

UNIVERSIDAD DE GRANADA

TESIS DOCTORAL

Derivados de Aminopirimidinas

Síntesis de: 3-Glicosil-vic-triazolo

(4,5-d) Pirimidinas

MANUEL NOGUERAS MONTIEL

~~Prov. T. 1/69~~
3/35

Y-7719-00-48 I.S.R.S.I.
Reporte Legal 1-261-1-983

...	...
...	...
Serie	B
Folio	139
Número	158

I.S.B.N.: 84-300-9177-7

Depósito legal J.-561-1.983

Ciencias

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA	
GRANADA	
N.º Documento	613441231
N.º Copia	15397403

DERIVADOS DE AMINOPIRIMIDINAS.
SINTESIS DE 3-GLICOSIL-VIC-
TRIAZOLO-(4,5-d)PIRIMIDINAS

R.53.059

DERIVADOS DE AMINOPIRIMIDINAS.
SINTESIS DE 3-GLICOSIL-VIC-
TRIAZOLO-(4,5-d)PIRIMIDINAS.



Manuel Nogueras Montiel

Visado en Granada a
14 de Enero de 1.983.
Los directores de la
Tesis:

M. Melgarejo *Sampedro?*

Firmado: Miguel Melgarejo Sampedro. Prof. Adjunto del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada y Adolfo Sanchez Rodrigo. Prof. de Química Orgánica del Colegio Universitario de Jaén.

Memoria presentada para optar al Grado de Doctor en Ciencias, Sección de Químicas.

Manuel Nogueras

Firmado: Manuel Nogueras Montiel, licenciado en Ciencias Químicas.

La presente Tesis Doctoral fue leida el dia 6 de Abril de 1.983 en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada, ante el tribunal formado por los -- siguientes profesores:

PRESIDENTE: Prof. Dr. D. Ricardo Granados Jarque.
Catedrático de Química Orgánica.
Universidad de Barcelona.

VOCALES: Prof. Dr. D. Fidel Jorge Lopez Aparicio.
Catedrático de Química Orgánica.
Universidad de Granada.

Prof. Dr. D. Jose M^º Marinas Rubio.
Catedrático de Química Orgánica.
Universidad de Cordoba.

Prof. Dr. D. Andres Mata Arjona.
Catedrático de Química Inorgánica.
Universidad de Granada

SECRETARIO: Prof. Dr. D. Miguel Melgarejo Sampedro.
Prof. Adjunto de Química Orgánica.
Universidad de Granada.

Fue calificada por el mismo con SOBRESA-
LIENTE CUM LAUDE.

Expreso mi agradecimiento:

Al Prof. Dr. D. F. Jorge López Aparicio
Catedrático y director del Departamento de Química
Orgánica de la Universidad de Granada.

A los profesores Dr. D. Miguel Melgarejo
Sampedro y Dr. D. Adolfo Sanchez Rodrigo por su
dirección y constante ayuda.

A mis compañeros R. Asenjo Asenjo y J.
Negrillo Pérez por la ayuda y consejo prestados.

Y en especial al Colegio Universitario
"Santo Reino" de Jaén en cuyos laboratorios se
ha realizado el presente trabajo.

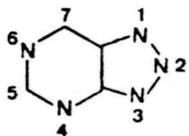
I N D I C E

	<u>Página</u>
INTRODUCCION.....	15
PARTE TEORICA	
I.- Productos de partida.....	25
II.- Reacciones de condensación.....	57
III.- Reacciones de acetilación de condensa dos.....	75
IV.- Reacciones de nitrosación.....	86
V.- Reacciones de reducción.....	97
VI.- Reacciones de ciclación a vic-triazolo -(4,5-d)pirimidinas.....	106
VII.- Reacciones de acetilación de 3-glico- sil-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidinas..	120
VIII.- Reacciones sobre el ciclo de vic-tria- zolo-(4,5-d)pirimidina.....	131
ESPECTROS.....	139
PARTE EXPERIMENTAL	
I.- Productos de partida.....	314
II.- Reacciones de condensación.....	320
III.- Reacciones de acetilación de condensa dos.....	327
IV.- Reacciones de nitrosación.....	333
V.- Reacciones de reducción.....	340
VI.- Reacciones de ciclación a vic-triazolo -(4,5-d)pirimidinas.....	347

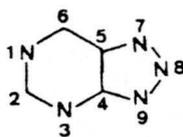
	<u>Página</u>
VII.- Reacciones de acetilación de de 3- glicosil-vic-triazolo-(4,5-d)pirimi dinas.....	355
VIII.- Reacciones sobre el ciclo de vic- triazolo-(4,5-d)pirimidina.....	362
CONCLUSIONES.....	365
BIBLIOGRAFIA.....	371

I N T R O D U C C I O N

Las 1,2,3-triazolo-(4,5-d)pirimidinas o vic-triazolo-(4,5-d)pirimidinas:



IUPAC



HISTORICA

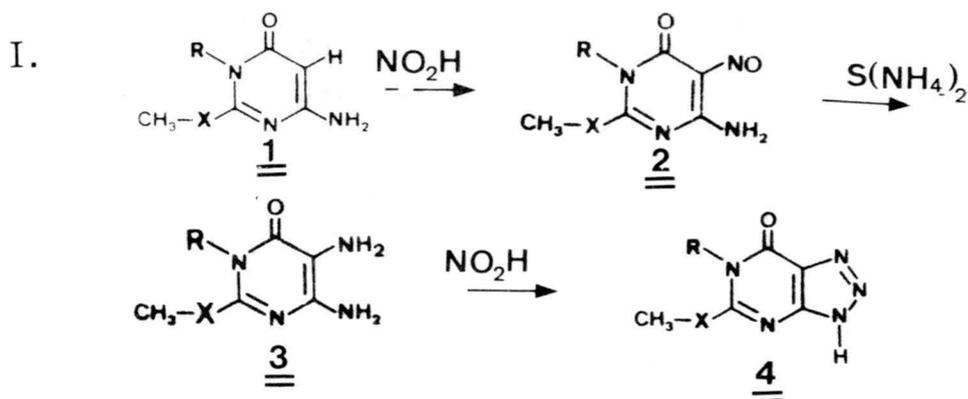
son llamadas comunmente 8-azapurinas por considerarse derivados de las purinas y conservaron hasta hace poco tiempo la misma numeración que estas.

Estos productos han sido y están -- siendo estudiados, sobre todo las glicosil-8-azapurinas, por su potencial interés biológico.

Hemos dividido la presente memoria en ocho capítulos que describen todos los pasos -- realizados para llegar a las 3-glicosil-vic-triazolo

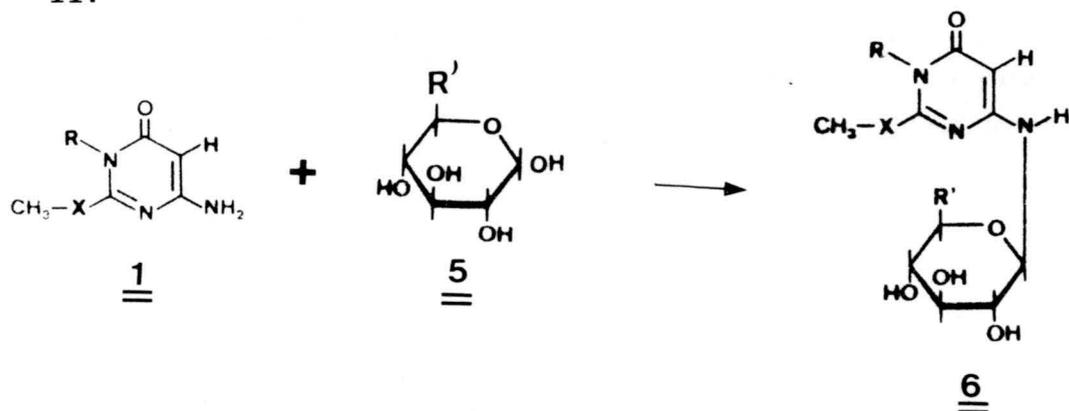
lo-(4,5-d)pirimidinas y derivados preparados por nosotros.

En el primer capítulo se describen los productos de partida utilizados, así como las 8-azapurinas base, y se comentan sus propiedades espectroscópicas comparandolas entre sí por ser de gran utilidad al estudiar los derivados con -- resto azucarado.

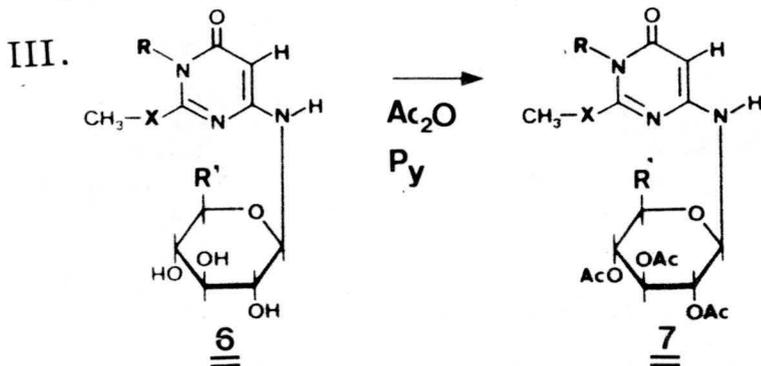


En el segundo capítulo se estudian las reacciones de condensación entre las 4-amino-pirimidinas 1 y los azúcares D-xilosa y D-glucosa 5.

II.

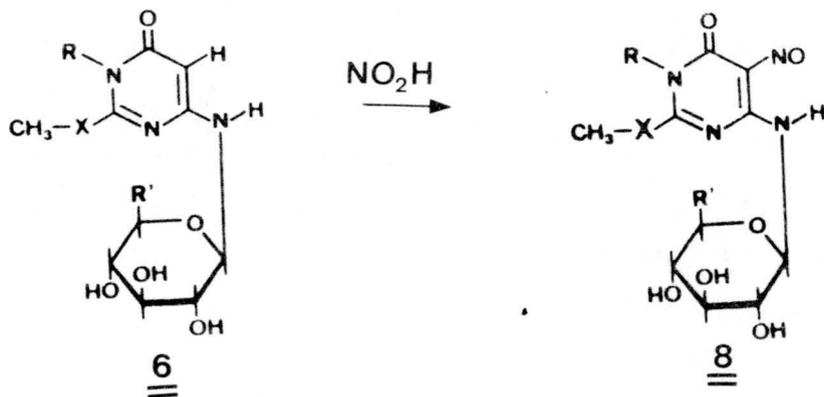


En el tercer capítulo se describen las reacciones de acetilación, en condiciones ---suaves, de los condensados 6. Acetilaciones que sólo se producen en los OH alcohólicos quedando - la posición cinco del anillo libre.

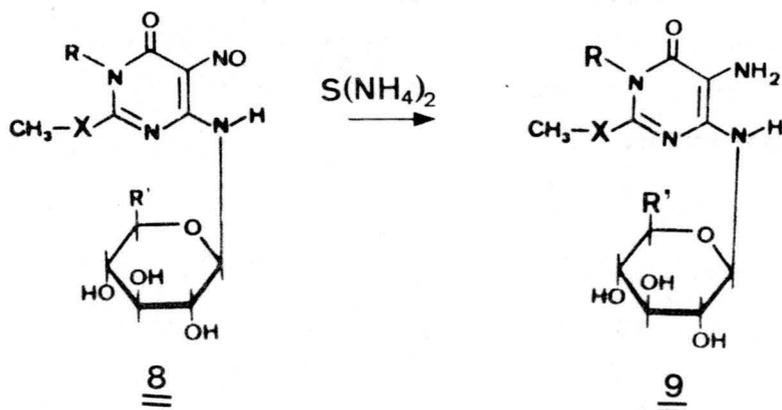


El tratamiento de los condensados 6 con ácido nitroso origina los 5-nitroso derivados 8 que reducen fácilmente con disolución de sulfuro amónico a las correspondientes 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas 9.

IV.

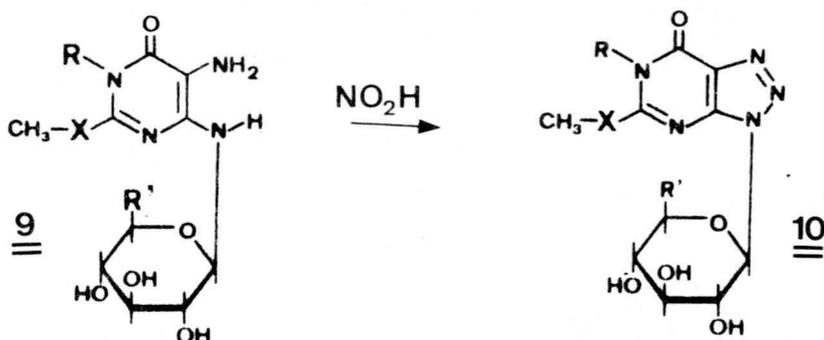


V.



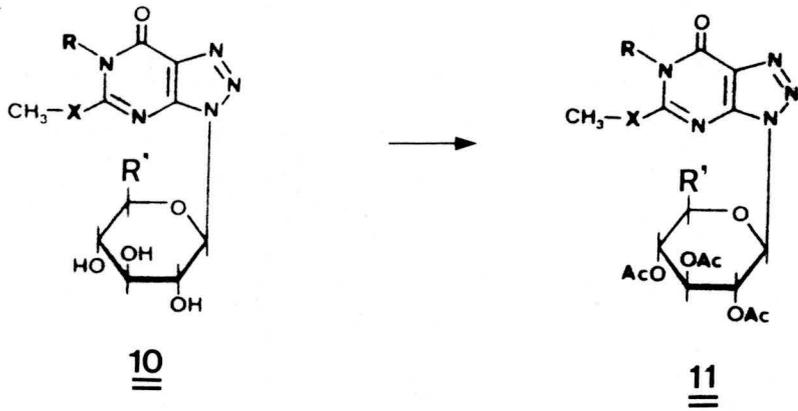
Los derivados amínicos 9 ciclan fácilmente a 3-glicosil-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidinas 10 por tratamiento con exceso de ácido nítrico. Estas reacciones se comentan en el capítulo sexto.

VI.

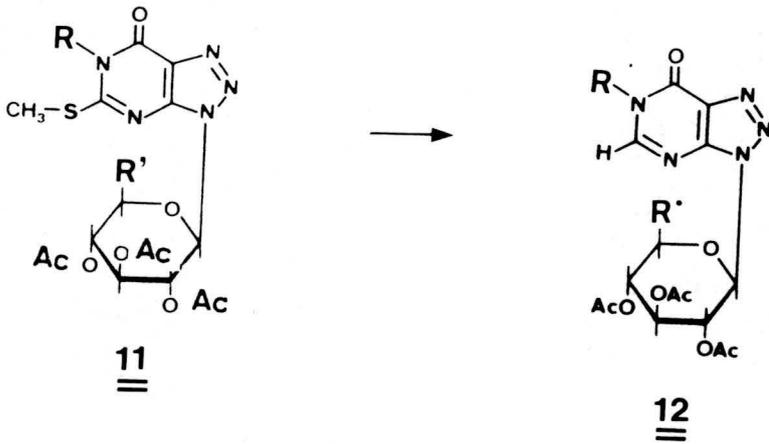


La acetilación de los compuestos 10 conduce a los derivados acetilados 11 sobre los que se han realizado reacciones de desulfuración cuando $X=S$.

VII.



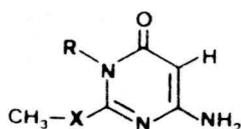
VIII.



P A R T E T E O R I C A

I.- PRODUCTOS DE PARTIDA

Los productos de partida empleados en la preparación de 4-glicosilaminopirimidinas son las 4-aminopirimidinas representadas abajo:



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

1a: 4-amino-1,6-dihidro-2-metoxi-6-oxopirimidina.

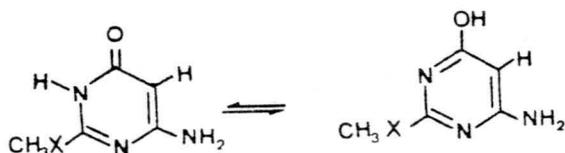
1b: 4-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina.

1c: 4-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-6-oxopirimidina.

1d: 4-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina.

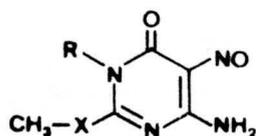
Compuestos bibliográficos cuyas sí tesis fueron modificadas por C. Rodriguez (1).

La elección se ha realizado por pre sentar dos de ellas, 1a y 1c, la ventaja de que, dado que puede existir el equilibrio:

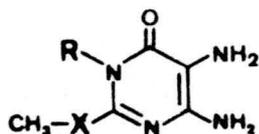


el OH pueda ser reemplazado por halógeno y este - por cualquier nucleófilo (2), y por ser 1b y 1d - homólogas de las anteriores. Así mismo se podrán someter a desulfuraciones los derivados de 1c y 1d.

Para efectos de comparación de propiedades, entre sí y sobre todo con derivados gli cosídicos, se han preparado los C₅-NO y C₅-NH₂ de rivados de la serie 1



<u>2</u>	R	X
a	H	O
b	CH ₃	O
c	H	S
d	CH ₃	S



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

- 2a: 4-amino-1,6-dihidro-2-metoxi-5-nitroso-6-oxo pirimidina.
- 2b: 4-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-5-nitroso-6-oxopirimidina.
- 2c: 4-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-5-nitroso-6-oxopirimidina.
- 2d: 4-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-5-nitroso-6-oxopirimidina.
- 3a: 4,5-diamino-1,6-dihidro-2-metoxi-6-oxopirimidina.
- 3b: 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina.
- 3c: 4,5-diamino-1,6-dihidro-2-metiltio-6-oxopirimidina.
- 3d: 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxopirimidina.

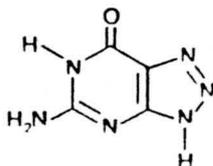
Compuestos también bibliográficos y modificados en su síntesis por C. Rodríguez (1).

Para completar los esqueletos base de los compuestos con resto glicosídico que se encontrarán más adelante y para ensayarnos en su --síntesis, se han preparado y discutido sus propiedades espectroscópicas relacionando con las séries 1, 2 y 3, las cuatro 8-azapurinas derivadas de las cuatro pirimidinas elegidas y que no se encuentran en bibliografía.

Por otra parte, estas 8-azapurinas - van a servir como patrón para las reacciones de - hidrólisis que se realizarán sobre las que se --obtengan con resto glicosídico.

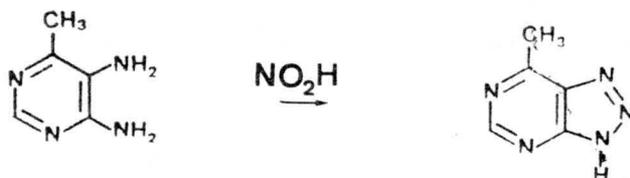
Las 8-azapurinas se encuentran en la naturaleza en productos de fermentación de una --rara variedad de "S albus" (vasocidina y patocidina) (3)(4)(5)(6)(7).

Algunos derivados sintéticos de la 5-amino-7-hidroxi-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina (3-amino-6-hidroxi-8-azaguanina) presentan acti--vidad antitumoral, aunque los resultados clínicos han sido decepcionantes (8).

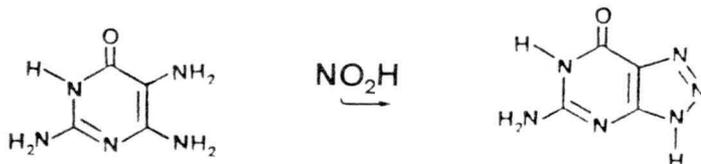


En algunos derivados de la 8-azahipoxantina se ha descubierto una elevada actividad antialérgica (9)(10).

La primera síntesis de una 8-azapurina fué realizada en 1.901 (11) por el método de Traube que consiste en el tratamiento de una 4,5-diaminopirimidina con ácido nitroso.



Por este método sintetizó Roblin la patocidina a partir de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina (12).



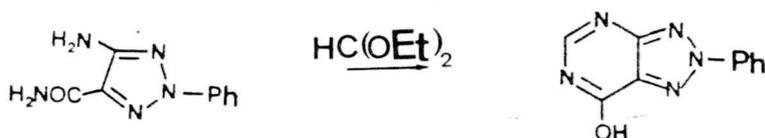
Una gran variedad de grupos sustituyentes pueden emplearse en la pirimidina. Las condiciones de reacción hacen uso normalmente de nitrito sódico en ácido clorhídrico o ácido acético (13), nitrito de isopentilo en etanol o dioxano o reducción "in situ" de una nitrosopirimidina con mezcla de bisulfito-nitrito (14).

El segundo gran método de síntese--



sis de este tipo de compuestos parte, en vez del anillo de pirimidina, del anillo vic-triazólico y se realiza por caminos análogos a aquellos empleados en la síntesis de purinas a partir de imidazoles.

Así, aminotriazoles-carboxiamidas y carboxitiamidas se han ciclado con anhídrido acético u ortoformiatos y por cianoacetamida (15).

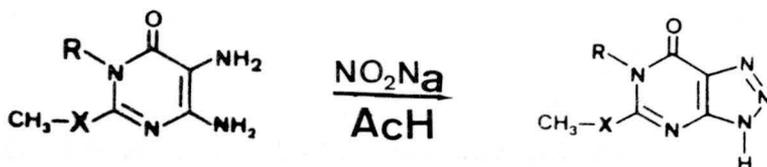


En el capítulo correspondiente a las glicosil-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidinas se discutirán las síntesis encontradas en la revisión bibliográfica realizada, que den lugar a estos compuestos con el sustituyente glicosídico en el nitrógeno tres.

En nuestro caso se ha partido de las 4,5-diaminopirimidinas de la serie 3 y se han ciclado por tratamiento, previa disolución en agua, con cantidad doble molar de nitrito sódico y ácido acético.

Para los cuatro casos se obtienen sólidos en rendimientos mayores del 50% que no presentan problemas de purificación y estabilidad.

El esquema de reacciones ha sido:



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

<u>4</u>	R	X
a	H	O
b	CH ₃	O
c	H	S
d	CH ₃	S

Por análisis químico elemental cuantitativo y espectroscópico se han identificado estos productos como:

4a: 6,7-dihidro-3(H)-5-metoxi-7-oxo-vic-triazolo -- (4,5-d)pirimidina dihidrato.

4b: 6,7-dihidro-3(H)-6-metil-5-metoxi-7-oxo-vic --- triazolo-(4,5-d)pirimidina.

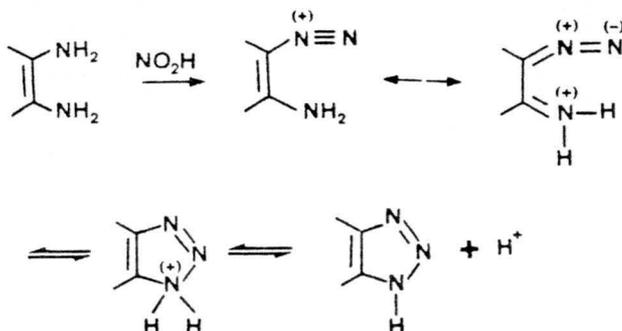
4c: 6,7-dihidro-3(H)-5-metiltio-7-oxo-vic-triazolo= (4,5-d)pirimidina monohidrato.

4d: 6,7-dihidro-3(H)-6-metil-5-metiltio-7-oxo-vic- triazolo-(4,5-d)pirimidina.

Aunque se localice el hidrógeno triazólico sobre N-3 este puede encontrarse también sobre N-1 por cambio tautomérico.



La ciclación de 4,5-diaminopirimidinas con ácido nitroso transcurre a través de la sal de diazónio:



Sal para la que se pueden escribir - estructuras resonantes en las que participan los - electrones del ciclo de pirimidina, los del grupo diazo y el par sin compartir del amino en posición cuatro como se representa arriba. El mecanismo de cierre es un proceso concertado iniciado por el -- ataque del nitrógeno terminal del grupo diazo al - nitrógeno cuatro que posee densidad de carga positiva y que pierde un protón.

I.1.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE I.R DE LAS SERIES 1, 2, 3 y 4.

Los espectros de I.R han sido registrados en pastilla de BrK.

Los datos de las cuatro series se encuentran representados en las tablas 1,2,3 y 4.

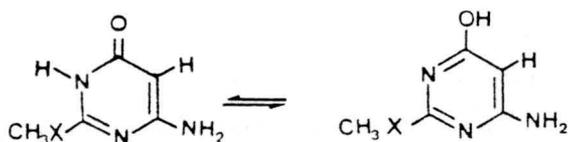
Las figuras 1,2,3 y 4 recogen los --

espectros de 4a, 4b, 4c y 4d respectivamente. No se dan los de las series 1, 2 y 3 por estar en (1).

Serie 1

Los cuatro productos presentan bandas de intensidad media o fuerte por encima de los 3.000cm^{-1} . Estas bandas son asignables a las tensiones de NH_2 asimétrica y simétrica, así como a la de $\text{N}_1\text{-H}$ en los casos en los que esté presente. Sólo 1c engloba todas estas en una señal ancha y de intensidad media centrada a 3.300cm^{-1} .

Las bases 1a y 1c dan bandas débiles hasta 2.600cm^{-1} . Este tipo de bandas es indicativo de OH fuertemente asociado (16). El hecho de que estas dos tengan hidrógeno sobre N-1 y sean las que presenten esta característica, mientras que no lo hacen 1b y 1d, puede indicar que la molécula se encuentra en forma fenólica, en un cierto porcentaje, en estado sólido. Forma que surge por el equilibrio:



Puede pensarse que la aparición del OH sea debida a la intervención del grupo amino sobre el carbono cuatro del anillo a través de un equilibrio amina-imina:



pero las evidencias de grupo amino primario, tanto en la zona de tensión como de flexión, son claras y descartan esta posibilidad. Por otra parte existen estudios en bibliografía sobre I.R de oxo-amino-pirimidinas que también descartan la forma imínica (17)(18).

La zona espectral de los 3.000-4.000 cm^{-1} muestra también bandas débiles sobre 3.060-3.100 cm^{-1} asignables a la tensión de $\text{C}_5\text{-H}$ que tiene cierto carácter aromático. Esta asignación es difícil de realizar en 1a y 1c por las bandas débiles que contienen hasta los 2.600 cm^{-1} .

Tanto 1a como 1c presentan un ----- hombro a 1.680 y 1.660 cm^{-1} respectivamente. Este es causado por la tensión del grupo carbonilo --- presente en mayor o menor proporción. 1b y 1d dan una banda fuerte y diferenciada para esta vibración a 1.650 y 1.640 cm^{-1} . Estos valores están de acuerdo con los que se encuentran en bibliografía para este tipo de grupo carbonilo.

En esa misma zona, aunque a frecuencias más bajas, aparece la absorción correspondiente a la vibración de flexión en el plano de amina primaria que en 1a está englobada en la banda ancha

comprendida entre 1.600 y 1.660 cm^{-1} y en 1c entre 1.610 y 1.640 cm^{-1} . 1b y 1d la presentan a 1.630 y 1.640 cm^{-1} respectivamente. En todos los casos es intensa. Las referencias bibliográficas encontradas para este señal en este tipo de compuestos -- estan de acuerdo con la asignación realizada (16) (18)(19)(20).

