



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Estructuras relacionadas con los benzomorfanos: síntesis de tienomorfanos

Francisco López Calahorra



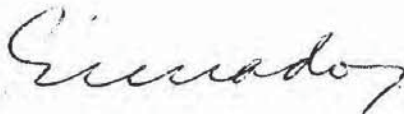
Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

MEMORIA PRESENTADA POR
D. FRANCISCO LOPEZ CALAHORRA
PARA ASPIRAR AL TITULO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS.

REVISADA



DR. D. RICARDO GRANADOS JARQUE

BARCELONA, FEBRERO DE 1976.

Lo que vale, cuesta.

A Mercedes.

Todo trabajo realizado en el campo de las artes, ciencias o técnicas es la herencia directa de la milenaria tradición cultural de la Humanidad. Una vez llevada a cabo, cualquier tarea pasa a engrosar el cúmulo de nuestros conocimientos, contribuyendo a ampliar la visión cosmológica que llamamos cultura. Por ello es pura ilusión querer que la labor científica, por nimia que sea, tenga en sí misma su principio y su fin; pretenderlo es adoptar una actitud regresiva o, como diríamos en términos sociopolíticos, reaccionaria. El científico siempre debe tender a una profunda interrelación de su labor con la sociedad en que vive y sus problemas; consecuentemente, las derivaciones que se siguen de la práctica cotidiana de un trabajo planeado con visión de futuro, le impiden ser autosuficiente, por lo que, si quiere ser consecuente consigo mismo, sólo puede desarrollar la tarea científica en el seno de un equipo capaz de potenciar al máximo los esfuerzos puestos en común de sus miembros.

El tema aquí desarrollado ha pretendido ser expresión de esta visión de las cosas; por ello creo que el posible mérito no corresponde de modo personal y excluyente al que lo firma, sino que en él han participado de una manera u otra los miembros del equipo de este Departamento especializado en la síntesis y estudio de benzo y heteromorfanos. Dicha participación ha sido de índole varia, pero el agradecimiento es único.

Es de justicia reconocer públicamente la tarea del

Director de este Departamento y de la presente tesis, Dr. D. Ricardo Granados, a quien se debe la creación y mantenimiento del ambiente de trabajo que siempre ha reinado entre el personal de él dependiente y que procura corresponder a sus desvelos procurando que el nivel personal, científico y laboral raze lo más alto posible, dentro de las innegables limitaciones de nuestra Universidad.

A nivel de planteamiento teórico, discusión de resultados y resolución de problemas ha sido decisiva la ayuda del Dr. Juan Bosch, actualmente profesor agregado de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, así como la del Dr. José Sistaré.

También debo dejar constancia de mi agradecimiento a Mercedes Alvarez, Antonio Domingo y Josep Bonjoch, todos ellos dedicados a la síntesis y estudio de tienomorfanos, por las muchas horas de trabajo ahorrado o hecho con mayor provecho gracias a ellos.

Tampoco puedo olvidar a todos aquellos que de una u otra manera me han ayudado, ya sea con la realización de los espectros de IR y RMN, cromatografía de gases o análisis elementales.

En fin, a todos aquellos nombrados expresa o implícitamente mi más profundo agradecimiento por su colaboración.

En otro orden de cosas, este trabajo se ha podido llevar a cabo gracias a una Beca de Formación de Personal Investigador del Ministerio de Educación y Ciencia y a una plaza de profesor ayudante de esta Universidad, así como al apoyo

de toda índole de los Laboratorios Made S.A., donde se han llevado a cabo los estudios farmacológicos de las sustancias por nosotros obtenidas.

INDICE

=====

=====

INTRODUCCION..... 2

OBJETO..... 11

PARTE TEORICA

CAPITULO PRIMERO. PRODUCTOS DE PARTIDA. OBTENCION
DE 2-CIANOPIRIDINAS Y DERIVADOS
LITICOS DEL TIOFENO.

1.1.- Introducción 23

1.2.- Métodos clásicos de síntesis de
2-cianopiridinas..... 24

1.2.1.- Preparación de 2-cianopiridinas
a partir de cianógeno y 1,3-die-
nos..... 24

1.2.2.- Sustitución nucleófila de haluro
por cianuro en 2-halopiridinas... 27

1.2.3.- Fusión con cianuro sódico de
ácidos piridinsulfónicos..... 29

1.3.- Obtención de 2-cianopiridinas. Méto-
do empleado.

1.3.1.- Fundamento del método..... 30

1.3.2.- Obtención de 2-cianopiridinas.... 32

1.3.3.- Análisis crítico de la obtención
de 2-ciano-4-metilpiridina (IVa),
2-ciano-3,4-dimetilpiridina (IVb)

2-ciano-4,5-dimetilpiridina.....	35
1.4.- <u>Derivados organolíticos de heterociclos aromáticos</u>	37
1.5.- <u>Derivados líticos del tiofeno</u>	

CAPITULO SEGUNDO. OBTENCION DE TIENIL PIRIDIL

CETONAS Y SU REDUCCION A

TENILPIRIDINAS.....	41
2.1.- <u>Introducción</u>	41
2.2.- <u>Obtención de tienil piridil cetonas</u> ..	42
2.3.- <u>Reducción de tienil piridil cetonas a tenilpiridinas</u>	48
2.2.3.1.- Intento de reducción de la 3-tenil 3,4-dimetil-2-piridil cetona con tosilhidracina y borohidruro sódico.....	54

CAPITULO TERCERO. OBTENCION DE TIENOMORFANOS A

PARTIR DE TENILPIRIDINAS.....

3.1.- <u>Introducción</u>	56
3.2.- <u>Cuaternización de 2-tenilpiridinas. Obtención de haluros de 2-tenil-N-metilpiridinio (VII y XII)</u>	57
3.3.- <u>Obtención de 2-teniltetrahidropiridinas precursoras de los tienomorfanos</u>	59

3.4.- <u>Ciclación de 2-teniltetrahidropiridinas. Obtención de tieno[3,2-f]morfanos y de tieno[2,3-f]morfanos...</u>	65
3.5.- <u>Crítica del método seguido</u>	69

PARTE EXPERIMENTAL

4.1.- <u>Datos generales</u>	72
4.2.- <u>Obtención de 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (IVb) y 2-ciano-4,5-dimetilpiridina</u>	73
4.3.- <u>Desarrollo experimental del esquema nº 2-B</u>	75
4.3.1.- 2-Tienil 2-piridil cetonas (V)...	75
4.3.2.- 2-(2-Tenil)piridinas (VI).....	78
4.3.3.- Haluros de 2-(2-tenil)-1-metilpiridinio (VII).....	80
4.3.4.- 2-(2-Tenil)tetrahidropiridinas...	82
4.3.5.- Tieno 3,2-f morfanos (IX).....	86
4.4.- <u>Desarrollo experimental del esquema nº 2-C</u>	88
4.4.1.- 3-Tienil 2-piridil cetonas (X)...	88
4.4.2.- 2-(3-Tenil)piridinas (XI).....	92
4.4.3.- Bromuros de 2-(3-tenil)-1-metilpiridinio (XII).....	97
4.4.4.- 2-(3-Tenil)-tetrahidropiridinas..	99
4.4.5.- Tieno[2,3-f]morfanos (XIV).....	103

DATOS FARMACOLOGICOS.....	107
ESPECTROS.....	114
CONCLUSIONES.....	147
BIBLIOGRAFIA.....	153

INTRODUCCION. OBJETO.

=====
=====

INTRODUCCION

=====

La distinción entre propiedades físicas y químicas de las sustancias es más una sutileza apriorística forzada por la necesidad de dividir el campo de interés de la Ciencia en parcelas abarcables, que una auténtica realidad. La estructura atómica de los diversos elementos (objeto de estudio de la Física) determina sus propiedades químicas, y según sean éstas serán los compuestos formados por dos o más elementos interesados. Los cuerpos resultantes poseerán determinadas propiedades físicas de acuerdo con su estructura molecular. En último término todas las constantes físico-químicas de las sustancias son función de la constitución atómica de los elementos que las forman. Esto es evidente en el estudio de los elementos tomando como base el Sistema Periódico; los miembros de un mismo grupo presentan grandes analogías debido a la identidad de sus últimas capas electrónicas y sus combinaciones están igualmente relacionadas entre sí.

El concepto de dependencia entre estructura electrónica y propiedades físico-químicas de los elementos fue extendido por Langmuir (1) al caso de compuestos con la introducción del término isosterismo. Isósteros son átomos o grupos de átomos, con o sin carga, con idéntico número y disposición de electrones; si además son isoeléctricos es de esperar que presenten una estrecha similitud en todas sus propiedades. Esta idea se

aplicó al estudio de pares de isómeros, CO y N₂, CO₂ y N₂O, N₃⁻ y NCO⁻, CH₂N₂ y CH₂=C=O, etc., por el mismo Langmuir y por J. Moir (2) entre otros.

Ya en 1916, Hinsberg (3) observó un notable parecido entre benceno, tiofeno y piridina lo que le llevó a sugerir que estos sistemas aromáticos podrían intercambiarse sin excesivas alteraciones de propiedades físicas y, hasta cierto punto, químicas y afirmó que dentro de estas moléculas los grupos -CH=CH-, -S- y -N= eran equivalentes entre sí.

Unos años más tarde Hückel (4) señaló que el grupo metino y el átomo de nitrógeno, los grupos metileno e imino, el átomo de flúor y el grupo metilo, etc., podrían considerarse como equivalentes. A partir de aquí, Grimm (5) enunció su "Ley del desplazamiento de los hidruros" (Tabla nº 1). Dicha ley, como todo lo hasta ahora dicho, aunque interesante desde el punto de vista del desarrollo histórico de la idea de isoterismo, está absolutamente superada por el estado actual de la Química.

número total de electrones	Grupos equivalentes sustituibles entre sí				
	6	7	8	9	10
	C	N	O	F	Ne
		CH	NH	OH	FH
			CH ₂	NH ₂	OH ₂
				CH ₃	NH ₃
					CH ₄

Tabla nº 1

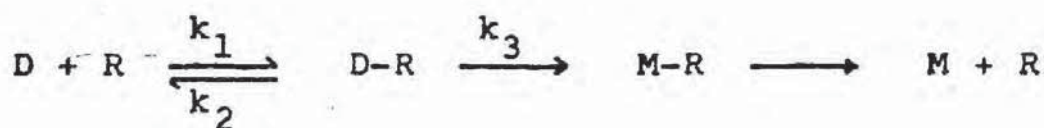
Según ella las moléculas que sólo difieren en sustituyentes de un mismo grupo podrán tener propiedades químicas distintas pero serán análogas desde el punto de vista físico, siempre y cuando no se encuentren fuertemente afectadas por un gran momento dipolar.

Desarrollando esta teoría H. Erlenmeyer (6) postuló que, si sólo se consideran los electrones externos en una órbita molecular, nunca se puede alcanzar una identidad de propiedades, sino solamente una variación constante de las mismas entre grupos con el mismo número de electrones. Todas estas ideas se han analizado a la luz de la moderna teoría de la estructura electrónica de los átomos, de base mecánico - cuántica. Sabido es que más que hablar de órbitas hay que hacerlo de orbitales o zonas de probabilidad; que no todos los orbitales son equivalentes sino que se da una variación de energía entre ellos, así como que la energía de los orbitales moleculares depende de la de los orbitales atómicos que los forman, etc.. Se imponía un replanteamiento del concepto clásico de isosterismo. Para decidir si dos compuestos son o no isostéricos se debe considerar algo más que el número de electrones, por ejemplo, semejanza de puntos de fusión y ebullición, isomorfismo de sus cristales, similitud de tamaño y forma de las moléculas... Dicho de otro modo, para una valoración científicamente correcta del isosterismo no es suficiente la determinación de una o dos propiedades físicas; sólo por medición de todas las pro-

propiedades afectadas por la configuración electrónica, incluyendo momentos dipolares, se puede llegar a una interpretación total de este fenómeno.

Para una comprensión global del isosterismo, un tipo de propiedades a considerar son las farmacológicas. La idea de que un determinado tipo de actividad biológica es debida al campo de energía de una parte activa de las moléculas, grupo haptóforo o farmacóforo, ya fue introducido por Ehrlich en sus primeros estudios inmunológicos y hoy en día sigue vigente, pues no otra cosa es la teoría de la interacción droga/receptor, acerca de la acción biológica de los fármacos. Estas interacciones son de naturaleza físico-química, por lo que la importancia de la sustitución de un grupo de átomos por otro es ahora muy grande.

Veamos muy esquemáticamente como actúa un fármaco. Una vez absorbido por el organismo interacciona con su receptor específico formando el complejo droga/receptor (fig. nº 1)



D = droga

k_1 = cte. de asociación D-R

R = receptor

k_2 = cte. de disociación D-R

M = droga modificada

k_3 = cte. de evolución D-R

fig. nº 1

según un equilibrio regido por la L.A.M.; este complejo así formado evoluciona en el sentido de producir el efecto farmacológico deseado. Si modificamos la estructura molecular de la droga pueden ocurrir:

a/ Que no se forme el complejo D-R.

b/ Que se forme en condiciones análogas al caso de la droga original.

c/ Que se forme dicho complejo, dando lugar a un nuevo D'-R tal que, debido a su mayor estabilidad, no pueda evolucionar según k_3' a M'-R.

A cada una de estas posibilidades corresponde respectivamente:

a/ La nueva sustancia es inactiva farmacológicamente.

b/ Será similar en sus efectos a la original.

c/ Será un antagonista de la droga primitiva, es decir, que anula o revierte la acción farmacológica estudiada.

Los casos b y c requieren que el grupo sustituido y el sustituyente sean entre sí isósteros, puesto que si no fuera así los complejos D-R y D'-R con el mismo receptor no se formarían. La diferencia entre ambos casos es que en el caso c el complejo D'-R es de mucha mayor estabilidad que el correspondiente al caso b, pero ésa es una distinción puramente cuantitativa, no cualitativa.

De lo dicho se desprende la enorme importancia que el concepto de isosterismo tiene en la práctica farmacológica,

Pues permite modificar cuantitativamente la acción de sustancias de acción conocida por simple sustitución de grupos isó_uteros entre si, no perdiendo de vista la posibilidad de que las nuevas drogas puedan ser antagonistas de las primitivas.

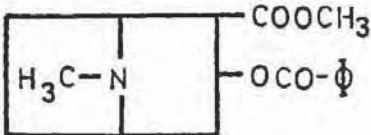
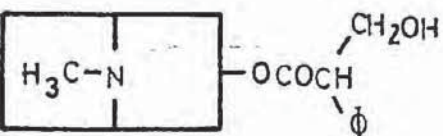
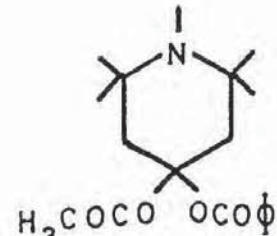
La amplia utilización del isosterismo en problemas biológicos llevó a Friedman (7) a acuñar el término "bioisosterismo" para denominar a los compuestos que encajan en la más amplia definición de isósteros y que presentan, además, análogo o contrario tipo de actividad biológica. Dichas sustancias pueden ser isósteros en el sentido químico clásico, pero, en ocasiones existen diferencias estructurales que se sacrifican en favor de su identidad de acción biológica.

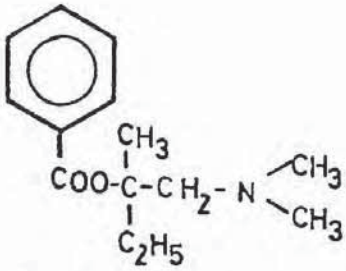
Como ya hemos indicado (3) un ejemplo clásico de isosterismo lo constituye la sustitución del grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ por $-\text{S}-$ en el anillo bencénico, pasando así al de tiofeno; el bioisosterismo de muchos de sus análogos es un fenómeno corriente. En cambio si sustituimos dicho grupo por $-\text{O}-$ ó $-\text{NH}-$ (es decir, furano o pirrol) la similitud es mucho menor. La razón de dicho fenómeno hay que buscarla en la estructura electrónica del átomo de azufre (8), (9). Dicha estructura permite representar al tiofeno como un híbrido de varias formas de resonancia; en algunas de ellas se requiere que intervengan orbitales d, estados energéticos prohibidos para el oxígeno del furano y para el nitrógeno del pirrol. La hibridación de los orbitales $3p_z$, $3d_{yz}$ y $3d_{xz}$ da lugar, de acuerdo con la teoría de los O.M., a tres nuevos orbitales pd^2 . Uno de ellos es una forma anti-enlazante no ocupada de alta energía; los otros dos orbitales

pd² están localizados a lo largo del enlace azufre-carbono y presenta una notable similitud con los orbitales π formados entre dos átomos de carbono, lo que facilita en gran manera el acoplamiento de los derivados del tiofeno en los mismos "locus" receptores del anillo del benceno, y da lugar a un gran parecido bioquímico entre los derivados de ambos anillos. Una demostración experimental de lo dicho la encontramos en la siguiente tabla nº 2.

Tabla nº 2

ACTIVIDAD FISIOLÓGICA DE COMPUESTOS ISOSTERICOS EN LOS CUALES SE HA SUSTITUIDO UN ANILLO BENCENICO POR TIOFENO.

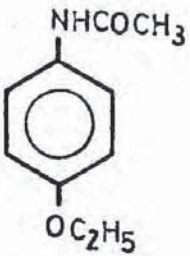
<u>Isósteros A</u>	<u>Isósteros B</u>	<u>Acción fisiológica</u>
 <p>Cocaína</p>	Isólogo tiofénico	Similar, anestésicos locales
 <p>Atropina</p>	Isólogo tiofénico	Similar, anticonvulsivo, espasmolítico neurotrópico
 <p>Eucaína A</p>	Isólogo tiofénico	Similar, anestésico local



Estovaina

Isólogo tiofénico

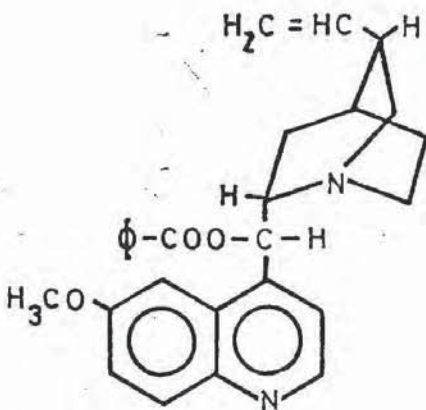
Similar, anestésico local



Fenacetina

Isólogo tiofénico

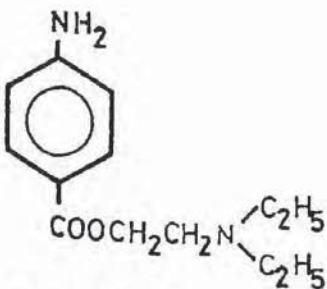
Similar, antipirético



Benzoilquinina

Tenoilquinina

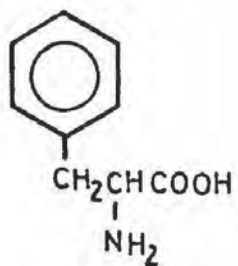
Similar, antimalárico



Procaína

Isólogo tiofénico

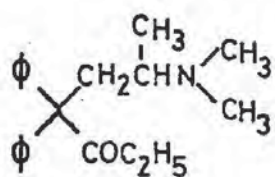
Similar, anestésico local



Fenilalanina

2-tienilalanina

Antagonistas



Metadona

Isólogo tiofénico

Similar, analgésica

OBJETO.-
=====

En 1947 (10), apareció por primera vez en la bibliografía química el nombre de 6,7-benzomorfanó (fig. nº 2),

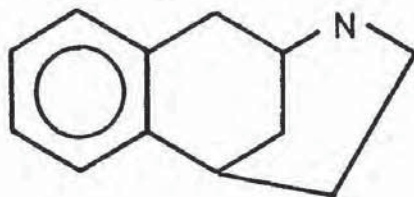
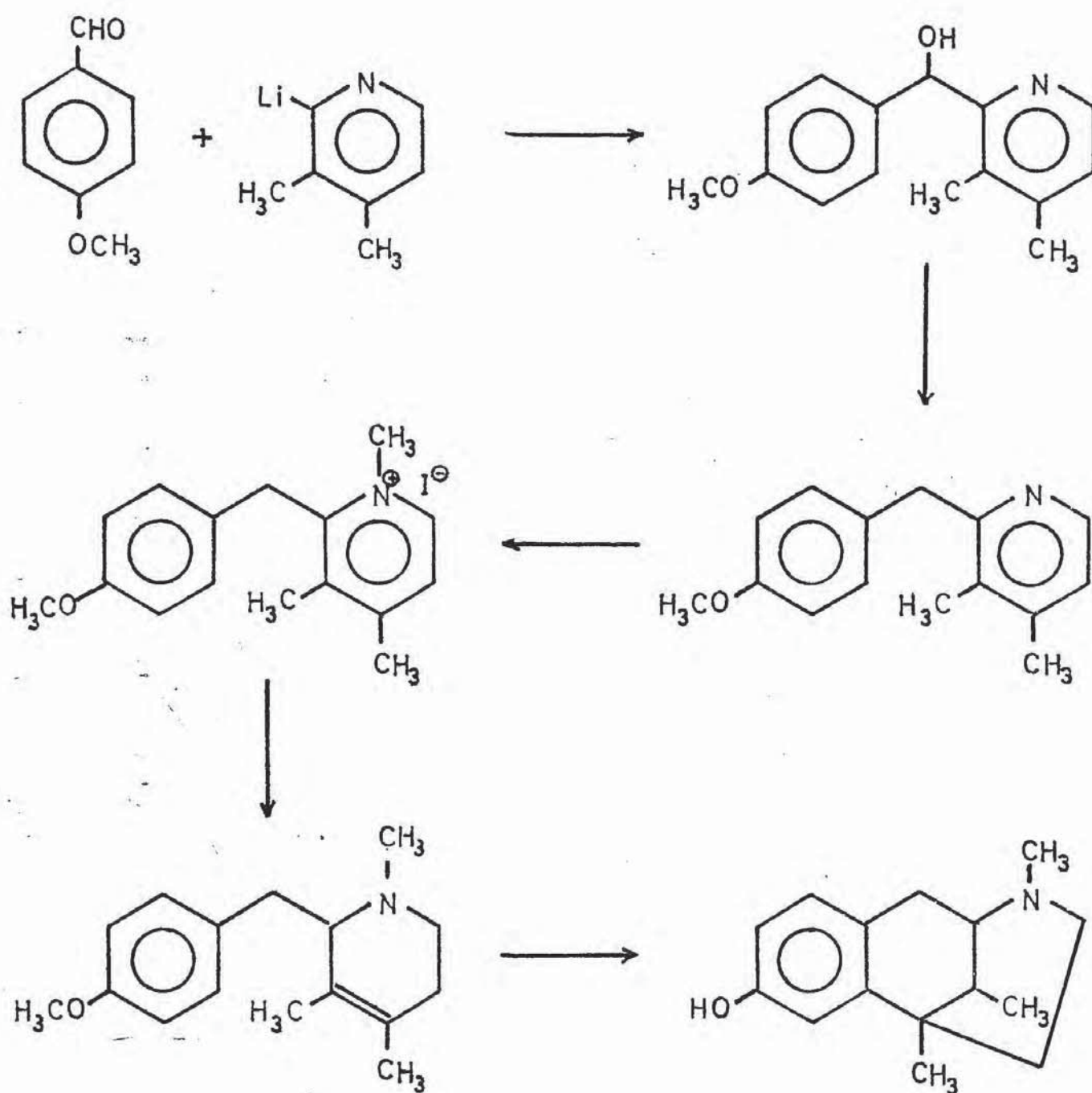


figura nº 2

estructura relacionada con la de la morfina, siendo la sustancia base de una familia de analgésicos sintéticos ampliamente estudiados hoy día por diversos grupos de investigadores de todo el mundo. En nuestro Departamento se ha planteado la posibilidad de una sustitución isostérica de anillo bencénico de dichos compuestos por anillos heterocíclicos, en particular por el tiofeno (11), con la pretensión de obtener nuevos productos con poder analgésico similar a los opiáceos y con el deseo de lograr que no presenten efectos secundarios indeseables, así como ayudar a elucidar el mecanismo de acción de dicha familia de fármacos.

Desde el punto de vista puramente químico sintético que nos ocupa de un modo directo, nuestro objetivo ha sido poner a punto un nuevo camino de síntesis original que obviara algunas de las dificultades que surgen por los caminos clásicos.

