



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Síntesis y reactividad de 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Maestro en Ciencias Químicas

PRESENTA:

Q. Ignacio Medina Mercado

Dirigido por:

Dr. Moisés Romero Ortega

Asesor externo

Dr. Horacio F. Olivo



Toluca, México. Junio 2018

Agradecimientos:

A mis padres, por todo su apoyo y confianza que me han brindado durante todo este tiempo, sin duda sin ustedes no habría llegado hasta estas instancias. Saben que todo esto es por ustedes...Los amo.

Al Dr. Moisés, por permitirme realizar la maestría en su grupo de investigación, además de todos los consejos y conocimientos proporcionados, que al final me han ayudado en mi formación académica.

Al Dr. Horacio Olivo, por permitirme realizar una estancia de seis meses en su laboratorio en la Universidad de Iowa, ¡¡sin duda que fue una increíble experiencia!!

A Laura y Salvador, por toda su amistad y por abrirme las puertas de su casa hicieron que mi estadía en Iowa fuera mucho más agradable.

A ti Cynthia, por tu amor y cariño. Porque siempre has creído en mí, por alentarme a seguir adelante y por estar siempre a mi lado en los momentos más importantes.

A mis compañeros y amigos de laboratorio: Cici, Dr. Ivann, Rafa, Dulce, Zaira, Lalo por todos los buenos momentos compartidos.

A los revisores por sus observaciones y sugerencias, que sin duda fueron de gran ayuda para el mejoramiento de este trabajo.

A la M. en C María de las Nieves Zavala Segovia por los espectros de RMN proporcionados, así como a la M. en C. Lizbeth Triana Cruz por la realización de la espectrometría de masas.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca proporcionada para la realización de la maestría en ciencias químicas (número de beca: 581817).

A todos ustedes Gracias.

El presente trabajo se realizó en el departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, bajo la dirección del Dr. Moisés Romero Ortega; así como en la división de Química de Productos Naturales y Medicinales, Colegio de Farmacia de la Universidad de Iowa, bajo la asesoría del Dr. Horacio F. Olivo y con apoyo de CONACyT bajo la modalidad de beca mixta

Índice

Contenido

Índice	1
Abreviaturas	2
Abstract	4
Resumen	5
Antecedentes	6
Hipótesis	31
Objetivos	32
Discusión de Resultados	33
Conclusiones	52
Parte Experimental	53
Bibliografía	65
Anexos	69
Artículo Científico	110

Abreviaturas y Acrónimos

Abreviaturas y Acrónimos

FDA	Administración de alimentos y medicamentos
AcOEt	Acetato de etilo
TFA	Ácido trifluoroacético
DMAD	Acetilendicarboxilato de dimetilo
Δ	Calentamiento
J	Constante de acoplamiento
ccf	Cromatografía en capa fina
cc	Cromatografía en columna
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
equiv	Equivalentes
EM	Espectrometría de masas
Et	Etilo
Ph	Fenilo
°C	Grados centígrados
g	Gramos
EWG	Grupo electroattractor
EDG	Grupo electrodonador
HMDS	Hexametildisilazano
Hex	Hexano
Hz	Hertz
h	Horas
IE	Impacto electrónico
MHz	MegaHertz
Me	Metilo
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
min	Minutos
OM	Orbital molecular
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energía
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
ppm	Partes por millón
p f	Punto de fusión
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹⁹F	Resonancia magnética nuclear de flúor
RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno

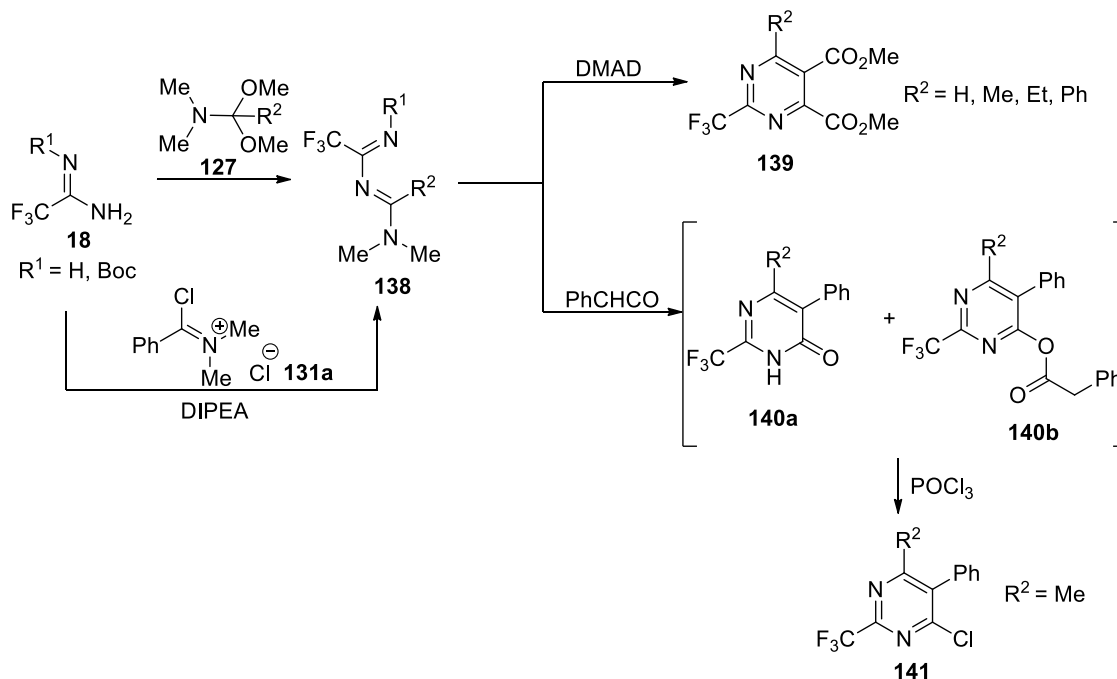
Abreviaturas y Acrónimos

t. a.	Temperatura ambiente
<i>t</i>-Bu	<i>Tert</i> -butilo
Boc	<i>Tert</i> -butoxicarbonilo
THF	Tetrahidrofurano
Et₃N	Trietilamina
TMS	Trimetilsilil

Abstract

Abstract

In the present work, the condensation reaction between free or protected trifluoroacetamide **18** with different amide dimethylacetals **127** and iminium salt **131a** is described for obtaining different 2-trifluoromethyl-1,3-diaza-1,3-butadienes **138**. These diazadienes were effective in carrying out cycloaddition reactions, first with dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) to obtain pyrimidine derivatives substituted with a trifluoromethyl group in position 2. On the other hand, making use of phenylketene as a component 2π (generated *in situ* from phenylacetyl chloride) it was possible to obtain the pyrimidinone **140a** and pyrimidine **140b**. This last compound was formed by the reaction between **140a** with the excess of ketene in the reaction medium. Finally, the treatment of the mixture of **140a** and **140b** with POCl_3 led to the formation of the tetrahalogenated pyrimidine **141** as the only product. These results demonstrated the use of these 1,3-diazabutadienes as excellent intermediates for the synthesis of 2-trifluoromethylpyrimidines.

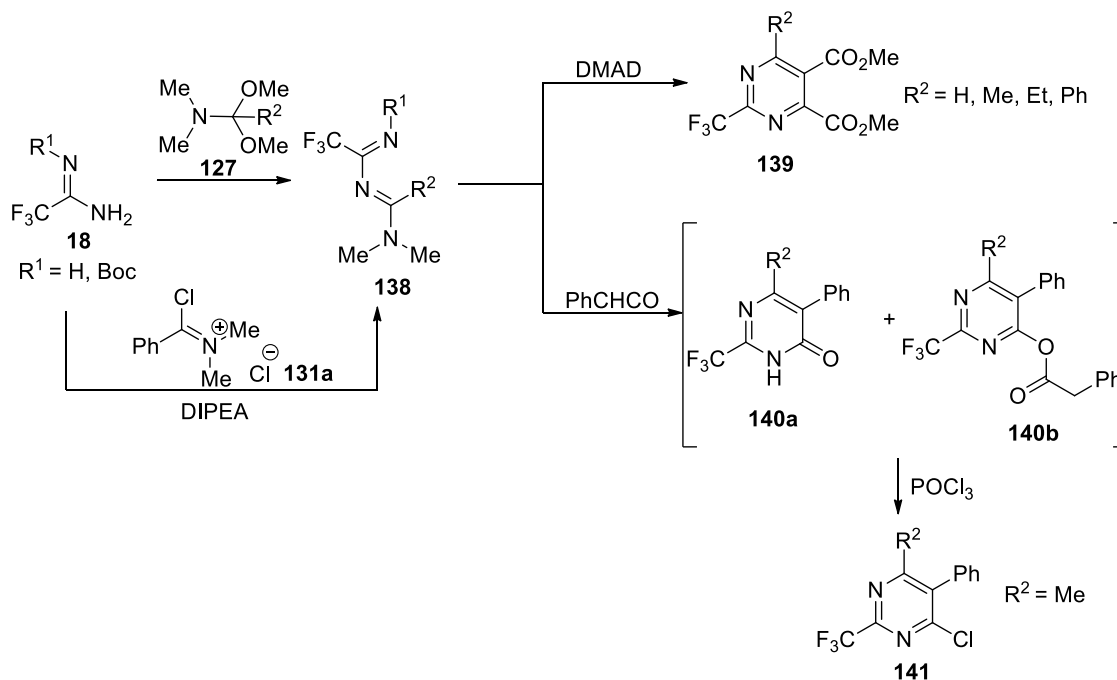


General Scheme: Synthesis of 2-trifluoromethyl-1,3-diaza-1,3-butadienes and their subsequent cycloaddition reactions.

Resumen

Resumen

En el presente trabajo se describe la reacción de condensación entre la trifluoroacetamida **18** libre o protegida con diferentes dimetilacetales de amida **127** y la sal de iminio **131a** para la obtención de diferentes 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos **138**. Estos diazadienos resultaron efectivos para llevar a cabo reacciones de cicloadición, primero con el acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD) para la obtención de derivados de pirimidina sustituidas con un grupo trifluorometilo en la posición 2. Por otra parte, haciendo uso de la fenilcetena como componente 2π (generada *in situ* a partir del cloruro de fenilacetilo) fue posible la obtención de la pirimidinona **140a** y la pirimidina **140b**, ésta última formada por la reacción entre **140a** con el exceso de cetena en el medio de reacción. Finalmente, el tratamiento de la mezcla de **140a** y **140b** con POCl_3 condujo a la formación de la pirimidina tetrahalogenada **141** como único producto aislable. Estos resultados demostraron el uso de estos 1,3-diazabutadienos como excelentes intermediarios para la síntesis de 2-trifluorometilpirimidinas.



Esquema general: Síntesis de 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos y sus posteriores reacciones de cicloadición.

Antecedentes

Antecedentes

Dentro del grupo de los halógenos, el flúor es el elemento más abundante que se puede encontrar en la naturaleza y aunque en la actualidad existe una gran variedad de compuestos organofluorados,¹ la gran mayoría son especies artificiales; de hecho, solamente se han identificado y aislado formalmente seis compuestos de origen natural en las que dicho elemento está presente dentro de sus estructuras.²

Por otro lado, la fluoración parcial o total de moléculas orgánicas causa un cambio significativo, principalmente en sus propiedades fisicoquímicas como son volatilidad, lipofilicidad, solubilidad, efectos estéricos y formación de puentes de hidrógeno;³ ocasionando que la síntesis y evaluación de nuevos compuestos organofluorados sean ampliamente estudiadas dentro de la química medicinal. Actualmente cerca del 25% de los medicamentos y un poco menos del 30% de los agroquímicos que se encuentran en el mercado, contienen al menos un átomo de flúor y varios de ellos le deben su actividad biológica a la presencia de este elemento.⁴

Aparte de átomos de flúor, el grupo trifluorometilo (-CF₃), especialmente unido a sistemas aromáticos, son unidades importantes (que contienen flúor) usadas para el diseño de nuevas moléculas con probabilidad de poseer actividad biológica importante.⁵ Existe una variedad de derivados de arenos y heteroarenos que poseen este grupo dentro de su estructura, como por ejemplo el antidepresivo fluoxetina (Prozac[®] **1**), un compuesto que fue aprobado por la FDA en 1987 y que en la actualidad se ha convertido en el medicamento más prescrito alrededor del mundo para el tratamiento de este tipo de enfermedad; la mefloquina (Larim[®] **2**) es un derivado de quinolina usado para el tratamiento de la malaria introducido al mercado a mediados de la década de los 80s; Sitagliptin (Januvia[®] **3**) una molécula hexafluorada aprobada en 2006 por la FDA para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2; Sorafenib (Nexavar[®] **4**) un medicamento desarrollado por Bayer y lanzado para su comercialización a finales del año 2005 usado para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, principalmente de tipo renal; así como los

Antecedentes

agroquímicos Blenfluralin (Balan[®] **5**) y clorfenapir[®] (**6**) utilizados como herbicida e insecticida respectivamente (Figura 1).⁶⁻¹⁰

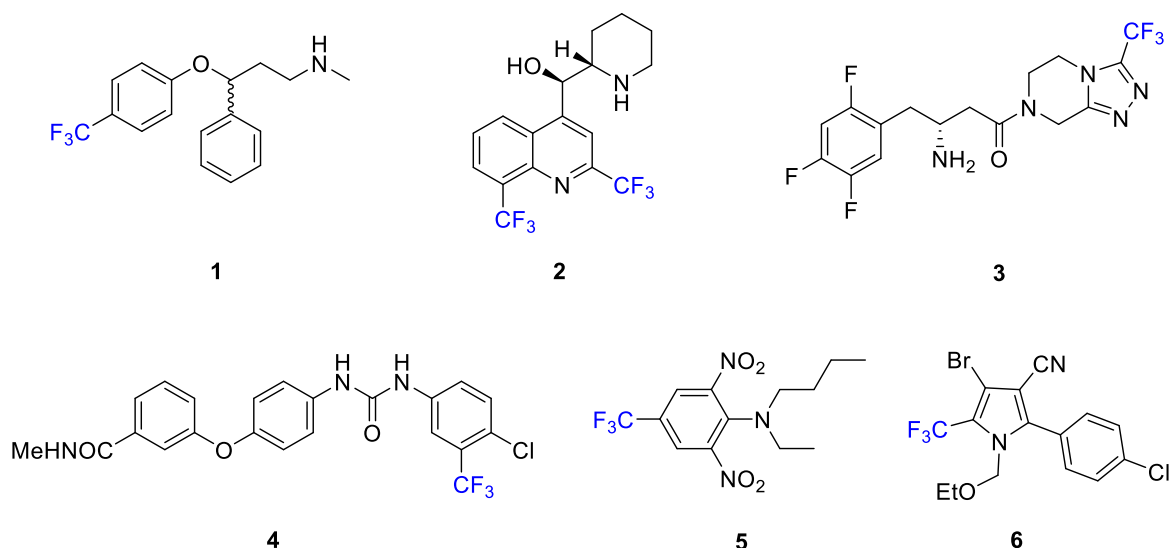
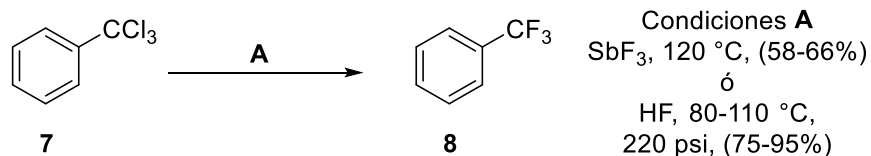


Figura 1. Compuestos comerciales que contienen el grupo trifluorometilo.

Por lo tanto y de acuerdo con lo mencionado anteriormente, el desarrollo de nuevas rutas sintéticas para la formación de enlaces C-F y C-CF₃ se ha convertido en un gran reto dentro del área de la química orgánica sintética debido a que dicho proceso no siempre es sencillo.

Fue en 1898 cuando F. Swarts sintetizó el trifluorometilbenceno (**8**), probablemente la primera molécula descrita en la literatura química con un grupo trifluorometilo. Swarts descubrió que el agente fluorante que había desarrollado, el trifluoruro de antimonio, podría usarse para convertir el triclorometilbenceno (**7**) al trifluorometilbenceno en rendimientos moderados.¹¹ Después, se encontró que el fluoruro de hidrógeno anhidro también podría llevar a cabo ésta transformación química aumentando los rendimientos de **8** hasta un 95% y hasta ahora es la técnica que se sigue utilizando (Esquema 1).

Antecedentes



Esquema 1. Síntesis del primer compuesto trifluorometilado.

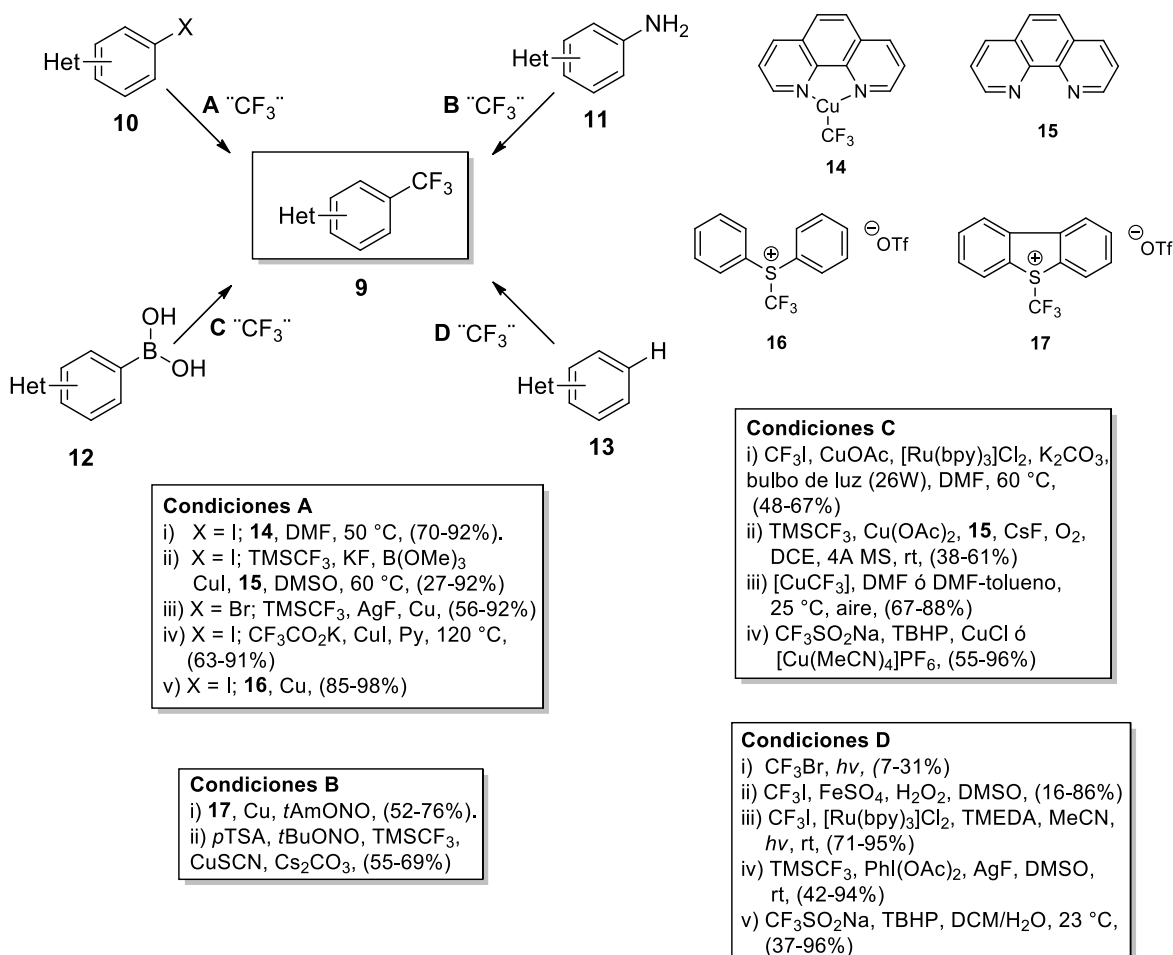
Sin embargo, el uso de estos dos reactivos presenta desventajas como son: el uso de condiciones drásticas de reacción y adicionalmente una alta toxicidad de las materias primas. Actualmente, existen en la literatura algunas metodologías para la introducción del grupo CF₃ en una infinidad de moléculas, que pueden clasificarse dependiendo de la naturaleza del agente trifluorometilante; es decir, que estos pueden llevar a cabo una reacción de trifluorometilación ya sea de tipo electrofílico, nucleofílico o formación a través de radicales libres.^{12,13}

Para la trifluorometilación de anillos aromáticos, especialmente, heteroarenos **9**, es posible utilizar diferentes sustratos pre-funcionalizados como son halogenuros de heteroarilo **10**, heteroarilaminas **11**, derivados borónicos **12**, o bien, realizar una trifluorometilación directa en **13** (sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo CF₃) (Esquema 2).¹⁴

El intercambio de un átomo de halógeno por un grupo CF₃ es el método más fiable en términos de selectividad; por consiguiente, es común encontrar a los halogenuros de heteroarilo como los sustratos más usados para lograr este objetivo. Por ejemplo, el derivado de la fenantrolina **14** obtenida a partir del reactivo de Ruppert-Prakash (CF₃SiMe₃), Cu y la 1,10-fenantrolina **15**, puede trifluorometilar fácilmente diferentes tipos de yoduros heteroaromáticos en condiciones suaves de reacción y en excelentes rendimientos [Condiciones **A**, i) y ii)]. También el uso de AgF y a través de una reacción de transmetalación con cobre formando la especie [CuCF₃] es capaz de convertir diferentes bromuros heteroaromáticos a sus correspondientes derivados trifluorometilados [Condiciones **A**, iii)]. Otra alternativa para generar el intermediario trifluorometilcobre, es a partir de fluorofórmico y CuCl sin la necesidad de un ligante [Condiciones **A**, iv)]. Las sales de triflato y de sulfonio **16** también han sido utilizadas para la trifluorometilación de sistemas heterocíclicos [Condiciones **A**, v) y vi)].

Antecedentes

El grupo diazonio de sistemas aromáticos de igual forma puede funcionar como precursor para la incorporación del grupo trifluorometilo. Como se puede observar en el Esquema 2 [Condiciones B, i) y ii)] primeramente se realiza la conversión de la amina a la sal de diazonio y posteriormente el tratamiento con un agente trifluorometilante como la sal de sulfonio **17** y $[\text{CuCF}_3]$ conduce a la formación de compuestos trifluorometilados **9**.



Esquema 2. Ejemplos de reacciones de trifluorometilación en anillos heterocíclicos.

Los ácidos heteroarilborónicos **12** han sido probados como materiales de partida para la formación de enlaces carbono-trifluorometilo. Por ejemplo, usando CF₃I y un fotocatalizador de rutenio, se pueden obtener en rendimientos moderados heterociclos con el grupo trifluorometilo [Condiciones C, i)]. También tenemos nuevamente el uso del reactivo de Ruppert-Prakash [Condiciones C, ii)] y fluoroforno [Condiciones C, iii)] que a través de especies trifluorometilcobre y su

Antecedentes

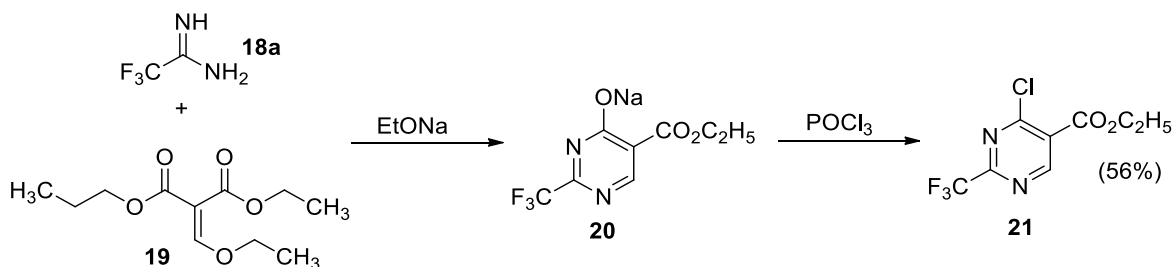
posterior uso sobre derivados del ácido heteroarilborónico forman el derivado trifluorometilado. Otra alternativa hace uso de sales de trifluorometilsulfonato que pueden ser usadas para la generación de radicales ($^{\circ}\text{CF}_3$) en presencia de una sal cuprosa [Condiciones **C**, iv)].

Recientemente, se han desarrollado varias metodologías donde un enlace C-H es reemplazado por un grupo trifluorometilo, dando la ventaja que no se necesita una pre-funcionalización del sustrato utilizado. En un solo paso se puede realizar la trifluorometilación fotoquímica de diferentes heterociclos usando bromuro de trifluorometilo. No obstante, los rendimientos usualmente son bajos y muchas veces con mezcla de regioisómeros [Condiciones **D**, i)]. Sin embargo, la combinación de CF_3I en presencia de sulfato ferroso y peróxido de hidrógeno [Condiciones **D**, ii)] resulta en una trifluorometilación regioselectiva de varios heteroareños. También el uso de fotocatalizadores de rutenio, puede llevar a cabo la reacción de trifluorometilación de sistemas heterocíclicos con grupos electrodonadores [Condiciones **D**, iii)].

Finalmente, otra metodología interesante que se puede encontrar en la literatura química es el uso de plata como catalizador con un compuesto hipervalente de yodo, así como el trifluorometilsulfonato de sodio en presencia de hidroperóxido de *tert*-butilo [Condiciones **D**, iii) y iv)]. Aún cuando existen otros protocolos para la introducción del grupo CF_3 en diferentes tipos de heterociclos, para la síntesis de trifluorometilpirimidinas, son muy escasos.^{15–25}

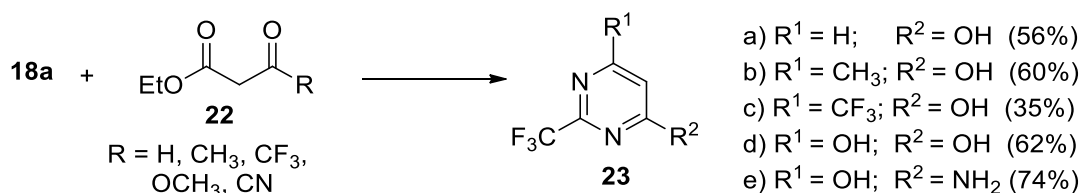
En este contexto, se han reportado síntesis de derivados de trifluorometilpirimidinas a partir de sustratos que ya contienen el grupo trifluorometilo. Uno de los primeros trabajos sobre síntesis de este tipo de compuestos fue reportado en el año 1958, en el cual la trifluoroacetamida (**18a**) fue condensada con etoximetilenmalonato de dietilo (**19**) en presencia de etóxido de sodio para formar la 2-trifluorometilpirimidina (**20**) en forma de sal de sodio. El posterior tratamiento de **20** con oxiclورو de fósforo produce la 4-cloro-2-trifluorometilpirimidina **21** con un rendimiento del 56% (Esquema **3**).²⁶

Antecedentes



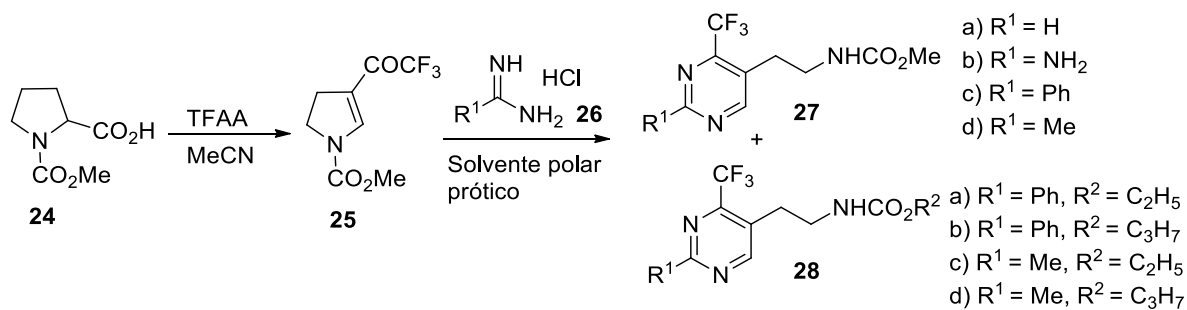
Esquema 3. Síntesis de 2-trifluorometilpirimidina (**21**) a partir de trifluoroacetamida (**18a**)

Tres años más tarde, se reportó la síntesis de 2-trifluorometilpirimidinas **23** sustituidas en posiciones 4 y 6 mediante la reacción de condensación nuevamente de la trifluoroacetamida **18a** con diferentes compuestos 1,3-dicarbonílicos **22** (Esquema 4).²⁷ Estos derivados de pirimidina fueron evaluados para determinar su capacidad anti-cancerígena.



Esquema 4. Obtención de 2-trifluorometilpirimidinas **23**.

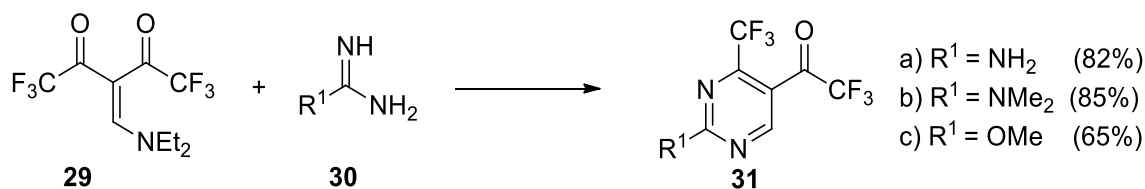
En 1999, el grupo de Masami encontró que el *N*-metoxicarbonil-4-trifluoroacetil-2,3-dihidropirrol (**25**) sintetizado a partir de la *N*-metoxicarbonilprolina **24** y anhídrido trifluoroacético, podría utilizarse como síntón para la síntesis de heterociclos con un grupo CF_3 . Al reaccionar **25** con diferentes amidinas **26** en varios disolventes polares próticos obtuvieron la mezcla de pirimidinas **27** y **28** (Esquema 5).²⁸



Esquema 5. Síntesis de 4-trifluorometilpirimidinas a partir del *N*-metoxicarbonildihidropirrol **25** y amidinas **26**

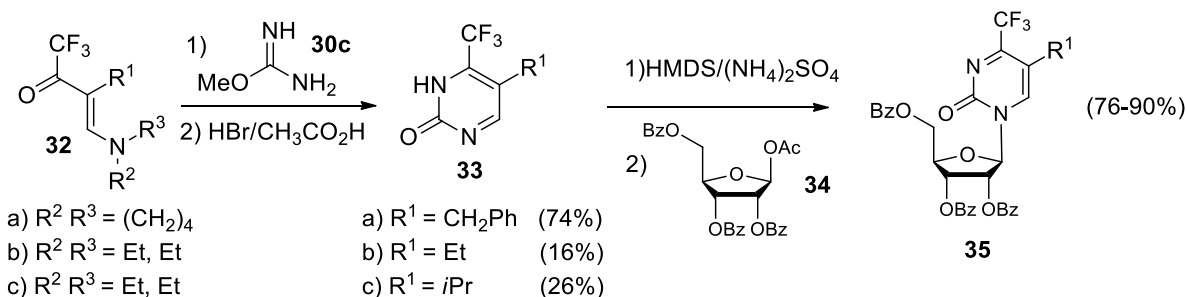
Antecedentes

Mirand y colaboradores han reportado una serie de transformaciones interesantes para la síntesis de trifluorometilpirimidinas. La primera de ellas es el uso de *N,N*-diethylaminometilen-1,1,1,5,5,5-hexafluoroacetilacetona (DAMFA **29**); aprovechando la reactividad de esta enamino dicetona se prepararon algunos sistemas heterocíclicos con un grupo trifluorometilo. Un ejemplo de ello, es la síntesis de pirimidinas **31** mediante la ciclocondensación de DAMFA con guanidina **30a**, *N,N*-dimetilguanidina (**30b**) y *O*-metilisourea (**30c**) en buenos rendimientos (Esquema 6).^{29,30}



Esquema 6. Reacción de la enamino dicetona **29** con diferentes amidinas para la preparación de 4-trifluorometilpirimidinas **31**

Más tarde, en 2001, estos mismos investigadores informaron la síntesis de pirimidonas **33** (Esquema 7) mediante la condensación de diferentes enaminoacetonas **32** con *O*-metilisourea **30c** y su posterior hidrólisis con una mezcla de ácido bromhídrico/ácido acético. Los compuestos **33** se utilizaron como intermediarios para la síntesis de una serie de derivados de nucleósidos mediante reacciones de glicosidación con azúcares protegidos.³¹



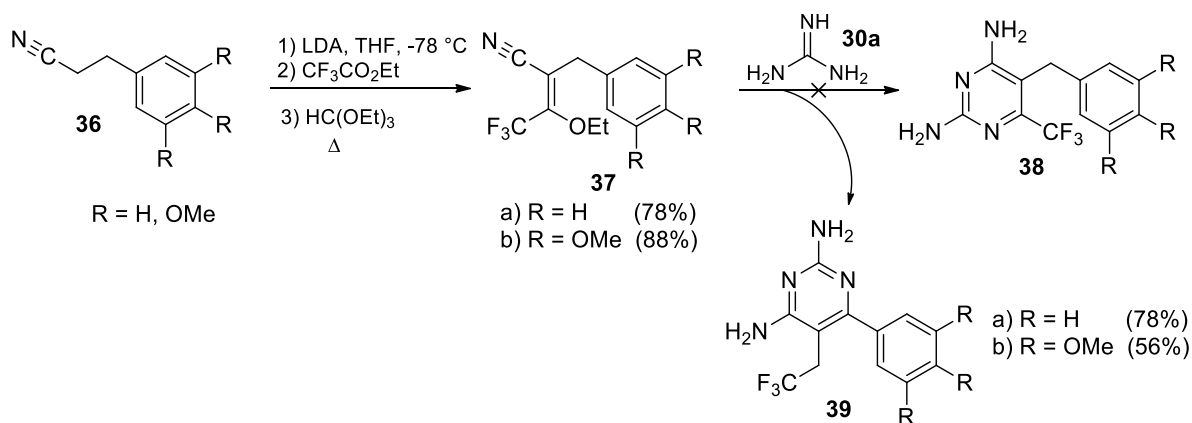
Esquema 7. Síntesis de pirimidonas **33** y su uso como intermediarios para la preparación de diferentes nucleósidos

Finalmente, partiendo de arilpropionitrilos **36**, y a través de una condensación tipo Claisen con el trifluoroacetato de etilo, lograron obtener los éteres de enol **37** como

Antecedentes

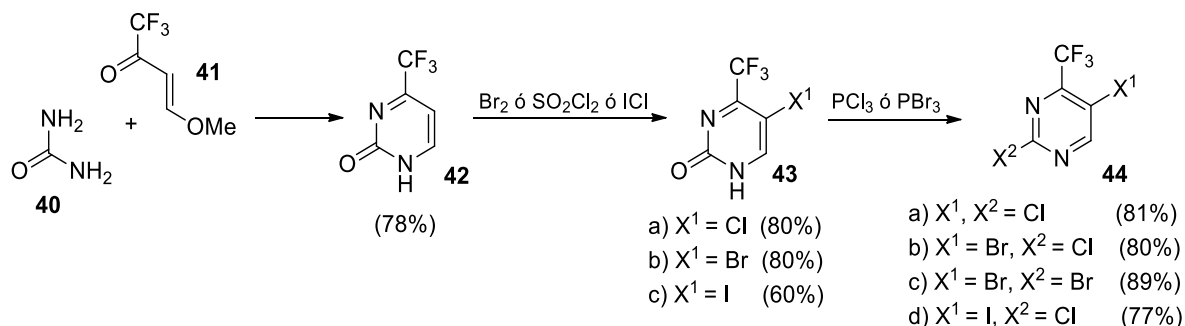
sintones para la síntesis de trifluorometilpirimidinas. Sin embargo, al realizar la cicloadición con guanidina no obtuvieron la pirimidina **38** como esperaban, sino que el compuesto **39** fue aislado como uno de los principales productos (Esquema 8).³²

En 2004, el grupo de investigación de Schlosser³³ sintetizó una serie de pirimidinas con un grupo trifluorometilo en la posición 4 y con un patrón de sustitución en las posiciones 2, 5 y 6 con diferentes halógenos (Esquema 9).



Esquema 8. Síntesis de pirimidinas **39** a partir de éteres de enol **37**

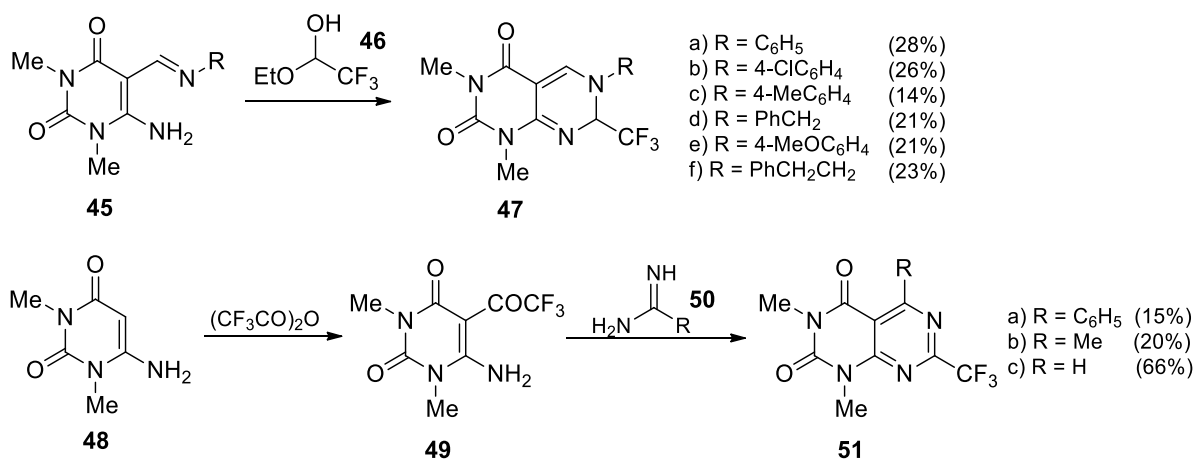
La reacción de condensación de urea **40** con la 1,1,1-trifluoro-4-metoxi-3-buten-2-ona (**41**) da en buenos rendimientos la 4-trifluorometilpirimidin-2-ona (**42**); éste compuesto puede ser fácilmente halogenado en la posición 5 con bromo, cloruro de sulfurilo o con monoclورو de yodo para formar los derivados **43**. Finalmente, con trihalogenuros de fósforo forma las respectivas pirimidinas **44**. Estos compuestos son de gran valor sintético, ya que pueden ser fácilmente funcionalizados a moléculas con mayor complejidad estructural.



Esquema 9. Síntesis de pirimidinas polihalogenadas.

Antecedentes

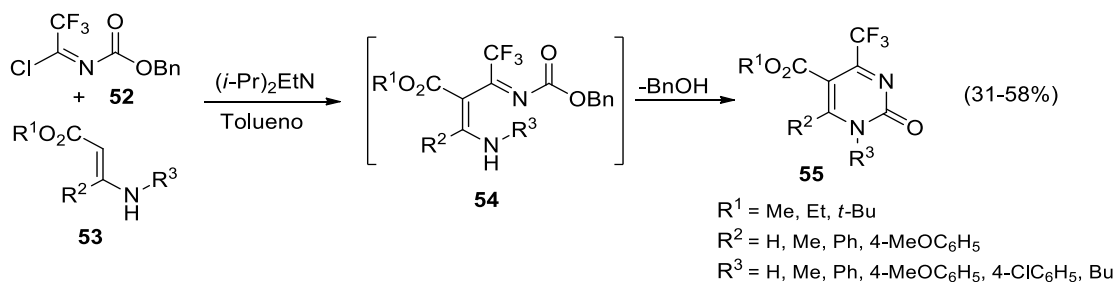
Por otra parte, la síntesis de trifluorometilpirimidinas fusionadas ha sido reportada por Inoue y colaboradores (Esquema 10).³⁴ Primero, la reacción entre 6-amino-5-iminometiluracilos **45** con el etil hemiacetal del trifluoroacetaldehído **46**, en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico y a temperatura de reflujo de DMSO, se obtuvieron en bajos rendimientos diferentes 1,3-dimetilpirimido[4,5-*d*]pirimidin-2,4-dionas **47** con la característica de poseer el grupo trifluorometilo en la posición C7. Mediante la reacción del 6-amino-5-trifluoroacetiluracilo (**49**) con diferentes amidinas **50** en DMF, se obtuvieron las respectivas pirimidinas **51** ahora con el grupo trifluorometilo en la posición C5.



Esquema 10. Síntesis de trifluorometilpirimidinas fusionadas

Otra metodología interesante fue reportada por Vock en 2012, en la cual utilizan el carbamato **52** como sintón para la construcción de anillos pirimidínicos. Al tratar **52** con diferentes enaminoésteres **53** en presencia de la base de Hünigs, sintetizaron fácilmente una serie de derivados de pirimidinonas **55** en rendimientos moderados (Esquema 11)³⁵ que posteriormente fueron funcionalizadas a otro tipos de derivados.

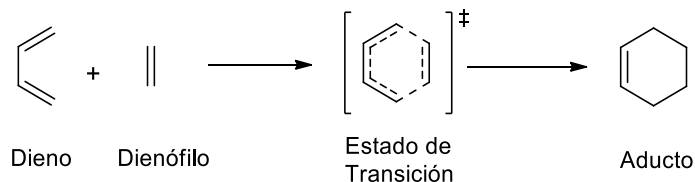
Antecedentes



Esquema 11. Síntesis de pirimidonas **55** a partir de trifluorometilcarbamato **52** y enaminoésteres **53**.

Hasta aquí se han presentado las principales metodologías para la síntesis de trifluorometilpirimidinas a partir de sustratos trifluorometilados. Sin embargo, todas ellas han sido mediante reacciones de condensación, muchas de estas clásicas y ampliamente estudiadas.

Por otra parte, la reacción de cicloadición [4+2] comúnmente llamada Diels-Alder puede ser una alternativa para la preparación de diferentes derivados heterocíclicos, particularmente para pirimidinas. Desde su descubrimiento en 1928,³⁶ dicha reacción ha sido de gran utilidad en síntesis orgánica porque forma dos enlaces carbono-carbono en un solo paso y es uno de los métodos generales para formar moléculas cíclicas de seis miembros.³⁷ Esta reacción implica la cicloadición de un dieno conjugado y un alqueno o alquino (generalmente conocido como dienófilo) para dar el aducto cíclico (Esquema 12). Los dos reactivos se unen simplemente por medio de un estado de transición cíclico (reacción pericíclica concertada) formando dos enlaces carbono-carbono de manera concertada.



Esquema 12. Reacción de Diels-Alder

De acuerdo con la teoría de orbitales moleculares de frontera,³⁸ esta reacción implica generalmente la superposición del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) del sistema de $4e\text{-}\pi$ de la molécula del dieno con el orbital

Antecedentes

molecular desocupado de menor energía (LUMO) del sistema de $2e^- \pi$ de la molécula del dienófilo para generar el producto de cicloadición; por lo que esta reacción también se le conoce como $[4\pi + 2\pi]$. Se ha encontrado que el dieno debe adoptar la conformación *s-cis* para llevar a cabo reacciones Diels-Alder, mientras que con una conformación *s-trans* no ocurre este tipo de reacciones. Otra de las características importantes de esta reacción es la estereoespecificidad con la que se lleva a cabo; es decir, la estereoquímica del dienófilo inicial se mantiene durante la reacción y al final se obtiene un solo producto estereoisomérico.

La eficiencia de la reacción Diels-Alder está relacionada con la simetría de los orbitales moleculares (OM) de los reactivos y producto. De acuerdo con las reglas formuladas por R. B. Woodward y Roald Hoffmann en 1965,³⁹ una reacción pericíclica se llevará a cabo solo si las simetrías de los OM del reactivo, es la misma que las simetrías de los OM del producto. Si las simetrías de los reactivos y productos coinciden o se correlacionan, se dice que la reacción es permitida por la simetría; de ser el caso opuesto, se dice que la reacción no es permitida por la simetría.

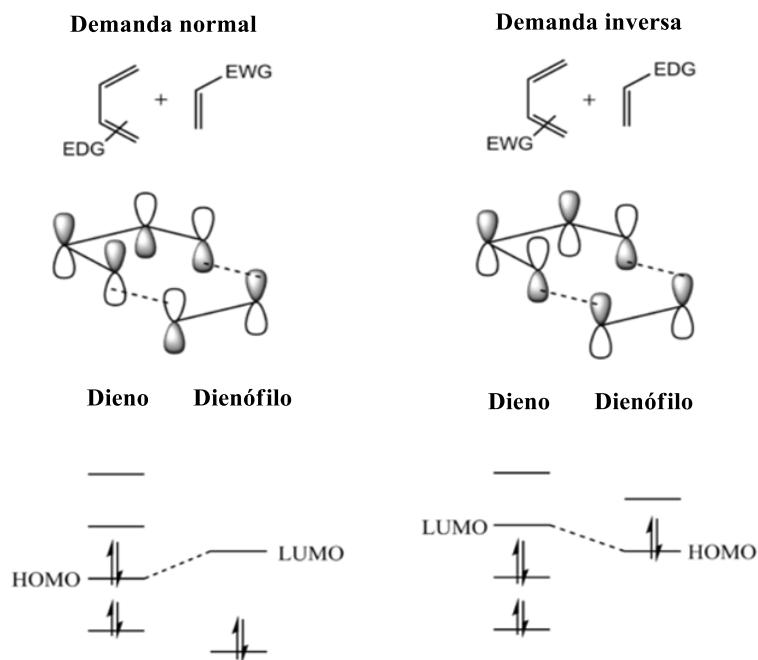


Figura 2. Tipos de reacciones Diels-Alder

Antecedentes

Otros estudios han servido para demostrar que la reacción de Diels-Alder puede ir por tres diferentes procesos (Figura 2).⁴⁰

1. Por demanda normal de electrones ($\text{HOMO}_{\text{dieno}}$ controla la reacción), donde se emplea un dieno rico en electrones (incremento del $\text{HOMO}_{\text{dieno}}$) y un dienófilo deficiente en electrones (disminución del $\text{LUMO}_{\text{dienófilo}}$)
2. Por demanda inversa de electrones ($\text{LUMO}_{\text{dieno}}$ controla la reacción), donde se emplea un dieno deficiente de electrones (disminución del $\text{LUMO}_{\text{dieno}}$) y un dienófilo rico en electrones (incremento del $\text{HOMO}_{\text{dienófilo}}$).
3. Reacción electrónicamente neutral de Diels-Alder.

