

8
24
00573

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INFORME DE TRABAJO DE LOS ESTUDIOS TENDIENTES A LA
SINTESIS DE TIENO PTERIDINAS.
SINTESIS DE 5-ETIL, 2-(N-ALIL)TRIFLUOROACETAMIDO, 3-IMINO
MALONATO DE DIETIL, TIOFENO.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)
PRESENTA EL QUIMICO
ENRIQUE SOLIS GARCIA

MEXICO, D. F.

1990

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

I N D I C E

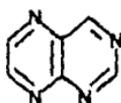
RESUMEN	1
I.-INTRODUCCION	1
II.-ANTECEDENTES.....	4
III.-PROPOSICION DE SINTESIS.....	8
IV.-RESULTADOS Y DISCUSION.....	11
V.-PARTE EXPERIMENTAL.....	43
VI.-CONCLUSIONES.....	63
VII.-BIBLIOGRAFIA.....	64

I N D I C E

RESUMEN	1
I.-INTRODUCCION	1
II.-ANTECEDENTES.....	4
III.-PROPOSICION DE SINTESIS.....	8
IV.-RESULTADOS Y DISCUSION.....	11
V.-PARTE EXPERIMENTAL.....	43
VI.-CONCLUSIONES.....	63
VII.-BIBLIOGRAFIA.....	64

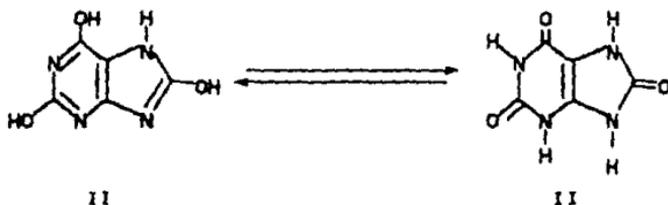
I.-INTRODUCCION

Las pteridinas son compuestos heterociclicos nitrogenados de estructura general I y que aparecieron por vez primera en 1889, cuando Hopkins G.¹ las aisla de los pigmentos de las alas de



I

ciertas mariposas, identificándolas, no como la estructura hasta hoy conocida, sino como compuestos "similares" a las polihidroxipurinas tal como el ácido úrico II.

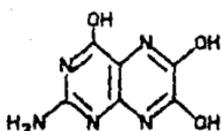


II

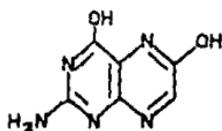
II

Es hasta el año de 1940 que Purmann² identifica a estos pigmentos como derivados hidroxilaminados de un sistema biciclico nitrogenado al que se llama un año mas tarde "Pteridina"

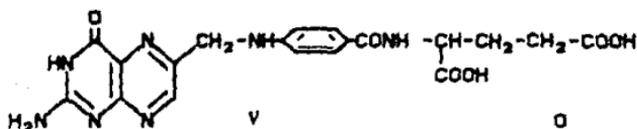
El parecido estructural de estos pigmentos que se conocen ahora como Xantopterina III y Leucopterina IV, con otros compuestos tan importantes como el ácido fólico V, la biopterina VI y la riboflavina VII, además de su amplia distribución en la naturaleza (ya que se han aislado de diversas fuentes como son microorganismos, algas, plantas, insectos, y tejidos humanos) promovió fuertemente su investigación.



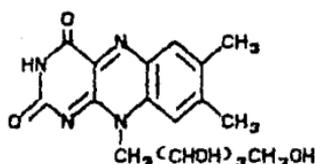
III



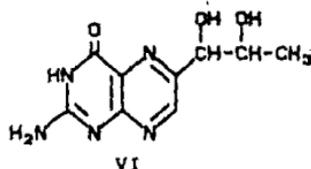
IV



V



VII



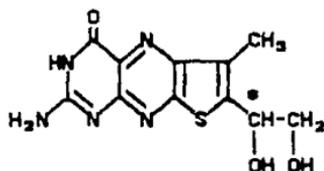
VI

Además de la amplia distribución de las pteridinas en los sistemas vivos, se encuentran algunas que desempeñan un papel biológico muy importante, por ejemplo el ácido fólico cuya deficiencia produce anemia macrocítica³, la biópterina que es un cofactor esencial para un gran número de hidroxilaciones enzimáticas, y finalmente la riboflavina que pertenece al grupo de las flavinas, que se unen firmemente a las enzimas activándolas y formando las proteínas que se conocen como flavoproteínas^{4,5}.

En el mismo año de 1940, Koschara⁶ y colaboradores aislaron de 1000 l de orina humana, aproximadamente 60 mg de cristales de color amarillo limón a los que llamaron "Urotiona" y en 4 años de investigación, sólo identificaron, el anillo de pteridina, grupos oxídrico y la presencia de azufre, sin llegar a una estructura.

Es hasta el año de 1967 que M. Goto y colaboradores⁷ con la

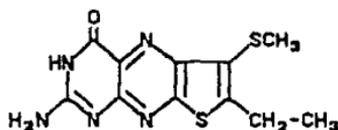
ayuda de métodos espectroscópicos, proponen la estructura VIII, hasta hoy aceptada, para la urotiona y que es la de una tieno pteridina. A pesar de que se conoce la estructura general de la molécula, la estereoquímica del centro quiral de la cadena lateral permanece aun sin asignar.



VIII

La poca cantidad de urotiona obtenida, ha sido un obstáculo definitivo para establecer su actividad biológica, sin embargo debido a su complejidad, así como su diferencia con respecto a otras pteridinas separadas de orina humana, permiten especular que no sea un simple producto de degradación y que por el contrario sea fisiológicamente activa y que juegue algún papel esencial en la función celular.

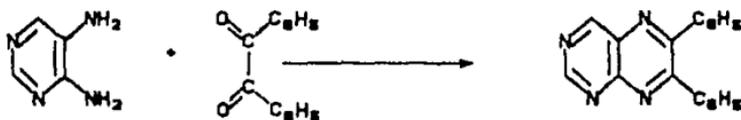
En el presente trabajo se describen los estudios encaminados a la síntesis de tieno [2,3,-b] pteridinas y en particular de la tienopteridina IX, la cual puede ser utilizada como intermediario importante en la síntesis de urotiona, la única pteridina aislada como producto natural que contiene azufre.



IX

II.- ANTECEDENTES

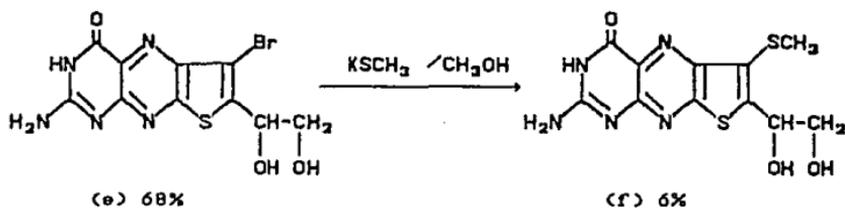
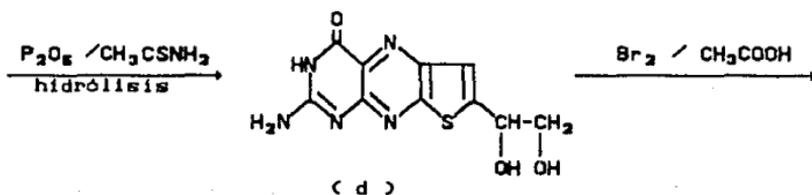
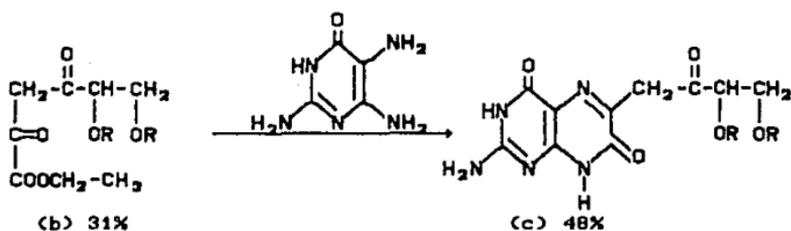
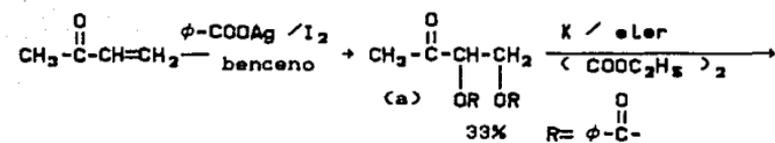
La primera y única síntesis de urotiona la reportó Goto⁸ en 1968, y está basada en la síntesis de Isay⁹ (Esquema 1) para pteridinas; esto es, la condensación de 4,5 diamino pirimidinas con compuestos 1,2 dicarbonílicos, la cual da isómeros cuando el compuesto dicarbonílico no es simétrico.



Esquema 1

Además de la desventaja de los isómeros, las pterinas y pteridinas en general son insolubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, esto dificulta la purificación y caracterización adecuada de los intermediarios. Posiblemente esta es la razón por la cual Goto reporta pocos datos para la caracterización de sus intermediarios, además de sus rendimientos extremadamente bajos. Goto parte de la metil vinil cetona (Esquema 2) y la trata con yodo y benzoato de plata en benceno anhidro para obtener en un 33% de rendimiento la metil (α,β dibenzoxetil) cetona (a), ésta, tratada con el ester dietílico del ácido oxálico en eter anhidro y en presencia de potasio, le dio la sal de potasio del diester 2,4 diceto,-5,6,dibenzox del ácido caprónico en 63% de rendimiento. El posterior tratamiento ácido, libera al ester (b) con un rendimiento total a partir de (a) de 31% . El compuesto (b) lo condensa con el clorhidrato de la 2,4,5-triamino,6-oxo,piridina siguiendo el método de Tschesche¹⁰, que es una variación al de Isay, usando la mezcla metanol-morfolina como disolvente para dar el 2-amino-4,7,-dioxo-6-(2-oxo-3,4-dibenzoxibutil)pteridina (c) en 48% de rendimiento después de purificarlo por columna

Esquema 2



cromatográfica usando etanol como eluyente. El compuesto (c) le dio en agitación con P_2O_5 en tioacetamida, el 7-amino-2-(1,2-dihidroxi-etil)-5-oxotieno(3,2,g) (d), de donde eliminó la tioacetamida por sublimación, extrajo el producto con metanol en soxhlet, lo purificó por cromatografía en florosil-celulosa, obteniendo un rendimiento de 14%. El tratamiento de (d) con bromo en baño de hielo, dio el 7-amino,3-bromo,2-(1',2'-dihidroxi-etil),5-oxotieno, (3,2,g) pteridina (e), con 68% de rendimiento. Por último a (e) lo trata con la sal de potasio del metantioil en metanol absoluto para dar el 7-amino,2-(1',2'-dihidroxi-etil),3-tiometil,5-oxotieno, (3,2,g) pteridina (f) que purificó por cromatografía en florosil-celulosa, dando 6% de rendimiento.

A pesar del bajo rendimiento total (0.028%) y de las desventajas ya mencionadas, la síntesis de Goto es importante no sólo por ser la primera, sino también por las dificultades encontradas para la caracterización física y química de las pteridinas intermediarias. De esto se puede concluir que para cualquier esquema de síntesis a planear para urotiona, las pterinas no deben ser intermediarios.

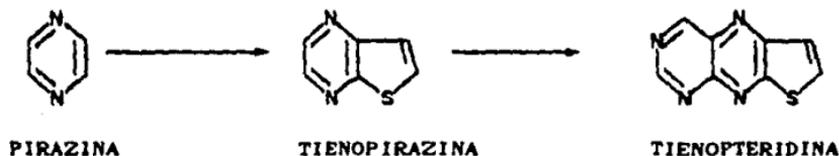
En 1982 Taylor, E.C. y Reiter, L.A.¹¹ reportaron la síntesis total de la desoxiurotiona, la cual involucra la construcción inicial de la tienopirazina, introducción del grupo tiometilo y posterior ciclización con guanidina. La síntesis consta de 9 pasos, y se obtiene un rendimiento total del 16% cuando parten del 2-amino,3,5-diciano,6-cloro,pirazina¹² (a) y del 9% cuando parten del 2-amino,3-ciano,5-(oximino metil) pirazina,1-oxido¹³ (b), (Esquema 3) .

Los rendimientos reportados sin tomar en consideración la síntesis de la materia prima, que también tiene que ser preparada ya que no es un producto comercial, son bastante buenos, sin embargo, los intentos que hicieron para transformar la desoxiurotiona en urotiona fracasaron¹⁴.

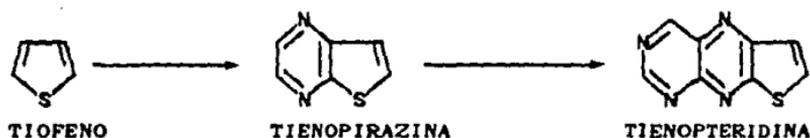
III.- PROPOSICION DE SINTESIS

Tomando en cuenta el hecho de minimizar la necesidad de manipular pterinas y pteridinas como intermediarios, quizá podríamos resumir en 3 los métodos para la preparación del sistema tienopteridina:

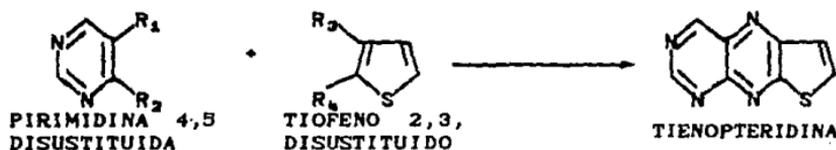
METODO A



METODO B



METODO C

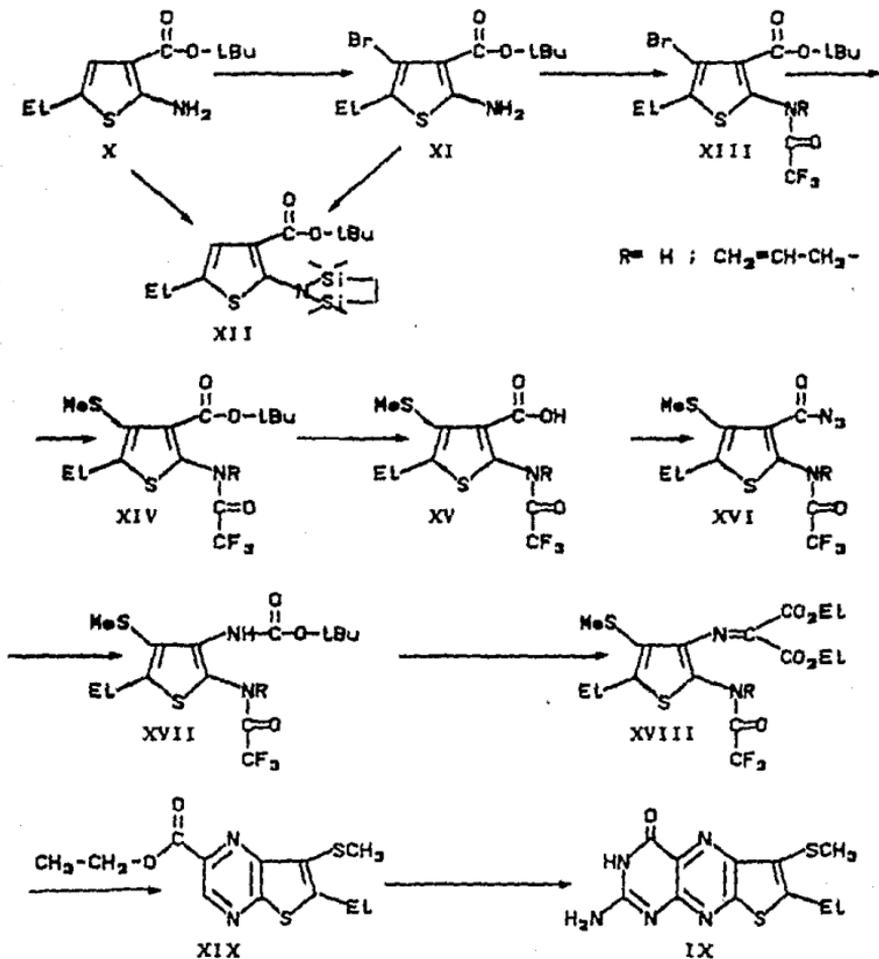


El método A constituyó la línea de investigación del Profesor E.C. Taylor ¹¹ de la Universidad de Princeton y los resultados fueron los anteriormente descritos. El método C es una variación del método de Isay para pteridinas usado por Goto y con las desventajas ya mencionadas. El método B parece ser el más conveniente para emprender la síntesis de IX y consecuentemente de VIII, es decir partiendo de un tiofeno para preparar una tieno

pirazina que puede ser transformada fácilmente en tienopteridina.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, el esquema de síntesis propuesto para IX se muestra en el esquema 4.

