

00582

22

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS



"Síntesis de derivados N-Trifluorometansulfonil-1-azahexa-1,3,5-trienos a partir de la apertura nucleofílica de sales de piridonio."

TESIS

que presenta

Mónica Mercedes Moya Cabrera

para obtener el grado de  
DOCTOR EN CIENCIAS

290545

Marzo de 2001.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

El presente trabajo se realizó en Laboratorio 4 del Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química de la UNAM bajo la dirección del Dr. Cecilio Álvarez Toledano.

## *AGRADECIMIENTOS*

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano por el apoyo y la confianza que me otorgó en la realización de este trabajo.

Al Dr. Raymundo Cea Olivares por el interés y apoyo que me brindó a lo largo de mis estudios de posgrado.

Al Instituto de Química de la UNAM, por las facilidades dadas para la elaboración del presente trabajo, en especial al Departamento de Química Inorgánica.

Agradezco el apoyo financiero otorgado por la Dirección General de Estudios de Posgrado de la UNAM, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y el Programa de Apoyo para Estudios de Posgrado de la UNAM.

## Abreviaturas y Símbolos

THF	Tetrahidrofurano.
HMPA	Hexametilfosforamida.
IR	Infrarrojo
RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H.
RMN- <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup> C.
RMN- <sup>19</sup> F	Resonancia magnética nuclear de <sup>19</sup> F.
2D	Bidimensional.
DEPT	Distorsión reducida por transferencia de polarización.
APT	Prueba de protones unidos.
COSY	Espectroscopía de correlación.
HETCOR	Correlación heteronuclear.
HMQC	Correlación cuántica nuclear múltiple.
HMBC	Correlación de enlace heteronuclear múltiple.
NOESY	Espectroscopía de Efecto Nuclear de Overhauser.
s	Señal sencilla
d	Señal doble
t	Señal triple
c	Señal cuádruple
m	Señal múltiple.
ppm	Partes por millón.
J	constante de acoplamiento.
δ	Desplazamiento químico.
Hz	Hertz.
MHz	Megahertz.
EM	Espectrometría de masas.
EI	Impacto electrónico.
FAB	Bombardeo de átomos acelerados.
M <sup>+</sup>	Ion molecular.
m/z	Relación masa sobre carga.
ORTEP	Diagrama de elipsoides térmicos
M	Concentración molar.
pf	Punto de fusión.
λ	Longitud de onda.
ω	Intervalo de barrido.
θ	Ángulo de barrido.
R	Índice residual.
S	Factor de banda de ajuste.

## INDICE GENERAL

<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>CAPÍTULO 1. Apertura nucleofílica del trifluorometansulfonato de N-trifluorometansulfonil piridonio (TTP).</b>	3
Antecedentes	3
Discusión de Resultados	
1.1. Influencia de las condiciones de reacción en la formación de productos.	5
1.2. Apertura nucleofílica de la sal de TTP con aminas secundarias alicíclicas y aromáticas	16
1.3. Apertura nucleofílica de la sal de TTP con aminas secundarias cíclicas de cinco y seis miembros.	25
1.4. Apertura nucleofílica de la sal de TTP con aminas primarias alquílicas y aromáticas.	33
1.5. Reactividad del TTP con 2- y 3-aminopiridina.	42
1.6. Reactividad del TTP con nucleófilos distintos a nitrógeno.	47
<b>CAPÍTULO 2. Apertura nucleofílica de sales de trifluorometansulfonato de N-trifluorometansulfonilpiridonio 3-sustituidas.</b>	54
Antecedentes	54
Discusión de Resultados	56
2.1. Síntesis de 1-trifluorometansulfonil-3-cloro-6-amino-1-azahexa-1,3,5-trienos.	56
2.2. Síntesis de 5-amino-2-cloropenta-2,4-dienales.	59
2.3. Síntesis de 1-trifluorometansulfonil-3-bromo-6-amino-1-azahexa -1,3,5-trienos.	64
2.4. Síntesis de 1-trifluorometansulfonil-3-metil-6-amino-1-azahexa-1,3,5-trienos.	68
2.5. Síntesis de 1-trifluorometansulfonil-3-[2'-(S)-(N'-metil)pirrolidina] -6-amino-1-azahexa-1,3,5-trienos.	71
2.6. Síntesis de 1-trifluorometansulfonil-3-metoxicarbonil-6-amino-1-azahexa-1,3,5-trienos.	77
2.7. Síntesis de 1-trifluorometansulfonil-3-formil- y 3-acetil-6-amino-1-azahexa-1,3,5-trienos.	79
<b>CAPÍTULO 3. Valoración biológica de los compuestos sintetizados.</b>	81
Antecedentes	81
Discusión de Resultados.	83
<b>CONCLUSIONES</b>	86
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	88
<b>REFERENCIAS</b>	105
<b>TABLAS CRISTALOGRÁFICAS</b>	108

## INTRODUCCION

La formación de pentametinos altamente funcionalizados ha sido extensamente estudiada así como sus propiedades físicas y químicas. Adicionalmente, estos compuestos representan un gran interés por sus variadas aplicaciones en campos como la química analítica, fotografía, la industria textil o por sus propiedades biológicas.<sup>1</sup> Además, resultan especialmente atractivos desde el punto de vista estructural por varias razones; en su forma neutra presentan una extensa deslocalización electrónica lo cual les confiere un comportamiento químico muy particular. Asimismo, éstos pueden actuar como ligantes monodentados, anisobidentados, etc., sin descartar la posibilidad de que interactúen con metales a través de los electrones  $\pi$ . En particular, la síntesis de los pentametinos se realiza principalmente a través de la apertura nucleofílica de sales de *N*-piridonio (Figura I).<sup>2</sup>

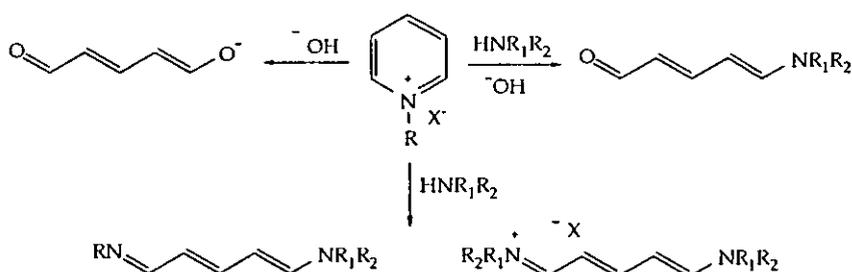


Figura I.

El primer informe sobre la síntesis de compuestos 1-trifluorometansulfonil-1-azahexa-1,3,5-trienos — a partir del trifluorometansulfonato de *N*-trifluorometansulfonilpiridonio (TTP) — consistió en un número limitado de ejemplos.<sup>3</sup> Sin embargo, las características de estos compuestos resultaron interesantes por las razones antes expuestas, de ahí la necesidad de realizar estudios más amplios tanto en el aspecto sintético como en el estructural.

De esta manera, la primera parte del presente trabajo comprende la síntesis de 1-trifluorometansulfonil-1-azahexa-1,3,5-trienos a partir del TTP así como el estudio de los factores que determinan la formación de los productos de apertura del anillo. La información recabada permitió proponer los mecanismos de reacción que explican la formación de los productos procedentes de la apertura del anillo de TTP (Figura II).

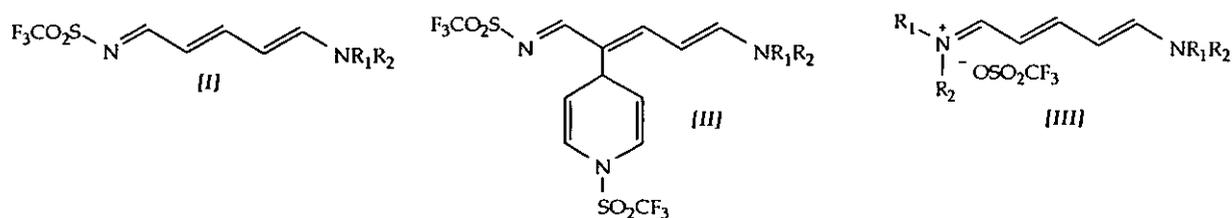


Figura II.

Adicionalmente, se planteó el estudio de la influencia electrónica y estérica del fragmento amino en las características estructurales de estos compuestos, tanto en estado sólido como en disolución. Lo anterior, se realizó con dos propósitos; primeramente como una contribución a la

síntesis inicialmente descrita, y consecuentemente para tener un mejor entendimiento del comportamiento químico y biológico de estos compuestos.

El segundo capítulo describe la síntesis de los 1-trifluorometansulfonil-1-azahexa-1,3,5-trienos 3-sustituídos a través de la apertura nucleofílica de sus respectivas sales de TTP, así como el estudio de sus propiedades estructurales.

El análisis estructural en disolución de todos los compuestos sintetizados se realizó a través de espectroscopía de resonancia magnética nuclear. Asimismo, con auxilio de esta técnica se determinó la magnitud de la barrera de rotación del enlace C6-N2 cuando esto fue experimentalmente posible (Figura III).

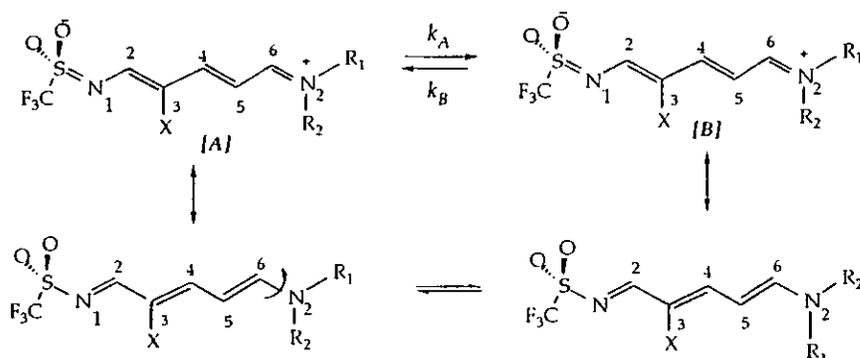


Figura III.

Lo anterior se realizó con objeto de tener una referencia cuantitativa del grado de deslocalización electrónica existente en estas moléculas. Por otra parte, el estudio estructural en estado sólido se realizó a través de la difracción de rayos X sobre estructuras cristalinas seleccionadas. De esta manera, a través de la descripción detallada de un número representativo de compuestos, fue posible extender una propuesta estructural —con las debidas limitaciones— a los distintos compuestos sintetizados.

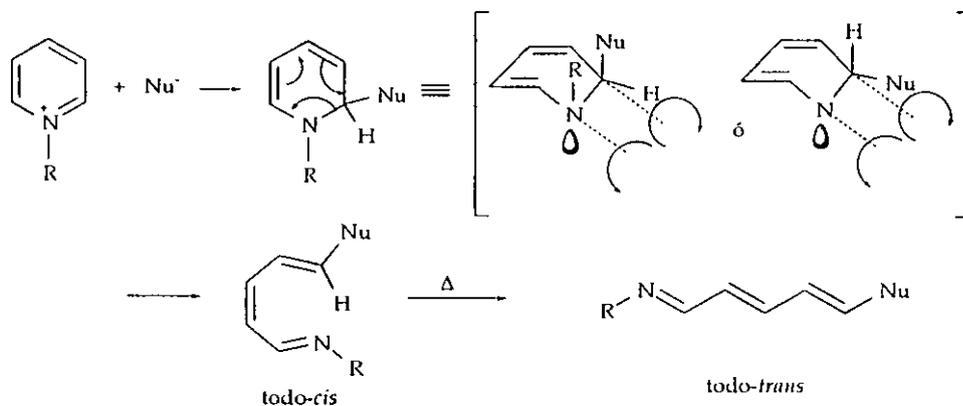
Por último, el tercer capítulo ubica a los compuestos 1-trifluorometansulfonil-1-azahexa-1,3,5-trienos en un contexto biológico. En este sentido, se pretendió correlacionar las propiedades estructurales —previamente descritas en los dos capítulos anteriores— con la actividad biológica observada en ejemplos selectos.

## CAPÍTULO 1. "APERTURA NUCLEOFÍLICA DEL TRIFLUOROMETANSULFONATO DE N-TRIFLUOROMETANSULFONIL PIRIDONIO (TTP)".

### ANTECEDENTES

La interacción del anillo de piridina con diversos nucleófilos ha sido extensamente estudiada ya sea para llevar a cabo la apertura del anillo o para la síntesis de dihidropiridinas. La apertura nucleofílica de las sales de piridonio constituye así, una reacción bien documentada, donde la condición principal para que exista la apertura del anillo es la presencia de un grupo electroattractor sobre el átomo de nitrógeno. Así, esta reacción se ha llevado a cabo con una gran variedad de sales de piridonio y con una gran número de nucleófilos (hidróxidos, amoníaco, metileno, aminas etc.).<sup>4-6</sup>

Como comportamiento general, los productos de apertura del anillo adoptan la conformación más estable *s-trans, s-trans*. Sin embargo, existen ejemplos donde el producto primario de la apertura posee una estructura *todo-cis*,<sup>7</sup> compatible con un mecanismo de apertura "disrotatorio" térmicamente permitido para el anillo de dihidropiridina seguido de la isomerización térmica a una conformación *todo-trans* (Esquema 1a).<sup>8</sup>



Esquema 1a.

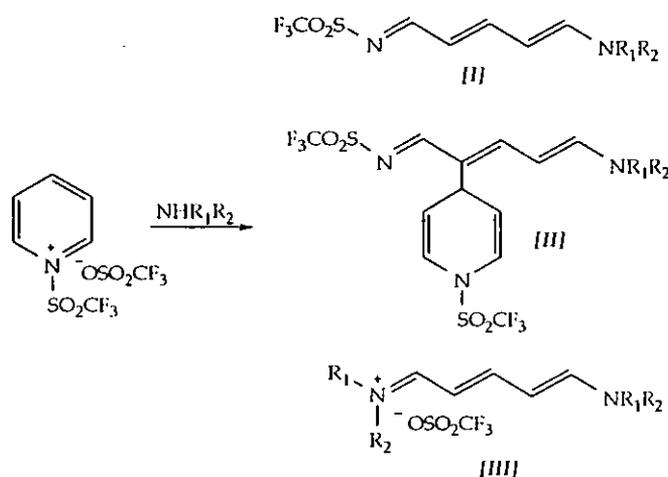
La asignación de la conformación de estos pentametinios se realiza básicamente con auxilio de dos técnicas espectroscópicas –infrarrojo y resonancia magnética nuclear–. La primera se basa en la identificación de la banda de absorción correspondiente a la vibración fuera del plano del fragmento CH=CH-CH=CH.<sup>9</sup> Por otra parte, la RMN dispone de varios métodos para determinar la disposición espacial de los átomos de hidrógeno. Para el caso específico de meropolimetinos, los valores de las constantes de acoplamiento *cis* y *trans* dependen de manera determinante de la electronegatividad de los grupos presentes en los extremos de sistema π.<sup>10</sup>

### Aplicaciones en síntesis orgánica.

La reacción de apertura de sales de piridonio ha sido extensamente aplicada a la síntesis de un número importantes de compuestos aromáticos. Entre las aportaciones más destacadas se encuentra la síntesis de azulenos,<sup>11</sup> la obtención de fenoles y la síntesis de anilinas a través de la transposición de enaminas.<sup>12</sup> Adicionalmente, ciertas sales de piridonio son un buen punto de partida para la síntesis

de una gran variedad de alcaloides.<sup>13</sup> Asimismo, los productos de la apertura del anillo de piridina son utilizados en la síntesis de heterociclos más complejos,<sup>14</sup> tales como piridinas fusionadas,<sup>15</sup> 1,2-dihidropiridinas,<sup>16</sup> indoles,<sup>17</sup> etc.

Así, en este contexto, Toscano y colaboradores<sup>3</sup> obtuvieron el 1-trifluorometansulfonil-6-amino-1-azahexa-1,3,5-trieno **[I]** y el *bis*-(N,N-dialquilamino)pentametano **[III]** – denominado comúnmente cianina – a partir de la apertura nucleofílica del TTP con la N,N-dietil- y N,N-dimetilamina. Adicionalmente, se obtuvo el compuesto 1-trifluorometansulfonil-6-amino-3-[4'-(1'-trifluorometansulfonil-1',4'-dihidropiridinil)]-1-azahexa-1,3,5-trieno **[II]**, cuya formación fue explicada argumentando el ataque nucleofílico del 1-trifluorometansulfonil-6-amino-1-azahexa-1,3,5-trieno **[I]** sobre la posición 4 del TTP (Esquema 1b)



Esquema 1b.

De esta forma, aunque los métodos clásicos y las modificaciones sobre las reacciones de apertura de piridinas han sido ampliamente descritos en la literatura, el compuesto **[III]** representa el primer ejemplo donde una sal de piridonio actúa como agente alquilante de un sustrato autoproducido.

En lo concerniente a la estructura básica de estos compuestos, mucho del interés que despierta tiene su origen en la presencia del grupo trifluorometansulfonilo. Existen diversos ejemplos,<sup>18</sup> donde la incorporación de este grupo a determinadas estructuras contribuye a incrementar su actividad biológica – a través del aumento de la acidez y lipofilicidad –. En este sentido, los 1-trifluorometansulfonil-6-amino-1-azahexa-1,3,5-trienos presentan analogía estructural y electrónica con el grupo de antibióticos conocidos genéricamente como sulfonilamidas – comúnmente llamadas “sulfas” –. Con esta premisa se realizó una evaluación preliminar de la actividad antibiótica de estos compuestos, donde se encontró actividad antibiótica contra bacterias gram positivas y actividad moderada contra la bacteria *Enterococcus faecalis*. Los resultados derivados de estas pruebas alentaron la realización de un estudio más amplio sobre el comportamiento de éstos y su relación estructural con las sulfonilamidas. De esta manera, con el objeto de estudiar los efectos electrónicos y estéricos del fragmento amino sobre el comportamiento químico y biológico de los 1-trifluorometansulfonil-6-amino-1-azahexa-1,3,5-trienos, se realizó la síntesis respectiva utilizando aminas de distinta naturaleza, de acuerdo con las condiciones indicados en el Esquema 1b.

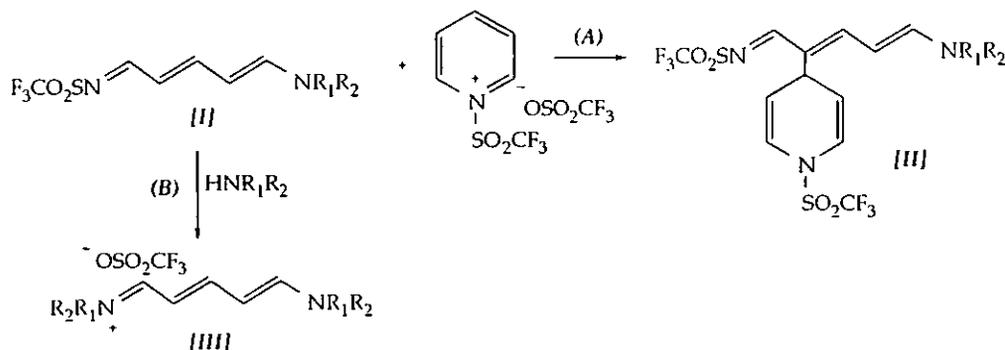
## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 1.1 Influencia de las condiciones de reacción en la formación de los productos de apertura del anillo de TTP.

La síntesis de los compuestos [II] y [III] depende necesariamente de la formación inicial de [I], a partir de este punto la reacción puede proceder a través de dos rutas alternas y aparentemente competitivas – (A) y (B) – (Esquema 1c).

**Ruta (A).** Comprende el ataque nucleofílico de [I] sobre el C4 de una segunda molécula de TTP para producir [III].

**Ruta (B).** Incluye el ataque nucleofílico de una segunda molécula de amina sobre el C2 de [I] para generar el compuesto [III].



Esquema 1c.

Este esquema sugiere que los factores que determinan la formación de [II] influyen de manera directa sobre la formación de los otros dos compuestos. Lo anterior, se confirmó al no existir la formación de [III] o [III] sin que se detecte la presencia inicial de [I]. No obstante, sí existen numerosos ejemplos en donde se confirma la formación de [II] independientemente de la presencia de los otros dos compuestos.<sup>19</sup> Esto supone que existe una fuerte competencia entre la formación de los tres productos procedentes de la apertura del anillo de piridonio, donde la formación de éstos está en función de las características de los mecanismos de acción participantes. Es evidente además que los principales productos de apertura del TTP – [II], [III] y [III] – requieren distintas condiciones de reacción que favorecen la formación de cada uno de ellos. Por tal motivo se realizaron experimentos variando factores tales como (i) relación estequiométrica, (ii) temperatura de reacción y, (iii) tiempo de reacción. Asimismo, se varió la naturaleza de la amina empleada para conocer su influencia en la formación de los productos mencionados. Las aminas estudiadas fueron la dialilamina, anilina y piperidina; éstas se eligieron básicamente por dos razones; el valor de sus  $pK_b$ 's y la naturaleza estructural de sus sustituyentes. En la Tabla 1.1a se presentan las condiciones de reacción con las cuales se obtuvieron los mejores resultados para cada caso particular.

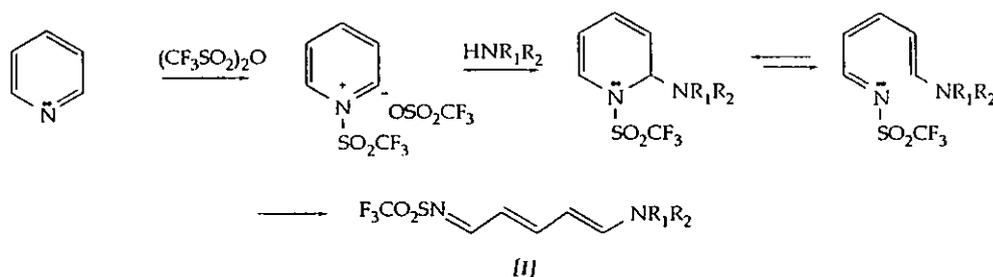
Tabla 1.1a. Datos selectos de rendimientos de [I], [II] y [III] con distintas relaciones molares.

Compuesto	Amina	Relación molar (TTP/ Amina)	Rendimiento (%)		
			(I)	(II)	(III)
[1.3]	Dialilamina	2.00 : 1.00	39	32*	0
	Dialilamina	1.25 : 1.00	42	28	0
	Dialilamina	1.00 : 2.20	10	15	49 <sup>f</sup>
[1.4]	Anilina	2.00 : 1.00	85	0	0
	Anilina	1.10 : 1.00	99*	0	0
	Anilina	1.00 : 2.10	0	0	95 <sup>g</sup>
[1.5]	Piperidina	1.50 : 1.00	53	26*	0
	Piperidina	1.30 : 1.00	70*	18	9
	Piperidina	1.00 : 2.20	5	8	65

\*-30°C, 20 min., <sup>f</sup> 0°C, 60min, <sup>g</sup> 0°C, 5 min

### 1.1.1. Formación de 6-amino-1-trifluorometansulfonil-1-azahexa-1,3,5-trienos [I].

Como se mencionó anteriormente, el mecanismo de reacción propuesto para la formación de [II] involucra una apertura electrocíclica antecedida por el ataque nucleofílico de una amina sobre el C2 de la sal de piridonio; el producto obtenido rápidamente se isomeriza hasta obtener una conformación todo-*trans* (Esquema 1d).



Esquema 1d.

Los informes en la literatura,<sup>18,19</sup> indican que los 6-amino-1-azahexatrienos [II] son el producto cinético de la apertura del anillo de piridina, mientras que las cianinas [III] representan el producto termodinámico. Por tal motivo fue necesario utilizar una relación molar adecuada y tiempos cortos de reacción con el fin de disminuir la presencia de [III] como subproducto.

La figura 1.1a muestra la tendencia que presenta la formación del producto [II] en función de la relación molar empleada. Generalmente el producto [1.4-I] -procedente de la anilina- se separa del medio de reacción induciendo su precipitación con el empleo de hexano anhidro, evitando así que el producto ya formado siga reaccionando ya sea con una segunda molécula de TTP o de amina. De esta manera, al manipular las condiciones se obtienen rendimientos cuantitativos de [1.4-I]. Este método probó ser especialmente eficiente para el caso de las aminas aromáticas, donde existe una seria competencia entre la formación de [II] y [III], aún cuando la relación molar empleada no favorezca a este último.

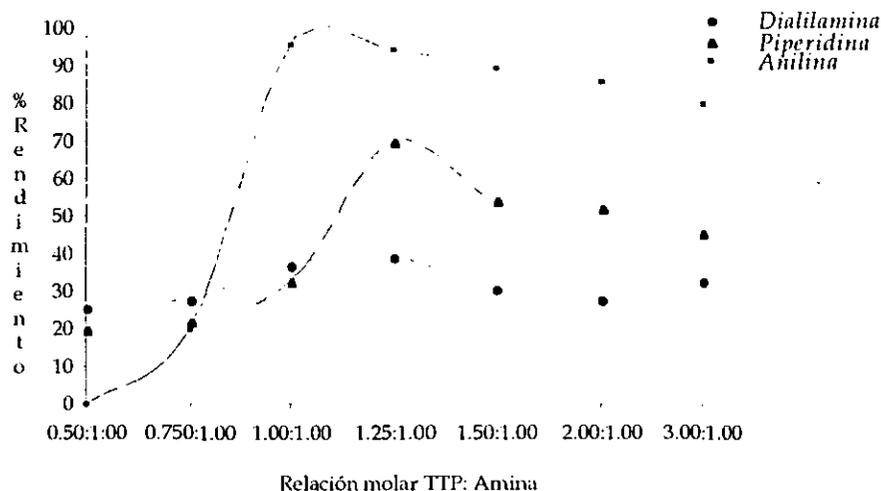


Figura 1.1a. Formación de [I] al variar la relación molar TTP:amina.

Por otra parte, la reacción del TTP con piperidina - [1.5] - y con dialilamina - [1.3] - presenta un comportamiento diferente, existiendo la formación adicional del producto [II], el cual ocurre con extrema rapidez, pero sin que su rendimiento llegue a superar al del producto [I], no obstante contribuye a la disminución del rendimiento global de [1.5-I] y [1.3-I].

Para el caso de [1.5]- piperidina - aunque es notoria la influencia que presenta la relación molar en la formación de productos, los resultados no son tan contundentes como en [1.4]- anilina -. Se observa el predominio de [1.5-I], sin embargo, este producto es inestable al permanecer por largos periodos en disolución.

Adicionalmente, la temperatura de la reacción juega un papel decisivo en la formación de [II]. Este factor no parece influir en la rapidez de formación de [I], sino que determina las condiciones estabilidad tanto de materias primas y como de productos (Figura 1.1b).

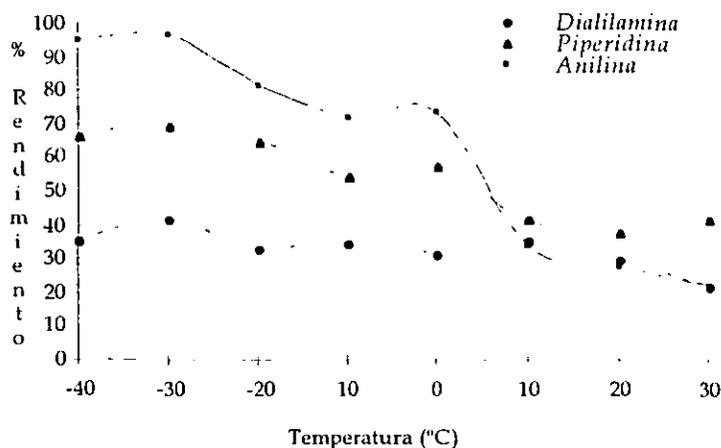


Figura 1.1b. Formación de [I] al variar la temperatura de reacción.

Además, se observó un aumento en los productos de esterificación de las aminas secundarias -piperidina y dialilamina- como consecuencia del incremento en la temperatura de reacción. De la

misma manera, se observó una disminución del compuesto [1.4-I] -procedente de la anilina- conforme aumentó la temperatura, lo anterior se debe a que este compuesto es transformado la sal de N-arilpiridonio (Figura 1.4c, pag. 35).

Las evidencias experimentales recabadas sugieren así, que los resultados óptimos en la formación de este producto estan dados en función de tres aspectos primordiales la relación molar, temperatura de reacción, y principalmente el valor del  $pK_b$  de la amina participante. Este último factor determina en gran medida la relación de productos obtenidos a partir de la apertura del anillo de piridina.

### 1.1.2 Formación de 3-[4-(1'-trifluorometansulfonyl-1',4'-dihidropiridinil)]-6-Amino-1-trifluorometansulfonyl-1-azahexa-1,3,5-trienos [III].

La obtención de este compuesto se caracteriza por los rendimientos bajos y la ausencia total en los casos de aminas primarias y aminas aromáticas; esto se debe aparentemente a inestabilidad de los compuestos [I] precursores de [III].

Por otra parte, en la Figura 1.1c se observa que la formación de este producto [III] depende en cierto grado de la relación molar, sin embargo alcanza una punto donde este factor no conduce al mejoramiento del rendimiento.

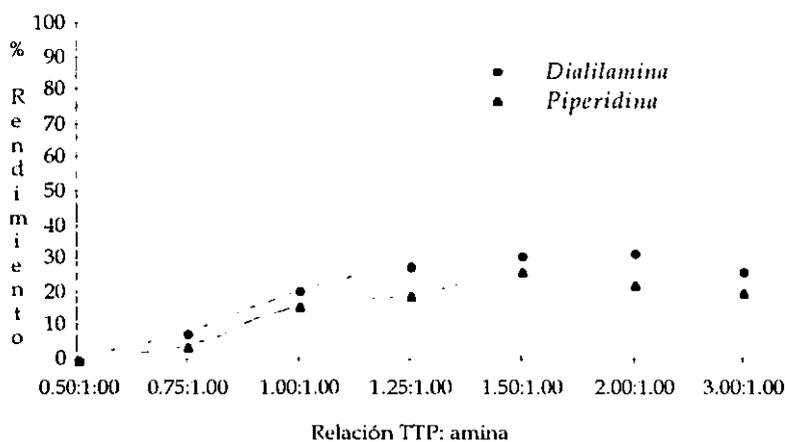


Figura 1.1c. Formación de [III] variando la relación molar TTP:amina.

Asimismo, la temperatura juega un papel complejo en la formación de este producto, ya que favorece dos factores que se contraponen. Por una parte, el incremento la temperatura tiende a mejorar el rendimiento de [III] y por otro lado con el aumento de la temperatura incrementa la aparición de productos de descomposición tales como sales de amonio y de piridonio. De esta manera, los rendimientos de [1.3-II] y [1.5-II] oscilan entre el 25 y 45 % en el mejor de los casos, existiendo un decremento de [1.5-II] -procedente de la piperidina- conforme aumenta la temperatura de reacción ocasionado por la descomposición del producto.

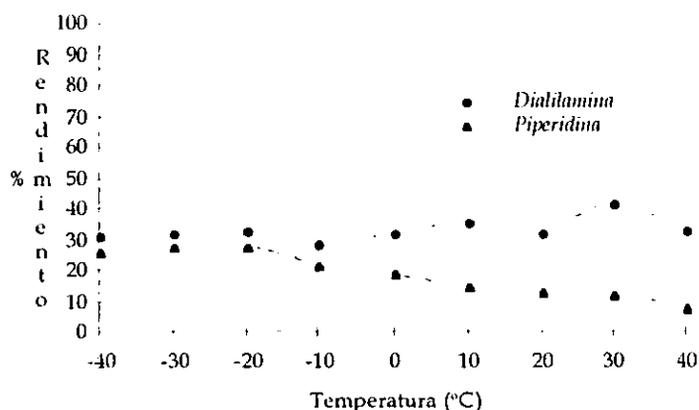
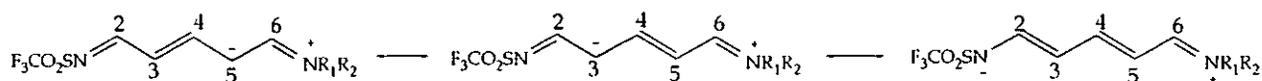


Figura 1.1d. Formación de [II] al variar la temperatura de reacción.

Al analizar estos datos, destaca el caso de la reacción del TTP con anilina, en donde independientemente de las relaciones molares, tiempos o temperaturas de reacción empleadas no existe evidencia de la formación de [1.4-II]. Este hecho no puede ser arbitrariamente ignorado, ya que como se verá (Tabla 1.4a, pag. 33), este tipo de compuesto se encuentra ausente en todos los casos donde se utilizan aminas primarias o aromáticas. Así, en este trabajo de investigación se proponen diversos argumentos para discernir las causas de este comportamiento.

En primera instancia, la diferencia de reactividades tiene su origen en la diferencia en la distribución electrónica de los tres compuestos [II]. En términos generales se conoce que estos compuestos concentran la densidad electrónica sobre los átomos de C3 y C5 (Esquema 1e).



Esquema 1e.

Así, al considerar los tres casos – anilina [1.4-I], dialilamina [1.3-I] y piperidina [1.5-I] –, es evidente que el compuesto [1.4-I] tenderá a presentar una disminución de la densidad electrónica sobre los átomos C3 y C5 con relación a los otros dos casos. Esto se confirma al comparar los valores de  $\delta$  de  $^{13}\text{C}$  para los carbonos 3 y 5 (Tabla 1.1b).

Tabla 1.1b. Datos selectos de desplazamientos químicos de RMN- $^{13}\text{C}$ .

Compuesto	C3 $\delta$ (ppm)	C5 $\delta$ (ppm)
[1.3-I]	114.7	105.7
[1.4-I]	118.2	107.2
[1.5-I]	113.2	102.1

Sin embargo, este argumento sólo funciona en términos comparativos entre [1.3-I], [1.5-I] y [1.4-I], ya que de manera general no existe una clara correlación entre este factor y la formación de [II]. Adicionalmente, los valores de  $\delta$  de  $^{13}\text{C}$  del C5 en los distintos ejemplos sugieren que en esta posición se concentra la mayor densidad electrónica, por lo tanto, será en ésta donde ocurra la incorporación de electrófilos de manera preferencial. Asimismo, cálculos *ab initio* sobre la distribución de las cargas naturales de la molécula [1.1-I]<sup>20</sup> (Figura 1.1e.) confirman las observaciones hechas por

RMN- $^{13}\text{C}$ , donde nuevamente el átomo de C5 presenta la mayor concentración de densidad electrónica.

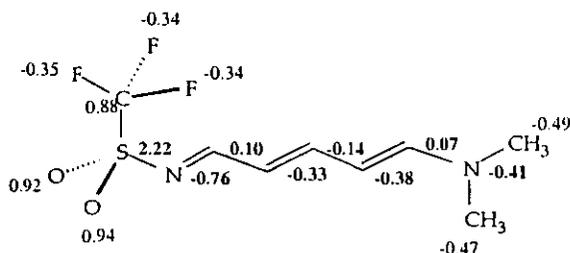
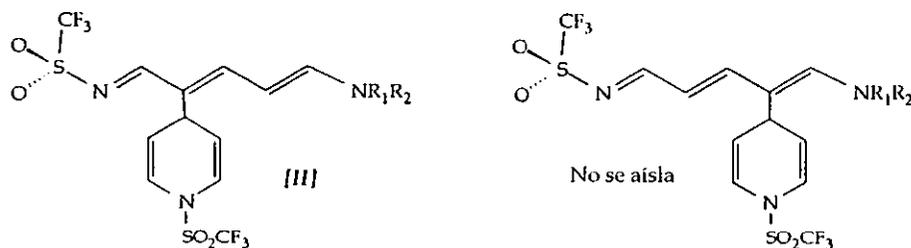


Figura 1.1e. Distribución de cargas naturales.

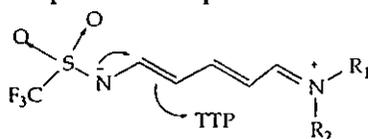
En este sentido, a pesar de los datos anteriores, no se observa el producto del ataque del C5 sobre el TTP, sino que se obtiene como producto único de alquilación el compuesto **III** (Esquema 1f).



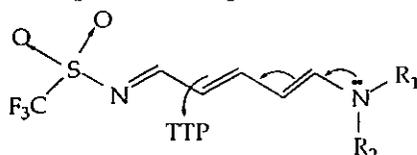
Esquema 1f.

Es posible argumentar que este comportamiento tiene su origen en una selectividad basada en la teoría de dureza y blandura,<sup>21,22</sup> donde la posición C3 de **I** presenta una extrema afinidad por el carácter electrónico del átomo C4 del TTP. Si lo anterior es el caso, entonces la alquilación de **I** procede a través de alguno de los dos casos siguientes:

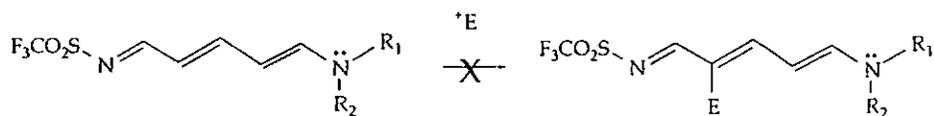
- a) El ataque del C3 sobre el TTP promovido por el N1.



- b) El ataque del C3 sobre el TTP promovido por el N2.

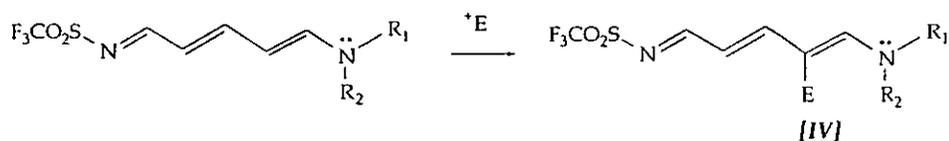


Para aclarar esto, se realizó una serie de experimentos con compuestos del tipo **I** y un número representativo de electrófilos de distinta dureza. Los resultados presentan un solo tipo de sustitución -sobre el C5-, el cual genera compuestos del tipo **IV** (Esquema 1g).



E = Br<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>I, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>3</sub>COCl, F<sub>n</sub>COCl, TTP, MeOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, y Et<sub>3</sub>OBF<sub>6</sub>.

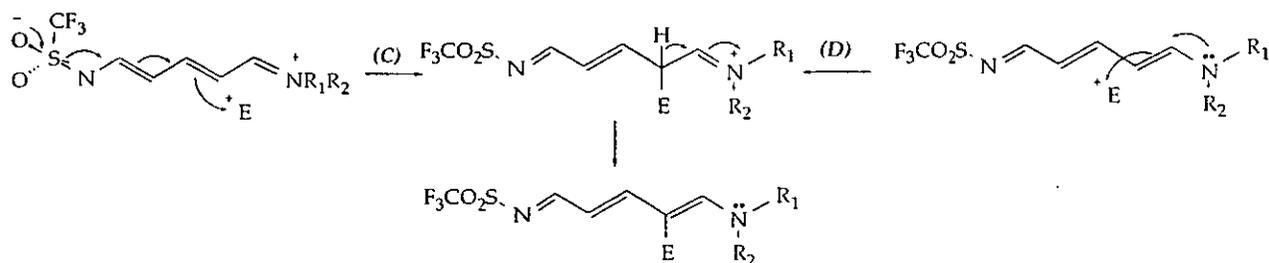
R<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = Etilo ó metilo



E = Br<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>I, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Br,

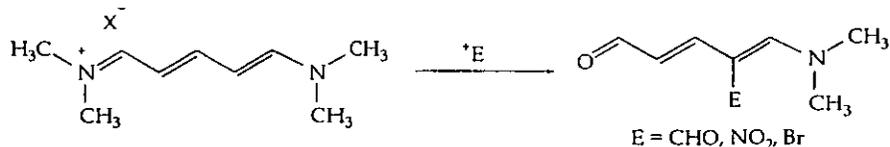
Esquema 1g.

La formación de los productos de tipo [IV] puede explicarse entonces a través de las rutas (C) y (D) (Esquema 1h).



Esquema 1h.

Es posible que las dos rutas participen conjuntamente en la formación de [IV], aunque los rendimientos con los cuales se obtienen los productos son extremadamente bajos (1 al 6%). Asimismo, los informes en la literatura sobre los ataques de carbonos δ en enaminas de alta conjugación son poco conocidos. En cambio, sí existen diversos ejemplos donde se obtienen 5-aminopenta-2,4-dienales -estructuras que son electrónicamente análogas a estos compuestos- con incorporación de electrófilos en las posiciones C4 (equivalente a la posición β del grupo enamino) (Esquema 1i).



Esquema 1i.

Estos hechos sugieren que la incorporación de electrófilos a los sistemas [I] ocurren exclusivamente a través de la participación del grupo NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> -ruta (D) -. Lo anterior explica el

comportamiento de los compuestos procedentes de las aminas primarias y aromáticas -tales como [1.4-I] - en donde la basicidad del fragmento amino es tal que no permite la formación de productos de tipo [III] y [IV].

Sin embargo, la presencia de [III] -cuya formación ya se confirmó que no ocurre por alquilación directa del C3- necesariamente introduce la existencia de algún tipo de transposición dentro del mecanismo de reacción operante. Diversos ejemplos en la literatura<sup>23</sup> indican que el ataque nucleofílico de las enaminas ocurre generalmente en la posición C3 [Figura 1.1e. (a)].

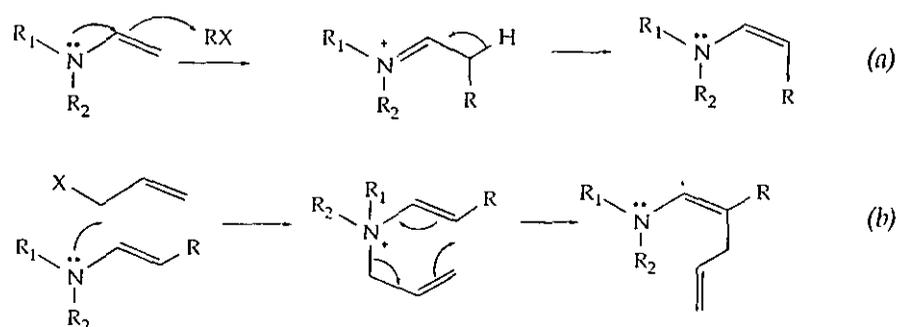
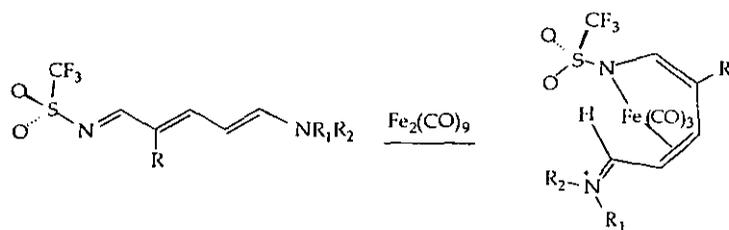


Figura 1.1e. Alquilación de enaminas.

Sin embargo, cuando existe la presencia de electrófilos  $\alpha,\beta$ -insaturados tales como halogenuros de alilo o bencilo, se presenta un mecanismo de C-alquilación que ocurre a través de una transposición de la sal de amonio generada por una N-alquilación [Figura 1.1e. (b)].<sup>24</sup>

Los informes anteriores consideran la participación de los N2 y N1 del compuesto [II] en el ataque directo a la molécula de TTP. En este sentido, los resultados de los cálculos *ab initio* indican que el átomo de nitrógeno con mayor densidad electrónica corresponde al N1 del grupo trifluorometansulfonilamino. Este comportamiento es congruente con la coordinación poco común de los compuestos [1.1-II], [1.2-I] y [1.2-II] con  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  para generar compuestos de coordinación  $\sigma, \pi$  (Esquema 1j).<sup>25</sup>

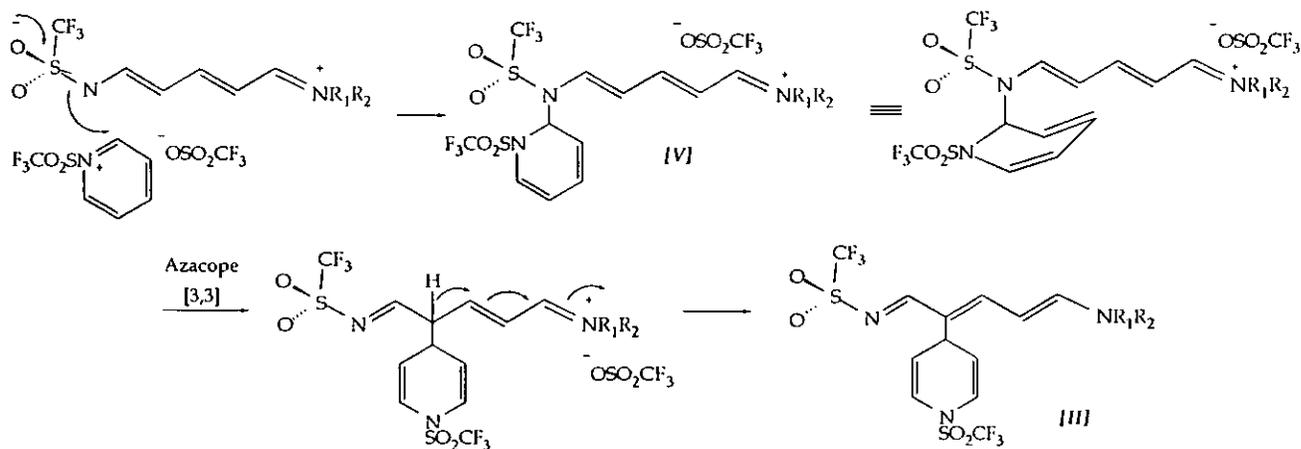


[1.1-II] R = 4'-(1'-trifluorometansulfonil-1',4'-dihidropiridinilo),  $R_1, R_2$  = Metilo

[1.2-I] R = H,  $R_1, R_2$  = Etilo [1.2-II] R = 4'-(1'-trifluorometansulfonil-1',4'-dihidropiridinilo),  $R_1, R_2$  = Etilo

Esquema 1j.

Los datos anteriores y la naturaleza estructural de [III] revelan así, la existencia de un mecanismo de reacción que involucra el ataque inicial del N1 del grupo trifluorometansulfonilamido (Esquema 1k).



Esquema 1k.

Este mecanismo se describe en los siguientes pasos:

*Paso (1)* El ataque nucleofílico del N1 de la betaína [I] sobre el C2' del TTP.

*Paso (2)* La transposición sigmatrópica [3,3] que genera el intermediario C-3-sustituido.

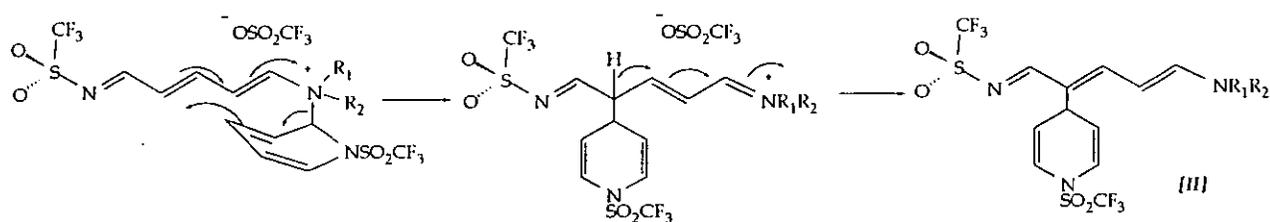
*Paso (3)* La pérdida del protón de la posición C3 para regenerar el sistema 1-azahexa-1,3,5-trieno.

Con esta propuesta es posible explicar el comportamiento del compuesto [1.4-I] -anilina- y su participación en la formación de [1.4-III]. Como se mencionó anteriormente, el primer paso involucra necesariamente la existencia de la molécula en forma betaínica -donde la carga negativa se distribuye en el grupo trifluorometansulfonamido y la carga positiva en el grupo amino-; sin embargo, en el caso de [1.4-I] el grupo fenilo no estabiliza la carga positiva tan eficientemente como lo hacen los sustituyentes de las aminas secundarias. De tal manera que ocurre con mayor rapidez la reciclación de [1.4-I] para generar la respectiva sal de N-piridonio que el ataque a una molécula de TTP para producir [1.4-III].

Así entonces, aunque el mecanismo de reacción es capaz de ofrecer una explicación razonable del comportamiento anterior, no explica la ausencia de [III] para los casos de la dipropil- y dibutilamina, -[1.6] y [1.7], respectivamente- en los cuales se obtienen solamente los compuestos [I] y [III] con rendimientos que varían del 13 al 26 % (Tabla 1.2a, pag. 16). Sin embargo, con las dimetil- y dietilamina se obtienen los compuestos [III] con rendimientos del 31 al 45% (Tabla 1.2a); esto último ocurre a pesar de la similitud entre los valores de  $pK_b$  de las cuatro aminas señaladas.

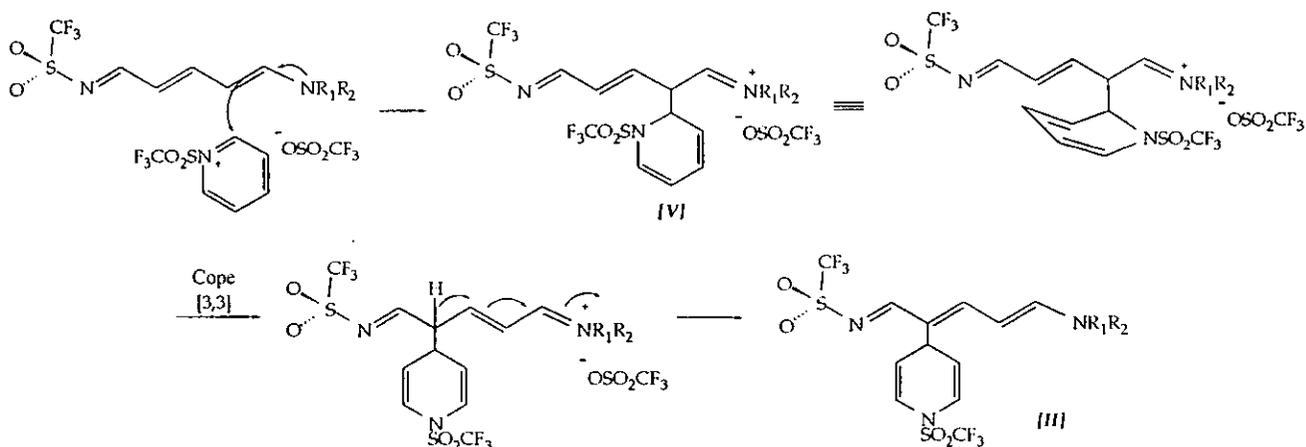
Las observaciones anteriores indican claramente que el mecanismo de reacción depende tanto de la basicidad del fragmento amino -la reacción no procede con aminas primarias, aromáticas o aquéllas que contengan grupos electroattractores- así como del tamaño del grupo amino ( $NR_1R_2$ ). Este hecho resulta difícil de explicar en términos del mecanismo antes propuesto, ya que el N1 y el grupo amino ( $NR_1R_2$ ) se orientan en direcciones opuestas en la molécula; por tal motivo el efecto estérico de  $R_1$  y  $R_2$  no debería ser relevante en la formación de [III].

Por otra parte, la posibilidad de que el N2 del grupo amino realice el ataque inicial sobre la segunda molécula de TTP explica la influencia electrónica y estérica del grupo amino. Sin embargo la posibilidad de que ocurra una transposición de este tipo presenta serias restricción geométricas (Esquema 1l).



Esquema 1l.

Lo anterior a la luz de los experimentos del presente trabajo permiten proponer un sólo mecanismo de reacción congruente con los datos experimentales y teóricos. Así, con base en los resultados del Esquema 1g (pag. 11) -en donde se observa la sustitución sobre el C5- y los resultados de los cálculos *ab initio* para este tipo de moléculas (que determinan la mayor concentración de densidad electrónica en este mismo átomo de carbono) se propone el siguiente mecanismo de reacción (Esquema 1m).



