



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

85

SINTESIS Y REACCIONES DE
1,3-DIAZABUTADIENOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)
P R E S E N T A
MOISES ROMERO ORTEGA

MEXICO, D. F.

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Mi más sincero agradecimiento a los Doctores Francisco X. Talamás Murra y Joseph. M. Muchowski por la dirección del presente trabajo además por sus valiosos comentarios

Para:

María del Carmen, Abiram y Adair lo más valioso que me ha dado la vida.

Mis Padres y Hermanos.

Todos que de alguna manera esperaban la culminación de este trabajo.

Gracias...





FACULTAD DE QUÍMICA
DIRECCIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

LIC. ANTONIO DÍAZ GARCÍA
Jefe de la Unidad de Registro e Información
Ciudad Universitaria
Presente.

Me es grato informarle que el alumno, MOISES ROMERO ORTEGA presentará próximamente su examen para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas (Química Orgánica), ante el siguiente jurado:

Presidente:	Dra. Lydia Rodríguez-Hahn
Primer Vocal:	Dr. Angel Guzmán Sánchez ✓
Segundo Vocal:	Dr. Luis Angel Maldonado Graniel ✓
Tercer Vocal:	Dra. Martha Albores Velasco ✓
Secretario:	Dr. Gustavo A. García de la Mora ✓
Primer Suplente:	Dr. Raymundo Cruz Almanza ✓
Segundo Suplente:	Dr. Guillermo Delgado Lamas ✓

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, D. F. a 25 de enero de 1996.


DR. ANDONI GARRITZ RUIZ
Director.

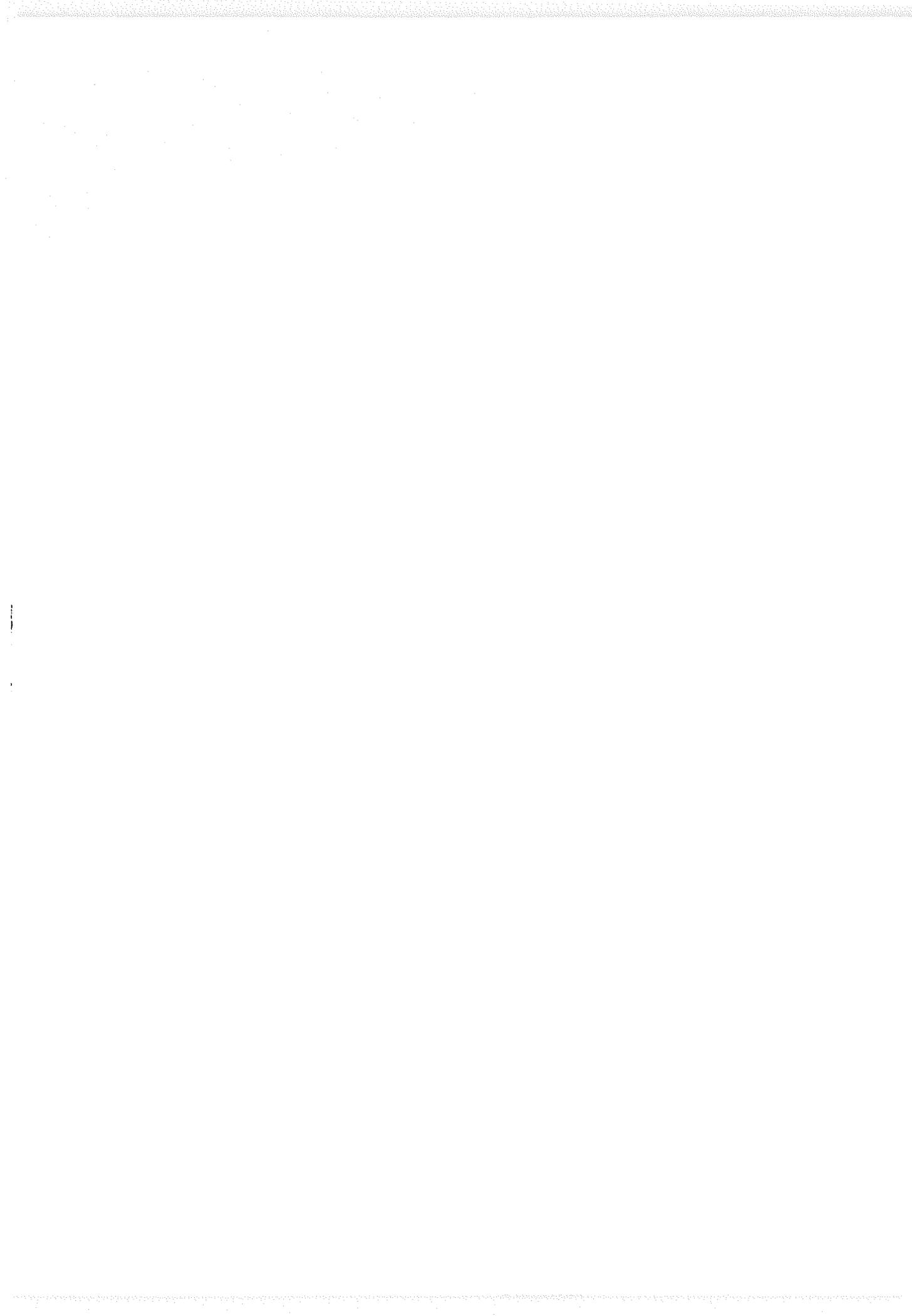
- C.c.p.- Integrantes del Jurado
- C.c.p.- Coordinador de Área
- C.c.p.- Departamento de Control Escolar
- C.c.p.- Interesado
- *ggm.



FACULTAD DE QUÍMICA
DIRECCIÓN

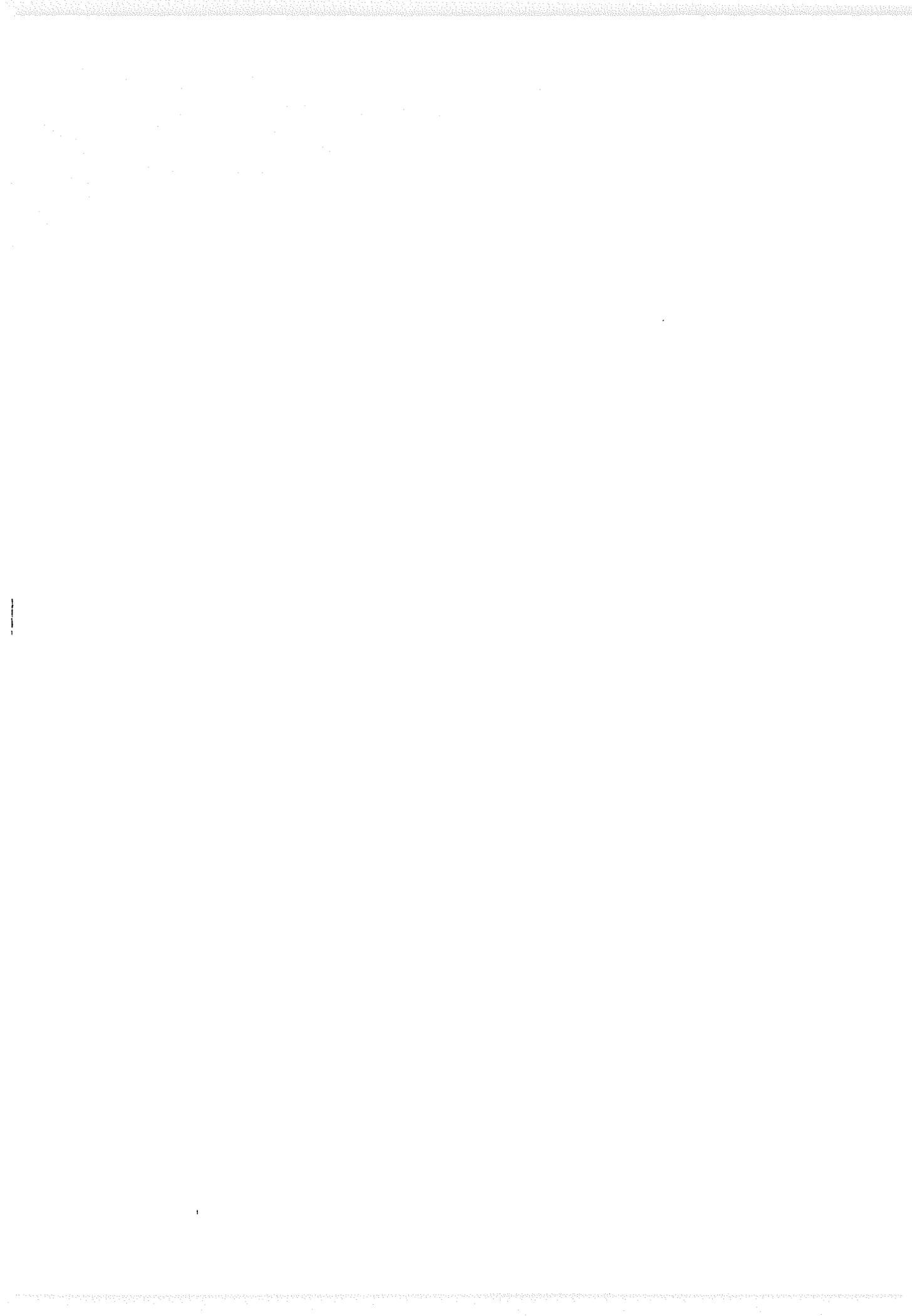


Este trabajo se realizó en los laboratorios de la División de
Investigación de SYNTEX S.A. de C.V. bajo la dirección
de los Doctores Francisco X. Talamás y Joseph M.
Muchowski



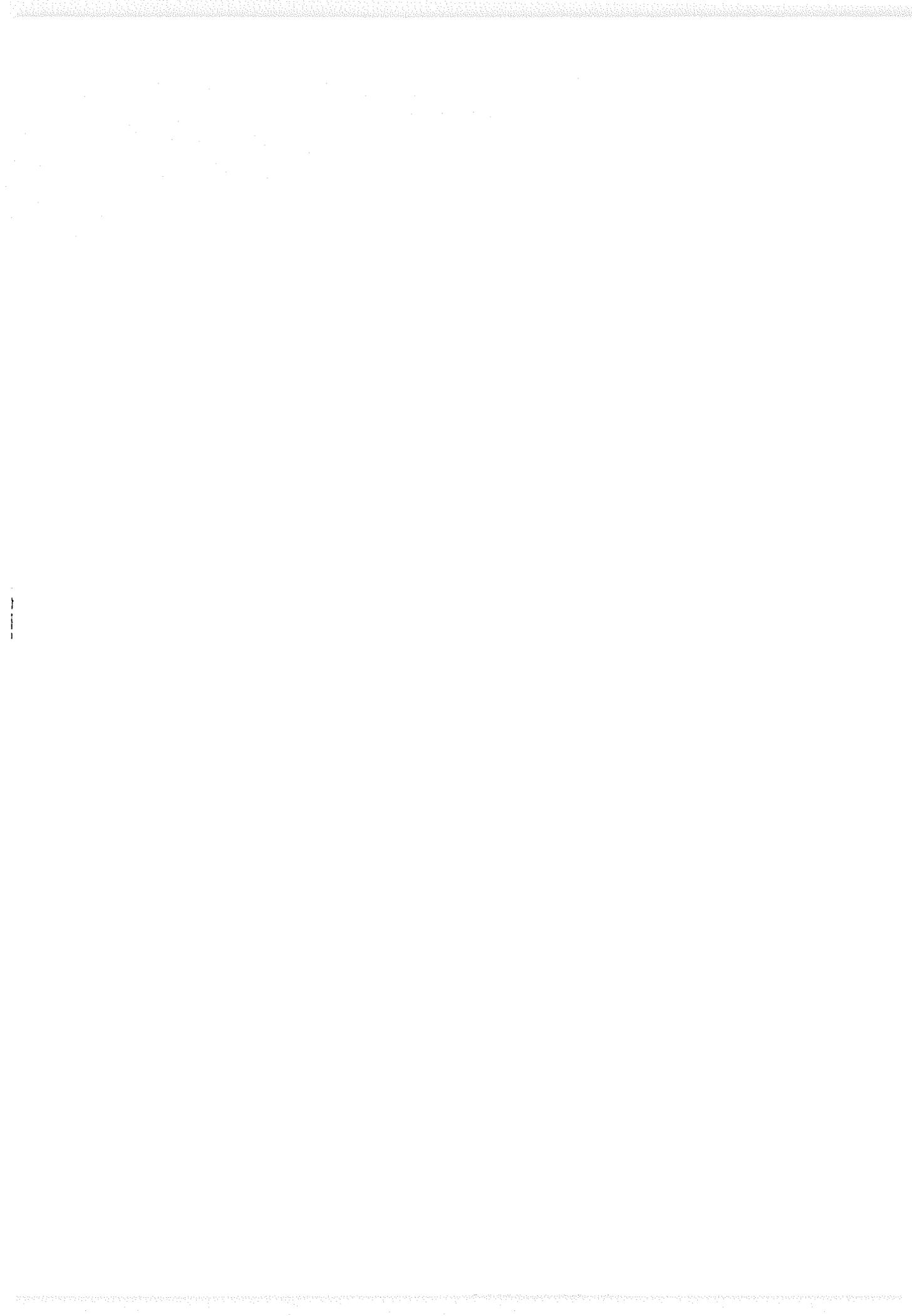
Abreviaturas

Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butilo
°C	Grados Centígrados
ccf	Cromatografía en capa fina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMAD	Acetiléndicarboxilato de dimetilo
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
Et	Etil
Et ₃ N	Trietilamina
EtO	Etoxilo
g.	Gramos
Hex	Hexano
HMPA	Hexametilfosforotriamida
IR	Infrarrojo
Me	Metilo
mL	Mililitros
mg	Miligramos
M.S.	Espectro de Masas
mmol	Milimoles
MHz	MegaHertz
nm	Nanómetros
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonilo
U.V.	Ultravioleta



INDICE

Contenido	Pagina
1. Resumen	5
2. Antecedentes	6
3. Discusión de Resultados	26
3.1 Síntesis y reactividad de 1,3-diazabutadienos N-protegidos	26
3.1.1 A partir de diacilamidinas	26
3.1.2 A partir de 1-terbutoxicarbonil1,3-diazabutadienos	43
3.2 Síntesis y reactividad de 1,3-diazabutadienos no N-protegidos estables.	54
3.2.1 A partir de tioacilamidinas	54
3.2.2 A partir de la N-tiocarbamoilbenzamidina	61
3.2.3 A partir de la tricloroacetamidina y acetales de amidas	63
4. Síntesis de pirimidinas 2-sustituidas a partir de 2-triclorometilpirimidinas	73
5. Parte Experimental	92
5.1. Metodología	95
5.2. Sección de Constantes Físicas y Espectroscópicas	125
6. Conclusiones	161
7. Bibliografía	163



ABSTRACT

Methods have been devised to generate 1,3-Diazabutadienes bearing a leaving groups at position 4 in latent, masked, and unprotected forms. These compounds undergo thermal $[4\pi + 2\pi]$ cycloadditions reactions with electron deficient acetylenes to give adducts which are aromatized to give pyrimidine derivatives under the reaction conditions.

Thus the N-methoxycarbonyl-N'-acylamidines **7** on heating at 150 °C in solution of o-dichlorobenzene are converted "*in situ*" into the 1,3-diaza-1,3-butadienes **6** or **11** which react with dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) to produce the pyrimidines **8** in good yields.

The 1-t-Boc-1,3-diazabutadienes **28** are masked forms of the 1-H-1,3-diazabutadienes inasmuch as they react with DMAD under relatively mild conditions to give the dihydropyrimidine adducts **29** which are easily detectable by ^1H RMN spectroscopy and which aromatize to pyrimidines **30** at higher temperatures.

The 4-methylthio-1,3-diazabutadienes **35** and the 2-trichloromethyl-4-dimethylamino-1,3-diazabutadienes **43** are isolable, relatively stable, these easily prepared 1,3-diazabutadienes react with electron deficient acetylenes under mild conditions to provide the pyrimidines in fair to excellent yields.

The 2-trichloromethylpyrimidines **44** obtained in latter part are very useful precursors of a wide variety of other 2-substituted pyrimidines

1.-RESUMEN

Los 1,3-diazabutadienos que poseen grupos salientes en la posición número 4 se prepararon en formas protegidas o libres. Estos compuestos sufren reacciones de cicloadición térmicas $[4\pi + 2\pi]$ con acetilenos deficientes de electrones, para dar cicloadductos los cuales se aromatizan bajo las condiciones de la reacción formando derivados de pirimidinas.

Los N-metoxicarbonil-N'-acilbenzamidinas **7** cuando se calientan a 150 °C en solución de o-diclorobenceno se convierten "*in situ*" a los 1,3-diazabutadienos **6** o **11** los cuales pueden ser atrapados con el acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD) formando 2-fenilpirimidinas **8** en buenos rendimientos.

Los 1-t-Boc-1,3-diazabutadienos **28** son equivalentes sintéticos de 1,3-diazabutadienos libres ya que estos reaccionan con DMAD para dar cicloadductos **29** los cuales son detectables por medio de resonancia magnética nuclear de hidrógeno. Estos se aromatizan a temperaturas altas para conducir a los derivados de pirimidinas **30**

Los 4-tiometil-1,3-diazabutadienos **35** y los 2-triclorometil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadienos **43** son ejemplos de 1,3-diazabutadienos libres aislables y son relativamente estables. Estos 1,3-diazabutadienos libres que se preparan fácilmente, reaccionan bajo condiciones suaves con acetilenos deficientes de electrones para producir pirimidinas en rendimientos que van de regulares a excelentes.

Las 2-triclorometilpirimidinas **44** obtenidas en este trabajo son precursores útiles de una amplia variedad para otras pirimidinas 2-sustituídas.

2.-ANTECEDENTES

Dentro de las reacciones de cicloadición, la reacción de Diels-Alder o cicloadición concertada $[4\pi + 2\pi]^1$ ocupa un lugar muy importante en la Química Orgánica. Esta es una de las reacciones químicas que tiene mayor aplicación en la actualidad, tanto teórica como sintéticamente² y consiste en la reacción entre un dieno conjugado en su forma cisoides y un dienófilo, como un doble o un triple enlace, generando un anillo de seis miembros llamado aducto o cicloaducto. Tanto las reacciones intermoleculares como las intramoleculares son ampliamente usadas en síntesis de compuestos orgánicos.

La reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ en muchos casos transcurre a temperatura ambiente o bajo calentamiento moderado; si por alguna razón los materiales iniciales son inestables bajo condiciones térmicas, la presencia en algunos casos, de catalizadores³ o de alta presión⁴ hace que este problema se elimine.

Aunque algunos investigadores han llegado a clasificar la reacción de Diels-Alder o de cicloadición concertada $[4\pi + 2\pi]$ en tres clases importantes⁵, la mayoría de estos⁶ ha acordado dividirla en dos tipos principales que son:

- a) Reacción de Diels Alder o de cicloadición concertada $[4\pi+2\pi]$ con demanda normal de electrones.
- b) Reacción de Diels Alder o de cicloadición concertada $[4\pi+2\pi]$ con demanda inversa de electrones.

En el primer caso, la característica estructural más importante, es la presencia de grupos electrodonadores en el dieno y de grupos electroattractores en el dienófilo, lo que da origen a los llamados dienófilos deficientes en electrones.

En la reacción con demanda inversa de electrones las características electrónicas de los componentes de la reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ son opuestas a la anterior; es decir, el dieno ahora está sustituido con grupos electroatrayentes y el dienófilo es una estructura rica en electrones.

Entre estos dos tipos de reacciones, tal vez la más utilizada en síntesis de compuestos orgánicos, es la reacción con demanda normal de electrones, debido a que ha resultado más versátil por su regio y estereoselectividad mayor y en los casos donde existe la posibilidad de la formación de varios productos, frecuentemente uno de éstos es el producto mayoritario.

Desde el principio de la teoría de la simetría del orbital molecular⁷, se encontró que la reacción de Diels-Alder se controla por el grado de interacción entre el orbital molecular ocupado más alto en energía (HOMO) de uno de los componentes y por el orbital molecular vacío más bajo en energía (LUMO) del otro componente. Entre más pequeña sea la separación de energía entre estos orbitales, la reacción de cicloadición procederá más rápidamente. En una reacción de Diels-Alder con demanda normal de electrones, la interacción de los orbitales para originar el cicloaducto, se controla por el grado de interacción entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo, es por esto que entre mayor sea el número de sustituyentes electroatrayentes en el dienófilo, la reacción de cicloadición se facilitará, ya que esto hace que la energía del LUMO baje gradualmente, ocasionando que haya una disminución en el intervalo de energía entre el LUMO del dienófilo y el HOMO del dieno. En una reacción con demanda inversa de electrones la interacción de los

orbitales debe de ser opuesta, es decir la interacción ahora es entre el HOMO del dienófilo y el LUMO del dieno; esto ocasiona que la presencia de grupos electroatrayentes en el dieno y la presencia de grupos electrodonadores en el dienófilo, sea la característica más importante en las reacciones de cicloadición de este tipo.

Un gran número de dienofilos pueden tomar parte en la reacción de Diels-Alder; estos pueden ser derivados del acetileno, del etileno o compuestos donde uno o ambos de los átomos involucrados en la reacción de cicloadición sea un heteroátomo. Estos dienófilos no reaccionan a la misma velocidad, sino que esta depende de su estructura. Los sustituyentes activantes más comunes en estos dienófilos son el CO, el CO₂R, el CN y el NO₂, los cuales deben estar conjugados al doble o triple enlace. Entre estos se encuentran principalmente; la acroleína (AC), el acrilato de metilo (MAC), la metilvinilcetona (MVK), el acrilonitrilo (ACN), el tetracianoetileno (TCNE), el maleato de dimetilo (DMM) el propiolato de metilo (PM), el acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD), etc. Los sustituyentes alquilo en el dienófilo reducen la reactividad en la reacción de cicloadición a través de efectos electrónicos y estéricos. Los éteres vinílicos y las enaminas pueden sufrir reacciones de cicloadición por demanda inversa de electrones. Los dobles y triples enlaces carbono-carbono no activados como el etileno y el acetileno no son buenos dienófilos bajo condiciones normales de la reacción de cicloadición de Diels-Alder, debido a su escasa reactividad y alto peligro de explosividad. Por esa razón se ha desarrollado un gran número de equivalentes sintéticos, los cuales presentan comúnmente, un grupo activador que puede ser eliminado o transformado a un grupo funcional diferente después de la etapa de cicloadición. Entre los derivados más importantes de esta clase de equivalentes sintéticos que han demostrado su reactividad en reacciones de cicloadición se encuentran: el fenilvinilsulfóxido ⁸ que

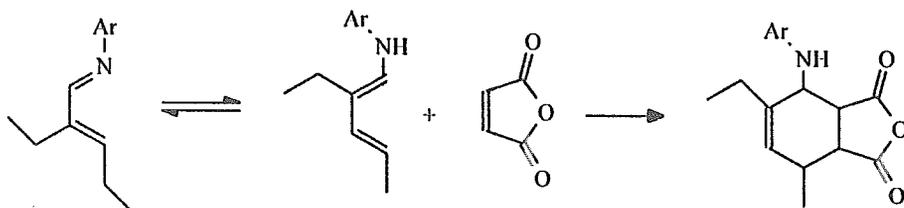
ha sido muy empleado por Paquette y Magnus⁹, aún cuando su uso se ve limitado a dienos muy reactivos, las vinilarilsulfonas¹⁰ y la trimetilsililetinil fenilsulfona¹¹ que da la ventaja de la introducción del grupo trimetilsililo en el cicloaducto. Los derivados cis y trans de los 1,2-bis(fenilsulfonil)etilenos actualmente se han utilizado como excelentes equivalentes sintéticos del acetileno¹² debido a que los grupos fenilsulfonilos pueden ser eliminados, después de la reacción de cicloadición, con amalgama de sodio o aún mejor con magnesio en etanol. En todos estos casos se ha demostrado su utilidad en las reacciones de cicloadición como equivalentes sintéticos del acetileno.

Como ya se mencionó, la presencia de grupos electrodonadores en un dieno, en la reacción de Diels-Alder con demanda normal de electrones, hace que el proceso de cicloadición sea más rápido además de que usualmente ayuda a que las condiciones de la reacción no sean muy fuertes.¹³ Sin embargo, no solamente se tiene esa ventaja sino que el grupo donador de electrones le confiere una selectividad orientacional frente a dienófilos deficientes de electrones. Entre este tipo de grupos, los heterosustituyentes como el alcoxi, el tioalcoxi, el dialquilamino, etc., tienen esa capacidad de incrementar la velocidad de la cicloadición, además que este tipo de grupos sustituyentes son piezas fundamentales en la regioselectividad de la reacción. Otra ventaja adicional que se tiene, es que este tipo de sustituyentes se pueden transformar en otro tipo de grupo funcional o se tiene la alternativa de que estos puedan eliminarse si las condiciones estructurales del cicloaducto lo permiten.

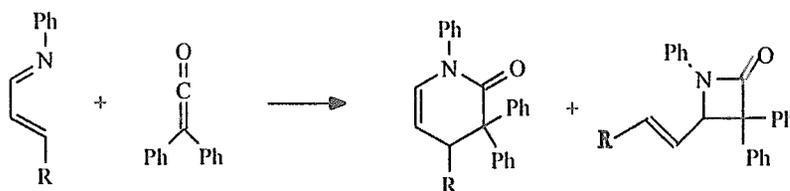
Cuando uno o más de los átomos del dieno conjugado se reemplaza por un heteroátomo da lugar a la formación de los heterodienos.¹⁴ Relativamente pocos dienos que incorporan heteroátomos en el sistema conjugado han encontrado uso en síntesis y actualmente han recibido una atención considerable por su potencialidad

de construcción de anillos heterocíclicos altamente funcionalizables. Entre estos, han llamado mucho la atención los azadienos, debido a que pueden participar en reacciones de cicloadición $[4\pi + 2\pi]$ para la construcción de anillos heterocíclicos de seis miembros con nitrógeno.

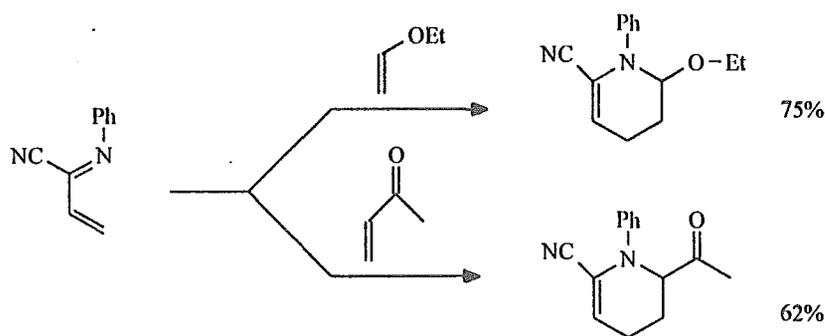
Se ha demostrado, que cuando el heterodieno presenta átomos de nitrógeno, su reactividad se modifica considerablemente; por ejemplo tanto los 1-aza como los 2-aza-1,3-butadienos, muestran muy poca reactividad frente a dienófilos deficientes de electrones y se les ha considerado dienos de tipo electrofílicos. Por lo tanto a este tipo de dienos se les ha encontrado aplicación en reacciones de cicloadición con demanda inversa de electrones. Cuando estos azadienos poseen un grupo sustituyente con característica de electroatrayente, la reacción de cicloadición $[4\pi + 2\pi]$ tiene lugar aún con olefinas simples. Este tipo de estudios de reacciones de cicloadición de azadienos es atribuido principalmente a los grupos de Boger^{15a} y Fowler.^{15b,16a} Comúnmente la preparación de los 1-azadienos conlleva muchos problemas y aunque, teóricamente las iminas α,β -insaturadas podrían ser ejemplos de estos azadienos en reacciones de cicloadición $[4\pi+2\pi]$, estas lo efectúan preferentemente a través de su tautómero enamina,¹⁶ como se aprecia en el esquema siguiente.



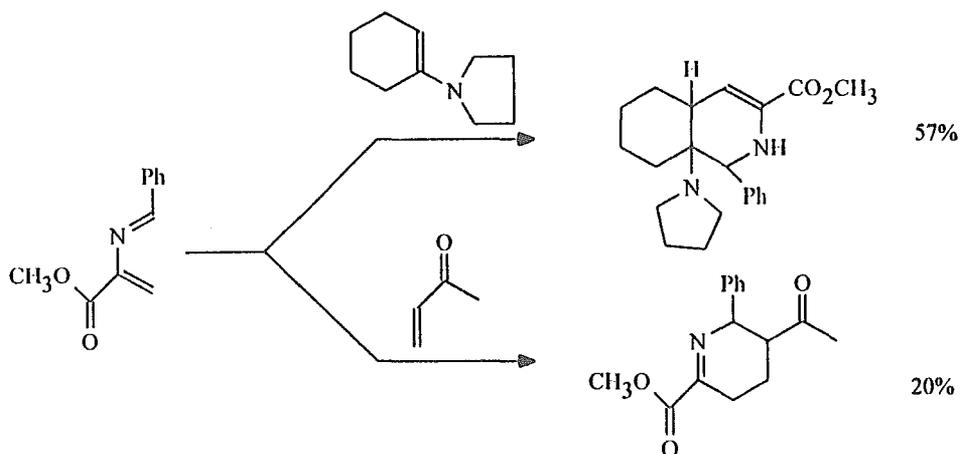
En los casos donde la tautomerización a la enamina es imposible como en los *N*-aril-1-azadienos o los *N*-acil-1-azadienos las reacciones de cicloadición [$2\pi+2\pi$] compiten con las [$4\pi + 2\pi$].



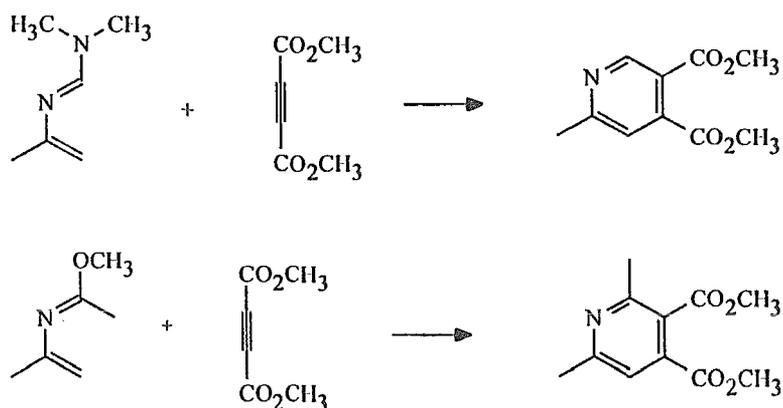
En particular Fowler y Teng^{15b,16a} han mostrado que la presencia de grupos electroattractores en la posición dos del *N*-acil-1-azadieno no sólo incrementa notablemente su estabilidad, sino que además baja significativamente la temperatura de la reacción de cicloadición. Cuando el sustituyente en el átomo de nitrógeno es un grupo fenilo como en el caso del *N*-fenil-2-ciano-1-azabutadieno,^{16a} las cicloadiciones [$4\pi + 2\pi$] ocurren tanto con olefinas ricas de electrones, como con olefinas deficientes de electrones.

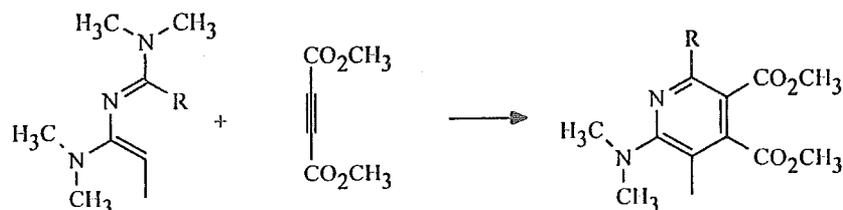


Un comportamiento análogo se observa en los 2-azabutadienos ya que si éstos presentan en su estructura conjugada un grupo electroatrayente como en el 1-aril-3-metoxicarbonil-2-azabutadieno las reacciones de cicloadición proceden tanto con dienófilos ricos en electrones como con dienófilos deficientes en electrones. ^{16b}

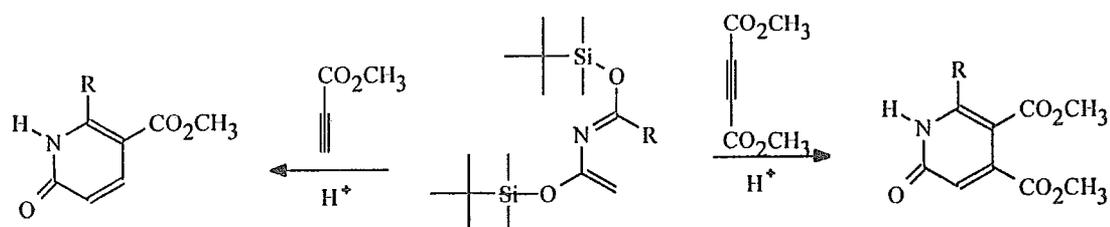


Si los 1-aza o los 2-azadienos presentan un grupo electrodonador en el sistema conjugado, se incrementa su carácter nucleofílico^{17a} y estos azadienos reaccionan preferentemente con dienófilos deficientes en electrones. Tal es el caso de los 1-dimetilamino-2-azabutadienos^{17b} y de los 1-metoxi-2-azabutadienos,¹⁸ que han sido útiles precursores de una gran variedad de piridinas a través de reacciones de cicloadición $[4\pi+2\pi]$, al reaccionar con ésteres acetilénicos. Cuando el 2-azadieno contiene en su estructura conjugada dos grupos electrodonadores como en el caso de los 1,3-bis(dimetilamino)-2-azabutadienos, las reacciones de cicloadición llegan a efectuarse a temperaturas tan bajas como $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.¹⁹





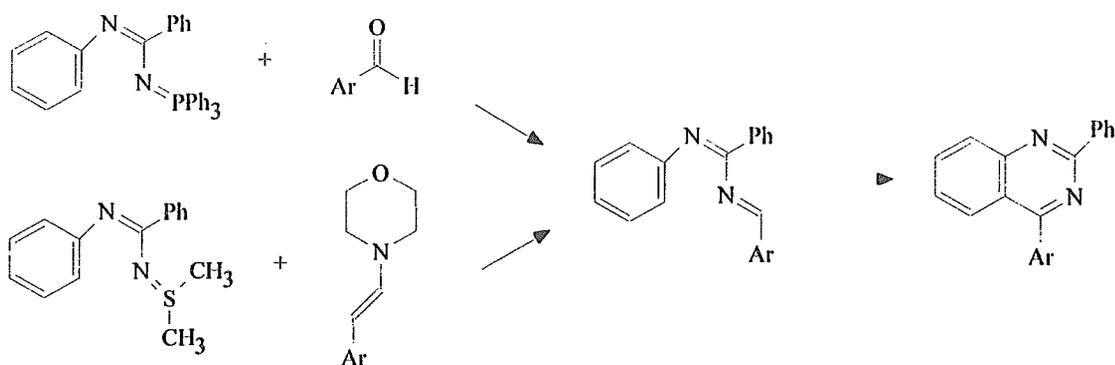
La presencia del grupo t-butildimetilsililoxi en el sistema diénico²⁰ activa la reacción de cicloadición, pero no es tan marcada como en el caso de grupos alcoximetilo o dialquilamino; sin embargo las reacciones trascurren de una manera normal, como en el caso del 1,3-*bis*(t-butildimetilsililoxi)-2-azabutadieno.²¹



Recientemente, la síntesis y reacciones de diaza-1,3-butadienos han atraído la atención para la preparación de compuestos heterocíclicos con dos átomos de nitrógeno, por medio de reacciones de cicloadición $[4\pi+2\pi]$. En este contexto, tanto los 1,2-diaza-1,3-butadienos como los 1,4-diaza-1,3-butadienos¹⁴ se han utilizado en muchas ocasiones para la preparación de algunos derivados de piridazinas y pirazinas respectivamente, utilizando como dienofilos olefinas ricas en electrones por medio de una reacción de Diels-Alder con demanda inversa de electrones. También se ha demostrado que la presencia de grupos electrodonadores en estos dienos, activa la reacción de cicloadición normal, reaccionando el dieno con olefinas deficientes en electrones.

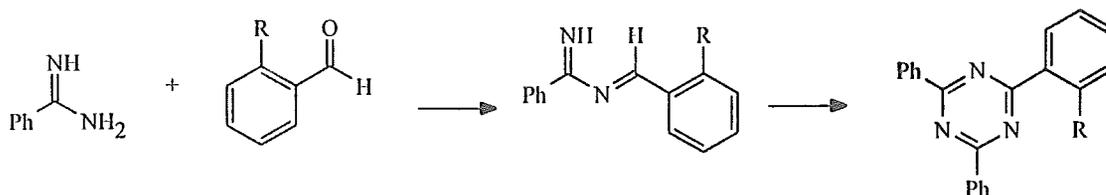
En contraste, la utilidad de los 1,3-diazabutadienos en reacciones de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ ha sido poco explorada, debido principalmente a que erróneamente se les ha atribuido inestabilidad y dificultad en su preparación. La escasez de estudios en esta área está relacionado con la consecuencia de la inherente inestabilidad de los miembros más simples de estos derivados. Sin embargo, en muchas ocasiones se han descrito como intermediarios claves en algunas transformaciones químicas.²²⁻²⁵

Recientemente Rossi^{26a,26b} y colaboradores descubrieron el uso de 1,3-diazadienos en reacciones electrocíclicas para la síntesis de varios tipos de quinazolininas.



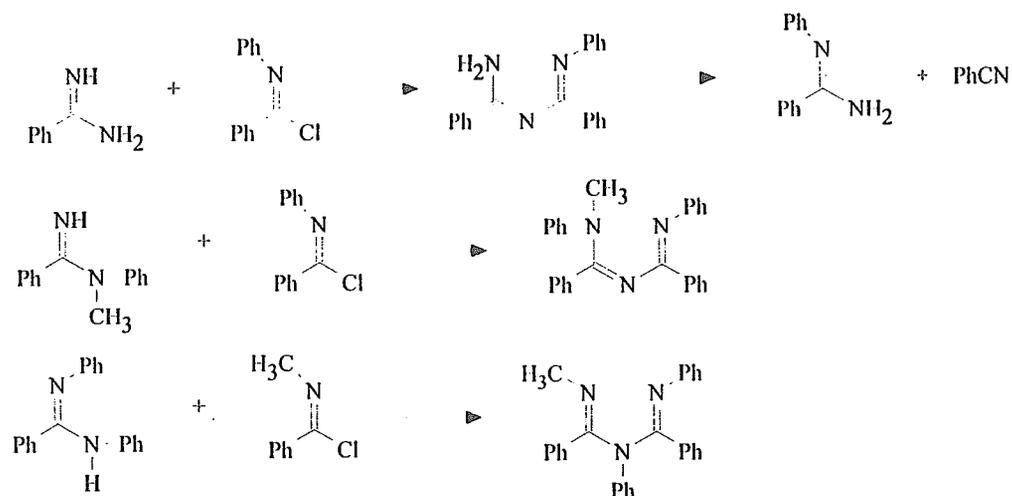
Extrañamente, la mayoría de los investigadores que hasta la fecha se han interesado en la síntesis y reacciones de los 1,3-diazabutadienos, han atribuido el primer ejemplo de la preparación de un 1,3-diazabutadieno al grupo de Matsuda²⁷ quienes en 1972 demostraron su utilidad en reacciones de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ con isocianatos. En realidad Matsuda si fué quien informó el primer ejemplo de una reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ en estos diazadienos, pero no se ha tomado en cuenta que la primera síntesis de un 1,3-diazabutadieno aislable fué realizada en 1889 por el grupo de Pinner^{28a} al condensar la benzamidina con benzaldehído. Este

compuesto resultó relativamente estable, aunque bajo condiciones de mayor temperatura forma la 1,3,5-trifeniltriazina^{28b}. Un producto análogo (R=OH) se obtuvo cuando se usó salicilaldehído.²⁹ Sin embargo, esta metodología no pudo generalizarse a aldehídos alifáticos, ya que los productos obtenidos fueron totalmente diferentes.

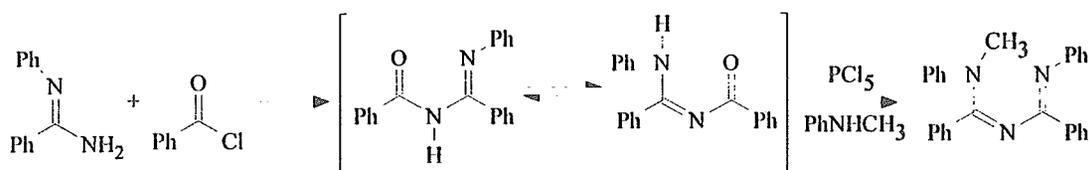


R= H, OH

Posteriormente Ley y Müller ³⁰ en 1907, desarrollaron una estrategia novedosa para la síntesis de estos 1,3-diazabutadienos a partir del cloruro de N-fenil benzimidóilo y benzamidina. Esta metodología se usó para la preparación de otros tipos de 1,3-diazabutadienos los cuales pudieron identificarse por sus espectros de ultravioleta (U.V.). Se demostró también que el tratamiento térmico de estos 1,3-diazabutadienos con al menos un grupo amino libre causa su fragmentación, formando derivados de amidinas y nitrilos, siendo ésta una característica importante de estos compuestos.