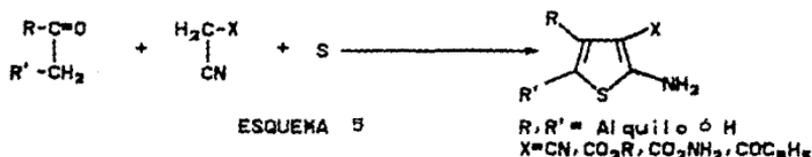
ESQUEMA 4



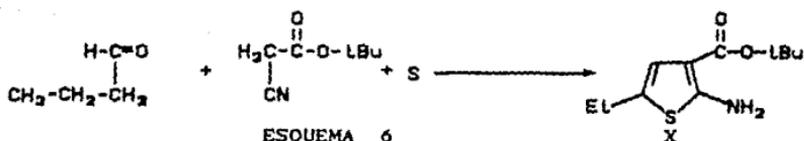
El amino tiofeno X se puede sintetizar mediante la reacción de Gewald¹⁵. En el caso de que para la reacción de bromación se tuvieran problemas por la presencia del grupo amino (amino tiofenos que contienen grupos electrodonadores es conocido que son poco estables) se puede proteger éste dando XII¹⁶. La posterior bromación de X ó XII, daría XI. El desplazamiento nucleofílico del bromo con $\text{CH}_3\text{-S}^-$ se facilitaría con el mayor número de grupos electroatrayentes en el anillo de tiofeno, así, la transformación del grupo amino de XI en amido ayudaría a la reacción; al mismo tiempo, la protección de la amina es necesaria debido a la naturaleza de las reacciones subsiguientes. Un excelente grupo que podría satisfacer los requerimientos antes mencionados es el trifluoroacetilo, así, el tratamiento de XI con anhídrido trifluoroacético daría XIII. La hidrólisis en medio ácido de ésteres terbutílicos es muy conocida dando XV. La preparación del carbamato XVII se puede hacer mediante la bien conocida reacción de Curtius¹⁷. En el caso de que hubiera problemas en esta reacción por la presencia del hidrogeno de la amida, el esquema se podría modificar siguiendo la misma ruta con $\text{R}^-\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ¹⁸. El tratamiento de XVII con cloruro de hidrogeno y su inmediata condensación con oxomalonato de dietilo debe dar XVIII. El tratamiento básico de la trifluoro acetamida debe generar la amina, la cual puede ciclizarse dando el compuesto XIX. En el caso de $\text{R}^-\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$ éste puede ser removido mediante el tratamiento de XIX con el catalizador de Wilkinson¹⁹. Finalmente, el tratamiento de XIX con guanidina²⁰ debe dar IX.

IV.- RESULTADOS Y DISCUSION

De acuerdo al esquema 4 propuesto, la materia prima la constituye un tiofeno altamente funcionalizado y que no es fácilmente asequible, sin embargo, entre los múltiples métodos reportados para la síntesis de tiofenos, se encuentra el descrito por Gewald, K.¹⁵, en el cual hace reaccionar en presencia de azufre elemental, diferentes aldehidos y cetonas con nitrilios que tienen metilenos activos en la posición α , para obtener 2-amino-tiofenos tetrasustituídos (esquema 5).

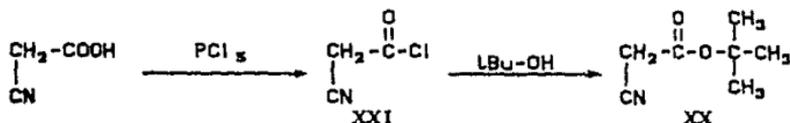


Considerando estos resultados se pensó en hacer reaccionar azufre elemental, butiraldehido y cianoacetato de terbutilo para formar el anillo de tiofeno trisustituído X (esquema 6).



El cianoacetato de terbutilo se preparó con un rendimiento de 64% a partir del ácido cianoacético, el cual se hizo reaccionar con pentacloruro de fósforo para formar el cloruro del ácido XXI y posterior formación del ester por tratamiento del cloruro del ácido con alcohol terbutílico²¹. El producto XX fue un aceite que se purificó por destilación a presión reducida ebulviendo entre 57 y 68°C a 1.3mm de Hg, dando un aceite incoloro, el cual se

caracterizó por espectroscopia de infrarojo, mostrando la señal del carbonilo del ester a 1750 cm^{-1} (esquema 7).



ESQUEMA 7

Una vez preparado XX se procedió a la formación del anillo de tiofeno X, de acuerdo al esquema 6. Así, se hizo reaccionar el cianoacetato de terbutilo con azufre usando trietil amina como base, agregándose después butiraldehído recién destilado. El producto se extrajo con cloruro de metileno y se purificó por destilación a presión reducida para obtener, con un 90% de rendimiento, un aceite de color amarillo-naranja, al que se le asignó la estructura del 2-amino,3-carboxiterbutil,5-etil tiofeno X. Este compuesto mostró señales en ir de la amina primaria en 3450 y 3340 cm^{-1} , y en 1670 cm^{-1} la señal del carbonilo del ester con enlace intramolecular. En RMP mostró una señal triple que integró para tres protones en 1.23 ppm con una constante de acoplamiento de 6 Hz y que se asignó al metilo del radical etilo; en 1.56 ppm presentó una señal simple que integró para 9 protones y que correspondió a los tres metilos del grupo terbutilo; en 2.62 ppm se observó una señal cuádruple que integró para 2 protones y se asignó al metileno del grupo etilo con la constante de acoplamiento de 6 Hz y que además presentó una interacción con el protón del anillo de tiofeno al observarse la señal cuádruple doble con una constante de acoplamiento de 1 Hz ; en 5.67 ppm se presentó una banda ancha que integró para 2 protones y que tuvo intercambio con agua deuterada, asignándose a los protones de la amina. Por último, en 6.57 ppm se presentó una señal triple con una constante de acoplamiento de 1 Hz y que integró para un protón, que se asignó al protón unido al anillo de tiofeno. En espectrometría de masas, se presentó el ión molecular a $\frac{m}{z} 227$ con

una abundancia relativa de 12%, apareciendo el pico base a $\frac{m}{z}$ 153; los principales fragmentos con sus respectivas abundancias se muestran en la tabla I.

TABLA I

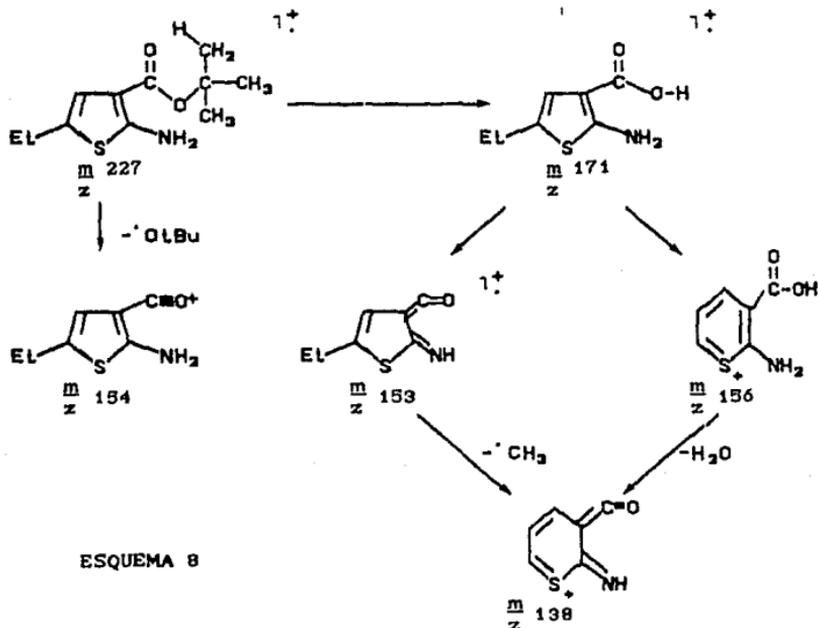
$\frac{m}{z}$	%
227.....	12.0
171.....	50.5
156.....	32.0
154.....	22.3
153.....	100.0
138.....	46.3

En el esquema 8 se propone la fragmentación de X, en la cual se observa una transposición de McLafferty característica para ésteres que tienen hidrógeno en la posición γ , para dar el ión radical $\frac{m}{z}$ 171. La pérdida de agua debida al " efecto orto " originando el ión radical $\frac{m}{z}$ 153 el cual es el pico base. La expansión del anillo característica de alquil tiofenos (y que es el pico base cuando el alquilo es el único sustituyente en el anillo), en este caso dió origen al ión $\frac{m}{z}$ 138. El ión $\frac{m}{z}$ 154 que proviene de la pérdida del grupo terbutoxi y finalmente se propone una expansión del anillo antes de la pérdida de agua para generar el ión $\frac{m}{z}$ 156^{22,23}.

El tratamiento de X con bromo en ácido acético no dió, sin embargo, los resultados esperados, esto probablemente debido a productos de polibromación sobre el anillo de tiofeno, el cual se encuentra muy activado para reacciones de SE por la presencia del grupo amino, además de la reacción de oxidación por el bromo. El producto obtenido fué una pasta chiclosa negra, de la que no se logró identificar ningún compuesto.

En función del resultado anterior, se procedió a realizar la protección de la amina. De acuerdo al esquema 4 se había propuesto la protección con el 1,1,4,4-tetrametil,1,4-dicloro-disilil etileno para dar la versión cíclica de los hexametil disilanos¹⁶, que son estables a las reacciones básicas de

compuestos organolitados y amidas, siendo su remoción muy fácil bajo condiciones suaves. Sin embargo, puesto que posteriormente se formaría la amida con anhídrido trifluoroacético, se propuso formar la amida con anhídrido acético para darle mayor estabilidad al anillo de tiofeno y al mismo tiempo se usaría como modelo para conocer el comportamiento del anillo de tiofeno a reacciones de sustitución electrofílica, pues se disminuye el efecto electrodonador del grupo amino, lo cual favorecería las reacciones subsiguientes.



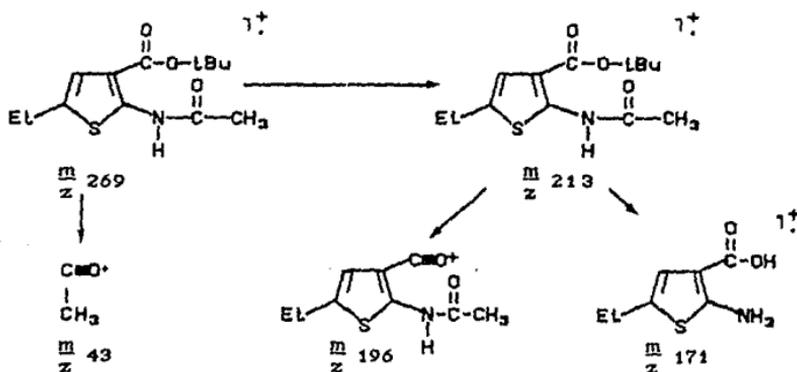
Así, el amino tiofeno X se hizo reaccionar con anhídrido acético para obtener cuantitativamente la amida XXII (esquema 9), la cual mostró en ir la banda correspondiente a la amida secundaria en 3300 cm^{-1} y el carbonilo de la amida a 1660 cm^{-1} ; el

carbonilo del ester se desplazó a 1680 cm^{-1} al dejar de tener interacción con la amina primaria; en 1560 y 1530 cm^{-1} aparecieron las bandas de la vibración N-H. En RMP apareció, a 11.15 ppm , una



ESQUEMA 9

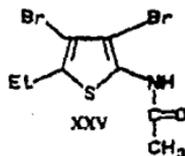
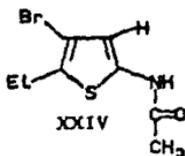
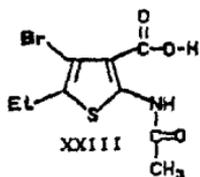
señal ancha que integró para un protón y que se asignó al protón de la amida; el grupo metilo de la misma se presentó en 2.23 ppm como una señal simple que integró para tres protones y se observó un desplazamiento a campos más bajos del protón unido al anillo de tiofeno debido al efecto del grupo amido, apareciendo en 6.75 ppm , es decir, se desplazó 0.2 ppm a campos más bajos con respecto al protón unido al anillo de tiofeno del compuesto X. En espectrometría de masas el ión molecular apareció en $\frac{m}{z} 269$, con un pico base en $\frac{m}{z} 171$ (esquema 10).



ESQUEMA 10

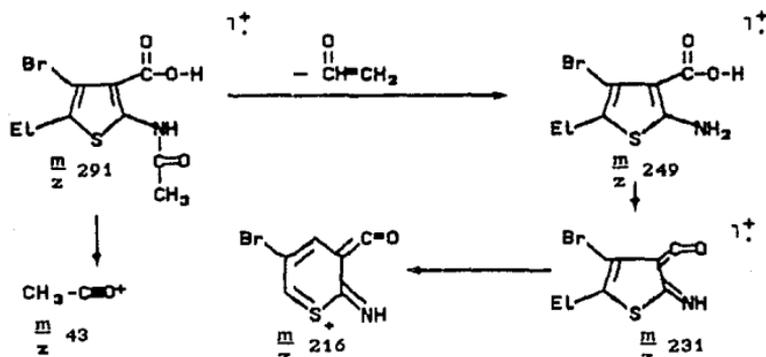
Fragmentación igual que esquema 8

El tratamiento del compuesto XXII con bromo en ácido acético dió una mezcla de tres compuestos, que se identificaron de acuerdo a constantes espectroscópicas, como el 2-acetamido,4-bromo, 3-carboxi,5-etil,tiofeno XXIII (13%), el 2-acetamido,3-bromo, 5-etil,tiofeno XXIV (24%) y el 2-acetamido,3,4-dibromo, 5-etil,tiofeno XXV (35%).



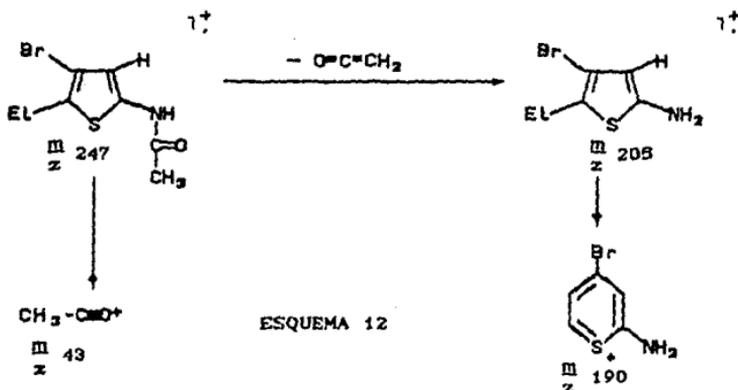
Para el compuesto XXIII, el análisis de ir mostró la banda del carbonilo del ácido asociado en 1740 cm^{-1} y la del carbonilo de la amida en 1660 cm^{-1} , la vibración N-H apareció en 1540 y 1560 cm^{-1} y la banda ancha del OH en 3400 cm^{-1} . En RMP se presentó el sistema A_2X_2 para los protones del grupo etilo como una señal triple para los protones X_2 en 1.2 ppm que integró para tres protones, con una constante de acoplamiento de 8 Hz, y en 2.75 ppm apareció la señal cuadruple que integró para 2 protones correspondiente a los protones A_2 del metileno del grupo etilo, con una constante de acoplamiento de 8 Hz; en 2.48 ppm se presentó una señal simple que se asignó a los protones del metilo del grupo acetamido; en 7.4 ppm apareció una señal ancha que integró para un protón y que tuvo intercambio con agua deuterada asignandose al protón del ácido; en 10.75 ppm apareció otra señal que también integró para un protón y que también tuvo intercambio con agua deuterada asignandose al protón de la amida. Desapareció la señal de los protones del grupo terbutilo, así como la señal del protón unido al anillo de tiofeno y por lo tanto el acoplamiento de 1 Hz que este tenía con los protones A_2 del grupo etilo. En espectrometría de masas apareció el ión molecular en $\frac{m}{z}$ 291 mostrando la señal característica para compuestos bromados de $M+2$

en $\frac{m}{z}$ 293 con una intensidad relativa 1:1 entre las dos señales; no se presentó el ión correspondiente a la transposición de Mc.Lafferty, siendo su fragmentación similar a la del compuesto X, es decir, " efecto orto " para pérdida de agua, expansión del anillo y apareció además el ión debido al grupo acilo en $\frac{m}{z}$ 43 y que es el pico base (esquema 11).