Esquema 1m.

Esta propuesta explica con relativa facilidad el comportamiento de este tipo de reacción, la cual incluye los siguientes observaciones:

- La influencia de la basicidad en la formación de **[III]**.
- El efecto estérico del grupo amino ( $\text{NR}_1\text{R}_2$ ) sobre la formación de **[III]**.
- La reactividad de la posición C5 del compuesto **[II]** con diversos electrófilos (Esquema 1g)

Finalmente, a pesar de que algunos detalles de este mecanismo faltan por esclarecerse, la propuesta es congruente con la evidencia experimental y teórica recabada sobre este tema.

### 1.1.3. Formación de Trifluorometansulfonatos de bis(N,N-diamino)pentametinos [III] (Cianinas).

La formación de cianinas es una reacción que ocurre con extrema facilidad y generalmente representa el producto principal de la apertura de las sales de piridonio.<sup>26</sup> Este comportamiento tiene su origen en la extrema estabilidad que presentan estas sales, sin embargo ésta depende de la naturaleza del grupo amino y su capacidad de estabilizar eficientemente una carga formal positiva.

Por otro lado, los datos experimentales de [1.4] indican que la relación molar (TTP:amina) también juega un papel fundamental en la formación de [1.4-III] (Figura 1.1f).

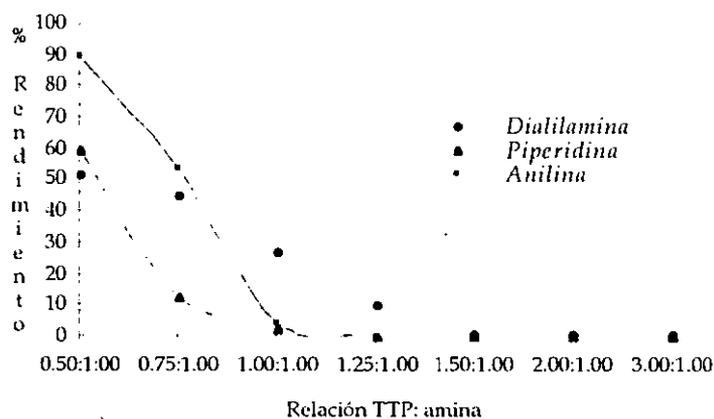


Figura 1.1f. Formación [III] variando la relación molar TTP:amina.

Adicionalmente se pudo constatar que al variar la temperatura de la reacción, se incrementan los rendimientos de [1.3-III] -procedente de la dialilamina- y [1.5-III] -procedente de la piperidina- cuando se utiliza la adecuada relación molar TTP:amina (1.00:2.00) (Figuras 1.1g).

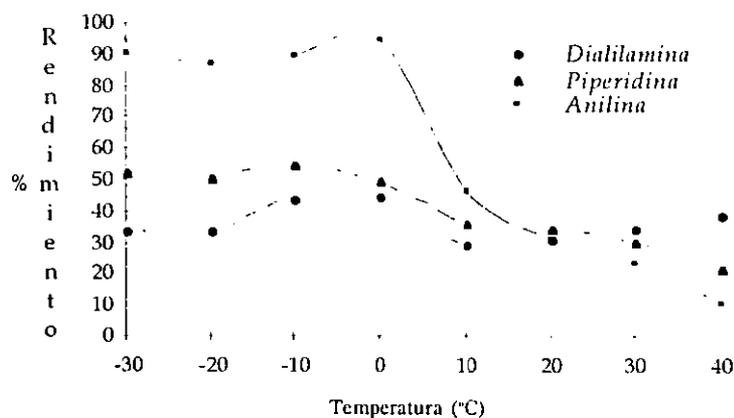


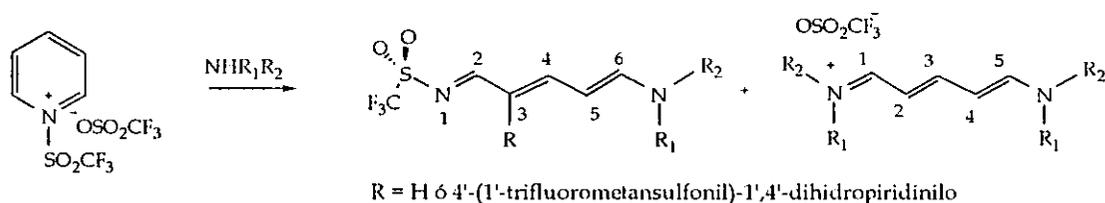
Figura 1.1g. Formación de [III] al variar la temperatura.

Sin embargo, al igual que en este último caso los compuestos procedentes de la piperidina [1.3-III] y [1.5-III] muestran indicios de descomposición cuando la temperatura excede los 30°C.

Adicionalmente se llevó a cabo la reacción modificando los tiempos de reacción, para tal caso se utilizó la dialilamina en un relación molar TTP:amina (1:00:2.00) a una temperatura de reacción de  $-30^{\circ}\text{C}$ . Para los casos de [1.3-III] y [1.5-III] los datos experimentales muestran que los productos -procedentes de la piperidina- resultan inestables cuando permanecen largos periodos en disolución. Asimismo, el compuesto [1.4-III], disminuye su rendimiento al incrementar la temperatura de reacción. Lo anterior se debe a que la mayores temperaturas se favorece la reciclación de este compuesto.<sup>27</sup>

## 1.2. Apertura Nucleofílica de la sal de TTP con aminas secundarias alicíclicas y aromáticas

Con el objeto de estudiar los efectos electrónicos y estéricos del fragmento amino sobre el comportamiento químico y biológico de los 1- trifluorometansulfonyl-6-amino-1-azahexa-1,3,5-trienos, se realizó la síntesis respectiva utilizando aminas de distinta naturaleza, de acuerdo con las condiciones estándares de reacción [ $-30^{\circ}\text{C}$ , relación molar TTP:amina (1.20:1.00)].



Esquema 1n.

En el primer estudio se realizó la síntesis de derivados de 1-trifluorometansulfonyl-1-azahexa-1,3,5-trienos con aminas secundarias alicíclicas y aromáticas (Esquema 1n). Así entonces, se observó que la apertura nucleofílica de la sal de TTP no ocurre de manera cuantitativa, sino que se presenta la esterificación de las aminas— como reacción de competencia— para generar trifluorometansulfonylamidas (1-8%). La relación de los productos dependió en gran medida de la naturaleza electrónica y del tamaño de la amina participante (Tabla 1.2a).

Tabla 1.2a. Relación de productos obtenidos a partir del TTP y aminas secundarias alicíclicas y aromáticas.

Compuesto	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	(% ) Rendimiento		
		(I)	(II)	(III)
[1.1]	Dimetilamina*	11	31	37
[1.2]	Dietilamina	18	24	31
[1.3]	Dialilamina	39	22	16
[1.6]	Dipropilamina	19	0	26
[1.7]	Dibutilamina	23	0	13
[1.8]	Metilfenilamina	65 <sup>§</sup>	0	0
--	Difenilamina	0	0	55 <sup>f</sup>
--	Difenilamina	0	0	0

\*Debido a sus características físicas no fue posible determinar con exactitud la relación molar empleada. <sup>§</sup> Utilizando una relación TTP:amina (1:00:2.10). <sup>f</sup> Utilizando una relación TTP:amina (1:25:1.00).

Los resultados obtenidos con los compuestos [1.1], [1.2], [1.3], [1.6] y [1.7] permitieron entender el comportamiento de esta reacción. Sin embargo, en Tabla 1.2a destacan los casos de las dos aminas secundarias aromáticas -metilfenilamina y difenilamina-. En el caso de [1.8] no existe

formación de los productos [III] debido a la basicidad de la metilfenilamina. Por otra parte, la ausencia de reacción para el caso del TTP y la difenilamina sugiere que la formación de [II] depende de igual manera de la basicidad de la amina y del efecto estérico de la misma. Sin embargo, para este caso específico, la ausencia de reacción parece depender mayoritariamente del tamaño de la amina, ya que, la reacción procede aún con aminas que poseen valores menores de  $pK_b$ .

### Datos Estructurales

La caracterización espectroscópica de los 1-trifluorometansulfonil-6-amino-1-azahexa-1,3,5-trienos se llevó a cabo a través de las técnicas espectroscópicas uv-vis, Infrarrojo, RMN- $^1H$ , RMN- $^{13}C$ , espectrometría de masas y difracción de rayos X cuando fue posible obtener un monocristal adecuado.

Los compuestos de naturaleza meropolimetina –aquéllos que presentan grupos electroattractores y grupos electrodonadores unidos a través de un sistema conjugado– presentan una extensa deslocalización electrónica a través del sistema  $\pi$  conjugado.<sup>28,29</sup> Este fenómeno se pone de manifiesto en las características generales de los espectros electrónicos de absorción (Figura 1.2a).

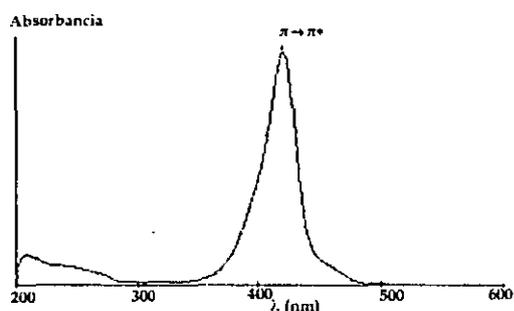


Figura 1.2a. Espectro electrónico de absorción del compuesto [1.3-I].

Los espectros electrónicos de absorción de los compuestos de tipo [I], [II] y [III] de aminas secundarias presentan características muy similares. En estos espectros sobresalen dos aspectos, la intensidad de la banda principal de absorción y la posición relativa de la misma. Con relación al primer aspecto, el coeficiente de absortividad molar de esta banda oscila alrededor de  $\epsilon_{\log} 5.0$ , por tal motivo, la intensidad de ésta sólo puede ser atribuida a transiciones de tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ . La  $\lambda_{max}$  en 419 nm correspondiente a las bandas K, siendo una clara manifestación del efecto auxocrómico del fragmento amino incluido en el sistema pentametino.<sup>30</sup>

Otro hecho relevante, fue conocer la existencia de la participación del fragmento trifluorometansulfonilo como grupo auxocrómico en los espectros electrónicos de absorción de estos compuestos. Se sabe que las sulfonas alifáticas resultan transparentes en la región del ultravioleta-visible debido a que el átomo de azufre carece de pares de electrones no enlazantes y el átomo de oxígeno mantiene los suyos fuertemente unidos. No obstante, cuando éstas se encuentran conjugadas con algún cromóforo contribuyen a las posiciones de las bandas de absorción. Debido a esto y a la disposición del grupo trifluorometansulfonilo con respecto al cromóforo, se puede suponer que el grupo sulfona actúa de manera sinérgica con el grupo amino en el efecto batocrómico observado en estas bandas de absorción.

Tabla 1.2b. Datos selectos de bandas de absorción para los compuestos [1.3-I], [1.3-II] y [1.3-III].

Compuesto	$\lambda$ (nm)	Asignación	$\epsilon_{\log}$
[1.3-I]	419	Bandas K	5.09
[1.3-II]	419	Bandas K	4.97
[1.3-III]	417	Bandas K	5.12

La Tabla 1.2b muestra las  $\lambda_{\max}$  de los tres de compuestos procedentes de la reacción del TTP con la dialilamina. Como se puede evidenciar al comparar los valores de éstos, el grupo trifluorometansulfonilo tiene un influencia mínima en las características generales de estos espectros, por lo que se atribuye tanto la posición de  $\lambda_{\max}$  como su intensidad, a las propiedades exclusivas del fragmento 1-azahexa-1,3,5-trieno.

Por otra parte, los espectros de absorción en la región del infrarrojo de los compuestos trifluorometansulfonil-1-azahexatrienos presentan como característica principal las bandas de absorción asociadas al grupo trifluorometansulfonilo ( $\text{CF}_3\text{SO}_2$ ). Primeramente, el  $\text{SO}_2$  se observa a través de una banda de absorción intensa alrededor de  $1260\text{cm}^{-1}$  asociada a una de intensidad media en las inmediaciones de  $1110\text{cm}^{-1}$ . Asimismo, las bandas en  $1180$  y  $660\text{cm}^{-1}$  corresponden al grupo  $\text{CF}_3$  y las de  $1550$ - $1600\text{cm}^{-1}$  indican la presencia de un sistema conjugado  $\text{N}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ ; se observa también las bandas características correspondientes al fragmento amino de cada caso. Como dato relevante se observa una banda de intensidad media en  $860$ - $890\text{cm}^{-1}$  la cual corresponde a la vibración fuera del plano del sistema diénico y sugiere la existencia de una conformación todo-*trans*.<sup>31</sup>

Adicionalmente, los compuestos que contienen el grupo 4'-(1'-trifluorometansulfonil)-1',4'-dihidropiridinilo en el C3 ([1.1-III] - [1.3-II]) presentan una apariencia ligeramente más compleja que los compuestos arriba señalados, las figuras dominantes para estos espectros continúan siendo las bandas asociadas al grupo trifluorometansulfonilo y al sistema conjugado  $\text{N}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ . La principal modificación respecto a los 1-trifluorometansulfonil-1-aza-hexa-1,3,5-trienos simples es la aparición de una banda en las inmediaciones  $1630\text{cm}^{-1}$ , asociada a los enlaces dobles no conjugados presentes en el fragmento dihidropiridina. Asimismo, los compuestos de tipo [III] presentan absorciones características del sistema pentametino en números de onda muy semejante a los observados para los dos casos anteriores. Este hecho es congruente con las observaciones realizadas a través de los espectros electrónicos para tales compuestos. De la misma manera, también se encuentra presente la banda de vibración fuera del plano correspondiente al sistema conjugado en *trans* en las inmediaciones  $900\text{cm}^{-1}$ . Adicionalmente, se observan las bandas de absorción del grupo trifluorometansulfonato.

En lo que respecta a la caracterización de los compuestos, ésta se realizó en gran medida a través de experimentos de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y en algunos casos  $^{19}\text{F}$ . Para ejemplificar el método de elucidación estructural de estos compuestos, se tomaron como ejemplos específicos los casos de los compuestos [1.3-I], [1.3-II] y [1.3-III].

El espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Figura 1.2b) muestra la presencia de un solo isómero en disolución, puesto que solamente se observa un sólo conjunto de señales. Los grupos alilo del fragmento amino aparecen como señales complejas sobrepuestas en valores aproximados de  $\delta$  4.20, 5.38 y 5.90.

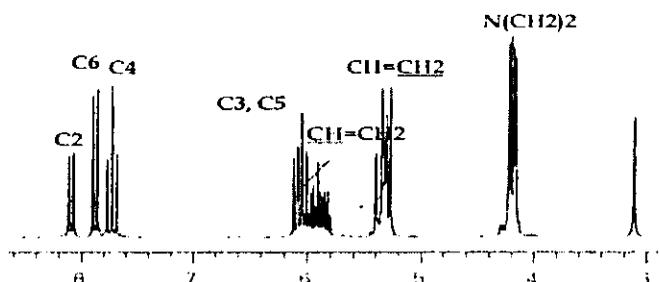


Figura 1.2b. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) del compuesto [1.3-I] en acetona- $\text{d}_6$ .

Las señales dobles en  $\delta$  8.13 y 7.85 por su desplazamiento químico y su multiplicidad fueron asignadas a las señales producidas por los protones C2-H y C6-H respectivamente. El experimento 2D COSY, muestra claramente las correlaciones entre la señal asignada al C2-H y la señal doble de dobles en  $\delta$  6.09 (C3-H), y la señal asignada a C6-H con la señal triple en  $\delta$  6.05 (C5-H), permitiendo asignar, por exclusión, la señal triple en  $\delta$  7.74 a C4-H, que se comprueba por las interacciones con las señales de C3-H y C5-H.

A través del experimento 2D de correlación espacial NOESY, se estableció de manera inequívoca la disposición espacial entre los diversos protones, confirmando así la conformación *todo-trans*. Además permitió asignar las señales del fragmento amino, ya que se observó la correlación entre la señal doble en  $\delta$  7.85 (C6-H) y la señales en  $\delta$  4.23 correspondiente a los protones (NCH<sub>2</sub>), así como la señal triple en  $\delta$  6.05 (C5-H) correlacionó con la señal en  $\delta$  4.18 (NCH<sub>2</sub>)(Figura 1.2c).

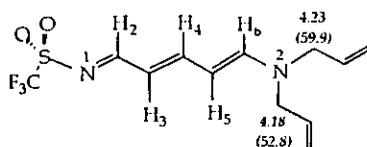


Figura 1.2c. Asignación de valores selectos de  $\delta$  para el compuesto [1.3-I].

Por otra parte, en el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  se observan todas las señales de los átomos de carbono del compuesto, sobresaliendo los siguientes aspectos. La señal cuádruple en  $\delta$  120 ppm ( $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), asignada al átomo de carbono del grupo trifluorometilo, y cuya señal para RMN- $^{19}\text{F}$  se encuentra en  $\delta$  -85.56 (el desplazamiento químico de esta señal es característica del grupo trifluorometansulfonilo).

La correlación entre las señales de RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}$  a través del experimento 2D HMQC, permitió la asignación inequívoca de cada una de las señales. La señal asignada al C6-H en el espectro de RMN- $^1\text{H}$  presentó correlación con la señal en  $\delta$  162.6 (C6), mientras que las señales de C5-H y C4-H correlacionaron con las señales en  $\delta$  105.7 y 167.8 respectivamente. Por último, las señales en  $\delta$  114.7 y 173.2 por su correlación con las señales de C3-H y C2-H, fueron asignadas a los carbonos C3 y C2. Finalmente, las señales en  $\delta$  4.23 y 4.18 correlacionan con las señales en  $\delta$  59.9 y 52.8.

Por otra parte, resulta importante mencionar que de manera sistemática se observa una inequivalencia química entre los átomos de carbono del grupo amino, lo que es congruente con lo observado para las señales de este fragmento en el espectro de RMN- $^1\text{H}$ . Esto es un claro indicio de la rotación impedida del enlace C6-N2, lo que confirma el aumento en el orden de enlace de este fragmento.

Así entonces, se procedió a determinar la energía de la barrera de rotación del enlace C6-N2 utilizando el método de coalescencia de picos<sup>32</sup> en RMN-<sup>13</sup>C. El seguimiento de los picos se realizó hasta alcanzar una temperatura de 403 K utilizando como disolvente DMSO-d<sub>6</sub> sin llegar a observar alguna tendencia a la coalescencia. En tales condiciones se calculó una  $\Delta G^\ddagger > 22$  Kcal mol<sup>-1</sup>, lo anterior se repitió de manera constante con una serie importante de compuestos del tipo [II]. El valor energético de la barrera de rotación del enlace C6-N2 indica un fuerte carácter de enlace doble, esto último puede racionalizarse en términos de la extensa deslocalización electrónica existente en este tipo de moléculas.

Con relación al compuesto de tipo [III], la modificación principal de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H tiene lugar como resultado de la sustitución del átomo de hidrógeno C3-H por el grupo 4'-(1'-trifluorometansulfonil)-1',4'-dihidropiridinilo con respecto a aquellos del tipo [II], y podemos resumirlas en los siguientes hechos. Debido a la ausencia de átomo de hidrógeno C3-H, las señales asignadas a C2-H en  $\delta$  7.98 y a C4-H en  $\delta$  7.87 cambian de multiplicidad y ahora aparecen como una señal sencilla y otra doble respectivamente (Figura 1.2d). Adicionalmente, un conjunto de tres nuevas señales aparecen en el espectro con desplazamientos químicos aproximados en  $\delta$  4.71, 5.09 y 6.50 con una relación de integración 1:2:2, las cuales se asignaron a los protones C4'-H, C3'-H y C5'-H, y finalmente para C2'-H y C6'-H de la dihidropiridina.

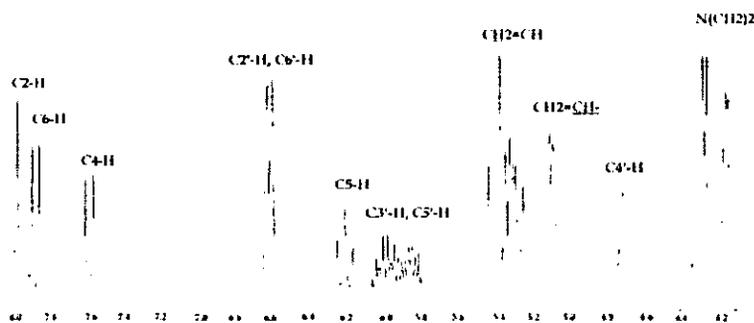


Figura 1.2d. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) del compuesto [1.3-II] en acetona-d<sub>6</sub>.

Las asignaciones anteriores pudieron ser corroborados mediante el experimento 2D COSY, la señal ancha en  $\delta$  4.71 muestra correlación con la de  $\delta$  5.09 (C3'-H y C5'-H); asimismo, esta última presenta correlación con la señal en  $\delta$  6.50.

Por otra parte, los valores de las constantes de acoplamiento medidas entre los átomos de hidrógeno vecinos –C4-H, C5-H y C6-H– permitieron proponer una conformación *s-trans* para el dieno conjugado C3=C4-C5=C6. La falta de acoplamiento del átomo de hidrógeno C2-H impide la determinación directa de la conformación de la entidad 1-azadieno N1=C2-C3=C4. Sin embargo, el experimento 2D NOESY permitió confirmar el arreglo *todo-trans* de la molécula en cuestión así como asignar las señales del fragmento amino (Figura 1.2e).

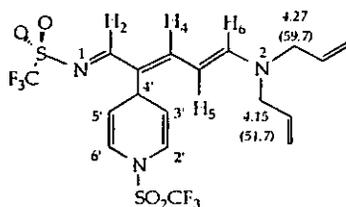


Figura 1.2e. Asignación de valores selectos de  $\delta$  del compuesto [1.3-II].

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura 1.2f) las señales de los átomos de carbono de los grupos  $\text{CF}_3$ , son químicamente equivalentes, lo que permite observar una sola señal cuádruple. Este hecho también se manifiesta en el espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  del compuesto, donde se observa una señal en  $\delta$  -82.3.

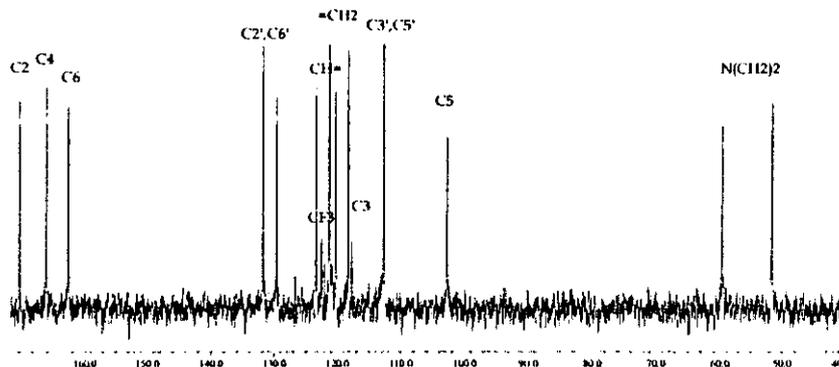


Figura 1.2f. Espectro RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz) del compuesto [1.3-II] en acetona- $\text{d}_6$ .

La aparición de tres nuevas señales (dos en la región de carbonos  $sp^2$  y una en la región de carbonos  $sp^3$ ) confirma la naturaleza simétrica del sustituyente en la posición 3 y el libre giro del enlace C3-C4, asimismo, la intensidad de la señal en 114 ppm decrece por efecto de la tetrasustitución. La asignación individual de las dos nuevas señales de los átomos de carbono olefinicos se realizó con base en las correlaciones heteronucleares obtenidas a través del experimento 2D HMQC. Así entonces, los hidrógenos de C3-H y C5-H se relacionan con la señal en  $\delta$  113.1, mientras que los hidrógenos de C2-H y C6-H lo hacen con la señal de  $\delta$  121.1.

Para estos compuestos se vuelve a presentar una inequivalencia química para los átomos de carbono adyacentes al átomo de N2. Ante tales circunstancias, se intentó calcular el valor de la barrera de rotación utilizando experimentos de RMN- $^{13}\text{C}$  a temperatura variable, sin lograr alcanzar la temperatura de coalescencia en las condiciones experimentalmente posibles. Lo anterior sugiere que al igual que en el caso de los compuestos de tipo [I], la energía de la barrera de rotación resulta demasiado alta para ser determinada a través de técnicas de RMN.<sup>33</sup>

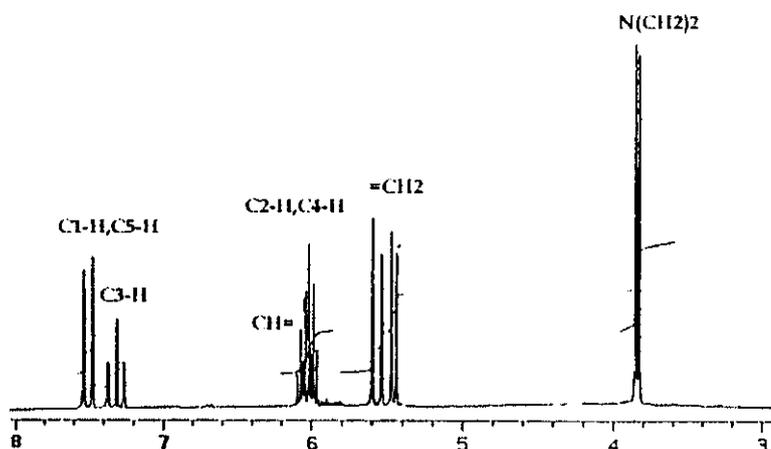
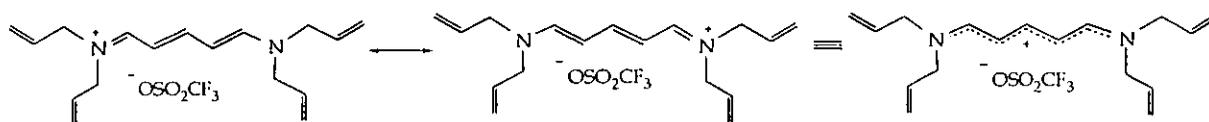


Figura 1.2g. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) del compuesto [1.3-III] en acetona- $\text{d}_6$ .

Por otra parte, la simplicidad de los espectros de RMN- $^1\text{H}$  de los compuestos [III] (Figura 1.2g) implican una estructura deslocalizada simétrica, la cual puede ser representada a través del siguiente híbrido de resonancia (Esquema 1o).



Esquema 1o.

La señal doble en  $\delta$  7.59, por su multiplicidad y su desplazamiento químico se asignó a los átomos de hidrógeno C1-H y C5-H. La señal triple en  $\delta$  7.30 se asignó al C3-H con base en su valor de integración y finalmente el triplete en  $\delta$  6.15 se asignó a los átomos de hidrógeno C2-H y C4-H. De manera semejante a los casos anteriores, las constantes de acoplamiento ( $\sim 12\text{Hz}$ ) sugieren una conformación todo-*trans*.

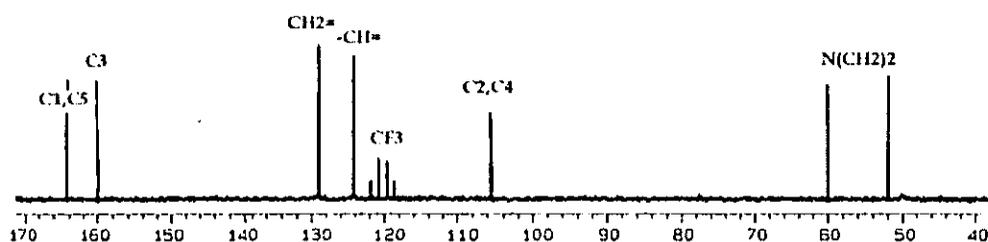


Figura 1.2h. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz) del compuesto [1.3-III] en acetona- $\text{d}_6$ .

Las correlaciones observadas entre las señales para los átomos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  a través del experimento de HMQC, permitió asignar fácilmente las señales de los átomos de carbono correspondientes a cada caso. De manera similar, se asignaron las señales correspondientes al fragmento amino, en este caso, nuevamente existe una inequivalencia química en los átomos de carbonos adyacentes al nitrógeno (Figura 1.2h). La señal cuádruple en  $\delta$  120.1 (RMN- $^{13}\text{C}$ ) y la señal observada en el espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  ( $\delta$  -79.1) confirman la presencia del anión trifluorometansulfonato. La asignación estructural y conformacional se hizo por comparación de datos con los dos ejemplos anteriores (Figura 1.2i).

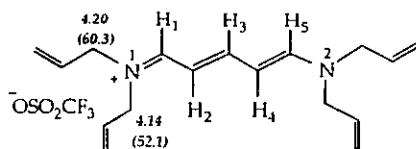


Figura 1.2i. Asignación de valores selectos de  $\delta$  del compuesto [1.3-III].

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos [I], [II] y [III], obtenidos a partir de aminas secundarias presentan características generales muy similares, donde se repiten de manera casi constante las características estructurales observadas para estos compuestos en disolución. Las pequeñas variaciones que existen entre los valores determinados a través de estas técnicas, parecen tener su origen en factores experimentales de medición tales como temperatura y concentración. Así entonces, este tipo de compuestos no parece tener un patrón de comportamiento que pueda ser atribuido a la influencia del grupo  $\text{NR}_2$ .

### Estructura Cristalina de [1.3-I].

Los datos cristalográficos revelan características estructurales similares a las informadas por Toscano.<sup>3</sup> En todos los casos estudiados la entidad 1-azahexa-1,3,5-trieno es esencialmente plana con una conformación *s-trans*, *s-trans*.

Los datos relevantes lo constituyen las longitudes de enlace entre átomos  $\text{C6-N2}$  y  $\text{C2-N1}$ , [1.308(4) Å y 1.349(4)]. Comparando las longitudes de estos enlaces con los valores informados en la literatura [ $\text{C}=\text{C}-\text{Nsp}^2$  (1.355 Å) y  $\text{C}=\text{C}-\text{Nsp}^3$  (1.416 Å)  $\text{C}-\text{Csp}^2=\text{N}-\text{C}$  (1.280 Å)],<sup>34</sup> es claro que existe un patrón de enlace corto y uno largo respectivamente.

Adicionalmente, la suma del ángulo de enlace del  $\text{N2}$  ( $359.0^\circ$ ) corresponde a una geometría trigonal plana, indicando así una hibridación  $sp^2$  para este átomo. Asimismo, la longitud de enlace correspondiente al enlace  $\text{N1-S}$  [1.562 (Å)] es menor a los valores informados para el respectivo enlace sencillo. La distancia  $\text{N-S}$  para sulfonilamidas de tipo aromático es de 1.642 Å, mientras que la longitud de enlace correspondiente a un enlace doble  $\text{N}=\text{S}$  es de 1.541 Å. Estas observaciones sugieren la participación de los orbitales  $3d$  del  $\text{S}$  y  $2p$  del  $\text{N1}$  en el fenómeno de retrodonación  $\text{N2}=\text{S}$ , de tal manera que la magnitud de éste es tal que este enlace se considera prácticamente doble.

Las observaciones anteriores son una clara manifestación de la extensa deslocalización electrónica existente en este tipo de compuestos, generada en principio por la naturaleza captodativa de los dos grupos presentes en los extremos opuestos de la molécula.

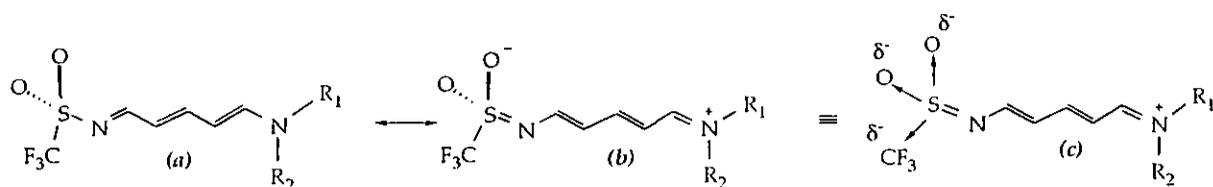


Figura 1.2j. Representación esquemática de las distribuciones electrónicas en estado sólido.

Lo anterior pone de manifiesto la existencia de una estructura distinta a la forma neutra (a), sino que se puede concebir a esta molécula como una betaina, con una carga positiva sobre el átomo de  $\text{N2}$  y con una carga negativa distribuida de manera uniforme sobre los dos átomos de oxígeno de la sulfona (b), o con la participación conjunta del grupo  $\text{CF}_3$  como un grupo inductor (c) (Figura 1.2j).

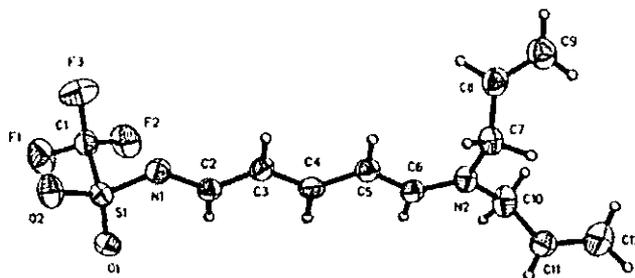


Figura 1.2k. Diagrama ORTEP del Compuesto [1.3-I]. Elipsoides térmicos al 30 % de probabilidad.

A través del análisis de los ángulos de torsión es posible determinar la orientación de los grupos amino y trifluorometansulfonilo (Tabla 1.2c).

Tabla 1.2c. Datos selectos de los ángulos de torsión del compuesto [1.3-I].

Planos	Ángulos (°)
C5-C6-N2-C7	3.47
C5-C6-N2-C8	176.62
C3-C2-N1-S	177.11
C2-N1-S-O1	16.96
C2-N1-S-O2	155.00
C2-N1-S-CF3	-95.68

La Figura 1.2l ilustra la disposición del grupo trifluorometansulfonilamido, donde ninguno de los átomos del grupo  $\text{SO}_2\text{CF}_3$  se encuentra en el mismo plano que el fragmento 1-azahexa-1,3,5-trieno (a). Asimismo, existe una conformación pseudo-*trans* del grupo trifluorometansulfonilo con respecto al átomo C3 del 1-azahexatrieno (b).

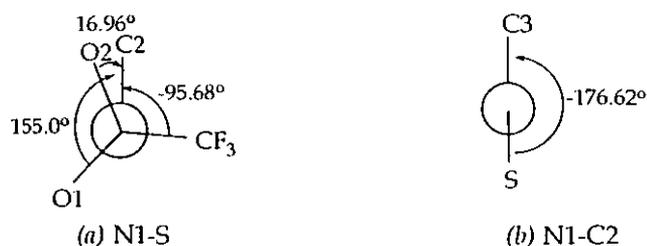


Figura 1.2l. Proyecciones de Fischer para los enlaces S-N1 y N1-C2 de [1.3-I].

Las proyecciones de Fischer de los enlaces S-N1 y N1-C2 revelan la existencia de una conformación *E* del grupo imino, de tal manera que los átomos de oxígeno de la sulfona se encuentran alejados del C3-H, lo que explica la ausencia de puentes de hidrógeno entre estos átomos. (Figura 1.2m) Esta misma conformación de la molécula parece estar presente en disolución, ya que el valor de  $\delta$  de C3-H en RMN- $^1\text{H}$  no corresponde a un hidrógeno de esas características.

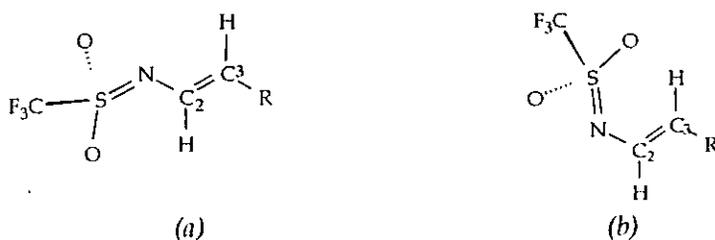


Figura 1.2m. Conformación del fragmento S-N1-C2-C3.

Por otra parte, el cristal se encuentra ordenado en pares de moléculas que se mantienen unidas a través de interacciones C-H $\cdots$ N entre los N1 del grupo trifluorometansulfonilo y los C3-H del azahepta-1,3,5-trieno. [N1 $\cdots$ H3 ( $x, 0.5-y, 0.5+z$ ) 2.531 Å](Figura 1.2n).

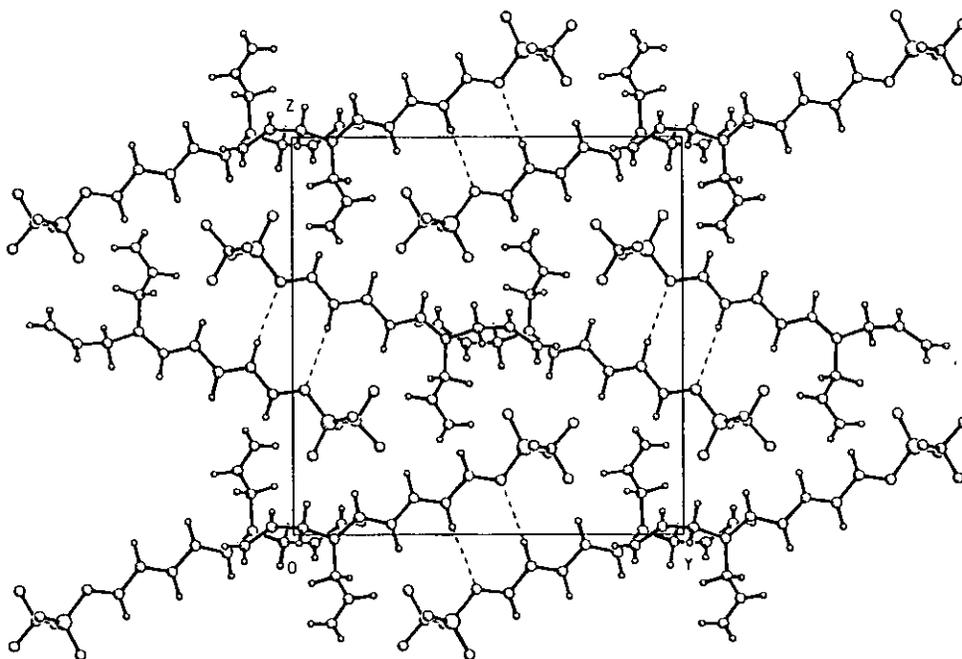
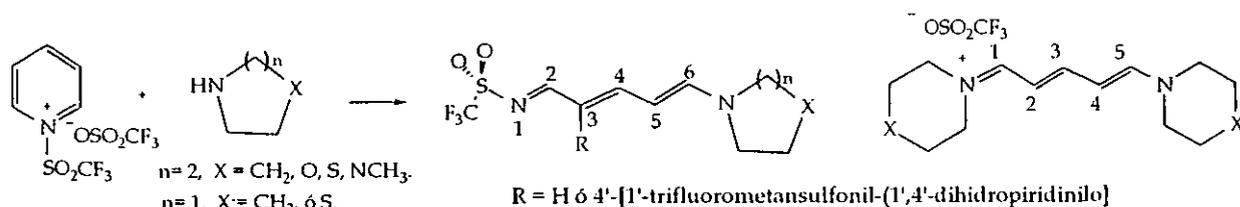


Figura 1.2n. Empacado cristalino del compuesto [1.3-I].

### 1.3. Apertura Nucleofílica de la sal de TTP con aminas secundarias cíclicas de cinco y seis miembros.

Las aminas cíclicas de seis miembros generan los compuestos [I], [II] y [III]; con rendimientos que dependen de las condiciones experimentales, mientras que las aminas de cinco miembros forman un sólo producto (Esquema 1p).



Esquema 1p.

La relación de productos obtenidos de la apertura del TTP esta fuertemente determinada por el tamaño del anillo de la amina participante. De acuerdo con consideraciones experimentales y teóricas, el tamaño del anillo influye de manera determinante en la estabilidad de los productos y por lo tanto en los rendimientos de los mismos.

Tabla 1.3a Relación de productos obtenidos a partir del TTP y aminas secundarias cíclicas.

Compuesto	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	(%o) Rendimiento		
		(I)	(II)	(III)
[1.9]	3-Pirrolina	14	0	0
[1.10]	Pirrolidina	8	0	0
[1.11]	Tiazolidina	12	0	0
[1.5]	Piperidina	63	11	7
[1.12]	Morfolina	37	18	14
[1.13]	Tiomorfolina	45	25	18
[1.14]	4-Metilpiperazina	30	13	12

De esta manera, las aminas de cinco miembros se comportan de manera distinta a sus homólogas de seis miembros, a pesar de la similitud entre los valores de  $pK_b$ . En los tres casos estudiados con aminas de cinco miembros - [1.9], [1.10] y [1.11]- se producen exclusivamente los compuestos de tipo [II] (Tabla 1.3a), pero con rendimientos precarios. Por otra parte, los productos procedentes de la aminas de seis miembros parecen seguir la misma tendencia que las aminas alicíclicas.

### Características Estructurales

Las características estructurales de estos compuestos son casi idénticas a las presentadas por sus análogos anteriores. Los rasgos más interesantes de estos compuestos se concentran en la espectroscopía de RMN. Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H -obtenidos a temperatura ambiente-, muestran un solo conjunto de señales para la mayoría de los ejemplos, así como una gran similitud, tanto en los valores desplazamiento químico como en el de las constantes de acoplamiento (~12Hz).

El compuesto [1.11] -obtenido a partir de la tiazolidina y TTP- mostró la existencia de dos especies en disolución con acetona-d<sub>6</sub>. Así, el análisis del espectro de RMN-<sup>1</sup>H muestra un sólo conjunto de señales para el sistema 1-azahexa-1,3,5-trieno y dos conjuntos de señales -existentes en un proporciones iguales - para los protones del grupo tiazolidino. La duplicación de señales evidencia

ambientes químicos distintos para este fragmento, lo cual puede ser atribuido a la existencia de isómero rotacionales (rotámeros) de la forma betáinica de esta molécula (Esquema 1q).



Esquema 1q.

Desafortunadamente la barrera de rotación de estos rotámeros no pudo ser calculada, ya que el compuesto se descompuso en disolución a temperaturas superiores a los 323 K. La limitada estabilidad de este compuesto parece ser la causa de la formación un sólo producto (**[II]**) procedente de la apertura del TTP, ya que la reacción de descomposición procede con mayor rapidez que la formación de los otros productos (**[III]** y **[III']**). La causa más factible de este comportamiento es la relativa rigidez que adquiere el anillo de cinco miembros como consecuencia de la geometría que adopta el átomo de nitrógeno para mantenerse coplanar con sistema  $\pi$  del resto de la molécula (Figura 1.3a).

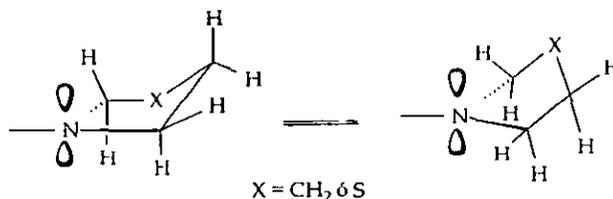


Figura 1.3a. Conformeros más probables fragmento amino de los compuestos [1.9], [1.10] y [1.11].

Una consecuencia crucial de estas conformaciones es el eclipsamiento de los hidrógenos metilénicos del fragmento  $RCH_2-N-CH_2R$  (Figura 1.3b). Esta conformación presente en los anillos 3-pirrolina pirrolidina, y tiazolidina -de los compuestos [1.9], [1.10] y [1.11], respectivamente- genera repulsión entre los electrones que forman parte de los enlaces C-H (tensión de Pfizer).



Grupo 3-pirrolino [1.9]

Grupos tiazolidino [1.11] o pirrolidino [1.10]

Figura 1.3b. Tensión estérica existente en los fragmentos amino de los compuestos [1.9], [1.10] y [1.11].

Los rendimientos de los compuestos - [1.9] (3-pirrolina) > [1.11] (tiazolidina) > [1.10] (pirrolidina) - parecen estar mejor relacionados con estabilidad conformacional de la amina cíclica que con la basicidad de la misma. Aunque las diferencias entre los rendimientos de estos compuestos son relativamente pequeñas -del 4 al 6% - la estabilidad de estos compuestos sí varía significativamente, presentando la siguiente tendencia: [1.11] > [1.9] > [1.10]. Esto se confirmó

haciendo el seguimiento de la reacción a través de la RMN- $^1\text{H}$ , donde adicionalmente se comprobó que la apertura de la sal de TTP ocurre de manera cuantitativa. Sin embargo, conforme pasa el tiempo desaparece el producto de la reacción y se forman sales de piridonio como los productos principales de descomposición. Contrario al caso anterior, los compuestos obtenidos a partir de aminas cíclicas de seis miembros muestran un comportamiento similar al de los compuestos procedentes de aminas secundarias alicíclicas. Esto último se refiere a la relación de productos obtenidos - [II], [III] y [III] - ya que su estabilidad es más parecida a las aminas cíclicas de cinco miembros, sobre todo en el caso de [1.5] -procedente de la piperidina- la cual sufre descomposición si permanece en disolución por largos periodos. De manera general, el fragmento amino de estas aminas presenta un comportamiento flexible, donde el anillo se encuentra en equilibrio conformacional. Sin embargo, los hidrógenos anulares presentan sobreposición de señales, de manera tal que no es posible conocer la magnitud de las constantes de acoplamiento vecinales y geminales, y consecuentemente la conformación precisa de estos anillos.

### Estructura cristalina de [1.13-I].

El análisis cristalográfico de [1.13-I] -tiomorfolina- confirma los hallazgos hechos a través de RMN- $^1\text{H}$ . En el cristal, el compuesto cocrystaliza como tres moléculas independientes en una unidad asimétrica (Figura 1.3c).

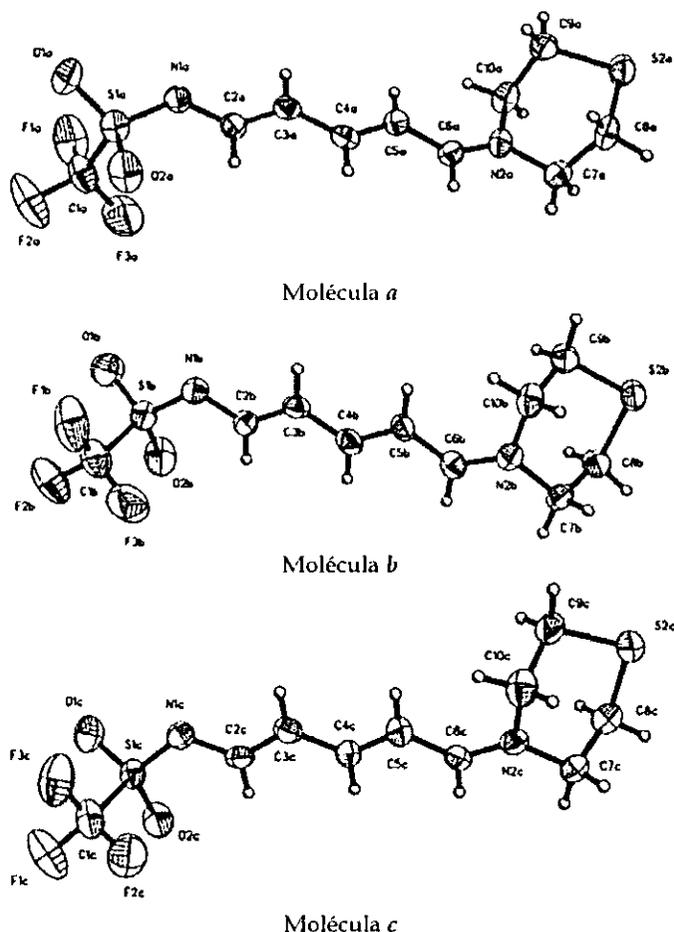


Figura 1.3c. Diagrama ORTEP del Compuesto [1.5-I]. Elipsoides térmicos a 30 % de probabilidad.

La diferencia esencial entre las tres moléculas radica en la conformación del anillo de seis miembros. El fragmento N1-C2-C3-C4-C5-C6-N2 es esencialmente plana. En lo que concierne a las distancias N-C de las moléculas *a*, *b*, y *c*, éstas muestran un patrón de enlace corto [N2-C6 (1.305, 1.305 y 1.312 Å)] y uno largo [N1-C2 (1.330, 1.355 y 1.352 Å)] en los tres casos. En lo que respecta al anillo de tiomorfolina de las moléculas *a*, *b* y *c*, la suma de los ángulos de enlace de los átomos N2 es de 359.4°, 359.7° y 359.6° respectivamente, lo anterior indica que para los tres casos el átomo de nitrógeno posee una hibridación  $sp^2$ .

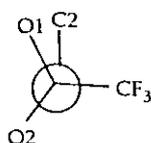
Las características de estas moléculas son muy semejantes a las descritas para la estructura cristalina de [1.3-I]-procedente de la dialilamina-. Las únicas diferencias notables ocurren dentro de la celda unitaria, tanto en la disposición del grupo  $SO_2CF_3$ , como en la naturaleza de los contactos intermoleculares.

La Tabla 1.3b recoge los datos de los ángulos de torsión del fragmento sulfonilamido y amino de las tres moléculas.

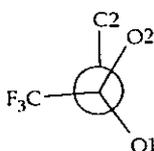
Tabla 1.3b. Datos selectos de los ángulos de torsión del compuesto [1.13-I].

Planos	Ángulo (°)	Planos	Ángulo (°)	Planos	Ángulo (°)
Molécula <i>a</i>		Molécula <i>b</i>		Molécula <i>c</i>	
C2-N1-S-O1	150.44	C2-N1-S-O1	-155.55	C2-N1-S-O1	-149.33
C2-N1-S-O2	14.12	C2-N1-S-O2	-19.10	C2-N1-S-O2	-11.71
C2-N1-S-CF3	-97.74	C2-N1-S-CF3	92.34	C2-N1-S-CF3	100.00
C5-C6-N2-C7	-179.87	C5-C6-N2-C7	-179.87	C5-C6-N2-C7	0.72
C5-C6-N2-C10	-1.97	C5-C6-N2-C8	-1.97	C5-C6-N2-C8	-178.00

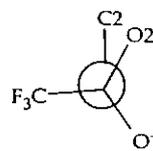
La molécula *a* difiere de las moléculas *b* y *c* en la orientación del grupo  $CF_3$  (Figura 1.3d), mientras que las moléculas *b* y *c* difieren entre si solamente en la conformación de los átomos C3-S4-C5 del anillo de tiomorfolina.



Molécula *a*



Molécula *b*



Molécula *c*

Figura 1.3d. Proyecciones de Fischer de los enlaces N-S del compuesto [1.13-I].

El empaquetado cristalino (Figura 1.3e) revela la existencia de varios tipos de interacciones C-H...O; estas interacciones existen entre 2 moléculas de tipo *a*, así como entre dos moléculas de tipo *b* y *c*. Adicionalmente, existen interacciones S...S entre los átomos de azufre presente en el grupo tiomorfolino [S2B...S2C(0.5+x, 0.5+y -0.5+z): 3.271 Å, S2A...S2A(-x, 2-y, 1-z): 3.361 Å] (Tabla 1.3c).

Tabla 1.3c. Datos selectos de contactos intermoleculares de [1.13-I].

