

720663

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  

---

**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS**



91

**SINTESIS DE LOS ESTERES METILICOS DE LAS  
O-METIL-N-ACETIL-3,5-DIYODO  
L- Y D-TIROSINAS.**

**TESIS PROFESIONAL**

que para obtener el título de:  
**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**  
P R E S E N T A

---

**ARTURO RAMIREZ MARTINEZ**

---

**1978**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

CLAS TESIS 1978  
ADQ M.T. 352 352  
FECHA \_\_\_\_\_  
PREC. \_\_\_\_\_  
0 \_\_\_\_\_



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

CIUDAD UNIVERSITARIA

MEXICO, D. F.

SINTESIS DE LOS ESTERES METILICOS DE LAS O-METIL-N-ACETIL-3,5-  
DIYODO L- Y D-TIROSINAS.

TESIS PROFESIONAL

ARTURO RAMIREZ MARTINEZ

MEXICO, D. F. 1978

Parte de este trabajo fué presentado en el XII Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada, celebrado en Toluca, Edo. de México del 3 al 6 de agosto de 1977, y su resumen fué publicado en la Revista de la Sociedad Química de México, 21, 246 (1977).

Este trabajo fue asesorado y revisado por el Dr.  
Humberto Estrada Ocampo, Jefe de la Unidad de Es-  
tudios Superiores de la Universidad Nacional Autó-  
noma de México.

Este trabajo se realizó en los laboratorios del Departamento de Farmacología y Toxicología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional bajo la dirección del Dr. Pedro A. Lehmann F.

## I N D I C E

RESUMEN . . . . .	
INTRODUCCION . . . . .	
ANTECEDENTES . . . . .	
PARTE EXPERIMENTAL . . . . .	
PREPARACION DE LAS N-ACETIL-3,5- DIYODO L- Y D-TIROSINAS . . . . .	
INTERPRETACION Y MECANISMOS DE REACCION . . . . .	
RESULTADOS . . . . .	
IDENTIFICACION POR MEDIO DE R.M.N. DEL PRODUCTO FINAL . . . . .	
CONCLUSIONES . . . . .	
BIBLIOGRAFIA . . . . .	



R E S U M E N

Se describe una síntesis novedosa y práctica de ambos enantiómeros del éster metílico de la O-metil-N-acetil-3,5-diyodotirosina a partir de las tirosinas correspondientes.

En ella se aísla sólo un intermediario y se efectúa una doble metilación empleando una catálisis de transferencia de fase, resultando en buenos rendimientos y altas purezas enantioméricas.

## INTRODUCCION

Para estudios de la estereoselectividad de la asociación de diversos fármacos con albúmina bovina sérica se necesitaron ambos enantiómeros de algún compuesto aromático yodado, cada uno con alta pureza enantiomérica. Para este fin se escogió el éster metílico de la O-metil-N-acetil-3,5-diyodotirosina. Intentos de obtener estos compuestos por métodos descritos (23,35,36) para derivados similares no dieron resultados satisfactorios, pero la síntesis desarrollada (Fig. 1) permitió obtener los productos deseados.

## ANTECEDENTES

Las primeras observaciones sobre compuestos pertenecientes a la familia de la tirosina se hicieron en los años de 1895-1896 cuando Baumann (1) encontró yodo en la glándula tiroides de animales y después por Drechsel (2) quien aisló un aminoácido del esqueleto carnoso del coral *Gorgonia cavolinii*. Drechsel nombró a este material cristalino ácido yodogorgónico (ya que supuso que era el ácido aminoyodobutírico).

En 1903 Henze (3) repitió el experimento efectuado por Drechsel, aislando el ácido yodogorgónico y notando que el material cristalino daba reacción positiva xantoprotéica, lo que indicaba que éste podía poseer una estructura aromática. Por otro lado la reacción de Millon era negativa, pero de las observaciones llevadas a cabo por Henze se pudo comprobar que los compuestos ortosustituídos de derivados de la tirosina pueden fallar en dicha reacción. Posteriormente Wheeler y Mendel demostraron que los corales (*Gorgonia cavolinii*) también contienen ácido yodogorgónico. Esta demostración la hicieron por medio de la siguiente secuencia de reacciones: hidrólisis del organismo con hidróxido de bario, precipitación del compuesto como una sal de plata, separación de la plata, precipitación del fosfotungstato en solución ácida diluída, separación del ácido fosfotúngstico y por último, concentración del filtrado.

En 1905 Wheeler y Jamieson (4) sintetizaron lo que ellos creyeron era el compuesto que había sido aislado por Henze y Drechsel: la 3,5 diyodo-tirosina. La prepararon añadiendo yodo elemental a la tirosina

en solución de hidróxido de sodio y llegaron a la conclusión que el producto sintetizado era idéntico al aislado del producto hidrolizado del coral *Gorgonia cavolinii*. Esto no fué convincente para Henze, ya que recordó que el ácido yodogorgóico separado por él y Drechsel se preparó por hidrólisis alcalina y que probablemente éste se racemizó, mientras que el material sintetizado por Wheeler y Jamieson debía ser un compuesto ópticamente activo. Por ello primeramente racemizó la tirosina con hidróxido de bario y posteriormente la yodó en solución de hidróxido de potasio con yodo disuelto en yoduro de potasio. El producto sintetizado en esta forma fue idéntico en todos los aspectos con el material aislado de la hidrólisis alcalina del coral *Gorgonia cavolinii* (5). Conectado a esta síntesis podemos recordar que Messenger y Vortimann (6) años anteriores prepararon yodofenoles, usando yodo disuelto en solución acuosa de yoduro de potasio. Abderhalden y Guggenheim en 1908 (7) repitieron el proceso de síntesis que habían efectuado años anteriores Wheeler y Jamieson. En el ensayo trataron de evitar las numerosas reacciones secundarias

o laterales que ocurren como resultado de la adición de yodo, reduciendo la cantidad de éste a la mitad de la teórica; fueron estos autores los que primero reportaron la actividad óptica de la 3,5-diyodo-L-tirosina dando para ella los valores siguientes:

$[\alpha]_D^{20} +2.27^\circ$  (al 25% en  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y  $+2.89^\circ$  en solución al 4% en ácido clorhídrico).

