

00573

2
27



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

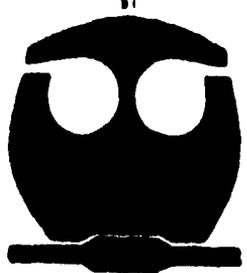
**SINTESIS DE 1-[(2-METOXIETOXI)-METIL]-3-
(ALQUIL)-6-(TIOFENIL)-TIMINA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)**

P R E S E N T A :

Q.F.B. GABRIELA ISLAS GONZALEZ



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

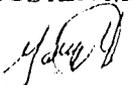
JURADO ASIGNADO

Presidente: Dra. Martha Albores Velasco
Primer vocal: Dr. Guillermo Delgado Lamas
Secretario: Dr. Carlos Rius Alonso
Primer Suplente: Dr. Roberto Martínez
Segundo Suplente: M. en C. José Manuel Méndez S.

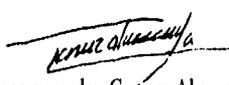
SITIO DONDE SE DESARROLLO:

Instituto de Química UNAM.

SUSTENTANTE:


QFB. Gabriela Islas González

ASESOR DE TESIS


Dr. Raymundo Cruz Almanza

**SINTESIS DE 1-[(2-METOXIETOXI)-
METIL]-3-(ALQUIL)-6-(TIOFENIL)-TIMINA**

Esta tesis se desarrolló en el Instituto de Química, bajo la dirección de los doctores Guillermo Negrón Silva y Raymundo Cruz Almanza, como parte de las actividades de un proyecto de colaboración interinstitucional UAM-UNAM No 400200-5-1348E, subvencionado por CONACyT.

AGRADECIMIENTOS

Deseo de manera muy especial agradecer al Dr. Guillermo Negrón quién además de haber dirigido con acierto la presente tesis como el maestro, también me brindó su amistad y fue el amigo que me apoyó en todo momento.

Quiero agradecer al Dr. Raymundo Cruz por su apoyo, su asesoría y todas las facilidades otorgadas para la realización de esta tesis.

Agradezco también el apoyo y consejos que me brindaron los Doctores Leonardo Breña, Carlos Damián y Marcos Martínez, y a todos mis compañeros del laboratorio 2-2 por hacer de éste no solo el lugar de trabajo.

**A mis padres y a mis hermanos
con todo mi amor**

INDICE

	PAGINA
I RESUMEN	i
II INTRODUCCION	1
III PARTE TEORICA	8
IV DISCUSION DE RESULTADOS	19
V PARTE EXPERIMENTAL	24
VI CONCLUSIONES	34
VII BIBLIOGRAFIA	35
VIII APENDICE	39

RESUMEN

En 1989 se encontró descrita en la bibliografía la actividad inhibitoria de replicación del VIH-1 *in vitro* por la 1-[(2-hidroxietoxi)-metil]-6-(tiofenil)-timina (HEPT), por lo cual se le conoce como inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa (INN's), a este tipo de compuestos.

En la presente tesis se describe la síntesis de análogos de HEPT, del tipo N-alquil-O-metil utilizando timina comercial como producto de partida para el desarrollo de una metodología general de síntesis de N-alquilacionucleósidos.

Se describe también la obtención del HEPT a partir de timina, según lo encontrado en la bibliografía.

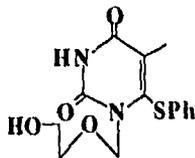
INTRODUCCION

El fenómeno de resistencia del VIH (virus de inmunodeficiencia humana) a las drogas antirretrovirales actualmente disponibles constituye un problema creciente. La aparición de cepas resistentes en el laboratorio o incluso en los pacientes tratados, implica la aparición de una nueva variante genética, debido al tratamiento prolongado con una determinada droga. Las variantes pueden estar en el seno de la población viral inicial, o incluso aparecer después de una mutación en el curso de la replicación viral en presencia de la droga.

Existen dos estrategias, en teoría al menos, para limitar o retardar la aparición de cepas de VIH resistentes. La primera consiste en suspender el tratamiento antes de la aparición de las cepas virales resistentes. La segunda estrategia consiste en asociar moléculas antirretrovirales, que tienen blancos similares (asociación llamada convergente) o no, con la esperanza de obtener un efecto antirretroviral aditivo, incluso sinérgico(1,2).

Dentro de los blancos similares, podemos mencionar a la enzima viral, transcriptasa inversa (TI), que interviene en la transcripción del ARN del genoma viral en ADN complementario(3).

En 1989 se encontró descrita en la bibliografía la actividad inhibitoria de replicación del VIH-1 *in vitro* por la 1-[(2-Hidroxietoxi)-metil]-6-(tiofenil)timina (HEPT) **1**, molécula que posee una estructura de aciclonucleósido y que no necesita que el grupo hidroxilo sea previamente fosforilado para ser activa(4), razón por la cual se conocen a este tipo de compuestos como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNITI's). (Figura 1).



1

Figura 1

Este comportamiento contrasta con el de cinco de los seis medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), para el tratamiento del SIDA, los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NITIs) : 3'-Azido-3'-deoxitimidina (AZT, zidovudina) **2**, 2', 3'-dideoxiinosina (DDI, didanosina) **3**, 2', 3'-Dideoxicitosina (DDC, zalcitabina, HIVID) **4**, 2', 3'-didehidro-3'-deoxitimidina^(5,6,7) (D4T, Stavudina) **5** y (-)-2'-deoxi-3'-tiocitidina⁽⁸⁾ (3TC, Lamiduvine) **6** (Figura 2). La última droga recientemente autorizada, a diferencia de las anteriores, es inhibidora de la proteasa Ro 31-8559 **7** (saquinavir)⁽⁹⁾.

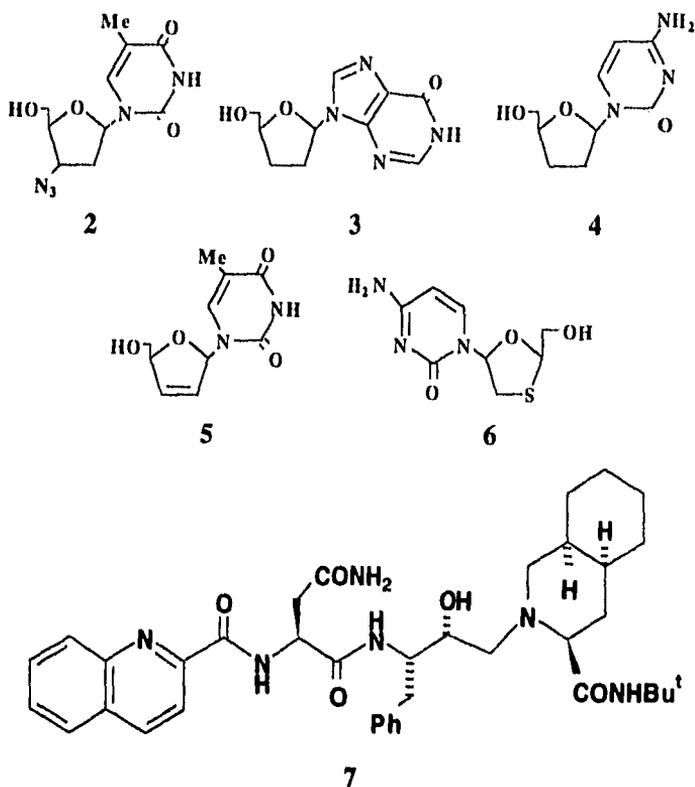


Figura 2

Los NNITIs surgen como resultado de la necesidad de nuevas sustancias, debido a que los tratamientos prolongados con los NITIs han

inducido mutaciones en la enzima transcriptasa inversa y, por lo tanto resistencia a estos NITI's. Son altamente específicos para la enzima viral, y aunque sus estructuras químicas son diversas, muestran modos de acción similares^(10,11).

Mecánicamente los NNITI's difieren de sus antecesores, los nucleósidos inhibidores (NITI's) porque, a diferencia de ellos, que requieren una fosforilación previa para ser activos, los no nucleosídicos, ejercen libremente su acción antiviral una vez que han penetrado a la célula infectada. Estos compuestos difieren también de los nucleósidos inhibidores, porque no actúan competitivamente con respecto al desoxinucleósido trifosfato por el sitio alostérico⁽¹²⁾.

Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa se pueden clasificar de acuerdo a sus características estructurales de la manera siguiente:

Compuestos TIBO:

Esta serie fue descubierta en 1990 por Janssen⁽¹³⁾ y colaboradores a través de un programa de investigación, cuya finalidad era prevenir el efecto citotóxico del VIH-1; sus estructuras se basan en el sistema del tetrahydroimidazo [4, 5,1-j, k]-[1,4]-benzodiazepin-2(1H)-ona (TIBO).

Se dirigió la actividad antiviral del primer compuesto descubierto (R14458) **8** sobre la transcriptasa inversa, modificaciones estructurales de reemplazamiento de alilo del N-6 por 3-metil-2-butenilo, aumenta la potencia 6 veces. El reemplazo de oxígeno por azufre la aumenta 450 veces y la adición de cloro en C-9 añade un factor de 3. El enantiómero puro R82912 **9**, manifiesta una bioactividad 47,000 veces mayor con respecto al primer compuesto descubierto. La habilidad de **9** para inhibir el VIH-2 es significativamente menor que para el VIH-1. Dentro de la serie de compuestos pirrol-(1,2-d)-(1, 4)-benzodiazepin-6-ona **10**, se informa gran selectividad para el VIH-1 con una potencia similar o superior a los compuestos TIBO mas activos. (Figura 3).

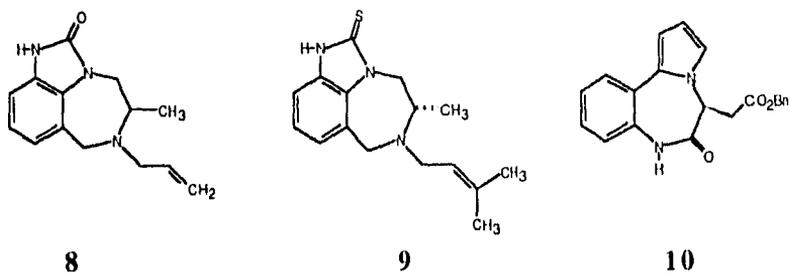
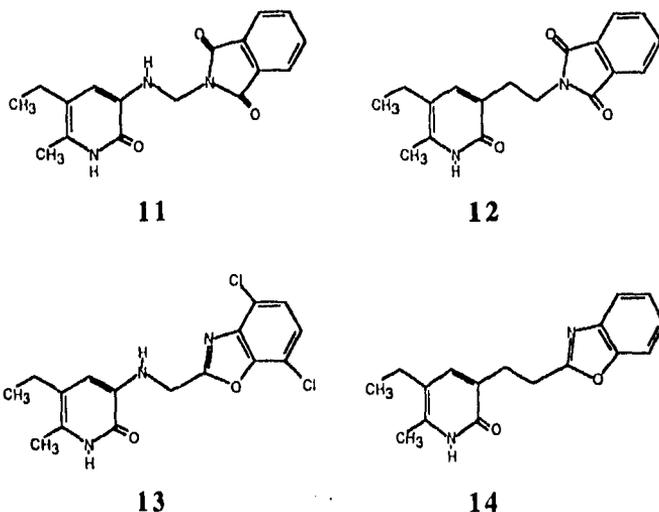
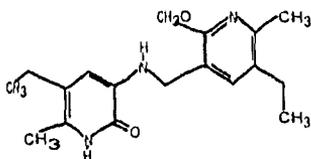


Figura 3

Piridinonas

Estos compuestos son el resultado de un programa desarrollado por Merck^(14,15), con el objetivo de encontrar NNI's, basándose en la estructura de la 2-piridinona **11**; se han realizado múltiples estudios que relacionan estructura-reactividad, encontrándose un incremento de potencia con **13**, **14** y **15**; no así para el compuesto **12**. (Figura 4).



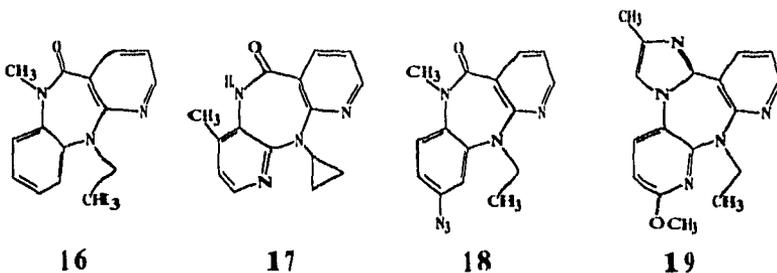


15

Figura 4

Dipirodiazepinonas:

Este grupo de NNIT's proviene de la colección de Boehringer Ingelheim (16,17), están relacionados estructuralmente a la pirenzepina, antagonista al receptor muscarínico. Estos compuestos son altamente selectivos para la isoforma de la transcriptasa inversa. Estudios iniciales condujeron al 6,11-dihidro-11-etil-6-metil-5H-pirido[2, 3-b][1, 5]benzodiazepin-5-ona **16**. Se iniciaron variaciones estructurales para mejorar su actividad y biodisponibilidad, manifestando una actividad superior las series dipiridínicas **17**, **18** y **19**. Las sustituciones en los anillos pirimidínicos no involucran grandes variaciones en la actividad. La neviparina **17** resulta ser el compuesto óptimo, ya que sus efectos citotóxicos se manifiestan cuando su concentración se incrementa en cuatro órdenes de magnitud, a partir de la dosis antiretroviral efectiva. (Figura 5).