También se ha demostrado, que cuanto más pequeña sea la diferencia en energía entre el orbital HOMO y LUMO, más rápido procederá la reacción.

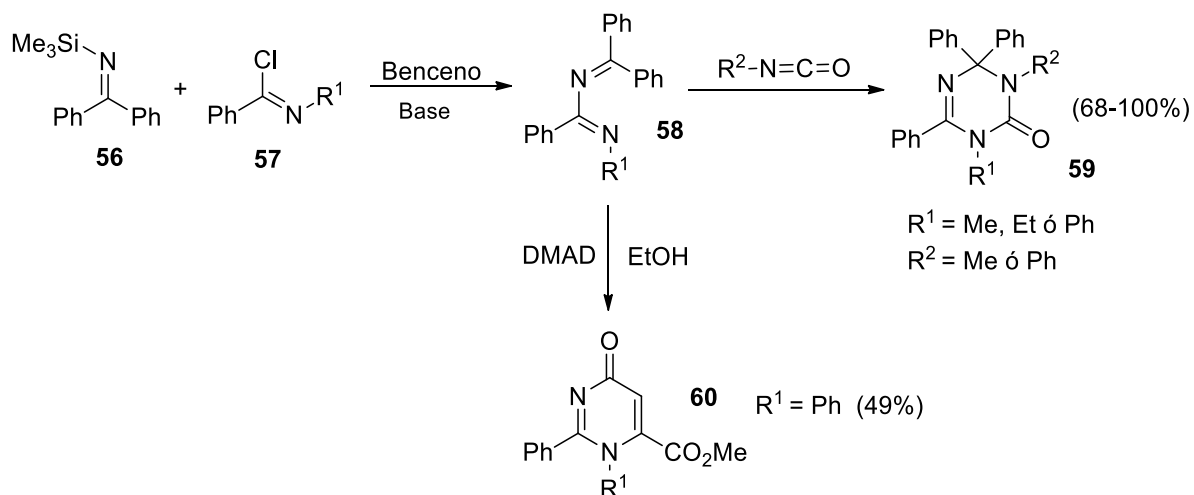
Cuando uno o más de los átomos de carbono tanto del dieno como del dienófilo son intercambiados por algún heteroátomo (O, N, S), la reacción pasa a ser conocida como reacción de cicloadición hetero Diels-Alder, que es una de las más poderosas metodologías para la construcción principalmente de anillos heterociclos de seis miembros y con amplias aplicaciones para la síntesis de productos naturales o diseñados por el hombre que puedan presentar actividad biológica.⁴¹

En particular, las reacciones de cicloadición [4 + 2] de azadienos con diferentes dienófilos han demostrado ser de gran potencial para la síntesis de derivados heterociclos de seis miembros que contienen nitrógeno.⁴²

Existe en la literatura química un gran número de informes sobre reacciones de cicloadición [4 + 2] de 1,2 y 1,4-diazabutadienos. Sin embargo, hasta hace tiempo estudios sobre 1,3-diaza-1,3-butadienos habían sido muy escasos, ya que se había pensado que existía dificultad en su preparación química, atribuido principalmente a la supuesta inestabilidad de estos 1,3-diazadienos. Por lo tanto, se desconocía si podrían llevar a cabo reacciones de cicloadición. No obstante, desde los años setenta ha surgido el interés de estudiar la síntesis y reactividad de estos compuestos principalmente en reacciones de cicloadición de 1,3-diaza-1,3-butadienos.

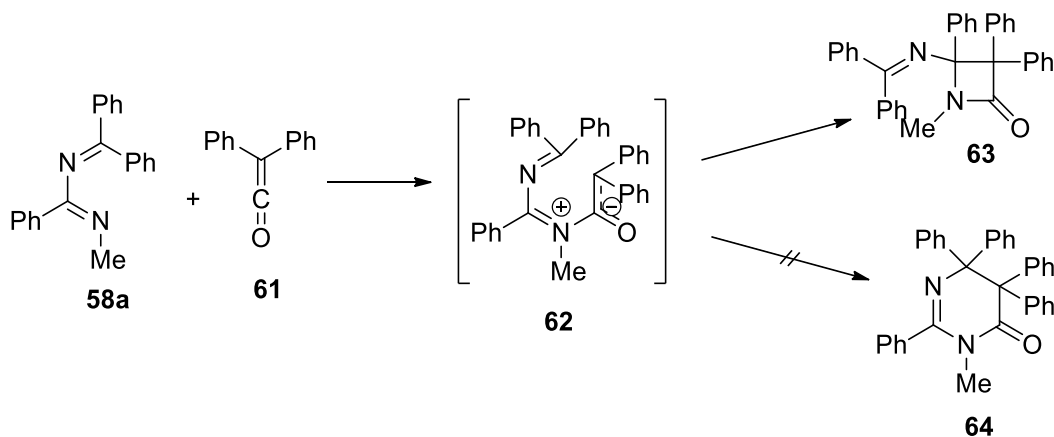
Antecedentes

Uno de los primeros trabajos reportados sobre síntesis y reactividad de estos compuestos es el de Matsuda y colaboradores⁴³ en el cual sintetizaron algunos 2,4,4-trifenil-1,3-diaza-1,3-butadienos **58** mediante la reacción entre difeniliminas **56** y cloruros de bencimidoilo **57** en presencia de una base como Et₃N o DBU (Esquema 13).



Esquema 13. Síntesis de 1,3-diazabutadienos **58** y su posterior reacción de cicloadición con diferentes dienófilos

Con estos diazadienos llevaron a cabo reacciones de cicloadición con diferentes isocianatos para dar las correspondientes dihidrotriazinonas **59** con buenos rendimientos, mientras que con DMAD en etanol se obtuvo la pirimidinona **60** y el dietilacetal de la benzofenona mediante una reacción de cicloadición [3 + 3] con la eliminación de un grupo difenilmetileno y metoxi.

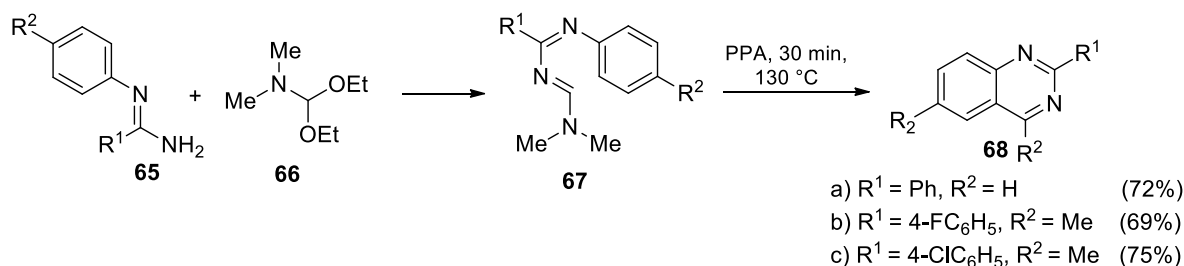


Esquema 14. Reacción de cicloadición del 1,3-diazadieno **58a** con difenilcetena **61**.

Antecedentes

Por otro lado, cuando el 1-metil-2,4,4-trifenil-1,3-diaza-1,3-butadieno (**58a**) se hizo reaccionar con la difenilcetena (**61**) se esperaba la formación de la dihidropirimidinona **64** como producto principal que se originaría a través de una reacción de cicloadición [4 + 2] (Esquema 14); sin embargo, el producto que aisló correspondió a la azetidinona **63** formada posiblemente por medio de una reacción de cicloadición [2 + 2]. Este resultado se atribuyó principalmente a efectos de tipo estérico, ya que al formarse el intermediario **62** el ataque nucleofílico del C-6 a C-1 podría estar impedido por la presencia de los 4 sustituyentes fenilos.

Más tarde, en 1983, Robev reportó una nueva síntesis para la obtención de quinazolininas.⁴⁴ Por ejemplo, cuando se trataron los 1,3-diazabutadienos **67** con ácido polifosfórico a 130 °C, se obtuvieron las quinazolininas **68** en buenos rendimientos. Estos 1,3-diazadienos fueron obtenidos fácilmente a partir de las correspondientes *N*-arilamidinas **65** con el dietilacetal de la *N,N*-dimetilformamida (**66**) (Esquema 15).

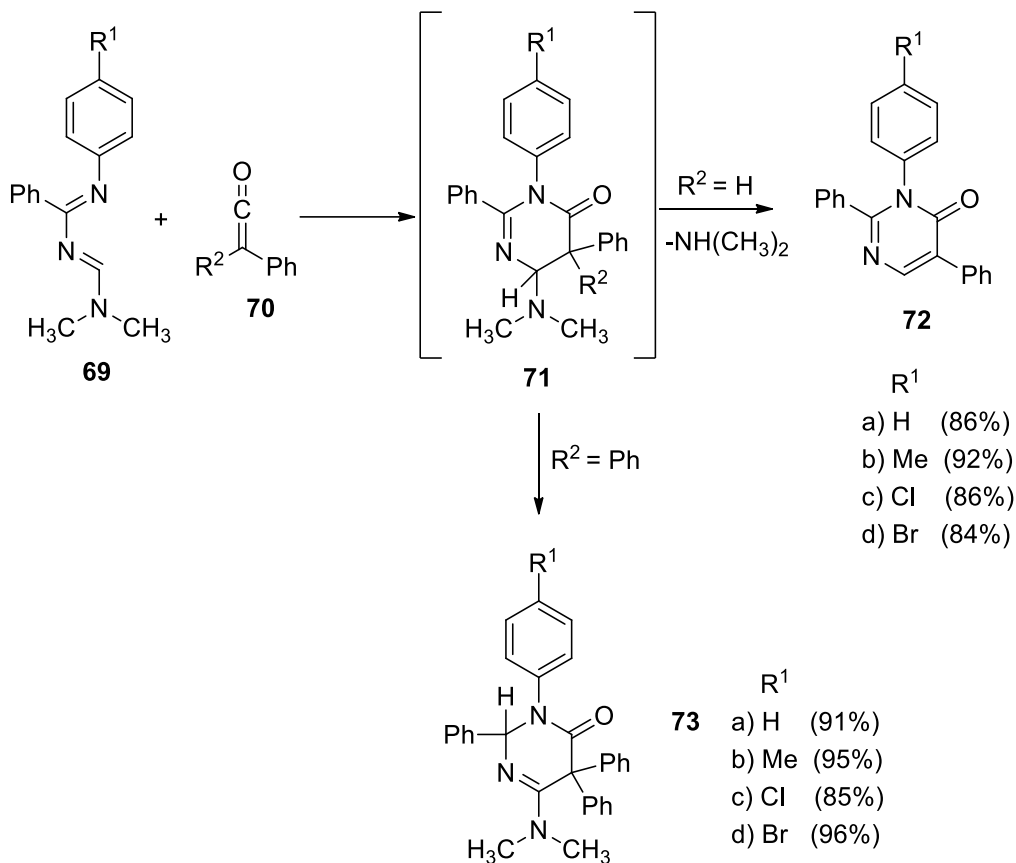


Esquema 15. Síntesis de quinazolininas **68** a partir de 1,3-diazabutadienos **67**.

El grupo de investigación de Mahajan ha sido uno de los pioneros en estudiar la síntesis y reactividad de 1,3-diaza-1,3-butadienos en donde, la mayoría de sus trabajos han tratado acerca de la evaluación de cetenas como componentes 2π en reacciones de cicloadición con estos 1,3-diazabutadienos. Uno de los primeros trabajos que realizó fue estudiar la reacción de cicloadición entre 1-aril-4-dimetilamino-2-fenil-1,3-diazabutadienos **69** con la monofenilcetena y la difenilcetena (**70**) dando como resultado la formación en altos rendimientos de la 1-aril-2,5-difenil-1,6-dihidropirimidin-6-ona **72** y la 1-aril-4-dimetilamino-2,5,5-trifenil-1,2,5,6-tetrahidropirimidin-6-ona **73** respectivamente (Esquema 16).⁴⁵ Estos autores concluyeron que la reacción transcurre por medio del intermediario **71**. En el caso

Antecedentes

de la monofenilcetena, esta se somete a la eliminación del grupo dimetilamino para dar los productos **72**, mientras que con la difenilcetena existe una reacción de isomerización previa para formar los derivados **73**.

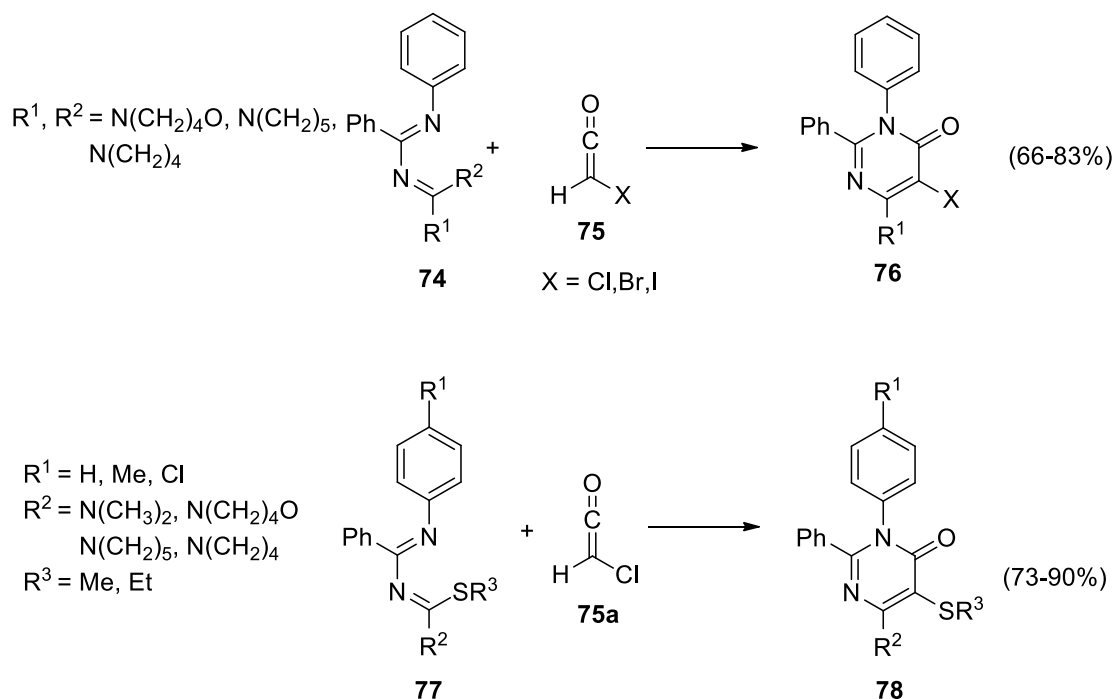


Esquema **16**. Síntesis de pirimidinas mediante reacción de cicloadición entre 1,3-diazadienos **69** y fenilcetenas **70**.

Más tarde, este mismo investigador mostró la reactividad de diferentes 1,3-diaza-1,3-butadienos con diferentes halocetenas (Esquema **17**).⁴⁶ Como se observa, en este caso el 1,3-diazadieno de tipo **74**, al reaccionar con las halocetenas **75**, forma las respectivas pirimidinonas **76** mediante la eliminación de una amina secundaria presente en el 1,3-diazabutadieno. Sin embargo, cuando 1,3-diazadienos del tipo **77** se hicieron reaccionar con la clorocetena **75a**, se obtuvieron las respectivas pirimidinonas **78** por la eliminación del ion cloruro, y no se observa la eliminación del grupo tioalquil o dialquilamino.

Antecedentes

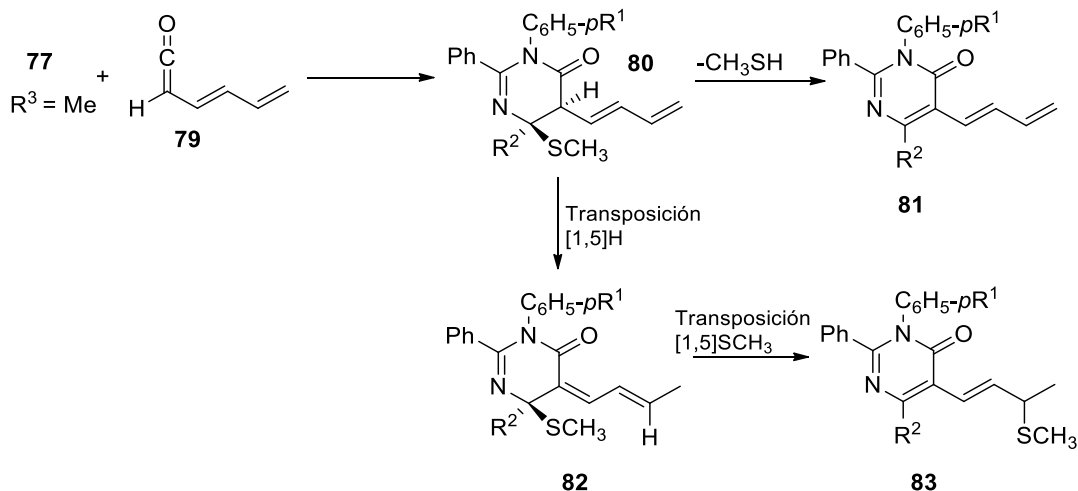
Curiosamente, cuando el 1,3-diazadieno **77** se somete a una reacción de cicloadición con la butadienilcetena (**79**) se observa la formación de una mezcla de productos en proporciones aproximadamente 1:1 que fueron identificados como las pirimidinonas **81** y **83** (Esquema **18**).⁴⁷ Dicha reacción posiblemente transcurre a través del intermediario **80**, que mediante la eliminación de metanotiol se forma el producto **81**, mientras que la formación de **83**, probablemente transcurre un par de transposiciones: el primero, una transposición tipo [1,5] del hidrógeno alfa al carbonilo para formar el intermediario **82**; y finalmente, una segunda transposición tipo [1,5] del grupo tiometilo para formar la pirimidinona **83**.



Esquema **17**. Reacción de cicloadición de 1,3-diazabutadienos con diferentes halocetenas.

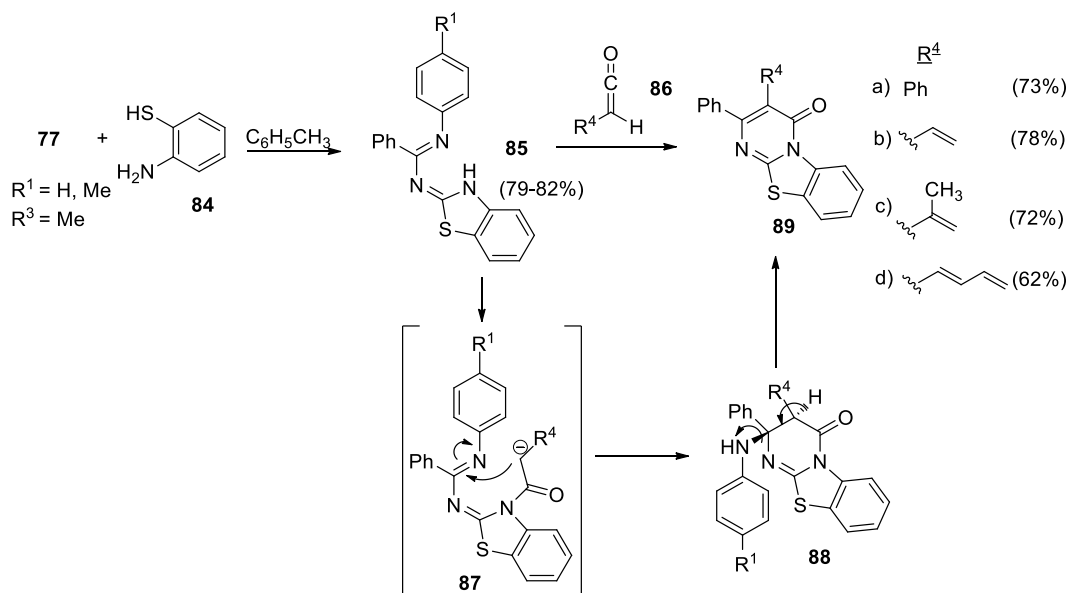
Esta metodología ha sido ampliada para la síntesis de pirimidinonas fusionadas. Por ejemplo, el tratamiento de los 1,3-diazabutadienos **77** con 2-aminotiofenol (**84**) resultó en buenos rendimientos de los respectivos diazadienos **85** fusionados a un benzotiazol. Así, la reacción de **85** con cetenas de tipo **86**, condujo a la formación de las pirimidinonas **89** en buenos rendimientos mediante la eliminación de la correspondiente anilina en **88** (Esquema **19**).⁴⁸

Antecedentes



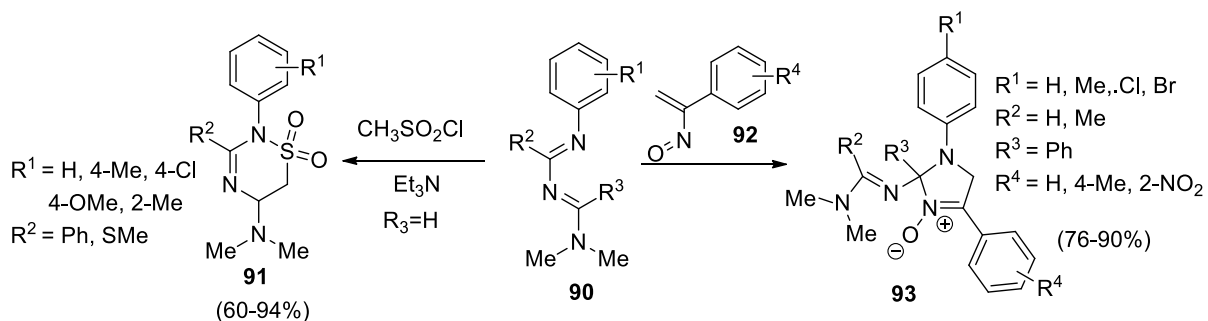
Esquema 18. Reacción de cicloadición entre 1,3-diazadieno **77** y butadienilcetena (**79**)

No sólo se han estudiado las cetenas como componente 2π en reacciones de cicloadición han sido estudiadas por el grupo de Mahajan, sino que también han utilizado otro tipo dienófilos. Por ejemplo, también demostraron que los diazadienos **90** reaccionan fácilmente con sulfeno para dar los respectivos derivados de 1,2,4-tiadiazin-1,1-dióxido **91**, mientras que con α -nitrosoestirenos **92** resultó posible la formación de las nitronas **93** a través de una reacción de cicloadición $[3+2]$ (Esquema 20).^{49,50}



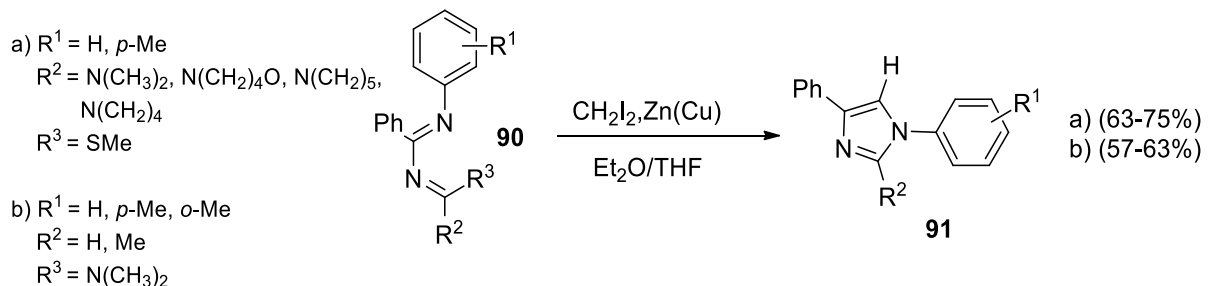
Esquema 19. Síntesis de pirimidinas fusionadas mediante reacciones de cicloadición con cetenas.

Antecedentes



Esquema 20. Reacción de cicloadición de 1,3-diazabutadienos **90** con sulfeno y α -nitroestirenos **92**.

Por último Majahan et al, también reportan la síntesis de diferentes derivados de imidazol **91** a partir de 1,3-diazadienos **90** utilizando las condiciones de ciclopropanación de Simmons-Smith (Esquema 21).⁵¹ De acuerdo con los resultados obtenidos, cuando el dieno tiene un grupo tiometilo, existe una coordinación entre el reactivo de Simmons-Smith con el átomo de azufre, que después de ocurrir una transferencia del metileno forma directamente el imidazol; sin embargo, también existe la posibilidad de que cuando ocurre la reacción de ciclopropanación se podría formar en primer lugar la aziridina como intermediario con una posterior expansión para formar finalmente el anillo de 5 miembros.

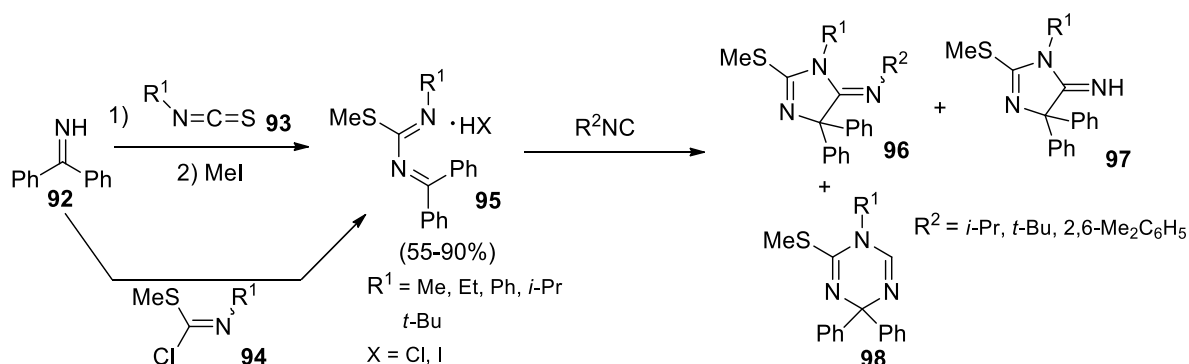


Esquema 21. Síntesis de imidazoles **91** a partir de 1,3-diazabutadienos **90** usando las condiciones de ciclopropanación de Simmons-Smith.

Otros grupos de investigación han reportado la síntesis y reactividad de algunos 1,3-diaz-1,3-butadienos, entre ellos el grupo de Foucaud, que describió la síntesis de 1,3-diazabutadienos protonados a partir de la reacción de la imina de la benzofenona **92** con isotiocyanatos **93**, en presencia de yodometano o con iminoclorosulfuros **94**. Estos 1,3-diazadienos se sometieron a reacciones de

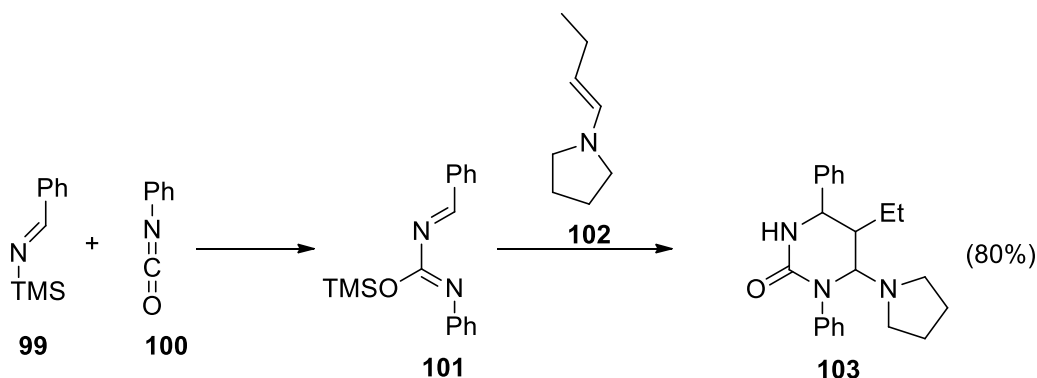
Antecedentes

cicloadición con varios isocianuros para obtener una mezcla de dihidroimidazoles **96** y **97** además de la triazina **98** (Esquema 22).⁵²



Esquema 22. Reacción de cicloadición de diferentes 1,3-diazabutadienos **95** e isocianuros

Barluenga y colaboradores demostraron que al generar *in situ* el 1,4-difenil-2-trimetilsililoxi-1,3-diaza-1,3-butadieno (**101**) a partir de la *N*-(trimetilsilil)imina **99** y el fenilisocianato (**100**) (Esquema 23)⁵³ se pueden llevar a cabo reacciones de cicloadición con dienófilos ricos en electrones como la enamina **102**, que funciona a través de una reacción Diels-Alder con demanda inversa de electrones, para obtener la tetrahidropirimidinona **103** en un rendimiento de 80%.

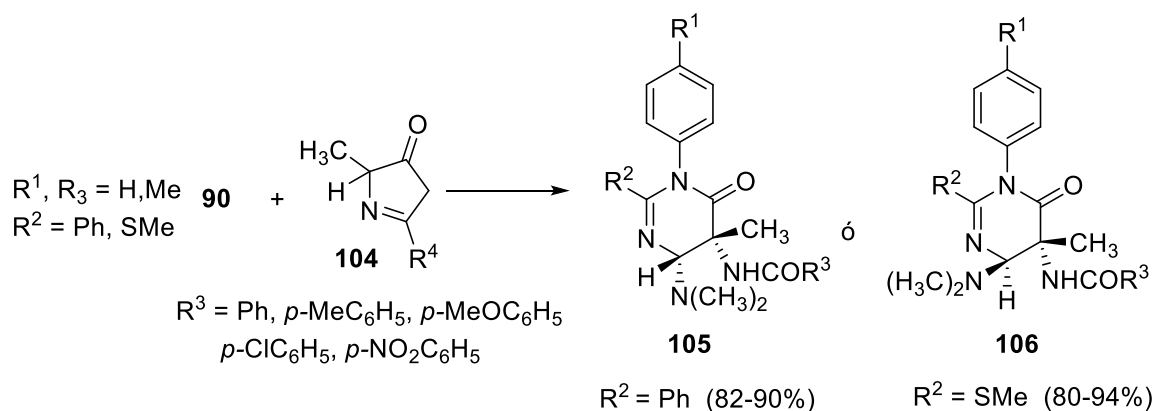


Esquema 23. Reacción de cicloadición del 1,3-diazabutadieno **101** con la enamina **102**.

También, el grupo de Sandhu,⁵⁴ diseñó una metodología para la preparación de 6-pirimidinonas **105** y **106** en buenos rendimientos (Esquema 24) a través de una reacción de cicloadición [4 + 2] utilizando los 1,3-diazadienos **90** con dihidropirrolonas **104**, encontrando que el grupo sustituyente de la posición 2 del 1,3-diazadieno juega un papel muy importante para la etapa de la reacción de

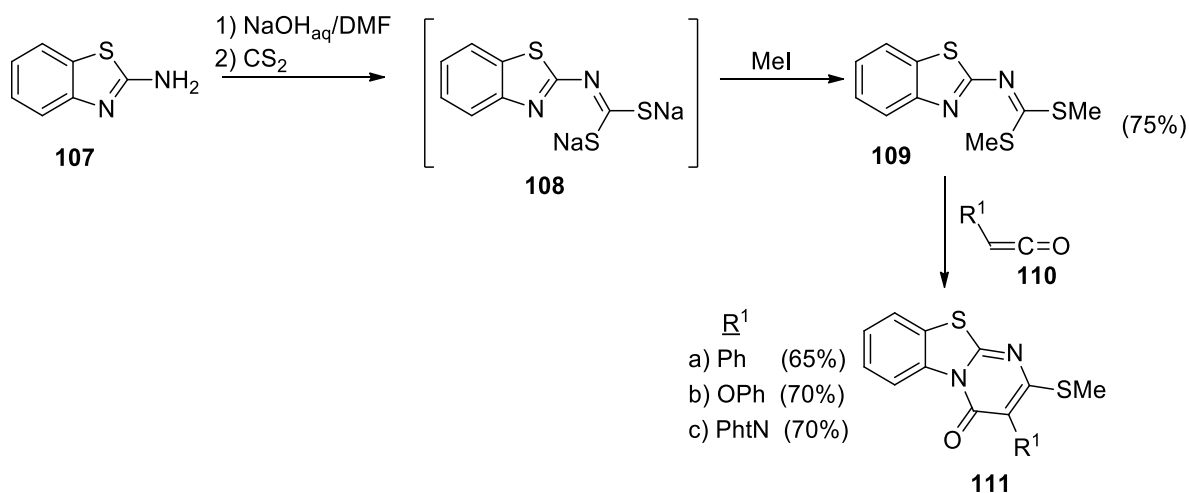
Antecedentes

cicloaddición, ya que al cambiar el grupo fenilo por un grupo metilsulfuro, la estereoquímica de las pirimidinonas se invierte.



Esquema 24. Reacción de cicloaddición de 1,3-diazadienos **90** con 2-oxazolin-5-onas **104**.

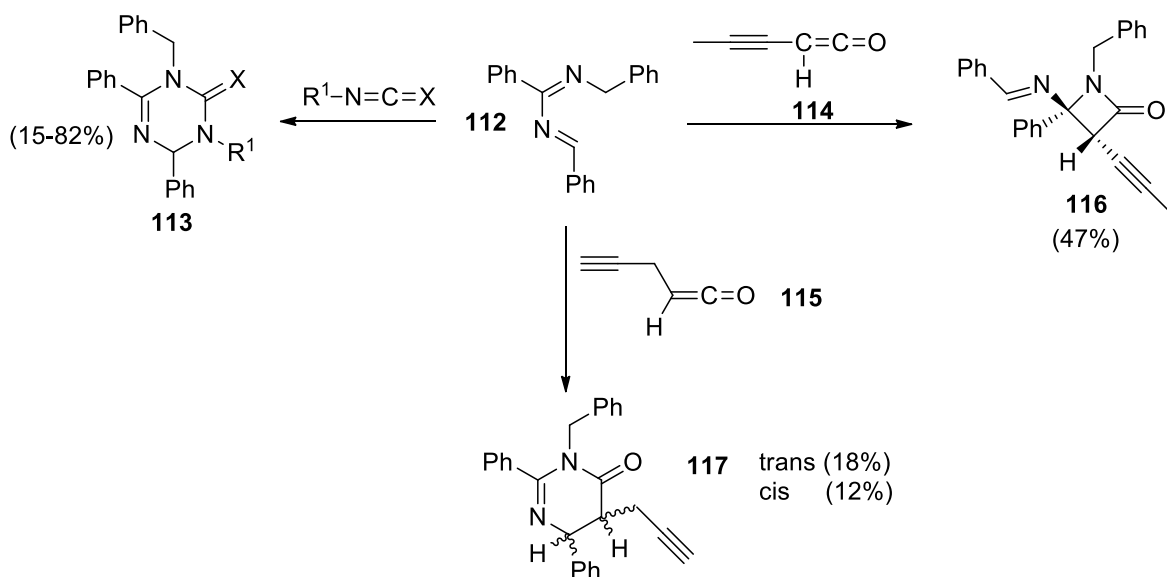
Las dialquil *N*-(2-benzotiazolil)-ditiocarbonimidatos han sido también utilizados como equivalentes de 1,3-diaza-1,3-butadienos de tipo cíclico. Por ejemplo, el ditiocarbonimidato **109**, sintetizado a partir de 2-aminobenzotiazol con disulfuro de carbono y yodometano,⁵⁵ ha sido sometido a reacciones de cicloaddición con algunas cetenas **110** para la obtención de pirimido[1,2-*b*]-benzotiazoles **111** (Esquema 25),⁵⁶ muy similar y reportado un poco antes que el protocolo desarrollado por el grupo de Mahajan.



Esquema 25. Síntesis de pirimido[1,2-*b*]-benzotiazoles **111** a partir de 1,3-diazabutadienos **109**.

Antecedentes

Abbiati y su grupo de investigación también han reportado reacciones de cicloadición (Esquema 26) entre el 1,3-diazadieno **112** con una serie de isocianatos e isotiocianatos para la construcción de los respectivos derivados de triazina **113**.⁵⁷ El uso de diferentes alquinilcetenas como **114** puede llevar a cabo reacciones de cicloadición [2 + 2] para formar la azetidiona **116**, mientras que con la cetena **115** se forma la dihidropirimidina **117** a través de una reacción de cicloadición [4 + 2] en rendimientos moderados.⁵⁸



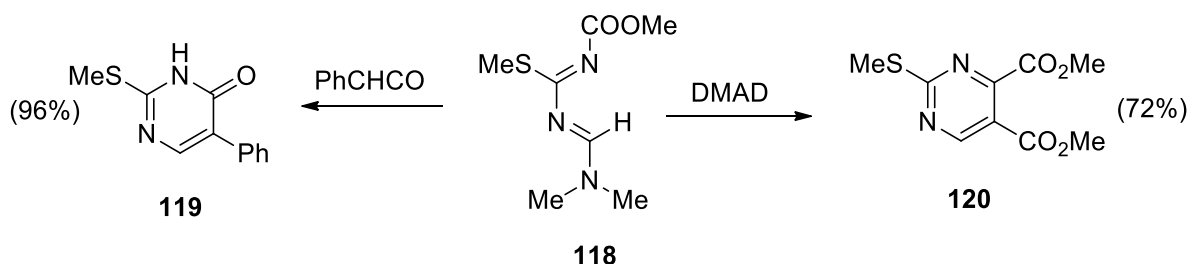
Esquema 26. Reacción de cicloadición del 1,3-diazabutadieno **112** con diferentes alquinilcetenas, isocianatos e isotiocianatos.

Como se puede observar, en la mayoría de los estudios que se han realizado sobre la química de 1,3-diaza-1,3-butadienos, se notará que todos ellos están sustituidos por un grupo arilo en diferentes posiciones, lo cual ha dado la característica a estos sistemas de 1,3-diazabutadienos de poseer una gran estabilidad química, específicamente cuando el grupo arilo se encuentra en N-1. Aunque la reactividad química de estos 1,3-diazadienos queda demostrada por los estudios que se han realizado hasta hace tiempo, se tiene una consecuencia por el tipo de sustituyentes en estos sistemas de 1,3-diazabutadienos. Aun cuando el proceso de cicloadición se puede llevar a cabo, la presencia del grupo sustituyente en N-1 evita el proceso de aromatización del cicloaducto y por consecuencia limita la construcción de

Antecedentes

sistemas aromáticos. Afortunadamente, existen algunos trabajos descritos en la literatura química sobre la síntesis de 1,3-diaza-1,3-butadienos con la presencia de un grupo saliente en C-4 y libre en la posición N-1.

El primer trabajo que reúne las características antes mencionadas, fue el reportado por Sundaram, donde se sintetizó el diazadieno **118** a partir de la respectiva *N*-metoxicarbonilcarbamida y el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida. Se puede asumir que **118** es un equivalente sintético de un 1,3-diazadieno libre en la posición N-1, ya que sufre una reacción de cicloadición con la fenilcetona y DMAD para formar la pirimidona **119** y la pirimidina **120** (Esquema 27).⁵⁹ Como se puede observar, la presencia del grupo dimetilamino, no solo activa la reacción de cicloadición, sino que también tiene la capacidad de ser un buen grupo saliente acelerando el proceso de aromatización. Adicionalmente, aunque el nitrógeno de la posición 1 está protegido por el grupo metoxicarbonilo, este grupo a su vez, actúa como grupo saliente después del proceso de la cicloadición, posiblemente con la consecuente formación del respectivo uretano ayudando con el proceso de aromatización.

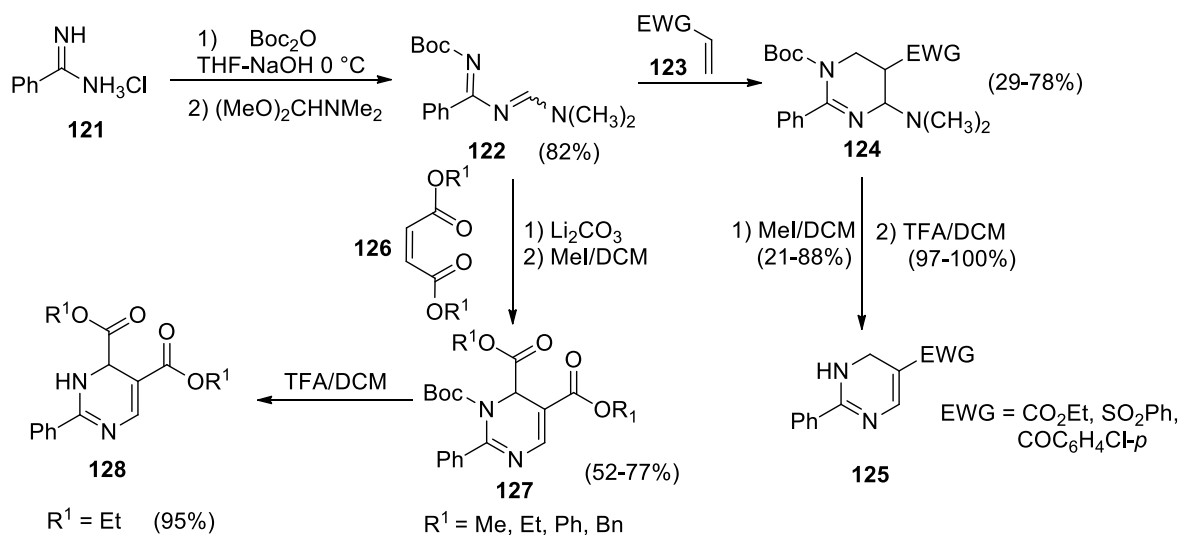


Esquema 27. Síntesis de pirimidinas a partir del 1,3-diazabutadieno **118**

Recientemente, en trabajos publicados por Cho y Nishimura, cuando sintetizaron el diazadieno **122**, lo usaron como intermediario para la preparación de dihidropirimidinas (Esquema 28). Esta estrategia de síntesis consistió en la protección de la benzamidina con el grupo Boc y posterior condensación con el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida para formar **122**. La reacción de cicloadición con olefinas deficientes de electrones **123** conduce a la formación de las tetrahidropirimidinas respectivas **124**, sin la eliminación espontánea del grupo dimetilamino y del grupo protector; caso contrario al trabajo de Sundaram. Para solucionar este problema,

Antecedentes

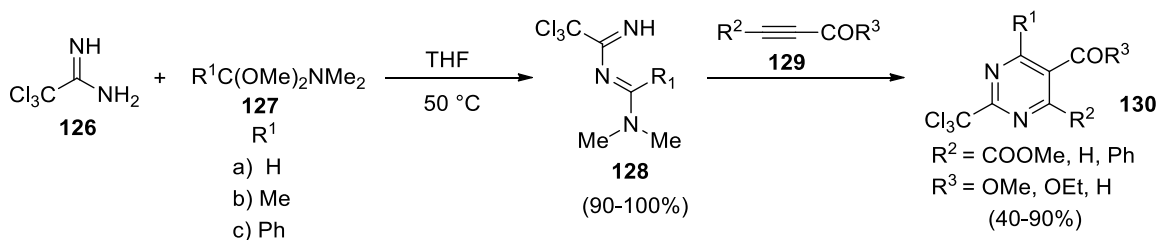
únicamente **124** fue tratado con yoduro de metilo y después con ácido trifluoroacético para formar finalmente las respectivas dihidropirimidinas **125**.^{60,61} Similarmente, cuando se utilizan derivados de maleatos o fumaratos **126** como sustratos dienofílicos se formaron las dihidropirimidinas **128** sustituidas con grupos alcoxicarbonílicos en las posiciones 4 y 5.⁶²



Esquema 28. Síntesis de dihidropirimidinas a partir del diazadieno **122**

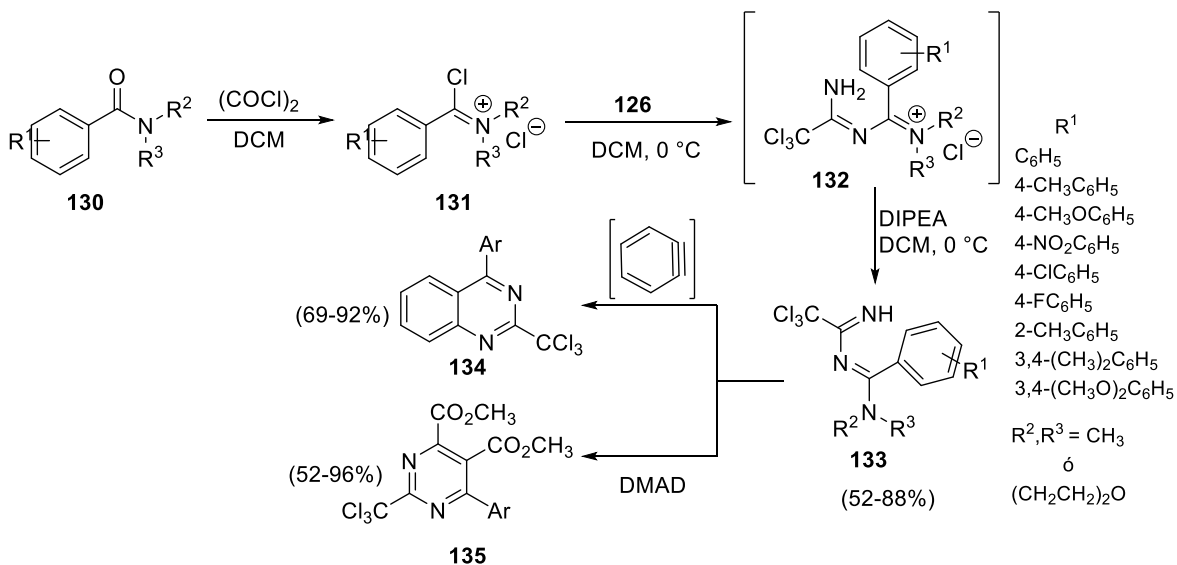
Probablemente uno de los primeros reportes donde se realiza la síntesis de 1,3-diaza-1,3-butadienos completamente libre en N-1, surgió de nuestro grupo de investigación cuando se publicó la preparación de los 2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos **128** a partir de la condensación de la tricloroacetamida **126** con dimetilacetales de amida **127** obteniendo los respectivos 1,3-diazadienos en excelentes rendimientos y que se caracterizan por una prolongada estabilidad a bajas temperaturas. Estos dienos reaccionaron fácilmente con diferentes acetilenos deficientes de electrones para formar las respectivas pirimidinas **130** (Esquema 29).⁶³

Antecedentes



Esquema 29. Síntesis de 1,3-diazabutadienos no sustituidos en N-1 y su posterior reacción de cicloadición con diferentes acetilenos

Más tarde, nuestro grupo de investigación amplió esta metodología al encontrar que la reacción de la tricloroacetamidina **126** con diferentes sales de iminio **131** también conocidos como reactivos de Vilsmeier-Haack (generadas de sus respectivos derivados de *N,N*-dimetilbenzamida **130**) puede generar los intermediarios **132** para posteriormente ser liberados con DIPEA y obtener los 4-aril-1,3-diaza-1,3-butadienos **133**, también altamente estables. Estos 1,3-diazadienos fueron sometidos a reacciones de cicloadición con bencino y DMAD para generar derivados de quinazolina **134** y pirimidina **135** respectivamente (Esquema 30).^{64,65}

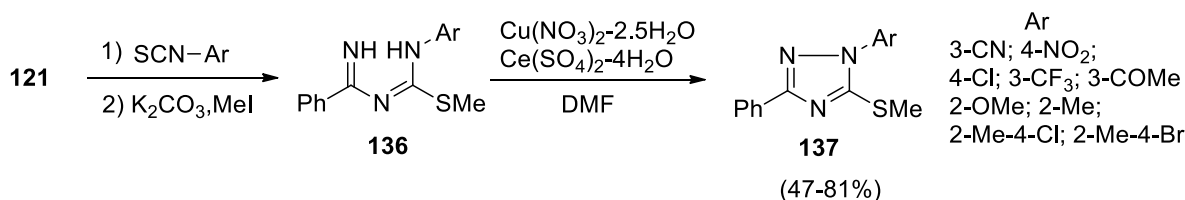


Esquema 30. Síntesis de 4-aril-1,3-diazabutadienos **133** y reacción de cicloadición con DMAD y bencino

Por último, otro tipo de diazadienos como **136** no sustituidos en la posición N-1 han sido sintetizados por el grupo de investigación de Gong mediante la reacción entre

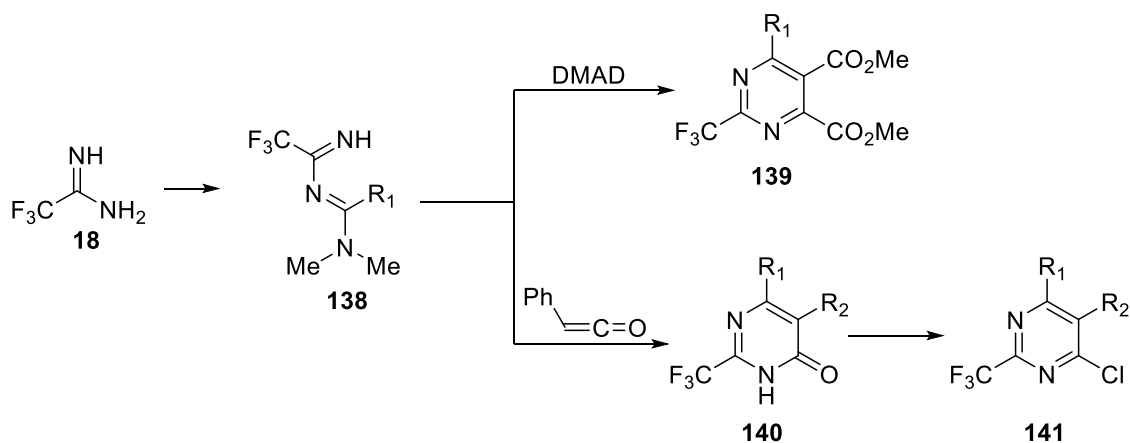
Antecedentes

la benzamidina **121** con diferentes isotiocianatos y yoduro de metilo. Estos dienos fueron utilizados para la preparación de diferentes 1,2,4-triazoles mediante la formación intramolecular de enlaces N-N utilizando un agente oxidante suave como nitrato de cobre (II) o sulfato de cerio (IV) (Esquema **31**).⁶⁶



Esquema **31**. Síntesis de 1,2,4-triazoles **137** a partir de 1,3-diazabutadienos **136**.