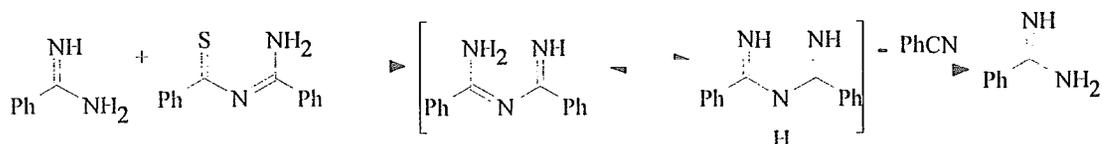
No fue sino hasta 1951 cuando apareció una ruta nueva para la preparación de los 1,3-diazabutadienos,³¹ a partir de N-benzoilbenzamidinas las cuales se trataron con pentacloruro de fósforo seguido de la adición de una amina aromática primaria o secundaria formando los 1,3-diazabutadienos.



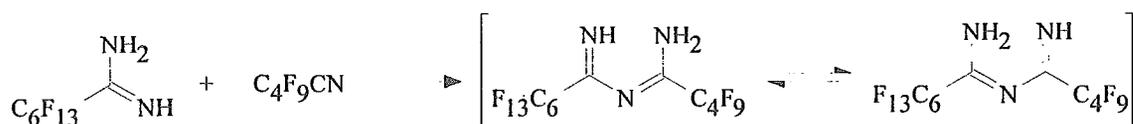
Una característica importante que se observa en todos estos diazadienos es la presencia de al menos un anillo aromático en su estructura, incluyendo la sustitución en el átomo de nitrógeno, lo que sin lugar a dudas les confiere una mayor estabilidad.

Un derivado del 1,3-diazabutadieno totalmente libre de sustituyentes en los átomos de nitrógenos terminales, fue descrito en 1952 por el grupo de Peak³² por reacción de la N-tiobenzoylbenzamidina con la benzamidina en solución etérea. La base libre, se caracterizó por medio de sus datos de U.V. y como era de esperarse,

este compuesto también resultó sensible al calor, fragmentándose a benzamidina y benzonitrilo.

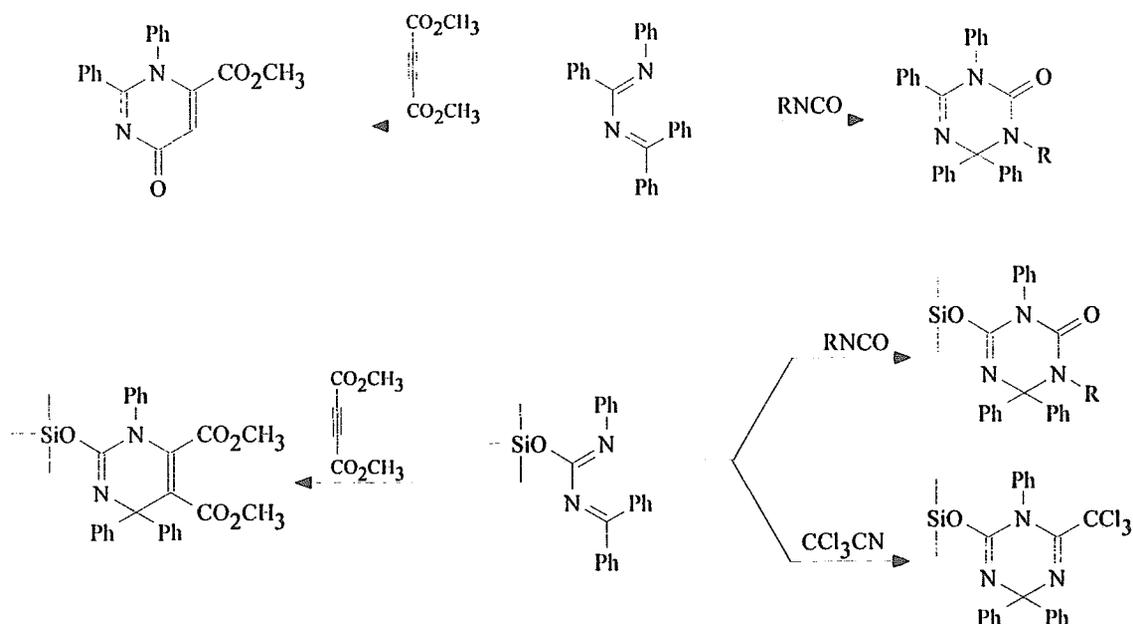


Una reacción muy interesante para sintetizar 1,3-diazabutadienos relativamente estables fue descrita por Tolmacheva³³ en 1977 mediante la condensación de amidinas alifáticas perfluoradas con nitrilos perfluorados. Los 1,3-diazabutadienos perfluorados así obtenidos resultaron relativamente más estables que los anteriormente descritos.

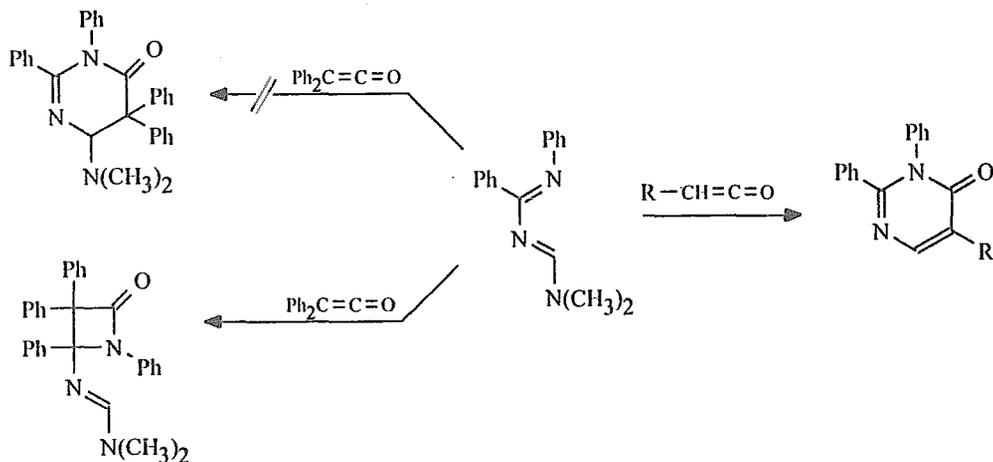


En la década de los setentas, comenzó a estudiarse el potencial sintético que poseían este tipo de 1,3-diazadienos principalmente en sus reacciones de cicloadición $[4\pi+2\pi]$. Entre los grupos que más han contribuido al estudio de estas reacciones, está el de Matsuda³⁴ quien ha estudiado principalmente la reactividad del 1,2,4,4-tetrafenil-1,3-diazabutadieno frente a dienófilos. Cuando se usa DMAD como dienófilo no se obtiene el aducto $[4\pi + 2\pi]$ esperado, sino que en su lugar se obtiene una pirimidinona, que se forma por medio de una reacción de adición (1,4) al DMAD seguido de la ciclación del intermediario así obtenido. En contraste, la presencia de un grupo electrodonador en el 1,3-diazadieno como en el 2-trimetilsililoxi-1,4,4-trifenil-1,3-diazabutadieno ocasiona que este reaccione con el DMAD de la forma normal produciendo la pirimidina a través de una reacción de

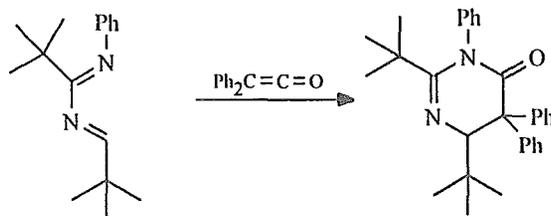
cicloaddición $[4\pi+2\pi]$. Ambos diazadienos cuando se tratan con isocianatos de alquilo o isocianatos aromáticos, conducen a productos de cicloaddición $[4\pi+2\pi]$ produciendo las respectivas triazinonas. Aún con tricloroacetronitrilo, el 2-trimetilsililoxi-1,3-diazabutadieno conduce después de un prolongado tiempo de reacción (40 días) a la triclorometiltriazinona en bajo rendimiento, la cual se formó por medio de una reacción de cicloaddición $[4\pi + 2\pi]$.



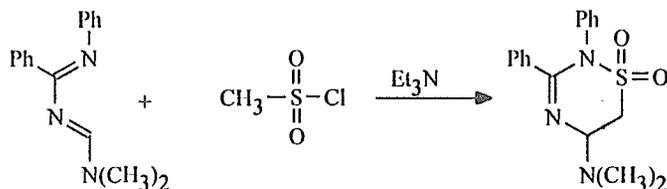
El grupo de Mahajan^{35a-c} y colaboradores desarrollaron varias síntesis de 1,3-diazabutadienos, activados en la posición cuatro con grupos dimetilamino o con grupos tioalcoxi y demostraron su reactividad con un gran número de cetenas monosustituídas, incluyendo halocetenas con las cuales se esperaba obtener 6-halopirimidinonas. Aunque en un trabajo inicial^{35a} se publicó que la reacción entre el 4-dimetilamino-1,3-diazabutadieno y la difenilcetena tenía lugar una reacción de cicloaddición $[4\pi+2\pi]$ formando la respectiva pirimidina; Wurthwein³⁶ concluyó en base al espectro de RMN y de IR que el producto formado fué el derivado de la β -lactama generado por medio de una reacción de cicloaddición $[2\pi+2\pi]$.



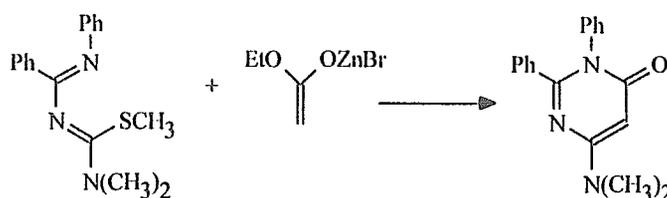
Wurthwein demostró al mismo tiempo que los factores estéricos de estos 1,3-diazabutadienos mostraban una gran influencia en la reacción de cicloadición, ya que si contenían en su estructura grupos muy voluminosos como grupos *ter*-butílicos, entonces eran capaces de reaccionar con la difenilcetena por medio de una reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ formando la correspondiente pirimidinona. Esto es una consecuencia del impedimento estérico generado en el estado de transición de la reacción de cicloadición. El mismo comportamiento se observa en estos 1,3-diazabutadienos cuando tienen grupos polarizables en la posición dos como el grupo tiometilo y demostraron que estas reacciones de cicloadición transcurren de una manera más rápida que cuando el grupo sustituyente es un grupo fenilo. Aparentemente el mecanismo involucrado en este tipo de cicloadiciones con cetenas³⁴ no es concertado y se propone un mecanismo iónico por pasos, haciendo analogía a las reacciones de cicloadición de 1-aza-1,3-butadienos.



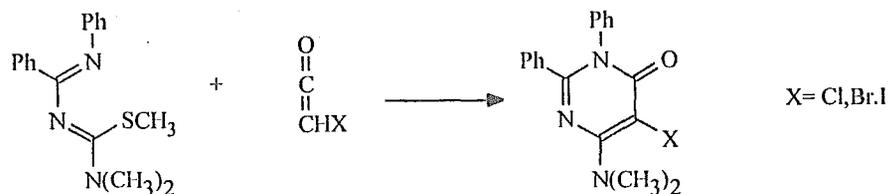
Este mismo grupo ha demostrado que este tipo de 1,3-diazadienos reaccionan con el sulfeno^{35b} por medio de una reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ formando derivados de 4,5-dihidro-1,2,4-tiodiazinas en altos rendimientos.



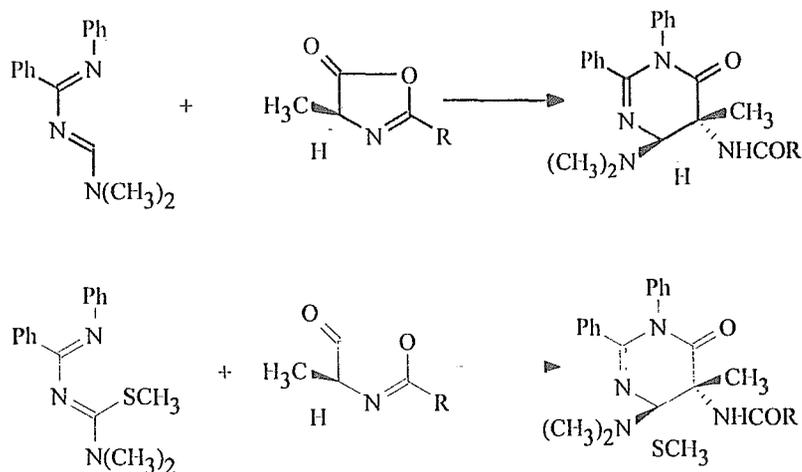
Por otro lado, se han logrado sintetizar pirimidinonas en rendimientos del 70-90% por reacción de 1,3-diazadienos análogos, pero con ambos grupos polarizantes en la posición cuatro, con el reactivo de Refortmatzky.³⁷ derivado del bromoacetato de etilo. En este caso se pudo demostrar la mayor capacidad del grupo tiometilo como grupo saliente, comparado con el grupo dimetilamino. Probablemente el mecanismo de esta reacción de cicloadición involucra más de un paso.



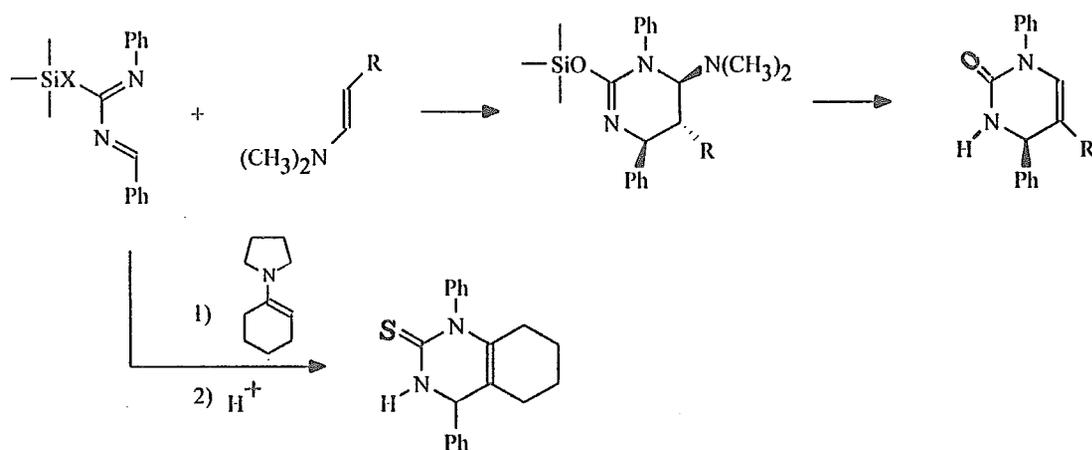
En un artículo más reciente,³⁸ este mismo grupo publicó que las reacciones de 1,3-diazabutadienos con cloro, bromo y yodo cetenas, conduce a las respectivas 5-halopirimidinonas.



Hay dos grupos de investigadores que han estudiado las reacciones de cicloadición de los 1,3-diazabutadienos con demanda inversa de electrones. El primero es un grupo Indú encabezado por Sandhu³⁹ y colaboradores quienes han utilizado los 1,3-diazadienos descritos por Mahajan y los han hecho reaccionar con 2-oxazolin-5-onas. La formación del cicloaducto ocurre de una forma estereoselectiva, dando únicamente la pirimidin-6-ona en excelentes rendimientos. La presencia de dos sustituyentes polarizables en la posición cuatro del 1,3-diazabutadieno aumenta considerablemente la velocidad de esta cicloadición. Por ejemplo, el 4-tiometil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadieno reacciona con 2-oxazolin-5-onas a temperatura ambiente formando la respectiva pirimidinona. Probablemente el mecanismo involucrado en este tipo de cicloadición sea igualmente por pasos y no concertado, ya que independientemente de la geometría del diazadieno los cicloaductos poseen los grupos voluminosos en posición anti.



El segundo grupo que se ha interesado en estudiar las reacciones de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ de los 1,3-diazabutadienos es el de Barluenga⁴⁰ que ha demostrado que los 1,3-diazabutadienos obtenidos *"in situ"*, son capaces de reaccionar con dienófilos ricos en electrones como por ejemplo enaminas derivadas de butiraldehído o de la ciclohexanona a temperatura ambiente formando 2-pirimidinonas. El alcance de este proceso fue extendido exitosamente a 1,3-diazadienos azufrados quienes reaccionan con el 1-morfolino-1-ciclohexeno para producir la respectiva 2-pirimidintiona o 2-quinazolintiona de una manera regio y estereoespecífica.

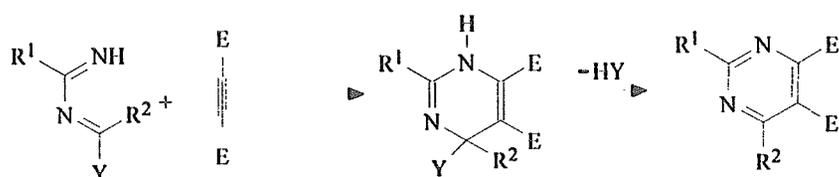


X= O, S

Como puede apreciarse en este resumen, todos estos 1,3-diazabutadienos aún cuando han sido sintetizados e identificados, en su mayoría están sustituidos con grupos alquilo o arilo en el átomo de nitrógeno-1. Esto ha limitado en todos los casos su uso para la preparación de pirimidinas.

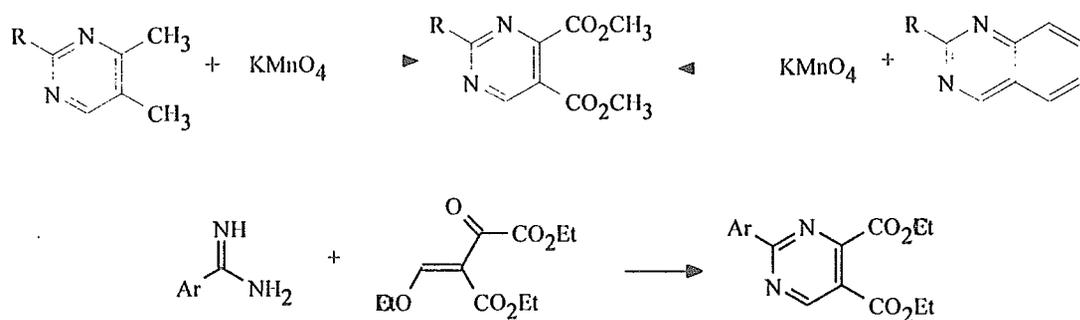
Dados los antecedentes, nosotros nos interesamos en generar 1,3-diazabutadienos no sustituidos en el átomo de nitrógeno-1 y que preferentemente

tuvieran un grupo saliente en la posición cuatro con la característica de ser electrodonador, a fin de que acelerara la velocidad de la reacción de cicloadición y además controlara la regioselectividad. Se esperaba que estos 1,3-diazadienos podrían sufrir reacciones de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ con dienófilos deficientes de electrones, para producir de una manera simple y práctica derivados de pirimidina con sustituyentes electroatrayentes, los cuales serían precursores de una amplia variedad de derivados pirimidínicos que por otra ruta alterna fueran difíciles de preparar.

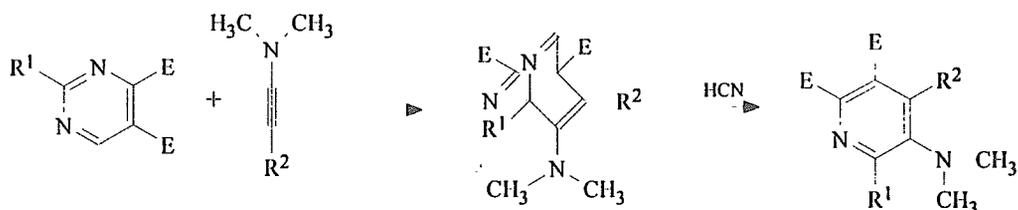


El núcleo de la pirimidina es una unidad estructural que está presente en muchos compuestos, tanto de origen natural como sintético, los cuales tienen estructuras simples o complejas tales como derivados de bases púricas y algunas vitaminas esenciales como el ácido fólico. Actualmente, la importancia de estos derivados de pirimidinas radica en sus propiedades farmacológicas. Hasta la fecha se han desarrollado un gran número de métodos de síntesis de pirimidinas que en su mayoría conducen a heterociclos con sustituyentes de características electrodonadoras. Aunque existen algunos métodos descritos en la literatura para la preparación de pirimidinas sustituidas con grupos electroatrayentes en el anillo, estos son poco generales⁴¹. Una síntesis descrita⁴² es a partir de dialquilpirimidinas o quinazolinas por oxidación con permanganato de potasio, sólo que los rendimientos obtenidos son muy bajos (3%). Por otro lado aunque el grupo de Yurugi⁴³ logró la preparación de algunos de estos derivados a partir de amidinas y etoximetilenoalacetato de etilo, este método tiene una gran limitación, ya que si el

sustituyente de la amidina es un anillo aromático los rendimientos de las pirimidinas resultantes son solo moderados.

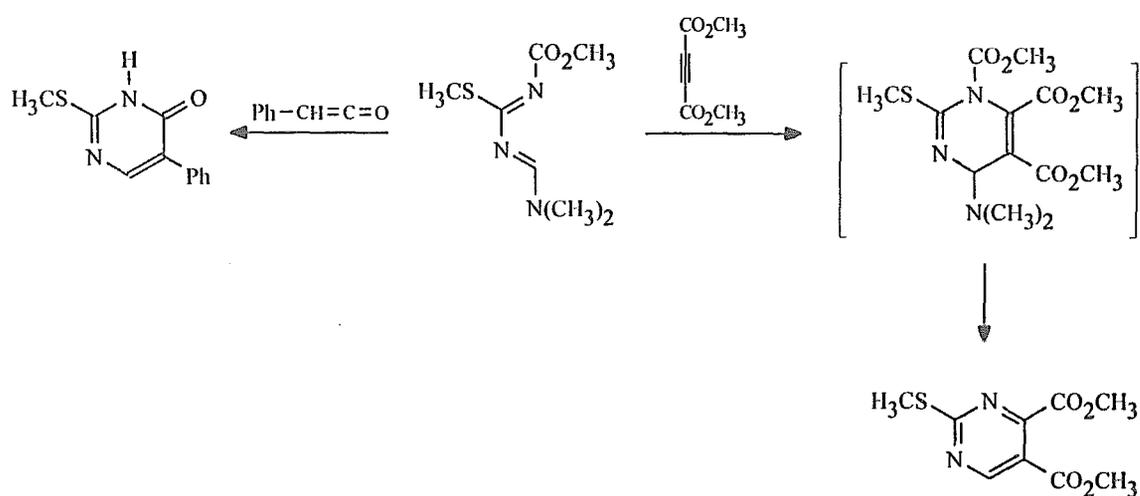


A este tipo de pirimidinas con grupos electroatrayentes se les ha encontrado una amplia aplicación en la síntesis de productos naturales utilizando reacciones de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ con demanda inversa de electrones ⁴⁴.



Mientras nuestro trabajo estaba en progreso, se publicó⁴⁵ un ejemplo de la estrategia aquí propuesta para la preparación de pirimidinas por medio de una reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$. En esta publicación se menciona que la reacción entre el 1-metoxicarbonil-2-tiometil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadieno y el DMAD a reflujo del benceno forma rápidamente el cicloaducto inicial y este espontáneamente se aromatiza produciendo la 2-tiometil-4,5-metoxicarbonil-pirimidina en 72% de rendimiento. Sin embargo, no se hacen comentarios acerca de la etapa de aromatización del cicloaducto. Similarmente describen que la reacción de

este mismo 1,3-diazadieno con monofenilcetena a 0 °C produce la 2-tiometil-5-fenil-6-pirimidinona en excelente rendimiento.



3.-DISCUSION DE RESULTADOS

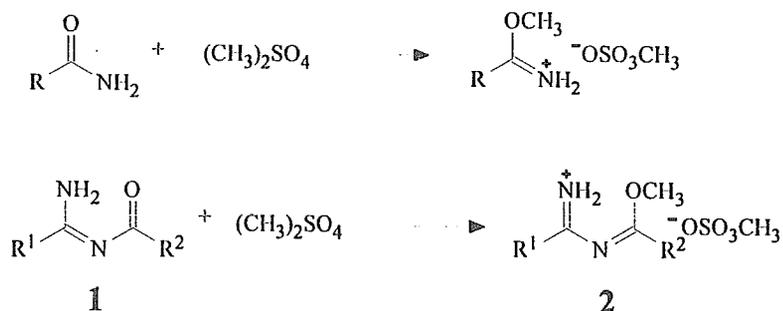
Nuestros estudios iniciales se basaron en la suposición errónea de que todos los 1,3-diazabutadienos libres, (se entiende por libres cuando el 1,3-diazabutadieno no presenta algún grupo sustituyente en el átomo de nitrógeno número 1) eran inestables y difíciles de obtener en forma pura bajo condiciones normales. Por lo tanto, primeramente se pretendió la síntesis de varias formas protegidas de estos 1,3-diazadienos, esperando que dieran origen "*in situ*" a los 1,3-diazabutadienos libres y que estos en la presencia de un exceso del dienófilo formara derivados de pirimidinas.

3.1.- SINTESIS Y REACTIVIDAD DE 1,3-DIAZABUTADIENOS

N-PROTEGIDOS

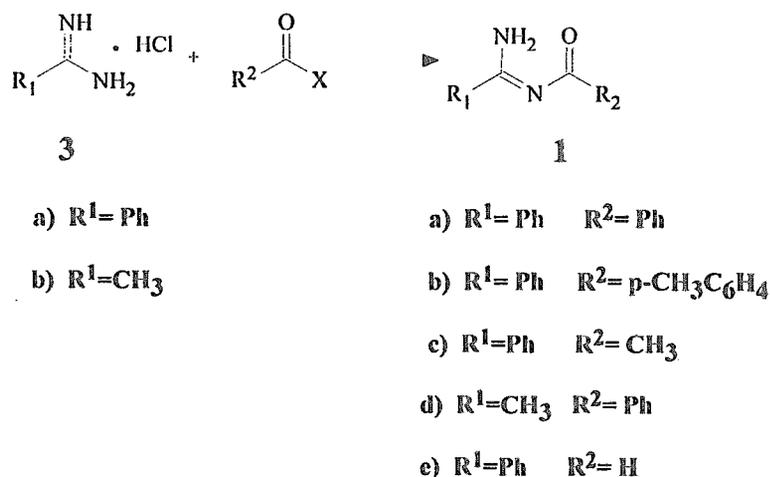
3.1.1.- A PARTIR DE DIACILAMIDINAS.

Es muy conocido que las amidas pueden ser O-alquiladas⁴⁶ por agentes alquilantes poderosos, como el sulfato de dimetilo para la formación de imidatos de metilo, por lo que se propuso que si las acilamidinas **1** si reaccionaran de una manera análoga, entonces podrían ser precursores potenciales de los 1,3-diazabutadienos **2**.



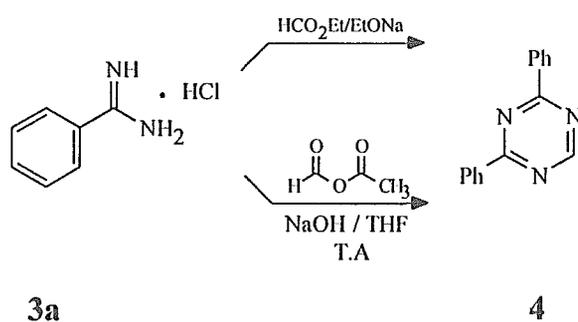
Las acilamidinas **1** son obtenidas fácilmente y en buenos rendimientos por la reacción de las amidinas **3** con anhídridos de ácidos carboxílicos, ó con cloruros de ácidos carboxílicos en presencia de dos equivalentes de base, utilizando el método de acilación de Schotten-Baumann.

Los métodos de preparación de la N-benzoilbenzamidina⁴⁷ **1a**, la N-acetilbenzamidina **1c** y la N-benzoilacetamidina⁴⁸ **1d** están descritos en la literatura y se obtuvieron en 85%, 76% y 89% respectivamente. La N-(4-metilbenzoil)benzamidina **1b** se preparó a partir del clorhidrato de benzamidina **3a** y el cloruro de 4-metilbenzoilo usando el método descrito para la preparación de la N-benzoilbenzamidina **1a**. El único cambio a ésta fué al del uso de THF como disolvente en lugar de acetona como está descrito. Esta acilamidina se obtuvo en 78% de rendimiento.



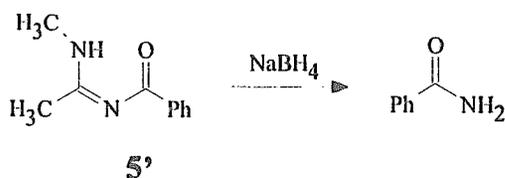
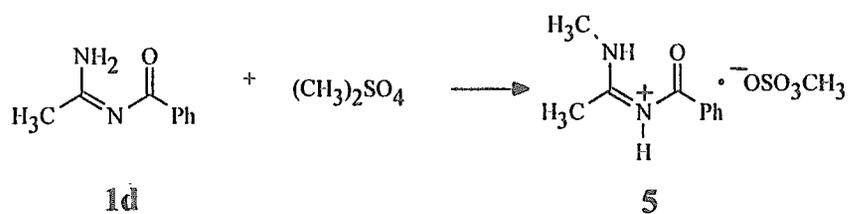
La síntesis de la N-formilbenzamidina **1e** fue descrita por Grundmann⁴⁹ en 1954 por la reacción entre el clorhidrato de benzamidina **3a** y el formiato de etilo. Bredereck⁵⁰ demostró posteriormente que en realidad la supuesta acilamidina de

Grundmann se trataba de la 2,4-difenil-1,3,5-triazina 4. En nuestras manos este mismo experimento dió los mismos resultados, aún y cuando la reacción se realizó a temperatura ambiente. Aunque existe un informe por autores rusos⁵¹ en donde ésta acilamidina 1e puede ser preparada por la reacción de benzamidina y formamida, no se describe como lo realizaron experimentalmente.



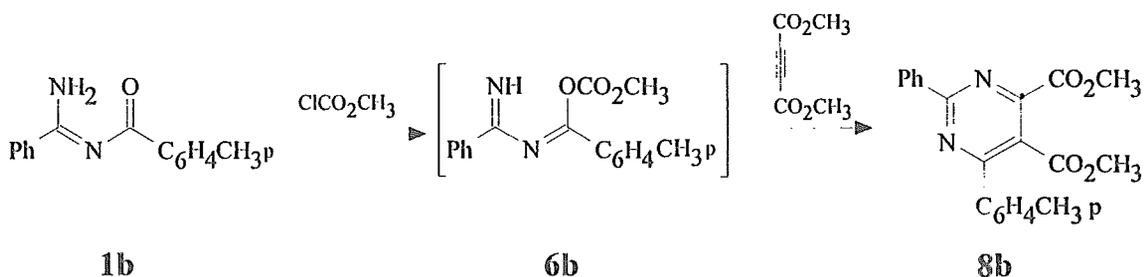
Actualmente se conoce que el anhídrido acético-fórmico⁵² es un agente formilante excelente que suele prepararse "*in situ*" por medio del formiato de sodio con cloruro de acilo en solución etérea. Según se ha publicado, este agente es capaz de formilar alcoholes terciarios aunque sean muy impedidos; por lo que tratamos de obtener la N-formilbenzamidina 1e a partir del clorhidrato de benzamidina 3a y anhídrido acético-fórmico a 0°C bajo condiciones básicas. Se observó la formación de un producto nuevo por cromatografía en capa fina (ccf), el cual probablemente sea la N-formilbenzamidina 1e. Sin embargo este producto resultó bastante inestable ya que cuando se alcanzó la temperatura ambiente, se transformó a la 2,4-difenil-1,3,5-triazina 4 (p.f. 86 °C, Lit.⁵³ p.f 88 °C). Este resultado pone de manifiesto la relativa inestabilidad de esta N-formilamidina 1e, que sin duda alguna ha de ser el intermediario en la formación de la 2,4-difeniltriazina 4 obtenida por Grundmann y por Brederek⁵⁴. Debido a los problemas descritos para la preparación y aislamiento de 1e, ésta no fue aislada, usándose como material crudo para la siguiente reacción.

Preparadas las acilamidinas **1**, el siguiente paso fue realizar la reacción de O-alkilación con sulfato de dimetilo en solución de THF y para esto se usó la N-benzoilacetamidina **1d** como modelo general. La reacción de metilación transcurrió de una manera normal para obtener el producto metilado **5** como una sal. El espectro de masas de este producto muestra la presencia del ion molecular en m/z 176 que corresponde a la masa molecular del producto metilado y su espectro de RMN-¹H muestra la señal del grupo metilo en 3.24 ppm como un singulete. La sal obtenida anteriormente se trató con trietilamina y de esta manera se obtuvo el producto metilado en su forma libre. El espectro de RMN-¹H de este compuesto además de presentar las señales correspondientes de los hidrógenos aromáticos y el singulete para el metilo del grupo acetilo en 2.56 ppm, presenta la señal del supuesto grupo metoxilo como un singulete en 3.03 ppm. Esta señal está a campo más alto de lo esperado, lo que nos indicó que la metilación debió haber sucedido en el átomo de nitrógeno y no en el oxígeno como se esperaba. Un dato adicional a favor de esta suposición fue que este producto metilado resultó inerte al tratarlo con el acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD). Finalmente se demostró que el sitio de metilación fue en el grupo amino, ya que cuando el producto metilado **5'** se trató con borohidruro de sodio se pudo aislar la benzamida.

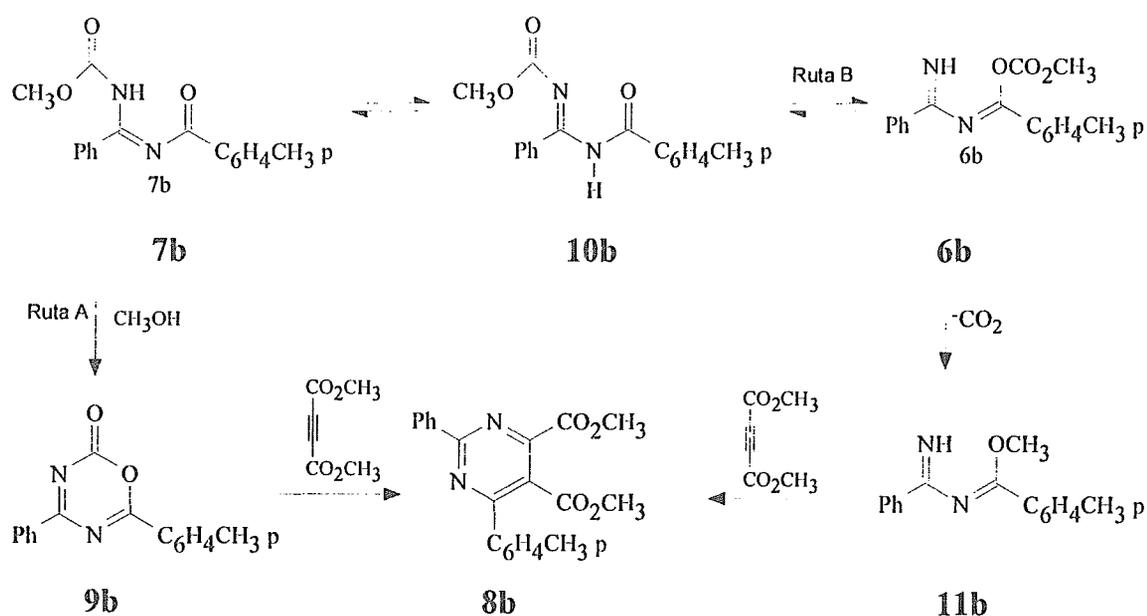


Aunque se hicieron algunos cambios en las condiciones de reacción de la alquilación, estos no resultaron favorables. Por ejemplo, el cambio del disolvente a HMPA dió origen al mismo producto metilado 5' que antes, sólo que en menor rendimiento. También se intentó la reacción de O-alquilación de la N-benzoilacetamidina 1d con; a) el reactivo de Meerwin⁵⁵ (tetrafluoroborato de trietiloxonio), b) con el reactivo publicado por Borch⁵⁶ (fluoroborato de dietoxicarbonio) y c) bajo las condiciones descritas por Fishwick⁵⁷ (tetrafluoroborato de plata, yodometano). En todos los casos únicamente se recuperó la materia prima.

Otro método que se trató para formar el imidato deseado fue el siguiente: Se conoce que los imidatos de alquilo se pueden preparar a partir de amidas y cloroformiatos de alquilo⁵⁸, los cuales se generan por la pérdida espontánea de dióxido de carbono de los productos O-acilados inicialmente formados. Así la reacción de la N-4-metilbenzoil benzamidina 1b con cloroformiato de metilo en presencia de piridina condujo a la formación instantánea de un nuevo producto de menor polaridad que la materia prima y que después de trabajar la reacción, se obtuvo en 80% de rendimiento como cristales blancos. Debido a cuando este compuesto se trató con el DMAD formó la diarilpirimidina 8b en buen rendimiento, se pensó inicialmente que se había obtenido el 1,3-diazabutadieno O-acilado 6b.



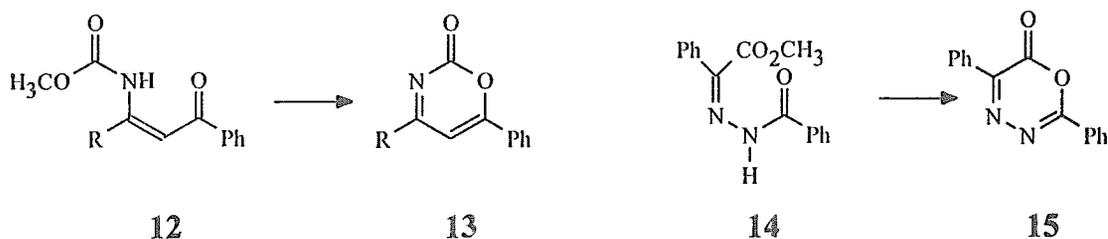
formaría por ciclación térmica y su reacción $[4\pi + 2\pi]$ con DMAD seguido de la pérdida de CO_2 daría origen a la mencionada pirimidina (ruta A). Otra posibilidad (ruta B) es que el grupo N-metoxicarbonil de **7b** migre al átomo de oxígeno para formar el 1,3-diaza-1,3-dieno **6b**. Puesto que se conoce que O-acilimidatos similares pueden convertirse en el correspondiente imidato de alquilo **11b**, cualquiera de los dos dienos **6b** o **11b** podrían reaccionar con el DMAD para dar aductos en los que la eliminación del grupo metilcarbonato (para **6b**) ó el grupo metoxi (para **11b**) formarían la pirimidina **8b**.



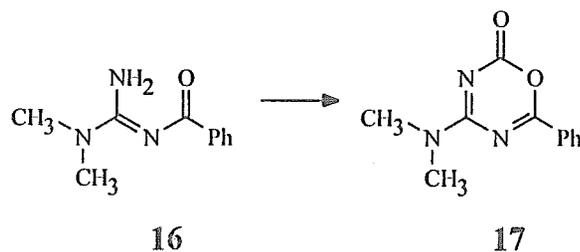
Esquema 1

Para demostrar cual de estas rutas era la correcta, se trató de generar primero de una forma independiente, la 1,3,5-oxadiazin-6-ona **9b** y someterla en un experimento separado a la reacción de cicloadición $[4\pi + 2\pi]$ con el DMAD.

Se conoce que calentando a 270°C amidas vinílogas⁵⁹ como 12 y aza-
vinilamidas del tipo 14 que guardan una estrecha relación estructural con las
diacilamidinas 7, se transforman a las 1,3-oxazinonas 13 y 15 respectivamente.

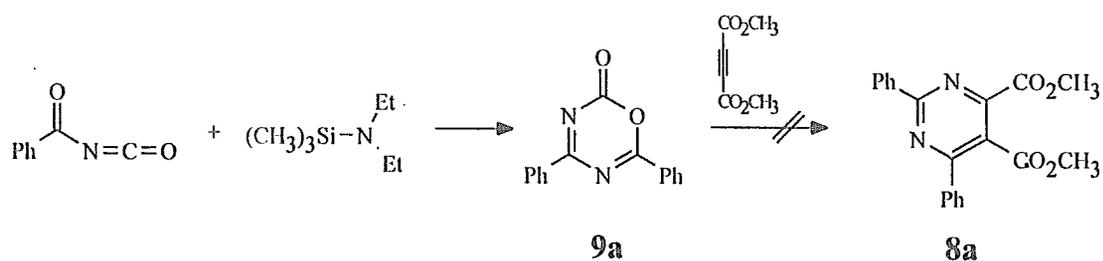


Por este motivo se realizó el calentamiento de la N-metoxicarbonil-N'-4-
metilbenzoilbenzamidina 7b a 150°C en solución de o-diclorobenceno esperando la
formación de 9b, desafortunadamente se produjo una mezcla compleja de productos.
Este resultado se puede explicar por las diferentes conformaciones que presentan
este tipo de diacilamidinas⁶⁰ y posiblemente la conformación más estable, es aquella
en la que los grupos acilos están totalmente opuestos impidiendo el proceso de
ciclación. Por otro lado, se conoce que las N-benzoilguanidinas⁶¹ 16 pueden sufrir
reacciones de ciclación cuando se tratan con agentes acilantes como el fosgeno en
presencia de piridina para conducir a derivados de 1,3,5-oxadiazinonas 17 en
rendimientos aceptables.



