Reacción de cicloadición de la bisditioltiona **10** con 1-(trimetilsilil)-2-morfolino-acetileno (**34**)

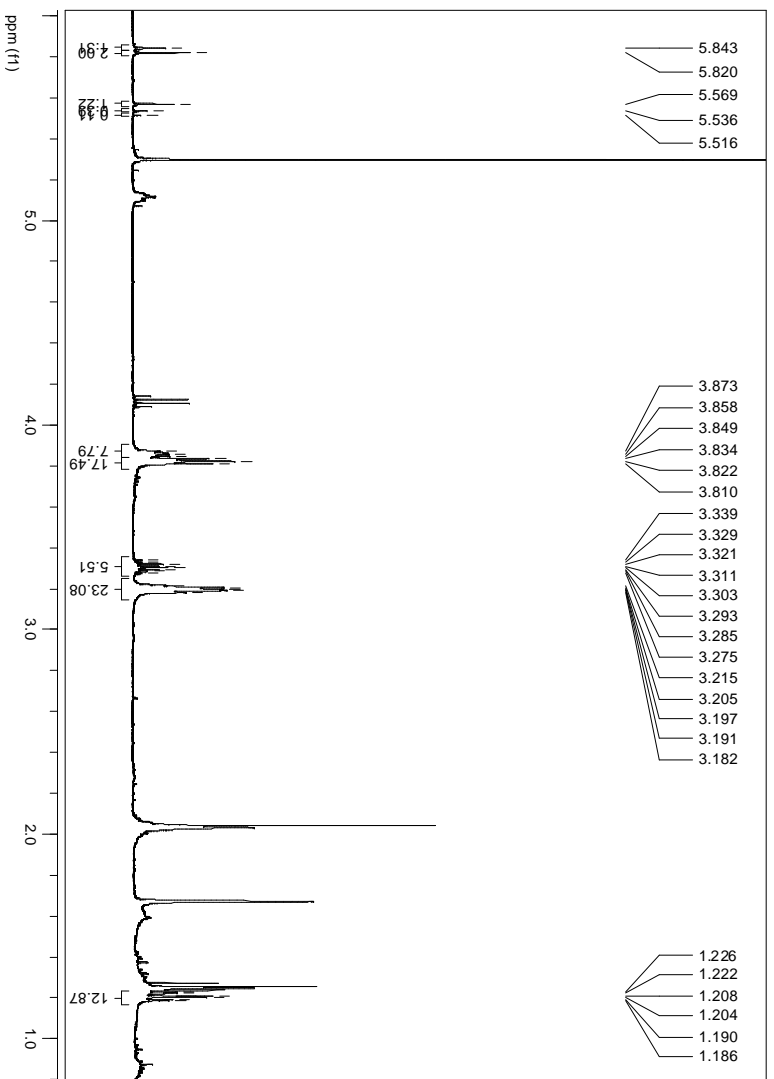
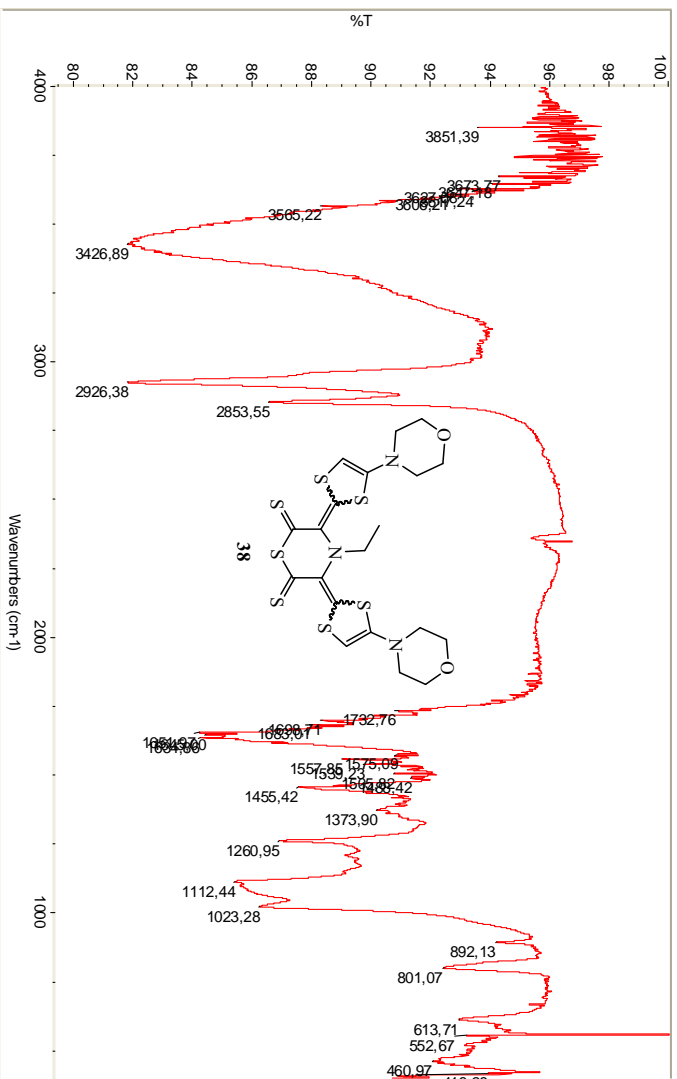


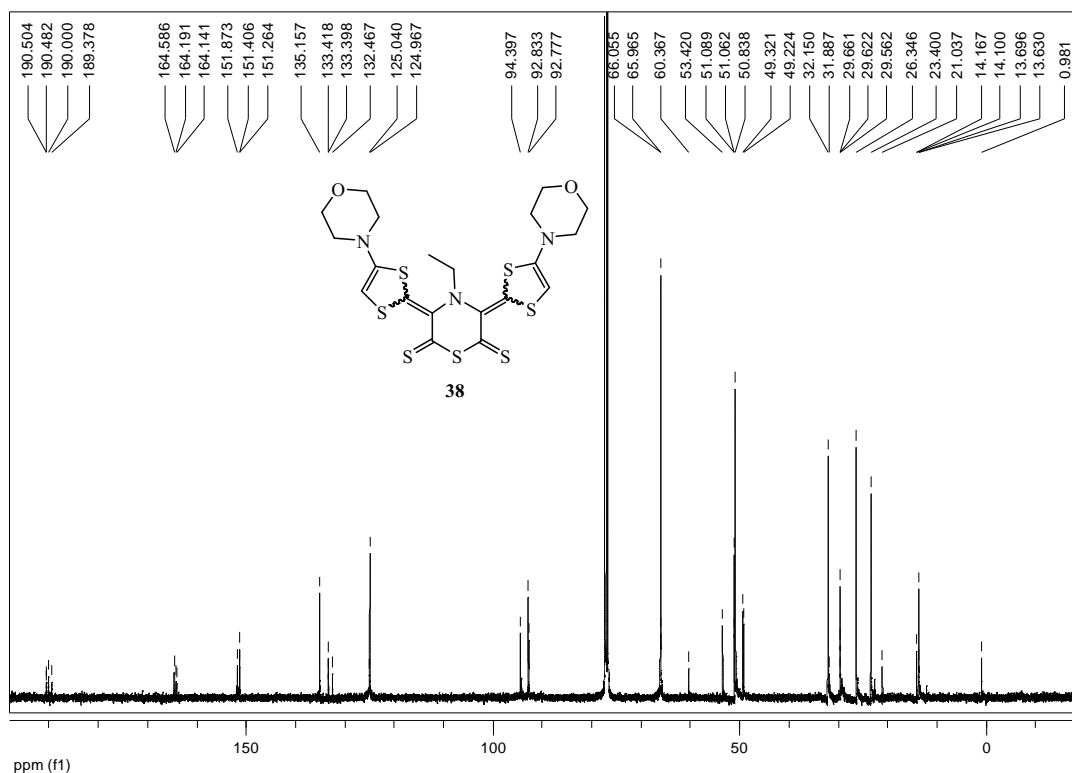
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.16 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**10**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 80 μ L (75 mg, 0.40 mmol) de la inamina **34** y 40 mg (0.08 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante veinte minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 20:80 v/v), obteniéndose 22 mg de **38** (25 %), como un sólido negruzco de p.f.: 100-101°C (descomp.).

IR (KBr, cm⁻¹): 2926 y 2854 (C-H, st), 1771, 1738, 1733, 1716, 1705, 1652, 1642, 1635, 1616, 1558 y 1539 (C=S, st), 1465 y 1455 (C-H₃, st), 1418, 1374, 1261, 1209, 1112, 1023 y 892.

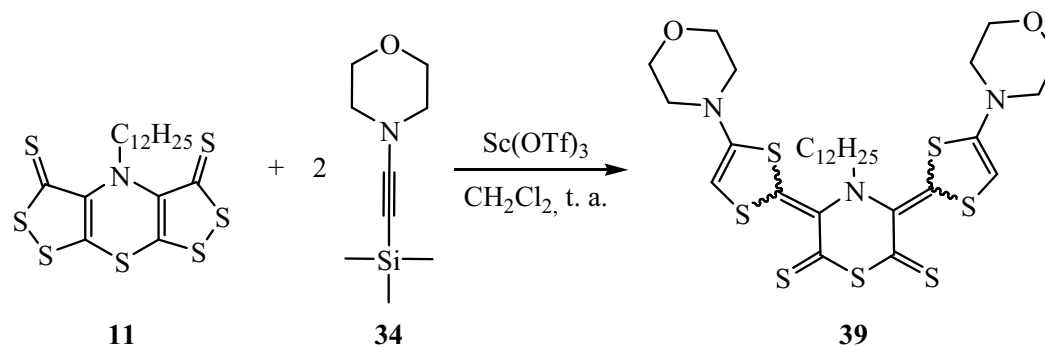
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.84 y 5.82 (s, 1 H, -C=CH), 5.57, 5.54 y 5.52 (s, 1 H, -C=CH), 3.87-3.81 (m, 4 H, -CH₂-), 3.34-3.28 (m, 2 H, -N-CH₂-CH₃), 3.22-3.18 (m, 4 H, -CH₂-), 1.23-1.19 (m, 3 H, -N-CH₂-CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 190.47, 189.99 y 189.37 (C=S), 164.58, 164.18 y 164.14 (-C=CH-), 151.87, 151.40 y 151.26 (C terciario, sp²), 135.15, 133.42, 133.40, 132.46, 124.96 y 124.89 (C terciario, sp²), 94.40, 92.83 y 92.78 (-C=CH-), 66.06 y 65.97 (-CH₂-), 51.09, 51.06 y 50.84 (-CH-), 49.32 y 49.23 (-N-CH₂-CH₃), 14.17 y 13.71 (-N-CH₂-CH₃) ppm.





2.2.2.b. Reacción de cicloadición de la bisditiolona **11** con 1-(trimetilsilil)-2-morfolino-acetileno (**34**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.10 mmol) de 4-(2-etil)butil-3-oxo-bis [1,2] ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**11**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 51 μ L (49 mg, 0.26 mmol) de la inamina **34** y 26 mg (0.05 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante veinte minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel

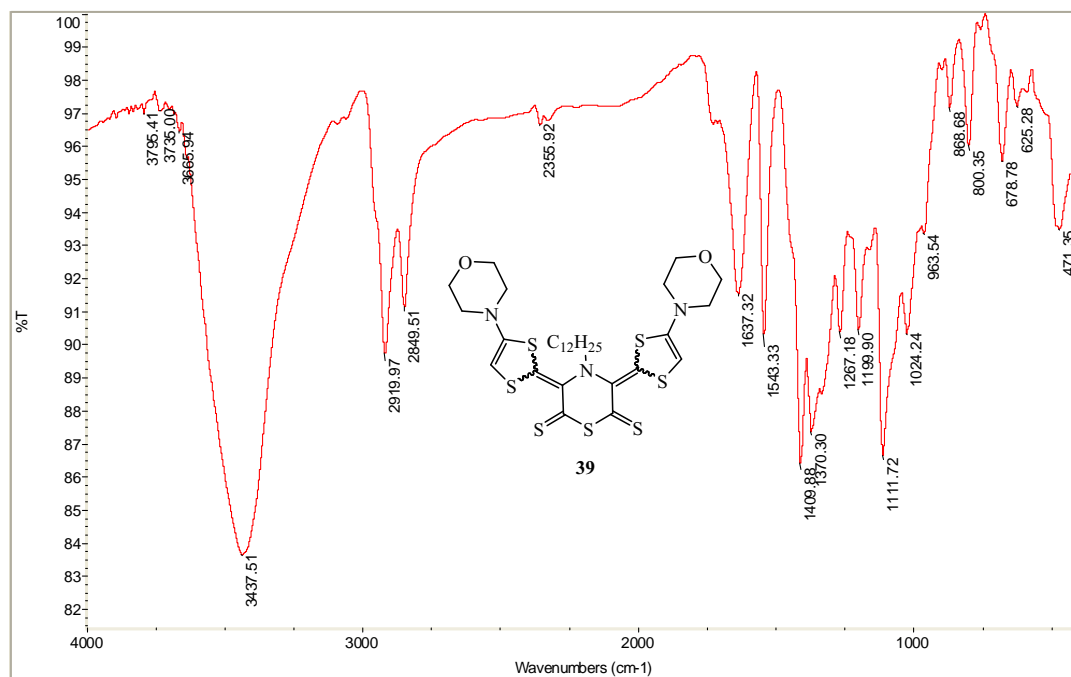
de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 10:80 v/v), obteniéndose 24 mg de **39** (28 %), como un sólido negruzco de p.f.: 115-116°C.

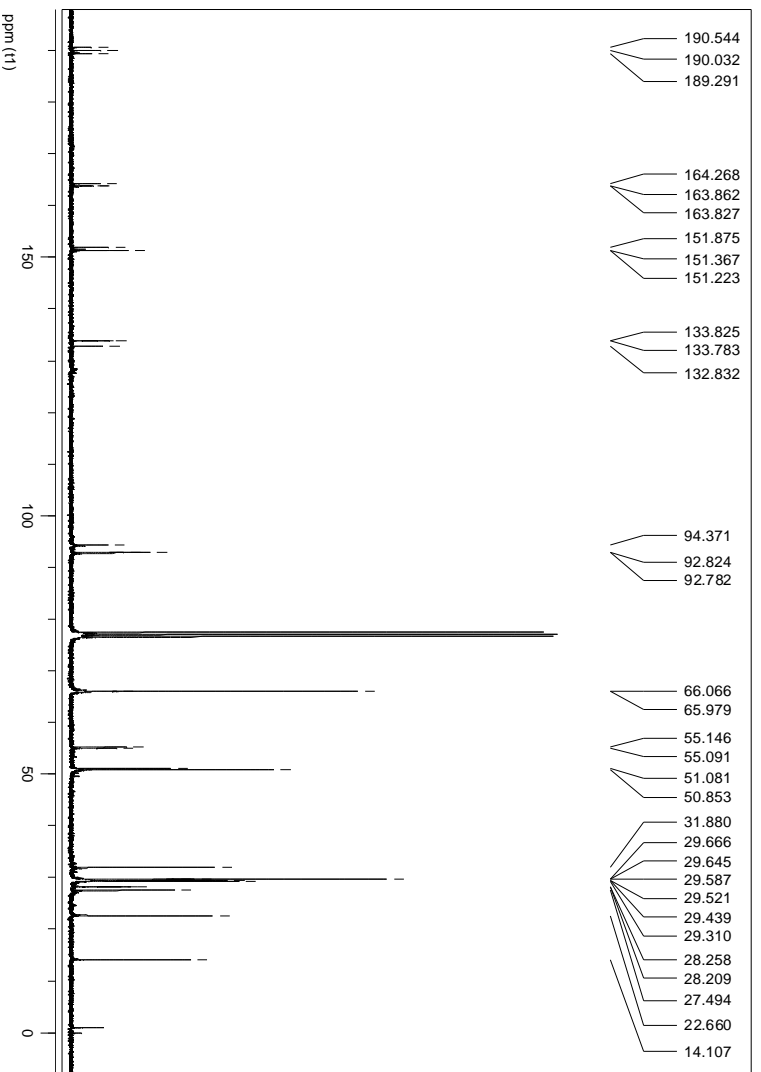
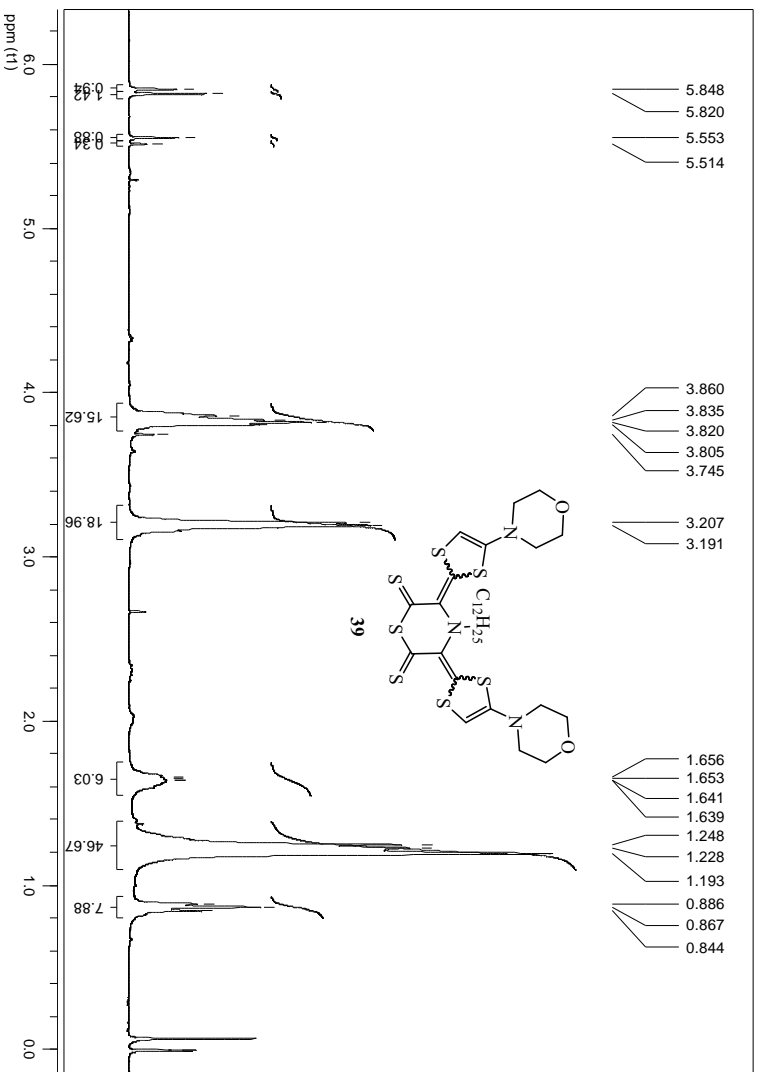
IR (KBr, cm^{-1}): 2920 y 2850 (C-H, st), 1637, 1543 (C=S, st), 1410, 1370 y 1335 (C-H₃, st), 1267, 1200, 1112, 1024 y 964.

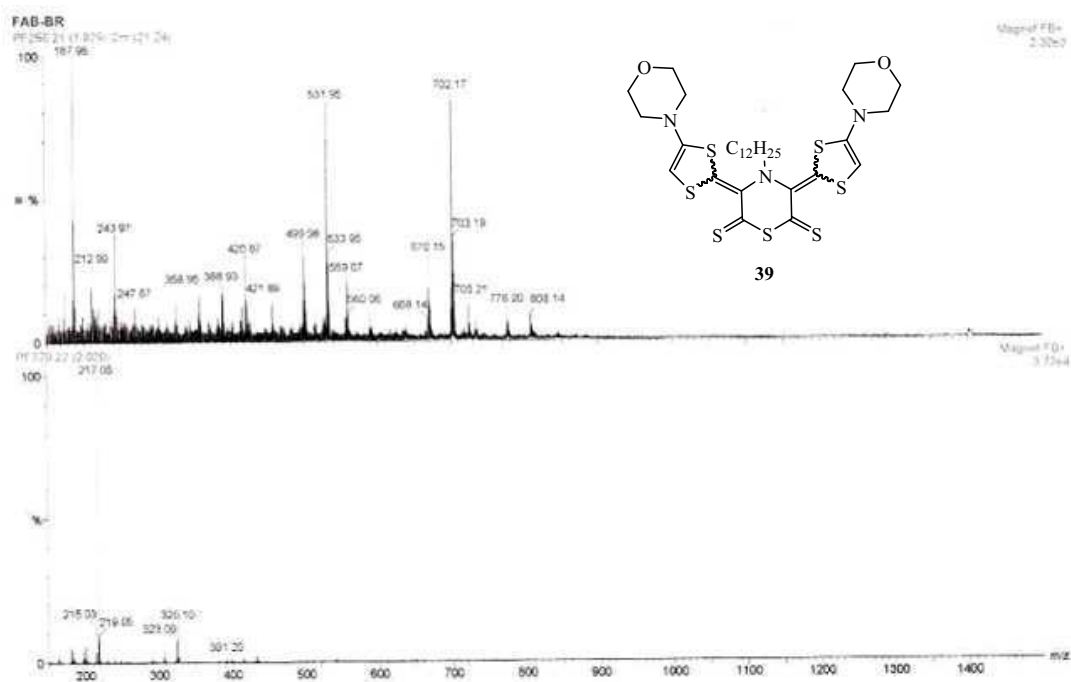
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 5.85 y 5.82 (s, 1 H, -C=CH), 5.55 y 5.51 (s, 1 H, -C=CH), 3.86-3.80 (m, 8 H, -CH₂-), 3.21-3.16 (m, 8 H, -CH₂-), 1.67-1.64 (m, 2 H, -N-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃), 1.25-1.19 (m, 5 H, -N-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃), 0.87 (t, $J = 6.60$ Hz, 6 H, -N-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 190.55, 190.03 y 189.27 (C=S), 164.27, 163.87 y 163.83 (C terciario, sp²), 151.88, 151.37 y 151.22 (-C=CH-), 133.83, 133.79 y 132.83 (C terciario, sp²), 94.37, 92.82 y 92.79 (-C=CH-), 66.07 (-CH₂-), 55.14 y 55.09 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 51.08 y 50.85 (-CH₂-), 31.88, 29.65, 29.59, 29.52, 29.43, 29.31, 28.20, 27.49 y 22.66 (-N-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃), 14.10 (-N-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃) ppm.

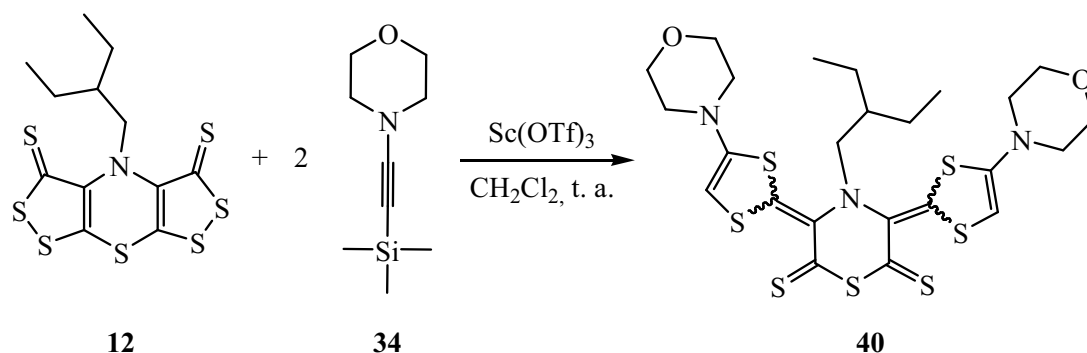
EM (FAB⁺) m/z (%): 702 (M⁺+ 1, 90), 532 (85), 188 (100).







2.2.2.c. Reacción de cicloadición de la bisditioltiona **12** con 1-(trimetilsilil)-2-morfolino-acetileno (**34**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.13 mmol) de 4-(2-etil)butil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**12**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 50 μ L (46 mg, 0.25 mmol) de la inamina **34** y 31 mg (0.06 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante veinte minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel

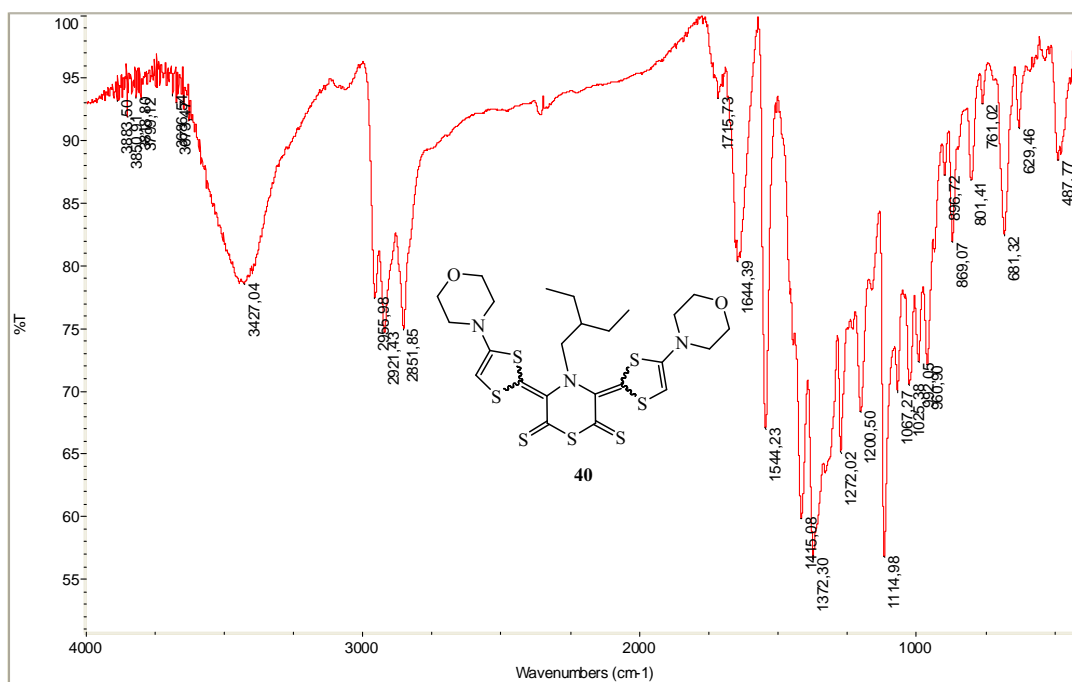
de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 10:80 v/v), obteniéndose 44.7 mg de **40** (56 %), como un sólido negruzco de p.f.: 105-106°C.

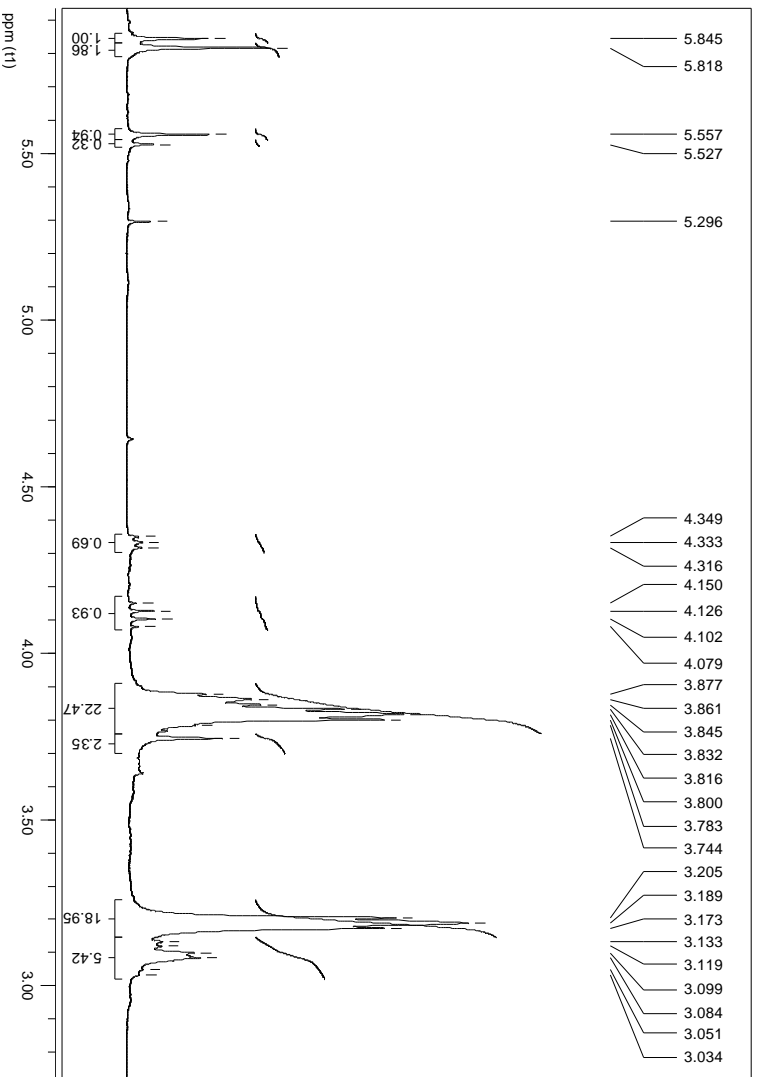
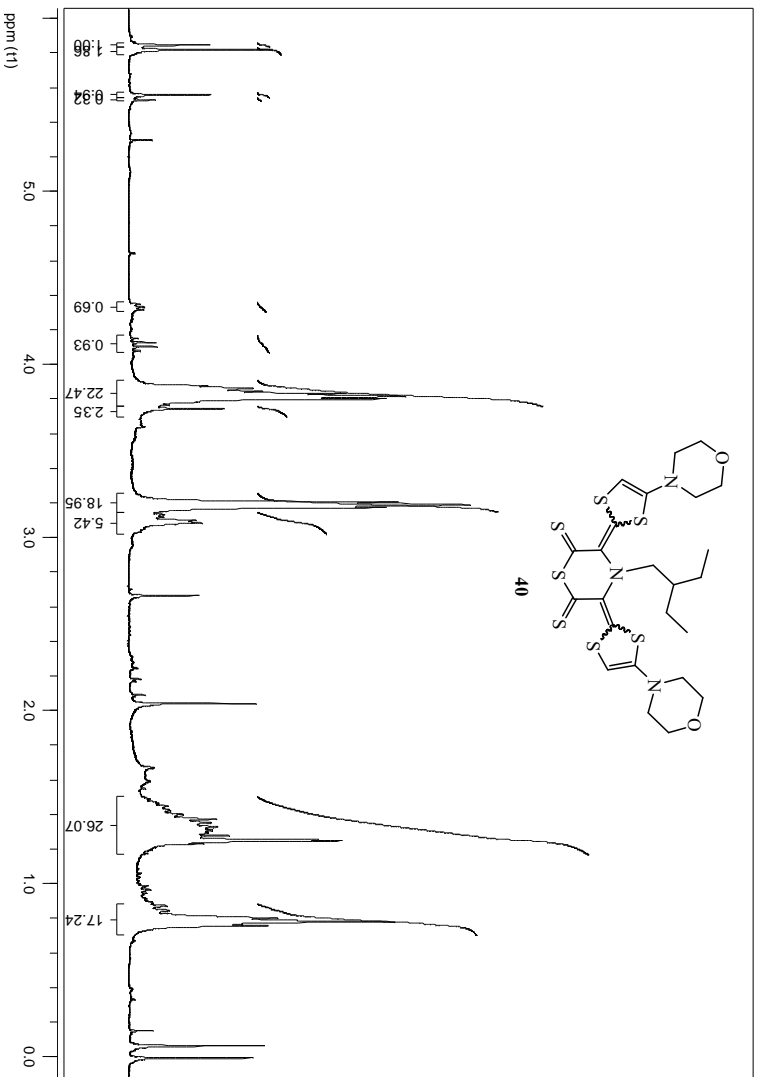
IR (KBr, cm^{-1}): 2956, 2921 y 2852 (C-H, st), 1716, 1644, 1544 y 1506 (C=S, st), 1444 y 1415 (C-H₃, st), 1372, 1329, 1272, 1230, 1201, 1161, 1114, 1067, 1025, 992 y 960.

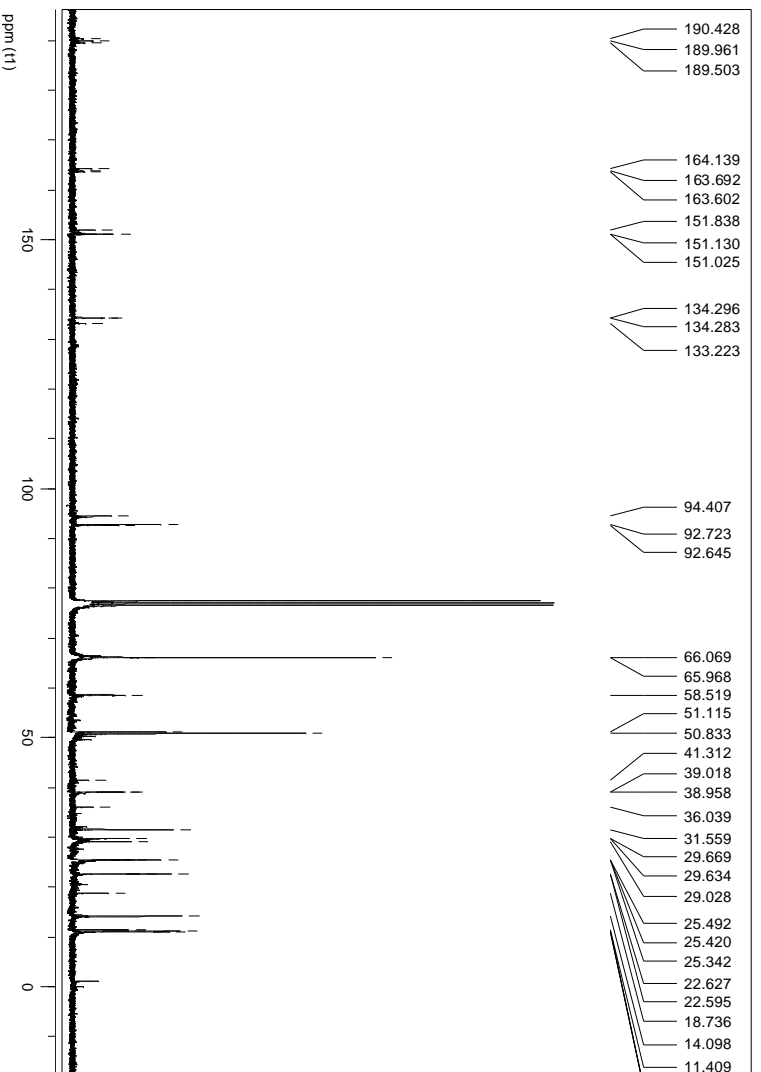
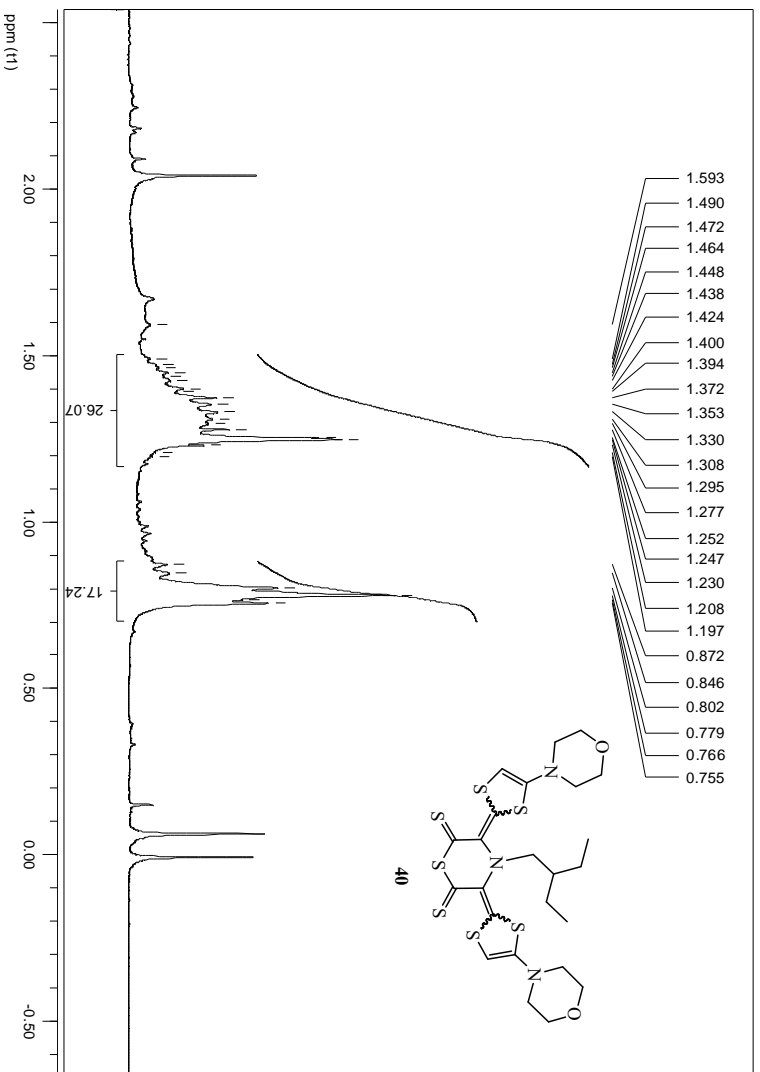
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 5.85 y 5.82 (s, 1 H, -C=CH), 5.56 y 5.53 (s, 1 H, -C=CH), 3.88-3.74 (m, 8 H, -CH₂-), 3.20-3.17 (m, 8 H, -CH₂-), 3.10-3.08 (m, 2 H, -N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 1.48-1.25 (m, 5 H, -N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 0.78 (t, $J=6.75$ Hz, 6 H, -N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂) ppm.

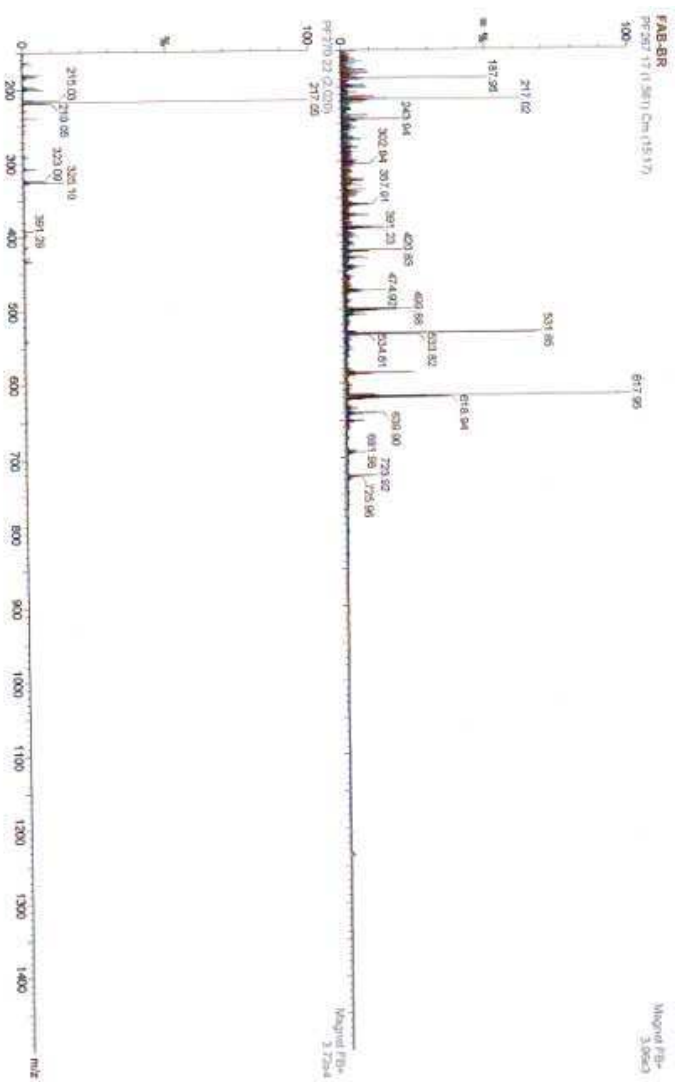
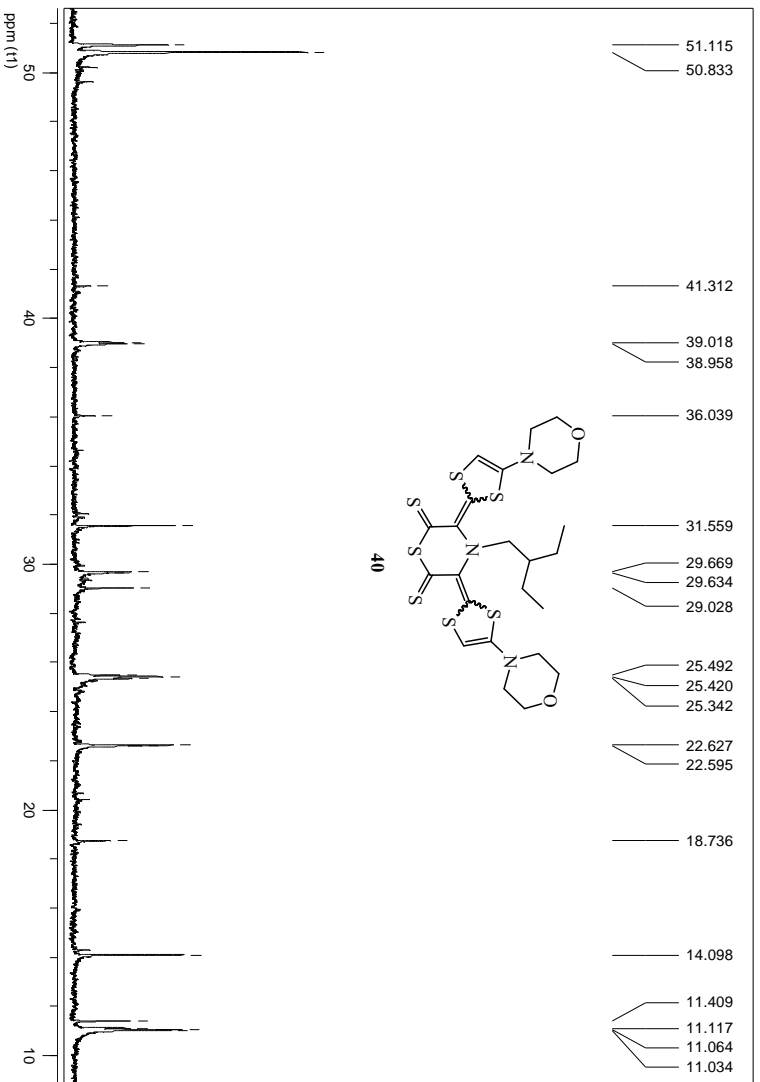
RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 189.96 (C=S), 164.13, 164.11, 163.69 y 163.60 (C terciario, sp²), 151.84, 151.12 y 151.02 (-C=CH-), 134.28 y 133.22 (C terciario, sp²), 94.41, 92.72 y 92.65 (-C=CH-), 66.44, 66.17, 66.07 y 65.97 (-CH₂-O-), 58.56 y 58.52 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 51.12, 50.84 y 50.22 (-CH₂-N-), 39.02 y 38.96 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 25.49, 25.42 y 25.34 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂), 11.41, 11.12, 11.06 y 11.04 (-N-CH₂-CH(CH₂CH₃)₂) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 618 (M⁺ + 1, 100), 532 (70).





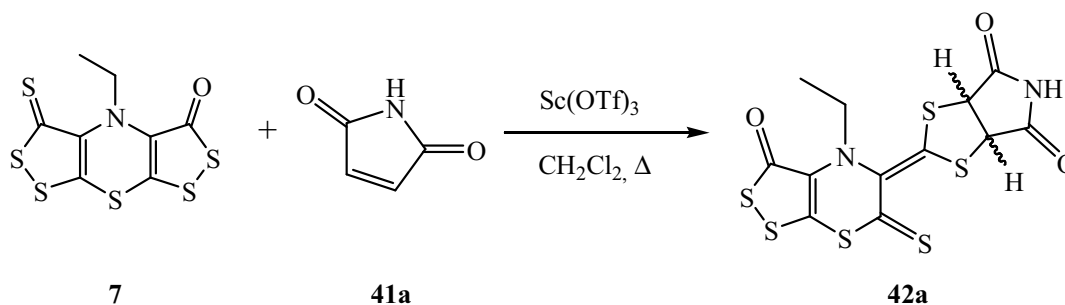




2.3. Reacciones de cicloadición de ditioltionas con dobles enlaces activados

2.3.1. Cicloadición de 1,2-ditiol-3-tionas con maleimidias simples

2.3.1.a. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con maleimida (**41a**)



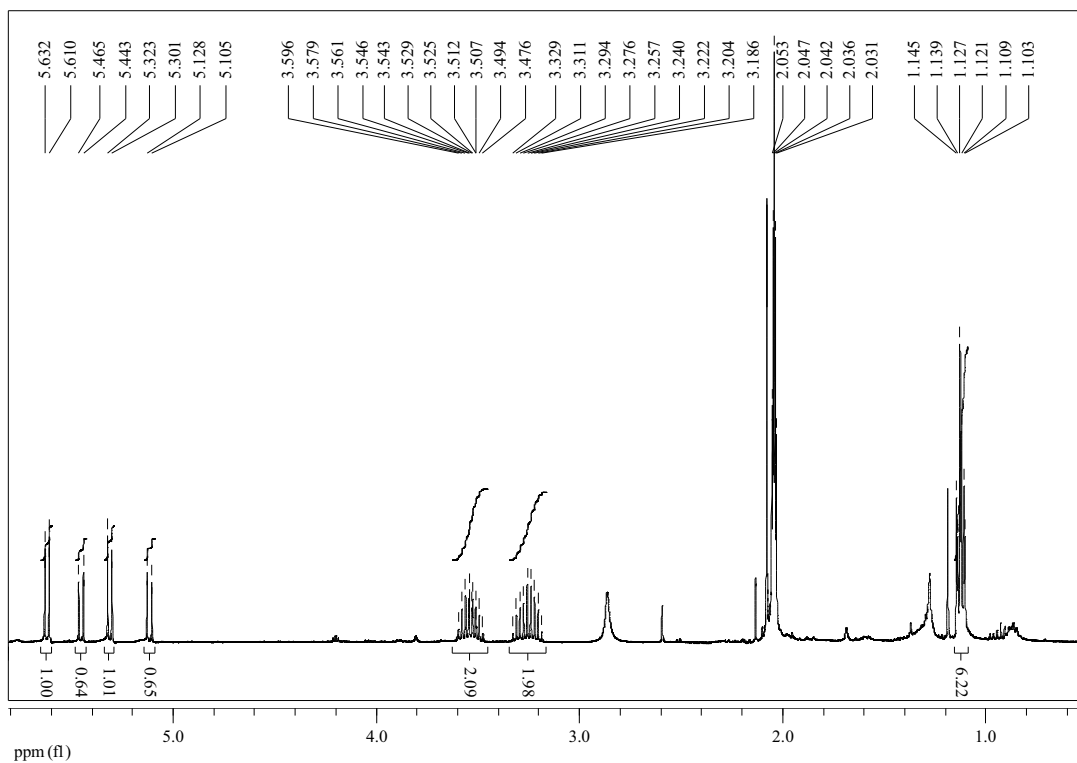
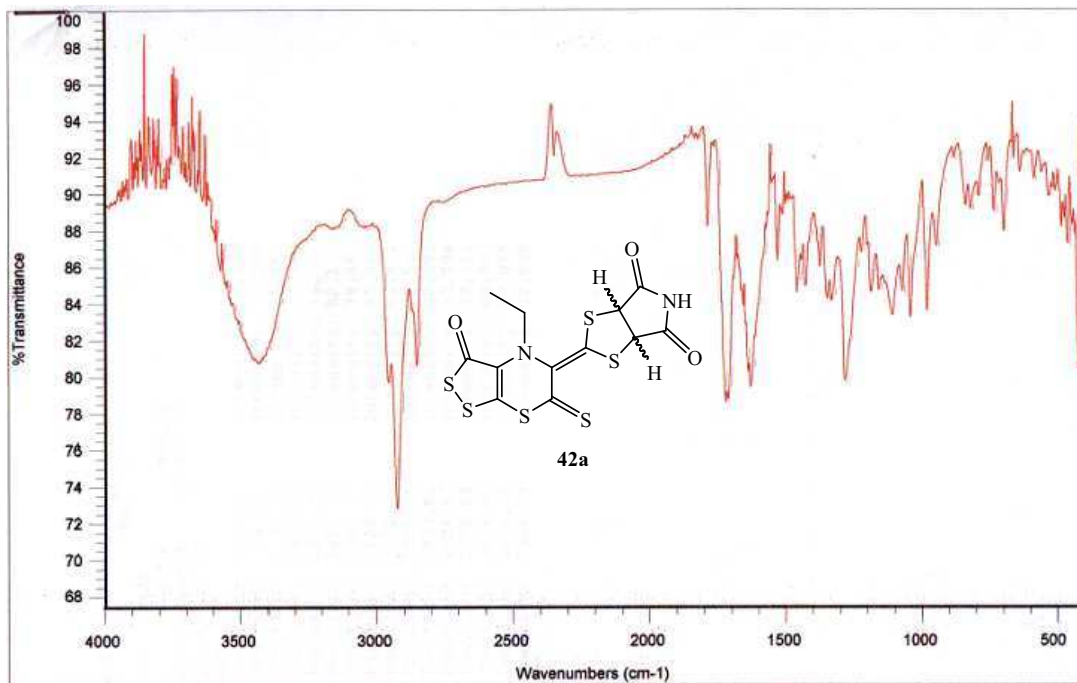
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 18 mg (0.19 mmol) de maleimida (**41a**) y 19 mg (0.04 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a diclorometano:acetato de etilo, 1:1 v/v), obteniéndose 42 mg de **42a** (67 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 119-120°C (descomp.).

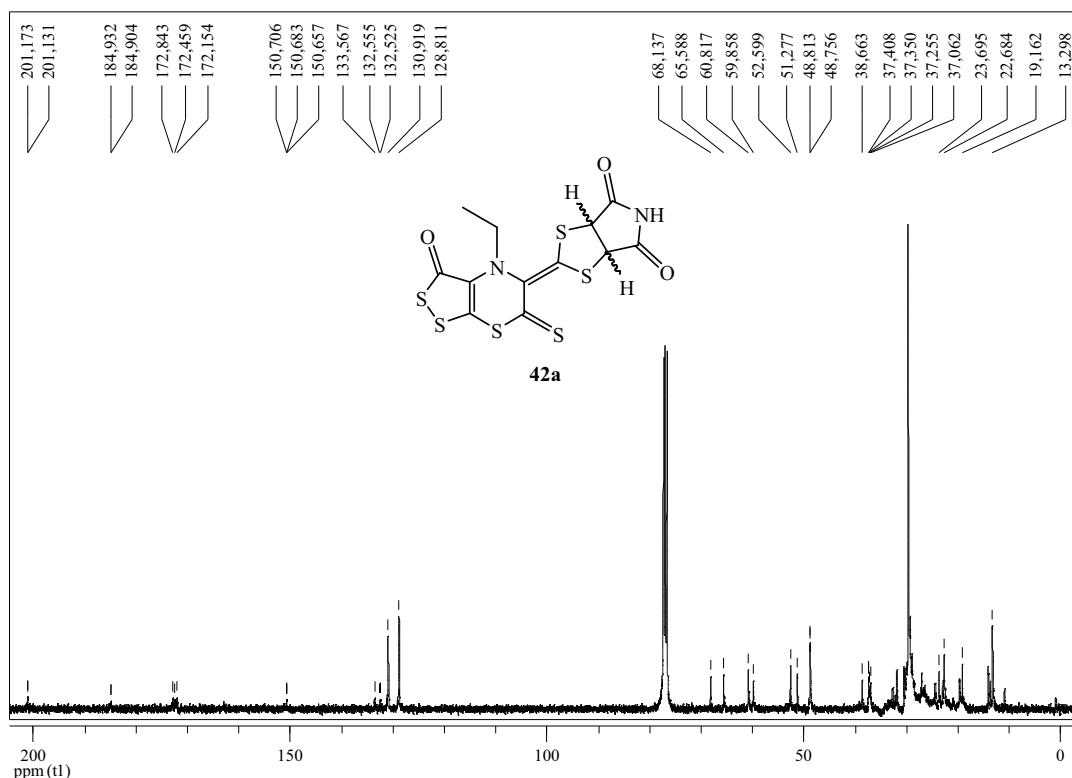
IR (KBr, cm⁻¹): 2956, 2924 y 2853 (C-H, st), 1721, 1712, 1639, 1631 y 1614 (C=O, st), 1283 (C=S, st).

RMN-¹H (CD₃COCD₃, 300 MHz) δ: 5.63 (d, *J*= 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 5.46 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 5.32 (d, *J*= 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 5.12 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 3.6-3.48 (m, *J*= 14.20 y 7.20 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 3.34-3.19 (m, *J*= 14.20 y 7.20 Hz, 1 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 1.14 (t, *J*= 7.20 Hz, 3 H, 3 x 1 -N-CH₂-CH₃), 1.13 (t, *J*= 7.20 Hz, 3 H, 3 x 1 -N-CH₂-CH₃) ppm.

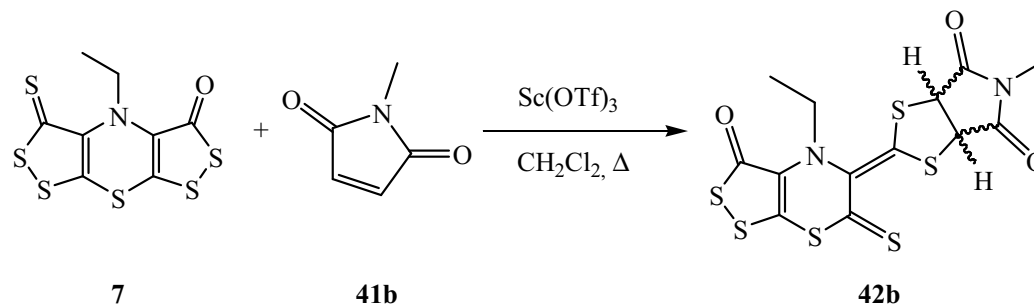
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.17 y 201.13 (C=S), 184.93 y 184.90 (C=O), 172.84, 172.46 y 172.15 (-N-C=O), 150.71 50.68 y 150.66 (C terciario, sp²), 133.56, 132.56 y 132.53 (C terciario, sp²), 130.92 (C terciario, sp²), 128.81 (C

terciario, sp^2), 60.82 y 59.86 (-CH-), 52.53 y 51.28 (-CH-), 48.81 y 48.77 (-N-CH₂-CH₃), 13.30 (-N-CH₂-CH₃) ppm.





2.3.1.b. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con *N*-metilmaleimida (**41b**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 30 mg (0.093 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 12.4 mg (0.111 mmol) de *N*-metilmaleimida (**41b**) y 11 mg (0.023 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a diclorometano:acetato de etilo,

98:2 v/v), obteniéndose 31 mg de **42b** (77 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 88-89°C (descomp.).

IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2923 y 2852 (C-H, st), 1783, 1704, 1677, 1666, 1658, 1650, 1639, 1632 y 1614 (C=O, st), 1536 y 1531 (C=S, st), 1461 y 1431 (C-H₃, st).

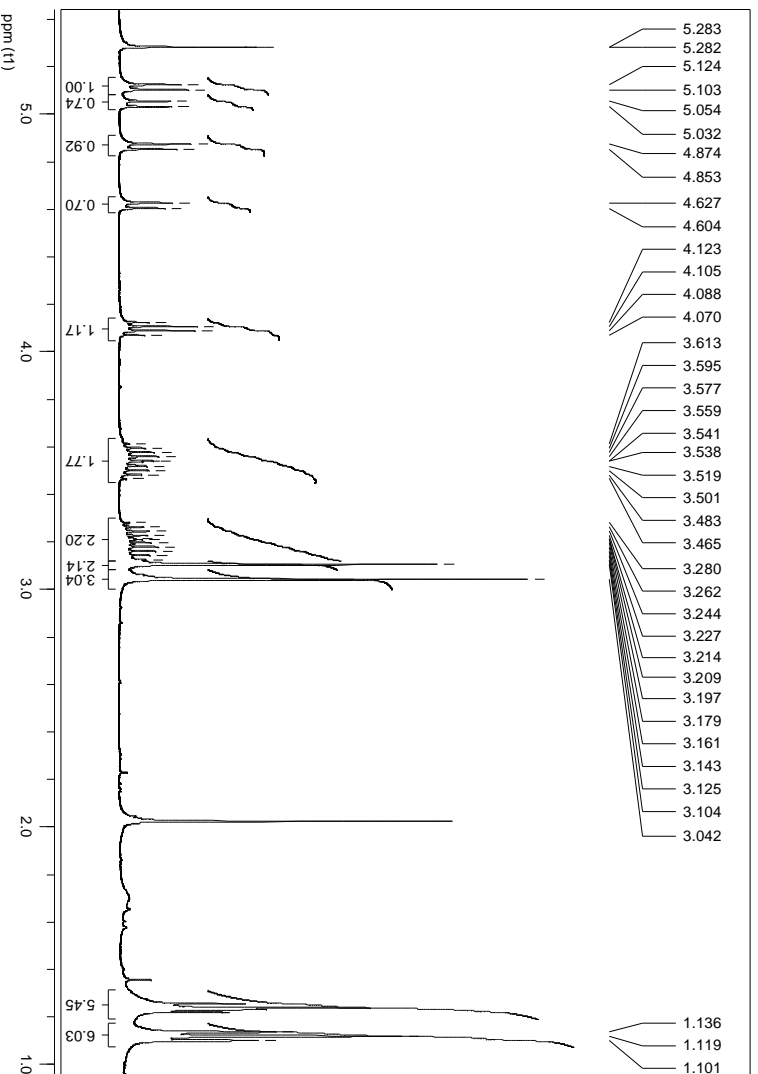
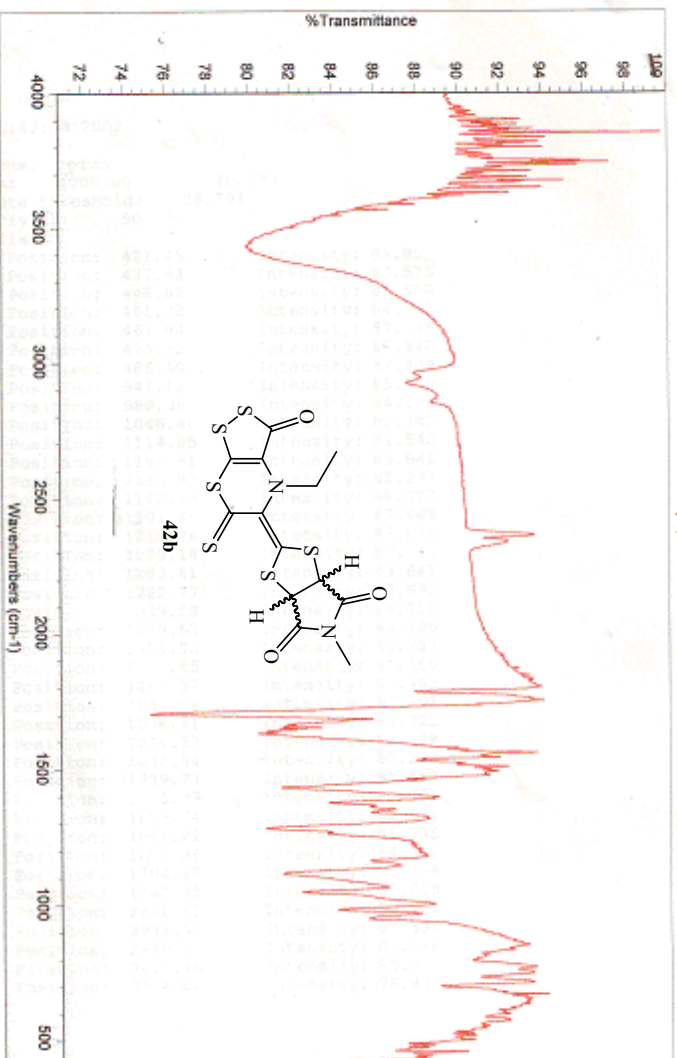
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.13 (d, J = 8.36 Hz, 1 H, -CH-), 5.05 (d, J = 9.16 Hz, 1 H, -CH-), 4.88 (d, J = 8.36 Hz, 1 H, -CH-), 4.63 (d, J = 9.16 Hz, 1 H, -CH-), 3.63-3.48 (m, J = 14.10 y 7.23 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 3.29-3.14 (m, J = 14.10 y 7.23 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 3.11 (s, 3 H, -N-CH₃), 3.05 (s, 3 H, -N-CH₃), 1.13 (t, J = 7.23 Hz, 6 H, 3 x 2 -N-CH₂-CH₃) ppm.

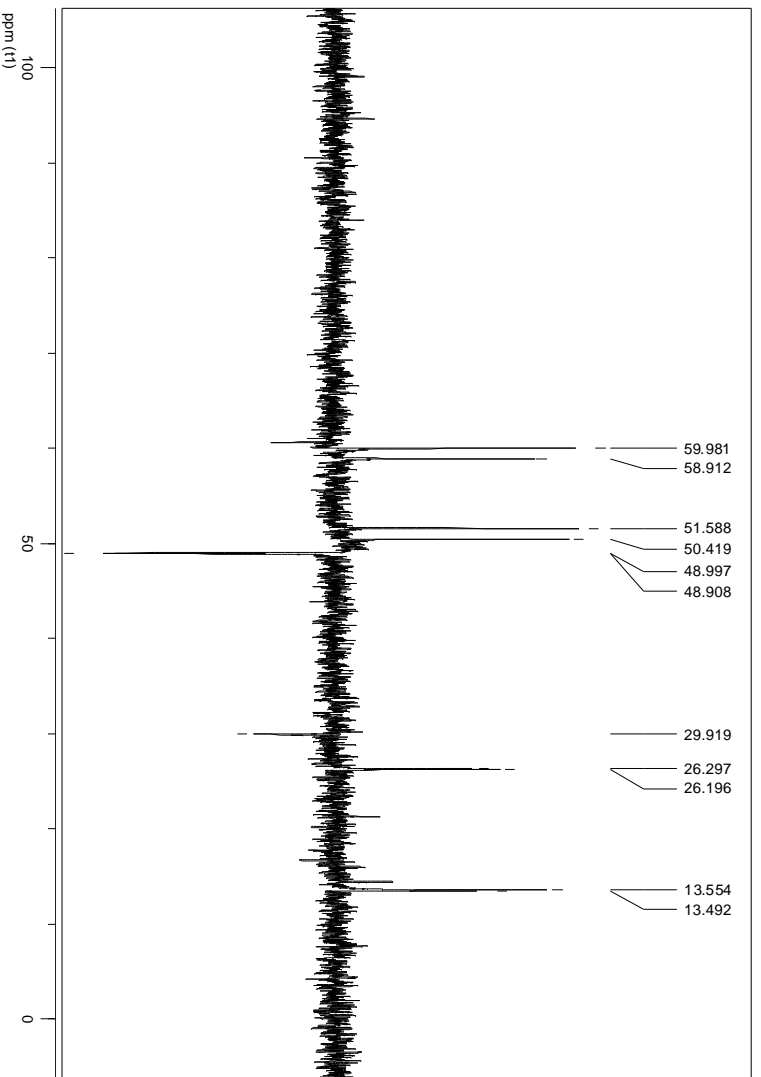
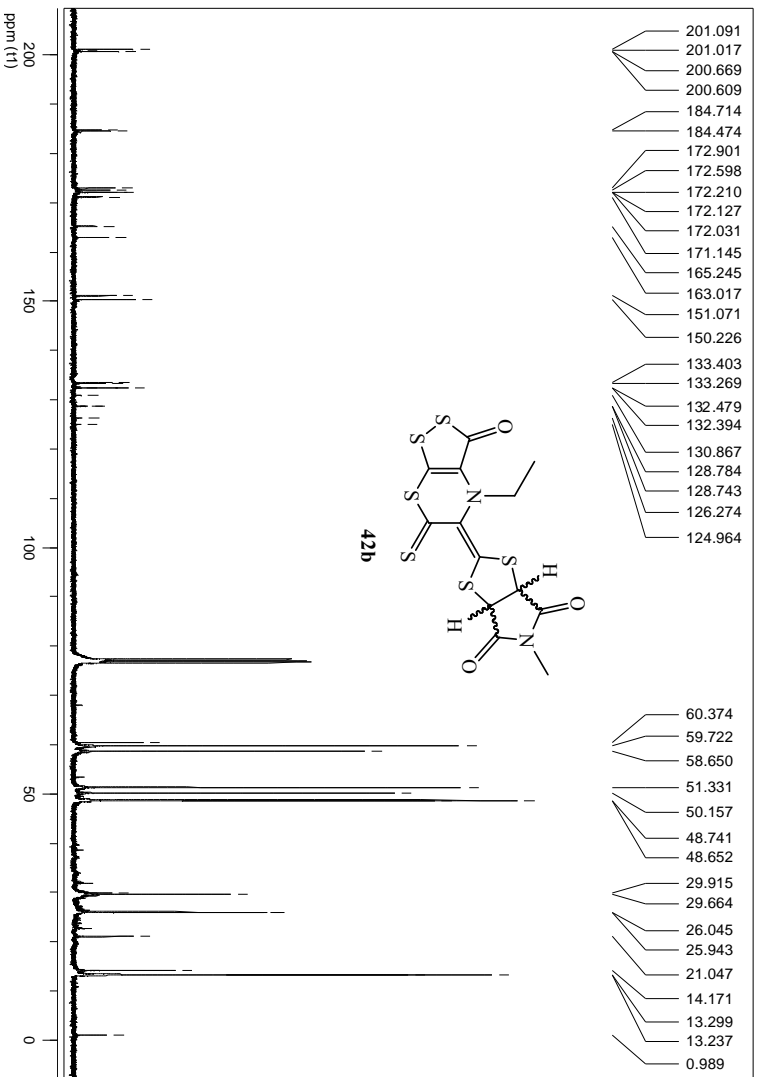
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 201.09 y 200.66 (C=S), 184.70 y 184.47 (C=O), 172.90, 172.59, 172.20, 172.12 y 171.14 (-N-C=O), 165.23 y 163.00 (C terciario, sp²), 151.06 y 150.21 (C terciario, sp²), 133.39, 133.26 y 132.46 (C terciario, sp²), 59.71 y 58.64 (-CH-), 51.32 y 50.14 (-CH-), 48.69 (-N-CH₂-CH₃), 25.98 (-N-CH₃), 13.26 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

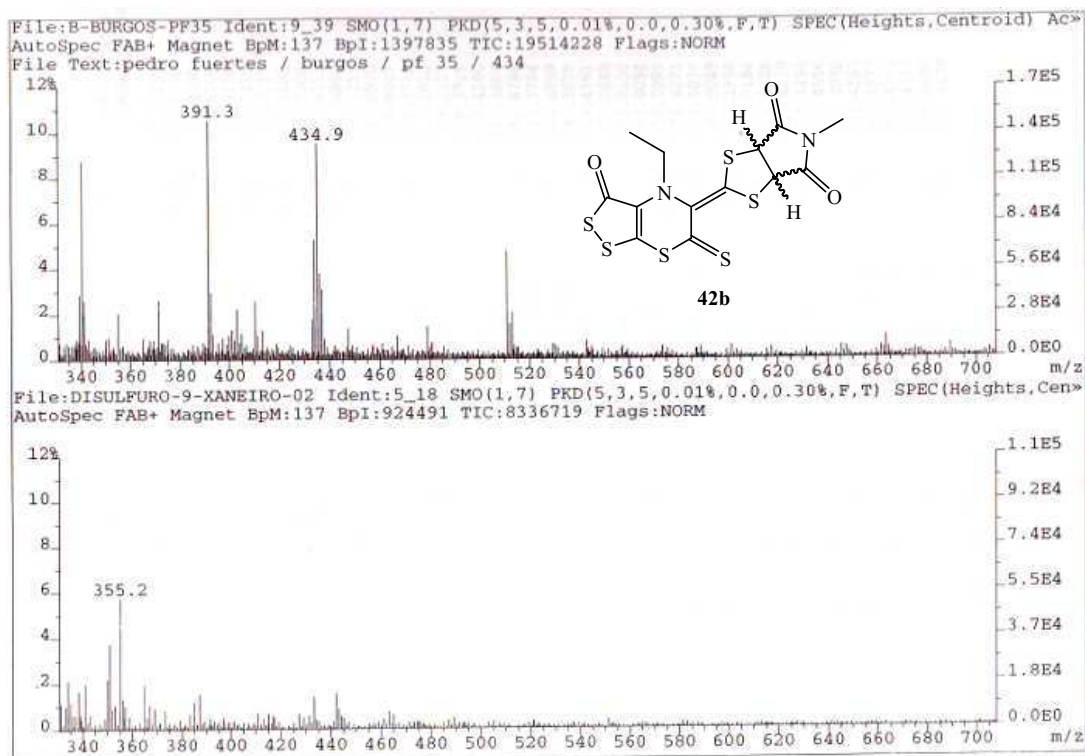
EM (FAB⁺) m/z (%): 434 (M⁺ + 1, 9), 391 (11), 340 (9), 323 (11).

HRMS: calculada para C₁₃H₁₀N₂O₃S₆: 433.901573 encontrada: 433.901584.

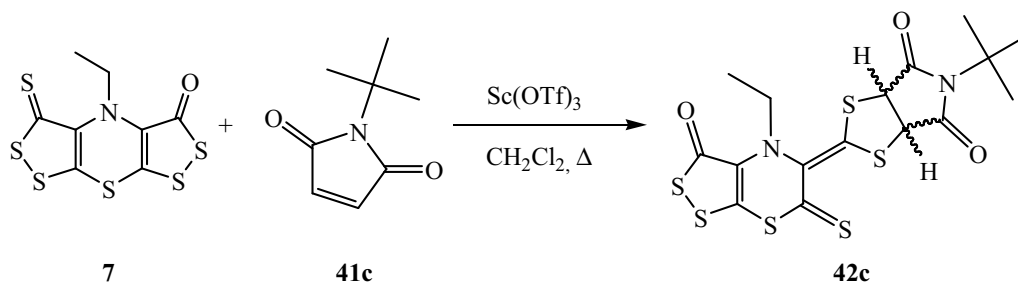
Análisis: Calculado para C₁₃H₁₀N₂O₃S₆: C, 35.92; H, 2.32; N, 6.45; hallado: C, 35.98; H, 2.36; N, 6.39.







2.3.1.c. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N*-^tbutilmaleimida (41c)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 10 mg (0.031 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 5 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 11.3 μ L (12 mg, 0.077 mmol) de *N*-*tert*-butilmaleimida (**41c**) y 4 mg (0.0077 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 82:18 v/v a diclorometano), obteniéndose 12 mg de **42c** (81 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 94-95°C (descomp.).

IR (KBr, cm^{-1}): 2963, 2922 y 2851 (C-H, st), 1704, 1667, 1658, 1650, 1642, 1632 y 1614 (C=O, st), 1460, 1441 y 1434 (C=S, st), 1408, 1402, 1366 y 1333 (C-H₃, st).

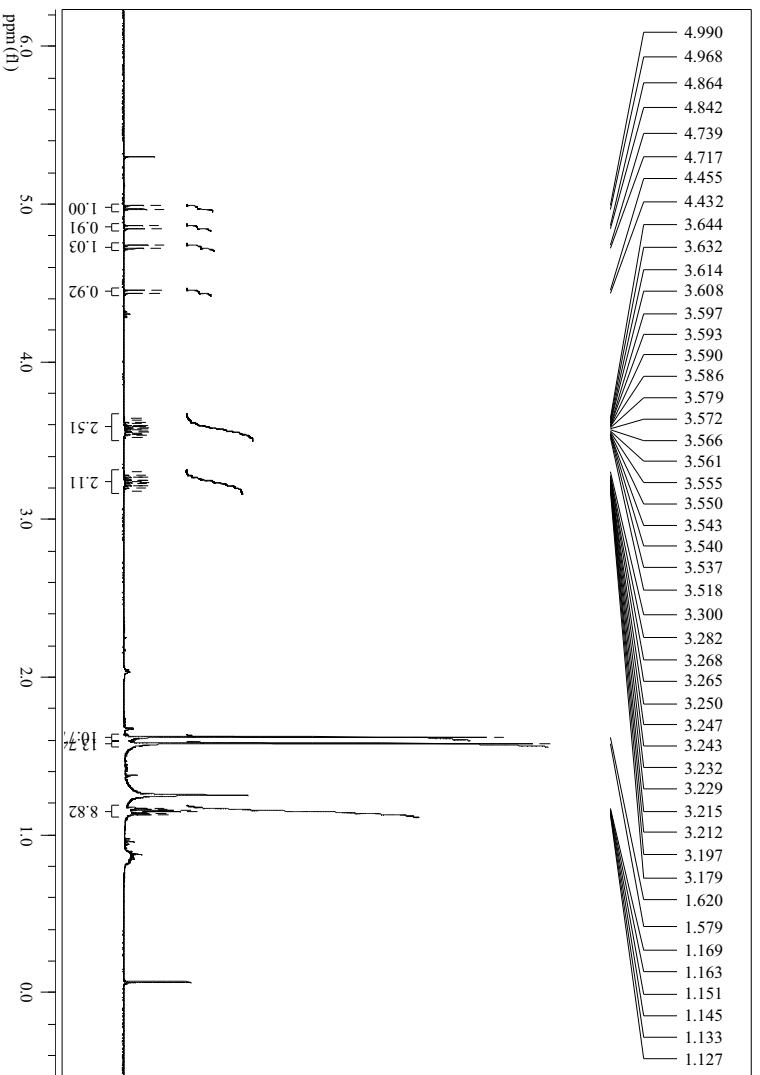
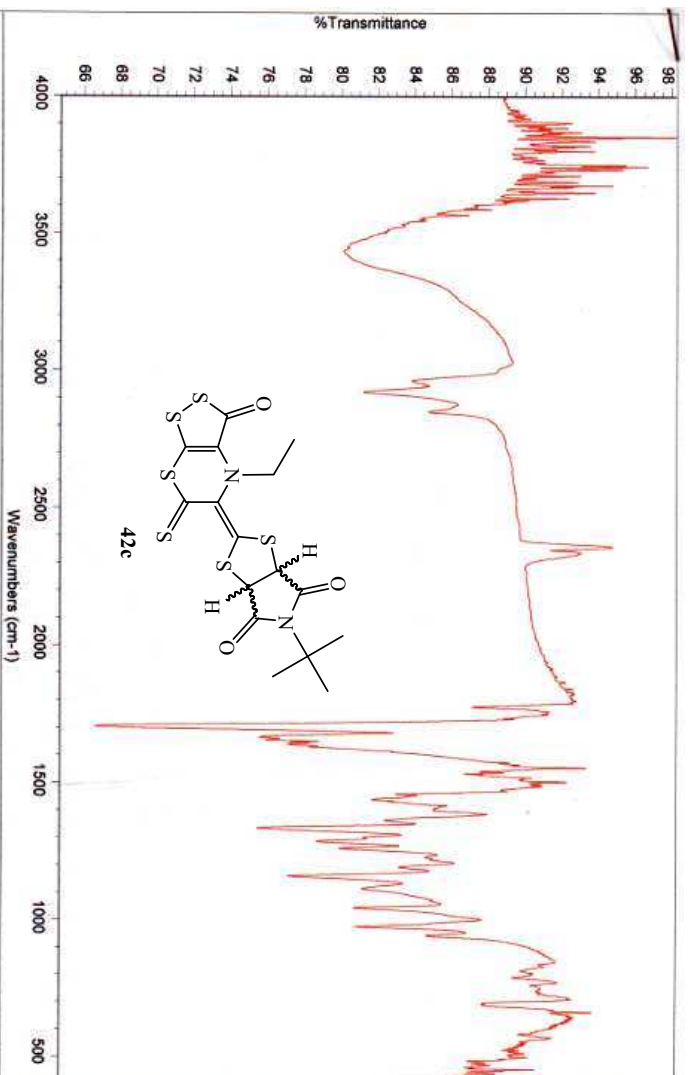
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.98 (d, J = 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 4.85 (d, J = 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 4.73 (d, J = 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 4.44 (d, J = 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 3.63-3.52 (m, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 3.30-3.19 (m, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 1.62 (s, 6 H, 3 x 2 -N-C(CH₃)₃), 1.58 (s, 12 H, 6 x 2 -N-C(CH₃)₃), 1.15 (t, J = 7.20 Hz, 3 H, -N-CH₂-CH₃) 1.14 (t, J = 7.20 Hz, 3 H, -N-CH₂-CH₃) ppm.

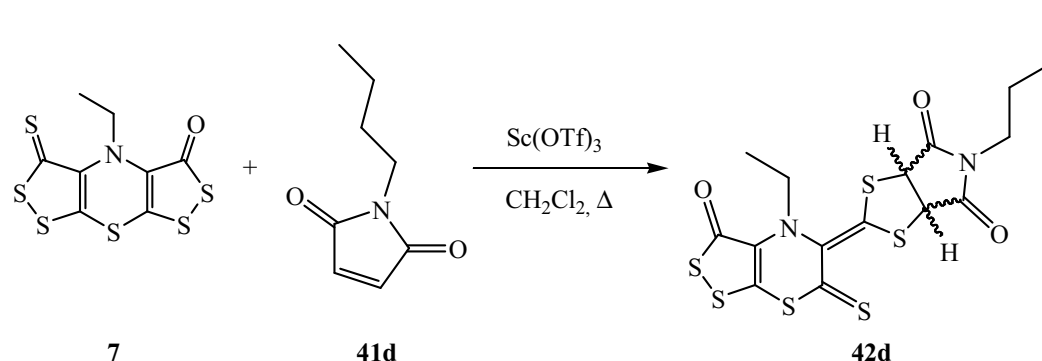
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 200.71 y 200.67 (C=S), 184.72 y 184.54 (C=O), 173.55, 173.26, 172.83 y 172.71 (-N-C=O), 165.56 y 164.09 (C terciario, sp²), 151.04 y 150.23 (C terciario, sp²), 135.18, 133.43, 133.06, 132.52, 132.49, 130.91, 128.81 y 124.99 (C terciario, sp²), 60.29 y 58.72 (-CH-), 51.80 y 50.45 (-CH-), 48.68 (-N-CH₂-CH₃), 32.05 (-N-C(CH₃)₃), 29.69 (-N-C(CH₃)₃), 28.14 (-N-C(CH₃)₃), 13.29 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 477 (M⁺ + 1, 6), 391 (15), 323 (11).

HRMS: calculada para C₁₆H₁₆N₂O₃S₆: 475.948193 encontrada: 475.948523.

Análisis: Calculado para C₁₆H₁₆N₂O₃S₆: C, 40.31; H, 3.38; N, 5.88; hallado: C, 40.26; H, 3.46; N, 5.92.



2.3.1.d. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N*-butilmaleimida (41d)

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 10 mg (0.031 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 5 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 11.3 μL (12 mg, 0.077 mmol) de *N*-butilmaleimida (**41d**) y 4 mg (0.0077 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 82:18 v/v a diclorometano), obteniéndose 13 mg de **42d** (88 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 92-93°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2955, 2927 y 2866 (C-H, st), 1782, 1705, 1666, 1658, 1650, 1639 y 1633 (C=O, st), 1536, y 1531 (C=S, st), 1460, 1439 y 1434 (C-H₂, st).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5.11 (d, *J*= 8.56 Hz, 1 H, -CH-), 5.03 (d, *J*= 8.92 Hz, 1 H, -CH-), 4.86 (d, *J*= 8.56 Hz, 1 H, -CH-), 4.62 (d, *J*= 8.92 Hz, 1 H, -CH-), 3.62-3.48 (m, 4 H, 2 x 2 -NCH₂CH₂-), 3.28-3.15 (m, *J*= 14.40 y 7.17 Hz, 2 H, 1 x 2 -NCH₂CH₃), 1.67-1.52 (m, 4 H, 2 x 2 -N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.37-1.24 (m, 4 H, 2 x 2 -N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.13 (t, *J*= 7.07 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) 1.13 (t, *J*= 7.17 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃), 0.95-0.88 (m, 6 H, 3 x 2 -N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) ppm.

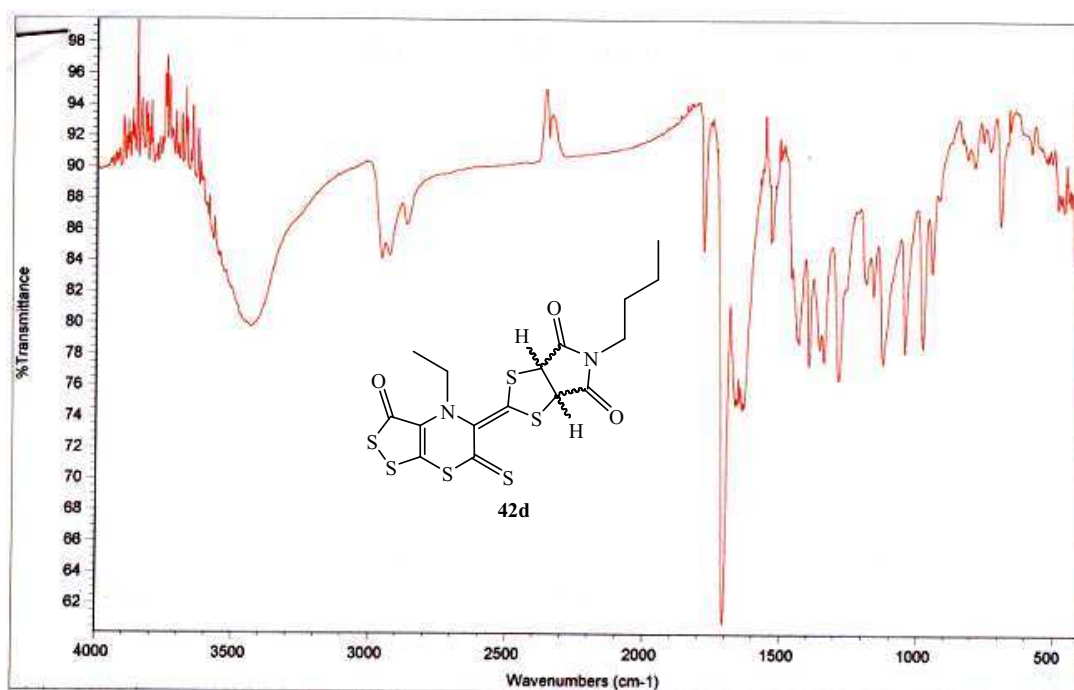
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 200.95 y 200.51 (C=S), 184.72 y 184.46 (C=O), 172.78, 172.48, 172.19 y 172.043 (-N-C=O), 165.31 y 163.29 (C terciario, sp²), 151.13 y 150.26 (C terciario, sp²), 133.30 y 132.46 (C terciario, sp²), 59.79 y 58.62 (-CH-), 51.31 y 50.10 (-CH-), 48.70 (-N-CH₂-CH₃), 39.87 (-N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 29.42 (-N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 19.93

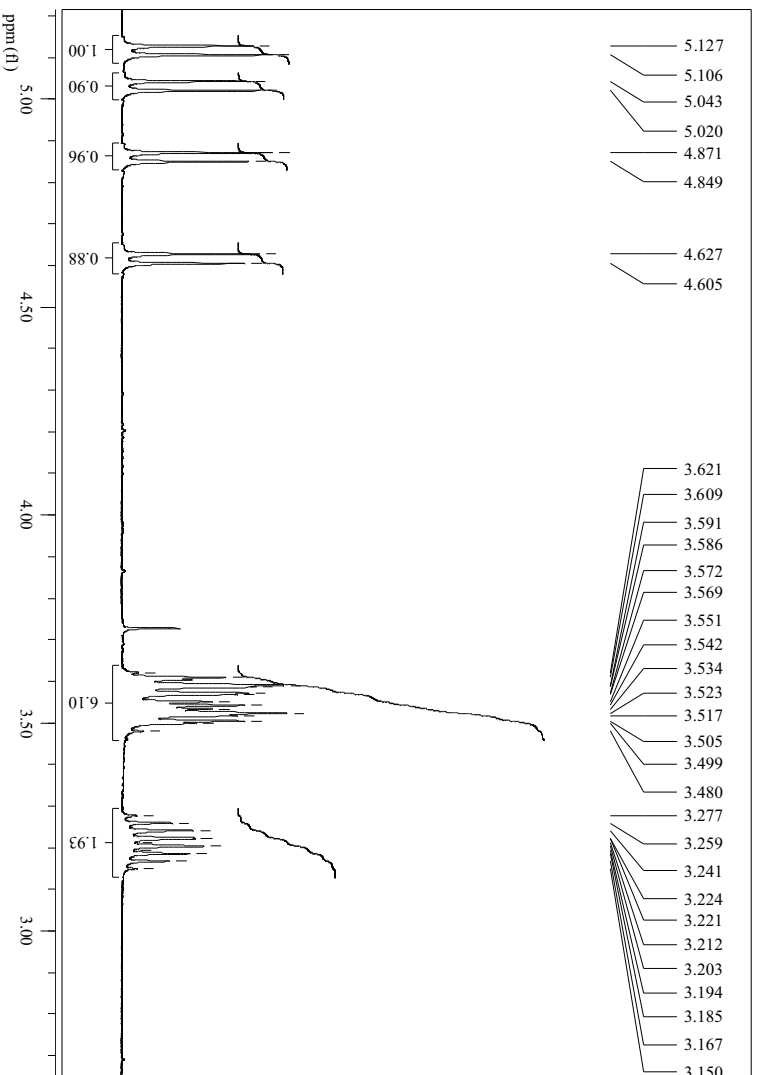
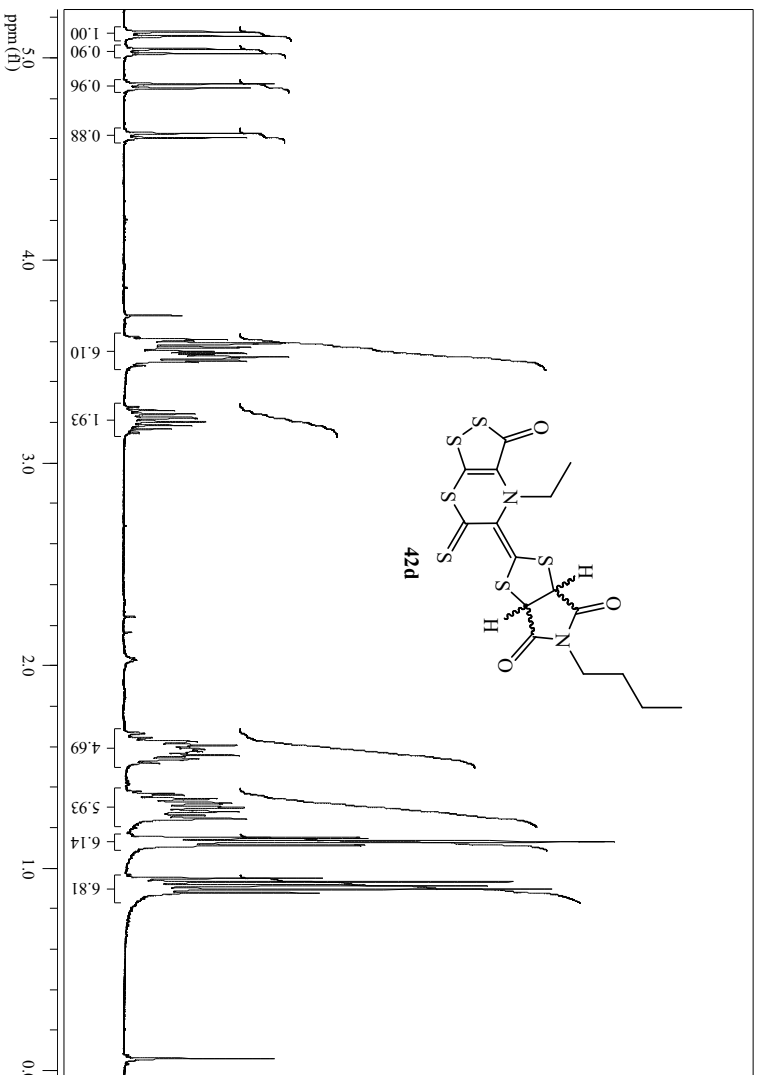
(-N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.50 (-N-CH₂-CH₃), 13.25 (-N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) ppm.