Tomando en cuenta toda la información discutida anteriormente, en el presente trabajo se ha planteado una metodología para la obtención de 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos que podrían utilizarse como intermediarios clave para la obtención de derivados heterocíclicos con un sustituyente trifluorometilo. Dicha metodología se basa en la preparación de diferentes 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos mediante la condensación de trifluoroacetamida **18** con diferentes dimetilacetales de amida **127** y algunos derivados de los reactivos de Vilsmeier-Haack **131**. Una vez sintetizados estos 2-trifluorometil-1,3-diazadienos, se evaluará su reactividad frente a algunos dienófilos tales como el DMAD y la fenilcetena, con la finalidad de obtener de una manera fácil y simple diferentes derivados de pirimidinas (Esquema **32**).



Esquema **32**. Propuesta para la síntesis de 2-trifluorometil-1,3-diazabutadienos y su reacción con DMAD y fenilcetena para la obtención de algunos derivados de pirimidina

Hipótesis

Hipótesis

- Es posible la síntesis de 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos a partir de la condensación de la trifluoroacetamida con dimetilacetales de amida y reactivos de Vilsmeier-Haack; así mismo llevarán a cabo reacciones de cicloadición con DMAD y fenilcetena.

Objetivos

Objetivos

Objetivo General

1. Sintetizar una serie de 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos y llevar a cabo reacciones de cicloadición con DMAD y fenilcetena para la obtención de los correspondientes derivados de pirimidinas.

Objetivos Específicos

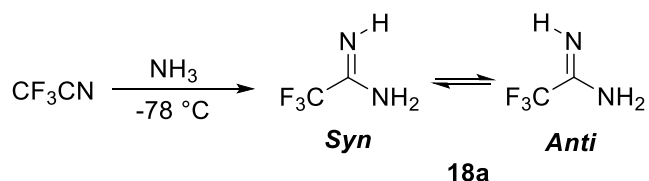
1. Sintetizar 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos a partir de trifluoroacetamida y diferentes dimetilacetales de amida.
2. Sintetizar 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos a partir de trifluoroacetamida y reactivos de Vilsmeier-Haack.
3. Realizar un estudio de reacciones de cicloadición de estos 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos con DMAD y fenilcetena.

Discusión de Resultados

Discusión de Resultados

Nuestro estudio inició con la síntesis de trifluoroacetamidina **18a** a partir de trifluoroacetonitrilo y amoníaco a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ siguiendo la metodología reportada por Brown en 1956⁶⁷ (Esquema **33**). De esta forma se obtuvo el producto **18a** como un líquido incoloro y con un olor característico a amoníaco en rendimientos similares a los reportados en la literatura. Adicionalmente, se realizó la caracterización espectroscópica de la amidina **18a**, debido a que encontramos que este compuesto nunca había sido identificado, ya que en algunos trabajos **18a** fue utilizada recién preparada para la síntesis de otro tipo de compuestos.^{26,27,67,68}

En el espectro de RMN ^1H para **18a** (**Anexo 1**) solo se observa una señal ancha en 5.98 ppm, característica del grupo amino. El espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 2**) muestra a campo bajo una señal en forma de cuarteto en 154.6 ppm ($J = 34.3\text{ Hz}$) correspondiente al carbono 2 de la amidina. La multiplicidad de esta señal se debe al acoplamiento que existe entre el átomo de carbono y los tres átomos de flúor del grupo trifluorometilo. Una señal cuádruple en 117.1 ppm ($J = 281.0\text{ Hz}$) fue asignada al grupo trifluorometilo. De igual manera, dicha multiplicidad se debe al acoplamiento carbono-flúor. Sin embargo, en el espectro de RMN ^{19}F (**Anexo 3**) se observan dos señales simples en -74.5 y -75.3 ppm , lo cual indica que en realidad se obtienen los isómeros *syn* y *anti* de la trifluoroacetamidina **18a**.

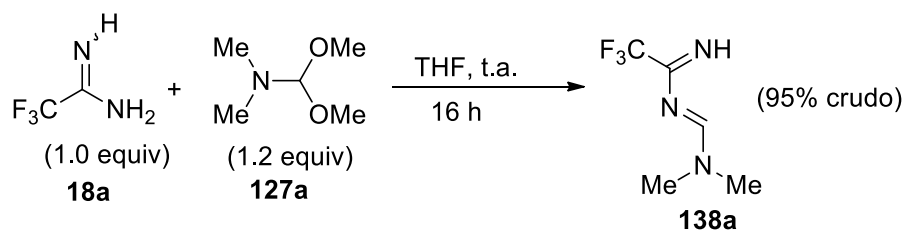


Esquema **33**. Síntesis de trifluoroacetamidina **18a**.

Una vez preparada la trifluoroacetamidina, ésta fue condesada en la presencia de un ligero exceso del dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida (**127a**) en THF anhidro, para así obtener el 4-(*N,N*-dimetilamino)-2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno (**138a**) en un rendimiento del 95% en forma cruda (Esquema **34**). El

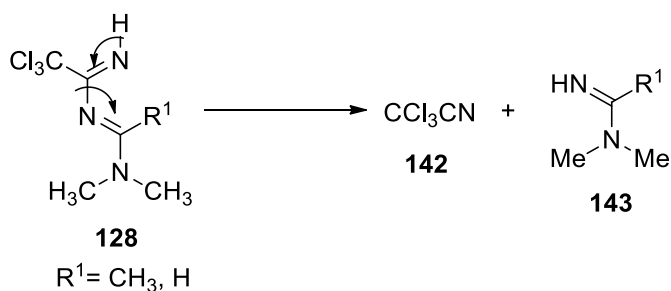
Discusión de Resultados

análisis por ccf mostró la formación de un producto adicional. En ese momento, no se sabía cuál de los dos productos observados era el diazadieno **138a**.



Esquema **34**. Síntesis de 2-trifluorometil-1,3-diazabutadieno **138a**.

Es conocido que los análogos de 1,3-diazadienos con un sustituyente triclorometilo en posición 2 como **128**, al estar expuestos a condiciones principalmente de temperatura ambiente por largos periodos de tiempo, suelen degradarse a tricloroacetoniitrilo **142** y a la respectiva *N,N*-dimetilamidina **143** (Esquema **35**); por lo tanto, pensando que el diazadieno **138a** pudiera sufrir una transformación similar, se utilizó en su forma cruda inmediatamente después de su preparación.

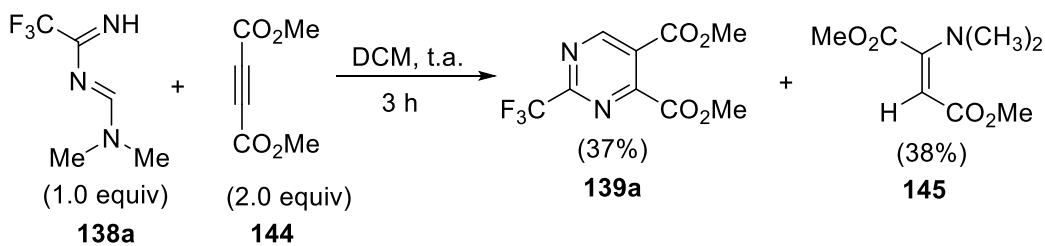


Esquema **35**. Fragmentación de 2-clorometil-1,3-diazabutadienos **128**.

Como uno de los objetivos propuestos en este trabajo fue realizar el estudio de reacciones de cicloadición con algunos dienófilos para obtener derivados heterocíclicos con un grupo trifluorometilo, el crudo de la reacción del 1,3-diaza-1,3-butadieno (**138a**) se disolvió en DCM y se hizo reaccionar con 2 equivalentes de DMAD (**144**) a temperatura ambiente. El análisis por ccf mostró la transformación inmediato de uno de los productos provenientes en la reacción de obtención del dieno y la formación de dos nuevos productos principales de menor polaridad. Una vez finalizada la reacción y realizado el proceso de extracción, el crudo fue

Discusión de Resultados

purificado por cc utilizando un sistema de elución Hex/AcOEt 9:1 obteniendo los dos productos puros. Después de analizar los resultados espectroscópicos de ^1H , ^{13}C y ^{19}F RMN se llegó a la conclusión que el primero de estos productos (de menor polaridad) corresponde a la 2-trifluorometilpirimidina (**139a**) que se obtuvo en un rendimiento global de 37%, mientras que el segundo compuesto corresponde al producto de adición de la *N,N*-dimetilamina al DMAD (**145**) (38%) (Esquema **36**).



Esquema **36**. Reacción de cicloadición del 1,3-diazabutadieno **138a** con DMAD.

El análisis del espectro de RMN ^1H para el compuesto **139a** (**Anexo 4**), muestra una señal en 9.43 ppm con una integración para un hidrógeno que corresponde al de la posición 6 de la pirimidina; dos señales simples en 4.06 y 4.03 ppm con una integración de tres hidrógenos para cada una y que asignaron a los dos grupos metilos de los ésteres.

En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 5**) en campo bajo se observan dos señales en 163.9 y 162.3 ppm que corresponden a los dos grupos carbonilos de los ésteres presentes; una señal en 160.1 ppm que sin duda corresponde al carbono 6 y una señal en 159.5 ppm perteneciente al carbono 4 del anillo pirimidínico. En 158.4 ppm se observa una señal cuádruple con una $J = 38.3$ Hz y por estar desplazada a campo bajo, dicha señal fue asignada al carbono 2 del sistema heterocíclico. La multiplicidad de esta se debe al acoplamiento que hay entre el átomo de carbono 2 del anillo de la pirimidina con los tres átomos de flúor del grupo trifluorometilo. También se observa la señal típica en 123.6 ppm correspondiente al carbono 5 y en 118.8 ppm tenemos otra señal cuádruple con $J = 276.2$ Hz característica del grupo trifluorometilo. Por último, a campos altos se observan dos señales en 53.7 y 53.6 ppm que fueron asignados a los metilos de los grupos metoxycarbonilos.

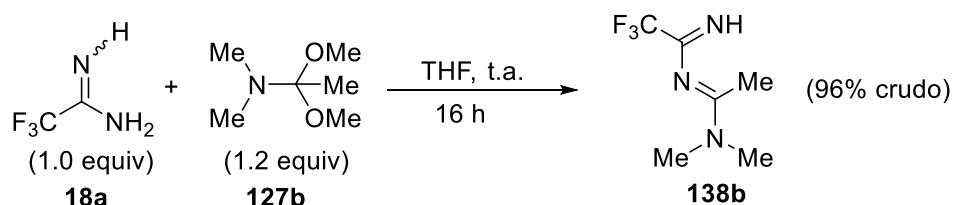
Discusión de Resultados

En RMN ^{19}F (**Anexo 6**) se observa la señal simple en -70.3 ppm característica por la presencia del grupo trifluorometilo en el compuesto.

En el espectro de masas (**Anexo 7**) se muestra al ion molecular en $m/z = 264$ correspondiente al peso molecular del compuesto obtenido.

Una vez demostrada la presencia del 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno y su posterior reacción de cicloadición con un dienófilo como DMAD y la obtención de un derivado de pirimidina con un grupo trifluorometilo en la posición 2 en un rendimiento moderado, se trató de ampliar esta metodología para la obtención de otros tipos de 2-trifluorometil-1,3-diazabutadienos.

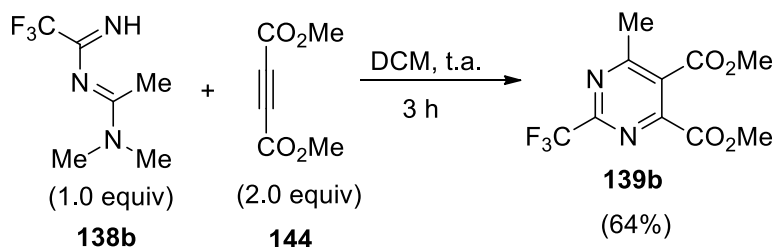
Otro dimetilacetal de amida comercialmente disponible, es el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilacetamida (**127b**) que de igual manera fue condensado con la trifluoroacetamida (**18a**) en THF bajo las mismas condiciones para ahora obtener el 4-(*N,N*-dimetilamino)-2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-pentadieno **138b** en un rendimiento del 96% (Esquema **37**). En este caso, el análisis por ccf solo mostró la formación de éste único producto.



Esquema **37**. Síntesis de 2-trifluorometil-1,3-diazapentadieno **138b**

Para demostrar la formación del diazadieno **138b**, el crudo de la reacción anterior se trató con dos equivalentes de DMAD (**144**) en DCM como disolvente. El análisis por ccf mostró la desaparición del 1,3-diazadieno y la formación de dos nuevos productos de la misma manera como en la síntesis del compuestos **139a**. Un sistema de elución Hex/AcOEt 9:1 fue utilizado para purificar el crudo de reacción por cc, obteniendo el compuesto deseado como un sólido blanco en un rendimiento de 64% (Esquema **38**).

Discusión de Resultados



Esquema **38**. Reacción de cicloadición del 1,3-diazapentadieno **138a** con DMAD.

Como se observa en el espectro de RMN ^1H (**Anexo 8**), para **139b** aparecen dos señales simples en 4.04 y 4.02 ppm con una integración de tres hidrógenos para cada una que corresponden a los dos grupos metilos de los sustituyentes metoxicarbonilo en las posiciones 4 y 5 del anillo de pirimidina; y una señal simple en 2.76 ppm con una integración de tres hidrógenos asignada al metilo de la posición 6.

En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 9**) en campo bajo se observan dos señales en 169.2 y 165.3 ppm que corresponden a los dos grupos carbonilos de los grupos éster. Las señales 163.5, 153.9 y 128.2 ppm pertenecen a los carbonos 6, 4 y 5 del anillo heterocíclico respectivamente, mientras que la señales cuádruples en 156.3 ppm ($J = 37.8$ Hz) y 118.9 ppm ($J = 276.1$ Hz) corresponden al carbono 2 y al grupo trifluorometilo respectivamente. En campo alto se observan tres señales, dos en 53.9 y 53.5 ppm que fueron asignados a los grupos metilos de los sustituyentes metoxicarbonilos y la última en 22.7 ppm al metilo unido en la posición 6.

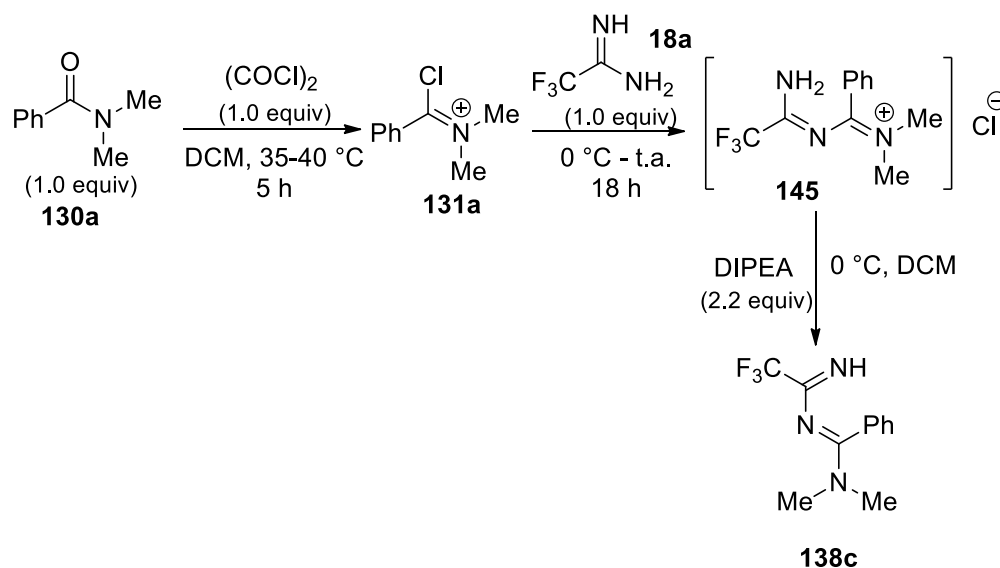
El espectro de RMN ^{19}F (**Anexo 10**), muestra la presencia del grupo trifluorometilo como una señal simple en -70.4 ppm.

En el espectro de masas (**Anexo 11**) se muestra al ion molecular en $m/z = 278$ correspondiente al peso molecular del compuesto **139b**. El pico base se observa en $m/z = 190$ y se debe a la pérdida de un grupo metoxicarbonilo y un grupo metoxi.

También se trató de ampliar ésta metodología para la preparación de 1,3-diazadienos utilizando ahora diferentes sales de iminio **131**, comúnmente conocidos como reactivos de Vilsmeier-Haack. Para alcanzar este objetivo, se utilizó la *N,N*-

Discusión de Resultados

dimetilbezamida **130a** como material de partida y modelo. Como primer paso, **130a** se trató con cloruro de oxalilo en DCM a una temperatura entre 35-40 °C para producir el respectivo reactivo de Vilsmeier-Haack **131a**, que al ser condensado con la trifluoroacetamida (**18a**) a temperatura de 0 °C forma el clorhidrato del 1,3-diaza-1,3-butadieno **145**. Tratando de obtener el diazadieno **138c** en su forma libre, solo se trató con un exceso de DIPEA (2.2 equiv) (Esquema 39). Cabe mencionar que todo el procedimiento para la obtención de **138c** a partir de **130a** se realizó en forma consecutiva en un solo matraz y aunque el análisis por ccf mostró la formación de un producto nuevo, **130a** no se consumió en su totalidad. Anteriormente, nuestro grupo de investigación reportó la síntesis de 2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos con sustituyentes arilo en la posición 4, los cuales resultaron ser altamente estables; incluso fue posible su purificación y su posterior identificación por RMN.⁶⁵ Teniendo este antecedente presente, se realizó la purificación del producto **138c** mediante cc, utilizando un sistema de elución Hex/AcOEt 1:1; sin embargo, solo se obtuvo una pequeña cantidad pura del producto deseado para su análisis.



Esquema 39. Síntesis del 2-trifluorometil-1,3-diazabutadieno **138c** a partir de su respectivo reactivo de Vilsmeier-Haack.

De acuerdo con el análisis del espectro de RMN ¹H (**Anexo 12**) para **138c**, se observa un múltiplete en 7.39-7.34 ppm con una integración de 3 hidrógenos que

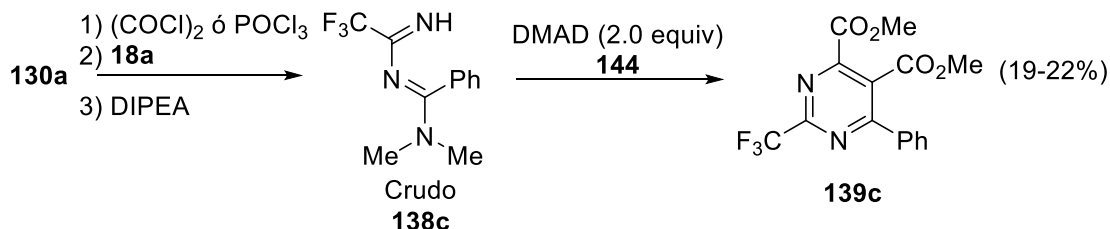
Discusión de Resultados

corresponden a las posiciones *meta* y *para* de anillo aromático, mientras que el múltiplete en 7.25-7.19 ppm con una integración para 2 hidrógenos, corresponde a los que se encuentran en posición *orto* de grupo fenilo. A campo alto, se observan dos señales simples en 3.24 y 2.94 ppm con una integración de 3 hidrógenos cada una para los dos grupos metilos del sustituyente dimetilamino.

En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 13**) se observa una señal en 170.5 ppm se asignó al carbono 4 del diazadieno. La señales en 164.3 ppm ($J = 35.6$ Hz) y 116.83 ppm ($J = 288.3$ Hz) en forma de cuarteto pertenecen al carbono 2 y al grupo trifluorometilo respectivamente; mientras que las señales en 132.5, 130.5, 128.8 y 127.4 ppm corresponden a los átomos de carbonos del anillo aromático de las posiciones *ipso*, *para*, *meta* y *orto* respectivamente. Las señales de los grupos metilos del grupo dimetilamino aparecen en 40.5 y 39.0 ppm.

En el espectro de RMN ^{19}F (**Anexo 14**), se observa una señal simple en -75.8 ppm perteneciente al grupo trifluorometilo.

Una vez demostrada la formación del diazadieno **138c**, se realizó la reacción de cicloadición con DMAD (**144**). Para esto se preparó el 4-fenil-1,3-diazabutadieno **138c** y de la misma manera que en los casos anteriores se utilizó en su forma cruda. Desafortunadamente, el rendimiento global resultó relativamente bajo para la pirimidina **139c**, ya que se obtuvo en un rendimiento de 19%. Un ligero incremento en el rendimiento de la pirimidina (22%) resultó cuando se utilizó oxiclورو de fósforo como agente clorante en la formación del reactivo de Vilsmeier-Haack (Esquema **40**).



Esquema **40**. Reacción de cicloadición del 1,3-diazapentadieno **138c** con DMAD.

Discusión de Resultados

De acuerdo con el análisis del espectro de RMN ^1H para **139c** (**Anexo 15**), a campo bajo se observa una señal múltiple en 7.80-7.77 ppm con una integración para 2 hidrógenos asignada a los protones en las posiciones *orto* y otra señal múltiple en 7.61-7.50 ppm con una integración para 3 hidrógenos para los protones en posiciones *meta* y *para* de anillo aromático. A campo alto, se observan dos señales simples en 4.06 y 3.87 ppm con una integración de 3 hidrógenos para cada una, que pertenecen a los dos grupos metilos de los sustituyentes metoxicarbonilos de las posiciones 4 y 5 del anillo pirimidínico.

En el espectro de RMN ^{13}C para **139c** (**Anexo 16**) las señales de los dos grupos carbonilos se observan en 166.4 y 165.5 ppm. Las señales en 163.0, 154.4 y 126.9 ppm corresponden a los carbonos 6, 4 y 5 del anillo de la pirimidina respectivamente, mientras que las señales cuádruples en 156.1 ppm ($J = 37.9$ Hz) y 118.6 ppm ($J = 276.2$ Hz) son características del carbono 2 de la pirimidina y del grupo trifluorometilo. Las señales para el grupo fenilo aparecen en 134.7, 131.3, 128.6 y 128.4 ppm para los carbonos de las posiciones *ipso*, *para*, *meta* y *orto* respectivamente. Las señales de los grupos metilos de los sustituyentes metoxicarbonilos aparecen en 53.5 y 53.0 ppm.

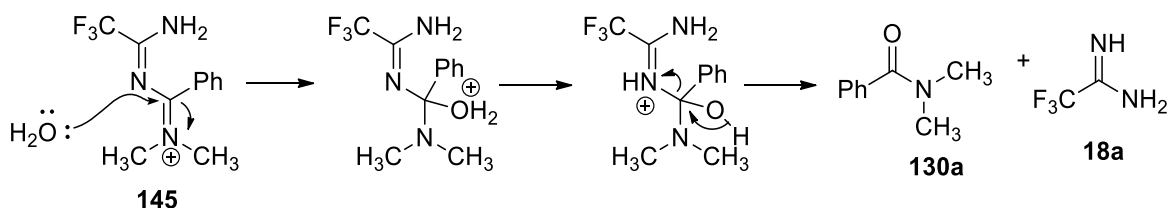
En el espectro de RMN ^{19}F (**Anexo 17**), la señal del grupo trifluorometilo se observa en -70.3 ppm como una señal simple.

El espectro de masas para **139c** (**Anexo 18**) muestra al ion molecular en $m/z = 340$ correspondiente al peso molecular del compuesto **139c**. El pico base aparece en $m/z = 325$ y está formado por la pérdida de un metilo de un grupo metoxicarbonilo.

Posteriormente, se realizaron algunas modificaciones en las condiciones de reacción para aumentar los rendimientos obtenidos hasta el momento para **138c**. Se usaron diferentes bases en la etapa de liberación del 1,3-diazabutadieno como Et_3N , DBU, MeONa y 2,6-di-*tert*-butilpiridina; así como otros disolventes como THF o acetonitrilo y diferentes tiempos de reacción. Sin embargo, todas estas modificaciones no tuvieron éxito para aumentar el rendimiento de **138c**, incluso en algunas ocasiones no se observó la formación del diazadieno.

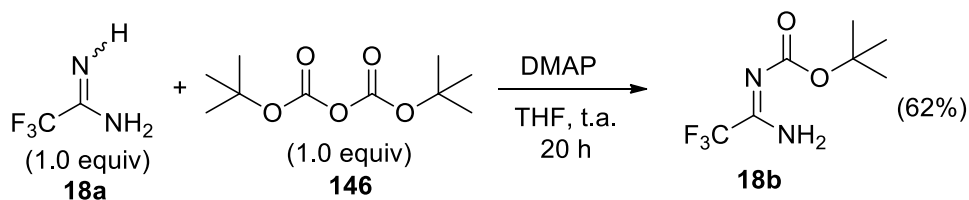
Discusión de Resultados

Una posible explicación por los bajos rendimientos que se obtuvieron de **139c**, es que una vez formada la sal de iminio **145**, al tratar de liberarla con una base para obtener el 1,3-diazadieno, este se hidroliza para regenerar nuevamente la amida **130a** y la trifluoroacetamidina (**18a**) (Esquema 41). Esto se debe a que el carbono de la posición 4 es altamente electrofílico, no solo por ser un carbono de tipo iminio, sino que la presencia del grupo trifluorometilo, fuertemente electroattractor, ocasiona que su carácter electrofílico sea mayor.



Esquema 41. Hidrólisis del intermediario **145**.

Pensando que la presencia del grupo trifluorometilo fuera la causa de la alta inestabilidad de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **138**, se propuso la protección del *N*-1 con un grupo protector como el *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) el cual podría disminuir dicha la inestabilidad. Para incorporar el grupo Boc a los diazabutadienos, la trifluoroacetamidina (**18a**) se hizo reaccionar con el pirocarbonato de di-*tert*-butilo (**146**) en presencia de una cantidad catalítica de DMAP y THF como disolvente. Después de realizar la purificación por cc, la *N*-Boc-trifluoroacetamidina **18b** se obtuvo en un rendimiento del 62% (Esquema 42).

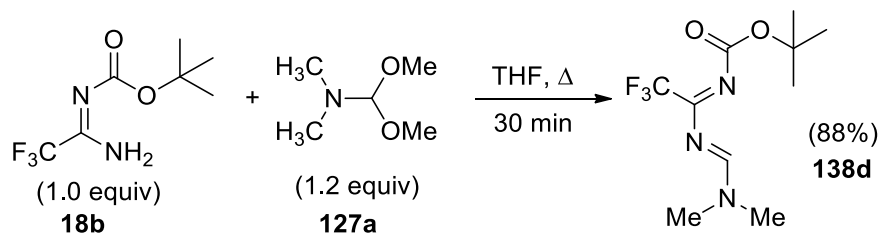


Esquema 42. Síntesis de la *N*-Boc-trifluoroacetamidina (**18b**).

Una vez sintetizada nuestra materia prima **18b**, se realizaron las reacciones con los diferentes dimetilacetales de amida **127**. El 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno **138d** se obtuvo mediante la reacción entre la *N*-Boc-trifluoroacetamidina (**18b**) y el

Discusión de Resultados

dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida (**127a**) a temperatura de reflujo del THF. Dicho producto se obtuvo en un rendimiento del 88% en forma cruda y prácticamente puro (Esquema **43**).



Esquema **43**. Síntesis del 2-trifluorometil-1,3-diazabutadieno **138d** a partir de la *N*-Boc-trifluoroacetamidina **18b**.

De acuerdo al análisis de su espectro de RMN ^1H (**Anexo 19**), en campo bajo se observa una señal simple en 8.12 ppm y con una integración para un hidrógeno que corresponde al de la posición 4 del diazabutadieno. A campo alto se observan dos señales simples en 3.13 y 3.09 ppm con una integración de 3 hidrógenos para cada una, correspondientes a los dos grupos metilos del grupo dimetilamino. Finalmente, una señal simple de alta intensidad en 1.51 ppm y con una integración para 9 hidrógenos confirma la presencia del grupo *tert*-butoxicarbonilo.

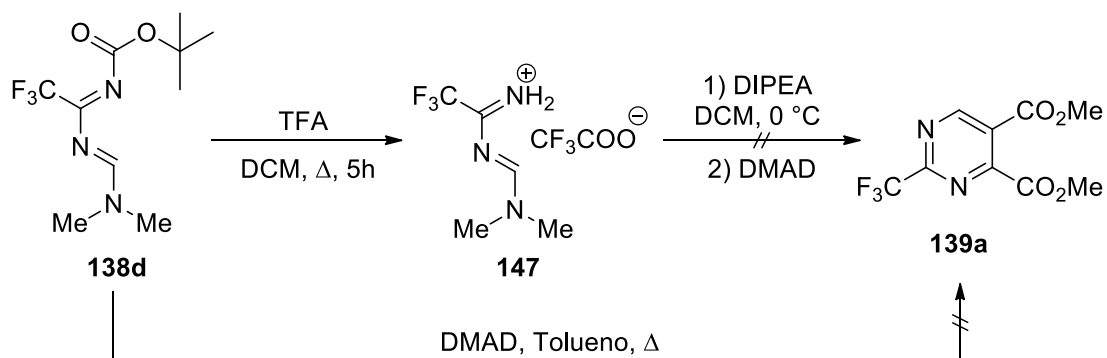
El espectro de RMN ^{19}F (**Anexo 20**) muestra la señal característica en -70.3 ppm por la presencia del grupo trifluorometilo en el compuesto **138d**.

Con estos datos espectroscópicos se comprueba que es posible obtener este tipo de 2-trifluorometil-1,3-diazabutadienos con un grupo Boc en posición 1, además el compuesto **138d** resultó ser relativamente más estable a baja temperatura que su homólogo **138a**.

Posteriormente, se intentó obtener la pirimidina **139a** mediante la reacción de **138d** con DMAD a temperatura de reflujo del tolueno. Desafortunadamente, no se observó la reacción de cicloadición (Esquema **44**), posiblemente por el efecto electroattractor del grupo Boc. Por lo tanto, se decidió eliminar el grupo protector antes de realizar la reacción de cicloadición usando un exceso de TFA y a temperatura de reflujo del DCM para formar la sal en forma de trifluoroacetato del

Discusión de Resultados

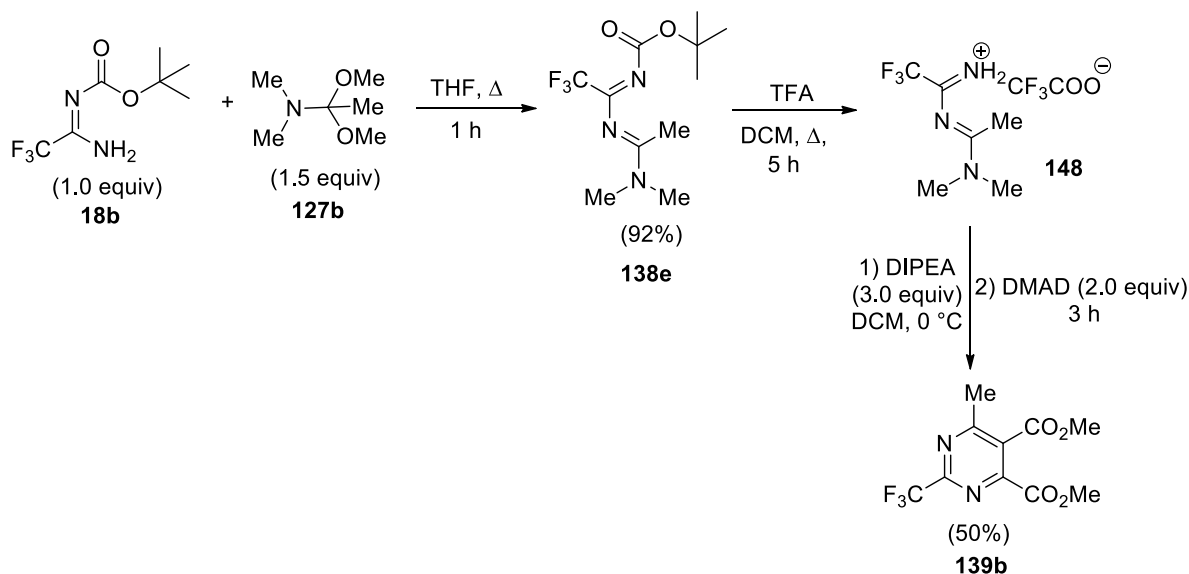
diazadieno **147**, seguido de la reacción de neutralización con DIPEA en la presencia de DMAD; sin embargo, no se tuvo éxito para la formación de la pirimidina. En este caso se observó la transformación de **138d** a un producto con un factor de retención muy semejante a uno de los subproductos que se obtiene en la preparación de **138a** y que hasta ese momento no se ha identificado.



Esquema 44. Reacciones fallidas para la obtención de la pirimidina **139a** a partir del 1,3-diazabutadieno **138d**.

También se efectuó la síntesis del 1,3-diazapentadieno **138e** a partir del dimetilacetal de amida **127b** y la trifluoroacetamidina **18b** utilizando las mismas condiciones como en la obtención de **138d**. Para comprobar la formación del diazadieno **138e** y su utilidad como intermediario en la síntesis de **139b**, se realizó la eliminación del grupo Boc seguido de una reacción de neutralización del intermediario **148** y finalmente la reacción de cicloadición con DMAD. Afortunadamente, en este caso se obtuvo la pirimidina en un rendimiento moderado del 50% (Esquema 45). Como se puede observar, el rendimiento en este caso es menor al que se obtuvo en el 1,3-diazapentadieno libre ya que involucra dos pasos más de reacción en forma global. La única ventaja de usar esta metodología con respecto a la del Esquema 37 sería que la *N*-Boc-trifluoroacetamidina (**18b**) presenta una mayor estabilidad a 0 °C. Caso contrario a la trifluoroacetamidina (**18a**), aun cuando se almacena a baja temperatura es relativamente inestable y por lo tanto la mejor alternativa es que esta sea preparada al momento de realizar la síntesis de los 1,3-diazabutadienos.

Discusión de Resultados

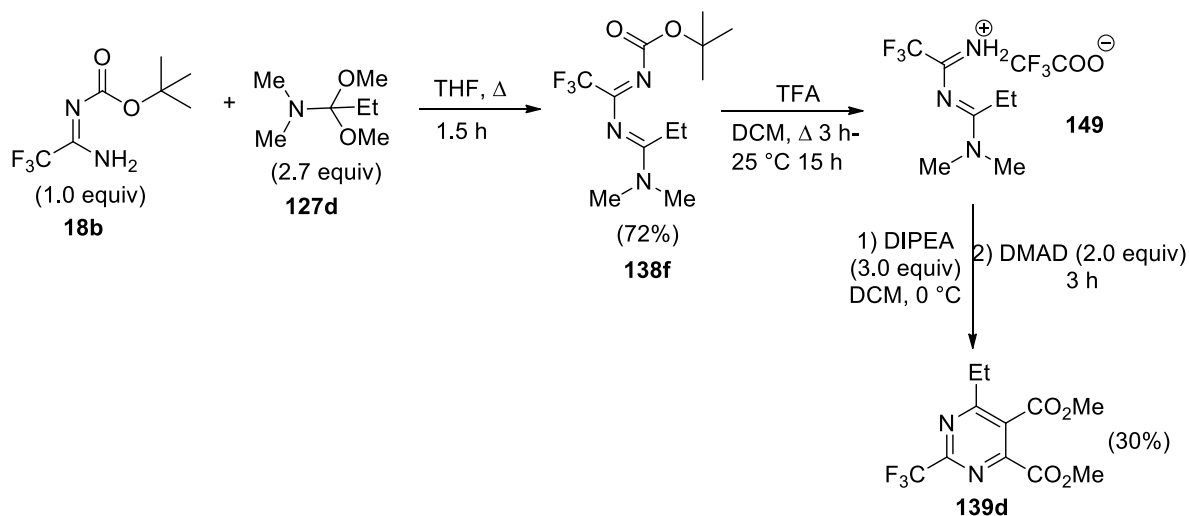


Esquema 45. Síntesis del 2-trifluorometil-1,3-diazapentadieno **138e** y su posterior reacción de cicloadición con DMAD.

A través de esta metodología, fue posible la incorporación de un grupo etilo en la posición 4 del diazabutadieno. Para lograr lo dicho anteriormente, primero se realizó la preparación del dimetilacetal de la *N,N*-dimetilpropionamida (**127d**) siguiendo la metodología ya reportada en la literatura.

La reacción de condensación entre la *N*-Boc-trifluoroacetamidina (**18b**) y el dimetilacetal de amida **127d** condujo en la formación del 1,3-diazahexadieno **138f**, que seguido del tratamiento con TFA se elimina el grupo protector formado la respectiva sal **149**. La liberación del 1,3-diazahexadieno y su posterior reacción de cicloadición con DMAD produjeron la pirimidina **139d** en un rendimiento del 30% (Esquema 46). Este rendimiento moderado se debe a la pureza de **127d**, ya que se conoce su fácil hidrólisis, aún en presencia de pequeñas cantidades de agua, lo cual se observó desde la formación del 1,3-diazahexadieno al requerir una mayor cantidad de este dimetilacetal.

Discusión de Resultados



Esquema **46**. Síntesis del 2-trifluorometil-1,3-diazahexadieno **138f** y su posterior reacción de cicloadición con DMAD.

En el espectro de RMN ^1H (**Anexo 21**) para el compuesto **139d**, se observan dos señales simples una en 4.03 y la otra en 4.01 ppm, con una integración de 3 hidrógenos para cada una y por su desplazamiento químico, corresponden a los metilos de los grupos metoxicarbonilo. También observamos una señal cuádruple en 2.99 ppm ($J = 7.5$ Hz) que integra para 2 hidrógenos y por su multiplicidad dicha señal corresponde al metileno unido en la posición 6. Finalmente, la señal triple en 1.37 ppm ($J = 7.5$ Hz) con una integración para 3 hidrógenos nos comprobó la presencia del sustituyente en C-6 del anillo de la pirimidina.

El análisis del espectro de RMN ^{13}C para este compuesto (**Anexo 22**) muestra dos señales en 173.5 y 165.5 ppm que corresponden a los carbonilos unidos en las posiciones 5 y 4 respectivamente. Las señales en 163.5, 153.7 y 128.0 ppm corresponden en orden a los carbonos 6, 4 y 5 del anillo de la pirimidina; mientras que las señales cuádruples en 156.6 ppm (q , $J = 37.8$ Hz) y 119.0 ppm (q , $J = 276.1$ Hz) son características del carbono 2 de la pirimidina y del grupo trifluorometilo. A campo alto tenemos las señales de los grupos metilos de los dos sustituyentes metoxicarbonilo en 53.9 y 53.5 ppm. Las señales para el sustituyente del grupo etilo se muestran en 29.2 ppm para el metileno y en 12.4 ppm para el metilo.

Discusión de Resultados

En el espectro de RMN ^{19}F (**Anexo 23**), el grupo trifluorometilo nuevamente se observa en -70.4 ppm como señal simple.

El espectro de masas (**Anexo 24**) muestra al ion molecular en $m/z = 292$ correspondiente al peso molecular del compuesto **139d**. El pico base se observa en $m/z = 174$ y es formado por la pérdida de dos moléculas de CO_2 .

En un trabajo reciente⁶⁹ hemos realizado la síntesis de diferentes pirimidinas tetra y pentahalogenadas a partir de la reacción de cicloadición entre diferentes 2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos y cetenas generadas *in situ* en buenos rendimientos. Tomando en cuenta lo realizado previamente, decidimos ejemplificar este tipo de reacciones ahora utilizando un 2-trifluorometil-1,3-diazabutadieno.

Por lo anterior se hizo reaccionar al 2-trifluorometil-1,3-diazapentadieno **138e** como nuestro material de partida, al cual se removió el grupo Boc con TFA y en un solo paso se generó el 1,3-diazadieno libre. Por otra parte, la generación de la fenilcetena se realizó en la presencia de cloruro de fenilacetilo y un exceso de Et_3N . El análisis por ccf mostró la formación de dos nuevos productos que fueron fácilmente separados por cc. El análisis tanto de los espectros de RMN como de EM mostró que los dos productos obtenidos en la reacción de cicloadición corresponden a la pirimidona **140a** y la pirimidina **140b**. Este último producto se genera por la reacción de acilación de **140a** por el exceso de fenilcetena (Esquema **47**).

