

00573

6
2e)



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

División de Estudios de Posgrado

SINTESIS FORMAL TOTAL DE RANITIDINA.
N-[2-[[5-[(dimetilamino) metil]-2-furanil] metil] tio] etil]-
N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

Que para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)

p r e s e n t a

Q.I. María del Consuelo Socorro Sandoval García

México, D. F.

1992



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 está 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.

CONTENIDO.

	página.
I. RESUMEN.	1
II. INTRODUCCION.	2
III. GENERALIDADES.	9
IV. ANTECEDENTES.	14
V. RESULTADOS Y DISCUSION.	23
VI. PARTE EXPERIMENTAL.	38
VII. CONCLUSIONES.	43
VIII. BIBLIOGRAFIA.	46
IX. ESPECTROSCOPIA.	50

RESUMEN.

Se sintetizó la N-[2-[[5-[(dimetilamino) metil]-2-furanil] metil] tio] etil]-N'-metilurea **2**, que es un precursor en la Síntesis Formal Total de la Ranitidina **1**, la cual presenta una actividad antiulcerante (duodenal y gástrico). La estrategia sintética desarrollada consta de una síntesis mixta integrada por dos rutas lineales que originan la 1-(2-cloroetil)-3-metilurea **10b** y el 2-mercaptometil-5-dimetilaminometil furano **4a**, los cuales convergen en una reacción con DBU para dar el producto de S-alkilación deseado **2**.

ABSTRACT.

The synthesis of N-[2-[[5-[(dimethylamino) methyl]-2-furanyl] methyl] thio] ethyl]-N'-methylurea **2** is described. This compound is a key intermediate in a Formal Total Synthesis of Ranitidine **1**, which shows an important antiulcerating activity (duodenal and gastric). The synthetic strategy involved was carried out by two routes accomplished in a linear fashion, to give the 1-(2-chloroethyl)-3-methylurea **10b** and the 2-mercaptomethyl-5-dimethylaminomethylfuran **4a**. Combination of these two compounds in a convergent manner using DBU yield the desired S-alkyl derivative **2**.

INTRODUCCION.

Las úlceras tanto gástricas como duodenales son enfermedades que han aquejado mucho a la humanidad. Esto ha motivado el desarrollo de múltiples estudios médicos, a través de los cuales se han podido conocer los factores que las causan, la forma de manifestarse y los medicamentos que las combaten. De algunos de estos estudios se han podido obtener los siguientes datos: la enfermedad por úlcera péptica¹ afecta a casi 10 millones de personas al año. La secreción ácida nocturna es un factor de vital importancia en el inicio y desarrollo de las úlceras pépticas, así como en sus recidivas. Se ha demostrado que existen cambios de pH en el estómago durante las 24 horas del día. A pesar de que existe un incremento de pH después de las comidas, hay disminución del mismo durante el ayuno nocturno. El ácido y la pepsina gástrica segregados durante la noche pueden, por tanto, actuar directamente sobre la mucosa gástrica e iniciar o potenciar la ulceración péptica.

Las úlceras pépticas² suelen presentarse en las zonas de transición de las mucosas, o próximas a éstas. Así las úlceras gástricas se localizan con mayor frecuencia en la zona de unión de células parietales y la mucosa antral, mientras que las úlceras duodenales se originan próximas a la unión de la mucosa antral (pilórica) y la duodenal.

Las úlceras duodenales son cuatro veces más frecuentes que las gástricas, y afectan con mayor frecuencia a los varones, en una relación 2:1.

La úlcera duodenal se presenta raramente antes de los 15 años, y la instauración de la sintomatología se produce con mayor frecuencia entre los 25 y 55 años, siendo la máxima incidencia a los 40 años. En cambio, la sintomatología de la úlcera gástrica se inicia con mayor frecuencia entre los 40 y los 65 años de edad presentándose la máxima incidencia a los 50 años.

Hay otros factores, como la herencia, el *stress*, ciertos fármacos (salicilatos y otros compuestos antiinflamatorios) y el tabaco, que pueden contribuir a la patogenia de las úlceras pépticas. Estos factores se describen a continuación.

(a) **Genéticos:** Los factores hereditarios parecen desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la úlcera péptica. En un estudio sobre esta materia se puso de manifiesto que alrededor del 40% de los pacientes con úlcera duodenal tenían al menos un familiar con úlcera péptica. Además la incidencia de estas úlceras era mayor cuando se trataba de familiares en primer grado que en aquellos más lejanos.

(b) **Stress**: Este factor conduce al desarrollo de la úlcera mediante el aumento de la secreción de ácido y pepsina, o por la reducción de la resistencia de la mucosa gástrica. Se ha descrito al paciente ulceroso típico "como una persona muy eficiente, que sólo tiene tiempo para trabajar".

(c) **Tabaco**: Existen dos posibles mecanismos por lo que el consumo de tabaco contribuye a la patogenia de la úlcera. En primer lugar, la nicotina disminuye la secreción de bicarbonato pancreático, con la consiguiente reducción de la neutralización de ácido en el bulbo duodenal. En segundo lugar, el tabaco disminuye el tono del esfínter pilórico, con el correspondiente aumento del reflujo duodenogástrico, y una mayor incidencia de gastritis y úlceras gástricas.

(d) **Fármacos**: Se han postulado como agentes causantes de las úlceras gástricas la aspirina y otros antiinflamatorios tales como la indometacina (Indacin), fenilbutazona (Butazolidin), ibuprofen (Motrin), y tolmetin sódico (Tolectin). Existen pruebas claras de la asociación entre la toma de aspirina y la úlcera gástrica. En un estudio reciente pudo demostrarse que el 25% de los pacientes que ingerían 3 g de aspirina al día durante 3 meses o períodos superiores desarrollaban úlceras gástricas.

Manifestaciones Clínicas del síndrome.

El dolor es el síntoma más frecuente de la úlcera péptica. Suele localizarse en la región epigástrica, si bien puede referirse al cuadrante superior izquierdo o derecho, a veces se irradia a la espalda, región subesternal o porción inferior del abdomen. Al describirlo se emplean expresiones tales como incesante, molestia, retortijón o quemazón. Sin embargo no todos los pacientes ulcerosos se quejan de dolor, ni siquiera en presencia de un cráter ulceroso activo, incluso en algunos casos puede presentarse hemorragia en pacientes asintomáticos. En pacientes con úlcera duodenal o gástrica puede presentarse dolor nocturno, que se manifiesta generalmente entre 1 ó 2 horas después de acostarse.

Otros signos y síntomas menos frecuentes son las náuseas, vómitos, pérdida de peso y hemorragias. Las náuseas y vómitos son poco frecuentes en las úlceras duodenales, salvo que exista obstrucción al vaciamiento gástrico. Por el contrario, son frecuentes en las úlceras gástricas benignas sin obstrucción pilórica. La pérdida de peso no es frecuente en la úlcera duodenal, pero puede producirse en la gástrica. En un estudio se comprobó que hasta el 50% de los pacientes con úlcera gástrica benigna presentaban este síntoma. Por último, aunque generalmente se considera la hemorragia como una complicación de la úlcera crónica, algunos pacientes presentan hematemesis, melenas o pérdidas ocultas de sangre como manifestación inicial de la enfermedad.

Tratamiento.

Los objetivos fundamentales del tratamiento de la úlcera son el alivio de los síntomas, la desaparición del nicho ulceroso, la prevención de las recidivas y de las complicaciones. En principio, el paciente con úlcera duodenal aguda no complicada o con úlcera gástrica benigna debe ser tratado con terapéutica medicamentosa. La cirugía sólo se reserva para quienes presenten complicaciones, tengan úlceras refractarias o presenten cáncer gástrico.

El tratamiento médico incluye las siguientes medidas: (a) tratamiento con fármacos que reduzcan la acidez gástrica, como antiácidos, prostaglandinas y los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina; (b) eliminación de factores ambientales, tales como los salicilatos o el consumo de tabaco y (c) reducción del *stress*.

Objetivo.

En vista de la importancia que tiene el tratamiento medicamentoso de las úlceras benignas con compuestos antagonistas de los receptores H_2 de la histamina, el presente trabajo se orientó a la síntesis de un precursor de la Ranitidina que es un fármaco, que desde 1983, ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de los trastorno ácido-pépticos. Esta sustancia ha sido clasificada entre los antagonistas H_2 y su preparación ha sido motivo de 52 patentes³⁻⁵⁴.

En un trabajo reciente⁵⁵ se ha descrito la nitrometilación de la carbodiimida proveniente de la urea precursora 2 cuya síntesis aquí se describe, constituyendo así la primera Síntesis Formal de Ranitidina.

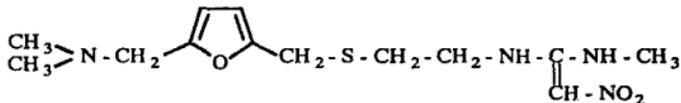
Las características de la ranitidina son las siguientes:

Función terapéutica: Antiulcerante duodenal y gástrico, en úlcera postoperatoria, esofagitis por reflujo y síndrome de Zollinger-Ellison.

Nombre químico: N-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina.

Fórmula química: $C_{13}H_{22}N_4O_3S$.

Fórmula estructural:



Descripción del producto: Cristales de punto de fusión 69-70 °C.

Nombres comerciales⁵⁶: Acloral, Alter- H_2 , Anistal, Azantac, Danitin y Ranlsen.

<u>Efecto:</u>	Citoprotector y antisecretor que no inhibe el metabolismo hepático ni hipofisiario.
<u>Posología:</u>	Se requiere de 150 mg por la noche, como terapia de mantenimiento para la úlcera gástrica, duodenal y recurrente.
<u>Precauciones:</u>	Para pacientes con insuficiencia renal severa.
<u>Reacciones secundarias:</u>	Moderadas y eventuales, cefalea en un 3% de los casos, mareo, constipación, náusea, dolor abdominal y comezón en un 1% de los mismos. Se presentan ocasionalmente casos de ginecomastia, impotencia y pérdida del lbido.

En un estudio que se hizo con medicamentos de la misma clase, (antagonistas H₂) la ranitidina mostró ser mucho más potente que la cimetidina la cual se encuentra en el cuadro básico de medicamentos y tan sólo nueve veces menos potente que la famotidina que ha mostrado ser uno de los medicamentos más eficaces en su género. (Esto se verá con más detalle en las generalidades)

Para poder proponer una ruta sintética a este fármaco, fue necesario realizar un análisis retrosintético el cual se muestra en el Esquema I. En este esquema se consideran las siguientes desconexiones:

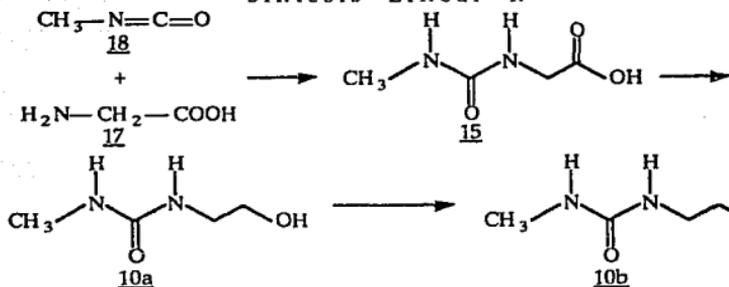
La primera se hace a través de un proceso Retro-aldol la cual conduce a dos fragmentos: uno derivado de la urea 2 y a un sintón 3, con características nucleofílicas. La desconexión carbono-azufre en 2 llevaría al fragmento 4a, que mediante una interconversión de grupo funcional (I.G.F.) podría provenir de un derivado del alcohol furfurfílico 4b y éste a su vez desconectarse mediante un proceso Retro-Mannich en la posición α' del anillo del furano, que nos conduciría al furano monosustituido 5a y a un sintón 6 con características electrofílicas. Este sintón a su vez se podría originar de la dimetilamina 7 y el formaldehído 8 al efectuar la desconexión carbono doble ligadura nitrógeno en 6. El alcohol furfurfílico 5a mediante una I.G.F. podría originarse del furfural 9 que es una materia prima fácilmente asequible. El otro fragmento 10, que proviene de la desconexión de 2 correspondería a un derivado de la urea que contiene un nucleófilo Z, susceptible de sufrir una reacción de sustitución nucleofílica con el fragmento 4a. Al examinar la molécula 10 se encuentra que se trata de una urea asimétrica que podría originarse de la metilurea 11 y del 1,2-dicloroetano 12³⁷. La metilurea a su vez podría provenir de la urea 13 y el clorhidrato de la metilamina 14 que también son materias primas comercialmente asequibles.

Con respecto al fragmento 10, se presenta otra alternativa, basada en la analogía que tiene esta porción con la forma abierta 15 de las 2,4-dioxoimidazolidinas (hidantoinas) 16. Estas sustancias son importantes por su actividad anticonvulsiva, y debido a estas características, en la literatura se encuentra descrita la síntesis de estos compuestos (16), en donde los sustituyentes R y R' son aromáticos. Tal vez la actividad de estas sustancias sea debida al carácter aromático de los sustituyentes. De modo que con estos antecedentes, se decidió extrapolar la técnica descrita para esos compuestos⁵⁸ partiendo de los correspondientes precursores alifáticos. Esto condujo a la elección de la glicina 17 y el isocianato de metilo 18 y de esa manera llegar al ácido 5-metilhidantoinico correspondiente 15 que se reduciría al alcohol 10a y posteriormente se transformaría a su correspondiente cloruro 10b.

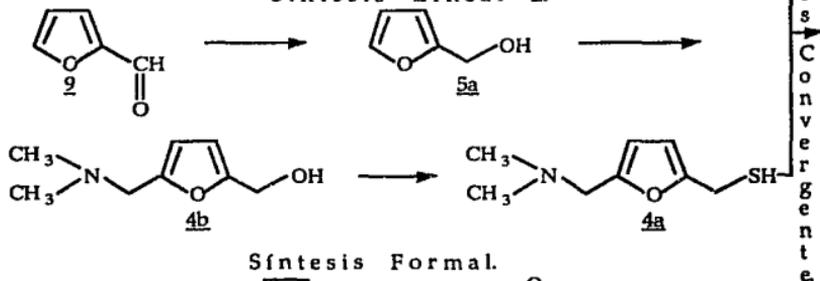
En el Esquema II se plantea la ruta con la que se inició el trabajo, la cual se estableció en base al análisis antitético de la molécula en cuestión (Esquema I). Se puede considerar que ésta, es una síntesis mixta ya que está constituida por dos rutas lineales que convergen en el punto de unión de los fragmentos 10b y 4a. También se puede decir que se trata de una Síntesis Formal Total ya que se encuentra descrita la transformación de la urea 2 a la Ranitidina 1⁵⁹.

RUTA SINTETICA.

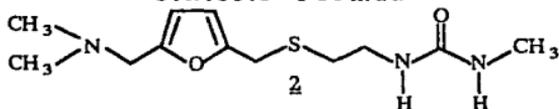
Síntesis Lineal 1.



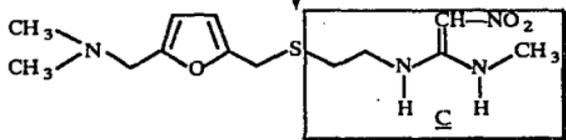
Síntesis Lineal 2.



Síntesis Formal.



Síntesis Total.



1. RANITIDINA. ESQUEMA II.

GENERALIDADES.

Entre los fármacos que reducen satisfactoriamente la acidez gástrica se encuentra a los antagonistas H_2 y entre ellos la Ranitidina que es el objetivo del presente trabajo.

Antes de hablar del origen y evolución de estos antagonistas H_2 es preciso mencionar el por qué reciben este nombre. Para ello se tendrá que concentrar la atención en la histamina [2-(4-imidazolil)etilamina]⁵⁹. Este compuesto se sintetizó sólo por curiosidad química antes de reconocer su importancia biológica. Se detectó en extractos de cornezuelo de centeno y presentó características de estimulante uterino, después se encontró que era un contaminante del cornezuelo que se formaba por una acción bacteriana.

Más tarde, Dale y Laidlaw (1910-1911) sometieron la histamina a un estudio farmacológico intensivo y descubrieron entre otras cosas, que esta sustancia estimulaba numerosos músculos lisos, tenía intensa acción vasodepresora y su actividad farmacológica era semejante a la de muchos extractos de tejidos. Esto se anticipó al descubrimiento de su presencia en el organismo. Es importante señalar que aunque se había identificado químicamente en extractos de tejidos, se suponía que podía ser un producto de putrefacción y no fue, sino hasta 1927 cuando Best, Dale, Dudley y Thorpe la aislaron de algunas muestras frescas de hígado y pulmón, estableciendo así, sin lugar a dudas que esta amina es un componente natural del organismo. Pronto se demostró su presencia en diferentes tejidos y de esa manera surgió el nombre de histamina (del griego histos, tejido).

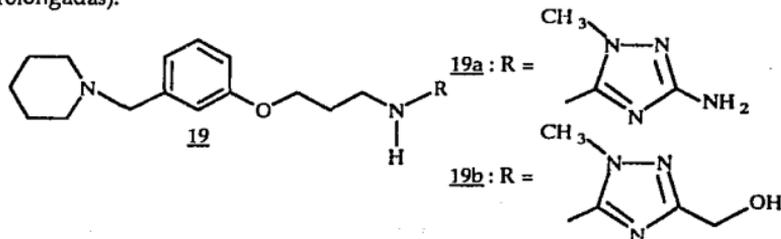
Entretanto Lewis y col., en una serie de experimentos, reunieron pruebas de que una sustancia con las propiedades de la histamina ("sustancia H") se liberaba de las células de la piel por acción de los estímulos causados por traumatismos. Dada la evidencia química de la presencia de la histamina en el cuerpo, poco quedaba por investigar y se llegó a suponer que la "sustancia H" de Lewis era la misma histamina. Este concepto fue presentado por Dale en sus conferencias de 1929 y así nació un gran interés por la histamina. En la actualidad, más de medio siglo después, es evidente que la histamina endógena participa en diferentes procesos fisiológicos que nada tienen que ver con las reacciones alérgicas ni traumáticas. Se ha confirmado que la histamina puede actuar en más de un sitio receptor y de acuerdo a ello sus antagonistas (o bloqueadores) se han clasificado como H_1 , H_2 y H_3 dependiendo del sitio en el

cual actúan. Así los H_1 tienen influencia en los músculos lisos, tales como los bronquiales e intestinales y los efectos que se observan son una broncoconstricción y contracción intestinal, respectivamente; los H_2 tienen influencia en la secreción gástrica y los H_3 participan en la inhibición de la histamina a nivel neuronal.

Los receptores H_1 (Ash y Schild, 1966) se pueden bloquear fácilmente con antihistamínicos clásicos (drogas bloqueadoras de los receptores H_1).