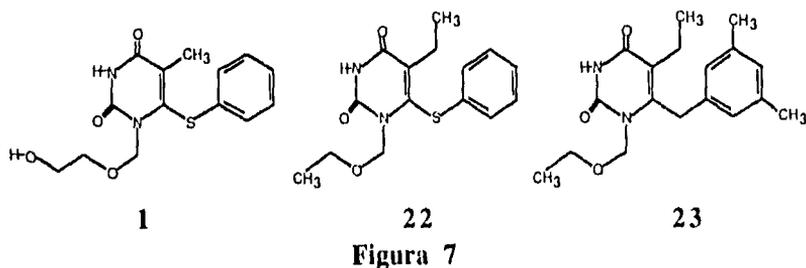
16

17

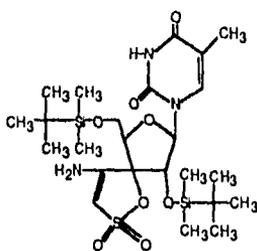
18

19

Figura 5



Otra serie interesante es la de los derivados de timidina como **24**, [2', 5'-bis-O-(*tert*-butildimetilsilil)-3'-espiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxatiol-2''-2''-dióxido)]-β-D-ribofuranosa (TSAO-T), que contiene un anillo de ribosa. Para este espiro nucleósido se encontró que inhibe al VIH en cultivos celulares a concentraciones nanomolares. La estereoquímica del espiro es crítica para su actividad, por el contrario se pueden hacer varias modificaciones a nivel de la base pirimidínica (con derivados de timina, uracilo, citosina y 5-metilcitosina) y se conserva la actividad. Los derivados con sustituyentes en el nitrógeno-3 de la timina son también activos, con la ventaja de que su citotoxicidad se ve disminuida⁽²⁰⁾. Al igual que el HEPT y derivados es un inhibidor selectivo, no competitivo de la transcriptasa inversa del VIH-1, con un bajo perfil citotóxico. (Figura 8).



24

Figura 8

PARTE TEORICA

La necesidad creciente de obtener drogas cada vez mas eficientes en el tratamiento de personas infectadas con el virus VIH y/o enfermos de Sida, ha despertado un interés creciente en la preparación de otro tipo de drogas como son los inhibidores no nucleosídicos; dentro de los cuales los derivados del HEPT ocupan un lugar relevante^(21, 22, 23).

La obtención de análogos del HEPT del tipo 1-[(2-metoxietoxi)-metil]-3-(alquil)-6-(tiofenil)timina tiene como objetivo establecer si la introducción de grupos alquilo: saturados, insaturados y bencílicos en su base timina y la metilación de su función hidroxilo, modifican su actividad anti VIH.

Para llevar a cabo la preparación de los compuestos alquilados, un análisis retrosintético, mostrado en la Figura 9, sugiere en primer lugar efectuar la funcionalización del N-1 de la timina, posterior adición electrofílica del tiofenilo en C-6, terminando con la alquilación de N-3, o en su defecto, efectuar primero la N-3 alquilación para terminar con la adición electrofílica en C-6.

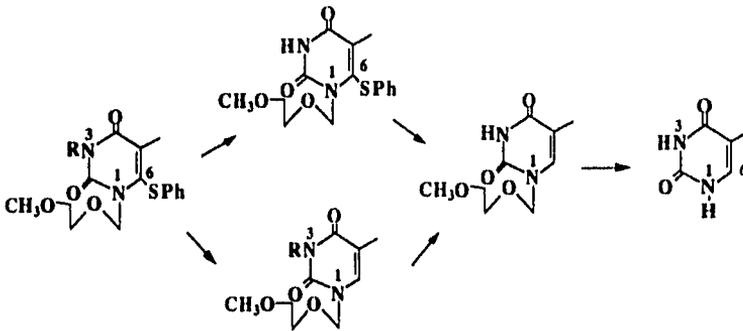


Figura 9

La funcionalización del N-1 de la timina se puede realizar a través de la formación del enolsilil derivado de la misma, con la finalidad de aumentar la nucleofilicidad del sistema pirimidínico.

Los trimetilsilil derivados de las bases tales como uracilo, timina, citosina, N-acetilcitosina, adenina, N-benzoiladenina, guanina, hipoxantina y xantina se obtienen en buenos rendimientos, por tratamientos con hexadimetildisilazano (HMDS) o trimetilelorosilano-trietilamina (TMCS-TEA) en benceno o dioxano⁽²⁴⁾. Las bases pirimidínicas y púricas son moderadamente solubles en disolventes orgánicos y tienen altos puntos de fusión. Los derivados sililados de esas bases se pueden destilar o cristalizar, y son fácilmente solubles en disolventes no polares como benceno, tolueno y tetracloruro de carbono. Fessenden y Crow⁽²⁵⁾ informan que los N-trimetilsililpirroles se descomponen fácilmente y producen pirrol, mediante la adición de cantidades catalíticas de ácidos y bases. Sin embargo, los derivados sililados de las purinas y pirimidinas se descomponen completamente en alcohol o agua, aún en condiciones neutras, regenerándose las bases.

Se encontraron descritos en la bibliografía varios métodos de preparación de nucleósidos modificados, mediante los intermediarios de trimetilsililenol de diferentes bases pirimidínicas.

Contrariamente a lo observado con otros uracilos, en los cuales la alquilación ocurre regioselectivamente en el N-1, es posible alquilar la posición N-3 de los 6-aminouracilos, a través del intermediario trimetilsililenol del 6-aminouracilo, obteniéndose los 6-aminouracilos 3-substituídos correspondientes⁽²⁶⁾. Con la excepción del yoduro de metilo, deben aplicarse condiciones drásticas de reacción. Reactivos tales como bromuro de propargilo y bencilo, necesitan cantidades equimoleculares del ácido de Lewis tricloruro de aluminio. Los halogenuros de alquilo menos reactivos como el bromuro de n-propilo, no reaccionan. (Figura 10).

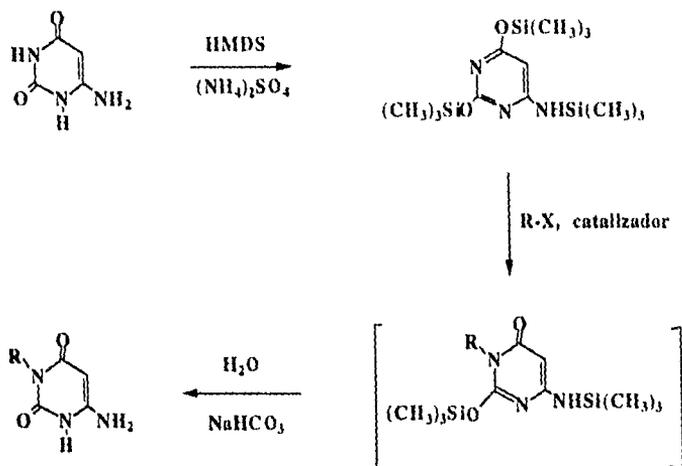


Figura 10

También esta metodología ha sido utilizada para la síntesis de 5-homólogos del AZT, a partir de las 5-alkilimidinas, mediante la formación previa del silileno correspondiente⁽²⁷⁾, en las condiciones descritas anteriormente, el cual se acopla directamente con el metil 5-O-*tert*-butildifenilsilil-2, 3-dideoxi-3-iodo-D-treo-pentofuranósido, la desprotección del hidroxilo en C-5', seguida de una reacción de sustitución nucleofílica con azida de sodio, permite la preparación, con buenos rendimientos, de los derivados correspondientes de AZT. (Figura 11).

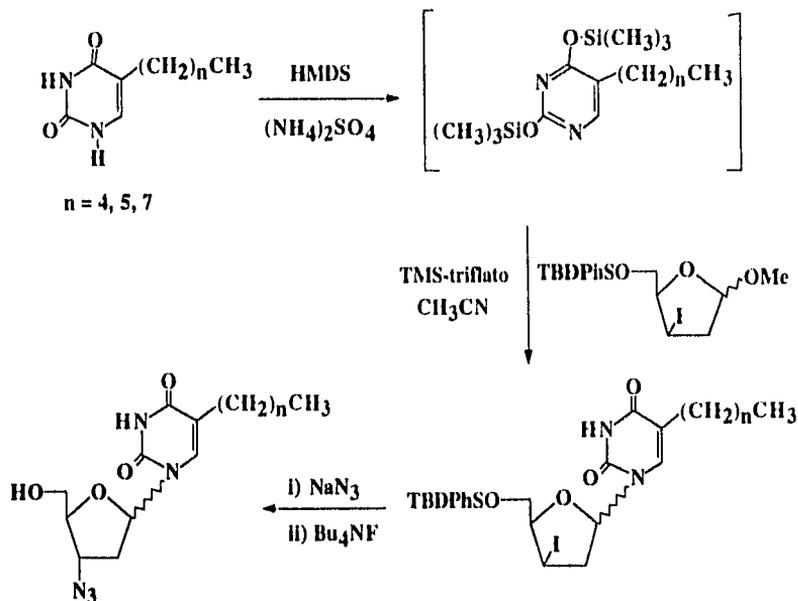


Figura 11

Un método eficiente de alquilación regioselectiva del N-1 de la timina, implica la formación previa del trimetilsileno correspondiente, utilizando cloruro de trimetilsilano en trimetilamina⁽²⁸⁾ a temperatura ambiente, el cual se hace reaccionar directamente con el 1, 3-dibromopropano a 70°C para formar, en 48%, el derivado bromado correspondiente. (Figura 12). Si la reacción se lleva a cabo en las mismas condiciones descritas anteriormente, pero ahora utilizando bromopropano como agente alquilante en lugar del dibromopropano, el rendimiento de la reacción disminuye drásticamente a 15 %.

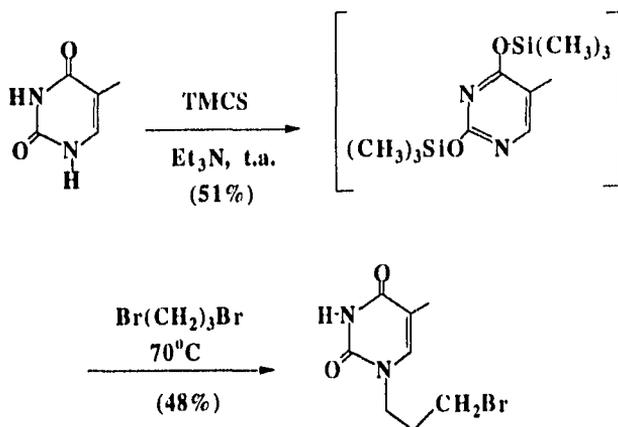
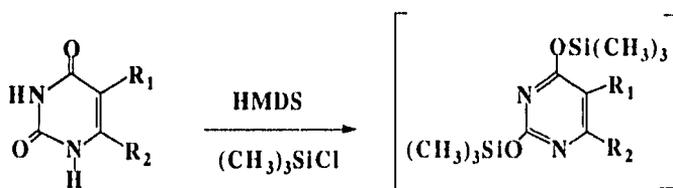


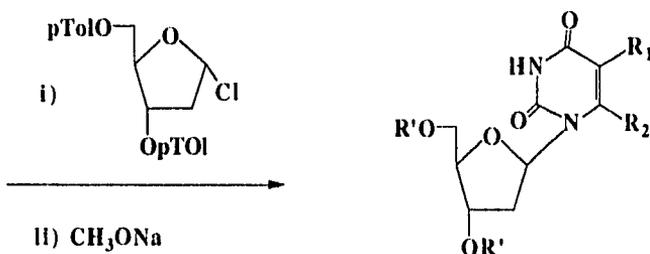
Figura 12

Con el objetivo de preparar nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa con las funciones hidroxilos 3', 5' protegidas⁽²⁹⁾, se encuentra descrita en la bibliografía la formación del trimetilsililenol de la timina-dialquilada, el cual se condensa directamente con cloruro de 2-deoxi-3,5-di-*O*-*p*-toluil-D-eritro-pentosa en cloroformo. La subsecuente desprotección con metóxido de sodio en metanol produce las 5', 6'-disustituidas 2'-deoxiuridinas. (Figura 13).



a) $R_1 = R_2 = (CH_2)_3$

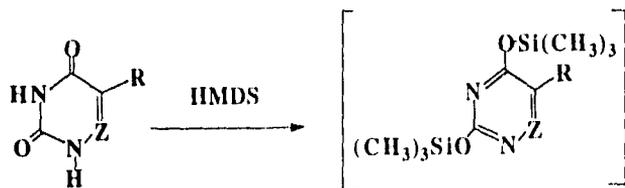
b) $R_1 = R_2 = CH_3$



β -anómero i) $R' = pTol$ ii) $R' = H$
 α - anómero iii) $R' = pTol$ iv) $R' = H$
 α y β anómeros v) $R' = pTol$ vi) $R' = H$

Figura 13

Una serie de nucleósidos acíclicos se sintetizaron a partir de timina, 6-azatimina, uracilo y 6-azauracilo con hexadimetildisilazano en presencia de sulfato de amonio, para posteriormente ser adicionado el 1-benciloxi-2-clorometoxipropano para dar el correspondiente 1-(1-benciloxi-2-propoxi) metil derivado y una cantidad menor de producto benciloximetilado⁽³⁰⁾. (Figura 14).



- a) R = CH₃, Z = CH
- b) R = CH₃, Z = N
- c) R = H, Z = CH
- d) R = H, Z = N

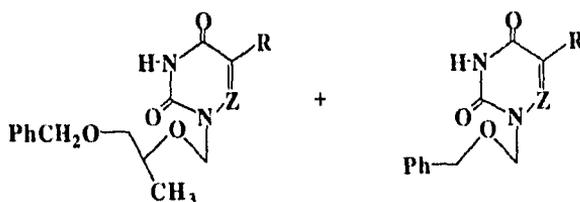


Figura 14

De manera tradicional se utiliza el cloruro de metoximetano (cloruro de MOM) como grupo protector de aminas a través de la formación de los aminoacetales correspondientes⁽³¹⁾. (Figura 15).