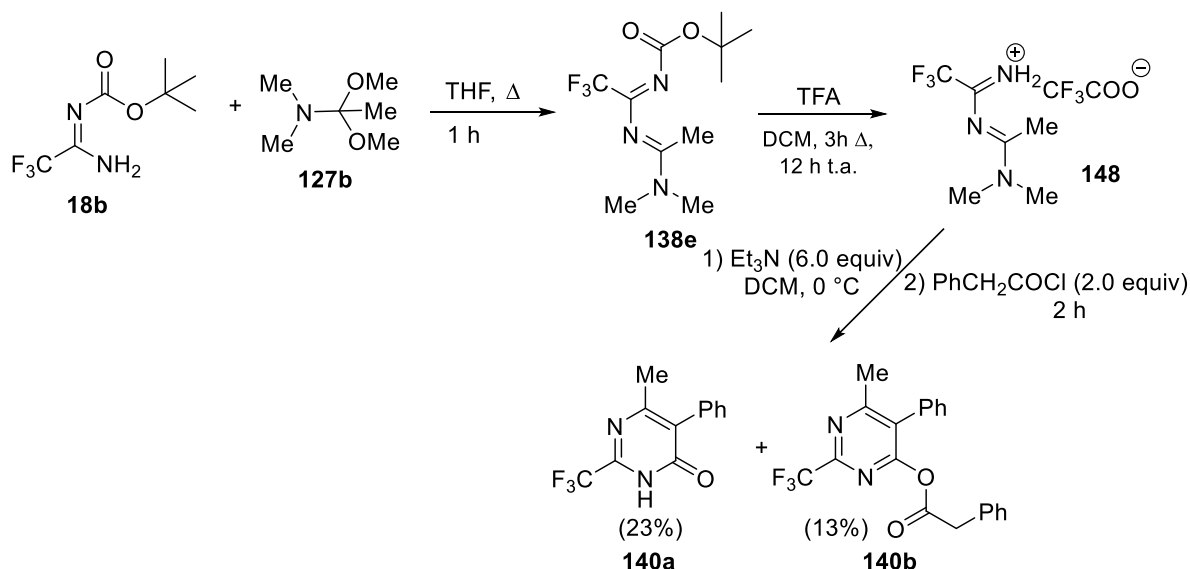
El espectro de RMN ^1H (**Anexo 25**) para el compuesto **140a**, muestra dos señales múltiples en campo bajo; la primera señal en 7.47-7.41 ppm con una integración de 3 hidrógenos, los cuales fueron asignados a los protones en las posiciones *meta* y *para* del grupo fenilo mientras la señal de 7.32-7.26 ppm con integración de 2 hidrógenos corresponden a los protones de las posiciones *orto*. A campo alto, la señal del sustituyente metilo unido en la posición 6 del heterociclo aparece en 2.36 ppm como un singulete.

El espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 26**) de **140a** muestra las señales en 164.2, 163.8 y 126.2 ppm pertenecen a los carbonos de las posiciones 6,4 y 5 del anillo

Discusión de Resultados

heterocíclico. Para los carbonos en orden *ipso*, *meta*, *para* y *orto* del sustituyente fenilo sus señales aparecen en 131.9, 129.5, 128.6 y 128.5 ppm. Las señales cuádruples en 147.8 ($J = 38.3$ Hz) y 117.9 ($J = 276.4$ Hz) son características del carbono 2 de la pirimidona y del grupo trifluorometilo. A campo alto tenemos la señal del metilo en 22.7 ppm.

En el espectro de RMN ^{19}F (**Anexo 27**), se observa en -70.7 ppm como señal simple correspondiente al grupo trifluorometilo.



Esquema 47. Reacción de cicloadición del 2-trifluorometil-1,3-diazapentadieno **138e** con fenilcetena.

El espectro de masas (**Anexo 28**) para **140a** muestra al ion molecular en $m/z = 254$ correspondiente al peso molecular del compuesto **140a** y al pico base en $m/z = 253$ correspondiente al $[\text{M}-\text{H}]$.

En el caso del compuesto **140b**, el espectro de RMN ^1H (**Anexo 29**) en campo bajo se observan cuatro señales múltiples que fueron asignadas de la siguiente manera: el múltiplete de 7.41-7.37 ppm con una integración para tres hidrógenos corresponde a los protones en las posiciones *meta* y *para* del grupo fenilo unido en la posición 5 de la pirimidina, mientras el múltiplete en 6.95-6.92 ppm con integración para 2 hidrógenos corresponde a los protones de las posiciones *orto* del mismo anillo. Este último desplazamiento químico es provocado por el fenómeno de

Discusión de Resultados

protección por parte del grupo fenilacetato en las posiciones *orto* del grupo fenilo. Los múltipletes en 7.23-7.20 ppm con integración de 3 hidrógenos y en 7.14-7.11 ppm con integración de 2 hidrógenos fueron asignados a los protones del grupo fenilo de las posiciones *meta* y *para* por un lado y *orto* respectivamente.

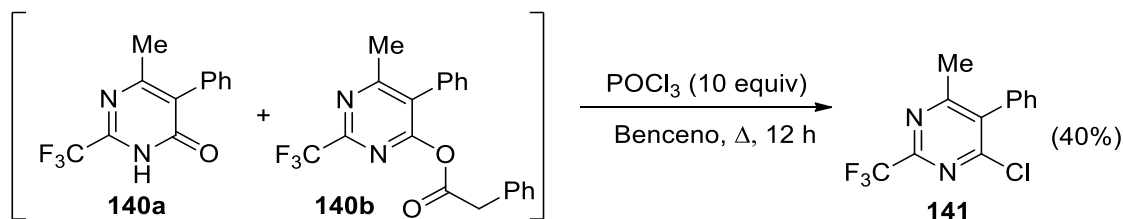
En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 30**) se observa la señal del grupo carbonilo en 170.1 ppm. Las señales en 167.2, 162.6 y 130.3 ppm se asignaron a los carbonos de las posiciones 6,4 y 5 de la pirimidina. Para los carbonos en orden *ipso*, *meta*, *para* y *orto* del sustituyente fenilo unido en la posición 5 sus señales aparecen en 128.6, 128.4, 128.0 y 126.6 ppm y para el anillo del grupo fenilacetato las señales en 131.1, 128.2, 128.1 y 127.9 ppm son para los carbonos en las posiciones *ipso*, *orto*, *meta*, y *para* respectivamente. Las señales cuádruples en 154.2 ppm ($J = 37.5$ Hz) y 118.35 ppm ($J = 275.7$ Hz) son características del carbono 2 de la pirimidina y del grupo trifluorometilo. A campos altos tenemos las señales del grupo metileno en 39.9 ppm y del grupo metilo en 22.2 ppm.

La señal en -70.3 ppm en el espectro de RMN ^{19}F (**Anexo 31**) confirma la existencia del grupo trifluorometilo en nuestro compuesto.

En su espectro de masas de **140b** (**Anexo 32**) no se observa el ion molecular de nuestro compuesto, sino una fragmentación en $m/z = 254$ que es resultado de la pérdida del grupo fenilacetilo, mientras el pico base en $m/z = 136$ es formado por la pérdida del grupo fenilacetato.

En trabajos previos hemos observado, que cuando se obtiene la mezcla de la pirimidona con la pirimidina *O*-acilada, al tratar ambas con un agente clorante forman un único producto, que es la pirimidina tetrahalogenada. Entonces, una vez sintetizadas nuevamente la pirimidona **140a** y pirimidina **140b** se hicieron reaccionar en su forma cruda con un exceso de POCl_3 a temperatura de reflujo del benceno para obtener como único producto la pirimidina **141** en un rendimiento global del 40% (Esquema **48**).

Discusión de Resultados



Esquema 48. Reacción de cloración de los compuestos **140a** y **140b**.

El espectro de RMN ¹H para **141** (**Anexo 33**) muestra en campo bajo los múltipletes en 7.54-7.52 ppm con integración de 3 hidrógenos y 7.26-7.24 ppm con integración para 2 hidrógenos correspondientes a los protones de grupo fenilo. A campos altos solo se observa una señal simple en 2.45 ppm con integración de 3 hidrógenos perteneciente al metilo unido en la posición 6.

En el espectro de RMN ¹³C para el compuesto **141** (**Anexo 34**) las señales en 168.9, 160.9 y 135.6 ppm pertenecen a los carbonos 6,4 y 5 del anillo de la pirimidina. Para el grupo fenilo, las señales para los carbonos *ipso*, *para*, *meta* y *orto* aparecen en 133.1, 128.9, 128.8 128.2 ppm respectivamente. Las señales en forma de cuarteto en 154.4 ppm ($J = 37.9$ Hz) y 118.6 ppm ($J = 275.9$ Hz) corresponden a los carbono 2 de la pirimidina y al grupo trifluorometilo. La señal en 23.3 ppm se asignó al grupo metilo de la posición 6.

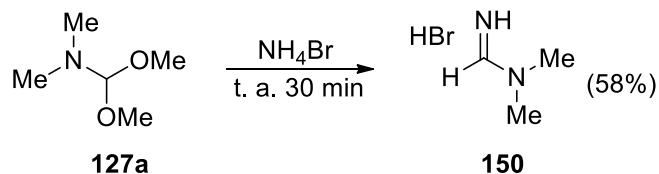
El espectro de RMN ¹⁹F (**Anexo 35**) muestra la señal del grupo trifluorometilo en -70.3 ppm.

La espectrometría de masas para **141** (**Anexo 36**) muestra el pico $[M^{+}+2]$ en $m/z = 274$ y el ion molecular $[M^{+}]$ y pico base en $m/z = 272$ en una relación 3:1 comprobando la existencia del átomo de cloro en el compuesto.

Finalmente, algo que llamó mucho nuestra atención fue el hecho que cuando el sustituyente de la posición 4 del diazadieno es hidrógeno, y este compuesto es sometido a reacciones de cicloadición, el rendimiento del producto de cicloadición es relativamente bajo (Esquema 36) o al final no se obtiene (Esquema 44); mientras que con un sustituyente metilo se obtienen rendimientos buenos (Esquemas 38 y 45). En un principio atribuimos el bajo rendimiento a la pureza del dimetilacetal **127a**.

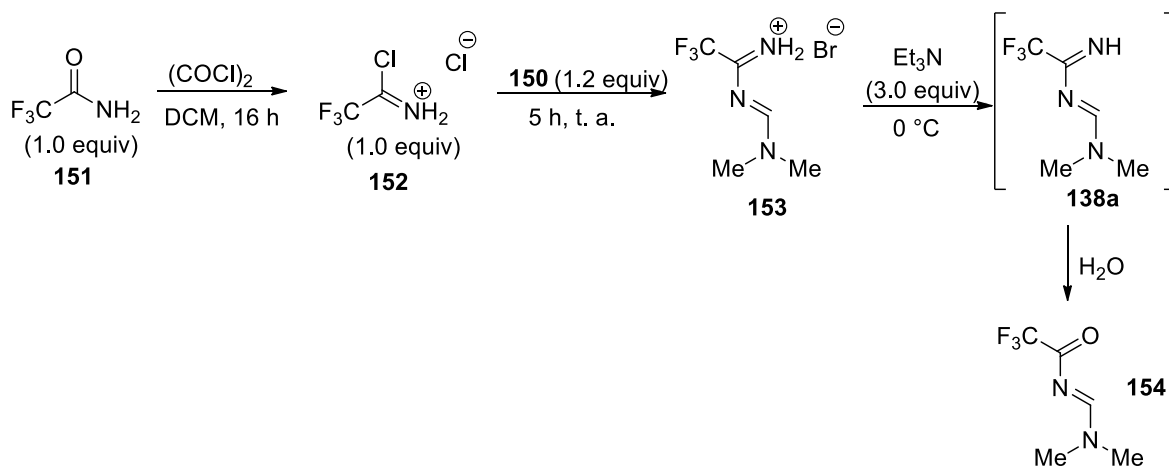
Discusión de Resultados

Entonces, se propuso una nueva síntesis, la cual involucra como primer paso la obtención del bromhidrato de la *N,N*-dimetilformamidina (**150**) a partir de **127a** y bromuro de amonio (Esquema 49).



Esquema 49. Síntesis del bromhidrato de la *N,N*-dimetilformamidina (**150**).

Posteriormente, tomamos la trifluoroacetamida **151** como material de partida para la obtención de la sal de iminio **152**, que seguido de la reacción de condensación con **150** formarían el bromhidrato **153** para después ser neutralizado con Et₃N para formar nuevamente **138a**. Sin embargo, mediante el análisis por ccf mostró la formación de un solo producto con un factor de retención diferente al 1,3-diazabutadieno **138a**.



Esquema 50. Síntesis de la *N*-dimetilaminotrifluoroacetamida **154**.

Como solo se obtuvo un único producto, se realizó una percolación del crudo de reacción y después del analizar los resultados de RMN y EM se encontró que dicho producto corresponde a la *N*-(dimetilamino)metilentrifluoroacetamida (**154**) (Esquema 50).

Discusión de Resultados

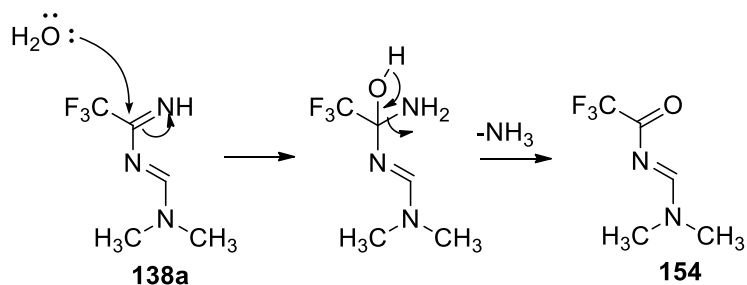
El espectro de RMN ^1H para el compuesto **156** (**Anexo 37**), muestra en campos bajos una señal simple en 8.59 ppm con integración de 1 hidrógeno que corresponde al protón unido al carbono de la posición 4. A campos altos solo se observan dos señales simples en 3.25 y 3.21 ppm con una integración de 3 hidrógenos cada una, pertenecientes a los grupos metilos del sustituyente dimetilamino.

En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 38**) aparece una señal cuádruple en 168.4 ppm ($J = 35.7$ Hz) que corresponde al carbonilo. También tenemos una señal en 162.5 ppm que es para el carbono 4 del diazadieno y una segunda señal cuádruple en 116.9 ppm ($J = 287.0$ Hz) perteneciente al grupo trifluorometilo. A campos bajos, solo se observan las señales del grupo dimetilamino en 42.0 y 35.9 ppm.

El espectro de RMN ^{19}F (**Anexo 39**) muestra el desplazamiento químico del grupo trifluorometilo en -76.5 ppm como una señal simple.

La espectrometría de masas (**Anexo 40**) se observa el ion molecular en $m/z = 169$ como $[\text{M}^+\text{H}]$ mientras que el pico base en $m/z = 101$ corresponde al fragmento formado por la pérdida del grupo trifluorometilo.

Pensamos que el compuesto **154** se forma por la hidrólisis del diazadieno **138a** debido a que el carbono 2 es altamente electrofílico, ocasionado por la presencia del grupo trifluorometilo (Esquema **51**). Por otro lado, en el 1,3-diazapentadieno **138b** (Esquema **37**) no se observa una reacción de hidrólisis debido a la presencia del grupo metilo en la posición 4, ya que al ser un sustituyente electrodonador reduce el carácter electrofílico del carbono de la posición 2.



Esquema **51**. Hidrólisis del 2-trifluorometil-1,3-diazabutadieno **138a**.

Conclusiones

Conclusiones

En este trabajo se describe la primera síntesis de diferentes 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos **138** a partir de precursores fácilmente accesibles. Estos diazadienos fueron capaces de llevar a cabo reacciones de cicloadición con DMAD (**144**) para generar las pirimidinas **139**, y con fenilcetena, para formar la pirimidona **140a** y la pirimidina **140b**. Se demostró que los compuestos **140** al ser tratados con un agente clorante se transforman en un único producto **141**. Este resultado sugiere que en un futuro se debe realizar la síntesis de otro tipo de 2-trifluorometilpirimidinas usando diferentes halocetenas.

Aunque se logró la preparación del 2-trifluorometil-1,3-diazadieno **138c** a partir del reactivo de Vilsmeier-Haack **131**, no fue posible extender esta metodología para la obtención de otro tipo de derivados, debido a la alta reactividad frente a la hidrólisis del intermediario de tipo **145** ocasionada por la presencia del grupo trifluorometilo.

Finalmente, se encontró que un sustituyente electrodonador unido en la posición 4 del 2-trifluorometil-1,3-diazabutadieno aumenta la estabilidad de éste último, ya que el 1,3-diazabutadieno **138a** se hidroliza fácilmente para formar la amida **154**, mientras su homólogo **138b** prácticamente es inerte a la hidrólisis.

Parte Experimental

Parte Experimental

Información General

El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando cromatofolios de aluminio Whatman, usando como adsorbente silica gel de tipo F-254 60 de Merck y como revelador luz ultravioleta de una lámpara mineralight UVG11. Las pirimidinas fueron purificadas por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria silica gel 60 Merck 0.04-0.063 (malla 230-400 ASTM). Los puntos de fusión reportados fueron obtenidos en un Melt-Temp II, están dados en grados centígrados y no están corregidos.

Los reactivos como el trifluoroacetoniitrilo, dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida (**127a**), dimetilacetal de la *N,N*-dimetilacetamida (**127b**), DMAD (**144**) pirocarbonato de di-*tert*-butilo (**146**), trifluoroacetamida (**151**), cloruro de fenilacetilo, cloruro de oxalilo, bromuro de amonio, trietilamina, diisopropiletilamina, ácido trifluoroacético y oxiclورو de fósforo fueron adquiridos de Sigma-Aldrich S. de RL. de CV..

El sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de amonio, bicarbonato de sodio, sodio, hidruro de calcio, así como los hexanos, acetato de etilo y benceno se utilizaron grado reactivo. Los disolventes como el THF y el DCM fueron secados previamente utilizando las técnicas convencionales.⁷⁰ El THF se secó sobre sodio usando benzofenona como indicador y el DCM se secó sobre hidruro de calcio.

El dimetilacetal de la *N,N*-dimetilpropionamida (**127d**) fue preparada siguiendo la metodología ya reportada en la literatura⁷¹ a partir de la *N,N*-dimetilpropionamida, sulfato de dimetilo y metóxido de sodio obteniendo un rendimiento del 39%

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H, ¹³C y ¹⁹F fueron determinados en los equipos BRUKER Avance III a 300 MHz y Varian NMRSystem de 500MHz del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM, utilizando como disolvente cloroformo deuterado y tetrametilsilano como referencia interna.

Parte Experimental

Los desplazamientos químicos δ están expresados en ppm y para la multiplicidad de las señales, se utilizaron las siguientes abreviaturas:

s= señal simple

d= señal doble

t= señal triple

q= señal cuádruple

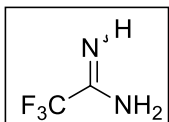
m= señal múltiple

bs= Señal ancha

La espectrometría de masas fue realizada en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM en un equipo Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus por el método de impacto electrónico a 70 eV.

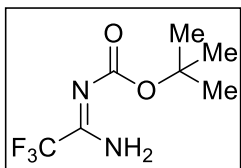
Parte Experimental

Síntesis de Trifluoroacetamida 18a.⁶⁷



En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto con agitación magnética, un dedo frío y baño de hielo seco/acetona, se condensaron aproximadamente 20 mL de amoniac, enseguida y de igual forma trifluoroacetnitrilo fue condensado. La mezcla de reacción se dejó agitado a -78°C por 1h. Posteriormente, el baño frío se retiró y el exceso de amoniac se evaporó a temperatura ambiente. Para eliminar los sobrantes de amoniac, el matraz se conectó al sistema de vacío por 1 h, obteniendo el producto como un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.98 (bs, 3 H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 154.7 (q, *J* = 34.3 Hz), 117.1 (q, *J* = 281.0 Hz). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -74.56, -75.31.

Síntesis de *N*-Boc-trifluoroacetamida 18b.



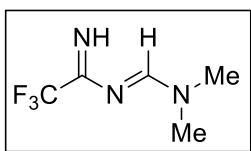
En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó bajo atmósfera de nitrógeno, trifluoroacetamida (**18a**) (2.46 g, 22.0 mmol, 1.0 equiv) y una cantidad catalítica de DMAP los cuales fueron disueltos con 10 mL de THF anhidro. Por otro lado en un matraz de 50 mL provisto con atmósfera de nitrógeno se disolvieron en 10 mL de THF anhidro 4.88 g de pirocarbonato de di-*tert*-butilo (**146**) (22.36 mmol, 1.02 equiv) y fueron adicionados al matraz de reacción vía cánula. La mezcla de reacción se agitó por 20 h a temperatura ambiente. Al final de este tiempo, la mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se extrajo el producto con AcOEt (3x20 mL), La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se percoló por cromatografía en columna utilizando un sistema de elución 8:2 Hex/AcOEt obteniendo el producto como un aceite transparente en un rendimiento del 62% (2.94 g).

Parte Experimental

Síntesis de 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos 138a y 138b.

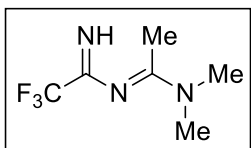
Procedimiento General: En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto con agitación magnética y atmosfera inerte, se disolvió 1.0 equiv de trifluoroacetamidina **18a** en 5 mL de THF anhidro, posteriormente se adicionó 1.2 equiv del correspondiente dimetilacetal de amida **127**. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Al final de este tiempo, el disolvente se evaporó a presión reducida a una temperatura no mayor de 35°C. El producto se secó a presión reducida para eliminar el resto del disolvente, obteniendo el producto como un aceite. Estos compuestos se utilizaron en su forma cruda para las siguientes reacciones.

4-(*N,N*-Dimetilamino)-2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno 138a.



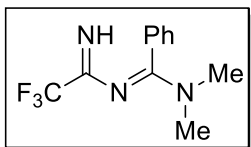
Se siguió el procedimiento general utilizando trifluoroacetamidina **18a** (0.26 g, 2.3 mmol) y el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilacetamida **127a** (0.36 mL, 2.7 mmol) obteniendo el producto como un aceite color amarillo con un rendimiento de 95% (0.19 g).

4-(*N,N*-Dimetilamino)-2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-pentatadieno 138b.



Se siguió el procedimiento general utilizando trifluoroacetamidina **18a** (0.14 g, 1.23 mmol) y el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilacetamida **127b** (0.25 mL, 1.53 mmol) obteniendo el producto como un aceite color rojo con un rendimiento de 96% (0.22 g).

Síntesis de 4-(*N,N*-Dimetilamino)-4-fenil-2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno 138c.



En un matraz de 25 mL de fondo redondo y de dos bocas provisto con agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y condensador, se pesó *N,N*-dimetilbezamida **130a** (0.21g, 1.41 mmol, 1.0 equiv) y se disolvió en 4 mL de DCM anhidro, posteriormente se adicionó

Parte Experimental

el POCl_3 (0.13 mL, 1.39 mmol, 1 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 40°C por 5 h (aparición de un precipitado blanco); transcurrido este tiempo, se adicionaron 5 mL más de DCM y el matraz se enfrió a 0°C . Por otro lado, en un matraz de fondo redondo de 10 mL provisto con atmósfera de nitrógeno, se pesó la trifluoroacetamidina **18a** (0.17 g, 1.49 mmol, 1.05 equiv) y en 2 mL de THF anhidro fue adicionada al matraz de reacción vía cánula. Después de la adición, el baño de hielo fue retirado y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 h. Posteriormente, nuevamente el matraz se enfrió a 0°C y se adicionó la DIPEA (0.54 mL, 3.1 mmol, 2.2 equiv) lentamente, el baño frío fue retirado y la reacción se dejó en agitación por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con 20 mL de una solución saturada de NaCl, el producto fue extraído con DCM (3x15 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Una porción del producto fue purificado por cromatografía en columna de silica gel utilizando como sistema de elución Hex/AcOEt 1:1 para su análisis espectroscópico y para la reacción de cicloadición fue utilizado en su forma cruda. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.39-7.34 (m, 3 H), 7.25-7.19 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.5, 164.3 (q, $J = 35.6$ Hz), 132.6, 130.5, 128.8, 127.4, 116.8 (q, $J = 288.3$ Hz), 40.5, 39.0. RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -75.82.

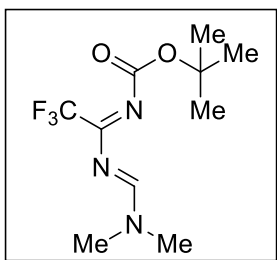
Síntesis de 4-(*N,N*-Dimetilamino)-2-trifluorometil-1-*tert*-butóxicarbonil-1,3-diaza-1,3-butadienos 138d-138f.

Procedimiento General. En un matraz de 25 mL de fondo redondo provisto con agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante, se colocaron 1 equiv de *N*-Boc-trifluoroacetamidina **18b** y se disolvieron en 5 mL de THF anhidro, seguido de la adición del respectivo dimetilacetal de amida **127** (1.2 a 2.7 equiv). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo de THF por 30 min a 1.5 h, posteriormente la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Para eliminar el disolvente residual, el crudo de la reacción se secó a presión reducida durante 2 h, obteniendo el producto

Parte Experimental

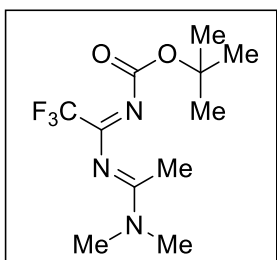
en forma cruda como un aceite. Estos compuestos fueron utilizados en estas condiciones para las siguientes reacciones.

4-(*N,N*-Dimetilamino)-2-trifluorometil-1-*tert*-butóxicarbonil-1,3-diaza-1,3-butadienos **138d**.



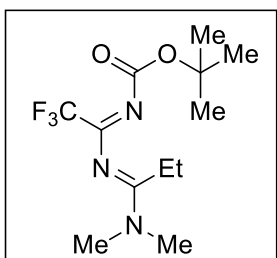
Se siguió el procedimiento general utilizando trifluoroacetamidina **18b** (0.21 g, 1.01 mmol) y el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilacetamida **127a** (0.17 mL, 1.2 mmol, 1.2 equiv) obteniendo el producto como un aceite color amarillo con un rendimiento del 88% (0.23 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.12 (s, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 1.51 (s, 9 H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -70.32.

4-(*N,N*-Dimetilamino)-2-trifluorometil-1-*tert*-butóxicarbonil-1,3-diaza-1,3-pentadieno **138e**.



A través del procedimiento general utilizando trifluoroacetamidina **18b** (0.25 g, 1.17 mmol) y el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilacetamida **127b** (0.28 mL, 1.72 mmol, 1.5 equiv) obteniendo el producto como un aceite color amarillo con un rendimiento del 92% (0.30 g).

4-(*N,N*-Dimetilamino)-2-trifluorometil-1-*tert*-butóxicarbonil-1,3-diaza-1,3-hexadieno **138f**.



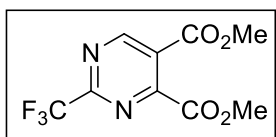
Se siguió el procedimiento general utilizando trifluoroacetamidina **18b** (0.13 g, 0.63 mmol) y *N,N*-dimetilpropionamida **127d** (0.25 g, 1.72 mmol, 2.7 equiv) obteniendo el producto como un aceite color amarillo con un rendimiento del 72% (0.13 g).

Parte Experimental

Síntesis de dimetil 4,5-dicarboxilato-2-trifluorometilpirimidina 139a-139c.

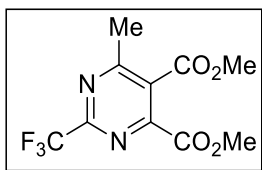
Procedimiento General. En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, el 2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno **138** (1.0 equiv.) fue disuelto en 5 mL de DCM anhidro y DMAD **144** (2.0 equiv.) fue adicionado. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se lavó con 20 mL de una solución saturada de NH₄Cl y el producto se extrajo con DCM (3x15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de silica gel utilizando como sistema de elución Hex/AcOEt 9:1.

Dimetil 4,5-dicarboxilato-2-trifluorometilpirimidina 139a.



De acuerdo al procedimiento general se trató 4-(*N,N*-Dimetilamino)-2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno **138a** (0.19 g, 1.14 mmol) con DMAD **144** (0.28 mL, 2.29 mmol). El producto se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento de 37% (0.11 g); p. f. 79-80°C Hex/CH₂Cl₂; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.43 (s, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 163.9, 162.3, 160.1, 159.6, 158.4 (q, *J* = 38.3 Hz), 123.6, 118.8 (q, *J* = 276.2 Hz), 53.7, 53.6. RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -70.34. EM (IE) *m/z* (%): 264 (5) [M⁺], 233 (92), 206 (39), 175 (86), 148 (90), 51 (100).

Dimetil 4,5-dicarboxilato-6-metil-2-trifluorometilpirimidina 139b.

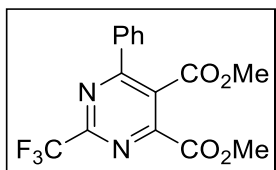


De acuerdo al procedimiento general se trató 4-(*N,N*-dimetilamino)-2-trifluorometil-1,3-diaza-1,3-pentatadieno **138b** (0.22 g, 1.24 mmol) con DMAD **144** (0.3 mL, 2.44 mmol). El producto se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento de 64% (0.28g); p. f. 69-70°C Hex/CH₂Cl₂. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.04 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 169.2, 165.3, 163.5, 156.3 (q, *J* = 37.8 Hz), 153.9, 128.2, 118.9 (q, *J* = 276.1 Hz),

Parte Experimental

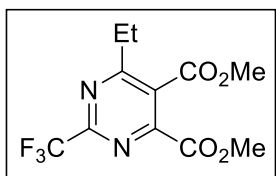
53.9, 53.5, 22.7. RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -70.42. EM (IE) m/z (%): 278 (4) [M^+], 219 (35), 190 (100), 161 (36), 110 (33).

Síntesis de dimetil 4,5-dicarboxilato-6-fenil-2-trifluorometilpirimidina 139c.



Seguendo el procedimiento general se trató el 4-(N,N-dimetilamino)-4-fenil-2-trifluorometil-1,3-diaz-1,3-butadieno **138c** con DMAD (0.34 mL, 2.76 mmol). El producto se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento de 22% (0.11 g); p. f. 120-122°C Hex/ CH_2Cl_2 . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.80-7.77 (m, 2 H), 7.61-7.50 (m, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 166.4, 165.5, 163.0, 156.1 (q, $J = 37.9$ Hz), 154.4, 134.7, 131.3, 128.6, 128.4, 127.0, 118.6 (q, $J = 276.2$ Hz), 53.5, 53.0. RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -70.28. EM (IE) m/z (%): 340 (86) [M^+], 325 (100), 309 (85), 224 (91), 127 (88).

Síntesis de dimetil 4,5-dicarboxilato-6-etil-2-trifluorometilpirimidina 139d.



En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto con agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante, se disolvió el 1,3-diazadieno **138f** (0.13 g) en 4 mL de DCM anhidro y se adicionó 0.35 mL de TFA (4.54 mmol, 10.0 equiv). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo de DCM por 3 h y después se agitó por 15 h a temperatura ambiente. Posteriormente, el exceso de TFA y el disolvente fueron removidos a presión reducida para obtener el crudo de la reacción como un aceite café. Este crudo fue disuelto nuevamente en 1 mL de DCM anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, el matraz de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionaron 0.24 mL de DIPEA (1.37 mmol, 3.0 equiv) seguido de 0.11 mL de DMAD (0.89 mmol, 2.0 equiv). El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se lavó con 20 mL de una solución saturada de NH_4Cl y el producto se extrajo con DCM (3x15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como sistema de elución Hex/ AcOEt 8:2. El producto se obtuvo como

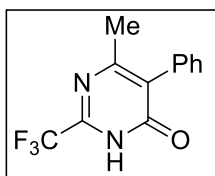
Parte Experimental

un sólido blanco en un rendimiento de 30% (55.6 mg). p. f. 48-49°C Hex/CH₂Cl₂ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.03 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 2.99 (q, 2 H, *J* = 7.5Hz), 1.37 (t, 3 H, *J* = 7.5Hz). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.5, 165.5, 163.5, 156.6 (q, *J* = 37.8 Hz), 153.7, 128.0, 119.0 (q, *J* = 276.1 Hz), 53.9, 53.5, 29.2, 12.4. RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -70.37. EM (IE) *m/z* (%): 292 (35) [M⁺], 260 (73), 232 (25), 202 (56), 174 (100), 59 (57).

Reacción de cicloadición de 4-(*N,N*-Dimetilamino)-2-trifluorometil-1-*tert*-butóxicabonil-1,3-diaza-1,3-pentadieno **138e** con fenilcetena.

En un matraz de 50 mL de fondo redondo provisto con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, la sal **148** proveniente del 1,3-diazabutadieno **138e** (0.23 g) se disolvió en 5 mL de DCM anhidro, el matraz de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionaron 0.68 mL de Et₃N (4.87 mmol, 6.0 equiv) seguido de 0.21 mL de cloruro de fenilacetilo (1.6 mmol, 2.0 equiv). El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El análisis por ccf mostró la formación de dos productos. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se lavó con 15 mL de una solución saturada de NH₄Cl y el producto se extrajo con DCM (3x15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los productos fueron purificados por cromatografía en columna de silica gel utilizando como sistema de elución Hex/AcOEt 9:1.

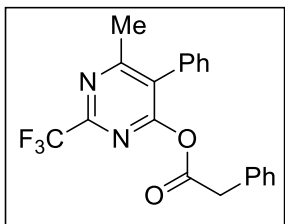
6-metil-5-fenil-2-trifluorometilpirimidin-4(3H)-ona **140a**.



Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento de 23% (55.6 mg). p. f. 177-179°C Hex/CH₂Cl₂ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.47-7.41 (m, 3 H), 7.32-7.26 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 164.3, 163.8, 147.8 (q, *J* = 38.3 Hz), 131.9, 129.5, 128.6, 128.5, 126.2, 117.9 (q, *J* = 276.4 Hz), 22.7. RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -70.75. EM (IE) *m/z* (%): 254 (97) [M⁺], 253 (100), 233 (45), 89 (45).

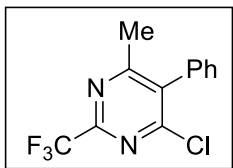
Parte Experimental

6-metil-5-fenil-2-trifluorometilpirimidin-4-il 2-fenilacetato **140b**.



Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento de 13% (46 mg). p. f. 137-140°C Hex/CH₂Cl₂ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.40-7.35 (m, 3 H), 7.23-7.21 (m, 3 H), 7.14-7.11 (m, 2 H), 6.94-6.93 (m, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.1, 167.2, 162.3, 154.2 (q, *J* = 37.5 Hz), 131.1, 130.3, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.3, 127.9, 126.6, 118.3 (q, *J* = 275.7 Hz), 39.9, 22.2. RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -70.27. EM (IE) *m/z* (%): 254 (56), 253 (57), 136 (100), 92 (69), 65 (65).

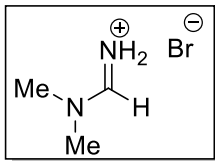
Síntesis de 4-Cloro-6-metil-5-fenil-2-trifluorometilpirimidina **141**.



En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante, el crudo de la mezcla de la pirimidona **140a** y pirimidina **140b** (0.53 g) se disolvieron en 5 mL de benceno y POCl₃ (2 mL, 21.8 mmol, 10.6 equiv) fue adicionado al matraz de reacción. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 12 h. Posteriormente, el disolvente y residuos de POCl₃ fueron evaporados a presión reducida. Se adicionaron 20 mL de DCM el producto se lavó con 30 mL de una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM (5x10 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue removido a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema de elución 9:1 Hex/AcOEt obteniendo el compuesto como un sólido blanco en un rendimiento del 40% (0.1196 g). p. f. 73-74°C Hex/CH₂Cl₂ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.54-7.52 (m, 3 H), 7.26-7.24 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.7, 160.9, 154.4 (q, *J* = 37.9 Hz), 135.6, 133.1, 128.9, 128.8, 128.2, 118.6 (q, *J* = 275.9 Hz), 23.3 RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -70.35. EM (IE) *m/z* (%): 274 (32) [M⁺+2], 272 (100) [M⁺], 140 (54), 115 (52), 69 (66).

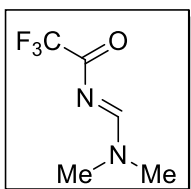
Parte Experimental

Síntesis de bromhidrato de la *N,N*-dimetilformamida **150**.



En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 6.36 g de bromuro de amonio (65 mmol, 1.0 equiv) y posteriormente lentamente fueron adicionados 11.3 mL del dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida **127a** (79.9 mmol, 1.2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Transcurrido este tiempo, el matraz se enfrió a 0°C, el residuo resultante se filtró y se lavó varias veces con AcOEt frío obteniéndose como un sólido blanco en un rendimiento de 58% (5.79 g). Este producto se almacenó bajo atmósfera de nitrógeno ya que resultó altamente higroscópico.

Síntesis de *N*-(dimetilamino)metilentrifluoroacetamida **154**.



En un matraz de fondo redondo de 100 mL de dos bocas provisto con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 1.05 g de trifluoroacetamida **151** (9.3 mmol, 1.0 equiv), los cuales fueron disueltos en 25 mL de DCM anhidro. Posteriormente 0.8 mL de cloruro de oxalilo (9.26 mmol, 1 equiv) fueron adicionados al matraz de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Por otro lado, en un matraz de fondo redondo de 10 mL se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno 1.73 g de **150** (17.6 mmol, 1.2 equiv) y fueron adicionados en una sola porción a la sal de iminio continuando la agitación a temperatura ambiente por 5 h. Posteriormente el matraz de reacción se enfrió a 0°C y 3.9 mL de Et₃N (27.94 mmol, 3 equiv) se adicionaron lentamente. El baño frío se retiró y se agitó por 30 min. La mezcla de reacción se lavó con 30 mL de una solución saturada de NH₄Cl, extrayendo el producto con DCM (5x20 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue removido a presión reducida. El producto se obtuvo en un rendimiento del 64% (0.98 g) en forma cruda. Finalmente, el crudo fue percolado por cromatografía en columna utilizando un sistema de elución 1:1 Hex/AcOEt obteniendo el compuesto puro como un aceite incoloro para su posterior identificación. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.59 (s, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.21

Parte Experimental

(s, 3 H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168.4 (q, $J = 35.7$ Hz), 162.5, 116.9 (q, $J = 287.0$ Hz), 42.0, 36.0. RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -76.52. EM (IE) m/z (%): 169 (23) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 121 (18), 101 (100), 68 (48), 50 (60).

Referencias

Referencias

- (1) Schofield, H. *J. Fluor. Chem.* **1999**, *100* (1-2), 7–11.
- (2) O'Hagan, D.; Harper, D. *J. Fluor. Chem.* **1999**, *100* (1-2), 127–133.
- (3) Smart, B. E. *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109* (1), 3–11.
- (4) Harsanyi, A.; Sandford, G. *Green Chem.* **2015**, *17* (4), 2081–2086.
- (5) Wiehn, M. S.; Vinogradova, E. V.; Togni, A. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131* (9), 951–957.
- (6) Kirk, K. L. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127* (8), 1013–1029.
- (7) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 320–330.
- (8) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (15), 4359–4369.
- (9) Salas, P. F.; Herrmann, C.; Orvig, C. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (5), 3450–3492.
- (10) Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Aceña, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. a. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *167*, 37–54.
- (11) McClinton, M. A.; McClinton, D. A. *Tetrahedron* **1992**, *48* (32), 6555–6666.
- (12) Ma, J. A.; Cahard, D. *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128* (9), 975–996.
- (13) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (32), 8214–8264.
- (14) Alonso, C.; Martínez De Marigorta, E.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (4), 1847–1935.
- (15) Clark, J. H.; McClinton, M. A.; Blade, R. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, *0* (10), 638.
- (16) Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uruguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131* (1), 98–105.
- (17) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *480* (7376), 224–228.
- (18) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; O'Hara, F.; Funder, E. D.; Dixon, D. D.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Herlé, B.; Sach, N.; Collins, M. R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nature* **2012**, *492* (7427), 95–99.
- (19) Kremlev, M. M.; Mushta, A. I.; Tyrra, W.; Yagupolskii, Y. L.; Naumann, D.; Möller, A. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *133*, 67–71.
- (20) Chen, M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (44), 11628–11631.
- (21) Cui, L.; Matusaki, Y.; Tada, N.; Miura, T.; Uno, B.; Itoh, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (11-12), 2203–2207.
- (22) Lishchynskiy, A.; Novikov, M. A.; Martin, E.; Escudero-ada, E. C.; Nova, P.; Grushin, V. V. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11126–11146.

Referencias

- (23) Gonda, Z.; Kovacs, S.; Weber, C.; Gati, T.; Meszaros, A.; Kotschy, A.; Novak, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4268–4271.
- (24) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1–6.
- (25) Zhang, X.; Wang, J.; Wan, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17* (9), 2086–2089.
- (26) Barone, J. A.; Peters, E.; Tieckelmann, H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24* (2), 198–200.
- (27) Inoue, S.; Saggiomo, A. J.; Nodiff, E. A. *J. Org. Chem.* **1961**, *26* (11), 4504–4508.
- (28) Kawase, M.; Hirabayashi, M.; Salto, S.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (13), 2541–2544.
- (29) Soufyane, M.; Mirand, C.; Lévy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (48), 7737–7740.
- (30) Mirand, C.; Soufyane, M.; van den Broek, S.; Khamliche, L. *Heterocycles* **1999**, *51* (10), 2445.
- (31) Berber, H.; Soufyane, M.; Mirand, C.; Schmidt, S.; Aubertin, A. M. *Tetrahedron* **2001**, *57* (34), 7369–7375.
- (32) Berber, H.; Soufyane, M.; Santillana-Hayat, M.; Mirand, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (50), 9233–9235.
- (33) Ondi, L.; Lefebvre, O.; Schlosser, M. *European J. Org. Chem.* **2004**, No. 17, 3714–3718.
- (34) Takahashi, M.; Akiyama, K.; Suzuki, T.; Inoue, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45* (2), 601–605.
- (35) Sukach, V. A.; Tkachuk, V. M.; Rusanov, E. B.; Röschenthaler, G. V.; Vovk, M. V. *Tetrahedron* **2012**, *68* (40), 8408–8415.
- (36) Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1928**, *460* (1), 98–122.
- (37) McMurry, J. *Química Orgánica*, 6ta ed.; Thomson: México, 2005.
- (38) Popli, S.; Singh, G. *INDO Am. J. Pharm. Res.* **2013**, *3* (4), 3192–3194.
- (39) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1* (1), 17–22.
- (40) Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, No. 2, 781–793.
- (41) Overman, L. E.; Petty, C. B.; Ban, T.; Huang, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (20), 6335–6337.
- (42) Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, *39* (18), 2869–2939.
- (43) Matsuda, I.; Yamamoto, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, No. 14, 1528.
- (44) Robev, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (40), 4351–4354.
- (45) Mazumdar, S. N.; Ibnusaud, I.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (48), 5875–5876.

Referencias

- (46) Mazumdar, S. N.; Mukherjee, S.; Sharma, A. K.; Sengupta, D.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **1994**, *50* (25), 7579–7588.
- (47) Sharma, A. K.; Jayakumar, S.; Hundal, M. S.; Mahajan, M. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, *0* (6), 774–784.
- (48) Jayakumar, S.; Singh, P.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2004**, *60* (19), 4315–4324.
- (49) Mazumdar, S. N.; Sharma, M.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (23), 2641–2642.
- (50) Sharma, A. K.; Mazumdar, S. N.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (49), 7961–7964.
- (51) Jayakumar, S.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58* (14), 2899–2904.
- (52) Morel, G.; Marchand, E.; Foucaud, A.; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (5), 1185–1191.
- (53) Barluenga, J.; Tomás, M.; Ballesteros, A.; López, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (34), 4573–4576.
- (54) Sain, B.; Singh, S. P.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron* **1992**, *48* (22), 4567–4578.
- (55) Merchán, F.; Garín, J.; Meléndez, E. *Synthesis (Stuttg.)* **1982**, *1982* (07), 590–591.
- (56) Bogdanowicz-Szwed, K.; Krasodomska, M. *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon.* **1996**, *127* (12), 1273–1281.
- (57) Abbiati, G.; Cirrincione de Carvalho, A.; Rossi, E. *Tetrahedron* **2003**, *59* (37), 7397–7402.
- (58) Abbiati, G.; Contini, A.; Nava, D.; Rossi, E. *Tetrahedron* **2009**, *65* (24), 4664–4670.
- (59) Ibnusaud, I.; Padma Malar, E. J.; Sundaram, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (50), 7357–7358.
- (60) Cho, H.; Nishimura, Y.; Yasui, Y.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (9), 1177–1179.
- (61) Nishimura, Y.; Yasui, Y.; Kobayashi, S.; Yamaguchi, M.; Cho, H. *Tetrahedron* **2012**, *68* (16), 3342–3350.
- (62) Nishimura, Y.; Cho, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (2), 411–414.
- (63) Guzmán, A.; Romero, M.; Talamás, F. X.; Villena, R.; Greenhouse, R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (7), 2470–2483.
- (64) Lechuga-Eduardo, H.; Olivo, H. F.; Romero-Ortega, M. *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (27), 5910–5913.
- (65) Seballos-Resendiz, A.; Lechuga-Eduardo, H.; Barroso-Flores, J.; Martínez-Otero, D.; Romero-Ortega, M. *Synthesis (Stuttg.)* **2016**, *48* (14), 2205–2212.