También ellos fueron los que prepararon ésteres y compuestos derivados de péptidos, incluyendo los clorhidratos de los ésteres metílicos con punto de fusión de  $210.9^\circ\text{C}$ , los ésteres metílicos con punto de fusión de  $192^\circ\text{C}$ , los N-cloro-acetil metil ésteres y muchos otros derivados.

En los siguientes años Oswald (8), utilizando el procedimiento desarrollado por Wheeler y Jamieson, pero a la temperatura de  $0^\circ\text{C}$  en lugar de la temperatura ambiente, considerablemente mejoró la calidad del producto. Wheeler y Jamieson observaron la descomposición de la diyodotirosina cuando ésta se cristaliza en agua, y recomendaron para la cristalización el etanol al 70%.

Oswald fué uno de los grandes nombres de la historia contemporánea en este respecto, pues él fué quien en 1899 hizo la primera extracción de la proteína de la glándula tiroides, obteniendo ésta por medio de una solución diluída de cloruro de sodio, y mostrando que en esta fracción está todo el contenido de yodo. Oswald la nombró tireoglobulina (9). Intrigado por la presencia de yodo en este producto preparado, y estimulado por los anteriores descubrimientos efectuados por Drechsel y Henze referentes a la separación de la 3,5-diyodotirosina del hidrolizado del esqueleto carnoso del coral *Gorgonia cavolinii*, y también por la síntesis efectuada por Wheeler y Jamieson del amino ácido yodado, Oswald intentó yodar proteínas y separar los productos yodados después de que éstos se hidrolizaron con hidróxido de bario; de la yodación e hidrolizado de la caseína pudo separar el racemato correspondiente de la 3,5-diyodotirosina (10), reconociéndolo como un subproducto secundario formado de la tirosina, en la que se encuentra formando parte de la cadena protéica.

La aplicación de los mismos procedimientos hidrolíticos fallaron

para la tireoglobulina. La diyodotirosina presente en esta protefina fué posteriormente aislada por Harrington y Randall.

Es interesante hacer notar que desde el punto de vista ventajoso de las observaciones anteriores efectuadas por otros investigadores, Oswald perdió la oportunidad de aislar la tiroxina de su protefina yodada. Esta posteriormente se encontró en tales preparaciones por Von Mutzenbecher. También se reconoció que la 3,5-diyodotirosina se encontraba en la molécula de la tireoglobulina y que ésta no era el principio activo de la glándula tiroides (11).

Esto dió principio a los intentos de aislar del material purificado el principio activo, principiando con hidrolizados ácidos los que no tuvieron éxito, así como por hidrólisis enzimáticas (9,12).

Oswald notó en esta última la separación de yodo como yoduro del contenido del yodo que forma parte de la tireoglobulina, como también de la 3,5-diyodotirosina, cuando se incubaba con enzima (13,14).

Durante el mismo período de 1909-1910 Nürenberg (15) hidrolizó la tireoglobulina con hidróxido de bario, filtró el hidrolizado para retirar el material insoluble pero como ...

lo descartó, en este material estaba parte de la tiroxina como tiroxinato de bario.

En 1915 Kendall completó la separación del primer material cristalino homogéneo aislado de la glándula tiroides (16), empleando la siguiente secuencia en su separación: un hidrolizado por un período de 24 hrs. en solución de hidróxido de bario al 5%, seguida por una acidificación, obteniendo un precipitado que presentó una alta actividad fisiológica. Posteriormente dió calentamientos sucesivos a este material en presencia de hidróxido de sodio y bario con sus respectivas acidificaciones hasta neutralidad, obteniendo un producto con contenido de yodo del 47%. Inmediatamente después lo extrajo con alcohol etílico con lo que en el residuo el contenido de yodo subió al 60%, y por último el residuo obtenido lo redisolvió en solución de hidróxido de sodio la cual neutralizó, obteniendo así una substancia cristalina racémica a la que le dió el nombre de tiroxina, la cual presentó una gran actividad fisiológica.

La estructura de la tiroxina fue propuesta por Harrington en 1926.

Mejorando el método para su separación obtuvo un alto rendimiento



del producto. Este método consistió esencialmente en hervir a reflujo el tejido en solución de hidróxido de bario al 10%, filtrar, acidificar el filtrado obteniéndose así un precipitado insoluble, que fué la fracción de tiroxinato de bario el que posteriormente lo suspendió en agua para lavarlo. A continuación lo suspendió en una solución de hidróxido de sodio caliente a la que se le añadió sulfato de sodio para retirar el bario. El filtrado así obtenido se acidificó con ácido sulfúrico. El material que se separó en forma de precipitado posteriormente se redisolvió en solución alcalina, se trató con alcohol etílico, se filtró, y por último se acidificó con ácido acético, dando como resultado final un producto con rendimiento de 0.4 g que representó el 0.8% de tejido seco de la glándula; el primer precipitado obtenido, o sea áquel que se obtuvo al reflujar el tejido, se hirvió con solución de hidróxido de sodio diluído, conteniendo sulfato de sodio, filtrando el material que se precipitó y, posteriormente se siguieron los pasos anteriores obteniendo un rendimiento de 0.9 g. El rendimiento total de ti- .....

... roxina cruda fue de 0.125% del peso seco de la glándula. La tiroxina cruda se purifica por su sal de sodio disolviendo ésta para su transformación en solución de carbonato de sodio al 5% y enfriando; la sal sódica fue redisuelta en etanol al 80-90% por medio de la adición de un poco de hidróxido de sodio, la que se calentó a la ebullición y se trató con un exceso de ácido acético; cristalizando la tiroxina pura. El yodo se puede retirar cuantitativamente de la tiroxina en solución de hidróxido de potasio por medio de una hidrogenación (17), utilizando como catalizador óxido de paladio en soporte de carbonato de calcio. Con esto se obtiene  $C_{15}H_{15}O_4N$  la que Harrington bautizó con el nombre de desyodotiroxina y que finalmente se le dió el nombre de tironina.

Este compuesto, diferente de la tiroxina, dió la reacción de Millon como también la reacción de la ninhidrina. El nitrógeno de todos estos compuestos está presente en la forma de un grupo aminoácido. La constitución parece ser de un  $\alpha$  aminoácido en el cual un átomo de oxígeno está presente en un grupo fenólico.