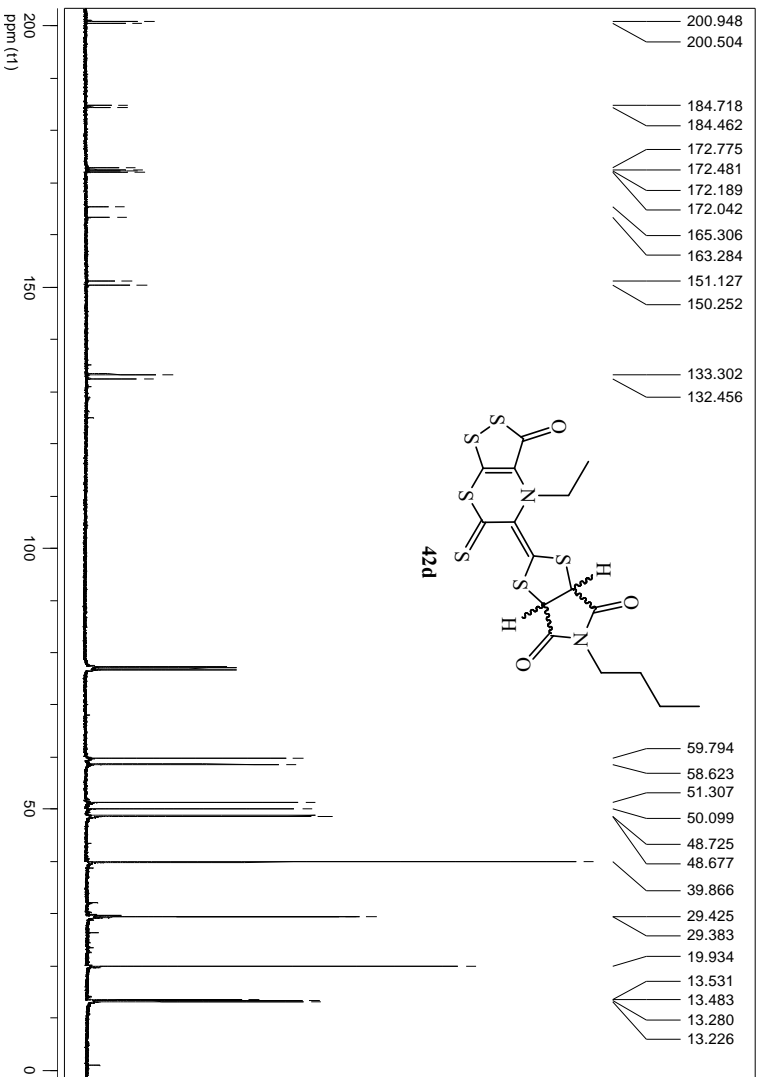
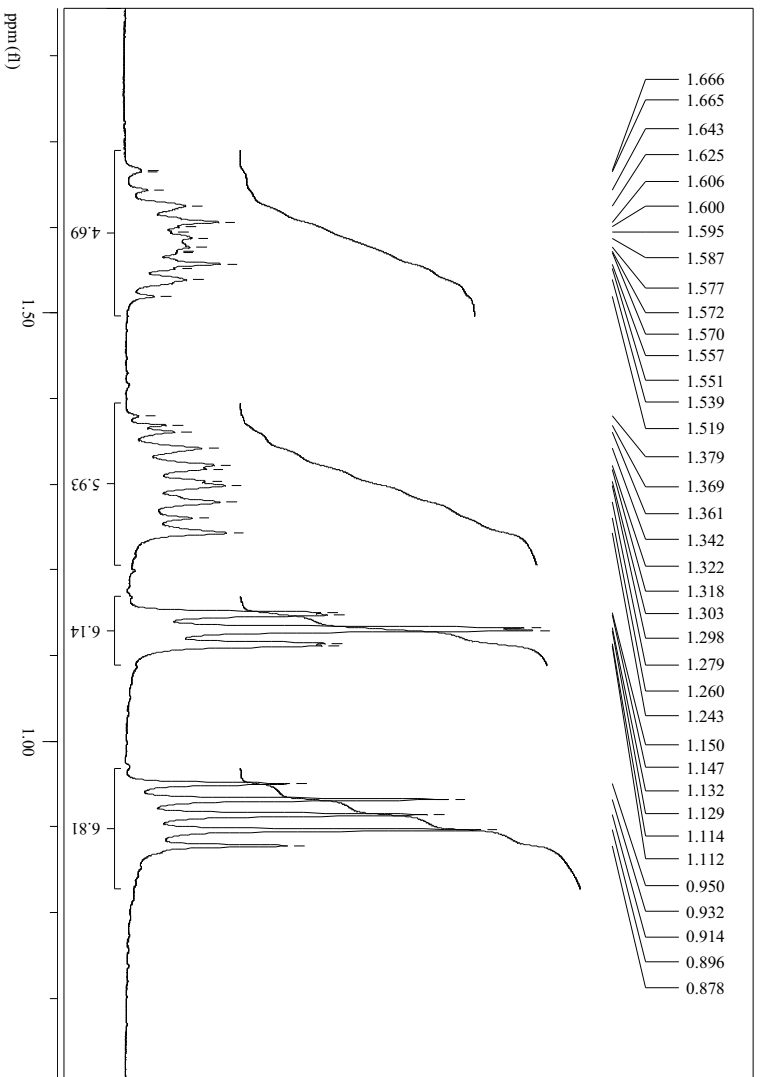
EM (FAB⁺) m/z (%): 477 (M⁺ + 1, 4), 338 (10).

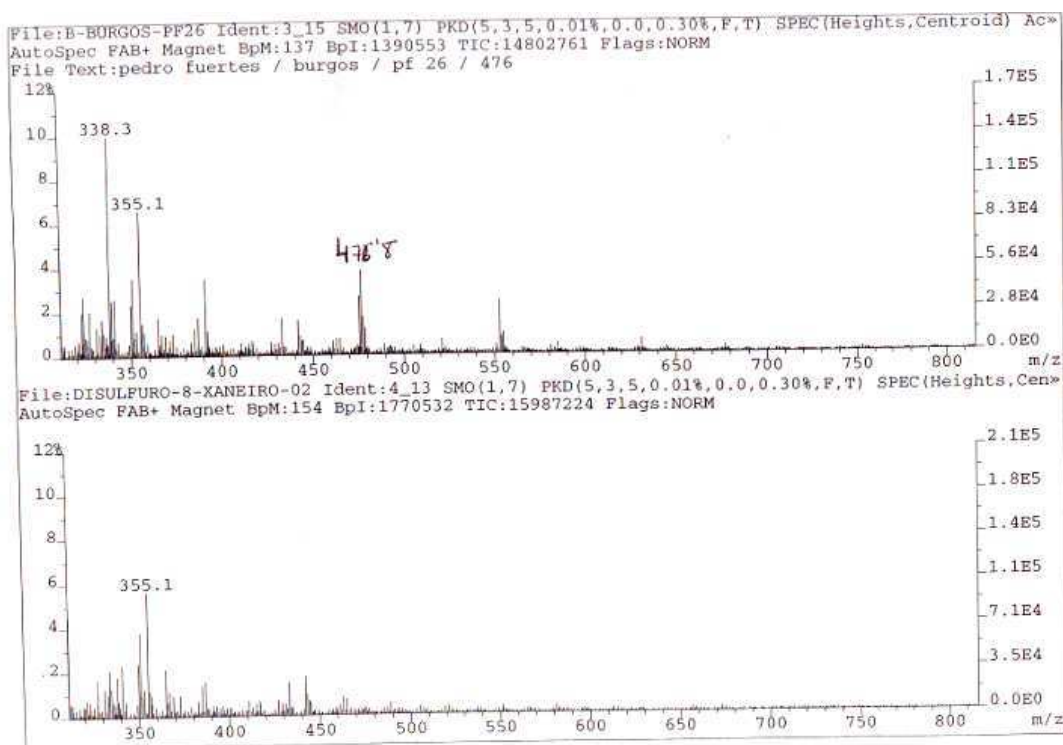
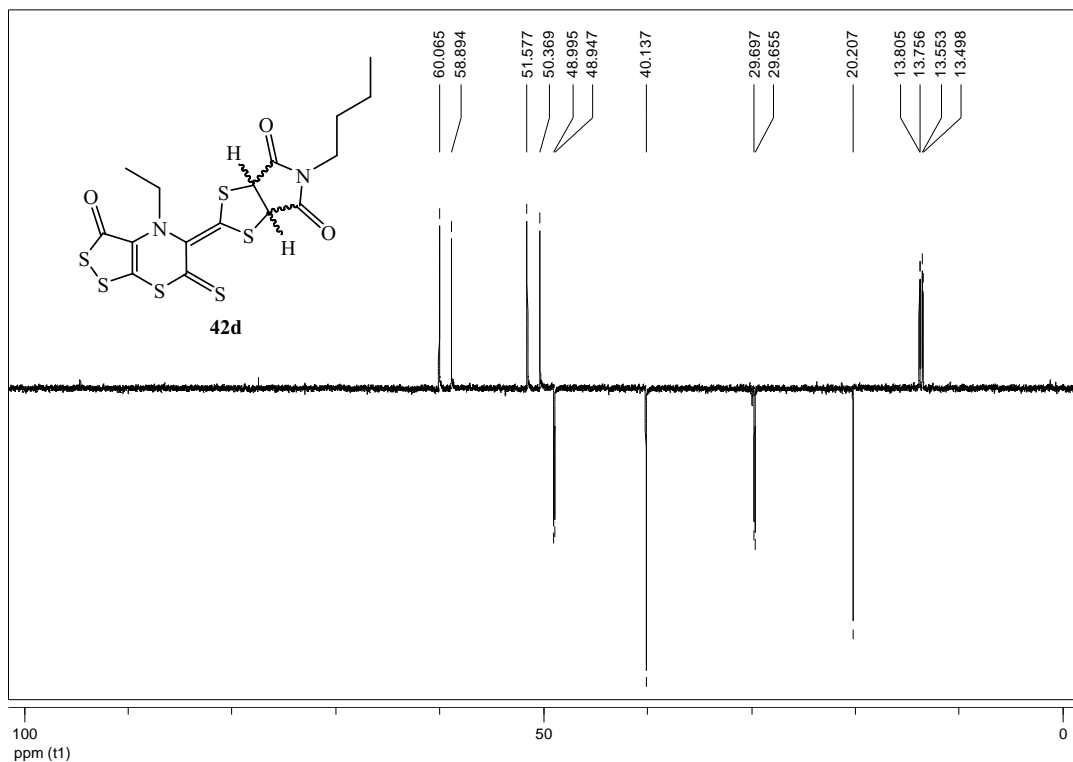
HRMS: calculada para C₁₆H₁₆N₂O₃S₆: 475.948523 encontrada: 475.950180.

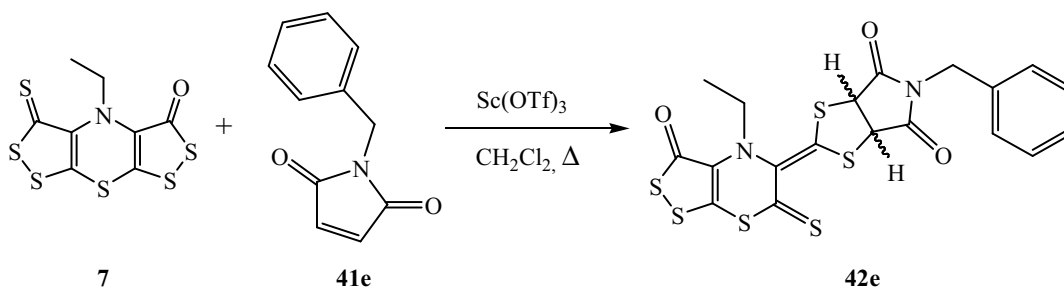
Análisis: Calculado para C₁₆H₁₆N₂O₃S₆: C, 40.31; H, 3.38; N, 5.88; hallado: C, 40.32; H, 3.51; N, 5.92.









2.3.1.e. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N*-bencilmaleimida (41e)

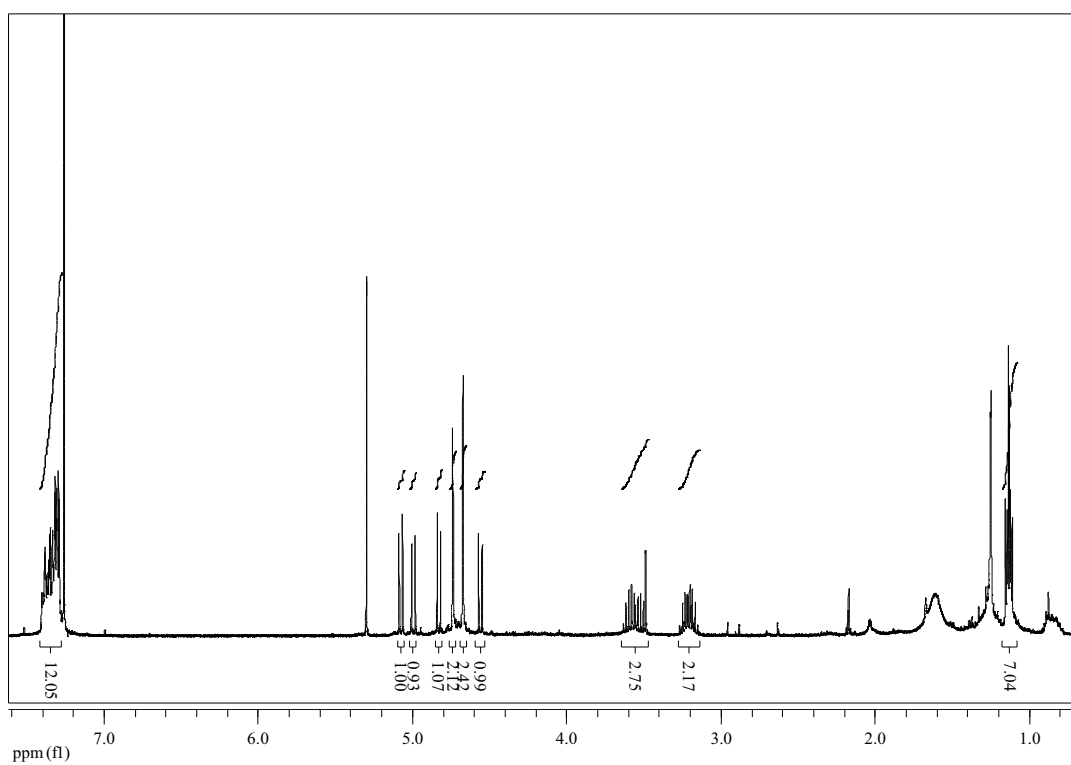
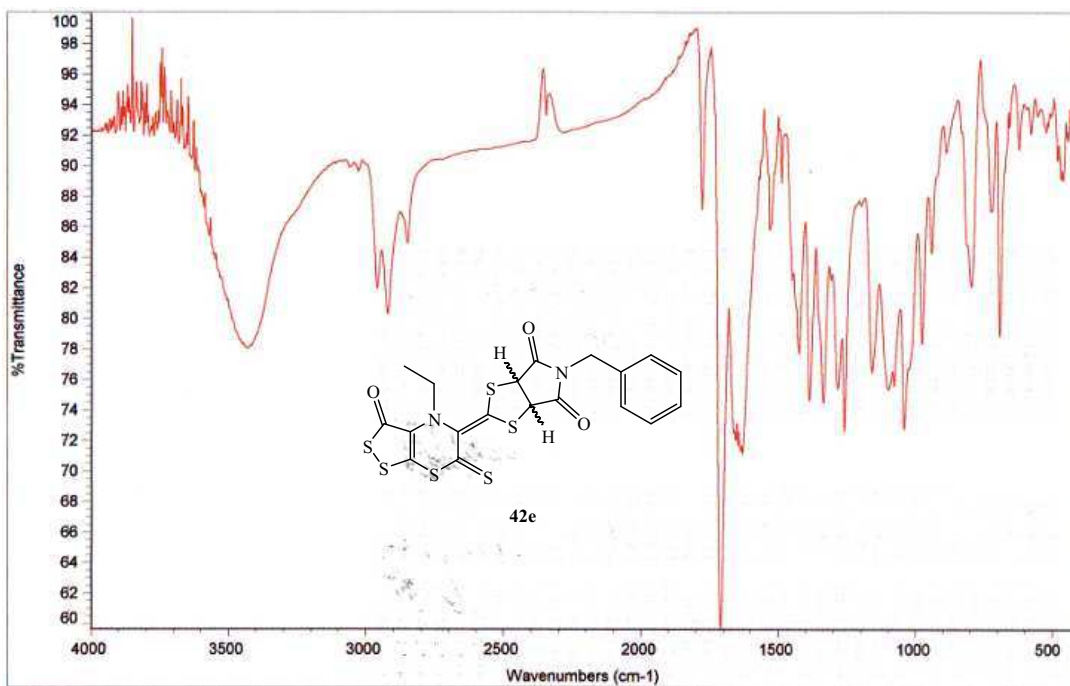
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 19 mg (0.14 mmol) de *N*-bencilmaleimida (**41e**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 32 mg (0.12 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) y 12 mg (0.03 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (de éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 21 mg de **42e** (42 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 105-106°C.

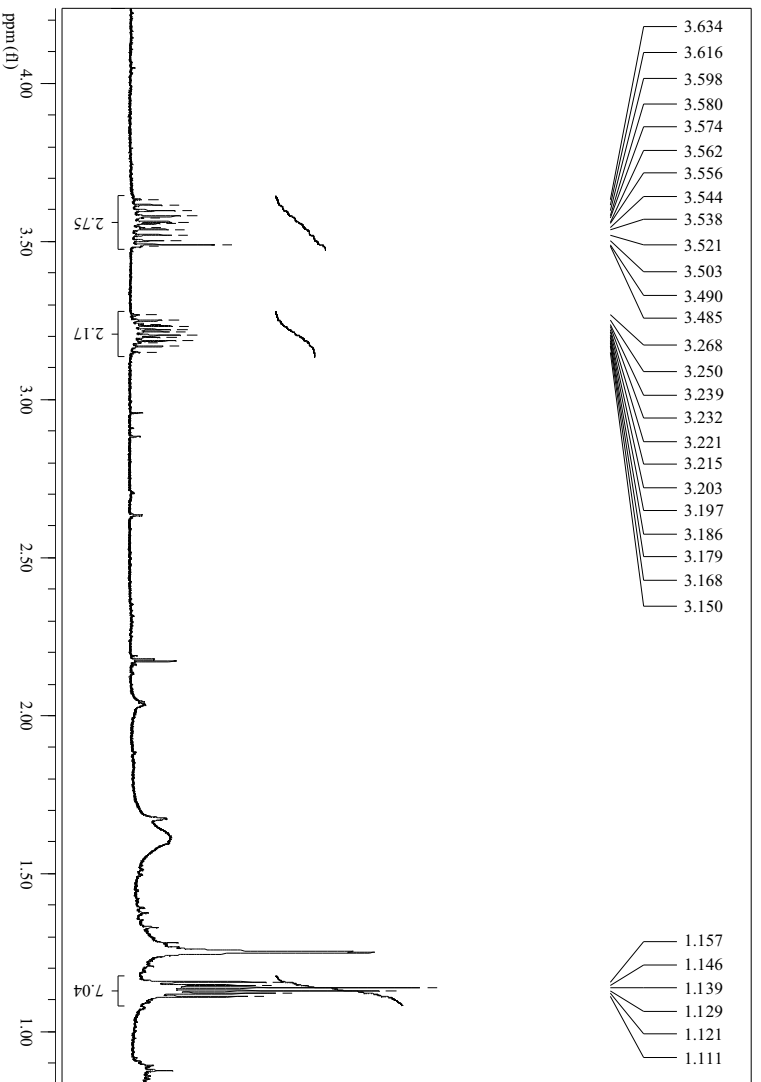
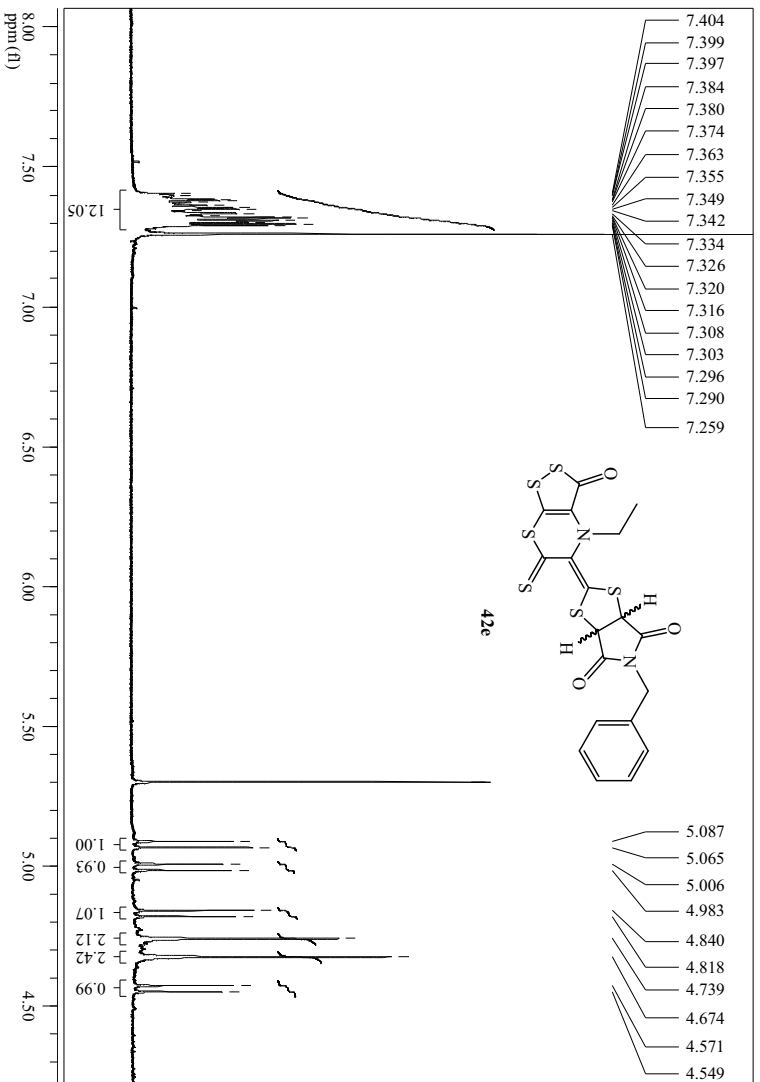
IR (KBr, cm⁻¹): 2961, 2924 y 2853 (C-H, st), 1783, 1710, 1666, 1658, 1650, 1640 y 1633 (C=O, st), 1536, (C=S, st), 1454, 1429, 1390, 1339 y 1312 (H_{arom.}, st).

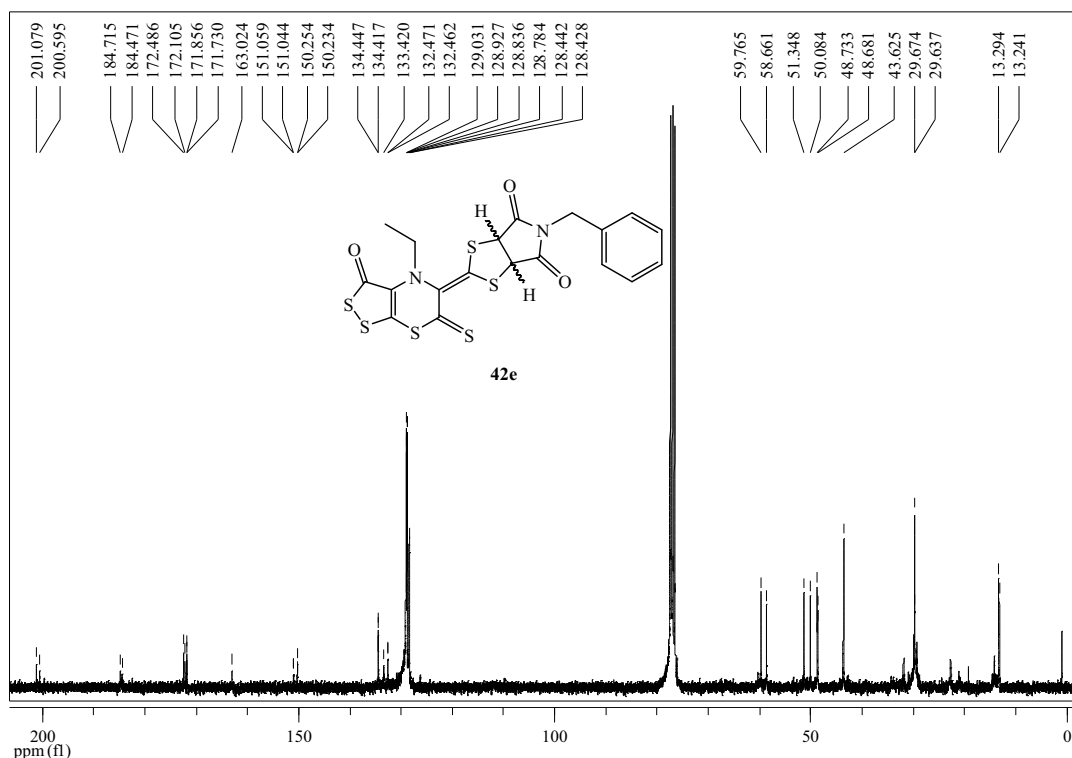
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.39-7.27 (m, H_{arom.}), 5.07 (d, *J*= 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 4.98 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.82 (d, *J*= 8.80 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.73 (s, 2 H, -CH₂-), 4.66 (s, 2 H, -CH₂-), 4.55 (d, *J*= 9.00 Hz, 1 H, ½ -CH-), 3.62-3.47 (m, *J*= 14.20 y 7.00 Hz, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 3.26-3.14 (m, *J*= 14.20 y 7.00 Hz, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 1.13 (t, *J*= 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃), 1.12 (t, *J*= 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 201.07 y 200.59 (C=S), 184.71 y 184.47 (C=O), 172.48, 172.09, 171.85 y 171.72 (-N-C=O), 163.02 (C terciario, sp²), 151.05 y 150.25 (C terciario, sp²), 134.44, 133.41 y 132.46 (C terciario, sp²), 129.03, 128.92, 128.83, 128.78 y 128.43 (-C_{arom.}), 59.76 y 58.66 (-CH-), 51.34 y 50.08 (-CH-), 48.73 y 48.66 (-NCH₂CH₃), 43.76 y 43.62 (-CH₂-), 13.29 y 13.24 (-NCH₂CH₃) ppm.

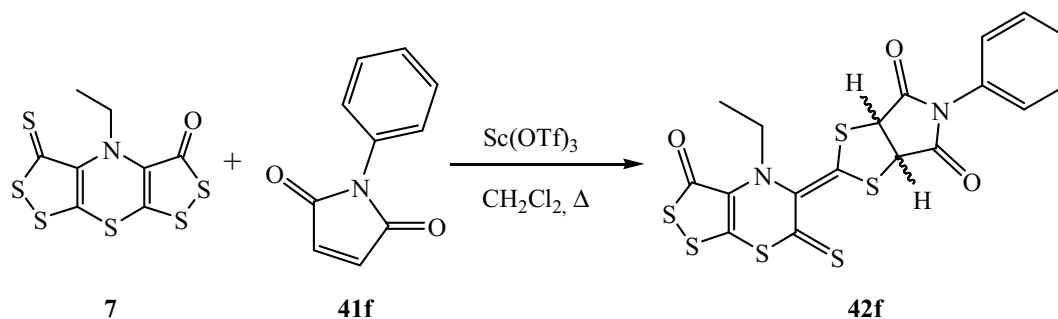
EM (IE) m/z (%): 494 (M⁺ - O, 6), 465 (M⁺ - O, - CH₂CH₃, 16), 323 (100).







2.3.1.f. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con *N*-fenilmaleimida (**41f**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 32 mg (0.18 mmol) de *N*-fenilmaleimida (**41f**) y 19 mg (0.038 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a acetato de etilo), obteniéndose 47 mg de **42f** (63 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 119-120°C (descomp.).

IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2923 y 2852 (C-H, st), 1783, 1704, 1677, 1666, 1658, 1650, 1639, 1632 y 1614 (C=O, st), 1536 y 1531 (C=S, st), 1461 y 1431 (C-H₃, st).

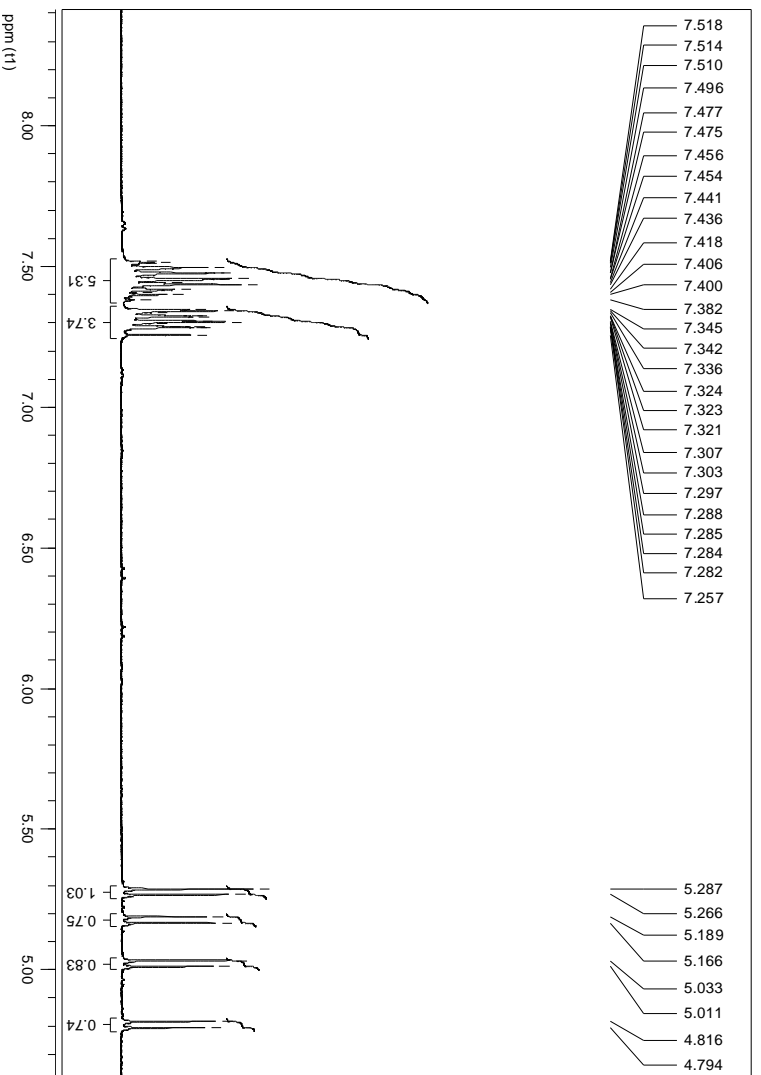
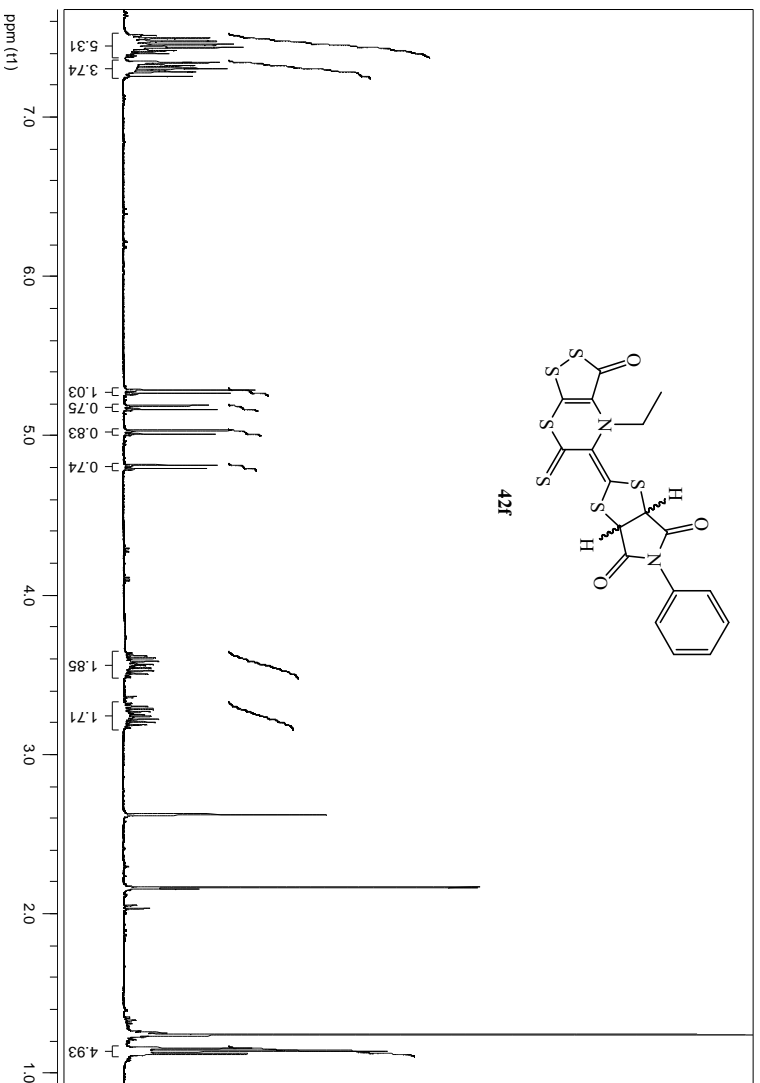
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.52-7.29 (m, 10 H, 5 x 2 -C₆H₅), 5.28 (d, J = 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 5.18 (d, J = 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 5.03 (d, J = 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 4.81 (d, J = 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 3.64-3.49 (m, J = 14.40 y 6.90 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 3.32-3.17 (m, J = 14.40 y 6.90 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 1.14 (t, J = 6.90 Hz, 6 H, 3 x 2 -N-CH₂-CH₃) ppm.

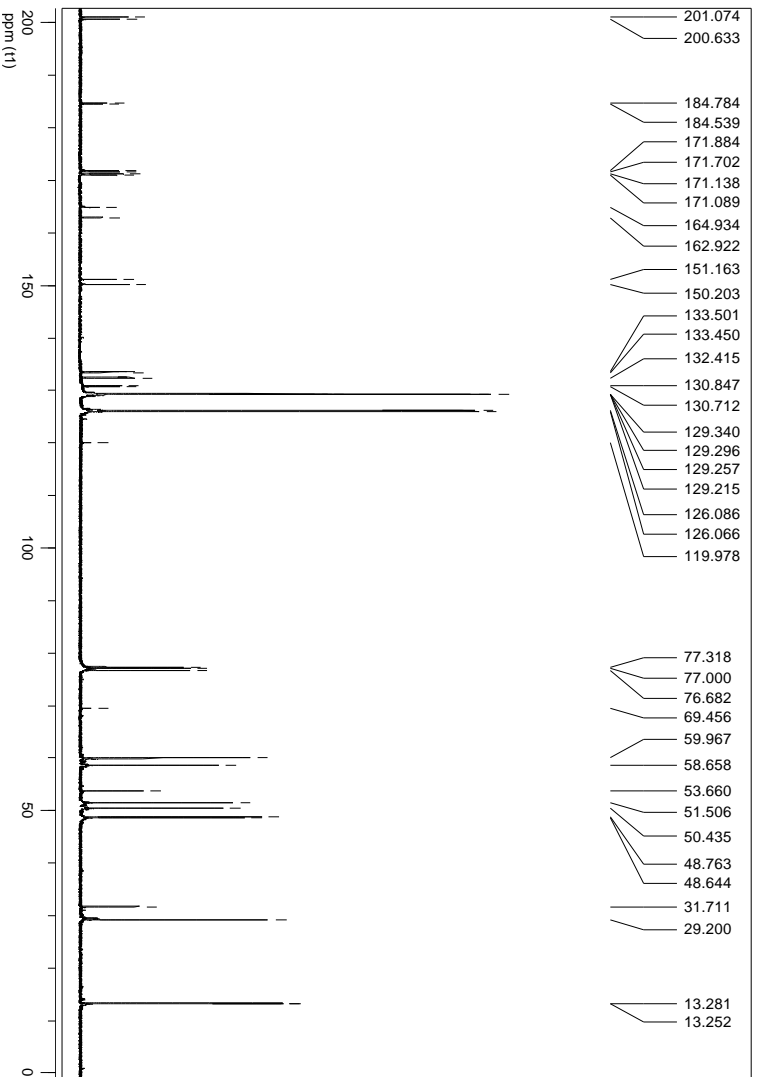
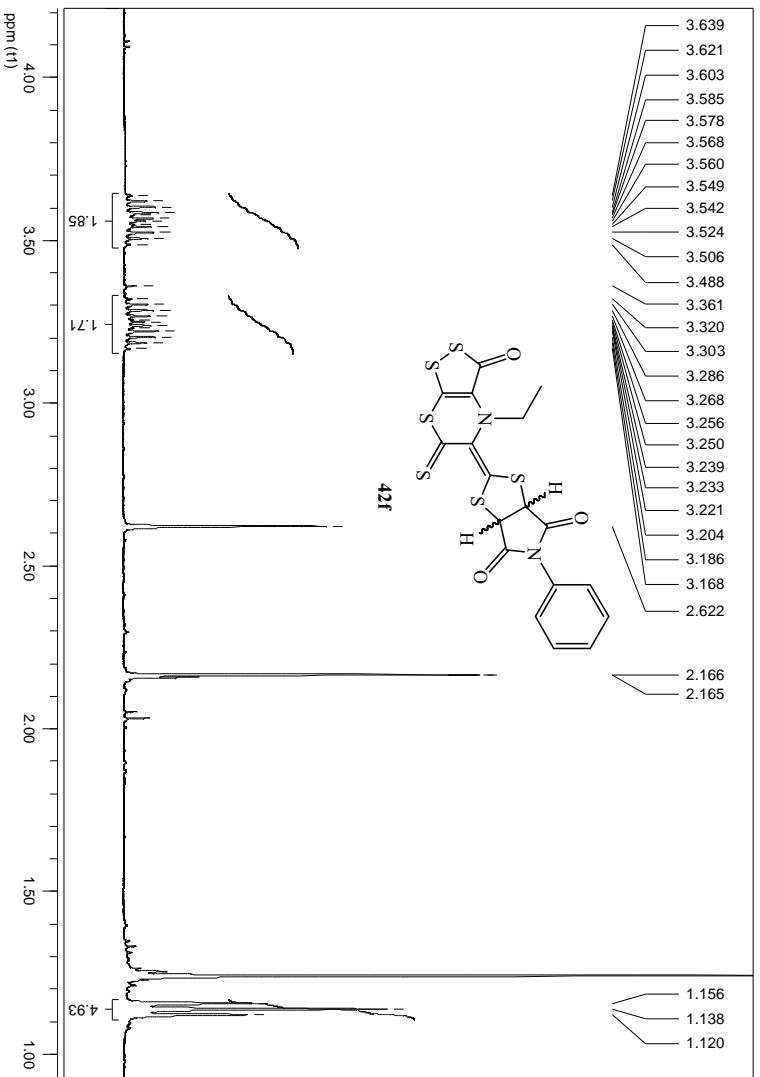
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 201.07 y 200.63 (C=S), 184.78 y 184.53 (C=O), 171.88, 171.70 y 171.13 (-N-C=O), 164.93 y 162.91 (C terciario, sp²), 151.16 y 150.20 (C terciario, sp²), 133.50 y 132.40 (C terciario, sp²), 130.77, 129.34, 126.07 y 119.98 (-C₆H₅), 59.95 y 58.65 (-CH-), 51.48 y 51.00 (-CH-), 48.75 (-N-CH₂-CH₃), 13.24 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

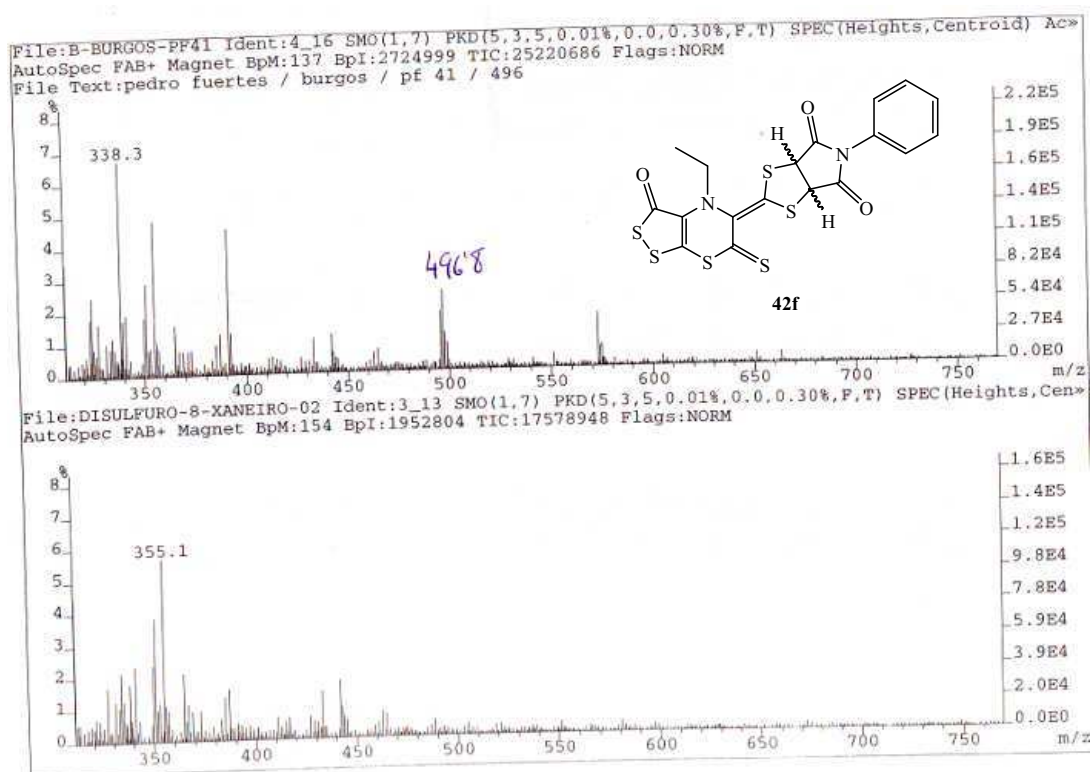
EM (FAB⁺) m/z (%): 496 (M⁺ + 1, 3), 391 (5), 338 (7), 323 (4).

HRMS: calculada para C₁₈H₁₂N₂O₃S₆: 496.925048 encontrada: 496.922966.

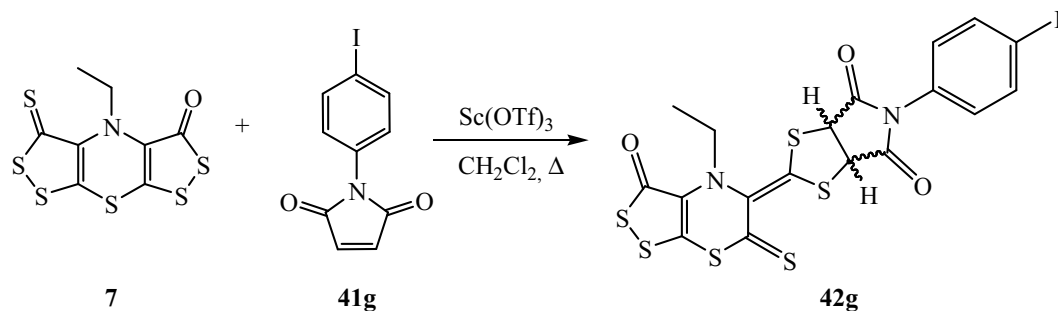
Análisis: Calculado para C₁₈H₁₂N₂O₃S₆: C, 43.53; H, 2.44; N, 5.64; hallado: C, 43.40; H, 2.56; N, 5.72.







2.3.1.g. Reacción de cicloadición de la ditiotona 7 con *N*-(4-iodofenil)maleimida (41g)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 51 mg (0.17 mmol) de *N*-4-iodofenilmaleimida (**41g**) y 19 mg (0.04 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en

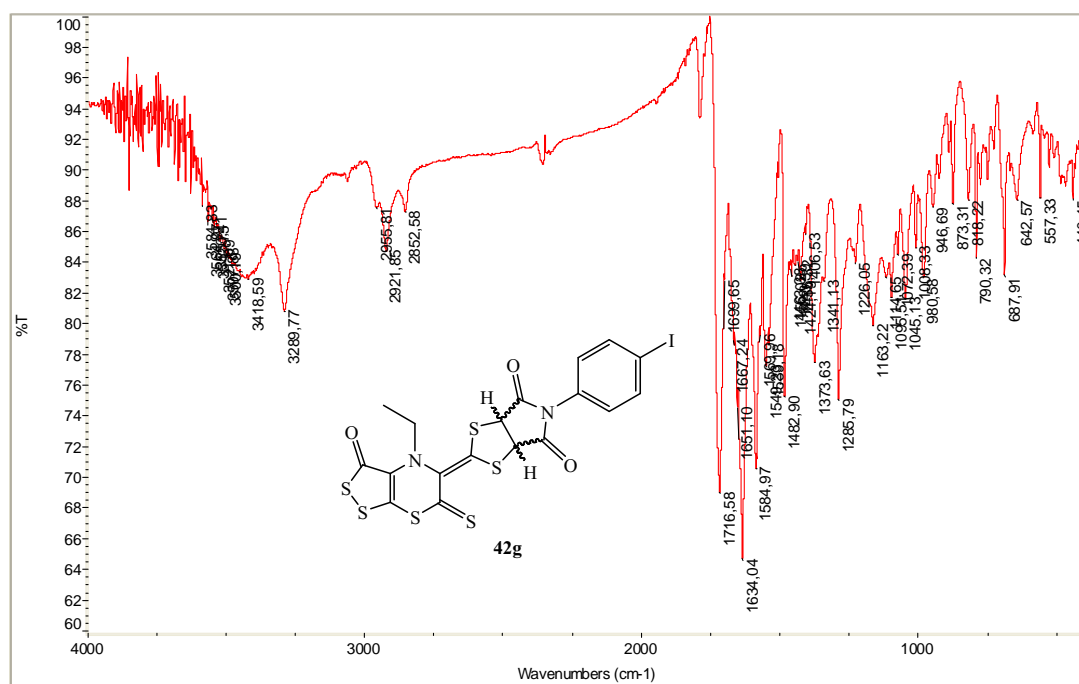
gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 66 mg de **42g** (71 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 144-145°C.

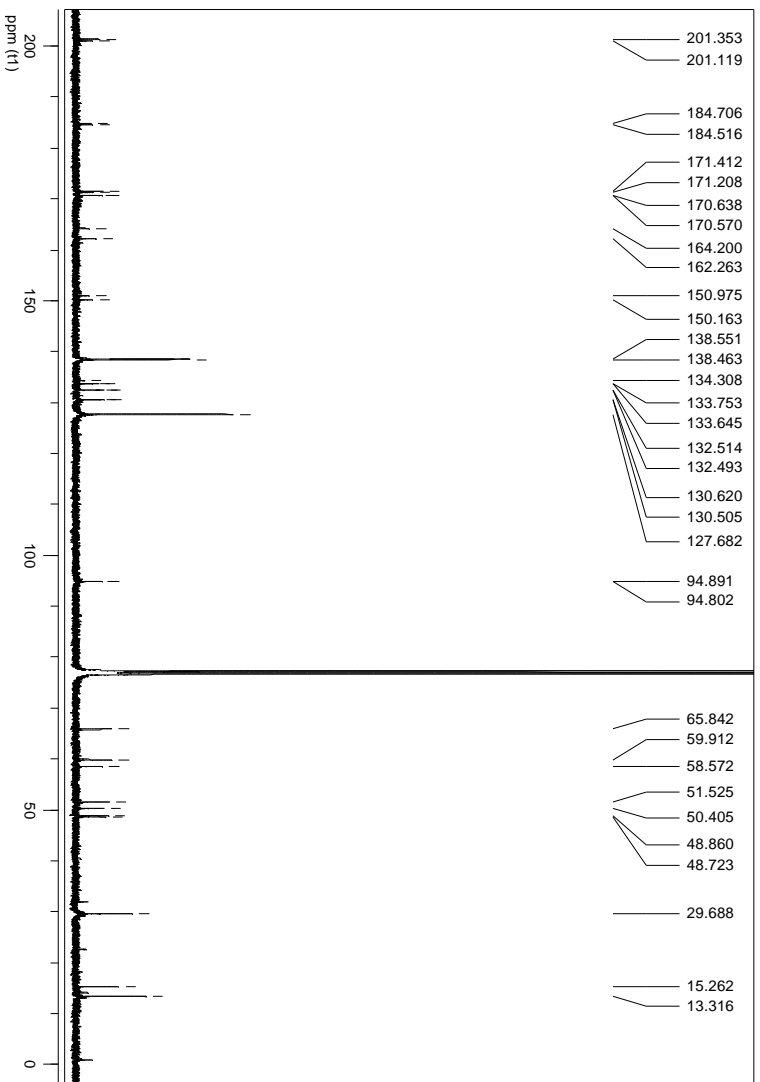
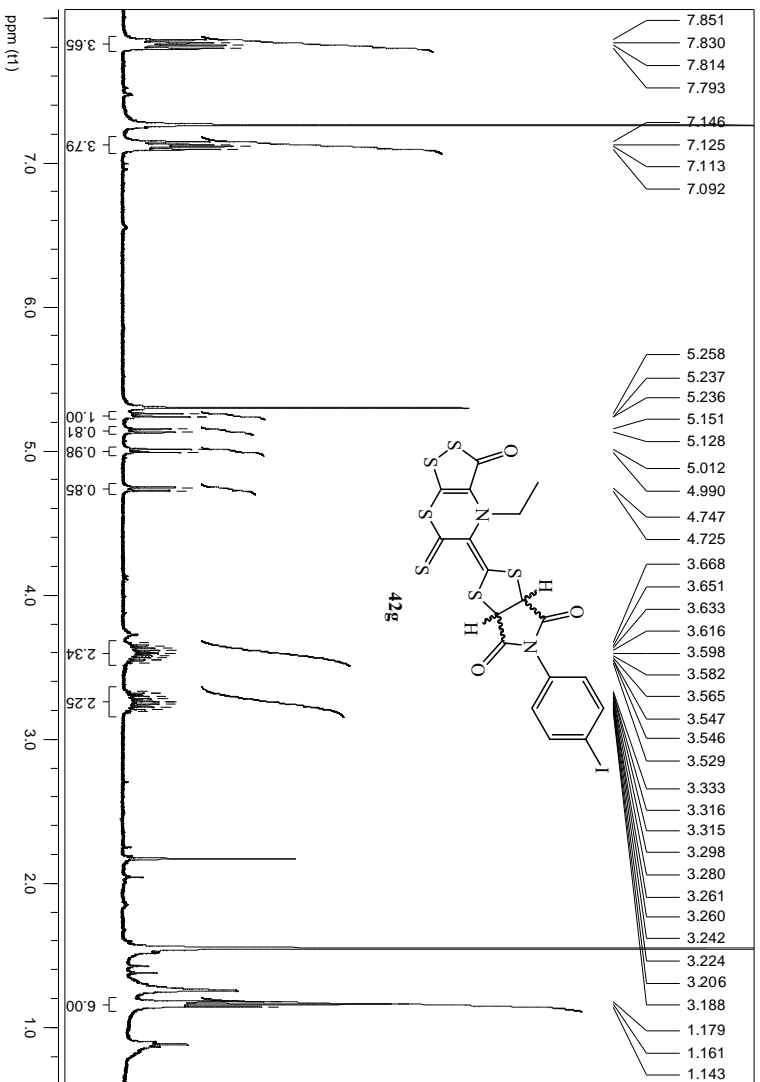
IR (KBr, cm^{-1}): 2922 y 2853 (C-H, st), 1789, 1717 y 1651 (C=O, st), 1585, 1549 y 1530 (C=S, st), 1483, 1456, 1444 y 1424 (C-H₃, st), 1374, 1286, 1226, 1163, 1115, 1065, 1072 y 981.

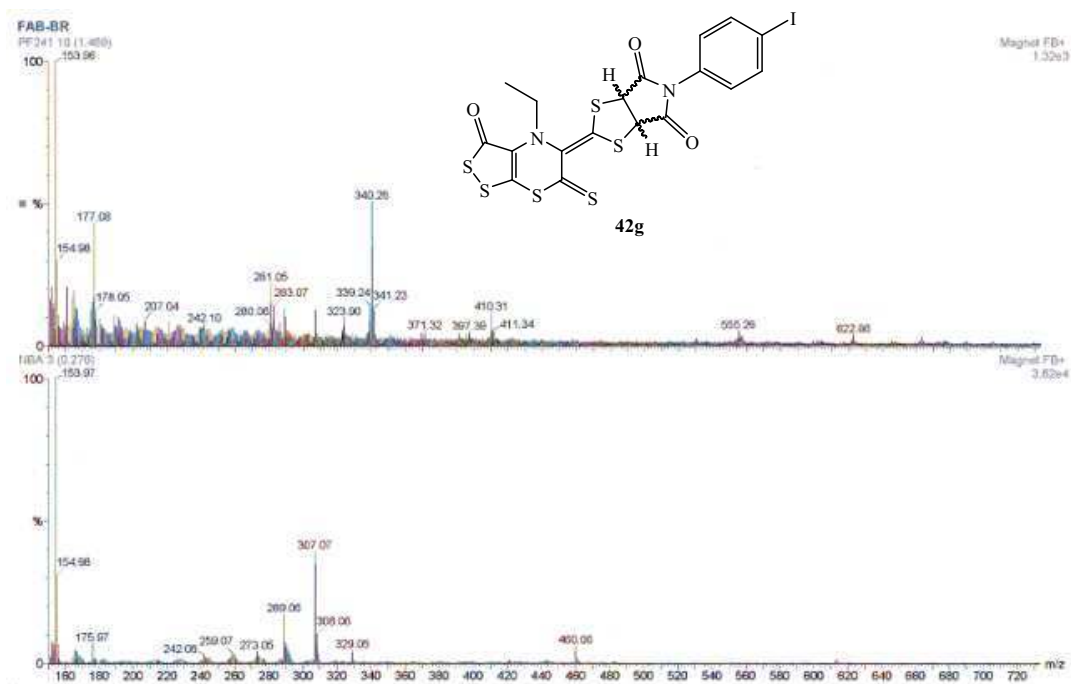
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.85-7.79 (m, -C₆H₅), 7.15-7.09 (m, -C₆H₅), 5.25 (d, J = 8.40 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 5.14 (d, J = 9.00 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 5.00 (d, J = 8.40 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 4.73 (d, J = 9.00 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 3.67-3.53 (m, J = 14.00 y 7.00 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 3.33-3.18 (m, J = 14.00 y 7.00 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 1.16 (t, J = 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 201.35 y 201.12 (C=S), 184.71 y 184.52 (C=O), 171.41, 171.21, 170.64 y 170.57 (-N-C=O), 164.20 (C terciario, sp²), 162.26 (C terciario, sp²), 150.98 (C terciario, sp²), 150.16 (C terciario, sp²), 138.55 y 138.46 (-C_{arom.}), 132.51, 132.49, 130.62 y 132.51 (C terciario, sp²), 127.68 (-C_{arom.}), 94.89 y 94.80 (-C_{arom.}), 59.91 y 58.57 (-CH-), 51.53 y 50.41 (-CH-), 48.86 y 48.72 (-NCH₂CH₃), 13.32 (-NCH₂CH₃) ppm.

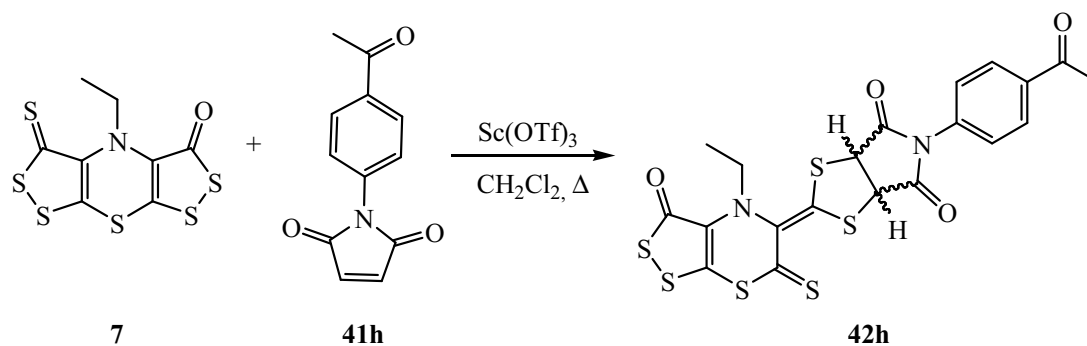
EM (FAB⁺) m/z (%): 623 (M⁺+ 1, 1), 555 (2), 410 (10), 340 (52).







2.3.1.h. Reacción de ciclodición de la ditionona 7 con *N*-(4-acetilfenil)maleimida (41h)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 37 mg (0.17 mmol) de *N*-(4-acetilfenil)maleimida (**41h**) y 19 mg (0.038 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante dos horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en

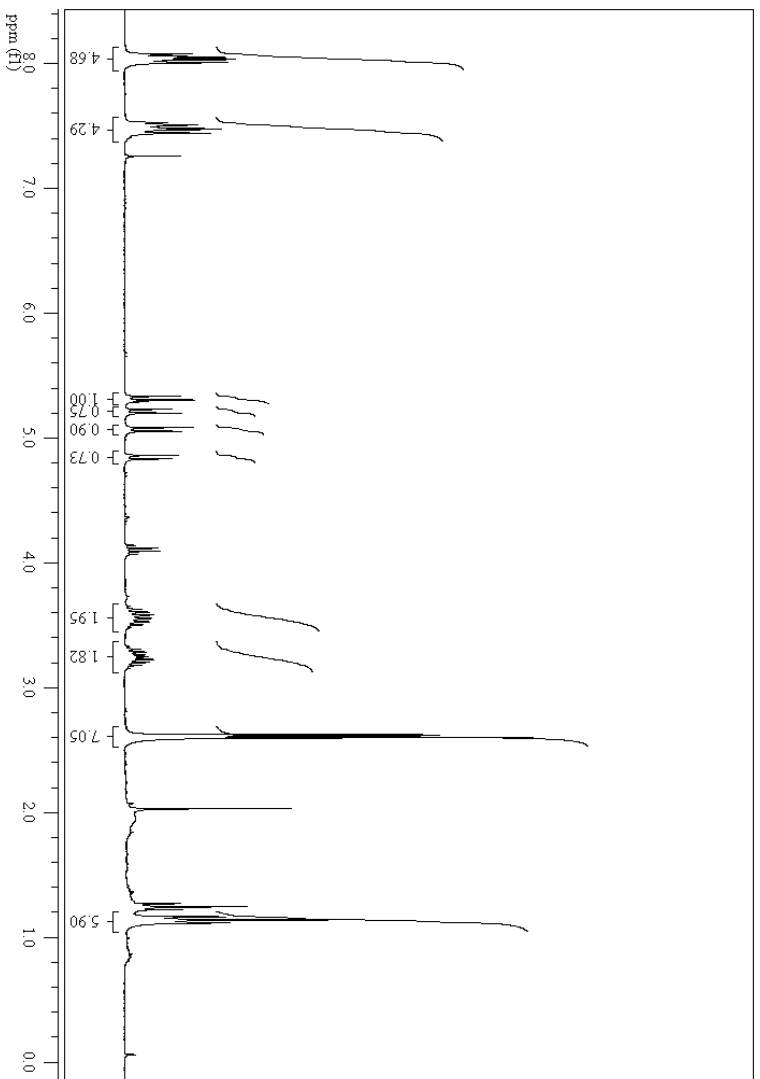
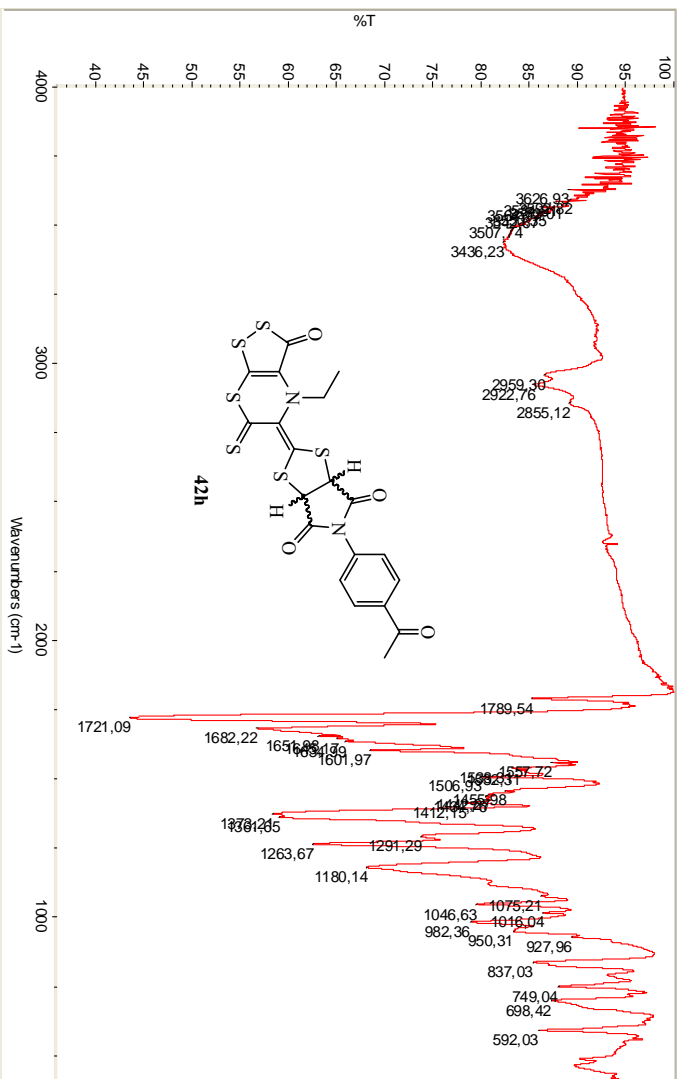
gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 10:90 v/v), obteniéndose 48 mg de **42h** (59 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 139-140°C.

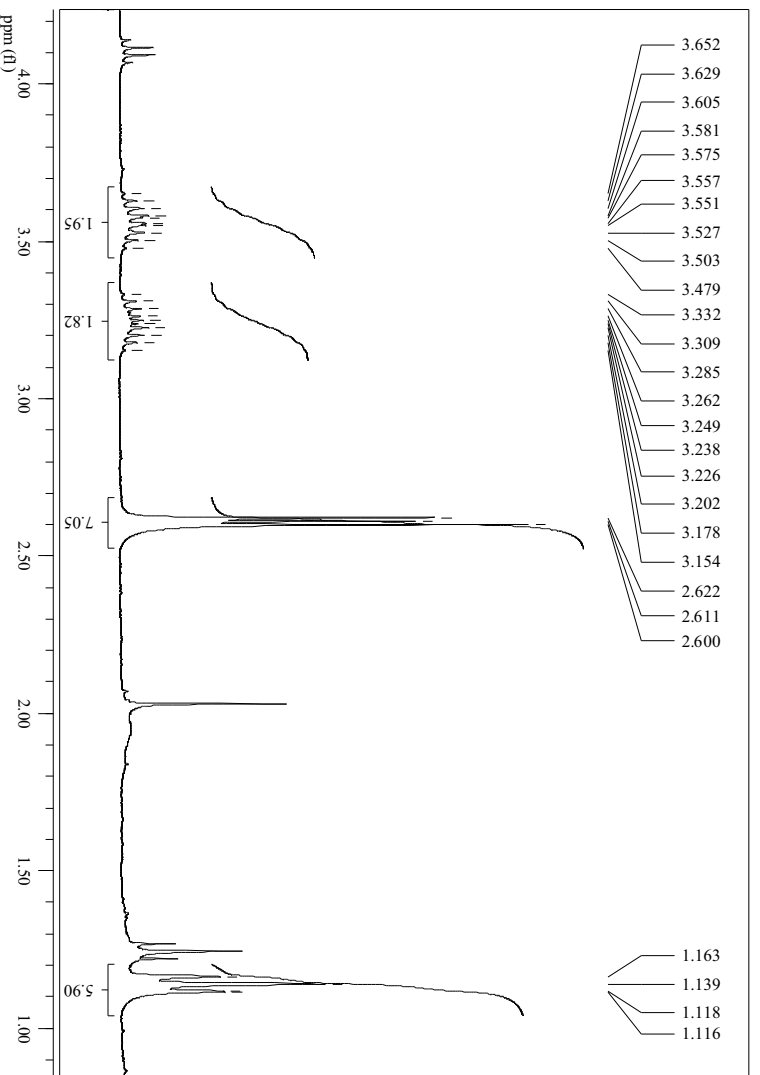
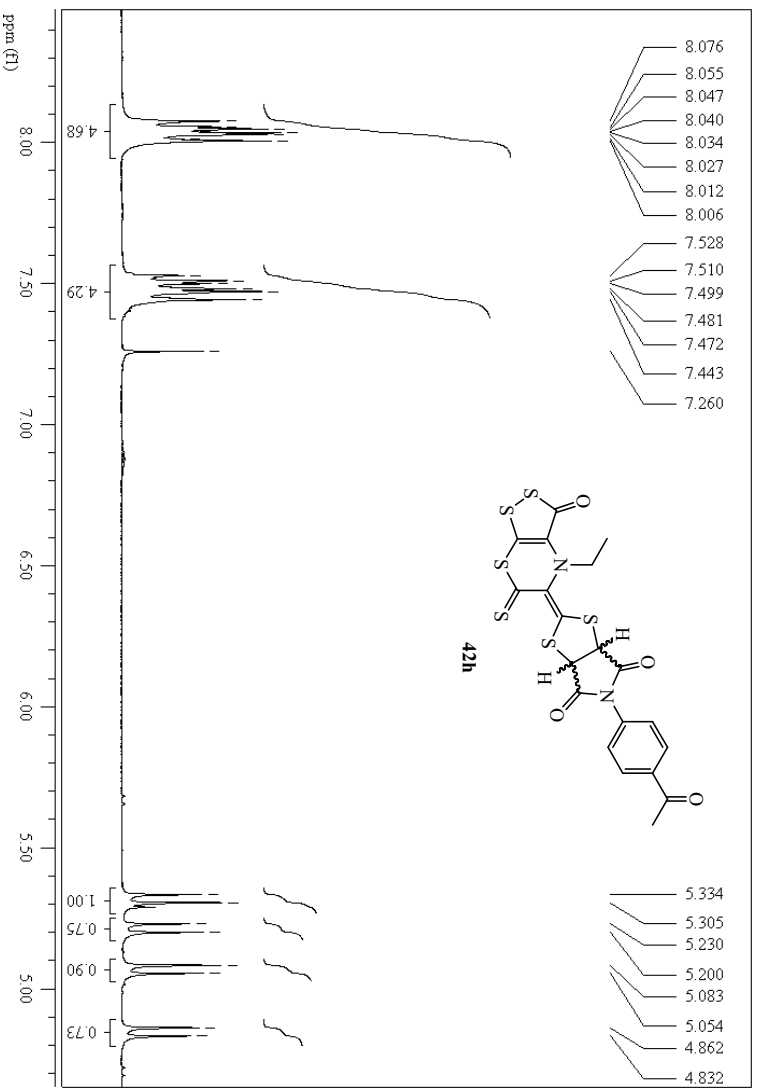
IR (KBr, cm^{-1}): 2959, 2923 y 2855 (C-H, st), 1790, 1721, 1682, 1652, 1645, 1634 y 1602 (C=O, st), 1558, 1538, 1532 y 1507 (C=S, st), 1456, 1442 y 1435 (C-H₃, st), 1412, 1373, 1361, 1291, 1264, 1180, 1075, 1047, 1016 y 982.

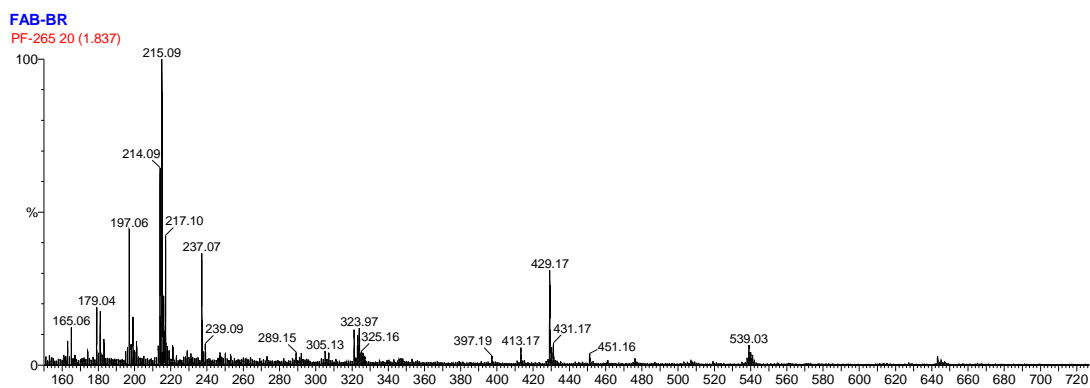
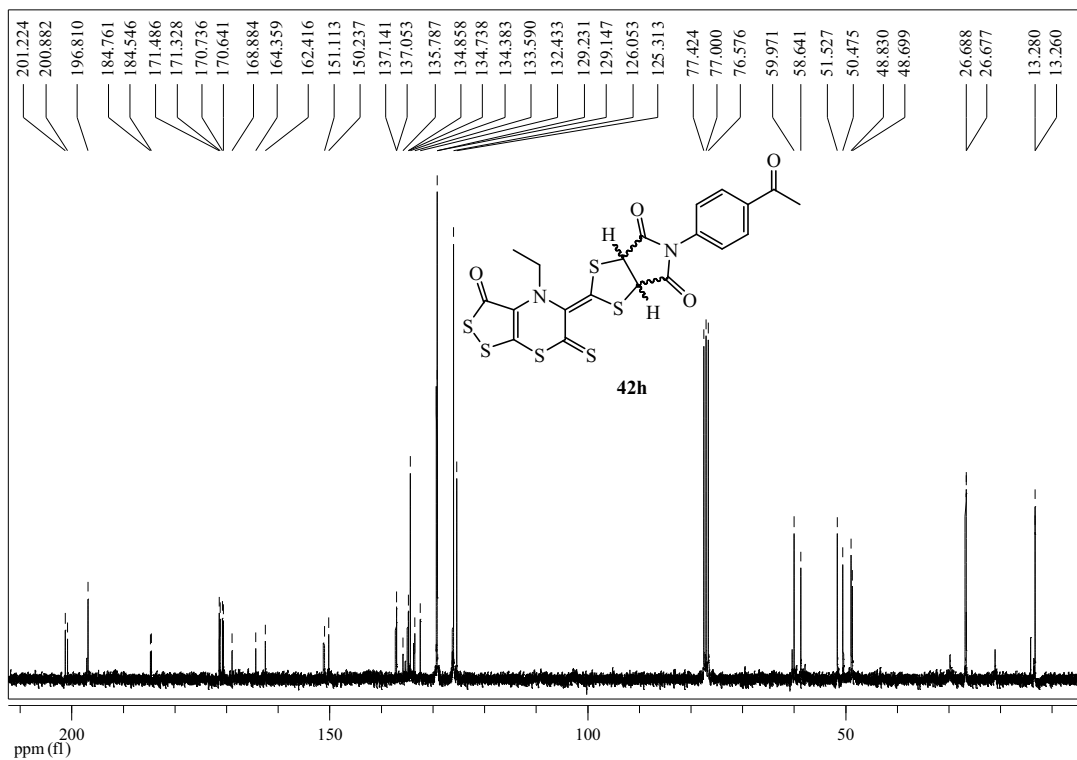
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.08-8.01 (m, -C₆H₄-), 7.53-7.44 (m, -C₆H₄-), 5.32 (d, $J= 9.00$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 5.21 (d, $J= 9.30$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 5.07 (d, $J= 8.40$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 4.85 (d, $J= 9.60$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 3.65-3.48 (m, 1 H, $J= 14.25$ y 7.05 Hz, $\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 3.33-3.16 (m, 1 H, $J= 14.25$ y 7.05 Hz, $\frac{1}{2}$ NCH₂CH₃), 2.62-2.60 (m, -COCH₃), 1.14 (t, $J= 7.20$ Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 201.22 y 200.88 (C=O), 196.81 (C=S), 184.76 (C=O), 171.48, 171.32, 170.73, 170.64 y 168.88 (-N-C=O), 164.35 (C terciario, sp²), 162.41 (C terciario, sp²), 151.11 (C terciario, sp²), 150.24 (C terciario, sp²), 137.14 y 137.05 (C terciario, sp²), 134.85 y 134.74 (C terciario, sp²), 134.38 (-C₆H₄-), 133.65, 133.58 y 132.43 (C terciario, sp²), 129.23, 129.14, 126.05 y 125.31 (-C₆H₄-), 59.96 y 58.64 (-CH-), 51.52 y 50.47 (-CH-), 48.83 y 48.69 (-NCH₂CH₃), 26.67 y 26.92 (-COCH₃), 13.28 (-NCH₂CH₃) ppm.

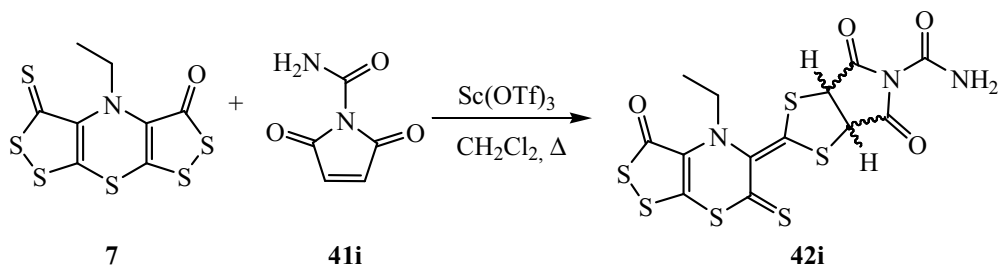
EM (FAB⁺) m/z (%): 539 (M⁺ +1, 10), 215 (100).







2.3.1.i. Reacción de cicloadición de la ditionona 7 con la *N*-acetoamidomaleimida (42i)



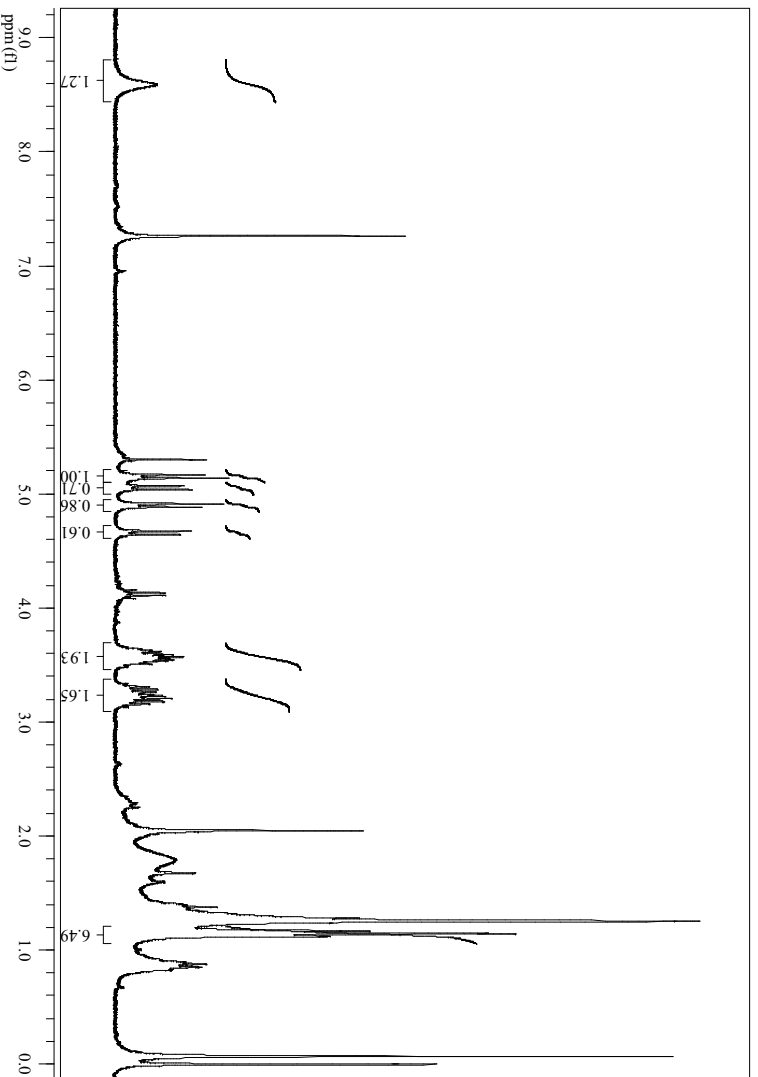
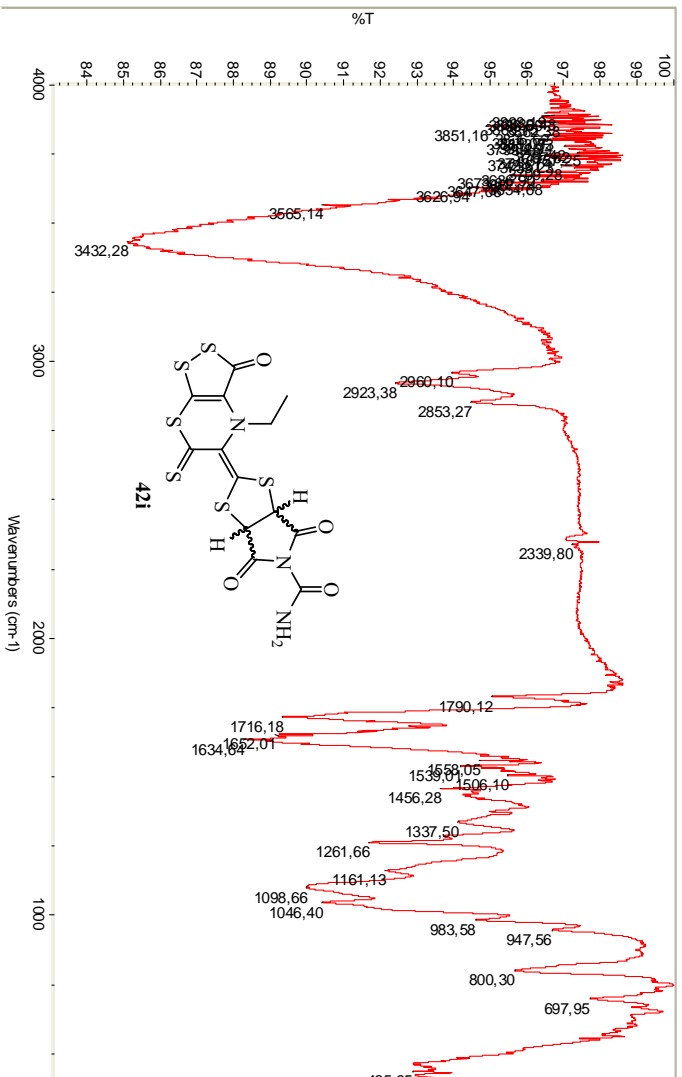
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 24 mg (0.17 mmol) de *N*-acetoamidomaleimida (**41i**) y 19 mg (0.038 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo), obteniéndose 8 mg de **42i** (12 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 114-115°C (descomp.).

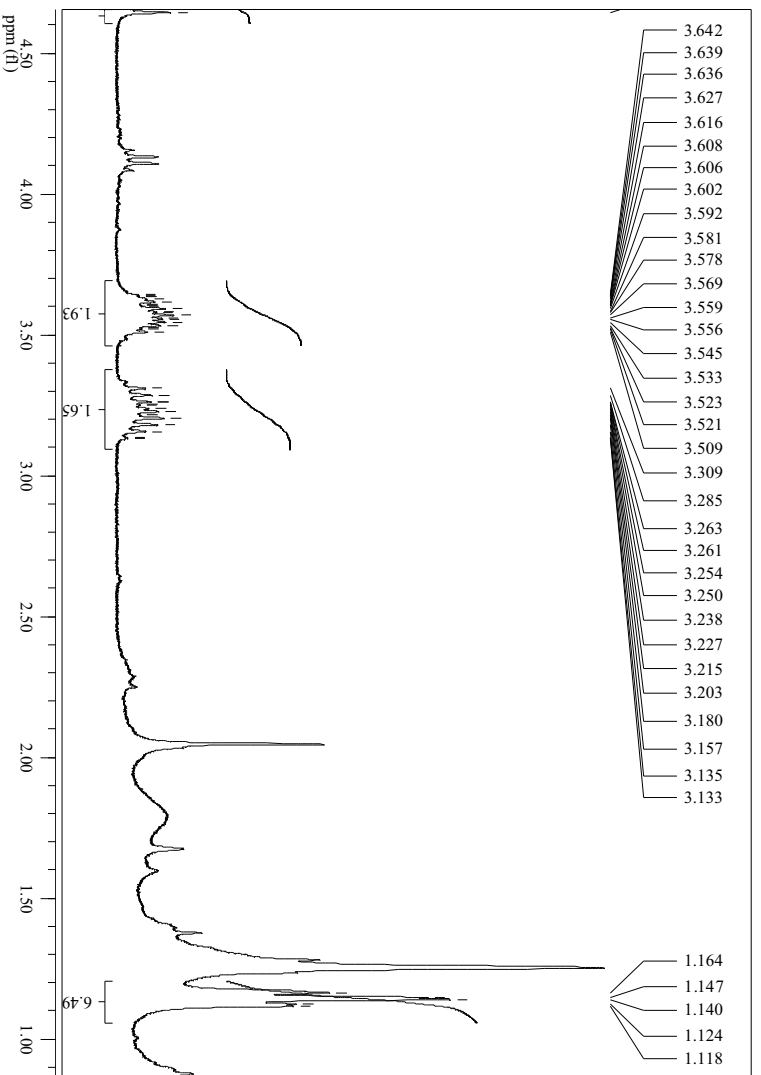
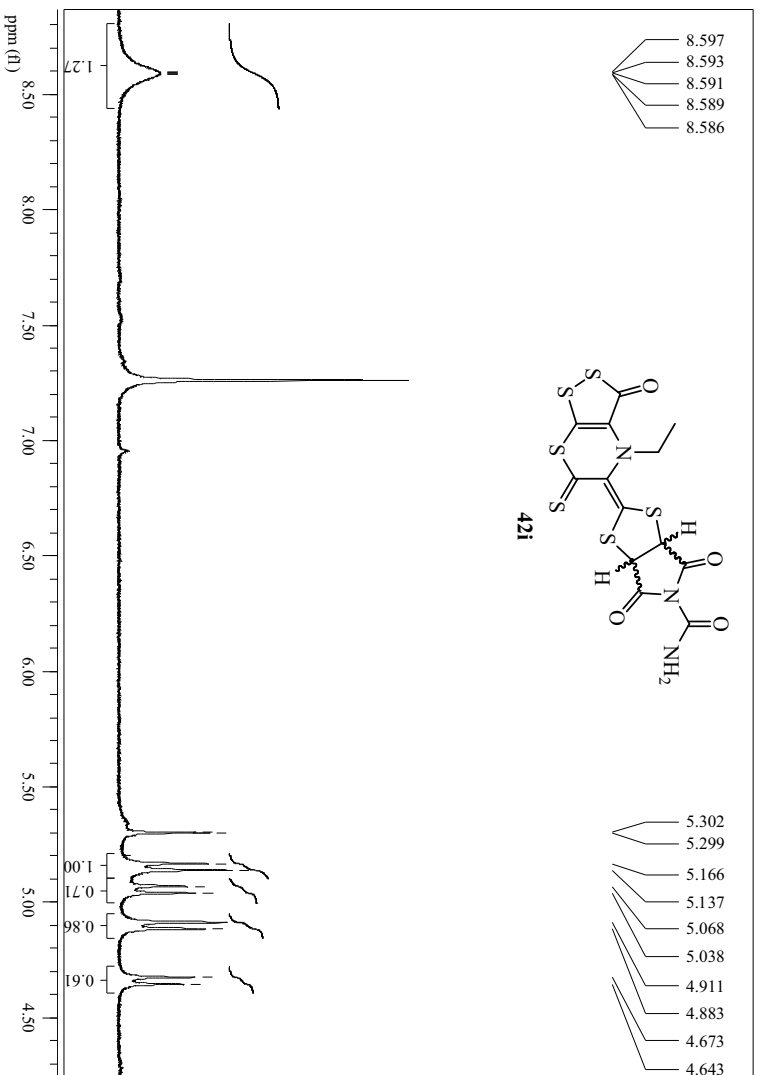
IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 2923 y 2853 (C-H, st), 1790, 1716, 1700, 1683, 1673, 1668, 1652, 1645, 1635, 1628 y 1616 (C=O, st), 1576, 1569, 1558, 1539, 1533, 1521 y 1506 (C=S, st), 1456 y 1446 (C-H₃, st), 1418, 1375, 1338, 1284, 1262, 1162, 1099, 1046 y 984.