Interacción	Distancia	Interacción	Distancia
O1A...H6A	2.556 Å	O1B...H6C	2.493 Å
O1A...H7A	2.404 Å	O1B...H7C	2.494 Å
O1A...H5A	2.353 Å	O2C...H5B	2.356 Å
O1B...H6C	2.493 Å	O2B...H5C	2.384 Å
		O1B...H7BA	2.437 Å

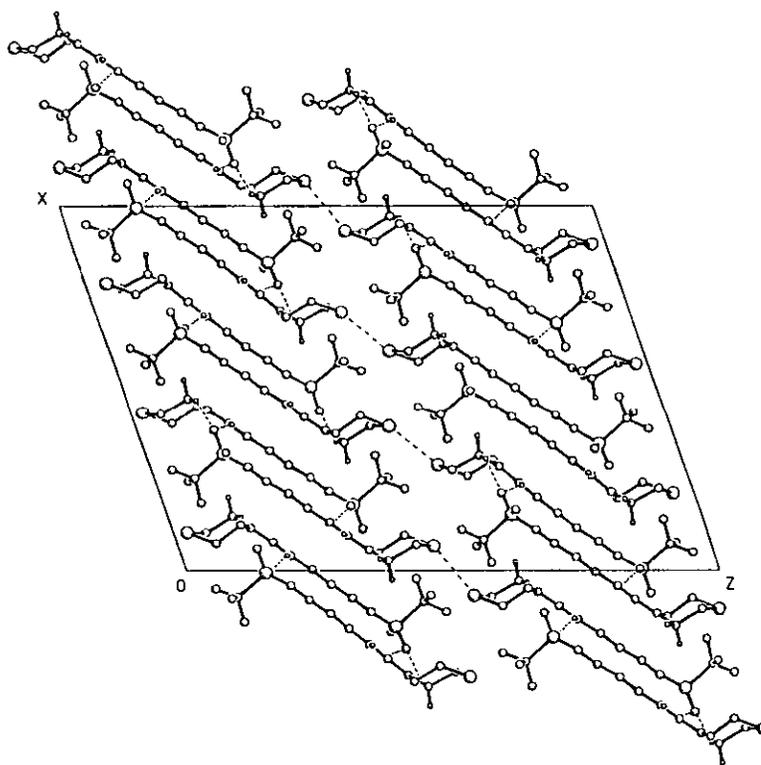


Figura 1.3e. Empaquetamiento cristalino del compuesto [1.13-I].

#### Estructura Cristalina de [1.13-III].

Por otra parte, el compuesto [1.13-III] (Figura 1.3f) cocrystaliza como dos moléculas independientes con un alto grado de desorden. Sin embargo una inspección superficial de la molécula *a* y *b* revela una entidad 6-amino-1-azahexa-1,3,5-trieno esencialmente plana y una conformación *s-trans*, *s-trans* en los dos casos. Los dos anillos de tiomorfolina adquieren una conformación *pseudo-silla*, a la vez que se orientan hacia un mismo plano de la molécula.

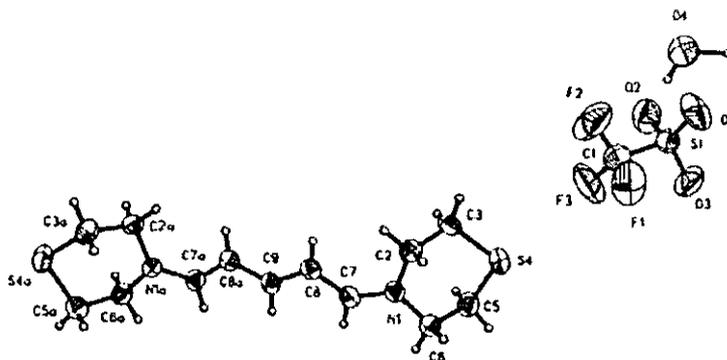
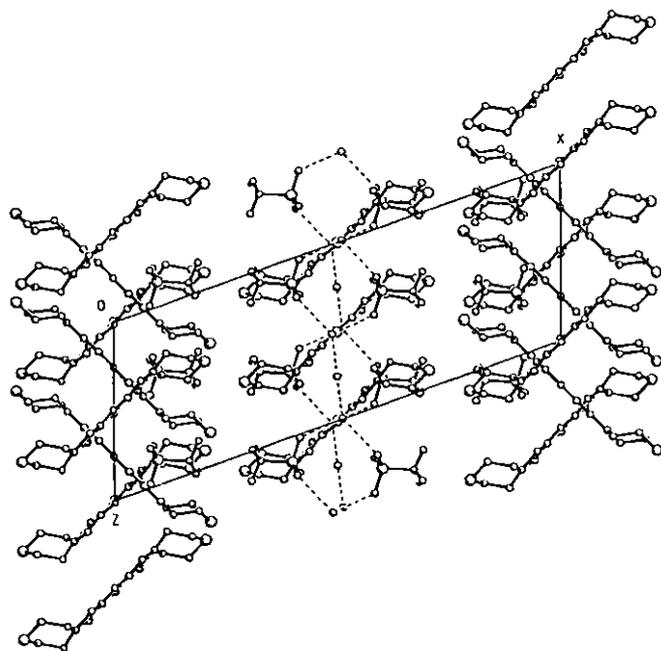


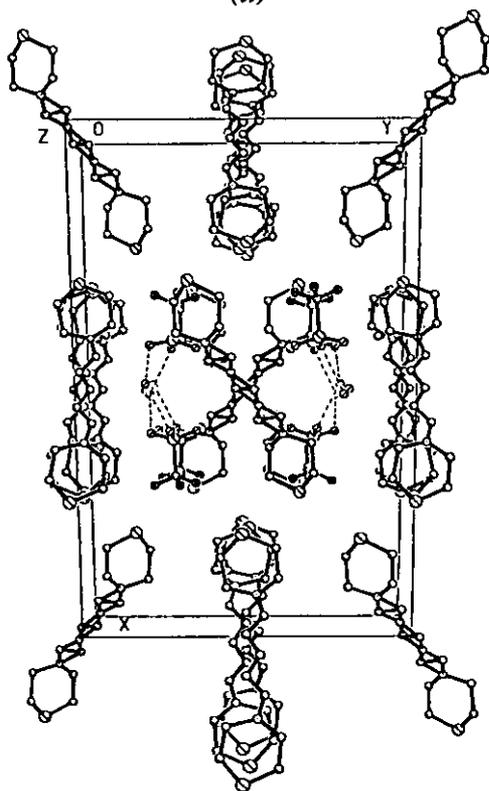
Figura 1.3f. Diagrama ORTEP de la molécula *a* de compuesto [1.13-III]. Elipsoides térmicos al 30 % de probabilidad.

Los moléculas *a* y *b* difieren sólo en la conformación de los átomos C3-S4-C5 de un anillo de tiomorfolina. Las distancias de los enlaces N1-C7 y N1a-C7a son idénticas, lo que indica una extensa deslocalización de la carga positiva en el fragmento 1-azahexatrieno. La suma de los ángulos de enlace de los átomos N1 y N2 ( $360.0^\circ$  y  $159.9^\circ$ , respectivamente) indican geometrías planas.

Por otra parte, el cristal molecular mantiene la cohesión a través de puentes de hidrógeno entre los aniones trifluorometansulfonato y los hidrógenos de agua de cristalización existente en la molécula. Desafortunadamente el alto desorden de este cristal no permitió obtener la posición exacta de los átomos de hidrógeno, pero la distancia O $\cdots$ O es menor a la suma de sus radios de van der Waals. O $\cdots$ O, [O5 $\cdots$ O4 (0.5-x, 1.5-y, -1-z): 2.410 Å; O5 $\cdots$ O4 (-0.5+x, 1.5-y, -0.5+z): 2.410 Å; O2 $\cdots$ O4 (x, y, z): 2.785 Å; O1 $\cdots$ O4 (-0.1+x, y, 0.5-z): 2.851 Å]. Adicionalmente, el cristal es reforzado a través de interacciones C-H $\cdots$ O entre los C5-H y C17-H y los átomos O5 y O3 del anión [H8 $\cdots$ O5 (x, y, z): 2.507 Å, O3 $\cdots$ H17 (x, y, z): 2.256 Å] (Figura 1.3g).



(a)

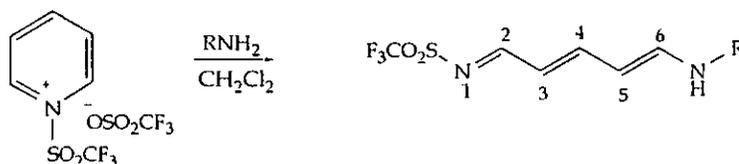


(b)

Figura 1.3g. Empaquetamiento cristalino del compuesto.

#### 1.4. Apertura nucleofílica de a sal TTP con aminas primarias alquílicas y aromáticas.

Las características generales de estos compuestos ofrecen una importante contribución al conocimiento de su comportamiento electrónico y estructural, a través de la modificación del fragmento  $\text{NR}_1\text{R}_2$ . Por lo anterior, las aminas primarias de distinta naturaleza se hicieron reaccionar con TTP para obtener compuestos 1-azahexatrienos (Esquema 1r).



Esquema 1r.

Los resultados iniciales mostraron una síntesis poco eficiente, donde se aislaron sólo trazas de los compuestos procedentes de aminas alquílicas (Tabla 1.4a). Sin embargo, el análisis de los crudos de reacción sugiere que la reacción ocurre de manera cuantitativa, pero los compuestos resultantes reaccionan rápidamente para generar sales de N-alkilpiridonio. Esta transformación ya ha sido documentada para el caso de las cianinas, incluso los productos primarios de la apertura de la piridina son utilizados en muchos procesos sintéticos.

Tabla 1.4a. Apertura nucleofílica del TTP con aminas primarias.

Compuesto	$\text{HNR}_1\text{R}_2$	Rendimiento		% (III)
		(I)	(II)	
[1.4]	Anilina	98	0	0
[1.4]	Anilina*	0	0	94
[1.15]	Alilamina	10	2	0
[1.16]	Bencilamina	4	0	0
[1.17]	Propilamina	3	0	0
[1.18]	Butilamina	3	0	0
[1.19]	Sec-Butilamina	2	0	0

\*Utilizando una relación molar amina: TTP (2.00:1.00)

Dos casos sobresalen de esta serie de aminas, el caso de la alilamina donde existe la formación de los productos de tipo [II] y [III], y el caso de la anilina, donde se generan los productos [I] y [III]. Aunque en el primer caso, los rendimientos son bastante bajos, los productos resultan estables en disolución. Por el contrario, en el caso de los productos obtenidos a partir de la anilina se demostró que se obtienen rendimientos cuantitativos de ambos productos cuando se varían las condiciones experimentales; sin embargo, los dos productos son inestables en disolución.

#### Características Estructurales

Los espectros de absorción en la región del infrarrojo presentan las características generales de los compuestos 1-trifluorometansulfonil-1-azahexa-1,3,5-trienos, mientras que los espectros electrónicos de absorción revelan la existencia de un equilibrio entre las formas anteriores y sus productos de reciclación.

Por otra parte, los espectros de RMN- $^1\text{H}$ , presentan como característica general una señal ancha entre 9-12 ppm, correspondiente al grupo NH. La forma y posición de la señal anterior es característica de grupos sulfonilamida, lo cual es indicativo del carácter  $sp^2$  del átomo de nitrógeno en cuestión.

Para el caso concreto del compuesto [1.15-I] se observan dos señales correspondientes al protón del NH. Esto sugiere la existencia de dos rotámeros en disolución (Figura 1.4a), la proporción de los mismos se determinó en una relación (66:34) de [1.15-IA] y [1.15-IB] respectivamente. En consecuencia, la asignación del grupo de señales correspondientes a cada rotámero se efectuó considerando la diferencia poblacional de cada isómero.

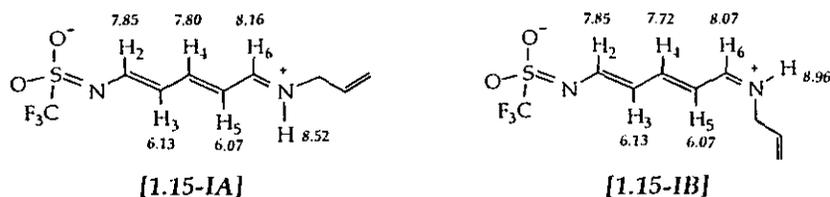


Figura 1.4a. Rotámeros del compuesto [1.15] identificados por RMN- $^1\text{H}$  a 293K.

Por otra parte, el compuesto [1.15-II] parece existir como un sólo rotámero en disolución (Figura 1.4b), lo anterior puede ser racionalizado en términos de la influencia estérica que ejerce el grupo dihidropiridina existente en el C3 del 1-azahexa-1,3,5-trieno.

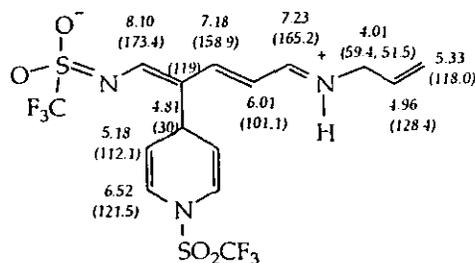


Figura 1.4b. Asignación estructural completa del compuesto [1.15-II].

Asimismo, los espectros de RMN- $^1\text{H}$  procedentes de aminas primarias aromáticas presentaron como características generales el ensanchamiento y la sobreposición de las señales correspondientes al sistema 1-azahexatrieno. Aunado a lo anterior, se observó que la conversión de estos compuestos a sus respectivas sales de N-arilpiridonio ocurrió con extrema rapidez (Figura 1.4c). En consecuencia, las características de estabilidad de estos compuestos imposibilitó la realización de experimentos de RMN- $^{15}\text{N}$ , lo que resultó en detrimento del estudio inicialmente planteado.

Por otra parte, la limitada estabilidad de estos compuestos proporcionó elementos de estudio para determinar la naturaleza de este comportamiento. De esta manera, se realizaron experimentos de RMN- $^1\text{H}$  al compuesto [1.14-I] a distintas temperaturas (293, 308 y 323 K) para conocer la influencia de ésta en la rapidez de formación de las sales de N-arilpiridonio.

Como se observa en las Figuras 1.4d-f, conforme aumenta la temperatura del experimento hay un incremento del producto de ciclización (Figura 1.4c). Lo anterior coincide con informes en la literatura sobre el mecanismo de ciclización para derivados de las cianinas. Esto último, indica que el comportamiento químico de los compuestos trifluorometansulfonil-1-azahexa-1,3,5-trienos

[II] procedentes de aminas aromáticas primarias es más parecido al de las cianinas [III], que al de sus análogos antes estudiados.

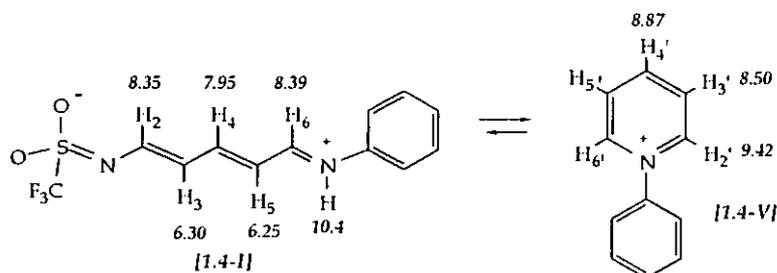


Figura 1.4c. Asignación estructural de los compuestos [1.4-I] y [1.4-V].

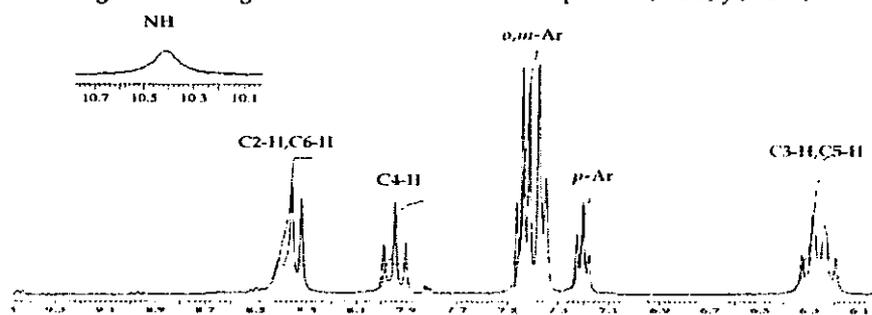


Figura 1.4d. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) del compuesto a [1.4-I] a 293K en acetona-d<sub>6</sub>.

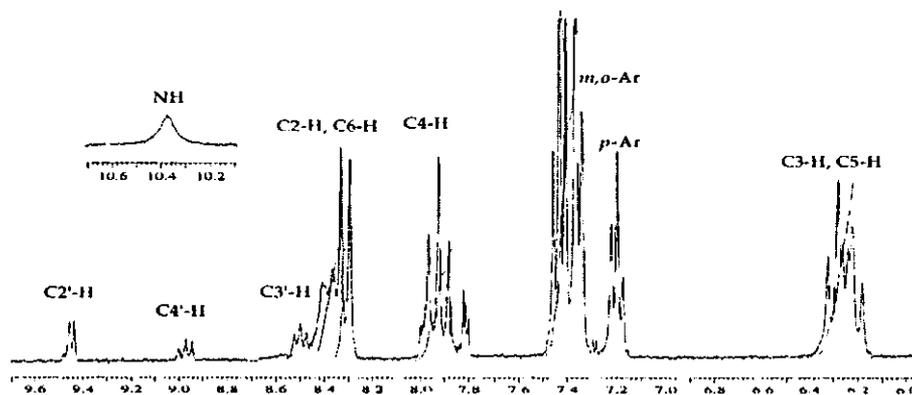


Figura 1.4e. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) del compuesto a [1.4-I] a 308K en acetona-d<sub>6</sub>.

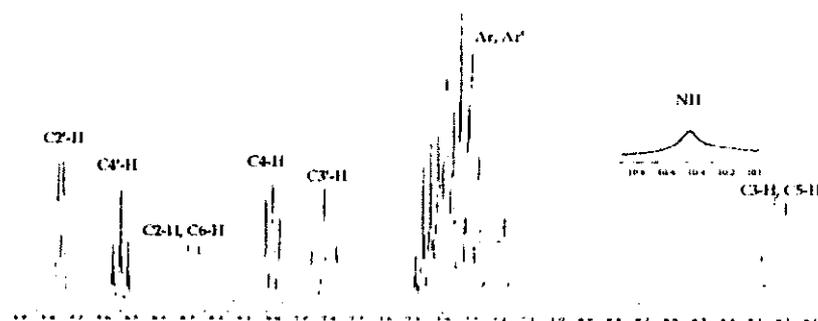


Figura 1.4f. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) del compuesto a [1.4-I] a 323K en acetona-d<sub>6</sub>.

El compuesto [1.4-III] presenta características estructurales muy similares a las de las cianinas procedentes de aminas secundarias. El espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Figura 1.4g) presenta solamente tres señales atribuidas a los protones del sistema pentametileno C2-H y C4-H en 6.50 ppm, C1-H y C5-H en 8.85 ppm y finalmente al C3-H en 8.08 ppm.

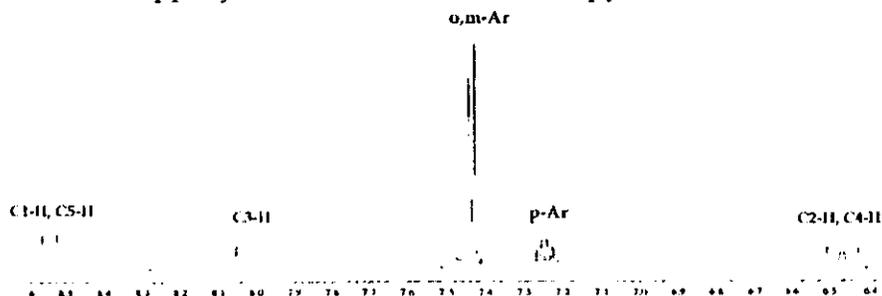


Figura 1.4g. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) del compuesto a [1.4-III] a 293K en acetona- $\text{d}_6$ .

La sencillez del espectro de RMN- $^1\text{H}$  se presenta también en el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura 1.4h), donde se observan exclusivamente señales correspondientes a carbonos  $\text{sp}^2$ . Las señales correspondientes al sistema pentametileno se ubican en  $\delta$  169.5 (C1 y C5), 156.5 (C3) y 110.6 ppm (C2 y C4), las señales restantes corresponden a los anillos aromáticos.

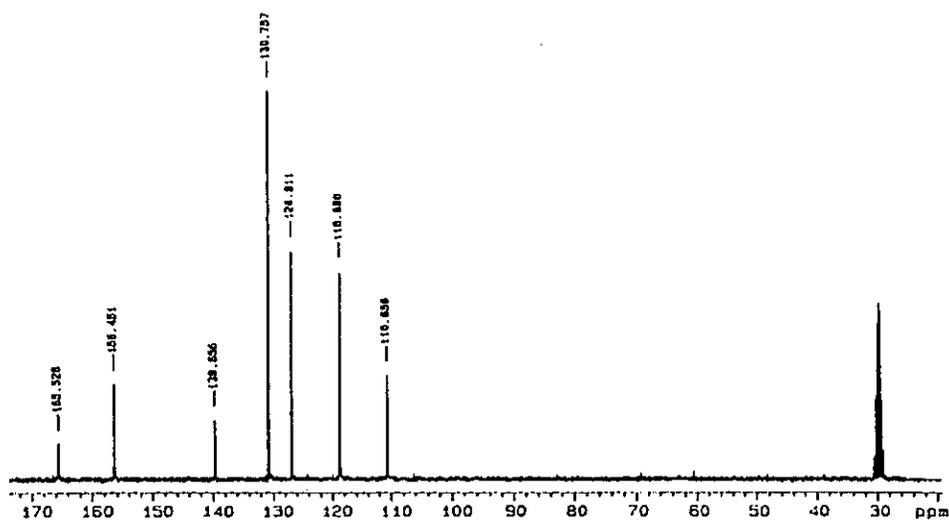


Figura 1.4h. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (300 MHz) del compuesto a [1.4-III] a 293K.

Es importante señalar, que el compuesto [1.4-III] se encuentra ampliamente descrito en la literatura en forma de distintas sales, sin embargo, a diferencia de [1.4-I], su estabilidad es mayor en disolución, con cual se pudo observar el desdoblamiento de las señales correspondientes a cada grupo NH presente en la molécula (Figura 1.4i).

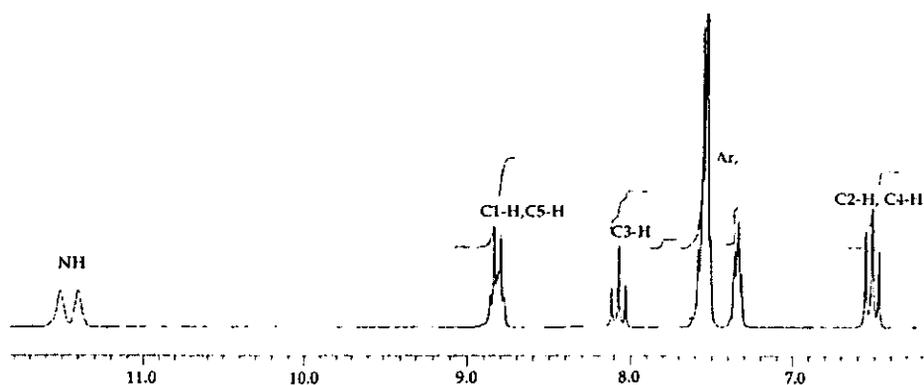


Figura 1.4i. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) del compuesto [1.4-III] a 203 K en acetona- $\text{d}_6$ .

### Estructura Cristalina de [1.4-III].

La estructura cristalina del compuesto [1.4-III] (Figura 1.4j) obtenido que a través de la difracción de rayos X, muestra un fragmento azahexatrieno esencialmente plano, correspondiente a una conformación *s-trans*, *s-trans*. Los dos anillos aromáticos en los extremos, se orientan en una mismo plano de la molécula. Las longitudes de enlace N1-C7 y N2-C13 [1.425(4)Å] son idénticas así como los pares de enlaces correspondiente al sistema pentametino. Asimismo, los datos de ángulo de torsión de los enlaces N1-C7 y N2-C13 indican que la el pentametino no es enteramente plano, sino que uno de los anillos aromáticos se encuentra fuera del plano.

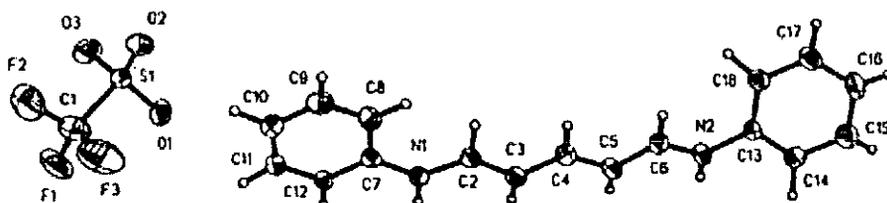


Figura 1.4j. Diagrama ORTEP del compuesto [1.4-III]. Elipsoides térmicos al 30 % de probabilidad.

Por otra parte, el cristal presenta puentes de hidrógeno entre el grupo NH y el anión trifluorometansulfonato  $\text{N-H}\cdots\text{O}$  [ $\text{N1-H1}\cdots\text{O2}$  ( $x, 0.5-y, 0.5+z$ );  $\text{H1}\cdots\text{N1}$  0.87(6)Å,  $\text{H1}\cdots\text{O2}$  2.05(6)Å,  $\text{N1}\cdots\text{O2}$ : 2.897 Å,  $\angle_{\text{N1-H1}\cdots\text{O2}} = 164(6)^\circ$  y  $\text{N2-H2}\cdots\text{O1}$  ( $1-x, -y, 1-z$ );  $\text{H2}\cdots\text{N2}$  0.82(6)Å,  $\text{H2}\cdots\text{O1}$  2.12(7)Å,  $\text{N2}\cdots\text{O1}$ : 2.887 Å,  $\angle_{\text{N2-H2}\cdots\text{O1}} = 156(7)^\circ$ ] (Figura 1.4k).

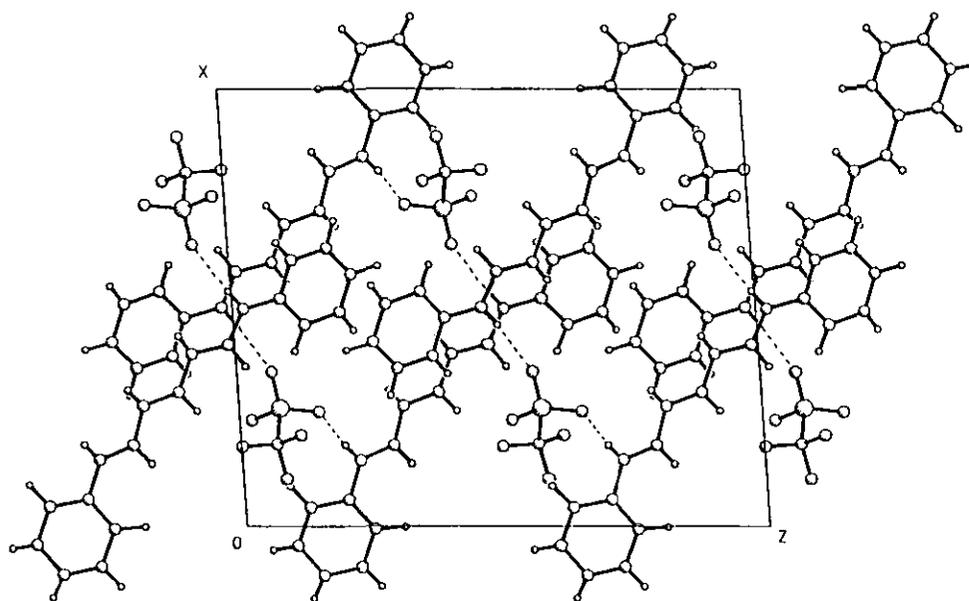


Figura 1.4k. Empaquetado cristalino del compuesto [1.4-III].

Asimismo, la reacción del TTP con aminas aromáticas primarias sustituidas genera el compuesto 1-azahexatrieno [I] con rendimientos –dependiendo del método de aislamiento– que oscilan del 85 al 98%. Por otra parte, cuando se varía la relación estequiométrica TTP:amina (1:00:2:10) se obtienen rendimientos del 80 al 95% de la cianina [1.4-III] para el caso de la anilina. Un estudio más profundo sobre una serie de 10 aminas aromáticas reveló hallazgos interesantes (Tabla 1.4b).

Tabla 1.4b. Apertura nucleofílica del TTP con aminas primarias aromáticas.

Compuesto	$HNR_1R_2$	% de Conversión del TPT
[1.4]	Anilina	99
[1.20]	4-Metilnilina	93
[1.21]	4-Metoxianilina	94
[1.22]	4-Iodoanilina	87
[1.23]	4-Bromoanilina	88
[1.24]	4-Cloroanilina	93
[1.25]	2-Fluoroanilina	92
[1.26]	3-Fluoroanilina	94
[1.27]	4-Fluoroanilina	95
[1.28]	4-Cianoanilina	90
[1.29]	4-Nitroanilina	88

En el caso de las aminas aromáticas, la formación de los productos no parece depender de manera importante de la basicidad de las aminas, ya que aquéllas que contienen grupos fuertemente electroattractores –las nitro- y cianoanilina– reaccionan de manera cuantitativa con el TTP. Además, parece no existir diferencia importante respecto a los sustituyentes y la apertura del TTP. El papel más importante que desempeñan los sustituyentes es facilitar el aislamiento a través del crecimiento de cristales.

La característica más relevante de los espectros electrónicos para estos compuestos son las bandas K correspondientes a transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el intervalo de 450 a 500nm. La posición de la  $\lambda_{\max}$  sugiere transiciones de menor energía que en los casos anteriores. Esto es comprensible, debido a la presencia de conjugación adicional en el fragmento amino. No existe sin embargo correlación entre la posición de  $\lambda_{\max}$  y el carácter electronegativo del sustituyente presente en el anillo aromático (Figura 1.4l).

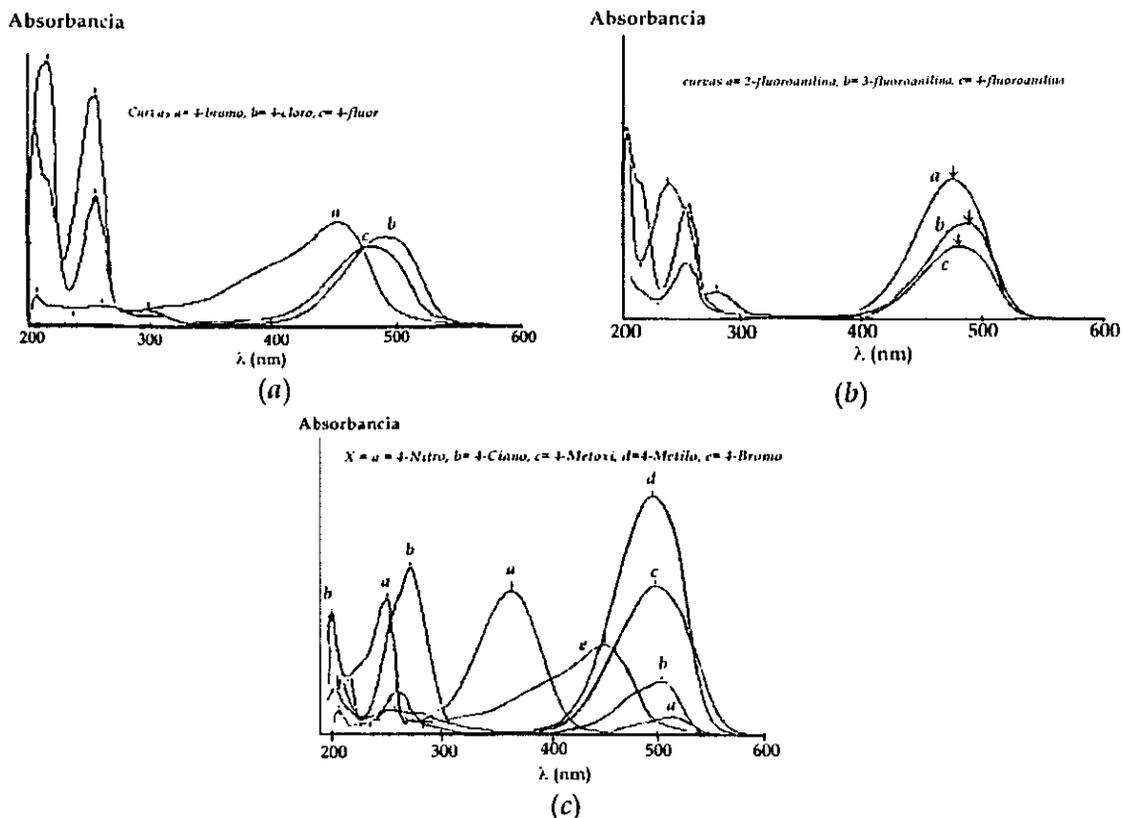
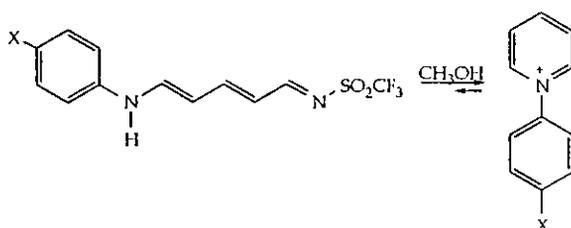


Figura 1.4I. Espectro electrónico de 1-trifluorometansulfonil-6-amino-1-azahexatrieno con aminas aromáticas sustituidas.

En la figura anterior, se puede observar fácilmente la aparición de bandas de absorción características de la sal de N-arilpiridonio entre 200-300 nm. Sin embargo, no es muy clara la influencia del sustituyente en el C4 del anillo aromático sobre la formación de este compuesto.



Esquema 1s.

De manera general se observa una tendencia a formar sales de N-arilpiridonio cuando estos compuestos permanecen en disolución (Esquema 1s). Esto último se corroboró aun a temperaturas de 243 K a través de experimentos RMN- $^1\text{H}$ , en donde se identificó la presencia de las sales de N-arilpiridonio como producto principal.

Finalmente, el análisis de los espectros de RMN- $^1\text{H}$  de diversos derivados (Figuras 1.4m-p) confirma claramente los hallazgos realizados a través de los espectros electrónicos de absorción, ya que al igual que en esos casos, no existe una relación entre la rapidez de reciclización y la naturaleza del sustituyente en la posición 4 del anillo aromático. Esto es congruente con diversos estudios realizados con cianinas procedentes de anilinas 4-sustituidas, donde se demostró –con

una serie de estudios cinéticos— que la reacción de reciclización procede a través de un mecanismo concertado,<sup>36</sup> en el cual no existe influencia del sustituyente. Con esto nuevamente se refuerza la propuesta inicial de que los compuesto de tipo [I] procedentes de anilinas presentan características estructurales y químicas semejantes a la familia de las cianinas.

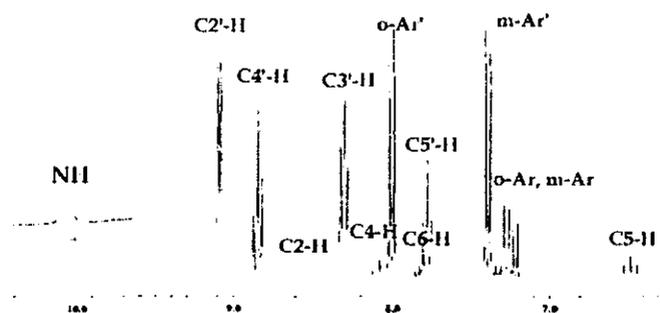


Figura 1.4m. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) del compuesto [1.22] -4-iodoanilina-en acetona-d<sub>6</sub>.

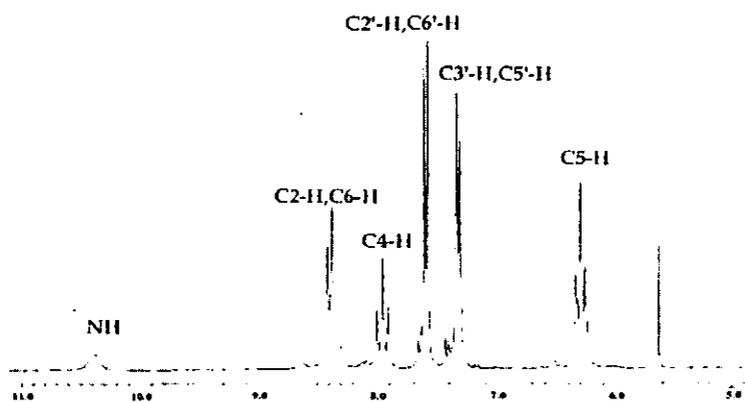


Figura 1.4n. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) del compuesto [1.23] - 4-bromoanilina- en acetona-d<sub>6</sub>.

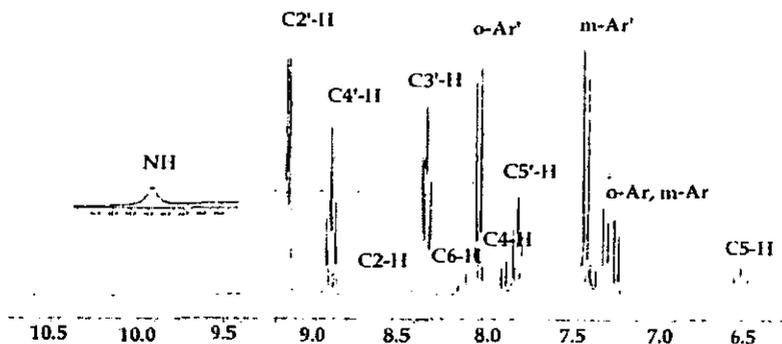


Figura 1.4o. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) del compuesto [1.24] - 4-cloroanilina- en acetona-d<sub>6</sub>.

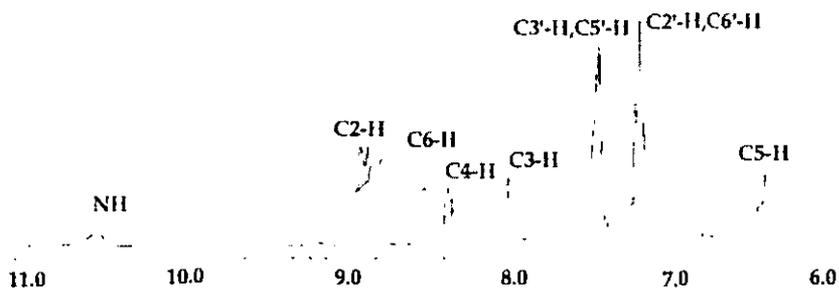
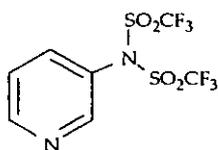


Figura 1.4p. Espectro de RMN-1H (300 MHz) del compuesto [1.27]-4-fluoroanilina- en acetona-d<sub>6</sub>.

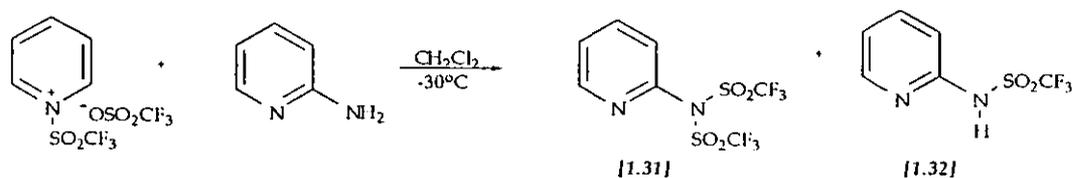
### 1.5. Reactividad del TTP con 2- y 3-Aminopiridinas.

Otros tipos de aminas aromáticas estudiadas fueron las 2 y 3-aminopiridinas, en ambos casos el tratamiento con TTP produjo la esterificación de éstas. En este sentido, la reacción del TTP con la 3-aminopiridina produjo exclusivamente el derivado *N',N'*-bis(trifluorometansulfonyl)-3-aminopiridina [1.30].



[1.30]

En el caso de la 2-aminopiridina, la reacción con el TTP produjo la *N',N'*-bis(trifluorometansulfonyl)-2-aminopiridina [1.31] y la *N'*-trifluorometansulfonyl-2-aminopiridina [1.32] con rendimientos del 85 y 5 % respectivamente (Esquema 1t). El compuesto [1.32] había sido aislado anteriormente en trazas de la reacción del TTP y dietilamina, sin esclarecer la manera en que se genera por este medio (0.1 %)



Esquema 1t.

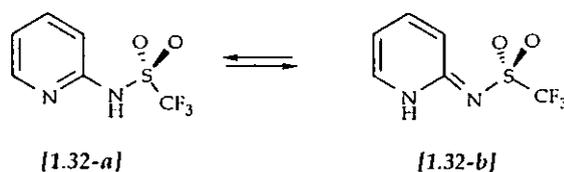
Estudios preliminares del compuesto [1.32] mostraron una inhibición efectiva sobre el crecimiento de *Streptococcus faecalis*. Este hecho estimuló la búsqueda de métodos alternativos de síntesis que condujeran a mejorar el rendimiento de este compuesto. En consecuencia, utilizando una modificación del método de Comins<sup>37</sup> se logró obtener [1.32] con rendimientos del 35-40%.

### Características Estructurales

Los compuestos [1.30] y [1.31] se encuentran descritos en la literatura, sin embargo el compuesto [1.32] se sintetizó por medio por primera vez y presentó un comportamiento dinámico muy interesante —a pesar de su aparente sencillez estructural—. Esta misma característica esta relacionada con la actividad biológica —evaluada a primera instancia— de este compuesto. Por tal motivo en esta sección se discutirá solamente las características estructurales del compuesto [1.32].

En el espectro de absorción en el infrarrojo, sobresalen las bandas asignadas a la vibración  $\nu$  N-H libre y asociada, un par de bandas en la zona de vibración de los enlaces dobles C=C y C=N, además de las bandas de absorción para un sistema aromático (1600, 1570, 1504 y 1464  $\text{cm}^{-1}$ ) *o*-sustituido (784  $\text{cm}^{-1}$ ), y una banda de absorción en 1032  $\text{cm}^{-1}$  presumiblemente asociada con los modos de vibración  $\nu$  del grupo trifluorometansulfonilo.

El estudio de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en disolución de metanol- $d_4$  reveló que este compuesto existe en forma de los tautómeros discretos trifluorometansulfonilamida [1.32-*a*] y trifluorometansulfonilimida [1.32-*b*] (Esquema 1u).



Esquema 1u.

A temperatura ambiente se observaron dos conjuntos de señales con un alto grado de sobreposición. Pero mediante experimentos de RMN- $^1\text{H}$  a temperatura variable, se lograron resolver satisfactoriamente las dos estructuras presentes en equilibrio [1.32-*a*] y [1.32-*b*] con una relación (44:56). Sin embargo, al ampliar el estudio de RMN- $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  con distintos disolventes deuterados, se observó que en disolución con acetona- $d_6$ , existe la presencia casi exclusiva de una sola especie (Figura 1.5a).

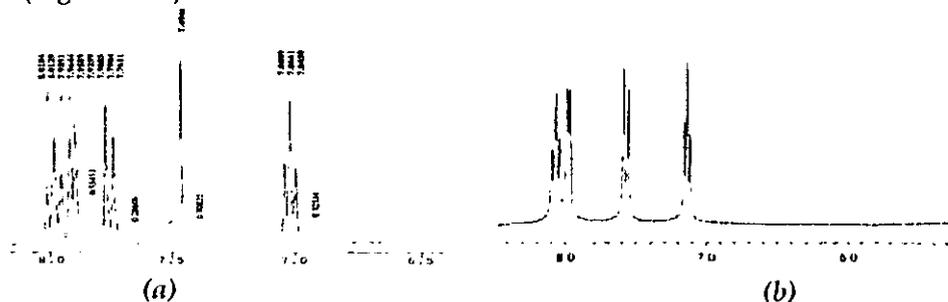


Figura 1.5a. (a) Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) del compuesto [1.32] en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  (b) con intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ .

La existencia del compuesto [1.32] como una sola forma tautomérica en una disolución de acetona- $d_6$ , puede ser explicado en términos de la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular formando un anillo de seis miembros (Figura 1.5b).<sup>38</sup>

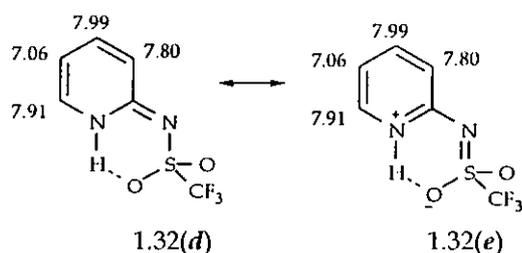


Figura 1.5b. Estructuras propuesta para [1.32] en disolución de acetona-d<sub>6</sub>.

Tres argumentos confirman esta conclusión: (1) Se varió la temperatura de 273 a 318 K sin encontrar un cambio significativo en el desplazamiento químico o desdoblamiento de señales. (2) Se realizaron experimentos a distintas concentraciones, sin encontrar un cambio significativo en el desplazamiento químico de la señal correspondiente a NH. (3) El desplazamiento químico de los átomos de hidrógeno y carbono corresponden a un sistema de naturaleza aromática, donde el nitrógeno de la piridina se encuentra protonado (Figura 1.5c).

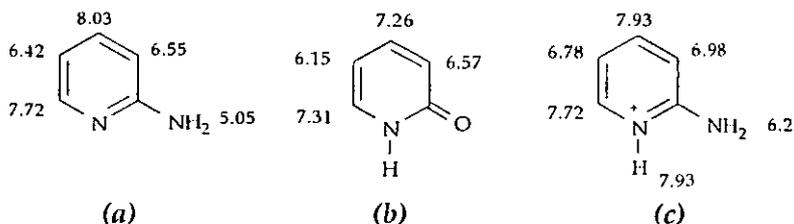
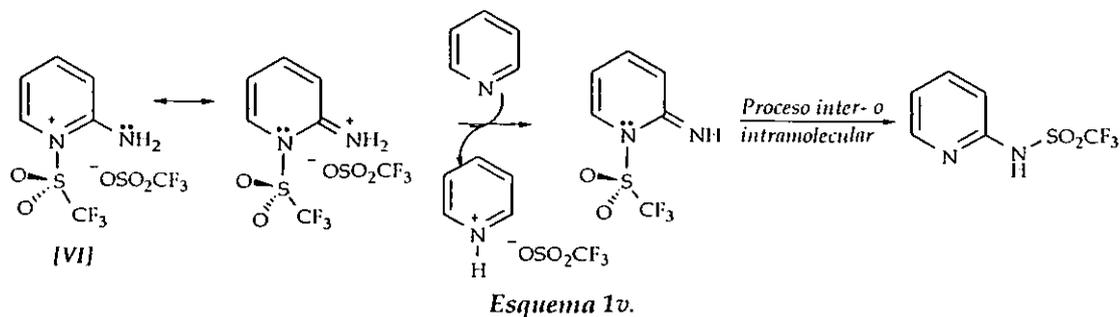


Figura 1.5c. Datos de  $\delta$  de tautómeros de piridinas 2-sustituídas.

Con el objeto de obtener información con respecto al mecanismo de formación de [1.32], y teniendo en cuenta el papel que juega el intermediario (VI) en la reacción (Esquema 1v), se realizó el seguimiento de la misma a través de RMN-<sup>1</sup>H.



En la Figura 1.5d se muestran tres espectros tomados a distintos tiempos de reacción. El espectro (a) corresponde al inicio de la reacción, en este espectro se distinguen perfectamente las señales correspondientes a la 2-aminopiridina, piridina y la sal de piridonio. El seguimiento de la reacción mostró que a las dos horas (b) comienza la formación del compuesto [1.32]. Por otra parte, transcurridas 4 horas de reacción (c), se distinguen perfectamente algunas señales correspondientes a las dos formas tautoméricas [1.32-a] y [1.32-b]. En este aspecto, destaca la claridad con la que se definen las dos señales del NH correspondientes a las dos formas tautoméricas anteriores en 7.75 y 7.77 ppm respectivamente. Un seguimiento más detallado de

estos tautómeros revela que la proporción de los mismos se mantiene casi constante desde el inicio de su formación.

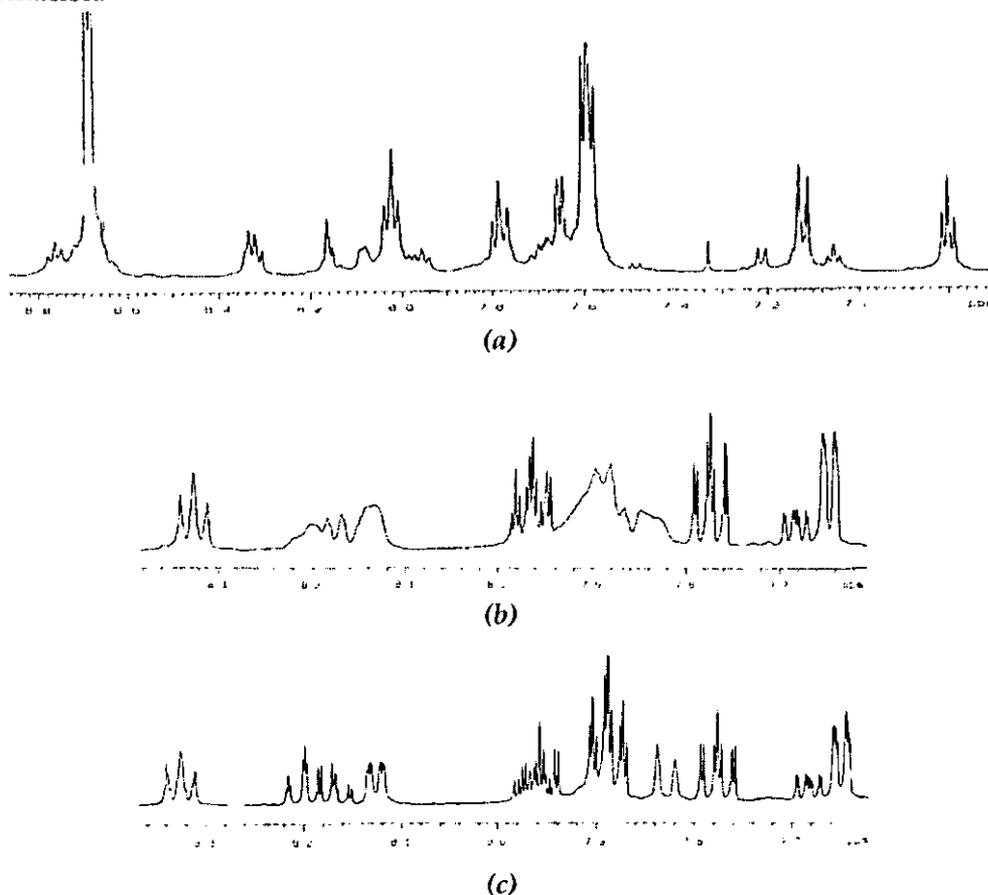
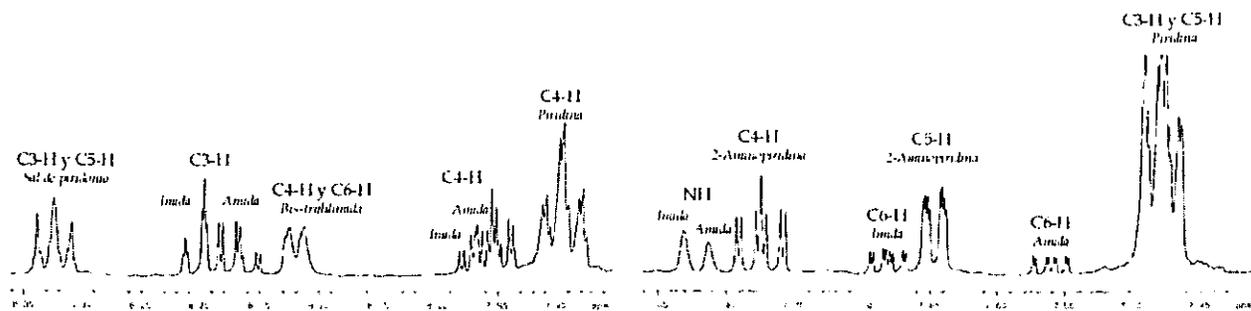


Figura 1.5d. Espectros de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz) tomados durante la formación del compuesto [1.32] (a) Tiempo 0 (b) después de 2 horas de reacción (c) después de 4 horas de reacción.