Según Brownlie (20), quien estudia el espectro de I.R de varias aminopirimidinas, estas presentan una banda en la zona 960-990 cm^{-1} y la -- asigna a la flexión de NH_2 fuera del plano. En las 4-aminopirimidinas de la serie 1 dicha flexión se observa entre 920 y 980 cm^{-1} siendo la intensidad media o débil.

La asignación de la tensión de los -- dobles enlaces del anillo, C=C y C=N, es difícil -- por aparecer en una zona donde se encuentran ban -- das intensas y anchas tanto de carbonilo como de -- NH_2 . En la revisión bibliográfica realizada se han encontrado datos para estas señales y se dan los -- siguientes rangos (20)(21)(22):

	<u>Pirimi. Trisustituidas</u>	<u>tetra</u>
C=N	1.610-1.650 cm^{-1}	1.625-1.635 cm^{-1}
C=C	1.570 cm^{-1}	1.555-1.575 cm^{-1}

En la serie 1 estos intervalos son -- basicamente los mismos. Resaltan los casos de 1a y 1c que dan la tensión de C=N dentro de la banda --

intensa y ancha en los intervalos $1.600-1.660 \text{ cm}^{-1}$ y $1.610-1.640 \text{ cm}^{-1}$ respectivamente. En general - la tensión de C=N es más intensa que la de C=C.

La presencia de grupos metilo, CH_3N , CH_3O y CH_3S , da lugar a dos bandas de flexión. La de número de onda más alto debida a la flexión asimétrica de C-H y aparece sobre 1.450 cm^{-1} y la segunda a la flexión simétrica del mismo enlace sobre 1.350 cm^{-1} aunque en 1d está desplazada a 1.290 cm^{-1} . Las dos suelen ser de intensidad media.

Es necesario mencionar la presencia de más bandas en la zona $1.400-1.500 \text{ cm}^{-1}$. Brownlie asigna en ella vibraciones de esqueleto del anillo de pirimidina y en nuestro caso pueden -- ser causadas por esto, pero no se debe olvidar - que en dos de estos compuestos, 1b y 1d, existen varios grupos metilo diferentes y pueden dar la flexión asimétrica de C-H diferenciada.

La tensión del enlace C-N, del que hay varios tipos en estas moléculas, aparece como banda media en la zona $1.215-1.285 \text{ cm}^{-1}$. Incluso en 1a y 1b las bandas a 1.300 , 1.305 y 1.350 cm^{-1} pueden ser asignadas también a esta vibración co mo se encuentra en la bibliografía consultada - (23)(24).

Las bandas de intensidad media a - 1.080 y 1.045 , 1.040 , 1.010 y 1.080 cm^{-1} para 1a

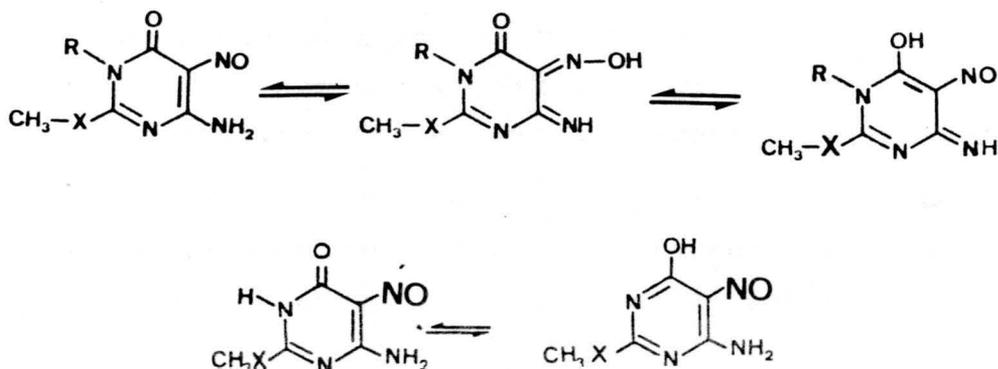
1b, 1c y 1d respectivamente, pueden asignarse a vibraciones de esqueleto, aunque pudieran ser causadas por la vibración de tensión de C-O.

En la zona $700-800\text{ cm}^{-1}$, los cuatro productos dan dos bandas muy características y que, por lo menos una, se van a mantener al pasar a las siguientes series. Se asignan siguiendo el criterio de Brownlie a vibraciones de esqueleto.

Por último, en los compuestos con -- azufre, 1c y 1d, aparecen señales para la tensión del enlace C-S y se mantienen en las demás series.

Serie 2

Esta serie presenta espectros aun más complejos que la anterior. Sobre todo en la zona $1.500-1.700\text{ cm}^{-1}$ en la que da absorción el nuevo grupo funcional nitroso. Esto dificulta ya de por sí la asignación y por la potenciación de tautomería que supone un grupo fuertemente electrón atrayente.



La mayor variación con respecto a la serie anterior es la aparición de una banda fuerte sobre 1.500 cm^{-1} . Es asignada a la vibración de tensión del enlace $-N=O$. Destaca la aparición de bandas en la zona $1.100-1.200 \text{ cm}^{-1}$ que según la bibliografía consultada, (23)(24), pueden asignarse a la vibración de $-N=N-$ es decir un dímero en forma trans, hecho que no es raro de encontrar en 5-nitrosopirimidinas en estado sólido.

La tensión del grupo carbonilo sufre un desplazamiento hacia frecuencias mayores como consecuencia de la presencia en cinco del grupo --electrón-atrayente.

La zona $700-800 \text{ cm}^{-1}$, que en la serie anterior contenía dos bandas, sólo muestra una entre 780 y 790 cm^{-1} de intensidad media. Corresponde también a una vibración de esqueleto. La desaparición de una de ellas junto con la también desaparición del enlace C-H puede indicar que era causada por una deformación de dicho enlace. De todas formas volvería a aparecer en otras series que tengan ese enlace y no lo hace.

El resto del espectro coincide básicamente con la serie anterior y hacemos extensivas todas las discusiones anteriormente realizadas.

Si comentamos, por último, las señales originadas por el grupo amino primario en posición cuatro del anillo. Las evidencias de su presenu

cia libre son menores en la zona de tensión, zona ocupada por bandas anchas que enmascaran las dos esperadas para NH_2 . 2a y 2c continúan dando bandas débiles hasta 2.600 cm^{-1} .

Serie 3

En el espectro de estos cuatro --- compuestos se observa la desaparición de la banda debida a la tensión de $\text{N}=\text{O}$. Desaparecen --- también las bandas de la zona $1.100-1.200 \text{ cm}^{-1}$ - y que apuntábamos pudieran ser causadas por dime- rización del nitroso y que ahora hasta cierto -- punto apoya su desaparición.

La zona de tensión de NH_2 se compli- ca bastante por la presencia de dos grupos amino primarios. Así 3c da tres bandas de intensidad - media diferenciadas y como en los casos anterio- res bandas débiles hasta 2.600 cm^{-1} . 3a otras - tres medias y un grupo de débiles hasta 2.600 cm^{-1} . Encambio 3b sólo da dos diferenciables e intensas y 3d otras tres de intensidad media. En general la de número de onda menor es causada -- por la tensión de NH asociado.

La banda correspondiente a la ten- sión del grupo carbonilo recupera los valores -- encontrados para la serie 1. Se nota un despla- zamiento a números de onda menores en las bandas de tensión de $\text{C}=\text{N}$ Y $\text{C}=\text{C}$. La única variación --- experimentada en las estructuras de estos compues-

tos es el grupo NH_2 en C -5 , grupo donador de -- electrones y a él se deben achacar estos desplazamientos.

El resto del espectro coincide básicamente con los de las series anteriores y hacemos extensivas todas las discusiones realizadas en ellas.

Serie 4

Con respecto a las tres series anteriores, es de notar la aparición de una banda de - intensidad de media a fuerte alrededor de los 1.500 cm^{-1} . Esta absorción, aunque no se han encontrado referencias bibliográficas, se asigna a la vibra - ción de tensión del enlace $-\text{N}=\text{N}-$ ya que estructural - mente es la única variación. Esta banda se mantie - ne en los compuestos con el mismo esqueleto y que se estudiaran más adelante.

Al igual que en la serie 2, la banda correspondiente a la tensión del grupo carbonilo - sufre un desplazamiento hacia frecuencias mayores, y por comparación se puede decir que la agrupación $-\text{N}=\text{N}-$ en el ciclo creado posee efecto electrón -- atrayente sobre el nucleo de pirimidina.

Aparece una banda nueva en la zona - $700-800 \text{ cm}^{-1}$ y se asigna a una vibración de esque - leto en la que intervenga el anillo vic-triazólico. Esta señal es de intensidad media.

De los cuatro productos, 4a y 4c como

se comprueba por análisis químico elemental cuantitativo, contienen agua de cristalización. Agua que da bandas en I.R. 4a presenta una de intensidad media y ancha a 3.420 cm^{-1} mientras que 4c lo hace a 3.430 cm^{-1} , también media y ancha. Estas son asignables, según la bibliografía consultada (24), a la tensión de H_2O . La flexión aparece en la zona $1.650\text{-}1.680 \text{ cm}^{-1}$ y, en estos dos casos, junto a la tensión de $\text{C}=\text{N}$.

Al igual que en las series 1, 2 y 3, tanto 4a como 4c dan bandas de intensidad débil -- hasta 2.600 cm^{-1} indicativas de fuerte asociación. No se puede descartar que alguna de estas señales, tanto en estos compuestos como en los descritos y en los que se describirán, sean causadas por sobretonos y bandas de combinación. De hecho, tanto 4b como 4d presentan alguna banda débil en esa zona.

La tensión de N-H aparece con claridad en 4b a 3.130 cm^{-1} como banda media y ancha y -- en 4d a 3.160 cm^{-1} con las mismas características.

Por último, aparecen en los cuatro -- compuestos varias bandas, en 4a sólo una a 945 cm^{-1} , entre 900 y 1.000 cm^{-1} que pueden ser originadas -- por vibraciones de esqueleto que involucren el -- anillo vic-triazólico.

El resto de las zonas espectrales coincide básicamente con las de los compuestos precedentes.

I.2.-COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE ^1H -R.M.N
DE LAS SERIES 1, 2, 3 y 4 .

Los espectros de ^1H -R.M.N de 60 Mz - de las cuatro series se han realizado en DMSO-d_6 - utilizando como referencia interna TMS.

Las tablas 5,6,7 y 8 recogen los resultados y las figuras 5,6,7,8,9,10,11 y 12 los -- espectros de la serie 4. No se dan los del resto - por estar en (1).

Serie 1

Los espectros de los productos de - esta serie son simples. Contienen únicamente single tes y los problemas de asignación son mínimos.

Como se indicó al estudiar el I.R,- existe posibilidad de tautomeria en la que partici pa $\text{N}_1\text{-H}$. Para la asignación de este protón se si - gue el criterio de hacerle corresponder la señal - que aparece a campo más bajo como singlete ancho,- en base fundamentalmente a los trabajos de Koko y col. (25)(26). Así, en 1a se encuentra a 10,50 ppm y en 1c a 11,00 ppm. Estas señales desaparecen al añadir agua pesada como corresponde a hidrógenos - móviles que se intercambian con átomos de deuterio.

En la zona 6,25-6,50 ppm resuena -- el grupo amino sobre C-4 como singlete ancho que - también desaparece al añadir agua pesada. Esta zo

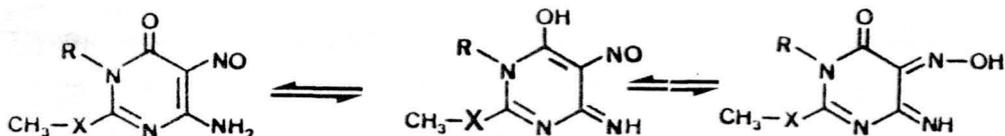
na de campo es menor que la esperada para un grupo amino normal y es fácil de justificar ya que el -- carbono cuatro posee carga efectiva positiva (27) (28) que provoca un desplazamiento del par no -- compartido del nitrógeno amínico hacia él. Desplazamiento que da lugar a una desprotección en los hidrógenos.

El singlete comprendido entre 4,85 ppm y 4,90 ppm no intercambiable por deuterio, corresponde a la resonancia del protón unido al carbono cinco del anillo. Este valor de campo es mayor que el esperado para un hidrógeno de tipo aromático u olefínico y es consecuencia del resto de carga negativa sobre el carbono cinco (27)(28) que origina apantallamiento.

Los grupos metilo de estas moléculas resuenan como singletes a desplazamientos químicos acordes con la electronegatividad del heteroátomo al que se encuentran unidos. Así CH_3O aparece a -- campo más bajo que CH_3N y este que CH_3S . La resonancia de este último suele coincidir con la señal del DMSO parcialmente deuterado que acompaña al -- hexadeuterado y que aparece a 2,50 ppm.

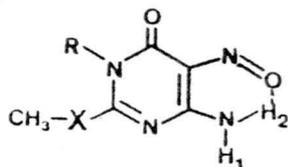
Serie 2

La presencia del grupo nitroso en -- cinco exalta la posibilidad de tautomería :



Los compuestos 2b y 2d han sido estudiados y se encuentran en bibliografía, (29) (30), donden se les asigna una estructura imínica en -- base a dos señales encontradas en sus espectros de R.M.N, una para =NH y otra para OH.

C. Rodriguez (1), por pruebas encontradas con otras 5-nitroso-4-aminopirimidinas, in dica que el desdoblamiento de la señal esperada - para el NH₂ en cuatro es debido a la formación de un puente de hidrógeno que los diferencia y los - baja de campo. Incluso en algunos derivados observ va acoplamiento de los dos H a través de nitrógeno.



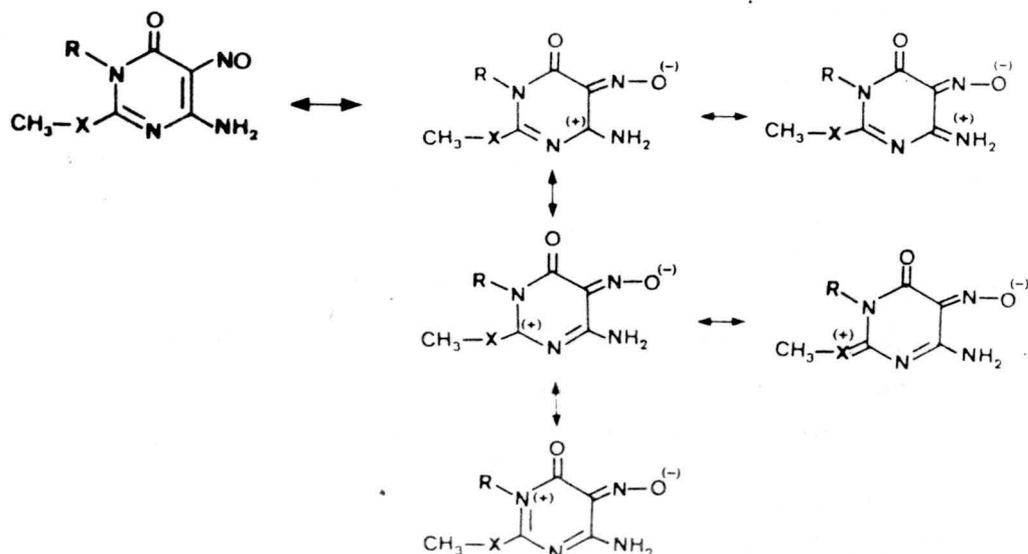
Como se discutirá mas adelante, en nitroso derivados con resto glicosídico en el nitrógeno amínico, la formación del puente es muy - clara.

Por lo anterior, las evidencias encontradas en I.R y las bibliográficas, damos las estructuras de estos compuestos con el amino sobre cuatro como tal.

Se encuentra que el hidrógeno 2, que debe resonar a campo más bajo, lo hace entre 10,90 ppm en 2d y 11,30 ppm en 2a como singlete ancho -- intercambiabile por deuterio. A campos algo mayores lo hace H₁, tambien en forma de singlete ancho ---- intercambiabile, entre 8,75 ppm para 2d y 9,10 ppm para 2a.

Los NH anulares resuenan a 12,60 -- ppm en 2c y no aparece en 2b, quizás por estar muy extendido y no ser registrado por la integral.

Los singletes originados por los -- metilos sufren un ligero desplazamiento hacia campo bajo con respecto a la serie anterior, sobre todo el NCH₃, como consecuencia del efecto electrón-atr_uyente del grupo nitroso que se transmite por el -- anillo y los desapantalla.



Serie 3

Los singletes correspondientes a los grupos metilo vuelven a recuperar los valores de campo encontrados para la serie 1 ya que desaparece el grupo causante de este desplazamiento.

De los dos grupos amino primarios presentes, el que resuena a campo más bajo es el de posición cuatro, que como se ha indicado está unido a un carbono que posee densidad de carga positiva que da lugar, por lo tanto, a desapantallamiento. De todas formas, los valores de campo son mayores que en la serie 1. Así en 3a resuena a 5,60 ppm, en 3b a 5,70 ppm, en 3c a 6,00 ppm y en 3d a 5,50 ppm, todos como singletes anchos. Este desplazamiento es debido a la presencia en cinco de un grupo donador de electrones como es el NH_2 , que compensa en parte el defecto de carga sobre cuatro dando lugar a menor desapantallamiento en ese NH_2 .

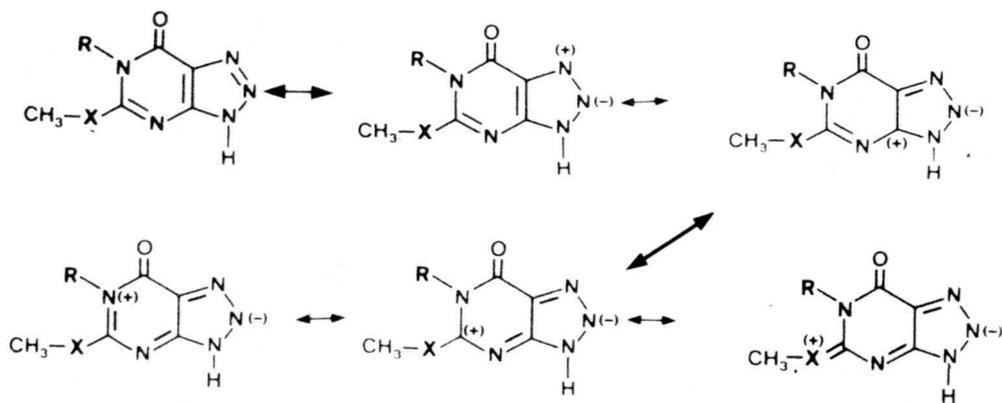
El grupo amino sobre cinco resuena en la zona comprendida entre 3,45 ppm para 3d y 5,40 ppm para 3c, también como singlete ancho. Esta zona contiene señales de agua que en mayor o menor proporción siempre está presente en el DMSO-d_6 y que dificultan la integración.

La señal esperada para $\text{N}_1\text{-H}$ no se observa en 3a y en 3c aparece a 9,50 ppm como singlete ancho. Este y el de los NH_2 desaparecen al -

añadir D_2O .

Serie 4

Destaca el nuevo desplazamiento ---- hacia campos bajos de los singletes correspondientes a los grupos metilo. Como se indicó al estudiar el I.R de esta serie el ciclo vic-triazólico tiene efecto electrón-atrayente que se transmite por el ciclo de pirimidina y causa dicho desapantallamiento.



Los compuestos 4a y 4c contienen -- agua de cristalización y esta también da señales.

La señal ancha a 5,30 ppm que se --- observa para 4a debe contener el agua de cristali- zación y los NH anulares. Aunque ese valor de --- campo es alto para estos NH según se ha visto, -- puede ser explicado si se supone intercambio --- entre ellos y los del agua, incluso la del disol- vente, que origine un promedio de valores de campo.

4b muestra un singlete ancho a 7,50

ppm y sólo tiene un N-H al que debe corresponder -- esa señal. 4c origina un singlete ancho entre 4,00 y 5,00 ppm que contiene agua de cristalización y un N-H, el del anillo triazólico, y presenta también -- otro ancho centrado a 11,50 ppm que, por analogía -- con las series precedentes, debe corresponder a -- N_6 -H.

Por último, 4d da un singlete ancho a 10,00 ppm y es asignable al N-H triazólico.

Todas las señales mencionadas desaparecen al añadir D_2O .

TABLA 1.-

Datos de I.R. de los compuestos 1. (Bandas en cm^{-1}) (Pastilla de BrK)

COMPUEST	ν_{NH_2} ν_{NH}	$\nu_{\text{C-H}}$ Aromát.	$\nu_{\text{C-H}}$ Alifático	$\nu_{\text{C-O}}$	δ_{NH_2} En el plano	$\nu_{\text{C-N}}$	$\nu_{\text{C-C}}$	δ_{as} C-H	δ_{s} C-H	$\nu_{\text{C-N}}$	δ_{NH_2} Fuera del plano	Esquel.	$\nu_{\text{C-S}}$	Otras
<u>1 a</u>	3400 (f) 3380 (f) 3140(m,a) Bandas d hasta 2600	3060 (d)	2890 (d)	1680 (f)	1600- 1660 (f)	1600- 1660 (f)	1575 (f)	1440 (m)	1350 (f)	1255(m) 1215(m)	990 (m)	800(m) 755(m)	—	1500(m) 1480(m) 1305(f) 1080(m) 1040(m) 960(m) 900(m,a)
<u>1 b</u>	3300(m) 3200(m) 3100(m)	3100 (m)	2840 (d)	1650 (f)	1630 (f)	1600 (f)	1550 (f)	1450 (m)	1380 (m)	1270(m) 1205(m)	920 (m)	800(m) 770(m)	—	1350(m) 1175(m) 1080(m) 1040(m) 1010(m)
<u>1 c</u>	3300(m,a) Bandas d hasta 2600	3080 (d)	2950 (d)	1660 (m)	1640- 1610 (f)	1640- 1610 (f)	1585 (m)	1460 (m)	1310 (m)	1250 (m,do)	990 (m)	815 (d)	650 (d)	1480 (d) 1030 (d)
<u>1 d</u>	3420 (m) 3340 (m) 3110 (m)	3110 (m)	2930 (d)	1660 (f)	1640 (f)	1615 (f)	1580 (m)	1450 (m)	1290 (m)	1240(d,do) 1285 (m)	980 (d)	810 (m) 765 (m)	640 (d)	1510 (f) 1465 (m) 1100 (m)

f: fuerte / m: media / d: débil / a: ancha / do: doble

8 TABLA 2 -

Datos de I.R. de los compuestos 2 (Bandas en cm^{-1}) (Pastilla de BrK)

COMPUEST.	ν_{NH_2} ν_{NH}	$\nu_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	δ_{NH_2} En el plano	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	ν_{NO}	δ_{as} C-H	δ_{s} C-H	$\nu_{\text{C-N}}$	δ_{NH_2} Fuera del plano	Esquel.	$\nu_{\text{C-S}}$	Otras
2 a	3320 (m) 3180 (m) Bandas d hasta 2.600	2930 (d) 2.860 (d)	1695 (f)	1625 (f,a)	1625 (f,a)	1545 (m)	1530 (m)	1440 (d)	1350 (f)	1245 (f) 1290 (f)	950 (m)	790 (m)	_____	1480 (m) 1195 (d) 1160 (m) 1.040 (m) 850 (d,a)
2 b	3350 (m) 3220 (m)	2970 (d) 2940 (d) 2870 (d)	1700 (f)	1650 (f)	1600 (f)	1600 (f,a)	1500 (f,a)	1450 (d)	1380 (m)	1270 (f,a)	980 (m)	780 (m)	_____	1430 (d) 1310 (m) 1180 (d) 1.070 (d)
2 c	3180 (m,a) 3.000 (m,a) Bandas d hasta 2.600	_____	1685 (f)	1640 (m,a)	1640 (m,a)	1565 (f,a)	1510- 1470 (f)	1420 (d)	1320 (m)	1265 (f,a)	980 (m)	790 (m)	680 (m)	1300 (m) 1190 (f) 1.130 (m) 1.040 (m,a) 885 (d,a) 750 (d,a)
2 d	3320 (f) 3150 (d)	2950 (d)	1685 (f)	1625 (f)	1625 (f)	1590 (m)	1535 (f,a)	1430 (d)	1350 (m)	1270 (d) 1220 (f)	970 (d,do)	780 (m)	640 (m)	1490 (f) 1330 (d) 1300 (m) 1100 (f) 875 (d)

f: fuerte / m: media / d: débil / a: ancha / do: doble

TABLA 3.-

Datos de I.R. de los compuestos 3. (Bandas en cm^{-1}) (Pastilla de BrK)

COMPUEST.	ν_{NH_2} ν_{NH}	$\nu_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	δ_{NH_2} En el plano	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C-C}}$	$\delta_{\text{as C-H}}$	$\delta_{\text{s C-H}}$	$\nu_{\text{C-N}}$	δ_{NH_2} Fuera del plano	Esquel.	$\nu_{\text{C-S}}$	Otras
<u>3</u> a	3440 (m) 3360 (m) 3230 (m,a) Bandas d hasta 2600	2960 (d) 2850 (d)	1650 (f)	1635 (f)	1620 (f)	1580 (m)	1440 (m)	1360 (m)	1230 (d) 1250 (d)	970 (d)	755 (m)	—	1320 (f) 1045 (m) 900(m,a) 870(m,a)
<u>3</u> b	3380 (f,a) 3150 (f,a)	2960 (d)	1660 (f)	1650 (f)	1570 (f)	1540 (m)	1420 (m)	1380 (m)	1250 (m) 1220 (m)	950 (m,a)	760 (m)	—	1490 (m) 1460 (m) 1040 (d)
<u>3</u> c	3440 (m) 3360 (m) 3300 (m,a) 3180 (m,a) Bandas d hasta 2600	2990 (d)	1655 (f)	1625 (f)	1590 (f)	1565 (f)	1415 (m)	1350 (m)	1270 (f) 1225 (d)	955 (m)	755 (m)	630 (d)	1460 (d) 875(m,a)
<u>3</u> d	3400 (m,do) 3350 (m) 3230 (m)	2930 (d)	1660 (f)	1630 (f)	1600 (f)	1530 (f)	1420 (m)	1370 (m)	1250 (d,a)	980 (d)	760 (m)	660 (m)	1440 (m) 1330 (d) 1090 (m) 880 (m) 830 (m,a)

f: fuerte / m: media / d: débil / a: ancha / do: doble

52 T A B L A 4 -Datos de IR de los compuestos 4. (Bandas en cm^{-1}) (Pastilla de BrK)

COMPUEST.	ν OH H ₂ O	ν NH	ν C-H	ν C=O	δ OH H ₂ O	ν C=N	ν C=C	ν N=N	δ_{as} C-H	δ_s C-H	ν C-N	Esquel.	ν C-S	Otras
<u>4</u> a	3420 (m,a)	3260(m,d) Bandas d hasta 2600	2940 (d) 2840 (d)	1715 (f)	1675 (f,a)	1675 (f,a)	1595 (f,a)	1510 (m)	1410 (m)	1350 (m)	1285 (f) 1260 (d)	830 (m) 775 (m)	—	1445 (d) 1145 (d) 1170 (m) 1070(m,d) 945 (m)
<u>4</u> b	—	3200 (d) 3130(m,a)	2980 (d) 2950 (d)	1685 (f)	—	1610 (m,do)	1560 (f)	1520 (m)	1435 (m)	1355 (m)	1240 (m) 1200 (m)	805 (m) 780 (m)	—	1410 (d) 1330 (m) 1020 (m) 990 (m) 960 (m) 910 (m)
<u>4</u> c	3430 (m,a)	3030(f,a) Bandas d hasta 2.600	2920 (m)	1710— 1670(f,a)	1710— 1670(f,a)	1710— 1670(f,a)	1585 (f)	1540 (f)	1440 (m)	1350 (m)	1265 (f) 1230 (m)	780 (m,do)	610 (m)	1310 (m) 1140 (m) 1045 (m) 990 (m) 970 (m) 960 (m)
<u>4</u> d	—	3220 (d) 3160(m,a)	2990 (d) 2920 (d) 2870 (d)	1690 (f)	—	1610 (f)	1550 (m)	1485 (m)	1445 (m)	1365 (m)	1255 (m) 1240 (m)	795 (m) 780 (m)	675 (m)	1425 (m) 1300 (m) 1085 (m) 1035 (m) 980 (m) 830 (m)

f : fuerte / m : media / d : débil / a : ancha / do : doble

TABLA 5.- Datos de ^1H -RMN de los compuestos 1. (Patrón interno: TMS)