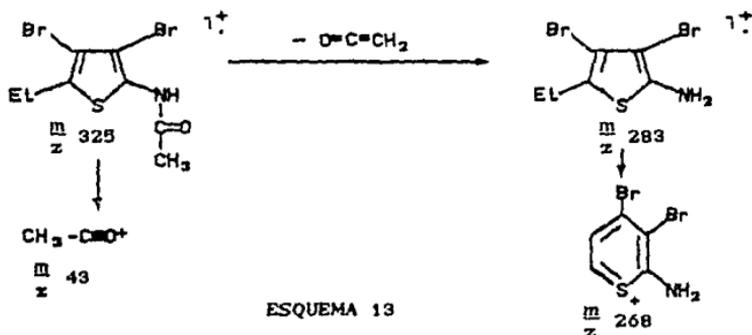
Para el compuesto XXIV en su espectro de ir se presentaron las señales características para una amida secundaria libre en 3400 y 3240 cm^{-1} correspondientes a la vibración de la unión N-H; en 1630 cm^{-1} la vibración del grupo carbonilo de la amida; y en 1560 cm^{-1} la banda de amida II. En RMP se presentó el sistema A_2X_3 del grupo etilo unido al anillo de tiofeno: en 1.20 ppm una señal triple que integró para tres protones con una constante de acoplamiento de 8 Hz para los protones X_3 , es decir, el metilo del grupo etilo; en 2.70 ppm una señal cuadruple que integró para dos protones con una constante de acoplamiento de 8 Hz para los protones A_2 (metileno del grupo etilo); en 2.17 ppm una señal simple que integró para tres protones, que se asignó al metilo del grupo acetamido; en 6.45 ppm una señal simple que integró para un protón sin acoplamiento aparente y que se asignó a un protón unido al anillo de tiofeno; el protón de la amida apareció en 9.00 ppm

como una señal ancha que tuvo intercambio con agua deuterada. En espectrometría de masas se observó el ión molecular en $\frac{m}{z}$ 247 con una señal en $M + 2$ en $\frac{m}{z}$ 249 en relación 1:1 indicando la presencia de bromo. No presentó el " efecto orto " al no estar presente el grupo carboxilo y la fragmentación fué la característica de XXII, es decir, la pérdida del grupo acilo para generar el ión radical $\frac{m}{z}$ 205 y el ión $\frac{m}{z}$ 43, además de la expansión del anillo para generar el pico base en $\frac{m}{z}$ 190. (esquema 12).



Para el compuesto XXV, en su espectro de ir se presentó la señal de amida secundaria en 3400 y 3240 cm^{-1} para la vibración N-H, mientras que la señal del grupo carbonilo se desplazó a 1640 cm^{-1} y la señal de amida II apareció en 1540 cm^{-1} . En RMP se presentó el sistema A_2X_3 para el grupo etilo unido al anillo de tiofeno: en 1.20 ppm apareció una señal triple que integró para tres protones que correspondió a los protones X_3 del metilo del grupo etilo; en 2.47 ppm apareció una señal cuadruple que integró para 2 protones correspondientes a los protones A_2 del metileno del grupo etilo. En 2.22 ppm apareció una señal simple que integró para tres protones y que se asignó al metilo del grupo acetamido. El protón de la amida apareció en 7.85 ppm como una

señal ancha que integró para un protón y que tuvo intercambio con agua deuterada. En espectrometría de masas la fragmentación que se observó en su espectro fue la característica para un compuesto dibromado, es decir, la relación de señales fue de 1:2:1, presentándose el ión molecular en $\frac{m}{z}$ 325 con un M+2 en 327 y un M+4 en 329; la pérdida del grupo $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$, generó el ión-radical $\frac{m}{z}$ 283 y la expansión del anillo el ión $\frac{m}{z}$ 268 que fue el pico base. (esquema 13).

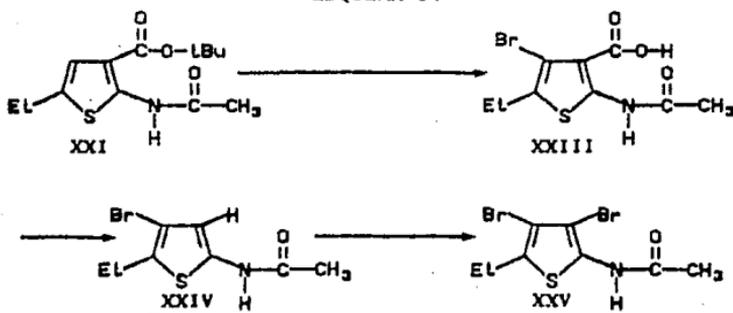


Los resultados anteriores se pueden explicar en función de las condiciones de reacción utilizadas, ya que el medio ácido produce la hidrólisis del éster terbutílico, generando el compuesto XXIII, el cual puede sufrir una descarboxilación, lo que dejaría al compuesto XXIV, que es susceptible de bromarse nuevamente para generar al compuesto XXV. (esquema 14).

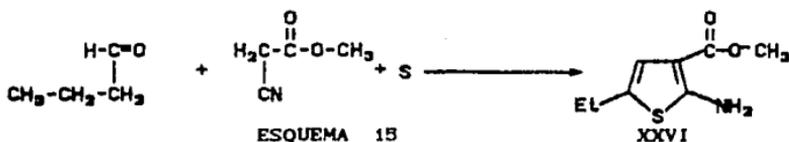
Para evitar la hidrólisis, se intentó hacer la bromación en una solución buffer de ácido acético-acetato de sodio, sin embargo, se hidrolizó el éster y se obtuvo sólo el compuesto XXIII en un 37% de rendimiento.

En vista de estos resultados, se optó por cambiar el grupo terbutilo del éster por un metilo con el fin de evitar la hidrólisis, ya que el ácido interferiría en las reacciones siguientes. Así, se preparó el 2-amino,3-carboximetil,5-etil, tiofeno XXVI con un 83% de rendimiento, como un sólido blanco con

ESQUEMA 14

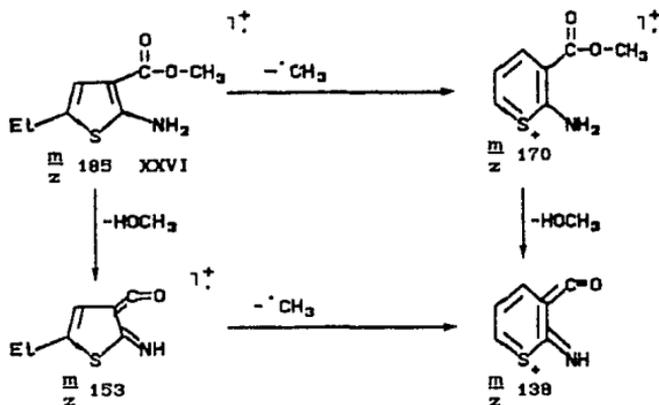


punto de fusión de 60-62°C, siguiendo el método de Gewald, es decir, a partir de azufre, ciano acetato de metilo y butiraldehído, usando trietil amina como base. (esquema 15).



Este compuesto se caracterizó por espectroscopia. En el espectro de ir aparecieron las bandas de amina primaria a 3400 y 3290 cm^{-1} , la banda del carbonilo del éster apareció en 1660 cm^{-1} . En RMP apareció una señal triple en 1.25 ppm que integró para tres protones con una constante de acoplamiento de 8Hz y que se asignó al metilo del grupo etilo; en 2.62 ppm apareció una señal cuadruple y que, debido a la interacción con el protón aromático, aparece doble con constantes de acoplamiento de 8 y 1Hz integrando para tres protones y asignándose al metileno del grupo etilo; en 3.80 ppm apareció una señal simple que integró para tres protones y que se asignó al metilo del éster; en 5.75 ppm apareció una señal ancha que integró para dos protones y que tuvo intercambio con agua deuterada, asignándose a los protones de la amina; en

6.62 ppm apareció una señal triple que integró para un protón con una constante de acoplamiento de 1Hz y que se asignó al protón unido al anillo de tiofeno. En espectrometría de masas, apareció el ión molecular en $\frac{m}{z}$ 185, con un pico base en $\frac{m}{z}$ 138 y cuya fragmentación se propone en el esquema 16.



ESQUEMA 16

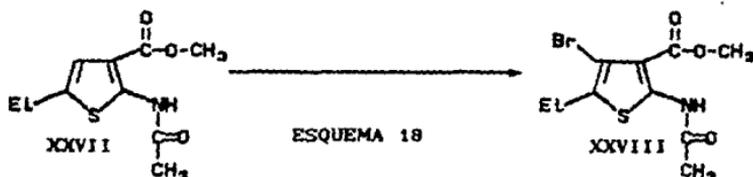
El compuesto XXVI se trató con anhídrido acético para formar el 2-amido, 3-carbometoxi,5-etil,tiofeno, en rendimiento cuantitativo, (esquema 17). En su espectro de ir mostró la señal característica de una amida secundaria en 3280 cm^{-1} y banda ancha en 3450 cm^{-1} ; en 1685 y 1670 cm^{-1} las bandas correspondientes al carbonilo del éster y de la amida respectivamente y en 1535 y 1560 cm^{-1} las bandas de amida. En RMP se presentó la señal simple del metilo del grupo acetamido en 2.25 ppm y la señal simple ancha del



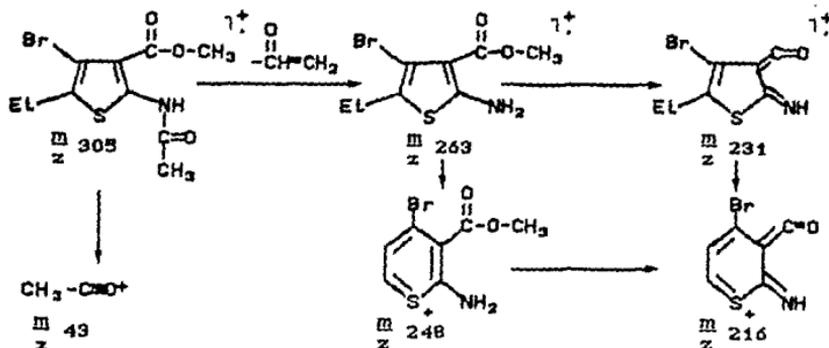
ESQUEMA 17

protón de la amida en 10.25 ppm, la cual, como sucede para amidas secundarias, no tuvo intercambio apreciable con agua deuterada. En espectrometría de masas se presentó el ión molecular en $\frac{m}{z}$ 227 con un pico base en $\frac{m}{z}$ 170, siendo la fragmentación igual que para XXVI excepto por la pérdida del grupo acetilo, que aparece en $\frac{m}{z}$ 43.

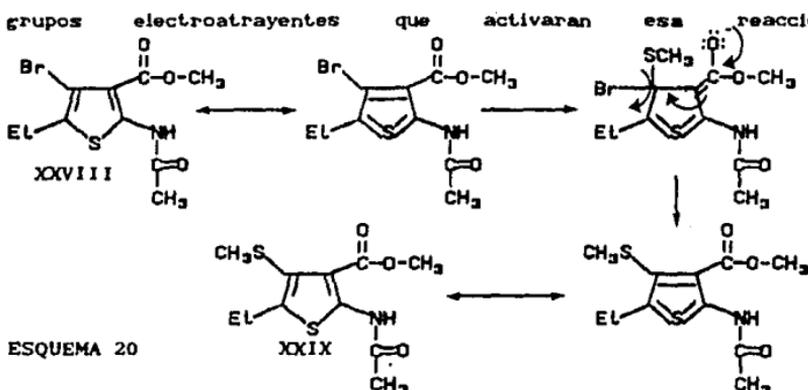
El compuesto XXVII se trató con bromo en ácido acético para obtener el tiofeno tetrasustituido 2-acetamido,4-bromo, 3-carbometoxi,5-etil tiofeno XXVIII en un 64% de rendimiento, (esquema 18). El espectro de ir no presentó cambios



significativos con respecto a XXVII. En RMP desapareció el protón unido al anillo de tiofeno, al igual que el acoplamiento que éste tenía con el metileno del grupo etilo; el protón de la amida tampoco tuvo intercambio apreciable con agua deuterada. En espectrometría de masas apareció el ión molecular $\frac{m}{z}$ 305 con un $M+2$ en $\frac{m}{z}$ 307 característica para derivados monobromados; su posible fragmentación se presenta en el esquema 19.



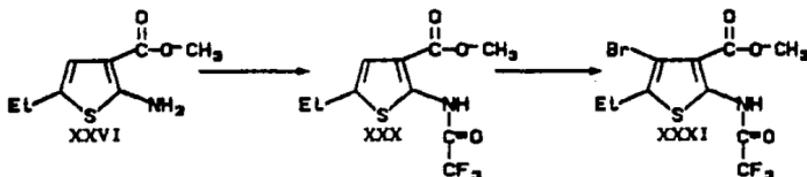
Una vez obtenido el bromotiofeno XXVIII se consideraron los métodos para sustituir el bromo por el grupo tiometilo. El primer método en el que se pensó, fue la sustitución nucleofílica directa usando la sal de sodio del metantio. Aun cuando se conoce que los nitrobromotiofenos son los que se encuentran fuertemente activados hacia este tipo de reacción²⁴, se consideró que el grupo éster podría favorecer la reacción debido a las formas resonantes que se pueden tener; (esquema 20) además de tener el antecedente la reacción realizada por Goto (esquema 2) en la que desplaza nucleofílicamente al bromo por el mercapto metilo en ausencia de grupos electroatrayentes que activaran esa reacción.



Así, se hizo reaccionar el bromotiofeno XXVIII con metantio en hidróxido de sodio usando metanol como disolvente, la mezcla se calentó a ebullición, sin embargo, no se observó ninguna reacción, recuperándose XXVIII.

Considerando que la trifluoroacetamida es un grupo más electronegativo, lo cual favorecería la reacción anterior, se procedió a preparar la 5-etil,3-carbometoxi,2-trifluoroacetamida, tiofeno XXX, para posteriormente preparar el derivado bromado XXXI y someterlo a la misma reacción de sustitución nucleofílica (esquema 21). Así, se preparó la trifluoroacetamida XXX en rendimiento cuantitativo, por el tratamiento de XXVI con anhídrido trifluoroacético usando cloruro de metileno como disolvente,

obteniéndose como un sólido de color amarillo con punto de fusión de 32°C, el cual se caracterizó por espectroscopía. En su espectro de infrarojo dió las señales de amida a 3220 y 3240 cm^{-1} , las señales de los carbonilos del éster y de la amida aparecieron en 1715 y 1680 cm^{-1} . En RMP en 1.30 ppm apareció una señal triple que

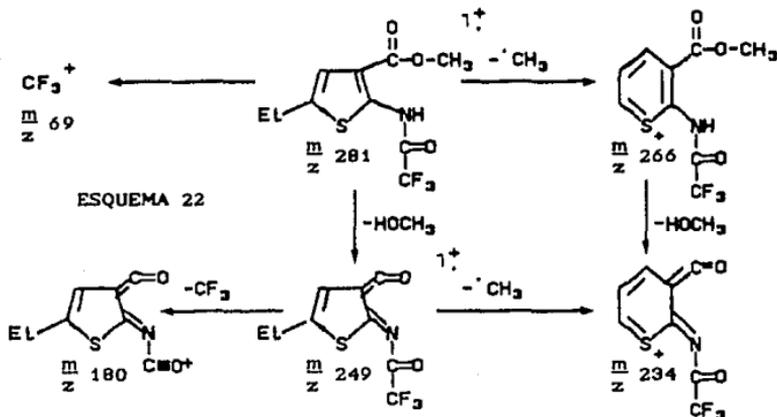


ESQUEMA 21

integró para tres protones con una constante de acoplamiento de 8Hz y que se asignó al metilo del grupo etilo; en 2.80 ppm apareció una señal cuadruple que, debido a la interacción con el protón del anillo de tiofeno aparece como una señal doble con constantes de acoplamiento de 8Hz para los protones AX y 1Hz para los protones XZ, esta señal integró para dos protones, asignándose al metileno del grupo etilo; en 3.9 ppm una señal simple que integró para tres protones y que se asignó al metilo del grupo éster, en 6.90 ppm apareció una señal triple que integró para un protón con una constante de acoplamiento de 1 Hz y que se asignó al protón unido al anillo de tiofeno y en 11.20 ppm apareció una señal simple ancha que integró para un protón y que no tuvo intercambio con agua deuterada, asignándose al protón de la amida. En espectrometría de masas apareció el ión molecular en $\frac{m}{z}$ 281 con un pico base en $\frac{m}{z}$ 180 apareciendo en $\frac{m}{z}$ 69 el ión CF_3^+ ; la fragmentación propuesta es la que se muestra en el esquema 22.