En 1920, Keeton y col. junto con Popielski descubrieron que la histamina estimulaba la secreción gástrica. Los primeros propusieron que la histamina endógena podía mediar algunos efectos estimuladores del vago. MacIntosh, en 1938, probó que la histaminasa liberaba en el estómago durante la estimulación vagal y sus aportaciones fueron esenciales. Pasaron casi 50 años hasta que Code (1965), Kahlson y Rosengren (1968) junto con otros investigadores, presentaron argumentos convincentes de que la histamina participa en la regulación de la función gastrosecretora normal. La dificultad era (y lo fue hasta hace poco tiempo) que no existía ninguna droga capaz de bloquear el efecto de la histamina sobre la secreción gástrica. Con el descubrimiento de los antagonistas H_2 por (Black y col., en 1972) ya no fue posible dudar de la importancia de la histamina. Ellos demostraron que estas drogas inhiben no sólo la secreción gástrica provocada por la histamina inyectada, sino también por los diferentes estímulos fisiológicos mediados por el vago o la gastrina.

Anteriormente se conocía que los bloqueadores H_1 eran aminas lipofílicas, a diferencia de los bloqueadores H_2 que eran moléculas hidrofílicas. Actualmente se sabe con base a los estudios de Ganellin⁶⁰ que un incremento en la lipofílicidad de la molécula así como en la fijación de la conformación por un fragmento conteniendo guanidina, son las dos características que aumentan la actividad antagonista H_2 . Así la lamtidina (19a) y loxtidina (19b) que presentan las características referidas, exhiben una potente actividad antagonista H_2 . En la actualidad⁶¹ la producción de ambos medicamentos se ha suspendido debido a que inducen carcinomas gástricos en ratas (sometidas a dosis prolongadas).



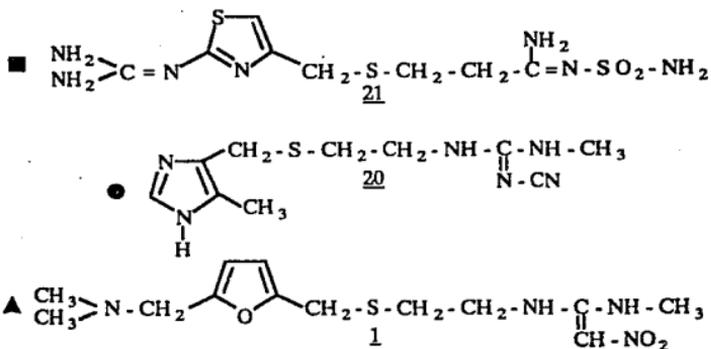
Otras características de los receptores H_1 , es que presentan una mayor afinidad por la histamina, son activos aún a concentraciones menores y provocan una respuesta vasodilatadora, que al principio es relativamente rápida y de corta duración. En cambio los receptores H_2 presentan una vasodilatación que se desarrolla más lentamente por lo que su acción es más prolongada.

La última clasificación referente a los antagonistas, es la denominada por Timmerman como H_3 , en 1990⁶², ésta se encuentra íntimamente relacionada con el sistema nervioso central (SNC) y de ahí se deriva su complejidad. Los antecedentes que se tienen de ella es que la histamina se sintetiza intraneuronalmente de la histidina por medio de una descarboxilasa específica. Se conoce que juega un papel importante en los estados de insomnio, en la circulación cerebral y se le ha considerado como un neurotransmisor.

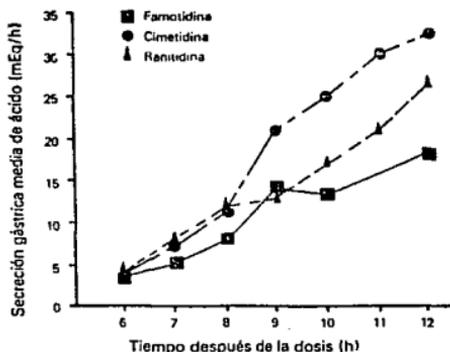
Hasta aquí se ha establecido el origen, nombre y la razón de que existan tres subclases de antagonistas. Ahora se citará brevemente el desarrollo de los antagonistas H_2 que son los compuestos de interés en este trabajo. El primer agente que se utilizó fue la cimetidina 20. Esta se relaciona con la estructura de la histamina pues contiene el anillo imidazólico, característica que se había creído ser esencial para su capacidad de bloqueo H_2 . Fue el primer compuesto que se utilizó para el tratamiento de las úlceras, sin embargo con el desarrollo de la medicina se han producido antiseoretos más eficaces, que sirven para controlar una mayor variedad de trastornos de hipersecreción gástrica por períodos más prolongados. La ranitidina 1, que también es un antagonista H_2 , fue el resultado de los esfuerzos en esta dirección. Es un derivado aminoalquilfurano sustituido con un poder sustancialmente mayor, que permite un esquema de dosificación más sencillo. Con esta sustancia se puso de manifiesto que en la mucosa gástrica humana el reconocimiento de los receptores H_2 no está determinado exclusivamente por el núcleo imidazólico. De hecho, la ranitidina disminuye la secreción gástrica de manera más eficaz que la cimetidina y presenta menos efectos colaterales.

La Famotidina 21 es un nuevo antagonista H_2 , sustancialmente mejorado, que se ha utilizado para la prevención y control de la ulceración gastrointestinal. En el desarrollo de la famotidina se hizo una nueva modificación molecular que dio por resultado un incremento aún más importante de su actividad. Es nueve veces más potente que la ranitidina y treinta y cuatro más que la cimetidina. Esto se ilustra en la gráfica del Esquema III. La sustitución del núcleo de la cimetidina (5-metil-imidazol), por un núcleo 2-guanidino-tiazol produjo el antagonista selectivo H_2 mencionado anteriormente.

Agentes Terapéuticos Antiulcerantes.



Duración de la acción de dosis equipotentes de famotidina, cimetidina y ranitidina



ESQUEMA III.

Se debe enfatizar también, que durante la década pasada se desarrollaron otros medicamentos efectivos en el tratamiento de la úlcera péptica⁶³⁻⁶⁵ cuya actividad se ha medido tomando como base la actividad de la ranitidina. Aquí es importante señalar que esa comparación no tan sólo se ha hecho con medicamentos de su clase (antagonistas H₂ con H₂), sino también con otro tipo de moléculas; tal como la del Vexibinol⁶⁶ 22 que es un flavanol con actividad antagonista H₂. El efecto de esta sustancia se muestra en la Tabla I.

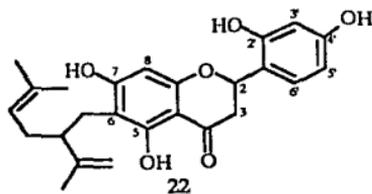


Tabla I. Efecto del Vexibinol en la úlcera gástrica.

Tratamiento.	Dosis mg/Kg.	n	Longitudes totales de las úlceras (mm).	Inhibición %
Control.		8	14.1 ± 4.4	
Vexibinol*.	100	7	10.4 ± 2.1	26.2
	300	7	11.9 ± 1.7	16.1
Ranitidina.	50	7	0.3 ± 0.2	98.0

Usado en ratas.

Las úlceras gástricas fueron inducidas por inyección subcutánea de indometacina (30 mg/Kg).

Los medicamentos de prueba fueron administrados oralmente 30 min antes de provocar la úlcera.

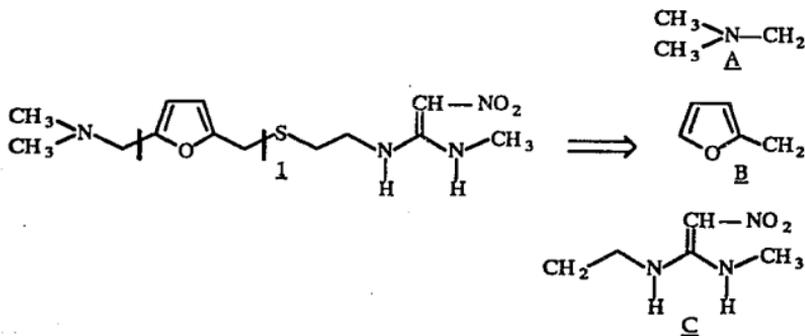
Los animales fueron sacrificados a las 4 h (n=2), 7 h (n=2) y a las 18 h (n=3) después de haberse inducido la úlcera con la indometacina.

* Está presente en el extracto metanólico de la *Sophora flavescens*.

Finalmente debe mencionarse que los diferentes medicamentos no fueron igualmente efectivos en todos los pacientes y el índice de recidivas es un factor muy importante que debe considerarse en el desarrollo de futuros antagonistas.

ANTECEDENTES.

Al efectuar la investigación bibliográfica correspondiente, se encontró que la inmensa mayoría de la información se encuentra descrita en patentes y debido a la naturaleza de las mismas no se puede disponer de toda la información necesaria que se requiere para reproducir un proceso determinado. Por tal motivo se decidió hacer un análisis retrosintético de la Ranitidina 1 (ver Esquema I) y relacionarlo con las diversas patentes encaminadas a la síntesis de dicha molécula. Las estrategias que se siguen en estos trabajos son muy variadas, pero en todas ellas se hacen desconexiones que conducen a tres retronos⁶⁷ principales tal como se muestra en el Esquema IV.



ESQUEMA IV.

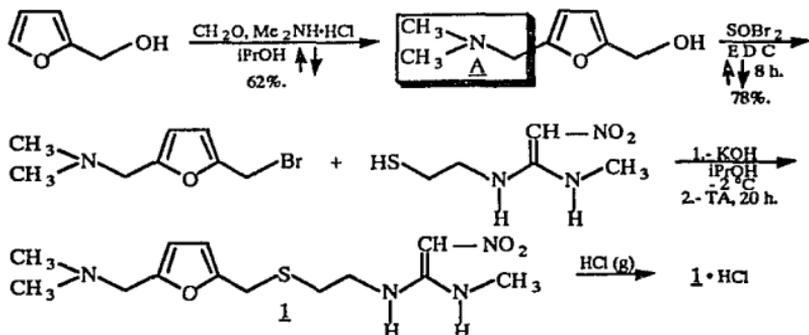
El fragmento A está constituido por el grupo dimetilamino metilo, que va unido a un anillo furánico.

El B está formado por un anillo furánico que posee un carbono adicional unido en la posición 2.

Y el fragmento C el resto de la molécula.

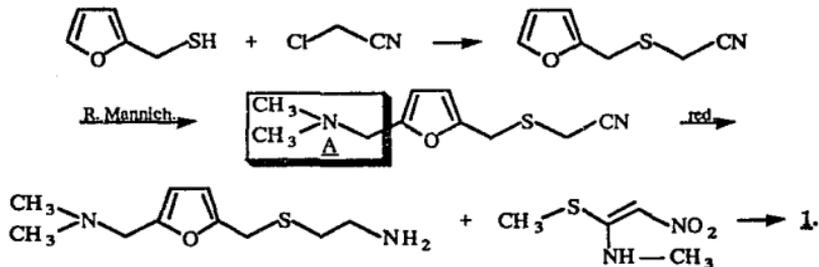
La introducción del fragmento A se ha llevado a cabo, casi en todos los casos, mediante una condensación de Mannich en diferentes etapas (al inicio, en la etapa intermedia y al final de la síntesis). Esto se ilustra con tres de las patentes descritas (ver Esquemas V-VIII).

Al inicio, como en el caso de la patente de la ref 49 en donde se parte del alcohol furfurílico, que se somete a las condiciones de Mannich para producir el correspondiente derivado (5-dimetilaminometilo), que se transforma posteriormente en la Ranitidina (ver Esquema V).



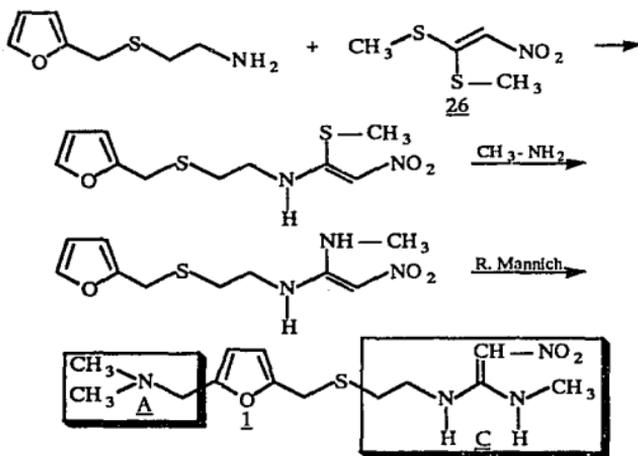
ESQUEMA V.

En la etapa intermedia como se ilustra en el trabajo de la ref 17, cuyo grupo dimetilamino metilo se introduce después de haber funcionalizado el correspondiente furfural mercaptano y que mediante reacciones subsiguientes se transforma a la molécula requerida. (Esquema VI)



ESQUEMA VI.

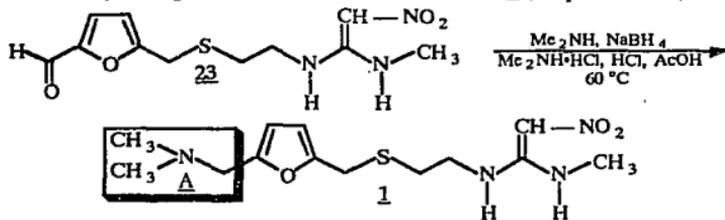
Y al final de la síntesis, como se puede ilustrar con la ref 7 (Esquema VII), que consiste en una secuencia en donde se construye casi toda la molécula y es en el último paso en donde se introduce el fragmento **A** que completa la estructura de la Ranitidina.



ESQUEMA VII.

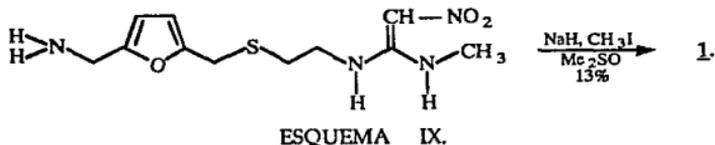
En sólo cuatro de los casos la introducción del fragmento **A** se realizó de otra manera^{12, 33, 39 y 45}. Esquemas VIII-XI.

En el primero de ellos la reacción de un derivado de furfural **23** con dimetilamina y un agente reductor da la ranitidina **1** (Esquema VIII).

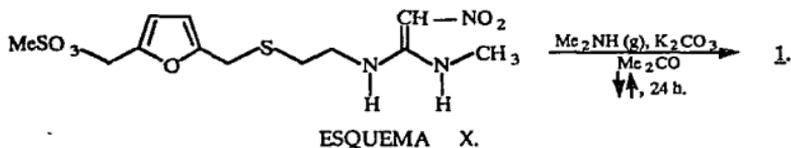


ESQUEMA VIII.

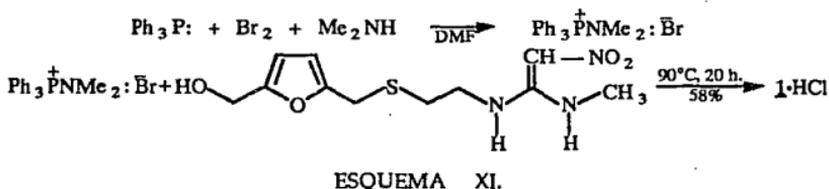
La preparación del derivado N,N-dimetílico a partir del derivado 5-aminometil furánico en presencia de hidruro de sodio y yoduro de metilo (Esquema IX) constituye la segunda excepción a la forma de introducción del fragmento dimetilaminometilo a la molécula de Ranitidina 1.



El tercer caso se relaciona con una reacción de aminólisis del mesilato de furfurilo (Esquema X) que se hace pasando una corriente de dimetilamina al derivado furfurfílico mencionado, en presencia de carbonato de potasio y acetona como disolvente.

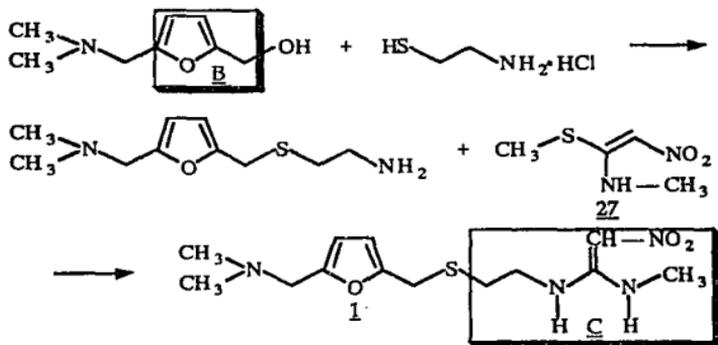


La última excepción a este proceso consiste en calentar la solución del bromuro de dimetilamino trifenilfosfonio con el furfuril carbinol (Esquema XI) que después de extraer, filtrar sobre sílica gel y acidificar con ácido clorhídrico produce el clorhidrato de la ranitidina.



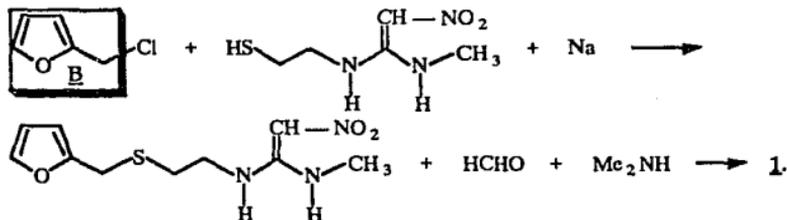
El fragmento B proviene en todos los casos del alcohol furfurfílico o de alguno de sus derivados como se ilustra a continuación en los Esquemas XII- XIV.

De un derivado del alcohol furfurfílico²⁵. Aquí el alcohol 5-dimetilaminometil-2-furfurfílico (Esquema XII) sufre una reacción de sustitución nucleofílica con el clorhidrato del 2-aminoetanotiol y después de esto se continúa con la formación del resto de la molécula.



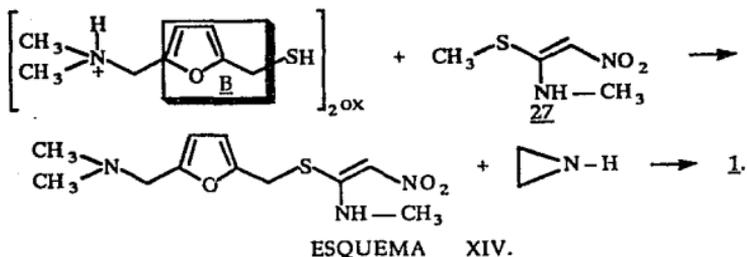
ESQUEMA XII.

Del cloruro de furfurilo²², que se hace reaccionar con el tiol que contiene todo el resto de la cadena lateral, (Esquema XIII) dejando para el final la introducción del grupo dimetilaminometilo.

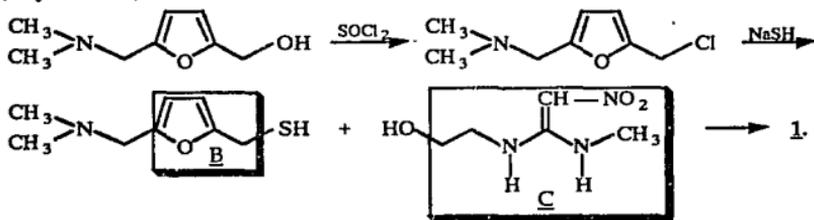


ESQUEMA XIII.

