

00570
A
9/



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

NUEVO METODO DE PREPARACION DE TIOLACTONAS
POR OXIDACION DE TIOFENOS TRISUSTITUIDOS :
SINTESIS DE LA 3,5-DIMETIL-4-METOXI-3-TIOLEN-2-ONA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(FARMACIA, QUIMICA FARMACEUTICA)

P R E S E N T A :
Q.F.B. TERESA HERNANDEZ QUIROZ

MEXICO. D. F.

1990

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

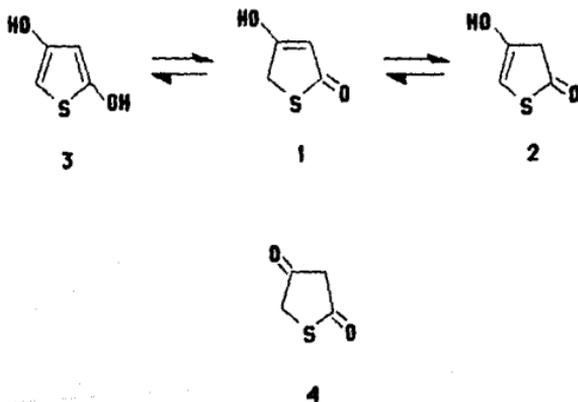
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

CONTENIDO

	página.
I. INTRODUCCION.	1
II. ESTRATEGIA SINTETICA	4
III. RESULTADOS Y DISCUSION	8
IV. PARTE EXPERIMENTAL	40
V. CONCLUSIONES	57
VI. BIBLIOGRAFIA	58
VII. ESPECTROS	80

I. INTRODUCCION

La primera 4-hidroxitiolectona o ácido tioletrónico 1, fué sintetizado por E. Benary¹ en 1913. A partir de entonces su estudio se orientó principalmente a sus propiedades de tipo tautomérico,^{2,3} encontrándose que las 4-hidroxitiolectonas 1 y 2 también llamadas 4-hidroxi-3-tiofen-2-one y 4-hidroxi-4-tiofen-2-one corresponden a la forma tautomérica de los 2,4-dihidroxitiofenos 3. No obstante se ha comprobado la existencia de la forma tautomérica 4, siendo esta la única que se ha aislado en estado sólido.⁴



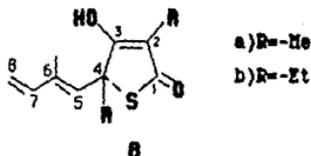
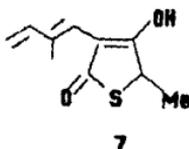
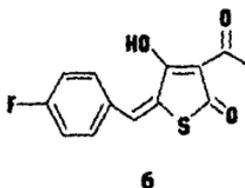
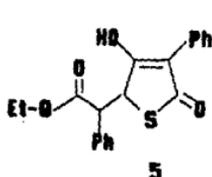
Recientemente se ha desarrollado la química de estas 4-hidroxitiolectonas, debido al aislamiento de productos naturales y a la preparación de compuestos por diferentes métodos que, además de poseer dicha funcionalidad presenten actividad farmacológica. Como ejemplo de ello se tienen los siguientes:

- El ácido tiouvpínico 5, antiinflamatorio,⁵
- El 5-(p-fluor-bencilideno)-3-(1-oxo-etil)-4-hidroxitiolectona 6,

citotóxico y antialérgico.⁶

- El 3-(2-metil-1,3-butenodienil)-5-metil-4-hidroxitioactona 7, herbicida.⁷

- La TLM 8a y TTM 8b, antibióticos.⁸



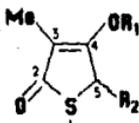
a) R=Me
b) R=Et

Estructuralmente estos fármacos son muy diferentes a las sustancias antiinflamatorias, citotóxicas, antialérgicas, herbicidas y antibióticas tradicionalmente conocidas, sin embargo presentan actividad farmacológica relacionada, lo cual abre la posibilidad de sintetizar nuevos productos análogos, permitiendo ampliar el estudio químico-biológico de estos 4-hidroxitioactonas.

En particular la TLM 8a y TTM 8b, son antibióticos producidos por actinomicetos del género *Nocardia*, descritos recientemente por investigadores japoneses⁸ (1992). La TLM presenta actividad antibacteriana de amplio espectro, siendo principalmente activa contra *Salmonella*, *Serratia* y *Bacteroides*; estructuralmente es una molécula polifuncionalizada que se ha identificado por espectroscopía de RMN¹H, IR, UV, espectrometría de masas y difracción de rayos X, como el (4S)-(2E, 5E)-2, 4, 6-trimetil-3-hidroxi-2, 5, 7-octatrieno-4-

tolido.⁹ Por otro lado su análogo estructural, la TTM a diferencia de la TLM presenta actividad antibacteriana selectiva contra *Bacteroides fragilis*.

Como parte del proyecto encaminado a la síntesis de análogos a la TLM se ha pensado en la síntesis de tiolectones de estructura general **9** esto es, tiolectones que presenten los principales grupos de la TLM como son: el núcleo tiolectone, la función oxigenada en la posición 4 del anillo (ya sea libre o protegida), el metilo en la posición 3 y proyectando el cambio de grupos en la posición 5.



9

- a) $R_1 = R_2 = -Me$
- b) $R_1 = -Me$,
 $R_2 = -CH_2OH$
- c) $R_1 = -Me$,
 $R_2 =$ 
- d) $R_1 = -CH_2SiMe_3$,
 $R_2 = -Me$
- e) $R_1 = -CH_2OMe$,
 $R_2 = -Me$

Así teniendo en cuenta que los tiolectones en general son la forma tautomérica de los hidroxitiofenos, el objetivo principal del presente trabajo lo constituye:

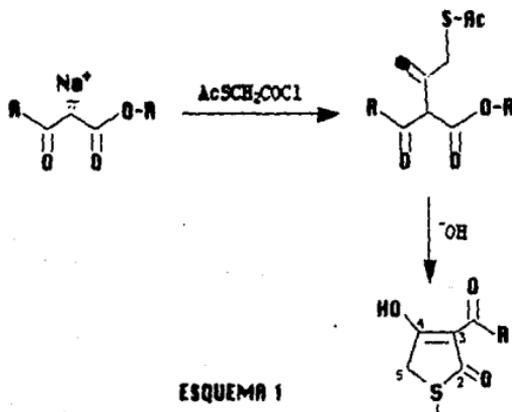
La preparación de tiolectones análogos a la TLM mediante la funcionalización de la posición α de tiofenos trisustituídos a través de métodos de oxidación descritos en la literatura,¹⁰⁻¹³ para tiofenos monosustituídos y disustituídos.

II. ESTRATEGIA SINTETICA

Hasta la fecha no se ha delineado un método general para la síntesis de las 4-hidroxitiolectonas, que son centro de estudio en este trabajo, esto obedece a los diferentes sustituyentes que presenten dichas moléculas, en la posición 3 y 5, que influyen de forma muy variada en sus propiedades farmacológicas, por lo que los métodos descritos se restringen a un determinado grupo de sustituyentes. Estos métodos se pueden clasificar convenientemente en dos categorías:

a) Métodos directos:

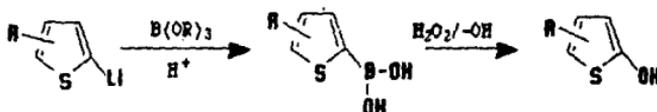
Son aquellos que implican reacciones de ciclización de sustratos con el patrón de sustitución adecuado, a través de condensaciones intramoleculares,^{1,6,14} que permiten la preparación directa de 4-hidroxitiolectonas, sustituidas específicamente en la posición 3 o 5 con grupos carboxilato o carbonilo, según el sustrato utilizado. Un ejemplo de ello se da en el ESQUEMA 1:



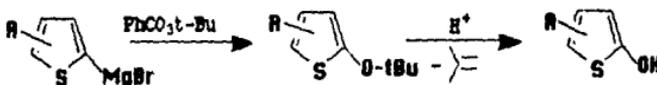
b) Métodos indirectos:

Comprende un pequeño grupo de métodos diseñados principalmente para la hidroxilación de tiofenos monosustituídos y disustituídos, como los que a continuación se describen:

- Primeramente por oxidación de ácidos tienil borónicos,^{10,11} con peróxido de hidrógeno. Estos ácidos se obtienen de las reacciones de tienil litio con alquilboratos.



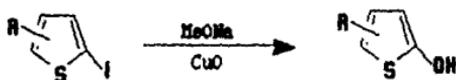
- Por desalquilación de *tert*-butil tienil éteres mediante calentamiento y catalizada en medio ácido. Estos *tert*-butil tienil éteres se preparan del correspondiente reactivo de Grignard con perbenzoato de *tert*-butilo.^{12,13}



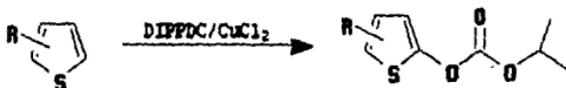
Sin embargo estos dos métodos presentan la restricción de que los sustituyentes presentes en la molécula no deben mostrar reactividad hacia los compuestos organometálicos, intermedios necesarios para la introducción del grupo hidroxilo.

Por transformación del 2-substituido, al correspondiente metoxi derivado por tratamiento con metóxido de sodio y óxido cúprico.¹⁵ Esta reacción se lleva a cabo a través de una sustitución nucleofílica aromática por lo que es

más específica para halotiofenos activados, con grupos electroatrayentes empleándose muy poco para la preparación de hidroxitiofenos con sustituyentes electrodonadores.



Por último en condiciones catalíticas con DIPPDC y cloruro cúprico en acetonitrilo.¹⁶ Sin embargo el inconveniente principal de este método, lo constituye la preparación del DIPPDC que requiere fosgeno, que es una materia difícilmente asequible y altamente tóxica.

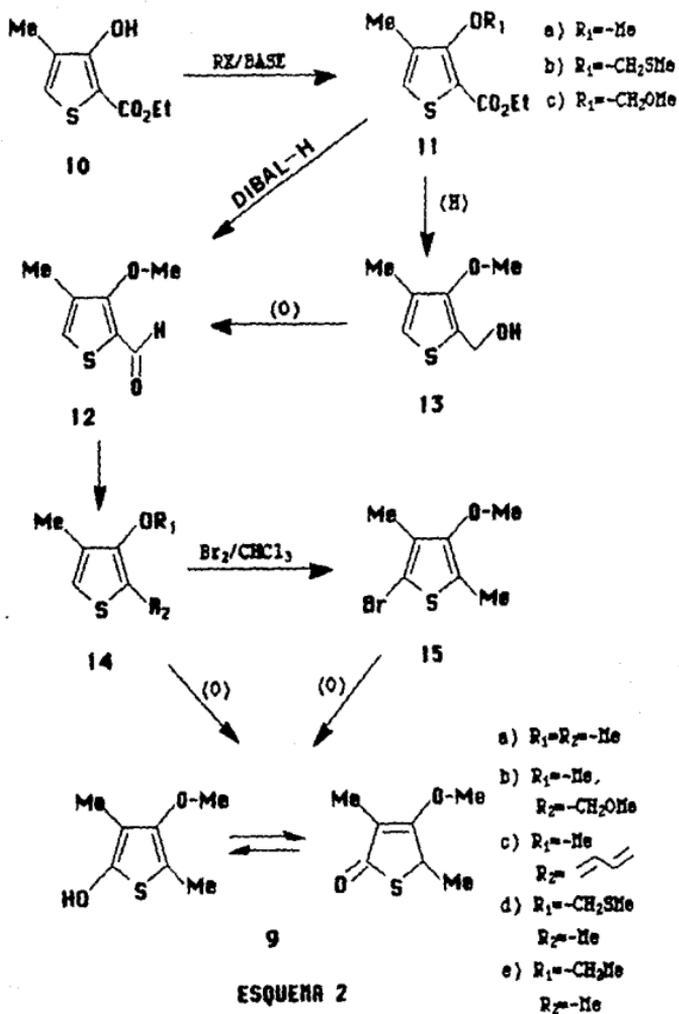


Como se puede apreciar la construcción del anillo 4-hidroxitioactona, a través de los métodos descritos hasta el momento, presenta varias alternativas; sin embargo no permiten obtener el patrón de sustitución de tioactonas análogas a la TLM, por lo que se propone la transformación de tiofenos adecuadamente trisustituídos a las tioactonas de estructura general 9, mediante la funcionalización de la posición α por métodos indirectos de oxidación, considerándose una buena estrategia y además diferente a los reportados.

Así se tiene que las características más importantes a considerar de esta estrategia son la funcionalidad del anillo, el tautomerismo de los hidroxitiofenos, los métodos de preparación indirectos de los 2 y/o 3-hidroxitiofenos con sus limitaciones y la presencia de dos sustituyentes específicos como son el grupo hidroxilo en posición 4 y el grupo metilo en posición 3, de los análogos estructurales de la TLM que se proponen en el presente trabajo.

En función de las consideraciones anteriores se propone el siguiente esquema de síntesis (ESQUEMA 2), el cual puede estar sujeto a modificaciones experimentales, que en el caso de haberlas se detallarán en la sección de resultados y discusión.

Como se puede observar en el (ESQUEMA 2), la materia prima 10 es un tiofeno trisustituido cuya preparación no se puede realizar a través de métodos generales para tiofenos debido a la alta funcionalidad que presenta dicha molécula, pero ello se ha encontrado conveniente el método desarrollado por H. Fieselmen y colaboradores,¹⁷ mediante el cual se preparan particularmente 2-carbetoxi-3-hidroxitiofenos.



III. RESULTADOS Y DISCUSION

Como se mencionó en la sección anterior, en la síntesis de **10** no se emplearon los métodos generales descritos para tiofenos, debido al alto grado de funcionalidad que presente la molécula. Se empleó el método desarrollado por H Flesselman y colaboradores,¹⁷ con ligeras modificaciones, a través del cual se obtienen específicamente 2-carbetoxi-3-hidroxitiofenos. La preparación de este compuesto se describió en un trabajo anterior¹⁸ a este, que consistió en la condensación del α -formil éster **16** con 2 moles de mercapto acetato de etilo **17**, a una temperatura de -15°C , saturando con una corriente de cloruro de hidrógeno. El producto **18** sin purificar se sometió a una nueva condensación en solución de potasa alcohólica a temperatura ambiente, posteriormente se aciduló con HCl, se aisló y purificó por destilación fraccionada, obteniendo un 51 % de **10**, (ESQUEMA 3), producto de aspecto aceitoso y de olor desagradable que se caracterizó por espectroscopía de RMN¹H (ESPECTRO No. 1), IR y Espectrometría de masas.¹⁸

Elaborada la materia prima, se realizó experimentalmente la siguiente secuencia de reacciones, fundamentadas en el esquema de síntesis propuesto (ESQUEMA 2).

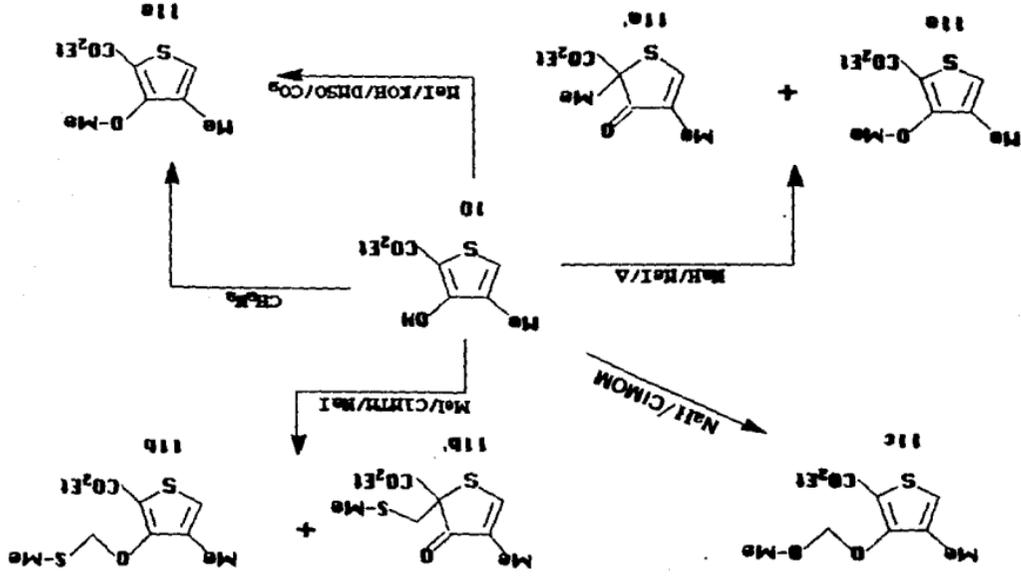
A) Protección del grupo hidroxilo de 10:

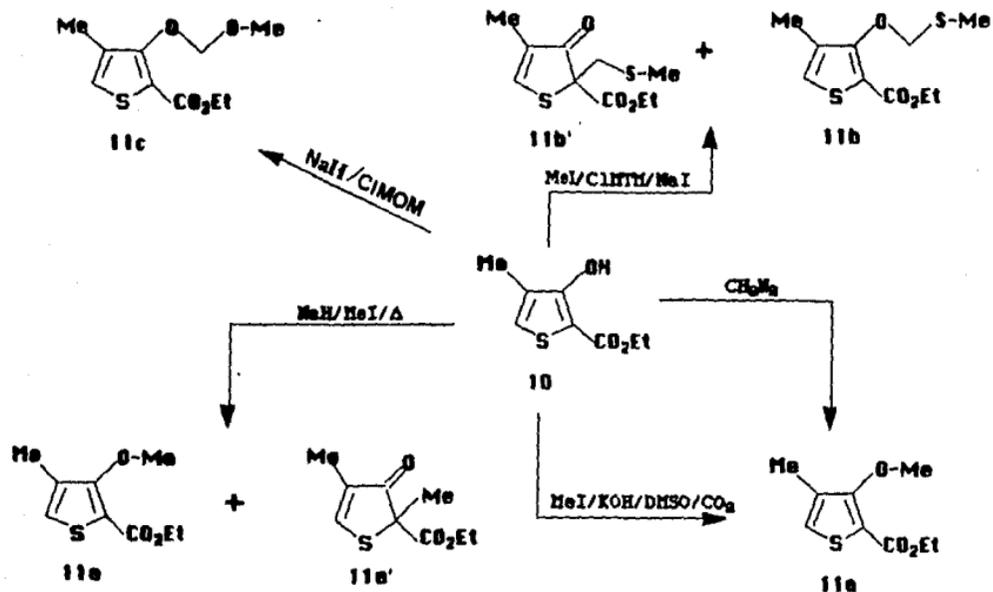
Primeramente se procedió a proteger el grupo hidroxilo de la materia prima para evitar su participación en reacciones posteriores, para ello se analizó la naturaleza del grupo hidroxilo, las condiciones de reacción de protección y desprotección del mismo, así como aquellas que debe tolerar durante la secuencia de reacciones. Se encontró que los grupos protectores que en general son: a) inertes a ataques de tipo nucleofílico, b) congruentes a los reactivos organometálicos, y c) que se pueden eliminar fácilmente, son varios con tales propiedades, entre ellos el MTM, el MOM, el MEM, el Me,¹⁹ etc., experimentándose únicamente el MTM, MOM y Me, (ESQUEMA 4):

Protección con MTM y Me. - Se preparó inicialmente la sal de sodio de 10, con NaH en THF a -15 °C, se hizo reaccionar con el IMTM, que se formó previamente in situ con NaI y el ClMTM, después de 12 horas de reacción se aisló una mezcla de dos productos que se identificó por RMN¹H (ESPECTRO No. 2) como los productos de O-alkilación 11b y el de C-alkilación 11b' mediante el desplazamiento químico del protón de la posición 5 de ambos isómeros. El protón de 11b presente un desplazamiento químico característico de tiofenos en 7.05 ppm, sin embargo el protón de la 4-tiofen-3-ona 11b' se ve desplazado a campos más bajos a 7.99 ppm debido al incremento de la desprotección paramagnética generada por la disminución de la densidad electrónica en el carbono 5 por el grupo carbonilo, esta diferencia de desplazamiento químico y además el área bajo la curva permitieron establecer la relación 4:1 en la cual se obtuvieron los dos isómeros. El resto de las señales se asignaron como sigue:

En 1.24 ppm se observa una señal triple con una constante de acoplamiento de 7 Hz que integra para 3 protones que se asignó a los hidrógenos del metilo del grupo carboxilato de 11b', en 1.36 ppm se observa una señal triple con una constante de acoplamiento de 7 Hz que integra para tres protones que se asignó a los hidrógenos del metilo del grupo carboxilato de 11b, en 1.9 ppm se observa una señal doble que integra para 3 hidrógenos con una constante de acoplamiento de 1Hz que se asignó a los hidrógenos del metilo de la posición 4 de 11b', en 2.19 ppm se observa una señal doble que integra para 6 hidrógenos con una constante de acoplamiento de 1 Hz, que se asignó a los hidrógenos del metilo de

Esquema 4





Esquema 4

la posición 4 de **11b** y a los hidrógenos del metilo del grupo metilentiometil de **11b'**, en 2.29 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos que se asignó a los hidrógenos del metilo del grupo metilentiometil de **11b**, en 3.13 y en 3.47 ppm se observan dos señales dobles con una constante de acoplamiento de 15 Hz que integran para dos protones gem electrónicamente diferentes que se asignaron a los hidrógenos del metileno del grupo protector metilentiometil de **11b'**, en 4.18 ppm se observa una señal cuádruple que integra para 2 hidrógenos que se asignó a los hidrógenos del metileno del grupo carboxilato de **11b'**, en 4.31 ppm se observa una señal cuádruple que integra para 2 hidrógenos que se asignó a los hidrógenos del metileno del grupo carboxilato de **11b**, en 5.36 ppm se observa una señal simple que integra para dos protones que se asignó a los hidrógenos del metileno del grupo protector metilentiometil de **11b**. Posteriormente se logró purificar una pequeña cantidad de **11b'**, pero suficiente para la determinación de sus espectros de RMN¹H y espectrometría de masas, mediante su espectro de RMN¹H (ESPECTRO 2a) se verificaron las señales asignadas a cada isómero. En espectrometría de masas se observa el M⁺ en una relación m/e de 246 para los dos isómeros.