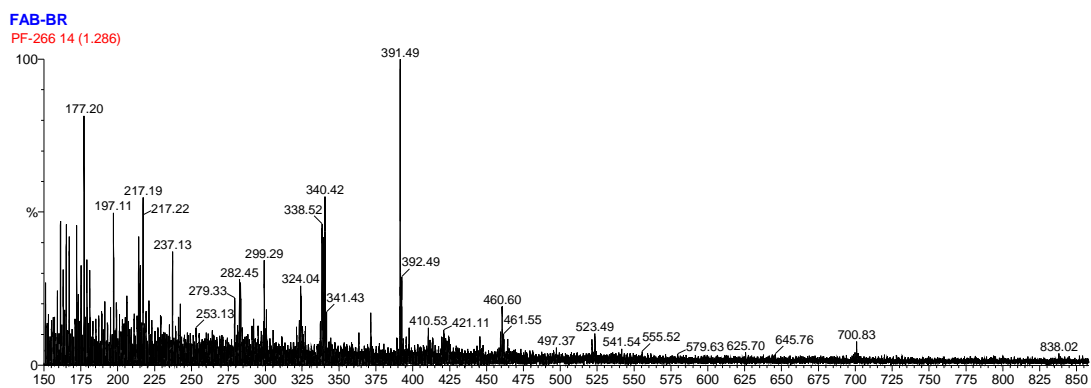
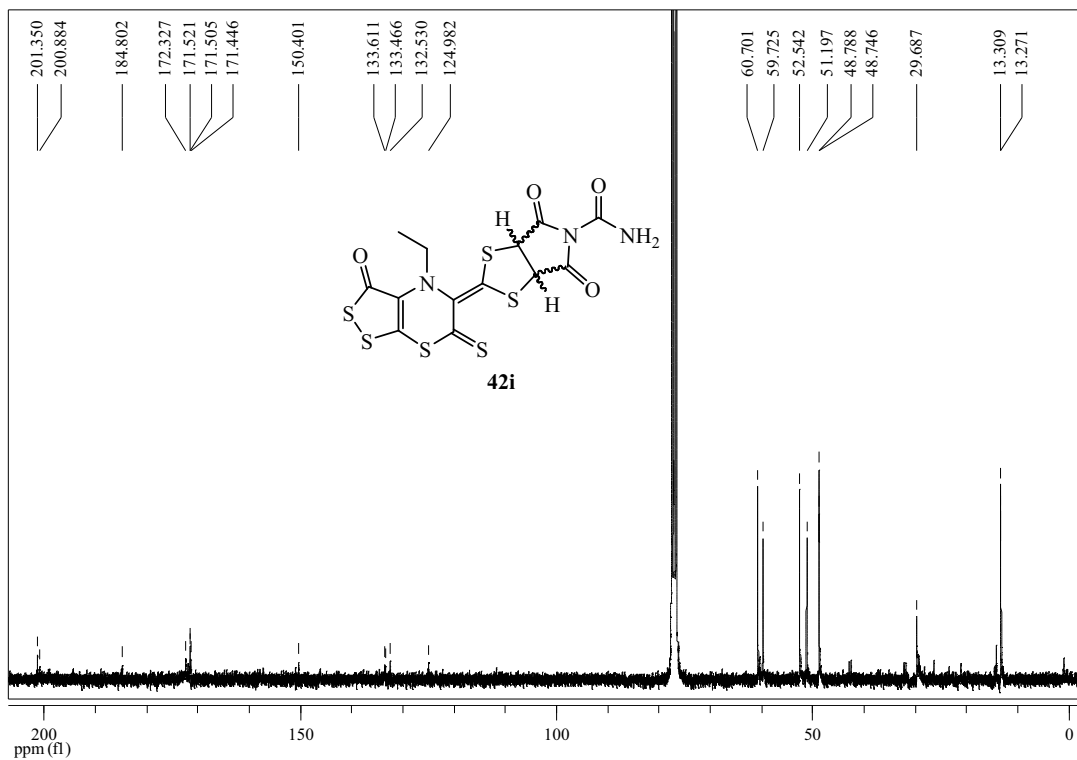
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.59 (s ancho, -NH₂), 5.15 (d, *J*= 8.40 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.05 (d, *J*= 9.60 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.90 (d, *J*= 8.10 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.66 (d, *J*= 8.70 Hz, 1 H, ½ -CH-), 3.64-3.51 (m, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 3.31-3.16 (m, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 1.14 (t, *J*= 7.20 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 201.35 y 200.89 (C=S), 184.80 (C=O), 172.34 y 171.51 (-N-C=O), 151.06 (C terciario, sp²), 150.40 (C terciario, sp²), 133.61 y 132.53 (C terciario, sp²), 124.98 (C terciario, sp²), 60.70 y 59.73 (-CH-), 52.54 y 51.20 (-CH-), 48.79 y 48.75 (-NCH₂CH₃), 13.31 y 13.27 (-NCH₂CH₃) ppm.

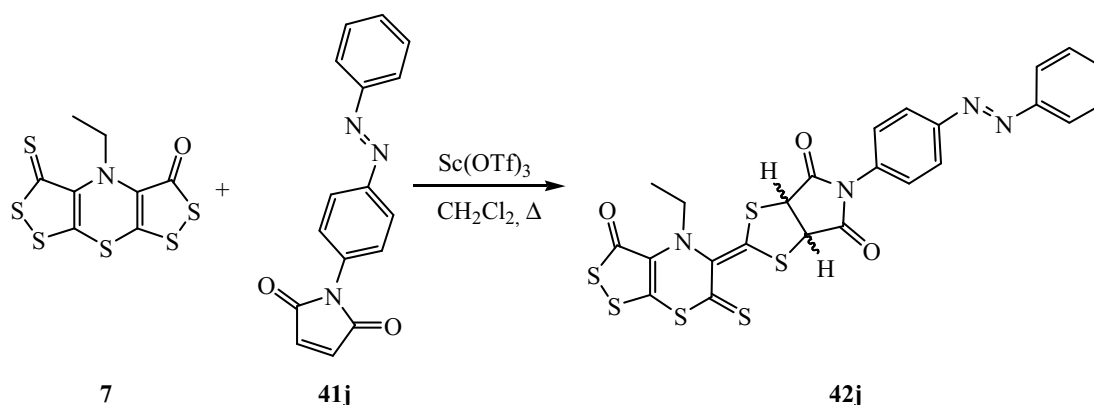
EM (FAB⁺) *m/z* (%): 460 (M⁺-2H, 20), 391 (100), 340 (55), 177 (82).







2.3.1.j. Reacción de cicloadición de la ditionona **7** con 4-fenilazomaleinano (**41j**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 51 mg (0.19 mmol) de 4-fenilazomaleinano (**41j**) y 19 mg (0.023 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a acetato de etilo:metanol, 1:1 v/v), obteniéndose 44 mg de **42j** (49 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 175-176°C (descomp.).

IR (KBr, cm^{-1}): 2957 y 2922 (C-H, st), 1789, 1718, 1667, 1659 y 1650 (C=O, st), 1599, 1584 y 1542 (C=S, st), 1498, 1484, 1460, 1445 y 1428 ($\text{H}_{\text{arom.}}$, st).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.05-7.99 (m, 4 H, 2 x 2 - C_6H_4), 7.94-7.91 (m, 4 H, 2 x 2 - C_6H_4), 7.55-7.50 (m, 10 H, 5 x 2 - C_6H_6), 5.32 (d, $J= 8.60$ Hz, 1 H, -CH-), 5.22 (d, $J= 9.20$ Hz, 1 H, -CH-), 5.06 (d, $J= 8.60$ Hz, 1 H, -CH-), 4.85 (d, $J= 9.20$ Hz, 1 H, -CH-), 3.66-3.51 (m, $J= 14.40$ y 7.20 Hz, 2 H, 1 x 2 -N- CH_2 - CH_3), 3.35-3.18 (m, $J= 14.40$ y 7.20 Hz, 2 H, 1 x 2 -N- CH_2 - CH_3), 1.15 (t, $J= 7.20$ Hz, 6 H, 3 x 2 -N- CH_2 - CH_3) ppm.

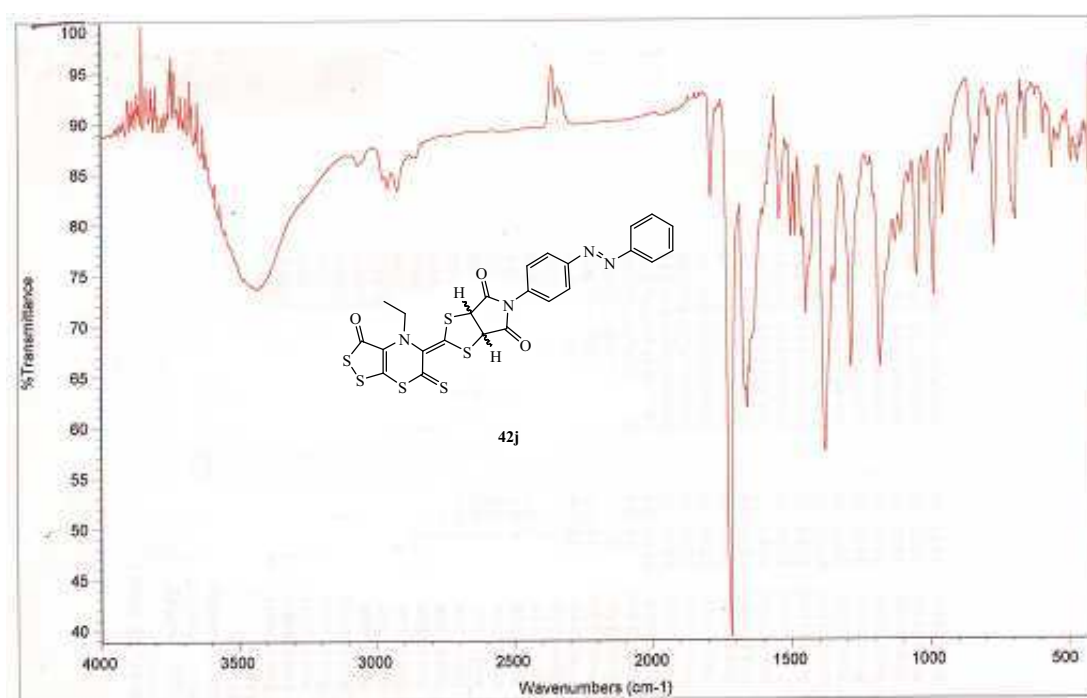
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 201.20 y 200.79 (C=S), 184.82 y 184.58 (C=O), 171.68, 171.50, 170.92 y 170.83 (-N-C=O), 152.39, 152.17, 152.09 y 150.20 (C terciario, sp^2), 133.57 y 132.70 (C terciario, sp^2), 132.59, 132.43, 131.52, 129.11,

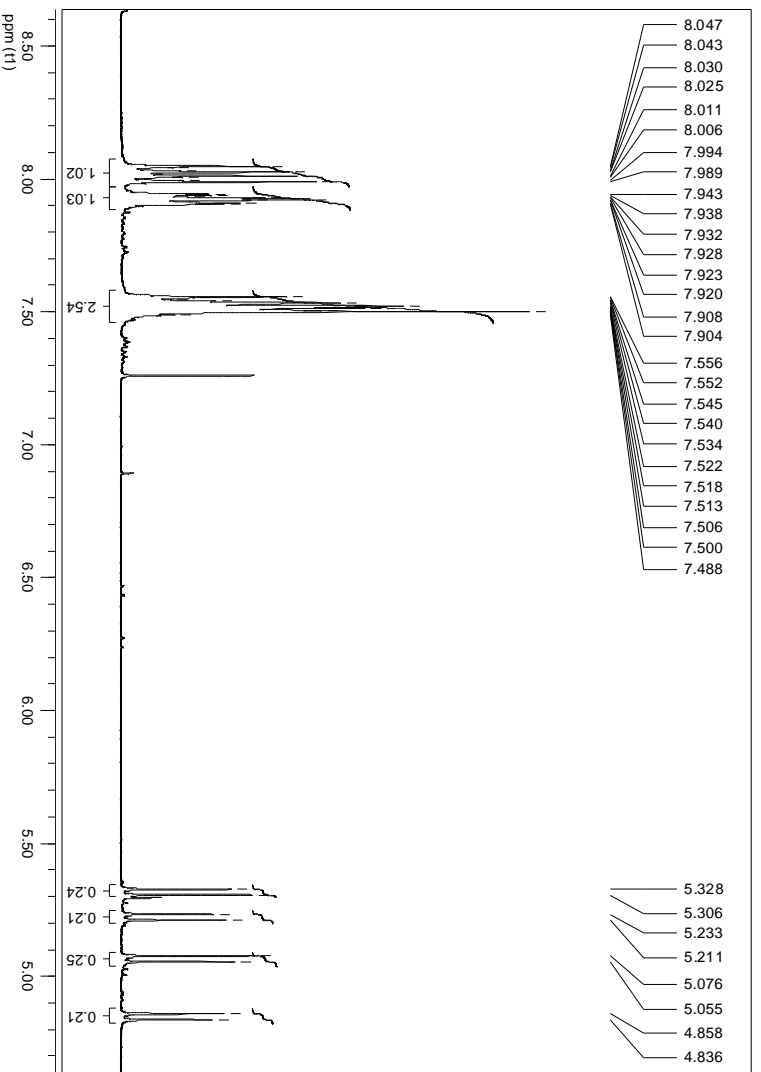
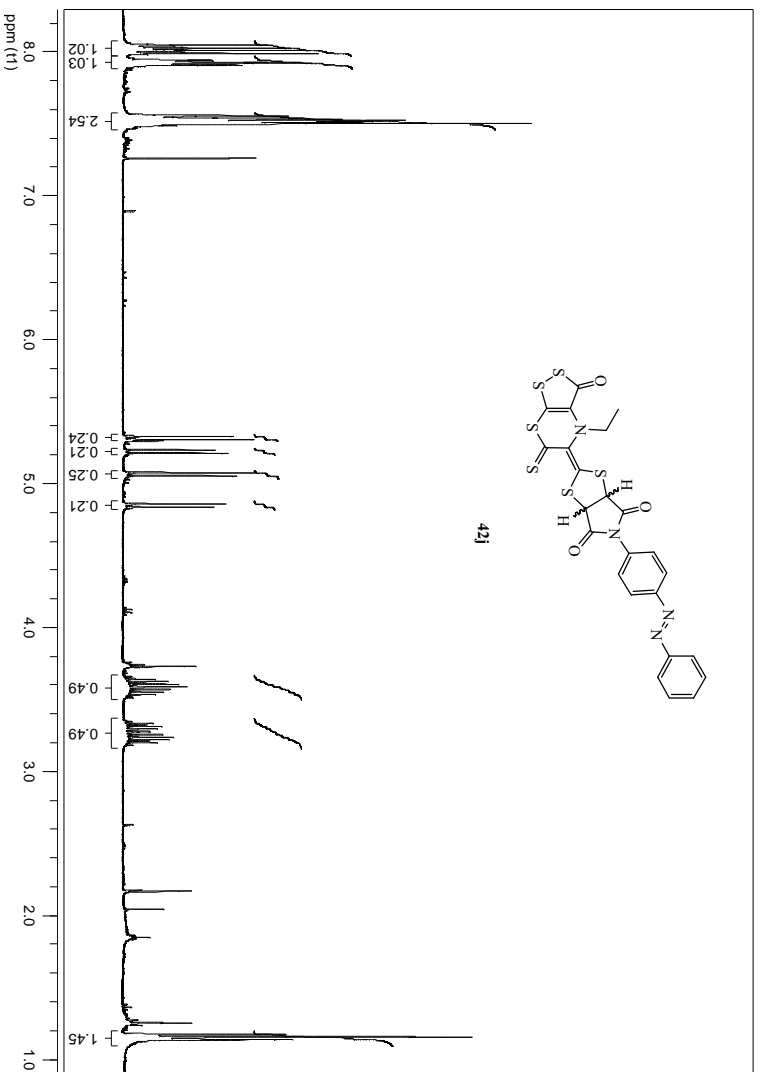
126.70, 123.60, 123.53 y 123.02 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 59.97 y 58.63 ($-\text{CH}-$), 51.52 y 50.46 ($-\text{CH}-$), 48.80 y 48.68 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 13.28 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ppm.

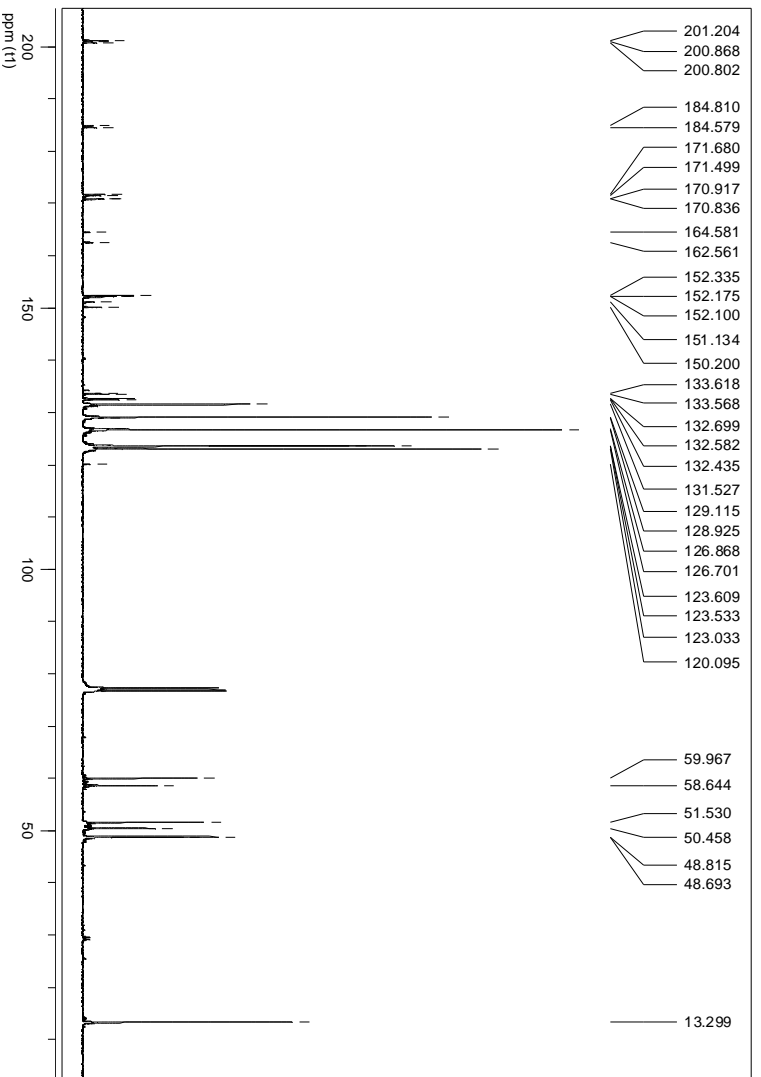
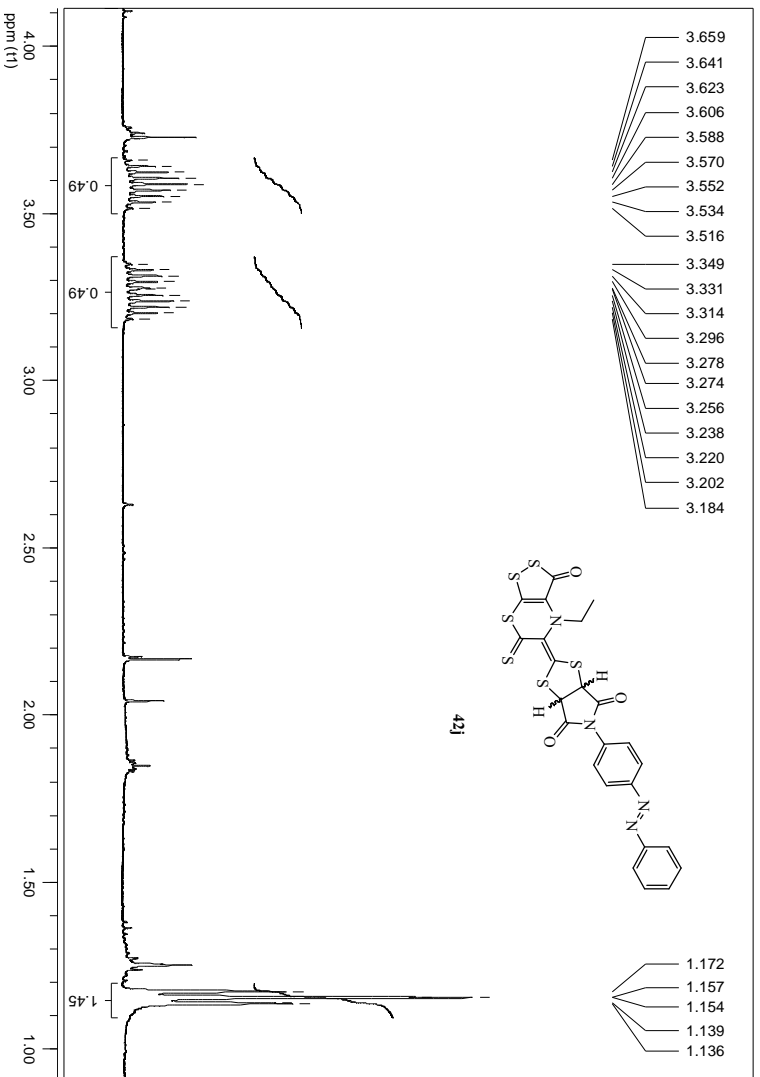
EM (FAB^+) m/z (%): 601 ($\text{M}^+ + 1$, 1), 600 (M^+ , 1), 441 (1), 433 (1), 372 (1), 365 (1).

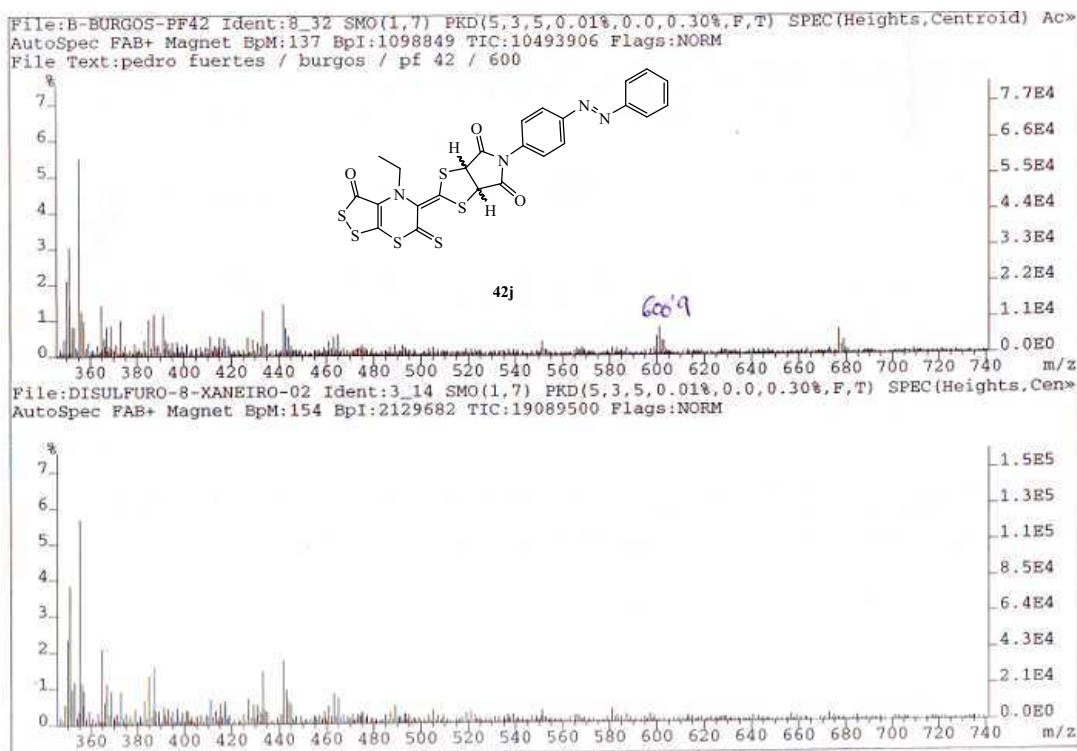
HRMS: calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_6$: 600.962496 encontrada: 600.960963.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_6$: C, 47.98; H, 2.68; N, 9.33; hallado: C, 48.11; H, 2.73; N, 9.12.

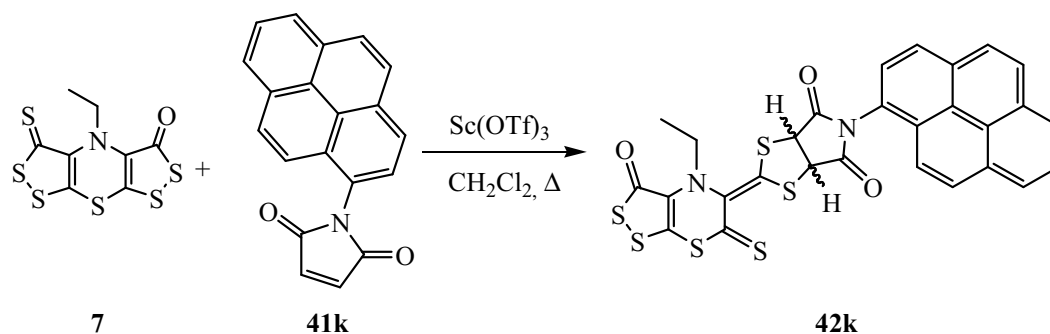








2.3.1.k. Reacción de cicloadición de la ditionona **7** con *N*-pirrolidinmaleimida (**41k**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.17 mmol) de *N*-pirrolidinmaleimida (**41k**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 65 mg (0.20 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) y 21 mg (0.042 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de

petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a acetato de etilo:metanol, 1:1 v/v), obteniéndose 89 mg de **42k** (85 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 171-172°C (descomp.).

IR (KBr, cm^{-1}): 2961, 2923 y 2852 (C-H, st), 1789, 1717, 1666 y 1660 (C=O, st), 1536, 1531 y 1506 (C=S, st), 1459, 1436, 1409, 1377 y 1362 ($\text{H}_{\text{arom.}}$, st).

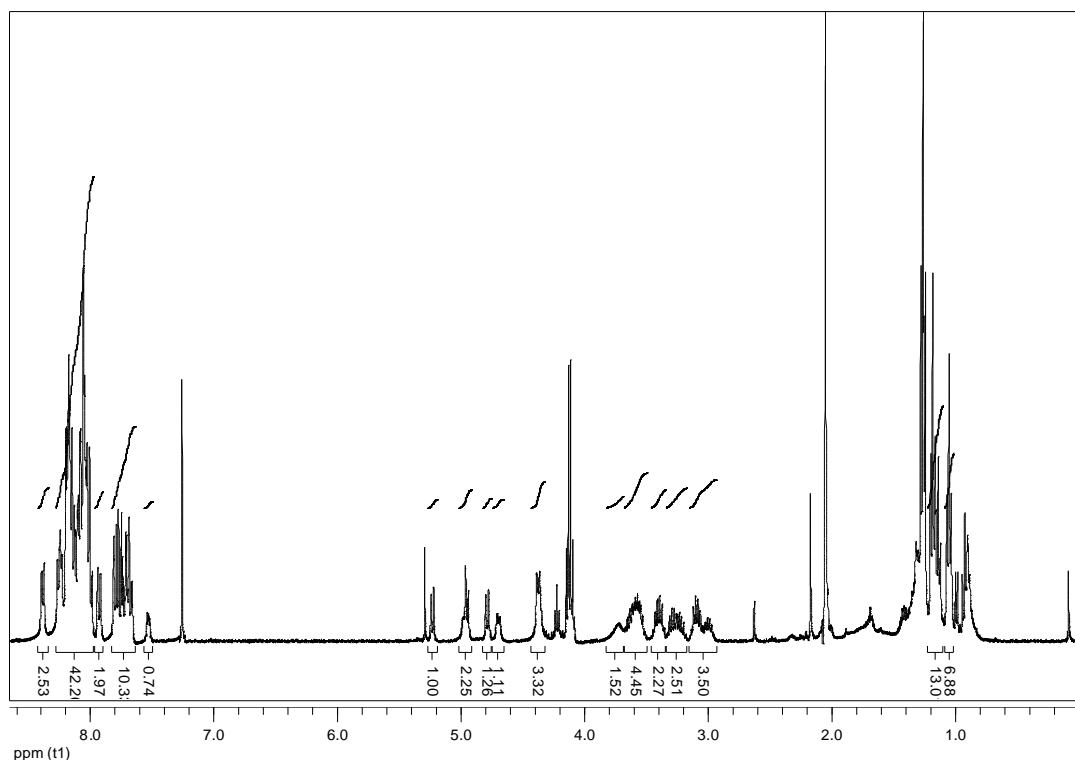
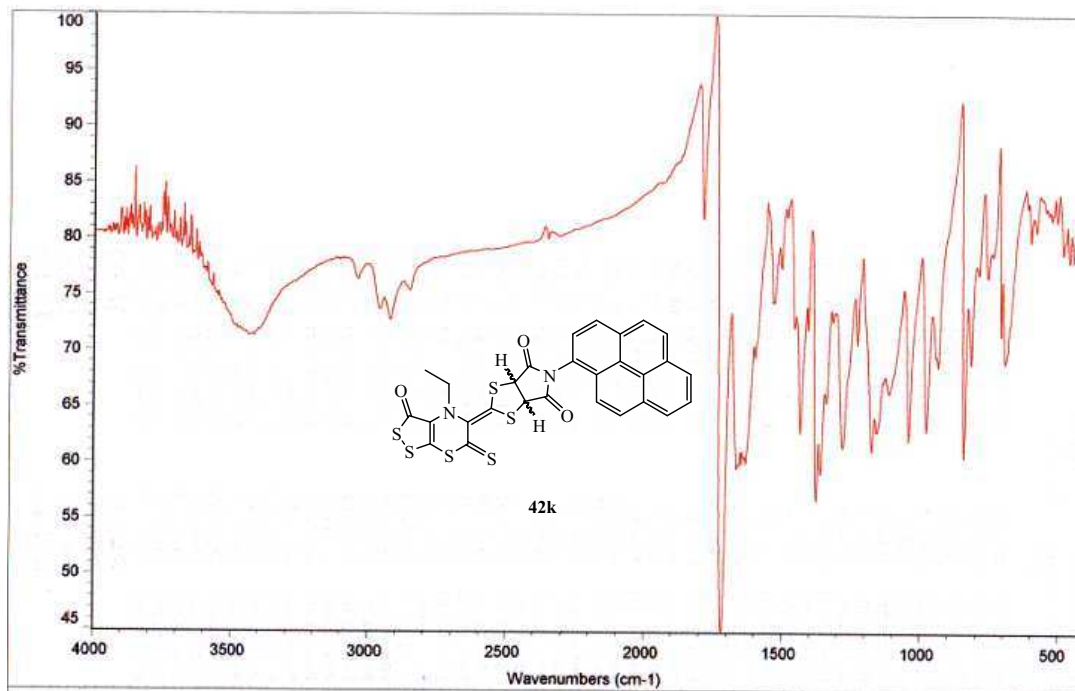
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.40-7.52 (m, 18 H, 9 x 2 $\text{H}_{\text{arom.}}$), 5.23 (d, $J= 8.80$ Hz, 1 H, -CH-), 4.95 (d, $J= 8.40$ Hz, 1 H, -CH-), 4.79 (d, $J= 8.80$ Hz, 1 H, -CH-), 4.70 (d, $J= 8.40$ Hz, 1 H, -CH-), 4.38 (d, $J= 8.40$ Hz, 1 H, -CH-), 3.65-3.51 (m, $J= 14.40$ y 7.60 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -N-CH $_2$ -CH $_3$), 3.44-3.36 (m, $J= 14.00$ y 6.80 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -N-CH $_2$ -CH $_3$), 3.33-3.18 (m, $J= 13.20$ y 6.40 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -N-CH $_2$ -CH $_3$), 3.14-2.96 (m, $J= 14.00$ y 6.80 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -N-CH $_2$ -CH $_3$), 1.18 (t, $J= 7.20$ Hz, 3 H, -N-CH $_2$ -CH $_3$), 1.05 (t, $J= 7.00$ Hz, 3 H, -N-CH $_2$ -CH $_3$) ppm.

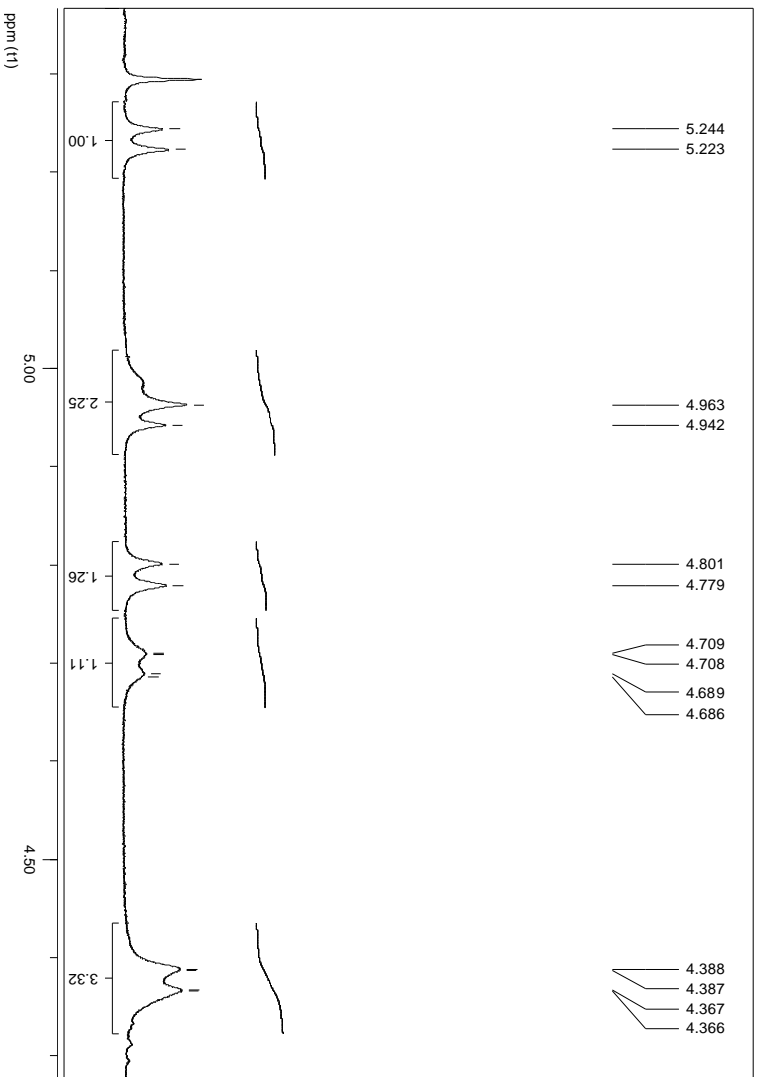
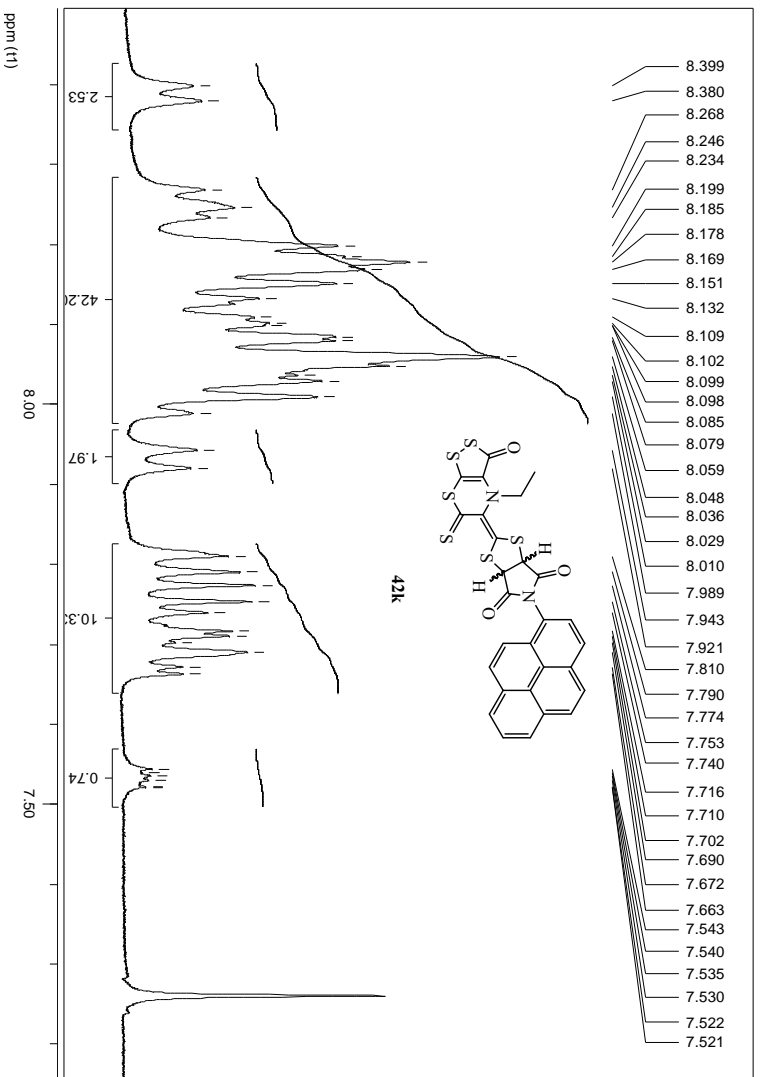
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 201.27, 200.80, 200.07 y 198.73 (C=S), 184.67, 184.56 y 184.45 (C=O), 173.28, 173.12, 172.82, 172.53, 172.47, 172.17, 172.14, 171.88, 171.17 y 167.76 (-N-C=O), 167.76, 164.84, 164.63, 162.88 y 162.58 (C terciario, sp^2), 151.39, 151.18, 150.68 y 150.20 (C terciario, sp^2), 133.89, 133.39 y 133.18 (C terciario, sp^2), 132.78-120.22 (-C $_{\text{arom.}}$), 60.52-49.88 (-CH-), 48.83 y 48.61 (-NCH $_2$ CH $_3$), 13.37, 13.30 y 13.10 (-NCH $_2$ CH $_3$) ppm.

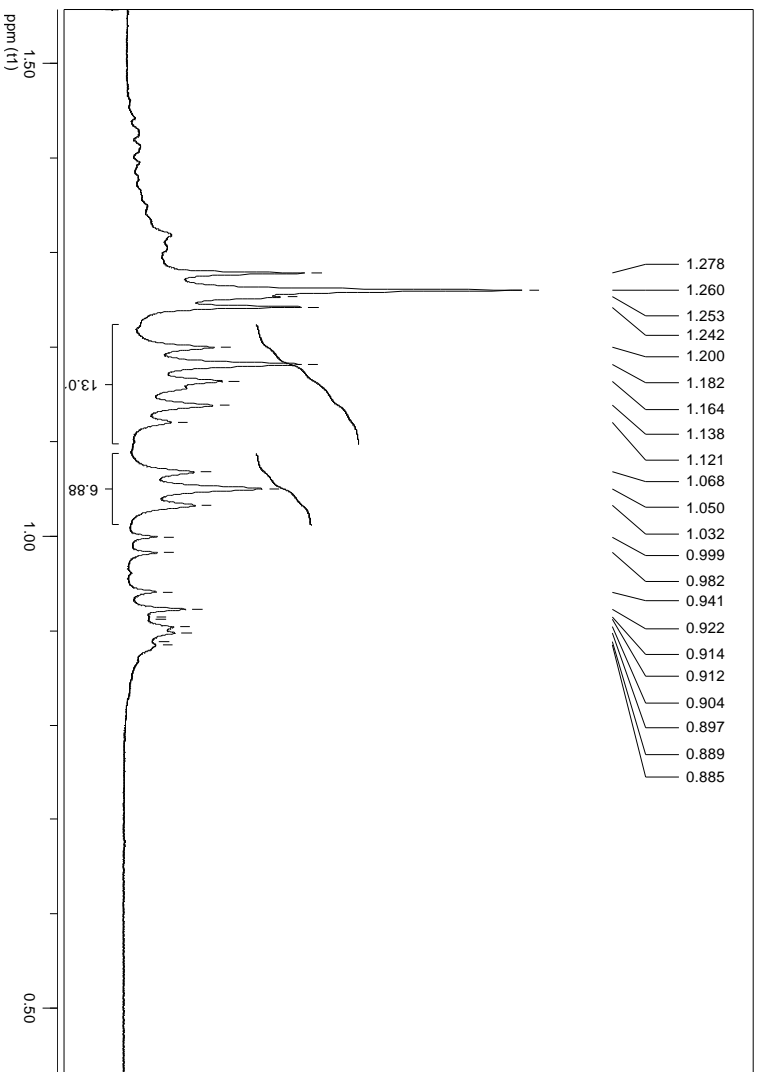
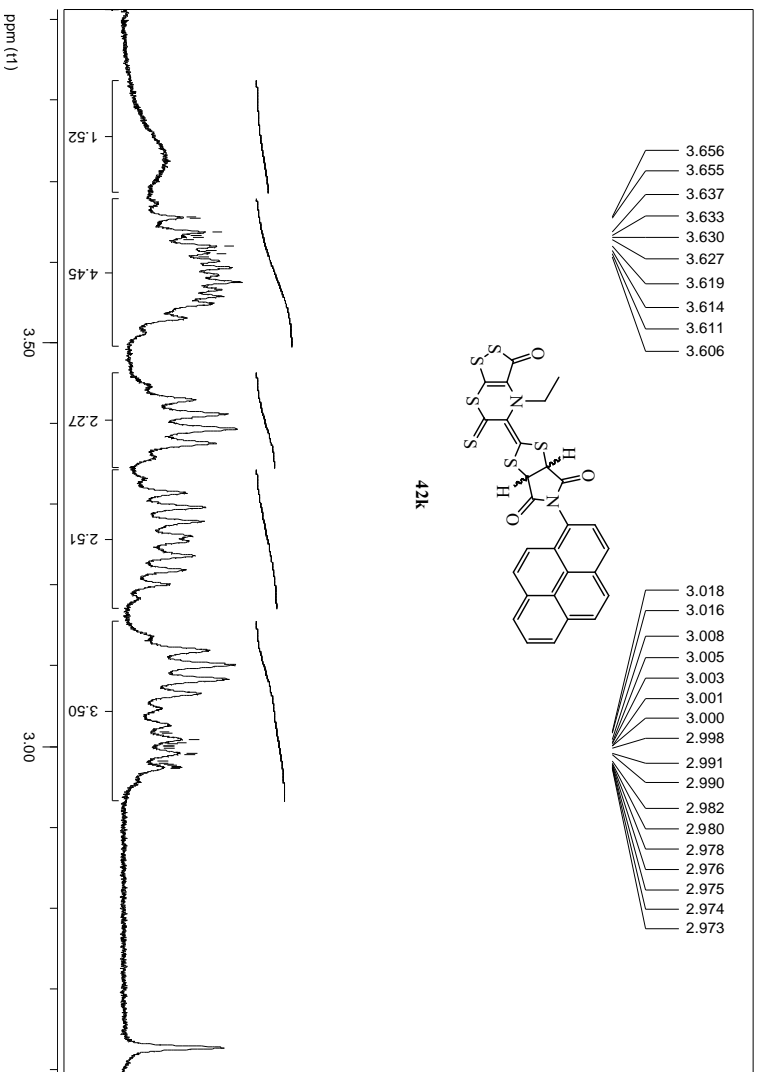
EM (FAB $^+$) m/z (%): 621 ($\text{M}^+ +1$, 2), 297 (22).

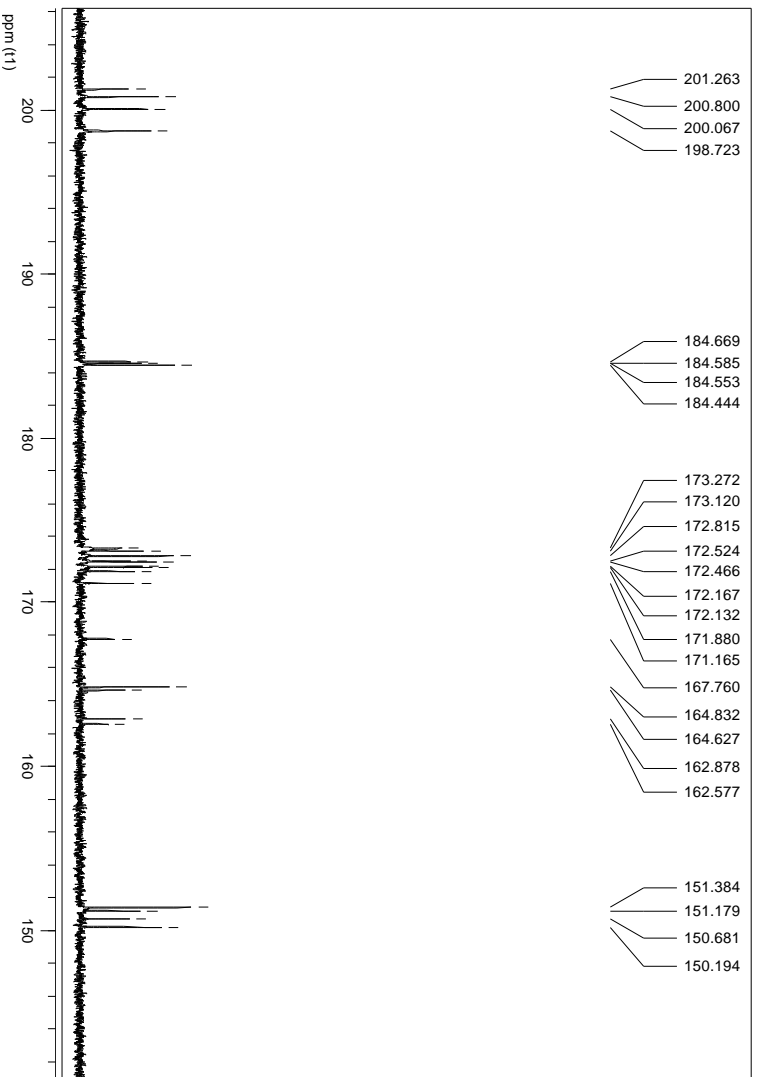
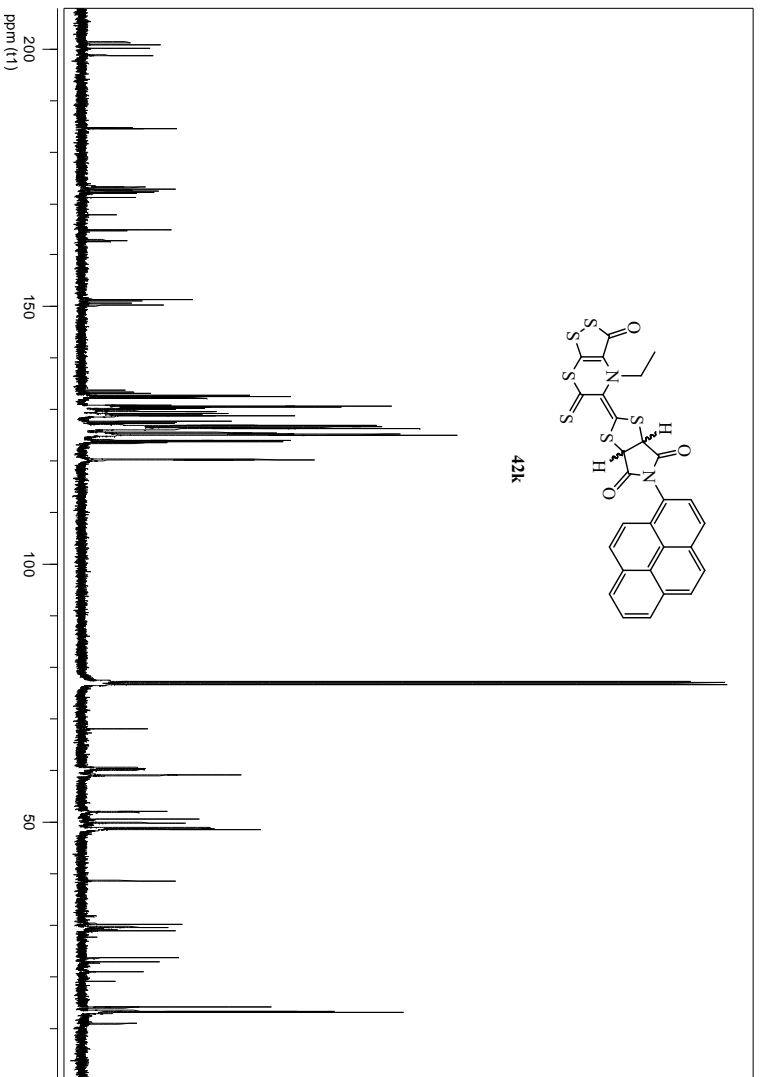
HRMS: calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_6$: 619.948523 encontrada: 619.948409.

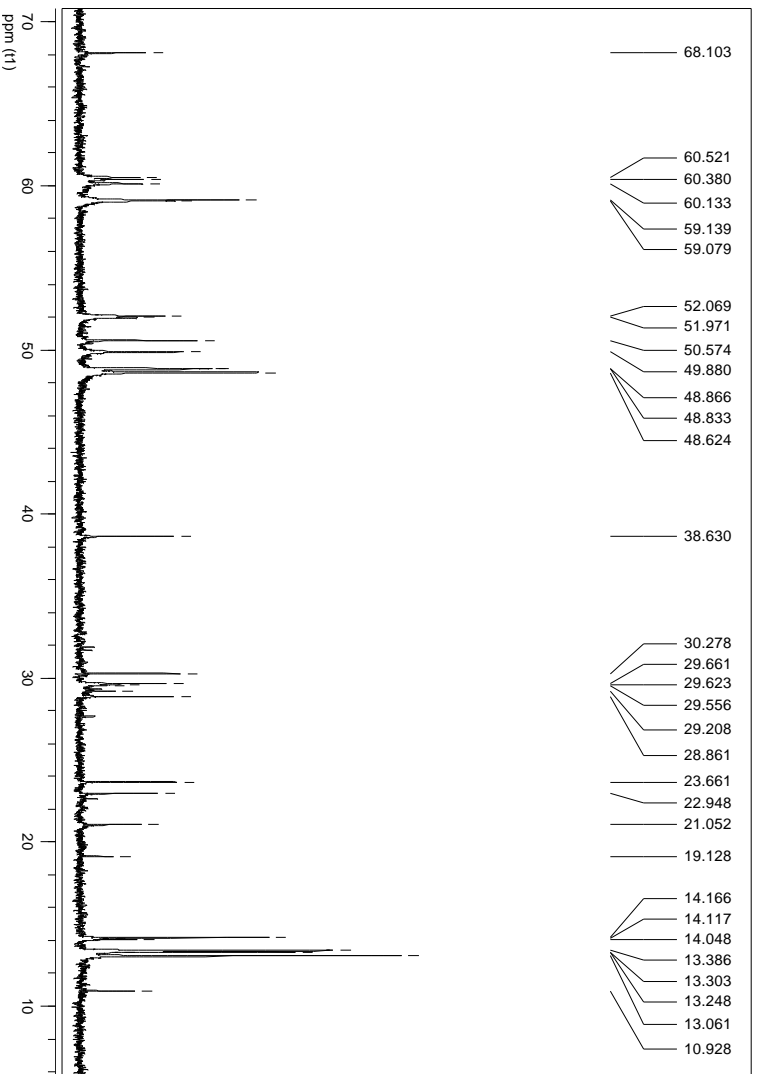
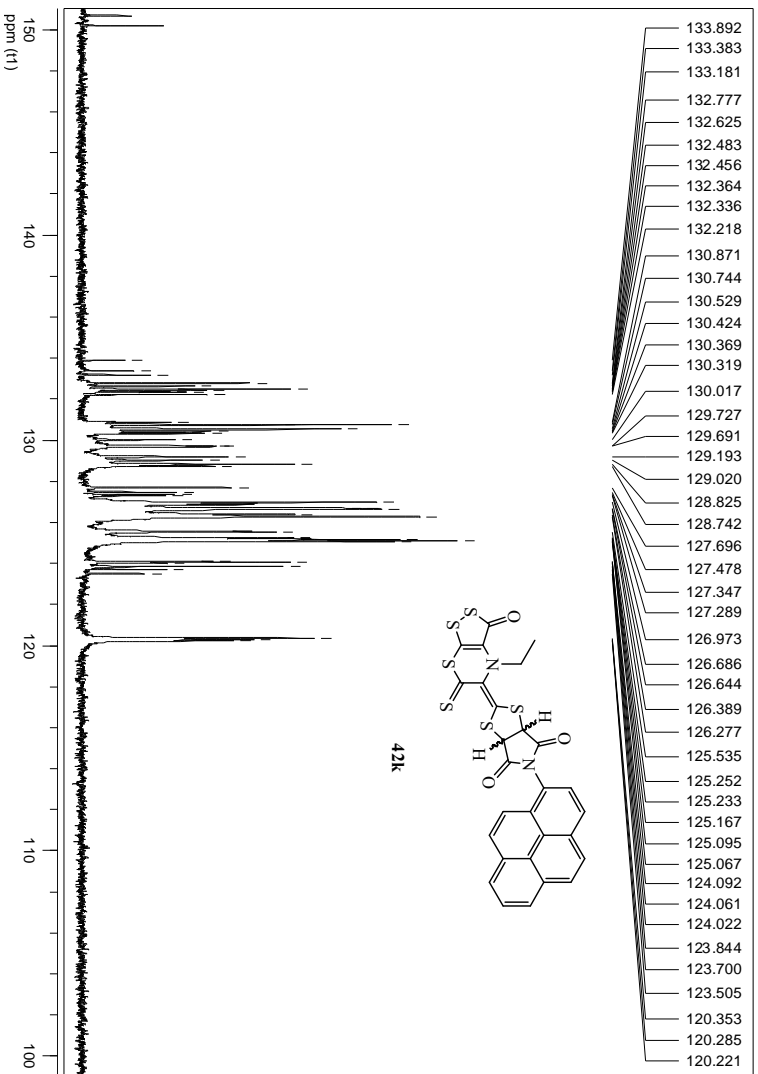
Análisis: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_6$: C, 47.98; H, 2.68; N, 9.33; hallado: C, 48.11; H, 2.73; N, 9.12.

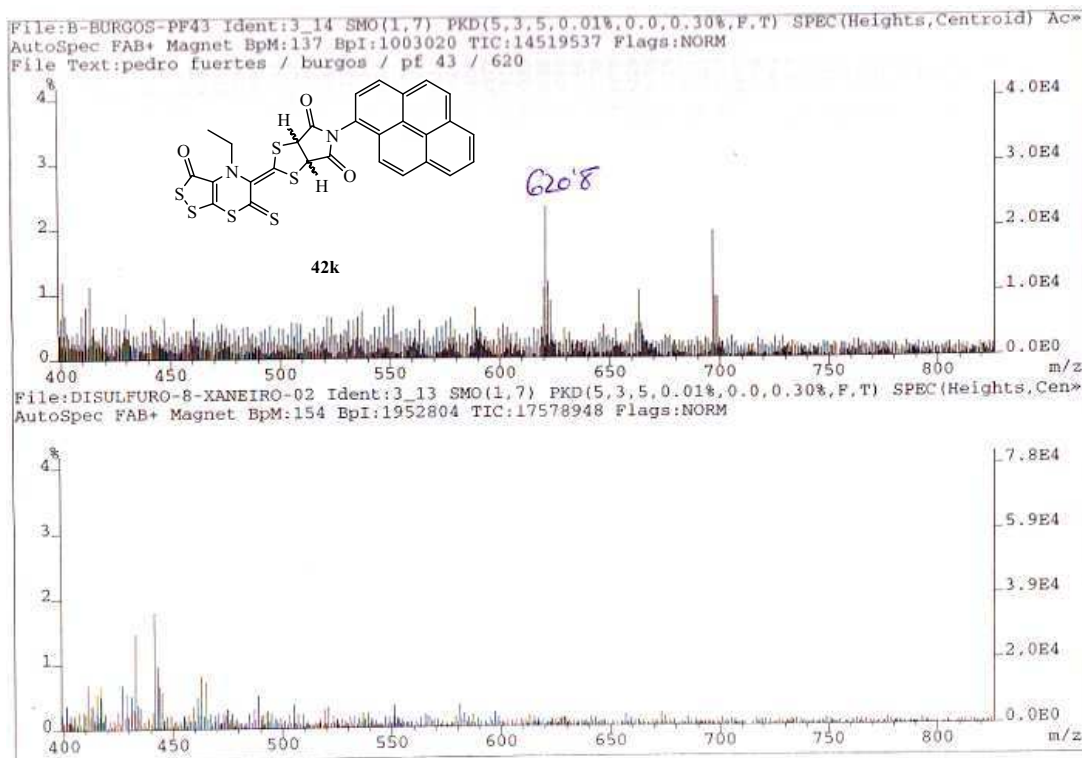




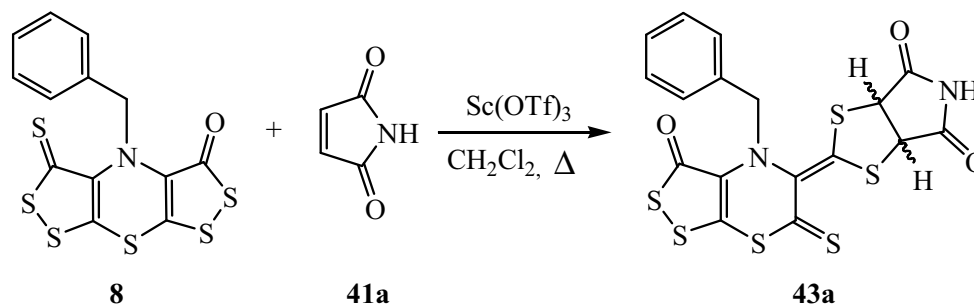








2.3.1.1. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 8 con maleimida (41a)



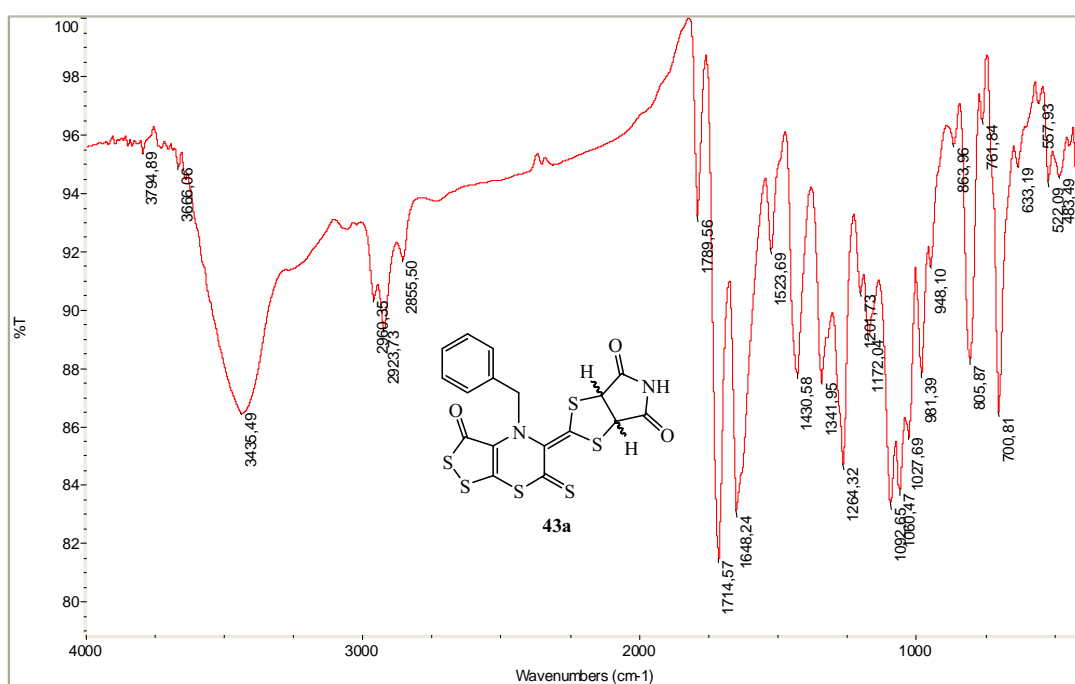
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 30 mg (0.08 mmol) de 4-bencil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 8 mg (0.09 mmol) de maleimida (**41a**) y 10 mg (0.02 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante dos horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 5:95 v/v), obteniéndose 25 mg de **43a** (66 %), como un sólido naranja de p.f.: 142-143°C.

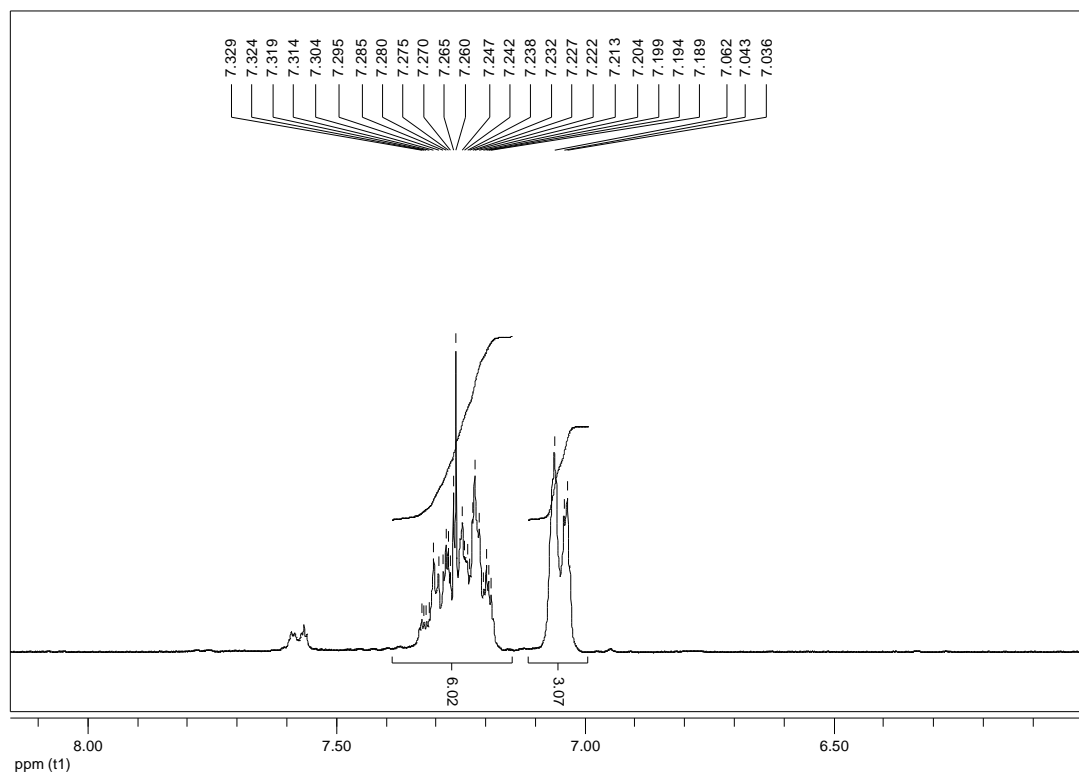
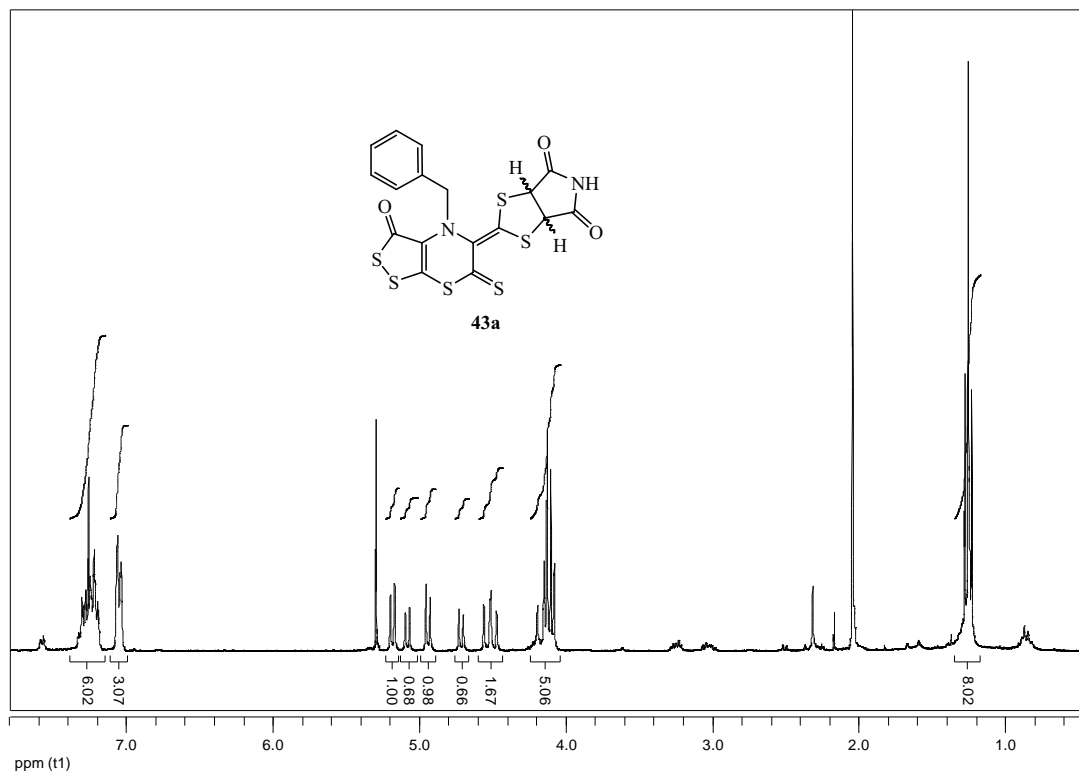
IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2924 y 2856 (C-H, st), 1790, 1715 y 1648 (C=O, st), 1523 (C=S, st), 1431, 1342, 1264, 1202, 1172, 1093, 1061, 1028 y 981.

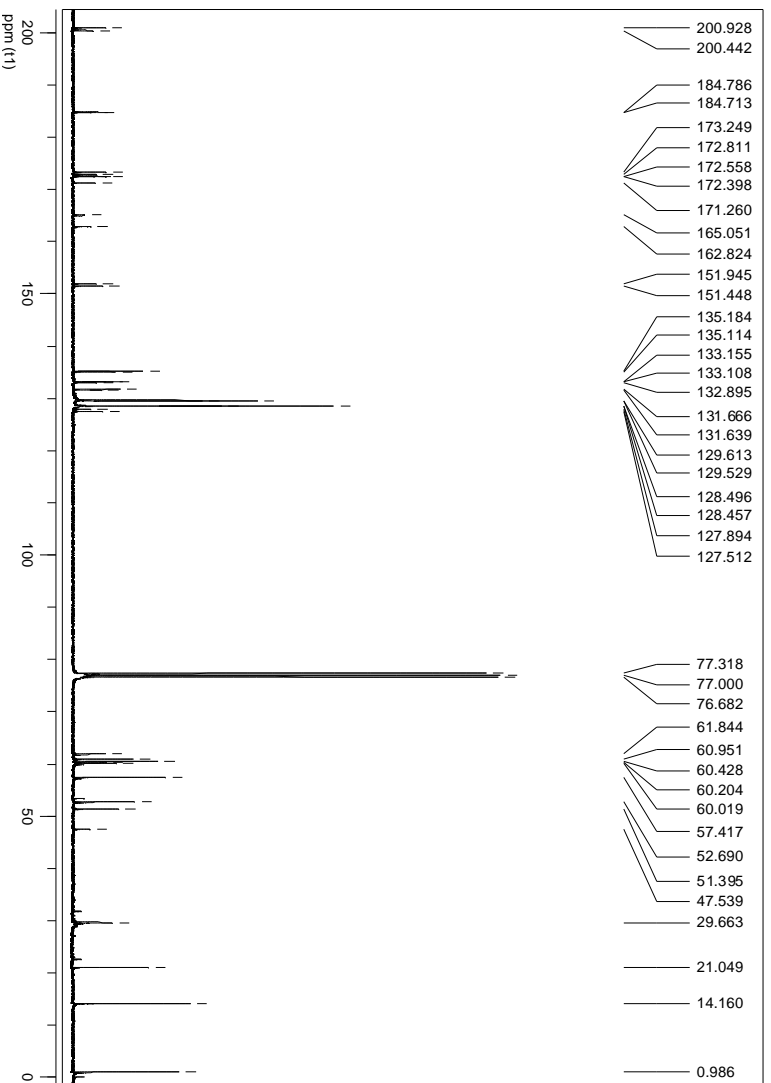
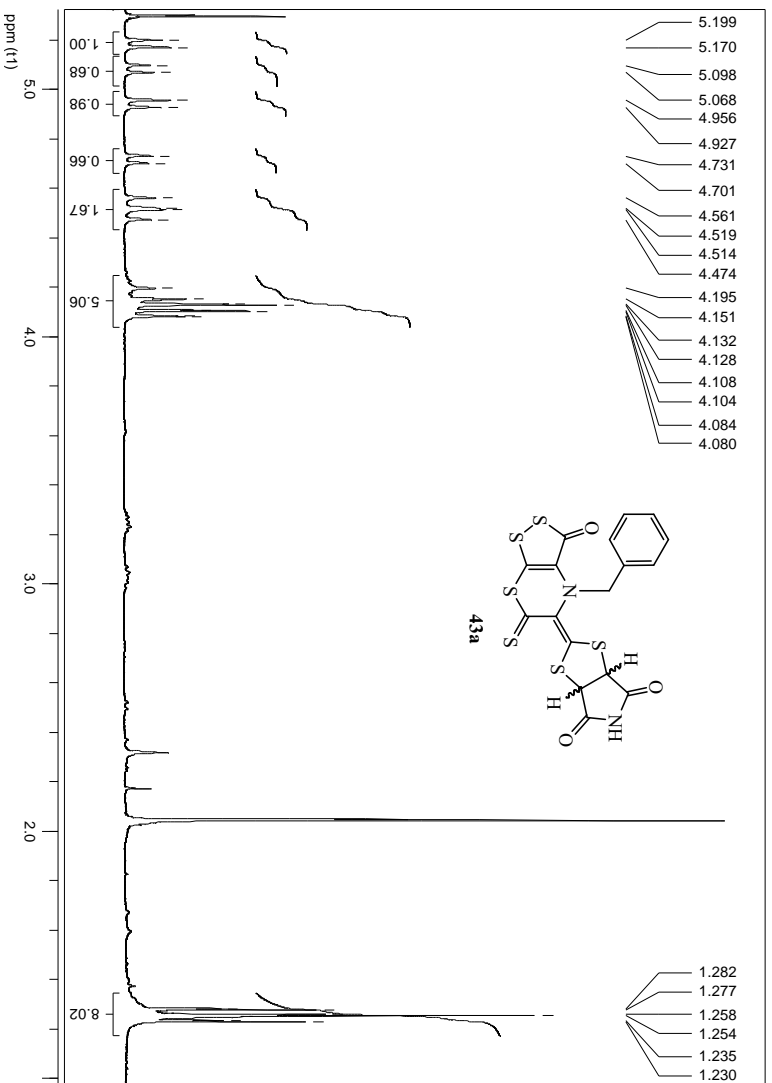
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.33-7.19 (m, 8 H, 4 x 2 - C_6H_5), 7.06-7.04 (m, 2 H, 1 x 2 - C_6H_5), 5.18 (d, $J= 8.70$ Hz, 1 H, CH-), 5.08 (d, $J= 9.00$ Hz, 1 H, -CH-), 4.94 (d, $J= 8.70$ Hz, 1 H, -CH-), 4.57 (d, $J= 9.00$ Hz, 1 H, -CH-), 4.56-4.47 (m, 2 H, 1 x 2 - CH_2 -), 4.20-4.08 (m, 2 H, 1 x 2 - CH_2 -) ppm.

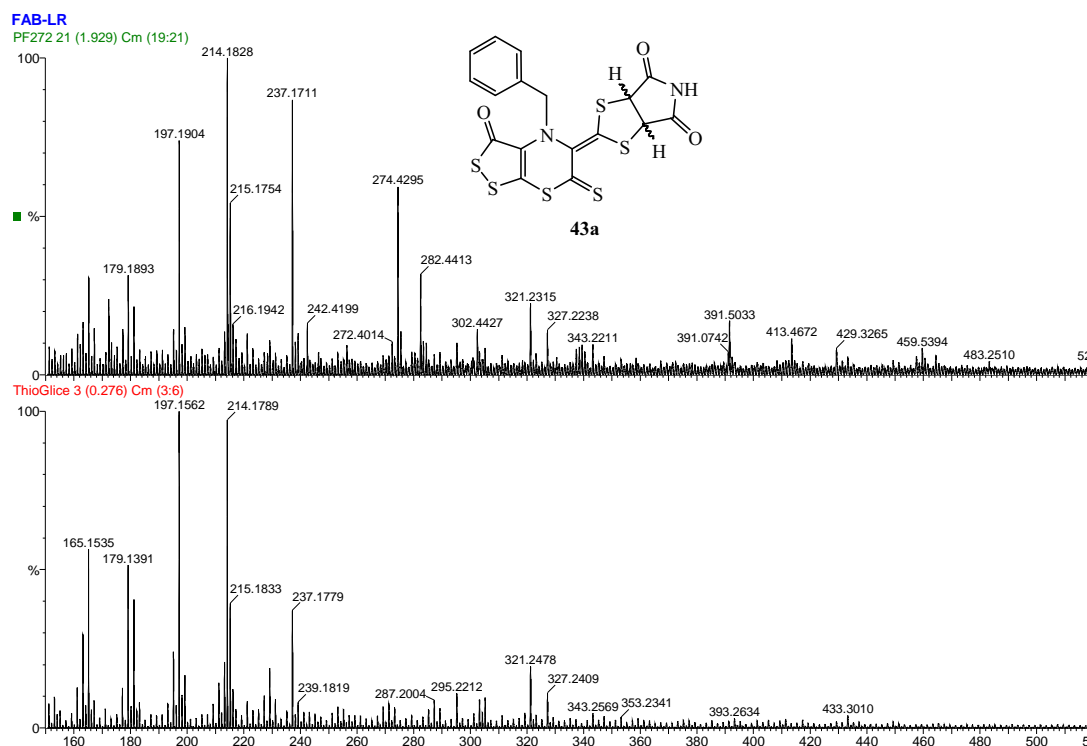
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 200.93 y 200.44 (C=S), 184.79 y 184.71 (C=O), 173.25, 172.81, 172.56, 172.40 y 171.26 (-N-C=O), 165.05 y 162.82 (C terciario, sp^2), 151.95 y 151.45 (C terciario, sp^2), 135.18 y 135.11 (- $\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.16, 133.11, 132.90, 131.66 y 131.64 (C terciario, sp^2), 129.61, 129.53, 128.50 y 128.45 (- $\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.89 y 127.51 (C terciario, sp^2), 61.84, 60.95, 60.43, 60.20 y 60.02 (- CH-), 57.42 (- CH_2 -), 52.69 y 51.40 (- CH-) ppm.

EM (FAB $^+$) m/z (%): 483 ($\text{M}^+ + 1$, 2), 391 (20), 274 (60).

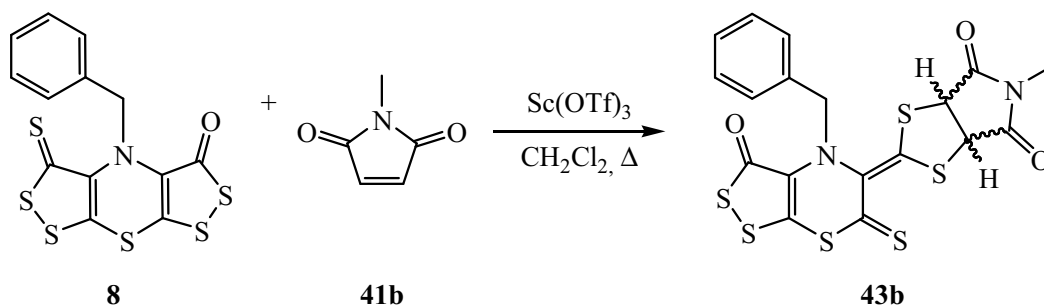








2.3.1.m. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **8** con *N*-metilmaleimida (**41b**)



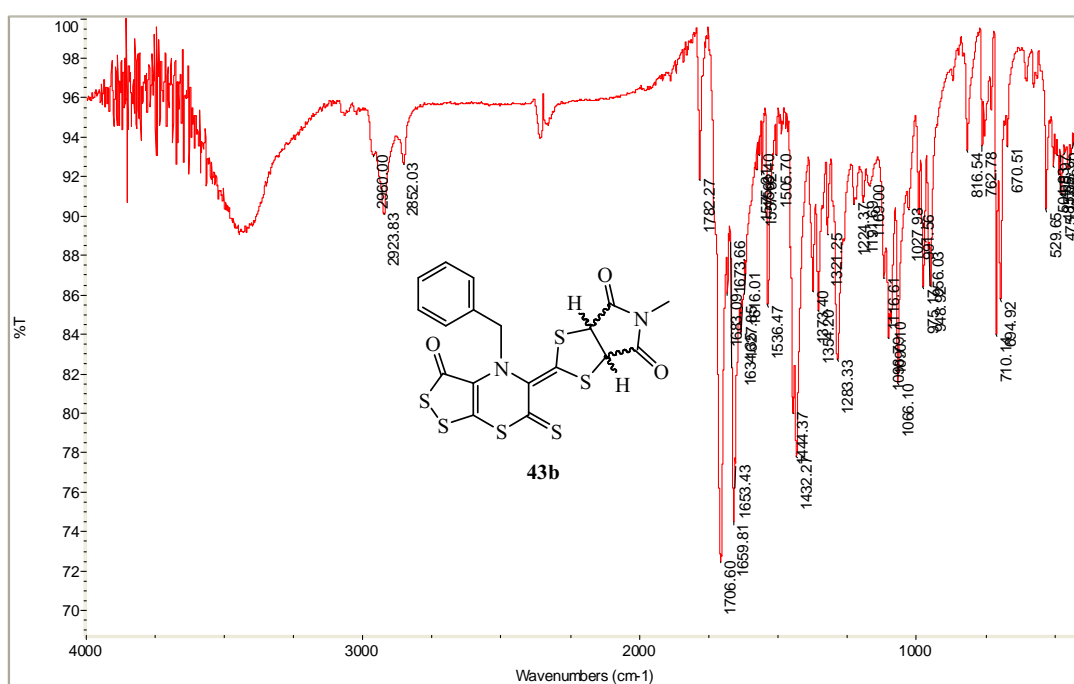
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 30 mg (0.08 mmol) de 4-bencil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 10 mg (0.09 mmol) de *N*-metilmaleimida (**41b**) y 10 mg (0.02 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 25 mg de **43b** (65 %), como un sólido naranja de p.f.: 200-201°C.

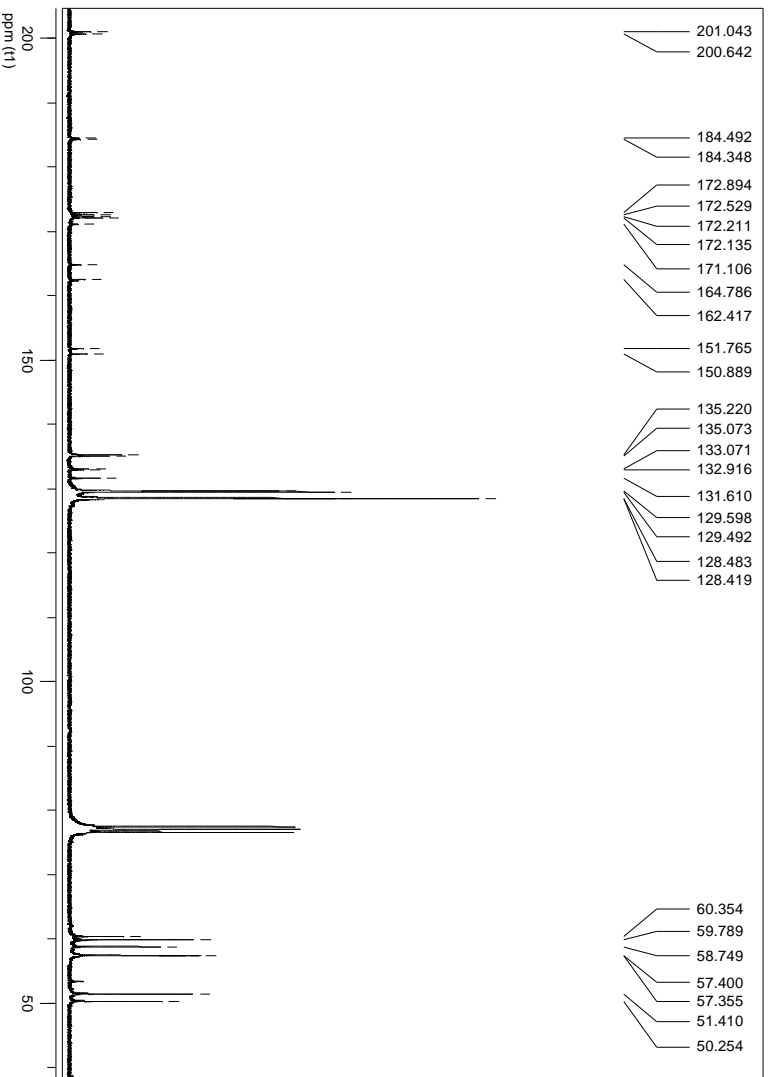
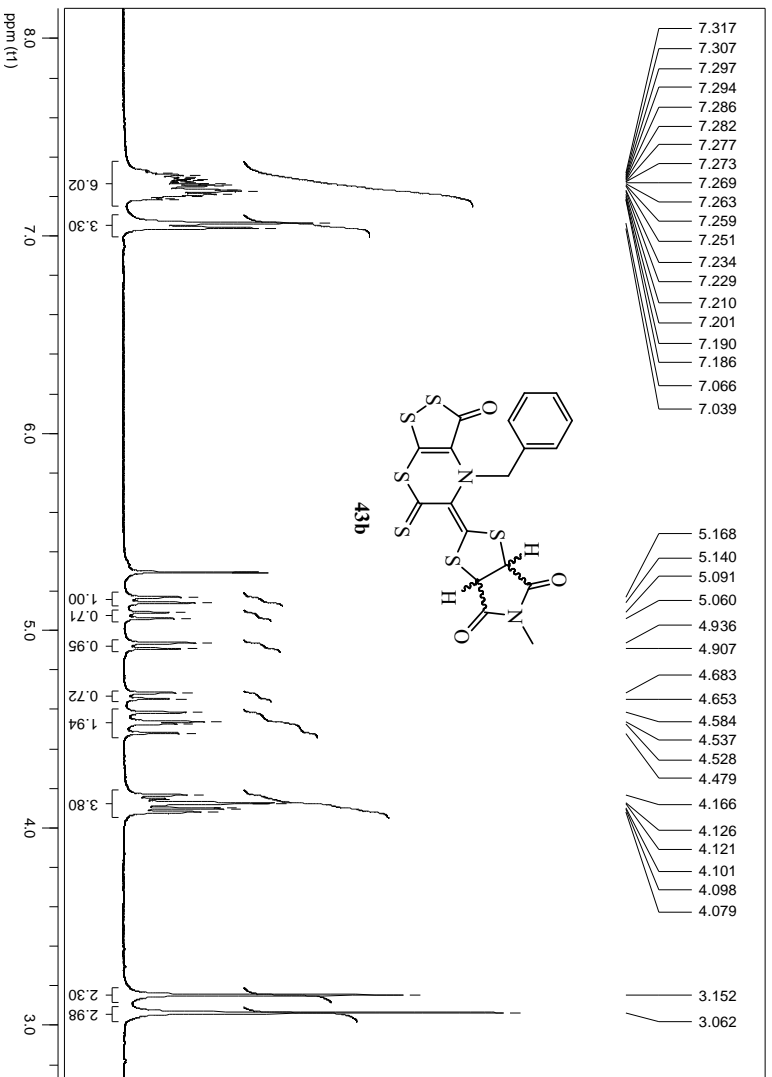
IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2923 y 2852 (C-H, st), 1782, 1707, 1674, 1660, 1653, 1634, 1628 y 1616 (C=O, st), 1575 y 1536 (C=S, st), 1444 y 1432 (C-H₃, st), 1373, 1354, 1321, 1283, 1224, 1191, 1169, 1066 y 975.

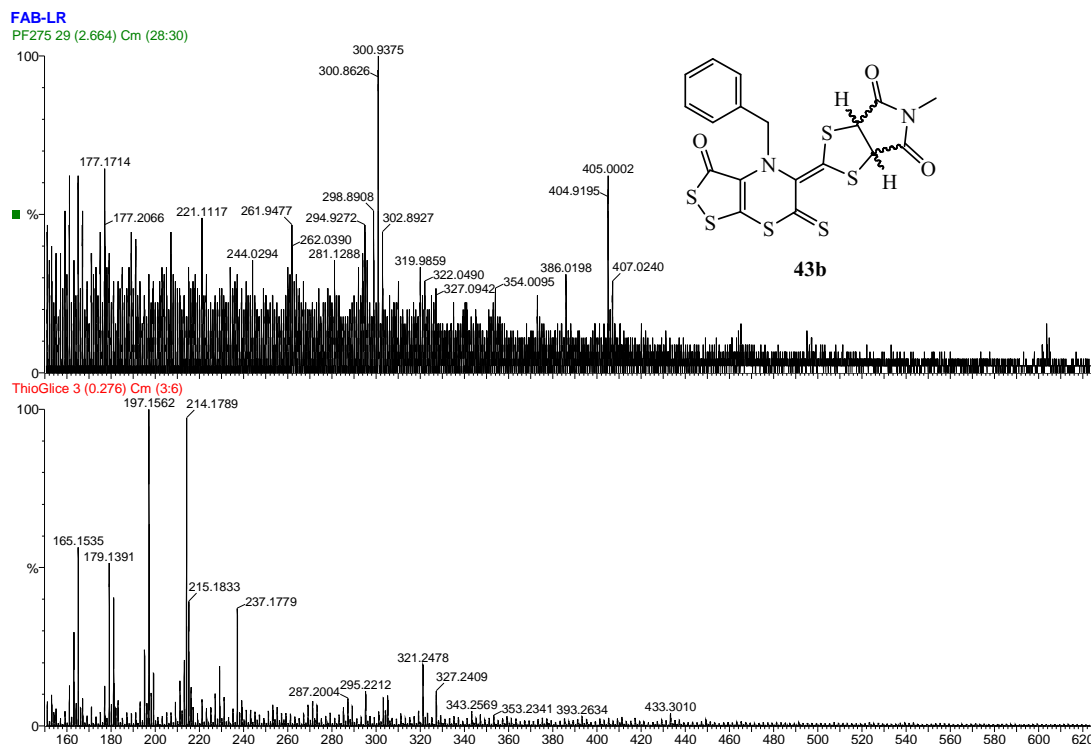
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.31-7.04 (m, 10 H, 5 x 2 -C₆H₅), 5.15 (d, J = 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 5.08 (d, J = 9.20 Hz, 1 H, -CH-), 4.92 (d, J = 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 4.67 (d, J = 9.20 Hz, 1 H, -CH-), 4.59-4.48 (m, 2 H, 1 x 2 -CH₂-), 4.17-4.08 (m, 2 H, 1 x 2 -CH₂-), 3.15 (s, 3 H, -CH₃), 3.06 (s, 3 H, -CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 201.04 y 200.64 (C=S), 184.49 y 184.35 (C=O), 172.89, 172.53, 172.21, 172.14 y 171.11 (-N-C=O), 164.79 y 162.42 (C terciario, sp²), 151.77 y 150.90 (C terciario, sp²), 135.22 y 135.07 (-C_{arom.}), 133.07, 132.92 y 131.61 (C terciario, sp²), 129.60, 129.49, 128.48 y 128.42 (-C_{arom.}), 59.79 y 58.75 (-CH-), 57.40 y 57.36 (-CH₂-), 51.41 y 50.25 (-CH-), 26.08 y 25.94 (-CH₃) ppm.

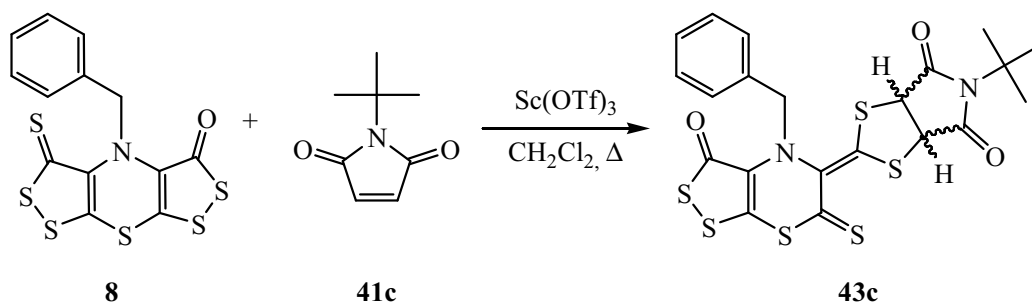
EM (FAB⁺) m/z (%): 497 (M⁺ + 1, 10), 464 (15), 405 (60), 301 (100).