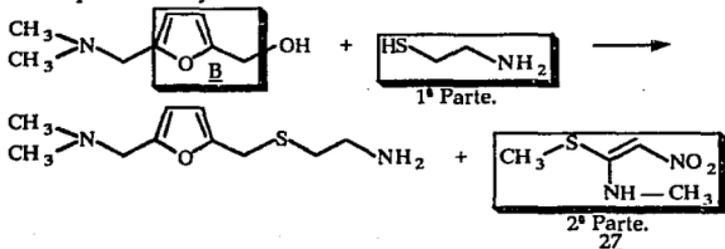
De una sal derivada del furfural mercaptano¹³ que reacciona con el 2-metilamino-2-metiltio-1-nitroetano (Esquema XIV) para producir un precursor, que reacciona posteriormente con aziridina para dar la ranitidina deseada.

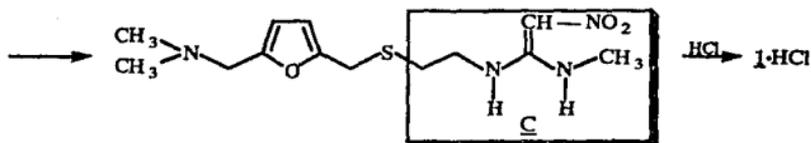


Es importante señalar también que el retrón C se ha preparado de diversas maneras: En algunos casos, se construye todo el fragmento y posteriormente se condensa con el fragmento B⁹ que ya contiene el grupo dimetilaminometilo en a' (Esquema XV).



En otros casos, este fragmento se va formando por partes, empezando por la que se enlaza con el fragmento B¹⁹ que contiene ya el sustituyente en el C-5 (Esquema XVI), en donde se van uniendo paulatinamente cada una de las moléculas que constituyen la cadena lateral.

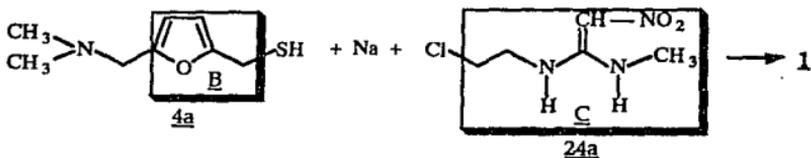




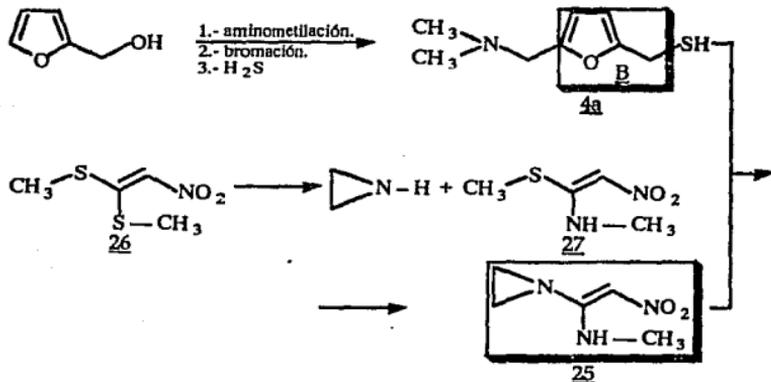
ESQUEMA XVI.

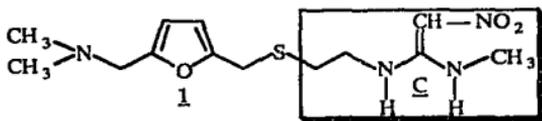
La formación del enlace entre los fragmentos B y C se lleva a cabo de dos formas:

1.- Usando como nucleófilo al fragmento B (en forma de mercaptano 4a) y como electrófilo al fragmento C (derivado halogenado 24a²⁰ o aziridina 25⁵). Ver Esquemas XVII y XVIII.



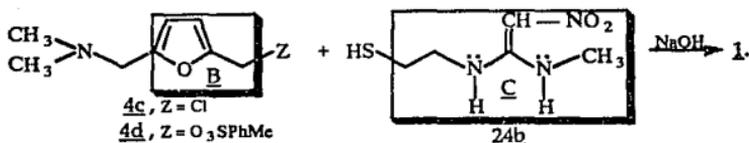
ESQUEMA XVII.





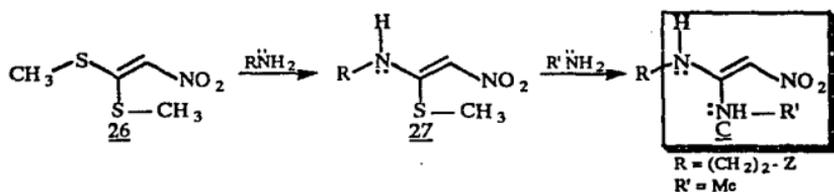
ESQUEMA XVIII.

2.- Donde el electrófilo sea el fragmento B (derivado halogenado $Z = \text{Cl}$ 4c o tosilato 4d, etc.) y el nucleófilo sea C (24b Ver Esquema XIX).

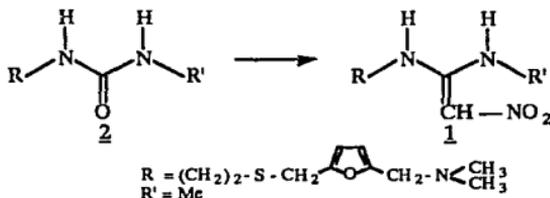


ESQUEMA XIX.

El fragmento C se construye en la mayoría de los casos del compuesto 27 o de su precursor 26, como se muestra en los Esquemas VII⁷, XII²⁵, XIV¹³, XVI¹⁹, XVIII⁵.



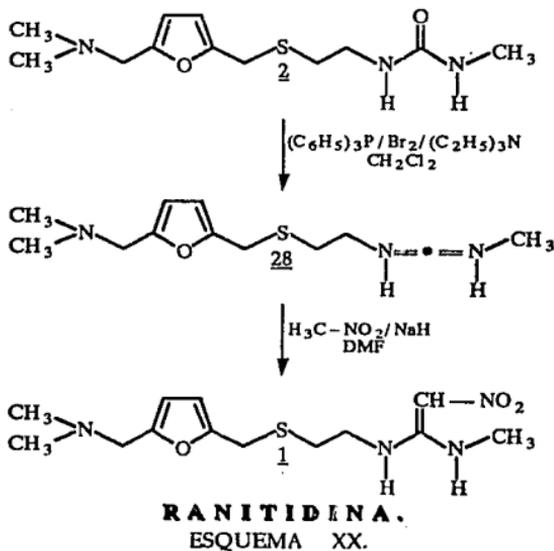
Aunque también se ha obtenido por la nitrometilación de la urea 2^{10,55}.



El tiocetal 26 y el sulfuro 27 se han utilizado en la preparación de la aziridina 25 para con ello construir el fragmento precursor de C. Esquema XVIII⁵.

La estrategia seguida por F. Moimas y col⁵⁵, consiste en la adición nucleofílica de nitrometano a la carbodiimida 28 preparada de la urea 2 como se ilustra en el Esquema XX.

Hasta la preparación de la mercapto urea 2 se completaría la Síntesis Formal de la Ranitidina, porque la secuencia de formación de la carbodiimida 28 y la adición de nitrometano se encuentran descritas en la literatura⁵⁶ (Esquema XX).



Es preciso señalar que en este punto del proyecto, existían dos diferencias básicas en relación al trabajo descrito en las patentes:

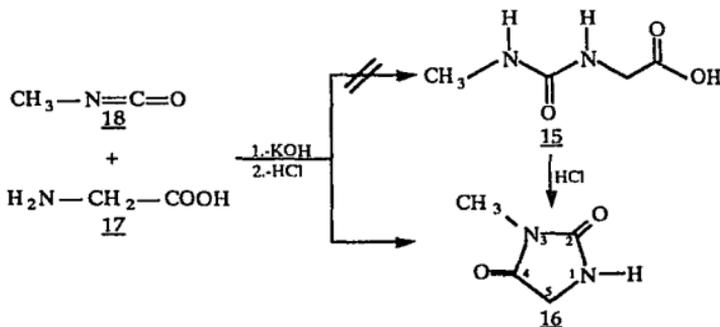
1.- La forma de construir parte del fragmento C (10b, ver síntesis lineal 1, Esquema II) y

2.- La formación del enlace entre dicha parte 10b y el resto de la molécula 4a (síntesis convergente del mismo esquema) el cual se pretendía realizar a través de una reacción de S-alquilación por transferencia de fase⁶⁸.

RESULTADOS Y DISCUSION.

El desarrollo de este trabajo se hizo siguiendo la ruta sintética propuesta (Esquema II) en donde se indica la formación del ácido 5-metil hidantóico 15 como punto de partida. Para esto se hizo reaccionar el isocianato de metilo 18 y la glicina 17 en medio básico, a 10 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó y se obtuvo un precipitado que se eliminó. La solución resultante se concentró, obteniéndose unos cristales que se purificaron por cromatografía en placa fina con un rendimiento de 85% y p.f. de 162 °C (descompone). Su espectro en el I.R.⁶⁹ presenta vibraciones de alargamiento a 3420 y 3290 cm^{-1} para el N-H; a 1725 cm^{-1} la absorción correspondiente al C=O de una hidantofna y en 1470 cm^{-1} la vibración de alargamiento que corresponde al N-C=O. En r.m.p.⁷⁰ se observa un singulete en 2.99 ppm para los hidrógenos sobre carbono base de nitrógeno, un singulete en 3.90 ppm que corresponde al metileno y en 7.97 ppm un singulete ancho que intercambia con agua deuterada asignado al hidrógeno restante. En el E.M. se observa una m/z de 114 que corresponde al ión molecular de la hidantofna 16.

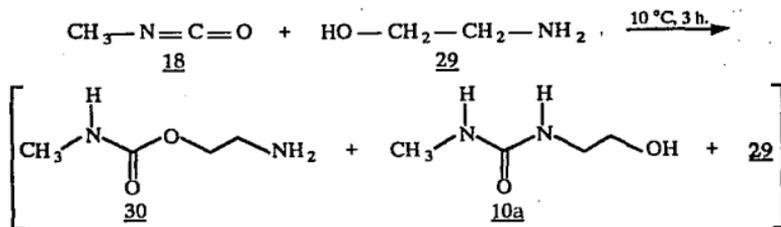
En esta reacción no se obtuvieron los resultados esperados debido a que un exceso de HCl favorece la ciclización del compuesto 15 mediante la pérdida de agua⁷¹, lo que conduce a la formación de la hidantofna (3-metil-2,4-dioxoimidazolidina 16) mencionada.



Con el fin de evitar la formación de este compuesto cíclico, se sustituyó el aminoácido 17 por etanolamina 29 y así se simplificó la ruta sintética, debido al ahorro que representa la reducción del aducto 15.

De esta manera la agitación del isocianato de metilo 18 y la etanolamina 29 durante 3 h a 10 °C generó un producto semisólido que muestra las siguientes absorciones en su espectro en el I.R.: una banda ancha a 3340 cm^{-1} que corresponde a las vibraciones del O-H y N-H para los productos 30, 10a y 29, en 2940 cm^{-1} una banda para el C-H, dos bandas en 1640 y 1570 cm^{-1} correspondientes a los carbonilos de la urea y del carbamato, respectivamente; en 1275 cm^{-1} una banda para el enlace C-N y en 1065 cm^{-1} una banda para la ligadura C-O. En el espectro de r.m.p. aparece un singulete a δ 2.75 ppm que integra para seis protones, que corresponde a los dos metilos unidos a nitrógeno, uno perteneciente a la urea 10a y el otro al carbamato 30; una señal ancha en 2.76 ppm que desaparece con agua deuterada y que integra para tres protones, dos del grupo amino del carbamato y uno del hidroxilo de la urea; en 2.80 ppm un triplete con $J = 5$ Hz que integra para dos protones, asignado al metileno α al grupo amino del carbamato, en 3.35 ppm una señal múltiple que resulta de la sobreposición de dos tripletes y un singulete, que integra para siete protones asignada al metileno α al nitrógeno de la urea 10a, al metileno unido al amino del carbamato 30 y a los protones que constituyen los grupos funcionales amino e hidroxilo del 2-aminoetanol 29 (producto recuperado); en 3.69 ppm un triplete que integra para cuatro protones con $J = 5$ Hz asignado a los metilenos α al OH de la urea 10a y a los protones α al OH de la etanolamina 29 (que no reaccionó); en 4.13 ppm un triplete con $J = 5$ Hz que desaparece parcialmente al agregarle agua deuterada y cuya integración corresponde a tres protones, dos de ellos asignados al metileno unido al oxígeno del carbamato 30 y el otro protón se atribuye al hidrógeno restante unido al nitrógeno del mismo carbamato y entre 4.79 y 5.0 ppm una señal ancha que desaparece con agua deuterada y que integra para dos protones, que se atribuye a los dos hidrógenos unidos a los nitrógenos de la urea 10a. Finalmente en el espectro de masas de la mezcla se puede observar un pico con m/z 118. Este valor puede corresponder al ión molecular del carbamato 30 o a la urea sustituida 10a. Con estos resultados se establece que en la mezcla de reacción se encontró presente el carbamato 30, el derivado de la urea 10a y el compuesto recuperado 29. Desafortunadamente con ninguna de las técnicas intentadas de purificación fue posible separar la

mezcla, sin embargo la proporción de los productos de esta reacción, determinada por r.m.p. fue de 4:3:3 respectivamente.

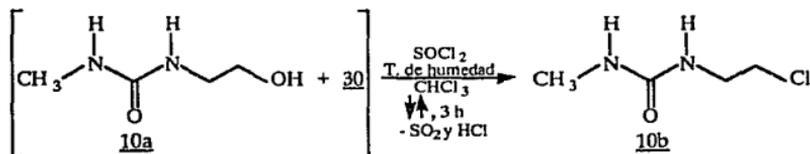


En las condiciones señaladas para esta reacción no existe la quimioselectividad deseada ya que si sólo consideramos a los dos productos: el carbamato 30 y el derivado de la urea 10a, la relación de ellos fue de aproximadamente 1:1. Por lo que se vió la necesidad de buscar otras condiciones para obtener una mayor proporción del compuesto requerido 10a. Esto se logró siguiendo la técnica descrita por Miyahara⁷² que consiste en disolver etanolamina 29 en éter y a esta solución se le adicionó lentamente isocianato de metilo en benceno, manteniendo la temperatura a 10 °C durante 0.5 h. Después de eliminar los disolventes de la mezcla se obtuvo el producto crudo que se utilizó para la preparación del derivado halogenado 10b.

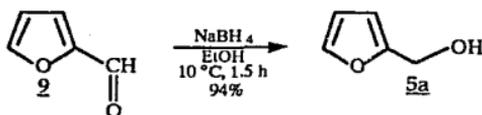
El resultado anterior puede deberse a que en las condiciones de reacción se encuentra operando primordialmente, un mecanismo de catálisis bifuncional⁷³ que se efectúa principalmente con la amina y también (en menor grado) con la urea que se está produciendo. Esto es debido a que ésta, es una base más débil y además presenta un mayor impedimento estérico.

Para transformar el compuesto hidroxilado 10a en el halogenuro 10b el crudo de la reacción anterior, se calentó a ebullición con SOCl_2 en CHCl_3 durante 3 h. Pasado este tiempo se eliminó el disolvente y se efectuó una extracción con éter. La fase orgánica se trabajó de la manera tradicional (se secó, filtró y evaporó) y el residuo se recrystalizó de benceno-éter. Se obtuvo un producto cristalino amarillo con p. f. 74-77 °C. Los datos espectroscópicos obtenidos fueron los siguientes: en el I.R. (Espectro No. 1), se observa la desaparición de la banda ancha en 3340 cm^{-1} para el -OH de la materia prima 10a; en r.m.p. (Espectro

No.2), se tiene una señal simple en 2.76 ppm que corresponde al grupo N-CH₃, un sistema A₂B₂ en 3.54 ppm con J=4 Hz el cual se asigna a los dos metilenos existentes en la molécula y finalmente entre 4.45 y 5.05 ppm una señal ancha que desaparece con D₂O y que se asigna a los dos hidrógenos sobre los nitrógenos de la urea. El E.M. muestra un pico a m/z 136 que corresponde al ión molecular del halogenuro esperado. También se observan los picos correspondientes a la contribución isotópica del derivado clorado (Espectro No. 3) con lo cual se confirma la formación de 10b.



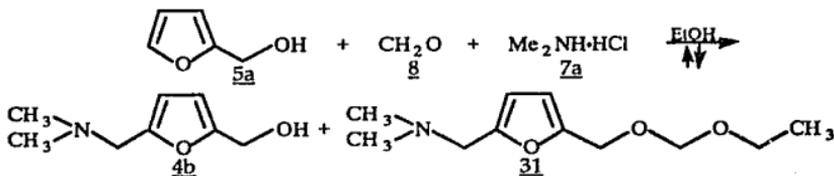
Habiendo completado la primera etapa (síntesis lineal, ver esquema II) del proyecto con un rendimiento del 48%, se procedió con la segunda etapa que consistió en reducir el furfural 9 al alcohol furfurfílico 5a, para ello se empleó NaBH₄ en etanol a 10 °C y después de 1.5 h se eliminó el disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con éter y la evaporación de éste produjo un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 94% que presentó los siguientes datos espectroscópicos: El I.R.⁷⁴ (Espectro No. 4) muestra una banda ancha en 3360 cm⁻¹ debida a la absorción del O-H; las bandas en 1620, 1502, 1415⁷⁵ cm⁻¹ se atribuyen a las vibraciones de tensión del anillo de furano y las que absorben en 1190, 1148, 1075 cm⁻¹ se asignan a las vibraciones de alargamiento del anillo de furano en el plano; en 1005 cm⁻¹ el alargamiento C-O y en 912 cm⁻¹ una banda causada por la vibración de alargamiento del mismo anillo fuera del plano. En r.m.p.⁷⁴ (Espectro No. 5) se observa un singulete en 2.2 ppm que desaparece con agua deuterada atribuido al protón del hidroxilo, un singulete en 4.55 ppm que integra para dos protones asignado al metileno; en 6.25 ppm una señal múltiple que integra para dos protones y que corresponde a los hidrógenos β del furano y en 7.35 ppm una señal múltiple que integra para un protón, correspondiente al hidrógeno α' del furano. El E.M.⁷⁶ muestra un pico a m/z 98. Estos datos corresponden al producto esperado 5a.



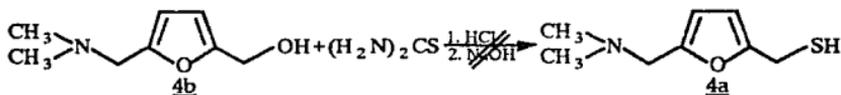
El siguiente paso consistió en la sustitución del H de la posición 5 por un grupo dimetilaminometilo mediante una reacción de Mannich⁷⁷, para ello se hizo reaccionar el alcohol furfurílico 5a con el clorhidrato de dimetilamina 7a y un exceso de formaldehído g en etanol, la reacción se calentó a ebullición por 14 h, se concentró, se llevó a pH alcalino y se extrajo; la fase orgánica resultante se trató en la forma tradicional. El producto crudo se purificó por cromatografía para dar un aceite amarillo pálido con rendimiento del 77% que presentó los siguientes datos espectroscópicos: En el I.R. (Espectro No.7) se muestran bandas en 2822 y 2779 cm^{-1} que se atribuyen al alargamiento C-N del grupo dimetilamino⁷⁸, la absorción en 1017 cm^{-1} se asigna al alargamiento C-O y C-N así como las bandas entre 1558 y 921 cm^{-1} que se atribuyen a las distintas vibraciones del anillo de furano^{75, 78}. En r.m.p. (Espectro No. 8) se observa un singulete en 2.25 p p m que integra para seis protones asignado a los dos metilos unidos al nitrógeno; en 3.4 ppm una señal simple que integra para dos protones asignada al metileno unido a nitrógeno y al furano; en 3.65 ppm se observa una señal ancha que integra para un protón intercambiable con agua deuterada atribuido al protón del hidroxilo, en 4.5 ppm se observa un singulete que integra para dos protones atribuido al metileno entre el anillo furánico y el hidroxilo, entre 6.07 y 6.18 ppm se observa un sistema AB con una J = 4 Hz el cual se asignó a los protones β del anillo furánico. La espectrometría de masas (Espectro No.9) muestra un ión molecular a m/z 155. Todos estos datos concuerdan con el producto esperado 2-hidroxi-5-dimetilaminometilfurano 4b.