Productos similares **11a** y **11a'** se obtuvieron en una relación de 2:1 cuando la sal de **10** se hizo reaccionar con MeI a -15 °C, utilizando la misma base (NaH) y disolvente (THF), y calentando posteriormente a reflujo por 5 horas. Las estructuras se asignaron por espectroscopía de RMN¹H (ESPECTRO No. 3), en donde las señales en 1.86 y 2.13 ppm, permitieron establecer la relación en la que se obtuvieron ambos isómeros, señales dobles con una constante de acoplamiento de 1 Hz que integran para 3 hidrógenos que se asignaron a los hidrógenos del metilo de la posición 4 del anillo del isómero **11a'** y **11a** respectivamente; la asignación del resto de las señales se hizo de la siguiente forma: en 1.36 ppm se observa una señal triple con una constante de acoplamiento de 7 Hz que integra para 6 hidrógenos que se asignó a los hidrógenos del metilo del grupo carboxilato de **11a** y **11a'**, en 1.47 ppm se observa una señal simple que integra para 3 hidrógenos que se asignó a los hidrógenos del metilo de la posición 2 de **11a'**, en 1.86 ppm se observa una señal doble que integra para 3 hidrógenos con una constante de acoplamiento de 1 Hz que se asignó a los hidrógenos del metilo de la posición 4 de **11a'**, en 2.13 ppm se observa una señal doble que integra para 3 hidrógenos con una constante de

acoplamiento de 1 Hz que se asignó a los hidrógenos del metilo de la posición 4 de **11a**, en 3.95 ppm se observa una señal simple que integra para 3 hidrógenos que se asignó a los hidrógenos del metoxilo, en 4.32 ppm se observa una señal cuádruple que integra para 2 protones con una constante de acoplamiento 7 Hz que se asignó a los hidrógenos del metileno del grupo carboxilato de **11a** y **11a'**. En espectrometría de masas se observa el M^+ en una relación m/e de 200 para los dos isómeros.

Protección con MOM.- Este grupo se seleccionó porque las reacciones subsecuentes a desarrollar se realizarán en medio básico, en el cuál es estable y además una vez cumplida su función de grupo protector se elimine fácilmente en medio ácido. La protección con MOM se realizó como en los dos casos anteriores; el anión se formó con NaH en THF a -15°C , se ajustó el pH entre 10 y 12 y se adicionó el CIMOM. Se obtuvo como producto único **11c** (ESQUEMA 4), con un rendimiento del 87 %. Su estructura se asignó por espectroscopía de RMN¹H y espectrometría de masas. En RMN¹H (ESPECTRO No. 4), se observa una señal adicional en 5.23 ppm que se asignó al metileno del grupo protector del hidroxilo de la posición 3 del anillo. En espectrometría de masas se observa el M^+ en una relación m/e de 230.

Protección con Me.- Finalmente en un intento de obtener exclusivamente el producto de O-alkilación en la reacción de protección con MeI, se investigaron otras condiciones de reacción y para ello se encontró en la literatura²⁰ un procedimiento general de alquilación de fenoles y alcoholes, que utilice condiciones suaves y que parece fácilmente asequible. Para proteger, se agitó por 5 minutos 4 moles de KOH en DMSO, seguido de la adición de 10 e inmediatamente de MeI a temperatura ambiente. La reacción se completó en un lapso de 5 a 10 minutos, posteriormente se neutralizó el exceso de KOH pasando una corriente de CO_2 , para evitar la hidrólisis del grupo éster el correspondiente ácido carboxílico. Bajo estas condiciones se obtuvo únicamente el producto de O-alkilación **11a** con un rendimiento del 86.5 %, cuya estructura se asignó por RMN¹H y espectrometría de masas. En RMN¹H (ESPECTRO No. 5), se observa una señal simple en 3.86 ppm que integra para tres protones que se asignaron a los hidrógenos del metoxilo y en espectrometría de masas se observa el M^+ en una relación m/e de 200.

La protección del grupo hidroxilo se lleva a cabo a través de una sustitución nucleofílica (S_N2) que se ve influenciada y afectada primordialmente por los efectos estructurales del sustrato, del disolvente, de la base y del grupo saliente, así como de la temperatura e la cuál se efectúa la reacción.

En nuestro caso, es decir, en la protección con MOM, MTM y Me se aprecia principalmente la influencia de la naturaleza del grupo saliente sobre la relación de C/O-alkilación; naturaleza que se correlaciona con el concepto de dureza-blandura de ácidos y bases de Pearson.²¹ Consecuentemente, cuando se usó el reactivo CIMOM, con el grupo saliente cloro (duro) reaccionó preferencialmente con el oxígeno del enolato que es un centro duro, formándose el producto de O-alkilación. Contrariamente a esto, cuando se usó el reactivo de IMTM o bien MeI, en los cuales el yodo es un grupo saliente blando, reaccionó con el carbono del enolato que es un centro blando, formándose el producto de C-alkilación.

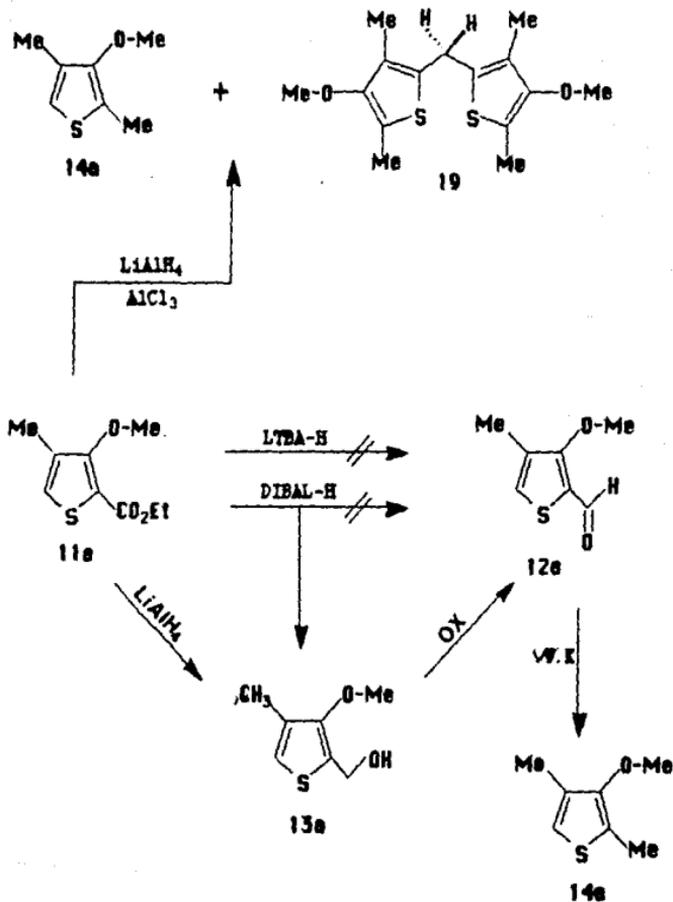
La O-alkilación con MeI, se vio favorecida cuando se cambió la base blanda (NaH) por una base dura como es el KOH y un disolvente de mayor polaridad que produce una mejor solvatación del catión K^+ , incrementando así la nucleofilia del oxígeno del enolato.

Otra alternativa de preparar éteres metílicos de fenoles, es a través de compuestos diazo, por ejemplo el diazometano que es un reactivo de preparación riesgosa, sin embargo presenta las ventajas de ser un método suave, limpio, casi cuantitativo que no requiere de condiciones anhidras. Así se preparó una solución eterea saturada de diazometano a partir de Diazald, a la que se le adicionó lentamente a temperatura ambiente y en agitación el compuesto 10. Al finalizar la reacción, se eliminó el diazometano remanente con ácido acético, la fase eterea se lavó con agua destilada y se secó con Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el éter por destilación se obtuvo un 95 % del producto crudo, que se asignó por espectroscopía de RMN¹H (ESPECTRO No. 5) y espectrometría de masas.

B) Reducción del grupo carbetoxi de 11a:

Para continuar la serie de transformaciones trazadas en el esquema de síntesis (ESQUEMA 2), se eligió la protección del grupo hidroxilo con Me debido principalmente a su estabilidad tanto en condiciones ácidas como básicas, e

pesar de que no es un grupo de fácil eliminación. Así el siguiente paso de síntesis consistió en realizar la reducción del grupo carboxilo de 11a al correspondiente aldehído que es un grupo más versátil, ya que amplía la posibilidad de poder introducir una gran variedad de sustituyentes alquílicos como alquénílicos. La reducción se experimentó con hidruros metálicos en diferentes condiciones de reacción (ESQUEMA 5), que fueron las siguientes:



ESQUEMA 5

Inicialmente se intentó la reducción parcial del grupo éster 11a el correspondiente aldehído con un agente reductor selectivo como es el DIBAL-H

en THF anhidro a -70°C , sin embargo después de 12 horas de reacción a temperatura ambiente no se observó ningún cambio, por lo que la mezcla se fue calentando paulatinamente hasta llegar a 45°C , lo que posiblemente favoreció la formación in situ del aldehído **12a** que es susceptible de reaccionar con otra molécula de DIBAL-H, produciéndose así la sobrerreducción del grupo éster al alcohol, que se aisló mezclado con materia prima.

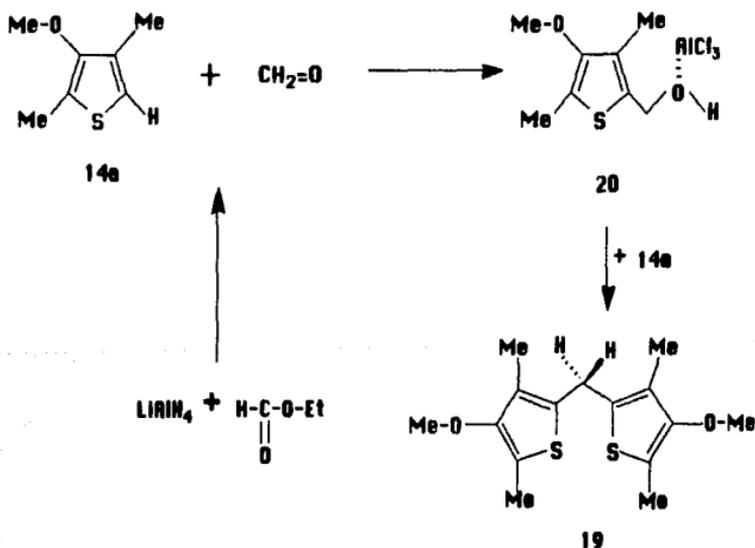
También se ensayó un agente reductor más selectivo que el DIBAL-H, como es el LTBA-H, que se adicionó a una solución etérea del compuesto **11a** a -15°C , sin embargo a las 48 horas de reacción se recuperó la materia prima. No hubo reacción, lo que se atribuyó primordialmente a factores estéricos.

Otro de los intentos, consistió en reeditar la reducción del grupo éster, para obtener directamente el metilo en la posición 2 del tiofeno **14a**, para lo cual se utilizó una mezcla reductora de LiAlH_4 y cloruro de aluminio (AlCl_3) en diferentes relaciones molares, en donde la función del ácido de Lewis es posiblemente hacer más selectiva la reducción e incrementar la velocidad de hidrogenólisis. Para ello **11a** se adicionó a una mezcla de $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ en una relación molar 1:4, se sometió a reflujo por 20 horas y posteriormente se eliminó con formiato de etilo e hidralizó con HCl al 10 %, existiendo un 7% de un compuesto que se le asignó la estructura **19** por espectroscopía de RMN^1H , IR y espectrometría de masas. En IR se observa en 2925 y 2900 cm^{-1} bandas de absorción características de C-H saturado y en 1589 cm^{-1} se observa una banda que se asignó para los enlaces C-C insaturado del anillo aromático. En RMN^1H (ESPECTRO No. 6), se observa en 2.06 ppm una señal simple que integra para 3 protones, que se asignó a los hidrógenos del metilo de la posición 4 del anillo del tiofeno, en 2.3 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones que se asignó a los hidrógenos del metilo de la posición 2, en 3.75 ppm se observa una señal simple que integra para 3 protones que se asignó a los hidrógenos del metoxilo de la posición 3 del anillo, en 3.93 ppm se observa una señal ancho que integra para dos protones que se asignó a los dos hidrógenos del metileno que une a los dos anillos de tiofeno. La simetría de la molécula se corroboró con los modelos moleculares Dryding, encontrándose que la disposición más probable de los dos anillos es la que se representa a través de **19**, ya que hace posible que los sustituyentes 2-2', 3-3' y 4-4' sean simétricos,

debido a que soportan ambientes químicos y magnéticamente iguales. En espectrometría de masas se observa el M⁺ en una relación m/e de 296.

Una posible explicación de la formación del compuesto 19, es la siguiente:

La asignación de los grupos Me de las posiciones 2 y 2' de los anillos del tiofeno por RMN¹H fué indicación de que la mezcla de LiAlH₄/AlCl₃ si efectuó la reducción del grupo éster al grupo metilo originando 14a, sin embargo al finalizar la reacción se tiene un remanente de LiAlH₄ que al ser eliminado con formiato de etilo puede producir formaldehído, que tal vez no es liberado con facilidad, debido a lo denso de la mezcla de reacción, y que en presencia del compuesto aromático 14a y AlCl₃ se genere quizá un intermediario de estructura 20, que es susceptible de reaccionar mediante una sustitución electrofílica aromática con otra molécula de tiofeno 14a, formándose de esta manera 19, (ESQUEMA 6).



ESQUEMA 6

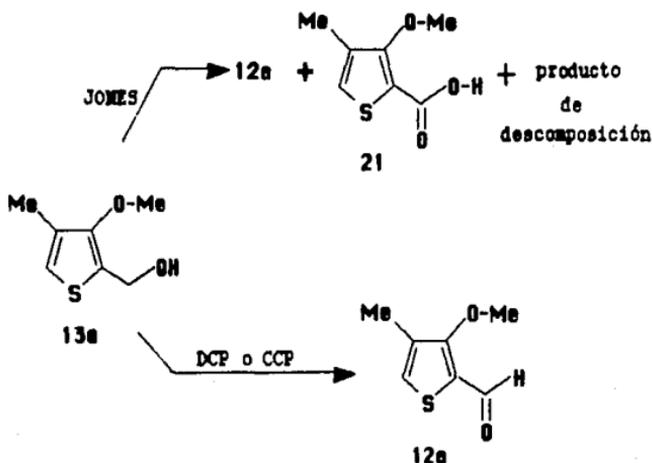
Cabe mencionar, que mientras se realizaba el análisis así como la interpretación de los datos anteriormente mencionados, para dar una posible explicación a la formación de 19, se decidió continuar la ruta de síntesis que lleve del éster al aldehído del tiofeno a través del correspondiente alcohol, mediante un agente reductor fuerte y no selectivo como es el LiAlH_4 . La reducción se efectuó en THF a -15°C , al finalizar la reacción se trabajó en medio ácido, aislando y purificando como producto único 13a (ESQUEMA 5) en un 69 %, cuya estructura se asignó por espectroscopía de RMN¹H, IR y espectrometría de masas, como se describe a continuación: en RMN¹H (ESPECTRO No.7) se observa en 4.7 ppm una señal simple que integra para dos protones que se asignó a los hidrógenos del grupo metileno de la posición 2 del anillo, en 1.76 ppm se observa una señal ancha que integra para un protón que intercambió con D_2O que se asignó al hidrógeno del grupo -OH. En IR, se observa una banda ancha en 3406 cm^{-1} que es característica de alcoholes. En espectrometría de masas se observa el M^+ en una relación m/e de 158.

C) Oxidación del grupo alcohol de 13a:

La conversión del alcohol primario de 13a al correspondiente aldehído se puede realizar a través de una gran diversidad de agentes oxidantes, sin embargo únicamente se ensayeron algunos reactivos de oxidación selectiva como son el reactivo de Jones,²² el DCP²³ $(\text{C}_5\text{H}_5\text{NH})_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ y el CCP²⁴ $\text{C}_5\text{H}_5\text{NHCr}_2\text{O}_7\text{Cl}$ que son derivados del cromo hexavalente (ESQUEMA 7).

La oxidación con el reactivo de Jones consistió en la adición lenta de cantidades estequiométricas de una solución de óxido de cromo VI en ácido sulfúrico acuoso a una solución fría del alcohol 13a en acetona. El punto final de la reacción se consideró cuando el color rojo del ácido crómico en la solución persistió después de la adición de la cantidad teórica del oxidante. A los cinco minutos de la adición se extrajo la mezcla con acetato de etilo obteniendo el aldehído 12a en un 51 %, mezclado con el producto de la sobreoxidación que fue el ácido carboxílico 21 y además con productos de descomposición de color negro, formación que se puede atribuir a la naturaleza ácida del reactivo de Jones. Por tal motivo se eligieron agentes reductores suaves como son el DCP y el CCP que son modificaciones del reactivo de Collins sin embargo, presentan el

Inconveniente de requerirse un exceso considerable de ellos para completar la oxidación del alcohol al correspondiente aldehído. La metodología para ambos reactivos fué similar, que consistió en adicionar 1.5 equivalentes de DCP ó CCP a una solución de cloruro de metileno de 13a, al finalizar la reacción se eliminaron las sales de cromo e través de una percolación con gel de sílice, obteniendo un 74% de 12a con DCP y un 71% cuando se oxidó con CCP (ESQUEMA 7).



ESQUEMA 7

Las estructuras 12a y 21 se asignaron por espectroscopía de RMN¹H, IR y espectrometría de masas. En RMN¹H (ESPECTRO No. 8, compuesto 12a), se observa en 10.1 ppm una señal ancha que integra para un protón que se asignó el hidrógeno del aldehído. En IR se observa en 1650 cm⁻¹ una banda de absorción característica del C=O del grupo aldehído. En espectrometría de masas se observa el M⁺ en una relación m/e de 156. En el ESPECTRO No. 9 de RMN¹H (compuesto 21), se observa una señal ancha en 7.6 ppm que se asignó el

hidrógeno del grupo carboxílico. En IR se observa una banda de absorción en 3500-2400 cm^{-1} característica de grupos hidroxilo, en 1678 cm^{-1} se observa la banda de absorción del grupo carbonilo del ácido. En espectrometría de masas se observa el M^+ , en una relación m/e de 172.

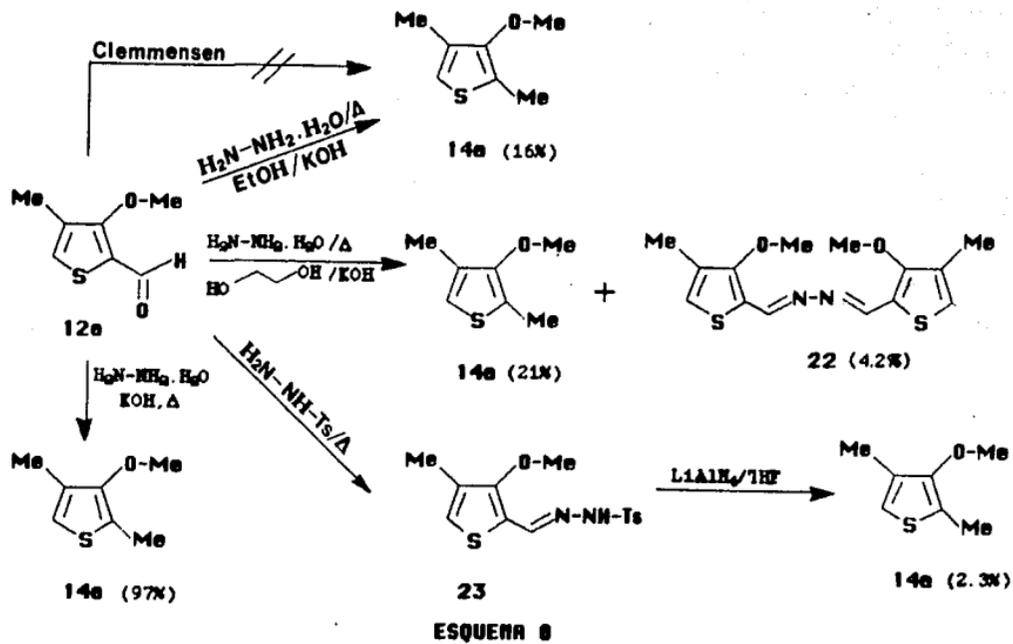
D) Reducción del grupo aldehído de 12a:

Teniendo la función aldehídica en la posición 2 del tiofeno, se puede preparar el precursor de la tiolectone más sencilla 14a, por reducción del grupo carbonilo mediante métodos tradicionales como son la reacción de Clemmensen o bien la reacción de Wolf-Kishner (ESQUEMA 8).