La síntesis de compuestos de la familia de los benzomorfanos ha sido llevada a cabo por numerosos procedimientos. Barltrop (12) fue el primero en intentar la síntesis de un compuesto de este tipo, aunque su esfuerzo no fue coronado por el éxito; dicho método fue completado por May (13) y en la misma publicación ya indicaba otro camino alternativo, hasta cierto punto similar y algo más satisfactorio. El equipo que más ha estudiado estos compuestos quizá haya sido el de E.L. May, al que se deben todas las vías sintéticas a continuación citadas. Primeramente, sobre la base del método de Grewe para el morfinano (14) se diseñó un camino consistente en la condensación de un magnesiano bencílico sobre una sal de N-metilpiridinio (15); dicho camino es altamente satisfactorio siempre que el magnesiano sea de fácil obtención y no de lugar a extensas reacciones laterales. Otro método, desarrollado como alternativo al anterior, implica la transposición de Stevens de sales de N-alkil- N-bencil- tetrahidropiridinio (16); un inconveniente del mismo es la formación de numerosos productos secundarios de difícil separación (17), (18). Muy recientemente, el mismo grupo de trabajo ha descrito (19) un procedimiento cuyo paso clave consiste en la condensación del derivado lítico de una 2-halopiridina con un aldehído aromático (esquema nº 1).



Esquema nº 1

Este esquema es el que más similitudes presenta con el diseñado por nosotros, pero se diferencia en algunos detalles fundamentales:

12.- El método de May precisa de la formación de derivados líticos a partir de 2-halopiridinas diversamente

sustituídas. Cualquiera de los procedimientos de obtención de estos últimos productos son laboriosos y de bajo rendimiento, lo que limita su interés sintético.

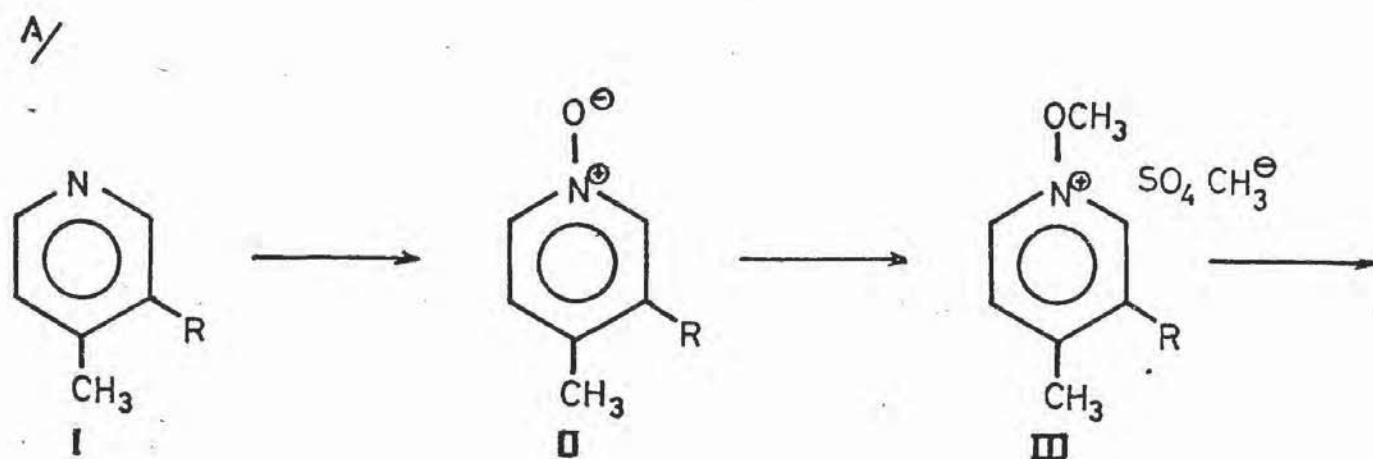
En nuestro caso, el derivado lítico se forma sobre el anillo aromático que en el producto final aparece condensado con el sistema bicíclico del morfano. Dichos derivados líticos son, normalmente, fáciles de obtener con elevados rendimientos y económicamente accesibles.

2º.- El proceso descrito por May prosigue con el ataque del derivado lítico de la piridina sobre un aldehído aromático, mientras que en nuestro esquema quien sufre el ataque del organolítico es una cianopiridina, obtenida con buen rendimiento y de un modo sencillo en tres pasos de reacción. La obtención de 2-ciano-3,4-dimetilpiridina y de 2-ciano-4,5-dimetilpiridina, no descritas en la bibliografía, nos ha permitido extender a estos nuevos casos un método ya utilizado anteriormente (21), (22) para la preparación de cianopiridinas similares.

3º.- Los productos de condensación obtenidos por May son carbinoles doblemente bencílicos, que presentan dificultades en su reducción, tal como recientemente hemos demostrado en nuestro Laboratorio (20), en tanto que las cetonas obtenidas por nuestro método son fácilmente reducibles mediante la reacción de Wolff-Kishner.

42.- Además de todo lo dicho, pretendíamos diseñar un camino de síntesis original y fácilmente generalizable, tanto a la síntesis de hetero como de benzomorfanos, utilizando reacciones de sencilla realización, con buenos rendimientos y que permitieran obtener las estructuras deseadas con una gran variedad de sustituyentes en diversas posiciones.

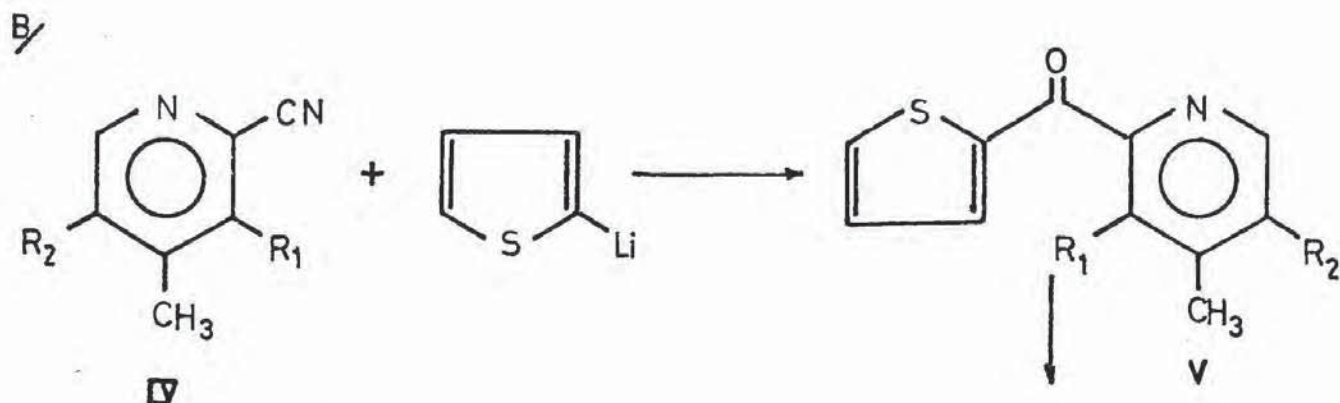
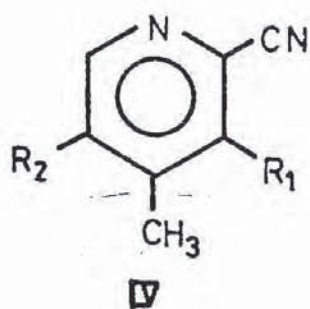
Esquemáticamente el método propuesto es (esquema nº 2)

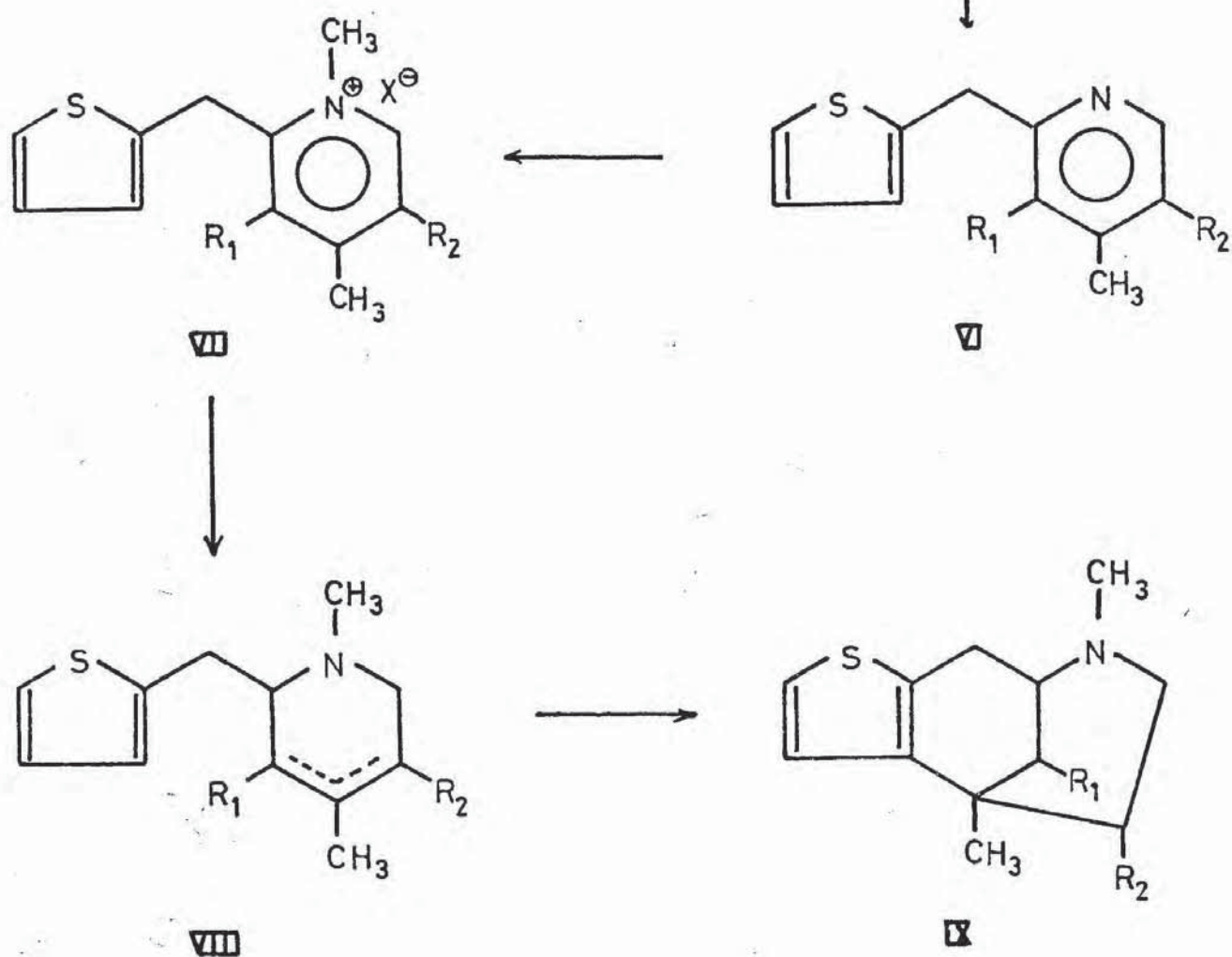


Para I, II y III

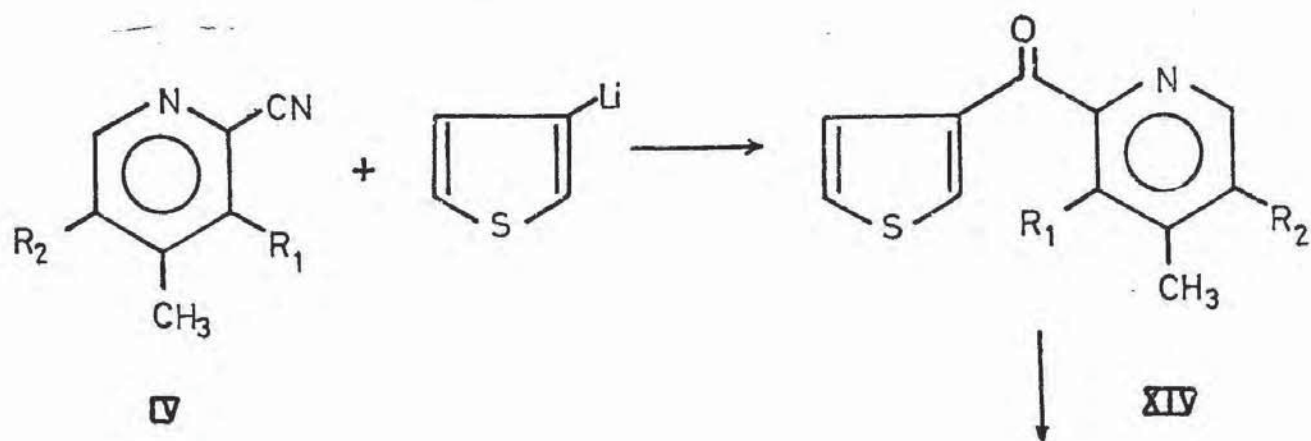
a: R = H

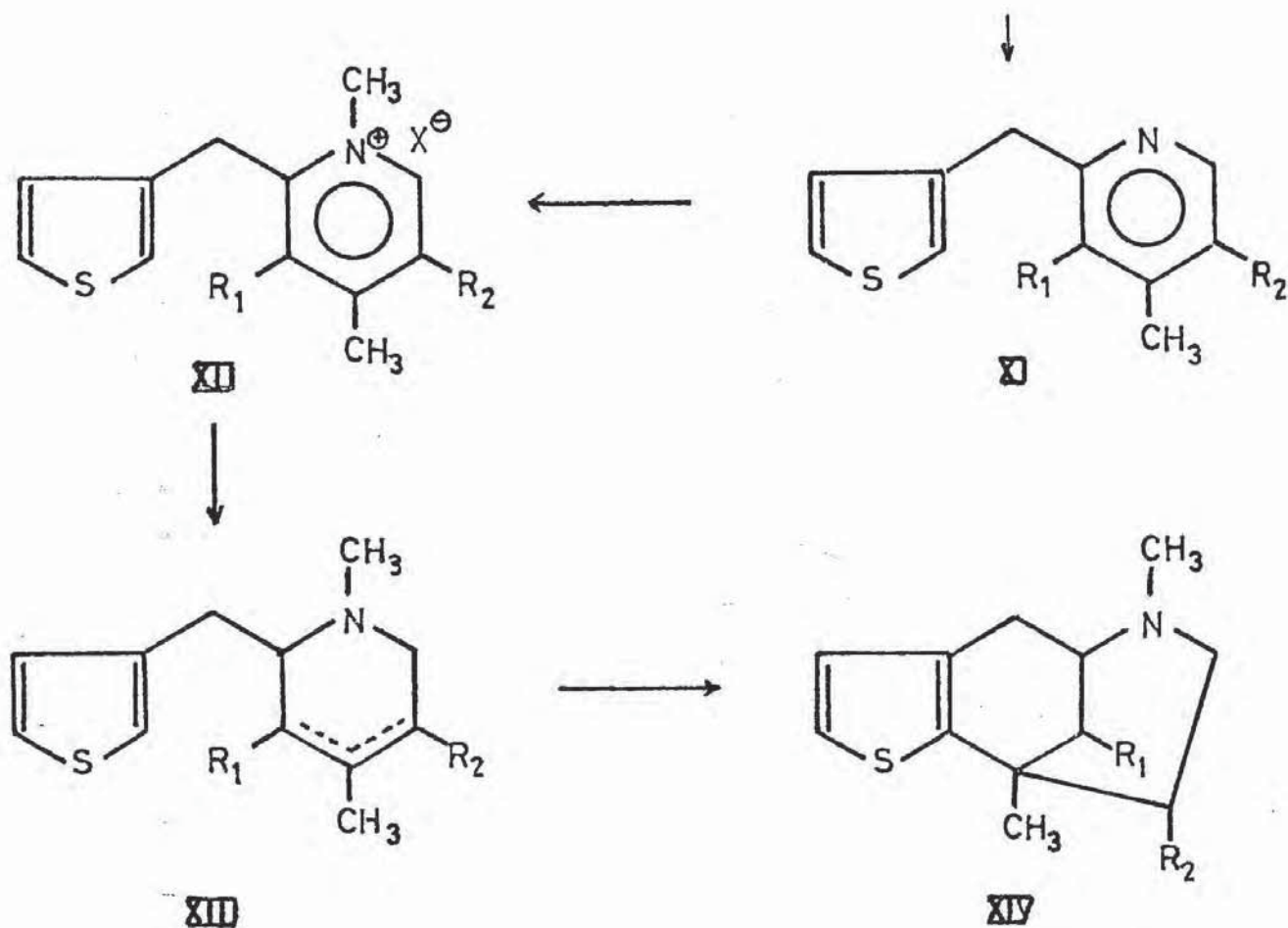
b: R = CH₃





C/





Para IV y siguientes,
excepto VIII y XIII

- a, $R_1 = R_2 = H$
 b, $R_1 = CH_3; R_2 = H$
 c, $R_1 = H; R_2 = CH_3$

Para VIII y XIII

- a, $\Delta^3; R_1 = R_2 = H$
 b, $\Delta^3; R_1 = CH_3; R_2 = H$
 c, $\Delta^4; R_1 = H; R_2 = CH_3$
 d, $\Delta^4; R_1 = R_2 = H$

Esquema nº 2

La razón de ser de los dos esquemas (B y C) sin más diferencias que la posición de condensación del anillo tiofénico es:

a/ La puramente sintética, ya que tal como hemos demostrado en algunos casos son posibles variaciones en las reacciones utilizadas, así como sintetizar las dos series paralelas.

b/ Un interés farmacológico; el receptor de los opiáceos debe tener una geometría definida, siendo posible que no sea indiferente la posición de condensación del anillo tiofénico, debido fundamentalmente a la diversa densidad electrónica sobre sus distintos átomos; por ello es probable que sean distintos sus efectos biológicos.

En el desarrollo práctico de los esquemas anteriores, hemos obtenido todos los productos en él indicados con elevado grado de pureza y buenos rendimientos, y en todos los casos se han identificado por su análisis elemental y datos espectroscópicos.

A continuación se expondrán las dificultades y problemas hallados en cada caso, así como los resultados obtenidos en el desarrollo de nuestro trabajo, que nos ha obligado a realizar un estudio crítico de los intermedios hallados, de su reactividad y de las reacciones que intervienen en la evolución de los mismos.

Asimismo, con vistas a determinar su posible poder analgésico se han realizado ensayos farmacológicos sobre ra-

tones albinos I.C.R. Swiss, con parte de los productos obtenidos.

a/ Ensayo de toxicidad aguda por el método de Litchfield-Wilcoxon, consistente en la determinación de las DL_{16} , DL_{50} y DL_{84} . (DL_x = Dosis letal para un porcentaje x de los casos estudiados). (23).

b/ Ensayo de analgesia térmica por el método del plato caliente de Wolffe-McDonald, modificado por Eddy y Leimbach (24).

c/ Ensayo de analgesia química por el método de los retorcimientos por inyección peritoneal de ácido acético diluido, según Witkin (25).

En todos los casos se ha utilizado como sustancia de referencia el dextro-propoxifeno, (α -(+)-4-dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-2-propionoxibutano) (fig. nº 3)

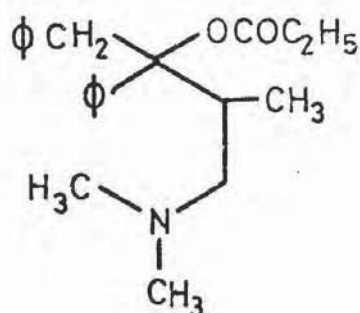


Figura nº 3

Algunos de los compuestos ensayados (Vb, VIa) han resultado tener un índice terapéutico (dosis letal/dosis analgésica) superior al de la sustancia de referencia, lo que les

convierte automáticamente en interesantes desde el punto de vista farmacológico, otros tienen dicho índice similar y, en general, son analgésicos.

Por otro lado, en un trabajo previo realizado en nuestro Departamento (20), se sintetizó la 2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3,4-dimetilpiridina compuesto estructuralmente relacionado con el preparado por nosotros VIa (fig. nº 4).

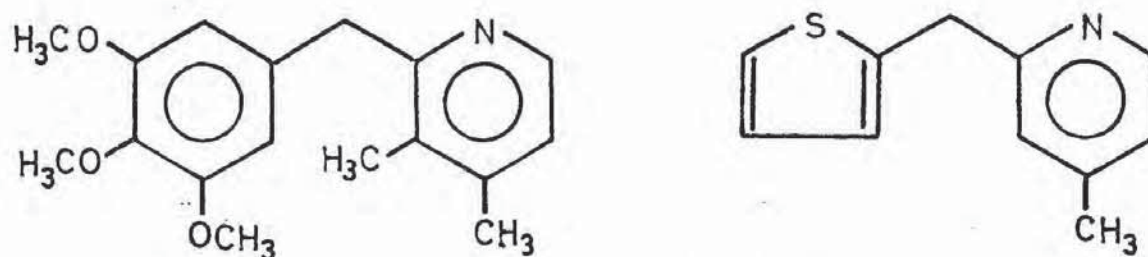


Figura nº 4

Tanto áquel como éste han demostrado un excelente poder analgésico, junto a una baja toxicidad, es decir, un muy buen índice terapéutico, lo que nos lleva a afianzarnos aún más en nuestra idea primera del interés de la sustitución isostérica del anillo bencénico por el tiofeno.

El concepto subyacente a todo el trabajo realizado es que la investigación química debe plantearse siempre buscando una utilidad. Esta puede ser la propia investigación básica en sí misma, imprescindible para el progreso científico o el estudio de productos aplicables a cualquier de los numerosísimos campos de la vida en los cuales la Química tiene algo que

decir. Lo que es difícilmente justificable es la síntesis o el análisis por sí mismos. El científico, o el aspirante a serlo, debe huir de ese mundo teórico irreal en que la sociedad tiende a encerrarle o que él mismo se construye. La Farmacología molecular es precisamente uno de los campos inexplorados donde más y mejor puede adentrarse el moderno químico orgánico y pocas tareas hay más nobles que el contribuir a desterrar el dolor y la enfermedad de este mundo.

Esta tesis se propone constituir una aportación a este aspecto.

PARTE TEORICA

=====

CAPITULO PRIMERO

=====

=====

PRODUCTOS DE PARTIDA.- OBTENCION DE 2-CIANOPIRIDINAS Y DERI-

=====

VADOS LITICOS DEL TIOFENO.

=====

1.1.- INTRODUCCION.

Si en la molécula de uno de los tienomorfanos obje
to de esta tesis (fig. nº 5)

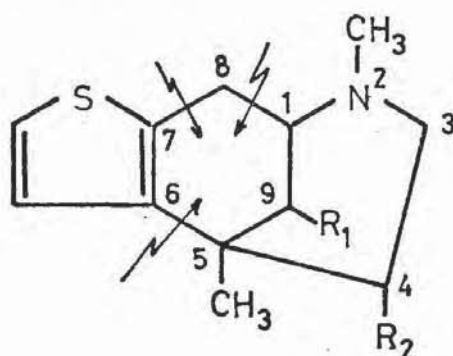


Figura nº 5

se rompen los enlaces 5-6, 7-8 y 8-1, resultan tres fragmentos
(fig. nº 6)

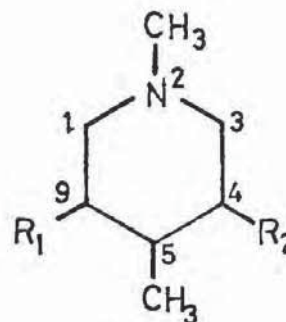
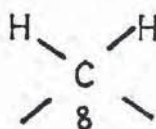
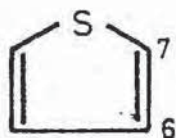


Figura nº 6

A/ Anillo de tiofeno.

B/ Atomo de carbono nº 8.

C/ Anillo de piperidina sustituido.

Los fragmentos sintéticos de partida en nuestro trabajo han sido A y C, éste último en forma de piridina fácilmente transformable a lo largo del camino de síntesis. Hemos utilizado derivados piridínicos convenientemente sustituidos, salvo el N-metilo que se introduce con facilidad en el momento oportuno. El problema que se plantea fundamentalmente es a qué fragmento debe estar unido inicialmente el átomo de carbono que en el tienomorfanó lleva el nº 8. Por las razones ya explicadas en el objeto del presente trabajo, hemos optado por unirlo al anillo de piridina en forma de un grupo funcional tal que después reaccione fácilmente con los derivados líticos del tiofeno. Hemos elegido el grupo ciano, ya que presenta una serie de ventajas sobre aldehídos y ácidos carboxílicos equivalentes derivados de la piridina como son la relativamente fácil obtención de dichos nitrilos y su gran estabilidad.

1.2.- METODOS CLASICOS DE SINTESIS DE 2-CIANOPIRIDINAS.

1.2.1.- PREPARACION DE 2-CIANOPIRIDINAS A PARTIR DE CIANOGENO Y 1,3-DIENOS.

El año 1946, Janz y Keenan (26) publicaron un procedimiento de obtención de 2-cianopiridinas consistente en

hacer reaccionar cianógeno con distintos dienos conjugados, en particular isopreno, cloropreno y 2-metilpentadieno, en fase gaseosa y a temperaturas del orden de 500°C. Los autores postulan una reacción del tipo de Diels-Alder con aromatización espontánea del intermedio de reacción. Dicho procedimiento, además de lo incómodo del método operativo, presenta el inconveniente del bajo rendimiento en 2-cianopiridinas amén de que, generalmente, se obtienen mezclas de los dos isómeros que casi siempre son posibles. Por ejemplo, si se parte de isopreno se obtiene una mezcla de 2-ciano-4-metilpiridina (IVa) y 2-ciano-5-metilpiridina. (fig. nº 7).