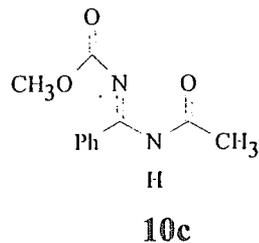
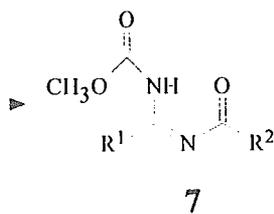
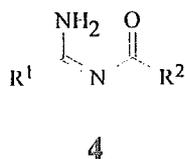
Sin embargo, cuando se trató la *N*-4-metilbenzoilbenzamidina **1b** con trifosgeno en presencia de piridina anhidra, sólo se observó la formación de varios productos que resultaron muy difíciles de purificar para su identificación.

Puesto que no se pudo obtener la 1,3,5-oxadiazin-6-ona **9b** directamente a partir de la *N*-metoxycarbonil-*N'*-4-metilbenzoilbenzamidina **7b** o de la *N*-4-metilbenzoilbenzamidina **1b**, se optó por preparar este sistema heterocíclico a partir de otras materias primas. En la literatura se encuentra descrita la preparación de la 2,4-difenil-1,3,5-oxadiazin-6-ona **9a**⁶² a partir del isocianato de *N*-benzoilo⁶³ y la *N*-trimetilsilildietilamina. Aunque este método no es aplicable a la preparación de **9b** por tener este compuesto dos sustituyentes distintos, nos pareció que para probar la reacción de cicloadición con el DMAD era suficiente preparar **9a** ya que el comportamiento de ambos compuestos en la reacción debe ser muy parecido. Se preparó entonces el compuesto **9a** como se encuentra informado y se trató con el DMAD en las mismas condiciones utilizadas en la reacción de cicloadición de la diacilamidina **7b**. Sin embargo no se observó la formación de la difenilpirimidina **8a** con lo cual se demostró que las 1,3,5-oxadiazinonas no son intermediarios en la reacción de cicloadición.



Una revisión de la literatura reveló que estructuras de este tipo como las 1,5-oxazin-6-onas⁶⁴ 13, las 1,3,4-oxadiazin-6-onas 15 y las 1,3,5-oxadiazin-6-onas⁵⁹ 17 reaccionan preferentemente con dienófilos ricos en electrones por medio de una reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ con demanda inversa de electrones. Con estos antecedentes uno debe esperar que la 1,3,5-oxadiazin-6-ona 9b propuesta en la ruta A de la reacción de cicloadición tenga este mismo comportamiento. Como consecuencia de lo anterior, la ruta que debe de estar operando es la B en la que el compuesto N-acilado 7b bajo las condiciones térmicas de la reacción podría dar lugar a estar en equilibrio ya sea con 6b o a 11b y Cualquiera de estos dos intermediarios podría formar la pirimidina 8b como se explicó anteriormente.

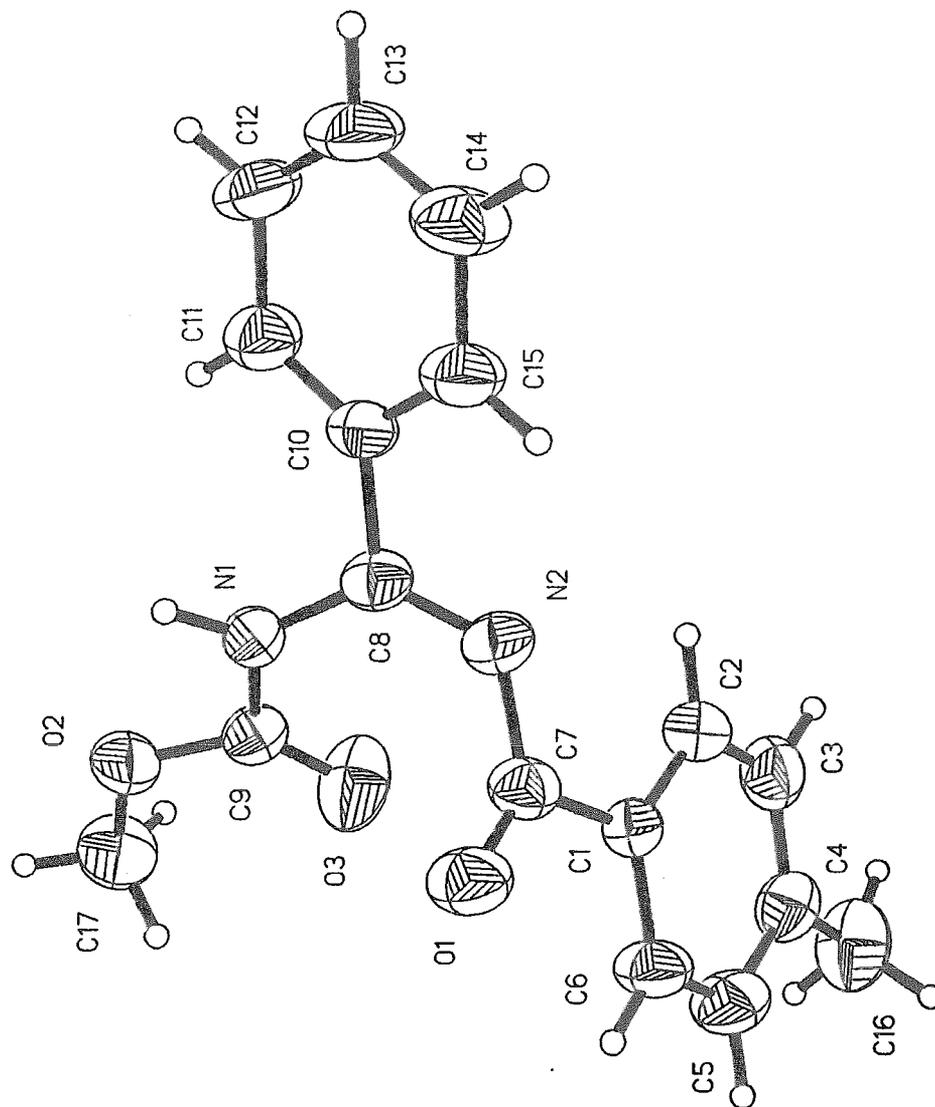
Tanto la N-metoxicarbonil-N'-benzoilbenzamidina 7a, como la N-metoxicarbonil-N'-acetilbenzamidina 7c se prepararon usando la metodología anteriormente mencionada, obteniéndose en 75% y 86% de rendimiento respectivamente. La N-metoxicarbonil-N'-formilbenzamidina 7e se utilizó en crudo ya que este compuesto resultó aún más inestable que la N-formilbenzamidina 1e y aún a bajas temperaturas (0 °C) se puede detectar por ccf su conversión a la 2,4-difenil-1,3,5-triazina 4. Por lo tanto no se purificó sino que se usó en crudo para la siguiente reacción. Extrañamente, la N-metoxicarbonil-N'-benzoilacetamidina 7d resultó sensible a la presencia de piridina durante su preparación. El cambio a trietilamina y 4-dimetilaminopiridina en la etapa de la acilación resultó favorable y se pudo obtener 7d en 75% de rendimiento.



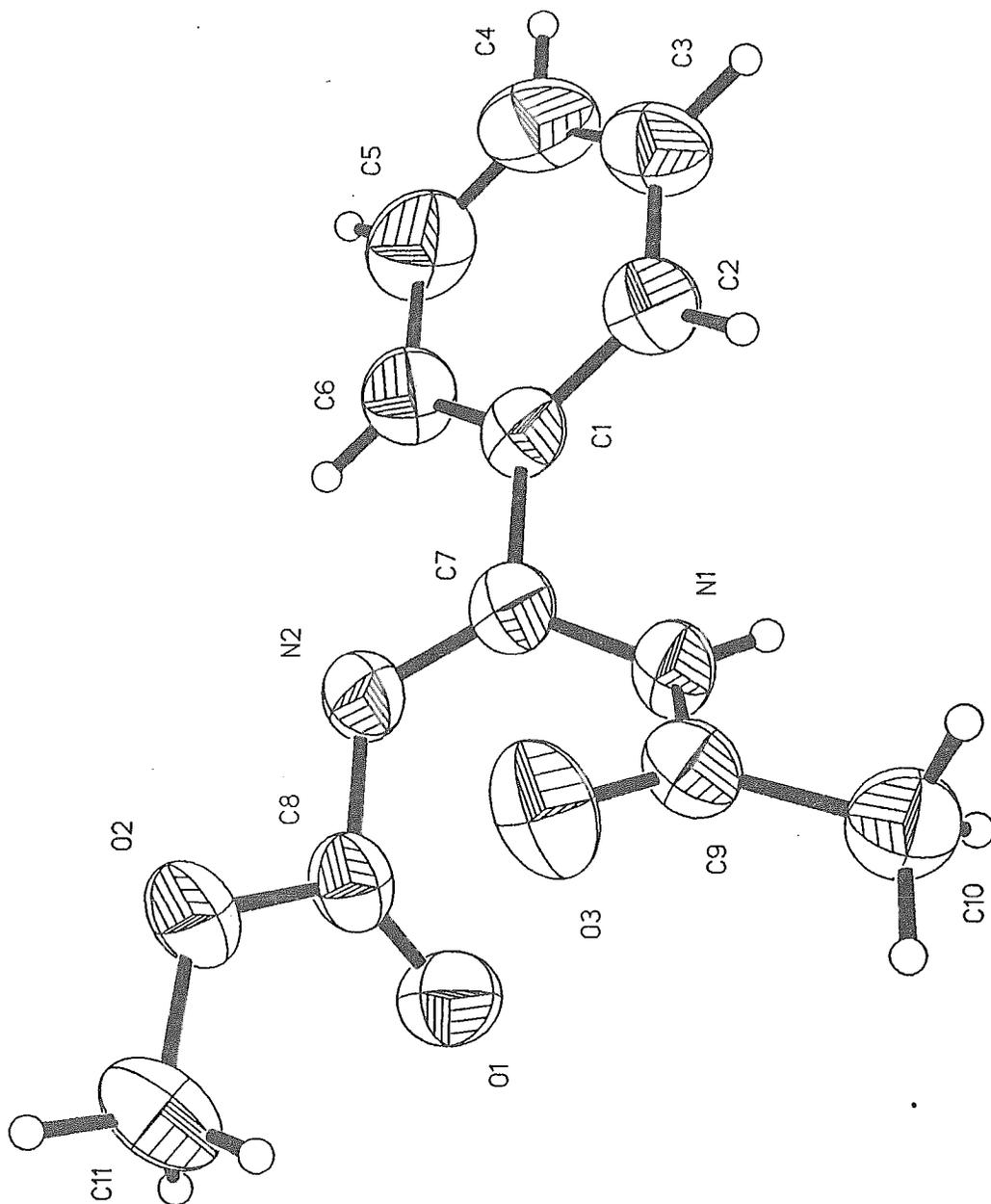
- a) R¹= Ph R²= Ph
- b) R¹= Ph R²= pCH₃C₆H₄
- c) R¹= Ph R²= CH₃
- d) R¹= CH₃ R²= Ph
- e) R¹= Ph R²= H

Las estructuras de las metoxycarbonilacilamidinas, **7b** y **7c** se determinaron en su estado sólido por cristalografía de rayos-X. Es importante mencionar que el compuesto **7b** se preparó exclusivamente para este análisis, ya que el utilizar el grupo 4-metilbenzoilo ayuda a diferenciar entre los dos grupos arilo. Como ya se mencionó, de este análisis se pudo determinar que el compuesto **7b** muestra el grupo metoxycarbonilo unido al átomo de nitrógeno como se ha venido describiendo. También es interesante notar que, por lo menos en el estado sólido, la N-metoxycarbonil-N'-acetilbenzamidina **7c** existe en la forma tautomérica **10c**, donde el grupo metoxycarbonilo está unido al doble enlace (-C=N-). Esto puede verse claramente, ya que la longitud de enlace del sistema metoxycarbonil N2-C7 (1.393 Å) es más grande que la longitud de enlace del grupo acetilo N1-C7 (1.280 Å). Esta diferencia estructural con respecto a la N-metoxycarbonil-N'-4-metilbenzoilbenzamidina **7b**, puede ser el resultado de un grado de mayor conjugación en **7b** que en **10c** ya que se extiende hasta los anillos aromáticos. Sin embargo se supone que en solución ambas formas tautoméricas están en equilibrio.

Análisis cristalográfico por Rayos-X de la N-metoxicarbonil-N'-4-metilbenzoilbenzamidina 7b

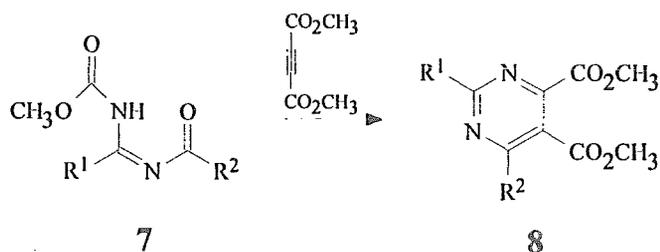


Análisis cristalográfico por Rayos-X de la N-metoxycarbonil-N'-acetilbenzamidina 7c (10c)



Estudios estructurales de acilamidinas que han realizado los grupos de Schwanker y Prevorsek⁶⁵, han concluido que el efecto de grupos sustituyentes, origina que exista un equilibrio tautomérico prototrópico en estas acilamidinas y la estructura de mayor estabilidad será aquella donde exista mayor conjugación. Estas conclusiones se alcanzaron comparando los datos de I.R. particularmente los grupos acilo ocasionan una mayor conjugación y por lo tanto este grupo está preferentemente unido sobre el átomo de nitrógeno imínico (C=N)⁴⁸.

Habiéndose obtenido la pirimidina **8b** por la reacción de Diels-Alder entre **7b** y el DMAD, se extrapoló el método a las otras N-metoxicarbonil-N-acilbenzamidinas **7a**, **7c** y **7e**. Las reacciones se hicieron en solución de o-diclorobenceno obteniéndose las pirimidinas **8a**, **8c** y **8e** en los rendimientos mostrados en la tabla 1.



- a) R¹= Ph R²= Ph
- b) R¹= Ph R²= pCH₃C₆H₄
- c) R¹= Ph R²= CH₃
- d) R¹= CH₃ R²= Ph
- e) R¹= Ph R²= H

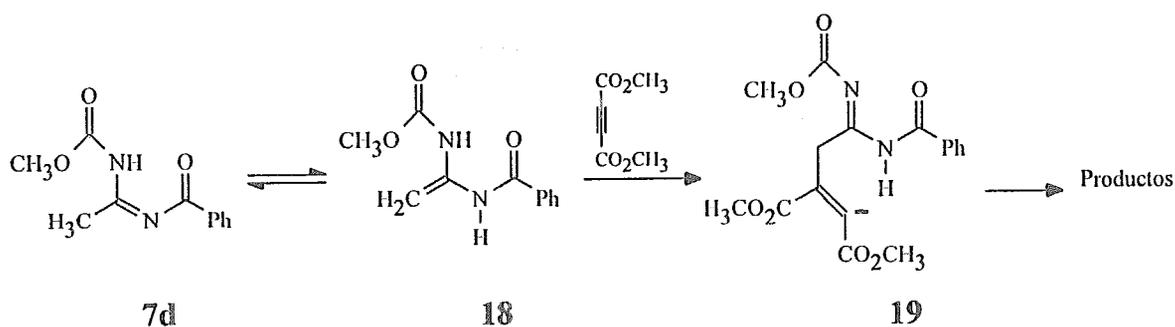
Tabla 1

Reacción de las diacilamidinas 7 con DMAD

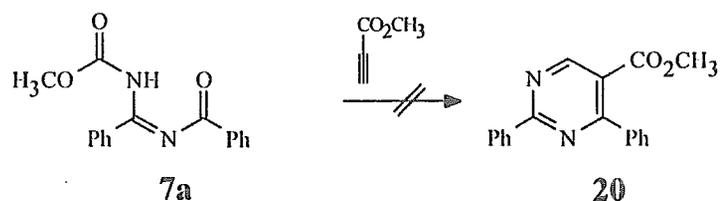
diacilamidina	producto	Rendimiento (%)
7a	8a	43
7b	8b	53
7c	8c	48
7d	8d	-----
7e	8e	21 ^a

a) Rendimiento total a partir del clorhidrato de la benzamidina

En un notorio contraste con respecto a la N-metoxycarbonil-N'-acetilbenzamidina 7c, la N-metoxycarbonil-N'-benzoilacetamidina 7d no formó la correspondiente pirimidina 8d por reacción con el DMAD. A diferencia de las diacilbenzamidinas 7a,b,c y e que requieren de temperaturas altas y tiempos de reacción mayores de 15 h, la diacilacetamidina 7d reaccionó rápidamente con el DMAD, aún a bajas temperaturas (-10°C), conduciendo a mezclas complejas de productos sin la formación de la pirimidina 8d. Aunque no se tiene la seguridad de lo que esta sucediendo en este caso, se piensa que en solución de o-diclorobenceno probablemente existe un equilibrio tautomérico imina-enamina entre 7d y 18 y este último podría reaccionar de diferente formas, dando la variedad de productos que se observan. Así por ejemplo si se adiciona 18 al DMAD de una forma tipo Michael, puede producir el intermediario 19 el cual por reacciones intra o intermoleculares daría los diferentes productos observados por ccf.



Tratando de extender el uso de estos compuestos precursores potenciales de 1,3-diazabutadienos libres y al mismo tiempo analizar la regioquímica de la reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ de éstas diacylamidinas 7, se trató la N-metoxicarbonil-N'-benzoilbenzamidina 7a con el propiolato de metilo en solución de o-diclorobenceno en un tubo sellado a 120°C. Sin embargo, bajo estas condiciones no se obtuvo la pirimidina 20 esperada, observándose únicamente productos de descomposición del propiolato de metilo y recuperandose parte de la diacylamidina 7a. Esto posiblemente se debe tanto a la menor reactividad del propiolato de metilo en las reacciones de cicloadición comparado con el DMAD, como a la mayor sensibilidad de este dienófilo con sustancias con carácter básico que propician su descomposición.

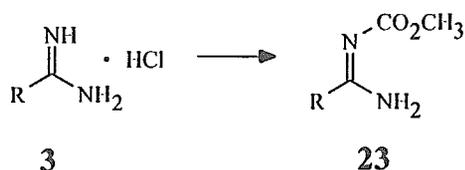


La pirimidina 20 se preparó de una manera alterna a partir de la pirimidina 8a de la siguiente manera. La 2,4-difenilpirimidina 8a se trató con hidróxido de sodio acuoso, para formar el ácido dicarboxílico 21 en 75% de rendimiento. Este

3.1.2.- A PARTIR DE 1-TERBUTOXICARBONIL-1,3-DIAZABUTADIENOS.

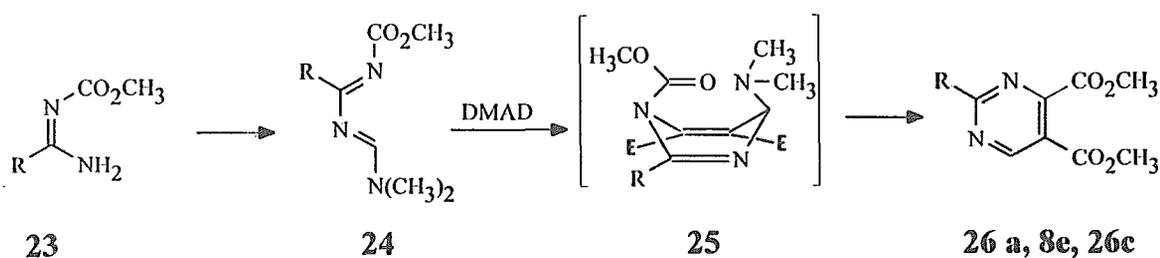
Durante el curso de nuestros estudios, fué publicado un trabajo por Ibbasud⁴⁵ relacionado con la preparación del 1-metoxicarbonil-2-tiometil-4-dimetilamino-1,3-butadieno **24a** y su reactividad con el DMAD. Según los autores, este dieno reacciona rápidamente con el dienófilo bajo condiciones suaves (80 °C, benceno) produciendo la 2-tiometil pirimidina **26a** en 72% de rendimiento. Cuando esta reacción de cicloadición [$4\pi+2\pi$] se realizó a menor temperatura (50 °C), lograron obtener, además de la 2-tiometil pirimidina **26a** trazas del cicloaducto inicial **25a**. Este trabajo tiene gran importancia, debido a que fué la primera publicación donde se describe la síntesis de un sistema heteroaromático a partir de un 1, 3-diazabutadieno lineal, por medio de una reacción de hetero Diels-Alder. Ellos resolvieron de una manera eficiente el problema de inestabilidad que se había atribuído a los 1,3-diazabutadienos utilizando el grupo metoxicarbonilo como grupo protector, para dar los compuestos de estructura **23** con la ventaja de que bajo las condiciones de reacción se eliminaba. Sin embargo no se hace ningún comentario con respecto al paso de la aromatización del cicloaducto. Para nosotros resultó extraño que la aromatización tuviera lugar con notable facilidad bajo las condiciones suaves de la reacción. En informes relacionados a este tema, se ha sugerido que posiblemente el paso de la aromatización involucre la formación intramolecular del N,N,O-trimetil uretano. En nuestra opinión esto parece poco probable, ya que se requiere de un estado de transición tipo bote **25a** bastante inestable con los grupos metoxicarbonilo y dimetilamino dispuestos pseudoaxialmente, situación que sería muy desfavorable debido a las interacciones de los grupos sustituyentes en el cicloaducto. Aunque existe la posibilidad que la aromatización pueda ocurrir a través

de un proceso intermolecular catalizado por base, esta alternativa nos parece poco probable debido a los componentes de la mezcla de reacción.



a) R= Ph

b) R= CH₃



a) R= CH₃S

b) R= -Ph

c) R= CH₃

A fin de confirmar la fácil formación de la pirimidina **26a** en la reacción de cicloadición del 1-metoxicarbonil 1,3-diaza-1,3-butadieno **24a** con el DMAD se trató de repetir la misma reacción descrita por Ibnasaud.⁴⁵ Para esto se preparó el diazadieno **24** a partir de la N-metoxicarbonil-tiometilformamidina **23a** con el dimetilacetal de la dimetilformamida. El tratamiento de este 1,3-diazadieno **24a** con el DMAD en benceno a la temperatura de reflujo formó rápidamente un compuesto (supuestamente **25a**) el cual pudo detectarse por ccf. Después de un prolongado tiempo de reacción a la misma temperatura, se pudo aislar la pirimidina **26a** pero sólo en 5% de rendimiento. Desafortunadamente nuestro intento por purificar el cicloadducto **25a**, fué infructuoso ya que resultó sensible a las condiciones de

purificación empleadas (SiO_2 , Hex-AcOEt). Aunque el rendimiento obtenido por nosotros contrasta notablemente con el publicado, el uso de 1-acil-1,3-diazabutadienos en reacciones de cicloadición tiene el mérito de poder llevar a cabo este tipo de reacciones, por lo que decidimos profundizar más en el estudio de esta transformación.

En principio, la estrategia desarrollada por Ibnasaud, podría servir para la preparación de las pirimidinas **8e** y **26c**. Para esto se trataron los clorhidratos de benzamidina **3a** y de acetamidina **3b** con el cloroformiato de metilo en condiciones básicas⁶⁸ produciendo la N-metoxicarbonil benzamidina **23b** y la N-metoxicarbonil acetamidina **23c**. El tratamiento de éstas con el dimetilacetal de la dimetilformamida, formaron los 1-metoxicarbonil-1,3-diazabutadienos **24b** y **24c** en 88% y 100% de rendimiento respectivamente. Estos 1,3-diazabutadienos resultaron muy sensibles al tratarlos de purificar por cromatografía en columna no importando cual fuera la fase estacionaria (silice, alumina, florisil). Sin embargo, el material crudo fué caracterizado y analizado por RMN-¹H mostrando purezas mayores del 95%, por lo cual se usaron como tales en la siguiente reacción.

Los dos diazadienos **24b** y **24c** muestran en sus respectivos espectros de RMN-¹H la característica importante, de que el grupo dimetilamino se observa como dos señales simples bien definidas cerca de 3.00 ppm (ver las tablas de las constantes espectroscópicas en la parte experimental) integrando cada una para tres hidrógenos. Esto nos indica que ambos grupos metilos no son equivalentes, lo cual se atribuye a la deslocalización del par electrónico en el átomo de nitrógeno del grupo dimetilamino en todo el sistema conjugado. Además el desplazamiento químico del protón vinílico en ambos compuestos se encuentra corrido a campo bajo. Así mientras que el diazadieno **24b** lo presenta en 8.26 ppm, en el diazadieno **24c** lo muestra en 7.90 ppm. Esta diferencia de desplazamiento químico se puede

atribuir al efecto anisotrópico del grupo fenilo en **24b** en la conformación transoide del dieno. Los espectros de IR de ambos 1,3 diazadienos **24b** y **24c** muestran señales características en 1633 y 1589 cm^{-1} y 1631 y 1587 cm^{-1} respectivamente, asignados al sistema diaza conjugado.

Cuando los 1-metoxicarbonil-1,3-diazabutadienos **24b** y **24c** se trataron con DMAD en solución de benceno a la temperatura de reflujo se pudo observar por ccf, que se transformaron rápidamente a productos de menor polaridad. Por estudios de RMN- ^1H , se pudieron asignar posteriormente las estructuras de los cicloaductos **25b** y **25c** a estos compuestos. Sin embargo aún y con prolongados tiempos de reacción, no se logró obtener las esperadas pirimidinas **8e** y **26c**. Cuando se cambió el disolvente a tolueno y se sometió al 1,3-diazabutadieno **24b** a la temperatura de ebullición de éste, dió la pirimidina **8e** pero en solo 7% de rendimiento, mientras que el uso xileno como disolvente a su temperatura de ebullición en la reacción del 1,3-diazabutadieno **24c** con el DMAD solo dió mezclas complejas de productos.

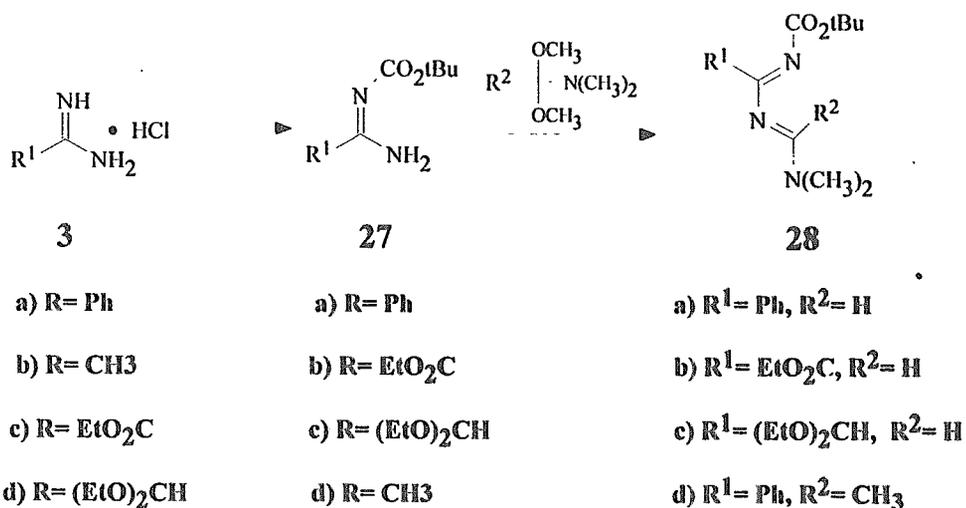
Hay varios comentarios que se pueden hacer con respecto al grupo metoxicarbonilo que se utilizó. Aunque este grupo baja considerablemente el carácter básico de las amidinas, éstas conservan en gran medida su carácter nucleofílico, ya que reaccionan eficientemente con los acetales de amidas, por otro lado aunque este grupo protector en los 1,3-diazabutadienos no afecta su reactividad en el proceso de la cicloadición, presenta el problema en la etapa de aromatización del cicloaducto inicial, de que bajo las condiciones de reacción usadas el grupo metoxicarbonilo no se elimina fácilmente. De hecho desde nuestro punto de vista, la dificultad de perder el grupo metoxicarbonilo es lo que impide la aromatización del cicloaducto inicial con la consecuente obtención de los bajos o nulos rendimientos de las pirimidinas. Aunque no tenemos explicación del notable contraste de nuestros rendimientos con los de Ibnasaud, pensamos que su ruta se podría mejorar si en

lugar del grupo metoxicarbonilo se usara un grupo análogo pero con mayores facilidades para perderse térmicamente.

En ese contexto se conoce que el grupo terbutoxicarbonilo tiene la propiedad de fragmentarse a isobutileno y dióxido de carbono bajo condiciones térmicas.^{69,70} Por lo tanto nos pareció interesante la idea de sintetizar 1-terbutoxicarbonil-1,3-diaza-1,3-butadienos **28** y usarlos como equivalentes lógicos del 1,3-diazabutadienos libres.

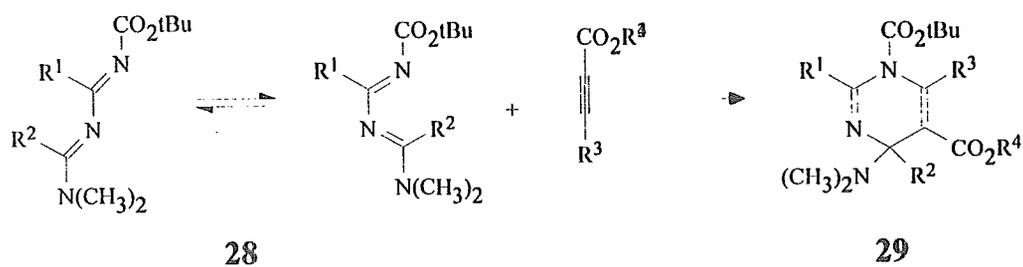
La síntesis de estos compuestos comenzó con la preparación de las N-terbutoxicarbonil amidinas a partir de los clorhidratos de la benzamidina **3a** y acetamidina **3b** que son comerciales, Las amidinas **3c** y **3d** se prepararon a partir del cianoformato de etilo y ortoformiato de etilo respectivamente. El cianoformato de metilo se hizo reaccionar con un equivalente molar de etanol anhidro en presencia de cloruro de hidrógeno^{71,72} para obtener el correspondiente imidato. La adición de bromuro de amonio al imidato de etilo libre en solución de THF produjo el bromhidrato de la etoxicarbonilacetamidina^{21,73} **3c**. Tratando de obtener la etoxicarbonilacetamidina en su forma libre, el bromhidrato obtenido se trató con etóxido de sodio en etanol o con trietilamina en éter, pero sólo se observó descomposición. El clorhidrato de la dietoxiacetamidina **3d** se preparó en base a una metodología modificada descrita por Schaefer⁷⁴. Su síntesis comenzó a partir del ortoformiato de etilo que se hizo reaccionar con el cianuro de trimetilsililo⁷⁵ en presencia de eterato de trifluoruro de boro formando el dietoxiacetonitrilo⁷⁶. Este nitrilo se trató con catálisis de metóxido de sodio en metanol obteniéndose el imidato de metilo, al cual se le adicionó cloruro de amonio anhidro para dar en excelente rendimiento el clorhidrato de la dietoxiacetamidina **3d**.

La N-terbutoxicarbonilbenzamidina **27a** se obtuvo en rendimiento cuantitativo al tratar el clorhidrato de benzamidina **3a** con dicarbonato de diterbutilo e hidróxido de sodio acuoso. Tanto la N-terbutoxicarboniletoxicarbonilformamidina **27b** como la N-terbutoxicarbonildietoxiacetamidina **27c** se prepararon a partir de las respectivas formamidinas **3c** y **3d** utilizando trietilamina como base y DMAP como catalizador, en 91% y 97% de rendimiento, respectivamente. Desgraciadamente la reacción entre el clorhidrato de acetamidina **3b** y el dicarbonato de diterbutilo, no formó la respectiva t-butoxicarbonilacetamidina **27d** dando en su lugar un producto homogéneo en ccf pero que resultó muy inestable bajo las condiciones de trabajo y aislamiento, identificándose únicamente terbutanol entre los productos de descomposición. Las N-terbutoxicarbonilamidinas **27a**, **27b** y **27c** se hicieron reaccionar con el dimetilacetal de la N,N- dimetilformamida en THF a reflujo para obtener a los respectivos 1-t-Boc-1,3-diaza-1,3-butadienos **28a** (100%), **28b** (95%) y **28c** (100%). El 1-t-Boc-1,3-diaza-1,3-pentadieno **28d** se obtuvo similarmente en 95% de rendimiento a partir de la t-Boc-amidina **27a** utilizando el dimetilacetal de la N,N-dimetilacetamida.

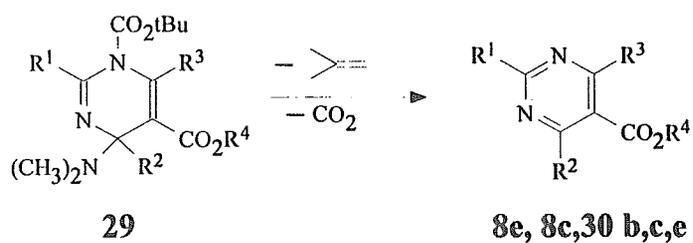


Los espectros de IR para estos derivados muestran la señal intensa que es característica del doble enlace 1,3-diaza conjugado en la región de 1571 cm^{-1} a 1670 cm^{-1} (ver sección de constantes espectroscópicas). Igualmente, en todos los espectros de RMN- ^1H se observó alrededor de 3.00 ppm la señal característica del grupo dimetilamino como un par de señales simples demostrando de esta manera la conjugación electrónica del par de electrones del grupo dimetilamino con la doble ligadura.

La reacción de los 1-t-Boc-1,3-diazabutadienos **28a**, **28b**, **28c** y **28d** con DMAD (aprox. 4. equiv.) en solución de tolueno a la temperatura de reflujo dió las respectivas pirimidinas **8e**, **30b**, **30c** y **8c** en rendimientos que van del 40-50% (ver tabla 2). La pirimidina **30e** se obtuvo de manera similar en 42% de rendimiento por el tratamiento del t-Boc-1,3-diazabutadieno **28a** con propiolato de etilo en tubo sellado a $110\text{ }^\circ\text{C}$. Debido a los factores presentes en estos 1,3-diazabutadienos que influyen el equilibrio conformacional entre las formas cisoide y transoide, esperábamos que afectara directamente en la velocidad de la reacción de cicloadición. Puesto que ésta es muy rápida en nuestras reacciones, creemos que la conformación más estable de este tipo de dienos es la forma cisoide, ya que la condición de planaridad en estos compuestos hace que en la conformación transoide se origine repulsión estérica entre los sustituyentes. Sin embargo, esta hipótesis no se demostró experimentalmente.



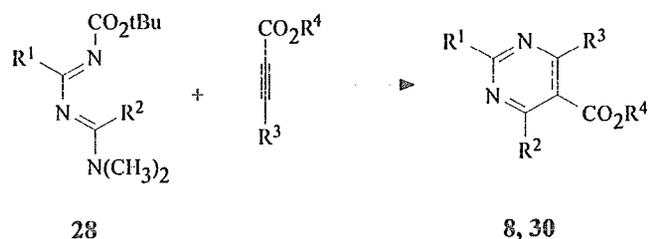
- a) $R^1 = \text{Ph}$ $R^2 = \text{H}$
 b) $R^1 = \text{EtO}_2\text{C}$ $R^2 = \text{H}$
 c) $R^1 = (\text{EtO})_2\text{C}$ $R^2 = \text{H}$
 d) $R^1 = \text{Ph}$ $R^2 = \text{CH}_3$



- a) $R^1 = \text{Ph}$ $R^2 = \text{H}$ $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ $R^4 = \text{CH}_3$
 b) $R^1 = \text{EtO}_2\text{C}$ $R^2 = \text{H}$ $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ $R^4 = \text{CH}_3$
 c) $R^1 = (\text{EtO})_2\text{CH}$ $R^2 = \text{H}$ $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ $R^4 = \text{CH}_3$
 d) $R^1 = \text{Ph}$ $R^2 = \text{CH}_3$ $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ $R^4 = \text{CH}_3$
 e) $R^1 = \text{Ph}$ $R^2 = \text{H}$ $R^3 = \text{H}$ $R^4 = \text{CH}_3\text{CH}_2$

Tabla 2

Reacción de cicloadición de los 1,3-diazadienos **28** con esteres acetilénicos

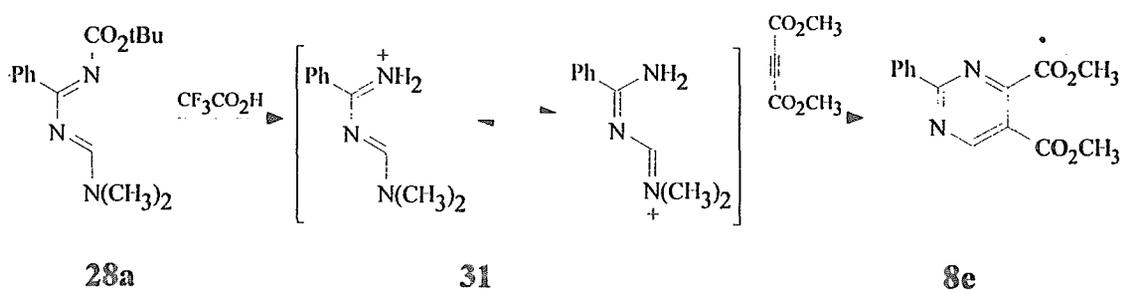


Mat. prima	Producto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rend.(%)
28a	8e	PH	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	44
28b	30b	EtO ₂ C	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	41
28c	30c	(EtO) ₂ CH	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	45
28d	8c	Ph	Ph	CO ₂ CH ₃	CH ₃	46
28a	30e	Ph	H	H	CH ₂ CH ₃	42

Un experimento que resultó sobresaliente y que puso de manifiesto la ventaja que tiene el grupo terbutoxicarbonilo sobre el metoxicarbonilo, como grupo protector en estos 1,3-diazabutadienos, fue el realizado con la ayuda de un espectrofótomero de RMN-¹H de 200 MHz. En tubos separados se mezclaron 3 equivalentes de DMAD con el 1-t-Boc-1,3-diazabutadieno **28a** y con el 1-metoxicarbonil-1,3-diazabutadieno **24b** en solución de 1,1,2,2 tetracloroetano deuterado. Ambas reacciones se calentaron en un baño de aceite a 75°C y después de una hora se determinó por RMN-¹H que ambos 1,3-diazabutadienos se habían transformado completamente a los correspondientes cicloaductos **29a** y **25b**. Esta conclusión se basa en que la señal del protón vinílico del 1-t-Boc-diazadieno **28a** que antes del calentamiento estaba en 8.49 ppm ha desaparecido y en cambio hay una señal simple en 5.94 ppm. Además, el par de señales simples para el grupo

dimetilamino que aparecían en 3.69 ppm y 3.67 ppm se ha transformado en una señal simple que ahora aparece en 3.14 ppm. Estos datos se pueden asignar a la estructura del cicloaducto **29a**. De igual manera, el análisis por RMN-¹H de la reacción con el 1-metoxicarbonil diazadieno **24b** muestra que tanto la señal simple del protón vinílico (8.55 ppm) y el par de señales simples del grupo dimetilamino (3.73 y 3.70 ppm) han desaparecido y en su lugar han aparecido dos nuevos singuletes, uno en 5.94 ppm y el otro en 3.20 ppm. Estos datos están de acuerdo con las señales que se esperan para el cicloaducto **25b**. Si las soluciones de los cicloaductos se calientan ahora por espacio de una hora a 100°C, se observa que **29a** se ha transformado a la pirimidina **8e** ya que aparece la señal característica del hidrógeno de la posición 6 de la pirimidina, como un singulete en 9.94 ppm. Además aparecen las señales características del isobutileno en 5.27 ppm y en 2.33 ppm.⁷⁷ En contraste a este resultado, después de 24 h a 100 °C el cicloaducto **25b** se ha descompuesto y únicamente se observa una pequeña cantidad de la pirimidina **8e** junto con una mezcla compleja de señales.

Una ventaja adicional de los 1-t-Boc-1,3-diazabutadienos **28** que se podría tener, es que bajo condiciones ácidas suaves, el grupo t-Boc es fácil de eliminar. En caso de ser así, los compuestos **28** podrían dar 1,3-diazabutadienos no sustituidos en el nitrógeno en forma de sus sales y la adición de alguna base generaría *in situ* el 1,3-diazabutadieno libre **31** el cual podría atraparse con algún dienófilo (por ejemplo el DMAD).



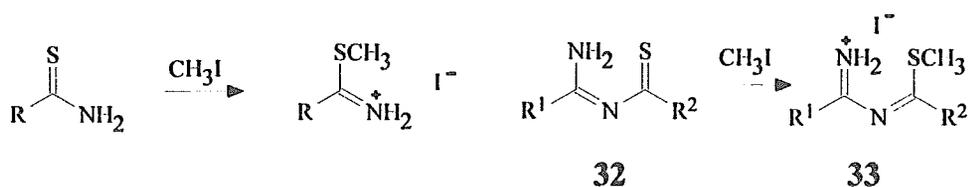
De acuerdo con la hipótesis anterior el 1-t-Boc-1,3-diazadieno **28a** se trató con un exceso de ácido trifluoroacético en solución de diclorometano a temperatura ambiente y después de 2 h se observó la formación de un material polar que precipitó y se identificó como el trifluoroacetato del 1,3-diazadieno **31**. La sal obtenida se suspendió en diclorometano en presencia de un exceso de DMAD a 0°C y se adicionó un exceso de trietilamina. A esta temperatura no se observó alguna reacción, pero al dejar que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente (22°C) se observó una reacción ligeramente exotérmica que dió origen a la pirimidina **8e** en un rendimiento del 37%.