COMPUEST.	DISOLVENTE	δ (ppm) y multiplicidad					
		<u>H</u> -1	<u>Me</u> -1	<u>MeO</u> -2	<u>MeS</u> -2	<u>H</u> -5	<u>H</u> ₂ N-4
<u>1</u> a	DMSO-d ₆	10,50 s, ancho	_____	3,85 s	_____	4,85 s	6,50 s, ancho
<u>1</u> b	DMSO-d ₆	_____	3,10 s	3,90 s	_____	4,85 s	6,30 s, ancho
<u>1</u> c	DMSO-d ₆	11,00 s, ancho	_____	_____	2,40 s	4,90 s	6,50 s, ancho
<u>1</u> d	DMSO-d ₆	_____	3,20 s	_____	2,40 s	4,85 s	6,25 s, ancho

Se comprueba que los protones H-1 y H₂N-4 son intercambiables por deuterio-
 s: singlete / d: doblete / m: multiplete

TABLA 6.- Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos 2. (Patrón interno: TMS)

COMPUEST.	DISOLVEN	δ (ppm) y multiplicidad					
		<u>H</u> -1	<u>Me</u> -1	<u>MeO</u> -2	<u>MeS</u> -2	<u>H</u> ₁ -N ₄	<u>H</u> ₂ -N ₄
<u>2</u> a	DMSO-d ₆	No aparece	_____	4,00 s	_____	9,10 s, ancho	11,30 s, ancho
<u>2</u> b	DMSO-d ₆	_____	3,40 s	4,10 s	_____	8,80 s, ancho	11,00 s, ancho
<u>2</u> c	DMSO-d ₆	12,65 s, ancho	_____	_____	2,50 s	8,90 s, ancho	11,25 s, ancho
<u>2</u> d	DMSO-d ₆	_____	3,40 s	_____	2,50 s	8,75 s, ancho	10,90 s, ancho

Se comprueba que los protones H-1, H₁-N₄ y H₂-N₄ son intercambiables por deuterio.-

s : singlete / d : doblete / m : multiplete

TABLA 7.- Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos 3. (Patrón interno: TMS)

COMPUEST.	DISOLVE.	δ (ppm) y multiplicidad					
		<u>H</u> -1	<u>Me</u> -1	<u>MeO</u> -2	<u>MeS</u> -2	H_2N -4	H_2N -5
<u>3</u> a	DMSO- d_6	No aparece	_____	3,75 s	_____	5,60 s, ancho	4,65 s, ancho
<u>3</u> b	DMSO- d_6	_____	3,20 s	3,85 s	_____	5,70 s, ancho	3,50 s, ancho junto H_2O del disolven.
<u>3</u> c	DMSO- d_6	9,50 s, ancho	_____	_____	2,60 s	6,00 s, ancho	5,40 s, ancho
<u>3</u> d	DMSO- d_6	_____	3,30 s	_____	2,50 s	5,50 s, ancho	3,45 s, ancho

Se comprueba que los protones H-1, H_2N -4 y H_2N -5 son intercambiables por deuterio-

s: singlete / d: doblete / m: multiplete

TABLA 8.- Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos 4. (Patrón interno: TMS)

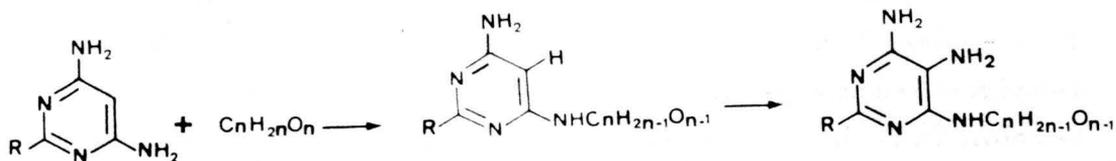
COMPUEST.	DISOLVE.	δ (ppm) y multiplicidad				
		<u>H-6</u>	<u>Me-5</u>	<u>MeO-5</u>	<u>Me-S-5</u>	<u>H-N Triazol</u>
<u>4 a</u>	DMSO- d_6	5,30 s, ancho junto H_2O	_____	3,90 s	_____	5,30 s, ancho junto H_2O
<u>4 b</u>	DMSO- d_6	_____	3,30 s	4,00 s	_____	7,50 s, ancho
<u>4 c</u>	DMSO- d_6	11,50 s, ancho	_____	_____	2,60 s	4,00-5,00 s, ancho junto H_2O
<u>4 d</u>	DMSO- d_6	_____	3,35 s	_____	2,50 s	10,00 s, ancho

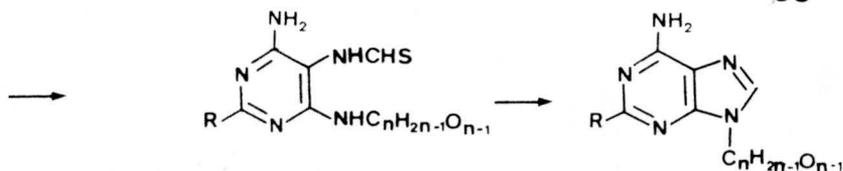
Se comprueba que los protones H-6 y H-N triazólico son intercambiable por deuterio.-

s : singlete / d : doblete / m : multiplete

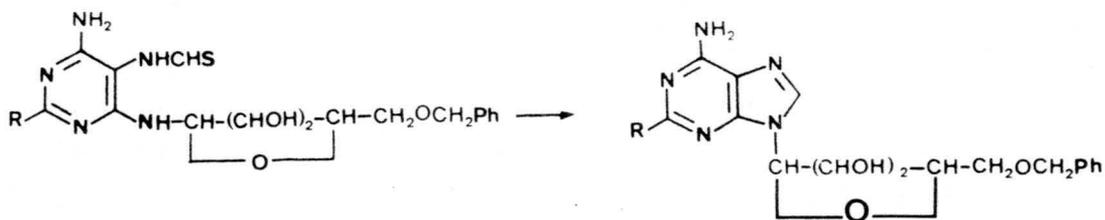
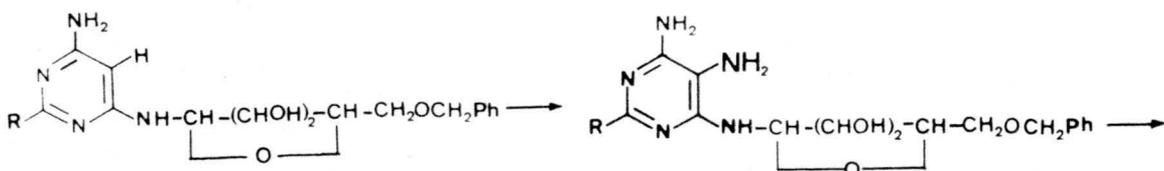
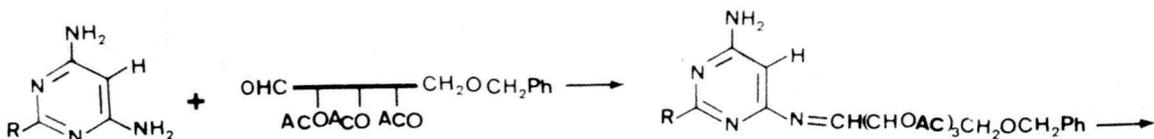
II.- REACCIONES DE CONDENSACION

En el año 1.943 A.R. Todd y colaboradores proyectaron una síntesis de 9-glicosilpurinas (31), cuyo primer paso consistía en la preparación de 4-glicosilaminopirimidinas. Tiempo después informan del éxito de esta primera etapa al preparar 4-N-glicósidos derivados de 4,6-diamino-2-metilpirimidina (32) y de 4,6-diaminopirimidina (34)(35).





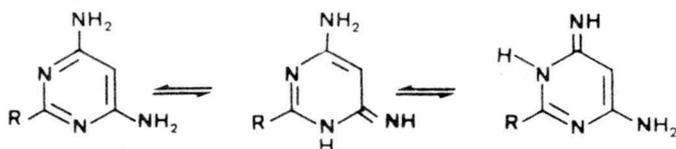
Y



Así mismo, informaron de resultados negativos cuando emplean otras 4-aminopirimidinas como 4-amino-2-hidroxi-6-metilpirimidina y -- 4-amino-5-aminometil-2-metilpirimidina (32) y sacan la conclusión de que la reacción con aldosas sólo la puede dar un tipo muy determinado de bases y son -- aquellas que tienen dos grupos amino primarios, uno en C-4 y otro en C-6 y en posición C-2 un grupo sin posibilidad de tautomeria (excluyen OH, NH₂, SH etc).

De esta forma debe haber un doble enlace entre 1 y 2 o 2 y 3.

Explican los mencionados autores --- estas condiciones por la proximidad del nitrógeno anular N-3, que hace que el grupo amino en cuatro se comporte como si fuese un grupo imino. Con la condición impuesta al menos uno de los dos grupos debería encontrarse en forma amínica.



Las restricciones dadas por Todd para la pirimidina son muy drásticas. Actualmente se sabe que en heterociclos, la tautomeria amina-imina esta desplazada hacia la forma amínica. Como puede comprobarse por los datos de R.M.N dados en la tabla 5 para las cuatro pirimidinas elegidas por nosotros, el amino de la posición cuatro es poco básico pero no es un grupo imino.

Desde 1.962 nuestro grupo pensó que las bases desechadas por la condición de Todd podían ser útiles en la preparación de 4-glicosilaminopirimidinas. Así, todas aquellas con grupos hidroxí (oxo), tiol (tiona) tanto en posiciones dos como seis podían ceder carga a los nitrógenos anulares y así exaltar la basicidad del amino en posición cuatro.

Se realizaron los primeros intentos con 4-aminouracilo y con 4-amino-1,3-dimetiluracilo (36). Aunque las condiciones fueron distintas a las empleadas por Todd, se aislaron productos de condensación en bajo rendimiento y no se pudieron preparar derivados.

Cuando la reacción del 4-amino-1,3-dimetiluracilo con glucosa se repitió en las condiciones de Todd, se aisló un producto de condensación que se acetiló en anhídrido acético-piridina, dando un derivado tetraacetilado al que se le asignó la estructura glicosídica (37).

Con posterioridad, se prepararon una serie de 4-aminopirimidinas con azufre, oxígeno y nitrógeno en posiciones 2 y 6, ya que como se ha indicado antes, pensábamos que estos grupos podían exaltar la basicidad en cuatro. Como C. Rodríguez comprobó, estas sustancias, en vez de neutralizarse con ácido clorhídrico, lo hacían con hidróxido sódico comportándose como ácidos. Se pensó que si no se puede hallar un K_b para el amino libre, la acidez total de la molécula puede dar una idea de su comportamiento.

Según el razonamiento anterior, si el 4-amino-1,3-dimetiluracilo, que tiene $K_a = 1,38 \times 10^{-10}$, reacciona con glucosa en etanol absoluto y cloruro amónico como catalizador, todas aquellas 4-aminopirimidinas menos ácidas que esta reaccionarán en las mismas condiciones.

La acidez de una de las bases empleadas por Todd, la 4,6-diamino-2-metiltiopirimidina, es de $K_a=1,23 \times 10^{-10}$, es decir, menor que la del 4-aminouracilo con $K_a=2,24 \times 10^{-9}$, y casi igual a la del 4-amino-1,3-dimetiluracilo, lo que puede explicar la mala reaccionabilidad del primero y la obtención de resultados en el segundo.

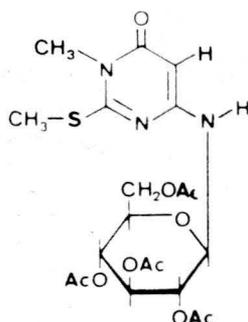
Con estos resultados nos animamos a la aplicación del método a otras bases, sobre todo a aquellas de acidez parecida o menor, con grupos fácilmente transformables o sustituibles por otros que nos permitieran obtener nucleósidos con potencial interés biológico.

Así, se intentó la reacción con las bases 4-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina ($K_a=7,09 \times 10^{-11}$) y 4-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxopirimidina ($K_a=10^{-11}$) con glucosa (1).

Para la primera pirimidina después de 10 días de reacción se recogió una cantidad apreciable de base de partida acompañada de 4-amino-1-metiluracilo, producto de descomposición originado por el tratamiento prolongado en presencia de ClNH_4 (ácido) y un producto con rotación óptica que se sometió a acetilación catalizada por piridina o -- ácido perclórico, pero que no originó en ningún caso derivados del glucósido esperado.

Para la segunda pirimidina se aisló,

aunque con poco rendimiento, un producto del que se obtuvo por acetilación catalizada por piridina un derivado tetraacetilado:

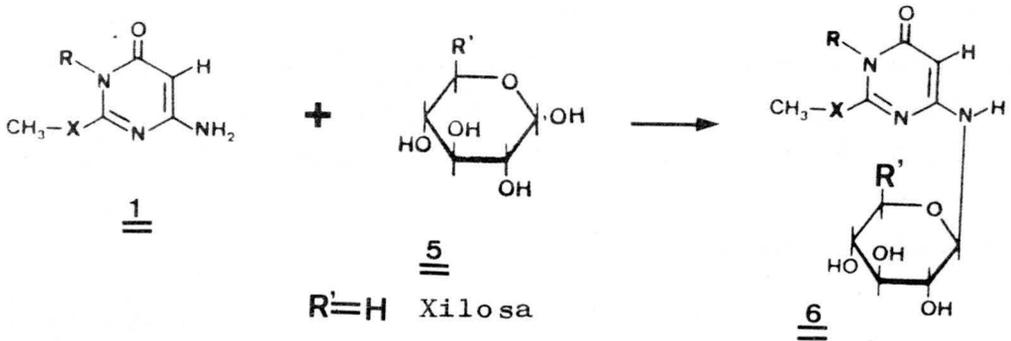


Estos resultados poco satisfactorios nos hicieron pensar que las condiciones de Todd no son las idóneas para la condensación. Por ello se decidió cambiarlas y aplicar el nuevo método a las dos bases anteriores y a 4-amino-1,6-dihidro-2-metoxi-6-oxopirimidina ($K_a=2,67 \times 10^{-10}$) y 4-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-6-oxopirimidina ($K_a=1,50 \times 10^{-9}$) con una hexosa, D-glucosa, y con una pentosa, D-xilosa.

Se ha encontrado que las mejores -- condiciones para obtener los 4-N-glicósidos derivados de estas pirimidinas son parecidas a las de Todd, es decir, realizar las reacciones en etanol absoluto pero ahora con cantidad molar de pirimidina y aldosa y en vez de utilizar ClNH_4 como catalizador emplear ácido acético en cantidad molar. Al igual que Todd, se elimina el agua procedente de la condensación por adición de benceno seco y

destilación del azeótropo ternario alcohol-benceno-agua. En estas condiciones las reacciones requieren de mayor tiempo, pero la facilidad experimental es notoria al no precisar del empleo de cromatografía de columna ya que estos productos se recogen directamente por filtración.

El esquema de reacciones ha sido el siguiente:



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

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

La reacción entre 1a y xilosa no ha conducido a producto identificable alguno. Se han cambiado las condiciones, pero sin resultado.

En el resto de los casos se ha comprobado que el aumento o disminución de la cantidad de catalizador origina una pérdida de rendimiento. Los compuestos derivados de la xilosa precipitan en caliente, las bases y la xilosa se disuelven al refluir, mientras que los derivados de la glucosa se obtienen en suspensión.

Destaca el compuesto 6g que tiene una rotación específica de +57, medida en agua a temperatura ambiente. Este valor, junto con los de R.M.N, que se discuten más adelante, indica que no es un producto puro sino una mezcla de anómeros alfa y beta piranósicos que aun no se ha conseguido separar.

Los valores de rotación obtenidos para los demás productos, 6a -72; 6b -20; 6c -68; 6d -24,7; 6e -82,6 y 6f -23,8, medidos en agua a temperatura ambiente, así como la constante de acoplamiento del protón anomérico $J_{1;2} = 9$ cps, indican la configuración β -piranósica (38)(39). Según esto, los sólidos obtenidos son:

- 6a: 1,6-dihidro-2-metoxi-4-N- β -D-glucopiranosil-6-oxopirimidina.
- 6b: 1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N- β -D-xilopiranosil-6-oxopirimidina.
- 6c: 1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N- β -D-glucopiranosil-6-oxopirimidina.
- 6d: 1,6-dihidro-2-metiltio-4-N- β -D-xilopiranosil-6-oxopirimidina.

- 6e: 1,6-dihidro-2-metiltio-4-N- β -D-glucopiranosil-6-oxopirimidina.
- 6f: 1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N- β -D-xilopiranosil-6-oxopirimidina.
- 6g: 1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N-D-glucopiranosil-6-oxopirimidina.

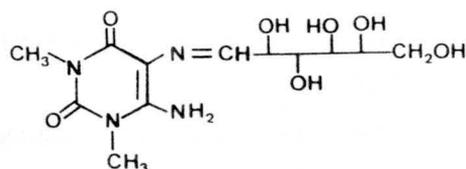
Mientras las 4-aminopirimidinas condensan con aldosas para dar verdaderos N-glicósidos las 4,5-diaminopirimidinas no lo hacen (40)(41)(42)(43).

En las 4,5-diaminopirimidinas, el parecido entre los dos grupos amino es puramente formal ya que están unidos a carbonos muy diferentes. El carbono cuatro tiene carga residual efectiva positiva y el cinco un resto de carga negativa (27)(28). El par de electrones sin compartir del nitrógeno en cuatro tiende a compensar el defecto electrónico de dicho carbono, mientras que el del nitrógeno en cinco no tiene esa tendencia y su basicidad es mayor.

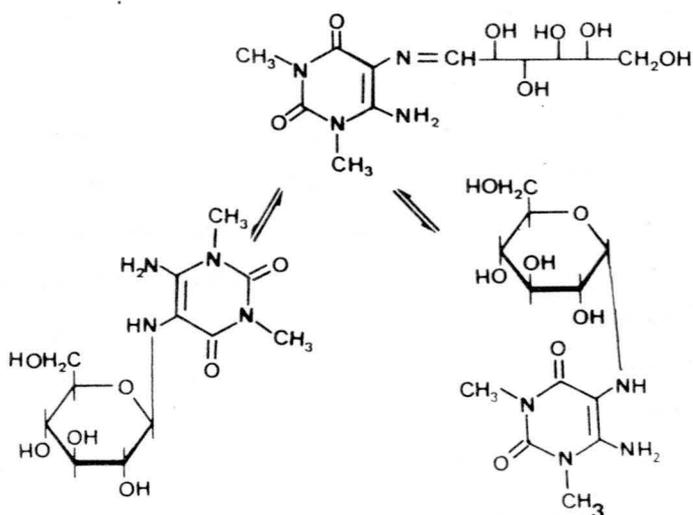
Esto explica por qué se obtienen más fácilmente condensados con 4,5-diaminopirimidinas, que siempre dan la reacción sobre el amino en cinco, y por qué con las 4-aminopirimidinas aparece un verdadero N-glicósido.

El producto de reacción entre el 4,5-diamino-1,3-dimetiluracilo y glucosa es una azome

tina (40).



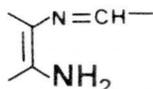
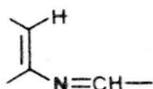
Azometina que cuando se disuelve en medios próticos mutarrotta al establecerse el equilibrio entre ella y las formas cíclicas piranósicas α y β .



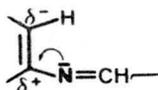
Este fenómeno se encuentra también cuando se condensan con glucosa 4,5-diaminouracilo, 4,5-diamino-1-metiluracilo, 4,5-diamino-3-metiluracilo, 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina y 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metil-6-oxopirimidina (1)(44). Aunque estos condensados no son azometinas puras sino mezclas de estas

y las formas piranósicas.

Si admitimos que el paso intermedio a la formación de los N-glicósidos es una azometina, tendríamos dos enlaces C=N muy diferentes según se trate de 4-amino o 4,5-diaminopirimidinas.



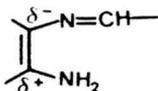
Debido a la distribución de carga en el anillo pirimidínico, el nitrógeno sobre -- cuatro debe ceder, para compensar, parte de su -- par de electrones y el enlace C=N, por tanto, --- estará bastante polarizado hacia el nitrógeno.



Parece lógico pensar que el carbono 1 del azúcar, al quedar cargado positivamente, -- tienda a compensar su carga y la única forma en -- que puede hacerlo es ciclándose a piranosa o a fu -- ranosa si se le obliga, como hace Todd en algunos casos al bloquear el carbono que puede originar -- la piranosa (38).

Por el contrario, el enlace C=N sobre el carbono cinco, no debe de estar polarizado al encontrarse unido a un carbono con carga residual negativa y la forma abierta, azometínica, ha

de ser bastante estable.



II.1.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE I.R DE LA SERIE 6.

Los espectros de I.R de los siete -- productos integrantes de esta serie han sido regis|ados en pastilla de BrK.
| |

Los resultados obtenidos se encuentran en la tabla 9.

Las figuras 13 a 19, ambas inclusive, presentan los I.R de los siete condensados.

La presencia de un resto azucarado - en estos compuestos, provoca la aparición de múltiples bandas ausentes en la serie 1.

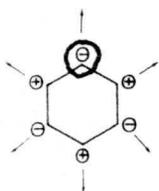
Así, en la zona alta del espectro, - aparece la tensión de OH primario y secundario como banda media o fuerte y marcadamente ancha. Dicha -- tensión es diferenciable de la de N-H en 6a, 3.520 cm^{-1} , y en 6b, 3.440 cm^{-1} .

El conjunto de bandas intensas y -- agudas , presentes en la zona 1.000-1.150 cm^{-1} , que no aparecían en la serie 1, son debidas a las vibraciones de tensión de los diversos enlaces C-O.

Según Nakanishi y Solomon (23), las piranosas tanto α como β , dan tres tipos de bandas características en la zona baja del espectro y las denominan tipo 1, 2 y 3.

<u>tipo 1</u>	<u>tipo 2</u>	<u>tipo 3</u>
917 ₊₁₃	844 ₊₈	766 ₊₁₀
920 ₊₅	891 ₊₇	774 ₊₉

La banda tipo 1 corresponde a una vibración de anillo similar a la del dioxano, la tipo 2 a una vibración de flexión de C₁-H, ecuatorial en α y axial en β , la tipo 3 a una vibración de "Breathing" del anillo de piranosas como se indica en la figura para el tetrahidropirano.



- ⊖ O Oxígeno debajo del plano XY
- ⊖ C Carbono debajo del plano XY
- ⊕ C Carbono encima del plano XY

Esta serie de siete compuestos presenta las siguientes absorciones en esas zonas:

<u>6a</u> : 940, 895, 740 cm ⁻¹	<u>6e</u> : 910, 890, 765 cm ⁻¹
<u>6b</u> : 925, 890, 770 "	<u>6f</u> : 970, 895, 765 "
<u>6c</u> : 940, 900, 770 "	<u>6g</u> : 910, 890, 770 "
<u>6d</u> : 965, 890, - "	

Sobre todo las dos últimas están en un rango bastante acorde con las dadas para la configuración β -piranósica.

Destaca el aumento de bandas en la -

zona $2.800-3.000\text{ cm}^{-1}$. En estas moléculas, aparte de los metilos del anillo pirimidínico, existen grupos CH y CH_2 en la parte piranósica que absorben a esos números de onda. Sobre todo el CH_2 da dos bandas de tensión, asimétrica y simétrica. No vamos a diferenciar quienes corresponden a CH_3 y quienes a CH_2 o CH, ya que sus intervalos de absorción son muy parecidos, pero sí indicaremos que las más altas serán debidas a las tensiones asimétricas.

Por lo mismo antes mencionado, en la zona de flexión asimétrica de C-H, $1.400-1.500\text{ cm}^{-1}$, debemos esperar también varias bandas y así se han asignado.

El resto de las señales son acordes con la serie de partida 1.

II.2.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE ^1H -R.M.N DE LA SERIE 6.

Los espectros de ^1H -R.M.N de los productos de esta serie están representados en las figuras 20 a 40, ambas inclusive.

Los datos obtenidos se han resumido en la tabla 10.

Como disolvente se ha empleado DMSO-d_6 y D_2O . Para el primero la referencia interna -- utilizada ha sido TMS y para el segundo DSS (2,2-dimetil-2-silapentano-5-sulfonato sódico).

Los singletes de los tres tipos de metilo de estas moléculas se encuentran algo desplazados, unas 0,15 ppm, hacia campo bajo con ---- respecto a la serie 1. Quizá esto sea debido a --- que el resto de azúcar sobre el nitrógeno cuatro - haga que el par de dicho átomo se introduzca menos en el anillo y por tanto origine menos apantalla- miento. Estas señales aparecen algo más bajas en - D₂O como es normal cuando se emplea este disolven- te..

El desplazamiento es aun más acusado para el protón sobre el carbono cinco, del orden - de 0,25 ppm. Dicho protón resuena en la zona 5,00- 5,40 ppm en DMSO-d₆ y 5,30-5,45 ppm en D₂O.

6g origina dos singletes para C₅-H cuya integral comprende a un solo hidrógeno. Esto es así debido a que se trata de una mezcla de anó- meros α y β .

El singlete ancho correspondiente al NH₂, que en la serie 1 aparecía a 4,85 ppm, se ha convertido, al pasar a esta, en un doblete con J=9cps a 7,30 ppm. Dicho doblete no aparece cuando el espectro se realiza en D₂O y es causado por --- C₄-NH que se encuentra acoplado, a través de nitro- geno y carbono, con el protón anomérico.

En DMSO-d₆, el protón anomérico re- suena en la zona 4,55-4,90 ppm, y lo hace como se- ñal compleja, primero por la presencia en la misma

zona de dos grupos OH cuando se trata de glucósidos y de uno en xilósidos y segundo por su acoplamiento con C_4 -NH y con C_2 -H. Cuando el espectro se registra en D_2O se eliminan los OH y se rompe el acoplamiento con C_4 -NH por intercambiarse este hidrógeno por deuterio, en estas condiciones se observa como doblete con $J_{1,2} = 9$ cps.

$\underline{6g}$, en $DMSO-d_6$, presenta dos dobletes para C_4 -NH, que integran para un solo hidrógeno, con $J=9$ y $J=6$ cps respectivamente. Cuando se realiza el espectro en D_2O el anomérico no se simplifica a doblete.