La fusión con hidróxido de potasio a 250°C dió el ácido p-hidrobenczoico, hidroquinona y una substancia cuya fórmula empírica es:  $C_{13}H_{12}O_2$ ; cuando la temperatura de fusión se lleva rápidamente a 310°C en una atmósfera de hidrógeno, se forma ácido p-hidroxibenczoico, hidroquinona, amoniaco y ácido oxálico. La substancia  $C_{13}H_{12}O_2$  posee un grupo fenólico. En vista de estos experimentos Harrington propuso que en la tironina puede haber dos anillos bencénicos, uno de los cuales tiene un grupo fenólico o un fenil éter en la posición *para*, a un lado de la cadena desde la cual los dos carbonos fragmentados pueden haberse separado como ácido oxálico (17). La metilación total de la tironina da como resultado la betaína, la que al hervirse con un álcali pierde trimetilamina y se convierte en un ácido insaturado cuya fórmula empírica es  $C_{16}H_{14}O_4$ , que contiene solamente un grupo metoxilo. Estos hallazgos sugirieron en torno la estructura de un aminoácido y la presencia de un solo grupo fenólico. La oxidación del ácido insaturado conduce a la formación de ácido oxálico, con la formación concomitante de un ácido residual estable. Esto posteriormente sugirió la

presencia de una cadena lateral de 3 átomos de carbono. Esto hizo pensar a Harrington que los grupos benzénicos representados por el grupo  $-C_{12}H_8O-$  podrían estar unidos directamente como difenilo ó a través del átomo de oxígeno residual. La última alternativa pareció ser la mas aceptable, pero esto únicamente podría demostrarse por síntesis, por lo que se decidió a encontrar los productos de la degradación por síntesis, partiendo de la hipótesis que el grupo  $-C_{12}H_8O-$  representa un difeniléter menos dos átomos de hidrógeno (17). En consecuencia, el p-bromoanisol se condensó con la sal potásica del p-cresol dando el p-metoxi-p'-metildifenileter. Reflujiéndolo con ácido yodhídrico se obtiene el p-hidroxi-p'-metildifenileter, el que fue idéntico con el producto resultante de la fusión con potasa cáustica de la tironina,  $C_{13}H_{12}O_2$ . La oxidación con permanganato de potasio del producto resultante de la condensación dió el p-metoxi-p'carboxifenileter que fue idéntico con el ácido resultante de la total metilación y desaminación.

La síntesis de la tironina se lleva a cabo primero por una conden-

sación del p-bromoanisol con fenol para dar p-metoxidifenileter él que se convierte en el correspondiente p-aldehído vía la reacción de Gattermann; de este aldehído se preparó la tironina por condensación con la hidantoína (17). Se encontró que éste era idéntico al producto obtenido de la desyodación de la tiroxina separada de la glándula tiroides que se obtuvo después de la hidrólisis alcalina. La tiroxina separada es ópticamente inactiva en virtud de la racemización, lo mismo que la tironina obtenida de ella, y así la que se obtuvo por síntesis. Estos hallazgos hicieron suponer que la tiroxina era un compuesto tetrayodado del núcleo de la tironina y por analogía con el ácido yodogorgónico (3,5-diyodotirosina), que las posiciones de los átomos de yodo pueden bien estar 3,5,3' y 5'. Esto se pudo demostrar en 1927 cuando la síntesis completa de la tironina,  $C_{15}H_{15}O_4N$ , fué realizada por Harrington y Barger (18); la yodación directa de la tironina conduce a la introducción solamente de dos átomos de yodo en las posiciones 3' y 5'. Esto pareció ser esencial, que las posiciones 3 y 5 debían estar ocupadas antes de la síntesis del

feniléter; en vista de la reactividad del yodo en la posición 4 del 3,4,5-triyodonitrobenceno, este compuesto se pudo condensar con el *p*-metoxifenol para dar el 3,5-diyodo-4-(4'metoxifenoxi) nitrobenceno.

La reducción del grupo nitro por medio del cloruro estanoso conduce a la función amino y éste por una siguiente conversión al diazo compuesto. Tratamiento con cianuro cuproso (reacción de Sandmeyer) al 3,5-diyodo-4-(4'metoxifenoxi) benzonitrilo y de aquí al aldehído correspondiente, que por la interacción del cloruro estanoso da el 3,5-diyodo-4-(4'metoxifenoxi) benzaldehído. Este se condensó con ácido hipúrico (síntesis de Erlenmeyer) para dar lugar a la azlactona, la que abriendo el anillo azlactónico en solución ácida etanólica forma el éster cinámico correspondiente. Hidrólisis y reducción combinada, con ácido yodhídrico y fósforo rojo da la 3,5,3',5'tetrayodotironina o tiroxina, la que fué idéntica con el material aislado del producto de la hidrólisis alcalina de la glándula tiroides. Posteriormente se obtuvieron mejores rendimientos de ésta ya que en lugar de

usar el ácido yodhídrico 100% en el proceso combinado de hidrólisis y reducción se utilizó ácido yodhídrico y anhídrido acético (19).

La reacción de Kendall-Osterberg (20) da un color rosado pálido en derivados de fenoles con dos yodos en posición *ortho* en presencia de ácido nitroso y amoniaco. Esta reacción la da tanto la tiroxina como la 3,5-diyodotirosina, lo que pareció confirmar la estructura asignada.

Harrington y Barger (18) fueron de la opinión arriesgada de que la tiroxina probablemente era un derivado de la tirosina resultante de la condensación de dos moléculas de la 3,5-diyodotirosina con pérdida de una cadena lateral; suposición comprobada posteriormente.

Una demostración de que el núcleo de la tiroxina es esencial para la actividad hormonal fué que el primer isómero preparado, el ácido  $\beta$ ,  $\beta'$  di-(3,5-diyodo-4-hidroxifenil) aminopropiónico no tiene actividad fisiológica.

La determinación de la estructura de la tiroxina llevada a cabo

por Harrington y su respectiva síntesis constituyó uno de los más brillantes episodios en las ciencias biológicas.

Las dificultades asociadas con la síntesis de la tiroxina y homólogos ha sido causada por la carencia de métodos convenientes para la preparación de 2,6-diyododifeniléteros. Barger y Harrington en su síntesis original de la hormona prepararon ésta por reacción del 3,4,5-triyodonitrobenceno.

