

Proor. T-13/108

UNIVERSIDAD DE GRANADA
Facultad de Ciencias
Fecha 4 JUL 1990
ENTRADA NUM. 1056

NUEVOS APORTES A LA SINTESIS DE NUCLEOSIDOS.
ESTUDIO SOBRE LA SINTESIS DE 9-GLICOSILPURINAS
Y 8-GLICOSILPTERIDINAS A PARTIR DE
4-GLICOSILAMINOPYRIMIDINAS

T
14
73

Manuel Melguizo Guijarro

Visado en Jaén a
27 de Junio de 1990.
Los directores de la Tesis:

Memoria presentada para
optar al grado de Doctor
en Ciencias Químicas.

Sánchez

Manuel Noguera

Manuel Melguizo

Fdo: Adolfo Sánchez Rodrigo y
Manuel Noguera Montiel.
Profesores Titulares del
Departamento de Química Orgánica
de la Universidad de Granada.

Fdo: Manuel Melguizo
Guijarro, Licenciado en
Ciencias Químicas.

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA

GRANADA

Nº Documento 019665830

Nº Copia 121216484



I N D I C E

	Pag.
CAPITULO I. Introducción.....	1
1.- Introducción general.....	3
2.- Referencias bibliográficas.....	13
3.- Instrumental empleado.....	15
 CAPITULO II. Síntesis de 5-amino-4- β -D-(per-O-acetil)- glicopiranosilaminopirimidinas.....	 17
1.- Introducción. Antecedentes y objetivos.....	19
2.- Reacciones de obtención de 5-amino- -4- β -(per-O-acetil)glicopiranosilamino- pirimidinas.....	 21
3.- Parte experimental.....	29
4.- Referencias bibliográficas.....	35
 CAPITULO III. Síntesis de 9- β -D-glicopiranosilpurinas.....	 37
1.- Introducción. Antecedentes y objetivos.....	39
2.- Reacciones de obtención de 9- β -D- -glicopiranosil-2-metiltiopurinas a partir de 5-amino-4- β -D-glicopira- nosilamino-2-metiltiopirimidinas y acetato de formamidina.....	 47



3.- Reacciones de obtención de 9- β -D- (per-O-acetil)glicopiranosil-2-metoxipurinas a partir de 5-amino-4- β -D-(per-O-acetil)- glicopiranosilamino-2-metoxipirimidinas y acetato de formamidina.....	53
4.- Discusión de los resultados.....	59
5.- Parte experimental.....	69
6.- Referencias bibliográficas.....	81
CAPITULO IV. Síntesis de 8-amino-9- β -D- glicopiranosilpurinas.....	
1.- Introducción. Antecedentes y objetivos.....	87
2.- Reacciones de obtención de 8-amino- -9- β -D-(per-O-acetil)glicopiranosilpurinas a partir de 4- β -D-(per-O-acetil)- glicopiranosilamino-5-nitrosopirimidinas.....	95
3.- Discusión de los resultados.....	105
4.- Parte experimental.....	129
5.- Referencias bibliográficas.....	143
CAPITULO V. Reacciones de 5-amino-4- β -D-(per-O-acetil)- glicopiranosilaminopirimidinas con compuestos α -dicarbonílicos. Síntesis de 8-glicosil- pteridinas.....	
1.- Introducción. Antecedentes y objetivos.....	149

2.- Reacciones de 5-amino-4-β-D- (per-O-acetil)glicopiranosilamino- pirimidinas con diacetilo.....	157
3.- Reacciones de 5-amino-4-β-D- (per-O-acetil)glicopiranosilamino- pirimidinas con glioxal.....	167
4.- Reacciones de 5-amino-4-β-D- (per-O-acetil)glicopiranosilamino- pirimidinas con piruvato de etilo.....	177
5.- Discusión de los resultados.....	185
6.- Parte experimental.....	213
7.- Referencias bibliográficas.....	243
CONCLUSIONES.....	247



CAPITULO I

Introducción General.



10 JUL 1954

10 JUL 1954

1.- Introducción.

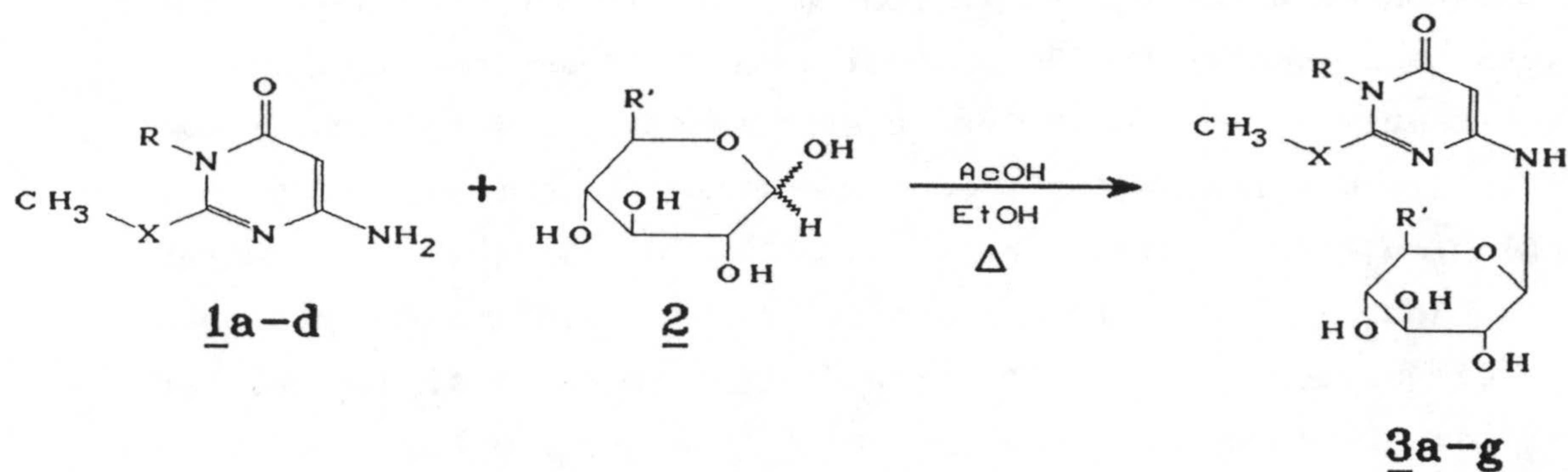
Conocida la importancia de los nucleósidos y nucleótidos naturales (no sólo como constituyentes de los ácidos nucleicos, encargados de almacenar y transportar la información genética que determina la constitución y actividad de los organismos vivos; sino también, en forma de distintos ésteres fosfóricos, como agentes esenciales en los procesos de transferencia de energía y regulación de rutas metabólicas), la síntesis de nuevas estructuras de nucleósidos análogos a los naturales se presenta para el químico como un interesante objetivo hacia el que enfocar sus investigaciones. Parece lógico pensar que los análogos nucleosídicos, por su parecido estructural con los nucleósidos naturales, sean capaces de interferir en las rutas metabólicas de los nucleósidos, nucleótidos y ácidos nucleicos.

La síntesis de nucleósidos análogos a los naturales y los ensayos de incorporación de los mismos en sistemas vivos, han llevado al descubrimiento de interesantes propiedades biológicas en este tipo de compuestos; de hecho, hoy día se conocen numerosos análogos nucleosídicos que son efectivos como agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cánceres e infecciones de tipo vírico, enfermedades éstas que dan lugar a un alto índice de mortalidad entre la población que las padece.

La búsqueda de nuevas estructuras de nucleósidos no naturales con aplicaciones terapéuticas, así como el desarrollo de variantes más potentes y selectivas de los análogos nucleosídicos con conocidas propiedades terapéuticas, ha tenido como consecuencia el amplio desarrollo alcanzado por la química de nucleósidos y nucleótidos en las tres últimas décadas.

El estudio sobre la síntesis de nuevos análogos nucleosídicos que se expone en la presente memoria, tiene su origen en el trabajo llevado a cabo por un grupo de investigadores de la Universidad de Granada, entre los que se encuentran los directores de esta Tesis Doctoral, en el que se obtuvieron las estructuras de 4- β -D-glicopiranosilaminopirimidinas 3 por condensación directa entre la correspondiente aldosa 2

(glucosa o xilosa), y los aglicones pirimidínicos 1, realizada en medio etanol a reflujo en presencia de ácido acético⁽¹⁾:



<u>1</u>	X	R
a	O	H
b	O	CH ₃
c	S	H
d	S	CH ₃

<u>2</u>	R'
Glucosa	CH ₂ OH
Xilosa	H

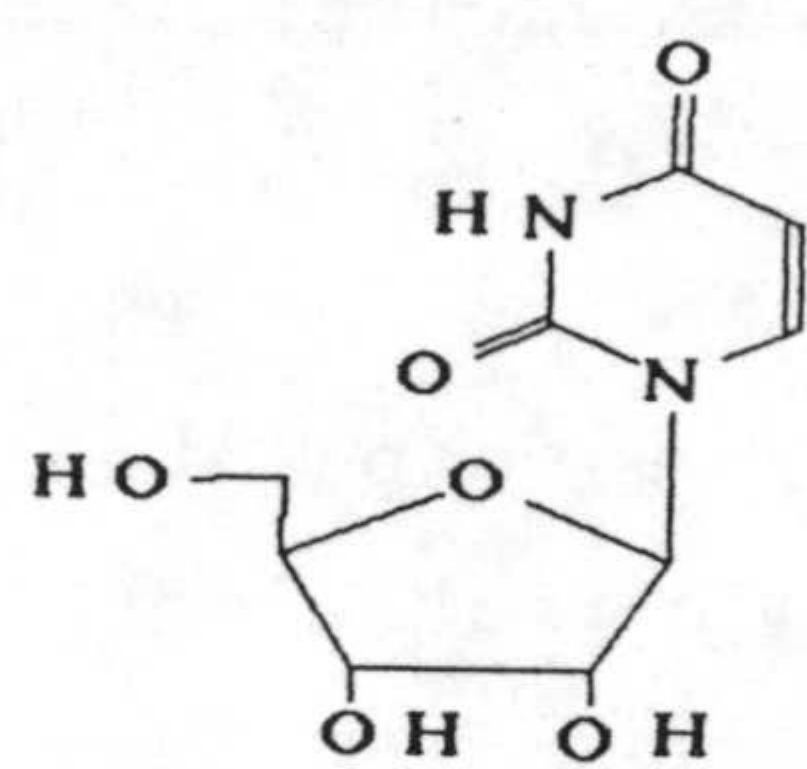
<u>3</u>	X	R	R'
a	O	H	CH ₂ OH
b	O	CH ₃	CH ₂ OH
c	O	CH ₃	H
d	S	H	CH ₂ OH
e	S	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OH
g	S	CH ₃	H

El interés que presentan los compuestos 3 como punto de partida hacia la síntesis de otros análogos nucleosídicos se centra en tres puntos:

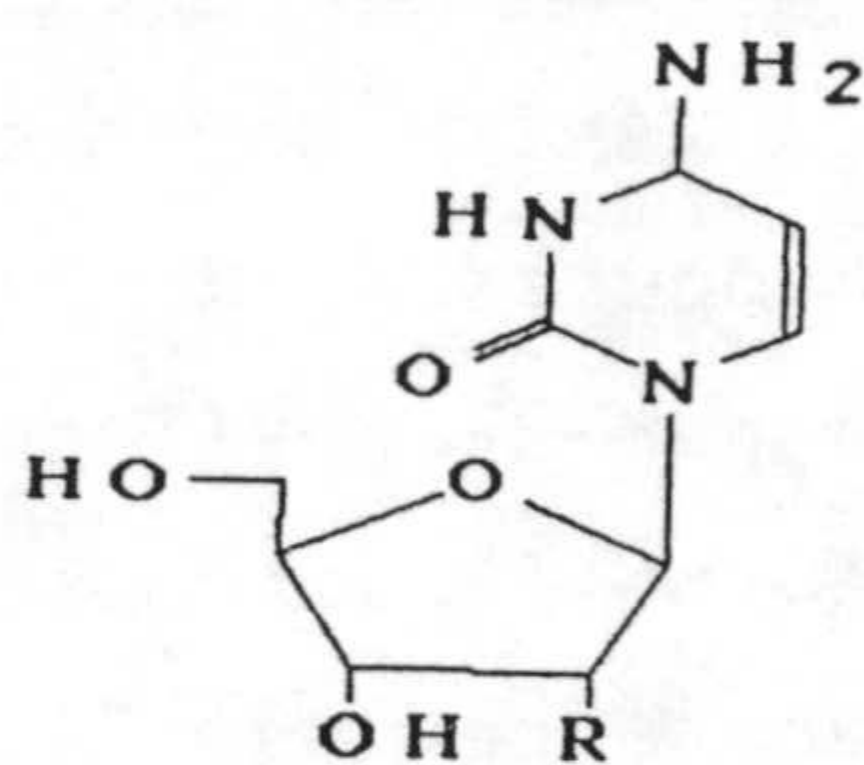
1) La analogía estructural de los compuestos 3 con los nucleósidos naturales de purina y pirimidina, en virtud de la cual, estos compuestos y otros nucleósidos derivados de ellos son interesantes por su posible actividad biológica. Estas analogías pueden visualizarse fácilmente a través del esquema que aparece en la página siguiente. Según puede comprobarse en él, podemos considerar a los compuestos 3 como análogos de los nucleósidos pirimidínicos en los que el enlace entre el resto glicosídico y el heterociclo se efectúa de forma diferente a la de los nucleósidos naturales; así mismo podemos considerarlos análogos de los nucleósidos purínicos en los que falta una parte

del anillo imidazólico constitutivo del esqueleto de purina.

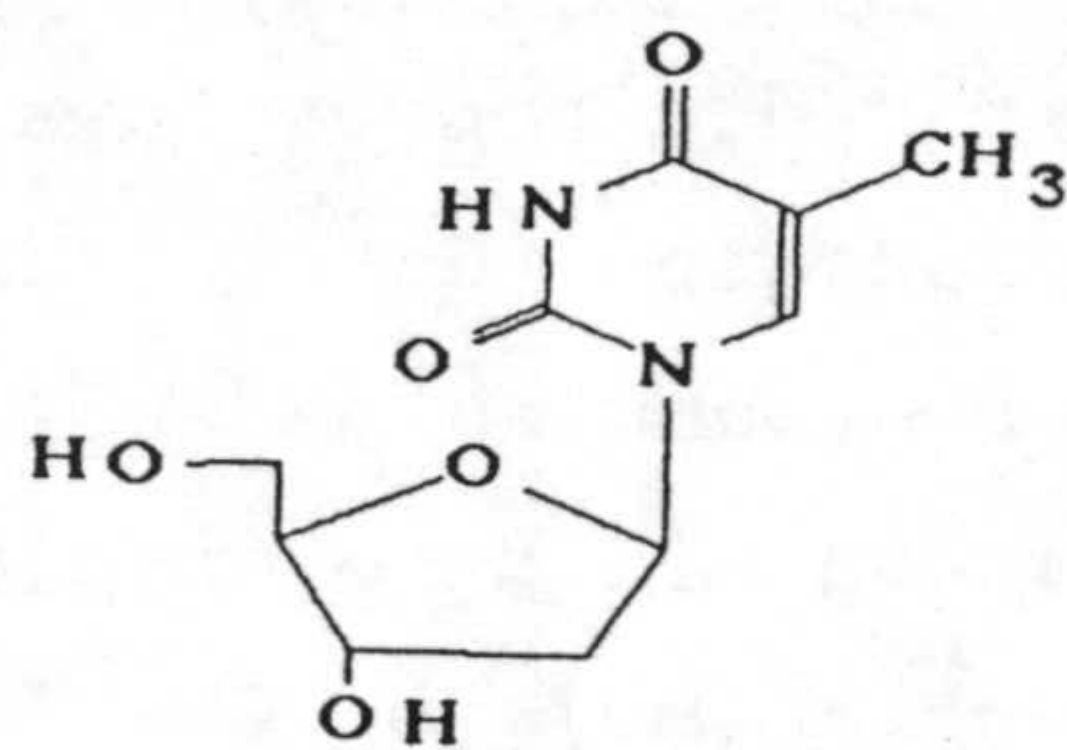
Se conocen pocos datos acerca de la actividad biológica de nucleósidos derivados de 4-glicosilaminopirimidina, pues la síntesis de este tipo de estructuras ha sido habitualmente enfocada como intermediaria en la obtención de otros compuestos, y no como potencial poseedora de interesantes propiedades biológicas.



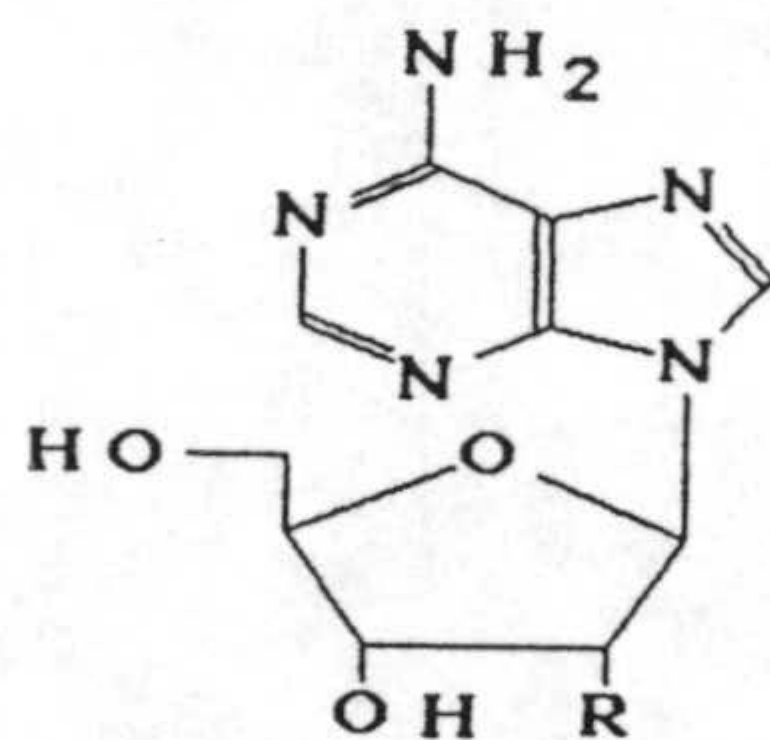
Uridina



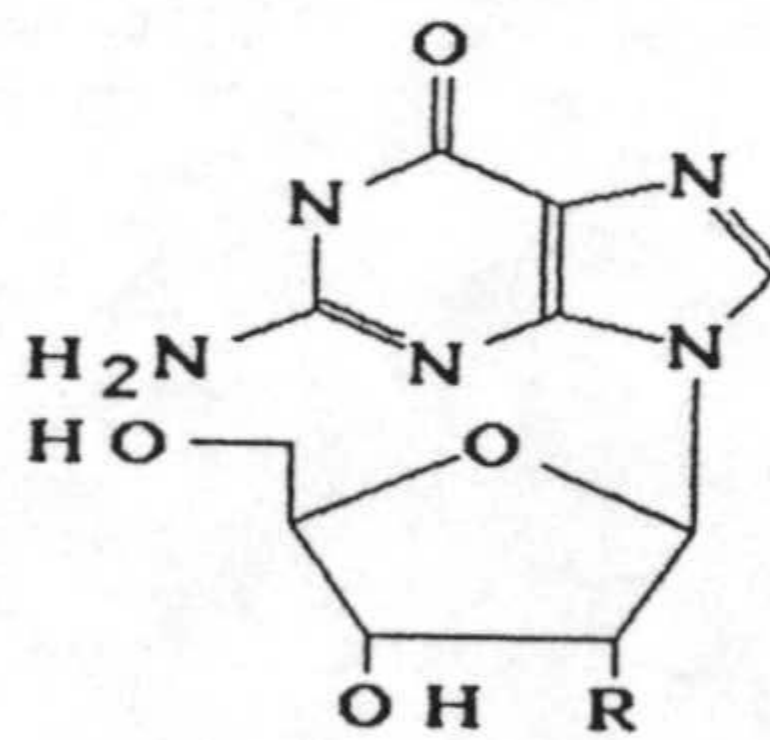
Citidina (R=OH)
Deoxicitidina (R=H)



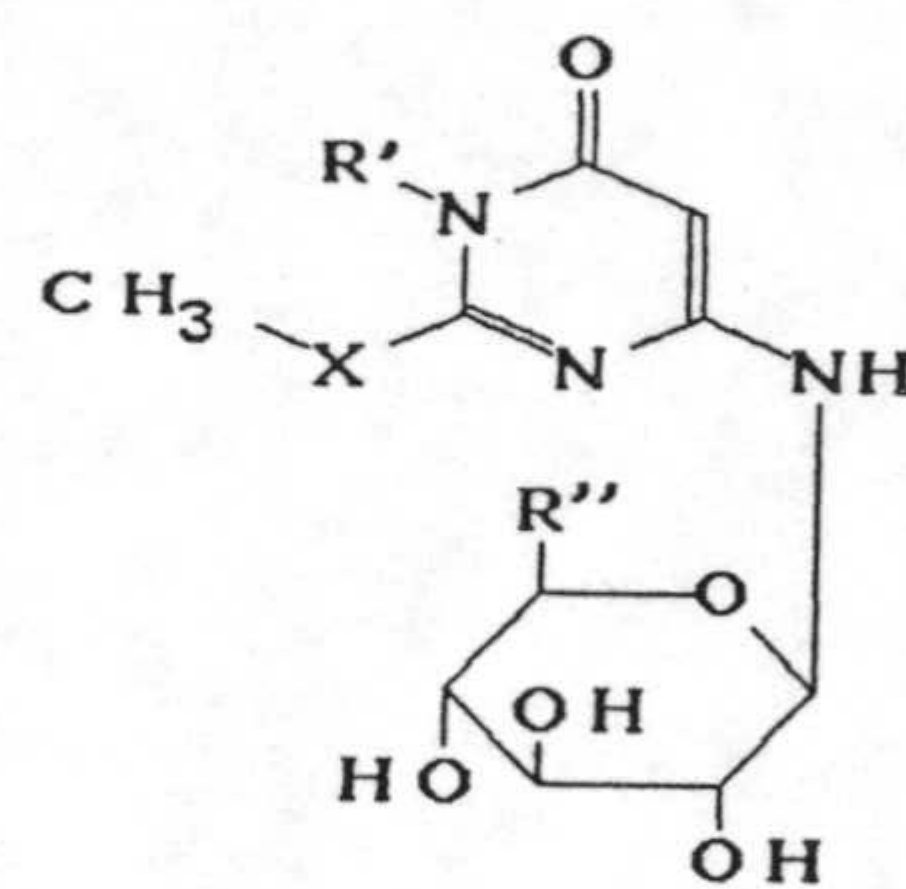
Timidina (R=OH)
Deoxitimidina (R=H)



Adenosina (R=OH)
Deoxyadenosina (R=H)



Guanosina (R=OH)
Deoxyguanosina (R=H)



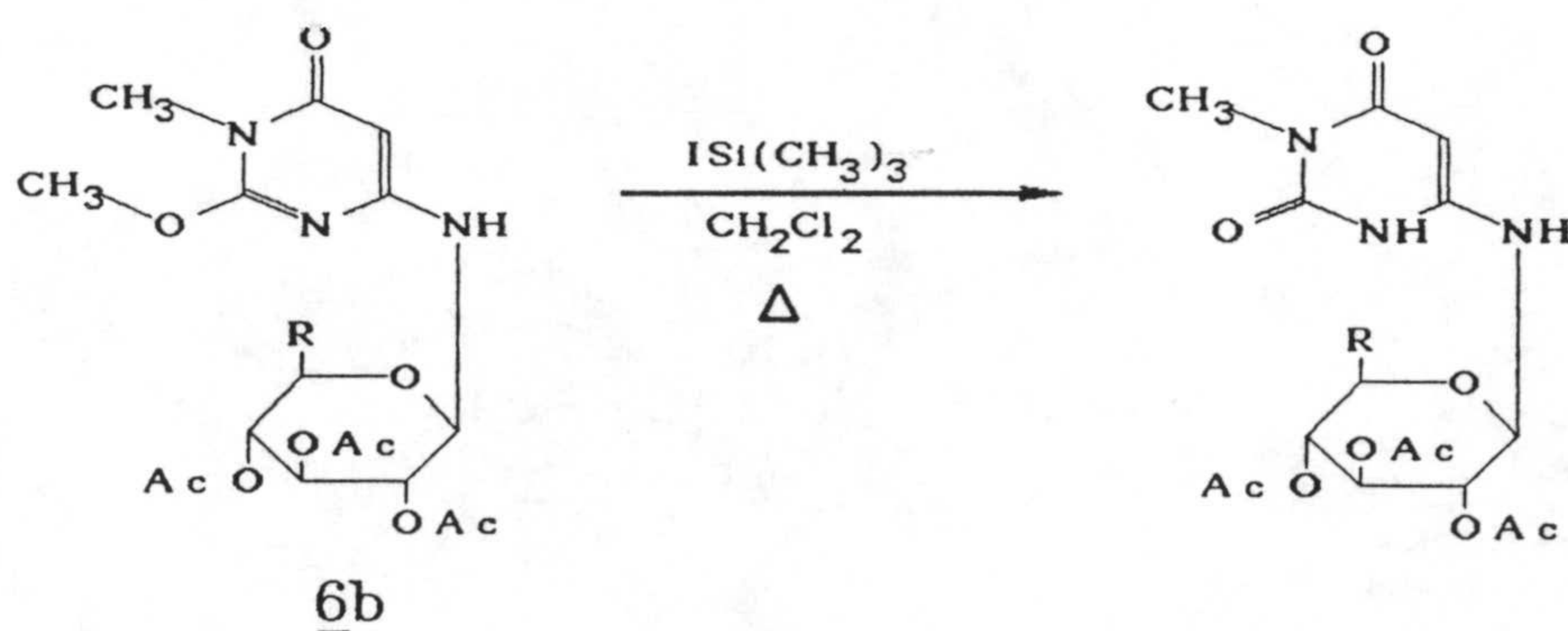
3

R' = H, CH₃
R'' = H, CH₂OH

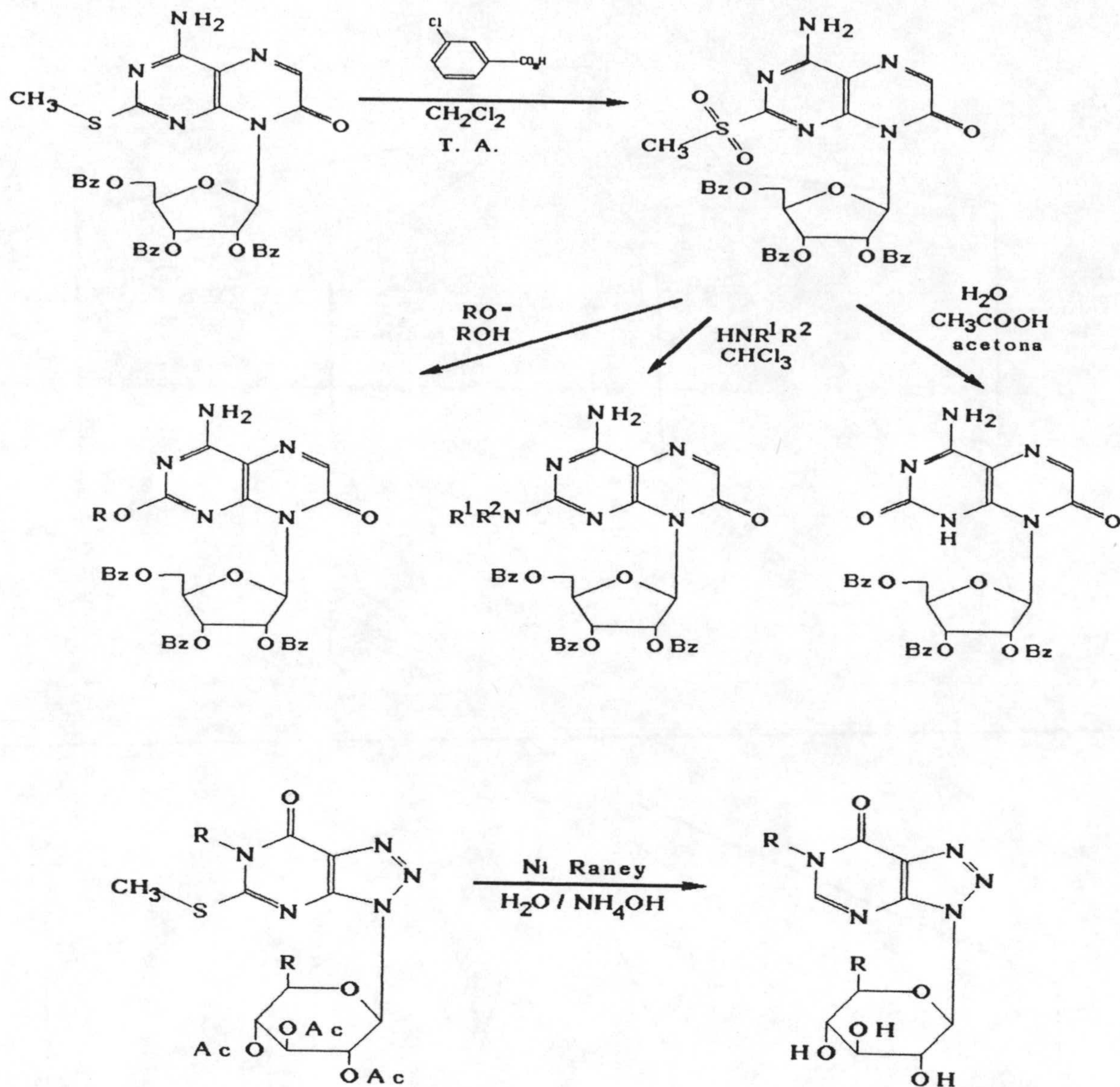
2) La versatilidad de los sustituyentes del resto pirimidínico. Los nucleósidos pirimidínicos naturales presentan el anillo de pirimidina sustituido en las posiciones C(2), C(6) y , en el caso de la timidina, también C(5) (según la numeración que

utilizaremos a lo largo de esta memoria). Por su parte, los compuestos 3 presentan sustituidas (además de C(4) que porta el grupo glicopiranosilamino) las posiciones C(2) y C(6) del anillo pirimidínico, de tal forma que los sustituyentes que portan son fácilmente transformables en otros numerosos grupos, entre los que se encuentran los propios sustituyentes naturales. Véamos la versatilidad de los sustituyentes de cada una de las posiciones:

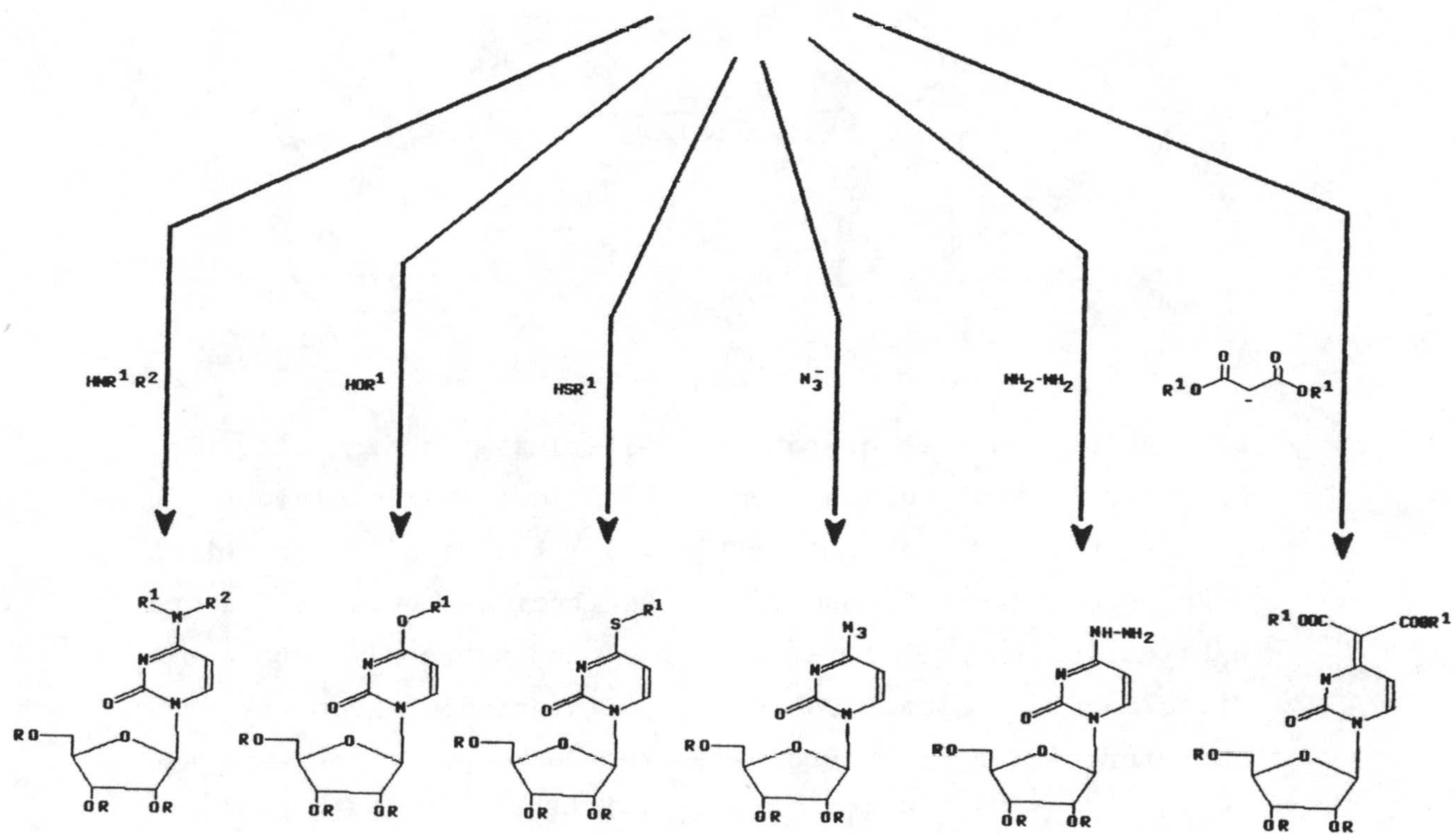
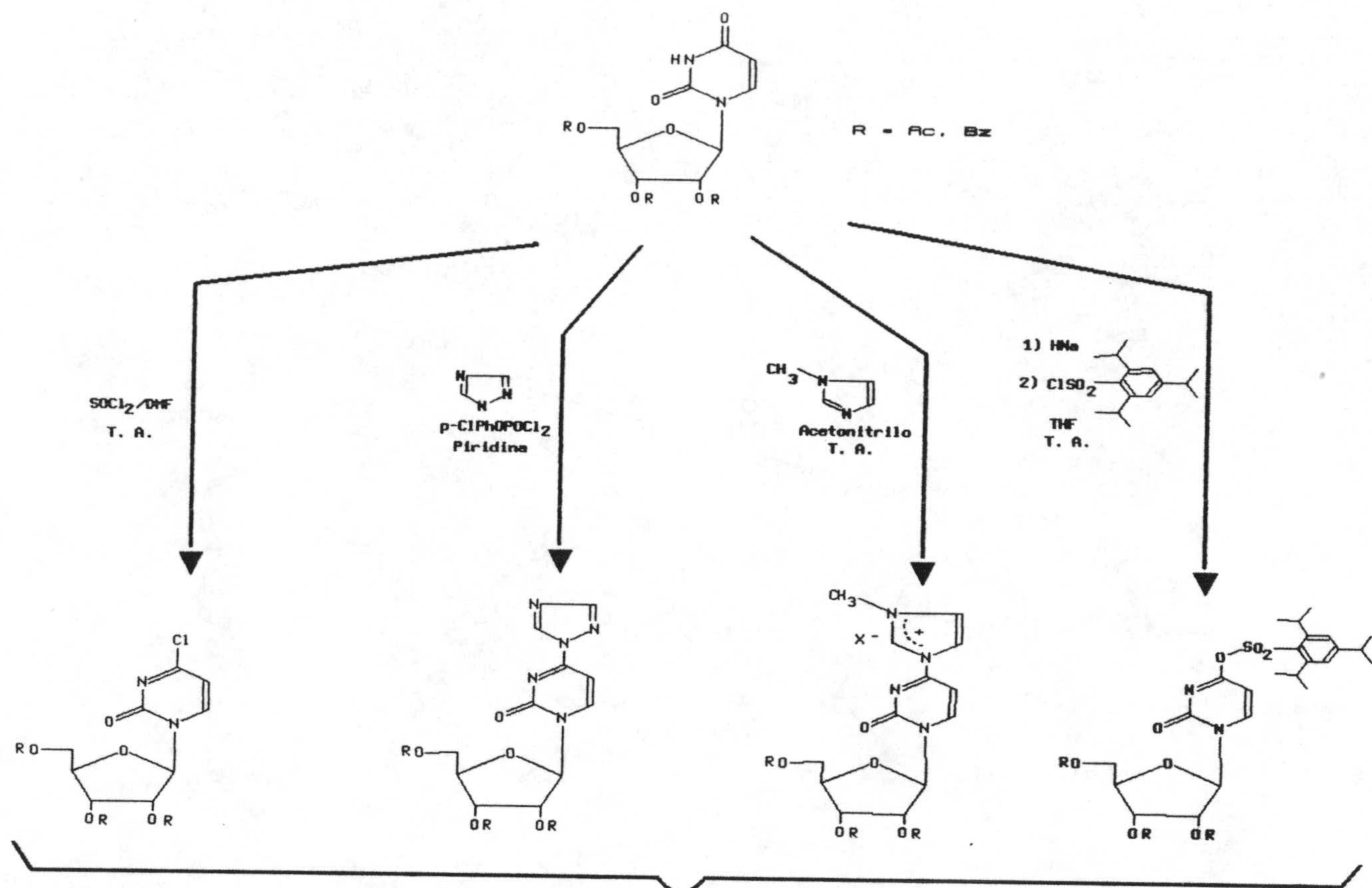
a) En la posición C(2), los compuestos 3 portan un grupo metoxi- (3a-c) o metiltio- (3d-g). El grupo 2-metoxi nos permite el acceso a la función 2-oxo de los nucleósidos pirimidínicos naturales. Así, por tratamiento de los compuestos 6a-c (los compuestos de la serie 6 son los correspondientes análogos per-O-acetilados de los compuestos 3) con HCl seco en cloroformo⁽²⁾ o aún mejor por tratamiento con $\text{ISi}(\text{Me})_3$ en CH_2Cl_2 seco a reflujo⁽³⁾, se puede realizar la transformación del grupo 2-metoxi en 2-oxo, sin afectar al resto de la molécula:



Por su parte, el grupo 2-metiltio de un anillo pirimidínico es muy versátil y puede ser desplazado por múltiples agentes nucleófilos en condiciones suaves (el carbono C(2) de los anillos pirimidínicos tiene un carácter marcadamente nucleofílico) a través del correspondiente derivado de 2-metilsulfona^(4,5):



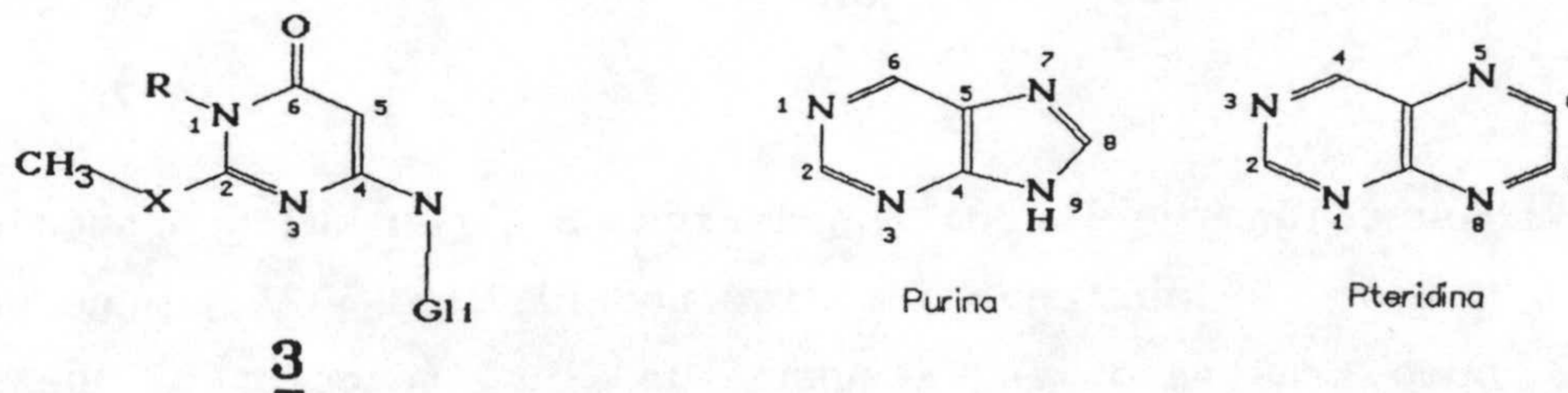
b) Actualmente se dispone de múltiples procedimientos para producir la sustitución, en nucleósidos pirimidínicos, de grupos 6-oxo (tautomerizables a 6-hidroxi) por otros diferentes grupos, mediante sustitución nucleofílica que habitualmente se lleva a cabo, no sobre el grupo 6-oxo directamente, sino sobre un intermedio con mejores características de grupo saliente, como puede ser un grupo 6-cloro^(6,7), 6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)⁽⁸⁻¹⁰⁾, 6-(3-metil-1-imidazolio)⁽¹¹⁾, o 6-O-(triisopropilfenil)sul-fonil⁽¹²⁾:



3) Los compuestos 3, dada su fácil accesibilidad, pueden utilizarse como sistemas moldelo sobre los que ensayar nuevas reacciones antes de que estas sean llevadas a cabo sobre sustratos más costosos y difíciles de obtener como serían las 4-ribofuranosilaminopirimidinas análogas de 3 (estos compuestos tienen una analogía con los nucleósidos naturales mayor que la de 3, y en su preparación y modificación está trabajando el grupo de investigación dentro del cual se ha realizado el trabajo presentado en esta memoria).

A la vista del interés que presenta el desarrollo de nuevas estructuras derivadas de 3, explicado en los tres puntos anteriores, A. Sánchez, M. Nogueras *et al.* han venido desarrollando la síntesis de nuevos nucleósidos derivados de 3, centrándose principalmente en la introducción y modificación de sustituyentes en la posición C(5) del anillo pirimidínico.

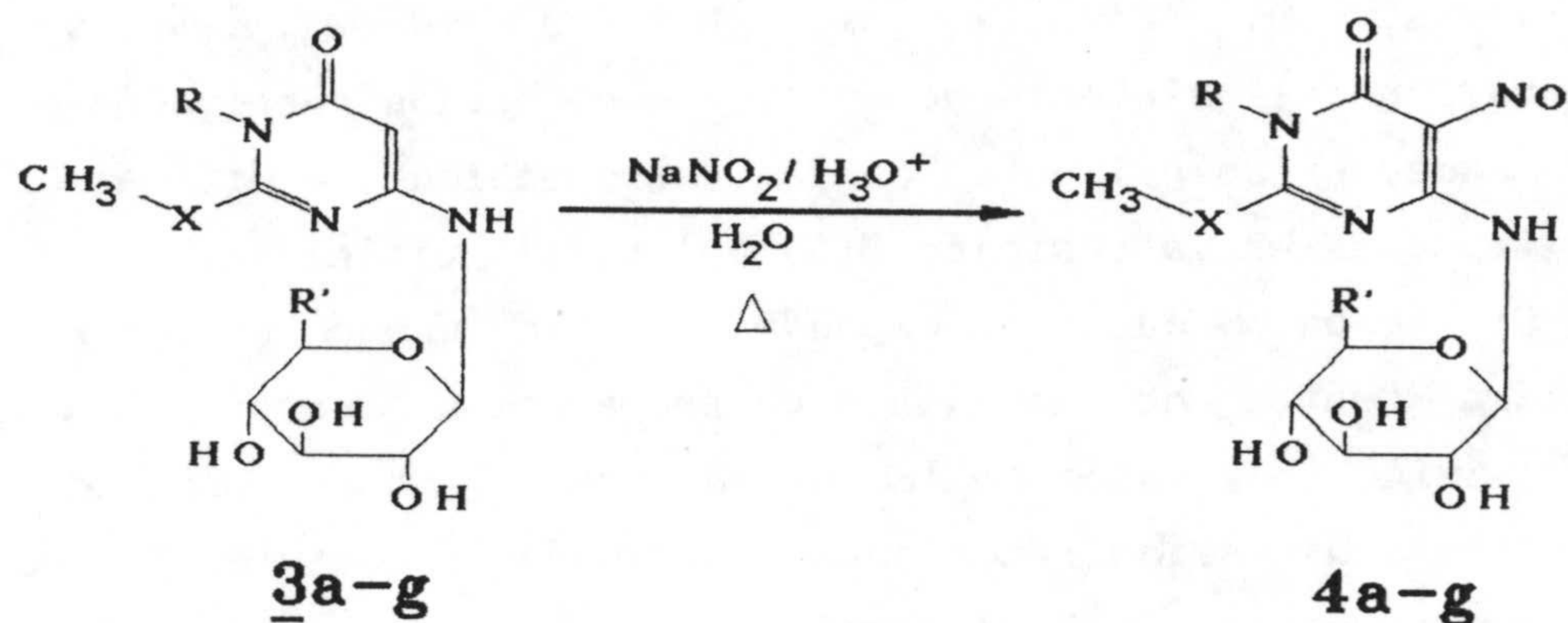
El trabajo que se expondrá en la presente memoria se encuadra dentro de la línea de preparación de nuevos análogos nucleosídicos derivados de las estructuras 3. En este sentido, se han estudiado varias reacciones encaminadas a la obtención de 9-glicosilpurinas y 8-glicosilpteridinas a partir de los compuestos 3. En el siguiente esquema se puede observar la relación entre los compuestos 3 y los esqueletos de purina y pteridina que se desean obtener, así como la numeración que se empleará en la presente memoria para designar los sustituyentes de los compuestos derivados de estas estructuras:



Glc = Glucopiranosil ó Xilopiranosil

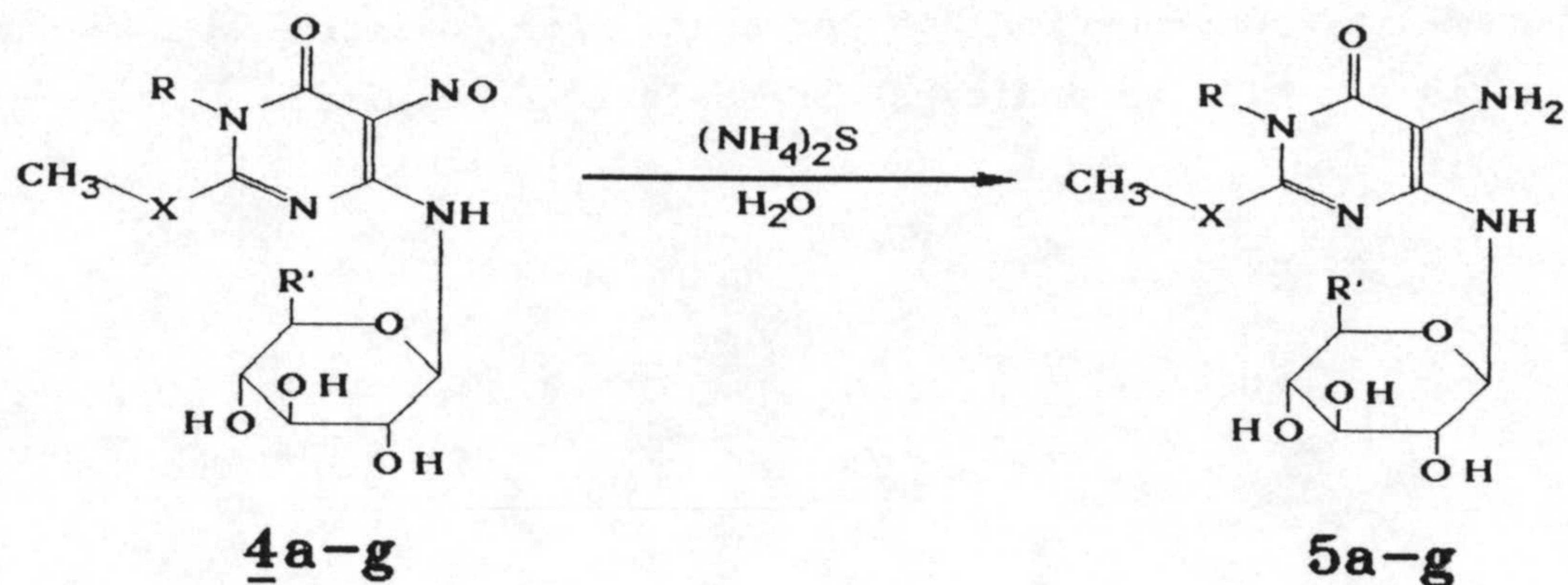
Para realizar estas transformaciones necesitamos llevar a cabo una ciclación que enlace el carbono C(5) del anillo pirimidínico, a través de un puente de 2 ó 3 miembros, con el nitrógeno del grupo 4-NH-Gli. En este puente el átomo que quedará directamente unido al carbono C(5) debe ser un átomo de nitrógeno.

En el esquema sintético elegido, el primer paso para llevar a cabo estas reacciones de ciclación es la incorporación del átomo de nitrógeno unido a C(5), que se realiza por nitrosación de los compuestos 3 con NaNO₂ en medio ácido acuoso⁽¹³⁾:



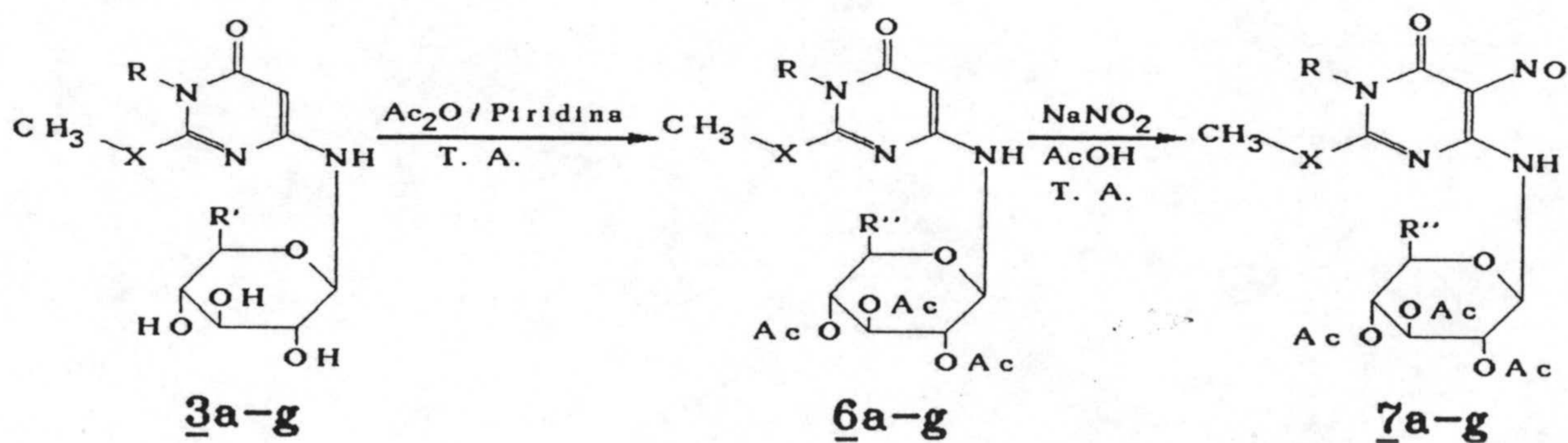
<u>3</u> , <u>4</u>	X	R	R'
a	O	H	CH ₂ OH
b	O	CH ₃	CH ₂ OH
c	O	CH ₃	H
d	S	H	CH ₂ OH
e	S	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OH
g	S	CH ₃	H

Por reducción de los nitrosoderivados 4 con sulfuro amónico en medio acuoso, se obtienen los diaminoderivados 5⁽¹³⁾, que han servido como sustrato en algunas de las reacciones que se presentan en esta memoria:



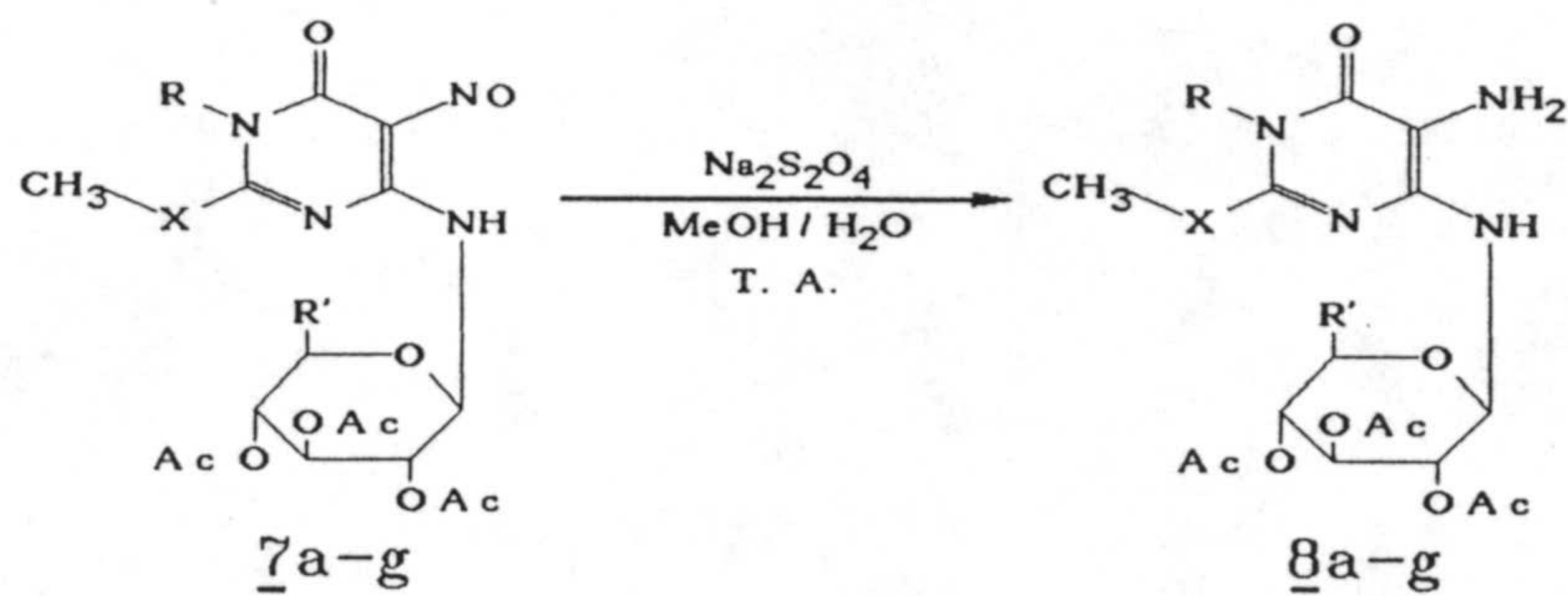
<u>4, 5</u>	X	R	R'
a	O	H	CH ₂ OH
b	O	CH ₃	CH ₂ OH
c	O	CH ₃	H
d	S	H	CH ₂ OH
e	S	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OH
g	S	CH ₃	H

Otras de las reacciones que aquí se presentarán, utilizan como sustratos los análogos per-O-acetilados de los compuestos 4 y 5, compuestos que designaremos por 7 y 8. La obtención de 7 a partir de 3 se ha llevado a cabo mediante un procedimiento puesto a punto anteriormente ⁽¹⁴⁾:



<u>3, 6, 7</u>	X	R	R'	R''
a	O	H	CH ₂ OH	CH ₂ OAc
b	O	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ OAc
c	O	CH ₃	H	H
d	S	H	CH ₂ OH	CH ₂ OAc
e	S	H	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ OAc
g	S	CH ₃	H	H

La obtención de los diaminoderivados **8**, según el esquema que aparece a continuación se presenta por primera vez en esta memoria y a ella se dedicará más adelante un capítulo:



<u>7, 8</u>	X	R	R'
a	O	H	CH ₂ OAc
b	O	CH ₃	CH ₂ OAc
c	O	CH ₃	H
d	S	H	CH ₂ OAc
e	S	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OAc
g	S	CH ₃	H

Partiendo de los sustratos **5**, **7** y **8** se estudiaron las reacciones de ciclación hacia 9-glicosilpurinas y 8-glicosilpteridinas, cuyos resultados y discusión constituyen el grueso del contenido de esta memoria.

2.- Referencias bibliográficas.

- (1) R. Asenjo, M. Melgarejo, C. Rodríguez, M. Noguerras, A. Sánchez; An. Quim., 79C, 417 (1983).
- (2) M. Noguerras, Ma L. Quijano, A. Sánchez, M. Melgarejo; Nucleosides & Nucleotides, 5, 301, (1986).
- (3) M. Noguerras, sin publicar.
- (4) L. Kiriasis, W. Pfeleiderer en "Chemistry and Biology of Pteridines", pags. 49-53; Eds. R. L. Kislinsk, C. M. Brown; Elsevier/North-Holland, Amsterdam 1979.
- (5) R. Asenjo, M. Melgarejo, M. Noguerras, C. Rodríguez, A. Sánchez; Nucleosides & Nucleotides, 3, 207, (1984).
- (6) M. Kaneko, B. Shimizu; Chem. Pharm. Bull., 20, 1050 (1972).
- (7) J. Brokes, J. Beranck; Collect. Czech. Chem. Commun., 39, 3100 (1974).
- (8) W. L. Sung; J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1981, 1089.
- (9) T. J. Divakar, C. B. Reese; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1., 1982, 1171.
- (10) T-S. Lin, Y-S. Gao, W. R. Mancini; J. Med. Chem., 26, 1691 (1983).
- (11) T. Matsuda, K. Obi, T. Miyasaka; Chem. Pharm. Bull., 33, 2575 (1985).
- (12) N. Bischofberger; Tetrahedron Lett., 28, 2821 (1987).
- (13) M. Noguerras, A. Sánchez, R. Asenjo, M. Melgarejo, M.

Rodríguez, C. Rodríguez; An. Quim., 80C, 234 (1984).

(14) M. Nogueras, R. López, M^a D. Gutiérrez, A. Sánchez; J. Therm. An., 34, 1335 (1988).

3.- Instrumental empleado.

El instrumental que se ha utilizado en la obtención de los datos analíticos de los compuestos que se presentan en esta memoria, es el que se relaciona a continuación:

- ^1H -rmn: Hitachi/Perkin-Elmer R-600.
- ^{13}C -rmn: Bruker AM-300 (Servicios Técnicos de la Universidad de Granada).
- ir: Beckman 4250.
- vis-uv: Bausch & Lomb, Spectronic 2000.
- masas: Hewlett-Packard HP5988A (Servicios Técnicos de la Universidad de Granada).
- polarimetría: Perkin-Elmer 141.
- p. fusión: Gallenkamp.

The first part of the report deals with the general situation in the country. It is noted that the economy is still in a state of depression, and that the government is facing a serious financial crisis. The report also mentions that the government has taken certain measures to deal with the situation, but that these measures are not sufficient to bring about a recovery.

The second part of the report deals with the situation in the various provinces. It is noted that the situation is generally similar in all provinces, with a high level of unemployment and a low level of production. The report also mentions that there are certain differences in the situation between the provinces, and that these differences are due to a variety of factors, including the level of development and the nature of the economy.

The third part of the report deals with the situation in the various sectors of the economy. It is noted that the situation is generally similar in all sectors, with a high level of unemployment and a low level of production. The report also mentions that there are certain differences in the situation between the sectors, and that these differences are due to a variety of factors, including the level of development and the nature of the economy.

The fourth part of the report deals with the situation in the various regions. It is noted that the situation is generally similar in all regions, with a high level of unemployment and a low level of production. The report also mentions that there are certain differences in the situation between the regions, and that these differences are due to a variety of factors, including the level of development and the nature of the economy.

C A P I T U L O I I

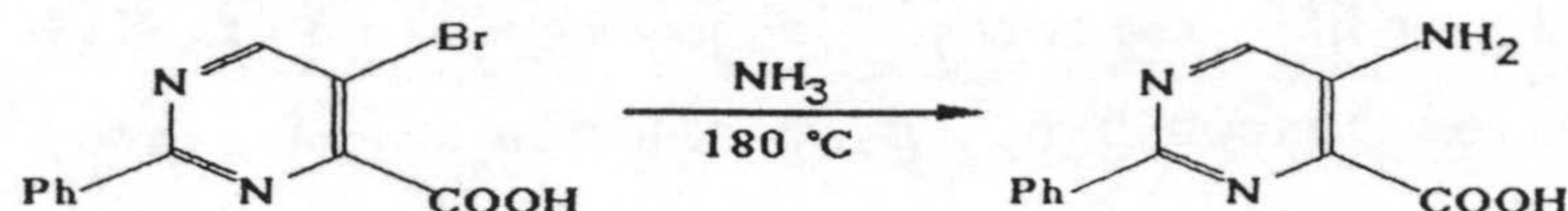
Síntesis de 5-amino-4- β -D-(per-O-acetil)-
glicopiranosilaminopirimidinas.

1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026
2027
2028
2029
2030
2031
2032
2033
2034
2035
2036
2037
2038
2039
2040
2041
2042
2043
2044
2045
2046
2047
2048
2049
2050

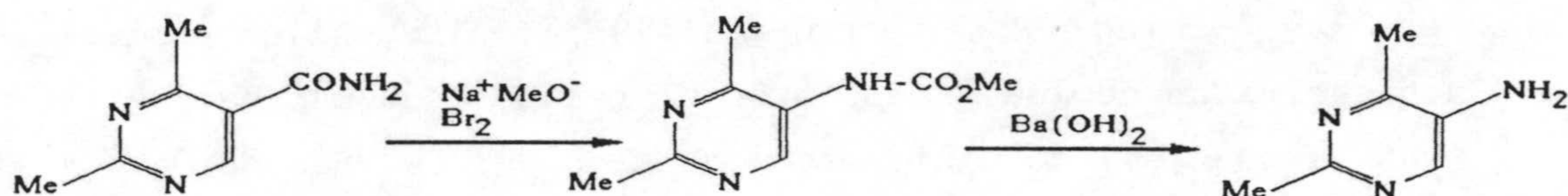
1.- Introducción. Antecedentes y objetivos.

Los métodos más usuales de obtención de 5-aminopirimidinas a partir de un derivado pirimidínico cuya posición C(5) no está sustituida, se engloban dentro de tres grupos⁽¹⁻⁴⁾:

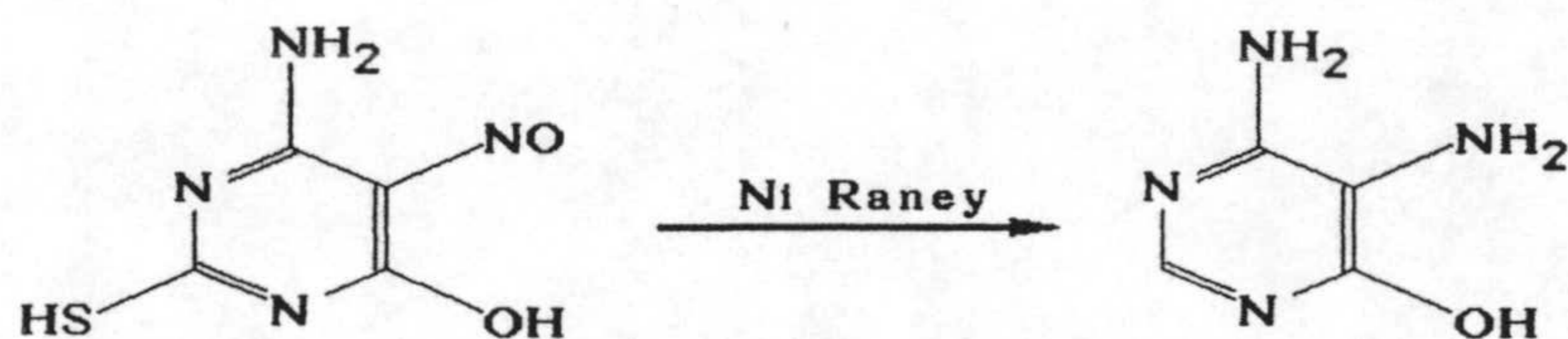
1) Halogenación de C(5) y posterior sustitución nucleofílica del grupo halógeno con amoníaco. Ej:



2) Introducción en C(5) de un grupo carbamoilo, seguido del tratamiento apropiado para provocar la transposición que conduce a la correspondiente 5-aminopirimidina. Ej:



3) Introducción de un grupo 5-nitro, 5-nitroso o 5-amilazo que posteriormente se reduce para dar lugar al correspondiente 5-aminoderivado. Ej:

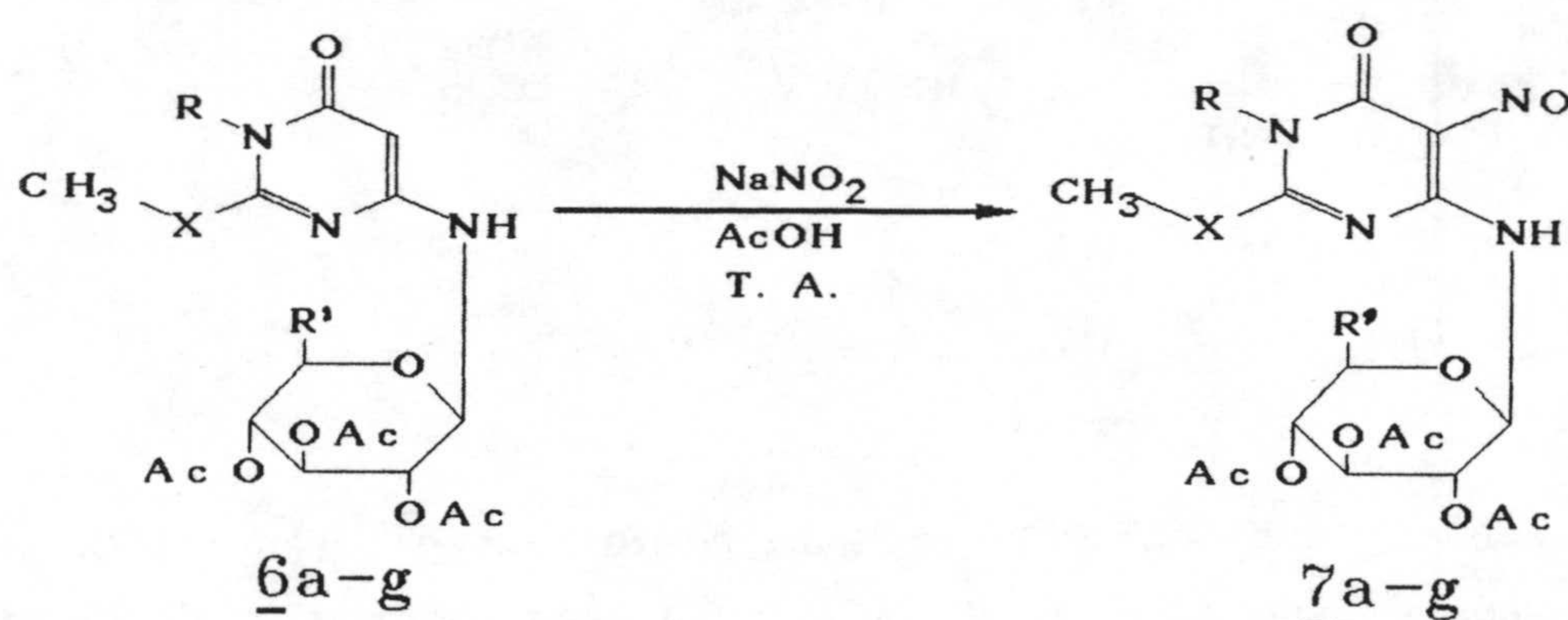


De los tres métodos que se acaban de indicar, el tercero ha sido el más ampliamente utilizado, de forma que la inmensa mayoría de las 5-aminopirimidinas se han sintetizado por reducción del correspondiente 5-nitro, 5-nitroso o 5-amilazo-derivado⁽³⁾. Este hecho se debe, con toda probabilidad, a las condiciones tan enérgicas requeridas para la consecución de las reacciones llevadas a cabo según los métodos 1) y 2) que anteriormente se han descrito, frente a la suavidad de condiciones en que pueden transcurrir las reacciones que se incluyen en el grupo tercero, junto con la facilidad de introducción de los grupos 5-nitro, 5-nitroso y 5-amilazo, frente a la mayor dificultad de incorporación de grupos 5-carbamoyl y 5-halógeno.

En nuestro caso, dada por un lado la facilidad con que pueden obtenerse los 5-nitrosoderivados que servirán como precursores de en la obtención de las correspondientes 5-aminopirimidinas y, por otro lado, la suavidad de las condiciones requeridas para producir la reducción de estos grupos 5-nitroso hasta 5-amino, parece claro que el método más conveniente para obtener las 5-amino-4- β -D-(per-O-acetil)glicopiranosilaminopirimidinas derivadas de los compuestos 6 (véase esquema en página siguiente) es el de nitrosación seguida de reducción. A continuación se describen los resultados obtenidos al aplicar este método.

2.- Reacciones de obtención de 5-amino-4-β-D-(per-O-acetil)-glicopiranosilaminopirimidinas.

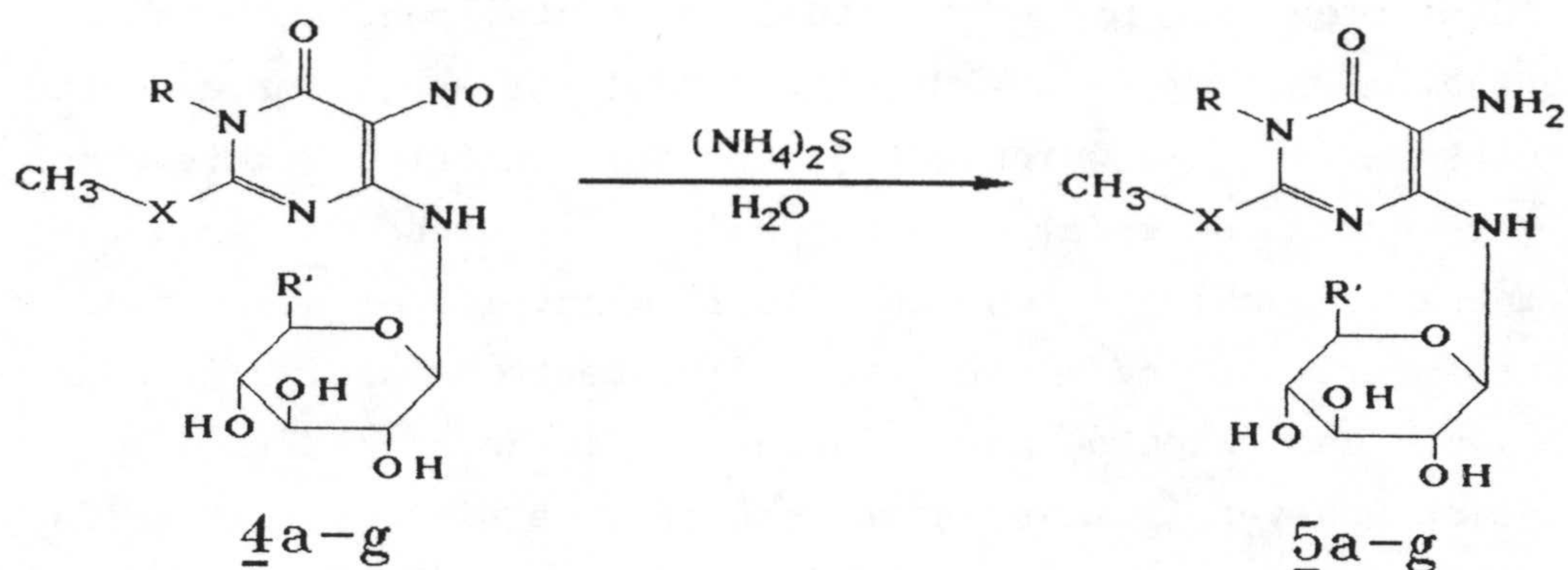
Los inmediatos precursores de las 5-amino-4-β-D-(per-O-acetil)glicopiranosilaminopirimidinas 8, son los correspondientes nitrosoderivados 7 (véase esquema siguiente), cuya síntesis, que fue puesta a punto previamente por M. Nogueras, A. Sánchez *et al.*⁽⁵⁾, puede llevarse a cabo de forma rápida y con buenos rendimientos. El procedimiento experimental concreto consiste en el tratamiento de una disolución del correspondiente compuesto 6 (véase esquema siguiente) en ácido acético glacial, con un ligero exceso de molar de NaNO₂ sólido; la reacción transcurre a temperatura ambiente en tan sólo 15 minutos y el aislamiento del nitrosoderivado se consigue fácilmente insolubilizando el producto de reacción por simple adición de agua a la disolución acética una vez finalizada la reacción, seguida de filtración por succión del precipitado obtenido. Operando de esta manera, los rendimientos en nitrosocompuesto oscilan entre el 60 y el 90 % para los siete compuestos de la serie.



<u>6, 7</u>	X	R	R'
a	O	H	CH ₂ OAc
b	O	CH ₃	CH ₂ OAc
c	O	CH ₃	H
d	S	H	CH ₂ OAc
e	S	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OAc
g	S	CH ₃	H

El procedimiento elegido para la reducción de los nitrosoderivados 7 fue el tratamiento con ditionito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) en medio hidroalcohólico.

Anteriormente, M. Nogueras, A. Sánchez *et al.*⁽⁶⁾ habían puesto a punto un método para reducir los nitrosoderivados 4 hasta los correspondientes aminoderivados de 5-amino-4glicosilaminopirimidina 5, utilizando como reductor $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ en disolución acuosa:

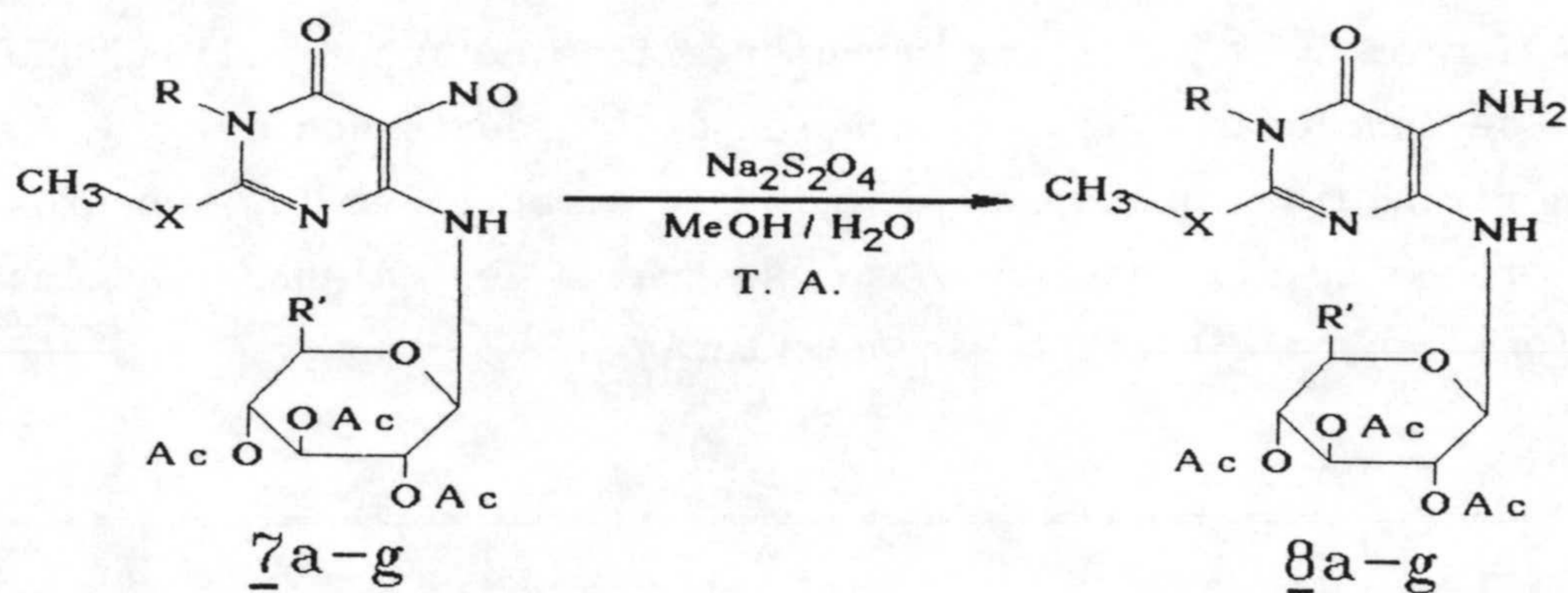


<u>4</u> , <u>5</u>	X	R	R'
a	O	H	CH_2OH
b	O	CH_3	CH_2OH
c	O	CH_3	H
d	S	H	CH_2OH
e	S	H	H
f	S	CH_3	CH_2OH
g	S	CH_3	H

Si bien los compuestos de la serie 7 se diferencian de los compuestos 4 tan sólo en tener los grupos hidroxilo del resto glicosídico protegidos en forma de acetatos, esta característica hace que sus propiedades de solubilidad sean absolutamente diferentes, con lo cual, si pretendiésemos emplear sulfuro amónico en la reducción de los nitrosocompuestos 7, cuyo resto glicosídico está acetilado, se agravaría el problema de la separación del azufre elemental que aparece como subproducto de este tipo de reducciones. Este criterio fue el que nos condujo a la elección de ditionito sódico como agente reductor, puesto que

los subproductos derivados de él tras la reacción son solubles en agua, mientras que los compuestos 8 son solubles en disolventes orgánicos tales como CHCl_3 o CH_2Cl_2 , pudiéndose aislar los aminoderivados deseados por simple extracción.

De esta forma, el método de reducción empleado consiste en un tratamiento de los nitrosocompuestos 7 con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ en medio $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ a temperatura ambiente (véase esquema siguiente). Una vez producida la decoloración del crudo de reacción (recuérdese que las 5-nitrosopirimidinas poseen intensos colores, azules o azul-verdes en el caso de los compuestos 7), indicativa de que la reacción se ha completado, el correspondiente derivado de 5-aminopirimidina se separa por extracción con CHCl_3 .



<u>7, 8</u>	X	R	R'
a	O	H	CH_2OAc
b	O	CH_3	CH_2OAc
c	O	CH_3	H
d	S	H	CH_2OAc
e	S	H	H
f	S	CH_3	CH_2OAc
g	S	CH_3	H

En la tabla que aparece a continuación se indican los tiempos de reacción y los rendimientos obtenidos en estas reacciones de reducción. Hay que indicar aquí que dada la inestabilidad de los compuestos 8 (característica general de las 5-aminopirimidinas), los rendimientos que aparecen en la citada tabla están calculados sobre la cantidad de espuma sólida

obtenida por eliminación del disolvente a vacío (con bomba de aceite) de la fase orgánica obtenida a partir de la extracción con CHCl_3 a la que se acaba de hacer referencia en el párrafo anterior. En todos los casos, la pureza de esta espuma se comprobó por ccf (silicagel, eluyente CH_2Cl_2 -MeOH 9:1). Los intentos de cristalización de los derivados de 5-aminopirimidina **8** conducen a un oscurecimiento progresivo de las disoluciones a partir de las cuales se pretende cristalizar estos compuestos, y a una pérdida de rendimiento bastante considerable, por lo que algunos de los datos analíticos (concretamente análisis elementales y valores de rotación óptica) de estos compuestos no han podido obtenerse con la suficiente fiabilidad y no aparecen dados en la parte experimental.

Así mismo, y dadas las características de inestabilidad que acaban de mencionarse, la preparación de los derivados de 5-aminopirimidina **8** se ha realizado siempre en los momentos anteriores a su utilización como sustratos en algunas de las reacciones que más adelante se comentarán.

Reacción	Tiempo	Rendimiento (%)
<u>7a</u> -----> <u>8a</u>	15 min.	67
<u>7b</u> -----> <u>8b</u>	15 min.	70
<u>7c</u> -----> <u>8c</u>	15 min.	60
<u>7d</u> -----> <u>8d</u>	10 min.	90
<u>7e</u> -----> <u>8e</u>	10 min.	88
<u>7f</u> -----> <u>8f</u>	15 min.	88
<u>7g</u> -----> <u>8g</u>	10 min.	84

Las características más relevantes de los espectros de

^1H -rmn de los compuestos de la serie **8** (véase tabla en página 27), comparados con los de sus precursores **7**⁽⁵⁾ son dos. Por un lado, la aparición de dos protones cambiables por deuterio al agitar con D_2O , que aparecen en una zona en la que se sitúan varios protones del resto glicosídico (la señal de estos dos protones cambiables por deuterio no aparece resuelta en los espectros de 60 MHz); por otra parte, la segunda característica es el corrimiento a menor frecuencia experimentado por el protón del grupo 4-amino, debido a la desaparición del fuerte puente de hidrógeno intramolecular que formaba este protón con el grupo nitroso en los compuestos **7**. Por lo demás, las señales del resto glicosídico y de los sustituyentes en posiciones N(1) y C(2) del anillo pirimidínico se mantienen inalteradas tras la transformación de **7** en **8**.

En cuanto a los espectros de absorción infrarroja de los compuestos **8** (véase tabla en página 26), hay que mencionar que el doblete característico de la tensión de los enlaces N-H de aminas primarias no se aprecia con claridad en estos espectros, posiblemente debido a la existencia de puentes de hidrógeno entre los oxígenos de los grupos acetato y el grupo 5-NH₂ en estado sólido, que dan lugar a varias bandas de pequeña intensidad y no dejan apreciar la banda citada. No obstante, la banda debida a la flexión de tijera del grupo NH₂ aparece clara como una banda fuerte situada en el rango 1605-1635 cm^{-1} . Así mismo, y por comparación con los espectros de ir de los correspondientes derivados pirimidínicos con la posición C(5) sin sustituir, **6**⁽⁷⁾, se observa la desaparición de la tensión de C-H de tipo aromático existente en los espectros de los compuestos **6**.

Bandas de absorción en IR de los compuestos **8** (sólido, pastilla de KBr).
Número de ondas en cm^{-1} .

COMPUESTO	δ CH ₂				ν C-N					
	ν N-H	ν C-H alifat.	ν C=O acetato	ν C=O anillo	δ NH ₂	ν C=N	ν C=C	δ CH ₃ asinet.	δ CH ₃ simet.	ν C-O-C asinet.
8a	3475, d 3380, d 3360, d 3300, d	2990, d 2945, d 2875, d	1750, f	1655, f	1635, f	1590, f	1475, f 1430, m	1370, f	1230, fa	1090, f 1055, f 1030, fa
8b	3390, ma	3000, d 2950, d 2895, d	1755, f	1655, f	1635, f	1535, f	1480, f 1440, m	1370, f	1230, fa	1090, m 1065, f 1030, fa
8c	3380, m	2990, d 2950, d 2930, d 2900, d 2870, d	1755, f	1670, f	1630, f	1555, f	1480, f 1430, m	1370, f	1255, f 1220, f	1060, f 1045, f
8d	3380, d	2980, d 2920, d 2870, d	1750, f	1650, f	1615, f	1555, f	1470, m 1420, m	1370, f	1235, fa	1090, m 1050, f 1030, f
8e	3380, d	2960, d 2920, d 2840, d	1750, f	1630, f	1605, f	1550, fa	1490, m 1450, m 1410, m	1365, f	1240, fa	1070, f 1060, f 1035, f
8f	3390, m	2940, d	1750, f	1650, f	1615, f	1520, f	1415, m	1370, f	1230, fa	1100, m 1055, f
8g	3380, ma	2930, d 2860, d	1750, f	1650, f	1620, f	1520, f	1415, f	1370, f	1250, d 1225, f	1060, f 1040, f

f = fuerte; m = media; d = débil; a = ancha

Señales de ^1H -rnm de los compuestos **8**
(patrón interno TMS).

	Disolvente	δ (ppm), multiplicidad, J(Hz), intensidad							
		* N(1)-H	N(1)-CH ₃	O-CH ₃	S-CH ₃	C(5)-NH ₂ *	C(4)-NH-*	Fracción glicosídica	
								Acetatos	Resto
8a	CDCl ₃	No se aprecia	-----	3,9 s 3H	-----	5,3 s 2H	6,1 d J = 9,0 1H	2,0 s 12H	3,6-4,4 / m / 3H 4,8-5,7 / m / 4H
	DMSO-d ₆	11,9 sa 1H	-----	3,8 s 3H	-----	4,6-5,8 2H	6,4 d J = 9,0 1H	2,0 s 12H	3,0-4,4 / m / 3H 4,6-5,8 / m / 4H
8b	CDCl ₃	-----	3,4 s 3H	4,0 s 3H	-----	4,8-6,0 2H	5,9 d J = 9,0 1H	2,0 s 12H	3,6-4,4 / m / 3H 4,8-6,1 / m / 4H
	DMSO-d ₆	-----	3,3 s 3H	4,0 s 3H	-----	4,8-6,0 2H	6,6 d J = 8,2 1H	2,0 s 12H	3,8-4,4 / m / 3H 4,8-6,0 / m / 4H
8c	CDCl ₃	-----	3,3 s 3H	4,0 s 3H	-----	4,8-5,8 2H	6,0 d J = 9,0 1H	2,0 s 9H	3,6 / m / 1H 4,2 / m / 1H 4,8-5,8 / m / 4H
	DMSO-d ₆	-----	3,3 s 3H	3,95 s 3H	-----	4,7-5,8 2H	6,5 d J = 9,4 1H	2,0 2s 9H	3,0-4,1 / m / 2H 4,7-5,8 / m / 4H
8d	CDCl ₃	11,4 sa 1H	-----	-----	2,5 s 3H	4,8-6,0 2H	4,8-6,0 1H	2,0 s 12H	3,6-4,4 / m / 3H 4,8-6,0 / m / 4H
	DMSO-d ₆	No se aprecia	-----	-----	2,5 s 3H	4,6-5,8 2H	6,6 d J = 9,0 1H	2,0 s 12H	3,6-4,4 / m / 3H 4,6-5,8 / m / 4H
8e	CDCl ₃	No se aprecia	-----	-----	2,5 s 3H	4,8-5,8 2H	6,0 d J = 9,0 1H	2,0 s 9H	3,6 / m / 1H 4,2 / m / 1H 4,8-5,8 / m / 4H
	DMSO-d ₆	No se aprecia	-----	-----	2,5 s 3H	4,6-5,8 2H	6,5 d J = 9,6 1H	2,0 s 9H	3,0-4,2 / m / 2H 4,6-5,8 / m / 4H
8f	CDCl ₃	-----	3,4 s 3H	-----	2,5 s 3H	4,8-5,7 2H	4,8-5,7 1H	2,0 s 12H	3,5-4,4 / m / 3H 4,8-5,7 / m / 4H
8g	CDCl ₃	-----	3,4 s 3H	-----	2,5 s 3H	4,8-5,8 2H	4,8-5,8 1H	2,0 s 9H	3,2-4,4 / m / 3H 4,8-5,8 / m / 3H
	DMSO-d ₆	-----	3,4 s 3H	-----	2,5 s 3H	4,8-5,6 2H	4,8-5,8 1H	2,0 s 9H	3,2-4,2 / m / 3H 4,8-5,6 / m / 3H

s = simplete; sa = simplete ancho; 2s = dos simpletes parcialmente resueltos; d = doblete;
m = multiplete; * = cambia por deuterio al tratar con D₂O

3.- Parte experimental.