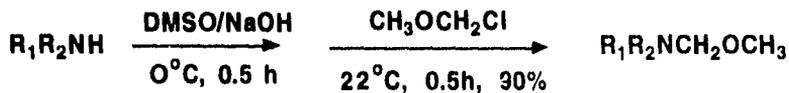


Figura 15

En la química de los nucleósidos se ha recurrido al cloruro de MOM como agente protector del hidroxilo 5' de la ribosa, y últimamente encontramos informado en la bibliografía la formación de N-3-MOM-timina modificada⁽³²⁾. (Figura 16).

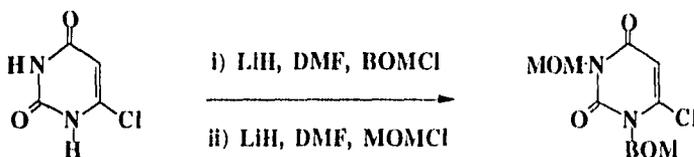


Figura 16

La funcionalización del C-6 de la timina ramificada en el N-1 implica una metalación del C-6, seguida de una adición electrofílica *in situ* del grupo tiofenilo.

Se conoce que la litiación de la trimetilsiliuridina con n-butillitio ocurre en C-5 y C-6 del anillo de uracilo con rendimientos del 28% y 14% respectivamente⁽³³⁾. (Figura 17).

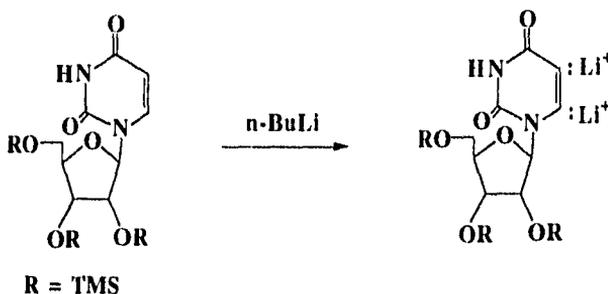


Figura 17

Como se describe en reportes previos concernientes a la preparación de 6-alkiluridinas y 5'-deoxi-6-alkiluridinas, la 2', 3'-O-isopropilidenuridina y la 5'-deoxi-2',3'-O-isopropilidenuridina se metalaron en el C-6 de la base uracilo de manera regioespecífica, por acción de diisopropilamido de litio (LDA), a través de un mecanismo

ácido-base, contando así con una ruta simple y directa para la obtención de uridinas 6-sustituidas⁽³⁴⁾.

La posición C-6 de la uridina puede ser considerada como β en un sistema de enona. Inicialmente, la mayoría de las síntesis estaban basadas en la susceptibilidad de esta posición por las reacciones nucleofílicas, sin embargo, considerando el efecto *Umpolung* (efecto capto-dativo) de reactividad, se desarrolló una nueva estrategia que permite un método general de introducción de electrófilos a especies aniónicas⁽³⁵⁾ en C-6. Mediante estudios de metalación de derivados de uridina, se encontró que la litación de la 2',3'-O-isopropilideno-5'-O-metoximetiluridina, (Figura 18), con 2.5 equivalentes de LDA, ocurre regioespecíficamente en la posición C-6, y el derivado dilitiado es muy soluble en THF. Se utilizó al disulfuro de fenilo para evaluar la metalación. Se obtuvo 82.7% de producto C-6 monotiofenilado y 5.3% del disustituido, indicándonos que la metalación fue de 88.0%. (Figura 18).

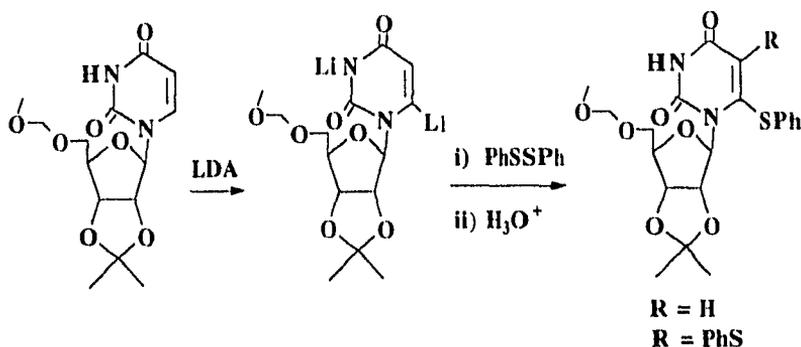


Figura 18

Los derivados N-alquilados de las bases pirimidínicas se obtienen mediante reacciones de sustitución nucleofílicas con los correspondientes derivados halogenados.

Los nucleósidos pueden ser desprotonados en el N-3 de la base en medio alcalino, los aniones de pirimidín nucleósidos pueden actuar como

nucleófilos en reacciones de sustitución, permitiendo la preparación, en medios no acuosos, de derivados N-3 aril de uridinas y timinas⁽³⁶⁾ con tiempos de reacción prolongados que oscilan entre las 48 y 132 horas, con temperaturas de reacción mínimas de 20°C y máxima 90°C, utilizando como disolventes de cloroetano y acetonitrilo con rendimientos entre 15% y 91%. (Figura 19).

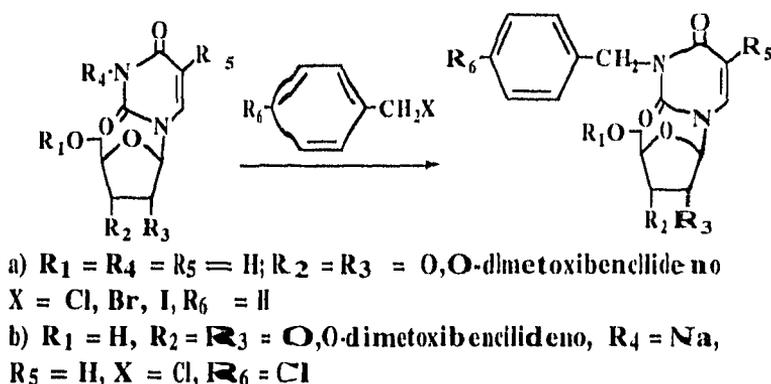
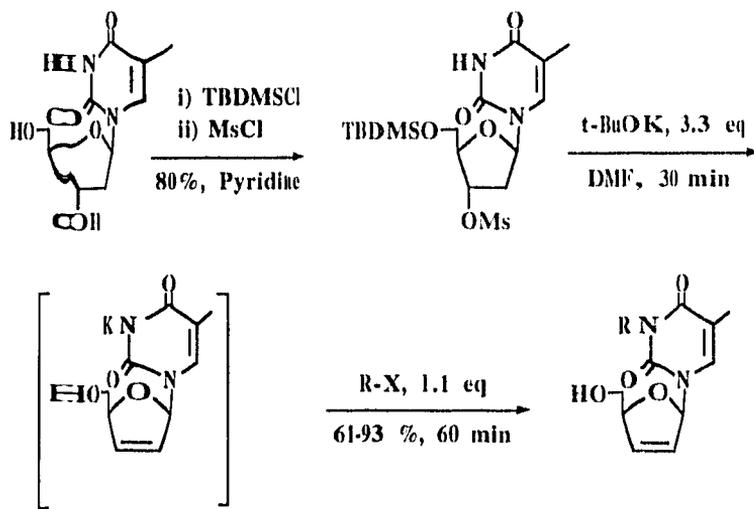


Figura 19

La preparación de análogos alquilados de los nucleósidos inhibidores de transcriptasa in versa, ha despertado gran interés farmacológico habiéndose demostrado que en el caso de los N-alkil AZT, estos análogos conservan sus propiedades antivirales, disminuyéndose los efectos tóxicos colaterales del AZT⁽³⁷⁾.

Recientemente se informó⁽³⁸⁾ la síntesis directa de derivados N-alkilados del D4T, el cual se obtiene directamente mediante una reacción en un solo paso, a partir de la timidina comercial con cloruro de dimetil-*ter*butilsilicio y cloruro de mesilo en piridina como disolvente a temperatura ambiente, en un tiempo no mayor a los treinta minutos. La 5'-O-*ter*butildimetilsililo-3'-O-mesiltimidina obtenida se hace reaccionar con *ter*-butóxido de potasio anhidro en dimetilformamida, obteniéndose directamente la sal de potasio del D4T, la cual se hace reaccionar *in situ* con un agente alquilante del tipo de los derivados halogenados, lográndose

la alquilación regioselectiva del N-3 de la timina. Esta última etapa de la reacción se lleva a cabo en condiciones suaves y tiempos de reacción cortos (temperatura ambiente y 60 minutos). (Figura 20).



a: R = metil, b: R = etil, c: R = propil, d: R = alil, e: R = isobutil,
f: R = bencil, g: R = prenil

Figura 20

éteres respectivos bajo condiciones no prácticas en rendimientos cuantitativos⁽⁴⁰⁾. (Figura 22).

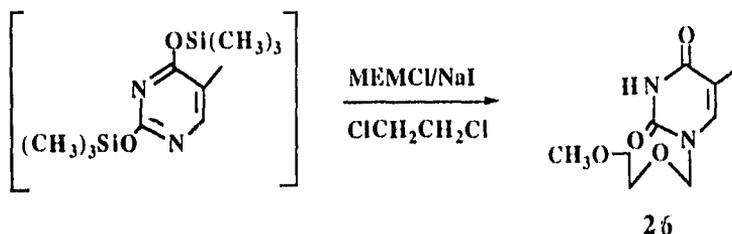


Figura 22

Se realizó la alquilación utilizando cuatro diferentes halogenuros de alquilo (yoduro de metilo y los bromuros de alilo, propargilo y prenilo), NaI en cantidades equimoleculares en el caso de los bromuros y como base *tert*-butóxido de potasio anhidro en dimetilformamida, a temperatura ambiente y tiempos de reacción cortos, para producir 1-[(2-metoxietoxi)-metil]-3-(alquil)timina **27** con rendimientos que varían de 57-80%. (Figura 23).

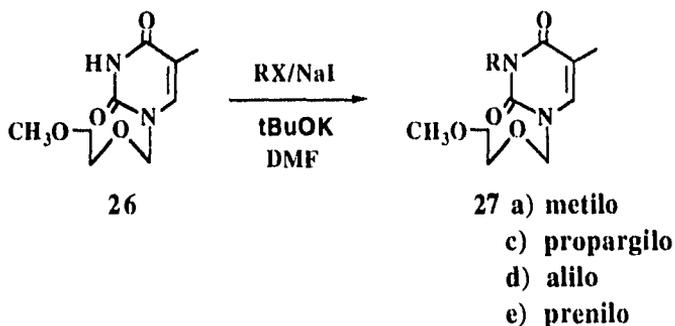


Figura 23

A continuación se llevó a cabo la metalación del C-6 de la timina con LDA (recien preparado) en tetrahidrofurano anhidro a -78°C y posterior adición del electrófilo difenildisulfuro, obteniéndose 1-[(2-metoxietoxi)-metil]-3-(alquil)-6-(tiofenil)timina **28** en bajos rendimientos,

probablemente debido a la pérdida de la planaridad de la timina por la presencia del sustituyente alquilo en el N-3. (Figura 24).

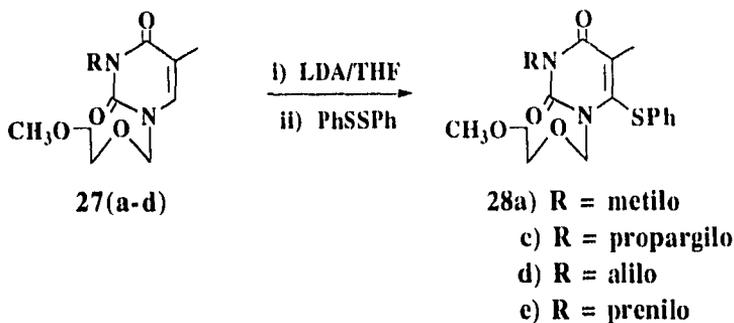


Figura 24

Debido a lo anteriormente expuesto, se modificó el esquema original de síntesis, llevándose a cabo previamente la metalación en C-6 de la base timina del compuesto **26** por el método descrito anteriormente, obteniéndose el 1-[(2-metoxietoxi)metil]-6-(tiofenil)timina con un rendimiento del 60 % a partir de la timina. (Figura 25).

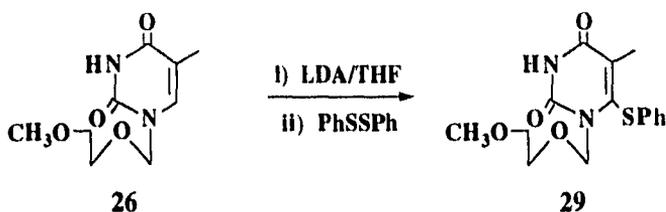


Figura 25

En la etapa final de esta síntesis se aplicó una extensión de la metodología de alquilación desarrollada en nuestros laboratorios⁽³⁸⁾ para la preparación de N-alquil D4T. Se utilizaron como agentes alquilantes a los siguientes derivados halogenados: yoduro de metilo y etilo, los bromuros de alilo, propargilo, prenilo y bencilo, *tert*-butóxido de potasio anhidro y

NaI en cantidades equimoleculares para los derivados bromados en dimetilformamida a temperatura ambiente y tiempos cortos de reacción se lograron preparar los 1-[(2-metoxietoxi)-metil]-3-(alquil)-6-tiofenil)timina **28** con rendimientos que oscilan entre el 60 y 95 %. (Figura 26).