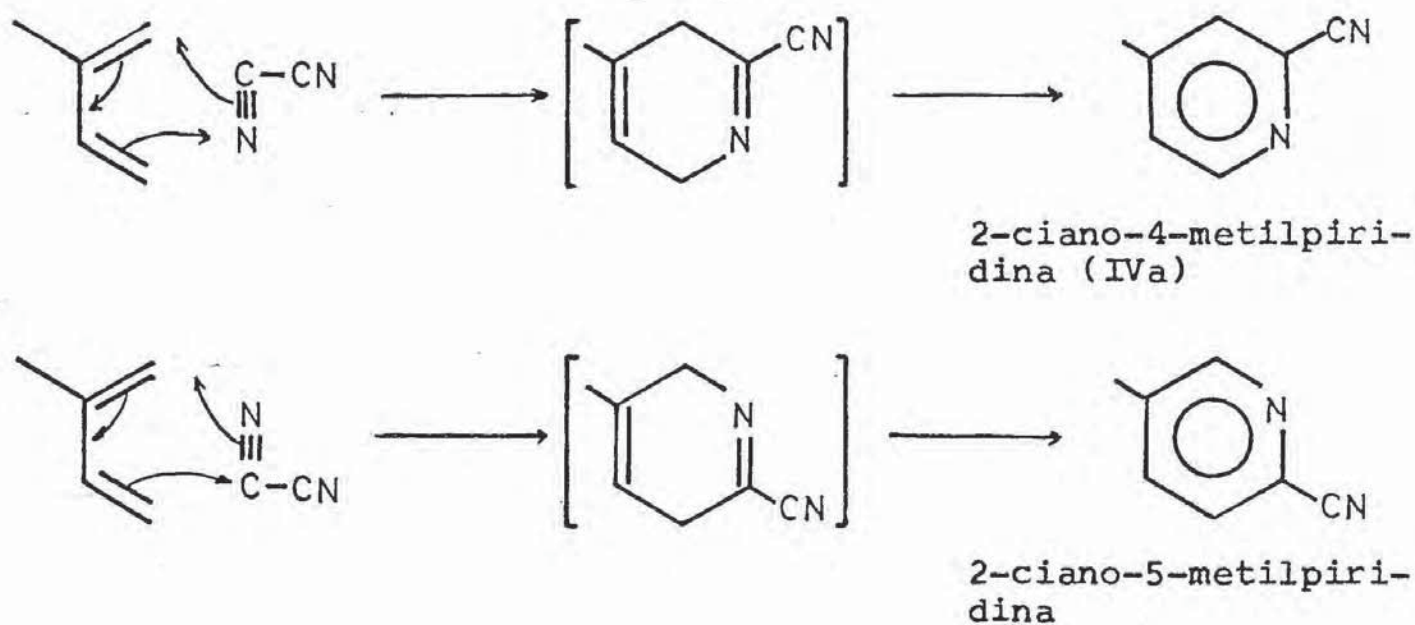


Figura nº 7

Para nuestros esquemas, además de IVa descrito en el apartado anterior, se precisan 2-ciano-3,4-dimetilpiridinas (IVb) y 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (IVc). Para la 1ª deberíamos partir del 1,2-dimetilbutadieno y obtendríamos como subproducto la 2-ciano-5,6-dimetilpiridina. (fig. nº 8).

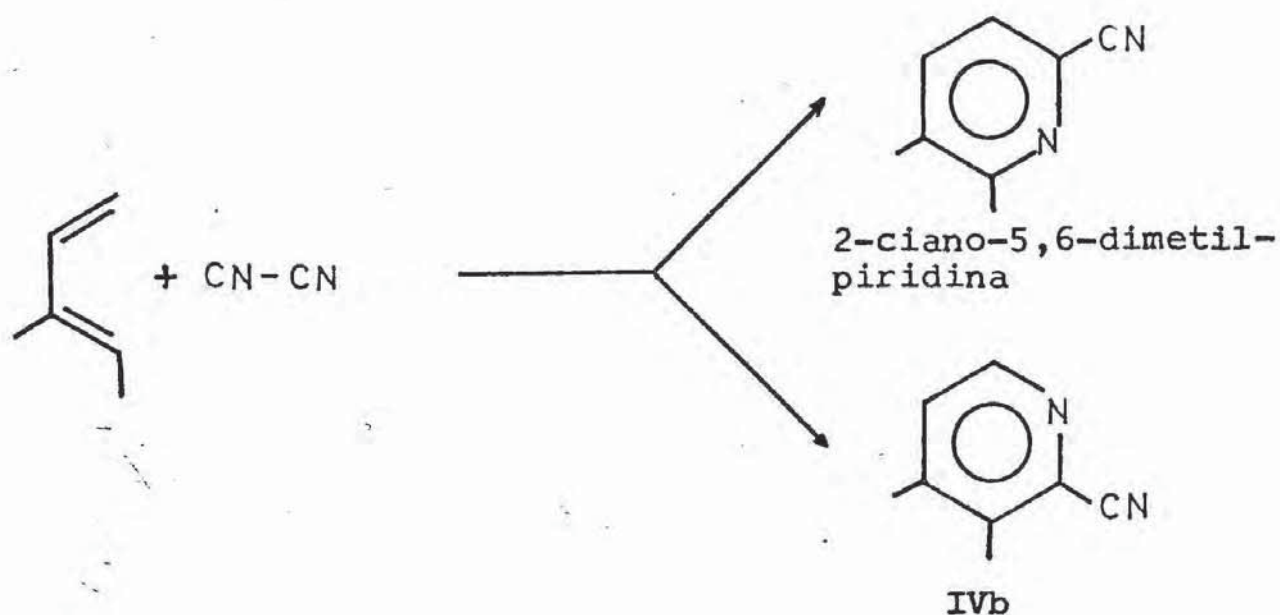


Figura nº 8

En cambio, en el caso de IVc se partiría de 2,3-dimetilbutadieno y sólo se obtendría el producto deseado (fig. nº 9) debido a la simetría del dieno utilizado.

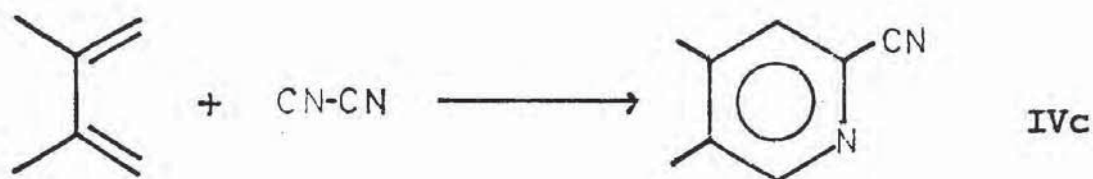
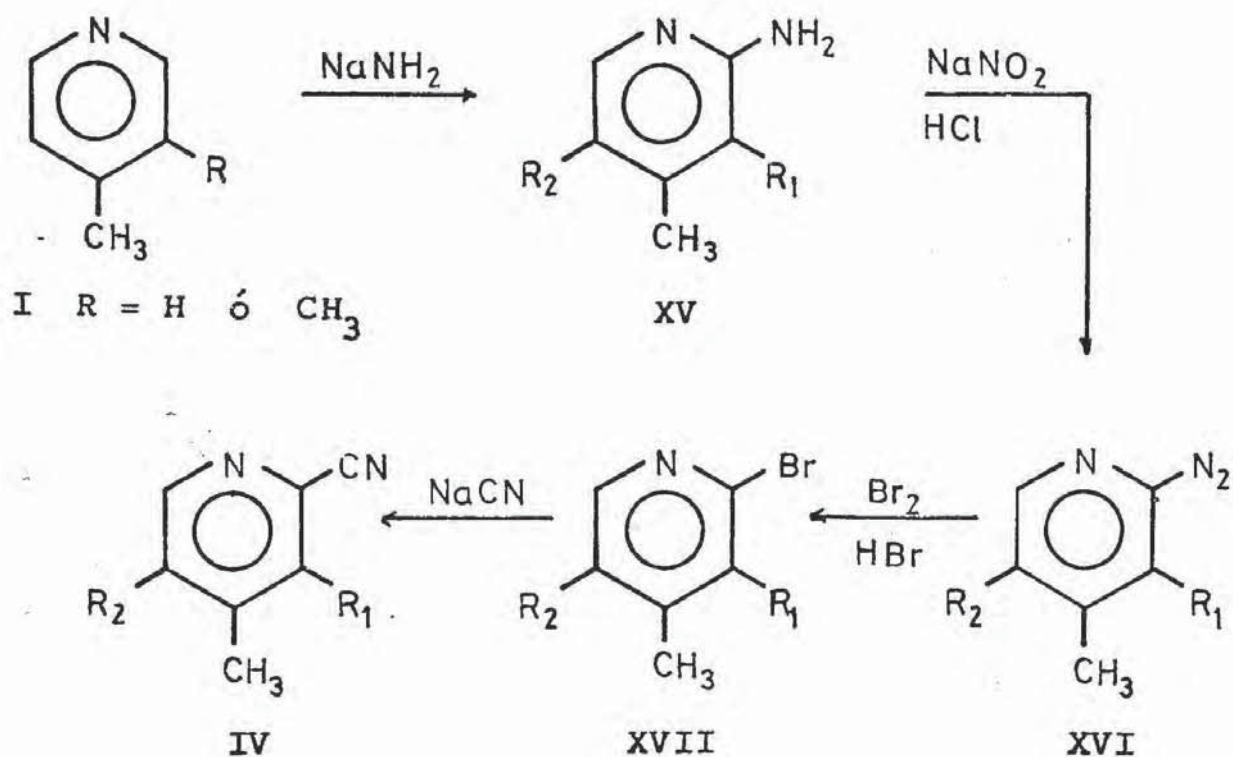


Figura nº 9

En cualquier caso no parece un procedimiento adecuado desde el punto de vista del trabajo de laboratorio.

1.2.2.- SUSTITUCION NUCLEOFILA DE HALURO POR CIANURO EN 2-HALOPIRIDINAS.

Este camino es el expuesto en el esquema nº 3.



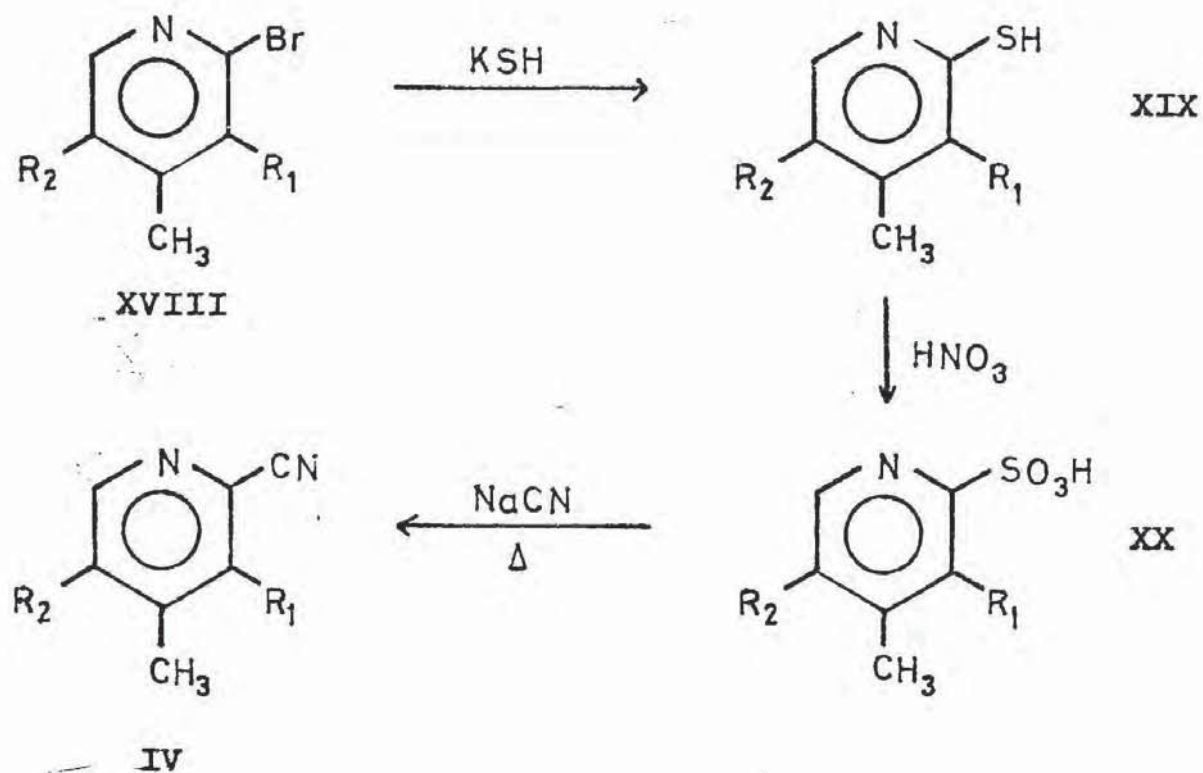
- a: R₁ = R₂ = H
 b: R₁ = CH₃, R₂ = H
 c: R₁ = H, R₂ = CH₃

Esquema nº 3

Los inconvenientes de este camino sintético, por otro lado perfectamente factible, están a la vista. La primera reacción de la serie, o de Tschitschibabin, se encuentra descrita en la bibliografía para Ia (R = H) obteniéndose XVa (27), sin contar con que esta sustancia, 2-amino-4-metilpiridina, es comercial; del mismo modo dicha reacción se ha llevado a cabo en este Departamento para Ib (20). El mayor inconveniente en este caso estriba en que no ha sido posible la separación de XVb y XVc. En cualquier caso, los rendimientos son muy bajos: alrededor del 20%. Asimismo, se encuentran descritas las obtenciones de XVIIa y XVIIb (28), (29). Aunque su rendimiento es elevado (70-80%), el "modus operandi" es engorroso y delicado tanto en la formación de la sal de diazonio como en su sustitución por bromo. Además, como debemos partir de una mezcla de XVb y XVc obtenemos también XVIIb y XVIIc simultáneamente y, si las aminas eran de difícil separación, otro tanto ocurre con los bromuros, lo que introduce una dificultad adicional al método. El último paso, sustitución nucleófila de bromo por cianuro también se halla descrita en la bibliografía (30). Este camino sería equivalente a la sustitución de un grupo amino por otro ciano por el método de Sandmeyer en la serie bencénica, que no es factible realizar de un modo directo sobre las posiciones 2 y 4 de la piridina (31), lo que obliga a pasar por la correspondiente halopiridina. Lo que fundamentalmente convier-

te el método en poco indicado es la gran cantidad de reacciones y el bajo rendimiento global en producto deseado a partir de piridinas comerciales convenientemente alquilsustituídas: aproximadamente sería del 10% para IVa y del 5% para cada una de las IVb y IVc.

1.2.3.- FUSION CON CIANURO SODICO DE ACIDOS PIRIDINSULFONICOS.



Esquema nº 4

Obviamente este método es aún más largo y engorroso que el anterior y, lógicamente, de inferior rendimiento global (32), (33).

De lo indicado hasta aquí, se desprende fácilmente

que ninguno de los métodos indicados para obtener las 2-cianopiridinas que precisamos son de apreciable interés sintético, especialmente desde el punto de vista de rendimiento global. De ahí que el camino seguido haya sido otro.

1.3.- OBTENCION DE 2-CIANOPIRIDINAS. METODO EMPLEADO.

1.3.1.- FUNDAMENTO DEL METODO.

La piridina es un anillo heterocíclico π -deficiente. La influencia del átomo de nitrógeno sobre el sistema de electrones π se concreta en el sentido de atraerlos hacia sí disminuyendo el nivel electrónico de la molécula, lo que puede representarse mediante formas en resonancia o mediante los valores de densidad electrónica sobre cada uno de los átomos que forman el anillo (34). (fig. nº 10).

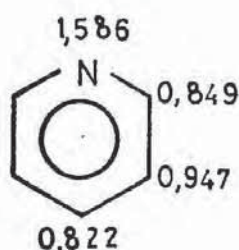
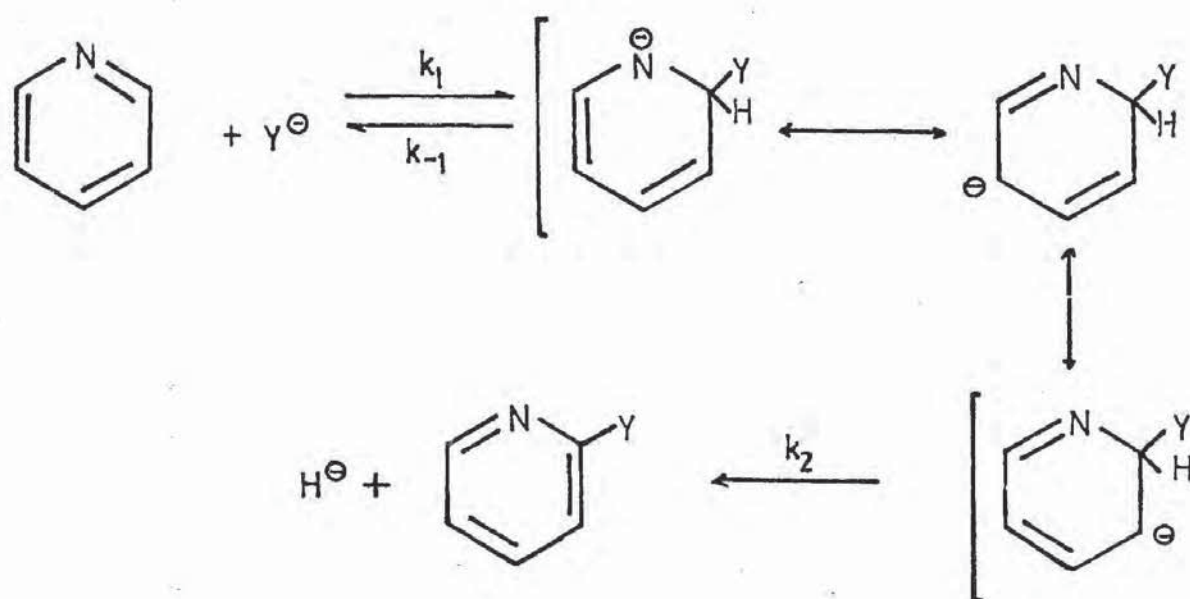


Figura nº 10

Debido al defecto de carga de las posiciones α y γ del anillo de piridina es posible la sustitución nucleófila sobre dicha molécula según el mecanismo general representado

en la figura nº 11.



Similarmente ocurriría para el ataque a C_4 .

Figura nº 11

Mediante un proceso de este tipo se explica la reacción de la piridina con amiduro sódico para dar aminopiridinas, con potasa para dar hidroxipiridinas o con organometálicos en reacciones de condensación sobre las posiciones 2 y 4.

Con todo, son precisos nucleófilos muy fuertes, lo que no es el caso del ión cianuro, por lo que en este caso debe exaltarse el carácter electroneficiente del anillo piridínico. Ello se logra produciendo una carga positiva real sobre el átomo de nitrógeno, es decir, cuaternizándolo. Así, al tratar sales de N-alquil piridinio con cianuro sódico o potásico en disolución acuosa ya tiene lugar el ataque nucleófilo del

ión cianuro, conduciendo a dihidropiridinas, XXI y XXII, es tables, tal como puede observarse en la fig. nº 12.

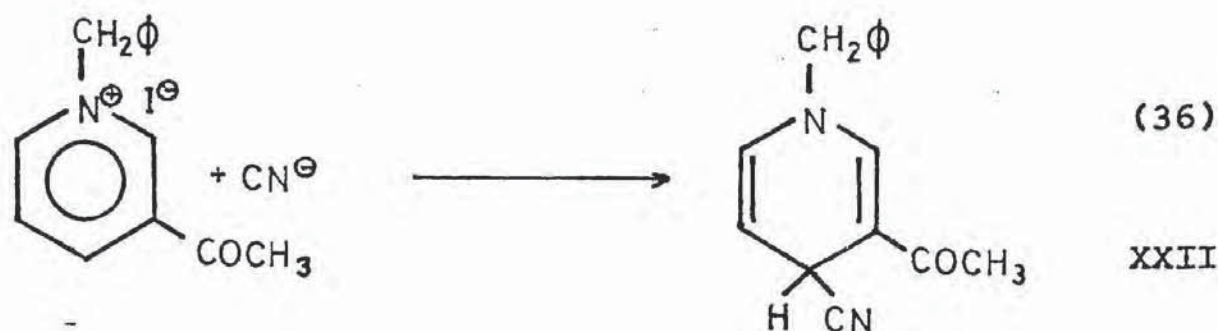
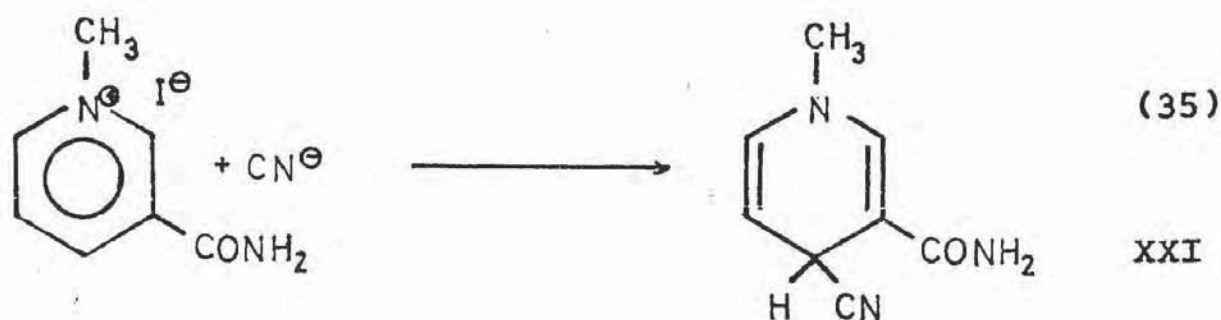


Figura nº 12

En esencia se trata de reacciones del tipo de Reissert (37), (38) y de Kaufmann (39): adición de cianuro a sales de quinolinio. La evolución de dichos compuestos a cianopiridinas es factible si el grupo que cuaterniza al átomo de nitrógeno es un buen saliente, entonces será posible que se regenere con facilidad el sistema aromático obteniéndose las cianopiridinas deseadas.

1.3.2.- OBTENCION DE 2-CIANOPIRIDINAS.

Siguiendo el razonamiento hecho en el apartado anterior, el método empleado (21) en nuestro caso consiste

en introducir un grupo metoxilo sobre el átomo de nitrógeno. Para ello se oxida previamente el anillo de piridina con un perácido orgánico, es decir, una mezcla de agua oxigenada y ácido carboxílico (40), obteniéndose así el N-óxido correspondiente, que por tratamiento posterior con sulfato de metilo anhidro pasa a metilsulfato de N-metoxipiridinio (fig. nº 13).

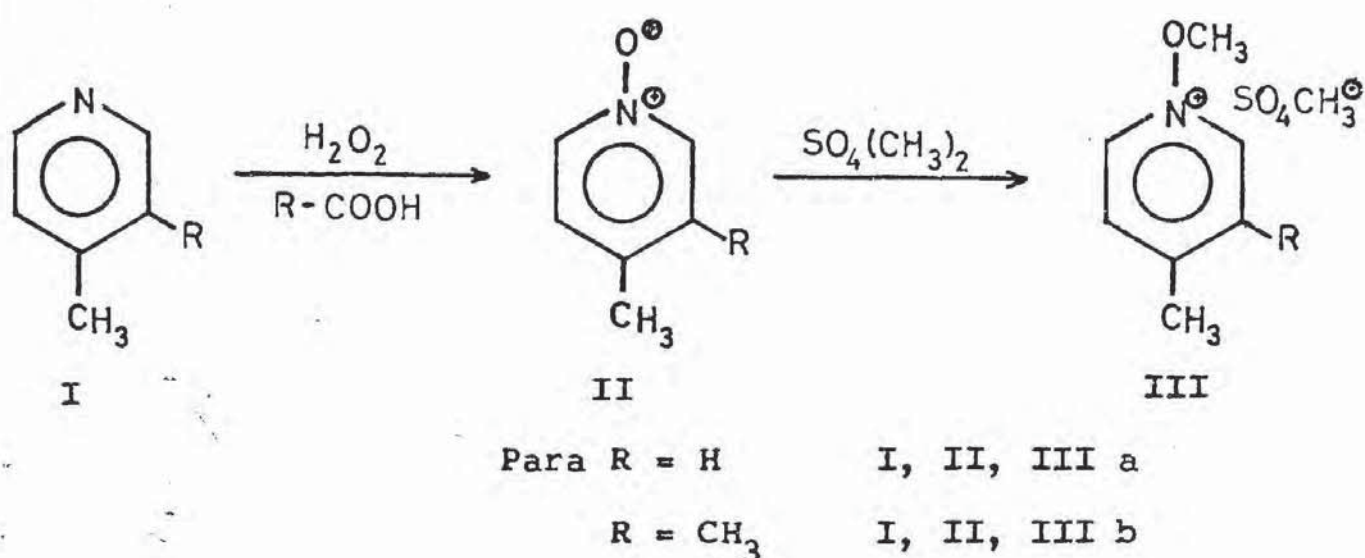


Figura nº 13

Este tipo de sustancias son capaces de sufrir ataque por parte de un nucleófilo relativamente débil como es el ión cianuro, dando un intermedio de reacción que, en el medio básico de trabajo, revierte fácilmente al tipo aromático, obteniéndose las cianopiridinas deseadas (fig. nº 14).