Además se obtuvo el subproducto 31 cuya estructura se pudo determinar a través de sus constantes espectroscópicas: En el I.R. se observa principalmente la banda que aparece en la región de las huellas dactilares a 1104 cm^{-1} y que se asigna a la vibración de tensión asimétrica del enlace $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ de la cadena lateral. Por r.m.p. se observa un triplete en 1.22 ppm y un cuarteto en 3.60 ppm con una J = 7 Hz que corresponden al etilo terminal; en 4.50 una señal simple que integra para dos protones asignada al metileno situado entre el anillo de furano y el oxígeno, en 4.70 ppm un singulete que integra para dos protones

asignado al metileno que se encuentra entre los dos oxígenos; también se presenta un sistema AB para los protones β del núcleo del furano así como las señales características para el grupo dimetilaminometilo. En espectrometría de masas se observa un ión molecular a m/z 213 el cual concuerda con la fórmula molecular $C_{11}H_{19}NO_3$ cuya estructura corresponde al 2-(2,4-dioxahexil)-5-dimetilaminometilfurano **31**. La formación de este subproducto se atribuye al medio ácido, al exceso de paraformaldehído, al disolvente presente y al calentamiento prolongado.



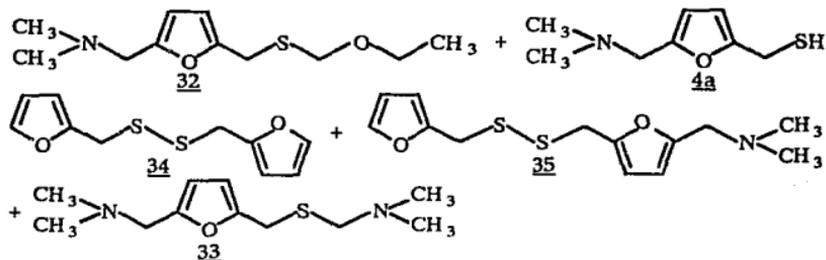
El siguiente paso consistió en la interconversión del alcohol **4b** al mercaptano **4a**. Desafortunadamente los primeros intentos resultaron desfavorables, probablemente debido a cuestiones de manipulación del mercaptano **4a**. Sin embargo, posteriormente con la experiencia adquirida para manejar dicho producto, todas las dificultades fueron superadas, como se indicará más adelante.



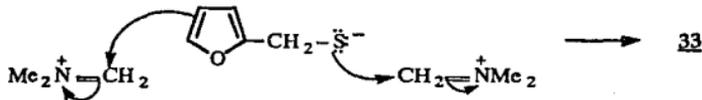
Debido al fracaso de los primeros intentos, se realizó un ajuste en la secuencia de reacciones (síntesis lineal 2, esquema II). Para ello, el alcohol furfúrfico **5a** fue interconvertido al furfúrfilmercaptano **5b**⁷⁹, comprobándose esto al determinar su espectro en el I.R. que correspondió con el previamente descrito en la literatura⁸⁰. Una vez obtenido el mercaptano mencionado se sometió a las condiciones de Mannich. El avance de esta reacción, fue seguido por cromatografía en capa fina, mostrando la presencia de cinco productos los cuales se aislaron y se identificaron por sus constantes espectroscópicas. Así, el compuesto **32** muestra bandas de absorción en 2866 y 1454 cm^{-1} atribuidas a las vibraciones del (S-)CH₂. En r.m.p. los singuletes observados en 4.5 y 4.7 ppm

para el compuesto 31, se encontraron desplazados en este compuesto de azufre, a campo alto en 3.75 y 4.62 ppm debido a que existe una mayor protección originada por la diferencia de electronegatividad alrededor de los metilenos; en 6.11 ppm se observa el sistema AB para los hidrógenos beta del anillo furánico. En espectrometría de masas se observa un ión molecular a m/z 229 el cual concuerda con la fórmula molecular $C_{11}H_{19}NO_2S$. Por otro lado el compuesto 33 presenta en el I.R. bandas intensas en 2818 y 2772 cm^{-1} atribuidas al alargamiento C-N del grupo $(CH_3)_2N$; en r.m.p. se observan dos singuletes a 2.24 y 2.26 ppm que integran para seis protones cada uno, asignados a los dos grupos dimetilamino presentes en los extremos de las cadenas, un singulete en 3.92 ppm que integra para dos protones atribuido al metileno unido al azufre y al nitrógeno del grupo dimetilamino y en 6.09 ppm se observa un sistema A_2 atribuido a los dos protones beta del anillo de furano. En E.M. se obtiene un ión molecular a m/z 184 que corresponde al peso molecular con una pérdida de $(CH_3)_2N$ por lo que la fórmula molecular correspondiente es $C_{11}H_{20}N_2OS$. El compuesto 34 muestra en su I.R. una banda de absorción en 1241 cm^{-1} atribuida a la tensión fuera del plano del metileno el cual se encuentra unido a un disulfuro $CH_2-(S-S)$. En su r.m.p. observamos la desaparición del sistema AB dejando ver claramente la monosustitución del anillo de furano mediante dos señales múltiples en 6.25 y 7.35 ppm que integran para cuatro y dos protones asignadas a los protones β , β' y α' respectivamente; en espectrometría de masas se observa un ión molecular a m/z 226 atribuido a la fórmula molecular $C_{10}H_{10}O_2S_2$. Los dos compuestos restantes no fueron plenamente identificados ya que de ellos sólo se pudo determinar su espectrometría de masas, las que mostraron iones moleculares a m/z 283 y 171 correspondientes a las fórmulas moleculares $C_{15}H_{17}NO_2S_2$ y a $C_8H_{13}NOS$ respectivamente que se atribuyeron a los compuestos 35 y 4a. A pesar de que en este punto del trabajo no se pudieron corroborar estas últimas estructuras, se piensa que el compuesto 35 proviene de la sustitución de uno de los hidrógenos α en el anillo del furano por el grupo dimetilaminometilo en el producto 34 y lo mismo para el producto 4a pero proveniente del compuesto 5b.





La formación del derivado S-dimetilaminometilo 33 puede deberse a una doble reacción tipo Mannich en la que actuarían como nucleófilos sobre el grupo $\text{Me}_2\text{N}^+\text{CH}_2$, el anillo de furano y el tiol.

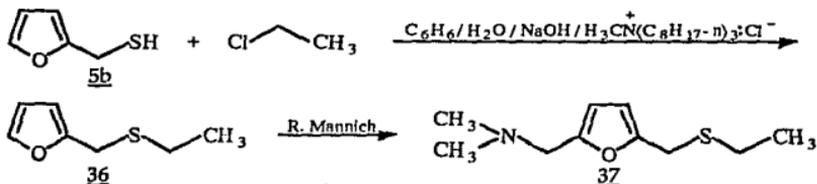


La formación de los disulfuros 34 y 35 se puede explicar de la siguiente manera: al someter el crudo de la reacción a pH alcalino probablemente se encuentran presentes tanto la materia prima recuperada 5b como el producto 4a y en estas condiciones se favorece la formación de los iones mercapturos correspondientes, los que en presencia de O_2 del aire originan los compuestos de oxidación⁸¹.

Estos resultados nos muestran que el furfuryl mercaptano 5b es más reactivo que el alcohol furfúrico 5a en las condiciones de Mannich, por lo que se decidió primero efectuar la reacción de S-alkilación por transferencia de fase⁶⁸ con lo que el hidrógeno ácido del mercaptano 5b quedaría bloqueado con un grupo alquilo y por lo tanto se evitarían las reacciones laterales ocasionadas por el grupo SH.

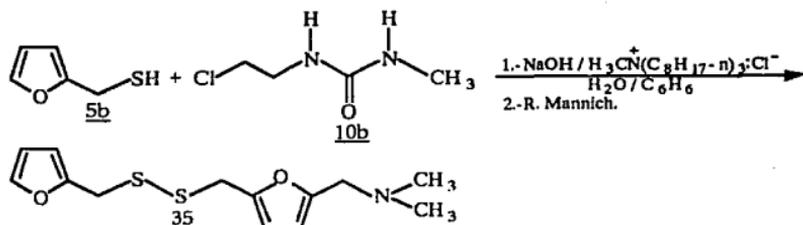
Sin embargo, dado lo valioso de nuestro agente alquilante 10b, decidimos probar nuestra hipótesis primero en un compuesto modelo, para lo cual se eligió el S-etil derivado 36. Este compuesto se preparó en 58% de rendimiento usando cloruro de metiltricaprilamonio como catalizador de transferencia de

fase e NaOH como base en C_6H_6 (15 min a t.a.). Este compuesto se sometió entonces a la reacción de Mannich para dar como único producto el compuesto **37** esperado, identificado por las siguientes características espectroscópicas: en el I.R. una absorción en 2860 cm^{-1} debida a las vibraciones de alargamiento simétrico del $(S-)\text{CH}_2$, dos bandas en 2820 y 2765 cm^{-1} que se atribuyen a la vibración de alargamiento del $(\text{CH}_3)_2\text{N}$, en 1550 , 1450 y 1358 cm^{-1} tres absorciones asignadas al anillo de furano monosustituido en la posición 2. En r.m.p. se observa una señal triple en 1.15 ppm y un cuarteto en 2.44 ppm con una $J=7\text{ Hz}$ para un grupo etilo, un singulete en 3.35 ppm que integra para dos protones y que corresponde al metileno entre nitrógeno y el anillo furánico, en 3.6 ppm otro singulete que integra para dos protones que se asigna al metileno entre el azufre y el mismo anillo furánico y un sistema A_2 en 6.01 ppm atribuido a los hidrógenos β del anillo de furano. En espectrometría de masas se observa un ión molecular $m/z\ 199$ que corresponde a la fórmula molecular $C_{10}H_{17}NOS$; además se observa la pérdida de 44 unidades de masa que se atribuye a la $(\text{CH}_3)_2\text{N}$.

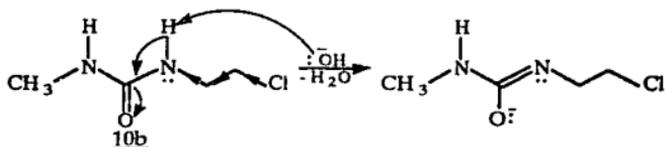


Desafortunadamente cuando se usaron estas condiciones de reacción para el mismo mercaptano **5b** y la cloroetilmetilurea **10b** como agente alquilante seguida de una reacción de Mannich se obtuvo nuevamente el compuesto **35** que había sido identificado sólo por su espectro de masas. En r.m.p. el compuesto **35** muestra dos singuletes a diferentes desplazamientos uno de ellos a 3.66 ppm y el otro a 3.71 ppm (asignados a los metilenos) aquél que se encuentra a campo alto es el que está entre el anillo de dimetilaminometilfuran y el azufre, y el que está a campo bajo se asigna al metileno que está en medio del furano no sustituido y el azufre; en 6.12 ppm se observa un sistema A_2 atribuido a los protones beta en el anillo del furano disustituido, mientras que los dos multipletes que aparecen en 6.25 y 7.35 ppm se asignan a los hidrógenos β , β' y α'

del anillo de furano monosustituido.

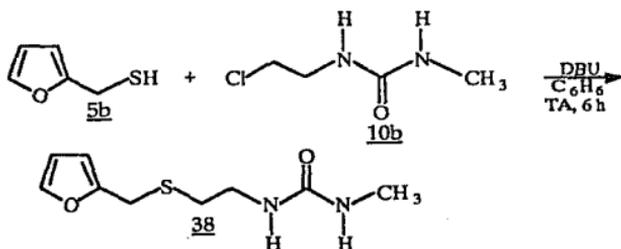


El aislamiento de este compuesto indica que el mercaptano **5b** no se alquiló con el agente alquilante **10b**, probablemente por ser éste menos reactivo que el EtCl debido al efecto -I del grupo ureilo⁸². Consecuentemente compite la reacción de oxidación del mercaptano al disulfuro **34**, el cual sufre la reacción de Mannich para dar **35**. Esta secuencia sugiere también otra alternativa a la formación de **35** en la reacción de Mannich sobre el mercaptano **5b** (página 30).



Para conseguir la reacción de alquilación necesaria, se buscaron otras condiciones diferentes a las de transferencia de fase y para ello se siguieron las indicaciones de Ono y colaboradores⁸³ que consistieron en tratar una mezcla agitada de 2-furfurilmercaptano **5b** y DBU en benceno a la que se le adicionó la 1-(2-cloroetil)-3-metilurea **10b**. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y después de ser tratada en condiciones tradicionales se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose un aceite amarillo el cual muestra las siguientes características espectroscópicas: en el I.R. una banda de absorción en 3330 cm^{-1} para la vibración del N-H, en 1635 cm^{-1} una banda que corresponde a la vibración del $\text{C}=\text{O}$ ⁷⁸, en 1575 cm^{-1} una absorción que pertenece al grupo $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ y en 1415 cm^{-1} una banda de deformación del $(\text{S})\text{CH}_2$. También se observan las

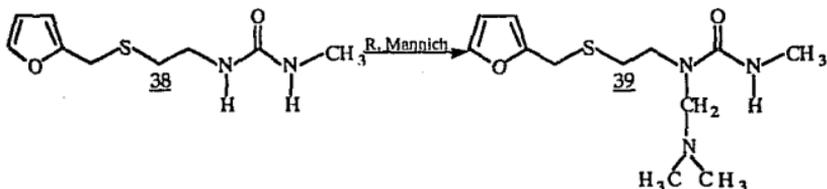
señales correspondientes al anillo de furano monosustituido. En r.m.p. aparecen dos tripletes, uno en 2.62 ppm y el otro en 3.30 ppm con una $J = 7$ Hz que integra para dos protones cada una y que se asignan a los dos metilenos que están entre el nitrógeno de la urea y el azufre del tiofurfurilo, un singulete en 2.71 ppm que integra para tres protones y el cual se atribuye a los hidrógenos del N-metilo en 3.7 ppm un singulete que integra para dos protones asignado al metileno entre el anillo de furano y el átomo de azufre, así como una señal ancha en 4.63 ppm que integra para dos protones y que desaparece al agregar agua deuterada asignada a los hidrógenos que están sobre los nitrógenos de la urea. En espectrometría de masas se observa un ión molecular a m/z 214 que corresponde a la fórmula molecular $C_9H_{14}N_2O_2S$ y a la estructura 38: N-[2-[[[2-furanyl]metil]tio]etil]-N'-metilurea.



El éxito de la presente reacción estriba en que en este caso no se forma un par iónico libre como en el caso anterior (transferencia de fase) sino un complejo formado por la unión entre el DBU y los protones del tiol⁶⁴. La ligadura de tipo puente de hidrógeno juega un papel importante en el control de la reactividad de los iones mercapturos ya que por este hecho se comportan como bases débiles y nucleófilos fuertes. Por otra parte este complejo favorece el desplazamiento en el derivado halogenado, porque para estabilizar el catión del DBU que se forma se requiere del anión que viene a ser el nucleófilo que corresponde al cloruro y de esta manera obtenerse un compuesto estable $DBU \cdot HCl$ que desplaza la reacción hacia la formación de productos a través de un mecanismo S_N2 .

El sustrato 38 se sometió a la reacción de Mannich y se obtuvo el 42% de un producto cuya estructura se dedujo en base a sus características espectroscópicas:

En el I.R. se observa una absorción en 1080 cm^{-1} atribuída a la vibración C-N. En r.m.p. se observa un singulete a 2.97 ppm que integra para seis protones y que se asigna a los hidrógenos del grupo dimetilamino; el triplete observado en 3.30 ppm en el compuesto 38 en este caso se desplaza a 3.45 ppm (compuesto 39) lo que se puede atribuir a una desprotección por efecto de volumen; en 4.67 ppm aparece un singulete que integra para dos protones asignado al metileno entre dos nitrógenos, el del dimetilamino y el de la urea; en 5.35 ppm se observa una señal ancha que intercambia con D_2O y que integra para un protón, éste se atribuye al hidrógeno sobre el nitrógeno de la urea. En espectrometría de masas se observa un pico a $m/z 227$ que corresponde al $M^+ - 44$ unidades de masa debido a la pérdida del dimetilamino. La fórmula molecular de $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ corresponde con la estructura 39.



El resultado de esta reacción indica que debe ser mayor la barrera energética para llevar a cabo la S_E aromática que la energía requerida para la adición del par de electrones del nitrógeno de la urea al cloruro de dimetil (metileno) imonio.

Analizando todos los resultados obtenidos hasta este momento se concluyó:

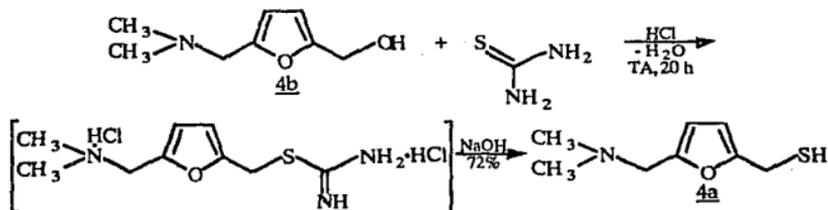
1.- Que el mejor sustrato para realizar la reacción de Mannich era el alcohol furfurfílico 5a ya que la S_E aromática se realiza en la posición α' con un buen rendimiento (sólo se obtiene un subproducto) como se esperaba.

2.- Que las precauciones con las que se debía trabajar el mercaptano: eran las de mantenerlo diluído en solución etérea y una vez libre de disolvente conservarlo en atmósfera inerte y utilizarlo inmediatamente.

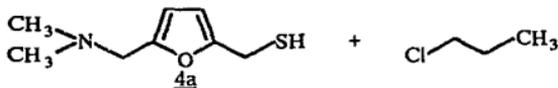
3.- Y por último que las mejores condiciones para efectuar la reacción de S-alquilación: fueron utilizando DBU en benceno.