2.3.1.n. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **8** con la *N*-^tbutilmaleimida (**41c**)



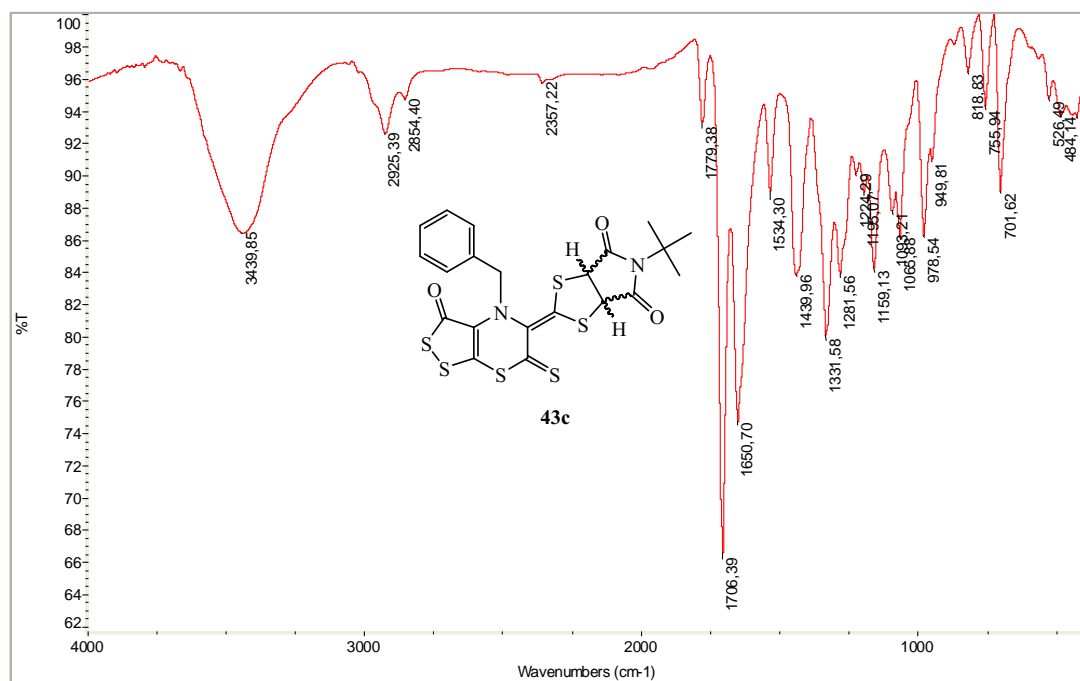
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 30 mg (0.08 mmol) de 4-bencil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 12 μL (13 mg, 0.09 mmol) de *N*-^tbutilmaleimida (**41c**) y 10 mg (0.02 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante dos horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 31 mg de **43c** (74 %), como un sólido naranja de p.f.: 185-186°C.

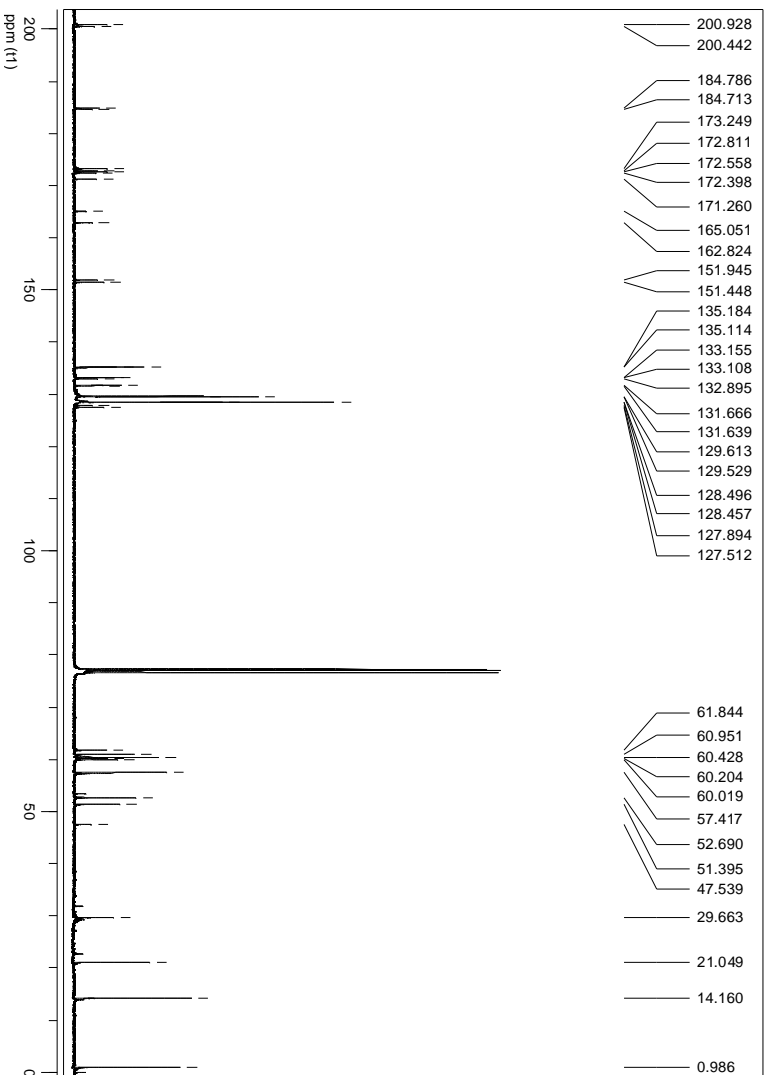
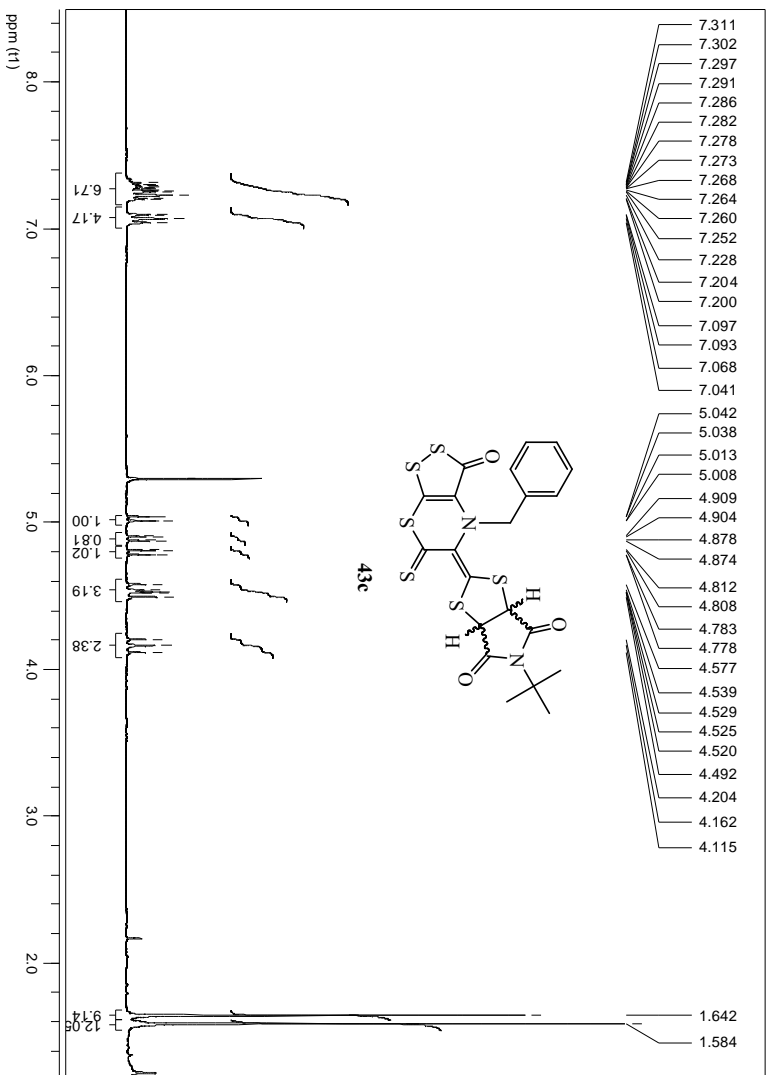
IR (KBr, cm^{-1}): 2925 y 2854 (C-H, st), 1779, 1706 y 1650 (C=O, st), 1534 (C=S, st), 1440 (C-H₃, st), 1332, 1282, 1224, 1195, 1159, 1093, 1066 y 979.

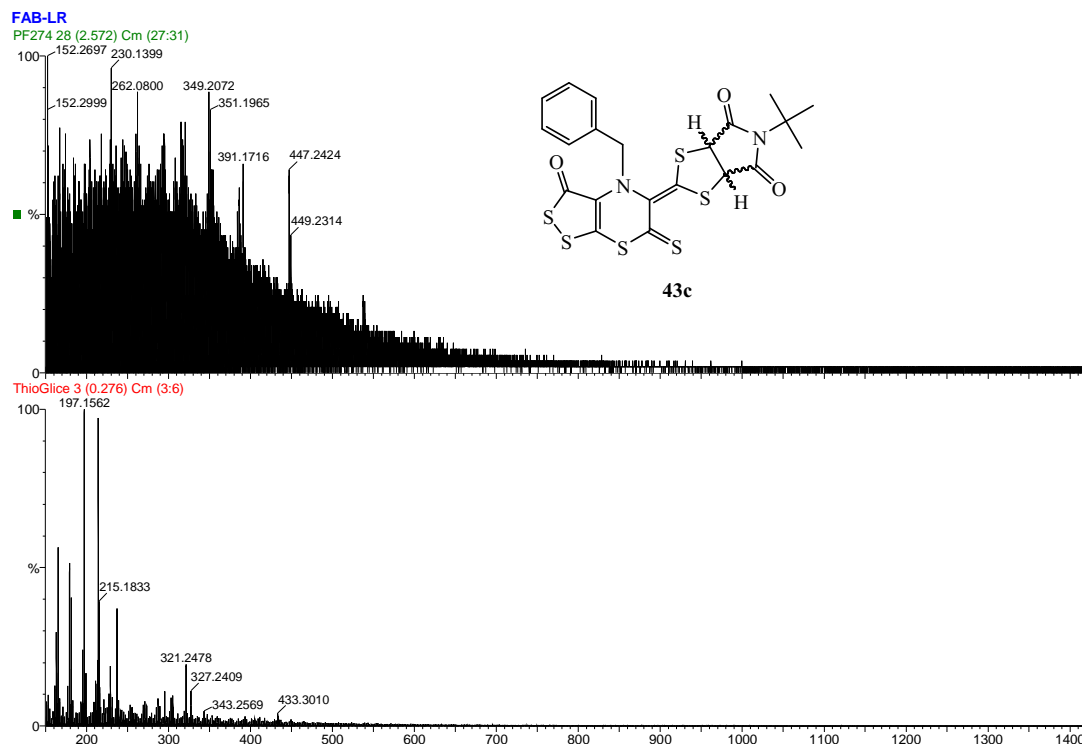
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.31-7.04 (m, 10 H, 5 x 2 -C₆H₅), 5.02 (d, J = 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 4.89 (d, J = 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 4.79 (d, J = 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 4.56 (d, J = 10.80 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$), 4.53-4.49 (m, 3 H, 1 x 1 -CH- y 1 x 2 -CH₂-), 4.20-4.12 (m, 1 H, 1 x 2 -CH₂-), 1.64 (s, 6 H, 3 x 2 -CH₃), 1.59 (s, 12 H, 3 x 4 -CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 200.64 y 200.47 (C=S), 184.52 y 184.42 (C=O), 173.52, 173.24, 172.86 y 172.74 (-N-C=O), 165.02 y 163.49 (C terciario, sp²), 151.70 y 151.03 (C terciario, sp²), 135.32 y 135.16 (-C_{arom.}), 133.00, 132.70, 131.84 y 131.59 (C terciario, sp²), 129.63, 129.51, 128.47 y 128.41 (-C_{arom.}), 60.28 y 58.80 (-CH-), 57.32 (-CH₂-), 53.41 (-C-(CH₃)₃), 51.87 y 50.55 (-CH-), 28.14 (-C-(CH₃)₃) ppm.

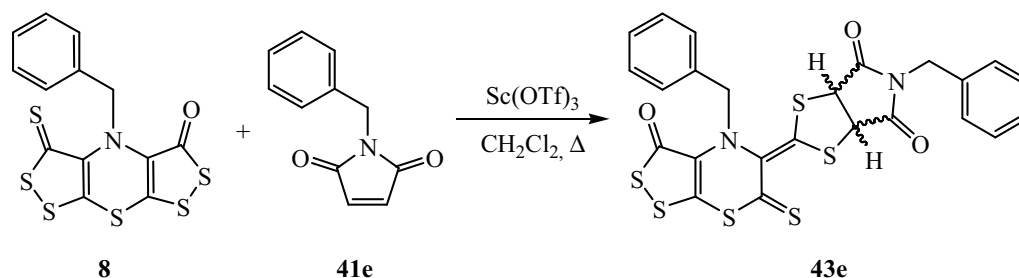
EM (FAB⁺) m/z (%): 539 (M⁺ + 1, 30), 447 (70), 391 (70), 349 (90).







2.3.1.o. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **8** con *N*-bencilmaleimida (**41e**)



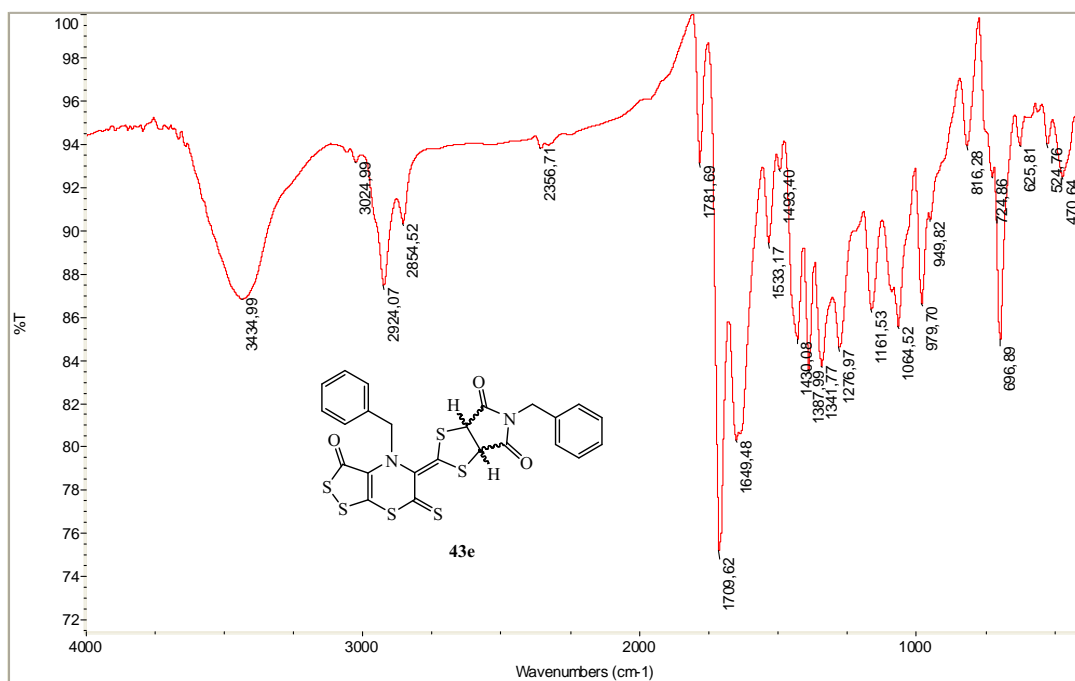
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 30 mg (0.08 mmol) de 4-bencil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 10 mg (0.09 mmol) de *N*-bencilmaleimida (**41e**) y 10 mg (0.02 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 25 mg de **43e** (65 %), como un sólido negruzco de p.f.: 114-115°C.

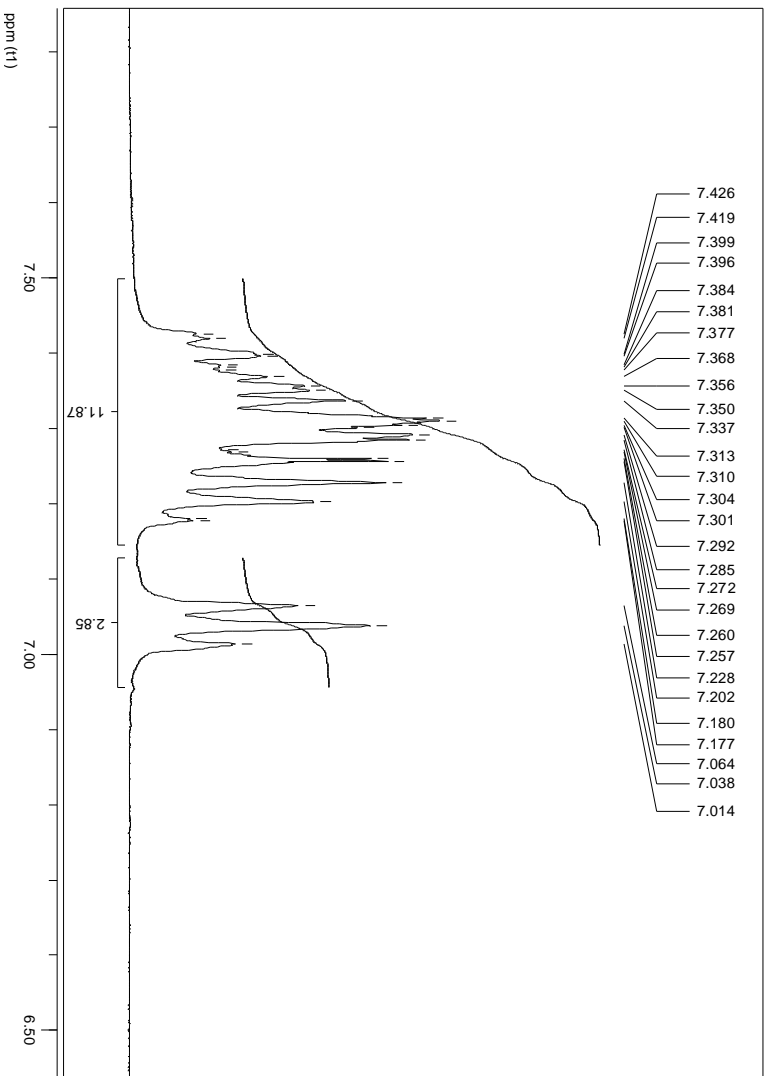
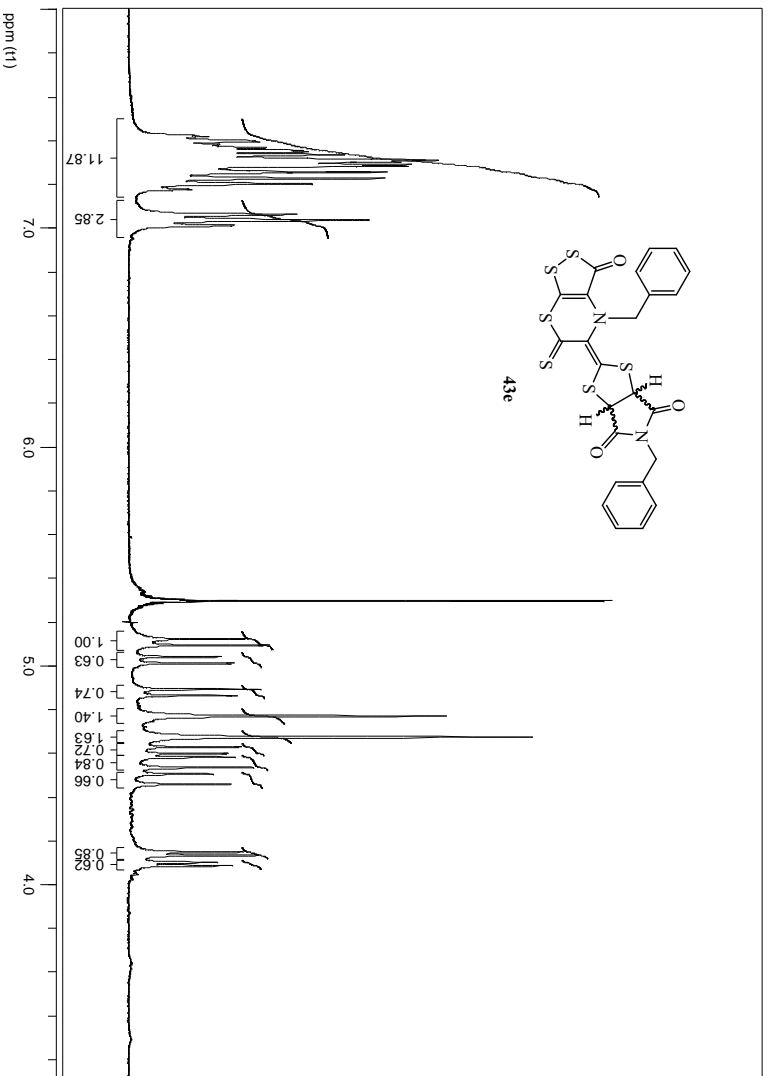
IR (KBr, cm^{-1}): 2924 y 2855 (C-H, st), 1782, 1710 y 1650 (C=O, st), 1533 y 1493 (C=S, st), 1430, 1388, 1342 y 1277 (C-H_{arom.}, st), 1162, 1088, 1065, 980, 950, 816, 725 y 697.

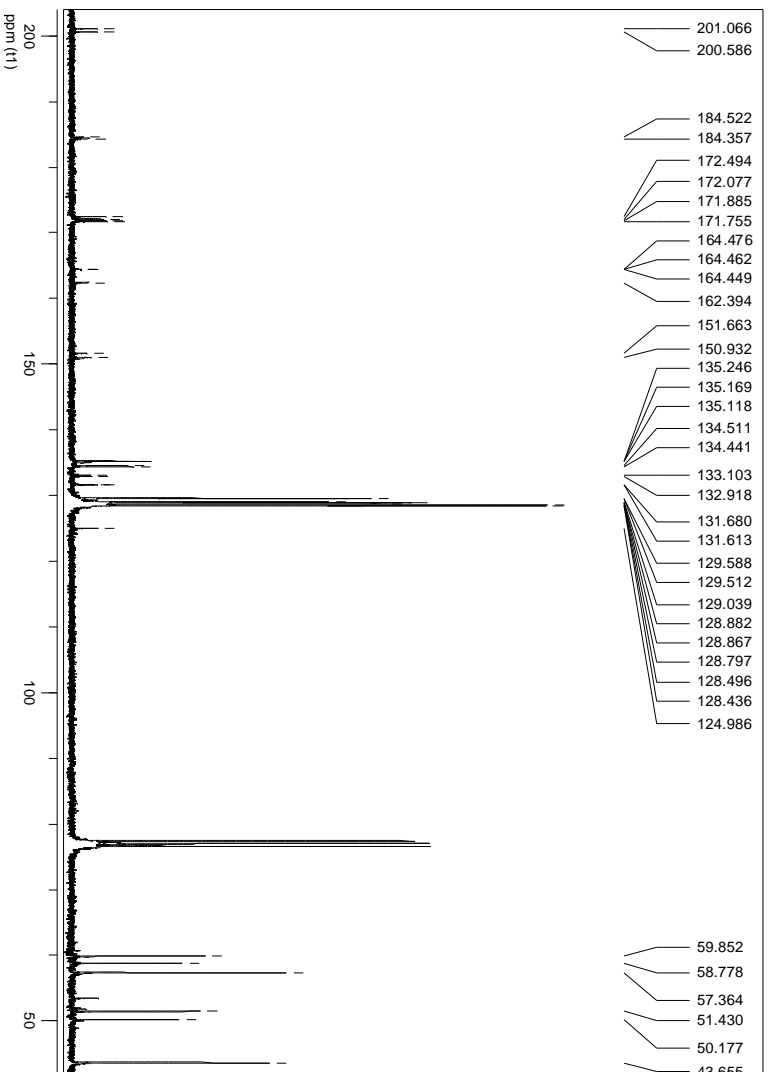
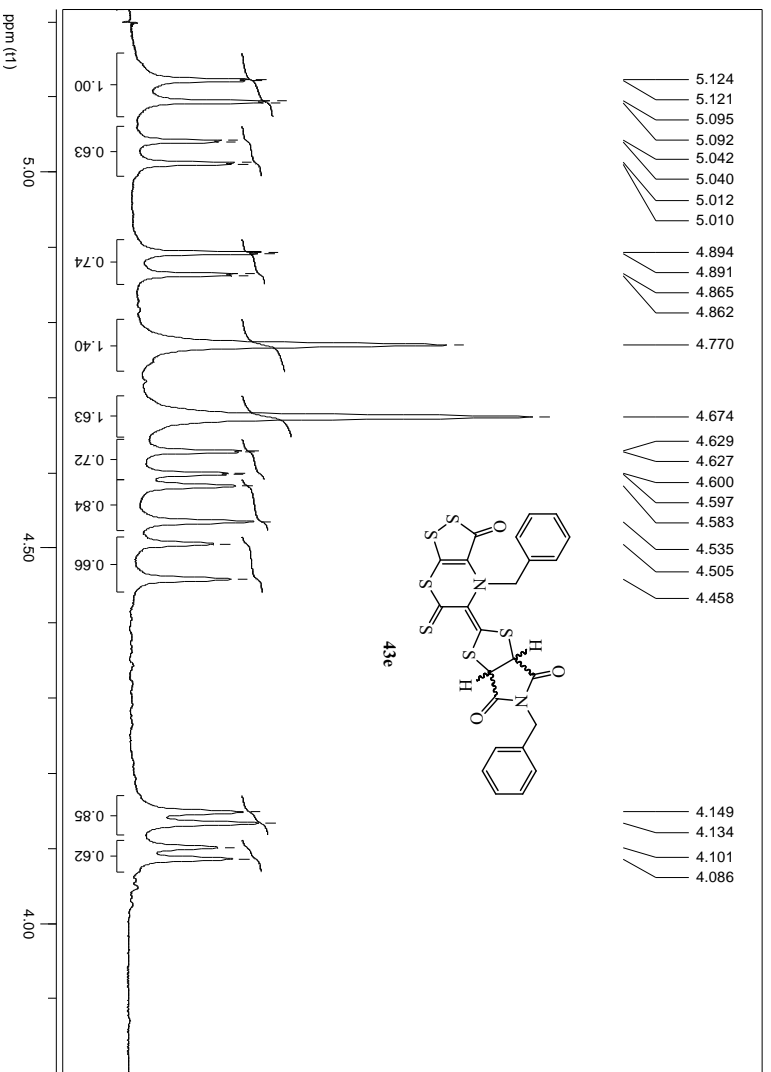
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.43-7.01 (m, 20 H, 5 x 4 -C₆H₅), 5.11 (d, J = 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 5.03 (d, J = 8.90 Hz, 1 H, -CH-), 4.88 (d, J = 8.60 Hz, 1 H, -CH-), 4.77 (s, 2 H, 2 x 1 -CH₂-), 4.67 (s, 2 H, 2 x 1 -CH₂-), 4.61 (d, J = 8.90 Hz, 1 H, -CH-), 4.58-4.46 (m, 2 H, 1 x 2 -CH₂-), 4.15-4.09 (m, 1 H, 1 x 2 -CH₂-) ppm.

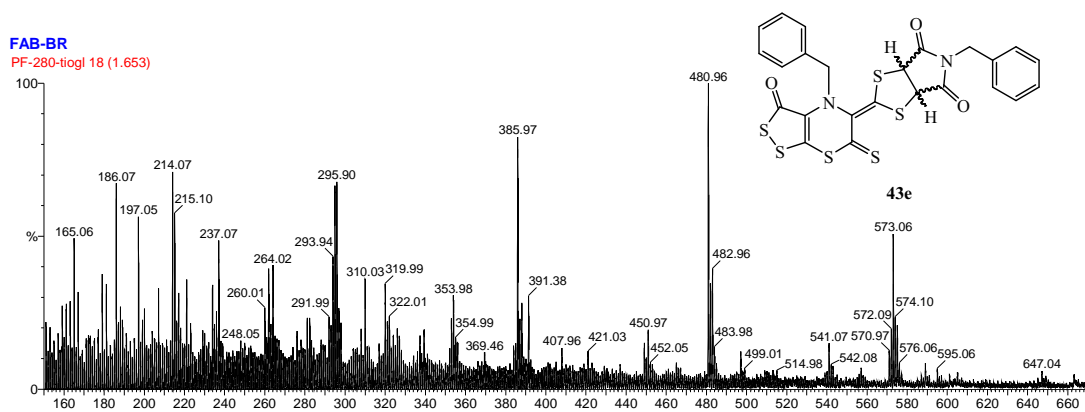
RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 201.07 y 200.59 (C=S), 184.52 y 184.36 (C=O), 172.49, 172.08, 171.89 y 171.76 (-N-C=O), 164.47, 164.46, 164.45 y 162.39 (C terciario, sp²), 151.66 y 150.93 (C terciario, sp²), 135.25, 135.16, 135.12, 134.51 y 134.44 (-C_{arom.}), 133.10, 132.92, 131.68 y 131.61 (C terciario, sp²), 129.59, 129.51, 129.04, 128.88, 128.87, 128.80, 128.50 y 128.44 (-C_{arom.}), 59.85 y 58.79 (-CH-), 57.36 (-CH₂-), 51.43 y 50.18 (-CH-), 43.66 (-CH₂-) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 573 (M⁺ + 1, 50), 481 (100), 386 (85), 296 (69), 214 (71).

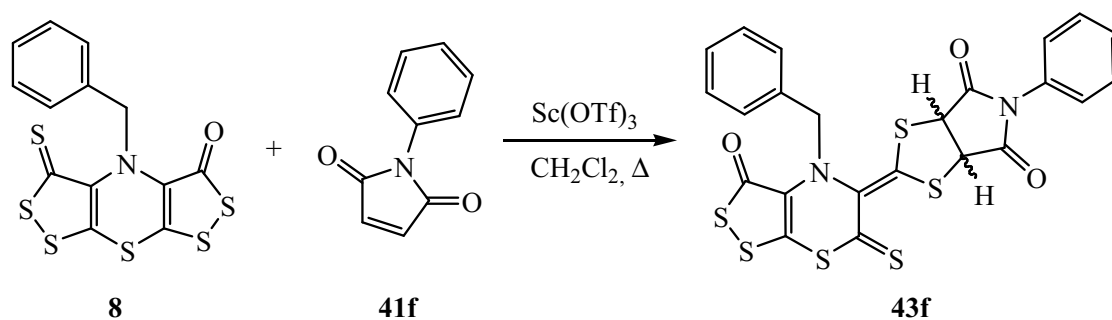








2.3.1.p. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **8** con la *N*-fenilmaleimida (**41f**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.13 mmol) de 4-bencil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 34 mg (0.19 mmol) de *N*-fenilmaleimida (**41f**) y 16 mg (0.03 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante tres horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 37 mg de **43f** (51 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 210-211°C.

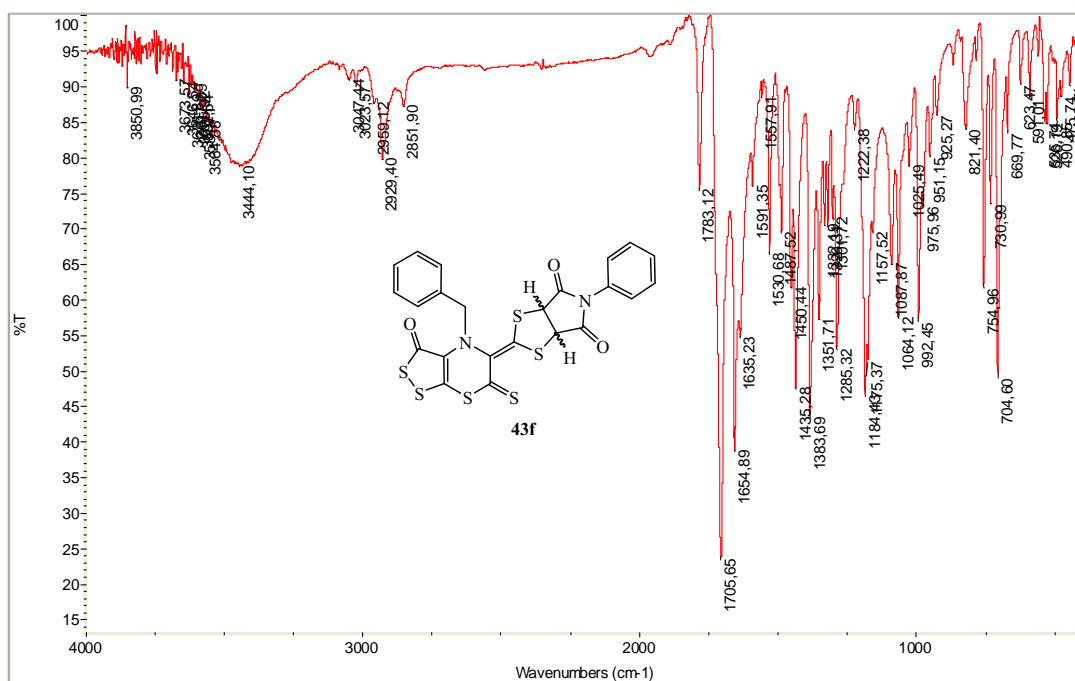
IR (KBr, cm^{-1}): 3024, 2929 y 2852 (C-H, st), 1783, 1706, 1655 y 1635 (C=O, st), 1592 y 1531 (C=S, st), 1488, 1450 y 1435 (C-H₃, st), 1384, 1352, 1285, 1184, 1175, 1158, 1088, 1064 y 992.

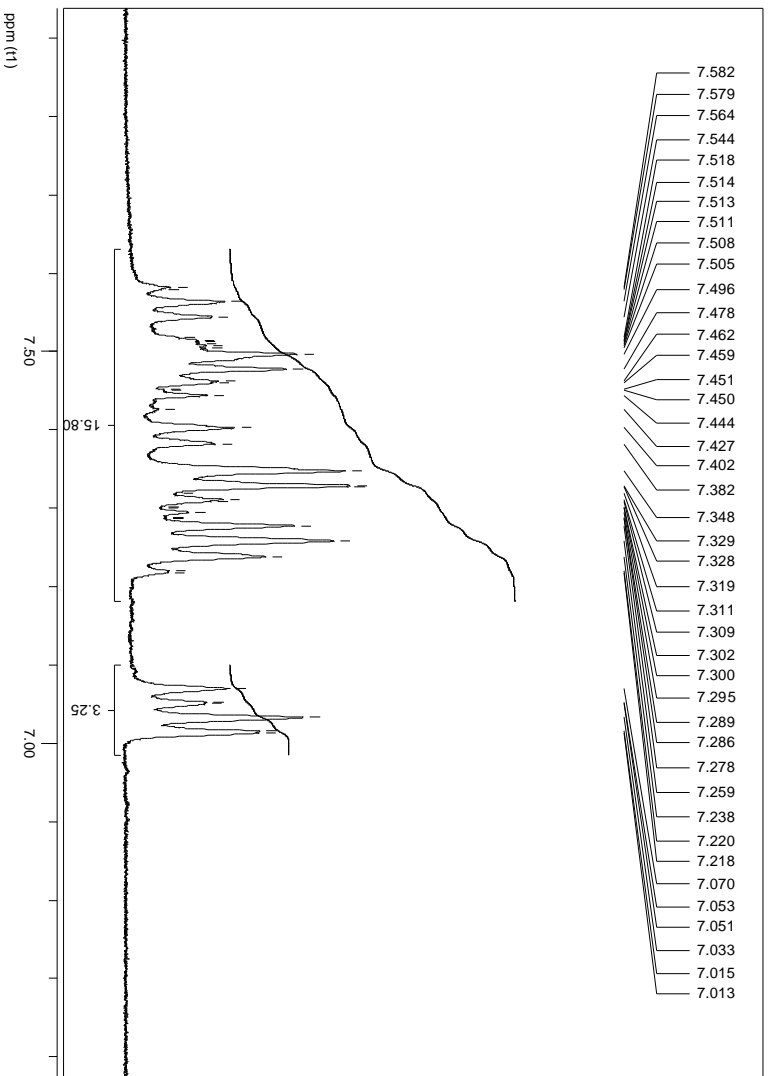
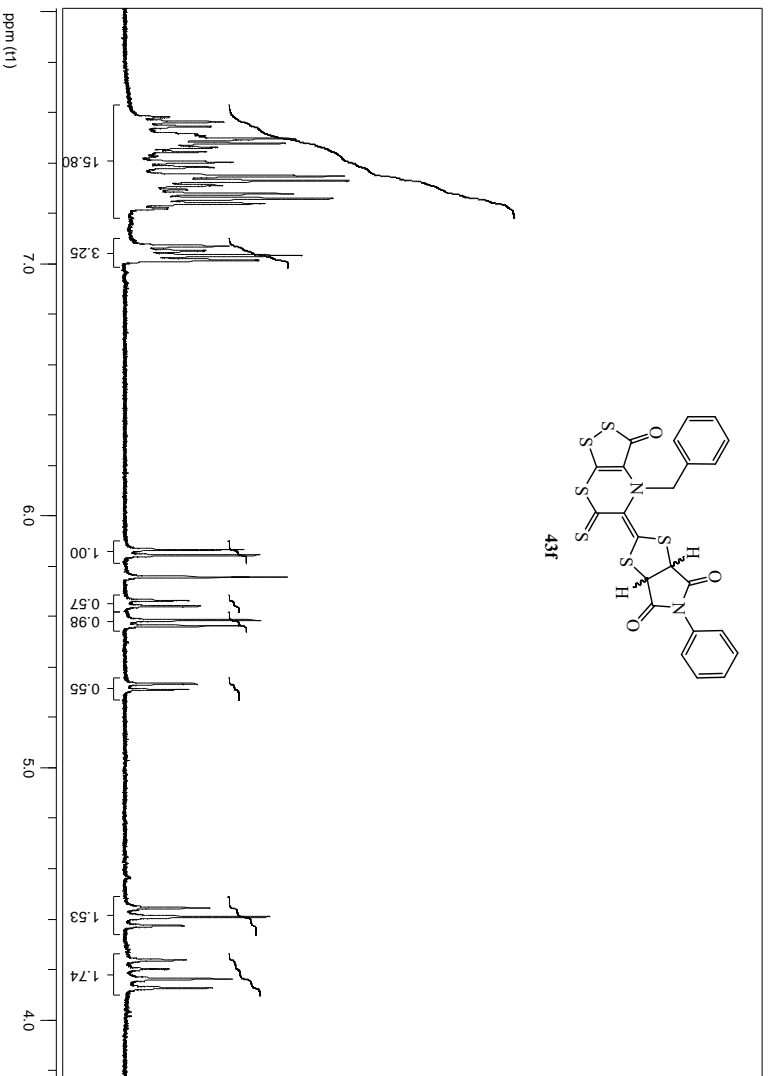
RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.58-7.01 (m, 20 H, -C₆H₅), 5.86 (d, J = 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 5.65 (d, J = 9.20 Hz, 1 H, -CH-), 5.57 (d, J = 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 5.32

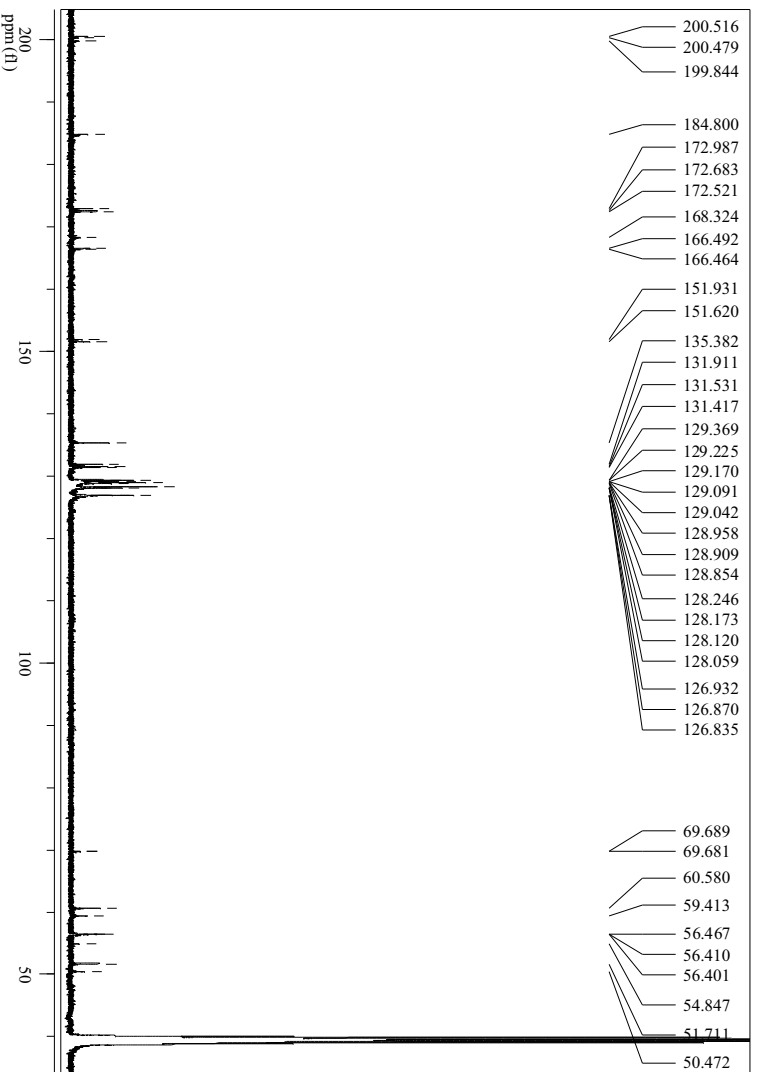
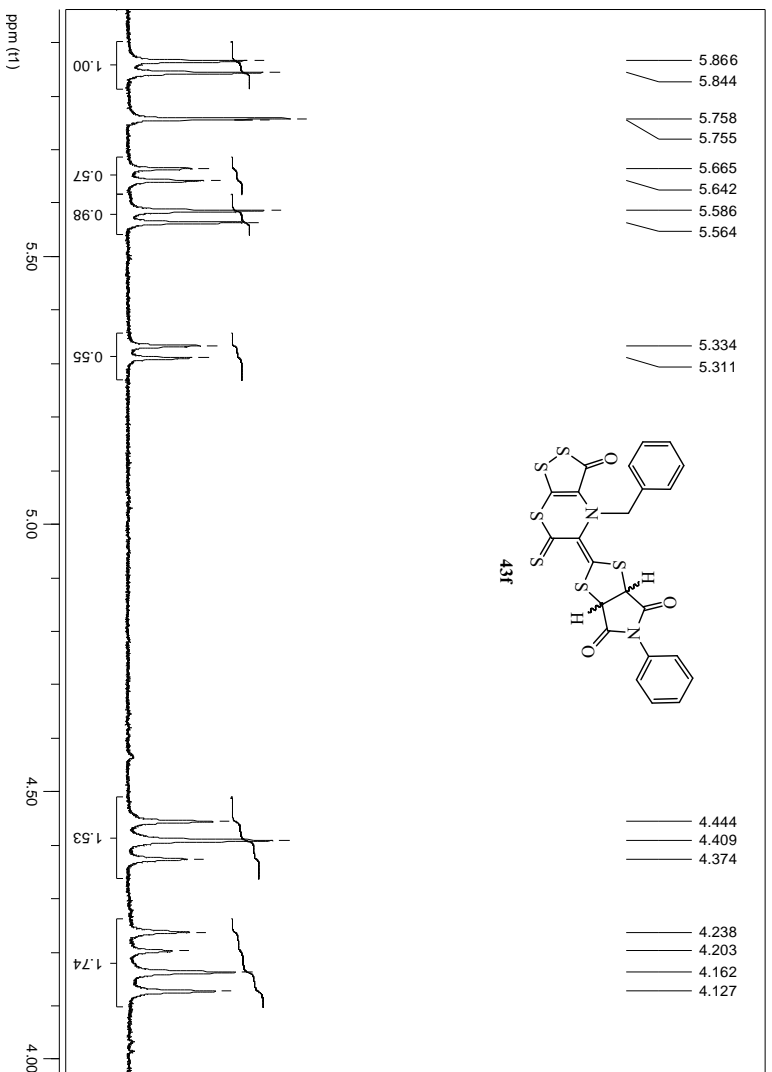
(d, $J= 9.20$ Hz, 1 H, -CH-), 4.44-4.37 (m, 2 H, 1 x 2 -CH₂-), 4.24-4.13 (m, 2 H, 1 x 2 -CH₂-) ppm.

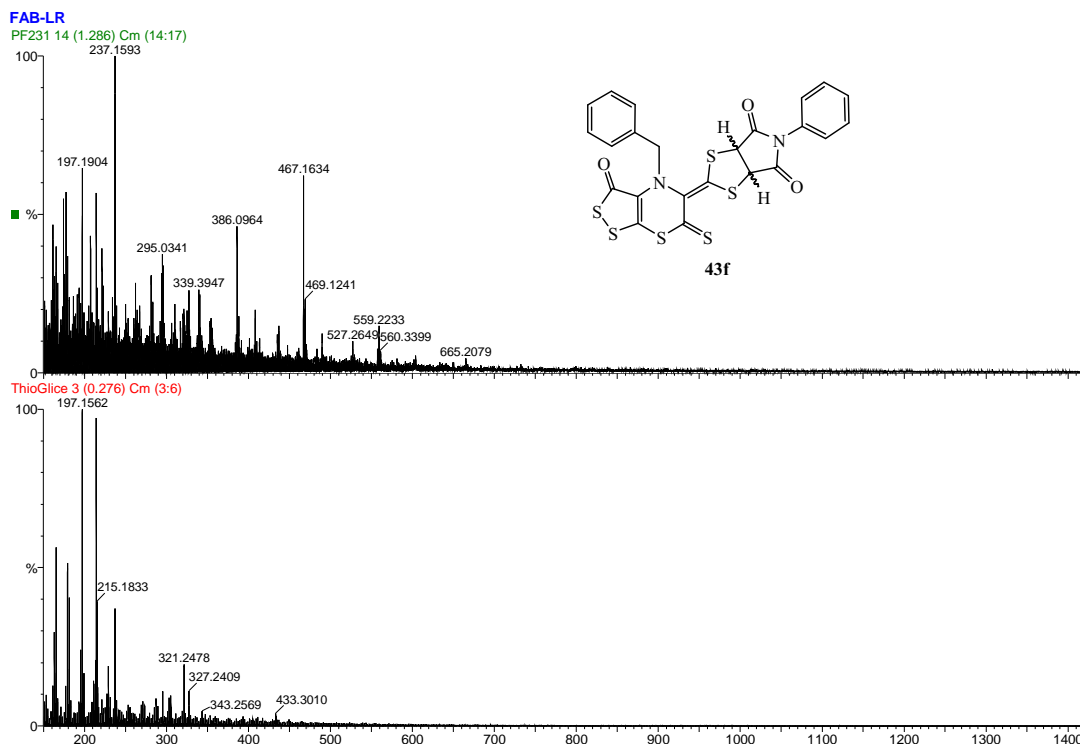
RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 200.52 y 199.85 (C=S), 184.80 (C=O), 172.99, 172.68, 172.52, 168.33 y 166.49 (-N-C=O), 151.93 y 151.63 (C terciario, sp²), 135.38 (-C_{arom.}), 131.91, 131.53 y 131.42 (C terciario, sp²), 129.37, 129.31, 129.22, 129.04, 128.96, 128.85, 128.24, 128.12, 126.93 y 126.83 (-C_{arom.}), 60.58 y 59.41 (-CH-), 56.46 y 56.40 (-CH₂-), 51.71 y 50.47 (-CH-) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 559 (M⁺+ 1, 15), 467 (62), 386 (50), 295 (40), 237 (100).

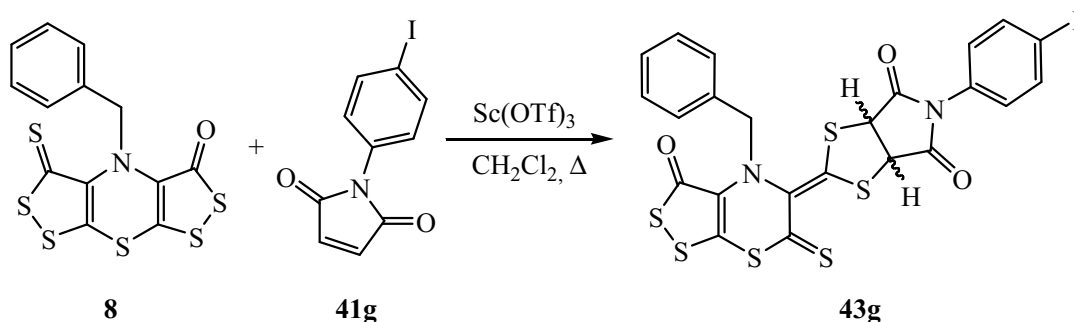








2.3.1.q. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **8** con *N*-(*p*-iodofenil)maleimida (**41g**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.13 mmol) de 4-bencil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**8**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 43 mg (0.14 mmol) de *N*-(4-iodofenil)maleimida (**41g**) y 16 mg (0.03 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía

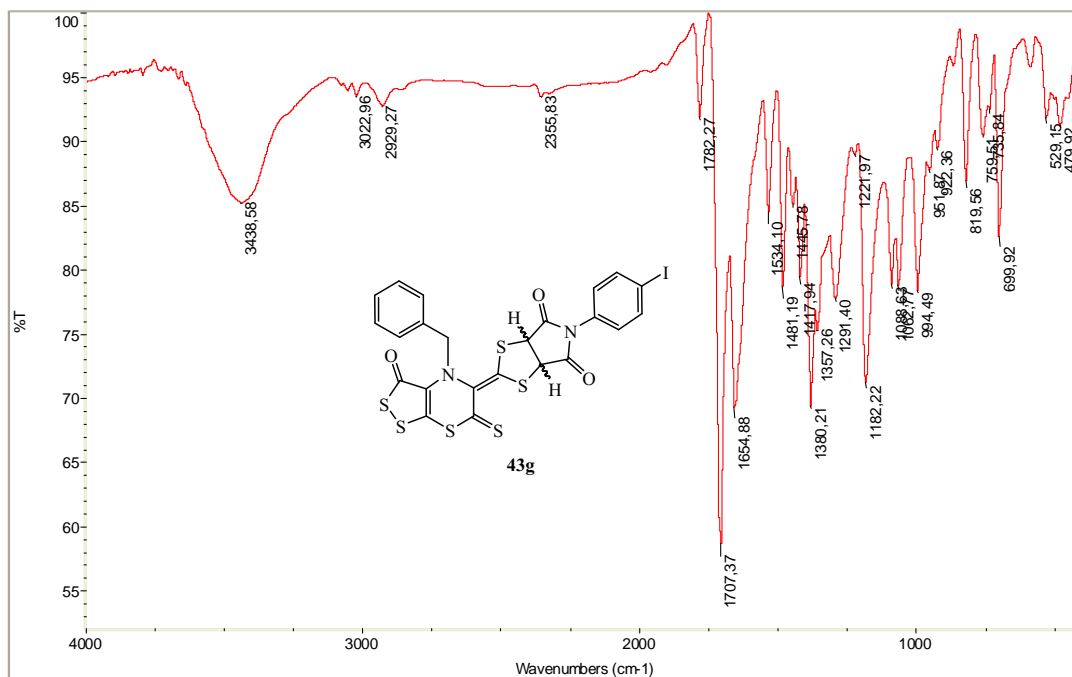
rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 2:98 v/v), obteniéndose 43 mg de **43g** (48 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 155-156°C.

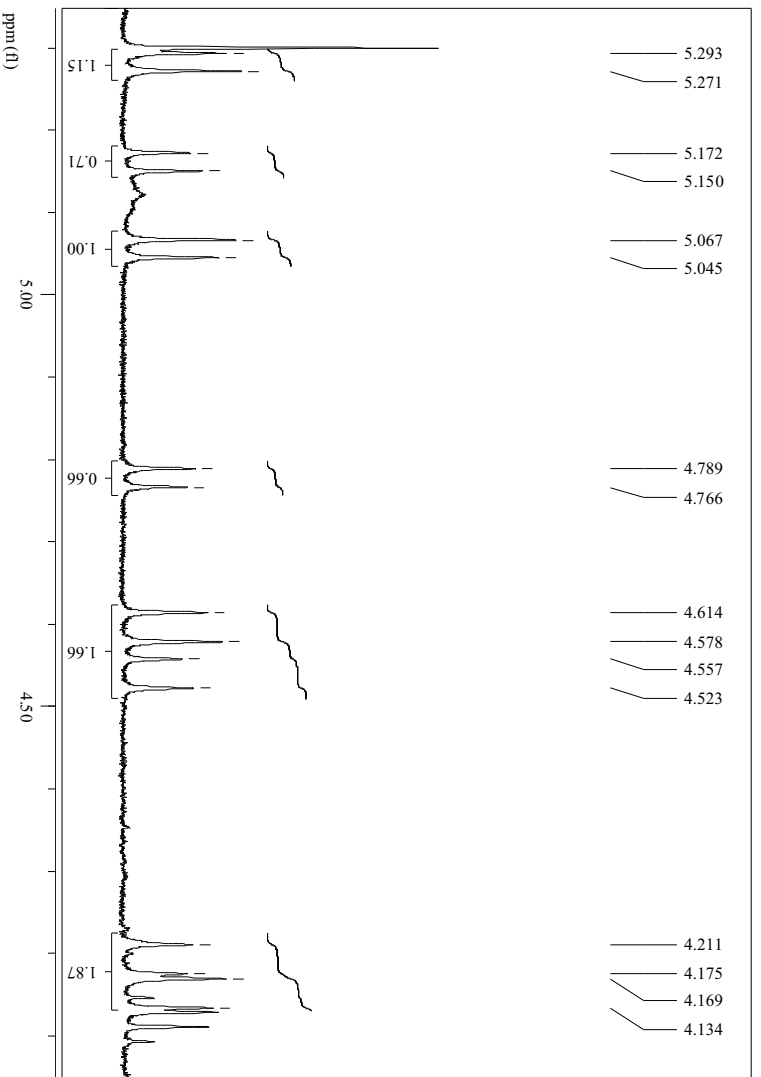
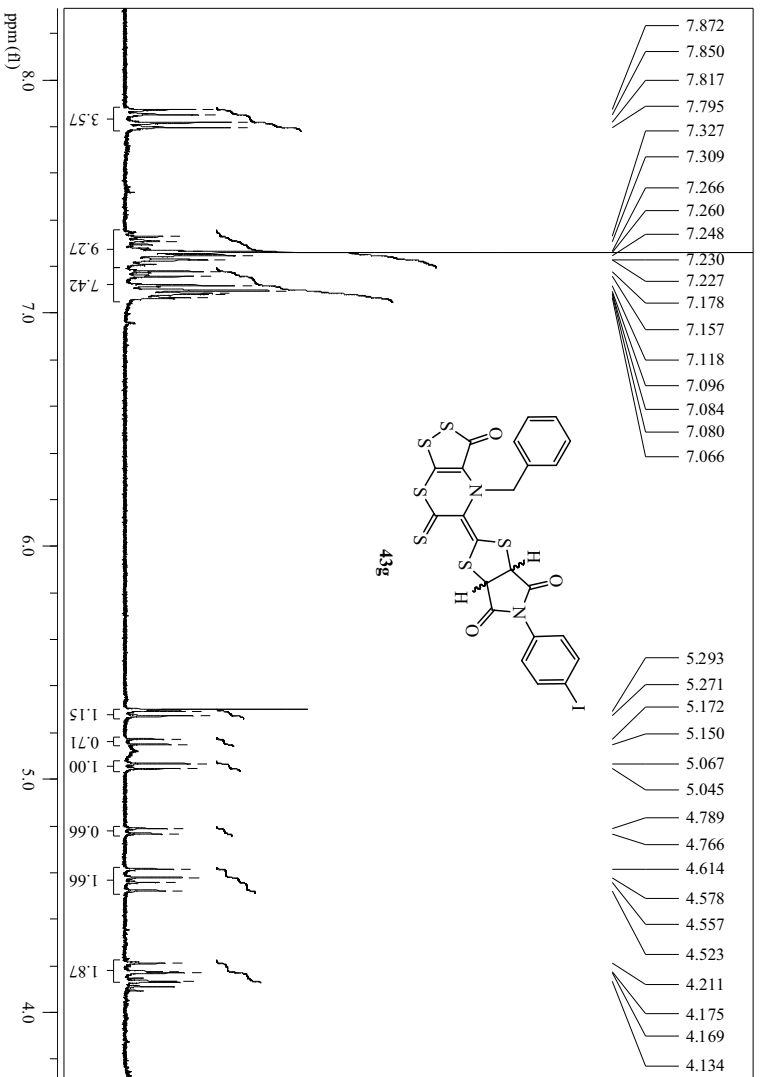
IR (KBr, cm^{-1}): 3061, 3024, 2925 y 2851 (C-H, st), 1788, 1720, 1683, 1653 y 1634 (C=O, st), 1538 (C=S, st), 1485, 1446, 1376, 1317, 1300, 1279, 1179, 1094, 1065, 1009 y 985.

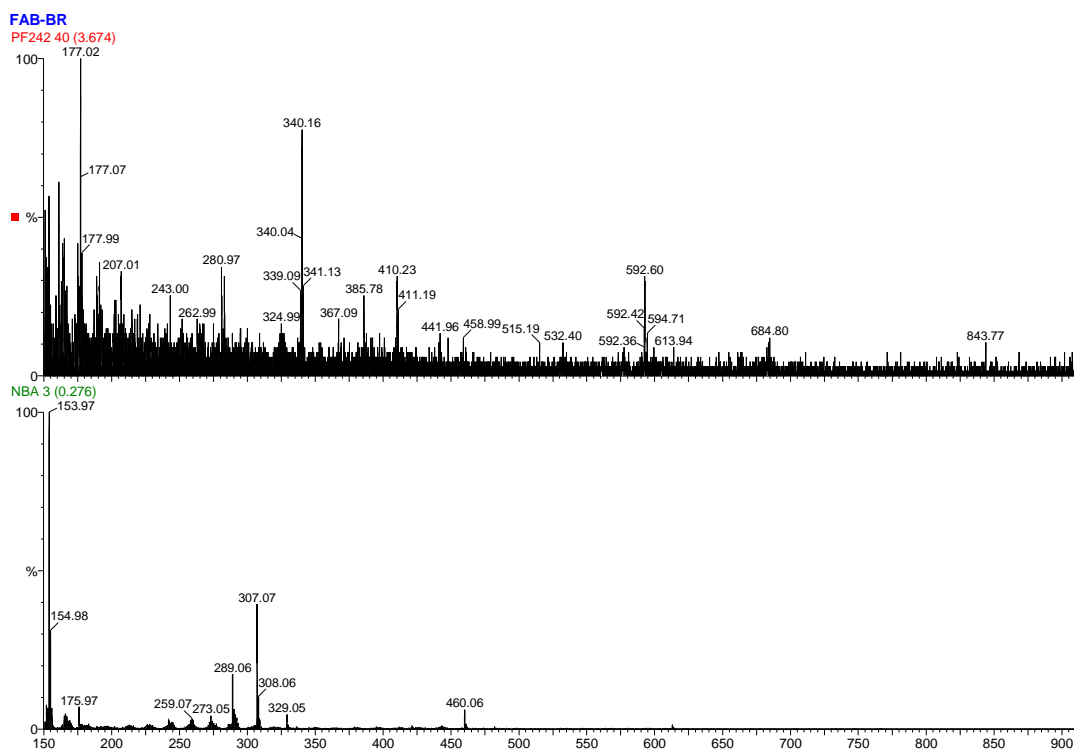
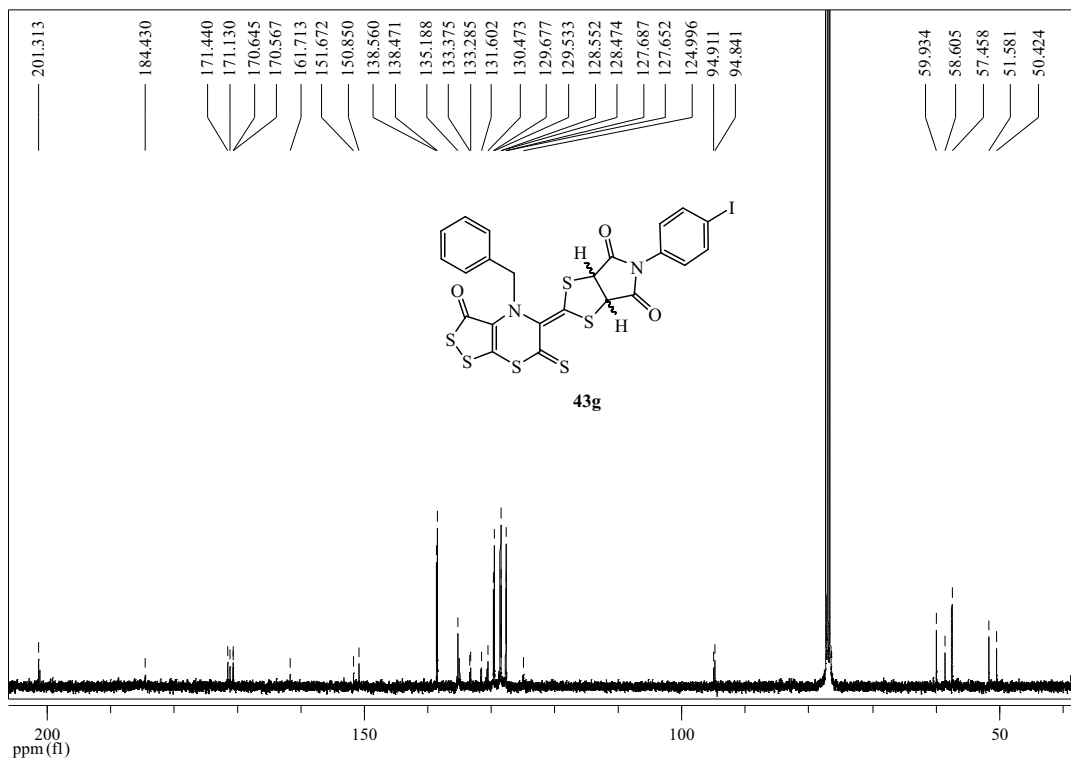
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.77-7.06 (m, 18 H, 5 x 2 - C_6H_5 y 4 x 2 - C_6H_4), 5.28 (d, J = 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 5.16 (d, J = 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 5.06 (d, J = 8.80 Hz, 1 H, -CH-), 4.78 (d, J = 9.00 Hz, 1 H, -CH-), 4.61-4.52 (m, 2 H, 1 x 2 - CH_2 -), 4.21-4.13 (m, 2 H, 1 x 2 - CH_2 -) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 201.31 y 201.05 (C=S), 184.43 (C=O), 171.44, 171.13, 170.65 y 170.57 (-N-C=O), 151.67 y 150.85 (C terciario, sp^2), 138.56, 138.47, 135.20 y 135.00 (- C_{arom}), 133.38, 133.28, 131.60, 130.61 y 130.47 (C terciario, sp^2), 129.68, 129.61, 129.53, 128.78, 128.66, 128.55, 128.50, 128.47, 127.69 y 127.65 (- C_{arom}), 94.91 y 94.84 (-C-I), 59.94 y 58.61 (-CH-), 57.46 (- CH_2 -), 51.58 y 50.42 (-CH-) ppm.

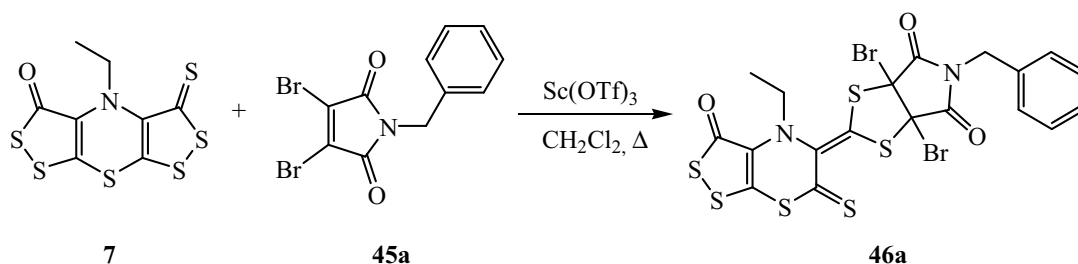
EM (FAB $^+$) m/z (%): 685 ($\text{M}^+ + 1$, 10), 593 (30), 410 (28), 340 (80), 177 (100).







2.3.1.r. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N*-bencildibromomaleimida (45a)

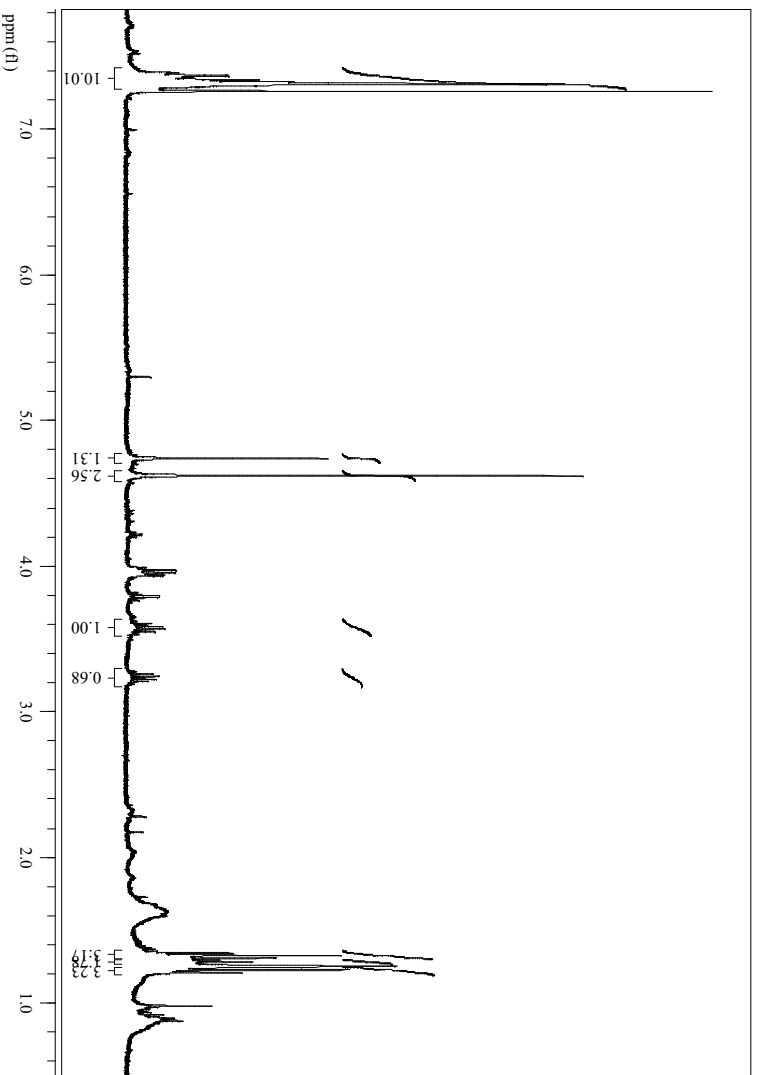
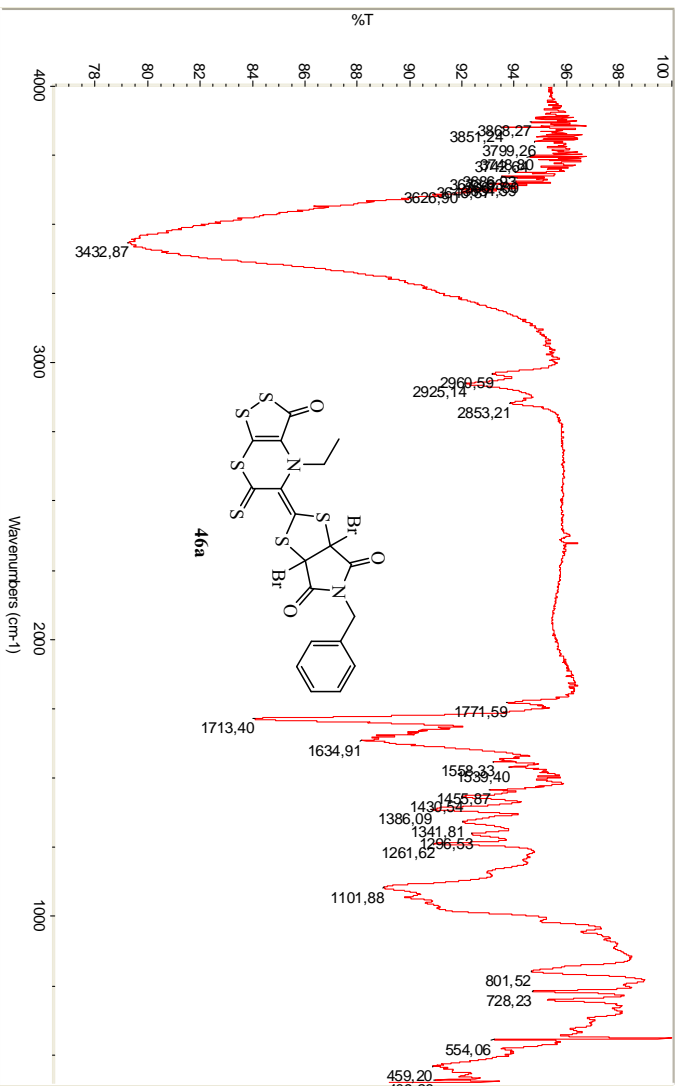


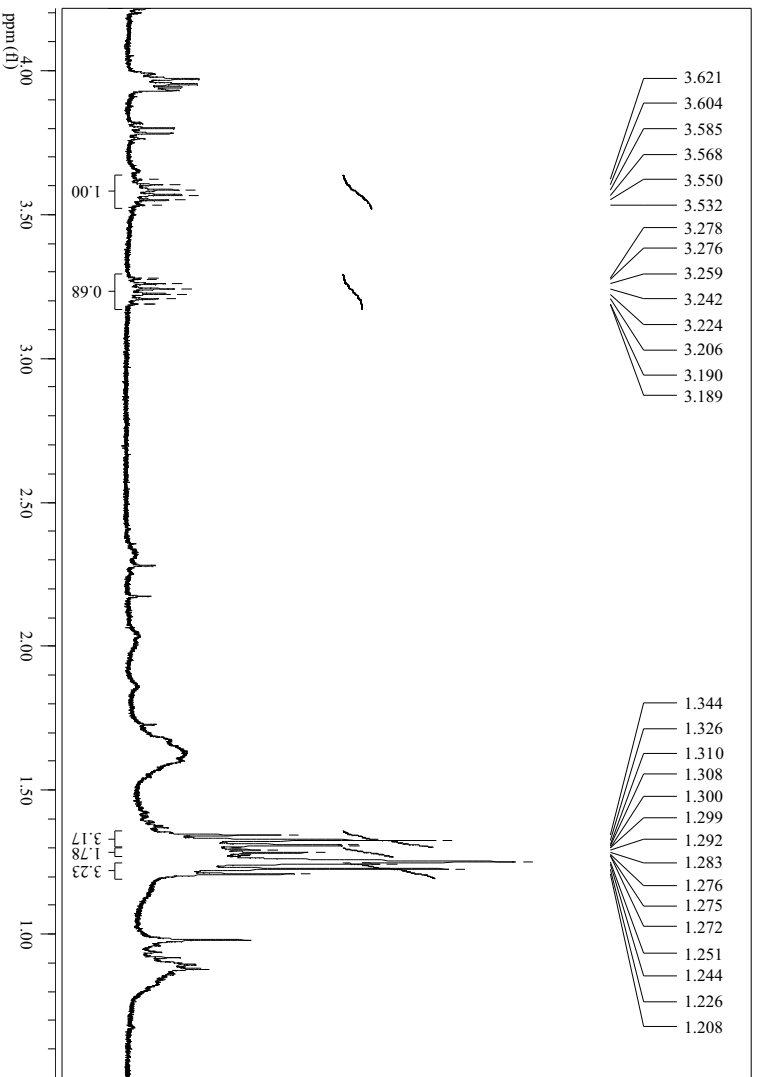
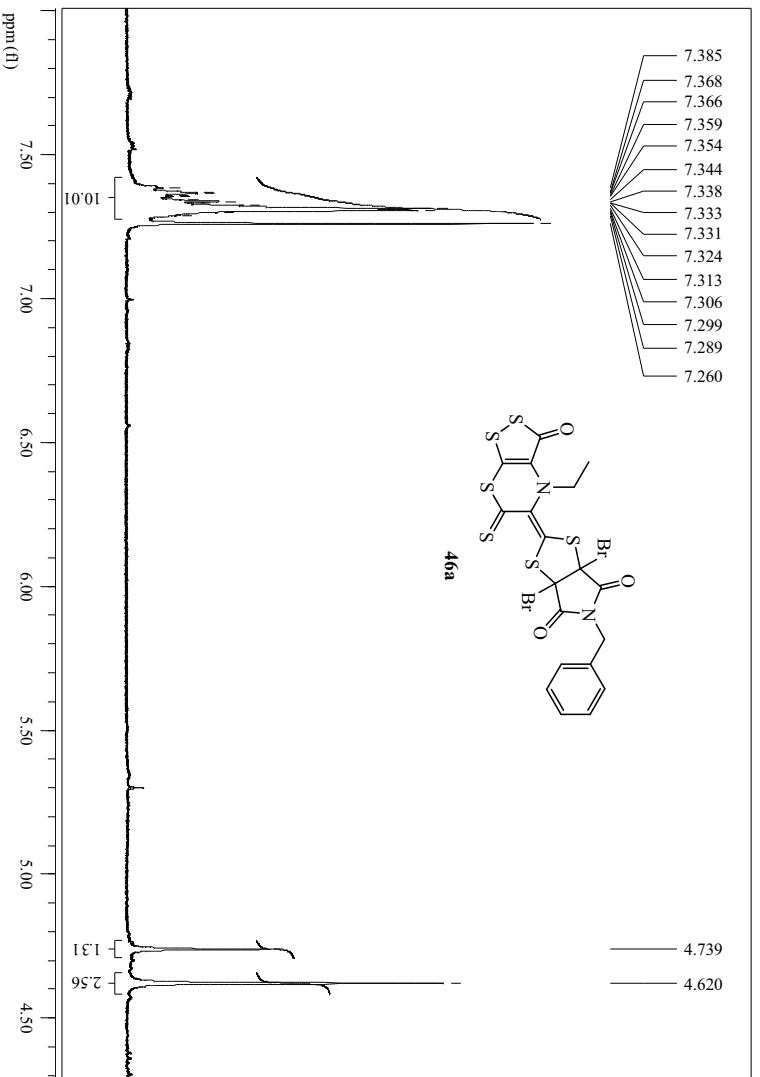
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (7) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 59 mg (0.17 mmol) de *N*-bencildibromomaleimida (45a) y 19 mg (0.04 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 24 horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 12 mg de 46a (12 %), como un sólido marrón amarillento de p.f.: 156-157°C.

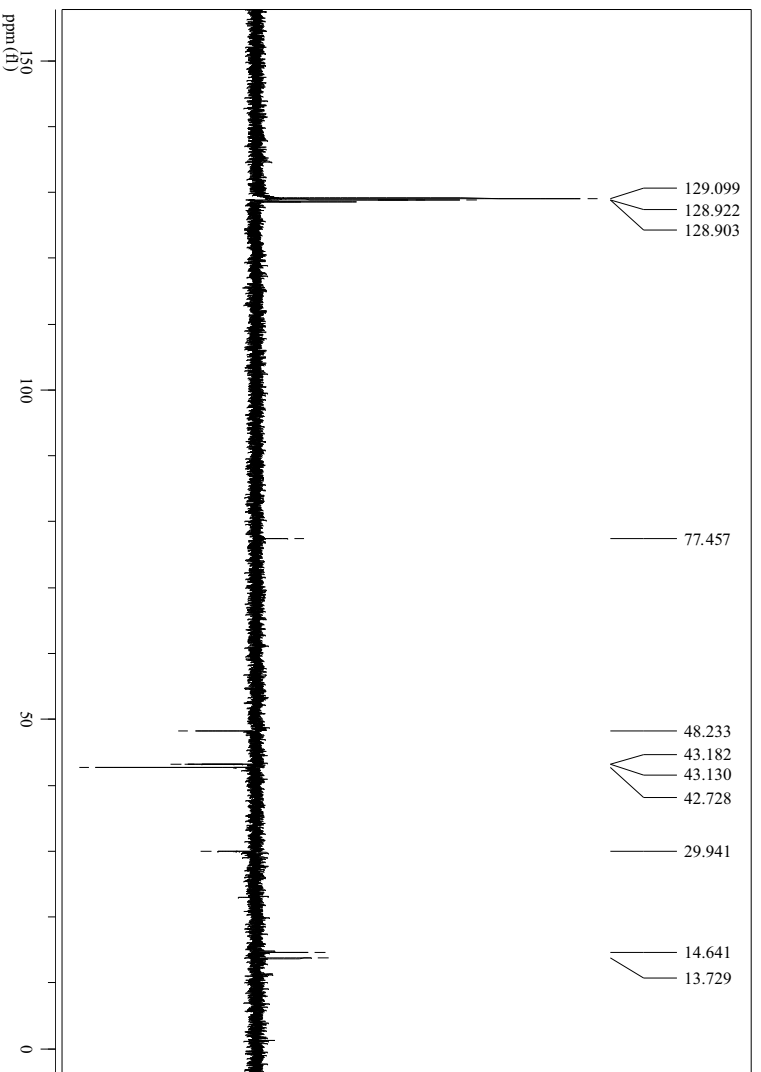
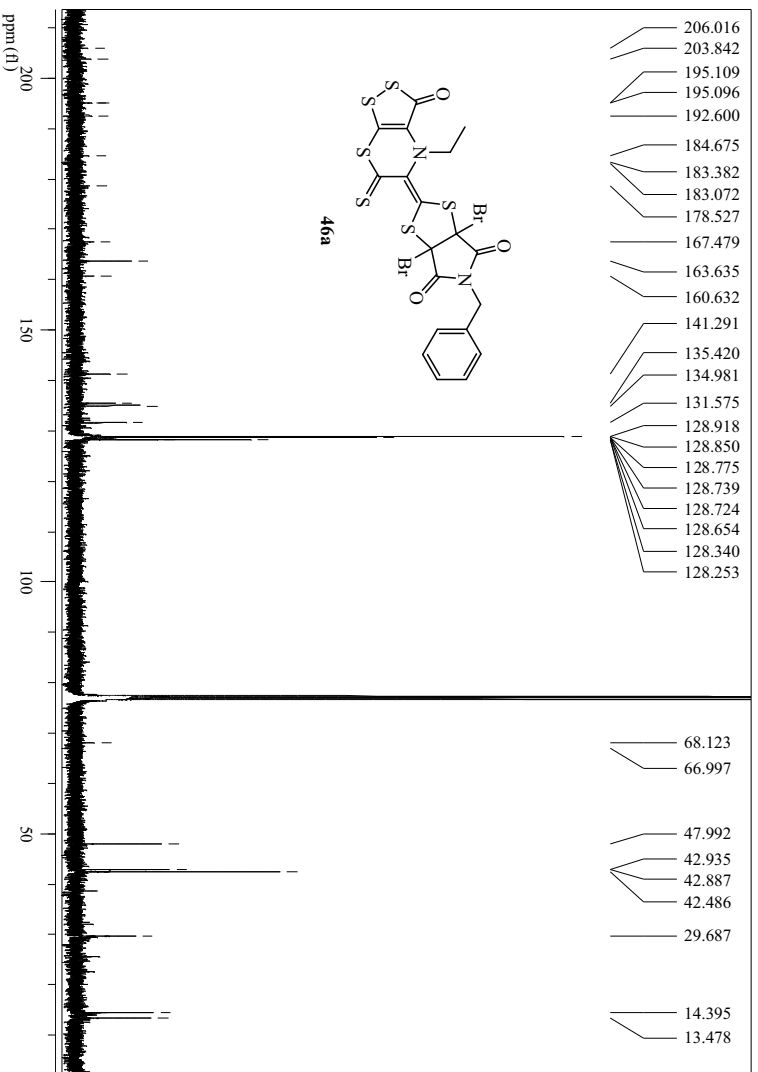
IR (KBr, cm⁻¹): 2961, 2925 y 2853 (C-H, st), 1772, 1713, 1652 y 1635 (C=O, st), 1558, 1539 y 1506 (C=S, st), 1495, 1456 y 1431 (C-H₃, st), 1386, 1342, 1297, 1262, 1102, 1068 y 802.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.39-7.28 (m, 5 H, -C₆H₅), 4.74 (s, 3 H, ½ -CH₃), 4.62 (s, 3 H, ½ -CH₃), 3.62-3.54 (dc, *J*= 14.40 y 7.00 Hz, 1 H, ½ -CH₂-), 3.28-3.19 (dc, *J*= 14.40 y 7.00 Hz, 1 H, ½ -CH₂-), 1.23 (t, *J*= 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

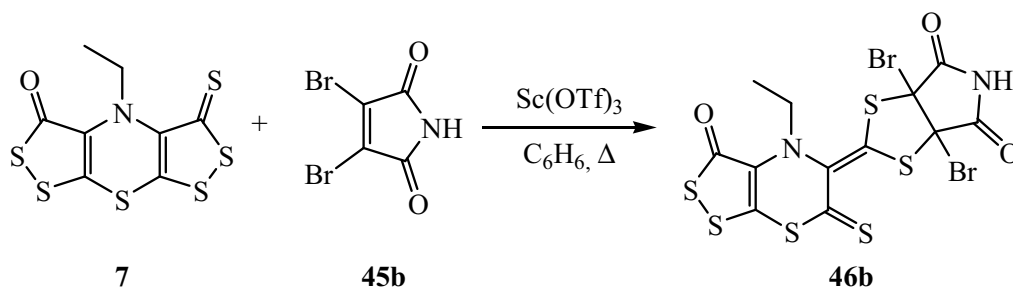
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 195.17 (-C=S), 184.62 (-C=O), 165.82, 163.63, 161.29 y 160.64 (-N-C=O), 152.55 (C terciario, sp²), 141.32 (-C_{arom.}), 135.45, 135.01, 133.40, 132.06 y 131.63 (C terciario, sp²), 128.90, 128.86, 128.79, 128.76, 128.73, 128.71, 128.66, 128.64, 128.34 y 128.25 (-C_{arom.}), 77.20 (-C-Br), 48.03 (-CH₂-), 42.91 y 42.52 (-NCH₂CH₃), 14.12 y 13.48 (-NCH₂CH₃) ppm.