Procedimiento general de obtención de 5-amino-4-β-D-(per-O-acetil)glicopiranosilaminopirimidinas.

Se suspende en metanol (20 ml/g de sustrato) a temperatura ambiente el correspondiente nitrosocompuesto que sirve de sustrato, a continuación se añade el Na₂S₂O₄ (5 mol/mol de sustrato) en forma de disolución acuosa de concentración 100 g/l, con agitación fuerte y continua. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente hasta el final de la reacción, que se reconoce por la total decoloración de la disolución reaccionante. Una vez finalizada la reacción se añade agua (30 ml/g de sustrato) sobre el crudo obtenido y la mezcla resultante se extrae con CHCl₃. Se recoge la fase orgánica, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida (primero en rotavapor y después en bomba de aceite), quedando el correspondiente derivado de 5-aminopirimidina, **8**, en forma de espuma sólida.

*5-amino-4-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-2-metoxi-6-oxopirimidina, **8a**.*

A partir de 1,00 g (2,00 mmol) de nitrosocompuesto **7a**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 0,65 g (1,34 mmol) de **8a**.

Tiempo de reacción: 15 min.

Rendimiento: 67 %

P. fusión: 117 °C (d)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 26.

Espectro vis-uv (MeOH, c = 5,8 · 10⁻⁵ M).

λ_{\max} (nm)	ϵ
253 (h)	4400
292	11200

(h) = hombro

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 27.

Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{11}$ (pm 486,43).

*5-amino-4- β -D-(tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina, **8b**.*

A partir de 1,03 g (2,00 mmol) de nitrosocompuesto **7b**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 0,70 g (1,40 mmol) de **8b**.

Tiempo de reacción: 15 min.

Rendimiento: 70 %

P. fusión: 162 °C

Espectro de ir: ver tabla en pag. 26.

Espectro vis-uv (MeOH, $c = 5,0 \cdot 10^{-5}$ M):

λ_{max} (nm)	ϵ
255 (h)	4200
293	9900

(h) = hombro

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 27.

Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{11}$ (pm 500,46).

*5-amino-4- β -D-(tri-O-acetil)xilopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina, **8c**.*

A partir de 0,88 g (2,00 mmol) de nitrosocompuesto **7c**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 0,51 g (1,2 mmol) de **8c**.

Tiempo de reacción: 15 min.

Rendimiento: 60 %

P. fusión: 94 °C

Espectro de ir: ver tabla en pag. 26.

Espectro vis-uv (MeOH, $c = 5,1 \cdot 10^{-5}$ M):

λ_{\max} (nm)	ϵ
261 (h)	4600
292	10000

(h) = hombro

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 27.

Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_9$ (pm 428,39).

*5-amino-4- β -D-(tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-2-metiltio-6-oxopirimidina, **8d**.*

A partir de 1,03 g (2,00 mmol) de nitrosocompuesto **7d** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 0,90 g (1,80 mmol) de **8d**.

Tiempo de reacción: 10 min.

Rendimiento: 90 %

P. fusión: 205 °C (d)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 26.

Espectro vis-uv (MeOH, $c = 4,6 \cdot 10^{-5}$ M):

λ_{\max} (nm)	ϵ
225	22300
287 (h)	11000
309	12700

(h) = hombro

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 27.

Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ (pm 502,50).

*5-amino-4- β -D-(tri-O-acetil)xilopiranosilamino-2-metiltio-6-oxopirimidina, **8e**.*

A partir de 0,89 g (2,00 mmol) de nitrosocompuesto **7e**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 0,76 g (1,76 mmol) de **8e**.

Tiempo de reacción: 10 min.

Rendimiento: 88 %

P. fusión: 135 °C

Espectro de ir: ver tabla en pag. 26.

Espectro vis-uv (MeOH, $c = 5,6 \cdot 10^{-5}$ M):

λ_{\max} (nm)	ϵ
224	15800
288 (h)	8700
305	9600

(h) = hombro

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 27.

Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ (pm 430,43).

5-amino-4- β -D-(tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-1-metil-2-metiltio-6-oxopirimidina, 8f.

A partir de 1,06 g (2,00 mmol) de nitrosocompuesto **7f**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 0,91 g (1,76 mmol) de **8f**.

Tiempo de reacción: 15 min.

Rendimiento: 88 %

P. fusión: desompone $t > 190$ °C

Espectro de ir: ver tabla en pag. 26.

Espectro vis-uv (MeOH, $c = 4,4 \cdot 10^{-5}$ M):

λ_{\max} (nm)	ϵ
224	18300
291	8400

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 27.

Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ (pm 516,52).

5-amino-4-β-D-(tri-O-acetil)xilopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina, 8g.

A partir de 0,92 g (2,00 mmol) de nitrosocompuesto **7g**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 0,75 g (1,68 mmol) de **8g**.

Tiempo de reacción: 10 min.

Rendimiento: 84 %

P. fusión: 100 °C (d)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 26.

Espectro vis-uv (MeOH, c = 5,2·10⁻⁵ M):

λ_{\max} (nm)	ϵ
222	22300
302	12200

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 27.

Fórmula molecular: C₁₇H₂₄N₄O₈S (pm 444,46).



4.- Referencias bibliográficas.

- (1) D. J. Brown; "The Pyrimidines", pags. 313-315; Ed. A. Weissberger; Wiley-Interscience, New York, 1962.
- (2) D. J. Brown; "The Pyrimidines. Supplement I", pag. 235; Eds. A. Weissberger, E. C. Taylor; Wiley-Interscience, New York, 1970.
- (3) D. J. Brown; "The Pyrimidines. Supplement II", pag. 303; Eds. A. Weissberger, E. C. Taylor; Wiley-Interscience, New York, 1985.
- (4) M. Nogueras, R. López, Ma D. Gutiérrez, A. Sánchez; J. Therm. An., 34, 1335 (1988).
- (5) M. Nogueras, A. Sánchez, R. Asenjo, M. Melgarejo, M. Rodríguez, C. Rodríguez; An. Quim., 80C, 234 (1984).
- (6) R. Asenjo, M. Melgarejo, C. Rodríguez, M. Nogueras, A. Sánchez; An. Quim., 79C, 417 (1983).

C A P I T U L O I I I

Síntesis de 9-β-D-glicopiranosilpurinas.

SECRET

MEMORANDUM FOR THE DIRECTOR

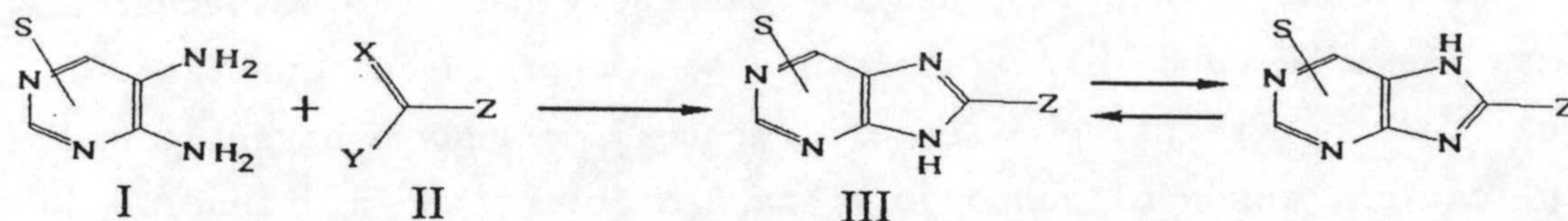
FROM: SAC, [illegible]

SUBJECT: [illegible]

1.- Introducción. Antecedentes y objetivos.

El método más usual de obtención de nucleósidos de tipo purínico a partir de un precursor derivado de pirimidina transcurre a través de una 5-amino-4-glicosilaminopirimidina y posterior cierre del anillo imidazólico por adición del fragmento de un átomo de carbono que constituirá el carbono C(8) de la purina resultante. Este esquema sintético ha sido bastante empleado desde que A. Todd y col. lo utilizaron por primera vez en los años cuarenta⁽¹⁻³⁾, como así lo revela cualquiera de las revisiones bibliográficas acerca de la síntesis de nucleósidos purínicos a que se recurra⁽⁴⁻⁶⁾, y consituye siempre un caso particular de la "síntesis de Traube", nombre con que se conoce el procedimiento de obtención de purinas a partir de 4,5-diaminopirimidinas por adición de un átomo de carbono que se unirá a los nitrógenos de los grupos 4-amino y 5-amino del derivado pirimidínico dando lugar al cierre del anillo imidazólico del esqueleto de purina.

Son muchos los reactivos que se han empleado en la síntesis de Traube de purinas para proporcionar el citado fragmento de un átomo de carbono, la condición necesaria es que en estos reactivos el átomo de carbono en cuestión posea un grado de oxidación igual o superior al de un carbono carboxílico. De forma genérica, estos reactivos pueden esquematizarse por la fórmula II (los nitrilos y ortoesteres o similares, que también han sido empleados en la síntesis de Traube de purinas, no se hallan explícitamente representados por esta estructura, aunque a partir de ella se pueden sobreentender), tal y como aparece en la figura siguiente:



S = Uno o varios sustituyentes en el anillo pirimidínico

X, Y = Heteroátomo de mayor electronegatividad que el carbono

Z = H, alquil, aril, ...diversas funciones

Dependiendo de que el grupo Z de la estructura II sea H o bien otro tipo de sustituyente, se obtendrán purinas cuyo átomo de carbono C(8) quedará sin sustituir, o bien, sustituido con el grupo Z, respectivamente.

Centraremos nuestra atención sobre el caso en que $Z = H$, es decir, en la obtención de purinas cuyo carbono C(8) no está sustituido, a partir de 4,5-diaminopirimidinas. En este caso, podemos considerar al reactivo II como un derivado del ácido fórmico.

Los derivados de ácido fórmico que se han empleado en este tipo de síntesis han sido muy variados, y han sido utilizados por sí solos o bien acompañados de otros agentes que ayudan a que la reacción se lleve a cabo (como es el caso bastante común del anhídrido acético). A continuación aparece una lista de ellos⁽⁵⁾:

- ácido fórmico
- anhídrido fórmico-acético
- ácido fórmico/formamida
- ácido ditionoformico (o su sal sódica)
- reactivo de Vilsmeier (POCl₃/DMF)
- ortoformiato de trietilo
- acetato de dietoximetilo
- 1,3,5-triazina.

En casi todos los casos (hay que hacer excepción en el empleo de 1,3,5-triazina), como indica J. H. Lister⁽⁴⁾, la ciclación en una sola etapa es difícil de conseguir (a menos que se utilicen drásticas condiciones de reacción), siendo lo más usual la obtención de la 4-amino-5-formilaminopirimidina (o similar) que en una segunda etapa se cicla hasta purina por calentamiento y en un medio básico habitualmente.

Las condiciones de reacción tan enérgicas que se necesitan para llevar a cabo la ciclación que nos ocupa, hacen que tan sólo dos de los reactivos anteriormente citados hayan tenido aplicación, desde el punto de vista sintético, en la obtención de 9-glicosilpurinas a partir de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas; estos son el acetato de dietoximetilo (obtenido a partir de ortoformiato de trietilo y anhídrido acético), y mayormente, el

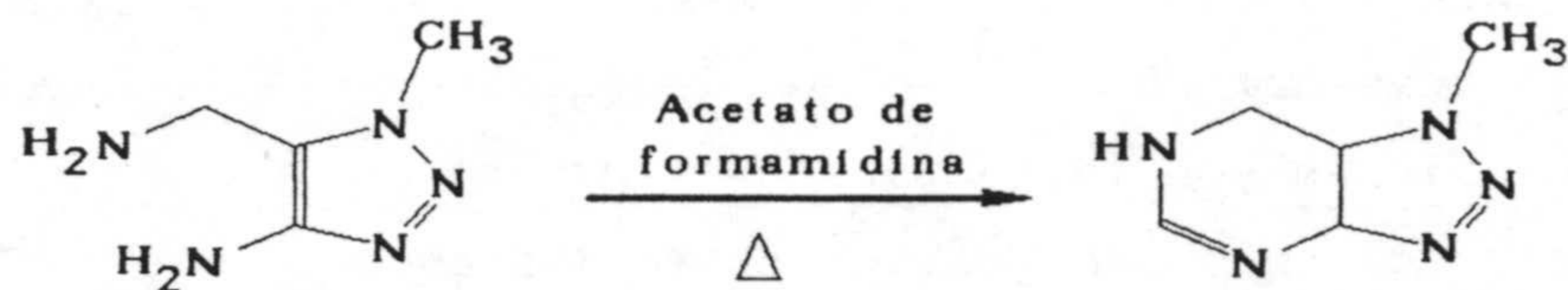
ácido ditiofórmico, extensamente utilizado por el grupo de A. Todd en décadas anteriores.

Sin embargo, aún con el empleo de acetato de dietoximetilo o de ácido ditiofórmico, las condiciones necesarias para producir estas ciclaciones son lo bastante enérgicas como para dar lugar a numerosas reacciones laterales, entre las que hay que contar muy especialmente la ruptura del enlace glicosídico que une el grupo 4-amino del derivado pirimidínico con el resto glicosídico, lo que impide alcanzar elevados rendimientos.

Dadas estas circunstancias, el esquema sintético de obtención de 9-glicosilpurinas a partir de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas ha ido quedando relegado a un segundo plano en las últimas décadas, en favor de otros esquemas de síntesis de nucleósidos purínicos. Tan sólo se ha seguido manteniendo en la síntesis de análogos nucleosídicos en los que el resto glicosídico ha sido sustituido por un resto hidroxio- o polihidroxialquílico⁽⁷⁻⁹⁾, de forma que, al no existir un auténtico enlace glicosídico, desaparecen los problemas derivados de su labilidad.

Por otro lado, nos llamó la atención el hecho de no encontrar en la bibliografía consultada ninguna referencia al empleo de formamidina como reactivo capaz de producir la ciclación de 4,5-diaminopirimidinas a purinas (más aún, J.H. Lister en su tratado sobre Purinas⁽⁴⁾ hace referencia expresa a que la formamidina, por su inestabilidad, no es un agente útil para llevar a cabo la síntesis de Traube de purinas). Sin embargo, el acetato de formamidina ($\text{HN}=\text{CH}-\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$) ha sido utilizado en la síntesis de otros heterociclos fusionados, sirviendo como fragmento de un átomo de carbono que cierra un heterociclo al unirse a dos grupos amino adyacentes, uno de los cuales deber ser primario y el otro puede ser primario o secundario. A continuación se exponen una serie de reacciones que ejemplifican la utilización del acetato de formamidina en la síntesis de diversos heterociclos nitrogenados fusionados con otros carbociclos y heterociclos.

1) Síntesis de pirimidinas fusionadas con 1,2,3-triazol:

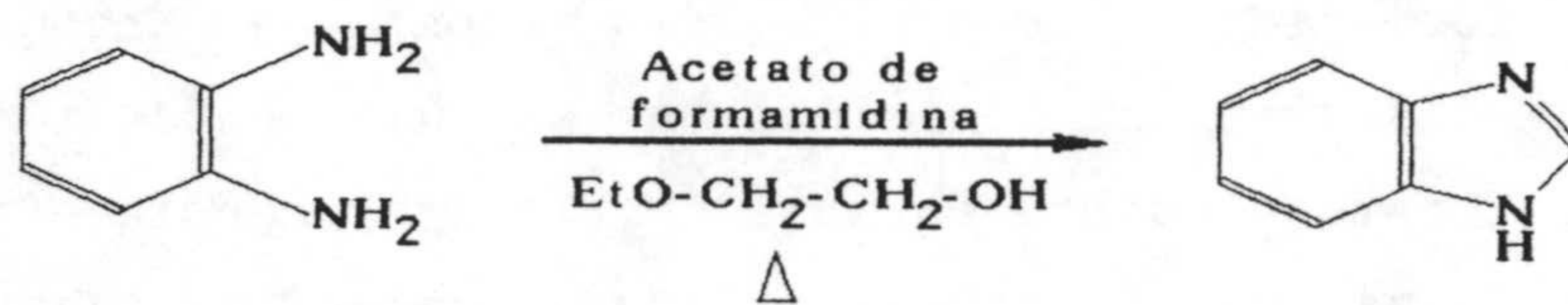


Referencia (10)

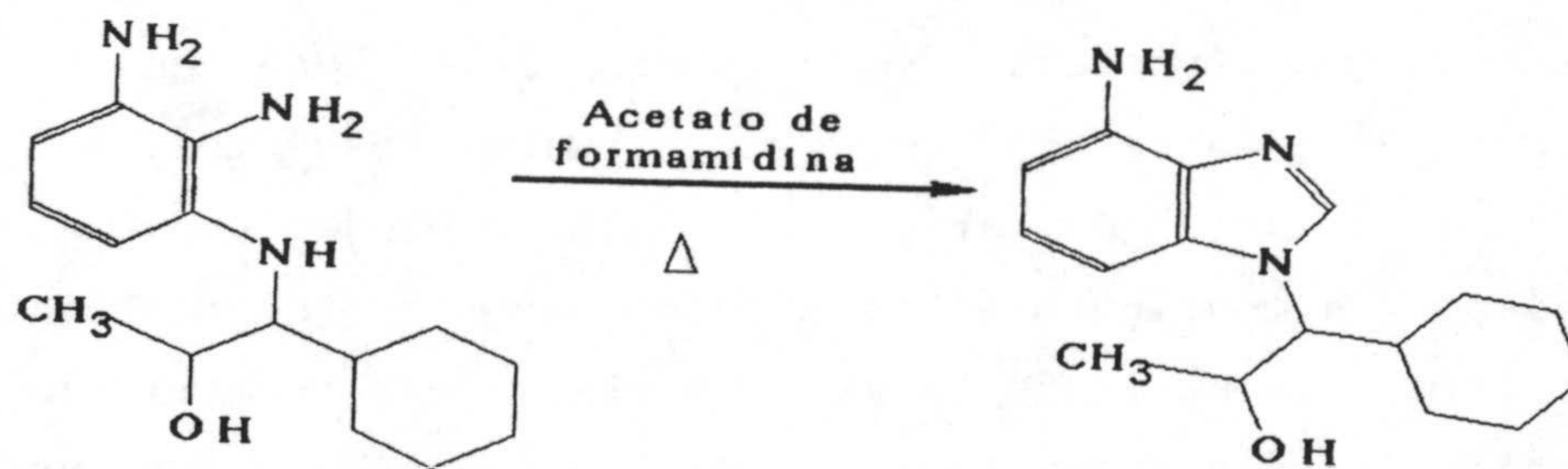


Referencia (11)

2) Síntesis de imidazoles fusionados con benceno:

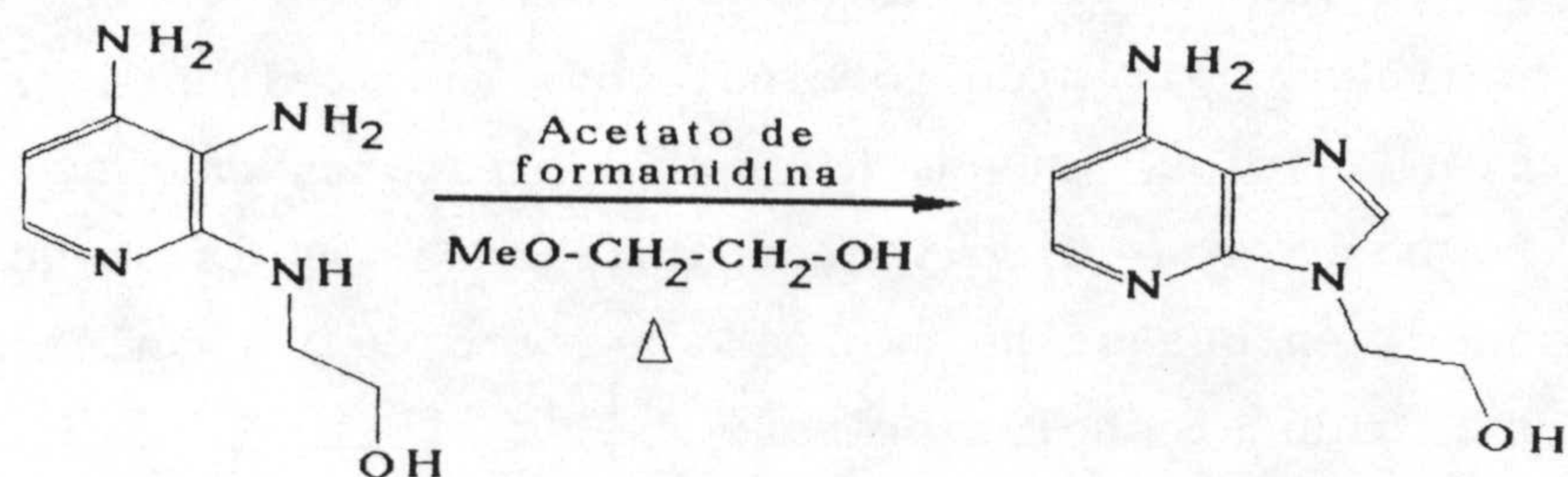


Referencia (12)

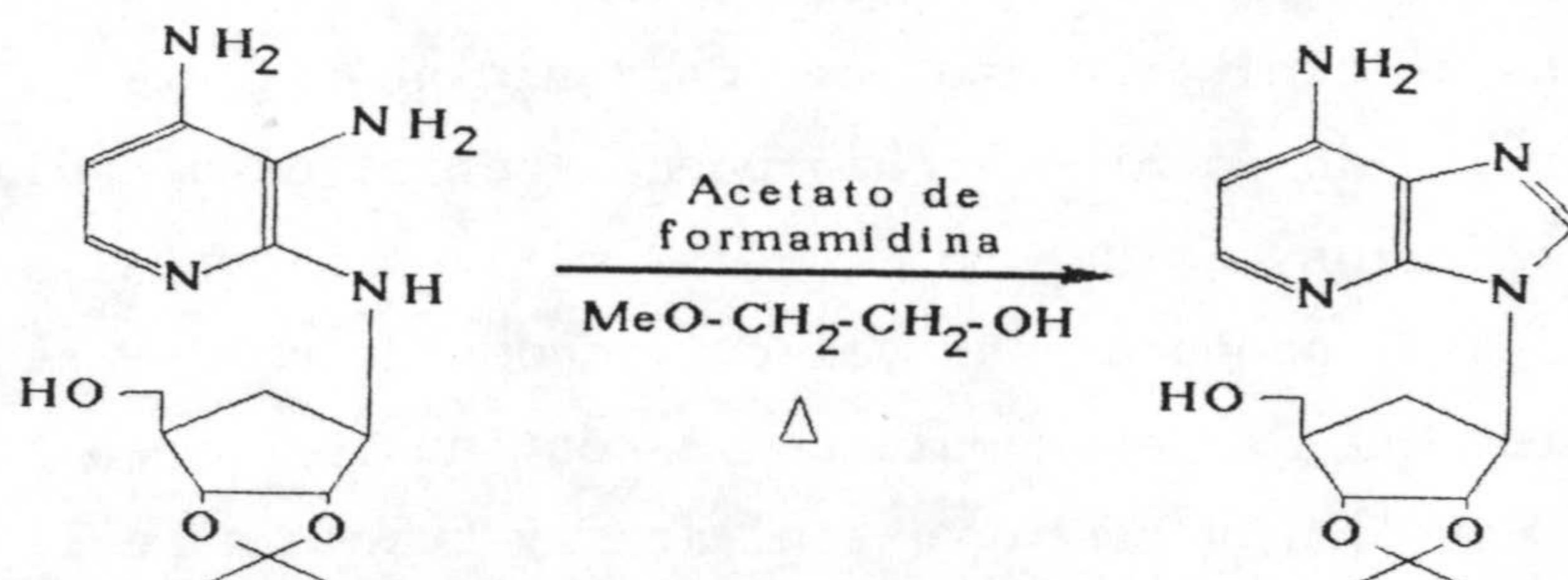


Referencia (13)

3) Síntesis de imidazoles fusionados con piridina:

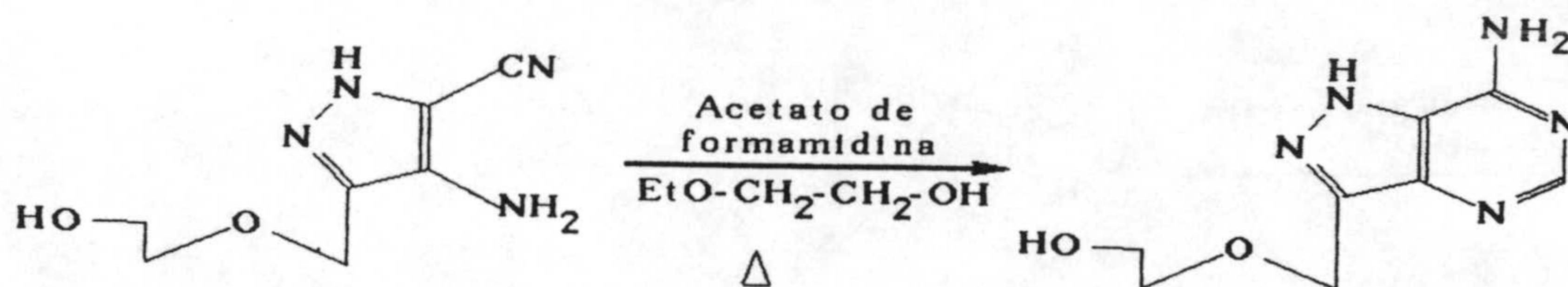


Referencia (14)



Referencia (15)

Existe una característica adicional del acetato de formamidina que puede constituir una gran ventaja en su empleo para dar lugar a reacciones de ciclación como las que nos ocupan, frente al empleo de otros derivados de ácido fórmico. La característica en cuestión es su selectividad, tal y como puede apreciarse en los ejemplos incluidos en los grupos 2) y 3) que se acaban de describir, y en el ejemplo que a continuación se esquematiza⁽¹⁶⁾:

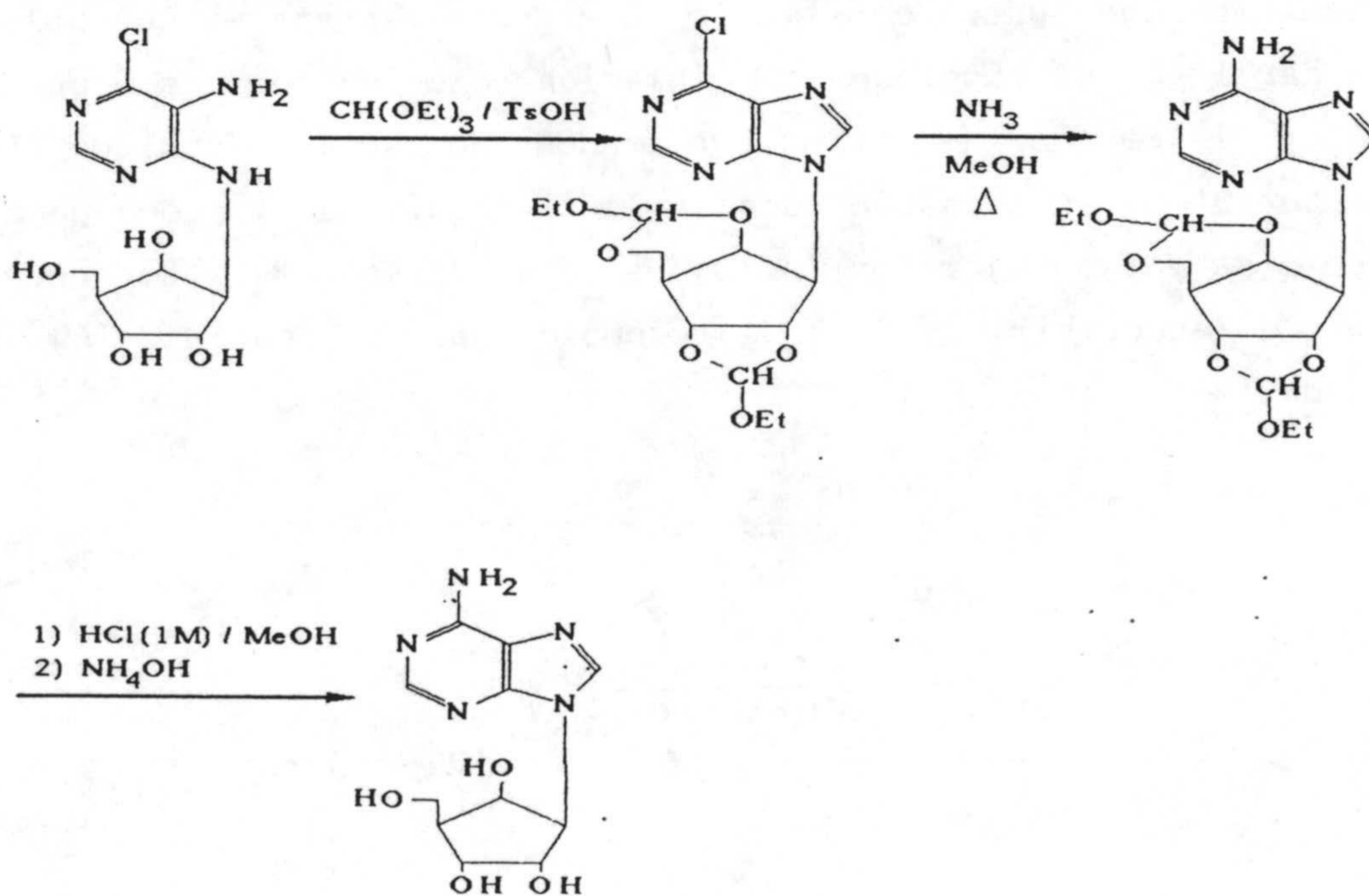


En los ejemplos mencionados anteriormente se observa cómo los grupos hidroxilo permanecen inalterados tras el tratamiento con acetato de formamidina, al contrario de lo que ocurre con el resto de derivados del ácido fórmico, que habitualmente producen la formilación de los grupos hidroxilo presentes en el medio de reacción. De hecho los disolventes utilizados en la mayoría de las reacciones en que se ha empleado acetato de formamidina como reactivo, han sido alcoholes primarios⁽¹⁷⁾.

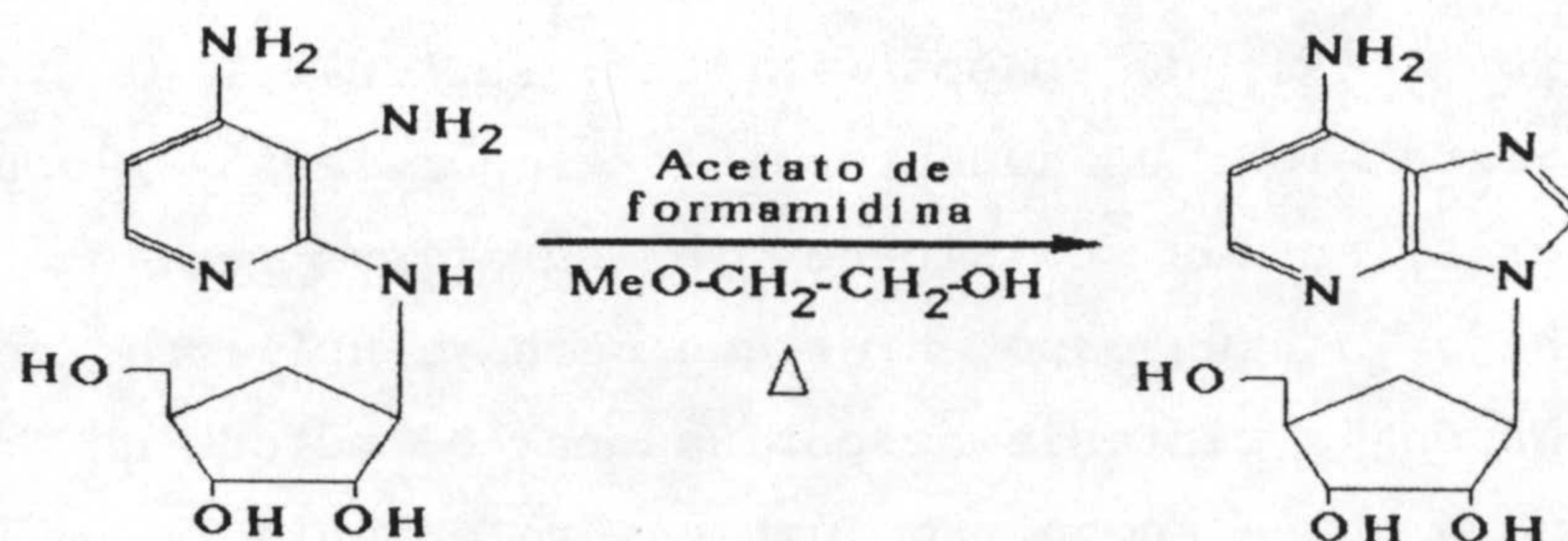
Así mismo, la selectividad del acetato de formamidina incluye a los grupos amino con los que reacciona, como ha podido comprobarse a través de los ejemplos anteriores.

Las ventajas del acetato de formamidina frente a otros derivados del ácido fórmico, como puede ser el ortoformiato de trietilo (uno de los más usados en los últimos tiempos), quedan bastante claras al comparar las selectividades de ambos reactivos en los ejemplos que se esquematizan a continuación, en los que partiendo de sustratos bastante similares y buscando realizar el mismo tipo de transformación, se consigue, en el caso del empleo de acetato de formamidina, una notable reducción del número de etapas necesarias, gracias a su elevada selectividad:

A) Ejemplo extraído de la referencia (9):



B) Ejemplo extraído de la referencia (15):



En estos ejemplos que se acaban de exponer, se observan las ventajas del acetato de formamidina sobre el ortoformiato de trietilo en dos puntos esenciales:

a) El acetato de formamidina "respeta" los grupos hidroxilo del resto de trihidroxiciclopentilo (ejemplo B), mientras que el ortoformiato de trietilo da lugar a la formación de los correspondientes ortoformiatos cíclicos (ejemplo A), necesitándose en este caso una etapa posterior de desprotección de los grupos hidroxilo para alcanzar el objetivo deseado.

b) El acetato de formamidina permite trabajar directamente sobre el triaminoderivado de piridina, produciendo la ciclación de forma selectiva entre los grupos 2-alquilamino y 3-amino, a la vez que se mantiene inalterado el grupo 4-amino. Sin embargo en el caso en que se emplea ortoformiato de trietilo (ejemplo A) el grupo 6-amino del resto pirimidínico que se desea obtener ha sido reemplazado por un grupo 6-cloro en previsión de las reacciones laterales de un grupo 6-amino con el ortoformiato de trietilo; esto obliga a una etapa posterior de sustitución del grupo 6-cloro por un grupo amino.

A la vista de lo expuesto a lo largo del presente capítulo, se podría esperar que el acetato de formamidina fuera un buen reactivo para llevar a cabo la síntesis de purinas empleando el esquema de la síntesis de Traube. Así mismo, el acetato de formamidina podría constituir un buen reactivo para la obtención de nucleósidos y análogos nucleosídicos de tipo purínico por

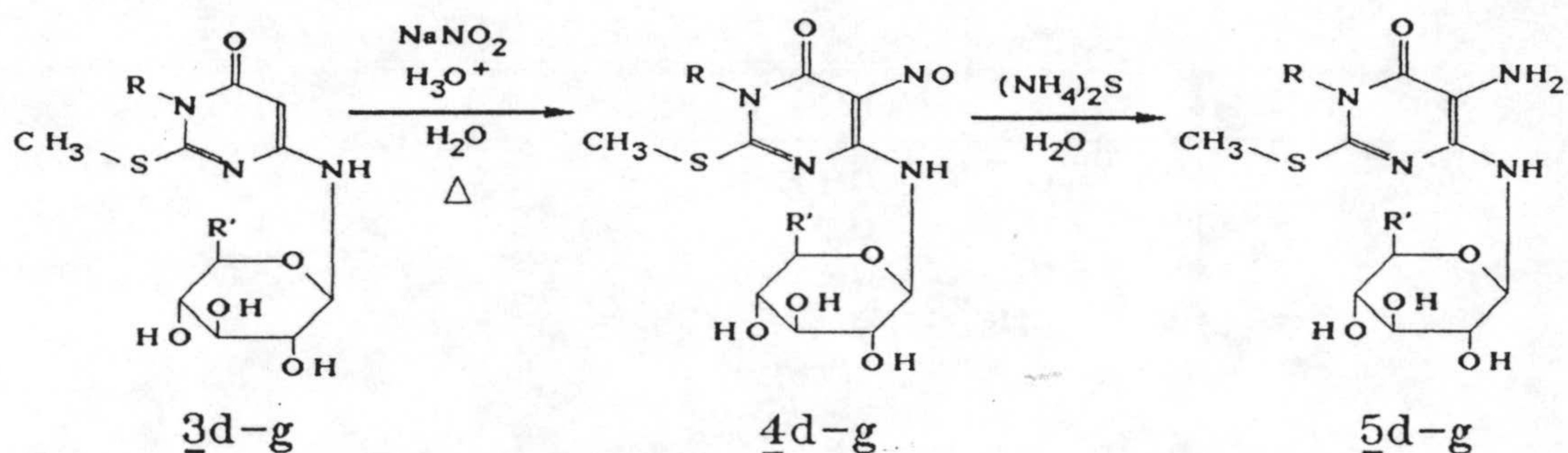
ciclación de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas, puesto que, al evitar las etapas de protección del sustrato y posterior desprotección del producto, se podría conseguir una disminución en el número total de pasos entre el sustrato y el producto final y, por extensión, un aumento de los rendimientos globales.

Sin embargo, en las revisiones bibliográficas realizadas, no hemos encontrado ningún caso en el que se haya utilizado acetato de formamidina en la síntesis de purinas por el método de Traube, así como tampoco hemos encontrado ninguna referencia al empleo de este reactivo para llevar a cabo una ciclación entre dos grupos amino adyacentes, alguno de los cuales posea un auténtico enlace glicosídico (y no un enlace a un grupo polihidroxialquílico como en ejemplos anteriores).

Por todo esto, nuestro interés se centró en intentar llevar a cabo la síntesis de 9-glicosilpurinas a partir de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas, empleando acetato de formamidina como reactivo.

2.- Reacciones de obtención de 9-β-D-glicopiranosil-2-metiltio-purinas a partir de 5-amino-4-β-D-glicopiranosilaminopirimidinas y acetato de formamidina.

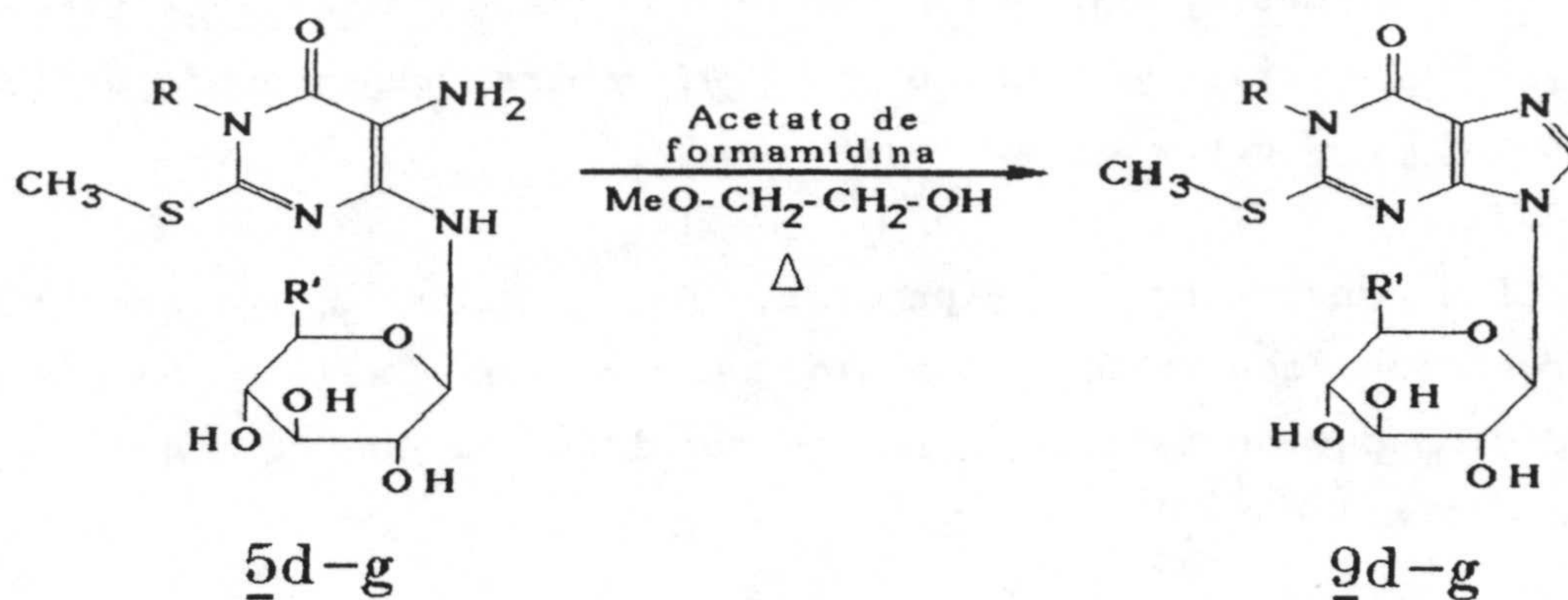
Los sustratos de partida, 5d-g, se obtuvieron por nitrosación con HNO₂ de los compuestos 3d-g y posterior reducción de los nitrosoderivados resultantes, 4d-g, con S(NH₄)₂ en medio acuoso (18, 19):



<u>3</u> , <u>4</u> , <u>5</u>	R	R'
d	H	CH ₂ OH
e	H	H
f	CH ₃	CH ₂ OH
g	CH ₃	H

A partir de estos sustratos, las condiciones de reacción elegidas para llevar a cabo las reacciones proyectadas fueron: el empleo de acetato de formamidina en ligero exceso (1,5 mol/mol de sustrato); el medio de reacción escogido fue 2-metoxietanol; y como temperatura de reacción se tomó la de reflujo del disolvente citado. Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno.

En las condiciones antes citadas, se mantuvieron las mezclas de reacción durante 2 horas y 30 minutos, concentrando posteriormente el crudo de reacción hasta mitad de su volumen inicial y dejándolo finalmente reposar en el frigorífico durante 12 horas. Así se obtuvieron en forma de precipitado cristalino los productos 9d-g, tal y como se indica en este esquema:



<u>5</u> , <u>9</u>	R	R'
d	H	CH ₂ OH
e	H	H
f	CH ₃	CH ₂ OH
g	CH ₃	H

Los rendimientos obtenidos en estas reacciones aparecen en la tabla siguiente, y están calculados a partir del sólido cristalino aislado por filtración del crudo de reacción tras haberse dejado reposar en el frigorífico.

Reacción	Rendimiento (%)
<u>5d</u> -----> <u>9d</u>	59
<u>5e</u> -----> <u>9e</u>	60
<u>5f</u> -----> <u>9f</u>	61
<u>5g</u> -----> <u>9g</u>	58

La estructura de los compuestos 9d-g se determinó empleando los métodos espectroscópicos habituales.

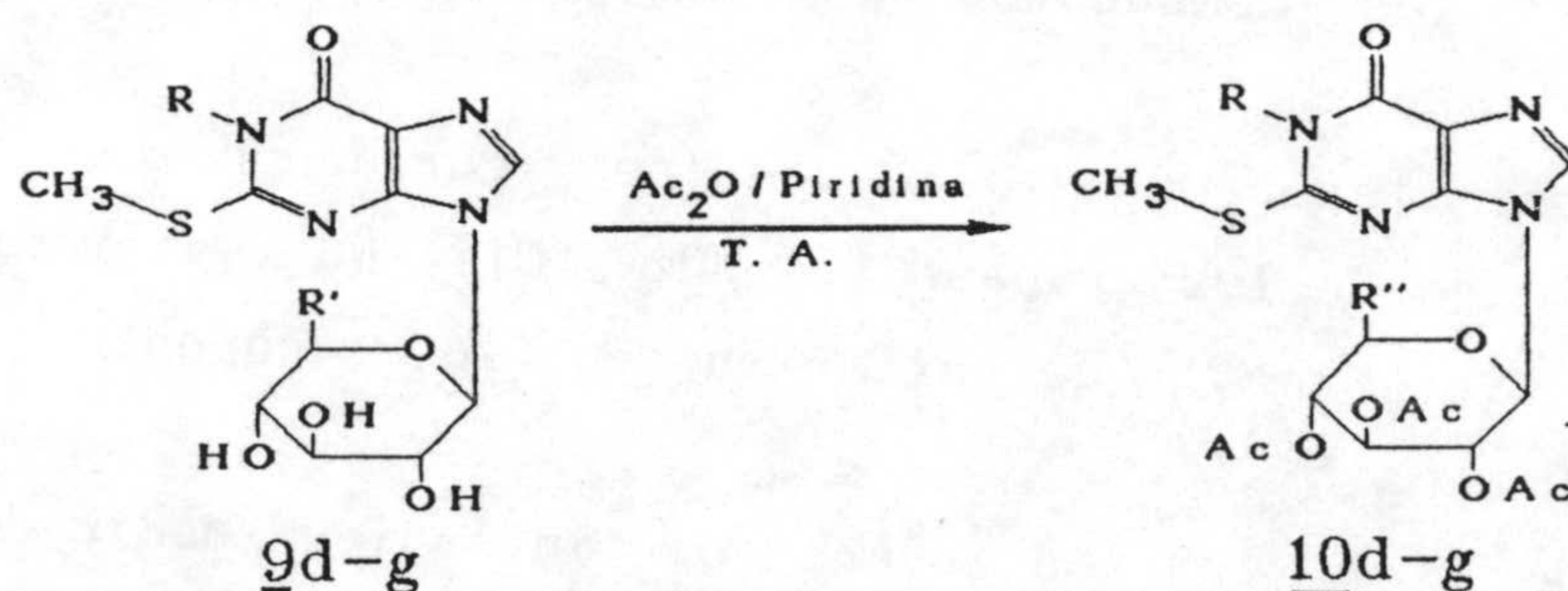
Así, comparando sus espectros de ¹H-rmn con los de sus

precursores, los diaminoderivados **5d-g**, encontramos que en la transformación llevada a cabo han desaparecido las señales características de los grupos 5-amino (singlete ancho cambiante por deuterio, en la zona próxima a 5 ppm)⁽¹⁸⁾, mientras que ha aparecido una nueva señal a 8,1-8,2 ppm atribuibles al hidrógeno C(8)-H de la estructura purínica (véase tabla de asignaciones de las señales de ¹H-rmn en pag 63). Estos datos espectroscópicos confirman el cierre del anillo imidazólico que se perseguía.

Por otra parte, se mantienen las señales de los sustituyentes del anillo pirimidínico (S²-CH₃, N(1)-H y N(1)-CH₃). Este es un dato interesante porque, aunque anteriormente se ha descrito la sustitución de grupos tiol y metiltio, unidos a la posición C(6) de un anillo pirimidínico, por grupos amino al tratar con acetato de formamida⁽¹²⁾ (véase esquema siguiente), en nuestro caso la ciclación se produce manteniéndose inalterado el grupo C(2)-SCH₃.

Así mismo, se mantienen las señales del resto glicosídico, entre las que destaca el doblete característico del protón anomérico cuya constante de acoplamiento, J_{1'-2'} = 9,2 Hz en los cuatro casos, es indicativa de la estructura de β-piranósido para los compuestos **9d-g**.

Adicional información estructural del resto glicosídico se obtiene por acetilación de los compuestos **9d-g**. La per-O-acetilación de estos compuestos se llevó a cabo por tratamiento con anhídrido acético/piridina a temperatura ambiente.



<u>9, 10</u>	R	R'	R''
d	H	CH ₂ OH	CH ₂ OAc
e	H	H	H
f	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ OAc
g	CH ₃	H	H

La incorporación de cuatro grupos acetato (perfectamente observable en los espectros de ^1H -rmn por las señales que aparecen en la zona muy próxima a 2,0 ppm) en los compuestos 10d y 10f, y de tres grupos acetato en los compuestos 10e y 10g, es indicativa de la presencia de otros tantos grupos hidroxilo en los correspondientes compuestos de la serie 9, y, por tanto, confirmación de que en éstos ha permanecido inalterada la estructura de glucósido y xilósido, tal y como se pretendía. Además, la resonancia del grupo metilo de uno de los acetatos a más baja frecuencia (1,8 ppm) que los demás (2,0 ppm), es indicativa de que se ha llevado a cabo una ciclación que une el nitrógeno N^4 con el carbono C(5) del anillo pirimidínico.

En los espectros de ^{13}C -rmn de los compuestos 9d-g (véase tabla en página 64) muestran la presencia de un carbono terciario que resuena a elevada frecuencia (entre 138,27 y 138,80 ppm para los cuatro casos), y que es asignable al carbono C(8) del resto pirimidínico, junto con las señales características de los cuatro carbonos cuaternarios de anillo de pirimidina, los carbonos del resto glicosídico y los carbonos primarios de los sustituyentes del anillo pirimidínico del sustrato de partida. Todas estas características confirman la estructura de 9-glicopiranosilpurina de estos compuestos.

Los espectros de ir de los compuestos 9d-g y 10d-g también confirman la estructura propuesta para ellos (véanse tablas en pags. 61 y 65). Comparándolos con los espectros de ir de sus precursores, los compuestos 5d-g, son de destacar las siguientes características:

- desaparición de las señales correspondientes a las tensiones de los grupos C(5)- NH_2 y C(4)- NH -, así como las de sus flexiones, que existían en los espectros de los compuestos 5⁽¹⁸⁾.
- aparición de una señal de intensidad media-débil a un número de ondas de 3100-3120 cm^{-1} , correspondiente a la tensión C(8)-H.
- un desplazamiento considerable de la tensión correspondiente al grupo carbonilo del anillo pirimidínico, que en

las purinas **9d-g** aparece en la zona 1685-1700 cm^{-1} , mientras que en sus precursores, las 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas **5d-g** aparece en la zona 1645-1625 cm^{-1} .

Los espectros de absorción vis-uv (véanse tablas en páginas 62 y 66), son característicos de la estructura de 2-metiltio-6-oxo-purina asignada a los compuestos **9d-g** y **10d-g**. En ellos se observan dos bandas atribuidas a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, cuyos máximos se sitúan en los alrededores de 260 nm la primera, y 280 nm la segunda. La influencia de los sustituyentes en N(1) (H o CH_3) y en N(9) (restos glicosídicos) son de menor intensidad, dada la presencia de dos grupos que marcan fuertemente las transiciones como son los grupos 6-oxo y 2-metiltio⁽²⁰⁾. En las zonas de menor longitud de onda de los espectros se observan los aumentos de absorción correspondientes a bandas cuyo máximo se sitúa a longitudes de onda inferiores o muy próximas a 200 nm, y que el instrumental utilizado no nos permite determinar.

Los espectros de masas de los compuestos **9d-g** aportan gran información acerca de la estructura de la parte heterocíclica de estas moléculas. Al ser el resto glicosídico bastante lábil bajo las condiciones de impacto electrónico, los iones moleculares no son de gran abundancia (véase tabla más adelante); sin embargo, los aglicones son bastante estables en estas condiciones, de forma que los inones-radicales correspondientes a la parte heterocíclica más un hidrógeno alcanzan intensidades muy elevadas, constituyendo el pico base en los espectros de dos de los cuatro compuestos.

Las fragmentaciones de los aglicones constituyen la base fundamental de las fragmentaciones observadas en estos espectros de masas y son totalmente confirmatorios de la estructura purínica de dichos aglicones. La distribución de los principales picos de estos espectros de masas coincide bastante bien con las de los espectros de la hipoxantina⁽²¹⁾ (en el caso de los compuestos **9d** y **9f**) y la 1-metilhipoxantina (para los compuestos **9e** y **9g**), más el pico correspondiente al aglicón, de lo que se desprende que a partir del ion-radical correspondiente al aglicón la ruta principal de fragmentación parece transcurrir por pérdida

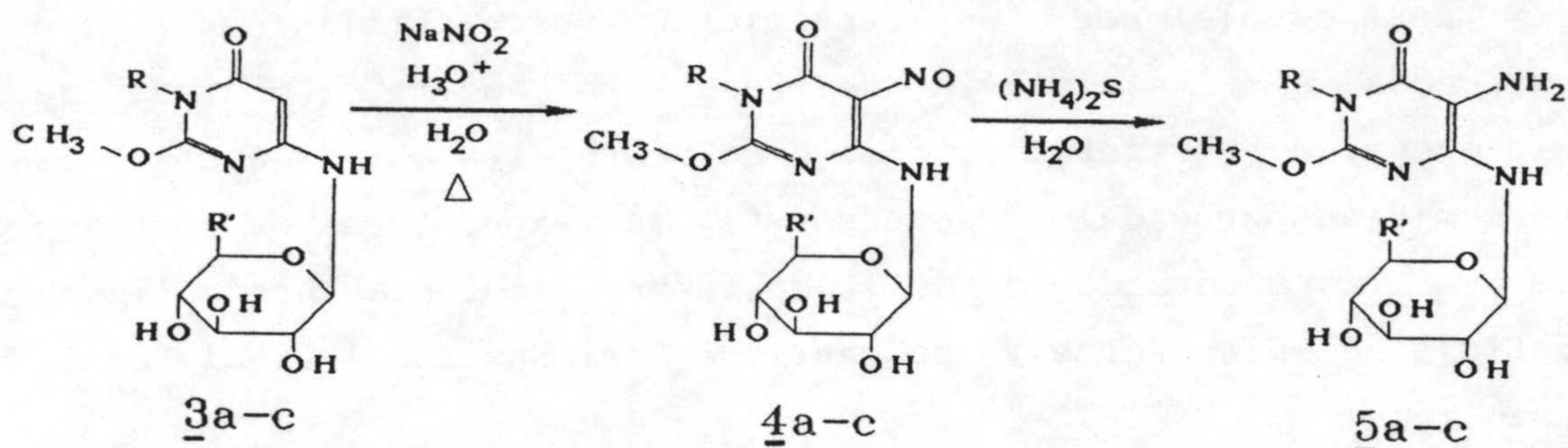
del radical $\text{CH}_3\text{S}\cdot$ o bien de tioformaldehido ($\text{S}=\text{CH}_2$)⁽²²⁾ para dar lugar a una estructura de hipoxantina o 1-metilhipoxantina que sufre posteriores escisiones perdiendo $\text{NC}\cdot$ o HCN , seguida de descarbonilación. En el caso de los compuestos **9f** y **9g** parecen tener importancia las fragmentaciones que originan pérdidas de CH_3CN a partir de la estructura de 1-metilhipoxantina, seguidas de pérdidas de CO .

A continuación aparece una tabla con las intensidades relativas de los principales picos observados en los espectros de masas de los compuestos **9d-g**.

Ion	m/z (% intensidad rel.)			
	9d	9e	9f	9g
M^+	344 (1)	314 (2)	358 (15)	328 (12)
BH^+	182 (100)	182 (79)	196 (100)	196 (87)
$[\text{BH} - \text{SCH}_2]^+$	136 (18)	136 (18)	150 (20)	150 (23)
$[\text{BH} - \text{SCH}_3]^+$	135 (41)	135 (48)	149 (42)	149 (69)
$[\text{BH} - \text{SCH}_2 - \text{HCN}]^+$	109 (36)	109 (36)	123 (2)	123 (2)
$[\text{BH} - \text{SCH}_2 - \text{CH}_3\text{CN}]^+$	-----	-----	109 (16)	109 (14)
$[\text{BH} - \text{SCH}_2 - \text{HCN} - \text{CO}]^+$	81 (11)	81 (31)	95 (4)	95 (7)

3.- Reacciones de obtención de 9-β-D-(per-O-acetil)glicopiranosil-2-metoxipurinas a partir de 5-amino-4-β-D-(per-O-acetil)-glicopiranosilamino-2-metoxipirimidinas y acetato de formamidina.

Los compuestos 5a-c (véase esquema siguiente) pueden obtenerse utilizando el mismo procedimiento que el empleado para el resto de los compuestos de esta serie, 5d-g^(18, 19).

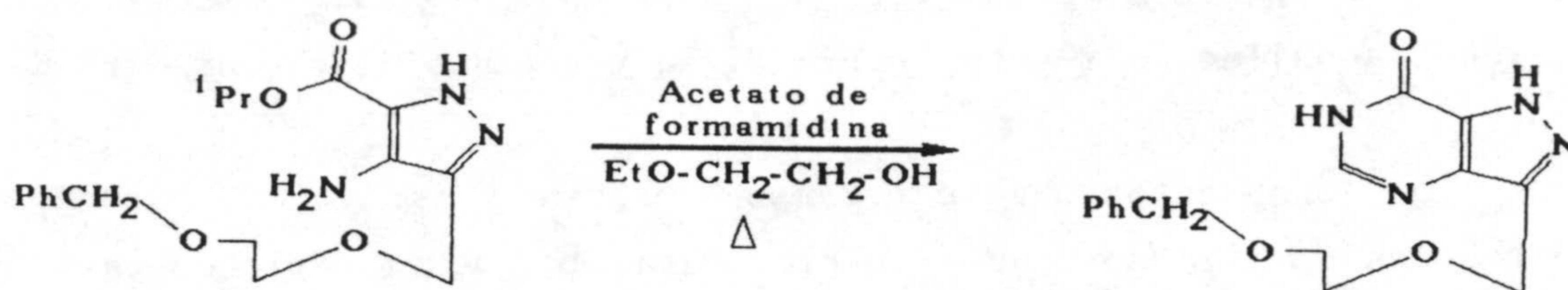


<u>3</u> , <u>4</u> , <u>5</u>	R	R'
a	H	CH ₂ OH
b	CH ₃	CH ₂ OH
c	CH ₃	H

Sin embargo, la mayor inestabilidad de los compuestos 5a-c hace que los rendimientos en su obtención a través de este método sean sensiblemente inferiores a los obtenidos para el resto de los componentes de esta serie, 5d-g.

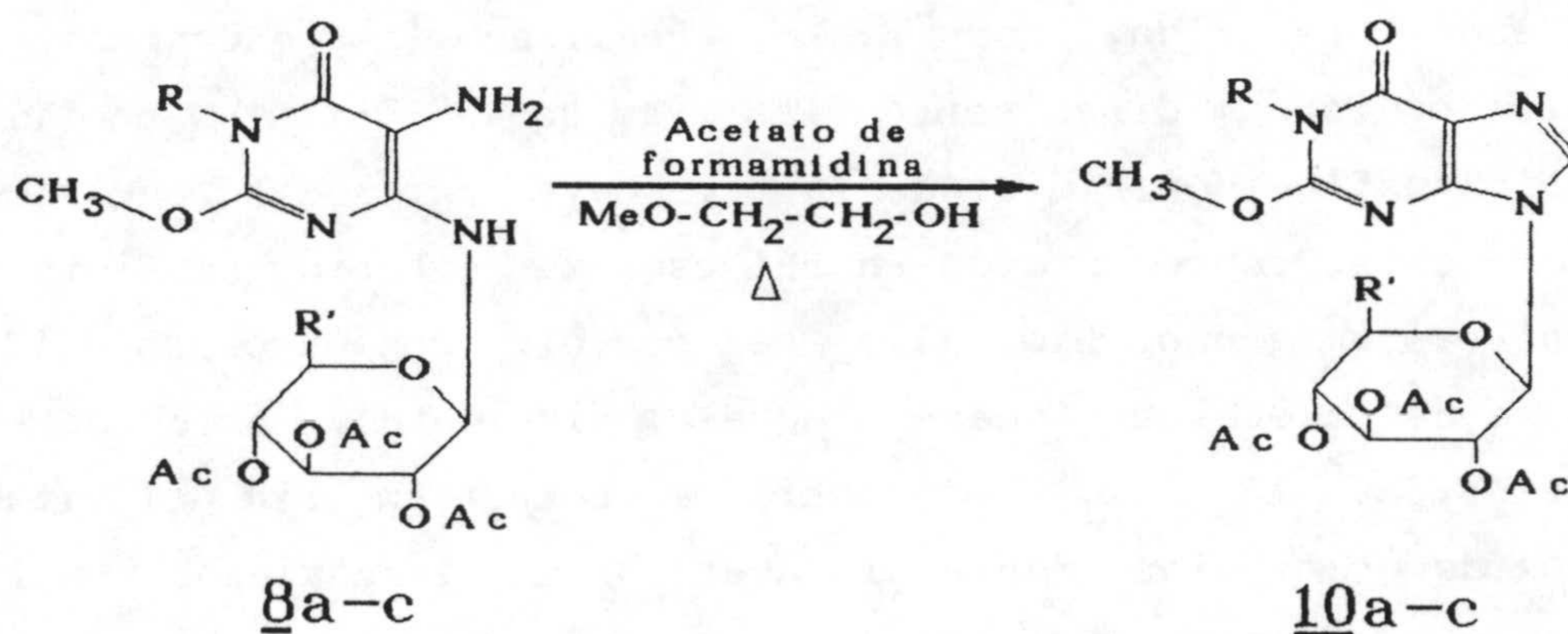
Hemos preferido, por tanto, realizar las reacciones con acetato de formamidina sobre las 5-amino-4-β-D-(per-O-acetil)-glicopiranosilaminopirimidinas 8a-c, cuya única diferencia con los compuestos representados en el esquema anterior consiste en presentar los grupos hidroxilo del resto glicosídico protegidos en forma de acetatos (véase esquema siguiente). Esto nos ha permitido, a la vez, comprobar el comportamiento del citado sistema de protección frente al acetato de formamidina en las condiciones de reacción empleadas, puesto que este reactivo⁽¹⁶⁾, y las formamidas en general⁽²³⁻²⁶⁾ son capaces de formar amidas a partir de ésteres en condiciones de reacción similares a las empleadas en la síntesis de los compuestos 9d-g, como puede verse

en el siguiente ejemplo, extraído de la referencia (16):



Las condiciones de reacción fueron similares a las empleadas en la síntesis de 9d-g, es decir: atmósfera de nitrógeno, 2-metoxietanol como disolvente; 1,5 mol de acetato de formamidina por cada mol de sustrato; la temperatura de reacción se va incrementando desde temperatura ambiente hasta ligero reflujo del disolvente y se mantiene así hasta el final de la reacción.

El avance de las reacciones se sigue cómodamente por ccf, dándose por finalizadas cuando no se detecta la presencia de sustrato en la disolución reaccionante. Una vez finalizada la reacción, los derivados purínicos deseados se aislaron en forma cristalina por filtración del sólido resultante tras adicionar agua al crudo de reacción y dejarlo reposar en el frigorífico (caso de 10b y 10c), o bien por cromatografía en columna seguida de cristalización de etanol y recogida por filtración del sólido aparecido (caso de 10a).



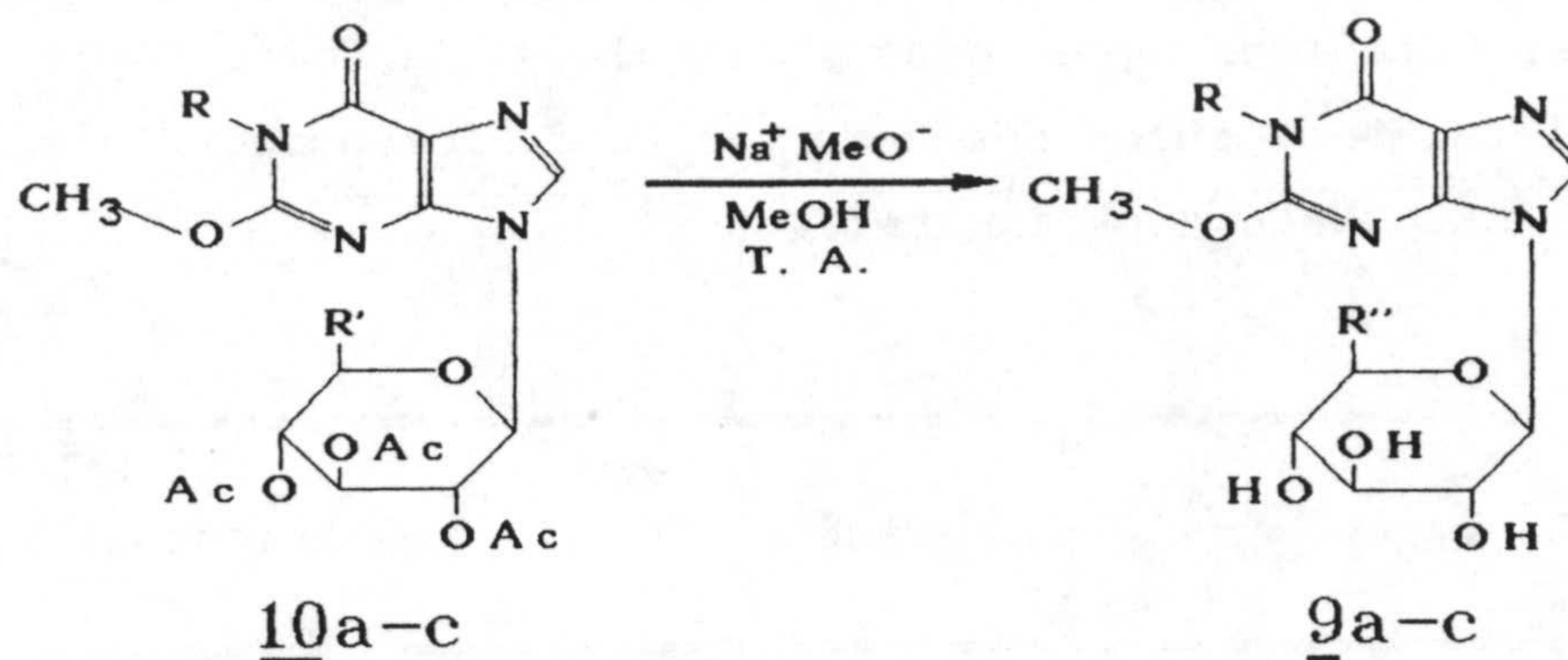
<u>8</u> , <u>10</u>	R	R'
a	H	CH ₂ OAc
b	CH ₃	CH ₂ OAc
c	CH ₃	H

En la tabla siguiente aparecen los tiempos de reacción y rendimientos obtenidos, que están calculados a partir de los sólidos cristalinos obtenidos como se ha indicado en el párrafo anterior (véase parte experimental).

Reacción	Tiempo	Rendimiento (%)
<u>8a</u> -----> <u>10a</u>	1h.	57
<u>8b</u> -----> <u>10b</u>	3h.	45
<u>8c</u> -----> <u>10c</u>	1h.	60

En los espectros de ^1H -rmn de los compuestos 10a-c se puede observar una señal singlete de intensidad correspondiente a un hidrógeno situada a 7,8 ppm, en los espectros realizados en CDCl_3 , o a 7,1-7,2 ppm en los espectros realizados en DMSO-d_6 , debida al hidrógeno C(8)-H; así mismo puede comprobarse la ausencia de la señal debida a los hidrógenos cambiables por deuterio correspondientes al grupo C(5)- NH_2 y del doblete característico del hidrógeno del grupo C(4)-NH-, también cambiable por deuterio. El desplazamiento de la señal del grupo metilo de uno de los acetatos del resto glicosídico hacia frecuencia más baja, es también indicativo de que efectivamente se ha producido un ciclación que enlaza el nitrógeno del grupo C(4)-N-Glicosil con el carbono C(5) del resto pirimidínico.

Por otra parte, tras llevar a cabo la desacetilación de los compuestos 10a-c empleando cantidad molar de Na^+MeO^- en metanol (véase parte experimental), se obtuvieron los compuestos 9a-c, en cuyos espectros de ^1H -rmn es de destacar el doblete característico del hidrógeno anomérico del resto glicosídico, cuya constante de acoplamiento, $J_{1'-2'} = 8,9$ Hz en todos los casos, es indicativa de la configuración β -piranósica para los compuestos 9a-c (y por tanto para sus precursores 10a-c).



<u>10, 9</u>	R	R'	R''
a	H	CH ₂ OAc	CH ₂ OH
b	CH ₃	CH ₂ OAc	CH ₂ OH
c	CH ₃	H	H

Las señales características de los sustituyentes unidos al resto pirimidínico se mantienen en los espectros de ¹H-rmn de los compuestos 10a-c y 9a-c.

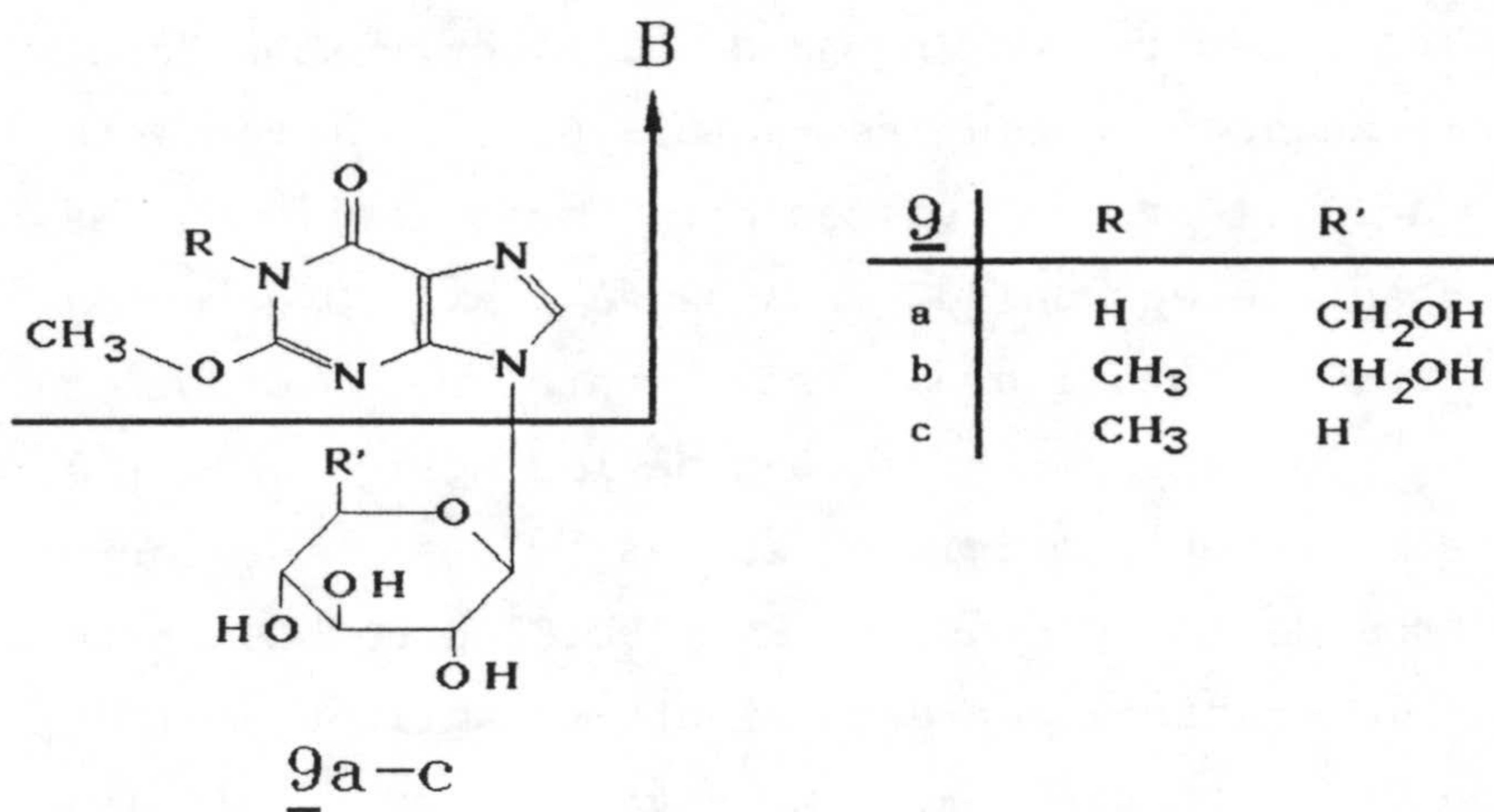
Los espectros de ¹³C-rmn de los compuestos 9a-c presentan las mismas características que las ya comentadas para los espectros de los compuestos 9d-g, confirmando la estructura propuesta para los productos de esta serie.

De la misma forma, los espectros de absorción en la zona vis-uv de los compuestos 10a-c y 9a-c son característicos de estructuras derivadas de 2-metoxi-6-oxopurina⁽²⁰⁾. En este caso, las dos bandas correspondientes a transiciones de tipo π→π* características de las estructuras purínicas, que se observan bien resueltas en los espectros de los compuestos 9d-g y 10d-g, aparecen ahora solapadas de tal forma que una de ellas se aprecia sólo como una inflexión en el costado de la otra (véanse tablas en páginas 62 y 66). En la zona de menores longitudes de onda del espectro se observa, al igual que ocurría en el caso de 9d-g y 10d-g, un fuerte aumento de la absorbancia debido a una banda de tipo π→π* cuyo máximo cae a longitudes inferiores del rango de medida del instrumental utilizado.

Los espectros de ir de los compuestos 9a-c y 10a-c muestran unas características similares a las de los compuestos 9d-g y 10d-g, ya comentadas anteriormente.

En cuanto a los espectros de masas de los compuestos 9a-c, de nuevo son confirmadores de la estructura purínica propuesta para ellos. Al ser el resto glicosídico muy lábil en las condiciones de impacto electrónico, la zona de $m/z > 70$ de estos espectros de masas está constituida básicamente por los picos correspondientes a los iones radicales de los aglicones y los fragmentos que posteriormente originan sus escisiones, de forma que en los espectros de los glucósidos 9a y 9b el pico base está constituido por el ion-radical correspondiente al aglicón y en el caso del xilósido 9c este pico alcanza una intensidad relativa del 65 %.

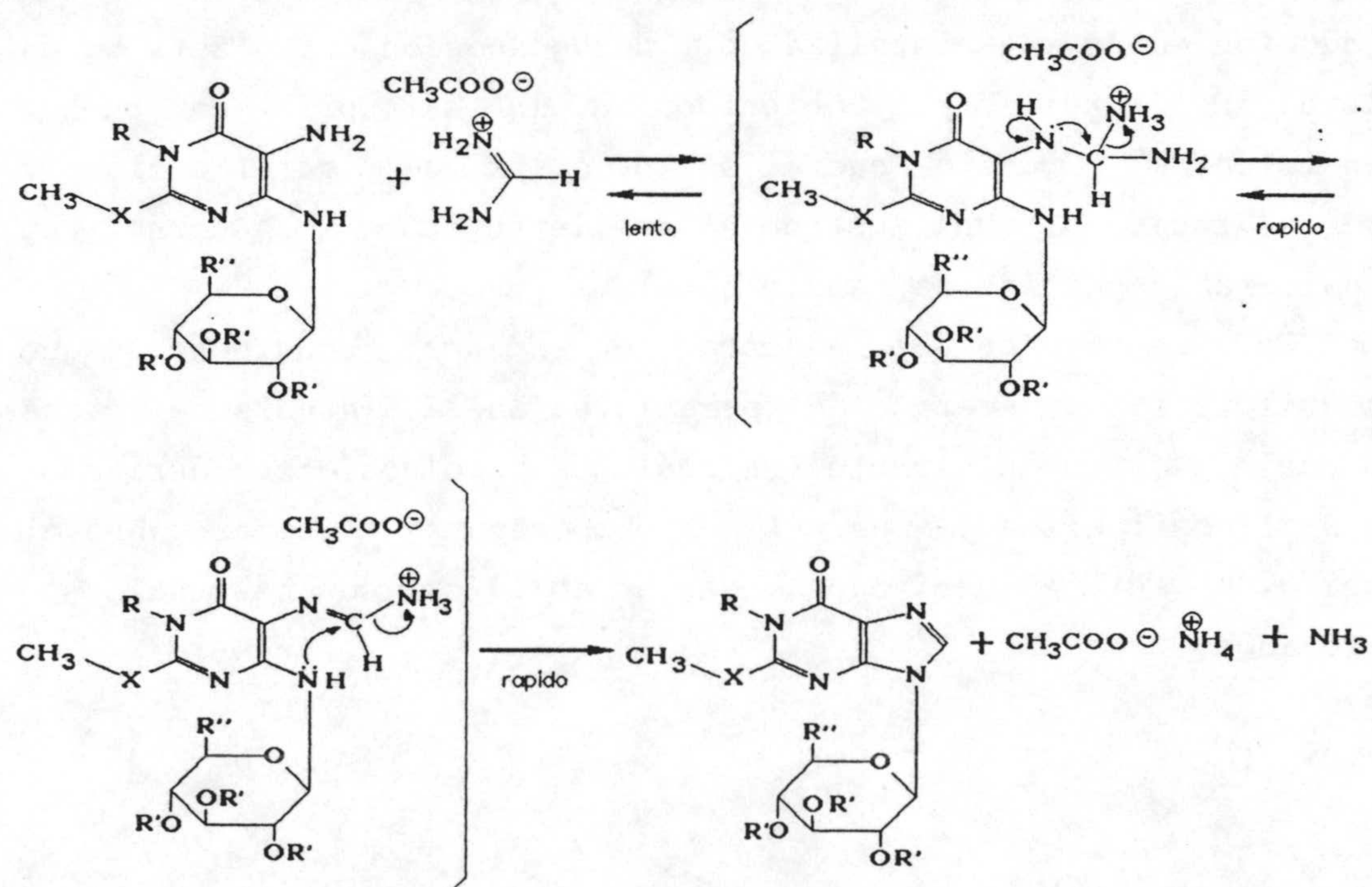
A continuación se ofrece una tabla con la asignación de los principales picos observados en los espectros de masas de los compuestos 9a-c.



Ion	m/z (% intensidad rel.)		
	<u>9a</u>	<u>9b</u>	<u>9c</u>
M ⁺	328 (-)	342 (<1)	312 (1)
BH ⁺	166 (100)	180 (100)	180 (65)
[BH - ·CH ₂] ⁺	152 (9)	166 (1)	166 (6)
[BH - OCH ₂] ⁺	136 (1)	150 (6)	150 (19)
[BH - HNCO] ⁺	123 (36)	-----	-----
[BH - OCH ₂ - HCN] ⁺	109 (9)	123 (31)	123 (37)
[BH - OCH ₂ - CH ₃ CN] ⁺	-----	109 (6)	109 (9)
[BH - HNCO - CO] ⁺	95 (8)	-----	-----
[BH - OCH ₂ - HCN - CO] ⁺	81 (3)	95 (9)	95 (15)
[BH - OCH ₂ - CH ₃ CN - CO] ⁺	-----	81 (2)	81 (6)

4.- Discusión de los resultados.

El empleo de acetato de formamidina nos ha permitido la obtención de 9-glicosilpurinas a partir de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas en una sola etapa. Haciendo un seguimiento intensivo de estas reacciones por ccf (especialmente en los casos en que se parte de un sustrato con el resto glicosídico per-O-acetilado, en los que se consigue mayor resolución), no se detecta la presencia de ningún intermedio de reacción estable. Es decir, suponiendo, como es lógico, que la reacción se inicie por ataque del grupo 5-amino del resto pirimidínico (el más nucleófilo de los dos grupos amino presentes) sobre el carbono de la amidina protonada, los intermedios que presumiblemente deben formarse, representados por V y VI en el esquema siguiente, evolucionarían rápidamente para dar lugar a la purina final, sin llegar a acumularse en cantidades suficientes como para poder ser apreciada su existencia por ccf.



R = H, CH₃

R' = H, Ac

R'' = H, CH₂OH, CH₂OAc

El comportamiento que acabamos de describir contrasta con el que habitualmente siguen las reacciones de obtención de purinas por el método de Traube cuando se emplean como reactivos otros derivados de ácido fórmico. En esos casos, la norma general es la formación de un derivado de 5-formilaminopirimidina bastante estable, cuya ciclación a purina requiere condiciones de reacción más enérgicas que las empleadas para la formación del formilaminoderivado, por lo cual, este compuesto, intermedio entre la 4-5-diaminopirimidina de partida y la purina final, suele ser aislable, y por supuesto, fácilmente detectable.

La utilización de acetato de formamidina en la obtención de 9-glicosilpurinas ha partir de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas ha demostrado ser efectiva tanto sobre sustratos con los grupos hidroxilo del resto glicosídico libres, como sobre aquellos cuyos restos glicosídicos están per-O-acetilados. Los rendimientos obtenidos en ambas situaciones son similares, y oscilan alrededor del 60 % , unos rendimientos que, si bien no son especialmente llamativos, hay que tener en cuenta que están calculados sobre productos puros ya cristalizados y homogéneos en ccf. Este hecho eleva los rendimientos obtenidos a la categoría de "buenos rendimientos", puesto que los procesos de purificación y cristalización de una sustancia conllevan, por lo general, una considerable pérdida de rendimiento.

Por las razones que se acaban de exponer, consideramos que la utilización de acetato de formamidina en la síntesis de Traube de purinas, y especialmente de análogos nucleosídicos derivados de 9-glicosilpurinas, puede tener importantes ventajas sobre el empleo de otros derivados de ácido fórmico habitualmente empleados.

Bandas de absorción en IR de los compuestos **9** (sólido, pastilla de KBr).
Número de ondas en cm^{-1} .

COMPUESTO	δCH_2								
	$\nu \text{O-H}$	$\nu \text{C(8)-H}$	$\nu \text{C-H}$ alifat.	$\nu \text{C=O}$ anillo	$\nu \text{C=N}$	$\nu \text{C=C}$	δCH_2 asimet.	δCH_2 simet.	$\nu \text{C-O}$
9a	3500- -3000 f a	3110, m	2950, d 2920, d 2870, d	1705, f	1590, f	1530, m	1425, m	1370, m	1110, f 1090, f 1070, f 1050, f
9b	3650- -3000 f a	3120, d	2960, d 2950, d 2880, d	1695, f	1565, f	1530, f	1410, m	1375, m 1350, m	1130- -1000 m a
9c	3600- -3000 f a	3120, m	2970, d 2925, d 2905, d 2870, d	1695, f	1560, f	1525, f	1410, m	1370, m 1350, f	1095, f 1080, m 1060, f 1045, f 1020, m
9d	3600- -3000 f a	3100, m	2950, d 2930, d 2915, d 2870, d	1700, f	1560, f	1515, m	1420, m	1360, m	1110, m 1085, f 1060, m 1045, f
9e	3500- -3000 f a	3120, d	2920, d 2890, d 2870, d 2820, d	1685, f	1555, f	1520, m	1410, m	1365, m	1090, f 1060, f 1050, f 1035, m
9f	3600- -3000 f a	3100, d	2980, d 2930, d 2910, d 2880, d	1685, f	1570, m 1535, f	1500, f	1415, f	1370, f	1115- -1000 f a
9g	3600- -3000 f a	3100, d	2920, d 2890, d 2870, d 2810, d	1700, f	1575, f 1535, f	1495, f	1410, f	1370, f	1120, f 1090, f 1060, f 1015, m

f = fuerte; m = media; d = débil; a = ancha

Espectros de vis-uv de los compuestos de la serie 9 (H₂O, pH = 7)

COMPUESTO	λ_{\max} en nm (ϵ)	
<u>9a</u>	246 (10300)	253* (9200)
<u>9b</u>	247 (12100)	255* (10600)
<u>9c</u>	247 (10800)	255* (9400)
<u>9d</u>	262 (13900)	278* (10800)
<u>9e</u>	262 (15200)	277* (12100)
<u>9f</u>	262 (12800)	279* (10700)
<u>9g</u>	262 (11900)	280 (10000)

* = hombro

Señales de ^1H -rnm de los compuestos **9**
(patrón interno TMS).

	Disolvente	δ (ppm), multiplicidad, J(Hz), intensidad							
		* N(1)-H	N(1)-CH ₃	O-CH ₃	S-CH ₃	C(8)-H	Fracción glicosídica		
							C(1')-H	-OH	Resto
9a	DMSO-d ₆	No se aprecia	-----	4,0 s 3H	-----	8,1 s 1H	5,3 d J = 8,9 1H	2,8-6,6 / 4H	2,8-4,2 / m / 6H
9b	DMSO-d ₆	-----	3,4 s 3H	4,0 s 3H	-----	8,15 s 1H	5,4 d J = 8,9 1H	2,8-6,0 / 4H	2,8-4,2 / m / 6H
9c	DMSO-d ₆	-----	3,4 s 3H	4,1 s 3H	-----	8,15 s 1H	5,3 d J = 8,9 1H	4,8-5,9 / 2H 3,6-4,3 / sa / 1H	3,0-4,5 / m / 5H
9d	DMSO-d ₆	12,5 sa 1H	-----	-----	2,6 s 3H	8,1 s 1H	5,3 d J = 9,2 1H	4,6 / sa / 1H 4,8-5,6 / 3H	3,0-4,2 / m / 6H
9e	DMSO-d ₆	12,0 sa 1H	-----	-----	2,6 s 3H	8,1 s 1H	5,3 d J = 9,2 1H	3,0-4,4 / sa / 1H 5,0-5,6 / 2H	3,0-4,0 / m / 5H
9f	DMSO-d ₆	-----	3,5 s 3H	-----	2,6 s 3H	8,2 s 1H	5,3 d J = 9,2 1H	4,6 / sa / 1H 5,0-5,6 / 3H	3,1-4,4 / m / 6H
9g	DMSO-d ₆	-----	3,5 s 3H	-----	2,6 s 3H	8,2 s 3H	5,3 d J = 9,2 1H	3,0-4,4 / sa / 1H 5,0-5,6 / 2H	2,4-4,2 / m / 5H

s = simplete; sa = simplete ancho; d = doblete; m = multiplete;
* = cambia por deuterio al tratar con D₂O

Datos de ^{13}C -rmn de los compuestos **9**
(DMSO-d6, patrón interno TMS).

COMPUESTO	δ (ppm), sustitución del carbono ^(#)								
	Esqueleto de purina			Fracción glicosídica			N(1)-CH ₃	O-CH ₃	S-CH ₃
	C(8)	C(5)	Resto	C(1')	(*) CH ₂	Resto			
9a	137,67 t	119,22 q	157,02 q / 155,85 q 148,84 q	82,76 t	60,89 s	79,98 t / 77,06 t 71,46 t / 69,69 t	-----	54,91 p	-----
9b	137,87 t	118,28 q	156,30 q / 154,98 q 146,85 q	82,70 t	60,85 s	79,98 t / 77,03 t 71,40 t / 69,65 t	27,69 p	55,70 p	-----
9c	137,86 t	118,33 q	156,26 q / 154,98 q 146,83 q	83,39 t	68,33 s	77,21 t / 71,02 t 69,12 t	27,66 p	55,93 p	-----
9d	138,27 t	120,75 q	157,22 q / 156,78 q 148,59 q	83,18 t	60,83 s	79,94 t / 76,98 t 71,23 t / 69,67 t	-----	-----	13,02 p
9e	138,27 t	120,78 q	157,31 q / 156,78 q 148,58 q	83,84 t	68,32 s	77,16 t / 70,96 t 69,15 t	-----	-----	12,99 p
9f	138,80 t	119,68 q	158,76 q / 156,30 q 146,96 q	83,29 t	60,81 s	79,93 t / 76,98 t 71,13 t / 69,67 t	29,81 p	-----	14,93 p
9g	138,78 t	119,67 q	158,88 q / 156,30 q 146,96 q /	83,88 t	68,31 s	77,15 t / 70,91 t 69,16 t	29,82 p	-----	14,90 p

(#): primario (p), secundario (s), terciario (t) o cuaternario(q), según información de experiencia DEPT
(*): este grupo CH₂ se corresponde con C(5') para los xilósidos, o con C(6') para los glucósidos.