Sin lugar a dudas, este procedimiento tiene ventajas con respecto al primer método (con grupos alcóxycarbonilo en los 1,3-diazadienos) ya que no se necesitan temperaturas altas para que la reacción proceda. Aunque los rendimientos son menores, quizás pudieran optimizarse por lo que se requiere de un estudio más detallado para analizar su potencial sintético.

3.2.- SINTESIS Y REACTIVIDAD DE 1,3-DIAZABUTADIENOS NO N-PROTEGIDOS ESTABLES

3.2.1.- A PARTIR DE TIOACILAMIDINAS.

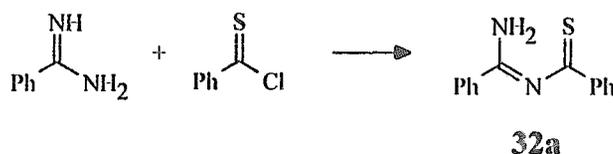
Es muy conocido que las tioamidas son alquiladas eficientemente en el átomo de azufre cuando se tratan con halogenuros de alquilo⁷⁸. Debido a esto, era de esperar que las tioacilamidinas **32**, a diferencia de las acilamidinas **1**, reaccionaran de una manera análoga frente a agentes alquilantes como el yoduro de metilo. Si esto es correcto, se tendría una manera fácil y rápida para la preparación de los 4-tiometil-1,3-diazabutadienos **33**. De hecho existen antecedentes en la literatura que nos hicieron pensar que nuestra suposición era correcta. Por ejemplo la reacción de las N-tiobenzoil-N',N'-dimetilformamidinas con yoduro de metilo⁷⁹ da lugar rápidamente a reacciones de metilación sobre el átomo de azufre formando las respectivas sales de tiometilimónio.



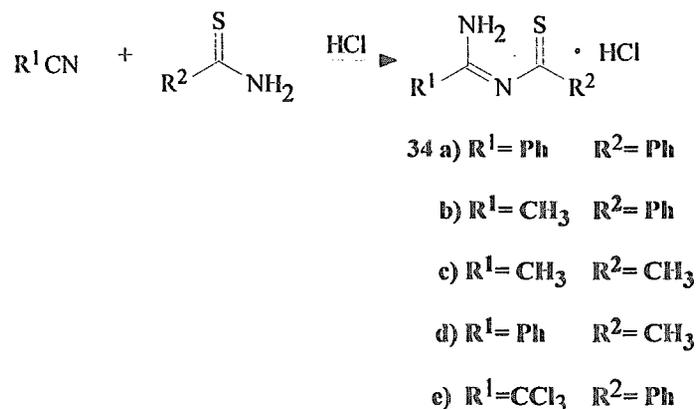
Es obvio que la presencia de un grupo tioalcoxi en la posición 4 del 1,3-diazabutadieno activaría la velocidad de cicloadición [$4\pi+2\pi$] y como buen grupo saliente ayudaría en la etapa de la aromatización del cicloadducto. En principio esta estrategia, podría generar cualquier derivado de las pirimidinas, independientemente de los grupos sustituyentes en la tioacilamidina, siempre y cuando existiera una ruta para la preparación de ésta. Una revisión cuidadosa en la literatura, reveló que existen numerosos métodos para sintetizar tioacilamidinas, aunque ninguno de estos

Debido a las dificultades para remover los residuos del reactivo de Lawesson y el bajo rendimiento que se obtuvo de **32a**, se decidió buscar otros métodos que fueran más satisfactorios.

El uso de agentes tioacilantes podría ser una alternativa para la preparación de las tioacilamidinas. Entre estos, el más conocido y posiblemente el más estable bajo condiciones normales es el cloruro de tiobenzóilo⁸³. Se ha demostrado que este reactivo en presencia de alguna base suele ser un agente tioacilante de alcoholes y de aminas muy efectivo⁸⁴. Aunque existen numerosos métodos para su preparación, posiblemente la ruta a través del reactivo de Grignard⁸⁵ sea la más recomendable, aunque se ha publicado que comúnmente ocasiona muchos problemas. La reacción del bromuro de fenilmagnesio con disulfuro de carbono bajo condiciones anhidras seguido del tratamiento con cloruro de tionilo conduce a la formación en bajo rendimiento (12%) de un aceite rojo que es el color característico del cloruro de tiobenzóilo. Este compuesto, tiene una vida media lo suficientemente larga para llevar a cabo reacciones de tioacilación, aunque además de ser muy irritante, resultó ser sensible a la humedad y temperatura ambiente, transformandose rápidamente en ácido benzoico. El tratamiento de clorhidrato de benzamidina **3a** con un equivalente de cloruro de tiobenzóilo en presencia de trietilamina y DMAP en solución de diclorometano anhidro proporcionó la tiobenzóilbenzamidina **32a** en un rendimiento del 53%. Este rendimiento moderado junto con lo dificultoso que resultó la preparación del cloruro de tiobenzóilo, nos obligó a buscar otra alternativa para la preparación de las tioacilamidinas.

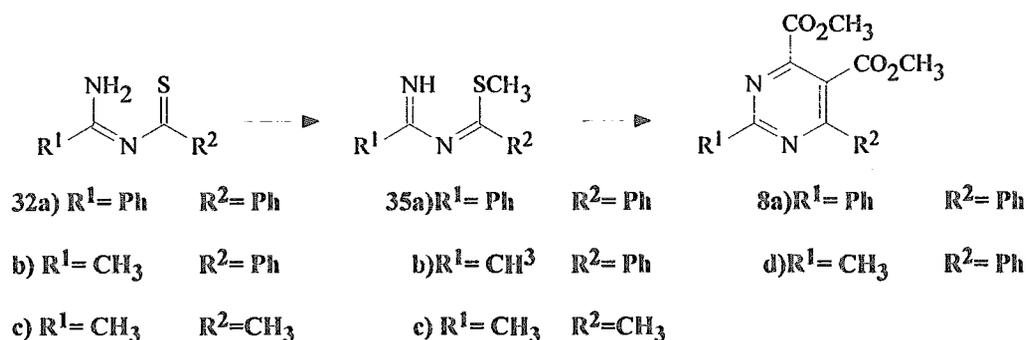


Está descrito en la literatura,⁸⁶ que la reacción de nitrilos con tioacetamida en presencia de cloruro de hidrógeno anhidro, es una manera simple de preparar tioamidas preferentemente de tipo aromático. Se ha demostrado que el primer intermediario en esta transformación, es el clorhidrato de tioacilamidinio⁸⁷ las cuales en condiciones apropiadas son aislables. Así, la reacción de la tiobenzamida con el benzonitrilo en presencia de cloruro de hidrógeno anhidro dió en 87% de rendimiento el clorhidrato de la tiobenzoilbenzamidina 34a. Similarmente, la tiobenzamida y el acetonitrilo forman en 55% de rendimiento el clorhidrato de tiobenzoilacetamidina 34b y la tioacetamida y el acetonitrilo conducen a la tioacetilacetamidina 34c en 94% de rendimiento.



Cuando se trató de preparar con esta metodología la tioacetilbenzamidina 34d a partir de tioacetamida y benzonitrilo, el producto obtenido fué el clorhidrato de la tiobenzoilbenzamidina 34a en 84% de rendimiento. Este producto debe haberse formado por la fragmentación de la tiobisimina indicada para generar tiobenzamida, cuya reacción con el benzonitrilo por el mecanismo normal forma finalmente el producto observado 34a.

solución de acetona y aislar el yodhidrato del 1,3-diazadieno **33a** en 95% de rendimiento. La reacción de cicloadición de este compuesto con el DMAD se realizó entonces eficientemente de dos maneras diferentes. La primera fué la transformación del yodhidrato **33a** al 1,3-diazadieno libre **35a** utilizando trietilamina como base seguido del tratamiento del material sin purificar con DMAD en solución de tolueno para dar la pirimidina **8a** en rendimiento superior al 90%. La segunda alternativa resultó aún mejor y consistió en mezclar el yodhidrato del 1,3-diazabutadieno **33a** con el DMAD en tolueno y a temperatura ambiente adicionarle 1.2 eq de trietilamina, para dar la pirimidina **8a** en rendimiento cuantitativo.



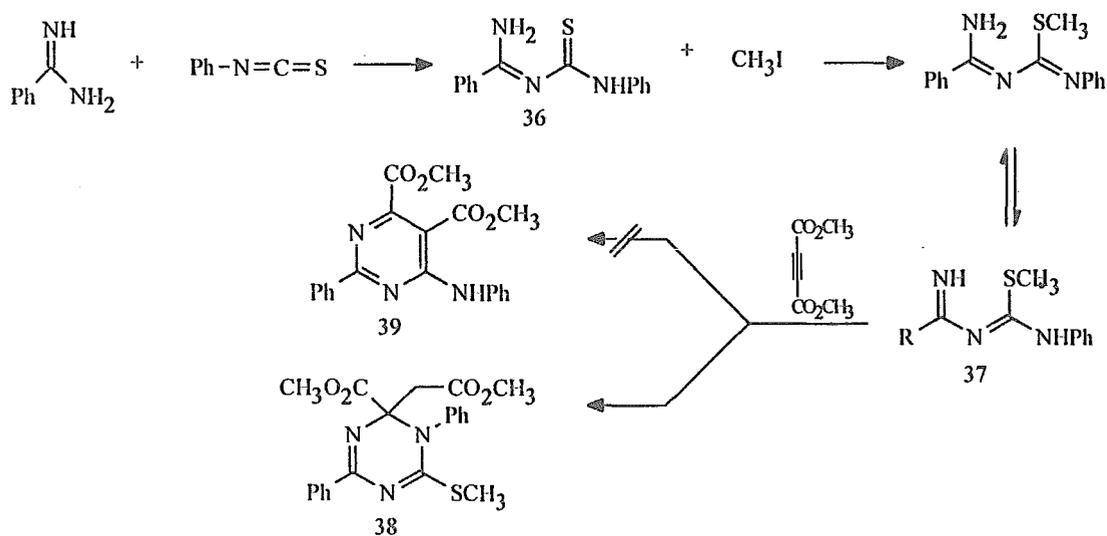
La aplicación de este último procedimiento a la N-tiobenzoilacetamidina **32b** fue menos eficiente de lo que se esperaba. Como se mencionó anteriormente la liberación de **32b** de su clorhidrato **34b** con bicarbonato de sodio acuoso dió un compuesto muy inestable que se transformó a tiobenzamida y acetonitrilo, probablemente a través de un equilibrio tautomérico de tipo imina-enamina. Este tipo de equilibrio es muy común en tioamidas con hidrógenos ácidos⁸⁸ y a ello se debe la gran diferencia de estabilidad entre la tiobenzoilbenzamidina **32a** y la tiobenzoilacetamidina **32b**. La reacción de **32b** con yoduro de metilo condujo a una mezcla que contenía el yodhidrato del 1,3-diazabutadieno **33b** y el yoduro de S-metiltiobenzamidínio. El tratamiento de esta mezcla con trietilamina produjo

entonces el diazadieno libre **35b**, que resultó ser más inestable que la tiobenzoilacetamidina **34b**. El tratamiento de **35b** con DMAD dió la pirimidina **8d** en sólo 7% de rendimiento. El rendimiento de **8d** se pudo mejorar hasta un 11% cuando el yodhidrato del 1,3-diazabutadieno **33b** se trató con DMAD en presencia de un equivalente de trietilamina. Es muy probable que en la reacción de metilación de la tiobenzoilacetamidina **32b**, la fragmentación a acetonitrilo y tiobenzamida suceda más rápido que la S-metilación, ya que existen algunos antecedentes de que la reacción de N-aciltioamidas con cloruros de acilo teniendo hidrógenos en la posición α conduce a la formación de cetenas⁸⁹. Se han hecho observaciones análogas, al tratar de formar tioimidatos por reacciones de alquilación sobre el átomo azufre en tioanilidas enolizables⁹⁰, los cuales en solución están en equilibrio tautómerico con cetenas.

Para el caso de la N-tioacetilacetamidina **32c**, no se pudo formar el yodhidrato del 1,3-diazabutadieno **33c** como en los casos anteriores, ya que su tratamiento con el yoduro de metilo condujo únicamente al yoduro de S-metilacetamidinio. Este compuesto se origina por la fragmentación de la misma N-tioacetilacetamidina **32c** y no se observó ni trazas del esperado yodhidrato del 1,3-diazabutadieno **33c**. Una de las alternativas lógicas para evitar la fragmentación de la tioacetilacetamidina **32c** era el uso del correspondiente derivado triclorometilado **32e** pero como ya se mencionó anteriormente los problemas encontrados en su preparación no permitieron llevarlo a cabo.

3.2.2.- A PARTIR DE LA N-TIOCARBAMOILBENZAMIDINA

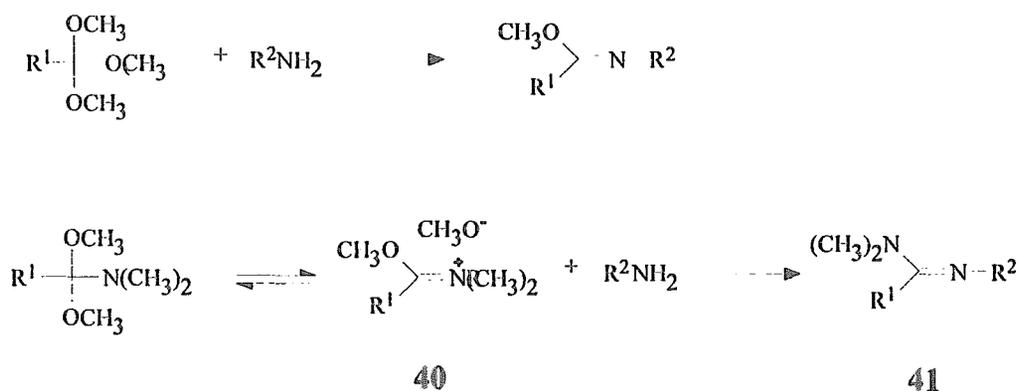
En un trabajo realizado por Pinner⁹¹ en 1889 se encontró que la condensación del clorhidrato de benzamidina 3a con isotiocianato de fenilo conduce a la formación de la N-tiocarbamoilbenzamidina 36. Es lógico suponer que la S-metilación de este compuesto podría generar otro tipo de sistema de 1,3-diazabutadieno como por ejemplo 37. La presencia de dos grupos salientes en la posición cuatro del 1,3-diazadieno 37 debe contribuir a aumentar la velocidad y regioselectividad de la cicloadición con diferentes dienófilos para la formación de pirimidinas. De hecho, no existió ningún problema en la formación del 1,3-diazabutadieno 37 que se logró a partir de la N-tiocarbamoilbenzamidina 36 con el yoduro de metilo e hidruro de sodio en solución de THF, obteniéndose el 1,3-diazabutadieno 37 en 100% de rendimiento. Aunque este compuesto también resultó sensible para ser purificado, el análisis por RMN-¹H del material crudo mostró muy buena pureza (superior al 90 %). El espectro de IR de este compuesto muestra las bandas características intensas del sistema diaza conjugado en 1608, 1569, 1543cm⁻¹ y en su espectro de RMN-¹H la señal del grupo tiometilo aparece en 2.57 ppm.

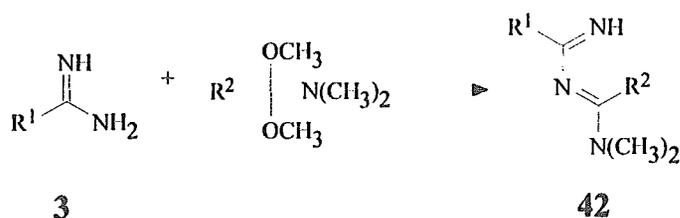


La reacción del 1,3-diazadieno **37** con el DMAD a temperatura ambiente durante 4 h formó un nuevo compuesto de menor polaridad. El mismo producto se formó al llevar a cabo ésta reacción a la temperatura de reflujo del tolueno, sólo que el tiempo se redujo a sólo diez minutos. El espectro de RMN-¹H muestra la presencia de cuatro señales simples en 2.46, 3.08, 3.43 y 3.76 ppm con intensidades relativas de 3, 2, 3 y 3 respectivamente. Además en la región de los protones aromáticos la integración corresponde a diez hidrógenos. El espectro de masas por ionización química muestra el ion molecular en m/z 412. Todos estos datos espectroscópicos confirman la presencia tanto del grupo tiometilo como la del grupo fenilamino en la estructura, y como su análisis elemental correspondió a una fórmula molecular para C₂₁H₂₁N₃O₄S se llegó a la conclusión que este producto tenía la estructura **38**. El compuesto **38** se debe haber formado mediante una reacción de doble adición conjugada de los nitrógenos 1 y 5 al DMAD. Por otro lado la pirimidina **39** esperada, no se detectó en la mezcla de reacción.

3.2.3- A PARTIR DE LA TRICLOROACETAMIDINA Y ACETALES DE AMIDAS

Se conoce que los ortoésteres de ácidos carboxílicos pueden formar imidatos con aminas.⁹² En este contexto, Meerwein^{93a} publicó que los acetales de amidas son agentes electrofílicos más poderosos que los ortoésteres y su importancia como precursores sintéticos del radical N,N-dimetilmetilideno resurgió alrededor de 1971. Su reactividad se le atribuye a que en solución existe una forma de equilibrio de tipo imino **40** muy parecida a los reactivos de Vilsmeier-Haack, los cuales se conoce que son susceptibles a ser atacados por entidades nucleofílicas. Así por ejemplo el dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida se condensa con aminas primarias (de preferencia aromáticas), formando N-aril-N',N'-dialquil formamidinas **41**. Por lo tanto se nos ocurrió estudiar el comportamiento de las amidinas **3** con los dimetilacetales de amidas, basados en la hipótesis que si estas se comportaran de manera similar a las aminas aromáticas formarían de una manera directa los 4-dimetilamino-1,3-diazabutadienos **42**, lo que representaría una manera relativamente fácil de preparar estos compuestos.





Como ya se mencionó, algunos investigadores han llevado a cabo condensaciones análogas entre N-arilamidinas y el dimetilacetal de la dimetilformamida. Algo muy notorio en este tipo de condensaciones es que los rendimientos son muy buenos, siempre y cuando el grupo arilo esté sustituido con algún grupo electroatrayente, incluso la misma tiourea^{93b} y las ariltioamidas reaccionan de manera similar con el mismo acetal de amida produciendo los respectivos compuestos de condensación. Por cierto las condensaciones de las N-metoxycarbonil y las N-t-butoxicarbonilamidinas con los dimetilacetales de amidas que se discutieron en la segunda sección del presente trabajo, son ejemplos de este tipo de reacciones. Un ejemplo adicional de este tipo de reacción, fue el descrito por Ibnasaud al condensar la N-carbometoxitiometilformamidina **23a** con el dimetilacetal de la dimetilformamida para dar el compuesto **24a**.

Otro detalle que nos llamó mucho la atención es que no hubiera algún antecedente relacionado de la reacción directa de amidinas libres con el dimetilacetal de la dimetilformamida. Para analizar esta alternativa, se trató tanto la benzamidina **3a** como la acetamidina **3b** en su forma libre con el dimetilacetal de la dimetilformamida.

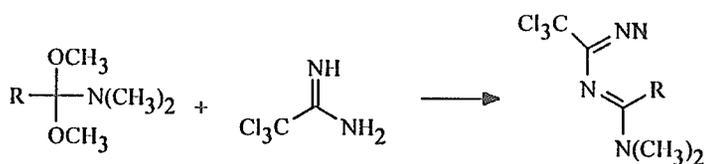
Para esto, el clorhidrato de la benzamidina **3a** se trató con un equivalente de metóxido de sodio⁹⁴ en metanol y después de eliminar las sales formadas y de

evaporar el disolvente dió la benzamidina en su forma libre. Análogamente, el clorhidrato de acetamidina **3b** se trató con un equivalente de metóxido de sodio seguido de destilación al alto vacío para producir en rendimientos satisfactorios la acetamidina libre⁹⁵. Sin embargo la reacción de estas amidinas con el dimetilacetal de la DMF en solución de THF anhidro desencadenó después de un tiempo de inducción de aproximadamente 5 minutos (dependiendo de la concentración), una reacción exotérmica de polimerización en ambas amidinas. La explicación de la diferente reactividad de estas amidinas libres con respecto a las N-arilamidinas y las N-acilamidinas, mencionadas anteriormente, se atribuye a la diferente basicidad de estos compuestos. Tanto la acetamidina como la benzamidina en sus formas libres son bases relativamente fuertes, con pKa de 12.4 y 11.8 respectivamente mientras que el pKa de las N-arilbenzamidinas está en el rango entre 6.0-8.0⁹⁶. La presencia de grupos electroatrayentes en el átomo de nitrógeno de las amidinas libres como grupos sulfonilos y acilos bajan considerablemente su basicidad, por ejemplo en las N-bencensulfonilamidinas sus pKa's está en el rango de 6-8 y en la N-benzoilacetamidina tiene un pKa= 6.87. Esta disminución de basicidad no les impide conservar su capacidad nucleofílica, lo cual queda demostrado al reaccionar con los dimetilacetales de amidas, formando los 1,3-diazabutadienos como en el caso de los 1-t-Boc-1,3-diazadienos **28** que se discutieron en la sección 3.1.2 del presente trabajo.

La tricloroacetamidina **3e**, la cual se prepara muy fácilmente de tricloroacetonitrilo y amoníaco líquido⁹⁷, es una de las amidinas alifáticas más estables, incluso en su forma libre y es débilmente básica (pKa=6.5). Es muy soluble en disolventes orgánicos de baja polaridad como el hexano. La reacción de esta amidina con el dimetilacetal de la dimetilformamida sin disolvente a temperatura ambiente, condujo rápidamente a productos de polimerización, pero cuando se hizo en solución de THF a 50°C formó cuantitativamente el 2-triclorometil-1,3-

diazabutadieno 43a. Análogamente la reacción de la tricloroacetamidina 3e con el dimetilacetal de N,N-dimetilacetamida bajo las mismas condiciones formó el 1,3-diazapentadieno 43b en 91% de rendimiento.

A diferencia del dimetilacetal de la dimetilformamida y del dimetilacetal de la dimetilacetamida que son comerciales, el dimetilacetal de la dimetilbenzamida se debe preparar al momento de usarse, ya que no puede almacenarse por períodos largos debido a su alta inestabilidad. La manera de sintetizar los acetales de las N,N-dimetilamidas consiste en la reacción de la N,N-dimetilamida correspondiente con sulfato de dimetilo seguido del tratamiento del intermediario O-metilado con el metóxido de sodio en metanol. De esta manera se preparó el dimetilacetal de la N,N-dimetilbenzamida.⁹⁸ La reacción del dimetilacetal de la N,N-dimetilbenzamida con la tricloroacetamidina 3e en solución de THF condujo a la formación del 1,3-diazadieno 43c en forma cuantitativa. En este caso siempre se obtuvo el producto contaminado con una pequeña cantidad de la N,N-dimetilbenzamida y de benzoato de metilo, que son los productos de hidrólisis del dimetilacetal de la N,N-dimetilbenzamida.



3e

43a-c

a) R= H

b) R= CH₃

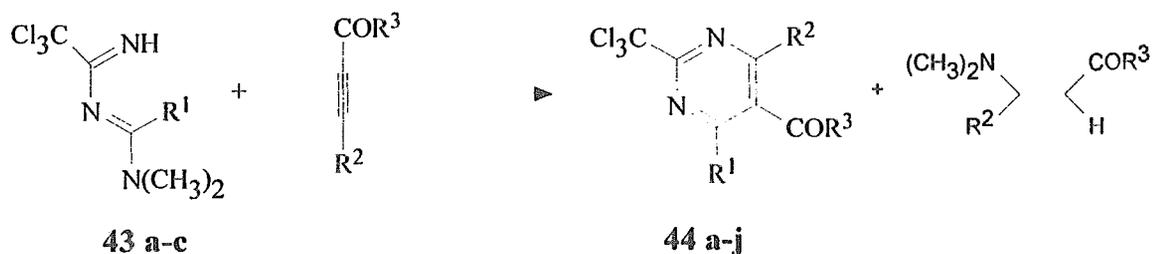
c) R= Ph

Todos los 1,3-diaza-1,3-butadienos **43** así preparados resultaron aceites muy difíciles de purificar ya sea por cromatografía en columna (sílice, alúmina florisil) o por destilación. Sin embargo, la pureza de los productos crudos fué mayor del 95% (por RMN-¹H) con excepción del 1,3-diazabutadieno **43c**. Estos 1,3-diazadienos tienen gran estabilidad si se conservan bajo atmósfera inerte y a -10 °C. Los espectros de RMN-¹H de los 1,3-diazadienos **43** muestra las señales de los grupos dimetilamino como dos singuletes debido a que estos grupos son química y magnéticamente diferentes. Sus espectros de RMN-¹³C muestran la señal característica del grupo triclorometilo entre 94-97 ppm. El espectro de masas para el 2-triclorometil-1,3-diazadieno **43a** no presenta el ion molecular esperado en m/z 215, sino que en su lugar se observa un pico en m/z 240 que corresponde al peso molecular de la 1,3,5-triazina **45**. La formación de este compuesto se atribuye a la descomposición térmica de la muestra dentro del espectrómetro de masas según como se explicará más adelante.



45

Estos 2-triclorometil-1,3-diazabutadienos **43** reaccionaron rápidamente a temperatura ambiente con el DMAD, para formar las 2-triclorometilpirimidinas **44** en altos rendimientos (ver tabla 3). En todos los casos se obtuvo también el producto de adición de la dimetilamina al DMAD ($R^2 = CO_2CH_3$, $R^3 = OCH_3$).

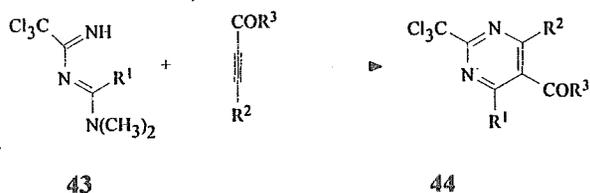


La característica más importante de éstas 2-triclorometilpirimidinas, fue su gran estabilidad a las condiciones de hidrólisis, hecho que resultó favorable ya que se pudieron purificar por cromatografía en columna sin observar descomposición alguna. La presencia del grupo triclorometilo en estas pirimidinas se puede detectar directamente de los espectros de RMN-¹³C (δ ¹³C 94-97 ppm) y de los espectros de masas, en los cuales se observa la contribución isotópica característica de una molécula con tres átomos de cloro.

Un dienófilo altamente reactivo en las reacciones de cicloadición es el propiolaldehído. Este compuesto se debe preparar al momento de usarse debido a su gran tendencia a autopolimerizarse. En nuestro caso se preparó a partir del alcohol propargílico utilizando la oxidación de Jones⁹⁹. La reacción de cicloadición [4 π +2 π], de los 2-triclorometil-1,3-diazadienos **43a** y **43c** con el propiolaldehído resultó muy vigorosa a temperatura ambiente formando las 5-formilpirimidinas **44d** y **44j**. Por el contrario las reacciones con el propiolato de etilo y el fenilpropiolato de metilo requieren condiciones ligeramente más vigorosas (ver tabla 3). Un análisis detallado del espectro de RMN-¹H del crudo de la reacción de cicloadición del 1,3-diazabutadieno **43a** con dienófilos asimétricos como el propiolato de metilo, el propialdehído y el fenilpropiolato de metilo, reveló la presencia de un solo regioisómero a pesar de que en teoría hay dos posibles regioisómeros. Esto se debe al resultado del efecto orientador del grupo dimetilamino en la posición cuatro de los

2-triclorometil-1,3-diazadienos 43, que hace que esta reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ sea altamente regioespecífica. En base a estos resultados, sería interesante analizar la regioselectividad de la reacción de cicloadición de estos 2-triclorometil-1,3-diazadienos con el β -nitroacrilato de metilo.¹⁰⁰

Tabla 3. Reacción de los 2-triclorometil-1,3-diazabutadienos con acetilenos deficientes de electrones

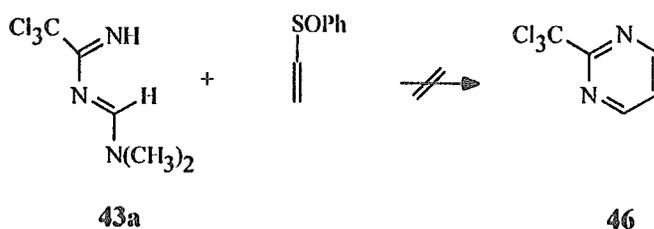


Prod. 44	R ¹	R ²	R ³	Temp (°C)	Tiempo (h)	Solv. a (C.C.)	Rend. (%)
a	H	CH ₃ O ₂ C	OCH ₃	t.a	0.5	8:2	98
b	H	H	OEt	70	24	8:2	75
c	H	Ph	OCH ₃	100	30	9:1	51
d	H	H	H	t.a	0.5	85-15	66
e	CH ₃	CH ₃ O ₂ C	OCH ₃	t.a	0.5	9:1	76
f	CH ₃	H	OEt	80	1	9:1	65
g	Ph	CH ₃ O ₂ C	OCH ₃	t.a	0.5	85:15	73
h	Ph	H	OEt	80	3	9:1	56
i	Ph	Ph	OCH ₃	100	4	9:1	40
j	Ph	H	H	t.a	1	9:1	43

a.- El sistema de elución fue de hexano-acetato de etilo en las proporciones indicadas

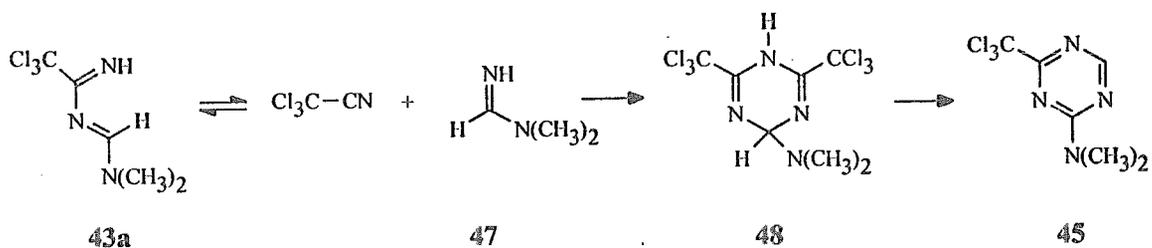
Sólo se realizó un experimento de la reacción de un 2-triclorometil-1,3-diazabutadieno (43a) con un dienófilo de baja reactividad como el fenilvinil sufoxido.¹⁰¹ Este dienófilo se preparó en dos etapas haciendo reaccionar el tiofenol con el 1,2-dibromoetano en condiciones básicas seguido de la oxidación con ácido

m-cloroperbenzoico. Este dienofilo se hizo reaccionar con el 2-triclorometil diazadieno 43a en tolueno a 110 °C con la intención de obtener la 2-triclorometilpirimidina 46. Sin embargo, en su lugar se obtuvo en 20% de rendimiento un producto cristalino estable de menor polaridad que la materia prima inicial, muy soluble en disolventes de baja polaridad como el hexano. Su espectro de RMN-¹H es muy parecido al del 1,3-diaza-1,3-butadieno 43a de partida sólo que los desplazamientos químicos de los hidrógenos están ligeramente modificados. Así, la señal del protón vinílico se desplaza de 8.34 a 8.70 ppm y las señales del grupo dimetilamino ahora se encuentran en 3.30 y 3.28 ppm. Todos los datos físicos y espectroscopicos de este compuesto, junto con su peso molecular de 240 (calculado del espectro de masas) nos llevaron a proponer la estructura de la triclorometiltriazina 45 que se formó en 20 % de rendimiento. Este mismo producto se forma si el 1,3-diaza-1,3-butadieno 43a se calienta sólo a la temperatura de ebullición del tolueno.



La formación de la triclorometiltriazina 45 a partir de 43a, creemos que se debe a la fragmentación parcial reversible del 1,3-diazadieno 43a a una mezcla de N,N-dimetilformamidina 47 y tricloroacetonitrilo, fragmentación que es característica de este tipo de compuestos. El tricloroacetonitrilo así formado reacciona entonces con el 1,3-diazadieno 43a presente para formar la dihidrotriazina

48 que por una transposición prototrópica [1,3] seguido de la eliminación de cloroformo produce la triclorometiltriazina 45.



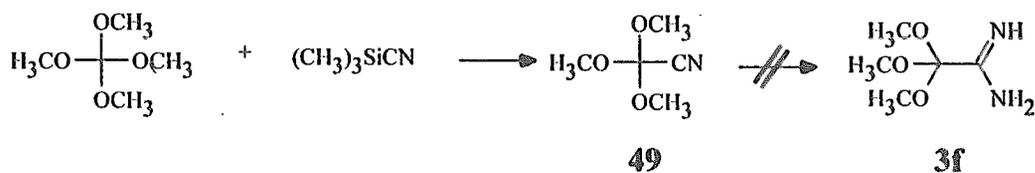
A fin de demostrar el mecanismo propuesto, Se realizaron algunos experimentos adicionales para lo cual se necesitó preparar primero la N,N-dimetilformamidina 47. Aunque existen varios métodos descritos en la literatura para preparar la N,N-dimetilformamidina¹⁰² la mayoría de ellos requieren condiciones de reacción muy especiales.¹⁰³ Sin embargo, se encontró que una manera muy simple y práctica para obtener este compuesto consiste en tratar el dimetilacetal de la dimetilformamida con una sal de amonio en solución de THF. Bajo estas condiciones pudo obtenerse la N,N-dimetilformamidina 47 en rendimientos casi cuantitativos.

El tratamiento de tricloroacetonitrilo con la N,N-dimetilformamidina 47 genera en rendimiento superior al 50% el 1,3-diazabutadieno 43a el cual fué idéntico en todos los aspectos con el obtenido por la condensación entre la tricloroacetamida 3e y el dimetilacetal de la dimetilformamida. Como era de esperar este material dió satisfactoriamente la reacción de cicloadición [4 π + 2 π] al tratarlo con el DMAD produciendo la pirimidina 44a. De lo anterior se concluye que existe un equilibrio entre el 1,3-diazadieno con sus productos de fragmentación térmica. Por otra parte el 1,3-diazadieno 43a reacciona a temperatura ambiente con el tricloroacetonitrilo en solución de tolueno para dar en 83% la misma triazina 45, antes descrita.

Es muy importante resaltar que el tipo de fragmentación observado del 1,3-diazabutadieno 43a a N,N-dimetilformamidina 47 y tricloroacetonitrilo, no fue específico de este diazadieno, sino que es una característica general que presentan los 1,3-diazabutadienos no N-sustituídos.

El éxito obtenido para generar estos 2-triclorometil-1,3-diazabutadienos 43a se debe sin lugar a dudas a la presencia del grupo triclorometilo que es un grupo fuertemente electroatrayente y que por tanto funciona como un sustituyente estabilizador del sistema diazadiénico fuertemente nucleofílico. Esto sugirió entonces que la presencia de otros grupos electroatrayentes unidos al sistema 1,3-diazadieno le darían una estabilidad similar a la observada para los compuestos 43. Con esta idea en mente se trató de aplicar el mismo procedimiento a la etoxicarbonilformamidina 3c. Sin embargo, el tratamiento del bromhidrato de esta amidina con trietilamina para liberar la amidina, condujo a la formación de un material altamente polar que no se pudo identificar, pero que se piensa es un producto de autocondensación de la misma amidina.

Antes de abandonar esta posible alternativa, se intentó preparar una amidina con un grupo trialcoximetilo, cuyo efecto estabilizador sobre el 1,3-diazadieno pensamos, podría ser equivalente al del triclorometilo. Para ello se preparó el trimetoxiacetonitrilo 49 a partir de tetrametoximetano y cianotrimetilsilano en presencia de tetracloruro de estaño, el nitrilo 49 se obtuvo en 73 % de rendimiento. Sin embargo, cuando el compuesto 49 se trató con amoníaco líquido¹⁰⁴ o con amiduro de sodio^{105, 106} recién preparado, no se obtuvo la amidina esperada 3f.

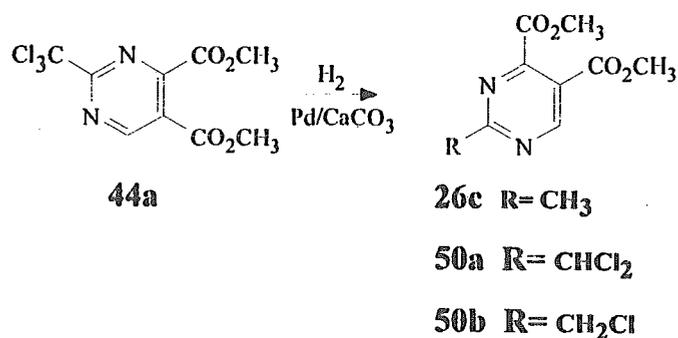


4.- SINTESIS DE PIRIMIDINAS 2-SUSTITUIDAS A PARTIR DE 2- TRICLOROMETILPIRIMIDINAS.

La reactividad del grupo triclorometilo unido a sistemas heterocíclicos frente a reactivos nucleofílicos es particularmente sensible a la posición relativa al heteroátomo¹⁰⁷ y a las condiciones usadas en la reacción.¹⁰⁸ Las transformaciones del grupo triclorometilo en compuestos heterocíclicos han sido poco estudiadas, debido principalmente a los problemas que se han encontrado en su preparación.¹⁰⁹ Sin embargo, el hecho que en el presente trabajo se pudiera disponer de cantidades apreciables de cualquier derivado de las 2-triclorometilpirimidinas 44 a partir del correspondiente 2-triclorometil-1,3-diazabutadieno 43, nos dió la posibilidad de estudiar la reactividad y conversión del grupo triclorometilo a otros derivados. Inicialmente uno de los objetivos planteados en esta sección, era el uso del grupo triclorometilo para la síntesis de derivados de las 2-metilpirimidinas 26c que habían resultado difíciles de preparar directamente por cualquiera de las rutas que se han discutido en este trabajo. Sin embargo, es conocido que las pirimidinas con algún grupo saliente (por ejemplo halogenos) pueden servir para preparar pirimidinas 2-sustituidas si se les trata con el nucleófilo apropiado. Por lo tanto nos pareció de interes explorar también el comportamiento del grupo triclorometilo (que es un grupo saliente) en las pirimidinas 44, ante distintos nucléofilos.

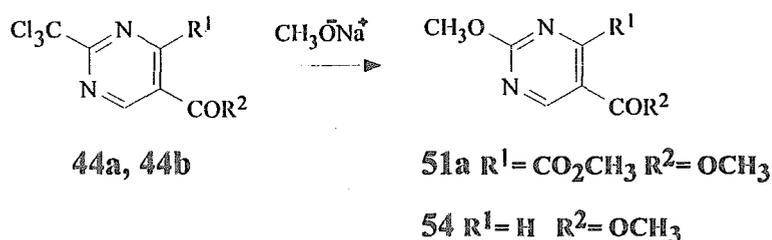
Una de las propiedades que tienen todos los compuestos halogenados es que pueden sufrir reacciones de hidrogenólisis mediante hidrogenaciones catalíticas.^{109,110} Uno de los catalizadores más empleados para este fin es el paladio sobre carbonato de calcio que se ha utilizado en las reducciones catalíticas de diclorometiltriazinas a sus derivados metilados.¹¹¹ Para probar esta reacción se eligió la hidrogenación catalítica de la 2-triclorometilpirimidina 44a en solución de

metanol utilizando paladio sobre carbonato de calcio y 3 equivalentes de trietilamina. La presencia de trietilamina es muy importante para el éxito de estas reducciones ya que a falta de ésta, se recupera la materia prima. El consumo del hidrógeno pudo medirse directamente después de un tiempo de inducción en la reacción de aproximadamente 5 min. Se dejó consumir un poco más de 3 equivalentes de hidrógeno (30 mL de hidrógeno = 1 mmol de hidrógeno, con respecto a la presión atmosférica de la ciudad de México) para obtener la 2-metilpirimidina 26c en 72% de rendimiento después de su purificación cromatográfica. Cuando se cambió el disolvente de metanol a acetato de etilo las etapas de la hidrogenación se pudieron controlar mejor. Así la 2-triclorometilpirimidina 44a en solución de acetato de etilo con el mismo catalizador, permite aislar un 71% de la diclorometilpirimidina 50a, más 24% de la 2-clorometilpirimidina 50b con un equivalente de hidrógeno. Cuando se dejó consumir aproximadamente dos equivalentes de hidrógeno, el producto mayoritario fue la 2-clorometilpirimidina 50b en 64% de rendimiento.