El resto de los hidrógenos del anillo β -piranósico no se diferencian ni se resuelven en ninguno de los dos disolventes. Así, en $DMSO-d_6$, aparecen en la zona 3,00-4,00 ppm, junto con OH alcohólicos y con el agua del disolvente que hace la integración algo mayor de lo esperado. En D_2O , como es de esperar, se produce una simplificación de esta zona, diferenciándose incluso en glucósidos dos grupos de señales para estos protones a 3,70-4,00 ppm con dos H y 3,40-3,65 ppm con 4H. En xilósidos esto no ocurre y resuenan juntos entre 3,20 y 4,30 ppm.

Por último, N_1 -H aparece como simple ancho, intercambiable por deuterio, a 11,50 ppm en $\underline{6a}$, 11,70 ppm en $\underline{6e}$ y 11,00 ppm en $\underline{6d}$. Los dos primeros a campo más bajo que en la serie 1.

TABLA 9.-

Datos de I.R. de los compuestos 6. (Bandas en cm^{-1}) (Pastilla de BrK)

COMPUEST.	ν_{OH}	ν_{NH}	$\nu_{\text{C-H}}$ Aromdt.	$\nu_{\text{C-H}}$ Alifdtic.	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\delta_{\text{C-H}}$	$\delta_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C-N}}$	$\nu_{\text{C-O}}$	Esquel.	$\nu_{\text{C-S}}$	Otras
<u>6</u> a	3520 (m)	3280 (f,a) Bandas d hasta 2600	3100 (m)	2950 (d) 2920 (m) 2880 (m) 2820 (d)	1650 (f)	1600 (f,a)	1600 (f,a)	1475 (f) 1445 (m)	1375 (m)	1290 (f,d) 1210 (m)	1130 (m) 1110 (m) 1075 (f) 1015 (f)	800 (m)	—	940 (m) 895 (m) 740 (d)
<u>6</u> b	3440 (m)	3320 (f)	3010 (d)	2960 (m) 2920 (d) 2900 (d) 2860 (m)	1630 (f)	1570 (f)	1530 (f)	1465 (m) 1415 (m)	1375 (m)	1280 (m) 1210 (f)	1095 (f) 1070 (f) 1030 (m)	795 (m)	—	1330 (d) 970 (m) 925 (d) 890 (d) 770 (d)
<u>6</u> c	3360- 3290 (f)	3360- 3290 (f)	—	2960 (d) 2910 (d) 2880 (d) 2850 (d)	1635 (f,a)	1550 (f,a)	1550 (f,a)	1470 (d) 1420 (m)	1375 (m)	1290 (m) 1270 (m) 1220 (m)	1130 (m) 1080 (f) 1040 (f)	805 (m)	—	1320 (m) 980 (m) 940 (d) 900 (d) 770 (d)
<u>6</u> d	3420 - 3200 (m,a)	3420 - 3200 (m,a)	3040 (d)	2970 (d) 2940 (d) 2920 (d) 2880 (d)	1650 (f)	1595 (m,d)	1555 (m)	1445 (m) 1430 (m)	1346 (m)	1285 (m) 1420 (m,d)	1160 (m) 1090 (d) 1066 (d) 1050 (m) 1035 (m)	795 (m)	665 (d)	1530 (m) 1330 (d) 965 (m) 890 (d)
<u>6</u> e	3400 (f,a)	3270 (f,a) 3180 (f) Bandas d hasta 2600	3060 (m)	2980 (d) 2930 (d) 2910 (m) 2870 (m)	1635 (f)	1605 (f)	1555 (f)	1450 (f) 1415 (m)	1375 (m)	1290 (m) 1225 (f)	1130 (f) 1105 (f) 1070 (f) 1065 (f) 1080 (f) 1015 (f)	805 (m)	640 (m)	1190 (m) 995 (m) 980 (m) 890 (m) 765 (d) 910 (d)
<u>6</u> f	3400 (m,a)	3340 (f)	—	2960 (d) 2930 (d) 2910 (d) 2860 (d)	1625 (f)	1580 (m)	1530 (f,a)	1445 (d) 1420 (d)	1375 (d)	1275 (m) 1230 (d)	1100 (f) 1070 (f) 1030 (f) 1010 (m)	805 (m)	615 (m)	1355 (m) 1330 (d) 970 (m) 895 (d) 765 (d)
<u>6</u> g	3420 (f)	3280 (f,a)	—	2940 (d) 2920 (m) 2890 (m) 2870 (d)	1620 (f)	1580 (m)	1520 (f)	1455 (m) 1410 (m)	1355 (m)	1290 (m) 1270 (m) 1255 (m)	1140 (d) 1120 (m) 1095 (f) 1070 (f) 1025 (f)	810 (m)	630 (m)	1320 (d) 910 (d) 985 (m) 890 (d) 770 (d)

f: fuerte / m: media / d: débil / a: ancho / d: débil

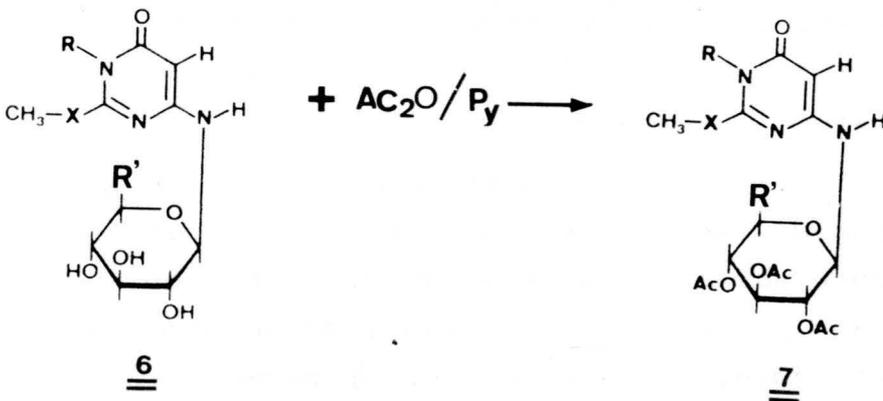
TABLA 10.- Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos $\underline{6}$. (Patrones internos: DSS para D_2O
TMS para DMSO-d_6)

COMPUESTO	DISOLVENTE	δ (ppm), multiplicidad, intensidad y J (cps)								
		H-1	Me-1	MeO-2	MeS-2	H-5	HN-4 ($J_{\text{HN},1}$)	Protones fracción glicosídica		
								H1U _{1,2}	Resto	HO-
$\underline{6a}$	DMSO-d_6	11,80 s, ancho	—	3,90 s	—	5,00 s	7,30 d (9)	4,60 m	3,10-3,80 m 6H	3,10-3,80 m 2H 4,60 m 2H
	D_2O	—	—	4,00 s	—	5,25 s	—	5,15 d (9)	3,40-3,70 m 4H 3,70-3,95 m 2H	—
$\underline{6b}$	DMSO-d_6	—	3,20 s	3,95 s	—	5,05 s	7,25 d (9)	4,80 m	3,20-3,80 m 5H	3,20-3,80 m 2H 4,80 m 1H
	D_2O	—	3,20 s	4,05 s	—	5,35 s	—	5,05 d (9)	3,40-3,95 m 5H	—
$\underline{6c}$	DMSO-d_6	—	3,20 s	3,95 s	—	5,05 s	7,25 d (9)	4,55 m	3,10-3,75 m 6H	3,10-3,75 m 2H 4,55 m 2H
	D_2O	—	3,30 s	4,00 s	—	5,35 s	—	5,10 d (9)	3,40-3,65 m 4H 3,70-3,90 m 2H	—
$\underline{6d}$	DMSO-d_6	11,00 s, ancho	—	—	2,50 s	5,10 s	7,35 d (9)	4,70 m	3,10-4,00 m 5H	3,10-4,00 m 2H 4,70 m 1H
	D_2O	—	—	—	2,80 s	5,35 s	—	5,10 d (9)	3,20-4,30 m 5H	—
$\underline{6e}$	DMSO-d_6	11,70 s, ancho	—	—	2,50 s	5,10 s	7,40 d (9)	4,70 m	3,00-3,80 m 6H	3,00-3,80 m 2H 4,70 m 2H
	D_2O	—	—	—	2,55 s	5,35 s	—	5,15 d (9)	3,45-3,65 m 4H 3,70-4,00 m 2H	—
$\underline{6f}$	DMSO-d_6	—	3,30 s	—	2,55 s	5,10 s	7,30 d (9)	4,90 m	3,20-3,60 m 5H	3,20-3,60 m 2H 4,90 m 1H
	D_2O	—	3,40 s	—	2,60 s	5,45 s	—	5,05 d (9)	3,55-3,90 m 5H	—
$\underline{6g}$	DMSO-d_6	—	3,30 s	—	2,55 s	(5,05-5,40) m	7,30 d (9) y 6,65 d (6)	4,80 m	3,05-3,80 m 6H	3,05-3,80 m 2H 4,80 m 2H
	D_2O	—	3,40 s	—	2,55 s	5,40 s	—	5,60 m	3,45-3,65 m 4H 3,70-4,00 m 2H	—

Se comprueba que los protones H-1, HN-4 y HO- son intercambiables por deuterio:
s: singlete / d: doblete / m: multiplete

III.- REACCIONES DE ACETILACION DE CONDENSADOS

Las acetilaciones de las siete glicosilaminopirimidinas preparadas y descritas en el capítulo anterior, se han realizado en condiciones muy suaves. El agente acetilante es el anhídrido acético. Como catalizador se utiliza piridina seca. La temperatura empleada ha sido la ambiente.



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

<u>7</u>	R	X	R'
a	H	O	CH ₂ O Ac
(b)	CH ₃	O	H
c	CH ₃	O	CH ₂ O Ac
d	H	S	H
e	H	S	CH ₂ O Ac
f	CH ₃	S	H
g	CH ₃	S	CH ₂ O Ac

Para todos se han aislado derivados acetilados cristalinos excepto para 6b que conduce a un polvo amorfo que no se ha conseguido cristalizar.

El producto que se obtiene en la -- reacción de 6g, 7g, coincide con el preparado por C. Rodriguez.

Al igual que en la serie anterior, - estos compuestos son de configuración β -piranósica como lo demuestran sus valores de rotación específica, 7a -32,7; 7b +24; 7c -29,6; 7d +13,4; 7e -20,8; 7f +6,3; 7g -23,4, medidos en cloroformo a temperatura ambiente y el valor de la constante de acoplamiento $J_{1,2} = 9$ cps.

El derivado obtenido al acetilar 6g, formado por una mezcla de anómeros α y β , es, como se deduce por el valor y signo de su rotación - específica y por el de su constante de acoplamiento, un producto puro, en este caso el β -piranósico. No se ha conseguido aislar el α .

Si se observan los signos de las rotaciones específicas, los glucósidos lo tienen negativo y los xilósidos positivo. En la serie anterior eran todos negativos. Pero estos valores positivos son bajos. La acetilación en medio básico no conduce a inversiones en la configuración, como lo demuestra el hecho de que la acetilación de α glucosa en piridina conduce exclusivamente a α -glucosapentaacetato (45).

El número de grupos acetato que entran en cada caso se determina fácilmente en R.M.N y resulta ser de cuatro en glucósidos y tres en xilósidos. Todos dan un singlete para C_5-H , que se encuentra libre, y señales para el N_4-H , lo que confirma que en las condiciones empleadas sólo se acetilan los grupos alcohólicos del azúcar.

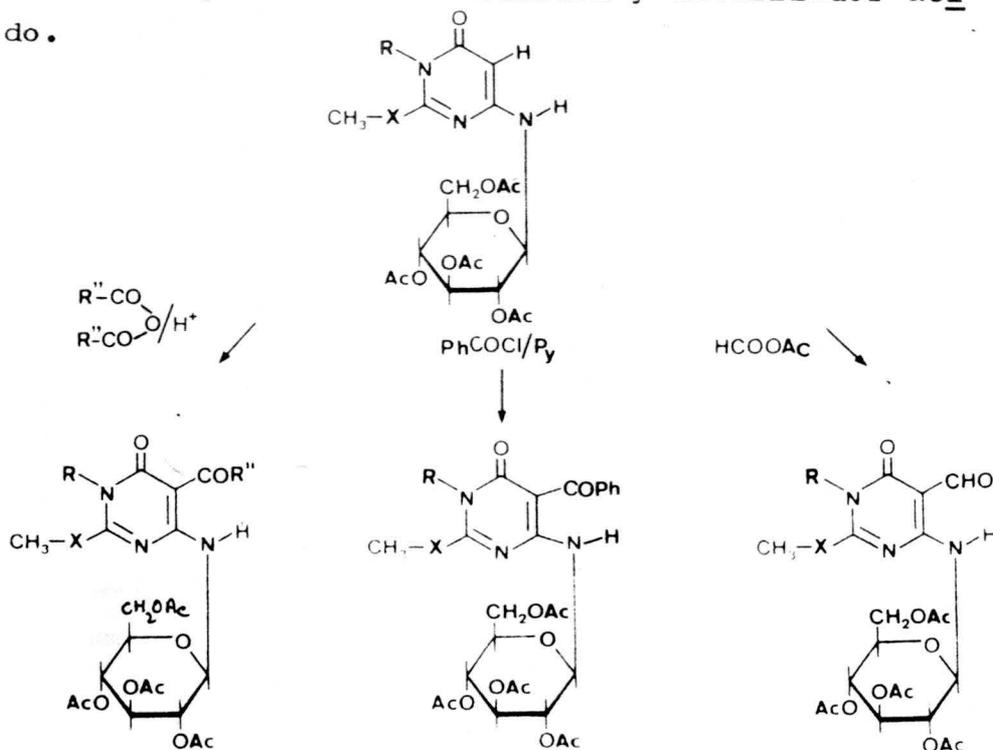
Los siete sólidos se han identificado como:

- 7a: 1,6-dihidro-2-metoxi-4-N- β -D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-6-oxopirimidina.
- 7b: 1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N- β -D-(2,3,4-tri-O-acetil)xilopiranosil-6-oxopirimidina.
- 7c: 1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N- β -D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-6-oxopirimidina.
- 7d: 1,6-dihidro-2-metiltio-4-N- β -D-(2,3,4-tri-O-acetil)xilopiranosil-6-oxopirimidina.
- 7e: 1,6-dihidro-2-metiltio-4-N- β -D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-6-oxopirimidina.

7f: 1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N- β -D-(2,3,4-tri-O-acetil)xilopiranosil-6-oxopirimidina.

7g: 1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N- β -D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-6-oxopirimi-
na.

Estos derivados acetilados sólo en la fracción glicosídica tienen bastante interés. La posición cinco se encuentra libre y, como se ha venido repitiendo, posee resto de carga negativa que la activa frente a reactivos electrófilos. Así, puede ser formilada con anhídrido fórmico--acético, benzoilada con cloruro de benzoilo-piridina e incluso acetilada, propionilada etc con -- los correspondientes anhídridos y catalizador áci-
do.



Nuestro equipo ha conseguido ya resultados con los tres tipos de reacciones (46) que pueden ser interesantes ya que esos productos son intermedios en la síntesis de otros heterociclos condensados (47)(48)(49).

III.1.-COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE I.R DE LA SERIE 7.

Los espectros de I.R se han realizado en pastilla de BrK y se encuentran representados en las figuras 41 a 47, ambas inclusive. Los datos se resumen en la tabla 11.

En esta serie se encuentran las absorciones características del grupo acetato. La tensión del carbonilo de dicho grupo aparece como banda intensa, y en algunos casos ancha, sobre 1.750 cm^{-1} . 7g da lugar a una banda desdoblada por la formación de un puente de hidrógeno entre el carbonilo del acetato sobre C-2^f y el N-H sobre el carbono cuatro del anillo de pirimidina (50). Que el resto no muestre desdoblamiento no significa que no formen el puente pues las señales son anchas y pueden englobar a las dos.

En la zona $1.200-1.300 \text{ cm}^{-1}$ aparece la tensión de C-O-C de acetato, dando bandas fuertes y anchas que contienen las de tensión de C-N. De acetato son también algunas de las que aparecen entre 1.000 cm^{-1} y 1.100 cm^{-1} .

Con respecto a la serie 6, se observa un desplazamiento hacia números de onda superiores de la banda de tensión de carbonilo cíclico.

La tensión de N-H es clara en los siete compuestos y aparece en la zona 3.350-3.420 cm^{-1} , indicando poca asociación. En la mayoría de los casos es un banda débil.

Por último, se encuentran bandas débiles en los tres intervalos mencionados para la serie anterior, asignadas al anillo de β -piranosa. Sobre todo existe mayor correlación en las bandas tipo 1 y tipo 2.

El resto de las señales son acordes con las series precedentes y no las volvemos a --- discutir.

III.2.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE ^1H -R.M.N DE LA SERIE 7.

Los espectros de ^1H -R.M.N de estos productos han sido realizados en DMSO-d_6 y Cl_3CH , siendo la referencia interna TMS para ambos. Se encuentran representados en las figuras 48 a 75, --- ambas inclusive, y los valores de desplazamientos químicos están resumidos en la tabla 12.

No se observan desplazamientos apreciables, con respecto a la serie anterior, en los valores de campo de los singletes correspondientes

a los metilos en ninguno de los dos disolventes.

El doblete originado por C_4-NH , con $J=9$ cps, experimenta desplazamiento hacia campo - bajo como consecuencia de la esterificación de -- los grupos alcohólicos. El desplazamiento se debe a la formación de un puente de hidrógeno entre dicho protón y el carbonilo del acetato sobre $C-2'$ (50). La señal desaparece al añadir D_2O .

El protón anomérico resuena en ---- DMSO- d_6 , de forma compleja, en la zona 5,20-5,70 ppm y en 7a, 7e y 7g se simplifica a doblete con $J=9$ cps al añadir D_2O . Ese doblete y el valor de la rotación específica en 7g, indican que se trata del anómero β .

La zona de campo en la que resuena el anomérico en DMSO- d_6 es menor que en la serie precedente como es de esperar por los acetatos - desapatallantes.

En Cl_3CD , el protón anomérico aparece también como señal compleja a 4,90-5,50 ppm y el cambio con D_2O no da lugar a simplificaciones por resonar en el mismo sitio C_5-H .

C_5-H aparece como singlete en la zona 5,20-5,05 ppm en DMSO- d_6 y 5,10-5,30 ppm en -- Cl_3CD . En DMSO- d_6 se diferencia del anomérico y - en Cl_3CD aparece junto a él.

Los metilos de los acetatos resuenan

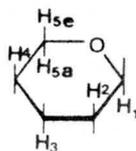
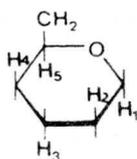
juntos, en ambos disolventes, a 2,00 ppm. Integran para cuatro grupos en glucósidos y tres en xilósidos.

En esta serie, el resto de protones piranósicos esta más diferenciado que en la anterior, pero sus señales siguen siendo complejas y muy difíciles de resolver en un aparato de 60 Mz. La diferenciación es mayor en Cl_3CD que en $DMSO-d_6$.

Cuando se emplea como disolvente $DMSO-d_6$, los glucósidos dan señales en dos zonas de campo para los protones piranósicos, cada una con tres H (7e contiene 4H en una y 2H en la otra), la más alta a 4,00-4,20 ppm y la más baja a 4,30-5,30 ppm. Estas dos zonas se encuentran también es xilósidos: 3,20-4,20 ppm con 2H y 4,50-5,30 ppm con 3H.

En Cl_3CD los glucósidos dan señales entres zonas: 3,60-3,85 ppm con 1H; 4,10-4,20 ppm con 2H y 4,90-5,20 ppm con 3H. Los xilósidos dan también -- tres: 3,30-3,50 ppm con 1H; 4,00-4,10 ppm con 1H y 4,70-5,20 ppm con 3H.

Según la bibliografía consultada (51) (52)(53), y con nuestra experiencia en este tipo de productos, se pueden hacer algunas asignaciones de protones glicosídicos.



Para DMSO-d₆, en los compuestos 7b, 7d y 7f los protones de la zona 3,20-4,20 ppm se pueden asignar a los dos H sobre C-5'. En 7b estas señales aparecen junto al singlete del CH₃O. En -- Cl₃CD, para los mismos compuestos, el H de la zona 3,30-3,50 ppm es C₅-Haxial y el de 4,00-4,10 ppm - C₅-Hecuatorial, estando C₂-H, C₃-H y C₄-H en la zona 4,70-5,20 ppm.

Incluso, en 7f, C₅-Hecuatorial se observa con claridad como doble doblete resultante de su acoplamiento con C₅-Haxial y con C₄-H. Lo mismo se encuentra para 7d y, en el caso de 7b, este grupo de señales está enmascarado por el singlete del CH₃O.

Por último, los singletes anchos -- correspondientes a N₁-H aparecen, en Cl₃CD, a 9,35 ppm en 7a; 12,50 ppm en 7d y 9,50 ppm en 7e. Estas señales desaparecen al añadir D₂O. No se dan para DMSO-d₆ por no haberse registrado por encima de - 10 ppm.

COMPUEST.	ν_{N-H}	ν_{C-H} Aromát.	ν_{C-H} Alifático	$\nu_{C=O}$ Acetato	$\nu_{C=O}$ Anillo	ν_{C-N}	ν_{C-C}	$\delta_{as} C-H$	$\delta_s C-H$	ν_{C-N} Acetal.	ν_{C-O}	Esquel.	ν_{C-S}	Otras
7 a	3400 (d) Banda d hasta 2600	3020 (d)	2980 (d) 2940 (d) 2860 (d)	1745 (f,a)	1660 (f,a)	1810 (m)	1580 (m)	1440 (d) 1465 (d)	1370 (m)	1220 (f,a)	1090 (m) 1070 (f)	795 (d)	—	1525 (m) 1315 (m) 985 (m) 945 (d) 900 (d) 750 (d)
7 b	3390 (m,a)	—	2900 (d)	1720 (f)	1630 (f)	1590 (m)	1525 (f)	1440 (d,a)	1350 (m)	1230 (f) 1205 (f)	1065 (m) 1035 (m)	800 (d)	—	960 (d) 930 (d) 770 (d)
7 c	3370 (d,do)	—	2960 (d) 2940 (d)	1745 (f,a)	1685 - 1665 (f,a)	1620 (m)	1560 (f)	1410 (d)	1375 (m)	1280 (m) 1255 (f) 1230 (f) 1210 (f)	1085 (m) 1030 (f)	795 (m)	—	1500 (m) 935 (m) 900 (d) 755 (m)
7 d	3370 (d,a)	3030 (d)	2940 (d) 2860 (d)	1755 (f)	1650 (f,a)	1600 (m)	1545 (m,a)	1435 (m,a)	1370 (m)	1245 (f) 1220 (f)	1065 (m) 1030 (m)	810 (d)	600 (d)	980 (d) 905 (d) 875 (d)
7 e	3420 (d)	3030 (d)	2950 (d) 2870 (d)	1750 (f,a)	1660 (f,a)	1590 (m)	1525 (m,a)	1430 (d,a)	1370 (m)	1225 (f,a)	1030 (f)	800 (d)	600 (d)	980 (m) 905 (d)
7 f	3340 (m)	3010 (d)	2980 (d) 2930 (d) 2870 (d)	1750 (f)	1670 (f)	1600 (m)	1520 (f,a)	1410 (m)	1365 (m)	1245 (f) 1220 (f)	1090 (m) 1085 (f) 1030 (f)	795 (d)	600 (d)	975 (m) 965 (d) 930 (d) 900 (d) 870 (d) 780 (d)
7 g	3400 (d,do)	3010 (d)	2930 (d)	1750 (f) 1725 (f)	1670 (f)	1600 (m)	1515 (f)	1480 (m)	1365 (m)	1230 (f) 1210 (f)	1085 (m) 1065 (m) 1055 (m) 1020 (f)	790 (d,do)	590 (d)	980 (d) 895 (m) 765 (d)

f: fuerte / m: media / d: débil / a: ancha / do: doble

TABLA 12.- Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos 7 (Patrones internos: TMS para Cl_3CD)
 TMS para DMSO-d_6

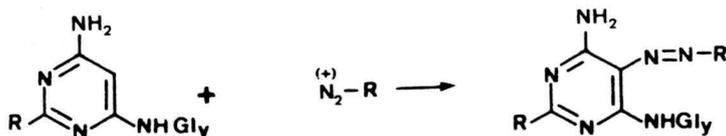
COMPUESTO	DISOLVENTE	δ (ppm), multiplicidad, intensidad y J (cps)								
		H-1	Me-1	MeO-2	MeS-2	H-5	HN-4	Protones fracción glicosídica		
								H-1(J ₁₂)	Resto	AcO-
<u>7a</u>	DMSO-d_6	—	—	3,90 s	—	5,05 s	7,60 d J=9 cps	5,35-5,70 m +D ₂ O, d. J=9 cps	4,10 m 3H 4,70-5,35 m 3H	2,00 s 4 Grupos
	Cl_3CD	9,35 s, ancho	—	3,80 s	—	5,10 s	5,65 d J=9 cps	4,90-5,20 m	3,60 m 1H 4,10 m 2H 4,90-5,20 m 3H	1,95 s 4 Grupos
<u>(7b)</u>	DMSO-d_6	—	3,35 s	3,95 s	—	5,15 s	7,50 d J=9 cps	5,30-5,60 m	3,75-4,10 m 2H 4,90-5,30 m 3H	2,00 s 3 Grupos
	Cl_3CD	—	3,30 s	4,00 s	—	5,30 s	5,95 d J=9 cps	5,20-5,80 m	3,40 m 1H 4,00 m 1H 4,80-5,20 m 3H	2,05 s 3 Grupos
<u>7c</u>	DMSO-d_6	—	3,20 s	4,00 s	—	5,15 s	7,60 d J=9 cps	5,30-5,70 m	4,00-4,20 m 3H 4,80-5,30 m 3H	2,00 s 4 Grupos
	Cl_3CD	—	3,30 s	4,00 s	—	5,25 s	5,65 d J=9 cps	5,20-5,35 m	3,75 m 1H 4,20 m 2H 4,90-5,15 m 3H	2,05 s 4 Grupos
<u>7d</u>	DMSO-d_6	—	—	—	2,50 s	5,20 s	7,60 d J=9 cps	5,30-5,70 m	3,20-4,20 m 2H 4,90-5,30 m 3H	2,00 s 3 Grupos
	Cl_3CD	12,50 s, ancho	—	—	2,50 s	5,20 s	5,70 d J=9 cps	5,30-5,50 m	3,30 m 1H 4,00 m 1H 4,70-5,10 m 3H	2,00 s 3 Grupos
<u>7e</u>	DMSO-d_6	—	—	—	2,50 s	5,20 s	7,70 d J=9 cps	5,25-5,70 m +D ₂ O, d. J=9 cps	4,00-4,20 m 2H 4,30-5,15 m 4H	1,95 s 4 Grupos
	Cl_3CD	9,90 s, ancho	—	—	2,55 s	5,30 s	5,70 d J=9 cps	5,20-5,40 m	3,85 m 1H 4,20 m 2H 4,90-5,20 m 3H	2,00 s 4 Grupos
<u>7f</u>	DMSO-d_6	—	3,30 s	—	2,55 s	5,25 s	7,60 d J=9 cps	5,20-5,70 m	3,90-4,20 m 2H 4,80-5,20 m 3H	2,00 s 3 Grupos
	Cl_3CD	—	3,40 s	—	2,50 s	5,30 s	5,85 d J=9 cps	5,20-5,90 m	3,90 m 1H 4,10 m 1H 4,90-5,20 m 3H	2,05 s 3 Grupos
<u>7g</u>	DMSO-d_6	—	3,30 s	—	2,55 s	5,20 s	7,65 d J=9 cps	5,10-5,35 m +D ₂ O, d. J=9 cps	4,10 m 3H 4,70-5,35 m 3H	1,95 s 4 Grupos
	Cl_3CD	—	3,45 s	—	2,55 s	5,30 s	5,85 d J=9 cps	5,20-5,40 m	3,85 m 1H 4,20 m 2H 4,90-5,20 m 3H	2,05 s 4 Grupos

s: simplete / d: doblete / m: multiplete H-1 y HN-4 cambian por deuterio

IV.- REACCIONES DE NITROSACION

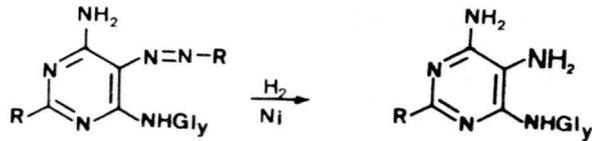
Existen dos métodos para introducir un grupo amino primario en posición cinco del anillo de pirimidina. Grupo que es imprescindible en 4-glicosilaminopirimidinas para su posterior ciclación a purinas o a 8-azapurinas.