La reducción en las condiciones fuertemente ácidas de la reacción de Clemmensen produjo inmediatamente la descomposición de 12a, generándose un sólido de color negro, motivo por el cual se optó por experimentar las condiciones de la reacción de Wolf-Kishner así como las modificaciones de la misma descritas en la literatura.²⁵⁻²⁷ Los resultados fueron los siguientes:

En primer lugar se ensayeron las condiciones normales del método, que consistió, primero en formar la hidrazona por someter a reflujo una mezcla del compuesto 12a con hidrato de hidrazina al 80% y etanol, durante un tiempo de 4.5 horas. Posteriormente se efectuó la descomposición alcalina de la hidrazona in situ con KOH y reflujo por 4 horas. Para aislar el producto se neutralizó el exceso de KOH con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo, obteniendo un rendimiento del 16% de 14a.

El bajo rendimiento se atribuyó principalmente a la poca cantidad de hidrazona que logró descomponerse ya que probablemente no se alcanzaron altas temperaturas para lograrlo, por lo que se decidió utilizar la modificación de Huang-Minton que emplea etilen glicol como disolvente. La hidrazona se preparó calentando a reflujo la mezcla de 12a, con hidrato de hidrazina y etilen glicol por 30 minutos, posteriormente la descomposición alcalina de la hidrazona se realizó in situ al adicionar KOH a 65 °C y calentando a reflujo por 4 horas. Al completarse la reacción se neutralizó con HCl 2N. Se obtuvo la mezcla de 2 productos que después de aislarse y purificarse se les asignó la estructura 14a y 22, cuyo rendimiento fue del 21% y 4.2% respectivamente.



El producto **22** resultó ser un dímero, cuya formación se trató de evitar, preparando la tosilhidrazona a través de la modificación de Cagliotti,²⁷ que consistió en adicionar el compuesto **12a** a una solución de tosilhidrazina en metanol, sometiendo a reflujo la mezcla de reacción por 4 horas. La tosilhidrazona **23** fué fácil de aislar, su reducción se experimentó con LiAlH_4 en THF a $-15\text{ }^\circ\text{C}$, que al completarse la reacción el complejo formado se hidrolizó con HCl al 5%, el hidruro remanente se neutralizó con formiato de etilo y antes de hacer las extracciones con éter para aislar el producto, el THF se eliminó con una bomba de alto vacío. Se obtuvo como producto único **14a** en un rendimiento del 2.3%.

Analizando las condiciones experimentales y datos obtenidos de las reacciones anteriormente mencionadas, se llegó a la conclusión de que a) el bajo rendimiento de **14a** y b) la formación de **22** fué consecuencia de los siguientes factores:

a) - El compuesto **14a** es demasiado volátil.

- Su extracción se realizó con acetato de etilo, cuya eliminación requirió de calentamiento y vacío.

- La eliminación del THF del medio de reacción se realizó con la bomba de alto vacío.

- La descomposición de la hidrazona **12a** se realizó in situ.

- Al uso de disolventes de alto punto de ebullición, que son difíciles de eliminar.

- Al arrastre de **14a** por el N_2 desprendido, y al uso de un condensador pequeño que resultó ser poco eficiente.

- No haber usado un exceso de hidrato de hidrazina.

b) - A la edición simultánea en el matraz de reacción del compuesto **12a**, del hidrato de hidrazina y del disolvente.

Teniendo en cuenta estas observaciones, la hidrazona se preparó por adición lenta de **12a** a un exceso de hidrato de hidrazina previamente calentada a $40\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se completó en 20 minutos, el producto se extrajo con éter y se lavó con agua destilada, con el fin de eliminar el exceso de hidrato de hidrazina. Posteriormente la descomposición de la hidrazona se realizó calentando poco a poco la hidrazona sólida y adicionando en caliente el KOH, observándose a los

pocos minutos el desprendimiento de abundante humo de color blanco, que es N_2 que se elimina. Al cesar el desprendimiento se neutralizó la mezcla con HCl 2N, extrayendo el producto con éter, obteniendo un rendimiento del 97.2 %.

Los productos **14a**, **22** y **23** (ESQUEMA B), se asignaron por espectroscopía de RMN^1H , IR y masas. El compuesto **14a**, presente en 2935 y 2859 cm^{-1} bandas características de C-H saturado y en 1573 cm^{-1} una banda que se asignó al enlace C-C insaturado. En RMN^1H (ESPECTRO No. 10) se observa en 2.11 ppm una señal doble con una constante de acoplamiento de 1Hz que se asignó a los hidrógenos del metilo de la posición 4. En espectrometría de masas se observa el M^+ en una relación de m/e de 142.

El compuesto **22** en IR presenta en 2945, 2929 y 2863 cm^{-1} bandas de absorción características de C-H saturado y en 1606 cm^{-1} se observa la banda de absorción $-C=N-$ de la imina. En RMN^1H (ESPECTRO No. 11) se observa en 8.83 ppm una señal simple que integra para un protón que se asignó al hidrógeno de la hidrazona. En espectrometría de masas el M^+ se observa en una relación de m/e de 308.

El compuesto **23** en IR presenta en 3194 cm^{-1} la banda de absorción característica del enlace N-H y en 1595 cm^{-1} la banda característica de C=N insaturado. En RMN^1H (ESPECTRO No. 12) se observa en 2.07 ppm una señal doble que integra para 3 protones con una $J=1$ Hz que se asignó a los hidrógenos del metilo de la posición 4 del tiofeno, en 2.35 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones que se asignó a los hidrógenos del metilo de la posición para del anillo bencénico, en 3.74 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones que se asignó a los hidrógenos del metoxilo, en 6.83 ppm se observa una señal ancha que integra para un protón que se asignó al hidrógeno de la posición 5 del tiofeno, en 7.5 ppm se observan dos señales dobles con una $J=8$ Hz que son características de un sistema A_2B_2 , que corresponde a una sustitución para-asimétrica, en donde la señal doble que se localiza en 7.23 ppm con una $J=8$ Hz que integra para dos protones que se asignó a los hidrógenos meta del anillo bencénico y la señal doble en 7.79 ppm con una $J=8$ Hz que integra para dos protones se asignó a los hidrógenos orto del anillo bencénico. En 8.03 ppm se observa una señal simple que integra para un protón que se asignó al hidrógeno de la imina, en 8.09 ppm se observa una señal ancha que integra para un protón que intercambió con agua deuterada que se asignó al hidrógeno de la

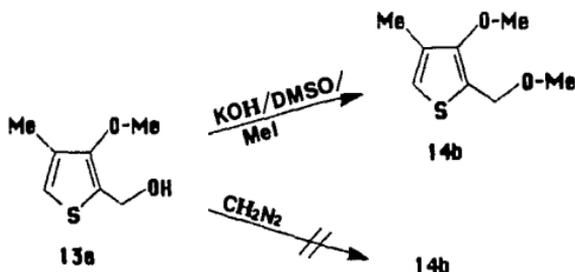
sulfonamido. Además de estas señales en el espectro se observan tres señales adicionales que junto con las señales anteriormente descritas sugieren la existencia de los dos posibles isómeros de la para-toluen sulfonil hidrazona de **12a** que son el *syn* y el *anti*. Sin embargo a través de estas señales no es posible identificar el isómero prioritario, para ello se requeriría un estudio del Efecto Nuclear de Overhauser (NOE), estas señales adicionales se observan en: 2.13 ppm una señal doble que puede asignarse a los hidrógenos de un metilo, en 3.63 ppm se observa una señal simple que puede asignarse a los hidrógenos de un segundo metoxilo y en 7.05 ppm se observa una señal ancha que podría asignarse al hidrógeno α del anillo del tiofeno. En espectrometría de masas se observa el M^+ en una relación *m/e* de 324.

E) Preparación del intermediario 14b:

Con la finalidad de tener otros sustituyentes diferentes en la posición 2 del tiofeno trisustituido, se preparó el éter metílico del compuesto **13a**. La elección de las condiciones de reacción se hizo de forma similar al análisis que se realizó en la protección del grupo hidroxilo de la posición 3 de la materia prima **10**, es decir, considerando principalmente la naturaleza de la base, del grupo saliente así como del disolvente. La protección se realizó en DMSO, utilizando como base KOH y MeI como grupo protector, efectuando la reacción a temperatura ambiente, obteniendo un rendimiento del 47.5% del compuesto **14b**, (ESQUEMA 9). La protección de este alcohol bencílico también se intentó llevar a cabo con diazometano, obteniendo resultados infructuosos, debido a que se trate de un grupo menos ácido que el hidroxilo de la materia prima **10**, y que tal vez se hubiera logrado en presencia de un catalizador como es el HFB.²⁸

El compuesto **14b** se identificó por espectroscopía de RMN¹H, IR y espectrometría de masas. En IR se observan bandas centradas en 2980, 2930 y 2820 cm^{-1} que son características de enlace C-H saturado, en 1570 y 1452 cm^{-1} se observan bandas de absorción que corresponden a enlace C-C insaturado. En RMN¹H, (ESPECTRO No.13) se observa en 3.35 ppm una señal simple que integra para tres protones que se asignó a los hidrógenos del metilo del grupo metoximetileno de la posición 2, en 4.49 ppm se observa una señal simple que

Integra para dos protones que se asignó al metileno del grupo metoximetileno. En espectrometría de masas se observa el M^+ en una relación m/e de 172.

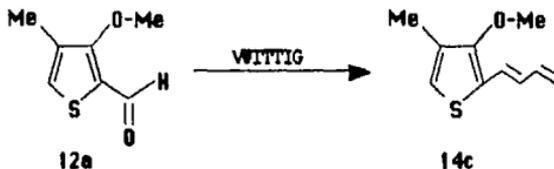


ESQUEMA 9

F) Preparación del intermediario 14c:

Dtro de los sustituyentes que se trató de tener en la posición 2 del tiofeno fué un grupo alquénico, el cuál se preparó a partir del aldehído de 12a mediante la reacción de Wittig, que consistió en generar el yuro por reacción de la sal del bromuro del trifenil etil fosfonio con $n\text{-BuLi}$ en éter anhidro, el cuál una vez formado se hace reaccionar in situ con el compuesto 12a a temperatura ambiente. Se obtuvo el producto 14c en un rendimiento del 41% (ESQUEMA 10); al analizar su espectro de RMN^1H se observan señales que indican la presencia de los isómeros E y Z, que en cromatografía de capa fina presentan el mismo r_f . Así la mezcla isomérica se identificó por espectroscopía de RMN^1H , IR y espectrometría de masas. En RMN^1H (ESPECTRO No. 14), se observa una señal múltiple centrada en 5.25 ppm que integra para dos protones que se asignó a los hidrógenos gem del butadienilo, también se observa una señal múltiple centrada en 6.7 ppm que integra para un protón que se asignó al hidrógeno aromático así como para los tres hidrógenos del butadienilo. En IR se observa en 2990, 2940 y 2860 cm^{-1} bandas características de C-H saturado; en 1620 y 1545 cm^{-1} se

observen bandas de absorción de C=C insaturado. En espectrometría de masas se observa el M⁺ en una relación m/e de 180.



ESQUEMA 10

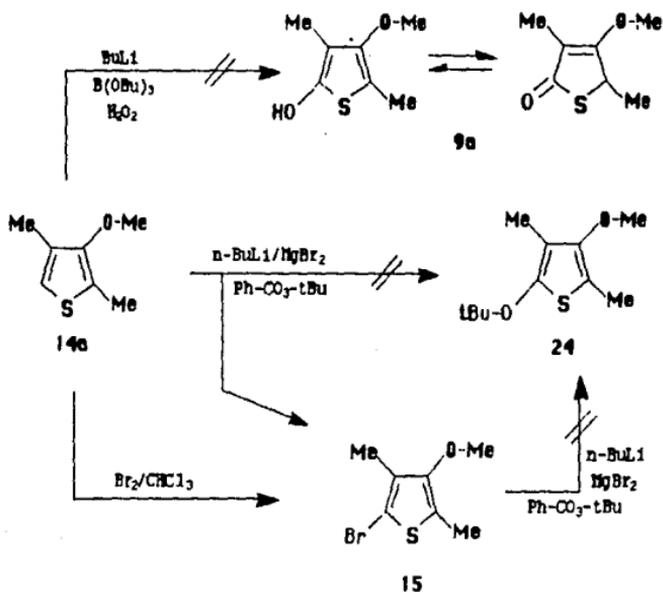
6) Oxidación del intermediario 14a:

Habiéndose preparado los intermediarios **14a**, **14b** y **14c**, la síntesis se enfocó a la funcionalización de la posición 5 de estos intermediarios a través de los métodos indirectos de hidroxilación para tiofenos, ya descritos el inicio del presente trabajo, sin embargo para realizar esta transformación se eligió el compuesto más sencillo que es **14a**, con la finalidad de obtener la tio lactona más sencilla, y además porque esta reacción constituye el paso determinante de la síntesis propuesta. Inicialmente se efectuó la metalación directa del tiofeno **14a** con n-BuLi 1.6 M en éter anhidro a -70 °C, lo cual se trató in situ en las siguientes condiciones de reacción (ESQUEMA 11):

e) Al producto litiado se le adicionó borato de butilo B(OBu)₃ a -70 °C en atmósfera de nitrógeno, a las 5 horas de reacción a temperatura ambiente se hidrolizó el borato en medio ácido para generar el correspondiente ácido borónico que se extrajo de la mezcla de reacción con éter. La fase eterea se lavó con una solución de NaOH 2N y los extractos alcalinos se someten a reflujo inmediatamente con peróxido de hidrógeno al 30%. Es importante mencionar que esta metodología se aplicó tal como se describe en la literatura,^{10,11} realizando la hidrólisis ácida rápidamente para evitar la posible desboronación, sin embargo después de realizar lo anteriormente mencionado se recuperó únicamente materia prima. Esta metodología se ensayó repetidamente con resultados infructuosos, por lo que se decidió oxidar un blanco, el 2-metil-

tiofeno, en las mismas condiciones, sin lograr dicho objetivo, recuperando también materia prima.

b) Los resultados infructuosos anteriormente descritos, llevó a experimentar la oxidación con el ácido metacloropercbenzoico. Para ello se efectuó la transmetalación del compuesto litiado con bromuro de magnesio en



ESQUENA 11

éter anhidro y atmósfera de nitrógeno a $-15\text{ }^\circ\text{C}$, para formar así el reactivo de Grignard in situ, al cual se le adicionó el ácido metacloropercbenzoico a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente se obtuvo únicamente un producto cuya estructura se asignó como 15 por espectroscopía de RMN^1H , IR

y espectrometría de masas, datos que se corroboraron con los obtenidos del producto de bromación directa de **14a**, el cual se preparó por adición de una cantidad aproximadamente estequiométrica de bromo a una solución clorofórmica del compuesto **14a** a -5°C . Al completarse la reacción inmediatamente se hicieron lavados con agua destilada, eliminando el disolvente y purificando el producto por placa preparativa, (ESQUEMA 11). Ambos productos, es decir el que se obtuvo de la reacción con MgBr_2 y perbenzoato de *tert*-butilo como el de bromación directa, presentan r_f y datos espectroscópicos de RMN¹H, IR y espectrometría de masas idénticos. En IR, se observan bandas centradas en 2930, 2860 y 2840 cm^{-1} características de C-H saturado, en 1580 y 1450 cm^{-1} bandas de C=C insaturado y en 1125 cm^{-1} se observa la banda característica de C-O. En RMN¹H (ESPECTRO No. 15), se observa en 2.05 ppm una señal simple que integra para tres protones, que se asignó a los hidrógenos del grupo metilo de la posición 2 del tiofeno, en 2.26 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones que se asignó a los hidrógenos del metilo de la posición 4 del tiofeno, en 3.72 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones que se asignó a los hidrógenos del grupo metoxilo. En espectrometría de masas se observa el M⁺ en una relación m/e de 220, y la contribución isotópica de bromo en el pico m/e 222 (M+2).

c) Como se pensó que la metalación del tiofeno **14a**, no se realizaba en las condiciones anteriormente descritas, se optó por realizar la reacción de intercambio halógeno-metal, es decir el producto bromado **15** se trató con *n*-BuLi en éter anhidro a -15°C , al cuál se le adicionó in situ, MgBr_2 en solución etérea seguido de perbenzoato de *tert*-butilo. Terminada la edición la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se neutralizó y se extrajo con éter, obteniendo únicamente la recuperación de la materia prima **15**.

La recuperación de la materia prima, en el caso de la reacción con boratos se puede atribuir a factores estereoelectrónicos entre el sustrato y el reactante. En la reacción con perbenzoato de *tert*-butilo tal vez la metalación de **14a** no se llevó a cabo. Sin embargo para proponer una posible explicación se requiere de mayor información para justificar la formación del producto bromado **15**, como por ejemplo hacer una serie de ensayos como son los siguientes:

a) Verificar la formación de la especie carbonílica de **14a** con n-BuLi, mediante un agente de etopamiento altamente reactivo ya sea un aldehído o una cetona.

b) Adicionar el compuesto **14a** a una mezcla equimolecular de perbenzoato de *tert*-butilo con MgBr₂, para realizar una reacción análoga a la descrita para la bromación del anisaldehído con la mezcla de peróxido de benzoylo y MgBr₂, que forme un complejo, que brome la posición para del anisaldehído, y ver si esta mezcla es el agente bromante en nuestro caso, o bien:

c) Adicionar el compuesto **14a**, a una solución eterea de peróxido de *tert*-butilo con bromuro de litio, para ver si esta es la mezcla bromante como ocurre en la reacción análoga, descrite entre peróxido de benzoylo y bromuro de litio que brome la posición para del aniso.³⁰ ensayo que posiblemente puede ayudar a comprobar y/o bien a descartar el proceso de metalación con n-BuLi, así como la posibilidad de que se genere bromuro de litio in situ que se oxide a Br₂ en presencia de peróxido.

Debe aclarar que en el caso de transmetalación (Li por Mg) no ocurrió la bromación, suponiendo que existiera trazas de bromo en el reactivo de MgBr₂, ya que se trató de oxidar el reactivo de Grignard generado in situ, con una corriente de oxígeno, sin embargo después de 4 horas de agitación unicamente se recuperó la materia prima de **14a**.

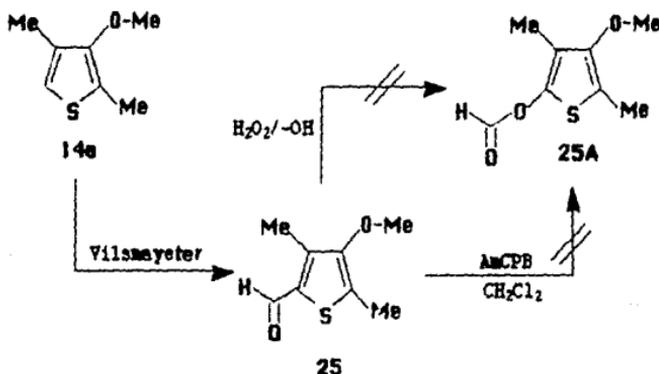
Como se puede apreciar, los métodos de hidroxilación descritos para tiofenos monosustituídos y disustituídos resultaron ser inoperantes para tiofenos trisustituídos, motivo por el cual se investigaron otras alternativas de oxidación, diferentes a las delineadas para la obtención de hidroxitiofenos. Las alternativas que se experimentaron son las siguientes (ESQUEMA 12 y 14):

a) Formación de un grupo formiato en la posición 5 del tiofeno **14a** por oxidación del grupo aldehído a través de una reacción Baeyer-Villiger. La formilación de **14a**, se realizó vía una reacción de Vilsmeier, que consistió en adicionar **14a** a una mezcla de DMF y oxiclورو de fósforo (POCl₃). Al concluir la reacción, se aisló el producto **25** en un rendimiento del 74% (ESQUEMA 12), cuya estructura se asignó por espectroscopía de RMN¹H, IR y espectrometría de masas. En RMN¹H (ESPECTRO No.16), se observa una señal simple en 2.43 ppm que integra para 6 protones que se asignó a los 6 hidrógenos de los metilos de la posición 3 y 5 del tiofeno, en 3.76 ppm se observa una señal simple que integra

para tres protones que se asignó a los tres hidrógenos del metilo del metoxilo y en 9.85 ppm se observa una señal simple que integra para un protón que se asignó el hidrógeno de la función aldehído. En IR en 1660 cm^{-1} se observa una banda intensa característica del grupo C=O, en 1483 , 1434 y 1387 cm^{-1} se observan bandas de absorción características de enlace C=C insaturado. En espectrometría de masas se observa el M^+ en una relación m/e de 170.

Hebiendo preparado la molécula **25**, se trató de oxidar a través de la reacción de Baeyer Villiger, empleando peróxido acético y ajustando el pH del medio de reacción entre 10 y 14. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, no se detectó ningún cambio por cromatografía, por lo que se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 24 horas, al término de ese tiempo se neutralizó con HCl, aislando 40 mg de un producto que por sufrir descomposición no se logró identificar, recuperando además la mayor parte de la materia prima.

La reacción de Baeyer Villiger también se ensayó utilizando como agente oxidante el AMCPB en cloruro de metileno, calentando a reflujo durante dos horas, sin embargo bajo estas condiciones de reacción no se logró la oxidación (ESQUEMA 12).