2.3.1.s. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con dibromomaleimida (45b)

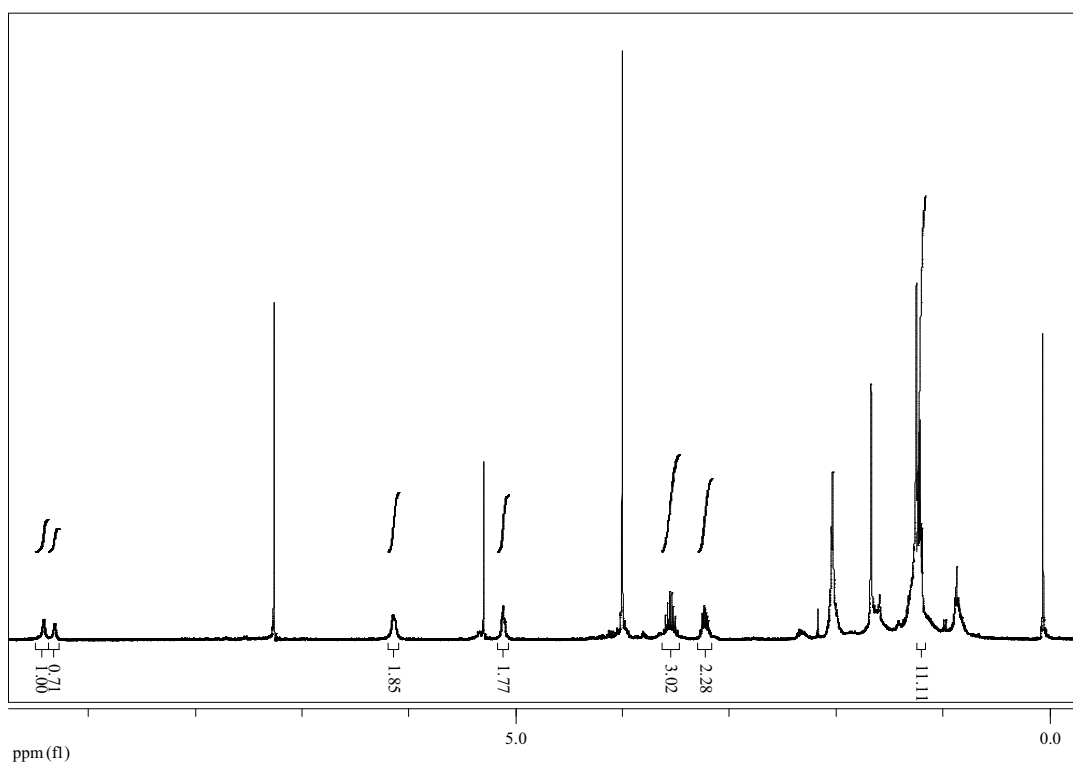
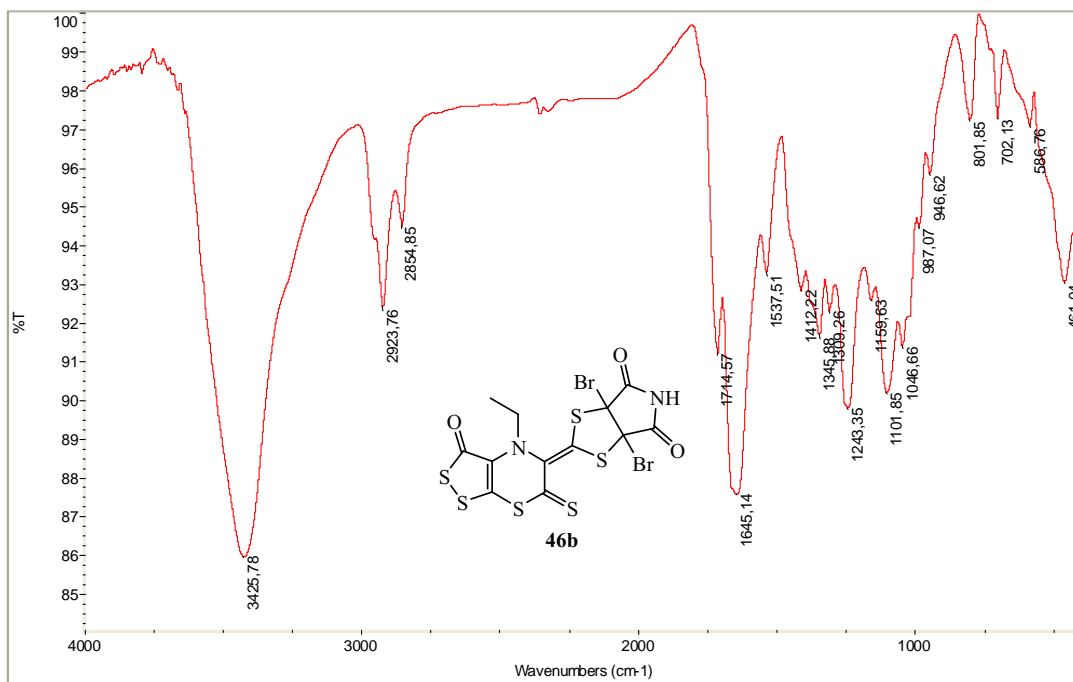


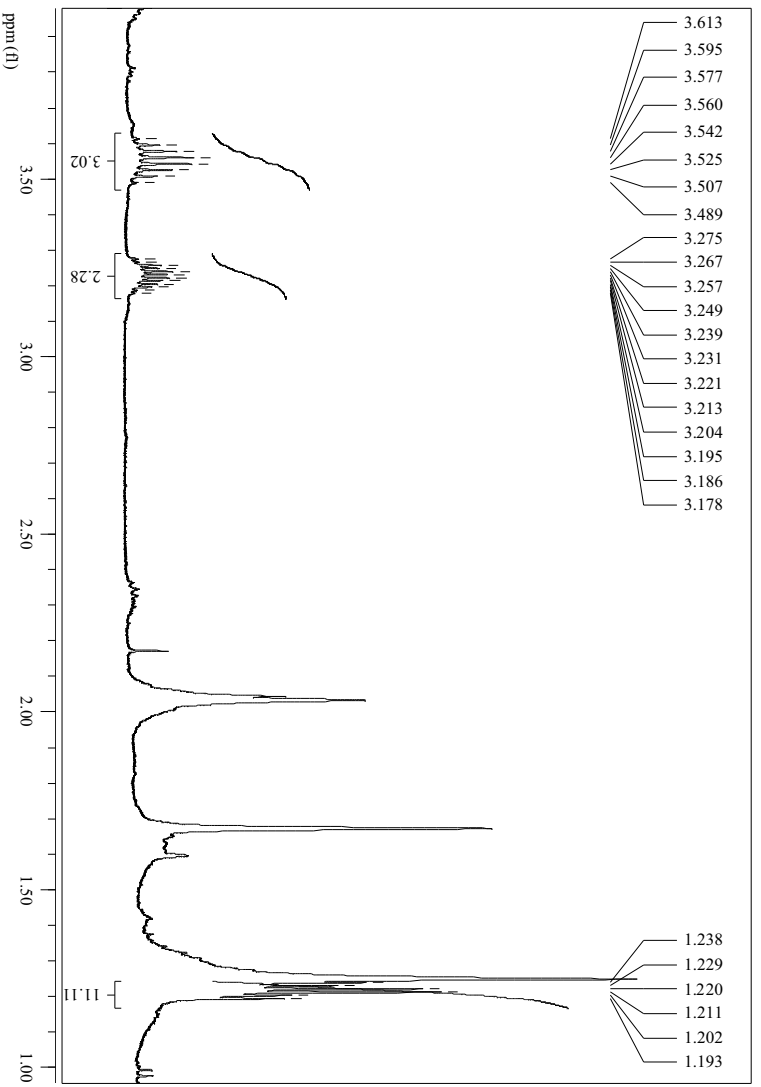
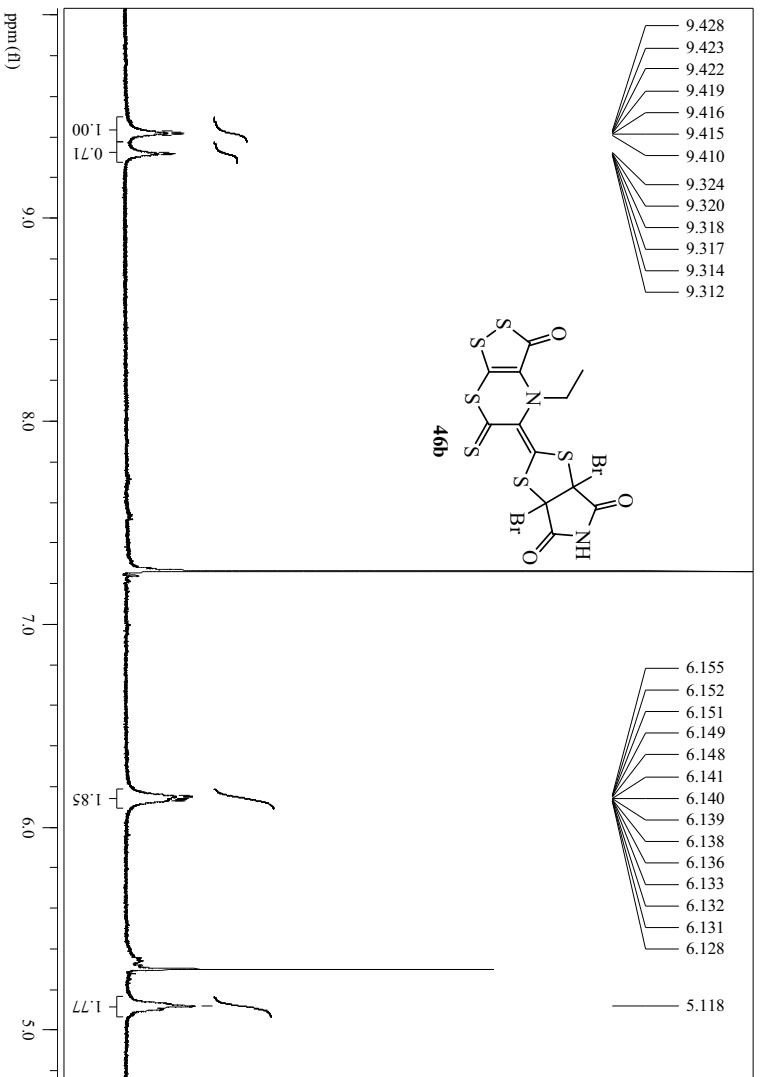
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 21 mg (0.065 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de benceno. Sobre la mezcla en agitación se añadió 25 mg (0.098 mmol) de dibromomaleimida (**45b**). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 24 horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 10:90 v/v), obteniéndose 13 mg de **46b** (35 %), como un sólido marrón amarillento de p.f.: 124-125°C.

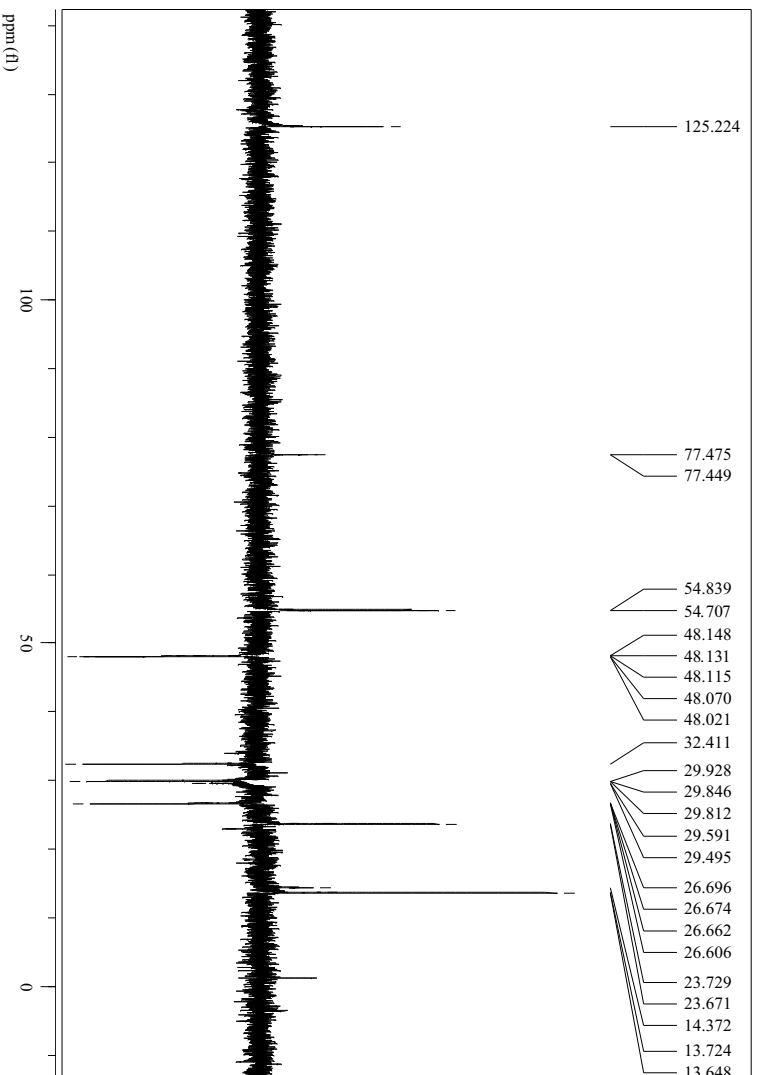
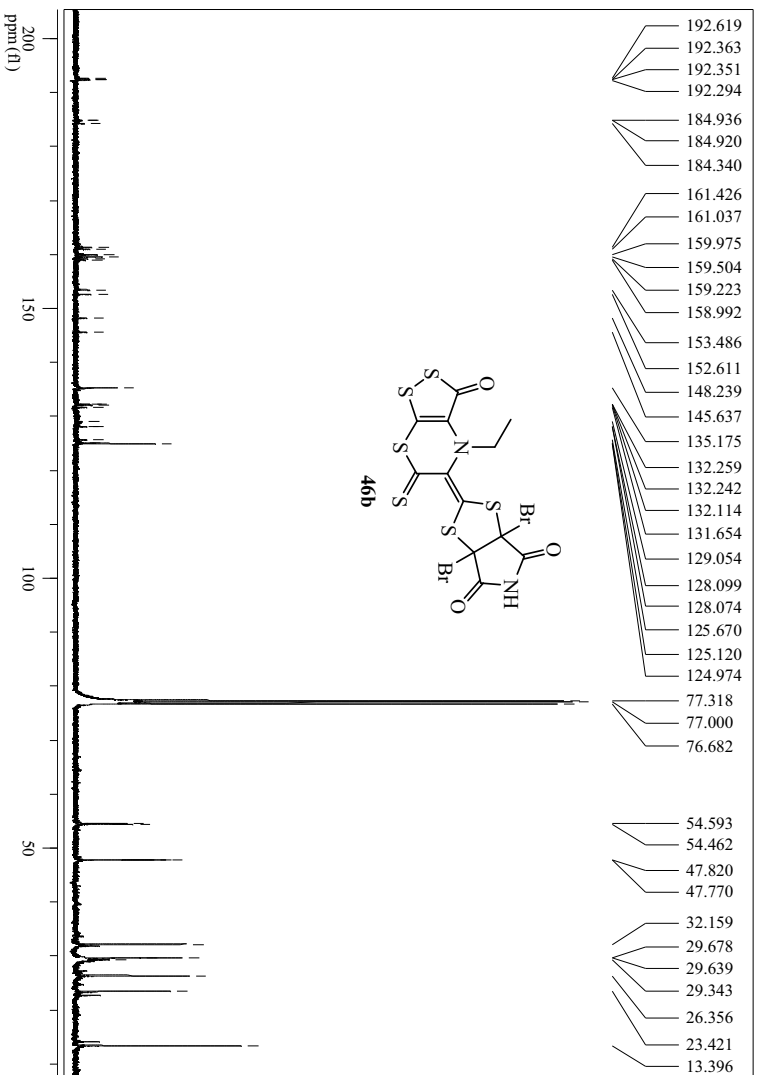
IR (KBr, cm⁻¹): 2924 y 2855 (C-H, st), 1715 y 1645 (C=O, st), 1538 (C=S, st), 1412 (C-H₃, st), 1346, 1309, 1243 1160, 1102 y 1047.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.42 (s ancho, -NH), 9.32 (s ancho, -NH), 3.61-3.49 (m, *J*= 14.40 y 7.20 Hz, 1 H, ½ -CH₂-), 3.28-3.19 (m, *J*= 14.40 y 7.20 Hz, 1 H, ½ -CH₂-), 1.23-1.19 (m, *J*= 7.20 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

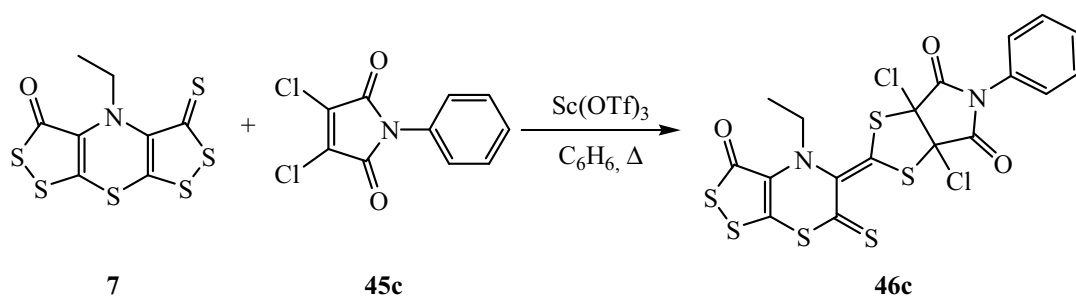
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 192.62 y 192.35 (-C=S), 184.62 y 184.34 (-C=O), 161.43, 161.04, 159.98, 159.50, 159.22 y 158.99 (-N-C=O), 153.49 y 152.61 (C terciario, sp²), 148.24 (C terciario, sp²), 145.64 (C terciario, sp²), 132.24, 132.11, 131.66, 128.07 y 125.67 (C terciario, sp²), 77.20 (-C-Br), 47.82 y 47.77 (-CH₂-), 13.40 (-NCH₂CH₃) ppm.





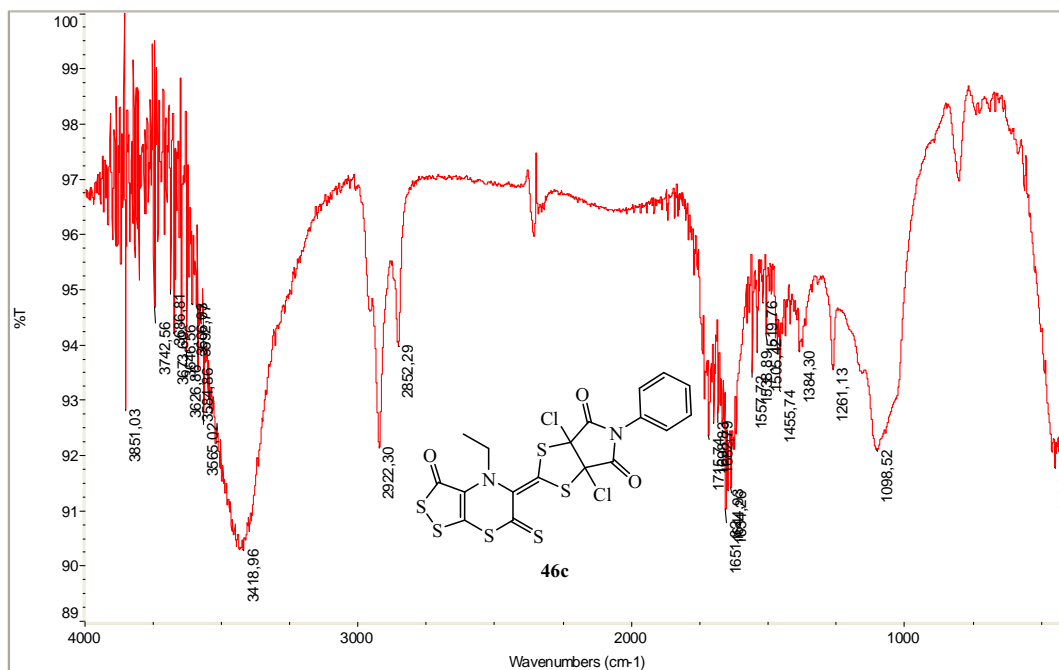


2.3.1.t. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N*-fenildicloromaleimida (45c)

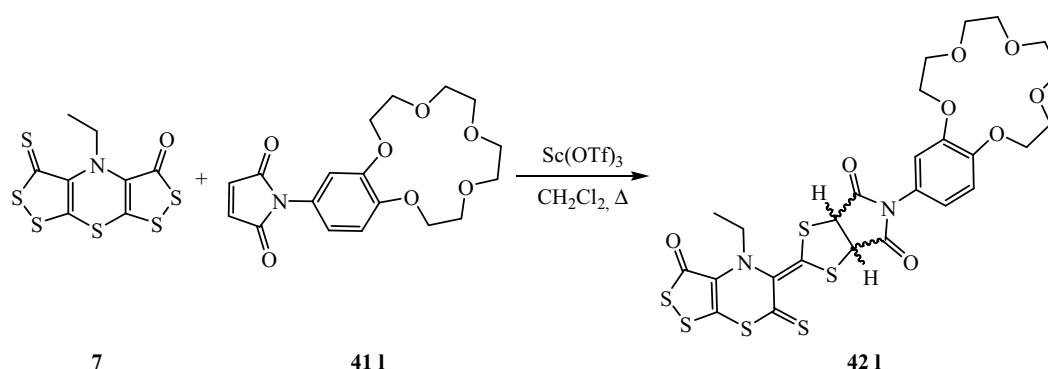


En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (7) en 10 mL de benceno. Sobre la mezcla en agitación se añadió 41 mg (0.17 mmol) de *N*-fenildicloromaleimida (45c). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 24 horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano), obteniéndose 2 mg de 46c (2 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 69-70°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2956, 2922 y 2852 (C-H, st), 1738, 1732, 1716, 1705, 1699, 1695, 1683, 1674, 1668, 1660, 1652, 1645, 1634, 1622 y 1616 (C=O, st), 1575, 1568, 1558, 1539 y 1505 (C=S, st), 1471, 1463, 1456, 1446, 1435 y 1417 (C-H₃, st), 1393, 1384, 1261 y 1099.



2.3.1.u. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N*-feniletermaleimida (41 I)



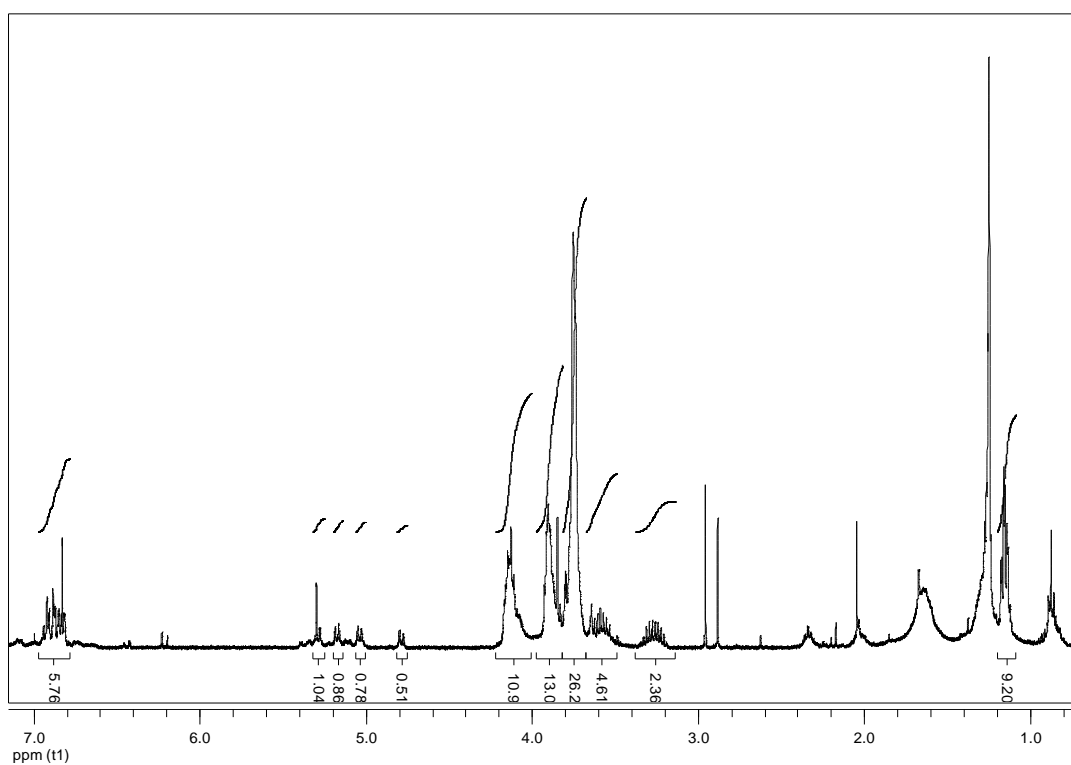
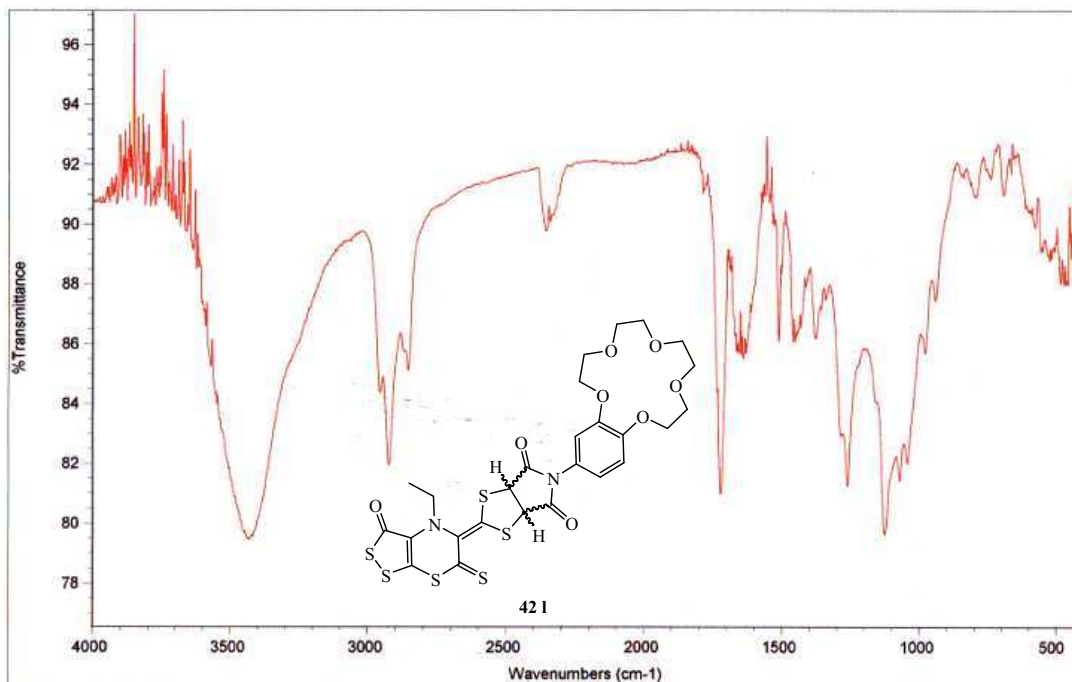
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 40 mg (0.12 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]-tiazina-5-tiona (7) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 45 mg (0.12 mmol) de *N*-feniletermaleimida (41 I) y 15 mg (0.03 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 83:17 v/v a metanol), obteniéndose 68 mg de 42 I (82 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 104-105°C.

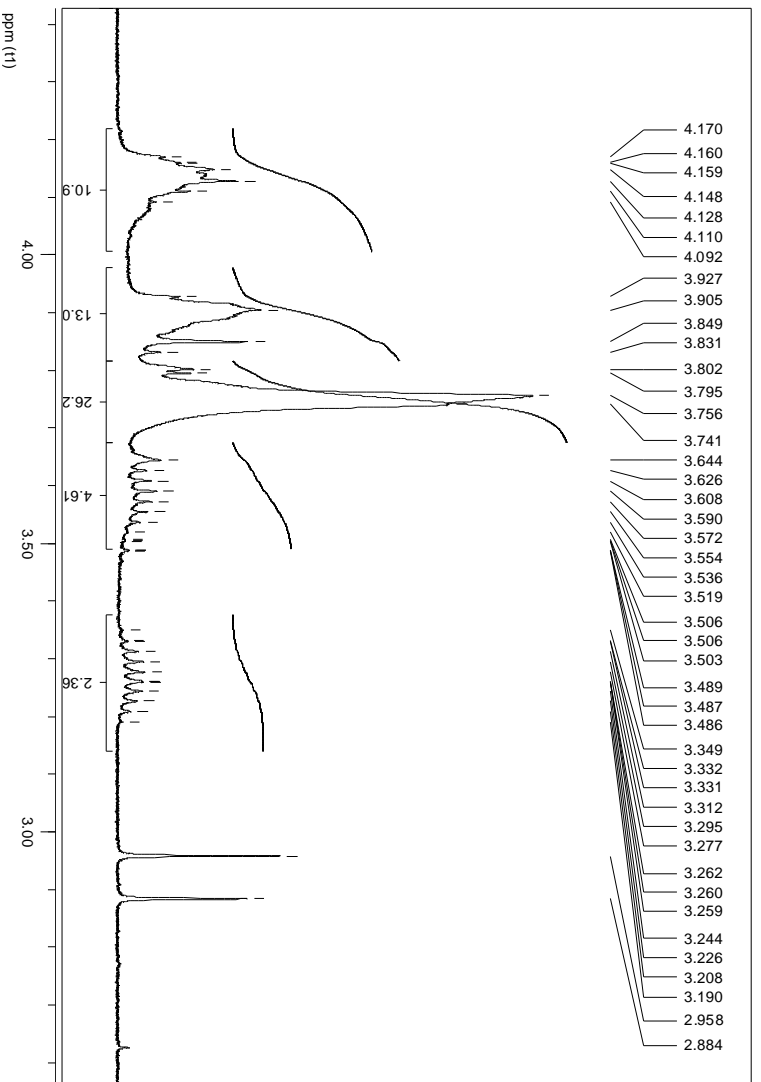
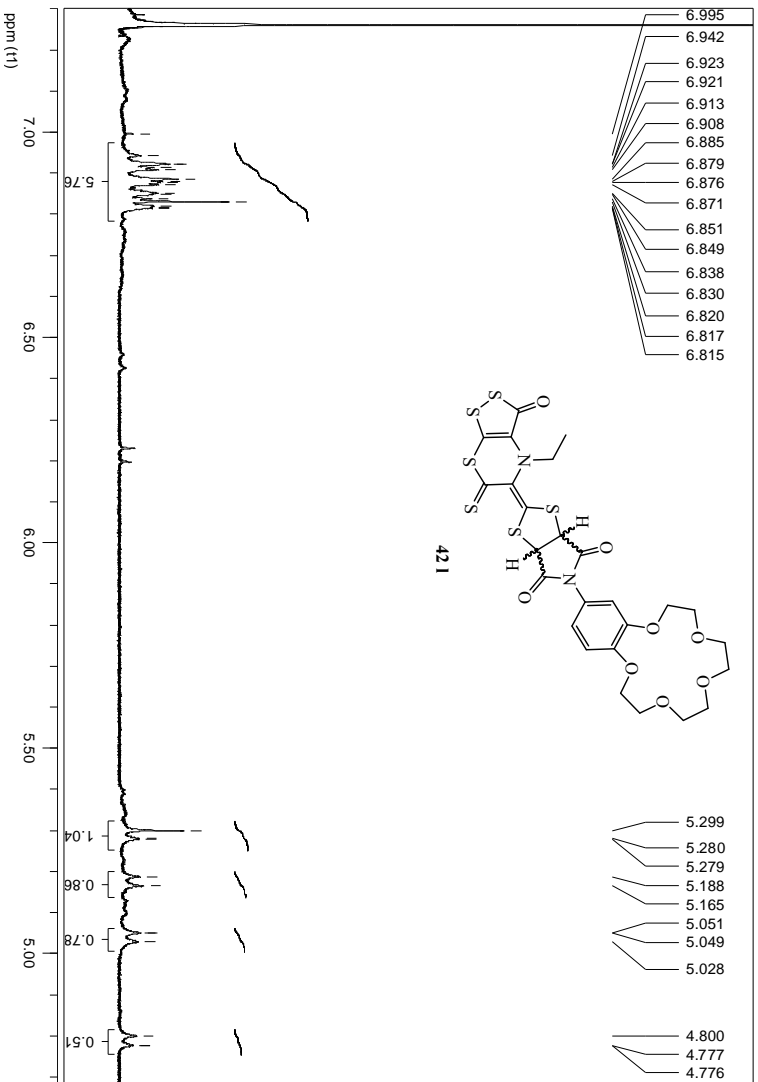
IR (KBr, cm^{-1}): 2961, 2924 y 2853 (C-H, st), 1783, 1712, 1682, 1667, 1660, 1652, 1645, 1639, 1634 y 1617 (C=O, st), 1575, 1568, 1557 y 1548 (C=S, st), 1533, 1520, 1516, 1506, 1495, 1455 y 1429 ($\text{H}_{\text{arom.}}$, st).

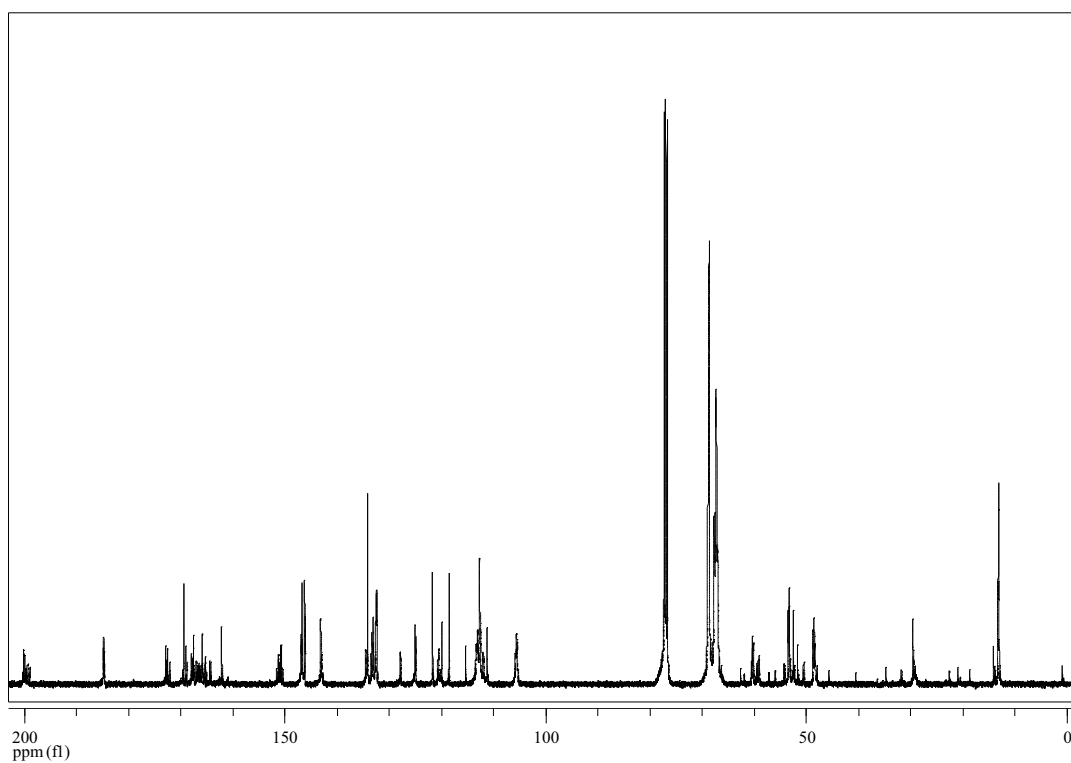
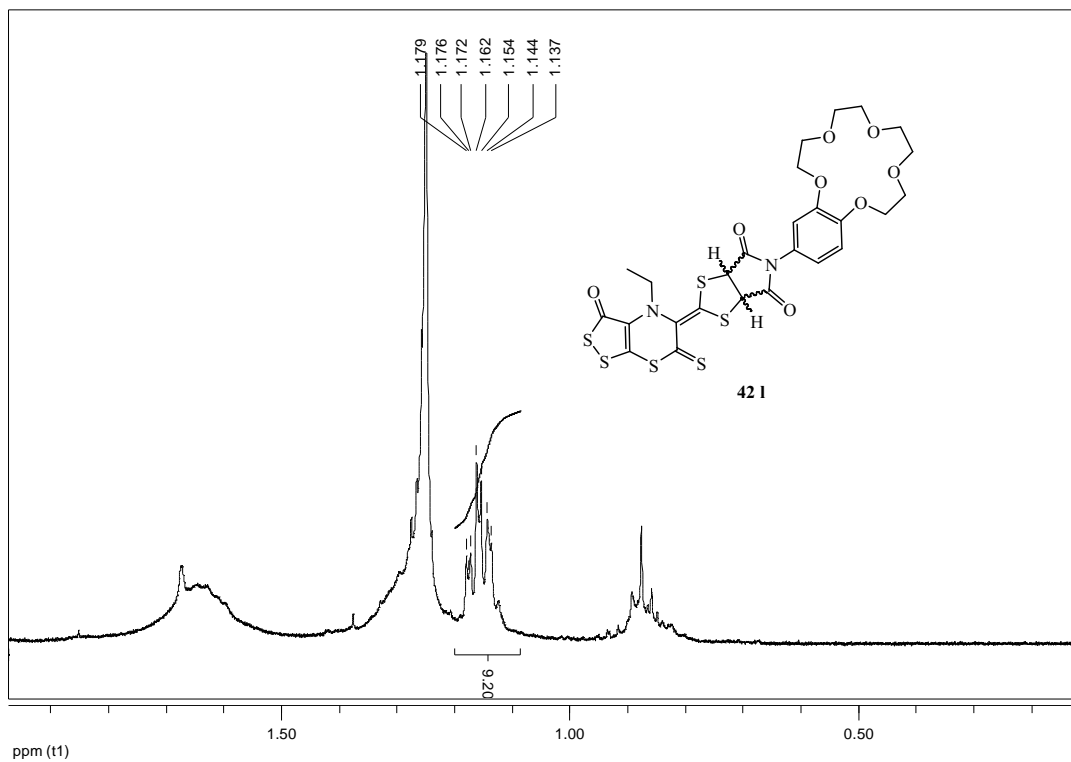
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.92-6.82 (m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 5.29 (d, $J= 7.60$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 5.18 (d, $J= 8.80$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 5.04 (d, $J= 8.40$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 4.79 (d, $J= 9.20$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 4.17-4.09 (m, 4 H, H_{eter}), 3.93-3.83 (m, 4 H, H_{eter}), 3.80-3.74 (m, H_{eter}), 3.64-3.54 (m, $J= 14.40$ y 7.40 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH $_2$ CH $_3$), 3.33-3.21 (m, $J= 14.40$ y 7.40 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH $_2$ CH $_3$), 1.14 (t, $J= 7.20$ Hz, 3 H, -NCH $_2$ CH $_3$), 1.13 (t, $J= 7.20$ Hz, 3 H, -NCH $_2$ CH $_3$) ppm.

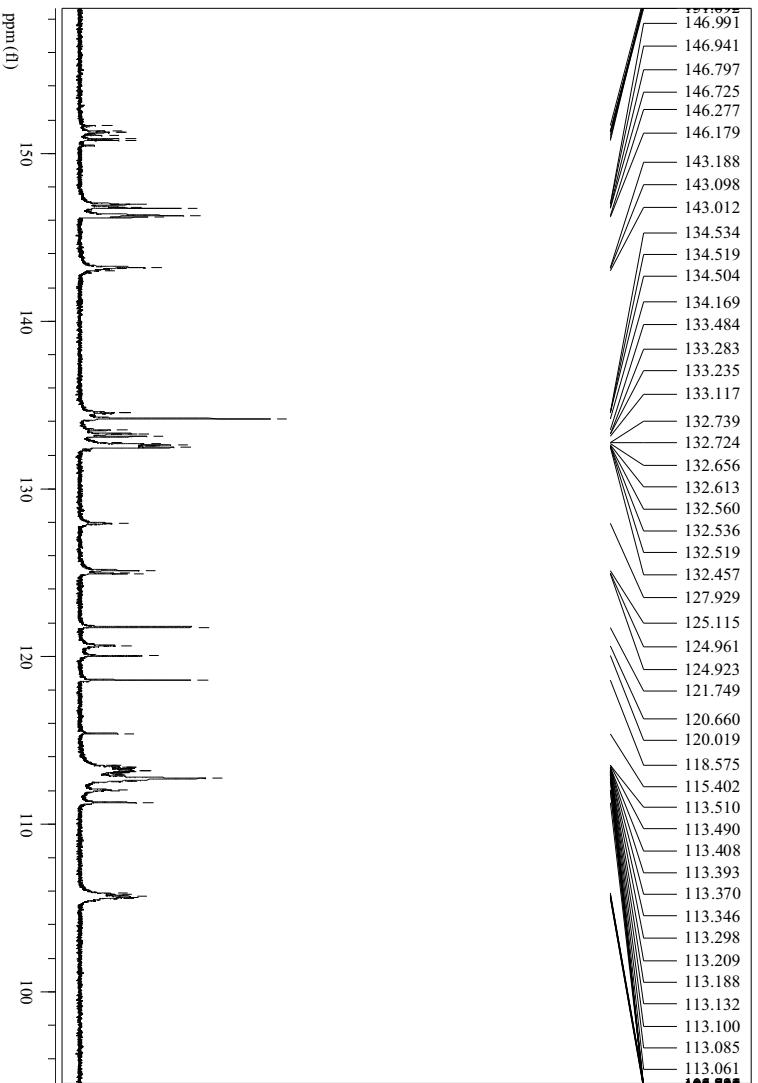
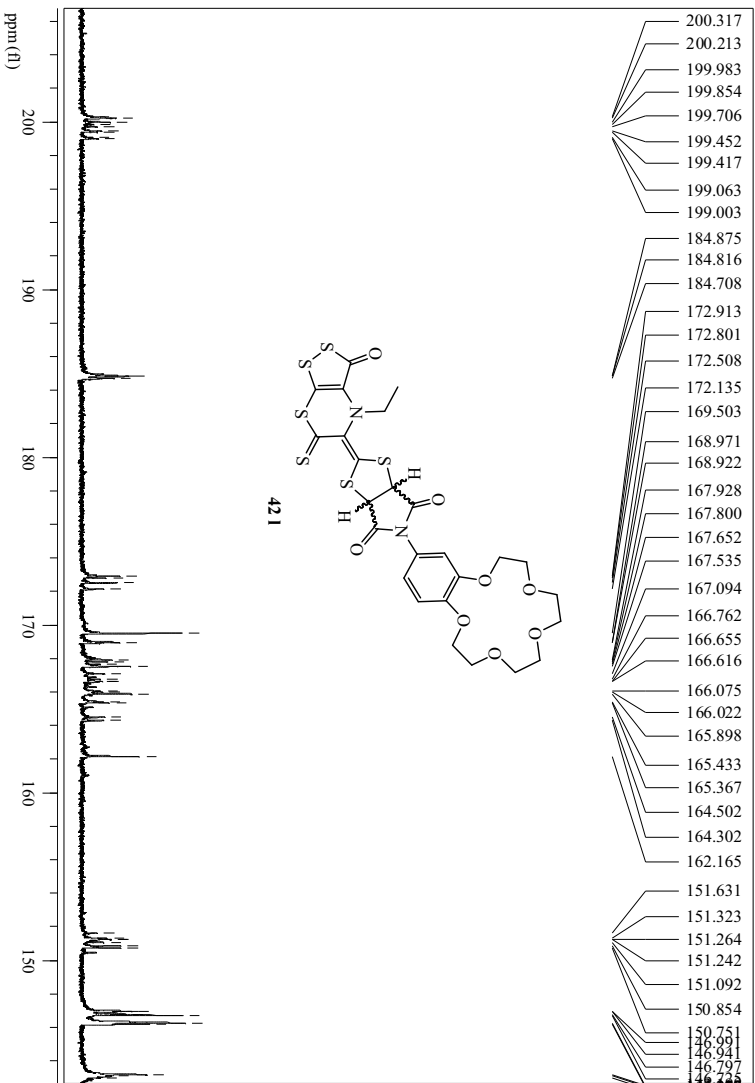
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 200.31, 200.21, 199.98, 199.70, 199.45 y 199.00 (C=S), 184.94, 184.87, 184.81 y 184.67 (C=O), 172.91, 172.80, 172.50 y 172.13 (-N-C=O), 169.50, 168.97, 168.92, 168.05, 167.93, 167.80, 167.64, 167.53, 167.09, 166.75, 166.65, 166.61, 166.07, 166.01, 165.89, 165.43, 165.36, 164.50, 164.30 y 162.30 (C terciario, sp^2), 151.63, 151.32, 151.26, 151.16, 151.09, 150.85, 150.80 y 150.75 (C terciario, sp^2), 146.98, 146.94, 146.79, 146.71, 146.27 y 146.17 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 143.31, 143.19, 143.09 y 143.01 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.71, 134.67, 134.53, 134.39, 134.16, 133.48, 133.27, 133.23, 133.11, 132.84, 132.65, 132.61, 132.55 y 132.45 (C terciario, sp^2), 127.93, 125.25, 125.11, 124.91, 121.74, 120.65, 120.01, 118.57, 115.39, 113.41, 113.20, 112.72, 112.04, 111.28, 106.03, 105.94, 105.83, 105.78 y 105.67 (- $\text{C}_{\text{arom.}}$), 68.90, 68.78, 68.73, 67.58, 67.37, 67.32, 67.19 y 67.10 (- C_{eter}), 53.52, 53.43 y 53.31 (-CH-), 52.51 (-NCH $_2$ CH $_3$), 48.74 y 48.55 (-CH $_2$ -), 13.25 (-NCH $_2$ CH $_3$) ppm.

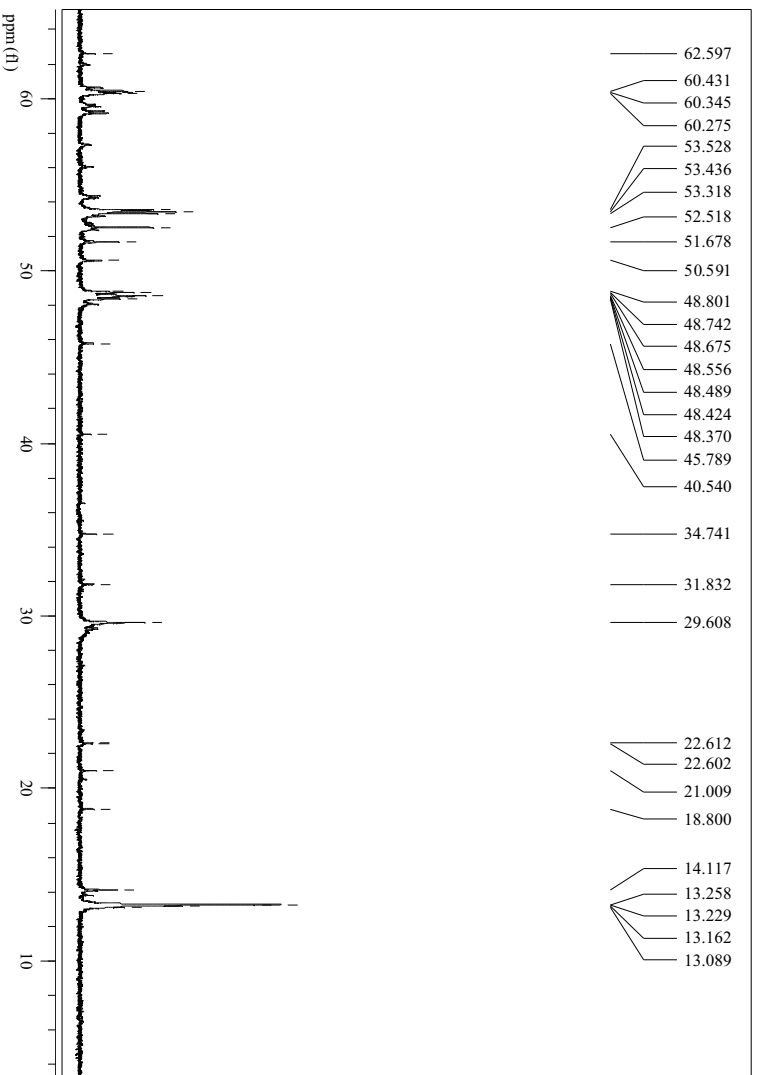
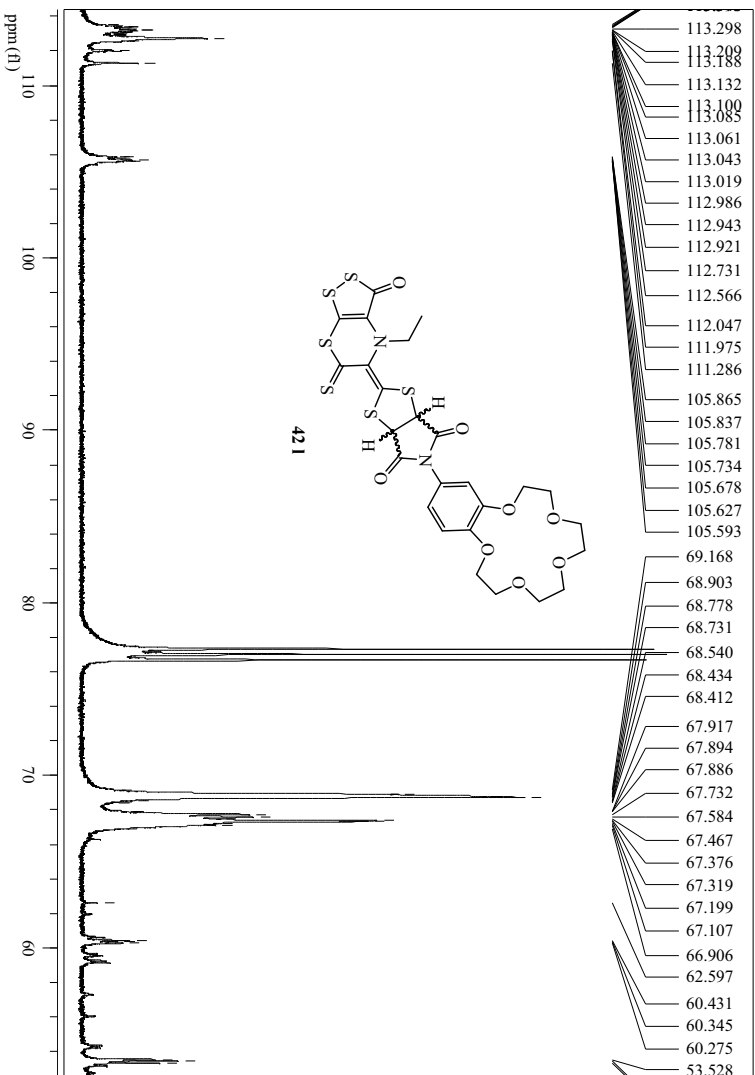
EM (FAB $^+$) m/z (%): 437 (M^+ -fenileter, 10), 219 (100).



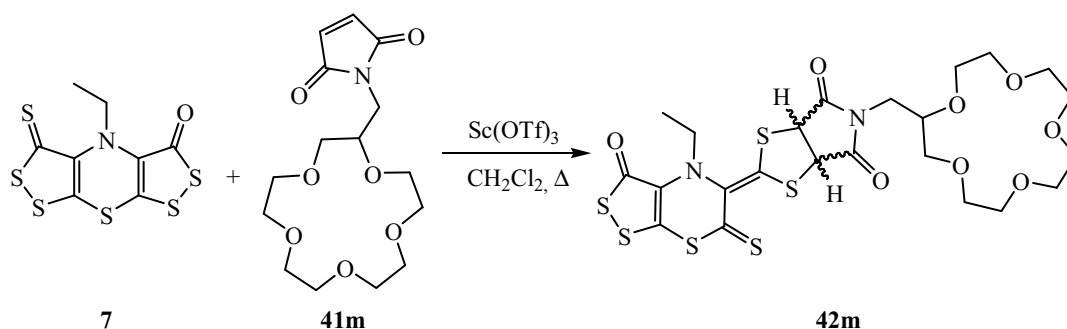








2.3.1.v. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con *N*-metiletermaleimida (**41m**)



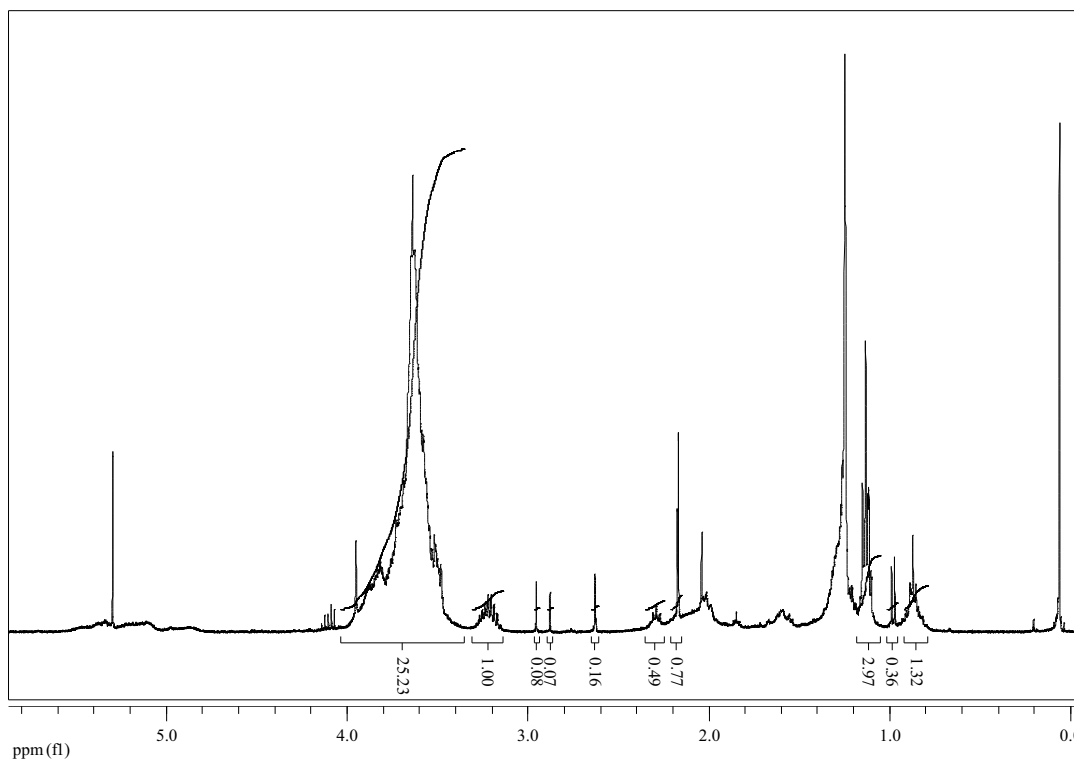
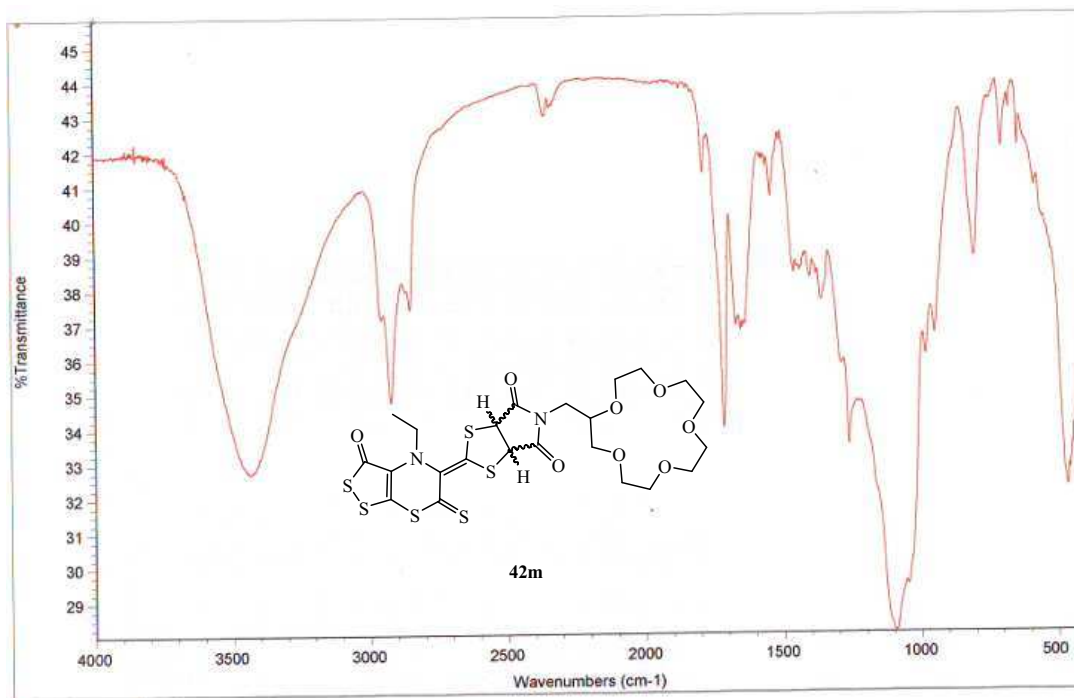
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 12 mg (0.12 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 12 mg (0.12 mmol) de *N*-metiletermaleimida (**41m**) y 5 mg (0.03 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 83:17 v/v a acetato de etilo), obteniéndose 11 mg de **42m** (50 %), como un sólido anaranjado de p.f.: >300°C.

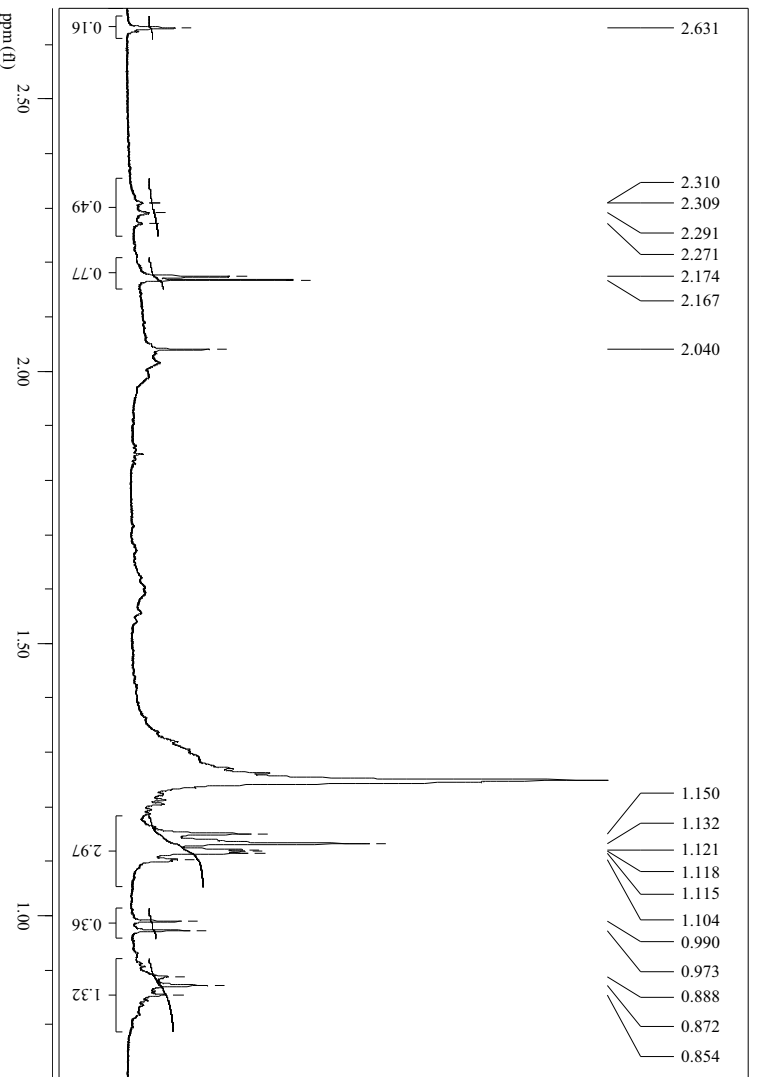
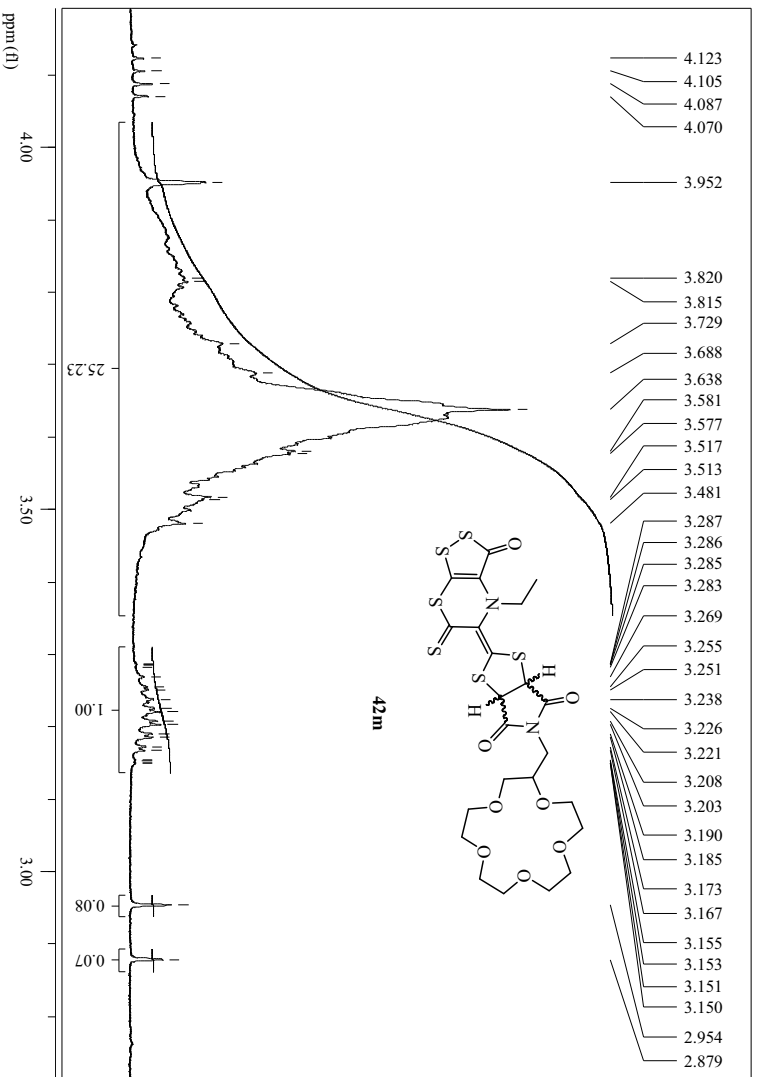
IR (KBr, cm⁻¹): 2957, 2924 y 2854 (C-H, st), 1715, 1669, 1662, 1653, 1647 y 1637 (C=O, st), 1458 (C=S, st), 1446, 1436, 1399, 1375 y 1356.

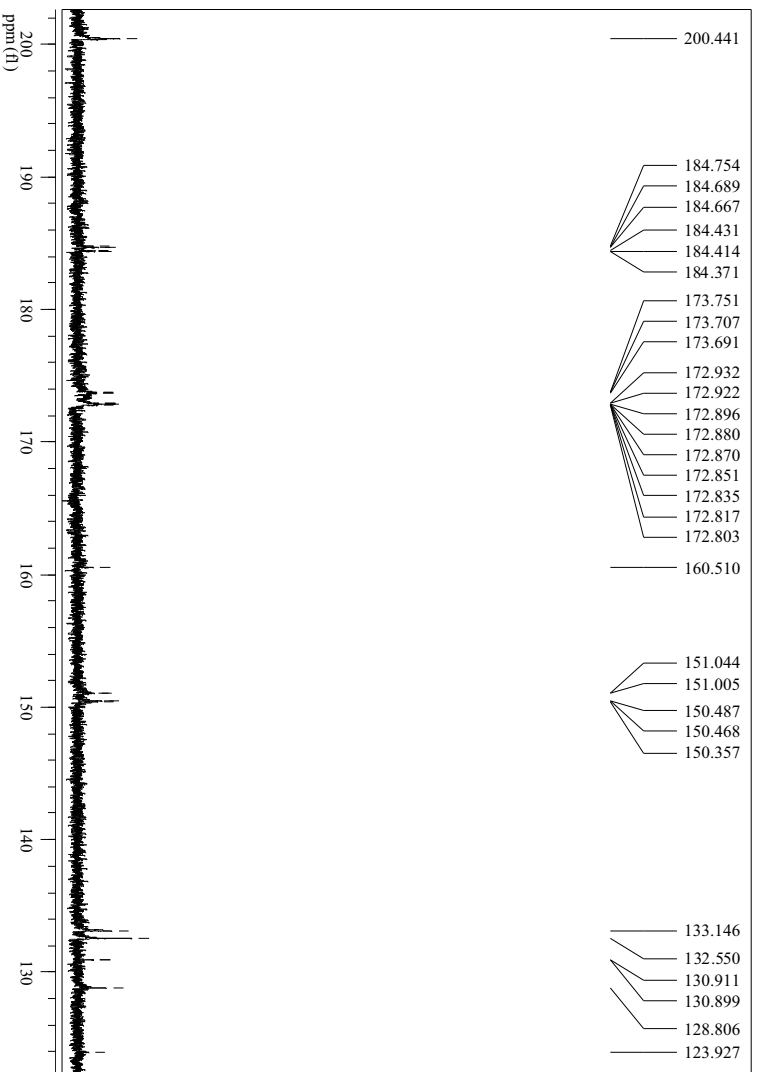
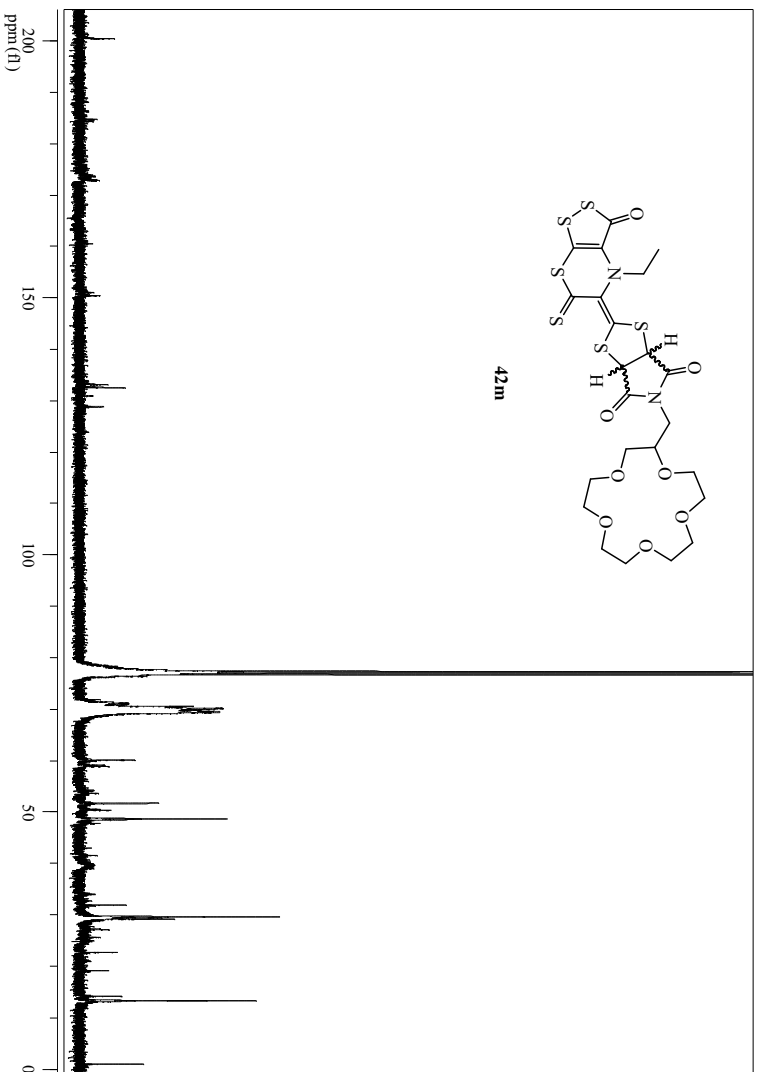
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.95-3.48 (m, 21 H, -CH₂- y H_{eter}), 3.29-3.15 (m, 2 H, -NCH₂CH₃), 1.15-1.10 (m, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 200.44, 200.39 y 200.36 (C=S), 184.61 y 184.35 (C=O), 172.85 y 172.80 (-N-C=O), 160.51 (C terciario, sp²), 150.46 y 150.35 (C terciario, sp²), 133.14, 132.54, 130.90 y 128.81 (C terciario, sp²), 70.52, 70.40, 70.36, 70.32, 70.15, 70.12, 70.09, 69.84, 69.78, 69.68, 69.58, 69.49, 69.43, 69.38, 69.29, 69.07, 69.00, 68.93, 68.87 y 68.85 (C_{eter}), 60.12 (-CH-), 51.67 (-CH-), 48.71, 48.59 y 48.54 (-NCH₂CH₃), 39.90 (-CH₂-) 13.40, 13.30 y 13.24 (-NCH₂CH₃) ppm.

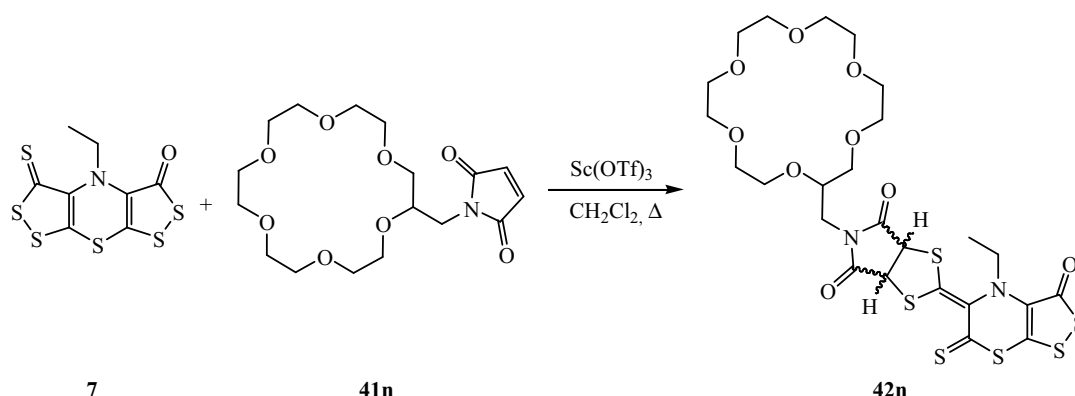
EM (FAB⁺) m/z (%): 675 (M⁺ + Na, 1), 352 (18).







2.3.1.w. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N*-metiletermaleimida (41n)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 7 mg (0.022 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (7) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 8 mg (0.054 mmol) de *N*-metiletermaleimida (41n) y 3 mg (0.005 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 83:17 v/v a acetato de etilo:metanol, 95:5 v/v), obteniéndose 16 mg de 42n (95 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 109-110°C.

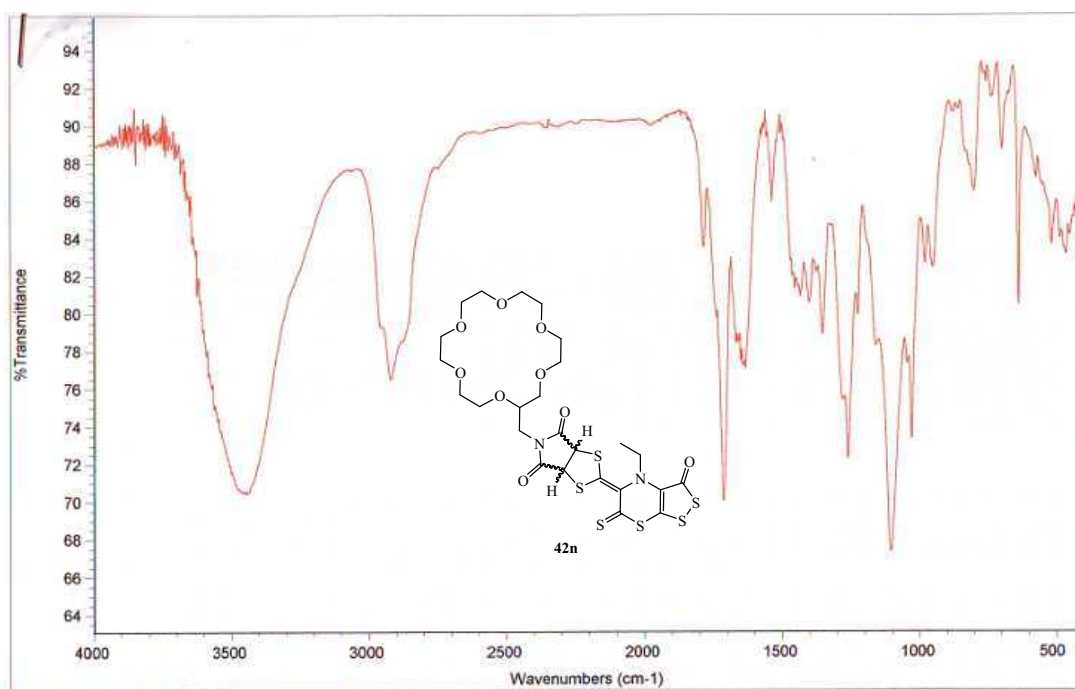
IR (KBr, cm⁻¹): 2920 (C-H, st), 1786, 1738, 1713, 1668, 1660, 1652, 1644 y 1635 (C=O, st), 1494, 1471 y 1463 (C=S, st), 1456, 1441, 1435, 1403, 1374 y 1353.

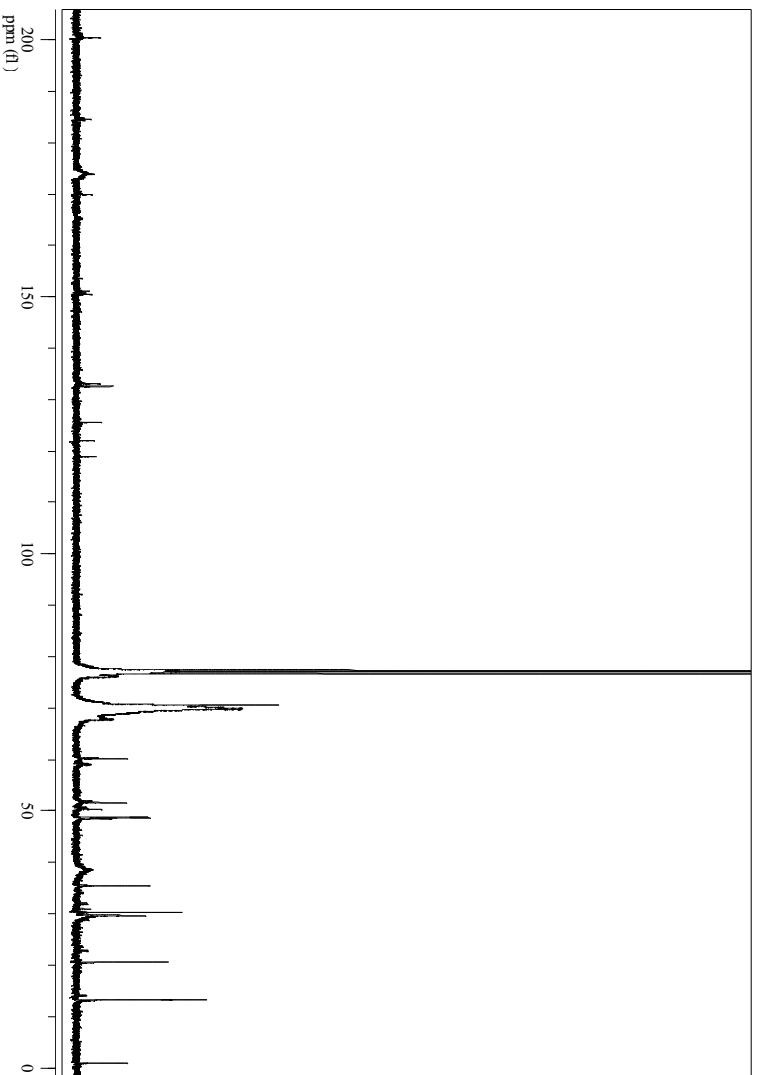
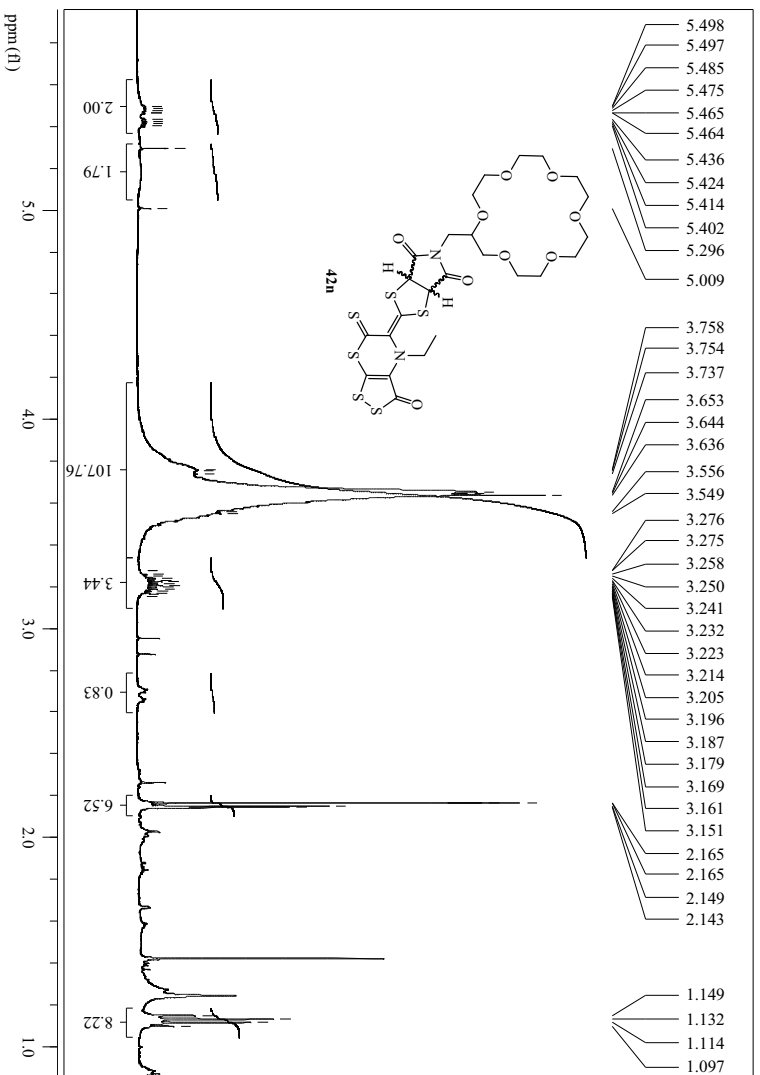
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5.45-5.46 (m, 1 H, -CH-), 5.43-5.40 (m, 1 H, -CH-), 3.75-3.52 (m, 25 H, -CH₂- y H_{eter}), 3.26-3.17 (m, 2 H, -NCH₂CH₃), 1.15-1.10 (m, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

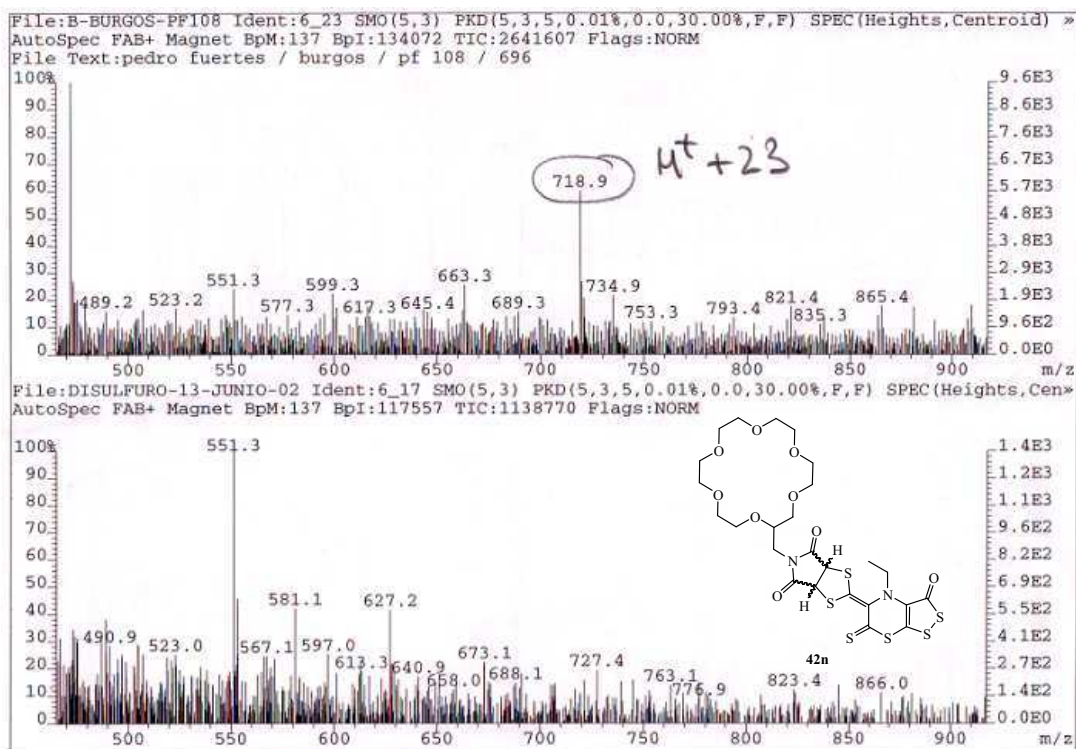
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 200.42 (C=S), 184.42 (C=O), 174.30, 174.22, 174.15, 174.06, 174.04, 173.93, 173.85, 173.78 y 173.68 (-N-C=O), 169.92 (C terciario, sp²), 151.01, 150.94 y 150.34 (C terciario, sp²), 133.11, 132.55, 125.48, 122.06 y 118.88 (C terciario, sp²), 71.52, 71.46, 71.31, 71.19, 71.14, 71.11, 71.05, 70.98, 70.91, 70.51, 70.39, 70.17, 70.09, 69.93, 69.89, 69.47, 69.36, 69.28, 69.11, 69.03, 69.00, 68.95, 68.67, 68.64, 68.56, 68.48, 68.32, 68.24, 68.21, 68.13, 68.09,

68.06, 68.01, 67.94, 67.82 y 67.74 (C_{eter}), 60.25 y 60.11 (-CH-), 51.61 (-CH-), 48.72, 48.68, 48.55 y 48.54 (-NCH₂CH₃), 35.47 (-CH₂-) 13.27 y 13.17 (-NCH₂CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 719 ($M^+ + Na$, 4), 456 (13), 396 (56).

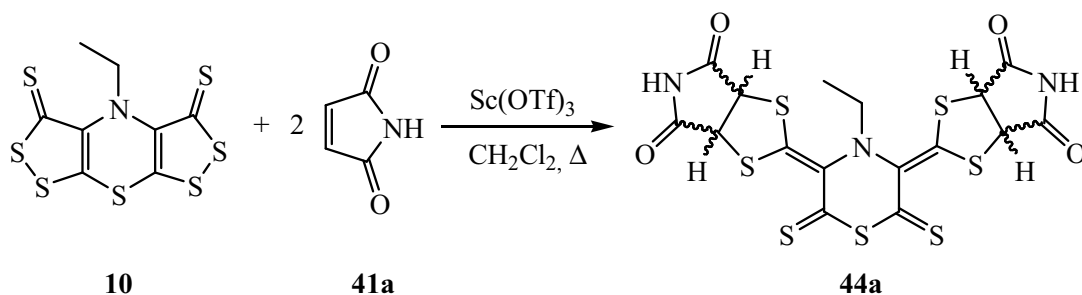






2.3.2. Cicloadición de bis1,2-ditiol-3- tionas con maleimidias simples

2.3.2.a. Reacción de cicloadición de la bisditioltionona **10** con maleimida (**41a**)

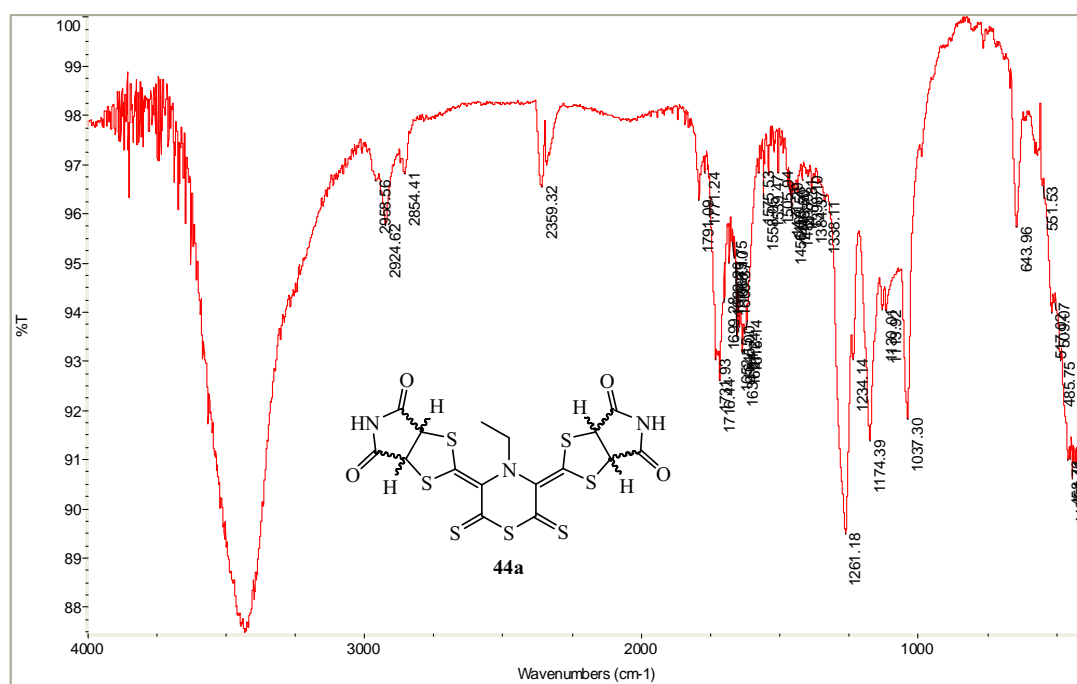


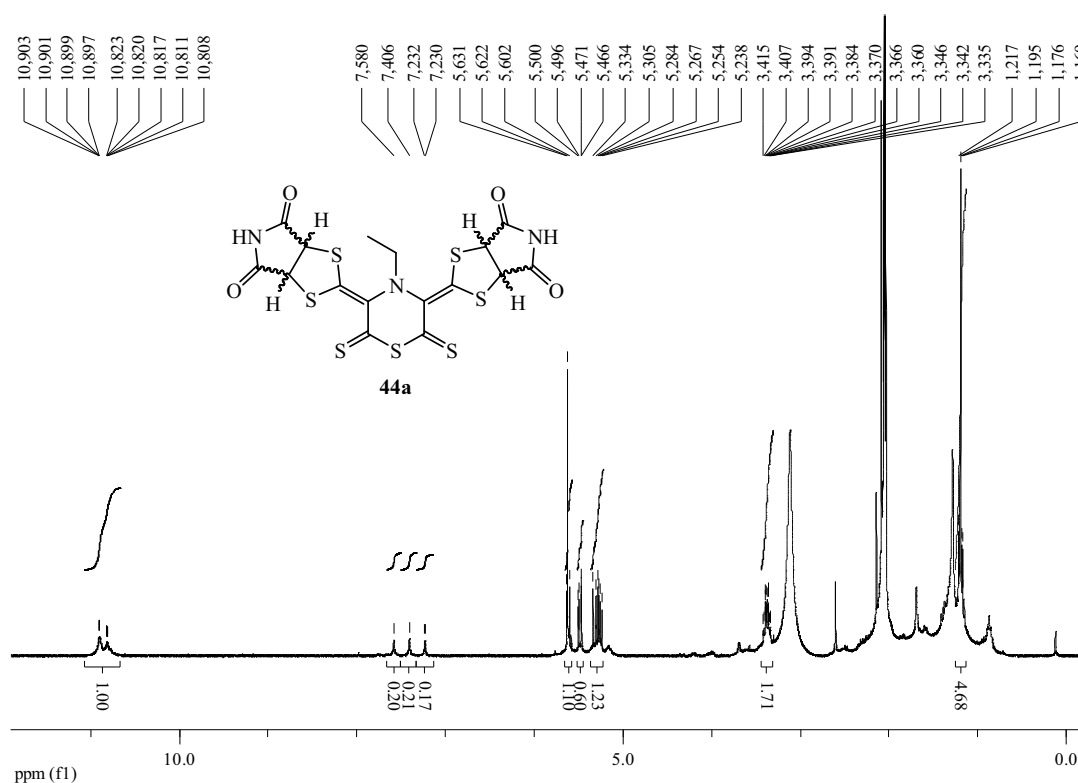
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**10**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 56 mg (0.32 mmol) de maleimida (**41a**) y 36 mg (0.07 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante dos horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de

petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 10:90 v/v), obteniéndose 67 mg de **44a** (65 %), como un sólido marrón amarillento de p.f.: 145-146°C (descomp).

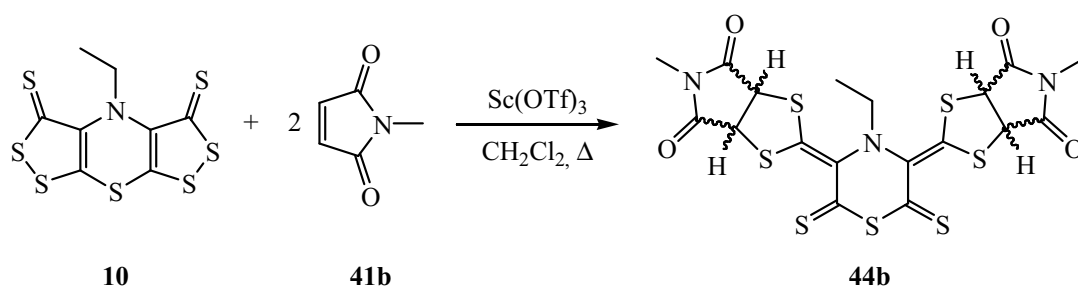
IR (KBr, cm^{-1}): 2959, 2925 y 2854 (C-H, st), 1791, 1771, 1731, 1716 1699, 1683, 1660, 1652, 1635 y 1616 (C=O, st), 1576, 1558, 1539 y 1506 (C=S, st), 1471, 1464, 1456, 1447, 1436 y 1418 (C-H₃, st), 1398, 1384, 1338, 1261, 1234, 1174, 1130, 1113, 1037 y 644.

RMN-¹H (CD_3COCD_3 , 400 MHz) δ : 7.58 (s, 1 H, -NH-), 7.40 (s, 1 H, -NH-), 7.23 (s, 1 H, -NH-), 5.63-5.24 (m, 12 H, 4 x 3 -CH-), 3.42-3.34 (m, 6 H, 2 x 3 -NCH₂CH₃), 1.23-1.15 (m, 9 H, 3 x 3 -NCH₂CH₃) ppm.