El primero es el utilizado por Todd con sus condensados. Consiste en hacer reaccionar la 4-glicosilaminopirimidina con una sal de diazónio. Sales que son electrófilas y atacaran fácilmente al carbono cinco del anillo que, sabemos, posee densidad de carga negativa.

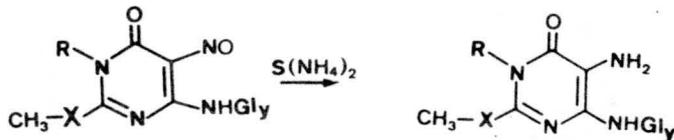
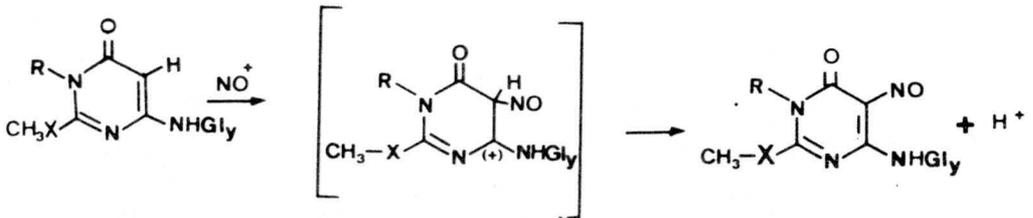


Todd emplea como sales de diazonio las derivadas de la anilina, p-cloroanilina y --- p-nitroanilina, que prepara por diazotación con nitrito sódico y ácido clorhídrico. La sustitución la realiza en disolución de bicarbonato sódico.

El siguiente paso es una reducción con hidrógeno en presencia de níquel Raney.



El segundo método es la nitrosación directa con ácido nitroso, seguida de reducción con sulfuro amónico (54) o ditionito sódico (55).



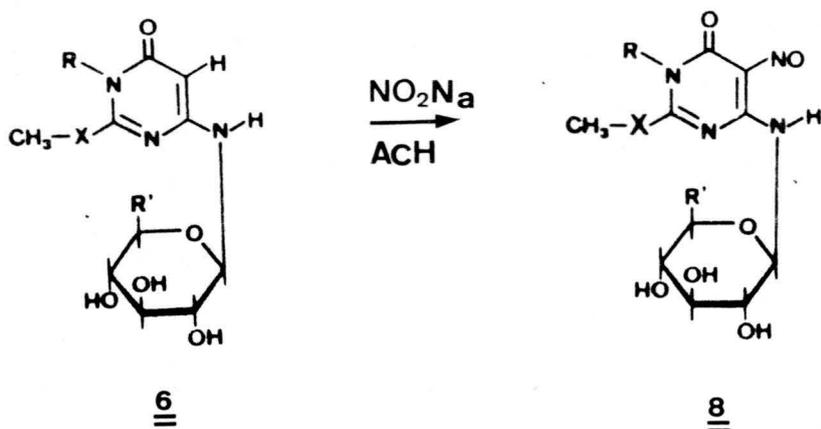
Todd justifica la utilización del - primer método por las condiciones más suaves que supone y dice que la nitrosación directa puede -- dar lugar a hidrólisis del resto glicosídico por

la presencia de ácidos (56).

Se ha seguido el segundo método de nitrosación para los condensados 6 y no se ha encontrado ningún inconveniente. El ácido nitroso se genera por reacción entre nitrito sódico y ácido acético en cantidades molares entre sí y con el condensado. Condensado que se disuelve en agua, - en algunos casos hirviendo.

En realidad, las condiciones de -- reacción son drásticas, pero no se produce hidrólisis. La ebullición de los condensados en presencia de ácidos, en este caso acético, apoya su condición de verdaderos N-glicósidos y no azometinas que se hidrolizarían fácilmente.

El esquema de reacciones ha sido:



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

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

Los compuestos 8b y 8c no se han -- conseguido purificar. De todas formas, pensamos que los sólidos coloreados que se aislan contienen -- bastante nitroso derivado ya que se puede obtener para ambos un R.M.N claro, como se verá más adelante, y porquese reducenbiendando los 5-amino-4-glicosilderivados puros.

El resto de las nitrosaciones conduce a sólidos cristalinos que se han identificado -- como:

8a: 1,6-dihidro-2-metoxi-4-N- β -D-xilopiranosil-5-nitroso-6-oxopirimidina monohidrato.

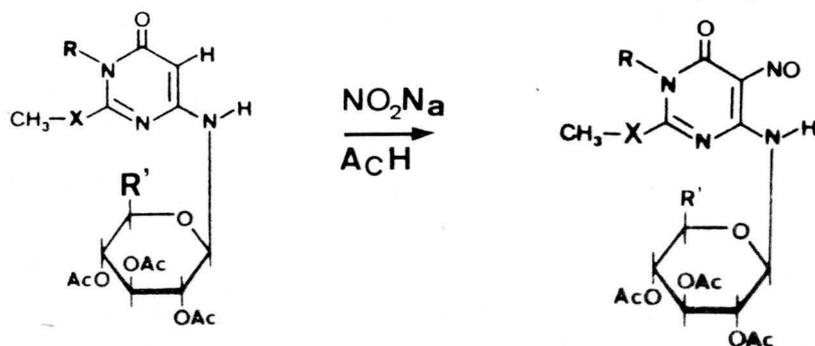
8d: 1,6-dihidro-2-metiltio-4-N- β -D-xilopiranosil-5-nitroso-6-oxopirimidina.

8e: 1,6-dihidro-2-metiltio-4-N- β -D-glucopiranosil-5-nitroso-6-oxopirimidina monohidrato.

8f: 1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N- β -D-xilopiranosil-5-nitroso-6-oxopirimidina.

8g: 1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N- β -D-glucopiranosil-5-nitroso-6-oxopirimidina monohidrato.

Aunque 8b y 8c no se aislan puros,-- si se han preparado derivados cristalinos de ambos y son los que resultan de la nitrosación de la serie 7. Los acetilados 7 nitrosan sin problemas con nitrito sódico ácido acético en agua (53).



Como en las series anteriores, los valores de la constante de acoplamiento $J_{1,2} = 9$ cps, y los de rotación específica, indican configuración β -piranósica. Los compuestos 8d y 8f no rotan en ninguna de las longitudes de onda probadas, que han sido: 589 nm (Na); 578 nm (Hg); 546 nm (Hg) y 436 nm (Hg). Los otros tres rotan en 436 nm.

Todos los nitrosos 8 presentan un -- máximo de absorción en la zona visible. 8a lo tiene a 563 nm; 8d a 591; 8e a 585 nm; 8f a 586 nm y 8g a 588 nm. Máximo muy próximo a las longitudes de onda utilizadas en la medida de la rotación y quizá sea la causa de que no roten a 589, 578 y 546 nm, ya que pueden absorber dichas longitudes de onda.

Que 8d y 8f no roten a 436 nm puede ser debido --- también a absorción, pues, según su espectro visible, a esa λ los dos absorben algo.

IV.1.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE I.R DE LA SERIE 8.

Los espectros de I.R de los compuestos de esta serie han sido realizados en pastilla de BrK. Se encuentran representados en las figuras 76 a 80, ambas inclusive. En la tabla 13 se dan los datos resumidos de estos espectros.

Aparecen las señales esperadas para los grupos funcionales presentes. Destaca, con respecto a las series 6 y 7, la tensión del grupo nitroso que absorbe entre 1.480 y 1.540 cm^{-1} como -- banda media y, en algunos casos, junto con otras.

Los números de onda encontrados para la tensión de NO son menores que los de nitroso pirimidinas sin azúcar de la serie 2.

Al igual que en la serie 2, existen bandas que hacen sospechar dimerización como son:

<u>8a</u> : 1.305 (f) cm^{-1}	<u>8e</u> : 1.200 (f) cm^{-1}
<u>8d</u> : 1.200 (m) "	<u>8f</u> : 1.150 (m) "
<u>8g</u> : 1.160 (m) "	

La tensión del carbonilo del ciclo -- se desplaza a números de onda mayores, lo que -- también ocurría en 2.

El agua de cristalización de los derivados 8a, 8e y 8g origina bandas alrededor de los 3.420 cm^{-1} , bandas que aparecen junto a la tensión de OH alcohólico, y bandas sobre 1.620 cm^{-1} . Las primeras causadas por la tensión y las segundas por la flexión.

Como viene ocurriendo con derivados con resto azucarado, se encuentran señales en las tres zonas dadas por Nakanishi y Solomon (23).

Por último, resaltamos el desplazamiento a números de onda menores de la banda debida a la tensión del enlace C=N, que aparece por debajo de los 1.600 cm^{-1} .

El resto de las señales son acordes con las de los compuestos precedentes.

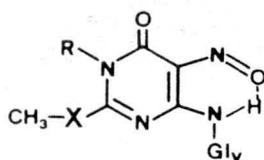
IV.2.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE $^1\text{H-R.M.N}$ DE LA SERIE 8.

Los espectros de $^1\text{H-R.M.N}$ se han realizado en DMSO-d_6 y, cuando la solubilidad lo ha permitido, en D_2O . Para el primer disolvente se ha utilizado TMS como referencia interna y para el segundo DSS.

Los datos obtenidos se encuentran resumidos en la tabla 14 y los espectros se dan en las figuras 81 a 97, ambas inclusive.

Con respecto a la serie 6, destaca la desaparición del singlete de C_5-H y el desplazamiento del doblete correspondiente a C_4-NH que se encuentra en esta serie entre 12,25 ppm y 12,70 ppm, con el mismo valor de constante de acoplamiento, $J_{1,2} = 9$ cps.

El desplazamiento tan notorio sufrido por C_4-NH hacia campo bajo, es consecuencia del puente de hidrógeno intramolecular que se forma entre él y el átomo de oxígeno del grupo nitroso. Puente que origina un "ciclo" de seis miembros y que desapantalla al NH. Esta señal desaparece con D_2O .



La formación de ese puente también la encontrábamos en la serie 2 y era el causante de la diferenciación y desplazamiento de los dos hidrógenos amínicos.

Se observa el mismo desplazamiento en los grupos metilo que en la serie 2 y la explicación de este es la que ya se dió.

Cuando el espectro se realiza en $DMSO-d_6$, el protón anomérico resuena en la zona -- 5,20-5,40 ppm, es decir, del orden de 0,6 ppm a --

campo más bajo que en la serie 6. El desplazamiento es causado por el grupo nitroso electrón-atrayente. Esta señal es compleja por su acoplamiento con C_4 -NH y C_2 -H, así como por aparecer en la misma zona algún OH alcohólico. Cuando se añade D_2O se eliminan esas señales y se rompe el acoplamiento con C_4 -NH, observándose entonces como un doblete con $J_{1,2} = 9$ cps.

Si el espectro se realiza para el compuesto disuelto en D_2O , 8a; 8f y 8g, el protón anomérico aparece a 5,65; 5,50 y 5,60 ppm respectivamente, como doblete con $J_{1,2} = 9$ cps.

El resto de los protones piranósicos resuenan en la zona 3,00-4,00 ppm, tanto para glucósidos como para xilósidos.

Los productos 8a, 8e y 8g contienen agua de cristalización que también origina señales como queda recogido en la tabla 14.

Por último, N_1 -H resuena a 12,70 -- ppm junto con C_4 -NH en 8a, 13,00 ppm en 8d y -- 12,60 ppm junto a C_4 -NH, en 8e.

TABLA 13.-

Datos de I.R. de los compuestos 8. (Bandas en cm^{-1})(Pastilla de BrK)

95

COMPUEST	ν_{OH} H_2O	ν_{NH}	$\nu_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\delta_{\text{H}_2\text{O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	ν_{NO}	δ_{as} C-H	δ_{s} C-H	$\nu_{\text{C-N}}$	$\nu_{\text{C-O}}$	Esquel.	$\nu_{\text{C-S}}$	Otras
8 a	3430 (f)	3330 (f) Bandas d hasta 2600	2970 (d) 2940 (d) 2915 (d) 2890 (d)	1700 (f)	1610 (f)	1585 (f)	1540 (m)	1495 (m)	1445 (m) 1415 (m)	1345 (m)	1290 (f)	1115 (m) 1080 (f) 1055 (m) 1030 (m)	785 (m)	—	1305 (f) 965 (m) 885 (m) 770 (m)
8 d	3400 (m)	3250 (d) Bandas d hasta 2600	2920 (d) 2890 (d)	1685 (f)	—	1580 (m)	1555 (f)	1480 m	1415 (m)	1360 (d,a)	1290 (d) 1245 (m)	1100 (m) 1060 (f) 1045 (m) 1025 (d)	780 (m)	640 (m)	1200(m) 975 (m) 890 (d)
8 e	3460 (f)	3310 (f) Bandas d hasta 2600	2940 (m) 2905 (m)	1685 (f)	1620 (d)	1590 (f)	1540 (f)	1495 (m)	1450 (m)	1385 (d)	1290(m) 1265(m)	1080 (f) 1065 (f) 1035 (f)	785 (m)	650 (m,do)	1325 (m) 1200 (f) 915 (d) 890 (d) 745 (d)
8 f	3500- 3300(f,a)	3500- 3300(f,a)	2920 (d) 2850 (d)	1680 (m,a)	—	1580 (f)	1530 (m)	1480 (m)	1415 (m)	1345 (m)	1275 (m) 1235 (m)	1075 (m) 1040 (m)	775 (m)	650 (d)	1150(m) 980 (m) 890 (d)
8 g	3420 (f,a)	3200 (m,a)	2960 (d) 2930 (d) 2895 (d) 2870 (d)	1675 (f)	1635 (d)	1570 (f,a)	1540 (f,a)	1540 (f,a)	1420 (m)	1345 (m)	1270 (m) 1240 (m)	1100 (m) 1075 (m) 1045 (m) 1020 (m)	775 (m)	610 (d,a)	1160 (m) 990 (m) 910 (d) 755 (d)

f : fuerte / m : media / d : débil / a : ancha / do : doble

TABLA 14.- Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos 8. (Patrones internos: DSS para D_2O)
TMS para $\text{DMSO } d_6$)

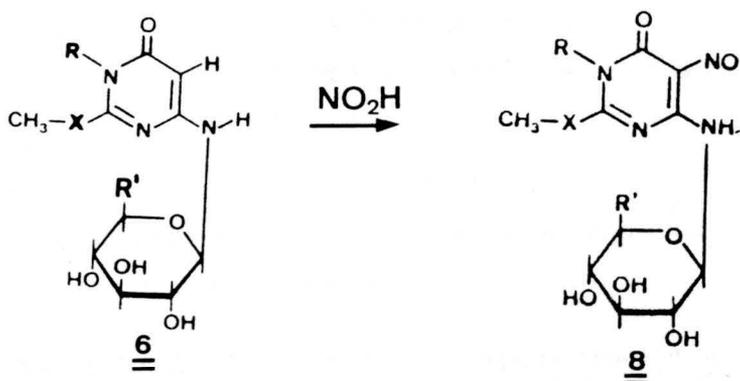
COMPUE.	DISOLVENTE	δ (ppm), multiplicidad, intensidad y J (cps)							
		H-1	Me-1	MeO-2	MeS-2	HN-4	Protones fracción glicosídica		
							H-1'	Resto	OH
8 a	$\text{DMSO-}d_6$	12,70 s, ancho	_____	4,00 s	_____	12,70 d J=9 cps	5,20 m + D_2O , d, J=9cps	3,00-3,70 m 6H	3,00-3,70 m 4H 5,20 m 2H
	D_2O	_____	_____	4,15 s	_____	_____	5,65 d J=9 cps	3,50-3,75 m 4H 3,75-3,95 m 2H	_____
(8 b)	$\text{DMSO-}d_6$	_____	3,40 s	4,10 s	_____	12,50 d J=9 cps	5,30 m + D_2O , d, J=9cps	3,00-4,00 m	3,00-4,00 m 5,30 m
(8 c)	$\text{DMSO-}d_6$	_____	3,30 s	4,10 s	_____	12,50 d J=9 cps	5,30 m + D_2O , d, J=9cps	3,00-4,00 m	3,00-4,00 m 5,30 m
8 d	$\text{DMSO-}d_6$	13,00 s, ancho	_____	_____	2,60 s	12,60 d J=9 cps	5,35 m + D_2O , d, J=9 cps	3,10-4,00 m 5H	3,10-4,00 m 2H 5,20 m 1H
8 e	$\text{DMSO-}d_6$	12,60 s, ancho	_____	_____	2,60 s	12,60 d J=9 cps	5,30 m + D_2O , d, J=9cps	3,00-3,80 m 6H	3,00-3,80 m 4H 4,80-5,30 m 2H
8 f	$\text{DMSO-}d_6$	_____	3,50 s	_____	2,65 s	12,30 d J=9 cps	5,40 m + D_2O , d, J=9cps	3,20-3,60 m 5H	3,20-3,60 m 2H 5,40 m 1H
	D_2O	_____	3,55 s	_____	2,65 s	_____	5,50	3,50-3,70 m 5H	_____
8 g	$\text{DMSO-}d_6$	_____	3,50 s	_____	2,60 s	12,25 d J=9 cps	5,40 m	3,10-3,50 6H	3,10-3,50 m 4H 5,00-5,40 m 2H
	D_2O	_____	3,55 s	_____	2,70 s	_____	5,60 d J=9 cps	3,50-3,75 m 4H 3,75-3,95 m 2H	_____

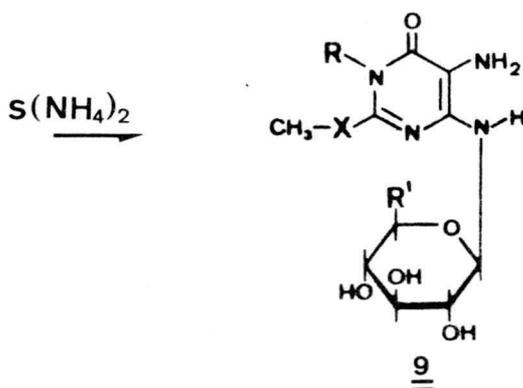
s: singlete / d: doblete / m: multiplete

V.- REACCIONES DE REDUCCION

Según se ha comentado, son dos las formas descritas en bibliografía para introducir un grupo amino primario en posición cinco del anillo de pirimidina.

Nosotros hemos utilizado el segundo procedimiento nitrosando con ácido nitroso y reduciendo el nitroso derivado con disolución acuosa de sulfuro amónico al 10%.





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

<u>9</u>	R	X	R'
a	H	O	CH ₂ OH
b	CH ₃	O	H
c	CH ₃	O	CH ₂ OH
d	H	S	H
e	H	S	CH ₂ OH
f	CH ₃	S	H
g	CH ₃	S	CH ₂ OH

Las reducciones de estos nitro-
 so compuestos son exotérmicas y de rendimientos -
 ño muy elevados, pero conducen a productos puros.
 Productos que no se pueden recrystalizar de agua
 por ser poco estables en ese disolvente.

Se han aislado sólidos puros
 para los siete casos y por análisis químico y es-
 pectroscópico se han identificado como:

9a: 5-amino-1,6-dihidro-2-metoxi-4-N- β -D-glucopi

ranosil-6-oxopirimidina monohidrato.

9b: 5-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N- β -D-xilopiranosil-6-oxopirimidina monohidrato.

9c: 5-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N- β -D-glucopiranosil-6-oxopirimidina dihidrato.

9d: 5-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-4-N- β -D-xilopiranosil-6-oxopirimidina.

9e: 5-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-4-N- β -D-glucopiranosil-6-oxopirimidina monohidrato.

9f: 5-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N- β -D-xilopiranosil-6-oxopirimidina monohidrato.

9g: 5-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N- β -D-glucopiranosil-6-oxopirimidina dihidrato.

De los siete compuestos, sólo 9d, 9f y 9g muestran la constante de acoplamiento del protón anomérico con C_2 -H $J=9$ cps. En el resto, la señal aparece compleja.

Los valores de la rotación específica, medidos en DMSO a temperatura ambiente, son: 9a +17,4; 9b +27,8; 9c +17; 9d +23,9; 9e no rota; 9f +11 y 9g -3,2. Valores positivos, pero al igual que en la serie 7, positivos bajos.

Por los valores anteriores asignamos a estos productos la configuración β -piranósica (38)(39).

El grupo amino en posición cinco permite la ciclación a 8-azapurinas y a purinas. -- Estas últimas, ya sea por el método de Todd o por -

el utilizado por nuestro grupo para ciclar algunas 4-amino-5-glicosilaminopirimidinas, consistente en la obtención de derivados acetilados en posición cinco, que ciclan por tratamiento prolongado con metóxido sódico (57)(58).

En la actualidad se está intentando preparar los derivados 5-acetamídicos de los compuestos 9 para ciclarlos a purinas por el procedimiento descrito, habiendo obtenido resultados positivos para algunos de ellos (59).

Se ha observado , que el calentamiento con anhídrido acético de algunas 4-amino-5-glicosilaminopirimidinas estudiadas por nosotros, conduce directamente a la 7-glicosil-8-metilpurina (60).

Pero, también se ha comprobado, que en otros casos lo anterior no da resultados (61) (62).

Los diaminos descritos estan siendo sometidos a acetilaciones directas para intentar obtener las 9-glicosil-8-metilpurinas. En la actualidad se han obtenido algunos sólidos que están siendo analizados.

V.1.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE I.R DE LA SERIE 9.

Los espectros de I.R de los siete productos integrantes de esta serie se han registrado en pastilla de BrK.

Los datos se encuentran resumidos en la tabla 15 y las figuras 98 a 104, ambas inclusive, recogen los espectros de todos ellos.

La zona de tensión de dobles enlaces es bastante compleja ya que, aparte de la banda esperada para la flexión en el plano de amina primaria, aparecen también señales para el agua de cristalización que algunos contienen. Tal es así, que lo que se observa es una banda ancha que contiene las tensiones de dobles enlaces, flexión de NH y flexión de H₂O.

La complejidad de la zona de tensión de NH y OH es también notoria. Sobre todo con respecto a las series anteriores. De todas formas, casi siempre se puede discernir entre OH Y NH, ya que el primero aparece a números de onda más altos.

Con respecto a las tres zonas dadas por Nakanishi y Solomon para β -piranosas, estos compuestos presentan una banda débil en la segunda en todos los casos, faltando en algunos para las otras zonas.

Por último, y como ocurría en la serie 3, asignamos en la zona 900-1.000 cm⁻¹ una banda de flexión de amina primaria fuera del plano, banda de intensidad media a débil.

El resto de las señales son acordes con las series precedentes y no las volvemos a discutir.

V.2.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE ^1H -R.M.N DE LA SERIE 9.

Los espectros de ^1H -R.M.N se han realizado en DMSO-d_6 con TMS como referencia interna. Están representados en las figuras 105 a 118, ambas inclusive, y los datos se resumen en la tabla 16.

Con respecto a la serie anterior, destaca el desplazamiento del doblete de $\text{C}_4\text{-NH}$ que resuena a 6,30-6,40 ppm con el mismo valor de constante de acoplamiento, $J=9$ cps. El desplazamiento es consecuencia de la no formación del puente de hidrógeno intramolecular mencionado en la serie anterior por la desaparición del grupo nitroso.

El valor de δ , para el mencionado protón, en los siete compuestos es mayor que el encontrado en la serie 6. Esto se debe a la presencia en posición cinco de un grupo donador de electrones. El par de electrones del nitrógeno amínico sobre posición cinco puede participar en el anillo y compensar en parte el defecto de carga sobre el carbono cuatro, que por tanto requerirá menos el par del nitrógeno unido a él, dando lugar a un mayor apantallamiento del protón

amínico. Como siempre, este doblete desaparece al añadir D_2O .

El grupo amino en C-5 resuena junto al protón anomérico en la zona 4,70-5,10 ppm. En el caso de 9g también aparece en ella la resonancia de un OH. Esta señal compleja y normalmente ancha, se simplifica al añadir D_2O por intercambio con deuterio de el NH_2 y rotura del acoplamiento del anomérico con C_4-NH , anomérico que debe aparecer ahora como doblete por acoplamiento sólo con C_2-H . Doblete sólo observado en 9d, 9f y 9g con $J_{1,2} = 9$ cps.

El resto de los hidrógenos del anillo β -piranósico resuena en la zona 3,00-3,80 ppm, como en las series 6 y 8, junto con señales de OH.

Destaca la ausencia de señales a --- campo bajo de N_1-H . Ausencia quizá debida a la anchura de las mismas o a que se promedien con OH, NH_2 y H_2O e incluso con H_2O del disolvente.