El compuesto XXX se hizo reaccionar con bromo disuelto en ácido acético para obtener el 4-bromo,3-carbometoxi,5-etil, 2-trifluoroacetamido tiofeno XXXI con un 76% de rendimiento, como un sólido de color cafe-verdoso con un punto de fusión de 83-85°C. En el espectro de ir mostró las bandas de amida secundaria en 3420 y 3180 cm^{-1} , los carbonilos del éster y de la amida aparecieron en

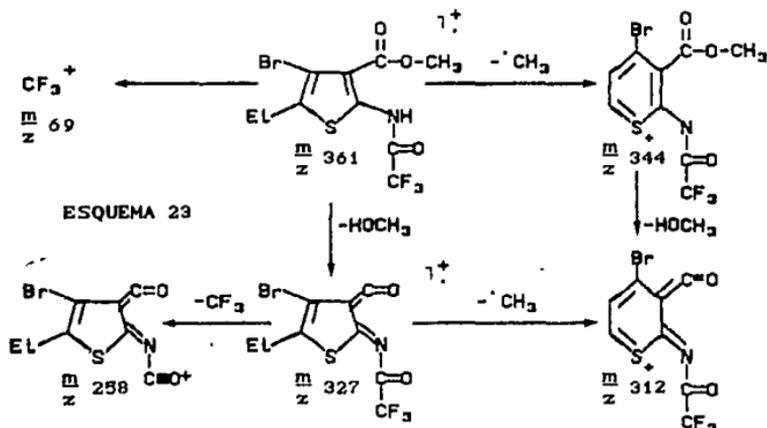
1715 y 1665 cm^{-1} respectivamente. En RMP apareció en 1.27 ppm una



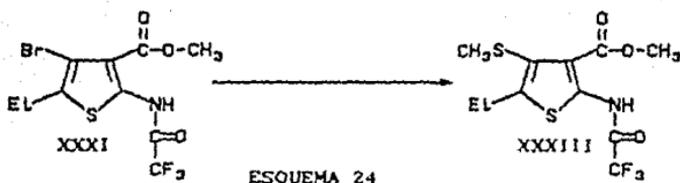
señal triple que integró para tres protones con una constante de acoplamiento de 8 Hz, que se asignó al metilo del grupo etilo; en 2.8 ppm apareció una señal cuadruple que integró para dos protones y que se asignó al metileno del grupo etilo; en 3.95 ppm apareció una señal simple que integró para tres protones y que se asignó al metilo del grupo éster, en 10.75 ppm apareció una señal simple ancha que integró para un protón, que no mostró intercambio aparente con agua deuterada probablemente por que tuvo poco tiempo de intercambio y que se asignó al protón de la amida secundaria. En espectrometría de masas el ión molecular apareció en $\frac{m}{z}$ 359 con un $M+2$ en $\frac{m}{z}$ 361 en relación 1:1 característico de los compuestos monobromados y el pico base en $\frac{m}{z}$ 258 con un $M+2$ en $\frac{m}{z}$ 260 siendo la fragmentación igual que para XXX excepto que hay que sumar a cada fragmento el peso molecular del bromo como se muestra en el esquema 23.

El compuesto XXXI se hizo reaccionar bajo las mismas condiciones que XXVIII, es decir, con metantioI e hidruro de sodio, sin embargo, tampoco se observó ninguna reacción recuperandose la materia prima. En vista de estos resultados se propuso usar sales de cobre, ya que como se sabe estas promueven las reacciones de los

haluros de arilo con tioalcoídos dando buenos resultados de los sulfuros correspondientes²⁵. Así, fue necesario preparar el metil mercapto cuproso $\text{CH}_3\text{-S-Cu}$ XXXII, el cual por ser de amplio uso industrial como antifloculante, fungicida e insecticida, se encuentra descrito en patentes^{26,27}. Se siguieron dos métodos para comparar los productos y los rendimientos. El primero fue tratando

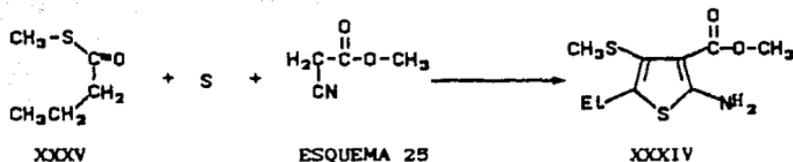


el cloruro cuproso con metantíol en éter anhidro para formar con un 95% de rendimiento, XXXII, como un sólido blanco que descompone antes de fundir y que en exposición al aire se pone de color amarillo. El segundo método que se usó para preparar XXXII fue también con cloruro cuproso pero usando una mezcla de amoníaco-etanol como disolvente y haciendo pasar una corriente de metantíol, para obtener, con un 89% de rendimiento, XXXII. Una vez obtenido el metil mercapto cuproso XXXII, se hizo reaccionar con el derivado bromado XXXI a reflujo en quinolina y DMF, agregando un cristal de yoduro de cobre²⁸. La reacción fué seguida por cromatografía en capa fina, mediante la cual se observó una descomposición de la materia prima sin tener un producto principal, por lo que la reacción no se trabajó más y no se hicieron otros intentos.



Como una tercera posibilidad para la obtención del tiometil éter XXXIII (esquema 24), se consideró el uso de sales de litio, es decir, una reacción de metalación, transmetalación al reactivo de Grignard y sustitución con el dimetil disulfuro, por lo que se hizo necesario preparar el dimetil disulfuro $\text{CH}_3\text{-S-S-CH}_3$ XXXIV, el cual se obtuvo con un 87% de rendimiento a partir de metantioil, yoduro de potasio, hidróxido de sodio y yodo según el método de Mc Allen^{2p} y caracterizándolo por espectroscopia de ir, en donde apareció la banda de 2920 cm^{-1} , que es característica del enlace S-C al igual que en 1415 , 1303 y 950 cm^{-1} . Una vez obtenido XXXIV, se siguió el método descrito por Gronowitz²⁰, es decir, se hizo reaccionar el derivado bromado XXXI con una solución 1.6M de butil-litio a -70°C , formandose un precipitado de color amarillo; se agregó una suspensión de MgBr_2 en éter, se subió la temperatura a 0°C y se agregó el dimetil disulfuro; el precipitado se puso de color amarillo paja y se dejó la reacción en agitación toda la noche. Después de este tiempo, se agregó ácido clorhídrico diluido y la fase acuosa se extrajo con éter, obteniendose un sólido blanco que resulto ser la trifluoro acetamida XXX, es decir que se llevó a cabo la reacción de metalación y la de transmetalación, sin embargo, no hubo reacción con el dimetil disulfuro, recuperandose el compuesto XXX.

Con estos resultados se intentó preparar el 2-amino, 3-carbometox,5-etil,4-tiometil tiofeno XXXIV en un solo paso utilizando la reacción de Gewald, es decir, a partir del tiometil éster del ácido butírico XXXV, azufre y clano acetato de metilo (esquema 25). Para esto fue necesario preparar el tiometil éster XXXV, lo que se realizó a partir del cloruro del ácido butírico en



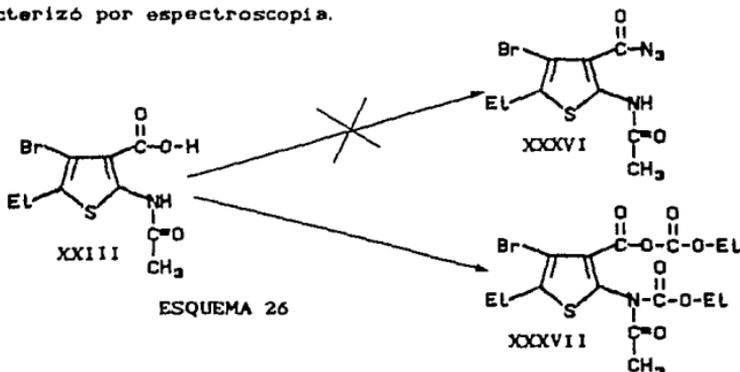
un 80% de rendimiento, después de purificarlo por destilación fraccionada, presentando un punto de ebullición de 93°C y caracterizándolo por sus espectros de ir y RMP. El cloruro del ácido butírico se preparó con un 85% de rendimiento a partir del ácido butírico²¹. El compuesto XXXV en su espectro de ir mostró las bandas de unión C-S en 2920 y 1000 cm^{-1} y la señal de carbonilo de tioéster en 1640 cm^{-1} . En RMP se presentó el sistema $A_2B_2X_3$ del grupo n-propilo: en 0.95 ppm apareció una señal triple que integró para tres protones que corresponde al CH_3 ; en 1.70 ppm se presentó una señal sextuple que integró para 2 protones y que corresponde a un grupo metileno; en 2.52 ppm se presentó una señal triple que integró para dos protones y que corresponde al metileno unido al grupo carbonilo; en 2.59 ppm se presentó una señal simple que integró para tres protones y que se asignó al metileno unido al azufre del tioéster. Cabe señalar que el punto de ebullición no corresponde al informado por Idoux²² para este compuesto, ya que él menciona un punto de ebullición de 142°- 142.5°C a 757mm de Hg, contra el obtenido de 93°C, en condiciones normales de presión, sin embargo, el análisis espectroscópico no dejó lugar a dudas.

Obtenido el tioéster XXXV, se hizo reaccionar de acuerdo a la reacción de Gewald, haciendo primero reaccionar el ciano acetato de metilo con azufre y DMF en trietilamina y agregando lentamente el tioéster. El comportamiento de la reacción fué similar al de la preparación de X y de XXVI, sin embargo, al trabajar la reacción de la misma manera que las mencionadas, se obtuvo una pasta negra que no se purificó ni caracterizó por no presentar un producto principal en la cromatografía de capa fina.

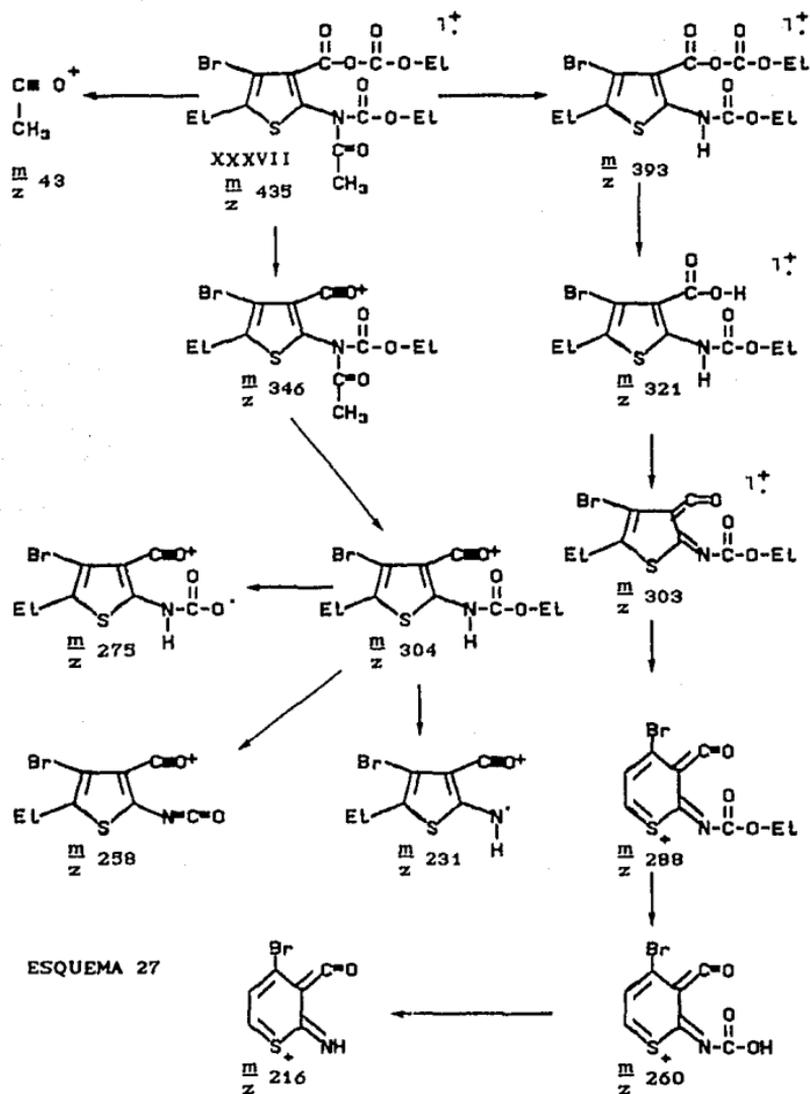
Con estos resultados se decidió continuar con el esquema

sintético inicial (esquema 4) posponiendo el paso de la sustitución nucleofílica del bromo por el grupo tiometilo pensando en llevarla a cabo una vez formado el anillo de tieno-pirazina. Por lo que el paso siguiente sería la formación de la azida XXXVI.

Así se hizo reaccionar el 2-acetamido,4-bromo,3-carboxi, 5-etil,tiofeno XXIII con cloroformiato de etilo y trietilamina en acetona anhidra, de acuerdo al método de Binder³³ agregando posteriormente la azida de sodio. La reacción se agitó por tres horas, se agregó agua y se extrajo con cloruro de metileno, el cual se evaporó para dejar un sólido de color amarillo que presentó un punto de fusión de 189°C y que no resultó ser la azida XXXVI, sino el anhídrido mixto XXXVII, (esquema 26), el cual se caracterizó por espectroscopia.



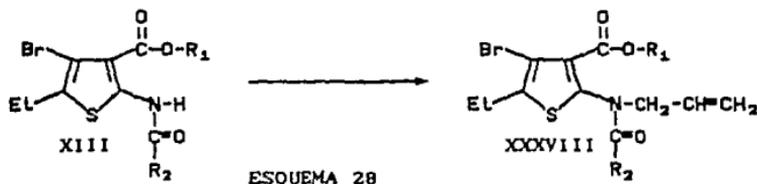
En su espectro de ir aparecieron las bandas de carbonilo en 1810 y 1755 cm^{-1} ; para el estiramiento simétrico C-O-C del anhídrido en 1100 cm^{-1} ; y en 1250 cm^{-1} para el estiramiento simétrico O=C-O-C=O. En espectrometría de masas el ión molecular se presentó en $\frac{m}{z}$ 434, con un M+2 en $\frac{m}{z}$ 436 y el pico base en $\frac{m}{z}$ 303 con un M+2 en $\frac{m}{z}$ 305, ambos en relación 1:1 característica para los derivados monobromados, la fragmentación para este compuesto se propone en el esquema 27. En RMP desapareció el protón de la amida y aparecieron dos sistemas A_2X_3 , además del ya existente generado por el grupo etilo unido al anillo de tieno; los metilenos



aparecieron como señales cuádruples en 4.30 y 4.25 ppm con constantes de acoplamiento de 6Hz, y en 2.85 ppm con constantes de acoplamiento de 8Hz; los metilos aparecieron como señales triples sobrepuestas centradas en 1.75, 1.80 y 1.85 ppm con constantes de acoplamiento de 8, 6 y 6Hz respectivamente, el metilo del grupo acetamido apareció como una señal simple en 2.65 ppm.

Estos resultados, como ya se esperaba en el esquema inicial, se pueden explicar por un ataque de la amida y del ácido sobre el cloroformiato de etilo para dar el compuesto XXXVII, el cual, por impedimento estérico no permite la formación de la azida XXXVI.

En vista del poder nucleofílico de la amida que impide la formación de la azida, se hizo necesario protegerla, como ya se había considerado en un principio. De acuerdo con el esquema 4, se propuso formar la alilamida XXXVIII a partir del derivado bromado XIII con $R_1 = t\text{Bu}$ y $R_2 = \text{CF}_3$, por el método descrito por Laguzza¹⁸, (esquema 28).



Considerando la reacción del esquema 28, se decidió usar el derivado bromado XXVIII con $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ en lugar del compuesto XIII y se hizo reaccionar con bromuro de alilo, usando tolueno como disolvente y tributilamina como base. La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas, dando por cromatografía en capa fina una mezcla de alilamida XXXVIII y materia prima sin reaccionar, la cual permaneció aún después de calentar por un tiempo más prolongado en presencia de más bromuro de alilo. Esto podría explicarse por la formación del bromohidrato de la tributilamina, el cual cambia el medio básico de la reacción, evitando la conversión total de la amida XXVIII en la alil amida XXXVIII (Esquema 28).

En vista de los resultados y las experiencias obtenidas hasta esta etapa de la síntesis, se decidió replantear el esquema sintético inicial teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

1.-La reacción de bromación directa sobre la amina no es conveniente, probablemente por la gran activación que proporciona este grupo al anillo de tiofeno para las reacciones de sustitución electrofílica.

2.-La conversión de la amina en la correspondiente acetamida disminuye dicha activación lo suficiente, como para llevar a cabo la reacción de bromación de XXVII con un 64% de rendimiento.

3.-Sin embargo este grupo parece no desactivar el anillo de tiofeno lo suficiente como para que se pueda llevar a cabo la reacción de sustitución nucleofílica del grupo tiometilo desplazando al bromo para dar XXX en rendimientos aceptables.

4.-Como era de esperarse la bromación de XXX se llevó a cabo sin problemas dando XXXI con 76% de rendimiento.