ESQUEMA 12

b) Finalmente la funcionalización de la posición 5 del compuesto **14a** se intentó con la FSFO³¹**29**, que es un reactivo de oxidación aprótico, neutro y estable, el cual ha sido descrito para la oxidación de carbaniones a fenoles y alcoholes³² y en la síntesis de compuestos α -hidroxi-carbonilos por oxidación de enolatos.^{33,34}

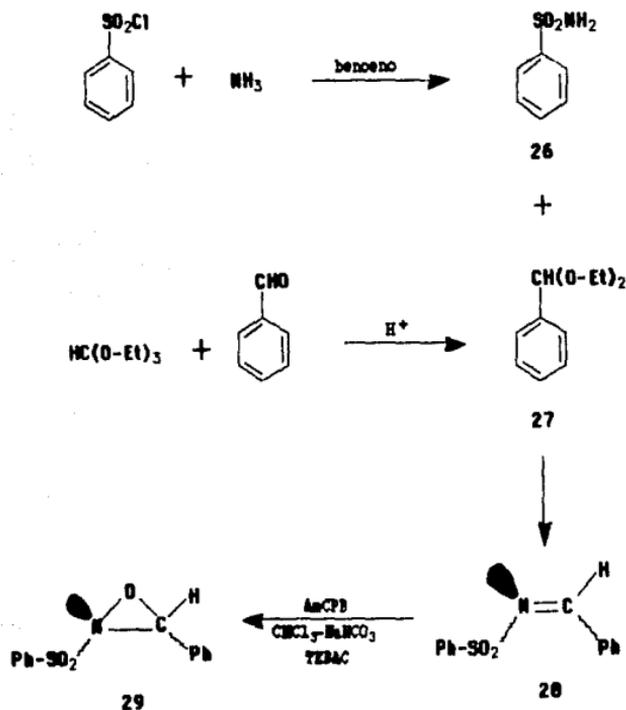
La FSFO se preparó convenientemente por el método descrito por F.A. Davis,³⁵ que consistió en calentar la sulfonamida aromática **26** con una cantidad equivalente del acetal dietílico del benzaldehído **27** a una temperatura de 130-180 °C, generando así el sulfonimino **28** correspondiente, que se oxidó con el AMPCB en condiciones de transferencia de fase en un sistema de $\text{CHCl}_3\text{-NaHCO}_3$ al 10% y un catalizador de transferencia de fase hidrofílico como es el TEBAC, que tiene como función incrementar la eficiencia de la reacción de oxidación y a la vez reducir la hidrólisis (ESQUEMA 13).

Habiendo preparado la FSFO, se procedió a generar la especie carbaniónica de **14a** con $n\text{-BuLi}$ en THF anhidro a -15 °C, que in situ se le adicionó la FSFO en THF. La mezcla de reacción cambió de un color amarillo a un rojo intenso. A las 12 horas de agitación se le adicionó una solución saturada de NH_4Cl a la mezcla de reacción, posteriormente se extrajo por tres veces con éter, aislando y separando 2 productos cuyas estructuras se asignaron por espectroscopía de RMN¹H, IR y espectrometría de masas como **9a** y **30** que se obtuvieron en un rendimiento del 59% y 24% respectivamente (ESQUEMA 14).

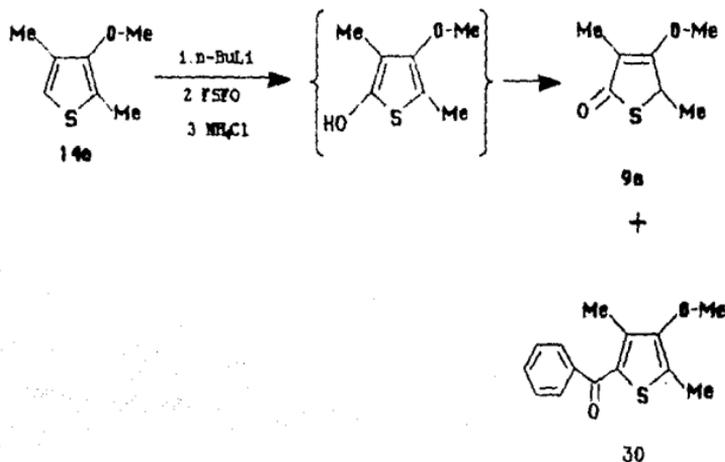
El compuesto **9a** se caracterizó por RMN¹H (ESPECTRO No.17), y las asignaciones son las siguientes:

En 1.61 ppm se observa una señal doble con una constante de acoplamiento de 7 Hz, que integra para tres protones, que se asignó a los hidrógenos del metilo de la posición 5 de la 3-tiofen-2-ona, señal doble con una $J=7$ Hz que se genera por el acoplamiento con el hidrógeno gem de la posición 5. En 1.88 ppm se observa una señal doble que integra para tres protones que se le asignó a los hidrógenos del metilo de la posición 3, con una constante de acoplamiento de 1 Hz que se debe al acoplamiento homocéfalo con el hidrógeno de la posición 5. En 4.06 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones que se asignó a los hidrógenos del metoxilo. En 4.17 ppm se observa una señal aparentemente cuadruple que integra para un protón que se asignó al hidrógeno

de la posición 5 con una constante de acoplamiento de 7 Hz que se debe al acoplamiento con el metilo de la posición 5, señal que a su vez se debe cuadruplicar por el acoplamiento de los hidrógenos del metilo de la posición 3



ESQUENA 13



ESQUEMA 14

con una constante de acoplamiento de 1 Hz. En el espectro de IR se observa una banda de absorción en 1678 cm^{-1} característica de $C=O$ conjugado de 3-tiofen-2-ona,³⁶ y en espectrometría de masas se observa el M^+ en una relación m/e de 158.

La estructura del compuesto 30 se estableció por RMN¹H de 300 MHz (ESPECTRO No. 16), y las asignaciones son las siguientes:

En 2.37 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones que se asignó a los hidrógenos del metilo de la posición β del tiofeno, en 2.39 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones que se asignó a los hidrógenos del metilo α del tiofeno, en 3.70 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones que se asignó a los hidrógenos del metoxilo. Entre 7.4 y 7.8 ppm se observa un sistema A_2B_2X que integra para 5 protones que se asignó a los hidrógenos del anillo aromático, la señal múltiple en 7.5 ppm integra para 3 protones que se asignó al H β para y a los 2 H α meta, la señal múltiple en 7.77 ppm integra para 2 protones que se asignó a los 2 hidrógenos orto que son los que

estón más desprotegidos paramagnéticamente. Su estructura se confirmó por RMN¹³C de 75 MHz (ESPECTRO No. 19) que nos presenta 14 señales, 6 de las cuales son carbonos ipso y los 8 señales restantes corresponden a carbonos protonados en donde la señal en 189.1 ppm nos indica la presencia del carbono del C=O, además mediante el espectro de APT (ESPECTRO No. 20) se confirmó la protonación y no protonación de los carbonos. En IR se observe en 1632 cm⁻¹ una banda de absorción característica de C=O de cetona conjugada. En espectrometría de masas se observe el M⁺ en una relación m/e de 246.

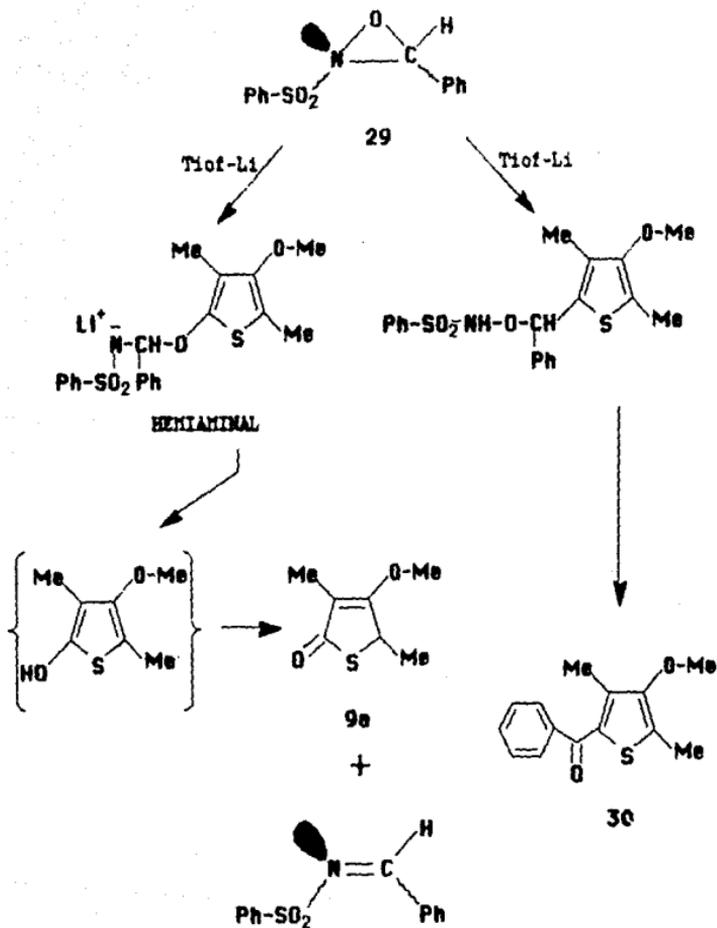
Con base en estudios realizados con diferentes oxaziridinas sustituidas, se ha postulado que su reactividad está determinada principalmente por la naturaleza de los sustituyentes unidos en el carbono y nitrógeno, teniendo aparentemente mayor influencia los sustituyentes presentes en el nitrógeno que en el carbono, de tal forma que los sustituyentes pequeños sobre el nitrógeno, por ejemplo: H, Me, Et, etc., favorecen el ataque de nucleófilos sobre el nitrógeno y los sustituyentes voluminosos por ejemplo los grupos fenilos, favorecen el ataque sobre el oxígeno, incrementándose esta posibilidad por la presencia del sustituyente sulfonyl que es un grupo voluminoso y electroatrayente.

La reactividad de la FSFO se ha determinado frente a nucleófilos blandos como son la dietilamina (Et₂NH), trifenil fosfina (Ph₃P), dimetil sulfuro (Me-S-Me), y frente a nucleófilos duros como son los reactivos organometálicos de litio y magnesio que atacan principalmente al oxígeno. Encontrándose que la naturaleza del metal así como del grupo R del reactivo organometálico influyen en el rendimiento de las reacciones y en la formación de subproductos, esto es, la reacción de organolitios con un grupo R alquilo genera principalmente productos de hidroxilación mezclados con un pequeño porcentaje de productos de acoplamiento, cuando R es un grupo aromático se generan únicamente productos de hidroxilación, cuyo rendimiento se ve influenciado por la naturaleza del metal, obteniéndose mejores rendimientos con reactivos de litio que con los de Grignard, de los cuales se ha reportado que son mejores transportadores de electrones que los reactivos de magnesio.

Con los estudios descritos hasta el momento, es difícil generalizar sobre las reacciones entre nucleófilos y oxaziridinas debido a que existen factores estéricos, estereoquímicos electrónicos, así como la naturaleza del nucleófilo que pueden desviar el curso de la reacción de un átomo a otro del anillo de la

oxaziridina, razón por la cual debe ser considerado el ataque en cualquier átomo del anillo.

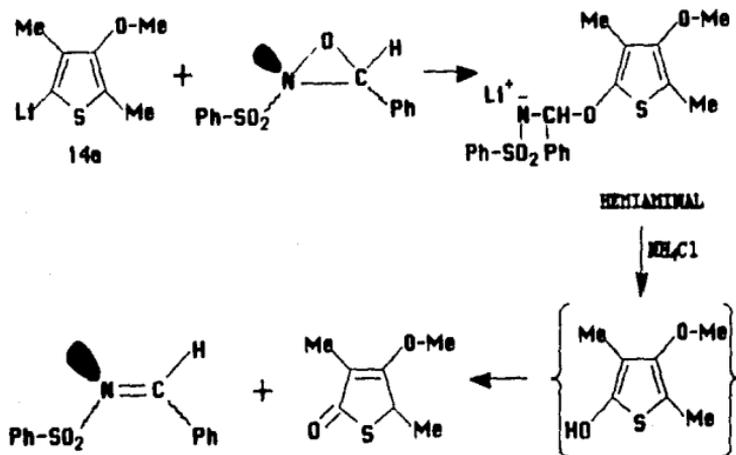
Como se mencionó anteriormente se ha reportado hasta el momento el ataque de nucleófilos sobre el nitrógeno y oxígeno, no describiéndose aún producto alguno que resulte del ataque sobre el carbono. Sin embargo, en el presente trabajo reportamos el primero que es el compuesto **30** cuya formación posiblemente se podría explicar a través de un ataque nucleofílico sobre el carbono de la FSFO, como se presenta en el ESQUEMA 15, resultado que posiblemente viene a contribuir al estudio de las reacciones con el reactivo FSFO.



ESQUENA 15

La tiolectona **9a**, tal vez se generó por ataque directo del organolitio sobre el oxígeno electrofílico a través de un mecanismo del tipo S_N2 vía un hemiaminal (ESQUEMA 16), como se ha propuesto en la preparación de alcoholes y fenoles con esta metodología, además en nuestro caso posiblemente las condiciones de reacción desplazan el equilibrio tautomérico a la forma ceto, lo cual favorece que no ocurra el ataque del producto hidroxilado sobre la imina que nos regeneraría el hemiaminal.

Así con la oxidación del precursor más sencillo **14a** se logró sintetizar la tiolectona más sencilla **9a** de la serie de análogos propuestos en el presente trabajo, quedando abierta la posibilidad de probar esta metodología con los precursores **14b** y **14c**, así como con otros tiofenos con un patrón de sustitución diferente.



ESQUEMA 16

IV. PARTE EXPERIMENTAL

El desarrollo de las reacciones y la pureza de los productos se siguió por cromatografía en capa fina en cromatopiezas de gel de sílice 60 Merck F₂₅₄ de 0.25 mm de espesor, utilizando como reveladores luz UV y una solución de sulfato cérico al 1% en H₂SO₄ 2N.

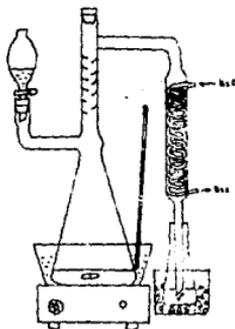
La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna y/o en cromatografía en capa fina, para columna se utilizó gel de sílice merck 60 (70-230 mallas) y para cromatografía preparativa en capa fina se utilizaron cromatopiezas Merck de gel de sílice 60 F₂₅₄ de 20 x 20 cm de 2 mm de espesor. La destilación de pequeñas cantidades de muestras se hizo en un microdestilador.

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

Los espectros de RMN de H¹ y C¹³ se registraron en aparatos Varian FT-80A que opera a 80 MHz y Varian VXR-300.S de 300 MHz y 75 MHz, empleando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃) y como referencia interna TMS. Los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ) a campos bajos en relación al TMS. Las abreviaciones usadas para denotar la multiplicidad de las señales son las siguientes: s, señal simple, d, señal doble, t, señal triple, c, señal cuádruple, e, señal ancha y m, señal múltiple. Las determinaciones fueron realizadas por el Q. Jorge Cárdenas y el Q. Federico del Río P.

Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro de transformada de Fourier modelo Nicolet Ft-5 SX y en un Perkin Elmer 283, empleando las técnicas de pastilla en KBr, solución en cloroformo (CHCl₃) y película, realizados por el Q. Rene Villena y el Q. Miguel Torres.

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Hewlett-Packard 5985B por el Q. Luis Velazco y el Q. Federico del Río P.

2-carboxi-3-metoxi-4-metilfenol IIa:**I. Protección con Me:****FIGURA 1****A) Preparación de diazometano.**

En el matraz kitazeto de la FIGURA 1, se colocaron, 2,5 g (0.16 moles) de KOH, 3.6 ml de agua y 12.5 ml. de etanol. La mezcla se agitó y calentó en baño María a una temperatura no mayor de 58 °C. Posteriormente se adicionó lentamente 10.5 g (0.05 moles) de DIAZALD previamente disuelto en éter y filtrado sobre algodón. El diazometano generado se atrapó en éter formando un complejo de color amarillo transparente, que se destiló y se recibió sobre una mínima cantidad de éter, formando así una solución saturada de diazometano.

B) Método A:

A la solución saturada de diazometano se le adicionó lentamente y en agitación 2.03 g (0.02 moles) del compuesto 10; inmediatamente el matraz erlenmeyer se tapó con un corcho y se agitó aproximadamente 20 horas, observando que la disolución cambió de un color amarillo intenso a un amarillo tenue. El exceso de diazometano se eliminó con la edición lenta de ácido acético

hasta decoloración, posteriormente la fase eterea se lavó primero con una solución de NaOH al 5 % y después con agua destilada. La humedad remanente se eliminó con Na_2SO_4 anhidro y el éter se destiló en un rotavapor. Se obtuvo del producto sin purificar 2.18 g (98.6 %).

C) Método B:

En un matraz bola de 100 ml. de una entrada, provisto de una válvula de seguridad y agitación magnética, se colocaron 10.8 ml de DMSO y 1.2 g (0.022 moles) de KOH, la mezcla se agitó durante 5 minutos y se le adicionó 1.0 g (0.0054 moles) del compuesto 10, seguido de 0.67 ml (0.011 moles) de CH_3I a temperatura ambiente, se continuó agitando por 30 minutos y al término de la reacción se le pasó una corriente de CO_2 para eliminar el exceso de KOH. Finalmente se le adicionó 15 ml de agua destilada y la mezcla se extrajo por tres veces con acetato de etilo, los residuos de humedad se eliminaron con Na_2SO_4 anhidro, y el disolvente se destiló en un rotavapor. Del producto 11a purificado se obtuvo 0.930 g (86.5 %).

D) Método C:

En un matraz bola de 100 ml de tres entradas, equipado con refrigerante, trampa de CaCl_2 y agitación magnética, se colocaron 1.6 g de NaH al 50 % (33.3 moles) previamente lavado con hexano y 15 ml. de THF anhidro. A continuación se adicionó lentamente a -15°C 3.0 g (16.12 moles) del compuesto 10, agitando por 0.5 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se le adicionó 4.0 g (28.16 moles) de CH_3I a 0°C y se calentó a reflujo por 5 horas, tiempo en el cual reaccionó la materia prima. El THF se eliminó a presión reducida, se adicionó agua destilada y se extrajo el producto con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se destiló en un rotavapor. El producto se pasó a través de una columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en una relación de 95:5. Se obtuvo el producto deseado 11a mezclado con su isomero 2-carbetoxi-2,4-dimetil-4-tiofen-3-ona 11a' en una relación de 2:1 respectivamente.

El compuesto 11a presenta los siguientes datos espectroscópicos:

RMN¹H de 80 MHz (CDCl₃) &

1.36(3H, t, J=7Hz, Tiof-COO-CH₂-CH₃); 2.02(3H, d, J=1 Hz, Tiof-CH₃); 3.86(3H, s, Tiof-O-CH₃); 4.23(2H, c, J=7Hz, Tiof-COO-CH₂-CH₃); 6.94(1H, a, Tiof-H).

ESPECTRO No. 5.

En espectrometría de masas se observa el M⁺ en una relación m/e de 200.

El compuesto **11a**, mezclado con su isomero **11a** presenta los siguientes datos espectroscópicos:

RMN¹H de 80 MHz (CDCl₃) &

1.36(3H, t, J=7 Hz, R-COO-CH₂-CH₃); 1.47(3H, s, R-CH₃ α); 1.86(3H, d, J=1 Hz, R-CH₃ β); 4.32(2H, c, J= 7 Hz, R-COO-CH₂-CH₃); 7.88(1H, a, , R-H). **ESPECTRO No. 3.**

En espectrometría de masas se observa el M⁺ en una relación m/e de 200.

II. Protección con MOM:**2-carbetoxi-4-metil-3-oximetilenoetoxi-tiofeno 11c:**

En un matraz bola de 100 ml de una entrada, provisto de válvula de seguridad y agitación magnética, se colocaron 3.135 g (0.1306 moles) de NaH (previamente lavado en hexano) con 50 ml de THF anhidro, mezcla a la cuál se le adicionó lentamente 5 g (0.027 moles) del compuesto **10** a una temperatura de -5 °C, 15 minutos después se adicionó 2.34 ml (0.0361 moles) de CIMOM. Después de agitar 0.5 horas se eliminó el THF de la mezcla de reacción a presión reducida, adicionándole 30 ml de agua destilada y extrayendo el producto con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro destilando el disolvente en un rotavapor, obteniendo 5.4 g (87.3 %) del producto sin purificar.

El compuesto **11c** presenta los siguientes datos espectroscópicos:

RMN¹H de 80 MHz (CDCl₃) &

1.35(3H, t, J=7 Hz, Tiof-COO-CH₂-CH₃); 2.16(3H, d, J=1 Hz, Tiof-CH₃); 3.57(3H, s,

$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$); 4.28(2H, c, J=7, Tlof-COO- CH_2-CH_3); 5.23(2H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$); 7.03(1H, m, J=1 Hz, Tlof-H). ESPECTRO No. 4.

IR (película, cm^{-1}) v máx:

3070(Ar-H); 2970, 2950, 2920, 2820(C-H saturado); 1705 (C=O del éster); 1545 (C=C).

En espectrometría de masas se observa el M^+ en una relación m/e de 230.