TABLA 15.- Datos de IR de los compuestos 9. (Bandas en cm^{-1})(Pastilla de BrK)

COMPUEST	ν OH H_2O	ν NH ₂ NH	ν C-H	ν C=O	δ NH ₂ En el plano	δ H ₂ O	ν C=N	ν C=C	δ_{as} C-H	δ_{s} C-H	ν C-N	ν C-O	NH ₂ Fuera del plano	Esquel.	ν C-S	Otras
9 a	3540 - 2600 (f,al)	3560 - 2800 (f,al)	2995 (s) 2945 (s) 2820 (s) 2870 (d)	1670 - 1610 (f,al)	1670 - 1600 (f,al)	1670 - 1610 (f,al)	1670 - 1610 (f,al)	1560 (f)	1450 (f)	1360 (m)	1295 (f,deb)	1160 (s) 1105 (m) 1075 (f) 1025 (f)	900 (m)	760 (m)	—	1500 (m) 1390 (m) 1350 (m) 1300 (m) 900 (s) 895 (m,deb)
9 b	3360 (f)	3200 (f,al)	2990 (s) 2900 (m) 2880 (s)	1650 (f,al)	1650 (m)	1630 (m)	1630 (m)	1635 (f,al)	1445 (m) 1415 (m)	1365 (m)	1280 (s) 1275 (m)	1120 (s) 1085 (m) 1045 (f) 1005 (m)	880 (m)	795 (m)	—	1475 (m) 1395 (m) 930 (s) 895 (m)
9 c	3520 - 3100 (f,al)	3520 - 3300 (f,al)	2960 (s) 2960 (s) 2905 (m) 2870 (m)	1650 (f,al)	1660 (f,al)	1630 (f)	1630 (f)	1540 (f)	1440 (m) 1420 (m)	1370 (m)	1240 (m) 1270 (f)	1125 (m) 1080 (m) 1070 (f) 1025 (m) 1000 (m)	890 (f,deb)	795 (m)	—	1480 (m) 1335 (m) 1170 (m) 900 (f,deb) 890 (s) 740 (s)
9 d	3400 (m,al)	3340 (f) 3200 (m) 2190 (m) 2190 (m) 2190 (m)	2970 (m) 2970 (m) 2890 (m)	1640 (f)	1615 (f)	—	1570 (m)	1540 (m)	1410 (m)	1370 (m)	1255 (m) 1230 (m)	1085 (m) 1070 (m) 1040 (m) 1020 (m)	875 (m)	790 (m)	660 (s)	1465 (m) 1345 (m) 1195 (m) 905 (s) 895 (s) 795 (s)
9 e	3420 (f)	3300 (f) 3310 (f) 2300 (m) 2300 (m)	2940 (m) 2940 (m) 2870 (s)	1645 (f)	1620 (f)	1620 (f)	1575 (m)	1585 (m)	1425 (m) 1450 (m)	1365 (m)	1260 (m) 1250 (m)	1110 (s) 1100 (m) 1080 (m) 1080 (f)	880 (m)	790 (m)	650 (s)	1490 (m) 1390 (m) 1280 (m) 1175 (m) 925 (s) 885 (m)
9 f	3410 (m,al)	3300 (m) 3200 (m) 2900 (m) 3190 (m)	2940 (s) 2920 (f) 2900 (m) 2880 (s)	1638 (f)	1620 (f)	1620 (f)	1620 (f)	1625 (f)	1430 (m) 1420 (m)	1375 (m)	1285 (m) 1275 (m) 1230 (m)	1070 (f) 1045 (f) 1020 (f)	865 (m)	790 (m)	640 (s)	1405 (m) 1385 (m) 1370 (m) 1300 (m) 1170 (m) 900 (m,deb)
9 g	3360 (m,al)	3300 (m) 3290 (m) 3250 (m)	2960 (s) 2960 (s) 2880 (s)	1625 (f)	1625 (f)	1625 (f)	1625 (f)	1570 (m)	1420 (m)	1380 (m)	1240 (m) 1205 (m)	1170 (m,deb) 1085 (m) 1095 (f)	890 (m,deb)	755 (m)	690 (s)	1395 (m) 1310 (m) 880 (s)

f: fuerte / m: media / s: débil / a: ancho / do: doble

TABLA 16.- Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos 9. (Patrón interno: TMS)

COMPUEST.	DISOLVENTE	δ (ppm), multiplicidad y J (cps)								
		H-1	Me-1	MeO-2	MeS-2	H ₂ N-5	HN-4 (J _{HN,1'})	Protones fracción glicosídica		
								H-1 (J _{1,2'})	Resto	HO-
HO a	DMSO-d ₆	No Aparece	_____	3,80 s	_____	5,00 s, ancho	6,30 d (9)	5,00 m	3,00-3,70 m 4H 4,00-4,80 m 2H	
HO b	DMSO-d ₆	_____	3,25 s	3,90 s	_____	4,85 s, ancho	6,30 d (9)	4,85 m	3,30-3,80 m 3H 4,20 m 2H	
HO c	DMSO-d ₆	_____	3,25 s	3,90 s	_____	5,00 s, ancho	6,30 d (9)	5,00 m	3,00-3,80 m 6H 4,10-4,80 m 2H	
HO d	DMSO-d ₆	No Aparece	_____	_____	2,40 s	5,00 s, ancho	6,30 d (9)	5,00 m - D ₂ O d (9)	3,15-3,45 m 5H 3,00-4,00 m 3H	
HO e	DMSO-d ₆	No Aparece	_____	_____	2,40 s	5,10 s, ancho	6,40 d (9)	5,10 m	3,00-3,30 m 4H 4,00-4,80 m 2H	
HO f	DMSO-d ₆	_____	3,55 s	_____	2,50 s	4,85-5,10 s, ancho	6,35 d (9)	4,85-5,10 m - D ₂ O d (9)	3,10-3,50 m 5H 3,10-3,50 m 2H 3,55-4,00 m 2H	
HO g	DMSO-d ₆	_____	3,30 s	_____	2,50 s	4,85 s, ancho	6,35 d (9)	4,70-5,00 m - D ₂ O d (9)	3,00-3,70 m 4H 3,70-3,90 m 2H 4,40-5,00 m 2H	

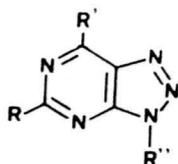
Se comprueba que los protones H₂N-5, HN-4 y HO- son intercambiables por deuterio:
s: singlete / d: doblete / m: multiplete

VI.- REACCIONES DE CICLACION A VIC-TRIAZOLO-(4,5-d)
-PIRIMIDINAS

Se encuentran en bibliografía tres métodos para la síntesis de 3-glicosil-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidinas.

1.- Un primer método parte de los derivados N-cloromercuriados de 8-azapurinas y de haluros de acilglicósidos.

Es empleado por primera vez por J. Davoll (63) quien describe la síntesis de las 8-azapurinas análogas a adenosina, inosina, guanosina y xantosina.



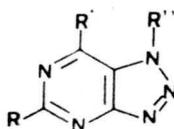
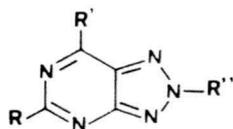
R = H, NH₂, SMe, OH

R' = NH₂

R'' = β-D-Glucopiranosilo

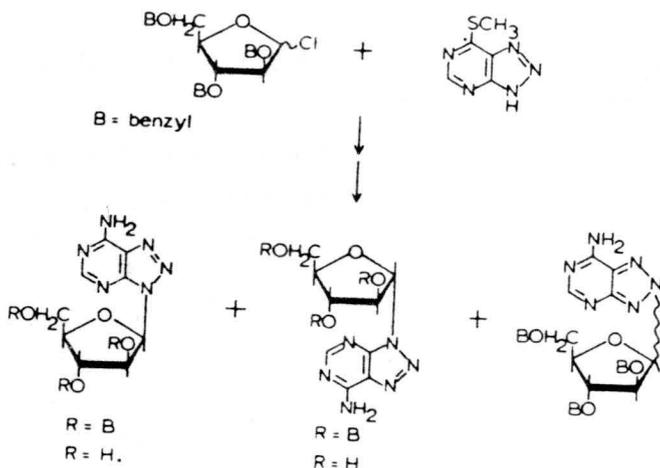
β-D-Ribofuranosilo

Presenta la desventaja de que aparecen los isómeros que llevan el resto glicosídico - sobre los nitrógenos 1 y 2.

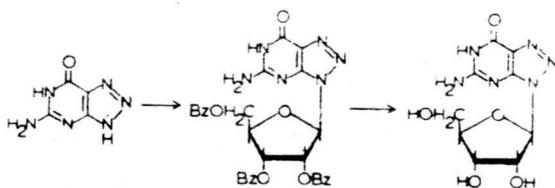


Las vic-triazolo-(4,5-d)pirimidinas son preparadas por Davoll por métodos estandar descritos en el primer capítulo, y las convierten en sus derivados cloromercuriados por caminos ident ticos a los empleados con purinas (64)(65). Los derivados de ribofuranosilo son preparados a partir del cloruro de tri-O-benzoil-D-ribofuranosilo.

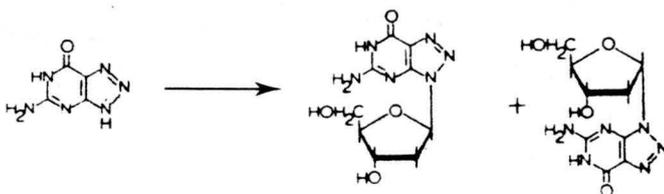
Robins y col. (66), en 1.972, por fusión del cloruro de 2,3,5-tri-O-bencil-D-arabinofuransa con 7-metil-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina y posterior aminólisis en amoniaco metanólico, obtiene una mezcla de nucleósidos de 7-amino-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina isómeros, que separan por cromatografía en columna.



Asimismo sintetizan 5-amino-3-β-D-ribofuranosil-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidin-7-ona (3,8-aza-guanosina) (67) por glicosidación del derivado tris-TMS de la 8-aza-guanina con bromuro de 2,3,5-tri-O-benzoil-D-ribofuranosilo.

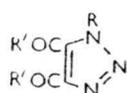


Estos mismos autores preparan también 2'-desoxi-8-aza-guanosina, anómeros α y β, por fusión con cloruro de 2-desoxi-3,5-di-O-toluil-D-eritro-pentofuranosilo.



2.- El segundo método consiste en el tratamiento con hipobromito de 1-glicosil-1,2,3-triazolo-4,5-dicarboxiamidas y conduce también a mezclas de isómeros.

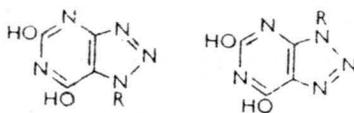
Baddiley y col. (68)(69) preparan 1 y 3-β-D-ribofuranosilos de la 8-azaxantina. Parten para ello de dimetilacetilendicarboxilato y la azida de 1,2,3-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosilo que origina dimetil-1-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-1,2,3-triazolo-4,5-dicarboxilato. El cual, con amoniaco metanólico a 0°C, produce



R = ribofuranosilo

R' = OMe, NH₂

1-β-D-ribofuranosil-1,2,3-triazolo-4,5-dicarboxilamida. La reacción de la diamida con un exceso de hipobromito conduce a los derivados 1 y 3-β-ribofuranosilos de la 8-azaxantina, que son separados por cambio iónico con resinas Dowex-2.



R = ribofuranosilo

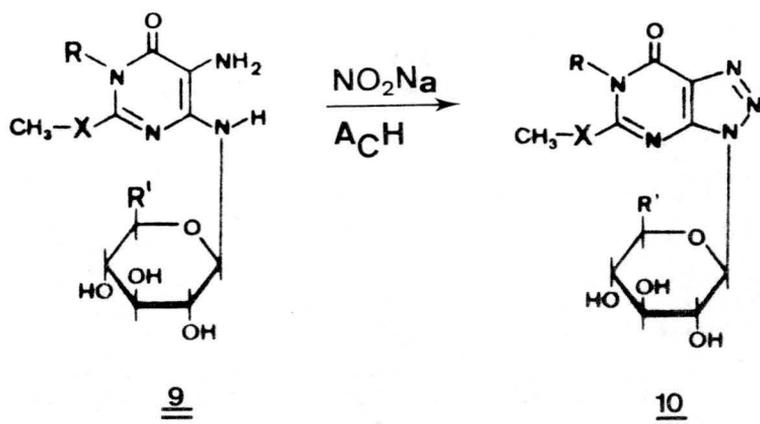
Tolman aplica este método alternativo a la síntesis de los mismos productos descritos en el método 1 (66)(67). Para ello, trata los glicosilhaluros con azida sódica en acetonitrilo caliente, obteniendo las correspondiente azidas α y β -arabinofuranosilbenciladas, que por posterior resolución de anómeros y cierre del anillo con cianoacetamida y KOH en dimetilformamida acuosa, dan los anómeros de 5-amino-1-D-arabinofuranosil-4-carbamoil-vic-triazoles que pueden ser convertidos en α y β -arabinofuranosil-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidin-7-ona por tratamiento con BrOK.

3.- El tercer método bibliográfico consiste en la ciclación con ácido nitroso de 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas.

Davoll aplica este a los sustratos que preparó Todd (63), encontrando que el método no tiene valor sintético cuando se trata de derivados de furanosa, pero si lo tiene cuando son piranosas, y prepara 7-amino-3- β -D-glucopiranosil-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina.

La gran ventaja de este procedimiento es la seguridad que se posee sobre la posición del resto glicosídico que estará en posición tres del anillo triazólico.

Nosotros hemos seguido este último método y ciclamos las siete 5-amino-4-glicosilaminopirimidinas 9, descritas en el capítulo anterior, con nitrito sódico y ácido acético en cantidades molares entre sí y doble respecto al glicósido.



<u>9</u>	R	X	R'
a	H	O	CH ₂ OH
b	CH ₃	O	H
c	CH ₃	O	CH ₂ OH
d	H	S	H
e	H	S	CH ₂ OH
f	CH ₃	S	H
g	CH ₃	S	CH ₂ OH

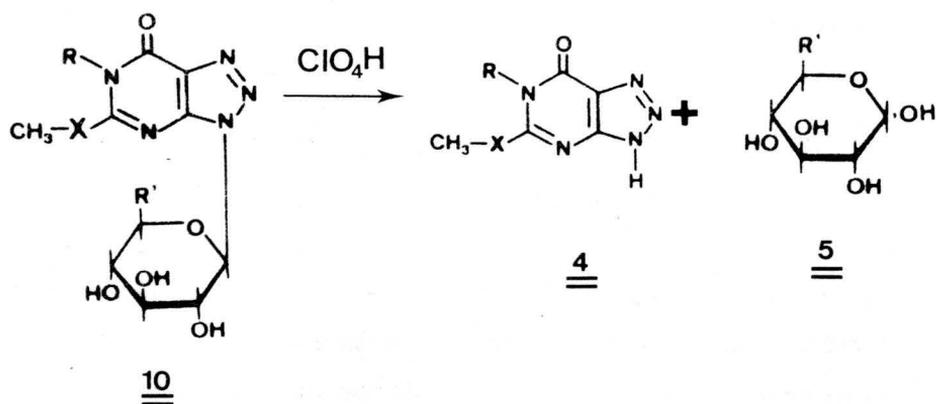
<u>10</u>	R	X	R'
(a)	H	O	CH ₂ OH
(b)	CH ₃	O	H
(c)	CH ₃	O	CH ₂ OH
d	H	S	H
e	H	S	CH ₂ OH
f	CH ₃	S	H
g	CH ₃	S	CH ₂ OH

No se han conseguido obtener cristalinamente los derivados 10a, 10b y 10c, aunque si sus derivados acetilados.

Por análisis químico elemental cuantitativo, hidrólisis, valoración peryódica, así -- como por datos espectroscópicos, los productos se han identificado como:

- 10d: 6,7-dihidro-5-metiltio-3-N- β -D-xilopiranosil-7-
-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina.
- 10e: 6,7-dihidro-5-metiltio-3-N- β -D-glucopiranosil-
7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina monohidra
to.
- 10f: 6,7-dihidro-6-metil-5-metiltio-3-N- β -D-xilopira-
nosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina --
monohidrato.
- 10g: 6,7-dihidro-6-metil-5-metiltio-3-N- β -D-gluco-
piranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidi-
na monohidrato.

Las hidrólisis de estas cuatro 8-aza purinas se han realizado en disolución acuosa de -- ácido perclórico 1M. Primero, por haber observado que la acetilación en Ac_2O catalizada por dicho á- cido provoca la rotura del enlace glicosídico y se gundo, porque otros ácidos ensayados requieren ele- vada concentración y bastante tiempo, dando además problemas de rotura de grupos en la fracción 8-aza púrica, como es la del grupo metiltio en posición cinco.



<u>10</u>	R	X	R'
d	H	S	H
e	H	S	CH ₂ OH
f	CH ₃	S	H
g	CH ₃	S	CH ₂ OH

<u>4</u>	R	X
c	H	S
d	CH ₃	S

R=H xilosa
 R=CH₂OH gluco.

La identificación del aglicón 8-azapurínico se ha realizado por comparación del sólido - cristalino aislado en las hidrólisis con las 8-azapurinas de la serie 4 preparadas directamente y descritas en el primer capítulo. Los datos de PF, PF mixto, I.R y R.M.N coinciden plenamente.

El azúcar se ha identificado por formación de la osazona, con fenilhidracina y ácido - acético, y comparación con muestras preparadas según métodos bibliográficos. Los puntos de fusión, PF mixto e I.R de la gluco y xilosazona coinciden

con los de los obtenidos de la hidrólisis.

Se ha realizado la valoración peryódica de 10f y 10g (xilósido y glucósido), encontrando que, según el método descrito en la parte experimental, ambos consumen dos moles de IO_4^- por mol y liberan un mol de ácido fórmico por mol. Lo que demuestra la condición piranósica de ambos, ya que si se tratara de la forma furanósica, se consumiría un mol de IO_4^- en 10f y dos en 10g, pero no se liberaría ácido fórmico.

Los valores de la rotación específica de estos compuestos, medidos en DMSO a temperatura ambiente, son: 10d $-24,6$; 10e $-7,5$; 10f $-26,3$ y 10g $-7,6$. Las constantes de acoplamiento entre el protón anomérico y $\text{C}_2\text{-H}$, tanto en D_2O como en DMSO-d_6 , son en todos los casos de 9 cps. Ambos datos indican configuración β .

VI.1.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE I.R DE LA SERIE 10.

Los espectros de I.R de los compuestos 10 han sido realizados en pastilla de BrK y se encuentran representados en las figuras 119 a 122, ambas inclusive. La tabla 17 recoge los datos resumidos de estos espectros.

En comparación con la serie anterior destaca, al igual que en derivados sin azúcar, la aparición de una nueva banda sobre 1.520 cm^{-1} de

intensidad media y que, igualmente, se asigna a la vibración de tensión del enlace $-N=N-$.

Aparecen, como en la serie 4, dos bandas de intensidad media en las zonas $765-745\text{ cm}^{-1}$ y $785-775\text{ cm}^{-1}$ asignadas a vibraciones de esqueleto.

Con la desaparición del grupo NH_2 al pasar a esta serie, se produce como es de esperar, una simplificación de la zona de tensión de NH y OH , así como en la de dobles enlaces. De todas formas siguen apareciendo señales para H_2O que se pueden diferenciar de las de NH triazólico.

Es notorio el desplazamiento de la tensión de carbonilo, desplazamiento aun mayor que el observado para los mismos productos sin azúcar. Lo mismo ocurre con las tensiones de $C=N$ y $C=C$, siendo más acusado para la primera.

Por último, con respecto a las tres zonas a las que se viene haciendo referencia para piranosas, se encuentran bandas débiles en la segunda de ellas.

El resto de las señales son acordes con las series precedentes y no las volvemos a discutir.

VI.2.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE 1H -R.M.N DE LA SERIE 10.

Los espectros de 1H -R.M.N han sido rea

lizados en DMSO- d_6 y en D_2O . Con el primero se utiliza como referencia interna TMS y con el segundo DSS.

Los espectros se encuentran representados en las figuras 123 a 133, ambas inclusive, y están resumidos en la tabla 18.

Los singletes correspondientes a los metilos de estas moléculas, CH_3N y CH_3S , se encuentran algo desplazados hacia campo bajo con respecto a la serie 4 y más bajos que en la 6 y 8. La explicación de este desplazamiento se dió al discutir los R.M.N de la serie 4.

No se encuentra en ninguno de ellos el doblete de C_4-NH ya que con la formación del ciclo triazólico se pierde.

En estos productos no existe el inconveniente de los anteriores con respecto al protón anomérico. Primero, porque no hay acoplamiento con C_4-NH y segundo porque ningún OH resuena junto con él. Aparece bien diferenciado en la zona 5,65-5,70 ppm para DMSO- d_6 y 5,90-6,00 ppm para D_2O . En ambos casos como doblete con $J_{1,2} = 9$ cps.

Los valores de campo a los que aparece el anomérico son menores, en los dos disolventes, que en las series 6, 9 e incluso que en la 8. Esto reafirma lo ya visto en I.R y en la serie

4 del efecto desapantallante del ciclo vic-triazólico, electrón atrayente, sobre el anillo de pirimidina y el carbono anomérico.

El resto de los hidrógenos glicosídicos resuenan en la zona 3,20-4,00 ppm para DMSO-d₆ y 3,50-4,20 ppm para D₂O, más o menos donde lo hacen en las demás series. En esa zona aparecen las señales de OH y H₂O.

Por último, N₆-H da un singlete ancho a 11,00 ppm en 10d y a 12,00 ppm en 10e, ambos desaparecen con D₂O.



COMPUEST.	ν_{OH} H_2O	$\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\delta_{\text{H}_2\text{O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{N=N}}$	δ_{as} C-H	δ_{s} C-H	$\nu_{\text{C-N}}$	$\nu_{\text{C-O}}$	Esquel.	$\nu_{\text{C-S}}$	Otras
$\underline{10}$ d	3450 (f)	3270 (m,a)	2930 (d) 2910 (d) 2880 (d) 2840 (d)	1710 (f)	—	1690 (f)	1565 (m)	1520 (m)	1465 (d) 1425 (d,a)	1365 (m)	1290 (m) 1280 (m)	1110 (m) 1095 (m) 1065 (f) 1005 (m)	785 (d) 765 (m)	680 (m)	1320 (m) 1210 (m) 980 (m) 895 (d) 875 (m)
$\underline{10}$ e	3460 (f)	3400 (f,a)	2850 (d) 2930 (d) 2900 (d) 2880 (d)	1720 (f)	1630 (d,a)	1695 (f)	1560 (m)	1535 (m)	1440 (d,a)	1360 (m)	1290 (m) 1260 (d)	1135 (m) 1100 (m) 1080 (m) 1040 (m)	780 (d) 760 (d)	655 (d)	1315 (d) 1190 (m) 985 (m) 890 (d)
$\underline{10}$ f	3480 (f) 3440 (m)	3390 (m) 3250 (m,a)	2920 (d) 2890 (d)	1710 (f)	1650 (d,a)	—	1570 (m)	1525 (m)	1475 (m) 1410 (m)	1370 (d,do)	1285 (m) 1230 (m)	1110 (m) 1090 (m) 1060 (f) 1015 (m)	775 (m) 760 (d)	665 (d)	1310 (m) 985 (m) 880 (d) 830 (d)
$\underline{10}$ g	3450 (f)	3350 (f,a)	2930 (d) 2900 (d) 2870 (d)	1720 (f)	1685 (f)	1685 (f)	1570 (f)	1520 (f)	1475 (m) 1410 (m)	1370 (m)	1290 (m) 1265 (d)	1135 (m) 1095 (m) 1065 (f) 1040 (f) 1025 (m) 1010 (m)	775 (m) 745 (d)	645 (d)	1315 (m) 1205 (d) 985 (m) 895 (d)

f: fuerte / m: media / d: débil / a: ancha / do: doble

TABLA 18.- Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos 10. (Patrones internos: TMS para DMSO-d_6 , DSS para D_2O)

COMPUEST.	DISOLVENTE	δ (ppm), multiplicidad, intensidad y J (cps)						
		<u>H-6</u>	<u>Me-6</u>	<u>MeO-5</u>	<u>MeS-5</u>	Protones fracción glicosídica		
						<u>H-T</u> ($J_{1,2}$)	Resto	HO-
<u>10 d</u>	DMSO-d_6	11,00 s, ancho	_____	_____	2,60 s	5,65 d (9)	3,20-3,80 m 5H	3,00-4,50 m 2H 5,20 m 1H
<u>10 e</u>	DMSO-d_6	12,00 s, ancho	_____	_____	2,60 s	5,70 d (9)	3,30-3,85 m 6H	3,00-3,90 m 4H 4,00-5,40 m 2H
	D_2O	_____	_____	_____	2,60 s	6,00 d (9)	3,60-4,10 m 6H	_____
<u>10 f</u>	DMSO-d_6	_____	3,50 s	_____	2,65 s	5,65 d (9)	3,30-3,80 m 5H	3,20-3,80 m 2H 3,90 m 1H 4,30 m 1H 5,28 m 1H
	D_2O	_____	3,55 s	_____	2,70 s	5,90 d (9)	3,50-4,20 m 5H	_____
<u>10 g</u>	DMSO-d_6	_____	3,50 s	_____	2,70 s	5,70 d (9)	3,20-4,00 m 6H	3,20-4,00 m 4H 5,00-5,50 m 2H
	D_2O	_____	3,50 s	_____	2,70 s	6,00 d (9)	3,60-4,10 m 6H	_____

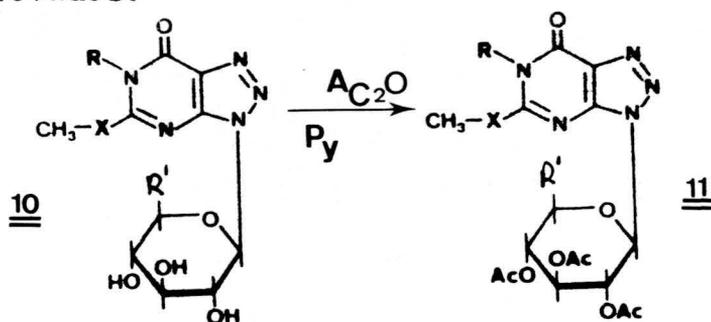
Se comprueba que los protones H-6 y HO- son intercambiables por deuterio-

s: singlete / d: doblete / m: multiplete

VII.- REACCIONES DE ACETILACION DE 3-GLICOSIL-VIC-TRIAZOLO-(4,5-d)PIRIMIDINAS

Las 3-glicosil-vic-triazolo-(4,5-d)-pirimidinas 10 descritas en el capítulo anterior, se hidrolizan si se intenta la acetilación con --- anhídrido acético y ácido perclórico.

Quando la acetilación se realiza utilizando piridina seca como catalizador, la reacción no presenta problemas de hidrólisis y los rendimientos son elevados.



<u>10</u>	R	X	R'
(a)	H	O	CH ₂ OH
(b)	CH ₃	O	H
(c)	CH ₃	O	CH ₂ OH
d	H	S	H
e	H	S	CH ₂ OH
f	CH ₃	S	H
g	CH ₃	S	CH ₂ OH

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

Los productos 10a, 10b y 10c, que no se aislaban puros, dan derivados cristalinos al acetilar el crudo de reacción previamente secado.

Los valores de las rotaciones específicas encontrados para estos siete compuestos son: 11a -27,8; 11b -61,6; 11c -56; 11d -48,9; 11e -70,7; 11f -102,7; 11g -55, medidos en Cl₃CH a temperatura ambiente.

La constante de acoplamiento $J_{1;2'}$ es de 9 cps para los siete.

Los valores de J y de rotación ponen de manifiesto la configuración β -piranósica de estos compuestos que se han identificado como:

11a: 6,7-dihidro-5-metoxi-3-N- β -D-(2,3,4,6-tetra-0-acetil)glucopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina.

11b: 6,7-dihidro-6-metil-5-metoxi-3-N- β -D-(2,3,4-tri-0-acetil)xilopiranosil-7-oxo-vic-triazolo

(4,5-d)pirimidina.

11c: 6,7-dihidro-6-metil-5-metoxi-3-N- β -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)glucopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina.

11d: 6,7-dihidro-5-metiltio-3-N- β -D-(2',3',4'-tri-O-acetil)xilopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina.

11e: 6,7-dihidro-5-metiltio-3-N- β -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)glucopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina.

11f: 6,7-dihidro-6-metil-5-metiltio-3-N- β -D-(2',3',4'-tri-O-acetil)xilopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina monohidrato.

11g: 6,7-dihidro-6-metil-5-metiltio-3-N- β -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)glucopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina.