Bandas de absorción en IR de los compuestos 10 (sólido, pastilla de KBr).
Número de ondas en cm^{-1} .

COMPUESTO	δCH_2										
	$\nu \text{N-H}$	$\nu \text{C(8)-H}$	$\nu \text{C-H}$ alifat.	$\nu \text{C=O}$ acetato	$\nu \text{C=O}$ anillo	$\nu \text{C=N}$	$\nu \text{C=C}$	δCH_3 asimet.	δCH_3 simet.	$\nu \text{C-O-C}$ asimet.	$\nu \text{C-O-C}$ simet.
<u>10a</u>	3440, da	3120, d	2980, d 2950, d 2880, d	1750, f	1700, f	1565, f	1530, m	1430, ma	1375, f	1230, fa	1090, f 1065, f 1035, f
<u>10b</u>	-----	3110, d	2970, d 2960, d 2940, d 2900, d	1760, f	1700, f	1570, f	1525, f	1440, m 1410, f	1375, f 1350, f	1230, fa	1095, f 1065, f 1050, f 1040, f
<u>10c</u>	-----	3125, d	2950, d 2920, d	1755, f	1705, f	1560, f	1520, f	1420, m 1410, f	1370, f 1345, f	1240, f 1220, f	1090, f 1060, f 1040, f
<u>10d</u>	3440, da	3120, d	2960, d 2920, d	1750, f	1700, f	1540, f	1510, m	1455, m 1425, m	1365, f 1310, m	1225, fa	1090, f 1065, f 1040, f
<u>10e</u>	3260, f 3220, m 3200, m	3105, d	2980, d 2950, d 2925, d 2880, d	1740, f	1700, f	1535, f	1510, m	1455, m 1410, m	1370, f 1360, f 1315, m	1250, f 1230, f	1090, f 1065, f 1035, f
<u>10f</u>	-----	3100, d	2970, d 2930, d 2890, d	1760, f	1695, f	1570, m 1535, f	1500, f	1425, m 1405, m	1370, f 1320, m	1300, fa	1090, f 1065, f 1035, f
<u>10g</u>	-----	3080, d	2980, d 2940, d	1760, f	1695, f	1560, m 1530, f	1495, f	1410, m	1370, f 1325, m	1240, f 1210, f	1085, f 1065, f 1030, f

f = fuerte; m = media; d = débil; a = ancha

Espectros de vis-uv de los compuestos de la serie 10 (MeOH).

COMPUESTO	λ_{max} en nm (ϵ)	
<u>10a</u>	246 (11300)	258* (8500)
<u>10b</u>	246 (11200)	253* (9300)
<u>10c</u>	246 (9900)	260* (6800)
<u>10d</u>	259 (13600)	276 (10900)
<u>10e</u>	259 (12600)	276 (10100)
<u>10f</u>	260 (11700)	283 (10100)
<u>10g</u>	260 (11400)	283 (10100)

* = hombro

Señales de ^1H -rmn de los compuestos **10**
(patrón interno TMS).

	Disolvente	δ (ppm), multiplicidad, J(Hz), intensidad						
		* N(1)-H	N(1)-CH ₃	O-CH ₃	S-CH ₃	C(8)-H	Fracción glicosídica	
							Acetatos	Resto
10a	CDCl ₃	11,7 sa 1H	----- 3H	4,0 s 3H	----- 3H	7,8 s 1H	2,0 / 3s / 9H 1,8 / s / 3H	3,8-4,5 / m / 3H 5,0-5,8 / m / 4H
	DMSO-d ₆	12,3 sa 1H	----- 3H	4,0 s 3H	----- 3H	8,2 s 1H	2,0 / 3s / 9H 1,8 / s / 3H	3,9-4,7 / m / 3H 5,0-6,3 / m / 4H
10b	CDCl ₃	----- 3H	3,45 s 3H	4,1 s 3H	----- 3H	7,75 s 1H	2,0 / 2s / 9H 1,8 / s / 3H	3,7-4,7 / m / 3H 5,0-6,0 / m / 4H
	DMSO-d ₆	----- 3H	3,4 s 3H	4,1 s 3H	----- 3H	8,25 s 1H	2,0-2,1 / 3s / 9H 1,8 / s / 3H	4,0-4,7 / m / 3H 5,1-6,3 / m / 4H
10c	CDCl ₃	----- 3H	3,4 s 3H	4,05 s 3H	----- 3H	7,8 s 1H	2,0 / 2s / 6H 1,75 / s / 3H	3,5 / m / 1H 4,3 / m / 1H 4,9-6,0 / m / 4H
	DMSO-d ₆	----- 3H	3,4 s 3H	4,1 s 3H	----- 3H	8,1 s 1H	2,0 / 2s / 6H	3,8 / m / 1H 4,1 / m / 1H 5,0-6,0 / m / 4H
10d	CDCl ₃	12,2 sa 1H	----- 3H	----- 3H	2,65 s 3H	7,85 s 1H	2,0 / 2s / 9H 1,8 / s / 3H	3,5-4,4 / m / 3H 5,0-6,0 / m / 4H
	DMSO-d ₆	12,6 sa 1H	----- 3H	----- 3H	2,6 s 3H	8,2 s 1H	2,0 / 3s / 9H 1,8 / s / 3H	4,0-4,6 / m / 3H 5,0-6,3 / m / 4H
10e	DMSO-d ₆	12,4 sa 1H	----- 3H	----- 3H	2,6 s 3H	8,2 s 1H	2,0 / 2s / 6H 1,75 / s / 3H	3,9 / m / 2H 4,8-6,1 / m / 4H
10f	CDCl ₃	----- 3H	3,6 s 3H	----- 3H	2,7 s 3H	7,85 s 1H	2,1 / s / 6H 2,0 / s / 3H 1,8 / s / 3H	3,9-4,4 / m / 3H 5,1-6,0 / m / 4H
	DMSO-d ₆	----- 3H	3,5 s 3H	----- 3H	2,7 s 3H	8,3 s 1H	2,0 / 2s / 9H 1,8 / s / 3H	3,8-4,5 / m / 3H 4,9-6,2 / m / 4H
10g	CDCl ₃	----- 3H	3,6 s 3H	----- 3H	2,65 s 3H	7,8 s 1H	2,0 / 2s / 6H 1,8 / s / 3H	3,6 / m / 1H 4,3 / m / 1H 4,9-5,9 / 4H / m

s = simplete; sa = simplete ancho ; 2s = dos simpletes parcialmente resueltos;
3s = tres simpletes parcialmente resueltos; m = multiplete;
* = cambia por deuterio al tratar con D₂O

5.- Parte experimental.

1) Procedimiento general de obtención de 9-β-D-glicopiranosil-2-metiltio-6-oxopurinas (compuestos 9d-g).

Se suspende el correspondiente diamino derivado de partida (compuestos 5d-g) en 2-metoxietanol (5 ml/mmol de sustrato) bajo atmósfera de nitrógeno seco; a continuación se añade el acetato de formamidina sólido (1,5 mol/mol de sustrato), y la mezcla resultante se refluje durante dos horas y media. Transcurrido este tiempo, se concentra el crudo de reacción hasta mitad de su volumen inicial y se deja reposar en el frigorífico durante 12 horas. Durante el tiempo de reposo aparece un precipitado cristalino correspondiente al derivado purínico deseado (compuestos 9d-g), que se recoge por filtración, se lava con EtOH y se deja secar en desecador a vacío. Estos productos, así obtenidos recrystalizan de EtOH/H₂O.

1,6-dihidro-9-β-D-glicopiranosil-2-metiltio-6-oxopurina, 9d.

A partir de 2,98 g (8,47 mmol) de diamino derivado 5d, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 1,81 g (5,00 mmol) de 9d.

Rendimiento: 59 %

P. fusión: 244-46 °C (d)

$[\alpha]_D^{18} = +5,2^\circ$ (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 61.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 62.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 63.

Espectro de ¹³C-rmn: ver tabla en pag. 64.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 52.

Análisis elemental: C₁₂H₁₆N₄O₆S (pm 344,35)

	% C	% H	% N
Calculado para <u>9d</u> ·H ₂ O	39,77	5,01	15,46
Encontrado	39,71	4,88	15,46

1,6-dihidro-2-metiltio-6-oxo-9-β-D-xilopiranosilpurina, 9e.

A partir de 1,69 g (5,55 mmol) de diaminoderivado 5e, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 1,04 g (3,31 mmol) de 9e.

Rendimiento: 60 %

P. fusión: 260 °C (d)

$[\alpha]_D^{18} = -8,5^\circ$ (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 61.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 62.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 63.

Espectro de ^{13}C -rmn: ver tabla en pag. 64.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 52.

Análisis elemental: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (pm 314,32)

	% C	% H	% N
Calculado	42,03	4,49	17,83
Encontrado	42,11	5,54	18,35

1,6-dihidro-9-β-D-glucopiranosil-1-metil-2-metiltio-6-oxopurina, 9f.

A partir de 2,92 g (7,60 mmol) de diaminoderivado 5f, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 1,76 g (4,61 mmol) de 9f.

Rendimiento: 61 %

P. fusión: 152-54 °C (d)

$[\alpha]_D^{18} = +3,4^\circ$ (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 61.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 62.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 63.

Espectro de ^{13}C -rmn: ver tabla en pag. 64.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 52.

Análisis elemental: C₁₃H₁₈N₄O₆S (pm 358,37)

	% C	% H	% N
Calculado para 9f · 1/2EtOH	44,09	5,55	14,69
Encontrado	43,87	5,67	14,62

1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-9-β-D-xilopiranosil-purina, 9g.

A partir de 1,66 g (4,94 mmol) de diaminoderivado **5g**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 1,00 g (2,89 mmol) de **9g**.

Rendimiento: 58 %

P. fusión: 225 °C

[α]_D¹⁸ = 0,0° (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 61.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 62.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 63.

Espectro de ¹³C-rmn: ver tabla en pag. 64.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 52.

Análisis elemental: C₁₂H₁₆N₄O₅S (pm 328,35)

	% C	% H	% N
Calculado para 9g · 2H ₂ O	39,55	5,53	15,38
Encontrado	39,47	5,43	15,23

2) Procedimiento general de acetilación de las 9-β-D-glicopiranosilpurinas 9d-g (obtención de los compuestos 10d-g).

Se suspende la correspondiente 9-β-D-glicopiranosil-2-metiltio-6-oxopurina en una combinación de anhídrido acético (5 ml/mmol de sustrato) y piridina (5 ml/mmol de sustrato), y la mezcla así obtenida se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución resultante se vierte sobre hielo picado y se deja reposar durante 12 horas, aislándose a partir de aquí (véase cada caso en concreto) la correspondiente 9-β-D-(per-O-acetil)glicopiranosil-2-metiltio-6-oxopurina (compuestos 10d-g).

1,6-dihidro-9-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosil-2-metiltio-6-oxopurina, 10d.

A partir de 0,70 g de 9d se opera como indica el procedimiento general. La disolución acuosa resultante se extrae con CHCl₃; se recoge la fase orgánica, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente en el rotavapor. El residuo siruposo que queda se coevapora varias veces con etanol hasta dejar una espuma sólida que se cristaliza de etanol. De esta forma se obtiene un precipitado cristalino que se recoge por filtración, se lava con etanol y se deja secar en desecador a vacío, quedando 0,73 g (1,38 mmol) de 10d.

Rendimiento: 71 %

P. fusión: 144-45 °C

$[\alpha]_D^{18} = -14,1^\circ$ (CHCl₃, c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 65.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 66.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 67.

Análisis elemental: C₂₀H₂₄N₄O₁₀S (pm 512,51)

	% C	% H	% N
Calculado para <u>10d</u> ·H ₂ O	45,28	4,94	10,56
Encontrado	45,50	4,55	10,33

1,6-dihidro-2-metiltio-6-oxo-9-β-D-(tri-O-acetil)xilopiranosilpurina, 10e.

A partir de 0,50 g (1,59 mmol) de **9e** se opera como indica el procedimiento general. La disolución acuosa resultante se extrae con CHCl₃; se recoge la fase orgánica, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo siruposo que queda se coevapora varias veces con etanol hasta dejar una espuma sólida que se cristaliza de etanol. El precipitado cristalino resultante se recoge por filtración, se lava con etanol y se deja secar en desecador a vacío, quedando 0,46 g (1,04 mmol) de **10e**.

Rendimiento: 66 %

P. fusión: 289 °C (d)

$[\alpha]_D^{18} = +2,0^\circ$ (CHCl₃, c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 65.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 66.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 67.

Análisis elemental: C₁₇H₂₀N₄O₈S (pm 440,43)

	% C	% H	% N
Calculado	46,36	4,58	12,72
Encontrado	46,49	4,61	12,72

1,6-dihidro-9-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosil-1-metil-2-metiltio-6-oxopirimidina, 10f.

A partir de 0,50 g (1,31 mmol) de **9f** se opera como indica el procedimiento general. Se recoge por filtración el sólido aparecido, se lava con agua fría, y se deja secar en desecador a vacío, quedando 0,38 g (0,72 mmol) de **10f**.

Rendimiento: 56 %

P. fusión: 214 °C (d)

$[\alpha]_D^{18} = -19,8^\circ$ (CHCl₃, c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 65.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 66.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 67.

Análisis elemental: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ (pm 526,52)

	% C	% H	% N
Calculado	47,90	4,98	10,64
Encontrado	47,90	4,94	10,81

1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-9- β -D-(tri-O-acetil)-xilopiranosilpurina, 10g.

A partir de 0,83 g (2,39 mmol) de **9g**, se opera como indica el procedimiento general. La disolución acuosa resultante se extrae con CHCl_3 ; se recoge la fase orgánica, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo siruposo que queda, se coevapora varias veces con etanol hasta obtener una espuma sólida que se crisaliza de etanol-éter etílico, quedando 0,47 g (1,03 mmol) de **10g**.

Rendimiento: 43 %

P. fusión: 187 °C (d)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23,2^\circ$ (CHCl_3 , c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 65.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 66.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 67.

Análisis elemental: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ (pm 454,45)

	% C	% H	% N
Calculado	47,57	4,88	12,33
Encontrado	46,48	4,77	12,07

3) Procedimiento general de obtención de 9-β-D-(per-O-acetil)-glucopiranosil-2-metoxi-6-oxopurinas (compuestos 10a-c).

Se suspende el correspondiente diaminoderivado de partida (compuestos **8a-c**) en 2-metoxietanol (4 ml/mmol de sustrato) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añade acetato de formamidina (1,5 mol/mol de sustrato) y la mezcla resultante se pone a calentar con agitación continua hasta conseguir ligera ebullición del disolvente. Estas condiciones se mantienen hasta el final de la reacción (tiempo para el cual no se detecta por ccf la presencia de sustrato en el crudo de reacción; silicagel, eluyente CH₂Cl₂-MeOH 9:1). Una vez finalizada la reacción, se añade sobre el crudo obtenido un volumen de agua doble al de 2-metoxietanol empleado, y la disolución que resulta se deja reposar en el frigorífico (0 - 5 °C). El sólido cristalino del correspondiente compuesto **10** que aparece (excepto en el caso de **10a**, véase este caso en particular) se recoge por filtración, se lava con agua y se deja secar en desecador a vacío.

*1,6-dihidro-9-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosil-2-metoxi-6-oxopurina, **10a**.*

A partir de 3,63 g (7,46 mmol) de diaminoderivado **8a**, se opera como indica el procedimiento general. Al no aparecer ningún precipitado después de añadir agua la crudo de reacción y dejar reposar en el frigorífico, se elimina totalmente el disolvente del crudo de reacción, y la espuma sólida resultante se cromatografía en columna de silicagel, eluyendo con mezclas CH₂Cl₂-EtOH, desde CH₂Cl₂ puro y aumentando progresivamente la proporción de etanol (el producto deseado se recoge al eluir con mezcla CH₂Cl₂:EtOH = 97:3). Se reúnen las fracciones que contienen al producto **10a** puro, se elimina el disolvente y la espuma sólida resultante se cristaliza de EtOH, obteniéndose 2,12 g (4,27 mmol) de **10a** en estado cristalino.

Tiempo de reacción: 1h.

Rendimiento: 57 %

P. fusión: 128-30 °C (d)

$[\alpha]_D^{18} = -17,7^\circ$ (CHCl₃, c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 65.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 66.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 67.

Análisis elemental: C₂₀H₂₄N₄O₁₁S (pm 496,43)

	% C	% H	% N
Calculado	48,39	4,87	11,28
Encontrado	47,79	4,81	11,14

1,6-dihidro-9-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosil-1-metil-2-metoxi-6-oxopurina, 10b.

A partir de 4,50 g (9,00 mmol) de diaminoderivado **8b** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 2,08 g (4,07 mmol) de **10b**.

Tiempo de reacción: 3h.

Rendimiento: 45 %

P. fusión: 219 °C (d)

$[\alpha]_D^{18} = -25,7^\circ$ (CHCl₃, c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 65.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 66.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 67.

Análisis elemental: C₂₁H₂₆N₄O₁₁S (pm 510,46)

	% C	% H	% N
Calculado	49,41	5,13	10,98
Encontrado	49,71	5,03	11,39

1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-6-oxo-9-β-D-(tri-O-acetil)-xilopiranosilpurina, 10c.

A partir de 3,09 g (7,2 mmol) de diaminoderivado **8c**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 1,91 g (4,36 mmol) de **10c**.

Tiempo de reacción: 1h.

Rendimiento: 60 %

P. fusión: 90-92 °C (d)

$[\alpha]_D^{18} = -30,4^\circ$ (CHCl₃, c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 65.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 66.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 67.

Análisis elemental: C₁₈H₂₂N₄O₉S (pm 438,39)

	% C	% H	% N
Calculado	49,31	5,06	12,78
Encontrado	49,33	5,16	12,71

4) Reacciones de desacetilación de 9-β-D-(per-O-acetil)glicopiranosil-2-metoxi-6-oxopurinas (obtención de compuestos 9a-c).

1,6-dihidro-9-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosil-2-metoxi-6-oxopurina, 9a.

Sobre una disolución de 1,65 g (3,33 mmol) de 10a en 13 ml de metanol a temperatura ambiente, se añaden 3,33 ml de una disolución 1M de Na⁺MeO⁻. La disolución resultante se mantiene con agitación continua a temperatura ambiente durante 10 minutos (tiempo para el cual no se detecta por ccf la presencia de sustrato en la disolución reaccionante; eluyente CH₂Cl₂-MeOH 9:1). El sólido que ha precipitado durante este tiempo se recoge por filtración, se disuelve en agua hirviendo, se neutraliza por adición de 3,33 ml de disolución 1N de HCl, se hierve con carbón activo, se filtra y se deja reposar a temperatura ambiente. Aparece un sólido cristalino que se recoge por filtración quedando 1,03 g (3,15 mmol) de 9a.

Rendimiento: 94 %

P. fusión: 174 °C (d)

[α]_D = +9,0° (DMSO, c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 61.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 62.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 63.

Espectro de ¹³C-rmn: ver tabla en pag. 64.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 58.

Análisis elemental: C₁₂H₁₆N₄O₇ (pm 328,28)

	% C	% H	% N
Calculado	43,90	4,91	17,07
Encontrado	43,89	5,23	17,09

1,6-dihidro-9-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosil-1-metil-2-metoxi-6-oxopurina, 9b.

Sobre una disolución de 1,76 g (3,44 mmol) de 10b en 14 ml

de metanol a temperatura ambiente, se añaden 3,44 ml de disolución 1M de Na⁺MeO⁻. La disolución resultante se mantiene con agitación continua a temperatura ambiente durante 20 minutos (tiempo para el cual no se detecta por ccf la presencia de sustrato en la disolución reaccionante; eluyente CH₂Cl₂-MeOH 9:1). Al cabo de este tiempo queda una disolución que se neutraliza por adición de 3,44 ml de disolución acuosa 1N de HCl. A continuación se elimina el disolvente y la espuma sólida resultante se cristaliza de MeOH, quedando 0,82 g (2,40 mmol) de **9b** en forma cristalina.

Rendimiento: 70 %

P. fusión: 186 °C (d)

[α]_D¹⁹ = +5,3° (DMSO, c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 61.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 62.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 63.

Espectro de ¹³C-rmn: ver tabla en pag. 64.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 58.

Análisis elemental: C₁₃H₁₈N₄O₇ (pm 342,31)

	% C	% H	% N
Calculado	45,61	5,30	16,37
Encontrado	45,87	5,24	16,26

1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-6-oxo-9-β-D-(tri-O-acetil)-xilopiranosilpurina, 9c.

A partir de una disolución de 1,54 g (3,52 mmol) de **10c** en 14 ml de metanol, y 3,52 ml de disolución 1M de Na⁺MeO⁻ en metanol, se opera igual que en la receta anterior. El tiempo de reacción es de 20 minutos. La espuma sólida resultante del crudo de reacción neutralizado se cristaliza de MeOH obteniéndose 0,58 g (1,86 mmol) de **9c** en forma cristalina.

Rendimiento: 53 %

P. fusión: 208 °C (d)

$[\alpha]_D^{25} = -4,2^\circ$ (DMSO, c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 61.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 62.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 63.

Espectro de ^{13}C -rmn: ver tabla en pag. 64.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 58.

Análisis elemental: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$ (pm 312,28)

	% C	% H	% N
Calculado	46,15	5,16	17,94
Encontrado	45,95	5,15	18,08

6.- Referencias bibliográficas.

- (1) J. Baddiley, B. Lythgoe, A. R. Todd; J. Chem. Soc., 1944, 318.
- (2) G. W. Kenner, B. Lythgoe, A. R. Todd; J. Chem. Soc., 1944, 652.
- (3) J. Baddiley, G. W. Kenner, B. Lythgoe, A. R. Todd; J. Chem. Soc., 1944, 657.
- (4) J. H. Lister; "Purines"; Ed. D. J. Brown; Wiley-Interscience, New York, 1971.
- (5) G. Shaw; "Purines" en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", vol 5, pags. 499-605; Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees; Pergamon Press, Oxford, 1984.
- (6) P. C. Srivastava, R. K. Robins, R. M. Meyer Jr; "Synthesis and Properties of Purine Nucleosides and Nucleotides" en "Chemistry of Nucleosides and Nucleotides", vol 1, pags. 113-282;
- (7) A. Lefevre, R. Rips, A. Martine, C. L'espagnol; J. Heterocycl. Chem., 22, 105 (1985).
- (8) A. Ben Cheikh, J. Zemlicka; Nucleosides & Nucleotides, 53, 929 (1988).
- (9) A. Ben Cheikh, L. E. Craine, S. G. Recher, J. Zemlicka; J. Org. Chem, 53, 929 (1988).
- (10) A. Albert; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1976, 291.
- (11) A. Albert; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1978, 513.

- 12) E. C. Taylor, W. A. Erhart; *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3138 (1960).
- (13) G. Cristalli, P. Franchetti, M. Grifantini, S. Vitori, G. Lupidi, F. Riva, T. Bordoni, C. Geroni, M. A. Verini; *J. Med. Chem.*, 31, 390 (1988).
- (14) T. Itoh, S. Kitano, Y. Mizuno; *J. Het. Chem.*, 9, 465 (1972).
- (15) M. Ohno, T. Hito, A. Nomura, Y. Mizuno; *Nucleosides & Nucleotides*, 3, 345 (1984).
- (16) G. J. Ellames, J. M. Newington, A. Stobie; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1985, 2087.
- (17) A. Albert; "Annulation of a Pyrimidine ring to an existing ring" en "Advances in Heterocyclic Chemistry", vol 32, pag 36; Academic Press, 1982.
- (18) R. Asenjo, M. Melgarejo, C. Rodríguez, M. Noguerras, A. Sánchez; *An. Quim.*, 79C, 417 (1983).
- (19) M. Noguerras, A. Sánchez, R. Asenjo, M. Melgarejo, M. Rodríguez, C. Rodríguez; *An. Quim.*, 80C, 234 (1984).
- (20) Misma referencia que (5), pags. 453-496.
- (21) Rice y Dudeck; *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 2719, (1967).
- (22) M. Sobiecki; *Org. Mass Spectrometry*, 21, 273 (1986).
- (23) G. Bernáth, J. Lázár, L. Gera, Gy. Göndös, Z. Ecsery; *Acta Chim. Hungarica*, 115, 231 (1984).
- (24) H. Cho, M. Ueda, Y. Ohnaka, M. Hayashimatsu; *Heterocycles*, 22, 1959 (1984).

(25) A. Lorente, J. L. García, L. Fuentes; *Synthesis*, 1985, 86.

(26) H. Cho, K. Shima, M. Hayashimatsu, Y. Mizuno, Y. Takeuchi;
J. Org. Chem., 50, 4227 (1985).

1950
1951

C A P I T U L O I V

Síntesis de 8-amino-9- β -D-glicopiranosilpurinas.

1940

Annual Report of the Board of Directors

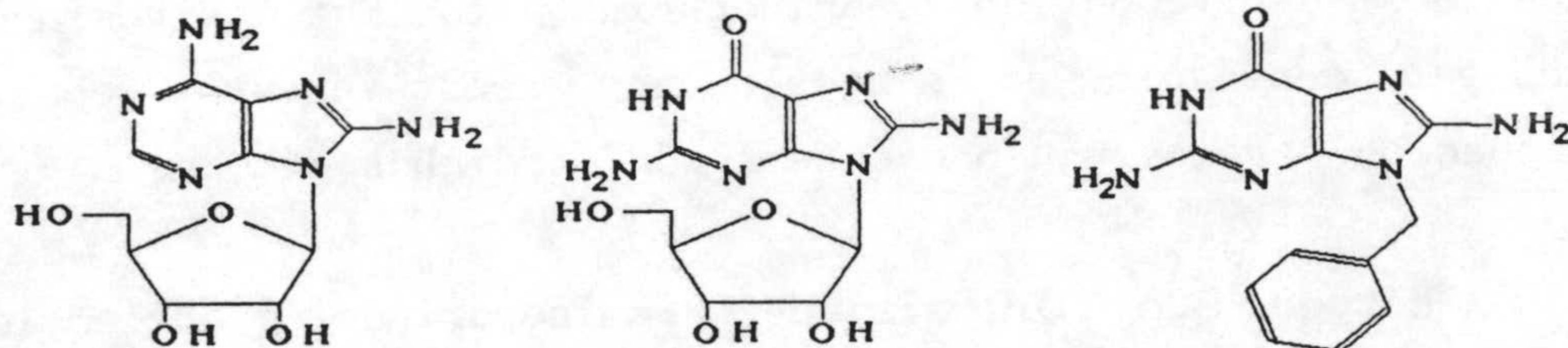
1.- Introducción. Antecedentes y objetivos.

A) Interés biológico de los nucleósidos derivados de 8-aminopurina.

Si bien no se conocen nucleósidos naturales derivados de 8-aminopurina, poco tiempo después de la síntesis de los primeros análogos nucleosídicos derivados de 8-aminopurina (8-aminoguanosina y 8-aminoadenosina)⁽¹⁾, llevada a cabo por R.E. Holmes y R. K. Robins en 1965, se pudieron disponer de datos acerca de la actividad biológica de este tipo de estructuras. Así, la 8-aminoadenosina mostró ligeras propiedades inhibitorias de la leucemia L1210 e importante inhibición de sarcoma S-180⁽²⁾. Por otra parte tanto la 8-aminoadenosina como la 8-aminoguanosina demostraron ser buenos inhibidores de "Streptococcus faecalis" en modelos "in vitro"⁽³⁾.

Más recientemente⁽⁴⁾ otros derivados de 8-aminoadenosina, concretamente los 3',5'-monofosfatos cíclicos de la 8-aminoadenosina y de la 8-(β-hidroxietilamino)adenosina, han demostrado actividad antineoplásica inhibiendo el crecimiento de células del hepatoma 435 de la rata.

En los últimos años el interés biológico de los derivados de 8-aminopurina se ha visto incrementado en gran medida por el hallazgo de la propiedad inhibitoria de la fosforilasa de nucleósidos purínicos (PNPasa) que presentan este tipo de compuestos^(5,6). Entre los principales inhibidores de la PNPasa hasta ahora conocidos se encuentran los compuestos representados en el esquema siguiente^(7,8):



Algunos autores opinan^(9,10) que un inhibidor potente y

específico de la PNPasa podría ser útil en el tratamiento de leucemias de célula T, en tratamientos antirechazo en el trasplante de órganos y también en el tratamiento de algunas formas de artritis gotosa.

Junto al interés desde el punto de vista de su actividad biológica, sobre el que se acaba de hacer un resumen, las 8-aminopurinas también presentan interés desde el punto de vista químico, sobre él se escribirá a continuación.

B) Interés químico de los nucleósidos derivados de 8-aminopurina.

Los nucleósidos derivados de 8-aminopurina tienen gran interés para el químico como precursores clave de otros derivados nucleosídicos cuyo acceso por otra vía puede ser dificultoso.

Un ejemplo claro lo tenemos en los nucleósidos derivados de 8-fluoro-purina, importantes agentes antineoplásicos y antivirales⁽¹¹⁾, cuya síntesis se realiza a partir del correspondiente derivado de 8-aminopurina, sobre el que se efectúa la sustitución del grupo 8-amino por un grupo 8-fluoro a través de la correspondiente sal de diazonio⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Por otro lado, los nucleósidos derivados de 8-aminopurina pueden ser de gran utilidad como precursores en la síntesis de ciclonucleósidos con un puente de nitrógeno entre el carbono purínico C(8) y el resto glicosídico, compuestos que han centrado la atención de algunos grupos de investigación en los últimos años⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

A pesar del interés químico y biológico que presentan los nucleósidos derivados de 8-aminopurina, los métodos realmente útiles para conseguir su síntesis son relativamente pocos. A continuación haremos una breve revisión de dichos métodos.

C) Métodos de síntesis de 8-aminopurinas y nucleósidos derivados de ellos.

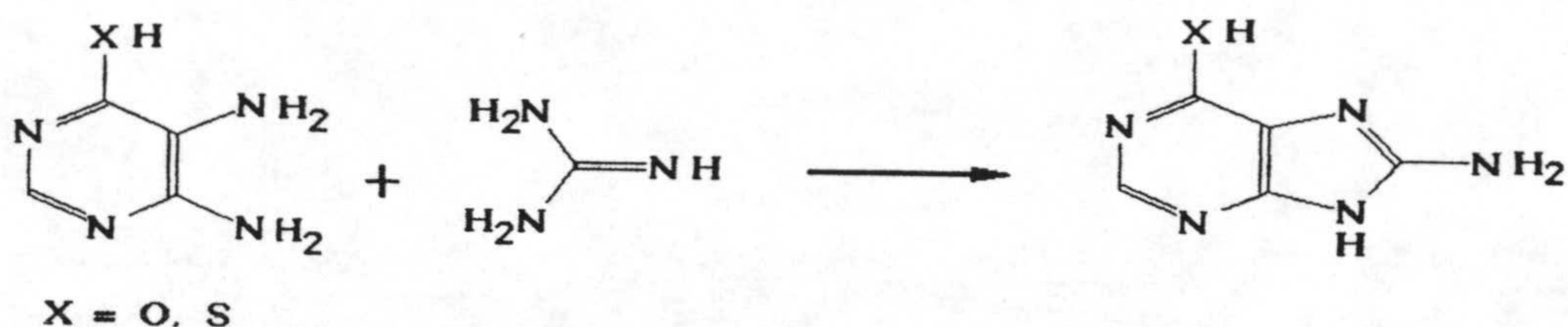
Se contemplarán en este apartado las reacciones de obtención

de purinas que portan un grupo amino primario en posición C(8) (no se atenderá a la síntesis de 8-N-alkil- u 8-N,N-dialquilaminopurinas), que según los ejemplos encontrados en la bibliografía publicada al respecto pueden clasificarse en dos grupos:

1) A partir de 4,5-diaminopirimidinas.

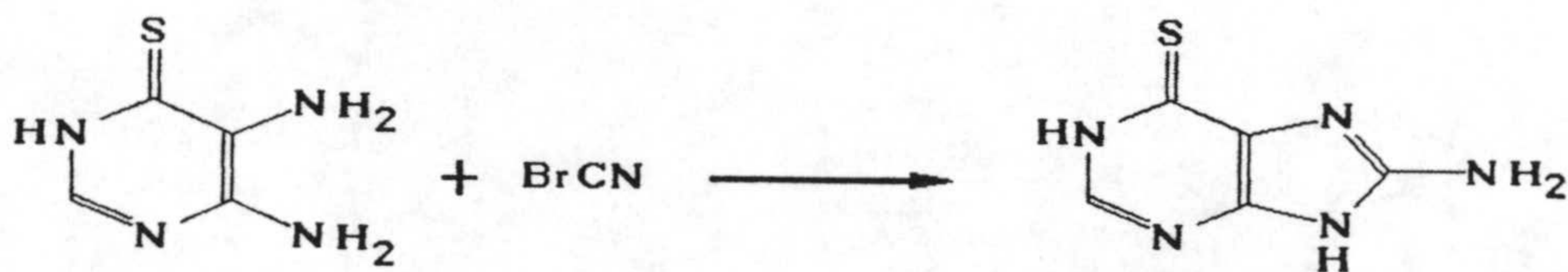
Son varios los reactivos que se han empleado para conseguir 8-aminopurinas a partir de 4,5-diaminopirimidinas:

- Guanidina. Este reactivo se ha empleado en condiciones de fusión y los resultados no suelen ser buenos. Fue utilizado por primera vez por R. K. Robins en 1958⁽¹⁸⁾:



Las condiciones tan drásticas de reacción que se necesitan eliminan su utilidad en la síntesis de nucleósidos derivados de 8-aminopurina.

- Bromuro de cianógeno. Con él se obtienen rendimientos bajos en 8-aminopurinas. Tampoco es aplicable en el caso de nucleósidos. Ejemplo⁽¹⁹⁾:



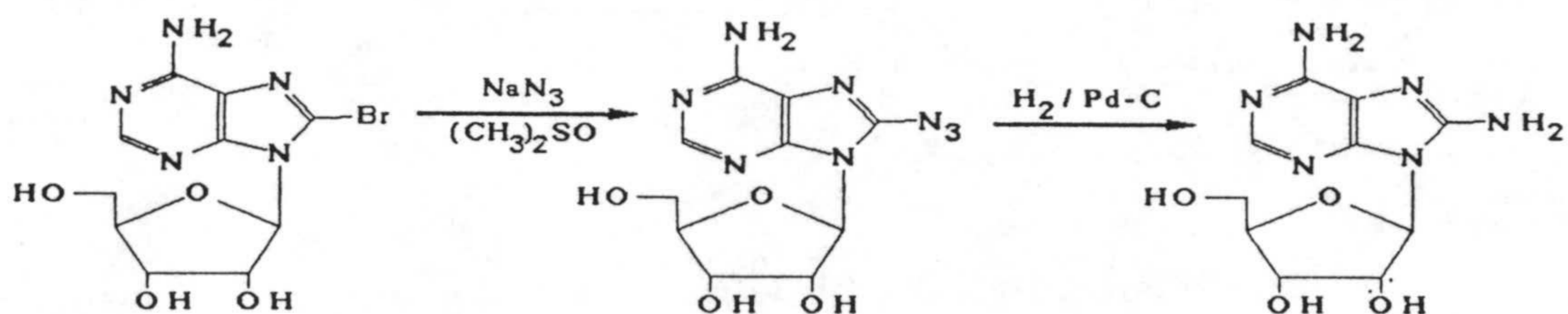
2) A partir de 8-halopurinas (donde el grupo halógeno puede ser cloro o más habitualmente bromo).

Si bien las amina primarias y secundarias sustituyen fácilmente un halogeno en la posición C(8) de un resto purínico, no ocurre igual con el amoniaco^(1,15,20)

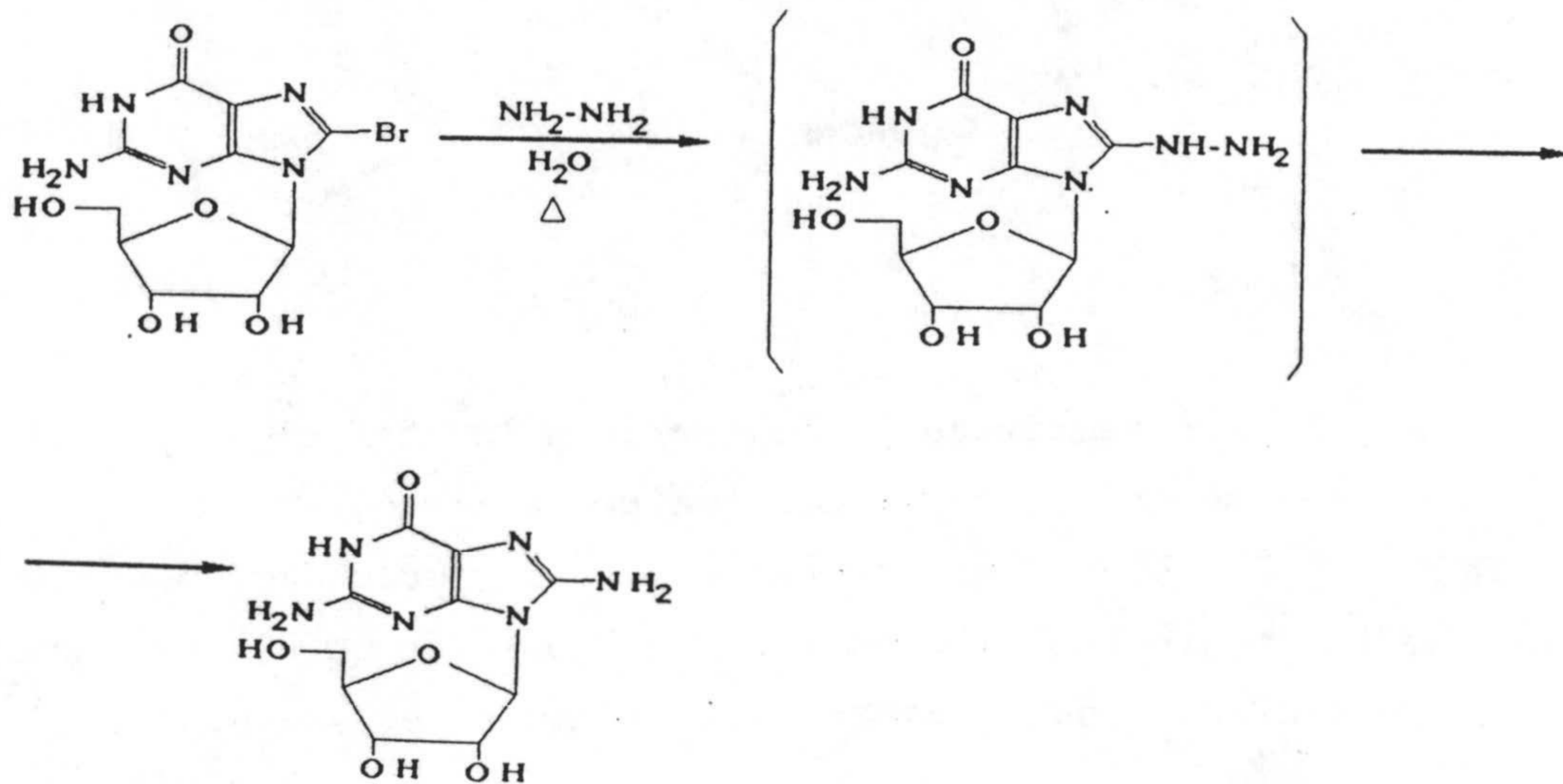
necesitándose elevadas temperaturas para conseguir la sustitución que deja un grupo C(8)-NH₂, convirtiéndose así el método de sustitución directa en inservible para el caso de nucleósidos purínicos que descomponen a las temperaturas necesarias para producir la sustitución por amoniaco.

Para el caso de nucleósido purínicos se recurre a un rodeo que puede transcurrir por dos caminos, ambos ilustrados en el trabajo de Holmes y Robins en que se informaba de la primera síntesis de un nucleósido derivado de 8-aminopurina⁽¹⁾.

- Sustitución del grupo halógeno por un grupo azida y posterior reducción catalítica. Ejemplo:

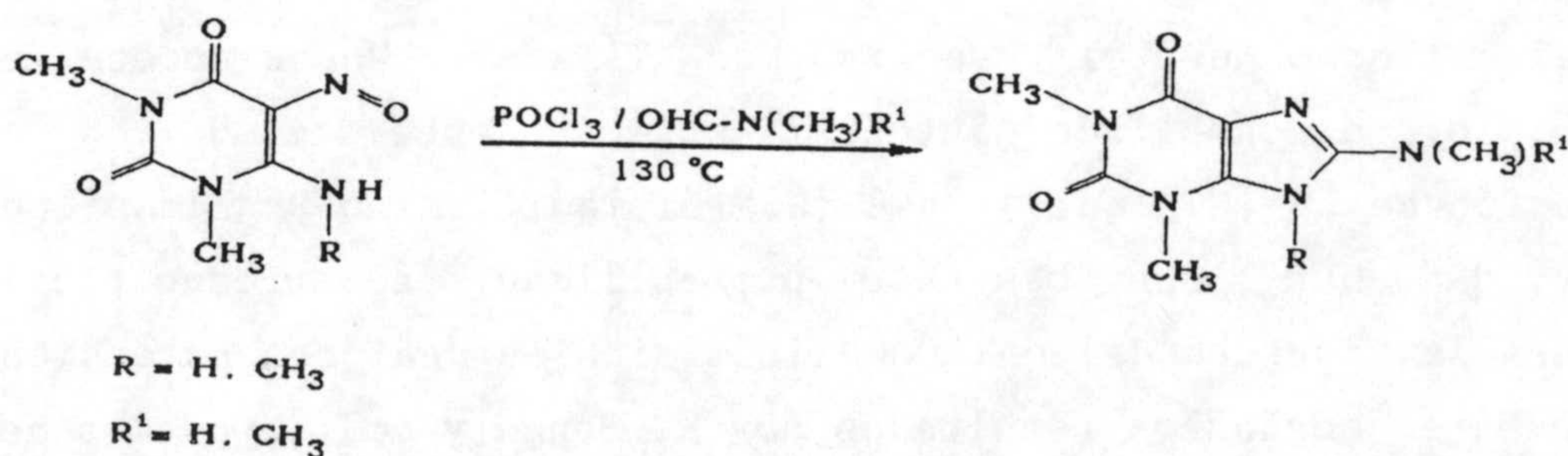


- Sustitución del grupo halógeno por un grupo hidrazino que a reflujo en disolución acuosa de hidrazina se transforma en la correspondiente 8-aminopurina.



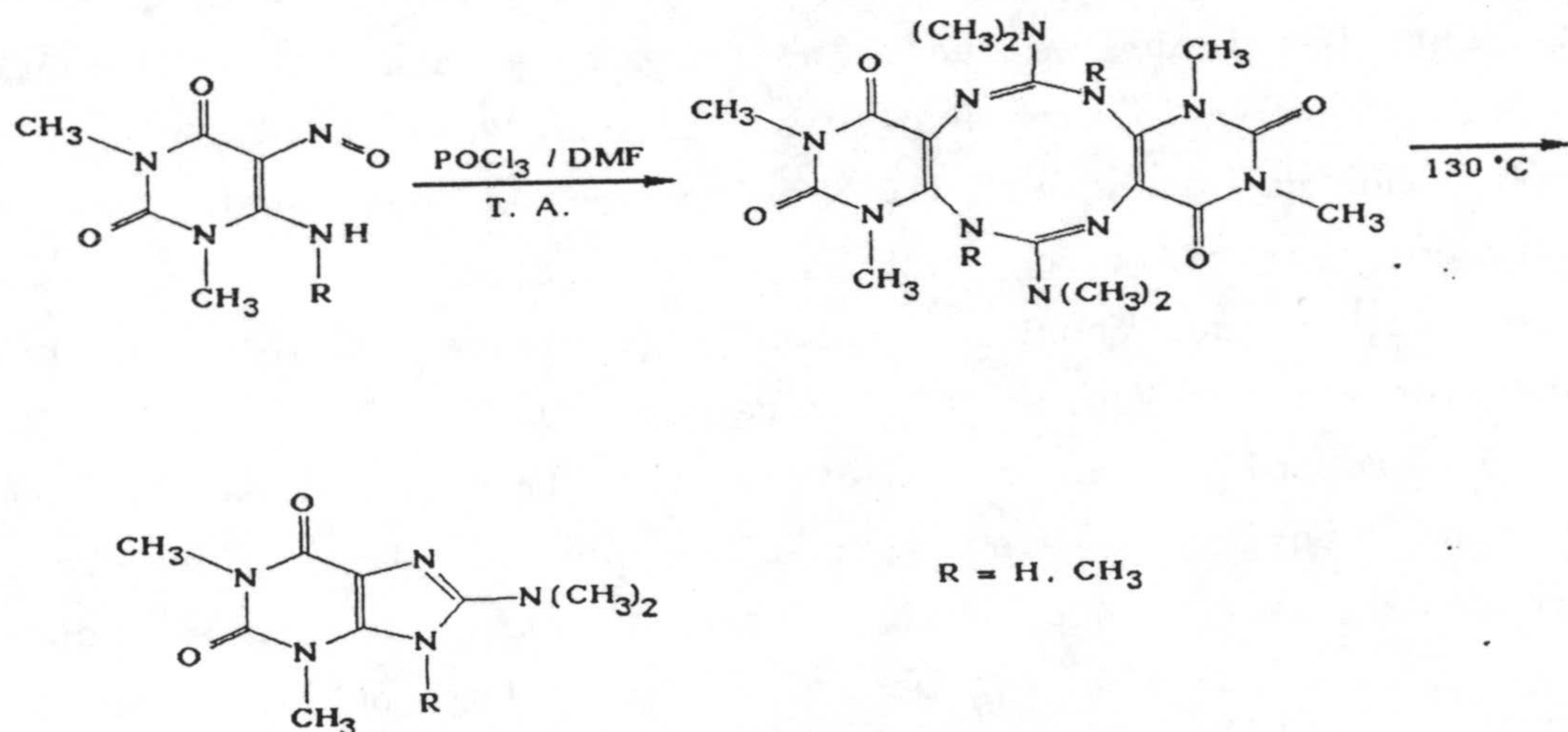
A la vista del interés biológico y químico de los nucleósidos derivados de 8-aminopurina y de la escasez de métodos para su obtención, la puesta a punto de un nuevo método de síntesis enfocado a la obtención de esta estructura se presenta como un objetivo bastante interesante. Nosotros nos propusimos alcanzar justamente dicho objetivo, partiendo, además, de análogos nucleosídicos derivados de 4-glicosilaminopirimidinas, sustratos desde los cuales no se conoce ninguna vía directa de acceso hasta 8-amino-9-glicosilpurinas. (Como acabamos de ver los métodos de obtención de 8-amino-purinas que parten de un derivado pirimidínico no son aplicables sobre derivados pirimidínicos que portan restos glicosídicos debido a las condiciones tan enérgicas que se requieren).

La adopción de un objetivo tan atractivo no ha sido una decisión caprichosa sino que tiene su fundamento en unos precedentes previamente elaborados en nuestro laboratorio. Estos precedentes están a su vez basados en un trabajo publicado por K. Senga y col. (21) en el que se describe cómo por tratamiento de 4-amino-5-nitroso o 4-alkilamino-5-nitrosopirimidinas con mezclas dimetilformamida(DMF)/POCl₃ o bien N-metilformamida/POCl₃ a una temperatura de 130 °C se obtienen las correspondientes 8-dimetilamino o bien 8-metilaminopurinas.



Cuando los citados autores llevaron a cabo las mismas

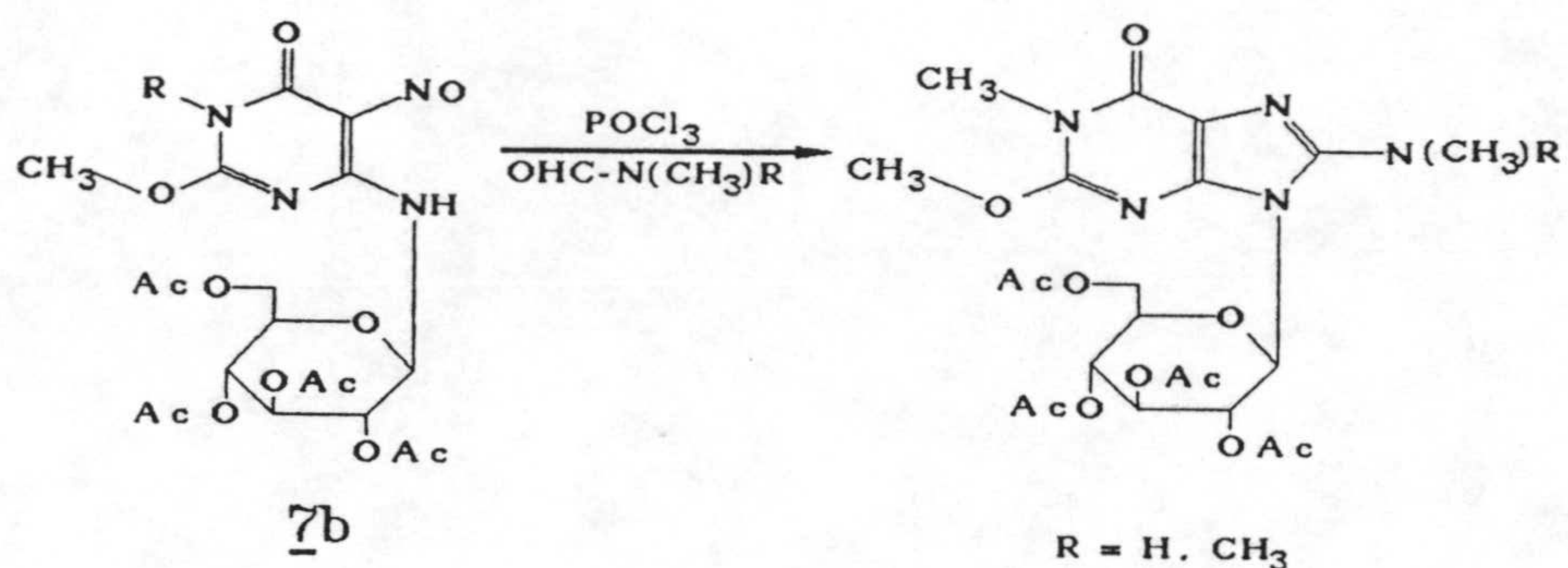
reacciones a temperatura ambiente lo que obtuvieron fueron unas estructuras "diméricas" como las que se representan a continuación, que por posterior calentamiento a 130 °C daban lugar a las correspondientes 8-dimetilaminopurinas:



Segun los resultados obtenidos por K. Senga y col. que se acaban de esquematizar, dadas las elevadas temperaturas requeridas para obtener 8-(N-alkil)- u 8-(N,N-dialquil)aminopurinas y teniendo en cuenta la presencia de reactivos bastante enérgicos como es el reactivo de Vilsmeier-Haack parece, en principio, descabellado intentar aplicar este método a la obtención de 8-(N-alkil)- u 8-(N,N-dialquil)amino-9-glicosilpurinas, dado que, con bastante probabilidad, se produciría la ruptura la ruptura del enlace glicósido en una gran extensión. Sin embargo según los resultados por K. Senga y col. podemos ver que a temperatura ambiente tanto el grupo 5-nitroso como el grupo 4-NHR reaccionan con el reactivo de Vilsmeier (o análogo) ocurriendo, sin embargo, que se prefiere la adición intermolecular a la ciclación intramolecular, originándose así estructuras diméricas. Pensando que nuestros sustratos presentan

un grupo 4-glicosilamino y que el resto glicosídico produce un bloqueo estérico bastante considerable sobre el átomo de nitrógeno al que está unido, cabe suponer que al intentar esta reacción sobre una 4-glicosil-amino-5-nitrosopirimidina a temperatura ambiente, se prefiera la ciclación intramolecular a la adición intermolecular.

Efectivamente, cuando se ensayaron las reacciones de un sustrato como 1-6-dihidro-4-β-D-(tetra-O-acetil)glucopirano-silamino-5-nitroso-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina **7b** con mezclas DMF/POCl₃ y N-metilformamida/POCl₃ se obtuvieron los correspondientes 9-(tetra-O-acetil)-8-dimetilamino (y 8-metilamino)purinas ⁽²²⁾.



2.- Reacciones de obtención de 8-amino-9-β-D-(per-O-acetil)glicopiranosilpurinas a partir de 5-nitroso-4-β-D-(per-O-acetil)glicopiranosilaminopirimidinas.

Llegados al punto en que acabamos de dejar el apartado anterior, parece lógico, en principio, suponer que tratando las 4-(per-O-acetil)glicopiranosilamino-5-nitrosopirimidinas que nos sirven como sustrato con mezclas POCl₃/Formamida, deberían obtenerse las correspondientes 8-amino-9-(per-O-acetil)glicopiranosilpurinas. Sin embargo K. Senga y col. en el trabajo citado⁽²¹⁾ hacen referencia expresa a que las reacciones que en él se describen no podrían llevarse a cabo utilizando POCl₃/Formamida, quedando restringido el rango de aplicación de estas reacciones al empleo de formamidas N-sustituidas.

Efectivamente, cuando en nuestro laboratorio se realizó el tratamiento en disolución de **7b** (véase esquema anterior) en formamida, en baño de hielo-agua, con POCl₃ se originaba una sustancia gomosa imposible de procesar.

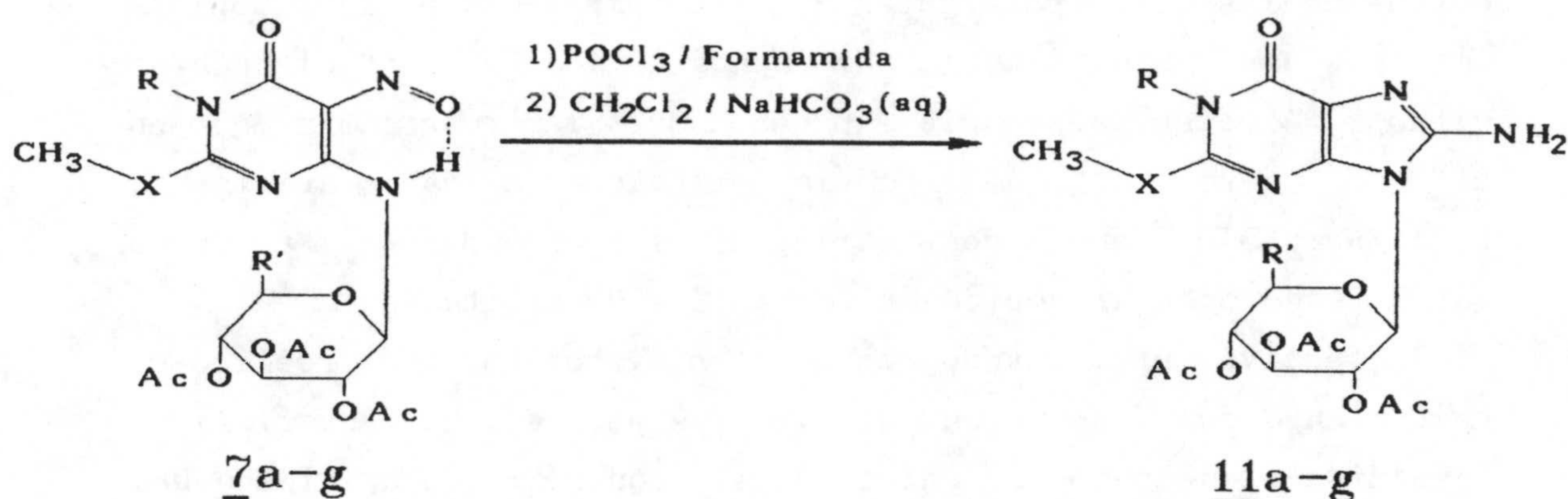
De hecho, la simple adición de POCl₃ sobre formamida, baño de hielo-agua, origina rápidamente una sustancia gomosa similar.

Si el resultado de formación de una sustancia gomosa se debe, como parece lógico a una polimerización por reacción entre la formamida libre y los aductos formados por la combinación POCl₃/Formamida, dicho resultado podría evitarse empleando el POCl₃ como disolvente y la formamida en defecto respecto a él. Así, cuando se adiciona formamida sobre POCl₃ en exceso, en una baño de hielo-agua, no se forma la citada sustancia gomosa.

De esta forma se fijaron unas nuevas condiciones de reacción consistentes en emplear gran exceso de POCl₃ recién destilado, sobre el que se añade formamida seca, también en exceso sobre el sustrato, pero en mucha menor cantidad que el POCl₃. Esta operación se realiza manteniendo el recipiente que contiene la mezcla en una baño de agua-hielo. Sobre la mezcla así formada se añade la 4-(per-O-acetil)glicopiranosilamino-5-nitrosopirimidina que sirve de sustrato, manteniendo el matraz de reacción en el baño refrigerante y con agitación continua dejando posteriormente

transcurrir la reacción a temperatura ambiente. Bajo las nuevas condiciones de reacción se obtuvo la 8-amino-9-(per-O-acetil)glicopiranosilpurina deseada.

Para la obtención de los derivados de 8-aminopurina 11a-g a partir de los nitrosoderivados 7a-g (véase esquema siguiente) se emplearon concretamente 1,5 ml. de POCl₃/mmol de sustrato y 10 mol. de formamida/mol de sustrato.



<u>7</u> , <u>11</u>	X	R	R'
a	O	H	CH ₂ OAc
b	O	CH ₃	CH ₂ OAc
c	O	CH ₃	H
d	S	H	CH ₂ OAc
e	S	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OAc
g	S	CH ₃	H

Estas reacciones se siguieron por ccf (Silicagel Merck 60 GF254; eluyente CH₂Cl₂-MeOH (9+1)) extrayendo periódicamente pequeñas alícuotas del crudo de reacción que se diluyen con CH₂Cl₂ y se agitan en tubo de ensayo con disolución acuosa de NaHCO₃, de forma que la fase orgánica resultante es la que se cromatografía.

Un aspecto importante de estas reacciones es el aislamiento de producto, que debe ser precedido de una neutralización del crudo de reacción. Dado que los productos de reacción sufren hidrólisis en medio ácido acuoso la neutralización por simple adición de agua (o hielo picado) debió eliminarse puesto que la

hidrólisis de POCl_3 libera gran cantidad de HCl y H_3PO_4 , siendo sustituida por una neutralización en dos fases que se llevó a cabo por dilución del crudo de reacción en CH_2Cl_2 y posterior agitación de la mezcla resultante con una disolución acuosa de NaHCO_3 . de esta forma nos aseguramos de que el producto de reacción pasa el menor tiempo posible en la fase acuosa.

Los productos de reacción se purificaron por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con mezclas de CH_2Cl_2 - MeOH , obteniéndose 8-amino-9- β -D-(per-O-acetil)glicopiranosilpurinas 11a-g en forma de espumas sólidas homogéneas en ccf sobre las cuales se calcularon los rendimientos que aparecen en la tabla siguiente:

Reacción	Tiempo	Rendimiento (%)
<u>7a</u> -----> <u>11a</u>	1h.	42
<u>7b</u> -----> <u>11b</u>	2h. 15'	87
<u>7c</u> -----> <u>11c</u>	2h. 30'	75
<u>7d</u> -----> <u>11d</u>	2h. 15'	82
<u>7e</u> -----> <u>11e</u>	1h. 20'	27
<u>7f</u> -----> <u>11f</u>	2h.	86
<u>7g</u> -----> <u>11g</u>	4h.	75

La determinación estructural de los compuestos de la serie 11a-g se realizó empleando los métodos espectrocópicos habituales.

En los espectros de ^1H -rmn de los compuestos 11a-g se aprecian las siguientes características:

- a) No aparece la señal del grupo C(4)-NH- que existía en los

espectros de sus precursores, los compuestos 7a-g, y que era muy característica por ser una doblete cambiante por deuterio que resuena a una frecuencia relativamente alta debido al puente de hidrógeno intramolecular que forma con el grupo nitroso adyacente (véase esquema anterior).

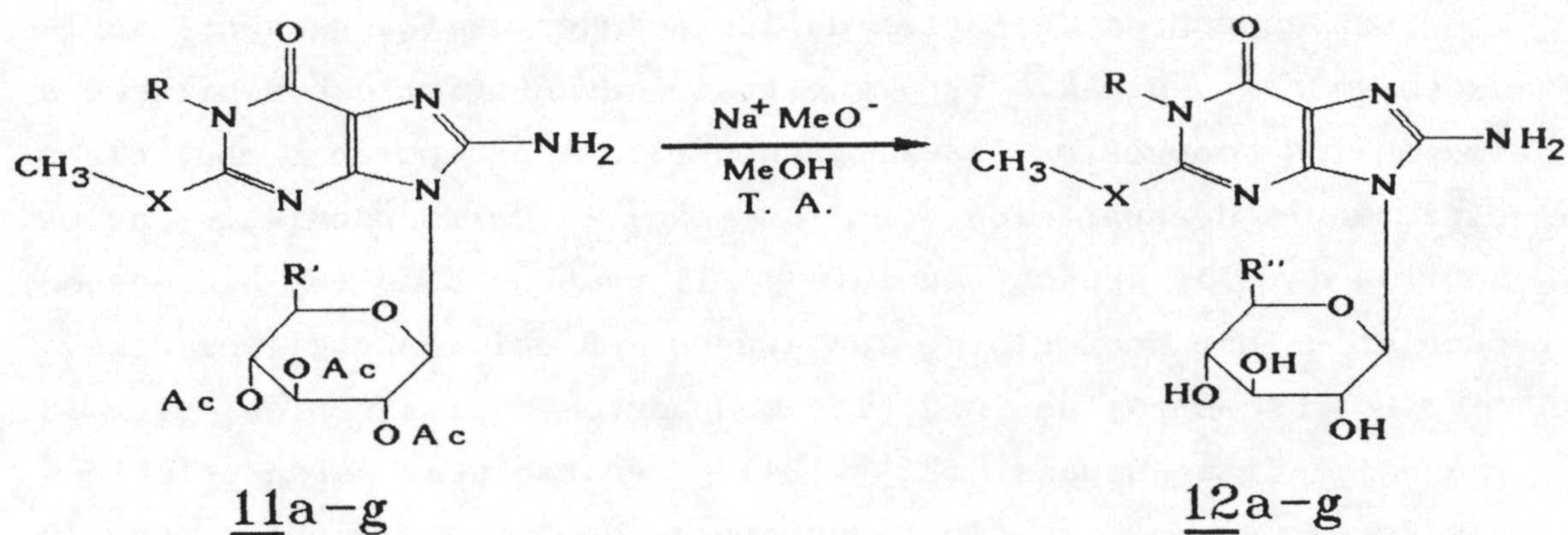
b) Hay una señal de intensidad equivalente a dos átomos de hidrógeno que desaparece al tratar con D₂O. Esta señal no aparece resuelta habitualmente por estar situada en la misma zona que los hidrógenos de resto glicosídico (ver tabla de asignaciones en pag. 123) sin embargo la presencia de un alcohol como es el etanol desplaza esta señal a mayor frecuencia posiblemente por formación de un puente de hidrógeno intermolecular. Todas estas características concuerdan con la presencia de un grupo amino primario.

c) Las señales del resto glicosídico se mantienen en general sin alteración, con excepción del grupo metilo de uno de los acetatos, cuya resonancia se desplaza 0,2 ppm. aproximadamente hacia frecuencias más bajas (ver tabla de asignaciones en pag. 123). Esto es característico de los compuestos que poseen un puente entre el nitrógeno unido al resto glicosídico y el carbono C(5) del anillo pirimidínico, formando un nuevo ciclo fusionado con el anillo pirimidínico.

Todas las características que se acaban de mencionar concuerdan con la estructura dada para los compuestos 11a-g.

Por otra parte, en cuanto a la configuración de resto glicosídico, el valor de la constante de acoplamiento de protón anomérico del resto glicosídico de los correspondientes análogos desacetilados de 11a-g, los compuestos 12a-g (véase esquema siguiente), que se sitúan entre 8,9 y 9,6 Hz. (véase tabla de asignaciones en pag. 126), es claramente indicativa de una configuración β -piranósica.

Los compuestos 12a-g, a los que se acaba de hacer mención, se obtuvieron por tratamiento de los correspondientes análogos acetilados 11a-g con Na⁺MeO⁻ en metanol.



<u>11, 12</u>	X	R	R'	R''
a	O	H	CH ₂ OAc	CH ₂ OH
b	O	CH ₃	CH ₂ OAc	CH ₂ OH
c	O	CH ₃	H	H
d	S	H	CH ₂ OAc	CH ₂ OH
e	S	H	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OAc	CH ₂ OH
g	S	CH ₃	H	H

A continuación se ofrece una tabla en la que aparecen los tiempos de reacción y rendimientos obtenidos en estas reacciones de desacetilación.

Reacción	Tiempo	Rendimiento (%)
<u>11a</u> -----> <u>12a</u>	10 min	78
<u>11b</u> -----> <u>12b</u>	5 min	42
<u>11c</u> -----> <u>12c</u>	5 min	89
<u>11d</u> -----> <u>12d</u>	5 min	89
<u>11e</u> -----> <u>12e</u>	15 min	88
<u>11f</u> -----> <u>12f</u>	5 min	88
<u>11g</u> -----> <u>12g</u>	5 min	91

Los espectros de ^1H -rmn de los compuestos 12a-g (véase tabla de espectros en pág. 126) muestran características similares a los de los compuestos 11a-g, ya descritas, excepción hecha, claro está, de la desaparición de las señales correspondientes a los metilos de los grupos acetato y la presencia de los hidrógenos cambiables por deuterio de los grupos -OH del resto glicosídico.

Los espectros de ir de los compuestos de las series 11 y 12 (véanse tablas en págs. 121 y 124) presentan unas características similares a los de los espectros de las series 9 y 10 respectivamente. Las diferencias entre ellos, aparecidas como consecuencia de la introducción de un grupo 8-NH₂ en las series 11 y 12, se concretan básicamente en:

a) Aparición de las señales de tensión de enlaces N-H; estas señales, para el grupo C(8)-NH₂ no aparecen como un único doblete, sino que la formación de puentes de hidrógeno con los grupos carbonilo de los acetatos del resto glicosídico, en la serie 11, origina la aparición de varias señales de tensión del grupo amino, unas debidas a la tensión de N-H libre y otras de N-H asociado. En el caso de la serie 12 la tensión de OH del resto glicosídico enmascaran a las tensiones de NH.

b) Aparición de una banda de intensidad fuerte en la zona próxima a 1640 cm⁻¹, asignada a la flexión en el plano del grupo C(8)NH₂.

c) La banda debida a la tensión de C=N puede observarse desdoblada en dos en algunos espectros de las series 11 y 12.

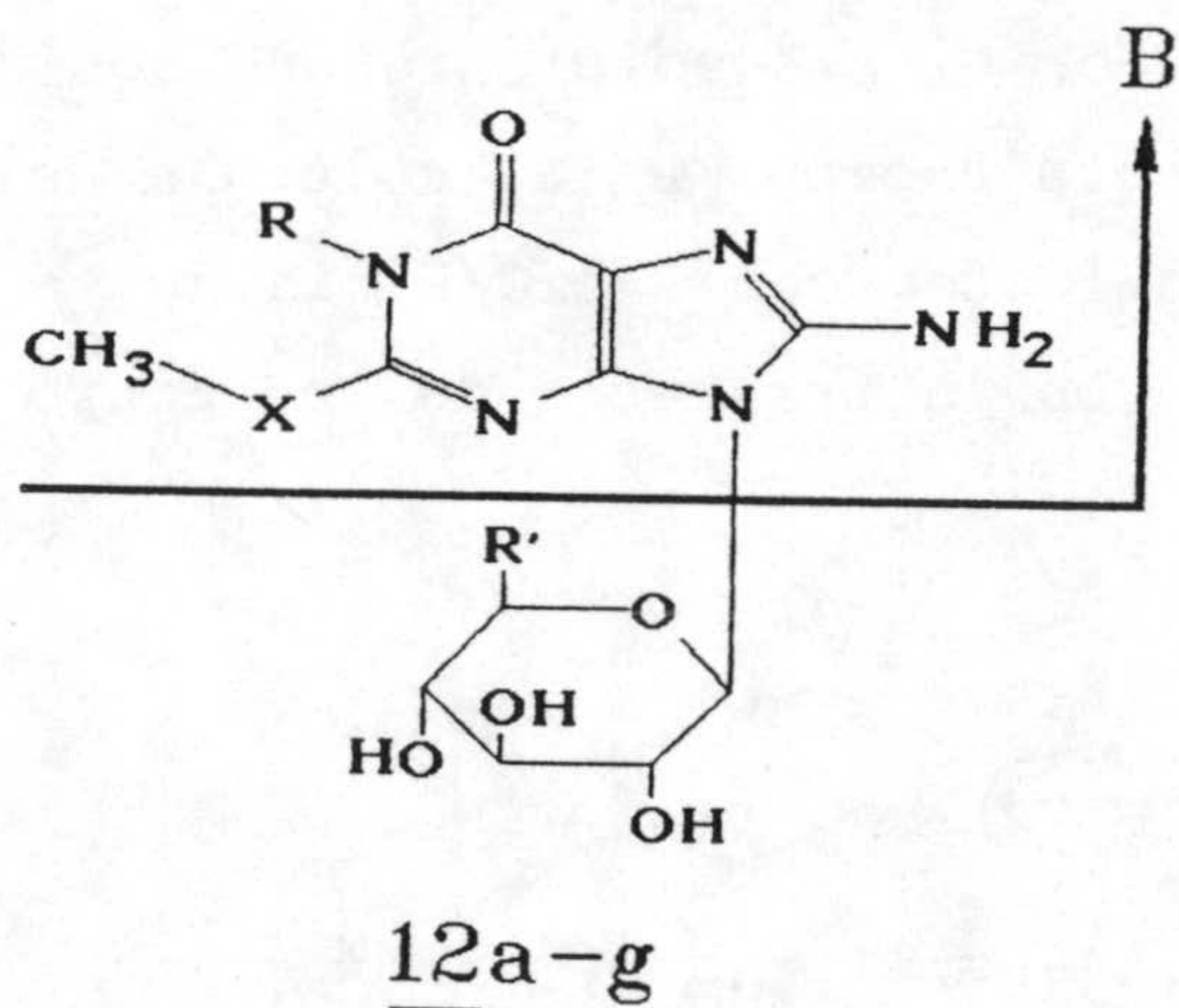
Los espectros de absorción vis-uv. de los compuestos 11a-g y 12a-g (véanse tablas en págs. 122 y 125) difieren notablemente de los de sus precursores, los nitrosoderivados 7a-g; mientras que éstos presentan un intenso color azul o azul-verde, aquellos son incoloros, no encontrándose absorciones para ellos en la zona visible.

Comparando los espectros de absorción en uv. de los espectros de los derivados de 8-aminopurina 11a-g y 12a-g con los de las correspondientes purinas con C(8) sin sustituir (series 10 y 9), descritos en el capítulo anterior, encontramos que la introducción del grupo 8-amino produce un desplazamiento

batocrómico de todas las bandas, más acentuado en el caso de la banda que aparece a mayor longitud de onda, de modo que ahora no se observa como inflexión dentro de otra banda de mayor coeficiente de extinción, al igual que ocurre en los compuestos **9a-g** y **10a-c**, sino que se observan los máximos independientes de estas bandas. Así mismo, la banda $\pi \rightarrow \pi^*$ que aparecía a una longitud de onda menor de 200 nm en el caso de las series **10** y **9**, presentan ahora su máximo a una longitud de onda mayor de 200 nm en el caso de algunas de las 8-aminopurinas, concretamente para los compuesto **11d-g** y **12f-g**.

Comparando los espectros de masas de los compuestos **12a-g** con los de los correspondientes derivados purínicos con la posición C(8) sin sustituir (compuestos **9a-g**) se puede apreciar que los esquemas de fragmentación que siguen los compuestos de ambas series, son totalmente similares, confirmando así la estructura purínica para los compuestos **12**. A continuación se ofrece una tabla en la que se recogen las asignaciones de los principales fragmentos observados en los espectros de masas de estos compuestos. Obsérvese, comparando con la tabla de la pág.

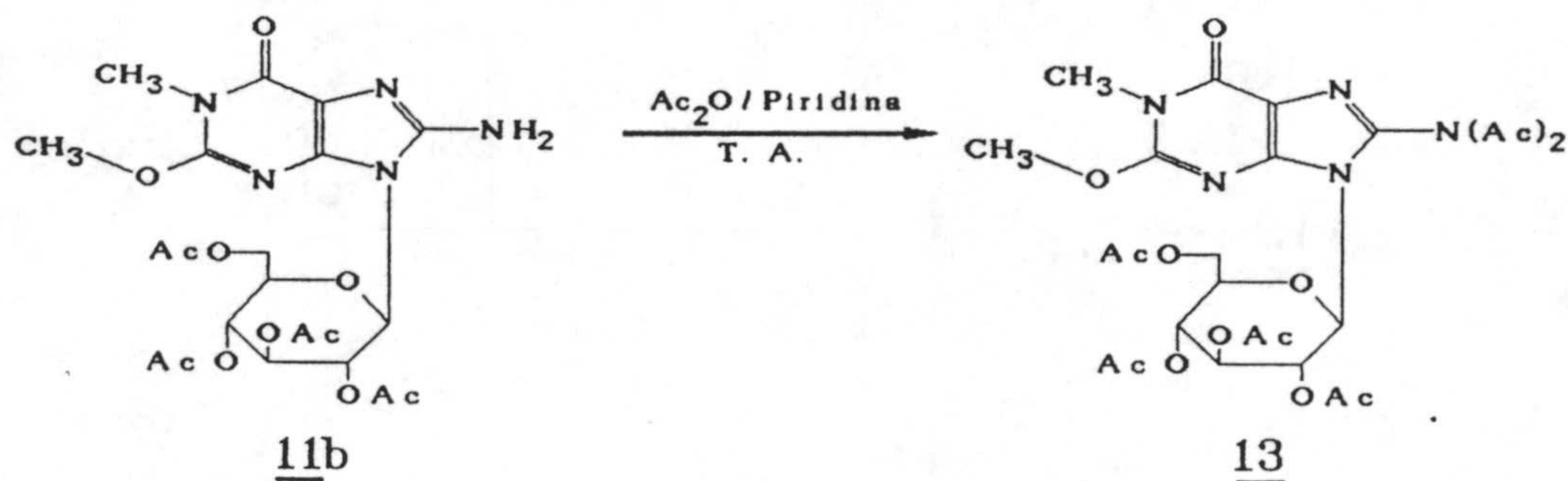
, el notable paralelismo tanto en las fragmentaciones como en las intensidades relativas de las asignaciones que aparecen en ambas tablas.



<u>12</u>	X	R	R'
a	O	H	CH ₂ OH
b	O	CH ₃	CH ₂ OH
c	O	CH ₃	H
d	S	H	CH ₂ OH
e	S	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OH
g	S	CH ₃	H

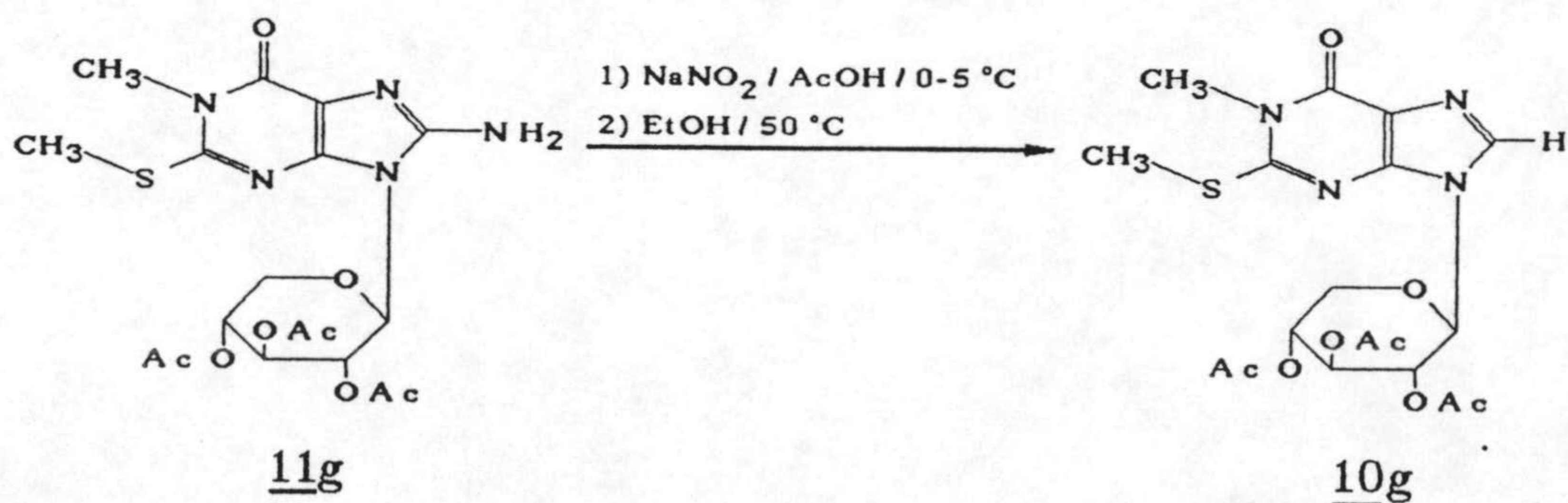
Ion	m/z (% intensidad rel.)						
	12a	12b	12c	12d	12e	12f	12g
M ⁺	343 (-)	357 (<1)	327 (-)	359 (<1)	329 (1)	373 (4)	343 (5)
BH ⁺	181 (51)	195 (100)	195 (53)	197 (100)	197 (46)	211 (100)	211 (100)
[BH - CH ₂] ⁺	167 (5)	181 (14)	181 (4)	183 (1)	183 (-)	197 (3)	197 (2)
[BH - XCH ₂] ⁺	151 (2)	165 (4)	165 (4)	151 (14)	151 (5)	165 (35)	165 (32)
[BH - SCH ₃] ⁺	-----	-----	-----	150 (16)	150 (8)	164 (21)	164 (24)
[BH - HNCO] ⁺	138 (20)	-----	-----	154 (3)	154 (1)	-----	-----
[BH - XCH ₂ - HCN] ⁺	124 (4)	138 (21)	138 (16)	124 (32)	124 (14)	138 (9)	138 (1)
[BH - XCH ₂ - CH ₃ CN] ⁺	-----	124 (8)	124 (4)	-----	-----	124 (34)	124 (31)
[BH - XCH ₂ - HCN - CO] ⁺	97 (7)	110 (9)	110 (9)	96 (9)	96 (5)	110 (5)	110 (2)
[BH - XCH ₂ - CH ₃ CN - CO] ⁺	-----	96 (6)	96 (6)	-----	-----	96 (7)	96 (4)

Pese a que todos los datos espectroscópicos apuntan claramente a una estructura de 8-aminopurina para los compuestos 11 y 12, hemos creído conveniente llevar a cabo alguna prueba confirmatoria de tipo químico, dado que no existen precedentes sobre la síntesis de 8-aminopurinas por el procedimiento que aquí se ha descrito. Por un lado, la incorporación a la molécula de dos grupos acetato por tratamiento con Ac₂O/Piridina a temperatura ambiente es consistente con la presencia de un grupo amino primario:



Por otro lado, aprovechando que previamente se había llevado a cabo una síntesis de purinas con la posición C(8) no sustituida mediante un procedimiento inequívoco (tratamiento de 4,5-diaminopirimidinas con acetato de formamidina), se nos presentaba como buena posibilidad confirmatoria la eliminación del grupo 8-amino de uno de los compuestos de la serie 11 por un procedimiento específico que dejara en su lugar un hidrógeno, de forma que, si efectivamente se trata de una 8-aminopurina, tras esta operación, quedaría una purina con la posición C(8) sin sustituir, cuyas características fisicoquímicas deberían coincidir con las del correspondiente compuesto de la serie 10.

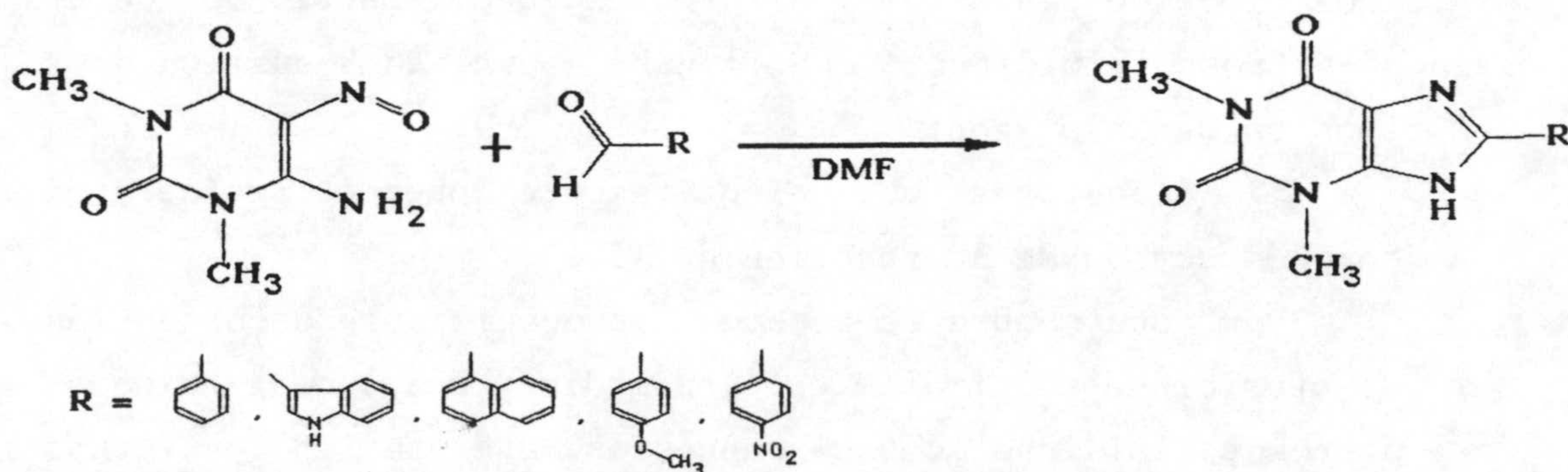
El proceso de desaminación reductiva en dos pasos por tratamiento de una amina primaria con ácido nitroso para formar la sal de diazonio, que se reduce en una etapa inmediatamente posterior, normalmente "in situ", es un procedimiento clásico en química orgánica. Nosotros lo llevamos a cabo sobre el compuesto 11g tratando con exceso de NaNO_2 en medio ac. acético glacial y posterior reducción de la sal de diazonio con EtOH a 50°C (véase esquema siguiente). Como resultado de estas operaciones y tras la purificación por cromatografía en columna y cristalización de etanol se obtuvo un compuesto cristalino cuyo p.f., espectro de I.R. y espectro vis-uv. coincidieron exactamente con los del derivado purínico 10g; confirmándose de esta forma la estructura de 8-aminopurina para los compuestos de la serie 11.



3.- Discusión de los resultados.

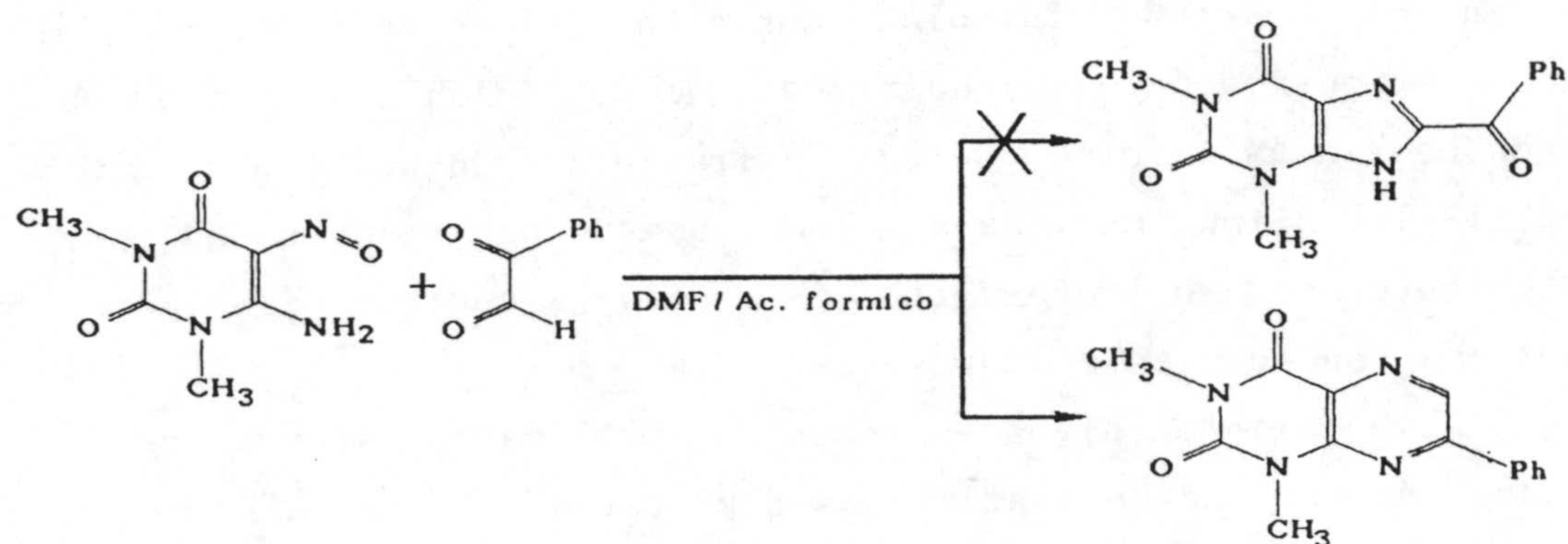
En el apartado inmediatamente anterior se han ofrecido pruebas espectroscópicas y químicas que no dejan lugar a dudas acerca de la asignación de una estructura de 8-amino-9-(per-O-acetil)-glicosilpurina para los compuestos obtenidos por tratamiento de 5-nitroso-4-(per-O-acetil)-glicopiranosilaminopirimidinas con mezclas de formamida/ POCl_3 .