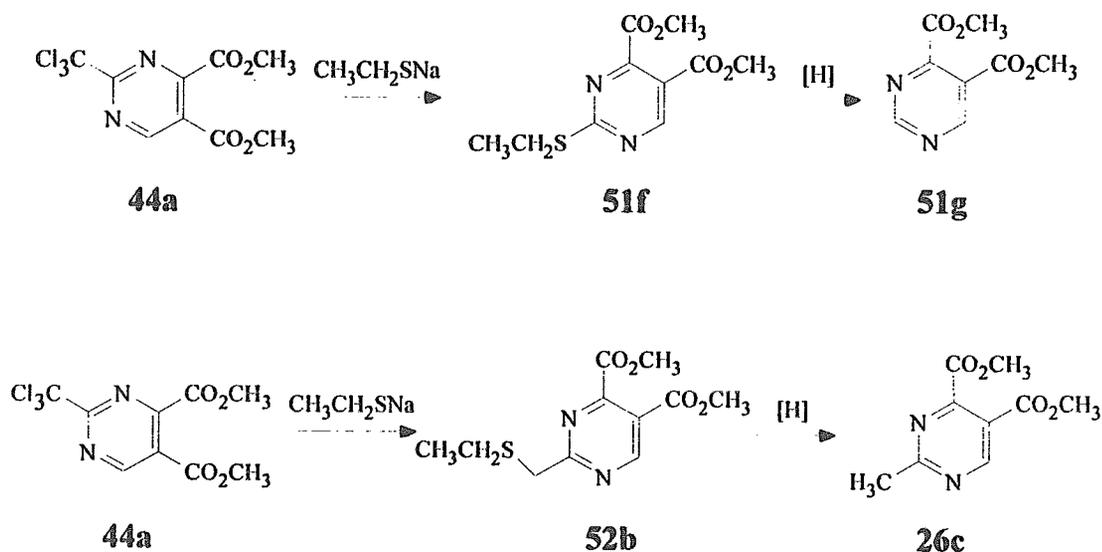
La reactividad del grupo triclorometilo unido a sistemas heterocíclicos frente a reactivos nucleofílicos, puede dar lugar a productos en los cuales el grupo

triclorometilo es desplazado como una unidad o bien los átomos de cloro, conservandose el carbono del grupo triclorometilo inicial. En este último caso, resulta familiar transformar el grupo triclorometilo a ortoésteres o a los mismos ésteres dependiendo de las condiciones de alcoholisis llevadas a cabo. Como ejemplo del primer caso es conocido que la reacción de la 6-triclorometilpurina con metóxido de sodio conduce al respectivo producto de sustitución del grupo triclorometilo. Por lo tanto, nos pareció interesante realizar algunos estudios de sustitución nucleofílica con las pirimidinas 44a y 44b. La reacción de 44a y 44b con metóxido de sodio¹¹³ dió los productos de desplazamiento esperados 51a y 54 en 66% y 57% de rendimiento respectivamente.



Un comportamiento análogo se esperaba de la reacción de 44a con tioetóxido de sodio, para formar la 2-tioetilpirimidina 51f, Este compuesto era de interés para nosotros pues en principio su hidrogenólisis con níquel-Raney nos permitiría obtener pirimidinas sin sustituyente en la posición dos (por ejemplo 51g).¹¹⁴ La reacción de la 2-triclorometilpirimidina 44a con tioetóxido de sodio en THF anhidro, formó un nuevo compuesto cuyo espectro de RMN-¹H muestra las señales esperadas para 51f aunque la presencia de una señal sencilla adicional en 3.99 ppm que en un principio se confundió con las señales de los grupos metoxilos en 3.46 ppm y 4.02, nos hizo dudar que realmente lo hubieramos obtenido. El espectro de RMN-¹³C de este producto nos confirmó que si bien el grupo tioetilo

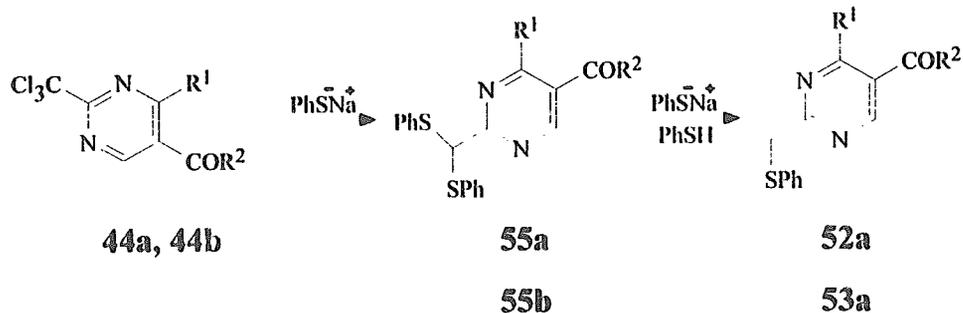
había sido introducido, el átomo de carbono del grupo triclorometilo se había conservado. Sin embargo, por su desplazamiento químico ($\delta^{13}\text{C}$, 70 ppm) este carbono ya no contiene cloros y finalmente mediante un experimento DEPT se determinó que corresponde a un grupo metilénico. El espectro de masas muestra un ion molecular en m/z 270 en lugar de m/z 256 que era el esperado para **51f**, lo que corrobora la presencia de un grupo metilénico extra a la estructura **51f**. Todos estos datos nos llevaron a la conclusión de que el producto obtenido era el sulfuro **52b** y no la 2-tioetilpirimidina **51f** que se esperaba. Adicionalmente la reducción de esta nueva pirimidina con níquel-Raney formó en rendimiento casi cuantitativo la 2-metilpirimidina **26c** comprobando de esta manera la presencia del fenilmetilensulfuro **52b**.



La formación eficiente del sulfuro **52b** en esta reacción, requiere de la presencia de tioetanol libre. En un experimento donde se empleó tioetóxido de sodio libre de tioetanol con la 2-triclorometilpirimidina **44a**, se obtuvo una mezcla de

productos que resultaron muy difíciles de purificar para su posible identificación. Similarmente, la reacción de las 2-triclorometilpirimidinas 44a y 44b con tiofenóxido de sodio en presencia de tiofenol, producen en rendimientos cuantitativos las tiofenilmetilpirimidinas 52a y 53a. Si la reacción de la 2-triclorometilpirimidina 44a con el tiofenolato de sodio se realiza en presencia de menos de un equivalente estequiométrico de tiofenol, el producto mayoritario es el tioacetal 55a. Este producto nuevo se pudo caracterizar por el desplazamiento químico del protón del tioacetal en 6.80 ppm, además de que en la región de los hidrógenos aromáticos la integración es para diez protones; su peso molecular calculado del espectro de masas está de acuerdo con la estructura propuesta. Se pudo demostrar que el tioacetal 55a es un intermediario en la formación del sulfuro 52a porque cuando 55a se trata con dos equivalentes de tiofenóxido de sodio, en presencia de dos equivalentes molares de tiofenol, produce en rendimiento cuantitativo el mismo sulfuro 52a en el mismo tiempo de reacción. Por otra parte el sulfuro 52a se puede obtener tanto en la reacción de la 2-clorometilpirimidina 50b como de la 2-diclorometilpirimidina 50a con un equivalente de tiofenóxido de sodio.

El tratamiento de la 2-triclorometilpirimidina 44b con el tiofenóxido de sodio sigue el mismo comportamiento que el mostrado por 44a, obteniéndose la 2-tiofenilmetilpirimidina 53a en rendimiento cuantitativo. De igual manera, la reacción de 44b con tiofenóxido de sodio en presencia de menos de un equivalente de tiofenol conduce al tioacetal 55b.



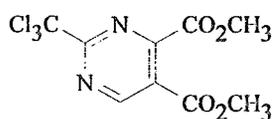
a): $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$

b): $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$

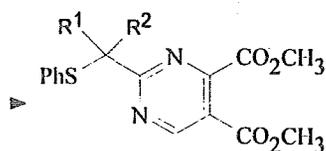
Este tipo de reducción sobre el grupo triclorometilo con tiolatos nunca antes se habia descrito. Además, el único reporte conocido hasta la fecha de la reactividad del ion tiofenolato sobre grupos triclorometilos, fué realizado por el grupo de Holan;¹⁰⁸ el cual trató el 2-triclorometilbenzimidazol con tiofenóxido de sodio produciendo el correspondiente tioortoéster a través de una sustitución nucleofílica normal sobre el grupo triclorometilo.

Inicialmente¹¹⁵ propusimos que en este tipo de reducción del grupo triclorometilo, estaba involucrado un mecanismo por transferencia de electrones (single electron transfer).¹¹⁶ Esta propuesta se basó en la analogía que presentaba nuestra reacción con la del cloruro de p-nitrocumilo **59** con el tiofenóxido de sodio,¹¹⁷ en la que la formación del sulfuro **60** se ha demostrado que procede por un mecanismo de transferencia de electrones.¹¹⁸ Sin embargo, observaciones posteriores han mostrado que algunas de las características que exhiben este tipo de reacciones no corresponden con las observadas durante la reducción del grupo triclorometilo con tiolatos. Así por ejemplo, la reacción de la 2-triclorometilpirimidina **44a** con tiofenóxido de sodio/tiofenol no se inhibe en la presencia de p-dinitrobenceno,¹¹⁹ no sufre alteración alguna cuando se realiza bajo

una atmósfera de oxígeno,¹²⁰ y tampoco se observa algún tiempo de inducción de la reacción cuando se lleva a cabo en la obscuridad.¹²¹ Las tres propiedades anteriores son características importantes en las reacciones que proceden por un mecanismo via transferencia de electrones. Con el propósito de aclarar completamente este mecanismo de reacción se hicieron otros experimentos cuyos resultados fueron cruciales para nuestra proposición final. En primer lugar se encontró que si la reacción de 44a con el tiofenolato de sodio y el tiofenol se realiza a -78°C se produce cuantitativamente la 2-diclorometilpirimidina 50a y si esta se trata a 0°C con un equivalente de tiofenolato de sodio y tiofenol se obtiene el tioacetal 55a en 65% de rendimiento. Con estos resultados se demuestra que tanto la 2-diclorometilpirimidina 50a como el tioacetal 55a son intermediarios claves en la formación de la 2-tiofenilmetilpirimidina 52a y hacen poco probable que el mecanismo de reducción del grupo triclorometilo sea por transferencia de electrones. Por otra parte la posibilidad que se forme inicialmente el tioortoéster 51h y que luego se reduzca a 55a y 52a se debe descartar por el resultado del experimento realizado a -78°C . Finalmente la reacción no parece involucrar especies carbónicas, pues cuando se hizo en presencia de dihidropirano (DHP) que es un atrapador eficiente de estas especies, no se pudo aislar ningún producto que manifestara la existencia de ellas.

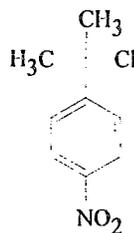


44a

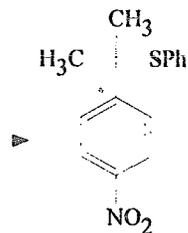


52a $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$

51h $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{PhS}$



59



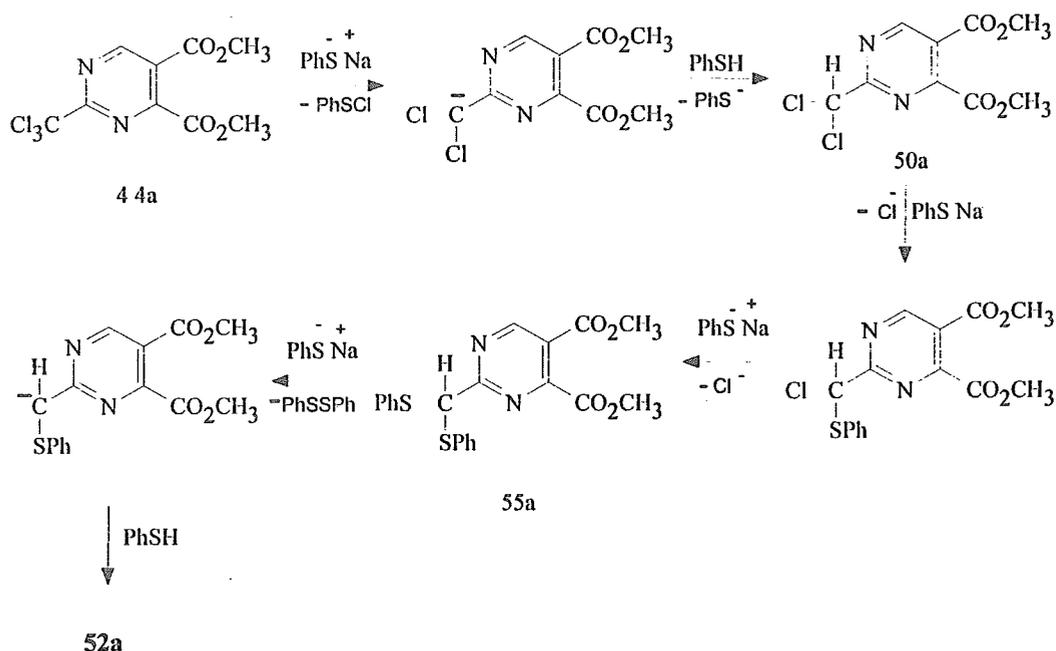
60



Existen algunos informes acerca del comportamiento de átomos de halógeno sustituidos directamente en carbonos con grupos electroatrayentes que son útiles para la discusión final. Por ejemplo se conoce que estos suelen desplazarse en forma de iones positivos,¹²² y un caso muy conocido es la reacción del bromuro de fenacilo con trifenilfosfina¹²³ que en medio anhidro, forma exclusivamente el bromuro de trifenilfenacilfosfonio, pero que en presencia de un agente prótico como el metanol es reducido a acetofenona disminuyendo el rendimiento del bromuro de trifenilfenacilfosfónio. Otro ejemplo es la reacción del perclorotolueno con yoduro de sodio que conduce a la formación del trans percloroestilbeno.¹²² En ambos ejemplos el ataque del nucleófilo (tanto de la trifenilfosfina como la del ion yoduro) ocurre inicialmente sobre un halógeno en lugar del carbono, dando especies carbanionicas deslocalizadas en un grupo electroatrayente (el grupo carbonilo y el anillo aromático respectivamente). Para el caso de las triclorometilpirimidinas 44, se puede esperar un comportamiento similar para los átomos del cloro ya que la polarización inducida por el anillo heterocíclico electroatrayente y los otros dos átomos de cloro hacen que en un átomo de cloro ocurra una polarización inversa del enlace. Este fenómeno sólo sucederá si el anillo aromático posee una estructura tal que atraiga los electrones, estabilizando de esta manera la carga negativa que se genera, cuando el ion positivo es atacado por algún agente nucleofílico.

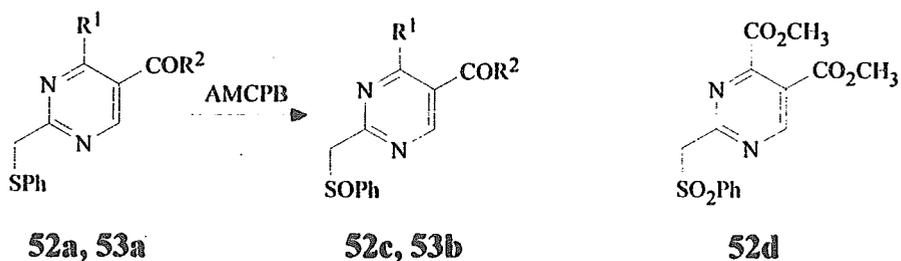
En base a toda la información disponible hasta el momento el mecanismo que proponemos para la conversión de 44a a 52a es el siguiente: Primeramente se lleva a cabo un ataque del ion tiofenóxido al átomo de cloro¹²⁴ del grupo triclorometilo, seguido de la protonación con el tiofenol presente, dando el compuesto diclorado 50a (aislable a -78°C). Posteriormente suceden dos reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular por el tiofenóxido sobre el compuesto diclorado 50a formando el tioacetal 55a (que puede aislarse si la reacción se efectúa a 0°C).

Finalmente, el tiofenóxido ataca a uno de los grupos tiofenilo del tioacetil 55a, formando disulfuro de difenilo y el tiofenilpirimidinmetilcarbanión que se protona con el tiofenol presente en la reacción. generando así la tiofenilmetilpirimidina 52a



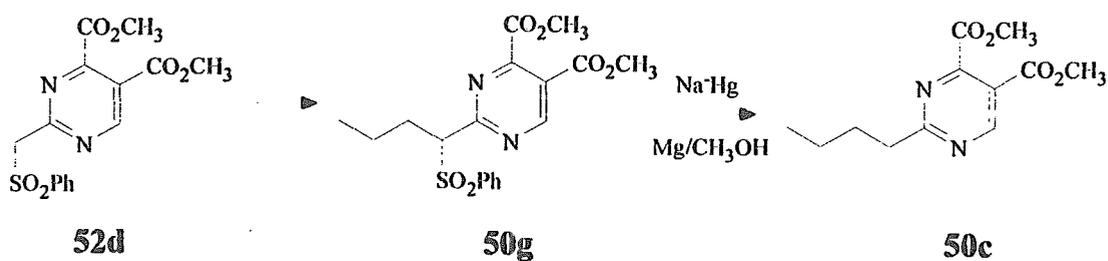
La formación inesperada y en excelentes rendimientos de los sulfuros 52a y 53a nos dió la posibilidad de preparar algunos derivados de estos. Por ejemplo, la oxidación con un equivalente de ácido m-cloroperbenzoico de los sulfuros 52a y 53a produjo en 95% y 80% los sulfóxidos 52c y 53b respectivamente. Al efectuar la reacción de oxidación del sulfuro 52a con dos equivalentes de ácido m-cloroperbenzoico se obtuvo la sulfona 52d en 90% de rendimiento. La razón de preparar estos derivados, es que son precursores útiles de compuestos alquilados, ya que la acidez de los hidrógenos alfa a los grupo sulfonilo o sulfenilo permiten formar los carbaniones correspondientes por tratamiento con una base apropiada. Así el tratamiento de la sulfona 52d con hidruro de sodio seguido de la adición de yoduro

de n-propilo produjo el compuesto alquilado **50g** en 92% de rendimiento. Una de las características del grupo sulfonilo en compuestos orgánicos es su posible eliminación reductora por el tratamiento con amalgama de sodio. Desafortunadamente cuando se intentó eliminar el grupo bencensulfonilo de **50g** con este reductor únicamente se observó la descomposición de la materia prima. Los mismos resultados se observaron cuando se intentó un método de desulfonilación más suave como fue el tratamiento con un exceso de magnesio en metanol a 50 °C.

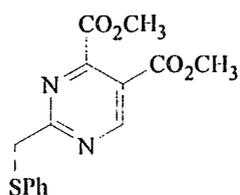


52a, 52c $R^1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ $R^2 = \text{OCH}_3$

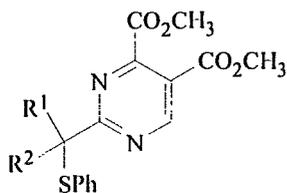
53a, 53b $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$



Aunque no fué posible eliminar el grupo bencensulfonilo en el compuesto alquilado 50g, nuestra estrategia propuesta de alquilación-eliminación del grupo tioactivador para preparar pirimidinas 2-alkiladas, si se pudo realizar usando como sustratos para ser alquilados los tioéteres 52a y 53a. Los hidrógenos alfa de la 2-tiofenilmetilpirimidina 52a resultaron lo suficientemente ácidos para reaccionar con el hidruro de sodio a temperatura ambiente. La fácil formación del carbanión fué atribuida principalmente al efecto electroatrayente del anillo pirimidínico y a la estabilidad que le proporciona el átomo de azufre vecino. Estos carbaniones resultaron ser buenos nucleófilos para reaccionar con entidades electrofílicas. Y así por ejemplo, los carbaniones correspondientes de las tiofenilmetilpirimidinas 52a y 53a reaccionaron con un equivalente de yoduro de n-propilo para dar en buenos rendimientos los productos monoalquilados 56a (68%) y 57a (77%). De la misma forma el tratamiento del anión de la tiofenilmetilpirimidina 52a con un equivalente de bromoacetato de etilo da en buen rendimiento el producto monoalquilado 56b (85%). Si se usan 2 equivalentes, tanto de la base como del agente alquilante, puede llevarse a cabo una doble sustitución en el metileno activado. Así el tratamiento de 52a y 53a con 2.2 equivalentes de hidruro de sodio y exceso de yoduro de metilo dió los compuestos disustituidos 56c y 57b en 71% y 85% de rendimiento respectivamente. Los carbaniones de estas tiofenilmetilpirimidinas 52a y 53a también resultaron buenos nucleófilos para dar reacciones de adición [1,4] con compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Con acrilato de metilo formaron los productos de adición tipo Michael 56d (71%) y 57c (65%) . Cuando se usó un exceso del acrilato de metilo (2.2 eq) sobre la tiofenilmetilpirimidina 52a se obtuvo el producto disustituido 56e en 77% de rendimiento.

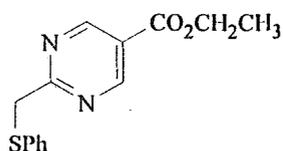


52a

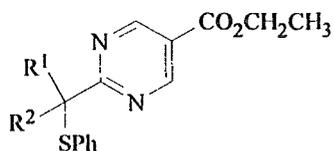


56

- a) $R^1 = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$ $R^2 = \text{H}$
- b) $R^1 = \text{EtO}_2\text{CCH}_2$ $R^2 = \text{H}$
- c) $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$
- d) $R^1 = \text{MeO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ $R^2 = \text{H}$
- e) $R^1 = R^2 = \text{MeO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$



53a

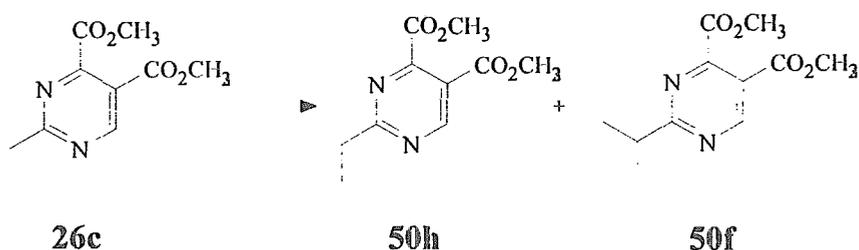


57

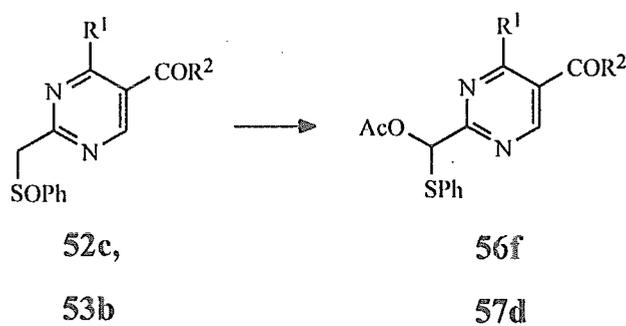
- a) $R^1 = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$ $R^2 = \text{H}$
- b) $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$
- c) $R^1 = \text{CH}_3\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$, $R^2 = \text{H}$

Se demostró que la presencia del grupo tiofenilo en las tiofenilmetilpirimidinas, tiene un papel muy importante en la facilidad de formación del anión respectivo, ya que al tratar la 2-metilpirimidina 26c con hidruro de sodio seguido del tratamiento con yoduro de metilo dió una mezcla de la 2-etilpirimidina 50h (producto monoalquilado) y la 2-isopropilpirimidina 50f (el producto dialquilado) en 14% y 5% de rendimiento respectivamente, recuperándose 63 % de

la materia prima. Aunque los rendimientos de los productos mono y dialquilado de la sección anterior pudieron haberse mejorado, utilizando otro tipo de base como el n-butillitio, esto no se realizó debido a que pudiera suceder reacciones de adición nucleofílica del n-butillitio sobre los grupos ésteres en nuestros derivados pirimidínicos.



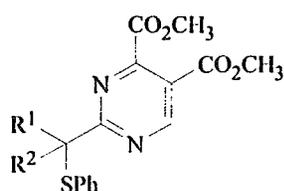
Los sulfóxidos **52c** y **53b** se sometieron a la transposición de Pummerer¹²⁷ con anhídrido acético a temperatura de reflujo, formando los respectivos derivados acetoxisulfuros **56f** y **57d** en 93% y 92% de rendimiento respectivamente.



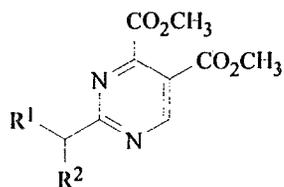
52c, 56f $R^1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ $R^2 = \text{OCH}_3$

53b, 57d $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$

Los fenilsulfuros alquilados, obtenidos por los procedimientos anteriormente descritos, así como los sulfuros 52a, 52b y los productos provenientes de la transposición de Pummerer 56f y 57d se sometieron a una reducción desulfurante con níquel-Raney en metanol o etanol, formándose las 2-alkilpirimidinas en buenos rendimientos (ver tabla 4).



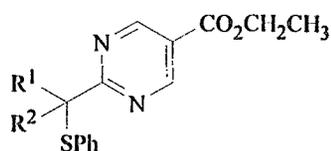
52a, 52b, 56



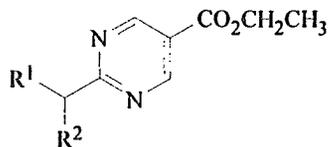
26c, 50

- 56 a) $R^1 = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$ $R^2 = \text{H}$
 b) $R^1 = \text{EtO}_2\text{CCH}_2$ $R^2 = \text{H}$
 c) $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$
 d) $R^1 = \text{MeO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ $R^2 = \text{H}$
 f) $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}_2$ $R^2 = \text{H}$

- 50 c) $R^1 = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$ $R^2 = \text{H}$
 d) $R^1 = \text{EtO}_2\text{CCH}_2$ $R^2 = \text{H}$
 e) $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$
 f) $R^1 = \text{MeO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ $R^2 = \text{H}$
 i) $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}_2$ $R^2 = \text{H}$



57



58

- 57 a) $R^1 = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$ $R^2 = \text{H}$
 b) $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$
 c) $R^1 = \text{MeO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ $R^2 = \text{H}$
 d) $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}_2$ $R^2 = \text{H}$

- 58 a) $R^1 = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$ $R^2 = \text{H}$
 b) $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$
 c) $R^1 = \text{MeO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ $R^2 = \text{H}$
 d) $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}_2$ $R^2 = \text{H}$

Tabla 4

Desulfuración reductora utilizando Niquel-Raney

Mat. Prima	Producto	Rend ^a . (%)
52a	26c	82
52b	26c	95
56a	50c	62
56b	50d	72
56c	50e	85
56d	50f	86
56f	50i	65
57a	58a	87
57b	58b	82
57c	58c	80
57d	58d	52

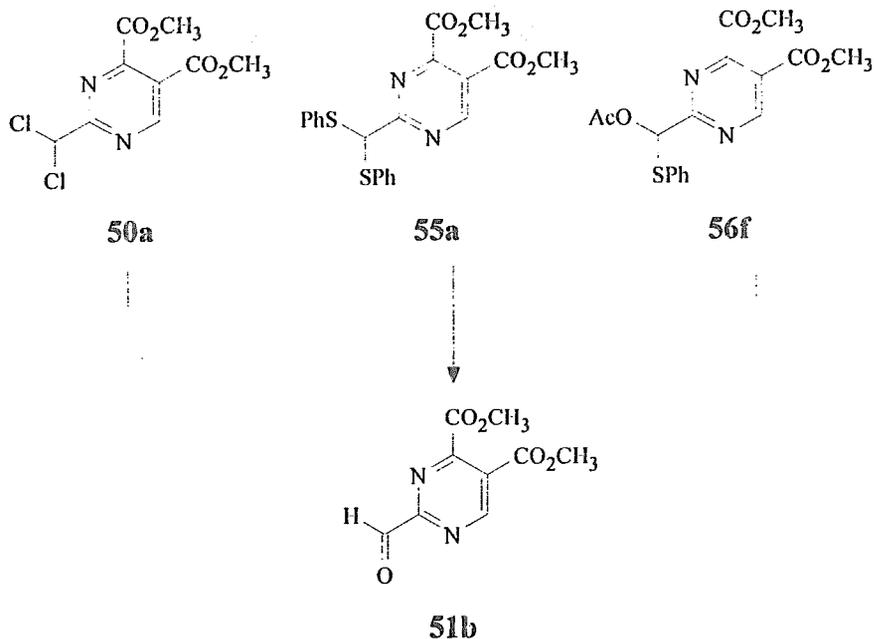
a. Rendimientos no optimizados

Tanto la diclorometilpirimidina 50a, el tioacetal 55a y el producto de la transposición de Pummerer^{127,128} 56f son lógicos equivalentes de la 2-formilpirimidina 51b. Cuando se trató la 2-diclorometilpirimidina 50a bajo diferentes condiciones de hidrólisis, ya sea catalizada por ácidos¹²⁸ o sales de metales pesados como el nitrato de plata acuoso,¹²⁹ no se logró detectar al derivado formilado. Estos resultados negativos se deben posiblemente a que la hidrólisis de los gem-dihalogenuros procede a través de un mecanismo de tipo S_N1, y por otro tanto los iones carbonio¹³⁰ intermediarios deben ser altamente inestables por la presencia del anillo pirimidínico con sus sustituyentes electroattractores. Existe un

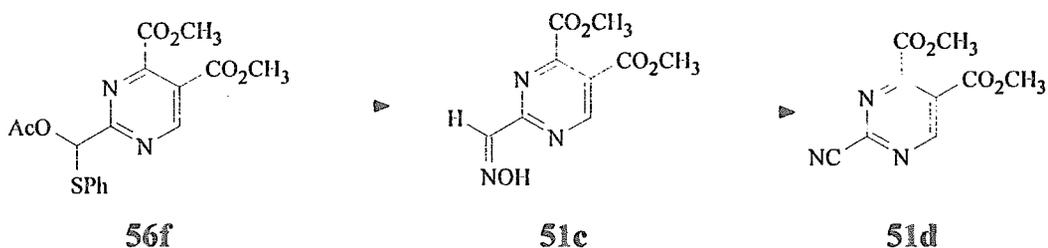
sólo reporte¹³¹ en la literatura de la preparación de un derivado de una 2-formilpirimidina y se ha demostrado que ésta no existe en su forma libre sino en la hidratada. Según estos autores, la 2-formilpirimidina sin ningún sustituyente en el anillo aromático, se comporta análogamente en reactividad al tricloroacetaldehído.

Existen numerosos métodos para hidrólizar de tioacetales a los correspondientes compuestos carbonílicos los cuales utilizan principalmente sales de metales de transición, como el cloruro cúprico,¹³² el óxido mercurio,¹³³ la combinación nitrato de plata-perclorato de plata,¹³⁴ el carbonato de cadmio¹³⁵ y el más utilizado que son las sales de mercurio (II).¹³⁶ En nuestras manos ninguno de estos métodos aplicado al tioacetal 55a dió la 2-formilpirimidina 51b. Entre los métodos oxidantes más importantes para la generación de compuestos formilados a partir de tioacetales están: el tratamiento con ácido m-cloroperbenzoico en ácido trifluoroacético¹³⁷ y la reacción con N-clorosuccinimida en presencia de nitrato de plata.¹³⁸ Sin embargo, el tioacetal 55a bajo cualquiera de estas dos condiciones se transformó a una gran cantidad de productos los cuales resultaron difíciles de purificar para su identificación.

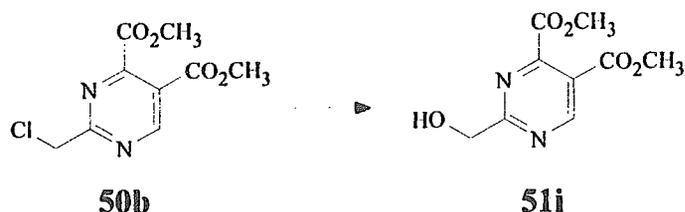
Cuando el producto de la transposición de Pummerer 56f se trató de convertir en la formilpirimidina 51b, tratándolo con una cantidad catalítica de metóxido de sodio en metanol¹³⁹ la materia prima se transformó a una variedad de productos.



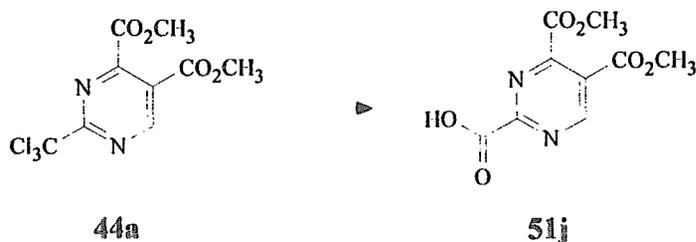
No obstante estos resultados, se logró preparar la oxima **51c** en 63% de rendimiento al tratar el producto de la transposición de Pummerer **56f** con el clorhidrato de hidroxilamina en solución de ácido fórmico¹⁴⁰ caliente. Este resultado nos permite usar la oxima **51c** como un equivalente sintético de la 2-formilpirimidina **51b**. La oxima **51c** se utilizó también para la obtención de otro derivado más, la 2-cianopirimidina¹⁴¹ **51d**, que se preparó en 64% de rendimiento, tratando la oxima con anhídrido acético caliente. Sin embargo, un mejor rendimiento del nitrilo **51d** se obtuvo cuando se llevó a cabo la deshidratación de la oxima con el éster polifosfórico¹⁴² (87% de rendimiento).



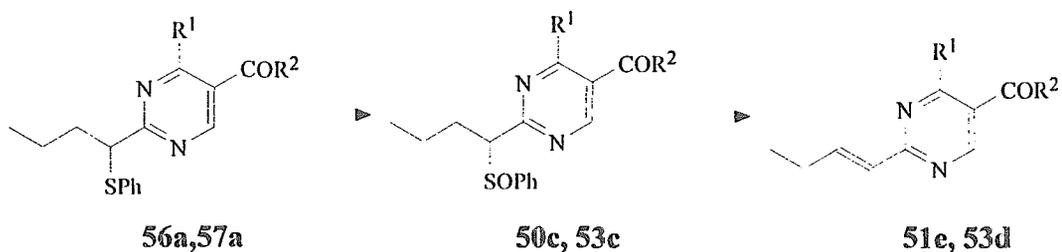
La 2-clorometilpirimidina **50b** que es un precursor potencial del alcohol **51i** tampoco se pudo hidrolizar cuando se trató con nitrato de plata en solución de acetona acuosa. Aún después de un prolongado tiempo de reacción, se observó inalterada la materia prima. Como ya se mencionó en el caso anterior, esta falta de reactividad posiblemente se deba a la baja del catión intermediario.



Una de las características del grupo triclorometilo es su potencial transformación al grupo carboxílico¹⁴³. Como por ejemplo el caso de la conversión de la 6-triclorometilpurina^{144,145} al ácido 6-purinoico. Cuando se trató de llevar a cabo la transformación de la triclorometilpirimidina **44a** al ácido 2-pirimidinóico **51j** con una solución de THF-agua bajo catálisis ácida no se tuvo éxito alguno. Aún bajo condiciones especiales de hidrólisis como el tratamiento de nitrato de plata en solución de acetona acuosa¹²⁹ o el tratamiento con hexametildisiloxano con tricloruro férrico,¹⁴⁶ tampoco se tuvo éxito. Estos resultados nuevamente ponen de manifiesto la relativa inestabilidad de los intermediarios de tipo iones carbonio que se formarían en la etapa de hidrólisis del grupo triclorometilo.



Los sulfuros **56a** y **57a** fueron oxidados selectivamente a los correspondientes sulfóxidos **50c** y **53c** con un equivalente de ácido m-cloroperbenzoico a 0 °C. Estos derivados resultaron demasiado inestables para poder ser aislados, por lo que se calentaron en tolueno formando específicamente las olefinas¹⁴⁷ trans-disustituídas **51e** y **53d** en 85 % y 80 % de rendimiento respectivamente.



56a, 50c, 51e $R^1 = CO_2CH_3$ $R^2 = OCH_3$

57a, 53c, 53d $R^1 = H$, $R^2 = OCH_2CH_3$

Aunque estas reacciones de transformación del grupo triclorometilo solamente fueron aplicadas a las triclorometilpirimidinas **44a** y **44b**, es evidente que debe ser general para las demás 2-triclorometilpirimidinas **44**.

5.-PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión reportados fueron obtenidos en un aparato Melt-Temp, están dados en grados centígrados y no están corregidos.

Los espectros de ultravioleta (UV) se obtuvieron en un espectrofotómetro Beckman DU-7 utilizando metanol como disolvente a menos que se indique otro.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 1720-X y Perkin Elmer 1420, en solución de cloroformo a menos que se indique otra forma.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN-¹H) se determinaron en un espectrofotómetro analítico Varian Gemini-200 a 200 MHz y Varian EM-390 a 90 MHz, usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico (δ) está dado en ppm. La terminología empleada es la siguiente: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; q, quinteto; m, multiplete. El disolvente empleado fue cloroformo deuterado (CDCl₃) a menos que se indique otro disolvente.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN-¹³C) fueron determinados en un espectrofotómetro Varian Gemini-200 a 50 MHz, utilizando cloroformo deuterado a menos que se indique otro disolvente y usando TMS o Cloroformo como referencia interna. El desplazamiento químico (δ) está expresado en ppm.

Los espectros de masas (EM) de baja resolución fueron realizados en el Departamento Analítico de Syntex Research en Palo Alto, California EUA en un aparato MATCH-7 y MAT1125. se da el valor del ion molecular (M^+), relación masa carga (m/z) y su intensidad relativa (%).

Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en el instituto de Química de la UNAM

Los análisis elementales se realizaron en Midwest-Microlab 7112N, Shadeland Ave. Indianapolis, In. 46250, EUA.

Los análisis cristalográficos de rayos-X se realizaron en el Instituto de Química de la UNAM por el Químico Rene Villena.

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (ccf) usando como adsorbente sílice GF-254 tipo 60 de Merck y como reveladores radiación ultravioleta, Solución reveladora de Cerio-Molibdeno y/o yodo. La purificación de los compuestos obtenidos se llevó a cabo por cromatografía en columna bajo presión en gel de sílice de 230-400 mallas de Merck, por cromatografía en capa fina (ccf) preparativa y por cristalización.

El clorhidrato de benzamidina , el clorhidrato de acetamidina, el cloroformiato de metilo, el acetiléndicarboxilato de dimetilo, el propiolato de metilo, el isocianato de benzofilo, el ortocarbonato de tetrametilo, el cianotrimetilsilano, el ácido trifluoroacético, el yoduro de metilo, el cianoformato de etilo, el ortoformiato de etilo, el tetracloruro de estaño, el dicarbonato de dterbutilo, el tricloroacetonitrilo, el dimetilacetal de la dimetilformamida, el dimetilacetal de la

dimetilacetamida, la tioacetamida, la tiobenzamida y el isocianato de fenilo fueron adquiridos de Aldrich Co.

Los disolventes utilizados en las reacciones de cicloadición como el o-diclorobenceno, se destiló previamente antes de usarlo, mientras que el xileno, el tolueno y el benceno se destilaron previamente sobre sodio. El THF y éter se destilaron sobre sodio en presencia de benzofenona.

Todas las reacciones que requieren condiciones anhidras se efectuaron en material de vidrio secado a 120°C y bajo presión positiva de argón.

5.1. METODOLOGIA

N-(p-metil benzoil) benzamidina 1b. A una suspensión de clorhidrato de benzamidina 3a (11 g, 63 mmol) en THF (60 mL) a 0°C se le adicionó hidróxido de sodio al 50% en agua (12 mL) y lentamente se adicionó el cloruro de p-metil benzoilo (8 mL, 63 mmol) disuelto en THF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, siguiéndose el curso de la reacción por ccf (SiO₂, Hexano-AcOEt 7:3). La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (50 mL) y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. El producto se extrajo con AcOEt (3X50 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida, formándose un sólido blanco que se recristalizó de Hexano-AcOEt para dar 12.5 g del producto 1b como cristales blancos con rendimiento del 78%.

Metil sulfato de N-benzoil-N'-metil- acetamidinio 5. Una solución de N-benzoilacetamidina 1d (1.0 g, 6.17 mmol) en sulfato de dimetilo (3 mL) se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Se lavó con hexano para eliminar el exceso de sulfato de dimetilo y posteriormente con éter, precipitando el producto como un sólido café claro que se recristalizó con metanol, para dar 1.5 g del producto 5 en forma de cristales blancos en 89% de rendimiento.

N-metil-N'-benzoilacetamidina (5'). Una suspensión de la sal obtenida en la reacción anterior (0.580 g, 2.0 mmol) en THF anhidro (10 ml) conteniendo trietilamina anhidra (0.55 mL, 0.4 g, 4.0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. El sólido se filtró y se lavó con AcOEt, el filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto 5' se obtuvo como un aceite transparente en rendimiento cuantitativo.

Síntesis de N-metoxicarbonil.N'-acilamidinas 7. Método general: Bajo atmósfera inerte (N₂ o Ar) se disolvió la correspondiente acilbenzamidina **1** (10 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) y a temperatura ambiente se adicionó piridina anhidra (1 mL, 10.2 mmol) y después lentamente el clorocarbonato de metilo (1 mL, 10.2 mmol). El curso de la reacción se siguió por ccf (SiO₂, Hex-AcOEt 8:2), (el tiempo de reacción fué entre 1- 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó con agua (50 mL); la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3X25) y la fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo de la reacción se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ utilizando Hex-AcOEt como eluyente.

N-Metoxicarbonil-N'-benzoilbenzamidina 7a. El tiempo de reacción fue de 2h, el producto **7a** se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano AcOEt 8:2, obteniéndose el producto deseado como cristales blancos en 72% de rendimiento.