VII.1.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE I.R DE LA SERIE 11.

Los espectros de I.R de los siete compuestos integrantes de esta serie han sido realizados en pastilla de BrK y se encuentran representados en las figuras 138 a 144, ambas inclusive. La tabla 19 resume los datos obtenidos.

La acetilación de los OH alcohólicos origina una gran simplificación del espectro, sobre todo en la zona alta donde aparece con cla-

ridad la tensión de NH en los compuestos que lo --
 tienen. Las señales que da 11f en esa zona corres-
 ponden a la tensión de H₂O de cristalización.

Aparecen las bandas normales espera-
 das para el grupo acetato y que ya fueron comenta-
 das en la serie 7.

El resto de las bandas son acordes
 con las series precedentes y no las volvemos a dis-
 cutir.

VII.2.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE ¹H-R.M.N DE LA SERIE 11.

Los espectros de ¹H-R.M.N se han rea-
 lizado en DMSO-d₆ y en Cl₃CD, empleando como refe-
 rencia interna TMS. Se encuentran representados en
 las figuras 145 a 164, ambas inclusive, y resumi -
 dos en la tabla 20.

Lo mencionado para los metilos en la
 serie anterior es extensible a esta, incluso para
 CH₃O que aquí si se encuentra al haber aislado los
 derivados acetilados de 10a, 10b y 10c.

Los singletes correspondientes a los
 metilos de los grupos acetato aparecen en la zona
 1,80-2,10 ppm, tanto en DMSO-d₆ como en Cl₃CD, y
 estan más diferenciados que en la serie 7. Se en--
 cuentran cuatro para glucósidos y tres para xilósi-
 dos. Destaca uno de ellos que, en todos los casos

y para los dos disolventes, aparece a 1,80 ppm, es decir más apantallado que los demás.

Los siete productos dan una señal compleja a 2,50 ppm cuando se estudian en DMSO-d₆ y es causada por el DMSO parcialmente deuterado. Así mismo, la señal ancha que en todos aparece en la zona 3,30-3,50 ppm para el mismo disolvente, es debida al agua que lo acompaña.

11f da un singlete a 3,50 ppm en Cl₃CD que integra para 2H y desaparece cuando se añade D₂O. Es debido al agua de cristalización que contiene.

En este grupo de compuestos O-acetidos, el protón anomérico se encuentra perfectamente diferenciado de los demás en DMSO-d₆ en la zona 6,45-6,65 ppm como doblete con $J_{1,2} = 9$ cps. Valores de campo bastante más bajos que en la serie 7 lo que apoya el efecto desapantallante del anillo vic-triazólico.

En Cl₃CD, el anomérico resuena en el rango 6,10-6,20 ppm, también más bajo que en 7 para el mismo disolvente, y lo hace como señal compleja ya que junto a él resuena otro del anillo que impide su observación.

Al igual que lo encontrado en la serie 7 con respecto a la 6, se encuentra en esta con respecto a la 10 y es la mayor diferenciación de los restantes protones piranósicos.

En DMSO-d₆ los glucósidos reparten los seis hidrógenos en cuatro zonas diferentes:

4,15-4,20 ppm con 2H

4,50 ppm con 1H

5,20 ppm con 1H

5,50-6,20 ppm con 2H

exeto 11a que los contiene en tres con la distribución 3H, 1H y 2H.

En Cl₃CD los glucósidos dan tres zonas :

4,20 ppm con 3H

5,35-5,50 ppm con 2H

6,10-6,20 ppm con 1H

exeto 11a, con tres zonas pero con la distribución 2H, 3H y 1H.

Por lo encontrado en bibliografía y por nuestra experiencia con estos productos (51)(52) (53), podemos hacer las siguientes asignaciones:

El multiplete que aparece en la zona 4,15-4,20 ppm para DMSO-d₆ con 2H, debe ser causado por el grupo CH₂ sobre C-5¹ y en 11a dos de los tres H de la zona 4,00-4,80 ppm deben ser también los de ese grupo. Esta señal en 11a y 11b esta parcialmente introducida en el singlete del CH₃O.

El protón a 4,50 ppm, que origina una señal compleja, corresponderá a C₅-H y en 11a será

el tercero de la zona 4,00-4,80 ppm.

El protón a 5,20 ppm, también en DMSO-d₆, aparece como un pseudotriplete, también en 11a, y debe corresponder a C₄-H que teóricamente se presentaría como doble doblete por acoplamiento con C₅-H y C₃-H y si lo hace como pseudotriplete, será porque J_{5,4'} y J_{4,3'} son iguales y de 9 cps.

Los dos H de la zona 5,50-6,20 ppm deben ser H₃' y H₂' y lo mismo para 11a en la zona 5,45-6,25 ppm. En teoría cada uno de ellos aparecería como doble doblete dando un total de 8 señales, pero sólo se observan 5 ya que resuenan muy juntos y además J_{2,3'} y J_{1,2'} deben ser parecidas entre sí y con J_{3,4'}.

De los tres H que presentan los glucósidos en Cl₃CD, para la zona de las 4,20 ppm, dos de ellos deben corresponder al CH₂ y el tercero a C₄-H. En 11a lo mismo. Tanto en este como en 11c, esta señal compleja está parcialmente introducida en el singlete del CH₃O.

Cuando se utiliza como disolvente - DMSO-d₆, los xilósidos reparten los protones piranósicos en tres zonas:

4,00-4,20 ppm con 2H

5,10 ppm con 1H

5,40-6,20 ppm con 2H

excepto 11f que los contiene en cuatro con la dis-

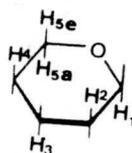
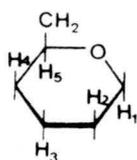
tribución 2H, 1H, 1H y 1H respectivamente y de mayor a menor campo.

Cuando el disolvente es Cl_3CD , los xilósidos presentan cuatro zonas de señales:

3,75-3,95 ppm con 1H

4,20-4,40 ppm con 2H

6,15-6,20 ppm con 1H



En DMSO-d_6 se puede hacer la siguiente asignación:

Los dos H de la zona 4,00-4,20 ppm corresponden a $\text{C}_5\text{-Ha}$ y $\text{C}_5\text{-He}$ y resuenan como señales muy complejas al hacerlo juntos. En 11b está parcialmente introducida en el singlete del CH_3O . En teoría se esperaría para cada uno de ellos un doble doblete por acoplamiento entre sí y con $\text{C}_4\text{-H}$. 11f da estos dos a 4,10 ppm.

El protón a 5,10 ppm, que origina una señal compleja en la que se puede sospechar un doble cuadruplete, sobre todo en 11f, corresponde a $\text{C}_4\text{-H}$, para el que se espera un doble cuadruplete por acoplamiento con $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-Ha}$ y $\text{C}_5\text{-He}$.

La zona 5,40-6,20 ppm, para el mismo disolvente, con 2H, contiene a $\text{C}_3\text{-H}$ y $\text{C}_2\text{-H}$, esperándose para cada uno de ellos un doble doblete

y apareciendo en realidad como pseudotripletas, debido a que deben ser iguales algunas de las J.

Para Cl_3CD , la señal en la zona 3,75-3,95 ppm debe ser causada por $\text{C}_5\text{-H}_a$ para el que se esperan 4 señales por su acoplamiento con $\text{C}_5\text{-H}_e$ y $\text{C}_4\text{-H}$, que no se observan por estar parcialmente introducidas en el singlete del CH_3N .

El protón de la zona 4,20-4,40 ppm corresponde a $\text{C}_5\text{-H}_e$ que debe aparecer como doblete y esto se ve perfectamente en 11f y no en 11b por estar parcialmente introducido en el singlete del CH_3O .

TABLA 19.-

Datos de I.R. de los compuestos II. (Bandas en cm^{-1}) (Pastilla de BrK)

COMPUEST	$\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$ Acetat	$\nu_{\text{C=O}}$ Anillo	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{N=N}}$	$\delta_{\text{C-H}}$	$\delta_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C-N}}$ Acetat	$\nu_{\text{C-O}}$	Esquel.	$\nu_{\text{C-S}}$	Otras
II a	3470 (d,a)	2980 (d) 2880 (d)	1760 (f,a)	1710 (f)	1595 (f)	1575 (f)	1530 (m)	1440 (d,a)	1370 (m)	1225 (f,a)	1090(m) 1035 (f)	810 (d) 785 (m)		1320 (m) 960(m) 925 (d) 900 (d) 730 (d)
II b		3000 (d) 2960 (d) 2930 (d) 2890 (d)	1760 (f,do)	1720 (f)	1590 (m)	1560 (f)	1520 (m)	1410 (m)	1370 (m)	1240 (f) 1210 (f)	1080(m,d) 1060 (m) 1030 (m) 1005 (d)	795 (d) 780 (d)		1660 (d) 1345 (m) 980 (m) 930 (d) 910 (m) 870 (m) 730 (d)
II c		2970 (d) 3000 (d) 2950 (d) 2910 (d)	1750 (f)	1725 (f)	1560 (f,a)	1560 (f,a)	1520 (m)	1450 (d) 1415 (m)	1370 (m)	1270 - 1200(f,a)	1105 (m) 1090 (m) 1055 (m) 1040(f)	785 (m)		1345 (m) 975 (m) 910 (m) 735 (d)
II d	3280 (m) 3260 (m) 3230 (m)	2970 (d) 2940 (d) 2890 (d)	1750 (f,d)	1720 (f,a)	1550 (m)	1535 (f)	1510 (m)	1430 (d,a)	1370 (m)	1290 (m) 1255 (f) 1235 (f)	1055 (f) 1100 (m) 1040 (m)	790 (m) 765 (m)	605 (d)	1300 (m) 990 (d) 940 (m) 910 (m) 890 (d)
II e	3200 (d,a)	2970 (d) 2940 (d) 2880 (d)	1760 (f,a)	1705 (f)	1565 (f)	1565 (f)	1540 (f)	1435 (d)	1370 (m)	1260 - 1210 (f)	1095 (m) 1040 (f)	790 (d) 765 (d)	605 (d)	965 (d) 925 (m) 910 (d) 890 (d)
II f	3520(d) (H ₂ O)	2970 (d) 2940 (d)	1770 (f) 1755 (f)	1730 (f)	1580 (m)	1530 (f)	1485 (m)	1410 (m)	1370 (m)	1245 (f) 1210 (f)	1085 (f) 1045 (f)	780 (d) 765 (d)	680 (d)	1885 (d) (H ₂ O) 1300 (m) 980(m,d) 930 (d) 900 (d) 870 (m)
II g		2980 (d) 2960 (d) 2940 (d) 2920 (d)	1750 (f) 1735 (f)	1720 (f)	1575 (m)	1535 (m)	1490 (m)	1450 (d) 1410 (m)	1375 (m)	1270 (m) 1250 (f) 1230 (f)	1110 (m) 1070 (m) 1060 (f)	785 (m) 755 (d)	620 (d)	1300 (m) 980 (m) 915 (d)

f: fuerte / m: media / d: débil / a: ancha / do: doble

TABLA 20. Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos 11 (Patrón interno: TMS)

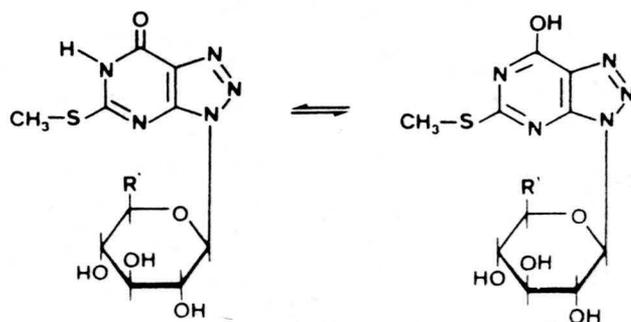
COMPUESTO	DISOLVENTE	δ (ppm), multiplicidad, intensidad y J (cps)						
		H-6	Me-6	MeO-5	MeS-5	Protones fracción glicosídica		
						H-1'(J _{1,2})	Resto	AcO-
<u>11 a</u>	DMSO-d ₆	_____	_____	4,05 s	_____	6,50 d (9)	4,00 - 4,80 m 3H 5,20 m 1H 5,45 - 6,25 2H m	1,80 s 3H 2,00 s 9H
	Cl ₃ CD	No Aparece	_____	4,20 s	_____	6,10 m	4,20 m 2H 5,40 m 3H 6,15 m 1H	1,80 s 3H 2,10 s 9H
<u>11 b</u>	DMSO-d ₆	_____	3,30 s	4,20 s	_____	6,45 d (9)	4,20 m 2H 5,10 m 1H 5,40 - 6,20 m 2H	1,80 s 3H 2,05 s 6H
	Cl ₃ CD	_____	3,50 s	4,20 s	_____	6,15 m	3,75 m 1H 4,20 m 1H 5,40 m 2H 6,15 m 1H	1,85 s 3H 2,10 s 6H
<u>11 c</u>	DMSO-d ₆	_____	3,40 s	4,20 s	_____	6,60 d (9)	4,15 m 2H 4,50 m 1H 5,20 m 1H 5,50 - 6,20 m 2H	1,80 s 3H 2,00 s 6H 2,05 s 3H
	Cl ₃ CD	_____	3,50 s	4,20 s	_____	6,20 m	4,20 m 3H 5,40 m 2H 6,20 m 1H	1,80 s 3H 2,05 s 6H 2,10 s 3H
<u>11 d</u>	DMSO-d ₆	13,10 s, ancho	_____	_____	2,60 s	6,40 d (9)	4,00 m 2H 5,10 m 1H 5,80 m 2H	1,80 s 3H 2,00 s 6H
<u>11 e</u>	DMSO-d ₆	_____	_____	_____	2,70 s	6,65 d (9)	4,20 m 2H 4,50 m 1H 5,20 m 1H 5,50 - 6,20 2H	1,80 s 3H 2,00 s 6H 2,05 s 3H
	Cl ₃ CD	11,80 s, ancho	_____	_____	2,75 s	6,10 m	4,20 m 3H 5,50 m 2H 6,10 m 1H	1,80 s 3H 2,10 s 9H
<u>11 f</u>	DMSO-d ₆	_____	3,50 s	_____	2,75 s	6,50 d (9)	4,10 m 2H 5,10 m 1H 5,65 m 1H 6,05 m 1H	1,80 s 3H 2,00 s 3H 2,05 s 3H
	Cl ₃ CD	3,50 s 2H (H ₂ O)	3,60 s	_____	2,80 s	6,20 m	3,95 m 1H 4,40 m 1H 5,45 m 2H 6,20 m 1H	1,85 s 3H 2,10 s 6H
<u>11 g</u>	DMSO-d ₆	_____	3,50 s	_____	2,75 s	6,65 d (9)	4,20 m 2H 4,50 m 1H 5,20 m 1H 5,50 - 6,20 2H	1,80 s 3H 2,00 s 6H 2,05 s 3H
	Cl ₃ CD	_____	3,60 s	_____	2,75 s	6,20 m	4,20 m 3H 5,35 m 2H 6,20 m 1H	1,80 s 3H 2,05 s 9H

Se comprueba que los protones H-6 son intercambiables por deuterio.
s: simplete / d: doblete / m: multiplete

VIII.- REACCIONES SOBRE EL CICLO DE VIC-TRIAZOLO
(4,5-d)PIRIMIDINA

La excepcional reactividad hacia agentes nucleófilos de las halógeno purinas y halógeno 8-azapurinas, hace de estos compuestos de gran valor como intermediarios en reacciones de modificación sobre el ciclo.

Existen muchos caminos para la conversión en los derivados halogenados (2). Las 8-azapurinas 10d y 10e tienen un grupo oxo en posición 7 que puede convertirse por tautomeria en hidroxilo, y este puede ser sustituido por halógeno.



El átomo de halógeno en posición 7 va a permitir la introducción de un grupo amino - primario en dicha posición. Si el producto resultante se somete a desulfuración se obtendrán derivados de la 8-azaadenina.

Si lo que se hace es sustituir el grupo metiltio sobre 5, directamente o bien sustituyendolo primero por halógeno y este por amino, se obtendrán derivados glicosídicos de la 8-azaxantina.

La hidrólisis ácida, en condiciones suaves, de estas 8-azapurinas, eliminará el grupo CH_3S de 5 y dejará en dicha posición un OH, apareciendo por tanto, derivados glicosídicos de la 8-azaxantina.

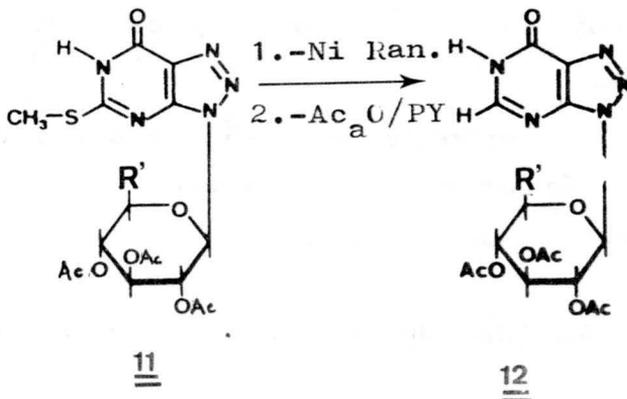
Todas estas y otras posibilidades de transformación sobre el ciclo están en proyecto de realización por nuestro grupo. En la actualidad se han ensayado reacciones de desulfuración.

Las reacciones de desulfuración son conocidas desde antiguo y el mejor método utilizado es la eliminación reductora con níquel Raney, que normalmente se realiza en metanol, etanol, propanol o agua, a reflujo y en algunos casos en presencia de bases como NH_4OH .

El método ha sido extensivamente utilizado en la química de nucleósidos con buenos resultados (32)(33)(63).

En nuestro caso se han sometido a desulfuración las 8-azapurinas de la serie 10, en disolución acuosa de NH_4OH con níquel Raney, encontrando dificultades en el aislamiento de productos y siendo los rendimientos muy malos.

Si los que se someten a desulfuración son los derivados acetilados 11d, 11e, 11f y 11g, se obtienen mejores resultados. Actualmente se ha tenido éxito con 11d y 11e, que conducen a derivados acetilados desulfurados cristalinos 12a y 12b.



12a: 6,7-dihidro-3-N- β -D-(2,3,4-tri-O-acetil)xilopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina.

12b: 6,7-dihidro-3-N- β -D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina.

VIII.1.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE I.R DE LA SERIE 12

Los espectros de I.R han sido realizados en pastilla de BrK y se encuentran representados en las figuras 165 y 166. La tabla 21 resume los datos obtenidos.

La única variación con respecto a la serie anterior es la aparición de bandas sobre 3.050 cm^{-1} de tensión de C-H aromático y la desaparición en la zona de los 600 cm^{-1} de las causadas por la tensión de C-S.

La tensión de NH aparece a 3.110 cm^{-1} . Estos números de onda son bajos para una banda originada por ese tipo de grupo y es indicativa de asociación.

El resto de las señales son acordes con las de las series precedentes y no las volvemos a discutir.

VIII.2.- COMENTARIOS SOBRE LOS ESPECTROS DE $^1\text{H-R.M.N}$

DE LA SERIE 12 .

Los espectros de ^1H -R.M.N de estos productos han sido realizados en DMSO-d_6 utilizando como referencia interna TMS. Se encuentran representados en las figuras 167 a 170, ambas inclusive . La tabla 22 resume los datos obtenidos.

Destaca la desaparición del singlete correspondiente al grupo CH_3S y la aparición de otro a 8,40 ppm de intensidad 1H correspondiente al hidrógeno sobre el carbono cinco del anillo.

Se encuentran singletes para los acetatos que esterifican los OH en la misma zona que en la serie anterior y también aparece uno de ellos a campo más alto que los demás.

El protón anomérico resuena como doblete con $J_{1,2} = 9$ cps, perfectamente diferenciado del resto de los protones del azúcar.

El singlete que aparece a 2,50 ppm es causado por el DMSO parcialmente deuterado que acompaña al DMSO-d_6 .

El resto de los hidrógenos glicosídicos se resuelven en cuatro zonas para el glucósido con la distribución 2H, 1H, 1H y 3H y tres en el xilósido con 2H, 1H y 2H de menor a mayor campo respectivamente.

$\text{N}_6\text{-H}$ aparece a 13,00 ppm en 12a y no se observa en 12b.

T A B L A 21.-

Datos de I.R. de los compuestos 12 (Bandas en cm^{-1}) (Pastilla de BrK)

COMPUEST.	$\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{C-H}}$ Aromát.	$\nu_{\text{C-H}}$ Alifátic.	$\nu_{\text{C=O}}$ Acetat.	$\nu_{\text{C=O}}$ Anillo	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{N=N}}$	$\delta_{\text{as}}_{\text{C-H}}$	$\delta_{\text{s}}_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C-N}}$ Acetat.	$\nu_{\text{C-O}}$	Esquel	Otras
<u>12</u> a	3110 (d,a)	3070 (d)	2990 (d) 2940 (d) 2890 (d)	1755 (f,a)	1715 (f)	1580 (m)	1550 (m)	1500 (m)	1410 (m)	1360 (m)	1270 (m) 1230 (f,a)	1080 (f) 1035 (f) 1020 (m)	805 (d) 795 (d)	990 (m) 900 (d) 885 (d) 865 (d) 845 (d)
<u>12</u> b	3100 (d,a)	3050 (d,do)	2970 (d) 2940 (d) 2880 (d)	1745 (f,a)	1720 (f)	1580 (m)	1545 (m)	1535 (m)	1410 (m)	1370 (m)	1275 (m) 1245 (f) 1220 (f)	1095 (m) 1065 (f) 1035 (f)	805 (d) 795 (d)	935 (d) 910 (m)

f: fuerte / m: media / d: débil / a: ancha / do: doble

TABLA 22.- Datos de ^1H -RMN de los compuestos 12. (Patrón interno:TMS)

137

COMPUESTO	DISOLVENTE	δ (ppm), multiplicidad, intensidad y J(cps)				
		<u>H-6</u>	<u>H-5</u>	Protones fracción glicosídica		
				<u>H-1'</u> ($J_{1',2'}$)	Resto	AcO-
<u>12 a</u>	DMSO- d_6	13,00 s, ancho	8,40 s	6,50 d (9)	4,10 m 2H 5,20 m 1H 5,80 m 2H	1,80 s 3H 2,05 s 6H
<u>12 b</u>	DMSO- d_6	No aparece	8,40 s	6,70 d (9)	4,10 m 2H 4,60 m 1H 5,20 m 1H 5,90 m 2H	1,80 s 3H 2,00 s 9H

Se comprueba que los protones H-6 son intercambiables por deuterio.-

s : singlete / d: doblete / m: multiplete

E S P E C T R O S

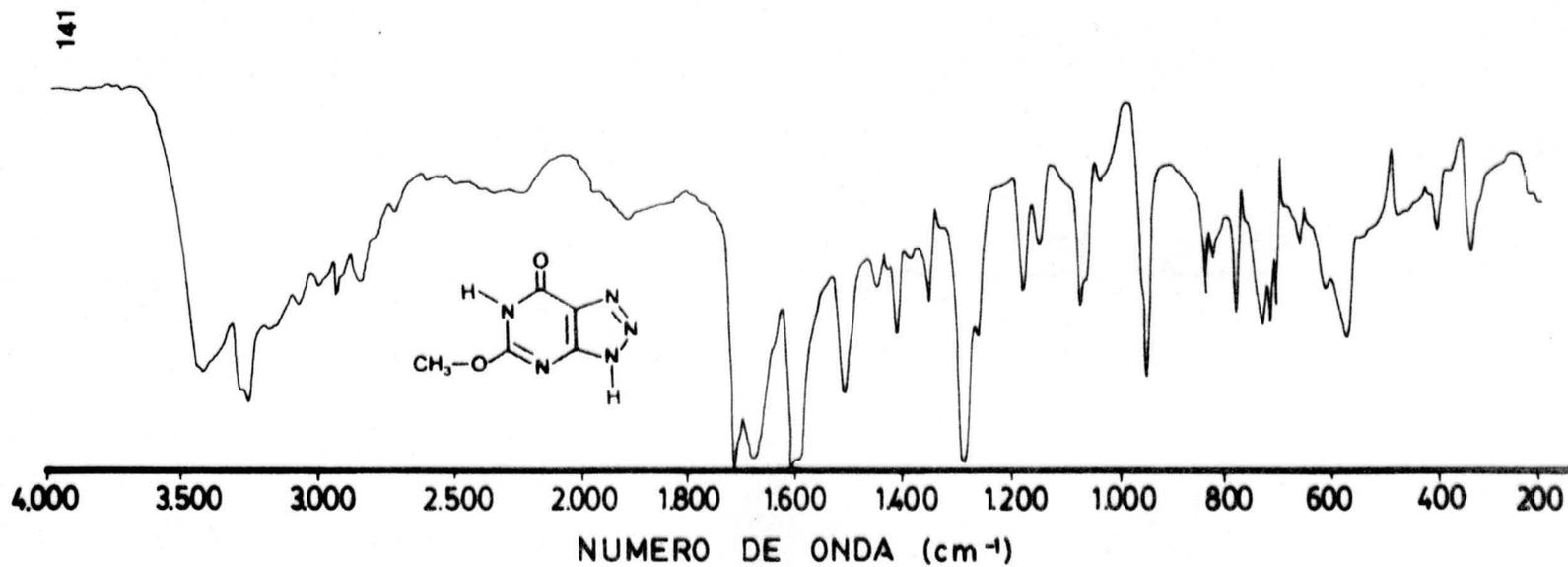


Figura.nº1.-Espectro de I.R de 4a (BrK)

142

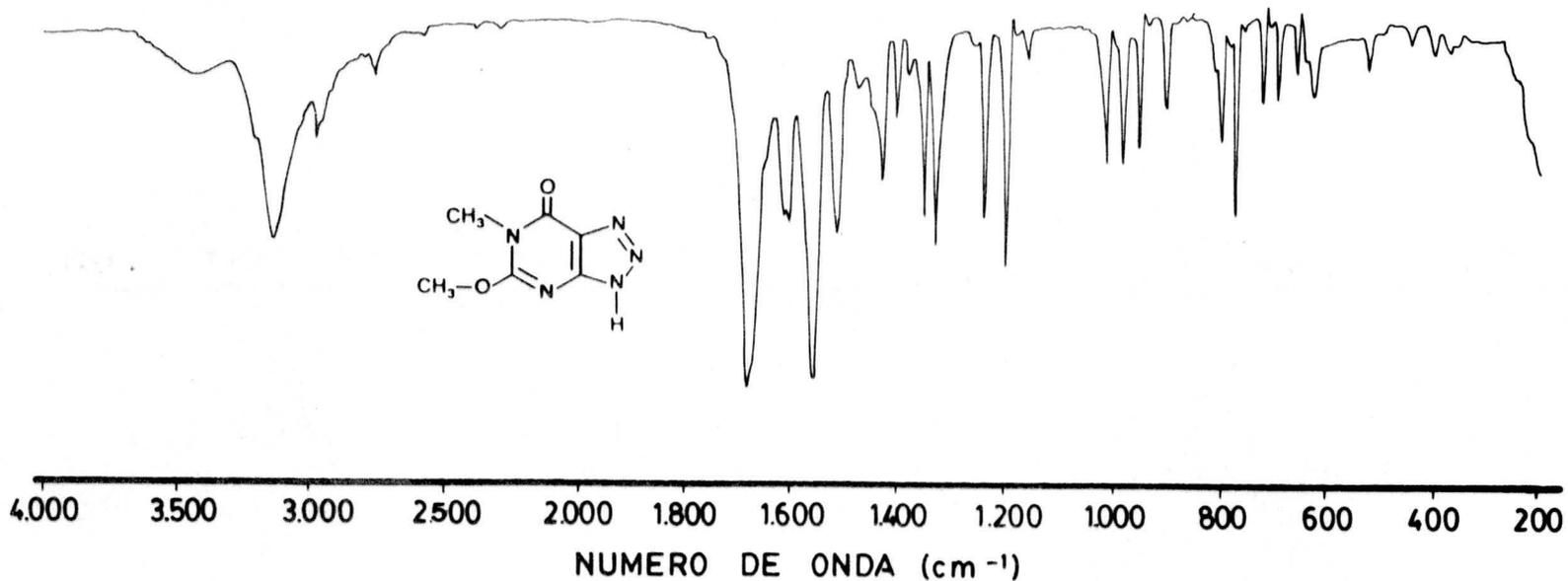


Figura.nº2.-Espectro de I.R de 4b(BrK)