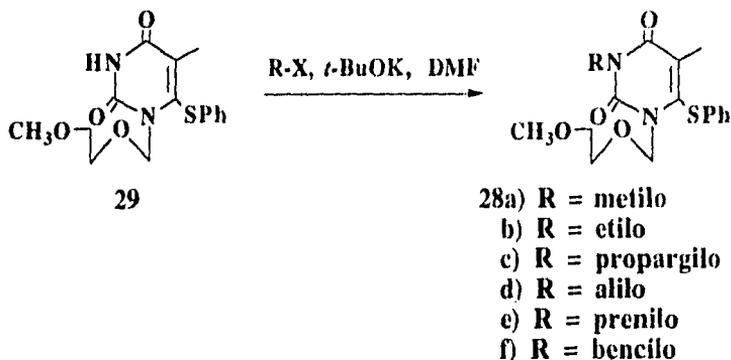
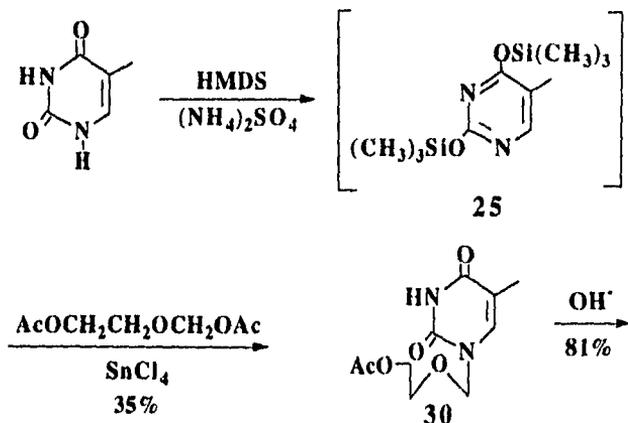


Figura 26

Utilizando como materia prima la timina comercial, se procedió a la preparación del HEPT^(41,42,43), de acuerdo con el esquema de síntesis que se describe en la figura 27, con el objeto de utilizarlo como patrón de referencia en la determinación de las actividades anti VIH de sus análogos O-Metil-N-Alquil.



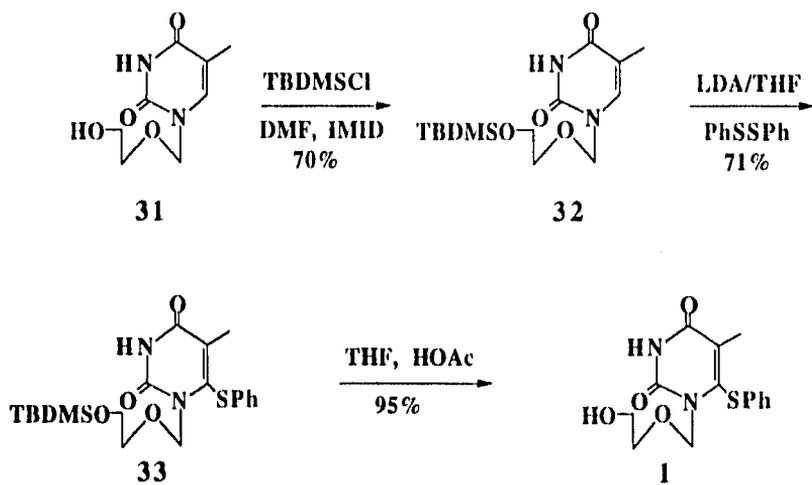


Figura 27

PARTE EXPERIMENTAL

La pureza de los productos y el monitoreo de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina (CCF), empleando cromatoplasmas de silicagel Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm de espesor con indicador de fluorescencia, utilizando como revelador una lámpara de luz ultravioleta.

La purificación de los productos se llevó a cabo por cromatografía en columna, las cuales emplearon silicagel Merck 60 (70-230 mallas).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no fueron corregidos.

Los espectros de RMN ^1H se realizaron en los espectrómetros Gemini 200 y Varian VXR-300S; el disolvente empleado fue cloroformo deuterado (CDCl_3) y como referencia se empleó el tetrametilsilano (TMS). Las abreviaciones empleadas para denotar la multiplicidad de las señales son: s, señal simple; d, señal doble; dd, señal doble de doble; t, señal triple; c, señal cuádruple; m, señal múltiple. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm).

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet Ft-5SX, y en un equipo Perkin Elmer 283B

Los espectros de masas de alta y baja resolución se registraron en un equipo Jeol JMS-AX 505 HA y las técnicas utilizadas se especifican para cada compuesto.

Preparación del 1-[(2-metoxietoxi)metil]-timina **26**.

En un matraz de dos bocas se colocaron 5.0 g (40 mmol) de timina, 80 ml de HMDS y una cantidad catalítica de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, se calentó a temperatura de reflujo bajo condiciones anhidras y atmósfera de nitrógeno hasta que una solución clara se obtuvo (3 h. aprox.). El exceso de HMDS se eliminó por destilación (primero a presión atmosférica y después a vacío), 3.8 ml (33 mmol) de cloruro de MEM y cantidades catalíticas de NaI se adicionaron en 70 ml de 1,2-dicloroetano, se calentó a reflujo y se siguió el curso de la reacción por CCF.

La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y el producto se aisló por cromatografía en columna en una mezcla de AcOEt:hexano (7:3); se obtuvieron 4.73 g de un sólido con un $\text{pf}=103-105^\circ\text{C}$ (79.8% de rendimiento)

RMN ^1H (300 MHz) δ : 1.94 (d, 3H, $J=1.2$, 5-Me); 3.38 (s, 3H, OCH_3); 3.53 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.74 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.19 (s, 2H, OCH_2N); 7.17 (c, 1H, $J=1.2$, 6-H)

EM (IQ) m/z : 215 [$\text{M}^+ + 1$]; 139 [PB]; 89

IR (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$: 3030-2960, 1700, 1650, 1430, 1090 cm^{-1}

Método general de 1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-alkultimina **27**

A una mezcla de 1-[(2-metoxietoxi)metil]-timina **26** (0.150 g, 0.701 mmol), t-BuOK (0.172 g, 1.54 mmol) en DMF (10 ml) bajo atmósfera inerte y condiciones anhidras, se le agregó a 0°C 3 eq. del halogenuro de alquilo, se agitó durante 5 minutos a 0°C para completar la reacción a temperatura ambiente (se siguió el curso de ésta por CCF). Se evaporó la DMF a sequedad extrayéndose el producto de la mezcla de reacción con MeOH/ CH_2Cl_2 al 10%. El producto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de MeOH/ CH_2Cl_2 variando la relación como a continuación se indica:

1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-metiltimina **27 a.** se purificó con una mezcla de MeOH/ CH_2Cl_2 al 8%. Se obtuvieron 0.070 g, (43% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz) δ : 1.90 (d, 3H, $J=1.5$, 5-Me), 3.31 (s, 3H, NCH_3), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.50 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.17 (s, 2H, NCH_2O), 7.11 (c, 1H, $J=1.2$, 6-H).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 12.95 (c), 27.88 (c), 58.97 (c), 68.75 (t), 71.54 (t), 110.55 (s), 136.89 (d), 151.94 (s), 163.75 (s).

EM (IE) m/z : 228 [M^+]; 169, 153, 140, 89, 59 [PB].

IR (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$: 1704.83, 1672.18, 1644.68, 1468.45, 1091.84 cm^{-1}

1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-propargiltimina **27 c.**- se purificó con una mezcla de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 10%, se obtuvo el 36.5% de rendimiento.

RMN ^1H (300 MHz) δ : 1.91 (d, 3H, $J=1.2$, 5-Me), 2.17 (t, 1H, $J=2.4$, $\text{HC}=\text{C}$), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.68 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.67 (d, 2H, $J=2.4$, $=\text{CCH}_2\text{N}$), 5.18 (s, 2H, NCH_2O), 7.13 (d, 1H, $J=1.2$, 6-H).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 12.83 (c), 30.40 (t), 58.93 (c), 68.89 (t), 70.52 (t), 71.46 (t), 110.73 (s), 137.37 (d), 151.04 (s), 162.51 (s).

EM (IE) m/z : 252 [M^+], 193, 177, 164, 110, 89, 59 [PB].

IR (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$: 3309.27, 1710.96, 1671.3, 1655.56, 1449.1, 1091.43 cm^{-1}

1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-aliltimina **27 d.**- se purificó con una mezcla de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{CH}_2$ al 9% se obtuvo 0.040 g de producto (39% de rendimiento).

RMN ^1H (300MHz) δ : 1.90 (d, 3H, $J=1.20$, 5-Me), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.68 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.51 (dt, 2H, $J=1.5$ y 5.7 , $=\text{CHCH}_2\text{N}$), 5.17 (s, 2H, NCH_2O), 7.17 (c, 1H, $J=1.20$, 6-H).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 12.92 (c), 43.33 (t), 58.96 (c), 66.68 (t), 71.51 (t), 76.58 (t), 110.75 (s), 117.82 (t), 131.66 (d), 137.14 (d), 151.54 (s), 163.32 (s).

EM (IE) m/z : 254 [M^+], 195, 178, 89, 59 [PB]

IR (CHCl₃) λ_{máx}: 1704.97, 1672.54, 1651.0, 1449.57, 1089.024 cm⁻¹

1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-preniltimina **27** e.- se purificó con una mezcla de MeOH/CH₂Cl₂ al 9%, se obtuvo el 59% de rendimiento

RMN ¹H (300 MHz) δ: 1.70 (d, 3H, J=1.2, CH₂-C=CH); 1.82 (d, 3H, J=0.9, CH₃C=CH); 1.93 (d, 3H, J=1.2, 5-Me); 3.37 (s, 3H, OCH₃); 3.53 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 3.72 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 4.53 (d, 2H, J=6.9, CCH₂N); 5.23 (m, 1H, (CH₃)₂C=CH); 7.12 (c, 1H, J=1.2, 6H).

EM (IE) m/z : 282 [M⁺], 206, [PB], 110, 89, 59.

IR (CHCl₃) λ_{máx}: 1704.546, 1646.4, 1449.3161, 1092.865 cm⁻¹

Método general de obtención de 1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-alkil-6-tiofeniltimina **28**.

En un matraz de bola se pusieron 0.5 g (1.53 mmol) de 1-[(2-metoxietoxi)metil]-6-tiofeniltimina **29** 0.25 g (2.29 mmol, 1.5 eq.) de t-BuOK y 1.15 g (7.65 mmol, 5 eq.) de NaI para los derivados bromados en 40 ml de DMF bajo atmósfera de nitrógeno y en condiciones anhidras. Posteriormente se agregó a 0°C, 5 eq. del halogenuro de alquilo. Después de 5 min se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 2 h más. Se evaporó a sequedad y los productos se purificaron por cromatografía en columna con una mezcla de AcOEt:hexano, variando la relación como a continuación se indica:

1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-metil-6-tiofeniltimina **28 a**.- se purificó con una mezcla de AcOEt:hexano (7:3); se obtuvieron 0.340 g (81.5% de rendimiento).

RMN ¹H (200 MHz) δ: 2.08 (s, 3H, 5-Me); 3.32 (s, 3H, OCH₃); 3.39 (s, 2H, CH₂N); 3.44 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 3.71 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 5.64 (s, 2H, NCH₂O); 7.17 (m, 5H, SPh).

RMN ¹³C (75 MHz) δ: 14.47 (c); 28.54 (c); 58.81 (c); 68.62 (t); 71.54 (t); 76.04 (t); 119.11 (s); 127.09 (d); 127.75 (d); 129.56 (d); 132.98 (s); 143.71 (s); 152.07 (s); 162.34 (s).

EM m/z : 336 [M⁺], 261, 248, 123, 109, 89, 59 [PB]

Alta resolución calculado para C₁₆H₂₀N₂O₄S m/z: 336.1144

encontrado m/z : 336.1143

Error [ppm] : -0.2

IR (CHCl₃) λ_{máx}: 2924.8, 1702.09, 1653.76, 1451.5, 1091.76, 1023.4 cm⁻¹

1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-etil-6-tiofeniltimina **28 b**.- se purificó con una mezcla de AcOEt:hexano (7:3); se obtuvieron 0.440 g (85% de rendimiento).

RMN ¹H (200 MHz) δ: 1.25 (t, 3H, J=7.14, CH₃CH₂); 2.07 (s, 3H, 5-Me); 3.32 (s, 3H, OCH₃); 3.44 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 3.71 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 4.05 (c, 2H, J=7.14, NCH₂CH₃); 5.63 (s, 2H, OCH₂N); 7.25 (m, 5H, SPh).

RMN ¹³C (75 MHz) δ: 12.60 (c); 14.43 (c); 37.25 (t); 58.91 (c); 68.62 (t); 71.55 (t); 75.99 (t); 119.31 (s); 127.06 (d); 127.7 (d); 129.562 (d); 133.01 (s); 143.67 (s); 151.70 (s); 161.93 (s).

EM m/z : 350 [M⁺], 275, 262, 123, 110, 89, 59 [PB]

Alta resolución calculado para C₁₇H₂₂N₂O₄S m/z: 350.1300

encontrado m/z: 350.1318

Error [ppm] : +5.2

IR (CHCl₃) λ_{máx}: 1701.96, 16522.23, 1443.42, 1092.89, 1023.64 cm⁻¹

1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-propargil-6-tiofeniltimina **28 c**.- se purificó con una mezcla de AcOEt:hexano (8:2); se obtuvieron 0.350 g (80.4% de rendimiento).

RMN ¹H (200 MHz) δ: 2.01 (s, 3H, 5-Me); 2.21 (t, 1H, J=2.46, H-C≡C); 3.32 (s, 3H, CH₃O); 3.45 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 3.73 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 4.75 (d, 2H, J=2.48, C≡CCH₂N); 5.65 (s, 2H, OCH₂N); 7.25 (m, 5H, SPh).