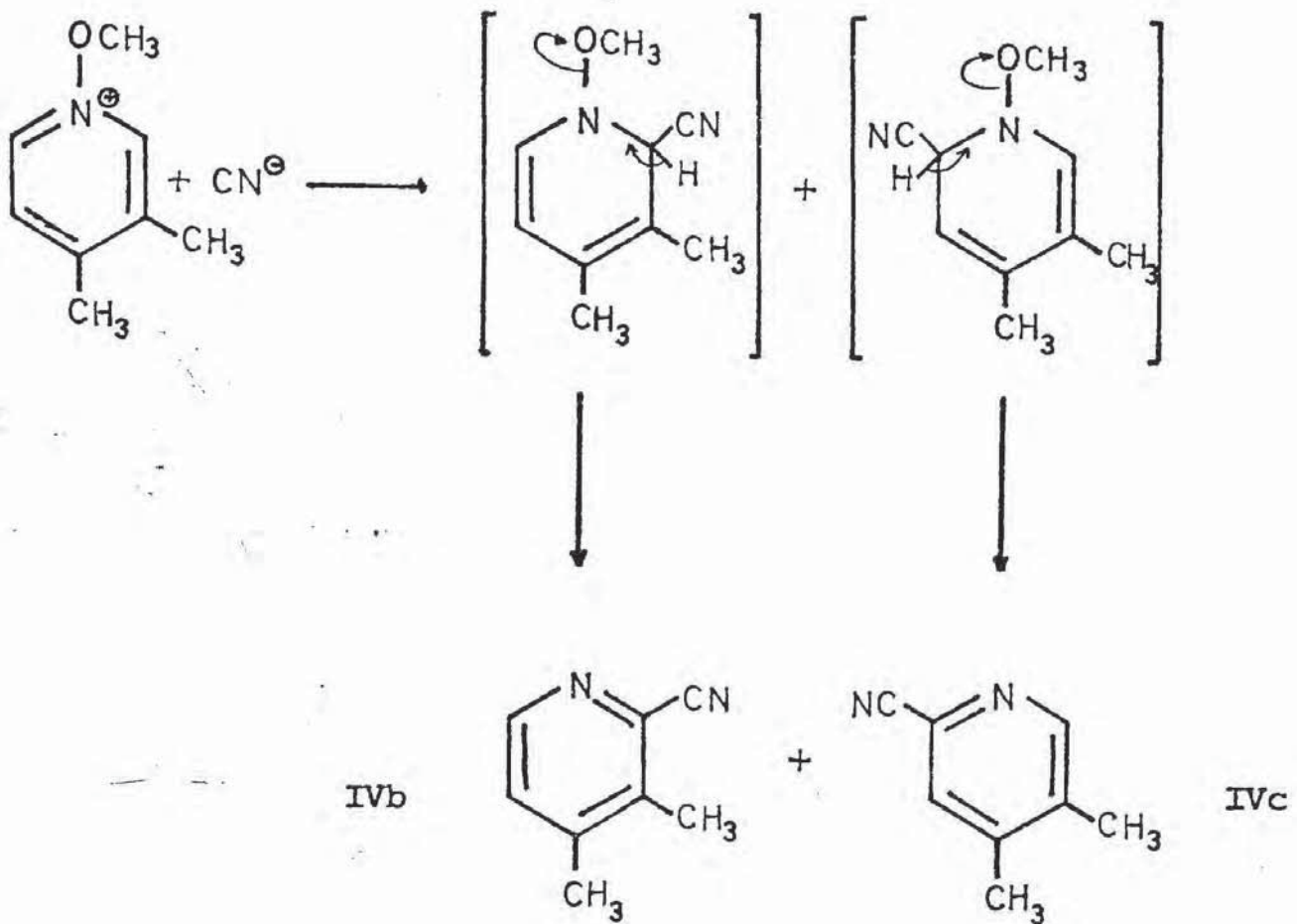
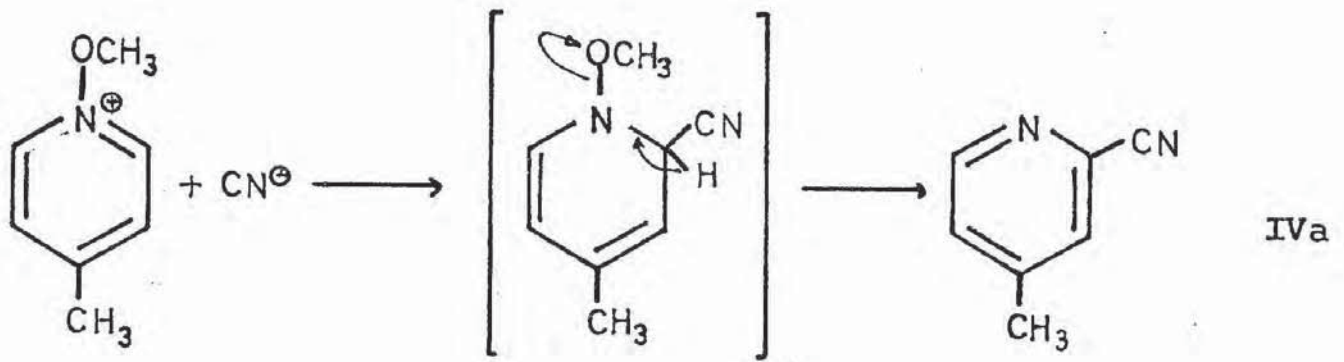


Figura nº 14

Con todo, es de hacer notar que IVc ya se encuentra en la literatura (74) con un punto de fusión 71-72°C, como resultado de ciertas reordenaciones en azabicycloalcanos, pero sin que ello represente un procedimiento de interés sintético.

1.3.3.- ANALISIS CRITICO DE LA OBTENCION DE 2-CIANO-4-METIL-PIRIDINA (IVa), 2-CIANO-3,4-DIMETILPIRIDINA (IVb) y 2-CIANO-4,5-DIMETILPIRIDINA (IVc).

El primero de dichos productos se halla descrito en la bibliografía (21) a partir de su N-óxido, sustancia comercial, con un rendimiento del 40%. Se ha reproducido su obtención con resultados en todo concordantes con los de la literatura.

Los otros dos compuestos, isómeros entre sí, son nuevos en la literatura química. El proceso de obtención, idéntico al seguido para IVa, proporciona un aceite mezcla de ambos, con ligero predominio de IVb, 55:45, proporción determinada a partir del espectro de RMN del producto de reacción.

La separación de ambos isómeros presenta dificultades. El parecido de ambos es grande, como lo es su abundancia relativa, por lo que los procedimientos habituales de separación no nos han resultado útiles.

Fue imposible separarlos por destilación: el destilado presenta la misma composición relativa que el producto de partida. Por otro lado, se produce la carbonización de buena parte de la mezcla de cianopiridinas.

Debido a su similar polaridad no se encontró ningún eluyente que permitiera separar a ambos isómeros mediante cualquiera de las técnicas cromatográficas usuales, capa fina o columna.

La separación de IVb y IVc se consiguió mediante una filtración a través de gel de sílice para eliminar resinas muy abundantes. Tras ello, el isómero IVc, minoritario y de más alto punto de fusión, cristaliza en el seno de la mezcla de isómeros al enfriarla. Separados los cristales de IVc y repetido el proceso varias veces, se consigue una mezcla grandemente enriquecida en IVb y que ya no proporciona IVc. En este punto se precipita el hidrocloreto de la mezcla, se recrystaliza de acetona anhidra y se obtiene IVb en forma de su hidrocloreto. Cuando de esta disolución lo que precipita ya es mezcla de hidrocloretos de IVb y IVc, se liberan las bases y se vuelve a empezar el procedimiento descrito.

Los espectros de RMN de cada fracción muestran que se trata de los productos deseados. En efecto, el de IVb, 2-ciano-3,4-dimetilpiridina, presenta dos dobletes a δ 8,43 y 7,32 p.p.m. correspondientes a los protones unidos a los carbonos 6 y 5 respectivamente, y otros dos singuletes a δ 2,50 y 2,37 p.p.m. debidos a los metilos unidos a los carbonos 3 y 4; en cambio, IVc, 2-ciano-4,5-dimetilpiridina, presenta dos singuletes, el del protón unido al carbono 6 a δ 8,41 p.p.m. y el del unido al carbono 3 a δ 7,45 p.p.m., y una señal única a δ 2,32 p.p.m. debida a los dos metilos unidos a los carbonos 4 y 5 que se superponen en el espectro. Del mismo modo el espectro de IR de ambas sustancias presentan la absorción a 2.220 cm^{-1} debida a la tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$.

1.4.- DERIVADOS ORGANOLITICOS DE HETEROCICLOS AROMATICOS (41).

En el apartado 1.1 veíamos que un sintón o fragmento sintético de partida para la obtención de los tienomorfanos puede ser el anillo de tiofeno.

Iguualmente hemos indicado nuestra intención de desarrollar un camino sintético de validez general para morfanos condensados con un anillo aromático cualquiera en sus posiciones 6 y 7. Ello nos ha llevado a considerar la posibilidad de disponer de derivados líticos sobre anillos heteroaromáticos en posiciones diversas. La elección de este tipo de reactivos se debe a la relativamente fácil obtención de estos derivados organometálicos, sea a partir de los haluros convenientes y litio, sea por metalación o por intercambio halógeno-metal, así como a su gran reactividad; ésta se debe al carácter fuertemente polar del enlace C-Li (42), superior incluso al del enlace C-Mg por lo que el radical orgánico unido al átomo metálico tiene un cierto carácter de carbanión, que le confiere carácter de base fuerte o de nucleófilo, según el caso.

En la línea de nuestro planteamiento previo damos a continuación una tabla, que no pretende ser exhaustiva, de organolíticos de posible interés para la obtención de heteromorfanos.

Tabla nº 3

SUSTRATO	REACTIVO	POSICION METAL	RENDI-MIENTO	REFE-RENCIA
Tiofeno	BuLi/Et ₂ O	2	87	43
3-Bromotiofeno	BuLi/Et ₂ O	3	78	44
Furano	BuLi/Et ₂ O	2	98	45
3-Yodofurano	BuLi/Et ₂ O	3	72	46
1-Metilpirrol	EtLi/Et ₂ O/TMEDA	2	70	47
1-Metilpirazol	BuLi/Et ₂ O	5	75	48
1,2-Dimetilimi-dazol	BuLi/Et ₂ O	5	73	49
Isotiazol	BuLi/Et ₂ O/THF	5	75	50
Benzo [b]tiofeno	BuLi/Et ₂ O	2	80	48
1-Metilindol	BuLi/Et ₂ O	2	78	51
Benzo [b]furano	BuLi/Et ₂ O	2	47	52
3-Bromobenzo [b]tiofeno	BuLi/Et ₂ O	3	84	53

1.5.- DERIVADOS LITICOS DEL TIOFENO.

La adecuación del planteamiento teórico a la práctica se ha hecho con los dos posibles derivados líticos del tiofeno. La formación del 2-tienil-litio (43) es un típico proceso de metalación, es decir, introducción de un átomo de litio en una molécula por la acción de un organolítico previamente formada. La reacción se lleva a cabo alrededor de los O₂C, en dietiléter y con n-butil-litio como agente metalante. Este proceso de me-

talación en los heterociclos aromáticos de cinco miembros siempre tiene lugar en la posición adyacente al heteroátomo. Dicha orientación puede ser debida, tanto al efecto inductivo del heteroátomo, como a su capacidad de coordinación con el agente metalante. Con todo, en el caso del tiofeno las cosas ocurren, al parecer, de otra manera. La metalación del tiofeno tiene lugar con mayor rapidez que en los casos sobre el furano y el pirrol; se cree que el factor dominante en la orientación en 2 del litio, así como de la velocidad de metalación, reside en la participación de los orbitales d del átomo de azufre en la hibridación de dicho átomo en el sistema aromático del tiofeno (8).

Por otro lado el tratamiento del 3-bromotiofeno en dietiléter con n-butil-litio proporciona el 3-tienil-litio a través de un proceso de intercambio halógeno-metal (44). Esta reacción se debe llevar a cabo a muy baja temperatura (-70°C) puesto que de lo contrario, debido a la gran tendencia del tiofeno a la metalación, el proceso predominante recaería sobre la posición 2. Dicha temperatura es igualmente necesaria para evitar reacciones que podríamos denominar de autometalación (fig. nº 15).



Figura nº 15

En general puede afirmarse que en los heterociclos pentagonales la metalación en 2 está favorecida frente al intercambio halógeno-metal en 3, así como que los derivados líticos en 2 son más estables que los correspondientes en 3 (o posiciones equivalentes).

En nuestro caso hemos obtenido los organolíticos comentados según procedimientos y con rendimientos en todo similares a los descritos en la bibliografía. El 3-bromotiofeno de partida para el 3-tienil-litio se ha preparado por el método descrito por Troyanowsky (54), obteniendo previamente el 2,3,5-tribromotiofeno por reacción del tiofeno con gran exceso de bromo y posterior tratamiento de aquel con zinc y ácido acético.

CAPITULO 20.-

=====

=====

OBTENCION DE TIENIL PIRIDIL CETONAS Y SU REDUCCION A TENIL-

=====

PIRIDINAS.

=====

2.1.- INTRODUCCION.

El paso clave de nuestro camino de síntesis es la reacción de condensación entre los derivados líticos del tiofeno y las 2-cianopiridinas, compuestos estudiados en los capítulos anteriores.

Mediante tal condensación ya se tiene, prácticamente, el esqueleto carbonado de los tienomorfanos deseados. La reducción de las cetonas así obtenidas proporciona tenilpiridinas, sustancias que ya sólo precisan modificaciones sobre el anillo piridínico para obtener las 2-teniltetrahidropiridinas precursoras de los tienomorfanos.

2.2.- OBTENCION DE TIENIL PIRIDIL CETONAS.

La reacción entre los derivados líticos del tiofeno y las 2-cianopiridinas es un típico ataque nucleófilo de un organometálico sobre un nitrilo.

En la literatura se encuentra descrita la condensación entre el benzonitrilo y el 3-tienil-litio (55), así como entre la 4-cianopiridina y el 2-litiotolueno (56); aunque

estas reacciones no pueden ser consideradas mas que como modelos aproximados, no cabía esperar sorpresa alguna en nuestro caso y, efectivamente, así ha sido.

En el caso de las 2-tienilpiridil cetonas (V) el procedimiento seguido consiste fundamentalmente en el descrito por McCarty y colaboradores (56) para la condensación entre la 4-cianopiridina y el 2-litio-tolueno. Los rendimientos han sido elevados y los productos obtenidos de grado de pureza muy aceptable. (fig. nº 16).

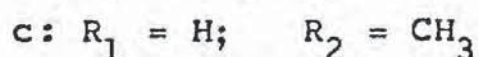
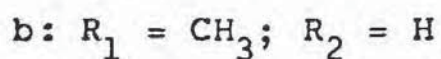
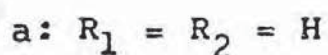
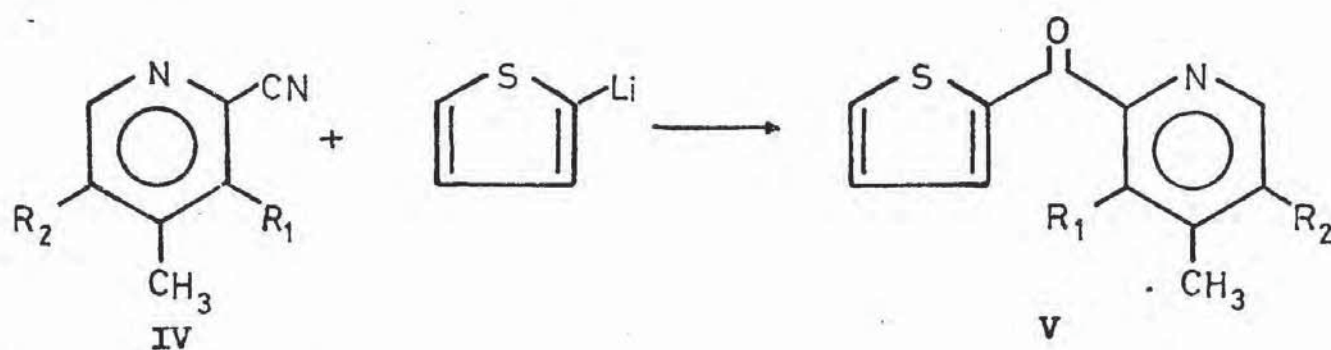


Figura nº 16

El grupo carbonilo de estas cetonas está conjugado con los anillos de tiofeno y piridina, por ello, en sus espectros de IR (nº 2.5.1, 2.5.2, 2.5.3, respectivamente Va, Vb y Vc) la banda de tensión de dicho grupo aparece a $1.630-1.650 \text{ cm}^{-1}$, es decir, en posición relativamente baja.

Al contrario de lo que ocurre con V, en la preparación de las 3-tienil-2-piridil cetonas (X), junto al producto deseado se aislan otros dos subproductos que en mayor o menor proporción siempre lo acompañan (fig. nº 17).

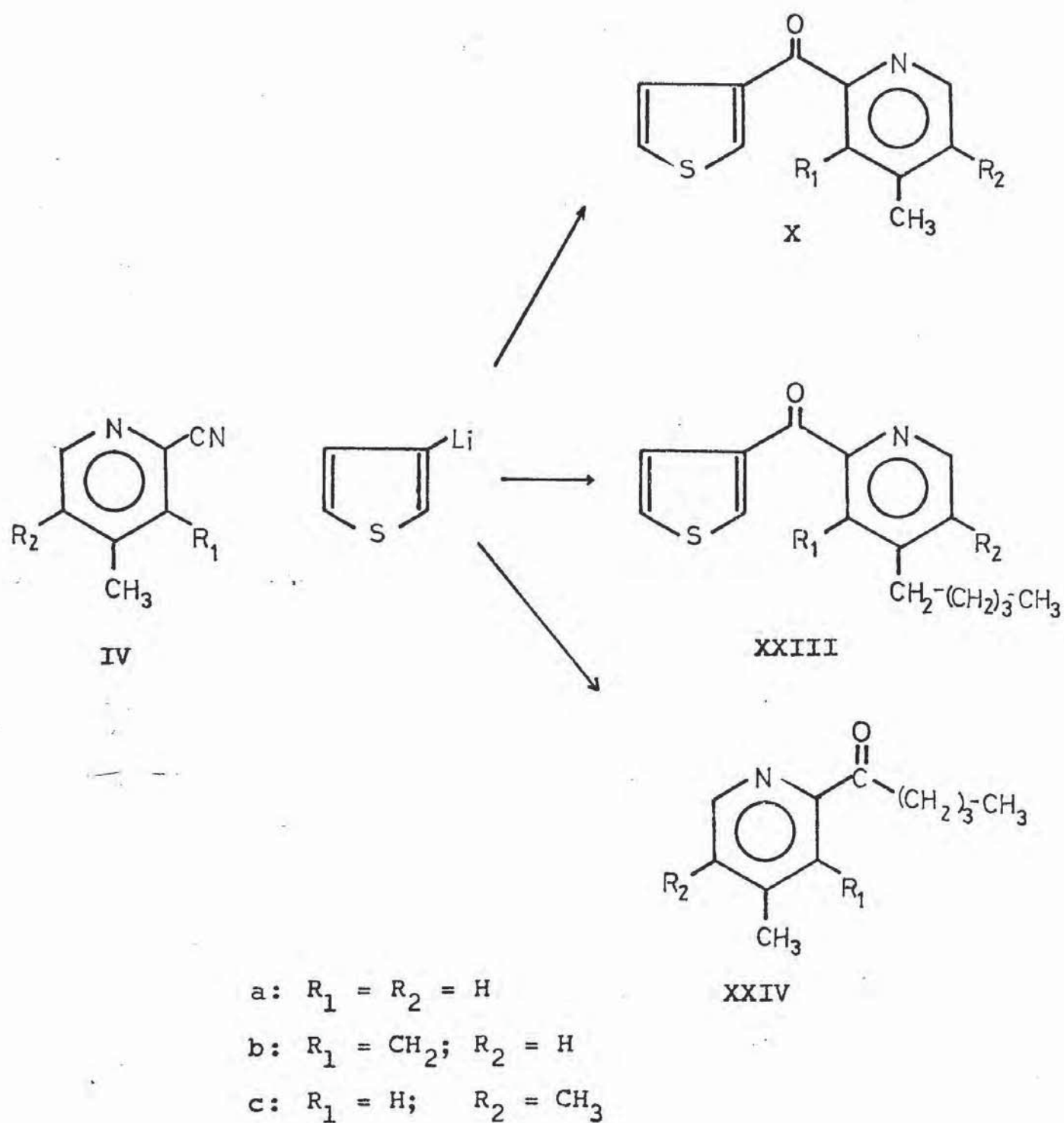
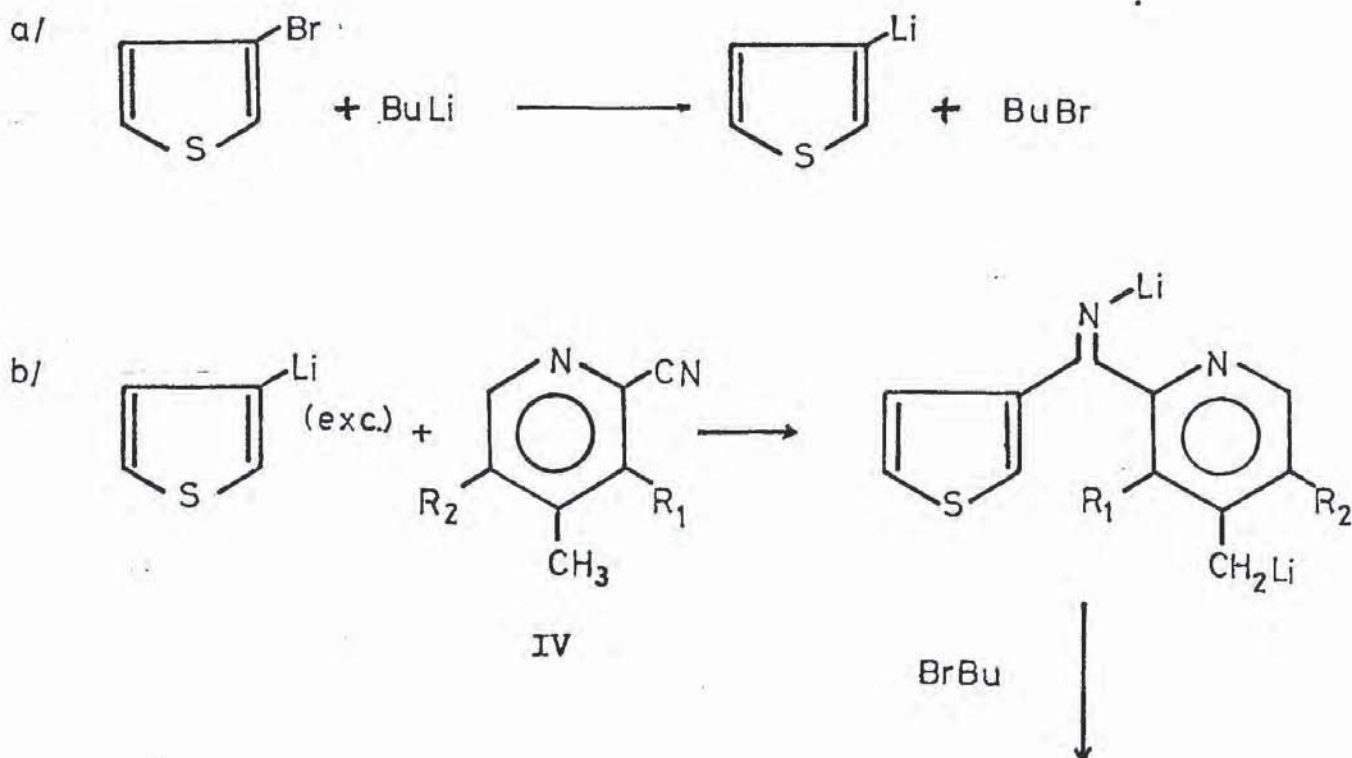
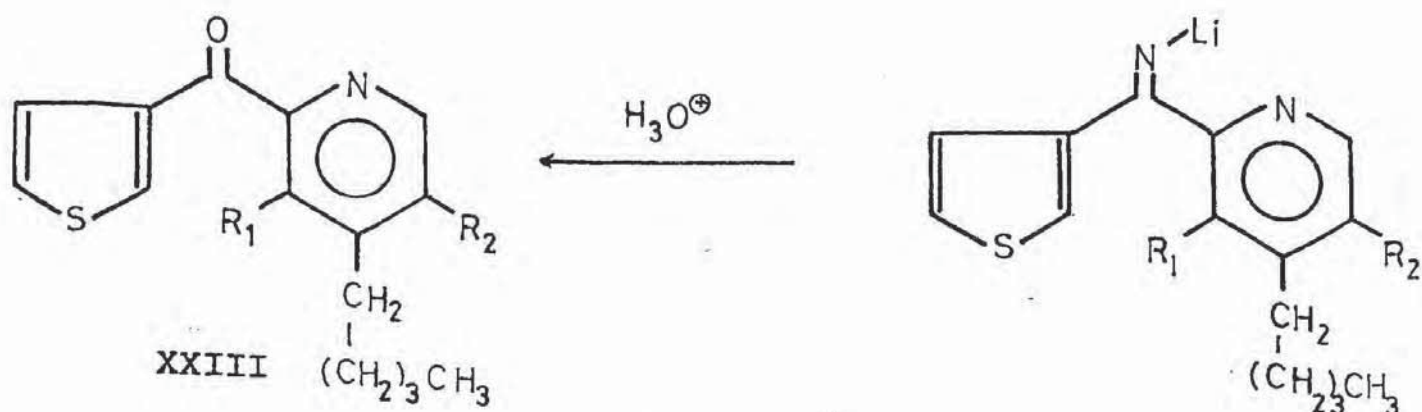


Figura nº 17

Debido a la gran inestabilidad del 3-tienil-litio estas reacciones se deben realizar a -70°C , es decir, a temperatura muy inferior a la del caso anterior. Hemos comprobado que cuando el tiempo de reacción a dicha temperatura es pequeño se obtienen en elevada proporción 3-tienil 4-pentil-2-piridil cetonas (XXIII), es decir, los productos resultantes de la metalación sobre el metilo de la posición 4 del anillo de piridina y posterior reacción del mismo con el bromuro de butilo presente en el medio, procedente tanto del posible exceso en la preparación del butil-litio como del formado en la reacción de intercambio halógeno/metal que tiene lugar en el proceso de formación del 3-tienil-litio (esquema nº 5).