Si bien existen algunos trabajos publicados acerca de la síntesis de purinas 8-sustituidas a partir de 4-amino-5-nitrosopirimidinas, no es este un campo que haya sido extensamente estudiado, siendo varios los autores^(21,23) que han encontrado problemas a la hora de generalizar un método por el que habían obtenido algunas purinas 8-sustituidas a partir de 4-amino-5-nitrosopirimidinas, encontrando que su método funcionaba con unos reactivos pero no con otros análogos que, en principio, parecían cumplir los requisitos necesarios para dar la reacción deseada. Así, Taylor y García⁽²³⁾ que habían obtenido 8-fenilteofilina por tratamiento de 4-amino-1,3-dimetil-5-nitrosouracilo con benzaldehído en DMF consiguieron reacciones similares empleando indol-3-carboxaldehído, 1-naftaldehído, p-nitrobenzaldehído, y anisaldehído:



Sin embargo al intentar obtener 8-benzoilteofilina por reacción de 4-amino-1,3-dimetil-5-nitrosouracilo con fenilgloxal en DMF el resultado no fue el esperado, sino que el

producto obtenido fue la correspondiente 7-fenilpteridina:



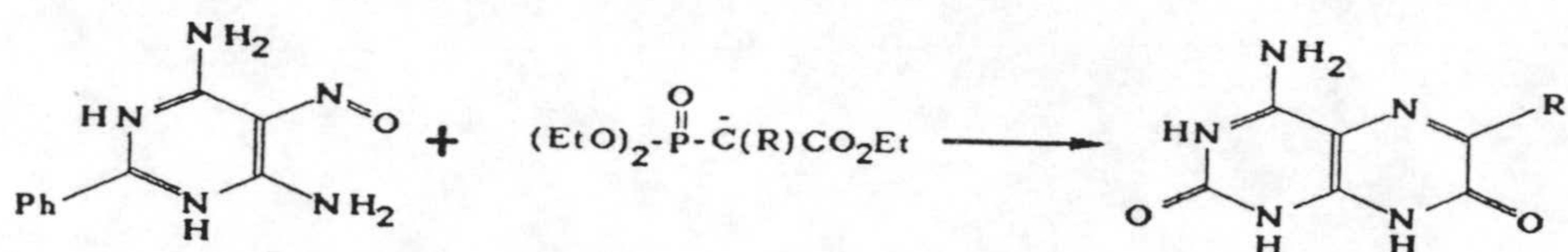
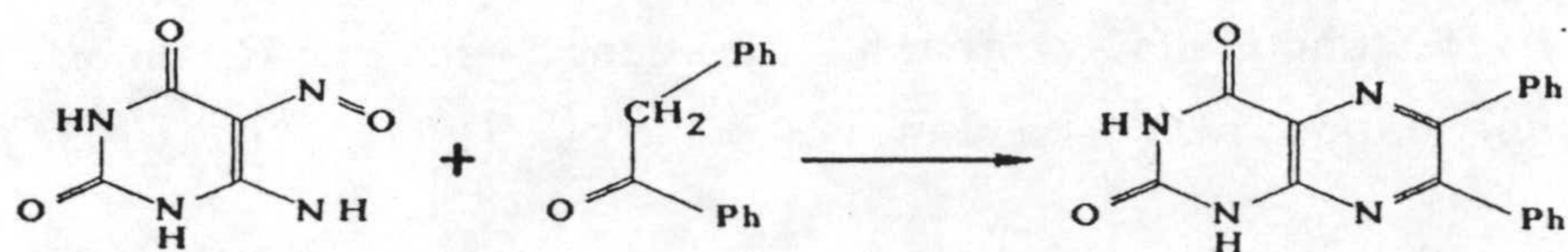
Los fracasos a la hora de generalizar este tipo de reacciones pensamos que se deben a la confusión existente acerca del mecanismo por el que transcurren. De hecho, en las revisiones consultadas acerca de este tipo de reacciones aparecen incluidas en un único bloque todas las reacciones de obtención de purinas 8-sustituidas, bien sin hacer referencia al tipo de mecanismo que pueden seguir⁽²⁴⁾ o bien considerándolas como una extensión de la reacción de Timmis, modificada para el caso concreto de obtención de purinas⁽²⁵⁾.

Sin embargo, observando más detenidamente los trabajos publicados al respecto, hemos podido encontrar que existen al menos dos tipos de reacciones diferentes que, partiendo de 4-amino-5-nitrosopirimidinas, dan lugar a purinas 8-sustituidas. Los tipos en cuestión son:

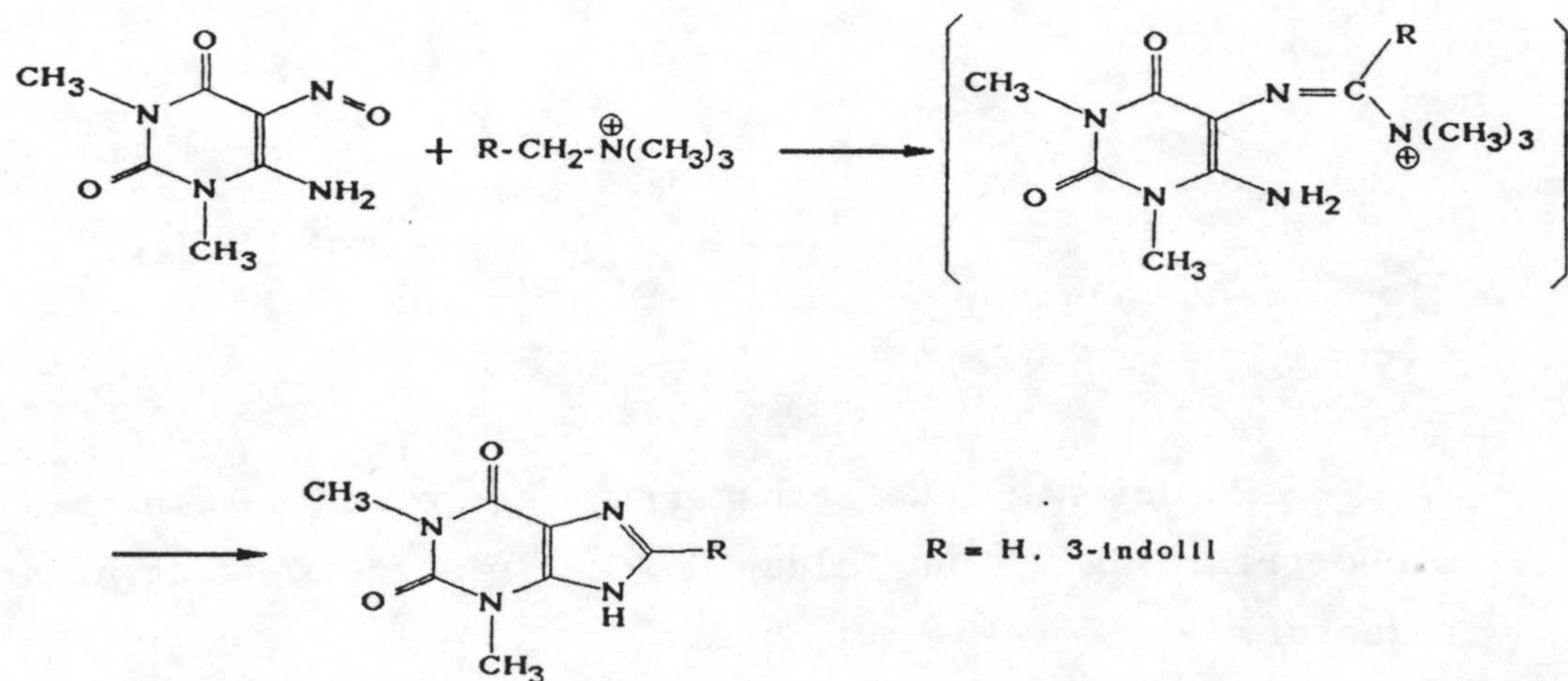
A) Reacciones que efectivamente pueden considerarse como extensión de la reacción de Timmis.

Por este nombre se conoce el procedimiento de obtención de pteridinas por tratamiento en medio básico de 4-amino-5-nitrosopirimidinas con compuestos que portan un grupo metileno activo (o un carbanión) directamente unido a una función con carácter electrofílico (aldehído, cetona, nitrilo, ester, haluro de ácido) capaz de condensar con un grupo amino, siendo G. M. Timmis el primero en publicar una de estas reacciones en 1949. He aquí unos ejemplos

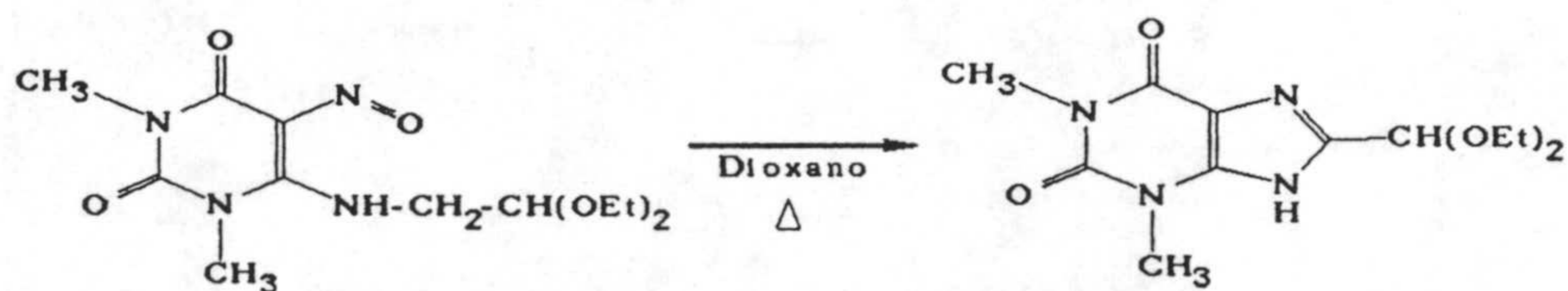
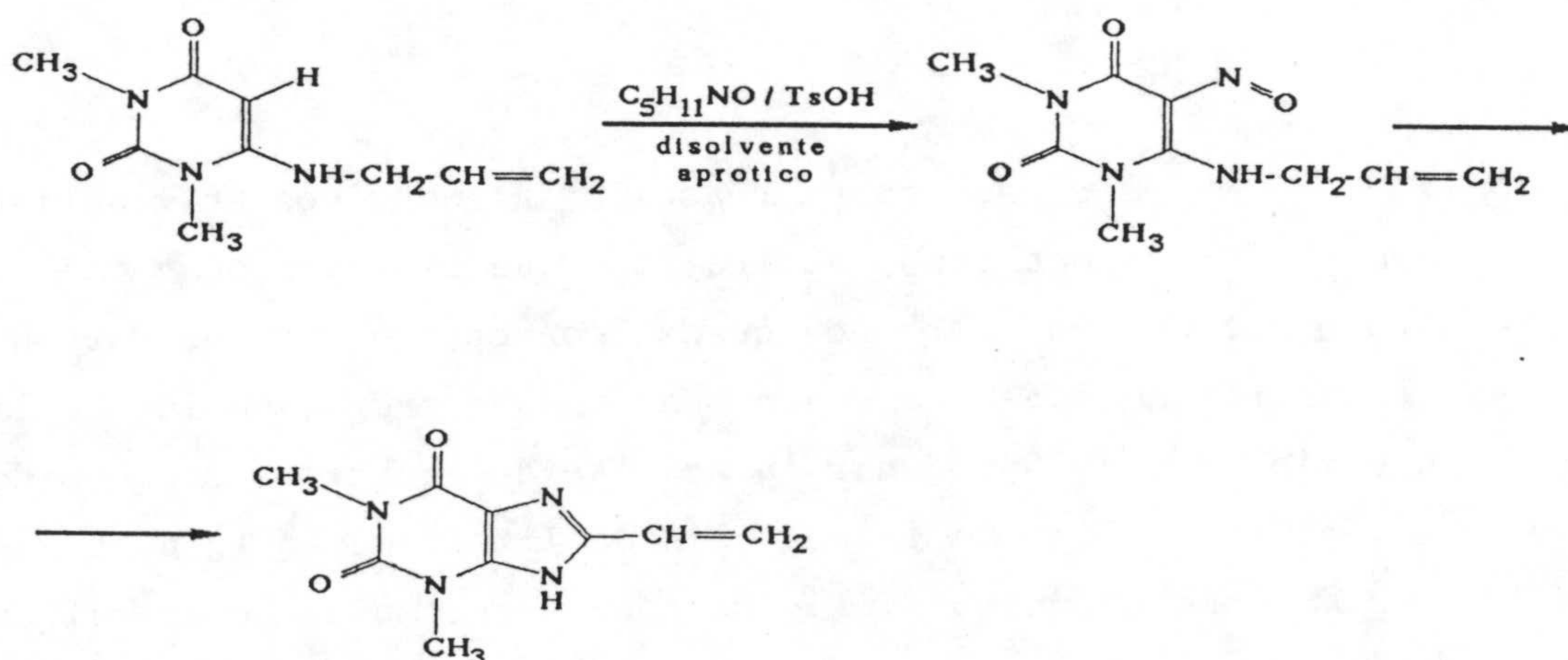
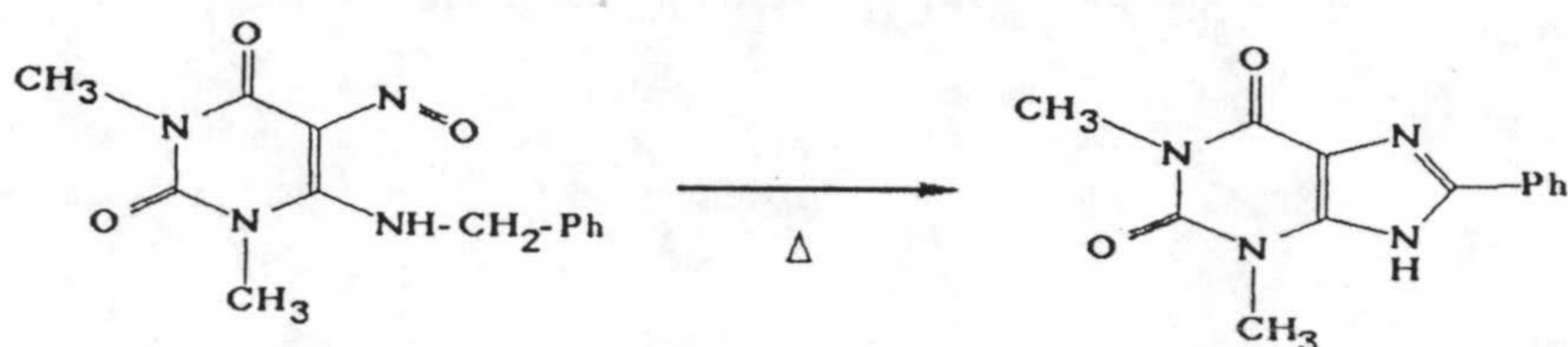
correspondientes a las referencias (26) y (27) respectivamente:



Si en este esquema de reacción introducimos un reactivo con un grupo metileno activo tal que al reaccionar con el grupo nitroso su carbono queda convertido en un carbono electrofílico capaz de reaccionar con el grupo 4-amino de la pirimidina para producir la ciclación, habremos conseguido una modificación de la reacción de Timmis que originará una purina como producto final. He aquí un ejemplo de la citada modificación ⁽²⁸⁾:



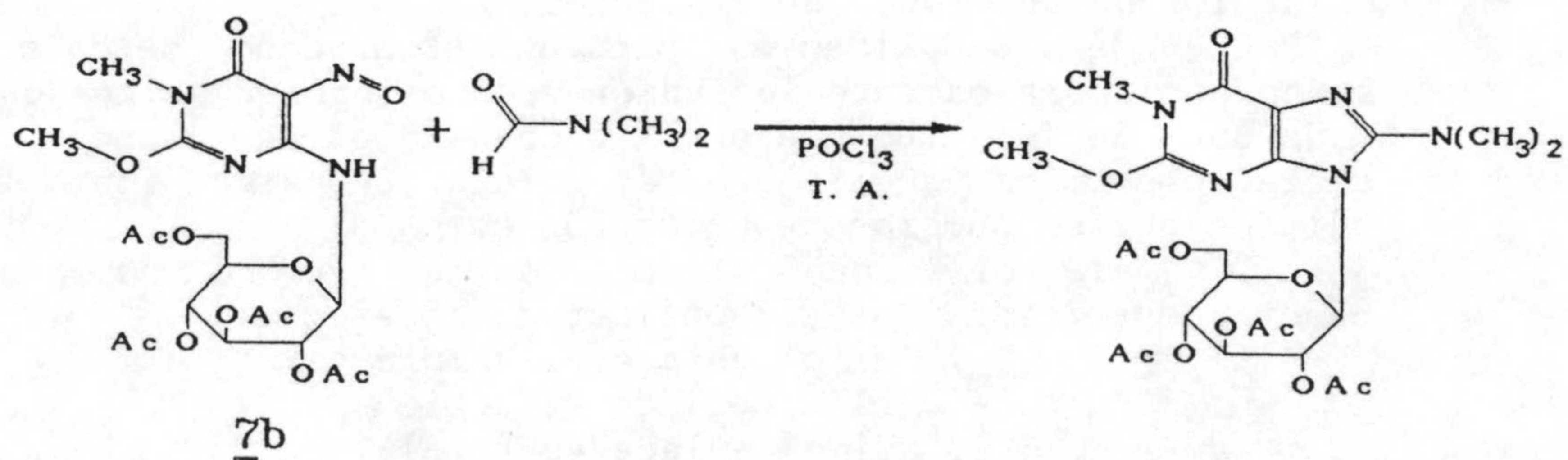
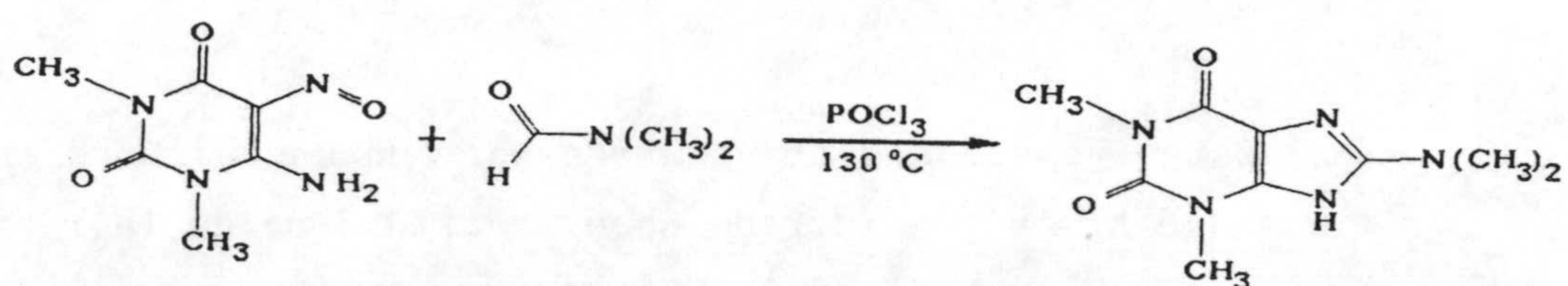
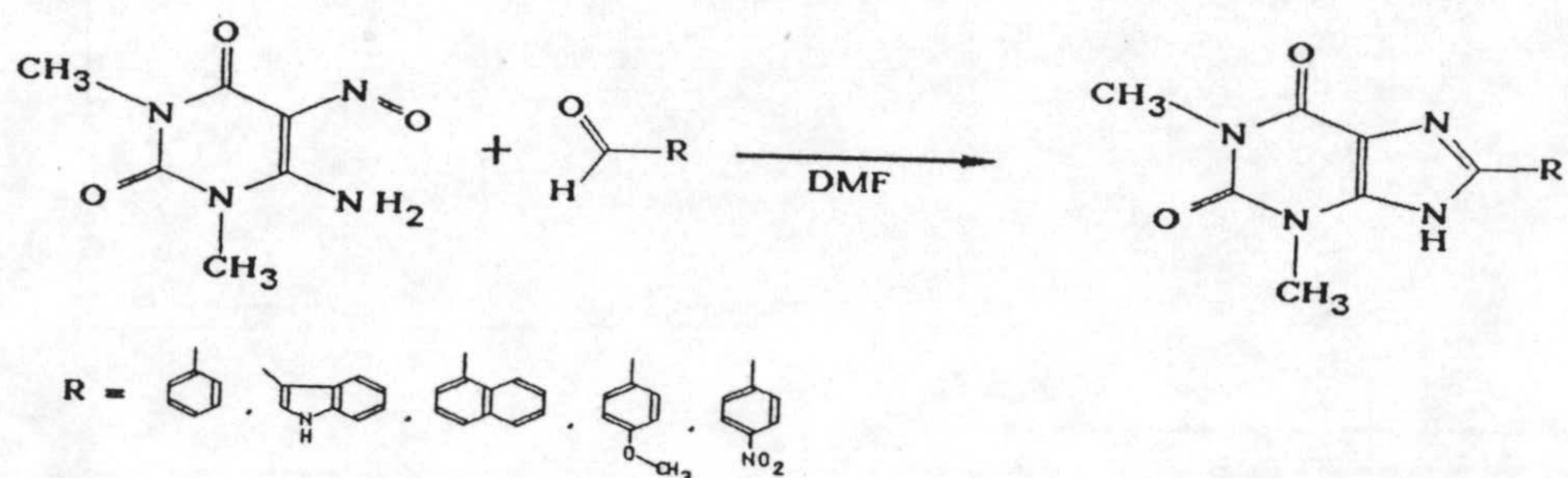
Otras reacciones que pueden considerarse dentro de este grupo son las que originan purinas 8-sustituidas a partir de 5-nitroso-4-alkilaminopirimidinas en las que el resto alquílico posee un metileno "activo" directamente unido al nitrógeno del grupo 4-amino. He aquí unos ejemplos correspondientes a las referencias (29), (30) y (31):



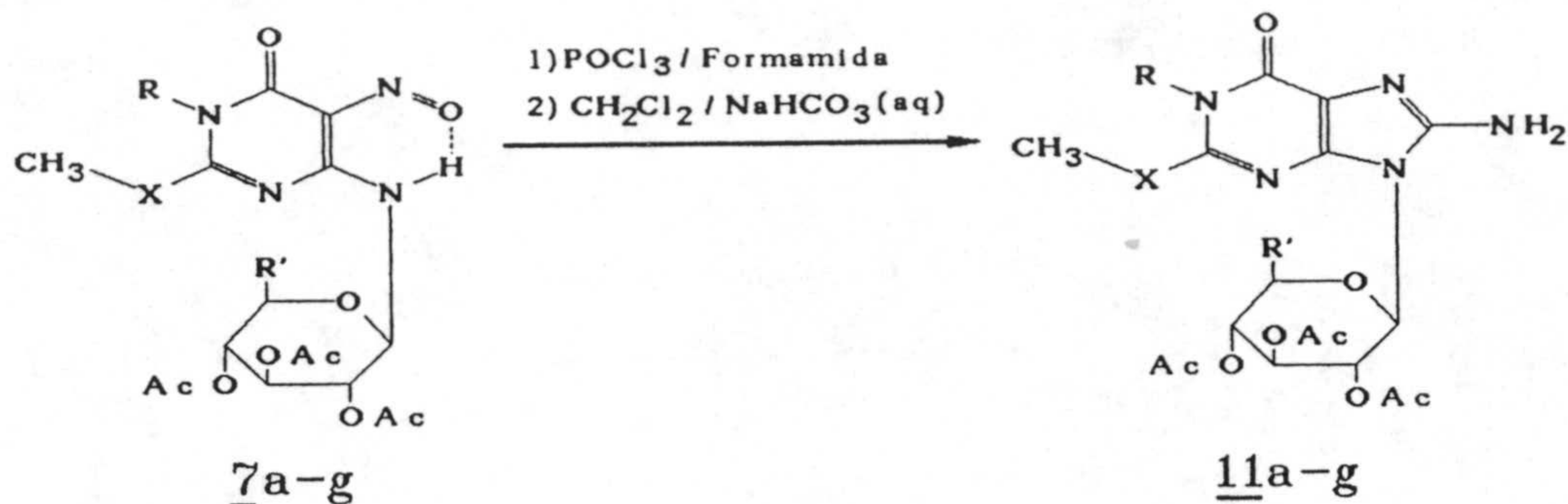
B> Reacciones que transcurren entre una 4-amino-5-nitrosopirimidina y un aldehído en presencia de un agente reductor.

Como ejemplos de estas reacciones podemos poner los

siguientes, correspondientes a las referencias (23), (21) y (22) respectivamente:



Dentro de esta categoría hay que incluir también las reacciones sobre las que trata el presente capítulo, es decir:



<u>7</u> , <u>11</u>	X	R	R'
a	O	H	CH ₂ OAc
b	O	CH ₃	CH ₂ OAc
c	O	CH ₃	H
d	S	H	CH ₂ OAc
e	S	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OAc
g	S	CH ₃	H

Estas reacciones transcurren por un mecanismo distinto a las que hemos considerado como modificación de la reacción de Timmis. Un estudio del número de oxidación asignado a los átomos¹ que intervienen en ambos tipos de reacciones, revela la existencia de mecanismos diferentes para ellos. Veámoslo en dos ejemplos, uno de cada tipo de reacción, publicados por los mismos autores, E.C. Taylor y E.E. García, en

¹La convención empleada para el cálculo del número de oxidación de un átomo es la siguiente:

El número de oxidación para un átomo dado se calcula sumando algebraicamente los números de oxidación asignados a cada uno de los enlaces que lo unen a otros átomos y la carga eléctrica que sobre él existe. La asignación a los enlaces de sus números de oxidación es:

a) Por cada enlace con un átomo de menor electronegatividad que el considerado se asigna:

"-1" si el enlace es simple

"-2" si el enlace es doble

"-3" si el enlace es triple.

b) Por cada enlace con un átomo de mayor electronegatividad que el considerado se asigna:

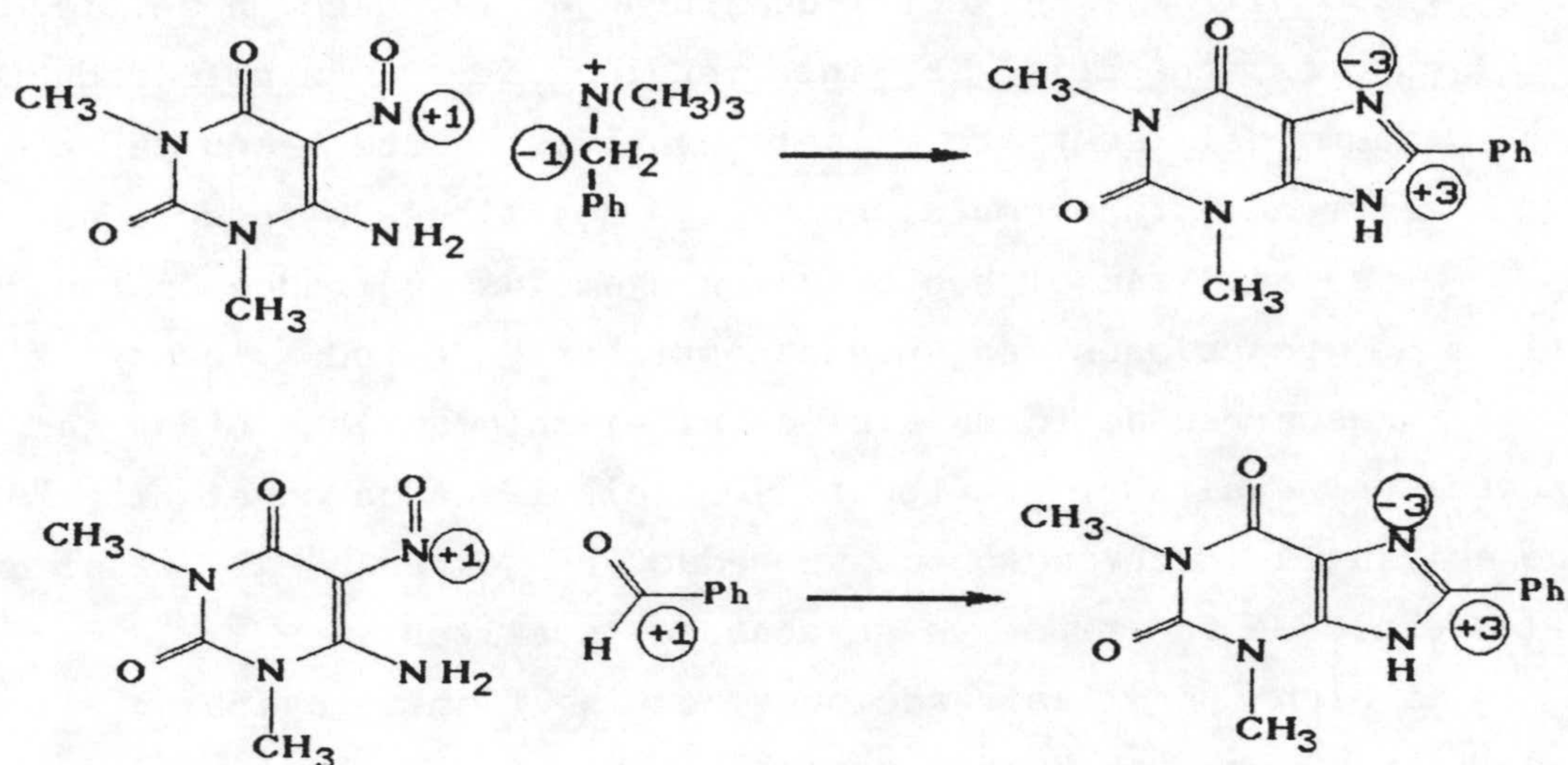
"+1" si el enlace es simple

"+2" si el enlace es doble

"+3" si el enlace es triple.

Esta convención no es válida para especies radicalarias.

artículos consecutivos aparecidos en el volumen 86 del J. Am. Chem. Soc. del año 1964 páginas 4720 y 4721, que se realiza sobre el mismo sustrato y originan el mismo producto. Sobre los esquemas de estos ejemplos hemos anotado el número de oxidación de los átomos que intervienen "activamente" en la reacción, tanto en los reactivos como en los productos:



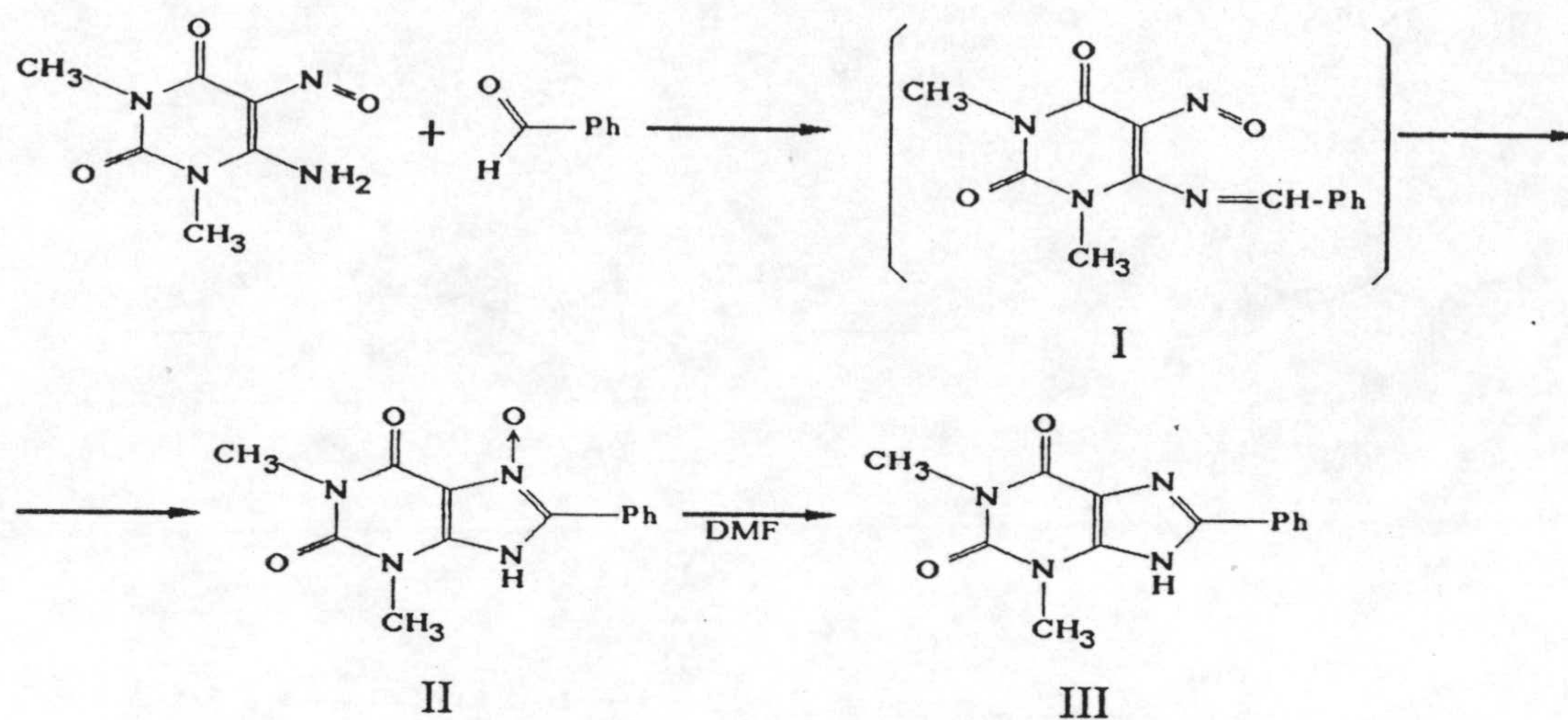
En el primero de estos ejemplos el nitrógeno del grupo nitroso pasa de tener un número de oxidación de +1 en los reactivos, a -3 en el producto, esto es, se ha reducido variando su número de oxidación en -4 unidades; por su parte el carbono del grupo metileno bencílico, en ese mismo ejemplo, pasa de tener un número de oxidación de -1 en los reactivos, a +3 en el producto con lo cual se ha oxidado aumentando su número de oxidación en +4 unidades. Es decir, que la reducción sufrida en la reacción por el nitrógeno del grupo nitroso ha sido provocada por el grupo metileno "activo" o viceversa; o bien, dicho de otro modo, que el proceso de oxido-reducción que se ha producido en el transcurso de la reacción se ha completado con la única participación del sustrato y el reactivo, sin que hayan debido intervenir otros agentes "externos".

Tomando ahora al segundo de los ejemplos, vemos como el nitrógeno del grupo nitroso pasa de tener número de oxidación +1 en reactivos a -3 en el producto, variando su número de oxidación en -4 unidades, mientras que el carbono del grupo aldehído del benzaldehído varía su número de oxidación tan solo en +2 unidades (pasa de +1 en el reactivo a +3 en el producto), no siendo esta oxidación suficiente para "compensar" la reducción sufrida por el nitrógeno del grupo nitroso. Es decir, que para que la reacción se lleve a cabo es necesaria la intervención de un agente reductor además del sustrato y del reactivo. Este hecho marca una diferencia fundamental entre los dos tipos de reacciones.

Si se analizan el resto de los ejemplos indicados en los dos tipos de reacciones, se puede comprobar que todos los del tipo "A)" transcurren de forma similar al ejemplo de ese tipo que se acaba de analizar, y todos los clasificados en el tipo "B)" necesitan la intervención de un reductor "externo" al igual que el ejemplo de ese tipo que se acaba de analizar.

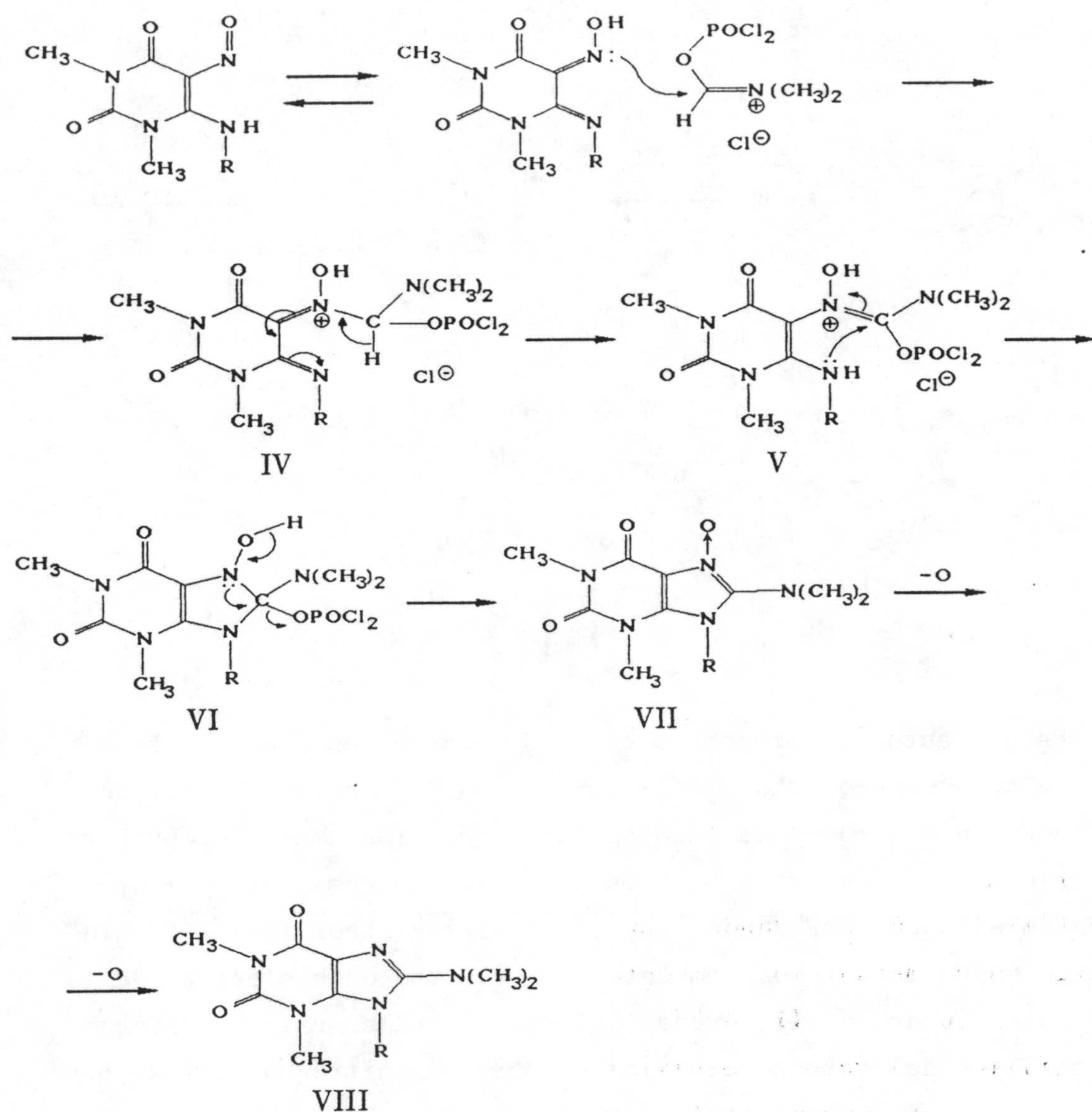
Si bien para las reacciones de tipo Timmis (apartado A)) se admite un mecanismo que parece claro (condensación de grupo metileno "activo" del reactivo con el grupo nitroso del sustrato para dar lugar a una imina sobre la que estará el grupo 4-amino provocando la sustitución del grupo saliente unido al carbono imínico dando lugar a la purina deseada), no ocurre igual con las reacciones clasificadas en el tipo "B)", dentro del que se incluyen las reacciones cuya discusión nos ocupa actualmente, haciéndose así necesaria la proposición de un mecanismo para ellas. Este mecanismo deberá explicar no solo a nuestras reacciones sino que debe ser válido también para las reacciones que hemos clasificado dentro del mismo tipo, sobre las cuales no se ha propuesto aún un mecanismo convincente.

Por su parte Taylor y García⁽²³⁾ proponen para las reacciones del primer ejemplo del tipo "B)" un mecanismo como este:



Estos autores proponen este mecanismo en base a haber aislado como subproducto de la reacción el compuesto II que consideraron como intermedio de reacción al comprobar posteriormente que dicho producto se puede reducir por calentamiento en DMF dando lugar a la 8-fenilteofilina III. Sin embargo en un mecanismo como éste el proceso de ciclación de I para dar lugar a II queda obligado a transcurrir por ataque nucleofílico del carbono aldimínico sobre el nitrógeno del grupo nitroso o por ataque nucleofílico del nitrógeno del grupo nitroso sobre el carbono aldimínico, ambas posibilidades bastante extrañas dado que tanto el átomo atacante como el atacado tienen carácter marcadamente electrófilo. Aún y así, podría argüirse que el par de no enlace de nitrógeno del grupo nitroso podría actuar como atacante del carbono aldimínico, sin embargo nunca hasta ahora se ha descrito una reactividad similar para nitrosocompuestos y además, a partir de esta posibilidad serían necesarios una serie de reagrupamientos electrónico y prototopías bastante extrañas hasta poder llegar al compuesto II. Por estas razones consideramos poco aceptable este mecanismo.

Por otro lado K. Senga y col.⁽²¹⁾ proponen un mecanismo similar al de Taylor y García que se acaba de comentar:

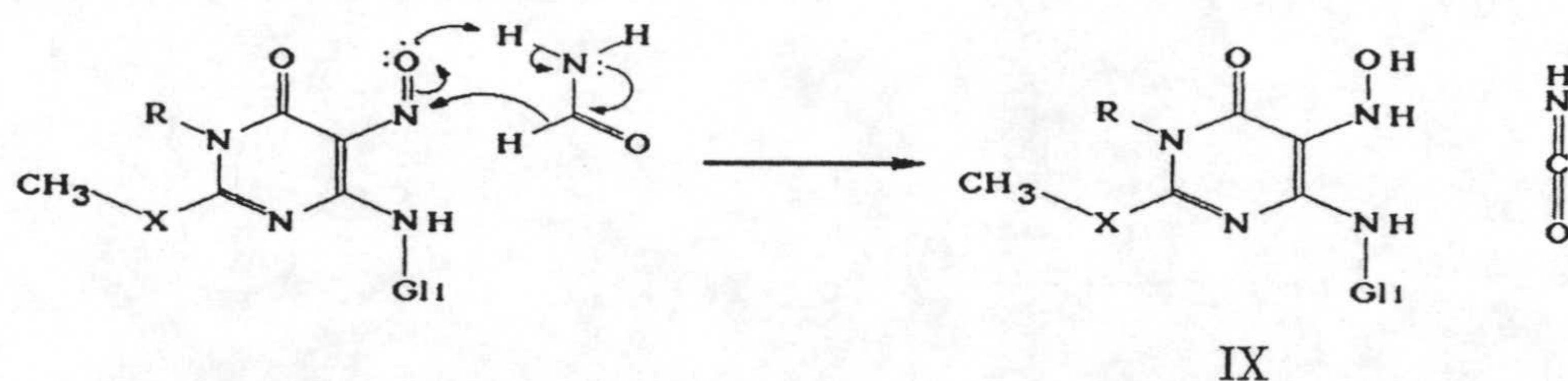


En este caso se propuso un ataque nucleofílico del nitrógeno del grupo nitroso, en su forma tautómera de oxima, sobre el aducto de tipo Vilsmeier formado entre POCl_3 y DMF. Sin embargo una acilación en el nitrógeno de una oxima es algo bastante inusual, siendo lo más común una acilación sobre el oxígeno del grupo oxima⁽³²⁾, de hecho es bien conocido que el tratamiento de 4-amino-5-nitrosopirimidinas con agentes acilantes produce la acilación del oxígeno del grupo nitroso, que queda formando una O-aciloxima, siempre que el grupo 4-amino sea primario o secundario, es decir, que permita la tautomería⁽²⁵⁾.

Otro punto de fundamental discrepancia con este mecanismo

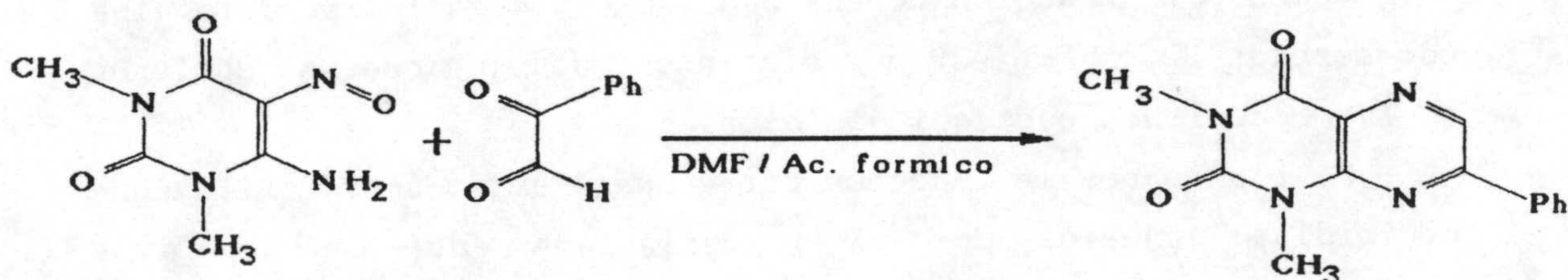
propuesto por K. Senga y col. lo constituye la pérdida de oxígeno "atómico" del intermedio VII sin hacer intervenir ningún agente reductor.

Habiendo rechazado los dos mecanismos que se acaban de comentar, proponemos uno que resulta más coherente con los hechos observados en estas reacciones y con la reactividad de nitrosopirimidinas en general. El paso clave de este mecanismo se encuentra en la reducción de grupo 5-nitroso a 5-hidroxilamina por acción de un agente reductor que en este caso es la formamida:



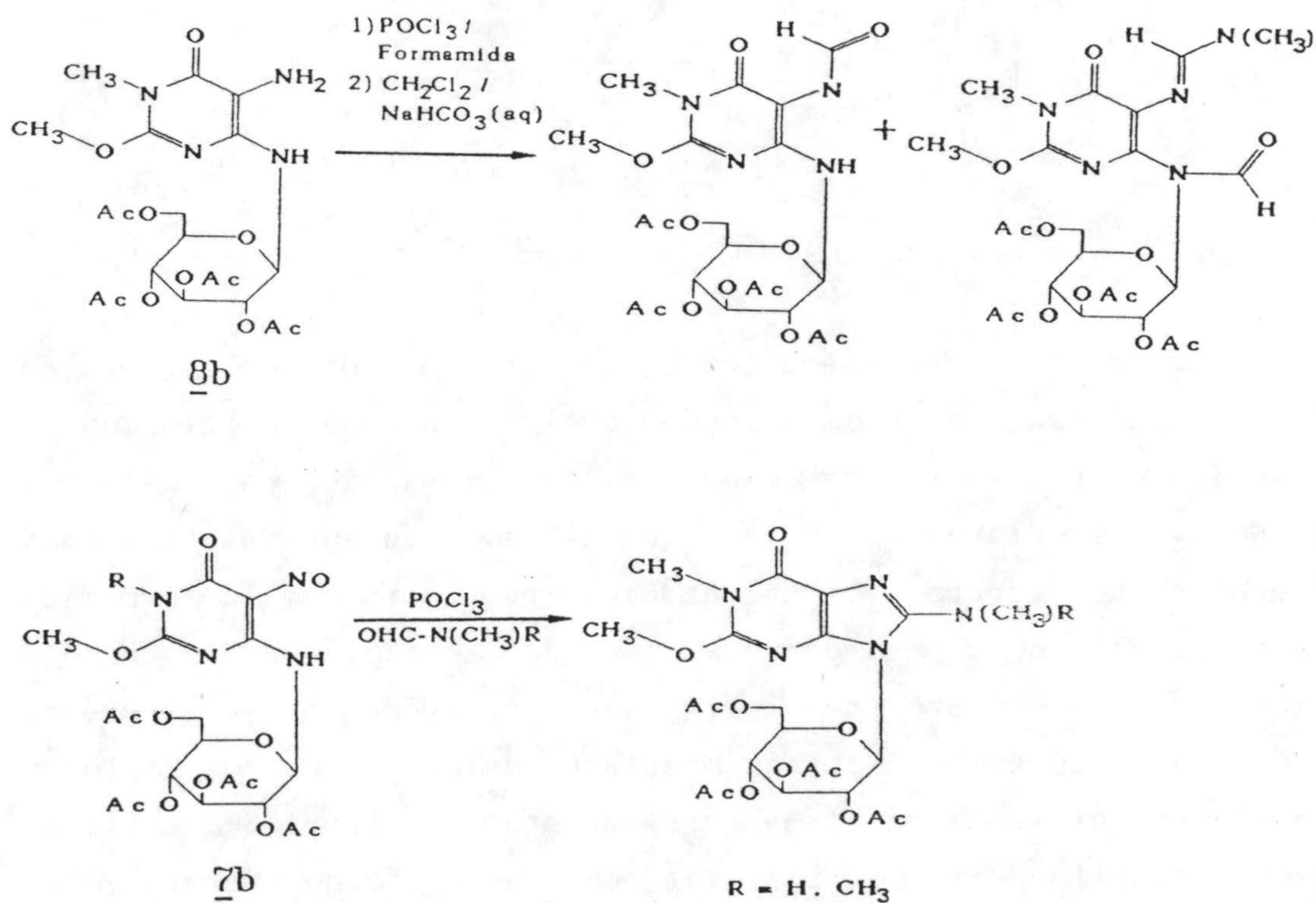
GII = (per-O-acetil)glicopiranosil

Las propiedades reductoras del ácido fórmico y de las formamidas son conocidas desde antiguo, prueba de ello son la reacción de Leuckart y reacciones afines (reacción de Wallach y de Eschweiler-Clarck), en las que estos compuestos actúan como donadores de hidruro⁽³³⁾. La capacidad reductora de la formamida es suficiente como para provocar la reducción del grupo nitroso a hidroxilamina puesto que este tipo de reacciones se pueden llevar a cabo con reductores bastante suaves. De hecho, Taylor y García encontraron que al hacer reaccionar 4-amino-1,3-dimetil-5-nitrosouracilo con fenilgloxal en medio ácido fórmico, el producto originado fue 1,2,3,4-tetrahidro-7-fenil-1,3-dimetilpteridín-2,4-diona⁽²⁸⁾:



Este resultado sugiere claramente una reducción del grupo 5-nitroso hasta 5-amino, seguida de doble condensación con el fenilgloxal.

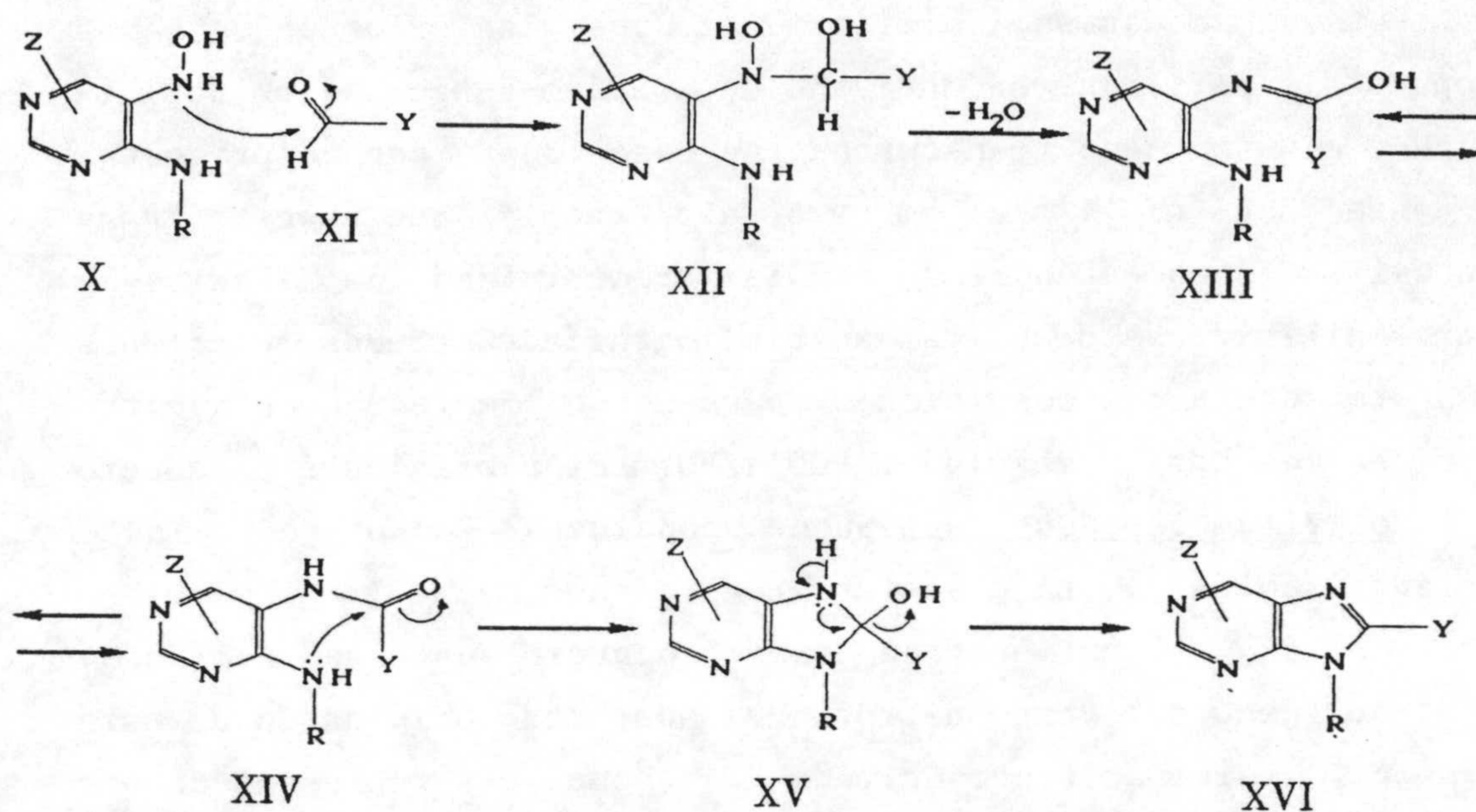
Una evidencia clara de que en nuestro caso la reducción del grupo nitroso se produce hasta dar lugar a un grupo hidroxilamino y no sigue avanzando hasta llegar a grupo amino, se obtiene al comparar los resultados de las reacciones de la 4-glicosilamino-5-nitrosopirimidina **7b** y de la correspondiente 5-amino-4-glicosilaminopirimidina **8b** con mezclas POCl₃/DMF en similares condiciones (34). Estos resultados son los que se esquematizan a continuación:



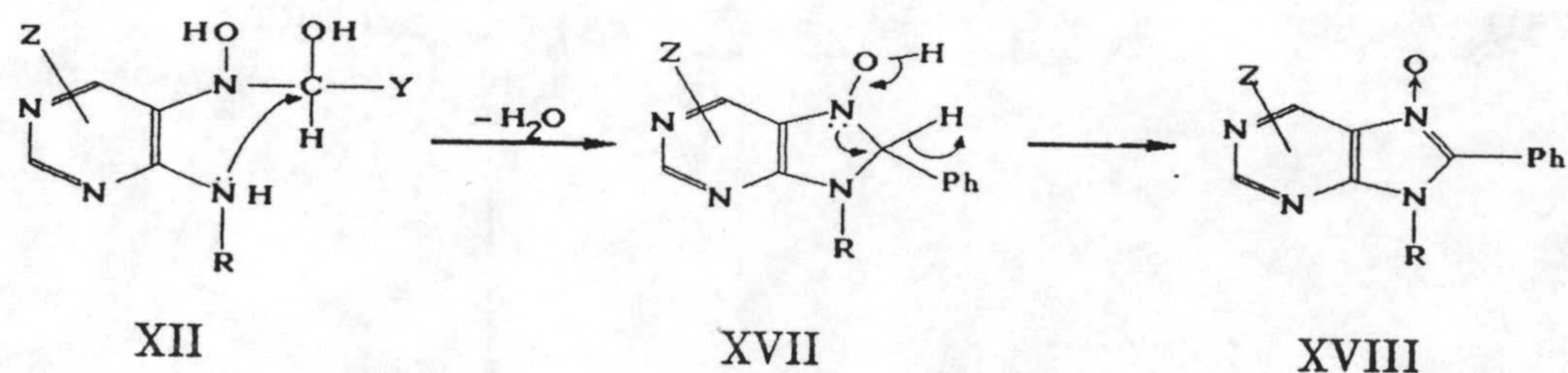
Como puede comprobarse en el esquema anterior, los productos originados por reacción de una 5-amino-4-glicosilaminopirimidina con mezclas POCl₃/DMF son muy distintos de los que se obtienen en las reacciones que aquí nos ocupan.

Si planteamos la reacción entre una 4-amino-5-hidroxilaminopirimidina genérica como X y cualquiera de los reactivos empleados en las reacciones descritas en el apartado "B)", que

podemos esquematizar en forma de un derivado de aldehído tal que XI, la llegada a los correspondientes productos de reacción no sería más que una sucesión de dos condensaciones:



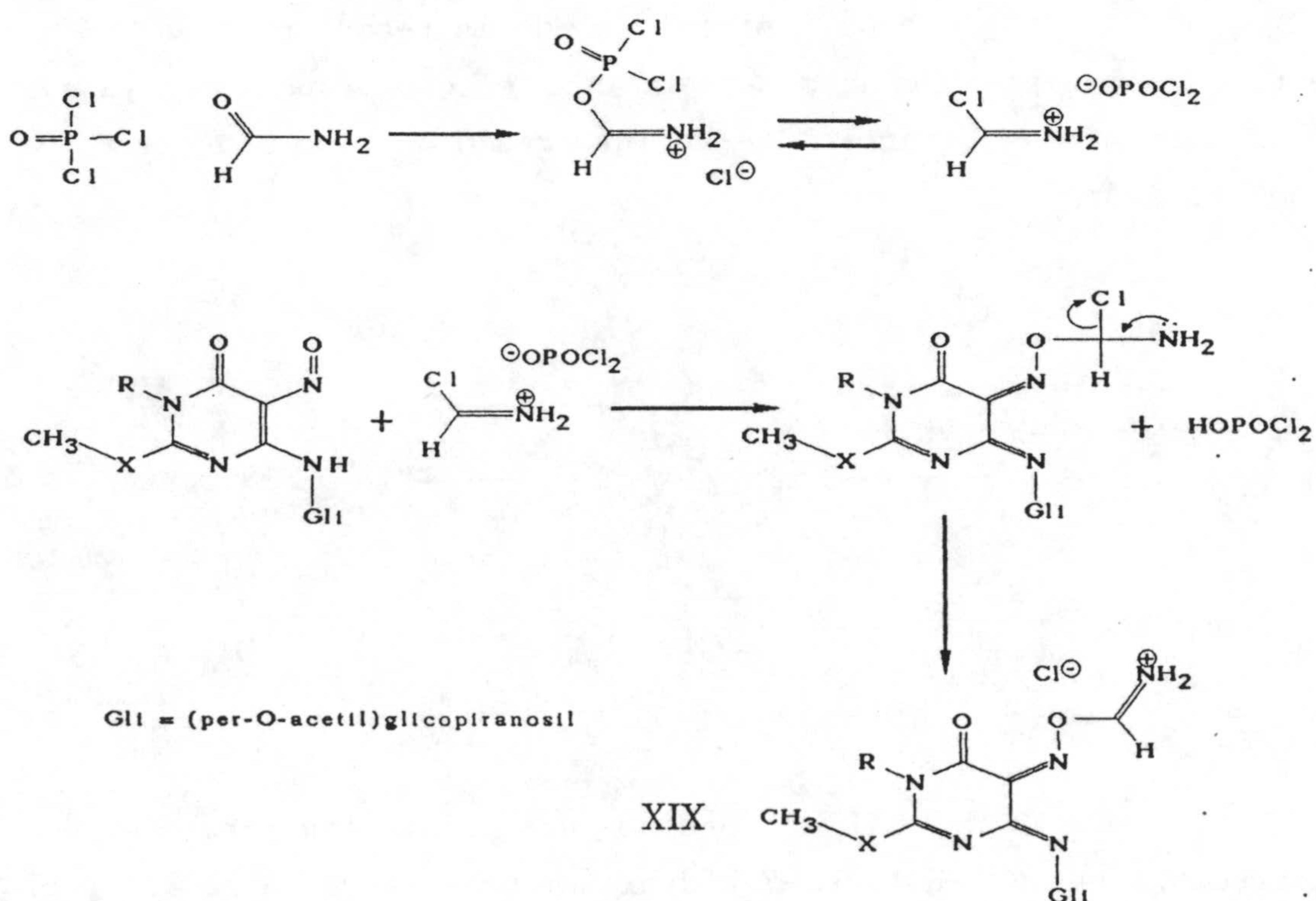
El que Taylor y García encontraran como subproducto una nitrona que supusieron intermedio de la reacción, tiene fácil explicación empleando un mecanismo como el que proponemos, ya que podría formarse a partir de un intermedio de tipo hidroxilamina como es XII:



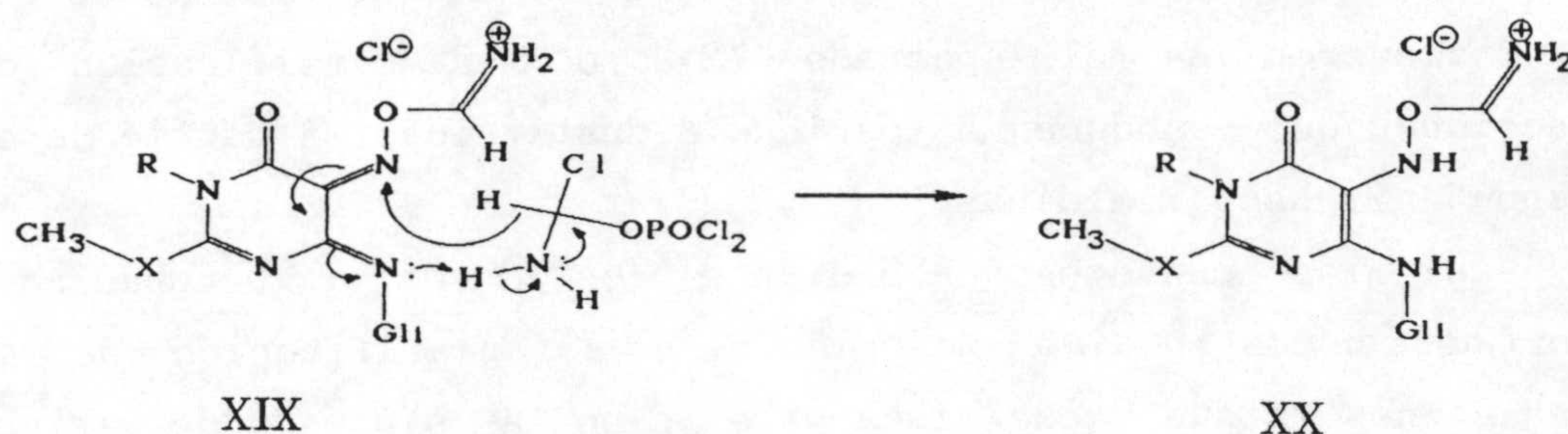
Si a partir de XII se produce una ciclación para dar una estructura de 7,8-dihidro-7-hidroxipurina tal que la de XVII, el hidrógeno unido al carbono C(8) de la estructura purínica que se

acaba de formar puede ser desplazado como hidruro, ya que el carbono C(8) tiene estructura de aldehído y este tipo de compuesto pueden perder hidruro fácilmente por ataque nucleofílico, tal y como ocurre en la dismutación de Cannizaro.

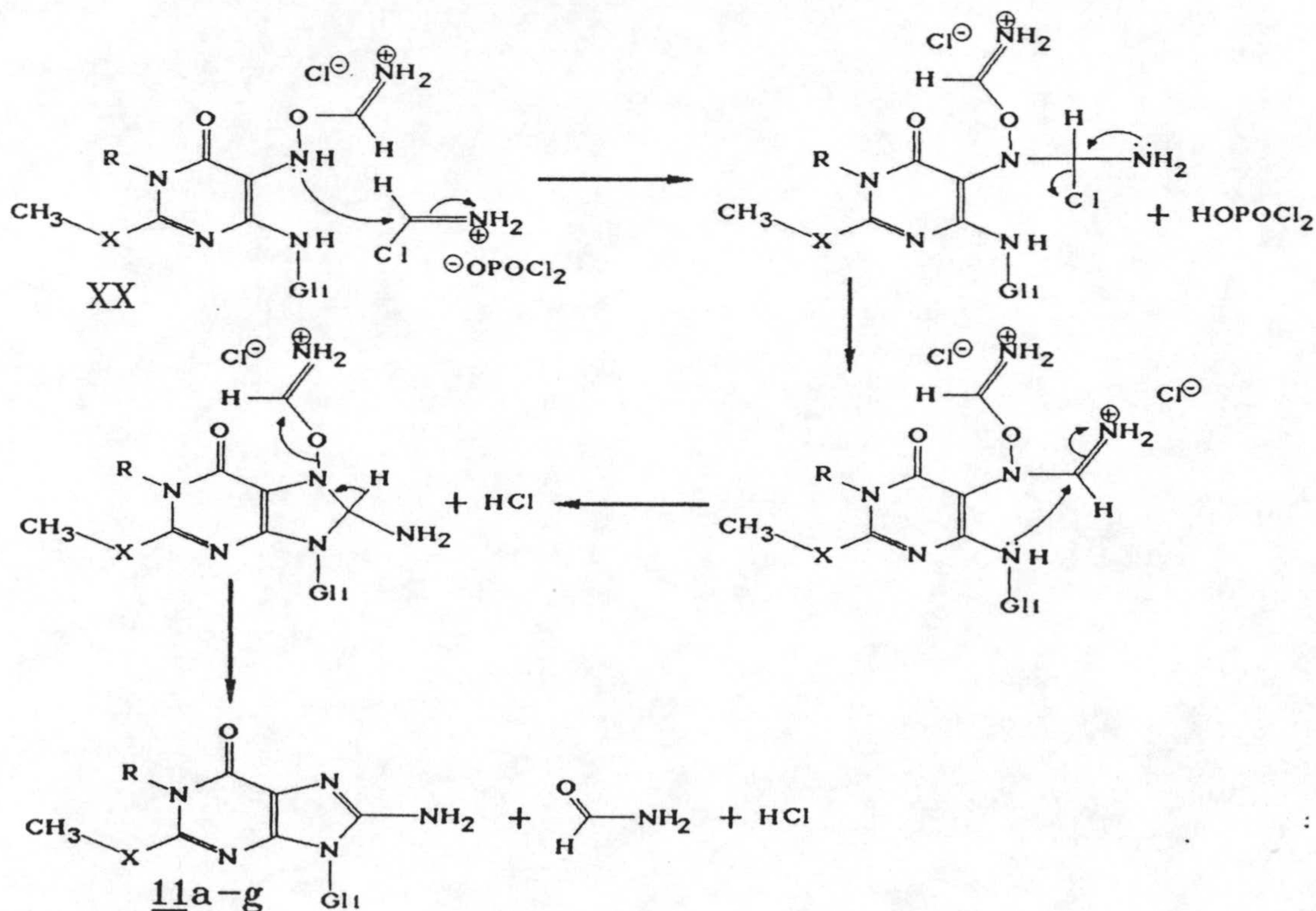
Por un mecanismo similar al que anteriormente hemos propuesto a partir de un derivado de 4-amino-5-hidroxilaminopirimidina, pensamos que transcurren las reacciones que se presentan en este capítulo, sin embargo aún habría que hacer algunas puntualizaciones atendiendo a la reactividad de 4-amino-5-nitrosopirimidinas descrita en bibliografía. Queremos referirnos concretamente a las condiciones de reacción empleadas en nuestro caso, en las que la mezcla de POCl₃/Formamida originará un aducto de tipo Vilsmeier que se puede considerar como un acilante bastante potente. Bajo estas condiciones, como ya se mencionó anteriormente, lo primero que debería ocurrir sería una acilación en el oxígeno del grupo nitroso del sustrato, originando de esta forma un O-acilisonitrosoderivado⁽²⁵⁾ como el representado por XIX en el esquema siguiente:



Sería sobre este O-acil-isonitroso derivado XIX sobre el que se produciría la reducción para originar un 5-(O-acil)hidroxil-amino derivado tal que XX:



A partir del intermedio XX, una doble condensación con otra molécula de reactivo conduciría directamente al producto de reacción. Esta doble condensación podría iniciarse por ataque sobre el reactivo tanto del nitrógeno del grupo 4-amino, como del nitrógeno del grupo 5-hidroxilamino. He aquí esquematizada una de las posibilidades:



Mediante un mecanismo similar al que se acaba de describir para las reacciones de obtención de 11a-g a partir de 7a-g en el que la etapa clave es una reducción del grupo nitroso hasta hidroxilamina, se puede explicar cualquier de las reacciones que se incluyeron en el apartado "B>" de la clasificación de reacciones que conducen a purinas 8-sustituidas a partir de 4-amino-5-nitrosopirimidinas.

Así mismo pensamos que mediante los datos y pruebas aquí aportado hemos podido contribuir a la clarificación de las condiciones en que puede llevarse a cabo la síntesis de purinas 8-sustituidas a partir de 4-amino-5-nitrosopirimidinas, unas reacciones que, a pesar de ser muy "directas" (en el sentido de necesitar pocas etapas para la obtención de un producto complejo y funcionalizado), constituyen un campo poco estudiado debido a la confusión que ha venido reinando acerca de las condiciones que requiere su consecución.

Bandas de absorción en IR de los compuestos **11** (sólido, pastilla de KBr).
Número de ondas en cm^{-1} .

COMPUERS- TO	ν N-H	ν C-H	ν C=O	ν C=O	δ NH ₂	ν C=N	ν C=C	δ CH ₂		ν C-N	
	libre y asociada							alifat.	acetato	anillo	δ CH ₂ asimet.
11a	3425, d 3405, d 3290, d 3245, d 3235, d	2990, d 2970, d 2950, d 2860, d	1750, f	1700, f	1630, f	1595, f 1580, f	1570, f	1440, ma	1370, f	1250, f 1225, f	1100, f 1090, f 1050, f 1040, f
11b	3430, d 3345, d 3320, d 3180, d	3000, d 2970, d 2890, d	1760, f	1700, f	1650, f	1600, f 1560, f	1495, m	1440, ma 1410, m	1375, f	1225, ma	1090, f 1060, f 1035, f
11c	3420, m 3345, d 3240, d 3190, d	2995, d 2960, d	1765, f	1700, f	1640, f	1600, m 1550, f	1490, f	1440, m 1410, f	1375, f 1345, m	1250, f 1220, f	1080, f 1070, f 1035, f
11d	3450, d 3430, d 3405, d 3290, d 3230, d	2940, d 2930, d 2890, d	1750, f	1690, f	1625, f	1570, f 1555, f	1530, m	1435, ma	1370, f	1250, f 1220, f	1100, m 1090, m 1045, f 1035, f
11e	3490, m 3395, m 3280, m	2950, d 2925, d 2880, d	1755, f 1735, f	1700, f	1610, f	1560, f	1525, f	1440, f 1405, m	1365, f	1250, f 1235, f 1220, f	1085, f 1075, f 1055, f 1035, f
11f	3425, m 3340, m 3240, d 3195, d	2970, d 2930, d	1760, f	1685, f	1635, f	1580, f 1560, f	1510, m	1455, f 1410, m	1370, f	1225, fa	1090, f 1055, f 1035, f
11g	3410, d 3335, d 3250, d 3200, d	2960, d 2930, d 2870, d	1760, f	1685, f	1635, f	1575, f 1560, f	1505, m	1455, f 1410, m	1370, f	1245, f 1220, f	1100, f 1075, f 1030, f

f = fuerte; m = media; d = débil; a = ancha

Espectros de vis-uv de los compuestos de la serie 11 (MeOH).

COMPUESTO	λ_{\max} en nm (ϵ)		
<u>11a</u>		251 (13500)	283 (7200)
<u>11b</u>		250 (11400)	282 (5600)
<u>11c</u>		252 (11900)	284 (6200)
<u>11d</u>	215 (10800)	269 (14400)	303 (9900)
<u>11e</u>	215 (10400)	269 (13400)	302 (9100)
<u>11f</u>	216 (15300)	269 (12200)	306 (9300)
<u>11g</u>	216 (16400)	269 (13600)	306 (10000)

Señales de ^1H -rmn de los compuestos **11**
(patrón interno TMS).

	Disolvente	δ (ppm), multiplicidad, J(Hz), intensidad						
		* N(1)-H	N(1)-CH ₃	O-CH ₃	S-CH ₃	C(8)-NH ₂ *	Fracción glicosídica	
							Acetatos	Resto
11a	CDCl ₃	No se aprecia	-----	4,0 s 3H	-----	5,5 s 2H	2,0 / 3s / 9H 1,8 / s / 3H	5,0-6,0 / m / 4H 3,7-4,7 / m / 3H
	DMSO-d ₆	12,0 sa 1H	-----	4,0 s 3H	-----	6,2 sa 2H	2,0 / 3s / 9H 1,8 / s / 3H	5,0-6,7 / m / 4H 3,7-4,7 / m / 3H
11b	CDCl ₃	-----	3,3 s 3H	4,1 s 3H	-----	8,8 sa 2H (#)	1,9-2,0 / 3s / 9H 1,75 / s / 3H	5,9-6,6 / m / 2H 4,8-5,8 / m / 3H 3,9-4,4 / m / 2H
	DMSO-d ₆	-----	3,3 s 3H	4,1 s 3H	-----	7,7 sa 2H (#)	2,0 / 3s / 9H 1,8 / s / 3H	5,1-6,4 / m / 5H 3,8-5,0 / m / 2H
11c	DMSO-d ₆	-----	3,3 s 3H	4,0 s 3H	-----	6,25 s 2H	2,0 / 2s / 6H 1,75 / s / 3H	5,0-6,7 / m / 4H 3,5-4,5 / m / 2H
11d	CDCl ₃	No se aprecia	-----	-----	2,6 s 3H	5,9 sa 2H	2,0 / 3s / 9H 1,7 / s / 3H	5,0-6,4 / m / 4H 3,8-4,7 / m / 3H
	DMSO-d ₆	12,0 sa 1H	-----	-----	2,6 s 3H	6,3 sa 2H	2,0 / 3s / 9H 1,7 / s / 3H	4,9-6,8 / m / 4H 3,8-4,8 / m / 3H
11e	DMSO-d ₆	No se aprecia	-----	-----	2,5 s 3H	6,4 sa 2H	2,0 / 2s / 6H 1,7 / s / 2H	5,8 / m / 2H 5,3 / m / 2H 3,4-4,7 / m / 2H
11f	CDCl ₃	-----	3,6 s 3H	-----	2,6 s 3H	5,3 sa 2H	2,0-2,1 / 3s / 9H 1,7 / s / 3H	5,6-6,0 / m / 2H 5,0-5,6 / m / 2H 3,8-4,4 / m / 3H
	DMSO-d ₆	-----	3,5 s 3H	-----	2,75 s 3H	6,5 sa 2H	2,1 / 3s / 9H 1,8 / s / 3H	6,0 / m / 2H 5,2-5,7 / m / 2H 3,7-4,6 / m / 3H
11g	DMSO-d ₆	-----	3,5 s 3H	-----	2,7 s 3H	6,5 sa 2H	2,0 / 2s / 6H 1,8 / s / 3H	5,7-6,2 / m / 2H 5,0-5,7 / m / 2H 3,6-4,4 / m / 2H

s = simplete; sa = simplete ancho; 2s = dos simpletes parcialmente resueltos;
3s = tres simpletes parcialmente resueltos; m = multiplete;
(#) = esta señal aparece apantallada debido a la presencia de EtOH de cristalización formando puentes de hidrógeno con el grupo C(8)-NH₂

* = cambia por deuterio al tratar con D₂O

Bandas de absorción en IR de los compuestos **12** (sólido, pastilla de KBr).
Número de ondas en cm^{-1} .

COMPUESTO	ν O-H			ν C-H			δ CH ₂		
	ν N-H	ν C-H alifat.	ν C=O	δ NH ₂	ν C=N	ν C=C	δ CH ₃ asimet.	δ CH ₃ simet.	ν C-O
12a	3600-3000 f a	2940, d	1690 f		1590, f		1440, m 1415, m	1360, f	1090, f 1075, f 1050, f 1030, m
12b	3600-3000 f a	2940, d 2930, d 2880, d	1710, f	1640, f	1570, f 1550, f	1495, f	1435, m 1415, f	1370, f 1345, m	1090, f 1075, f 1055, f 1020, f
12c	3600-3200 f a	2940, d 1910, d 2870, d	1695, f	1630, f	1555, f	1495, m	1445, m 1410, f	1365, m 1340, m	1090, f 1070, f 1010, m
12d	3600-3000 f a	2925, d 2945, d	1695, f	1655, f	1570, f		1430, m	1370, f	1080, f 1055, f 1040, f 1020, m
12e	3600-3000 f a	2960, d 2920, d 2880, d	1685, f	1645, f	1575, f		1435, m 1410, m	1370, f	1100, f 1075, f 1050, f 1010, m
12f	3600-3000 f a	2940, d 2920, d 2890, d 2850, d	1685, f	1635, f	1575, f 1560, f	1505, m	1460, f 1405, f	1370, f	1090, f 1070, f 1055, f 1040, f
12g	3600-2800 f a	2930, d 2920, d 2840, d	1675, f	1640, f	1580, f 1560, f	1500, m	1460, f 1405, f	1375, f	1090, f 1070, f 1055, f 1015, m

f = fuerte; m = media; d = débil; a = ancha

Espectros de vis-uv de los compuestos de la serie 12 (H₂O, pH = 7).

COMPUESTO	ϵ ^{max} en nm		
<u>12a</u>		251 (12000)	281 (7600)
<u>12b</u>		252 (11800)	280 (7300)
<u>12c</u>		252 (12400)	279 (7600)
<u>12d</u>		270 (15300)	297 (10200)
<u>12e</u>		270 (15600)	297 (10400)
<u>12f</u>	205 (21400)	270 (13400)	299 (9600)
<u>12g</u>	205 (21000)	271 (13400)	300 (9600)

Señales de ^1H -rmn de los compuestos **12**
(patrón interno TMS).

	Disolvente	δ (ppm), multiplicidad, J(Hz), intensidad						
		* N(1)-H	N(1)-CH ₃	O-CH ₃	S-CH ₃	C(8)-NH ₂ *	Fracción glicosídica	
							C(1')-H*	Resto
12a	DMSO-d ₆	No se aprecia	-----	3,8 s 3H	-----	5,8 sa 2H	5,1 d J = 8,9 1H	3,2-4,5
12b	DMSO-d ₆	-----	3,3 s 3H	4,0 s 3H	-----	5,9 sa 2H	5,25 d J = 8,9 1H	5,0-5,4 / m / 3H 4,65 / m / 1H Resto: 3,2-4,5
12c	DMSO-d ₆	-----	3,3 s 3H	4,0 s 3H	-----	6,0 sa 2H	5,1 d J = 8,9 1H	4,9-5,4 / m / 3H Resto: 3,0-4,6
12d	DMSO-d ₆	No se aprecia	-----	-----	2,5 s 3H	6,2 sa 2H	5,3 d J = 8,9 1H	Resto: 3,0-5,8
12e	DMSO-d ₆	No se aprecia	-----	-----	2,5 s 3H	6,3 sa 2H	5,2 d J = 8,9 1H	4,4 / pst / 1H 2,8-4,4 / m / 4H -OH: repartidos entre 3,0-7,0
12f	DMSO-d ₆	-----	3,4 s 3H	-----	2,5 s 3H	6,1 sa 2H	Repartidos en la zona comprendida entre 3,0-5,4 sin poder asignarse	
12g	DMSO-d ₆	-----	3,3 s 3H	-----	2,5 s 3H	6,1 sa 2H	5,1 d J = 9,6 1H	4,4 / pst / 1H Resto: 2,9-4,1

s = simplete; sa = simplete ancho; d = doblete; pst = pseudotriplete; m = multiplete;
* = cambia por deuterio al tratar con D₂O

Datos de ^{13}C -rmn de los compuestos 12
(DMSO-d₆, patrón interno TMS).

COMPUESTO	δ (ppm), sustitución del carbono (#)								
	Esqueleto de purina			Fracción glicosídica			N(1)-CH ₃	O-CH ₃	S-CH ₃
	C(8)	C(5)	Resto	C(1')	(*) CH ₂	Resto			
<u>12a</u>	149,78 t	115,45 q	155,86 q / 153,50 q 147,41 q	82,78 t	60,63 s	79,61 t / 77,17 t 69,21 t / 69,99 t	-----	54,41 p	-----
<u>12b</u>	149,94 t	114,74 q	155,11 q / 152,66 q 145,49 q	82,70 t	60,63 s	79,58 t / 77,17 t 69,23 t / 69,03 t	27,41 p	55,49 p	-----
<u>12c</u>	150,17 t	114,98 q	155,12 q / 152,53 q 145,42 q	83,52 t	68,17 s	77,56 t / 69,06 t 68,86 t	27,40 p	55,46 p	-----
<u>12d</u>	150,42 t	117,74 q	155,97 q / 152,36 q 147,75 q	82,87 t	60,75 s	79,56 t / 77,16 t 69,36 t / 69,14 t	-----	-----	13,04 p
<u>12e</u>	150,50 t	117,68 q	156,36 q / 152,68 q 147,73 q	83,58 t	68,11 s	77,50 t / 69,07 t 68,95 t	-----	-----	13,04 p
<u>12f</u>	150,71 t	116,91 q	155,47 q / 153,76 q 146,08 q	82,87 t	60,78 s	79,49 t / 77,16 t 69,44 t / 69,27 t	29,70 p	-----	14,83 p
<u>12g</u>	150,87 t	117,09 q	155,44 q / 153,62 q 145,99 q /	83,59 t	68,09 s	77,50 t / 69,13 t 69,03 t	29,67 p	-----	14,79 p

(#): primario (p), secundario (s), terciario (t) o cuaternario(q), según información de experiencia DEPT
(*): este grupo CH₂ se corresponde con C(5') para los xilósidos, o con C(6') para los glucósidos.

4.- Parte experimental.

1) Procedimiento general de obtención de 8-amino-9-β-D-(per-O-acetil)glicopiranosilpurinas (compuestos de la serie 11).

En un baño de hielo-agua (0 °C) se pone a enfriar POCl₃ recién destilado (1,5 ml/mmol de sustrato a emplear) y sobre él se añade formamida (10 mol/mol de sustrato) gota a gota y con agitación continua. A la mezcla reactiva, así formada, se adiciona el nitrosocompuesto que sirve como sustrato en forma de sólido finamente pulverizado, lentamente, con agitación continua y en baño de hielo-agua. Una vez finalizada esta operación, se saca el matraz del baño refrigerante y se deja transcurrir la reacción a temperatura ambiente, siguiendo su evolución por ccf (silicagel, eluyente CH₂Cl₂-MeOH; las muestras a cromatografiar se obtienen extrayendo una pequeña alícuota del crudo de reacción, que se diluye con CH₂Cl₂, se agita en tubo de ensayo con disolución acuosa de NaHCO₃; se deja decantar y se recoge con un tubo capilar una muestra de la fase orgánica). Una vez completada la reacción (tiempo para el cual no se detecta la presencia de sustrato de partida por ccf), el crudo obtenido se diluye por adición de CH₂Cl₂ (30 ml/ml de POCl₃ empleado) y la disolución resultante se agita con exceso de disolución acuosa de NaHCO₃ (50 g/l) hasta completa neutralización de la fase orgánica. Se recoge dicha fase orgánica, se lava con agua, se deja secar sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Como resultado se obtiene una espuma sólida de la que se aísla el correspondiente derivado de 8-aminopurina por cromatografía en columna de silicagel, eluyendo con mezclas CH₂Cl₂-EtOH, comenzando por CH₂Cl₂ puro y aumentando la polaridad de forma progresiva por aumento de la proporción de EtOH. Se reúnen las fracciones que contienen el producto deseado puro y se elimina el disolvente a presión reducida, primero en rotavapor y después en bomba de aceite, quedando una espuma sólida sobre la que se calculan los rendimientos. Los compuestos así obtenidos se cristalizan del disolvente apropiado, que se

indicará en cada caso.

8-amino-1,6-dihidro-9-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosil-2-metoxi-6-oxopurina, 11a.

A partir de 2,68 g (5,35 mmol) de nitrosoderivado **7a**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 1,15 g (2,25 mmol) de **11a**.

Tiempo de reacción: 1 h.

Rendimiento: 42 %.

Cristaliza de MeOH.

P. fusión: 165 °C (d).

$[\alpha]_D^{25} = -5,6^\circ$ (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 121.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 122.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 123.

P. molecular (C₂₀H₂₅N₅O₁₁): 511,45.

8-amino-1,6-dihidro-9-β-B-(tetra-O-acetil)glucopiranosil-1-metil-2-metoxi-6-oxopurina, 11b.

A partir de 1,50 g (2,92 mmol) de nitrosoderivado **7b**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 1,34 g (2,55 mmol) de **11b**.

Tiempo de reacción: 2 h. 15'

Rendimiento: 87 %

Cristaliza de EtOH.

P. fusión: 218 °C (d).

$[\alpha]_D^{25} = -62,7^\circ$ (CHCl₃, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 121.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 122.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 123.

P. molecular (C₂₁H₂₇N₅O₁₁): 525,47.

8-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-6-oxo-9-β-D-(tri-O--acetil)xilopiranosilpurina, 11c.

A partir de 4,50 g (10,17 mmol) de nitrosoderivado **7c**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 3,47 g

(7,66 mmol) de 11c.

Tiempo de reacción: 2 h. 80'

Rendimiento: 75 %

Cristaliza de EtOH.

P. fusión: 166 °C (d).

$[\alpha]_D^{19} = +11,1^\circ$ (CHCl₃, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 121.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 122.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 123.

P. molecular (C₁₈H₂₃N₅O₉): 453,41.

8-amino-1,6-dihidro-9-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosil-2-metiltio-6-oxopurina, 11d.

A partir de 4,06 g (7,86 mmol) de nitrosoderivado 7d, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 3,40 g (6,45 mmol) de 11d.

Tiempo de reacción: 2 h. 15'

Rendimiento: 82 %

Cristaliza de MeOH.

P. fusión: 180 °C (d).

$[\alpha]_D^{19} = +3,0^\circ$ (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 121.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 122.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 123.

P. molecular (C₂₀H₂₅N₅O₁₀S): 527,51.

8-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-6-oxo-9-β-D-(tri-O-acetil)-xilopiranosilpurina, 11e.

A partir de 6,04 g (13,60 mmol) de nitrosoderivado 7e, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 1,70 g (3,72 mmol) de 11e.

Tiempo de reacción: 1 h. 30'

Rendimiento: 27 %

Cristaliza de MeOH.

P. fusión: 190 °C (d).

$[\alpha]_D^{19} = -20,7^\circ$ (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 121.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 122.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 123.

P. molecular ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$): 455,45.

8-amino-1,6-dihidro-9- β -D-(tetra-O-acetil)glucopiranosil-1-metil-2-metiltio-6-oxopurina, 11f.

A partir de 4,63 g (8,73 mmol) de nitrosoderivado **7f**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 4,05 g (7,49 mmol) de **11f**.

Tiempo de reacción: 2 h.

Rendimiento: 86 %

Cristaliza de Cl_4C -EtOH.