Finalmente, transcurridas ocho horas de reacción (Figura 1.5e) se puede observar con mayor claridad las especies existentes en disolución. Cabe hacer notar, que con la excepción de los tautómeros [1.32-*a*] y [1.32-*b*] –cuyas características de solubilidad son muy semejantes–, la proporción de las distintas especies está determinada en gran medida por su respectiva solubilidad en el medio de reacción.

Otra observación relevante, es la existencia de los dos tautómeros en disolución de cloroformo- $\text{d}_1$ , lo anterior es ocasionado por la presencia de ácido trifluorometansulfónico –que se genera en el seno de la reacción–, lo que evita la formación del puente de hidrógeno intramolecular.



1.5e. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz) de la mezcla de reacción para la formación de [1.32] (transcurridas 8 horas de reacción).

El espectro RMN- $^1\text{H}$  de la mezcla de reacción, permitió además determinar la proporción de tautómeros existente bajo estas condiciones. Las especies *a*, *b*, *c*, *d* y *e* corresponden a la piridina, 2-aminopiridina, sal de piridonio, la sal del compuesto [1.31], los tautómeros [1.32-*b*] y [1.32-*a*] respectivamente. La asignación de las señales de cada especie se hizo con auxilio del experimento 2D de homocorrelación  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) (Figura 1.5f).

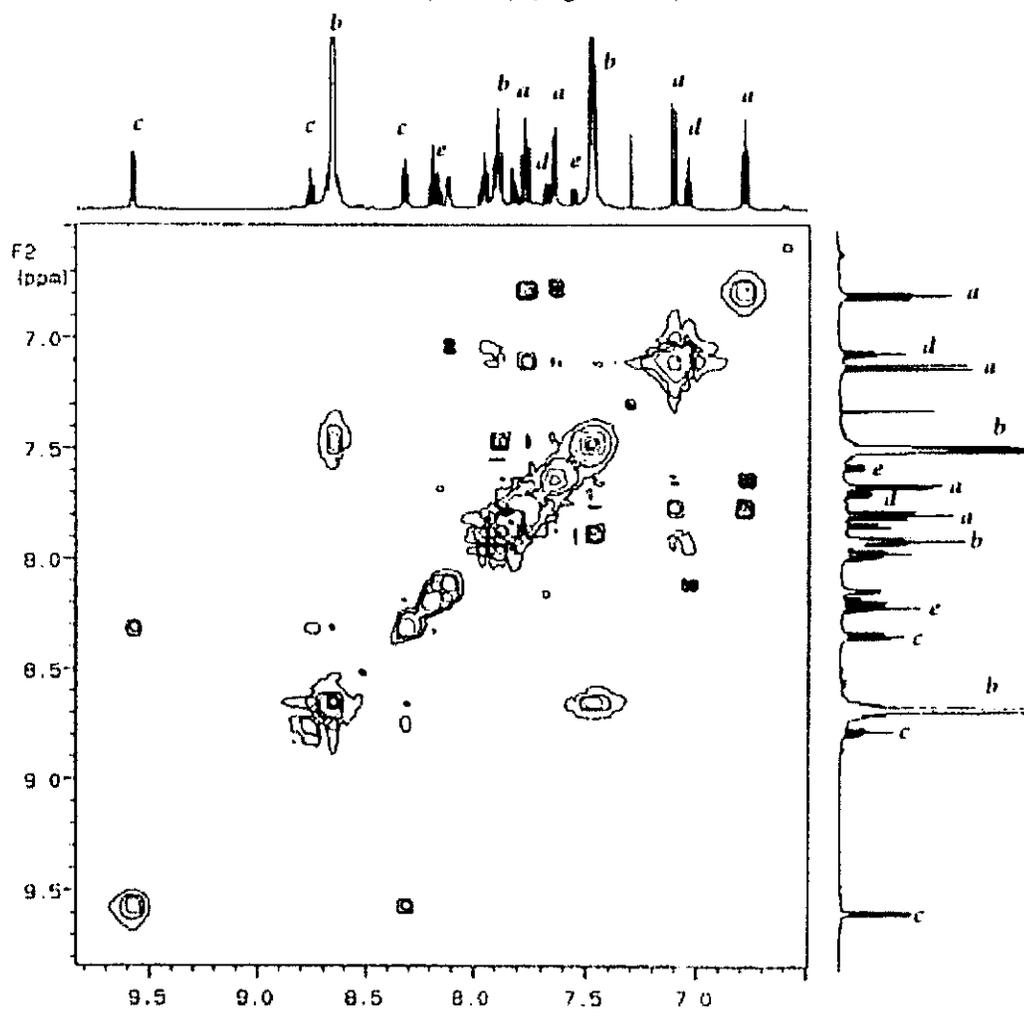


Figura 1.5f. Espectro 2D de correlación homonuclear H,H COSY de la mezcla de reacción de [1.32].

La estructura cristalina del compuesto [1.32] obtenida por difracción de rayos X de un monocristal a temperatura ambiente reveló la existencia de un solo tautómero en estado sólido (Figura 1.5f).

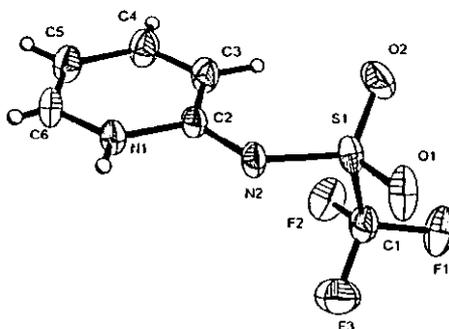


Figura 1.5f. Diagrama ORTEP del compuesto [1.32]. Elipsoides térmicos con 50% de probabilidad.

Las distancias y ángulos de enlace del anillo de piridina y del grupo trifluorometansulfonilaminda corresponden al tautómero discreto trifluorometansulfonilimida [1.32 d] (pag. 43).

Adicionalmente, en el cristal las moléculas se encuentran unidas en formas diméricas a través de puentes de hidrógeno N-H...N, [ $H1 \cdots N2$ : 2.110 Å,  $N1 \cdots N2$ : 2.965 Å,  $\angle N1-H1 \cdots N2 = 172.3^\circ$ ] y reforzado a través de interacciones C-H...O [ $H1 \cdots O1$ : 2.410 Å] (Figura 1.5g).

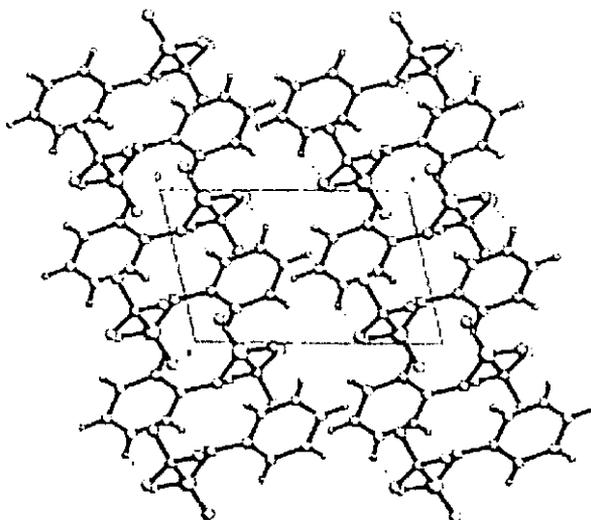


Figura 1.5g. Empaquetado cristalino del compuesto [1.32].

### 1.6. Reactividad del TTP con nucleófilos distintos a Nitrógeno.

La adición de nucleófilos sobre las sales de piridonio producen ya sea, la apertura de la misma o simplemente la adición a la misma formando ya sea 1,4-dihidropiridinas o 1,2-dihidropiridinas. Generalmente se lleva a cabo la formación de dihidropiridinas cuando se utilizan

nucleófilos denominados "duros". Éstos pueden ser de distinta naturaleza; hidruros, organolitados, alquilocupratos, cianuro, hidrazida, etc. La formación de 1,2-dihidropiridinas o 1,4-dihidropiridinas dependerá de la naturaleza del nucleófilo utilizado.<sup>39</sup>

Sin embargo en el caso específico de la sal de trifluorometansulfonato de N-trifluorometansulfonilpiridonio la quimioselectividad no ha sido explorada (Figura 1.6a). Por tal motivo, se llevó a cabo con diversos nucleófilos – tales como RSH, RS<sup>-</sup>, ROH, RO<sup>-</sup> – sin lograr la obtención de productos estables de apertura del anillo. El caso más común sucedió con los alcóxidos y alcoholes donde se obtuvo exclusivamente los productos de esterificación por ataque sobre el átomo de azufre del grupo trifluorometansulfonilo; sin embargo, los nucleófilos como las aminas, cupratos y enolatos reaccionan en la posición C2.

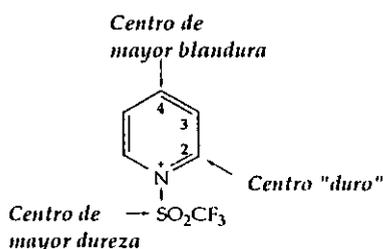


Figura 1.6a. Distribución de los centros electropositivos del TTP.

Por otra parte, diversos ejemplos en la literatura<sup>40</sup> describen la reacción de los reactivos organometálicos – tales como los alquillitidos y alquilocupratos – con las sales de piridinio en las posiciones 2 ó 4, o bien sobre el grupo unido al nitrógeno – generalmente electroattractor –, recuperando así la piridina. La quimio- y regioselectividad en estas transformaciones pueden ser interpretadas en términos de "dureza y blandura".<sup>41</sup> En efecto, el ataque de los alquilocupratos se realiza sobre el C-4 generando 1,4-dihidropiridinas; mientras que los alquillitidos atacan la posición C-2 generando 1,2-dihidropiridinas, finalmente, el grupo que soporta al nitrógeno es sensible a los nucleófilos duros. Numerosos ejemplos de estos hechos se encuentran descritos en la literatura especializada.<sup>42</sup>

La teoría de los Orbitales Frontera predice que las sales de piridonio son fácilmente atacados por nucleófilos en las posiciones C2 y C4. Informes en la literatura<sup>43</sup> sobre los valores de deficiencia electrónica en estos dos átomos [C2 (+0.241) y C4 (+1.65)] para el cloruro de N-metilpiridonio sugieren que el C2 tiende a obedecer un control de carga coulombica o electrostática, de manera tal que esta posición es preferida por grupos denominados "duros", tales como hidróxidos, amiduros, etc. (Figura 1.6b).<sup>44</sup>

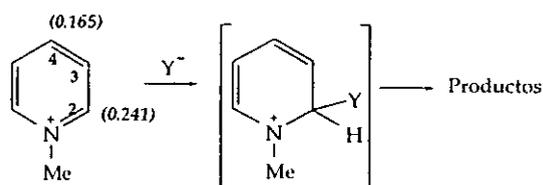


Figura 1.6b. Reactividad de la sal de N-Metilpiridonio con nucleófilos duros.

Por otra parte, los orbitales moleculares  $\Psi_4^*$  correspondientes los LUMO's de las sales de piridonio presentan de manera general un coeficiente mayor para el C4 que para el C2. De tal manera, que el ataque con nucleófilos denominados "blandos" ocurre principalmente sobre el C4, este es el caso de diversos enolatos y grupos cianuro (Figura 1.6c).<sup>45</sup>

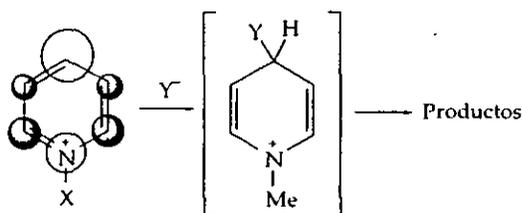
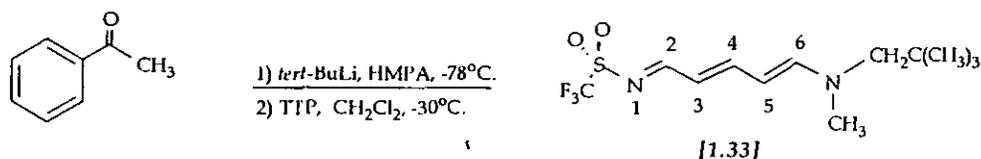


Figura 1.6b. Reactividad de la sal de N-Metilpiridonio con nucleófilos blandos.

Con el propósito de explorar los alcances de esta reacción, se llevaron a cabo la reacción entre el TTP y diversos aniones en condiciones estándares de reacción. Los resultados preliminares, indicaron la presencia de un producto de intensa coloración que desapareció una vez que fue aislado. El experimento de RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción indicó la existencia de un sistema conjugado, el cual desapareció para generar un derivado de la piridina.

Las reacciones anteriores se llevaron a cabo con un número importante de sustratos y bajo diversas condiciones de reacción sin que se lograr en aislar o caracterizar exitosamente los productos generados. Sin embargo, la reacción de la acetofenona y TTP con un exceso del 20 % de *tert*-butillitio – utilizando THF y HMPA como codisolvente – constituyó un ejemplo interesante (Esquema 1w).



Esquema 1w.

El análisis primario del crudo de reacción reveló la formación de dos productos de apertura del anillo. El producto mayoritario se descompuso a los pocos minutos de su formación, mientras que el segundo producto (obtenido con un rendimiento del 5 %), correspondió al compuesto [1.33].

La aparente inestabilidad de los productos principales de la apertura del TTP, tienen posiblemente su origen, en la incapacidad de estabilizar el fuerte efecto electroattractor del grupo trifluorometansulfonilo, lo que hace a éstos extremadamente susceptibles al cierre electrocíclico del sistema azahexatrieno, este comportamiento se describe en varios ejemplos en la literatura.<sup>46</sup>

Por otra parte, la existencia de [1.33], sólo puede ser explicado a través de la formación *in situ* de la metil-(2,2-dimetil)propilamina o su respectivo amiduro. Este fragmento por su naturaleza estructural, sólo puede proceder de la reacción del HMPA con el *tert*-BuLi. Sin embargo, los intentos para repetir la síntesis y mejorar el rendimiento fracasaron, lo que indica que la formación de este producto fue en realidad fortuita. A la vez, cualquier propuesta de mecanismo de reacción resulta cuestionable debido a la poca información disponible. Sin embargo, es necesario explicar la procedencia de esta estructura, por tal motivo a continuación se ilustra un ruta posible para la formación del compuesto [1.33] (Figura 1.6d).

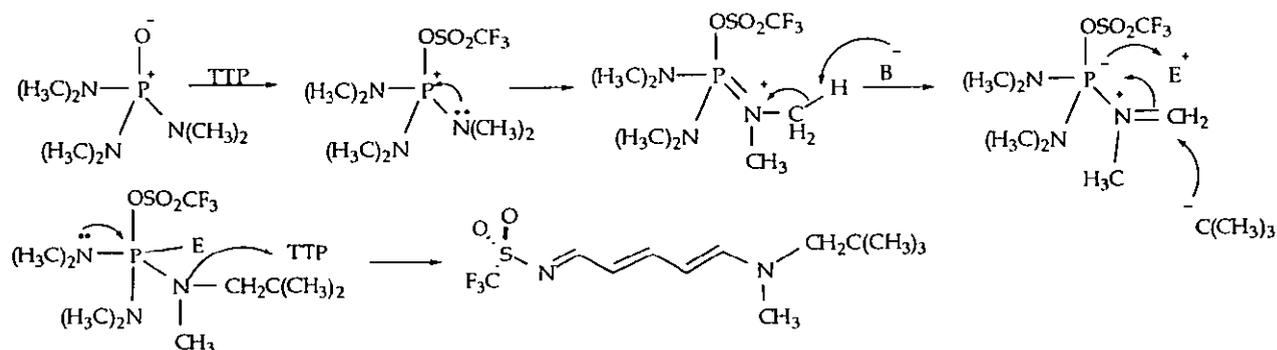


Figura 1.6d. Ruta propuesta para la generación del compuesto [1.33].

### Características Estructurales.

El compuesto [1.33] representa un caso interesante de discutir desde el punto de vista estructural. En primera instancia porque se trata del único ejemplo existente de un compuesto N-trifluorometansulfonil-1-azahexa-1,3,5-trieno con un sustituyente de gran volumen en el fragmento amino. En segundo lugar, la naturaleza alquílica (no simétrica) de los grupos R de la amina facilitó el estudio del comportamiento dinámico de esta molécula.

En la Figura 1.6d se muestra el espectro electrónico de absorción del compuesto [1.33], el cual presenta una gran semejanza sus análogos – tanto en la posición como en la intensidad de la banda principal de absorción – con valores de  $\lambda_{\max} = 419 \text{ nm}$  y  $\epsilon_{\log} = 4.95$ .

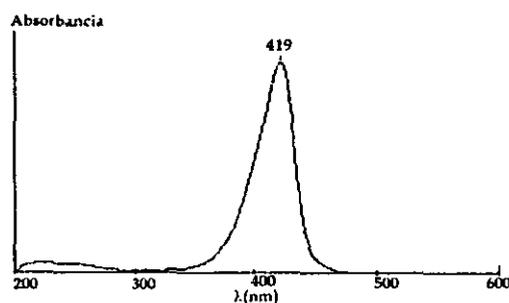


Figura 1.6d. Espectro electrónico de Absorción del compuesto [1.33].

Por otra parte, en el espectro de absorción en la región del infrarrojo, las figuras dominantes lo constituyen las bandas de absorción correspondientes al grupo trifluorometansulfonilo ( $1288$  y  $1118 \text{ cm}^{-1}$  para  $\text{SO}_2$ ,  $1191$  y  $628 \text{ cm}^{-1}$  para  $\text{CF}_3$ ), además de las correspondientes del sistema azadieno ( $1581$  y  $1540 \text{ cm}^{-1}$ ). También se observa la banda de vibración fuera del plano en  $884 \text{ cm}^{-1}$  –indicativa de la conformación todo-*trans*– y las bandas de absorción en  $2968$  y  $2876 \text{ cm}^{-1}$  correspondientes al fragmento  $\text{NR}_1\text{R}_2$ .

El espectro de RMN- $^1\text{H}$  muestra la existencia de dos isómeros rotacionales en disolución correspondientes a las estructuras [A] y [B] de la Figura 1.6e.

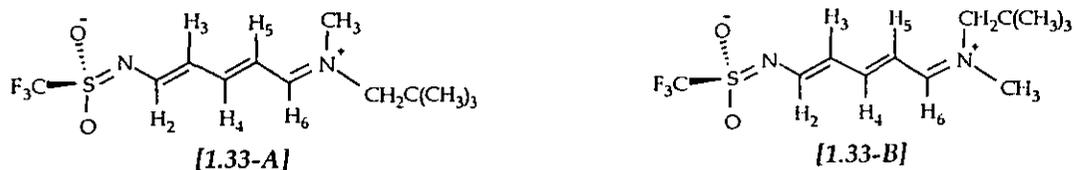


Figura 1.6e. Rotámeros del compuesto [1.33] en disolución de  $\text{CDCl}_3$ .

En la Figura 1.6f se observa las señales características del sistema 1-azahexa-1,3,5-trieno en 8.26 (C2-H), 7.36 (C4-H), 7.13 (C6-H), 6.20 (C3-H) y 5.61 ppm (C5-H). Asimismo, los singuletes en 1.04 y 0.98 ppm – correspondientes al grupo  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  – se asignaron a los isómeros [A] y [B] con una proporción de 92:08, respectivamente

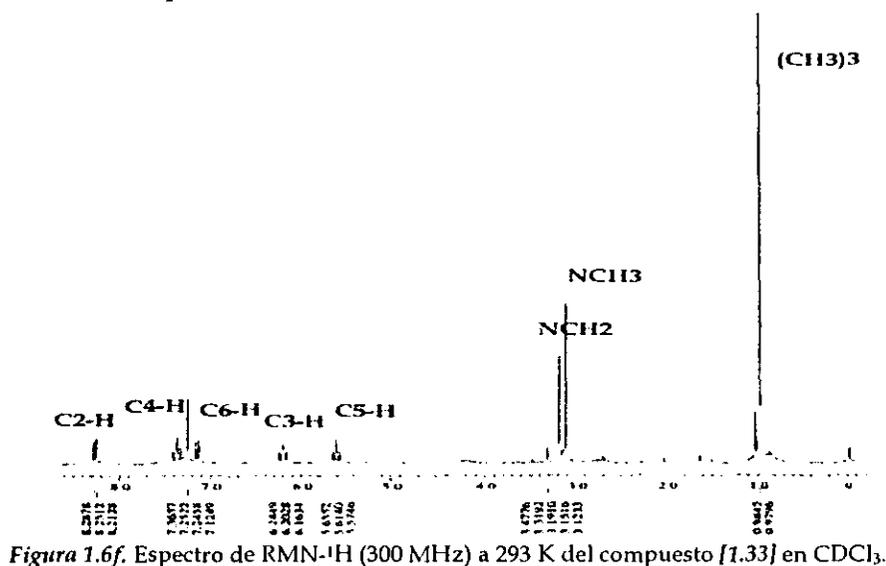


Figura 1.6f. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) a 293 K del compuesto [1.33] en  $\text{CDCl}_3$ .

La marcada diferencia entre las poblaciones de estos rotámeros es una clara manifestación de la preferencia conformacional de esta molécula, lo cual también se manifiesta en el estado sólido. Los altos valores de integración del fragmento *tert*-butilo permitieron la detección de estos rotámeros a pesar de la diferencia extrema entre sus poblaciones, lo anterior se aprovechó para determinar el valor de la barrera de rotación. Sin embargo, al igual que sus análogos anteriores el valor de ésta fue superior a los límites detectables a través de la espectroscopía de RMN ( $\Delta G_{413}^* > 23$  Kcal mol $^{-1}$ ).

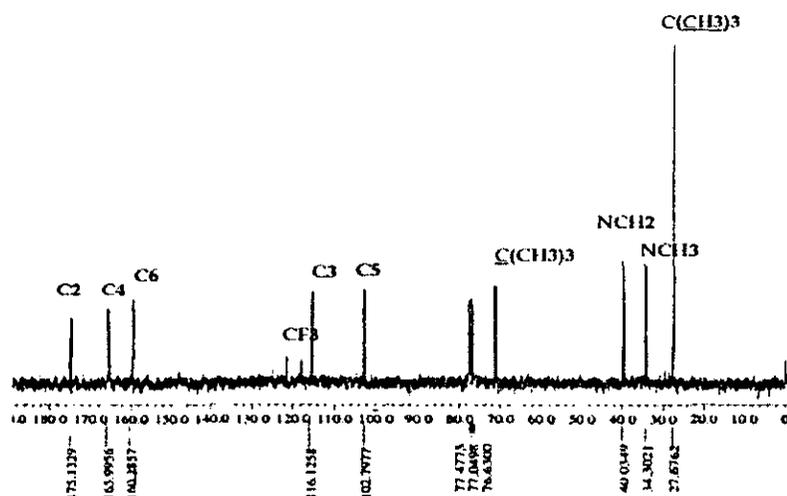


Figura 1.6g. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz) del compuesto [1.33] en  $\text{CDCl}_3$ .

Por otra parte, el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de este compuesto (Figura 1.6g) presenta un sólo conjunto de señales, las cuales se le atribuyen al isómero [A].

### Estructura Cristalina de [1.33]

La estructura cristalina del compuesto [1.33] indica la existencia exclusiva del rotámero [A] (Figura 1.6h). El grupo 2,2-dimetilpropilo y el grupo trifluorometansulfonilo en el otro extremo de azahexatrieno se orientan en direcciones opuestas con respecto al plano de la molécula. Como ya se mencionó, las geometrías de estos sistemas muestran patrones característicos de las longitudes de enlace asociadas a conformaciones específicas, en donde la molécula se presenta como una betaína.

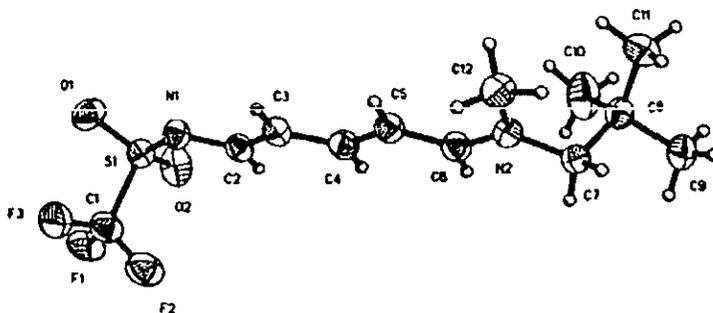


Figura 1.6h. Diagrama ORTEP del compuesto [1.33]. Elipsoides térmicos al 30 % de probabilidad.

Los rasgos más interesantes de esta molécula lo constituye la conformación del grupo amino y la del grupo sulfonilamida. En este sentido el análisis de los ángulos de torsión del fragmento S-N1-C2-C3 (Tabla 1.6a) revelan la disposición tipo *trans* de este fragmento.

Tabla 1.6a. Datos selectos de los ángulos de torsión del compuesto [1.33].

Planos	Ángulos (°)
C5-C6-N2-C7	0.72
C5-C6-N2-C8	-178.00
C3-C2-N1-S	-179.23
C2-N1-S-O1	155.00
C2-N1-S-O2	16.49
C2-N1-S-CF3	-96.09

Asimismo, la conformación del grupo metil-(2,2-dimetil)propilamina se presenta en la Figura 1.6i, donde se observa la disposición alternada de los metilos del *tert*-butilo y el grupo metileno -a través del enlace C8-C7-. Adicionalmente, se observa que ninguno de los sustituyentes alquilo del grupo amino se encuentran en el mismo plano que el sistema 1-azatrieno.



Figura 1.6i. Proyecciones de Fischer para los enlaces C7-N2 y C8-C7 de [1.33].

Finalmente, el cristal presenta interacciones de tipo C-H...N [N1...H3 (1-x, -y, -z): 2.609 Å] entre los nitrógenos del grupo trifluorometansulfonamida y el C3-H del azahexatrieno (Figura 1.6j)

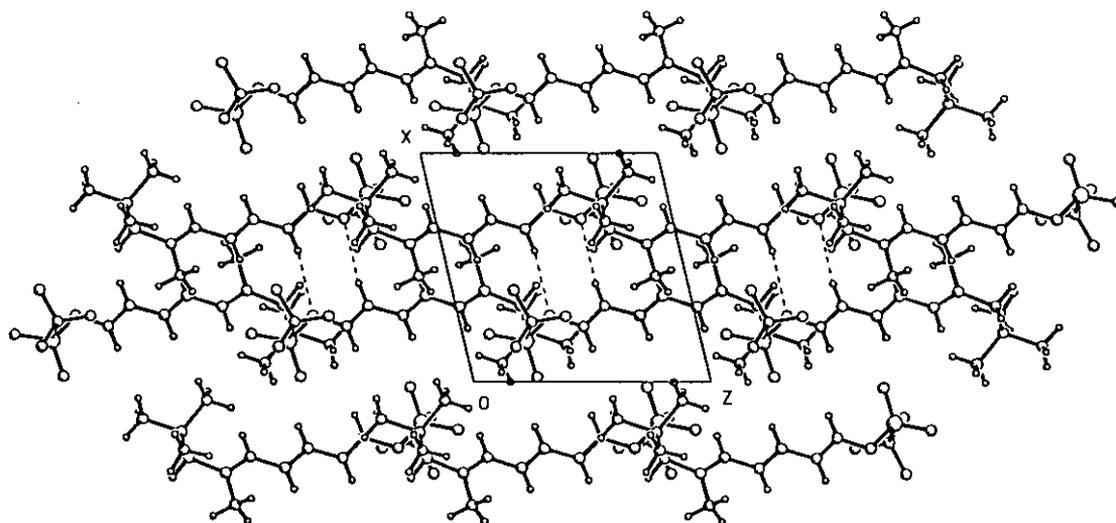


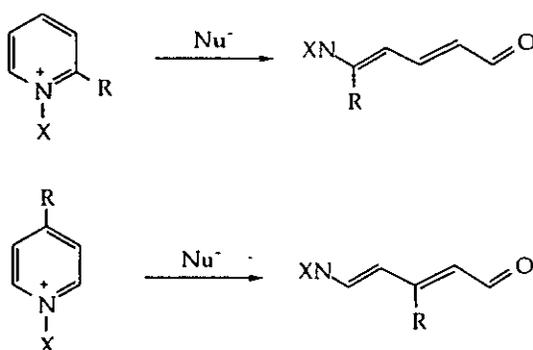
Figura 1.6j. Empacado cristalino del compuesto [1.3-I].

## CAPÍTULO 2. " APERTURA NUCLEOFÍLICA DE SALES DE PIRIDONIO 3-SUSTITUIDAS".

### ANTECEDENTES

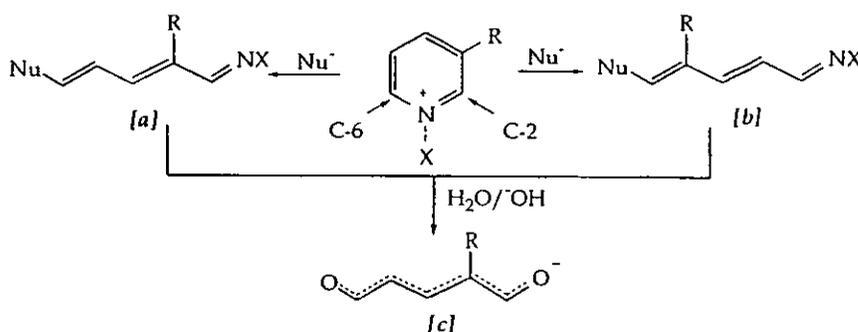
Las sales de N-piridonio 3-sustituidas presentan un comportamiento específico, el cual depende de la naturaleza y de la posición del sustituyente presente en el anillo. En la literatura se han descrito numerosos ejemplos del comportamiento sales de N-piridonio sustituidas.<sup>47</sup> Los grupos electroattractores (-CN> -COOH> cloro>amida) promueven la apertura del anillo con N-óxidos de piridonio, donde se presenta el siguiente orden de reactividad; C-3>C-2>C-4.<sup>48</sup>

Otro ejemplo descrito por Kuthan y colaboradores<sup>49</sup> describe un estudio teórico sobre la regioselectividad existente en sales de 3-alkilpiridonio pero, sin considerar efectos estéricos o de disolvente. Se determinó el siguiente orden de ataque nucleofílico: C-2>C-6>C-4; sin embargo, el estudio indica sólo una pequeña diferencia entre la preferencia del ataque del C2 sobre el C6; adicionalmente, estos datos deben ser considerados con las debidas limitación del caso. En este sentido, las sales de piridonio 4-, 2- y 6-sustituidas no presentan problemas relacionados con la regioselectividad, ya que sólo es posible la formación de un sólo tipo de compuesto (Esquema 2a).



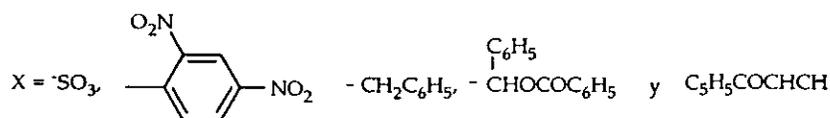
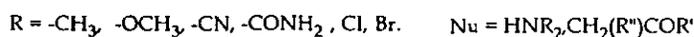
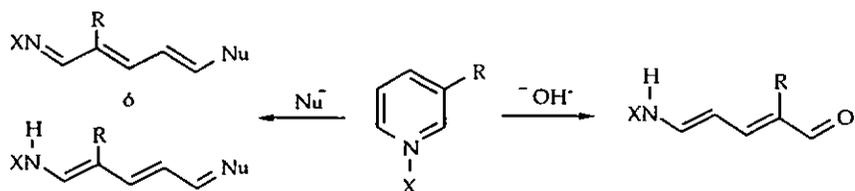
Esquema 2a.

Por otra parte, las sales de piridonio que contienen sustituyentes en el C3, presentan dos posibilidades de ataque (sobre el C2 o C6) generando, ya sea los productos [a] o [b]. A la vez, la hidrólisis de estos productos genera el anión del glutacanaldehído [c], el cual al esterificarse genera dos isómeros (Esquema 2b).<sup>50</sup>



Esquema 2b.

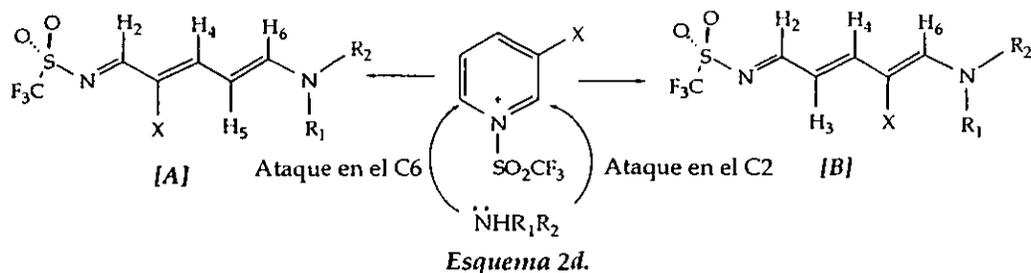
Por otra parte, está ampliamente demostrado que el curso de la reacción dependerá del nucleófilo utilizado, de la naturaleza del sustituyente y del grupo electroattractor presente sobre el átomo de nitrógeno de la piridina.<sup>51</sup> En este sentido, se han realizado extensos estudios sobre la regioquímica de las piridinas con diversos sustituyentes en la posición 3, estableciendo así un patrón general de reactividad.<sup>52</sup> Al utilizar hidróxidos alcalinos— como nucleófilos— se obtiene exclusivamente el producto de ataque sobre el C-2, mientras que con otros nucleófilos (metiluros estabilizados, aminas, alcóxidos, etc.), se obtienen los productos del ataque sobre el C6 (Esquema 2c).



Esquema 2c.

En una serie de trabajos teóricos Moracci y colaboradores<sup>53</sup> demostraron que la apertura nucleofílica de los derivados de piridina con grupos electroattractores en la posición 3 sucede de manera similar a los resultados experimentales. Esta regioespecificidad resulta un instrumento valioso en la síntesis de pentadienos sustituidos.

Con estos antecedentes se procedió a investigar la regioquímica de las sales de TTP 3-sustituidas de acuerdo con el Esquema 2d.

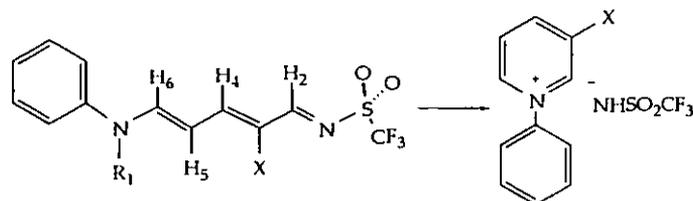


Esquema 2d.

Este tipo de sales se forman —al igual que en el caso del TTP— con gran facilidad al hacer reaccionar las piridinas 3-sustituidas con el anhídrido trifluorometansulfónico. La apertura del anillo genera un solo compuesto —producto del ataque sobre el C6—. Asimismo, es notoria la ausencia de los compuestos de tipo [II] y [III] independientemente de las condiciones de reacción utilizadas y del tipo de sustituyente existente en el C3 del anillo de piridina.

Los rendimientos de esta reacción van desde moderados hasta cuantitativos, sin embargo, el principal problema de este tipo de compuestos lo representa su limitada estabilidad. Esto ocurre principalmente con los 1-trifluorometansulfonil-1-azahexatrienos procedentes de aminas primarias

—caso en el que existe la reacción de reciclación semejante a la que ocurre en el Esquema 1s (pag.40)-.



Esquema 2e.

Como se verá en los casos particulares, la formación de esta sal de N-arilpiridonio se ve notablemente acelerada con la presencia de los grupos electroattractores en el C3 del 1-azahexa-1,3,5-trieno (Esquema 2e).

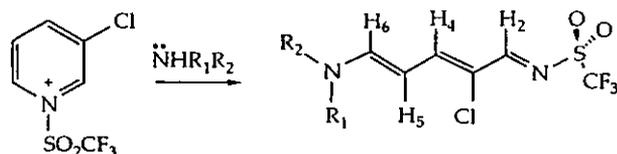
Por otra parte, las características espectroscópicas de los azahexatrienos 3-sustituídos son muy parecidas, tanto en la espectroscopía electrónica, como en la espectroscopía de absorción en la región del infrarrojo. Sin embargo, la espectroscopía de RMN fue determinante tanto en la descripción estructural de estos compuestos como en el conocimiento de su comportamiento químico. Por las razones anteriores en este capítulo se discute casi exclusivamente los datos emanados de esta técnica y se recoge la información de las otras espectroscopías en la parte experimental.

## DISCUSION DE RESULTADOS

### 2.1 Síntesis 1-trifluorometansulfonil-3-cloro-6-amino-1-aza-hexa-1,3,5-trienos.

Diversos informes en la literatura,<sup>54</sup> indican una marcada preferencia por el ataque de aminas sobre el C-6 de las sales de 3-cloropiridonio, sin embargo no existen antecedentes directos sobre la regioquímica de las sales 3-sustituídas del trifluorometansulfonato de N-trifluorometansulfonilpiridonio. Por tal motivo, no puede excluirse arbitrariamente alguna de las dos posibilidades de ataque, y es necesario distinguir estructuralmente entre los dos posibles regioisómeros A y B (Esquema 2d).

Utilizando experimentos de 2D de RMN fue posible caracterizar la estructura del regioisómero [A] como el único producto procedente de la sal de 3-cloropiridonio (Esquema 2f).



Esquema 2f.

La sal de trifluorometansulfonato N-trifluorometansulfonil-3-cloropiridonio resultó extremadamente reactiva frente a las distintas aminas, el ejemplo más claro de esto es la formación del compuesto [2.7] -procedente de la piperazina- (Figura 2.1a); el cual se forma con extrema facilidad y excelente rendimiento (90-95%)

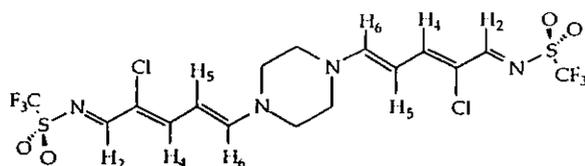


Figura 2.1a. Estructura del compuesto [2.7].

Por otra parte, al tratarse del primer estudio sobre este tipo de sales, se efectuó un análisis con 11 aminas distintas con el propósito de tener un número representativo de compuestos como patrón de comparación. Los compuestos obtenidos a partir de esta sal se obtienen con rendimientos aceptables, —que varían de acuerdo al método de aislamiento empleado— pero resultaron altamente inestables en los medios ácido y básico. Los rendimientos informados en la Tabla 2.1a corresponden a los obtenidos al utilizar recristalizaciones sucesivas de los crudos de reacción.

Tabla 2.1a Apertura nucleofílica de sales de trifluorometansulfonato de 1-trifluorometansulfonil-3-cloropiridonio.

Compuesto	Amina	Rendimiento (%)
[2.1]	Dietilamina	57
[2.2]	Dialilamina	61
[2.3]	Tiomorfolina	87
[2.4]	Morfolina	79
[2.5]	Piperidina	73
[2.6]	N-Metilpiperazina	59
[2.7]	Piperazina	40
	*Piperazina	91
[2.8]	Tiazolidina	12
[2.9]	Pirrolidina	8
[2.10]	Anilina	94
[2.11]	N-Metilfenilamina	67

\*Utilizando una relación amina:sal (1.00:2.00).

### Datos Estructurales

Los aspectos más notables de estas moléculas se presentaron en la espectroscopía de RMN- $^{13}\text{C}$ . Las asignaciones completas de las estructuras se hicieron utilizando los experimentos 2D  $^1\text{H},^{13}\text{C}$  (HMQC y HMBC), donde se pudo asignar los carbonos correspondientes a cada protón y establecer sin lugar a duda la estructura del compuesto (Figura 2.1b).

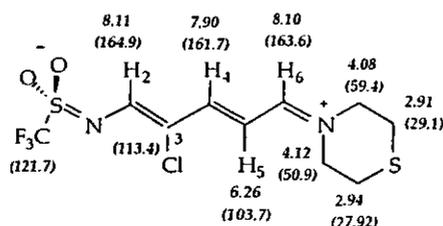


Figura 2.1b. Asignación estructural del compuesto [2.3].

La magnitud de entre los valores de  $\delta$  de dos átomos de carbono adyacentes al N2 permite suponer que existe un efecto estérico o electrónico que genera esta anisotropía magnética. El valor de  $\Delta\delta$  entre los dos carbonos es de 8.50 ppm, comparado con el  $\Delta\delta$  del compuesto [1.13-I] (8.49 ppm), este valor resulta idéntico. En consecuencia, esta anisotropía magnética – presente en todos los compuestos de la Tabla 2.1a – no puede ser atribuida al efecto del átomo de cloro presente en sistema 1-aza-hexa-1,3,5-trieno, sino que tiene su origen en la orientación que adquiere el grupo  $\text{CF}_3$  en el extremo opuesto de la molécula.

Asimismo, comparando los valores de desplazamiento químico de los 1-trifluorometansulfonil-3-cloro-6-amino-1-aza-hexa-1,3,5-trienos con los de sus análogos no clorados se pueden hacer las siguientes observaciones:

- (a) Los valores de  $\delta$  correspondientes a los C2 y C4 de los 1-trifluorometansulfonil-3-cloro-6-amino-1-aza-hexa-1,3,5-trienos se encuentran a frecuencias más bajas con relación a sus análogos no clorados.
- (b) Los valores de  $\delta$  de los carbonos de la posición 6 se encuentran a frecuencias más altas con relación a sus análogos no sustituidos.
- (c) Los valores de  $\delta$  de C3 –átomo sobre el cual se encuentra el cloro– permanecen casi inalterados, indicando un efecto estérico y electrónico nulo de parte del cloro.
- (d) Por el contrario, los protones de los espectros de RMN- $^1\text{H}$  presentan una tendencia a situarse en frecuencias más altas con relación a los espectros de sus análogos no clorados.

Esta contraposición entre el efecto del cloro en RMN- $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  puede ser racionalizado en los siguientes términos: (i) Los valores de  $\delta$  de  $^1\text{H}$  unidos a carbonos  $sp^2$  no aromáticos son afectados profundamente por la naturaleza del elemento al cual está unido el doble enlace – efecto estérico, electrónico y anisotrópico del sustituyente<sup>55</sup> mientras que de manera general los valores de  $\delta$  de  $^{13}\text{C}$  son más afectados por los efectos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . (ii) Diversos estudios<sup>56</sup> –sobre la correlación del  $\delta$  con el efecto del sustituyente–, indican que la RMN de  $^{13}\text{C}$  es un mejor instrumento para evaluar sistemas con una extensa deslocalización electrónica con estructuras de naturaleza captodativa. En consecuencia, los espectros de  $^{13}\text{C}$  proporcionan información más congruente con el grado de variación de la densidad electrónica  $\pi$ , mientras que los valores de  $\delta$  RMN- $^1\text{H}$  están en función de un número mayor de factores.

Finalmente, otro aspecto interesante y digno de hacer hincapié lo constituye la observación de rotámeros en disolución. Existen dos isómeros rotacionales para este tipo de compuestos, debido a la rotación impedida del enlace N2-C6. La anilina, metilfenilamina y tiazolidina, debido que poseen grupos R distintos evidencian este fenómeno. Sin embargo, el compuesto [2.9], –obtenido a partir de la tiazolidina– presenta una población equitativa de rotámeros, mientras que los compuestos [2.10] y [2.11] –obtenidos a partir de la anilina y metilfenilamina, respectivamente– presentan rotámeros con distinta relación poblacional, esto evidencia la diferencia de energía existente entre las dos poblaciones.

Desafortunadamente, los compuestos [2.9] y [2.10] resultaron inestables en disolución, lo que dificultó la valoración de sus barreras energéticas de rotación. Sin embargo, el compuesto [2.11] presentó mejores características de estabilidad y aunque la diferencia poblacional de los rotámeros facilitó la asignación estructural para los dos conjuntos de señales observadas en RMN- $^1\text{H}$ , ésto complicó el cálculo de la barrera de energía rotacional (Figura 2.1c).

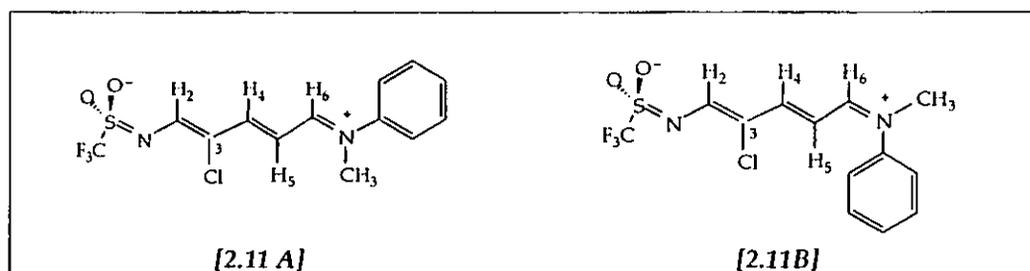


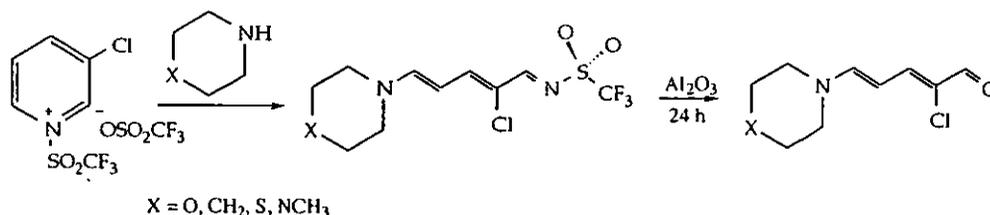
Figura 2.1c. Rotámeros a 293 K del compuesto [2.11] en acetona- $d_6$ .

Existe una gran cantidad de métodos para determinar el valor de la energía de rotación para poblaciones de rotámeros de igual energía,<sup>57</sup> sin embargo, por las características de estos compuestos se eligió el método de coalescencia de picos. El cálculo de las constantes de intercambio se hizo utilizando el método de Atidi y Eli.<sup>58</sup> La barrera de rotación se determinó midiendo la señal correspondiente al grupo metilo en función de la variación de la temperatura.

Asimismo, la asignación estructural se hizo por extrapolación de datos del compuesto [2.20]. Los valores de las constantes  $k_A$  (2.96) y  $k_B$  (29.72) se determinaron a través de RMN- $^1H$  de una disolución 0.01 M de [2.11]. Los valores de  $\Delta G^\ddagger_{323}$  determinados experimentalmente fueron 18.2 kcalmol $^{-1}$  (76.6 KJmol $^{-1}$ ) para [2.11A] y 17.0 Kcalmol $^{-1}$  (71.2 KJmol $^{-1}$ ) para [2.11B]. La diferencia energética de ambos rotámeros fue  $\Delta\Delta G^\ddagger_{323} = 1.20$  kcalmol $^{-1}$  (5.1 KJmol $^{-1}$ ). Inicialmente se hizo la determinación de estos parámetros en acetona- $d_6$ , desafortunadamente la temperatura de coalescencia era muy cercana a la temperatura de ebullición de la acetona, y para evitar errores experimentales, se optó por realizar las mediciones en acetonitrilo- $d_3$ . Comparando los resultados obtenidos con ambos disolventes se observó una  $\Delta G$  de aproximadamente 0.2 Kcalmol $^{-1}$  para cada rotámero. Este fenómeno se investigó con mayor profundidad en el compuesto [2.20] -análogo bromado-, el cual presentó mayor estabilidad y mejor solubilidad en una variedad importante de disolventes deuterados (Tablas 2.3d y 2.3e, pag.49).

## 2.2. Síntesis de 2-Cloro-5-aminopenta-2,4-dienales.

Los compuestos 1-trifluorometansulfonil-6-amino-3-cloro-1-azahexa-1,3,5-trienos son fácilmente hidrolizados en medio alcalino (Esquema 2g). Los rendimientos informados en la Tabla 2.2a corresponden a los rendimientos globales obtenidos a partir de la reacción del TTP.



Esquema 2g.

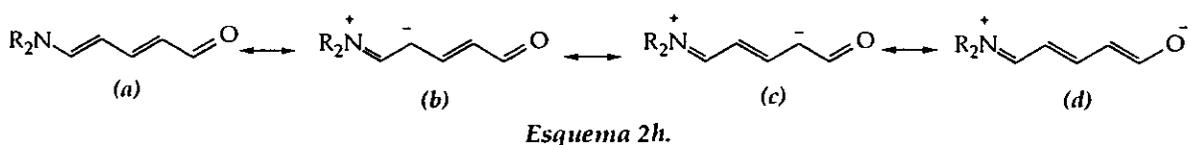
Tabla 2.2a. Obtención of 2-Cloro-5-aminopenta-2,4,-dienales.

Compuesto	X	Amina	Rendimiento (%)
[2.12]	S	Tiomorfolina	56
[2.13]	O	Morfolina	51
[2.14]	CH <sub>2</sub>	Piperidina	33
[2.15]	NCH <sub>3</sub>	N-Metilpiperazina	53

Ningún derivado de los trifluorometansulfonil-1-azahexatrienos – con sustituyentes en el esqueleto básico – ha sido informado en la literatura, mientras que sus derivados hidrolizados – los 5-aminopentadienales – han sido ampliamente estudiados desde el punto de vista sintético, estructural y de reactividad.<sup>59</sup>

Una característica relevante de estos compuestos es el alto valor de sus momentos dipolares,<sup>60</sup> lo cual refleja el alto grado de polarización de sus electrones  $\pi$ . Asimismo, los valores  $\lambda_{\max}$  – 360 nm en solución alcalina y 306 nm en solución ácida – confirman la participación NR<sub>2</sub> como grupo auxocrómico.

En este sentido, se espera que los 5-aminopenta-2,4-dienales presenten mesómeros (a) - (d) donde existe una concentración de la densidad electrónica sobre los átomos C-2, C-4 y O-1 con respecto al resto del sistema  $\pi$  (Esquema 2h). Esta propuesta se ve reforzada por el gran número de resultados experimentales que muestran la incorporación de electrófilos en estas posiciones.<sup>61</sup>



Finalmente este tipo de compuestos presentan propiedades ópticas no lineales y han sido utilizados por sus propiedades espectroscópicas como sensibilizadores en aplicaciones medicas, fotográficas, xerográficas y en aparatos electro-ópticos.<sup>62</sup>

### Datos Estructurales

Los espectros de absorción en la región de infrarrojo presentan características comunes entre si. Se observa un banda ancha de gran intensidad en las inmediaciones de 1600 cm<sup>-1</sup> correspondiente a la vibración de estiramiento del grupo carbonilo conjugado, así como las bandas correspondientes a los fragmentos amino y al sistema azadieno.

Por otra parte en la espectroscopía de RMN la comparación entre los  $\Delta\delta$ 's de los carbonos y protones de los compuestos [2.12]-[2.15], permite observar una gran similitud en la estructura electrónica de estos compuestos (Tablas 2.2b y 2.2c).

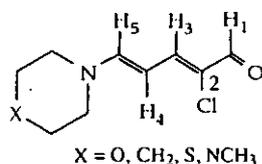


Tabla 2.2b. Datos selectos de RMN de <sup>1</sup>H para los compuestos [2.12]-[2.15].

Compuesto	C1-HO	C3-H	C4-H	C5-H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
[2.12]	9.03 (s)	7.35 (d)	5.57 (t)	7.46 (d)	3.69 (m)
[2.13]	9.12 (s)	7.38 (d)	5.62 (t)	7.48 (d)	3.91 (m)
[2.14]	9.02 (s)	7.31 (d)	5.64 (t)	7.39 (d)	3.46 (m)
[2.15]	9.61 (s)	7.83 (d)	6.14 (t)	7.99 (d)	3.84 (m)

Tabla 2.2c. Datos selectos de RMN de <sup>13</sup>C para los compuestos [2.12]-[2.15].