2.3.2.b. Reacción de cicloadición de la bisditioltiona **10** con *N*-metilmaleimida (**41b**)

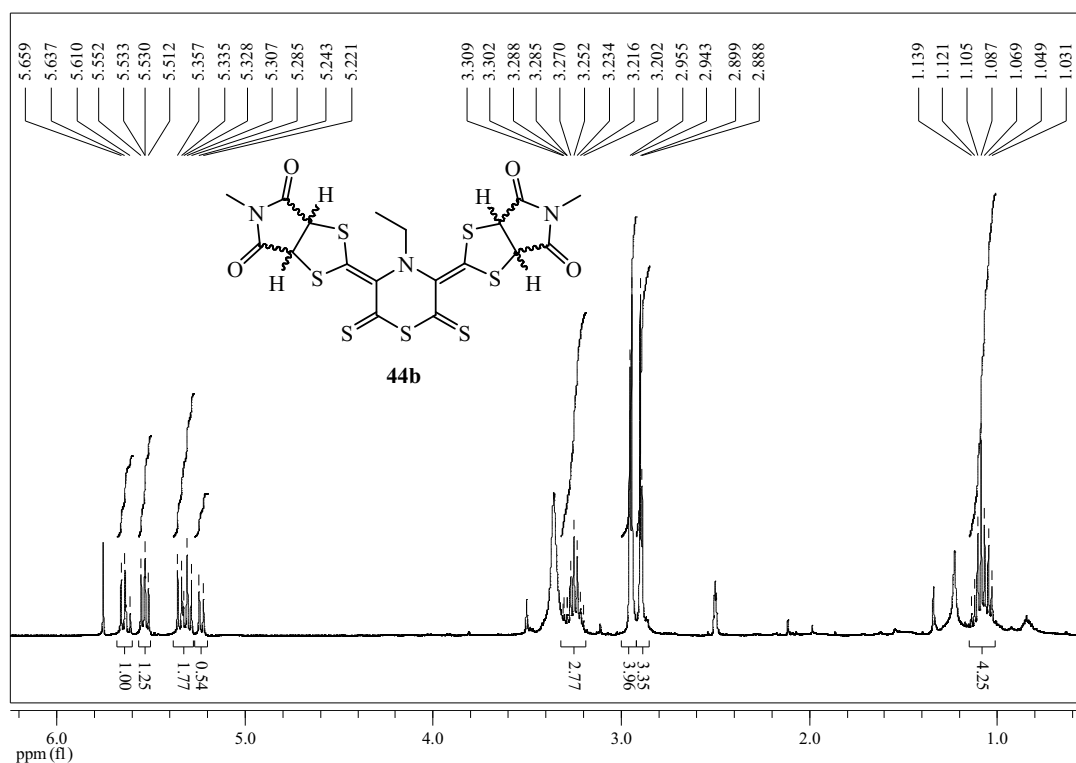


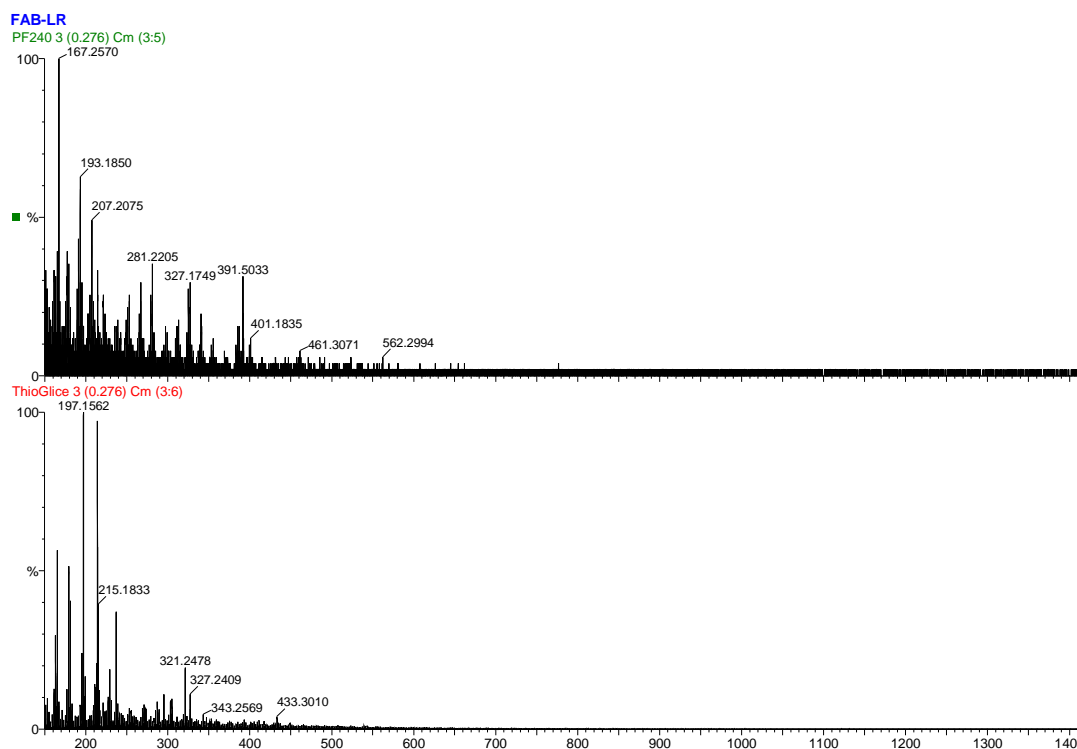
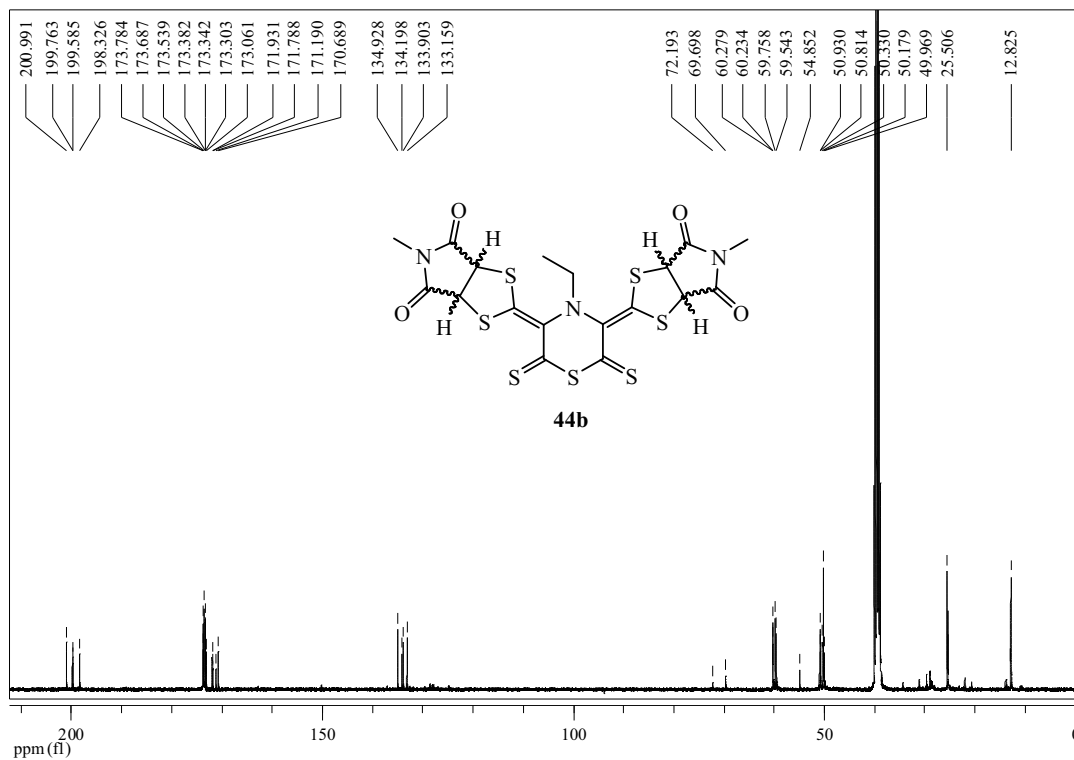
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]-tiazina-5-tiona (**10**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 41 mg (0.37 mmol) de *N*-metilmaleimida (**41b**) y 36 mg (0.07 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 5:95 v/v), obteniéndose 55 mg de **44b** (65 %), como un sólido marrón amarillento de p.f.: 144-145°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 5.65-5.22 (m, 12 H, 4 x 3 -CH-), 3.27-3.21 (m, 6 H, 2 x 3 -NCH₂CH₃), 2.95 y 2.94 (d, 9 H, 3 x 3 -CH₃), 2.89 y 2.88 (d, 9 H, 3 x 3 -CH₃), 1.12-1.03 (m, 9 H, 3 x 3 -NCH₂CH₃) ppm.

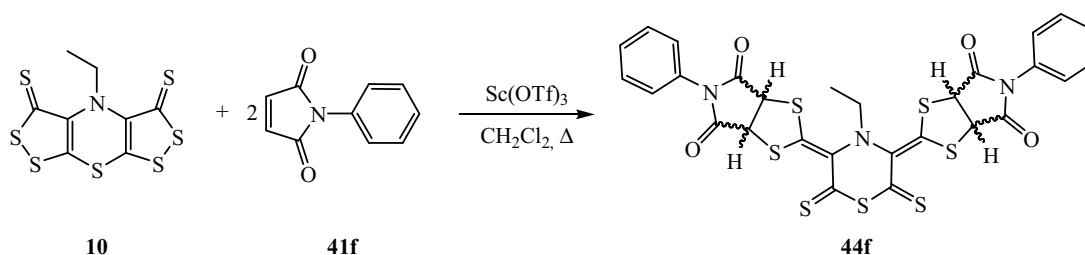
RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ: 200.99 199.59 y 198.33 (C=S), 173.79, 173.68, 173.54, 173.38, 173.34, 173.31, 171.93 y 170.69 (-N-C=O), 134.93, 134.20, 133.90 y 133.16 (C terciario, sp²), 60.28, 60.24, 59.76 y 59.54 (-CH-), 50.93, 50.82, 50.33 y 50.18 (-CH-), 49.97 (-NCH₂CH₃), 25.51, 25.43 y 25.36 (-CH₃), 12.88 y 12.83 (-NCH₂CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 562 (M⁺ + 1, 2), 392 (30), 281 (36), 167 (100).





2.3.2.c. Reacción de cicloadición de la bisditioltiona **10** con *N*-fenilmaleimida (**41f**)



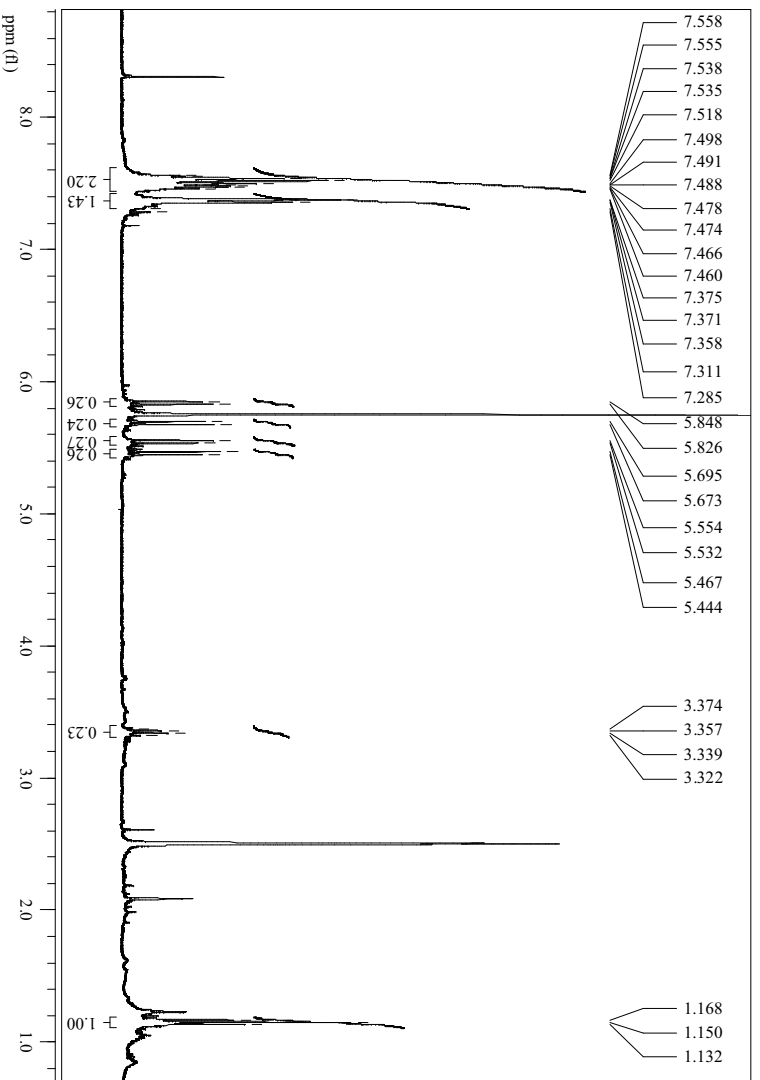
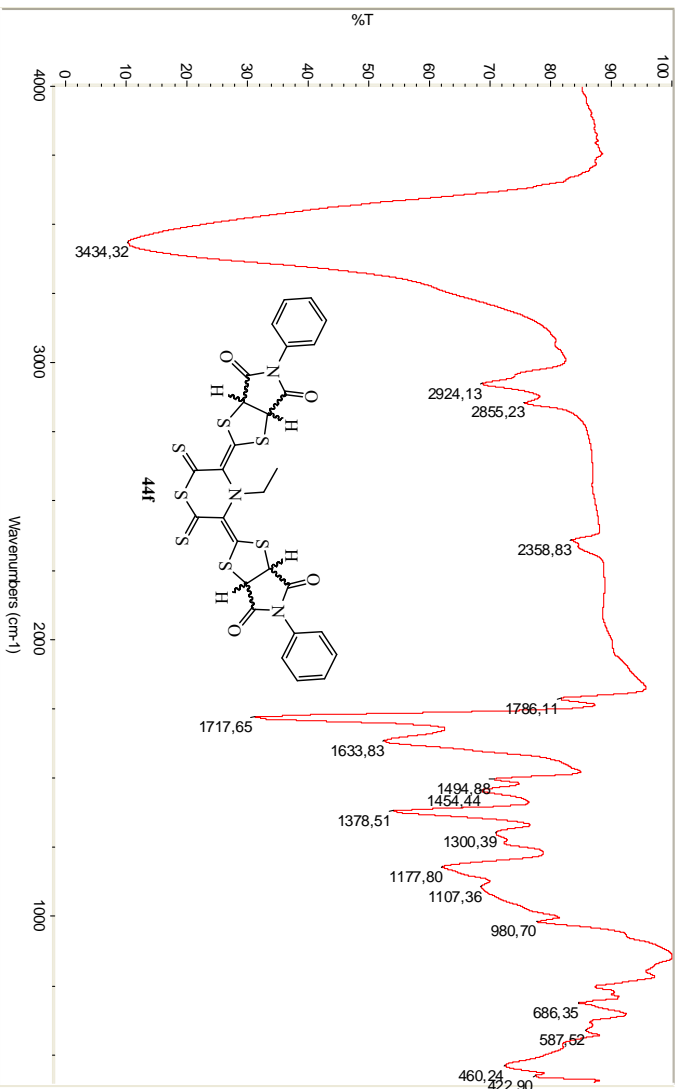
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**10**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 56 mg (0.32 mmol) de *N*-fenilmaleimida (**41f**) y 36 mg (0.07 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante dos horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 10:90 v/v), obteniéndose 67 mg de **44f** (65 %), como un sólido marrón amarillento de p.f.: 104-105°C.

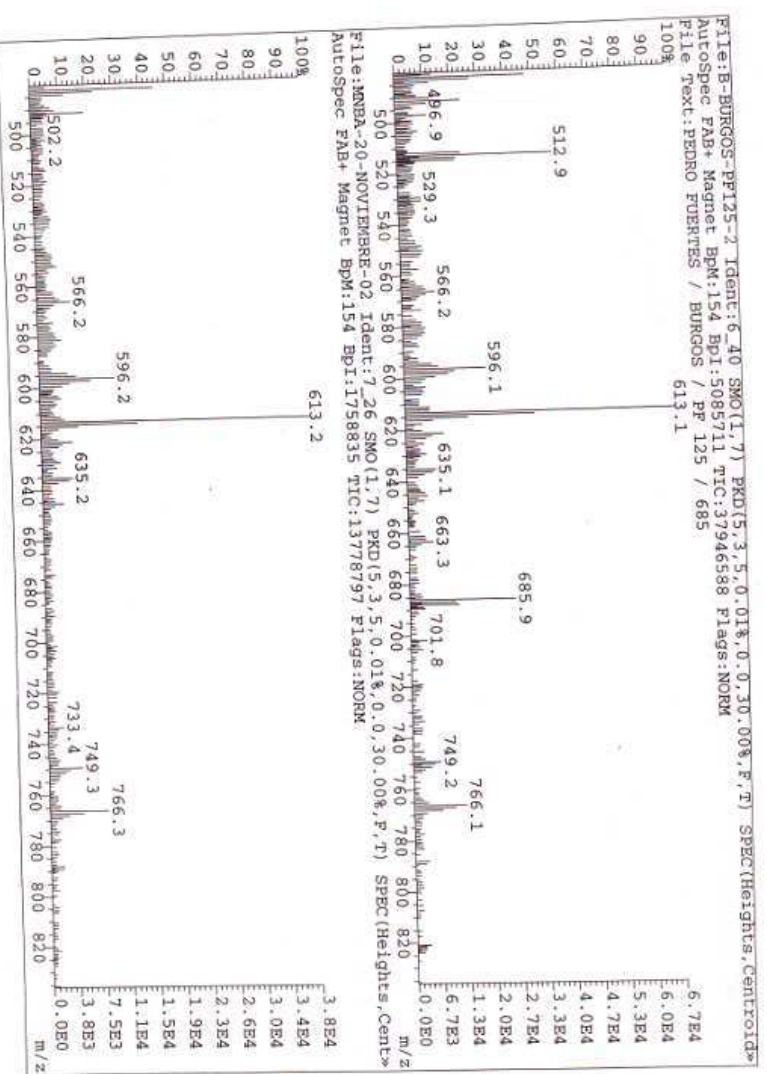
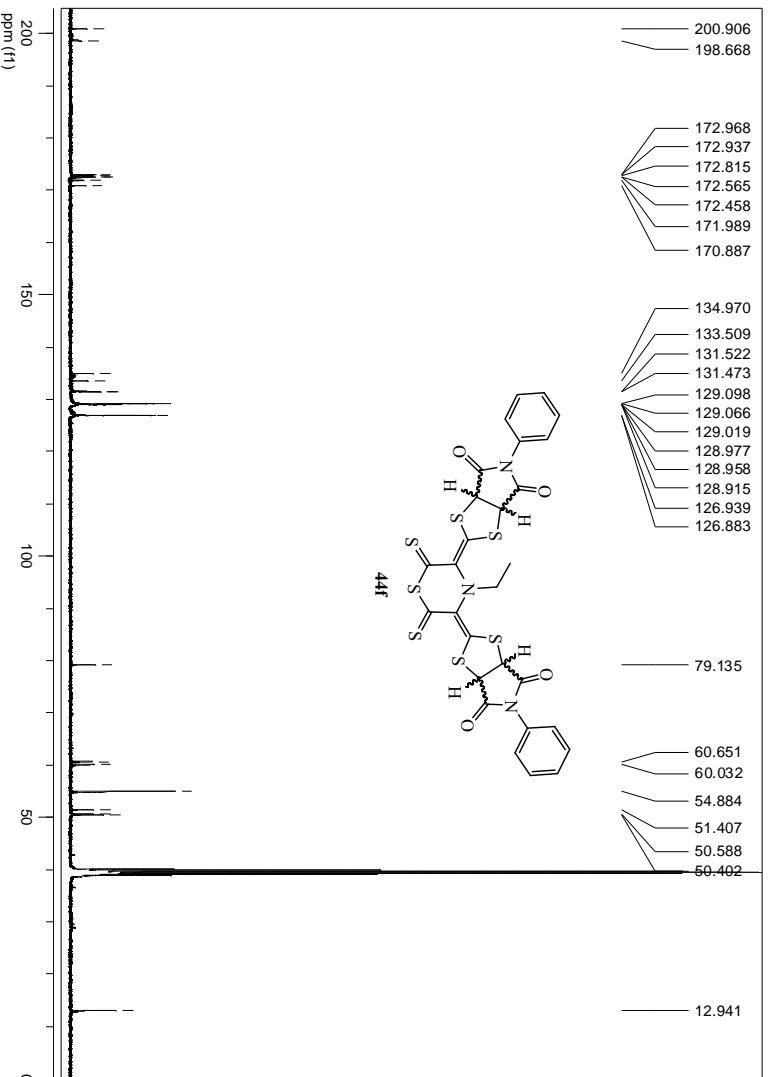
IR (KBr, cm^{-1}): 2924 y 2855 (C-H, st), 1786, 1718 y 1634 (C=O, st), 1495 y 1454 (C=S, st), 1379, 1300, 1178 y 981.

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.52-7.33 (m, 20 H, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 5.81 (d, $J= 8.80$ Hz, 2 H, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 5.65 (d, $J= 9.20$ Hz, 2 H, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 5.51 (d, $J= 8.80$ Hz, 2 H, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 5.42 (d, $J= 9.20$ Hz, 2 H, 1 x 2 $-\text{CH}-$), 3.32 (c, $J= 7.00$ Hz, 4 H, 2 x 2 $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.11 (t, $J= 7.00$ Hz, 6 H, 2 x 2 $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ppm.

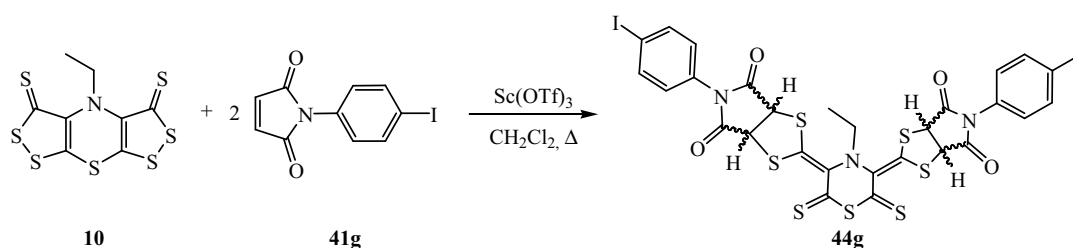
RMN- ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 200.90 y 198.66 (C=S), 172.93, 172.81, 172.56, 172.45, 171.99 y 170.88 ($-\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 134.97 (C terciario, sp^2), 133.50 (C terciario, sp^2), 131.51 y 131.47 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$) 129.09, 129.06, 128.97 y 128.90 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.93 y 126.88 ($-\text{C}_{\text{arom.}}$), 60.65 y 60.03 ($-\text{CH}-$), 54.87 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 51.40, 50.58 y 50.39 ($-\text{CH}-$), 12.93 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ppm.

EM (FAB $^+$) m/z (%): 686 ($\text{M}^+ + 1$, 40), 513 (58).





2.3.2.d. Reacción de cicloadición de la bisditioltiona **10** con *N*-(*p*-iodofenil)maleimida (**41g**)

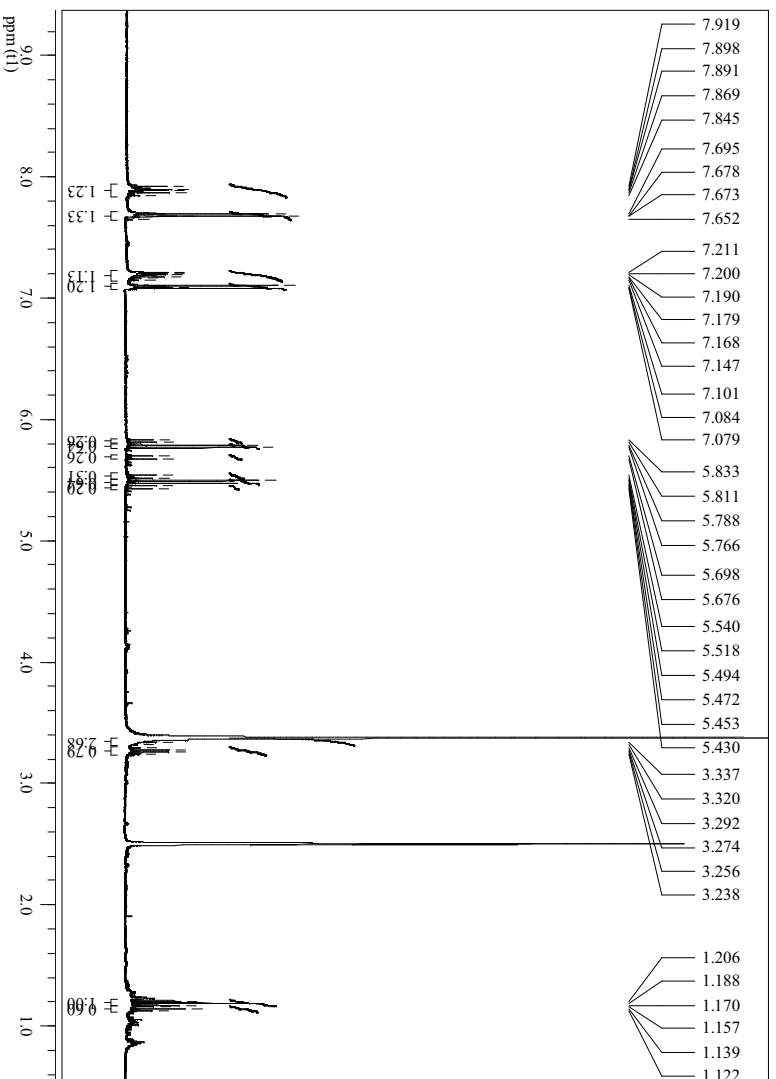
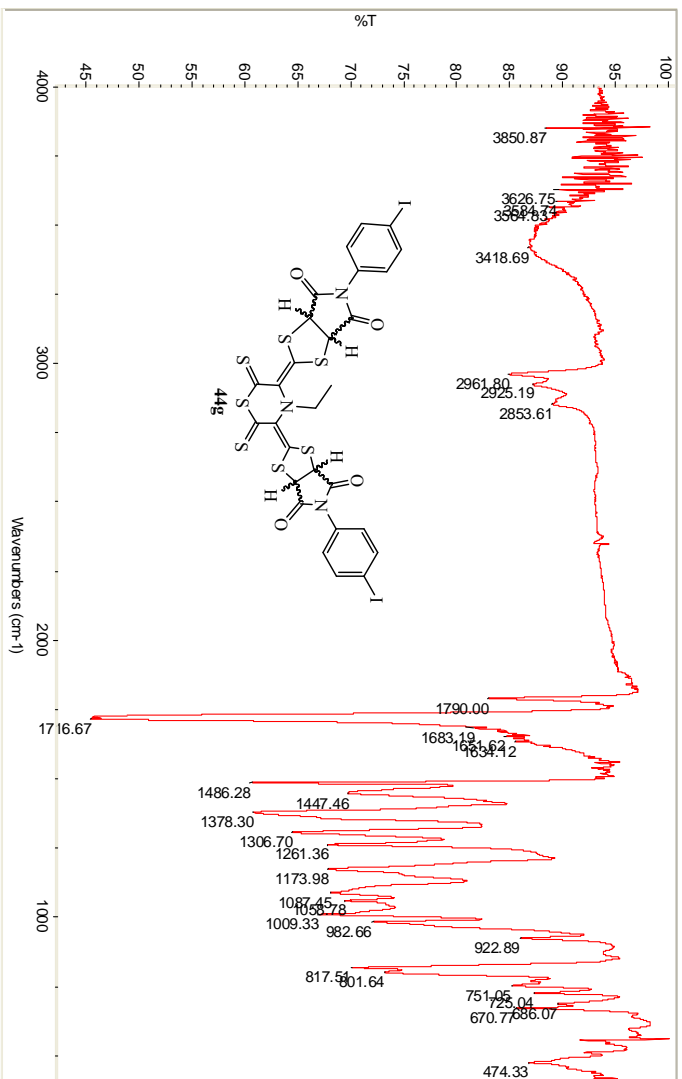


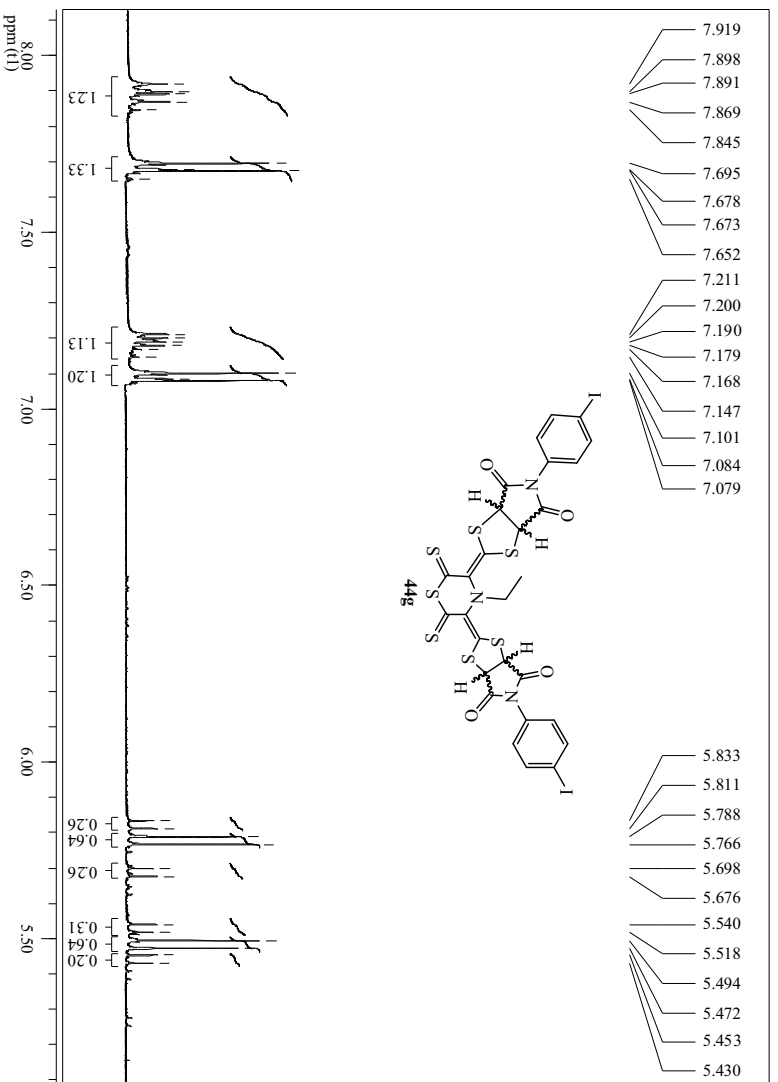
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**10**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 88 mg (0.29 mmol) de *N*-(4-iodofenil)maleimida (**41g**) y 36 mg (0.07 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 4:96 v/v), obteniéndose 15 mg de **44g** (10 %), como un sólido marrón amarillento de p.f.: 184-185°C.

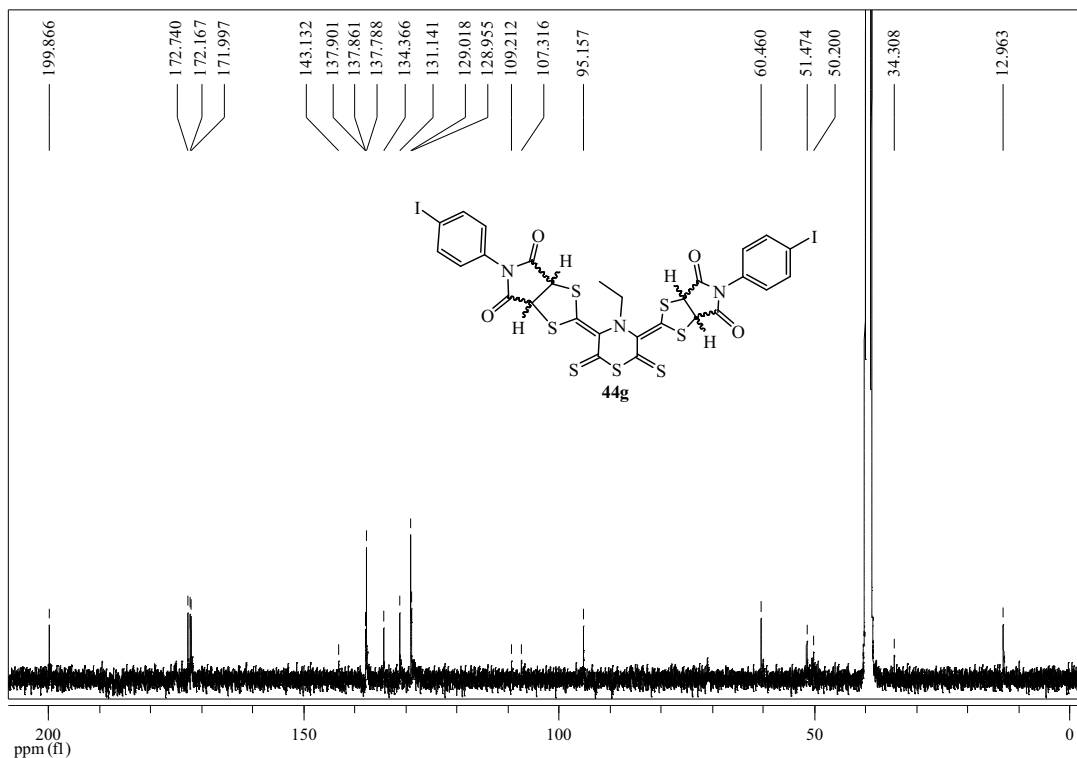
IR (KBr, cm⁻¹): 2962, 2925 y 2854 (C-H, st), 1790 y 1717 (C=O, st), 1486 y 1448 (C=S, st), 1378, 1307, 1261, 1174, 1087, 1059, 1009 y 983.

RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.92-7.85 (m, 4 H, -CH_{arom.}-), 7.70-7.65 (m, 4 H, -CH_{arom.}-), 7.21-7.17 (m, 4 H, -CH_{arom.}-), 7.10-7.07 (m, 4 H, -CH_{arom.}-), 5.82 (d, 1 H, *J* = 8.80 Hz, 1 x 2 -CH-), 5.78 (d, 1 H, *J* = 8.80 Hz, 1 x 2 -CH-), 5.69 (d, 1 H, *J* = 9.00 Hz, 1 x 2 -CH-), 5.53 (d, 1 H, *J* = 8.80 Hz, 1 x 2 -CH-), 5.48 (d, 1 H, *J* = 8.80 Hz, 1 x 2 -CH-), 5.44 (d, 1 H, *J* = 9.00 Hz, 1 x 2 -CH-), 3.34 (c, *J* = 7.00 MHz, 2 H, 2 x 1 -NCH₂CH₃), 3.27 (c, *J* = 7.20 MHz, 2 H, 2 x 1 -NCH₂CH₃), 1.19 (t, *J* = 7.20 MHz, 3 H, 3 x 1 -NCH₂CH₃), 1.14 (t, *J* = 7.00 MHz, 3 H, 3 x 1 -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 199.87 (C=S), 172.74, 172.16 y 172.00 (-N-C=O), 137.90 (C_{arom.}), 137.86 y 137.79 (CH_{arom.}), 134.37 (C terceario, sp²), 131.14 (C terceario, sp²), 129.02 y 128.96 (CH_{arom.}), 95.16 (-C-I), 60.46 (-CH-), 51.47 y 50.20 (-CH-), 34.31 (-NCH₂CH₃), 12.96 (-NCH₂CH₃) ppm.

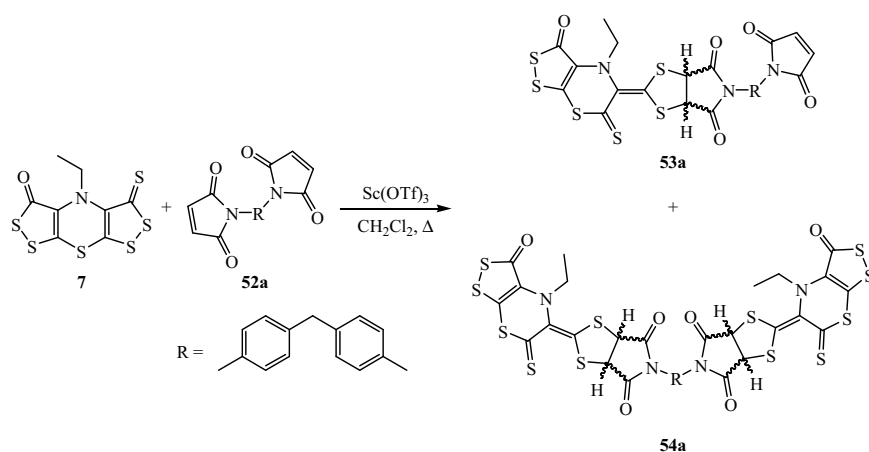






2.3.3. Cicloadición de 1,2-ditiol-3-tionas con maleimidas dobles y triples

2.3.3.a. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N,N'*-metilenbisfenilmaleimida (52a)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.14 mmol) de *N,N'*-metilenbisfenilmaleimida (**52a**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 49.6 mg (0.15 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**1**) y 17 mg (0.035 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se

mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a diclorometano:acetato de etilo, 90:10 v/v), obteniéndose 33 mg de **53a** (35 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 285-286°C (descomp.) y 19 mg de **54a** (13 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 179-180°C.

Derivado 53a

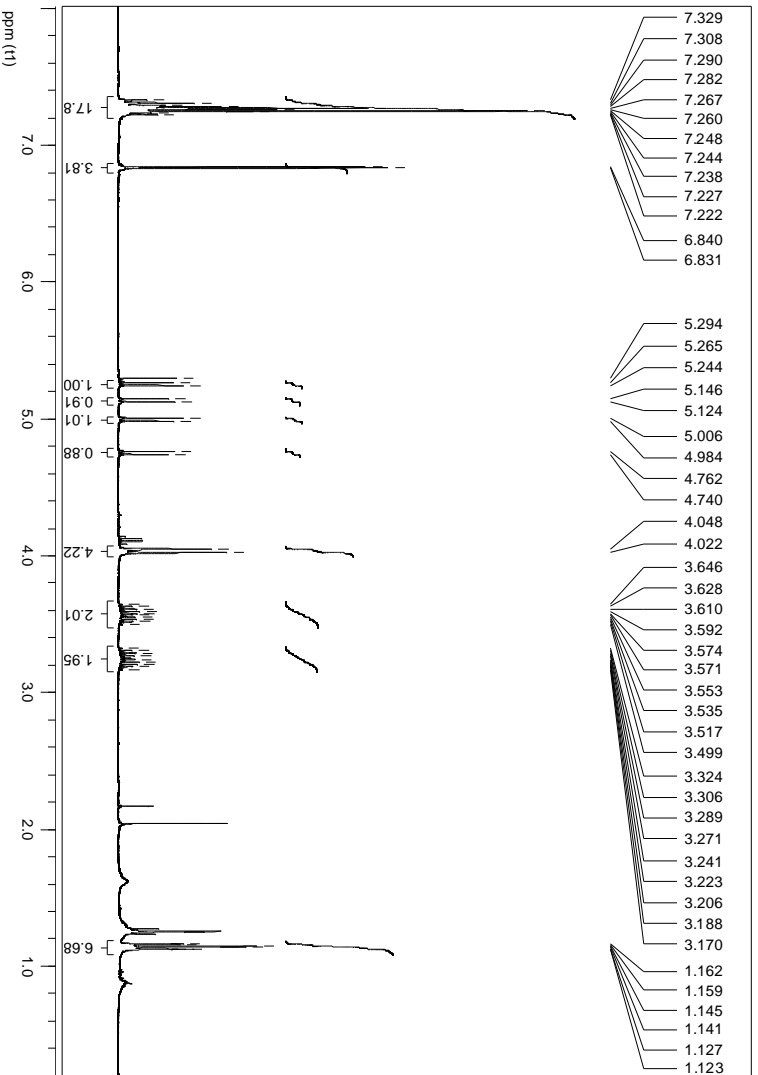
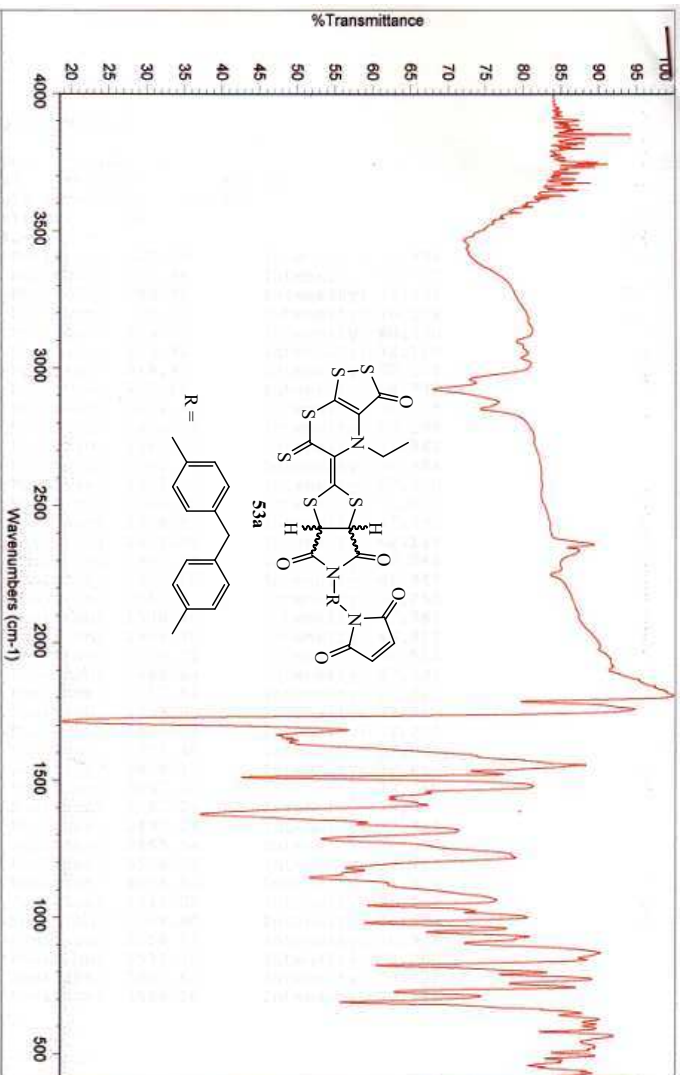
IR (KBr, cm^{-1}): 2959, 2923 y 2852 (C-H, st), 1788, 1712, 1666, 1650 y 1639 (C=O, st), 1536 y 1511 (C=S, st), 1460, 1441, 1433, 1376 y 1342 ($\text{H}_{\text{arom.}}$, st).

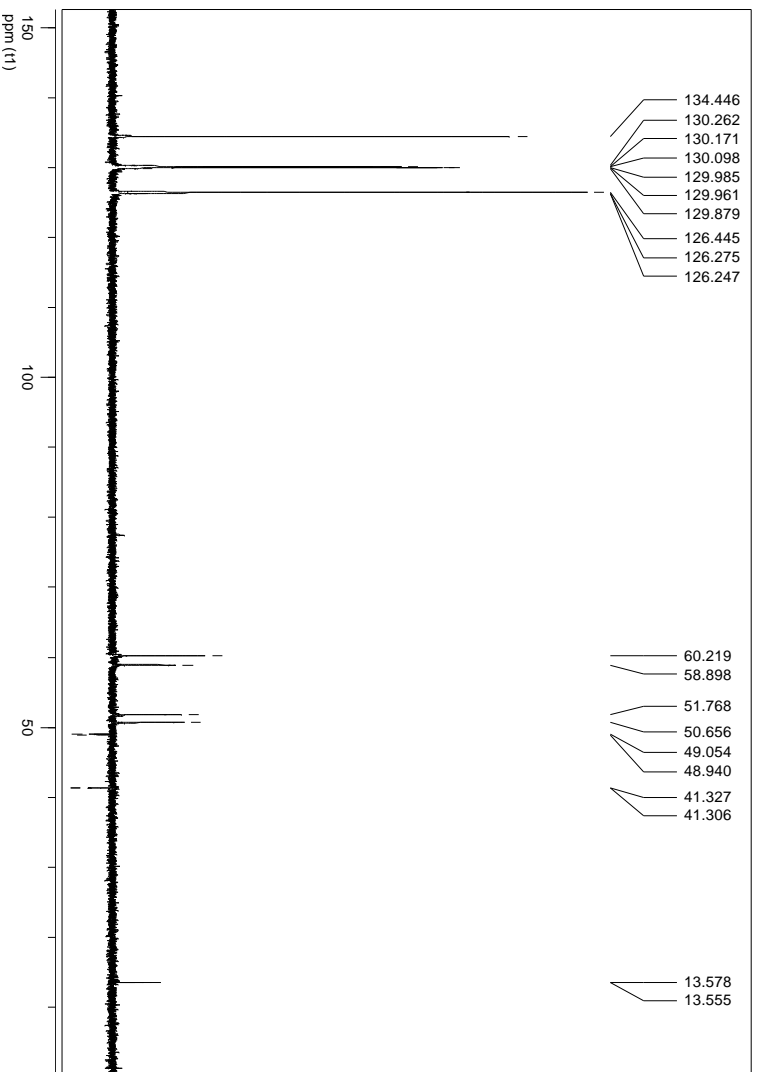
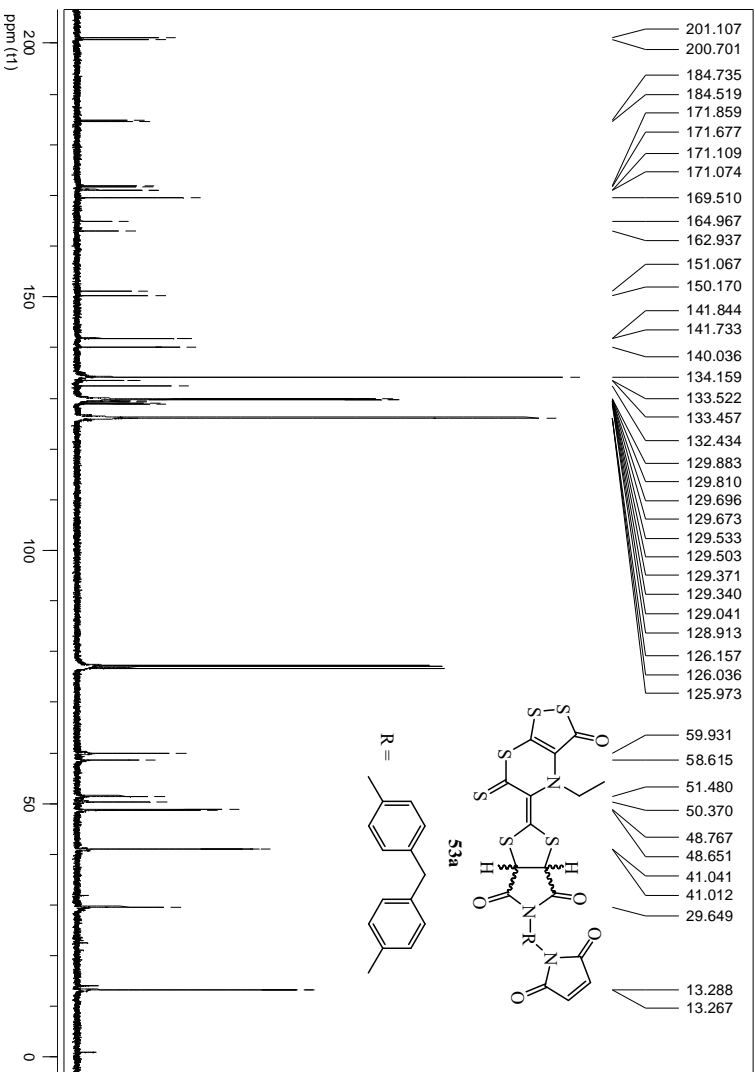
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.32-7.21 (m, 16 H, 8 x 2 $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.83-6.82 (d, $J= 3.20$ Hz, 4 H, 2 x 2 -CH=CH-), 5.24 (d, $J= 8.40$ Hz, 1 H, -CH-), 5.12 (d, $J= 9.20$ Hz, 1 H, -CH-), 4.98 (d, $J= 8.40$ Hz, 1 H, -CH-), 4.74 (d, $J= 9.20$ Hz, 1 H, -CH-), 4.04 (s, 2 H, -CH₂-), 4.01 (s, 2 H, -CH₂-), 3.63-3.49 (m, $J= 14.40$ y 7.20 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 3.31-3.16 (m, $J= 14.40$ y 7.60 Hz, 2 H, 1 x 2 -N-CH₂-CH₃), 1.13 (t, $J= 7.20$ Hz, 3 H, -N-CH₂-CH₃), 1.13 (t, $J= 7.20$ Hz, 3 H, -N-CH₂-CH₃) ppm.

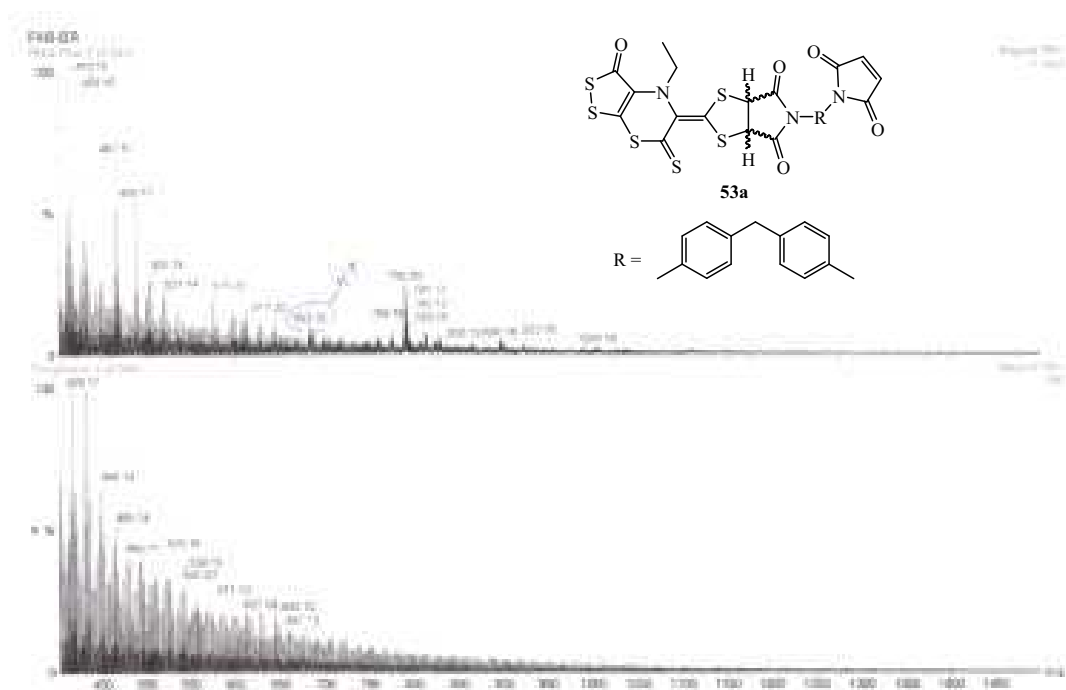
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 201.10 y 200.69 (C=S), 184.73 y 184.50 (C=O), 171.85, 171.67, 171.06 y 169.50 (-N-C=O), 164.96 y 162.93 (C terciario, sp^2), 151.06 y 150.15 (C terciario, sp^2), 141.84, 141.72 y 140.02 (-CH=CH-), 134.15-126.15 (C terciario, sp^2 y -C_{arom.}), 59.92 y 58.61 (-CH-), 51.48 y 50.34 (-CH-), 48.76 y 48.64 (-N-CH₂-CH₃), 41.00 (-CH₂-), 13.27 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 684 ($\text{M}^+ +1$, 2), 487 (2), 391 (15).

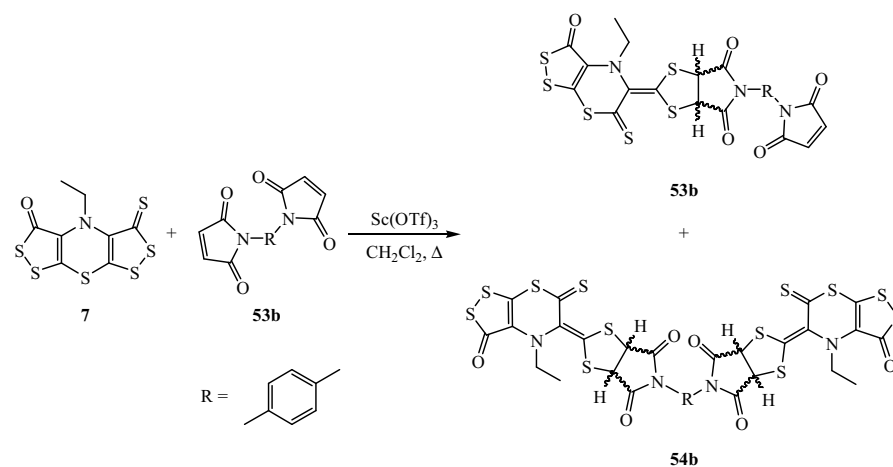
Análisis: Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_6$: C, 51.08; H, 2.81; N, 6.16; hallado: C, 50.81; H, 3.00; N, 6.17.







2.3.3.b. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con fenildimaleimida (**52b**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.19 mmol) de fenildimaleimida (**52b**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 60 mg (0.19 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**1**) y 23 mg (0.05 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a diclorometano:acetato de etilo, 1:1 v/v),

obteniéndose 29 mg de **53b** (26 %), como un sólido anaranjado de p.f.: >300°C y 29 mg de **54b** (17 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 214-215°C (descomp.).

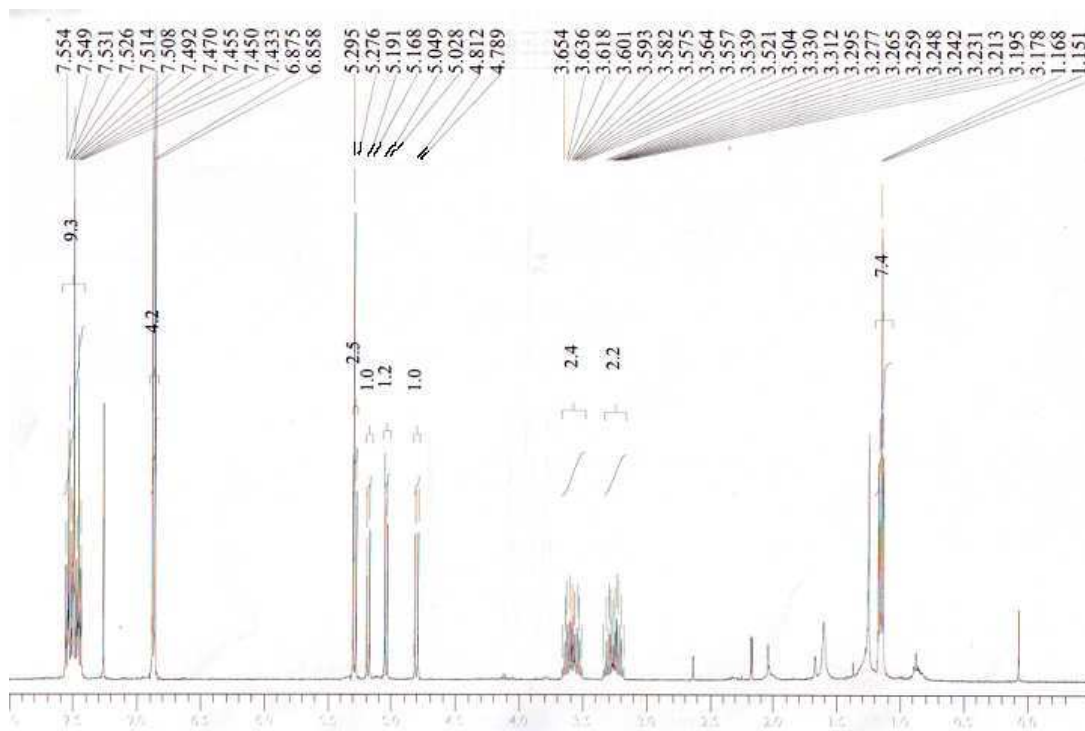
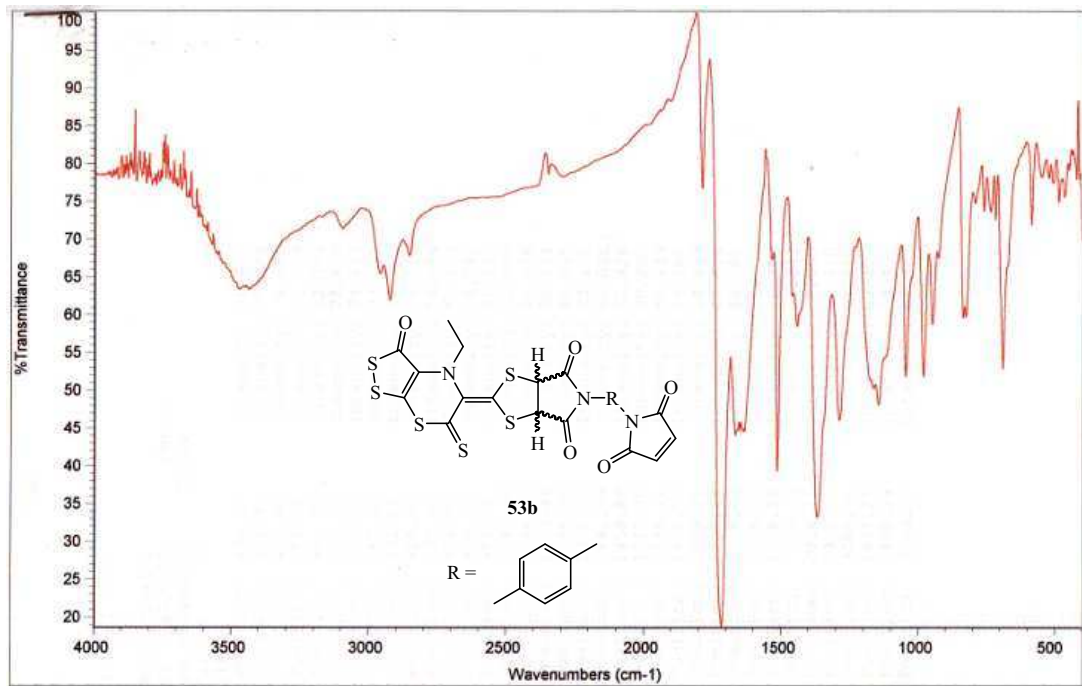
Derivado 53b

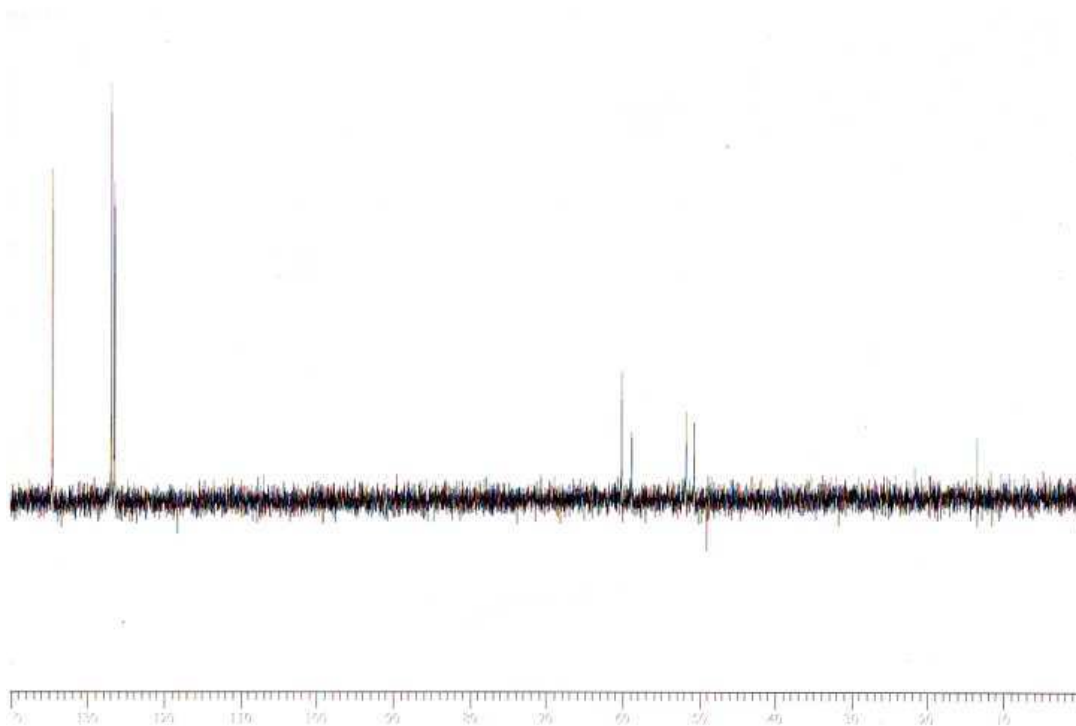
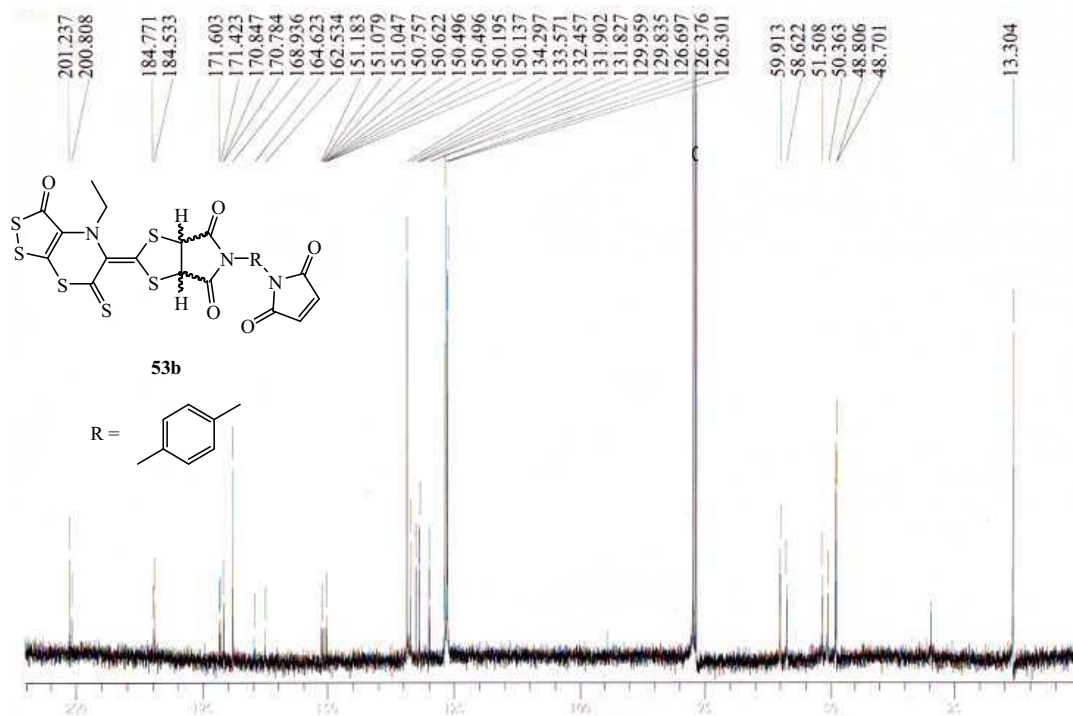
IR (KBr, cm^{-1}): 2959, 2924 y 2853 (C-H, st), 1789, 1715, 1666, 1650, 1639 y 1634 (C=O, st), 1536 y 1513 (C=S, st), 1460, 1442 y 1367 ($\text{H}_{\text{arom.}}$, st).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.55-7.43 (m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.88-6.86 (d, $J= 6.80$ Hz, 2 H, -CH=CH-), 5.29 (d, $J= 8.00$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 5.18 (d, $J= 9.20$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 5.04 (d, $J= 8.00$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 4.80 (d, $J= 9.20$ Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 3.65-3.50 (m, $J= 14.40$ y 7.20 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 3.33-3.18 (m, $J= 14.00$ y 7.20 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 1.15 (t, $J= 7.00$ Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

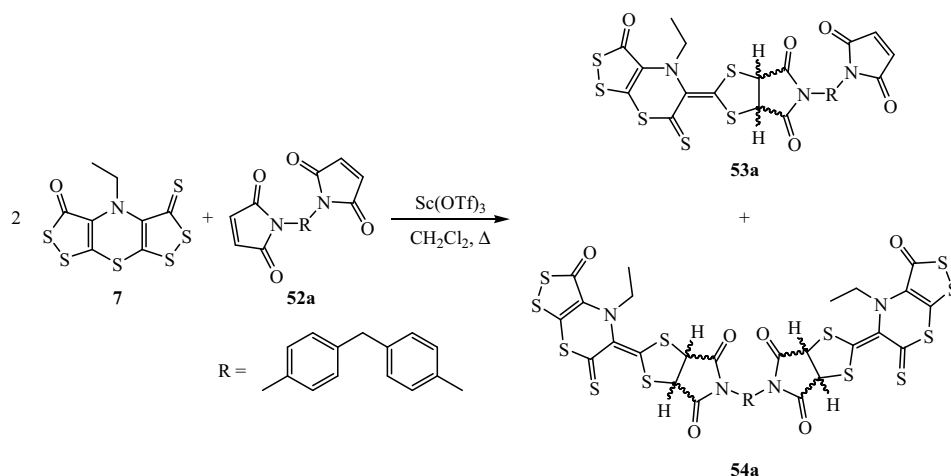
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 201.24 y 200.81 (C=S), 184.77 y 184.53 (C=O), 171.60, 171.42, 170.85, 170.78 y 168.94 (-N-C=O), 164.62 y 162.53 (C terciario, sp^2), 151.18, 151.08, 151.05, 150.76, 150.62, 150.50, 150.20 y 150.14 (C terciario, sp^2), 134.30 (-CH=CH-), 134.57-126.30 (-C_{arom.}), 59.91 y 58.62 (-CH-), 51.51 y 50.36 (-CH-), 48.81 y 48.70 (-NCH₂CH₃), 13.30 (-NCH₂CH₃) ppm.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_6$: C, 44.65; H, 2.21; N, 7.10; hallado: C, 44.51; H, 2.28; N, 7.03.





2.3.3.c. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N,N'*-metilenbisfenilmaleimida (52a)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.14 mmol) de *N,N'*-metilenbisfenilmaleimida (**52a**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 99 mg (0.31 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) y 37.8 mg (0.077 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 88:12 v/v a acetato de etilo:metanol, 1:1 v/v), obteniéndose 28 mg de **53a** (42 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 285-286°C (descomp.) y 55 mg de **54a** (55 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 179-180°C (descomp.).

Derivado 54a

IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 2923 y 2853 (C-H, st), 1788, 1719, 1665, 1657, 1650, 1638 y 1633 (C=O, st), 1535 y 1510 (C=S, st), 1459, 1441, 1432, 1376 y 1342 (H_{arom.}, st).

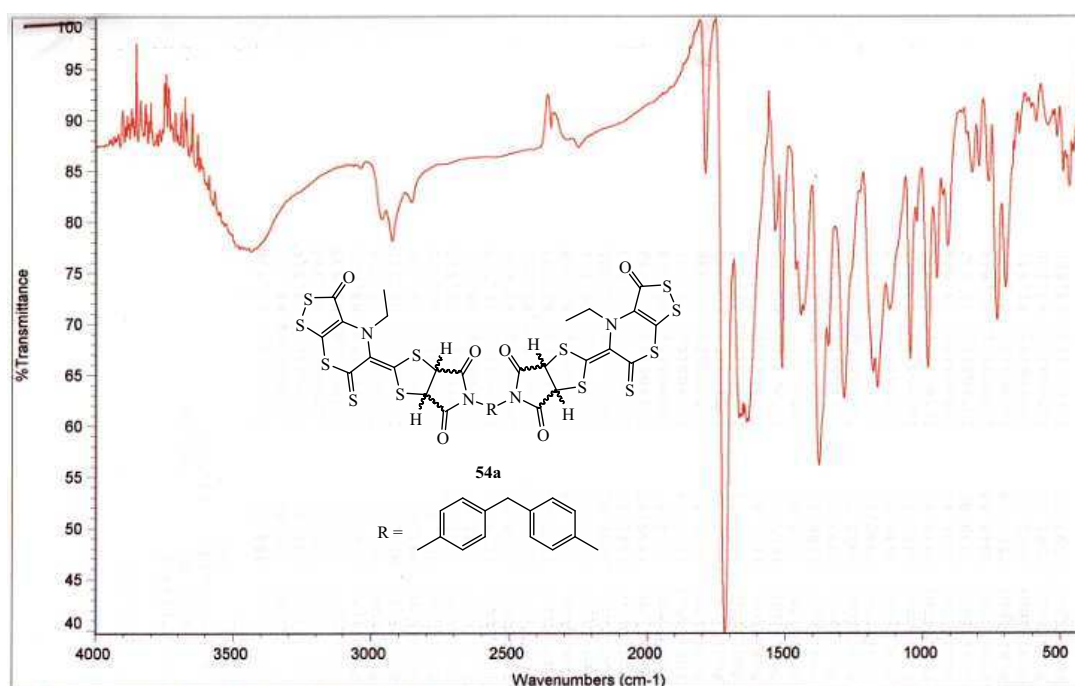
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.13-7.20 (m, H_{arom.}), 5.26 (d, *J*= 4.00 Hz, 1 H, -CH-), 5.24 (d, *J*= 3.20 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.15 (d, *J*= 3.60 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.12 (d, *J*= 4.00 Hz, 1 H, ½ -CH-), 5.00 (d, *J*= 3.60 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.98 (d, *J*= 3.60 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.75 (d, *J*= 3.60 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.73 (d, *J*= 3.60 Hz, 1 H, ½ -CH-), 4.03 (t, 2 H, CH₂-), 3.64-3.50 (m, *J*= 14.40 y 7.60 Hz, 1 H,

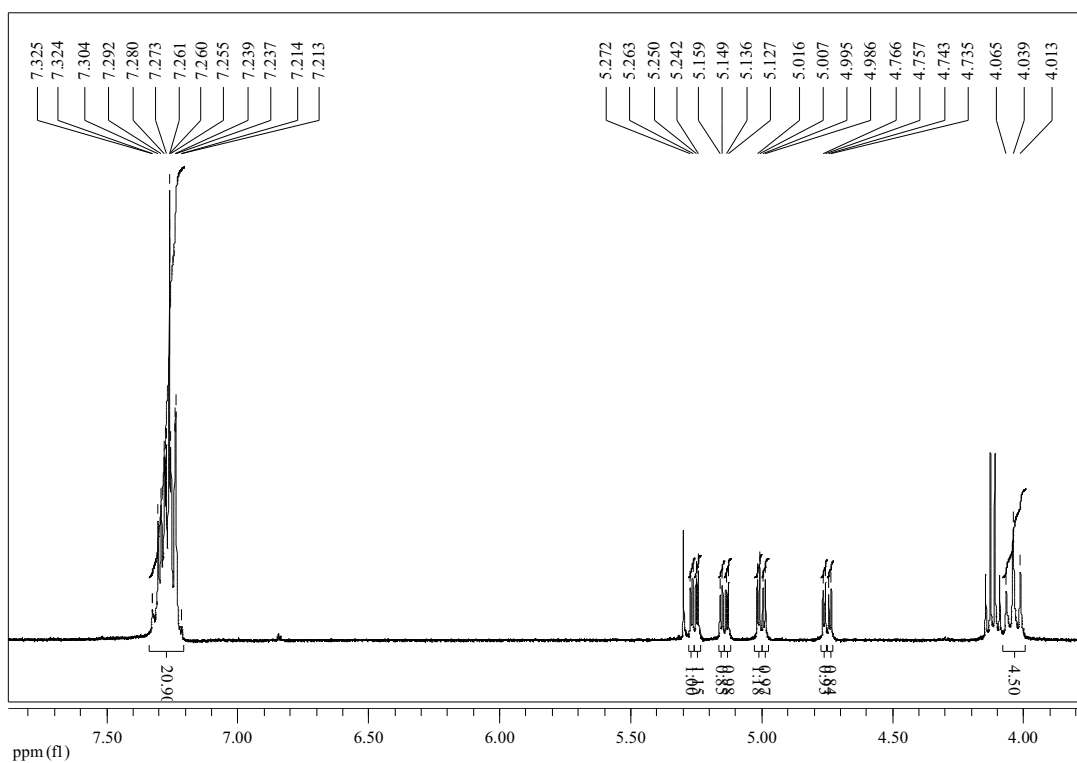
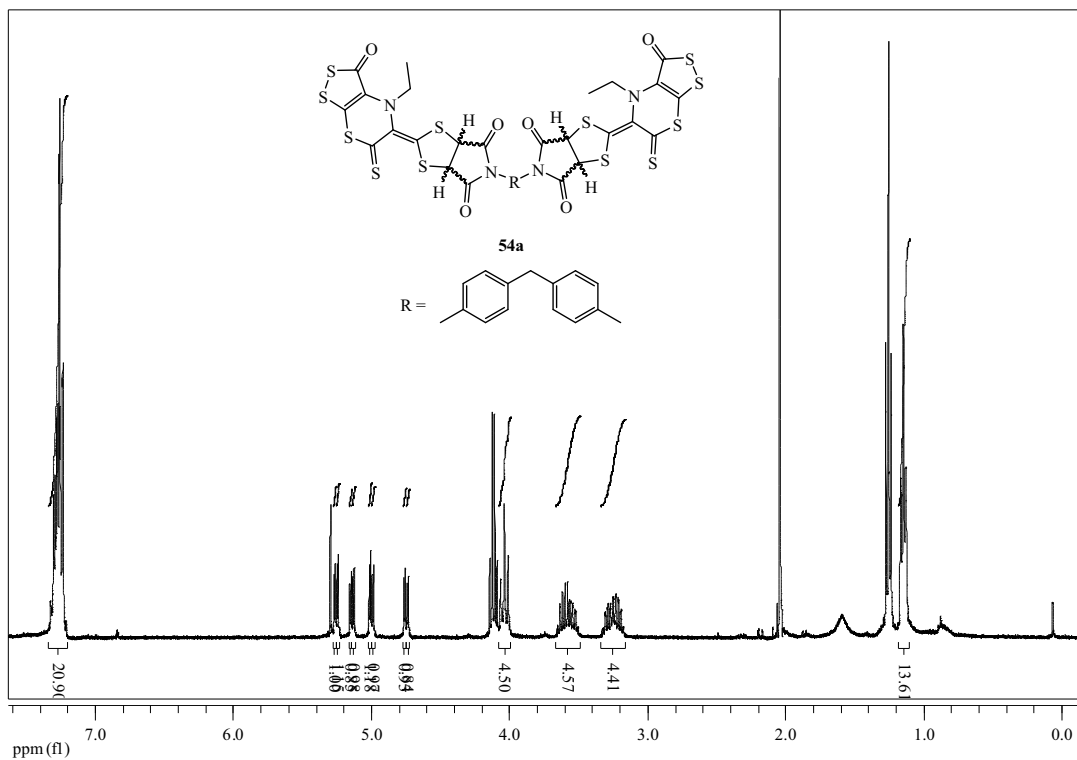
$\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 3.31-3.17 (m, J = 14.40 y 7.60 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -NCH₂CH₃), 1.14 (t, J = 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

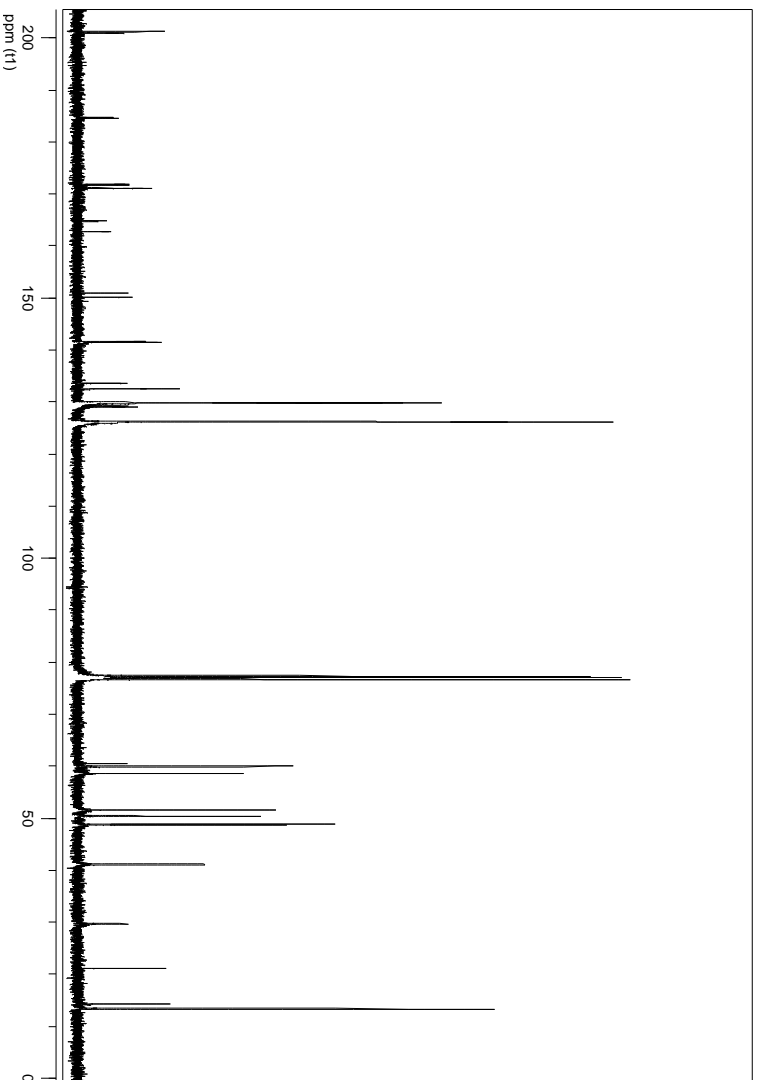
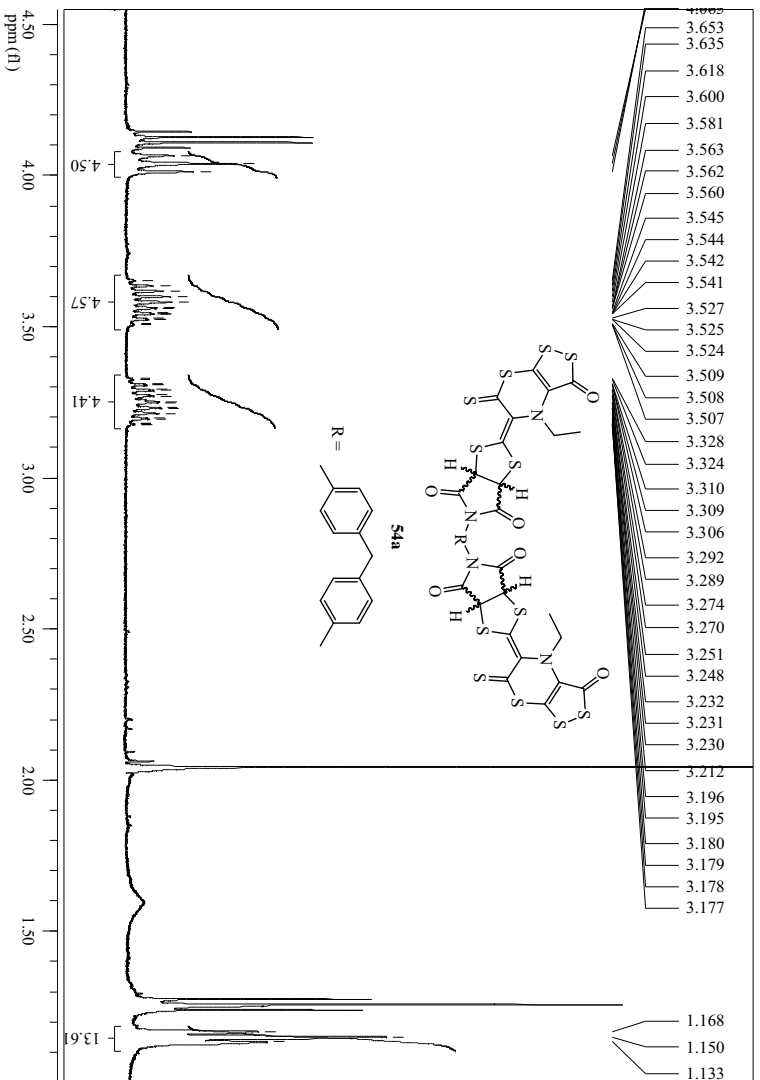
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 201.20, 200.87 y 200.84 (C=S), 184.73 y 184.53 (C=O), 171.83, 171.63, 171.16, 171.07 y 170.98 (-N-C=O), 164.78 y 162.77 (C terciario, sp²), 151.05 y 150.16 (C terciario, sp²), 141.56 y 141.46 (C terciario, sp²), 133.61-126.19 (-C_{arom.}), 59.92 y 58.60 (-CH-), 51.52 y 50.39 (-CH-), 48.80 y 48.66 (-NCH₂CH₃), 41.08 (-CH₂-), 13.30 (-NCH₂CH₃) ppm.

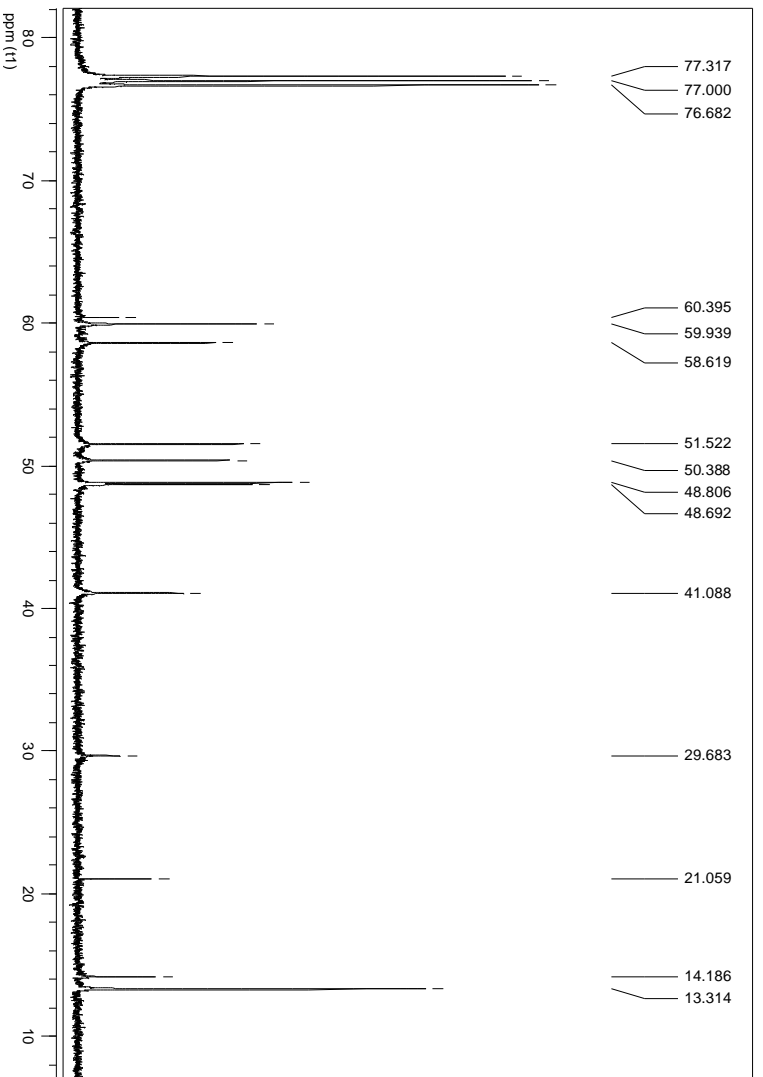
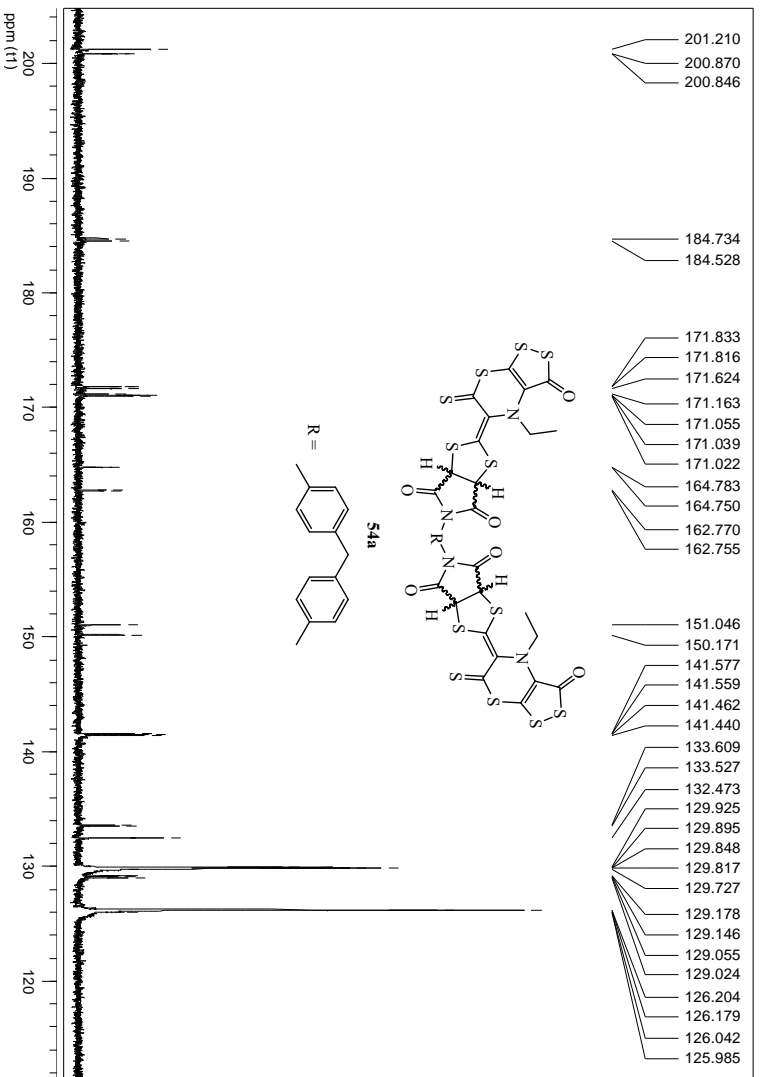
EM (FAB⁺) m/z (%): 1006 (M⁺ +1, 14), 880 (15), 599 (32).