Posteriormente se enfrentaron con el problema de la construcción de una cadena lateral  $\alpha$ -alanina a partir de un grupo nitro aromático; una prueba para simplificar este método lo llevaron a cabo Borrows, Clayton y Hems en 1949 (21). La síntesis de la D,L y L-tiroxinas reportadas por J.H. Barnes y E. T. Borrows (22) han dependido de la preparación de los 2,6-dinitrofenoles y la sustitución de los grupos nitro por átomos de yodo por el método de Sandmeyer. Métodos más convenientes para llevar a cabo dicha síntesis han permitido el uso como material de partida de la tirosina o sus derivados en los cuales la cadena lateral requerida está presente, según trabajos de J. H. Barnes y E. T. Borrows (23).



Un nuevo método que se ha venido desarrollando en estos últimos años y que se conoce como catálisis de transferencia de fase ha resultado en grandes progresos en la síntesis de compuestos orgánicos. En este método las reacciones se conducen en un sistema de dos fases: acuoso y orgánico, y la reacción es catalizada por medio de una sal de amonio o fosfonio. Este método tiene la ventaja de que no se necesita que los solventes estén anhidros. Ejemplos son, la preparación del diclorocarbena a partir del cloroformo e hidróxido de sodio concentrado, la alquilación del cianuro de bencilo en presencia de solución de hidróxido de sodio, la reacción del 1-clorooctano con solución de cianuro de sodio que puede llevarse a cabo en término de 1.8 hrs. con un rendimiento de 99% si se le añade como agente catalítico 1.3 moles de bromuro de tributilhexadecil fosfonio para la formación de 1-cianooctano y la que sin dicho catalizador se llevaría para su formación dos semanas de ebullición. Por su versatilidad y velocidad de reacción se ha incrementado el interés industrial (24,25). La extracción de pares iónicos nos conduce propiamente a la catálisis de transferencia de fase.

Desde el punto de vista mecanístico se puede describir primero el aspecto de la química analítica inorgánica la que es típica para compuestos iónicos los que son extraídos de soluciones acuosas por solventes orgánicos en la formación de pares iónicos (26,27). La idea de que las sales puedan solubilizarse en fase orgánica es relativamente poco familiar, no obstante que Brändström y Gustavii (28) demostraron que solventes orgánicos extraen la mayoría de aniones casi cuantitativamente; que las aminas terciarias son mejor extraídas que las aminas secundarias o primarias, que un peso molecular alto y una ausencia de grupos hidrofílicos favorece su extracción, sales de aminas clorhidratos, nitratos, percloratos y tetrafluoroboratos, como también sulfatos ácidos, azidas, cianuros y nitritos, pueden transferirse a la fase orgánica sin dificultad. Los factores decisivos para el proceso son los siguientes:

- 1.- Las concentraciones a las cuales se trabaja deben ser tan altas como sea posible, puesto que los pares iónicos asociados a medios orgánicos, son poco propicios a la extracción

de soluciones diluidas y en esta forma conseguir la separación.

2.- La elección del solvente es importante; Brändström y Gustavii (28) utilizaron una amina con una cadena hidrofílica;

el 1-(2-alilfenoxi)-3-isopropilamina-2 propanol, con el cual en un solo paso extrajeron las siguientes cantidades: cloroformo 100%, 1,2-

dicloroetano 93%, cloruro de metilo 88%, éter o tetracloruro de carbono 0.6% y por último con acetato de etilo 16% por lo que puede apreciarse que los solventes de elección para este caso, son cloroformo y 1,2-dicloroetano.

3.- La presencia de un exceso de aniones (como ácidos o sales inorgánicas) incrementa la extractibilidad de las sales orgánicas; para tener una idea de la aplicación de estos principios que nos permiten la separación de aminas que tienen diferente estructura y propiedades (ejemplos aminas-primarias o secundarias lipofílicas o fuertemente hidrofílicas) con una simple extracción con cloroformo (29).

Las sales de ácidos orgánicos débiles pueden extraerse y obtenerse en forma cristalina (Brändström 30,31). El sulfato ácido de tetrabutilamonio se ha usado comercialmente para tal fin, el que se convierte en el hidróxido correspondiente tratándolo con solución acuosa de hidróxido de sodio que inmediatamente se extrae por medio de cloroformo o cloruro de metilo como fase orgánica.

Ejemplos de tipos de compuestos que pueden extraerse por medio del hidróxido de tetrabutilamonio son: sales, ácidos carboxílicos, fenoles, dicetonas, ésteres cianoacéticos,  $\alpha$ -cetoésteres, sulfonas, ésteres acilmalónicos y benzamida. Por otro lado la extracción cuantitativa de pares iónicos para ácidos débiles tales como alcoholes, cianuro de bencilo, bencil-cetonas, compuestos carbonilalifáticos y ésteres malónicos han sido desafortunados.

No obstante, pueden alquilarse por medio de la técnica de catálisis de transferencia de fases; la separación de sales de tetra-

butilamonio posee un interés bajo consideraciones, primero que se puede alquilar en unos cuantos minutos y segundo la elección de un solvente adecuado conduce a la O-alquilación o en contra de O-alquilación, dicha reactividad de los pares iónicos en la alquilación se explica por el hecho de que es muy poco solvatada en cloroformo y cloruro de metilo, la catálisis preferida para la generación de dihalocarbenos a partir de cloroformo e hidróxido de sodio al 50% es el cloruro de trietilbencilamonio (32). Sin embargo, el cloruro de trihexilmetilamonio (33) y el cloruro de cetil trimetilamonio (34) se recomiendan también para dicho fin. Por lo barato de los reactivos que se emplean como es el cloroformo e hidróxido de sodio, permite que éstos se empleen en exceso.

La formación de ésteres según la versión de la síntesis de Williamson (35) da altos rendimientos en los ésteres simétricos (con halogenuros de alquilo, solución de hidróxido de sodio y catalizador). Sin embargo reacciones de alcoholes y halogenuros de alquilo portando diferentes grupos, conducen a una mezcla de ésteres simétricos y asimétricos.

Recientemente se han obtenido altos rendimientos de metil éteres de alcoholes primarios saturados, secundarios y terciarios, o con grupos insaturados efectuando las reacciones con solución de hidróxido de sodio, sulfato de dimetilo y utilizando como catalizador para llevar a cabo la reacción el hidróxido de tetrabutilamonio a 45°C (33,34).

## PARTE EXPERIMENTAL

### Instrumentación.

Los puntos de fusión se obtuvieron en una platina Kofler y se dan sin corregir; el espectro de r.m.n. se determinó en un espectrómetro Varian-A-60 a la temperatura del instrumento (32°C) y la rotación óptica en un polarímetro Perkin Elmer-141.