Compuesto	C1	C2	C3	C4	C5
[2.12]	182.7	118.8	154.8	94.4	152.0
[2.13]	183.1	118.9	155.3	93.9	152.2
[2.14]	182.5	117.8	154.3	91.8	152.0
[2.15]	183.8	119.1	154.6	94.6	152.1

Para resolver inequívocamente la conformación de este tipo de moléculas se realizaron experimento de 2D de correlación espacial (NOESY); con lo cual se confirmó la conformación *todo-trans* (Figura 2.2a) previamente asignada a través de espectroscopía de infrarrojo.

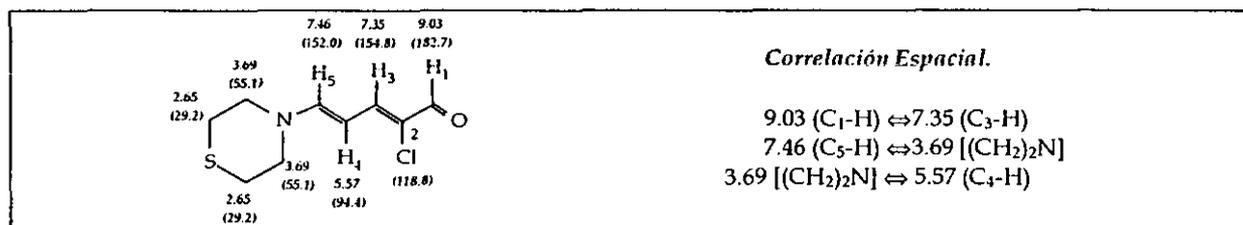


Figura 2.2a. Asignación estructural del compuesto [2.12].

Por otra parte, otra observación interesante, la presenta el espectro de RMN-<sup>13</sup>C a temperatura ambiente, donde las señales correspondientes al anillo de tiomorfolina se observan como señales anchas y poco definidas (Figura 2.2b).

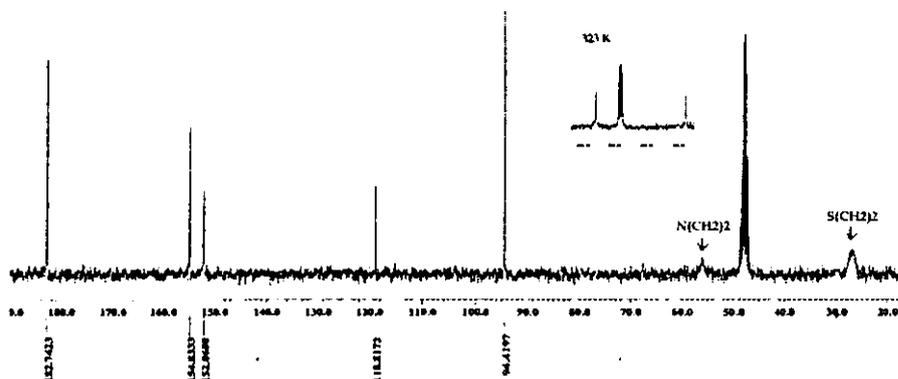


Figura 2.2b. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz) a 293 K del compuesto [2.12] en DMSO- $\text{d}_6$ .

El ensanchamiento de las señales se debió a que la medición del espectro se realizó a la temperatura de coalescencia de las señales correspondientes a los metilenos del anillo. Esto se confirmó al realizar experimentos a temperatura variable, con lo anterior se pudo determinar el valor de la barrera de rotación para esta molécula en una solución 0.01M de acetona- $\text{d}_6$ . Considerando la misma población para los dos rotámeros se calculó una  $\Delta G^{\ddagger}_{323} = 12.9 \text{ Kcalmol}^{-1}$  (54KJmol $^{-1}$ ).

### Estructura Cristalina de [2.12]

Se obtuvieron cristales adecuados para el estudio de difracción de rayos X al evaporar una solución sobresaturada del compuesto [2.12] en acetona. La estructura cristalina revela un sistema todo-*trans*, con el fragmento pentadienal en un mismo plano.

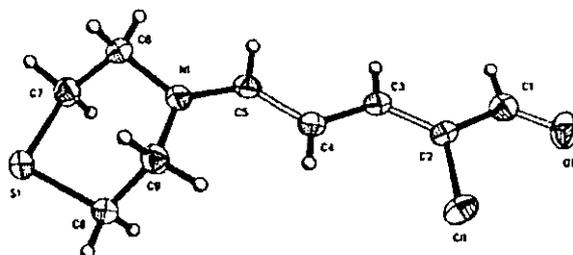


Figura 2.2c. Diagrama ORTEP del Compuesto[2.12].  
Elipsoides térmicos al 30 % de probabilidad.

En esta estructura se observa que la magnitud del enlace N1-C5 [1.327(4) Å], es semejante a las magnitudes de los enlace N2-C6 de las tres moléculas de [1.13-I]; 1.305(10), 1.305(10), y 1.312(10) Å- *a*, *b* y *c*, respectivamente- y al enlace N2-C6 del compuesto [1.33] -2,2-(dimetil)metilpropilamina- [1.324(6) Å]. Asimismo, la suma de los ángulos de enlace del N1 (360.0°) corresponde a una geometría plana, indicando que estos compuestos presentan también un deslocalización electrónica con contribución del par electrónico del N. Sin embargo al comparar la magnitud de la barrera de rotación de este compuesto ( $\Delta G^{\ddagger}_{232} = 12.9 \text{ Kcalmol}^{-1}$ ) con compuestos 1-trifluorometansulfonil-6-amino-1-azahexatienos ( $\Delta G^{\ddagger}_{403} > 22.0 \text{ Kcalmol}^{-1}$ ), se encontró que en los 5-aminopentadienales existe una menor contribución del par electrónico a la deslocalización electrónica. Esto se confirmó al analizar las longitudes de enlace C-C del resto del

sistema pentadienal; además, la longitud del enlace C1-O1 [1.221(4) Å] corresponde a un enlace doble característico de una aldehído conjugado  $C=C-C=O$  (1.222 Å); a la vez que el enlace C2-Cl [1.732(3) Å] es semejante al valor informado para un enlace sencillo  $Csp^2-Cl$  [ $C=C-Cl$  (1.734 Å)].

Los datos de la Tabla 2.2d indican una orientación pseudo-*cis* del fragmento Cl-C2-C1-O1, de tal manera que el grupo carbonilo y el átomo de cloro se encuentra en el mismo plano y orientados hacia un mismo extremo de la molécula, de acuerdo con una interacción dipolo-dipolo.<sup>63</sup> Además, el anillo de tiomorfolina presenta una conformación de pseudo-*silla*, donde el fragmento C6-N1-C9 se encuentra en un mismo plano.

Tabla 1.2c. Datos selectos de los ángulos de torsión del compuesto [1.12].

Planos	Ángulos (°)
O1-C1-C2-Cl1	1.55
O1-C1-C2-C3	-179.92
H1-C1-C2-C3	0.59
H1-C1-C2-Cl1	-177.94
C4-C5-N1-C6	177.74
C4-C5-N1-C9	-1.49
H5-C5-N1-C6	0.16
H5-C5-N1-C9	-179.07

Por otra parte, la celda cristalina revela la existencia exclusiva de interacciones S...S [S1...S1 (1-x, -y, 1-z); 3.538 Å] menores a la suma de sus radios de van der Waals (Figura 2.2d).

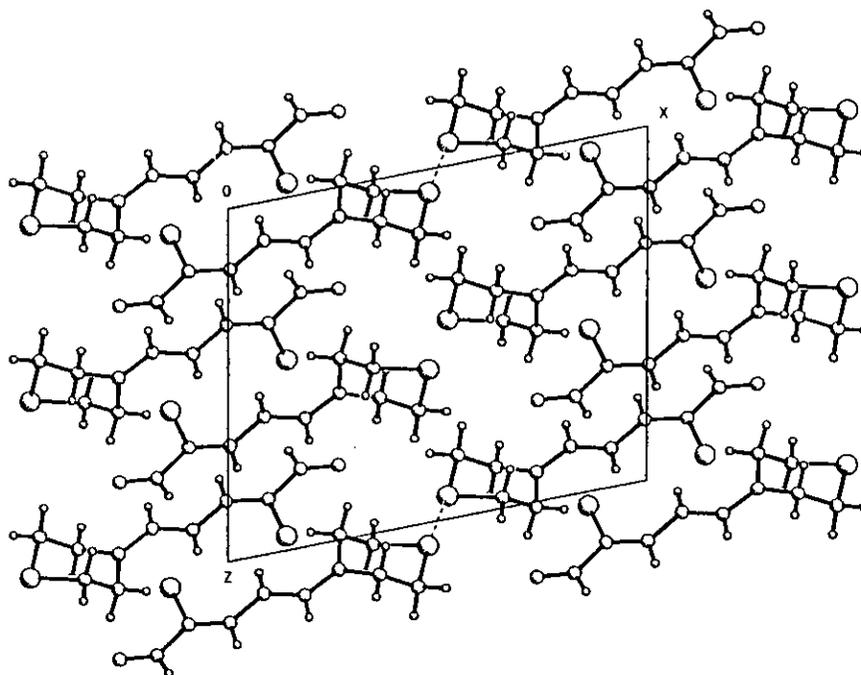
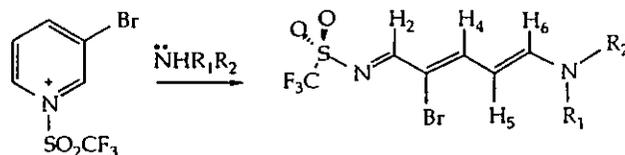


Figura 2.2d. Empaquetado cristalino del compuesto [1.12].

### 2.3 Síntesis de 1-trifluorometansulfonil-3-bromo-6-amino-1-aza-hexa-1,3,5-trienos.

Los procedimientos utilizados para la obtención de este tipo de compuestos son similares a los descritos para la obtención de los compuestos clorados, utilizando una relación sal:amina (1.00:1.10). Asimismo, se observa la formación de un sólo compuesto procedente de la apertura del anillo (Esquema 2i).



Esquema 2i.

Los rendimientos informados en la Tabla 2.3a están relacionados más estrechamente con la habilidad en la cristalización de los productos que con la eficiencia de la apertura del anillo. El análisis de los crudos de reacción del compuesto [2.19]—realizado a través de experimentos de RMN-<sup>1</sup>H— muestra la desaparición total de la sal de piridonio a la vez que ocurre la desaparición paulatina del compuesto [2.19] y la formación simultánea de la sal de N-aril-3-bromopiridonio. Esto se debe a que los compuestos obtenidos a partir de aminas primarias son extremadamente inestables en disolución y llevan a cabo reacciones de ciclización para regenerar sales de piridonio.

Tabla 2.3a. Apertura nucleofílica de sales de trifluorometansulfonato de 1-trifluorometansulfonil-3-bromopiridonio.

Compuesto	HNR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Rendimiento
[2.16]	Tiomorfolina	79-84 %
[2.17]	Morfolina	81-90 %
[2.18]	Piperidina	61-72 %
[2.19]	Anilina	92 %
[2.20]	N-Metilfenilamina	94 %

Contrario al caso anterior, los compuestos [2.16] - [2.18] son suficientemente estables para permanecer en disolución por largos periodos de tiempo. Sin embargo, son sensibles al pH del medio —al igual que en el caso sus análogos clorados—, sin que lleguen a hidrolizarse para generar los respectivos 5-amino-2-bromopenta-2,4-dienales.

#### Datos Estructurales

Los compuestos [2.16]-[2.18] aparecen como un sólo isómero en disolución, mientras que los ejemplos más interesantes lo constituyen los compuestos [2.19] y [2.20], donde se presentan nuevamente isómeros rotacionales en disolución en proporciones no equitativas —el anillo aromático genera anisotropía magnética que facilita la identificación de éstos—.

El compuesto [2.19] —obtenido a partir de la anilina— se caracterizó estructuralmente utilizando los experimentos de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y el experimento 2D <sup>13</sup>C<sup>1</sup>H de heterocorrelación HETCOR.

La estructura de los rotámeros [2.19-A] y [2.19-B] (Figura 2.3a) se asignó –debido a su limitada estabilidad en disolución– por comparación con los datos recabados para el compuesto [2.20].

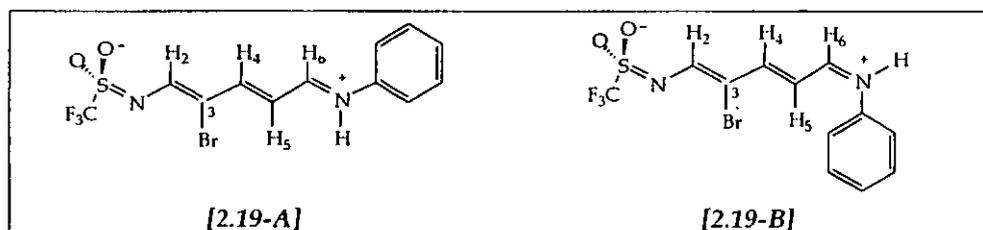


Figura 2.3a. Rotámeros existentes en disolución del compuesto [2.19].

Finalmente, no fue posible calcular la barrera energética de rotación del enlace N2-C6, debido a que se llevó a cabo con mayor rapidez la desaparición [2.19] –para formar la sal de N-arilpiridonio– que la coalescencia de los picos investigados.

Contrario al caso anterior, las características estructurales, de solubilidad y principalmente de estabilidad del compuesto [2.20] permitieron una evaluación más profunda de las características estructurales de los rotámeros existentes en disolución (Figura 2.3b).

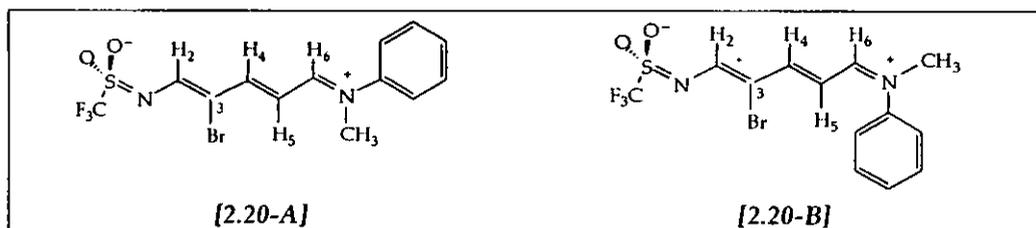


Figura 2.3b. Rotámeros existentes en solución del compuesto [2.20].

Como primer paso, se procedió a la asignación estructural completa de este compuesto a través de los experimentos 2D de HETCOR, FLOCK y NOESY (Tablas 2.3b y 2.3c).

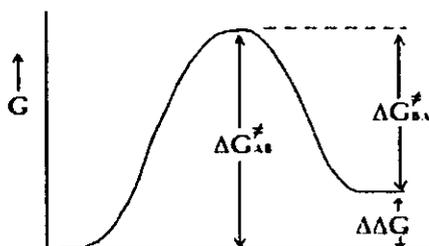
Tabla 2.3b. Heterocorrelación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  del compuesto [2.20].

		Heterocorrelación	
	$\delta$ (ppm)	$\underline{\text{C-H}}$	$\underline{\text{C-C-H}}$
Rotámero A	C1 (121.0)	--	--
	C2 (169.4)	8.37 (s)	--
	C3 (118.0)	--	8.37, 8.23
	C4 (160.2)	8.23 (d)	6.37
	C5 (106.3)	6.37 (t)	8.23, 8.34
	C6 (163.7)	8.34 (d)	6.37
	$\text{NCH}_3$ (38.5)	3.79 (s)	--
Rotámero B	C1 (121.2)	--	--
	C2 (167.6)	8.24 (s, ancho)	--
	C3 (118.1)	--	8.24, 8.13
	C4 (162.3)	8.13 (d)	5.81
	C5 (105.8)	5.81 (t)	8.13, 8.45
	C6 (163.9)	8.45 (d)	5.81
	$\text{NCH}_3$ (47.4)	3.84 (s)	--

Tabla 2.3c. Correlación espacial del compuesto [2.20] a través de NOESY a 293 K.

Rotámero A	Rotámero B
3.79 ( $\text{NCH}_3$ ) $\Leftrightarrow$ 6.37 ( $\text{C}_5\text{-H}$ )	3.84 ( $\text{NCH}_3$ ) $\Leftrightarrow$ 8.45 ( $\text{C}_6\text{-H}$ )
8.34 ( $\text{C}_6\text{-H}$ ) $\Leftrightarrow$ 8.23 ( $\text{C}_4\text{-H}$ )	8.45 ( $\text{C}_6\text{-H}$ ) $\Leftrightarrow$ 8.13 ( $\text{C}_4\text{-H}$ )
8.23 ( $\text{C}_4\text{-H}$ ) $\Leftrightarrow$ 8.37 ( $\text{C}_2\text{-H}$ )	8.13 ( $\text{C}_4\text{-H}$ ) $\Leftrightarrow$ 8.24 ( $\text{C}_2\text{-H}$ )
8.34 ( $\text{C}_6\text{-H}$ ) $\Leftrightarrow$ 7.34 (Ar)	5.81 ( $\text{C}_5\text{-H}$ ) $\Leftrightarrow$ 7.43 (Ar)

Como paso siguiente se determinó la proporción de los rotámeros— utilizando los valores de integración de los protones del grupo metilo—. La diferencia poblacional entre los isómeros de esta molécula refleja la diferencia energética entre ambos (Figura 2.3c).

Figura 2.3c. Perfil energético de la rotación alrededor del enlace  $\text{N}_2\text{-C}_6$ .

Por tratarse de una diferencia poblacional grande se utilizó el método de extrapolación de datos de Atidi y Eli para calcular los valores de  $k_A$  y  $k_B$  respectivamente. Una vez conocidos los valores de  $k_A$  y  $k_B$ , se empleó la ecuación de Eyring<sup>64</sup> para calcular la magnitud de la barrera energética de rotación empleando una solución 0.01M del compuesto en acetona- $d_6$  (Figura 2.3d). [ $\Delta G_{323}^\ddagger = 17.8 \text{ Kcal mol}^{-1}$  ( $74.4 \text{ KJ mol}^{-1}$ ) para [2.20-A] y  $16.8 \text{ Kcal mol}^{-1}$  ( $70.3 \text{ KJ mol}^{-1}$ ) para [2.20-B]].

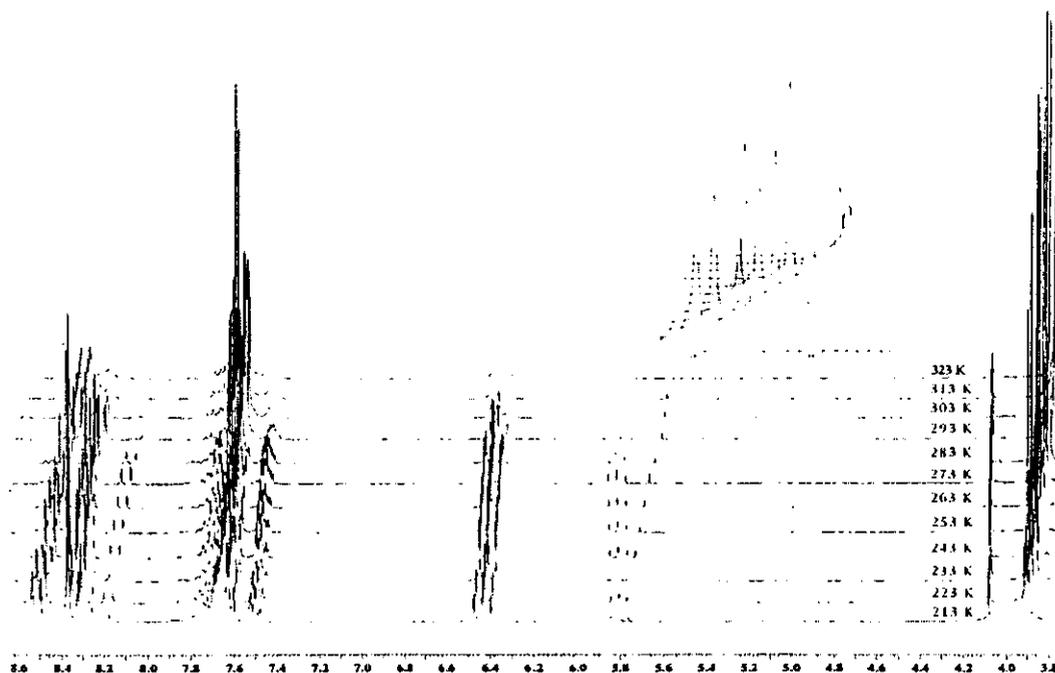


Figura 2.3d. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) a temperatura variable del compuesto [2.20] en acetona-d<sub>6</sub>.

La naturaleza estructural de esta molécula –debido a su extensa deslocalización electrónica– generó interés respecto a la influencia del disolvente sobre la magnitud de la barrera de rotación. De esta manera, se realizaron experimentos de RMN-<sup>1</sup>H a temperatura variable empleando para tal efecto distintos disolventes deuterados. Los experimentos se efectuaron a una misma concentración [0.01M] y las magnitudes de las constantes  $k_A$  y  $k_B$  se calcularon a partir de los valores de  $\delta$  de los protones (NCH<sub>3</sub>) de los rotámeros A y B (Tabla 2.3d).

Tabla 2.3d. Constantes de intercambio de los rotámeros del compuesto [2.20] determinadas a partir de experimentos de RMN-<sup>1</sup>H.

Disolvente	$T_{coal.}$ (K)	$k_A$	$k_B$
Dimetilsulfóxido-d <sub>6</sub>	323	6.68	24.27
Acetonitrilo-d <sub>3</sub>	318	2.36	12.04
Metanol-d <sub>4</sub>	323	4.37	20.62
Acetona-d <sub>6</sub>	323	5.96	27.15
Diclorometano-d <sub>2</sub>	303	4.90	17.15
Cloroformo-d <sub>1</sub>	293	9.00	36.03

La magnitud de  $\Delta G$  presenta una correlación directa con los valores de la constante dieléctrica del disolvente, sin embargo, éste último no parece afectar la magnitud de la  $\Delta\Delta G$  ( $1.00 \pm 0.2$  Kcal mol<sup>-1</sup>) existente las dos poblaciones de rotámeros. (Tabla 2.3e).

Tabla 2.3e. Barreras energéticas de rotación del los isómeros del compuesto [2.20].

Disolvente	Constante dieléctrica	$\Delta G^\ddagger$ Kcal mol <sup>-1</sup> [2.20-A]	$\Delta G^\ddagger$ Kcal mol <sup>-1</sup> [2.20-B]
Dimetilsulfóxido-d <sub>6</sub>	45.00	18.3	17.4
Acetonitrilo-d <sub>3</sub>	38.80	18.1	17.1
Metanol-d <sub>4</sub>	32.63	18.0	17.0
Acetona-d <sub>6</sub>	20.60	17.8	16.8
Diclorometano-d <sub>2</sub>	9.08	16.8	15.9
Cloroformo-d <sub>1</sub>	4.81	16.4	15.6

El efecto de la polaridad del disolvente sobre la magnitud de la barrera de rotación puede racionalizarse en los siguientes términos:

- 1) En el estado basal la molécula posee una fuerte contribución dipolar o betaínica – ocasionada por una extensa deslocalización electrónica –.
- 2) En el estado excitado la molécula pierde su contribución dipolar – ocasionado por la restricción geometría que debe adoptar la molécula –.

En consecuencia, un disolvente polar tiende a estabilizar al estado basal sin afectar la energía del estado excitado. Por lo anterior, existe un incremento entre la energía de los dos estados, lo cual se traduce a un incremento en la magnitud de la barrera de rotación. Existen varios ejemplos en la literatura sobre este comportamiento, tanto en amidas,<sup>65</sup> como en etilenos que contienen estructuras captodativas.<sup>66</sup>

Finalmente, resulta conveniente – por las ventajas que representa la síntesis, purificación e identificación – determinar las barreras de rotación de los isómeros rotacionales existentes en los derivados 3-sustituídos del 1-trifluorometansulfonil-6-(metilfenil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno (Figura 2.3e). La comparación de estos parámetros permitirá conocer la naturaleza de la influencia – estérica o electrónica – del sustituyente presente en el sistema 1-azahexa-1,3,5-trieno.

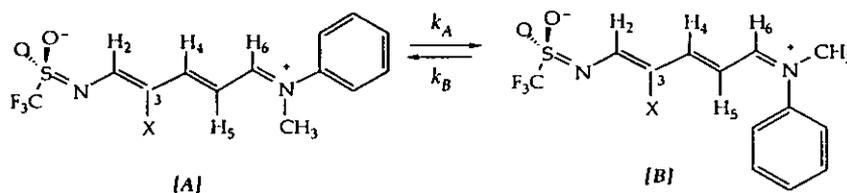
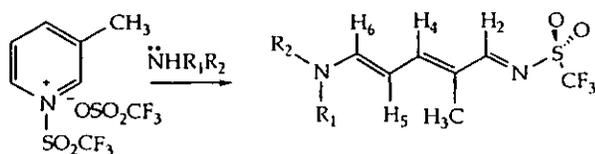


Figura 2.3e. Rotámeros en equilibrio de los 1-azahexatrienos derivados de la metilfenilamina.

#### 2.4. Síntesis 1-trifluorometansulfonil-3-metil-6-amino-1-aza-hexa-1,3,5-trienos.

Se utilizó el método general de síntesis de la sal de TTP, utilizando 3-picolina y anhídrido trifluorometansulfónico en diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno. Se identificó un solo producto de la apertura del anillo derivado de la picolina, correspondiente al ataque sobre el C6 del anillo de piridina (Esquema 2j).



Esquema 2j.

Los rendimientos de estos productos varían del 50 al 60 % en promedio, y no existe una correlación entre los rendimientos observados y la basicidad de la amina utilizada (Tabla 2.4a). Lo anterior sugiere que los rendimientos dependen ya sea, de la eficiencia en la formación de la sal de TTP a partir de la 3-picolina y el anhídrido trifluorometansulfónico o del carácter electrofílico del C6.

Tabla 2.4a. Apertura Nucleofílica del trifluorometansulfonato de 3-metil-1-trifluorometansulfonil Piridonio.

Compuesto	Amina	Rendimiento (%)
[2.21]	N',N'-Dimetilamina	45
[2.22]	Anilina	58
[2.23]	Tiomorfolina	52

Para resolver este problema se sintetizó la sal de trifluorometansulfonato de N-trifluorometansulfonil-3-metilpiridonio, el cual se obtuvo con 95% de rendimiento. Lo anterior confirma la dependencia del rendimiento en función del carácter electrónico del C6, ya que los productos una vez formados son estables. Además, concluido el tiempo de reacción se recuperó una cantidad importante de las materias primas, lo anterior indica que la apertura del anillo no ocurre con gran eficiencia. Este comportamiento —como se verá más adelante— también se observa con las sales derivadas de la nicotina (pag.71).

#### Datos Estructurales

Los tres productos obtenidos resultan muy estables en disolución, aún el compuesto [2.22] procedente de la anilina. En la Figura 2.4a se presenta el espectro de RMN-<sup>1</sup>H correspondiente al compuesto [2.21], donde destacan las dos señales en 3.56 y 3.61 ppm, correspondientes al grupo dimetilamino. Por otra parte, la señal en 1.94 ppm corresponde al grupo metilo del sistema 1-azahexatrieno. Asimismo, el sistema 1-azahexa-1,3,5-trieno presenta los valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento características de este tipo de compuestos.

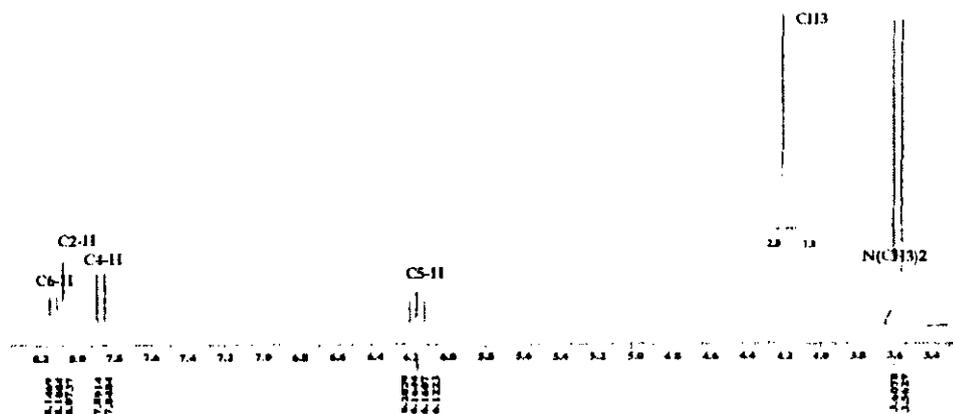


Figura 2.4a. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) del compuesto [2.21] en acetona- $\text{d}_6$ .

Adicionalmente, se intentó evaluar la magnitud de la barrera de rotación de este compuesto, pero nuevamente esta resultó ser demasiado alta para ser determinada por los métodos convencionales de RMN.

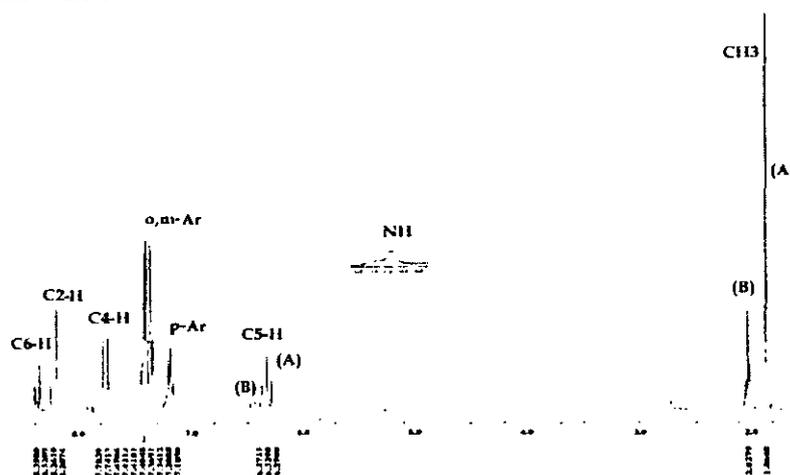


Figura 2.4b. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) del compuesto [2.22] en acetona- $\text{d}_6$ .

El espectro de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto [2.22] (Figura 2.4b) presenta dos señales asignadas al grupo metilo, indicando la presencia de isómeros rotacionales en una proporción (85:15) para [A] y [B] respectivamente (Figura 2.4c). Asimismo, se observan señales duplicadas para los protones C5-H, C2-H y C6-H, debido a la anisotropía magnética que genera el grupo metilo.

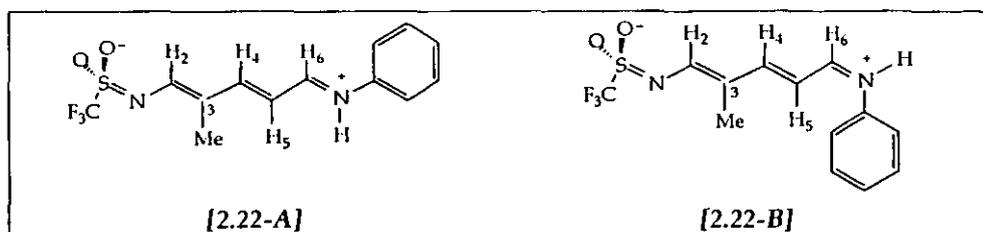


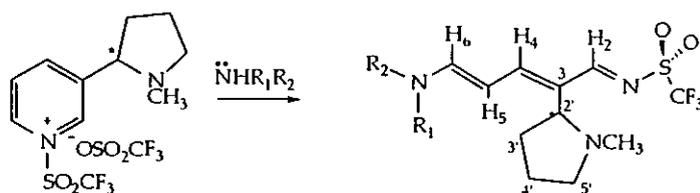
Figura 2.4c. Rotámeros del compuesto [2.22] en disolución a 293 K.

Asimismo, se presentan dos señales sobrepuestas – en distintas proporciones – en valores de  $\delta$  11.38 y 11.42 correspondientes al grupo NH. La forma de las señales y su valores de  $\delta$  indican un protón unido a un átomo de nitrógeno  $sp^2$ .

Finalmente, los valores de  $\delta$  de los espectros de RMN- $^{13}C$  indican un comportamiento similar a los casos anteriores, donde se vuelve a presentar un ligero corrimiento de las señales correspondientes al C5, esto presumiblemente debido a la influencia del grupo metilo.

### 2.5. Síntesis de 1-trifluorometansulfonil-3-[2'-(S)-(-)-N'-metil]-pirrolidinilo-6-amino-1-aza-hexa-1,3,5-trienos.

Se realizó la apertura de la sal derivada de nicotina con el propósito de incorporar un sustituyente – preferentemente de naturaleza electrodonador – en el esqueleto básico del sistema 1-azahexatrieno. Adicionalmente, la presencia del centro quiral representó una aproximación interesante desde el punto de vista estructural. La síntesis se realizó utilizando el método general de apertura de sales de TTP (Esquema 2k).



Esquema 2k.

Los rendimientos obtenidos en cada caso, se presentan en la Tabla 2.5a, donde se observa la misma tendencia que en el caso de la picolina sin que exista una gran eficiencia en el ataque nucleofílico sobre el C2.

Tabla 2.5a. Apertura nucleofílica del trifluorometansulfonato de 3-[2'-(N'-metilpirrolidinil)]-1-trifluorometansulfonilpiridonio.

Compuesto	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Rendimiento (%)
[2.24]	Tiomorfolina	67
[2.25]	Tiazolidina	56
[2.26]	Anilina	64
[2.27]	N-Metilfenilamina	59

Cabe mencionar, que a pesar del rendimiento con el cual se aisló [2.26], éste resultó altamente inestable; en consecuencia sólo se utilizó la RMN de  $^1H$  para caracterizar este producto.

#### Datos Estructurales

Los espectros de RMN- $^1H$  de los compuestos derivados de la nicotina presentan características estructurales muy interesantes. El compuesto [2.25] presenta un sólo conjunto de señales en disolución (Figura 2.5a), donde existe una gran sobreposición de señales en la región de 2.8-3.0 ppm. Sin embargo, el resto de la molécula se asignó con la ayuda del experimento de 2D de correlación espacial NOESY, permitiendo asignar los protones en 7.82 ppm al C4-H – por su correlación con el singulete en 7.97 ppm (C<sub>2</sub>-H) –. Asimismo, la señal doble en 7.58 ppm se asigna





El experimento de 2D COSY (Figura 2.5e) permitió asignar las señales triples en 4.08 ppm (C5''-H) y 3.38 ppm (C4''-H) a un rotámero, mientras que las señales en 4.28 ppm (C5'-H) y 3.24 ppm (C4'-H) corresponden al otro isómero.

Por otra parte, a partir del experimento de correlación espacial 2D NOESY (Figura 2.5f) se obtuvo una gran cantidad de información, la cual se enumera a continuación:

- 1) Se determinó la orientación del grupo 2-metilpirrolidinilo por la correlación del singulete en 4.79 ppm con los dos tripletes (6.42 y 6.46 ppm) correspondientes a los C5-H.
- 2) Se asignaron las señales correspondientes a los protones C4-H y C6-H. Esto se realizó a través de la correlación de la señal sencilla en 8.11 ppm (C2-H) con el doblete en 7.91 ppm (C4-H). Asimismo, la señal en 5.06 ppm —correspondiente a un metileno NCH<sub>2</sub> del grupo tiazolidino— correlaciona con el doblete en 8.42 ppm (C6-H).
- 3) La asignación de los metilenos cada anillo de tiazolidina se basó en las siguientes correlaciones espaciales; (a). La señal doble en  $\delta$  8.42 (C6-H) se correlaciona con el singulete en  $\delta$  5. (NCH<sub>2</sub>S) y el triplete en 4.28 ppm (NCH<sub>2</sub>) se correlaciona su vez con C6-H. Las señales triples en 6.42-645 ppm (C5-H) correlacionan con el singulete en  $\delta$  4.88 (NCH<sub>2</sub>S), por su parte el triplete en 4.08 ppm (NCH<sub>2</sub>) correlaciona con el triplete en 6.45 ppm (C5-H).

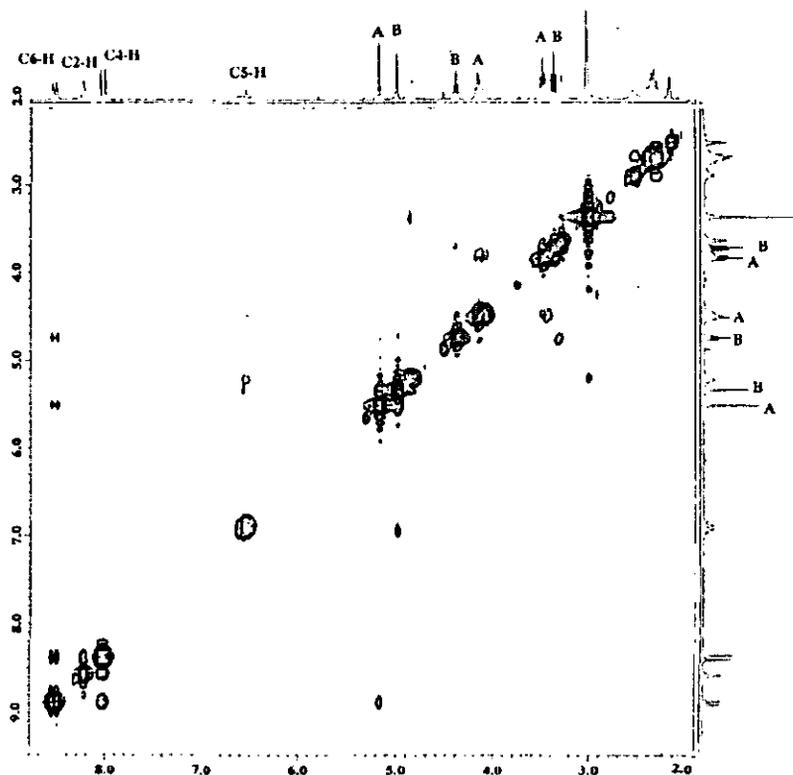
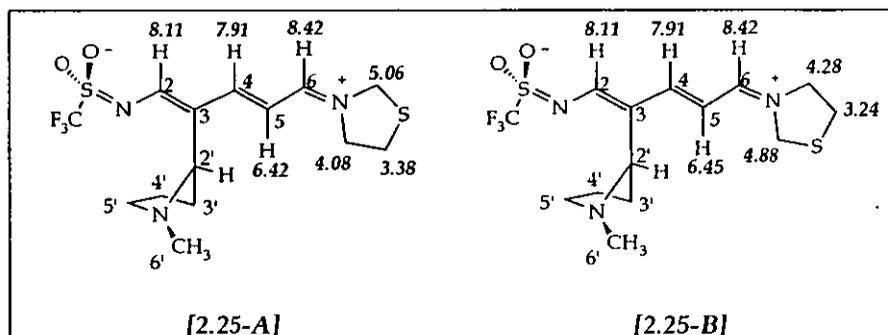


Figura 2.5f. Espectro de correlación espacial (NOESY) del compuestos [2.25-A] y [2.25-B].

Tabla 2.5b. Correlación espacial de los isómeros del compuesto [2.25] a través de NOESY a 293 K.

Rotámeros A y B	Rotámero A	Rotámero B
8.42 (C6-H) $\leftrightarrow$ 7.91 (C4-H)	5.06 $\leftrightarrow$ 8.42 (C6-H)	4.88 $\leftrightarrow$ 6.45 (C5-H)
7.91 (C4-H) $\leftrightarrow$ 8.11 (C2-H)	4.08 $\leftrightarrow$ 6.42 (C5-H)	8.42 (C6-H) $\leftrightarrow$ 4.28
4.79 (C2'-H) $\leftrightarrow$ 6.42, 6.45 (C5-H)	4.08 $\leftrightarrow$ 3.38	4.28 $\leftrightarrow$ 3.24
2.91 (C6'-H) $\leftrightarrow$ 4.79 (C2'-H)		

Utilizando los datos de RMN-<sup>1</sup>H anteriores se estableció la asignación estructural de los dos rotámeros (Figura 2.5g), con relación a la disposición de los anillos de tiazolidina.



2.5g. Asignación estructural de los rotámeros [2.25A] y [2.25B].

Finalmente, se realizó la asignación de todos los carbonos utilizando los experimentos de RMN-<sup>13</sup>C (APT) y de 2D de heterocorrelación <sup>13</sup>C/<sup>1</sup>H HETCOR. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C (Figura 2.5h) muestra duplicación de señales en la mayoría de los átomos de carbono.

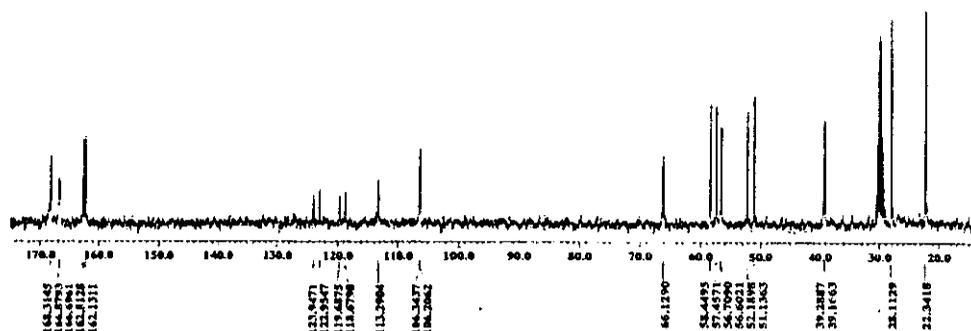


Figura 2.5h. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (300 MHz) de los compuestos [2.25A] y [2.25B] en (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO.

La escasa diferencia entre los valores del desplazamiento químico de los carbonos, así como la sobreposición de señales, hicieron necesario utilizar el experimento de APT para facilitar la distinción de los carbonos que presentaban valores similares de  $\delta$  pero distinta multiplicidad.

Asimismo, utilizando como base los datos de RMN-<sup>1</sup>H, se asignaron los carbonos correspondientes a cada protón a través del experimento HETCOR (Figura 2.5i).

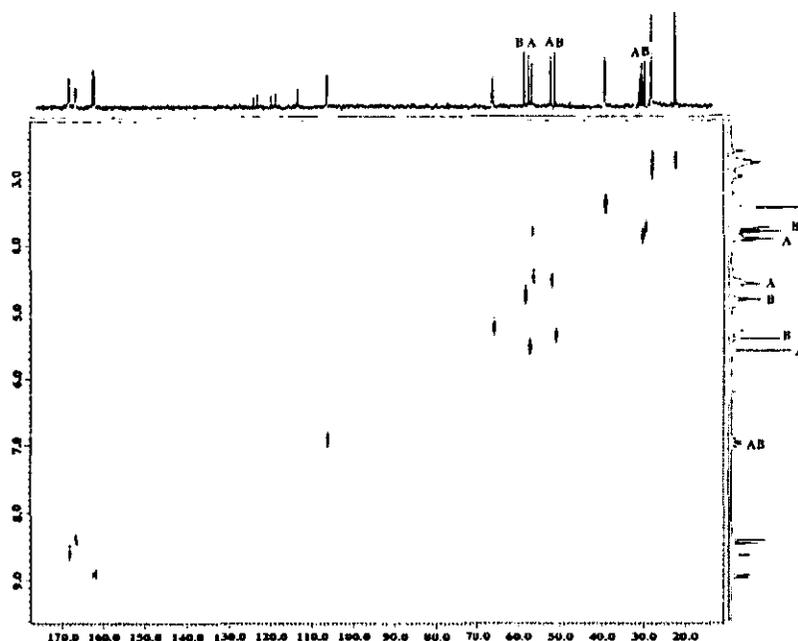


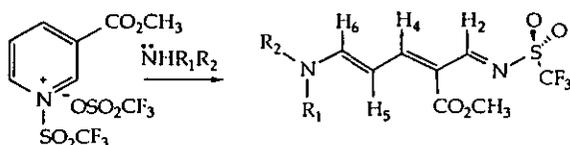
Figura 2.5i. Espectro de correlación heterocorrelación (HETCOR) de los compuestos [2.25-A] y [2.25-B] en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ .

Con base en los experimentos anteriores, se realizó la asignación completa de los átomos de hidrógeno y carbono— con excepción de los carbonos correspondientes al grupo trifluorometilo de cada rotámero en 121.4 y 120.4 ppm —.

Finalmente, se estimó una  $\Delta G^*_{423} > 23 \text{ Kcalmol}^{-1}$  ( $96 \text{ KJmol}^{-1}$ ) sin poder alcanzar experimentalmente la temperatura necesaria para observar la coalescencia de los picos evaluados. Lo anterior indica claramente que este compuesto presenta una deslocalización electrónica similar a la que se observa en sus análogos no sustituidos. Adicionalmente, llama la atención la contribución del grupo N-metilpirrolidino a la estabilidad de este compuesto. Se presenta un efecto estabilizante, —al igual que el caso del grupo metilo— probablemente debido a la naturaleza electrodonadora de este fragmento, de manera tal que contribuye a la deslocalización electrónica, sin comprometer la estabilidad conformacional del anillo de tiazolidina.

## 2.6. Síntesis de 1-trifluorometansulfonil-3-metoxicarbonil-6-amino-1,3,5-trienos.

A partir del anhídrido trifluorometansulfónico y el nicotinato de metilo se generó la sal de piridonio correspondiente con una gran eficiencia. Asimismo, la apertura de ésta se realizó con gran éxito (Esquema 21), sin embargo, los productos obtenidos resultaron extremadamente inestables, aún cuando se conservaron a bajas temperatura y en atmósfera inerte.

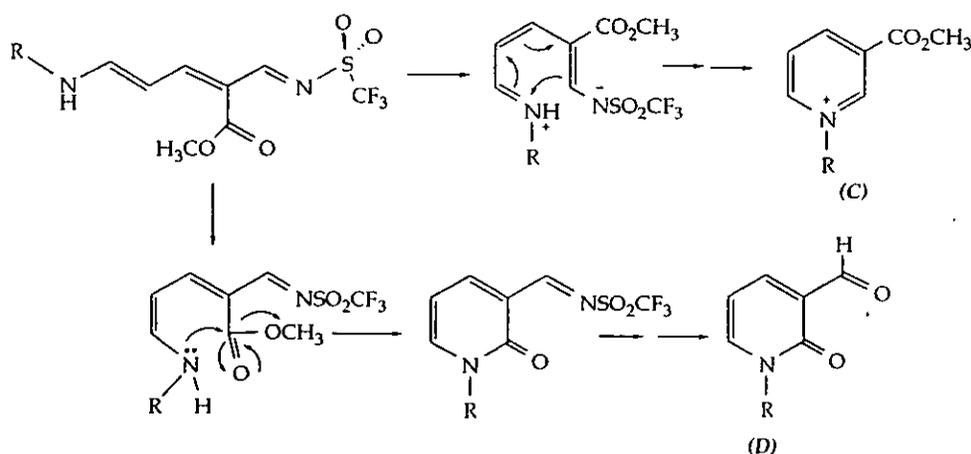


Esquema 21.

Tabla 2.6a. Apertura nucleofílica del trifluorometansulfonato de 3-metilformiato-1-trifluorometansulfonilpiridonio.

Compuesto	Amina	Rendimiento (%)
[2.28]	Tiomorfolina	57
[2.29]	Anilina	79
[2.30]	N-Metilfenilamina	67
[2.31]	N-Metilamina	49

La reacción principal de descomposición la constituye la reciclización del 1-azahexatrieno para formar la sal del nicotinato de metilo (C). Sin embargo, cuando el azahexatrieno proviene de una amina primaria – anilina o metilamina – existe una mezcla más compleja de productos (C) y (D) (Esquema 2m).



Esquema 2m.

### Datos Estructurales

Los productos presentados en la Tabla 2.6a son extremadamente inestables, de tal manera que sólo pudieron ser caracterizados a través de RMN-<sup>1</sup>H. Afortunadamente, las estructuras de estos compuestos fueron fácilmente determinadas a través de la comparación de los datos con los ejemplos anteriores.

El espectro de RMN-<sup>1</sup>H de [2.29] (Figura 2.6a) –tomado a los 5 minutos– muestra las señales características de los compuestos 3-sustituidos derivados de la anilina.

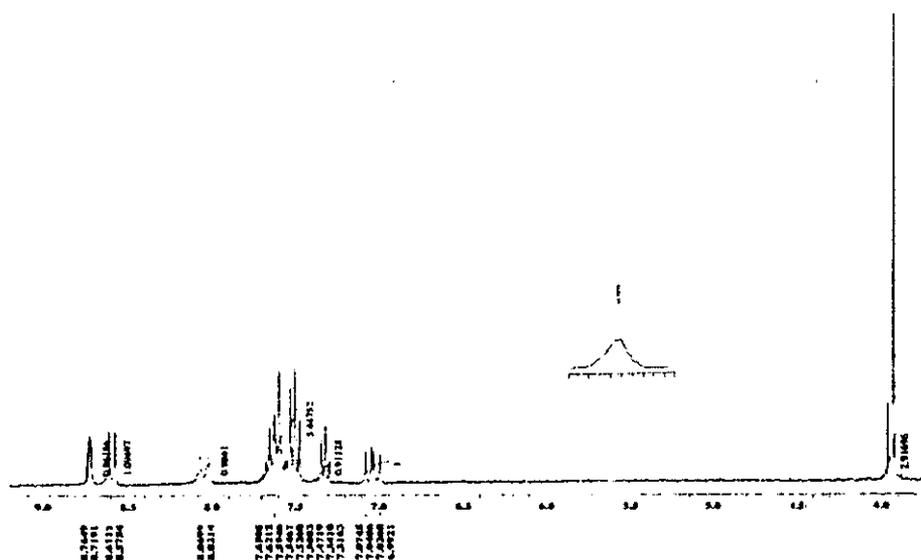


Figura 2.6a. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) del compuesto [2.29] en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ .

Las señales en  $\delta$  3.94 y 3.97 – correspondientes a los rotámeros [2.29-A] y [2.29-B] con una relación (87:13) respectivamente – pertenecen al grupo  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  (Figura 2.6b). Desafortunadamente, la extrema reactividad de este compuesto impidió la determinación de la barrera de rotación, esta mismo comportamiento se encontró para el compuesto [2.20].

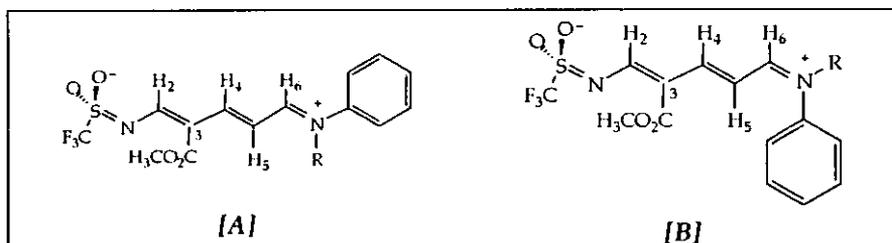


Figura 2.6b. Rotámeros de los compuesto [2.29] y [2.30].

El espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Figura 2.6c) corresponde al compuesto [2.29] después de permanecer una hora en disolución con acetona- $\text{d}_6$ .

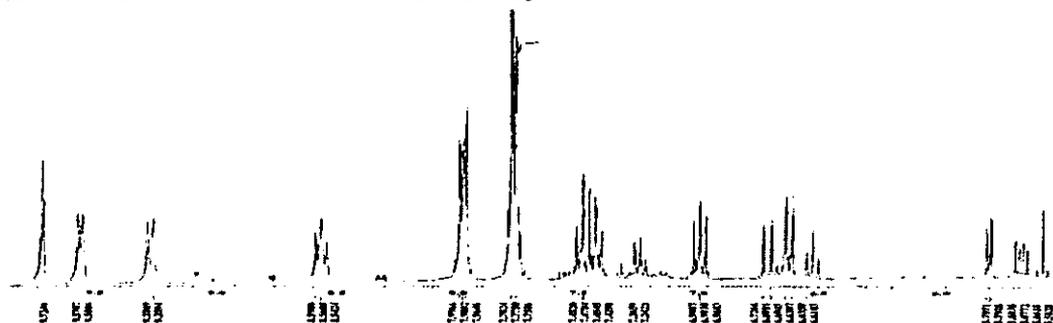
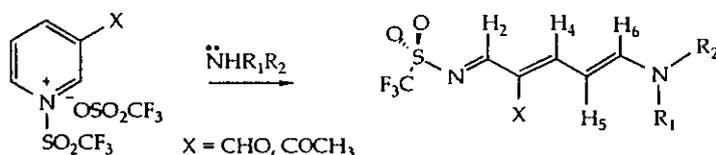


Figura 2.6c. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) del compuesto [2.29] en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  transcurrida 1 hora en disolución.