III. Protección con MTM:

2-carbetoxi-4- metil-3-oximetilfenilometil-tiofeno 11b:

En un matraz bola de 100 ml de 2 entradas, provisto de refrigerante, trampa de CaCl_2 y agitación magnética, se colocaron 0.375 g. (0.0156 moles) de NaH previamente lavado en hexano con 15 ml de THF anhidro. Se le adicionó lentamente 1 g. (0.0053 moles) del compuesto **10** a 0 °C; 10 minutos después se agregó 0.6 ml (0.0072 moles) de CIMTM seguido de 0.5 g (0.0033 moles) de NaI. Se agitó por 12 horas aproximadamente adquiriendo un color amarillo. Después de este tiempo se le adicionó un exceso de NaH y CIMTM, como no se completaba la reacción, se calentó a reflujo por 0.5 horas. Posteriormente se eliminó el THF de la mezcla de reacción a presión reducida, se adicionó 30 ml de agua destilada y se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se destiló en un rotavapor sin calentar. El producto de reacción se pasó a través de una columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en una relación de 90:10. Se obtuvo el producto **11b** mezclado con el 2-carbetoxi-4-metil-2-metilfenilometil-4-tiofen-3-ono **11b'** en una relación de 4:1 respectivamente.

La mezcla de isómeros **11b** y **11b'** presentaron los siguientes datos espectroscópicos:

Compuesto **11b**:

$^1\text{H NMR}$ de 80 MHz (CDCl_3) &

1.36(3H, t, J=7 Hz, Tiof-COO-CH₂-CH₃); 2.19(3H, d, J=1 Hz, Tiof-CH₃); 2.29(3H, s, Tiof-O-CH₂-S-CH₃); 4.31(2H, d, J=7 Hz, Tiof-COO-CH₂-CH₃); 5.36(2H, s, Tiof-O-CH₂-S-CH₃); 7.05(1H, m, Tiof-H). **ESPECTRO No. 2.**

Compuesto 11b':

RMN¹H de 80 MHz (CDCl₃) &

1.24(3H, t, J=7 Hz, R-COO-CH₂-CH₃); 1.9(3H, d, R-CH₃); 2.19(3H, s, R-CH₂-S-CH₃); 3.13-3.47(2H, 2d, R-CH₂-S-CH₃); 4.18(2H, c, J=7 Hz; R-COO-CH₂-CH₃); 7.99(1H, a, R-H). **ESPECTRO No. 2 y 2a.**

En espectrometría de masas se observa el M⁺ en una relación m/e de 246.

13,3'-dimetoxi-2,2',4,4'-tetrametil-2-tiofnil-metano 19:

En un matraz de 100 ml de 2 entradas, adaptado de refrigerante, trampa de CaCl₂, tapón de borde reversible y agitación magnética, se colocaron 30 ml. de éter anhidro con 0.7 g. (0.005 moles) de AlCl₃, se enfrió a -5 °C y se le adicionó lentamente 0.2 g. (0.02 moles) de LiAlH₄, seguido de 0.300 g (0.0015 moles) del tiofeno protegido 11a a -5 °C, la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 20 horas, después se eliminó con formiato de etilo e hidrolizó con HCl al 10 %. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ o con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua destilada, y secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se destiló en un rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en placa preparativa de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en una relación 80:20, obteniendo 30 mg (7 %) del producto.

El compuesto 19 presentó los siguientes datos espectroscópicos:

RMN¹H de 80 MHz (CDCl₃) &

2.06(3H, s, Tiof-CH₃ β); 2.3(3H, s, Tiof-CH₃ α); 3.75(3H, s, -O-CH₃); 3.93(2H, a, Tiof-CH₂-Tiof). **ESPECTRO No. 6.**

IR (película, cm⁻¹) v máx:

2925, 2900(C-H saturado); 1589 (C=C).

En espectrometría de masas, se observa el M^+ en una relación m/e de 284.

2-hidroximetilfen-4-metil-3-metoxitiofeno 13a:

En un matraz de 100 ml de una entrada provisto de válvula de seguridad y agitación magnética, se colocaron 2.51 g (0.013 moles) del compuesto 11a, disueltos en 50 ml de THF anhidro, se le adicionó lentamente 0.5 g. (0.053 moles) de $LiAlH_4$ a $-15^\circ C$. Posteriormente la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente por 0.25 horas. Al finalizar la reacción el $LiAlH_4$ se eliminó lentamente con formiato de etilo e hidrolizó el complejo de aluminio con NH_4OH el 10 %, se separó la fase orgánica y a la fase acuosa que contenía las sales de aluminio se le hizo una extracción múltiple con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua destilada y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, eliminando el disolvente por destilación en un rotavapor. El producto de la reacción se pesó a través de una columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en una relación 80:20. Obteniendo 1.7 g. (86 %) del producto puro.

El compuesto 13a presenta los siguientes datos espectroscópicos:

RMN¹H de 80 MHz ($CDCl_3$) &

1.78(1H, s, Tiof- CH_2-OH , que intercambió con D_2O); 2.02(3H, d, $J=1$ Hz, Tiof- CH_3); 3.8(3H, s, $-O-CH_3$), 4.7(2H, s, Tiof- CH_2-OH); 6.74(1H, m, Tiof-H).

ESPECTRO No. 7.

IR (Película, cm^{-1}) v máx:

3406(O-H); 3094(C-H insaturado); 2957, 2930, 2893(C-H saturado); 1231, 1097(C-O).

En espectrometría de masas, se observa el M^+ en una relación m/e de 158.

2-formil-4-metil-3-metoxitiofeno 12a:

Método A:

En un matraz bola de 100 ml de una entrada, provisto de embudo de adición y agitación magnética, se colocaron 0.5 g. (0.032 moles) del compuesto **13a** con 40 ml. de acetona, la mezcla se enfrió y se adicionó lentamente 0.25 ml. del reactivo de JONES 8N, la mezcla de reacción se agitó por 5 minutos observando que adquirió un color negro verdoso. Inmediatamente se le adicionó 15 ml de NaHCO_3 al 10 % y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua destilada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, eliminando el disolvente por destilación en un rotavapor. Al producto de la reacción se le efectuó primero una destilación simple a 760 mmHg, para eliminar la mayor parte de impurezas, posteriormente el destilado se purificó por cromatografía en placa preparativa de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en una relación 80:20. Purificando 0.250 g. (51 %) del compuesto **12a** y 0.110 g. (22.3 %) del compuesto **21**.

Método B:

En un matraz bola de 100 ml de una entrada, provisto de una válvula de seguridad y agitación magnética, se colocaron 6.4 g. (0.041 moles) del compuesto **13a**, 20 ml de CH_2Cl_2 y 23 g. (0.061 moles) de DCP, a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es de color café oscuro y se agitó por 24 horas. Al finalizar la reacción se le adicionó gel de sílice 60 Merck de malla 70-230 hasta absorción total de la mezcla, posteriormente se vertió sobre un embudo Buchner que contenía una ligera capa de gel de sílice de malla 70-230, que se lavó repetidamente con CH_2Cl_2 para extraer el producto, y el disolvente se eliminó por destilación en un rotavapor. El producto se pesó a través de una columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en una relación 80:20, obteniendo 4.66 g. (74 %) del producto puro

Método C:

En un matraz bola de 100 ml de una entrada provisto de válvula de seguridad y agitación magnética, se colocaron 1.7 g. (0.011 moles) del compuesto **13a** y 15 ml de CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente. A continuación se adicionó lentamente 3.46g (0.016 moles) de CCP, agitando la mezcla de reacción por 12 horas. Posteriormente se adicionó gel de sílice 60 de malla 70-230 hasta absorción

total de la mezcla, que se vertió sobre un embudo Buchner que contenía una ligera capa de gel de sílice de malla 70-230, que se lavó repetidamente con CH_2Cl_2 para extraer el producto. El disolvente se destiló en un rotavapor. El producto se pasó a través de una columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en una relación 80:20, obteniendo 4.5 g (71 %) del producto puro.

El compuesto **12a** presenta los siguientes datos espectroscópicos:

RMN^1H de 80 MHz (CDCl_3) &

2.13(3H, d, $J=1$ Hz, Tiof- CH_3); 4.07(3H, s, Tiof-O- CH_3); 7.24(1H, m, Tiof-H); 10.1(1H, m, Tiof-CHO). **ESPECTRO No. 8.**

IR (película, cm^{-1}) v máx:

2913, 2820(C-H saturado); 1650(C=O de aldehído).

En espectrometría de masas se observa el M^+ en una relación m/e de 156.

El compuesto **21** presenta los siguientes datos espectroscópicos:

RMN^1H de 80 MHz (CDCl_3) &

2.14(3H, d, $J=1$ Hz, Tiof- CH_3); 3.96(3H, s, Tiof-O- CH_3); 7.14(1H, m, Tiof-H); 7.6(1H, s, Tiof-COOH). **ESPECTRO No. 9.**

IR (pastilla/KBr, cm^{-1}) v máx:

3500-2400(O-H de ácido asociado); 2660, 2570(C-H saturado); 1678(C=O de ácido).

En espectrometría de masas se observa el M^+ en una relación m/e de 172.

2,4-dimetil-3-metoxitiofeno 14a:

Método A:

En un matraz de 100 ml de dos entradas provisto de refrigerante, válvula de seguridad, tapón de borde reversible, reóstato, canasta de calentamiento y agitación magnética, se colocaron 0.400 g (0.0023 moles) del compuesto **12a**, 20 ml. de etanol y 27 ml. de hidrato de hidrazina al 80 %; mezcla que se calentó a reflujo por 4.5 horas. Posteriormente el etanol se eliminó a presión reducida (2 mmHg) y a la mezcla en presencia del hidrato de hidrazina se le adicionó 16 g. (0.3 moles) de KOH, calentando nuevamente a reflujo por 4 horas, se observó que la mezcla de reacción cambió de un color amarillo claro a negro con desprendimiento abundante de humo blanco. Después se neutralizó lentamente con HCl 2N y el producto se extrajo a través de una extracción múltiple con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua destilada repetidamente, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se destiló en un rotavapor. Del producto puro se obtuvo 0.060 g. (16.5 %).

Método B:

En un matraz de 50 ml. de dos entradas, provisto de termómetro, refrigerante, tapón de borde reversible, canasta de calentamiento, reóstato y agitación magnética, se colocaron 1.04 g. (0.0066 moles) del compuesto **12a**, 13 ml de hidrato de hidrazina y 1.5 ml de etilen glicol, mezcla que se calentó a 110 °C por 0.5 horas, posteriormente se enfrió a 65 °C y se le adicionó 12.8 g. (0.23 moles) de KOH, volviéndose a calentar a 85 °C durante 20 minutos. Después se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó lentamente con HCl 6N, y el producto de reacción se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua destilada por dos veces, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se destiló en un rotavapor. El producto de color amarillo se purificó a través de una columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en una relación 80:20. Se obtuvo 0.200 g. (21 %) del compuesto **14a** que es un líquido y 0.040 g. (4.2 %) del compuesto **22** que es un sólido amorfo de color amarillo claro de punto de fusión de 137-140 °C.

Método C:

En un matraz bola de 50 ml de dos entradas provisto de refrigerante, canasta de calentamiento, reóstato, tapón de borde reversible y agitación

magnética, se disolvieron 0.85 g. (0.0046 moles) de tosilhidrazina en 20 ml de metanol. A esta disolución se le adicionó 0.52 g. (0.0033 moles) del compuesto **12a**, se calentó a reflujo por 4 horas, observándose la mezcla de reacción de un color amarillo claro transparente. Posteriormente el metanol se eliminó a presión reducida, obteniendo un sólido que fué soluble en acetato de etilo e insoluble en hexano, se purificó por recristalización con per de disolventes y se obtuvo 1.0 g (93 %) de **23** que es un sólido amorfo de color blanco de punto de fusión de 119-122 °C.

En un matraz de 100 ml de una entrada provisto de una trampa de CaCl₂ y agitación se colocaron 1.0 g (0.0031 moles) del compuesto **23** con 20 ml de THF anhidro, se enfrió a -15 °C y se le adicionó lentamente 0.2 g (0.21 moles) de LiAlH₄, la mezcla de reacción se agitó 12 horas y posteriormente se eliminó el exceso de LiAlH₄ con formiato de etilo, se destiló el THF a presión reducida y se le adicionó NH₄OH al 5 %, el producto se extrajo con éter, se lavó con agua destilada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se destiló en un rotavapor sin calentar. Del producto crudo **14a** se obtuvo 0.010 g (2.3 %), recuperando 0.200 g de la hidrazona sin reducir.

Método D:

En un matraz bola de 50 ml de dos entradas, provisto de refrigerante corto, embudo de adición canasta de calentamiento, reóstato y agitación magnética se colocaron 25 ml de hidrato de hidrazina al 80 %, se calentó a 40 °C y se adicionó lentamente 1.39 g (0.0089 moles) del compuesto **12a** diluido en 2 ml de etanol. Se prosiguió calentando a 40 °C durante 20 minutos, posteriormente se extrajo el producto con éter. Los extractos etereos se lavaron con agua destilada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y el disolvente se eliminó en un rotavapor giratorio sin calentar. Se obtuvo 1.50 g (99.3 %) de la hidrazona sin purificar. Posteriormente toda la hidrazona obtenida se colocó en un matraz de bola de 50 ml de una entrada, provisto de un refrigerante largo, canasta de calentamiento, reóstato y agitación, el cual se le adicionó 2.71 g. (0.048 moles) de KOH. Mezcla que se calentó hasta observar que el desprendimiento de abundante humo blanco cesó. La mezcla de reacción fué de color negro, la cual se dejó enfriar, se neutralizó lentamente con HCl 6 N y se extrajo con 3 volúmenes de 20 ml de éter

por tres veces, los extractos etéreos se lavaron con agua destilada y el disolvente se destiló en un rotavapor sin calentar. El producto se purificó por destilación fraccionada, el cuál destiló en un rango de temperatura de 110-115 °C a una presión de 760 mmHg, obteniendo del producto puro 1.23 g. (97.2 %).

El compuesto **14a** presentó los siguientes datos espectroscópicos:

RMN¹H de 80 MHz (CDCl₃) &

2.11(3H, d, J=1 Hz, Tiof-CH₃ β); 2.33(3H, s, Tiof-CH₃ α); 3.73(3H, s, -O-CH₃); 6.57(1H, m, Tiof-H). **ESPECTRO No. 10.**

IR (película, cm⁻¹) v máx:

2935, 2859 (C-H saturado), 1573 (C=C); 1120 (C-O-C); 726 (=C-S).

En espectrometría de masas se observa el M⁺ en una relación m/e de 142.

El compuesto **22** presenta los siguientes datos espectroscópicos:

RMN¹H de 80 MHz (CDCl₃) &

2.14(3H, d, J=1 Hz, tiof-CH₃); 3.9(3H, s, -O-CH₃); 6.97(1H, m, tiof-H); 8.83(1H, s, Tiof-CH=N-). **ESPECTRO No. 11.**

IR (solución/CHCl₃, cm⁻¹) v máx:

2945, 2929, 2863(C-H saturado); 1606(-CH=N-); 1468,1428(-C=C-); 3019, 2999(N-H).

En espectrometría de masas se observa el M⁺ en una relación m/e de 308.

La mezcla de isómeros **23** presentan los siguientes datos espectroscópicos:
ESPECTRO No. 12.

Compuesto **23:**

RMN¹H de 80 MHz(CDCl₃)&

2.07(3H, d, J=1 Hz, Tiof-CH₃); 2.35(3H, s, Ph-CH₃); 3.74(3H, s, -O-CH₃); 6.83(1H, s, Tiof-H); 7.5[(4H, sistema A₂B₂: 7.23(2Hmeta, d, J=8 Hz, -SO₂-C₆H₄-CH₃),

7.79(2H_{para}, d, J=8 Hz, -SO₂C₆H₄-CH₃); 8.03(1H, s, Tiof-CH=N-); 8.09(1H, a, =N-NH-O-, intercambió con D₂O).

Compuesto 23:

RMN¹H de 80 MHz (CDCl₃) δ:

2.13(3H, d, J=1 Hz, Tiof-CH₃); 3.63(3H, s, Tiof-O-CH₃); 7.05(1H, a, Tiof-H); 7.5(4H, sistema A₂B₂: 7.23(2H_{meta}, d, J=8 Hz, -SO₂-C₆H₄-CH₃), 7.79(2H_{para}, d, J=8 Hz, -SO₂C₆H₄-CH₃); 8.03(1H, s, Tiof-CH=N-); 8.09(1H, a, Tiof-CH=N-NH-SO₂, que intercambió con D₂O).

IR (pastilla/ KBr, cm⁻¹) v máx:

3194(N-H); 1595(C=N); 1164(S=O).

En espectrometría de masas, se observa el M⁺ en una relación m/e de 324.

4-metil-2-metoximetilfen-3-metoxitiofeno 14b:

En un matraz bola de 100 ml de una entrada, provisto de válvula de seguridad y agitación magnética, se colocaron 0.85 g. (0.0152 moles) de KOH con 7.6 ml (0.0038 moles) de DMSO, se agitó por 10 minutos y posteriormente se adicionó 0.600 g. (0.0038 moles) del compuesto **13a**, seguido de 0.5 ml (0.008 moles) de CH₃I. Se agitó durante 0.5 horas. Posteriormente se neutralizó con HCl al 10 % extrayendo el producto con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua destilada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por destilación en un rotavapor. El producto crudo se purificó por destilación simple a 1 mm/Hg. Se obtuvo 0.310 g (47.5 %) del producto puro **14b**.

El compuesto **14b** presenta los siguientes datos espectroscópicos:

RMN¹H de 80 MHz (CDCl₃) δ:

2.13(3H, d, J=1 Hz, Tiof-CH₃); 3.35(3H, s, -CH₂-O-CH₃); 3.79(3H, s, -O-CH₃); 4.5(2H, s, -CH₂-O-CH₃); 6.76(1H, m, Tiof-H). ESPECTRO No. 13.

IR (película, cm⁻¹) v máx:

2980, 2930, 2820(C-H saturado), 1570, 1570, 1452 (C=C); 1109, 1083(-C-O-C).

En espectrometría de masas, se observa el M^+ en una relación m/e de 172.

2-butadienil-4-metil-3-metoxitiofeno 14c:

En un matraz bola de 100 ml provisto de tapón de borde reversible, de un globo para regular la presión y agitación magnética, se colocaron 4.86 g. (0.013 moles) de bromuro de trifenil etilfosfonio que se secó previamente a una temperatura de 120 °C durante 1 hora, posteriormente se le adicionó a -15 °C y en atmósfera de nitrógeno 30 ml de éter anhidro y 7.0 ml (0.0112 moles) de n-BuLi, se agitó durante 2 horas adquiriendo la mezcla de reacción un color rojo-naranja. Después se le adicionó a temperatura ambiente 1.0 g (0.0064 moles) del compuesto **12a** agitando 0.5 horas, observando que el color de la mezcla de reacción cambió a un color amarillo. Posteriormente se le adicionó agua destilada a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con CH_2Cl_2 , y se lavó la fase orgánica con agua destilado, secándolo sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se destiló en un roteavapor. El producto crudo es de color negro que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente hexano, obteniendo 0.47 g. (41 %) de la mezcla de isómeros geométricos.

La mezcla de isómeros de **14c** presentan los siguientes datos espectroscópicos:

RMN¹H de 80 MHz (CDCl₃) &

2.13(6H, 2d, Tiof-CH₃ cis y trans); 3.76(6H, 2s, Tiof-O-CH₃ cis y trans); 5.25(2H gem, m, -C=CH₂ cis y trans); 6.7(4H, m, Tiof-H, -CH=CH-CH=CH₂ cis y trans).

ESPECTRO No. 14.

IR (película, cm⁻¹) v máx:

2990, 2940, 2860(C-H saturado); 1620, 1545, 1460, 1403(-C=C-).

En espectrometría de masas se observa un M^+ en una relación m/e de 180.

5-bromo-2,4-dimetil-3-metoxitiofeno 15:

En un matraz de bola de 25 ml Quickfit, provisto de embudo de edición y agitación, se colocaron 0.240 g. (0.0017 moles) del compuesto **14a** en 2 ml de CHCl_3 , se enfrió a -15°C y se le adicionó gota a gota 0.27 g (0.0017 moles) de bromo frío y diluido en CHCl_3 , al terminar la edición se agitó por 5 minutos, posteriormente se le adicionó una solución saturada y fría de NaHCO_3 . La mezcla de reacción cambió de un color rojo transparente a un color café. Inmediatamente el producto se extrajo con CH_2Cl_2 por 3 veces y la fase orgánica se lavó con agua destilada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se destiló en un rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía en placa de gel de sílice de 20 x 20 cm, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 95:5. Del producto puro se obtuvo 0.270 g (73 %).

El compuesto **15** presenta los siguientes datos espectroscópicos:

RMN¹H de 80 MHz (CDCl_3) &

2.05(3H, s, Tiof- CH_3 α); 2.26(3H, s, Tiof- CH_3 β); 3.72(3H, s, -O- CH_3). **ESPECTRO**
No. 15.

IR (solución/ CDCl_3 , cm^{-1}) v máx:

2930, 2860, 2840 (C-H saturado); 1710, 1580, 1450(-C=C-), 1125 (-C-O-C-).

En espectrometría de masas, se observa el M^+ en una relación m/e de 220 la contribución isotópica de bromo en el pico 222 ($\text{M} + 2$).