### 3,5-Diyodo-N-acetil-L-tirosina.

En un matraz de tres bocas de fondo redondo provisto de condensador, termómetro, embudo de adición y agitación mecánica, se pusieron 120 ml de una solución de sosa 2N y se enfrió a 0°C.

En ella se disolvieron 5 g (0.0276 moles) de L-tirosina, se agregaron 14.3 g (0.140 moles) de anhídrido acético gota a gota manteniendo la temperatura entre 5° a 10°C. Al terminar éstas, se añadieron 1.8 g (0.063 moles) de urea y 18 ml (70%) de etilamina, poco a poco sin sobrepasar los 10°C. A continuación se le agregó gota a gota una solución yodoyodurada (yodo 0.063 moles, 0.159 moles de yoduro de sodio disueltos en 65 ml de agua) manteniendo la temperatura durante todo el período de la

adición entre 5° a 10°C. Al terminar ésta, se agitó 30 minutos más a la misma temperatura. Se agregaron 3 g de sulfito de sodio disueltos en 15 ml de agua y 50 ml de alcohol etílico de 96%. Se ajustó el pH a 2 con ácido clorhídrico (18%) y después de una noche a 4°C se filtró, se lavó el precipitado tres veces con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 12.3 g (93%) de material con p.f. 98°-103°C y  $[\alpha]_{589}^{20} + 46.1^{\circ}$  (C 0.2% en NaOH 2 N); literatura p.f. 112°-118°C,  $[\alpha]_{589}^{20} + 49.7^{\circ}$  (C 1% en NaOH 2 N).

N-acetil-3,5,-diyodo-D-tirosina.

Con el procedimiento anterior y partiendo de la D-tirosina (Nutritional Biochemicals,  $[\alpha]_{D}^{25} + 10^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  (C 4% en HCl 1 N) se obtuvieron 10.75 g (82%), p.f. 98°-103°C,  $[\alpha]_{589}^{20} - 48.1^{\circ}$  (C 2% en NaOH 2 N).

Ester Metílico de la O-metil-N-acetil-3,5,-diyodo-L-tirosina.

En un matraz de dos bocas, fondo redondo, provisto de condensador y agitación magnética, se pusieron 104 ml de solución de hidróxido de sodio 1N y se añadieron 5 g (0.0105 moles) de N-acetil-



3,5-diyodo-L-tirosina, 52 ml de acetato de etilo y 0.4 g de yoduro de trimetildodecilamonio parcialmente disuelto en 3 ml de solución de hidróxido de sodio 2 N. Se agitó durante 6 hrs. a la temperatura ambiente, al término de los cuales el pH bajó a 6. Se añadieron 10 ml de solución de hidróxido de sodio 2 N y se dejó agitando de un día para el otro. Se le agregaron 10 ml más de solución de hidróxido de sodio 2 N y se dejó agitándose aproximadamente 3 hrs. Al término de éstas apareció un precipitado blanco el que se redisolvió al agregarle 52 ml de acetato de etilo. Se suspendió la agitación, se dejó que se separaran las dos fases, se tomó una alícuota de la fase acuosa, se ajustó el pH a 2 con ácido clorhídrico 1 N y se consideró completa la reacción al no observarse precipitado.

Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Se agregaron los lavados a la fase orgánica la que a su vez se lavó dos veces con 100 ml de agua destilada. Se trató con carbón activado y sulfato de sodio anhidro, se filtró y se retiró el solvente al vacío dando un

producto blanco cuyo peso fue de 5 g (95%), el que se recristalizó en alcohol etílico de 70% con adición de unas gotas de ácido clorhídrico concentrado, dejando como producto final 4.18 g (79%) de cristales en forma de agujas de p.f.  $132^{\circ}$ - $133^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{589}^{20} + 11.3^{\circ}$  (C 1% en etanol anhidro).

Análisis:	%C	%H	%N	%I
Cal.	31.02	3.00	2.78	50.45
Exp.	31.12	3.11	2.78	50.63

Su espectro de r.m.n. se reproduce en la Figura 2.

#### Ester Metílico de la O-metil-3,5-diyodo-D-tirosina.

Siguiendo el procedimiento anterior, como producto final se obtuvo un rendimiento de 76% con p.f.  $131^{\circ}$ - $132^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{589}^{20} - 11.3^{\circ}$  (C 1% en etanol anhidro).

#### Interpretación y Mecanismos de Reacción.

Los mecanismos de reacción y la secuencia que siguen los diferentes pasos de la figura 1 hasta la obtención del producto deseado son las siguientes:

1.- Reacción por sustitución nucleofílica con la formación de un ion intermediario (ion amonio) el cual sufre un siguiente ataque por el ion acetato, con la formación de ácido acético, y el compuesto N-acetilado de la L ó D tirosina (Fig. 3).

2.- Reacción por mecanismo de sustitución electrofílica en el grupo aromático. La función aromática está en resonancia con la formación de híbridos los que quedan representados por sus formas canónicas estructurales (Fig. 4). Una de ellas es atacada por el ion yodonio con la formación de un intermediario que posteriormente es atacado por el ion yoduro, formándose el correspondiente compuesto monoyodado de la tirosina N-acetilada y ácido yodhídrico. Como las estructuras canónicas o híbridas de resonancia son cuatro, la más estable será la que dará lugar a la formación en mayor proporción del compuesto monoyodado. El siguiente ataque para la formación del compuesto diyodado sigue el mismo mecanismo de reacción dando como producto final la 3,5-diyodo-N-acetil D-ó L-tirosina (Fig. 4).

3.- Esterificación y metoxilación del compuesto aislado para la obtención del compuesto final por medio de la reacción de catálisis de transferencia de fase. El primer ataque que se lleva a cabo en estos dos pasos es por un mecanismo de reacción de sustitución electrofílica al catalizador de transferencia de fase, emigrando a la fase orgánica. En esta forma un intermediario con la 3,5-diyodo-N-acetil-L ó D-tirosina es el que recibe otro ataque electrofílico metoxilándose ó esterificándose, más la formación de la sal correspondiente de amonio que vuelve a migrar a la fase acuosa estableciéndose un ciclo como se indica en la figura 5, en la que únicamente está representando el mecanismo de la metoxilación, ya que las dos reacciones siguen iguales mecanismos con formación en su última etapa del éster metílico de la O-metil-N-acetil-3,5-L ó D-diyodotirosina.