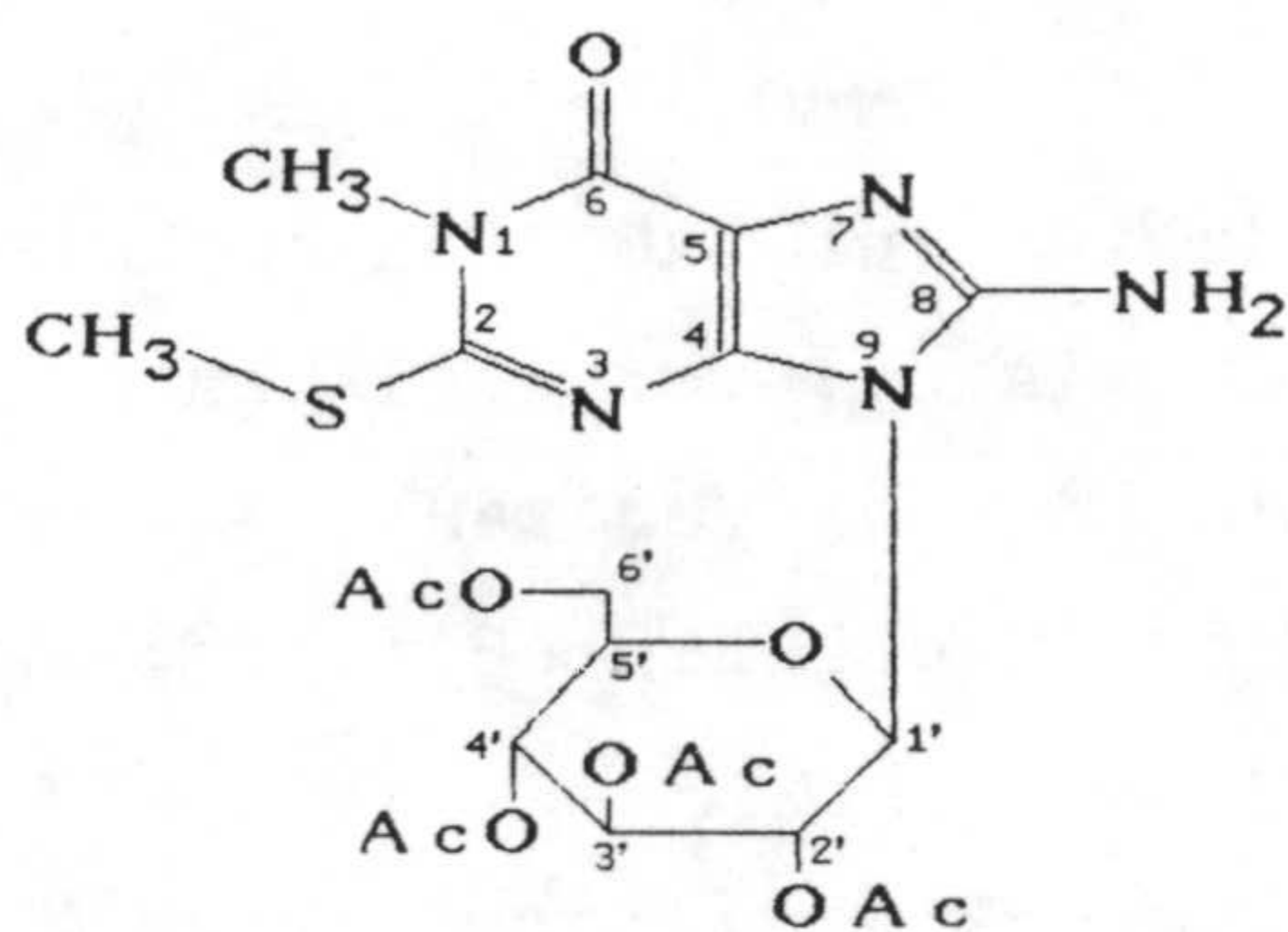
P. fusión: 149 °C

$[\alpha]_D^{19} = +33,8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 121.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 122.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 123.



Espectro de ^{13}C -rmn (CDCl_3 , δ):

Carbonos cuaternarios: 170,61 / 170,26 / 169,39 / 168,72 {carboxilos acetatos} -- 156,50 / 156,38 / 150,09 / 146,12 {C(2), C(4), C(6) y C(8)} -- 117,26 {C(5)}.

Carbonos terciarios: 80,67 {C(1')} -- 74,63 / 73,07 / 68,72 / 67,85 {C(2'), C(3'), C(4') y C(5')}.

Carbonos secundarios: 61,82 {C(6')}.
Carbonos primarios: 30,43 {N(1)-CH₃} -- 20,68 /

20,59 / 20,57 / 20,19 {metilos acetatos} -- 15,43
{S-CH₃}.

P. molecular (C₂₂H₂₇N₅O₁₀S): 541,54.

8-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-9-β-D-(tri-O-acetil)xilopiranosilpurina, 11g.

A partir de 4,14 g (9,03 mmol) de nitrosoderivado **7g**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 3,17 g (6,75 mmol) de **11g**.

Tiempo de reacción: 4 h.

Rendimiento: 75 %

Cristaliza de éter etílico-MeOH.

P. fusión: 170 °C (d).

$[\alpha]_D^{25} = +42,1^\circ$ (CHCl₃, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 121.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 122.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 123.

P. molecular (C₁₈H₂₃N₅O₈S): 469,47.

2) Procedimiento general de desacetilación de los compuestos de la serie 11 (obtención de los compuestos de la serie 12).

Sobre una suspensión de la correspondiente 9- β -D-(per-O-acetil)glicopiranosilpurina en metanol (4 ml/mmol de sustrato) a temperatura ambiente, se añade gota a gota y con agitación continua la cantidad apropiada de disolución 1M de Na⁺MeO⁻ en metanol (1 mol de Na⁺MeO⁻ por cada mol de sustrato en todos los casos salvo en la desacetilación de 11e, que necesita 1,2 mol de Na⁺MeO⁻ por cada mol de 11e). Se deja transcurrir la reacción a temperatura ambiente hasta que por ccf (silicagel, eluyente CH₂Cl₂-MeOH 9:1) no se detecta la presencia de sustrato en el crudo de reacción. Durante el tiempo de reacción se puede observar la disolución del sustrato y la aparición de un nuevo precipitado (excepto en el caso de la desacetilación de 11b). Se recoge por filtración el sólido que ha aparecido (excepto en el caso de desacetilación de 11b, véase este caso en particular), se lava con metanol y se deja secar. A continuación se disuelve en la mínima cantidad de agua hirviendo; se neutraliza (en caso necesario) con disolución 1N de HCl, se trata con carbon activo, se filtra y se deja reposar a temperatura ambiente, obteniéndose un sólido cristalino que se recoge por filtración se lava con agua y se deja secar en desecador a vacío.

8-amino-1,6-dihidro-9- β -D-glicopiranosil-2-metoxi-6-oxopurina, 12a.

A partir de 0,53 g (1,04 mmol) de 11a, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 0,28 g (0,82 mmol) de 12a.

Tiempo de reacción: 10 min.

Rendimiento: 78 %

P. fusión: 221 °C (d).

$[\alpha]_D^{25} = +23,8^\circ$ (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 124.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 125.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 126.

Espectro de ¹³C-rmn: ver tabla en pag. 127.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 102.

Análisis elemental: C₁₂H₁₇N₅O₇ (pm 343,30)

	% C	% H	% N
Calculado	41,98	4,99	20,40
Encontrado	41,88	4,99	19,97

8-amino-1,6-dihidro-9-β-D-glucopiranosil-1-metil-2-metoxi-6-oxopurina, 12b.

Se suspenden 1,88 g (3,57 mmol) de **11b** en 24 ml de metanol y se adicionan 3,57 ml de disolución 1M de Na⁺MeO⁻ en metanol, a temperatura ambiente. La reacción se completa en 5 minutos, con disolución del sustrato y sin que aparezca ningún precipitado en la disolución reaccionante. Al cabo de este tiempo se neutraliza el crudo de reacción por adición de disolución acuosa 1N de HCl y a continuación se elimina el disolvente en el rotavapor. El residuo sólido resultante se disuelve en agua hirviendo, se trata con carbón activo, se filtra y se deja enfriar en reposo. Aparece un sólido cristalino que se recoge por filtración, se lava y se deja secar en desecador a vacío, obteniéndose 0,54 g (1,51 mmol) de **12b**.

Rendimiento: 42 %

P. fusión: 208-10 °C (d).

$[\alpha]_D^{25} = +18,1^\circ$ (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 124.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 125.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 126.

Espectro de ¹³C-rmn: ver tabla en pag. 127.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 102.

Análisis elemental: C₁₃H₁₉N₅O₇ (pm 357,32)

	% C	% H	% N
Calculado	43,70	5,36	19,60
Encontrado	43,64	5,21	20,11

8-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-6-oxo-9-β-D-xilopiranosilpurina, 12c.

A partir de 1,00 g (2,20 mmol) de **11c**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 0,64 g (1,96 mmol) de **12c**.

Tiempo de reacción: 5 min.

Rendimiento: 89 %

P. fusión: 228 °C (d).

$[\alpha]_D^{19} = -20,0^\circ$ (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 124.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 125.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 126.

Espectro de ^{13}C -rmn: ver tabla en pag. 127.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 102.

Análisis elemental: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_6$ (pm 327,30)

	% C	% H	% N
Calculado	44,04	5,24	21,40
Encontrado	43,62	5,03	21,80

8-amino-1,6-dihidro-9-β-D-glucopiranosil-2-metiltio-6-oxo-purina, 12d.

A partir de 1,20 g (2,28 mmol) de **11d**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 0,73 g (2,02 mmol) de **12d**.

Tiempo de reacción: 5 min.

Rendimiento: 89 %

P. fusión: 230 °C (d).

$[\alpha]_D^{19} = +19,5^\circ$ (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 124.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 125.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 126.

Espectro de ^{13}C -rmn: ver tabla en pag. 127.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 102.

Análisis elemental: C₁₂H₁₇N₅O₆S (pm 359,36)

	% C	% H	% N
Calculado	40,11	4,77	19,49
Encontrado	39,90	4,76	19,97

8-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-6-oxo-9-β-D-xilopiranosil-purina, 12e.

A partir de 1,36 g (2,99 mmol) de 11e, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 0,86 g (1,83 mmol) de 12e.

Tiempo de reacción: 15 min.

Rendimiento: 88 %

P. fusión: 232 °C (d).

$[\alpha]_D^{19} = -29,3^\circ$ (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 124.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 125.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 126.

Espectro de ¹³C-rmn: ver tabla en pag. 127.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 102.

Análisis elemental: C₁₁H₁₅N₅O₅S (pm 329,33)

	% C	% H	% N
Calculado	40,12	4,59	21,26
Encontrado	39,82	4,38	21,37

8-amino-1,6-dihidro-9-β-D-glucopiranosil-1-metil-2-metiltio-6oxopurina, 12f.

A partir de 1,13 g (2,09 mmol) de 11f, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 0,68 g (1,83 mmol) de 12f.

Tiempo de reacción: 5 min.

Rendimiento: 88 %

P. fusión: 198 °C (d).

$[\alpha]_D^{19} = +19,7^\circ$ (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 124.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 125.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 126.

Espectro de ^{13}C -rmn: ver tabla en pag. 127.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 102.

Análisis elemental: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ (pm 373,38)

	% C	% H	% N
Calculado	41,82	5,13	18,76
Encontrado	41,50	5,26	18,59

8-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-9- β -D-xilopiranosilpurina, 12g.

A partir de 0,84 g (1,79 mmol) de **11g**, se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 0,56 g (1,64 mmol) de **12g**.

Tiempo de reacción: 5 min.

Rendimiento: 91 %

P. fusión: 250 °C (d).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32,0^\circ$ (DMSO, c = 1).

Espectro de ir: ver tabla en pag. 124.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 125.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 126.

Espectro de ^{13}C -rmn: ver tabla en pag. 127.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 102.

Análisis elemental: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ (pm 343,36)

	% C	% H	% N
Calculado	41,98	4,99	20,40
Encontrado	41,73	4,77	19,94

3) Acetilación de 8-amino-1,6-dihidro-9-β-D-(tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1-metil-2-metoxi-6-oxopurina, 11b.

Sobre una mezcla de 10 ml de anhídrido acético y 10 ml de piridina seca, se añaden 0,36 g (0,69 mmol) de **11b**, y la disolución resultante se mantiene a temperatura ambiente con agitación continua durante 24 horas. Al cabo de este tiempo se elimina el disolvente en el rotavapor, coevaporando sucesivas veces con pequeñas cantidades de etanol, quedando finalmente una espuma sólida que se cromatografía en columna de silicagel (eluyente: mezclas de CHCl₃-EtOH), obteniéndose así puro el compuesto **13** (8-(N,N-diacetil)amino-1,6-dihidro-9-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosil-1-metil-2-metoxi-6-oxopurina), que se cristaliza de Etanol-Eter de Petróleo-Eter Etilico, quedando 0,29 g (0,48 mmol) de dicho compuesto.

Rendimiento: 69 %

P. fusión: 120 °C

[α]_D = -63,1° (CHCl₃, c = 1)

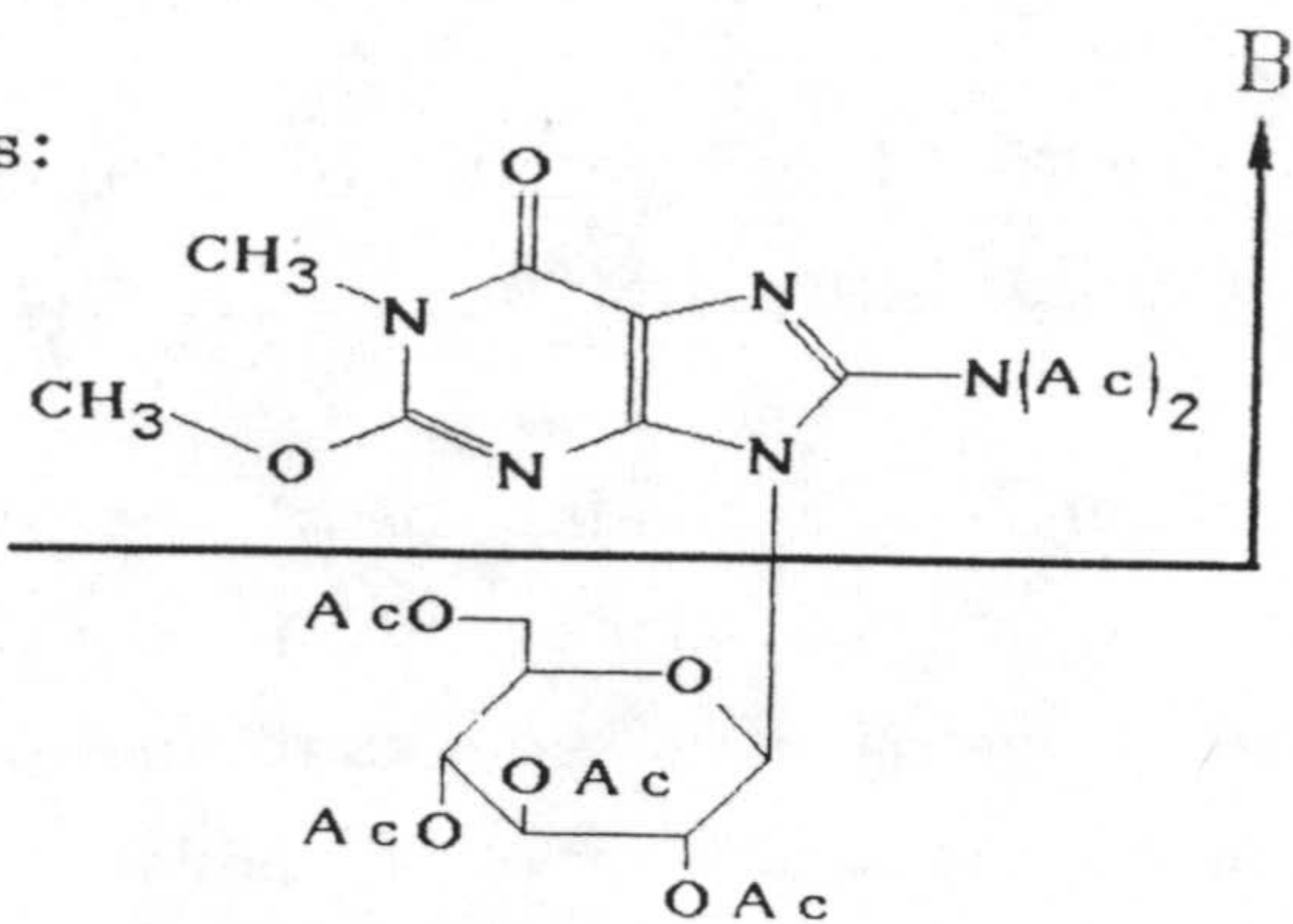
Espectro de ir (sólido, KBr): cm⁻¹ 2980 (ν C-H); 1780, 1760 (ν C=O acetatos); 1715 (ν C=O anillo); 1570 (ν C=N y ν C=C); 1425 (δ CH₂ y CH₃ asim.); 1375, 1360 (δ CH₃ sim.); 1215 (ν C-O-C asim. y ν C-N); 1090, 1035 (ν C-O-C asim.).

Espectro vis-uv (MeOH, c = 5,2 · 10⁻⁵ M):

λ _{max} (nm)	ε
252	10700

Espectro de ¹H-rmn (CDCl₃): δ 6,5 (m, 1H, 1'-H); 4,9-5,6 (m, 3H, azúcar); 3,7-4,4 (m, 3H, azúcar); 4,2 (s, 3H, O-CH₃); 3,5 (s, 3H, N-CH₃); 2,5 (s, 3H, N-acetato); 2,2 (s, 3H, N-acetato); 2,0 (tres singletes parcialmente resueltos, 9H, O-acetatos); 1,9 (s, 3H, O-acetato).

Espectro de masas:



Ion	m/z (% abundancia rel.)
[M - CH ₂ CO] ⁺	567 (5)
[M - B] ⁺	331 (9)
[B] ⁺	278 (2)
[BH - CH ₂ CO] ⁺	237 (45)
[BH - 2 CH ₂ CO] ⁺	195 (35)

Análisis elemental: C₂₅H₃₁N₅O₁₃ (pm 609,54)

	% C	% H	% N
Calculado	49,26	5,13	11,49
Encontrado	49,20	5,50	11,32

4) Desaminación del compuesto 11g para originar el compuesto 10g.

Sobre una disolución que contiene 0,38 g (0,80 mmol) de 11g en 1,5 ml de ácido acético glacial, se añaden 0,17 g (2,40 mmol) de NaNO_2 . La mezcla así obtenida se deja agitar a 0-5 °C durante una hora. Al cabo de este tiempo se añaden 20 ml de Etanol y la disolución resultante se calienta a 50 °C durante una hora y treinta minutos. Transcurrido este tiempo, se diluye el crudo de reacción por adición de 100 ml de CH_2Cl_2 , y se neutraliza agitando en embudo de decantación con exceso de disolución acuosa de NaHCO_3 . Se decanta y se recoge la fase orgánica, se lava con agua, se deja secar sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente en el rotavapor. La espuma sólida resultante, comparada por ccf (silicagel Merck 60 GF254, eluyente CH_2Cl_2 -MeOH 9+1) con una muestra original de 10g indica que el componente mayoritario del crudo de reacción se corresponde con 10g. Este producto se aísla por cromatografía en columna de silicagel (eluyendo con mezclas CH_2Cl_2 -EtOH) y se cristaliza de Etanol, obteniéndose finalmente 0,057 g (0,12 mmol) de 10g en forma cristalina (rendimiento: 15 %), cuyos datos físicos (punto de fusión, espectro de ir y espectro de vis-uv) coinciden exactamente con los de una muestra de 10g obtenida según el procedimiento descrito en el capítulo anterior.

5.- Referencias bibliográficas.

- (1) R. E. Holmes, R. K. Robins; J. Am. Chem. Soc., 87, 1772 (1965).
- (2) A. Bloch, E. Mihich, C. A. Nichol, R. K. Robins, R. W. Wistler; Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 7, 7 (1966).
- (3) R. A. Long, R. K. Robins and L. B. Townsend; J. Org. Chem., 32, 2751 (1967).
- (4) K. Muneyama, R. J. Bauer, D. A. Shuman, R. K. Robins, L. N. Simon; Biochemistry, 10, 2390 (1971).
- (5) J. Daskocil, A. Holy; Collect. Czech. Chem. Commun., 42, 370 (1977)
- (6) F. Jordan, A. Wu; J. Med. Chem., 21, 877 (1978)
- (7) J.-W. Chern, H.-Y. Lee; J. Chin. Chem. Soc., 34, 329 (1987).
- (8) J.-W. Chern, H.-Y. Lee, D. S. Wise, L. B. Townsend; J. Org. Chem., 53, 5617 (1988).
- (9) Y. S. Shanghui, N. B. Hanna, S. B. Larson, J. M. Fujitaki, R. C. Willis, R. A. Smith, R. K. Robins, G. R. Revankar; Jour. Med. Chem., 31, 330 (1988).
- (10) D. S. Shewach, J.-W. Chern, K. E. Pilloto, L. B. Townsend, P. E. Daddona; Cancer Res., 46, 519 (1986).
- (11) J. A. Montgomery; Nucleosides, Nucleotides and Their Biological Application; Proceeding of the Vth International Round Table; Academic Press, New York, 1983, pag. 23.
- (12) M. Ikehara, S. Yamada; Chem. Pharm. Bull., 19, 104 (1971).

- (13) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Ohsawa and S. Murakami; J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1976, 430.
- (14) G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah; J. Org. Chem., 44, 3872 (1979).
- (15) K. Minamoto, Y. Fujiki, N. Shiomi, Y. Uda y T. Sasaki; J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1985, 2337.
- (16) K. Minamoto, H. Nakade, T. Tanaka, Y. Fujiki, T. Sasaki; J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1985, 2347.
- (17) K. Minamoto, N. Shiomi, K. Kondo, S. Eguchi, M. Honda, C. Katayama, A. Kawamoto J. Tanaka; Bull. Chem. Soc. Jpn., 62, 571 (1989).
- (18) R. K. Robins; J. Am. Chem. Soc., 23, 6679 (1958).
- (19) C. Temple Jr., J. A. Montgomery; J. Org. Chem., 31, 1417 (1966).
- (20) J. B. Chattopadhyaya, C. B. Reese; J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1977, 414.
- (21) F. Yoneda, M. Higuchi, T. Matsumura, K. Senga; Bull. Chem. Soc. Jpn., 46, 1836 (1973).
- (22) M. Melguizo, M. Noguerras, A. Sánchez, M. L. Quijano; Tetrahedron Lett., 30, 2669 (1989).
- (23) E. C. Taylor, E. E. García; J. Am. Chem. Soc., 86, 4721 (1964).
- (24) G. Shaw; Purines en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", vol. 5; pags. 579-582; Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees; Pergamon Press, Oxford, 1984.

- (25) D. J. Brown; Pyrimidines, supplement I, pag. 104-107, Willey Interscience, New York, 1970.
- (26) G. M. Timmis; Nature, 164, 139 (1949).
- (27) E. C. Taylor, B. E. Evans; J. Chem. Soc., Chem. Commun., 189, 1971.
- (28) E. C. Taylor, E. C. García; J. Am. Chem. Soc., 86, 4720 (1964).
- (29) H. Goldner, G. Dietz; E. Carstens; Justus Liebigs, Ann. Chem., 691, 142 (1966).
- (30) H. Fuchs, W. Pfeleiderer; Heterocycles, 11, 247 (1978).
- (31) A. Rybár, W. Pfeleiderer; Collect. Czech. Chem. Commun., 52, 2722 (1987).
- (32) G. Tennant en Comprehensive Organic Chemistry vol. 2, pag. 407; Eds. D. Barton y W. D. Ollis, Pergamon Press, Oxford 1979.
- (33) H. W. Gibson; Chem. Soc. Rev., 673, 1969.
- (34) M. Melguizo; Tesis de Licenciatura.

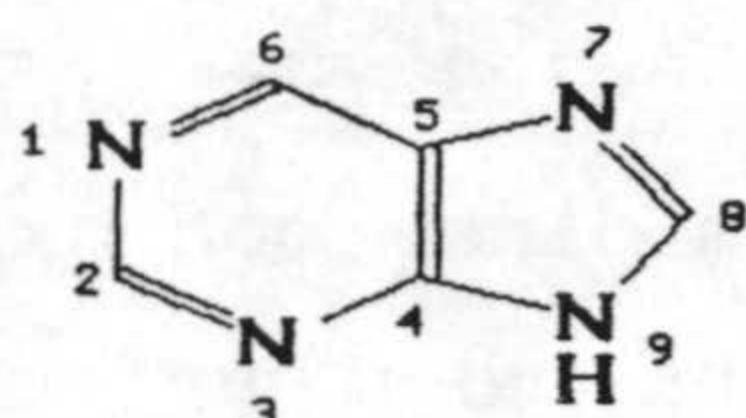


C A P I T U L O V

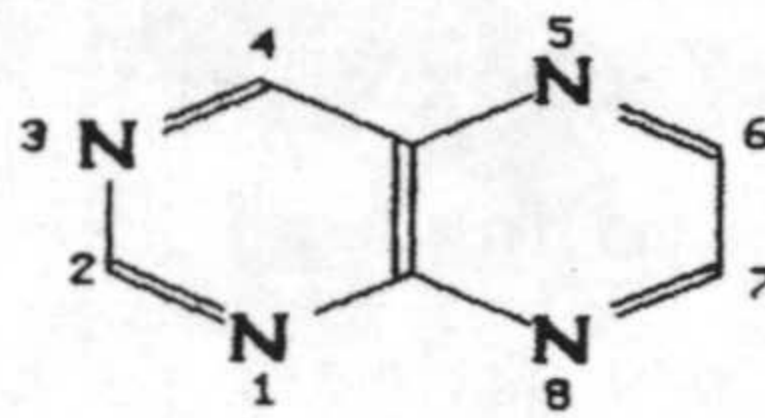
Reacciones de 5-amino-4- β -D-(per-O-acetil)-
glicopiranosilaminopirimidinas con compuestos
 α -dicarbonílicos. Síntesis de 8-glicosilpteridinas.

1.- Introducción. Antecedentes y objetivos.

El esqueleto de pteridina presenta una relación estructural muy clara con el esqueleto de purina, pudiendo considerarse aquel como un análogo de éste en el que el anillo imidazólico se ha expandido por adición de un átomo de carbono para originar el anillo de pirazina constitutivo del esqueleto de pteridina.



Purina



Pteridina

En este sentido las 8-glicosilpteridinas son análogos estructurales de los nucleósidos purínicos, lo que ha llevado a algunos grupos de investigadores (entre los que destaca el grupo de la Universidad de Konstanz, en la R.F.A., dirigido por W. Pfleiderer) a estudiar diversos métodos de preparación de 8-glicosilpteridinas, animados por la expectativa de los efectos que podría tener la incorporación de estos análogos nucleosídicos en las rutas metabólicas de los nucleósidos purínicos en los sistemas vivos.

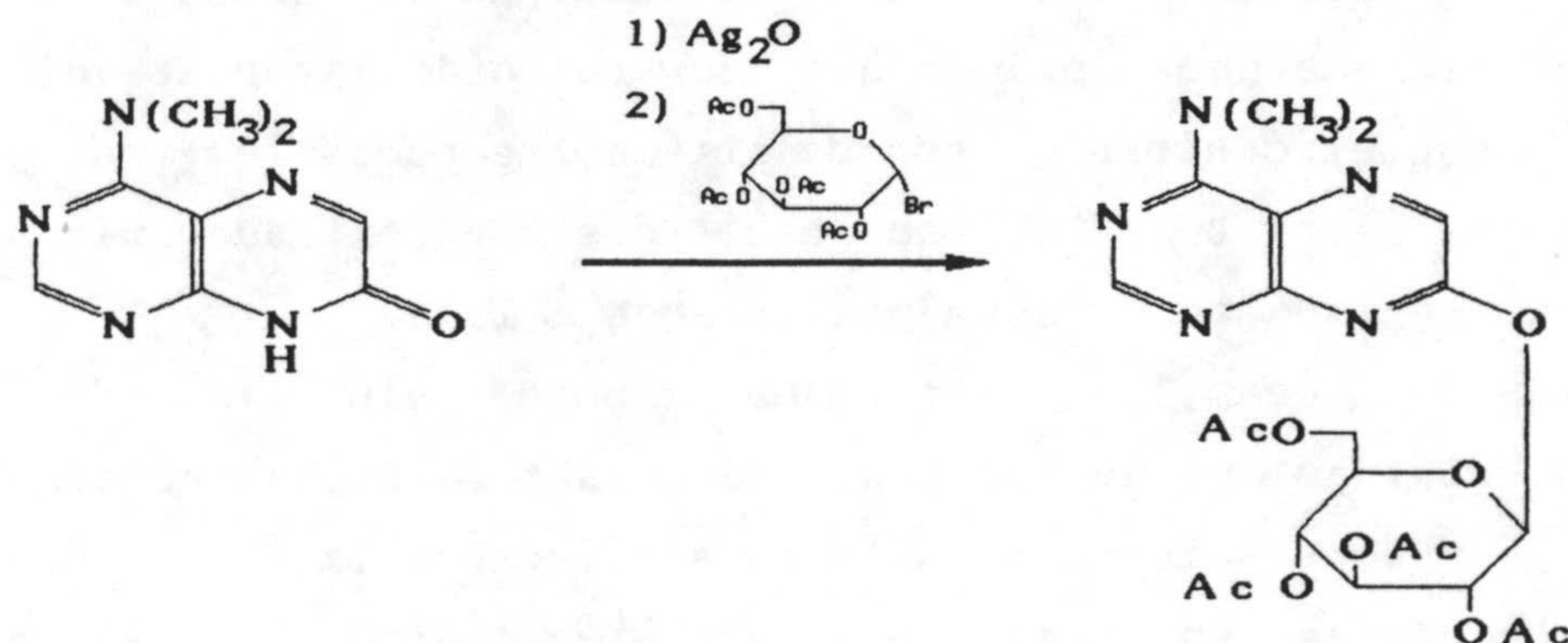
Sin embargo, y a pesar de la gran cantidad de trabajo desarrollado durante los últimos años entorno a la síntesis de análogos nucleosídicos, no ha sido el campo de la síntesis de 8-glicosilpteridinas uno de los que han recibido mayor atención, sino que, por el contrario, son relativamente pocos los trabajos dedicados a este tema⁽¹⁾, no habiéndose encontrado ninguna referencia al respecto en años posteriores a 1980.

Una revisión de los artículos sobre síntesis de 8-glicosilpteridinas que se han publicado hasta la fecha, revela la existencia de constantes dificultades asociadas a la obtención de estas estructuras en cualquiera de los distintos métodos empleados, materializadas en la formación de mezclas de productos

de difícil separación y en unos rendimientos relativamente bajos en la mayoría de los casos. Esta puede ser la causa por la que la síntesis de estos compuestos ha quedado un tanto al margen en el amplio desarrollo alcanzado por la química de análogos nucleosídicos.

Históricamente, el primer trabajo que recoge la síntesis de un nucleósido derivado de 8-glicosilpteridina, realizado por Forrest, Hull, Rodda y Todd⁽²⁾, apareció en 1951; estos autores emplearon un esquema sintético en el que se obtenía un derivado de 8-glicosil-6,7-dioxopteridina por ciclación de la correspondiente 5-amino-4-glicosilaminopirimidina con oxalato de dietilo, pudiendo considerarse, por tanto, un caso particular del método conocido como síntesis de Gabriel-Colman de pteridinas, consistente en la obtención de un derivado de pteridina por reacción de una 4,5-diaminopirimidina con un compuesto α -dicarbónico.

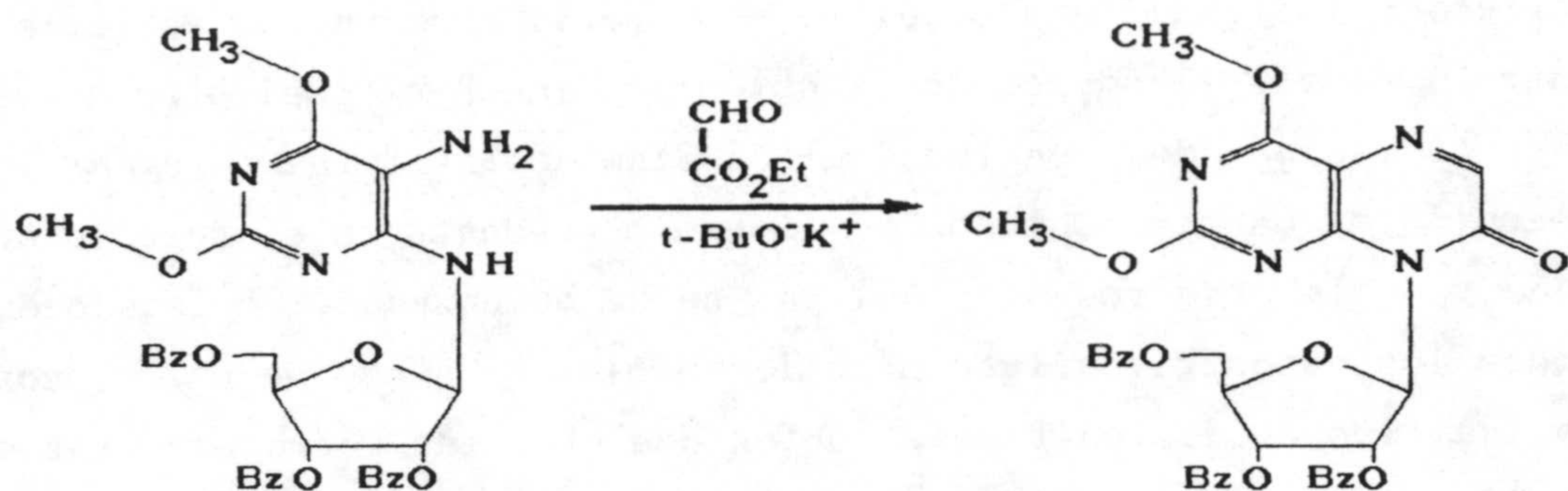
Ya en los años 60, se pueden encontrar varios artículos en los que se intentan obtener 8-glicosilpteridinas mediante un procedimiento similar al de Fischer-Helferich de glicosidación de purinas, esto es, tratamiento de una sal de plata del aglicón con un 1-halo(per-0-acetil)glicósido. Sin embargo, al emplearse en todos los casos sales derivadas de 7-oxopteridina, los productos principales de la reacción eran las correspondientes 7-0-(per-0-acetil)glicosilpteridinas, y no 8-glicosilpteridinas, tal y como se indica en este ejemplo:



Tras el fracaso del método de glicosidación de Fischer-Helferich aplicado a pteridinas, se publicaron varios artículos entre 1964 y 1971 acerca de la obtención de 8-glicosilpteridinas por ciclación de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas según la reacción de Gabriel-Colman⁽⁵⁻⁹⁾ (cuyo precedente en el trabajo de Todd y colaboradores de 1951 ya se ha comentado), empleando en todos los casos glioxilato de etilo o bien piruvato de etilo, con lo cual los productos finales obtenidos eran las correspondientes 8-glicosil-7-oxopteridinas o bien 8-glicosil-6-metil-7-oxo-pteridinas, respectivamente.

Esta reacción de Gabriel-Colman aplicada a 4-glucosilaminopirimidinas requiere unas condiciones más energéticas que las habitualmente se necesitan para llevar a cabo las mismas reacciones sobre 4,5-diamino o 5-amino-4-metilaminopirimidinas, posiblemente debido a los impedimentos estéricos provocados por la presencia de un resto glicosídico unido al grupo 4-amino, tal y como sugieren Pfleiderer y Bühler⁽⁷⁾. De hecho, si la reacción de ciclación se lleva a cabo con desprotección simultánea del resto glicosídico en una sola etapa^(6,8), sin embargo los crudos obtenidos requieren procesos de purificación más laboriosos (por ejemplo⁽⁶⁾ separación por cromatografía en papel, seguida de cromatografía de cambio iónico y cristalización final).

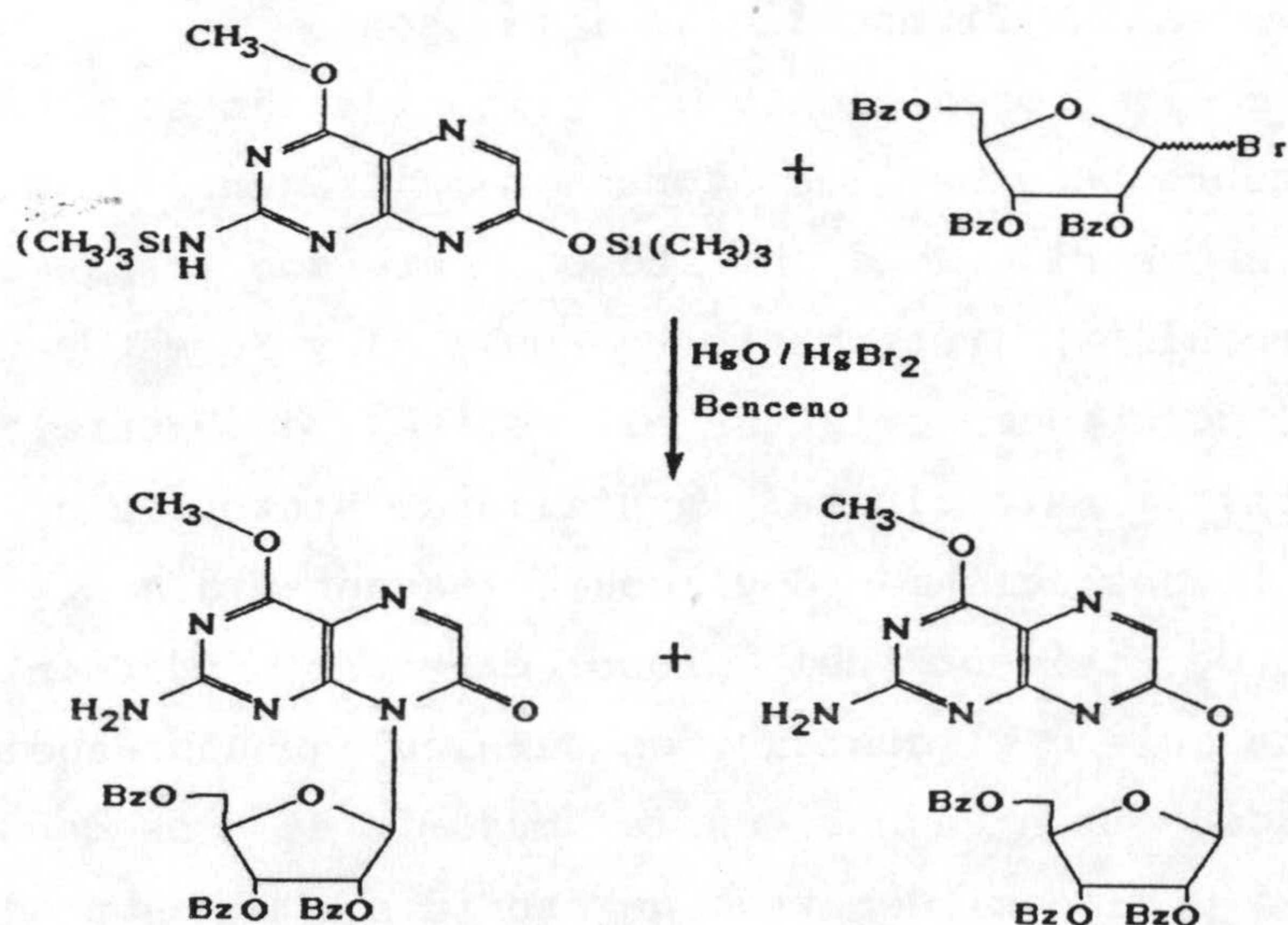
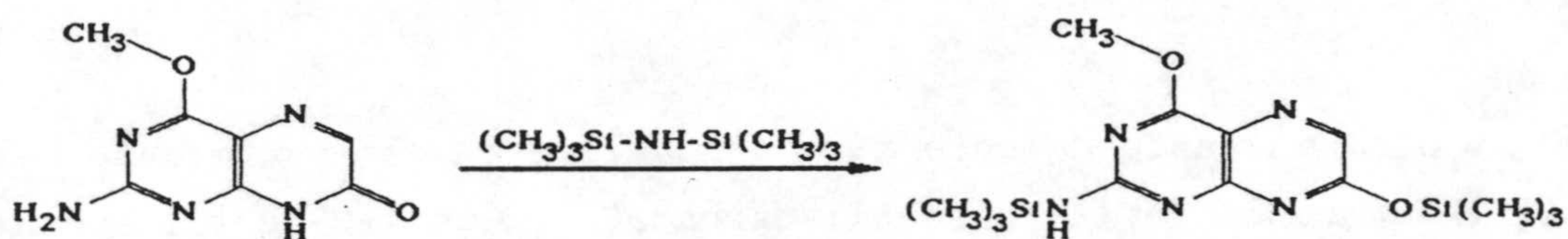
En 1971 apareció una serie de cinco artículos seguidos⁽⁹⁻¹³⁾ en "Angewandte Chemie", firmados por W. Pleiderer y colaboradores, que marcan un cambio de rumbo en la estrategia de síntesis de 8-glicosilpteridinas. En el primero de estos artículos⁽⁹⁾ se sigue empleando el esquema de reacción de Gabriel-Colman, obteniéndose 8-ribofuranosil-7-oxopteridinas a partir de 5-amino-4-(tri-O-benzoil)ribofuranosilaminopirimidinas por tratamiento de éstas con glioxilato de etilo en presencia de un alcóxido (por ejemplo K^+tBuO^-):

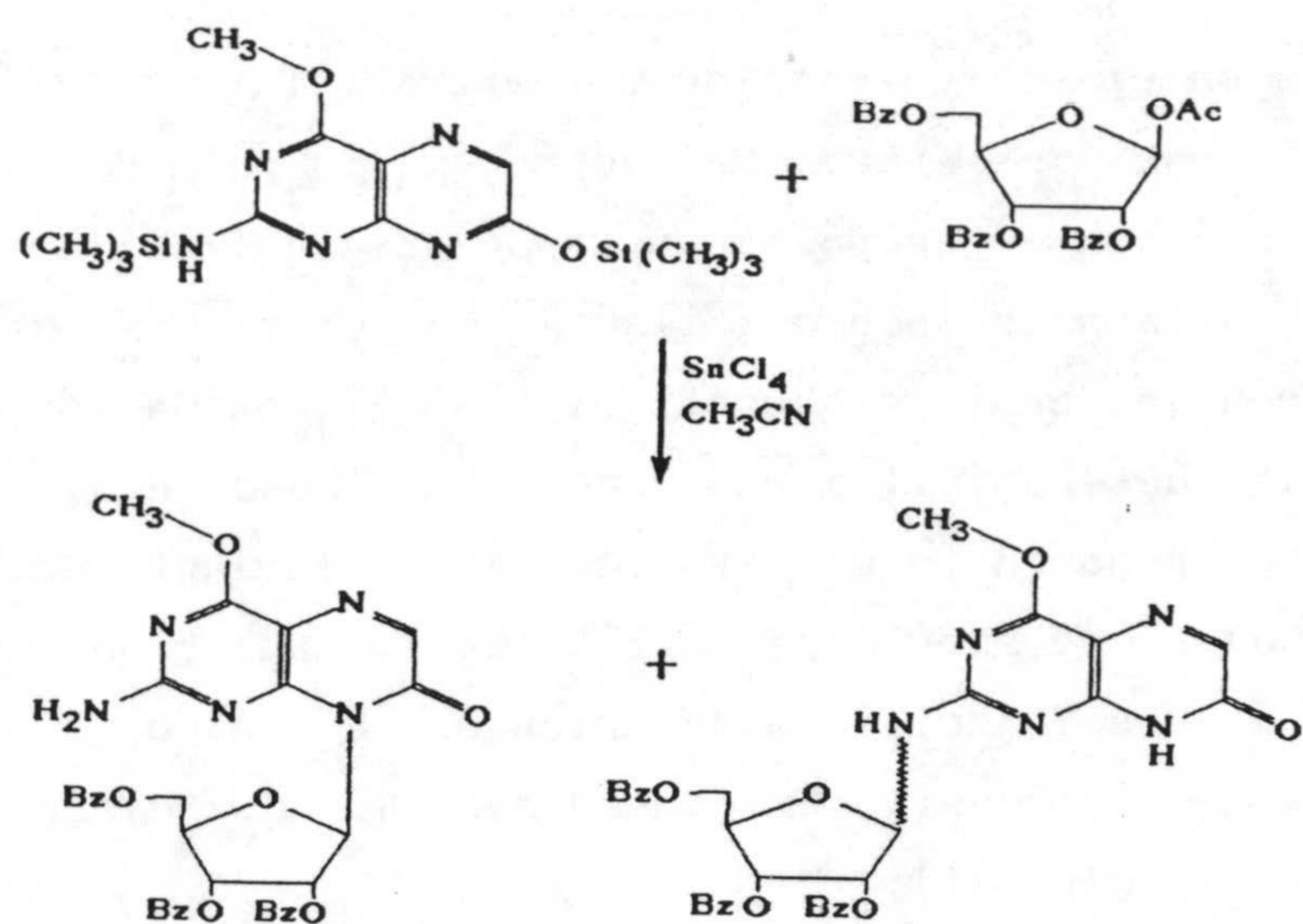


Sin embargo las limitaciones del procedimiento que utiliza el esquema de reacción de Gabriel-Colman se hacen patentes en el encabezamiento del segundo artículo de la serie de cinco antes mencionada. A continuación se transcribe literalmente dicho encabezamiento: "The relative difficult accesibility of pteridine N-8-glicosides via 4-glicosilamino-5-nitropirimidines induced us to attempt direct N-glicosidation of pteridine system by the same method as has been used with succes in the case of 2-oxo-1,2-dihydroquinoxalines. This is based on de Birkofer variant of the Hilbert-Johnson synthesis..." (traducción: El acceso relativamente difícil a N-8-glicosilpteridinas a través de 4-glicosilamino-5-nitropirimidinas nos indujo a intentar la N-glicosidación directa del sistema pteridínico por un método similar al empleado con éxito en el caso de 2-oxo-1,2-dihydroquinoxalinas. Este método está basado en la variante de Birkofer de la síntesis de Hilbert-Johnson...). Esta frase es la que marca el cambio de rumbo en los procedimientos de síntesis de 8-glicosilpteridinas, de tal modo que en el artículo que así comienza, y en los tres siguientes de la serie de cinco a que aludimos, se utiliza el procedimiento de Hilbert-Johnson-Birkofer para obtener 8-glicosilpteridinas. En los trabajos que posteriormente se han dedicado a este tema, la síntesis de derivados de 8-glicosilpteridina se ha llevado a cabo empleando este último método⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

La variante de Birkofer de la síntesis de Hilbert-Johnson

consiste en el tratamiento de un heterociclo nitrogenado, uno de cuyos átomos de nitrógeno está unido por doble enlace a un carbono adyacente que porta un grupo trialquilsiloxi-, con un 1-halogeno azúcar per-0-acilado, en presencia de un ácido de Lewis, con lo cual se consigue la glicosidación directa del nitrógeno heterocíclico en cuestión, cuyo átomo de carbono adyacente queda en forma cetónica. En la variante de Vorbrüggen de este método, se sustituye el 1-halógeno azúcar por un 1-0-acetil azúcar per-0-acilado. Ambas variantes han sido empleadas en la síntesis de 8-glicosilpteridinas; he aquí unos ejemplos extraídos de la referencia (11):





Otra variante de este método consiste en el tratamiento del silil derivado de la base nitrogenada, con un 1-0-acetil azúcar per-0-acilado en presencia de un catalizador ácido de Lewis y sin la presencia de disolvente, es decir, calentando hasta temperatura de fusión.

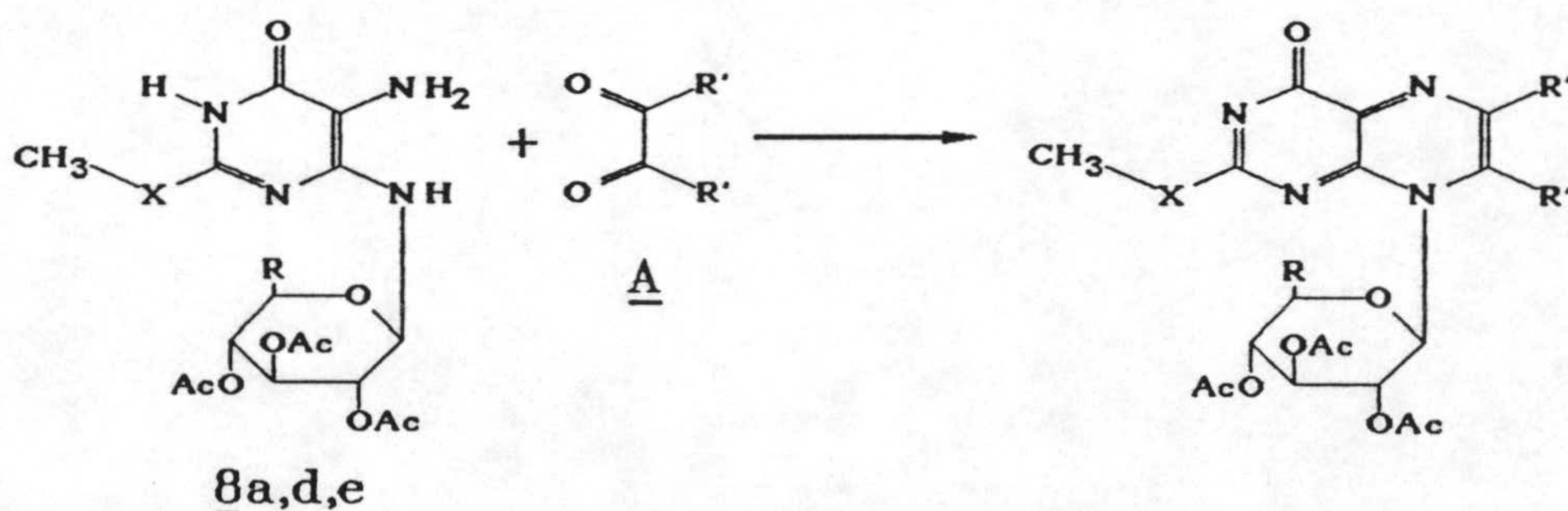
Todas estas variantes mencionadas presentan unas limitaciones que quedan al descubierto a la vista de los ejemplos anteriormente expuestos. Dichas limitaciones son:

A) Para que el procedimiento de glicosidación se produzca selectivamente sobre uno de los átomos de nitrógeno de la base nitrogenada, es necesario que dicho átomo cuente con la presencia de un grupo carbonilo directamente unido a él y formando parte del heterociclo, para poder originar el derivado de O-trialquil-sililimida reactivo. Esto limita la utilidad sintética de este procedimiento a la obtención de 8-glicosil-7-oxopteridinas.

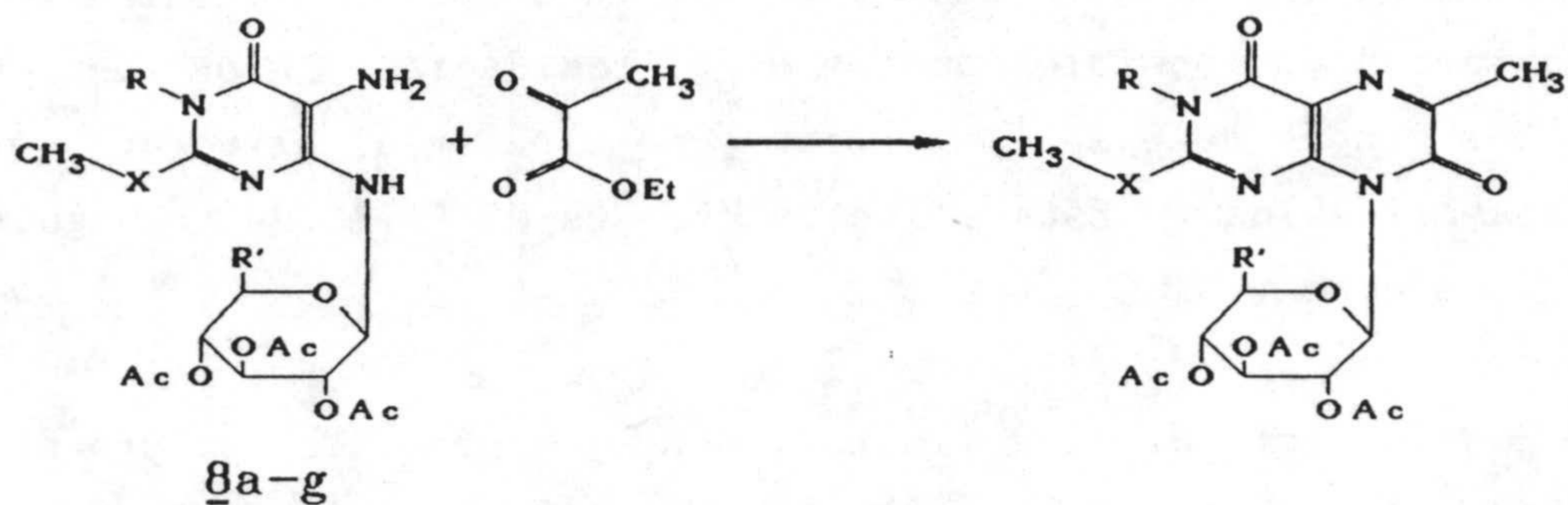
B) El átomo de oxígeno del grupo carbonilo adyacente al nitrógeno que se quiere glicosidar, es también un buen candidato a ser glicosidado, obteniéndose en la mayoría de los casos el correspondiente 7-0-glicosilderivado de pteridina, un subproducto no deseado pero difícilmente evitable (el enlace glicosídico de estos 7-0-glicosilderivados es muy lábil y fácilmente hidrolizable en medio básico⁽³⁻⁵⁾).

C) La presencia de otros grupos hidroxilo o amino como sustituyentes del resto glicosídico obliga a su protección antes de realizar la glicosidación, ya que de lo contrario se convierten en posibles puntos de glicosidación. La protección de dichos grupos debe ser selectiva y no afectar al nitrógeno que se desea glicosidar. Esta selectividad es difícil de conseguir en algunos casos.

A la vista de las limitaciones que presenta el proceso de obtención de 8-glicosilpteridinas a través del método de Hilbert-Johnson-Birkofer y dado que disponíamos de un acceso relativamente fácil a 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas, nos propusimos como objetivo retomar el método de ciclación de estos compuestos mediante reacción de Gabriel-Colman para obtener derivados de 8-glicosilpteridinas, y estudiar su viabilidad. Nuestro objetivo incluía no sólo el empleo de α -cetoesteres o como reactivos de Gabriel-Colman, sino también de α -dicetonas y de glioxal, de los que no conocemos referencias acerca de su empleo en la obtención de 8-glicosilpteridinas, a pesar de haber sido empleados con éxito en la obtención de pteridinas a partir de 5-amino-4-alkilaminopirimidinas^(19,20). Concretando nuestros objetivos, la intención que nos movía era la de estudiar las reacciones de las 5-amino-4- β -D-(per-O-acetil)glicopiranosilaminopirimidinas **8a**, **8d** y **8e** con diacetilo y con glioxal, y las de los compuestos **8a-g** con piruvato de etilo. El esquema sería el siguiente:



<u>B</u>	X	R	<u>A</u>	R'
a	O	CH ₂ OAc	Diacetilo	CH ₃
d	S	CH ₂ OAc	Glioxal	H
e	S	H		

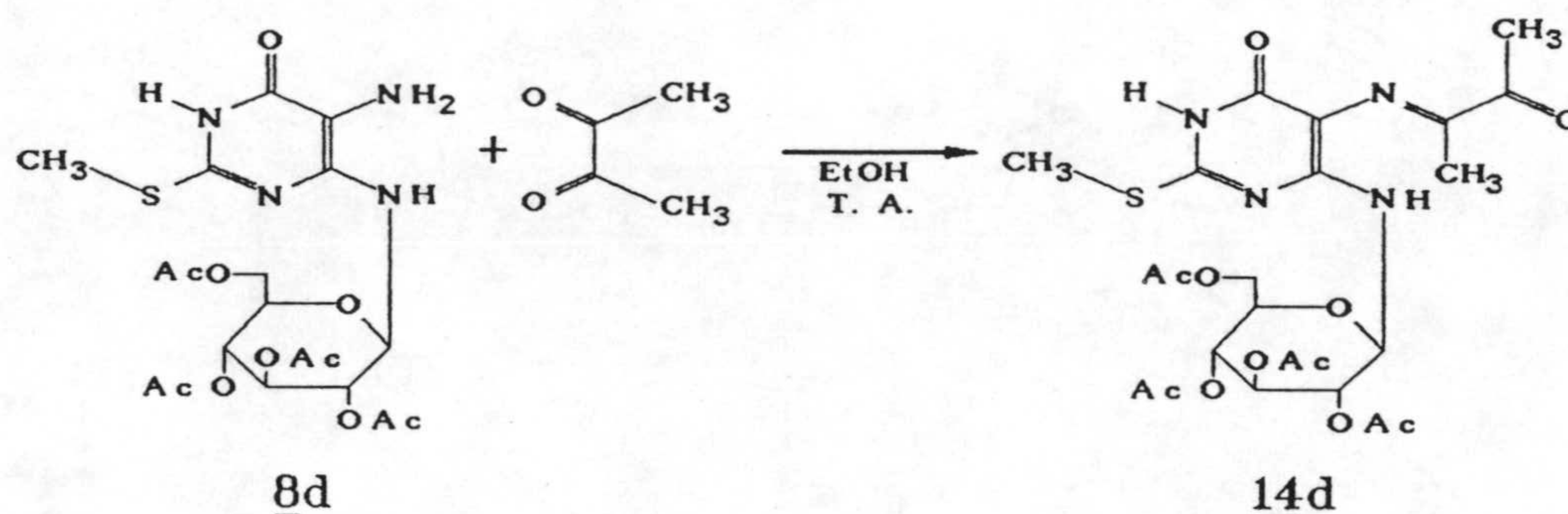


<u>8</u>	X	R	R'
a	O	H	CH ₂ OAc
b	O	CH ₃	CH ₂ OAc
c	O	CH ₃	H
d	S	H	CH ₂ OAc
e	S	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OAc
g	S	CH ₃	H

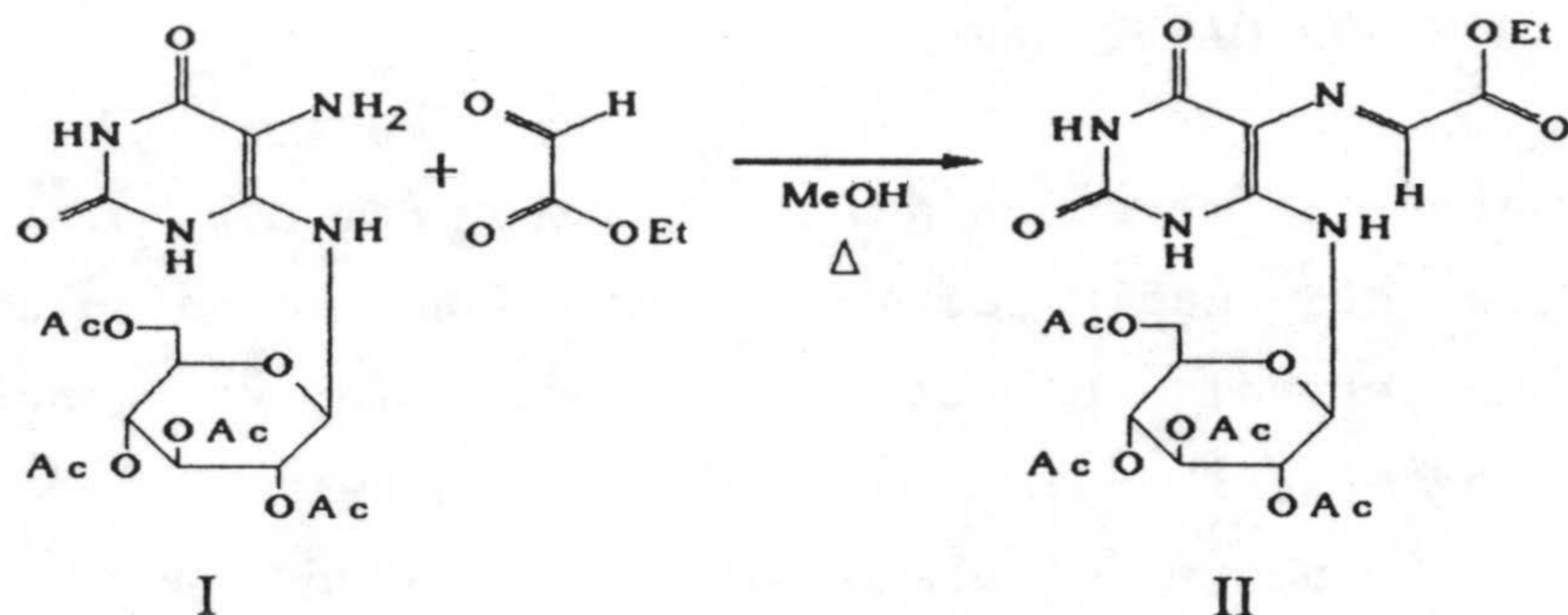
Como puede comprobarse a través del esquema anterior, habíamos reducido el número de sustratos que debían intervenir en las reacciones con diacetilo y con glioxal a aquellos derivados pirimidínicos de la serie 8 que tienen un hidrógeno unido al nitrógeno N(1) de la pirimidina; puesto que los compuestos que tienen un grupo -CH₃ unido a dicho nitrógeno serán incapaces de tautomerizarse hasta conseguir la distribución electrónica del derivado pteridínico que se quiere obtener (véase esquema anterior).

2.- Reacciones de 5-amino-4-β-D-(per-O-acetil)glicopiranosilaminopirimidinas con diacetilo.

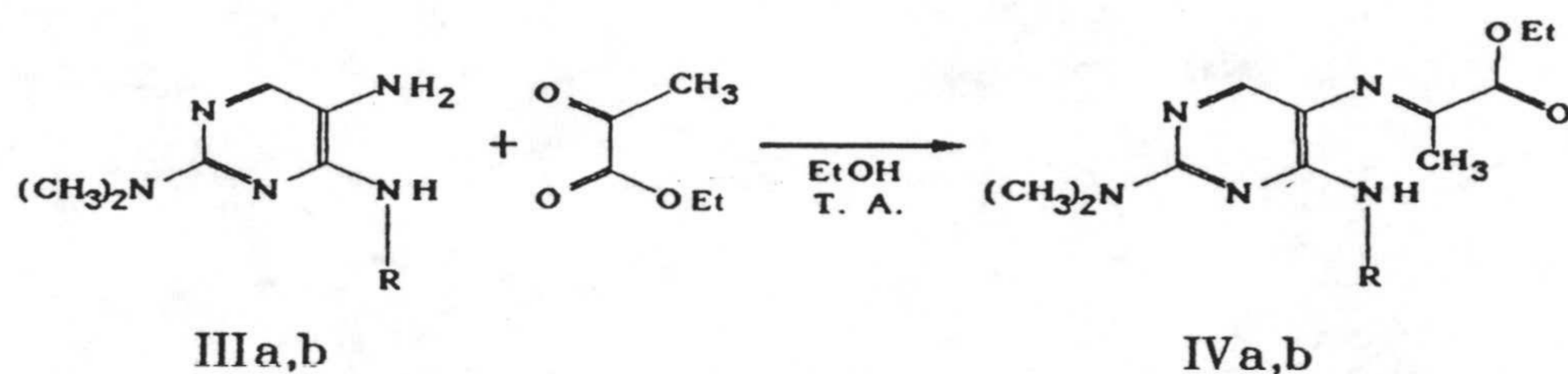
Al ensayar la reacción del compuesto 8d con diacetilo se observó que al añadir este reactivo sobre una disolución del sustrato en etanol absoluto, inmediatamente se generaba un intenso color amarillo-naranja y a los pocos segundos aparecía un precipitado abundante del mismo color. Recogiendo por filtración este precipitado y haciendo sus análisis espectroscópicos encontramos que la estructura que correspondía al producto de esta reacción no era la de un derivado de 8-glicosilpteridina, sino la de una base de Schiff como la representada por 14d en el esquema siguiente:



La obtención de este compuesto no puede considerarse extraña a la vista de los resultados publicados previamente por otros autores, que obtuvieron bases de Schiff análogas a la representada por 14d por reacción 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas y reactivos semejantes al diacetilo. Concretamente, por reacción entre la 5-amino-4-(tetra-O-acetil)glicosilaminopirimidina I y glioxilato de etilo hemiacetal en metanol a reflujo, Lohrmann y Forrest⁽⁶⁾ aislaron la base de Schiff II en forma cristalina:



De igual manera, Pfleiderer y Bühler⁽⁷⁾ obtuvieron resultados análogos en el tratamiento de las 5-amino-4-(tetra-O-acetil)glicopiranosilamino III, con piruvato de etilo en etanol absoluto a temperatura ambiente:



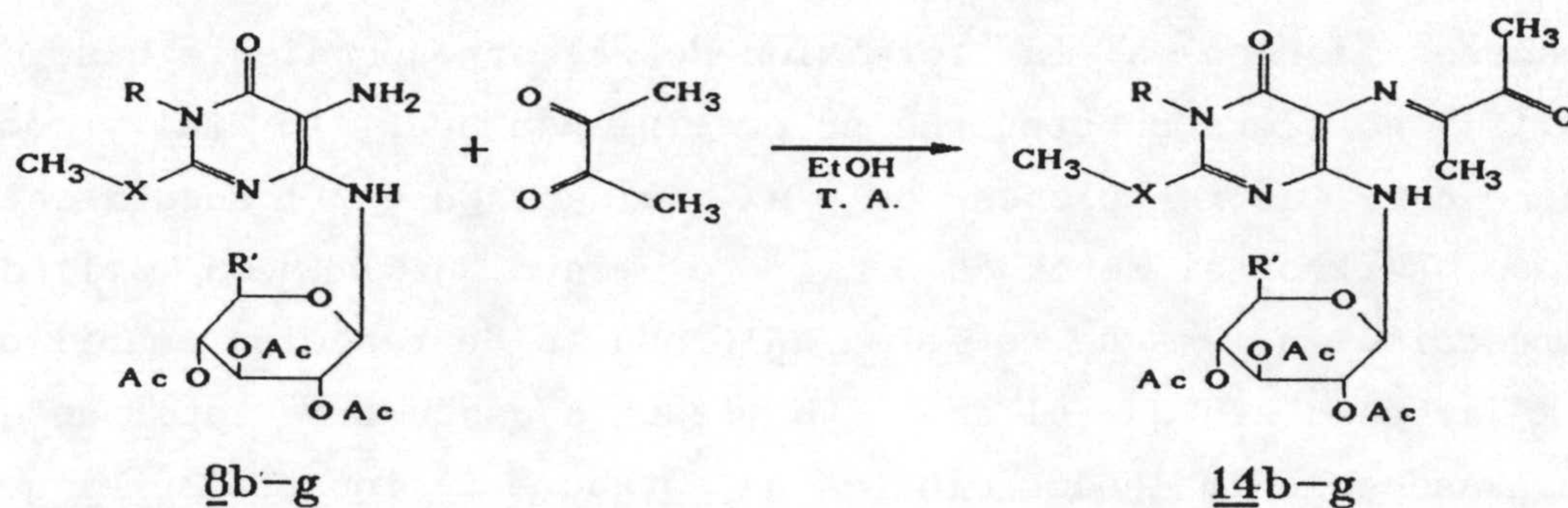
III, IV	R
a	p-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosil
b	p-D-(tetra-O-acetil)galactopiranosil

Dado que para la obtención de azometinas similares a la representada anteriormente por **14d** no es necesaria la presencia de un hidrógeno unido al átomo de nitrógeno N(1) del anillo pirimidínico, decidimos ensayar las reacciones de obtención de este tipo de azometinas a partir de todos los compuestos de la serie **8**. Las condiciones de reacción a emplear se fijaron en base a las empleadas en la obtención de **14d** a partir de **8d**, quedando de esta forma:

- disolvente: etanol absoluto, 5 ml/mmol de sustrato.
- proporción de reactivo: 2 mol/mol de sustrato.
- temperatura ambiente.

Bajo estas condiciones de reacción se obtuvieron los

compuestos 14b-g a partir de los compuestos 8b-g, tal y como se esquematiza a continuación:



<u>8, 14</u>	X	R	R'
b	O	CH ₃	CH ₂ OAc
c	O	CH ₃	H
d	S	H	CH ₂ OAc
e	S	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OAc
g	S	CH ₃	H

Las azometinas 14b-g precipitan en el medio de reacción en las condiciones indicadas, separándose fácilmente de las aguas madres por simple filtración. A continuación se ofrece una tabla en la que se indican los tiempos de reacción empleados y los rendimientos en compuestos de la serie 14 obtenidos por el procedimiento que se acaba de describir.

Reacción	Tiempo	Rendimiento (%)
<u>8b</u> -----> <u>14b</u>	1h. 50'	84
<u>8c</u> -----> <u>14c</u>	1h. 20'	75
<u>8d</u> -----> <u>14d</u>	2h. 15'	76
<u>8e</u> -----> <u>14e</u>	2h. 20'	77
<u>8f</u> -----> <u>14f</u>	1h. 30'	60
<u>8g</u> -----> <u>14g</u>	2h.	79

Cuando se pone a reaccionar **8a** con diacetilo en las condiciones mencionadas anteriormente, si bien el crudo de reacción toma inmediatamente un intenso color anaranjado (que suponemos debido a la formación de la correspondiente base de Schiff), no llega a obtenerse un precipitado amarillo tal y como ocurre con las reacciones de sus análogos **8b-g**. El seguimiento por ccf (silicagel Merck 60 GF254; eluyente CH₂Cl₂-MeOH 9+1) de la reacción indica que se forma un producto de reacción amarillo-naranja, pero sin que el sustrato llegue a consumirse totalmente, alcanzándose a los pocos minutos un estado estacionario en el que la proporción entre sustrato y producto parece mantenerse constante. La adición de más cantidad de diacetilo al crudo de reacción modifica el aparente estado de equilibrio aumentando la proporción de producto de reacción respecto al sustrato. Llegados a este punto, la eliminación del disolvente, que dejó un residuo sólido amarillo, y posterior intento de cristalización del producto en metanol y en isopropanol condujeron a la formación de complejas mezclas de productos, al igual que ocurrió al ensayar la reacción en etanol absoluto a reflujo.

Los espectros de vis-uv de los compuestos de la serie **14** no dejan lugar a dudas acerca de la existencia de una estructura común para los seis componentes de la serie, dado que todos ellos muestran una distribución similar de las bandas de absorción, siendo la responsable de su intenso color amarillo una banda de coeficiente de extinción entre 2000 y 6000 cuyo máximo se sitúa alrededor de 400 nm (entre 397 y 403 nm para toda la serie, véase tabla en pag. 207).

Comparando los espectros de ¹H-rmn de los compuestos **14b-g** (véase tabla de asignaciones en página 208) con los de sus precursores, las 5-amino-4-β-D-(per-O-acetil)glicosilaminopirimidinas **8b-g** (véase tabla de asignaciones en página 27), se pueden señalar las siguientes características:

a) se mantienen inalteradas las señales correspondientes a los sustituyentes de las posiciones N(1) y C(2) del anillo pirimidínico.

b) se mantienen inalteradas las señales correspondiente

a los grupos metilo de los acetatos del resto glicosídico; la aparición de todas las señales debidas a estos grupos en una zona muy próxima a 2 ppm, sin que ninguna de ellas baje la frecuencia de su resonancia hasta 1,8 ppm aproximadamente, es indicativa de que los productos de reacción no corresponden a productos de ciclación entre C(5)-N y C(4)-N.

c) se mantiene la señal correspondiente al hidrógeno del grupo C(4)-NH- que aparece como doblete debido a su acoplamiento con el hidrógeno anomérico del resto glicosídico; es de resaltar un ligero despalazamiento a mayor frecuencia (0,2-0,4 ppm) al pasar de las 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas **8b-g** a las correspondientes azometinas de la serie **14**, que atribuimos a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el protón del grupo C(4)-NH- y el nitrógeno azometínico.

d) en los espectros de los compuestos de la serie **14** no aparece la señal cambiante por deuterio correspondiente al grupo C(5)-NH₂ que existía en sus correspondientes precursores de la serie **8**.

e) aparecen dos nuevas señales de grupos metilo; una de ellas situada en la misma zona que los metilos de los grupos acetato y asignable al metilo unido al carbono azometínico, la otra situada a mayor frecuencia (entre 2,4 y 2,5 ppm) y se puede asignar al metilo del grupo acetilo proveniente del resto de diacetilo incorporado a la molécula.

Todas las características que se acaban de indicar concuerdan perfectamente con la estructura azometínica asignada a los compuestos de la serie **14**.

De igual forma, el espectro de ¹³C-rmn de **14b** es consistente con la estructura propuesta para este compuesto (ver parte experimental).

Los principales cambios en los espectros de absorción en infrarrojo (véase tabla en pag. 206) producido tras el tratamiento de los derivados de 5-aminopirimidina, **8b-g**, con diacetilo, se pueden observar en la zona correspondiente a las

frecuencias de vibración de los dobles enlaces:

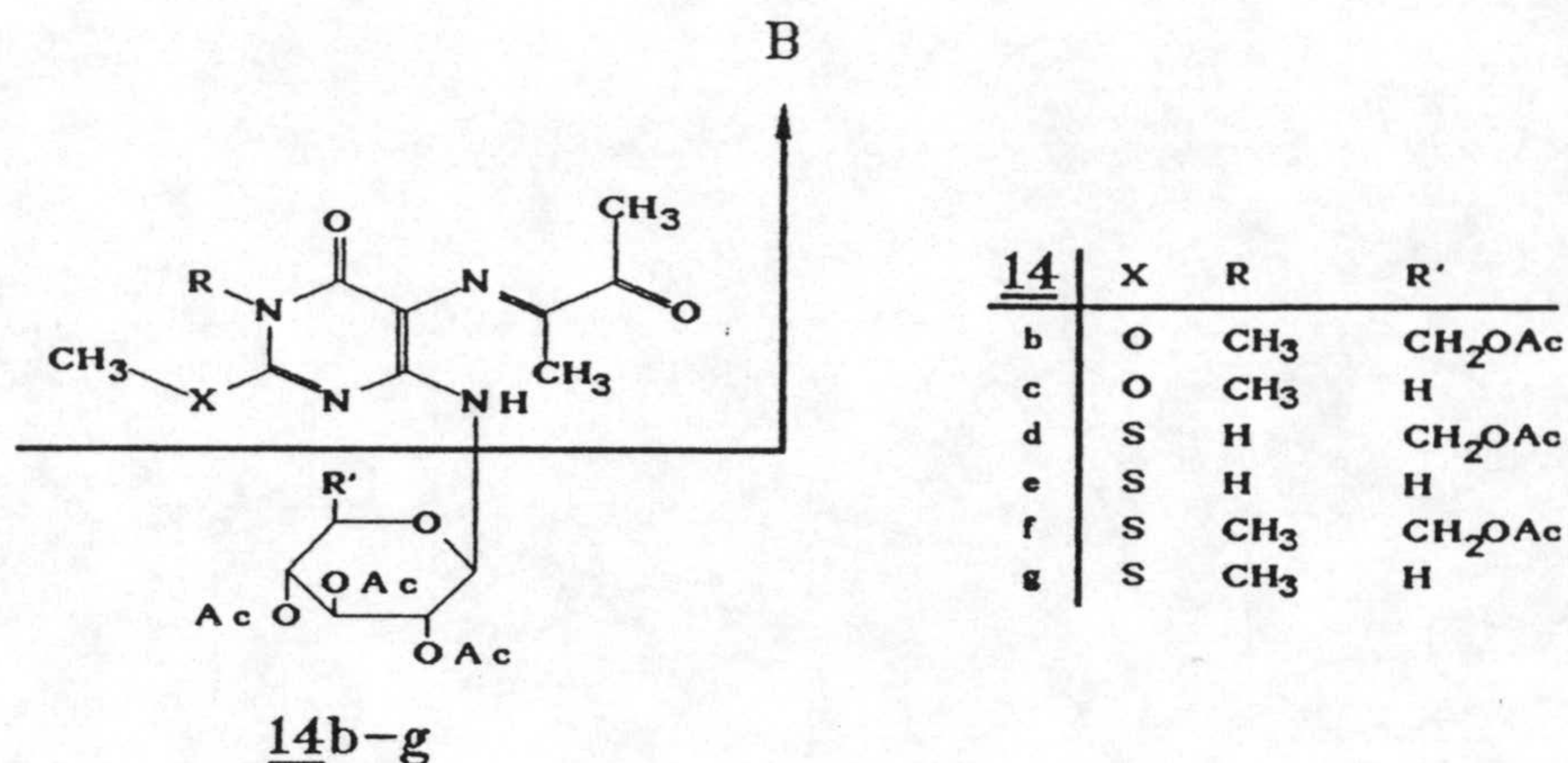
a) ha desaparecido la banda debida a la flexión del grupo 5-NH₂, que aparecía en la zona comprendida entre 1635-1605 cm⁻¹.

b) aparece una nueva banda situada entre la absorción debida a la vibración de los carbonilos de los grupos acetato y la debida a la vibración del grupo carbonilo del anillo pirimidínico (a veces ésta última y la nueva banda aparecen agrupadas en una sola), concretamente en la zona comprendida entre 1640-1690 cm⁻¹; estas absorciones son asignables al carbonilo proveniente del resto de diacetilo que se ha incorporado en las bases de Schiff **14b-g**.

c) aparece una nueva banda en la zona comprendida entre 1585-1605 cm⁻¹, asignable al doble enlace N=C formado por la reacción del grupo 5-NH₂ de los productos de partida y uno de los grupos carbonilo del diacetilo.

Por su parte, los espectros de masas de los compuestos de la serie **14**, realizados mediante la técnica de impacto electrónico están compuestos en su mayoría por los iones correspondientes a los fragmentos derivados de sucesivas desacetilaciones y rupturas del resto glicosídico⁽²¹⁾, sin embargo pueden observarse además los iones correspondientes a la pérdida de un radical acetilo del ión molecular y los derivados de la pérdida de cetena da partir del ion correspondiente al aglicón (éstos llegan a constituir el pico base en cuatro de los seis espectros de masas), siendo así confirmadores de la estructura azometínica propuesta para los compuestos **14b-g**. En la página siguiente se ofrece una tabla en donde figuran las intensidades registradas para los fragmentos mencionados.

Además de los datos espectroscópicos que se acaban de describir, existe otra prueba que apoya la estructura de azometina, **14**, para los compuestos obtenidos por reacción de las 5-amino-4-β-D-(per-O-acetil)glicopiranosil-aminopirimidinas, **8**, con diacetilo. Se trata de la concordancia entre los valores de rotación específica, especialmente elevados, medidos para los compuestos **14** (estos valores oscilan entre -196° y -248°, véase

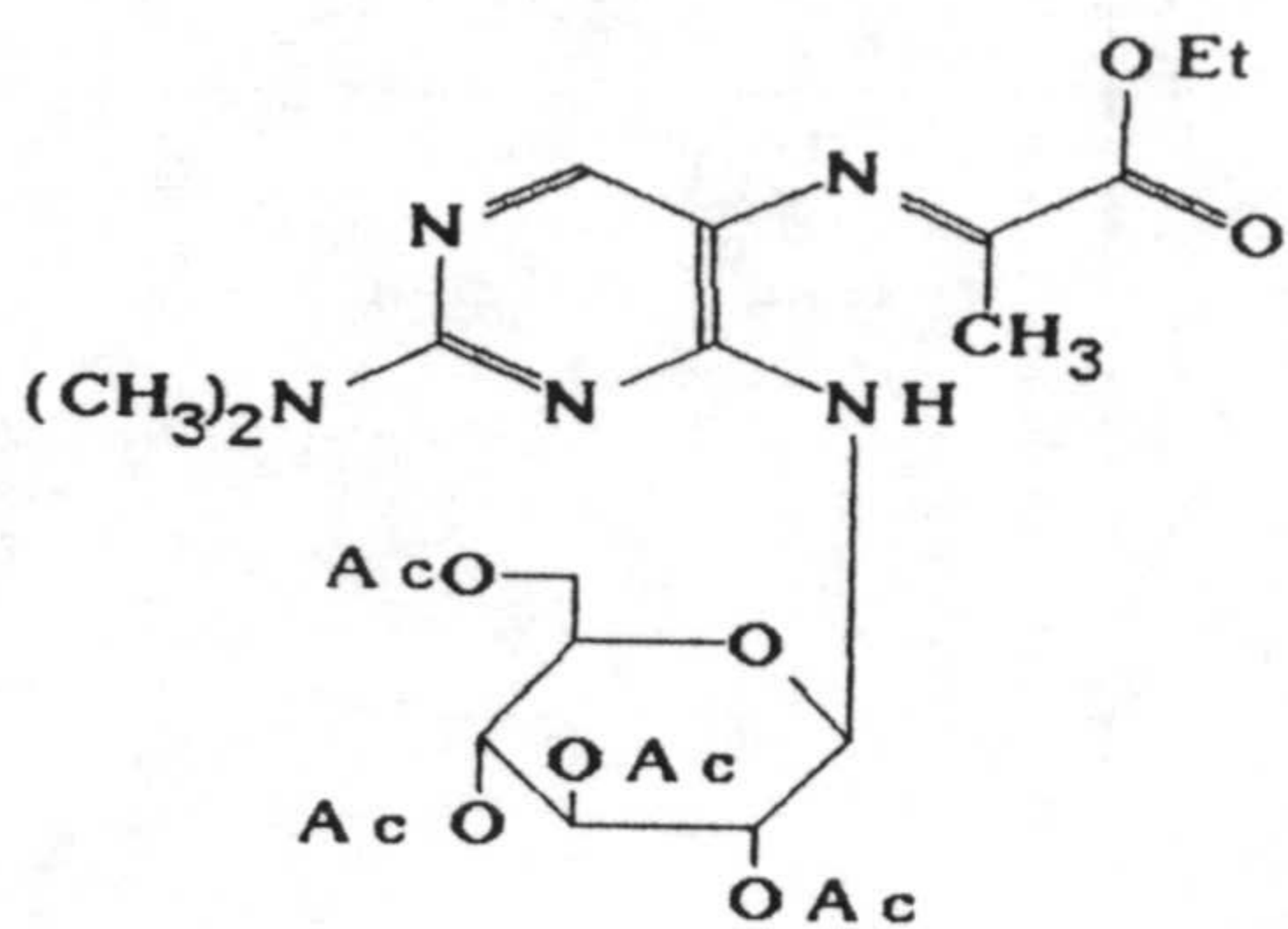


Iones	m/z(% intensidad rel.)					
	<u>14b</u>	<u>14c</u>	<u>14d</u>	<u>14e</u>	<u>14f</u>	<u>14g</u>
M ⁺	568(1)	496(1)	570(1)	498(-)	584(1)	512(1)
[M - CH ₃ -C=O] ⁺	525(41)	453(37)	527(7)	455(-)	541(48)	469(31)
R ⁺	237(5)	237(3)	239(3)	239(<1)	253(5)	253(3)
[R - CH ₂ =C=O] ⁺	195(100)	195(100)	197(29)	197(2)	211(100)	211(100)

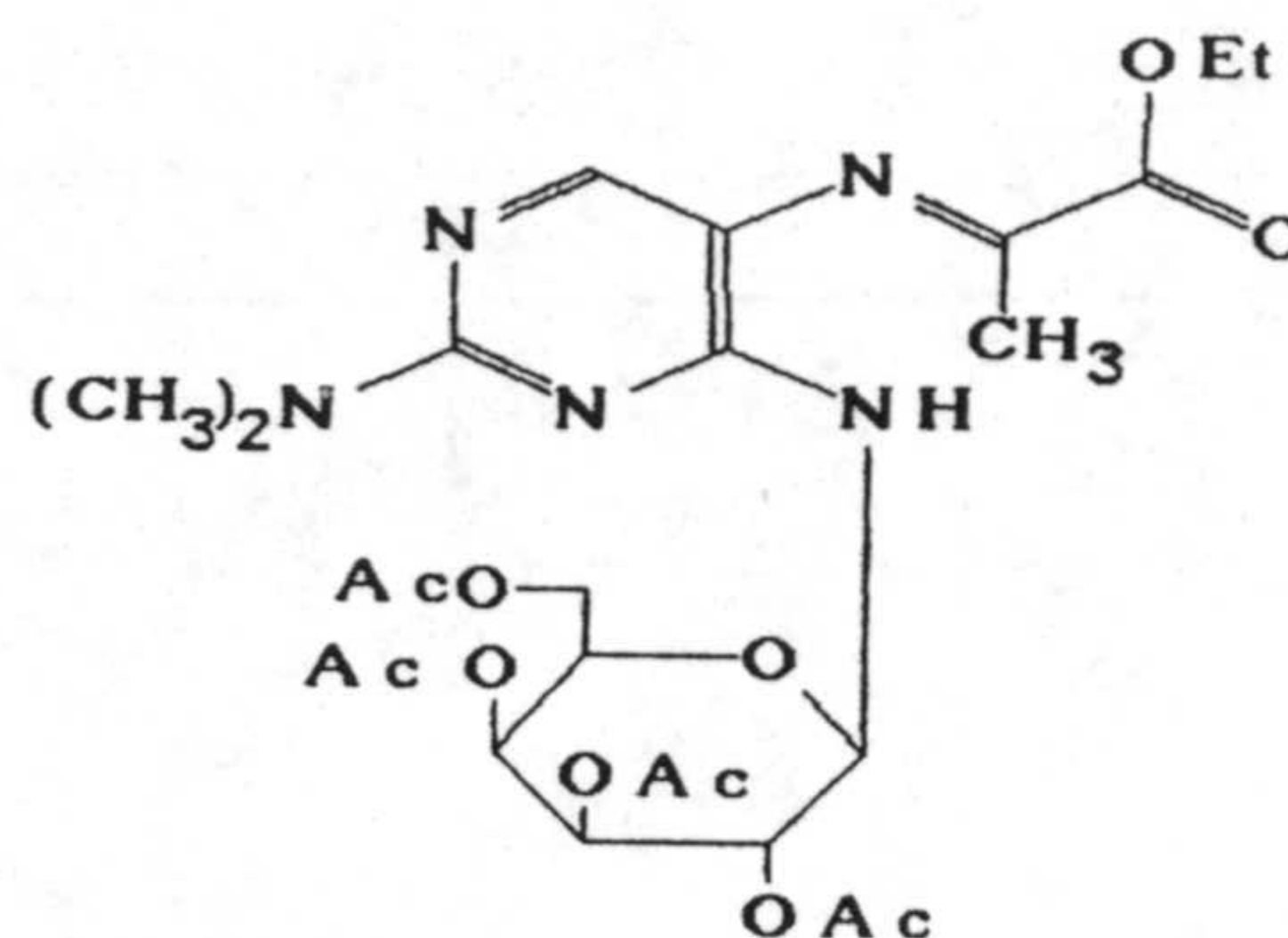
Tabla de asignación de los principales fragmentos observados en los espectros de masas de los compuestos 14.

parte experimental para cada uno de los compuestos) y los valores que Pfleiderer y Bühler⁽⁷⁾ publicaron para la bases de Schiff IVa y IVb (véase esquema siguiente) obtenidas por reacción de las correspondientes 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas con piruvato de etilo.