2-formil-3,5-dimetil-4-metoxitiofeno 24:

En un matraz de bola Quickfit de tres entradas, provisto de refrigerante, termómetro, tapón de borde reversible, trampa de CaCl_2 y agitación magnética, se colocaron 0.17g (0.0023 moles) de DMF con 0.32 g. (0.0021 moles) de POCl_3 , se enfrió a 5°C , agitando durante 10 minutos. posteriormente se adicionó 0.250 g(0.0018 moles) del compuesto **14a**, se agitó 10 minutos a temperatura ambiente y después se calentó hasta 110°C durante 1.5 horas, observando que la mezcla de reacción cambió de color rojo transparente a café rojizo, el cual se vertió sobre hielo agua. El producto se extrajo con éter, se lavó con agua

destilada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se destiló en un rotavapor. Del producto sin purificar se obtuvo 0.220 g. (73.6 %).

El compuesto **24** presenta los siguientes datos espectroscópicos:

RMN¹H de 80 MHz (CDCl_3) &

2.44(6H, s, CH_2 -Tiof- CH_2 α y β); 3.78(3H, s, -O- CH_3); 9.85(1H, s, -CHO).

ESPECTRO No. 16.

IR (película, cm^{-1}) v máx:

2992, 2930, 2852, 2828(C-H saturado); 2725(C-H); 1660(-C=O de aldehído); 1556, 1482, 1434(C=C); 1257(C-O).

En espectrometría de masas, se observa el M^+ en una relación m/e de 170

3,5-dimetil-4-metoxi-3-tiofen-2-ona 9a:

En un matraz bola Quickfit de 100 ml de una entrada provisto de, tapón de borde reversible, con un globo para regular la presión y agitación magnética, se colocaron 0.26 g. (0.002 moles) del compuesto **14a** con 10 ml de THF anhidro. En atmósfera de nitrógeno a -20°C . A continuación se adicionó 0.1 ml de HMPD anhidro y 5 ml (0.0024 moles) de n-BuLi 1.6 M. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos, observando que adquirió un color amarillo intenso transparente. Posteriormente se enfrió a -20°C y se adicionó 0.5 g (0.002 moles) de FSDO en 5 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas observando que la mezcla de reacción cambió a un color rojo oscuro. Después se le adicionó 15 ml de una solución saturada de NH_4Cl , el producto de reacción se extrajo con éter, se lavó con agua destilada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se destiló en un rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en placa preparativa de gel de sílice de 20 x 10 cm utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en una relación de 70:30 respectivamente. Se purificaron dos productos **9a** y **30** en un rendimiento del 59% (0.170 g) y 24% (0.070 g) respectivamente.

El compuesto **9a** presenta los siguientes datos espectroscópicos:

RMN¹H de 80 MHz (CDCl₃,) δ:

1.61(3H, d, J=7 Hz, -CH-CH₃ α); 1.86(3H, d, J=1 Hz, -CH₃ β); 4.06(3H, s, -O-CH₃); 4.17(1H, c.t., J=7 Hz, J=1 Hz, -CH-CH₃). **ESPECTRO No. 17.**

IR (película, cm⁻¹) v máx:

2978, 2952, 2931, 2859 (C-H saturado); 1678 (C=O conjugado); 1627 (C=C).

En espectrometría de masas se observa el M⁺ en una relación m/e de 158.

El compuesto **30** presenta los siguientes datos espectroscópicos:

RMN¹H 300 MHz(CDCl₃) δ:

2.37(3H, s, Tiof-CH₃ β); 2.39(3H, s, Tiof-CH₃ α); 3.70(3H, s, Tiof-O-CH₃); 7.5(3H, m, 1H para y 2H meta de -C₆H₅); 7.83(2H, m, 2H orto de -C₆H₅). **ESPECTRO No. 18.**

RMN¹³C de 75 MHz (CDCl₃) δ:

11.7 C₆ (c); 13.6 C₁ (c); 61.1 C₄ (c); 128.1 C₁₀ (d), C₁₄ (d); 128.8 C₁₁ (d), C₁₃ (d); 129.5 C₁₂ (d); 131.7 C₇ (s); 131.9 C₂ (s); 139.7 C₅ (s); 139.9 C₂ (s); 154.6 C₃ (s); 189.1 C₈ (s). **ESPECTRO No. 19 y 20.**

IR (película, cm⁻¹) v máx:

2934 (C-H saturado); 1632 (C=O de de cetona conjugada).

En espectrometría de masas se observa el M⁺ en una relación m/e de 246.

V. CONCLUSIONES

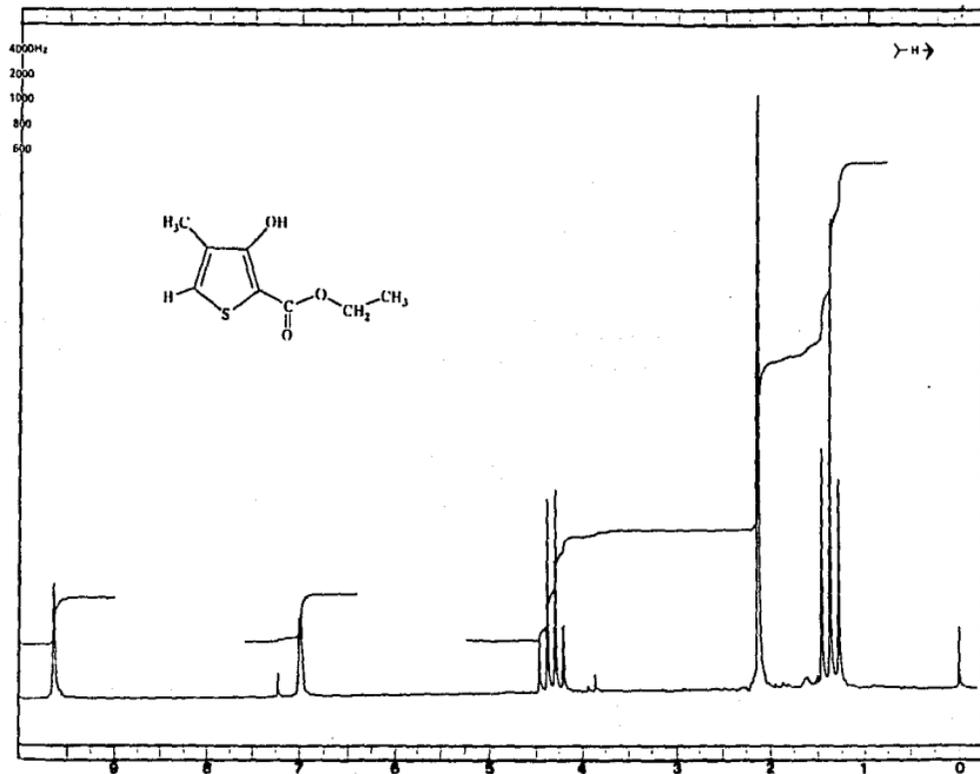
- 1.- El objetivo inmediato del presente trabajo se llevó a cabo. El cual consistió en la oxidación de la posición α de un tiofeno trisustituido, obteniendo como producto la tioactona **9a** con un rendimiento global del 36 %, en una secuencia de 5 pasos.
- 2.- El método de oxidación con FSFO reportado para la preparación de alcoholes, fenoles y compuestos α -hidroxicarbonílicos, puede ser considerado como una nueva alternativa para la preparación de hidroxitiofenos.
- 3.- En el presente trabajo se reportó el primer subproducto (**30**), resultante del posible ataque del organolitado sobre el carbono de la posición 3 de la FSFO.
- 4.- Los métodos de hidroxilación indirecta descritos para tiofenos monosustituidos y disustituidos no son operantes para tiofenos trisustituidos con grupos electrodonadores.
- 5.- El mejoramiento de las condiciones de aislamiento y purificación del producto de reducción con la mezcla reductora de $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ permitiría reducir el número de pasos de esta síntesis.
- 6.- Las condiciones óptimas para realizar la protección del hidroxilo de la posición 3 de la materia prima **10**, fué con diazometano.
- 7.- La reducción del aldehído **12a** se logró en buenos rendimientos vía la reacción de Wolf-Kishner, con ligeras modificaciones.

VI. BIBLIOGRAFIA

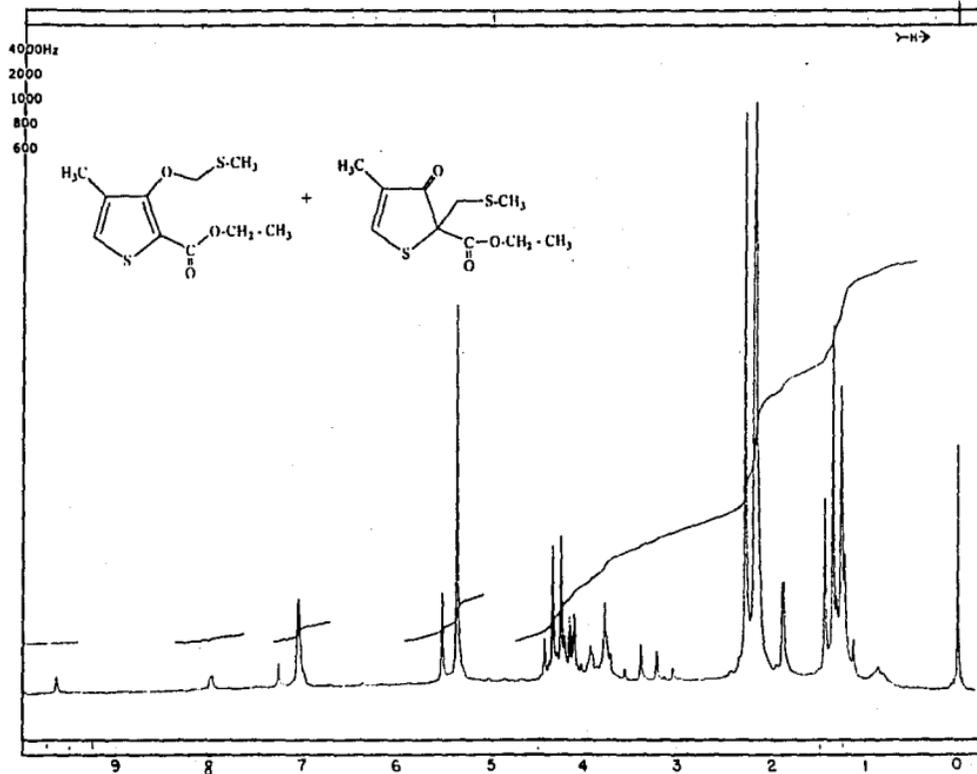
- 1.- E. Benary, Chem. Ber., 1913, 46, 2107.
- 2.- J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky and P. Linde, The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press, Nueva York, 1976.
- 3.- H. D. Bertón and W. D. Ollis (Eds), Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 4, Pergamon Press, Oxford, 1979, 620-622.
- 4.- J. Z. Mortensen, B. Hedegaard and S.-O. Lawesson, Tetrahedron, 1971, 27, 3839.
- 5.- J. Weinstock, J. E. Blank and B. M. Sutton, J. Org. Chem., 1974, 39, 2454.
- 6.- D. M. O' Mont, J. Chem. Soc. C., 1968, 1501.
- 7.- Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Jpn. Kokai Takkyo Koho Jp. 60, 112, 702. Chem. Abstr., 1965, 103, p208901.
- 8.- H. Sesahi, H. Oishi, T. Hayashi, I. Matsuura, K. Ando and M. Sawada, J. Antibiot., 1982, 35, 391. S. Omura, Y. Iwai, A. Nohayawa, R. Iowata, Y. Takakashi, H. Shinuzu and H. Tanaka, J. Antibiot., 1983, 36, 109.
- 9.- H. Sesahi, H. Oishi, T. Hayashi, I. Matsuura, K. Ando and M. Sawada, J. Antibiot., 1982, 35, 396.
- 10.- A.B. Hornfeldt, Ark. Kemi., 1969, 29, 427.
- 11.- A.B. Hornfeldt and S. Gronowitz, Acta Chem. Scand., 1962, 16, 789.
- 12.- H. J. Jakobsen and S.-O. Lawesson, Tetrahedron, 1965, 21, 3331.
- 13.- C. Frisell and S.-O. Lawesson, Org. Synth. Coll., 1937, 1, 642.
- 14.- R. Reap, Can. J. Chem., 1966, 46, 2255.
- 15.- J. Sice, J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 3697.
- 16.- A. P. Manzera and P. Kovacic, J. Org. Chem., 1974, 39, 504.
- 17.- J. Brelivet, P. Appriou and J. Teste, Bull. Soc. Chim. Fr., 1971, 4, 1344. H. Fiesselmann and F. Thoma, Chem. Ber., 1956, 89, 1907.
- 18.- Pérez F. J., Estudios en la síntesis de tio lactonas, Tesis de licenciatura. (trabajo no-publicado), Universidad Autónoma de Puebla, 1985.
Hernández Q. T. Síntesis de tiofenos 2, 3, 4-trisustituídos como precursores de tio lactonas, Tesis de licenciatura (trabajo no-publicado), Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver, 1985.

- 19.- T. W. Greene, *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley, Nueva York, 1981, 14-19.
- 20.- R. A. W. Johnstone and M. E. Rose, *Tetrahedron*, 1979, 35, 2169.
- 21.- Tse-Lok Ho, *Chem. Rev.*, 1975, 75, 1.
- 22.- K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones and B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.*, 1946, 148, 39; A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones and A. J. Lumin, *J. Chem. Soc.*, 1953, 2548.
- 23.- E. J. Corey and G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 399.
- 24.- E. J. Corey and J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 2647. E. J. Corey and D. L. Boger, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 2461.
- 25.- D. Todd (Ed), *Organic Reactions*, Vol. 4, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1948, 378.
- 26.- Huang-Minton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 2487; 1949, 71, 3301.
- 27.- L. Cagliotti and M. Magli, *Tetrahedron*, 1963, 19, 1127.
- 28.- M. Nelman, M. C. Caserio, J. D. Roberts and W. S. Johnson, *Tetrahedron*, 1959, 6, 36.
- 29.- M. Okubo, H. Kusekabe, T. Hinateshi and K. Kishida, *Bull. Chem. Soc. Jp.*, 1974, 47, 860-863.
- 30.- J. K. Kochi, B. M. Graybill and M. Kurz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 5257.
- 31.- F. A. Davis, P. A. Manzi, K. Belasubramanian, U. K. Nadir, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 1044.
- 32.- F. Davis, et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 2000.
- 33.- F. A. Davis, L.C. Vishwakarma, J.G. Billmers, J.J. Finn, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3241.
- 34.- F. A. Davis, L.C. Vishwakarma, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 3539. D. A. Evans, M.M. Morrisseg, R. L. Doron, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 4346.
- 35.- F. A. Davis, J. Wei, A. C. Sheppard and S. Gubernick, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 5115.
- 36.- J. H. Markgraf, *Heterocycles*, 1984, 22, 2601.

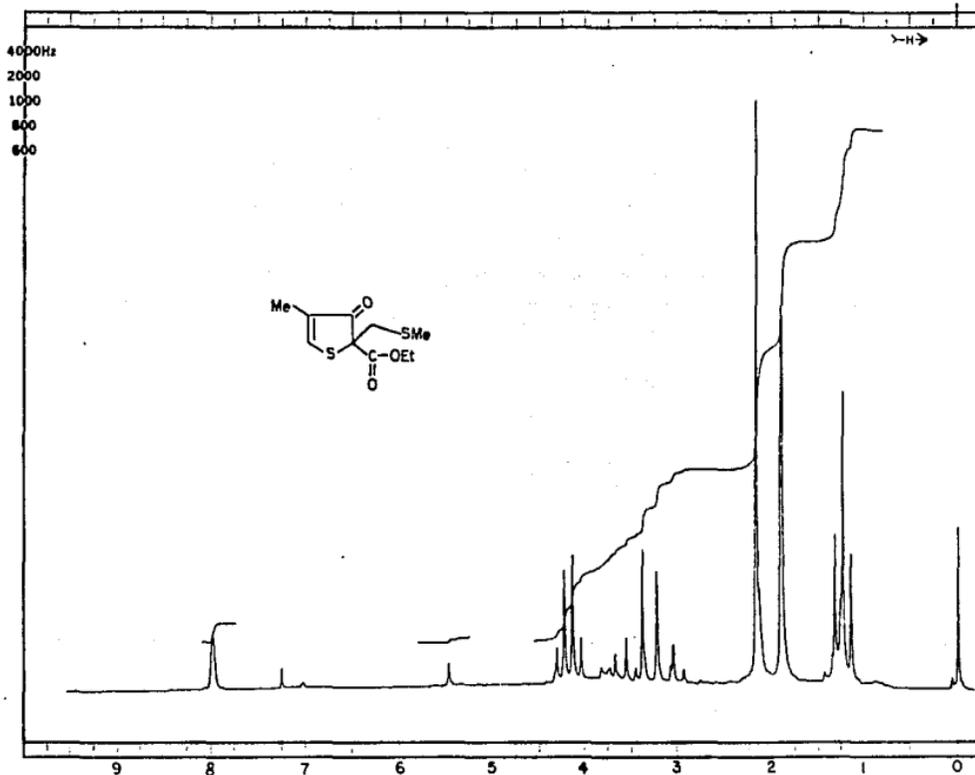
VII. ESPECTROS



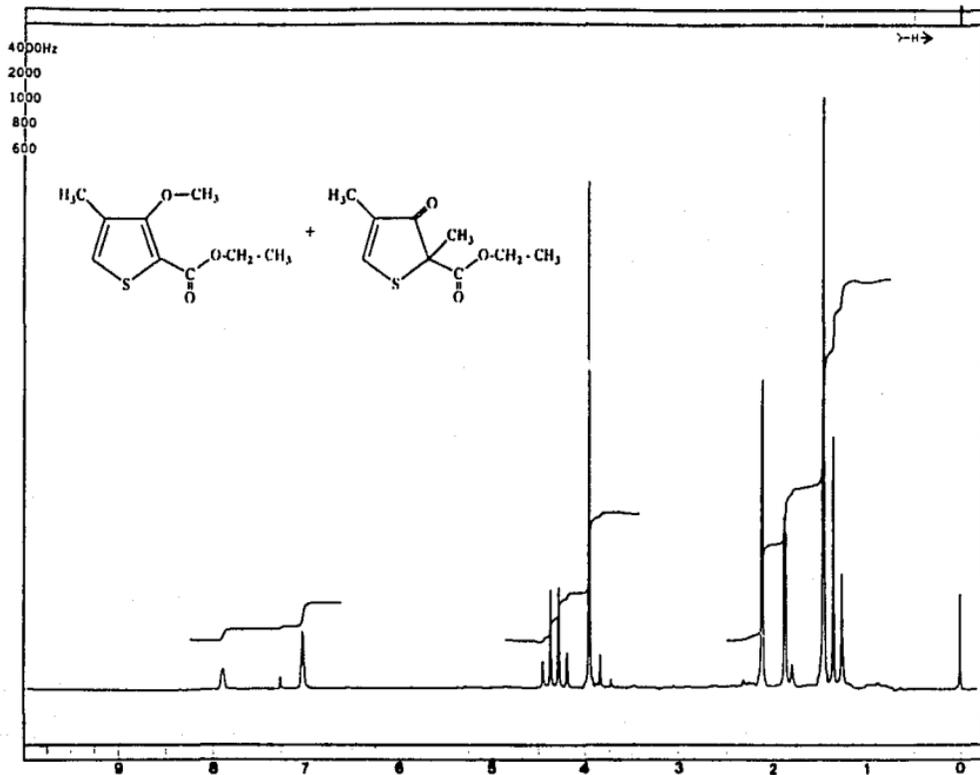
ESPECTRO No. 1: 2-carboxi-3-hidroxi-4-metiltiofeno 10.