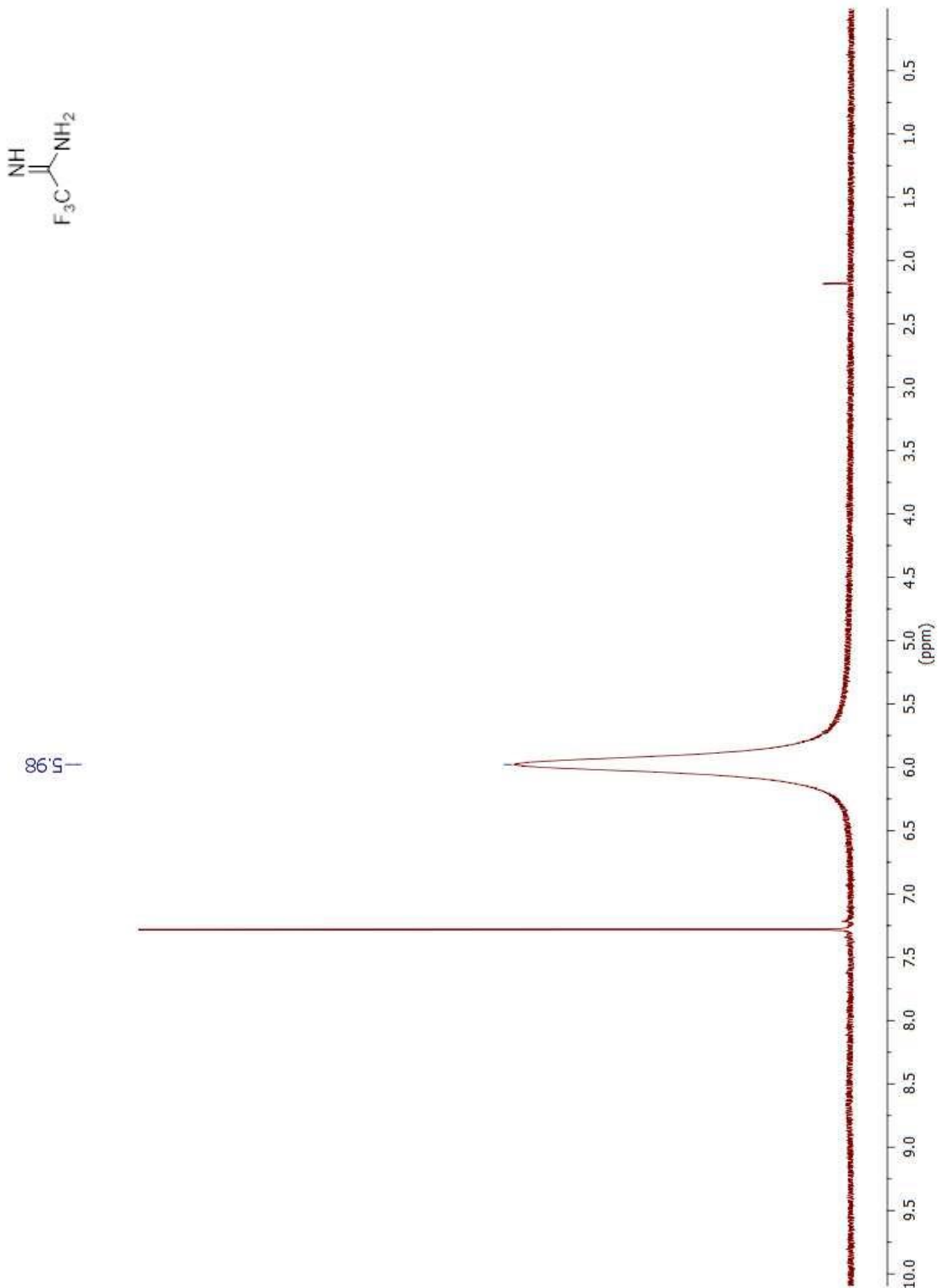
Referencias

- (66) Kwak, S. H.; Kim, K.-T.; Yoo, H.-J.; Gong, Y.-D. *Synthesis (Stuttg)*. **2015**, *47*, 3874–3880.
- (67) Reilly, W. L.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78* (23), 6032–6034.
- (68) (69) Moss, R. A.; Guo, W.; Denney, D. Z.; Houk, K. N.; Rondanlb, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (17), 6164–6169.
- (69) Medina-Mercado, I. Tesis de Licenciatura. 2014.
- (70) Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth Heinemann, **2000**; p. 15.
- (71) Brederbeck, H.; Effenberger, H.; Beyerlin, F. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3081–3087.

Anexos

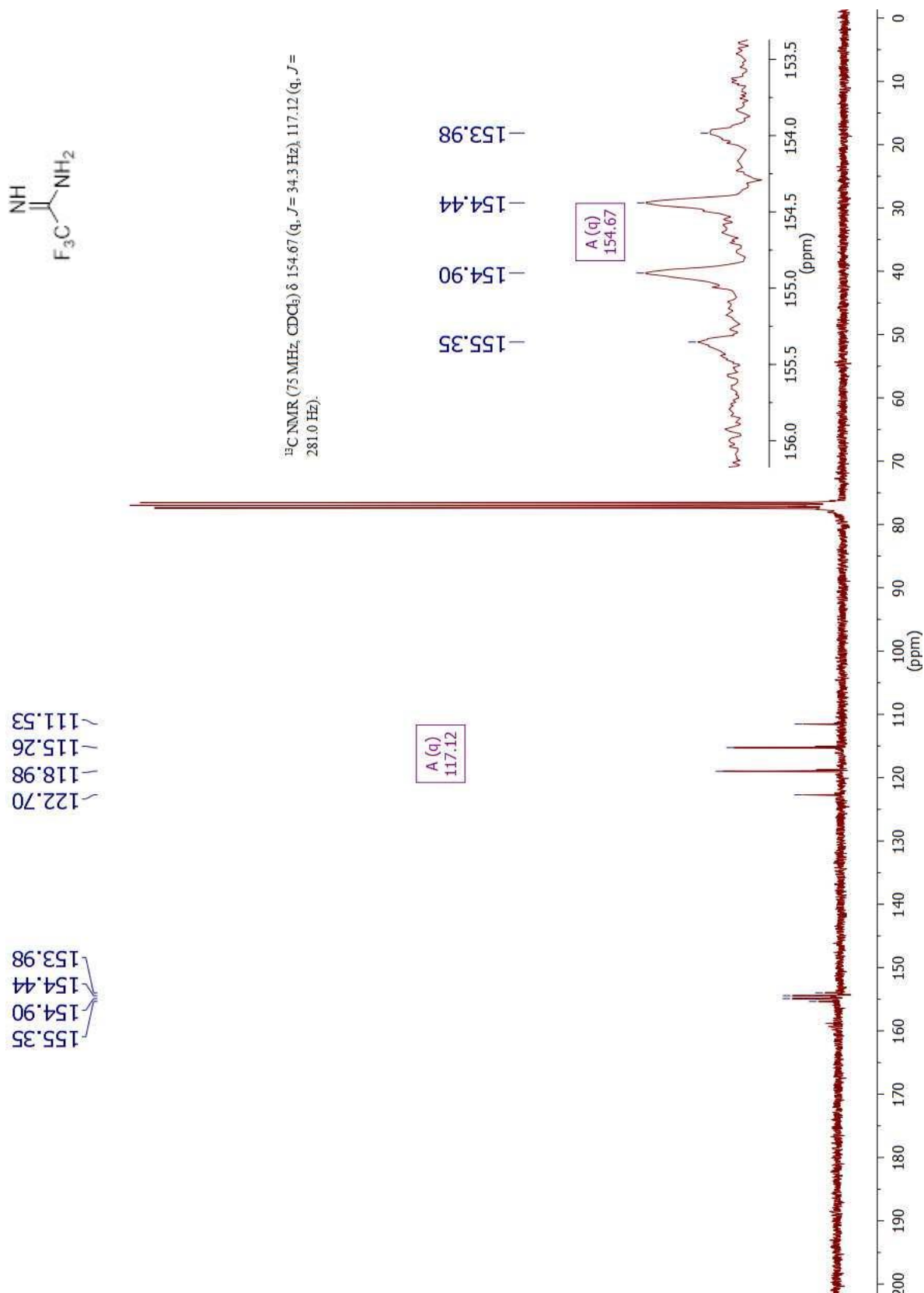
Anexos

Anexo 1: Espectro de RMN ^1H del compuesto **18a**.



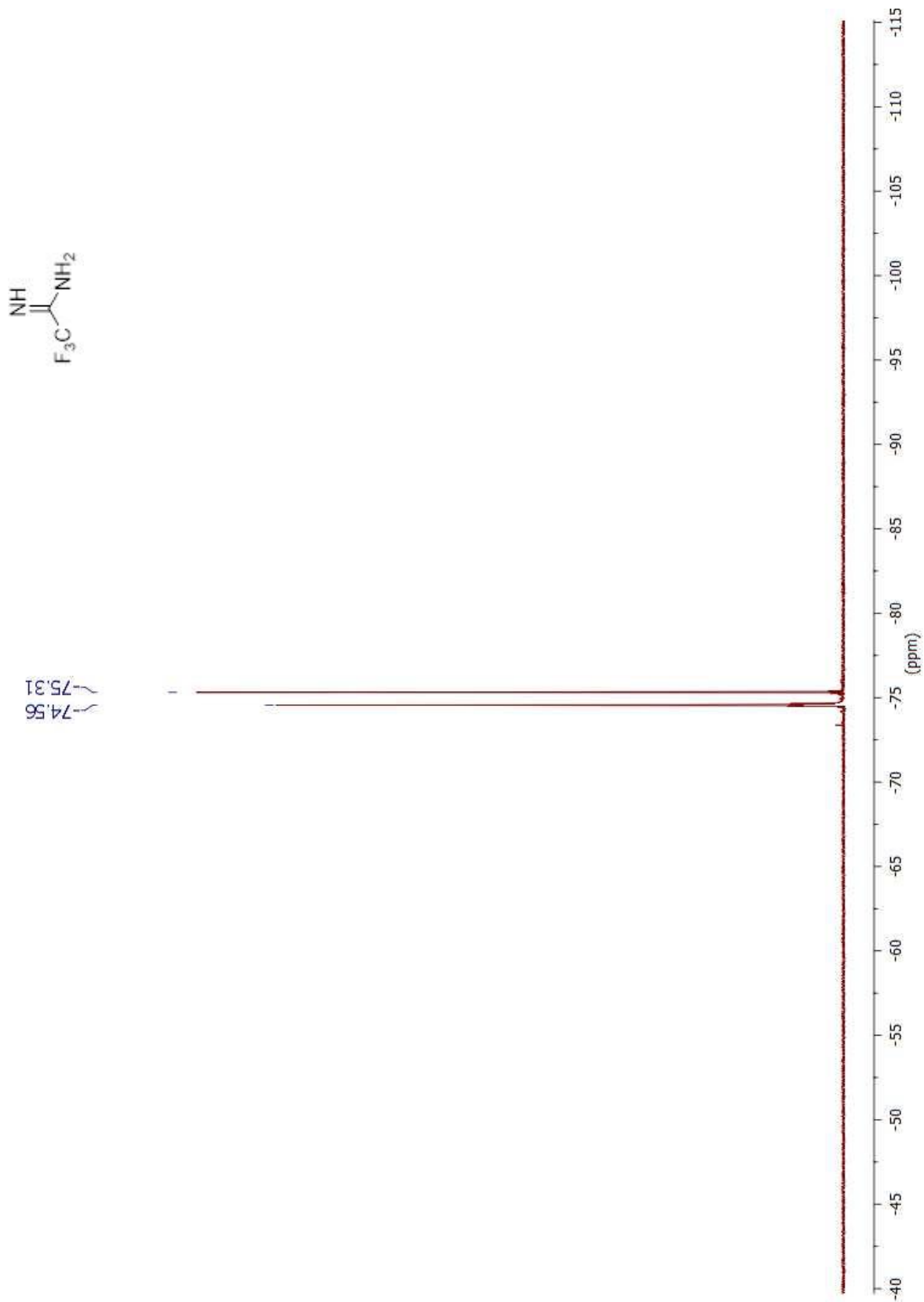
Anexos

Anexo 2: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **18a**.



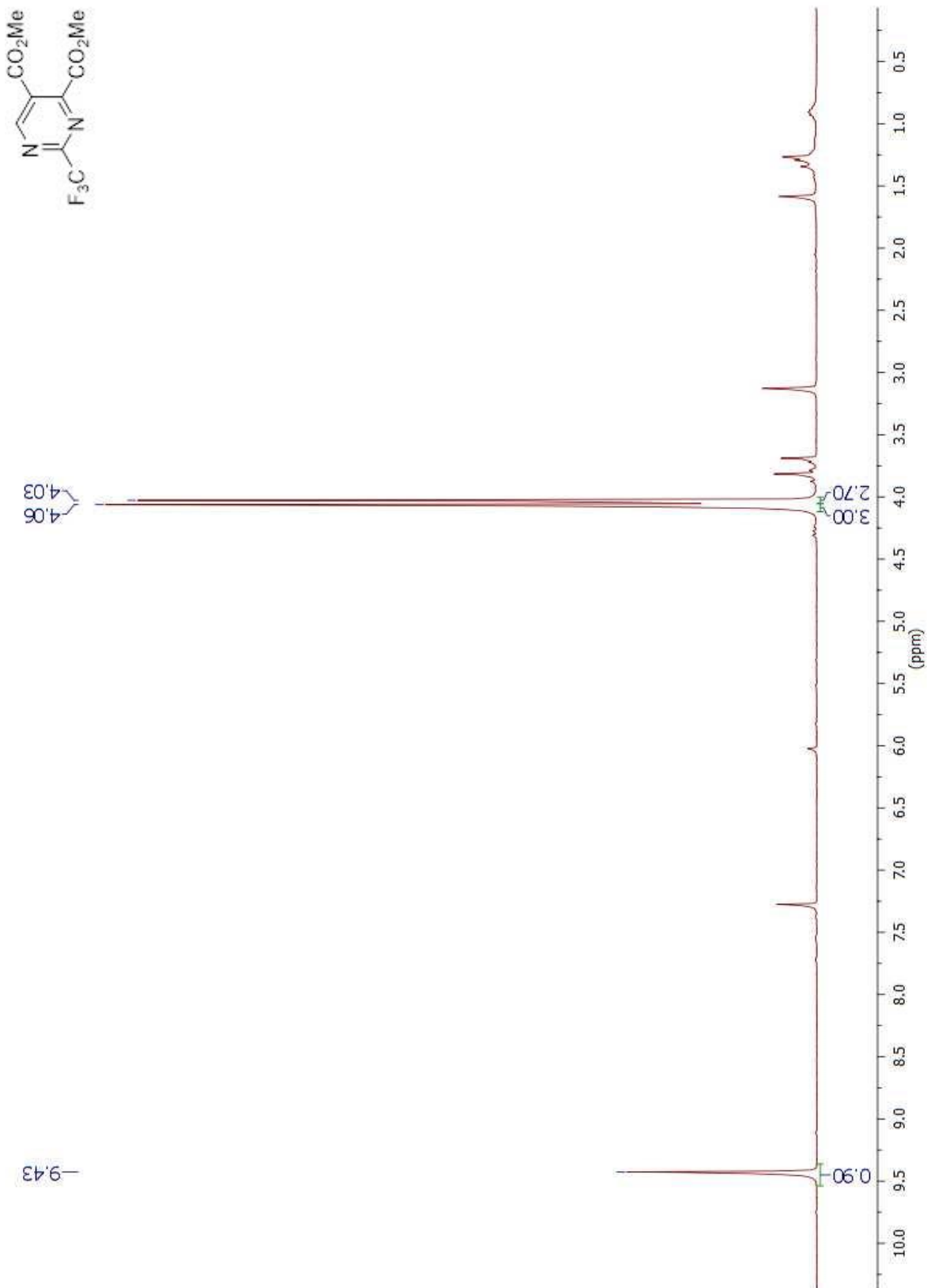
Anexos

Anexo 3: Espectro de RMN ^{19}F del compuesto **18a**.



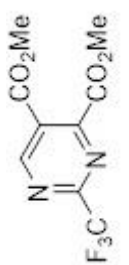
Anexos

Anexo 4: Espectro de RMN ^1H del compuesto **139a**.



Anexos

Anexo 5: Espectro de RMN ¹³C del compuesto 139a.

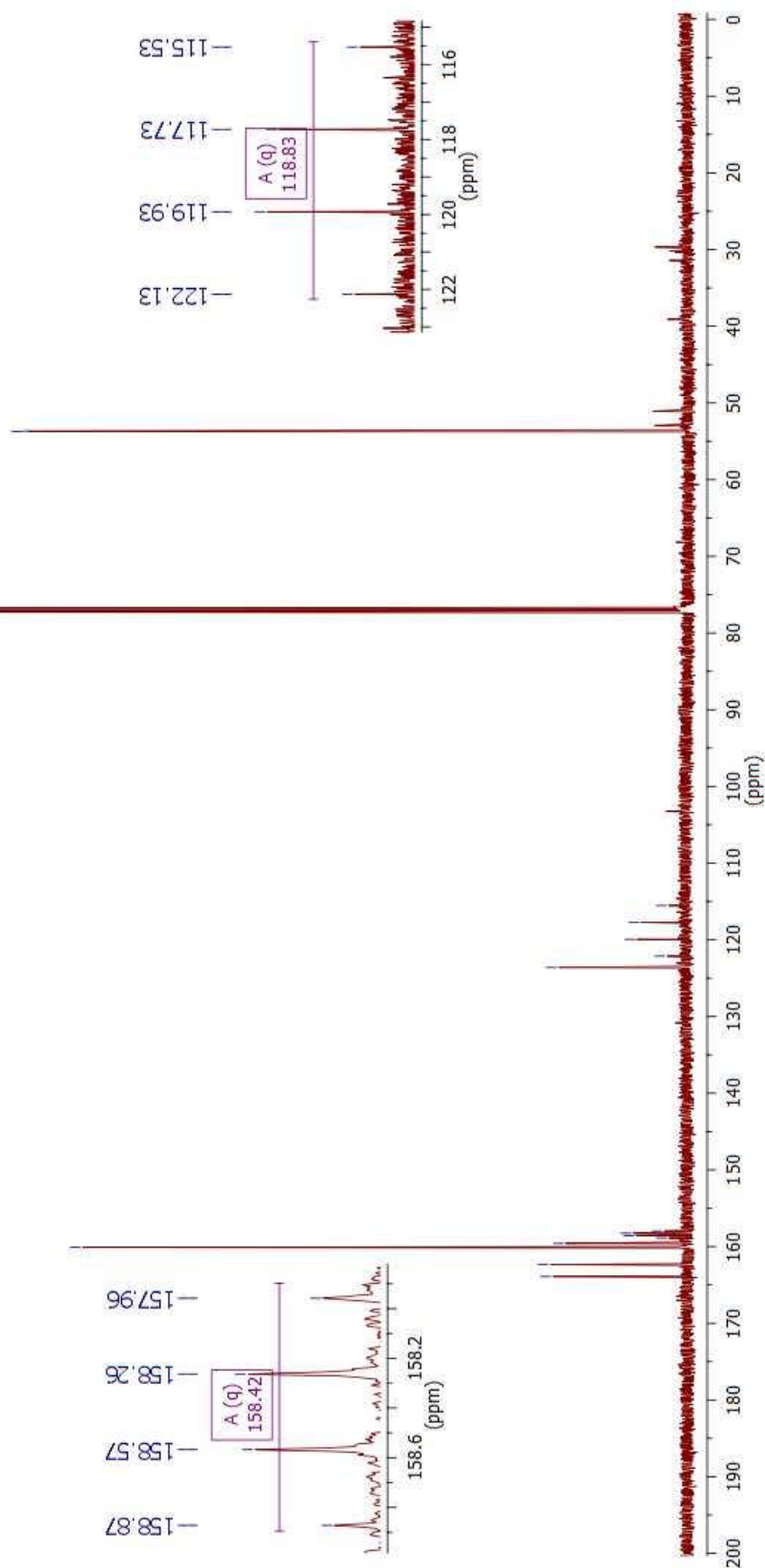


53.73
53.65

123.61
122.13
119.93
117.73
115.53

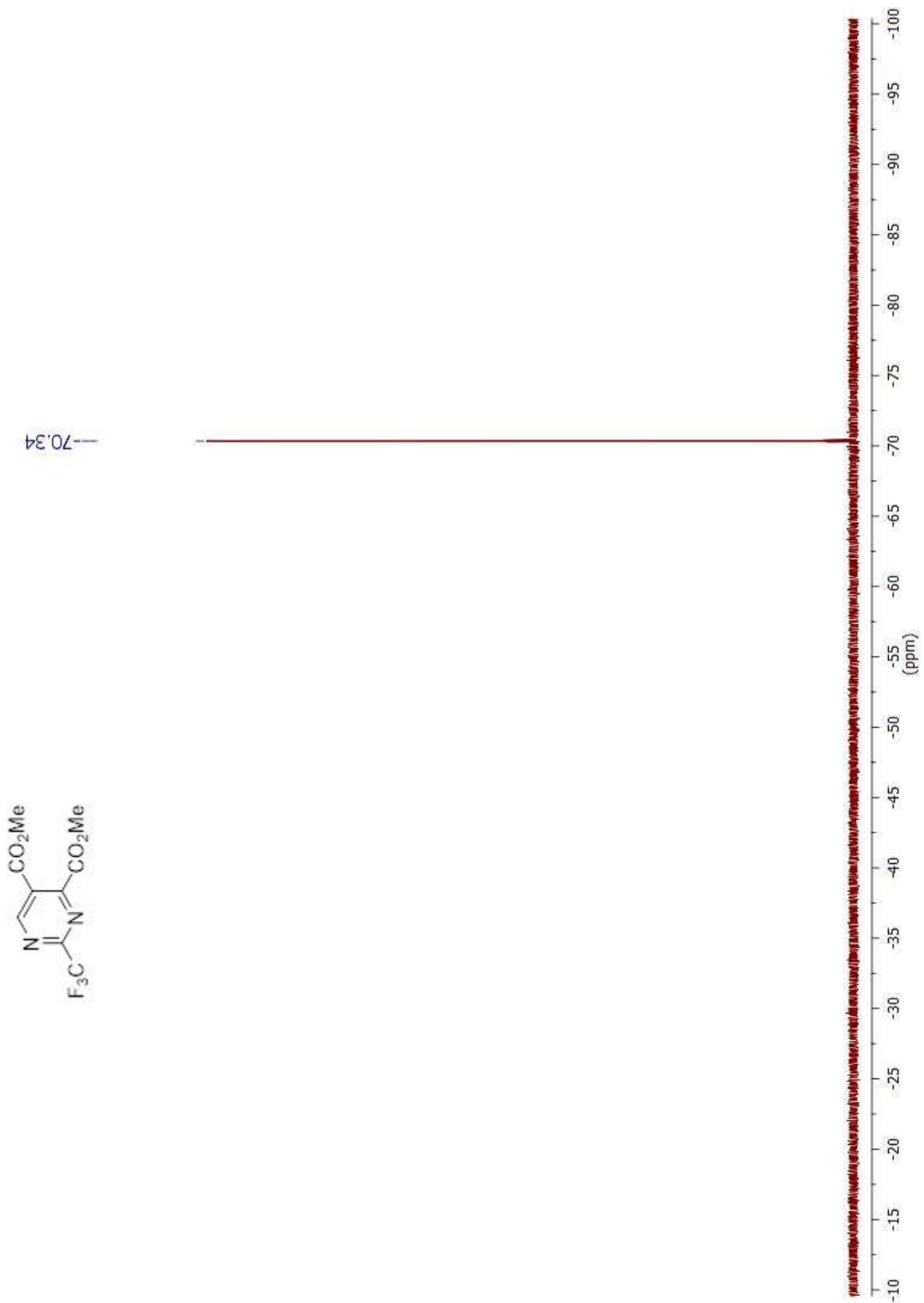
163.90
162.34
160.10
159.58
158.87
158.57
158.26
157.96

¹³C NMR (126 MHz, cdcl₃) δ 158.42 (q, J = 38.3 Hz),
118.83 (q, J = 276.2 Hz).



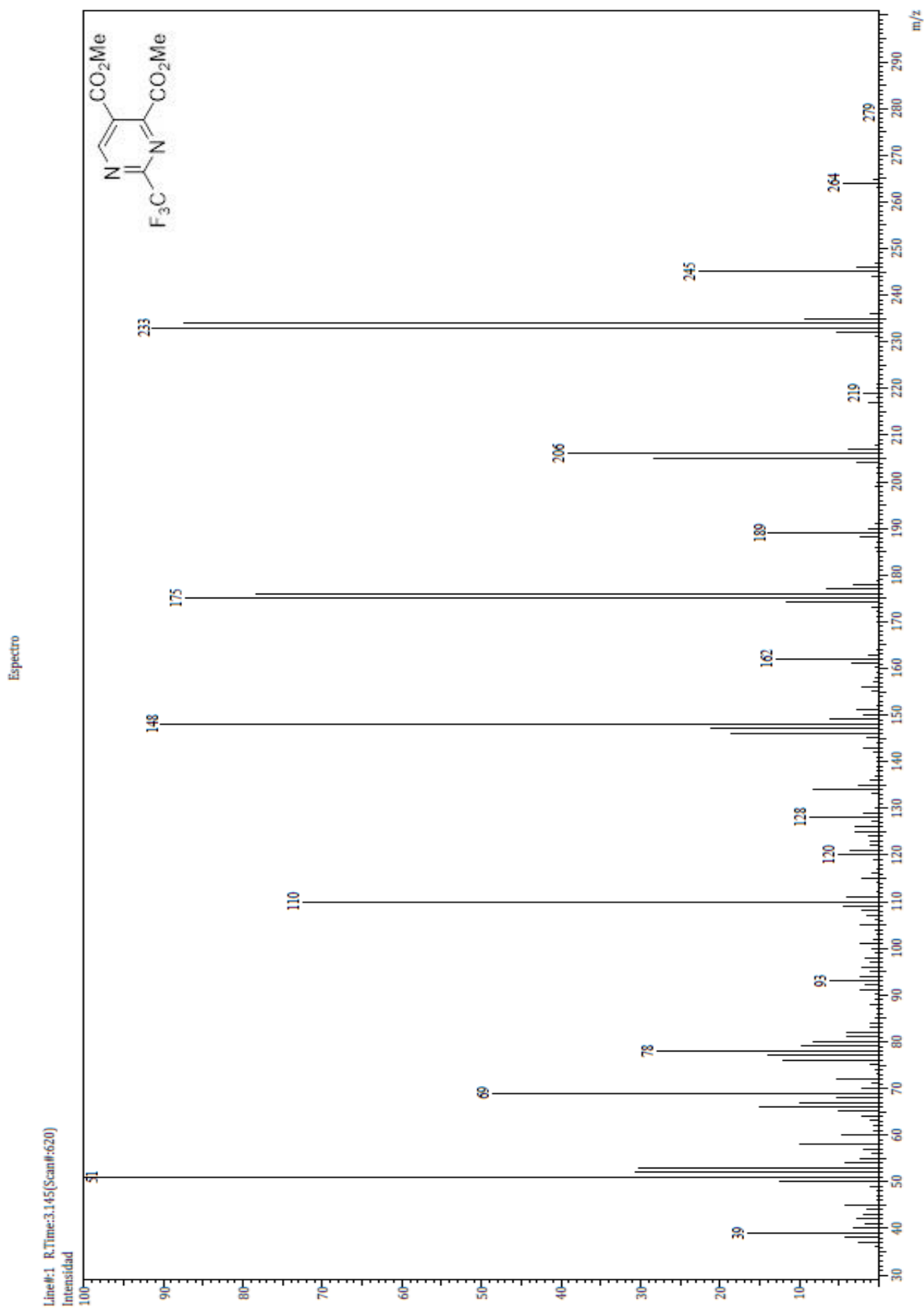
Anexos

Anexo 6: Espectro de RMN ^{19}F del compuesto 139a.



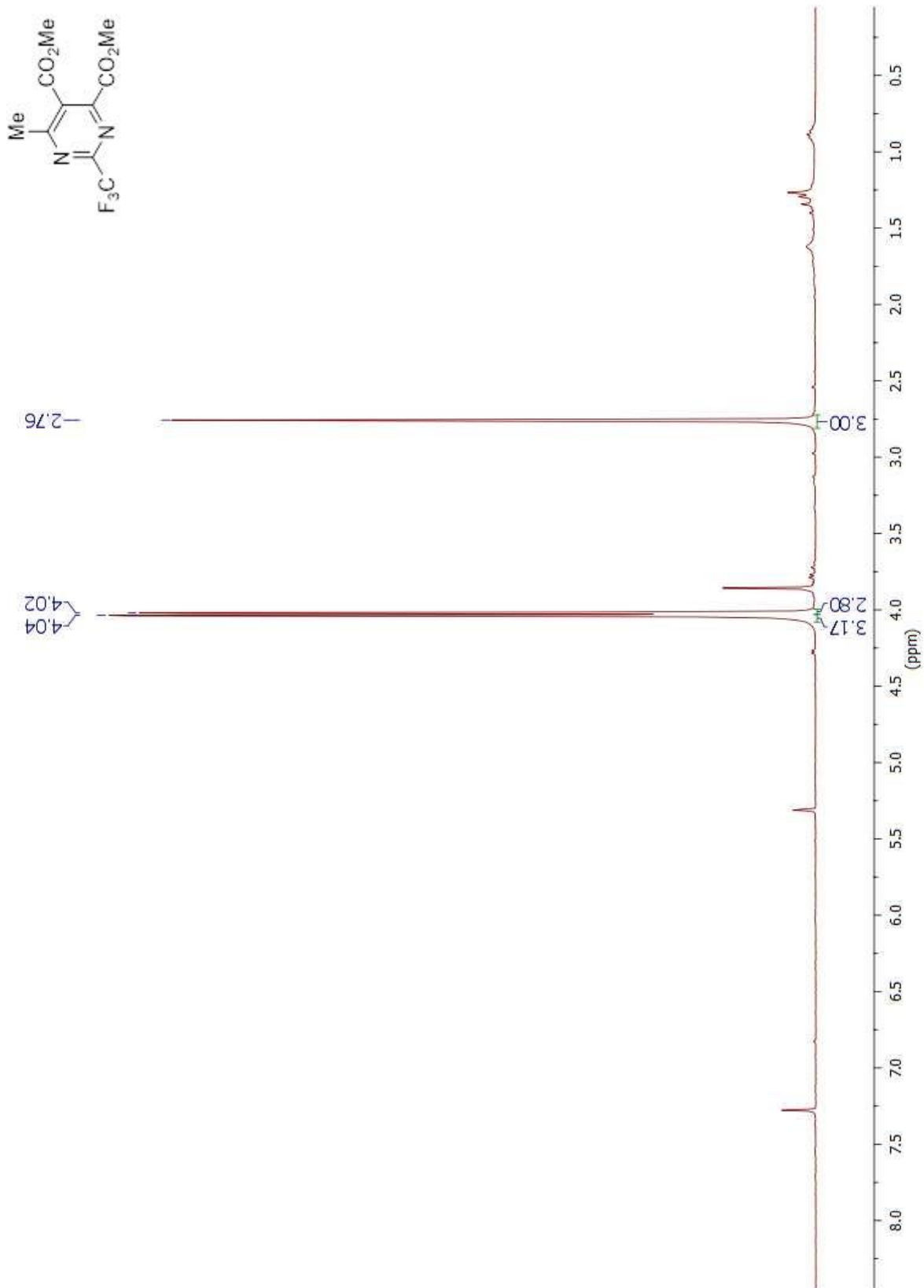
Anexos

Anexo 7: Espectro de masas del compuesto 139a.



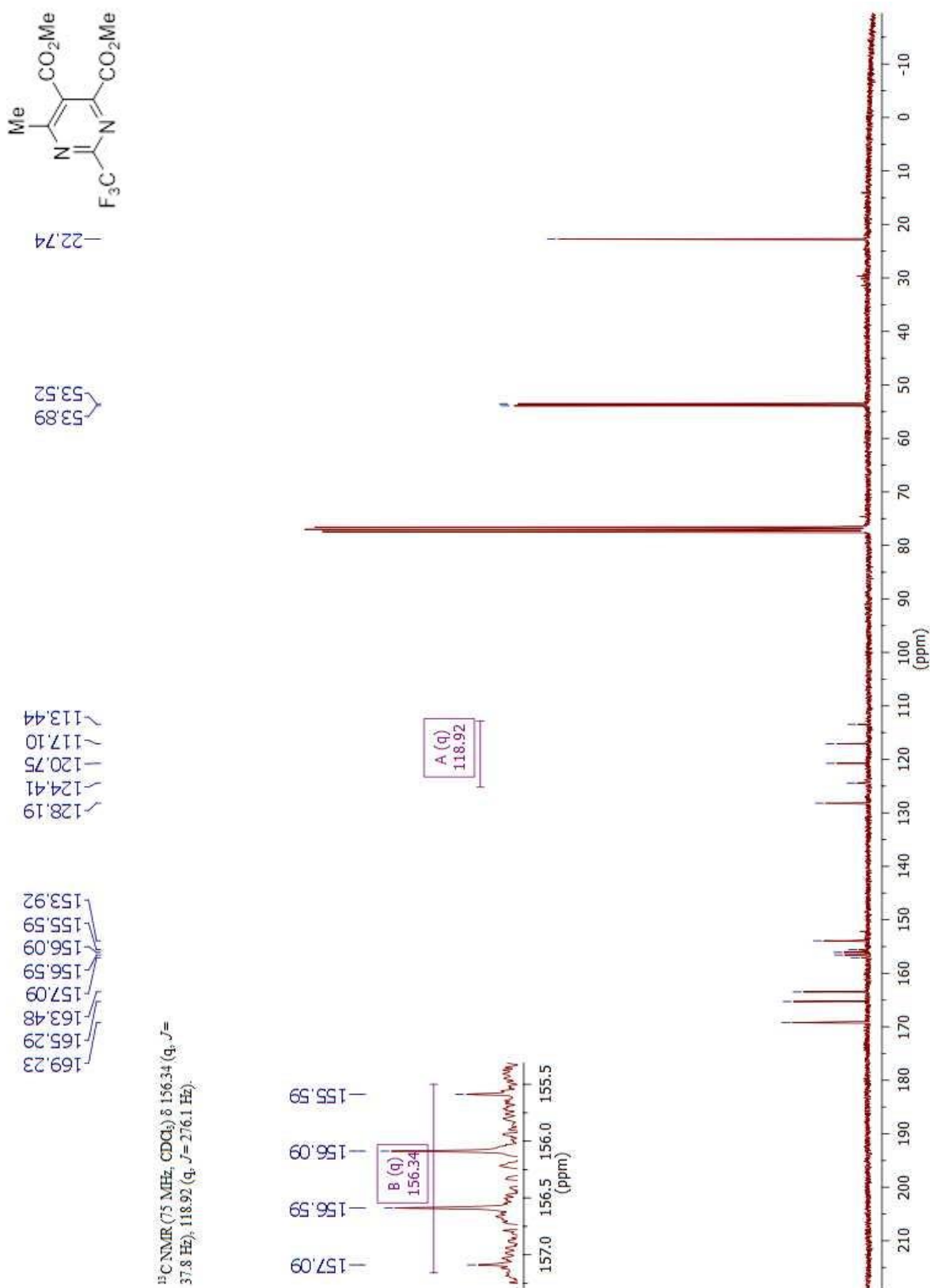
Anexos

Anexo 8: Espectro de RMN ^1H del compuesto **139b**.



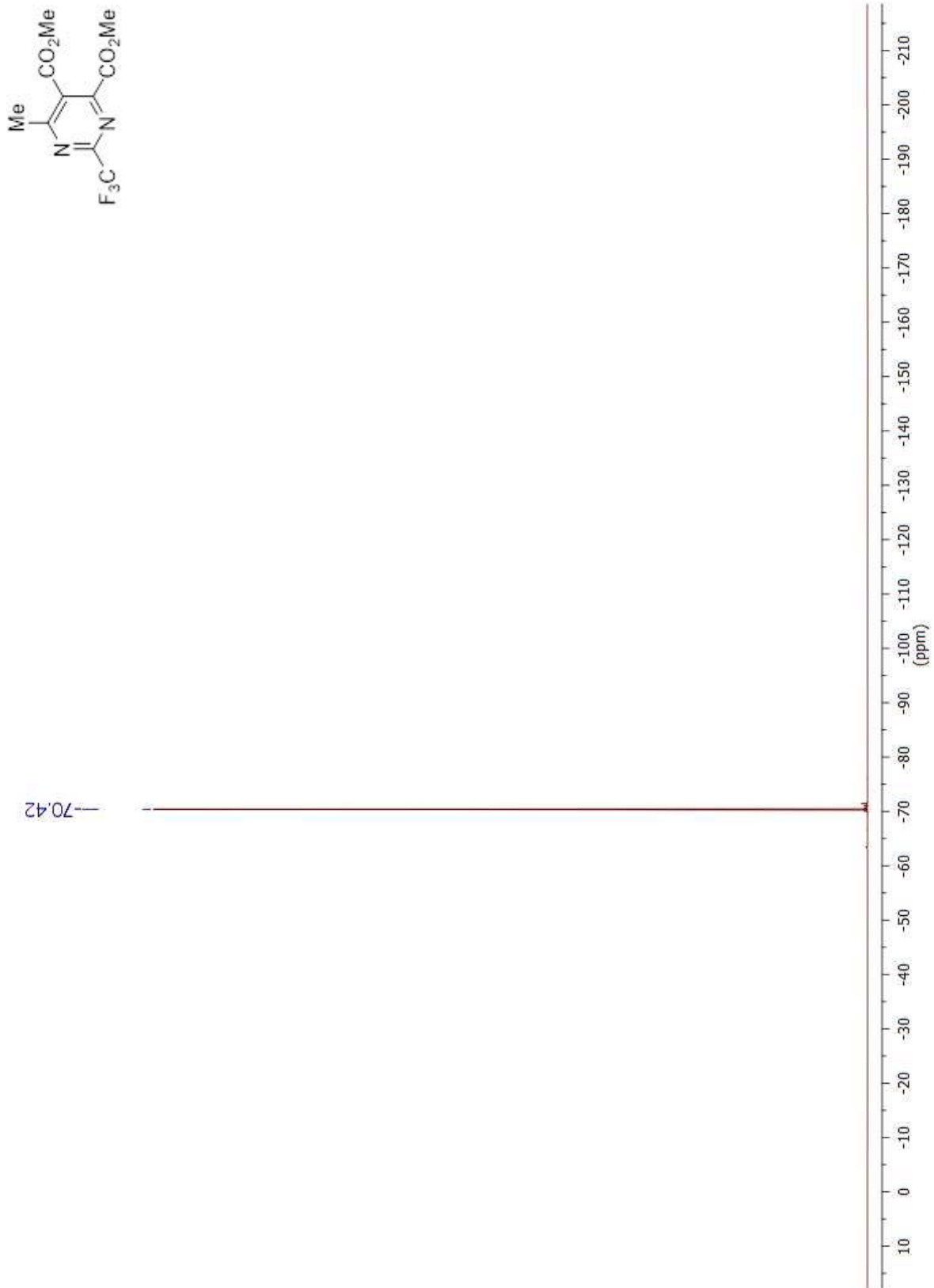
Anexos

Anexo 9: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 139b.



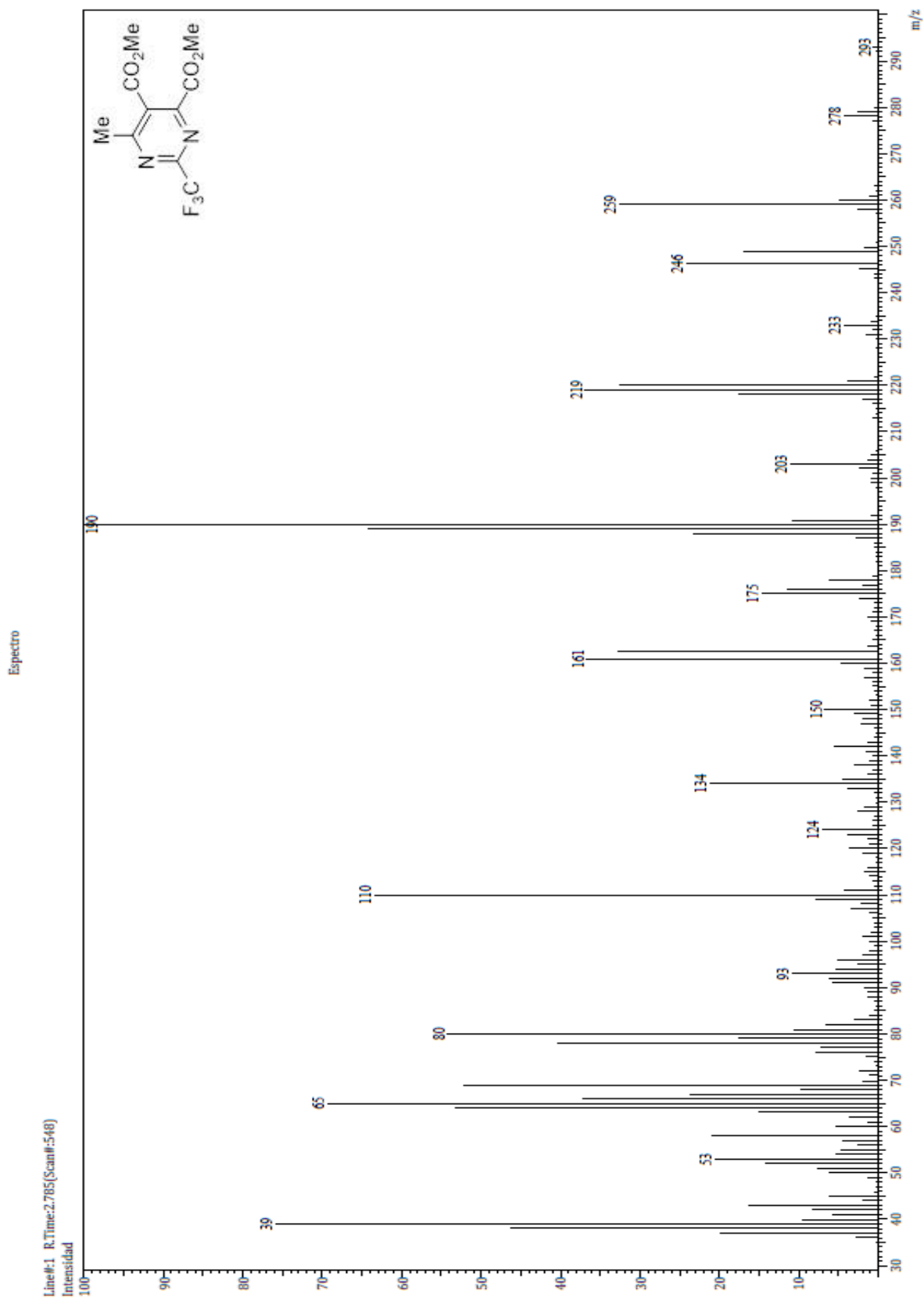
Anexos

Anexo 10: Espectro de RMN ^{19}F del compuesto **139b**.



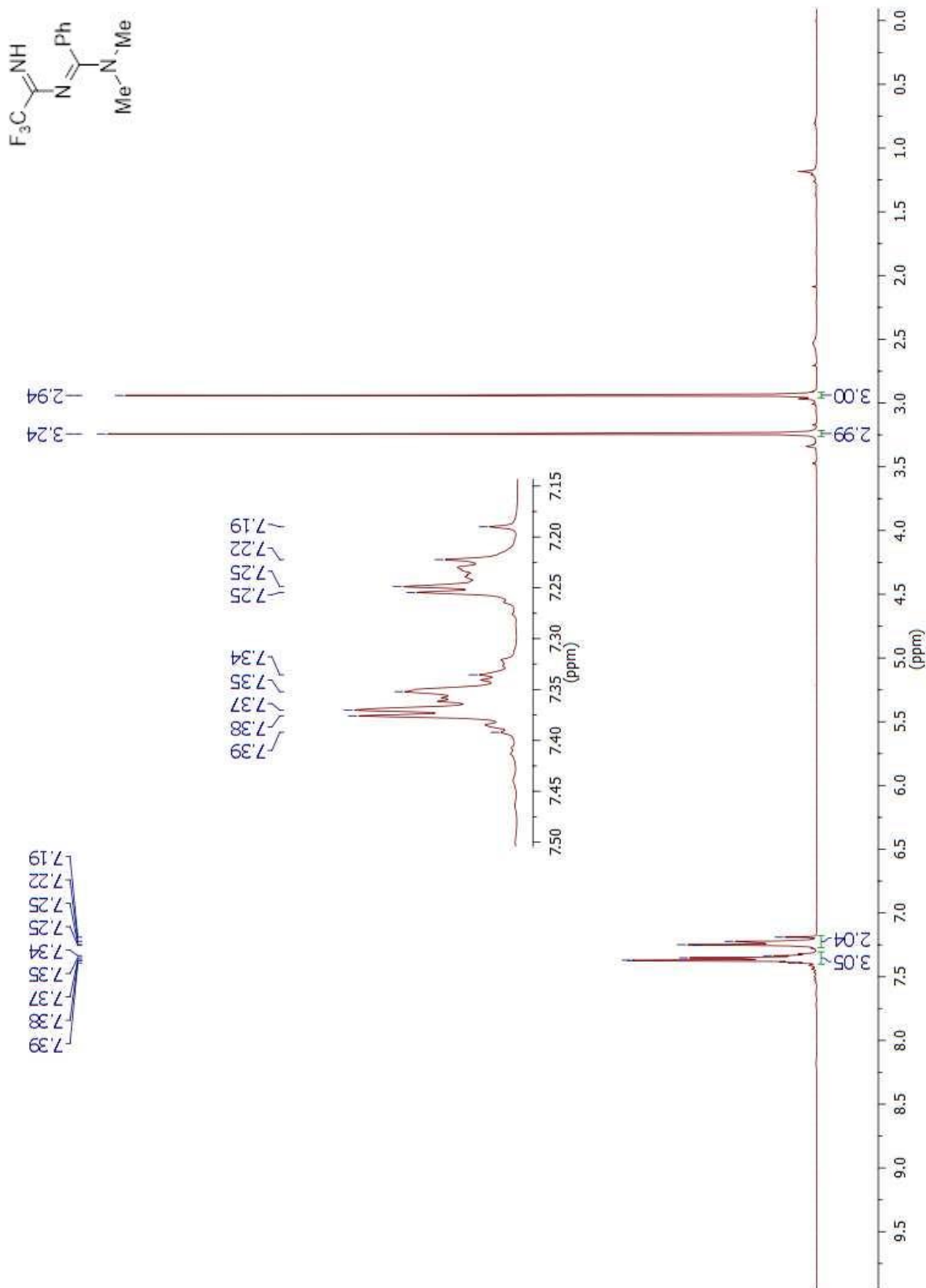
Anexos

Anexo11: Espectro de masas del compuesto 139b.