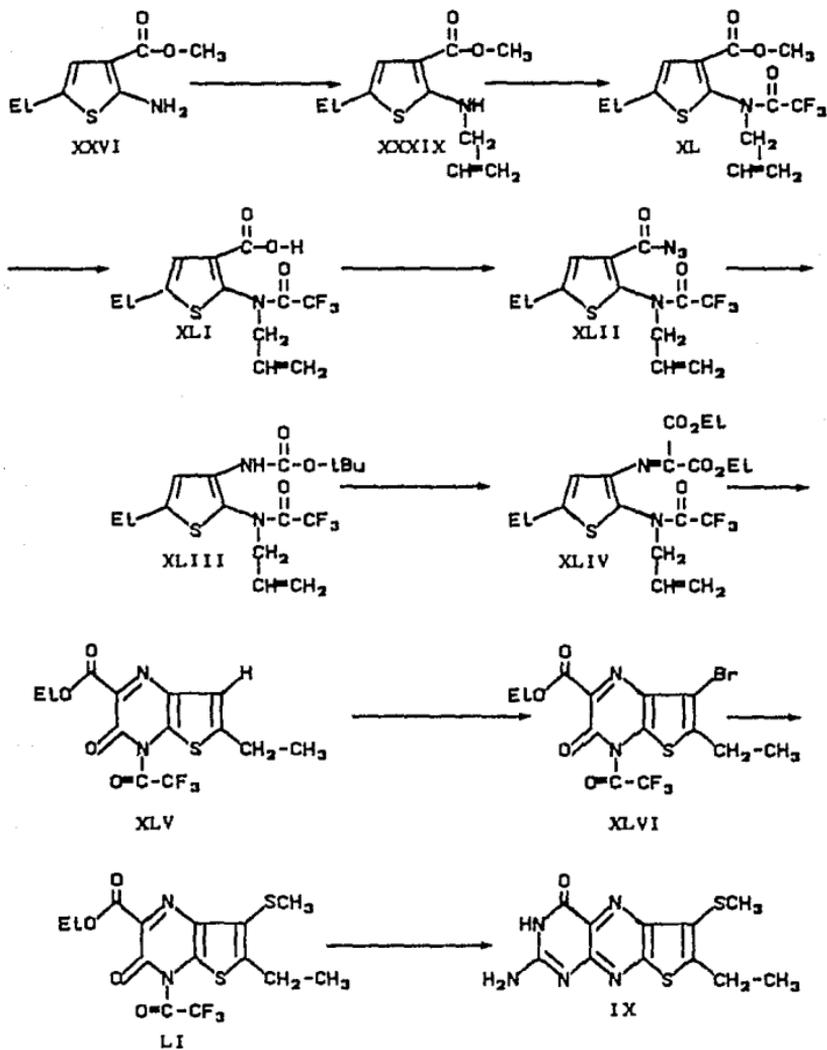
5.-No obstante las características electrónicas esperadas para el grupo $-NH-CO-CF_3$, (la disminución electrónica en el anillo de tiofeno), aparentemente estas no fueron suficientes para permitir la sustitución nucleofílica aromática con el grupo tiometilo.

6.-La formación de la acetamida y posterior reacción con bromuro de alilo no permitió la formación total de la alilacetamida por lo que es necesario invertir el orden en estas reacciones, ya que al ser más nucleofílica la allamina se formará la alilacetamida.

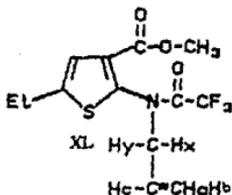
7.-Finalmente se decidió, tomando en cuenta la síntesis de Taylor¹¹, realizar la bromación y sustitución con el grupo tiometilo hasta haber preparado la tieno pirazina XLV quedando el esquema sintético como se muestra en el esquema 29.

Así, se trató la amina XXV con bromuro de alilo para formar la 1-allamino.2-carbometoxi,4-etil,tiofeno, XXXIX con 85% de rendimiento. El tratamiento de ésta allamina XXXIX con anhídrido

ESQUEMA 29



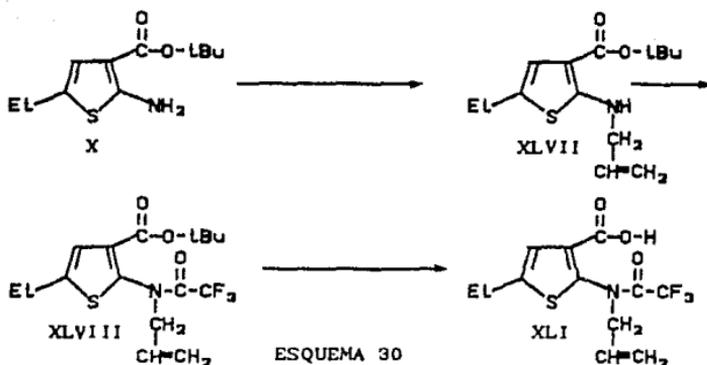
trifluoroacético generó la 2-(N-allyl, trifluoroacetamida), 3-carboximetoxi-5-etil, tiofeno XL, con rendimiento cuantitativo. Ambos productos se caracterizaron por espectroscopia dando los análisis siguientes: para XXXIX en su espectro de ir aparecieron las bandas de amina secundaria en 3330 cm^{-1} para la vibración N-H; en 1550 cm^{-1} la deformación en el plano del enlace N-H; en 1670 cm^{-1} apareció la banda del carbonilo del ester metílico; en 3080 cm^{-1} apareció la banda de la doble ligadura del grupo alilo. En RMP se presentó el sistema A_2X_3 para el etilo unido al anillo de tiofeno, en 1.24 ppm para los protones X_3 y en 2.63 ppm para los protones A_2 , ambos con constantes de acoplamiento de 8 Hz; en 3.77 ppm se presentó una señal simple que integró para tres protones correspondiente al metilo del ester metílico; en 6.25 ppm apareció el protón del anillo de tiofeno con una constante de acoplamiento de aproximadamente 1 Hz; en 7.4 ppm se presentó una señal ancha que tuvo intercambio con agua deuterada y que se asignó al protón de la amina, y, finalmente, para el grupo alilo se presentó el sistema $ABCX_2$: para A un multiplete en 5.95 ppm, para B otro multiplete en 5.30 ppm, para C otro multiplete en 5.17 ppm, mientras que para los protones X_2 apareció la señal como cuatro señales dobles en 3.87 ppm. Para XL, en su espectro de ir apareció la señal de carbonilo en 1717 cm^{-1} , probablemente con sobreposición, ya que no hay otra señal de carbonilo, por lo que ésta corresponde a los dos carbonilos. En RMP el sistema A_2X_3 apareció centrado en 1.31 ppm y 2.80 ppm para los protones X_3 y A_2 respectivamente, con constantes de acoplamiento de 8 Hz; la señal del metilo del ester metílico apareció en 3.80 ppm; la señal del protón unido al anillo de tiofeno apareció en 7.05 ppm como una señal triple con una constante de acoplamiento de 1 Hz; para los protones del grupo alilo, se presentó el sistema $ABCXY$: A apareció como una señal múltiple en 5.8 ppm, B como otra señal múltiple en 5.20 ppm, C también como una señal múltiple en 5.12 ppm, el protón X en 4.65 ppm y el protón Y en 3.95 ppm (XL).



Con el compuesto XL se procedió a realizar la hidrólisis para obtener el ácido XLI y posteriormente la azida, los métodos que se usaron para la hidrólisis fueron los convencionales²³, sin embargo, no se obtuvo el ácido en ningún caso y lo que se observó fue la hidrólisis de la trifluoroacetamida, generando la allamina XXXIX. Con el fin de obtener la azida directamente del éster sin pasar por el ácido, se utilizó el método reportado por Kricheldorf, H.²⁴ que utiliza la trimetilsilazida, la cual se preparó a partir del cloruro de trimetilsilano y la azida de sodio con un 80% de rendimiento, caracterizándose por espectroscopia de ir, dando la señal de azida en 2140 cm^{-1} ,²⁵. Así, se puso a reflujo en dioxano el éster metílico XL, la trimetilsilazida y piridina, pero no se observó ninguna reacción, recuperándose XL.

Por estos resultados y conocida la fácil hidrólisis del éster terbutílico, se procedió a preparar la amina XLVII del amino éster terbutílico X, posterior formación de la trifluoro acetamida XLVIII, hidrólisis del éster terbutílico para la obtención del ácido XLI (esquema 30) y continuar con la ruta sintética del esquema 29.

La allamina XLVII se preparó con 75% de rendimiento por el tratamiento de X con bromuro de alio y tributilamina en tolueno a reflujo durante tres horas y se caracterizó por espectroscopia. En su espectro de ir mostró las bandas de amina secundaria en 3325 y 1545 cm^{-1} , el carbonilo del éster terbutílico apareció en 1660 cm^{-1} y la banda de la doble ligadura del grupo alio apareció en 3080 cm^{-1} . En RMP se presentó el sistema A_2X_2 , en 2.62 ppm y 1.23 ppm

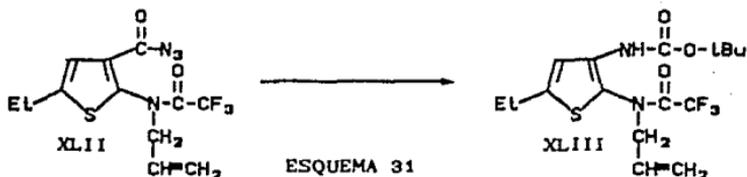


como una señal cuadruple y una señal triple respectivamente, con constantes de acoplamiento de 8 Hz; el protón unido al anillo de tiofeno apareció en 6.60 ppm con una constante de acoplamiento de aproximadamente 1 Hz como una señal triple; el protón de la amina apareció como una señal simple ancha que tuvo intercambio con D_2O ; en 7.35 ppm, el sistema $ABCX_2$ para el grupo alilo se presentó como un multiplete para A en 5.90 ppm, para B otro multiplete en 5.27 ppm, también una señal múltiple para C en 5.15 ppm y para los protones X_2 aparecieron cuatro señales dobles en 3.65 ppm.

La alitrifluoroacetamida XLVIII se obtuvo en un rendimiento del 93%, por tratamiento de la amina XLVII con anhídrido trifluoroacético. En su espectro de ir apareció la señal del carbonilo de la trifluoroacetamida en 1700 cm^{-1} ; en RMP se presentó el sistema A_2X_3 , en 2.60 y 1.23 ppm como señales cuadruple y triple respectivamente con constantes de acoplamiento de 8Hz; el protón del anillo de tiofeno apareció en 6.60 ppm como una señal triple con una constante de acoplamiento de 1 Hz; el sistema $ABCXY$ para los protones del grupo se presentó en 5.8 ppm para A como una señal múltiple, para B en 5.12 ppm como una señal múltiple, para C como otra señal múltiple en 5.12 ppm; el protón X apareció como una señal cuadruple en 4.65 ppm, y el protón Y como otra señal cuadruple en 3.95 ppm.

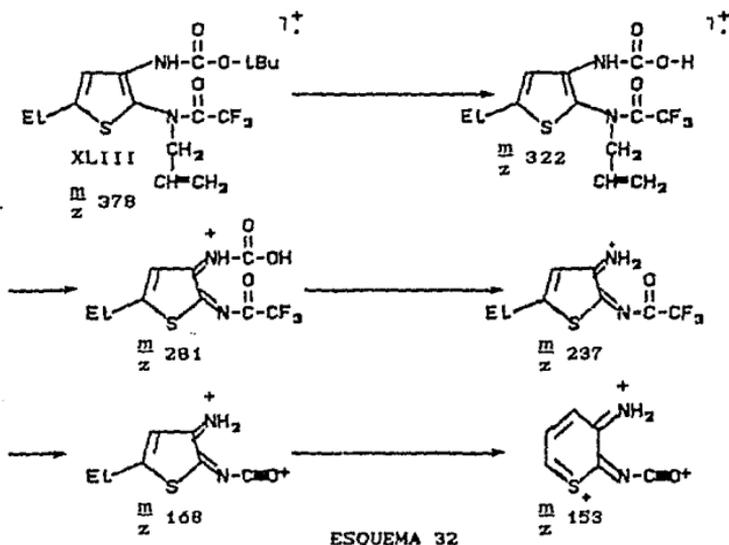
Una vez caracterizada la alitrifluoroacetamida XLVIII, se procedió a obtener el ácido XLI, por hidrólisis de XLVIII, únicamente por calentamiento en medio ácido, obteniéndolo con un rendimiento del 94%. Este se caracterizó por su espectro de ir al observar la presencia de la banda del grupo carbonilo del ácido carboxílico en 1720cm^{-1} y la banda ancha característica de los ácidos carboxílicos libres de 3350 hasta 2800cm^{-1} . Obtenido el ácido XLI, se procedió a formar la azida XLII de acuerdo al método de Binder, D.¹⁷; así, se trató el ácido XLI con trietilamina y cloroformiato de etilo en acetona libre de agua a una temperatura de 0°C , agregándose la azida de sodio lentamente y con agitación, para obtener con un rendimiento del 85% la azida XLII, la cual se caracterizó únicamente por su espectro de ir, ya que se descompone antes de fundir y, debido a su poca solubilidad, no se le hizo espectro de RMP. En ir apareció la señal del grupo azida en 2140cm^{-1} .

La azida XLII se calentó en presencia de terbutanol para obtener, de acuerdo con la reacción de transposición de Curtius, el carbamato XLIII (esquema 31), como un sólido blanco que presentó un punto de fusión de $75-77^\circ\text{C}$ y que se caracterizó por espectroscopía. En su espectro de ir mostró las bandas de amida

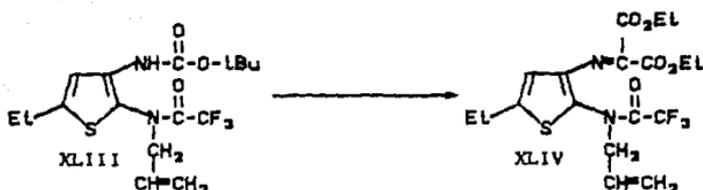


secundaria en 3340cm^{-1} y las de carbonilo en 1700 y 1600cm^{-1} para el carbamato y la trifluoroacetamida respectivamente. En RMP se presentó en 1.47 ppm una señal simple que integró para 9 protones y que se asignó a los metilos del grupo terbutilo del carbamato; el sistema A_2X_3 del etilo unido al anillo de tiofeno se presentó como una señal cuádruple y una señal triple, que integraron para 2 y 3 protones en 2.73 y 1.25 ppm respectivamente. El protón unido

al anillo de tiofeno se presentó como una señal simple que integró para un protón en 7.14 ppm; el protón del carbamato se presentó como una señal ancha que no intercambió con agua deuterada en 6.22 ppm, el sistema ABCX₂ del grupo alilo apareció en 5.80 ppm para A, en 5.22 ppm para B, en 5.12 ppm para C y para X₂ en 4.18 ppm. En espectrometría de masas el ión molecular se presentó en $\frac{m}{z}$ 378 con un pico base en $\frac{m}{z}$ 237; su fragmentación se propone en el esquema 32.



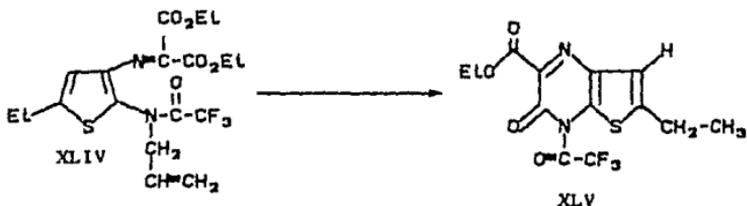
El siguiente paso fue la formación de la imina XLIV, la cual se obtuvo con un 73% de rendimiento al hacer reaccionar el carbamato de terbutilo XLIII con oxomalonato de dietilo en presencia de cloruro de hidrogeno y usando ácido acético como disolvente, obteniéndose como un sólido blanco con un punto de fusión de 46-48°C y que se caracterizó por espectroscopia de ir y de RMP. En su espectro de ir aparecieron las bandas de carbonilo en 1740 y 1585 cm⁻¹, la vibración N=C apareció en 1710 cm⁻¹. En



ESQUEMA 33

RMP aparecieron tres sistemas A_2X_3 para los tres grupos etilo, los protones A_2 unidos al oxígeno del éster etílico aparecieron como señales cuádruples en 4.25 ppm, mientras que los protones A_2 unidos al anillo de tiofeno aparecieron como una señal cuádruple en 2.70 ppm; los protones X_3 aparecieron como señales triples centradas en 1.30, 1.20 y 1.15 ppm; el protón unido al anillo de tiofeno se presentó como una señal simple en 6.6 ppm; el sistema $ABCX_2$ para el grupo alilo apareció en 5.9 ppm para A, 5.35 ppm para B, 5.3 ppm para C y con sobreposición de señales los protones X_2 en 4.75 ppm.

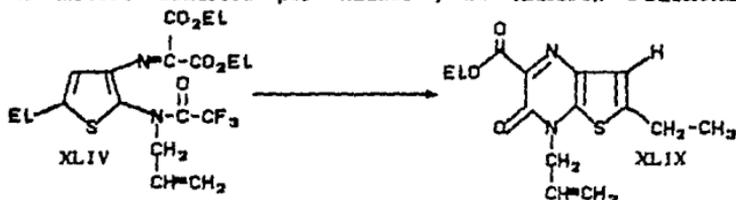
De acuerdo al esquema 29 propuesto, la desprotección de la allamina XLIV, con el catalizador de Wilkinson¹⁹ debería generar la tienopirazina XLV, por el ataque intramolecular de la trifluoroacetamida sobre uno de los grupos carbonilo de la imina (esquema 34).