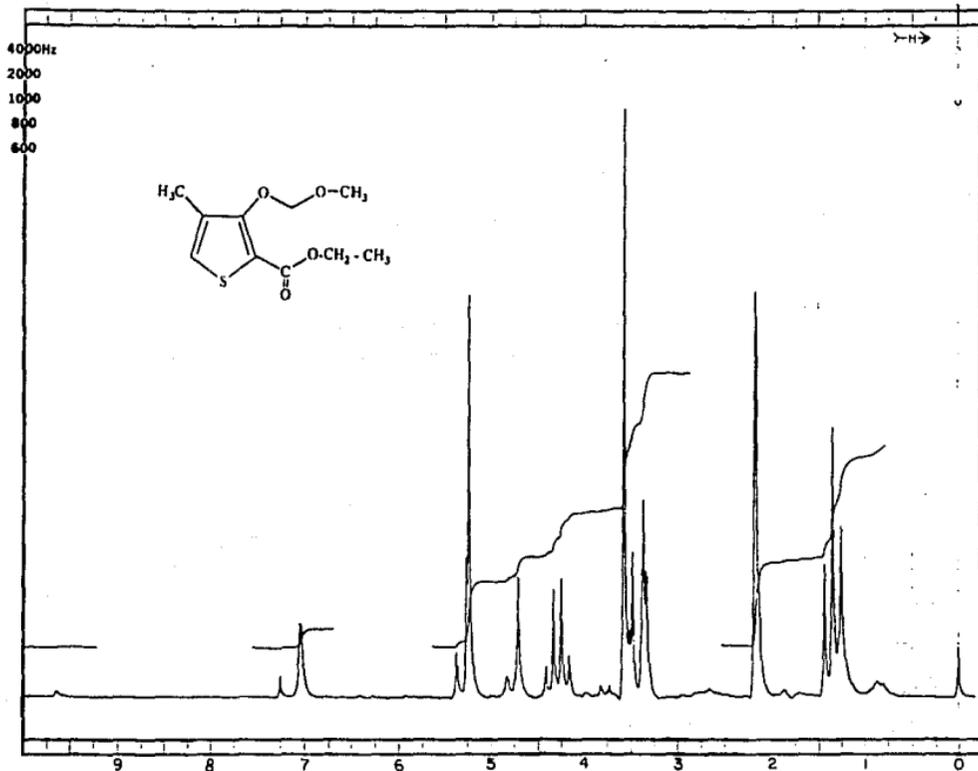
ESPECTRO No. 2: 2-carbetoxi-4-metil-3-oximetilentiofetil-tiofeno 11b
2-carbetoxi-4-metil-2-metilentiofetil-4-tiofen-3-ona 11b'



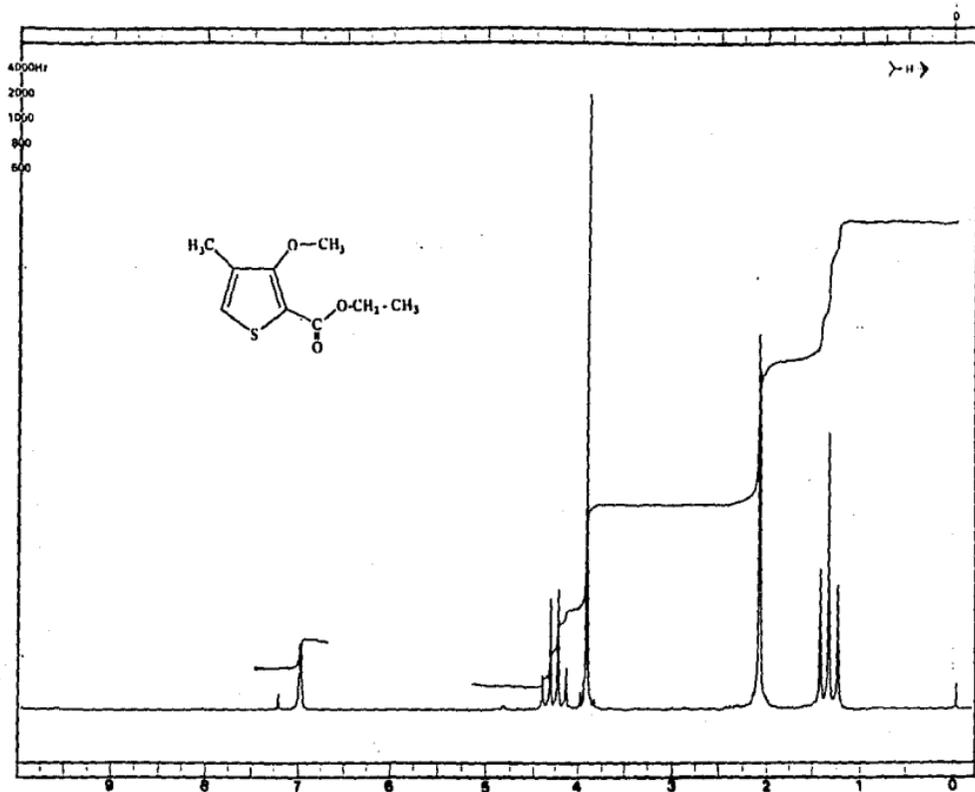
ESPECTRO No. 2a: 2-carbetoxi-4-metil-2-metilentiometil-4-tiolen-3-ona 11b'



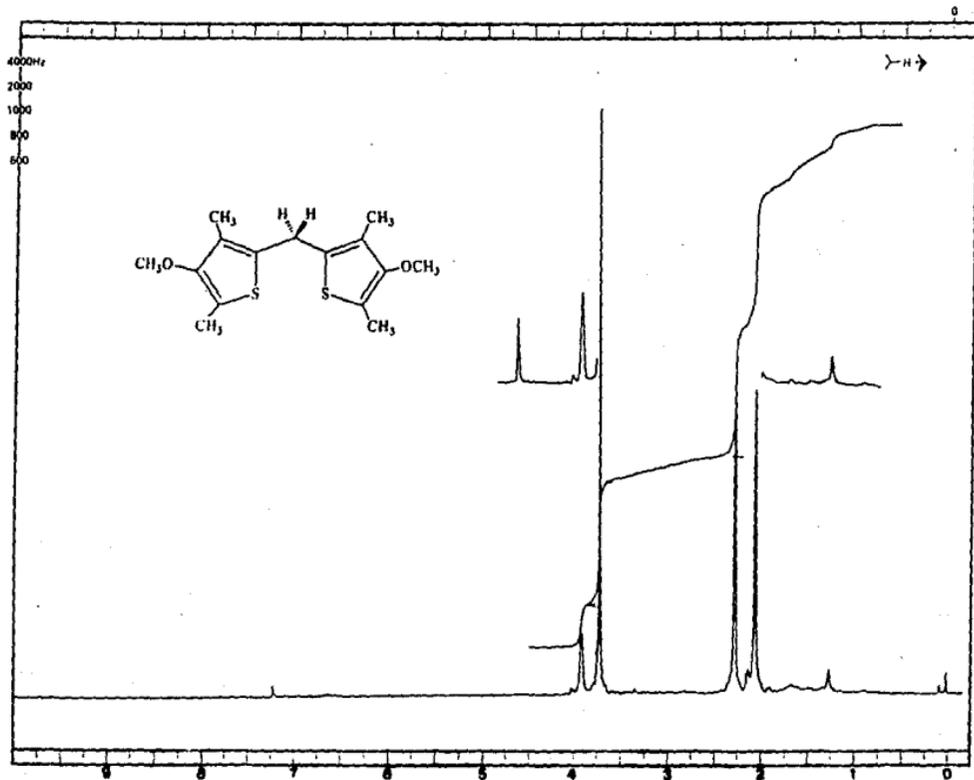
ESPECTRO No. 3: 2-carboxi-3-metoxi-4-metil-tiofeno **11a**.
 2-carboxi-2,4-dimetil-4-tiofen-3-ona **11a'**.



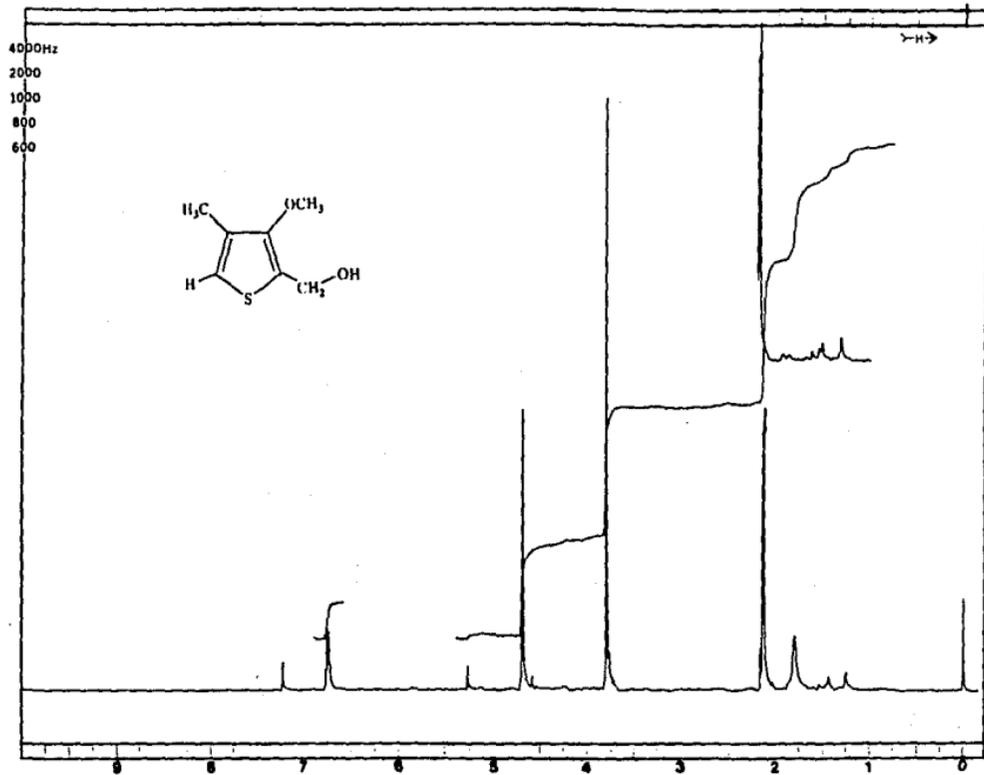
ESPECTRO No. 4: 2-carboxi-4-metil-3-oximetilmeroxi-tiofeno 11c.



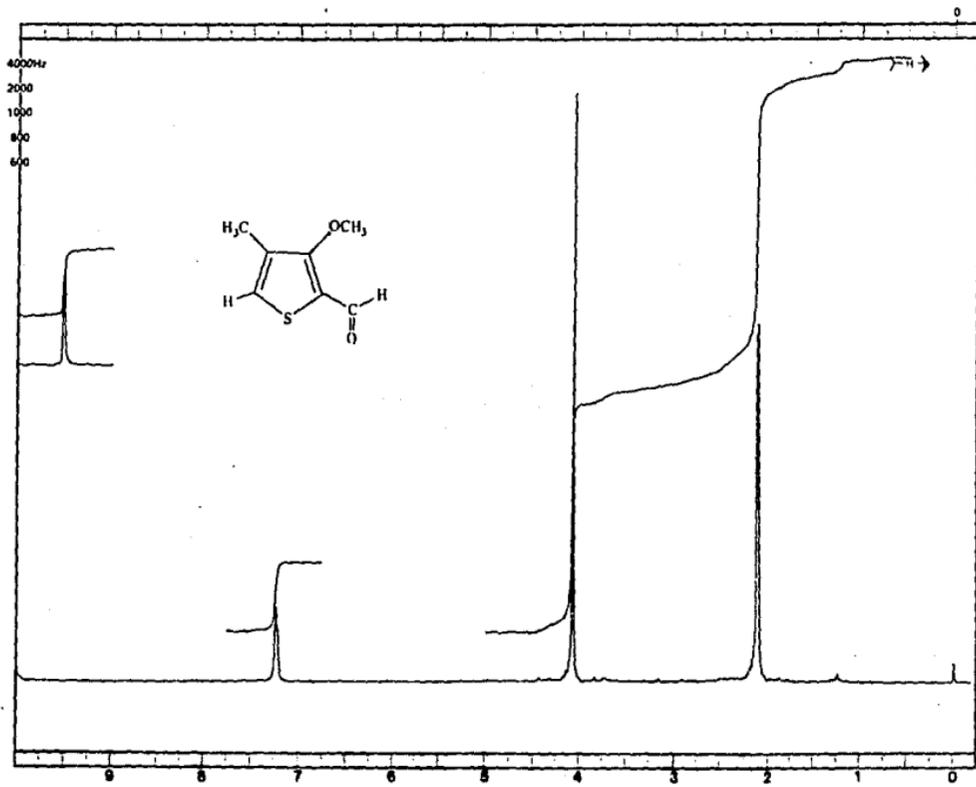
ESPECTRO No. 5: 2-carboxy-3-methoxy-4-metilthiopheno 11a.



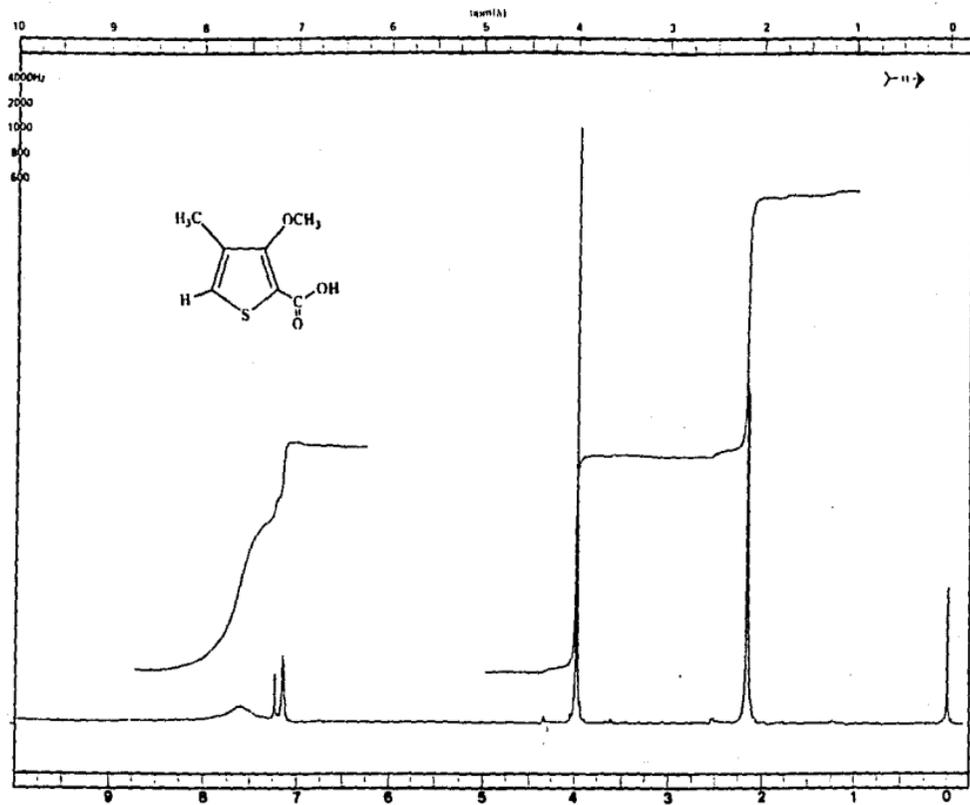
ESPECTRO No. 6: [3,3'-dimetoxi-2,2',4,4'-tetrametil-2-tienil]-metano 19.



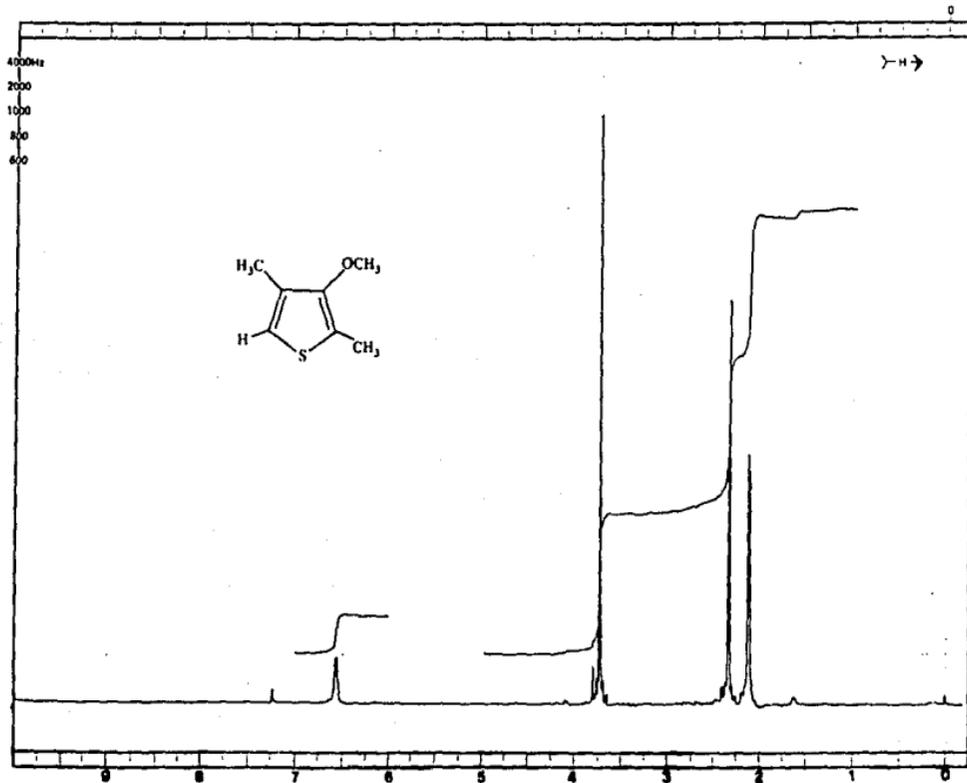
ESPECTRO No. 7: 2-hidroximetilen-4-metil-3-metoxitiofeno 13a.



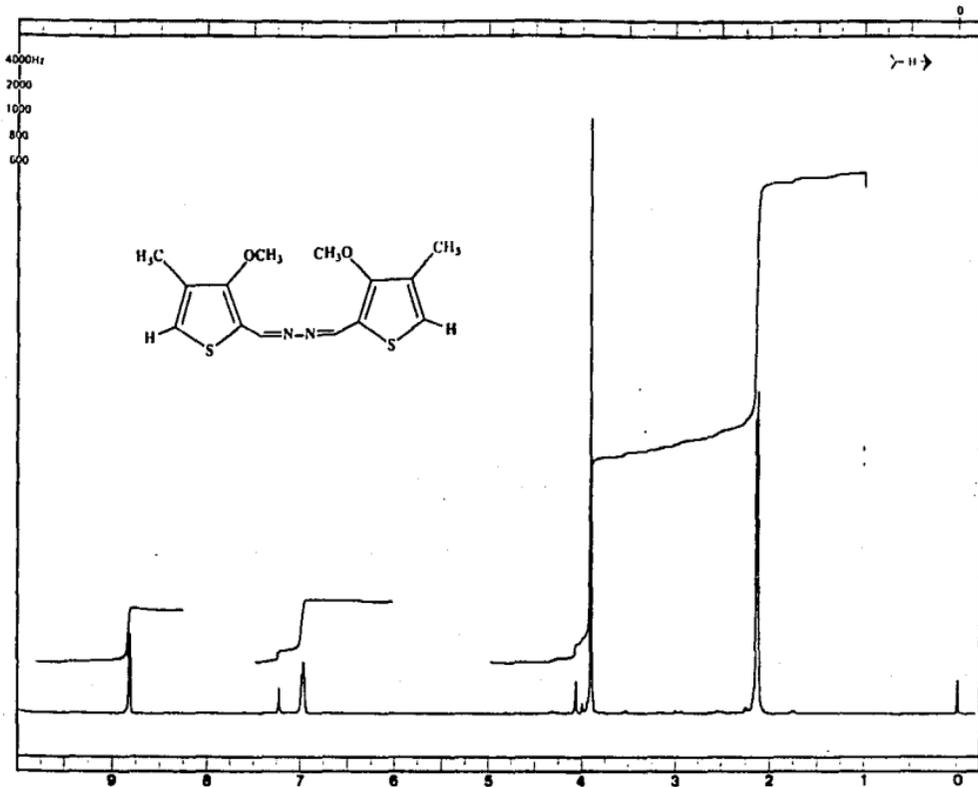
ESPECTRO No. 8: 2-formil-4-metil-3-metoxitiófeno 12a.



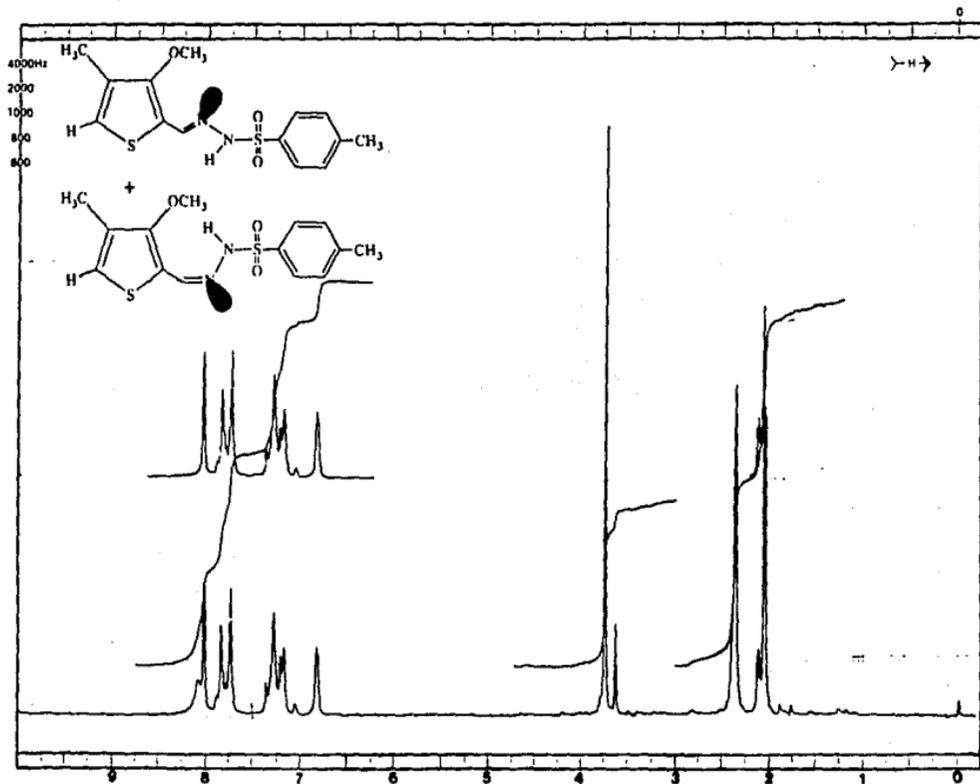
ESPECTRO No. 9: 2-carboxilato-4-metil-3-metoxi-tiofeno 21.



ESPECTRO No. 10: 2,4-dimetil-3-metoxitiofeno 14a.