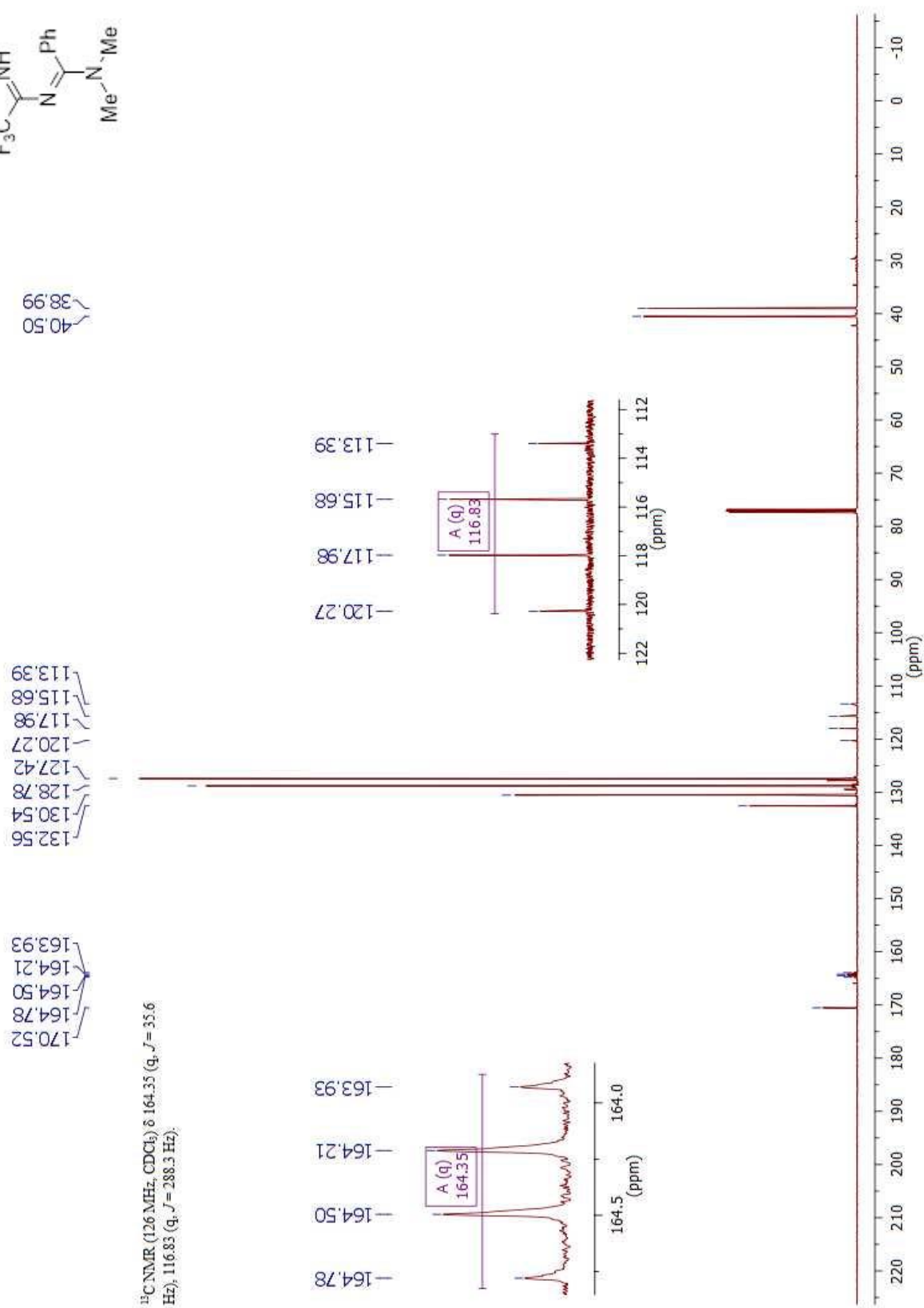
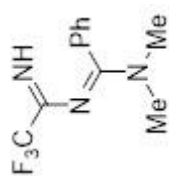
Anexos

Anexo 12: Espectro de RMN ^1H del compuesto **138c**.



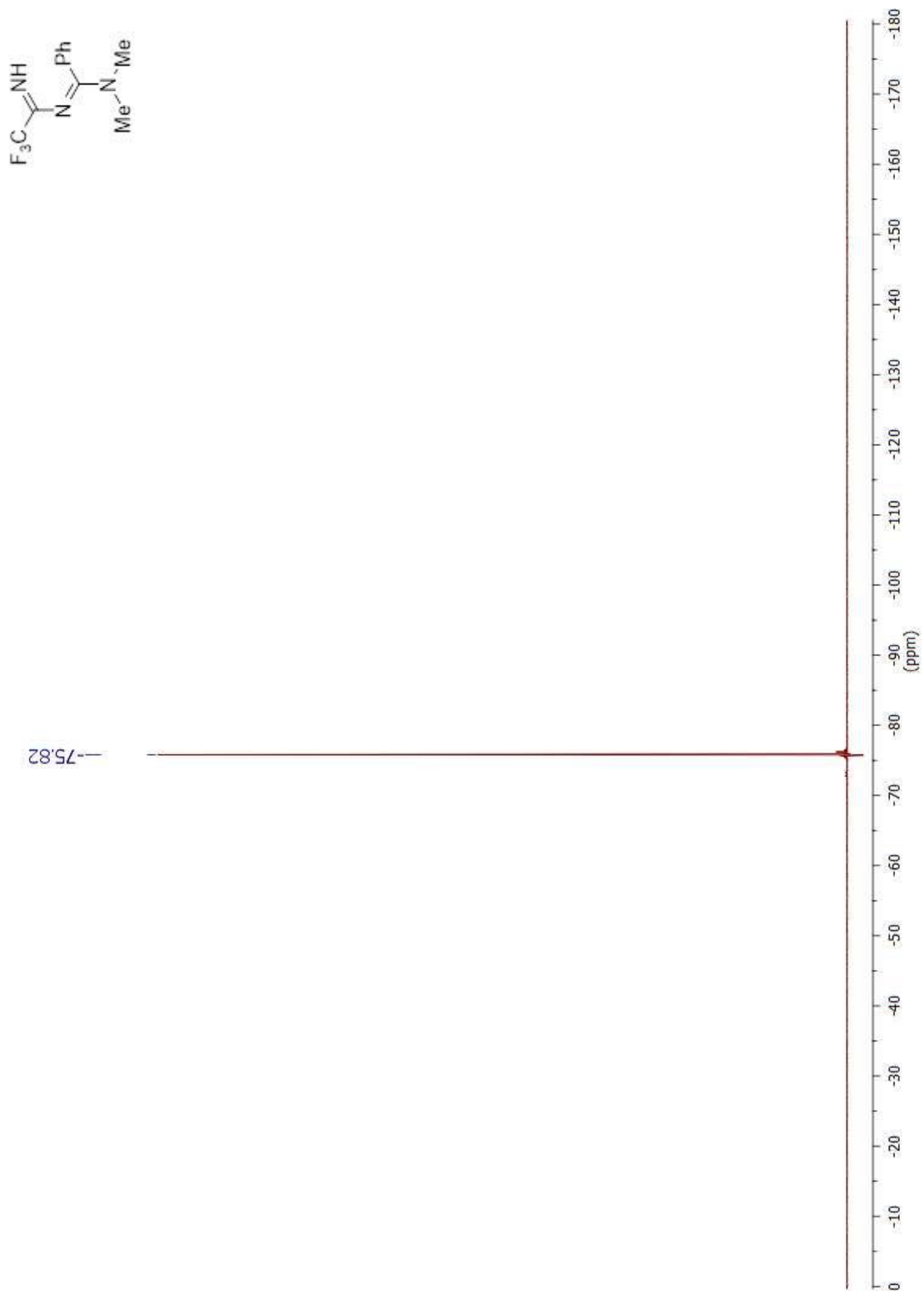
Anexos

Anexo 13: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 138c.



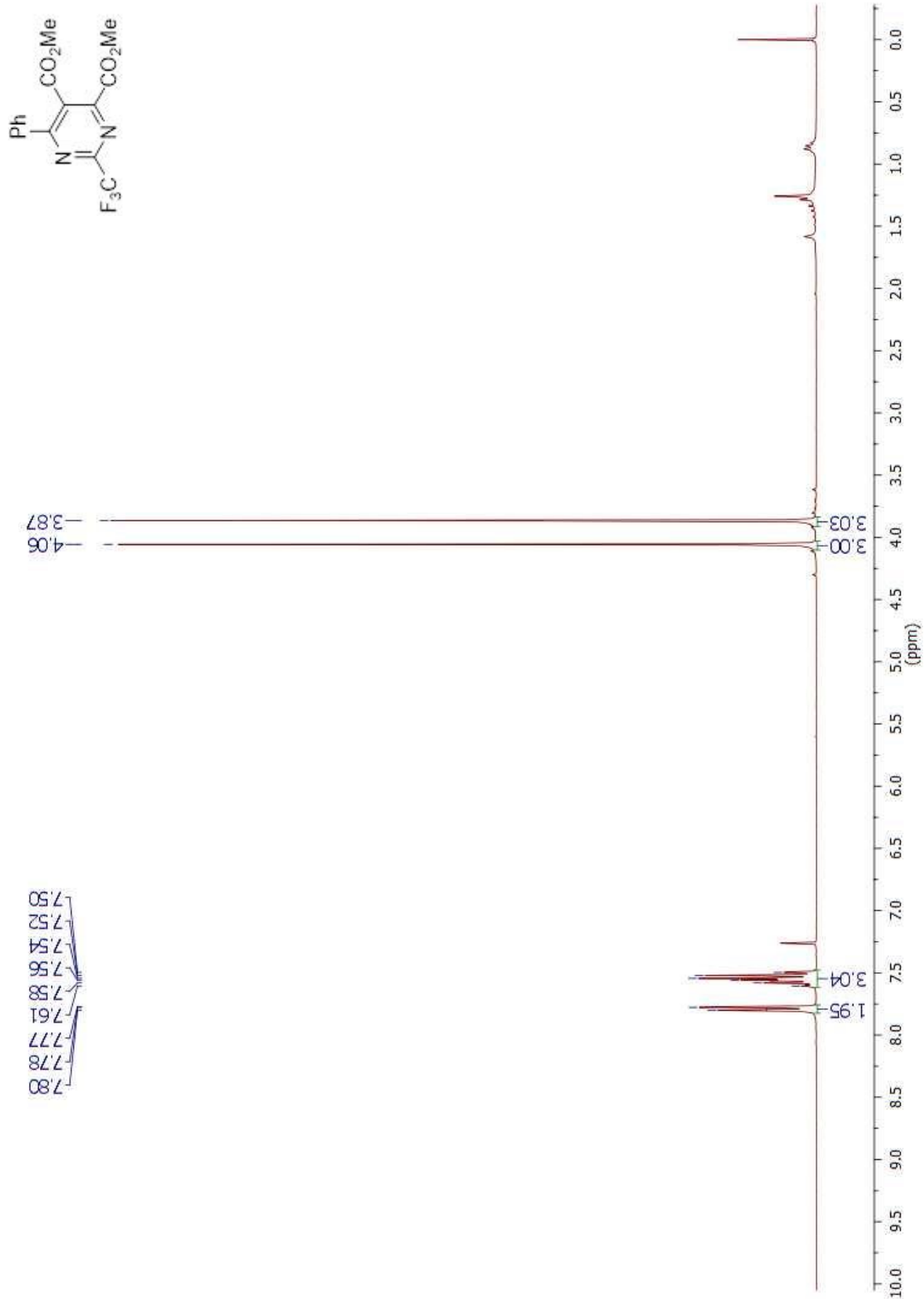
Anexos

Anexo 14: Espectro de RMN ^{19}F del compuesto **138c**.



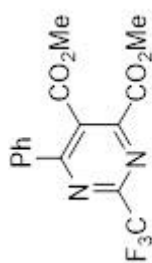
Anexos

Anexo 15: Espectro de RMN ^1H del compuesto **139c**.



Anexos

Anexo 16: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 139c.

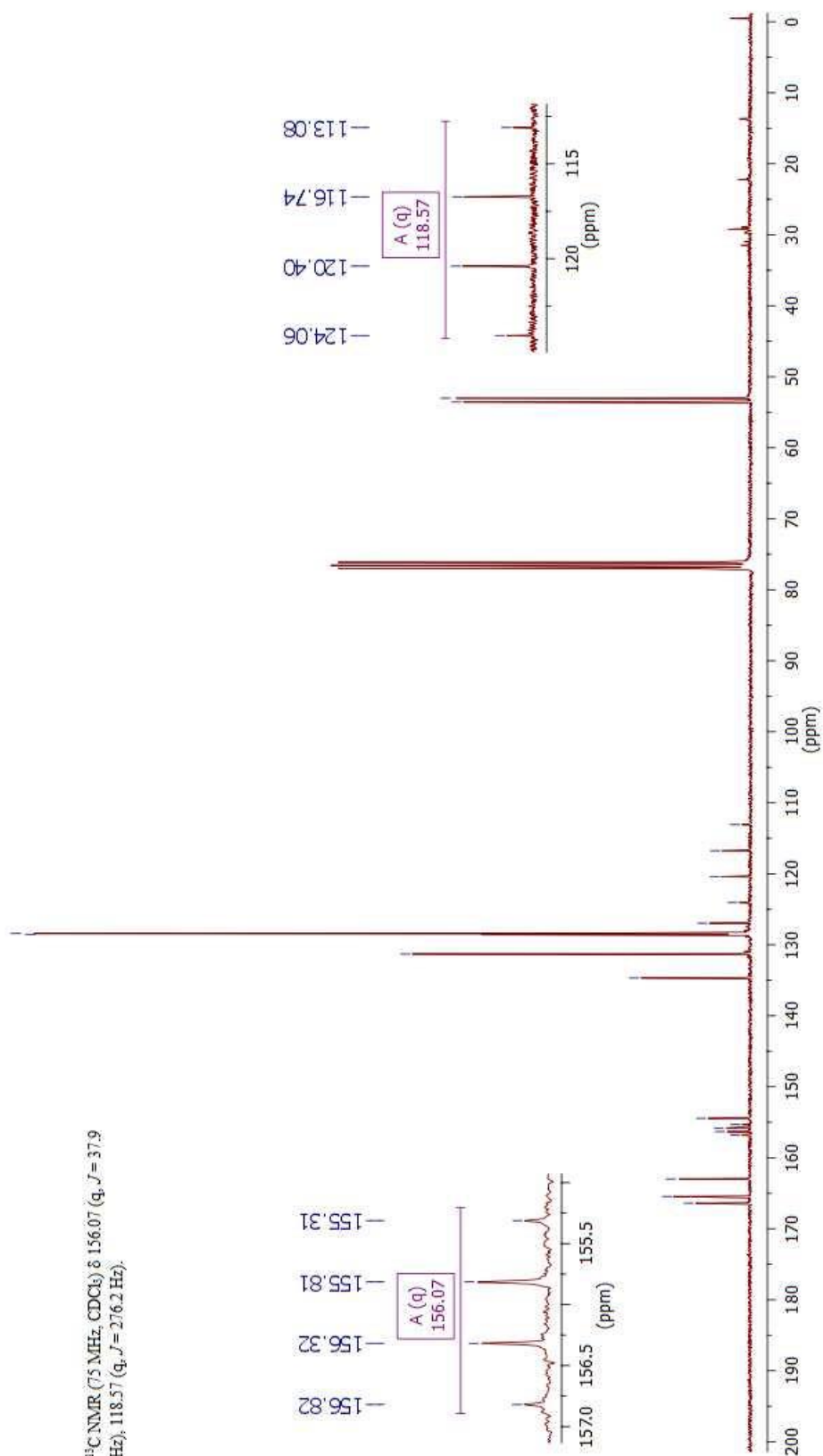


53.55
53.02

134.68
131.30
128.57
128.41
126.96
124.06
120.40
116.74
113.08

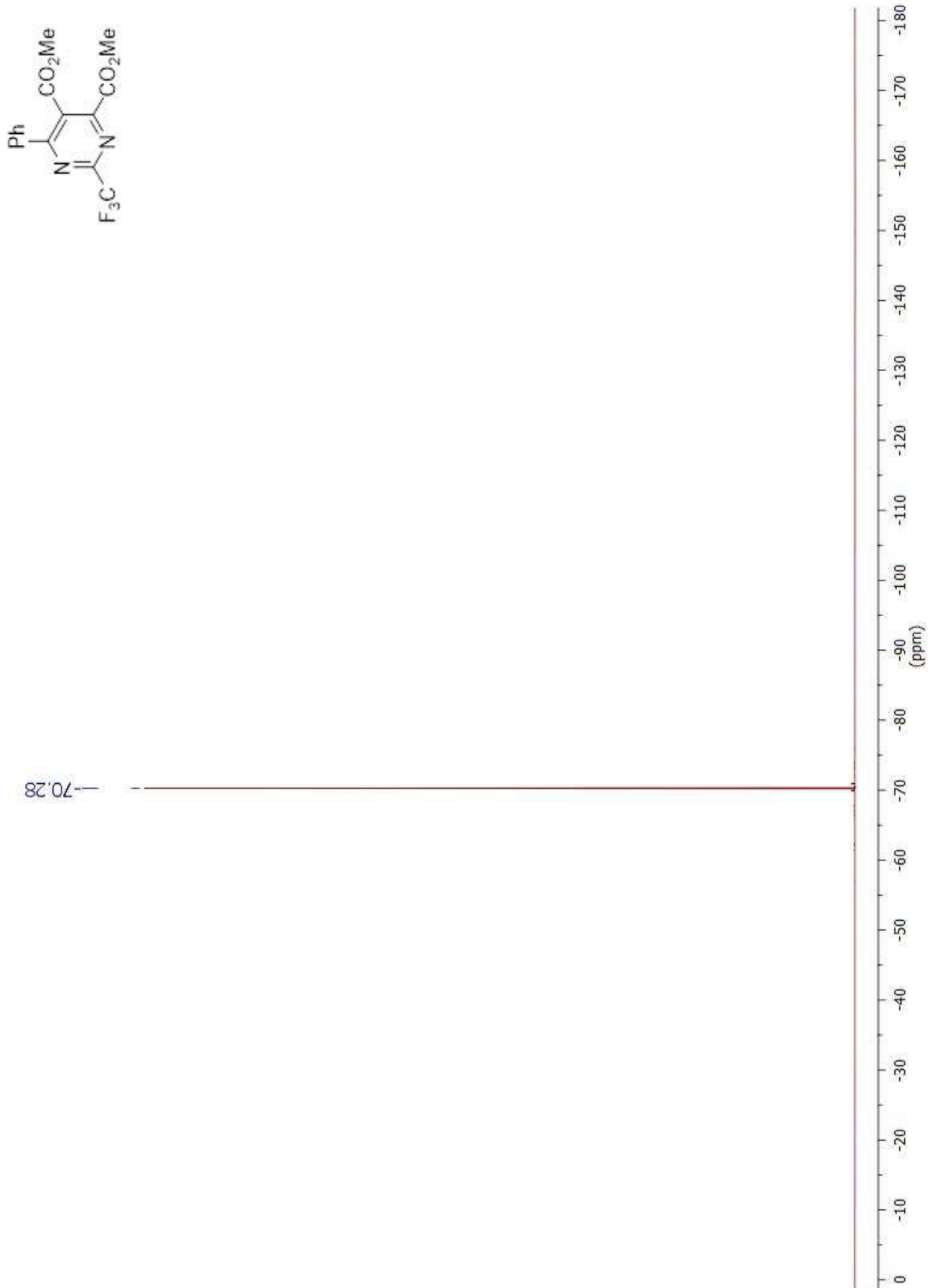
166.39
165.46
162.99
156.82
156.32
155.81
155.31
154.44

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.07 (q, $J = 37.9$ Hz), 118.57 (q, $J = 276.2$ Hz).



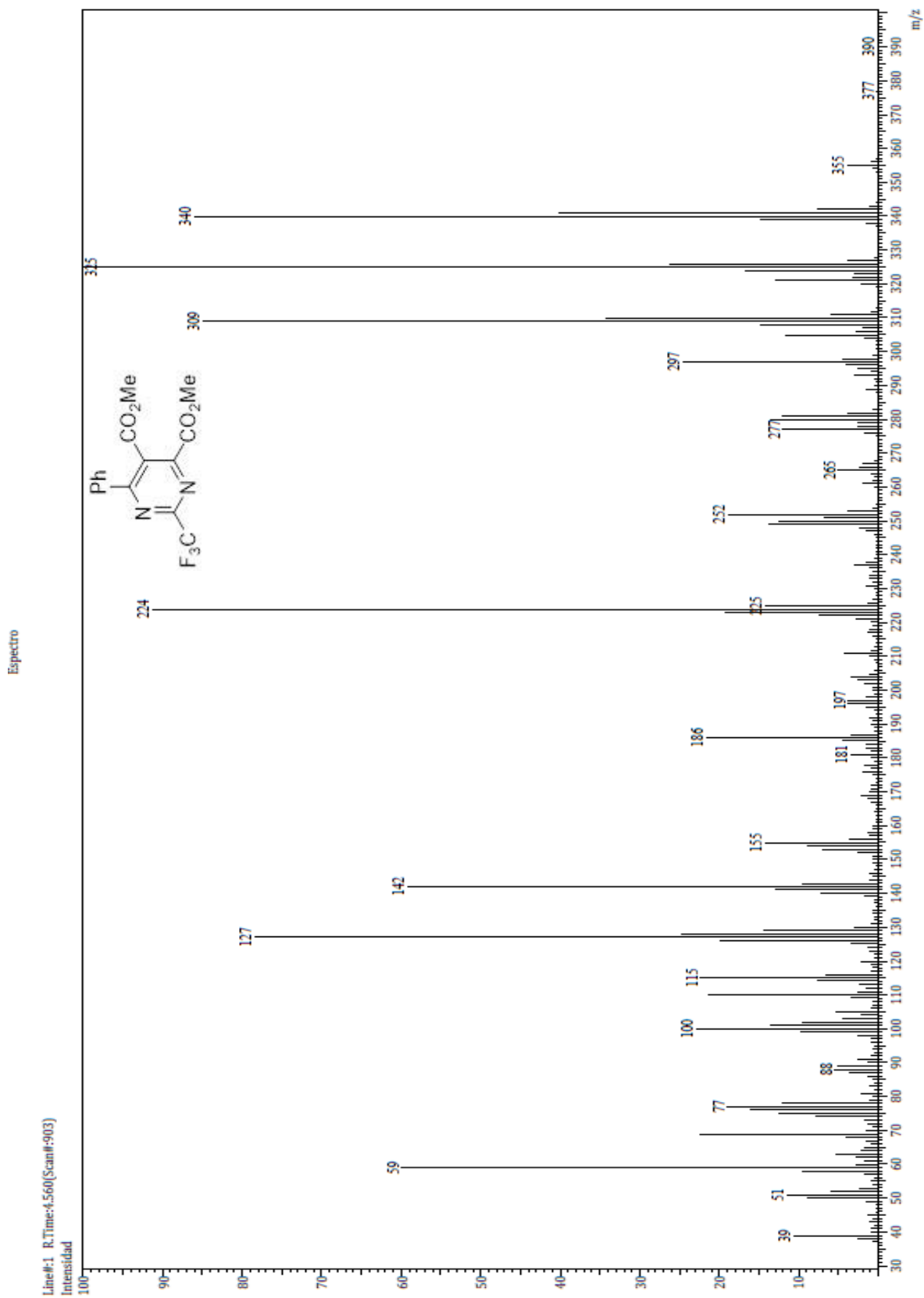
Anexos

Anexo 17: Espectro de RMN ^{19}F del compuesto **139c**.



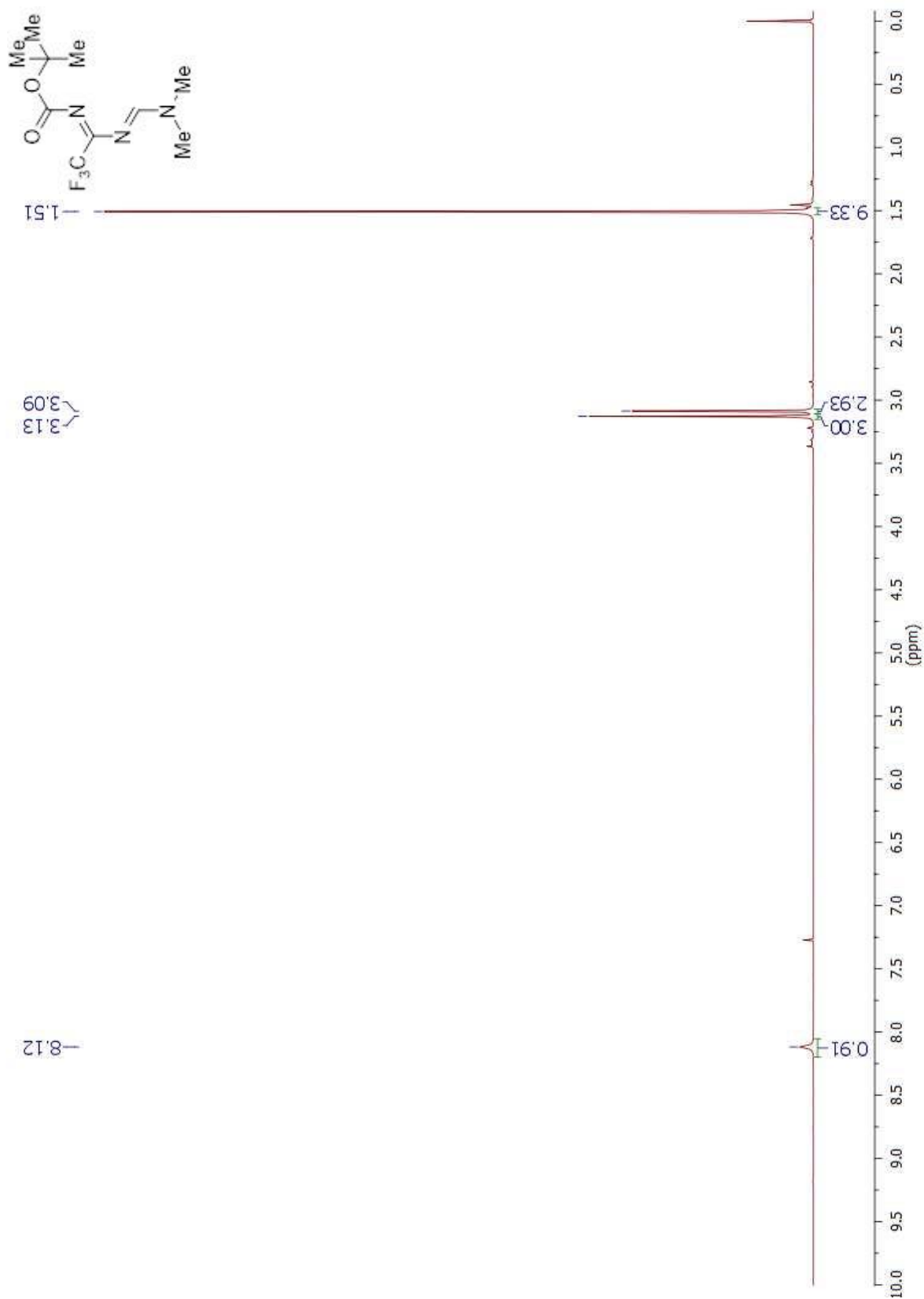
Anexos

Anexo 18: Espectro de masas del compuesto 139c.



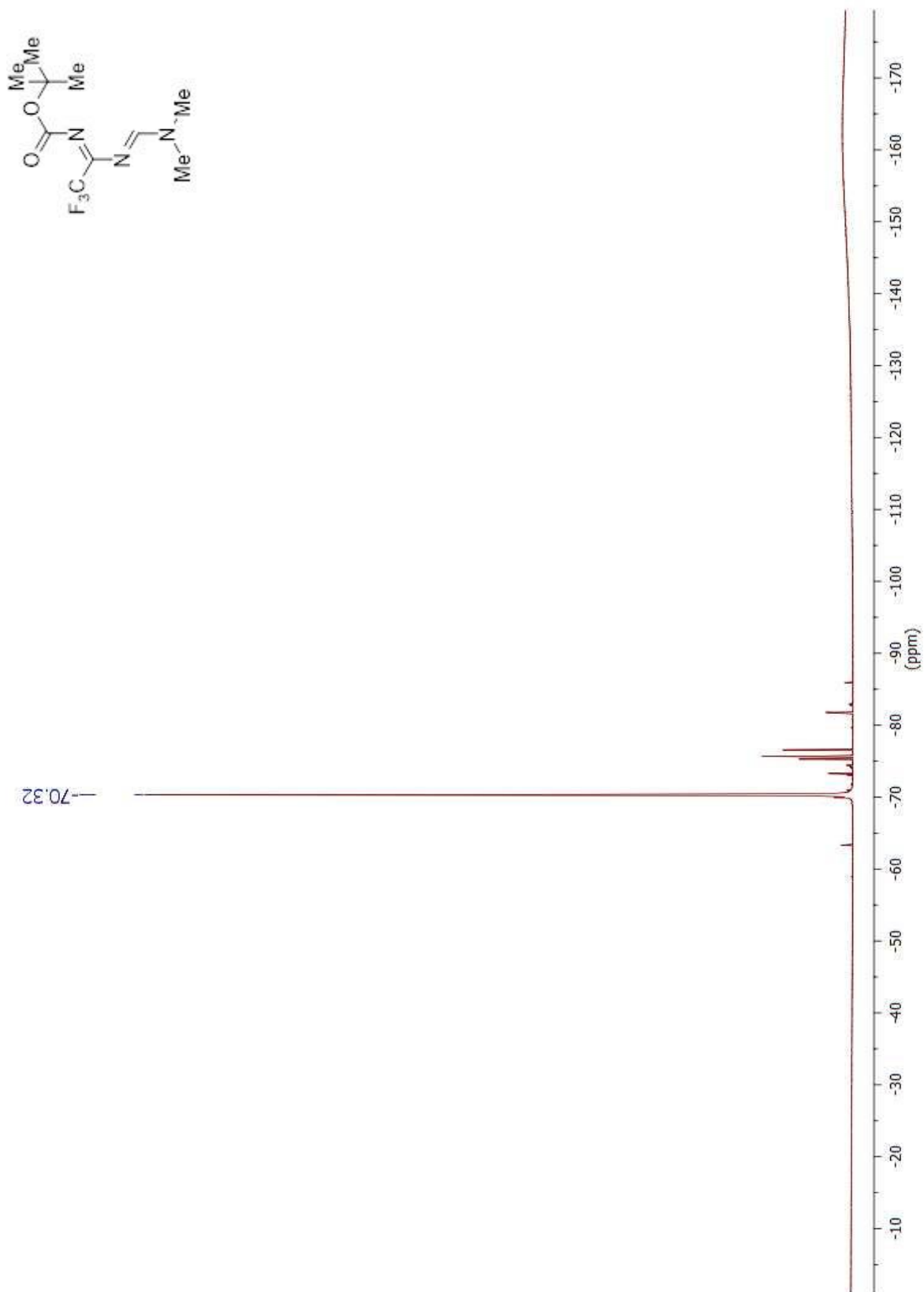
Anexos

Anexo 19: Espectro de RMN ^1H del compuesto **138d**.



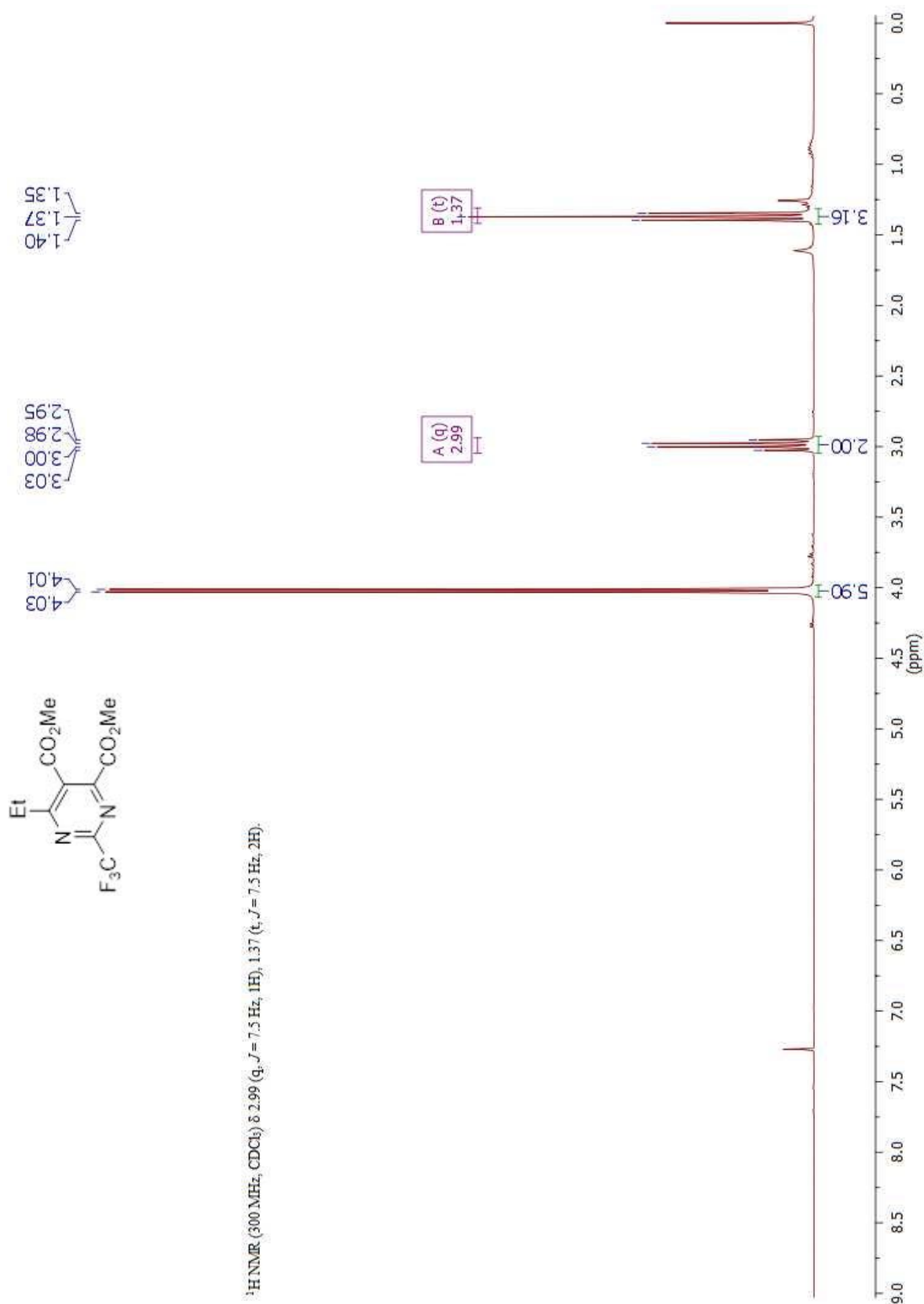
Anexos

Anexo 20: Espectro de RMN ^{19}F del compuesto **138e**.



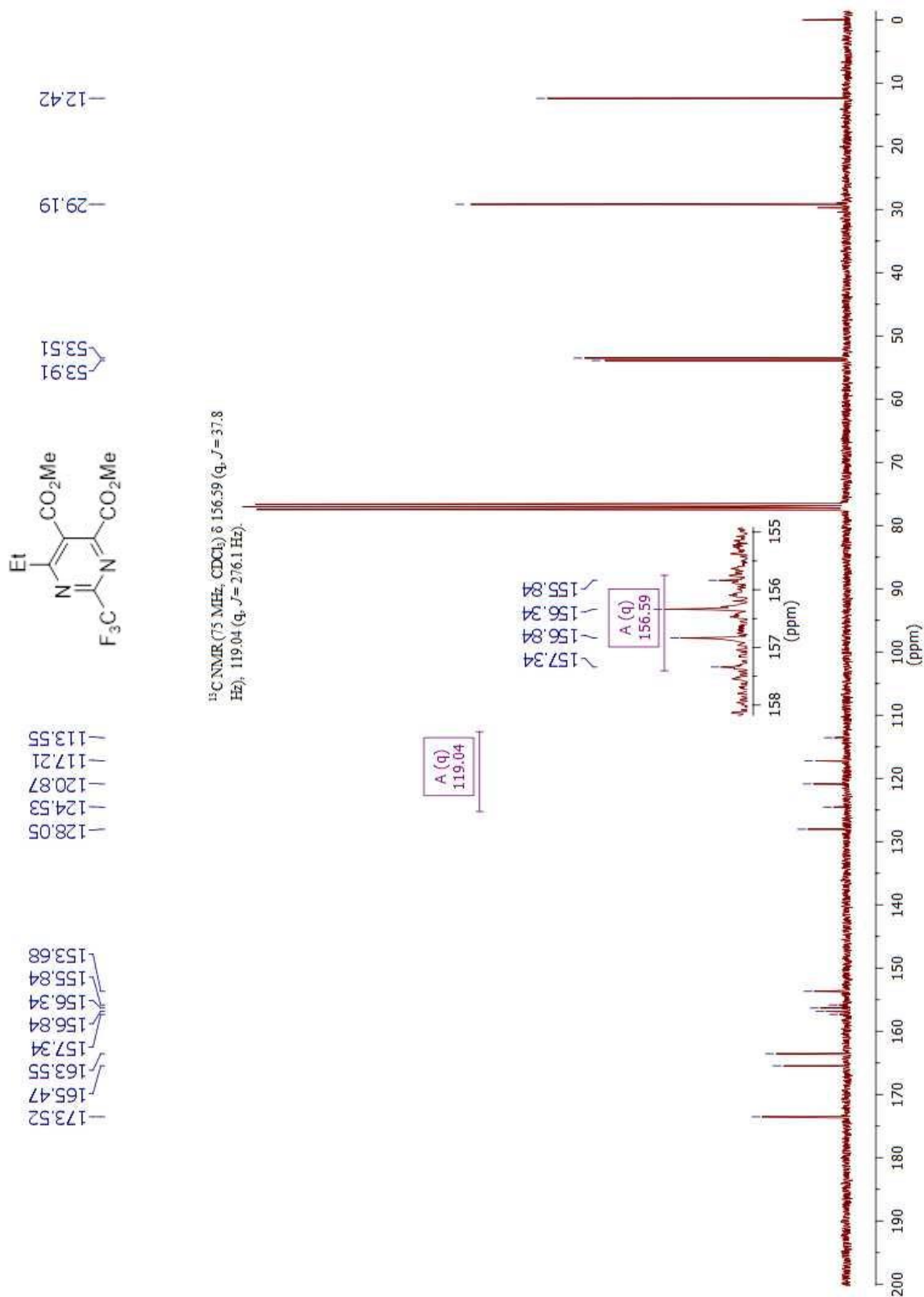
Anexos

Anexo 21: Espectro de RMN ^1H del compuesto **139d**.



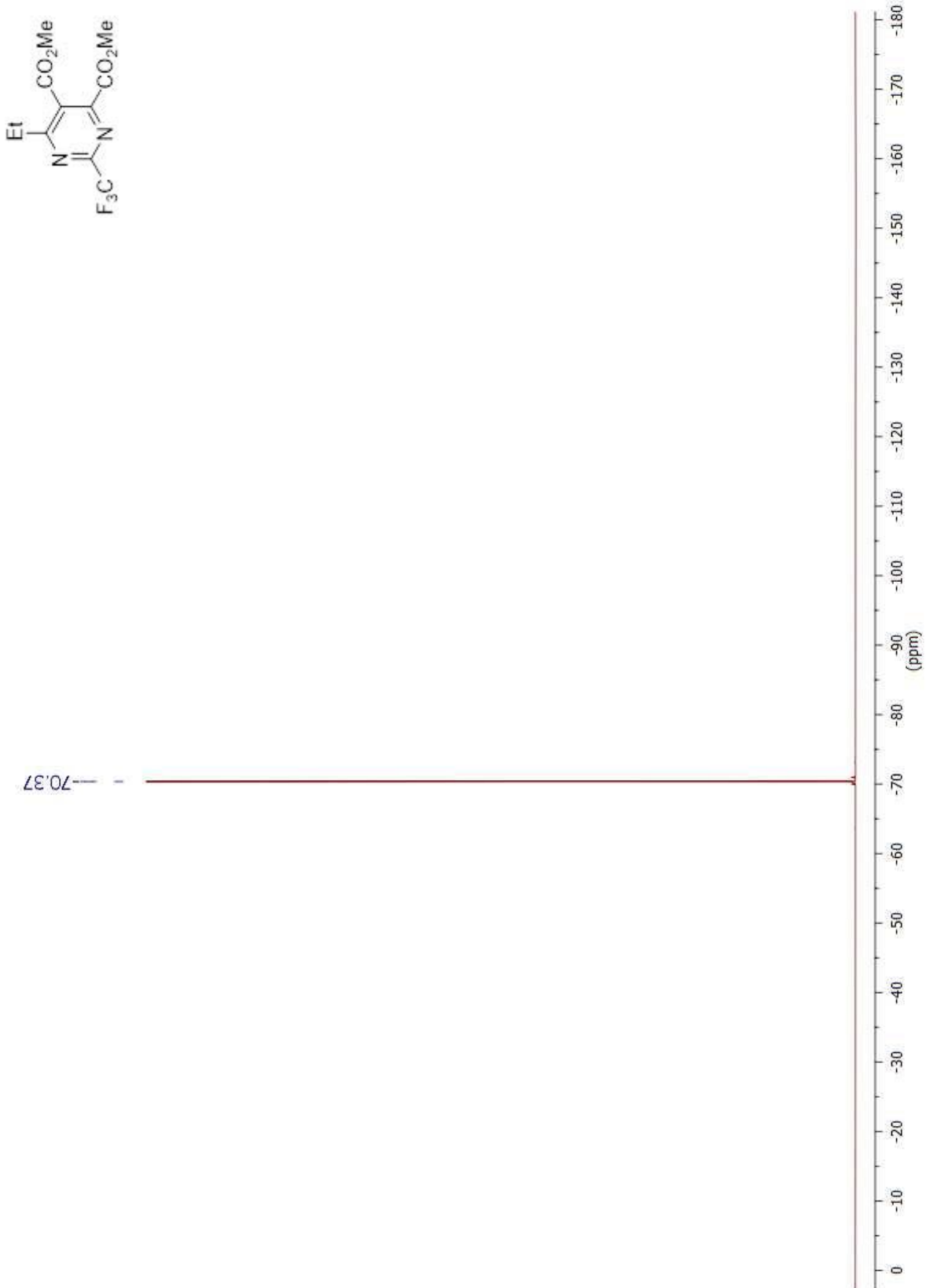
Anexos

Anexo 22: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 139d.



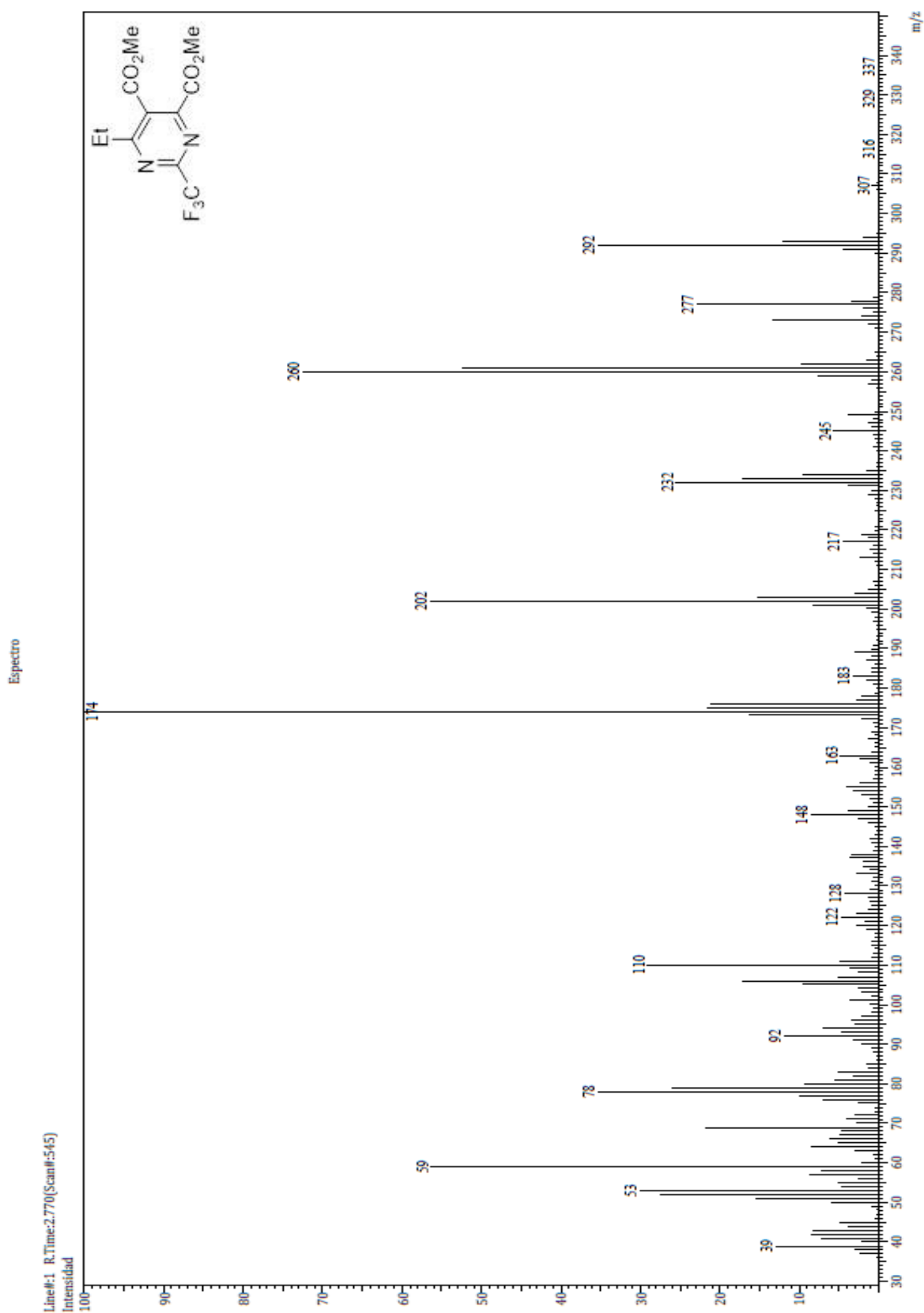
Anexos

Anexo 23: Espectro de RMN ^{19}F del compuesto **139d**.