ESQUEMA 34

Sin embargo, en vista de que no se contaba con el catalizador de Wilkinson, se pensó en generar la tienopirazina XLIX por una hidrólisis de la trifluoroacetamida (esquema 35). Considerando los resultados obtenidos en la hidrólisis del éster metílico XL,

se pensó en utilizar los mismos métodos para hidrolizar la trifluoroacetamida y generar la tienopirazina XLIX. Así, de acuerdo con el método descrito por Hauser³³, se hicieron reaccionar el



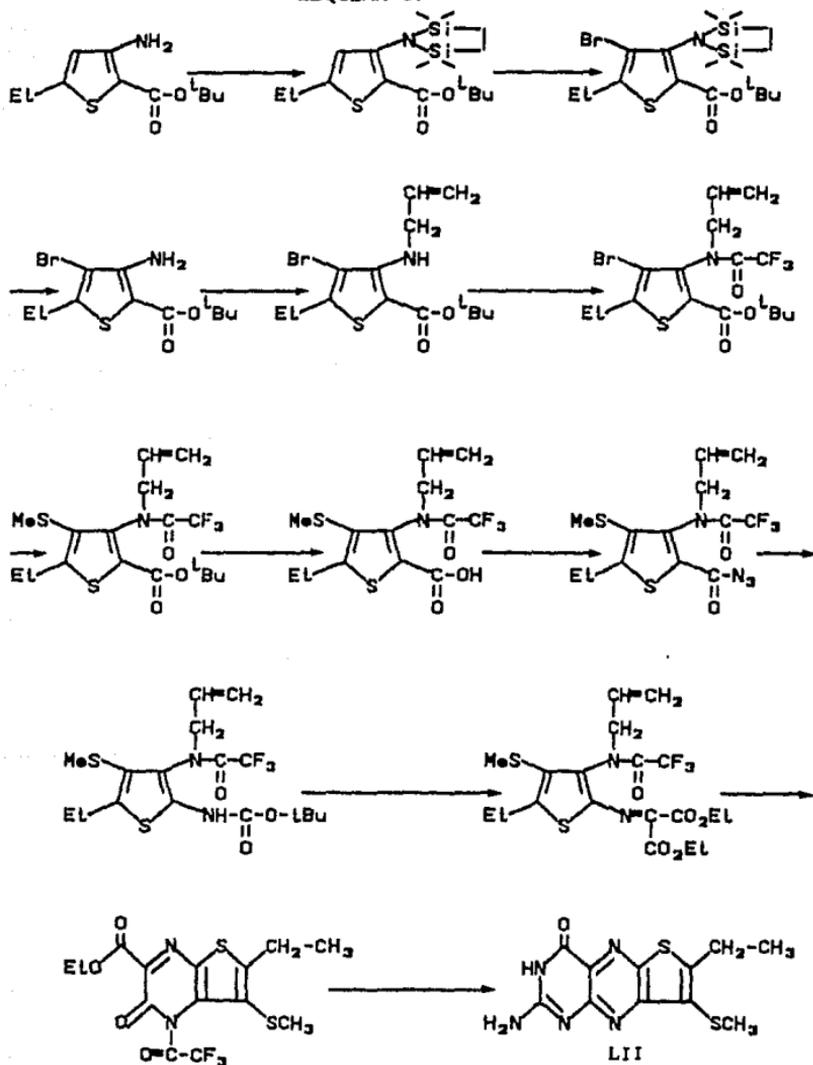
clorhidrato de hidroxilamina con hidróxido de potasio en metanol y la imina XLIV. Después de trabajar la reacción, se obtuvo un sólido que no resultó ser la tienopirazina XLIX, sino el 2-ailo trifluoroacetamida,3-amino,3-etil tiofeno L (esquema 36), el cual se caracterizó por espectroscopía. En su espectro de ir aparecieron las bandas de amina primaria en 3450, 3370, 1595 y 1540 cm^{-1} , el carbonilo de la trifluoroacetamida se presentó en 1702 cm^{-1} y la doble ligadura del grupo ailo se presentó en 3086 cm^{-1} . En el espectro de RMP apareció el sistema A_2X_3 para el radical etilo en 1.25 ppm para los protones X_3 como una señal triple que integró para tres protones con una constante de acoplamiento de 8Hz, y en 2.7 ppm para los protones A_2 como una señal cuádruple que integró para dos protones con una constante de acoplamiento de 8Hz; en 6.23 ppm se presentó el protón unido al anillo de tiofeno como una señal simple que integró para un



protón los protones del grupo alilo se presentaron como el sistema $ABCX_2$: en 5,85 ppm como una señal múltiple para el protón A, en 5,25ppm como una señal doble para el protón B, en 5,23ppm como una señal doble para el protón C y en 4,2ppm como una señal doble para los protones X_2 ; en 3,55ppm se presentó una señal simple ancha que intercambió con agua deuterada y que integró para 2 protones, asignándose a los protones de la amina en la posición 3.

De acuerdo con los resultados en la última reacción se comprueba que la amina en la posición tres es un compuesto bastante estable, lo cual llevó a proponer una ruta sintética (esquema 37), para sintetizar un isomero de la tienopteridina IX, y llevarla a cabo en un trabajo posterior.

ESQUEMA 37



V.- PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos. Las cromatografías en columna se efectuaron en sílica-gel 60 Merck (70-230 mesh ASTM). La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se siguió por cromatoplaque de sílica-gel Merck GF 254, se utilizaron como reveladores: lámpara UV GL-582541 366nm y solución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N con calentamiento posterior. Los espectros de IR se corrieron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5x de un solo haz o en un Perkin-Elmer 283-B de doble haz, en pastilla de KBr para los sólidos y película para los líquidos, usando aire como referencia y las unidades en cm^{-1} . Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5985-B. Los espectros de resonancia magnética protónica se determinaron en aparatos Varian FT80-A ó Hitachi Perkin-Elmer R-24B. Los desplazamientos químicos están dados en partes por millón (ppm), referidos al tetrametilsilano como referencia interna, utilizando el parámetro δ . Simbología: s=señal simple, d=señal doble, t=señal triple, q=señal cuádruple, m=señal múltiple y qd=señal cuádruple doble.

CIANO ACETATO DE TERBUTILO (XX).

En un matraz redondo de tres bocas de un litro, equipado con agitador mecánico, condensador con tubo secante y embudo de adición, se pusieron 34g (0.4 moles) de ácido cianoacético y 200 ml de éter anhidro. A esta solución se agregaron lentamente y con agitación 83.4g (0.4 moles) de pentacloruro de fósforo; la mezcla se enfrió ocasionalmente en un baño de hielo para prevenir un reflujo excesivo. Después de terminada la adición, se continuó la agitación por 30 minutos a temperatura ambiente. El éter se destiló en un baño de agua entre 50 y 60°C, después de lo cual, se eliminó la mayoría del oxicloriguro de fósforo por destilación a presión reducida (20-25 mm de Hg con una temperatura de baño entre 55-65°C). El recipiente del destilado se enfrió en un baño hielo-sal y el residuo rojo se disolvió en 20 ml de benceno y la solución se destiló a presión reducida. Esta operación se repitió con 20 ml de benceno para asegurar la eliminación completa del oxicloriguro de fósforo. El residuo se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de adición.

El mismo matraz sin lavar, se equipó con un condensador de reflujo con tubo secante, agitador mecánico sellado y el embudo de adición que contenía al cloruro de ácido. En el matraz se pusieron 29.6g (0.4 moles) de alcohol terbutílico seco y 48.4g (0.4 moles) de N,N-dimetil anilina en 60 ml de éter anhidro. El cloruro de ácido se agregó lentamente a la solución agitada y la mezcla se enfrió ocasionalmente con un baño de hielo para prevenir un reflujo excesivo. Después de que se agregó todo el cloruro de ácido, la mezcla de reacción se reflujo por dos horas y se agitó a temperatura ambiente por 15 horas con el fin de eliminar la mayor parte de cloruro de hidrogeno. Después de este tiempo se agregaron 200 ml de agua y la mezcla se filtró a través de una capa de fibra de vidrio. La capa de fibra de vidrio se lavó con tres porciones de éter de 25 ml cada una. La capa eterea se separó y la parte acuosa se extrajo dos veces con 25ml de éter cada una. Las

soluciones de éter juntas se lavaron con porciones sucesivas de ácido sulfúrico 2N (un total de 100 ml), hasta que estuvieron libres de dimetil anilina, lo cual se determinó al tomar el pH de la solución, se lavó entonces con 2 porciones de 20 ml de solución de carbonato de sodio 2N y se secó con carbonato de sodio anhidro. Se eliminó el éter por destilación y el residuo se destiló a presión reducida a través de una columna Vigreux. El rendimiento del producto incoloro fue de 64% (38.2g) con un punto de ebullición entre 67 y 68°C a 1.5 mm de Hg.

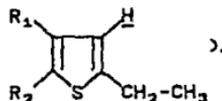
ir; (película), ν_{\max} : 2980, 2920, 2265, 1750, 1470, 1460, 1400, 1370, 1340, 1280, 1260, 1230, 1150, 840 cm^{-1} .

2-Amino,3-Carboterbutoxi,5-etil,tiofeno (X).

En un matraz redondo de tres bocas de 250 ml equipado con condensador de reflujo, embudo de adición, termómetro y agitador magnético, se pusieron 20g (0.142 moles) de cianoacetato de terbutilo, 4.34g (0.142 moles) de azufre en polvo y 28.36 ml de dimetil formamida. Después se agregaron, a temperatura ambiente y con agitación, 22.7 ml de trietil amina y la mezcla de reacción se puso de color café rojizo. Se agregaron lentamente 10.3g (0.142 moles) de butiraldehído a una velocidad tal que la temperatura no rebasó los 30°C. La mezcla de reacción se dejó con agitación durante dos horas a temperatura ambiente, después de lo cual se agregaron 200 ml de agua. La mezcla de reacción se puso de un color amarillo-naranja, el producto aceitoso se pasó a un embudo de separación y se extrajo con 5 porciones de 20 ml cada una de diclorometano. Los extractos orgánicos se juntaron y se lavaron con dos porciones de agua de 10 ml cada una, se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente. El residuo se destiló a presión reducida ebulviendo entre 140 y 143°C a 0.1mm de Hg obteniéndose 28.8g (89.5%) de producto puro como un aceite de color amarillo-naranja.

ir; (película), ν_{\max} : 3450, 3344, 1670, 1590, 1510 cm^{-1} .

RMP; (CDCl₃), (δ): 1.23 (3H, t, J=6Hz CH₂-CH₃); 1.56 (9H, s, CO-C-(CH₃)₃); 2.62 (2H, dq, J_{A₂X₃}=6Hz, J_{A₂Y}=1Hz, CH₂-CH₃); 5.67 (2H, s intercambiable con D₂O, NH₂); 6.57 (1H, t, J=1Hz



E.M.; $\frac{m}{z}$, (%): 227 (M⁺, 12.4), 171 (50.5), 156 (32.8), 154 (17.3), 153 (100), 138 (46.3).

2-Acetamido,3-Carboterbutoxi,5-Etil,Tiofeno. (XXII).

En un matraz redondo de 150 ml se colocaron 26.5g (0.117 moles) de 2-amino,3-carboterbutoxi,5-etil,tiofeno (X) y se agregaron, lentamente y con agitación, 12.0g (0.117 moles) de anhídrido acético a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por una hora y después se agregaron 50ml de agua fría, formandose un precipitado de color amarillo, el cual se filtró y se lavó con agua destilada. El sólido se disolvió en diclorometano, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente quedando 28,9g (96.0%) de un sólido amarillo, que presentó un punto de fusión de 76-78°C.

ir; (KBr), ν_{max} : 3300, 1685, 1660, 1560, 1530 cm⁻¹.

RMP; (CDCl₃), δ: 1.25 (3H, t, J=8Hz CH₂-CH₃); 1.55 (9H, s, CO₂-C-(CH₃)₃); 2.23 (3H, s, CO-CH₃); 2.70 (2H, qd, J=8Hz, J=1Hz, CH₂-CH₃); 6.75 (1H, t, J=1Hz, H⁺ tiofeno); 11.15 (1H, s, NH).

E.M.; $\frac{m}{z}$, (%): 269 (M⁺, 19.5), 213 (44.9), 171 (100), 156 (21.9), 154 (15.4), 153 (79.7), 138 (26.8), 196 (12.2), 57 (15.3), 43 (28.0).

2-Acetamido,4-Bromo,3-Carboxi,5-Etil,Tiofeno (XXIII); 2-Acetamido 4-Bromo,5-Etil,Tiofeno (XXIV) y 2-Acetamido,3,4-Dibromo,5-Etil Tiofeno (XXV).

Procedimiento I

En un matraz redondo de 100ml se pusieron 2.0g (0.0074 moles) del producto XXI en 5 ml de ácido acético y se enfrió con un baño de hielo a 0°C. Posteriormente se agregó lentamente y con agitación 1ml (0.02 moles) de bromo disuelto en 5ml de ácido acético, se agitó por una hora a temperatura ambiente y se reflujo por otra hora más. Después de este tiempo se filtró el precipitado formado y se lavó con agua. El sólido formado se separó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con una mezcla Hexano-Acetato de sodio 80:20, resultando tres compuestos. El primero 0.447g (24.4%) de un sólido de color café-verdoso con un punto de fusión de 110°C identificado como XXIV.

ir; (KBr), ν_{\max} : 3420, 3220, 3100, 1630, 1560 cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 1.2 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.16 (3H, s, CO-CH_3); 2.7 (2H, q, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 6.45 (1H, s, H-Tiofeno); 9.0 (1H, intercambia con D_2O , NH).

E.M.; $\frac{M}{z}$, (%): 247 (M+;42.7), 249 (M+2;41.4), 205 (67.7), 207 (67.0), 190 (100), 192 (87.8), 158 (56.1), 215 (33.6), 146 (22.7), 112 (41.5), 97 (19.0), 69 (28.0), 43 (45.2).

Del segundo fueron 0.774g (35.7%) de otro sólido de color café con punto de fusión de 125°C identificado como XXV.

ir; (KBr), ν_{\max} : 3260, 3220, 1650, 1560, 1510, 1460, 1370, 1280, cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 1.2 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.22 (3H, s, CO-CH_3); 2.73 (2H, q, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 7.85, (1H, intercambia con D_2O , NH).

E.M.; $\frac{M}{z}$, (%): 325 (M+;12.2), 327 (M+2;24.4), 329 (M+4;12.2), 283 (35), 285 (70.0), 287 (35.0), 268 (50.0), 270 (100) 272 (80.0), 43 (44.0).

El tercero fue también un sólido de color verde con un punto de fusión de 205-207°C identificado como XXIII.

ir; (KBr), ν_{\max} : 3300, 1685, 1660, 1560, 1530 cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3 + DMSO-d_6), δ : 1.2 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$),
 2.24 (3H, s, CO-CH_3); 2.75 (2H, q, $J=8\text{Hz}$,
 $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 7.45, (1H, intercambia con D_2O , NH).
 10.7 (1H, intercambia con D_2O , COOH).

E.M.; $\frac{m}{z}$, (%): 291 (M+; 37.4), 293 (M+2; 38.2), 231 (96.8), 233
 (93.7), 249 (56.3), 251 (55.1), 216 (51.5), 218
 (51.5), 43.1 (100).

Procedimiento II

En un matraz redondo de 50ml se pusieron 0.8g (0.003 moles) de XXII, en un solución Buffer de acetato de sodio 0.64g en 10ml de ácido acético y se enfriaron con un baño de hielo a 0°C ; posteriormente se agregaron lentamente y con agitación 0.2ml (0.004 moles de bromo. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a 0°C y se agregaron 5 ml de agua fría. El precipitado resultante se filtró y se lavó con 10 ml de agua, se disolvió en acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente, quedando 0.64g (74.0%) de un sólido verde que presentó un punto de fusión de $205\text{-}207^\circ\text{C}$ y que resultó ser el ácido XXIII.

2-Amino,3-Carbometoxi,5-Etil,Tiofeno. XXVI

En un matraz redondo de 500ml de 3 bocas, equipado con condensador de reflujo, embudo de adición, termómetro y agitador magnético, se pusieron 9.9g (0.1 moles) de ciano acetato de metilo, 3.2g (0.1 moles) de azufre en polvo y 20ml de dimetil formamida. Se agregaron, a temperatura ambiente y con agitación, 16ml de trietilamina. La mezcla se puso de color café rojizo y se agregaron lentamente 7.21g (0.1 moles) de butiraldehído a una velocidad tal que la temperatura no rebasó los 30°C . La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se agregaron 200ml de agua, y se extrajo el producto con cloruro de metileno, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente, obteniéndose

17.53g de un sólido café-rojizo, el cual se purificó por cromatografía en columna de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 80-20, obteniéndose 15.3g (82.7%), de un sólido blanco con un punto de fusión de 60-62°C.

ir; (KBr), ν_{\max} : 3400, 3290, 1660, 1595, 1500 cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 1.25 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.62 (2H, qd, $J=8\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.8 (3H, s, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$); 5.75 (2H, intercambiable con D_2O , NH_2); 6.62 (1H, t, $J=1\text{Hz}$, H-tiofeno).

E.M.; $\frac{m}{z}$, (%): 185 (M^+ , 43.4); 170 (51.1); 153 (52.3); 138 (100).