EM m/z : 360 [M⁺], 285, 272, 123, 109, 89 [PB], 59

Alta resolución calculado para $C_{18}H_{20}N_2O_4S$ m/z: 360.1144
 encontrado m/z: 360.1144
 Error [ppm] : +0.0

IR (CHCl₃) $\lambda_{\text{máx}}$: 3262.47, 2125.66, 1704.9, 1651.71, 1434.7, 1090.3 cm^{-1}

1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-alil-6-tiofeniltimina **28 d.**- se purificó con una mezcla de AcOEt:hexano (6:4); se obtuvieron 0.530 g (94.5% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz) δ : 2.07 (s, 3H, 5-Me); 3.32 (s, 3H, OCH₃); 3.44 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 3.71 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 4.59 (dt, 2H, J=6.0, 1.2, Hd); 5.64 (s, 2H, OCH₂N); 5.91 (dct, 1H, J=6.0, 10.2, 16.4, Hc); 7.26 (m, 5H, SPh)

RMN ¹³C (75 MHz) δ : 14.41 (c); 44.02 (t); 58.88 (c); 71.49 (t); 118.15 (t); 119.19 (s); 127.10 (d), 127.80 (d); 129.56 (d); 131.31 (d); 144.01 (s); 151.64 (s); 161.76 (s)

EM m/z : 362 [M⁺], 287, 274, 123, 109, 89, 59 [PB]

Alta resolución calculado para $C_{18}H_{22}N_2O_4S$ m/z: 362.1300
 encontrado m/z : 362.1297
 Error [ppm] : -0.8

IR (CHCl₃) $\lambda_{\text{máx}}$: 3079.55, 1701.72, 1650, 1436.62, 1091 cm^{-1}

1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-prenil-6-tiofeniltimina **28 e.**- se purificó con una mezcla de AcOEt:hexano (8:2); se obtuvieron 0.510 g (94% de rendimiento).

RMN ¹H (200 MHz) δ : 1.71 (d, 3H, J=0.88, CH₃C=CH); 1.83 (d, 3H, J=0.82, CH₃C=CH); 2.07 (s, 3H, 5-Me); 3.32 (s, 3H, OCH₃); 3.44 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 3.71 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 4.55 (d, 2H, J=6.96, C=CHCH₂N); 5.26 (t, 1H, J=6.98, (CH₃)₂C=CH); 5.63 (s, 2H, OCH₂N); 7.25 (m, 5H, SPh).

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 14.52 (c); 18.05 (c); 25.69 (c); 40.32 (t); 58.93 (c); 68.62 (t); 71.57 (t); 76.04 (t); 118.12 (d); 119.37 (s); 127.09 (d); 127.90 (d); 129.59 (d); 133.05 (s); 137.15 (s); 143.72 (s); 151.85 (s); 162.03 (s)

EM m/z : 390 [M⁺], 314 [PB], 223, 123, 110, 89, 59.

Alta resolución calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ m/z : 390.1613

encontrado m/z: 390.1633

Error [ppm] : +5.0

IR (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$: 1703.69, 1651.96, 1439.92, 1090.9 cm^{-1}

1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-bencil-6-tiofeniltimina **28 f.**- se purificó con una mezcla de AcOEt:hexano (1:1), se obtuvieron 0.380 g (60% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz) δ : 2.07 (s, 3H, 5-Me); 3.29 (s, 3H, CH_3O); 3.42 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.69 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.15 (s, 2H, CH_2Ph); 5.63 (s, 2H, OCH_2N); 7.25 (m, 8H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}$ e Hm, Hp de $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 7.50 (dd, 2H, $J=1.8, 8.1$, Ho de $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)

RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 14.56 (c); 45.19 (t); 58.19 (c); 68.63 (t); 71.49 (t); 76.10 (t); 119 (s); 127.13 (d); 127.65 (d); 127.87 (d); 128.36 (d); 129.10 (d); 129.59 (d); 132.88 (s); 136.48 (s); 144.14 (s); 152.04 (s); 162.13 (s).

EM m/z : 412 [M⁺], 336, 324, 233, 123, 91, 89, 59 [PB]

Alta resolución calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ m/z: 412.1457

encontrado m/z: 412.1461

Error [ppm] : +1.1

IR (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$: 3061.75, 3033.2, 1702.05, 1652, 1438.76, 1090.57 cm^{-1}

Preparación del 1-[(2-metoxietoxi)metil]-6-tiofeniltimina **29**.

En un matraz de bola se disolvieron en 20 ml de THF anh. 3.7 g (35.04 mmol) de LDA (recién preparado) bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó lentamente a -70°C 2.5 (11.68 mmol) de 1-[(2-metoxietoxi)metil]-timina **26** cuidando que no aumentara la temperatura, y se dejó en agitación durante 1.5 h. Posteriormente la mezcla de reacción se hizo reaccionar con

6.07 g (29.22 mmol) de difenilsulfuro durante 2h a la misma temperatura, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se neutralizó con ácido acético hasta pH=7. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto por cromatografía en columna con una mezcla de AcOEt:hexano (7:3), se obtuvieron 2.25 g (59% de rendimiento) del producto sólido con un $pf=101-103^{\circ}C$.

RMN 1H (300 MHz) δ : 2.01 (s, 3H, 5-Me); 3.30 (s, 3H, OCH₃); 3.43 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 3.71 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O) 5.59 (s, 2H, OCH₂N); 7.23 (m, 5H, SPh).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 13.76 (c); 58.85 (c); 68.57 (t); 71.40 (t); 75.09 (t); 119.87 (s); 127.16 (d); 127.87 (d); 129.56 (d); 132.76 (s); 146.14 (s); 151.46 (s); 162.81 (s)

EM (IE) m/z : 322 [M⁺], 234, 123, 109, 89 [PB], 59.

IR (CHCl₃) $\lambda_{m\acute{a}x}$: 3187.63, 3016.35, 1682.99, 1441.57, 1086.69 cm^{-1}

Método general de obtención de 1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-alkuil-6-tiofeniltimina **28**

A una solución de LDA (0.310 mmol) en THF anh. (10 ml) se le adicionó una solución de 1-[(2-metoxietoxi)metil]-3-alkuilitimina **27** (0.050 g, 0.22 mmol) en THF anh. (10 ml); el proceso de formación del carbanión se llevó acabo bajo atmósfera inerte y en condiciones anhidras sin exceder la temperatura de los $-70^{\circ}C$. Después de una hora de agitación se le adicionó una solución de difenilsulfuro (0.091 g, 0.44 mmol), cuidando que la temperatura no excediera $-70^{\circ}C$ durante 1 h más de agitación.

Se evapora a sequedad el disolvente y se purificó por cromatografía "flash" con una mezcla de AcOEt/Hexano 1:1. Los rendimientos obtenidos son muy bajos (10-15%).

Preparación de 1-[(2-acetoxietoxi)metil]-timina **30**

En un matraz de bola se agregaron a 3 g (23.7 mmol) de timina, sulfato de amonio en cantidades catalíticas y hexametildisilazano (50 ml). La mezcla se refluxó en condiciones anhidras hasta obtener una solución

clara, se eliminó el exceso de hexametildisilazano destilando a presión reducida para obtener el intermediario sililado el cual se disolvió en 30 ml de 1,2-dicloroetano seco y se mezcló con acetoxietoximetilenacetato. La mezcla se enfrió a 0°C y se adicionaron 0.550 ml de SnCl₄ (4.74 mmol), se dejó alcanzara la temperatura ambiente y se dejó en agitación toda la noche.

Se vació a una mezcla de solución saturada de NaHCO₃:CH₂Cl₂ (1:2). La emulsión resultante se eliminó por filtración a través de celita. A la fase acuosa se le hicieron extracciones con acetato de etilo, la mezcla de fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anh., se evaporó el disolvente produciéndose un residuo aceitoso que al tratarse con eter se obtuvo el producto en forma de cristales incoloros con un pf=117-120°C. Se obtuvieron 1.5 g (26% de rendimiento)

RMN ¹H (300 MHz) δ : 1.92 (d, 3H, J=1.2, 5-Me); 2.04 (s, 3H, CH₃COO); 3.76 (m, 2H, CH₃OCH₂CH₂O); 5.14 (s, 2H, OCH₂N); 7.11 (s, 1H, 6-H); 8.48 (s, 1H, NH).

EM (IE) m/z : 242 [M+], 155, 139 (PB), 87.

Preparación de 1-[(2-hidroxi)metil]-timina **31**

En un matraz de bola se disolvieron 1.5 g (6.2 mmol) de 1-[(2-acetoxietoxi)metil]-timina **30** en 50 ml de metanol y se agregaron 10 ml de NaOH 1N, se dejó en agitación toda la noche a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl diluído. Se evaporó el disolvente y se extrajo el producto de las sales con MeOH/CH₂Cl₂ al 15%. El producto se recrystalizó en CH₂Cl₂ obteniéndose 1g (80% de rendimiento) con un pf=134-136°C.

RMN ¹H (300 MHz) δ : 1.76 (s, 3H, 5-Me); 3.51 (d, 4H, CH₃OCH₂CH₂); 4.54 (sa, 1H, OH); 5.06 (s, 2H, OCH₂N); 7.36 (d, 1H, 6-H).

EM (IE) m/z : 200 [M+], 139, 126 (PB), 96.

Preración de 1-[[2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etoxi]metil]-timina **32**.

En un matraz de bola se disolvieron en 10 ml de DMF, 1g (5 mmol) de 1-[(2-hidroxi)metil]-timina **31** se le agregó 3g (20 mmol) de cloruro de *tert*-butildimetilsilicio y 1.7 g (25 mmol) de imidazol. Se dejó en agitación durante 24 h a 60°C. La mezcla se virtió en agua helada (100 ml)

y el precipitado se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua. Se obtuvo 1.1 g de un sólido blanco con $pf=138-140^{\circ}\text{C}$. (70% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz) δ : 0.03 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); 0.86 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 1.87 (s, 3H, 5-Me); 3.58 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.71 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.13 (s, 2H, OCH_2N); 7.08 (s, 1H, NH)

EM (IE) m/z : 315 $[\text{M}+1]$, 357, 183, 139 (PB), 96.

Preparación de 1-[[2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etoxi]metil]-6-tiofeniltimina **33**

En un matraz de bola se disolvieron en 5 ml de THF seco 1.02 g (9.53 mmol) de LDA recién preparado y se adicionaron lentamente a -70°C , 1.1 g (3.5 mmol) de 1-[[2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etoxi]metil]-timina **32** disueltos en 12 ml de THF seco, cuidando no aumentara la temperatura se dejó en agitación 2 h, después se agregó también lentamente 1.3 g (6.4 mmol) de difenildisulfuro disueltos en 15 ml de THF seco y se dejó en agitación por 2 h más manteniéndose a 0°C durante la noche. Se neutralizó con ácido acético, se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de Hexano:AcOEt (7:3). Se obtuvieron 1.03 g de un producto sólido con $pf=51-54^{\circ}\text{C}$ (70% de rendimiento).

RMN ^1H (200 MHz) δ : 0.04 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); 0.87 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 2.02 (s, 3H, 5-Me); 3.67 (c, 4H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 7.36 (m, 5H, Ph).

EM (IE) m/z : 422 $[\text{M}+]$, 365, 247 (PB).

Preparación de 1-[(2-hidroxietoxi)metil]-6-tiofeniltimina **1**

En un matraz de bola se colocaron 1.03 g (2.5 mmol) de 1-[[2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etoxi]metil]-6-tiofeniltimina **33** en una mezcla de THF-AcOH- H_2O en relación 10:10:5. Se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se obtuvieron 0.650 g de producto con un $pf=126-129^{\circ}\text{C}$ (85% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz) δ : 3.06 (s, 3H, 5-Me); 3.64 (d, 4H, $J=1.5$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.59 (s, 2H, OCH_2N); 7.28 (m, 5H, Ph).

EM (IE) m/z : 308 $[\text{M}^+]$, 247, 234 (PB); 156

CONCLUSIONES

1.- Se lograron obtener seis nuevos productos derivados del 1-[(2-hidroxietoxi)metil]-6-tiofeniltimina (HEPT) con alto grado de pureza según las pruebas espectroscópicas realizadas a éstos.

2.- La O-metilación se realizó directamente al introducir el cloruro de MEM (metoxietoximetil) a la timina, evitando así los problemas para realizar la metilación regioselectiva sobre el oxígeno del HEPT.

3.- Se proponen dos rutas sintéticas para la obtención de los N-alkil-O-metil HEPT, siendo más eficiente aquella que implica primeramente la introducción del grupo tiofenilo en la posición 6 de la base timina del HEPT seguida de la N-alkilación.

4.- Se sintetizó el HEPT de manera satisfactoria según a lo encontrado en la literatura con el objeto de servir de patrón para las pruebas biológicas que se les realizarán a los productos análogos de HEPT preparados en el laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

1. M. I. Johnson and F. D. Hoth, *Science*, 260, 1286, 1993.
2. Design of Anti-AIDS Drugs, *Pharmacochemistry Library*, Volume 14, Edited by E. De Clercq, Elsevier 1990.
3. HIV Molecular Organization, Pathogenicity and Treatment. Editors: W. John W. Morrow and Nancy L. Haigwoo, Elsevier 1993.
4. G. R. Nanni, D. Jianping, A. Jacobo-Molina, S. H. Hughes and E. Arnold, *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 1, 129, 1993.
5. G. Negrón, Y. Díaz, R. Cruz, G. Islas, B. Quiclet-Sire, *Nucleosides & Nucleotides*, 13,1011, 1994.
6. F. E. McDonald and M. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34, 350, 1995.
7. B. H. Lipshutz, K. L. Stevens and R. F. Lowe, *Tetrahedron Letters*, 36, 2711, 1995.
8. T. S. Mansour, H. Jin, W. Wang, E. U. Hooker, C. Ashman, N. Cammack, H. Salomon, A. R. Belmonte and M. A. Wainberg, *J. Med. Chem.*, 38, 1, 1995.
9. L. Raber, *C&ENews.*, 74, 20, 1996.
10. R. F. Schinazi, *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 1, 151, 1993.
11. S. Young, *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 1, 181, 1993.
12. R. A. Spence, W. M. Kati, K. S. Anderson, K. A. Johnson, *Science*, 267, 988, 1995.