- a: $R_1 = R_2 = \text{H}$
- b: $R_1 = \text{CH}_3; R_2 = \text{H}$
- c: $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{CH}_3$

Esquema nº 5

Esta reacción secundaria apenas se ha apreciado en el proceso de obtención de la 3-tienil 4-metil-2-piridil cetona (Xa), pero ha sido especialmente importante en el caso de la 3-tienil 3,4-dimetil-2-piridil cetona (Xb), en el que dicho compuesto XXIIIb se ha identificado por su análisis elemental y datos espectroscópicos. En efecto, el espectro de RMN de XXIIIb (nº 1.10.4) presenta una zona aromática exacta a la de Xb, pero no así la zona alifática; a δ 2,50 p.p.m. aparece un triplete de integración correspondiente a 2 protones que se debe al CH_2 del grupo pentilo unido directamente al anillo aromático; a δ 2,27 p.p.m. aparece un singulete, que integra tres protones, que corresponde al CH_3 unido al carbono 3 de la piridina y entre 2,04 y 0,44 p.p.m. se aprecia un conjunto de bandas cuya integración indica que

se deben a nueve protones, de forma y posición típicamente alifática, que debe corresponder al butilo que se ha unido a Xb por el metilo en posición 4 de la piridina.

Igualmente, el análisis elemental del hidrocloreuro de XXIIIb (ver parte experimental), concuerda con el correspondiente a la estructura por nosotros asignada.

Este hecho puede explicarse admitiendo que, debido a la inestabilidad del 3-tienil-litio, su carácter básico es suficiente para arrancar un protón del metilo en posición 4 de la piridina mediante un proceso de metalación, pues dichos protones, al igual que los de la posición 2 son ácidos. De esta manera se establece competencia entre la actuación del organolítico como nucleófilo sobre el grupo ciano y como base sobre el grupo metilo. Este proceso, en cambio, no lo hemos detectado en los casos en que se trabajó con 2-tienil-litio, antes comentados.

Las precauciones a tomar para reducir a un mínimo esta reacción secundaria indeseable son:

a/ Trabajar constantemente a -70°C , temperatura a la que el 3-tienil-litio ha demostrado ser lo suficientemente reactivo para atacar al grupo ciano, pero no para arrancar un protón al metilo del anillo de la piridina.

b/ Adicionar el organolítico sobre la 2-cianopiridina para eliminar la posibilidad de un exceso de base que pueda atacar al metilo. Dicha adición se realiza arrastrando

la disolución etérea de 3-tienil-litio con nitrógeno seco, cuidando que se mantenga dicha temperatura de -70°C .

Los otros subproductos detectados (XXIV) en estas reacciones utilizando 3-tienil-litio son las cetonas que provienen de la condensación directa del butil-litio con las 2-cianopiridinas; concretamente se ha identificado por sus datos espectroscópicos la n-butil 4-metil-2-piridil cetona (XXIVa). El espectro de RMN de esta sustancia (nº 1.10.5) presenta las siguientes bandas: a δ 8,55 p.p.m. un doblete de integración uno, debido al protón unido al carbono 6 de la piridina; a δ 7,87 p.p.m. un singulete que integra lo mismo, que debe corresponder al protón unido al carbono 3 del anillo aromático; a δ 7,29 p.p.m. otro doblete similar al anterior en forma e integración que se debe al protón unido al carbono 5; en la zona alifática se observa a δ 3,20 p.p.m. un triplete cuya integración nos indica que se trata de un metileno y su posición que se encuentra unido directamente al grupo carbonilo; a δ 2,40 p.p.m. aparece la banda correspondiente al metilo del anillo de piridina y finalmente, entre δ 2,10 y 0,60 p.p.m. aparece un gran conjunto de bandas superpuestas de integración correspondiente a siete protones y que se deben al grupo $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$. En el espectro de IR (nº 2.10.5) se observa una gran abundancia de enlaces C-H parafínicos y que la banda de tensión del carbonilo aparece a 1.700 cm^{-1} , es decir más alta que en las demás cetonas que nos ocupan debido a que no existe la conjugación de dicho grupo con el ani-

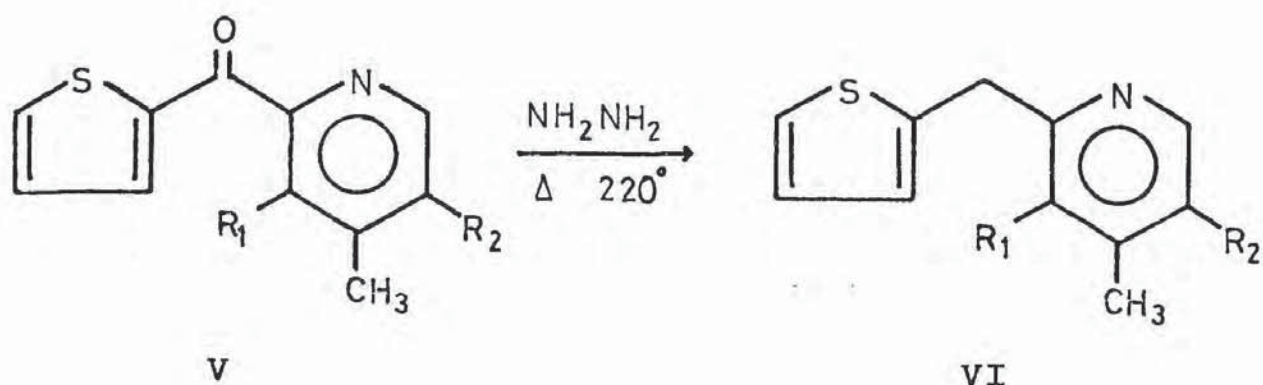
llo del tiofeno.

Volviendo a las sustancias X, al igual que en el caso de las 2-tienil-2-piridil cetonas, los espectros de IR de estas sustancias (nº 2.10.1, 2.10.2 y 2.10.3) presentan una absorción muy intensa hacia $1630-1650\text{ cm}^{-1}$ debido a la tensión de enlace del grupo carbonilo doblemente conjugado.

2.3.- REDUCCION DE TIENIL PIRIDIL CETONA A TENILPIRIDINAS.

Esta reacción se ha llevado a cabo por el método de Wolff-Kishner, modificación de Huang-Minlon (57), es decir, formación de la hidrazona de la cetona y su posterior descomposición "in situ", en medio básico fuerte, a alta temperatura y en el seno de un disolvente polar e inerte; este es un procedimiento extensamente utilizado en síntesis orgánica. Los rendimientos en todos los casos han sido del orden del 50%, salvo en la obtención de la 2-(3-tenil)-3,4-dimetilpiridina (XIb) que ha sido del 17,5%.

La obtención de las 2-(2-tenil) piridinas (VI) se ha llevado a cabo por el método indicado, a temperaturas del orden de los 220°C (fig. nº 18).

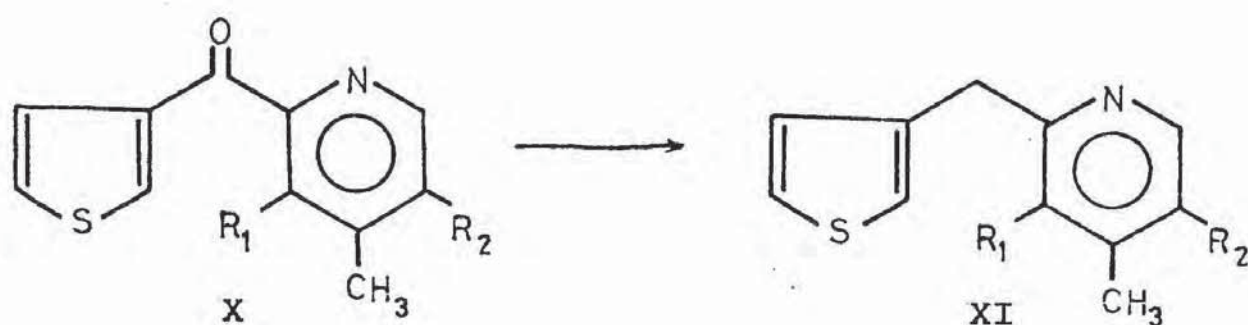


- a: $R_1 = R_2 = \text{H}$
 b: $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$
 c: $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$

Fig. nº 18

Estas sustancias, una vez purificadas por destilación a presión reducida y recristalización de sus hidroclo-
 ruros, se han caracterizado mediante su análisis elemental y es-
 pectros de RMN e IR. Los espectros de RMN de las bases en te-
 tracloruro de carbono (nº 1.6.1, 1.6.2, 1.6.3) muestran la
 banda correspondiente al metileno puente entre los anillos de
 piridina y tiofeno a 4,14 p.p.m. (VIa), 4,22 p.p.m. (VIb) y
 4,14 p.p.m. (VIc) en escala δ . En sus espectros de IR (nº
 2.6.1, 2.6.2, 2.6.3) se observa la desaparición de la banda
 de tensión de carbonilo presente en los compuestos V.

La reducción de 3-tenil-2-piridil cetonas (XI) ha
 presentado algunas diferencias a las correspondientes del
 grupo anterior (fig. nº 19).



- a: $R_1 = R_2 = H$
 b: $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$
 c: $R_1 = H$; $R_2 = CH_3$

Figura nº 19

La obtención de los compuestos XIa y XIc se ha realizado con rendimientos normales a temperaturas similares, si bien algo más bajas que las de los casos anteriores. En cambio, en la obtención de XIb a 220°C se produce la descomposición del producto. Repitiendo el proceso a 170°C se obtiene, además de XIb con rendimiento del 17,5% otro compuesto insoluble en benceno, caracterizado por sus datos espectroscópicos así como por el análisis elemental y datos espectroscópicos de la sal amónica obtenida por tratamiento de dicho producto con bromuro de metilo. El análisis elemental de una muestra analítica de dicha sal resultó ser el correspondiente a la fórmula empírica $C_{13}H_{18}Br N_3$. Como a continuación explicaremos, los datos obtenidos permiten postular para el subproducto que nos ocupa la estructura del 4-etil-3(5)-(3,4-

dimetil-2-piridil)-pirazol (XXV) (fig. nº 20).

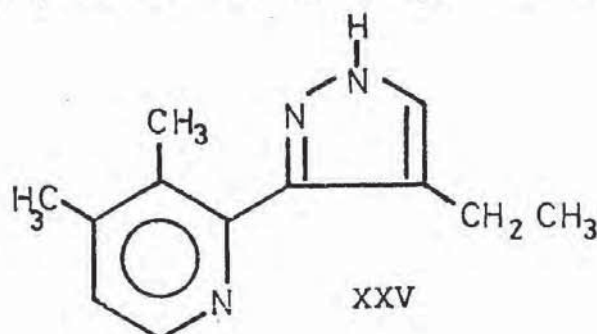


Figura nº 20

En efecto, el espectro de RMN de la base (nº 1.11.4), presenta todas las bandas que son de esperar para la estructura postulada y con las correspondientes integraciones correctas.

Así presenta a δ 1,03 p.p.m. y 2,41 p.p.m. los triplete y cuadruplete, respectivamente, del grupo etilo en posición 4 del pirazol; a 2,10 p.p.m. y 2,25 p.p.m. los dos singuletes de los metilos sobre el anillo piridínico; a 7,00 y 8,32 p.p.m. los dos dobletes correspondientes a los dos protones contiguos sobre el anillo de piridina y a 7,28 p.p.m. la banda del protón 5 (3) del pirazol. En la sal amónica (fig. nº 21) se observa la aparición (RMN nº 1.12.4) de la banda correspondiente a

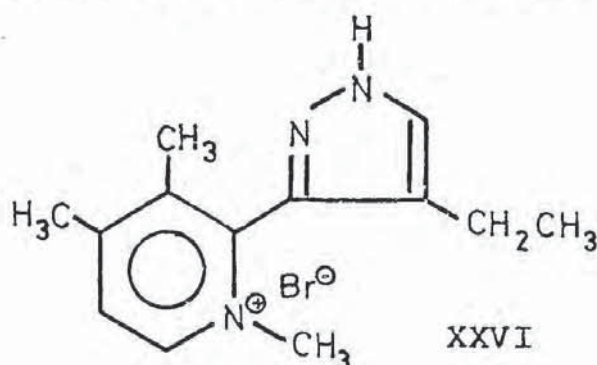
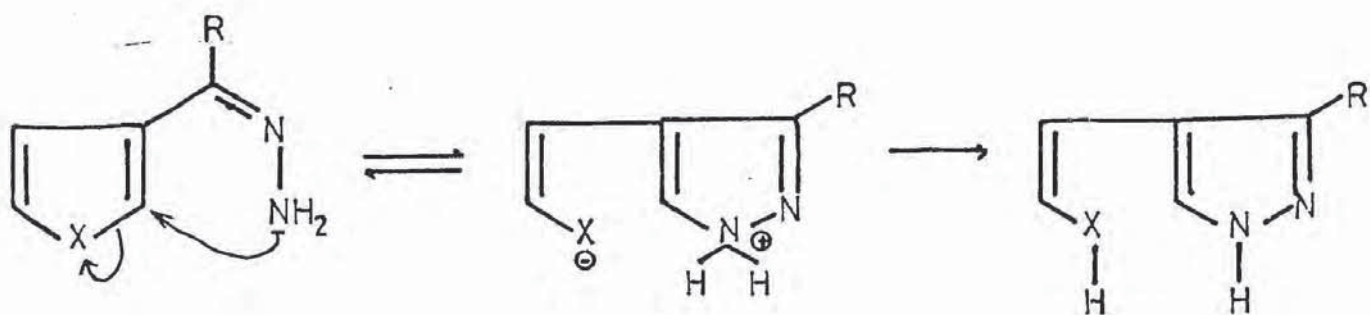


Figura nº 21

N-metilo a δ 4,12 p.p.m., así como el corrimiento a campos más bajos de todas las bandas que hemos atribuido a protones o metilos sobre la piridina; en el caso de los metilos, uno de ellos se desplaza mucho más que el otro, indicando que se encuentra en posición γ respecto al átomo de nitrógeno cuaternario de la sal de piridinio; en cambio, las bandas restantes practicamente no se desplazan; todo ésto indica que, como es de esperar, la cuaternización tiene lugar sobre el nitrógeno piridínico.

En la bibliografía se encuentran casos similares en que, al tratar en condiciones de reducción de Wolff-Kishner, diversos heterociclos pentagonales que poseen un grupo carbonilo en la posición β respecto al heteroátomo, se aísla un pirazol como hemos señalado en nuestro caso. Así ocurre en los casos del 2,5-difenil-3-benzoilfurano (69), 3-benzoilbenzo[b]tiofeno (70), 4,5-dimetil-3-acetilpirrol (71) y 3-acilindoles (72)(73).

El mecanismo podría generalizarse como sigue (fig. nº 21 bis):



$X = O, N-H, S.$

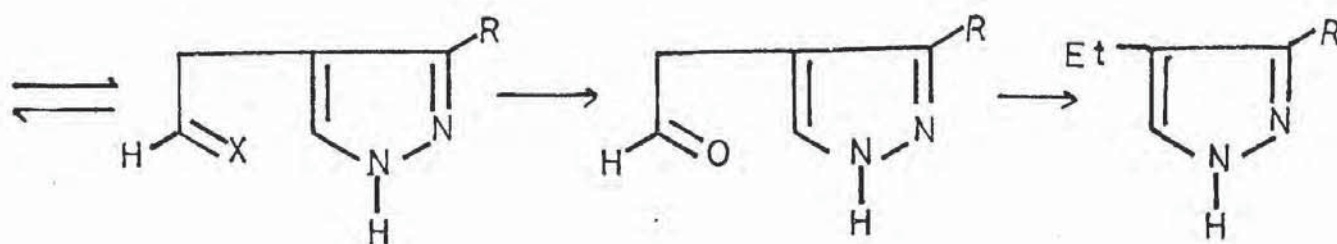


Figura nº 21 bis.

Es decir, una vez formada la hidrazona tiene lugar el ataque nucleófilo del grupo $-NH_2$ de dicha hidrazona sobre la posición contigua al heteroátomo, dando lugar al nuevo anillo de pirazol y a una forma enólica, enamínica o tioenólica según el heterociclo de partida; éstas evolucionan a carbonilo salvo que el anillo pentagonal esté condensado con otro que sea capaz de estabilizar los grupos en cuestión, obteniéndose los correspondientes fenoles, aminas o tiofenoles. En el caso que nos interesa, el grupo carbonilo (o tiocarbonílico) formado, se reduce a su vez gracias a la hidrazona en exceso presente en el medio de reacción, originando el grupo etilo sobre el carbono 4 del anillo de pirazol.

A lo que no hemos encontrado explicación es a que este fenómeno no ocurra, por lo menos en extensión apreciable en las reducciones de XIa y XIc; por otro lado, no hay que olvidar que el rendimiento en pirazol XXV es del 10%, es decir muy bajo, por lo que a poco que disminuya el rendimiento en dicho tipo de productos es muy probable que simplemente no haya sido detectado.

2.3.1.- INTENTO DE REDUCCION DE LA 3-TENIL 3,4-DIMETIL-2-PIRIDIL CETONA CON TOSILHIDRACINA Y BOROHRIDRURO SODICO.

Visto el bajo rendimiento de la reducción de Xb por el método de Wolff-Kishner, se intentó llevar a cabo dicha reducción por el procedimiento descrito por Caglioti (58), consistente en la formación de la tosilhidrazona y posterior tratamiento de ésta con borohidruro sódico.

En nuestro caso el producto obtenido no fue la tenil piridina esperada sino que en su lugar se aisló otro compuesto al que por sus espectros de RMN e IR (nº 1.11.5 y 2.11.5 resp.) puede asignársele la estructura XXVII (fig. nº 22) es decir, el 3-tenil 3,4-dimetil-2-piridil carbinol.

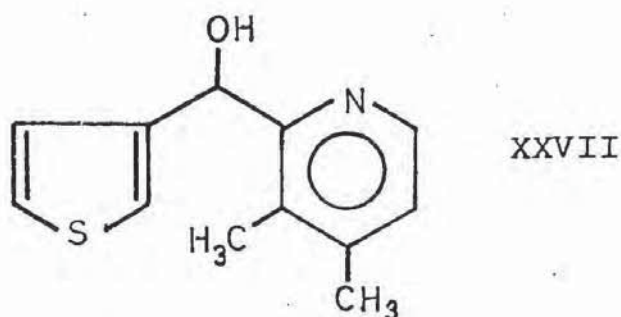


Figura nº 22

Su espectro de IR presenta una banda ancha centrada a 3.340 cm^{-1} debida a la tensión del enlace O-H del carbinol; el espectro de RMN presenta, además de la zona aromática similar a la de XIb y la banda de los metilos sobre la piridina, un singulete a $\delta\ 5,80\text{ p.p.m.}$ de integración correspondiente a un protón que se debe al que se encuentra sobre el mismo átomo

mo de carbono que el hidroxilo.

Este resultado supone que la tosilhidrazona no se ha formado. Posteriormente, en otros trabajos de este Departamento se ha observado que tampoco se forma la tosilhidrazona de la 2-furil 4-metil-2-piridil cetona, sustancia muy relacionada con las estudiadas por nosotros. La razón de este comportamiento se halla en estudio.

CAPITULO 3º

=====

OBTENCION DE TIENOMORFANOS A PARTIR DE TENILPIRIDINAS.

=====

3.1.- INTRODUCCION.

En el capítulo anterior explicábamos como transcurría el paso clave del esquema sintético seguido. En éste se desarrollan los pasos finales que nos llevan de las 2-tenilpiridinas a los tienomorfanos.

Dichos pasos sintéticos, que consisten en simples modificaciones del anillo de piridina, son:

- Introducción de un metilo sobre el nitrógeno piridínico, necesario desde el punto de vista sintético para llevar a cabo la reducción selectiva del anillo de piridina y desde el punto de vista farmacológico para conservar en dicho punto de la molécula la similitud con la de la morfina.

- Reducción selectiva del anillo de piridina a Δ^3 ó Δ^4 tetrahidropiridinas.

- Ciclación de dichas tetrahidropiridinas a tienomorfanos.

A diferencia de las etapas anteriores, los pasos restantes son idénticos a los del método descrito por Thyagarajan y May (19) representado en el esquema nº 1. La con-

Vergencia de ambos métodos tiene lugar al reducir nuestras cetonas a tenilpiridinas, sustancias correspondientes en nuestra vía sintética a las bencilpiridinas obtenidas por dichos autores a partir de los carbinoles resultantes de la condensación entre benzaldehidos sustituidos y 2-litiopiridinas. Debido a ésto el método operativo seguido es, salvo pequeños detalles, idéntico al descrito en el trabajo antes citado.

3.2.- CUATERNIZACION DE 2-TENILPIRIDINAS. OBTENCION DE HALUROS DE 2-TENIL-N-METILPIRIDINIO (VII y XII).

La reacción entre una amina terciaria y un haluro de alquilo proporciona, mediante una reacción de sustitución nucleófila, la correspondiente sal de amonio, proceso conocido por reacción de Menschutkin. En nuestro caso el átomo de nitrógeno a cuaternizar forma parte de un anillo de piridina, pero no por ello reacciona de modo diferente a las aminas terciarias típicas.

La reacción llevada a cabo la podemos representar como se indica en la figura nº 23:

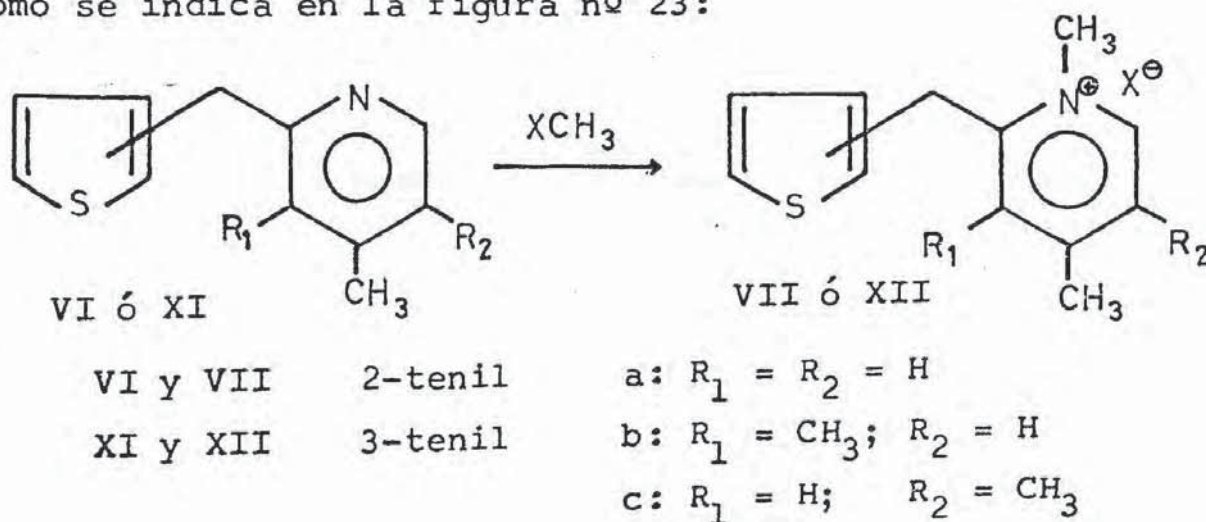


Figura nº 23

Los compuestos VIIb y VIIc se obtuvieron en forma de yoduro por reacción entre las correspondientes 2-tenilpiridinas (VIb y VIc) y yoduro de metilo en el seno de una mezcla de acetona y benceno a partes iguales a su temperatura de ebullición (59). Dichas sales amónicas se forman con elevados rendimientos y se separan fácilmente de la mezcla de reacción por filtración, pero ambas demostraron ser inestables al aire, convirtiéndose en pocos minutos en un aceite oscuro, hasta el extremo que VIIc resultó imposible de recristalizar, incluso en el caso de obtenerla y manipularla en atmósfera inerte y en la oscuridad. La razón de dicha inestabilidad se encuentra en la muy fácil oxidación del anión yoduro a yodo por la acción de la luz y del oxígeno atmosférico. Por este motivo todas las restantes sales amónicas se prepararon en forma de bromuro, por la acción del bromuro de metilo. Los bromuros de 2-tenil-N-metilpiridinio mostraron ser de elevada pureza y gran estabilidad.