2-Acetamido,3-Carbometoxi,5-etil,Tiofeno. XXVII.

En un matraz redondo de 150ml se pusieron 13.0g (0.07 moles) del compuesto XXVI, se segregaron lentamente y con agitación 12ml (0.117 moles) de anhídrido acético a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó por una hora. Después de este tiempo se agregaron 5.0g de hielo; el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua destilada, se disolvió en cloruro de metileno, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente quedando 15.3g (96.23%) de un sólido blanco que tuvo un punto de fusión de 54-55°C y cuyas constantes espectroscópicas son:

ir; (KBr), ν_{\max} : 3280, 1670, 1685, 1560, 1535, 1240 cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 1.28 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.25 (3H, s, CO-CH_3); 2.72 (2H, qd, $J=8\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.85 (3H, s, O-CH_3); 6.82 (1H, t, $J=1\text{Hz}$, H-tiofeno); 11.22 (1H, s, no intercambia con D_2O , NH_2).

E.M.; $\frac{m}{z}$, (%): 227 (M^+ , 61.0); 185 (65.5); 170 (100); 153 (75.4); 138 (72.3); 43 (20.2).

2-Acetamido,4-bromo,3-Carbometoxi,5-etil,Tiofeno. XXVIII.

En un matraz redondo de 100ml se colocaron 7.14g (0.0315 moles) del compuesto XXVII en 15 ml de ácido acético, se

agregaron, lentamente y con agitación a temperatura ambiente, 3ml (0.05 moles) de bromo disueltos en 15 ml de ácido acético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora; transcurrido dicho tiempo se agregaron 25ml de agua. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua fría, obteniéndose 5.4g (56.2%) de un sólido de color verde oscuro con un punto de fusión de 92-93°C y un r_f igual al de la materia prima.

ir; (KBr), ν_{max} : 3260, 1690, 1655, 1530, 1435, 1360, 1240, 770, cm^{-1} .

RMP; ($CDCl_3$), δ : 1.25 (3H, t, $J=8Hz$, CH_2-CH_3); 2.27 (3H, s, $CO-CH_3$); 2.75 (2H, q, $J=8Hz$, CH_2-CH_3); 3.90 (3H, s, $O-CH_3$); 11.85 (1H, s, no intercambia con D_2O , NH).

E.M.; $\frac{m}{z}$, (%): 305 (M^+ , 56.1); 307 ($M+2$, 55.0); 265 (100); 263 (96.8); 250 (60.7); 248 (55.8); 233 (100); 231 (96.8); 218 (41.5); 216 (44.9); 43 (19.0).

2-Acetamido,3-Carbometoxi,5-Etil,4-tiometil,Tiofeno,XXIX.(Intento)

En un matraz redondo de 100ml se pusieron 0.8g (0.26 moles) del derivado bromado XXVIII, disueltos en 20ml de THF, se agregaron, lentamente y con agitación a una temperatura de 0°C, 0.05g (0.26 moles) de hidruro de sodio y 0.12g (0.26 moles) de metantioi, la mezcla de reacción se agitó por 2 horas a 0°C y después por una hora a temperatura ambiente. No se observó ningún cambio de la materia prima por cromatografía en capa fina, por lo que la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo por dos horas, sin que se presentara tampoco ningún cambio, recuperándose la materia prima.

3-Carbometoxi,5-Etil,2-Trifluoroacetamido,Tiofeno,XXX.

En un matraz redondo de 100ml se colocaron 5.58g (0.03 moles), del amino tiofeno XXVI disueltos en 50 ml de cloruro de metileno, se agregaron lentamente y con agitación 4ml (6.05g, 0.03 moles) de anhídrido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó por una hora a temperatura ambiente. Se agregaron 25ml de

agua, separandose la fase orgánica, la cual se lavó dos veces con 10ml de agua cada una, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 8.22g (97.8%) de un sólido de color amarillo que presentó un punto de fusión de 32°C y que se identificó como el compuesto XXX.

ir; (KBr), ν_{max} : 3220, 3420, 1715, 1680, 1570 cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 1.30 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.80 (2H, qd, $J=8\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.9 (3H, s, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$); 6.90 (1H, t, $J=1\text{Hz}$, H-tiofeno); 11.2 (2H, s, no intercambia con D_2O , NH)

E.M.; $\frac{m}{z}$, (%): 281 (M^+ , 31.7); 266 (19.0); 249 (21.5); 234 (18.5), 180 (100); 69 (22.2).

4-Bromo-3-Carbometoxi-5-Etil-2-Trifluoroacetamido-Tiofeno. XXXI.

En un matraz redondo de 150ml se pusieron 5.42g (0.02 moles) del derivado de tiofeno XXX disueltos en 15ml de ácido acético. El matraz se colocó en un baño de hielo y se agregaron lentamente y con agitación 1.4ml (4.3g, 0.027 moles) de bromo disueltos en 15ml de ácido acético glacial, la mezcla de reacción se agitó por dos horas más a 0°C y por una hora a temperatura ambiente. Posteriormente se agregaron 25ml de agua y el precipitado resultante se filtró; se lavo con 15 ml de agua destilada; se disolvió en acetato de etilo; se secó con sulfato de magnesio anhidro; se filtró, y se evaporó el disolvente, quedando 5.27g (76.1%) de un sólido de color café-verdoso con un punto de fusión de 83-85°C.

ir; (KBr), ν_{max} : 3420, 3180, 1715, 1665, 1545, 1230, cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 1.27 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.80 (2H, q, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.95 (3H, s, O-CH_3); 11.85 (1H, s, no intercambia con D_2O , NHCOR).

E.M.; $\frac{m}{z}$, (%): 359 (M^+ , 43.9); 361 ($\text{M}+2$, 50.5); 344 (13.4); 346 (13.4) 327 (42.7); 329(42.7); 312(23.2); 314(22.4); 260(100); 258(97.8); 248(17.0); 97(23.9); 69(94.8); 59(15.8); 45 (9.7).

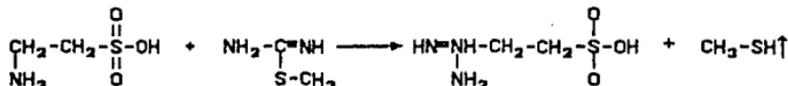
Metilmercapto, Cuproso. XXXI.

PROCEDIMIENTO I.

En un matraz redondo de 100ml se colocaron 1.0g (0.009 moles) de cloruro cuproso disuelto en 20ml de éter anhidro, el matraz se enfrió mediante un baño de hielo a 0°C y se agregaron con agitación 1.8g (0.016 moles) de metantioi. La mezcla de reacción se agitó por dos horas a 0°C y después toda la noche a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró, se lavó con 20ml de éter anhidro, quedando 1.0g (95.0%) de un sólido blanco que descompone antes de fundir y que se identificó como XXXII por espectroscopia de ir.

PROCEDIMIENTO II.

En un matraz kitazato de 1l se pusieron 40.0g de cloruro cuproso en 300ml de amoniaco y 300ml de etanol al 95%. La solución se enfrió en un baño de hielo y se burbujeó metantioi, el cual se obtenia de la reacción entre la taurina y la S-metilisotio-pseudourea:



El sólido resultante se filtró y se lavó con etanol frío, quedando 41.3g (93.0) de un sólido que no presentó punto de fusión y que se identificó como XXXII por su espectro de ir.

ir; (KBr), ν_{max} : 2920, 1415, 1303, 950 cm^{-1} .

3-Carbometoxi, 5-Etil, 4-Tiometil, 2-trifluoroacetamido, Tiofeno
XXXIII. (intento de).

En un matraz redondo de 100ml se pusieron 1.33g (0.004 moles) del derivado bromado XXXI, 1.045g (0.009 moles) de Metilmercaptocuproso, 10ml de quinolina y 10ml de DMF, se agregó un cristal de yodo y se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se puso de color café, presentando una descomposición de la materia prima, no detectandose producto alguno por cromatografía en capa fina, por lo que la reacción no se trabajó más.

Dimetil Disulfuro. XXXIV.

PROCEDIMIENTO I

En un matraz redondo de 100ml se pusieron 7.2g (0.03 moles) de tiosulfato de sodio anhidro disueltos en 30ml de etanol acuoso 1:1, y se agregaron con agitación 3.8g (0.03 moles) de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo por una hora, después de lo cual se destiló el alcohol y la solución se enfrió a 40°C. Se agregaron 3.25g (0.02moles) de yodo, y la mezcla de reacción se destiló con arrastre de vapor. El producto así obtenido se separó y lavó con una solución de tiosulfato de sodio, posteriormente con agua y se secó con cloruro de calcio. El líquido resultante se destiló a presión reducida a través de una columna de destilación fraccionada empacada con vidrio, dando 4.6g (61.0%) de dimetil disulfuro que destiló a 41°C a 4 mm de Hg. (Lit 110° - 40°C / 12 mm de Hg).

PROCEDIMIENTO II

En un matraz redondo de 100ml se disolvieron 3.2g (0.08 moles) de hidróxido de sodio y 0.2g (0.08 moles) de yoduro de potasio en 20ml de agua, la solución se enfrió en un baño de hielo a 0°C, se agregaron con agitación 3.8g (0.08 moles) de metantioI y después 8.0g (0.04 moles) de yodo. La mezcla de reacción se agitó por una hora a 0°C y posteriormente se extrajo con éter, se destiló y se obtuvieron 6.4g de un líquido que destiló entre 50-55°C a 13mm de Hg y que se identificó como XXXIV por su espectro de ir. ir; (película), ν_{\max} : 2915, 1415, 1300, 920, 690, cm^{-1} .

3-Carbometoxi,5-Etil,4-Tiometil,2-Trifluoroacetamido,Tiofeno

XXXIII (intento de).

En un matraz redondo de 50ml equipado con tapón de hule de borde reversible, se pusieron 0.95g (0.002 moles) del derivado bromado XXXII y 0.13g (0.002 moles) de n-butil litio en 20ml de éter anhidro, la mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo seco/acetona a -70°C. Se agregaron con agitación y mediante una

jeringa, una solución de 0.21g (0.002 moles) de bromuro de magnesio en 10ml de éter anhidro y se llevó con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar por una hora, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se agregaron 0.19g (0.002 moles) de disulfuro de sodio disueltos en 5ml de éter, y se agitó toda la noche a esta temperatura. Se agregó HCl diluido para disolver el complejo y la mezcla de reacción se extrajo con tres porciones de éter de 15ml cada una, se juntaron las fracciones orgánicas y se destiló el éter, quedando un sólido blanco que se identificó como la trifluoroacetamida XXX.

Cloruro de n-butirilo.

En un matraz de destilación de 150ml adaptado con un refrigerante para actuar como condensador de reflujo, se colocaron 56g (33.4ml, 0.47 moles) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se calentó en un baño de agua y se agregaron, en un periodo de una hora, 35.2g (0.4 moles) de ácido n-butírico por medio de un embudo de adición adaptado a la junta del matraz. Los gases desprendidos se absorbieron en agua. Una vez agregado todo el ácido, la mezcla se calentó por 1.5 horas en el baño de agua y posteriormente se destiló por medio de un baño de aceite en un segundo matraz de destilación. El producto crudo obtenido, ebullió entre 70 y 110°C y se purificó por destilación fraccionada, colectándose la fracción que destiló a 100-101°C, obteniéndose 36.0g (85.0%) de un líquido de color amarillo paja que se identificó por su espectro de ir como el cloruro de n-butirilo.

ir; (película), ν_{\max} ; 3100, 2800, 1745, 1600, 1500, 1350, 1150, 750 cm^{-1} .

Tiometilester del Acido n-Butirico. XXXV.

En un matraz redondo de 250ml enfriado a una temperatura de 0°C, se colocaron 21.0g (22.5ml, 0.21 moles) de cloruro de n-butirilo, 80.0ml de cloroformo y 9.8g (11.0ml, 0.21 moles) de metantio. La mezcla de reacción se agitó toda la noche. Posteriormente se agregaron 80ml de agua y se separaron las dos

capas. Se lavó la capa de cloroformo con dos porciones de agua de 20ml cada una, dos veces con 15ml de una solución de ácido sulfúrico al 10% cada una, dos veces con 15ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio cada una y otra vez con 20ml de agua, se secó con carbonato de potasio anhidro y se destiló a través de una columna de fraccionamiento para dar 16.9g (85.0%) de un líquido incoloro que se caracterizó por espectroscopia y que presentó un punto de ebullición de 93°C.

ir; (película), ν_{\max} : 2990, 1744, 1371, 1350, 1156, 838 cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 0.95 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 1.68 (2H, m, $J=7\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$); 2.27 (3H, s, S- CH_3); 2.59 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$).

2-Amino-3-Carbometoxi-5-Etil-4-Tiometil-Tiofeno XXXIV. (Intento de)

A una mezcla de 5.94g (0.06 moles) de cloroacetato de metilo, 1.6g (0.05 moles) de azufre y 10ml de DMF, se agregaron con agitación a temperatura ambiente 8ml de trietilamina. La solución se puso de color café-rojizo, entonces se agregaron lentamente y con agitación 5.9g (0.05 moles) del tiometiléster XXXV, de tal forma que la temperatura no rebasó los 30°C. Después de dos horas de agitación a temperatura ambiente, se agregaron 200ml de agua y la mezcla se puso de color amarillo-naranja, el producto aceitoso se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se evaporó el disolvente, y quedó una pasta viscosa de la cual no se logró aislar ningún producto.

Anhidrido Mixto XXXVII.

A una solución de 0.15g (0.0005 moles) del tiofeno tetrasustituido XXII en 10 ml de acetona anhidra, se agregaron uno tras otro a una temperatura de 0°C, 0.05g (0.0005 moles) de trietilamina y 0.05g de cloroformiato de etilo. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos y se agregó una solución de 0.05g (0.0005 moles) de azida de sodio en 5ml de agua y la mezcla de reacción se agitó por una hora más. El sólido resultante se filtró

y se disolvió en diclorometano, se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó en rotavapor quedando 0.1g (50.0%) de un sólido que presentó un punto de fusión de 189°C y que se identificó por espectroscopia como el anhídrido mixto XXXVII.

ir; (KB_r), ν_{max} : 3000, 1810, 1755, 1530, 1245, 1100 cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.3 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.38 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.65 (3H, s, CO-CH_3), 2.86 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.22 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.34 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

E.M.; $\frac{m}{z}$, (%): 435 (M^+ , 2.4); 437 ($\text{M}+2$, 2.4); 395 (36.0); 303(32.0); 348(11.0); 346(11.0); 323(18.0); 321(18); 306(57.0); 305(100); 304(55.0); 303(91.0); 290(35.0); 288(35.0); 277(60.0); 275(60.0); 262(45.0); 260(73.0); 258(58); 233(20.0); 231(22); 218(23); 216(23); 43(81).

4-Bromo,3-Carbometoxi,5-etil,2-(N-allyl, trifluoroacetamida), Tiofeno, XXXVIII.

Una mezcla de 359mg (0.1mmoles) de la trifluoroacetamida XXXI, 440mg (0.4mmoles) de bromuro de alilo y 24mg (0.2mmoles) de hidruro de sodio en 10ml de tolueno, se calentaron a reflujo durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le hizo una cromatografía en capa fina y se observaron dos rf, uno correspondiente a la trifluoroacetamida XXXI y el otro al de la alil-trifluoroacetamida XXXVIII, sin embargo la mezcla no se trabajó más por no haber una conversión total de XXXI en el compuesto XXXVIII y por ser la mayor parte correspondiente a XXXI.

2-Alilamina,3-Carbometoxi,5-Etil,Tiofeno XXXIX.

Una mezcla de 5.6g (0.03moles) del tiofeno XXVI, 6.7g (8.85 ml, 0.035moles) de tributilamina, 12.2g (7.3ml, 0.11moles) de bromuro de alilo en 100ml de tolueno, se calentaron a temperatura de reflujo durante cuatro horas, el exceso de bromuro de alilo y

tolueno se eliminaron por destilación a presión reducida y el residuo se cromatografió en columna de sílice empleando como eluyentes una mezcla acetato de etilo-hexano en una relación 20-80 para dar 5.7g (85.0%) de un líquido de color amarillo pálido, el cual se caracterizó por espectroscopia como el compuesto XXXIX.

ir; (película), ν_{\max} : 3332; 3081; 2960; 1670; 1550; 1440; 1272; 1215; 1164; 1025; 922; 777 cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 1.24 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.63 (2H, qd, $J=8\text{Hz}, J=1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.77 (3H, s, O-CH_3); 3.87 (2H, m, ); 5.17 (1H, m, ); 5.30 (1H, m, ); 5.95 (1H, m, ); 6.25 (1H, t, $J=1\text{Hz}$, H-tiofeno); 7.40 (1H, s, intercambia con D_2O , NH).