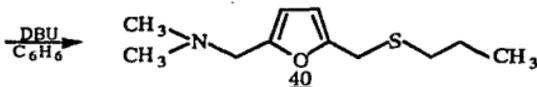
Por lo tanto regresamos al alcohol 4b el cual se convirtió al mercaptano 4a a través de la sal de isotiuronio. Para ello, a una mezcla agitada de tiourea

y ácido clorhídrico, calentada a 30 °C, se le adicionó el 2-hidroximetil-5-dimetilamino-metilfurano 4b, y posteriormente se elevó la temperatura a 59 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la agitación se continuó por 20 h más. Después de este tiempo se adicionó la cantidad necesaria de NaOH para descomponer la sal de isotiuronio y la mezcla se sometió a un arrastre con vapor. El destilado se extrajo con éter y la fase orgánica se secó con CaCl₂ anh. se filtró y concentró. Se obtuvo un aceite incoloro de olor característico con un rendimiento del 72%, que muestra las siguientes características espectroscópicas: En el I.R. (Espectro No 10), se observa la desaparición de la banda ancha en 3240 cm⁻¹ para el -OH del sustrato 4b; en r.m.p. (Espectro No. 11) la señal que aparecía como singulete en 4.5 ppm atribuida al metileno en medio del anillo de furano y el -OH de 4b es desplazada a campo alto 3.72 ppm, debido a la presencia del SH. En espectrometría de masas (Espectro No. 12) se observa un ión molecular a m/z 171, y otro a 173 [M⁺+2] (abundancia isotópica) que corresponde a la fórmula molecular C₈H₁₃NOS del compuesto 2-mercaptometil-5-dimetilaminofurano 4a.



También en este caso, el compuesto 4a fue sometido preliminarmente a una reacción de S-alkilación con cloruro de n-propilo como agente alquilante modelo en presencia de DBU como base en benceno, lo que dio un aceite que se purificó por destilación a 100 °C y a 13 mm Hg con un rendimiento del 62%. En r.m.p se observa la presencia de un grupo n-propilo por el triplete, multiplete y triplete en .99 p p m, 1.60 ppm y 2.51 ppm que integran para tres, dos y dos protones respectivamente. Estas señales además de las mencionadas previamente para el resto de la molécula corresponden al producto 40.





Con este resultado, el siguiente y último paso por realizar fue la reacción de S-alkilación con los sustratos que llevarían al producto **2**; para ello, a una mezcla en agitación de 1,8 - diazabicyclo [5-4-0]-7-undeceno con 2-mercaptometil-5-dimetilaminometilfurano **4a** en benceno se le adicionó lentamente la 1-(2-cloroetil)-3-metilurea **10b**. La mezcla resultante se continuó agitando por 2 h más a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina de alúmina desarrollada en Acetona:Hexano (50:50). Obteniéndose un producto semi-sólido amarillo pálido con un rendimiento del 62% y cuyas constantes espectroscópicas mostradas en la tabla II y en los espectros 13 a 18 correspondieron a la N-[2-[[[5-[(dimetilamino) metil]-2-furanil] metil] tio] etil]-N'-metilurea **2**. Con este producto se alcanzó la parte final del proyecto y por consiguiente la Síntesis Formal Total de Ranitidina.

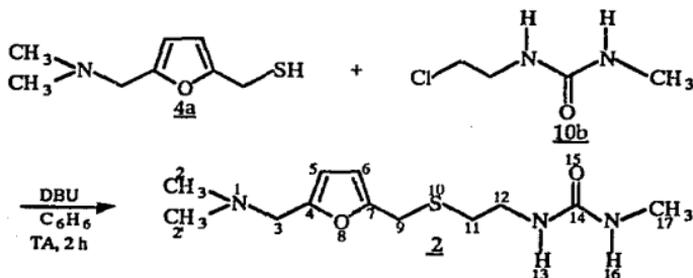


Tabla II. Desplazamientos químicos de RMN, ^{13}C e ^1H así como los datos de 2D del N-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-N'-metilurea **2**.

Posición .	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) ^a	$\delta^1\text{H}$ (ppm) ^b	$\delta^1\text{H}$ (ppm) ^c	COSY.
2 y 2'	44.74 q	2.24 s	2.25 s	
3	55.68 t	3.40 s	3.41 s	
4	151.50 s			
5	109.56 d	6.08 s	6.12 s	
6	108.03 d			
7	151.15 s			
9	28.21 t	3.68 s	3.71 s	
11	32.66 t	2.63 t	2.65 t	3.30 q
12	39.09 t	3.25 t	3.30 q	2.65 t, 5.62 t
13		5.00-5.50 sa	5.62 t	3.30 q
14	159.26 s			
16		5.00-5.50 sa	5.45 q	2.73 d
17	26.77 q	2.72 s	2.73 d	5.45 q

La numeración usada en **2** es exclusivamente por conveniencia para la asignación de las señales en los espectros de RMN.

a 75 MHz.

b 80 MHz.

c 300 MHz.

PARTE EXPERIMENTAL.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Culatti y no están corregidos. Para seguir el progreso de la reacción o la pureza de los compuestos, se emplearon cromatoplasas Merck de sílicagel 60 F₂₅₄ (0.25 mm de espesor, cortadas en piezas de 2.0 x 5 cm). La detección de las manchas se hizo mediante: luz ultravioleta de una lámpara Mineralight UVGL-58 de Ultra-Violet Products, Inc., revelando con Ce(SO₄)₂ al 1% en H₂SO₄ 2N, utilizando una solución de 2,4-dinitrofenilhidrazina, o una solución de ninhidrina o bien vapores de yodo. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna y/o en capa fina; para columna a presión ambiente se utilizó gel de sílice Merck 60 (35-70 mallas) o alúmina Alcoa F-20 (80-200 mallas) y para cromatografía preparativa en capa fina (c.c.p.) se emplearon cromatoplasas de sílicagel 60 F₂₅₄ (2mm, 20x20 cm) y de alúmina hechas por Merck. La destilación de pequeñas cantidades de muestras, se hizo en un microdestilador Walls⁸⁵. La eliminación de los disolventes se realizó en un evaporador rotatorio a presión reducida. Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5x de un sólo haz, en un Perkin-Elmer 681 o 283 B de doble haz, empleando las técnicas de pastilla en KBr para los sólidos y en película para los líquidos con aire como referencia, las siglas empleadas en la caracterización de los espectros de IR son las siguientes: ip=vibración en el plano, oop=vibración fuera del plano, st=vibración de tensión y si=simétrico. Las determinaciones fueron hechas por los Químicos Misael Torres y Rocío Patiño. Los espectros de Resonancia Magnética Protónica (RMP) se determinaron en un espectrómetro Varian FT-80A que opera a 80 MHz, empleando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃) y como referencia interna tetrametilsilano (TMS). El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Según el tipo de señal, los símbolos empleados en la descripción de los espectros de r.m.p. representan lo siguiente: s=singulete, d=doblete, t=triplete, q=cuarteto, m=multiplete y sa=señal ancha; los espectros fueron determinados por los Químicos Jorge Cárdenas y Rubén Gaviño. Los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear de campo alto, fueron desarrollados por el Químico Federico del Río, en un aparato Varian VXR-300 S a 7.04 T en el cual se observa ¹H a 300 MHz y ¹³C a 75 MHz. Los espectros de masas (EM) fueron determinados en un espectrómetro Hewlett-Packard 5985-B a 70 eV, por el Ingeniero Luis Velasco y el Químico Federico del Río.

1-(2-hidroxietil)-3-metilurea 10a. Este compuesto se preparó siguiendo el método de Miyahara⁷.

A una solución en agitación de etanolamina 29 (2 g, 32.7 mmol) en éter (200 ml) se adicionó gota a gota otra solución de isocianato de metilo 18 (1.9 g, 33.3 mmol) en benceno (30 ml) manteniendo la temperatura a 10 °C. Terminada la adición, la agitación se continuó por 30 min y la reacción se concentró a presión reducida. Se obtuvo un aceite amarillo pálido (3.72 g), que en estas condiciones fue sometido a la siguiente reacción.

1-(2-cloroetil)-3-metilurea 10b.

El producto crudo anterior (3.72 g) se disolvió en CHCl_3 anhidro (7 ml) y en agitación se le agregó gota a gota una solución de SOCl_2 recién destilado (11.1 g, 93.3 mmol) en CHCl_3 (7.5 ml) a temperatura ambiente. Durante la adición, la mezcla se agitó y después de haber agregado la mitad de la solución, la reacción se empezó a calentar suavemente hasta observar la ebullición del CHCl_3 . El calentamiento y la agitación, se continuaron por 1 h más. El disolvente se eliminó a presión reducida, al residuo se le agregó salmuera (15 ml) y se extrajo con éter etílico (3x75 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se evaporó para eliminar el disolvente. Se obtuvo un producto que se recristalizó de benceno-éter (2.2 g) p. de f. de 74-77 °C rendimiento 48% (calculado en base a la cantidad de isocianato de metilo 18 utilizado en la reacción anterior).

I.R. (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$. 3458 (N-H st), 2964 ($-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$ st), 1670 (C=O st), 1537 ($-\text{HNCO}-$ st si) asociada, 1252 (C-N st) cm^{-1} . Espectro No. 1

^1H -RMN (CDCl_3) δ 2.76 (3H, s, CH_3NH), 3.54 (4H, A_2B_2 , $J = 4$ Hz, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) y 4.45 a 5.05 (2H, sa, intercambia con D_2O , HNCONH) p p m. Espectro No. 2

E.M. m/z (abundancia relativa %) M^+ 136.1 (35.4), 138 [$\text{M}^+ + 2$], 87.2 (100), 58.1 (68.5), 44.1 (41.6). Espectro No. 3

Alcohol furfurílico 5a.

A una suspensión en agitación de NaBH_4 (2.28 g, 0.06 mol) en etanol absoluto (340 ml) y a 10 °C se le adicionó gota a gota el furfural 2 recién destilado (17.4 g, 0.18 mol). Terminada la adición, se continuó la agitación por 1.5 h. Al cabo de este tiempo, el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le agregó salmuera (20 ml) y se extrajo con éter etílico (2x80 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y evaporó. Se obtuvo un aceite amarillo pálido (16.68 g). Rendimiento 94%

I.R. (película)^{74,75} $\nu_{\text{máx}}$ 3360 (O-H ancha, puente de hidrógeno); 1620, 1502, 1415 (anillo de furano st); 1190, 1148, 1075 (C-H ip del anillo de furano), 1005 (C-O st), 912 (C-H oop del anillo de furano) cm^{-1} . Espectro No. 4

¹H-RMN⁷⁴ (CDCl_3) δ 2.2 (1H, s, desaparece con D_2O , OH), 4.55 (2H, s, furano CH_2OH), 6.25 (2H, m, furano-H _{β} , γ) y 7.35 (1H, m, furano-H _{α}) ppm Espectro No. 5

E.M.⁷⁶ m/z (abundancia relativa %) M⁺ 98.2 (100), 81.1 (45.8), 42.1 (33.8). Espectro No. 6

2-hidroximetil-5-dimetilaminometilfurano 4b.

Una mezcla de alcohol furfurílico 5a (7.65 g, 78 mmol), clorhidrato de dimetil amina 7a (6.36 g, 78 mmol) y paraformaldehído 8 (3.51 g, 120 mmol) en etanol (6 ml) se calentó a ebullición durante 2 h, al cabo de las cuales se agregó un exceso de paraformaldehído (1.75 g, 59 mmol) y la ebullición se continuó por 12 h más. La reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con una solución de NaOH al 20% (15.3 ml). La mezcla se extrajo con AcOEt (3x100 ml) y el extracto se secó con Na_2SO_4 anh. se filtró y concentró. El producto crudo (12.1 g) se purificó por cromatografía en columna utilizando H/AcOEt 15:85 como eluyente. Se obtuvo un aceite amarillo pálido (9.3 g). Rendimiento (77%).

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$. 3240 (O-H) ancha, puente de hidrógeno; 2943, 2862 (CH_2 st); 2822, 2779 [(CH_3)₂N st]⁷⁸; 1558, 1456, 1360 (anillo de furano st)⁷⁵; 1174,

1141, 1100 (C-H ip del anillo de furano), 1017 (C-O y C-N st), 980 (frecuencia de respiración del anillo de furano), 921 (C-H oop del anillo de furano) cm^{-1} . Espectro No. 7

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 2.25 [6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.4 (2H, s, NCH_2 furano), 3.65 (1H, sa, intercambia con D_2O , OH), 4.5 (2H, s, furano CH_2OH), 6.07 a 6.18 (2H, AB, J = 4Hz, furano- $\text{H}_{\beta, \gamma}$) p p m. Espectro No. 8

E.M. m/z (abundancia relativa %) M^+ 155 (38), 111.2 (73), 58.1 (60.8), 55.1 (97.9), 42.2 (100). Espectro No. 9

2-mercaptometil-5-dimetilaminometilfurano 4a.

A la tiourea (0.98 g, 13 mmol), se le agregó HCl 12.5 N (5 ml), se agitó y se calentó a 30°C . Enseguida se adicionó el furano 4b (2 g, 13 mmol) y la temperatura se elevó hasta 59°C . La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 20 h. Se adicionó una solución acuosa de NaOH (1.16 g, 26 mmol en 1.3 ml de agua) y la mezcla resultante se arrastró con vapor. Se colectó el destilado (175 ml) y se extrajo con éter (150 ml). La fase orgánica se secó con CaCl_2 anh., se filtró y evaporó. Se obtuvo un aceite incoloro (1.59 g) de olor característico. Rendimiento 72%.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2940, 2858 (CH_2 st); 2817, 2771 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ st]; 1556, 1454, 1359 (anillo de furano st); 1170, 1140, 1096 (C-H ip del anillo de furano), 1017 (C-N st), 984 (frecuencia de respiración del anillo de furano); 848, 790 (C-H oop del anillo de furano) cm^{-1} . Espectro No. 10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2.3 [6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.68 (1H, sa, intercambia con D_2O , SH), 3.46 (2H, s, NCH_2 furano), 3.72 (2H, s, furano CH_2SH), 6.09 a 6.19 (2H, AB, J = 4 Hz, furano- $\text{H}_{\beta, \gamma}$) p p m. Espectro No. 11

E.M. m/z (abundancia relativa %) M^+ 171 (49.5), 173 [$\text{M}^+ + 2$], 127.2 (69.2), 94.1 (93.7), 58.1 (97.9), 42.1 (100). Espectro No. 12

N-[2-[[[5-(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-N'-metilurea 2.

A una mezcla en agitación de 1,8-diazabicyclo[5-4-0]-7-undeceno DBU (1.23 g , 8.05 mmol), el mercaptano **4a** (1.38 g , 8.05 mmol) y benceno (24.2 ml) se le adicionó lentamente la 1-(2-cloroetil)-3-metilurea **10b** (1.1 g, 8.05 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación por 2 h a temperatura ambiente y luego se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina utilizando placas de alúmina que se desarrollaron con Acetona:Hexano (50:50). Se obtuvo un producto semi-sólido amarillo pálido (1.35 g) con un rendimiento de 62%.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$, 3334 (N-H st); 2941, 2863 (CH₂ st); 2821, 2778 [(CH₃)₂N st]; 1645 (C=O st), 1570 (-HNCO- st si); 1454, 1415, 1360 (anillo de furano st), 1263 (C-N st) de la urea; 1173, 1138, 1097 (C-H ip del anillo de furano), 1017 (C-N st) de la amina, 965 (frecuencia de respiración del anillo de furano); 842, 794, 771 (C-H oop del anillo de furano) cm⁻¹. Espectro No. 13

¹H-RMN a 80 MHz (CDCl₃) δ 2.24 [6H, s, N (CH₃)₂], 2.63 (2H, t, J = 6 Hz, SCH₂CH₂N), 2.72 (3H, s, NCH₃), 3.25 (2H, t, J = 6 Hz, SCH₂CH₂N), 3.40 (2H, s, NCH₂ furano), 3.68 (2H, s, furano CH₂S), 5.0 a 5.50 (2H, sa, intercambia con D₂O, HNCONH) y 6.08 (2H, s, furano-H _{β} , β') p p m. Espectro No. 14

E.M. m/z (abundancia relativa %) M⁺ 271 (0.2), 138.1 (23.7), 101.1 (32.1), 94.1 (35.7), 137.1 (100) Espectro No. 15

¹H-RMN a 300 MHz (CDCl₃) δ 2.25 [6H, s, N (CH₃)₂], 2.65 (2H, t, J = 6 Hz, SCH₂CH₂N), 2.73 (3H, d, J = 5 Hz, NCH₃), 3.30 (2H, q, J = 6 Hz, SCH₂CH₂N), 3.41 (2H, s, NCH₂ furano), 3.71 (2H, s, furano CH₂S), 5.45 (1H, q, HNCH₃), 5.62 (1H, t, CH₂NH) y 6.12 (2H, s, furano-H _{β} , β') p p m Espectro No. 16

HOMOCOSY a 300 MHz (CDCl₃) Muestra H11-H12, δ = 2.65 y 3.30; H12-H13, δ = 3.30 y 5.62 y H17-H16, δ = 2.73 y 5.45 p p m. Espectro No. 17

¹³C-RMN a 75 MHz (CDCl₃) δ 26.77 (q, C-17), 28.21 (t, C-9), 32.66 (t, C-11), 39.09 (t, C-12), 44.74 (q, C-2 y 2'), 55.68 (t, C-3), 108.03 (d, C-6), 109.56 (d, C-5), 151.15 (s, C-7), 151.50 (s, C-4) y 159.26 (s, C-14) p p m. Espectro No. 18

CONCLUSIONES.

1.- El objetivo trazado para preparar la N-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-N'-metilurea 2, se logró satisfactoriamente modificando parcialmente la ruta sntetica original (Esquema II).

2.- Las modificaciones a la ruta consistieron en utilizar la etanolamina 29 en lugar de glicina 17 a fin de evitar el paso de reducción. (Ver síntesis lineal 1 de los Esquemas II y XXI).

3.- Se cambiaron también las condiciones para la reacción de S-alquilación (síntesis convergente), en lugar de una transferencia de fase se utilizó una condensación en presencia de DBU.

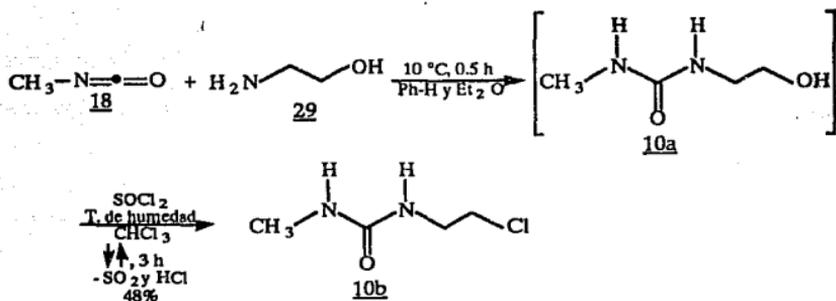
4.- El rendimiento de la Síntesis Formal alcanzado en este trabajo fue del 32% y haciendo la estimación con el rendimiento de la transformación descrita, el rendimiento para la Síntesis Formal Total es de 11%. Ver Esquemas XXI y XXII.

5.- Es posible utilizar el compuesto 38 preparado en los primeros intentos de la síntesis para obtener la Ranitidina 1, cambiando la secuencia de reacciones.