Salvo VIIc, todas las sales amónicas en cuestión se han caracterizado por su análisis elemental y todas, sin excepción, por sus datos espectroscópicos. Todos los espectros de RMN (n^{OS} 1.7.1., 1.7.2, 1.7.3, 1.12.1, 1.12.2 y 1.12.3) de estas sustancias muestran la banda correspondiente al N-metilo alrededor de 4,5 p.p.m. en escala δ (tabla nº 4).

Tabla nº 4

Desplazamiento químico del N-metilo de los haluros 2-tenil-N-metilpiridinio (escala δ , CDCl_3).

<u>Sustancia</u>	<u>δ (ppm)</u>	<u>Sustancia</u>	<u>δ (ppm)</u>
VIIa	4,57	XIIa	4,55
VIIb	4,48	XIIb	4,48
VIIc	4,49	XIIc	4,36

3.3.- OBTENCION DE 2-TENILTETRAHIDROPIRIDINAS PRECURSORAS DE LOS TIENOMORFANOS.

En el trabajo repetidamente citado (19) se encuentra descrita la reducción con borohidruro sódico de sales de 2-bencil-N-metilpiridinio, obteniéndose las tetrahidropiridinas que por ciclación dan lugar a benzomorfanos. Igualmente en nuestro Departamento se tiene experiencia en reacciones del tipo que nos ocupa (20).

En general, siempre que la sal de piridinio a reducir está sustituida en posición 4 se obtienen Δ^3 ó Δ^4 -tetrahidropiridinas, dependiendo la posición del doble enlace final de las del resto de los sustituyentes sobre el anillo piridínico. El proceso que nos ocupa es, en esencia, el representado en la figura nº 24.

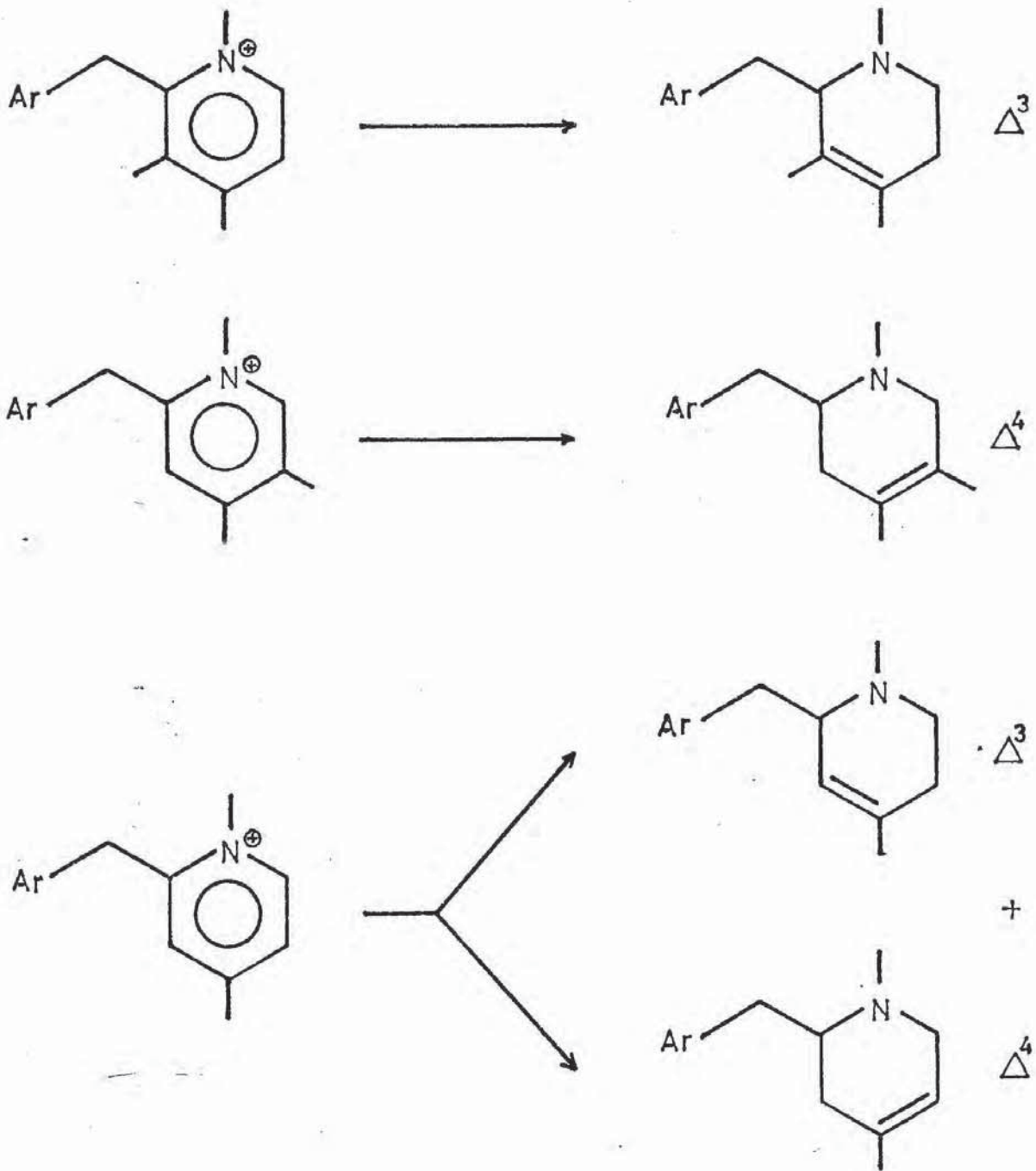


Figura nº 24

En la literatura se encuentran descritos los casos en que Ar es un radical fenilo; en nuestro caso se trata de

2-tenilo y 3-tenilo.

Como se aprecia en la figura anterior, cuando ello es posible, se obtiene unicamente la tetrahidropiridina (Δ^3 ó Δ^4) con el doble enlace tetrasustituído; en cambio, cuando partimos de sales amónicas del tipo de nuestras VIIa y XIIa se obtiene una mezcla de las dos posibles tetrahidropiridinas (fig. nº 25).

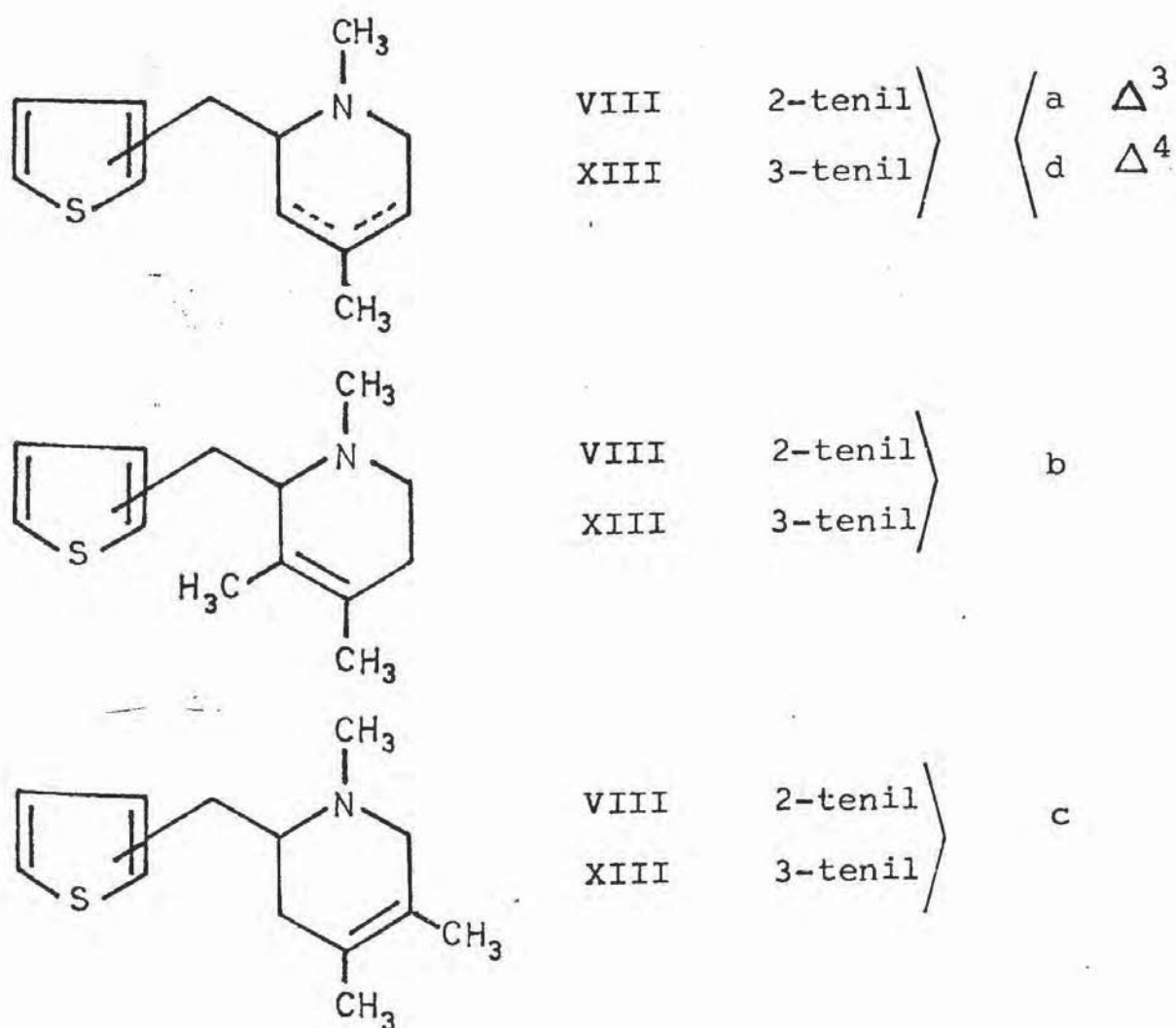


Figura nº 25

Al estudiar dicha mezcla por cromatografía de gases se observa que en ambos casos (VIII y XIII) predomina el producto al que por estudio de su espectro de RMN se le asignó la estructura Δ^4 . Las proporciones relativas Δ^4 / Δ^3 calculadas por cromatografía de gases son 7/3 en el caso de la reducción de VIIa y 15/3 en el de XIIa. En cambio si lo que se reduce es una dihidropiridina procedente de la reacción de un magnesiano bencílico sobre una sal de 1,4-dimetilpiridinio (60) procedimiento de Grewe también se obtiene una mezcla de tetrahidropiridina, pero predominando el isómero Δ^3 .

Pocas líneas más arriba hemos indicado que la asignación de la posición del doble enlace en las tetrahidropiridinas que estamos estudiando se ha hecho en base a sus espectros de RMN. Dos son los criterios seguidos para dicha asignación: uno propuesto por May y miembros de su equipo (61) y otro desarrollado por miembros de nuestro Departamento (62).

El primero de dichos criterios consiste en la comparación de los desplazamientos químicos correspondientes al protón olefínico y al metileno alílico (fig. nº 26) de las dos posibles tetrahidropiridinas isómeras.

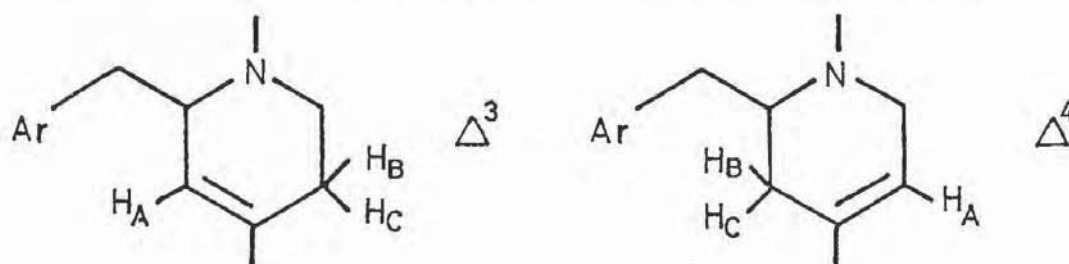


Figura nº 26

Así, en los isómeros Δ^3 la señal correspondiente a H_A sale a campos más altos que en los Δ^4 debido al efecto de anisotropía del anillo aromático, que por razones de proximidad espacial afecta a dicho protón en el 1er. caso y no en el 2º. Analogamente, la señal debida al metileno alílico del isómero Δ^4 sufre un corrimiento en el mismo sentido por las mismas razones (Tabla nº 6).

Tabla nº 6

Desplazamiento químico (δ , ppm) del protón olefínico de distintas tetrahidropiridinas isómeras en $CDCl_3$.

VIIIa	Δ^3	5,27	XIIIa	Δ^3	5,17
VIIIId	Δ^4	5,37	XIIIId	Δ^4	5,37

La señal correspondiente al metileno alílico es difícil de observar en el espectro dado que está unida a un centro quiral por lo que la multiplicidad de su señal es elevada y sólo se aprecia una banda ancha y baja, solapada con otras.

Este criterio ha podido ser aplicado debido a que en nuestro Departamento se trabaja en la obtención de estas tetrahidropiridinas por otro procedimiento mediante el cual el producto predominante es la Δ^3 . Por cristalización de los hidroccloruros de la mezcla de Δ^3 y Δ^4 en acetona anhidra se obtiene siempre el hidroccloruro del compuesto mayoritario. En nuestro caso el isómero Δ^4 , mientras que por el método de Grewe el isómero Δ^3 (60). De esta manera dispo

nemos de ambos isómeros para poder comparar sus espectros de RMN. El hecho de precisar ambos isómeros para poder asignar sus estructuras es un serio inconveniente del criterio de May.

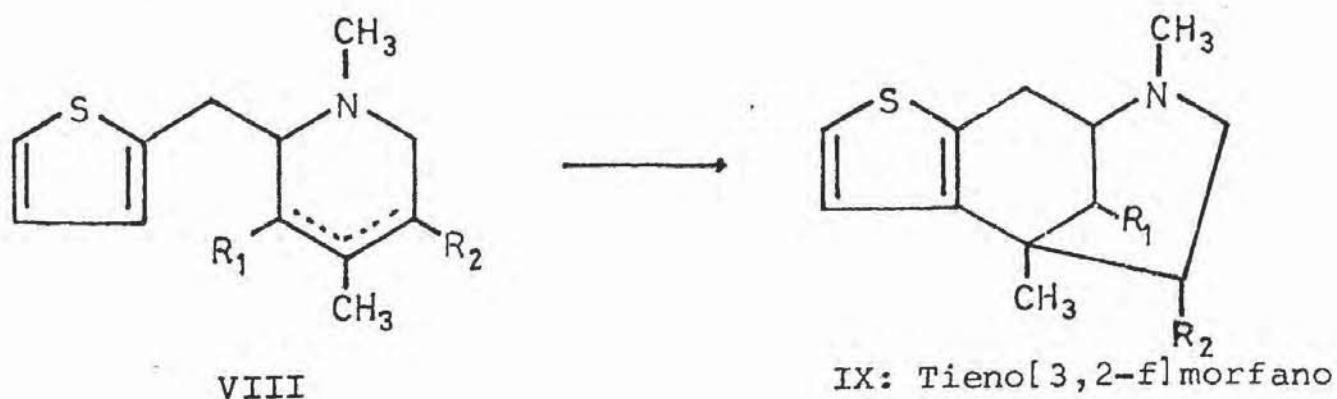
Ya hemos indicado que en nuestro Departamento se ha puesto a punto otro criterio que, como ventaja fundamental, permite hacer la asignación de cada posible tetrahidropiridina disponiendo únicamente de un isómero (62). Así, al registrar el espectro de RMN de los hidroccloruros de las tetrahidropiridinas VIIIb y XIIIb en CDCl_3 (ambas necesariamente Δ^3) se observa que la banda correspondiente al N-metilo aparece en forma de doblete; el mismo espectro en D_2O da lugar a una banda única correspondiente a dicho metilo. En cambio si las sustancias estudiadas son los hidroccloruros de VIIIc y XIIIc dicha banda aparece en forma de tripléte (en realidad de doblete parcialmente solapado) en CDCl_3 y de doblete en D_2O . Este fenómeno se atribuye a la creación de un nuevo centro quiral sobre la molécula en el hidroccloruro, es decir, el átomo de nitrógeno cuaternario, y a la formación de una pareja de epímeros debido a dicho centro. En el caso de los isómeros Δ^3 uno de ellos es más estable, aquel que tiene el grupo metilo alílico en posición axial, por lo que el N-CH_3 aparece en forma de doblete debido a su acoplamiento con el protón sobre el nitrógeno del hidroccloruro; el mismo espectro en D_2O , debido a la rapidez del intercambio protón del hidroccloruro/deuterio del medio sólo

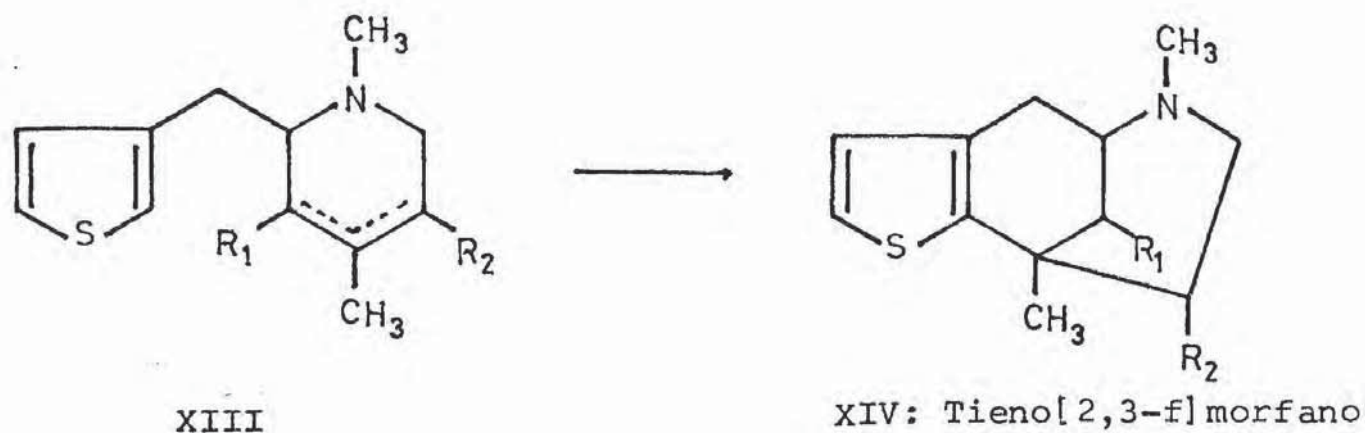
se aprecia un singulete. En cambio, si el isómero es el Δ^4 al no tener ningún grupo voluminoso en posición alílica da lugar a que los dos epímeros presenten similar estabilidad, es decir, se observan dos dobletes en CDCl_3 y dos singuletes en D_2O . Aplicando este criterio al caso de tetrahidropiridinas Δ^3 ó Δ^4 no tetrasustituídas y de estructura ya asignada mediante el criterio de May se observa que dicho fenómeno es generalizable, permitiendo así disponer de otro método de asignación de la posición del doble enlace en Δ^3 ó Δ^4 -tetrahidropiridinas con un sustituyente voluminoso en 2.

Además del estudio de estas sustancias por RMN todas ellas se han caracterizado por su análisis elemental.

3.4.- CICLACION DE 2-TENILTETRAHIDROPIRIDINAS. OBTENCION DE TIENO [3,2-f] MORFANOS Y DE TIENO [2,3-f] MORFANOS.

Las 2-teniltetrahidropiridinas estudiadas en el apartado anterior son precursores de los tienomorfanos cuya síntesis nos hemos propuesto (fig. nº 27).





- a: $R_1 = R_2 = H$
 b: $R_1 = CH_3; R_2 = H$
 c: $R_1 = H; R_2 = CH_3$

Figura nº 27

La reacción de ciclación de las tetrahidropiridinas VIII y XIII puede llevarse a cabo con catalizadores ácidos, ya sean protónicos (HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 , H_3PO_4 , P.P.A., etc) o de Lewis ($AlCl_3$, $AlBr_3$, etc...) y el proceso es una reacción de sustitución electrófila sobre el anillo tiofénico.

En la abundante bibliografía sobre la síntesis de benzomorfanos se encuentran descritos procesos similares con gran número de catalizadores. El interés en utilizar diversos agentes ciclantes reside, fundamentalmente, en estudiar como influye sobre la estereoquímica del producto final el catalizador empleado. Con todo, dicho estudio rebasa los límites de nuestro trabajo, por lo que nos hemos circunscrito a la utilización de ácido bromhídrico al 48% a 130-135°C de temperatura (63) como único agente ciclante en los seis casos estu-

diados por nosotros.

Los tienomorfanos así obtenidos se han caracterizado por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

Los espectros de RMN de todos los tienomorfanos presentan dos dobletes en la zona aromática, indicando un sistema AX formado por los dos protones del anillo de tiofeno y un singulete aproximadamente a δ 1,3 p.p.m. debido al metilo en posición 5, presente en todos los casos. En los tienomorfanos IXb y XIV existe otro metilo en posición 9 que aparece en forma de doblete a δ 0,8 p.p.m. aproximadamente, indicando que se trata del isómero α , es decir, áquel que tiene los metilos en 5 y 9 en cis, o dicho de otro modo, el isómero más parecido desde el punto de vista estéreo a la morfina, estructura de la cual derivan por simplificación estos nuevos compuestos (fig. nº 28). Los isómeros α son los que se obtienen siempre de manera predominante en la serie de los benzomorfanos por ciclación con HBr, mediante un proceso de trans-adición al doble enlace de la tetrahidropiridina.