## RESULTADOS

La síntesis de los ésteres metílicos de la O-metil-N-acetil-3,5-diyodo-L- y D-tirosinas se llevó a cabo según la secuencia de las reacciones (Fig. 1). Como primer paso una acetilación y yodación de la L ó D tirosinas, efectuada ésta entre 5° a 10°C, separación del producto, continuando con una metoxilación y esterificación en el mismo matraz de reacción con sulfato de dimetilo, utilizando para llevar a cabo ésta la catálisis de transferencia de fase, empleando como catalizador *yoduro de trimetildodecilamonio* efectuada a la temperatura ambiente, separación del producto, dando en ambos pasos productos puros con altos rendimientos.

Queda confirmada plenamente la estructura de ambos enantiómeros, por medio del espectro de r.m.n. (Fig. 2), en el que se puede ver que hay siete grupos de señales (a,b,c,d,e,f, y g); siendo el singulete (a) que se encuentra a 2.05 p.p.m. de derecha a izquierda, el que corresponde a los protones del N-acetilo que integra para tres protones, el doblete (b) a 3.00 p.p.m. para los dos protones

metilónicos, el singulete (c) que aparece a 3.75 p.p.m., y el singulete (d) que se encuentra a 3.85 p.p.m. corresponde a los protones del grupo metoxilo, o al grupo metilo de éster, el multiplete (e) a 4.82 p.p.m. corresponde a los protones del grupo metino que integra para un protón, el multiplete (f) a 6.16 p.p.m. corresponde al protón del N, y por último el singulete (g) a 7.53 p.p.m. corresponde a los protones aromáticos.

### CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos de esta secuencia de reacciones, muestran la gran utilidad práctica y novedosa en cuanto a su ruta sintética, ya que tiene la ventaja sobre otras reportadas en la literatura (29,35,36), en que se aisló sólo un intermediario y que el empleo de un catalizador de transferencia de fase en el último paso garantiza productos puros con altos rendimientos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Baumann, E., *Z. physiol. Chem.*, 21, 319 (1895-1896).
- 2.- Drechsel, E., *Z. Biol.*, 33, 96 (1896).
- 3.- Henze, M., *Z. physiol. Chem.*, 38, 60 (1903).
- 4.- Wheeler, H. L. y Jamieson, G. S., *Am. chem. J.*, 33, 365 (1905).
- 5.- Henze, M., *Z. physiol. Chem.*, 51, 64 (1907).
- 6.- Messinger, J. y Vortimann, G. *Ber.*, 22, 2312 (1889).
- 7.- Abderhalden, E. y Guggenheim, M., *Ber*, 41, 1237 (1908).
- 8.- Oswald, A., *Z. physiol. Chem.*, 59, 320 (1909).
- 9.- Oswald, A., *Z. physiol. Chem.*, 27, 14 (1899).
- 10.- Oswald, A., *Z. physiol. Chem.*, 70, 310 (1910); 71, 200 (1911) y 74, 290 (1911).
- 11.- Strouse, S. y Voegtlin, C., *J. Pharmacol.*, 1, 123 (1909).
- 12.- Baumann, E., and Roos, E., *Z. physiol. Chem.*, 21, 481 (1896).
- 13.- Oswald, A., *Z. physiol. Chem.*, 62, 432 (1909).
- 14.- Oswald, A., *Z. Arch. exptl. Pathol. Pharmacol.*, 63, 263 (1910).
- 15.- Nurenberg, A., *Biochem. Z.*, 16, 87 (1909).
- 16.- Kendall, E., *J. Biol. Chem.*, 39, 125 (1919).; *Trans. Assoc. Am. Physic.*, 30, 420 (1915); *Collected Papers Mayo Clin.*, 7, 393 (1915).



- 17.- Harrington, C. R., *Biochem. J.*, 20, 293, 300 (1926).
- 18.- Harrington, C. R. y Barger, G., *Biochem J.*, 21, 169 (1927).
- 19.- Harrington, C. R. y McCartney, W., *Biochem. J.*, 21, 852 (1927).
- 20.- Kendall, E.C. y Osterberg, A.E., *J. Biol. Chem.*, 40, 265 (1919).
- 21.- E. T. Borrows, J. C. Clayton y B. A. Hems, *J. Chem. Soc.*, 185 (1949).
- 22.- E. T. Borrows, J. C. Clayton y B. A. Hems, *J. Chem. Soc.*, 3424 (1949).
- 23.- J. H. Barnes, E. T. Borrows, J. Elks, B. A. Hems y A. G. Long, *J. Chem. Soc.*, 2824, 2833 (1950); H. H. Barnes, J. Elks, F. F. Stephens y G. J. Waller, *J. Chem. Soc.*, 764 (1953).
- 24.- Brändström, A., Junggren, U., *Tetrahedron Lett.*, 473 (1972).
- 25.- Starks, C. M., *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3613 (1973).
- 26.- Morrison, G. H. y Freiser, H., "Solvent Extraction in Analytical Chemistry", Wiley, New York, N. Y., 1957.
- 27.- Markus, Y., *Chem. Rev.*, 63, 139 (1963).
- 28.- Brändström, A. y Gustavii, K., *Acta Chem. Scand.*, 23, 1215 (1971).
- 29.- Gustavvi, K., Brändström, A. y Allansson, S., *Acta Chem. Scand.*, 25, 77 (1971).
- 30.- Brändström, A., Berntsson, P., Carlsson, S., Djurhuss, A., Gustavii, K., Junggren, U., Lamm, B., Samuelsson, B., *Acta Chem. Scand.*, 23, 2202 (1969).
- 31.- Brändström, A., *Kemi Tidskr.*, 82, 32 (1970).

- 32.- Makoza, M. Wawrzyniewicz, *Tetrahedron Lett.* 4659 (1969).
- 33.- Herriott, A. W. y Picker, D., *Tetrahedron Lett.*, 4521, (1972).
- 34.- Merz, A., *Angew. Chem.*, 85, 868 (1973); *Angew. Chem. Internat. Edit.*, 12, 842 (1973).
- 35.- Myers, C. S., *J. Amer. Chem. Soc.*, 54, 3718 (1932).
- 36.- Pitt-Rivers, R., *Biochem. J.*, 43, 223 (1948).