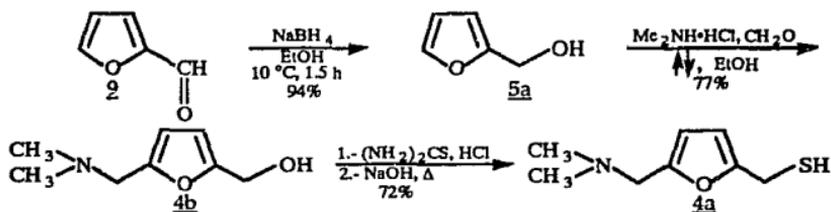
6.- Se mejoró el rendimiento del 2-hidroximetil-5-dimetilaminometilfurano 4b cambiando las condiciones de purificación en relación con lo descrito en la literatura⁴⁹ (del 62% al 77%).

RUTA SINTETICA.

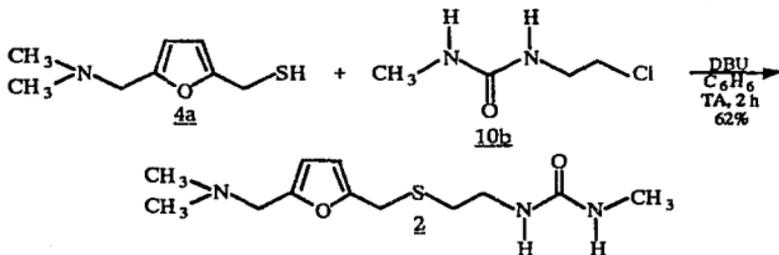
Síntesis Lineal 1.



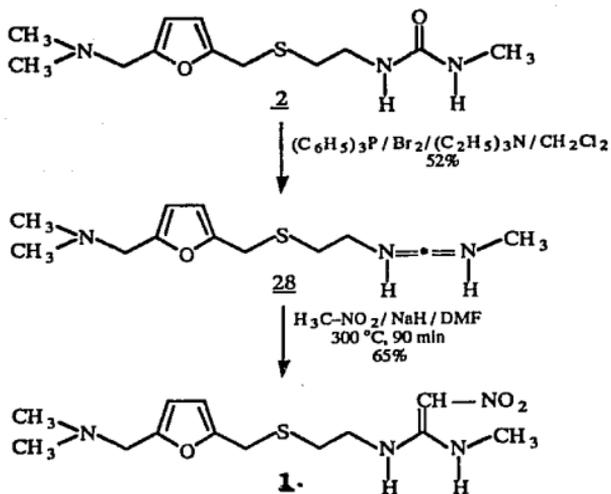
Síntesis Lineal 2.



Síntesis Formal.



Síntesis Total.



RANITIDINA.

ESQUEMA XXII.

BIBLIOGRAFIA .

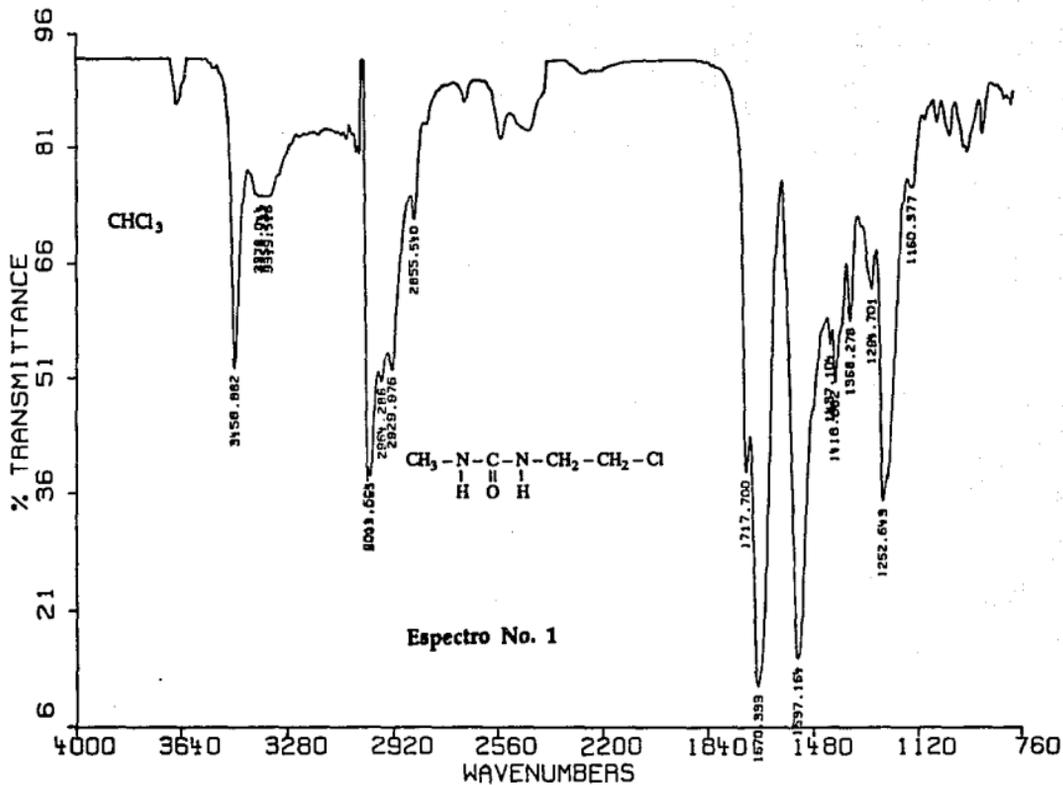
- 1.- Hasapes, G.; Bridges, K. G. Mundo Médico. 1987, 155 (XIV), 19 y 47.
- 2.- Richardson, C.T. Medicina Interna, 1^{era} ed. (en español); Stein, J.H., Eds.; Salvat, S.A.: España, 1984; Tomo I, Capítulo 19; pp 96-108.
- 3.- Price, B.J., et al. Ger. Offen. Patent 2 734 070, 1978; Chem. Abstr. 1978, 88, 190580b
- 4.- Allen and Hanburys Ltd. Fr. Demande. Patent 2 384 765, 1978; Chem. Abstr. 1980, 92, 58595p.
- 5.- CRC Compagnia di Ricerca Chimica S.p.A. Belg. Patent 888 747, 1981; Chem. Abstr. 1982, 96, 181127x.
- 6.- Montserrat, F. E. Span. Patent 497 386, 1981; Chem. Abstr. 1982, 96, 181129z.
- 7.- Idem. Span. Patent 495 493, 1981; Chem. Abstr. 1982, 96, 181134x.
- 8.- Parellada, L. M. Span. Patent 497 737, 1981; Chem. Abstr. 1982, 96, 181136z.
- 9.- Foguet, A. R., et al. Span. Patent 500 986, 1982; Chem. Abstr. 1982, 97, 92120t.
- 10.- Ugarriza, I. J. Span. Patent 496 919, 1982; Chem. Abstr. 1982, 97, 109858q.
- 11.- Crookes, D. L. Eur. Patent 55 626, 1982; Chem. Abstr. 1982, 97, 198094c.
- 12.- Bays, D. E., et al. Eur. Patent 55 625, 1982; Chem. Abstr. 1982, 97, 215972g.
- 13.- Clitherow, J. W. Eur. Patent 59 082, 1982; Chem. Abstr. 1983, 98, 34492a.
- 14.- Idem. Eur. Patent 64 869, 1982; Chem. Abstr. 1983, 98, 89077z.
- 15.- Ferrer Internacional S.A. Span. Patent 504 461, 1982; Chem. Abstr. 1983, 98, 107145b.
- 16.- Amat, B. J. Span. Patent 508 693, 1982; Chem. Abstr. 1983, 99, 22296x.
- 17.- Izquierdo, S. M., et al. Span. Patent 502 940, 1982; Chem. Abstr. 1983, 99, 22298z.
- 18.- Andreoli, R. R., et al. Span. Patent 501 845, 1982; Chem. Abstr. 1983, 99, 38351x.
- 19.- Eidem. Span. Patent 501 844, 1982; Chem. Abstr. 1983, 99, 38352y.
- 20.- Tabah, P.M.; Tabah, S.I. Span. Patent 512 314, 1983; Chem. Abstr. 1983, 99, 88036u
- 21.- Montserrat, F. E. Span. Patent 511 830, 1983; Chem. Abstr. 1983, 99, 105111j.
- 22.- Tabah, P. M.; Tabah, S. I. Span. Patent 512 315, 1983; Chem. Abstr. 1983, 99, 105113m.
- 23.- López, M. I. Span. Patent 507 723, 1983; Chem. Abstr. 1984, 100, 51439r.
- 24.- Clitherow, J. W. U. S. Patent 4 413 135, 1983; Chem. Abstr. 1984, 100, 103161r.
- 25.- Price, B. J., et al. Switz. Patent 640 846, 1984; Chem. Abstr. 1984, 101, 23317b.
- 26.- Eidem. Switz. Patent 641 176, 1984; Chem. Abstr. 1984, 101, 38339j.

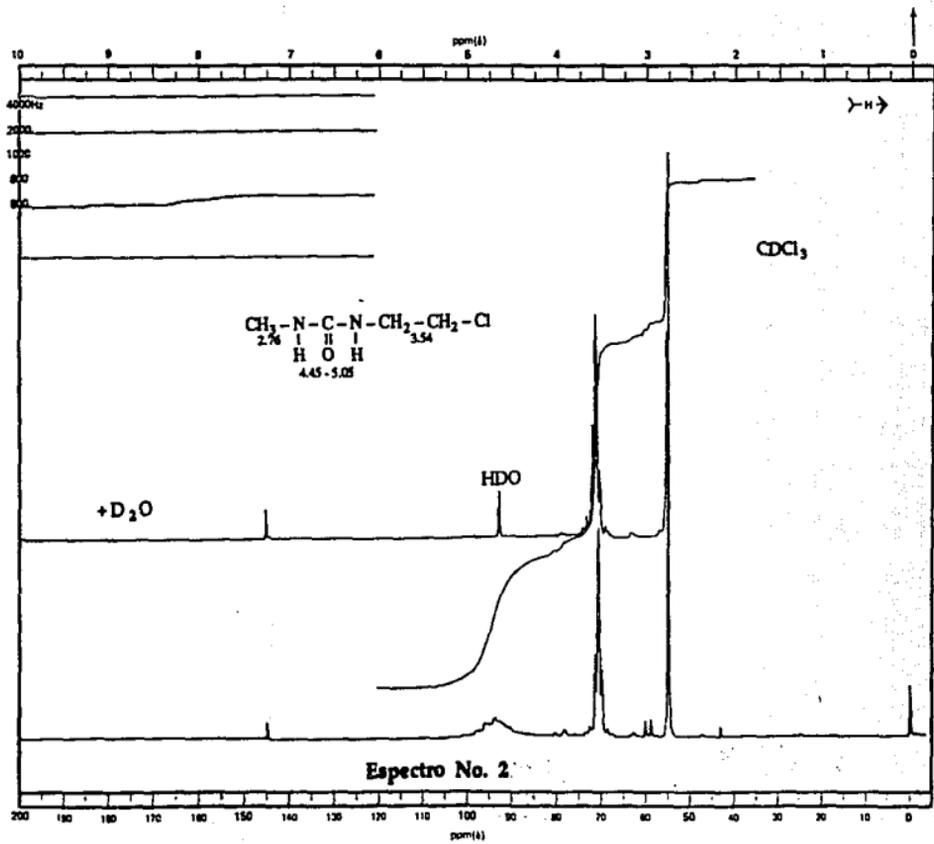
- 27.- Hribar, K. A., et al. Ger. Patent 209 830, 1984; Chem. Abstr. 1985, 102, 24464e.
- 28.- Clitherow, J. W. U.S. Patent 4 497 961, 1985; Chem. Abstr. 1985, 102, 166604z.
- 29.- Kasztreiner, E., et al. Hung. Teljes. Patent 34 965, 1985; Chem. Abstr. 1986, 104, 148721x.
- 30.- Seager, J. F. and Dansey, R. Ger. Offen. Patent 3 521 456, 1986; Chem. Abstr. 1986, 105, 60301v.
- 31.- López, M. I. Span. Patent 534 371, 1985; Chem. Abstr. 1986, 105, 133740z.
- 32.- Seager, J. F. and Dansey, R. Brit. Patent 2 160 204, 1985; Chem. Abstr. 1986, 105, 152528c.
- 33.- Buggy, T. Brit. Patent 2 164 647, 1986; Chem. Abstr. 1986, 105, 152913z.
- 34.- Kasztreiner, E., et al. Hung. Teljes. Patent 37 774, 1986; Chem. Abstr. 1987, 106, 4853k.
- 35.- Díaz del Corral, A.S. Span. Patent 544 063, 1986; Chem. Abstr. 1987, 106, 32816u.
- 36.- Kasztreiner, E., et al. Brit. Patent 2 169 600, 1986; Chem. Abstr. 1987, 106, 50013j.
- 37.- Díaz del Corral, A.S. Span. Patent 544 062, 1986; Chem. Abstr. 1987, 106, 67086h.
- 38.- Castane, A. J. Span. Patent 549 244, 1986; Chem. Abstr. 1987, 106, 84384w.
- 39.- Blanquer, F. C. Span. Patent 539 631, 1985; Chem. Abstr. 1987, 107, 39584w.
- 40.- Toldy, L., et al. Hung. Teljes. Patent 38 621, 1986; Chem. Abstr. 1987, 107, 39585x.
- 41.- Nakk, N., et al. Hung. Teljes. Patent 38 622, 1986; Chem. Abstr. 1987, 107, 39586y.
- 42.- Laboratorios Hubber S. A. Span. Patent 529 532, 1986; Chem. Abstr. 1987, 107, 58834u.
- 43.- Monserrat, V. C. and Serra i, M. J. Span. Patent 547 053, 1986; Chem. Abstr. 1987, 107, 58835v.
- 44.- Gallardo, C. A. Span. Patent 540 617, 1986; Chem. Abstr. 1987, 107, 58836w.
- 45.- Alhede, B.; Clausen, F. P. Braz. Patent 8 604 449, 1987; Chem. Abstr. 1987, 107, 236498x.
- 46.- Inke S. A. Span. Patent 518 151, 1984; Chem. Abstr. 1987, 107, 236499y.
- 47.- López, M. I.; Domingo, C. A. Span. Patent 552 837, 1987; Chem. Abstr. 1988, 108, 112213b.
- 48.- Fábregas, A. M. Span. Patent 550 519, 1987; Chem. Abstr. 1988, 108, 112214c.
- 49.- Linan, C. I. Span. Patent 556 593, 1987; Chem. Abstr. 1988, 108, 150297q.
- 50.- Vejdeck, Z.; Sindelar, K. Czech. Patent 234 470, 1987; Chem. Abstr. 1988, 108, 186553j.

- 51.- López, M. I.; Domingo, C. A. Span. Patent 555 970, 1987; Chem. Abstr. 1988, 108, 204479w.
- 52.- Moersdorf, P., et al. Eur. Patent 285 681, 1988; Chem. Abstr. 1989, 110, 75297a.
- 53.- Hohmann, A., et al. Ger. Offen. Patent 3 742 265, 1989; Chem. Abstr. 1990, 112, 35279f.
- 54.- Crookes, D. L. Brit. Patent 2 217 713, 1989; Chem. Abstr. 1990, 112, 216675c.
- 55.- Moimas, F., et al. Synthesis. 1985, 509.
- 56.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 35ª ed.; Rosenstein, E., Ed.; Panamericana de Libros de Medicina: México, 1989; pp 5, 6, 36, 61, 86, 87, 250, 812-814.
- 57.- Gladych, J. M. Z. and Hartley, D. Comprehensive Organic Chemistry, 1ª ed.; Barton, S. D. and Ollis, W. D., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1979; Vol. 2, p 85.
- 58.- Ware, E. J. Am. Chem. Soc. 1938, 60, 2653.
- 59.- Douglas, W. W. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 7ª ed.; Goodman, G. A. y Goodman, L. S., Eds.; Médica Panamericana: México, 1986; Capítulo 26.
- 60.- Nobuo, O., et al. Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 2955.
- 61.- Sammes P. G. & Taylor J. B. Comprehensive Medicinal Chemistry; Pergamon: Great Britain, 1990; Vol. 3, pp 407-408.
- 62.- Timmerman, H. J. Med. Chem. 1990, 33, 4.
- 63.- Bauer, F. R., et al. Annu. Rep. Med. Chem. 1987, 22, 191.
- 64.- Garay, L. G. and Muchowski, M. J. Ibidem. 1985, 20, 93.
- 65.- Bays, E. D. and Stables, R. Ibidem. 1984, 19, 81.
- 66.- Yamahara, J., et al. J. Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 1039.
- 67.- Corey, E. J., et al. Science. 1985, 228, 408.
- 68.- Herriott, A. W. Synthesis. 1975, 447.
- 69.- Saito, Y. and Machida, K. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1978, 51, 108.
- 70.- Corral, R. A. and Orazi, O. O. Spectrochim. Acta. 1965, 21, 2119.
- 71.- Kirk, R. E. and Othmer, D. F. Enciclopedia de Tecnología Química; UTEHA: México, 1962; Vol. 9, p 366.
- 72.- Miyahara, M., et al. Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 497.
- 73.- Satchell, D. P. N. and Satchell R.S. Chem. Soc. Rev. 1975, 4, 231.
- 74.- I.R., 10765 K; RMP., 17032 M, Sadtler Research Laboratorios Inc.
- 75.- Katritzky, A. R. and Lagowski, J. M. J. Chem. Soc. 1959, 657.

- 76.- Loughran, E. D., et al. *J. Heterocycl. Chem.* 1972, 9, 57.
- 77.- Gill, E. W. and Ing, H. R. *J. Chem. Soc.* 1958, 4728.
- 78.- Bellamy, L. J. *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*; Chapman and Hall: London, 1975; Vol. 2, pp 16-17, 250 y 317-318.
- 79.- Kofod, H., *Org. Synth.* 1963, *Coll. IV*, 491.
- 80.- I.R., 25709 K; RMP., 12856 M, Sadtler Research Laboratories Inc.
- 81.- Wallace, T. J., et al. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 1311.
- 82.- Kirk, R. E. and Othmer, D. F. *Encyclopedia of Chemical Technology*; John Wiley & Sons, Inc.: United States of America, 1983; Vol. 23, p 549.
- 83.- Ono, N., et al. *Synthesis* 1980, 952.
- 84.- Eidem. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1978, 51, 2401.
- 85.- Walls, F. *Microchem. J.* 1971, 16, 684.