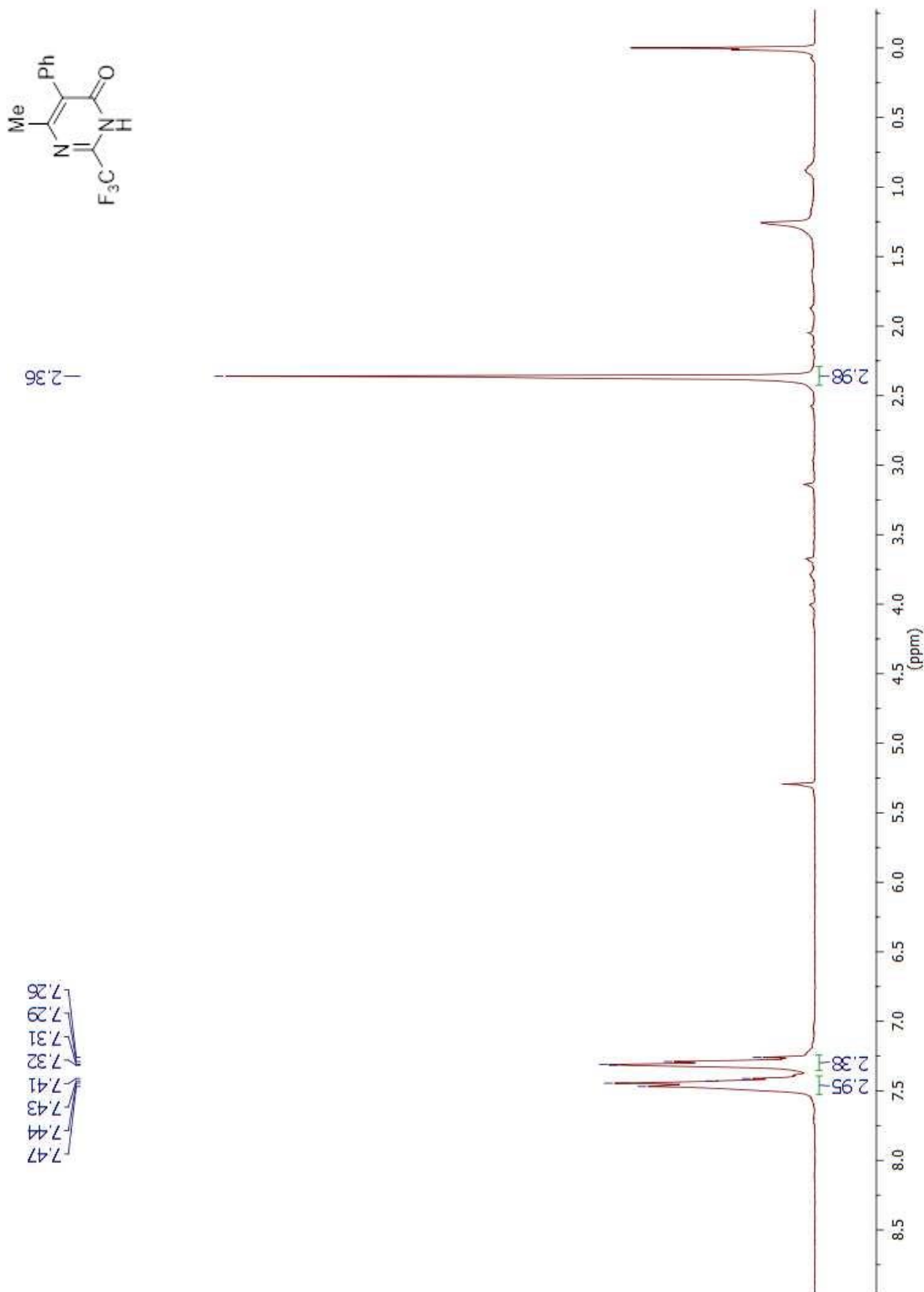
Anexos

Anexo 24: Espectro de masas del compuesto 139d.



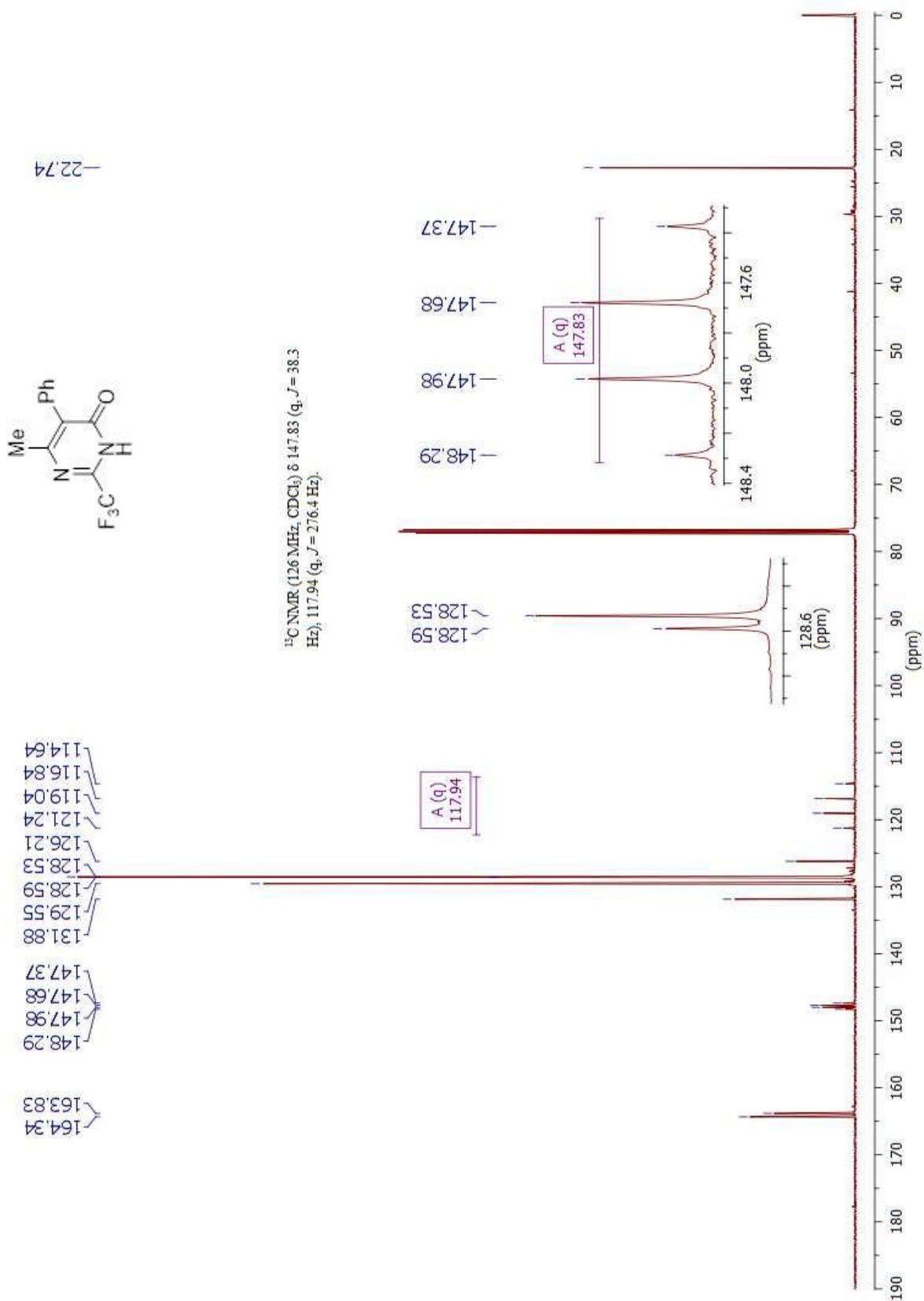
Anexos

Anexo 25: Espectro de RMN ^1H del compuesto **140a**.



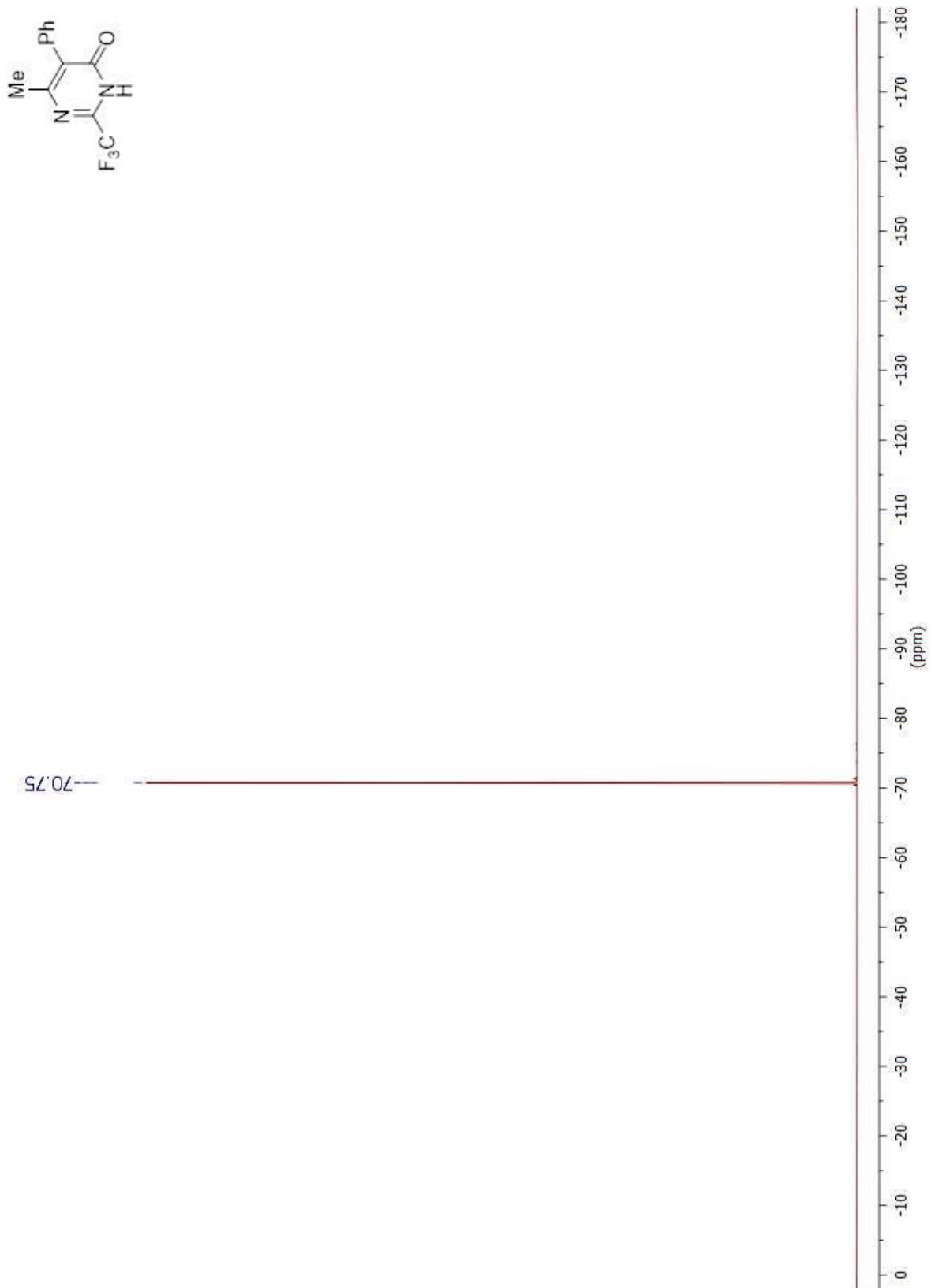
Anexos

Anexo 26: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 140a.



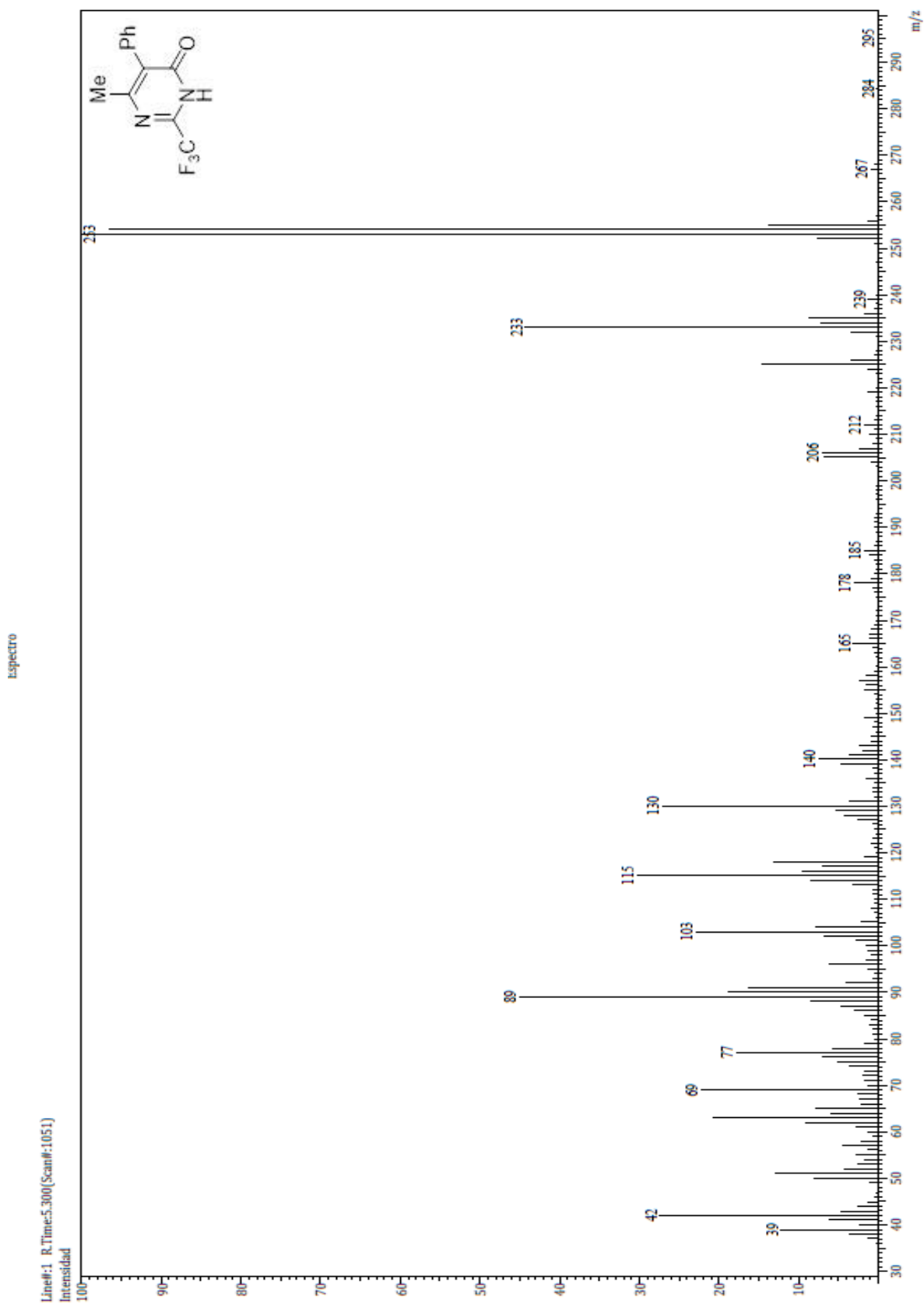
Anexos

Anexo 27: Espectro de RMN ^{19}F del compuesto **140a**.



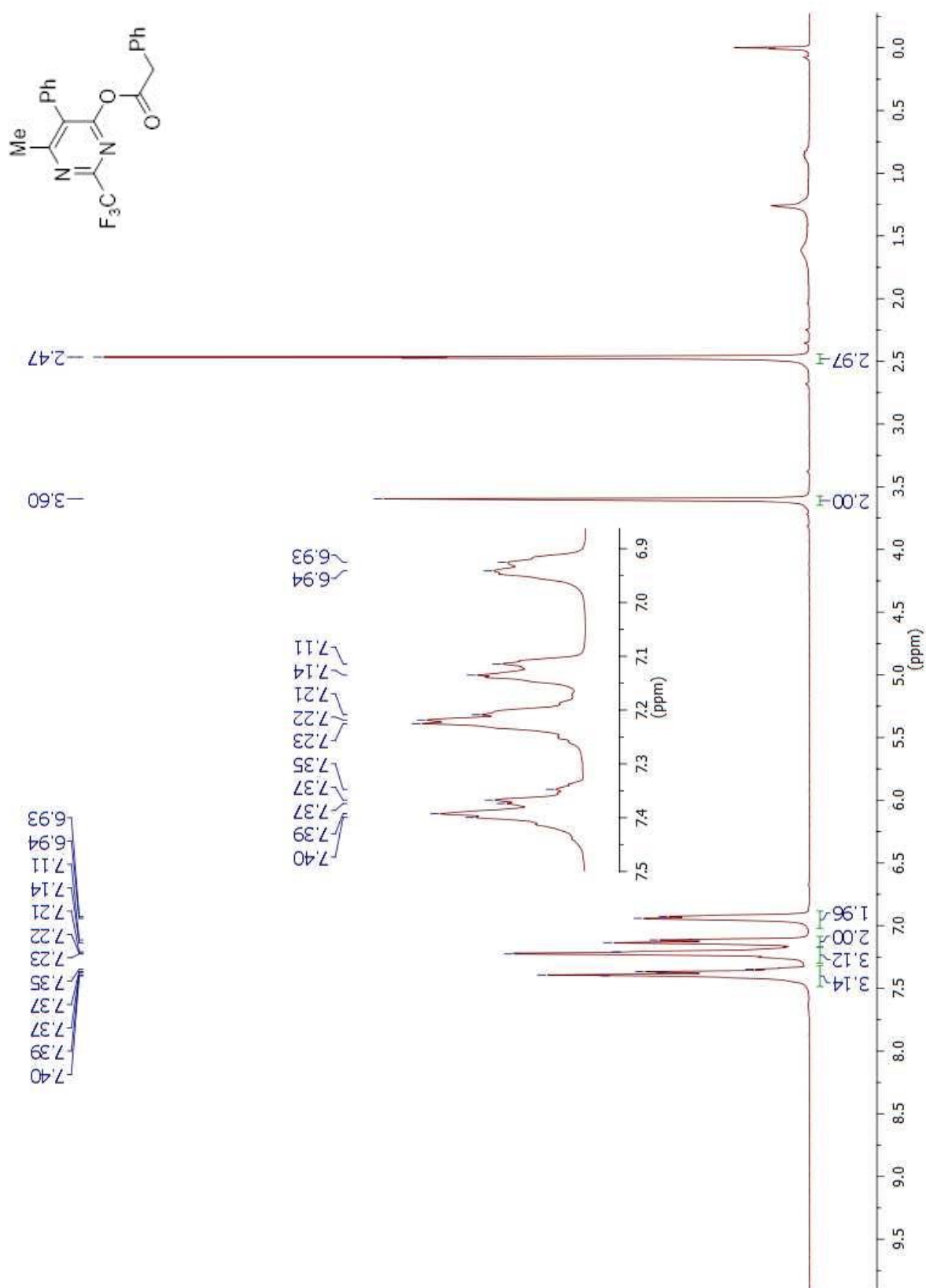
Anexos

Anexo 28: Espectro de masas del compuesto 140a.



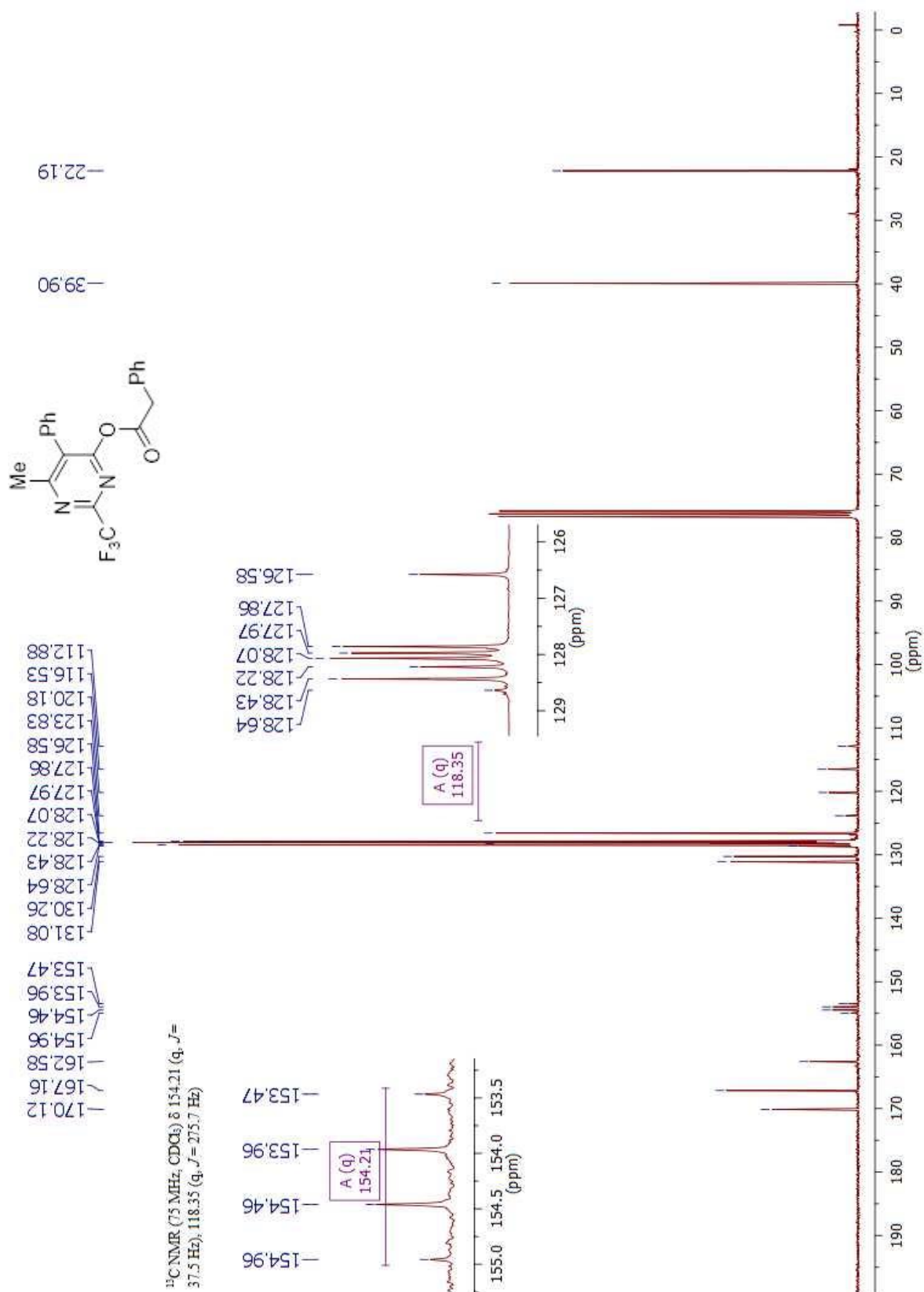
Anexos

Anexo 29: Espectro de RMN ^1H del compuesto **140b**.



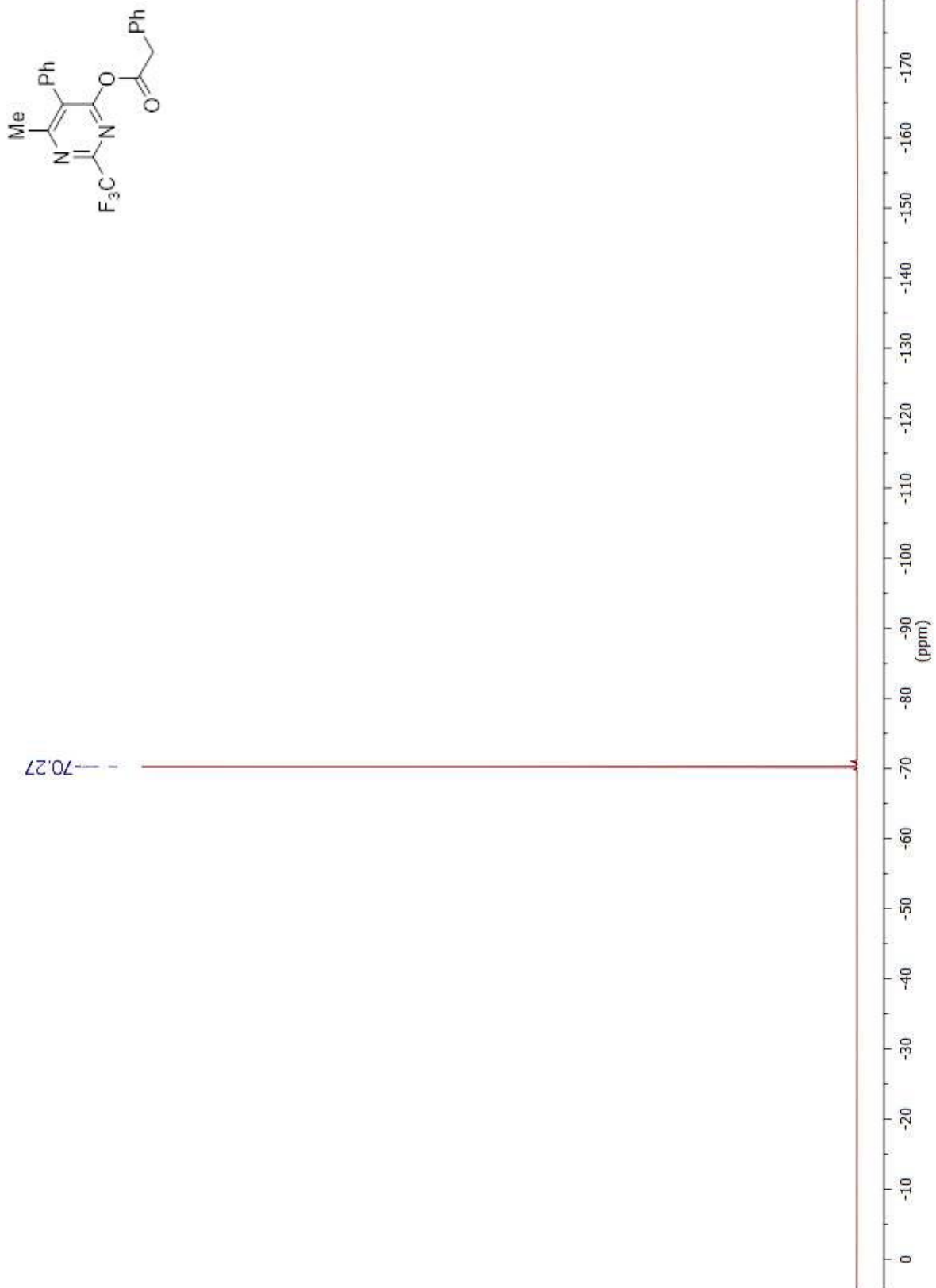
Anexos

Anexo 30: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 140b.



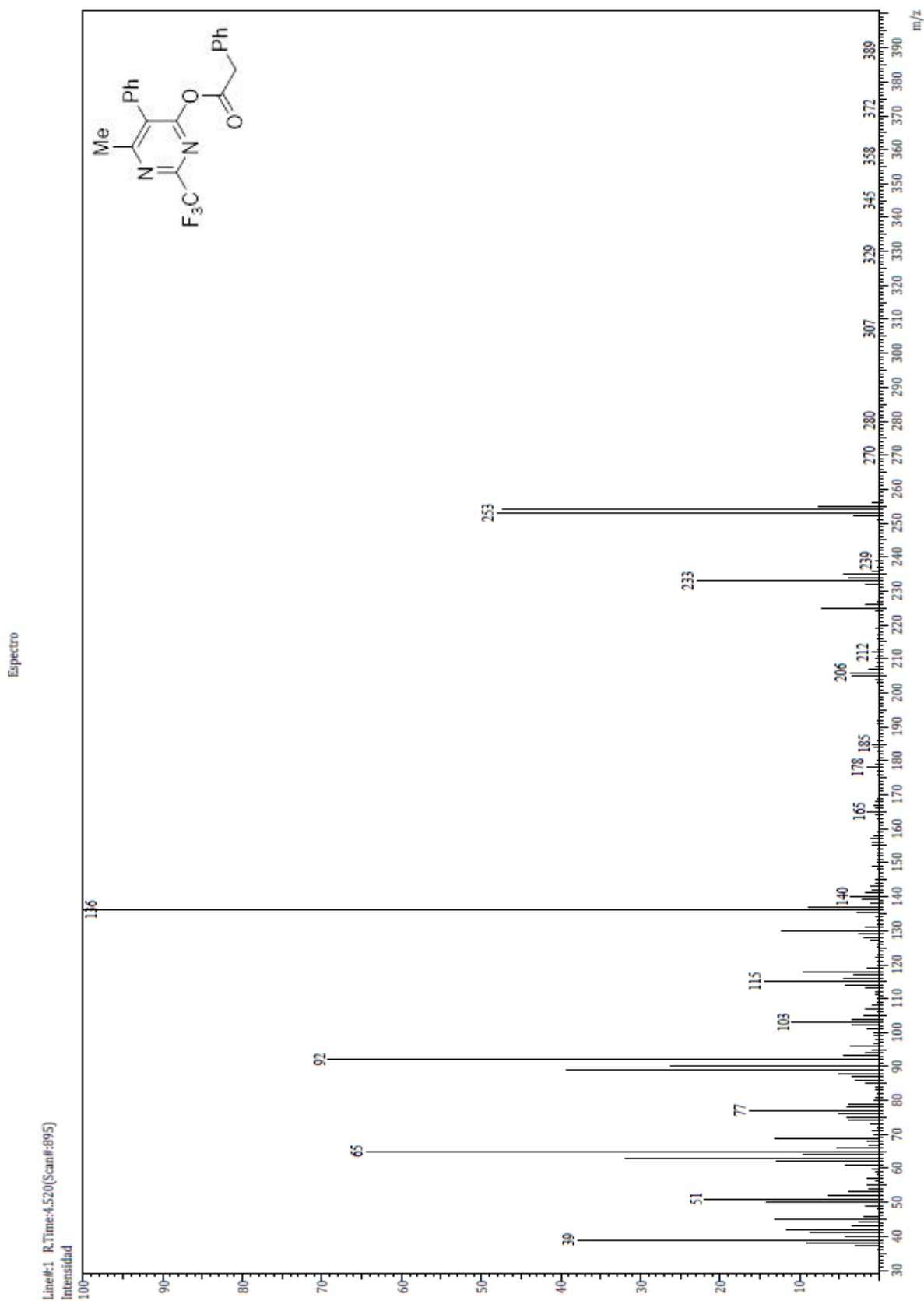
Anexos

Anexo 31: Espectro de RMN ^{19}F del compuesto **140b**.



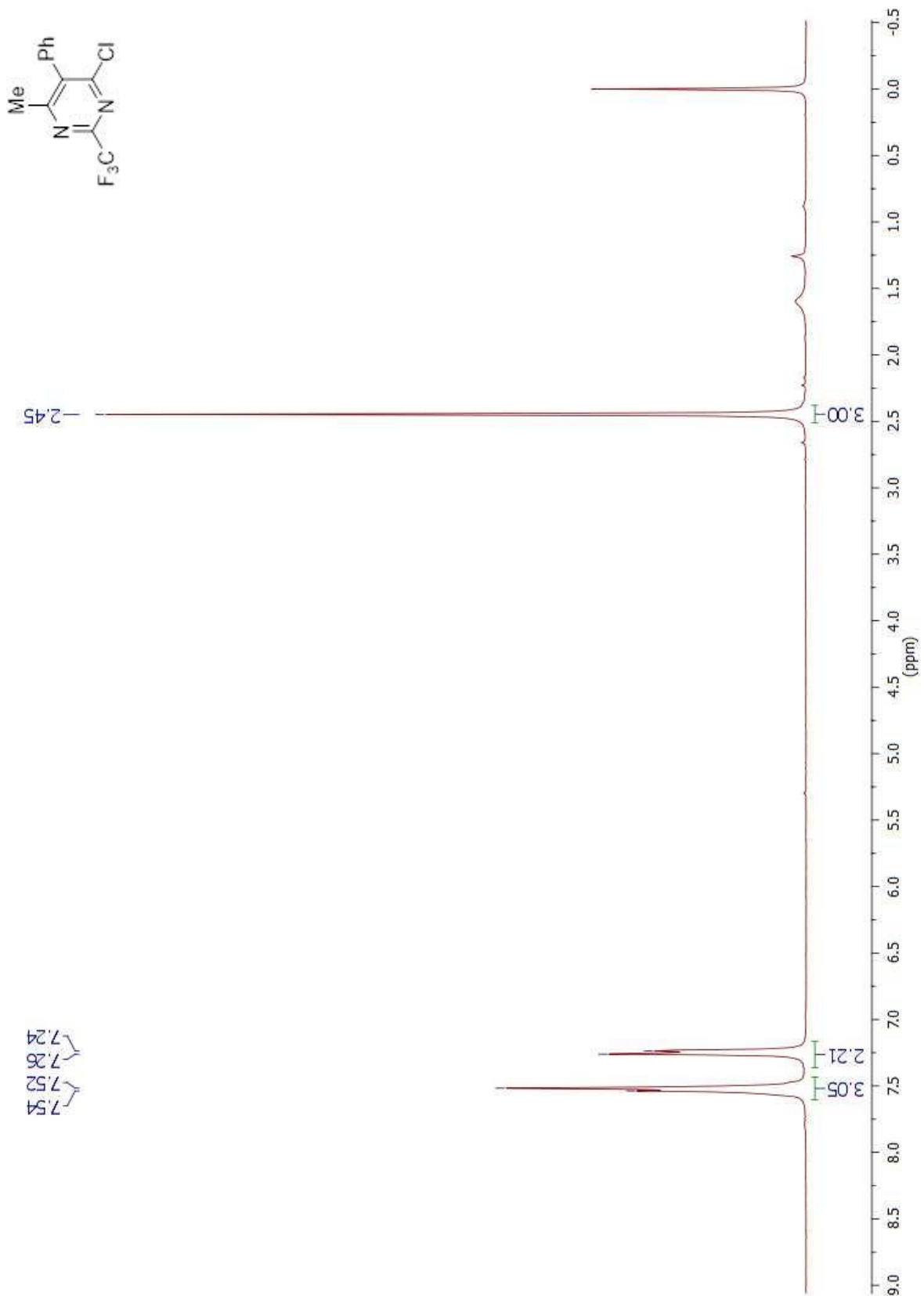
Anexos

Anexo 32: Espectro de masas del compuesto 140b.



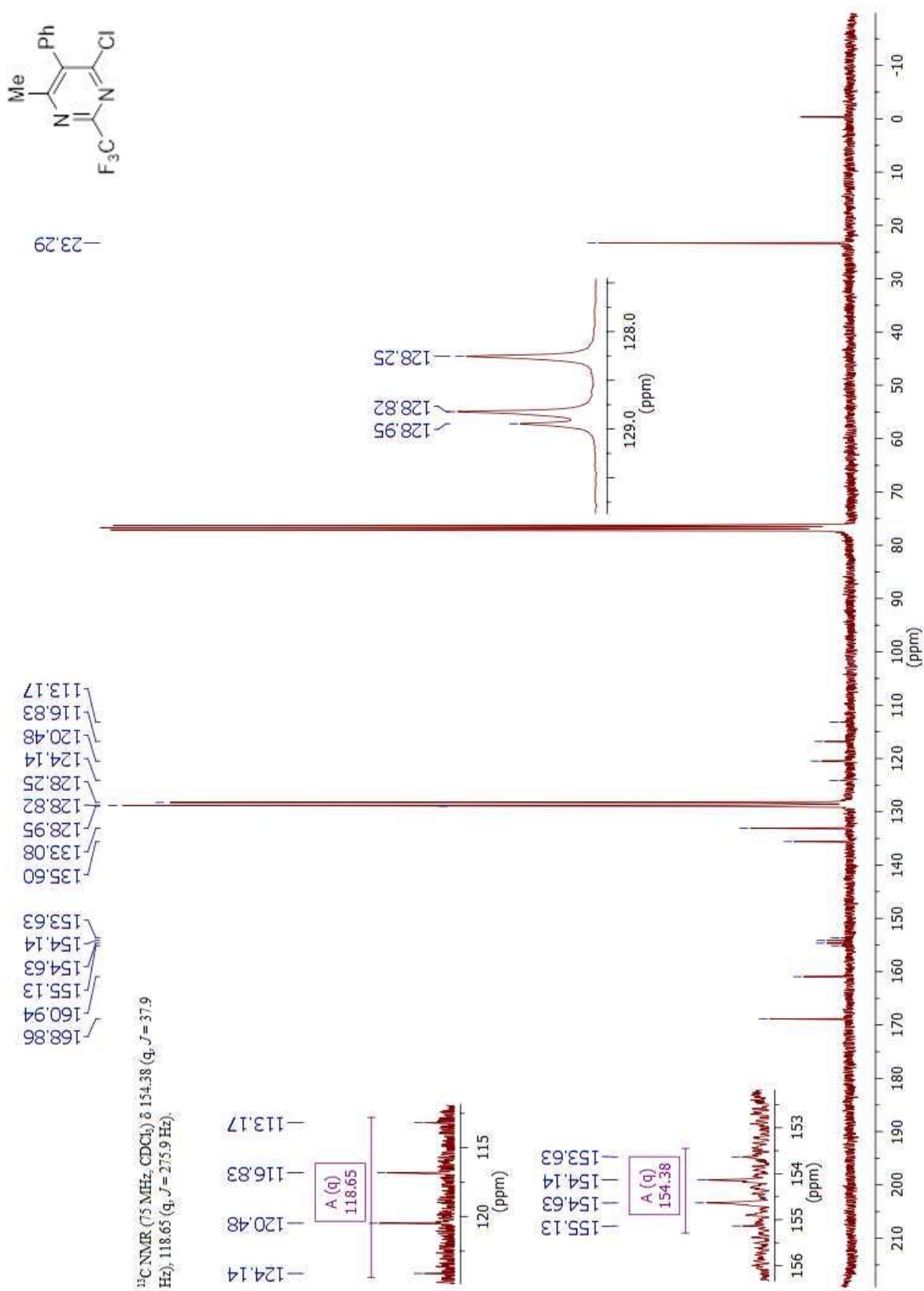
Anexos

Anexo 33: Espectro de RMN ^1H del compuesto 141.



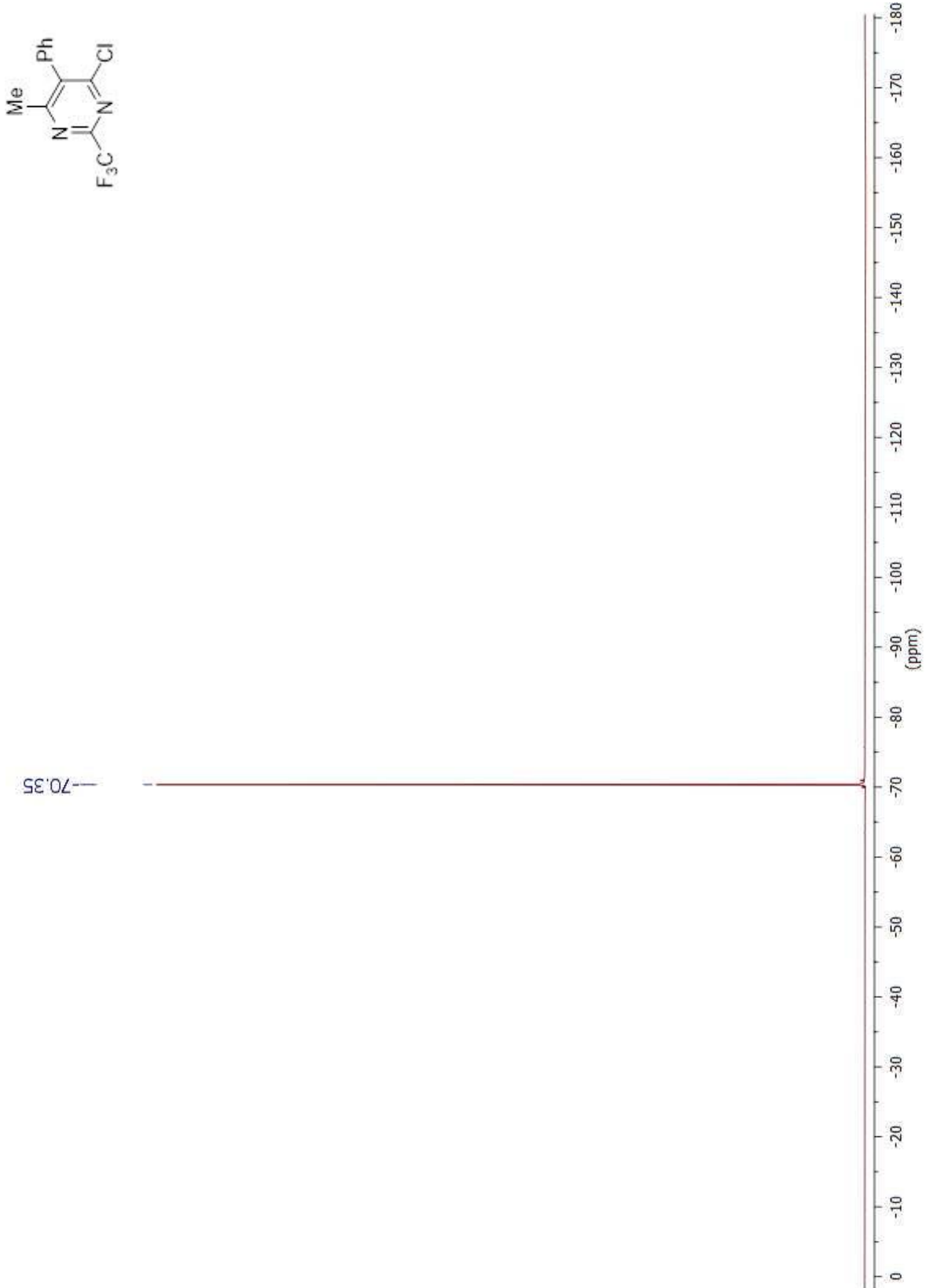
Anexos

Anexo 34: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 141.



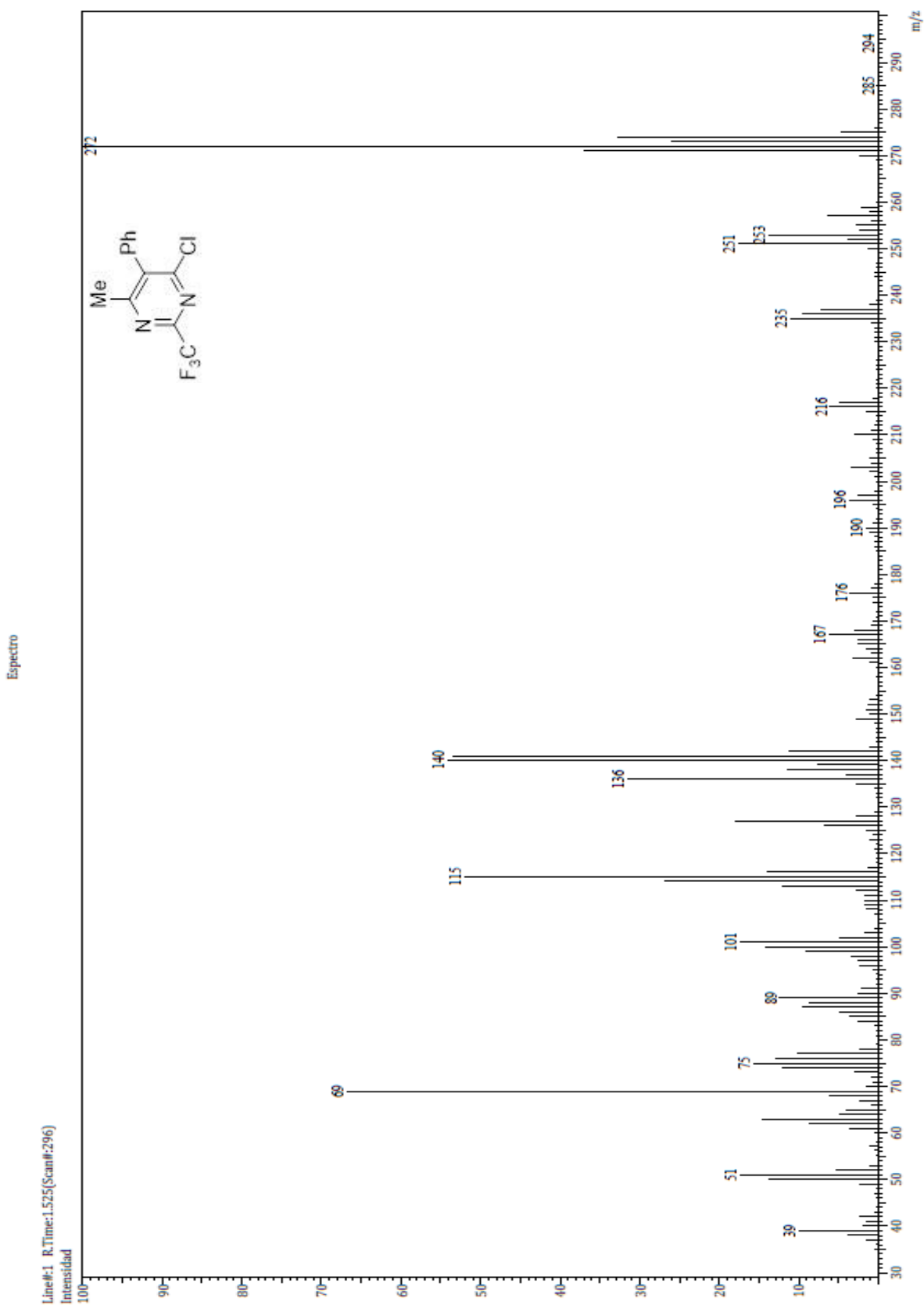
Anexos

Anexo 35: Espectro de RMN ^{19}F del compuesto 141.