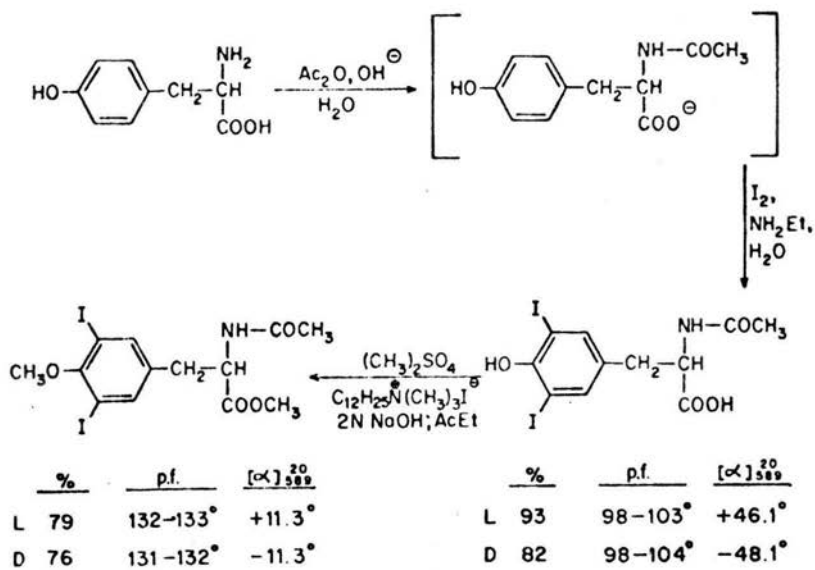


FIGURA 1

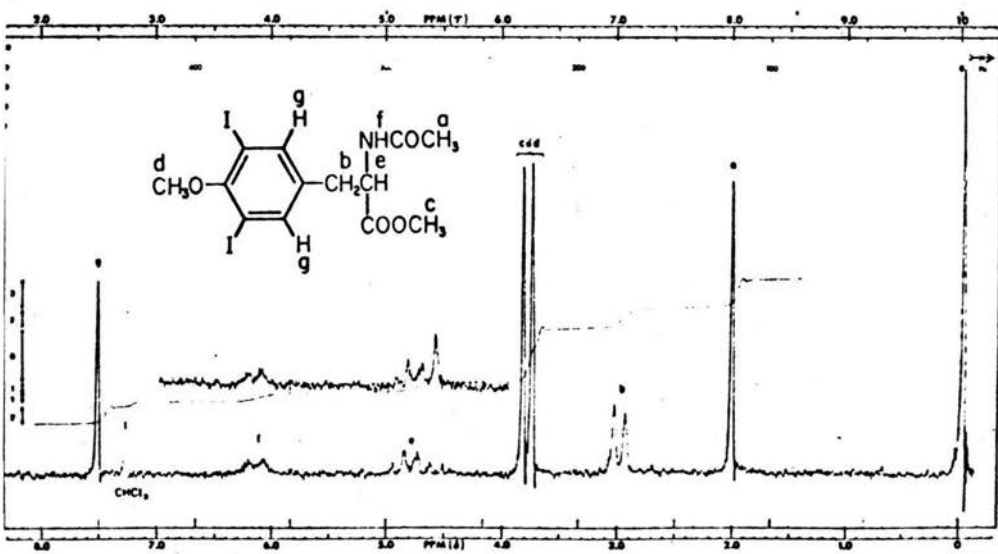


FIGURA 2

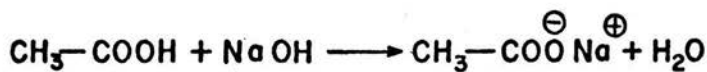
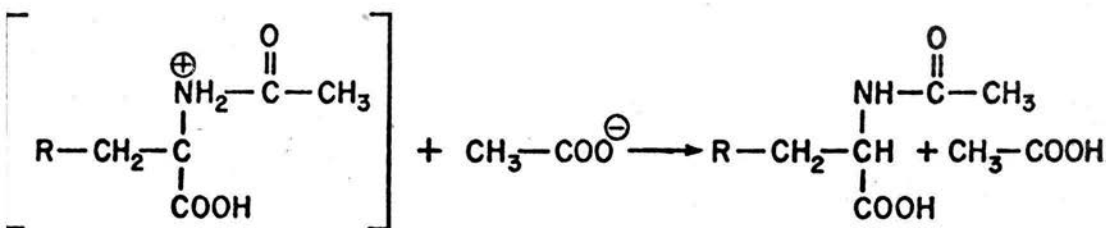
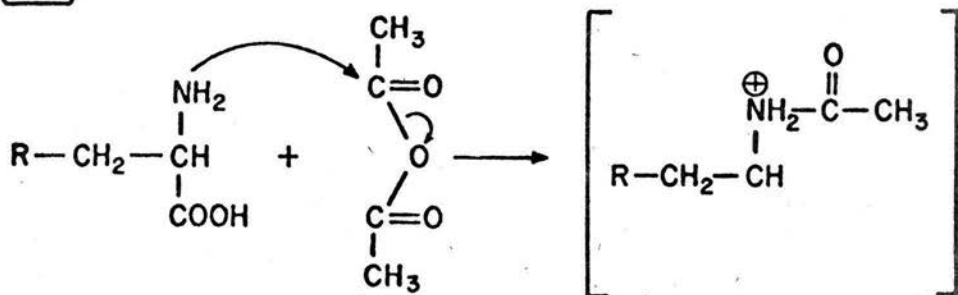
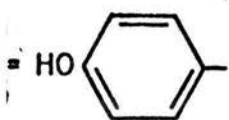
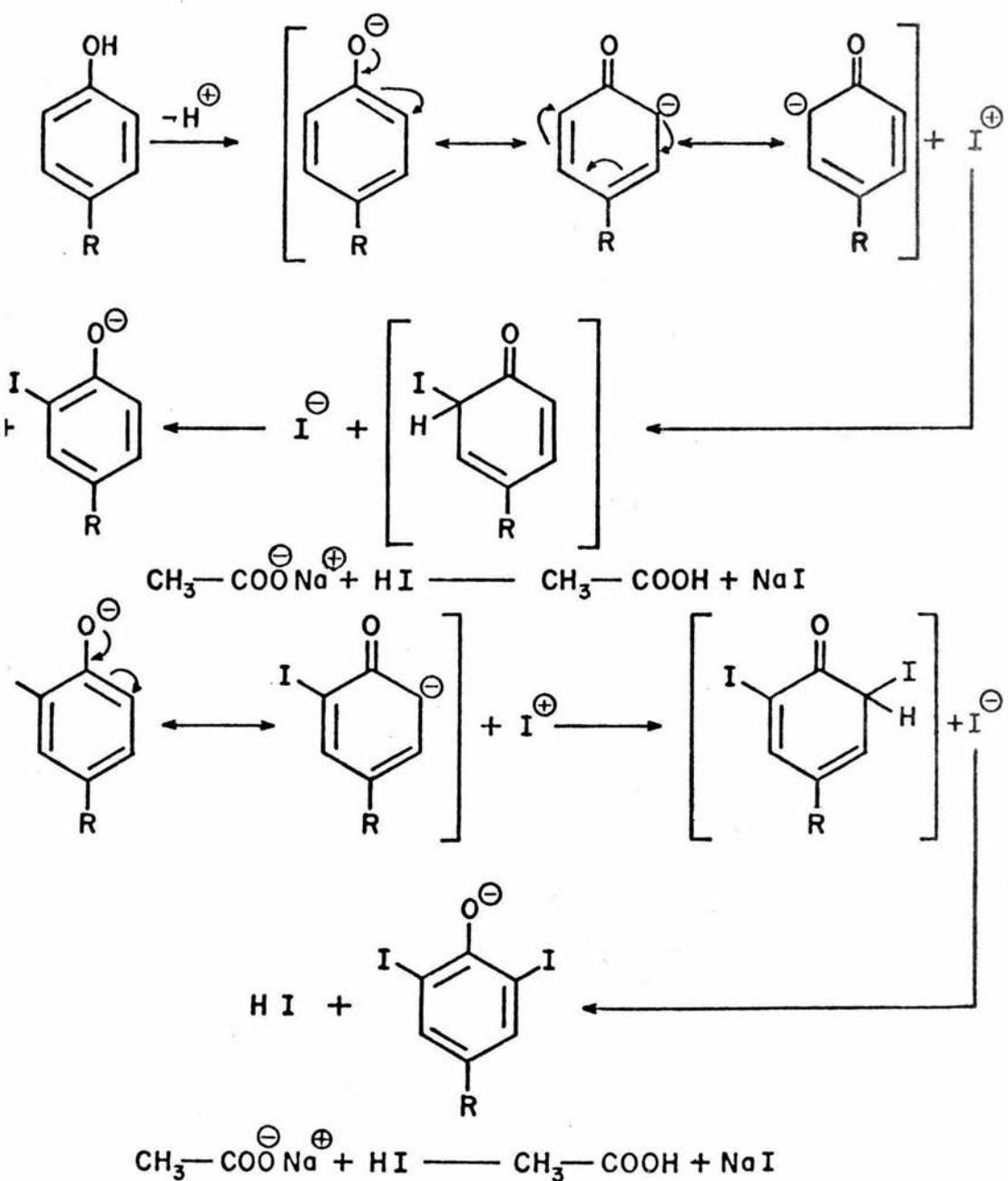
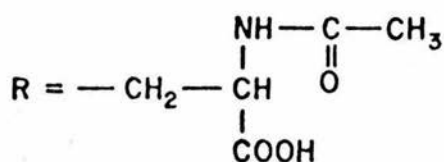