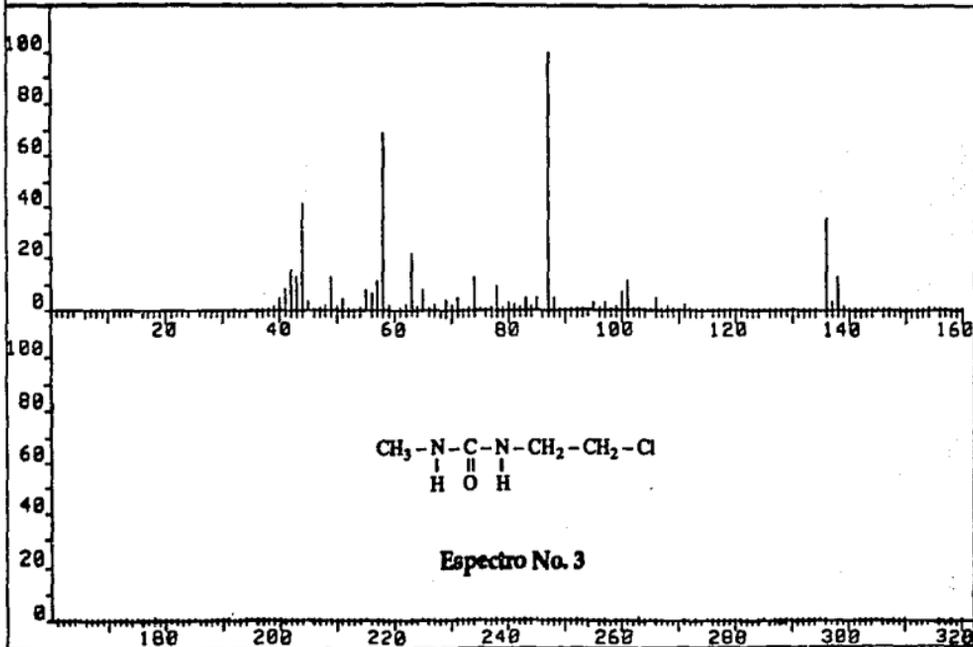
ESPECTROSCOPIA.



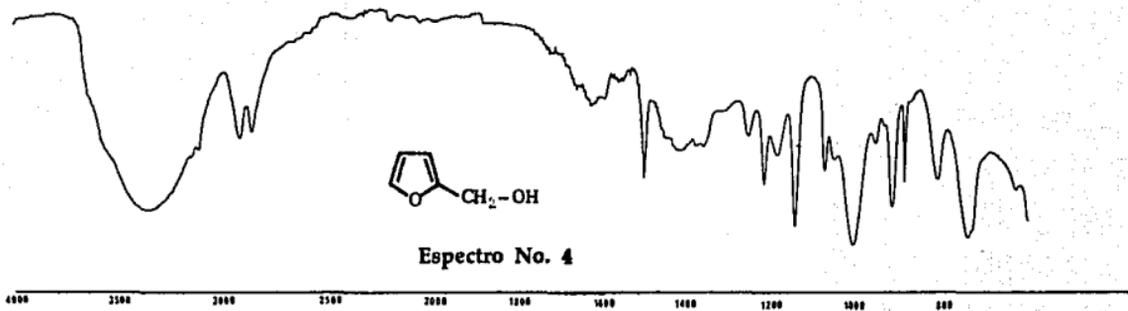


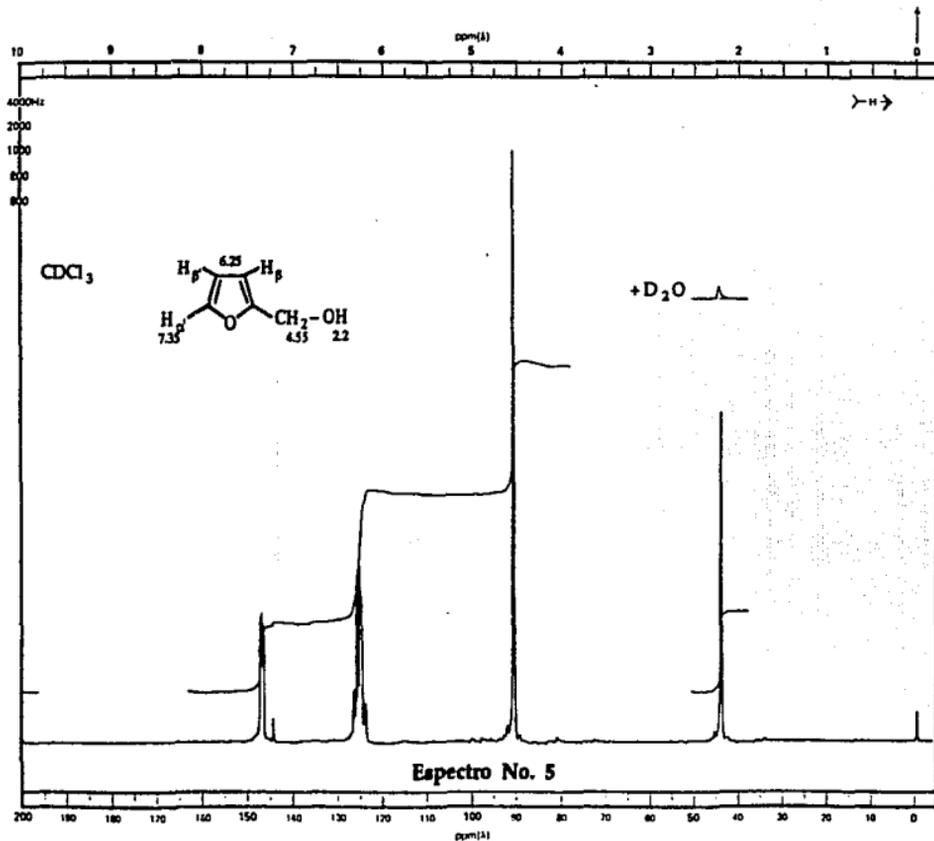
FRN 6268	SPECTRUM 9	RETENTION TIME .7
LARGST 4: 87.2, 100.0	58.1, 68.5	44.1, 41.6 136.1, 35.4
LAST 4: 336.4, .1	337.4, .1	344.4, .1 358.4, .1

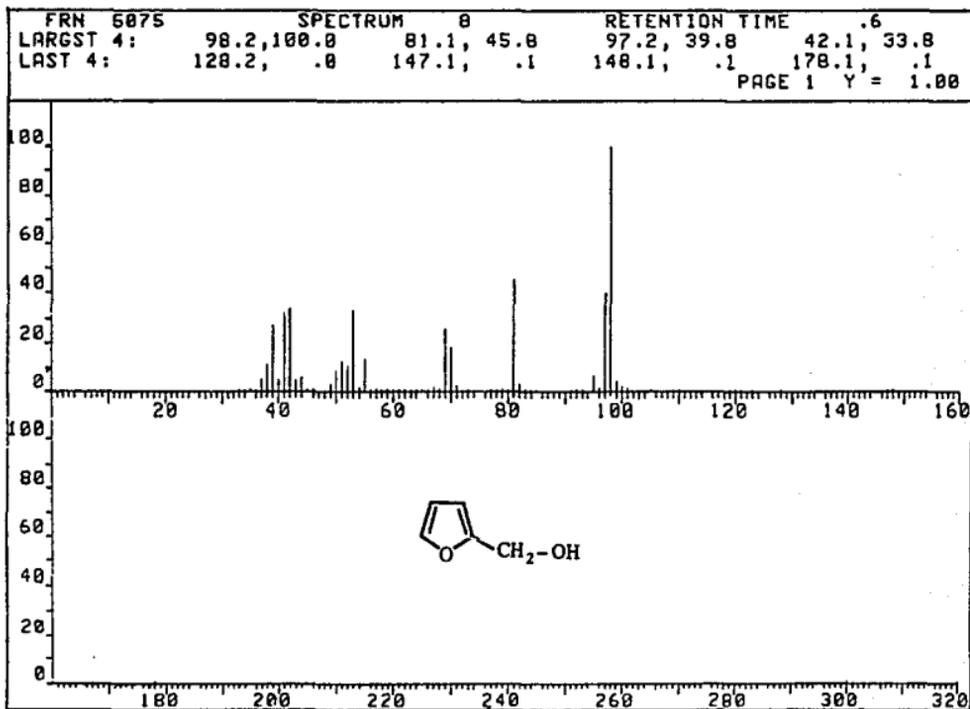
PAGE 1 Y = 1.00



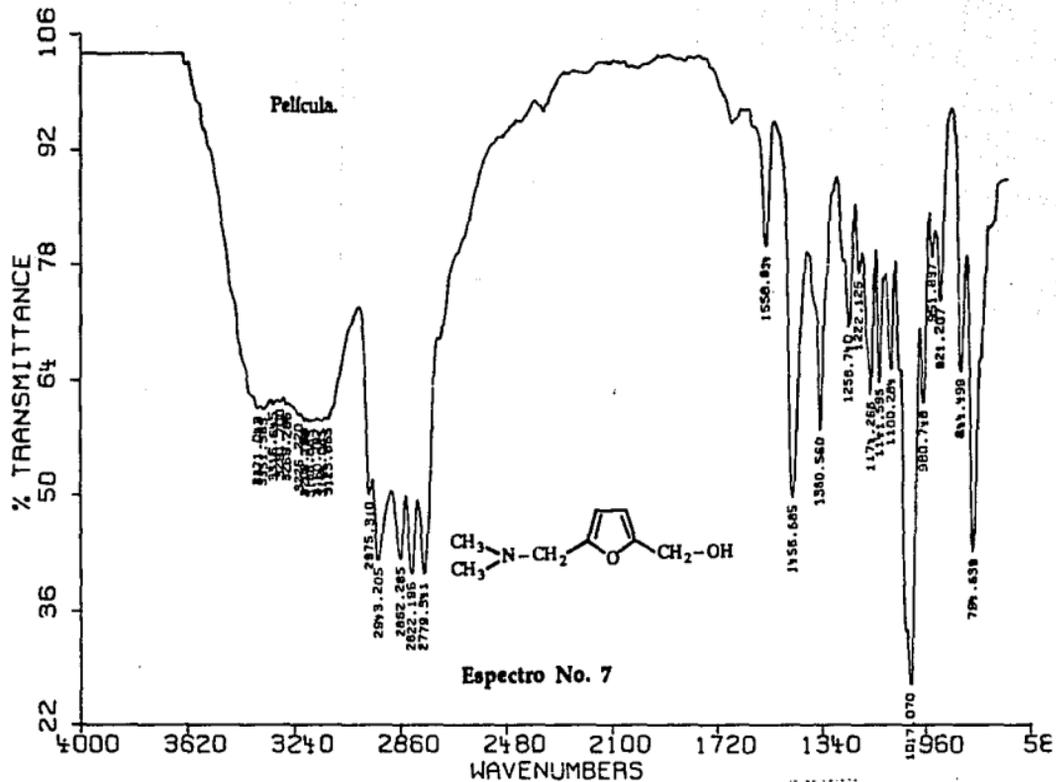
Película.

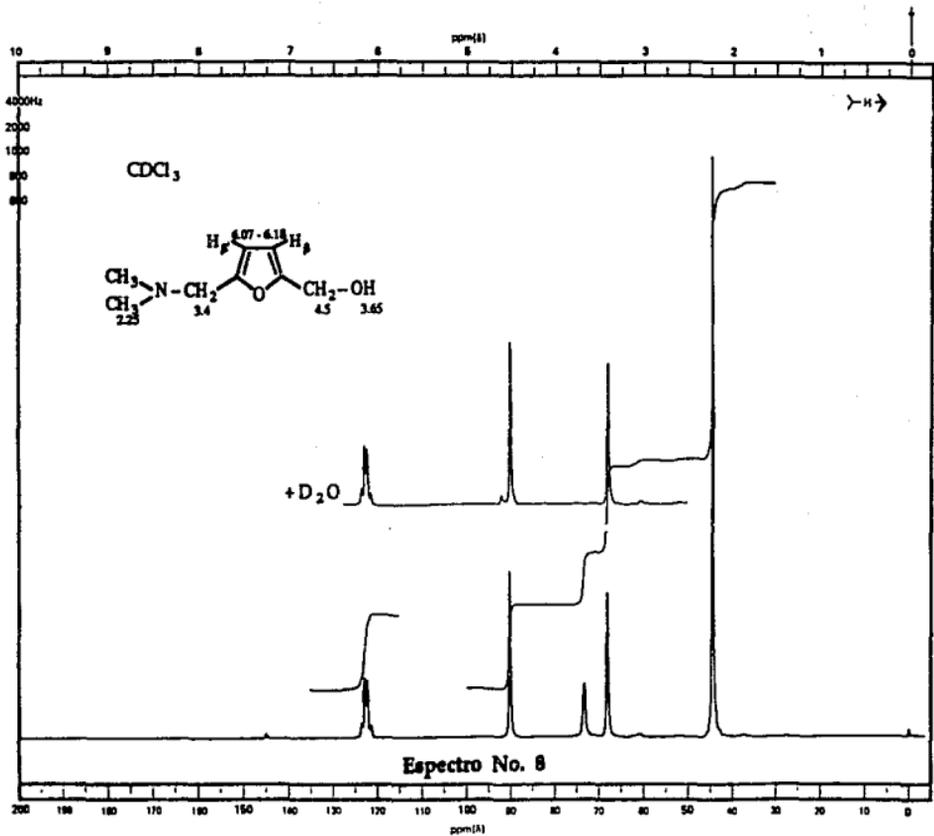




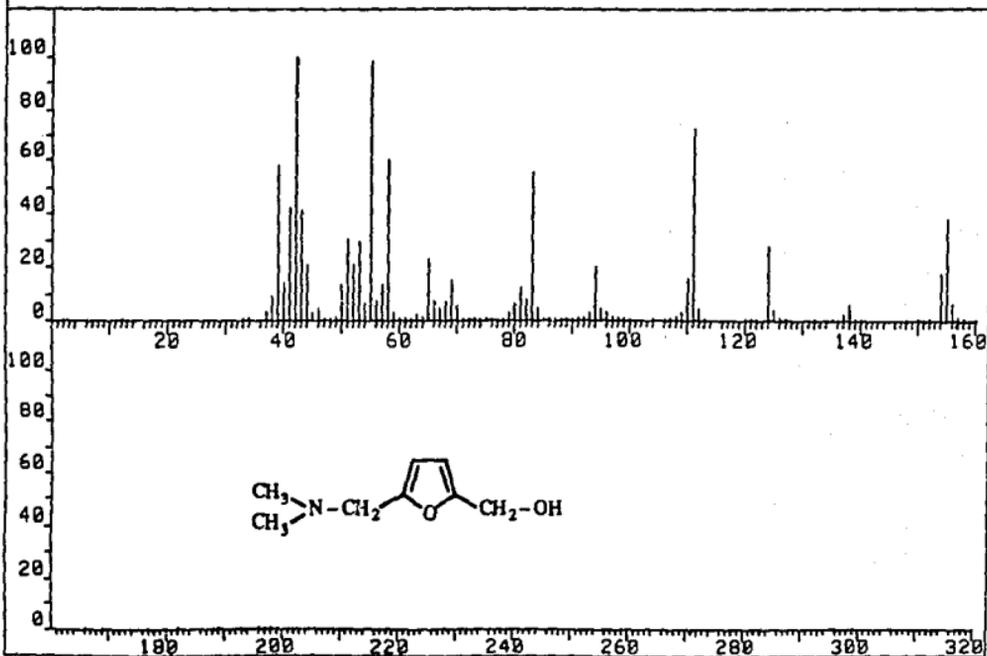


Espectro No. 6

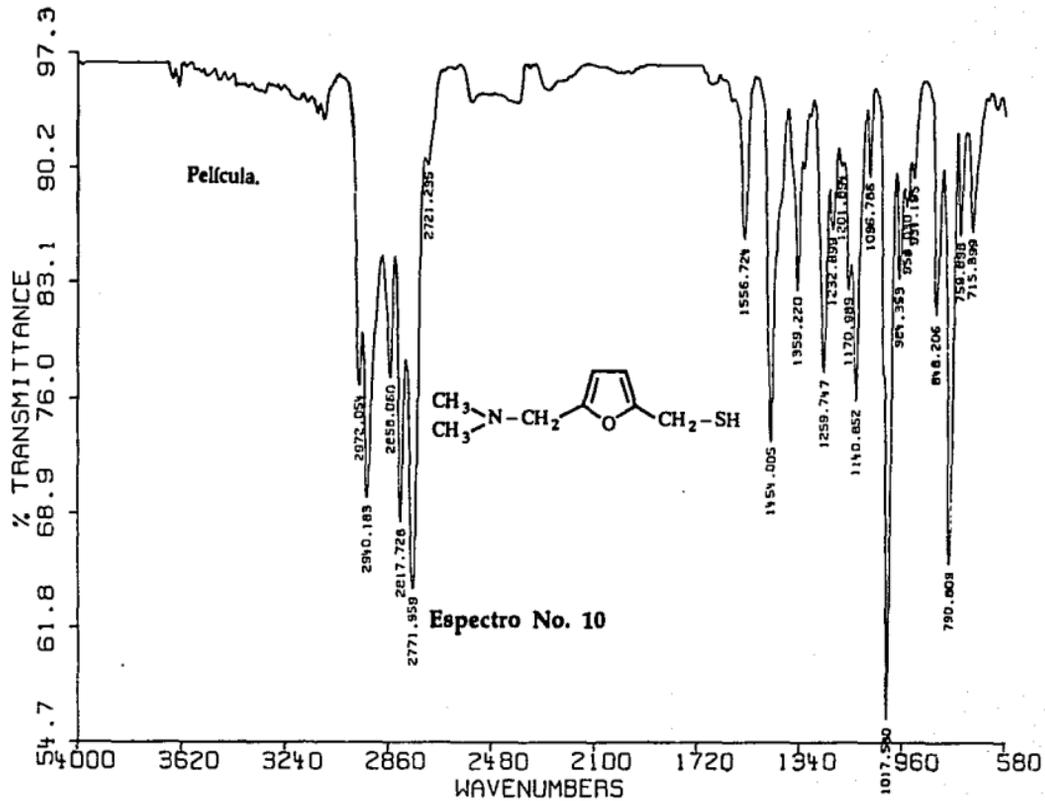


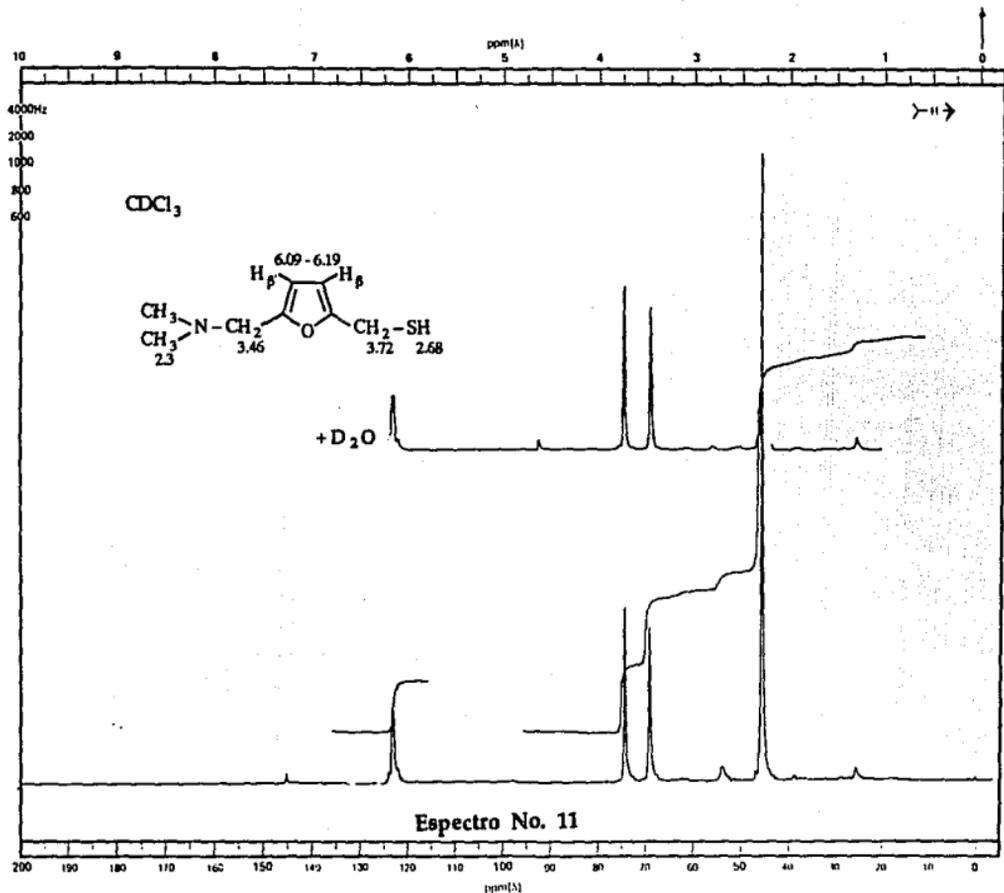


FRN 5006	SPECTRUM 12		RETENTION TIME .9	
LARGST 4:	42.2, 100.0	55.1, 97.9	111.2, 73.0	58.1, 60.8
LAST 4:	189.5, .1	196.0, .1	197.2, .3	198.4, .1
PAGE 1 Y = 1.00				