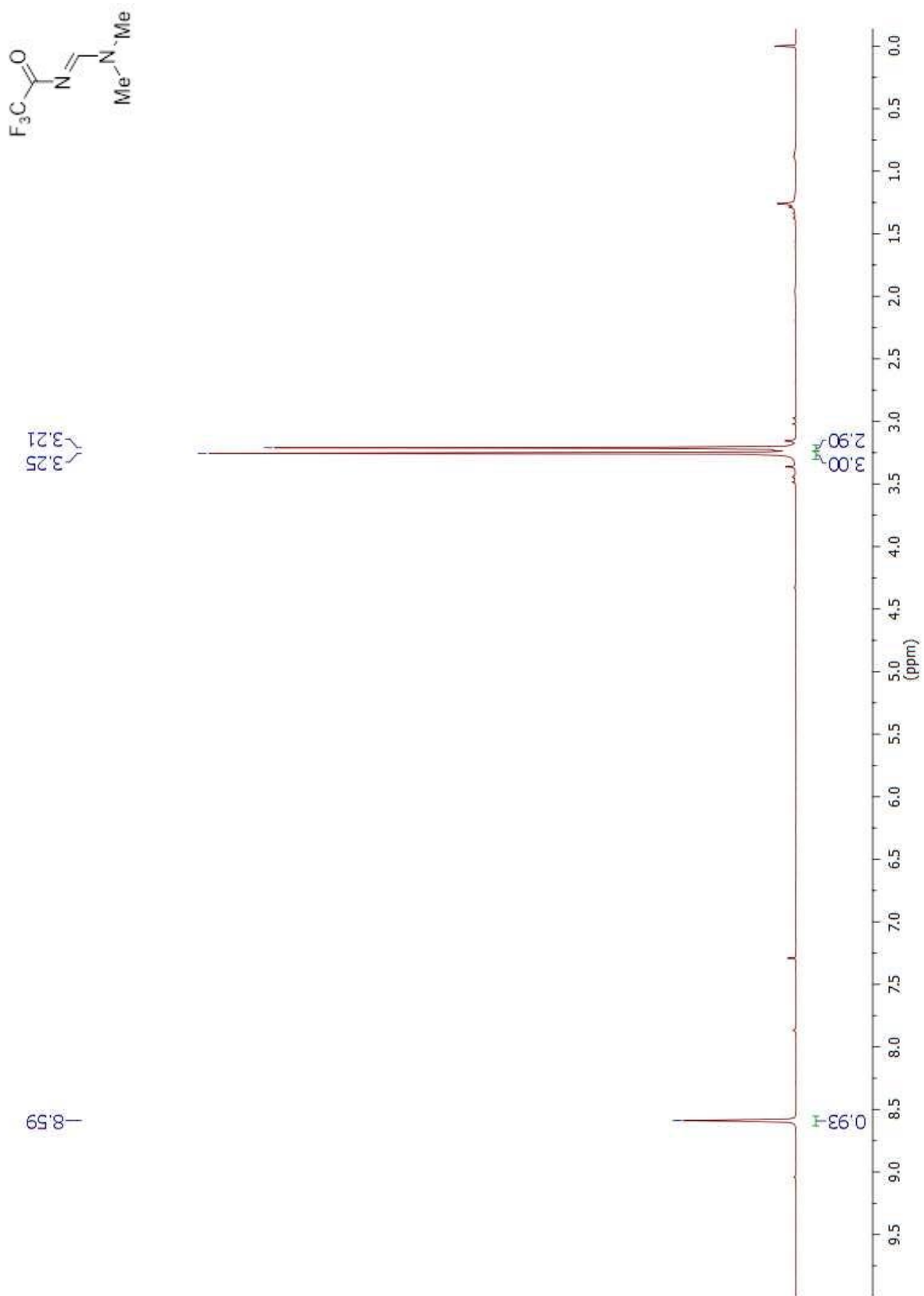
Anexos

Anexo 36: Espectro de masas del compuesto 141.



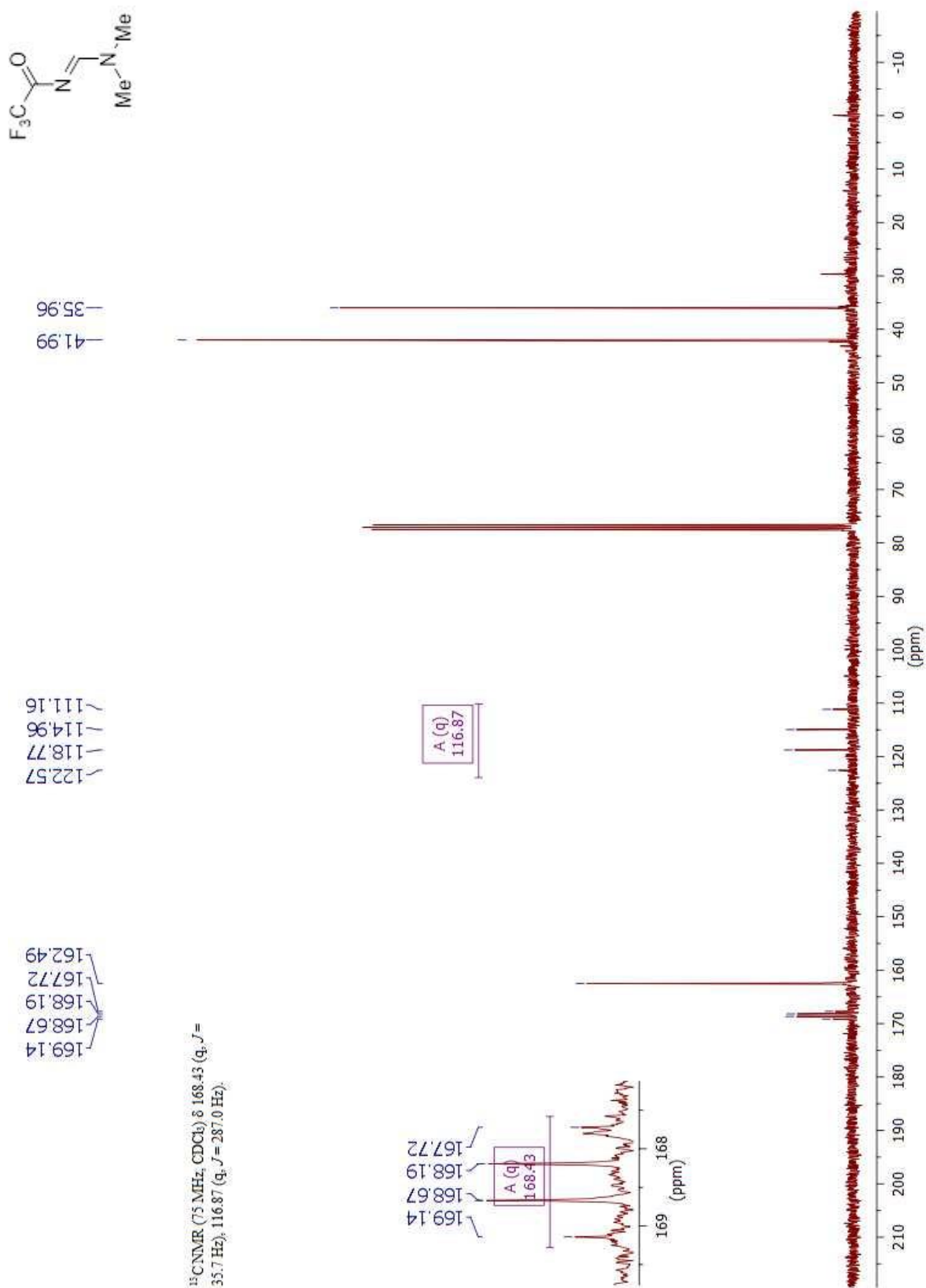
Anexos

Anexo 37: Espectro de RMN ^1H del compuesto 154.



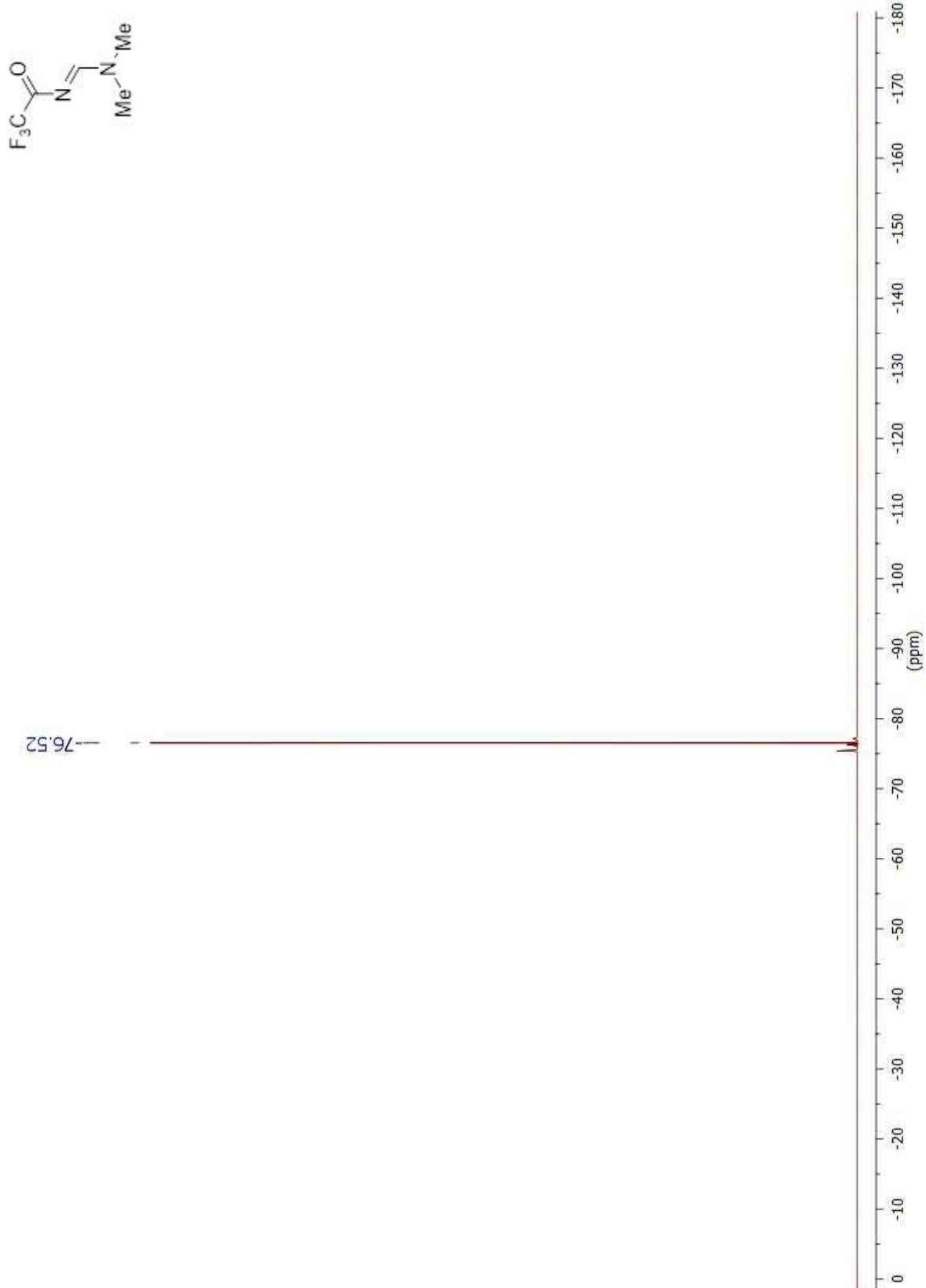
Anexos

Anexo 38: Espectro de RMN ¹³C del compuesto 154.



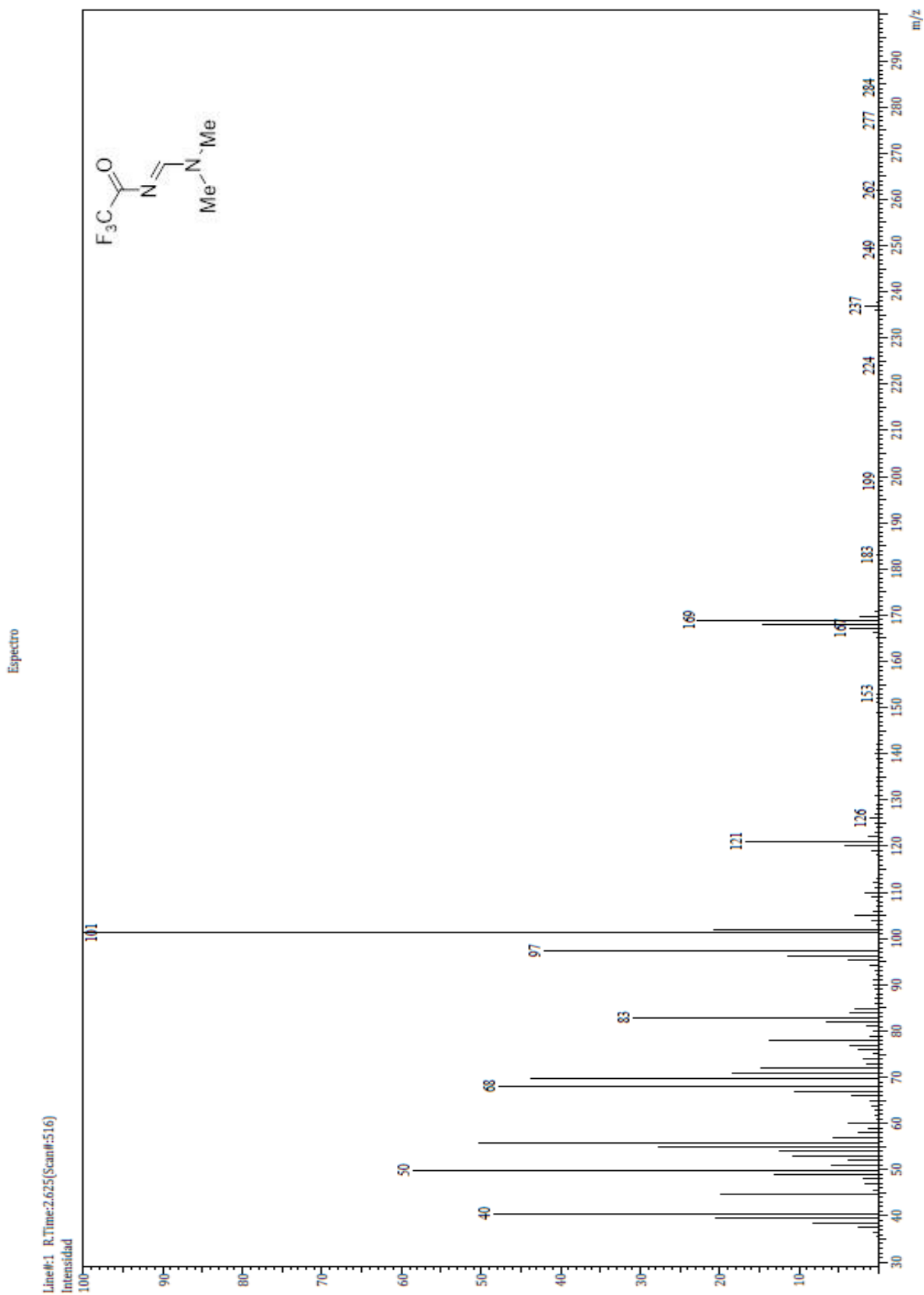
Anexos

Anexo 39: Espectro de RMN ^{19}F del compuesto 154.



Anexos

Anexo 40: Espectro de masas del compuesto 154.



Artículo



2-Trifluoromethyl-1,3-diazabutadienes as useful intermediates for the construction of 2-trifluoromethylpyrimidine derivatives

Journal:	<i>SYNTHESIS</i>
Manuscript ID	SS-2018-05-0308-OP.R1
Manuscript Type:	Original Paper
Date Submitted by the Author:	25-May-2018
Complete List of Authors:	Medina-Mercado, Ignacio ; Universidad Autonoma del Estado de Mexico Facultad de Quimica, Chemistry Zaragoza-Galicia, Ivann; Universidad Autonoma del Estado de Mexico Facultad de Quimica, Chemistry Olivo, Horacio; The University of Iowa, Medicinal and Natural Products Chemistry Romero-Ortega, Moises; Universidad Autonoma del Estado de Mexico, Organic Department
Keywords:	Trifluoroacetamide, Cycloaddition reaction, 1,3-Diazabutadienes, 2-Trifluoromethylpyrimidines, Trifluoromethyl group.
Abstract:	A methodology to prepare 2-trifluoromethylpyrimidines has been developed on the basis of a cyclization reaction of 2-trifluoromethyl-1,3-diazabutadienes. These 2-trifluoromethyl-1,3-diazabutadienes were prepared by the condensation of trifluoroacetamide and amide acetals or with chloromethaniminium salt derived from N,N-dimethylbenzamide with phosphorus oxychloride. The cycloaddition reactions of these 2-trifluoromethyl-1,3-diazabutadienes with DMAD and phenylacetyl chloride, provided 2-trifluoromethylpyrimidine derivatives in regular to moderate overall yield.

SCHOLARONE™
Manuscripts

2-Trifluoromethyl-1,3-diazabutadienes as useful intermediates for the construction of 2-trifluoromethylpyrimidine derivatives.

Ignacio Medina-Mercado^a

Ivann Zaragoza-Galicia^a

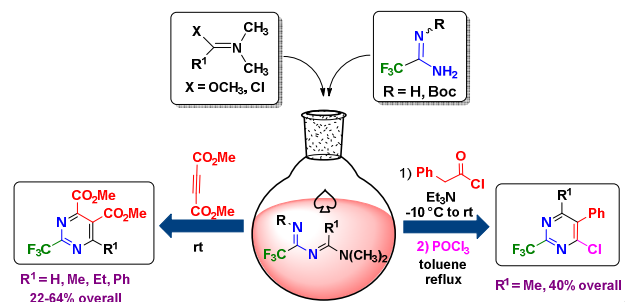
Horacio F. Olivo^b

Moisés Romero-Ortega^{*a}

^a Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México C.P. 50180.

* mromero@uaemex.mx

^b Medicinal and Natural Products Chemistry, The University of Iowa, Iowa City, IA 52242, USA.



Received:

Accepted:

Published online:

DOI:

Abstract A methodology to prepare 2-trifluoromethylpyrimidines has been developed on the basis of a cyclization reaction of 2-trifluoromethyl-1,3-diazabutadienes. These 2-trifluoromethyl-1,3-diazabutadienes were prepared by the condensation of trifluoroacetamide and amide acetals or with chloromethaniminium salt derived from *N,N*-dimethylbenzamide with phosphorus oxychloride. The cycloaddition reactions of these 2-trifluoromethyl-1,3-diazabutadienes with DMAD and phenylacetyl chloride, provided 2-trifluoromethylpyrimidine derivatives in regular to moderate overall yield.

Key words Trifluoroacetamide, cycloaddition reaction, 1,3-diazabutadienes, 2-trifluoromethylpyrimidines, trifluoromethyl group.

It is well-known that fluorination or perfluorination of organic molecules causes a significant change in their physicochemical properties. For this reason it is important to devise efficient methods for the synthesis of organofluorine compounds to obtain derivatives with pharmaceutical properties.¹ In fact, about 25% of drugs and at least 30% of all agrochemicals that are in the market contain at least one fluorine atom, and several of them have important biological activity due to the presence of this element.²

In this context, a trifluoromethyl group attached to aromatic systems, is one of the most important units used for the design of new molecules with specific biological activity.³ Some examples of arenes and heterocyclic rings with biological properties containing the trifluoromethyl group in its structure include the antidepressant fluoxetine (Prozac®), (\pm)-mefloquine (Larim®) which is used to treat malaria, antidiabetic sitagliptin (Januvia®) and a herbicide benfluralin (Balan®) (Figure 1). For this reason, the development of new synthetic routes for the introduction of trifluoromethyl groups in heterocyclic systems including aromatic rings has become a major challenge within the area of synthetic organic chemistry and medicinal chemistry.

There are several strategies for introducing the trifluoromethyl group in a range of heterocyclic systems, for example, from pre-functionalized organic substrates such as heteroaryl halides,

heteroaryl amines or heteroaryl boronic acids using different trifluoromethylated agents.⁴⁻⁷ However, few reports for the synthesis of trifluoromethylpyrimidines derivatives can be found in the literature. The majority of these synthetic methods involve condensation reactions with building blocks that contain the trifluoromethyl group in their chemical structure.⁸⁻¹⁷

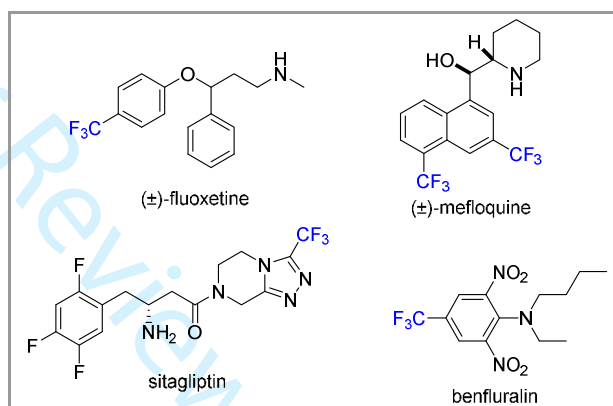
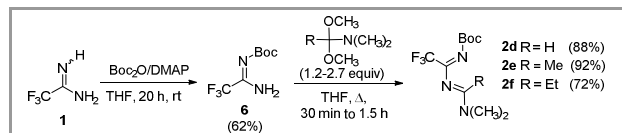


Figure 1 Examples of trifluoromethylated drugs.

Early studies on the [4 + 2] cycloaddition reactions of azadienes with different dienophiles, have proved of great potential for the synthesis of six-membered heterocycles that contain nitrogen.¹⁸ Specifically, 1,3-diaza-1,3-butadienes have been used as key intermediates for the synthesis of various heterocyclic systems.¹⁹ Unfortunately, most of these 1,3-diazadienes are substituted with an alkyl or aryl group at position N-1, making not possible to obtain aromatic compounds.²⁰

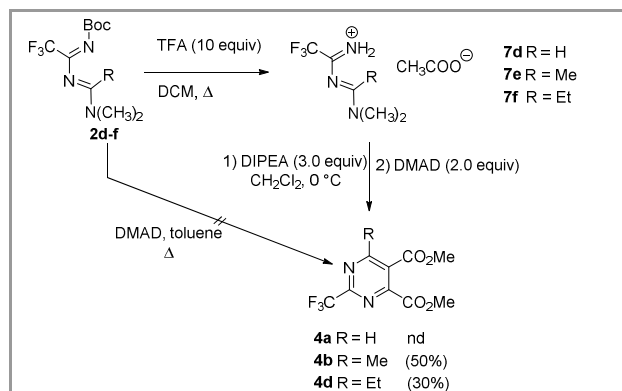
As part of an ongoing study on the cycloaddition reaction of 1,3-diazadienes, our group previously reported some strategies for the preparation of *NH*-2-trichloromethyl-1,3-diaza-1,3-butadienes and showed their utility for the construction of pyrimidine^{25,26} and quinazoline²⁷ derivatives by cycloaddition reactions mainly with electron-deficient acetylenes or benzyne. Herein, we now describe the synthesis of trifluoroacetamide **1** (Scheme 1) and its preliminary study as a suitable building block for the synthesis of 2-trifluoromethyl-1,3-diazabutadienes, and the use of the latter ones as intermediates

with di-*t*-butylpyrocarbonate in the presence of DMAP and was obtained in 62% yield after flash column chromatography purification (Scheme 4). This *N*-Boc-amidine **6** shows greater stability than its predecessor **1** and reacts efficiently with amide dimethylacetals at refluxing THF solution, to give the *N*-Boc-2-trifluoromethyl diazadienes **2d-f** in good yields. However, heating at refluxing toluene solution of the diazadienes **2d-f** with an excess of DMAD, did not lead to the formation of the respective 2-trifluoromethylpyrimidines and only the starting materials were observed after 16 h, possibly by the electron-withdrawing effect by Boc group.



Scheme 4 Synthesis of *N*-Boc-2-trifluoromethyl-1,3-diazadienes **2d-f**.

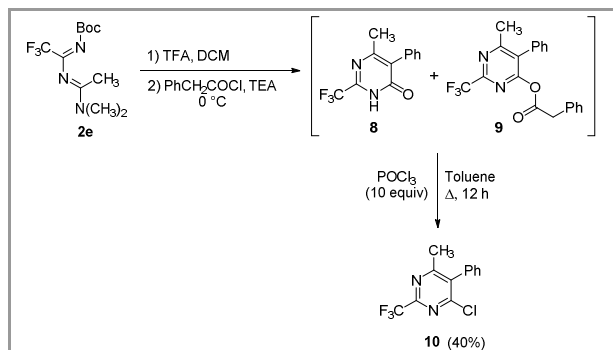
Because the Boc group deactivates the diazadienes **2e-d** in cycloaddition process with DMAD, we explored to removal the Boc group before the cycloaddition reaction with TFA at refluxing DCM solution (Scheme 5). The 2-trifluoromethyldiazadienium trifluoroacetates **7d-f** were obtained as oils. The salts **7d-f** were treated with DIPEA (3.0 equiv) at 0 °C in DCM solution, followed by subsequent addition of DMAD (2.0 equiv) at room temperature. Under these conditions only the 2-trifluoromethylpyrimidines **4b** and **4d** could be obtained from **7e** and **7f** in 50% and 30% yield respectively. In startling contrast, when the same reaction was carried out using **7d**, no cyclization product could be obtained and only the *N,N*-dimethylaminotrifluoroacetamide **3** was obtained. This result is consistent with the fast hydrolysis reaction that suffers the 2-trifluoromethyldiazadiene **2** when the substituent in C-4 is hydrogen.



Scheme 5 Cycloaddition reaction of 1,3-diaza-1,3-butadienes with DMAD.

Recently, we reported that trichloromethyl analogous 1,3-diazadienes, react with different acyl chlorides, followed by chlorination reaction with an excess of POCl₃ to produce 2-trichloromethylchloropyrimidines. We decided to exemplify this type of strategy using phenylacetyl chloride and the diazadiene **2e**. Once the Boc group in **2e** was removed with TFA, then Et₃N

was added to generate the free diazadiene **2b** followed by addition of phenylacetyl chloride, giving a mixture of the 2-trifluoromethyl-4-pyrimidone **8** and *O*-acylpyrimidine **9** (Scheme 6). Finally, treatment of this mixture of **8** and **9** with POCl₃ under refluxing toluene solution, afforded only 2-trifluoromethyl-4-chloropyrimidine **10** in 40% overall yield from **6**.



Scheme 6 Cycloaddition reaction of **2e** with phenylacetyl chloride.

In summary, the 2-trifluoromethyl-1,3-diazabutadienes were prepared from trifluoroacetamide using amide acetals or by Vilsmeier-Haack reagent. 2-Trifluoromethyl-1,3-diazabutadienes in free form reacted with electron deficient acetylenes or with acyl chlorides to form 2-trifluoromethylpyrimidine derivatives in moderate global yields. Further investigations, including the extension of this methodology to other substrates are continuing in our laboratory.

Reagents were purchased from Aldrich and used without any further purification. Solvents such as THF and DCM were previously dried according to standard laboratory methods.

The reactions was followed by thin layer chromatography (TLC) using silica gel 60 aluminum plate, coated with fluorescent indicator F-254 from Merck, which were visualized under UV light (254 nm). Compounds were purified by column chromatography using silica gel 60 Merck 0.04 to 0.063 (230-400 mesh ASTM). Melting points reported were obtained on a Mel-Temp II apparatus, and are uncorrected.

¹H ¹³C and ¹⁹F NMR spectra were recorded on Bruker Avance 300 and Varian 500 NMR System, in CDCl₃ with TMS as the internal standard; chemical shifts are reported in ppm.

Mass spectra were recorded on a Shimadzu GCMS-QP2010 plus (EI, 70 eV).

N,N-dimethylpropionamide dimethylacetal³² was prepared according to a published procedure.

Trifluoroacetamide (**1**)

In a 100 mL round flask equipped with a dry ice-acetone cooled condenser and immersed in a dry ice-acetone bath, ammonia and trifluoroacetonitrile were condensed. The reaction was stirred at -78 °C for 1 h and the cold bath was removed. The excess of ammonia was evaporated at room temperature. The remains of ammonia were removed under *vacuum* obtaining the product as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.98 (bs).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 154.67 (dd, *J* = 69.6, 34.8 Hz), 117.12 (q, *J* = 281.0 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -74.56, -75.31.

2-Trifluoromethyl-1,3-diazabutadienes 2a-b; General Procedure

Under nitrogen atmosphere, the amide acetal (1.2 equiv) was added to a solution of trifluoroacetamide **1** (1.0 equiv) in anhydrous THF (5.0 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then, the remains of solvent and the amide acetal were evaporated under *vacuum* to obtain the product as oil. These 1,3-diazadienes were used in crude form for the following reactions.

2-Trifluoromethyl-4-*N,N*-dimethylamino-1,3-diazabutadiene (2a)

According to the general procedure using **1** (0.2655 g, 2.3 mmol) and *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal (0.36 mL, 2.7 mmol), **2a** was obtained as a yellow oil (191 mg, 95% yield).

2-Trifluoromethyl-4-*N,N*-dimethylamino-1,3-diazapentadiene (2b)

According to the general procedure using **1** (143 mg, 1.23 mmol) and *N,N*-dimethylacetamide dimethylacetal (0.25 mL, 1.53 mmol), **2b** was obtained as a red oil (0.2241 g, 96% yield).

***N*-(Dimethylamino)methylene)-2,2,2-trifluoroacetamide (3)**

This product was obtained after flash column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 1:1) from crude of **2a** as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.43 (q, *J* = 35.7 Hz), 162.49, 116.87 (q, *J* = 287.0 Hz), 41.99, 35.96.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -76.52.

MS *m/z* (%) = 169 (23) [M⁺+H], 121 (18), 101 (100), 68 (48), 50 (60).

2-Trifluoromethyl-4-*N,N*-dimethylamino-4-phenyl-1,3-diazabutadiene (2c)

Under nitrogen atmosphere, phosphorus oxychloride (0.13 mL, 1.39 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise at room temperature to a solution of *N,N*-dimethylbenzamide (210 mg, 1.41 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous DCM (4.0 mL) and was heated at 40 °C for 5 h. After this time the reaction was diluted with anhydrous DCM (5.0 mL) and a solution of trifluoroacetamide **1** (166 mg, 1.49 mmol, 1.05 equiv) in anhydrous THF (2.0 mL) was added dropwise at 0 °C and the reaction was stirred overnight at room temperature. Finally, DIPEA (0.54 mL, 3.1 mmol, 2.2 equiv) was added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was washed with saturated NaCl solution (20.0 mL), the product was extracted with DCM (3 X 15.0 mL), the organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuum*. **2c** was purified by flash column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 1:1) and was obtained as a brown oil (274 mg) in 80% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.34 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.94 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170.52, 164.36 (q, *J* = 35.6 Hz), 132.56, 130.54, 128.78, 127.42, 116.83 (q, *J* = 288.3 Hz), 40.50, 38.99.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -75.82.

***N*-*t*-Butoxycarbonyltrifluoroacetamide (6)**

Under nitrogen atmosphere, a solution of di-*t*-butylpyrocarbonate (4.88 g, 22.36 mmol, 1.02 equiv) in anhydrous THF (10.0 mL) was added dropwise at room temperature to a solution of trifluoroacetamide **1** (2.46 g, 22 mmol, 1.0 equiv) and DMAP 5 mol% (catalytic amount) in anhydrous THF (10.0 mL). The reaction mixture was stirred for 20 h. After this time, the reaction mixture was washed with saturated NH₄Cl solution (30.0 mL) and extracted with EtOAc (3 X 20.0 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under *vacuum*. The product was purified by flash column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 8:2). **6** was obtained as a colorless oil (2.9 g, 62%).

1-*t*-Butoxycarbonyl-2-trifluoromethyl-1,3-diazabutadienes 2d-f; General Procedure

Under nitrogen atmosphere, the amide acetal (1.2-2.7 equiv) was added to a solution of *N*-*t*-butoxycarbonyltrifluoroacetamide **6** (1.0 equiv) in anhydrous THF (5.0 mL). The reaction was heating at refluxing THF

solution (30 min - 1.5 h). Then, the remains of solvent and the amide acetal were evaporated under *vacuum* to obtain the product as an oil. These compounds were used in its crude form for the following reactions.

1-*t*-Butoxycarbonyl-2-trifluoromethyl-4-*N,N*-dimethylamino-1,3-diazabutadiene (2d)

According to the general procedure using **6** (210 mg, 1.01 mmol), *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal (0.17 mL, 1.2 mmol, 1.2 equiv) in 30 min. **2d** was obtained in 88% yield (203 mg) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -70.32.

1-*t*-Butoxycarbonyl-2-trifluoromethyl-4-*N,N*-dimethylamino-1,3-diazapentadiene (2e)

According to the general procedure using **6** (240 mg, 1.17 mmol), *N,N*-dimethylacetamide dimethylacetal (0.28 mL, 1.72 mmol, 1.5 equiv) in 1 h. **2e** was obtained in 92% yield (300 mg) as a yellow oil.

1-*t*-Butoxycarbonyl-2-trifluoromethyl-4-*N,N*-dimethylamino-1,3-diazahexadiene (2f)

According to the general procedure using **6** (134 mg, 0.634 mmol), *N,N*-dimethylpropionamide dimethylacetal (253 mg, 1.72 mmol, 2.7 equiv) in 1.5 h. **2f** was obtained in 72% yield (130 mg) as a yellow oil.

2-Trifluoromethylpyrimidines 4a-c; General Procedure

Under nitrogen atmosphere, DMAD (2.0 equiv) was added dropwise to a solution of 1,3-diazabutadiene **2** in anhydrous DCM (5.0 mL) at room temperature, then the reaction was stirred for 3 h. After this time, the reaction was washed with saturated NH₄Cl solution (20.0 mL) and extracted with DCM (3 X 15.0 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under *vacuum*. The product was purified by column chromatography.

Dimethyl 2-trifluoromethylpyrimidine-4,5-dicarboxylate (4a)

According to the general procedure using **2a** (190 mg, 1.14 mmol) and DMAD (0.28 mL, 2.29 mmol), **4a** was purified by column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 9:1) and obtained as a white solid (110 mg, 37%); mp 79-80 °C from (DCM-hexanes).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.43 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.90, 162.34, 160.10, 159.58, 158.42 (q, *J* = 38.3 Hz), 123.61, 118.83 (q, *J* = 276.2 Hz), 53.73, 53.65.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -70.34.

MS: *m/z* (%) = 264 (5) [M⁺], 233 (92), 206 (39), 175 (86), 148 (90), 51 (100).

Dimethyl 6-methyl-2-trifluoromethylpyrimidine-4,5-dicarboxylate (4b)

According to the general procedure using **2b** (220 mg, 1.24 mmol) and DMAD (0.3 mL, 2.44 mmol), **4b** was purified by column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 9:1) and obtained as a white solid (280 mg, 64%); mp 69-70 °C from (DCM-hexanes).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.23, 165.29, 163.48, 156.34 (q, *J* = 37.8 Hz), 153.92, 128.19, 118.92 (q, *J* = 276.1 Hz), 53.89, 53.52, 22.74.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -70.42.

MS: *m/z* (%) = 278 (4) [M⁺], 219 (35), 190 (100), 161 (36), 110 (33).

Dimethyl 6-phenyl-2-trifluoromethylpyrimidine-4,5-dicarboxylate (4c)

According to the general procedure using **2c** and DMAD (0.34 mL, 2.76 mmol), **4c** was purified by column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 9:1) and obtained as a white solid (100 mg, 22%); mp 120-122 °C from (DCM-hexanes).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.80-7.77 (m, 2 H), 7.61-7.50 (m, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.39, 165.46, 162.99, 156.07 (q, *J* = 37.9 Hz), 154.44, 134.68, 131.29, 128.57, 128.41, 126.96, 118.57 (q, *J* = 276.2 Hz), 53.55, 53.02.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -70.28.

MS: *m/z* (%) = 340 (86) [M⁺], 325 (100), 309 (85), 224 (91), 127 (88).

Dimethyl 6-ethyl-2-trifluoromethylpyrimidine-4,5-dicarboxylate (4d)

Under nitrogen atmosphere, a solution of 1,3-diazabutadiene **2f** (130 mg, 0.44 mmol) and TFA (0.35 mL, 4.54 mmol, 10.0 equiv) in anhydrous DCM (4.0 mL) was heating at refluxing DCM solution for 3 h and stirred for 15 h at room temperature. After this time, the excess of TFA and solvent were removed under *vacuum* to obtain the 1,3-diazadanium trifluoroacetate as a brown oil. Subsequently, it was dissolved in anhydrous DCM (1.0 mL), DIPEA (0.24 mL, 1.37 mmol, 3.0 equiv) and DMAD (0.11 mL, 0.89 mmol, 2.0 equiv) were added dropwise at 0 °C and the mixture reaction was stirred at room temperature for 3 h. After this time, the reaction mixture was washed with saturated NH₄Cl solution (20.0 mL) and extracted with DCM (3 X 15.0 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under *vacuum*. The product was purified by column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 8:2). **4d** was obtained as a white solid (55.6 mg, 30%); mp 48-49 °C from (DCM-hexanes).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.03 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 2.99 (q, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 1.37 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.52, 165.47, 163.55, 156.59 (q, *J* = 37.8 Hz), 153.68, 128.05, 119.04 (q, *J* = 276.1 Hz), 53.91, 53.51, 29.19, 12.42.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -70.37.

MS: *m/z* (%) = 292 (35) [M⁺], 260 (73), 232 (25), 202 (56), 174 (100), 59 (57).

Cycloaddition reaction of 1,3-diazabutadienium trifluoroacetate **7e** with phenylacetyl chloride

Under nitrogen atmosphere, Et₃N (0.68 mL, 4.87 mmol, 6.0 equiv) and phenylacetyl chloride (0.21 mL, 1.59 mmol, 2.0 equiv) were added dropwise at 0 °C to a solution of 1,3-diazabutadienium trifluoroacetate (generated from 220 mg of **2e**) in anhydrous DCM (5.0 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. After this time, two products were observed by TLC analysis (**8** and **9**) and the mixture reaction was washed with saturated NH₄Cl solution (10.0 mL) and the product was extracted with DCM (3 X 15.0 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under *vacuum*. The product was purified by column chromatography (silica gel, using hexanes-EtOAc 9:1).

6-methyl-5-phenyl-2-trifluoromethylpyrimidin-4(3H)-one (**8**)

This compound was obtained as a white solid (55.6 mg, 28%); mp 177-179 °C from (DCM-hexanes).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.41 (m, 3 H), 7.32-7.26 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 164.34, 163.83, 147.83 (q, *J* = 38.3 Hz), 131.88, 129.55, 128.59, 128.53, 126.21, 117.94 (q, *J* = 276.4 Hz), 22.74.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -70.75.

MS: *m/z* (%) = 254 (97) [M⁺], 253 (100), 233 (45), 89 (45).

6-methyl-5-phenyl-2-trifluoromethylpyrimidin-4-yl-2-phenylacetate (**9**)

This compound was obtained as a white solid (46 mg, 20%); mp 137-140 °C from (DCM-hexanes).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.35 (m, 3 H), 7.23-7.21 (m, 3 H), 7.14-7.11 (m, 2 H), 6.94-6.93 (m, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.12, 167.16, 162.58, 154.21 (q, *J* = 37.5 Hz), 131.08, 130.26, 128.64, 128.43, 128.22, 128.07, 127.97, 127.86, 126.58, 118.35 (q, *J* = 275.7 Hz), 39.90, 22.10.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -70.27.

MS: *m/z* (%) = 254 (56), 253 (57), 136 (100), 92 (69), 65 (65).

4-chloro-6-methyl-5-phenyl-2-trifluoromethylpyrimidine (**10**)

POCl₃ (2.0 mL, 21.8 mmol, 10.0 equiv) was added to the crude mixture of **8** and **9** in toluene (5.0 mL) and the reaction mixture was heating at refluxing toluene solution for 12 h. After this time, the solvent and residual POCl₃ were evaporated under *vacuum* and the residue was washed with saturated NaHCO₃ solution (30.0 mL), the product was extracted with DCM (5 X 10 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under *vacuum*. The product was purified by column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 9:1), and **10** was obtained as a white solid (0.1196 g, 40% from **6**); mp 73-74 °C from (DCM-hexanes).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.52 (m, 3 H), 7.26-7.24 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.86, 160.94, 154.38 (q, *J* = 37.9 Hz), 135.60, 133.08, 128.95, 128.82, 128.25, 118.65 (q, *J* = 275.9 Hz), 23.29.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -70.35.

MS: *m/z* (%) = 274 (32) [M⁺+2], 272 (100) [M⁺], 140 (54), 115 (52), 69 (66).

Acknowledgment

The Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología is gratefully acknowledged for providing a M.Sc. fellowship to Ignacio Medina (CONACyT 581817 and grant S-26659). The authors wish to thank María de las Nieves Zavala Segovia, M. Sc. (CCIQS UNAM-UAEM) for obtaining NMR spectra and M. Sc. Lizbeth Triana Cruz for obtaining mass spectra.

Supporting Information

YES (this text will be updated with links prior to publication)

References

- Smart, B. E. *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109*, 3-11.
- (a) Harsanyi, A.; Sandford, G. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2081-2086; (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330; (c) Hagemann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369; (d) Kirk, K. L. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 1013-1029; (e) Salas, P. F.; Herrmann, C.; Orvig, C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3450-3492.
- Wiehn, M. S.; Vinogradova, E. V.; Togni, A. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 951-957.
- Alonso, C.; Martínez De Marigorta, E.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847-1935.
- Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264.
- Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Aceña, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *167*, 37-54.
- Ma, J. A.; Cahard, D. *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128*, 975-996.
- Barone, J. A.; Peters, E.; Tieckelmann, H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 198-200.
- Inoue, S.; Saggiomo, A. J.; Nodiff, E. A. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4504-4508.
- Kawase, M.; Hirabayashi, M.; Salto, S.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2541-2544.
- Soufyane, M.; Mirand, C.; Lévy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7737-7740.
- Mirand, C.; Soufyane, M.; van den Broek, S.; Khamliche, L. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2445.
- Berber, H.; Soufyane, M.; Mirand, C.; Schmidt, S.; Aubertin, A. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7369-7375.
- Berber, H.; Soufyane, M.; Santillana-Hayat, M.; Mirand, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9233-9235.

- (15) Ondi, L.; Lefebvre, O.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3714–3718.
- (16) Takahashi, M.; Akiyama, K.; Suzuki, T.; Inoue, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 601–605.
- (17) Sukach, V. A.; Tkachuk, V. M.; Rusanov, E. B.; Röschenhaler, G. V.; Vovk, M. V. *Tetrahedron* **2012**, 68, 8408–8415.
- (18) Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2869–2939.
- (19) Jayakumar, S.; Ishar, M. P. S.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 379–471.
- (20) Matsuda, I.; Yamamoto, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 14, 1528.
- (21) Mazumdar, S. N.; Mukherjee, S.; Sharma, A. K.; Sengupta, D.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7579–7588.
- (22) Barluenga, J.; Tomás, M.; Ballesteros, A.; López, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4573–4576.
- (23) Sain, B.; Singh, S. P.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron* **1992**, 48, 4567–4578.
- (24) Abbiati, G.; Cirrincione de Carvalho, A.; Rossi, E. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7397–7402.
- (25) Guzmán, A.; Romero, M.; Talamás, F. X.; Villena, R.; Greenhouse, R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2470–2483.
- (26) Seballos-Resendiz, A.; Lechuga-Eduardo, H.; Barroso-Flores, J.; Martínez-Otero, D.; Romero-Ortega, M. *Synthesis* **2016**, 48, 2205–2212.
- (27) Lechuga-Eduardo, H.; Olivo, H. F.; Romero-Ortega, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5910–5913.
- (28) D. Husted, U. S. Patent **2,676,985** (April, 1954).
- (29) Reilly, W. L.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6032–6034.
- (30) Barone, J. A.; Peters, E.; Tieckelmann, H. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 198–200.
- (31) Moss, R. A.; Guo, W.; Denney, D. Z.; Houk, K. N.; Rondanlb, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6164–6169.
- (32) Bredereck, H.; Effenberger, H.; Beyerlin, F. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 3081–3087.

For Peer Review