Aunque al emplear las condiciones de reacción ya mencionadas se obtuvieron unos buenos rendimientos en las bases de Schiff 14, no eran estos los compuestos que en un principio se perseguían, por lo que decidimos modificar las condiciones de reacción con la intención de poder obtener los derivados de 8-glicosilpteridina que se habían proyectado. En este sentido, utilizando como



IVa



IVb

sustratos los compuestos **8d** y **8e** se ensayaron sus reacciones con distintas proporciones de diacetilo (1 mol/mol de sustrato, y 2 mol/mol de sustrato) en cinco disolventes distintos: etanol, metanol, cloroformo, benceno y ácido acético glacial; para cada uno de estos disolventes se ensayaron las reacciones a temperatura ambiente y a reflujo, intentando así mismo el empleo de distintos catalizadores ácidos (como ac. acético, HCl acuoso, SO₄H₂ y PO₄H₃) y básicos (triethylamina) con vistas a obtener los derivados de pteridina deseados. Haciendo un seguimiento intensivo por ccf de los ensayos llevados a cabo bajo las nuevas condiciones de reacción se pudieron hacer las siguientes observaciones:

-a temperatura ambiente se observa la rápida formación de las bases de Schiff **14** en cualquiera de los disolventes empleados, aunque sóloamente si se emplean etanol o metanol se produce la precipitación de estos compuestos; un mantenimiento prolongado de las condiciones de reacción da lugar a la lenta aparición de múltiples subproductos (más rápidamente en el caso del empleo de ácido acético glacial

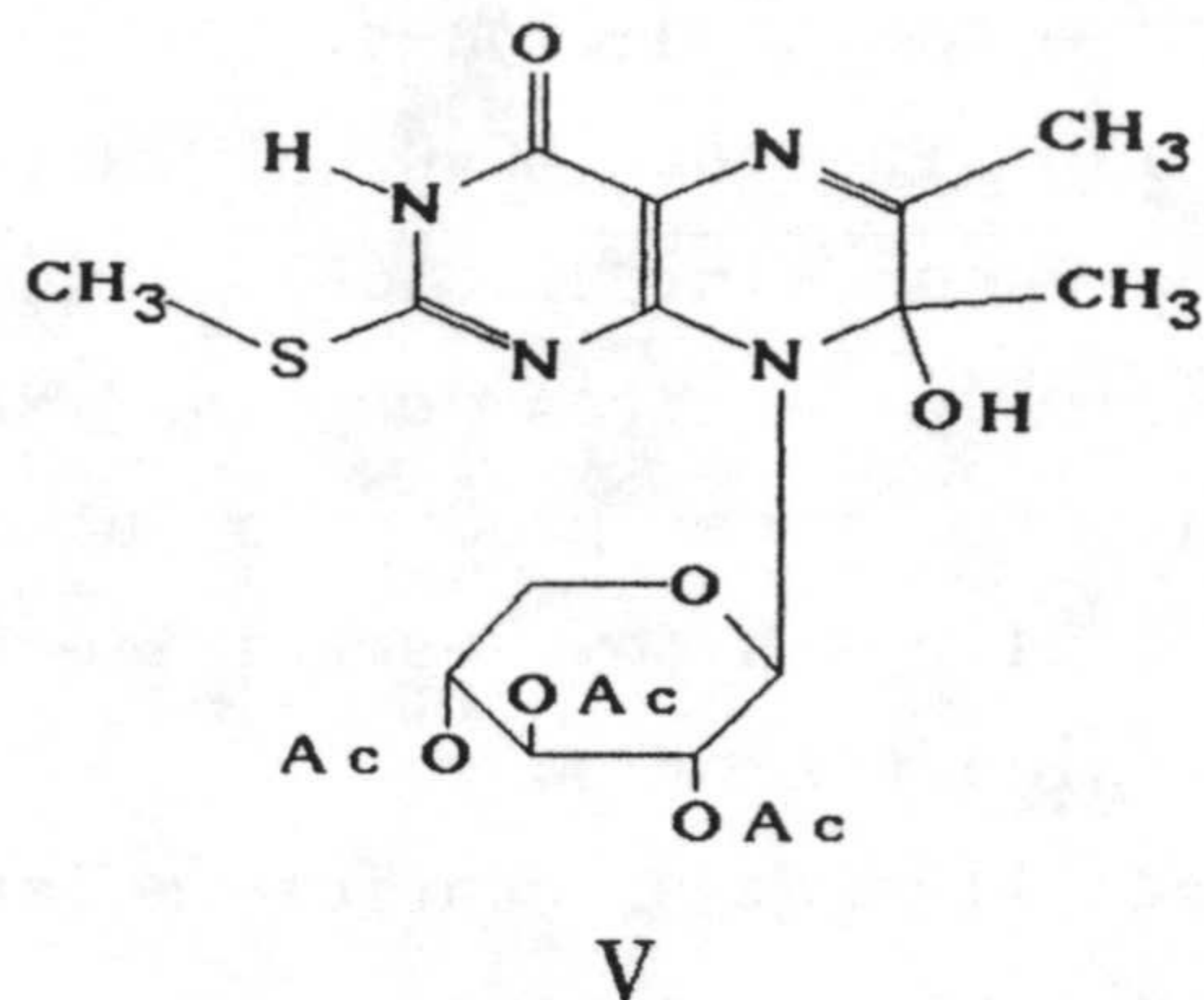
como disolvente), no obteniéndose ninguna transformación "aprovechable" bajo estas condiciones.

- el empleo de ácidos fuertes (SO_4H_2 , PO_4H_3 , HCl) diluidos, provoca un rápido oscurecimiento del crudo de reacción, asociado a la aparición de gran cantidad de subproductos; entre ellos pueden detectarse productos procedentes de la ruptura del enlace glicosídico, especialmente en los casos en que se utiliza ácido fosfórico.

- la adición de trietilamina en cantidad molar a los ensayos realizados en disolventes apróticos a temperatura ambiente, parece acelerar la aparición de subproductos, sin llegar a dirigir la reacción hacia unos productos mayoritarios.

- la presencia de agentes desecantes como alúmina activa o tamices moleculares en los medios de reacción apróticos (benceno y cloroformo) no parece tener especial influencia en el transcurso de la reacción.

- a temperatura de reflujo de los distintos disolventes las reacciones transcurren de forma similar a lo observado a temperatura ambiente, con la diferencia de que ahora los compuestos 14 también permanecen disueltos en metanol y etanol, además de que la descomposición de los reactantes en múltiples subproductos es mucho más rápida, conduciendo a residuos gomosos de muy difícil procesado; tan solo en la reacción llevada a cabo entre 8e y diacetilo en metanol a reflujo se pudo apreciar la aparición de un producto mayoritario, distinto de 14e, entre los subproductos de reacción; este nuevo compuesto no pudo ser obtenido con un grado de pureza suficiente como para poder caracterizar su estructura de forma definitiva, a pesar de haberse repetido varias veces la reacción que conduce a su formación y haberse empleado la cromatografía de columna para su separación; no obstante, los espectros de ^1H -RMN de las muestras obtenidas sugieren una estructura como la representada por V en el esquema siguiente:



La configuración de hemiaminal que presenta el carbono C(7) del resto pirimidínico en la estructura V podría dar explicación a las dificultades encontradas a la hora de aislar este compuesto; Sin embargo Pfleiderer y colaboradores han descrito⁽²²⁻²⁴⁾ estructuras estables de este tipo para reacciones entre 5-amino-4-alquil- (también fenil-) aminopirimidinas y compuestos α -dicarboxílicos.

3.- Reacciones de 5-amino-4-β-D-(per-O-acetil)glicopiranosilaminopirimidinas con glioxal.

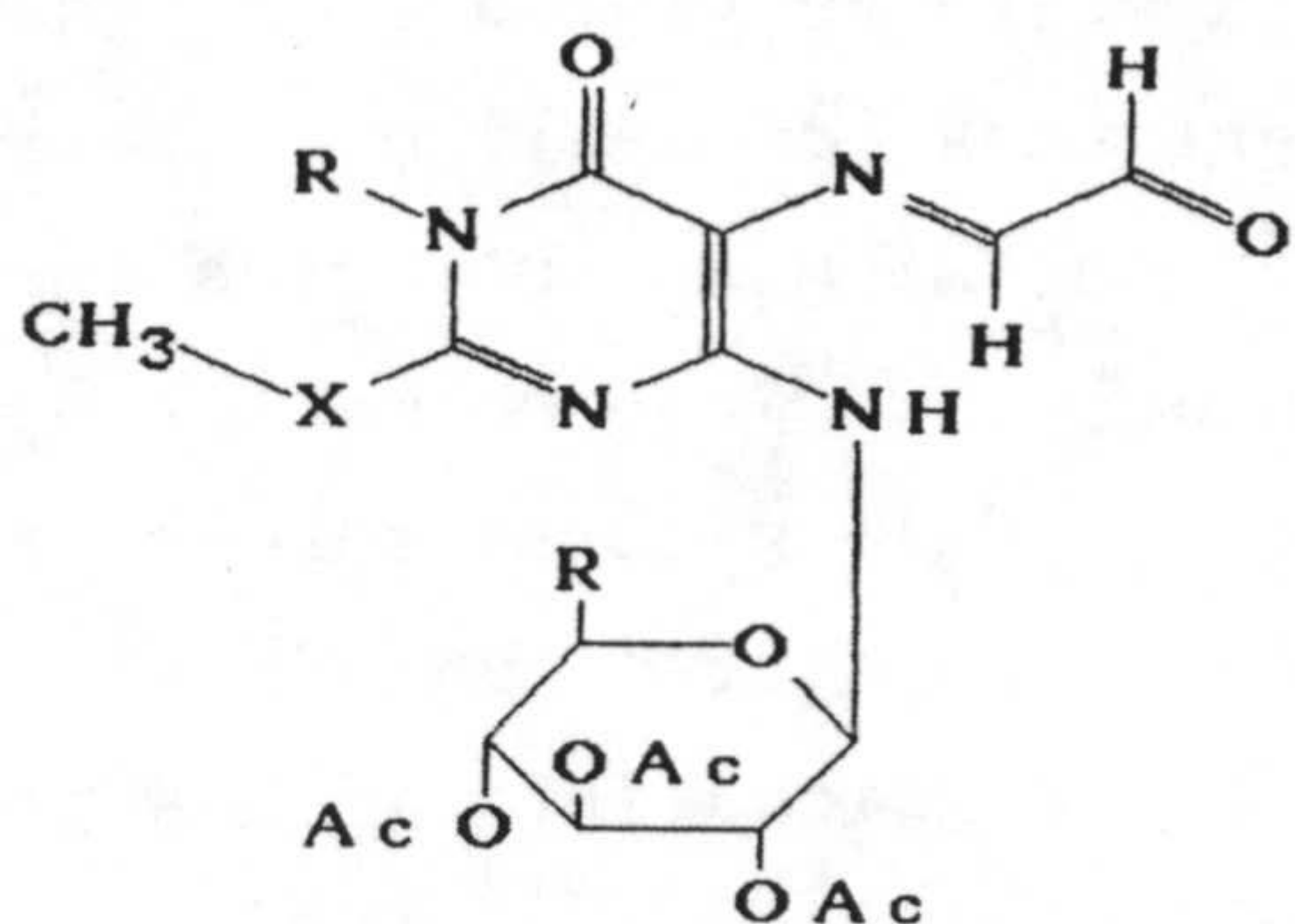
A la vista de los resultados obtenidos en las reacciones de los compuestos de la serie **8** con diacetilo se vieron recortadas nuestras esperanzas de obtener los derivados de 8-glicosilpteridina proyectados por reacción de los mismos sustratos con glioxal. No obstante, la sustitución de los grupos metilo del diacetilo por hidrógenos en el caso del glioxal supone una notable reducción del volumen estérico del reactivo, un factor a tener en cuenta en la obtención de 8-glicosilpteridinas por ciclación de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas, según la sugerencia de Pfleiderer y Bühler⁽⁷⁾ a la que se hizo referencia en la introducción del presente capítulo.

Se comenzaron los ensayos de las reacciones de los compuestos **8** con glioxal empleando las mismas condiciones que habían conducido al aislamiento de las bases de Schiff **14** cuando se utilizó diacetilo como reactivo α-dicarbonílico, esto es, etanol como medio de reacción, doble cantidad molar de glioxal (en forma de disolución acuosa del 30 %) y temperatura ambiente. El resultado obtenido al aplicar estas condiciones de reacción sobre el compuesto **8d** fue bastante similar al que se obtuvo al utilizar diacetilo sobre el mismo sustrato bajo las mismas condiciones, es decir, al añadir la disolución de glioxal sobre una suspensión de **8d** en etanol se desarrollaba inmediatamente un intenso color amarillo-naranja, seguido de la formación de un precipitado abundante al cabo de escasos minutos.

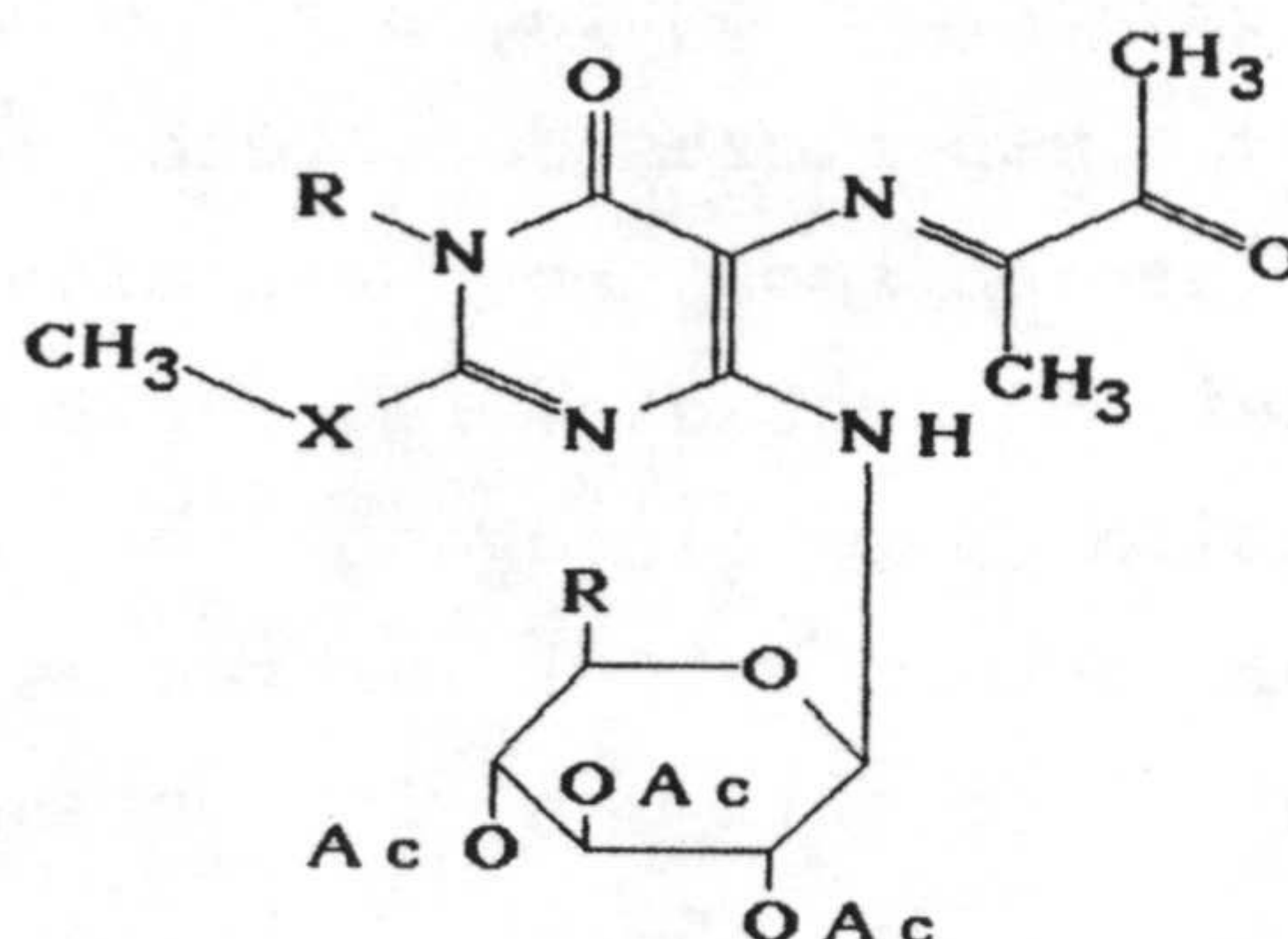
Un comportamiento absolutamente análogo mostraron las reacciones del resto de compuestos de la serie **8** con glioxal en las condiciones citadas, pudiendo aislarse una serie de siete productos de reacción de intenso color amarillo-naranja (con diferentes tonalidades para cada uno), por simple filtración del crudo de reacción.

Las analogías entre estas reacciones y las de los mismos sustratos, **8**, con diacetilo, descritas en el apartado anterior del presente capítulo, hacían sospechar que el producto de

reacción podía tener una estructura tal como la representada por VI en el esquema siguiente, similar a la de las bases de Schiff 14, anteriormente descritas.

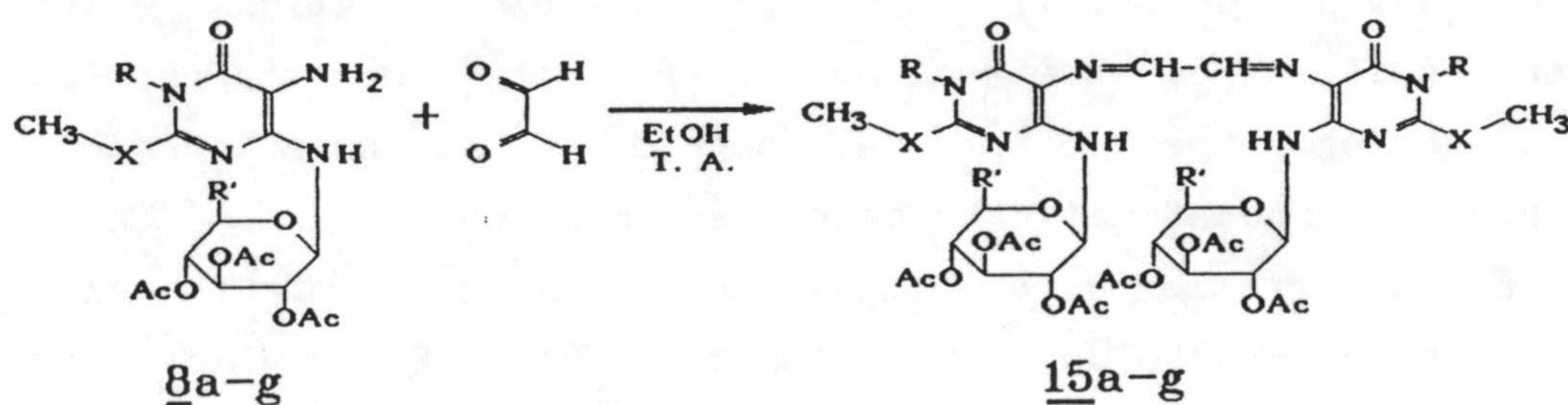


VI



14

Sin embargo los datos espectroscópicos de la nueva serie de productos de reacción se mostraron discordantes con la estructura VI, revelando que la verdadera fórmula de estos compuestos es la que se numeramos como 15a-g en el esquema siguiente. Es decir, una estructura de tipo "dimérico" formada por condensación de los grupos 5-amino de dos moléculas de sustrato con los dos grupos carbonilo del dialdehído glioxal.



<u>8</u> , <u>15</u>	X	R	R'
a	O	H	CH ₂ OAc
b	O	CH ₃	CH ₂ OAc
c	O	CH ₃	H
d	S	H	CH ₂ OAc
e	S	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OAc
g	S	CH ₃	H

Los rendimientos en compuestos de la serie 15 obtenidos bajo las condiciones descritas, así como los tiempos de reacción empleados para cada caso, son los que se indican en la tabla que aparece a continuación.

Reacción	Tiempo	Rendimiento (%)
<u>8a</u> -----> <u>15a</u>	2h. 30'	88
<u>8b</u> -----> <u>15b</u>	2h.	84
<u>8c</u> -----> <u>15c</u>	1h. 30'	79
<u>8d</u> -----> <u>15d</u>	4h.	94
<u>8e</u> -----> <u>15e</u>	3h. 20'	68
<u>8f</u> -----> <u>15f</u>	3h. 30'	75
<u>8g</u> -----> <u>15g</u>	1h. 10'	66

Los espectros de ^1H -rmn de los compuestos de la serie 15 presentan las siguientes características:

a) permanecen inalteradas, respecto a los espectros de los sustratos 8, las señales correspondientes a los sustituyentes de las posiciones N(1) y C(2) del anillo pirimidínico.

b) así mismo, se mantienen inalteradas las señales del resto glicosídico, cuyos acetilos dan unas señales de resonancia estrechamente agrupadas entorno a 2,0 ppm (indicativo de que no se ha producido ciclación entre los grupos 5-NH₂ y 4-NH- de los sustratos).

c) se mantiene la señal característica del grupo 4-NH-, que aparece como doblete debido a su acoplamiento con el hidrógeno anomérico del resto glicosídico; sin embargo el rango de escala en el que aparece esta señal se sitúa entre

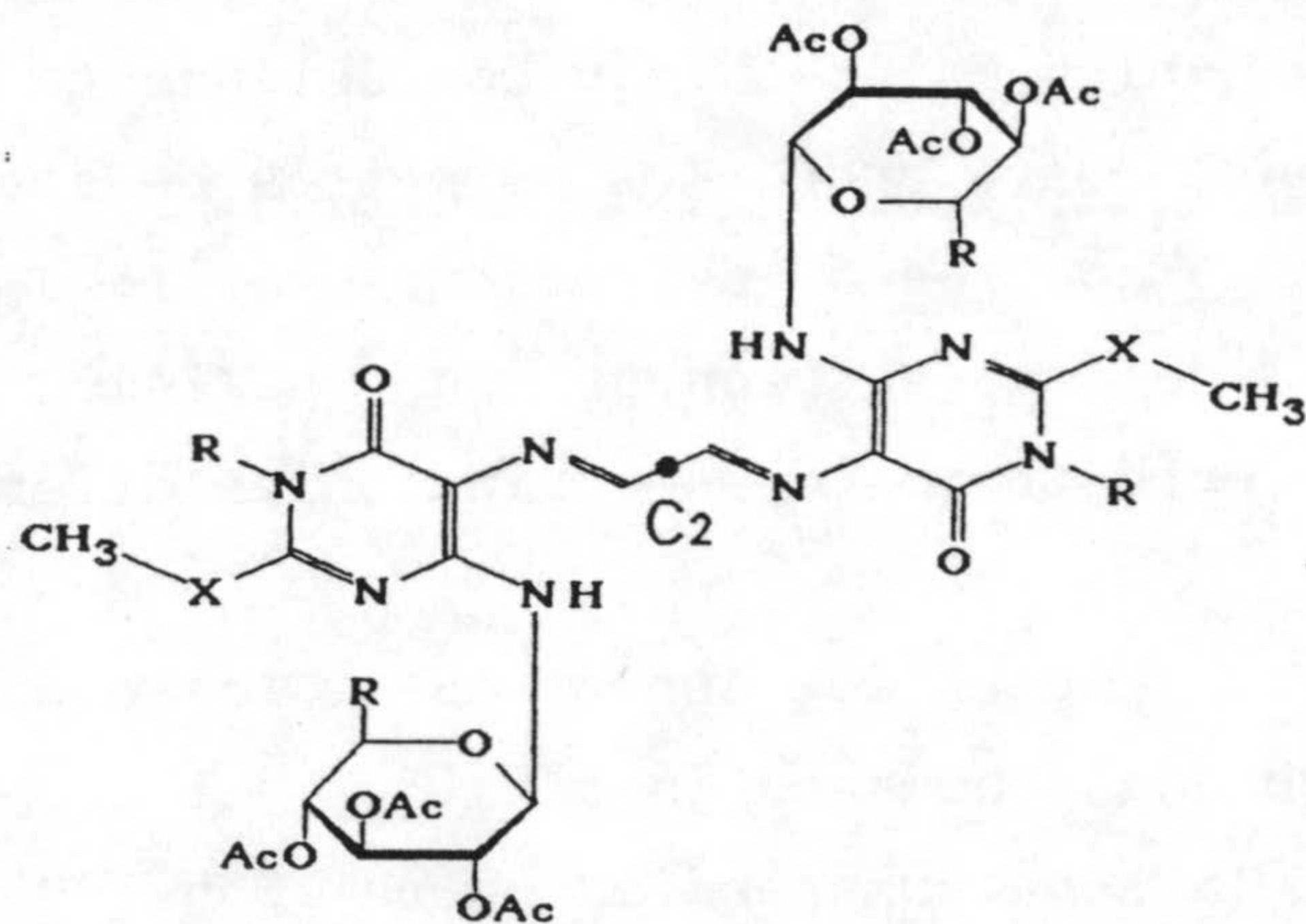
7,3 y 7,6 ppm para el conjunto de los compuestos de la serie 15, lo que supone un fuerte corrimiento a campo bajo con respecto al desplazamiento del grupo 4-NH- en la serie de precursores 8 (véanse tablas de asignaciones en páginas 211 y 27).

d) no se observa la señal correspondiente a dos hidrógenos cambiables por deuterio, característica del grupo 5-NH₂ de los sustratos 8.

e) aparece una nueva señal singlete aguda, localizada en el rango de escala en que resuenan los hidrógenos de tipo aldehídico, concretamente a 9,4-9,5 ppm (véase tabla de asignaciones en página 211), que no cambia al tratar con D₂O, y cuya intensidad corresponde a un hidrógeno tomando como referencia cualquiera de las señales conocidas del resto de la molécula; esto supone una discordancia fundamental con la estructura VI cuyos espectros de resonancia deberían contener dos señales correspondientes a hidrógenos de tipo aldehídico (o una sola señal de intensidad equivalente a dos hidrógenos), una debida al hidrógeno unido al carbono aldimínico y la otra debida al hidrógeno unido al carbono aldehídico; sin embargo en una estructura como 15, los dos hidrógenos unidos a carbonos aldimínicos se encuentran situados en dos "mitades" de la molécula que son magnéticamente equivalentes por estar relacionadas a través de un eje de simetría de orden dos (C₂) localizado en el centro del enlace que une a los dos carbonos que provienen del resto de glioxal incorporada a esta estructura, tal y como se representa en la figura siguiente, por lo que dichos hidrógenos aldimínicos darán una única señal de resonancia cuya integral relativa a cualquiera de los sustituyentes de los restos pirimidínicos "parecerá" debida a un solo hidrógeno por ser magnéticamente equivalentes los dos restos pirimidínicos que incluye la estructura 15.

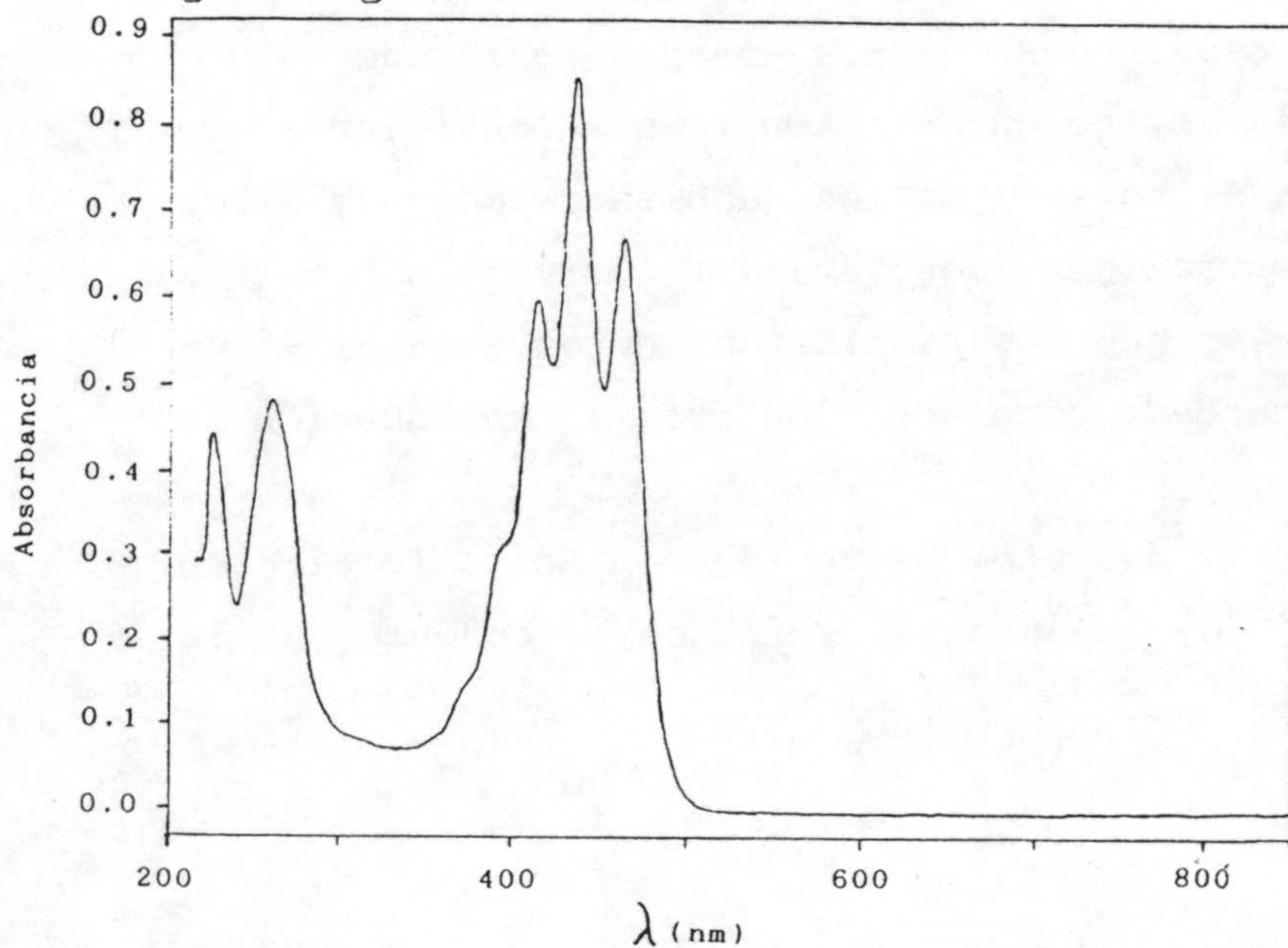
Los espectros de ¹³C-rmn del compuesto 15g (véase parte experimental) indican la incorporación de un único átomo de

carbono metínico que resuena a elevada frecuencia, concretamente a 158,4 ppm (características típicas de un carbono de tipo aldehídico), junto a los carbonos provenientes de una estructura de glicosilaminopirimidina como es la su precursor **8**. Estos datos concuerdan de nuevo con la estructura propuesta y la simetría que presenta.



15

Una buena confirmación de la estructura representada por **15** para los compuestos obtenidos por reacción de las 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas **8** con glioxal, la tenemos en los espectros de absorción en la zona vis-uv (véase tabla en página 210) de los productos de estas reacciones, uno de los cuales, concretamente el correspondiente a **15g** aparece representado en la figura siguiente.



Espectro de absorción vis-uv
de **15g**, registrado en acetonitrilo
($c = 1,5 \cdot 10^{-5} M$)

En el espectro que se acaba de mostrar hay una característica que inmediatamente llama la atención; nos referimos a las tres bandas de gran intensidad existentes en la zona visible del espectro (406, 428 y 456 nm). Unas absorciones de este tipo solamente pueden ser debidas a la existencia de un extenso sistema de dobles enlaces conjugados tal y como el que presentan los compuestos 15 en los que los sistemas de dobles enlaces de los dos anillos pirimidínicos se conjugan entre sí a través de los dos dobles enlaces imínicos del puente que los une.

Por otro lado, comparando los espectros de absorción en IR de los compuestos 15 con los de sus precursores los compuestos 8 (véanse tablas de asignaciones en páginas 209 y 26, respectivamente) encontramos como principales diferencias entre ellos:

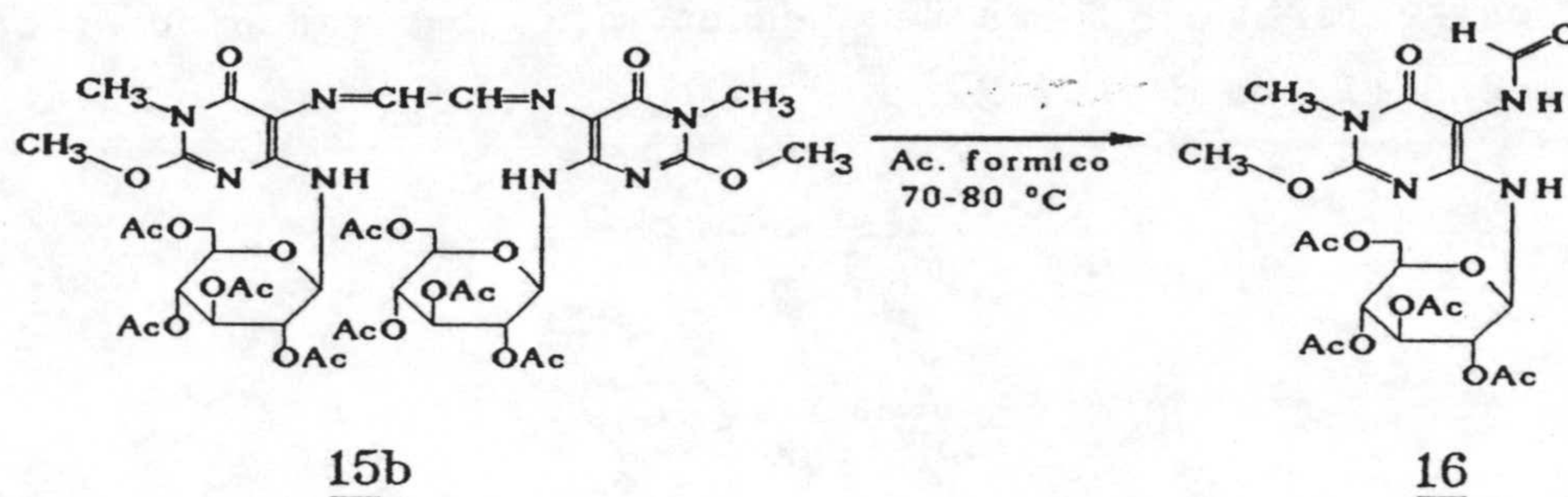
a) no aparece en los espectros de los compuestos de la serie 15 la banda debida a la flexión del grupo 5-NH₂ que aparecía en la zona comprendida entre 1635-1605 cm⁻¹ en los espectros de los compuestos 8.

b) en los espectros de los compuestos 15 se encuentra una nueva banda de intensidad fuerte localizada entre 1565-1590 cm⁻¹ para el total de la serie, atribuible al doble enlace imínico formado a partir del nitrógeno del grupo 5-NH₂ de los sustratos y un grupo carbonilo del glioxal.

A parte de las pruebas espectroscópicas que se acaban de comentar, existen otros datos que corroboran la estructura propuesta para los productos de la serie 15. Nos referimos, concretamente, a los resultados de los ensayos realizados sobre estos compuestos con la intención de obtener unas condiciones que permitan la reducción selectiva de los dobles enlaces imínicos que hacen de puente entre sus dos anillos pirimidínicos. Las distintas condiciones en que se realizaron estos ensayos y los resultados obtenidos en cada caso son los que a continuación se describen:

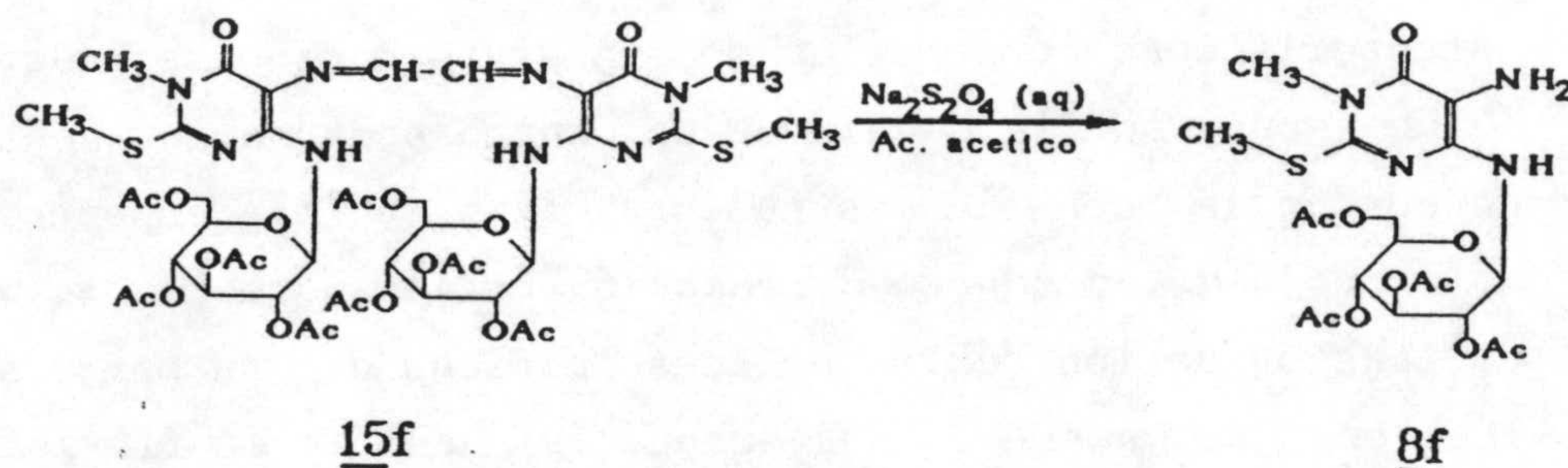
1) El tratamiento del compuesto 15b con ácido fórmico en caliente (70-80 °C) durante 10 minutos, conduce a la

formación del derivado de 5-formilamino-4-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosilaminopirimidina, 16, que pudo aislarse en forma cristalina en un 41 %. Este compuesto había sido previamente preparado en nuestro laboratorio⁽²⁵⁾ por tratamiento de la correspondiente 5-amino-4-glicosilaminopirimidina 8b con reactivo de Vilsmeier y posterior neutralización.

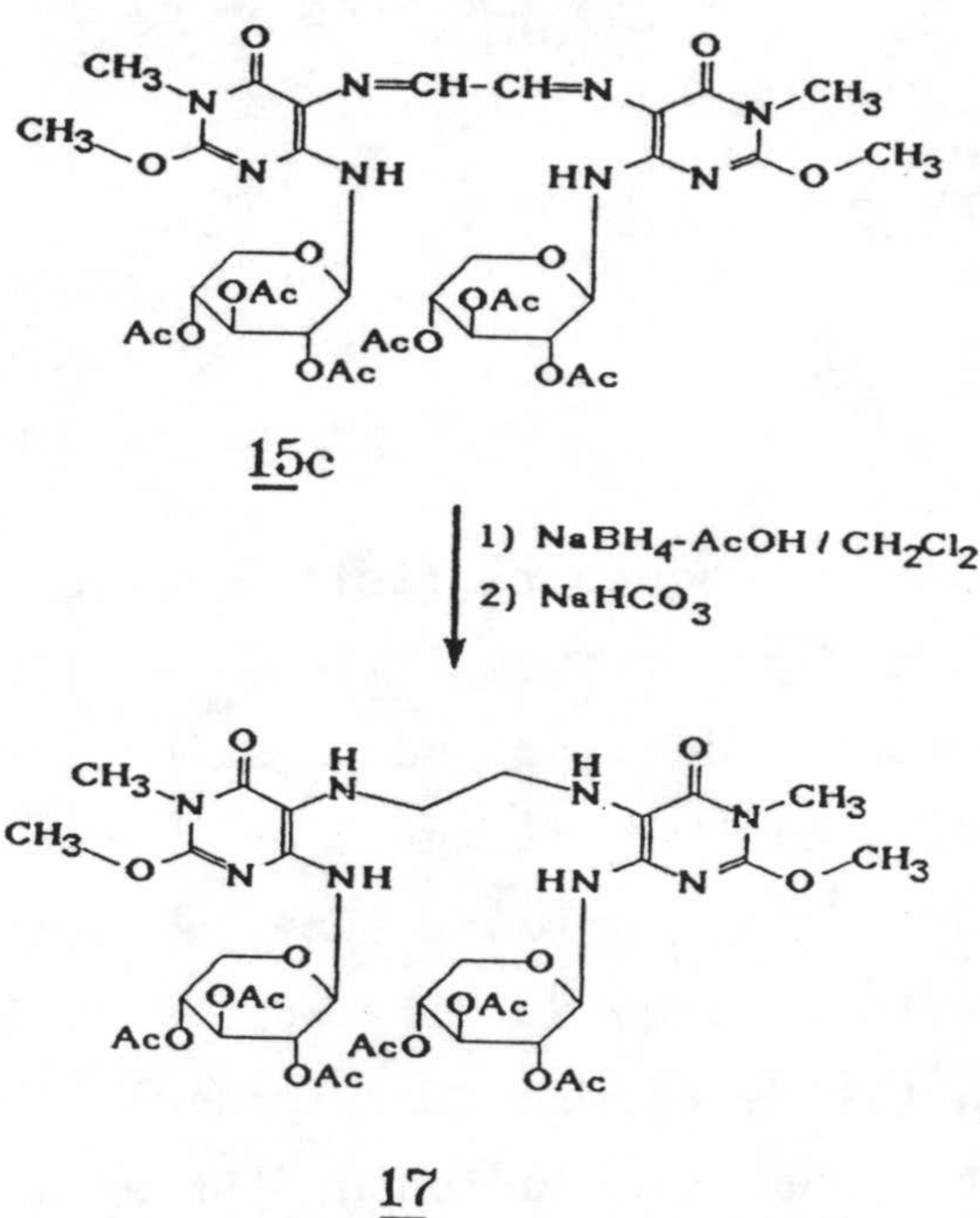


Este resultado encuentra fácil explicación a través de la hidrólisis de los grupos imino de 15b para originar el correspondiente derivado de 5-aminopirimidina, que sufrirá formilación sobre el nitrógeno del grupo 5-amino dado que el tratamiento con ácido fórmico en caliente es un procedimiento clásico de obtención de 5-formilaminopirimidinas a partir de 5-aminopirimidinas⁽²⁶⁾.

2) Al tratar una disolución de 15f en ácido acético glacial con una disolución acuosa de ditionito sódico se obtuvo la correspondiente 5-amino-4-glicosilaminopirimidina 8f, que pudo aislarse con un 29 % de rendimiento. Es decir, que estas condiciones conducen a la hidrólisis de los enlaces imínicos de 15f.

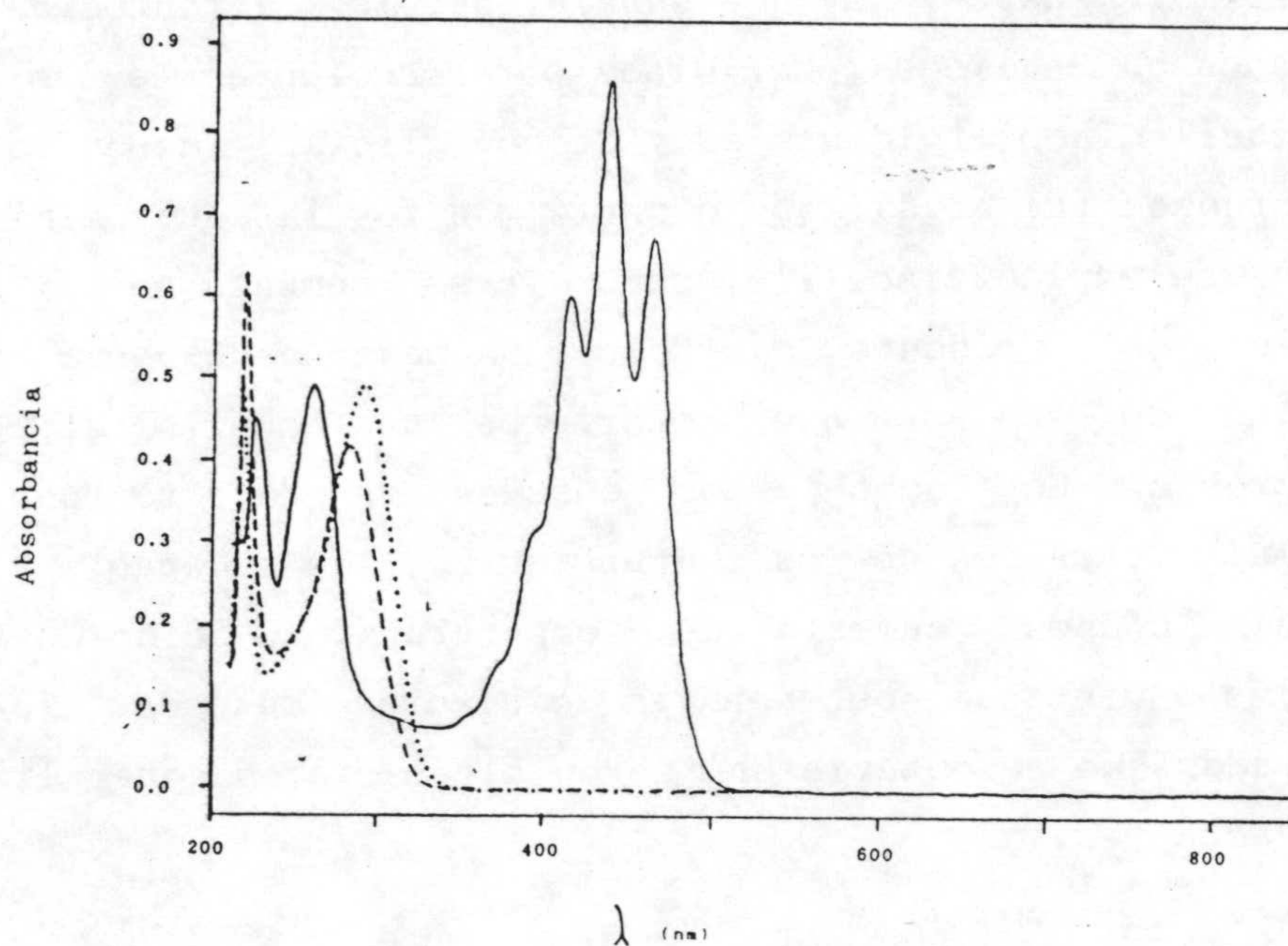


3) Finalmente se consiguió el resultado deseado al tratar una disolución de 15c en diclorometano seco, con ácido acético glacial y borohidruro sódico a temperatura ambiente. En estas condiciones se produce una rápida decoloración de la disolución inicial, a la vez que por ccf se aprecia la desaparición del producto de partida 15c. Tras la hidrólisis, neutralización del crudo de reacción y cristalización de metanol se aisló el producto 17 cristalino, en forma de pequeños prismas incoloros, con un rendimiento del 61 %.



En los espectros de ¹H-rmn de 17 (véase parte experimental) se aprecia la presencia de un hidrógeno cambiante por deuterio, así como la señal correspondiente a un grupo metileno que sufre un notable desapantallamiento al tratar el compuesto con ácido trifluoroacético, estas características son propias de un grupo amino secundario y de un grupo metileno unido a un centro protonable, en total concordancia con la estructura 17; en el espectro de infrarrojo del producto de reacción ha desaparecido la banda de tensión de los dobles enlaces imínicos de su precursor a la vez que aparece una banda asignable a la flexión del

grupo 5-N-H, y un notable aumento de intensidad de las bandas de tensión de enlaces C-H alifáticos; por otra parte, el espectro de absorción en la zona vis-uv de 17 es totalmente análogo al de la correspondiente 5-amino-4-glicosilaminopirimidina 8c, tal y como puede observarse en el esquema siguiente.

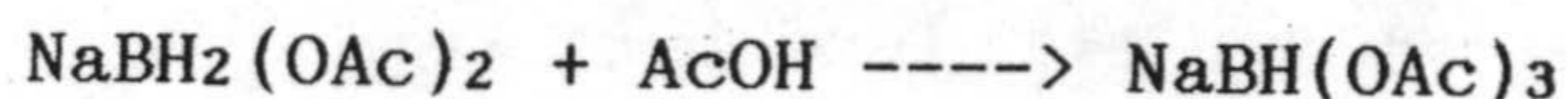
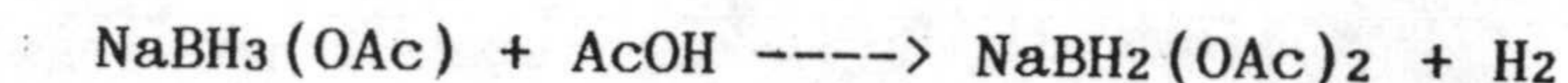
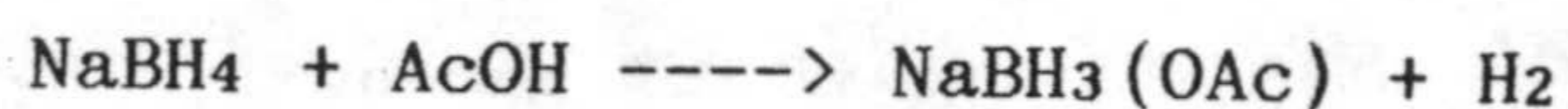


Espectros de absorción vis-uv de:

- disolución $1,5 \cdot 10^{-5}$ M de 15c en acetonitrilo.
- - - disolución $2,4 \cdot 10^{-5}$ M de 17 en metanol.
- disolución $5,1 \cdot 10^{-5}$ M de 8c en metanol.

En vista de los resultados obtenidos en esta reacción parece ser que las condiciones empleadas constituyen un buen procedimiento para la reducción selectiva de los dobles enlaces imínicos de los compuestos de la serie 15. Esta elevada selectividad es debida⁽²⁷⁾ a que, bajo las condiciones empleadas, el verdadero agente reductor no es NaBH_4 sino una serie de acetoxiborohidruros de estequiometría variable (dependiendo de las proporciones en que se encuentren el ácido acético y el borohidruro sódico),

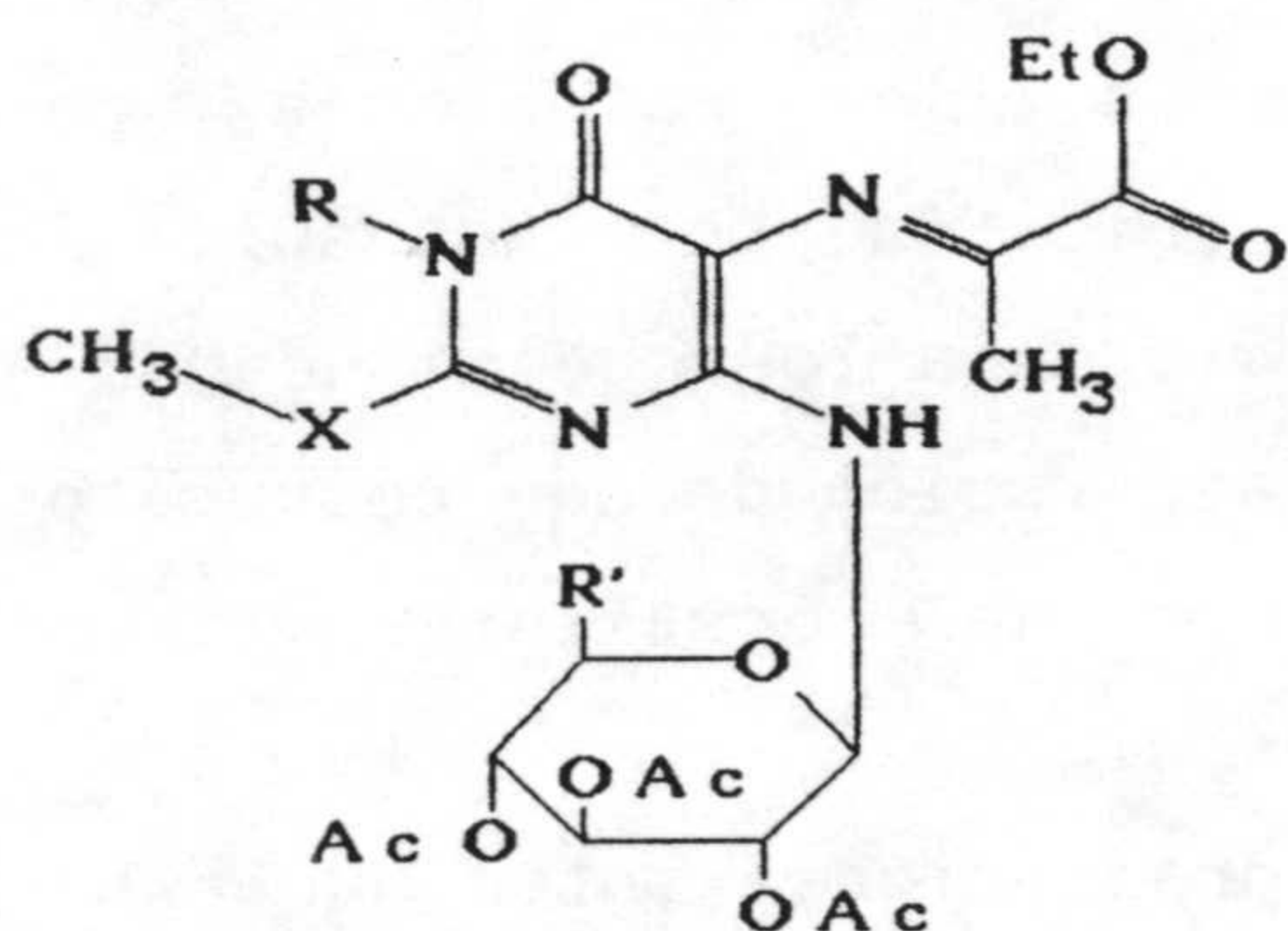
que se hidrolizan rápidamente en presencia de agua:



Por otra parte, hay que señalar que los intentos de obtener derivados de 8-glicosilpteridinas por reacción entre las 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas **8d** y **8e** con glioxal fueron totalmente infructuosos (al igual que ocurrió con los intentos similares en los que se empleó diacetilo, como ya se comentó en el apartado anterior del presente capítulo), a pesar de haberse realizado multitud de ensayos que cubrieron un amplio espectro de condiciones. En todos estos ensayos se detectó por ccf la inmediata formación de los compuestos **15**, sin embargo, al forzar las condiciones (aumento de temperatura, adición de ácidos o bases) con vistas a obtener la ciclación deseada, los únicos resultados que se obtuvieron fueron alteraciones generalizadas de los reactantes.

4.- Reacciones de 5-amino-4-β-D-(per-O-acetil)glicopiranosilaminopirimidinas con piruvato de etilo.

A la vista de los resultados descritos en los dos apartados anteriores del presente capítulo, y de los precedentes bibliográficos existentes^(6,7), sería lógico esperar que el tratamiento de los derivados de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas, **8**, con piruvato de etilo en etanol a temperatura ambiente condujera a la obtención de las correspondientes bases de Schiff originadas por condensación del grupo 5-NH₂ del resto pirimidínico con el grupo carbonilo del piruvato de etilo, representadas por VII en el esquema siguiente.



VIIa-g

VII	X	R	R'
a	O	H	CH ₂ OAc
b	O	CH ₃	CH ₂ OAc
c	O	CH ₃	H
d	S	H	CH ₂ OAc
e	S	H	H
f	S	CH ₃	CH ₂ OAc
g	S	CH ₃	H

Sin embargo, los resultados experimentales no coincidieron con estas expectativas. Solamente se consiguió aislar la base de Schiff representada en el esquema anterior por VIIe tras numerosos ensayos seguidos de forma intensiva por ccf. A continuación se hace una descripción de las condiciones en que se realizaron estos ensayos y de las observaciones que condujeron finalmente al aislamiento de la citada base de Schiff.

1) Cuando se trata una suspensión de **8e** en etanol con piruvato de etilo (2 mol de piruvato/mol de sustrato) a temperatura ambiente, se observa el inmediato desarrollo de un intenso color amarillo acompañado de la disolución del

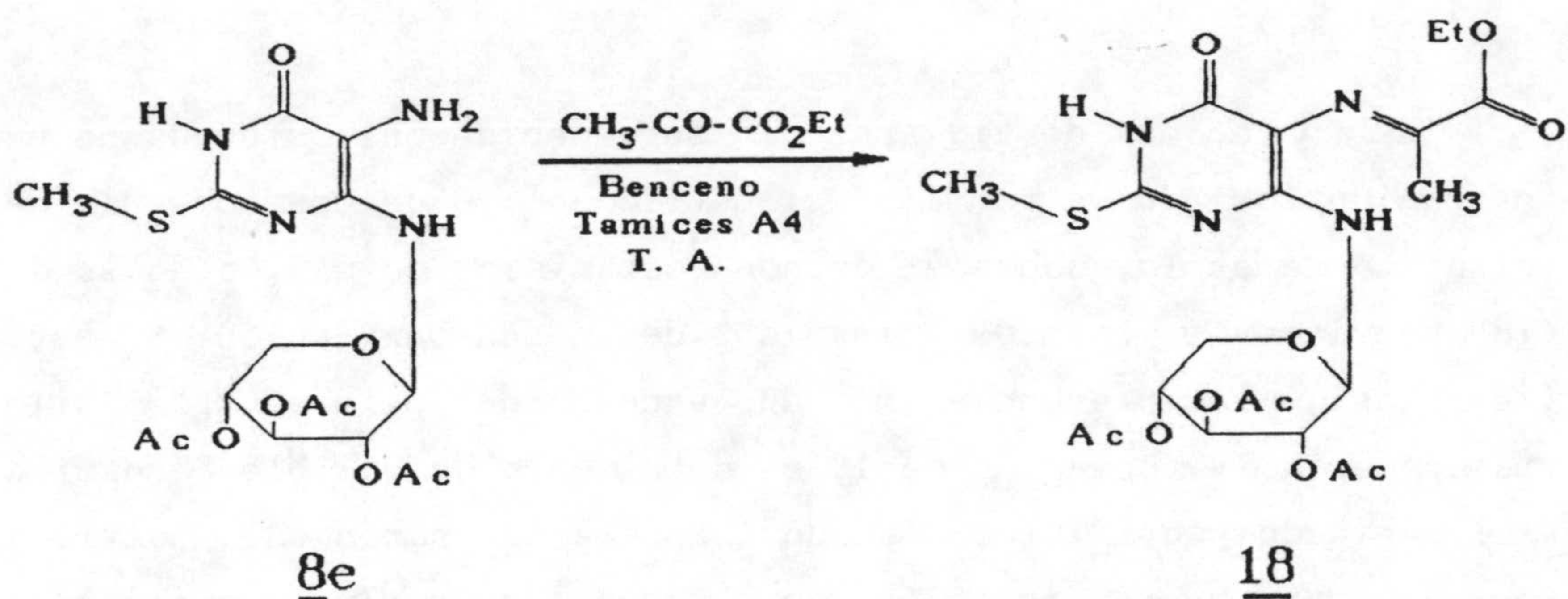
sustrato; a medida que avanza el tiempo este color amarillo va tornándose rojo y la ccf de la reacción indica que se han formado principalmente dos nuevos productos, uno de ellos amarillo y el otro de intenso color rojo; tras una hora de reacción el producto de partida se ha consumido en su práctica totalidad, manteniéndose como productos mayoritarios de la reacción los compuestos rojo y amarillo antes citados; se intenta separar estos dos productos mediante cromatografía en columna de silicagel eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂-EtOH, sin embargo en todas las fracciones recogidas aparecen mezclados los dos compuestos que se intentaron separar, mostrando los espectros de ¹H-RMN de estas fracciones una mezcla compleja de productos con numerosas señales correspondientes a grupos etilo.

2) En condiciones similares a las anteriores, pero sustituyendo el medio de reacción por metanol, los resultados fueron totalmente análogos a los que se acaban de describir, siendo imposible la separación de dos compuestos, uno amarillo y el otro rojo, que constituían los dos productos mayoritarios de la reacción.

3) Manteniendo de nuevo las proporciones entre sustrato y reactivo, utilizando ahora benceno como medio de reacción se encontraron resultados parecidos a los anteriormente descritos. La adición del reactivo sobre una suspensión de **8e** en benceno provocaba el inmediato desarrollo de un color rojo intenso con simultánea disolución del sustrato; el análisis por ccf del crudo de reacción indicaba la existencia de dos productos de reacción mayoritarios, también de colores rojo y amarillo como en los casos anteriores. No obstante, se encontró que la presencia de tamices moleculares provocaba un desplazamiento de la reacción hacia la formación del compuesto amarillo, que queda como único producto de reacción mayoritario en estas condiciones; sin embargo, tras sustituir el disolvente por etanol en un intento de separar por cristalización el citado producto amarillo, rápidamente se produjo un cambio de color

progresivo hacia el rojo, encontrándose por ccf que de nuevo coexistían dos productos en cantidades comparables, uno rojo y el otro amarillo.

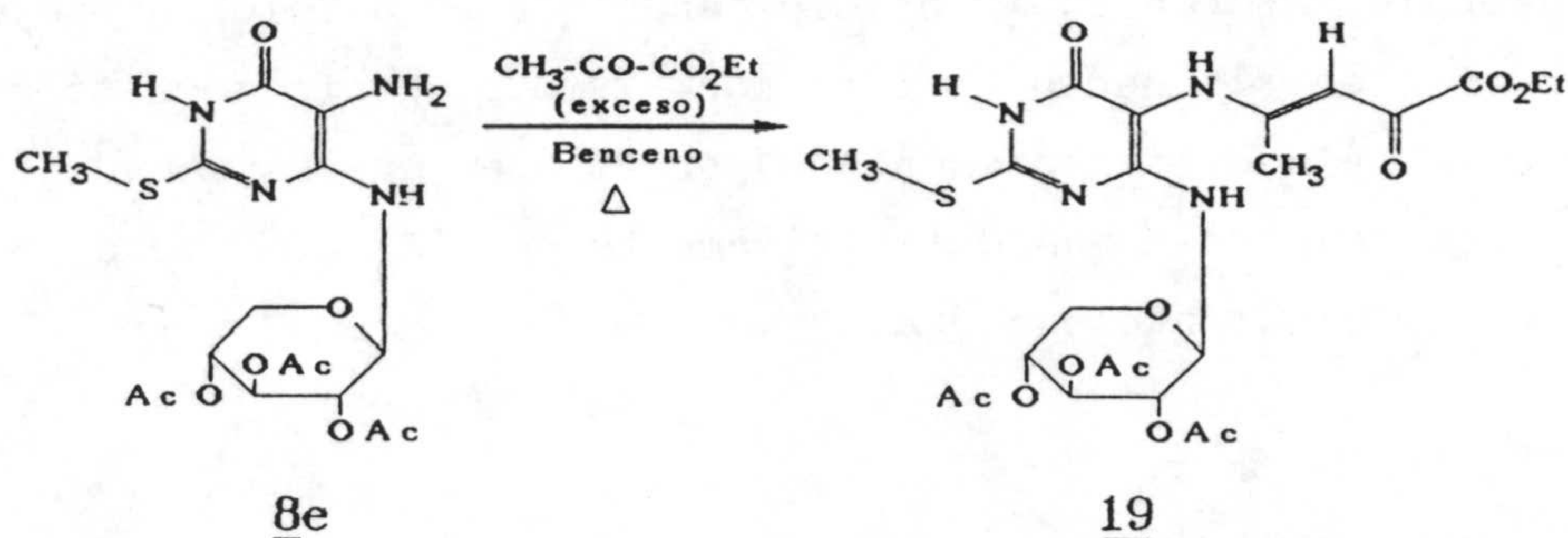
4) Al tratar una suspensión de 8e en benceno, en presencia de tamices moleculares A4, con piruvato de etilo en proporción de 4 mol de piruvato/mol de sustrato se originó una disolución amarilla cuya ccf indicaba la presencia de un único producto de reacción mayoritario que se aisló con un rendimiento de 18 % precipitándolo por adición de eter de petroleo al medio de reacción. Este producto resultó ser la base de Schiff representada por VIIe en un esquema anterior y que designaremos definitivamente por 18 tal y como aparece en el siguiente esquema:



Tras la confirmación de que el producto de reacción amarillo que se formaba inmediatamente al tratar 8e con piruvato de etilo en cualquiera de los medios ensayados era la base de Schiff 18, originada por condensación del grupo carbonilo del piruvato con el grupo 5-NH₂ del resto pirimidínico, el paso siguiente consistió en intentar obtener la correspondiente 8-xilosilpteridina por ciclación de 18.

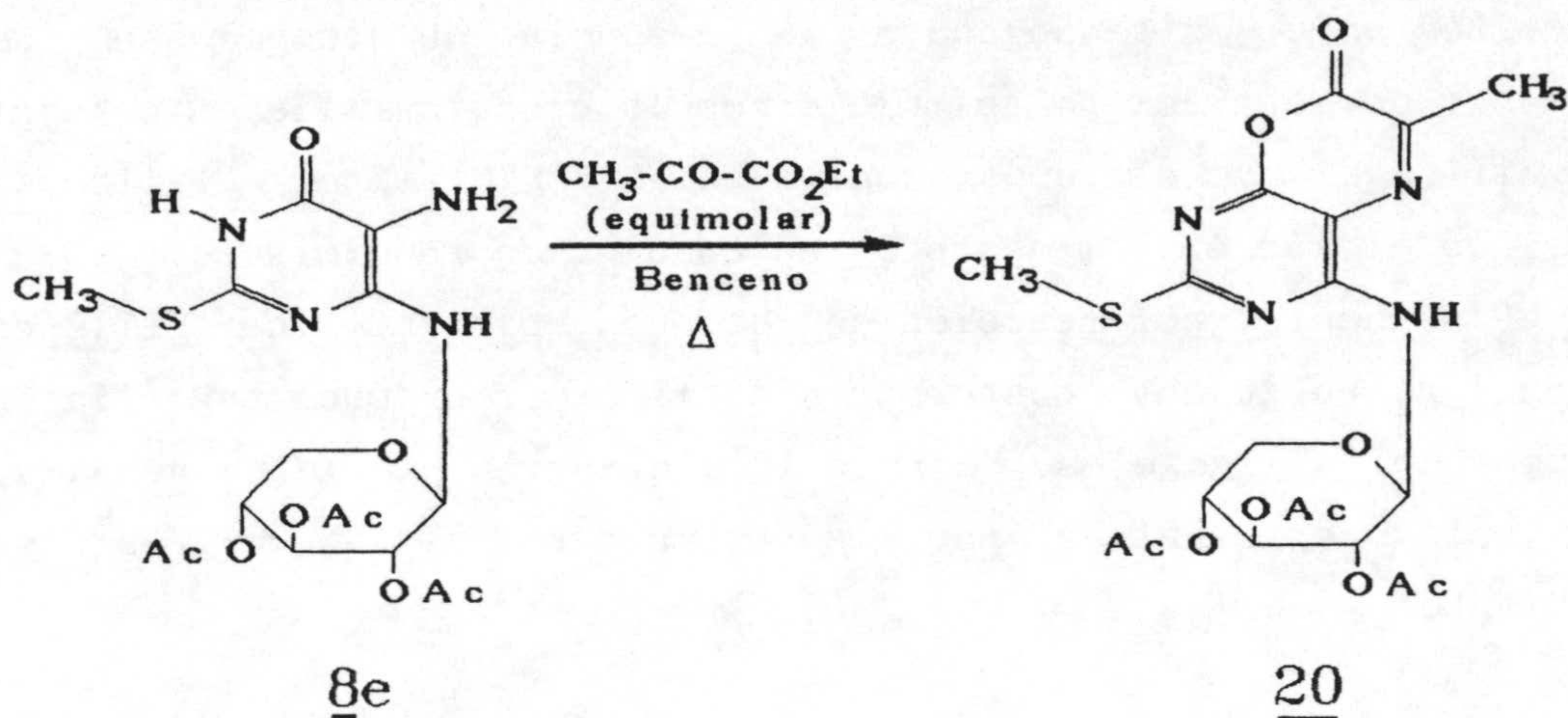
El primero de estos intentos se llevó a cabo por tratamiento de una suspensión de 8e en benceno con piruvato de etilo (4 mol piruvato/mol de sustrato) a reflujo. En estas condiciones pudo

comprobarse cómo inmediatamente se formaba un producto rojo y la base de Schiff 18, pero conforme avanzó el tiempo ambos fueron consumiéndose a la vez que aparecía un nuevo producto de reacción incoloro que, una vez finalizada la reacción, pudo aislarse con un rendimiento del 58 % y se identificó como 19 (véase esquema siguiente).



La formación de 19 parece ser debida al ataque de un carbanión formado a partir del metilo activo de una molécula de piruvato de etilo, sobre el carbono cetimínico de una molécula de 18 previamente formada, seguido de descarboxilación. Si esto fuera así, la presencia de un exceso de piruvato de etilo favorecería la formación de 19 en detrimento de posible formación del derivado pteridínico deseado. Por esta razón se volvió a esayar una nueva reacción en benceno a reflujo utilizando solamente 1 mol de piruvato de etilo/mol de sustrato. En estas nuevas condiciones la reacción vuelve a dar unos intermedios rojo y amarillo, pero a partir de aquí toma un nuevo rumbo obteniéndose tras seis horas de reflujo un nuevo producto que mostró una fluorescencia verde-azul muy intensa al ser irradiado con luz ultravioleta. Este producto había sido detectado en pequeñas cantidades en las reacciones llevadas a cabo en benceno anteriormente, pero ahora constituía el producto mayoritario de la reacción. El compuesto en cuestión pudo aislarse por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con mezclas de $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-AcOEt}$, posterior tratamiento con MeOH y enfriamiento en

frigorífico, lo que rindió unos cristales en forma de aguja del citado compuesto fluorescente, que se identificó como el derivado de pirimido[4,5-b](1,4)oxazin-2-ona representado por 20 en la figura siguiente.

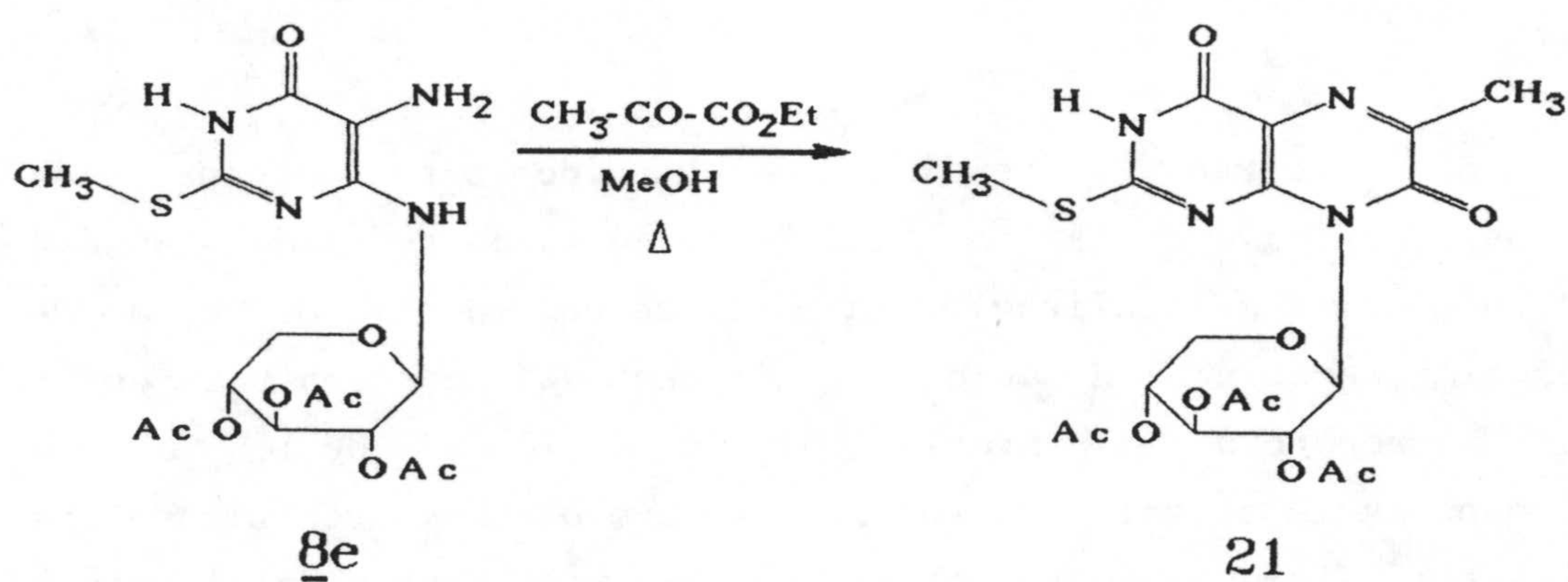


Sin embargo el rendimiento obtenido tras la separación cromatográfica fue tan solo del 21 %, quedando reducido a un 8 % despues de la cristalización, a pesar de que la ccf del crudo de reacción parecía indicar que el compuesto 20 se encontraba en él en una proporción no inferior al 60 ó 70 %. Debido a esta circunstancia se volvió a realizar un nuevo ensayo repitiendo las mismas condiciones de reacción que había permitido el aislamiento de 20, encontrándose que la reacción evolucionó igual que había hecho en el caso anterior. A la hora de aislar el compuesto 20, que se había formado en gran proporción, se intentó sustituir el procedimiento de cromatografía en columna por la cristalización fraccionada directa a partir del crudo de reacción; por tratamiento con MeOH hirviendo inmediatamente aparecía una masa cristalina, pero la sorpresa fue mayúscula al comprobar que dichos cristales desaparecían al dejar reposar la disolución a temperatura ambiente y que la ccf de la disolución resultante indicaba que sólamene existían trazas del compuesto 20, lo que indicaba que este producto es inestable en MeOH, tanto más cuanto mayor es la temperatura a que se somete la disolución (recuerdese

que en el ensayo descrito previamente se había cristalizado de MeOH dicho producto).

En vista de la inestabilidad mostrada por el compuesto 20 en disolución metanólica, se volvió a repetir la reacción empleando de nuevo las mismas condiciones que en los dos últimos ensayos descritos pero evitando ahora la presencia de alcoholes en los procesos de separación; así empleando la cromatografía en columna de silicagel y eluyendo con mezclas CH₂Cl₂-Eter Etilico se consiguió aislar el compuesto 20 en un 31 % de rendimiento.

Finalmente, por reacción de 8e con piruvato de etilo en metanol a reflujo y posterior aislamiento por cromatografía en columna de silicagel se consiguió aislar la pteridina deseada, que está representada por la estructura 21 en el esquema siguiente:



Los rendimientos en la obtención de 21 fueron bajos, llegando a conseguirse un rendimiento del 29 % tras haberse llevado a cabo varios ensayos. En esta ocasión no es la inestabilidad del producto 21 la causa de los bajos rendimientos sino que se trata de la formación de multitud de subproductos de reacción que desvían parte del sustrato de la ruta que conduce al derivado pteridínico a la vez que hacen dificultoso el aislamiento y la purificación del mismo. Es de reseñar que entre estos subproductos se aprecia una pequeña cantidad de compuesto 20 (fácilmente detectable debido a su intensa fluorescencia), que aparece incluso antes que la 8-xilosilpteridina 21, pero

posteriormente se mantiene en niveles muy bajos mientras que 21 sigue creciendo a lo largo de la reacción.

Queremos indicar aquí también que por aplicación del método, que pareció rendir tan buenos resultados a algunos autores⁽⁶⁻⁹⁾, consistente en la formación de la correspondiente base de Schiff por reacción del grupo 5-NH₂ de una 5-amino-4-glicosilaminopirimidina con piruvato de etilo (o glioxilato de etilo) en medio alcoholico, y posterior tratamiento "in situ" con un alcóxido, en nuestro caso no se obtuvieron resultados positivos, llegándose únicamente a mezclas complejas de productos de las que no se consiguió aislar ningún compuesto puro.

5.- Discusión de los resultados.

Analizando los resultados experimentales que se acaban de describir, existen dos características fundamentales que merecen un comentario algo más detallado, y que son, por un lado, el contraste en los resultados a la hora de formar bases de Schiff a partir de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas y compuestos α -dicarbonílicos, y por otra parte, la dificultad que en la generalidad de los casos ha demostrado la formación de pteridinas a partir de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas.

A) **Formación de bases de Schiff a partir de 5-amino-4-glicosilamino pirimidinas y compuestos α -dicarbonílicos.**

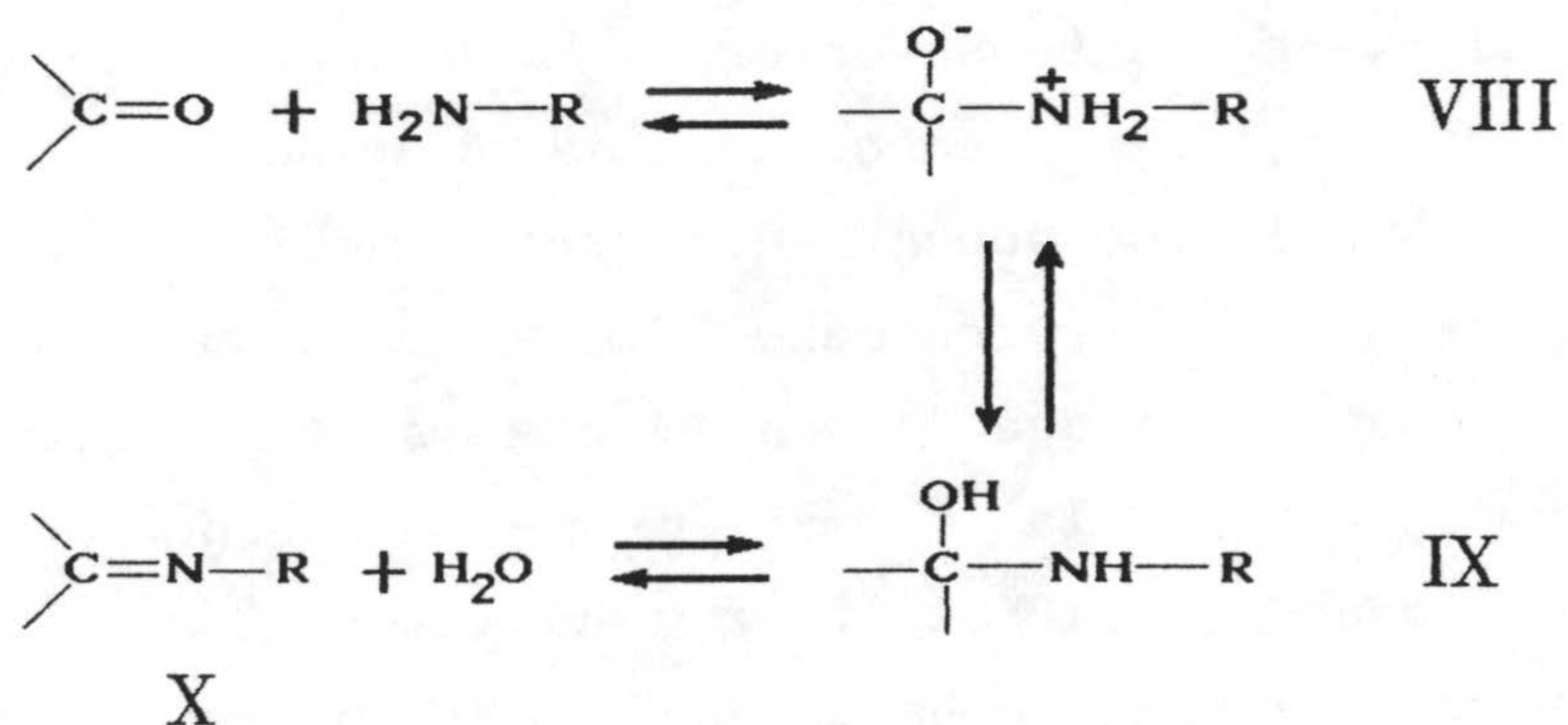
Dentro de las aminopirimidinas, la nucleofilia de los grupos amino varía según la posición del anillo pirimidínico a la que se une este grupo, presentando, en general, los grupos 5-NH₂ una gran nucleofilia, bastante superior a la de los grupos 2-, 4- ó 6-amino. Según esto, las reacciones de 5-aminopirimidinas con compuestos carbonílicos deben ser unas reacciones fáciles de conseguir, como así parece demostrarlo la gran cantidad de reacciones de este tipo que pueden encontrarse en la literatura, entre las que se haya la formación de bases de Schiff por reacción con compuestos carbonílicos y ortoesteres⁽²⁷⁾.

Sin embargo habría que hacer una distinción muy clara entre los que es "formación" de estas bases de Schiff y lo que sería su "aislamiento". La diferencia entre el significado que atribuimos a estos dos términos se puede ilustrar utilizando como ejemplo las reacciones de la 5-amino-4-glicosilaminopirimidina **8e** con piruvato de etilo, cuyos resultados han sido expuestos en el apartado anterior de la presente memoria. Allí se describió cómo en estas reacciones la "formación" de una base de Schiff (que hemos notado por **15**) puede detectarse en diferentes medios, sin embargo su "aislamiento" solo se consiguió tras ajustar convenientemente las condiciones de reacción.

A partir de esta diferencia entre formación y aislamiento

puede explicarse el hecho de que por tratamiento de los derivados de 5-amino-4-β-D-(per-O-acetil)glicosilaminopirimidinas 8 con glioxal se obtengan las "dobles" bases de Schiff 15, mientras que al tratar los mismos sustratos con diacetilo se obtuvieron las bases de Schiff "simples" 14, y cuando el reactivo fue piruvato de etilo tan solo pudo aislarse la base de Schiff 18 en bajos rendimientos tras múltiples ensayos.

Es comúnmente aceptado, y existen numerosas pruebas que lo confirman⁽²⁸⁾, que la formación de iminas por reacción de aminas primarias con grupos carbonilo transcurre a través de un mecanismo como el que aparece en el esquema siguiente, iniciado por ataque del grupo amino sobre el carbono carbonílico para originar el intermedio VIII, que sufre una prototropía dando lugar al intermedio de tipo carbinolamina IX, cuya deshidratación conduce finalmente a la imina, representada por X.

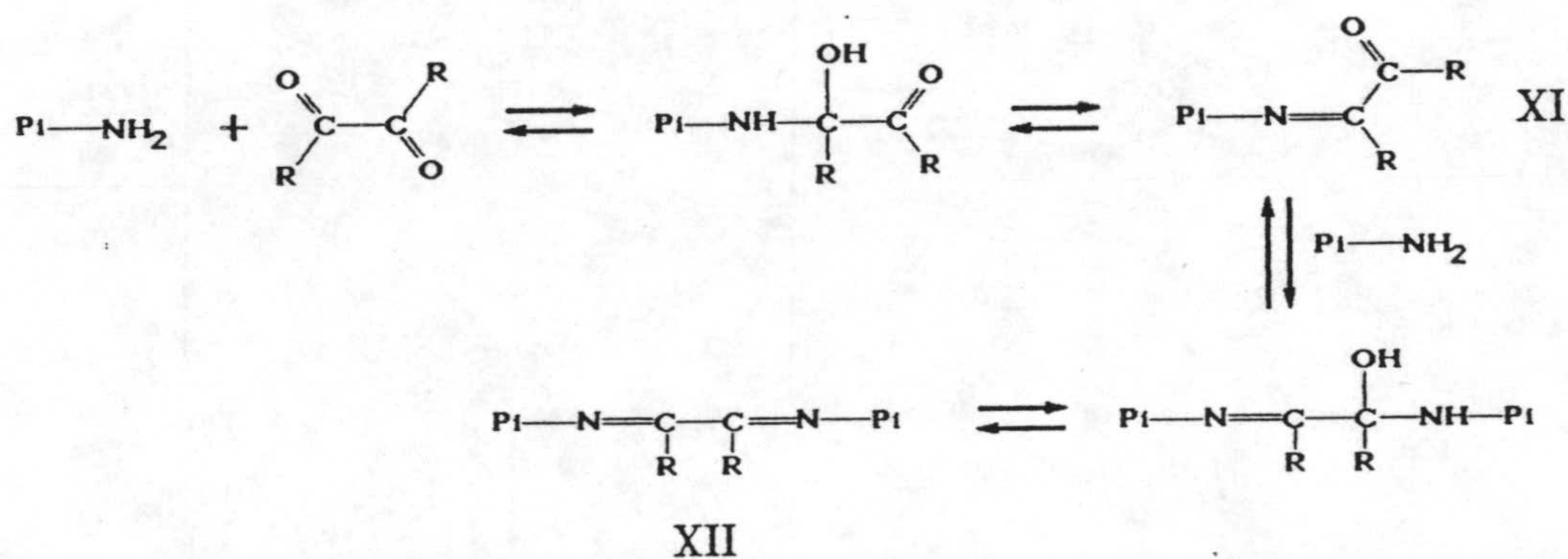


En este mecanismo todas las etapas son de equilibrio, siendo, por consiguiente, común a la formación e hidrólisis de iminas, de tal forma que estas reacciones pueden desplazarse hacia la formación de iminas o, en sentido contrario, hacia su hidrólisis, por adición al medio de reacción o retirada del mismo de alguno de los reactivos o productos que intervienen en el proceso.

Por otra parte, el aislamiento de un producto de reacción supone una separación del resto de sustancias presentes en el medio de reacción. Si esta separación se produce por precipitación

debida a la insolubilidad del producto formado en el medio de reacción que se esté empleando, y el producto que precipita se encuentra involucrado en un proceso de equilibrio, éste se verá desplazado hacia la formación del producto que precipita. Creemos que esta es la causa por la que las reacciones de los compuestos de la serie 8 con diacetilo conducen a la formación de las bases de Schiff "simples" 14, mientras que con glioxal conducen a la formación de las bases de Schiff "dobles" 15.

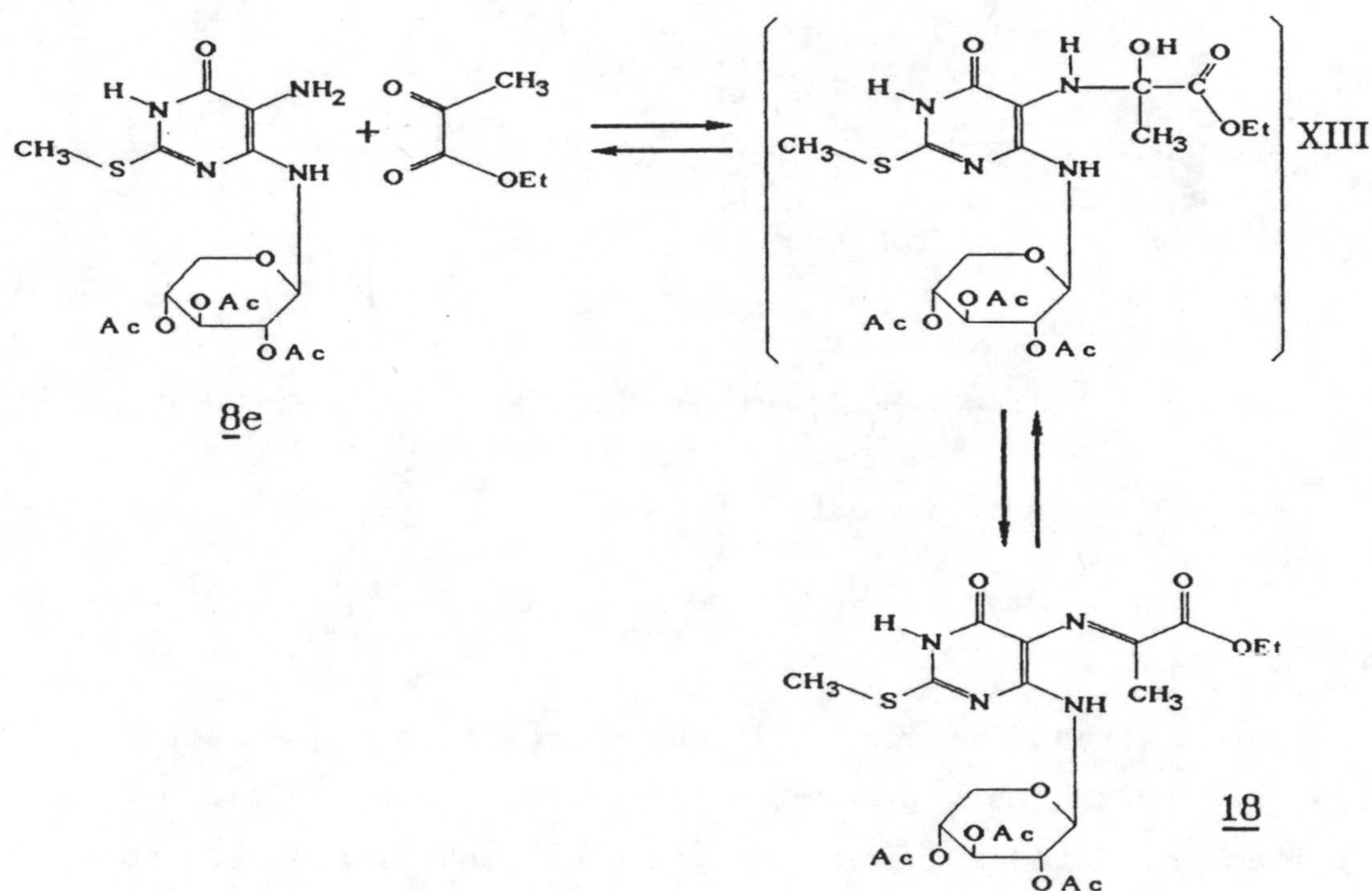
Supongamos que tanto en las reacciones con diacetilo, como con glioxal, es posible la formación de bases de Schiff simples y dobles; la formación de estos dos tipos de compuestos transcurriría según el mecanismo general de formación de iminas, encontrándose ambos productos relacionados a través de una serie de etapas de equilibrio tal y como se esquematiza a continuación.