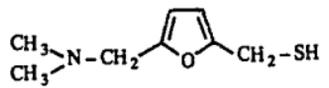
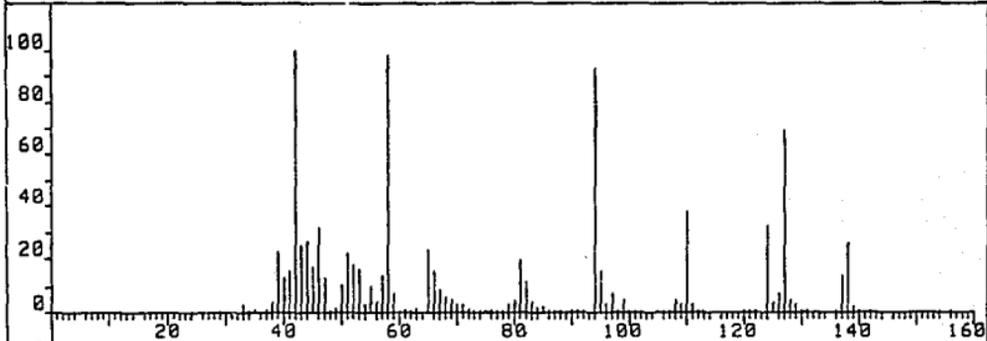


Espectro No. 9

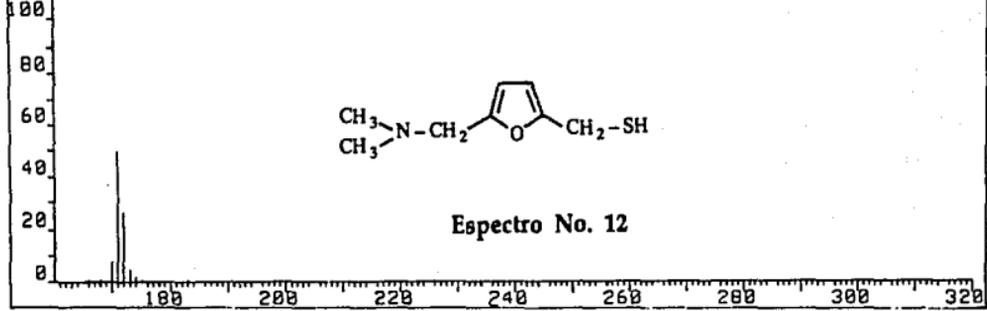




FRN 5013	SPECTRUM 10		RETENTION TIME .8	
LARGST 4:	42.1, 100.0	58.1, 97.9	94.1, 93.7	127.2, 69.2
LAST 4:	173.1, 5.0	174.2, 1.4	175.2, .3	183.2, .3
				PAGE 1 Y = 1.00

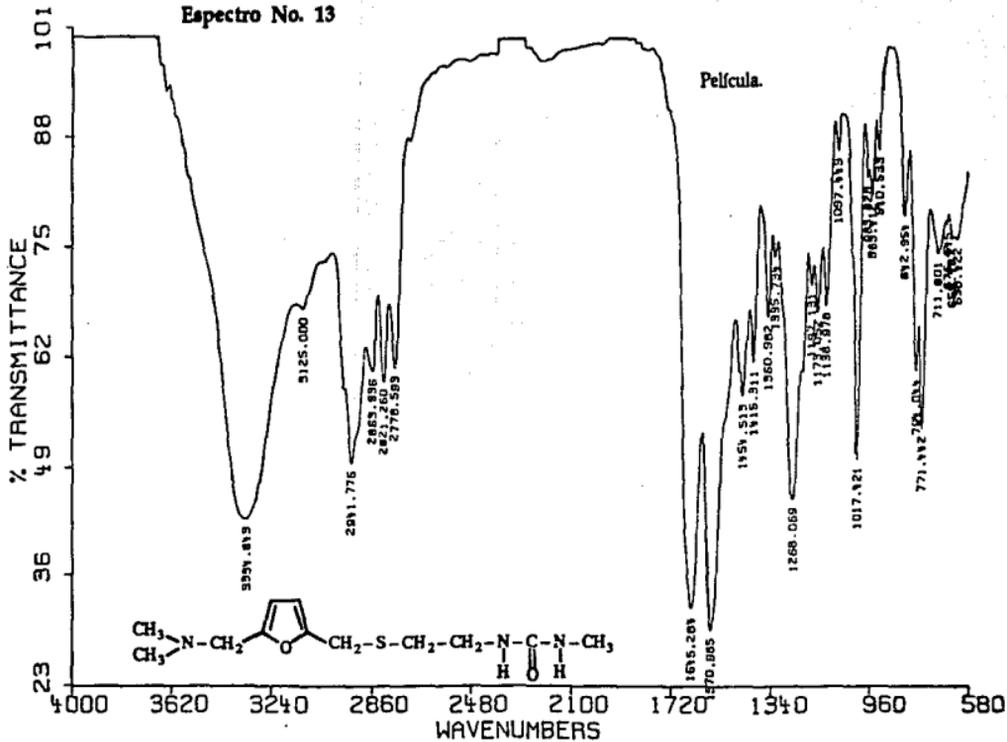


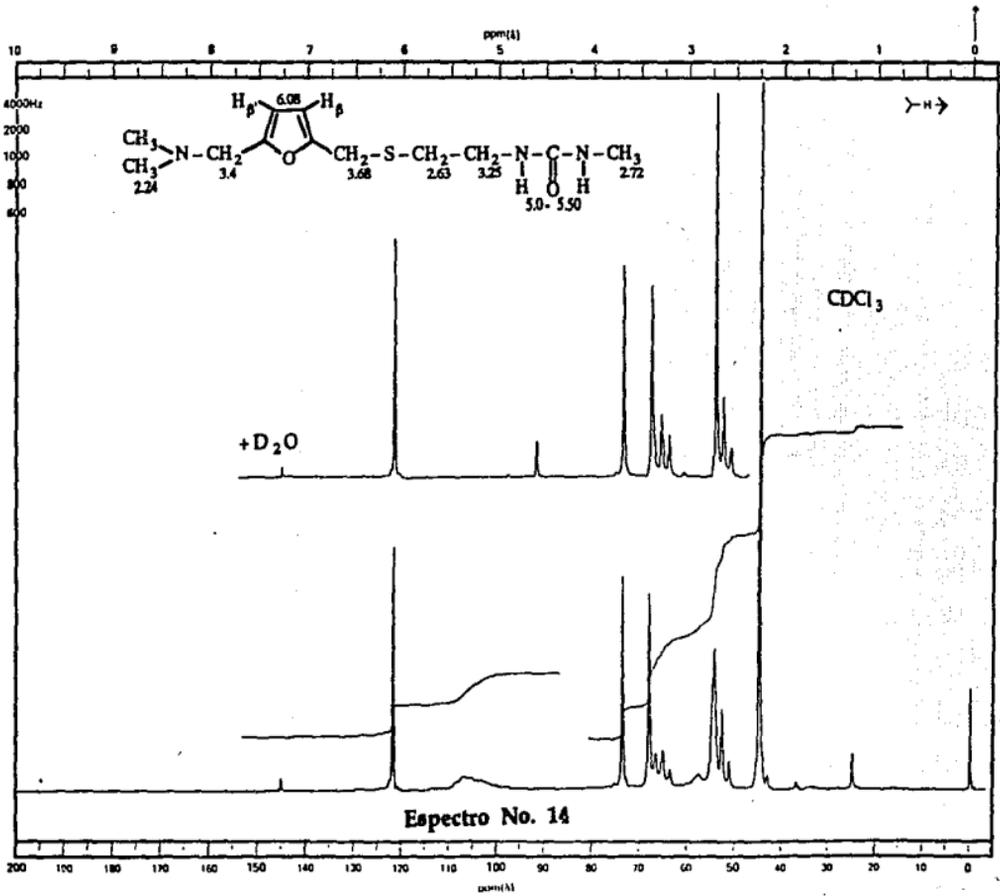
Espectro No. 12



Espectro No. 13

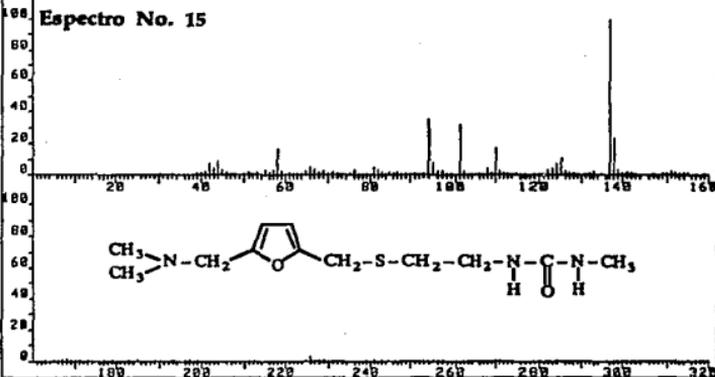
Película.



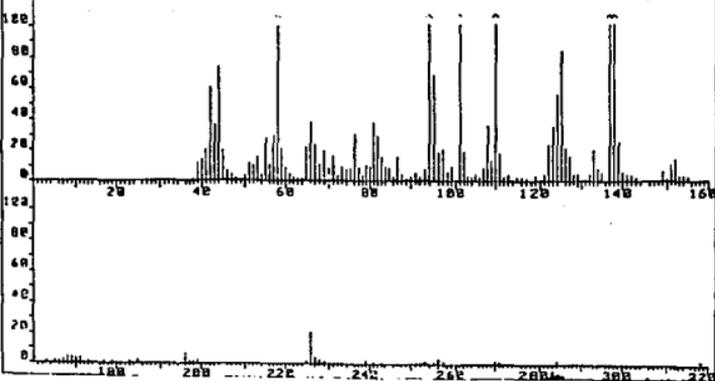


Espectro No. 14

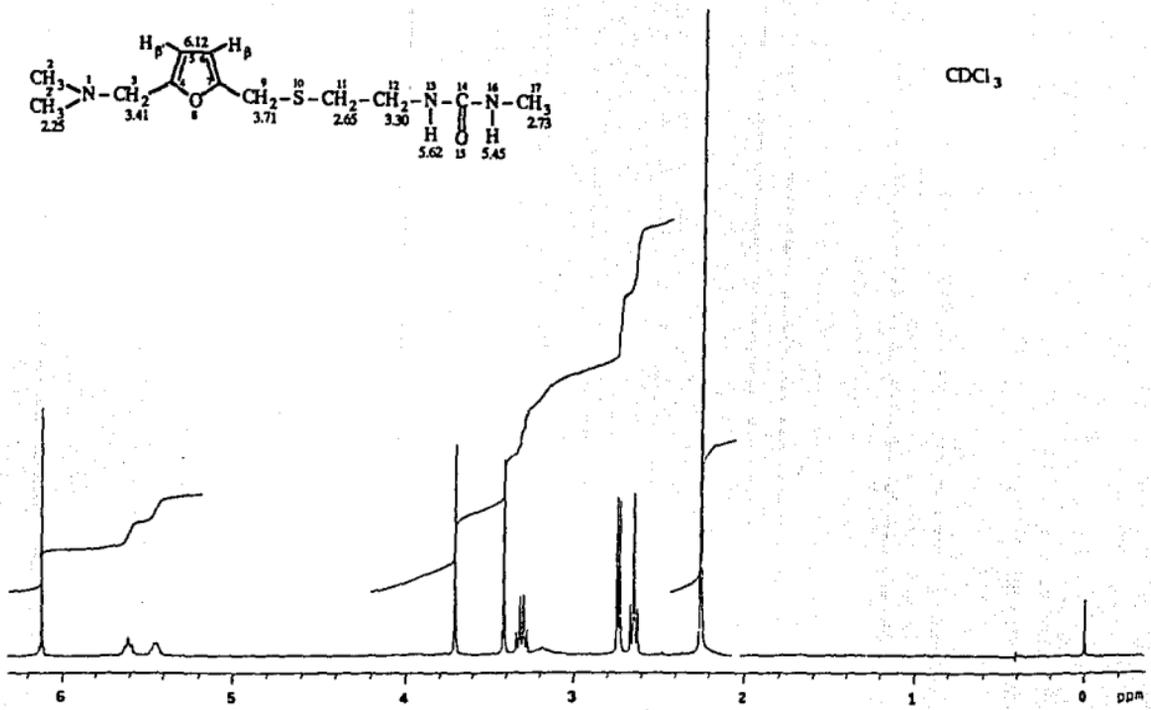
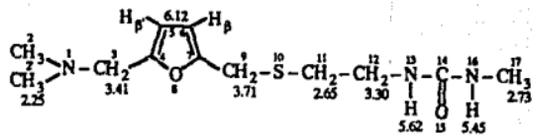
FRN 5818	SPECTRUM 65	RETENTION TIME 4.4
LARGST 4: 137.1, 188.8	94.1, 35.7	181.1, 32.1 138.1, 23.7
LAST 4: 257.1, .3	276.1, .2	271.1, .2 284.1, .2
		PAGE 1 Y = 1.88



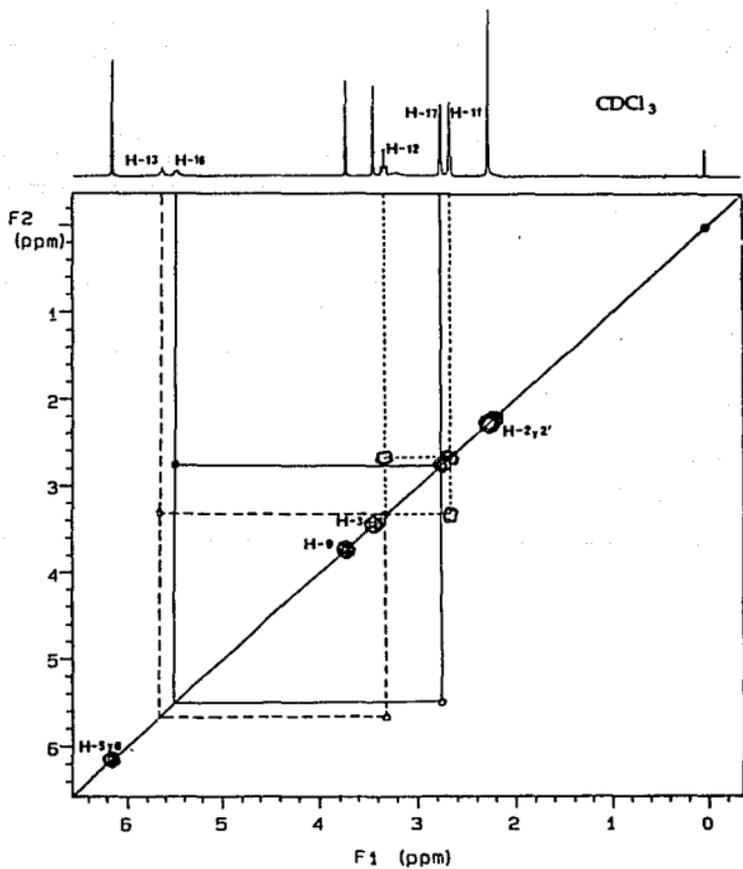
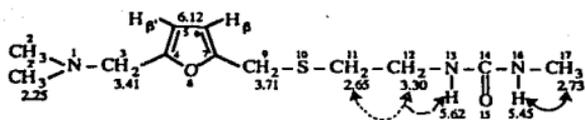
FRN 5818	SPECTRUM 65	RETENTION TIME 4.4
LARGST 4: 137.1, 188.8	94.1, 35.7	181.1, 32.1 138.1, 23.7
LAST 4: 257.1, .3	278.1, .2	271.1, .2 284.1, .2
		PAGE 1 Y = 0.88



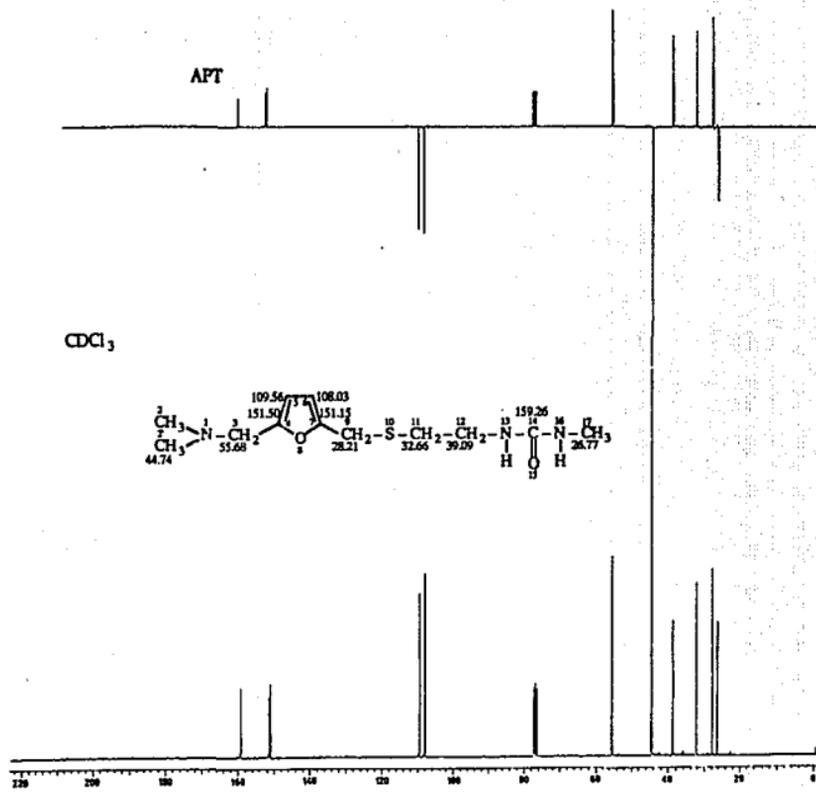
CDCl₃



Espectro No. 16 (¹H - RMN de 300 MHz).



Espectro No. 17 HOMOCOSY



Espectro No. 18 (¹³C - RMN de 75 MHz).