El espectro de este compuesto contiene una mezcla de compleja de productos que comprende los productos de descomposición ilustrados en el Esquema 2m, además de otros en menores proporciones. La identificación de algunos de éstos se realizó con ayuda del experimento 2D COSY; los productos de descomposición identificados para [2.28] y [2.30] corresponden al trifluorometansulfonato de N-(3-metilformiato)piridonio, y la sal de amonio correspondiente, entre otros.

### 2.7. Síntesis de 1-trifluorometansulfonil-3-formil- y 3-acetil-6-amino-1-aza-hexa-1,3,5-trienos.

Al igual que en el caso anterior esta reacción presentó una gran eficiencia tanto en la formación del derivado TPP, como en la apertura del anillo (Esquema 2n). Pero de manera análoga a lo que ocurrió con el nicotinato de metilo, los productos –aunque en menor grado– resultaron inestables.



Esquema 2n.

Los rendimientos no se informan ya que éstos variaron considerablemente de acuerdo con las técnicas de aislamiento, de manera tal que fue notablemente más difícil obtener los productos por recristalización, ya que se presentan como semisólidos a temperatura ambiente (Tabla 2.7a).

Tabla 2.7a. Apertura Nucleofílica del trifluorometansulfonato de 3-carbonil-1-trifluorometansulfonilpiridonio.

Compuesto	Amina	X
[2.32]	Tiomorfolina	COCH <sub>3</sub>
[2.33]	Anilina	
[2.34]	N-Metilfenilamina	
[2.35]	Tiomorfolina	CHO
[2.36]	Anilina	
[2.37]	N-Metilfenilamina	

### Datos Estructurales

Debido a las características de estos compuestos, sólo se caracterizaron a través de la espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H. Sin embargo la información más relevante que se obtuvo de estas reacciones consistió en la evaluación de la magnitud de la barrera de rotación del enlace C6-N2 de los compuestos [2.34] y [2.37] (Figura 2.7a).

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

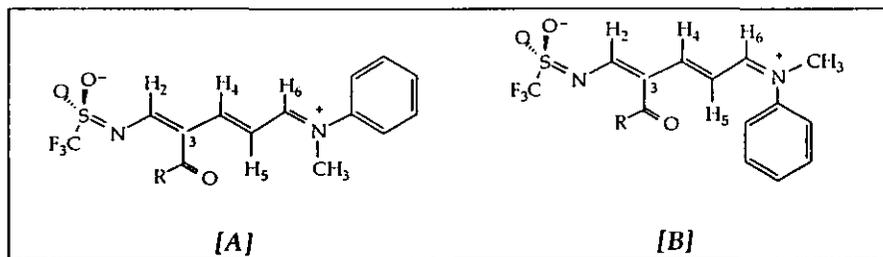


Figura 2.7a Rotámeros de los compuestos [2.34] y [2.37].

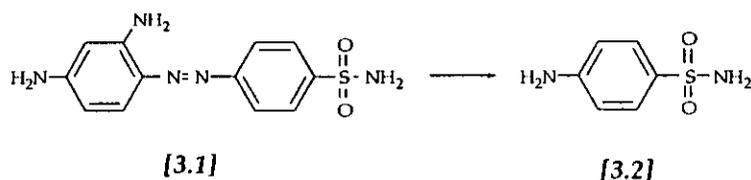
La relación de los rotámeros A:B, correspondió a (65:35) y (60:40) para [2.34] y [2.37] respectivamente. Los valores calculados son los siguientes:

- 1) El compuesto [2.34] presenta los valores de 3.84 y 7.14 para  $k_A$  y  $k_B$  respectivamente. La magnitud de  $\Delta G_{328}^\ddagger$  correspondió a 18.4 Kcalmol<sup>-1</sup> (80.0 KJmol<sup>-1</sup>) y 18.0 Kcalmol<sup>-1</sup> (75.3 KJmol<sup>-1</sup>) para A y B respectivamente.
- 2) El compuesto [2.37] presenta los valores de 4.26 y 6.40 para  $k_A$  y  $k_B$  respectivamente. La magnitud de  $\Delta G_{328}^\ddagger$  correspondió a 18.3 Kcalmol<sup>-1</sup> (76.6 KJmol<sup>-1</sup>) y 18.1 Kcalmol<sup>-1</sup> (75.7 KJmol<sup>-1</sup>) para A y B respectivamente.

### CAPÍTULO 3. "VALORACIÓN BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS".

#### ANTECEDENTES

Desde el descubrimiento del antibiótico sintético denominado prontosil [3.1], y de su metabolito activo, la sulfanilamida [3.2], se ha desarrollado un número importante de compuestos derivados de éstos comúnmente llamados "sulfas" (Esquema 3a).



Esquema 3a.

Estos antibióticos siguen teniendo amplias aplicaciones en el tratamiento de enfermedades urinarias y del tracoma (producido por *Clamidia*, uno de los parásitos humanos con mayor capacidad de extensión y una de las principales causas de ceguera).

Entre los antibióticos más utilizados destacan la sulfapiridina [3.3] y el sulfadiazina [3.4] empleados en afecciones pulmonares, así como la sulfacetamida [3.5] utilizada para infecciones del tracto urinario. Asimismo, el succinilsulfatiazol [3.6] se emplea como quimioterapéutico en contra de infecciones gastrointestinales a través de su especie activa [3.7] (Figura 3a).

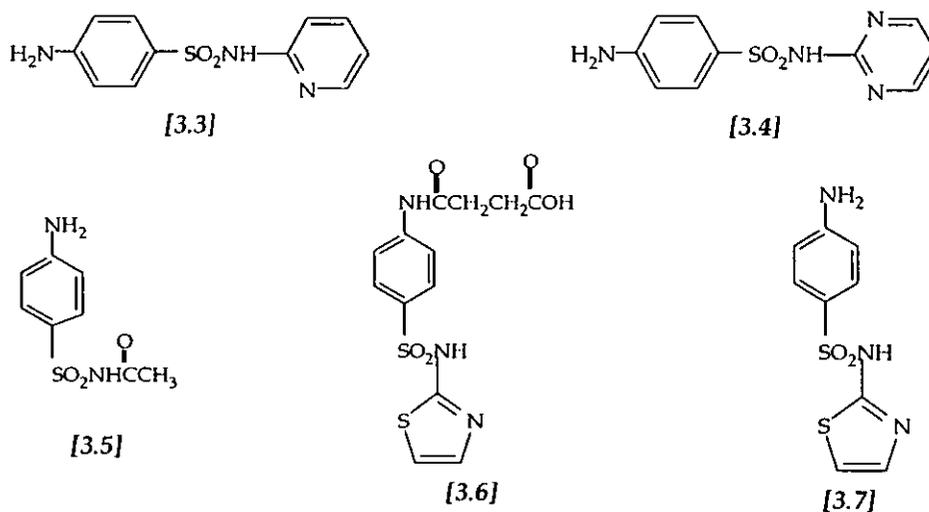


Figura 3a Principales antibióticos derivados de las sulfonilamidas.

Adicionalmente, informes sobre nuevas formas de actividad biológica como antidiabéticos,<sup>67</sup> antiglaucoma,<sup>68</sup> antimaláricos,<sup>69</sup> antitumorales<sup>70</sup> y depresores del sistema nervioso central<sup>71</sup> refuerzan el interés actual en estos compuestos.

Los trabajos de Stamp,<sup>72</sup> y posteriormente de Woods<sup>73</sup> contribuyeron a elucidar el mecanismo de acción de las sulfas. Se determinó que las sulfonamidas actúan como agentes

inhibidores en la biosíntesis de los derivados del ácido fólico. En el proceso bioquímico, el ácido *p*-aminobenzoico [3.8] se combina con la 2-amino-4-hidroxi-6-hidroxi-7,8-dihidropteridina [3.9] para generar el dihidrofolato [3.10] (Figura 3b). Este último a su vez, será utilizado para la formación del tetrahidrofolato, el cual es una coenzima indispensable en las biosíntesis de las purinas que constituyen el ADN bacteriano.

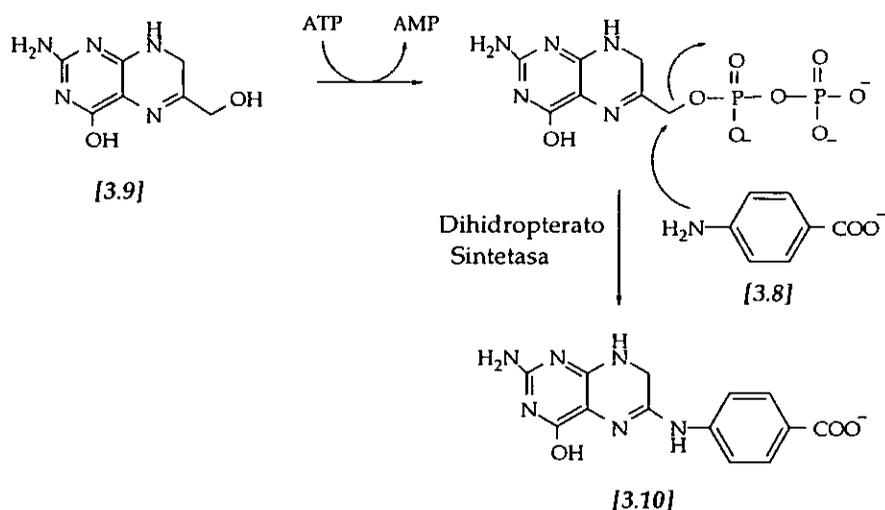


Figura 3b. Biosíntesis del ácido dihidrofólico bacteriano.

Las propiedades estructurales y electrónicas de las sulfonilamidas [3.2] semejan aquéllas del ácido *p*-aminobenzoico [3.8], tanto en el tamaño de la molécula, como en la distribución electrónica (Figura 3c).

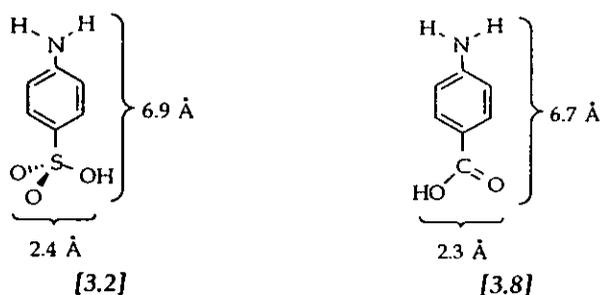


Figura 3c. Configuraciones geométricas de [3.2] y [3.8].

Es a través de esta analogía estructural que los derivados de la sulfonilamida actúan como inhibidores competitivos de gran potencia de la enzima *dihidropteroato sintetasa*, a través de la generación del compuesto [3.11] (Figura 3d).<sup>74</sup>

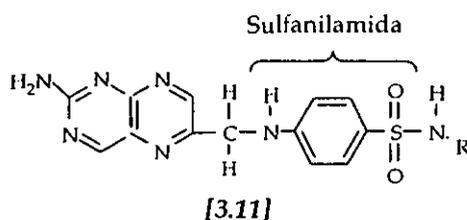


Figura 3d. Inhibición competitiva de la enzima *dihidropterato sintetasa*.

De esta manera, el microorganismo es incapaz de generar el tetrahidrofolato que será utilizado en la biosíntesis del ADN bacteriano, consecuentemente existe la inhibición del proceso de replicación lo que detiene el crecimiento bacteriano. En este sentido, los compuestos obtenidos a partir de la reacción de apertura nucleofílica del trifluorometansulfonato de trifluorometansulfonilpiridonio y aminas presentan analogía estructural con las sulfonilamidas y con esta premisa se realizó una evaluación preliminar de la actividad antibiótica de éstos.

La síntesis de 1-trifluorometansulfonil-6-amino-1-azahexatrienos y 1,4-dihidropiridinas con diversos grupos sustituyentes— cuyo esqueleto básico ha mostrado actividad biológica como antimicrobiano— permitió estudiar la dependencia estructura-actividad de estos compuestos. Para tal efecto, se diseñó un método experimental que permitiera correlacionar las propiedades electrónicas de estos compuestos con la actividad bacteriostática observada contra un cepa control de *Enterococcus Faecalis*.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 3.1. Valoración de la actividad antimicrobiana.

Es un hecho bien documentado que los derivados de las sulfonilamidas presentan una clara correlación entre el grado de ionización del grupo  $\text{SO}_2$  y su actividad bacteriostática.<sup>75</sup> Por tal motivo, se han desarrollado diversos métodos para determinar el grado de ionización este grupo; los métodos más conocidos involucran la medición de las constantes de disociación y de los coeficientes de partición.<sup>76</sup> Estos métodos limitan estructuralmente la evaluación de muchos derivados de las sulfanilamidas — aquéllos que no contienen hidrógenos ácidos o cuya solubilidad en agua es limitada —.

Con estos antecedentes, se propuso un método para conocer la relación estructura-actividad de los N-trifluorometansulfonil-1-azahexa-1,3,5-trienos, basado en la correlación del grado de ionización del grupo sulfona y el carácter positivo del átomo N2 (Figura 3e).

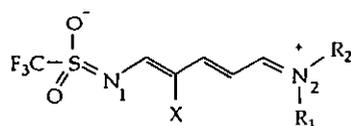
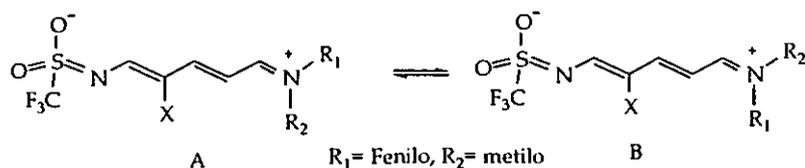


Figura 3e. Forma betaínica de los N-trifluorometansulfonil-1-azahexa-1,3,5-trienos.

Así entonces, una manera de medir el carácter positivo del N2 consiste en la determinación del orden de enlace C6-N2. Esto se puede lograr fácilmente con la resolución de las estructuras cristalinas a través de experimento de difracción de rayos X sobre monocristales. Sin embargo, esta

técnica proporciona sólo información del estado sólido, lo cual limita la extrapolación de los datos a disolución.

Por otra parte, la determinación de la magnitud de la barrera de rotación del enlace C6-N2, permite obtener información sobre el carácter de enlace doble de este fragmento – y consecuentemente sobre el carácter electrónico del N2–. Esto se realiza a través de experimentos de RMN, por lo que constituye la técnica ideal para los estudios de correlación originalmente propuestos.



**Esquema 3b**

En lo concerniente a los parámetros físicoquímicos entalpía  $\Delta H$  y entropía  $\Delta S$ , éstos no se pueden utilizar como patrón de comparación debido a la fuerte dependencia que éstos tienen con la temperatura. Sin embargo, los valores de  $\Delta G^*$  –obtenida través de experimentos de RMN –son ampliamente utilizados para describir las energías de los fenómenos dinámicos que involucran isómeros rotacionales.<sup>77</sup>

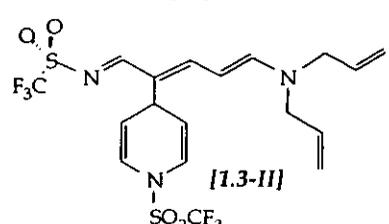
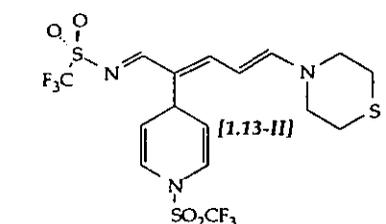
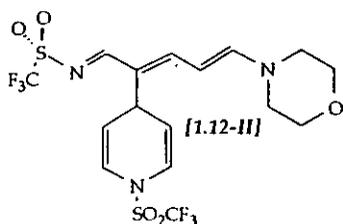
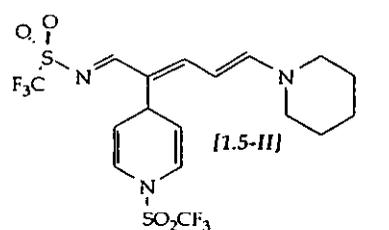
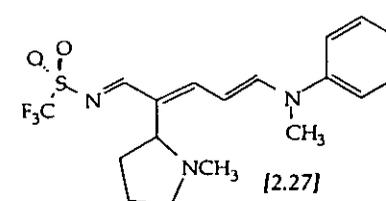
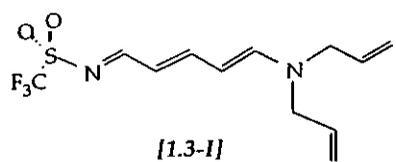
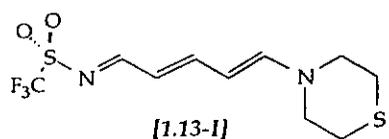
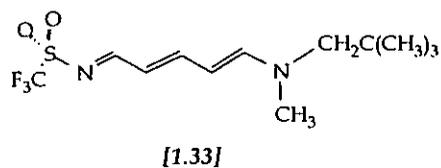
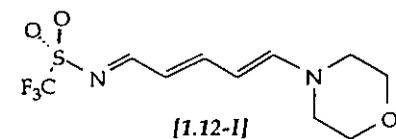
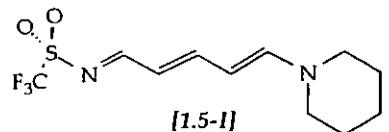
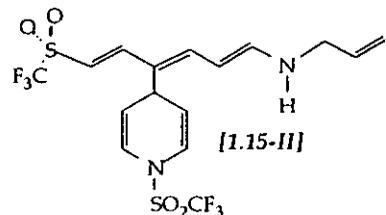
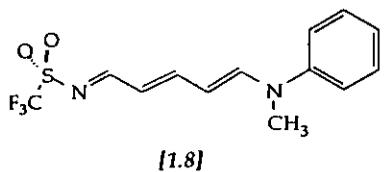
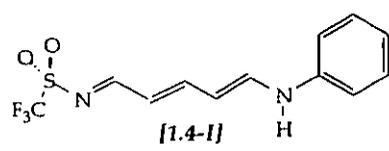
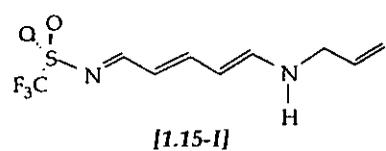
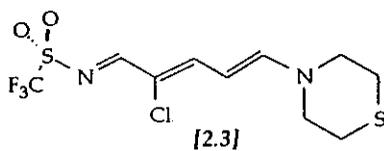
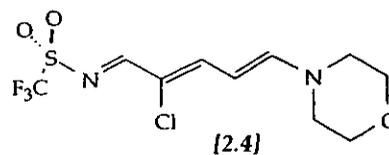
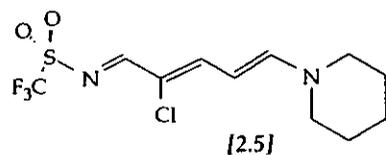
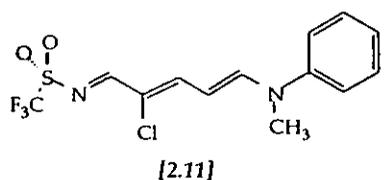
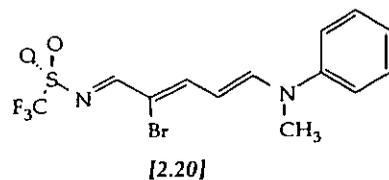
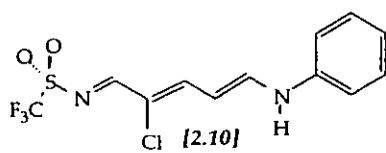
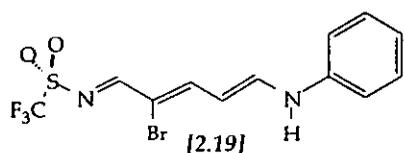
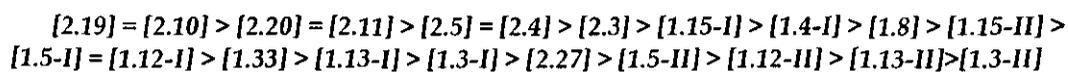
De esta manera, es posible correlacionar los valores de  $\Delta G^*$  –de los rotámeros A y B de compuestos estudiados (Esquema 3b)– con los resultados de su actividad bacteriostática. En la Tabla 3.1 se concentran ejemplos selectos de los valores de  $\Delta G^*$  calculados para cada caso.

**Tabla 3.1.** Barreras de rotación para los rotámeros A y B de derivados del 1-trifluorometansulfonil-6-(N<sup>1</sup>-metilfenilamino)-1-aza-1,3,5-trieno en acetónitrilo-d<sub>3</sub>.

Compuesto	X	$\Delta G_A^*$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G_B^*$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	$\Delta \Delta G^*$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
[2.11]	Cloro	18.2	17.0	1.2
[2.20]	Bromo	18.1	17.1	1.0
[2.27]	2'-(N <sup>1</sup> -Metil Pirrolidino)	18.8	17.1	1.7
[2.34]	Acetilo	18.4	18.0	0.4
[2.37]	Formilo	18.0	17.7	0.3

Por su parte, las pruebas de actividad biológica se realizaron por el método de difusión sobre agar utilizando una cepa control de *Enterococcus faecalis*. Cuando el crecimiento bacteriano fue inhibido de manera efectiva –halos de inhibición de 30-34 mm alrededor del disco conteniendo 500 µg de muestra– se observó que después de 24 horas de incubación a 35 °C existió crecimiento bacteriano. Lo anterior, sugiere que la naturaleza de los compuestos es bacteriostática – como ocurre de manera genérica en las sulfonilamidas–. De lo anterior, se deduce que tanto el mecanismo de acción, como los factores que determinan la relación estructura-actividad en los derivados de las “sulfas” pueden ser extrapolados a los compuestos estudiados.

Debido a la naturaleza del método de evaluación bacteriostática, a continuación se presenta sólomente la relación cualitativa de la potencia bacteriostática:



## CONCLUSIONES

La síntesis de la mayoría de compuestos se realizó utilizando una metodología sencilla, de tal manera que resulta un método fácil y práctico para sintetizar pentametinos funcionalizados. Sin embargo, existe una seria disensión entre el comportamiento químico de los diversos productos generados a partir de la apertura del TTP. Aquéllos procedentes de aminas alquílicas secundarias presentan una inusitada estabilidad y tendencia a permanecer como estructuras betaínicas o zwitteriones, lo que dificulta seriamente las transformaciones posteriores. Por lo contrario, los compuestos procedentes de aminas primarias son altamente reactivos y presentan una gran tendencia hacia la formación de estructuras aromáticas, la cual se incrementa cuando se incorporan sustituyentes electroattractores en el esqueleto básico del 1-azahexatrieno. En este sentido, las series homólogas de aminas presentan un comportamiento muy similar tanto químico como biológico.

En todos los casos estudiados, la estabilidad de estos compuestos depende determinantemente de la capacidad del fragmento amino de estabilizar una carga positiva, la cual se genera por el efecto captodativo ejercido a través del sistema  $\pi$ . Se observa además, que conforme aumenta la magnitud de la barrera de rotación existe un incremento de la estabilidad del producto y una disminución la actividad bacteriostática.

Por otra parte, el estudio de los compuestos 1-trifluorometansulfonil-1-azahexa-1,3,5-trienos 3-sustituídos reveló información determinante para esclarecer el comportamiento químico y biológico de este tipo de compuestos. Las consecuencias principales de la incorporación de sustituyentes en el esqueleto básico de los 1-azahexa-1,3,5-trienos son: (1) El cambio en las magnitud de las barreras de rotación del enlace N2-C6 en función de la naturaleza electrónica del sustituyente y, (2) Un incremento de la actividad bacteriostática de acuerdo con la naturaleza electrónica mesomérica del anterior.

Primeramente, la disminución en las magnitudes de las barreras de rotación se interpreta como un disminución en el grado de participación del par electrónico del grupo  $\text{NR}_1\text{R}_2$  en la deslocalización electrónica. Esta propiedad se relaciona directamente con la disminución de la estabilidad de estos productos, específicamente cuando el sustituyente presente es de naturaleza electroattractora (mesomérico o inductivo).

Lo anterior, de acuerdo con el mecanismo de acción de las sulfas el incremento en la actividad bacteriostática puede deberse a alguna de las dos situaciones siguientes:

(i) La presencia del sustituyente facilita la desalquilación bioquímica del fragmento  $\text{NR}_2$ , ya es necesario que el organismo transforme al grupo  $\text{NR}_2$  a un grupo  $\text{NH}_2$  previamente a la inhibición de la enzima bacteriana.

(ii) Los sustituyentes de la posición 3 participan en la ionización del grupo sulfona a través de su efecto mesomérico (tal como ocurre con estructuras que contienen átomos de bromo o cloro).

Finalmente, comparando los resultados globales es claro que los factores que afectan la desalquilación bioquímica son los que determinan la actividad bacteriostática de estos compuesto, quedan en segundo término la habilidad de ionización del grupo sulfona. De esta manera, la naturaleza del grupo amino contribuye significativamente a la estabilidad de los productos, sin embargo influye en la actividad bacteriostática solamente en la medida en que facilita la "desalquilación" del mismo. Esto también se refleja en la actividad bacteriostática de aquellos compuestos que presentan grupos amino con poca estabilidad conformacional.

Consecuentemente, como la deslocalización electrónica ocurre entre un fragmento que no involucra el enlace C6-N2, la magnitud de la barrera de rotación de éste no proporciona información sobre el grado de ionización del grupo sulfona y consecuentemente no es un instrumento que pueda correlacionar de manera directa a la actividad bacteriostática.

Finalmente un punto de vista crítico, los compuestos evaluados biológicamente requieren de altas concentraciones para una inhibición efectiva del crecimiento bacteriano. Ciertamente, es necesario considerar que el método de medición empleado dependió en gran medida de la solubilidad de éstos en agua —en cuyo caso resulta ser extremadamente baja—. Sin embargo, una opción podría ser un adecuado diseño estructural que conduzca a mejorar esta característica sin detrimento de las propiedades antibióticas inherentes de estas moléculas.

## PARTE EXPERIMENTAL

### *Materiales y Reactivos*

Todos los reactivos comerciales fueron adquiridos por Aldrich Chemical Co., Inc. a menos que se especifique otra cosa. Los derivados líquidos de la piridina se purificaron por destilación simple sobre KOH. El diclorometano se destiló de  $\text{CaCl}_2$ , bajo atmósfera de argón. Las aminas líquidas fueron destiladas previamente a su utilización ya sea a presión atmosférica o a presión reducida dependiendo de las características particulares de cada caso. Las aminas y derivados sólidos de la piridina fueron en su mayoría recristalizados de diclorometano previo a su uso.

### *Métodos Analíticos*

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 238B, en el intervalo de  $4000$  a  $600\text{ cm}^{-1}$  como pastillas de KBr.

Los espectros de resonancia magnética nuclear adquiridos de  $^1\text{H}$  (300MHz) y  $^{13}\text{C}$  (75 MHz), se obtuvieron en equipos Varian Utility 300 y JEOL GX300 tanto a temperatura ambiente como variable empleando TMS referencia externa.

En lo que respecta a la espectrometría de masas, los experimentos de impacto electrónico se efectuaron en un instrumento JEOL JMS-AX505HA, a 70 eV, mientras que los de bombardeo de átomos rápidos (FAB) se realizaron en un espectrómetro JEOL JMS-SX102A, operado a un voltaje de 10Kv, con átomos de xenón de 6KeV; las muestras se disolvieron en acetona y se empleó matriz de alcohol 3-nitrobenzílico.

Para los estudios de difracción de rayos X se obtuvieron cristales con las características adecuadas mediante la difusión lenta de *n*-hexano en una disolución del compuesto en diclorometano, o acetona, a temperatura ambiente y a 4 °C. Las determinaciones se realizaron en un difractómetro Nicolet P3/f, con radiación monocromática Cu-K $\alpha$  ( $\lambda = 1.54178\text{ \AA}$ ) para los compuestos [1.3-I] y [1.32], así como en el equipo Siemens P4/Pc con radiación Mo-K $\alpha$  ( $0.71073\text{ \AA}$ ) para [1.13-I], [1.13-III], [1.4-III] y [2.12]. Todos los estudios se verificaron a temperatura ambiente. El paquete Siemens SHELXTL PLUS (Versión PC) fue empleado para la solución (métodos directos) y refinamiento (diagonalización de mínimos cuadrados) de todas las estructuras.

### *Métodos de síntesis.*

*Síntesis de los 1-trifluorometansulfonil-6-amino-1-azahexa-1,3,5-trienos [I], 1-trifluorometansulfonil-3-[4'-(1-trifluorometansulfonil-1',4'-dihidropiridinil)]-6-amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [II] y Trifluorometansulfonato de 1,5-bis(dialquilamino)pentametinos [III].*

El método general de preparación de los compuestos de ambas series -aminas secundarias (tanto alicíclicas como cíclicas) y aminas primarias (alílicas, alquílicas y aromáticas)- se describe a continuación. En primer lugar se hicieron reaccionar cantidades estequiométricas de piridina y anhídrido trifluorometansulfónico en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-30^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno. Se observó la formación de una sal blanca (Trifluorometansulfonato de N-trifluorometansulfonilpiridonio) sumamente higroscópica. A esta suspensión se le adicionó la amina respectiva previamente disuelta en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , manteniendo la temperatura a  $-30^\circ\text{C}$  y la atmósfera de nitrógeno. El curso de las reacciones y la identidad de los productos formados fueron monitoreados a través de

cromatografía en capa fina (CCF). Confirmada la desaparición de la amina, se procedió a aislar los productos obtenidos.

El método de purificación dependió de las características particulares de cada tipo de compuesto, de tal manera que se utilizaron cuatro distintas técnicas dependiendo del número de productos formados y su estabilidad.

#### *Método 1.*

La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el material insoluble, posteriormente se concentró hasta obtener un aceite de color amarillo oscuro a rojo intenso. El producto se lavó varias veces con hexano y se purificó en una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de gradiente variable de hexano: acetato de etilo. Con esta técnica se aislaron los productos y posteriormente fueron sometidos a los análisis espectroscópicos respectivos.

Todos los compuestos fueron estables al aire y a la humedad. Asimismo, todos los puntos de fusión se realizaron sin que se experimentara descomposición. Los compuestos resultantes fueron solubles en disolventes orgánicos polares e insolubles en agua y en disolventes no polares como el hexano.

#### *Método 2.*

Se utilizó la metodología general para la síntesis del producto, solamente se varió la relación TTP:amina, utilizando un 10% de exceso de amina. Terminada la adición de la amina, se observó la formación de un precipitado en el seno de la reacción, el cual se filtró en frío. El sólido se lavó con hexano seco y se conservó en frío bajo atmósfera de nitrógeno. Al filtrado se le concentró hasta formar una solución sobresaturada y se le agregó un exceso de hexano seco para inducir la precipitación, se filtró el sólido y se comparó la pureza con la primera cosecha de producto obtenido.

#### *Método 3.*

Se siguió el método general de síntesis, variando solamente la cantidad estequiométrica de la sal de TTP, utilizando un exceso del 20%. Terminada la adición de la amina, se observó la formación de un precipitado en el seno de la reacción, el cual se filtró en frío y se lavó con agua fría, para destruir cualquier remanente de la sal de TTP. Posteriormente se realizaron recristalizaciones sucesivas del filtrado inducidas con hexano, obteniendo así cantidades graduales del producto. La pureza de las distintas cosechas de sólidos se verificó a través de cromatografía en placa fina (CCF) y se determinó el punto de fusión para cada caso.

#### *Método 4.*

La mezcla de reacción se filtró en frío y se concentró a presión reducida sin calentamiento; se obtuvo un aceite de color amarillo oscuro a naranja, el cual se lavó varias veces con hexano y finalmente se dejó en reposo —a 4°C en una mezcla diclorometano:hexano— bajo atmósfera de nitrógeno, hasta que se observó la formación de un precipitado. El sólido obtenido se filtró y se lavó con hexano seco y se secó al vacío. Esta técnica se utilizó cuando se encontró que existía la formación de un producto único.

### Síntesis de 1-trifluorometansulfonil-6-amino-1-azahexa-1,3,5-trienos 3-sustituidos.

#### Método 5.

Se utilizó la técnica general de síntesis. Una vez filtrado la mezcla de reacción, se procedió a concentrar ésta hasta formar una solución sobresaturada, a la cual se le agregaron unas gotas de hexano seco, se enfrió la solución para inducir la cristalización. Los cristales obtenidos resultan inestables a la temperatura ambiente siendo necesario guardarlos a 4°C con atmósfera de nitrógeno para su preservación por largos periodos de tiempo.

### Síntesis de 2-cloro-5-aminopenta-2,4-dienales.

#### Método 6.

Se utilizó la metodología general para la síntesis del producto, solamente se varió la relación de sal de TTP y amina, utilizando un 10 % de exceso de la amina. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se filtró para eliminar material insoluble. Posteriormente se concentró hasta obtener un aceite de color amarillo obscuro a rojo intenso. El producto se lavó varias veces con hexano y se purificó con columna de alúmina neutra, utilizando como eluyente una mezcla de gradiente variable de hexano: acetato de etilo. Con esta técnica se logró aislar el producto de interés además de un subproducto. Los aminopentadienales obtenidos fueron altamente estables en solución aún a altas temperaturas (80°C).

### Pruebas de actividad biológica.

Las pruebas de actividad biológica se realizaron sobre agar utilizando *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 como cepa control. Se utilizaron 5µl de una solución de la muestra problema con una concentración de 100 µg/ml en DMSO. Los cultivos líquidos se diluyeron con una solución salina al 0.85 % hasta alcanzar una concentración de  $1 \times 10^6$  UFC/ml, y se colocó sobre una superficie de agar Mueller-Hinton en discos de papel. Se utilizó dos discos por caja, uno conteniendo 5 µL de la muestra en disolución, y el otro conteniendo 5 µL de DMSO. Las placas de agar se incubaron por 24 h a 35°C y se midieron los halos de inhibición.

**1-Trifluorometansulfonil-6-(dimetil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.1-I] (Método 1).** Sólido amarillo pálido con *pf* 132°C (11%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1584, 1431, 1267, 1184, 1120, 887, 637. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 3.78 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.89 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 6.02 (1H, d, J = 11.5 Hz, C5-H), 6.10 (1H, t, J = 11.3 Hz, C3-H), 7.71 (1H, t, J = 11.5 Hz, C4-H), 7.96 (1H, d, J = 11.5 Hz, C6-H), 8.16 (1H, d, J = Hz, C2-H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 53.8, 48.3, 103.8, 114.0, 120.2 (c, J<sub>C-F</sub> = 322 Hz), 161.0, 166.3, 172.8. EM (IE) *m/z*: 256 (M<sup>+</sup>), 241, 223, 212, 69.

**1-Trifluorometansulfonil-3-(4'-(1'-trifluorometanesulfonil)-1',4'-dihidropiridinil)-6-(dimetil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.1-II] (Método 1).** Cristales naranja con *pf* 122°C (31%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1630, 1585, 1526, 1243, 1184, 1117, 899, 626. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 3.78 (3H, s, CH<sub>3</sub>N), 3.86 (3H, s, CH<sub>3</sub>N), 4.80 (1H, s, C4'-H), 5.12 (2H, d, J = 7.4 Hz, C3'-H y C5'-H), 6.55 (2H, d, J = 8.3 Hz, C2'-H y C6'-H), 6.60 (1H, d, J = 12.1 Hz, C5-H), 7.34 (1H, d, J = 12.0 Hz, C6-H), 7.60 (1H, d, J = 12.1 Hz, C4-H), 8.01 (1H, s, C2-H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 36.1, 48.3, 53.8, 102.6, 115.7, 120.1 (c, J = 323 Hz), 121.7, 124.1, 162.3, 166.4, 170.2. EM (IE) *m/z*: 467(M<sup>+</sup>), 334, 212, 157.

**Trifluorometansulfonato de 1,5-bis(dimetilamino)pentametano [1.1-III] (Método 1).** Cristales color rojo oscuro con pf 110°C (37%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2934, 1612, 1567, 1271, 1182, 1030, 891, 636. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.88 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{N}$ ) 3.91 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 5.68 (2H, t,  $J=11.9$  Hz, C2-H y C4-H), 7.60 (1H, t,  $J=11.7$  Hz, C3-H), 7.64 (2H, d,  $J=11.8$  Hz, C1-H y C5-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 38.9, 49.1, 103.6, 120.9 (c,  $J_{\text{C-F}}=323$  Hz), 162.6, 165.4. EM (IE)  $m/z$ : 153, 69.

**1-Trifluorometansulfonil-6-(dietil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.2-I] (Método 1).** Sólido naranja con pf 145°C (18%). IR (K Br)  $\text{cm}^{-1}$ : 1586, 1535, 1267, 1184, 1121, 878, 636. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.51 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 3.56 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 1.21 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 1.31 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 5.96 (1H, t,  $J=12.5$  Hz, C5-H), 6.11 (1H, t,  $J=12.4$  Hz, C3-H), 7.63 (1H, t,  $J=12.2$  Hz, C4-H), 7.78 (1H, d,  $J=12.4$  Hz, C6-H), 8.13 (1H, d,  $J=12.3$  Hz, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 13.8, 12.3, 44.2, 52.1, 103.5, 114.1, 120.1 (c,  $J_{\text{C-F}}=322$  Hz), 160.2, 167.8, 172.4. EM (IE)  $m/z$ : 284 ( $\text{M}^+$ ), 212, 151, 69.

**1-Trifluorometansulfonil-3-(4'-(1'-trifluorometanesulfonil)-1',4'-dihidropiridinil)-6-(dietil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.2-II] (Método 1).** Cristales amarillos con pf 128°C (24%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1629, 1578, 1523, 1258, 1179, 1112, 885, 633. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 1.41 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 3.50 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 3.53 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 4.79 (1H, s, C4'-H), 5.09 (2H, d,  $J=7.4$  Hz, C3'-H y C5'-H), 6.58 (2H, d,  $J=8.4$  Hz, C2'-H y C6'-H), 6.62 (1H, d,  $J=11.6$  Hz, C5-H), 7.23 (1H, t,  $J=12.2$  Hz, C4-H), 7.29 (1H, d,  $J=11.8$  Hz, C6-H), 7.99 (1H, s, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 12.3, 13.8, 32.7, 44.2, 52.1, 101.3, 114.8, 118.9, 120.3 (c,  $J_{\text{C-F}}=322$  Hz), 122.6, 160.8, 165.3, 171.0. EM (IE)  $m/z$ : 495( $\text{M}^+$ ), 362, 290, 157.

**Trifluorometansulfonato de 1,5-bis(dietilamino)pentametano [1.2-III] (Método 1).** Cristales rojo oscuro con pf 112°C (31%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2945, 1608, 1551, 1265, 1191, 1029, 900, 640. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 1.35 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 1.29 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 3.61 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 3.65 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 6.01 (2H, t,  $J=12.7$  Hz, C2-H y C4-H), 7.56 (1H, t,  $J=12.4$  Hz, C3-H), 7.68 (2H, d,  $J=12.6$  Hz, C1-H y C5-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 12.6, 50.8, 55.4, 102.8, 120.8 (c,  $J_{\text{C-F}}=323$  Hz), 161.8, 165.4. EM (IE)  $m/z$ : 171( $\text{M}^+$ ), 69.

**1-Trifluorometansulfonil-6-(dialil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.3-I] (Método 1).** Cristales naranja oscuro con pf 155°C (42%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1586, 1531, 1267, 1184, 1120, 878, 637. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 4.18 (2H, dd,  $J=1.5$  Hz, 6.3 Hz,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ) 4.23 (2H, dd,  $J=1.6$  Hz, 5.4 Hz,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 5.31 (2H, dd,  $J=2.1$ , 10.8 Hz, *trans*- $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 5.38 (2H, dd,  $J=2.1$ , 17.0 Hz, *cis*- $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 5.96, 5.94 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 6.05 (1H, t,  $J=12.9$  Hz, C5-H), 6.09 (1H, dd,  $J=11.9$  y 12.9 Hz, C3-H), 7.74 (1H, t,  $J=12.8$  Hz, C4-H), 7.85 (1H, d,  $J=11.9$  Hz, C6-H), 8.13 (1H, d,  $J=11.4$  Hz, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 52, 60, 105.7, 114.7, 119.2, 120.6 (c,  $J_{\text{C-F}}=322$  Hz), 123.3 131.1, 132.9, 162.6, 167.8, 173.2. EM (IE)  $m/z$ : 308 ( $\text{M}^+$ ), 212, 175, 41.

**1-Trifluorometansulfonil-3-(4'-(1'-trifluorometanesulfonil)-1',4'-dihidropiridinil)-6-(dialil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.3-II] (Método 1).** Cristales amarillos con pf 138-139°C (32%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1618, 1577, 1498, 1288, 1181, 1114, 897, 630. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 4.15 (2H, d,  $J=5.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ) 4.26 (2H, d,  $J=6.33$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 4.71 (1H, s, C4'-H) 5.09 (2H, d,  $J=7.41$  Hz, C2'-H y C6'-H), 5.34 (4H, m,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 5.92 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 6.20 (1H, t,  $J=12.6$  Hz, C5-H), 6.45 (2H, d,  $J=7.4$ , C3'-H y C5'-H), 7.58 (1H, d,  $J=13.4$  Hz, C4-H), 7.87 (1H, d,  $J=11.5$  Hz, C6-H), 7.98 (1H, s, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 51.6, 59.7, 102.8, 112.7, 118.2, 120.3, (c,  $J_{\text{C-F}}=322$  Hz) 120.8 (c,  $J_{\text{C-F}}=323$  Hz), 121.2, 123.35, 129.6, 131.8, 162.7, 166.2, 170.7. EM (IE)  $m/z$ : 519 ( $\text{M}^+$ ), 386, 212.

**Trifluorometansulfonato de 1,5-bis(dialilamino)pentametino [1.3-III] (Método 1).** Cristales rojos con pf 106-108 °C (49%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1550, 1459, 1440, 1264, 1168, 1038, 912, 642. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 4.05 (2H, d,  $J = 5.61$  Hz,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{N}$ ) 4.16 (2H, d,  $J = 6.05$  Hz,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 5.39 (4H, m,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 5.90 (2H, m,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 5.99 (2H, t,  $J = 12.8$  Hz, C2-H y C4-H), 7.89 (2H, d,  $J = 12.3$  Hz, C1-H y C5-H), 7.08 (1H, t,  $J = 12.3$  Hz, C3-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 52.1, 60.3, 105.3, 118.7, 120.8 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 129.2, 131.1, 159.9, 164.1. EM (IE)  $m/z$ : 257 ( $\text{M}^+$ ), 216, 41.

**1-Trifluorometansulfonil-6-(fenil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.4-I] (Método 1).** Cristales naranja brillante con pf 105°C (99%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1589, 1529, 1265, 1181, 1190, 867, 628. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 6.25 (1H, t,  $J = 11.9$  Hz, C5-H), 6.30 (1H, t,  $J = 11.8$  Hz, C3-H), 7.21 (1H, t, Ar), 7.40 (4H, m, Ar), 7.95 (1H, t,  $J = 12.0$  Hz, C4-H), 8.35 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, C6-H), 8.39 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz, C2-H) 10.4 (1H, s, NH). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 107.2, 1118.2, 118.1, 121.7, 120.9 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 165.9, 170.3, 173.1. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 305 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Trifluorometansulfonato de 1,5-bis(fenilamino)pentametino [1.4-III] (Método 1).** Escamas rojo oscuro con pf 89°C (95%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3089, 1553, 1438, 1244, 1189, 1035, 867, 632. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : (1H, t, Ar), (4H, m, Ar), 6.50 (2H, t,  $J = 12.4$  Hz, C2-H y C4-H), 8.08 (1H, t,  $J = 12.5$  Hz, C3-H), 8.85 (2H, d,  $J = 12.3$  Hz, C1-H y C5-H), 11.0 (1H, s, NH). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 110.6, 118.9, 120.4 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 124.9, 130.7, 139.8, 156.5, 165.5. EM (IE)  $m/z$ : 249 ( $\text{M}^+$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(1'-piperidino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.5-I] (Método 1).** Cristales color naranja brillante con pf 112°C (70%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1587, 1551, 1267, 1163, 1121, 860, 636. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 1.79 (6H, m,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 3.78 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 5.96 (1H, t,  $J = \text{Hz}$ , C5-H), 6.17 (1H, t,  $J = \text{Hz}$ , C3-H), 7.56 (1H, t,  $J = \text{Hz}$ , C4-H), 7.90 (1H, d,  $J = \text{Hz}$ , C6-H), 8.05 (1H, d,  $J = \text{Hz}$ , C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 22.1, 24.2, 26.0, 47.5, 57.0, 102.1, 113.2, 120.3 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 161.4, 166.4, 168.4. EM (IE)  $m/z$ : 297 ( $\text{M}^+$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-3-(4'-(1'-trifluorometanesulfonil)-1',4'-dihidropiridinil)-6-(1'-piperidino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.5-II] (Método 1).** Cristales color naranja con pf 137-138°C (26%). IR (KBr): 1612, 1564, 1522, 1261, 1184, 1120, 859, 638  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 1.84 (6H, m,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 3.62 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 4.78 (1H, s, C4'-H), 5.10 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz, C3'-H y C5'-H), 6.15 (1H, t,  $J = 11.7$  Hz, C5-H), 6.54 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz, C2'-H y C6'-H), 7.38 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz, C6-H), 7.67 (1H, t,  $J = 11.8$  Hz, C4-H), 7.91 (1H, s, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 21.7, 24.0, 26.1, 29.8, 46.6, 56.9, 101.6, 112.7, 119.8, 21.1 ( $\alpha$ - $J = 323$  Hz), 121.7, 160.9, 164.3, 165.4. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 479 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Trifluorometansulfonato de 1,5-bis[-(1'-piperidino)]pentametino [1.5-III] (Método 1).** Cristales color rojo intenso con pf 121°C (65%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1512, 1483, 1467, 1237, 1187, 1029, 876, 631. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 1.80 (6H, m,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 3.16 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 6.01 (2H, t,  $J = 12.1$  Hz, C2-H y C4-H), 7.61 (1H, t,  $J = 12.4$  Hz, C3-H), 7.98 (2H, d,  $J = 12.4$  Hz, C1-H y C5-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 22.1, 24.2, 26.0, 47.5, 57.0, 102.1, 121.0 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 158.9, 163.7. EM (IE)  $m/z$ : 205 ( $\text{M}^+$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(dipropil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.6-I] (Método 1).** Cristales color naranja brillante con pf °C (19%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1574, 1512, 1269, 1168, 1109, 877, 638. RMN-

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.71, 3.82 (4H, d,  $\text{NCH}_2$ ), 1.18-1.29 (10H, m,  $2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 5.98 (1H, t,  $J=12.7$  Hz, C5-H), 6.12 (1H, t,  $J=12.6$  Hz, C3-H), 7.66 (1H, t,  $J=12.5$  Hz, C4-H), 7.64 (1H, d,  $J=12.7$  Hz, C6-H), 8.14 (1H, d,  $J=12.7$  Hz, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 14.1, 17.3, 50.3, 54.2, 104.1, 113.9, 120.3 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 160.2, 165.9, 172.6. EM (IE)  $m/z$ : 340, 311, 212, 151, 69.

**Trifluorometansulfonato de 1,5-bis(dipropilamino)pentametino [1.6-III] (Método 1).** Cristales rojo oscuro con pf 131-132°C (26%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2840, 1544, 1448, 1256, 1178, 1027, 918, 632. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : (4H, d,  $\text{NCH}_2$ ) (10H, m,  $2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 5.84 (2H, t,  $J=12.8$  Hz, C2-H y C4-H), 7.64 (1H, t,  $J=12.8$  Hz, C3-H), 7.69 (2H, d,  $J=12.8$  Hz, C1-H y C5-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 17.3, 20.5, 45.2, 53.1, 102.3, 121.2 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 158.9, 163.7. EM (IE)  $m/z$ : 265( $\text{M}^+$ ), 69, 43, 29.

**1-Trifluorometansulfonil-6-(dibutil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.7-I] (Método 1).** Cristales naranja oscuro con pf 148-149°C (23%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1583, 1548, 1261, 1174, 1110, 894, 635. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.86, 3.94 (4H, d,  $\text{NCH}_2$ ) 1.2-1.87 (14H, m,  $2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 6.01 (1H, t,  $J=12.1$  Hz, C5-H), 6.11 (1H, t,  $J=12.1$  Hz, C3-H), 7.61 (1H, t,  $J=12.1$  Hz, C4-H), 7.68 (1H, d,  $J=12.1$  Hz, C6-H), 8.12 (1H, d,  $J=12.1$  Hz, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 17.3, 22.5, 46.1, 55.1, 104.2, 113.8, 120.4 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 161.3, 166.4, 173.0. EM (IE)  $m/z$ : 312( $\text{M}^+$ ), 297, 212, 151, 69.

**Trifluorometansulfonato de 1,5-bis(dibutilamino)pentametino [1.7-III] (Método 1).** Escamas rojo oscuro con pf 129°C (13%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2903, 1538, 1468, 1261, 1181, 1031, 897, 636. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 0.8-1.45 (14H, m,  $2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 3.78, 4.08 (4H, d,  $\text{NCH}_2$ ), 5.75 (2H, t,  $J=12.0$  Hz, C2-H y C4-H), 7.47 (1H, t,  $J=12.1$  Hz, C3-H), 7.58 (2H, d,  $J=12.1$  Hz, C1-H y C5-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 12.9, 13.1, 51.8, 58.8, 101.7, 120.8 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 161.3, 166.1. EM (IE)  $m/z$ : 321( $\text{M}^+$ ), 57, 43, 29.

**1-Trifluorometansulfonil-6-(metilfenil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.8-I] (Método 4).** Sólido amarillo intenso con pf 204°C (65%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1589, 1526, 1261, 1175, 1116, 896, 643. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.75, 3.86 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 5.99 (1H, t,  $J=11.8$  Hz, C5-H), 6.08 (1H, dd,  $J=11.7$  Hz, C3-H), 7.34-7.6 (5H, m, Ar), 7.81 (1H, t,  $J=11.8$  Hz, C4-H), 7.99 (1H, d,  $J=12.0$  Hz, C6-H), 8.12 (1H, d,  $J=11.9$  Hz, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 59.1, 55.8, 102.8, 117.3, 121.1 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 122.8, 123.5, 141.2, 160.3, 166.0, 172.1. EM (IE)  $m/z$ : 318 ( $\text{M}^+$ ), 185, 106, 69.

**Trifluorometansulfonato de 1,5-bis(metilfenilamino)-pentametino [1.8-III] (Método 1).** Cristales rojo brillante con pf 125-126°C (55%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3072, 1564, 1534, 1274, 1190, 889, 637. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.67, 3.71 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 6.38 (2H, t,  $J=11.4$  Hz, C2-H y C4-H), 7.45 (1H, t,  $J=11.4$  Hz, C3-H), 8.05 (2H, d,  $J=11.4$  Hz, C1-H y C5-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 55.1, 59.7, 108.9, 119.7, 120.4 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 123.2, 134.8, 159.7, 168.3. EM (IE)  $m/z$ : 267( $\text{M}^+$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(1'-(3'-pirrolino))-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.9-I] (Método 2).** Polvo amarillo oscuro que funde con descomposición (14%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1608, 1525, 1259, 1184, 1108, 887, 637. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 2.81 4.42, 4.67 (2H, s,  $\text{NCH}_2$ ), 6.02 (2H, s,  $\text{NCH}_2\text{-CH}$ ), 5.87 (1H, t,  $J=11.28$  Hz, 11.83 Hz, C5-H), 6.04 (1H, t,  $J=11.28$  Hz, C3-H), 7.54 (1H, t,  $J=12.95$  Hz, C4-H), 7.76 (1H, d,  $J=11.82$  Hz, C6-H), 7.95 (1H, d,  $J=11.25$  Hz, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 55.3, 59.6, 105.8, 113.6, 121.0 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 124.9, 125.4, 158.8, 166.1, 171.8. EM (IE)  $m/z$ : 280( $\text{M}^+$ ), 212, 147, 80.