Pi = Resto pirimidínico
R = H, CH₃

Si en una situación como la que se acaba de esquematizar se retira uno de los productos finales, por ejemplo por precipitación, todas las etapas de equilibrio se verán influenciadas desplazándose hacia la formación del producto más insoluble que es el que está precipitando. Si consideramos la posibilidad de que tanto la imina simple como la doble sean insolubles en el medio de reacción, el que precipite una u otra dependerá de sus solubilidades relativas y de las constantes de equilibrio de los procesos que interrelacionan a estos dos productos.

En lo que respecta a las reacciones del compuesto 8e con piruvato de etilo, encontramos que al realizarse empleando benceno como medio de reacción se formaban inmediatamente dos productos, uno de ellos de intenso color rojo y el otro amarillo. Este último se pudo aislar e identificarse como la base de Schiff 18, mientras que el compuesto rojo no pudo ser identificado; sin embargo, si tenemos en cuenta que dicho compuesto desaparecía en su práctica totalidad al añadir un "capturador" de agua, como son los tamices moleculares, desplazándose la reacción hacia la formación de la base de Schiff 18, parece lógico pensar que el citado compuesto rojo fuera el intermedio carbinolamina X, por el que forzosamente debe pasar la reacción en su ruta desde los reactivos hasta la imina 18 (véase esquema siguiente).



La reacción de 8e con piruvato de etilo en benceno puede desplazarse hacia la formación de la imina 18 por retirada de uno de los productos de reacción, el agua, que queda capturada en los tamices moleculares que se introducen en el medio de reacción, sin embargo, aunque el producto se "forma" con buenos

rendimientos, su "aislamiento" requiere un proceso adicional, esto es, un cambio brusco en las propiedades del medio de reacción que provocan la precipitación de la base de Schiff formada. Este es el papel que juega la adición de eter de petroleo al medio de reacción una vez que la base de Schiff ha sido formada.

A la luz de estas explicaciones, se aclara el hecho de obtención de dos estructuras diferentes, las de los compuestos 14 y 15, a partir de sustratos y condiciones análogos. Así mismo queda al descubierto la importancia crucial del medio de reacción en el aislamiento de iminas por reacción de aminas primarias con compuestos carbonílicos.

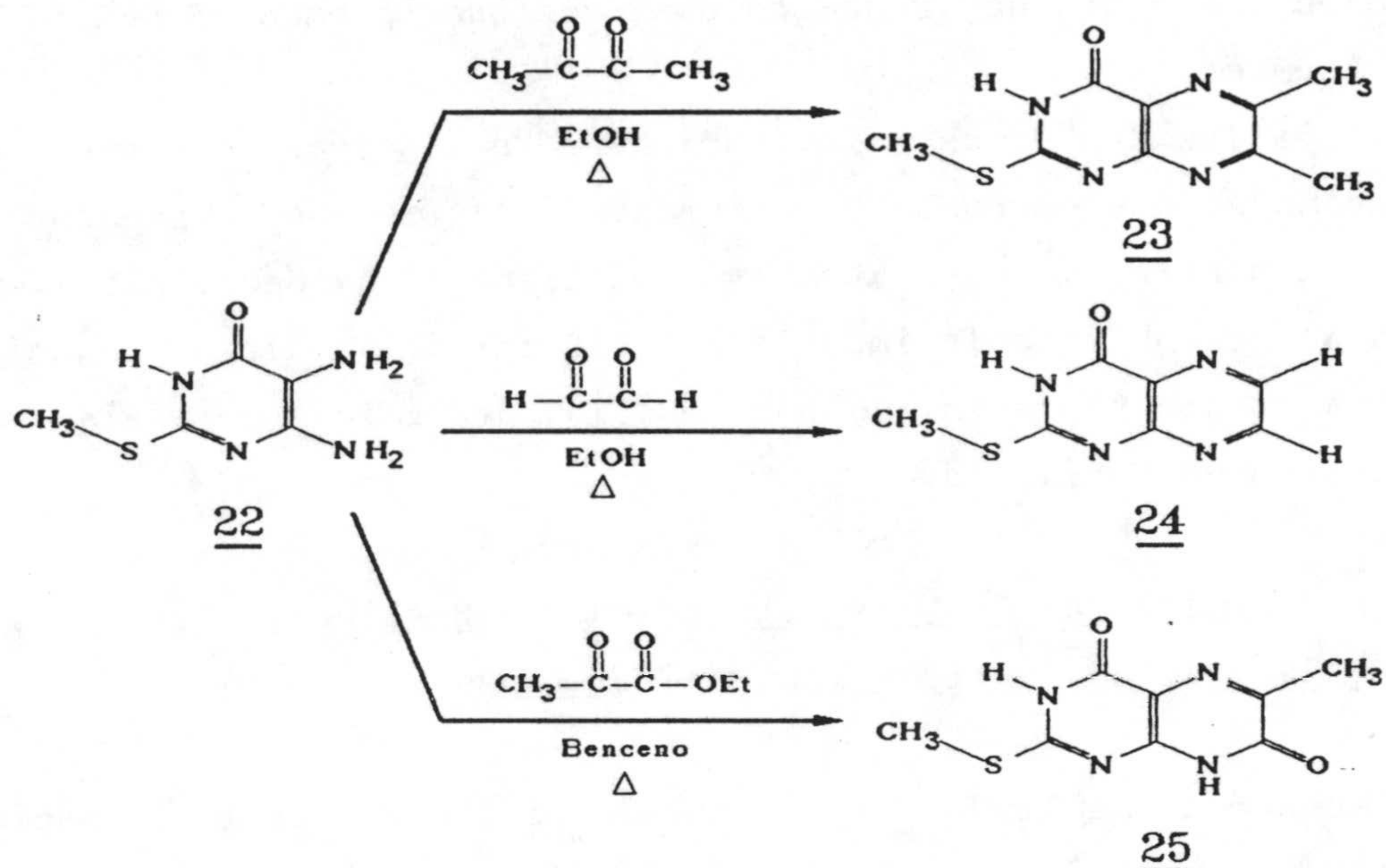
B) Dificultad en la obtención de 8-glicosilpteridinas a partir de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas.

Nuestros resultados experimentales indican que la formación de bases de Schiff a partir de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas y compuestos α -dicarbonílicos es un proceso que ocurre fácilmente aún a temperatura ambiente (pese a que su aislamiento sea más problemático), sin embargo, la ciclación de estas bases de Schiff para dar lugar a los correspondientes derivados pteridínicos es difícil de conseguir.

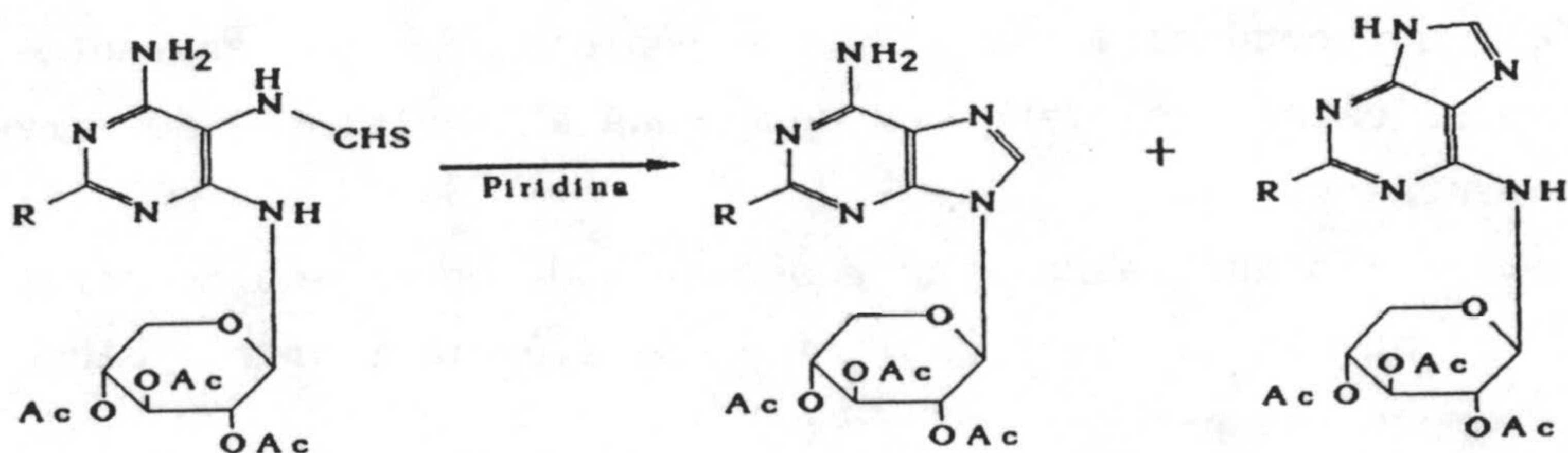
Conociendo que en general los grupos 4-NH₂ de 4-aminopirimidinas muestran una nucleofilia relativamente baja, podría pensarse que esta es la causa de que la reacción de ciclación de las bases de Schiff que originaría derivados de pteridina no se realizara con la suficiente velocidad como para que este proceso prevaleciera sobre otras reacciones colaterales, en competencia con él, que conducirían a la descomposición de los reactantes. No obstante, esta idea debe ser desechada a la vista de dos pruebas fundamentales:

- 1) Son muchísimas las reacciones de obtención de derivados de pteridina por ciclación de 4,5-diaminopirimidinas con compuestos α -dicarbonílicos⁽²⁹⁾.
- 2) Nosotros mismos llevamos a cabo las reacciones de la

4,5-diamino-1,6-dihidro-2-metiltio-6-oxopirimidina, 22, con diacetilo, glioxal y piruvato de etilo, de las que se obtuvieron las correspondientes pteridinas, 23, 24 y 25, tal como aparece en el esquema siguiente:



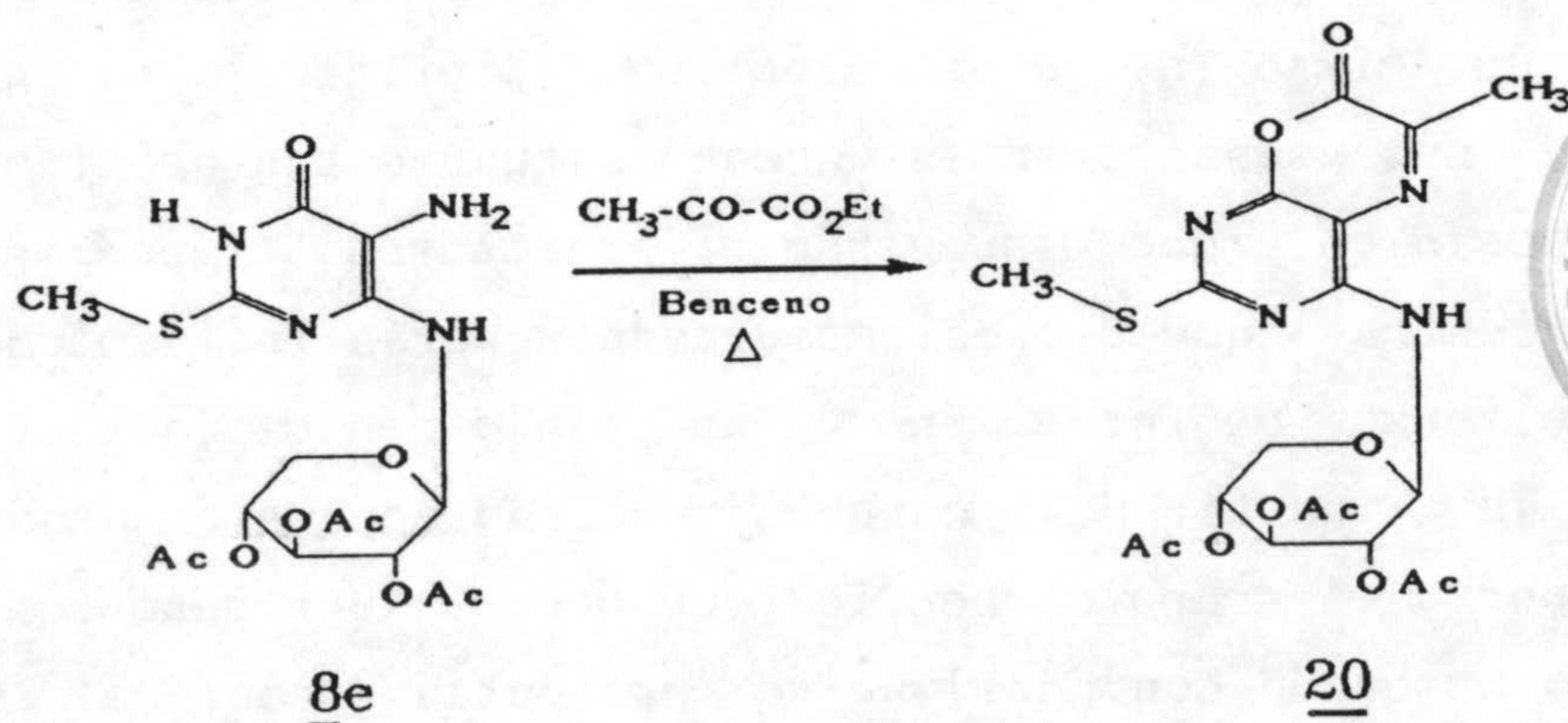
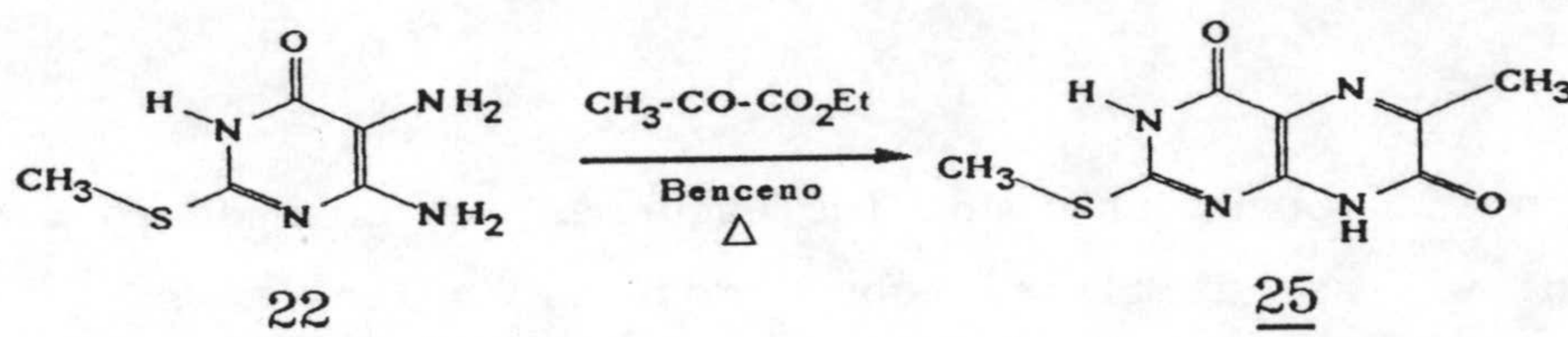
A pesar de las pruebas que se acaban de exponer, aún podría pensarse que la presencia de un resto glicosídico unido al grupo 4-amino podría disminuir su nucleofilia, pensando que el resto glicosídico no se comportaría como una cadena alquílica al tener características de aldehído el carbono anomérico del azúcar, que es el que se encuentra directamente unido al nitrógeno del grupo 4-amino. Sin embargo esta idea debe ser desechada atendiendo a los resultados obtenidos por A. Todd y col. (30,31) en la síntesis de derivados de 9-(tri-O-acetil)xilopiranosiladenina a partir de 5,6-diamino-4-(tri-O-acetil)xilopiranosilaminopirimidinas por tratamiento con ácido ditiofórmico y posterior ciclación:



R = H, CH₃

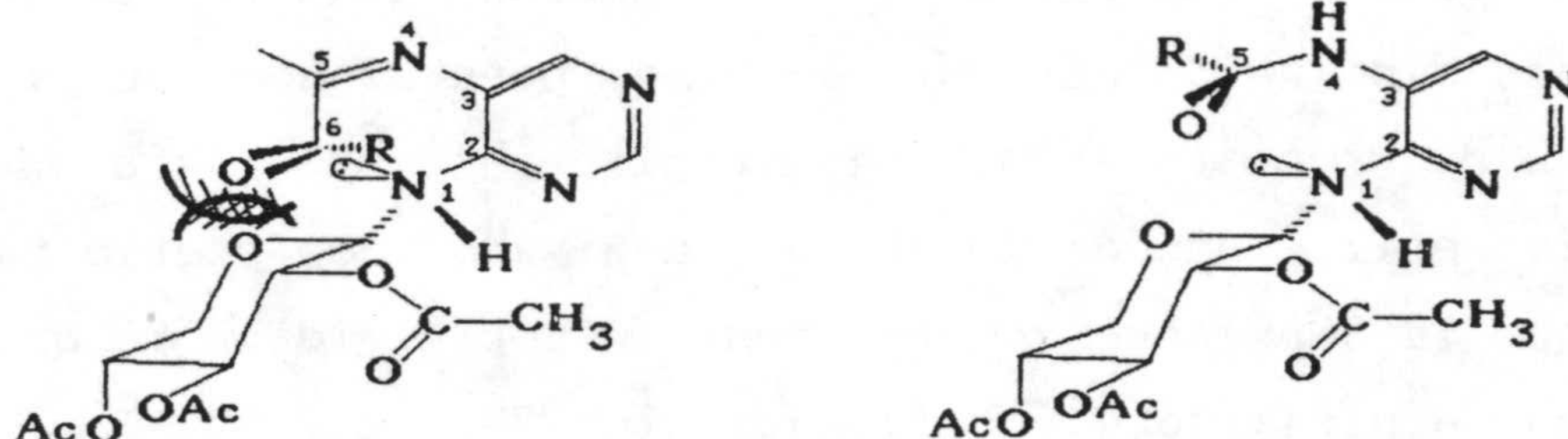
En estas reacciones se obtuvieron cantidades ligeramente superiores de los derivados de 9-xilosiladenina que de los derivados de 6-xilosilaminoadenina, lo que demuestra que la nucleofilia del grupo 4-xilosilamino es, cuando menos, comparable con la de un grupo 4-amino, dado que el grupo 6-amino de los sustratos empleados por A. Todd y col. es equivalente a un grupo 4-amino por ser simétricas dichas posiciones en estos sustratos.

A partir de las pruebas anteriores puede concluirse que la incapacidad del grupo 4-glicosilamino para dar la reacción de ciclación que originaría 8-glicosilpteridinas no se debe a factores de tipo "electrónico" (escasa nucleofilia por tener poca disponibilidad de su par electrónico libre); y por otro lado está claro que esta incapacidad viene asociada a la presencia del resto glicosídico unido al grupo 4-amino, puesto que en similares condiciones de reacción la 4,5-diaminopirimidina 22 reacciona con piruvato de etilo dando lugar al derivado de pteridina 25, mientras que la 5-amino-4-xilopiranosilaminopirimidina 8e origina el derivado de pirimido[4,5-b](1,4)oxazina 20:



por consiguiente, queda ahora claro que la imposibilidad de actuación del grupo 4-glicosilamino es debida a los impedimentos

estéricos que provoca el resto glicosídico unido a él, como previamente habían sugerido Pfleiderer y Bühler⁽⁷⁾. Sin embargo aún queda un punto oscuro: ¿ por qué las reacciones de obtención de purinas y purinas-8-sustituidas por ciclación a partir de 5-amino-4-(per-O-acetil)glicosilaminopirimidinas se producen con buenos rendimientos sin que se note la presencia de impedimentos especialmente fuertes, mientras que la obtención de pteridinas por la misma vía resulta dificultosa al ponerse de manifiesto importantes impedimentos estéricos ? La respuesta a esta pregunta puede entenderse mejor teniendo presentes los dibujos siguientes:



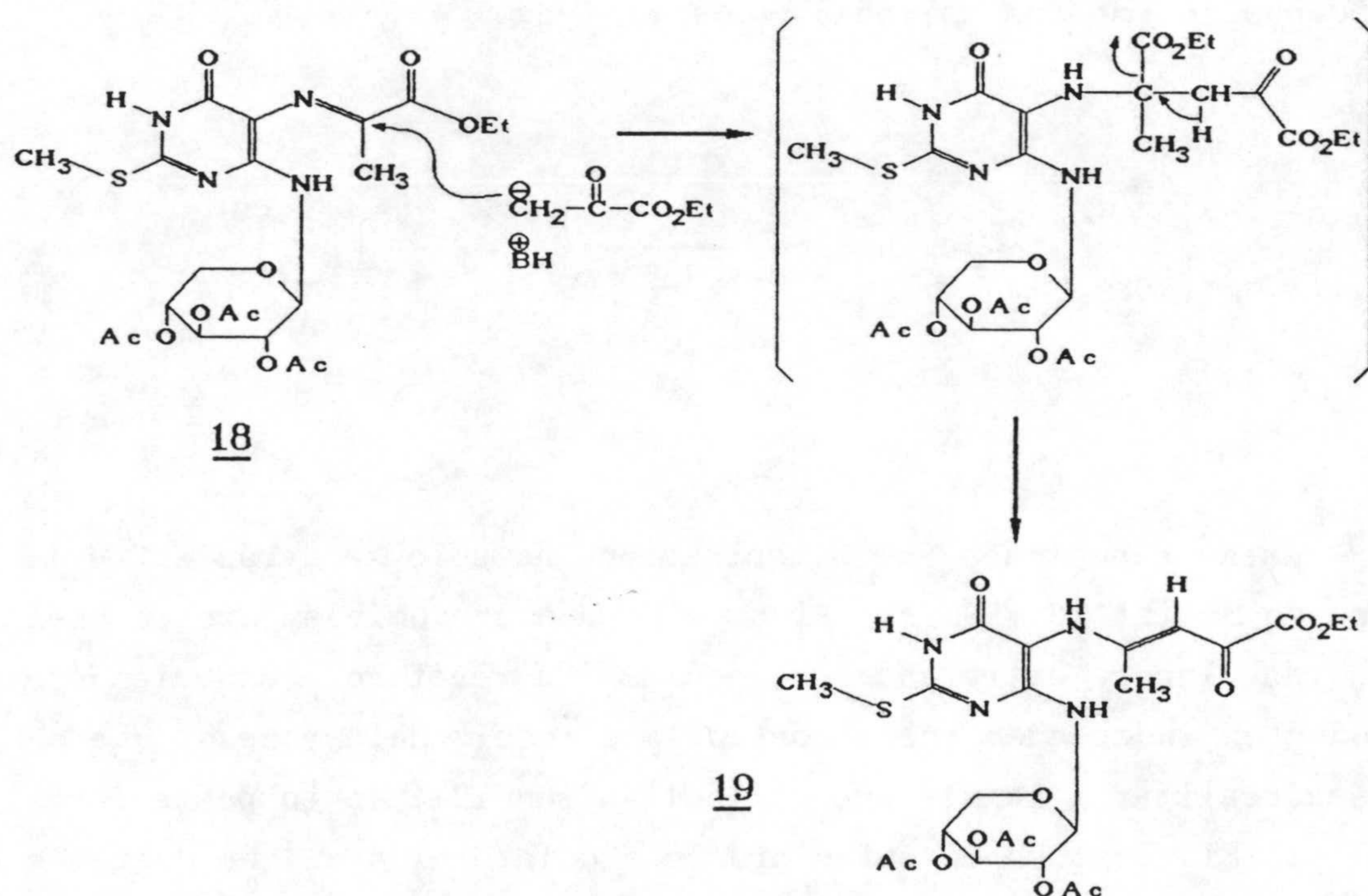
Como puede observarse en los esquemas anteriores (o mucho mejor aún si se utilizan unos modelos moleculares), para alcanzar el estado de transición en la reacción de ciclación que originaría un ciclo de seis miembros (pteridina) el grupo carbonilo y sus sustituyentes deben situarse tan próximos al resto glicosídico que surgirán importantes impedimentos estéricos, mientras que dichos impedimentos serán indudablemente menores en el caso de formación de un ciclo de cinco miembros, puesto que es a partir del carbono numerado con un 5 cuando la cadena que porta el grupo carbonilo (que deberá dar reacción con el nitrógeno numerado con un 1) se ve "proyectada" sobre el resto glicosídico.

Conjuntamente con estos impedimentos de tipo estérico existen otros procesos que contribuyen a desviar la reacción del camino de formación de 8-glicosilpteridinas. Nos referimos a las

reacciones colaterales que inhabilitan al sustrato para dar lugar al producto final deseado. Entre estos procesos colaterales hemos podido constatar la existencia de dos de ellos en las reacciones de **8** con piruvato de etilo:

1) El primero de estos procesos está relacionado con las reacciones de dimerización del reactivo. Recordemos que por reacción de **8e** con exceso de piruvato de etilo en benceno a reflujo se obtuvo en un alto rendimiento un compuesto identificado como **19** (véase esquema siguiente).

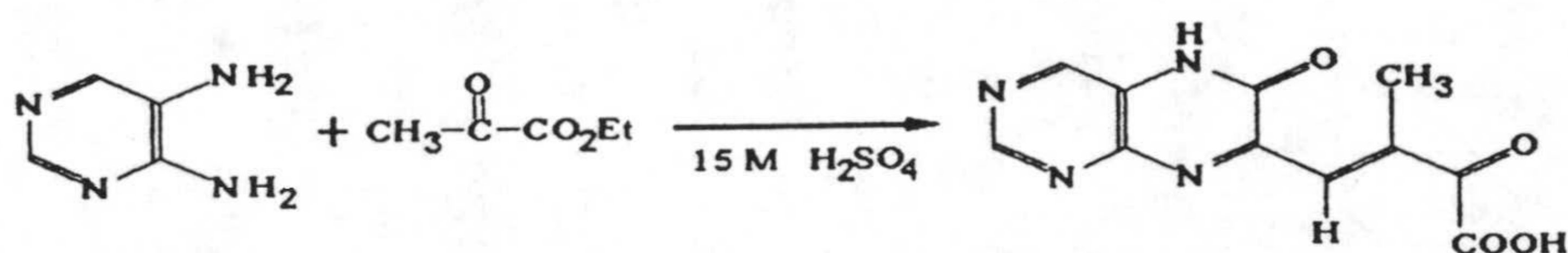
El compuesto **19** lo suponíamos formado a partir de la condensación del grupo metilo activo de una molécula de piruvato de etilo con el grupo imina de la base de Schiff **18** formada a partir del sustrato **8e** y el citado reactivo (esquema siguiente).



Para confirmar esta posibilidad recurrimos a formar la citada base de Schiff haciendo reaccionar **8e** con piruvato de etilo en exceso (4 mol/mol de sustrato) en benceno a temperatura ambiente y en presencia de tamices moleculares. Una vez comprobado por ccf que se había formado mayoritariamente la base

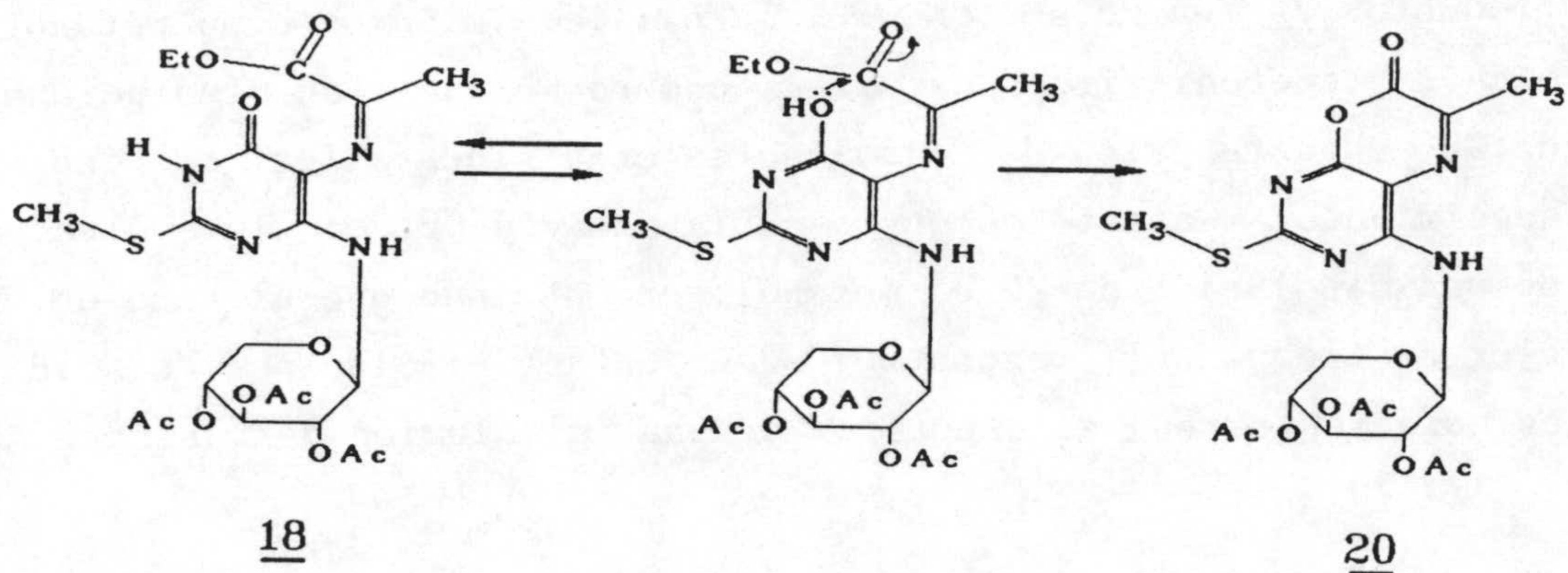
de Schiff deseada se añadió trietilamina para intentar favorecer el proceso de desprotonación del grupo metilo del piruvato de etilo excedente, y se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente. Tras 32 horas de reacción en estas condiciones pudo aislarse por cromatografía en columna de silicagel el compuesto 19 en un 80 % de rendimiento, además de un 9 % del derivado de pirimido[4,5-b](1,4)oxazina 20. Con este resultado se vió confirmada nuestra hipótesis.

En la bibliografía consultada hemos podido encontrar descrito algún caso parecido ⁽³²⁾ en el que por tratamiento de 4,5-diaminopirimidina con piruvato de etilo en disolución 15 M de ácido sulfúrico se obtuvo el derivado de pteridin-6-ona que aparece en el esquema siguiente, formado por reacción del sustrato pirimidínico con una molécula del producto de condensación de dos moléculas de reactivo.

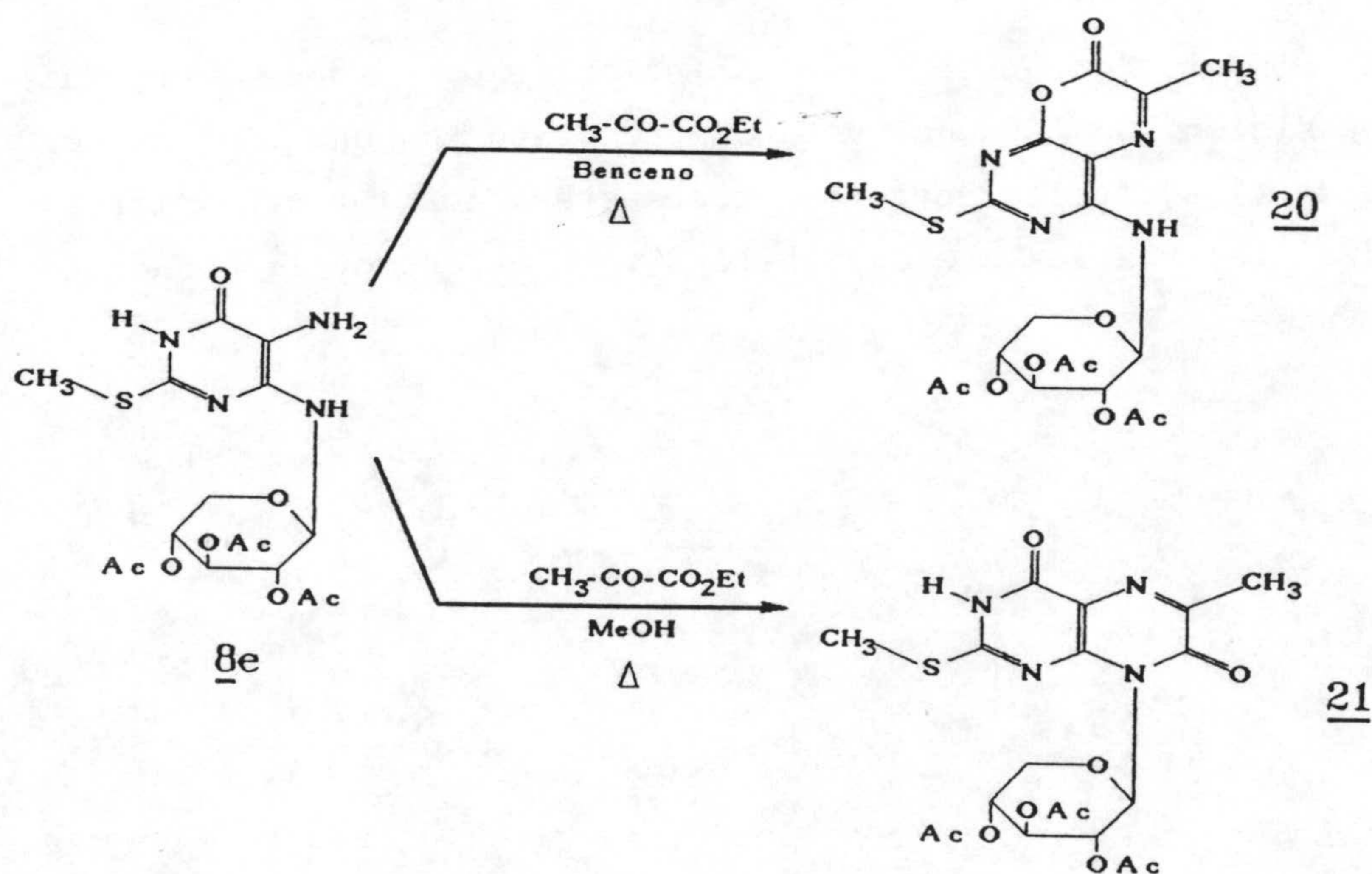


Estas reacciones de dimerización no solo se darán entre la base de Schiff 18 y el reactivo, sino que presumiblemente también tendrán lugar entre dos moléculas de reactivo, conduciendo a productos indeseados que recortan la eficacia del proceso que se desea realizar a la vez que dificultan su aislamiento posterior.

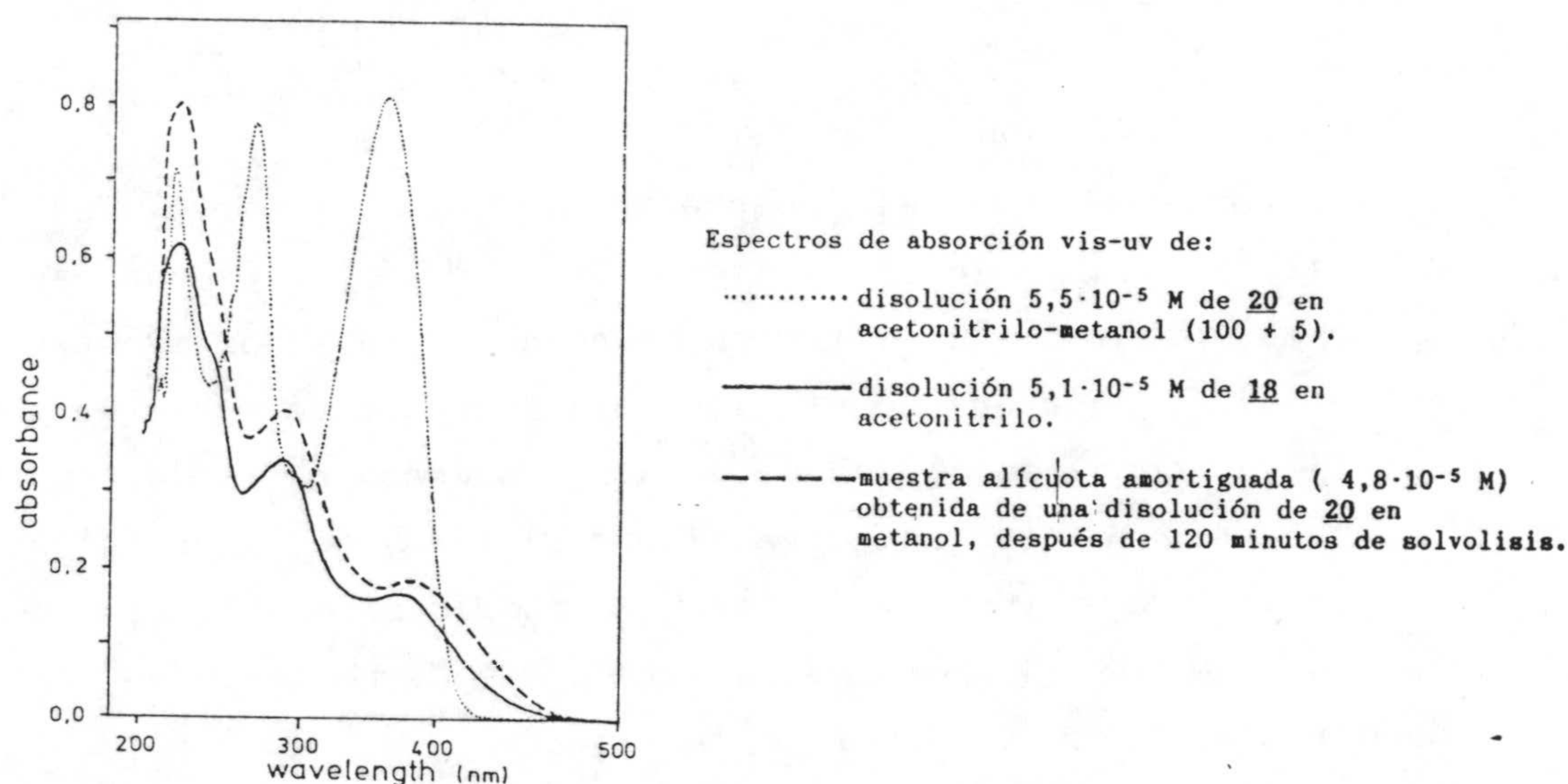
2) El segundo de estos procesos colaterales al que queremos hacer referencia es el que da lugar a la formación de la pirimido[4,5-b](1,4)oxazin-2-ona 20. Parece claro que este compuesto se generará por ataque del oxígeno unido al carbono C(6) del resto pirimidínico en su forma tautómera de hidroxilo, sobre la función éster de la base de Schiff 18 produciendo la consiguiente transesterificación, tal y como se esquematiza a continuación.



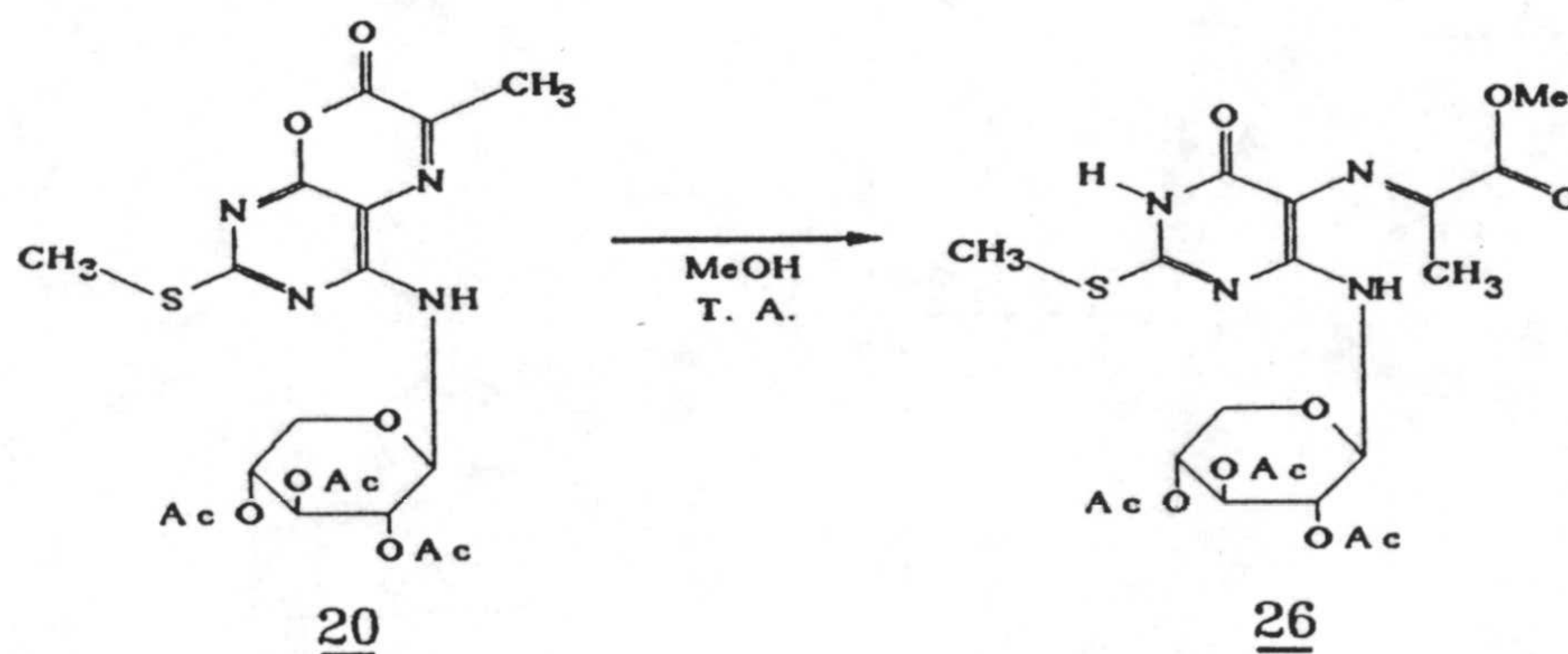
Recordemos que el compuesto 20 se produce de forma mayoritaria cuando se lleva a cabo la reacción de 8e con cantidad molar de piruvato de etilo en benceno a reflujo, mientras que cuando la reacción se realiza utilizando como medio metanol a reflujo el compuesto 20 se detecta por cromatografía de capa fina incluso antes de que aparezca el que al final de la reacción será el producto mayoritario, el derivado pteridínico 21, sin embargo la cantidad de 20 formada en este medio de reacción se mantiene como trazas hasta el final de la misma.



Estos hechos concuerdan con la inestabilidad que muestra el producto 20 en disolventes hidroxílicos, tales como metanol, etanol o acetonitrilo-agua. Tras comprobar que las disoluciones de 20 en este tipo de disolventes eran inestables, se hizo un seguimiento, mediante espectroscopía de vis-uv, de la evolución de una disolución de 20 en metanol, encontrando que al cabo de un cierto tiempo el espectro de esta disolución coincidía esencialmente con el espectro de una disolución de la base de Schiff 18:



De la comparación espectral anterior se deduce que la descomposición de 20 en metanol consiste en una ruptura del anillo de (1,4)oxazin-2-ona por transesterificación con metanol, para dar lugar a la base de Schiff 26, el éster metílico análogo de 18:



Resulta extraño encontrar un proceso de transesterificación a temperatura ambiente y sin necesidad de catálisis, como el que se acaba de describir, por lo cual decidimos realizar medidas cinéticas de la descomposición de 20 en metanol, haciendo el seguimiento de esta reacción mediante espectroscopía de vis-uv, y aprovechando para ello la gran diferencia de absorbancia existente entre 20 y 26 a una longitud de onda de 350 nm, en donde se sitúa el máximo de absorción del compuesto 20 (véase más arriba la comparación de los espectros de absorción de 18 y 20). Los datos de absorbancia-tiempo obtenidos en el seguimiento de la metanolísis de una disolución de 9,8 mg del compuesto 20 en MeOH ($c = 1,02 \cdot 10^{-3}$ M), a 35 °C, aparecen reflejados en la tabla siguiente:

tiempo (s)	absorbancia a 350 nm
250	0,514
455	0,421
670	0,363
896	0,314
1133	0,284
1362	0,262
1580	0,247

tiempo (s)	absorbancia a 350 nm
1824	0,237
2037	0,227
2270	0,222
2516	0,214
2755	0,210
2986	0,206
3229	0,203

El procedimiento seguido a la hora de realizar estas medidas cinéticas consistió en preparar una disolución de 20 en metanol a 35 °C, que se mantiene a esta misma temperatura mediante un baño termostático durante todo el proceso; de dicha disolución se extraen periódicamente alícuotas de 0,5 ml en las que se amortigua la reacción por adición inmediata de 10,0 ml de

acetonitrilo² a 0 °C, midiéndose a continuación la absorbancia de la disolución resultante a una longitud de onda de 350 nm.

Teniendo en cuenta que la absorbancia medida a 350 nm en cualquier instante para la reacción de metanolisis puede escribirse como suma de la absorbancia debida a la concentración de 20 que queda por metanolizar, más la debida a la concentración de 26 que se ha formado, podremos escribir la ecuación siguiente:

$$A = A_x + A_y = \epsilon_x[x] + \epsilon_y[y] \quad (1)$$

donde A = absorbancia a 350 nm de la disolución de metanolisis en un tiempo "t" cualquiera.

A_x = absorbancia a 350 nm debida a la concentración de 20 que aún no se ha metanolizado en el tiempo "t".

A_y = absorbancia a 350 nm debida a la concentración de 26 que se formado en el tiempo "t".

ϵ_x = coeficiente de extinción molar a 350 nm de 20.

ϵ_y = coeficiente de extinción molar a 350 nm de 26.

Dado que por cada molécula de 20 metanolizada surge una molécula de 26 resulta que para un tiempo cualquiera "t" la relación entre las concentraciones de 20 y 26 vendrá dada por:

$$[x]^0 = [x] + [y] \quad , \text{ donde } [x]^0 \text{ es la concentración inicial de } \underline{20}.$$

o bien $[y] = [x]^0 - [x] \quad (2)$

Si ahora sustituimos $[y]$ en la ecuación (1) por su valor según la última expresión obtendremos:

²Se eligió acetonitrilo para amortiguar la reacción tras comprobarse, mediante un seguimiento por espectroscopía vis-uv, que una disolución $5 \cdot 10^{-5}$ M de 19 en acetonitrilo permanecía inalterada una vez transcurridos diez días desde su preparación.

$$A = \epsilon_x [x] + \epsilon_y ([x]^0 - [x]) = (\epsilon_x - \epsilon_y) [x] + \epsilon_y [x]^0 \quad (3)$$

La concentración de 20 que queda sin metanolizar en un tiempo cualquiera "t" podrá calcularse a partir de la ecuación anterior como:

$$[x] = \frac{A - \epsilon_y [x]^0}{\epsilon_x - \epsilon_y} \quad (4)$$

Si en la ecuación (4) se utiliza "A" como la absorbancia leída para las alícuotas amortiguadas por dilución con acetonitrilo, tal y como aparece en la tabla anterior de absorbancia-tiempo, entonces $[x]^0$ será la que correspondería a la concentración inicial de 20 en metanol diluida en la misma proporción que las alícuotas que se toman, y el valor de $[x]$ que se calculará corresponderá a la concentración de 20 en las alícuotas ya diluidas. Para pasar de este valor a la concentración real de 20 que existe en la disolución de metanolisis en cada momento, que llamaremos $[x]_r$, no habrá más que multiplicar por el factor de dilución que en este caso es 21; o sea que $[x]_r = 21 \cdot [x]$.

Por otra parte el coeficiente de extinción molar ϵ_x se calcula a partir del espectro vis-uv de una disolución de 20, siendo $\epsilon_x = 14646$. Para ϵ_y asumimos que, dada la extrema similitud de 26 con 18, será igual al coeficiente de extinción molar de 18 a 350 nm, que se puede calcular a partir del espectro de vis-uv de una disolución de 18, quedando por consiguiente $\epsilon_y = 3216$.

Una vez realizada la toma de datos cinéticos, intentamos calcular la constante de velocidad de la reacción a 35 °C mediante un método integral, suponiendo que, en las condiciones de solvolisis en que se llevaron a cabo los experimentos cinéticos, la reacción debía transcurrir obedeciendo una ecuación de velocidad de pseudoprimer orden respecto de la concentración de sustrato ($[x]_r$), como es habitual para la transesterificación de ésteres y lactonas^(33,34) o la hidrólisis de enol ésteres⁽³⁵⁻³⁷⁾. Para un proceso de este tipo la ecuación

de velocidad sería:

$$-\frac{d[x]_r}{dt} = k [x]_r$$

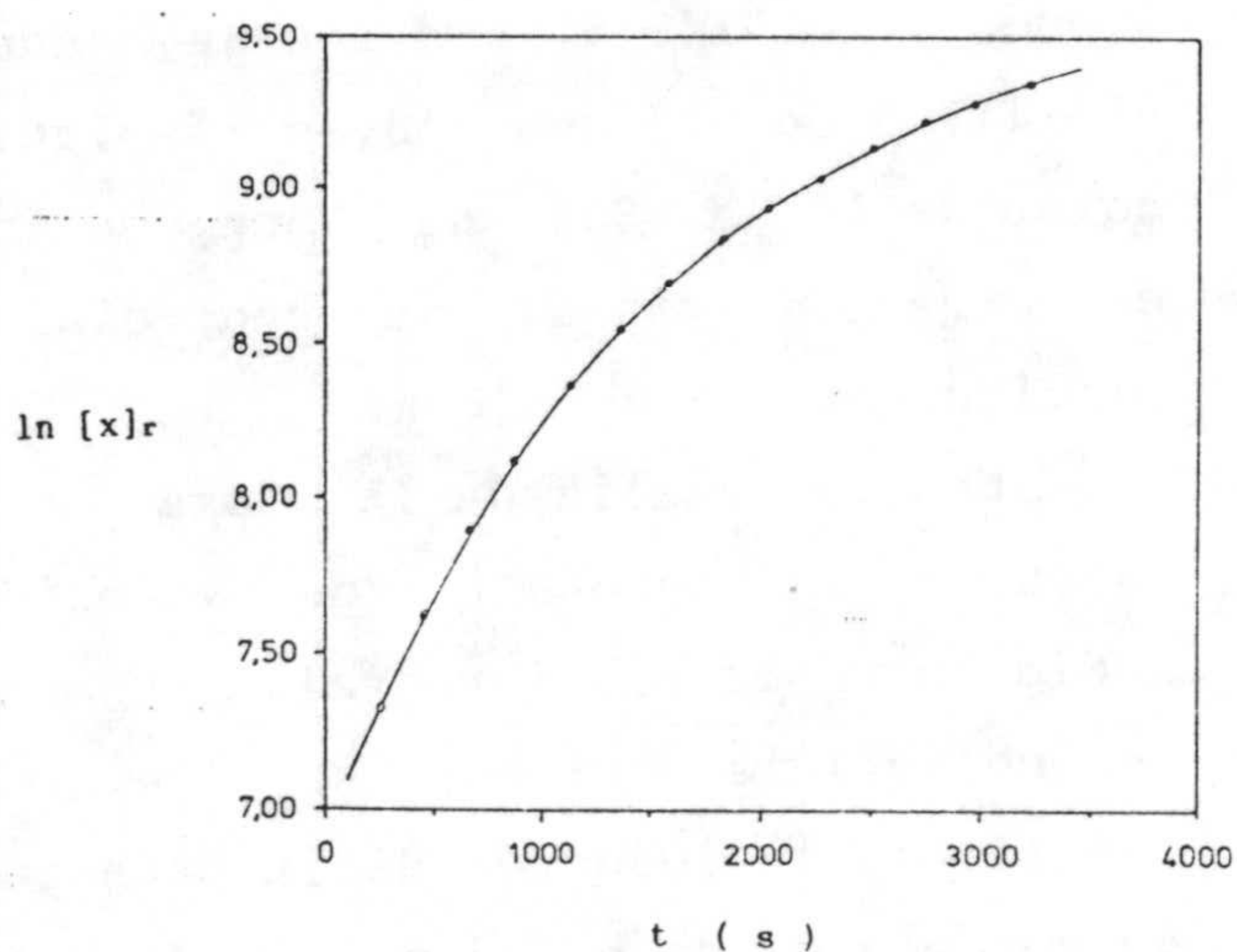
y, por tanto, la ecuación integrada de velocidad quedaría como

$$\ln [x]_r = \ln [x]_r^0 - k t \quad (5)$$

Si la reacción sobre la que se han efectuado las medidas cinéticas obedece realmente a una cinética de pseudoprimer orden respecto al sustrato, cuando se representen los valores calculados de $-\ln [x]_r$ frente al tiempo, t , debe obtenerse una recta, cuya pendiente coincidirá con el valor de la constante de velocidad, k .

A continuación se da una tabla de valores de $-\ln [x]_r$ frente al tiempo, correspondientes a los valores de absorbancia-tiempo que se ofrecieron en una tabla anterior. La correspondiente gráfica de estos valores aparece junto a la citada tabla.

tiempo (s)	$-\ln [x]_r$
250	7,324
455	7,624
670	7,870
896	8,138
1133	8,347
1362	8,534
1580	8,685
1824	8,800
2037	8,931
2270	9,002
2516	9,130
2755	9,200
2986	9,275
3229	9,334



Como puede comprobarse, la representación gráfica anterior

no se ajusta a una recta, lo que significa que el proceso que estamos estudiando no sigue una cinética de primer orden.

El paso siguiente fué comprobar si la reacción de metanolisis de 20 para dar 26 se ajustaba a una ecuación de velocidad de pseudosegundo orden respecto al sustrato, 20, utilizándo también un método integral.

Para un proceso pseudosegundo orden respecto al sustrato la ley que debe cumplirse es:

$$- \frac{d[x]_r}{dt} = k [x]_r^{\circ}$$

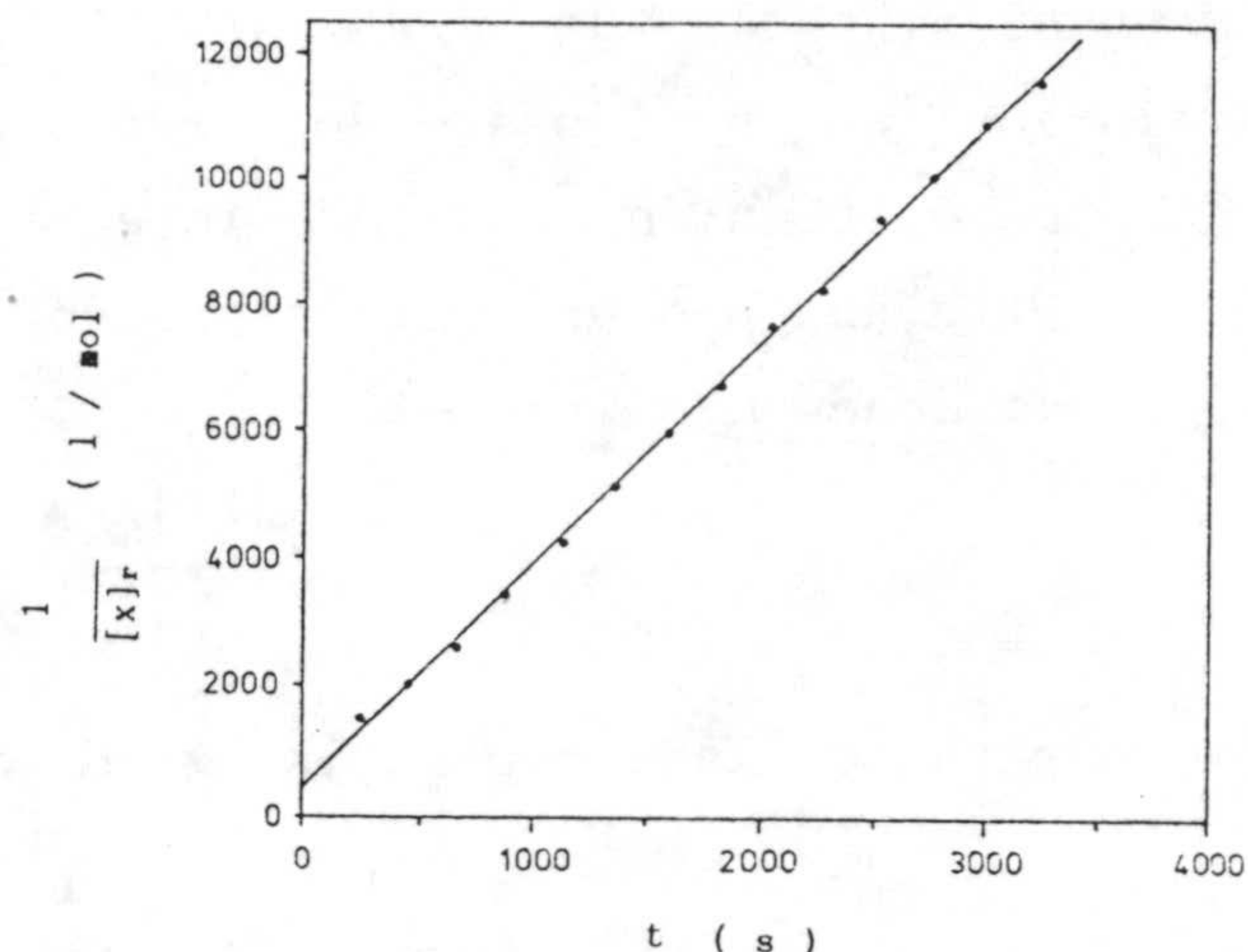
y, por tanto, la ecuación integrada de velocidad quedaría como

$$\frac{1}{[x]_r} = \frac{1}{[x]_r^{\circ}} + k t$$

Si la reacción que nos ocupa obedece realmente a una cinética de pseudosegundo orden con respecto al sustrato, cuando representemos los valores de $1/[x]_r$ frente al tiempo, deberemos obtener una línea recta de cuya pendiente extraeremos el valor de la constante de velocidad.

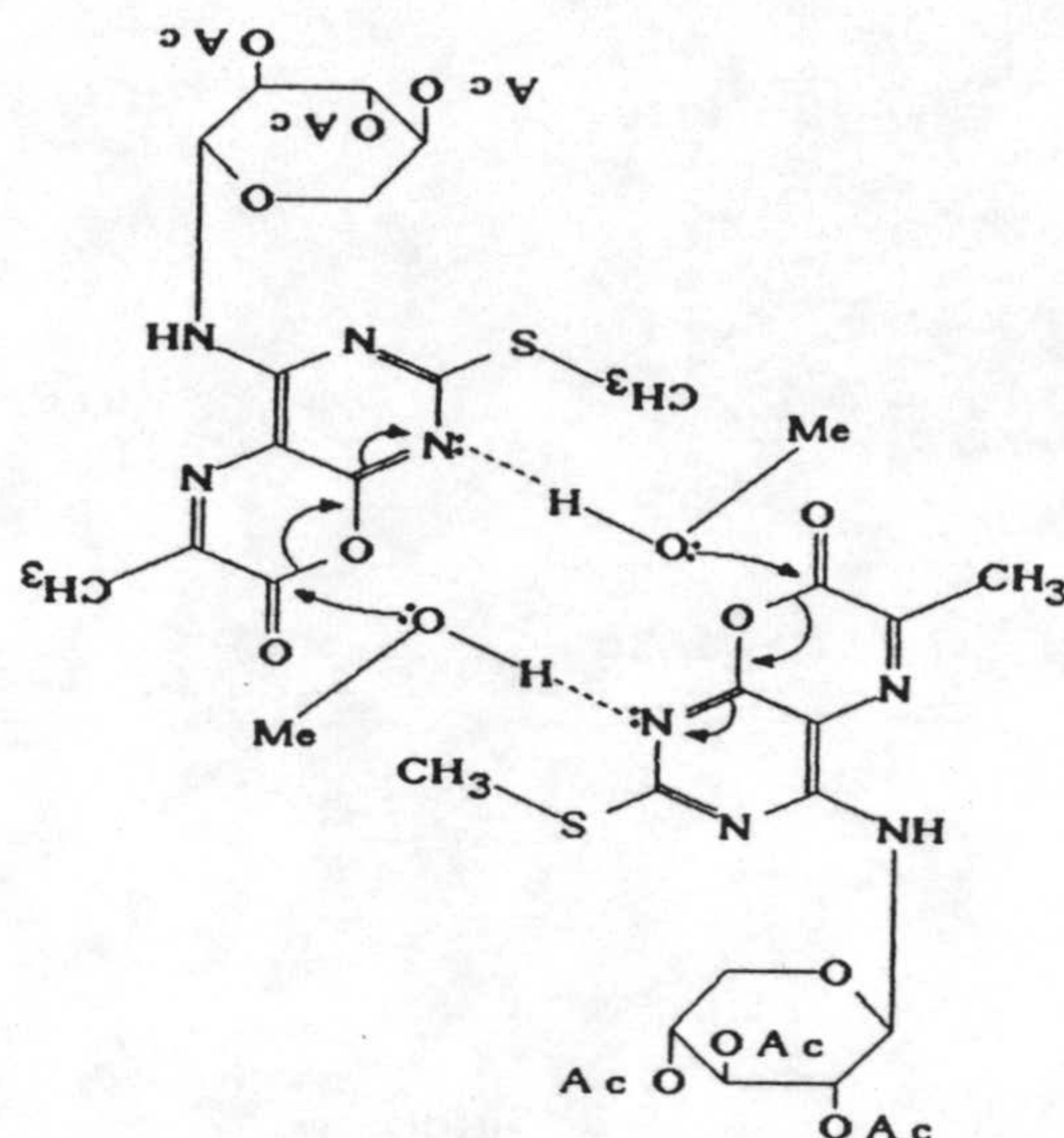
A continuación aparece una tabla que contiene los valores de $1/[x]_r$ frente al tiempo para la misma experiencia cinética que se viene manejando en la presente discusión. Junto a dicha tabla aparece la correspondiente representación gráfica.

tiempo (s)	$\frac{1}{[x]_r}$
250	1516
455	2046
670	2617
896	3423
1133	4220
1362	5087
1580	5916
1824	6638
2037	7560
2270	8124
2516	9225
2755	9896
2986	10672
3229	11339



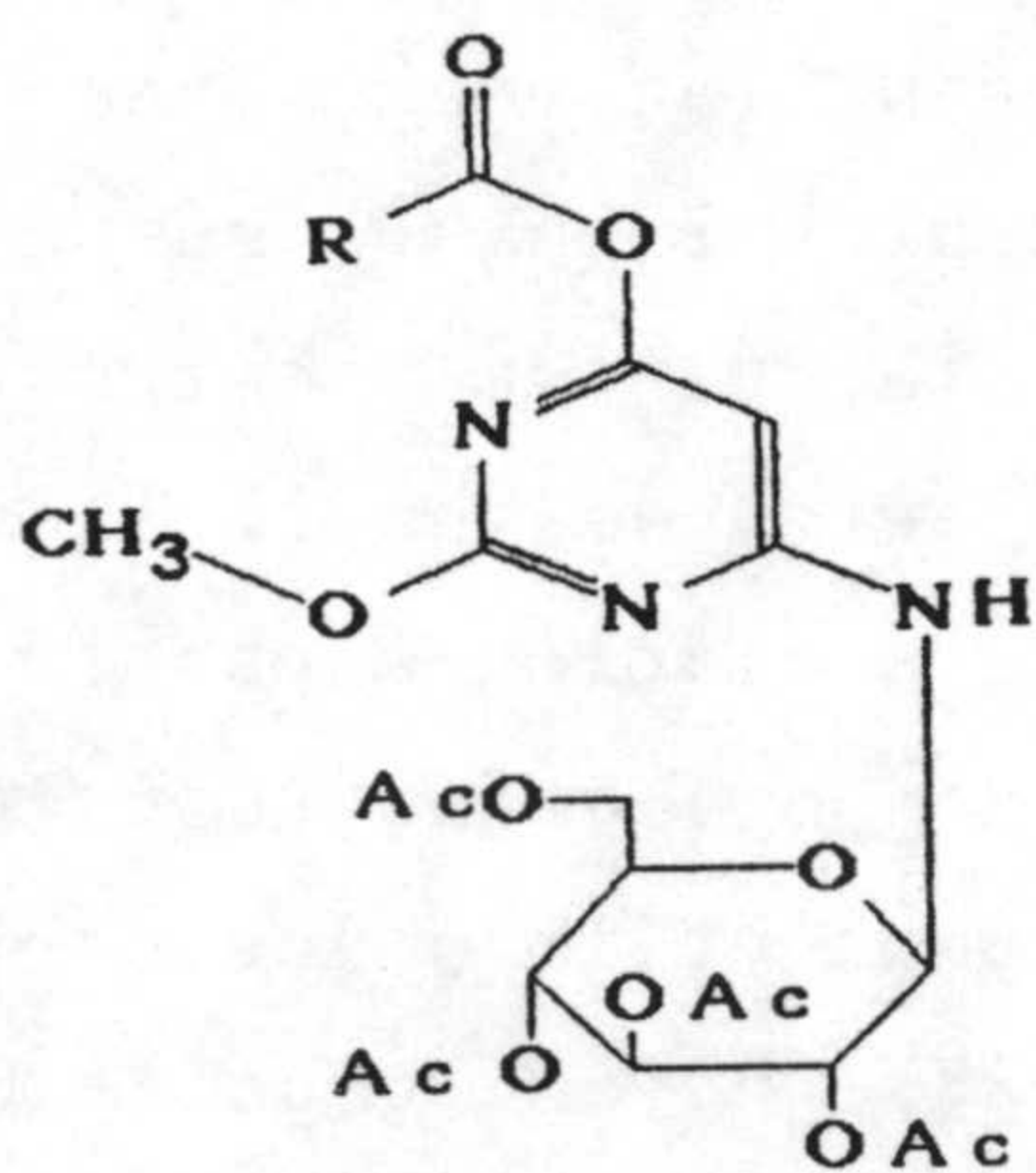
Como puede comprobarse en la representación gráfica, los datos tabulados se ajustan bastante bien a una recta. Haciendo un ajuste de los datos experimentales por el método de los mínimos cuadrados se encuentra que la recta de regresión resultante tiene una pendiente de 3,41 y una ordenada en el origen de 475, siendo el coeficiente de correlación para esta recta de 0,9994. A partir de estos resultados podemos decir que la reacción transcurre en el rango representado, que es superior al 90 % del total de la reacción, a través de un mecanismo de pseudosegundo orden con respecto al sustrato, lo que sugiere que en el estado de transición de la etapa controlante de la velocidad de reacción deben intervenir dos moléculas de sustrato. Por otro lado, el buen ajuste a una línea recta de los datos representados indica que, al menos en el rango representado, es este proceso "bimolecular" el que domina ampliamente (si no exclusivamente) en el mecanismo de la reacción. Por tanto podemos interpretar estos datos diciendo que en el proceso de metanolísis, si tomamos las moléculas por pares, cada una de ellas ayuda a la otra a ser metanolizada, posiblemente "recogiéndolo" el protón de la molécula de metanol atacante a través de sus nitrógenos básicos. Una "asistencia" recíproca de este tipo, entre dos moléculas de

sustrato podría ser análoga a la representada en el esquema siguiente.



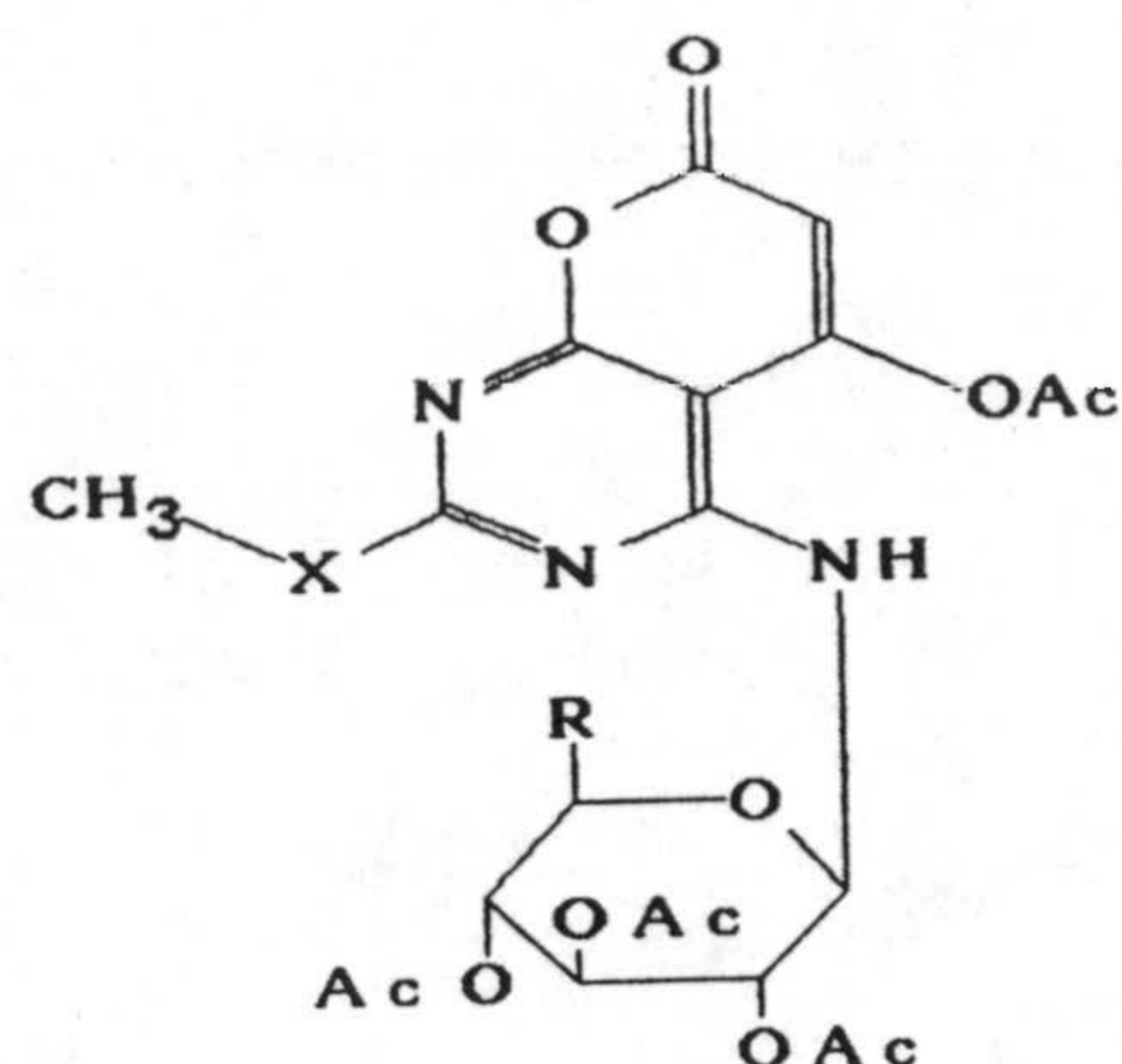
Una "asistencia" del propio sustrato a su solvolisis sería la explicación a la elevada inestabilidad demostrada por el compuesto 20 en disoluciones de disolventes hidroxílicos.

Este mismo modelo de solvolisis "asistida" por el propio sustrato podría ser la explicación a la inestabilidad mostrada por otras estructuras de 6-aciloxipirimidina en disolventes hidroxílicos (38-42), tales como las que a continuación se indican.

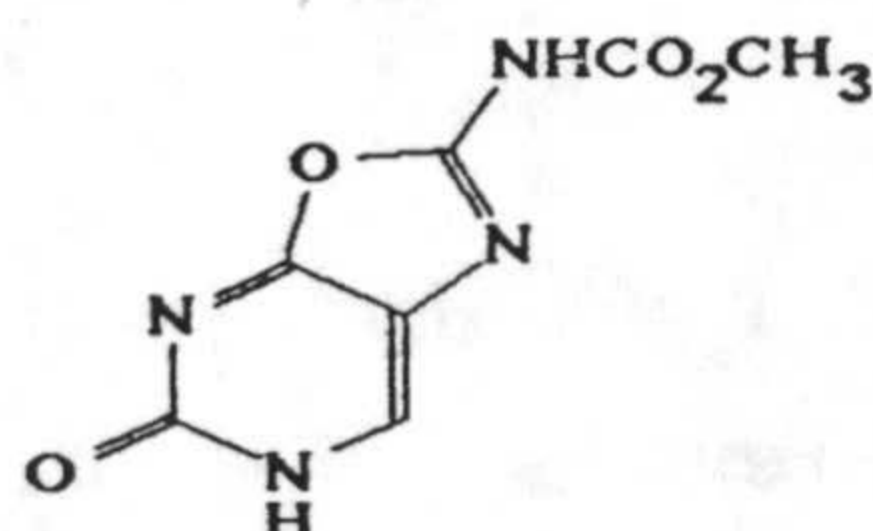
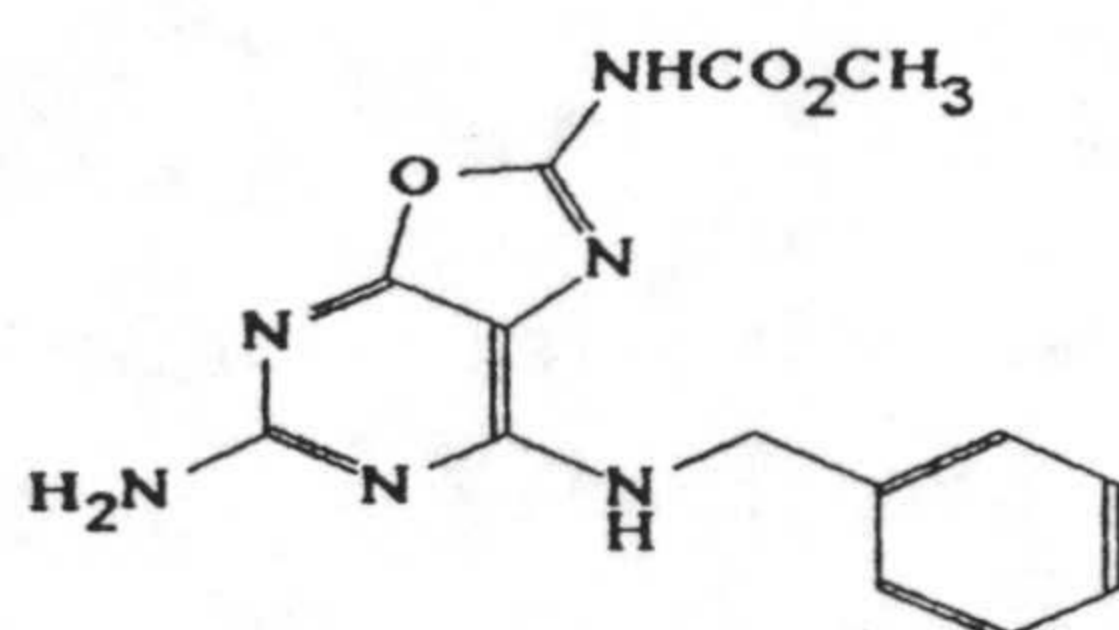
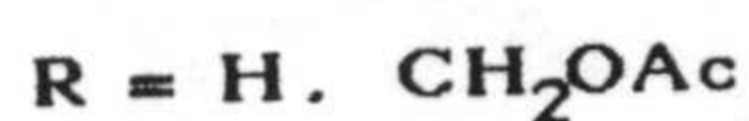


Referencia (38)

R = -CH₃, -CH₂-CH₃



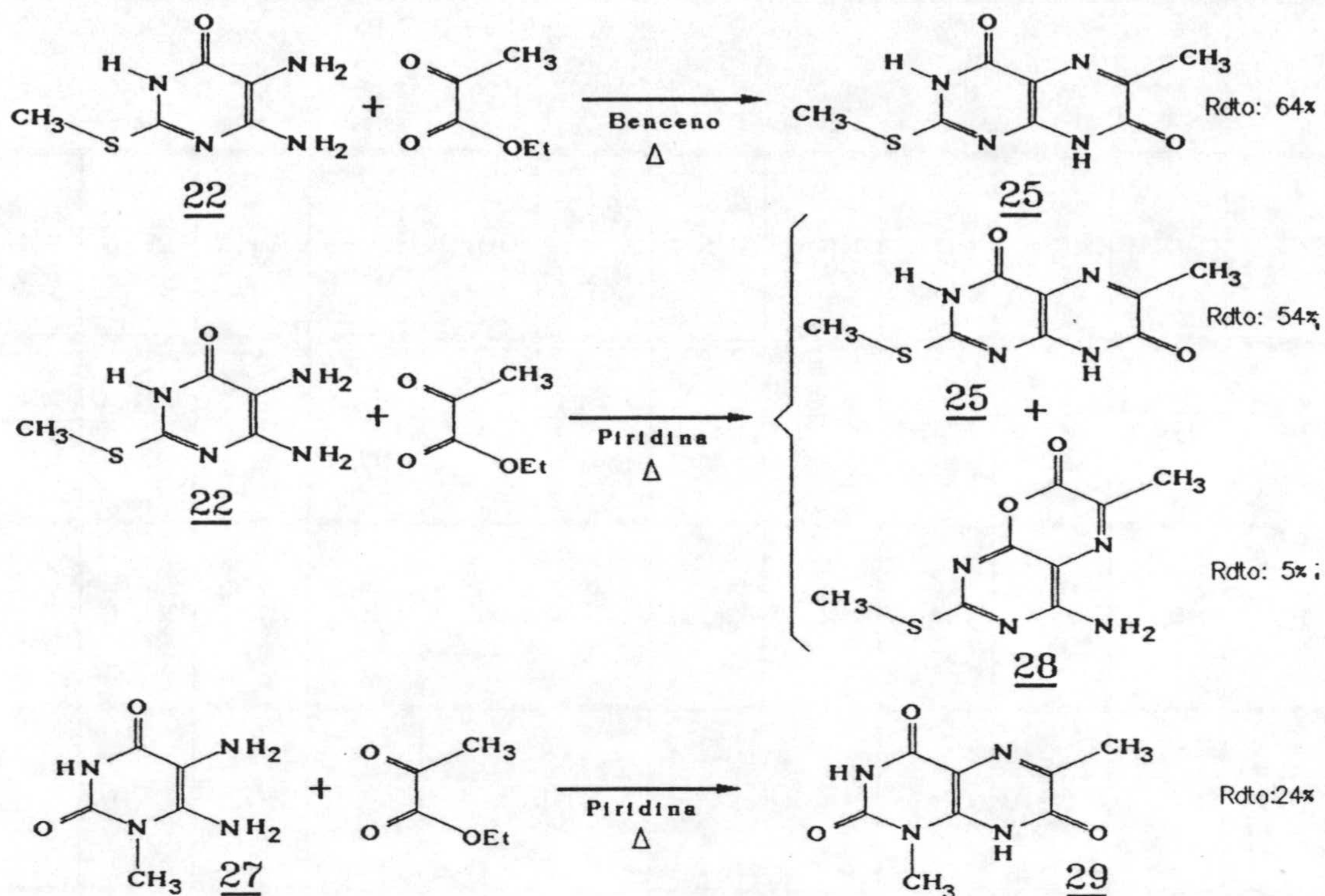
Referencia (39)



Referencias (40-42)

Un hecho llamativo a este respecto es el que no hayamos podido encontrar ningún tipo de referencias bibliográficas acerca del aislamiento de algún otro derivado de pirimido[4,5-b](1,4)-oxazin-2-ona, a pesar de ser numerosas las reacciones entre acetoesteres y 4,5-diamino-6-hidroxipirimidinas, sustratos con potencial capacidad de originar la citada estructuras de heterociclos fusionados. Con el objetivo de ver si la obtención de pirimido[4,5-b](1,4)oxazin-2-ona era viable a partir de 4-5-diamino-6-hidroxipirimidinas cuyo grupo 4-amino fuera primario, se esayaron reacciones entre piruvato de etilo y los derivados de 4,5-diamino-6-oxopirimidina 22 y 27, cuyos grupos 6-oxo son tautomerizables a 6-hidroxi y por consiguiente tienen capacidad para dar lugar a la estructura de pirimido[4,5-b](1,4)oxazin-2-ona; dada la inestabilidad de esta estructura en disolventes hidroxílicos las reacciones se llevaron a cabo en benceno y

piridina para el compuesto 22 y en piridina para el 4,5-diamino-1,3-dimetiluracilo, 27 (este compuesto es extremadamente insoluble en benceno):



Los resultados de las reacciones que se acaban de esquematizar parecen indicar que la capacidad del grupo 4-NH₂ para producir la ciclación que conduce a derivados de pteridin-7-ona es superior a la del grupo 6-hidroxi para producir derivados de pirimido[4,5-b](2,4)oxazin-2-ona en aquellos casos en los que el grupo 4-amino no lleva sustituyentes que provoquen un impedimento estérico en la zona del nitrógeno de este grupo. No obstante el aislamiento de 28 en un 5 % es indicativo de que la reacción de obtención de pirimido[4,5-b](1,4)oxazin-2-ona compite con la de formación de pteridin-7-ona. El que no se hayan publicado resultados que indiquen la obtención de aquella estructura pensamos que se debe a que las reacciones que podrían originar este tipo de compuestos se llevan a cabo habitualmente en medios hidroxílicos, tales como alcoholes o agua.

Bandas de absorción en IR de los compuestos **14** (sólido, pastilla de KBr).
Número de ondas en cm^{-1} .

COMPUESTO	ν N-H	ν C-H alifat.	ν C=O acetato	ν C=O acetilo	ν C=O anillo	ν C=N	ν C=C	δ CH ₂		ν C-N		
								δ CH ₂ asimet.	δ CH ₂ simet.	ν C-O-C asimet.	ν C-O-C simet.	
14b	3370, d	2940, d	1750, f	1680, f	1655, f	1600, f 1545, f	1545, f	1475, f 1405, m		1360, f	1220, fa	1100, m 1060, f 1030, f
14c	3390, d	2940, d	1750, f		1670, fa	1605, f 1555, f		1475, f 1410, m		1370, f	1245, f 1220, f	1060, f 1035, f
14d	3380, d	2980, d 2940, d	1750, f	1690, m	1620, ma		1575, fa	1425, m		1370, f	1230, fa	1090, m 1045, f
14e	3370, d	2930, d 2850, d	1750, f		1640, fa		1585, fa	1455, m 1425, m		1365, f	1225, fa	1060, fa 1030, f
14f	3360, m	2915, d	1740, f	1680, f	1635, f	1575, f	1510, f	1445, f 1405, f		1355, f	1215, fa	1100, m 1050, m 1020, m
14g	3370, d	2960, d 2930, d	1755, f	1690, f	1655, f	1585, f	1520, f	1460, f 1420, f 1410, f		1370, f	1240, f 1220, f	1115, m 1070, f 1060, f 1040, f

f = fuerte; m = media; d = débil; a = ancha.

Espectros de vis-uv de los compuestos de la serie 14 (MeOH).

COMPUESTO	λ_{max} en nm (ϵ)				
<u>14b</u>	213 (14800)	232 (13000)	282 (10000)	333 (3000)	399 (5600)
<u>14c</u>	214 (15500)	231 (12500)	282 (10200)	333 (2900)	399 (3500)
<u>14d</u>	216 (16200)		296 (9300)		403 (2800)
<u>14e</u>	217 (17100)		292 (10000)		402 (2000)
<u>14f</u>	217 (17100)	242 (18800)	292 (7000)		402 (4500)
<u>14g</u>	217 (18500)	239 (18400)	294 (7800)		403 (5200)

Señales de ^1H -rnm de los compuestos **14**
(patrón interno TMS).

	Disolvente	δ (ppm), multiplicidad, J(Hz), intensidad								
		* N(1)-H	N(1)-CH ₃	O-CH ₃	S-CH ₃	CH ₃ -C=O	CH ₃ -C=N	C(4)-NH-	Fracción glicosídica	
									Acetatos	Resto
14b	CDCl ₃	-----	3,4 s 3H	4,0 s 3H	-----	2,5 s 3H	2,0 s 3H	6,3 d J = 8,2 1H	2,0 3s 12H	3,7-4,0 / m / 3H 4,9-5,7 / m / 4H
	DMSO-d ₆	-----	3,3 s 3H	4,1 s 3H	-----	2,5 s 3H	1,8 s 3H	6,75 d J = 9,8 1H	2,0 s 12H	3,9-4,4 / m / 3H 4,7-5,9 / m / 4H
14c	CDCl ₃	-----	3,4 s 3H	4,05 s 3H	-----	2,5 s 3H	2,0 s 3H	6,2 d J = 8,2 1H	2,0 2s 9H	4,0-4,4 / m / 2H 4,7-5,7 / m / 4H
	DMSO-d ₆	-----	3,25 s 3H	4,0 s 3H	-----	2,4 s 3H	1,8 s 3H	6,65 d J = 9,8 1H	2,0 2s 9H	3,7-4,2 / m / 2H 4,7-5,8 / m / 4H
14d	CDCl ₃	No se aprecia	-----	-----	2,5 s 3H	2,5 s 3H	2,0 s 3H	6,35 d J = 4,6 1H	2,0 s 12H	3,8-4,4 / m / 3H 4,7-5,9 / m / 4H
14e	CDCl ₃	No se aprecia	-----	-----	2,5 s 3H	2,5 s 3H	2,0 s 3H	6,3 d J = 4,6 1H	2,0 s 9H	3,8-4,5 / m / 2H 4,6-6,0 / m / 4H
14f	CDCl ₃	-----	3,5 s 3H	-----	2,6 s 3H	2,5 s 3H	2,0 s 3H	6,25 d J = 8,2 1H	2,0 2s 12H	3,8 / m / 1H 4,2 / m / 2H 4,8-5,7 / m / 3H
	DMSO-d ₆	-----	3,4 s 3H	-----	2,6 s 3H	2,4 s 3H	1,8 s 3H	6,75 d J = 8,2 1H	2,0 2s 12H	4,1 / m / 3H 4,7-5,9 / m / 4H
14g	CDCl ₃	-----	3,5 s 3H	-----	2,6 s 3H	2,5 s 3H	2,0 s 3H	6,2 d J = 9,0 1H	2,0 2s 9H	3,9-4,4 / m / 2H 4,8-5,7 / m / 4H
	DMSO-d ₆	-----	3,4 s 3H	-----	2,6 s 3H	2,4 s 3H	1,8 s 3H	6,65 d J = 9,4 1H	2,0 2s 9H	3,7-4,2 / m / 2H 4,6-5,9 / m / 4H

s = singlete; 2s = dos singletes parcialmente resueltos; 3s = tres singletes parcialmente resueltos;
d = doblete; m = multiplete; * = cambia por deuterio al tratar con D₂O

Bandas de absorción en IR de los compuestos 15 (sólido, pastilla de KBr).
Número de ondas en cm^{-1} .