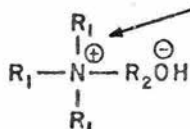
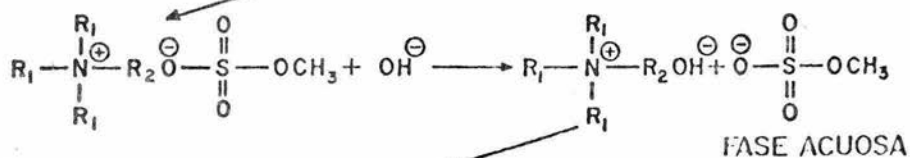
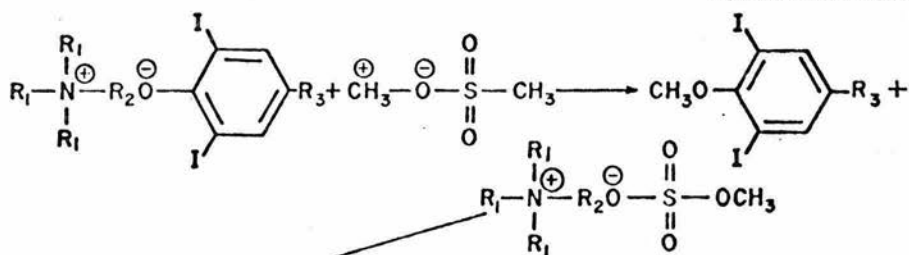
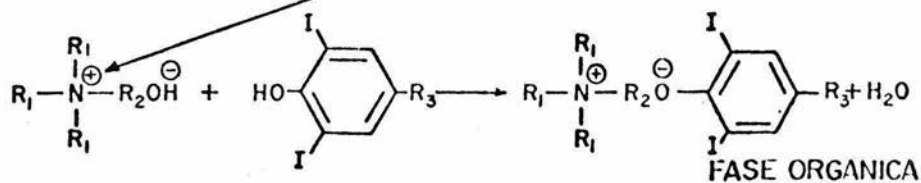
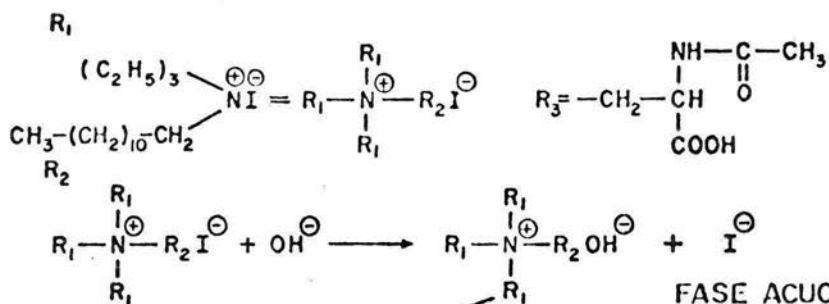


FIGURA 3

FIGURA 4





continúa la reacción de catálisis de transferencia de fase.

FIGURA 5

FASE ORGANICA