**1-Trifluorometansulfonil-6-(1')-pirrolidino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.10-I] (Método 2).** Cristales ambar que funden con descomposición (8%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1601, 1555, 1274, 1160, 1106, 878, 643. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 1.67 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.91 (1H, t,  $J=11.6$  Hz, C5-H), 6.08 (1H, t,  $J=11.6$  Hz, C3-H), 7.73 (1H, t,  $J=11.6$  Hz, C4-H), 8.05 (1H, d,  $J=11.7$  Hz, C6-H), 8.10 (1H, d,  $J=11.5$  Hz, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 21.4, 22.3, 41.2, 46.2, 103.1, 112.1, 120.3 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 162.9, 165.4, 168.3. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 283 ( $\text{M}^{+1}$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(1')-tiazolidino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.11-I] (Método 2).** Cristales color naranja brillante que funden con descomposición (12%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1584, 1547, 1264 2268, 1115, 877, 638. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) *Isómero A*  $\delta$ : 2.11 (2H, t,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.57 (2H, t,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 4.05 (2H, s,  $\text{NCH}_2\text{S}$ ), 5.98 (1H, t,  $J=12.0$  Hz, C5-H), 6.02 (1H, t,  $J=11.9$  Hz, C3-H), 7.66 (1H, t,  $J=12.0$  Hz, C4-H), 7.85 (1H, d,  $J=12.0$  Hz, C6-H), 8.10 (1H, d,  $J=12.0$  Hz, C2-H); *Isómero B*  $\delta$ : 2.08 (2H, t,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.78 (2H, t,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 4.03 (2H, s,  $\text{NCH}_2\text{S}$ ), 5.98 (1H, dd,  $J=12.0, 11.5$  Hz, C5-H), 6.02 (1H, t,  $J=12.0$  Hz, C3-H), 7.66 (1H, t,  $J=12.0$  Hz, C4-H), 7.85 (1H, d,  $J=11.5$  Hz, C6-H), 8.10 (1H, d,  $J=12.0$  Hz, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 29.1, 50.3, 57.9 (*Isómero A*), 28.1, 51.1, 56.2 (*Isómero B*), 102.9, 112.5, 120.9 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 161.8, 165.4, 169.1. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 301 ( $\text{M}^{+1}$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(1')-morfolino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.12-I] (Método 1).** Polvo naranja oscuro con pf 211-212°C (37%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1594, 1555, 1260, 1177, 1119, 867, 640. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.16 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 3.78 (4H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 6.05 (1H, t,  $J=12.2$  Hz, C5-H), 6.13 (1H, t,  $J=12.2$  Hz, C3-H), 7.82 (1H, t,  $J=12.2$  Hz, C4-H), 7.70 (1H, d,  $J=12.2$  Hz, C6-H), 8.07 (1H, d,  $J=12.2$  Hz, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 48.0, 55.6, 66.5, 67.5, 104.5, 114.2, 121.2 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 161.5, 165.5, 172.0. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 299 ( $\text{M}^{+1}$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-3-(4'-(1'-trifluorometanesulfonil)-1',4'-dihidropiridinil)-6-(1')-morfolino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.12-II] (Método 1).** Cristales ambar con pf 188-189°C (18%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1629, 1575, 1535, 1259, 1176, 1100, 864, 629. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.05 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 3.73 (4H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 4.67 (1H, s, C4'-H), 5.10 (2H, d,  $J=8.5$  Hz, C3'-H y C5'-H), 6.20 (1H, d,  $J=12.3$  Hz, C5-H), 6.38 (2H, d,  $J=7.1$  Hz, C2'-H y C6'-H), 7.40 (1H, d,  $J=12.3$  Hz, C6-H), 7.62 (1H, t,  $J=12.2$  Hz, C4-H), 7.81 (1H, s, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 30.7, 47.6, 54.6, 65.5, 66.3, 100.5, 113.1, 120.7 (c,  $J_{\text{C-F}} = 323$  Hz), 120.5, 122.6, 160.2, 164.1, 169.6. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 508 ( $\text{M}^{+1}$ ).

**Trifluorometansulfonato de 1,5-bis((1')-morfolino)pentametino [1.12-III] (Método 1).** Polvo rojo oscuro con pf 141-142°C (14%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2876, 1523, 1512, 1258, 1201, 1036, 894, 640. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.87 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 4.08 (4H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 5.98 (2H, t,  $J=12.6$  Hz, C2-H y C4-H), 7.58 (2H, d,  $J=12.6$ , C1-H y C5-H), 7.18 (1H, t,  $J=12.6$  Hz, C3-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 48.0, 55.6, 66.5, 67.5, 101.1, 120.7 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 160.8, 165.0. EM (IE)  $m/z$ : 239 ( $\text{M}^+$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(1')-tiomorfolino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.13-I] (Método 1).** Polvo naranja intenso con pf 220-221°C (45%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1578, 1536, 1267, 1117, 1162, 868, 635. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 2.87 (4H, m,  $\text{SCH}_2$ ), 3.99 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 6.07 (1H, t,  $J=11.9$  Hz, C5-H), 6.13 (1H, dd,  $J=12.0$  Hz, C3-H), 7.76 (1H, t,  $J=11.9$  Hz, C4-H), 7.69 (1H, d,  $J=12.0$  Hz, C6-H), 8.11 (1H, d,  $J=11.9$  Hz, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 27.5, 28.1, 50.0, 58.5, 104.7, 114.1, 121.1 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 162.0, 167.5, 172.3. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 315 ( $\text{M}^{+1}$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-3-(4'-(1'-trifluorometanesulfonil)-1',4'-dihidropiridinil)-6-(1')-tiomorfolino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.13-II] (Método 1).** Cristales naranja oscuro con pf 177-178°C

(25%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1570, 1518, 1248, 1161, 1105, 874, 631. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 2.82 (4H, m,  $\text{SCH}_2$ ), 3.85 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 4.92 (1H, s,  $\text{C4}'\text{-H}$ ), 5.15 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{C3}'\text{-H}$  y  $\text{C5}'\text{-H}$ ), 6.18 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz,  $\text{C5-H}$ ), 6.68 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{C2}'\text{-H}$  y  $\text{C6}'\text{-H}$ ), 7.39 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz,  $\text{C6-H}$ ), 7.62 (1H, t,  $J = 12.8$  Hz,  $\text{C4-H}$ ), 8.03 (1H, s,  $\text{C2-H}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 26.8, 29.0, 31.2, 49.5, 57.9, 100.2, 120.8 (c,  $J_{\text{C-F}} = 323$  Hz), 121.3, 124.6, 158.7, 165.5, 172.9. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 526 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Trifluorometansulfonato de 1,5-bis((1')-tiomorfolino)pentametino [1.13-III] (Método 1).** Cristales color rojo oscuro con pf 160-161 $^\circ\text{C}$  (18%). IR (KBr): 2846, 1562, 1530, 1252, 1187, 1032, 890, 630  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 2.85 (4H, m,  $\text{SCH}_2$ ), 3.92 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 6.03 (2H, t,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{C2-H}$  y  $\text{C4-H}$ ), 7.21 (2H, d,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{C1-H}$  y  $\text{C5-H}$ ), 7.69 (1H, t,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{C3-H}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 27.5, 28.1, 50.0, 58.5, 103.2, 120.4 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 160.8, 164.7 EM (IE)  $m/z$ : 269 ( $\text{M}^+$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(4')-metilpiperazino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.14-I] (Método 1).** Cristales amarillo brillante con pf 165-166 $^\circ\text{C}$  (30%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1585, 1548, 1262, 1174, 1114, 890, 634. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.01 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 3.71 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ), 3.89 (4H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ), 5.99 (1H, t,  $J = 12.3$  Hz,  $\text{C5-H}$ ), 6.16 (1H, t,  $J = 12.4$  Hz,  $\text{C3-H}$ ), 7.52 (1H, t,  $J = 12.2$  Hz,  $\text{C4-H}$ ), 7.91 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz,  $\text{C6-H}$ ), 8.06 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz,  $\text{C2-H}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 42.3, 45.5, 49.5, 57.9, 104.1, 113.8, 121.8 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 161.2, 167.2, 172.1. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 312 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-3-(4'-(1'-trifluorometanesulfonil)-1',4'-dihidropiridinil)-6-(4')-metilpiperazino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.14-II] (Método 1).** Cristales naranja con pf 248-249 $^\circ\text{C}$  (13%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1638, 1581, 1532, 1236, 1190, 1107, 863, 640. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 2.99 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 3.68 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ), 3.82 (4H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ), 4.79 (1H, s,  $\text{C4}'\text{-H}$ ), 5.18 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{C3}'\text{-H}$  y  $\text{C5}'\text{-H}$ ), 6.23 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{C5-H}$ ), 6.60 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{C2}'\text{-H}$  y  $\text{C6}'\text{-H}$ ), 7.36 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{C6-H}$ ), (1H, d,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{C4-H}$ ), 7.93 (1H, s,  $\text{C2-H}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 34.2, 41.3, 16.5, 49.5, 55.8, 100.9, 113.8, 120.5 (c,  $J_{\text{C-F}} = 323$  Hz), 120.9, 123.9, 159.2, 164.0, 172.6. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 522 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Trifluorometansulfonato de 1,5-bis((4')-metilpiperazino)pentametino [1.14-III] (Método 1).** Cristales color rojo oscuro con pf 186-187 $^\circ\text{C}$  (12%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2910, 1578, 1550, 1260, 1179, 1033, 869, 697. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.24 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 3.69 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ), 3.86 (4H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ), 6.11 (2H, t,  $J = 11.4$  Hz,  $\text{C2-H}$  y  $\text{C4-H}$ ), 7.23 (2H, d,  $J = 11.4$  Hz,  $\text{C1-H}$  y  $\text{C5-H}$ ), 7.52 (1H, t,  $J = 11.4$  Hz,  $\text{C3-H}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 42.3, 45.5, 49.5, 57.9, 103.2, 120.1 (c,  $J_{\text{C-F}} = 322$  Hz), 161.9, 164.7. EM (IE)  $m/z$ : 263 ( $\text{M}^+$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-6-alilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.15-I] (Método 1).** Cristales amarillo intenso con pf 262 $^\circ\text{C}$  (10 %). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1559, 1512, 1427, 1315, 1258, 1153, 1093, 870, 629. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) *Isómero A*  $\delta$ : 4.14 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.25 (1H, dd,  $J = 1.6, 6.5$  Hz) 5.32 (2H, dd,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 6.07 (1H, t,  $J = 11.2$  Hz,  $\text{C5-H}$ ), 6.13 (1H, t,  $J = 12.3$  Hz,  $\text{C3-H}$ ), 7.80 (1H, t,  $J = 12.34$  Hz,  $\text{C4-H}$ ), 7.85 (1H, d,  $J = 11.1$  Hz,  $\text{C2-H}$ ), 8.16 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz,  $\text{C6-H}$ ), 8.52 (1H, s,  $\text{NH}$ ). *Isómero B*  $\delta$ : 3.99 (2H m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.28 (1H, dd,  $J = 1.6, 6.5$  Hz) 5.35 (2H, dd,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{N}$ ), 6.07 (1H, t,  $J = 11.2$  Hz,  $\text{C5-H}$ ), 6.13 (1H, t,  $J = 12.3$  Hz,  $\text{C3-H}$ ), 7.72 (1H, t,  $J = 12.34$  Hz,  $\text{C4-H}$ ), 7.85 (1H, d,  $J = 11.1$  Hz,  $\text{C2-H}$ ), 8.07 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz,  $\text{C6-H}$ ), 8.96 (1H, s,  $\text{NH}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz

(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 59.4 (Isómero A), 51.5 (Isómero B), 29.8, 102.4, 111.4, 117.1, 120.5 (c, J= 322 Hz), 122.1, 121.9, 157.8, 164.9, 172.8. EM (IE)  $m/z$ : 268 (M<sup>+</sup>), 212, 120.

**1-Trifluorometansulfonil-3-(4'-(1'-trifluorometanesulfonil)-1',4'-dihidropiridinil)-6-alilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.15-II]** (Método 1). Cristales color naranja con pf 222°C (2%). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1608, 1560, 1456, 1449, 1233, 1180, 1074, 867, 597. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 4.01 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 4.96 (1H, dd, J=1.8, 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>N) 5.33 (2H, dd, J = 2.1 Hz, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>N) 4.81 (1H, s, C4'-H), 5.18 (2H, d, J =8.2 Hz, C3'-H y C5'-H) 6.01 (1H, t, J= 11.7 Hz, C3-H), 6.52 (2H, d, J= 7.5 Hz, C2'-H y C6'-H), 7.18 (1H, d, J= 10.9 Hz, C5-H), 7.23 (1H, d, J= 11.9 Hz, C6-H), 8.10 (1H, s, C2-H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 59.4 (Isómero A), 51.5 (Isómero B), 30.2, 101.1, 112.1, 118.0, 119.0, 120.2 (c, J= 323 Hz), 121.5, 128.4, 158.9, 165.2, 173.4. EM (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  : 480 (M<sup>++1</sup>).

**1-Trifluorometansulfonil-6-bencilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.16-I]** (Método 4). Cristales color amarillo oscuro que funde con descomposición (4%). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3214, 1582, 1538, 1266, 1184, 1107, 888, 634. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 3.35 (2H, s, NCH<sub>2</sub>), 6.07 (1H, t, J=12.8 Hz, C5-H), 6.25 (1H, t, J=12.7 Hz, C3-H), 7.56 (5H, m, Ar) 7.89 (1H, t, J=12.8 Hz, C4-H), 8.05 (1H, d, J=12.8 Hz, C6-H), 8.11 (1H, d, J=12.7 Hz, C2-H) 10.2 (1H, s, NH). EM (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 318 (M<sup>++1</sup>).

**1-Trifluorometansulfonil-6-propilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.17-I]** (Método 4). Polvo naranja oscuro que funde con descomposición (3%). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3122, 1595, 1565, 1263, 1180, 1119, 867, 639. RMN-<sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 0.78-1.34 (5H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.28, 3.55 (2H, t, NCH<sub>2</sub>), 5.91 (1H, t, J=12.6 Hz, C5-H), 6.03 (1H, t, J=12.2 Hz, C3-H), 7.57 (1H, t, J=12.4 Hz, C4-H), 7.81 (1H, d, J=12.3 Hz, C6-H), 8.03 (1H, d, J=12.5 Hz, C2-H) 8.67, 8.75 (1H, s, NH). (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 271 (M<sup>++1</sup>).

**1-Trifluorometansulfonil-6-butilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.18-I]** (Método 4). Polvo naranja que funde con descomposición (3%). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3282, 1587, 1555, 1253, 1160, 1129, 877, 637. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 0.95-1.55 (7H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.68, 3.98 (2H, t, NCH<sub>2</sub>), 5.88 (1H, t, J= 11.6 Hz, C5-H), 6.01 (1H, t, J=11.8 Hz, C3-H), 7.63 (1H, t, J= 12.0 Hz, C4-H), 7.98 (1H, d, J= 11.5 Hz, C6-H), 8.08 (1H, d, J=11.8 Hz, C2-H) 8.56, 8.89 (1H, s, NH). EM (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 285 (M<sup>++1</sup>).

**1-Trifluorometansulfonil-6-sec-butilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.19-I]** (Método 4). Polvo amarillo oscuro que funde con descomposición (2%). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3192, 1617, 1565, 1283, 1190, 1110, 867, 627. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 0.87 (3H, d, CH<sub>3</sub>CHN), 0.93-1.2 (5H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.41 (1H, m, NCH), 5.97 (1H, t, J=11.3 Hz, C5-H), 6.00 (1H, t, J=11.4 Hz, C3-H), 7.39 (1H, t, J= 11.2 Hz, C4-H), 7.74 (1H, d, J= 11.4 Hz, C6-H), 7.95 (1H, d, J=10.9 Hz, C2-H) 9.10 (1H, s, NH). EM (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 285 (M<sup>++1</sup>).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(4'-metilfenil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.20-I]** (Método 3). Polvo naranja pálido con pf 114-116°C (93%). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3211, 1599, 1567, 1502, 1265, 1145, 1100, 888, 645. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 6.35 (1H, t, J=12.6 Hz, C5-H), 6.34 (1H, t, J=12.2 Hz, C3-H), 6.87 (2H, d, J = 7.1 Hz, *m*-Ar), 7.39 (2H, d, J = 7.1 Hz, *o*-Ar), 7.89 (1H, t, J=12.6 Hz, C4-H), 8.01 (1H, d, J= 12.0 Hz, C6-H), 8.39 (1H, d, J=12.4 Hz, C2-H) 11.53 (1H, s, NH). EM (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 319 (M<sup>++1</sup>).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(4'-metoxifenil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.21-I]** (Método 3). Polvo naranja intenso con pf 115-117°C (94%). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3300, 1618, 1550, 1524, 1257, 1175, 1118, 867, 634. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$ : 6.37 (1H, t, J= 11.2 Hz, C5-H), 6.36 (1H, t, J=11.3 Hz, C3-H), 6.96 (2H, d, J=7.3 Hz, *m*-Ar), 7.31 (2H, d, J=7.3 Hz, *o*-Ar), 7.89 (1H, t, J=11.2 Hz, C4-H), 7.92 (1H, t,

J=11.5 Hz, C4-H), 8.39 (1H, d, J=11.4 Hz, C6-H), 8.41 (1H, d, J=11.5 Hz, C2-H) 10.48 (1H, s, NH). EM (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 335 (M<sup>+</sup>+1).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(4'-iodofenil)amino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.22-I]** (Método 3). Polvo amarillo brillante con *pf* 122-123°C (87%). IR (KBr) *cm*<sup>-1</sup>: 3237, 1617, 1546, 1486, 1239, 1164, 1060, 856, 638. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 6.18 (1H,t, J=11.6 Hz, C5-H), 6.29 (1H, t, J=11.8 Hz, C3-H), 7.26 (2H, d, J=7.5 Hz, *m*-Ar), 7.28 (2H, d, J=7.5 Hz, *o*-Ar), 7.89 (1H, t, J=11.7 Hz, C4-H), 7.88 (1H, t, J=11.6 Hz, C4-H), 8.03 (1H, d, J=12.0 Hz, C6-H), 8.27 (1H, d, J=11.5 Hz, C2-H), 11.51 (1H, s, NH). EM (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 431 (M<sup>+</sup>+1).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(4'-bromo)fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.23-I]** (Método 3). Cristales naranja con *pf* 161-163°C (88%). IR (KBr) *cm*<sup>-1</sup>: 3230, 1630, 1589, 1567, 1261, 1158, 1078, 868, 639. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 6.29 (1H,t, J=12.0 Hz, C5-H), 6.28 (1H, t, J=12.2 Hz, C3-H), 7.32 (2H, d, J=6.9 Hz, *m*-Ar), 7.61 (2H, d, J=6.9 Hz, *o*-Ar), 7.96 (1H, t, J= 1.9 Hz, C4-H), 8.37 (1H, d, J=11.7 Hz, C6-H), 8.42 (1H, d, J=12.1 Hz, C2-H) 10.40 (1H, s, NH). EM (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 383, 385 (M<sup>+</sup>+1).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(4'-cloro)fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.24-I]** (Método 3). Cristales naranja brillante con *pf* 174-172°C (93%). IR (KBr) *cm*<sup>-1</sup>: 3180, 1614, 1569, 1543, 1264, 1168, 1097, 826, 639. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 6.51 (1H,t, J=11.3 Hz, C5-H), 6.48 (1H, t, J=11.2 Hz, C3-H), 7.23 (2H, d, J=7.8 Hz, *m*-Ar), 7.30 (2H, d, J=7.8 Hz, *o*-Ar), 8.11 (1H, t, J=11.6 Hz, C4-H), 7.85 (1H, d, J=11.8 Hz, C6-H), 8.60 (1H, d, J=11.5 Hz, C2-H), 11.50 (1H, s, NH). EM (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 339, 341 (M<sup>+</sup>+1).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(2'-fluoro)fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.25-I]** (Método 3). Polvo rojo intenso con *pf* 101-103°C (92%). IR (KBr): 3240, 1613, 1547, 1493, 1254, 1162, 1099, 897, 635 *cm*<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 6.23 (1H,t, J=10.9 Hz, C5-H), 6.30 (1H, dd, J=11.0 Hz, C3-H), 6.53 (2H, m, *m*-Ar), 7.74 (1H, t, J= 10.9 Hz, C4-H), 7.80 (2H, m, *o*-Ar), 8.00 (1H, d, J= 11.3 Hz, C6-H), 8.47 (1H, d, J=11.1 Hz, C2-H), 11.90 (1H, s, NH). EM (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 323 (M<sup>+</sup>+1).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(3'-fluoro)fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.26-I]** (Método 3). Polvo rojo violeta con *pf* 98 °C (94%). IR (KBr) *cm*<sup>-1</sup>: 3188, 1609, 1597, 1542, 1252, 1032, 899, 639. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 6.43 (1H,t, J=12.0 Hz, C5-H), 6.25 (1H, t, J=11.9 Hz, C3-H), 7.67 (2H, m, Ar), 7.83 (1H, t, J=11.6 Hz, C4-H), 7.92 (3H, m, Ar), 8.11 (1H, d, J=11.8 Hz, C6-H), 8.42 (1H, d, J=11.7 Hz, C2-H), 11.2 (1H, s, NH). (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 323 (M<sup>+</sup>+1).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(4'-fluoro)fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.27-I]** (Método 3). Cristales rojo oscuro con *pf* 78°C (95%). IR (KBr) *cm*<sup>-1</sup>: 3179, 1632, 1540, 1507, 1260, 1171, 1122, 831, 641. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 6.26 (1H, t, J=11.4 Hz, C5-H), 6.25(1H, t, J=11.7 Hz, C3-H), 7.42 (5H, m, Ar), 7.88 (1H, t, J=11.2 Hz, C4-H), 8.22 (1H, d, J=11.8 Hz, C6-H), 8.45 (1H, d, J=11.3 Hz, C2-H), 10.41 (1H, s, NH). EM (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 323 (M<sup>+</sup>+1).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(4'-ciano)fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.28-I]** (Método 3). Polvo naranja con *pf* 252°C (90%). IR (KBr) *cm*<sup>-1</sup>: 3111, 1616, 1571, 1506, 1271, 1194, 1100, 900, 640. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 6.65 (1H,t, J=12.0 Hz, C5-H), 6.58 (1H, dd, J=12.1 Hz, C3-H), 7.84 (2H, d, J= 7.9 Hz, *m*-Ar), 7.51 (2H, d, J = 7.9 Hz, *o*-Ar), 7.90 (1H, t, J=11.3 Hz, C4-H), 8.35 (1H, d, J=11.3 Hz, C6-H), 8.37 (1H, d, J=11.4 Hz, C2-H), 11.50 (1H, s, NH). (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 330 (M<sup>+</sup>+1).

**1-Trifluorometansulfonil-6-(4'-nitro)fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.29-I] (Método 3).** Cristales naranja brillante con pf 268°C (88%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3242, 1606, 1536, 1492, 1230, 1170, 1112, 893, 637. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 6.69 (1H, t, J= 11.0 Hz, C5-H), 6.61 (1H, t, J=10.8 Hz, C3-H), 8.10 (2H, d, J = 7.53 Hz, *m*-Ar), 7.70 (2H, d, J = 7.53 Hz, *o*-Ar) 8.02 (1H, t, J=10.8 Hz, C4-H), 7.85 (1H, d, J=11.0 Hz, C6-H), 8.40 (1H, d, J=10.7 Hz, C2-H), 11.6 (1H, s, NH). EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 350 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

***N,N'*-bis(trifluorometansulfonil)-3-aminopiridina [1.30].** Se adicionó la 3-aminopiridina (10.0 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de piridina (22.0 mmoles) disuelta en diclorometano (50 ml). La solución se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  y se adición agota a gota una solución de anhídrido trifluorometansulfónico (22.0 mmoles en 5 ml de diclorometano). La mezcla de reacción permaneció una hora a esta temperatura y posteriormente se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 12 hrs. Se adición 10 ml de agua y se realizaron extracciones con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos se lavaron con porciones de 10 ml de NaOH fría al 10 %, agua y una solución sobresaturada de NaCl. Posteriormente se seco la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró a través de una columna de celita, luego se concentró para generar el producto crudo. La purificación se realizó utilizando una columna de alúmina neutra. Cristales blanco brillante con pf  $62\text{-}63^\circ\text{C}$  (92%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3080, 1574, 1519, 1261, 1183, 1032, 645. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  7.07 (1H, t, J=8.7 Hz, C5-H), 8.22 (1H, dd, J= 3.0 y 2.85 Hz, C2-H), 7.95 (1H, d, J=8.7 Hz, C6-H), 8.09 (1H, d, J= 8.7 Hz, C4-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 111.9, 117.1, 121.4, 125.5, 125.7, 126.8, 139.7, 146.0, 150.3. EM (IE)  $m/z$ : 358 ( $\text{M}^+$ ), 225.

***N,N'*-bis(trifluorometansulfonil)-2-aminopiridina [1.31].** Sólido blanco opaco con pf  $134^\circ\text{C}$  (85%). Cristales incoloros con pf  $41\text{-}43^\circ\text{C}$ (40%). Se utilizó el mismo método de síntesis que el caso anterior, pero la purificación se realizó a través de la destilación en un aparato Kugelrohr IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3112, 1654, 1511, 1266, 1161, 1030, 645. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  7.09 (1H, dt, J=8.8 y 2.9 Hz, C5-H), 7.85 (1H, d, J= 8.8 Hz, C3-H), 7.97 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz, C6-H), 8.09 (1H, dt, J= 8.8 y 2.9 Hz, C4-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 112.8, 117.1, 121.4, 125.7, 135.8, 139.3, 143.8, 149.3 EM (IE)  $m/z$ : 358 ( $\text{M}^+$ ), 225.

***N'*-trifluorometansulfonil-2-aminopiridina [1.32].** Cristales incoloros con pf  $210\text{-}211^\circ\text{C}$ (40%). Se utilizó el mismo método que los dos casos anteriores, variando solamente la relación molar entre el TTP (1.00), piridina (1.10) y 2-aminopiridina (1.00). La purificación se realizó utilizando una columna de gel de sílice. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3392, 3345, 3230, 1672, 1634, 1504, 1464, 1216, 1361, 1160, 1032, 784. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  7.06 (1H, dt, J=8.8 y 2.9 Hz, C5-H), 7.80 (1H, d, J= 8.8 Hz, C3-H), 7.91 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz, C6-H), 7.99 (1H, dt, J= 8.8 y 2.9 Hz, C4-H), 7.49 (1H, s ancho, NH). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 111.8, 119.1, 120.4, 126.1, 136.3, 140.3, 145.5, 149.9 EM (IE)  $m/z$ : 226 ( $\text{M}^+$ ), 157, 93, 78.

**Trifluorometansulfonil-6-metil(2',2'-dimetil)propilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [1.33] (Método 1).** Se varió solamente el nucleófilo utilizando, ya que se empleó una solución equimolar del anión de acetofenona y HMPA en THF. Cristales color naranja brillante con pf  $^\circ\text{C}$  (5%). IR (KBr): 2950, 2913, 1567, 1435, 1267, 1180, 1117, 889, 634. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97, 0.98 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 3.12 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 3.15 (2H, s,  $\text{NCH}_2$ ), 5.61 (1H, t, J= 11.5 Hz, C5-H), 6.20 (1H, t, J= 11.5 Hz, C3-H), 7.36 (1H, t, J=11.2 Hz, C4-H), 7.13 (1H, d, J=11.4 Hz, C6-H), 8.26 (1H, d, J=11.4 Hz, C2-H). RMN-

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 26.7, 34.3, 40.0, 70.0, 102.8, 116.1, 120.3 (c, J= 322 Hz), 160.3, 165.9, 175.1. EM (IE)  $m/z$ : 312 ( $\text{M}^+$ ), 297.

**1-Trifluorometansulfonil-3-cloro-6-dietilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.1] (Método 5).** Polvo naranja intenso con pf 239°C (57%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1622, 1465, 1451, 1260, 1188, 1104, 637. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 1.90 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 3.94 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 6.23 (1H, t, J=12.0 Hz, C5-H), 7.82 (1H, d, J=11.8 Hz, C4-H), 8.01 (1H, d, J=11.9 Hz, C2-H), 8.06 (1H, s, C6-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 105.7, 112.1, 118.8, 120.6 (c, J=320 Hz), 126.4, 130.2, 139.3, 158.2, 162.3, 162.7, 125.7, 130.1, 138.7, 159.2, 162.9, 163.2. EM (IE)  $m/z$ : 318, 320 ( $\text{M}^+$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-3-cloro-6-dialilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.2] (Método 5).** Polvo amarillo con pf 245°C (61%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1645, 1565, 1471, 1264, 1185, 1114, 635. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.85 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 5.50, 5.46 (2H, t,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 6.04 (4H, t,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.08 (1H, t, J=12.1 Hz, C5-H), 8.04 (1H, d, J=11.5 Hz, C4-H), 8.01 (1H, d, J=11.6 Hz, C6-H), 8.04 (1H, s, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 108.6, 113.1, 118.4, 120.1 (c, J=320 Hz), 125.7, 130.1, 138.7, 159.2, 162.9, 163.2. EM (IE)  $m/z$ : 342, 344 ( $\text{M}^+$ ).

**1-Trifluorometansulfonil-3-cloro-6-(1'-tiomorfolino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.3] (Método 5).** Polvo amarillo intenso con pf 218°C (87%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1627, 1515, 1451, 1260, 1175, 1104, 645. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 2.88 (4H, m,  $\text{SCH}_2$ ), 4.05 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 6.18 (1H, t, J=12.0 Hz, C5-H), 7.79 (1H, d, J=11.2 Hz, C4-H), 7.99 (1H, d, J=11.5 Hz, C6-H), 8.08 (1H, s, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 26.8, 27.5, 50.2, 58.8, 102.7, 113.4, 120 (c, J=320 Hz), 160.8, 162.5, 164.6. EM (IE)  $m/z$ : 348, 350( $\text{M}^+$ ), 246, 248, 215, 217, 113, 115.

**1-Trifluorometansulfonil-3-cloro-6-(1'-morfolino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.4] (Método 5).** Polvo naranja pálido pf 176-177°C (79%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1632, 1587, 1523, 1208, 1107, 1034, 606. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.85 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 4.05 (4H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 6.29 (1H, dd, J=11.5, 12.6 Hz, C5-H), 7.79 (1H, d, J=11.2 Hz, C4-H), 7.99 (1H, d, J=11.5 Hz, C6-H), 8.08 (1H, s, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 48.2, 55.7, 66.0, 66.8, 103.9, 113.1, 120.6 (c, J=322 Hz), 160.6, 162.9, 163.1. EM (IE)  $m/z$ : 332, 334 ( $\text{M}^+$ ), 263, 265, 246, 248, 199, 201, 113, 115.

**1-Trifluorometansulfonil-3-cloro-6-(1'-piperidino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.5] (Método 5).** Polvo amarillo con pf 282-284°C (73%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1642, 1588, 1530, 1229, 1174, 1106, 608. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 2.04 (6H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.8 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 6.27 (1H, dd, J=11.5, 12.6 Hz, C5-H), 7.85 (1H, d, J=12.9 Hz, C4-H), 8.08 (1H, d, J=11.5 Hz, C6-H), 8.02 (1H, s, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 23.2, 25.7, 26.8, 48.4, 57.4, 103.3, 112.0, 121.2 (c, J=323 Hz), 160.0, 162.2, 162.6. EM  $m/z$ : 330, 332 ( $\text{M}^+$ ), 246, 248, 197, 199, 113, 115.

**1-Trifluorometansulfonil-3-cloro-6-(1'-(4'-metil)piperazino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.6] (Método 5).** Polvo amarillo intenso con pf 299°C (59%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1595, 1548, 1437, 1260, 1185, 1134, 874, 635. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.09 (4H, m,  $[(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3]$ ), 4.27 (4H, m,  $(\text{CH}_2)_2\text{N}$ ), 4.44 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 6.39 (1H, t, J = 11.82 Hz, C5-H), 7.92 (1H, d, J = 12.4 Hz, C4-H), 8.03 (1H, s, C2-H), 8.23 (1H, d, J=11.5 Hz, C6-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 43.3, 50.8, 52.5, 53.0, 96.1, 103.6, 104.4, 119.6, 121.1, 123.8, 155.4, 154.3, 162.8, 164.7, 183.9. MS (FAB $^+$ )  $m/z$ : 346, 348 [ $\text{M}^+$ ]+1.

**bis-1,4-[6'-(1'-trifluorometansulfonil-3'-cloro-1'-azahexa-1,3,5-trienilen)] Piperazina [2.7] (Método 5).** Polvo amarillo oscuro con pf 322°C (91%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1627, 1510, 1422, 1260, 1170, 1108, 1034,

854, 640. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 3.09 (4H, m, [(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N]), 4.08 (4H, m, ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> N), 4.44 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 6.08, 6.31 (2H, t, J = 11.74 Hz, C5-H), 7.99, 8.17 (2H, d, J = 12.16 Hz, C4-H), 8.22, 8.31 (2H, s, C2-H), 8.53, 8.72 (2H, d, J=11.85 Hz, C6-H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 42.8, 42.9, 43.3, 44.5, 52, 104.7, 104.6, 113.8, 114.0, 117.9, 118.1, 122.5, 122.6, 151.6, 153.2, 161.2, 161.6, 164.1, 164.3, 183.2, 183.4. EM (FAB<sup>+</sup>) m/z: 577, 579 [(M<sup>+</sup>)+1].

**1-Trifluorometansulfonil-3-cloro-6-(1')-tiazolidino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.8]** (Método 5). Polvo naranja pálido que funde con descomposición (12%). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1608, 1531, 1256, 1174, 1042, 637. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) *Isómero A* δ: 3.25 (2H, t, J=6.3 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4.27 (2H, t, J=6.0 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 4.84 (2H, s, NCH<sub>2</sub>S) 6.06 (1H, t, J=12.3 Hz, C5-H), 7.93 (1H, d, J=12.6 Hz, C4-H), 8.24 (1H, d, J=12.9 Hz, C6-H), 8.22 (1H, s, C2-H). *Isómero B* δ: 3.40 (2H, t, J = 6.3 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4.02 (2H, t, J = 6.0 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S) 5.01 (2H, s, NCH<sub>2</sub>S) 6.11(1H, t, J=12.3 Hz, C5-H), 7.93 (1H, d, J=12.6 Hz, C4-H), 8.24 (1H, d, J=12.9 Hz, C6-H), 8.22 (1H, s, C2-H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) *Isómero A* δ: 29.5, 50.9, 59.7, 104.1, 114.0, 120.2, 162.8, 164.8. *Isómero B* δ: 29.8, 52.1, 57.3, 104.1, 114.0, 120.2, 162.8, 164.8. EM (FAB<sup>+</sup>) m/z: 317, 319 [(M<sup>+</sup>)+1].

**1-Trifluorometansulfonil-3-cloro-6-(1')-pirrolidino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.9]** (Método 5). Polvo amarillo que funde con descomposición (8%). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1645, 1525, 1518, 1261, 1159, 1115, 864, 628. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 2.81 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.64 (4H, m, NCH<sub>2</sub>), 6.14 (1H, t, J=12.1 Hz, C5-H), 7.83(1H, t, J=12.0 Hz, C4-H), 8.00(1H, t, J=11.9 Hz, C6-H), 8.04 (1H, t, J=12.0 Hz, C2-H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 24.9, 50.9, 56.8, 103.8, 112.4, 120.8 (c, J=323 Hz), 160.3, 162.5, 163.1. EM (FAB<sup>+</sup>) m/z: 355, 357 [(M<sup>+</sup>)+1].

**1-Trifluorometansulfonil-3-cloro-6-fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.10]** (Método 5). Cristales naranja intenso con pf 129°C (94%). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1645, 1568, 1525, 1469, 1325, 1166, 1105, 859, 839, 771, 627. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 6.52 (1H, t, J=12.09 Hz, C5-H), 7.27 (1H, m, Ar), 7.46 (4H, m, Ar), 8.07 (1H, d, J=12.36 Hz, C4-H), 8.33 (1H, s, C2-H), 8.62 (1H, d, J=11.82 Hz, C6-H), 11.0 (1H, s, NH). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 105.7, 108.6, 117.8, 118.4, 118.6, 118.9, 122.4 (c, J=323 Hz), 125.7, 126.4, 129.8, 129.91, 130.2, 138.7, 139.3, 156.2, 162.7, 168.9. EM (FAB<sup>+</sup>) m/z: 339, 341 [(M<sup>+</sup>)+1].

**1-Trifluorometansulfonil-3-cloro-6-metilfenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.11]** (Método 5). Polvo naranja pálido con pf 212°C (67%). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1612, 1567, 1498, 1382, 1241, 1181, 1106, 1028, 878, 629. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) *Isómero A* δ 3.80 (3H, s, N<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.37 (1H, t, J=12.5 Hz, C5-H), 7.43 (1H, m, Ar), 7.56 (4H, m, Ar), 8.23 (1H, d, J = 12.1 Hz, C4-H), 8.33 (1H, s, C2-H), 8.34 (1H, d, J=12.2 Hz, C6-H). *Isómero B* δ 3.85 (3H, s, N<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.81 (1H, t, J=12.5 Hz, C5-H), 7.43 (1H, m, Ar), 7.56 (4H, m, Ar), 8.13 (1H, d, J = 12.1 Hz, C4-H), 8.31 (1H, s, C2-H), 8.45 (1H, d, J=12.2 Hz, C6-H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) *Isómero A* δ 105.8, 118.8, 120.2 (c, J<sub>C-F</sub>= 322 Hz), 121.6, 126.8, 130.4, 141.5, 161.8, 163.7, 169.2. *Isómero B* δ 106.4, 118.8, 120.4 (c, J<sub>C-F</sub>= 322 Hz), 121.4, 125.9, 130.7, 141.1, 162.0, 163.9, 167.4. EM (FAB<sup>+</sup>) m/z: 355, 357 [(M<sup>+</sup>)+1].

**2-Cloro-5-(1')-tiomorfolino-penta-2,4,-dienal [2.12]** (Método 6). Cristales color amarillo con pf 243°C (56%). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2950, 2801, 1605, 1578, 1454, 960. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 2.68 (4H, m, CH<sub>2</sub>S), 3.69 (4H, m, CH<sub>2</sub>N), 5.57 (1H, dd, J=12.36, 11.25 Hz, C4-H), 7.35 (1H, d, J=12.36 Hz, C3-H), 7.46 (1H, d, J=11.25 Hz, C5-H), 9.03 (1H, s, C1-H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 29.3, 49.0, 94.4, 118.8, 152.0, 154.8, 182.7. EM (IE) m/z: 217, 219 (M<sup>+</sup>), 117, 115.

**2-Cloro-5-(1')-morfolino-penta-2,4,-dienal [2.13] (Método 6).** Cristales color amarillo con pf 290°C (51%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2923, 2806, 1600, 1575, 1450, 953. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.91 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.12 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.62 (1H, t,  $J=12.42$  Hz, C4-H), 7.31 (1H, d,  $J=12.42$  Hz, C3-H), 7.48 (1H, d,  $J=12.41$  Hz, C5-H), 9.12 (1H, s, C1-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 55.6, 67.1, 93.9, 118.9, 152.2, 155.3, 183.1. EM (IE)  $m/z$ : 203, 205 ( $\text{M}^+$ ), 117, 115.

**2-Cloro-5-(1')-piperidino-penta-2,4,-dienal [2.14] (Método 6).** Cristales color amarillo con pf 246°C (33%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2987, 1640, 1582, 1522, 956. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, m,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 3.46 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 7.31 (1H, t,  $J=12.0$  Hz, C3-H), 7.39 (1H, d,  $J=11.7$  Hz, C5-H), 5.64 (1H, d,  $J=12.8$  Hz, C4-H), 9.02 (1H, d,  $J=11.4$  Hz, C1-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 13.5, 22.1, 52.1, 91.8, 117.8, 152.0, 154.3, 182.5. EM (IE)  $m/z$ : 199, 201 ( $\text{M}^+$ ), 117, 115.

**2-Cloro-5-(4'-(1'-metil))piperazino-penta-2,4,-dienal [2.15] (Método 6).** Cristales amarillo con pf 292 °C (53%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2887, 1632, 1598, 1533, 936. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : (3H, t,  $J =$  Hz,  $\text{NCH}_3$ ), (2H, m,  $\text{NCH}_2$ ), (1H, t,  $J=\text{Hz}$ , C5-H), (1H, t,  $J=12.0$  Hz, C3-H), (1H, d,  $J=\text{Hz}$ , C6-H), (1H, d,  $J=\text{Hz}$ , C4-H), (1H, d,  $J=\text{Hz}$ , C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : . EM (IE)  $m/z$ : 214, 216 ( $\text{M}^+$ ), 117, 115.

**1-Trifluorometansulfonil-3-bromo-6-(1')-tiomorfolino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.16] (Método 5).** Polvo naranja con pf 276-277°C (84%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2925, 2856, 1626, 1509, 1448, 1237, 1184, 669. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 2.97 (4H, m,  $\text{SCH}_2$ ), 4.12 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 6.27 (1H, t,  $J=12.0$  Hz, C5-H), 7.97 (1H, d,  $J=12.36$  Hz, C4-H), 8.07 (1H, d,  $J=11.67$  Hz, C6-H), 8.18 (1H, s, C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 26.1, 27.3, 50.2, 58.8, 103.7, 104.7, (c,  $J=326$  Hz), 162.6, 162.9, 166.5. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 393, 395 [ $(\text{M}^+)+1$ ].

**1-Trifluorometansulfonil-3-bromo-6-(1')-morfolino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.17] (Método 5).** Polvo amarillo con pf 265-266°C (90%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2947, 2787, 1603, 1516, 1442, 1205, 1112, 639. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 4.02 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 4.16 (2H, t,  $J= 4.4$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.28 (2H, t,  $J= 4.4$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 6.98 (1H, dd,  $J=10.98, 13.74$  Hz, C5-H), 7.97 (1H, s, C2-H), 8.14 (1H, d,  $J=13.74$  Hz, C6-H), 8.74 (1H, d,  $J= 13.74$  Hz C2-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 50.7, 58.8, 66.1, 66.7, 105.4, 121.3 (c,  $J=326$  Hz), 141.1, 157.2, 166.9. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 377, 379 [ $(\text{M}^+)+1$ ].

**1-Trifluorometansulfonil-3-bromo-6-(1')-piperidino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.18] (Método 5).** Polvo naranja intenso con pf 288-289°C (72%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2958, 2866, 1632, 1608, 1500, 1285, 1177, 637. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 1.73 (2H, m,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ), 3.34 (4H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.09 (2H, t,  $\text{NCH}_2$ ), 4.17 (2H, t,  $\text{NCH}_2$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=10.74$  Hz, 10.71 C5-H), 7.94 (1H, s, C2-H), 8.07 (1H, d,  $J=10.71$  Hz, C4-H), 8.63 (1H, d,  $J= 10.74$  Hz, C6-H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 21, 45.1, 45.2, 50.9, 59.6, 105.1, 117.6, 120.2 (c,  $J=322$  Hz), 150.4, 156.8, 165.7. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 375, 377 [ $(\text{M}^+)+1$ ].

**1-Trifluorometansulfonil-3-bromo-6-fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.19] (Método 5).** Polvo amarillo con pf 279-280°C (92%). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1643, 1573, 1524, 1470, 1323, 1167, 1107, 862, 635. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) *Isómero A*  $\delta$ : 6.40 (1H, t,  $J=11.94$  Hz, C5-H), 7.46 (1H, m, Ar), 7.54 (4H, m, Ar), 7.38 (1H, d,  $J=12.36$  Hz, C4-H), 8.35 (1H, s, C2-H), 8.56 (1H, d,  $J=11.4$  Hz, C6-H) 11.44 (1H, s, NH); *Isómero B*  $\delta$ : 6.56 (1H, t,  $J=11.94$  Hz, C5-H), 7.46 (1H, m, Ar), 7.54 (4H, m, Ar), 7.38 (1H, d,  $J=12.36$  Hz, C4-H), 8.35 (1H, s, C2-H), 8.70 (1H, d,  $J=11.4$  Hz, C6-H) 11.46 (1H, s, NH). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) *Isómero A*  $\delta$ : 105.7, 118.8, 118.9, 120.6 (c,  $J=323$  Hz), 126.4, 130.2, 139.3, 156.2,

162.7, 168.9. *Isómero B*  $\delta$ : 108.6, 118.4, 118.6, 120.1 (c,  $J=323$  Hz), 125.7, 130.1, 138.7, 156.2, 162.9, 168.9. EM (IE)  $m/z$ : 382, 384 ( $M^+$ ).

**1-Trifluorometansulfonyl-3-bromo-6-metilfenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.20]** (Método 5). Polvo amarillo intenso con  $pf$  302-303°C (94%). IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1622, 1574, 1520, 1492, 1386, 1242, 1200, 1119, 1030, 872, 639. RMN- $^1H$  (300 MHz,  $(CD_3)_2CO$ ) *Isómero A*  $\delta$ : 3.79 (3H, s,  $NCH_3$ ), 6.37 (1H, t,  $J=12.1$  Hz, C5-H), 7.43 (1H, m, Ar), 7.56 (4H, m, Ar), 8.23 (1H, d,  $J=12.1$  Hz, C4-H), 8.34 (1H, d,  $J=11.8$  Hz, C6-H), 8.37 (1H, s, C2-H). *Isómero B*  $\delta$ : 3.84, (3H, s,  $NCH_3$ ), 5.81 (1H, t,  $J=12.1$  Hz, C5-H), 7.43 (1H, m, Ar), 7.56 (4H, m, Ar), 8.13 (1H, d,  $J=12.1$  Hz, C4-H), 8.24 (1H, s, C2-H), 8.45 (1H, d,  $J=11.8$  Hz, C6-H). RMN- $^{13}C$  (75 MHz,  $(CD_3)_2CO$ ) *Isómero A*  $\delta$ : 38.5, 106.3, 118.0, 121.0, 121.8, 127.8, 130.5, 145.7, 160.2, 163.7, 169.4. *Isómero B*  $\delta$ : 47.5, 105.3, 118.1, 121.2, 122.3, 125.3, 130.7, 141.1, 160.3, 163.9, 167.4. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 397, 399 [ $(M^+)+1$ ].

**1-Trifluorometansulfonyl-3-metil-6-dimetilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.21]** (Método 5). Polvo amarillo con  $pf$  281°C (45%). IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2945, 2907, 1584, 1558, 1264, 1191, 1103, 892, 623. RMN- $^1H$  (300 MHz,  $(CD_3)_2CO$ )  $\delta$ : 1.79 (3H, s,  $CH_3$ ), 4.02 (3H, s,  $NCH_3$ ), 4.16 (3H, s,  $NCH_3$ ), 6.98 (1H, t,  $J=11.5$  Hz, C5-H), 8.14 (1H, d,  $J=11.8$  Hz, C4-H), 8.74 (1H, d,  $J=11.4$  Hz, C6-H), 7.97 (1H, s, C2-H). RMN- $^{13}C$  (75 MHz,  $(CD_3)_2CO$ )  $\delta$ : 50.7, 58.1, 66.7, 66.1, 105.4, 116.8, 120.8, 141.1, 157.2, 168.9. EM (IE)  $m/z$ : 270 ( $M^+$ ), 226, 69.

**1-Trifluorometansulfonyl-3-metil-6-(1'-fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.22]** (Método 5). Polvo naranja intenso con  $pf$  217°C (58%). IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3059, 3001, 2947, 2787, 1637, 1529, 1473, 1263, 1177, 878, 628. RMN- $^1H$  (300 MHz,  $(CD_3)_2CO$ ) *Isómero A*  $\delta$ : 1.87 (3H, s,  $CH_3$ ), 6.33 (1H, t,  $J=12.1$  Hz, C5-H), 7.18 (1H, m, Ar), 7.40 (4H, m, Ar), 7.76 (1H, d,  $J=11.9$  Hz, C4-H), 8.31 (1H, d,  $J=12.1$  Hz, C6-H), 8.21 (1H, s, C2-H), 11.4 (1H, s, NH). *Isómero B*  $\delta$ : 2.02 (3H, s,  $CH_3$ ), 6.44 (1H, t,  $J=12.0$  Hz, C5-H), 7.18 (1H, m, Ar), 7.40 (4H, m, Ar), 7.90 (1H, d,  $J=11.9$  Hz, C4-H), 8.34 (1H, d,  $J=11.9$  Hz, C6-H), 8.26 (1H, s, C2-H), 11.45 (1H, s, NH). RMN- $^{13}C$  (75 MHz,  $(CD_3)_2CO$ )  $\delta$ : 105.7, 118.8, 118.9, 120.6, 126.4, 126.4, 130.2, 139.3, 156.2, 162.7, 168.9. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 319 ( $M^+$ ), 226.

**1-Trifluorometansulfonyl-3-metil-6-(1'-tiomorfolino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.23]** (Método 5). Polvo amarillo intenso con  $pf$  259°C (52%). IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2947, 2787, 1637, 1529, 1473, 1263, 1177, 877, 629. RMN- $^1H$  (300 MHz,  $(CD_3)_2CO$ )  $\delta$ : 1.84 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.97 (4H, m,  $SCH_2$ ), 4.12 (4H, m,  $NCH_2$ ), 6.27 (1H, t,  $J=12.2$  Hz, C5-H), 7.97 (1H, d,  $J=12.4$  Hz, C4-H), 8.07 (1H, d,  $J=12.3$  Hz, C6-H), 8.18 (1H, s, C2-H). RMN- $^{13}C$  (75 MHz,  $(CD_3)_2CO$ )  $\delta$ : 27.2, 50.2, 58.8, 104.7, 113.7, 120.2, 162.5, 162.7, 166.4. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 329 ( $M^+$ ), 226.

**1-Trifluorometansulfonyl-3-[2'-(S)-(1''-metil)pirrolidino]-6-(1'-tiomorfolino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.24]** (Método 5). Polvo amarillo con  $pf$  312°C (67%). IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1627, 1531, 1495, 1267, 1184, 1030, 867, 637. RMN- $^1H$  (300 MHz,  $(CD_3)_2CO$ )  $\delta$ : 2.85 (2H, m, C4'-H), 2.88 (2H, m, C3'-H), 2.92 (3H, s, C6'-H), 2.95 (4H, m,  $CH_2S$ ), 3.96, 4.06 ( $CH_2N$ ), 4.67 (1H, s, C2'-H), 5.15 (2H, m, C5'-H), 6.25 (1H, t,  $J=12.2$  Hz, C5-H), 7.58 (1H, d,  $J=13.4$  Hz, C4-H), 7.82 (1H, d,  $J=11.7$  Hz, C6-H), 7.97 (1H, s, C2-H). RMN- $^{13}C$  (75 MHz,  $(CD_3)_2CO$ )  $\delta$ : 21.4, 23.6, 27.5, 38.1, 51.0, 58.2, 59.2, 66.4, 66.6, 104.5, 112.8, 118.2, 121.3, 123.8, 165.8, 165.2. EM (FAB $^+$ )  $m/z$ : 398 ( $M^+$ ).