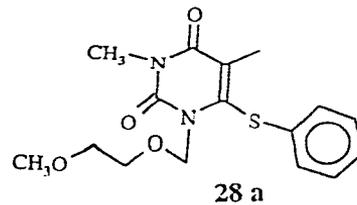
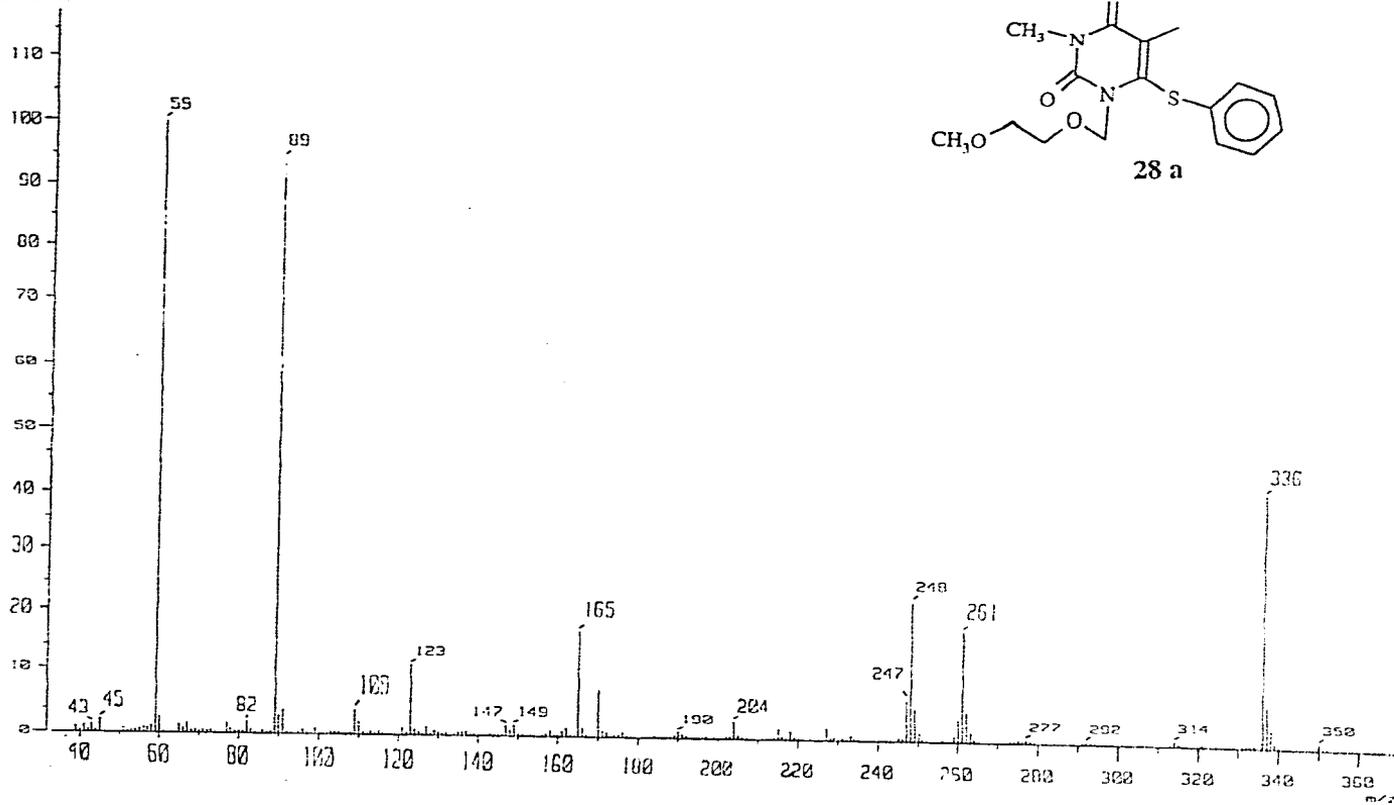
13. R. Pauwels, K. Andries, J. Desmiter, D. Schols, M. J. Kukla, H. J. Breslin, A. Raeymaeckers, J. Gelder, R. Woestenborghs, J. Heykants, K. Schellekens, M. A. C. Janssen, E. De Clercq, and P. A. J. Janssen, *Nature*, 343, 470, 1990.
14. M. E. Goldman, J. H. Nunberg, J. A. O'Brien, J. C. Quintero, W. A. Schleif, K. F. Freun, S. L. Gaul, W. S. Saari, J. S. Wai, J. M. Hoffman, P. S. Anderson, D. J. Hupe, E. A. Emini and A. M. Stern, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 6863, 1991.
15. W. S. Saari, J. M. Hoffman, J. S. Wai, T. E. Fisher, C. S. Rooney, A. M. Smith, C. M. Thomas, M. E. Goldman, J. A. O'Brien, J. H. Nunberg, J. C. Quintero, W. A. Schielf, E. A. Emini, A. M. Stern and P. S. Anderson, *J. Med. Chem.*, 34, 2922, 1991.
16. V. J. Merluzzi, K. D. Kargrave, M. Labadia, K. Grozinger, M. Skoog, J. C. Wu, C. K. Shih, K. Eckner, S. Hattox, J. Adams, A. S. Rosenthal, R. Faanes, R. J. Eckner, R. A. Koup and J. L. Sullivan, *Science*, 250, 1411, 1990.
17. K. D. Hargrave, J. R. Proudfoot, K. D. Krozinger, E. Cullen, S. R. Kapadia, U. R. Patel, V. U. Fuchs, S. C. Mauldin, J. Vitous, M. L. Behnke, J. M. Klunder, K. Pal, J. W. Skiles, D. W. McNeil, J. M. Rose, G. C. Chow, M. T. Skoog, J. C. Wu, G. Schmidt, W. W. Engel, W. G. Eberlein, T. D. Saboe, S. J. Campbell, A. S. Rosenthal and J. Adams, *J. Med. Chem.*, 34, 2231, 1991.
18. D. L. Romero, M. Busso, C. K. Tam, F. Reusser, J. R. Palmer, S. M. Poppe, P. A. Aristoff, K. M. Downey, A. G. So, L. Resnick and W. G. Tarpley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 8806, 1991.
19. T. Miyasaka, H. Tanaka, M. Baba, H. Hayakawa, R. T. Walker, J. Balzarini and E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 32, 2507, 1989.
20. Condensacion and Commentary by J. M. Klunder, Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., *Science*, 260, 1209, 1993.

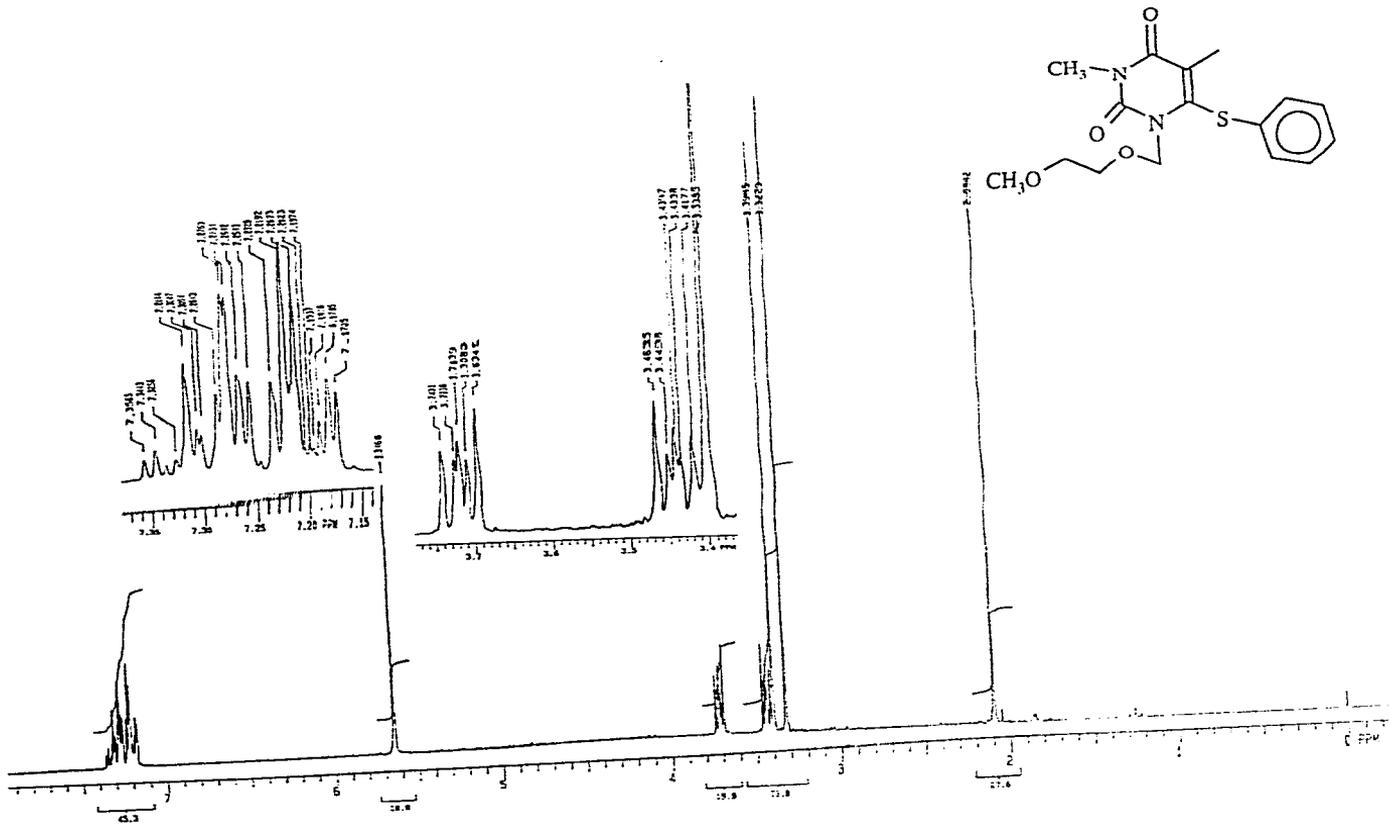
21. V. Dolle, A. M. Aubertin, O. Ludwig, C. Hung Nguyen, E. Brisagni and M. Legra Verend, *Biorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 173, 1996.
22. R. Benhida, A. M. Aubertin, D. S. Grierson, C. Monneret, *Tetrahedron Letters*, 37, 1031, 1996.
23. J. Renault, F. Jourdan, D. Lauderée and M. Robba, *Heterocycles*, 41, 937, 1995.
24. T. Nishimura and I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 352, 1964.
25. R. Fessenden, D.F. Crow, *J. Org. Chem.*, 25, 598, 1960.
26. C. E. Muller, *Tetrahedron Letters*, 32, 6539, 1991.
27. U. Kjaerregaard, E. B. Pedersen, C. Nielsen and A. M. El-Torgoman, *Acta Chemica Scandinavica* 46, 1016, 1992.
28. D. J. Fenick and D. E. Falvey, *J. Org. Chem.*, 59, 4791, 1994.
29. I. Basnak, A. Balkan, P.L. Coe and R.T. Walker, *Nucleosides & Nucleotides*, 13, 177, 1994.
30. E. C. Wang, H. Y. Chen and C. C. Tzeng, *Nucleosides & Nucleotides*, 13, 1201, 1994.
31. R. J. Sundberg and H.F. Russel, *J. Org. Chem.*, 38, 3324, 1973.
32. E. D. Edstrom and Y. Wei, *J. Org. Chem.*, 59, 6902, 1994.
33. L. Pichat, J. Godbillon, M. Herbert, *Bull. Soc. Fr.*, 2715, 1973.
34. H. Tanaka, H. Hayakawa and T.Miyasaka, *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 3565, 1981.