N-Metoxicarbonil-N'-(4-metilbenzoil)benzamidina 7b. El tiempo de reacción fué de 2h, el producto **7b** se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano AcOEt 85:15, obteniéndose el producto deseado como cristales blancos en 80% de rendimiento.

N-Metoxicarbonil-N'-acetilbenzamidina 7c. El tiempo de reacción fué de 2h, el producto **7c** se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano AcOEt 8:2, obteniéndose el producto deseado como cristales blancos en 86% de rendimiento.

N-metoxicarbonil-N'-benzoilacetamidina 7d. Este compuesto se preparó siguiendo el método general excepto que se usó trietilamina catalizada con 4-dimetilaminopiridina en lugar de piridina. El tiempo de reacción fue de 1h, el producto 7d se purificó por cristalización, obteniéndose el producto deseado como cristales blancos en 72% de rendimiento.

Síntesis de 2-fenilpirimidinas 8. por termólisis de N-metoxicarbonil-N'-acilamidinas en la presencia de acetiléndicarboxilato de dimetilo. Método general: Una solución de la N-metoxicarbonil-N'-acilbenzamidina 7 (1 equiv.) y acetiléndicarboxilato de dimetilo (2 equiv.) en o-diclorobenceno anhidro (5-10 ml/ mmol 7) se calentó a 150 °C bajo atmósfera inerte durante 24-48 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por cromatografía en columna utilizando hexano como eluyente, después el producto se obtuvo utilizando la mezcla eluyente apropiada de hexano-AcOEt

2,6-Difenilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 8a. El tiempo de reacción fue de 28 h, el producto 8a se obtuvo utilizando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 9;1, que después de cristalización se obtuvo en 43% de rendimiento como cristales blancos.

2-Fenil-6-(4-metilfenil)pirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 8b. El tiempo de reacción fue de 24 h, el producto 8b se obtuvo utilizando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 95:5, como un sólido que después de cristalización se obtuvo en 53% de rendimiento como cristales blancos.

2-Fenil-6-metilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 8c. El tiempo de reacción fue de 28 h, el producto **8c** se obtuvo utilizando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 9;1, como un sólido que después de cristalización se obtuvo en 45% de rendimiento como cristales blancos.

2-Fenilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 8e. A una suspensión de clorhidrato de benzamidina **3a** (1.56 g , 10 mmol) en acetona (50 mL) a 0°C se adicionó una solución acuosa de NaOH al 50% (1.6 mL, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y a la misma temperatura se le adicionó el anhídrido acético-fórmico (0.9 mL, 10 mmol) y se mantuvo la agitación durante 2 h (la 2,4-difenil 1,3,5-triazina **4** comienza a formarse como producto de dimerización de la N-formil benzamidina **1e**). Posteriormente y a la misma temperatura, se le adicionó a la mezcla de reacción NaOH al 50% (0.8 mL, 10 mmol) y lentamente el clorocarbonato de metilo (0.8 mL, 10 mmol) y se continuó la agitación durante 2 h. Al final de este tiempo a la mezcla de reacción se le adicionó AcOEt (50 mL) se lavó con solución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. Debido a que comienza a formarse mayor cantidad de 2,4-difenil-1,3,5-triazina **4** se adicionaron a temperatura ambiente el diclorobenceno anhidro (10 mL) y el acetilén dicarboxilato de dimetilo (1.2 mL, 15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a 100°C. Al final de este tiempo, el producto de la reacción se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1) para obtener 350 mg del producto **8e** como un sólido blanco en un rendimiento del 21% total a partir del clorhidrato de benzamidina **3a**.

Acido 2,6-difenilpirimidin-4,5-dioico 21. Una solución de la 2,6-difenilpirimidina 8a (1.250 g, 0.68 mmol) en metanol-THF (1:1) (2 mL) se le adicionó una solución acuosa de NaOH al 50% (1 mL) y se calentó a reflujo durante 2 h. Al final de ese tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida y se aciduló a pH= 4 con HCl acuoso al 10%, se dejó reposar toda la noche a 0°C y los cristales formados se filtraron, se lavaron con agua y se dejaron secando al vacío. Se obtuvieron 180 mg del producto 21 como cristales blancos en rendimiento del 78%.

2,4-Difenilpirimidin-5-carboxilato de metilo 20. Una suspensión del ácido 21 obtenido en la anterior reacción (180 mg , 0.56 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. Al final de ese tiempo se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se le adicionó una solución de diazometano en éter. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt 8:2) para dar 63 mg del compuesto 20 como cristales blancos en 63 % de rendimiento.

Clorhidrato de dietoxiacetamidina 3d. Bajo atmósfera inerte se preparó metóxido de sodio (5.8 mmol de metóxido de sodio, 133mg de Na) en metanol anhidro (58 mL) y a temperatura ambiente se le adicionó el dietoxiacetonitrilo (7.5 g, 58.13 mmol)). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, antes de agregar cloruro de amonio (3.5 g, 58.5 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 15 h; tiempo en el cual la amidina comienza a cristalizar. Se evaporó el metanol y el sólido se cristalizó con acetona-éter, obteniendo el producto 3d (9.5g) como cristales blancos en rendimiento del 95%.

Síntesis de alcoxicarbonilamidinas 23 y 27. La preparación de estas acilamidinas se basaron principalmente en dos métodos generales A y B, utilizando clorocarbonato de metilo o dicarbonato de diterbutilo como agentes acilantes para dar metoxicarbonilamidinas o t-butoxicarbonilamidinas respectivamente.

Método a. A una suspensión de la sal de la amidina **3** (1 eq) en THF a 0°C se adicionó una solución acuosa de NaOH al 50% y posteriormente se agregó el correspondiente agente acilante (1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante un periodo de 1-2 h. Al final de este tiempo se adicionó AcOEt (50 mL) y el producto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. El producto se extrajo con AcOEt (3X50), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida cristalizando el producto en todos los casos.

Método b: Bajo atmósfera inerte a una suspensión de la sal de la amidina **3** (1 eq) en THF anhidro a temperatura ambiente se le adicionó el correspondiente agente acilante (1.1 eq) y la 4-dimetilaminopiridina (0.1 eq) y lentamente la trietilamina anhidra (1 eq). La mezcla de reacción se agitó por un periodo de 1-2 h, el curso de las reacciones se siguió por ccf (gel de sílice, Hex-AcOEt). Al final de la reacción la mezcla se diluyó con AcOEt (50 mL) y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3x25) la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, cristalizando en algunos casos el producto.

N-Metoxicarbonilbenzamidina 23b. Este compuesto se preparó siguiendo el método a con un tiempo de reacción de 2 h, obteniéndose como cristales blancos que después de la recristalización de hexano- diclorometano dió 85% de rendimiento.

N-Metoxicarbonilacetamidina 23c. Este compuesto se obtuvo siguiendo el método **a** con un tiempo de reacción de 2 h, obteniéndose como un sólido blanco que después de recrystalizar dió un 65% de rendimiento como cristales blancos.

N-terbutoxicarbonilbenzamidina 27a. Este compuesto se obtuvo siguiendo el método **a** con un tiempo de reacción de 1 h, obteniéndose como un sólido blanco que después de recrystalizar dió un 91% de rendimiento como cristales blancos.

1-terbutoxicarbonil-2-etoxicarbonilformamidina 27b. Este compuesto se obtuvo siguiendo el método **b** con un tiempo de reacción de 2 h, obteniéndose como un aceite transparente en rendimiento cuantitativo.

N-ter-butoxicarbonil-1,1(bis-etoximetil)formamidina 27c. Este compuesto se obtuvo siguiendo el método **b** con un tiempo de reacción de 1 h, obteniéndose como un sólido blanco que después de recrystalizar dió un 97% de rendimiento como cristales blancos.

Síntesis general de 1-alcoxicarbonil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadienos 24 y 28.

Una solución de la N-alcoxicarbonilamidina **23** o **27** (1 equiv) y el dimetilacetal de la dimetilformamida (1.1 -1.5 equiv) en THF anhidro (1-7 mL/ mmol), se calentó a la temperatura de reflujo durante 2-5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. Los 1,3-diazabutadienos **24** o **28** se obtuvieron como aceites que se usaron sin purificar en la siguiente reacción.

1-metoxicarbonil-2-fenil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadieno 24b.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el método general en un tiempo de reacción de 3h y se obtuvo como un aceite ligeramente inestable en rendimiento cuantitativo.

1-metoxicarbonil-2-metil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadieno 24c.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el método general en un tiempo de reacción de 2h y se obtuvo como un aceite amarillo pálido en rendimiento del 88%.

1-terbutoxicarbonil-2-fenil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadieno 28a.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el método general en un tiempo de reacción de 5 h obteniéndose como un aceite en rendimiento cuantitativo.

1-terbutoxicarbonil-2-fenil-4-dimetilamino-1,3-diazapentadieno 28d.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el método general cambiando únicamente el dimetilacetal de la dimetilformamida por el dimetilacetal de la dimetilacetamida. El tiempo de reacción fue de 2h y se obtuvo como un aceite en rendimiento del 95%

1-terbutoxicarbonil-2-etoxicarbonil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadieno 28b.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el método general en un tiempo de reacción de 2h y se obtuvo como un aceite amarillo pálido ligeramente inestable en rendimiento cuantitativo.

1-terbutoxicarbonil-2-dietoximetil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadieno 28c.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el método general en un tiempo de reacción de 2h como un aceite transparente en rendimiento cuantitativo.

Síntesis de derivados de pirimidinas a partir de 1-terbutoxicarbonil-1,3-diazabutadienos 28. Una solución del diazadieno 28 (1 equiv) en tolueno (1-5 mL) conteniendo el éster acetilénico (4 mmol/mmol del dieno), se calentaron a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 24-48 h. Al final de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente hexano-AcOEt.

2-Fenilpirimidin-5-carboxilato de etilo 30e. Este producto se obtuvo de acuerdo a la reacción general, sólo que se llevó a cabo en un tubo sellado a 120°C durante 24 h. El producto se purificó utilizando un eluyente de hexano-acetato de etilo (9:1) obteniéndose como cristales en 42% de rendimiento.

2-Fenilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 8e. Este producto se preparó de acuerdo al método general y se purificó utilizando un eluyente de hexano-acetato de etilo 8:2 y se obtuvo en 44% de rendimiento como cristales blancos.

2-Fenil-6-metilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 8c. De la misma manera este compuesto se preparó y se purificó utilizando un eluyente de hexano acetato de etilo 9:1 y se obtuvo en 46 % de rendimiento como cristales blancos.

2-etoxicarbonilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 30b. Este compuesto se obtuvo siguiendo la técnica general y se purificó utilizando un eluyente de hexano-acetato de etilo 7:3 y se obtuvo en 42 % de rendimiento como cristales amarillos.

2-Dietoximetilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 30c. Bajo el mismo procedimiento este compuesto preparó y se purificó utilizando un eluyente de hexano-acetato de etilo 9:1 y se obtuvo en 45 % de rendimiento como un aceite ligeramente amarillo..

Síntesis del 2-fenilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 8e a partir del trifluoroacetato del 2-fenil-4-dimetilamino-1,3-diaza-1,3-butadieno 31. A una solución del N-t-Boc-1,3-diazabutadieno 28a (1.0 g, 3.6 mmol) en diclorometano (20 mL) se le adicionó a 0°C ácido trifluoroacético (10 mL), y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de ácido trifluoroacético se eliminaron a presión reducida, el residuo se suspendió en diclorometano (30 mL) y bajo atmósfera de nitrógeno y a 0°C se le adicionó acetiléndicarboxilato de dimetilo (4 mL) y enseguida trietilamina (1.1 mL, 0.73 g, 7.3 mmol). La solución cambió a un color amarillento y enseguida se inició una reacción ligeramente exotérmica; la mezcla de la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se dejó agitando durante 1 h. Al final de este tiempo el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 88:12. El producto 8e se obtuvo como un sólido después de cristalizar en rendimiento del 44 %. Fue idéntico en todos los aspectos a la pirimidina 8e que se preparó por los métodos descritos anteriormente.

Yodhidrato del 2,4-difenil-4-tiometil-1,3-diazabutadieno 33a. Una solución de la tiobenzoilbenzamidina 32a (480 mg, 2 mmol) en acetona anhidra (5 mL) se trató a temperatura ambiente con yoduro de metilo (0.13 mL) durante 15 h. Después de este tiempo se eliminó la acetona a presión reducida cristalizando el producto. Los

cristales se lavaron con éter y se secaron al vacío; se obtuvo el compuesto 33a como cristales amarillos (620 mg) en rendimiento del 91%.

2,4-Difenil-4-tiometil-1,3-diazabutadieno 35a. A una suspensión de la sal 33a obtenida en la anterior reacción (0.690 g, 1.81 mmol) en AcOEt (20 mL) se le adicionó con agitación trietilamina (0.5 mL, 0.36 g, 3.6 mmol). La mezcla de reacción se lavó inmediatamente con solución saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida dando el producto 35a como un sólido amarillo inestable, en rendimiento cuantitativo. Este material se usó sin purificación para la siguiente reacción.

Síntesis de 2,6-difenilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (8a) a partir del 2,4-difenil-4-tiometil-1,3-diazabutadieno 35a. Una solución del diazadieno 35a obtenido en la anterior reacción (0.460 g, 1.81 mmol) y acetiléndicarboxilato de dimetilo (0.5 mL, 0.58 g , 4.1 mmol) en tolueno (20 mL) se calentó a reflujo durante 4 h bajo atmósfera inerte. Al final de este tiempo el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se sometió a purificación en cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 85:15. Se obtuvo el producto 8a como un sólido blanco (0.580 g, 92%) el cual fue idéntico en todos los aspectos al obtenido por el método descrito anteriormente.

Reacción del yodhidrato del 2,4-difenil-4-tiometil-1,3-diazabutadieno 33a con el acetiléndicarboxilato de dimetilo. Bajo atmósfera inerte a una suspensión del yodhidrato del 2,4-difenil-4-tiometil-1,3-diazabutadieno 33a (382 mg, 1 mmol) en tolueno anhidro (5 mL) que contenía acetiléndicarboxilato de dimetilo (0.5 mL, 4 mmol), se le adicionó a temperatura ambiente trietilamina (0.15 mL, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se evaporó el tolueno a presión reducida y el

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex-AcOEt 8:2) para obtener el compuesto **8a** (345 mg) como cristales blancos en rendimiento cuantitativo y cuyas constantes fueron igual a las descritas anteriormente.

Reacción del yodhidrato del 2-metil-4-fenil-4-tiometil-1,3-diazabutadieno **33b con el acetilendicarboxilato de dimetilo.**

El clorhidrato de tiobenzoilacetamidina **34b** (5.7 g, 26.5 mmol) se suspendió en AcOEt(50 mL) y se le adicionó una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL). Después de 5 minutos la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó, de esta manera se obtuvo la tiobenzoilacetamidina **32b** en forma cruda contaminada. Una solución de este material crudo (0.40 g, 2.24mmol) en acetona anhidra (5 mL) conteniendo yoduro de metilo (0.15 mL, 0.36 g, 2.5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Al final de este tiempo el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se lavó con éter anhidro y se secó al alto vacío, dando una mezcla del yodhidrato del 2-metil-4-fenil-4-tiometil-1,3-diazabutadieno **35b** y del yodhidrato de tiobenzimidato de metilo (0.32 g). Esta mezcla se suspendió en AcOEt (10 mL) conteniendo trietilamina (0.55 mL, 0.4 g, 4 mmol) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida conduciendo a la formación de una mezcla de **33b** y del tiobenzimidato de metilo. Este material crudo se disolvió en tolueno (5 mL) conteniendo acetilendicarboxilato de dimetilo (4 mmol) y se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Después de este tiempo el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente hexano-AcOEt (85:15). El 2-metil-6-fenilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo **8d** se obtuvo como un sólido amarillo en rendimiento del 11%.

Feniltiocarbamoilbenzamidina 36. A una suspensión del clorhidrato de benzamidina 3a (1.56 g , 10 mmol) en acetona (30 mL) a 0°C se le adicionó una solución acuosa de NaOH al 50% (0.9 mL, 10.1 mmol) y lentamente el isotiocianato de fenilo (1.35 g 10 mmol); la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Al final de este tiempo la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (50 mL) y se lavó con agua (50 mL) , el producto se extrajo con AcOEt (3X50), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida dando un sólido amarillo. Después de recrystalizar dió 1.9 g del producto como cristales amarillos en rendimiento del 80%.

2-Fenil-4- fenilamino-4-tiometil-1,3-diazabutadieno 37. Bajo atmósfera inerte se suspendió el hidruro de sodio al 50% en aceite mineral (264 mg, 5.1 mmol, el cual se lavó previamente con hexano dos veces) en THF anhidro (50 mL) y a temperatura ambiente se adicionó la feniltiocarbamoilbenzamidina 36 (1.27 g, 5 mmol) en THF anhidro (10 mL) La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Posteriormente se agregó el yodometano (0.35 mL, 5.5 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h más. Al final de este tiempo se adicionó AcOEt (50 mL) y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (50 mL), el producto se extrajo con AcOEt (3X50), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida, para dar un sólido de color amarillo que después de recrystalizar se obtuvo 1.43 g de 37 (en rendimiento cuantitativo).

2,5-Difenil-4-metoxicarbonil-4-metoxicarbonilmetilidén-6-tiometil-1,3-5-triazina (38). Bajo atmósfera inerte una solución del 1,3-diazadieno 37 obtenido en la anterior reacción (269 mg, 1 mmol) en tolueno anhidro (5 mL) y a temperatura ambiente se le adicionó el acetiléndicarboxilato de dimetilo (0.5 mL, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, al final de ese tiempo se evaporó el tolueno

a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna de (SiO₂, Hex-AcOet 75:25) para dar el compuesto 38 (350 mg) como un sólido en 96% de rendimiento.

Síntesis general de los 2-triclorometil-4-dimetilamino-1,3-diaza-1,3-butadienos 43
Una solución de tricloroacetamida 3e (1 equiv.) en THF anhidro (2.5 ml/ mmol) se trató con el correspondiente dimetilacetal de la N,N-dimetilamida (1 equiv) y se calentó de 40-50°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2-3 h. Posteriormente la solución se diluyó con acetato de etilo y la mezcla de reacción se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida, los 2-triclorometil-4-dimetilamino-1,3-diaza-1,3-butadienos 43 se obtuvieron en forma cruda.

2-Triclorometil-4-dimetilamino-1,3-diaza-1,3-butadieno 43a. El tiempo de reacción fue de 2 h y se obtuvo en rendimiento cuantitativo como un aceite, el cual fue relativamente inestable. Sin embargo puede ser almacenado a -10°C durante periodos prolongados con ligera descomposición.

2-Triclorometil-4-dimetilamino-1,3-diazapentadieno 43b. El tiempo de reacción fue de 3 h y se obtuvo en rendimiento del 91% como un aceite amarillo pálido.

2-Triclorometil-4-dimetilamino-4-fenil-1,3-diaza-1,3-butadieno 43c. El tiempo de reacción fue de 3 h y se obtuvo en rendimiento cuantitativo como un aceite amarillento, contaminado ligeramente con N,N-dimetilbenzamida y con benzoato de metilo.

Bromhidrato de la N,N-dimetilformamida 47. A una suspensión de bromuro de amonio (0.98 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno se le adicionó el dimetilacetal de la dimetilformamida (1.4 mL, 10 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 18 h. La reacción finaliza cuando toda la sal de amonio se solubiliza en el tetrahidrofurano y posteriormente comienza a precipitar el producto. Los cristales formados se filtraron y se lavaron con éter anhidro. para obtener el compuesto (1.4 g) en un rendimiento del 93 %.

Síntesis de 2-triclorometil-4-dimetilamino-1,3-diaza-1,3-butadieno 43a a partir de tricloroacetonitrilo y N,N-dimetilformamida 47. A una suspensión del bromhidrato de la N,N-dimetilformamida 47 (0.553 g, 5.1 mmol) en THF anhidro (10 mL) conteniendo tricloroacetonitrilo (0.5 mL, 0.72 g, 5.0 mmol) se adicionaron a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno el 1,3-diaza-biciclo[5.4.0] undec-7-eno DBU (0.75 mL, 0.76 g, 5.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y posteriormente se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con agua destilada y la fase orgánica se separó. Esta fue lavada posteriormente con solución saturada de cloruro de sodio , se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto como un aceite (0.56 g, 52 %) que resultó idéntico en todos los aspectos al material obtenido anteriormente.

Síntesis de 2-triclorometilpirimidinas por cicloadición $[4\pi+2\pi]$ de 2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos 43 y derivados Acetilénicos deficientes de electrones. Una solución del 2-triclorometil-1,3-diazabutadieno 43 en tolueno o benceno anhidro (3-8 mL / mmol de dieno) conteniendo el derivado acetilénico (1-4 equiv mol/ mol de dieno) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno se

hicieron reaccionar a la temperatura y al tiempo como se indica en la **tabla 3**. Posteriormente el disolvente se eliminó a presión reducida y la pirimidina obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyentes hexano-acetato de etilo en la relación indicada (ver tabla 3). Las pirimidinas cristalinas se recrystalizaron usando la mezcla de disolventes que se indica en la sección de constantes físicas y espectroscópicas.

2-Triclorometilpirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 44a. Se usaron 4 equiv. del acetiléndicarboxilato de dimetilo, el tiempo de reacción fué de 0.5 h, obteniéndose el producto como cristales blancos en rendimiento del 98%.

2-Triclorometilpirimidín--5-carboxilato de etilo 44b. Se usaron 4 equiv. del propiolato de etilo, el tiempo de reacción fué de 2 h , obteniéndose el producto como cristales blancos en rendimiento del 75%.

2-Triclorometil-4-fenilpirimidín-5-carboxilato de metilo 44c. Se usaron 2 equiv. del fenilpropiolato de metilo, el tiempo de reacción fué de 1.5 h , obteniéndose el producto como cristales blancos en rendimiento del 51%.

2-Triclorometilpirimidín-5-carboxaldehído 44d. Se usaron 4 equiv. del propionaldehído, en un tiempo de reacción de 0.5 h , obteniéndose el producto como cristales blancos en rendimiento del 66%.

2-triclorometil-6-metilpirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 44e. Se usaron 4 equiv. del acetiléndicarboxilato de dimetilo en un tiempo de reacción de 0.5 h, obteniéndose el producto como cristales blancos en rendimiento del 76%.

2-Triclorometil-4-metilpirimidín-5-carboxilato de etilo 44f. Se usaron 4 equiv. del propiolato de etilo, el tiempo de reacción fue de 1 h , obteniéndose el producto como cristales blancos en rendimiento del 65%.

2-Triclorometil-6-fenilpirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 44g. Se usaron 4 equiv. del acetiléndicarboxilato de dimetilo, el tiempo de reacción fue de 0.5 h, obteniéndose el producto como cristales blancos en rendimiento del 73%.

2-Triclorometil-4-fenilpirimidín-5-carboxilato de etilo 44h. Se usaron 3 equiv. del propiolato de etilo, el tiempo de reacción fue de 3 h , obteniéndose el producto como cristales blancos en rendimiento del 56%.

2-Triclorometil-4,6-difenilpirimidín-5-carboxilato de metilo 44i. Se usaron 3 equiv. del fenilpropiolato de metilo, el tiempo de reacción fue de 4 h , obteniéndose el producto como cristales blancos en rendimiento del 40%.

2-Triclorometil-4-fenilpirimidín-5-carboxaldehído 44j. Se usaron 2 equiv. de propionaldehído, el tiempo de reacción fue de 1 h , obteniéndose el producto como cristales amarillentos en rendimiento del 43%.

Síntesis de la 2-N,N-dimetilamino-4-triclorometil-1,3,5-triazina 45 a partir del tricloroacetónitrilo y el diazadieno 43a. Una solución del diazadieno 43a (0.21 g, 1.0 mmol) en tolueno (2 mL) conteniendo tricloroacetónitrilo (0.22 ml, 0.28 g, 2.0 mmol) se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h. Posteriormente el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de

etilo 9:1. Se obtuvo el compuesto 45 como cristales blancos (0.19 g) en rendimiento del 83%.

2-Diclorometilpirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 50a. Una solución de la 2-triclorometilpirimidina 44a (0.470 g, 1.5 mmol) en acetato de etilo (10 mL) conteniendo trietilamina (0.66 mL, 0.455 g, 4.5 mmol) y Pd/CaCO₃ (0.25 g) se hidrogenaron a presión atmosférica y a temperatura ambiente hasta que se consumió una mmol de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, lavando con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua destilada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo fue separado por cromatografía en columna usando hexano-acetato de etilo como eluyente 8:2, para obtenerse el compuesto 50a como un sólido (0.30 g) 71 % y 90 mg de la 2-clorometilpirimidina 50b en 24 % de rendimiento.

2-Clorometilpirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 50b. Este compuesto se preparó de la misma manera como el descrito anteriormente para el 2-diclorometilpirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 50a, excepto que en la hidrogenación se dejó consumir dos equivalentes molares de hidrógeno. La separación por cromatografía en columna conduce a 50b (275 mg) como un aceite en 62 % de rendimiento, mas 45 mg de la 2-metilpirimidina 26c. en 14% de rendimiento.

2-Metilpirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 26c. A una solución de la triclorometilpirimidina 44a (0.63 g, 2 mmol) en metanol (50 mL) conteniendo trietilamina (2.0 mL, 1.82 g, 18 mmol) y Pd/CaCO₃ al 5% (0.315 g) se hidrogenaron a temperatura ambiente y a presión atmosférica por tres horas. La mezcla de reacción se trabajó como se describió anteriormente. Después de la

purificación por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 8:2, se obtuvo el producto como un aceite amarillento (302 mg) en rendimiento del 72 %.

2-Metoxipirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 51a. Una solución de la triclorometilpirimidina 44a (0.313 g, 1.0 mmol) en metanol anhidro (5 mL) conteniendo metóxido de sodio (preparado de sodio, 23 mg) se agitó a temperatura ambiente bajo atmosfera de nitrógeno durante 5 h. Posteriormente se adicionó ácido acético hasta pH neutro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 8:2,. Se obtuvo el compuesto 51a (150 mg) como un aceite amarillo pálido en rendimiento del 66 %.

2-Metoxipirimidin-4,5-carboxilato de metilo 54. Una solución de la triclorometilpirimidina 44b (0.270 g, 1 mmol) en metanol anhidro (5 mL) conteniendo metóxido de sodio (preparado de 23 mg de sodio) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Posteriormente se adicionó ácido acético hasta pH neutro y la mezcla de reacción se filtró sobre celita, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se sometió a purificación por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 9:1. El producto 54 se obtuvo como un sólido blanco en 57% de rendimiento.

Síntesis de las 2-tiofenilmetilpirimidinas a partir de las triclorometilpirimidinas 44. Una suspensión de hidruro de sodio (3.3 equiv, preparada a partir de una suspensión de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral el cual se eliminó con dos lavados de hexano) en THF anhidro (1-3 mL/ mmol de pirimidina) y bajo atmósfera inerte se adicionó tiofenol (6.6 equiv.). Después de 10 min se adicionó la

triclorometilpirimidina 44a o 44b (1 equiv) a la mezcla de reacción. y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Posteriormente se adicionó ácido acético hasta pH neutro y acetato de etilo (20 mL). La solución se lavó con agua destilada y posteriormente con solución saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en la proporción indicada.

2-Tiofenilmetilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 52a. El producto se purificó utilizando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 8:2, obteniéndose como cristales blancos en 97% de rendimiento.

2-Tiofenilmetilpirimidin-5-carboxilato de etilo 53a. El producto se purificó utilizando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 9:1, obteniéndose como cristales blancos en rendimiento cuantitativo.

2-Tioetilmetilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 52b. Una suspensión de hidruro de sodio en aceite mineral (50 %, 0.173 mg, 3.6 mmmol) bajo atmósfera de nitrógeno se lavó con hexano para eliminar el aceite mineral y enseguida se adicionó THF anhidro (15 mL) y etanotiol (0.5 mL, 0.410 g, 6.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 10 min., se adicionó la 2-triclorometilpirimidina 44a (313 mg, 1 mmol) en THF anhidro (2 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 15 min. Al final de ese tiempo se adicionó ácido acético hasta neutralizar la mezcla de reacción y posteriormente se adicionó acetato de etilo (20 mL) y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna

de gel de sílice utilizando un eluyente de hexano-acetato de etilo 8:2. Se obtuvo el compuesto 52b (230 mg) como un aceite amarillo pálido en 90% de rendimiento.

Síntesis de las Bistiofenilmetilpirimidinas a partir de las triclorometilpirimidinas. La respectiva triclorometilpirimidina 44 (1 equiv.) se adicionó a una solución de tiofenóxido de sodio (3.3 equiv. preparada como se describió anteriormente a partir de cantidades equimolares de hidruro de sodio y tiofenol) en THF anhidro (6 mL/ mmol de triclorometilpirimidina). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 30 min a -10 °C bajo atmósfera inerte y posteriormente se trabajó de la misma manera como se ha descrito anteriormente para dar una mezcla de la bistiofenilmetilpirimidina 55a y tiofenilmetilpirimidina 52a, estas fueron separadas por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un eluyente de hexano-acetato de etilo 8:2 obteniéndose como los productos mayoritario y minoritario respectivamente.

2-Bistiofenilmetilpirimidin-4,-5dicarboxilato de dimetilo 55a. Después de purificar el producto se obtuvo en 64% de rendimiento, además del derivado 2-feniltiometilpirimidina en 5% de rendimiento.

2-Bistiofenilmetilpirimidin-5-carboxilato de etilo 55b. Después de purificar el producto se obtuvo en 70% de rendimiento, además de la 2-feniltiometilpirimidina en 23% de rendimiento.

Síntesis de 2-diclorometilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 50a por reducción de la 2-triclorometilpirimidina 44a con tiofenoxido de sodio/tiofenol. Se sigue el mismo procedimiento que para la preparación de la tiofenilmetilpirimidina 52a excepto que la temperatura de la adición de la

tricloropirimidina 44a a la solución de tiofenóxido de sodio se realiza a -78°C y se dejó agitando a esa temperatura durante 15 minutos. Al final de ese tiempo y a la misma temperatura se adicionó ácido acético hasta pH neutro. La mezcla de reacción se trabajó de la manera ya descrita y el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 9:1. se obtuvo 50a como un sólido blanco en 95% de rendimiento.

Oxidación de las 2-tiofenilmetilpirimidinas 52a y 53a a los correspondientes sufóxidos o sulfonas 52c y 53b. A una solución de la 2-tiofenilmetilpirimidina 52a o 53a (1equiv.) en diclorometano anhidro (3-5 mL/ mmol de sulfuro) a 0°C , se adicionó bajo atmósfera de nitrógeno ácido m-cloroperbenzoico (al 80%, de 1.0 a 2.0 equivalentes) y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 30 min. La solución se diluyó con diclorometano, y el producto se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, posteriormente con agua destilada, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en las proporciones indicadas.

2-Fenilsulfinilmetilpirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 52c. El producto se purificó utilizando un eluyente de hexano-AcOEt 1:1, obteniéndose el producto como un aceite en 76% de rendimiento.

2-Fenilsulfinilmetilpirimidín-5-carboxilato de etilo 53b. El producto se purificó utilizando un eluyente de hexano-AcOEt 1:1, obteniéndose el producto como un aceite en 95% de rendimiento.

2-Fenilsulfonilmetilpirimidín-5-dicarboxilato de dimetilo 52d. Según el método general se usaron 2 equiv. del ácido metacloroperbenzoico, obteniéndose el producto como un sólido blanco en 92% de rendimiento.

Alquilación de las 2-tiofenilmetilpirimidinas 52a o 53a con halogenuros de alquilo. método general. Una dispersión de hidruro de sodio (al 50% dispersión en aceite, 1-3 equiv.) se lavó con hexano anhidro y posteriormente se adicionó DMF anhidra (5-7.5 mL/ mmol del sulfuro) y el sulfuro (1 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 min, se adicionó el halogenuro de alquilo y se mantuvo la agitación durante 4-15 h. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua destilada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice.

2-(1-tiofenil)butilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 56a. Según el método general se usó 1 equiv. del yoduro de n-propilo para la alquilación del carbanión de 52a, el tiempo de reacción fue de 4 h y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 8:2 obteniéndose el producto como un aceite ligeramente amarillento en 77% de rendimiento.

2-(1-tiofenil-1-metil)etilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 56c. Según el método general se usó 8 equiv. del yoduro de metilo como agente alquilante del carbanión de 52a el tiempo de reacción fue de 4 h y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 85:15 obteniéndose el producto como un aceite ligeramente amarillento en 71% de rendimiento.

2-[1-tiofenil-(2-etoxicarboniletíl)]pirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 56b. Según el método general se usó 1 equiv. del bromoacetato de etilo como agente alquilante del carbanión de 52a el tiempo de reacción fue de 1 h y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 85:15 obteniéndose el producto como un aceite ligeramente amarillento en 85% de rendimiento.

2-(1-tiofenil)butilpirimidín-5-carboxilato de etilo 57a. Según el método general se usó 1.1 equiv. del yoduro de n-propilo como agente alquilante de 53a sobre la tiofenilmetilpirimidina, el tiempo de reacción fue de 2 h y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite en 68% de rendimiento.

2-(1-tiofenil-1-metil)etilpirimidín-5-carboxilato de etilo 57b. Según el método general se usó 4.0 equiv. del yoduro de metilo como agente alquilante del carbanión de 53a, el tiempo de reacción fue de 3 h y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 8:2 obteniéndose el producto como un aceite en 82% de rendimiento.

2(1-fenilsulfonil)butilpirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 50g. Se siguió el método general de las reacciones de alquilación excepto que se usó la fenilsulfonilmetilpirimidina 52d como materia prima con yoduro de n-propilo como agente alquilante, después de trabajar la reacción de la forma indicada, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 8:2, El producto se obtuvo como un aceite en 92% de rendimiento.

Alquilación de la 2-metilpirimidina 26c con yodometano. Se siguió el método general sólo que se usó la 2-metilpirimidina 26c como materia prima, utilizando 1.3 equiv. de yodometano en un tiempo de reacción de 58 h. Después de trabajar la reacción de la forma indicada, los productos se purificaron por cromatografía en columna utilizando gel de sílice y como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 85:15. Se obtuvieron la 2-etilpirimidina 50h y la 2-isopropilpirimidina 50f como aceites en 14% y 5% de rendimiento respectivamente y recuperándose 63% de la materia prima.

Adición de Michael de las tiofenilmetilpirimidinas 52a o 53a sobre el acrilato de metilo. método general: Una solución de la tiofenilmetilpirimidina 52a o 53a (1.0 equiv.) en acetonitrilo anhidro (2.5 mL/mmol de pirimidina) conteniendo acrilato de etilo (1 o 2 equiv.) y tritón B (100 mL/ mmol de pirimidina) se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 3 h. Al final de este tiempo se adicionó ácido acético hasta pH neutro y se diluyó con AcOEt . La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

2-(1-tiofenil-3-metoxycarbonil)propilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (56d). Según el método general se usó 1.1 equiv. del acrilato de metilo el tiempo de reacción fue de 3 h y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 8:2 obteniéndose el producto como un aceite en 65% de rendimiento.

4-Tiofenil-4(3,4-bismetoxicarbonilpirimidin-2-il)heptan-1,7-dioato de dimetilo 56e. Según el método general se usó 2.1 equiv. del acrilato de metilo, el tiempo de reacción fue de 3 h y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 8:2 obteniéndose el producto como un aceite en 71% de rendimiento.

2(1-tiofenil-3-metoxicarbonil)propilpirimidin-5-carboxilato de metilo 57c. Según el método general, a la fenilpirimidina 53a se hizo reaccionar con 1.1 equiv. de acrilato de metilo durante 3 h y después de trabajar la reacción de la forma indicada, el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 8:2, se obtuvo el producto 57c como un aceite en 65% de rendimiento.

nota: En esta reacción ocurrió una reacción de transterificación en el éster etílico por el metanol presente en el tritón B.

Desulfuraciones reductoras de tiofenilmetilpirimidinas con níquel-Raney.
Método general: A una solución de la pirimidina en metanol (10 mL/ mmol de pirimidina) se le adicionó en una sola porción níquel-Raney (1-1.5 g/ mmol de pirimidina) y se calentó a la temperatura de reflujo durante 0.5-1 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y se lavó con metanol, el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna.

2-Metil-4,5-dicarboxilato de dimetilo 26c a partir del 2-tiofenilmetilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 52a. Según el método general, el tiempo de reacción fue de 30 minutos y después de trabajar la reacción el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 8:2. El producto se obtuvo como un aceite amarillo pálido en 82% de rendimiento.

2-Metil-4,5-dicarboxilato de dimetilo 26c a partir del 2-tioetilmetilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 52b. De la misma manera que la anterior reacción sólo que el rendimiento obtenido en este experimento fue del 95%.

2-n-Butilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 50c. Según el método general, el tiempo de reacción fué de 30 min. y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 8:2 obteniéndose el producto como un aceite en 62% de rendimiento.

2-(2-Etoxicarboniletil)pirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 50d. Según el método general, el tiempo de reacción fué de 30 min. y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 8:2 obteniéndose el producto como un aceite en 72% de rendimiento.

2-Isopropilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 50e. Según el método general, el tiempo de reacción fue de 1 h. y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite en 85% de rendimiento.

2(3-Metoxicarbonil)propilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 50f. Según el metodo general después de trabajar la reacción de la forma indicada el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un eluyente de hexano-AcOEt: 8:2, el producto se obtuvo como un aceite de color amarillo pálido en 72% de rendimiento.

2-Acetoximetilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo 50i. Según el método general, el tiempo de reacción fue de 30 min. y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 7:3 obteniéndose el producto como un aceite en 62% de rendimiento.

2-n-Butilpirimidín-5-carboxilato de metilo 58a. Según el método general, el tiempo de reacción fue de 30 min. y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite en 87% de rendimiento. Ocurre una reacción de transterificación en esta reacción.

2-Isopropilpirimidín-5-carboxilato de metilo 58b. Según el método general, el tiempo de reacción fue de 30 min. y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite en 80% de rendimiento. Ocurre una reacción de transterificación en esta reacción.

2-(3-Metoxicarbonil)propilpirimidín-5-carboxilato de metilo 58c. Según el método general, después de trabajar la reacción de la forma indicada el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 8:2. el producto se obtuvo como un aceite amarillo en 80% de rendimiento.

Transposición de Pummerer de los sulfóxidos 52c y 53a. Método general: Una solución del sulfóxido 52c o 53a en anhídrido acético (5 mL/ mmol del sulfóxido) se calentó a 100°C bajo atmósfera inerte durante 1-2 h. Posteriormente el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

2-(1-Acetoxi-1-tiofenil)metilpirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 56f. Según el método general, el tiempo de reacción fue de 2 h. y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 7:3 obteniéndose el producto como un aceite en 93% de rendimiento.

2-(1-Acetoxy-1-tiofenil)metilpirimidín-5-carboxilato de etilo 57d. Según el método general, el tiempo de reacción fue de 1 h y el producto se purificó usando un eluyente de hexano-AcOEt 8:2 obteniéndose el producto como un aceite en 92% de rendimiento.

Oxima de 2-formilpirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 51c. Una solución del compuesto 56f (0.376 g, 1.0 mmol) en ácido fórmico (5 mL) que contenía clorhidrato de hidroxilamina (0.140 g, 2.0) se calentó a la temperatura de reflujo bajo atmósfera inerte durante 5 h. Después de este tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando un eluyente de hexano-AcOEt 1:1. Se obtuvo el compuesto (140 mg) como cristales blancos en 65% de rendimiento.

2-Cianopirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 51d. La oxima obtenida en la anterior reacción (0.1 g, 0.41 mmol) se disolvió en una solución de cloroformo (5 mL) del éster polifosfórico (10 mL) y la solución se calentó a la temperatura de reflujo bajo atmósfera inerte durante 18 h. Al final de ese tiempo el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se lavó con agua destilada, extrayendo el producto con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un eluyente de hexano-AcOEt 8:2, el producto se obtuvo (85 mg) como un aceite en rendimiento del 87%.

2-(trans-butén-1-il)pirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo 51e. Una solución del compuesto 56a (0.30 g, 0.83 mmol) en diclorometano (5 mL), se enfrió a 0°C y bajo atmósfera inerte se adcionó el ácido m-cloroperbenzoico al 80% (0.18 g, 0.83 mmol)

y se mantuvo la agitación durante 15 minutos. Al final de este tiempo se adicionó diclorometano (20 mL) y la mezcla de reacción se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL), posteriormente con agua destilada (20 mL) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. Por cromatografía en capa fina (ccf) se puede detectar que el sulfóxido **50c** comienza a transformarse al alqueno **51e** por lo que no se purificó sino que al residuo se le adicionó tolueno anhidro (5 mL) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1h. Al final de este tiempo, el tolueno se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un eluyente de hexano-AcOEt 9:1. El producto **51e** se obtuvo como un aceite (177 mg) en 86% de rendimiento.

5.2. SECCION DE CONSTANTES FISICAS Y ESPECTROSCOPICAS

Metil sulfato de N-benzoil-N'-metil- acetamidinio (5)

P.f.= 174-75°C . (CH₃OH)

U.V. (CH₃OH) λ max: 231h, 247.5h nm (ϵ ,12037, 10157)

I.R. (KBr): 3260, 3142, 1693, 1662, 1550, 1544, 1245, 1201. cm⁻¹

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 2.57 (s, 3H), 3.24(s, 3H), 3.43 (s, 3H), 7.54-7.83 (m, 3H), 7.98-8.13(m, 2H).