3-Carbometoxi, 5-Etil, 2-(N-alli), trifluoroacetamida, tiofeno, XL

A una solución de 5.2g (0.023moles) de la N-allamina XXXIX en 15ml de ácido trifluoro acético, se agregaron lentamente y con agitación 4.85g (3.26ml, 0.023moles) de anhídrido trifluoro acético. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y posteriormente se agregaron 20g de hielo. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua fría, se disolvió en 25ml de cloruro de metileno, se secó con sulfato de sodio anhidro y se obtuvieron 7.1g (99.0%) de un aceite incoloro que se caracterizó como el compuesto XL por sus constantes espectroscópicas.

ir; (película), ν_{\max} : 1720, 1560, 1440, 1200, 1150, 1240, 996 cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 1.31 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.80 (2H, qd, $J=8\text{Hz}, J=1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.80 (3H, s, O-CH_3); 3.95 (1H, m, ); 4.65 (1H, m, ); 5.12 (1H, m, ); 5.20 (1H, m, );

5.80 (1H, m, ); 7.05 (1H, t, J=1Hz, H-tiofeno).

Trimetilsililazida de Sodio.

Una solución de 2.86g (0.04moles) de azida de sodio en 15ml de quinolina y 2.6ml de trimetilclorosilano, se calentó por ocho horas a 120°C. La mezcla de reacción se destiló a través de una columna Vigroux para dar 4.17g (80.0%) de un aceite que destiló entre 110-115°C/Lit 95°C) y que se caracterizó por ir como la trimetilsililazida de sodio.

ir; (película), ν_{\max} : 2960, 2140, 1330, 1250, 1050, 845 cm^{-1} .

3-Carboxilazida,5-etil,2-(N-allyl)-trifluoroacetamida,Tiofeno

XLII.(Intento de).

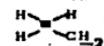
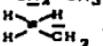
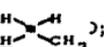
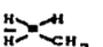
Una solución de 3.21g (0.001moles) del éster XL, 0.14g (0.001 moles) de trimetilsililazida, 0.01ml de piridina y 15ml de dioxano se calentó a ebullición por una hora. Posteriormente se agregaron 0.01ml de etilamina y se dejó en ebullición por una hora más, después de este tiempo se le corrió una cromatoplaca y no mostró ningún cambio, por lo que se calentó durante dos horas más; sin embargo, siguió sin mostrar cambio alguno, recuperandose la materia prima XL.

2-Alilamina,3-Carboxiterbutil,5-etil, Tiofeno XLVII.

Una solución de 13.2g (0.058moles) del derivado de tiofeno X, 20ml (15.56g,0.084moles) de tributilamina, 8.47g (5.13ml, 0.07 moles) de bromuro de alilo y 200ml de tolueno anhidro, se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas. Posteriormente se agitó por diez horas a temperatura ambiente y se dejó en reposo por una noche. Se formaron dos capas, las cuales se separaron, trabajando únicamente con la fracción de tolueno, el cual se eliminó por una destilación a vacío y el residuo se purificó por columna cromatográfica rápida, usando como soporte sílice de malla 320 y cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvieron 14.4g (75.0%) de

La aillamina XLVII, como un aceite de color amarillo-rojizo, que se caracterizó por sus constantes espectroscópicas.

ir; (película), ν_{\max} : 3325, 3080, 2971, 1690, 1660, 1546, 1410, 1150, 990, 920 cm^{-1} .

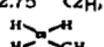
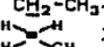
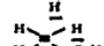
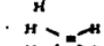
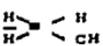
RMP; (CDCl_3), δ : 1.23 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.54 (9H, s, $\text{C-(CH}_3)_3$); 2.62 (2H, qd, $J=8\text{Hz}, J=1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.65 (2H, m, ); 5.15 (1H, m, ); 5.27 (1H, m, ); 5.90 (1H, m, ); 6.60 (1H, t, $J=1\text{Hz}$, H-tiofeno); 7.35 (1H, s, intercambia con D_2O , NH).

3-Carboterbutoxi,5.Etil,2-(N,N-(2-propenil),trifluoroacil),

Tiofeno, XLVIII.

A una solución de 12.0g (0.045 moles) de la aillamina XLVII, en 4.0ml de ácido trifluoroacético, se agregaron, lentamente y con agitación a una temperatura de 0°C , 9.4g (6.4ml, 0.045 moles) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó por una hora y posteriormente se agregaron 20ml de agua, se extrajo con dos porciones de 20ml cada una de cloruro de metileno, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se obtuvieron 17.1g (98.0%) de un líquido que se caracterizó por espectroscopia como el compuesto XLVIII.

ir; (película), ν_{\max} : 3080, 2970, 1710, 1640, 1560, 1400, 1200, 1150, 990, 935 cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 1.30 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.50 (9H, s, $\text{C-(CH}_3)_3$); 2.75 (2H, qd, $J=8\text{Hz}, J=1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.35 (1H, m, ); 3.82 (1H, m, ); 4.80 (1H, m, ); 5.27 (1H, m, ); 5.90 (1H, m, ); 7.0 (1H, t, $J=1\text{Hz}$, H-tiofeno).

3-Carboxil,5-Etil,2-N,N-(2-propenil),trifluoroacil,Tiofeno,XLI.

El mismo procedimiento que para el compuesto anterior XLVIII hasta antes de la adición de agua, en este punto la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante una hora, obteniéndose el ácido XLI en rendimiento cuantitativo y caracterizándose únicamente por su espectro de ir.

ir; (película), ν_{\max} : 3400, 3100, 1740, 1590, 1540, 1370, 1240, 1060 cm^{-1} .

Transposición de Curtius del Acido XLI.

Parte I: Preparación del 3-Carbonilazida,5-etil,2-N,N-(2-propenil)trifluoroacetamida,Tiofeno XLII.

A una solución de 25.0g (0.081moles) del ácido XLI en 120ml de acetona anhidra, se agregaron, uno detras de otro a una temperatura de 0°C, 9.1g (12.8ml,0.09moles) de trietil amina en 40ml de acetona anhidra. La mezcla de reacción se agitó por una hora, se agregó una solución de 8.45g (0.13moles) de azida de sodio en 15ml de agua y la mezcla de reacción se agitó por una hora más. Después se filtró el sólido formado y el filtrado se evaporó a presión reducida. Al sólido remanente se le agregó agua y se extrajo con cloruro de metileno, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida, quedando 22.3g (85%) de un sólido que no presentó punto de fusión y que se identificó como la azida XLII por su espectro de ir.

ir; (KBr), ν_{\max} : 2971, 2142, 1710, 1552, 1405, 1206, 1180 cm^{-1} .

Parte II: Preparación del 5-etil,2-(N,N-(2-propenil)trifluoroacil),3-terbutilamida,Tiofeno, XLIII.

A una solución de 18.0g (0.05moles) de la azida XLII en 40ml de 1,4-dioxano libre de agua, se agregaron lentamente y con agitación 3.9g (0.05moles) de terbutanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo lentamente y aproximadamente a los 70°C empezó

el desprendimiento de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó a reflujo por una hora mas, se destiló el disolvente y el sólido resultante se cristalizó de hexano. El producto se purificó por cromatografía en columna rápida para dar 15.16g (74.0%) de un sólido que tuvo un punto de fusión de 75-77°C y que se caracterizó por espectroscopia como el compuesto XLIII.

ir; (película), ν_{\max} : 3340, 1700, 1592, 1505, 1245, 1200, 1180, 1150 cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 1.25 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.47 (9H, s, $\text{O-C-(CH}_3)_3$), 2.73 (2H, qd, $J=8\text{Hz}, J=1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.18 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$, $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & \text{CH}_2 \end{array}$); 5.12 (1H, m,

$\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & \text{CH}_2 \end{array}$); 5.22 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & \text{CH}_2 \end{array}$); 5.80 (1H,

m, $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{C} \\ & / \quad \diagdown \\ \text{H} & \text{CH}_2 \end{array}$); 6.22 (1H, s, no intercambia con D_2O , NH); 7.14 (1H, t, $J=1\text{Hz}$, H-tiofeno).

E.M.; $\frac{m}{z}$, (%): 378 (M+,19), 322(21.7), 281(17), 237(100), 168(22), 57(79.7), 41(27.6).

5-Etil,3-iminomalonato de dietil,2-(N-aliil)trifluoroacetamida,

Tiofeno XLIV.

Una solución de 10.68g (0.028moles) del tiofeno sustituido XLIII en 50ml de ácido acético, se saturó de cloruro de hidrógeno y se agregaron 6.0g (0.034moles) de oxomalonato de dietilo a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción se dejó a que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante dos horas más. El ácido acético se eliminó bajo presión reducida, el residuo se diluyó con agua, se extrajo con cloruro de metileno (3 veces con 20ml cada una), los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló en rotavapor. El residuo se cromatografió en columna de sílice usando como eluyente cloruro de metileno, produciendo 8,9g (73.0%) de un sólido que presentó un punto de fusión de 46-48°C y que se identificó por espectroscopia como el compuesto XLIV.

Ir; (película), ν_{\max} : 3380, 3080, 1740, 1710, 1582, 1410, 1200 cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 1.15 (3H, t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.20 (3H, t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
 1.30 (3H, t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.70 (2H, q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
 4.25 (4H, q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 4.75 (2H, m, $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ | & | \\ \text{H} & \text{CH}_2 \end{array}$);
 5.30 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ | & | \\ \text{H} & \text{CH}_2 \end{array}$); 5.35 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ | & | \\ \text{H} & \text{CH}_2 \end{array}$);
 5.90 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ | & | \\ \text{H} & \text{CH}_2 \end{array}$); 7.0 (1H, s, Het-H).

3-Amino,5-Etil,2-(N-ali)trifluoroacetamido,Tiofeno, L.

(Intento de ciclización de XLIV).

Se prepararon soluciones separadas de 2.3g (0.03moles) de hidroxilamina en 10ml de metanol y 1.4g (0.02moles) de hidróxido de potasio en 10ml de metanol, ambas al punto de ebullición del disolvente, y se enfriaron a una temperatura de 30-40°C. La solución de potasa se vertió en la de la hidroxilamina y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se dejó en reposo por diez minutos, se agregaron entonces 2.5g (0.005moles) del compuesto XLIV, la mezcla de reacción se agitó por cinco minutos, se filtró y el sólido resultante se identificó como el compuesto XLIX por espectroscopia.

Ir; (película), ν_{\max} : 3450, 3370, 3080, 1700, 1622, 1595, 1540, 1415, 1205, 1160, 990, 930 cm^{-1} .

RMP; (CDCl_3), δ : 1.25 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.20 (2H, q, $J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.55 (2H, s, intercambia con D_2O NH_2); 4.20 (2H, d, $J=6\text{Hz}$ $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ | & | \\ \text{H} & \text{CH}_2 \end{array}$); 5.23 (1H, d, $J=12\text{Hz}$, $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ | & | \\ \text{H} & \text{CH}_2 \end{array}$); 5.25 (1H, d, $J=14\text{Hz}$ $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ | & | \\ \text{H} & \text{CH}_2 \end{array}$);
 5.85 (1H, m, $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ | & | \\ \text{H} & \text{CH}_2 \end{array}$); 6.22 (1H, s, Het-H).

VI.-CONCLUSIONES

- 1.- Se sintetizó el 5-etil,2-(N-alfil)trifluoroacetamido,3-imino malonato de dietil tiofeno XLIV, con un rendimiento total del (30.2%), el cual es un intermediario avanzado en la síntesis de tienopteridinas de acuerdo al esquema 29.
- 2.- Se preparó el tiometil éster del ácido butírico, el cual se analizó por espectroscopía de ir y rmp, siendo el punto de ebullición diferente al informado por Iodoux³².
- 3.- Se identificó al anhídrido mixto XXXVII, como un producto de una reacción anómala de la formación de la azida a partir de un ácido.
- 4.- Se identificaron los compuestos XXIII, XXIV y XXV, de la reacción de bromación del compuesto XXII, para los cuales fueron determinantes los espectros de masas de cada uno de ellos.
- 5.- Se describen los espectros de masas de la mayor parte de los compuestos sintetizados, resultando ser sus fragmentaciones muy similares.
- 6.- Se identificó el 3-amino,2-(N-alfil)trifluoroacetamido,5-etil, tiofeno XLIX, el cual resultó ser estable, con lo que se desprendió una ruta sintética para un isómero de IX.

VII.-BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hopkins, F.G., Nature, 40, 335 (1889); 45, 197, 581 (1892).
- 2.- Purrmann, A.P., Annalen, 546, 98 (1940).
- 3.- Mitchell, I.K., J. Am. Chem. Soc. 63, 2284 (1941).
- 4.- Hurst, D.T., " An Introduction to the Chemistry and Biochemistry of Pyrimidines, Purines and Pteridines ", Ed. Wiley, New York, 1980.
- 5.- Albert, A., Quart. Rev., 6, 197 (1952). Rembold, H. and Gyure, W.L., Angew. Chem. Int. Ed. 11, 1061 (1972). Gates, M., Chem. Rev., 41, 64 (1947).
- 6.- Koschura, W.Z., Physiol. Chem., 277, 284-7 (1943). C.A., 34, 3336^b.
- 7.- Goto, M., Sakurai, A., Ohta, K. and Yamakami, H.T., T. Lett., 1967, 4507-11.
- 8.- Goto, M., Sakurai, A., J. Biochem., (Tokio), 65(4), 611-20, 65(5), 755-7 (1969). C.A., 71, 81315x. T. Lett., 2941 (1968).
- 9.- Isay, O., Ber., 39, 250 (1906).
- 10.- Tschesche, R. and Ende, H., Chem. Ber., 91, 2074-81 (1958).
- 11.- Taylor, E.C. and Reiter, L.A., J. Org. Chem., 47(3), 528-31, (1982).
- 12.- Perchals, J., Fleury, J.P., Tetrahedron, 30, 999-1009, (1974).
- 13.- Taylor, E.C., Perlman, K.L., Kim, Y.H., Sword, I.P., Jacobi, P.A., J. Am. Chem. Soc., 95, 6413-6418 (1973).
- 14.- Rieter, L.A., Ph.D. Thesis, Princenton, U.S.A..
- 15.- Gewald, K., Chem. Ber., 98, 3571 (1965).
- 16.- Djuric, S., Venit, J. and Magnus, P., T. Lett., 22, 1787, (1981).
- 17.- Binder, D., Habison, G., Noe, R.C., Synthesis, 225 (1977).
- 18.- Laguzza, B.G., Gamen, B., T. Lett., 1498 (1981).
- 19.- Baird, M.G., Lawson, D.N., Mague, J.T., Osborn, J.A., Wilkinson, G., Chem. Comun. (3), 129 (1966).
- 20.- Taylor, E.C., Cain, C.K., J. Am. Chem. Soc., 71,

- 2538-41, (1949). J. Org. Chem. 47, 528-31 (1982).
- 21.- Ireland, R.E. and Chajkousky, M.I., Org. Synthesis Coll. Vol. V, 171 (1973).
- 22.- Porter, Q.N., "Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds. General Heterocyclic Chemistry Series". Second Edition, A.Wiley-Interscience publication. 1985.
- 23.- Budzikiewicz, H., Djerass, G. and Williams, D.A., "Mass Spectrometry of Organic Compounds". Holden Day Inc. San Francisco California 1967.
- 24.- Barton, D.H., Ollis, D.W., "Comprehensive Organic Chemistry". The Synthesis and Reactions of Organic Compounds. Vol. 4, Heterocyclic Compounds, 787-839, Pergamon Press, London 1979.
- 25.- Katritzky, A.R., "Advances in Heterocyclic Chemistry". Vol. I, Cap. I., Gronowitz, S., "Recent Advances in the Chemistry of Thiophenes". Academic Press, London, 1963.
- 26.- Pat. USA 2 975 200 , 1961, C.A. 55, 14308f, (1961).
Pat. USA 3 008 870 , 1961, C.A. 56, 3852d, (1961).
- 27.- Pat. BEL 630 084 , 1964, C.A. 61, 13259c, (1964).
- 28.- Adams, R. and Ferretti, A., J. Am. Chem. Soc., 81, 4927, (1959).
- 29.- Mc.Allen, D.T., Cullum, T.V., Dean, R.A., Fidler, F.A., J. Am. Chem. Soc., 73, 3627 (1951).
- 30.- Gronowitz, S., Arkiv. Kemi., 16, 363-8 (1960). C.A. 55, 21092f, (1961).
- 31.- Brown, H.C., J. Am. Chem. Soc., 60, 1325 (1938).
- 32.- Idoux, J.P., J. Org. Chem., 38, (25), 4239-43 (1973).
- 33.- a) Regen, S.L., Mehrotra, K.S., Synthetic Communications 11(5), 413-417 (1981). b) Gassman. P.G., Schenk, W.N., J. Org. Chem., 42, 918 (1977). c) Gassman, P.G., Hodgson, P.K.G., Balchunis, R. J., J. Am. Chem. Soc., 98, 1275 (1976). d) Hauser, C.R., Renfrow, W.B., Org. Synt. Coll., Vol. 2, 67 (1943).
- 34.- Kricheldorf, R.H., Chem. Ber., 106, 3765-68, (1973).
- 35.- Kricheldorf, R.H., Synthesis , 551 (1972).