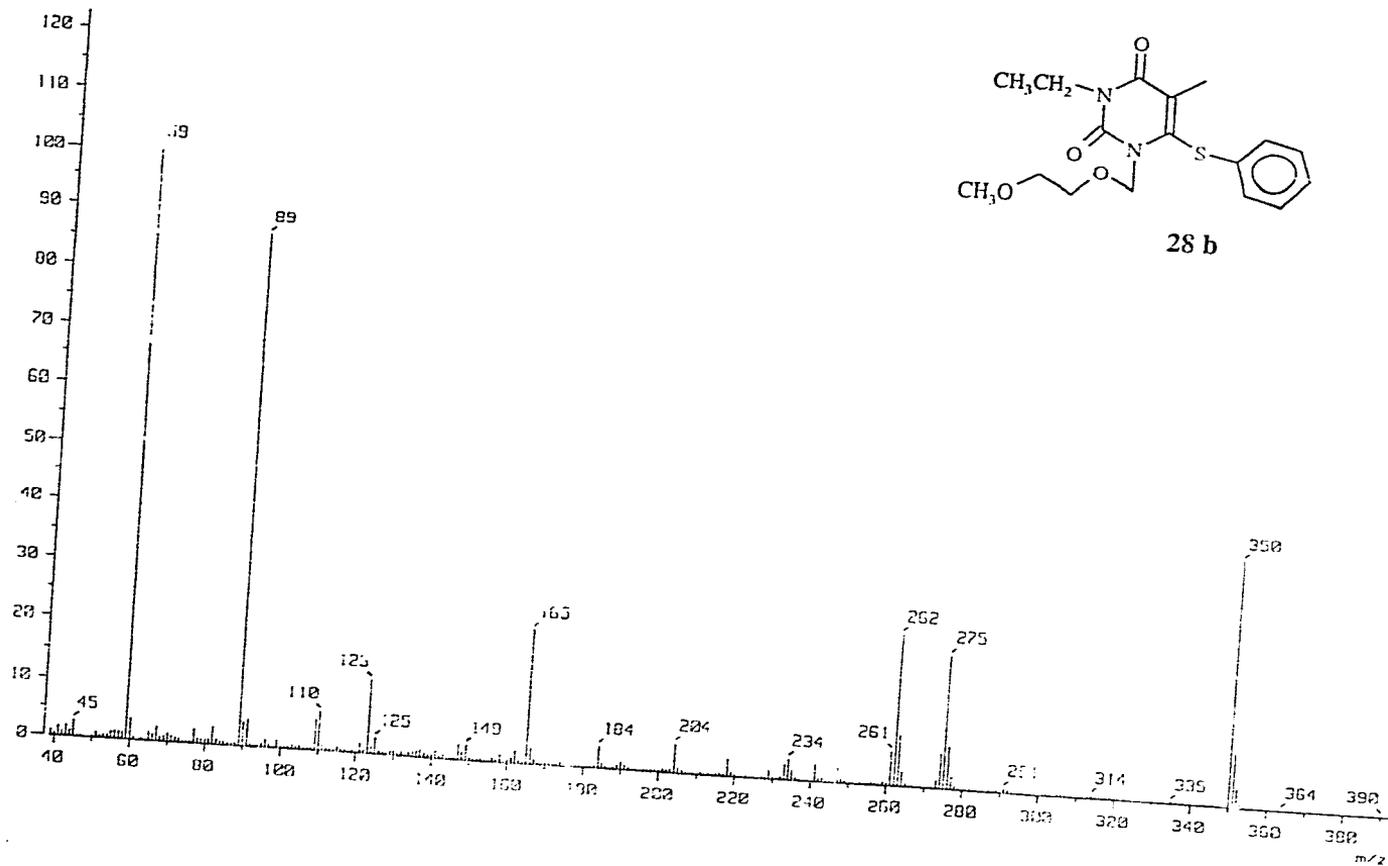
35. H. Tanaka, H. Hayakama and T. Miyasaka, *Tetrahedron letters*, 38, 2635, 1982.
36. H. Seliger and F. Cramer *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 82, 609, 1969.
37. C. Goulaouic, D. Adams, A. Chiaroni, C. Riche, D. Grierson, *J. Org. Chem.*, 58, 3030, 1993.
38. G. Negrón, B. Quiclet-Sire, Y. Diaz, R. Gaviño and R. Cruz, *Nucleosides & Nucleotides*, 14, 1539, 1995.
39. H. Tanaka, M. Baba, M. Ubasawa, H. Takashima, K. Sekiya, I. Nitta, S. Shigeta, R. T. Walker, E. De Clercq and T. Miyasaka, *J. Med. Chem.* 34, 1394, 1991.
40. Theodora W.G , *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons., Chap. 2, Pag. 19, 1990.
41. A. Rosowsky, S. Hyuk, and M. Wick, *J. Med. Chem.*, 24, 1177, 1981.
42. H. Tanaka, M. Baba, H. Hayakawa, T. Sakamaki, T. Miyasaka, M. Ubasawa, H. Takashima, K. Sekiya, I. Nitta, S. Shigeta, R. T. Walker, J. Balzarini and E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 34, 349, 1991.
43. H. Tanaka, M. Baba, S. Saito, T. Miyasaka, H. Takashima, K. Sekiya, M. Ubasawa, I. Nitta, R. T. Walker, H. Nakashima, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 34, 1511, 1991.

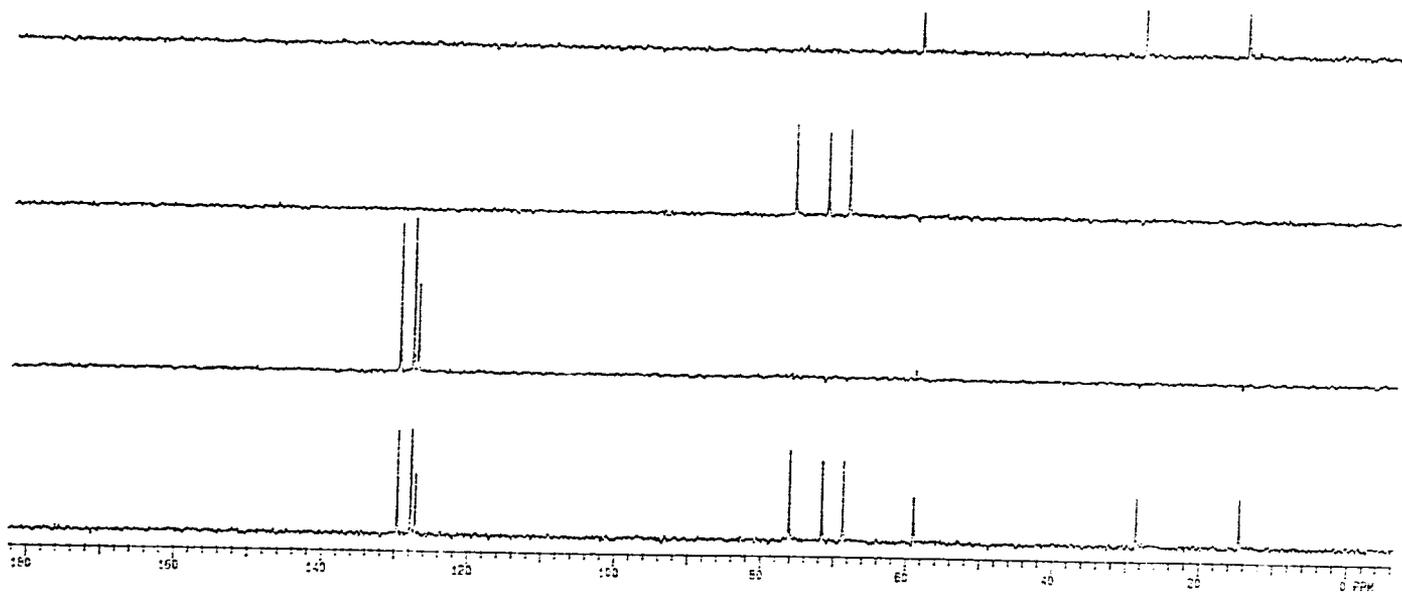
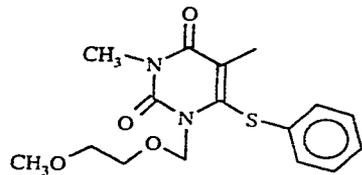
APENDICE

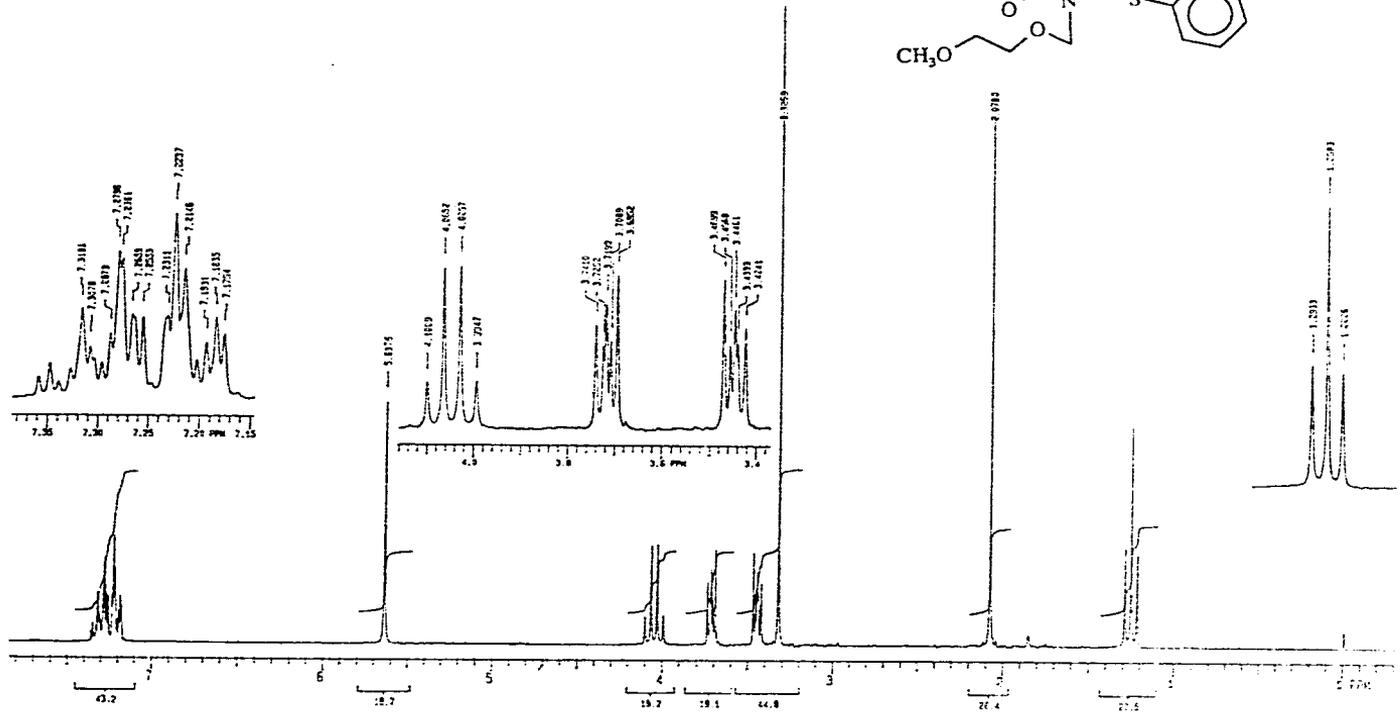
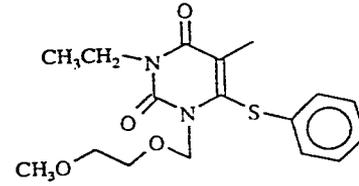
18148478