COMPUESTO	ν N-H	ν C-H alifat.	ν C=O acetato	ν C=O anillo	ν C=N	ν C=N	δ CH ₂	ν C-N		ν C-O-C sinet.	
						anillo	δ CH ₃ asimet.	δ CH ₃ sinet.	ν C-O-C asimet.		
<u>15a</u>	3450, d 3330, d	2930, d	1740, f	1650, f	1590, f	1560, f	1470, m 1450, m 1425, m		1360, f	1220, fa	1030, fa
<u>15b</u>	3340, d	2940, d	1745, f	1650, f	1590, f	1535, f	1480, m 1450, m 1405, m		1365, f	1220, fa	1090, d 1030, fa
<u>15c</u>	3340, d	2940, d	1745, f	1655, f	1595, f	1535, f	1485, m 1450, m 1400, m		1365, f	1220, fa	1100, d 1060, f 1030, f
<u>15d</u>	3430, d 3340, d	2920, d	1745, f	1635, fa	1565, f	1525, f	1450, ma		1360, f	1220, fa	1030, fa
<u>15e</u>	3380, d	2980, d 2930, d 2860, d	1750, f	1620, fa	1565, f	1535, f	1460, fa		1370, f	1225, fa	1060, f 1035, f
<u>15f</u>	3360, d	2930, d	1745, f	1650, f	1575, f	1510, f	1460, m 1430, m 1410, m		1365, f	1220, f 1240, f	1030, fa
<u>15g</u>	3350, d 3310, d	2930, d	1750, f	1650, f	1575, f	1505, f	1460, f 1420, m 1410, m		1365, f	1245, f 1220, f	1050, f 1030, f

f = fuerte; m = media; d = débil; a = ancha

Espectros de vis-uv de los compuestos de la serie 15 (Acetonitrilo).

COMPUESTOS	λ_{max} en nm (ϵ)							
<u>15a</u>	212 (24200)	233 (29100)	285 (14000)		369* (21000)	386 (38500)	405 (55500)	430 (45300)
<u>15b</u>	212 (29200)	240 (23400)	288 (10400)		368* (18800)	384 (34200)	404 (49500)	429 (40500)
<u>15c</u>	213 (29200)	240 (23400)	288 (10000)		366* (18300)	384 (34600)	405 (50400)	429 (41200)
<u>15d</u>	231 (26700)	248 (28900)	291* (7300)	368* (10400)	392* (20800)	408 (39100)	431 (55100)	460 (43000)
<u>15e</u>	213 (25700)	249 (26000)	285* (7400)	367* (8700)	390* (18300)	409 (34000)	431 (48200)	460 (37500)
<u>15f</u>	214 (30100)	250 (33400)	288* (6900)	365* (10900)	389* (22400)	405 (41700)	428 (59400)	456 (46400)
<u>15g</u>	213 (29600)	250 (32500)		367* (9400)	388* (20500)	406 (39900)	428 (59000)	456 (45000)

* = hombro

Señales de ^1H -rmn de los compuestos 15
(patrón interno TMS).

	Disolvente	δ (ppm), multiplicidad, J(Hz), intensidad							
		* N(1)-H	N(1)-CH ₃	O-CH ₃	S-CH ₃	-N=CH-	* C(4)-NH-	Fracción glicosídica	
								Acetatos	Resto
15a	CDCl ₃	11,3 sa 2H	----- 6H	4,1 s 6H	----- 6H	9,4 s 2H	7,4 d (#) 2H	2,0 3s 24H	3,2 / m / 6H 4,8-6,0 / m / 8H
	DMSO-d ₆	12,0 sa 2H	----- 6H	4,0 s 6H	----- 6H	9,4 s 2H	7,5 d J = 10,3 2H	2,0 s 24H	4,1 / m / 6H 4,6-6,0 / m / 8H
15b	DMSO-d ₆	----- 6H	3,3 s 6H	4,0 s 6H	----- 6H	9,4 s 2H	7,5 d J = 10,0 2H	2,0 s 24H	4,1 / m / 6H 4,6-6,1 / m / 8H
15c	CDCl ₃	----- 6H	3,4 s 6H	4,0 s 6H	----- 6H	9,5 s 2H	7,4 d J = 10,3 2H	2,0-2,1 3s 18H	3,5 / m / 2H 4,1 / m / 2H 4,8-5,8 / m / 8H
	DMSO-d ₆	----- 6H	3,3 s 6H	4,1 s 6H	----- 6H	9,4 s 2H	7,5 d J = 10,2 2H	2,0 2s 18H	3,5-4,2 / m / 4H 4,5-6,9 / m / 8H
15d	CDCl ₃	12,8 sa 2H	----- 6H	----- 6H	2,6 s 6H	9,4 s 2H	7,3 d (#) 2H	2,0 3s 24H	3,6-4,4 / m / 6H 4,7-6,0 / m / 8H
	DMSO-d ₆	12,6 sa 2H	----- 6H	----- 6H	2,5 s 6H	9,4 s 2H	7,6 d J = 9,6 2H	2,0 2s 24H	3,8-4,4 / m / 6H 4,7-6,0 / m / 8H
15e	DMSO-d ₆	12,6 sa 2H	----- 6H	----- 6H	2,5 s 6H	9,4 s 2H	7,5 d J = 8,2 2H	2,0 2s 18H	3,6-4,4 / m / 4H 4,6-5,9 / m / 8H
15f	DMSO-d ₆	----- 6H	3,4 s 6H	----- 6H	2,7 s 6H	9,4 s 2H	7,5 d J = 8,2 2H	2,0 2s 24H	4,1 / m / 6H 4,6-6,0 / m / 8H
15g	CDCl ₃	----- 6H	3,45 s 6H	----- 6H	2,6 s 6H	9,4 s 2H	7,4 d J = 9,0 2H	2,0-2,1 3s 18H	3,5 / m / 2H 4,1 / m / 2H 4,8-5,8 / m / 8H
		----- 6H	3,4 s 6H	----- 6H	2,65 s 6H	9,4 s 2H	7,5 d J = 9,6 2H	2,0 2s 18H	3,2-4,0 / m / 4H 4,4-5,8 / m / 8H

s = singlete; sa = singlete ancho; 2s = dos singletes parcialmente resueltos;
3s = tres singletes parcialmente resueltos; d = doblete; m = multiplete;
* = cambia por deuterio al tratar con D₂O;
(#) = no se puede medir el valor de J por solapar esta señal con la señal residual de CHCl₃ del disolvente

6.- Parte experimental.

1) Procedimiento general de obtención de 5-N-(butan-2-ona-3-iliden)amino-4--β-D-(per-O-acetil)glicopiranosilaminopirimidinas (compuestos de la serie 14).

Se suspende la correspondiente 5-aminopirimidina que sirve como sustrato (compuestos de la serie **8**) en etanol absoluto (5 ml/mmol de sustrato) a temperatura ambiente. A continuación se añade el diacetilo (2 mol/mol de sustrato) y la disolución resultante se mantiene con agitación continua a temperatura ambiente hasta que por ccf (silicagel Merck 60 GF254 , eluyente CH₂Cl₂-MeOH 9:1) se observa que se ha consumido todo el sustrato de partida. En ese momento se da por finalizada la reacción se recoge por filtración el sólido amarillo que ha aparecido, se lava con etanol, se deja secar en desecador a vacío y se recristaliza del disolvente apropiado.

*5-N-(butan-2-ona-3-iliden)amino-1,6-dihidro-4-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina, **14b**.*

A partir de 2,35 g (4,70 mmol) de **8b** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 2,24 g (3,97 mmol) de **14b**.

Tiempo de reacción: 1h. 50'

Rendimiento: 84 %

Recristaliza de MeOH.

P. fusión: 162 °C

$[\alpha]_D^{18}$: -236° (CHCl₃ , c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 206.

Espectro vis-uv: ver tabla en pag. 207.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 208.

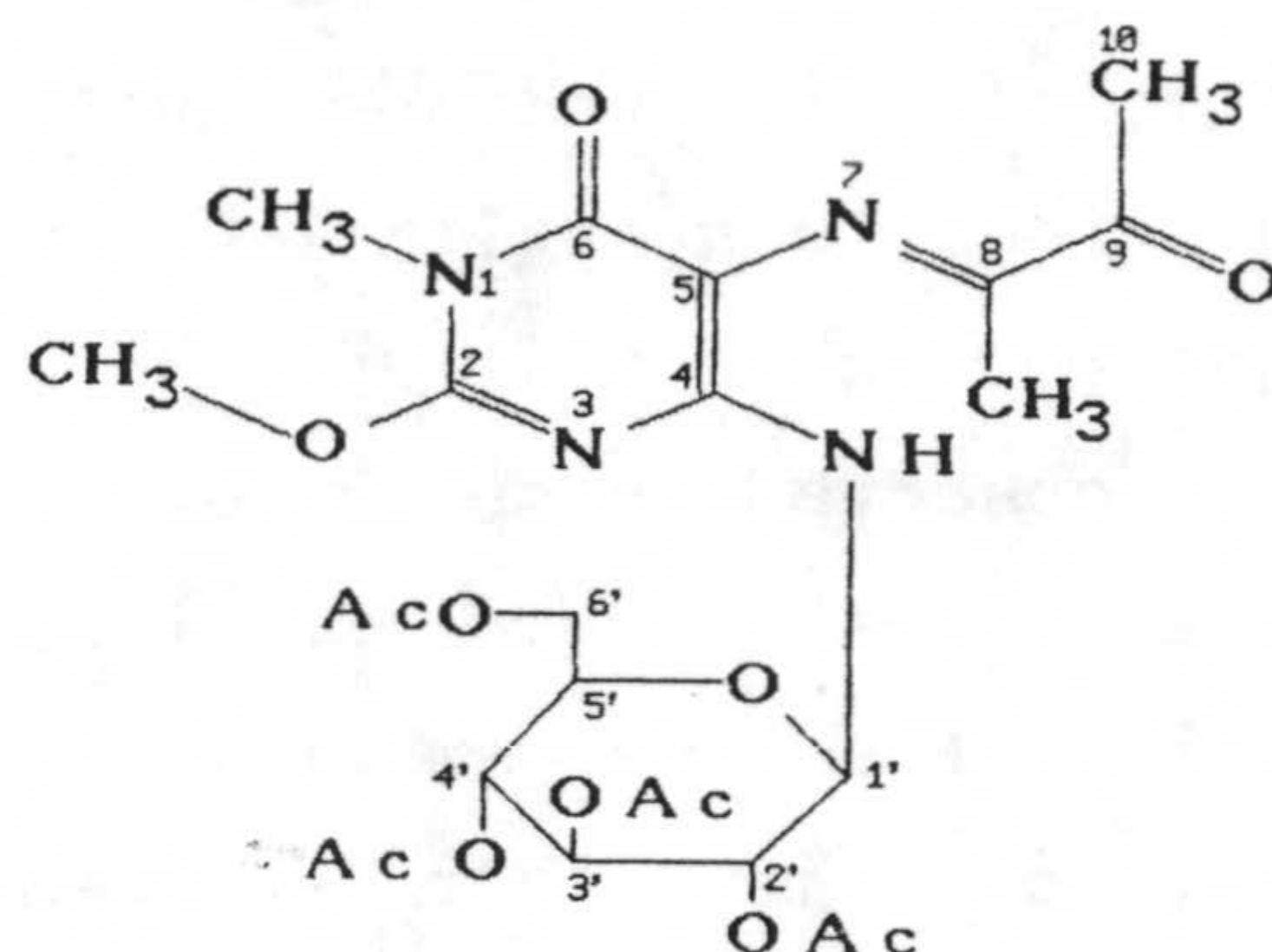
Espectro de ¹³C-rmn (DMSO-d₆, δ):

Carbonos cuaternarios: 199,72 {C(9)} -- 169,88 / 169,67 / 169,51 / 169,22 {carboxilos .acetatos} -- 164,22 {C(8)} -- 154,90 / 153,04 / 152,42 {C(2), C(4) y C(6)} -- 105,39 {C(5)}.

Carbonos terciarios: 79,07 {C(1')} -- 72,63 / 71,89 / 70,42 / 68,29 {C(2'), C(3'), C(4') y C(5')}.

Carbonos secundarios: 61,80 {C(6')}.

Carbonos primarios: 55,79 {O-CH₃} -- 27,39 {N-CH₃} -- 24,65 {C(10)} -- 20,35 / 20,25 {CH₃ acetatos} -- 16,43 {8-CH₃}.



Espectro de masas: ver tabla en pag. 163.

Análisis elemental: C₂₄H₃₂N₄O₁₂ (pm 568,54).

	% C	% H	% N
Calculado	50,70	5,67	9,85
Encontrado	50,60	5,64	9,78

5-N-(butan-2-ona-3-iliden)amino-1,6-dihidro-4-β-D-(tri-O-acetil)-xilopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina, 14c.

A partir de 2,60 g (6,07 mmol) de **8c** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 2,26 g (4,55 mmol) de **14c**.

Tiempo de reacción: 1h. 20'

Rendimiento: 75 %

Recristaliza de MeOH.

P. fusión: 195 °C

[α]_D¹⁸ : -236° (CHCl₃ , c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 206.

Espectro vis-uv: ver tabla en pag. 207.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 208.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 163.

Análisis elemental: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_{10}$ (pm 496,47).

	% C	% H	% N
Calculado	50,80	5,68	11,28
Encontrado	50,24	5,75	11,31

5-N-(butan-2-ona-3-iliden)amino-1,6-dihidro-4- β -D-(tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-2-metiltio-6-oxopirimidina, 14d.

A partir de 2,63 g (5,23 mmol) de **8d** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 2,28 g (4,00 mmol) de **14d**.

Tiempo de reacción: 2h. 15'

Rendimiento: 76 %

Recristaliza de EtOH.

P. fusión: 200 °C

$[\alpha]_D^{18}$: -196° (DMSO, c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 206.

Espectro vis-uv: ver tabla en pag. 207.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 208.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 163.

Análisis elemental: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ (pm 570,57).

	% C	% H	% N
Calculado	48,42	5,30	9,82
Encontrado	48,80	5,05	9,63

5-N-(butan-2-ona-3-iliden)amino-1,6-dihidro-4- β -D-(tri-O-acetil)-xilopiranosilamino-2-metiltio-6-oxopirimidina, 14e.

A partir de 2,70 g (6,26 mmol) de **8e** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 2,42 g (4,85 mmol) de **14e**.

Tiempo de reacción: 1h. 20'

Rendimiento: 77 %

Recristaliza de EtOH.

P. fusión: 210 °C

$[\alpha]_D^{25}$: nulo en las longitudes de onda ensayadas.

Espectro de ir: ver tabla en pag. 206.

Espectro vis-uv: ver tabla en pag. 207.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 208.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 163.

Análisis elemental: C₂₀H₂₅N₄O₉S (pm 498,51).

	% C	% H	% N
Calculado	48,19	5,26	11,24
Encontrado	48,31	4,97	11,23

5-N-(butan-2-ona-3-iliden)amino-1,6-dihidro-4-β-D-(tétrahidro-2H-piridin-2-ylideno)glucopiranosilamino-1-metil-2-metiltio-6-oxopirimidina, 14f.

A partir de 3,27 g (6,33 mmol) de **8f** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 2,41 g (4,12 mmol) de **14f**.

Tiempo de reacción: 1h. 45'

Rendimiento: 65 %

Recristaliza de EtOH.

P. fusión: 160 °C

$[\alpha]_D^{25}$: -248° (CHCl₃ , c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 206.

Espectro vis-uv: ver tabla en pag. 207.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 208.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 163.

Análisis elemental: C₂₄H₃₂N₄O₁₁S (pm 584,60).

	% C	% H	% N
Calculado	49,31	5,52	9,58
Encontrado	49,07	5,29	9,60

5-N-(butan-2-ona-3-iliden)amino-1,6-dihidro-4-β-D-(tri-O-acetil)-xilopiranosilamino-1-metil-2-metiltio-6-oxopirimidina, 14g.

A partir de 3,39 g (7,63 mmol) de **8g** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 3,10 g (6,05 mmol) de **14g**.

Tiempo de reacción: 2h. 5'

Rendimiento: 79 %

Recristaliza de MeOH.

P. fusión: 180 °C

$[\alpha]_D^{18}$: -199° (CHCl₃ , c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 206.

Espectro vis-uv: ver tabla en pag. 207.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 208.

Espectro de masas: ver tabla en pag. 163.

Análisis elemental: C₂₁H₂₇N₄O₉S (pm 512,53).

	% C	% H	% N
Calculado	49,21	5,51	10,93
Encontrado	49,18	5,29	11,09



2) Procedimiento general de obtención de N,N'-bis[(4-β-D-(per-O-acetil)glicopiranosilamino)-5-pirimidinil]etanodiiminas (compuestos de la serie 15).

Se suspende el correspondiente derivado de 5-aminopirimidina que sirve de sustrato (compuestos de la serie 8) en etanol (1ml/mmol de sustrato) a temperatura ambiente. A continuación se añade el glioxal (2 mol/mol de sustrato) en forma de disolución acuosa del 30 % de riqueza, y la mezcla resultante se mantiene con agitación continua a temperatura ambiente hasta que por ccf (silicagel Merck 60 GF254 , eluyente CH₂Cl₂-MeOH 9:1) se observa que se ha consumido todo el sustrato. En ese momento se recoge por filtración el sólido amarillo-naranja que se ha formado, se lava con etanol, se deja secar en desecador a vacío y se recristaliza del disolvente apropiado.

N,N'-bis[(1,6-dihidro-4-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-2-metoxi-6-oxo)-5-pirimidinil]etanodiimina, 15a.

A partir de 1,92 g (3,94 mmol) 8a se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 1,73 g (1,74 mmol) de 15a.

Tiempo de reacción: 2h. 30'

Rendimiento: 88 %

Recristaliza de MeOH.

P. fusión: 230 °C (d)

$[\alpha]_D^{18}$: +44,3 (CHCl₃ , c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 209.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 210.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 211.

Análisis elemental: C₄₀H₅₀N₈O₂₂ (pm 994,87).

	% C	% H	% N
Calculado	48,29	5,06	11,26
Encontrado	48,22	5,04	10,98

N,N'-bis[(1,6-dihidro-4-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxo)-5-pirimidinil]etanodiimina, **15b**.

A partir de 2,35 g (4,70 mmol) **8b** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 2,02 g (1,98 mmol) de **15b**.

Tiempo de reacción: 2h.

Rendimiento: 84 %

Recristaliza de CH₂Cl₂-MeOH.

P. fusión: 267 °C (d)

[α]_D¹⁸ : +16,9 (CH₂Cl₂ , c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 209.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 210.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 211.

Análisis elemental: C₄₂H₅₄N₈O₂₂ (pm 1022,93).

	% C	% H	% N
Calculado	49,31	5,32	10,95
Encontrado	48,98	5,06	10,94

N,N'-bis[(1,6-dihidro-4-β-D-(tri-O-acetil)xilopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxo)-5-pirimidinil]etanodiimina, **15c**.

A partir de 2,60 g (6,07 mmol) **8c** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 2,10 g (2,39 mmol) de **15c**.

Tiempo de reacción: 1h. 30'

Rendimiento: 79 %

Recristaliza de CH₂Cl₂-MeOH.

P. fusión: 267 °C (d)

[α]_D¹⁸ : -16,2 (CHCl₃ , c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 209.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 210.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 211.

Análisis elemental: C₃₆H₄₄N₈O₁₈ (pm 878,80).

	% C	% H	% N
Calculado	49,20	5,28	12,75
Encontrado	48,90	5,06	12,72

N,N'-bis[(1,6-dihidro-4-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-2-metiltio-6-oxo)-5-pirimidinil]etanodiimina, **15d**.

A partir de 2,67 g (5,16 mmol) **8d** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 2,56 g (2,49 mmol) de **15d**.

Tiempo de reacción: 4h.

Rendimiento: 96 %

Recristaliza de MeOH.

P. fusión: 225 °C (d)

[α]_D¹⁸ : +53,5 (CHCl₃, c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 209.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 210.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 211.

Análisis elemental: C₄₀H₅₀N₈O₂₀S₂ (pm 1027,00).

	% C	% H	% N
Calculado	46,78	4,91	10,91
Encontrado	46,58	4,52	10,70

N,N'-bis[(1,6-dihidro-4-β-D-(tri-O-acetil)xilopiranosilamino-2-metiltio-6-oxo)-5-pirimidinil]etanodiimina, **15e**.

A partir de 2,70 g (6,26 mmol) **8e** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 1,87 g (2,12 mmol) de **15e**.

Tiempo de reacción: 3h. 20'

Rendimiento: 68 %

Digerido en EtOH.

P. fusión: 263 °C (d)

$[\alpha]_D^{18}$: no medido por insolubilidad.

Espectro de ir: ver tabla en pag. 209.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 210.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 211.

Análisis elemental: $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_{16}\text{S}_2$ (pm 882,87).

	% C	% H	% N
Calculado	46,25	4,79	12,69
Encontrado	45,97	4,57	12,31

N,N'-bis[(1,6-dihidro-4- β -D-(tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-1-metil-2-metiltio-6-oxo)-5-pirimidinil]etanodiimina, **15f**.

A partir de 2,69 g (5,21 mmol) **8f** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 2,12 g (2,01 mmol) de **15f**.

Tiempo de reacción: 3h. 30'

Rendimiento: 77 %

Recristaliza de CH_2Cl_2 -MeOH.

P. fusión: 271 °C

$[\alpha]_D^{18}$: +38,8 (CH_2Cl_2 , c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 209.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 210.

Espectro de ^1H -rmn: ver tabla en pag. 211.

Análisis elemental: $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_{16}\text{S}_2$ (pm 1055,05).

	% C	% H	% N
Calculado	47,81	5,16	10,62
Encontrado	47,25	4,89	10,19

N,N'-bis[(1,6-dihidro-4- β -D-(tri-O-acetil)xilopiranosilamino-1-metil-2-metiltio-6-oxo)-5-pirimidinil]etanodiimina, **15g**.

A partir de 3,39 g (7,36 mmol) **8g** se opera como indica el procedimiento general y se obtienen 2,30 g (2,53 mmol) de **15g**.

Tiempo de reacción: 1h. 10'

Rendimiento: 66 %

Recristaliza de CH_2Cl_2 -MeOH.

P. fusión: 266 °C (d)

[α]_D : +27,9 (CHCl₃ , c = 1)

Espectro de ir: ver tabla en pag. 209.

Espectro de vis-uv: ver tabla en pag. 210.

Espectro de ¹H-rmn: ver tabla en pag. 211.

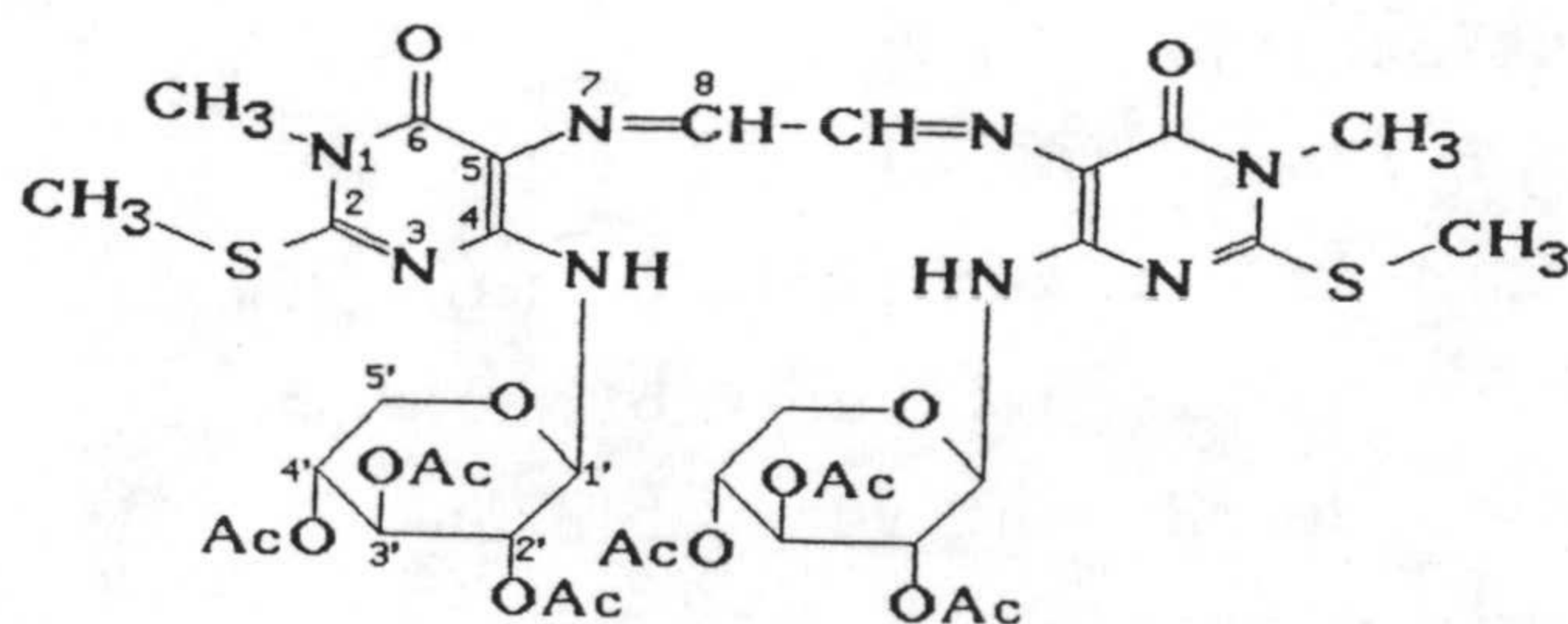
Espectro de ¹³C-rmn (CDCl₃, δ):

Carbonos cuaternarios: 170,11 / 169,86 / 169,69
{carboxilos acetatos} -- 161,27 / 158,43 / 158,27
{C(2), C(4) y C(6)} -- 107,70 {C(5)}.

Carbonos terciarios: 155,78 {C(8)} -- 79,90
{C(1')} -- 71,86 / 70,15 / 69,87 {C(2'), C(3') y
C(4')}.

Carbonos secundarios: 63,40 {C(5')}.

Carbonos primarios: 29,56 {N-CH₃} -- 20,85 / 20,72
{CH₃ acetatos} -- 15,14 {S-CH₃}.



Análisis elemental: C₃₆H₄₄N₈O₁₆S₂ (pm 910,92).

	% C	% H	% N
Calculado	47,47	5,09	12,30
Encontrado	46,94	4,92	12,53

3) *5-formilamino-1,6-dihidro-4-β-D-(tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina, 16.*

Una disolución de 0,50 g (0,49 mmol) de 15b en 2 ml de ácido fórmico se calienta a 70-80 °C durante 10 min. (tiempo para el que se ha producido la decoloración total de la disolución inicial) y a continuación se deja enfriar a temperatura ambiente. Una vez frío, se diluye el crudo de reacción por adición de 50 ml de CH₂Cl₂, y la disolución resultante se neutraliza por agitación junto con una disolución acuosa de NaHCO₃ (5 g/100 ml) hasta que cesa el desprendimiento de CO₂. Se decanta la fase orgánica, se lava con agua y se deja secar sobre Na₂SO₄ anhidro. A la disolución ya seca se le elimina el disolvente a presión reducida quedando una espuma sólida que se trata con etanol hirviendo y se deja reposar a temperatura ambiente, apareciendo un precipitado cristalino correspondiente al compuesto 16 (0,20 g, rendimiento 41 %).

El compuesto 16 había sido previamente sintetizado por nuestro grupo⁽²⁵⁾ por tratamiento del derivado de 5-aminopirimidina 8b con reactivo de Vilsmeier (POCl₃/DMF) a temperatura ambiente y posterior neutralización. En estas condiciones se obtiene 16 en un 25 % de rendimiento junto con otro producto.

Los datos analíticos del compuesto 16 son:

P. fusión: 221 °C (d)

[α]_D²⁵ : +6,2° (CHCl₃, c = 1)

Espectro de ir (sólido, KBr): cm⁻¹ 3400 (ν N-H); 2940, 2880 (ν C-H); 1750 (ν C=O acetatos); 1680, 1620 (bandas "amida I" y "amida II" grupo 5-formamido) 1655 (ν C=O anillo); 1560 (ν C=N y ν C=C); 1480, 1430 (def. CH₂ y CH₃ asim.); 1370 (def. CH₃ sim.) 1220 (ν C-O-C asim.); 1080, 1050, 1030 (ν C-O-C sim.).

Espectro vis-uv (MeOH, $c = 5,1 \cdot 10^{-5}$ M):

λ_{max} (nm)	ϵ
221	16200
267	13100
271	13000

Espectro de ^1H -rmn (CDCl_3): δ 8,25 (s, 1H, formilo); 7,9 (s, 1H, cambia con D_2O , 5-NH); 6,1 (d, $J=7,5$ Hz, 1H, cambia con D_2O , 4-NH); 4,0 (s, 3H, O- CH_3); 3,35 (s, 3H, N- CH_3); 2,0 (dos s, 12H, acetatos); 4,8-5,7 (m, 4H, azúcar); 3,5-4,5 (m, 3H, azúcar).

Análisis elemental: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{12}$ (pm 528,47)

	% C	% H	% N
Calculado	47,73	5,34	10,60
Encontrado	47,53	5,11	11,05

4) *N,N'*-bis[(1,6-dihidro-4- β -D-(tri-O-acetil)xilopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxo)-5-pirimidinil]etilendiamina, 17.

Sobre una disolución de 0,54 g (0,61 mmol) de 15c en 25 ml de CH_2Cl_2 seco a temperatura ambiente se añaden 0,5 g de NaBH_4 y a continuación 1,5 ml de ácido acético glacial. Al añadir el ácido acético se produce un vivo desprendimiento de hidrógeno, a la vez que puede apreciarse una decoloración progresiva del crudo de reacción. La mezcla de reacción se mantiene con agitación continua a temperatura ambiente durante 20 min. (tiempo para el cual no se detecta la presencia de sustrato en el crudo de reacción mediante ccf en silicagel Merck 60 GF254, con eluyente CH_2Cl_2 -MeOH 9:1). A continuación se retiran por filtración los restos de NaBH_4 que han quedado sin disolver, se diluye el crudo de reacción con CH_2Cl_2 hasta un volumen de 50 ml y la disolución

resultante se neutraliza agitando junto con una disolución acuosa de NaHCO₃ (5 g/100 ml). Una vez neutralizada, se decanta la fase orgánica, se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄. Se elimina el sulfato sódico por filtración y a la disolución resultante se le elimina el disolvente a presión reducida, quedando una espúma sólida que se trata con MeOH hirviendo y se deja reposar a temperatura ambiente, apareciendo un precipitado cristalino en pequeños prismas incoloros, correspondiente al compuestos 17 (0,332 g en dos cosechas de cristalización; rendimiento 61 %).

P. fusión: 164 °C

$[\alpha]_D^{25} = -23,2^\circ$ (CHCl₃, c = 1)

Espectro de ir (sólido, KBr): cm⁻¹ 3340 (ν N-H); 2950, 2850 (ν C-H); 1755 (ν C=O acetatos); 1660 (ν C=O anillo); 1625 (δ N-H); 1560 (C=N y C=C); 1380, 1315 (δ CH₂ y CH₃ asim.); 1370 (δ CH₃ sim.); 1245, 1220 (ν C-O-C asim.); 1070, 1040 (ν C-O-C sim.)

Espectro de vis-uv (MeOH, c = 2,4 · 10⁻⁵ M):

λ_{\max} (nm)	ϵ
283	18300

Espectro de ¹H-rmn (CDCl₃): δ 6,9 (d, J=9,3 Hz; cambia con D₂O, 4-NH); zona 4,7-5,7 (2H, cambia con D₂O, 5-NH, junto H del azúcar); 4,0 (s, 6H, O-CH₃); 3,4 (s, 6H, N-CH₃); 2,7 (s, 4H, -CH₂-N); zona 4,7-5,7 (m, 6H, azúcar); zona 3,7-4,4 (m, 4H, azúcar) 3,4 (m, 2H, azúcar).

Análisis elemental: C₃₆H₅₀N₈O₁₈ (pm 882,83)

	% C	% H	% N
Calculado	48,98	5,71	12,69
Encontrado	48,65	5,94	12,75

5) *5-N-(1-carboxietil-etiliden)amino-1,6-dihidro-4-β-(tri-O-acetil)xilopiranosilamino-2-metiltio-6-oxopirimidina, 18.*

Se suspenden 1,32 g (3,06 mmol) de **8e** en 20 ml de benceno con 6,5 g de tamices moleculares A4, a temperatura ambiente. A continuación se añaden 1,37 ml (12,24 mmol) de piruvato de etilo manteniendo la mezcla de reacción con agitación continua a temperatura ambiente durante 6 horas, tiempo para el cual no se aprecia la presencia de sustrato por ccf (silicagel Meck 60 GF254, eluyente CH₂Cl₂-MeOH 9:1). En ese momento se retiran los tamices moleculares por filtración y sobre la disolución resultante se añade éter de petróleo hasta que aparece un precipitado aceitoso que se pega a las paredes del matrás. Se retira el residuo aceitoso por decantación. Sobre las aguas madres se añade más éter de petróleo, formándose un precipitado amarillo que se recoge por filtración, se lava con éter de petróleo y se deja secar en desecador a vacío. Este sólido amarillo, correspondiente al compuesto **18** (0,29 g, rendimiento 18 %) se recristaliza de Cl₄C-éter de petróleo (0,12 g, dos cosechas).

P. fusión: 205 °C

Espectro de ir (sólido KBr): cm⁻¹ 3320 (ν N-H); 2970, 2920, 2850 (ν C-H); 1750 (ν C=O acetatos); 1635, (C=O anillo); 1580 (C=N); 1540 (ν C=C); 1455, 1425 (δ CH₂ y CH₃ asim.); 1365 (δ CH₃ sim.); 1240, 1220 (ν C-O-C asim.); 1055, 1030 (ν C-O-C sim.).

Espectro de vis-uv (acetonitrilo, c = 5,1 · 10⁻⁵ M):

λ _{max} (nm)	ε
225	12300
244(h)	9400
291	6800
366	3400

(h) = hombro

Espectro de ¹H-rmn (CDCl₃): δ 6,8 (d, J=6,2 Hz, 1H,

4-NH), 2,5 (s, 6H, S-CH₃ + C-CH₃); 2,0 (s, 9H, acetatos); zona 4,6-5,6 (m, 3H, azúcar); zona 3,9-4,5 (m, 2H azúcar + 2H -CH₂- etilo); 3,4 (m, 1H, azúcar); 1,3 (t, 3H, -CH₃ etilo).

Análisis elemental: C₂₁H₂₈N₄O₁₀S (pm 882,83)

	% C	% H	% N
Calculado	47,72	5,34	10,60
Encontrado	47,40	5,17	10,25

6) *5-(1-carboxietil-1-oxo-but-2-en-3-il)amino-1,6-dihidro-4-β-D-(tri-O-acetil)xilopiranosilamino-2-metiltio-6-oxopirimidina, 19.*

A) Sobre una suspensión que contiene 2,00 g (4,65 mmol) de aminoderivado **8e** en benceno a reflujo, se añaden 2,03 ml (18,59 mmol) de piruvato de etilo. Tras mantener la mezcla resultante a reflujo con agitación continua durante 48 horas, se deja enfriar y se elimina el benceno a presión reducida, quedando una espuma sólida sobre la que se añaden 5 ml de metanol hirviendo, se deja enfriar de nuevo y a continuación se añade éter etílico con agitación continua hasta formación de un abundante precipitado blanco amarillento correspondiente al compuesto **19**, que se lava con éter etílico y se deja secar en desecador a vacío (1,54 g, rendimiento 58 %). Este compuesto recristaliza de MeOH.

B) Sobre una suspensión que contiene 1,60 g (3,73 mmol) de aminoderivado **8e** en 24 ml de benceno con 8 g de tamices moleculares A4, a temperatura ambiente, se añaden 1,62 ml (14,91 mmol) de piruvato de etilo. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 23 horas, comprobándose por ccf (silicagel, eluyente CH₂Cl₂-MeOH 9:1) que se ha consumido todo el sustrato y el producto mayoritario de la reacción corresponde a la base de Schiff **18**. Entonces se añaden 0,26 ml (1,86 mmol) de trietilamina manteniendo la agitación a temperatura ambiente durante otras 32 horas. A continuación se retiran los tamices moleculares por filtración, se elimina el disolvente a presión

reducida y la espuma sólida resultante se cromatografía en columna de silicagel eluyendo con mezclas CH₂Cl₂-EtOH. De esta forma se aislaron a partir del crudo de reacción dos fracciones de compuestos puros, siguiendo orden de elución, la primera (CH₂Cl₂-EtOH 99:1) contenía 0,162 g de 20 (véase más adelante), la segunda (CH₂Cl₂-EtOH 95:5) contenía 1,694 g de 19 (rendimiento 80 %).

Los datos analíticos de 19 son:

P. fusión: 178 °C

$[\alpha]_D^{25} = -30,9^\circ$ (CHCl₃, c = 1)

Espectro de ir (sólido, KBr): cm⁻¹ 3360 (ν N-H);

2980, 2930 (ν C-H); 1750 ancha (ν C=O acetatos,

éster etílico y cadena); 1665 (ν C=O anillo);

1635 (δ N-H); 1590 (ν C=N); 1550 (ν C=C); 1460,

1420 (δ CH₂ y CH₃ asim.); 1370 (δ CH₃ sim.); 1240,

1225 (ν C-O-C asim.); 1080, 1055, 1030 (ν C-O-C

asim.).

Espectro de vis-uv (MeOH, c = 4,0 · 10⁻⁵ M):

λ_{\max} (nm)	ϵ
221	18900
230	18000
276	9800

Espectros de ¹H-rmn:

CDCl₃.- δ 6,1 (d, J=8,9 Hz, 1H, cambia con D₂O,

4-NH); 2,5 (s, 3H, S-CH₃); 2,0 (dos s, 9H,

acetatos); 1,6 (s, 3H, C=C-CH₃), 1,2 (t, 3H,

CH₃ etilo); zona 4,7-5,7 (m, 6H, 5-NH + H-C=C +

azúcar); zona 3,8-4,4 (m, 3H, CH₂ etilo + azúcar);

3,5 (1H, m, azúcar).

DMSO-d₆.- δ 12,2 (s ancho, 1H, cambia con D₂O,

N(1)H); 7,0 (d, J=8,9 Hz, 1H, cambia con D₂O,

4-NH); 6,6 (s, 1H, cambia con D₂O, 5-NH); 2,6 (s,

3H, S-CH₃); 2,0 (dos s, 9H, acetatos); 1,6 (s, 3H,

C=C-CH₃); 1,2 (t, 3H, CH₃ etilo); zona 4,6-6,0 (m, 5H, H-C=C + azúcar); zona 3,6-4,5 (m, 3H, CH₂ etilo + azúcar); 3,3 (m, 1H azúcar).

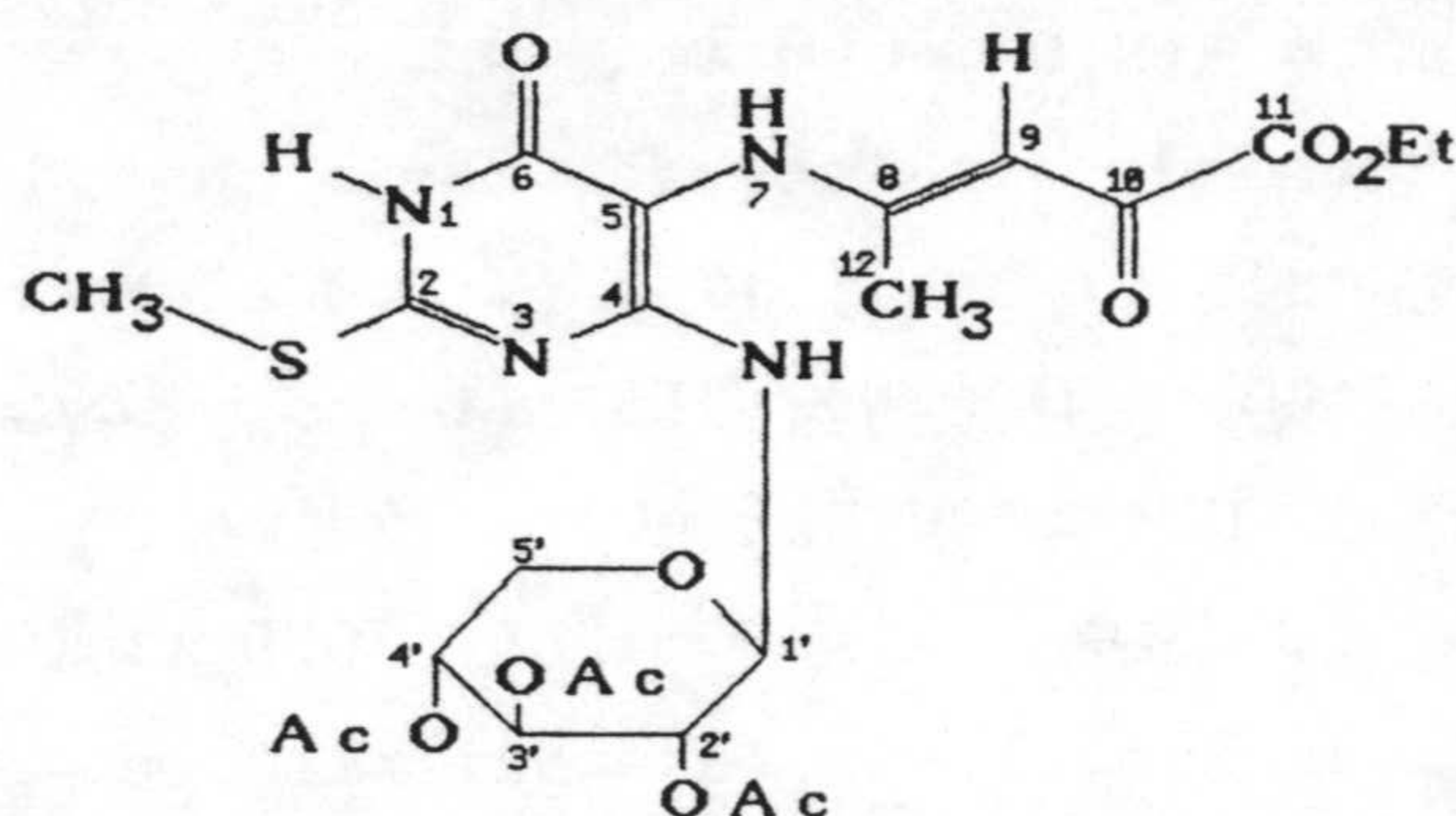
Espectro de ¹³C-rmn (CDCl₃, δ):

Carbonos cuaternarios: 170,22 / 169,76 / 169,17 {carboxilos acetatos y C(11)} -- 161,61 / 160,95 / 156,34 {C(2), C(4) y C(6)} -- 132,66 {C(10)} -- 99,01 {C(5)} -- 84,21 {C(8)}.

Carbonos terciarios: 113,31 {C(9)} -- 80,98 {C(1')} -- 72,49 / 70,63 / 69,04 {C(2'), C(3') y C(4')}.

Carbonos secundarios: 64,47 {C(5')} -- 62,23 {CH₂ etilo}.

Carbonos primarios: 23,39 {12-CH₃} -- 20,78 / 28,71 {CH₃ acetatos} -- 14,11 {CH₃ etilo} -- 13,44 {S-SH₃}.



Análisis elemental: C₂₃H₃₀N₄O₁₁S (pm 570,58)

	% C	% H	% N
Calculado	48,42	5,30	9,82
Encontrado	48,10	5,14	10,15

7) 1,2-dihidro-5-β-D-(tri-O-acetil)xilopiranosilamino-3-metil-7-metiltio-2-oxo-pirimido[4,5-b](1,4)oxazina, **20**.

Sobre una suspensión de 1,10 g (2,56 mmol) de **8e** en 12 ml de benceno a reflujo, se añaden 0,29 ml (2,56 mmol) de piruvato de etilo. La reacción se mantiene a reflujo con agitación continua durante 6 horas, tiempo para el cual, por ccf (silicagel, eluyente CH₂Cl₂-MeOH 9:1), no se detecta la presencia de sustrato en el crudo de reacción a la vez que se aprecia la presencia de **20** como producto de reacción mayoritario. A continuación se elimina el disolvente a presión reducida quedando una espuma sólida de la que se obtiene el compuesto **20** mediante cromatografía en columna de silicagel, eluyendo con 200 ml de mezcla CH₂Cl₂-éter etílico 90:10 (0,382 g, rendimiento 31 %). El compuesto **20** se puede cristalizar de MeOH teniendo la precaución de meter la disolución inmediatamente en el congelador, una vez disuelto el compuesto a cristalizar.

P. Fusión: 194 °C

$[\alpha]_D^{19} = -12,0^\circ$ (CHCl₃, c = 1

Espectro de ir (sólido, KBr): cm⁻¹ 3380 (ν N-H); 2920, 2840 (ν C-H); 1750 (ν C=O acetatos y anillo); 1600 (ν C=N); 1565 (ν C=N y ν C=C); 1470, 1420 (δ CH₂ y CH₃ asim.); 1370 (δ CH₃ sim); 1245, 1225 (ν C-O-C asim.); 1065, 1030 (ν C-O-C sim.).

Espectro de vis-uv (acetonitrilo, c = 5,8 · 10⁻⁵ M):

λ_{\max} (nm)	ε
214	13100
266	13800
295	5500
350	14800

Espectros de ¹H-rmn:

CDCl₃: δ 7,0 (d, J=10,0 Hz, 1H, cambia con D₂O, 5-NH); zona 4,7-5,8 (m, 4H, azúcar); 4,15 (m, 1H,

azúcar); 3,5 (m, 1H, azúcar); 3,55 (s, 3H, 3-CH₃);
 3,50 (s, 3H, S-CH₃); ≈2,0 (tres s, 9H, acetatos).
 DMSO-d₆: δ 8,5 (d, J=8,2 Hz, 1H, cambia con D₂O,
 5-NH); 5,8 (m, 1H, azúcar); 5,4 (m, 2H, azúcar);
 zona 3,4-4,2 (m, 2H, azúcar); 3,55 (s, 3H, 3-CH₃);
 3,4 (s, 3H, S-CH₃); ≈2,0 (dos s; 9H, acetatos).

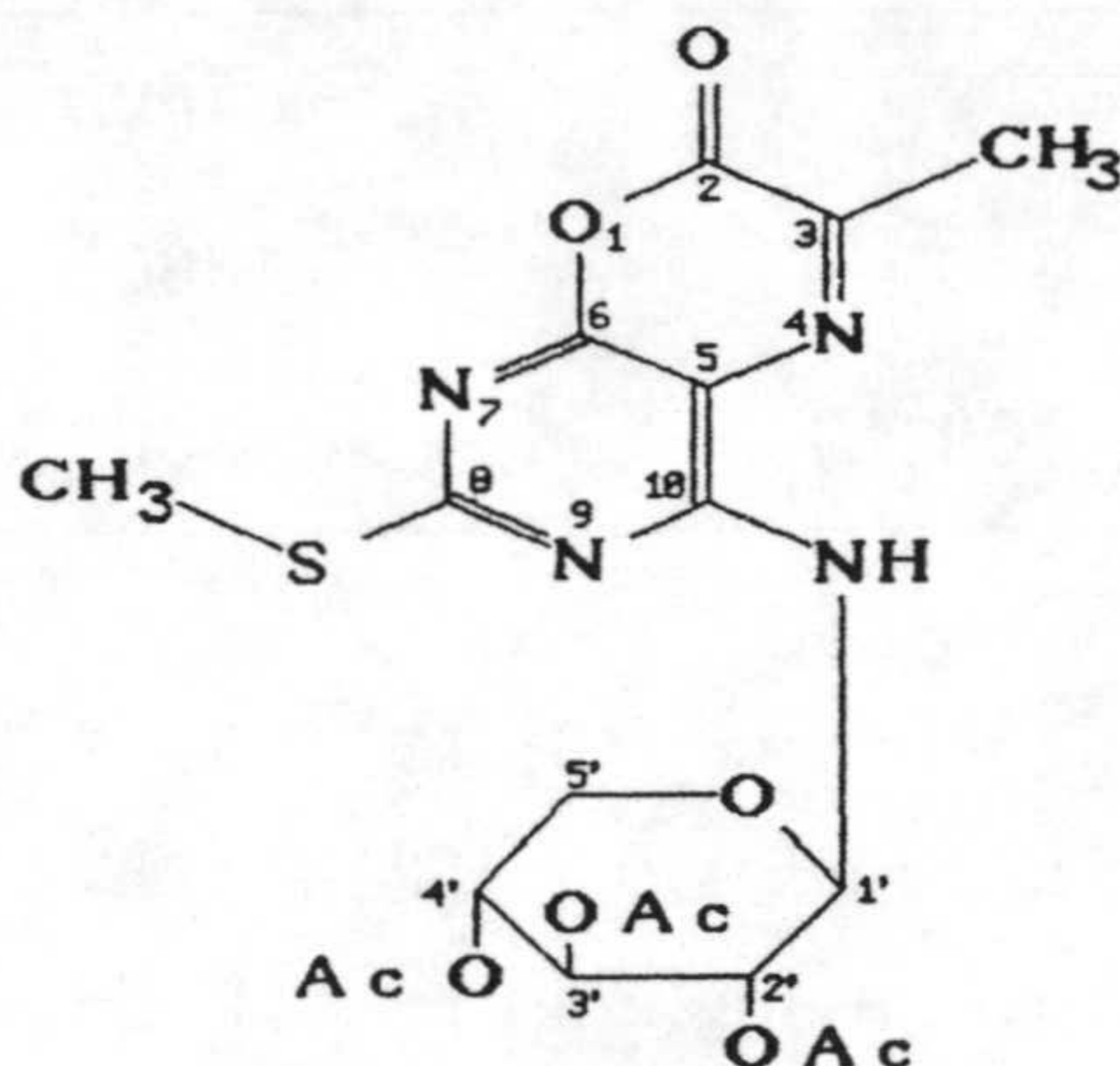
Espectro de ¹³C-rmn(CDCl₃, δ):

Carbonos cuaternarios: 173,36 {C(2)} -- 170,64 /
 169,90 {carboxilos acetatos} -- 157,74 / 157,17 /
 153,30 / 151,45 {C(3), C(6), C(8) y C(10)} --
 107,22 {C(5)}.

Carbonos terciarios: 79,73 {C(1')} -- 72,18 /
 70,63 / 69,00 {C(2'), C(3') y C(4')}.

Carbonos secundarios: 64,33 {C(5')}.

Carbonos primarios: 20,96 {3-CH₃} -- 20,71
 {acetatos} -- 14,66 {S-CH₃}.



Análisis elemental: C₁₉H₂₂N₄O₉S (pm 482,47)

	% C	% H	% N
Calculado	47,30	4,60	11,61
Encontrado	47,15	4,59	11,71

8) 3,4-dihidro-8-β-D-(tri-O-acetil)xilopiranosil-2-metiltio-4,7-dioxopterin, 21.

Sobre una suspensión de 3,30 g (7,67 mmol) de 8e en 20 ml de

metanol, se añaden 0,90 ml (8,05 mmol) de piruvato de etilo y la mezcla resultante se refluje durante 32 horas. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida, quedando una espuma sólida de la que se obtiene por cromatografía en columna de silicagel, eluyendo con mezclas CH₂Cl₂-MeOH, una fracción que contiene 1,03 g (rendimiento 29 %) del compuesto 21 puro. Este compuesto cristaliza de AcOEt.

P. fusión: 265 °C (d)

$[\alpha]_D^{25} = -51,6^\circ$ (CHCl₃, c = 1)

Espectro de ir (sólido, KBr): cm⁻¹ 2930 (ν C-H); 1760 (ν C=O acetatos); 1660 (ν C(4)=O y C(7)=O); 1580, 1560 (ν C=N); 1520 (ν C=C); 1480,1425 (δ CH₂ y CH₃ asim); 1365 (δ CH₃ sim.); 1240, 1220 (ν C-O-C asim.); 1090,1060, 1030 (ν C-O-C sim.).

Espectro de vis-uv (MeOH, c = 4,8 · 10⁻⁵ M):

λ_{\max} (nm)	ϵ
299	7600
346	13600
400(h)	600

Espectro de ¹H-rmn (CDCl₃): δ 12,2 (s ancho, 1H, cambia con D₂O, N(3)H); 6,4 (m, 2H, azúcar); 5,2 (m, 2H, azúcar); 4,2 (m, 1H, azúcar); 3,5 (m, 1H, azúcar); 2,6 (s, 3H, 6-CH₃); 2,4 (s, 3H, S-CH₃); 2,0 (s, 6H, dos acetatos); 1,8 (s, 3H, acetato).

Análisis elemental: C₁₉H₂₂N₄O₉S (pm 482,47)

	% C	% H	% N
Calculado	47,30	4,60	11,61
Encontrado	47,11	4,37	11,80

9) *3,4-dihidro-6,7-dimetil-2-metiltio-4-oxopteridina, 23.*

Sobre una suspensión de 0,52 g (3,02 mmol) de 4,5-diamino-1,6-dihidro-2-metiltio-6-oxopirimidina, **22** (obtenida según el procedimiento de C. O. Johns y E. J. Baumann⁽⁴³⁾) en 20 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente, se añaden 0,51 ml (6,00 mmol) de diacetilo y la mezcla resultante se mantiene con agitación continua a temperatura ambiente durante 1 hora y 20 minutos. Al cabo de este tiempo se ha formado un abundante precipitado amarillo y por ccf (silicagel, eluyente benceno-etanol 5:2) no se detecta la presencia de sustrato en el crudo de reacción. A continuación se calienta dicho crudo hasta disolución del precipitado amarillo aparecido y se deja reposar a temperatura ambiente. En el seno de esta disolución se forman unos cristales anaranjados, correspondientes al compuesto **23**, que se filtran, se lavan con etanol y se dejan secar en desecador a vacío (0,316 g, rendimiento 47 %).

P. fusión: 272 °C

Espectro de ir (sólido, KBr): cm^{-1} 3160, 3060, 3000, 2930, 2870, 2820 (ν N-H asociado y ν C-H); 1670 (ν C=O); 1575 (ν C=N); 1540 (ν C=N y ν C=C); 1440 (δ CH₃ asim.); 1375, 1365, 1345 (δ CH₃ sim).

Espectro de vis-uv (MeOH, $c = 4,0 \cdot 10^{-5}$ M):

λ_{max} (nm)	ϵ
232	7400
280	13500
333	7400

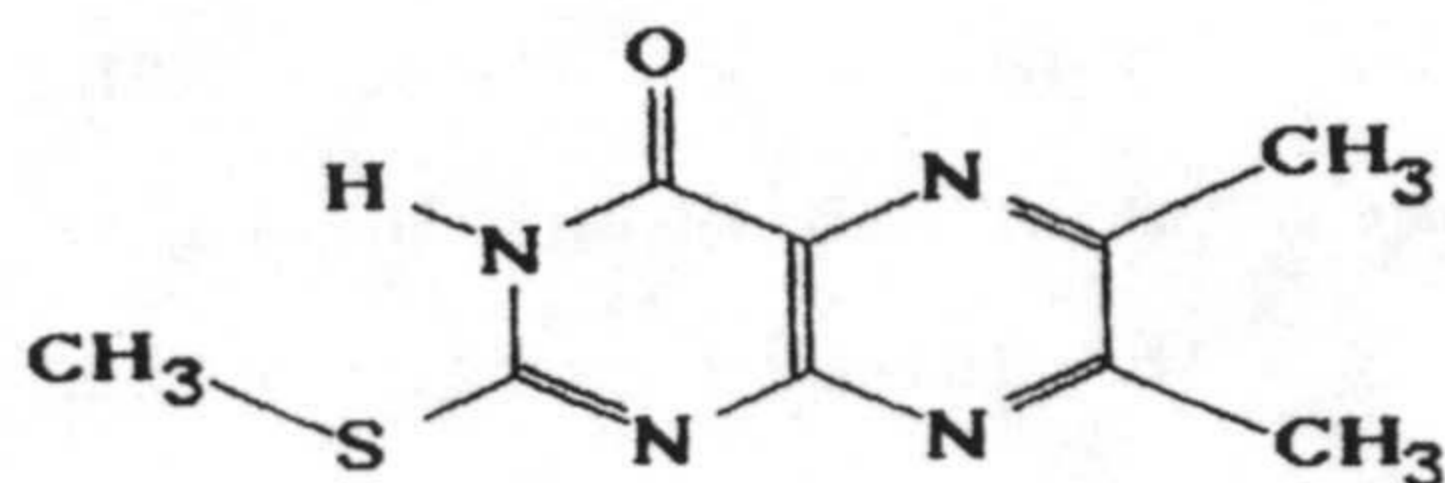
Espectro de ¹H-rmn (DMSO-d₆): δ 12,8 (s ancho, 1H, cambia con D₂O, N(3)-H); 2,5 (s, 9H, S-CH₃ + 6-CH₃ + 7-CH₃).

Espectro de ¹³C-rmn (DMSO-d₆, δ):

Carbonos cuaternarios: 160,16 / 159,64 / 150,93 / 152,51 / 151,26 / 128,32 .

Carbonos primarios: 22,47 / 21,63 {6-CH₃ y 7-CH₃}

-- 13,01 {S-CH₃}.



Espectro de masas:

Ion	m/z (% abundancia rel.)
M ⁺	222 (100)
[M - CO] ⁺	194 (6)
[M - SCH ₂] ⁺	176 (6)
[M - SCH ₂ - CO] ⁺	148 (43)
[M - SCH ₂ - CO - HCN] ⁺	121 (13)

Análisis elemental: C₉H₁₀N₄OS (pm 222,26)

	% C	% H	% N
Calculado	48,63	4,54	25,21
Encontrado	48,60	4,58	25,59

10) *3,4-dihidro-2-metiltio-4-oxopteridina*, **24**.

Sobre una suspensión de 0,12 g (3,02 mmol) de 4,5-diamino-1,6-dihidro-2-metiltio-6-oxopirimidina, **22** (obtenida según el procedimiento de C.O. Johns y E. J. Baumann⁽⁴³⁾), en 25 ml de metanol a temperatura ambiente, se añaden 4,84 ml de disolución acuosa de glioxal del 30 % de riqueza (30,0 mmol) y la mezcla resultante se mantiene con agitación continua a temperatura ambiente durante 2 horas y 40 minutos. Al cabo de este tiempo, se ha formado un precipitado amarillo abundante, a la vez que por ccf (silicagel, eluyente benceno-etanol 3:2) no se detecta la presencia de sustrato en el crudo de reacción. A continuación se

calienta dicho crudo de reacción hasta total disolución del precipitado amarillo aparecido y se deja reposar a temperatura ambiente. En el seno de esta disolución se forma un sólido cristalino correspondiente al compuesto **24**, que se recoge por filtración, se lava con etanol y se deja secar en desecador a vacío (0,278 g, rendimiento 48 %)

P. fusión: 265 °C (d)

Espectro de ir (sólido, KBr): cm^{-1} 3170, 3070, 3010

2950, 2890, 2860, 2830 (ν NH asociado y ν C-H);
 2690 (ν C=O); 1570 (ν C=N); 1530 (ν C=N y ν C=C);
 1440 (δ CH₃ asim.); 1390 (δ C-H arom.); 1325 (δ CH₃ sim.).

Espectro de vis-uv (MeOH, $c = 6,2 \cdot 10^{-5}$ M):

λ_{max} (nm)	ϵ
232	7800
279	13400
327	6600

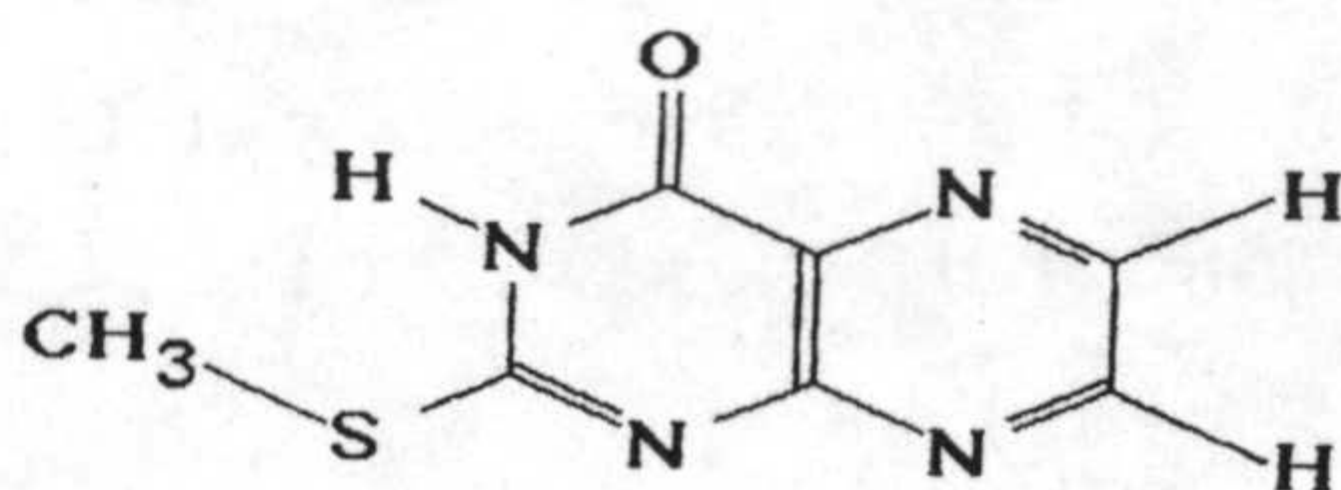
Espectro de ¹H-rmn (DMSO-d₆): δ 12,6 (s ancho, 1H, cambia con D₂O, N(3)-H); 8,8 y 8,6 (sistema AB, 2H, $J=2,1$ Hz, C(6)H y C(7)H); 2,5 (s, 3H, S-CH₃).

Espectro de ¹³C-rmn (DMDO-d₆, δ):

Carbonos cuaternarios: 161,37 / 160,15 / 154,32 / 132,22 .

Carbonos terciarios: 149,75 / 142,94 .

Carbonos primarios: 13,11 {S-CH₃}.



Espectro de masas:

Ion	m/z (% abundancia rel.)
M ⁺	194 (100)
[M - CO] ⁺	166 (12)
[M - SCH ₂] ⁺	148 (8)
[M - SCH ₂ - CO] ⁺	120 (66)
[M - SCH ₂ - CO - HCN] ⁺	93 (54)

Análisis elemental: C₇H₆N₄OS (pm 194,21)

	% C	% H	% N
Calculado	43,29	3,11	28,85
Encontrado	42,95	3,15	28,99

11) *3,4,7,8-tetrahidro-6-metil-2-metiltio-4,7-dioxopteridina, 25.*

A) Sobre una suspensión de 1,00 g (5,81 mmol) de 22 (obtenido según el procedimiento de C. O. Johns y E. J. Baumann⁽⁴³⁾) en benceno a reflujo, se añaden 0,65 ml (5,81 mmol) de piruvato de etilo. La mezcla resultante se mantiene a reflujo con agitación continua durante 6 horas y 30 minutos. Al cabo de este tiempo se ha disuelto el sustrato y ha aparecido un nuevo precipitado. A continuación se deja enfriar el crudo de reacción y se recoge por filtración el precipitado aparecido, que se lava con benceno y se deja secar en desecador a vacío, resultando 0,826 g de 25 (rendimiento 64 %).

P. fusión: >300 °C

Espectro de ir (sólido, KBr): cm⁻¹ 3130, 3010, 2920, 2870, 2830 (ν N-H asociado y ν C-H); 1675, 1650 (ν C=O); 1560 (ν C=N y ν C=C); 1420 (δCH₃ asim.); 1365 (δCH₃ sim.).

Espectro de vis-uv (MeOH, $c = 4,0 \cdot 10^{-5}$ M):

λ_{\max} (nm)	ϵ
233	12100
282(h)	16100
289	16700
356(h)	4800
368	5200
380(h)	3400

(h) = hombro

Espectro de ^1H -rmn (DMSO- d_6): δ 12,8 (s ancho, 2H, cambia con D_2O , N(3)-H y N(8)-H); 2,6 (s, 3H, 6- CH_3); 2,5 (s, 3H, S- CH_3).

Espectro de masas:

Ion	m/z (% abundancia rel.)
M^+	224 (100)
$[\text{M} - \text{CH}_3\text{CN}]^+$	183 (55)
$[\text{M} - \text{CH}_3\text{CN} - \text{CO}]^+$	155 (4)
$[\text{M} - \text{SCH}_2 - \text{CO}]^+$	150 (11)
$[\text{M} - \text{SCH}_2 - \text{CO} - \text{HCN}]^+$	123 (33)
$[\text{M} - \text{CH}_3\text{CN} - \text{SCH}_2 - \text{CO}]^+$	109 (11)

Análisis elemental: $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (pm 224,24)

	% C	% H	% N
Calculado	42,85	3,60	24,98
Encontrado	43,19	3,51	25,25

B) Sobre una suspensión de 2,50 g (14,52 mmol) de 22 en piridina, se añaden 1,62 ml (14,52 mmol) de piruvato de etilo y la mezcla resultante se calienta a 40-45 °C durante 45 minutos.

Durante este tiempo se ha disuelto inmediatamente el sustrato y ha aparecido un abundante precipitado. Se recoge por filtración el sólido aprecido, se lava con CH₂Cl₂ y se deja secar en desecador a vacío, resultando 0,67 g de 25. Las aguas de lavado y las aguas madres se mezclan, la disolución resultante se lleva al rotavapor y se elimina todo el disolvente a presión reducida. El residuo que queda se trata sucesivas veces con benceno hirviendo (hasta un total de 50 ml aproximadamente), decantando las disoluciones resultantes y reuniéndolas en una sola disolución bencénica total (ver más adelante apartado 12). El residuo sólido restante se suspende en 50 ml de CH₂Cl₂, agitándose esta suspensión a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se recoge por filtración el sólido en suspensión, se lava con diclorometano y se deja secar en desecador a vacío, resultando 1,10 g de 25 (total de las dos cosechas, 1,77 g de 25, rendimiento 54 %).

12) *5-amino-1,2-dihidro-3-metil-7-metiltio-2-oxopirimido[4,5-b]-(1,4)oxazina, 28.*

La disolución bencénica obtenida según se describió en el apartado inmediatamente anterior (apartado 11 B), se vierte sobre un vaso de boca ancha y se deja evaporar en reposo a temperatura ambiente. Cuando el volumen de disolvente se ha reducido a unos pocos ml, aparecen unos cristales en forma de aguja correspondientes al compuesto 28, que se filtran, se lavan con benceno y se dejan secar en desecador a vacío, resultando 0,17 g de 28, cristalizado con benceno en proporción 28/benceno = 2/1. Las aguas madres que quedan tras la filtración se dejan evaporar en reposo a temperatura ambiente, apareciendo una nueva cosecha de cristales en forma de laminillas (0,07g), correspondientes al compuesto 28, esta vez cristalizado sin benceno (rendimiento total en 28, 5,6 %).

Punto de fusión: 221 °C

Espectro de ir (sólido, KBr): 3450, 3340, 3290, 3150

(ν N-H libre y asociado); 1735 (ν C=O); 1650, 1630

(δ NH₂); 1595 (ν C=N); 1545 (ν C=N y ν C=C); 1425

(δ CH₃ asim.); 1340 (δ CH₃ sim.).

Espectro de vis-uv (acetonitrilo, $c = 4,0 \cdot 10^{-5}$ M):

λ_{\max} (nm)	ϵ
265	12100
296(h)	4600
353	13600

(h) = hombro

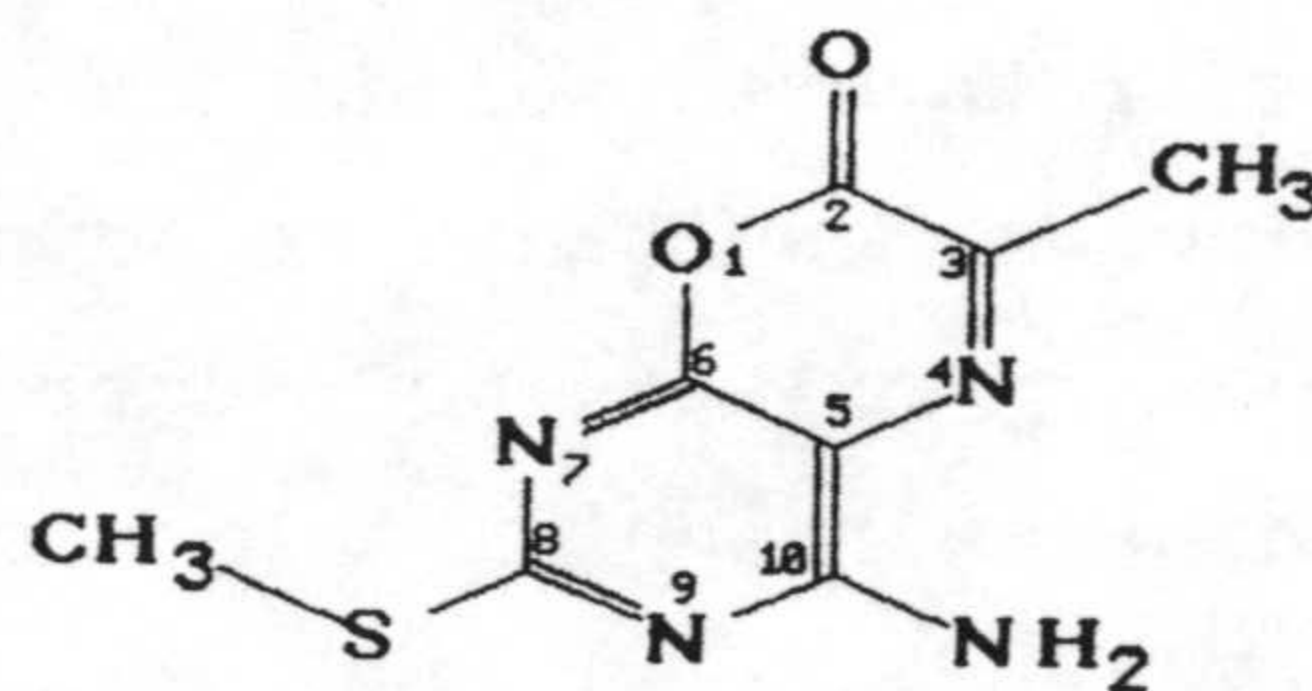
Espectro de ¹H-rmn (CDCl₃): δ 7,35 (s, 3H, benceno);
5,9 (s ancho, 2H, cambia con D₂O, 5-NH₂); 2,6 (s,
3H, 3-CH₃); 2,55 (s, 3H, S-CH₃).

Espectro de ¹³C-rmn (CDCl₃, δ):

Carbonos cuaternarios: 172,71 {C(2)} -- 159,50 /
157,28 / 152,65 / 150,93 {C(3), C(6), C(8) y
C(10)} -- 107,04 {C(5)}.

Carbonos terciarios: 182,42 {benceno}.

Carbonos primarios: 28,70 {3-CH₃} --
14,57 {S-CH₃}.



Espectro de masas:

Ion	m/z (% abundancia rel.)
M ⁺	224 (83)
[M - CO] ⁺	196 (100)
[M - SCH ₂ - CO] ⁺	150 (52)
[M - CO - SCH ₂ - CO] ⁺	122 (5)
[M - CO - SCH ₂ - HNCO] ⁺	107 (28)

Análisis elemental: C₈H₈N₄O₂S (pm 224,24)

	% C	% H	% N
Calculado	42,85	3,60	24,98
Encontrado	42,91	3,56	24,78

13) *1,2,3,4,7,8-hexahidro-1,6-dimetil-2,4,7-trioxopteridina*, **29**.

Sobre una suspensión de 0,94 g (6,01 mmol) de 1-metil-5,6-diaminouracilo, **27** (obtenido según el procedimiento de W. Traube⁽⁴⁴⁾), en piridina a reflujo, se añaden 0,67 ml (6,01 mmol) de piruvato de etilo, y la mezcla resultante se mantiene a reflujo con agitación continua durante dos horas, tiempo para el cual no se aprecia la presencia de sustrato de partida por ccf (silicagel, eluyente benceno-etanol 3:2). Así mismo, durante este tiempo puede observarse que el sustrato se disuelve a la vez que aparece un nuevo precipitado sólido. A continuación se filtra el sólido que hay en suspensión en el medio de reacción, se lava con piridina y se deja secar en desecador a vacío, resultando un sólido (0,99 g) cuyo espectro de ¹H-rmn indica que está compuesto mayoritariamente por el producto **29**, con restos de sustrato de partida y piridina. Se trata este sólido con piridina hirviendo, se filtra, y la disolución resultante se deja enfriar en reposo, apareciendo un sólido cristalino correspondiente a **29** cristalizado con piridina en relación molecular **29**/piridina = 1/1 (0,43, rendimiento 25 %).

P.fusión: >300 °C

Espectro de ir (sólido, KBr): cm⁻¹ 3150, 3010, 2820

(ν N-H asoc. y ν C-H); 1670 (ν C=O); 1565 (ν C=N y ν C=C); 1415 (δ CH₃ asim.); 1335 (δ CH₃ sim.).

Espectro de vis-uv (MeOH, $c = 3,8 \cdot 10^{-5}$ M):

λ_{\max} (nm)	ϵ
231(h)	8600
263	6200
327	11400

(h) = hombro

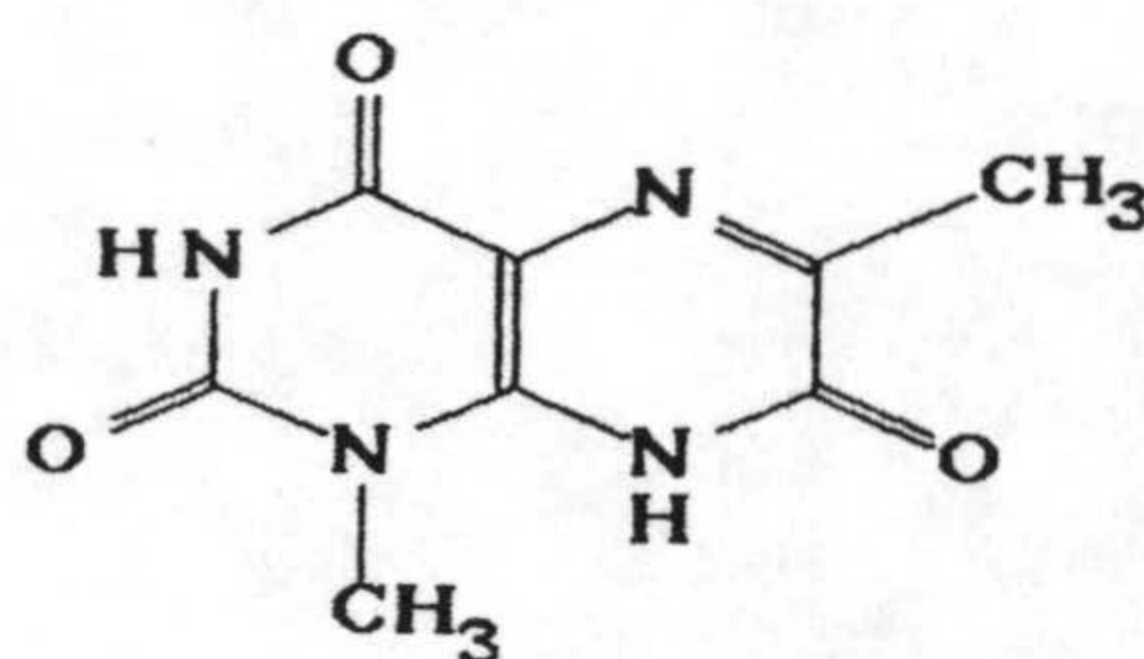
Espectro de ^1H -rmn (DMSO- d_6): δ 11,6 (s ancho, 2H, cambia con D_2O , N(3)-H y N(8)-H); 8,7 (m, 2H, α -piridina); 7,8 (m, 1H, β -piridina); 7,5 (m, 2H, β -piridina); 3,4 (s, 3H, 1- CH_3); 2,4 (s, 3H, 6- CH_3).

Espectro de ^{13}C -rmn (DMDO- d_6 , δ):

Carbonos cuaternarios: 160,02 / 159,41 / 150,20 / 147,84 / 139,17 / 117,57 {carbonos esqueleto pteridina}.

Carbonos terciarios: 149,43 / 136,11 / 123,82 {piridina}.

Carbonos primarios: 27,90 {N(1)- CH_3 } -- 18,56 {C(6)- CH_3 }.



Espectro de masas:

Ion	m/z (% abundancia rel.)
M ⁺	208 (100)
[M - CO] ⁺	180 (3)
[M - HNCO] ⁺	165 (4)
[M - HNCO - CO] ⁺	137 (41)
[M - HNCO - CO - HCN] ⁺	110 (26)
[M - HNCO - CO - CO] ⁺	109 (21)
[M - HNCO - CO - CO - HCN] ⁺	107 (28)

Análisis elemental: C₈H₈N₄O₃ · 1 C₅H₅N (pm 287,28)

	% C	% H	% N
Calculado	54,35	4,56	24,38
Encontrado	54,01	4,46	24,64

7.- Referencias bibliográficas.

- (1) W. Pfliegerer; "Pteridines" en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", vol 3, pag 282-283; Eds. A. R. Katritzky y C.W. Rees; Pergamon Press, Oxford, 1984.
- (2) H. S. Forrest, R. Hull, H. J. Rodda y A. R. Todd; J. Chem. Soc., 1951, 3.
- (3) W. Pfliegerer, L. Lohrmann; Chem. Ber., 95, 738 (1962).
- (4) W. Pfliegerer, F. Reisser; Chem. Ber., 95, 1621, (1962).
- (5) W. Pfliegerer, D. Söll; J. Heterocycl. Chem., 1, 23 (1964).
- (6) R. Lohrmann, H. S. Forrest; J. Chem. Soc., 1964, 451.
- (7) W. Pfliegerer, E. Bühler; Chem. Ber., 99, 3022 (1966).
- (8) H. Rokos, W. Pfliegerer; Chem. Ber., 104, 770 (1971).
- (9) D. Autenrieth, H. Schmid, K. Harzer, M. Ott, W. Pfliegerer; Angw. Chem. Int. Ed. Engl., 10, 927 (1971).
- (10) W. Pfliegerer, D. Autenrieth, M. Schraner; Angw. Chem. Int. Ed. Engl., 10, 928 (1971).
- (11) H. Schmid, M. Schraner, W. Pfliegerer; Angw. Chem. Int. Ed. Engl., 10, 930 (1971).
- (12) M. Ott, W. Pfliegerer; Angw. Chem. Int. Ed., 10, 931 (1971).
- (13) G. Ritzmann, K. Harzer, W. Pfliegerer; Angw. Chem. Int. Ed. Engl., 10, 932 (1971).

- (14) **W. Pleiderer, D. Autenrieth, M. Schraner**; Chem. Ber., 106, 317 (1973).
- (15) **H. Schmid, M. Schraner, W. Pfleiderer**; Chem. Ber., 106, 1952 (1973).
- (16) **M. Ott, W. Pfleiderer**; Chem. Ber., 107, 339 (1974).
- (17) **T. Itho, W. Pfleiderer**; Chem. Ber., 109, 3228 (1976).
- (18) **G. Ritzmann, K. Ienaga, L. Kiriasis, W. Pfleiderer**; Chem. Ber., 113, 1535 (1980).
- (19) **D. J. Brown**; Pteridines (vol 24, parte 3a de "The Chemistry of Heterocyclic Compounds"); pags. 45-49; Ed. E. C. Taylor; Wiley-Interscience, New York, 1988.
- (20) *ibid.* pags. 78-92.
- (21) **M. Rodríguez, M. Melgarejo, R. Asenjo, C. Rodríguez, A. Sánchez, M. Noguerras**; An. Quim., 81C, 248 (1985).
- (22) **W. Pfleiderer, J. W. Buntin, D. D. Perrin, G. Nübel**; Chem. Ber., 99, 3503 (1966).
- (23) **W. Pfleiderer, J. W. Bunting, D. D. Perrin, G. Nübel**; Chem. Ber., 101, 1073 (1968).
- (24) **W. Pfleiderer, R. Mengel, P. Hemmerich**; Chem. Ber., 104, 2273 (1971).
- (25) **M. Melguizo**; Tesis de Licenciatura, Universidad de Granada, 1987.

- (26) **D. J. Brown**; "Pteridines" en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", vol 3, 85; Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees; Pergamon Press, Oxford, 1984.
- (27) **D. J. Brown**; Pyrimidines; Ed. A. Weissberger; Wiley-Interscience, New York, 1962.
; Pyrimidines Supplement I; Eds. A. Weissberger, E. C. Taylor; Wiley-Interscience, New York, 1970.
; Pyrimidines Supplement II; Eds. A. Weissberger, E. C. Taylor, Wiley-Interscience, New York, 1985.
- (28) **G. Tennat**; Comprehensive Organic Chemistry, vol 2, pags. 385-386; Eds. D. Barton, W. D. Ollis, I. O. Sutherland; Pergamon Press, Oxford 1979.
- (29) Misma referencia que (19), pags 43-108.
- (30) **J. Baddiley, B. Lithgoe, A. R. Todd**; J. Chem. Soc., 1944, 318.
- (31) **G. W. Kenner, B. Lithgoe, A. R. Todd**; J. Chem. Soc., 1944, 652.
- (32) **A. Albert, F. Reich**; J. Chem. Soc., 1961, 127.
- (33) **A. Koslikallio**; The Chemistry of Carboxylic Acid and Esters; pags. 103-136; Ed. Patai; Interscience, New York, 1969.
- (34) **A. J. Kirby**; Comprehensive Chemical Kinetics, vol 10, p 150; Eds. C. H. Bamford, C. P. M. Tipper; Elsevier, Amsterdam, 1972.
- (35) **A. F. Hegarty, P. J. Tuohey**; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1980, 1326.
- (36) **D. S. Noyce, R. M. Pollack**; J. Am. Chem. Soc., 91, 119 (1969).

- (37) J. A. Landgrebe; J. Org. Chem., 30, 2997 (1965).
- (38) J. Negrillo, M. Nogueras, A. Sánchez, M. Melgarejo; Chem. Pharm. Bull., 36, 386 (1988).
- (39) A. Sánchez, M. L. Quijano, M. Melguizo, M. Nogueras; Monat. Chem., 120, 1119 (1989).
- (40) J-W. Chern, H-Y. Lee, D. S. Wise, L. B. Townsend; J. Org. Chem., 53, 5617 (1988).
- (41) J-W. Chern, D. S. Wise, W. Butler, L. B. Townsend; J. Org. Chem., 53, 5622 (1988).
- (42) J-W. Chern, D. S. Wise, L. B. Townsend; Heterocycles, 23, 2197, (1985).
- (43) C. O. Johns, E. J. Baumann; J. Biol. Chem., 14, 381 (1913).
- (44) W. Traube; Chem. Ber, 33, 3047 (1900).

CONCLUSIONES

A la vista de los resultados obtenidos en el trabajo que se presenta en esta memoria, existe una conclusión general referente a la utilidad del esquema sintético de obtención de nucleósidos derivados de 9-glicosilpurina y 8-glicosilpteridina a partir de 4-glicosilaminopirimidinas, y que se podría enunciar de la siguiente forma:

" Las 4-glicosilaminopirimidinas son precursores útiles en la síntesis de 9-glicosilpurinas a través de la introducción de una función nitrogenada en posición C(5) del anillo pirimidínico (grupos amino y nitroso en los casos expuestos en la presente memoria) y posterior ciclación del anillo imidazólico por introducción de un fragmento de un átomo de carbono; por esta vía se pueden conseguir reacciones que por su limpieza y rendimiento presentan utilidad desde el punto de vista sintético. Sin embargo, la obtención de 8-glicosilpteridinas por la misma vía resulta bastante dificultosa, de tal forma que la aparición de numerosos subproductos que dificultan el aislamiento y los bajos rendimiento hacen que este esquema sintético sea poco aconsejable, viniendo los problemas que presentan estas reacciones directamente derivados del elevado volumen estérico del resto glicosídico unido al grupo 4-amino del anillo pirimidínico, tal y como se expuso previamente en el apartado 50 del Capítulo V de esta memoria."

Por otro lado, existen otras conclusiones de tipo más puntual que se exponen a continuación:

- 1) El acetato de formamidina resulta ser un reactivo de gran utilidad en la síntesis de 9-glicosilpurinas por síntesis de Traube a partir de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas, puesto que puede utilizarse tanto sobre sustratos cuyo resto glicosídico presenta los grupos -OH protegidos como ésteres acéticos, como sobre aquellos cuyos grupos -OH están libres, presentando esta última posibilidad grandes ventajas desde el punto de vista sintético por evitar las etapas de protección y desprotección que requieren ciclaciones análogas llevadas a cabo con otros derivados del ácido fórmico.

- 2) Se ha conseguido una clasificación racional de las reacciones que conducen a la obtención de derivados purínicos con la posición C(8) sustituida, a partir de 4-amino-5-nitrosopirimidinas, un campo en el que existe cierta confusión desde hace tiempo. En esta clasificación (hasta ahora no conocida y que puede ayudar a buscar las condiciones más adecuadas para llevar a cabo este tipo de reacciones) se divide este tipo de reacciones en dos grupos, habiéndose propuesto un mecanismo para el segundo de estos tipos.
- 3) Se ha puesto a punto un nuevo procedimiento para la obtención de unos compuestos tan interesantes como son los derivados de 8-aminopurina.
- 4) Se han sintetizado unas estructuras de doble base de Schiff obtenidas por reacción de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas y glioxal, de las que hasta el presente no se tenían precedentes.
- 5) Se ha obtenido por primera vez una estructura derivada de pirimido[4,5-b](1,4)oxazin-2-ona, de la que no se conocen precedentes.
- 6) Se ha estudiado la inestabilidad de la estructura derivada de pirimido[4,5-b](1,4)oxazin-2-ona sintetizada, en medios hidroxílicos, habiendo obtenido unos resultados que apuntan a que la elevada inestabilidad que esta estructura muestra en disolventes hidroxílicos se debe a que el propio sustrato "asiste" la apertura del resto lactónico del anillo de (1,4)oxazina.
- 7) Se ha estudiado la posibilidad de obtención de estructuras derivadas de pirimido[4,5-b](1,4)oxazin-2-ona a partir de derivados de 4,5-diamino-6-hidroxipirimidinas, resultando que dicha obtención es posible, si bien parece estar favorecida la ciclación hacia derivados de pteridina que compite con el primer proceso cuando se emplean este tipo de sustratos, lo que, unido

al habitual empleo de disolventes hidroxílicos en este tipo de reacciones, puede explicar el hecho de que hasta ahora no se hubiera descrito ningún derivado de pirimido[4,5-b](1,4)oxazin-2-ona.