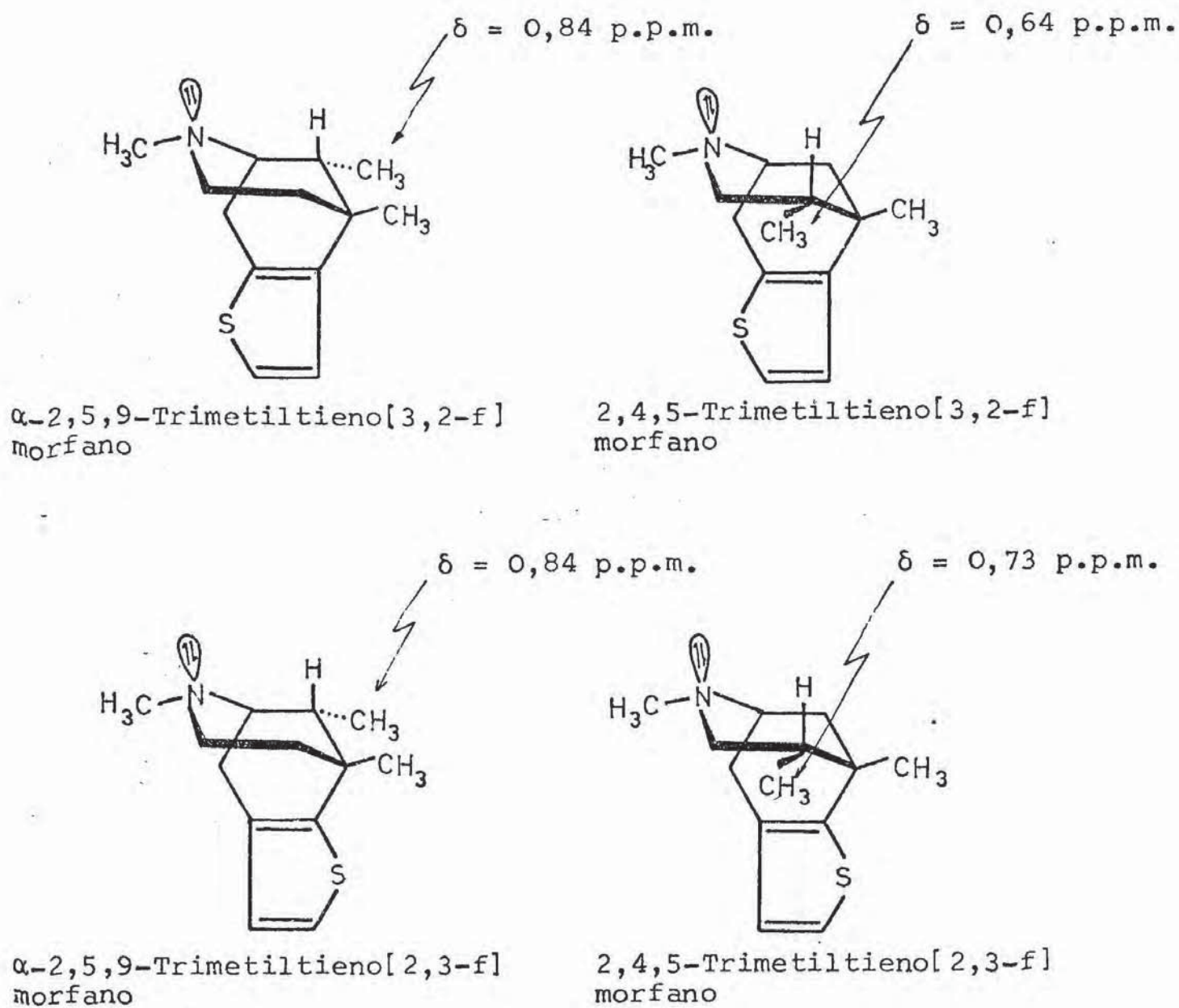


Figura nº 28

Los tienomorfanos IXc y XIVc poseen un metilo en la posición 4. El doblete debido a este metilo aparece aproximadamente a δ 0,6, indicando que se trata de diastereoisó-

meros con dicho metilo en posición ecuatorial, única que explica el apantallamiento de aquel por incidir sobre la zona diamagnética inducida por el anillo aromático. Estos resultados son similares a los obtenidos por ciclación con ácido bromhídrico en la serie de los 6,7-benzomorfanos (64) (65).

3.5.- CRITICA DEL METODO SEGUIDO.

Como ya hemos indicado en el objeto del presente trabajo nuestra intención ha sido poner a punto un método nuevo y de validez general tanto para la serie de los benzomorfanos como de los heteromorfanos, es decir, sea cual sea el anillo aromático condensado con el morfano. Creemos haber logrado nuestro propósito.

Hemos de reconocer que el método tradicional de Grewe es, todavía, el que proporciona mayores rendimientos globales, especialmente debido a los pocos pasos que exige su realización, pero presenta numerosos inconvenientes en el caso de los heteromorfanos debido a las dificultades que aparecen en la preparación y manipulación de magnesianos de tipo bencílico sobre heterociclos; con todo, dicho método ha sido empleado en la síntesis de tienomorfanos (11), (66), en particular los que en nuestro trabajo aparecen nombrados como IXa, IXb, XIVa y XIVb. En cambio, dicho método no permite la obtención de los IXc y XIVc.

Igualmente opinamos que nuestro método supera al descrito por Thyagarajan y May (19) especialmente por la poca rentable preparación de las 2-litio piridinas que dicho método precisa, por las dificultades que aparecen en la reducción de los carbinoles que se forman en el paso clave de dicho esquema (67), así como por los muy bajos rendimientos en los carbinoles de condensación obtenidos al aplicar esta vía sintética a la preparación de furomorfanos, estudiados en nuestro Departamento (68).

Desde este punto de vista creemos que el método descrito a lo largo de este trabajo es una modesta contribución al problema que actualmente representa la síntesis de sustancias estructuralmente relacionadas con la morfina, en el marco del intenso esfuerzo que hoy día se realiza en todo el mundo para determinar el modo de actuación de los opiáceos, tanto como analgésicos como en sus numerosos y peligrosos efectos secundarios.

PARTE EXPERIMENTAL

=====

=====

4.1.- DATOS GENERALES.

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Büchi y no se han corregido. Los espectros de resonancia magnética nuclear de las sustancias obtenidas se han registrado en un aparato Perkin-Elmer, modelo R-12-A, con una frecuencia de trabajo de 60 Mhz, utilizando TMS como patrón interno, dando a su señal el valor δ 0,00 p.p.m.; el disolvente empleado ha sido deuterocloroformo, salvo que se indique lo contrario. Los espectros de absorción infrarroja se han realizado con un aparato Perkin-Elmer, modelo 457, indicándose en cada caso las condiciones de realización. El estudio de las tetrahidropiridinas VIIIa, VIIIId, XIIIa y XIIIId por cromatografía de gases se ha llevado a cabo con un cromatógrafo Carlo Erba, Fractovap, modelo GT, provisto de un detector de ionización de llama; se ha utilizado una columna de vidrio de 2 m de longitud y 4 mm de diámetro, empaquetada con Chromosorb P silanizado de 80-100 mesh con un 6% de XE-60. Los análisis elementales han sido realizados en el Instituto de Química Orgánica de Barcelona, Patronato "Juan de la Cierva", del C.S.I.C. Todos los hidrocloruros y sales amónicas se han recristalizado de disolventes anhidros.

4.2.- OBTENCION DE 2-CIANO-3,4-DIMETILPIRIDINA (IVb) Y 2-CIANO-4,5-DIMETILPIRIDINA (IVc).

A 123 gr (1,0 mol) de N-óxido de 3,4-lutidina se añaden 126 gr (1,0 mol) de sulfato de metilo gota a gota, agitando enérgicamente y manteniendo la temperatura entre 80 y 90°C. Completada la adición se calienta durante 4 horas a 100°C. El metilsulfato de 1-metoxi-3,4-dimetilpiridinio así obtenido se disuelve en 250 ml de agua y se añade lentamente a una disolución de 120 gr (3,5 moles) de cianuro sódico y 570 ml de agua, previamente enfriada a 0-5°C y agitada bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla resultante se agita durante 24 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y tras ello se extrae con cloroformo. El extracto se seca con sulfato sódico anhidro, se elimina el disolvente y el aceite resultante se filtra a través de una columna de gel de sílice con benceno como eluyente, rindiendo una mezcla de IVb y IVc. Por enfriamiento de dicha mezcla se separan varias fracciones de 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (IVc).

Una muestra analítica de IVc se recristalizó de acetona y dió un punto de fusión de 77-78°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.4.3: 2,32 (s, 6, C₄ - CH₃ y C₅ - CH₃); 7,45 (s, 1, C₃ - H); 8,41 (s, 1, C₆ - H).

IR nº 2.4.3: KBr, $\nu_{C\equiv N}$ 2.220 cm⁻¹.

Análisis elemental:Calculado para $C_8H_8N_2$:

C: 72,70 ; H: 6,10 ; N: 21,20.

Hallado:

C: 72,61 ; H: 6,17 ; N: 20,93.

La mezcla residual, muy enriquecida en IVb, se convierte en su hidrocioruro y este se recristaliza de acetona proporcionando el hidrocioruro de 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (IVb) de punto de fusión 160-162°C.

Liberada una muestra de IVb de su hidrocioruro se sublima a 40°C y 0,1 mm de Hg resultando IVb de extraordinaria pureza. Punto de fusión: 46-47°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.4.2. : 2,37 (s, 3, $C_4 - CH_3$) ; 2,50 (s, 3, $C_3 - CH_3$) ; 7,32 (d, 1, $C_5 - H$) ; 8,43 (d, 1, $C_6 - H$).

IR nº 2.4.2: líquido puro entre NaCl: $\nu_{C\equiv N}$ 2,220 cm^{-1}

Análisis elemental:Calculado para $C_8H_8N_2$:

C: 72,70 ; H: 6,10 ; N: 21,20.

Hallado:

C: 72,99 ; H: 6,20 ; N: 21,15.

El proceso se reitera varias veces y se obtienen 26 gr de IVb, 22,5 gr de IVc y 9 gr de mezcla de ambos isómeros. Rendimiento: 19,7% en IVb, 17% en IVc puros; 43,5% global.

La 2-ciano-4-metilpiridina ya se encuentra descrita en la bibliografía (21).

4.3.- DESARROLLO EXPERIMENTAL DEL ESQUEMA nº 2-B.

4.3.1.- 2-TIENIL 2-PIRIDIL CETONAS. (V).

Sobre una disolución de 0,38 moles de tiofeno en 85 ml de éter etílico rigurosamente anhidro, mantenida a una temperatura comprendida entre -5 y -10°C, se añaden gota a gota 460 ml de una disolución etérea de n-butil-litio 0,83 N recientemente preparada. Tras la adición se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se hierve a reflujo durante 30 m. Transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción a -10°C y se añaden lentamente 0,26 moles de cianopiridina IV, disueltos en benceno anhidro. La disolución resultante se hierve a reflujo 30 m., tras lo cual se lleva a pH ácido con 250 ml de ácido clorhídrico al 30% y se elimina por destilación todo lo que hierve por debajo de 100°C. La mezcla de reacción que resulta se hierve a reflujo durante 1 hora, se basifica con hidróxido sódico al 40% y se extrae con éter. La capa orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida y rinde un residuo que corresponde a la cetona esperada V.

4.3.1.1.- 2-Tienil 4-metil-2-piridil cetona (Va).

Este compuesto se obtiene con un rendimiento del 70%, a partir de IVa, por destilación del crudo de reacción; su punto de ebullición es de 107-115°C a 0,7 mm Hg. Una mues

tra analítica recristalizada de metanol funde a 61-61,5°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.5.1: 2,41 (s, 3, CH₃) ; 7,10 - 7,33 (m, 2, C₄ - H tiofeno y C₅ - H piridina) ; 7,72 (d, 1, C₅ - H tiofeno) ; 7,99 (s, 1, C₃ - H piridina) ; 8,37 (d, 1, C₃ - H tiofeno) ; 8,58 (d, 1, C₆ - H piridina).

IR nº 2.5.1: KBr, $\nu_{C=O}$ 1.630 cm⁻¹.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₁H₉NOS:

C: 65,02 ; H: 4,46 ; N: 6,89 ; S: 15,74.

Hallado:

C: 65,01 ; H: 4,48 ; N: 6,91 ; S: 15,76.

4.3.1.2.- 2-Tienil 3,4-dimetil-2-piridil cetona (Vb).

Al igual que el anterior, este compuesto se obtiene por destilación del crudo de reacción, recogién dose la fracción que destila a 125-140°C a 0,8 mm Hg. El rendimiento es del 73% a partir de IVb. De una muestra analítica se precipitó su hidroc loruro y se recristalizó de acetona, dando un producto de punto de fusión 162-164°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.5.2: 2,33 (s, 6, C₃ - CH₃ y C₄ - CH₃) ; 7,0 - 7,32 (m, 2, C₅ - H piridina y C₄ - H tiofeno) ; 7,67 (d, 2, C₃ - H y C₅ - H tiofeno) ; 8,35 (d, 1, C₆ - H).

IR nº 2.5.2: CHCl₃, $\nu_{C=O}$ 1.645 cm⁻¹.

Análisis elemental:Calculado para $C_{12}H_{12}ClNOS$:

C: 56,80 ; H: 4,76 ; N: 5,51 ; S: 12,63 ; Cl: 13,97.

Hallado:

C: 56,72 ; H: 4,78 ; N: 5,52 ; S: 12,69 ; Cl: 14,27.

4.3.1.3.- 2-Tienil 4,5-dimetil-2-piridil cetona (Vc).

Este compuesto se obtiene con un rendimiento del 90% y, en contra de lo que ocurre con los otros compuestos, se purifica por recristalización del crudo de reacción de acetona. Una muestra analítica se destiló, recogándose la fracción que lo hace a 150-162°C a 0,6 mm Hg, resultando ser un sólido de punto de fusión 101-103°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.5.3: 2,32 (s, 6, $C_4 - CH_3$ y $C_5 - CH_3$) ;
7,08 (dd, 1, $C_4 - H$) ; 7,60 (dd, 1, $C_3 - H$) ; 7,90
(s, 1, $C_3 - H$ piridina) ; 8,29 - 8,42 (m, 2, $C_6 - H$ y
 $C_3 - H$).

IR nº 2.5.3: $CHCl_3$, $\nu_{C=O}$ 1.640 cm^{-1} .Análisis elemental:Calculado para $C_{12}H_{11}NOS$:

C: 66,35 ; H: 5,10 ; N: 6,45 ; S: 14,75.

Hallado:

C: 66,31 ; H: 5,11 ; N: 6,24 ; S: 14,31.

4.3.2.- 2-(2-TENIL) PIRIDINAS (VI).

En 250 ml de dietilenglicol se disuelven 34,8 gr de hidróxido potásico calentando a 140°C. A esta disolución se añaden de una vez 0,17 moles de V y 27,8 gr de hidrato de hidracina al 85%. La mezcla resultante se hierve durante 1 hora, tras lo cual se elimina por destilación todo lo que hierve por debajo de 220°C. La disolución resultante se hierve por espacio de 4 horas. Transcurridas estas la mezcla de reacción se vierte sobre 200 gr de hielo y se extrae varias veces con éter. La capa etérea se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente. En todos los casos el residuo se destila a vacío rindiendo las tenilpiridinas (VI) con rendimientos comprendidos entre el 50 y el 55%. Los productos aceitosos así obtenidos se convirtieron en sus hidroccloruros, siendo caracterizados como tales.

4.3.2.1.- Hidroccloruro de 2-(2-tenil)-4-metilpiridina (VIa).

Punto de fusión de una muestra recristalizada de acetona: 140-141°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.6.1: Base, CCl₄, 2,11 (s, 3, CH₃) ; 4,14 (s, 2, CH₂) ; 6,69-7,01 (m, 5, C₃ - H, C₅ - H y tiofeno) ; 8,22 (d, 1, C₆ - H).

IR nº 2.6.1: Base, NaCl.

Análisis elemental:Calculado para $C_{11}H_{12}ClNS$:

C: 58,53 ; H: 5,36 ; N: 6,20 ; S: 14,20 ; Cl: 15,70.

Hallado:

C: 58,61 ; H: 5,42 ; N: 6,21 ; S: 13,86 ; Cl: 15,60.

4.3.2.2.- Hidrocloruro de 2-(2-tenil)-3,4-dimetilpiridina (VIb).

Punto de fusión de una muestra recristalizada de acetona: 181-183°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.6.2: Base, CCl_4 : 2,16 (s, 6, $C_3 - CH_3$ y $C_4 - CH_3$) ; 4,22 (s, 2, CH_2) ; 6,61 - 7,00 (m, 4, tiofeno y $C_5 - H$) ; 8,11 (d, 1, $C_6 - H$).

IR nº 2.6.2: Base, $CHCl_3$.

Análisis elemental:Calculado para $C_{12}H_{14}ClNS$:

C: 60,11 ; H: 5,89 ; N: 5,85 ; S: 13,37 ; Cl: 14,79

Hallado:

C: 59,90 ; H: 6,00 ; N: 6,13 ; S: 13,40 ; Cl: 14,81

4.3.2.3.- Hidrocloruro de 2-(2-tenil)-4,5-dimetilpiridina (VIc).

Punto de fusión de una muestra analítica recristalizada de acetona/metanol: 142-144°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.6.3: Base, CCl_4 , 2,12 (s, 6, $\text{C}_3 - \text{CH}_3$ y $\text{C}_4 - \text{CH}_3$) ; 4,14 (s, 2, CH_2) ; 6,77 - 7,07 (m, 4, tiofeno y $\text{C}_3 - \text{H}$) ; 8,14 (s, 1, $\text{C}_6 - \text{H}$).

IR nº 2.6.3: Base, CHCl_3 .

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNS}$:

C: 60,11 ; H: 5,89 ; N: 5,81 ; S: 13,37 ; Cl: 14,79.

Hallado:

C: 60,22 ; H: 5,95 ; N: 5,90 ; S: 13,46 ; Cl: 14,80.

4.3.3.- HALUROS DE 2-TENIL-1-METILPIRIDINIO (VII).

4.3.3.1.- Bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio (VIIa).

Sobre una disolución de 30,1 gr de VIa disueltos en 160 ml de una mezcla de acetona/benceno en proporción 3/1 y mantenida a -10°C , se hace pasar un exceso (60 gr) de bromuro de metilo. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se hierve a reflujo durante 4 horas, proporcionando VIIa con 66% de rendimiento. Una muestra analítica recristalizada de acetona/metanol funde a $214-215^\circ\text{C}$.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.7.1: 2,55 (s, 3, $\text{C} - \text{CH}_3$) ; 4,57 (s, 3, $\text{N} - \text{CH}_3$) ; 4,92 (s, 2, CH_2) ; 6,90 - 7,38 (m, 3, tiofeno) ; 7,58 - 7,74 (m, $\text{C}_3 - \text{H}$ y $\text{C}_5 - \text{H}$) ; 9,45 (d, 2, $\text{C}_6 - \text{H}$).

IR nº 2.7.1: KBr.

Análisis elemental:Calculado para $C_{12}H_{14}BrNS$:

C: 50,70 ; H: 4,96 ; N: 4,92 ; Br: 28,11.

Hallado:

C: 50,59 ; H: 5,12 ; N: 4,89 ; Br: 28,22.

4.3.3.2.- Yoduro de 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio (VIIf).

Sobre una disolución de 7 gr de tenilpiridina VIIf en 10 ml de acetona, se añaden gota a gota y agitando 2,1 ml de yoduro de metilo disueltos en 10 ml de benceno. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se hierve a reflujo durante 4 horas. Transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción con hielo, precipitando la sal amónica con un rendimiento del 65%. Una muestra analítica se recristalizó de acetona rindiendo un sólido de punto de fusión 149-150°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.7.2: 2,50 (s, 3, CH_3) ; 2,59 (s, 3, CH_3) ; 4,48 (s, 3, N - CH_3) ; 4,81 (s, 2, CH_2) ; 6,73 - 7,32 (m, 3, tiofeno) ; 7,79 (d, 1, C_5 - H) ; 9,18 (d, 1, C_6 - H).

IR nº 2.7.2: KBr.

Análisis elemental:Calculado para $C_{13}H_{16}INS$:

C: 45,23 ; H: 4,67 ; N: 4,06 ; S: 9,28 ; I: 36,76.

Hallado:

C: 45,24 ; H: 4,91 ; N: 4,14 ; S: 9,36 ; I: 36,81.

4.3.3.3.- Yoduro de 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetilpiridinio (VIIc).

Este compuesto se obtiene con un 90% de rendimiento por el mismo procedimiento que VIIb. Su punto de fusión recién obtenido es de 159-161°C. Su inestabilidad al aire impide su posterior purificación y análisis elemental.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.7.3: 2,45 (s, 6, C₄ - CH₃ y C₅ - CH₃) ; 4,49 (s, 3, N - CH₃) ; 4,85 (s, 2, CH₂) ; 6,96 - 7,34 (m, 3, tiofeno) ; 7,61 (s, 1, C₃ - H) ; 9,34 (s, 1, C₆ - H).

IR nº 2.7.3: KBr.

Análisis elemental:

Como ya se ha indicado ha sido imposible realizarlo.

4.3.4.- 2-(2-TENIL)TETRAHIDROPIRIDINAS (VIII).

A una disolución de 0,06 moles de VII en 120 ml de metanol enfriada a 0°C se añade agitando vigorosamente y en pequeñas porciones 0,12 moles de borohidruro sódico. La mezcla se hierve enérgicamente durante 6 horas, tras lo cual se enfría, se añade agua fría y se extrae con éter. La capa etérea se seca, se elimina el disolvente, obteniéndose un aceite que se purifica por destilación a vacío.

4.3.4.1.- Hidrocloreuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (VIIIId).

La reducción de VIIa proporciona, tras recoger la fracción que destila a 110-135°C y 0,5 mm Hg, una mezcla de dos componentes: 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (VIIIId) y 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (VIIIa) en relación 7:3 determinada por cromatografía de gases. Dicha mezcla se convierte en su hidrocloreuro y se recristaliza de acetona. De dicha disolución acetónica precipita el hidrocloreuro de VIIIId, de punto de fusión 137-139°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.8.4: Base, 1,64 (s, 3, C - CH₃) ; 2,41 (s, 3, N - CH₃) ; 5,37 (ancha, 1, =CH) ; 6,74 - 7,22 (m, 3, tiofeno).

IR nº 2.8.4: Hidrocloreuro, KBr.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₂H₁₈ClNS:

C: 59,11 ; H: 7,44 ; N: 5,74.

Hallado:

C: 58,90 ; H: 7,57 ; N: 5,50.

4.3.4.1. bis.- Hidrocloruro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (VIIIa).

La disolución acetónica que ya ha proporcionado VIIIId se concentra y rinde una pequeña cantidad de hidrocloruro de VIIIa de punto de fusión 108-109°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.8.1: Base, 1,66 (s, 3, C - CH₃) ; 2,42 (s, 3, N - CH₃) ; 5,27 (ancha, 1, =C-H) ; 6,83 - 7,20 (m, 3, tiofeno).

IR nº 2.8.1: Hidrocloruro, KBr.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₂H₁₈ClNS. 1/2 H₂O:

C: 57,24 ; H: 7,57 ; N: 5,54 ; Cl: 14,04.

Hallado:

C: 57,34 ; H: 7,57 ; N: 5,56 ; Cl: 14,05.

4.3.4.2.- 2-(2-Tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (VIIIb).

Este compuesto se obtiene por destilación a 80-87°C y 0,07 mm Hg con un rendimiento del 35%. Se caracterizó en forma de su hidrocloruro de punto de fusión 120-122°C, recristalizado de acetona/éter.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.8.2: Base, 1,59 (s, 6, C₃ - CH₃ y C₄ - CH₃);
2,39 (s, 3, N - CH₃) ; 6,78 - 7,10 (m, 3, tiofeno).

IR nº 2.8.2: Hidrocloruro, KBr.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₃H₂₀ClNS:

C: 60,57 ; H: 7,81 ; N: 5,43 ; S: 12,45 ; Cl: 13,75.

Hallado:

C: 60,93 ; H: 8,04 ; N: 5,51 ; S: 12,05 ; Cl: 14,12.

4.3.4.3.- 2-(2-Tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropi-
ridina (VIIIc).

Al igual que VIIIb este compuesto se obtiene del
crudo de reacción por destilación a 0,15 mm Hg y a 100-104°C.
Su hidrocloruro, recristalizado de acetona/etanol absoluto,
funde a 134-135°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.8.3: Base, 1,58 (s, 6, C₄ - CH₃ y C₅ - CH₃) ;
2,41 (s, 3, N - CH₃) ; 6,73 - 7,26 (m, 3, tiofeno).

IR nº 2.8.3: Hidrocloruro, KBr.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₃H₂₀ClNS:

C: 60,57 ; H: 7,81 ; N: 5,43 ; S: 12,45 ; Cl: 13,75

Hallado:

C: 60,28 ; H: 7,78 ; N: 5,41 ; S: 12,27 ; Cl: 13,78.

4.3.5.- TIENO [3,2-f]MORFANOS (IX).

Se disuelven 5 gr de VIII en 60 ml de disolución acuosa de ácido bromhídrico del 48% y se mantiene dicha disolución a 130-135°C durante 3 horas mediante un baño de aceite. Transcurrido dicho tiempo se enfría la mezcla de reacción, se vierte sobre hielo, se basifica con disolución concentrada de hidróxido amónico y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca y se elimina el disolvente a presión reducida, dando un aceite que se purifica por destilación.

4.3.5.1.- 2,5-Dimetiltieno[3,2-f]morfano (IXa).

Sometiendo a la mezcla de VIIIA y VIIIId obtenida por reducción de VIIa a la acción del ácido bromhídrico del 48%, tal como se ha indicado en el apartado 5.3.5, se obtiene IXa con un rendimiento del 49%. Su hidrocioruro, recristalizado de acetona funde a 203-204°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.9.1: Base, CCl_4 , 1,30 (s, 3, C - CH_3) ; 2,27 (s, 3, N - CH_3) ; 6,70 (d, 1, HB) ; 6,92 (d, 1, H α).

IR nº 2.9.1: CHCl_3 .

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNS}$:

C: 59,11 ; H: 7,44 ; N: 5,74 ; S: 13,15 ; Cl: 14,54.

Hallado:

C: 58,87 ; H: 7,68 ; N: 5,57 ; S: 12,86 ; Cl: 14,86.

4.3.5.2.- α -2,5,9-Trimetiltieno[3,2-f]morfano (IXb).

Este compuesto se obtiene con un rendimiento del 45% a partir de VIIIb. Cristaliza de acetona y purificado por sublimación a 55-60°C y 0,3 mm Hg funde a 78-79°C. Su hidrocioruro recristalizado de acetona/éter funde a 210-211°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.9.2: 0,84 (d, 3, C₉ - CH₃) ; 1,32 (s, 3, C₅ - CH₃) ; 2,36 (s, 3, N - CH₃) ; 6,79 (d, 1, H_B) ; 7,06 (d, 1, H _{α}).