E.M. m/z (%). 176 (35, M⁺), 175(100), 105(78), 99(50).

Análisis elemental

Calculado para C₁₁H₁₆N₂O₅S. C, 45.82 H, 5.59 N, 9.71

Encontrado: C, 45.80 H, 5.59 N, 9.72

N-metil-N'-benzoilacetamidina (5')

IR(CHCl₃): 3472, 1595, 1580, cm⁻¹

RMN-¹H, δ : 2.21 (s, 3H), 3.03(s, 3H), 7.31-7.55(m, 3H), 8.12-8.35(m, 2H)

RMN-¹³C, δ : 21.76, 30.64, 128.50, 128.51, 129.69, 138.38, 172.75, 180.37

Análisis Elemental

Calculado para C₁₀H₁₁N₂O, C, 68.16, H, 6.86 N, 15.90

Encontrado C, 68.49, H, 6.83 N, 15.74

N-(p-metil benzoil) benzamidina (1b)

P.f.:101-2°C. (Hexano-AcOEt)

U.V. (CH₃OH) λ max: 244, 253, 282, 293.5, 300.5 nm (ϵ ,15260, 16488, 26868, 24728, 22290)

I.R. (CHCl₃): 3460, 3215, 1590, 1562, 1553, 1463, 1309, 1285 cm⁻¹

RMN-¹H δ: 2.42 (s, 3H), 7.26 (d, A₂X₂, J= 8Hz, 2H), 7.47-7.65 (m, 3H), 8.05-8.14(m, 2H), 8.29 (d, A₂X₂, J= 8Hz, 2H).

E.M. m/z (%). 238 (30, M⁺), 119 (100), 91 (40).

Análisis Elemental. Calculado para C₁₅H₁₄N₂O. 1/6 H₂O: C, 74.79; H, 5.98; N, 11.62. Encontrado C, 74.76; H, 5.83; N, 11.64.

N-Metoxycarbonil-N'-benzoilbenzamidina (7a)

P.f.: 79-80°C (Hex-CH₂Cl₂)

U.V. (CH₃OH) λ max: 238h, 245.5, 279.5 h nm (ε, 18285, 19895, 8549)

I.R. (KBr): 3120, 1753, 1634, 1527, 1322, 1278, 1221 cm⁻¹.

RMN-¹H δ: 3.78 (s, 3H), 7.41-7.66 (m, 6H), 7.71-7.82 (m, 2H), 8.03-8.26 (m, 2H)

E.M. m/z (%): 282 (32, M⁺), 223 (15), 205 (13), 105 (100), 77 (39).

Análisis elemental

Calculada para C₁₆H₁₄N₂O₃. C, 68.08 H, 5.00 N, 9.92

Encontrada C, 67.92 H, 4.95 N, 9.76

N-Metoxycarbonil-N'-(4-metilbenzoil)benzamidina (7b).

P.f.: 120-22°C (CH₂Cl₂)

U.V. (CH₃OH): λ max: 243h, 254, 271h, 282h nm (ε, 16665, 19131, 12653, 8241)

I.R. (KBr): 3202, 1762, 1624, 1531, 1318, 1279, 1178 cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 2.43 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.29 (d, J=8Hz, 2H), 7.41-7.61 (m, 3H), 7.77 (d, J=8Hz, 2H), 7.89-8.18 (m, 2H).

E.M. m/z (%): 296(16, M⁺), 119(100), 91(32)

Análisis elemental

Calculado para C₁₇H₁₆N₂O₃ C, 68.90 H, 5.44 N, 9.45

Encontrado C, 68.85 H, 5.48 N, 9.41

N-Metoxicarbonil-N'-acetilbenzamidina (7c)

P.f.: 118-19°C (Hex-CH₂Cl₂)

U.V λ max: 233, 267 h nm (ε, 15356, 3080)

I.R.: 3251, 1750, 1676, 1527, 1207, 1015 cm⁻¹

RMN-¹H, δ : 2.29 (S, 3H), 3.77 (S, 3H), 7.38-7.67(M, 5H), 9.11-9.72 (Señal ancha, 1H).

E.M. m/z: 219(98, M⁺), 205(100), 147(65), 105(56).

Análisis elemental

Calculado para C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃	C, 59.99	H, 5.49	N, 12.72
Encontrado	C, 59.87	H, 5.36	N, 12.67

N-metoxicarbonil-N'-benzoilacetamidina (7d)

P.f.: 50-52°C (CH₂Cl₂-Hex)

U.V. λ max: 238 nm (ε, 13253)

I.R.: 3371, 3182, 1761, 1657, 1529, 1390, 1348, 1178 cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 2.63(s,3H), 3.80(s,3H), 7.32-7.62(m, 3H), 7.90-8.25(m,2H).

E.M. m/z (%): 220(20, M⁺), 219(35), 105(100)

Análisis elemental

Calculado para C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃	C, 59.94	H, 5.49	N, 12.72
Encontrado	C, 60.00	H, 5.64	N, 12.82

2,6-Difenilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (8a)

P.f.: 144-5°C (CH₂Cl₂-Hex)

U.V λ max: 268, 311.5h nm (ε 28301, 4874)

I.R.: 1728, 1552, 1445, 1399, 1283, 1180, 1072 cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 3.85 (s,3H), 4.07(s,3H), 7.48-7.56(m,6H), 7.80-7.86(m,2H), 8.59-8.64(m, 2H)

RMN-¹³C, δ: 53.00, 53.48, 123.02, 128.64, 128.91, 130.66, 131.75, 136.12, 154.94, 164.62, 164.94, 165.40, 167.37.

E.M. m/z (%): 348(70, M⁺), 333(100), 273(34), 232(95).

Análisis elemental

Calculado para C₂₀H₁₆N₂O₄ C, 68.95 H, 4.63 N, 8.04

Encontrado C, 68.87 H, 4.58 N, 8.02

2-Fenil-6-(4-metilfenil)pirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (8b)

P.f.: 134-5°C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 270.5, 309.5h nm (ε, 32370, 7994)

IR (KBr):1729,1611, 1547, 1371, 1278, 1236,1183, 1069 cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 2.44(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.05(s, 3H), 7.32 (d, J= 8.7Hz, 2H), 7.50-7.54(m, 3H), 7.73 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.56-8.61 (m, 2H).

RMN-¹³C, δ: 21.44, 52.99, 53.43, 122.76, 128.62, 128.89, 129.42, 131.66, 134.16, 136.22, 141.14, 154.87, 164.53, 165.02, 165.29, 167.56.

E.M. m/z (%): 362(72, M⁺), 347 (100), 287 (25), 246 (60).

Análisis Elemental calculado para C₂₁H₁₈N₂O₄.

Calculado C, 69.60; H, 5.00; N, 7.73.

Encontrado C, 69.57; H, 5.01 N, 7.64

2-Fenil-6-metilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (8c)

P.f.:88-9°C (Hex-CH₂Cl₂)

U.V λ max: 268, 275h nm (ε,9471, 8899).

I.R. (KBr): 1751,1735, 1547, 1393, 1266, 1236, 1085 cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 2.73 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.49-7.53 (m, 3H), 8.49-8.54 (m, 2H).

RMN-¹³C, δ: 13C: 23.79, 53.51, 53.85, 123.31, 129.14, 129.37, 132.18, 136.56, 155.39, 165.12, 165.76, 167.12, 167.96.

E.M. m/z (%): 286 (50, M⁺), 256 (20), 227 (15), 198(30), 170 (100)

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄	C, 62.93	H, 4.92	N, 9.78.
Encontrado	C, 62.85	H, 4.95	N, 9.73

2-Fenilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (8e)

p.f. 115-6 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 283, 296.5h nm (ε,23680, 18175)

I.R. (KBr) : 1733, 1569, 1540, 1425, 1383, 1303, 1161, 1094. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 3.96 (s, 3H), 4.04(s, 3H), 7.46-7.55(m, 3H), 8.50-8.54(m, 2H), 9.32(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 53.47, 53.77, 118.93, 129.25, 129.74, 132.82, 136.20, 159.98, 160.11, 164.08, 166.22, 167.35.

E.M. m/z (%): 272 (55, M⁺), 241 (15), 213 (30), 184 (45), 156(100).

Análisis Elemental .

Calculado para C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄	C, 61.76	H, 4.44	N, 10.29
Encontrado.	C, 61.57	H, 4.33	N, 10.19

Acido 2,6-difenilpirimidin-4,5-dioico (20)

p.f. 163-5 °C (H₂O).

U.V. λ max: 262, 300.5h nm (ε,, 31040, 740).

I.R. (KBr): 3530, 3063, 1714, 1558, 1527, 1371, 1276, 1245. cm⁻¹

RMN-¹H (DMSO_d) δ: 7.58-7.61(m, 6H), 7.84-7.88(m, 2H), 8.48-8.52(m, 2H).

RMN-¹³C, (DMSO_d) δ: 123.37, 128.54, 128.83, 128.87, 130.84, 131.99, 136.09, 137.14, 157.40, 163.10, 164.41, 166.28, 167.77.

E.M. m/z (%): 320 (10, M⁺), 302(45), 276(100), 232(35).

Analisis Elemental.

Calculado para C₁₈H₁₂N₂O₄ C, 67.49 H, 3.77 N, 8.74

Encontrado C, 67.19 H, 3.74 N, 8.67

2,4-Difenilpirimidin-5-carboxilato de metilo (19).

p.f. 83-4 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 263h, 268.5, 281.5h nm (ε, 32190, 33545, 28565)

I.R. : 1721, 1584, 1563, 1464, 1422, 1383, 1292, 1133, 1075. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 3.79(s, 3H), 7.50-7.52(m, 6H), 7.71-7.73(m, 2H), 8.58-8.60(m, 2H), 9.17(s,1H).

RMN-¹³C, δ: 52.44, 121.56, 128.21, 128.21, 128.59, 128.86, 128.94, 130.20, 131.55, 136.66, 137.78, 159.04, 165.34, 165.87, 166.86.

E.M. m/z (%) : 290 (35, M⁺), 275(100), 259(10).

Análisis Elemental

Calculado para C₁₈H₁₄N₂O₂ C, 74.46 H, 4.86 N, 9.65

Encontrado C, 74.59 H, 4.91 N, 9.68

Clorhidrato de dietoxiacetamidina (3d)

p.f. 89-90 °C (Acetona-Eter)

I:R: (KBr) : 3533, 3416, 3150, 1692, 1401, 1327, 1078. cm⁻¹

RMN-¹H (DMSO_d) δ: 1.19(t, 6H), 3.64(q, 4H), 5.36(s, 1H), 8.96(señal ancha, 4H)

RMN-¹³C, δ: 15.05, 63.31, 95.90, 166.16.

E.M. m/z(%): 147 (100, M⁺+H)

N-Metoxicarbonilbenzamidina (23b)

p.f. 95-98 °C (Hexano-CH₂Cl₂)

U.V. λ max: 237.5, 243, 253h, 283h nm (ε, 15288, 15980, 14299, 2135)

IR: 3498, 3311, 1659, 1613, 1579. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 3.76(s, 3H), 7.34-7.50(m, 3H), 7.80-7.85(m, 2H), 9.21-9.82(señal ancha, 2H)

RMN-¹³C, δ: 52.32, 127.07, 128.39, 131.96, 134.23, 164.96, 167.96.

E.M. m/z (%): 178(50, M⁺), 163(18), 147(100), 120(45), 104(60).

Análisis Elemental

Calculado para C₉H₁₀N₂O₂ C, 60.65 H, 5.65 N, 15.72

Encontrado C, 60.59 H, 5.70 N, 15.76

N-metoxicarbonilacetamidina (23c)

p.f. 104-6 °C (Hexano-CH₂Cl₂)

U.V. λ max: 227.5, 230h nm (ε, 11685, 1355)

I.R. : 3496, 3321, 1665, 1620, 1531, 1442, 1281. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 2.09(s, 3H), 3.68(s, 3H), 8.85-9.27 (señal ancha, 2H).

RMN-¹³C, δ: 23.66, 52.03, 164.30, 170.86.

E.M. m/z (%). 116(30, M⁺), 85(100), 58(32).

Análisis Elemental

Calculado para C₄H₈N₂O₃ C, 41.36 H, 6.94 N, 24.12

Encontrado C, 41.29 H, 6.98 N, 24.13

N-terbutoxicarbonilbenzamidina (27a)

p.f. 102-3 °C (Hexano-CH₂Cl₂)

U.V. λ max: 242.5 nm (ε, 16356)

I.R. : 3497, 3310, 1611, 1578, 1522, 1285, 1168. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 1.54(s, 9H), 7.32-7.48(m, 3H), 7.79-7.83(m, 2H), 9.20-9.85(señal ancha, 2H).

RMN- ^{13}C , δ : 28.07, 79.51, 127.11, 128.39, 131.69, 134.84, 163.86, 167.31.

E.M. m/z (%): 220(5, M^+), 165(100), 147(45), 104(45).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ C, 65.43 H, 7.32 N, 12.72

Encontrado C, 65.45 H, 7.40 N, 12.77

N-terbutoxicarbonil-2-etoxicarbonilformamidina (27b)

U.V. λ max: 245.5, 257h nm (ϵ , 5536, 5110).

I.R. : 3471, 3407, 1724, 1667, 1632, 1500, 1371, 1286, 1158. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 1.27(t, 3H), 1.40(s, 9H), 4.20(q, 2H), 8.16-8.82(señal ancha, 2H).

E.M. m/z(%): 217(100, M^+), 135(25).

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ C, 49.98 H, 7.45 N, 12.95

Encontrado C, 50.08 H, 7.33 N, 12.94

N-terbutoxicarbonil-1-(bis-etoximetil)formamidina (27c)

p.f. 75-7 $^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2 -Hexano)

U.V. λ max: 232 nm (ϵ , 12016)

I.R.: 2476, 3329, 1737, 1663, 1625, 1287, 1164. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 1.26(t, 6H), 1.52(s, 9H), 3.68(m, 4H), 4.80(s, 1H), 8.85-9.32(señal ancha, 2H).

RMN- ^{13}C , δ : 14.92, 27.98, 63.10, 100.12, 163.84, 167.85

E.M. m/z (%): 247(22, M^+), 191(100), 147(50), 103(62).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ C, 53.63 H, 9.00 N, 11.37

Encontrado C, 53.41 H, 9.08 N, 11.42

1-metoxicarbonil-2-fenil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadieno (24b).

U.V. λ max: 244.5, 299h. nm (ϵ , 14703, 1679).

I.R. : 1702, 1633, 1589, 1570, 1491, 1371, 1238. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 3.06(s, 3H), 3.10(s, 3H), 3.77(s, 3H), 7.32-7.48(m, 3H), 7.75-7.91(m, 2H), 7.96(s, 1H).

E.M. m/z(%): 233(18, M^+), 211(100), 118(30), 104(35).

E.M. alta resolución calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ 234.1243

Encontrada 234.1231

1-metoxicarbonil-2-metil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadieno(24c).

U.V. λ max: 220.5, 284 nm (ϵ , 6981, 9470)

I.R. : 1705, 1631, 1587, 1424, 1372, 1235. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 2.21(s, 2H), 3.07(s, 3H), 3.12(s, 3H), 3.77(s, 3H), 8.26(s, 1H).

E.M. m/z (%): 197(100, M^+), 172(30).

1-ter-butoxicarbonil-2-fenil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadieno (28a).

U.V. λ max: 244, 257h, 276.5h, 294.5h nm (ϵ , 14508, 12797, 10086, 6563).

I.R. : 1695, 1636, 1590, 1572, 1369, 1246, 1160. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 1.43(s, 9H), 3.01(s, 3H), 3.05(s, 3H), 7.32-7.36(m, 3H), 7.77-7.82(m, 2H), 7.92(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 28.52, 35.12, 41.15, 80.75, 128.42, 129.15, 131.07, 137.00, 156.13, 162.69, 166.24.

E.M m/z (%): 275(10, M^+), 202(43), 176(60), 57(100).

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ C, 65.43 H, 7.69 N, 15.26

Encontrado C, 65.56 H, 7.74 N, 15.59

RMN-¹H, δ: 1.33(t, 6H), 1.51(s, 9H), 3.06(s, 3H) 3.10(s, 3H), 4.26(q, 2H), 8.35(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 13.83, 28.01, 41.21, 62.09, 80.71, 158.01, 163.41, 166.10, 168.29.

E.M. alta resolución calculada para C₂₂H₂₂N₃O₄ 272.1610

Encontrada 272.1618

2-fenilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (8e)

p.f. 115-6 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 283, 296.5h nm (ε, 23680,18175)

I.R.: 1733, 1569, 1540, 1425, 1303, 1161, 1094. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 3.96(s, 3H), 4.04(s, 3H), 7.46-7.55(m, 3H), 8.50-8.54(m, 2H), 9.32(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 53.47, 53.77, 118. 129.25, 129.74, 132.82, 136.20, 159.98, 160.11, 164.08, 166.22, 167.35.

E.M. m/z (%): 272(55, M⁺), 213(30), 184(40), 156(100).

Análisis Elemental

Calculado para C₁₄H₁₂N₂O₄ C, 61.76 H, 4.44 N, 10.29

Encontrado C, 61.57 H, 4.33 N, 10.19

2-fenilpirimidin-5-carboxilato de etilo (30e)

p.f. 95-6 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 279.5 nm (ε, 23095)

I.R.: 1723, 1589, 1434, 1289, 1134. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 1.42(t, 3H), 4.44(q, 2H), 7.49-7.53(m, 3H), 8.49-8.53(m, 2H), 9.30(s, 2H).

RMN-¹³C, δ: 14.21, 61.61, 121.00, 128.67, 128.91, 131.74, 136.59, 158.35, 163.94, 167.00.

E.M. m/z (%): 228(95, M⁺), 200(35), 183(98), 103(100).

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₄	C, 68.41	H, 5.30	N, 12.27
Encontrado	C, 68.18	H, 5.28	N, 12.02

2-fenilpirimidin-6-metil-4,5-dicarboxilato de dimetilo (8c).

p.f. 88-9 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 268, 275h nm (ε, 9471, 8899)

I.R.: 1751, 1735, 1547, 1393, 1266, 1253.cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 2.73(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.02(s, 3H), 7.49-7.53(m, 3H), 8.49-8.54(m, 2H).

RMN-¹³C, δ: 23.79, 53.51, 53.85, 123.00, 129.14, 129.37, 132.18, 136.58, 155.39, 165.12, 165.76, 167.12, 167.96.

E.M. m/z (%): 286(50, M⁺), 198(30), 170(100), 104(35).

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄	C, 62.93	H, 4.92	N, 9.78
Encontrado	C, 62.80	H, 4.93	N, 9.73

2-etoxicarbonilpiririmidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (30b)

p.f. 112-14 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 225, 5h (ε, 11213)

I.R.: 1741, 1570, 1443, 1293, 1184. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 1.48 (t, 3H), 4.02(s, 3H), 4.05(s, 3H), 4.57(q, 2H), 9.43(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 14.14, 53.50, 53.54, 63.37, 123.00, 158.00, 159.47, 159.75, 162.09, 162.74, 164.27.

E.M. m/z (%): 237(25, M⁺- OCH₃), 196(100), 164(60), 152(40), 59(65).

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₆	C, 49.25	H, 4.51	N, 10.45
Encontrado	C, 49.43	H, 4.60	N, 10.38

2-dietoximetilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (30c).

U.V. λ max: 281.5 nm (ε, 14220)

I.R.: 1740, 1690, 1585, 1438, 1242, 1164, 1131. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 1.27(t, 6H), 3.66-3.82(m, 4H), 3.94(s, 3H), 4.02(s, 3H), 5.63(s, 1H), 9.34(s, 1H).

E.M. m/z (%): 267(10, M⁺), 254(30), 225(70), 193(90), 137(40), 103(100).

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₆	C, 52.34	H, 6.08	N, 9.39
Encontrado	C, 52.21	H, 6.47	N, 9.53

Tiobenzoilbenzamidina (32a)

p.f. 57-8 °C (Hexano- CH₂Cl₂)

U.V. λ max: 266, 296.5, 363.5, 496 nm (ε, 11631, 15105, 9995, 137)

I.R. (KBr): 3281, 3168, 1612, 1512, 1450, 1345, 1223. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 7.37-7.63(m, 6H), 8.05-8.10(m, 2H), 8.42-8.47(m, 2H)

E.M. m/z (%): 240 (100, M⁺), 207(20), 163(25), 104(70).

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₄ H ₁₂ N ₂ S	C, 69.96,	H, 5.03	N, 11.65
Encontrado	C, 69.81	H, 4.89	N, 11.59

Yodhidrato del 2,4-difenil-4-tiometil-1,3-diazabutadieno (33a)

p.f. 155-56 °C (CH₂Cl₂-Eter)

U.V. λ max : 260.5, 284, 295 nm (ϵ , 18296, 13430, 10365)

I.R:(KBr): 3466, 3100, 1624, 1485, 1386, 1223 cm^{-1}

RMN- ^1H (DMSO-d_6) δ : 2.73(s,3H), 7.52-7.86(m, 8H), 8.02-8.06(d, J=7.7 Hz, 2H)

RMN- ^{13}C , (DMSO-d_6) δ : 16.05, 127.32, 127.55, 129.37, 129.60, 129.88, 133.32, 133.72, 135.84, 172.17, 179.16.

E.M. m/z (%). 254 (8, M^+), 253(40), 239(58), 104(100), 77(37)

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{S}$ C, 47.13 H, 3.95 N, 7.32

Encontrado C, 47.00 H, 4.03 N, 7.32

2-Metil-6-fenilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (8d)

p.f. 75-7 $^\circ\text{C}$ (Hexano- CH_2Cl_2)

U.V. λ max: 232.5, 283.5 nm (ϵ , 8029, 8194)

I.R. (KBr): 1739, 1717, 1554, 1448, 1388, 1280, 1141. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 2.90(s, 3H), 3.80(s, 3H) 4.03(s, 3H), 7.47-7.52(m, 3H), 7.66-7.71(m, 2H)

E.M. m/z (%): 286(44, M^+), 271(100), 255(24), 170(78).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ C, 62.93 H, 4.92 N, 9.78

Encontrado C, 62.85 H, 4.95 N, 9.73

Fenil tiocarbamoil benzamidina (36).

p.f. 117-8 $^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 -Hexano)

U.V. λ max: 243, 299.5h, 309.5 nm (ϵ , 15660, 16374, 18120)

I.R. (KBr): 3462, 3190, 1607, 1527, 1392, 1084. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 7.11-7.95(m, 10H), 8.42 (Señal ancha, 2H), 8.77(Señal ancha, 1H).

E.M. m/z(%): 255(45, M^+), 163(73), 135(62), 104(80), 93(100).

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₄ H ₁₃ N ₃ S	C, 65.85	H, 5.13	N, 16.45
Encontrado	C, 65.74	H, 5.14	N, 16.30

4-Anilin-4-tiometil-2-fenil-1,3-diazabutadieno (37)

p.f. 88-9 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 225h, 231.5, 265h, 268.5, 289.5 nm (ε, 16921, 17624, 13384, 13572, 9885)

I.R. (KBr): 3441,1608, 1543, 1481, 1188, 1020. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 2.56 (s, 3H), 6.93-7.58(m, 8H) 7.90-8.01 (m, 2H)

E.M. m/z(%): 269 (20, M⁺), 222(100), 104(28).

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₅ H ₁₅ N ₃ S	C, 66.88	H, 5.61	N, 15.59
Encontrado	C, 66.76	H, 5.69	N, 15.59

2,5-Difenil-4-metoxicarbonil-4-metoxicarbonilmetiliden-6-tiometil-1,3-5-triazina (38).

p.f. 139-40 °C (CH₂CL₂-Hexano)

U.V. λ max: 254, 313, 330h nm (ε, 22875, 2800, 2463)

I.R. (KBr) : 1739, 1616, 1481, 1365,1262, 1033 cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 2.49(s, 3H), 3.13(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.81(s,3H), 7.37-7.58(m, 8H), 8.21-8.30(m, 2H).

E.M. m/z(%): 365(4, M⁺), 352(100), 176(16), 150 (12).

Análisis Elemental

Calculado para C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	C, 61.29	H, 5.14	N, 10.21
Encontrado	C, 61.23	H, 5.08	N, 9.99

2-triclorometil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadieno (43a)

U.V. λ max: 234.5 , 251, 370, 315.5h nm (ϵ , 6170, 8460,9195,1830)

I.R.: 3316, 1634, 1587, 1360, 1083. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 3.06(s, 3H), 3.08(s, 3H), 8.20(señal ancha, 1H, NH), 8.30(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 35.42, 41.35, 97.61, 157.93, 168.74.

2-triclorometil-4-dimetilamino-1,3-diazapentadieno (43b)

U.V. λ max: 231, 272.5, 332 nm (ϵ , 51.89, 5336, 286)

I.R.: 3307, 1663, 1592, 1421, 1403, 1322, 1112. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 2.20(s, 3H), 3.09(s, 6H).

RMN- ^{13}C , δ : 15.71, 38.28, 38.75, 98.14, 160.78, 167.24.

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3$ C, 31.26 H, 4.37 N, 18.23

Encontrado C, 31.22 H, 4.57 N, 18.52

2-triclorometil-4-dimetilamino-4-fenil-1,3-diazabutadieno (43c).

U.V. λ max: 245h, 253.5, 264, 272h, 285 nm (ϵ , 6232, 5488, 4689, 3788, 2400)

I.R.: 3406, 1625, 1580, 1399, 1266, 1086. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 3.ii(s,3H), 3.22(s, 3H), 7.27-7.35(m, 3H), 7.96-8.10(m, 2H).

E.M. m/z (%): 290(10, M^+), 174(12), 148(65),105(100).

2-triclorometilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (44a) .

p.f. 65-6 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 220, 247h, 257.5 nm (ε, 10885, 1563, 967)

I.R.: 1742, 1572, 1441, 1422, 1314, 1162, 1086.cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 4.01(s, 3H), 4.06(s, 3H), 9.41(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 54.28, 54.42, 95.89, 122.00, 160.79, 163.13, 164.90, 167.96.

E.M. m/z (%): 312(10, M⁺), 277(25), 247(100), 244(50), 196(40)..

Análisis Elemental

Calculado para C ₉ H ₇ Cl ₃ N ₂ O ₄	C, 34.47	H, 2.25	Cl, 33.92	N,
8.79				
Encontrado	C, 34.58	H, 2.23	Cl, 33.99	N,
8.86				

2-triclorometilpirimidin--5-carboxilato de etilo (44b)

p.f. 58-60 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 223.5, 256, 284.5h nm (ε, 13651, 1344, 368)

I.R.: 1733, 1588, 1384, 1295, 1131.cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 1.43(t, 3H), 4.48(q, 2H), 9.40(s, 2H).

RMN-¹³C, δ: 14.60, 62.81, 96.44, 124.47, 159.38, 162.94, 168.39.

E.M. m/z (%): 268(10, M⁺), 233(100), 205(20).

Análisis Elemental

Calculado para C ₇ H ₅ Cl ₃ N ₂ O ₂	C, 35.65	H, 2.61	Cl, 39.46	N,
10.39				
Encontrado	C, 35.44	H, 2.71	Cl, 39.62	N,
10.44				

2-triclorometil-4-fenilpirimidin-5-carboxilato de metilo (44c)

U.V. λ max: 242.5h, 248h, 255, 284. nm (ϵ , 3125, 2762, 1755, 402)

I.R.: 1736, 1600, 1567, 1419, 1365. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 3.83(s, 3H), 7.45-7.56(m, 3H), 7.63-7.77(m, 2H) 9.17(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 53.15, 96.12, 123.97, 128.73, 129.37, 131.41, 136.09, 159.43, 166.07, 166.16, 166.21;

E.M. m/z (%): 330(10, M^+), 295(65), 280(41), 77(50), 53(100).

E.M. alta resolución calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 329.9730

Encontrado 329.9738

2-triclorometilpirimidin-5-carboxaldehido (44d)

p.f. 75-6 $^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2 -Hexano)

U.V. λ max: 229, 258.5h, 264h, 273. nm (ϵ , 6924, 5925, 6474, 6973)

I.R.: 1727, 1567, 1534, 1418, 1301, 1118. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 9.35(s, 2H), 10.21(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 128.21, 159.49, 168.90, 188.05.

E.M. m/z (%): 224(10, M^+), 189(100), 161(10).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 1/3\text{CH}_2\text{Cl}_2$ C, 29.78 H, 1.46 Cl,
47.17

Encontrado C, 30.09 H, 1.30 Cl, 47.43

2-triclorometil-6-metilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo(44e)

p.f. 68-9 $^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2 -Hexano)

U.V. λ max: 256h, 261.5, 283.5h nm (ϵ , 2847, 2997, 811)

I.R.: 1740, 1560, 1443, 1268, 1184, 1095. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 2.76(s, 3H) 4.01(s, 3H), 4.03(s, 3H).

RMN-¹³C, δ: 23.45, 53.97, 54.34, 54.34, 96.02, 126.53, 154.52, 164.28, 165.56, 166.10, 169.51.

E.M. m/z (%): 327(10, M⁺), 291(65), 261(100), 238(64), 210(75)..

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₀ H ₉ Cl ₃ N ₂ O ₄	C, 36.66	H, 2.76	Cl, 32.47	N, 8.55
Encontrado	C, 36.92	H, 2.72	Cl, 32.30	N, 8.58

2-triclorometil-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (44f)

p.f. 83-4 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 227, 251.5h, 257.5 276h nm (ε, 10693, 3075, 2299, 855)

I.R.: 1730, 1573, 1416, 1292, 1096. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 1.42(t, 3H), 2.92(s,3H), 4.44(q, 2H), 9.25(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 14.68, 25.01, 62.63, 96.58, 123.82, 160.00, 164.29, 166.66, 179.80.

E.M. m/z (%): 282(15, M⁺), 247(100), 219(35).

Análisis Elemental

Calculado para C ₉ H ₉ Cl ₃ N ₂ O ₂	C, 38.12	H, 3.19	Cl, 37.51	N, 9.87
Encontrado	C, 38.42	H, 3.27	Cl, 37.28	N, 9.68

2-triclorometil-6-fenilpirimidin-4,5-dicarboxilato de diemtilo (44g).

p.f. 111-2 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 240, 257.5h, 268.5 284.5 nm (ε, 7980, 8389, 9084, 9310)

I.R.: 1738, 1551, 1441, 1386, 1266, 1078. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 3.87(s,3H), 4.05(s, 3H), 7.51-7.56(m, 3H), 7.80-7.85(m, 2H).

RMN-¹³C, δ: 53.95, 54.45, 96.15, 125.80, 129.45, 132.13, 135.92, 155.00, 164.22, 165.68, 166.82.

E.M. m/z (%): 388(20, M⁺), 353(90), 272(50), 186(50), 59(100)..

Análisis Elemental

Calculado para C₁₅H₁₁Cl₃N₂O₄ C, 46.23 H, 2.84 Cl, 27.19 N, 7.19
Encontrado C, 46.30 H, 2.87 Cl, 27.05 N,
7.14

2-triclorometil-4-fenilpirimidin-5-carboxilato de etilo (44h)

U.V. λ max: 242.5h, 248h, 255, 284. nm (ε, 3125, 2762, 1755, 402)

I.R.: 1716, 1585, 1559, 1419, 1365.cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 1.19(t, 3H), 4.30(q, 2H), 7.49-7.56(m, 3H), 7.72-7.77(m, 2H) 9.17(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 14.21, 62.91, 96.62, 129.04, 129.79, 131.66, 136.62, 159.75, 166.12, 166.37, 166.59.

E.M. m/z (%): 344(30, M⁺), 309(63), 281(60), 233(50), 151(100).

E.M. alta resolución. Calculado para C₁₄H₁₁Cl₃N₂O₂ 343.9886

Encontrado 343.9886

2-triclorometil-4,6-difenilpirimidin-5-carboxilato de metilo (44i)

p.f. 145-6 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 246, 256.5, 266.5h , 281h nm (ε, 15336, 19489, 17717, 15210)

I.R.: 1738, 1543, 1530, 1390, 1253, 1061.cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 3.68(s, 3H), 7.51-7.56(m, 6H), 7.80.7.83(m, 4H).

RMN-¹³C, δ: 53.00, 94.90, 124.38, 128.71, 128.82, 130.87, 136.48, 164.82, 165.17, 168.01.

E.M. m/z (%): 408(40, M⁺), 393(45), 371(100), 356(45).

Análisis Elemental

Calculado para C₁₉H₁₃Cl₃N₂O₂ C, 55.97 H, 3.21 Cl, 26.08 N, 6.87

Encontrado C, 55.90 H, 3.09 Cl, 26.27 N, 6.92

2-triclorometil-4-fenilpirimidin-5-carboxaldehido (44j)

p.f. 99-100 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 225, 254.5h, 266.5, 277.5 nm (ε, 10215, 7720, 8304, 6794)

I.R.: 1701, 1564, 1537, 1412, 1389. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 7.60-7.86(m, 5H), 9.35(s, 1H), 10.23(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 96.03, 125.55, 129.28, 130.79, 132.03, 133.89, 159.24, 166.99, 168.45, 188.97:

E.M. alta resolución. Calculado para C₁₂H₉Cl₃N₂O 300.9702

Encontrado 300.9707

2-dimetilamino-4-triclorometil-1,3,5-triazina (45).

p.f. 71-3 °C (CH₂Cl₂-Hexano)

U.V. λ max: 290.5, 305h, 324h. nm (ε, 1204, 1084, 624)

I.R.: 1599, 1504, 1404, 1164. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 3.28(s, 3H), 3.30(s, 3H), 8.70(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 36.97, 37.12, 96.60, 164.89, 167.22, 172.72.

E.M. m/z (%): 240(10, M⁺), 177(18), 139(15), 98(100).

Análisis Elemental

Calculado para C₆H₇Cl₃N₄ C, 29.86 H, 2.92 Cl, 44.03

Encontrado C, 29.90 H, 2.86 Cl, 43.81

Bromhidrato de N,N-dimetilformamidina (47)

I.R.: 3423, 1713, 1615, 1455, 1353, 1153, 1064. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 3.05(s, 3H), 3.25(s, 3H), 8.13(s, 1H), 8.62-8.97(señal ancha, 2H).E.M. m/z (%): 72(60, M⁺), 57(15), 44(100).

2-metilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (26c)

U.V. λ max: 251, 257.5h, 295h nm (ε, 2644, 2372, 328)

I.R.: 1738, 1574, 1554, 1431, 1314, 1303, 1162, 1088. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 2.80(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 9.14(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 26.69, 53.48, 53,82, 119.10, 159.51, 160.26, 164.06, 165.85, 172.09.

E.M. m/z (%): 211(13, M⁺), 179(20), 151(62), 94(100)..

Análisis Elemental

Calculado para C₉H₁₀N₂O₄ C, 51.43 H, 4.80 N, 13.33

Encontrado C, 51.43 H, 4.84 N, 13.16

2-clorometilpirimidina-4,5-dicarboxilato de dimetilo (50b).

U.V. λ max: 256.5h, 292h nm (ε, 2560, 345)

I.R.: 1741, 1573, 1554, 1439, 1322, 1304, 11283, 1163. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 3.98(s, 3H), 4.03(s, 3H), 4.81(s, 2H), 9.31(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 46.50, 53.80, 54.02, 120.86, 159.75, 160.28, 163.57, 165.28, 168.93

E.M. m/z (%): 244(15, M⁺), 214(65), 186(58), 156(100), 128(98).

Análisis Elemental

Calculado para C₉H₉ClN₂O₄ C, 44.18 H, 3.70 Cl, 14.49 N,
11.45

Encontrado C, 44.25 H, 3.70 Cl, 14.17 N,
11.15

2-diclorometilpirimidina-4,5-dicarboxilato de dimetilo (50a)

U.V. λ max: 257h, 293h nm (ε, 2033, 305)

I.R.: 1741, 1572, 1556, 1441, 1441, 1425, 1385, 1320, 1303, 1272, 1161. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 3.99(s, 3H), 4.04(s, 3H), 6.80(s, 1H), 9.37(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 53.95, 54.12, 70.18, 121.95, 159.93, 160.90, 163.13, 164.85, 167.94.

E.M. m/z (%): 278(10, M^+), 248(70), 220(58), 190(100), 162(74).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$	C, 38.73	H, 2.88	Cl, 25.40	N, 10.03
--	----------	---------	-----------	----------

Encontrado	C, 38.73	H, 2.83	Cl, 25.14	N, 9.99
------------	----------	---------	-----------	---------

2-metoxipirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (51a).

U.V. λ max: 232.5h, 266, 273h. nm (ϵ , 14745, 9094, 316)

I.R.: 1745, 1583, 1554, 1484, 1386, 1303, 1164, 1089. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 3.93(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.12(s, 3H), 9.12(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 53.25, 53.74, 56.60, 115.00, 162.78, 163.03, 163.71, 165.58, 167.22.

E.M. m/z (%): 226(8, M^+), 195(10), 137(25), 121(40), 59(100).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$	C, 47.78	H, 4.45	N, 12.38
--	----------	---------	----------

Encontrado	C, 47.72	H, 4.42	N, 12.28
------------	----------	---------	----------

2-(tioetil)metilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (52b)

U.V. λ max: 222, 285h, 292, 312. nm (ϵ , 11485, 1750, 1810, 1155)

I.R.: 1738, 1572, 1550, 1428, 1303, 1272, 1162, 1087. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 1.27(t, 3H), 2.62(q, 2H), 3.96(s, 3H), 3.99(s, 2H), 4.02(s, 3H), 9.24(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 14.77, 26.48, 38.70, 53.57, 53.84, 119.64, 159.65, 159.98, 163.85, 165.64, 172.39.

E.M. m/z (%): 270(12, M⁺), 239(10), 210(100), 178(45), 150(20).

Análisis Elemental

Calculado para C₁₁H₁₄N₂O₄S C, 48.87 H, 5.22 N, 10.36 S, 11.86

Encontrado C, 48.90 H, 5.26 N, 9.99 S, 11.62

2-tiofenilmetilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (52a)

p.f. 65-6 °C (Hexano-CH₂Cl₂)

U.V. λ max: 244.5, 286.5, 300. nm (ε, 12738, 2151, 1963)

I.R.: 1738, 1572, 1550, 1440, 1428, 1303, 1162, 1087. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 3.93(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.41(s, 2H), 7.20-7.40(m, 5H), 9.19(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 41.46, 53.14, 53.40, 119.35, 126.91, 128.96, 130.31, 134.64, 159.10, 159.42, 163.33, 170.85.

E.M. m/z (%): 318(100, M⁺), 303(20), 286(15), 200(40).

Análisis Elemental

Calculado para C₁₅H₁₄N₂O₄S C, 56.59 H, 4.43 N, 8.79 S, 10.07

Encontrado C, 56.51 H, 4.39 N, 8.69 S, 10.09

2-tiofenilmetilpirimidin-5-carboxilato de etilo(53a).

p.f. 58-9 °C (Hexano-CH₂Cl₂)

U.V. λ max: 244.5, 240.5h, 247.5h, 277. nm (ε, 16895, 12035, 11642, 2461)

I.R.: 1728, 1586, 1429, 1295, 1129, 1040. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 1.41(t, 3H), 4.42(s, 4H), 7.22-7.38(m, 5H), 9.20(s, 2H).

RMN-¹³C, δ: 14.14, 41.41, 61.77, 122.02, 128.56, 128.83, 129.57, 134.97, 163.48, 171.00.

E.M. m/z (%): 274(100, M⁺), 259(25), 241(22), 213(45).

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	C, 61.29	H, 5.14	N, 10.21	S, 11.68
Encontrado	C, 61.20	H, 5.12	N, 10.13	S, 11.96

2-bistiofenilmetilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo(55a).

U.V. λ max: 219.5h, 251h. nm (ε, 15345,13440)

I.R.: 1737, 1572, 1569, 1441, 1423, 1304, 1162, 1087. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 3.96(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.00(s, 3H), 5.70(s, 1H) 7.27-7.42(m, 10H), 9.19(s,1H).

RMN-¹³C, δ: 53.33, 53.51, 62.91, 119.60, 128.64, 129.17, 133.47, 159.27, 159.70, 163.27, 164.92, 171.09.

E.M. m/z (%): 426(15, M⁺), 317(100), 284(55).

Análisis Elemental

Calculado para C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂	C, 59.13	H, 4.25	N, 6.56	S, 15.03
Encontrado	C, 59.03	H, 4.29	N, 6.48	S, 14.75

2-bistiofenilmetilpirimidin-5-carboxilato de etilo(55b).

p.f. 70-1°C (Hexano-CH₂Cl₂)

U.V. λ max: 220h, 239.5h, 271h nm (ε, 26515, 16673, 6515)

I.R.: 1727, 1589, 1438, 1297, 1132, 1042. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 1.41(t, 3H), 4.43(q, 2H), 5.73(s, 1H), 7.26-7.44(m, 10H), 9.18(s,2H).

RMN-¹³C, δ: 14.02, 61.75, 62.52, 122.13, 128.10, 128.79, 132.31, 132.66, 132.78, 133.06, 157.26, 163.13, 171.15.

E.M. m/z (%): 382(10, M⁺), 273(100), 240(70), 212(42).