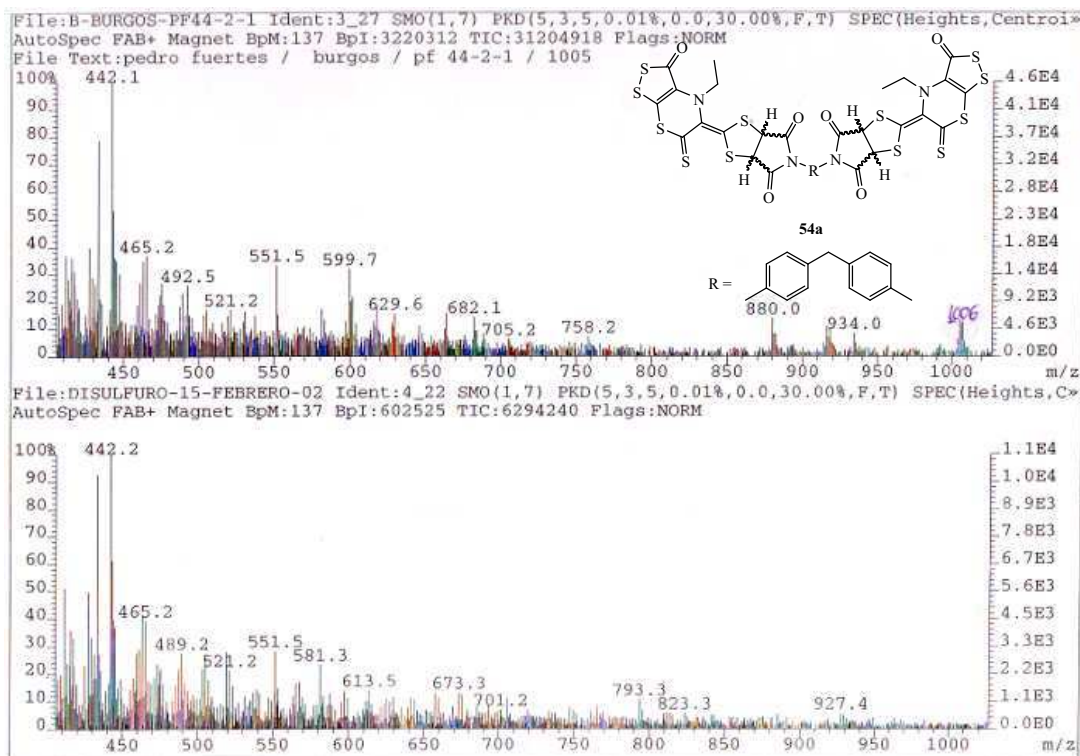
Análisis: Calculado para C₃₇H₂₄N₄O₆S₁₂: C, 44.20; H, 2.41; N, 5.57; hallado: C, 44.14; H, 2.35; N, 5.37.



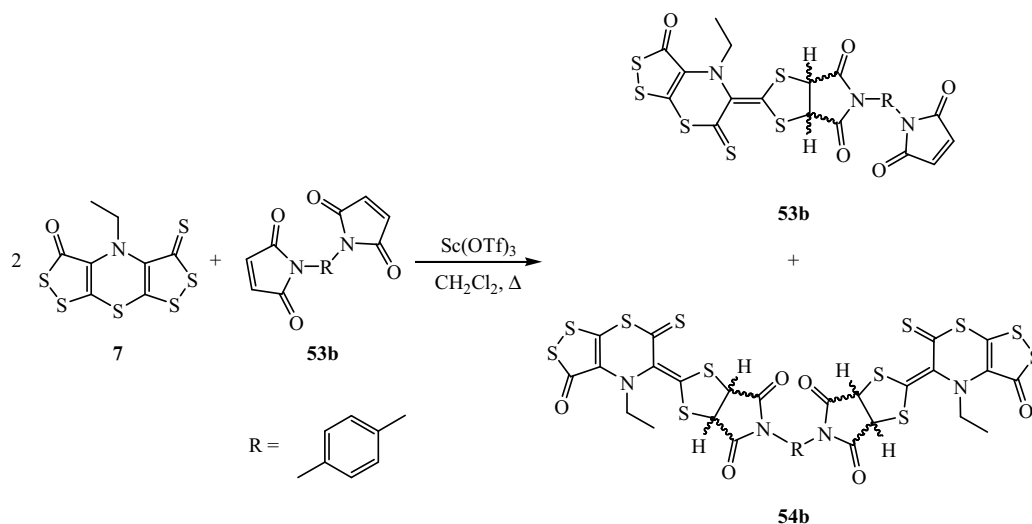








2.3.3.d. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con *N,N'*-metilenbisfenilmaleimida (52b)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.14 mmol) de *N,N'*-metilenbisfenilmaleimida (**52b**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 132 mg (0.41 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo[5,4-*b*]

[4',5'-e][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) y 50 mg (0.10 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 60:40 v/v a diclorometano:acetato de etilo, 90:10 v/v), obteniéndose 30 mg de **53b** (27 %), como un sólido anaranjado de p.f.: >300°C y 42 mg de **54b** (24 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 214-215°C (descomp.).

Derivado **54b**

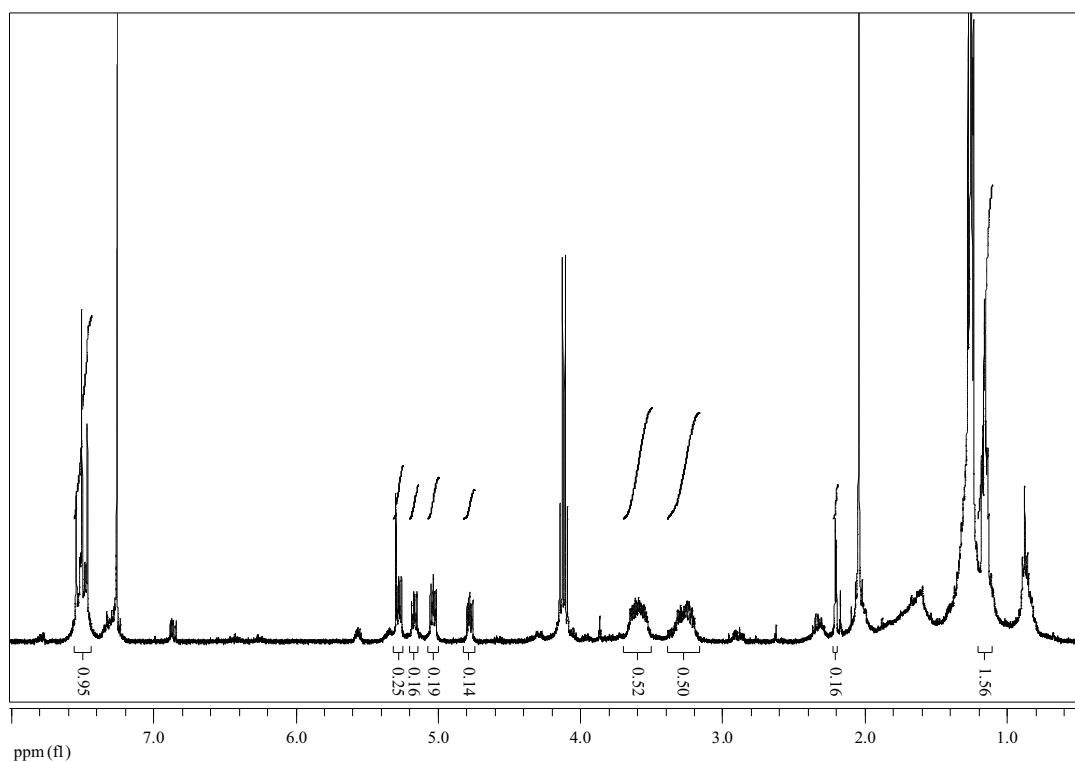
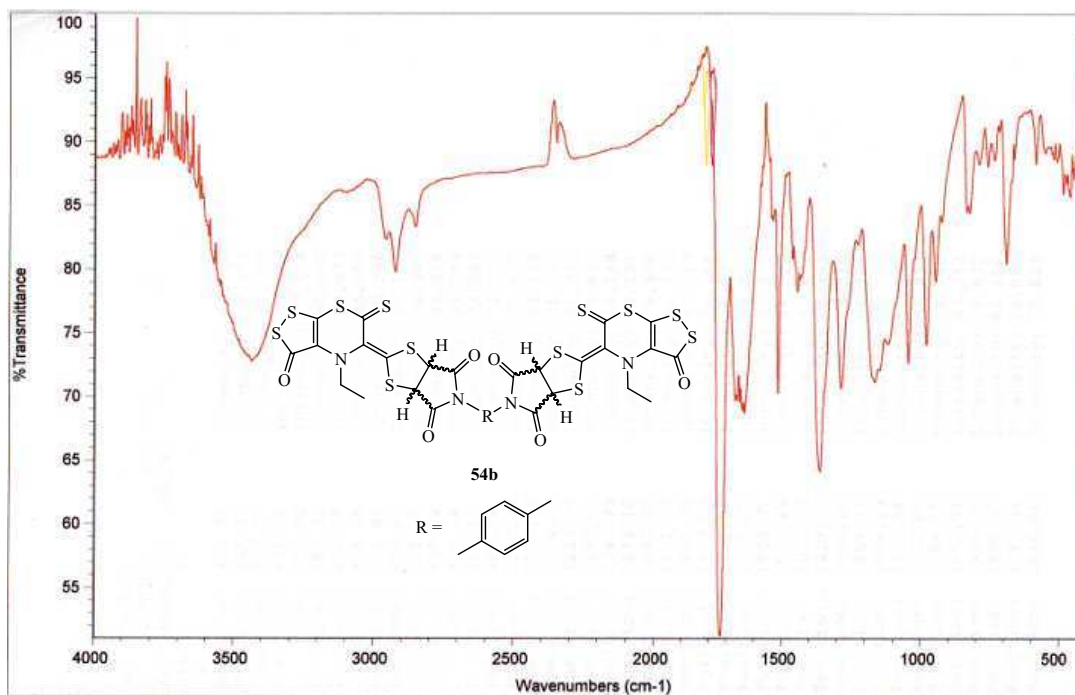
IR (KBr, cm⁻¹): 2958, 2924 y 2853 (C-H, st), 1788, 1720, 1717, 1666, 1659, 1650, 1640 y 1633 (C=O, st), 1574, 1568, 1536, 1531 y 1513 (C=S, st), 1485, 1461, 1442, 1434 y 1361 (H_{arom.}, st).

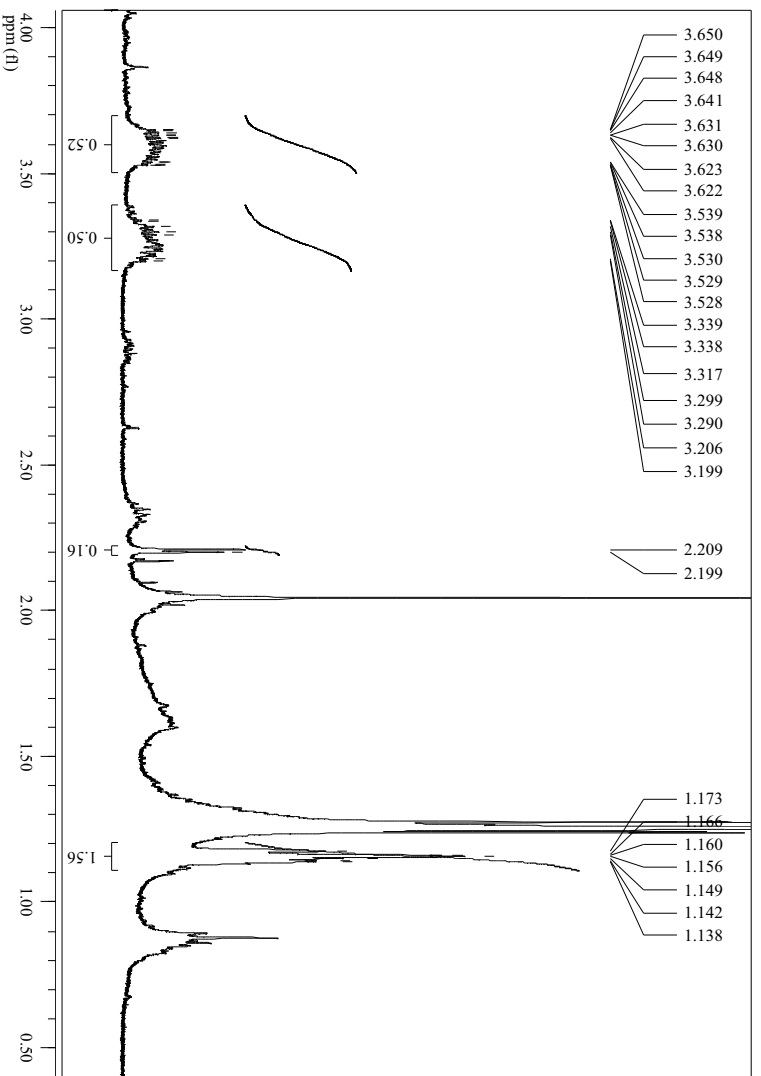
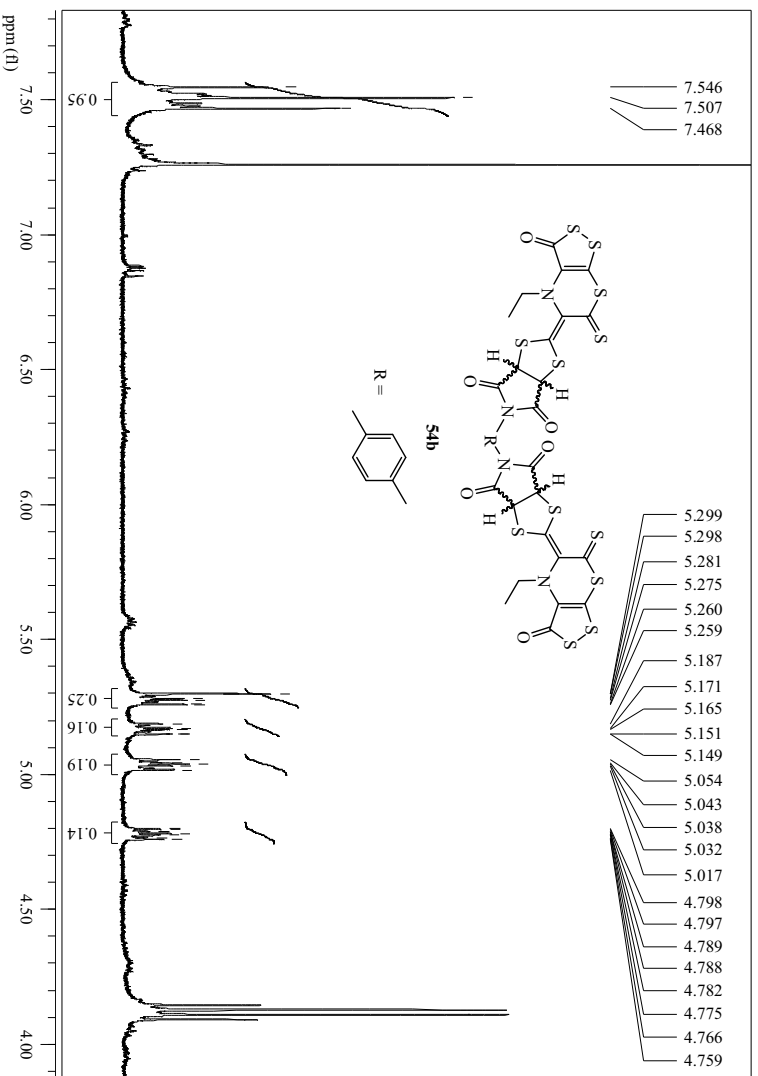
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.55-7.47 (m, H_{arom.}), 5.28-5.26 (m, 2 H, ½ -CH-), 5.19-5.15 (m, 2 H, ½ -CH-), 5.05-5.02 (m, 2 H, ½ -CH-), 4.80-4.76 (m, 2 H, ½ -CH-), 3.65-3.53 (m, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 3.32-3.20 (m, 1 H, ½ -NCH₂CH₃), 1.16 (m, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

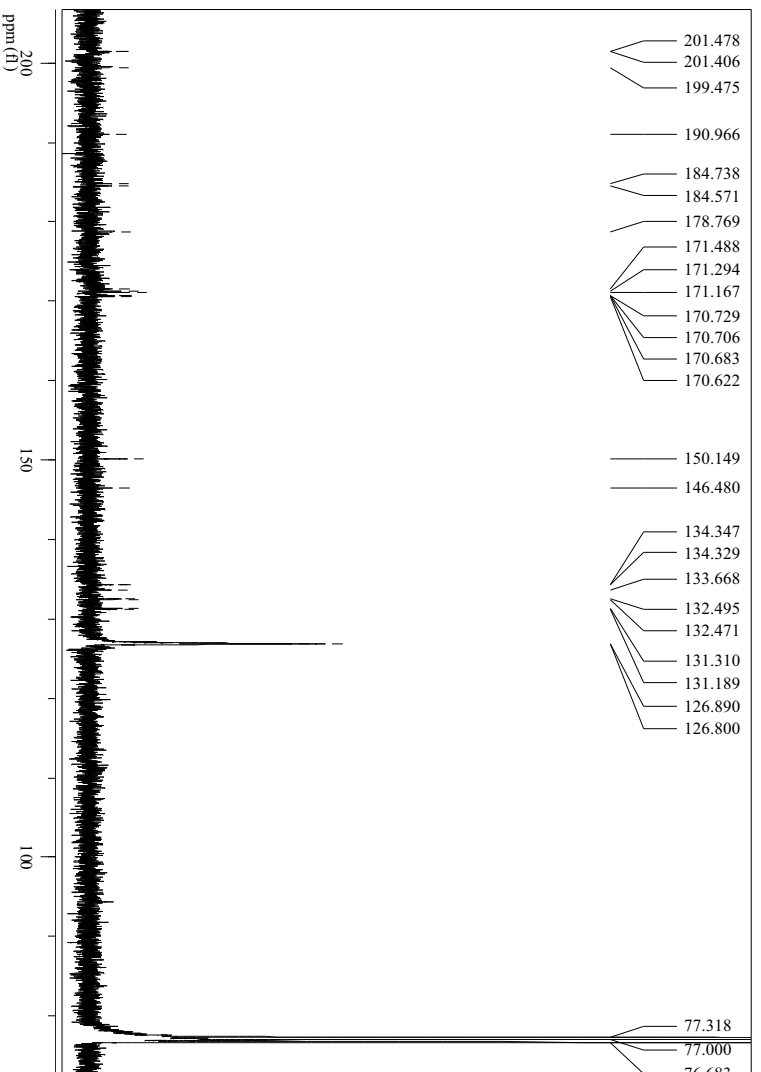
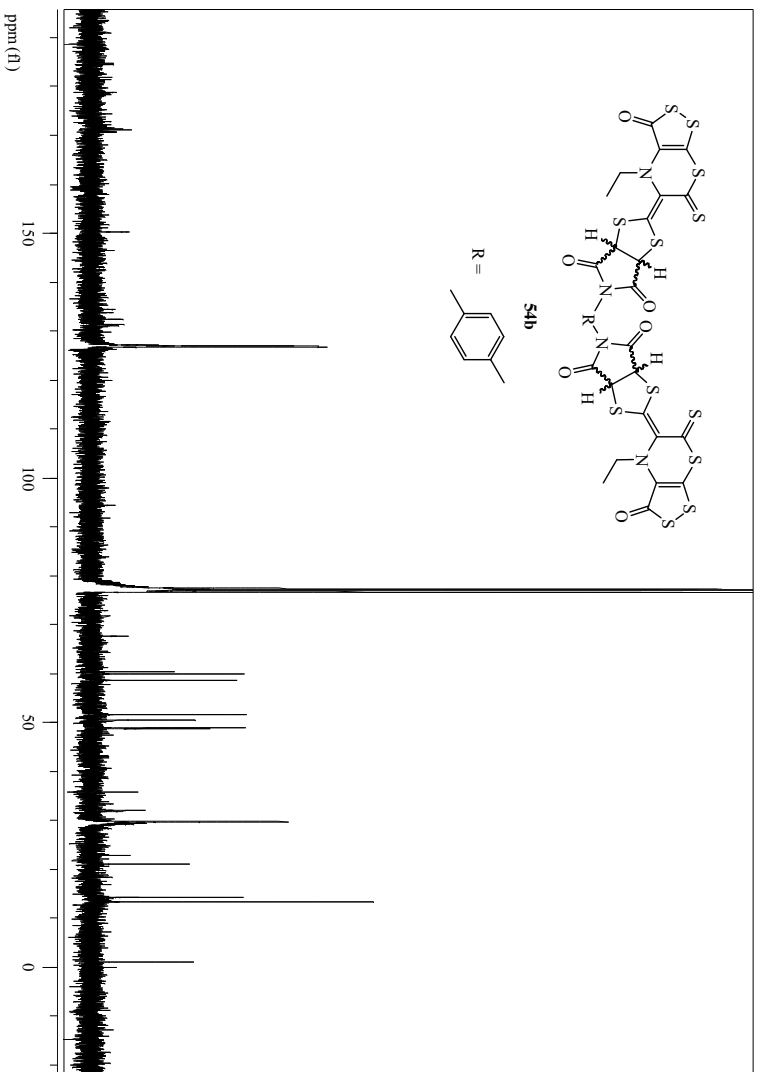
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 201.48, 201.41 y 199.48 (C=S), 184.74, 184.57 y 178.77 (C=O), 171.49, 171.29, 171.18, 170.73, 170.71, 170.68 y 170.62 (-N-C=O), 150.15 (C terciario, sp²), 146.48 (C terciario, sp²), 134.35, 134.33, 133.69, 132.50 y 132.47 (C terciario, sp²), 131.31, 131.19, 126.89 y 126.80 (-C_{arom.}), 59.90 y 58.57 (-CH-), 51.54 y 50.38 (-CH-), 48.84 y 48.73 (-NCH₂CH₃), 13.31 (-NCH₂CH₃) ppm.

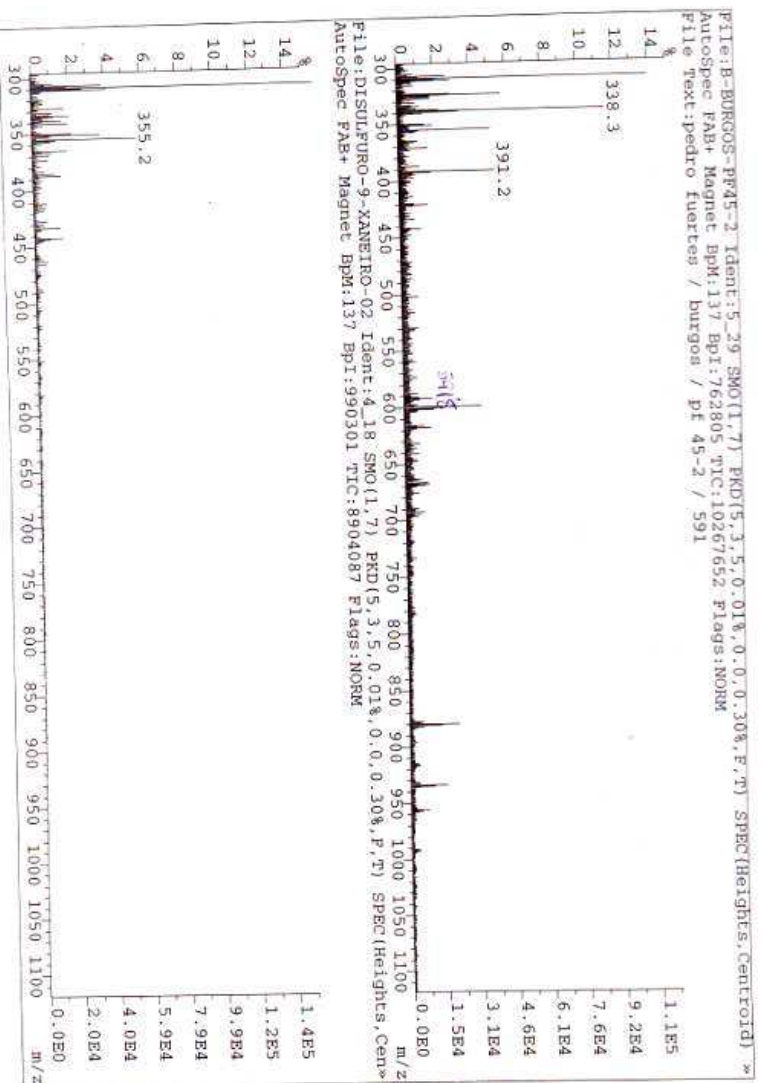
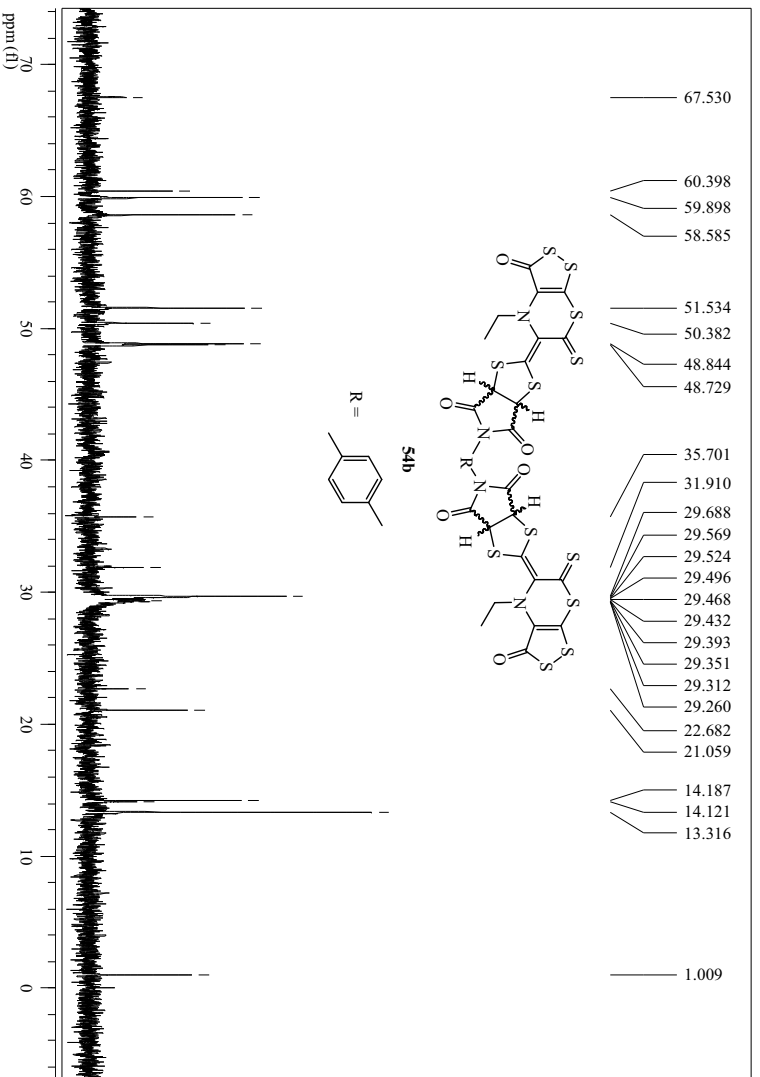
EM (FAB⁺) m/z (%): 592 (M⁺ +1, 2), 442 (1), 420 (2), 338 (11), 324 (6).

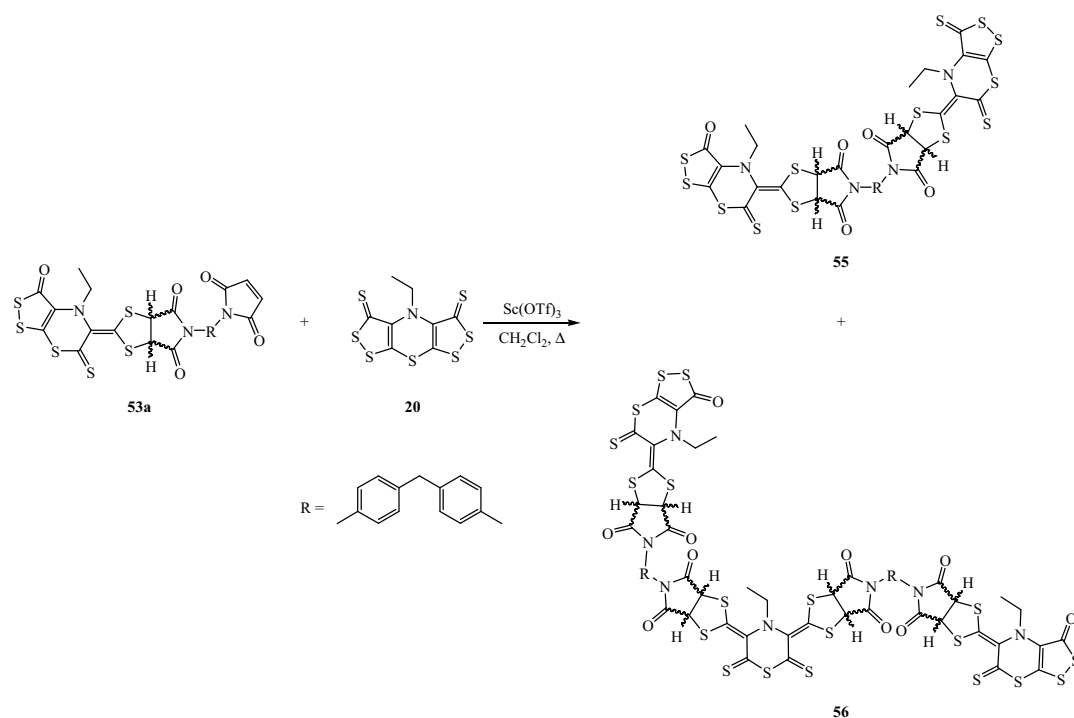
Análisis: Calculado para C₃₀H₁₈N₄O₆S₁₂: C, 39.37; H, 1.98; N, 6.12; hallado: C, 39.49; H, 1.89; N, 5.96.









2.3.3.e. Reacción de cicloadición de la bisditioliona **10** con la maleimida **53a**.

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 50 mg (0.07 mmol) del derivado **53a** en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron sucesivamente 25 mg (0.07 mmol) de 4-etilbis[1,2]ditiolo[3,4-*b*] [4',3'-*e*][1,4]tiazina-3,5-ditiona (**10**) y 9 mg (0.02 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante seis horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a diclorometano:acetato de etilo, 1:1 v/v), obteniéndose 60 mg (84 %) de los isómeros **55** y 14 mg (12 %) de los isómeros **56**, como sólidos amarillentos.

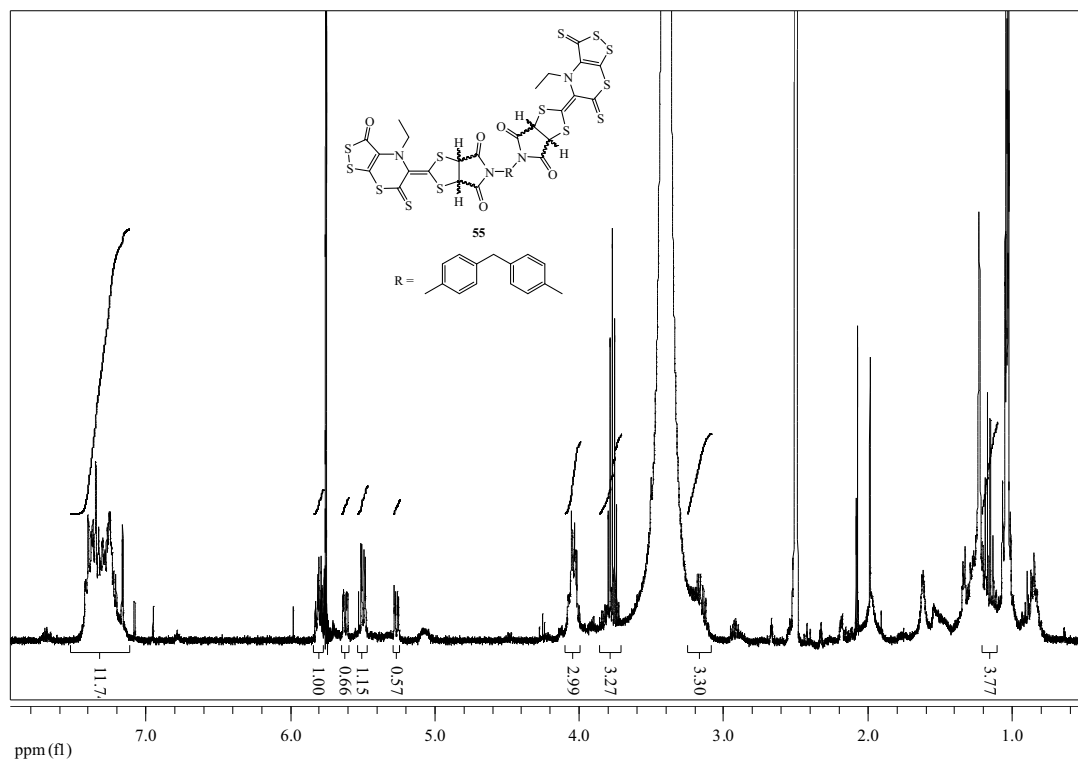
Derivado 55

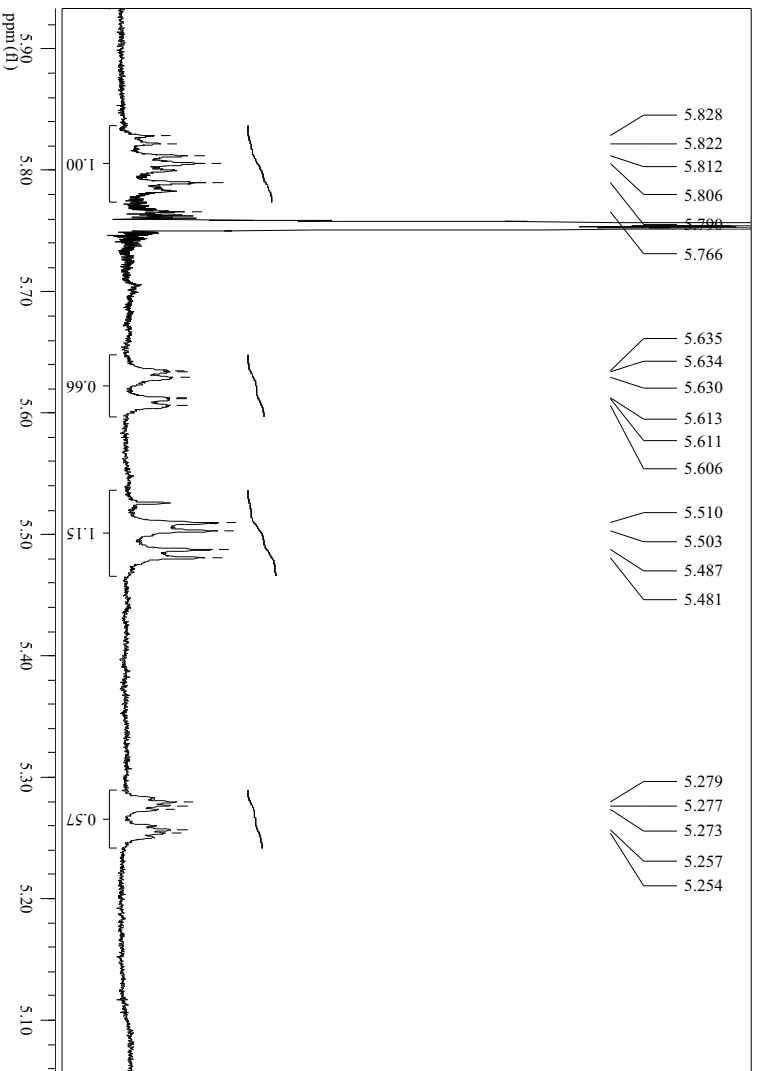
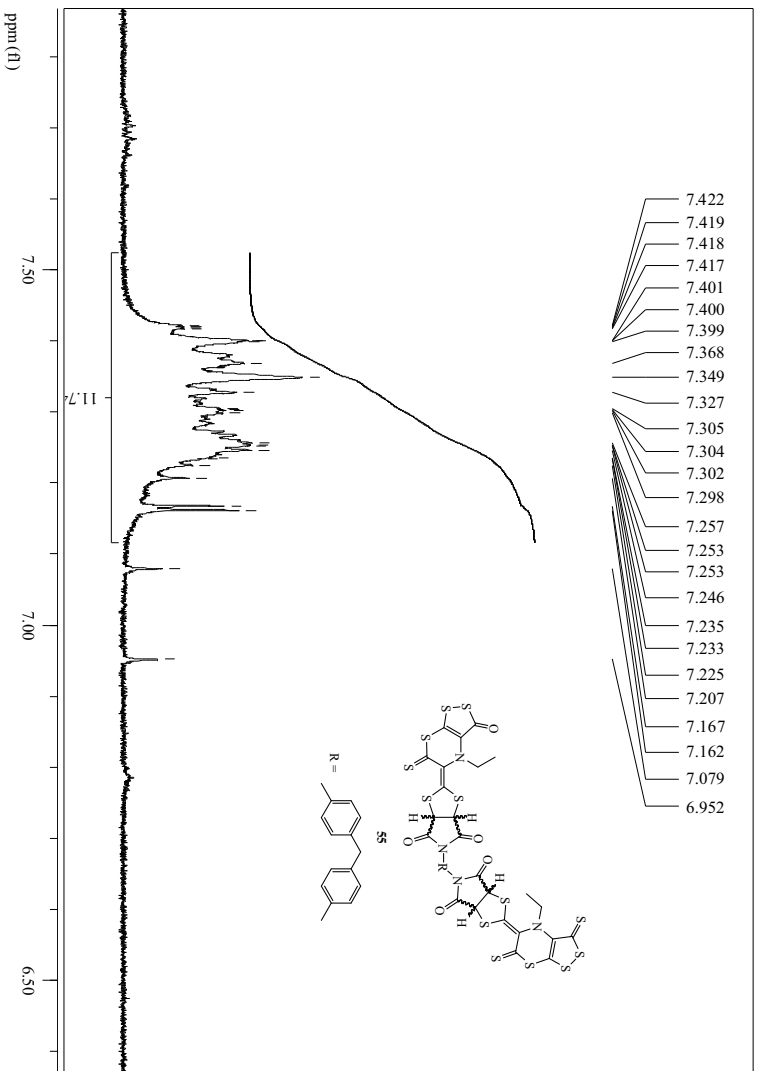
RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.42-7.16 (m, -C₆H₄-), 5.83-5.79 (m, -CH-), 5.63-5.61 (m, -CH-), 5.51-5.48 (m, -CH-), 5.28-5.26 (m, -CH-), 4.08-4.00 (m, -CH₂-), 3.25-3.11 (m, -CH₂CH₃), 2.97-2.84 (m, -CH₂CH₃), 1.19-1.14 (m, -CH₂CH₃) ppm.

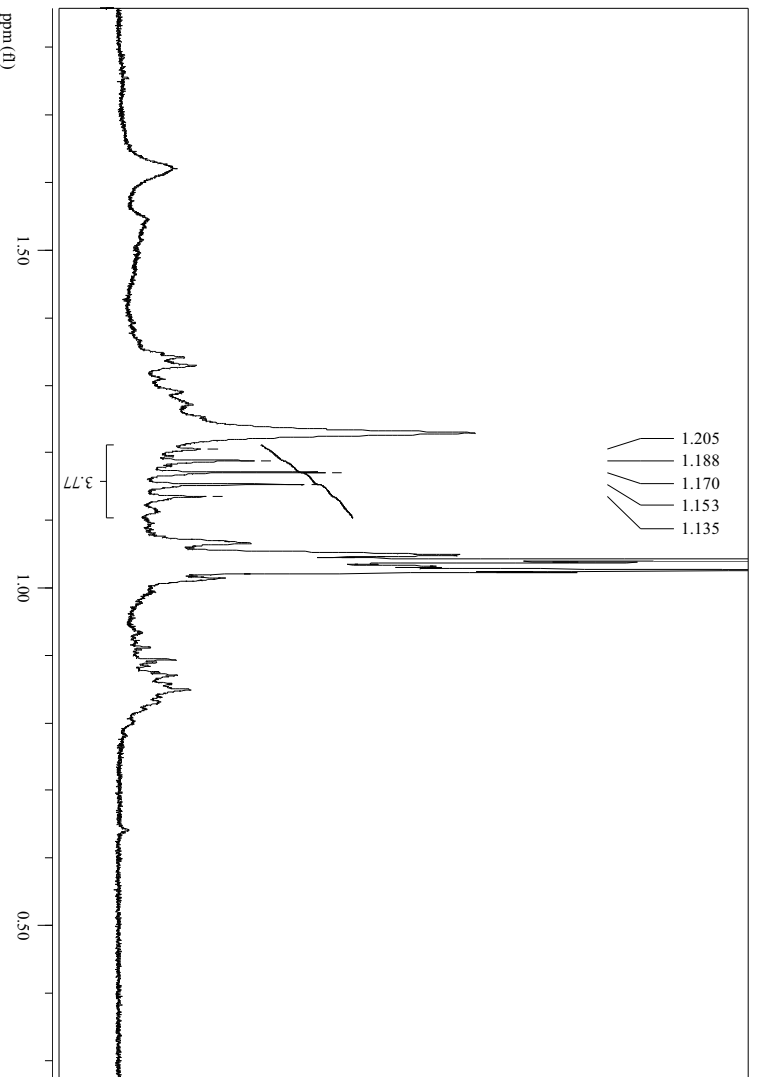
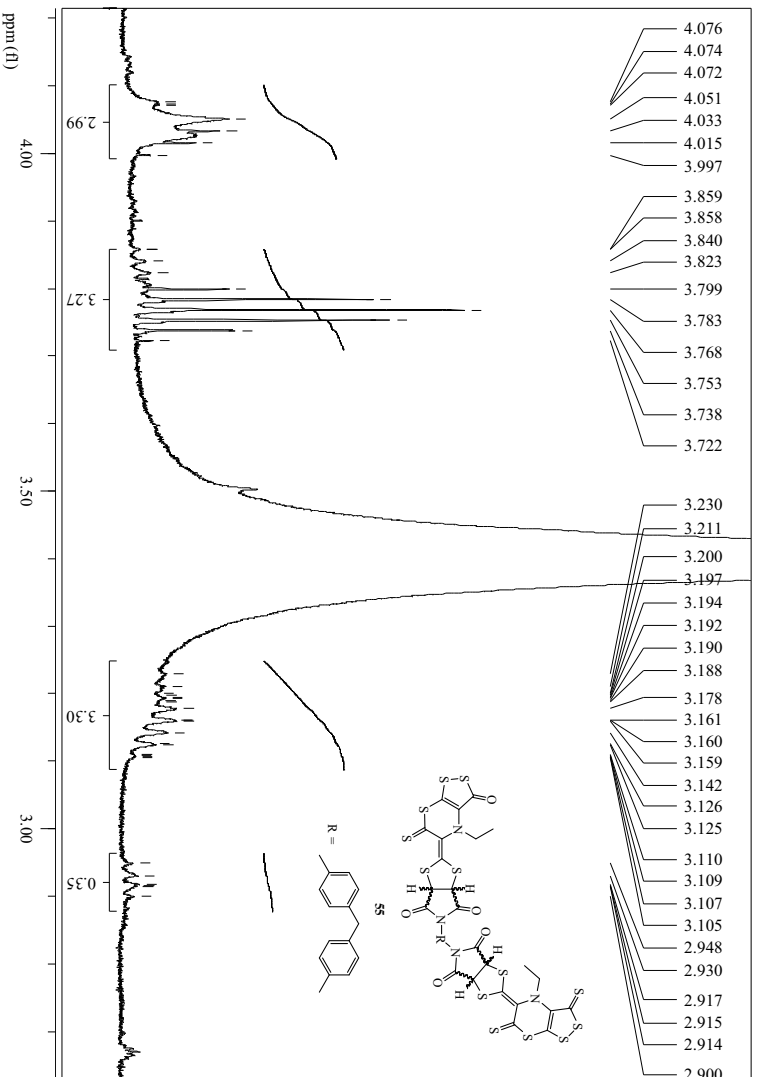
RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 206.94 y 204.80 (C=S), 189.32 y 187.44 (C=O), 172.52 y 172.51 (-N-C=O), 151.45 y 151.43 (C terciario, sp²), 141.91 y 141.63 (C terciario, sp²), 132.40 (C terciario, sp²), 129.58-129.13 (-C_{arom.}),

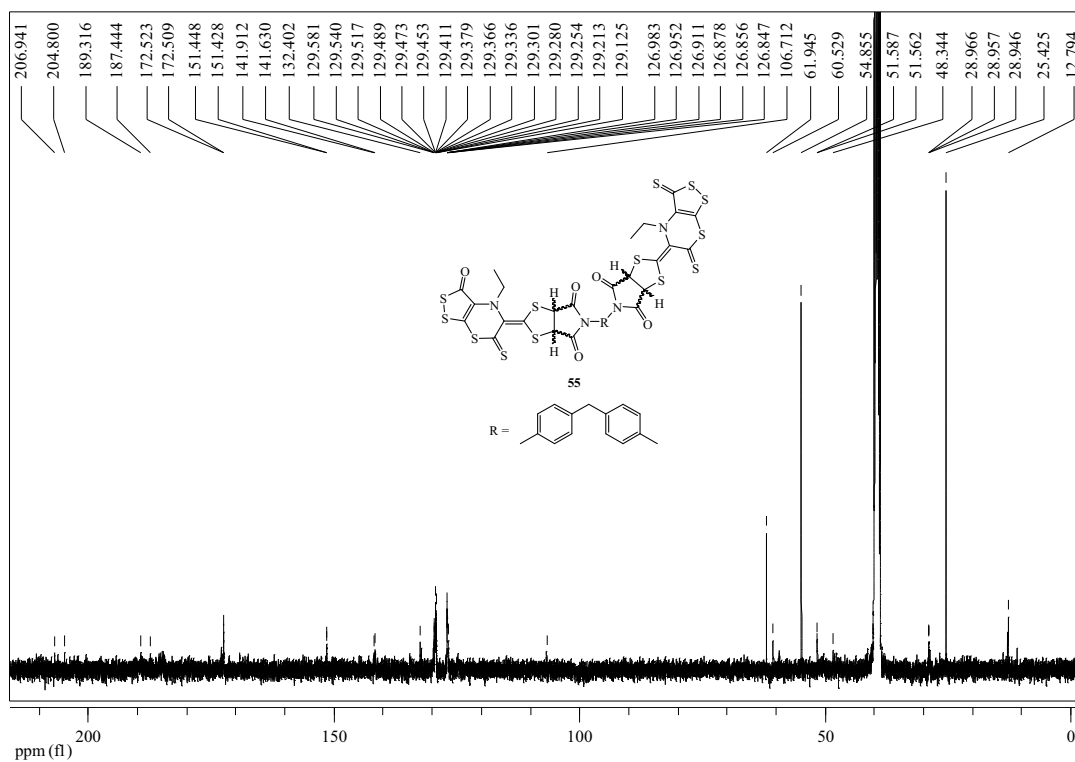
126.98-126.85 (-C_{arom.}), 106.71 (-C_{arom.}), 61.95 y 60.53 (-CH-), 54.86, 51.59 y 51.56 (-CH-), 48.34 (-NCH₂CH₃), 25.43 (-CH₂-), 12.79 (-NCH₂CH₃) ppm.

EM (FAB⁺) m/z (%): 1021 (M⁺ +1, 54), 942 (53), 806 (66), 791 (88), 790 (100).



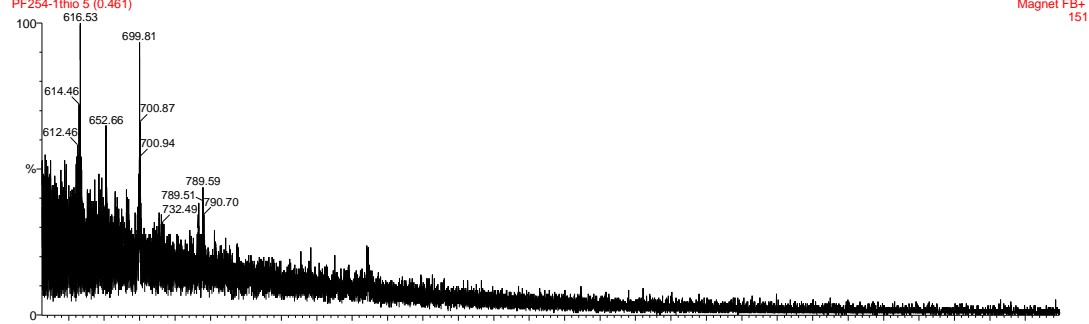




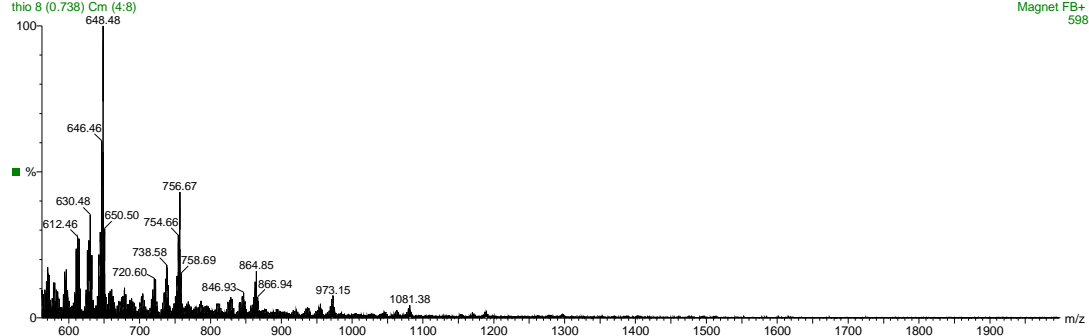


FAB-BR

PF254-1thio 5 (0.461)

Magnet FB+
151

thio 8 (0.738) Cm (4:8)

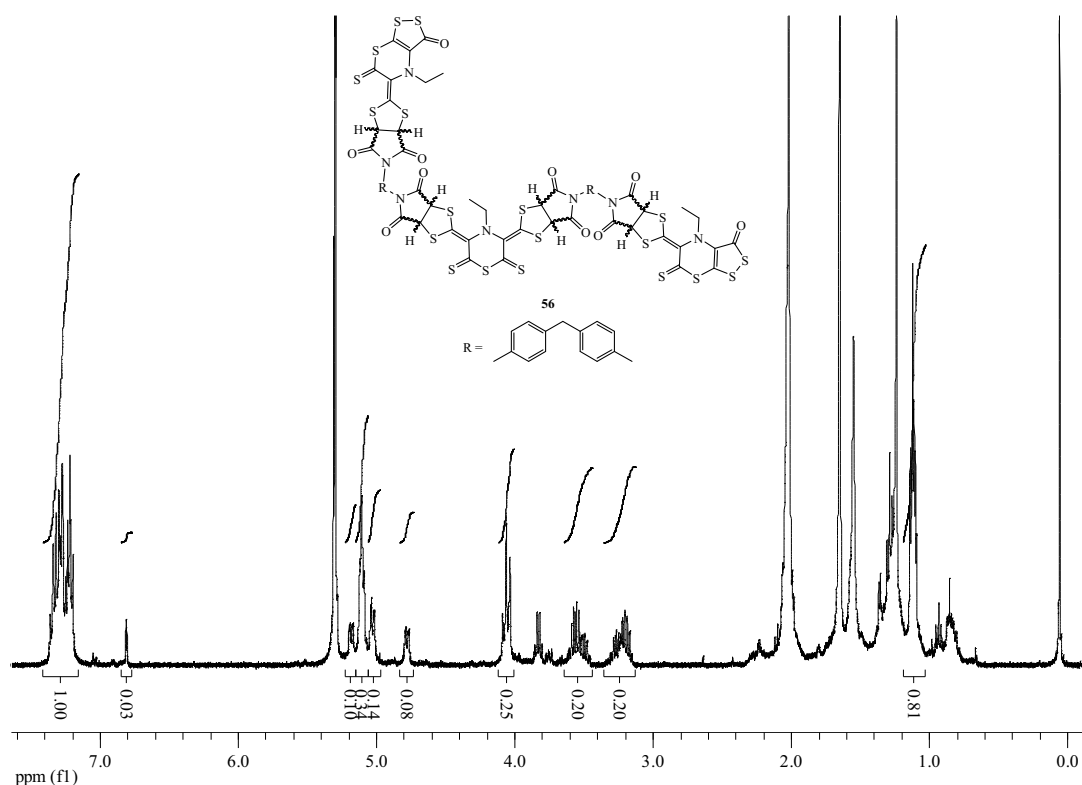
Magnet FB+
598

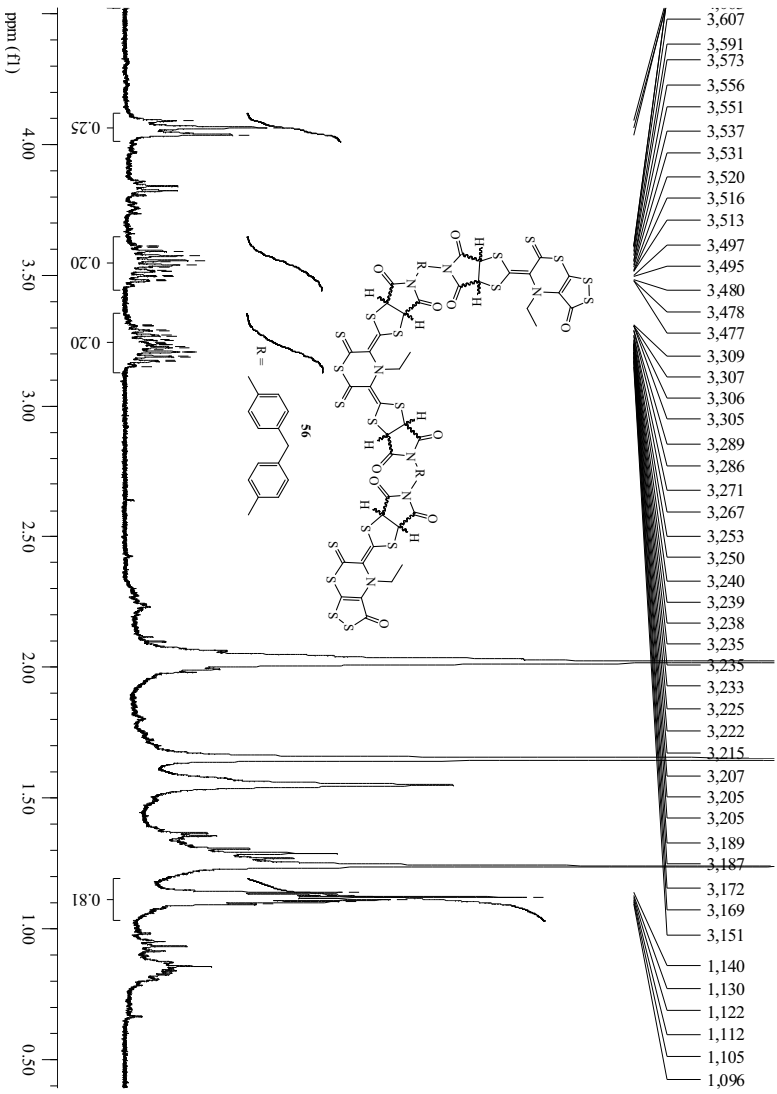
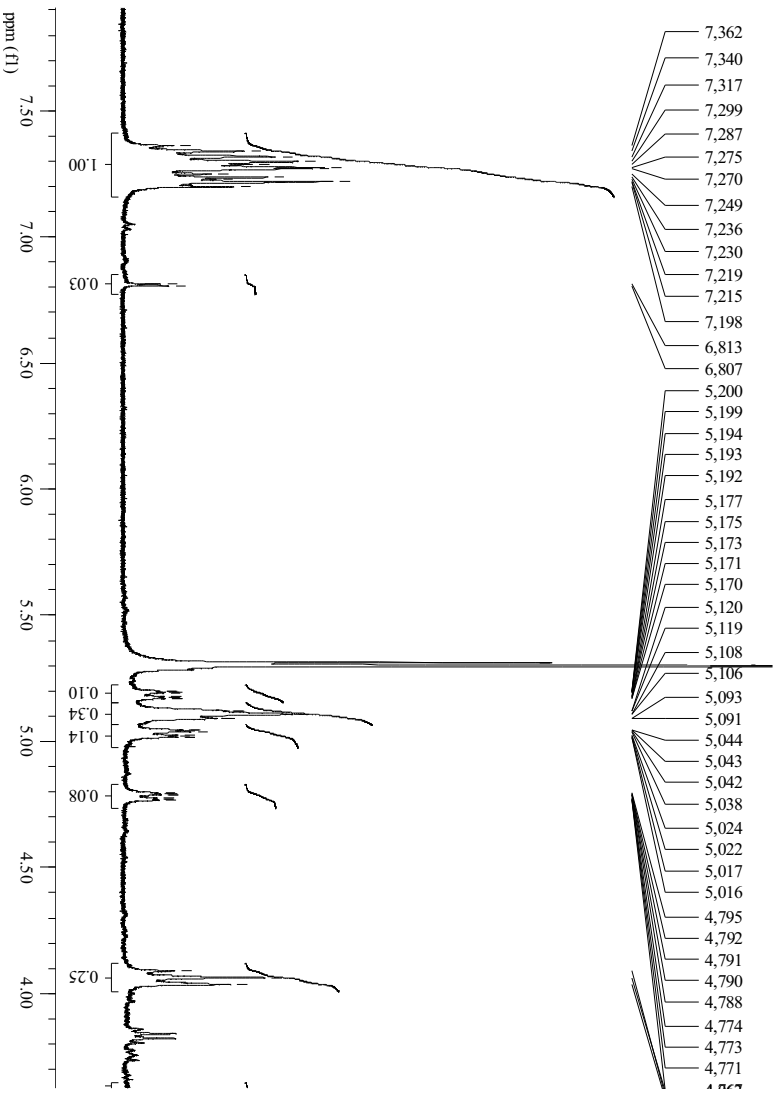
Derivado 56

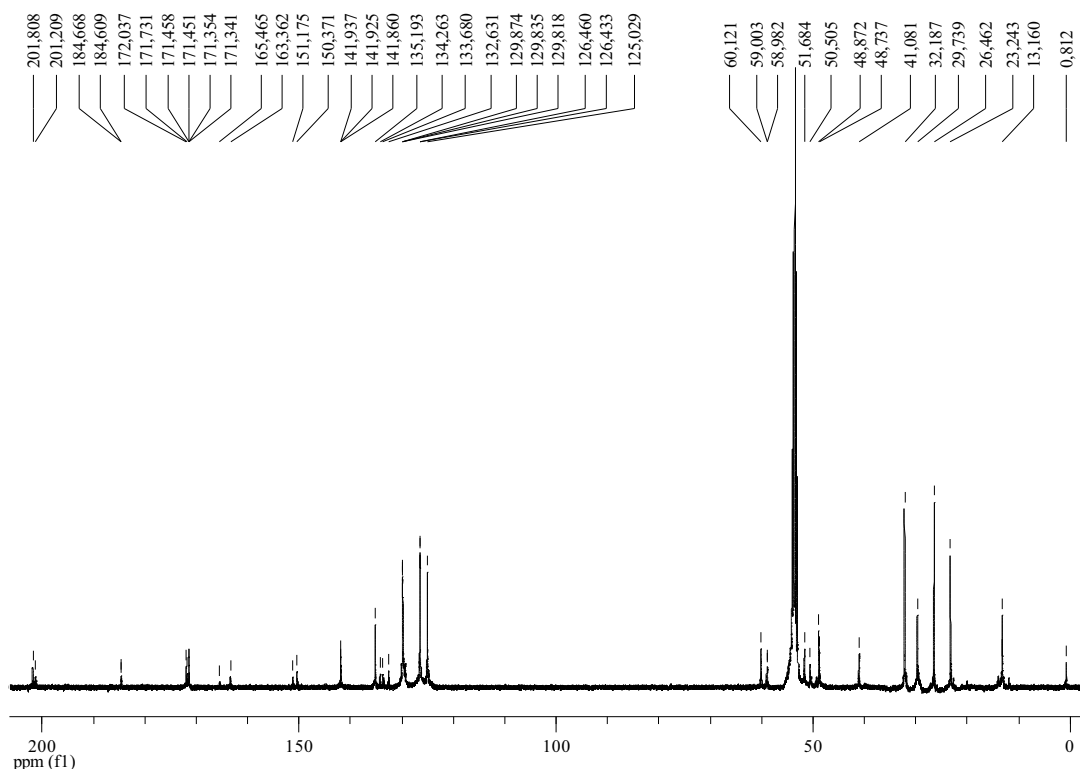
RMN-¹H (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ: 7.39-7.22 (m, -C₆H₄-), 5.22-5.19 (m, -CH-), 5.14-5.11 (m, CH₂-), 5.07-5.04 (m, -CH-), 4.82-4.79 (m, -CH-), 4.11-4.06 (m, CH₂-), 3.63-3.48 (m, -CH₂CH₃), 3.33-3.18 (m, -CH₂CH₃), 1.16-1.12 (m, -CH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CD₂Cl₂, 100 MHz) δ: 202.29 y 201.69 (C=S), 185.18, 185.15 y 185.09 (C=O), 172.52, 172.22, 171.94 y 171.84 (-N-C=O), 165.98, 165.95, 163.87 y 163.85 (C terciario, sp²), 151.66 y 150.87 (C terciario, sp²), 142.42, 142.41 y 142.34 (C terciario, sp²), 135.68 (-C_{arom.}), 134.75, 134.17 y 133.11 (C terciario, sp²), 130.36, 130.32 y 130.30 (-C_{arom.}), 126.94 y 126.91 (-C_{arom.}), 125.51 (-C_{arom.}), 60.60, 59.48 y 59.46 (-CH-), 52.16 y 50.99 (-CH-), 49.35 y 49.22 (-NCH₂CH₃), 41.56, 32.67, 26.22 y 23.72 (-CH₂-), 13.64 y 13.58 (-NCH₂CH₃) ppm.

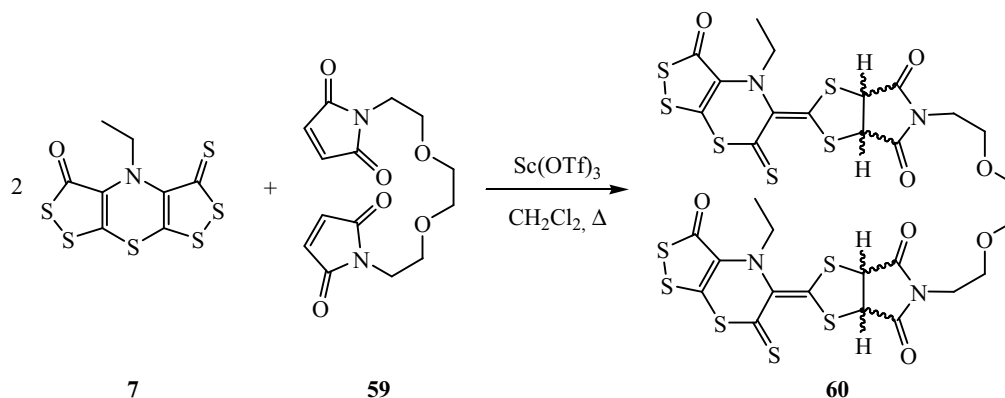
EM (FAB⁺) m/z (%): 1705 (M⁺ +1, 58), 1552 (70), 1389 (78), 1341 (100).







2.3.3.f. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con la dimaleimida 59



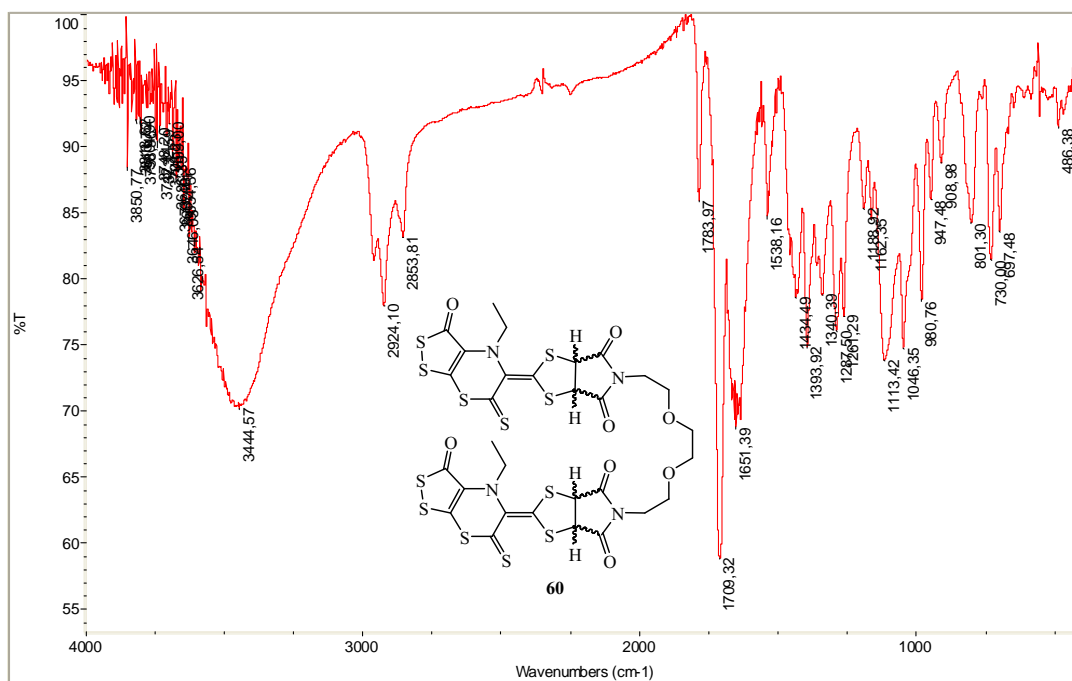
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 128 mg (0.40 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron 61 mg (0.20 mmol) de la etilendimaleimida **59** y 49 mg (0.099 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano a

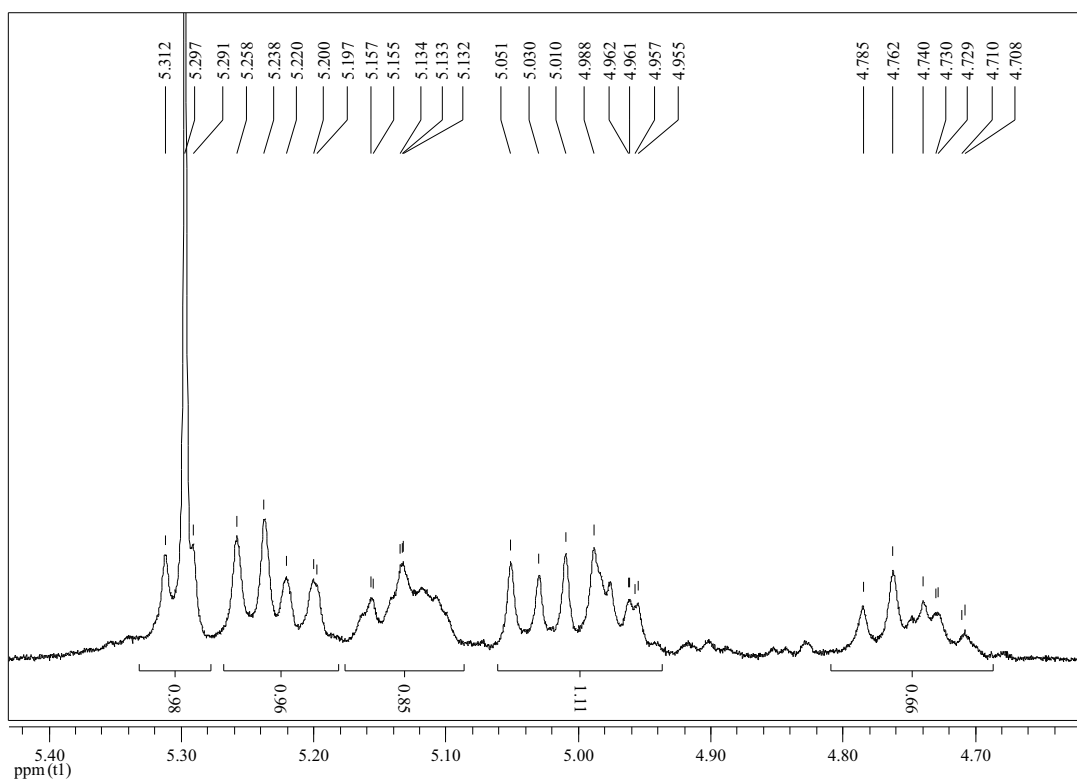
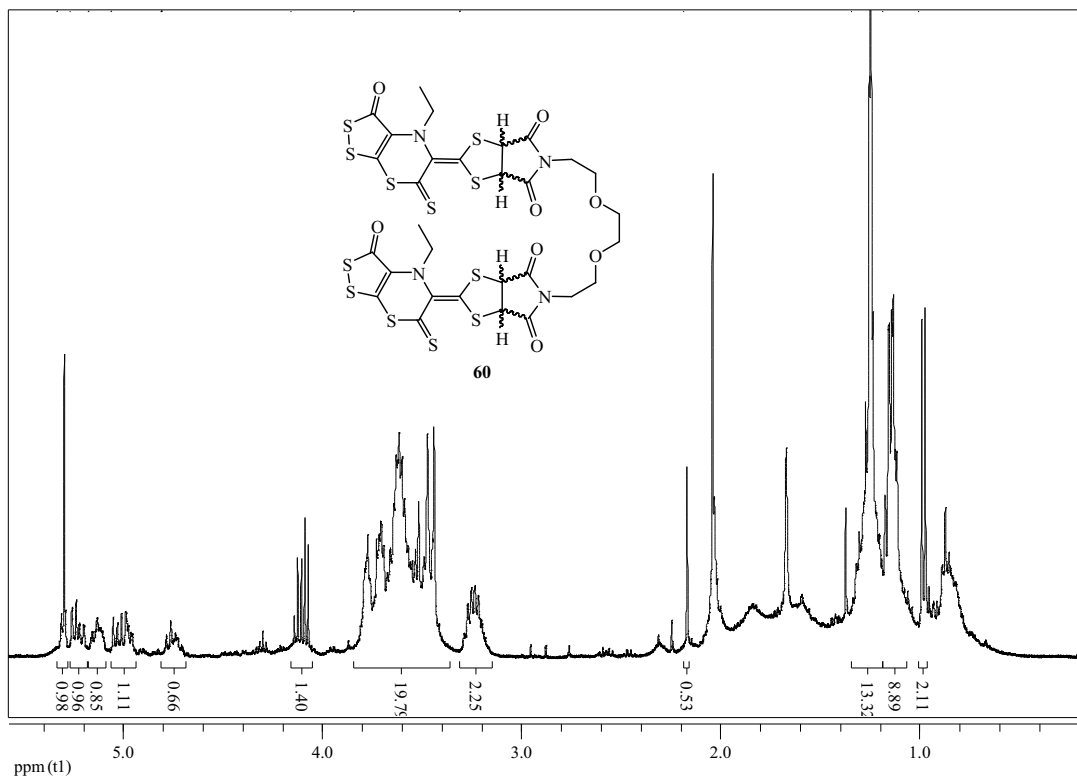
acetato de etilo:diclorometano, 30:90 v/v), obteniéndose 13 mg de **60** (21 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 145-146°C (descomp.).

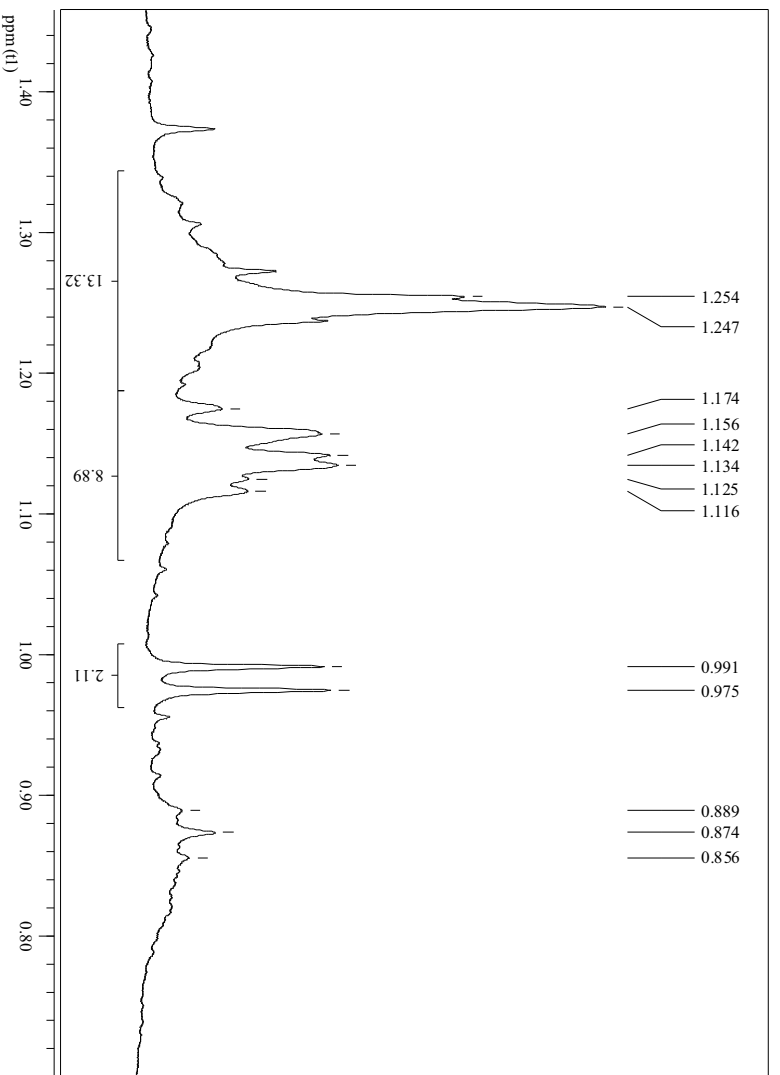
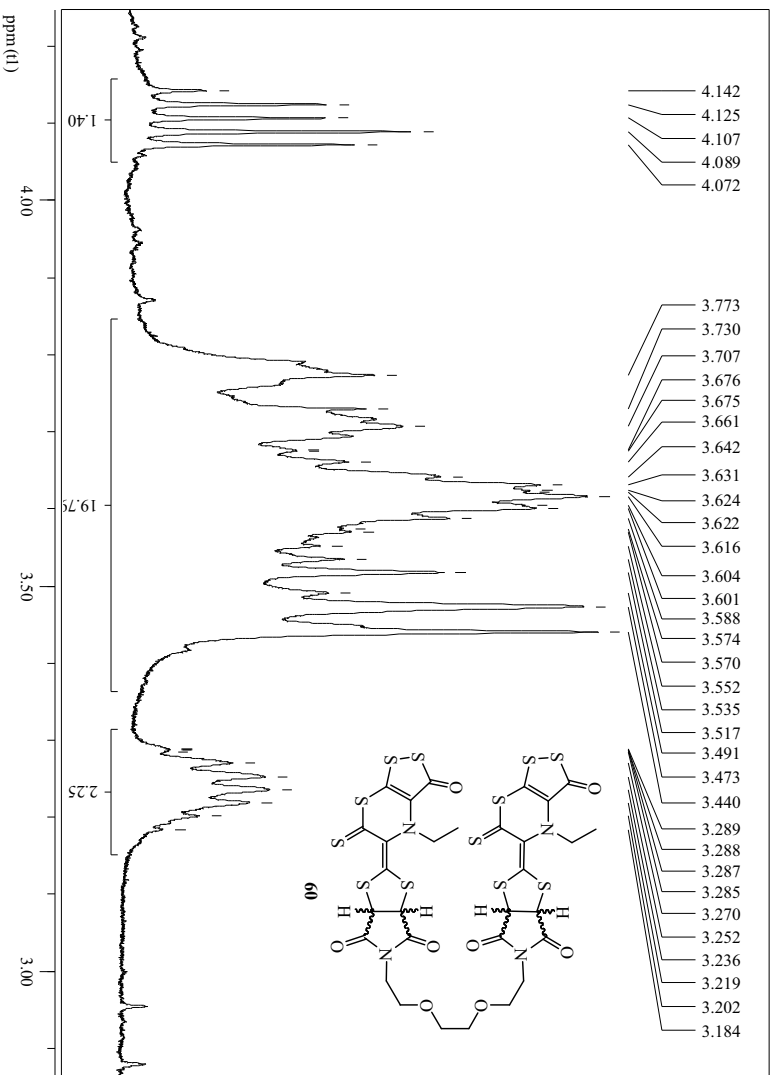
IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2924 y 2854 (C-H, st), 1784, 1709, 1660, 1651 y 1634 (C=O, st), 1538 (C=S, st), 1434 (C-H₃, st), 1394, 1340, 1287, 1261 1189, 1162, 1113, 1046 y 981.

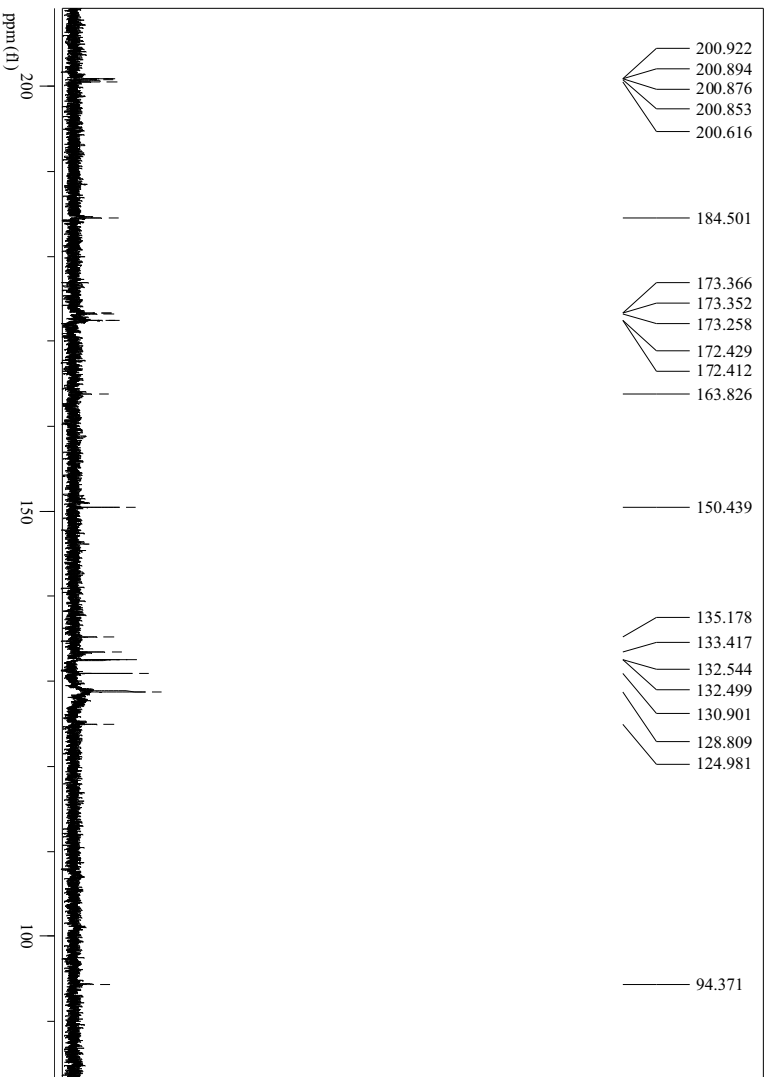
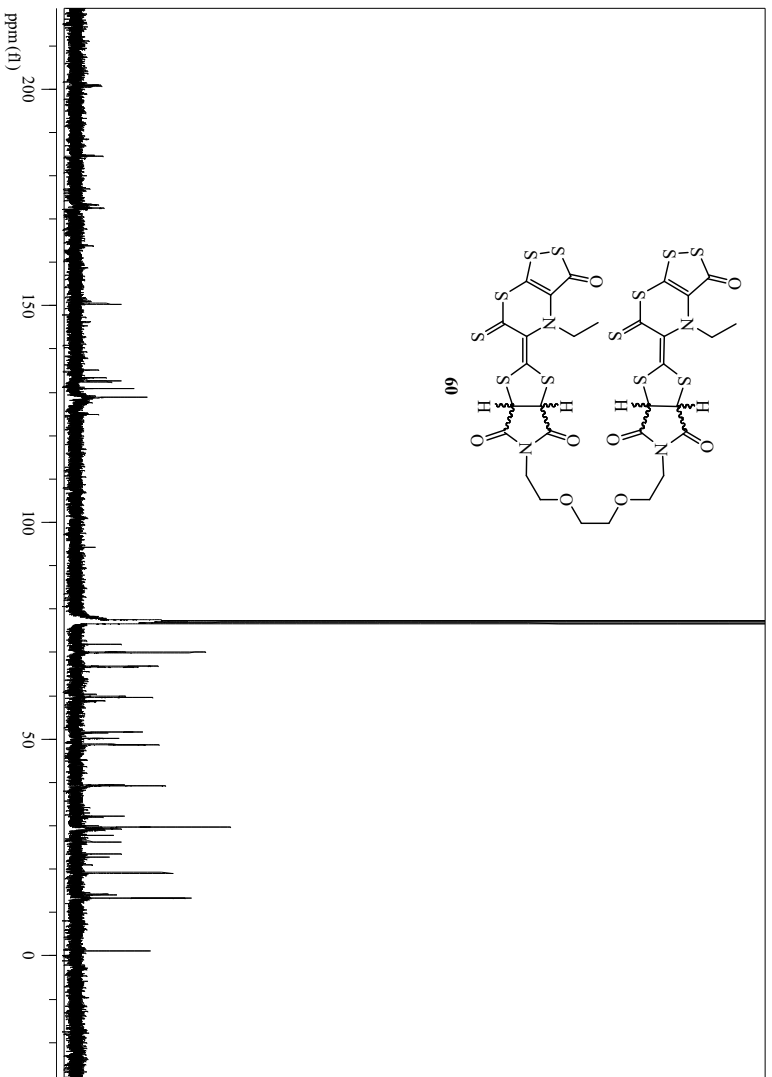
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.26-4.73 (m, 4 H, -CH-), 3.79-3.44 (-CH₂-), 3.29-3.19 (m, 2 H, -N-CH₂-CH₃), 1.18-1.12 (m, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

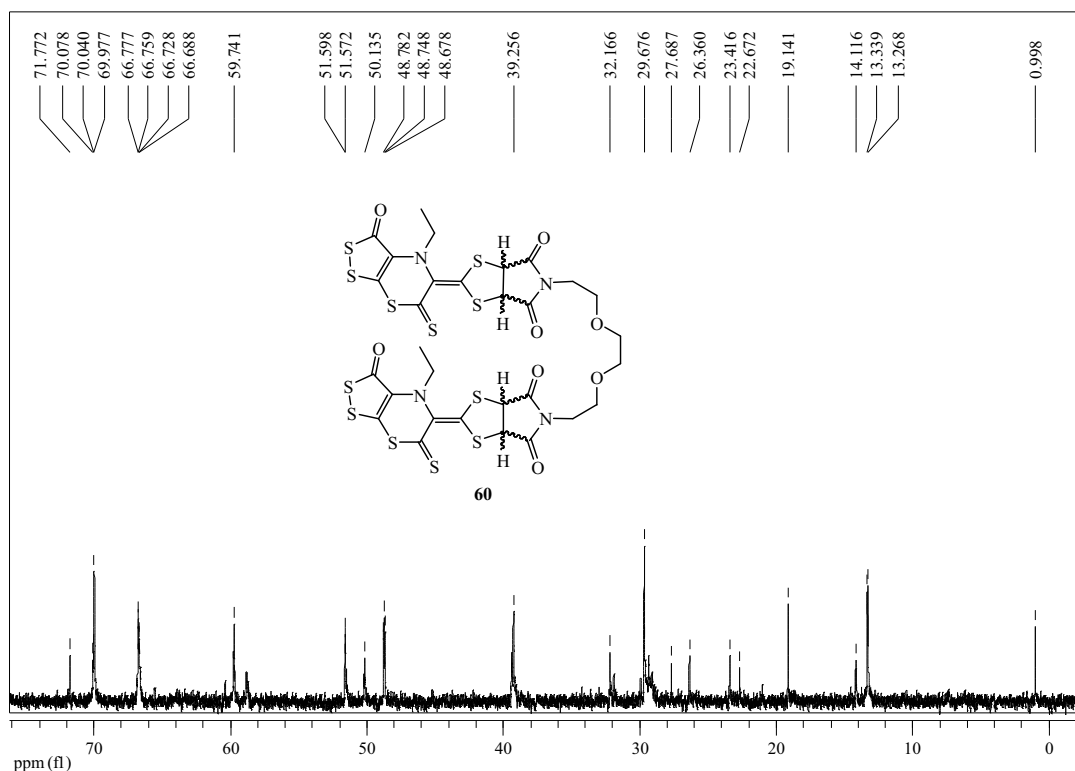
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 200.87 y 200.60 (-C=S), 184.67 y 184.50 (-C=O), 173.35, 173.25 y 172.41 (-N-C=O), 150.44 (C terciario, sp²), 135.17, 133.41, 133.27, 132.54, 132.49, 130.89, 128.80 y 124.98 (C terciario, sp²), 70.07, 70.03 y 69.97 (-NH-CH₂-CH₂-O-), 66.84, 66.77 y 66.68 (-O-CH₂-CH₂-O-), 59.74 y 59.68 (-CH₂-), 58.83, 58.78 y 58.70 (-CH₂-), 51.59 y 51.48 (-CH₂-), 50.17 y 50.13 (-CH₂-), 48.75 y 48.67 (-N-CH₂-CH₃), 39.39, 39.35 y 39.25 (-NH-CH₂-CH₂-O-), 13.40 (-N-CH₂-CH₃) ppm.