IR nº 2.9.2: KBr.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₃H₁₉NS:

C: 70,55 ; H: 8,65 ; N: 6,33 ; S: 14,46.

Hallado:

C: 70,42 ; H: 8,71 ; N: 6,45 ; S: 14,35.

4.3.5.3.- 2,4,5-Trimetiltieno[3,2-f]morfano (IXc).

Por tratamiento de VIIIc y destilación del crudo de reacción a 100-102°C y 0,04 mm Hg se obtiene este producto con un rendimiento del 67%. Se ha caracterizado en forma de su hidrocioruro, de punto de fusión 192-194°C, recristalizado de acetona/éter.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.9.3: Base, 0,64 (d, 3, C₄ - CH₃) ; 1,3 (s, 3,

$C_5 - CH_3$) ; 2,36 (s, 3, $N-CH_3$) ; 6,79 (d, 1, H_β) ; 7,00 (d, 1, H_α).

IR nº 2.9.3: Base, KBr.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{13}H_{20}ClNS.H_2O$:

C: 56,61 ; H: 8,04 ; N: 5,08 ; S: 11,62.

Hallado:

C: 56,57 ; H: 8,06 ; N: 4,61 ; S: 11,78.

4.4.- DESARROLLO EXPERIMENTAL DEL ESQUEMA Nº 2-C.

4.4.1.- 3-TIENIL 2-PIRIDIL CETONAS (X).

En un matraz se colocan 540 ml de una disolución de n-butil-litio 1,18 N recientemente preparada y enfriada a $-70^\circ C$; sobre ella se vierte gota a gota una disolución formada por 400 ml de éter anhidro y 74,2 gr (0,455 moles) de 3-bromo-tiofeno, a una velocidad tal que permita mantener la temperatura anterior a lo largo de la adición. Una vez completada ésta se agita la mezcla durante 10 m y mediante una corriente de nitrógeno anhidro se pasa la mezcla reaccionante, tan lentamente como sea posible, a otro matraz donde se encuentran 0,28 moles de 2-cianopiridina (IV) disueltos en benceno anhidro también a $-70^\circ C$. Finalizada la adición se mantiene la mezcla reaccionante a la temperatura de $-70^\circ C$ durante 2 horas, tras las cuales se hierve a reflujo la mezcla de reacción 30 m. Transcurridos

éstos la disolución así obtenida se lleva a pH ácido mediante la adición de ácido clorhídrico al 30%, se separa la capa etérea por decantación, se hierve a reflujo durante 2 horas, se basifica con hidróxido sódico al 50% y se extrae con cloroformo. Una vez secada la capa orgánica, se elimina el disolvente y se obtiene un producto negro que purificado por filtración a través de una columna de gel de sílice con benceno como eluyente, rinde la cetona deseada.

4.4.1.1.- 3-Tienil 4-metil-2-piridil cetona (Xa).

Este compuesto se obtiene con un rendimiento del 51,4% a partir de IVa. Se trata de un sólido que, recristalizado de metanol, funde a 94-95°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.10.1: 2,40 (s, 3, C₄ - CH₃) ; 7,13 - 7,45 (dd, 2, C₄ - H tiofeno y C₅ - H piridina) ; 7,73 - 7,98 (m, 2, C₅ - H tiofeno y C₃ - H piridina) ; 8,52 (d, 1, C₆ - H piridina) ; 8,71 - 8,89 (c, 1, C₂ - H tiofeno).

IR nº 2.10.1: KBr, $\nu_{C=O}$ 1.635 cm⁻¹.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₁H₉NOS:

C: 65,02 ; H: 4,46 ; N: 6,89 ; S: 15,74.

Hallado:

C: 64,93 ; H: 4,40 ; N: 6,92 ; S: 15,75.

4.4.1.2.- 3-Tienil 3,4-dimetil-2-piridil cetona (Xb).

El crudo de reacción correspondiente a la obtención de este producto se somete a una cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano/benceno como eluyente. La fracción eluida con benceno al 100% resulta ser Xb con un rendimiento del 52,5%. De una muestra analítica se precipita el hidrocloreuro que presenta un punto de fusión de 198-200°C re-cristalizado de acetona.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.10.2: Base, CCl_4 , 2,21 (s, 6, $\text{C}_3 - \text{CH}_3$ y $\text{C}_4 - \text{CH}_3$) ; 7,03 (d, 1, $\text{C}_6 - \text{H}$ piridina) ; 7,17 (m, 1, $\text{C}_4 - \text{H}$ tiofeno) ; 7,55 (d, 1, $\text{C}_5 - \text{H}$ tiofeno) ; 7,97 (dd, 1, $\text{C}_2 - \text{H}$ tiofeno) ; 8,21 (d, 1, $\text{C}_5 - \text{H}$ piridina).

IR nº 2.10.2: Base, líquido puro entre NaCl, $\nu_{\text{C=O}}$ 1.650 cm^{-1} .

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNOS}$:

C: 56,80 ; H: 4,76 ; N: 5,51 ; S: 12,63 ; Cl: 13,97.

Hallado:

C: 56,81 ; H: 4,93 ; N: 5,28 ; S: 12,88 ; Cl: 13,80.

4.4.1.2 bis.- 3-Tienil 3-metil-4-pentil-2-piridil cetona (XXIIIb).

En la purificación de Xb una de las ocasiones en que el tiempo de reacción a baja temperatura fue escaso (ver

Parte teórica, apartado nº 2.2), la fracción eluída con hexano/benceno en proporción 2/8 (ver apartado anterior) se identificó como XXIIIb. Su hidrocioruro, recristalizado de acetona, funde a 145-148°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.10.4: Base, CCl_4 , 0,44 - 2,04 (ancha, 9, $(\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_3$) ; 2,27 (s, 3, $\text{C}_3 - \text{CH}_3$) ; 2,50 (t, 2, $\text{C}_4 - \text{CH}_2-$) ; zona aromática idéntica a Xb.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNOS}$:

C: 62,02 ; H: 6,50 ; N: 4,52 ; S: 10,35.

Hallado:

C: 61,75 ; H: 6,83 ; N: 4,65 ; S: 10,01.

4.4.1.3.- 3-Tienil 4,5-dimetil-2-piridil cetona (Xc).

La obtención de esta cetona se lleva a cabo con un 62,5% de rendimiento tras una cromatografía en columna con benceno como eluyente y a través de gel de sílice. Una fracción analítica se recristaliza primero de acetona y después de éter, resultando un producto de punto de fusión 69-70°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.10.3: 2,32 (s, 6, $\text{C}_4 - \text{CH}_3$ y $\text{C}_5 - \text{CH}_3$) ; 7,41 - 7,2 (dd, 1, $\text{C}_4 - \text{H}$ tiofeno) ; 7,87 (d y s solapados, 2, $\text{C}_5 - \text{H}$ tiofeno y $\text{C}_3 - \text{H}$ piridina) ; 8,45 (s, 1, $\text{C}_6 - \text{H}$ piridina) ; 8,87-8,8 (m, 1, $\text{C}_2 - \text{H}$ tiofeno).

IR nº 2.10.3: Base, KBr, $\nu_{C=O}$ 1.630 cm^{-1} .

Análisis elemental:

Calculado para $C_{12}H_{11}NOS$:

C: 66,37 ; H: 5,10 ; N: 6,45 ; S: 14,75

Hallados:

C: 66,56 ; H: 5,25 ; N: 6,22 ; S: 14,80

4.4.2.- 2-(3-TENIL) PIRIDINAS (XI).

Sobre una disolución de 21,6 de hidróxido potásico en 140 ml de dietilenglicol se vierten 17,9 gr de hidrato de hidracina al 80% y 0,11 moles de cetona (X). Esta mezcla se mantiene a ebullición durante 1 hora, después se elimina todo lo que destile hasta que la temperatura de la mezcla de reacción sea de 170°C y se prolonga la ebullición a reflujo a dicha temperatura durante 4 horas más. Transcurrido este tiempo se vierte la mezcla de reacción sobre 200 gr de hielo, se extrae con éter, se lava la capa etérea con abundante agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto así obtenido se digiere con benceno anhidro, la capa bencénica se evapora a sequedad y el residuo se purifica según el caso.

4.4.2.1.- 2-(3-Tenil)-4-metilpiridina (XIa).

El residuo obtenido mediante el procedimiento general se destila, recogiendo la fracción que lo hace a 0,5

mm Hg y entre 95 y 135°C. Se obtiene XIa con un rendimiento del 54%.

Precipitado el hidrocloreuro de una muestra analítica y recristalizado dos veces de acetona, se separa un sólido de punto de fusión 185-187°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.11.1: Hidrocloreuro, 2,50 (s, 3, C₄ - CH₃) ; 4,50 (s, 2, CH₂) ; 6,91 - 7,75 (m, 5, tiofeno, C₃ - H y C₅ - H piridina) ; 8,40 (d, 1 C₆ - H, piridina).

IR nº 2.11.1: líquido puro entre NaCl.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₁H₁₂NSCl:

C: 58,48 ; H: 5,36 ; N: 6,20 ; S: 14,20 ; Cl: 15,70

Hallado:

C: 58,51 ; H: 5,42 ; N: 6,08 ; S: 14,43 ; Cl: 15,90.

4.4.2.2.- 2-(3-Tenil)-3,4-dimetilpiridina (XIb).

El crudo de reacción se somete a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y benceno/cloroformo como eluyente; la fracción eluida con cloroformo 100% resulta ser el producto deseado con un 17,5% de rendimiento. Su hidrocloreuro se purifica por recristalización de acetona, dando un producto de punto de fusión de 158-159°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.11.2: 2,15 (s, 3, C₄ - CH₃) ; 2,21 (s, 3, C₃ - CH₃) ; 4,17 (s, 2, CH₂) ; 6,94 - 7,32 (m, 4, tiofeno y C₅ - H) ; 8,27 (d, 1, C₆ - H).

IR nº 2.11.2: Líquido puro entre NaCl.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₂H₁₄N₂S:

C: 60,11 ; H: 5,89 ; N: 5,85 ,

Hallado:

C: 59,91 ; H: 5,92 ; N: 5,55 ,

4.4.2.2 bis.- 4-Etil-3(5)-(3,4-dimetil-2-piridil)-pirazol (XXV).

En la obtención de XIb se aísla del crudo de reacción un sólido insoluble en benceno de punto de fusión 124-126°C y un rendimiento del 10% al que, a la vista de sus datos espectroscópicos hemos asignado la estructura XXV (ver Parte teórica, apartado nº 2.3).

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.11.4: 1,03 (t, 3, CH₃ etilo) ; 2,10 (s, 3, C₄ - CH₃) ; 2,25 (s, 3, C₃ - CH₃) ; 2,41 (c, 2, CH₂ etilo) ; 7,00 (d, 1, C₅-H); 7,28 (s, 1, C₅(3) - H) ; 8,32 (d, 1, C₆ - H).

IR nº 2.11.4: KBr.

Con intención de disponer de más datos que nos permitieran confirmar la asignación de la estructura nº XXV, se obtuvo la sal amónica del compuesto en cuestión por el procedi-

miento que describiremos en el apartado 4.4.3. Resultó un producto de punto de fusión 220-222°C recristalizado de acetona/etanol abs.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.12.4: 1,07 (t, 3, CH₃ etilo) ; 2,15 (s, 3, C₃ - CH₃); 2,25 (c, 2, CH₂ etilo) ; 2,66 (s, 3, C₄ - CH₃) ; 4,12 (s, 3, N - CH₃) ; 7,80 (s, 1, C₅₍₃₎ - H) ; 7,97 (d, 1, C₅ - H) ; 9,65 (d, 1, C₆ - H).

IR nº 2.12.4: KBr.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₃H₁₈N₃Br:

C: 52,71 ; H: 6,12 ; N: 14,18 ; Br: 26,97.

Hallado:

C: 52,30 ; H: 6,39 ; N: 14,50 ; Br: 26,61.

4.4.2.3.- 2-(3-Tenil)-4,5-dimetilpiridina (XIc).

El aceite que obtenemos por el procedimiento general se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con hexano/benceno como eluyentes. El producto eluye con benceno 100% y el rendimiento global del proceso de obtención de XIc resulta ser del 67%.

Una muestra analítica se recristaliza en forma de hidrocloreuro de acetona, resultando un sólido de punto de fusión 186-187°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.11.3: 2,18 (s, 6, C₄ - CH₃ y C₅ - CH₃) ; 4,10 (s, 2, CH₂) ; 6,84 - 7,57 (m, 4, tiofeno y C₃ - H piridina); 8,28 (s, 1, C₆ - H).

IR nº 2.11.3: CHCl₃

Análisis elemental:

Calculado para C₁₂H₁₄ClNS:

C: 60,11 ; H: 5,89 ; N: 5,85 ; S: 13,37 ; Cl: 14,79.

Hallado:

C: 59,87 ; H: 6,18 ; N: 5,93 ; S: 13,47 ; Cl: 15,06.

4.4.2.4.- 3-Tenil 3,4-dimetil-2-piridil carbinol (XXVII).

Una disolución formada por 10 gr (0,046 moles) de Xb, 11,75 gr (0,063 moles) de tosilhidracina y 350 ml de metanol absoluto se hierve a reflujo durante 6 horas, tras las cuales se enfría exteriormente con hielo y se añaden 37,9 gr (1 mol) de borohidruro sódico en pequeñas porciones a lo largo de 2 h. 30 m. Finalizada la adición se hierve la mezcla durante 16 horas; después se elimina el disolvente a presión reducida, se añade agua, se extrae con éter, se seca la capa etérea y se elimina el éter. El residuo se destila recogiendo la fracción que lo hace a 0,2 mm Hg y 108°C. Como a la capa fina se aprecia que el aceite obtenido no es producto único, cromatografiamos el producto sobre gel de sílice utilizando benceno/

cloroformo como eluyente; el producto se encuentra en la fracción benceno/cloroformo 70/30, obteniéndose XXVII con un rendimiento del 30%.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.11.5: 2,20 (s, 6, C₃-CH₃ y C₄-CH₃) ; 5,80 (s, 1, H-COH).

IR nº 2.11.5: CHCl₃.

Análisis elemental:

Dado que no fue posible recristalizar el hidrocloreuro de XXVII, no se realizó su análisis elemental.

4.4.3.- BROMUROS DE 2-(3-TENIL)-1-METILPIRIDINIO (XII).

Se disuelven 13,9 gr de XI en 55 ml de acetona anhidra y 18,5 ml de benceno también anhidro. Se enfría la mezcla a 0°C y se hacen burbujear a su través 27,8 gr de bromuro de metilo, manteniéndose a dicha temperatura durante 30 m y agitando, tras lo cual se hierve a reflujo durante 4 horas. El producto precipita en forma de un sólido blanco de elevada pureza.

4.4.3.1.- Bromuro de 2-(3-tenil)-1,4-dimetilpiridinio (XIIa).

Este compuesto se obtiene con un 78% de rendimiento. Una muestra analítica, recristalizada de acetona/metanol propor

ciona un sólido de punto de fusión 202-204°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.12.1: 2,53 (s, 3, C₄ - CH₃) ; 4,55 (s, 3, N - CH₃) ; 4,73 (s, 2, CH₂) ; 6,95 - 7,52 (m, 3, tiofeno) ; 7,52 - 7,85 (m, 2, C₃ - H y C₅ - H piridina) ; 9,42 (d, 1, C₆ - H piridina).

IR nº 2.12.1: KBr.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₂H₁₄BrNS:

C: 50,70 ; H: 4,96 ; N: 4,92 ; S: 11,28.

Hallado:

C: 50,64 ; H: 5,03 ; N: 4,83 ; S: 11,17.

4.4.3.2.- Bromuro de 2-(3-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio (XIIb).

El rendimiento de la obtención de este producto es del 65%. El punto de fusión de una muestra analítica recristalizada de acetona/metanol es de 200-201°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.12.2: 2,47 (s, 3, C₃ - CH₃) ; 2,60 (s, 3, C₄ - CH₃) ; 4,49 (s, 3, N-CH₃) ; 4,68 (s, 2, CH₂) ; 6,90 - 7,43 (m, 3, tiofeno) ; 7,81 (d, 1, C₅ - H) ; 9,31 (d, 1, C₆-H).

IR nº 2.12.2: KBr.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₃H₁₅BrNS.H₂O:

C: 49,71 ; H: 5,07 ; N: 4,45 ; S: 10,20 ; Br: 25,42.

Hallado:

C: 50,17 ; H: 5,19 ; N: 4,15 ; S: 10,51 ; Br: 25,12.

4.4.3.3.- Bromuro de 2-(3-tenil)-1,4,5-trimetilpiridinio (XIIc).

Esta sal de amonio, como todas las anteriores, es un sólido que se separa de la mezcla de reacción por filtración y secado cuidadoso; dada su tendencia a englobar disolventes como acetona o metanol en su seno, se debe secar a 140°C y a vacío de 0,5 mm Hg. El punto de fusión de la sustancia cuidadosamente secada es de 205-206°C. El rendimiento de esta reacción es del 68%.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.12.3: 2,41 (s, 3, C₅ - CH₃) ; 2,46 (s, 3, C₄ - CH₃) ; 4,35 (s, 3, N - CH₃) ; 4,53 (s, 2, CH₂) ; 6,92 - 7,46 (m, 3, tiofeno) ; 7,51 (s, 1, C₃ - H) ; 9,04 (s, 1, C₆ - H).

IR nº 2.12.3: KBr.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₃H₁₅BrNS:

C: 52,35 ; H: 5,41 ; N: 4,70 ; S: 10,75.

Hallado:

C: 51,92 ; H: 5,59 ; N: 4,58 ; S: 10,78

4.4.4.- 2-(3-TENIL)-TETRAHIDROPIRIDINAS (XIII).

Sobre una disolución de 37,2 milimoles de sal amónica XII en 100 ml de metanol absoluto enfriada exteriormente

con hielo y agitando enérgicamente se echan 51,9 milimoles de borohidruro sódico. Se hierve la mezcla a reflujo durante 6 horas, tras lo cual se vierte sobre agua, se extrae con éter, la capa etérea se seca con sulfato sódico anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se destila a vacío.

4.4.4.1.- Hidrocloreuro de 2-(3-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (XIIIId) e hidrocloreuro de 2-(3-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (XIIIa).

Por reducción de XIIIa y destilación del crudo de reacción a 110-120°C y 0,7 mm Hg se obtiene una mezcla de XIIIa y XIIIId, con predominio de este último (ver Parte teórica, apartado nº 3.3) y un 67,8% de rendimiento global. Por recristalización del hidrocloreuro de la mezcla de acetona se obtiene puro el de XIIIId, de punto de fusión 144-145°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.13.4: base, 1,62 (s, 3, C₄-CH₃); 2,40 (s, 3, N-CH₃); 5,37 (ancha, 1, =C-H); 6,80 - 7,40 (m, 3, tiofeno).

IR nº 2.13.4: Hidrocloreuro, KBr.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₂H₁₈ClNS:

C: 59,11 ; H: 7,44 ; N: 5,74 ; S: 13,15 ; Cl: 14,54.

Hallado:

C: 58,82 ; H: 7,82 ; N: 5,52 ; S: 13,25 ; Cl: 14,58.

Por este camino es imposible aislar XIIIa puro, pero en nuestro Departamento se ha realizado la síntesis de dicho compuesto y su purificación por otro, de manera que hemos dispuesto de él para emplearlo como patrón en el estudio por cromatografía de gases de la mezcla de reacción, permitiéndonos hacer la asignación inequívoca de la sustancia que acompaña a XIIIId en dicha mezcla. Los datos de XIIIa son:

Punto de fusión del hidrocloreuro recristalizado de acetona: 124-126°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.13.1: base, 1,64 (s, 3, C₄-CH₃); 2,40 (s, 3, N-CH₃); 5,17 (ancha, 1, =CH); 6,84 - 7,33 (m, 3, tiofeno).

IR nº 2.13.1: Hidrocloreuro, KBr.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₂H₁₈ClNS.1/2H₂O:

C: 57,01 ; H: 7,57 ; N: 5,54 ; S: 12,68 ; Cl: 14,04.

Hallado:

C: 57,37 ; H: 7,60 ; N: 5,39 ; S: 12,47 ; Cl: 14,44.

4.4.4.2.- 2-(3-Tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (XIIIb).

Por destilación del crudo de reacción a 95-97°C y 0,6 mm Hg se obtiene XIIIb con un rendimiento del 37%. Su hidrocloreuro se recristaliza de acetona/éter y su punto de fusión resulta de 117-122°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.13.2: 1,57 (s, 3, C₃ - CH₃ y C₄ - CH₃) ; 2,34 (s, 3, N - CH₃) ; 6,63 - 7,24 (m, 3, tiofeno).

IR nº 2.13.2: Líquido puro entre NaCl.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₃H₂₀ClNS:

C: 60,57 ; H: 7,81 ; N: 5,43 ; S: 12,44 ; Cl: 13,75

Hallado:

C: 60,72 ; H: 7,82 ; N: 5,31 ; S: 12,35 ; Cl: 13,86

4.4.4.3.- 2-(3-Tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (XIIIc).

Se obtiene puro por destilación del residuo directamente obtenido de la reacción de obtención a 88°C y 0,2 mm Hg con un rendimiento del 49%. Su hidrocloreuro se recristaliza de acetona y funde a 153-155°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.13.3: 1,58 (s, 3, C₄ - CH₃ y C₅ - CH₃) ; 2,39 (s, 3, N - CH₃) ; 6,79 - 7,33 (m, 3, tiofeno).

IR nº 2.13.3: Hidrocloreuro, KBr.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₃H₂₀ClNS:

C: 60,57 ; H: 7,81 ; N: 5,43 ; S: 12,44 ; Cl: 13,75.

Hallado:

C: 60,37 ; H: 8,09 ; N: 5,40 ; S: 12,32 ; Cl: 14,17.

4.4.5.- TIENO[2,3-f]MORFANOS (XIV).

Se disuelven 5 gr de XIII en 60 ml de disolución acuosa de ácido bromhídrico al 48% y se mantiene esta disolución a 130-135°C durante 3 horas. Transcurrido dicho tiempo se enfría la mezcla de reacción, se vierte sobre hielo, se basifica con disolución concentrada de hidróxido amónico y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca y se elimina el disolvente a presión reducida, dando un aceite que se purifica por destilación.

4.4.5.1.- 2,5-Dimetiltieno[2,3-f]morfano (XIVa).

La obtención de XIVa se hace a partir de la mezcla de XIIIa y XIIIId. El crudo de reacción se destila a 106-112°C y 0,6 mm Hg rindiendo XIVa con un rendimiento del 64%. El hidrocloreuro se recristaliza de metanol/éter y presenta un punto de fusión con descomposición de 259-262°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.14.1: 1,38 (s, 3, C₅ - CH₃) ; 2,36 (s, 3, N - CH₃) ; 6,78 (d, 1, H_β) ; 7,04 (d, 1, H_α).

IR nº 2.14.1: Líquido puro entre NaCl.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₂H₁₈ClNS:

C: 59,11 ; H: 7,44 ; N: 5,74 ; S: 13,15 ; Cl: 14,54.

Hallado:

C: 59,39 ; H: 7,80 ; N: 5,74 ; S: 13,15 ; Cl: 14,68

4.4.5.2.- α -2,5,9-Trimetiltieno[2,3-f]morfano (XIVb).

El crudo de reacción se destila a 100-115°C a 0,1 mm Hg obteniéndose XIVb con un rendimiento del 72,5%. Su hidrocloreuro se recristaliza de acetona/éter y presenta un punto de fusión de 198-200°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.14.2: 0,84 (d, 3, C₉ - CH₃) ; 1,30 (s, 3, C₅ - CH₃) ; 2,25 (s, 3, N - CH₃) ; 6,63 (d, 1, H_β) ; 6,91 (d, 1, H_α).

IR nº 2.14.2: Hidrocloreuro, KBr.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₃H₂₀ClNS:

C: 60,57 ; H: 7,81 ; N: 5,43 ; S: 12,44 ; Cl: 13,75.

Hallado:

C: 60,08 ; H: 7,88 ; N: 5,53 ; S: 12,42 ; Cl: 14,11.

4.4.5.3.- 2,4,5-Trimetiltieno[2,3-f]morfano (XIVc).

El punto de ebullición de este compuesto es de 70-75°C a 0,05 mm Hg. Se obtiene con un 60% de rendimiento. Su hidrocloreuro, recristalizado de acetona, funde a 189-191°C.

Datos espectroscópicos:

RMN nº 1.14.3: 0,73 (d, 3, C₄ - CH₃) ; 1,34 (s, 3, C₅ - CH₃) ; 2,36 (s, 3, N - CH₃) ; 6,81 (d, 1, H_β) ; 7,09 (d, 1, H_α).

IR nº 2.14.3: Líquido puro entre NaCl.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{13}H_{20}ClNS \cdot H_2O$

C: 56,60 ; H: 8,03 ; N: 5,07 ;

Hallado:

C: 56,23 ; H: 8,26 ; N: 5,10