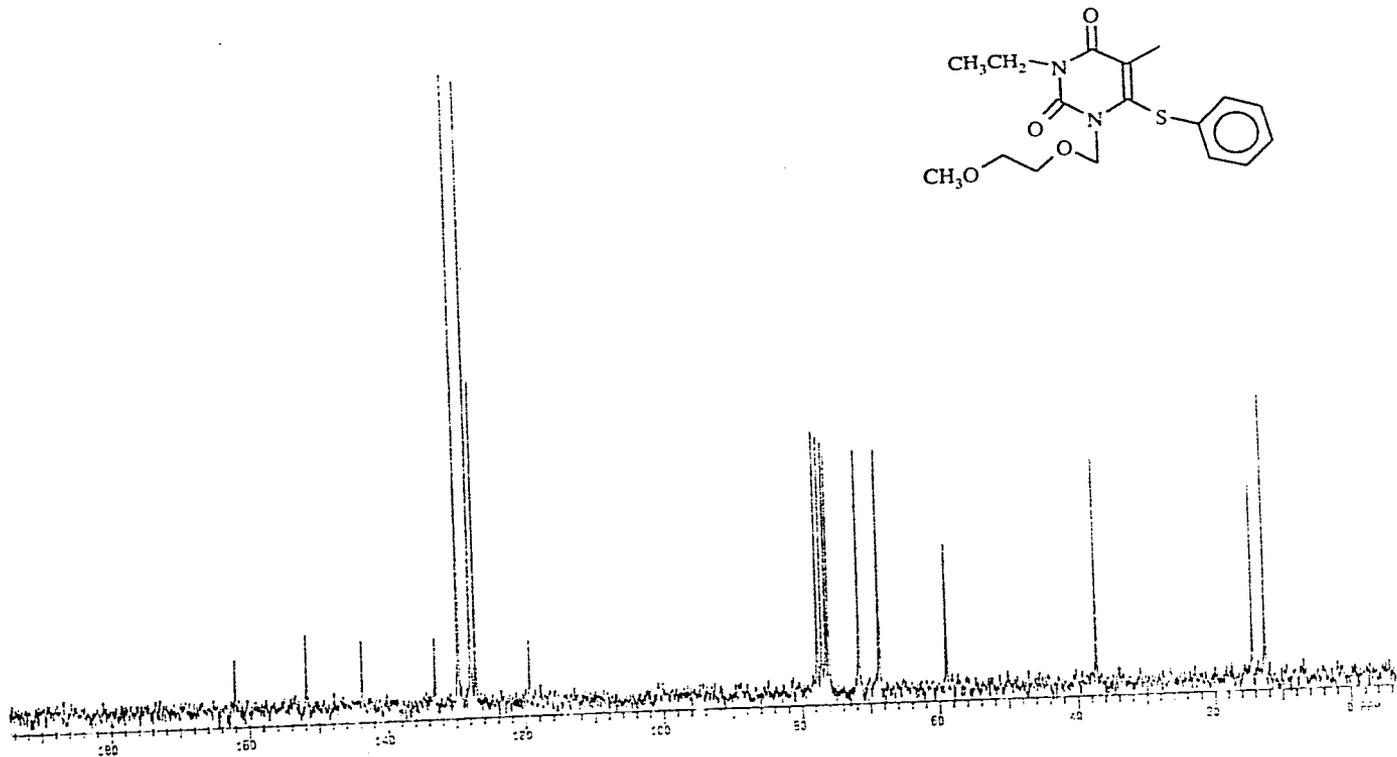


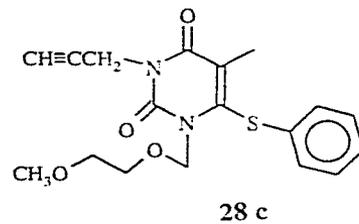
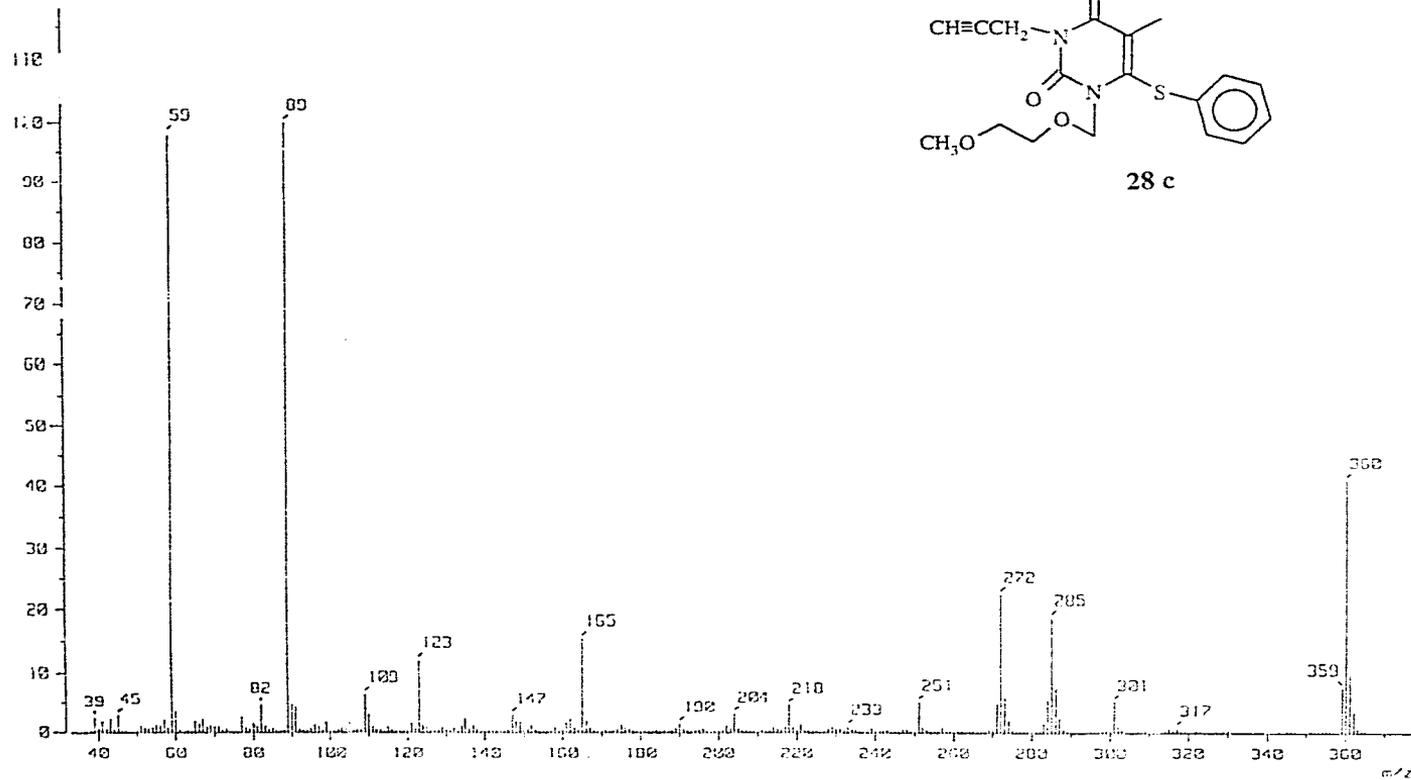


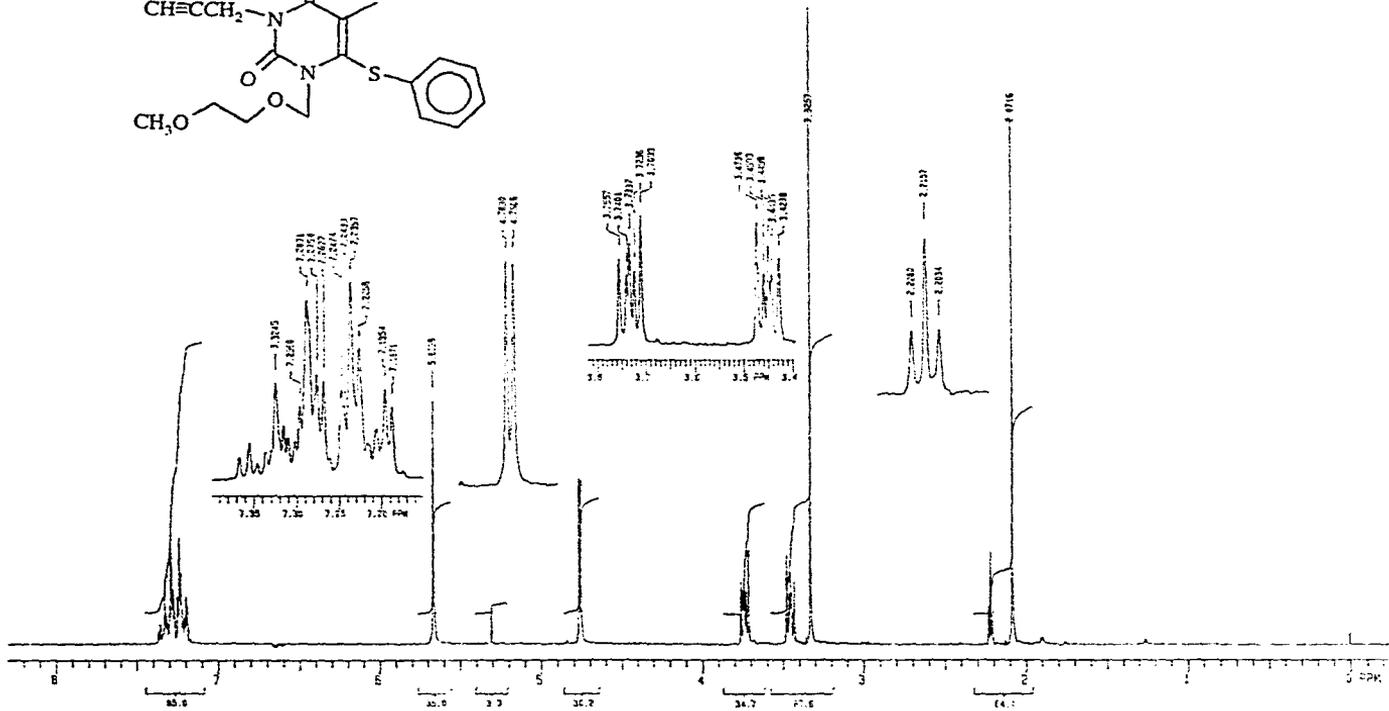
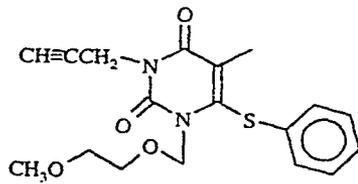


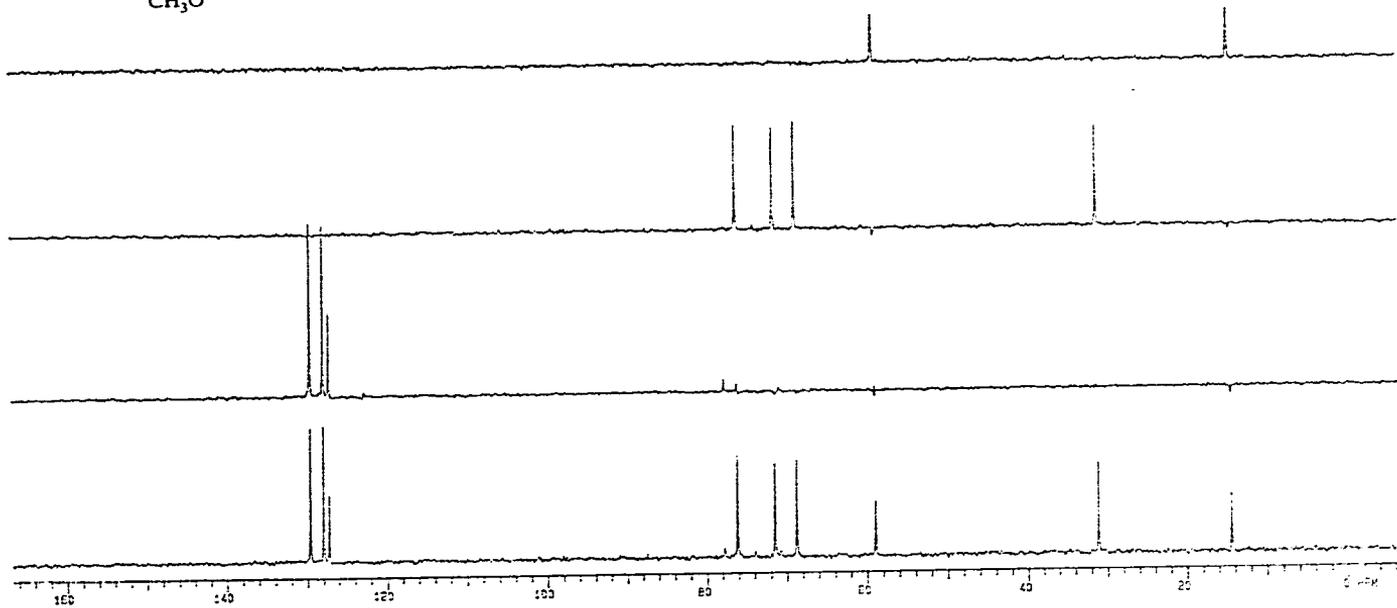
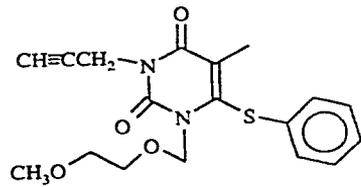


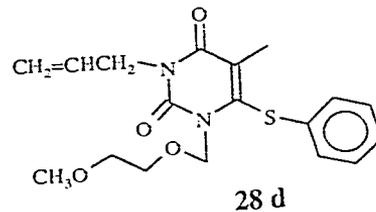
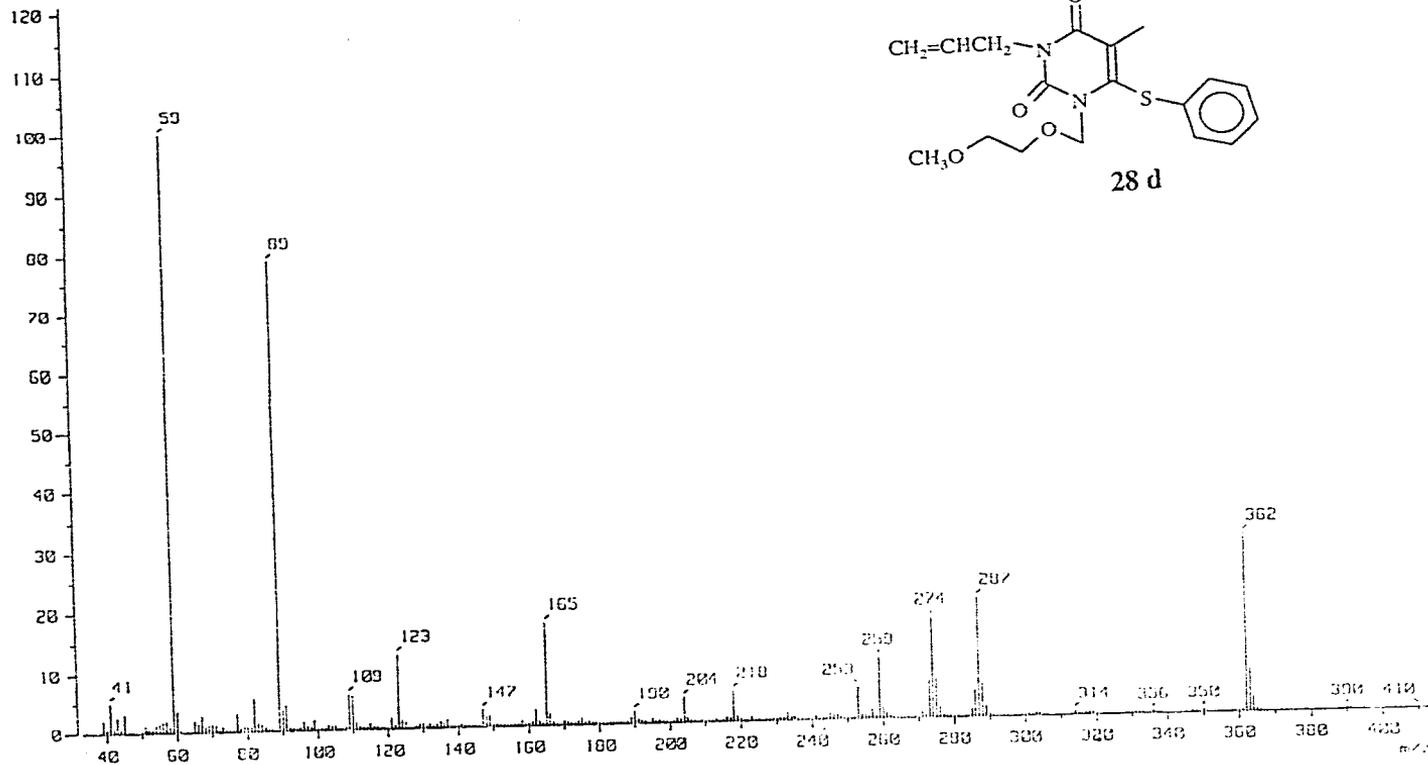


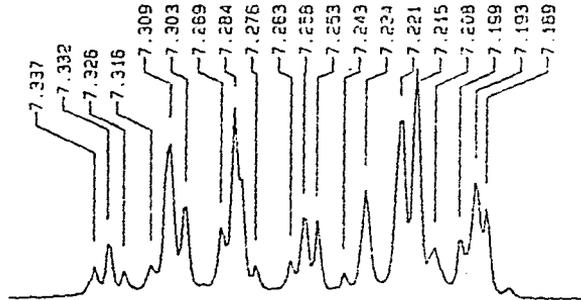
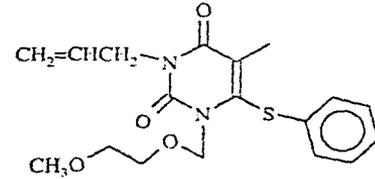




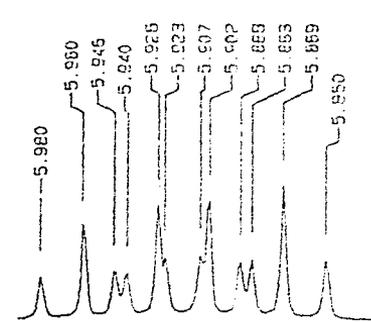








7.36 7.32 7.28 7.24 7.20 ppm



5.96 5.92 5.88 ppm