**1-Trifluorometansulfonyl-3-[2'-(S)-(1''-metil)pirrolidino]-6-(1'-tiazolidino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.25]** (Método 5). Polvo amarillo intenso con  $pf$  301°C (56%). IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1631, 1586, 1529, 1260, 1160, 1120, 878, 637. RMN- $^1H$  (300 MHz,  $(CD_3)_2CO$ ) *Isómero A*  $\delta$ : 2.25 (2H, m, C4'-H), 2.42 (2H,

m, C3'-H), 2.91 (3H, s, C6'-H), 3.38 (4H, t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 4.01 (2H, m, C5'-H), 4.08 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 4.79 (1H, s, C2'-H), 5.06 (2H, s, NCH<sub>2</sub>S), 6.42 (1H, t, J=12.0 Hz, C5-H), 7.91 (1H, d, J=12.6 Hz, C4-H), 8.42 (1H, d, J=12.7 Hz, C6-H), 8.11 (1H, s, C2-H). *Isómero B* δ: 2.25 (2H, m, C4'-H), 2.42 (2H, m, C3'-H), 2.91 (3H, s, C6'-H), 3.24 (4H, t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 4.01 (2H, m, C5'-H), 4.28 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 4.79 (1H, s, C2'-H), 5.88 (2H, s, NCH<sub>2</sub>S), 6.46 (1H, t, J=12.0 Hz, C5-H), 7.91 (1H, d, J=12.6 Hz, C4-H), 8.42 (1H, d, J=12.7 Hz, C6-H), 8.11 (1H, s, C2-H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) *Isómero A* δ: 22.3, 28.1, 29.6, 39.2, 51.1, 58.4, 56.7, 66.1, 106.3, 113.3, 121.2 (c, JC-F=322 Hz), 162.4, 166.8, 168.3. *Isómero B* δ: 22.3, 28.1, 29.1, 39.2, 52.2, 57.4, 56.7, 66.1, 106.3, 113.3, 120.4 (c, JC-F=322 Hz), 162.4, 166.8, 168.3. EM (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 384 (M<sup>+</sup>).

**1-Trifluorometansulfonil-3-[2'-(S)-(1''-metil)pirrolidino]-6-fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.26]** (Método 5). Polvo amarillo intenso que funde con descomposición (64%). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 2.28 (2H, m, C4'-H), 2.54 (2H, m, C3'-H), 3.04 (3H, s, C6'-H), 4.15 (2H, m, C5'-H), 4.75 (1H, s, C2'-H), 6.87 (1H, t, J=12.9 Hz, C5-H), 7.34 (1H, m, Ar), 7.49 (4H, m, Ar), 8.06 (1H, d, J=13.7 Hz, C4-H), 8.80 (1H, d, J=10.9 Hz, C6-H), 8.17 (1H, s, C2-H). EM (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 329 (M<sup>+</sup>).

**1-Trifluorometansulfonil-3-[2'-(S)-(1''-metil)pirrolidino]-6-metilfenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.27]** (Método 5). Polvo amarillo intenso con pf °C (59%). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1619, 1574, 1512, 1340, 1269, 1168, 1109, 1028, 877, 637. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) *Isómero A* δ: 2.26 (2H, m, C4'-H), 2.56 (2H, m, C3'-H), 3.08 (3H, s, C6'-H), 3.54 (1H, m, C2'-H), 3.84 (3H, s, ArNCH<sub>3</sub>), 6.80 (1H, t, J=13.4 Hz, C5-H), 7.35 (1H, dt, J= 6.9 Hz, 2.6 Hz), 7.61 (4H, m, Ar), 8.06 (1H, d, J=13.5 Hz, C4-H), 8.18 (1H, s, C2-H), 8.45 (1H, d, J=11.3 Hz, C6-H), *Isómero B* δ: 2.26 (2H, m, C4'-H), 2.56 (2H, m, C3'-H), 3.07 (3H, s, C6'-H), 3.54 (1H, m, C2'-H), 3.89 (3H, s, ArNCH<sub>3</sub>), 5.98 (1H, t, J=13.2 Hz, Hz, C5-H), 7.35 (1H, dt, J= 6.9 Hz, 2.6 Hz), 7.61 (4H, m, Ar), 8.06 (1H, d, J=13.5 Hz, C4-H), 8.28 (1H, s, C2-H), 8.47 (1H, d, J=11.3 Hz, C6-H) RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 21.5, 38.2, 39.4, 56.1, 66.2, 106.1, 113.8, 122.1, 128.4, 129.9, 145.5, 163.6, 168.0, 169.2. EM (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 402 (M<sup>+</sup>).

**1-Trifluorometansulfonil-3-metoxicarbonil-6-(1')-tiomorfolino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.28]** (Método 5). Polvo naranja que funde con descomposición (57%). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 3.04 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.35 (4H, m, NCH<sub>2</sub>), 6.89 (1H, t, J=12.3 Hz, C5-H), 8.11 (1H, d, J=11.7 Hz, C6-H), 7.95 (1H, d, J=12.9 Hz, C4-H), 8.26 (1H, d, J=11.5 Hz, C2-H).

**1-Trifluorometansulfonil-3-metoxicarbonil-6-fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.29]** (Método 5). Polvo amarillo nacarado que funde con descomposición (79%). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 3.96 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.03 (1H, dd, J=10.4 Hz, 14.35 Hz C5-H), 7.34 (1H, t, J= 7.41, Ar), 7.59 (4H, m, Ar), 8.04 (1H, d, J= 14.5 Hz, C4-H), 8.59 (1H, s, C2-H), 8.37 (1H, d, J=13.0 Hz, C6-H), 11.56 (1H, s, NH).

**1-Trifluorometansulfonil-3-metoxicarbonil-6-metilfenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.30]** (Método 5). Polvo amarillo intenso que funde con descomposición (67%). RMN-<sup>1</sup>H 300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) *Isómero A* δ: 3.75 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.86 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.69 (1H, t, J=12.3 Hz, C5-H), 7.51-7.70 (5H, m, Ar), 7.98 (1H, d, J=12.2 Hz, C4-H), 8.20 (1H, d, J=12.2 Hz, C2-H), 8.26 (1H, d, J=12.2 Hz, C6-H), *Isómero B* δ: 3.72 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 6.31 (1H, t, J=12.3 Hz, C5-H), 7.51-7.70 (5H, m, Ar), 7.65 (1H, d, J=12.2 Hz, C4-H), 8.20 (1H, d, J=12.1 Hz, C2-H), 7.88 (1H, d, J=12.2 Hz, C6-H).

**1-Trifluorometansulfonil-3-metoxicarbonil-6-metilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.31]** (Método 5). Aceite amarillo oscuro (49%). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 4.01 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.96 (1H, t,

$J=12.3$  Hz, C5-H), 8.28 (1H, d,  $J=11.7$  Hz, C6-H), 7.99 (1H, d,  $J=12.6$  Hz, C4-H), 8.48 (1H, d,  $J=11.3$  Hz, C2-H), 11.86 (1H, s, NH).

**1-Trifluorometansulfonyl-3-acetil-6-(1')-tiomorfolino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.32]** (Método 5). Aceite rojo intenso. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 2.98 (4H, m,  $\text{SCH}_3$ ), 3.37 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 3.89 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 6.51 (1H, t,  $J=11.1$  Hz, C5-H), 7.98 (1H, d,  $J=11.3$  Hz, C6-H), 7.69 (1H, d,  $J=11.7$  Hz, C4-H), 8.11 (1H, d,  $J=11.1$  Hz, C2-H).

**1-Trifluorometansulfonyl-3-acetil-6-fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.33]** (Método 5). Aceite rojo oscuro. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.58 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 6.81 (1H, t,  $J=11.2$  Hz, C5-H), 7.5-7.65 (5H, m, Ar), 8.10 (1H, d,  $J=11.5$  Hz, C6-H), 7.70 (1H, d,  $J=11.5$  Hz, C4-H), 8.41 (1H, d,  $J=11.3$  Hz, C2-H), 11.6 (1H, s, NH).

**1-Trifluorometansulfonyl-3-acetil-6-metilfenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.34]** (Método 5). Aceite café oscuro. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.67 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 3.76, 3.81 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 6.69 (1H, t,  $J=12.3$  Hz, C5-H), 7.57 (5H, m, Ar), 7.98 (1H, d,  $J=12.1$  Hz, C4-H), 8.26 (1H, d,  $J=12.2$  Hz, C6-H), 8.20 (1H, d,  $J=11.7$  Hz, C2-H).

**1-Trifluorometansulfonyl-3-formil-6-(1')-tiomorfolino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.35]** (Método 5). Aceite naranja pálido. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 2.89 (4H, m,  $\text{SCH}_3$ ), 4.12 (4H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 6.99 (1H, t,  $J=11.9$  Hz, C5-H), 8.17 (1H, d,  $J=11.7$  Hz, C6-H), 8.01 (1H, d,  $J=12.0$  Hz, C4-H), 8.30 (1H, d,  $J=12.4$  Hz, C2-H), 8.67 (1H, s, CHO).

**1-Trifluorometansulfonyl-3-formil-6-fenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.36]** (Método 5). Aceite café oscuro. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 7.12 (1H, t,  $J=12.0$  Hz, C5-H), 7.61 (5H, m, Ar), 8.31 (1H, d,  $J=11.2$  Hz, C6-H), 8.11 (1H, d,  $J=11.3$  Hz, C4-H), 8.64 (1H, d,  $J=10.9$  Hz, C2-H), 9.01 (1H, s, CHO), 11.3 (1H, s, NH).

**1-Trifluorometansulfonyl-3-formil-6-metilfenilamino-1-azahexa-1,3,5-trieno [2.37]** (Método 5). Aceite naranja oscuro. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 3.74, 3.86 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 7.02 (1H, t,  $J=12.1$  Hz, C5-H), 7.52 (5H, m, Ar), 8.22 (1H, d,  $J=11.9$  Hz, C6-H), 8.05 (1H, d,  $J=12.0$  Hz, C4-H), 8.46 (1H, d,  $J=12.2$  Hz, C2-H), 8.78 (1H, s, CHO).

## REFERENCIAS

1. Fabian, J.; Nakazumi, H.; Matsuoka, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1197.
2. Zincke, T. *Ann. Chim.* **1903**, *303*, 361; Zincke, T.; Heuser, G.; Möller, W. *Ann. Chim.* **1904**, *33*, 296.
3. Toscano, R.A.; Hernández-Galindo, M. C.; Rosas, R.; Garcia-Mellado, O.; Portilla, F. del R.; Amábile-Cuevas, C.; Alvarez-Toledano, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 957-961.
4. Baumgarten, P. *Chem. Ber.* **1924**, *57*, 1622.
5. Kennard K.C.; Hamilton, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1156; Olofson, R.A.; Zimmerman, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5057;
6. Schnekenburger, J.; Heber, D.; Heber-Brunschweiler, E. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 457.
7. Sliwa, H.; Tartar, A. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 341; Van Berger, T.J.; Kellog, R.M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1705.
8. Bergstrom, R. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 103; Bergstrom, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *648*, 114.
9. Bellamy, L. *The Infrared Spectra of Complex Molecules* Methuen, Londres, 1964.
10. Schafer, T; Hutton, M. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 3153.
11. Hafner, K; *Liebigs Ann.* **1957**, *606*, 79; Hafner, K. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1958**, *70*, 419.
12. Mumm, O.; Petzold, R. *Ann. Chim.* **1938**, *536*, 1.
13. Gnecco, D.; Marazano, C.; Das, C. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 60; Gnecco, D.; Marazano, C.; Das, C. *Tetrahedron* **1994**, *35*, 707; Gnecco, D.; Marazano, C.; Das, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 625; Marazano, C.; Genisson, Y.; Das, C.; Gnecco, D.; Maehmandoust, M. *Synlett* **1992**, 431.
14. Kost, A.N; Sagitulin, R. S.; Gromov, Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3423.
15. Gilchrist, L.; Healy M. A. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1992**, 749; Gilchrist, L.; Healy M. A. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2543; Gilchrist, L.; Kemmitt, P.; Germain, D. A. L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9119; Gilchrist, L.; Kemmitt, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4447.
16. Takemoto, Y.; Ueda, S.; Takeuchi, J.; Nakamoto, T.; Iwata, C.; Ohishi, H.; Sakaguchi, K.; Kunsunoki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 559.
17. Yashioka, H.; Choshi, T.; Sugino, E.; Hibino, S. *Heterocycles* **1995**, *41*, 161; Choshi, T.; Yamada, S.; Sugino, E.; Kuwada, T.; Hibino, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5899.
18. König, W. *J. Prakt. Chem* [2], **1904**, *69*, 296.
19. Becher, J. *Synthesis* **1980**, 589.
20. Glending, E.D.; Badenhop, J.K.; Reed, A.E.; Carpenter J.E.; Weinhold, F. NBO 4.0, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison WI, 1994.
21. Pearson, R.G.; Sonstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827.
22. Ho, T.L. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1.
23. Hickmott, S.; *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975; Hickmott, S.; *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3363.
24. Elkik, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, *3*, 903.
25. Toscano, R.A.; Hernández-Galindo, M.C.; Rosas, R.; García, O.; Alvarez-Toledano, C. *Trans. Met. Chem.* **1998**, *23*, 113.
26. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Weissberger, A. Ed.; *Pyridine and its Derivatives*, E. Klingsberg, Ed., Parte 1, **1970**, 57-280; Parte 2, **1961**, 30, 58, 116; Parte 1, supplement, **1974**, 102, 370; Parte 2, supplement, **1974**, 81,
27. Oda, R.; Mita, S. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 277; Marvell, E.N.; Caple, G.; Shahidi, I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3376.
28. Radeaglia, R.; Dahne, S. *Org. Magn. Res.* **1972**, *4*, 571.

29. Dähne, L.; Biller, E.; Baumgärten, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 646.
30. Bowden, K.; Braude, E.; Jones, E.R.; Weedon, B. *J. Chem. Soc.* **1946**, 45.
31. Becher, J. *Acta. Chem. Scand. [B]* **1972**, *26*, 3627.
32. Günther, H. *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*, 2a. Ed. **1994**, John Wiley & Son, Inc.
33. Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 219.
34. Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D.G.; Brammer, L.; Orpen, A.G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1987**, 51.
35. Zincke, T.; Wuiker, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1903**, 330, 361; Zincke, T.; Wuiker, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 338, 121.
36. Marvell, E. N.; Caple, G.; Sahahidi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5641.; Marvell, E. N.; Sahahidi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5646.
37. Comins, D.L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299.
38. Jones, A.; Katrizky, A.R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 1317; Jones, A.; Katrizky, A.R. *J. Chem. Soc.* **1961**, 379.
39. Piers, E.; Soucy, E. *Can. J. Chem.* **1973**, *52*, 3563; Comins D. L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2574.
40. Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1; Kronhke, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 380.
41. Duchardt, K.H.; Kronhke, F. *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 2669; R. Yamaguchi, Y. Nakazono, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 1801.
42. Damji, H.; Fyfe, C. A. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1757;
43. Hudson, R.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 36.
44. Lyle R.E.; Anderson, P.S.; *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1970**, *6*, 45.
45. Kosower, E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3497; Doering, W.E.; McEwen, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2104.
46. Okamura, W.; Maynard, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1763.
47. Becher, J.; Finsen, L.; Winkelmann, I. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2377.
48. Sckekenburger, J.; Heber, D. *Chem Ber.* **1974**, *107*, 3408; Sckekenburger, J.; Heber, D. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 4055.
49. Becher, J.; Hausnø, N.; Pedersen, T. *Acta Chem. Scand.* **1975**, *29*, 124.
50. Kuthan, J.; Skala, V.; Palacek, J. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1969**, *34*, 2223.
51. Tamura, V.; Tsujimoto, N.; Mano, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 130; **1972**, *92*, 371; Hafner, E.; Asmos, D.K. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, 671, 31.
52. Becher, J.; Finsen, L.; Winkelmann, I. *Tetrahedron* **1981**, *31*, 2375.
53. Moracci, F.M.; Tortella, S.; Rienzo, B.D.; Liberatore, F. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2591; Moracci, F.M.; Tortella, S.; Rienzo, B.D.; Liberatore, F. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 785.
54. J. Becher, J. *Acta Chem. Scand. [B]* **1979**, *33*, 305.
55. Martin, G.; Odiod, S. *Org. Magn. Reson.* **1975**, *7*, 5; Slothers, J.B. *Quart. Rev.* **1965**, *19*, 144.
56. Azzaro, M.; Geribaldi, S.; Bruno, C.; Videau, T.; Chastrette, M. *Org. Magn. Reson.* **1984**, *22*, 11.
57. Oki, M. *The Chemistry of Rotational Isomers* **1992**, Ed. Springer-Verlag; J. Sandström, *Dynamic NMR Spectroscopy* Academic Press, New York, **1982**; L. Jackman y F.A. Cotton (Eds) *Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* Academic Press, New York, **1975**.
58. Shanan Atidi, H.; Bar-Eli, K. H. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 961.
59. Radeglia, R.; Dähne, S. *J. Mol. Struct.* **1970**, *5*, 399; Simkin, Y.; Dähne, S. *J. Mol. Struct.* **1974**, *22*, 193.

60. Schiebe, G.; Sieffert, W.; Hohlneicher, G.; Jurz, C.; Springer, H.J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5053.
61. Becher, J.; Frandsen, E.G. *Acta. Chem. Scand. [B]* **1976**, 30, 683; Becher, J.; Frandsen, E.G. *Acta. Chem. Scand. [B]* **1976**, 30, 904; Becher, J.; Frandsen, E.G.; Dreier, C.; Henrikden. L. *Acta. Chem. Scand. [B]* **1977**, 31, 843].
62. Lloyd, D.; Mc Nab, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 88, 496.
63. Allinger, J.; Allinger, N.L. *Tetrahedron* **1958**, 2, 64; Flett, M. *Spectrochim. Acta* **1957**, 10, 21.
64. Eyring, H.; Wynne, W.K. *J. Phys. Chem.* **1935**, 3, 492.
65. Oki, M.; Izumi, G.; Yamamoto, G.; Nakumara, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 159.
66. Oki, M.; Nogami, N.; Sato, S.; Saito, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 3580.
67. Levibitz, H.E. *Diabetes Care* **1984**, 7, 54.
68. Barfknecht, C.; Schoenwald R.D. US Pat. 4 483 872, 1984; *Chem. Abstr.* **1984**, 102, P67415g.
69. Scholer, H.J.; Leimer, T.; Riche, R. *Handb. Exp. Pharmacol.* **1984**, 68, 123.
70. Shonogi y Co. Ltd. Jpn. Pat. 60 126 219, 1983; *Chem Abstr:* **1983**, 104, P10594b.
71. Boudet-Dalbin, R.; Grassy, G.; Adam, Y.; Moreau, R.C. *Eur. J. Med. Chem.--Chim. Ter.* **1986**, 21,205.
72. Stamp, T.C. *Lancet* **1939**, 2, 10.
73. Woods, D.D. *Br. J. Exp. Pathol.* **1940**, 21, 74.
74. Bock, L.; Miller, G.H.; Schaper, K.; Seydel, J.K. *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 23.
75. Bell, P.H.; Robin, R.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2905.
76. Trepka, R.D.; Harrington, J.K.; Belisle, J.W. *J.Org. Chem.* **1974**, 39, 1094.
77. Allerhand, A.; Gutowsky, H.S.; Jonas, J.; Meinzar, R.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 385.

Tabla A.1 Datos Cristalográficos de los Compuestos [1.3-I], [1.13-I], y [1.13-III].

Compuesto	[1.3-I]	[1.13-I]	[1.13-III]
Fórmula	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	3(C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S)	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
M (g/mol)	308.32	943.03	443.03
Dimensiones del cristal (mm)	0.28 x 0.16 x 0.16	0.60 x 0.36 x 0.08	--
Radiación, λ, Å	CuKα, 1.54178	MoKα, 0.71073	MoKα, 0.71073
Sistema Cristalino	Ortorómbico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	Pbca	P21/n	C2/c
a (Å)	12.987(10)	18.762(5)	26.593(4)
b (Å)	15.0630(10)	9.2000(10)	16.408(2)
c (Å)	15.236(2)	25.891(3)	10.011(2)
α (°)	90	90	90
β (°)	90	109.25	109.45
γ (°)	90	90	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2980.5(5)	4219.2(13)	4118.9(11)
ρ <sub>cal</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	1.374	1.485	1.429
μ (mm <sup>-1</sup> )	2.283	0.411	0.408
F(000)	1280	1944	1852
Intervalo 2θ (°)	5.35 a 56.74	1.63 a 25.00	1.62 a 25.00
Reflecciones colectadas	1996	7140	3711
S	1.045	0.984	1.043
R, wR2	0.0457, 0.1113	0.0805, 0.1783	0.0914, 0.2478
Δρ <sub>max/min</sub>	0.184, -0.205	0.270, -0.284	0.364, -0.536

Tabla A2. Datos Cristalográficos de los Compuestos [1.4-III] y [1.32].

Compuesto	[1.4-III]	[1.32]
Fórmula	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
M (g/mol)	398.40	226.18
Dimensiones del cristal (mm)	0.60 x 0.40 x 0.08	0.40x 0.16x 0.12
Radiación, λ, Å	MoKα, 0.71073	CuKα, 1.54178
Sistema Cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P21/c	P-1
a (Å)	14.971(2)	5.625(1)
b (Å)	16.9670(10)	8.747(2)
c (Å)	18.071(2)	8.846(2)
α (°)	90	87.73
β (°)	94.12	81.19
γ (°)	90	76.63
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1880.0(4)	418.44(15)
ρ <sub>cal</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	1.408	0.412
μ (mm <sup>-1</sup> )	0.221	2.161
F(000)	824	1944
Intervalo 2θ (°)	2.26 a 25.01	3.0 a 50
Reflecciones colectadas	3452	1482
S	0.962	1.014
R, wR2	0.0767, 0.1113	0.0392, 0.0885
Δρ max/mín	0.184, -0.205	0.8457, 0.3564

Tabla A3. Datos Cristalográficos de los Compuestos [1.33] y [2.12].

Compuesto	[1.33]	[2.12]
Fórmula	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> ClNOS
M (g/mol)	312.35	217.71
Dimensiones del cristal (mm)	0.60x 0.20x 0.08	0.64 x 0.52 x 0.20
Radiación, λ, Å	CuKα, 1.54178	MoKα, 0.71073
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P21/c	P21/c
a (Å)	8.818(3)	12.932(3)
b (Å)	20.648(2)	7.564(1)
c (Å)	8.861(2)	10.689(3)
α (°)	90	90
β (°)	103.18	101.25
γ (°)	90	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1570.9(7)	1025.5(4)
ρ <sub>cal</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	1.321	1.410
μ (mm <sup>-1</sup> )	2.161	0.536
F(000)	1944	456
Intervalo 2θ (°)	4.28 a 56.73	1.50 a 25.00
Reflecciones colectadas	2259	1904
S	1.024	1.013
R, wR2	0.062, 0.1648	0.0381, 0.0.845
Δρ <sub>max/min</sub>	0.8457, 0.3564	0.364, -0.536

Tabla A4. Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) para [1.3-I].

## Distancias

S(1)-O(2)	1.419(3)	N(2)-C(7)	1.477(4)
S(1)-O(1)	1.430(2)	C(2)-C(3)	1.362(5)
S(1)-N(1)	1.562(3)	C(3)-C(4)	1.383(5)
S(1)-C(1)	1.815(4)	C(4)-C(5)	1.375(5)
F(1)-C(1)	1.320(4)	C(5)-C(6)	1.389(5)
F(2)-C(1)	1.312(4)	C(7)-C(8)	1.489(6)
F(3)-C(1)	1.319(4)	C(8)-C(9)	1.283(6)
N(1)-C(2)	1.349(4)	C(10)-C(11)	1.489(6)
N(2)-C(6)	1.308(4)	C(11)-C(12)	1.285(6)
N(2)-C(10)	1.467(5)		

## Ángulos

O(2)-S(1)-O(1)	118.37(17)	F(2)-C(1)-S(1)	111.6(2)
O(2)-S(1)-N(1)	110.40(16)	F(3)-C(1)-S(1)	112.2(3)
O(1)-S(1)-N(1)	116.06(15)	F(1)-C(1)-S(1)	110.8(3)
O(2)-S(1)-C(1)	102.78(17)	N(1)-C(2)-C(3)	123.2(3)
O(1)-S(1)-C(1)	103.84(18)	C(2)-C(3)-C(4)	122.1(3)
N(1)-S(1)-C(1)	102.89(16)	C(5)-C(4)-C(3)	125.2(3)
C(2)-N(1)-S(1)	119.2(2)	C(4)-C(5)-C(6)	121.2(3)
C(6)-N(2)-C(10)	121.8(3)	N(2)-C(6)-C(5)	127.7(3)
C(6)-N(2)-C(7)	122.5(3)	N(2)-C(7)-C(8)	112.6(3)
C(10)-N(2)-C(7)	115.7(3)	C(9)-C(8)-C(7)	125.4(4)
F(2)-C(1)-F(3)	106.3(3)	N(2)-C(10)-C(11)	112.2(3)
F(2)-C(1)-F(1)	107.0(3)	C(12)-C(11)-C(10)	124.1(5)
F(3)-C(1)-F(1)	108.7(3)		

Tabla A5. Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) para [1.13-I].

Distancias			
<i>Molécula A</i>		C(3B)-C(4B)	1.398(12)
S(1A)-O(2A)	1.414(7)	C(4B)-C(5B)	1.351(11)
S(1A)-O(1A)	1.415(7)	C(5B)-C(6B)	1.385(11)
S(1A)-N(1A)	1.575(7)	C(6B)-N(2B)	1.305(10)
S(1A)-C(1A)	1.801(11)	N(2B)-C(7B)	1.451(10)
C(1A)-F(3A)	1.305(13)	N(2B)-C(10B)	1.455(11)
C(1A)-F(2A)	1.307(12)	C(7B)-C(8B)	1.511(11)
C(1A)-F(1A)	1.328(14)	C(8B)-S(2B)	1.797(9)
N(1A)-C(2A)	1.330(10)	S(2B)-C(9B)	1.810(9)
C(2A)-C(3A)	1.338(11)	C(9B)-C(10B)	1.519(12)
C(3A)-C(4A)	1.403(11)		
C(4A)-C(5A)	1.369(11)	<i>Molécula C</i>	
C(5A)-C(6A)	1.395(12)	S(1C)-O(1C)	1.422(7)
C(6A)-N(2A)	1.305(10)	S(1C)-O(2C)	1.435(7)
N(2A)-C(10A)	1.453(11)	S(1C)-N(1C)	1.568(7)
N(2A)-C(7A)	1.454(10)	S(1C)-C(1C)	1.808(12)
C(7A)-C(8A)	1.520(12)	C(1C)-F(2C)	1.290(13)
C(8A)-S(2A)	1.795(10)	C(1C)-F(1C)	1.316(12)
S(2A)-C(9A)	1.827(9)	C(1C)-F(3C)	1.333(14)
C(9A)-C(10A)	1.507(13)	N(1C)-C(2C)	1.352(11)
		C(2C)-C(3C)	1.349(11)
<i>Molécula B</i>		C(3C)-C(4C)	1.379(11)
S(1B)-O(1B)	1.411(8)	C(4C)-C(5C)	1.354(12)
S(1B)-O(2B)	1.415(8)	C(5C)-C(6C)	1.373(12)
S(1B)-N(1B)	1.571(7)	C(6C)-N(2C)	1.312(10)
S(1B)-C(1B)	1.814(12)	N(2C)-C(10C)	1.453(12)
C(1B)-F(1B)	1.300(14)	N(2C)-C(7C)	1.460(10)
C(1B)-F(3B)	1.305(14)	C(7C)-C(8C)	1.528(12)
C(1B)-F(2B)	1.315(12)	C(8C)-S(2C)	1.803(11)
N(1B)-C(2B)	1.355(10)	S(2C)-C(9C)	1.817(9)
C(2B)-C(3B)	1.343(11)	C(9C)-C(10C)	1.520(13)
Ángulos			
<i>Molécula A</i>		(1A)-C(2A)-C(3A)	124.6(9)
O(2A)-S(1A)-O(1A)	117.8(5)	C(2A)-C(3A)-C(4A)	122.9(8)
O(2A)-S(1A)-N(1A)	115.1(4)	C(5A)-C(4A)-C(3A)	125.3(8)
O(1A)-S(1A)-N(1A)	110.3(4)	C(4A)-C(5A)-C(6A)	121.2(10)
O(2A)-S(1A)-C(1A)	102.7(6)	N(2A)-C(6A)-C(5A)	126.0(10)
O(1A)-S(1A)-C(1A)	104.4(5)	C(6A)-N(2A)-C(10A)	124.5(8)
N(1A)-S(1A)-C(1A)	104.7(5)	C(6A)-N(2A)-C(7A)	120.8(8)
F(3A)-C(1A)-F(2A)	110.1(11)	C(10A)-N(2A)-C(7A)	114.1(7)
F(3A)-C(1A)-F(1A)	105.5(11)	N(2A)-C(7A)-C(8A)	111.6(7)
F(2A)-C(1A)-F(1A)	106.3(10)	C(7A)-C(8A)-S(2A)	113.2(7)
F(3A)-C(1A)-S(1A)	112.4(8)	C(8A)-S(2A)-C(9A)	97.5(4)
F(2A)-C(1A)-S(1A)	111.2(8)	C(10A)-C(9A)-S(2A)	111.5(7)
F(1A)-C(1A)-S(1A)	111.0(9)	N(2A)-C(10A)-C(9A)	110.8(8)
C(2A)-N(1A)-S(1A)	118.0(6)		

*Molécula B*

O(1B)-S(1B)-O(2B)	118.3(5)
O(1B)-S(1B)-N(1B)	109.2(5)
O(2B)-S(1B)-N(1B)	115.7(4)
O(1B)-S(1B)-C(1B)	105.1(6)
O(2B)-S(1B)-C(1B)	102.0(6)
N(1B)-S(1B)-C(1B)	104.8(5)
F(1B)-C(1B)-F(3B)	107.0(12)
F(1B)-C(1B)-F(2B)	106.3(11)
F(3B)-C(1B)-F(2B)	110.7(12)
F(1B)-C(1B)-S(1B)	109.9(10)
F(3B)-C(1B)-S(1B)	111.0(9)
F(2B)-C(1B)-S(1B)	111.6(9)
C(2B)-N(1B)-S(1B)	117.3(6)
C(3B)-C(2B)-N(1B)	123.9(8)
C(2B)-C(3B)-C(4B)	123.2(9)
C(5B)-C(4B)-C(3B)	125.3(9)
C(4B)-C(5B)-C(6B)	122.0(9)
N(2B)-C(6B)-C(5B)	128.0(9)
C(6B)-N(2B)-C(7B)	122.9(8)
C(6B)-N(2B)-C(10B)	122.3(8)
C(7B)-N(2B)-C(10B)	114.5(7)
N(2B)-C(7B)-C(8B)	109.1(7)
C(7B)-C(8B)-S(2B)	114.0(6)
C(8B)-S(2B)-C(9B)	96.7(4)
C(10B)-C(9B)-S(2B)	111.8(7)
N(2B)-C(10B)-C(9B)	109.6(7)

*Molécula C*

O(1C)-S(1C)-O(2C)	119.0(5)
O(1C)-S(1C)-N(1C)	109.4(5)
O(2C)-S(1C)-N(1C)	115.6(4)
O(1C)-S(1C)-C(1C)	104.2(5)
O(2C)-S(1C)-C(1C)	103.0(6)
N(1C)-S(1C)-C(1C)	103.4(5)
F(2C)-C(1C)-F(1C)	110.3(13)
F(2C)-C(1C)-F(3C)	106.3(12)
F(1C)-C(1C)-F(3C)	105.7(10)
F(2C)-C(1C)-S(1C)	112.5(8)
F(1C)-C(1C)-S(1C)	110.9(10)
F(3C)-C(1C)-S(1C)	110.8(10)
C(2C)-N(1C)-S(1C)	117.2(6)
C(3C)-C(2C)-N(1C)	123.9(9)
C(2C)-C(3C)-C(4C)	123.3(9)
C(5C)-C(4C)-C(3C)	125.9(9)
C(4C)-C(5C)-C(6C)	122.9(10)
N(2C)-C(6C)-C(5C)	128.1(9)
C(6C)-N(2C)-C(10C)	122.2(8)
C(6C)-N(2C)-C(7C)	122.1(8)
C(10C)-N(2C)-C(7C)	115.3(8)
N(2C)-C(7C)-C(8C)	109.4(7)
C(7C)-C(8C)-S(2C)	113.0(7)
C(8C)-S(2C)-C(9C)	97.2(5)
C(10C)-C(9C)-S(2C)	112.2(7)
N(2C)-C(10C)-C(9C)	109.0(8)

Tabla A6. Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) para [1.13-III].

## Distancias

N(1)-C(7)	1.329(8)	S(14)-C(15)	1.546(18)
N(1)-C(6)	1.462(9)	C(15)-C(16)	1.53(2)
N(1)-C(2)	1.470(8)	C(17)-C(18)	1.181(16)
C(2)-C(3)	1.516(10)	C(17)-C(17B)	1.222(19)
C(3)-S(4)	1.787(8)	C(17B)-C(18)	1.271(15)
S(4)-C(5)	1.794(9)	C(18)-C(19)#2	1.18(3)
C(5)-C(6)	1.492(11)	C(18)-C(19)	1.51(2)
C(7)-C(8)	1.365(10)	C(19)-C(19)#2	0.87(2)
C(8)-C(9)	1.382(8)	C(19)-C(18)#2	1.18(3)
C(9)-C(8)#1	1.382(8)	S(1)-O(1)	1.373(7)
N(11)-C(17B)	1.372(15)	S(1)-O(3)	1.378(7)
N(11)-C(12)	1.403(12)	S(1)-O(2)	1.445(8)
N(11)-C(17)	1.493(15)	S(1)-C(1)	1.816(12)
N(11)-C(16)	1.500(17)	C(1)-F(1)	1.250(12)
C(12)-C(13)	1.466(13)	C(1)-F(2)	1.253(13)
C(13)-S(14)	1.691(13)	C(1)-F(3)	1.298(15)

## Ángulos

C(7)-N(1)-C(6)	121.2(6)	C(17)-C(17B)-C(18)	56.5(10)
C(7)-N(1)-C(2)	122.2(6)	C(17)-C(17B)-N(11)	70.0(11)
C(6)-N(1)-C(2)	116.6(5)	C(18)-C(17B)-N(11)	126.5(13)
N(1)-C(2)-C(3)	110.9(6)	C(17)-C(18)-C(19)#2	167.9(13)
C(2)-C(3)-S(4)	112.7(5)	C(17)-C(18)-C(17B)	59.6(9)
C(3)-S(4)-C(5)	96.6(4)	C(19)#2-C(18)-C(17B)	132.4(13)
C(6)-C(5)-S(4)	112.0(6)	C(17)-C(18)-C(19)	132.8(12)
N(1)-C(6)-C(5)	111.9(6)	C(19)#2-C(18)-C(19)	35.1(13)
N(1)-C(7)-C(8)	130.7(7)	C(17B)-C(18)-C(19)	167.3(12)
C(7)-C(8)-C(9)	117.9(7)	C(19)#2-C(19)-C(18)#2	94(4)
C(8)#1-C(9)-C(8)	127.1(10)	C(19)#2-C(19)-C(18)	51(3)
C(17B)-N(11)-C(12)	147.3(11)	C(18)#2-C(19)-C(18)	144.9(13)
C(17B)-N(11)-C(17)	50.3(8)	O(1)-S(1)-O(3)	113.0(6)
C(12)-N(11)-C(17)	97.0(10)	O(1)-S(1)-O(2)	112.7(6)
C(17B)-N(11)-C(16)	99.7(11)	O(3)-S(1)-O(2)	114.8(6)
C(12)-N(11)-C(16)	112.4(8)	O(1)-S(1)-C(1)	104.6(6)
C(17)-N(11)-C(16)	149.0(11)	O(3)-S(1)-C(1)	106.2(6)
N(11)-C(12)-C(13)	111.3(8)	O(2)-S(1)-C(1)	104.4(5)
C(12)-C(13)-S(14)	117.5(8)	F(1)-C(1)-F(2)	113.5(14)
C(15)-S(14)-C(13)	100.1(6)	F(1)-C(1)-F(3)	105.9(11)
C(16)-C(15)-S(14)	118.2(10)	F(2)-C(1)-F(3)	105.1(11)
N(11)-C(16)-C(15)	111.9(11)	F(1)-C(1)-S(1)	112.5(8)
C(18)-C(17)-C(17B)	63.8(12)	F(2)-C(1)-S(1)	110.2(8)
C(18)-C(17)-N(11)	123.6(13)	F(3)-C(1)-S(1)	109.3(10)
C(17B)-C(17)-N(11)	59.7(9)		

Tabla A7. Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) para [1.4-III].

## Distancias

S(1)-O(3)	1.429(6)	C(5)-C(6)	1.382(9)
S(1)-O(1)	1.434(5)	C(7)-C(8)	1.375(9)
S(1)-O(2)	1.450(5)	C(7)-C(12)	1.389(8)
S(1)-C(1)	1.820(10)	C(8)-C(9)	1.371(10)
F(1)-C(1)	1.322(10)	C(9)-C(10)	1.371(10)
F(2)-C(1)	1.317(11)	C(10)-C(11)	1.378(10)
F(3)-C(1)	1.271(11)	C(11)-C(12)	1.371(9)
N(1)-C(2)	1.328(7)	C(13)-C(14)	1.367(9)
N(1)-C(7)	1.425(8)	C(13)-C(18)	1.382(9)
N(2)-C(6)	1.315(8)	C(14)-C(15)	1.389(10)
N(2)-C(13)	1.425(8)	C(15)-C(16)	1.377(11)
C(2)-C(3)	1.375(9)	C(16)-C(17)	1.359(10)
C(3)-C(4)	1.375(9)	C(17)-C(18)	1.377(10)
C(4)-C(5)	1.383(10)		

## Ángulos

O(3)-S(1)-O(1)	113.7(4)	N(2)-C(6)-C(5)	123.8(7)
O(3)-S(1)-O(2)	115.2(3)	C(8)-C(7)-C(12)	119.3(7)
O(1)-S(1)-O(2)	114.9(3)	C(8)-C(7)-N(1)	123.4(6)
O(3)-S(1)-C(1)	105.9(5)	C(12)-C(7)-N(1)	117.2(6)
O(1)-S(1)-C(1)	103.2(4)	C(9)-C(8)-C(7)	119.7(7)
O(2)-S(1)-C(1)	101.8(4)	C(10)-C(9)-C(8)	121.8(7)
C(2)-N(1)-C(7)	125.2(6)	C(9)-C(10)-C(11)	118.3(7)
C(6)-N(2)-C(13)	126.9(6)	C(12)-C(11)-C(10)	121.0(7)
F(3)-C(1)-F(2)	110.8(10)	C(11)-C(12)-C(7)	119.9(6)
F(3)-C(1)-F(1)	108.1(9)	C(14)-C(13)-C(18)	120.9(6)
F(2)-C(1)-F(1)	106.5(9)	C(14)-C(13)-N(2)	117.7(6)
F(3)-C(1)-S(1)	111.3(8)	C(18)-C(13)-N(2)	121.4(6)
F(2)-C(1)-S(1)	109.9(7)	C(13)-C(14)-C(15)	118.9(7)
F(1)-C(1)-S(1)	110.1(8)	C(16)-C(15)-C(14)	120.5(7)
N(1)-C(2)-C(3)	124.5(6)	C(17)-C(16)-C(15)	119.4(7)
C(2)-C(3)-C(4)	120.4(6)	C(16)-C(17)-C(18)	121.2(7)
C(3)-C(4)-C(5)	126.8(7)	C(17)-C(18)-C(13)	118.8(7)
C(6)-C(5)-C(4)	121.1(7)		

Tabla A8. Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) para [1.33].

## Distancias

S(1)-O(2)	1.414(4)	C(2)-C(3)	1.366(6)
S(1)-O(1)	1.436(4)	C(3)-C(4)	1.392(6)
S(1)-N(1)	1.572(4)	C(4)-C(5)	1.369(6)
S(1)-C(1)	1.821(6)	C(5)-C(6)	1.388(6)
F(1)-C(1)	1.39(4)	C(6)-N(2)	1.324(6)
F(1B)-C(1)	1.308(17)	N(2)-C(12)	1.452(6)
F(2)-C(1)	1.32(5)	N(2)-C(7)	1.469(5)
F(2B)-C(1)	1.32(2)	C(7)-C(8)	1.531(7)
F(3)-C(1)	1.37(4)	C(8)-C(10)	1.519(7)
F(3B)-C(1)	1.316(19)	C(8)-C(11)	1.520(8)
N(1)-C(2)	1.350(5)	C(8)-C(9)	1.532(7)

## Ángulos

O(2)-S(1)-O(1)	118.9(2)	F(3B)-C(1)-S(1)	111.9(9)
O(2)-S(1)-N(1)	117.0(2)	F(2B)-C(1)-S(1)	110.0(12)
O(1)-S(1)-N(1)	109.0(2)	F(2)-C(1)-S(1)	115(2)
O(2)-S(1)-C(1)	103.4(3)	F(3)-C(1)-S(1)	109.8(17)
O(1)-S(1)-C(1)	103.0(3)	F(1)-C(1)-S(1)	104(2)
N(1)-S(1)-C(1)	102.9(2)	C(2)-N(1)-S(1)	118.9(3)
F(1B)-C(1)-F(3B)	106.5(14)	N(1)-C(2)-C(3)	120.8(4)
F(1B)-C(1)-F(2B)	108.3(14)	C(2)-C(3)-C(4)	123.0(4)
F(3B)-C(1)-F(2B)	106.7(18)	C(5)-C(4)-C(3)	125.3(4)
F(1B)-C(1)-F(2)	117(3)	C(4)-C(5)-C(6)	120.9(4)
F(3B)-C(1)-F(2)	91(4)	N(2)-C(6)-C(5)	126.7(4)
F(2B)-C(1)-F(2)	16(5)	C(6)-N(2)-C(12)	120.9(4)
F(1B)-C(1)-F(3)	91(2)	C(6)-N(2)-C(7)	119.4(4)
F(3B)-C(1)-F(3)	19(3)	C(12)-N(2)-C(7)	119.7(4)
F(2B)-C(1)-F(3)	123(3)	N(2)-C(7)-C(8)	116.6(4)
F(2)-C(1)-F(3)	108(4)	C(10)-C(8)-C(11)	109.5(5)
F(1B)-C(1)-F(1)	18(3)	C(10)-C(8)-C(9)	109.7(5)
F(3B)-C(1)-F(1)	124(3)	C(11)-C(8)-C(9)	108.7(4)
F(2B)-C(1)-F(1)	99(2)	C(10)-C(8)-C(7)	110.6(4)
F(2)-C(1)-F(1)	111(3)	C(11)-C(8)-C(7)	112.1(4)
F(3)-C(1)-F(1)	109(3)	C(9)-C(8)-C(7)	106.2(4)
F(1B)-C(1)-S(1)	113.1(11)		

Tabla A9. Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) para [1.32].

## Distancias

S(1)-O(2)	1.426(2)	C(2)-C(3)	1.401(4)
S(1)-O(1)	1.431(3)	C(3)-C(4)	1.366(5)
S(1)-N(1)	1.564(2)	C(4)-C(5)	1.392(5)
S(1)-C(1)	1.835(3)	C(5)-C(6)	1.342(5)
F(1)-C(1)	1.316(4)	N(1)-H(1)	0.80(3)
F(2)-C(1)	1.324(4)	C(3)-H(3)	0.94(4)
F(3)-C(1)	1.320(4)	C(4)-H(4)	0.94(4)
N(1)-C(6)	1.349(4)	C(5)-H(5)	0.94(4)
N(1)-C(2)	1.350(4)	C(6)-C(6)	0.94(4)
N(2)-C(2)	1.368(4)		

## Ángulos

O(2)-S(1)-O(1)	118.34(16)	C(4)-C(3)-C(2)	119.7 (3)
O(2)-S(1)-N(2)	107.79(13)	C(3)-C(4)-C(5)	121.2(3)
O(1)-S(1)-N(2)	116.97(15)	C(6)-C(5)-C(4)	118.3(3)
O(2)-S(1)-C(1)	102.93(15)	C(5)-C(6)-N(1)	120.2 (3)
O(1)-S(1)-C(1)	103.64(15)	C(6)-N(1)-H(1)	119.5(19)
N(2)-S(1)-C(1)	105.25(14)	C(2)-N(1)-H(1)	116.3(19)
C(6)-N(1)-C(2)	124.0(3)	C(4)-C(3)-H(3)	122(2)
C(2)-N(2)-S(1)	123.2(2)	C(2)-C(3)-H(3)	119(2)
F(1)-C(1)-F(3)	108.2(3)	C(3)-C(4)-H(4)	119(2)
F(1)-C(1)-F(2)	107.7(3)	C(5)-C(4)-H(4)	120(2)
F(3)-C(1)-F(2)	107.3(3)	C(6)-C(5)-H(5)	118(2)
F(3)-C(1)-S(1)	111.6()	C(4)-C(5)-H(5)	124(2)
F(1)-C(1)-S(1)	111.9()	C(5)-C(6)-H(6)	123(2)
F(2)-C(1)-S(1)	109.9()	N(1)-C(6)-H(6)	116(2)
N(2)-C(2)-C(3)	129.9()		
N(1)-C(2)-N(2)	113.5()		
N(1)-C(2)-C(3)	116.6()		

Tabla A10. Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) para [1.33].

## Distancias

S(1)-O(2)	1.414(4)	C(2)-C(3)	1.366(6)
S(1)-O(1)	1.436(4)	C(3)-C(4)	1.392(6)
S(1)-N(1)	1.572(4)	C(4)-C(5)	1.369(6)
S(1)-C(1)	1.821(6)	C(5)-C(6)	1.388(6)
F(1)-C(1)	1.39(4)	C(6)-N(2)	1.324(6)
F(1B)-C(1)	1.308(17)	N(2)-C(12)	1.452(6)
F(2)-C(1)	1.32(5)	N(2)-C(7)	1.469(5)
F(2B)-C(1)	1.32(2)	C(7)-C(8)	1.531(7)
F(3)-C(1)	1.37(4)	C(8)-C(10)	1.519(7)
F(3B)-C(1)	1.316(19)	C(8)-C(11)	1.520(8)
N(1)-C(2)	1.350(5)	C(8)-C(9)	1.532(7)

## Ángulos

O(2)-S(1)-O(1)	118.9(2)	F(3B)-C(1)-S(1)	111.9(9)
O(2)-S(1)-N(1)	117.0(2)	F(2B)-C(1)-S(1)	110.0(12)
O(1)-S(1)-N(1)	109.0(2)	F(2)-C(1)-S(1)	115(2)
O(2)-S(1)-C(1)	103.4(3)	F(3)-C(1)-S(1)	109.8(17)
O(1)-S(1)-C(1)	103.0(3)	F(1)-C(1)-S(1)	104(2)
N(1)-S(1)-C(1)	102.9(2)	C(2)-N(1)-S(1)	118.9(3)
F(1B)-C(1)-F(3B)	106.5(14)	N(1)-C(2)-C(3)	120.8(4)
F(1B)-C(1)-F(2B)	108.3(14)	C(2)-C(3)-C(4)	123.0(4)
F(3B)-C(1)-F(2B)	106.7(18)	C(5)-C(4)-C(3)	125.3(4)
F(1B)-C(1)-F(2)	117(3)	C(4)-C(5)-C(6)	120.9(4)
F(3B)-C(1)-F(2)	91(4)	N(2)-C(6)-C(5)	126.7(4)
F(2B)-C(1)-F(2)	16(5)	C(6)-N(2)-C(12)	120.9(4)
F(1B)-C(1)-F(3)	91(2)	C(6)-N(2)-C(7)	119.4(4)
F(3B)-C(1)-F(3)	19(3)	C(12)-N(2)-C(7)	119.7(4)
F(2B)-C(1)-F(3)	123(3)	N(2)-C(7)-C(8)	116.6(4)
F(2)-C(1)-F(3)	108(4)	C(10)-C(8)-C(11)	109.5(5)
F(1B)-C(1)-F(1)	18(3)	C(10)-C(8)-C(9)	109.7(5)
F(3B)-C(1)-F(1)	124(3)	C(11)-C(8)-C(9)	108.7(4)
F(2B)-C(1)-F(1)	99(2)	C(10)-C(8)-C(7)	110.6(4)
F(2)-C(1)-F(1)	111(3)	C(11)-C(8)-C(7)	112.1(4)
F(3)-C(1)-F(1)	109(3)	C(9)-C(8)-C(7)	106.2(4)
F(1B)-C(1)-S(1)	113.1(11)		

Tabla A11. Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) para [2.12].

## Distancias

Cl(1)-C(2)	1.732(3)	N(1)-C(9)	1.458(4)
S(1)-C(8)	1.802(3)	N(1)-C(6)	1.466(4)
S(1)-C(7)	1.811(3)	C(6)-C(7)	1.515(4)
O(1)-C(1)	1.221(4)	C(6)-H(6A)	0.99(4)
C(1)-C(2)	1.424(4)	C(6)-H(6B)	0.93(4)
C(1)-H(1)	0.93(3)	C(7)-H(7A)	0.96(3)
C(2)-C(3)	1.357(4)	C(7)-H(7B)	1.00(4)
C(3)-C(4)	1.402(4)	C(8)-C(9)	1.511(4)
C(3)-H(3)	0.94(3)	C(8)-H(8A)	0.91(4)
C(4)-C(5)	1.377(4)	C(8)-H(8B)	0.99(4)
C(4)-H(4)	0.90(3)	C(9)-H(9A)	0.95(3)
C(5)-N(1)	1.327(4)	C(9)-H(9B)	1.00(4)
C(5)-H(5)	0.99(3)		

## Ángulos

C(8)-S(1)-C(7)	97.62(14)	S(1)-C(8)-H(8A)	103.8(19)
O(1)-C(1)-C(2)	127.5(3)	C(9)-C(8)-H(8B)	110(2)
O(1)-C(1)-H(1)	121(2)	C(8)-C(9)-H(9B)	109(2)
C(2)-C(1)-H(1)	112(2)	H(9A)-C(9)-H(9B)	110(3)
C(3)-C(2)-C(1)	123.1(3)	C(9)-N(1)-C(6)	115.3(2)
C(3)-C(2)-Cl(1)	120.6(2)	N(1)-C(6)-C(7)	111.7(2)
C(1)-C(2)-Cl(1)	116.3(2)	N(1)-C(6)-H(6A)	108(2)
C(2)-C(3)-C(4)	127.7(3)	C(7)-C(6)-H(6A)	110(2)
C(2)-C(3)-H(3)	114.2(18)	N(1)-C(6)-H(6B)	110(2)
C(4)-C(3)-H(3)	118.1(18)	C(7)-C(6)-H(6B)	109(2)
C(5)-C(4)-C(3)	120.3(3)	H(6A)-C(6)-H(6B)	108(3)
C(5)-C(4)-H(4)	118.1(19)	C(6)-C(7)-S(1)	112.2(2)
C(3)-C(4)-H(4)	121.6(19)	C(6)-C(7)-H(7A)	109.6(19)
N(1)-C(5)-C(4)	127.5(3)	S(1)-C(7)-H(7A)	106.6(19)
N(1)-C(5)-H(5)	114.5(18)	C(6)-C(7)-H(7B)	113.0(19)
C(4)-C(5)-H(5)	118.0(18)	S(1)-C(7)-H(7B)	107(2)
C(5)-N(1)-C(9)	123.8(2)	H(7A)-C(7)-H(7B)	108(3)
C(5)-N(1)-C(6)	121.0(2)	C(9)-C(8)-S(1)	111.1(2)
C(8)-C(9)-H(9A)	111.6(19)	C(9)-C(8)-H(8A)	113(2)
N(1)-C(9)-H(9B)	108(2)		
S(1)-C(8)-H(8B)	112(2)		
H(8A)-C(8)-H(8B)	107(3)		
N(1)-C(9)-C(8)	111.2(3)		
N(1)-C(9)-H(9A)	107.7(19)		