Análisis Elemental

Calculado para $C_{20}H_{18}N_2O_2S_2$	C, 62.80	H, 4.74	N, 7.32	S, 16.26
Encontrado	C, 62.57	H, 4.53	N, 7.16	S, 16.20

2-fenilsulfinilmetilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (52c)

U.V. λ max: 225h, 260.5h. nm (ϵ , 16204, 6166)

I.R.: 1738, 1571, 1427, 1304, 1271, 1163, 1087. cm^{-1}

RMN- 1H , δ : 3.96(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.47(q, 2H), 7.48-7.61(m, 5H), 9.22(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 53.08, 66.07, 119.78, 123.96, 129.14, 131.47, 142.77, 158.96, 159.20, 162.98, 164.45.

E.M. m/z (%): 334(70, M^+), 303(20), 286(100), 125(55).

Análisis Elemental

Calculado para $C_{15}H_{14}N_2O_5S$	C, 53.88	H, 4.22	N, 8.38	S, 9.59
Encontrado	C, 53.98	H, 4.28	N, 8.26	S, 9.38

2-fenilsulfinilmetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (53b)

U.V. λ max: 221, 257, 270.5h. nm (ϵ , 18984, 6474, 5836)

I.R.: 1729, 1588, 1436, 1298, 1131, 1041. cm^{-1}

RMN- 1H , δ : 1.43(t, 3H); 4.33-4.57(m, 4H), 9.22(s, 1H).

E.M. m/z (%): 290(38, M^+), 242(100), 213(22), 125(95).

Análisis Elemental

Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O_3S$	C, 57.91	H, 4.85	N, 9.65	S, 11.04
Encontrado	C, 57.61	H, 4.90	N, 9.47	S, 10.92

2-fenilsulfonilmetilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (52d)

p.f. 103-4 $^{\circ}C$ (Hexano- CH_2Cl_2)

U.V. λ max: 259.5h, 264.5h, 270h nm (ϵ , 3495, 2825, 2830)

I.R.: 1739, 1572, 1428, 1325, 1276, 1157. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 3.97(t, 6H), 4.84(s, 2H), 7.54-7.80(m, 5H), 9.24(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 53.47, 53.51, 65.51, 120.51, 128.68, 129.30, 134.26, 138.51, 159.23, 159.63, 162.51, 163.14, 164.54.

E.M. m/z (%): 319(15, M^+), 285(100), 168(15).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	C, 51.42	H, 4.02	N, 7.99	S, 9.14
Encontrado	C, 51.21	H, 4.00	N, 8.00	S, 9.13

2-(1-acetoxi-1-tiofenil)metilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (56f)

U.V. λ max: 243.5h, 257.5h, nm (ϵ , 10039, 5509)

I.R.: 1740, 1572, 1427, 1304, 1227, 1161, 1088. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 2.21(s, 3H), 3.97(t, 3H), 4.02(s, 3H), 7.30-7.52(m, 5H), 9.18(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 21.14, 53.42, 53.57, 81.93, 120.25, 129.26, 129.34, 130.44, 134.62, 159.51, 163.21, 164.93, 167.92, 169.92.

E.M. m/z (%): 376(10, M^+), 267(10), 225(100), 193(50).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	C, 54.24	H, 4.28	N, 7.44	S, 8.51
Encontrado	C, 54.16	H, 4.32	N, 7.35	S, 8.58

2-(1-acetoxi-1-tiofenil)metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (57d)

U.V. λ max: 224.5h, 243.5h, 272.5h nm (ϵ , 17749, 10212, 3558)

I.R.: 1731, 1587, 1435, 1371, 1296, 1130, 1039. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 1.41(t, 3H), 2.20(s, 3H), 4.43(q, 2H), 7.30-7.49(m, 5H), 9.20(s, 2H).

RMN- ^{13}C , δ : 14.40, 21.20, 62.21, 82.22, 123.03, 129.24, 130.70, 134.45, 158.62, 163.41, 168.22, 170.09.

E.M. m/z (%): 332(15, M^+), 181(100), 153(15), 110(22).

Análisis Elemental

Calculado para $C_{16}H_{16}N_2O_4S$	C, 57.81	H, 4.85	N, 8.43	S, 9.64
Encontrado	C, 57.76	H, 4.86	N, 8.19	S, 9.70

Oxima de 2-formilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (51c).

p.f. 143-4 °C (Hexano- CH_2Cl_2)

U.V. λ max: 265 nm (ϵ , 17786)

I.R.: 3565, 3326, 1738, 1567, 1567, 1545, 1440, 1298, 1162, 1088. cm^{-1}

RMN- 1H , δ : 3.97(t, 3H), 4.01(s, 2H), 8.28(s, 1H), 9.30(s, 1H), 12.00(señal ancha, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 52.75, 52.90, 128.09, 147.03, 158.90, 159.10, 162.76, 162.83, 164.57.

E.M. m/z (%): 239(30, M^+), 209(99), 207(100), 179(70).

Análisis Elemental

Calculado para $C_9H_9N_3O_5$	C, 45.19	H, 3.79	N, 17.56
Encontrado	C, 44.96	H, 3.76	N, 17.31

2-cianopirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (51d).

U.V. λ max: 265 nm (ϵ , 17786)

I.R.: 2252, 1744, 1564, 1547, 1443, 1420, 1365, 1313, 1162, 1086. cm^{-1}

RMN- 1H , δ : 4.01(s, 3H), 4.05(s, 3H), 9.35(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 53.85, 53.90, 114.48, 123.62, 146.18, 159.34, 159.98, 162.05, 163.33.

E.M. m/z (%): 226(10, M^+), 221(15), 191(100), 163(20).

Análisis Elemental

Calculado para $C_9H_7N_3O_4$	C, 48.82	H, 3.19	N, 18.99
Encontrado	C, 48.71	H, 3.21	N, 19.01

2-(1-tiofenil)butilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (56a).

U.V. λ max: 243, 285.5, 297 nm (ϵ , 17544, 3840, 3672)

I.R.: 1736, 1571, 1440, 1425, 1303, 1161, 1087. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 0.92(t, 3H), 1.21-1.62(m, 2H), 1.83-2.29(m, 2H), 3.94(t, 3H), 3.99(s, 3H), 4.50(t, 1H), 7.20-7.33(m, 5H), 9.18(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 13.89, 20.86, 35.93, 53.22, 53.44, 55.06, 119.15, 127.72, 129.00, 132.72, 133.83, 159.24, 159.44, 163.59, 165.38, 174.29.

E.M. m/z (%): 360(75, M^+), 327(100), 251(32), 191(33).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$	C, 59.24	H, 5.66	N, 7.68
Encontrado	C, 59.46	H, 5.64	N, 7.39

2-(1-tiofenil)butilpirimidin-5-caboxilato de etilo (57a)

U.V. λ max: 222, 249h, 283.5 nm (ϵ , 1827, 10841, 24645)

I.R.: 1728, 1587, 1432, 1390, 1293, 1129, 1038. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 0.92(t, 3H), 1.41(t, 3H), 1.21-1.55(m, 5H), 1.98-2.30(m, 2H), 4.37-4.56(m, 3H), 7.19-7.35(m, 5H), 9.17(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 13.67, 14.19, 20.67, 36.11, 54.91, 61.73, 121.93, 127.93, 127.20, 128.76, 131.92, 134.25, 158.20, 163.65, 174.41.

E.M. m/z (%): 316(55, M^+), 283(100), 274(60), 207(42), 179(65).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	C, 64.52	H, 6.37	N, 8.85	S, 10.11
Encontrado	C, 64.50	H, 6.34	N, 8.83	S, 10.14

2-(1-fenilsulfonil)butilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (50g)

U.V. λ max: 246.5h, 258, 262h, 271.5h nm (ϵ , 7016, 3931, 3105, 2766, 1797)

I.R.: 1739, 1570, 1448, 1425, 1308, 1152, 1086. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 0.89(t, 3H), 1.12-1.35(m, 2H), 2.22-2.51(m, 2H), 3.98(s, 6H), 4.67-4.73(m, 1H), 7.45-7.70(m, 5H), 9.25(s, 1H).

E.M. m/z (%): 361(15, M^+), 328(52), 299(100), 251(34).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	C, 55.10	H, 5.13	N, 7.14	S, 8.17
Encontrado	C, 55.40	H, 5.32	N, 6.98	S, 8.27

2-(1-tiofenil-1-metil)etilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (56c).

U.V. λ max: 246h, 292.5. nm (ϵ , 9465, 2630)

I.R.: 1737, 1572, 1441, 1423, 1303, 1170, 1084. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 1.80(s, 6H), 3.94(t, 3H), 3.97(s, 3H), 7.07-7.36(m, 5H), 9.15(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 27.45, 52.98, 53.11, 53.89, 118.06, 128.48, 129.14, 131.35, 136.94, 158.64, 158.80, 163.48, 165.41, 176.19.

E.M. m/z (%): 346(40, M^+), 237(100), 205(45), 177(60).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	C, 58.19	H, 5.31	N, 7.98
Encontrado	C, 58.37	H, 5.22	N, 7.90

2-(1-tiofenil-1-metil)etilpirimidin-5-carboxilato de etilo(57b)

U.V. λ max: 246.5h, 286.5. nm (ϵ , 9153, 2393)

I.R.: 1726, 1589, 1548, 1429, 1387, 1368, 1292, 1154, 1128. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 01.42(t, 3H), 1.81(t, 6H), 4.43(q, 2H), 7.10-7.36(m, 5H), 9.16(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 14.46, 28.05, 54.35, 61.94, 121.67, 128.67, 132.15, 137.02, 157.89, 164.08, 176.85.

E.M. m/z (%): 302(25, M⁺), 257(5), 193(100), 165(58).

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	C, 63.54	H, 5.99	N, 9.26	S,
10.60				

Encontrado	C, 63.49	H, 6.10	N, 9.19	S,
10.68				

2-Etilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (50h)

U.V. λ max: 224.5h, 248, 257.5 nm (ε, 9674, 2979, 2446)

I.R.: 1737, 1574, 1550, 1431, 1303, 1162, 1088. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 1.39(t, 3H), 3.09(q, 2H), 3.95(s, 3H), 4.02(s, 3H).

2-[1-tiofenil-(2-etoxicarboniletil)]pirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (56b).

U.V. λ max: 224h, 247h, 289 nm (ε, 14250. 9990, 2435)

I.R.: 1734, 1571, 1549, 1441, 1426, 1375, 1302, 1161, 1089. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 1.16(t, 3H), 3.05(ABX, J=6Hz, J= 16Hz, 1H), 3.34(ABX, J=10 Hz, J= 16 Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.06(q, 2H), 4.88(ABX, J=6 Hz, J= 10 Hz, 1H); 7.23-7.36(m, 5H), 9.16(s, 1H).

E.M. m/z (%): 404(100, M⁺), 331(30), 249(18).

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	C, 56.42	H, 4.98	N, 6.92	S,
7.92				

Encontrado	C, 56.25	H, 5.01	N, 6.83	S,
7.70				

2-(1-tiofenil-3-metoxicarbonil)propilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (56d).

U.V. λ max: 248h, 285.5 nm (ϵ , 11043, 2379)

I.R.: 1738, 1571, 1548, 1440, 1425, 1302, 11162, 1087. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 2.37-2.57(m, 4H), 3.66(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.53(t, 1H), 7.16-7.40(m, 5H), 9.20(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 28.52, 31.65, 51.85, 53.22, 53.41, 54.51, 119.27, 128.07, 129.05, 133.19, 132.97, 159.29, 159.45, 163.43, 165.22.

E.M. m/z (%): 404(100, M^+), 373(38), 331(43).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	C, 56.42	H, 4.98	N, 6.92	S,
	7.92			

Encontrado	C, 56.52	H, 4.97	N, 6.84	S,
	7.78			

2-(1-tiofenil-3-metoxicarbonil)propilpirimidin-5-carboxilato etilo (57c).

I.R.: 1733, 1587, 1427, 1299, 1132. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 2.37-2.53(m, 4H), 3.64(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.53(t, 1H), 7.14-7.36(m, 5H), 9.17(s, 1H).

4-tiofenil-4(3,4-bismetoxicarbonilpirimidin-2-il)heptan-1,7-dioato de dimetilo (56e)

U.V. λ max: 247h, 289h nm (ϵ , 8225, 2285)

I.R.: 1736, 1572, 1545, 1440, 1302, 1162, 1090. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 2.44(m, 8H), 3.66(s, 6H), 3.96(s, 3H), 3.97(s, 3H), 7.06-7.39(m, 5H), 9.17(s, 1H).

E.M. m/z (%): 490(18, M^+), 459(20), 381(100), 349(85), 275(50).

Análisis Elemental

Calculado para C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₈ S	C, 56.31	H, 5.34	N, 5.71	S,
6.53				
Encontrado	C, 56.20	H, 5.25	N, 5.88	S,
6.32				

2-(trans-buten-1-il)pirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (51e)

U.V. λ max: 270 nm (ϵ , 23537)

I.R.: 1734, 1651, 1570, 1426, 1300, 1205, 1162, 1087. cm⁻¹

RMN-¹H, δ : 1.55(t, 3H), 2.38(qd, J= 2 Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 4.02(s, 3H), 6.63(dt, ABX₂, J= 6.5 Hz, J= 15.5 Hz, 1H), 9.18(s, 1H).

RMN-¹³C, δ : 12.51, 26.03, 52.94, 53.31, 117.84, 127.60, 148.88, 159.24, 159.37, 163.67, 165.71, 167.15.

E.M. m/z (%): 250(60, M⁺), 235(25), 190(35), 160(38), 132(100).

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄	C, 57.59	H, 5.64	N, 11.20
Encontrado	C, 57.02	H, 5.68	N, 10.75

2-acetoximetilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (50i)

U.V. λ max: 252h nm (ϵ , 2289)

I.R.: 1740, 1574, 1554, 1433, 1303, 1275, 1162, 1088. cm⁻¹

RMN-¹H, δ : 2.23(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.02(s, 3H), 5.39(s, 2H), 9.26(s, 1H).

RMN-¹³C, δ : 20.59, 53.08, 53.31, 65.35, 120.08, 158.89, 159.26, 163.13, 164.89, 168.07, 170.38.

E.M. m/z (%): 258(8, M⁺), 237(20), 194(40), 178(50).

Análisis Elemental

Calculado para C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₆ .1/5 AcOEt	C, 49.59	H, 4.80	N, 9.81
---	----------	---------	---------

Encontrado

C, 49.91 H, 4.83 N, 10.13

2-n-butilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo(50c)

U.V. λ max: 225.5h, 258.5h nm (ϵ , 11480, 2610)

I.R.: 1738, 1571, 1549, 1442, 1425, 1303, 1162, 1087. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 0.96(t, 3H), 1.42(s, 2H), 1.84(q, 2H), 3.07(dd, J=8 Hz, 2H), 3.96(s, 3H), 4.03(s, 3H), 9.21(s, 1H).

RMN- ^{13}C , δ : 13.77, 22.42, 30.48, 39.29, 52.92, 53.26, 118.57, 158.95, 163.64, 165.51, 175.02.

E.M. m/z (%): 252(15, M^+), 210(100), 178(45), 134(55).

Espectro de masa de alta resolución

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ 252.1110

Encontrado 252.1114

2-n-butilpirimidin-5-carboxilato de metilo (58a)

U.V. λ max: 250h, 285h nm (ϵ , 2819, 463)

I.R.: 1731, 1593, 1554, 1430, 1300, 1133, 1041. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 0.95(t, 3H), 1.41(s, 2H), 1.82(q, 2H), 3.03(t, 2H), 3.97(s, 3H), 9.19(s, 1H).

E.M. m/z (%): 194(10, M^+), 165(25), 152(100), 121(18).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/20 \text{AcOEt}$ C, 61.68 H, 7.31 N, 14.10

Encontrado C, 61.89 H, 7.19 N, 13.97

2-isopropilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo (50e)

U.V. λ max: 223.5h, 248h, 257h, nm (ϵ , 9818, 3143, 2594)

I.R.: 1737, 1574, 1528, 1303, 1166, 1089. cm^{-1}

RMN-¹H, δ: 1.38(d, 6H), 3.33(q, 1H), 3.96(s, 3H), 4.03(s, 3H), 9.22(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 21.41, 37.88, 52.95, 53.28, 118.50, 159.03, 163.66, 165.70, 178.91.

E.M. m/z (%): 238(38, M⁺), 223(100), 206(90), 120(70).

Calculado para C₁₁H₁₄N₂O₄ C, 55.45 H, 5.92 N, 11.75

Encontrado C, 55.79 H, 5.45 N, 11.35

2-isopropilpirimidín-5-carboxilato de metilo (58b)

I.R.: 1734, 1565, 1529, 1305, 1160, 1089. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 1.38(d, 6H), 3.31(q, 1H), 3.98(s, 3H), 9.21(s, 2H).

RMN-¹³C, δ: 21.49, 37.92, 52.48, 121.26, 158.09, 164.45, 179.14.

E.M. m/z (%): 180(22, M⁺), 165(100), 152(22).

Análisis Elemental

Calculado para C₉H₁₂N₂O₂ C, 59.98 H, 6.71 N, 15.54

Encontrado C, 60.11 H, 6.83 N, 15.27

2-(2-metoxicarboniletil)pirimidín-4,5-dicarboxilato de dimetilo (50d).

U.V. λ max: 250.5h , 258.5 nm (ε, 2914, 2460)

I.R.: 1735, 1574, 1551, 1431, 1304, 1162, 1088. cm⁻¹

RMN-¹H, δ: 1.23(t, 3H), 2.92(t, 2H), 3.40(s, 2H), 3.95(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.13(c, 2H), 9.20(s, 1H).

RMN-¹³C, δ: 14.08, 31.25, 33.28, 52.94, 53.21, 60.49, 118.84, 158.84, 158.94, 163.48, 165.31, 172.36, 172.73

E.M. m/z (%): 296(38, M⁺), 265(35), 251(78), 223(100).

Análisis Elemental

Calculado para C₁₃H₁₆N₂O₆. C, 52.96 H, 5.44 N, 9.45

Encontrado C, 52.73 H, 5.42 N, 9.28

2-(3-metoxicarbonilpropil)pirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo(50f)

U.V. λ max: 229h, 234.5, 255 nm (ϵ , 2037, 1467, 386)

I.R.: 1733, 1592, 1555, 1432, 1300, 1132, 1041. cm^{-1}

RMN- ^1H , δ : 2.23(q, 2H), 2.46(t, 2H), 3.13(t, 2H), 3.71(s, 3H), 4.01(s, 3H), 9.23(s, 1H).

6.-CONCLUSIONES

En este trabajo se desarrollaron las síntesis de varios tipos de 1,3 diazabutadienos los cuales presentan como característica estructural la de poseer un grupo saliente en la posición 4. La presencia de este grupo es muy útil, tanto para la regioquímica de la reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ con dienofilos derivados de acetilenos deficientes de electrones simétricos o asimétricos, como para en el paso de la aromatización a los derivados de las pirimidinas.

Este tipo de 1,3 diazadienos se prepararon en dos formas que son:

- a) Forma protegida. N-metoxicarbonilacilbenzamidinas 7, 1-terbutoxicarbonil-4 dimetilamino- 1,3,diazabutadienos 28.
- b) Forma libre. 4-tiometil-1,3 diazabutadieno 35, 2- triclorometil-4 dimetilamino- 1,3 diazabutadienos 43.

La característica principal de los 1,3- diazabutadienos protegidos es que reaccionan con el acetilendicarboxilato de dimetilo y en algunos casos con el propiolato de etilo bajo condiciones de termólisis a temperaturas altas para producir dihidropirimidinas como cicloaductos los cuales se aromatizan bajo las condiciones de reacción dadas.

Los 1,3- diazabutadienos libres como 35 y 43 son aislables y relativamente estables, y reaccionan en condiciones suaves con acetilenos deficientes de electrones dando derivados de pirimidinas en rendimientos que van de regulares a excelentes.

La fácil generación de los 1,3-diazadienos que se prepararon en este trabajo nos permite entender las propiedades y reacciones que presentan.

Se mostró que las 2-triclorometilpirimidinas 44 son útiles precursores de una gran variedad de derivados de pirimidinas 2 sustituidas

7.-BIBLIOGRAFIA

- 1.- Diels, O., Alder, K. *Ann.* 1928, 460, 98. Diels, O.; Alder, K. *Chem. Ber.* 1929, 62, 2087. Farmer, E. H.; Warren, F. L. *J. Chem. Soc.* 1929, 897.
- 2.- Berson J. A. *Tetrahedron* 1992, 48, 3.
- 3.- Yates, P.; Eaton, P.; *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 4436. Williamson, K. L. ; Hsu, Y. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 7385. Inukai, T.; Kojima, T.; *J. Org. Chem.* 1970, 35, 1342. Danishefsky, S.; Pearson, W. H. Harvey, D. F. ; Maring, C. J Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1256. De Cuseti, P.F. , Olofson R.A. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1409. Grieco, P. A. ; Nunes, J. J.; Gaul, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4595.
- 4.- Le Noble, W.J. Kelm, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 841. Le Noble, W.J. Asano, T. *Chem. Rev.* 1978, 78, 407.
- 5.- Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1980, 19, 779.
- 6.- Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 4092. Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* 1975, 8, 361.
- 7.- Woodward, R.B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry* 1970, Academic Press, New York, p. 45.
- 8.- Koppel, G. A.; Kinnick, M. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975. 473.
- 9.- Paquette, L. A.; Moerck, R. E.; Harirchian, B.; Magnus, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 1597.
- 10.- Davis, A. P.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 639.
- 11.- Paquette, L.A.; Williams, R.V. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 4643.
- 12.- Truce, W. E.; McManimie, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 5745. Parham, W. E. ; Heberling, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 1175. De Lucchi, O. Modena, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 914. Matsumoto, K.; Uchida, T.; Ikemi, Y.; Tanaka, T.; Asahi, M.; Kato, T.; Konishi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*,

- 1987, 60, 3645.
- 13.- Gillard, M.; T'Kint, C.; Sonveaux, E.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 5837. Jung, M.E.; McCombs, C.A. Takeda, Y; Pan, Y.G. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 6677.
- 14.- Boger, D.L. Weinreb, S.M. *Hetero Diels-Alder methodology in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, 1987, p
- 15.- a)Boger, D.L. ; Kasper, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 1517. Boger, D. L.; Curran, T.T. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5439. Boger, D.L.; Corbett, W.L.; Curran, T.T.; Kasper, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1713. Boger, D.L.; Corbett, W.L.; Wiggins, J. M. *J. Am. Chem.Soc.* 1990, 55, 2999. 15.- b) Sisti N.J. Fowler F.W.; Grierson D.S. *Synlett* 1991, 816.
- 16.- a) Huang, J.C.; Fowler, F.W. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2719. 16.- b) Glichrist T.L.; Rocha Gonzalves, A.M.; Pinho de Melo, T.M.V. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4097.
- 17.- a) Gomper R.; Heinemann, U.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 216.
- 17.- b) Gomper R.; Heinemann, U.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1981, 20, 296.
- 18.- Demoulin A.; Gorissen H.; Hesbain-Frisque A. M.; Ghosez L. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 4409.
- 19.- Gomper R.; Heinemann, U.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 217
- 20.- Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.* 1981, 14, 400.
- 21.- Sainte F.; Serckx-Poncin B.; Hesbain-Frisque A.M.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 1428.
- 22.- Schaefer, F.C. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3608. Yanagida, S.; Ohoca, M.; Okahora, M.; Komori, S. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2972.
- 23.- Yanagida S.; Hayama, H.; Komori, S.; *J. Org. Chem.* 1969, 34, 4180. 23.- Schaefer F.C.; Peters,G.A.; *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2778.
- 24.- Crook, S.; Sykes, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1977, 1791.

- 25.- Dauben W. G. ; Kozikowski, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 3664.
 Hunter, D.H.; Sim, S.K. *Can. J. Chem.* 1972, 50, 669. Hunter, D.H.; Sim, S. K.
Can. J. Chem. 1972, 50, 678. VanEldik, R.; Asano, T.; Le Noble, W. *J. Chem. Rev.* 1989, 89, 549.
- 26a.- Rossi, E.; Stradi, R.; Visentin, P. *Tetrahedron* 1990, 46, 3581.
- 26b.- Rossi, E.; Calentano, G.; Stradi, R.; Visentin, P. *Tetrahedron* 1990, 31, 903.
- 27.- Matsuda, I.; Itoh, K.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1972, 1678.
- 28a.- Pinner, A ; *Chem. Ber.* 1889, 22, 1600.
- 28b.- Pinner, A. ; *Chem. Ber.* 1890, 23, 2923.
- 29.- Kunckell, F.; Bauer, R. *Chem. Ber.* 1901, 34, 3029.
- 30.- Ley, H.; Müller, F. *Chem. Ber.* 1907, 40, 2950.
- 31.- Cooper, F. C.; Partridge, M. W.; Short, W. F. *J. Chem. Soc.* 1951. 391.
- 32.- Peak, D. A. *J. Chem. Soc.* 1952, 215.
- 33.- Tolmacheva, G. M.; Krukovskii S. P.; Berman, E. L.; Ponomarenko, *Ser. Khim.* 1976, 9, 1963. *Chem. Abstr.* 1977, 86, 88663c.
- 34.- Matsuda, I.; Yamamoto, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1976, 1523. Matsuda, I.; Itoh, K.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1972, 1678.
- 35.-a) Mazumdar S.N. Ibnusaud I.; Mahajan, M.P. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 5875.-b) Mazumdar S.N. Ibnusaud I.; Mahajan, M.P. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2641. c) Mazumdar S.N. Mahajan, M.P. *Synthesis* 1990, 417.
- 36.- Luthardt, P.; Wurthwein, E.U. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 921.
- 37.- Mazumdar S.N. Mahajan, M.P. *Tetrahedron* 1991, 47, 1473.
- 38.- Mazumdar S. N.; Mukherjee, S.; Sharma A. K.; Sengupta, D.; Mahajan, M.P. *Tetrahedron* 1994, 50, 7579.
- 39.- Sain B.; Singh S.P. ; Sandhu J.S.; *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 5151. Sain B.; Singh S.P.; Sandhu J. S.; *Tetrahedron* 1992, 48, 4567.

- 40.-Barluenga J.; Tomás, M.; Ballesteros A.; López, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4573. Barluenga J.; Tomás, M.; Ballesteros A.; López, L.A. *Heterocycles* **1994**, 37, 1109. Barluenga J.; Tomás, M.; Ballesteros A.; López, L.A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4573.
- 41.- Mosti,L.; Menozzi, G.; and Schenone P.; *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, 20, 649. Schenone P.; Sans Sebastianiano L.; Mosti,L.; *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 295.
- 42.- Neunhoeffler H.; Werner G.; *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1190
- 43.- Yurugi S.; Hieda, M.; Fushimi, T.; Kawamatsu Y.; Sugihara H.; Tomimoto M. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, 20, 1513.
- 44.- Friessen, A.E. ; Marcelis, A. T. ; Van Der Plas, H. C. *Tetrahedron* **1989**, 45, 803.
- 45.- Ibnusaud, I.; Padma Malar,E.J.; Sundaram N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7357.
- 46.- Pielartzik, H., Irmisch-Pielartzik, B.; Eicher, T. In Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, G. Theime, Stuttgart, **1985**; Teil I, Vol. E5, p. 813. Benson, R. E.; Cairns, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2115. Brederick, H.; Effenberger, F.; Simchem, G. *Chem. Ber.* **1963**, 96, 1350. Price, C. C.; Campbell, K. N.; McBride, R. *Organic Syntheses*; **1962**; Coll. Vol. IV p 588.
- 47.- Fuchigami, T.; Odo, K. *Bull.Soc.Chim. Jpn.* **1976**, 49, 3607.
- 48.- Ong-Chua, S.; Cook, M. J.; Katritzky, A.R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II.* **1974**, 546.
- 49.- Grundmann, C.; Schwennicke, L.; Beyer, E. *Chem.Ber.* **1954**, 87, 19.
- 50.- Brederick, H.; Effenberger, F.; Hofmann, A.; Hajek, M. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 825..
- 51.- Cherkasov, V.; Dashevskaya, T. A. *Ukr. Khim. Zh.* **1973**, 39, 1155. *Chem. Abstr*, **1974**, 80, 47616x.
- 52.- Fieser, L. F.; Fieser M. *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley: New York, **1967**; Vol.2 p 10. Muramatsu, L.; Murakami. M.; Yoneda,T; Hagitani, A. *Bull.*

- Chem. Soc. Jpn. 1965, 38, 244.
- 53.- Grundmann, C.; Ulrich, H.; Kreutzberger, A. *Chem. Ber.* 1953, 86, 181.
- 54.- Bredereck, H.; Effenberger, F.; Hofmann, A. *Chem. Ber.* 1963, 96, 3265.
- 55.- Pyman, R.L. *J. Chem. Soc.* 1924, 3359.
- 56.- Borch, R. F. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 627.
- 57.- Alanine, A. I.; Fishwick, W. G.; Szantay, C. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 6572.
- 58.- Suydam, F. H.; Greth, W. E. Langerman, N. R. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 292.
- 59.- Steglich W.; Buschmann, E.; Hollitzer O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1974, 13, 533.
- 60.- Wolfgang W.; Krohn J. *Liebigs Ann. Chem.* 1973, 476.
- 61.- Kay, I. T.; Streeting, I. T. *Synthesis* 1976, 38.
- 62.- Matsuda, I.; Itoh, K.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 1070.
- 63.- Nyquist, H. L.; Davenport, D. A.; Han, P. Y.; Shih, J. G.; Speechly, T. G. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1449. Brown, A. C.; Carpino, L. A. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1749. Speziale, A. J.; Smith, L. R. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3742.
- 64.- Steglich W.; Buschmann, E.; Gansen G.; Wilschowitz, L. *Synthesis* 1977, 252.
- 65.- Schwenkwr, G.; Bosl, K. *Pharmazie* 1969, 24, 653. Prevorsek, D.; *J. Phys. Chem.* 1962, 66, 769.
- 66.- Katritzky, A. R.; Yousaf, T. I. *Can. J. Chem.* 1986, 64, 2087.
- 67.- Beak P.; Siegel, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 3601. Dunn, G. E.; Lawler, E. A.; Yamashita, A. B. *Can. J. Chem.* 1977, 55, 2478.
- 68.- Hamprecht, G. *Ger. Offen.* DE 3,134,144. *Chem. Abstr.* 1983, 99, 5226g.
- 69.- Anderson, G. W.; Callahan, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 3359.
- 70.- Green, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in organic Synthesis*, 2nd. Ed. J. Wiley & Sons Inc. : New. York, 1991, p. 327.
- 71.- Bozhkova, N.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* 1989, 72, 825.

- 72.- Vemishetti, P.; Leiby, R. W.; Abushanab, E.; Panzica, R. P. *J. Heterocyclic Chem.* 1988, 25, 651. Gómez, E.; Avendaño C.; McKillop, A. *Tetrahedron* 1986, 42, 2625.
- 73.- Yoshimura, J.; Fujimori, K.; Sugiyama, Y.; Ando, H. *Bull.Soc.Chim. Jpn.* 1971, 44, 3131.
- 74.- Schaefer, F. C.; Peters, G. A. *J.Org.Chem.* 1961, 26, 412.
- 75.- Reetz, M. T. ; Chatziiosifidis, I.; *Synthesis*, 1982, 330.
- 76.- Kirchmeyer, S.; Mertens, A.; Arvanaghi, M.; Olah, G. *Synthesis* 498. Utimoto, K.; Wakabayashi, Y.; Shishiyama, Y. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 4279.
- 77.- En CCl_4 a 31°C , El isobutileno tiene absorciones a 1.68 ppm y en 4.63 ppm.
Rumens, F.H.A.; Lomas, J.S.; Tiflon, B.; Coupry, C. ; Lumbroso-Bader, N. *Org. Magn. Reson.* 1982, 19, 35.
- 78.- Reynaud, P.; Moreau, R. C. ; Hong Thu, N. *Recuil*, 1961, 1968.
- 79.- Meslin, J. C.; Quiniou, H. *Tetrahedron* 1975, 31, 3055.
- 80.- Lin, Y.L. ; Lang, S. A.; Petty, S. R. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 3750. Lin, Y. L. ; Seifert, C. M., Kang, S. M.; Dusza, J. P. Lang, S.A. *J. Heterocyclic Chem.* 1979, 16, 1377. Meslin, J.C.; Quiniou, H. *Synthesis* 1974, 298.
- 81.- Clesse, F.; Quiniou, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1969, 1940. Wolfgang, W.; Proll, T. *Synthesis* 1979, 941.
- 82.- Cava, M.P.; Levinson, M.I. *Tetrahedron* 1985, 41, 5087.
- 83.- Mayer, R.; Scheithauer, *J. Prakt. chem.* 1963, 21, 214. Viola, H.; Mayer, R. *Z. chem.* 1975, 15, 348.
- 84.- Kjaer, A. *Acta chem. Scand.* 1950, 4, 1347.
- 85.- Hedgley, E. J.; Fletcher, H.G. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 1282. Mayer, R.; Scheithauer, S. *Chem. Ber.* 1965, 98, 829.
- 86.- Taylor, E.C.; Zoltewicz, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 2656.

- 87.- Goerdeler, J.; Porrmann, H. *Chem. Ber.* 1962, 95, 627. Goerdeler, J.;
Porrmann, H. *Chem Ber.* 1961, 94, 2856.
- 88.- Walter, W. ; Meyer, H. W.; Lehmann, A. *Liebigs Ann. Chem.* 1974, 765.
- 89.- De Lucchi, O.; Lucchini, V. Pasquato, L.; Modena, G. *J.Org. Chem.* 1984,
49, 596. Walter, W.; Krohn, J. *Lebigs Ann. Chem.* 1973, 443.
- 90.- Walter, W.; Meyer, H. W. *Liebigs, Ann. Chem.* 1975, 19.
- 91.- Pinner, A. *Chem. Ber.* 1889, 22, 1600: Walther, R. Gossmann, R. *J. Prakt.*
Chem. 1908, 78, 478: Wheeler, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1901, 20, 481.
- 92.- McDonald, R.M.; Krueger, R.A. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 488.
- 93.- a) Bredereck, H.; Effenberger, F.; Hofmann, A. *Chem. Ber.* 1964, 97, 61.
b) H. Merwein, H.; Florian, W.; Schon, N.; Stopp, S. *Ann.* 1961, 641.
- 94.- Caronna, S.; Migliara, O.; Petruso S.; *Heterocycles* 1986, 24, 1377.
- 95.- Crossland, I.; Grevil, F. *Acta Chem. Scand., Ser. B* 1981,B 35, 605.
- 96.- *The Chemistry of Amidines and Imidates*; Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons:
New York, 1975;
- 97.- Dachlauer, K. Ger. Patent 671, 785, 1939, Chem. Abstr.1939, 33, 6345¹ Albert,
A.; Paal, B. *Chem. Ind.* 1974, 874.
- 98.- Hanessian S.; Moralioglu, E. *Can. J. Chem.* 1972, 50, 233.
- 99.-Sheehan, J. C.; Gilmont, E. R. *Organic Syntheses*; 1962; Coll. Vol. IV p 813.
Cheng, T-S; Lupo, A.T.; Fowler, F.W. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7696.
Teng, M.; Fowler, F.W. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2481.
Teng, M. Fowler, F.W. *J.Org. Chem.* 1990, 55, 5646.
- 100.- Danishefsky S. ; Prisbylla, M. P. ; Hiner, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100,
2918.
- 101.- Paquette, L. A.; Carr, R. V. *Organic Syntheses*; 1985; Vol. 64 p 157.
- 102.- Matterstock, H.; Jensen, H.; Ger. Patent. 1, 168, 896 (1964); *Chem. Abstr.*
1964, 61, 6991f.

- 103.- Jentzsch, W.; Seefelder, M. *Chem. Ber.* 1965, 98, 1342. Seckinger, K.
Helv. Chim. Acta 1980, 63, 1958. Taylor, E. C.; Ehrhart, W. *J. Org. Chem.*
1963, 28, 1108.
- 104.- Kantlehner, W.; Maier, T.; Kapassakalidis, J. J, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 70.
- 105.- Kantlehner, W.; Haug, E.; Frick, W. *Synthesis* 1984, 358. Stetter H.; Hunds,
A.; *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 1577.
- 106.- Kantlehner, W. *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 1448.
- 107.- Dainter, R. S.; Suschitzky, H.; Wakefield, B.J. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25,
5693. Dainter, R. S.; Jackson T.; Abdirahman H. H. Suschitzky, H.; Wakefield,
B. J. Hughes, N.; Nelson, A. J. Varvounis, G. *J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans. I*
, 1989, 283.
- 108.- Holan, G.; Samuel, E.L. Ennis, B.C.; Hinde, R. W. *J. Chem. Soc. (C)*, 1967,
20.
- 109.- Cohen, A.; Thom, E.; Bendich, A. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3545.
- 110.- Baltzly, R.; Phillips, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 261.
- 111.- Shapiro, S. L.; Overberger, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 97.
- 112.- Atanassova, I. A.; Patrov, J. S.; Ognjanova, V. H.; Mollov, N.M. *Synth.*
Commun. 1990, 20, 2083.
- 113.- Hilbert, G. E.; Jansen, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1934, 56, 134. Langley,
B.W. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 2136.
- 114.- Brown, D. J. Waring, P. *Aust. J. Chem.* 1974, 27, 2251.
- 115.- Guzman A.; Romero, M.; Talamás, F.X. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3449.
- 116.- Kerber, R. C. ; Urry, G. W. ; Kornblum, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 86,
4520.
- 116.- Advanced Organic Chemistry Jerry March, Wiley Interscience. 1992, p. 307.
- 117.- Kornblum, N.; Davies T. M., Earl G. W.; Greene, G. S.; Holy, N. L.; Kerber.
R. C. ; Musser, M. T., Snow, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 725.

- 118.-Kornblum, N.; Davies T. M., Earl G. W.; Greene, G. S.; Holy, N. L. ;
Manthey, J.W.; Kerber. R. C.;Musser, M. T., Snow, D. H. *J. Am.Chem. Soc.*
1967, 89, 5714. Kornblum, N.; Davies T. M., Earl G. W.; Holy, N. L. ;
Manthey, J. W.; Musser, M. T.; Swiger R. T. *J. Am.Chem. Soc.* 1968, 90, 6219.
- 119.-Kornblum, N.; Michael, R. E.; Kerber. R. C. *J. Am.Chem. Soc.* 1966, 88,
5660.
- 120.- Kornblum, N.; Earl G. W.; Holy, N. L. ; Manthey, J. W.; Musser, M. T., Snow,
D. H.; Swiger R.T. *J. Am.Chem. Soc.* 1968, 90, 6221.
- 121.- Kornblum, N. ; Stuchal, F.W. *J.Am.Chem.Soc.* 1970, 92, 1804. Kornblum,
N. ; Swiger, R. T.; Earl, G. W.; Pinnick, H. W.; Stuchal, F. W. *J.Am.Chem.Soc.*
1970, 92, 5513.
- 122.- Ballester, M.; Molinet, C. ; Rosa, J. *Tetrahedron* 1959, 6, 109.
- 123.- Borowitz, I. J.; Virkhaus, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2183.
- 124.- Schonberg, A.; Iskander, Y. *J. Chem. Soc.* 1942, 90.
- 125.- Batterham, T.J.; Brown, D.J. Paddon-Row, M.N. *J. Chem. Soc. (B)*, 1967,
171.
- 126.- Herz, W.; Murty, D.R.K. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 418.
- 127.- Sugihara, H.; Tanikaga,R.; Kaji, A. *Synthesis* 1978, 881.
- 128.- Salomaa, P. *Org. Reactions* capitulo 3. vol p. 177. Parham, W. E.; Edwards,
D. *J.Org.Chem.* 1968, 33, 4150.
- 129.- Wasserman, H. H.; Mariano, P. S. ; Keehn, P. M. *J. Org. Chem.* 1971, 36,
1765.
- 130.- Fetizon, M.; Jurion, M. *J.Chem.Soc., Chem. Commun.* 1972, 382.130
- 131.-Mamaev, V. P.; Gracheva, E. A. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1971, 7, 838,
Chem. Abstr. 1972, 76, 24308b.
- 132.-Narasaka, K.; Sakashita, T.; Mukaiyama, T. *Bull.Soc.Chim.Jpn.* 1972, 45,
3724.

- 133.- Vedejs, E.; Fuchs, P.L. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 366. Bristow, N.W., Lythgoe, B. *J. Chem. Soc.* 1949, 2309.
- 134.- Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Kamio, K.; Takei, H. *Chem. Lett.* 1972, 237.
- 135.- Wolfrom, M.L. *J. Am. Chem. Soc.* 1929, 51, 2188.
- 136.- Samaddar, A. K.; Tsunehisa, C., Kobayashi, Y.; Sato, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1985, 329.
- 137.- Cossy, J. *Synthesis* 1987, 1113.
- 138.- Ellison, R. A.; Lukenbach, E. R.; Chiu, C. W. *Tetrahedron Lett.* 1975, 499.
- 139.- Tufariello, J.J.; Winzenberg, K. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1645.
- 140.- Olah, G. A.; Keumi, T. *Synthesis* 1979, 112.
- 141.- Carotti, A.; Campagna, F. *Synthesis* 1979, 56.
- 142.- Cava, M.P.; Lakshmikanthan, M.V. ; Mitchell, M.J. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2665.
- 143.- Hill, M. E. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 1115
- 144.- Cohen, S.; Dinar, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 3195.
- 145.- Nakono, I.; Ohkawa, K.; Matsumoto, H.; Nagai, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 808.
- 146.- Trost, B. M.; Bridges, A. J. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 2014.