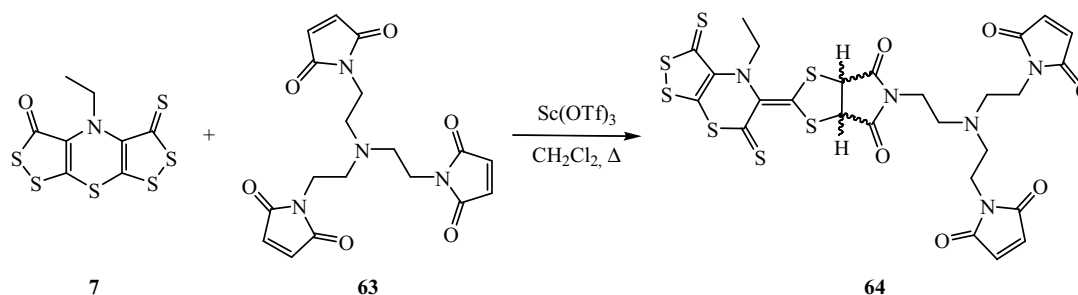








2.3.3.g. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con la maleimida **63**

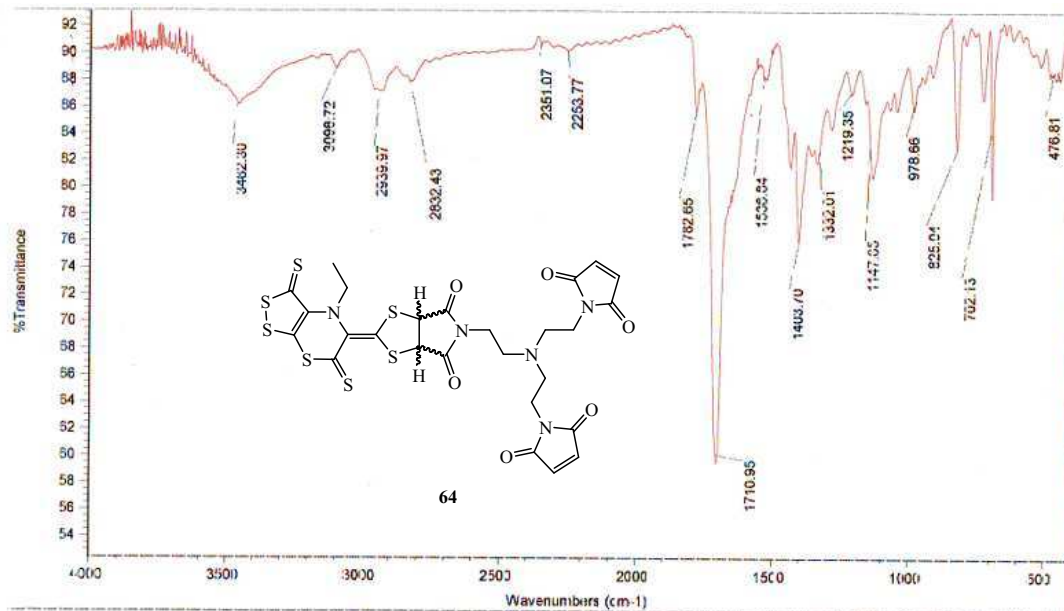


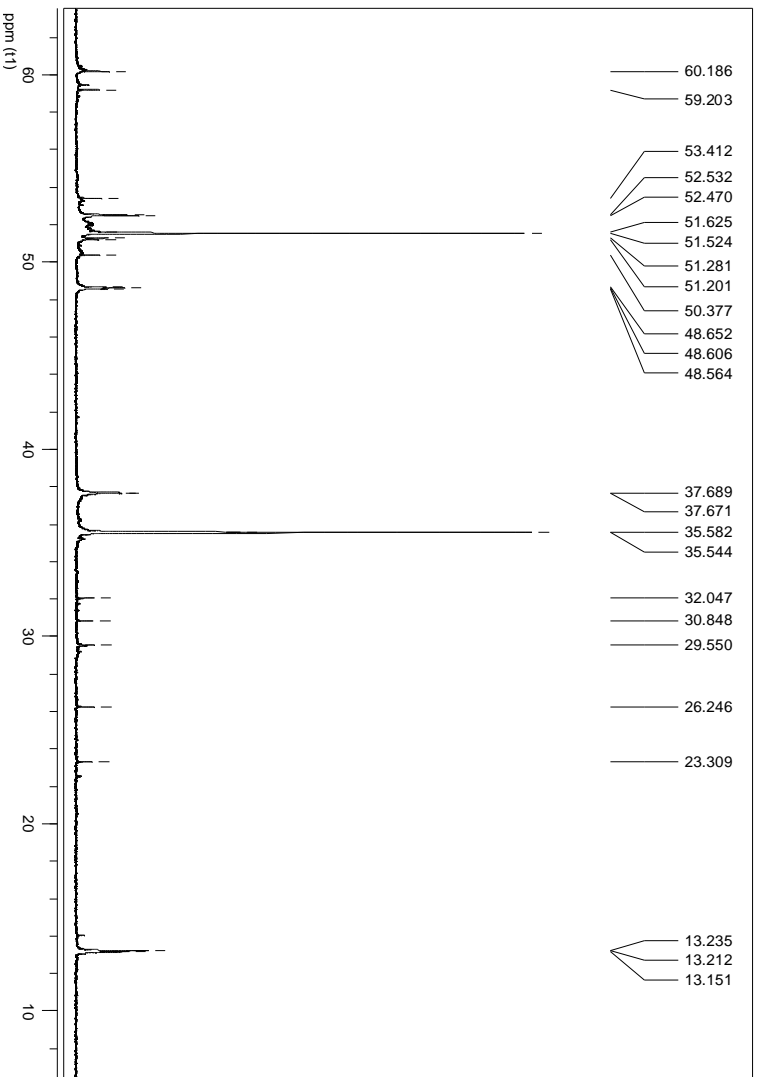
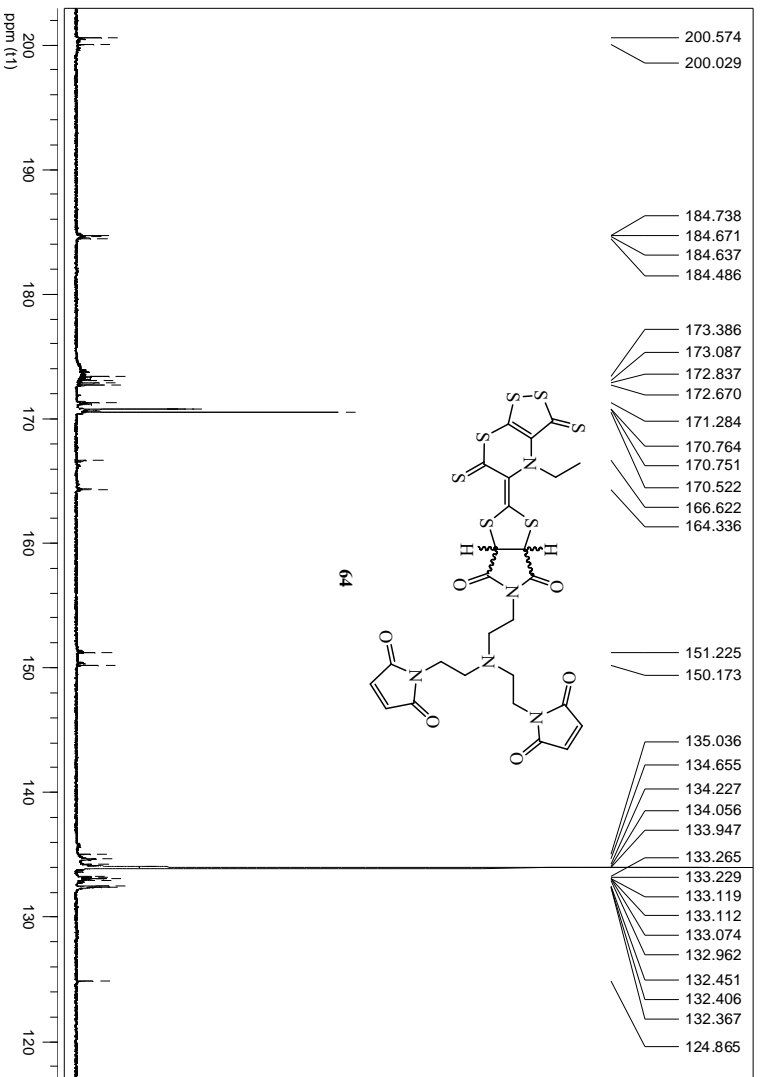
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 60 mg (0.19 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron 71 mg (0.19 mmol) de la maleimida **63** y 23 mg (0.05 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante once horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 1:1 v/v), obteniéndose 61 mg de **64** (44 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 255-256°C (descomp.).

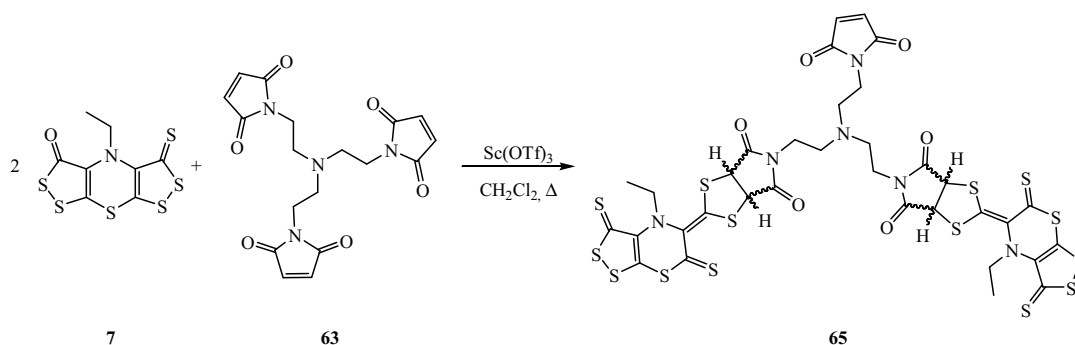
IR (KBr, cm^{-1}): 3099 (=C-H, st), 2940 y 2832 (C-H, st), 1782 y 1711 (C=O, st), 1404 y 1332 (C=S, st).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.65 (s, 4 H, -CH=CH-), 5.33 (d, J = 8.80 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 5.22 (d, J = 9.20 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 5.03 (d, J = 8.80 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 4.84 (d, J = 9.60 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ -CH-), 3.48 (t, J = 6.80 Hz, 4 H, -CH $_2$ -), 3.41-3.34 (m, 2 H, -CH $_2$ -), 3.24-3.12 (m, 2 H, -N-CH $_2$ -CH $_3$), 2.67 (t, J = 6.80 Hz, 4 H, -CH $_2$ -), 2.59-2.53 (m, 2 H, -CH $_2$ -), 1.10 (t, J = 6.80 Hz, 3 H, -NCH $_2$ CH $_3$) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 200.57 y 200.02 (-C=S), 184.66 y 184.48 (-C=O), 173.74, 173.38, 173.12, 173.08, 172.83, 172.66, 171.28, 171.16, 170.75 y 170.51 (-N-C=O), 151.21 y 150.17 (C terciario, sp^2), 133.94 (-CH=CH-), 133.65, 133.22, 133.07, 132.96, 132.44, 132.39 y 132.36 (C terciario, sp^2), 60.25 y 60.18 (-CH $_2$ -), 59.46 y 59.20 (-CH $_2$ -), 52.52 y 52.46 (-N-CH $_2$ -CH $_3$), 51.52 (-N-CH $_2$ -CH $_2$ -N-), 48.60 (-N-CH $_2$ -CH $_2$ -N-), 37.67 (-N-CH $_2$ -CH $_2$ -N-), 35.54 (-N-CH $_2$ -CH $_2$ -N-), 13.21 y 13.15 (-N-CH $_2$ -CH $_3$) ppm.





2.3.3.h. Reacción de cicloadición de la ditioltiona 7 con la maleimida 63

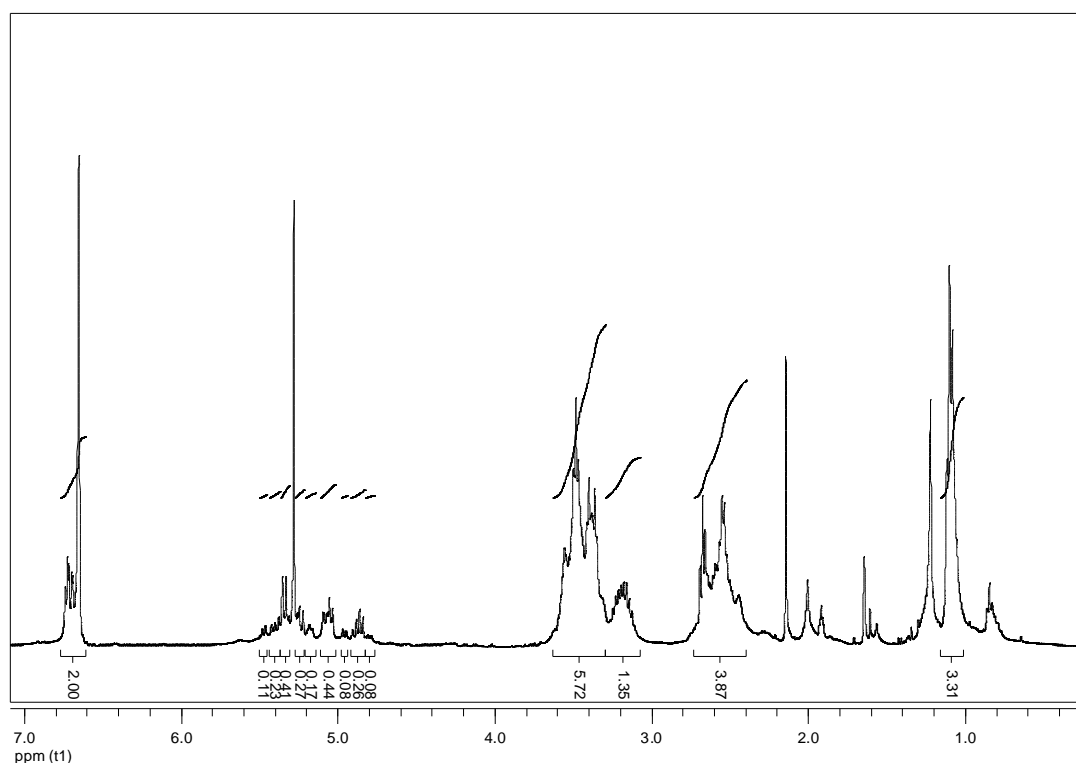
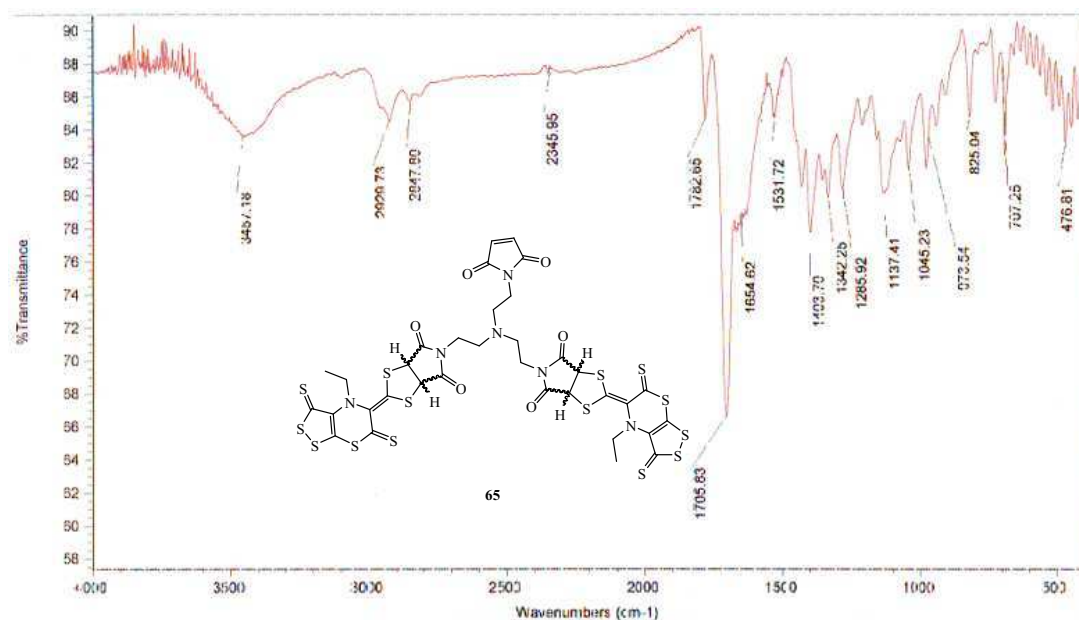
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 100 mg (0.31 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**1**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron 60 mg (0.15 mmol) de la trimaleimida **63** y 38 mg (0.08 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 1:1 v/v), obteniéndose 36 mg de **65** (23 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 240-241°C (descomp).

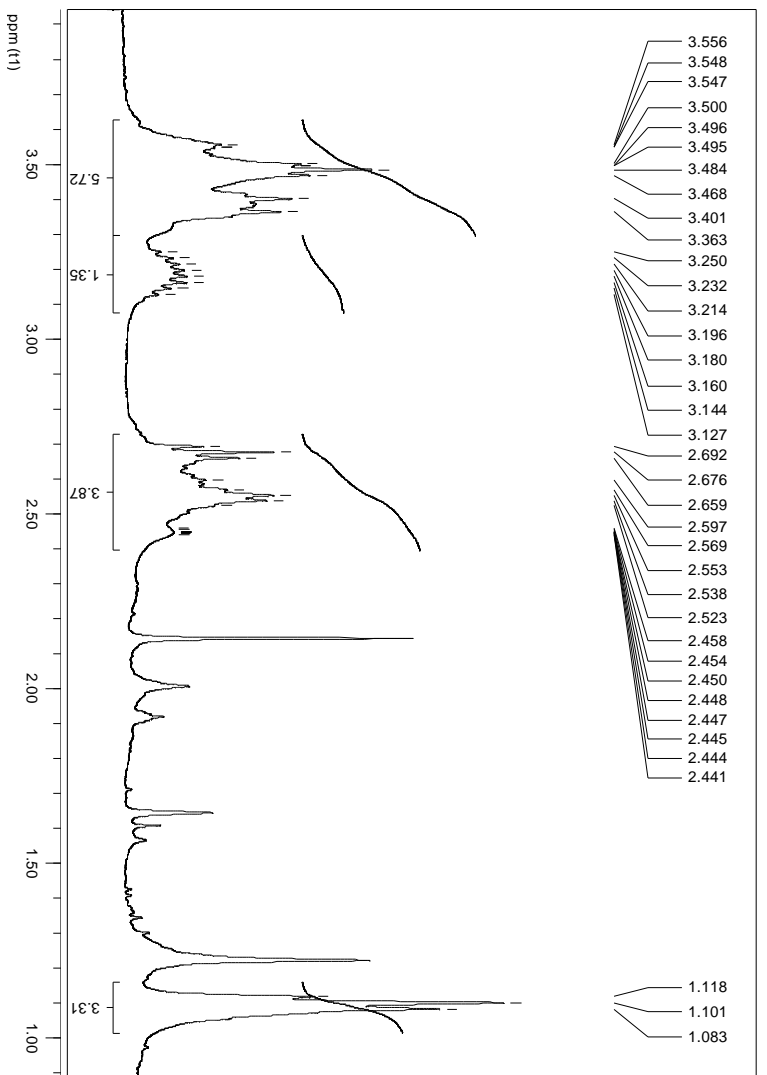
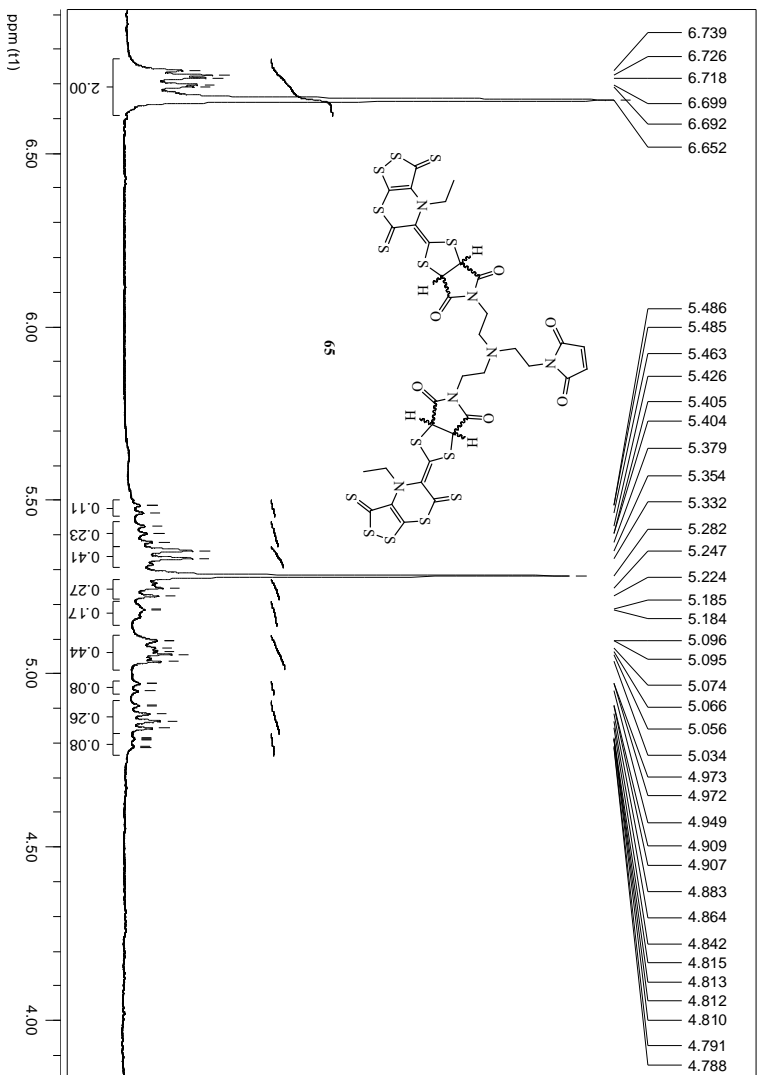
IR (KBr, cm⁻¹): 2930 y 2848 (C-H, st), 1783, 1706 y 1655 (C=O, st), 1532 (C=S, st), 1404 y 1342.

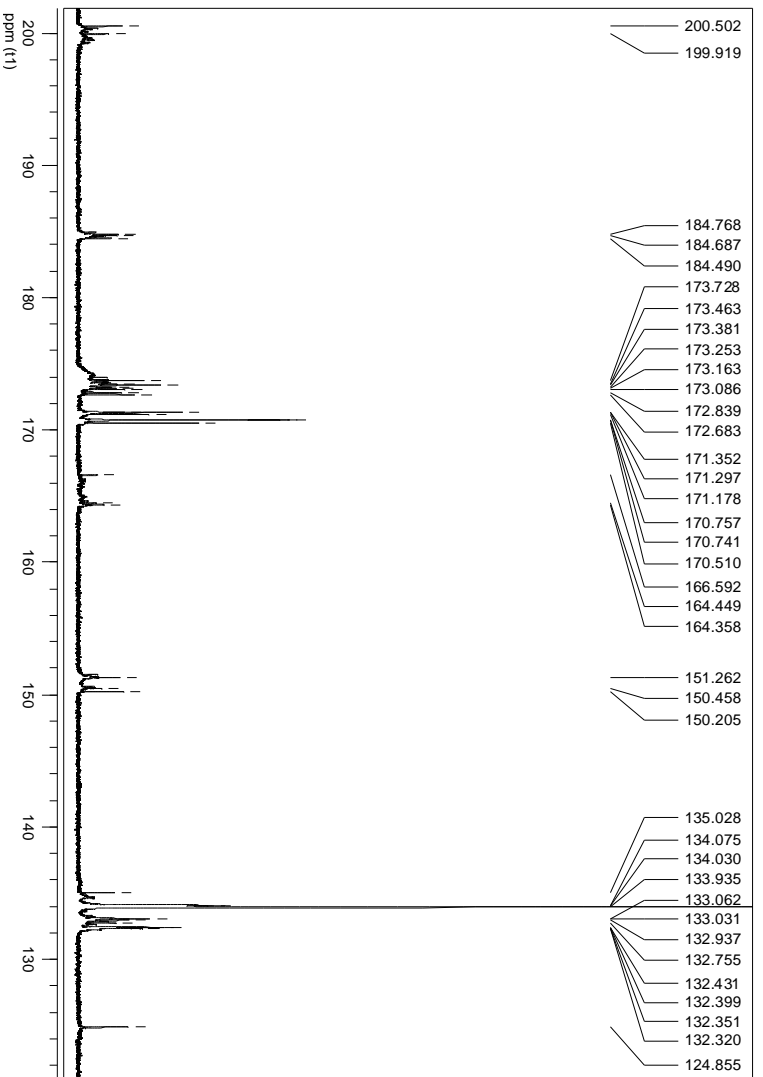
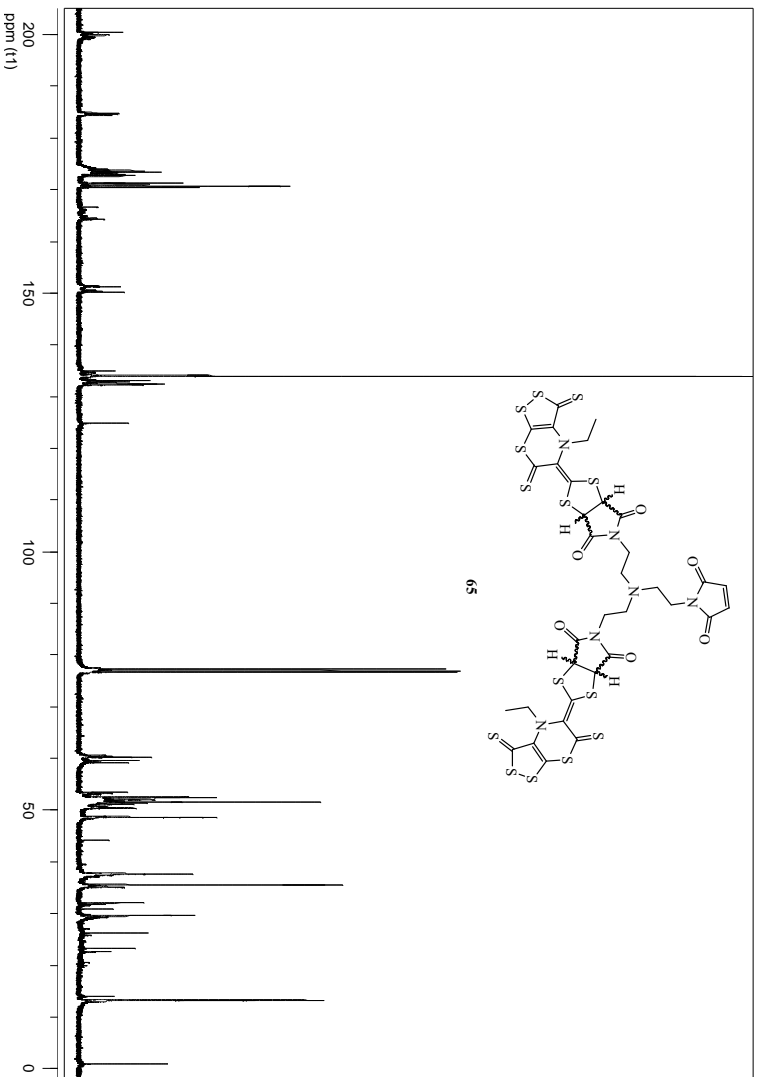
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.74-6.65 (m, 2 H, -CH=CH-), 5.42-4.84 (m, 4 H, -CH-), 3.48 (t, *J*= 6.50 Hz, 2 H, -CH₂-), 3.41-3.33 (m, 4 H, -CH₂-), 3.25-3.13 (m, 4 H, -N-CH₂-CH₃), 2.68 (t, *J*= 6.50 Hz, 2 H, -CH₂-), 2.63-2.45 (m, 4 H, -CH₂-), 1.10 (t, *J*= 7.00 Hz, 3 H, -NCH₂CH₃) ppm.

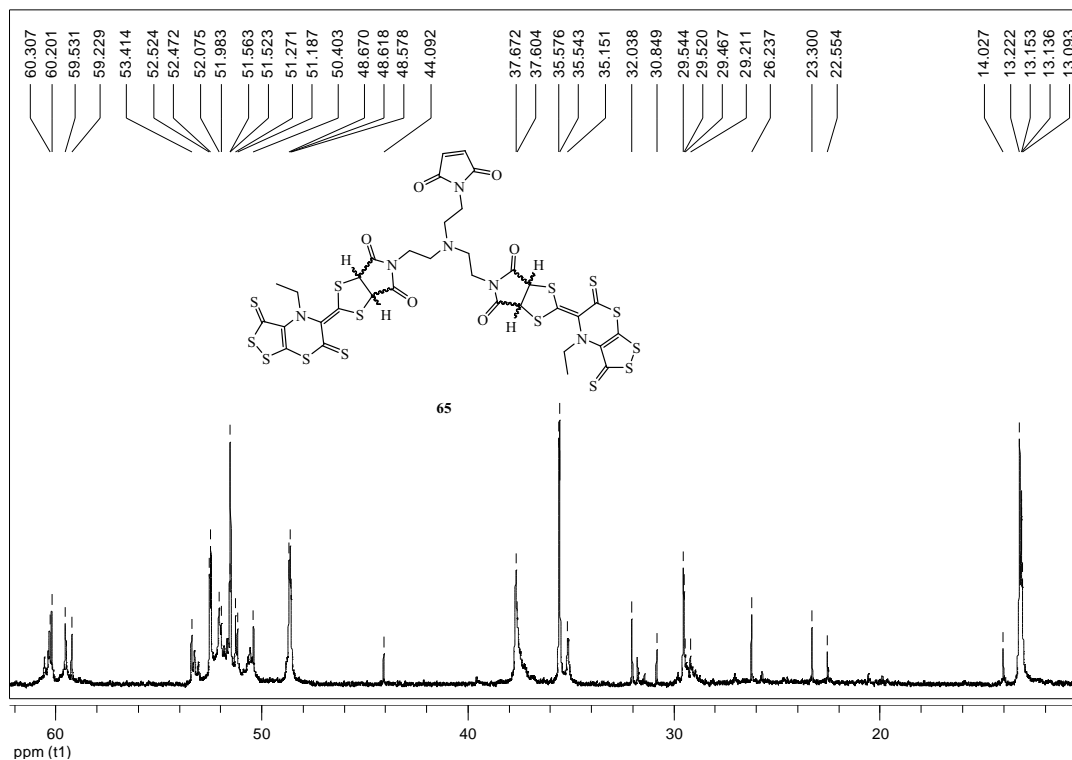
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 200.50, 200.36 y 199.92 (-C=S), 184.91, 184.76, 184.68, 184.66, 184.60 y 184.49 (-C=O), 173.96, 173.82, 173.72, 173.66, 173.62, 173.52, 173.46, 173.37, 173.24, 173.21, 173.15, 173.08, 172.84, 172.68, 171.35, 171.29, 171.17, 170.73 y 170.51 (-N-C=O), 151.25 y 150.20 (C terciario, sp²), 135.02, 134.07, 134.03 y 133.93 (-CH=CH-), 133.05, 132.93, 132.43, 132.40, 132.35 y 132.31 (C terciario, sp²), 60.54, 60.37, 60.30 y 60.19 (-CH₂-), 59.53 y 59.22 (-CH₂-), 52.52 y 52.46 (-N-CH₂-CH₃), 52.20, 52.07, 51.98, 51.83, 51.79, 51.70, 51.63, 51.56, 51.51, 51.27, 51.18, 50.57, 50.48 y 50.40

(-N-CH₂-CH₂-N-), 48.66, 48.61 y 48.57 (-N-CH₂-CH₂-N-), 37.66, 37.60, 37.48, 37.46 y 37.43 (-N-CH₂-CH₂-N-), 35.57, 35.54 y 35.15 (-N-CH₂-CH₂-N-), 13.21 y 13.13 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

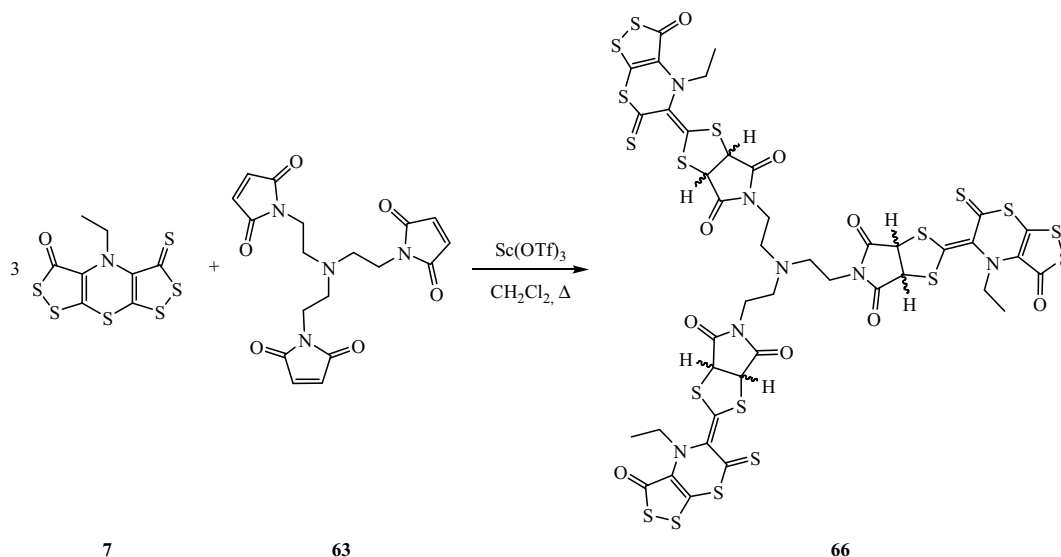








2.3.3.i. Reacción de cicloadición de la ditioltiona **7** con la maleimida **63**

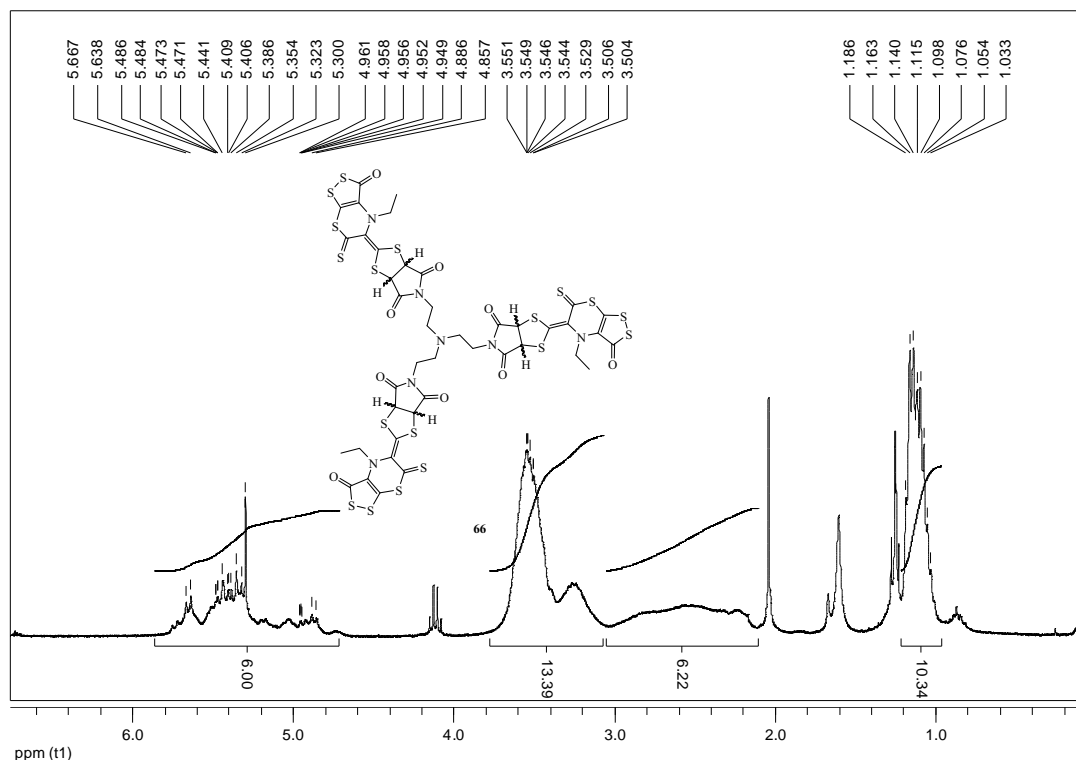


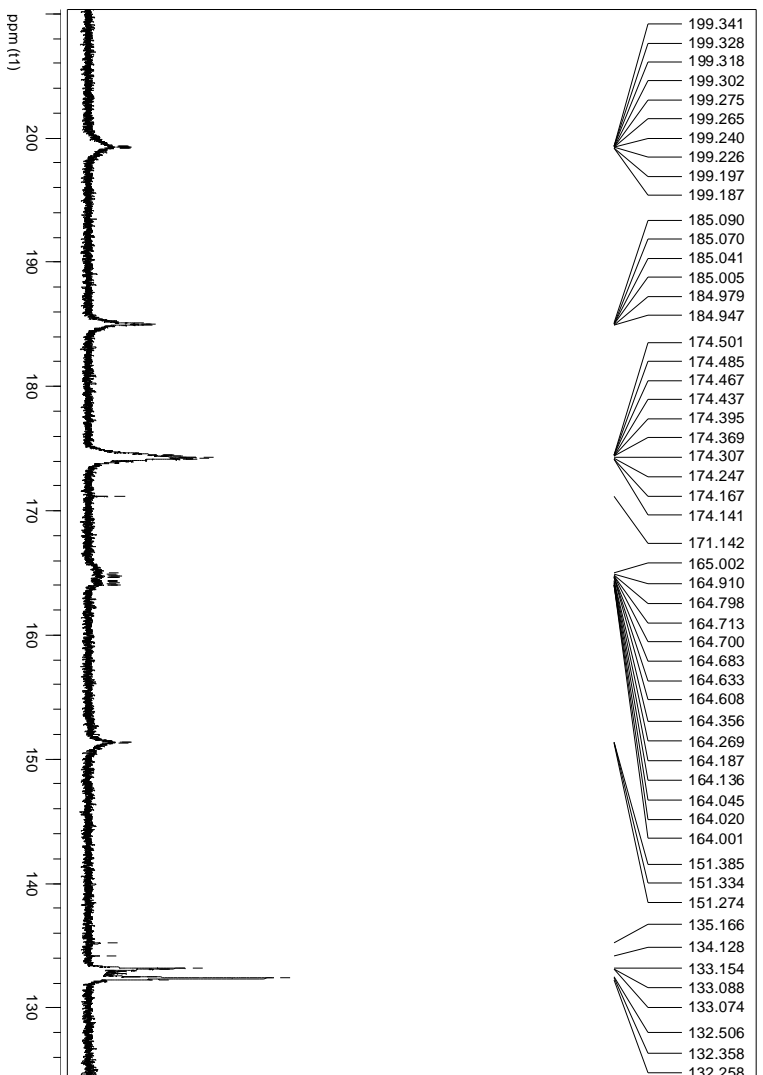
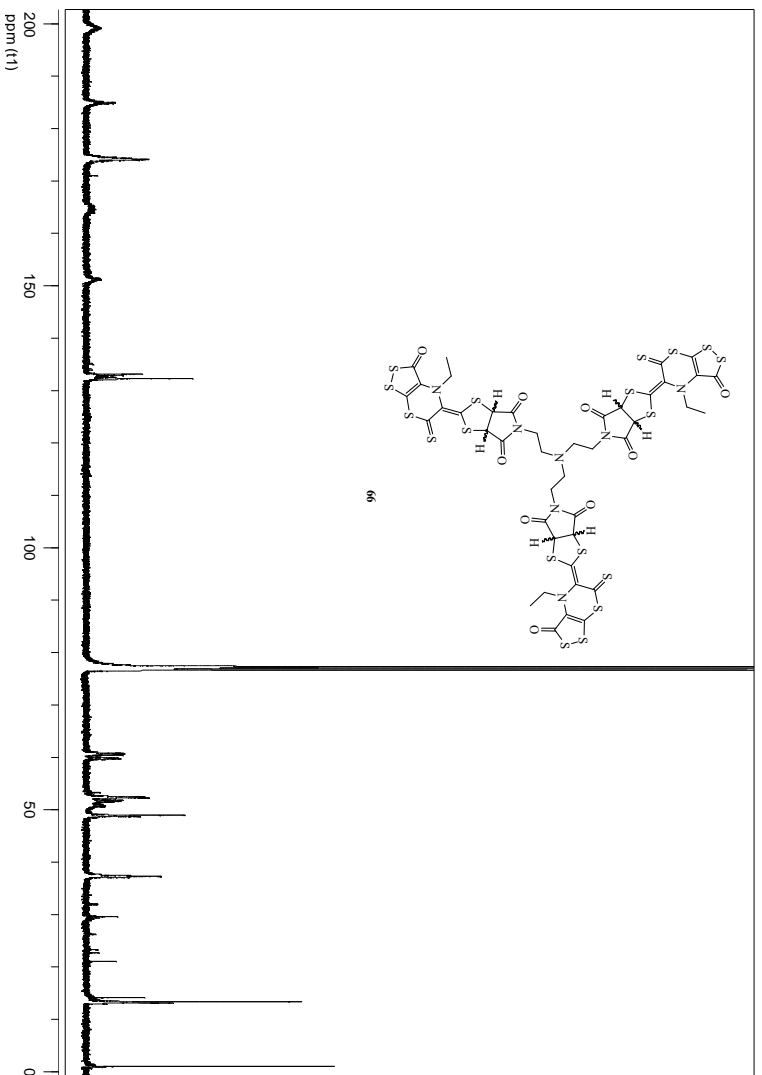
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 65 mg (0.20 mmol) de 4-etil-3-oxo-bis[1,2]ditiolo [5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**7**) en 10 mL de diclorometano. Sobre la mezcla en agitación se añadieron 25 mg (0.065 mmol) de la trimaleimida **63** y 25 mg (0.05 mmol) de Sc(OTf)₃. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro

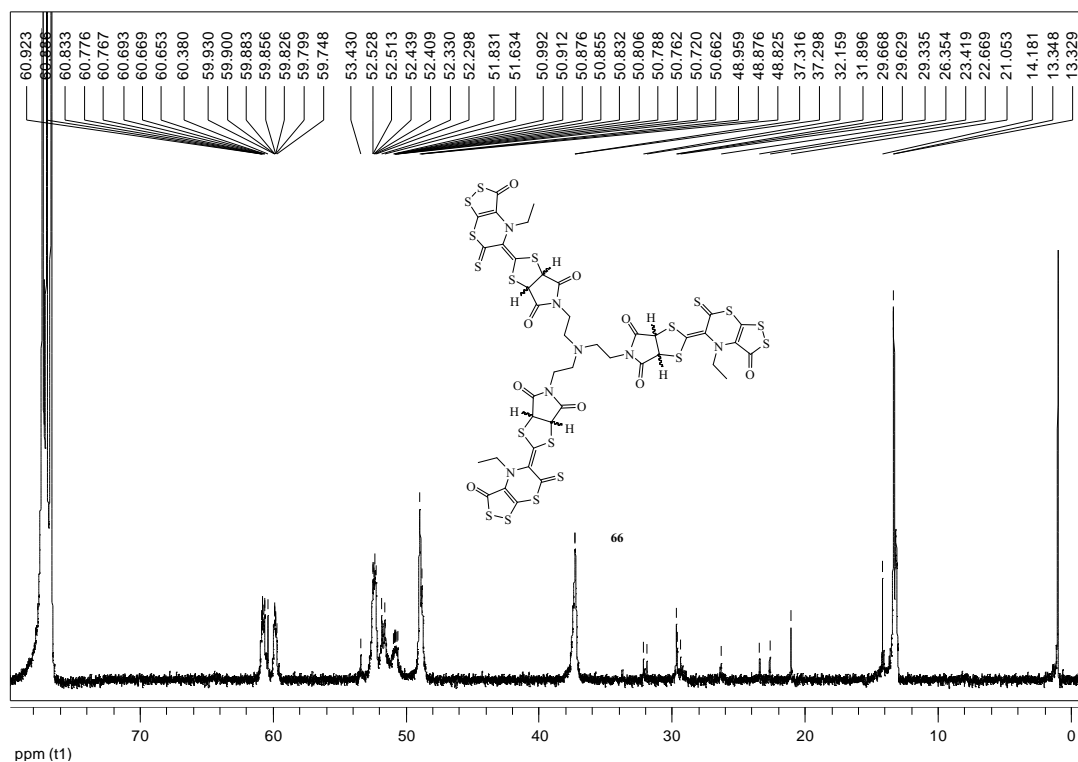
horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo a acetato de etilo:diclorometano, 1:1 v/v), obteniéndose 30 mg de **66** (34 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 197-198°C.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5.75-4.86 (m, -CH-), 3.60-3.40 (m, -N-CH₂-CH₂-N-), 3.27-2.17 (m, -N-CH₂-CH₃), 1.18-1.03 (m, -NCH₂CH₃) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 199.63, 199.52, 199.44, 199.39, 199.34, 199.28, 199.24 y 199.19 (-C=S), 185.09, 185.07, 185.05 y 184.98 (-C=O), 174.40, 174.37, 174.31, 174.25, 174.17 y 174.14 (-N-C=O), 165.40, 165.28, 165.19, 165.11, 165.09, 165.00, 164.80, 164.70, 164.68, 164.42, 164.36, 164.27, 164.19 y 164.05 (C terciario, sp²), 151.48, 151.43, 151.41, 151.39, 151.33, 151.28 y 151.25 (C terciario, sp²), 133.16 y 132.36 (C terciario, sp²), 60.89, 60.83, 60.77, 60.65, 60.38, 59.93, 59.90, 59.83, 59.80 y 59.75 (-CH-), 52.53, 52.51, 52.44, 52.33 y 52.27 (-N-CH₂-CH₃), 51.83, 51.76, 51.72, 51.63, 51.57, 51.54, 50.83, 50.79, 50.76 y 50.66 (-CH-), 48.96, 48.88 y 48.82 (-CH₂-), 37.27 (-CH₂-), 13.33, 13.22, 13.17 y 13.12 (-N-CH₂-CH₃) ppm.

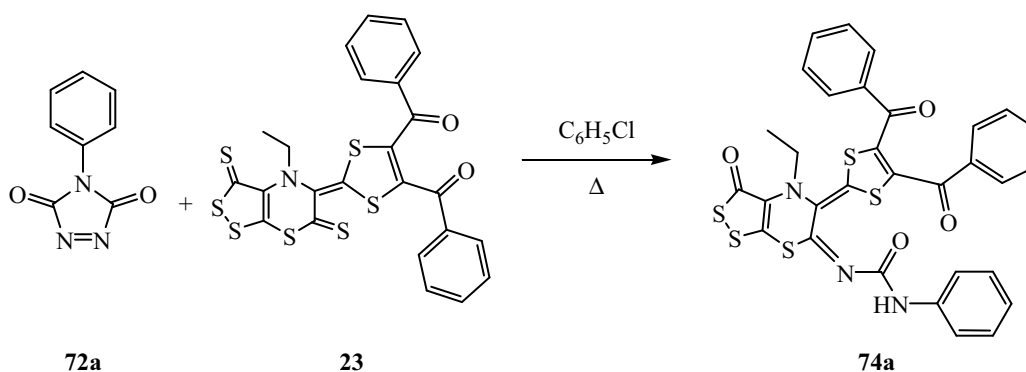






2.4. Síntesis de arilcarbamoilimino derivados a partir de 1,4-tiazin-2-tionas y aril-1,2,4-triazolin-3,5-dionas^{20a}

2.4.1. Síntesis de 3-oxo-4-etil-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditiol-2-iliden)-6-(*N*-fenil carbamoilimino)[1,2]ditiolo[3,4-*b*][1,4]tiazina (74a)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 83 mg (0.14 mmol) de 4-etil-3-oxo-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditiol-2-ilidenil)-[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]-tiazina-5-tiona (**23**) en 10 mL de clorobenceno. Sobre la mezcla en agitación se añadió 49 mg (0.28 mmol) de *N*-feniltriazolindiona (**72a**). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante dos

horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 88:12 v/v a éter de petróleo:diclorometano, 20:80 v/v), obteniéndose 60 mg de **74a** (84 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 133-134°C (descomp.).

IR (KBr, cm^{-1}): 3426 (N-H, st), 2924 (C-H, st), 1660 y 1638 (C=O, st), 1431, 1259.

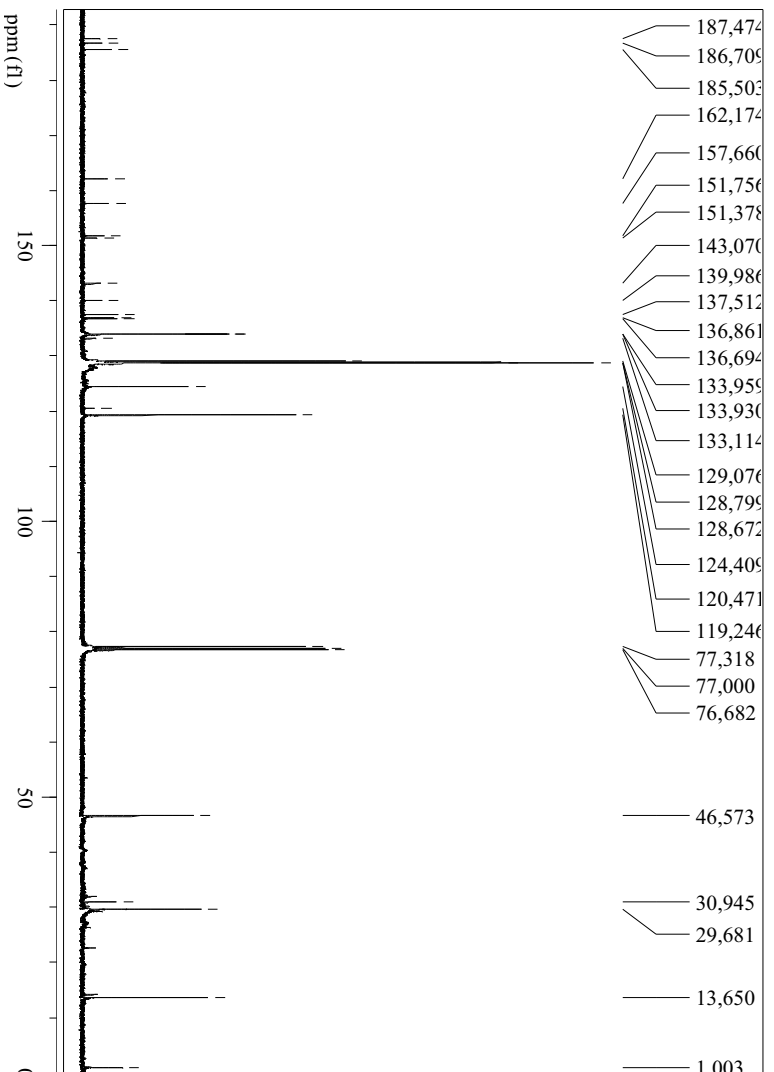
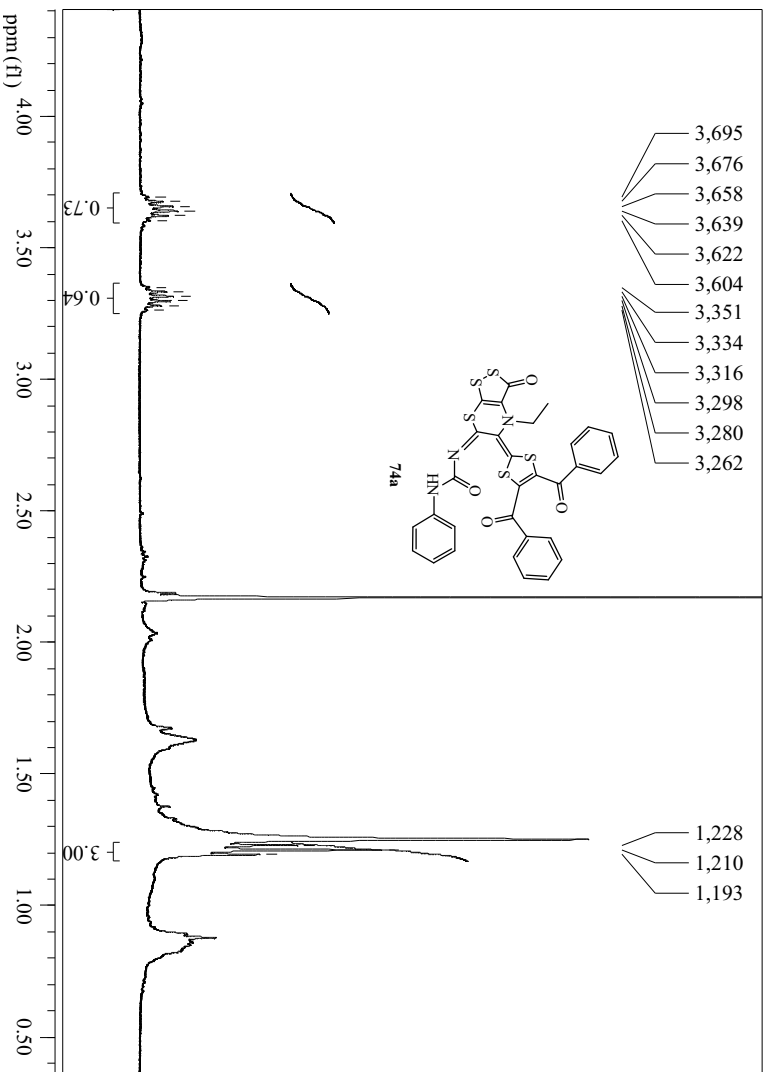
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.61-7.11 (m, 15 H, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 7.08 (s ancho, NH), 3.66 (dc, $J = 14.40$ y 7.20 Hz, 1 H, $\frac{1}{2} -\text{CH}_2-$), 3.32 (dc, $J = 14.40$ y 7.20 Hz, 1 H, $\frac{1}{2} -\text{CH}_2-$), 1.21 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_3$) ppm.

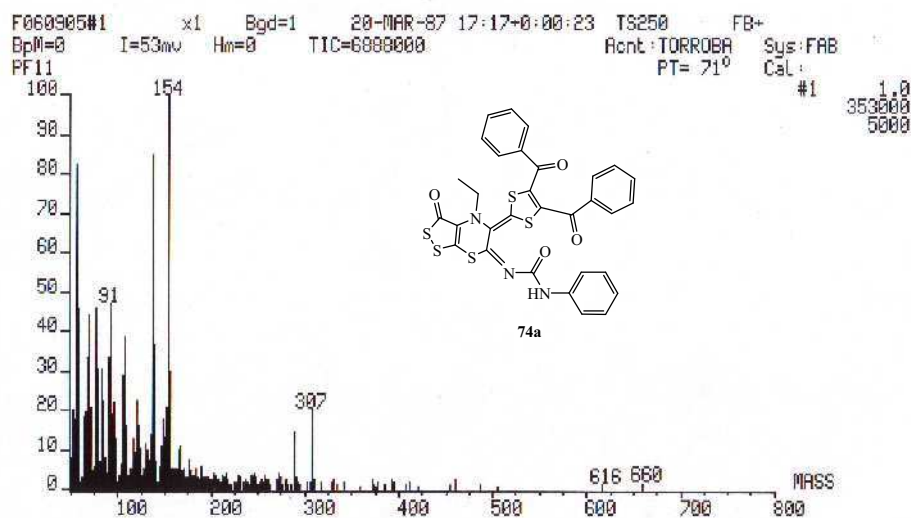
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 187.50, 186.70 y 185.50 (C=O), 162.20 (C=O), 157.70 (C=N), 151.70, 151.40, 143.10, 140.00, 137.50, 136.90 y 136.70 ($\text{C}_{\text{arom.}}$, C terciario, sp^2), 134.00 (C Ar), 133.10 (C terciario, sp^2), 129.10, 128.80, 128.70 y 124.40 (C Ar), 120.40 (C terciario, sp^2), 119.20 (C Ar), 46.60 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 13.60 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ppm.

EM (FAB $^+$) m/z (%): 660 ($\text{M}^+ + 1$, 10), 659 (M^+ , 7), 281 (14), 221 (17) 207 (17).

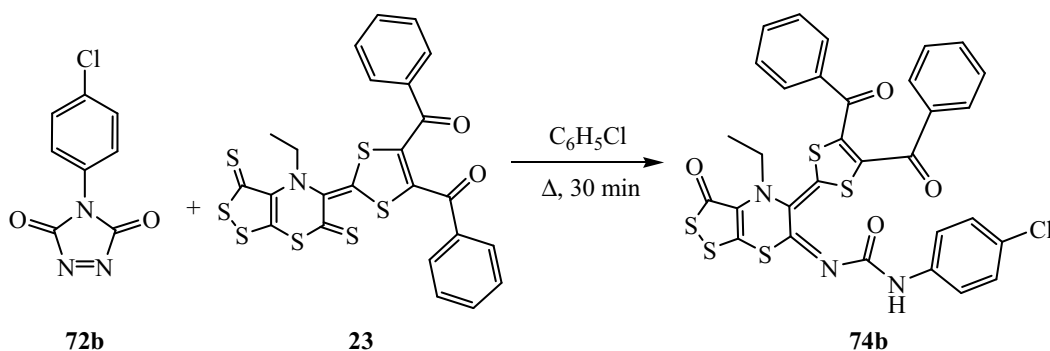
HRMS: calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_5$: 659.0136 encontrada: 659.0137.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_5$: C, 56.43; H, 3.21; N, 6.37; hallado: C, 56.74; H, 3.56; N, 5.99.





3.4.2. Síntesis de 3-oxo-4-etil-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditiol-2-iliden)-6-{*N*-(4-clorofenil)carbamoilimino}[1,2]ditiolo[3,4-*b*][1,4]tiazina (74b)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 36 mg (0.065 mmol) de 4-etil-3-oxo-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditiol-2-ilidenil)-[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]tiazina-5-tiona (**23**) en 10 mL de clorobenceno. Sobre la mezcla en agitación se añadió 27 mg (0.13 mmol) de *N*-(4-clorofenil)triazolindiona³⁴ (**72b**). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 30 minutos y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 88:12 v/v a éter de petróleo:diclorometano, 40:60 v/v),

obteniéndose 10 mg de **74b** (22 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 72-73°C (descomp.).

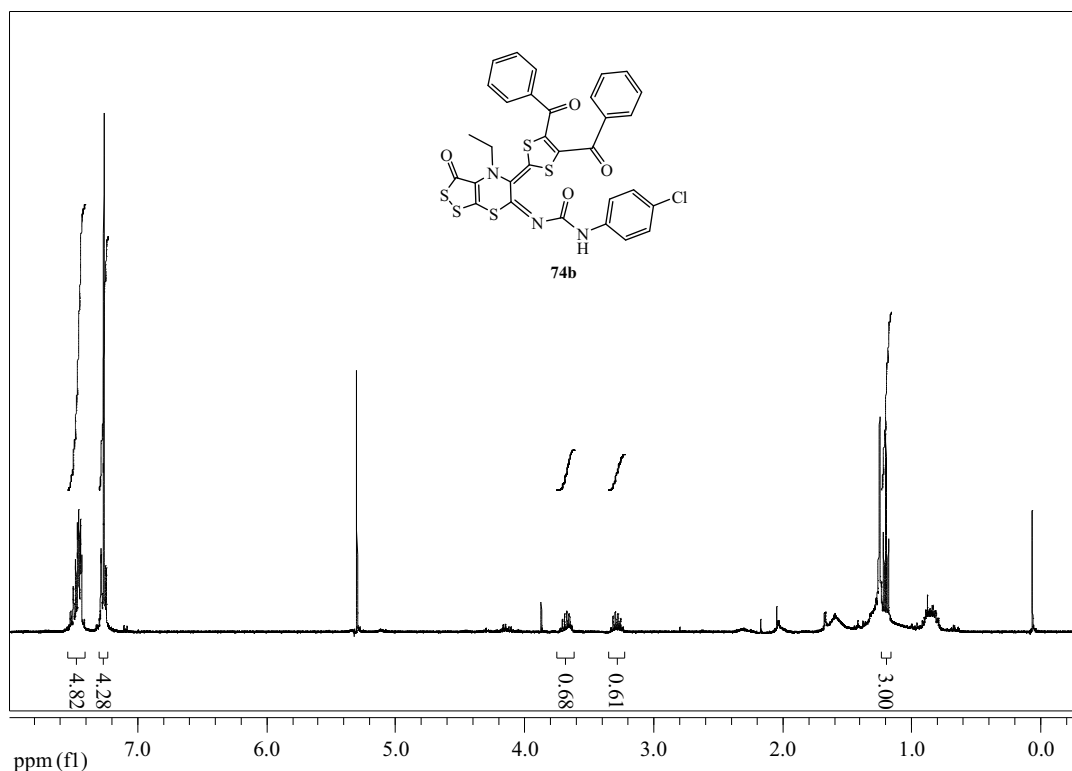
IR (KBr, cm^{-1}): 3426 (N-H, st), 2923 (C-H, st), 1659 y 1644 (C=O, st), 1536, 1447, 1262.

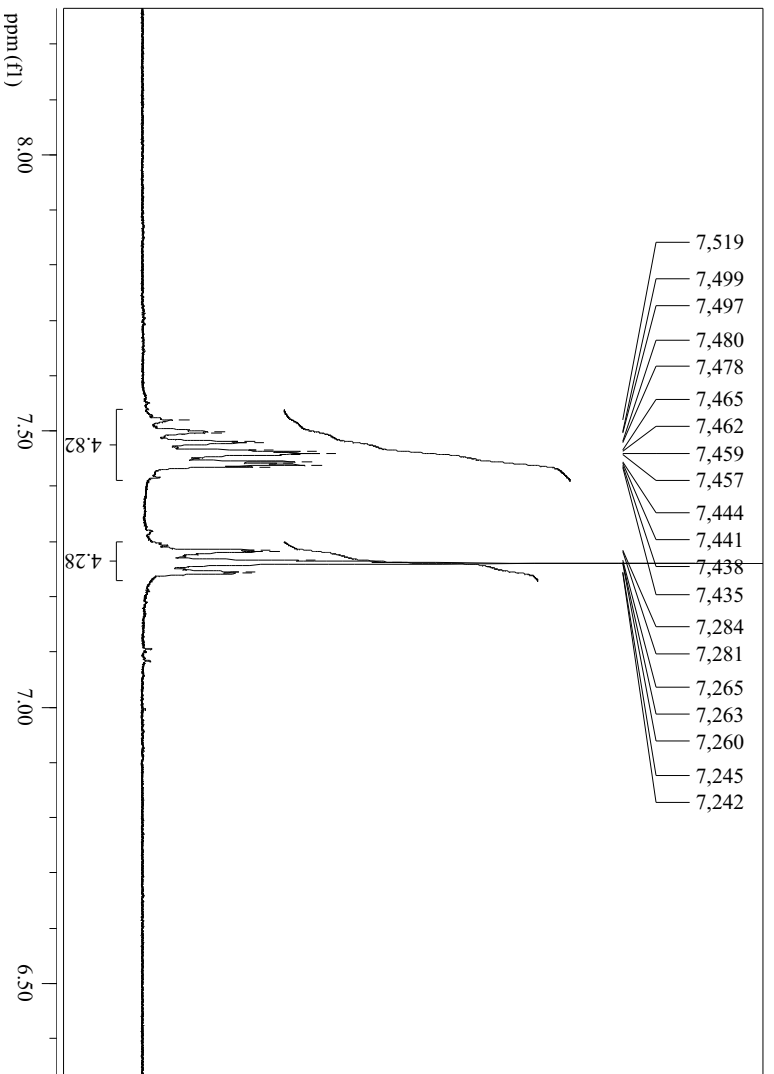
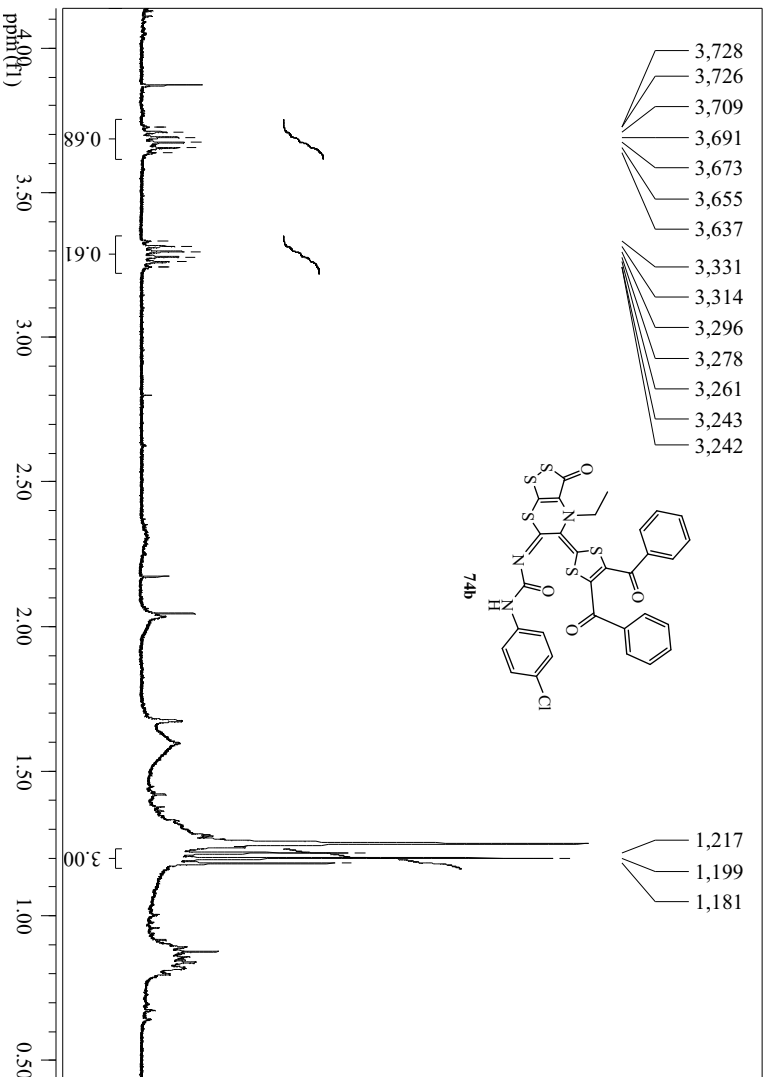
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.48 (m, 8 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.26 (m, 7 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$ y NH), 3.68 (dc, $J = 14.40$ y 7.20 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ $-\text{CH}_2-$), 3.28 (dc, $J = 14.40$ y 7.20 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ $-\text{CH}_2-$), 1.20 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_3$) ppm.

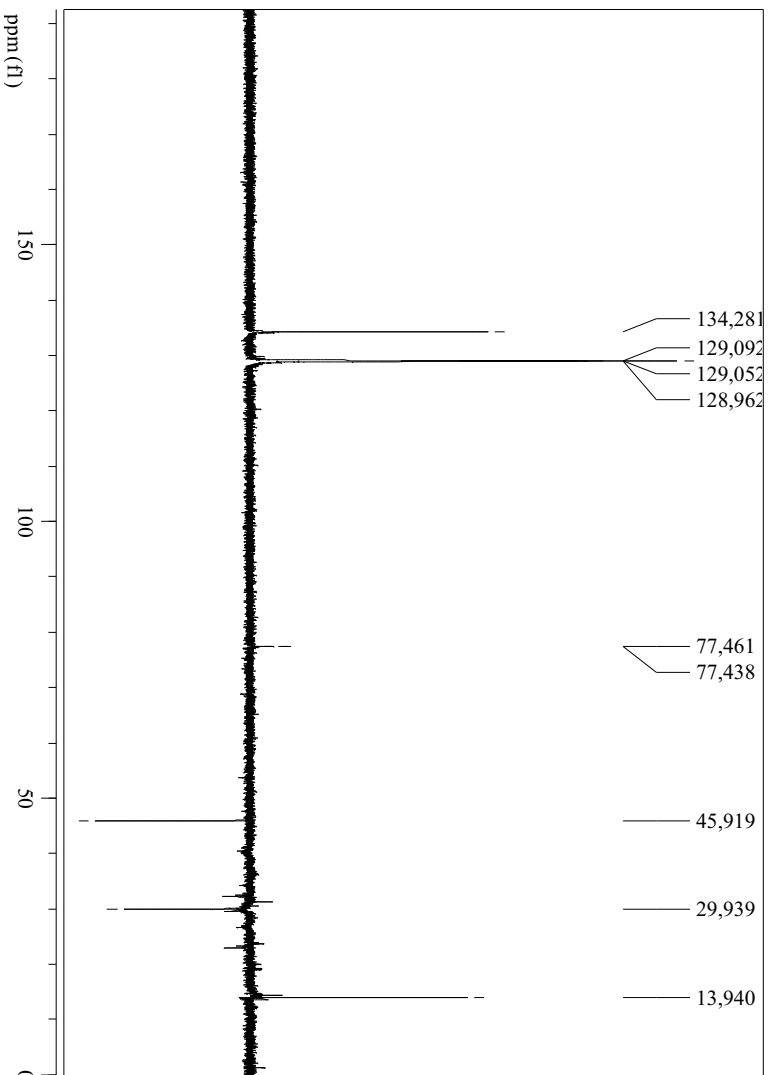
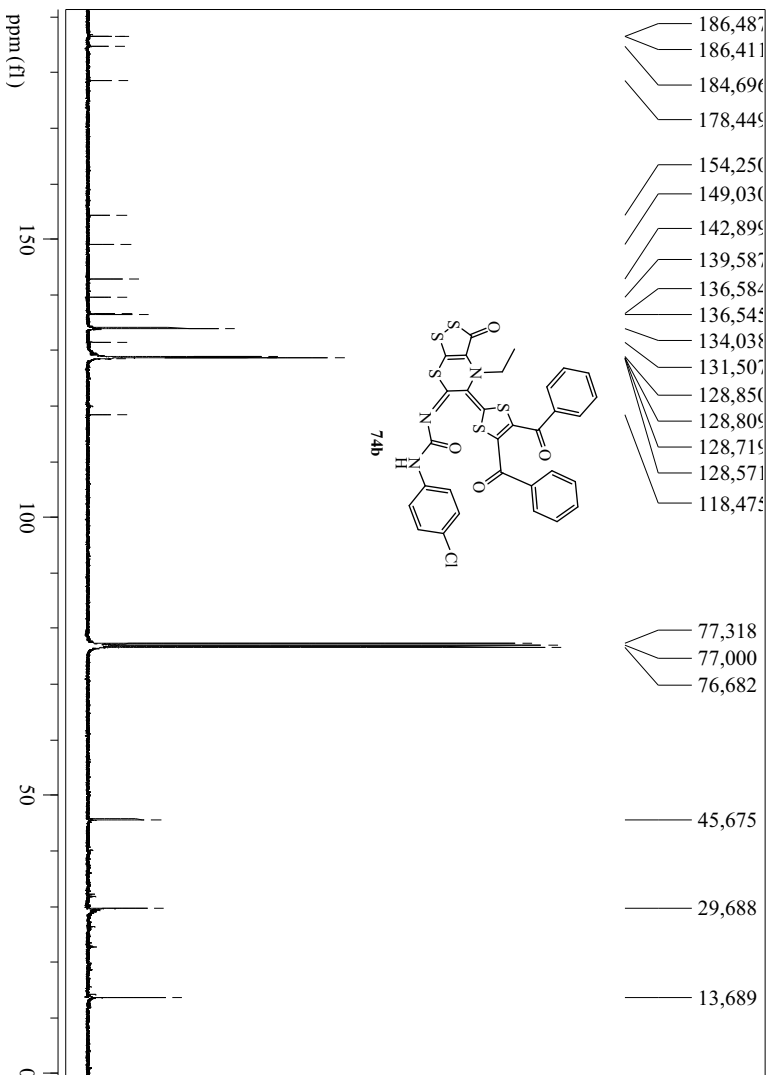
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 186.50, 186.40, 184.60 y 178.40 (C=O), 154.20 (C=N), 149.00, 142.90, 139.60, 136.60 y 136.50 ($\text{C}_{\text{arom.}}$ y C terciario, sp^2), 134.00 (C Ar), 133.80 y 131.50 (C terciario, sp^2), 128.80 y 128.70 (C Ar), 118.50 (C terciario, sp^2), 45.60 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 13.70 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ppm.

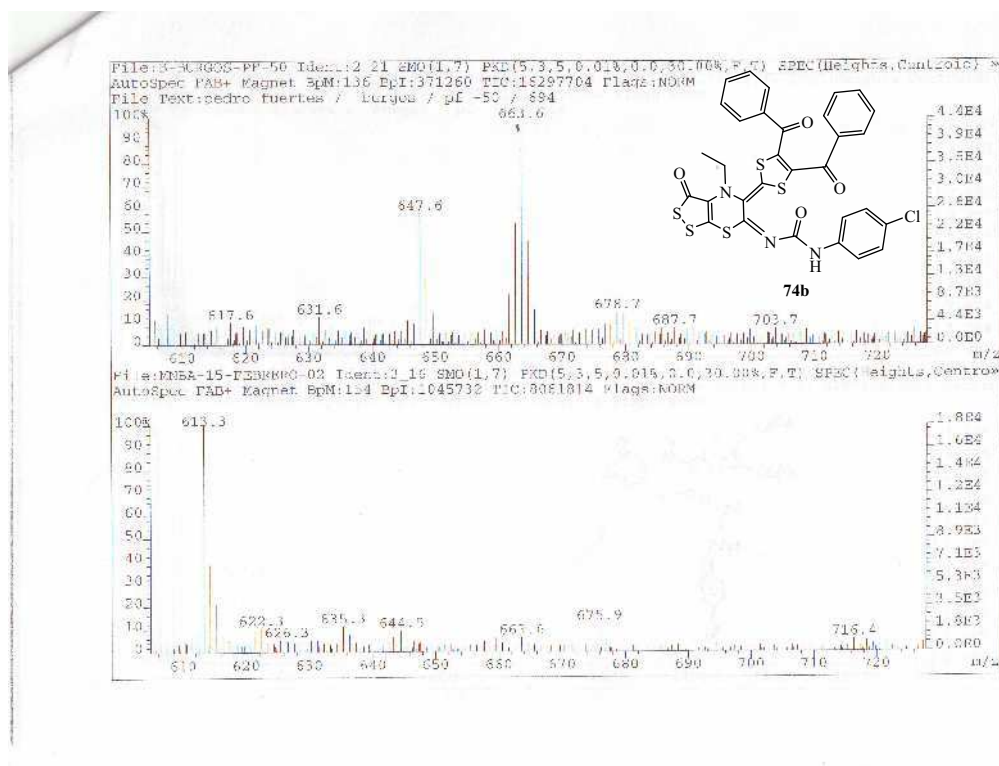
EM (FAB $^+$) m/z (%): 664 ($\text{M}^+ - 29$, 12), 395 (12), 221 (12), 207 (11).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{ClS}_5$: C, 53.63; H, 2.90; N, 6.05; hallado: C, 53.87; H, 3.23; N, 5.78.

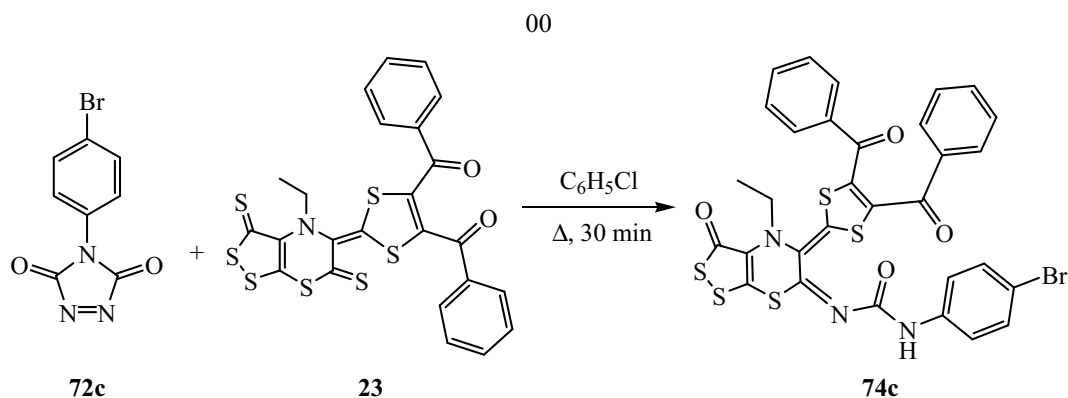








2.4.3. Síntesis de 3-oxo-4-etil-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditioil-2-iliden)-6-{*N*-(4-bromofenil)carbamoilimino}[1,2]ditiolo[3,4-*b*][1,4]tiazina (74c)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 48 mg (0.09 mmol) de 4-etil-3-oxo-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditioil-2-iliden)-[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]-tiazina-5-tiona (**23**) en 10 mL de clorobenceno. Sobre la mezcla en agitación se añadió 44 mg (0.17 mmol) de *N*-(4-bromofenil)triazaolindiona³⁴ (**72c**). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante media hora y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo:diclorometano, 76:24 v/v a éter de petróleo:diclorometano, 70:30 v/v),

obteniéndose 27 mg de **74c** (41 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 94-95°C (descomp).

IR (KBr, cm^{-1}): 3425 (N-H, st), 2923 (C-H, st), 1659 y 1643 (C=O, st), 1536, 1446, 1262, 1201.

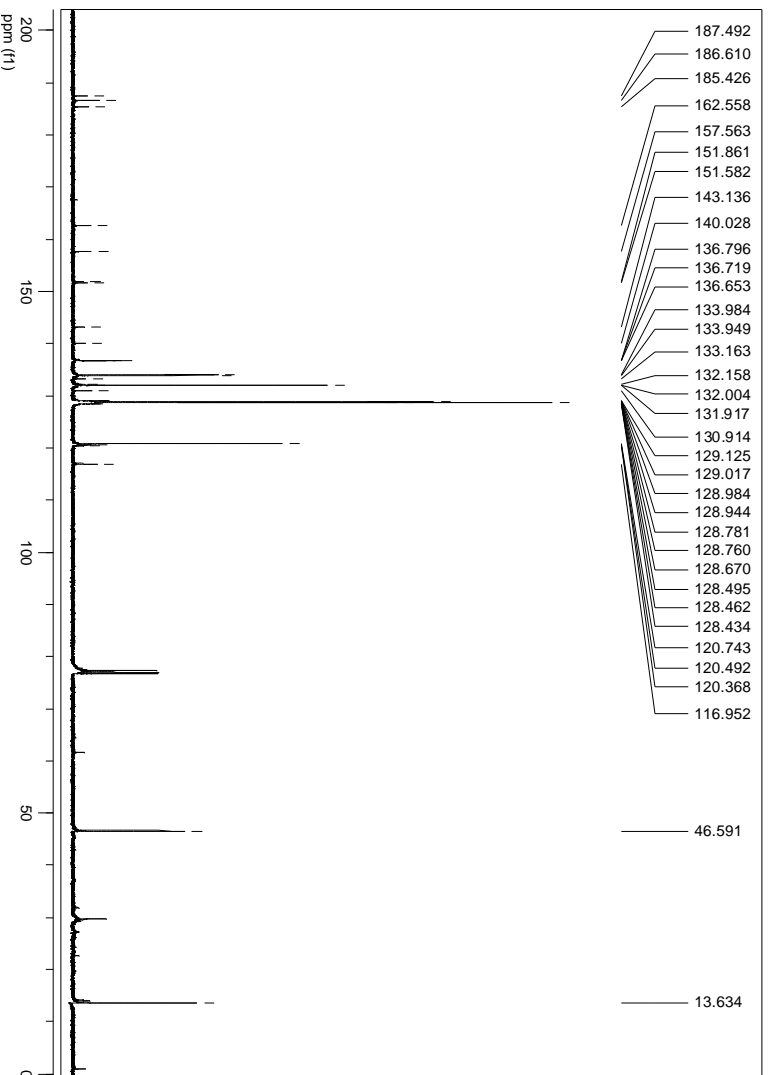
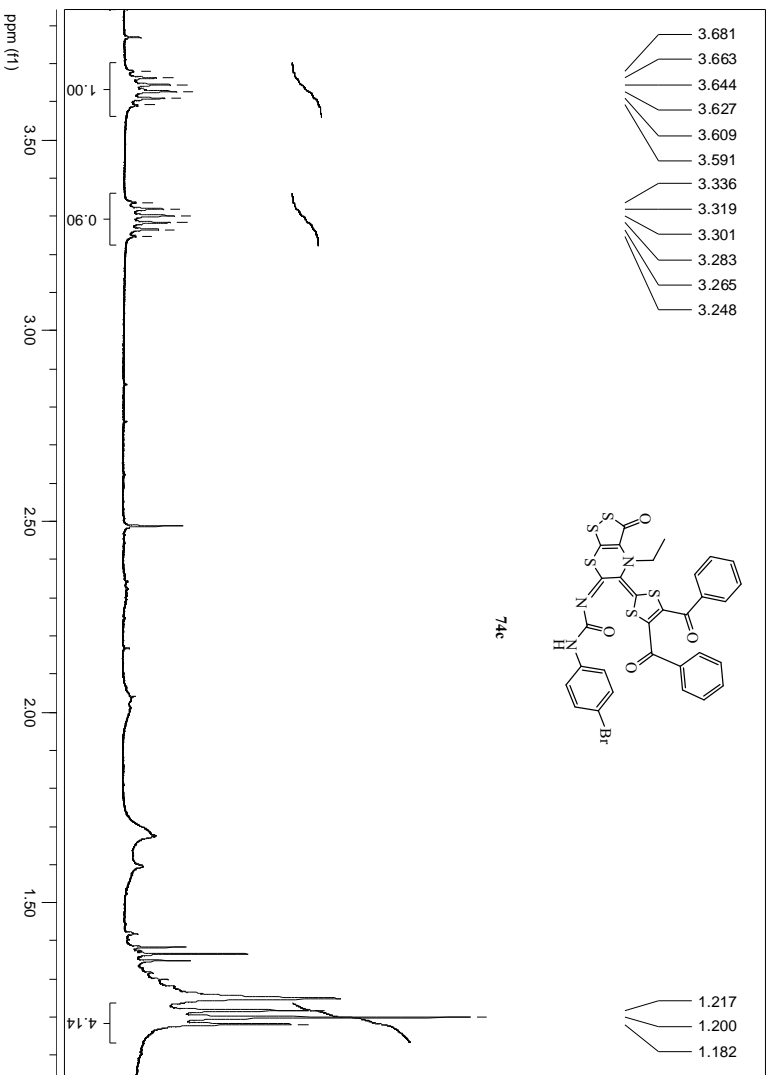
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.60 (s ancho, NH), 7.45 (m, 10 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.24 (m, 4 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 3.62 (dc, $J = 14.40$ y 7.20 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ - CH_2 -), 3.28 (dc, $J = 14.40$ y 7.20 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ - CH_2 -), 1.19 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H, - CH_3) ppm.

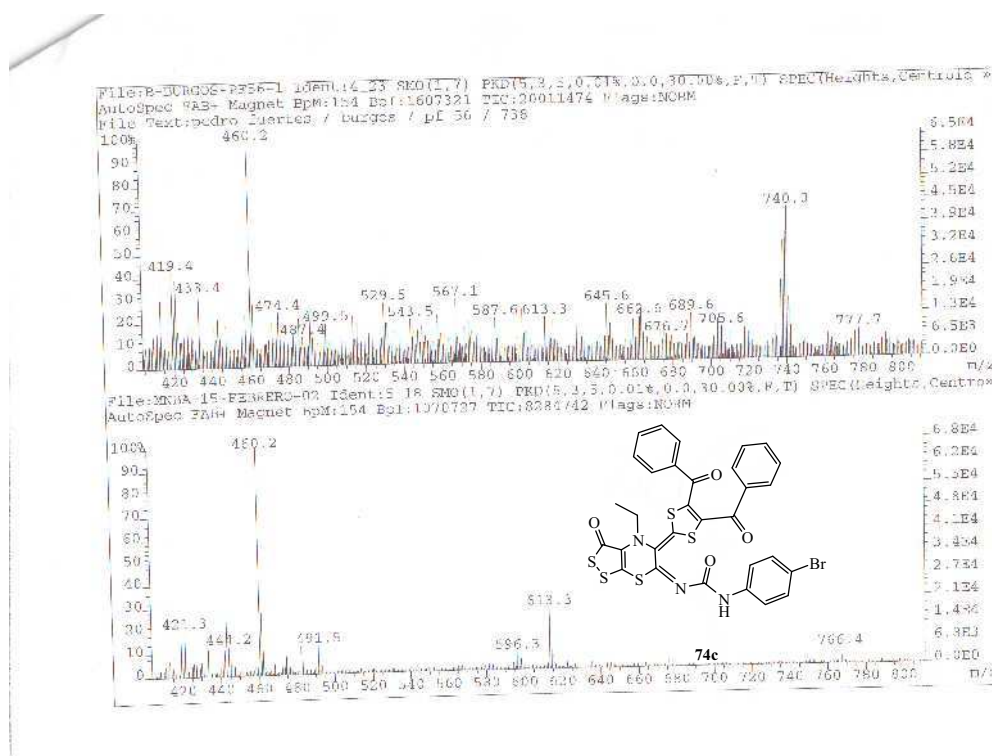
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 187.50, 186.60, 185.40 y 162.60 (C=O), 157.60 (C=N), 151.90, 151.60, 143.10, 140.00, 136.80 y 136.70 ($\text{C}_{\text{arom.}}$, C terciario, sp^2), 134.00 y 132.00 (C Ar), 130.90 (C terciario, sp^2), 128.80, 128.70 y 120.70 (C Ar), 116.90 (C terciario, sp^2), 46.50 (- CH_2 - CH_3), 13.60 (- CH_2 - CH_3) ppm.

EM (FAB $^+$) m/z (%): 740 ($\text{M}^+ + 3$, 3), 739 ($\text{M}^+ + 2$, 2), 738 ($\text{M}^+ + 1$, 2), 391 (5) 192 (7).

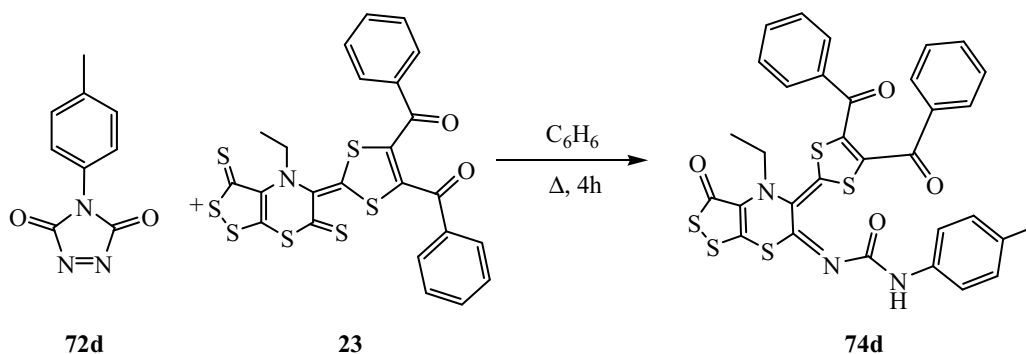
HRMS: calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{BrS}_5$: 736.9241 encontrada: 736.9225.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{BrS}_5$: C, 50.40; H, 2.73; N, 5.69; hallado: C, 50.69; H, 3.04; N, 5.38.





2.4.4. Síntesis de 3-oxo-4-etil-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditiol-2-iliden)-6-{N-(4-metilfenil)carbamoilimino}[1,2]ditiolo[3,4-*b*][1,4]tiazina (74d)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 12 mg (0.02 mmol) de 4-etil-3-oxo-5-(4,5-dibenzoil-1,3-ditiol-2-iliden)-[1,2]ditiolo[5,4-*b*][4',5'-*e*][1,4]-tiazina-5-tiona (**23**) en 10 mL de benceno. Sobre la mezcla en agitación se añadió 4 mg (0.04 mmol) de *N*-(4-metilfenil)triazolindiona³⁴ (**72d**). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante cuatro horas y después se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de

petróleo:diclorometano, 88:12 v/v a éter de petróleo:diclorometano, 40:60 v/v), obteniéndose 32 mg de **74d** (44 %), como un sólido anaranjado de p.f.: 104-105°C (descomp).

IR (KBr, cm^{-1}): 3425 (N-H, st), 2923 (C-H, st), 1659 y 1644 (C=O, st), 1537, 1446, 1262.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.50 (m, 5 H, NH y $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.47 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.26 (m, 6 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.15 (d, $J = 8.00$ Hz, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 3.65 (dc, $J = 14.40$ y 7.20 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ - CH_2 -), 3.31 (dc, $J = 14.40$ y 7.20 Hz, 1 H, $\frac{1}{2}$ - CH_2 -), 2.64 (s, 3 H, - CH_3), 1.21 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H, - CH_3) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 187.50, 186.70, 185.50 y 161.90 (C=O), 157.60 (C=N), 151.80, 151.10, 143.10, 139.90, 136.90, 136.70, 134.90 y 134.10 ($\text{C}_{\text{arom.}}$, C terciario, sp^2), 133.90, 129.60, 129.00 y 128.80 (C Ar), 120.50 (C terciario, sp^2), 119.20 (C Ar), 46.60 (- CH_2 - CH_3), 20.90 y 13.70 (- CH_2 - CH_3) ppm.

EM (FAB $^+$) m/z (%): 674 ($\text{M}^+ + 1$, 7), 327 (11), 281 (22), 207 (23).

HRMS: calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_5$: 673.0292 encontrada: 673.0294.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_5$: C, 57.06; H, 3.44; N, 6.24; hallado: C, 57.39; H, 3.71; N, 5.91.