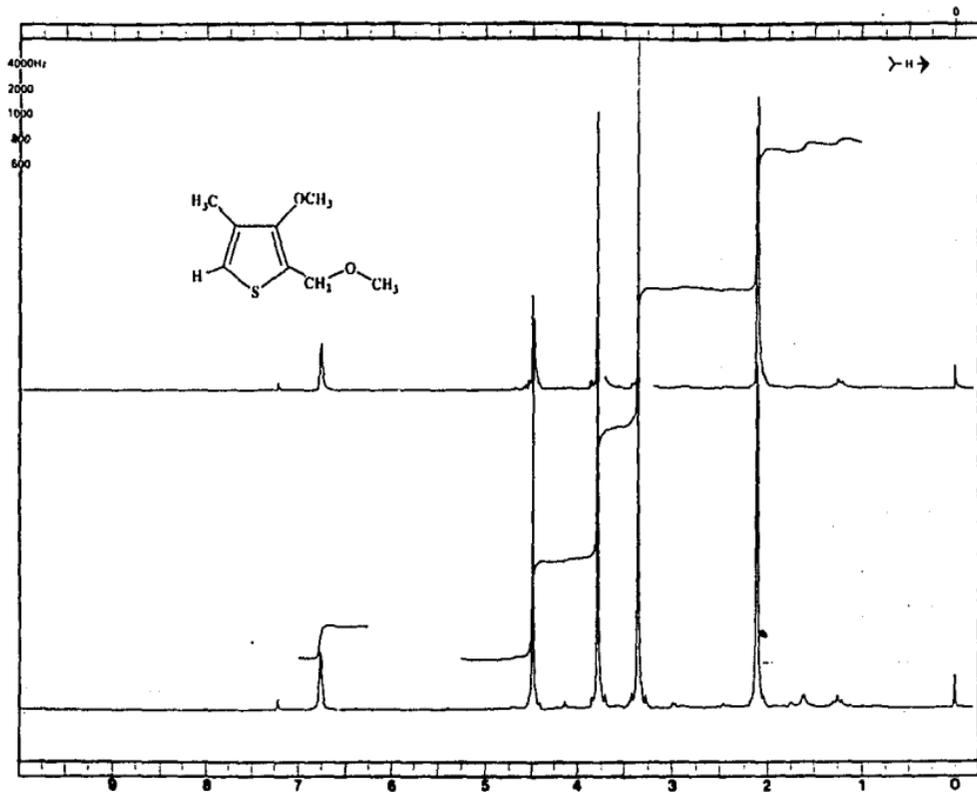


ESPECTRO No. 11: Bis 2,2-(4-metil-3-metoksi-tfenilmetileno)-hidrazona 22.

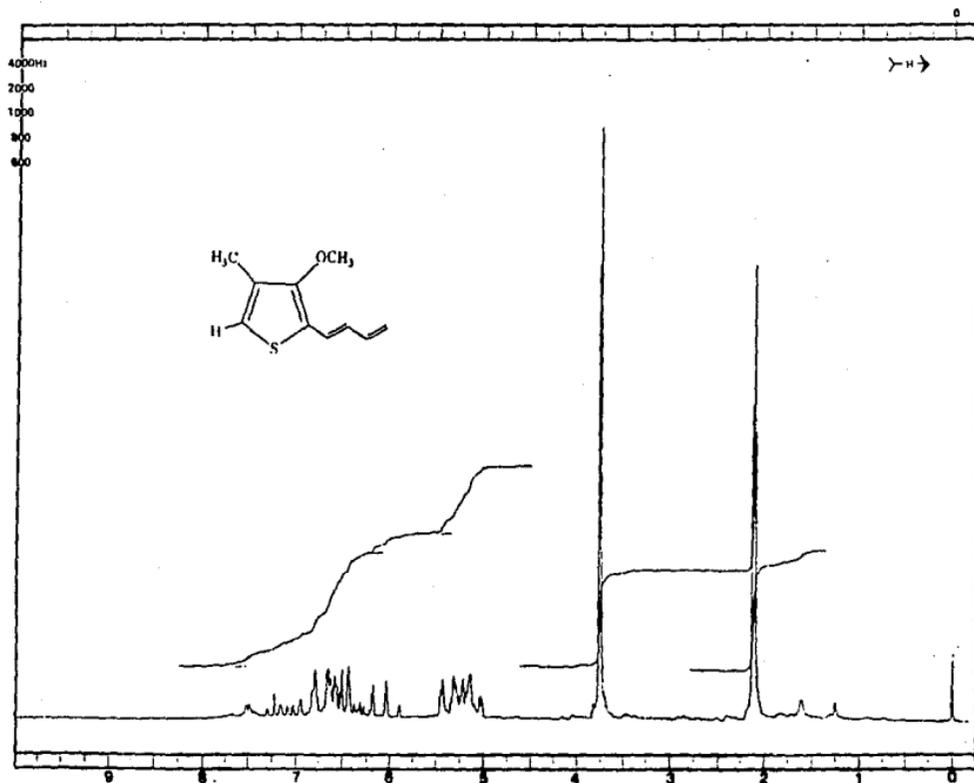


ESPECTRO No. 12: p-toluen-sulfonil hidrazona del 2-formil-4-metil-3-metoxitiofeno 23.

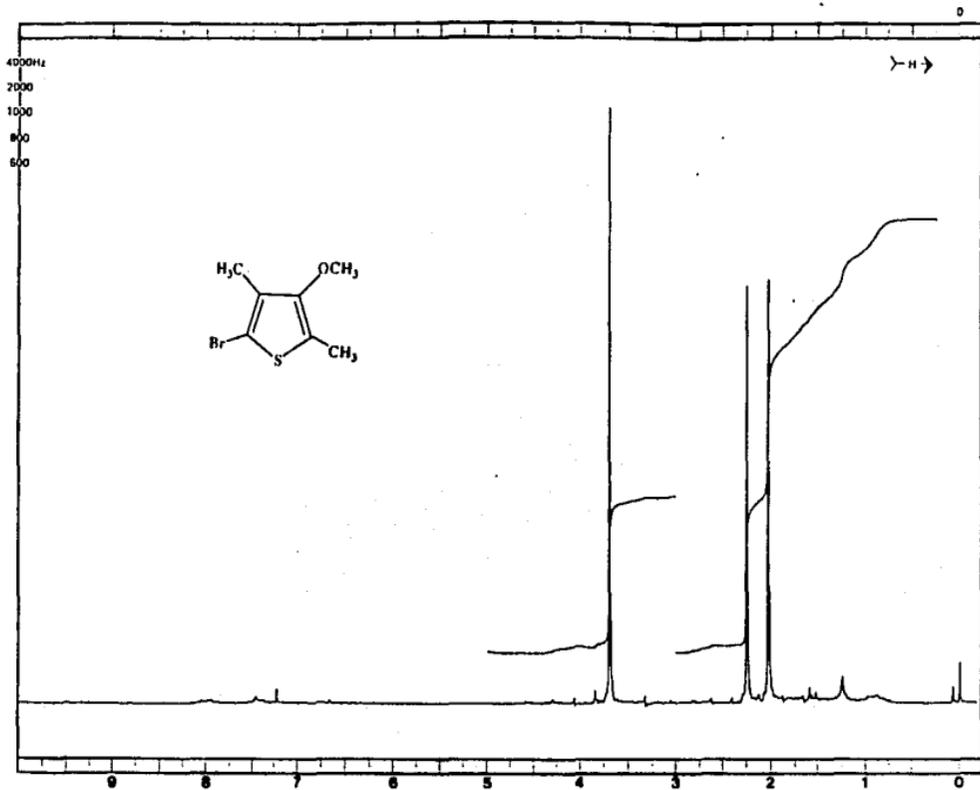
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



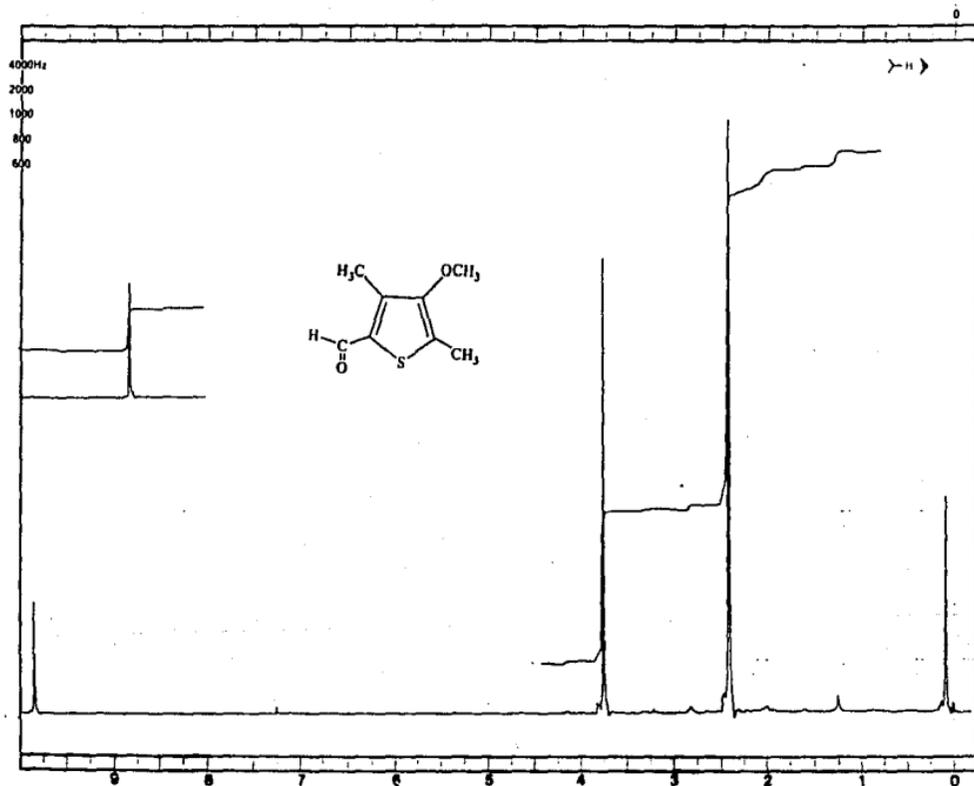
ESPECTRO No. 13: 4-metil-2-metoximetilen-3-metoxitiofeno 14b.



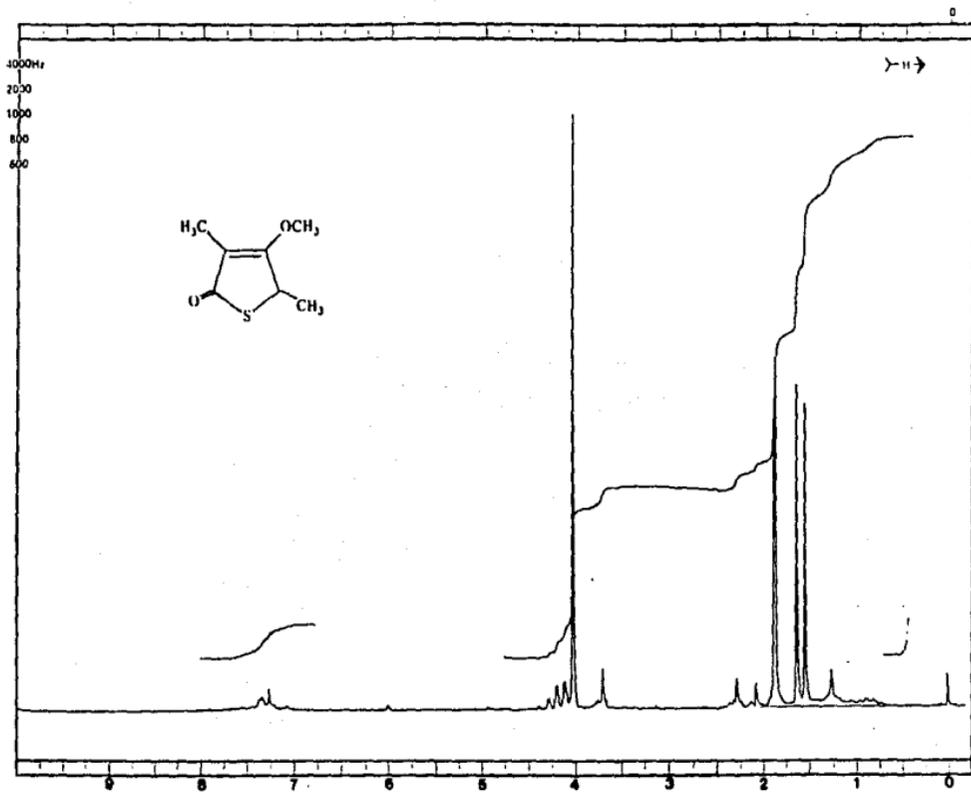
ESPECTRO No. 14: 2-butadienil-4-metil-3-metoxitiofeno 14c.



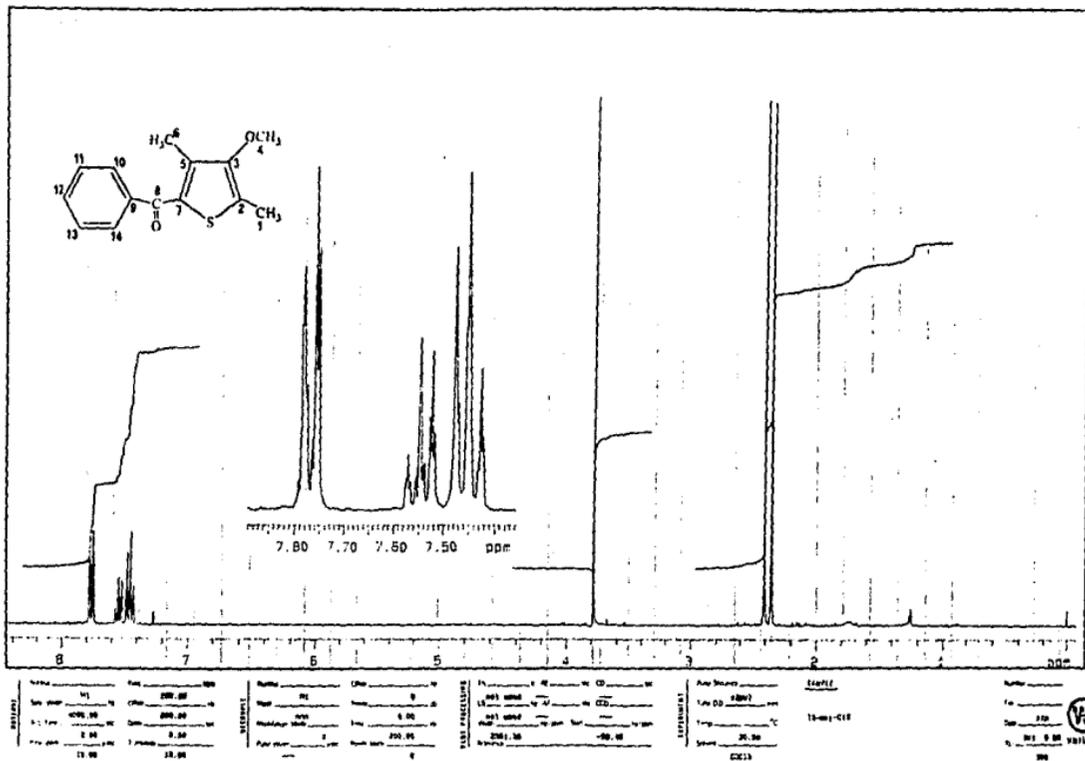
ESPECTRO No. 15: 5-bromo-2,4-dimetil-3-metoxitiofeno 15.



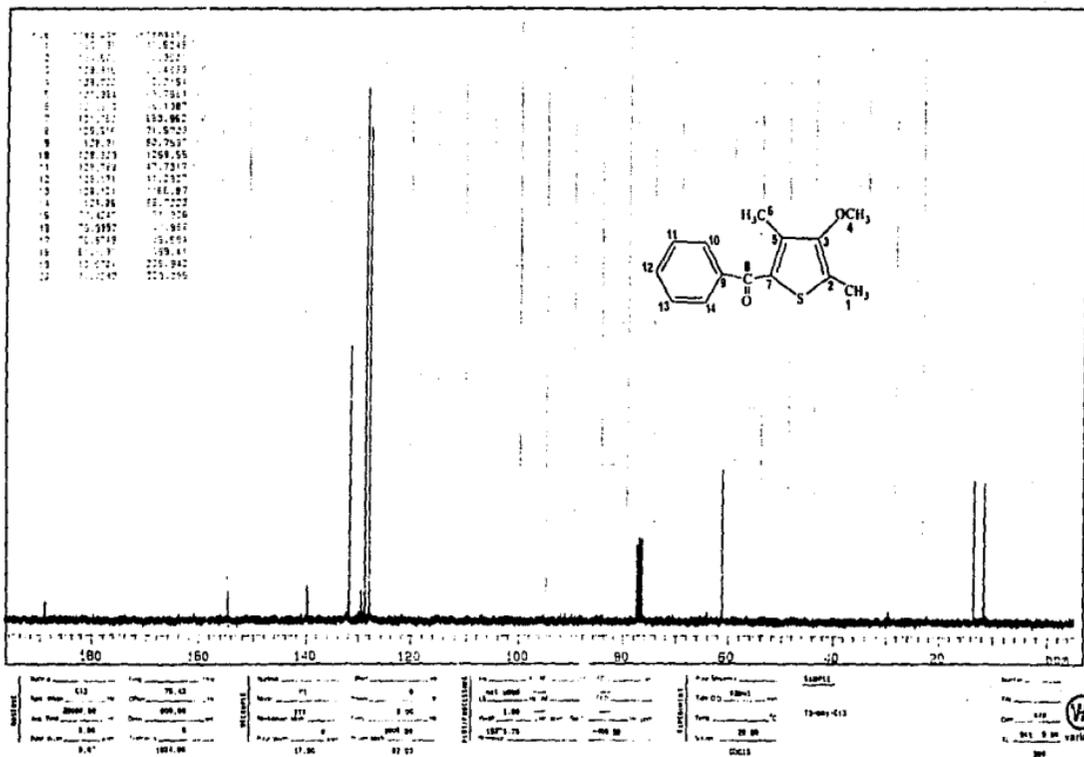
ESPECTRO No. 16: 2-formil-3,5-dimetil-4-metoxitiofeno 24.



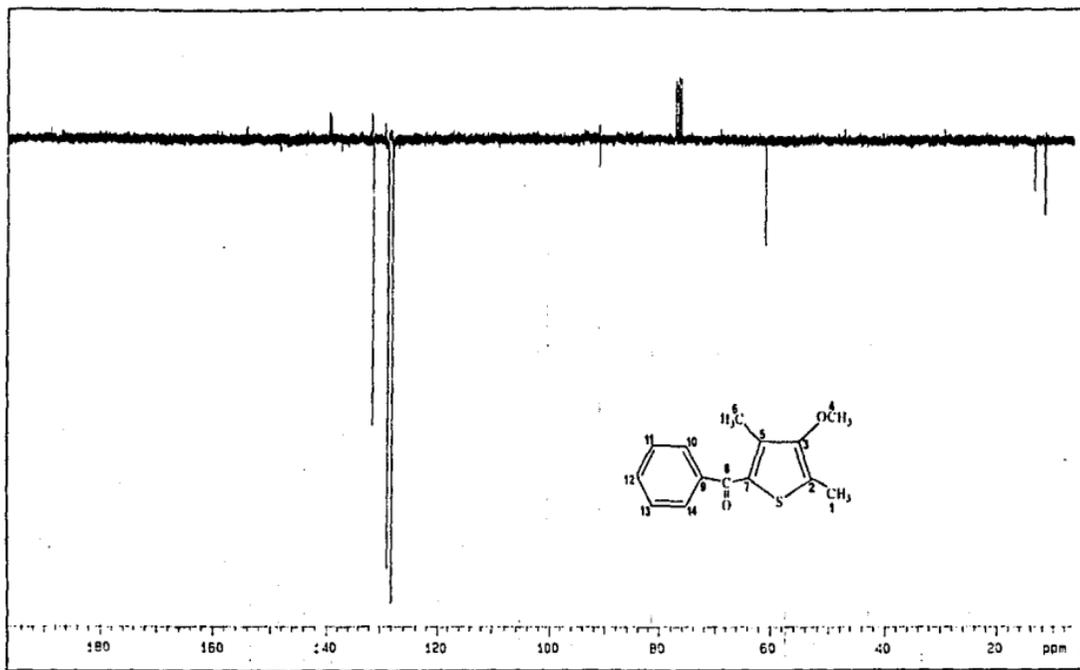
ESPECTRO No. 17: 3,5-dimetil-4-metoxi-3-tiolen-2-ona 9a.



ESPECTRO No. 18: 2-benzoil-3,5-dimetil-4-metoxi-tiéfeno 30 (RMN¹H de 300 MHz)



ESPECTRO No. 19: 2-benzoil-3,5-dimetil-4-metoxi-tiofeno 3D. (RMN¹³C de 300 MHz)



NAME	C13
EXP. NO.	76-03
DATE	08-00
ANALYST	0
PREPARED BY	1884-00
REMARKS	17.38

NAME	MS
EXP. NO.	0
DATE	0-00
ANALYST	0
PREPARED BY	0000-00
REMARKS	62.50

NAME	MS
EXP. NO.	0
DATE	0-00
ANALYST	0
PREPARED BY	0000-00
REMARKS	62.50

NAME	MS
EXP. NO.	0
DATE	0-00
ANALYST	0
PREPARED BY	0000-00
REMARKS	62.50

NAME	MS
EXP. NO.	0
DATE	0-00
ANALYST	0
PREPARED BY	0000-00
REMARKS	62.50

ESPECTRO No. 20: 2-benzoil-3,5-dimetil-4-metoxi-tiofeno 30. (APT de 300 MHz)