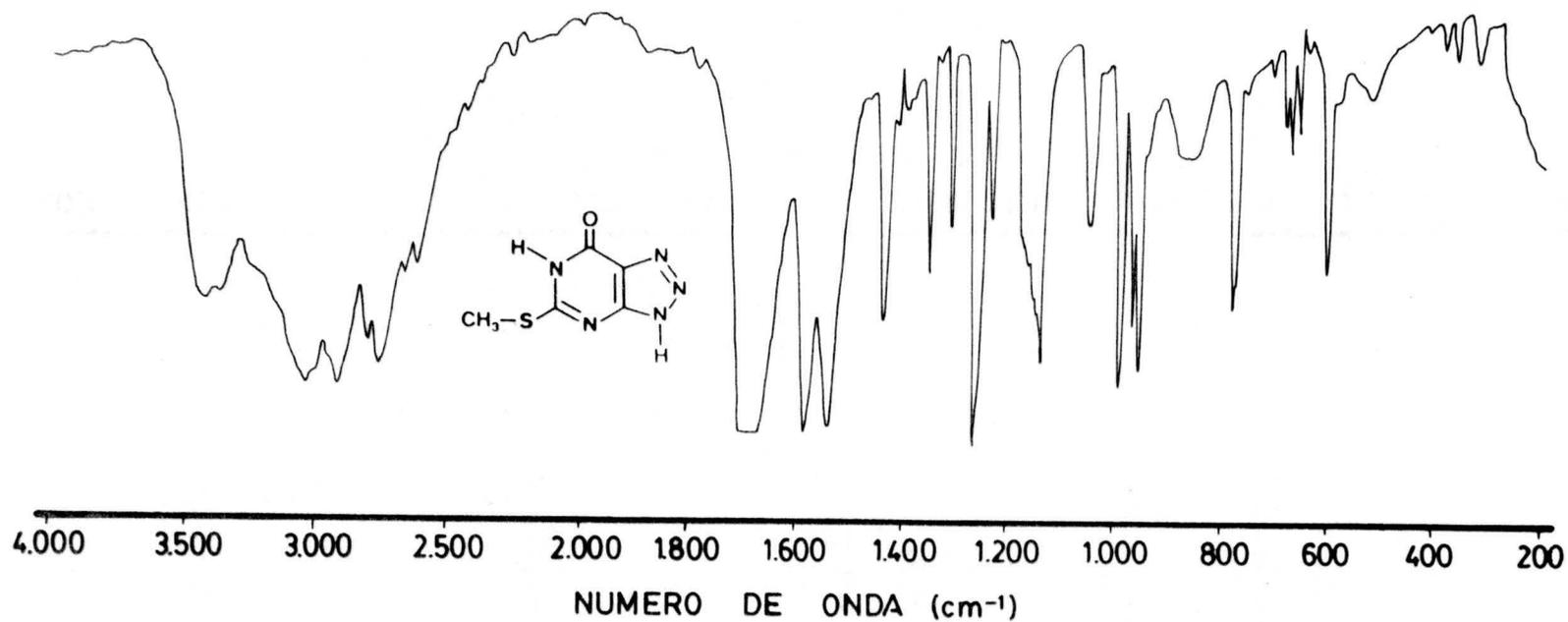


Figura.nº3.-Espectro de I.R de 4c (BrK)

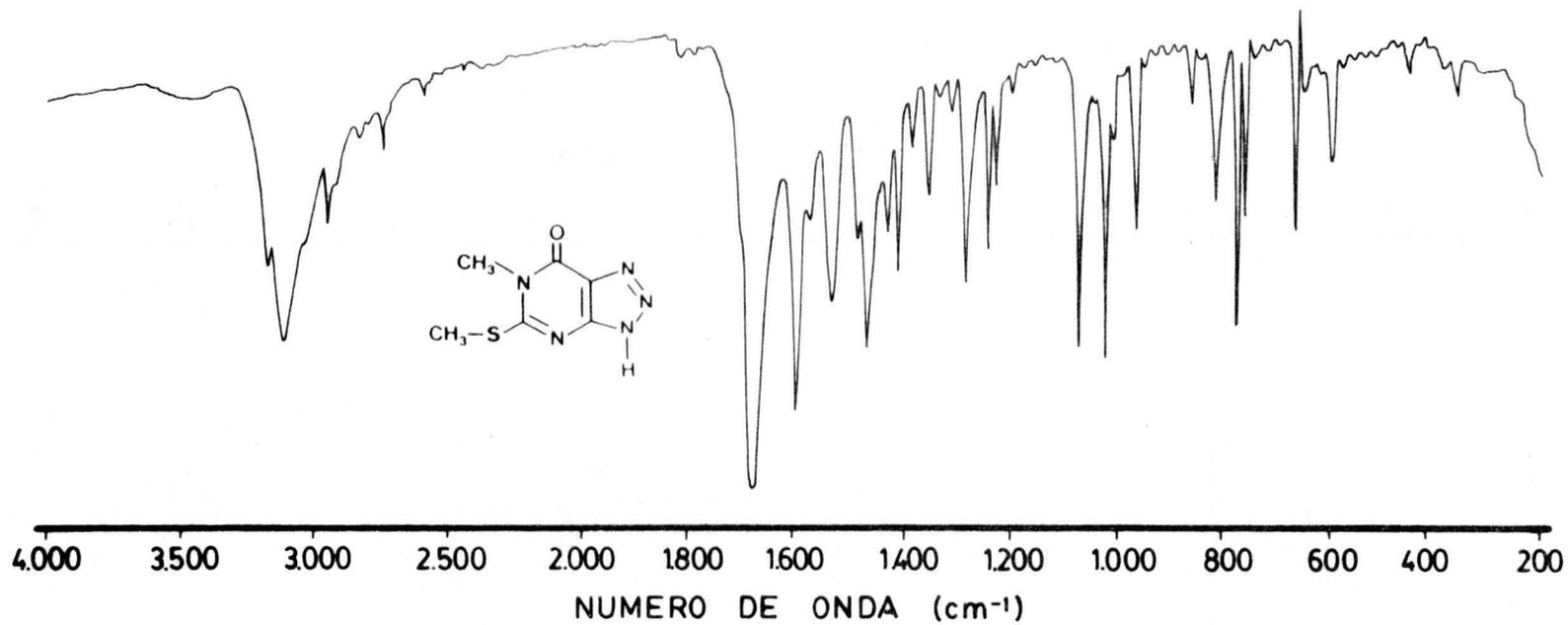
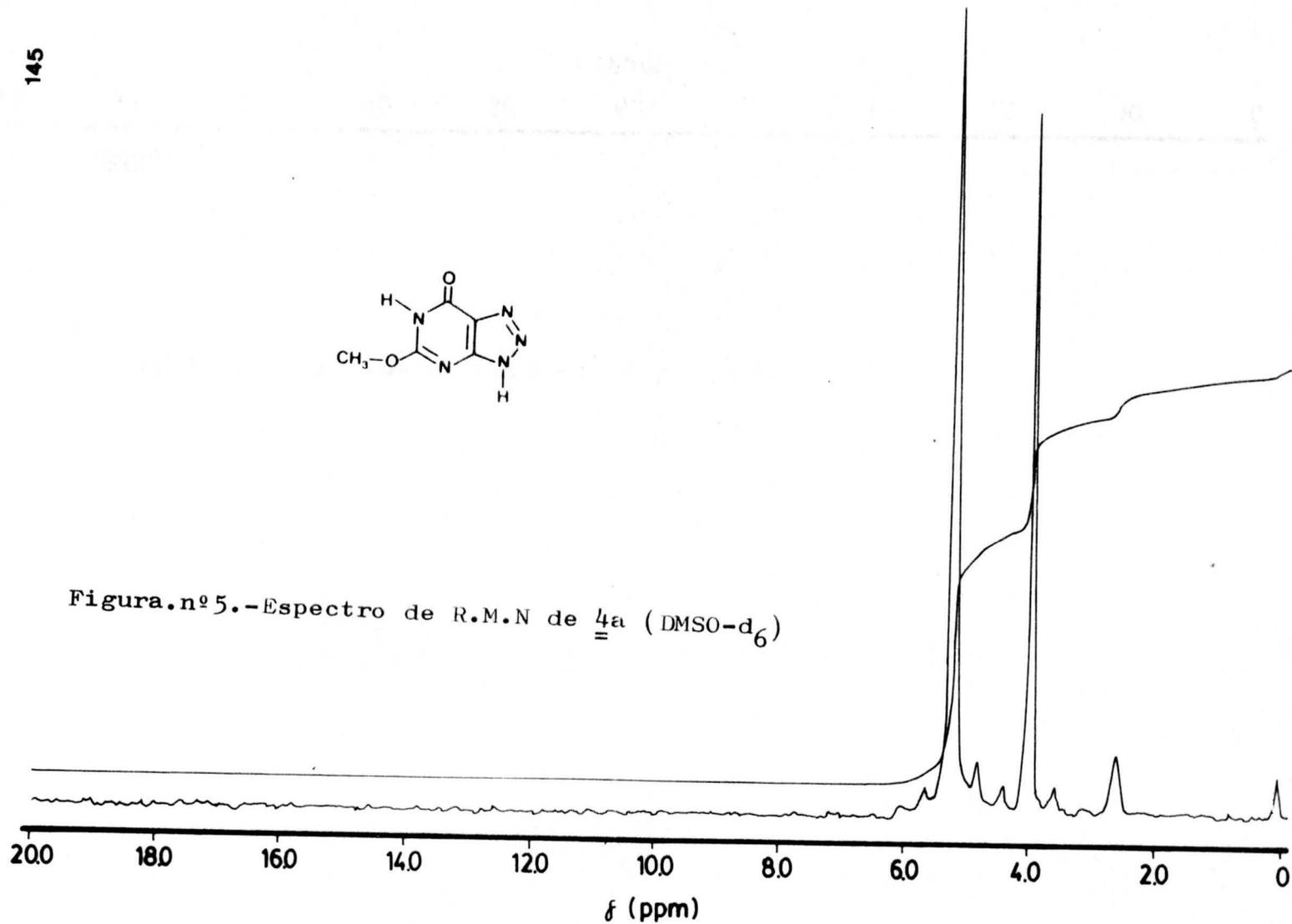
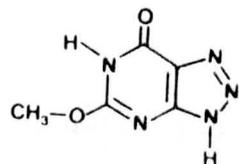


Figura.nº4.-Espectro de I.R de 4d (BrK)



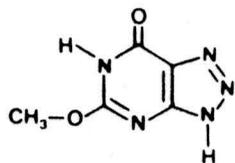
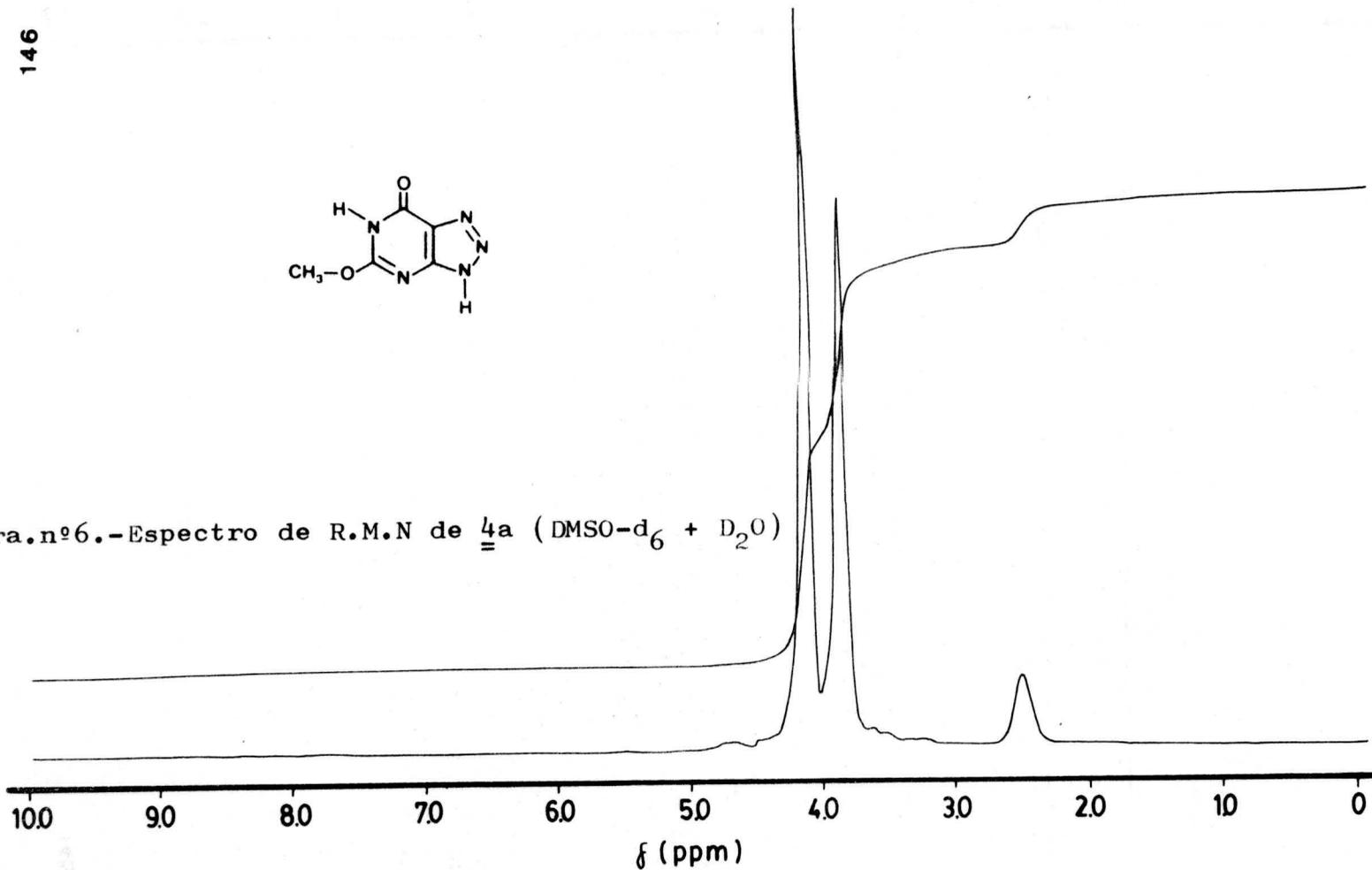


Figura.nº6.-Espectro de R.M.N de 4a (DMSO-d₆ + D₂O)



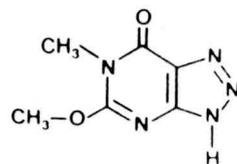
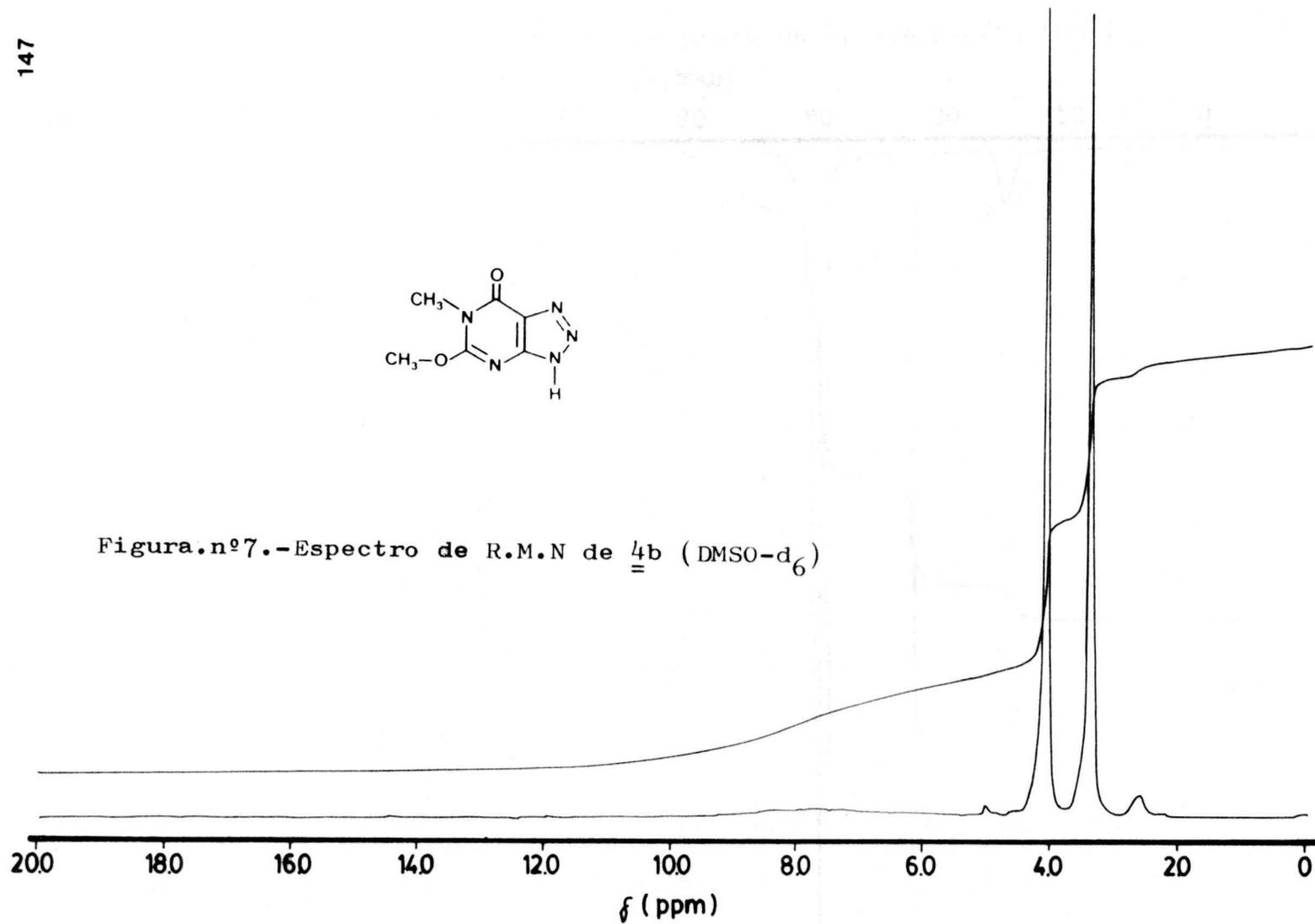


Figura.nº7.-Espectro de R.M.N de 4b (DMSO-d₆)



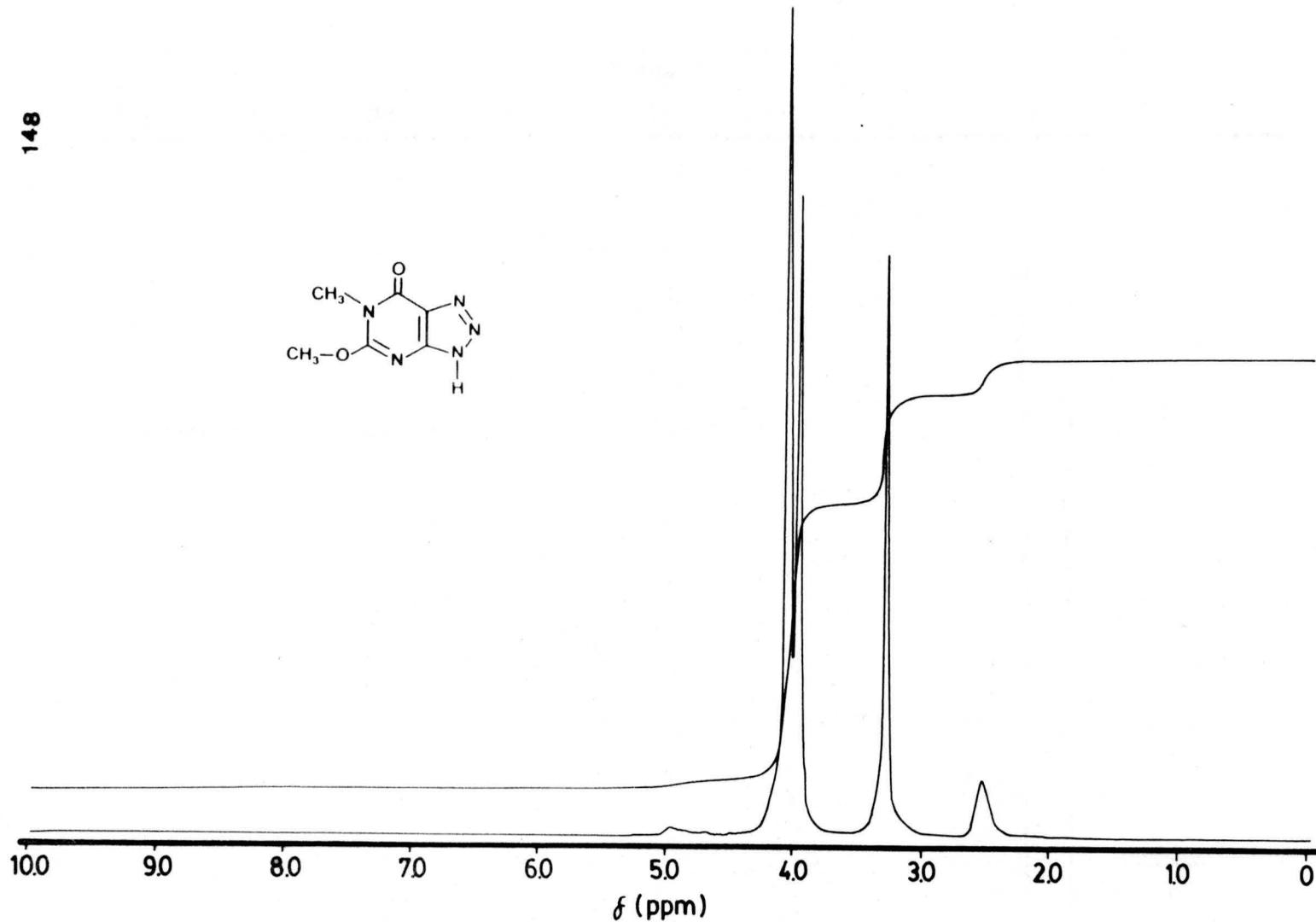
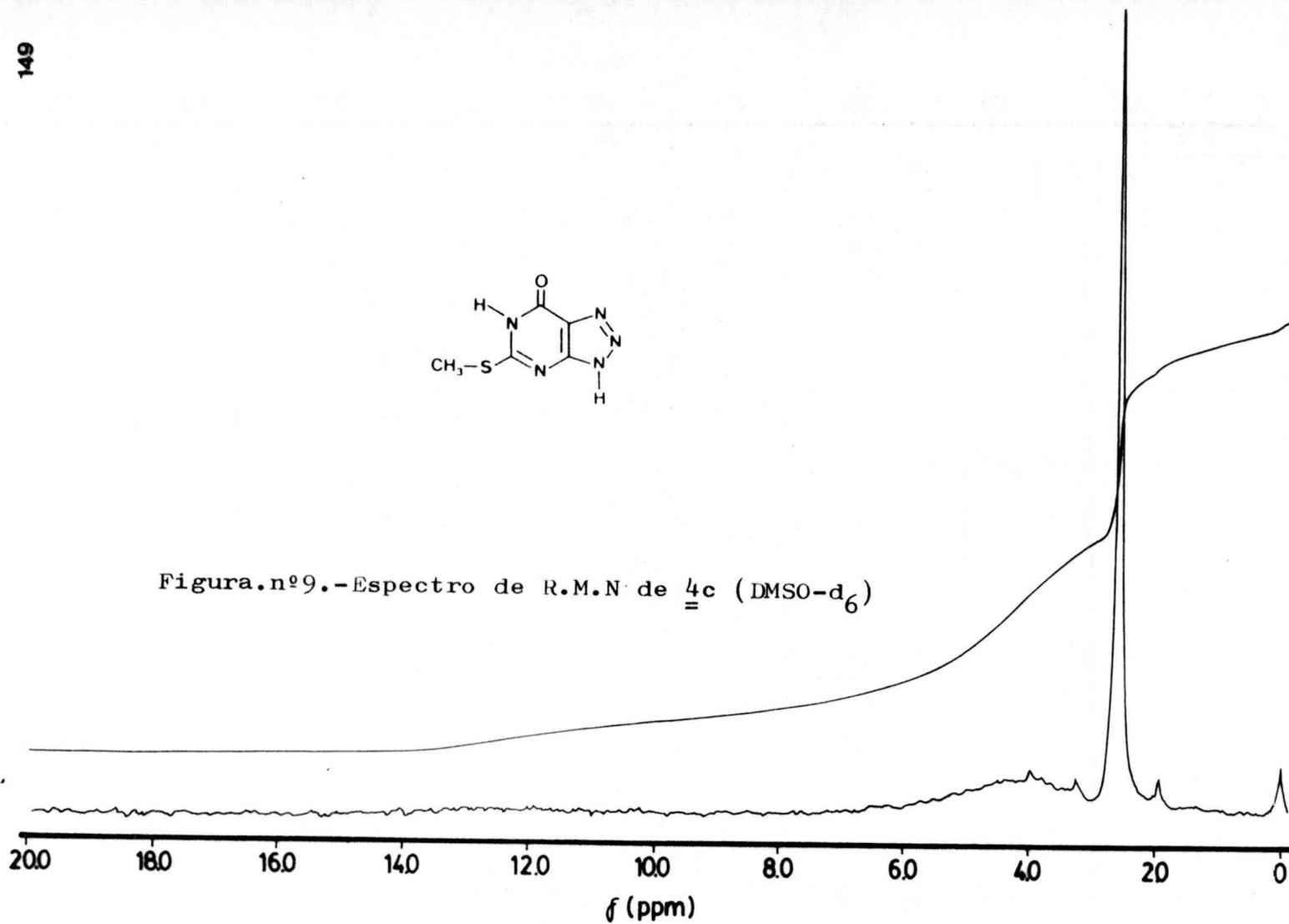
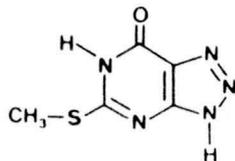


Figura.nº8.-Espectro de R.M.N de 4b (DMSO-d₆ + D₂O)



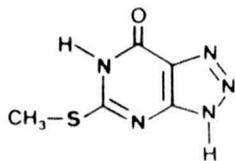
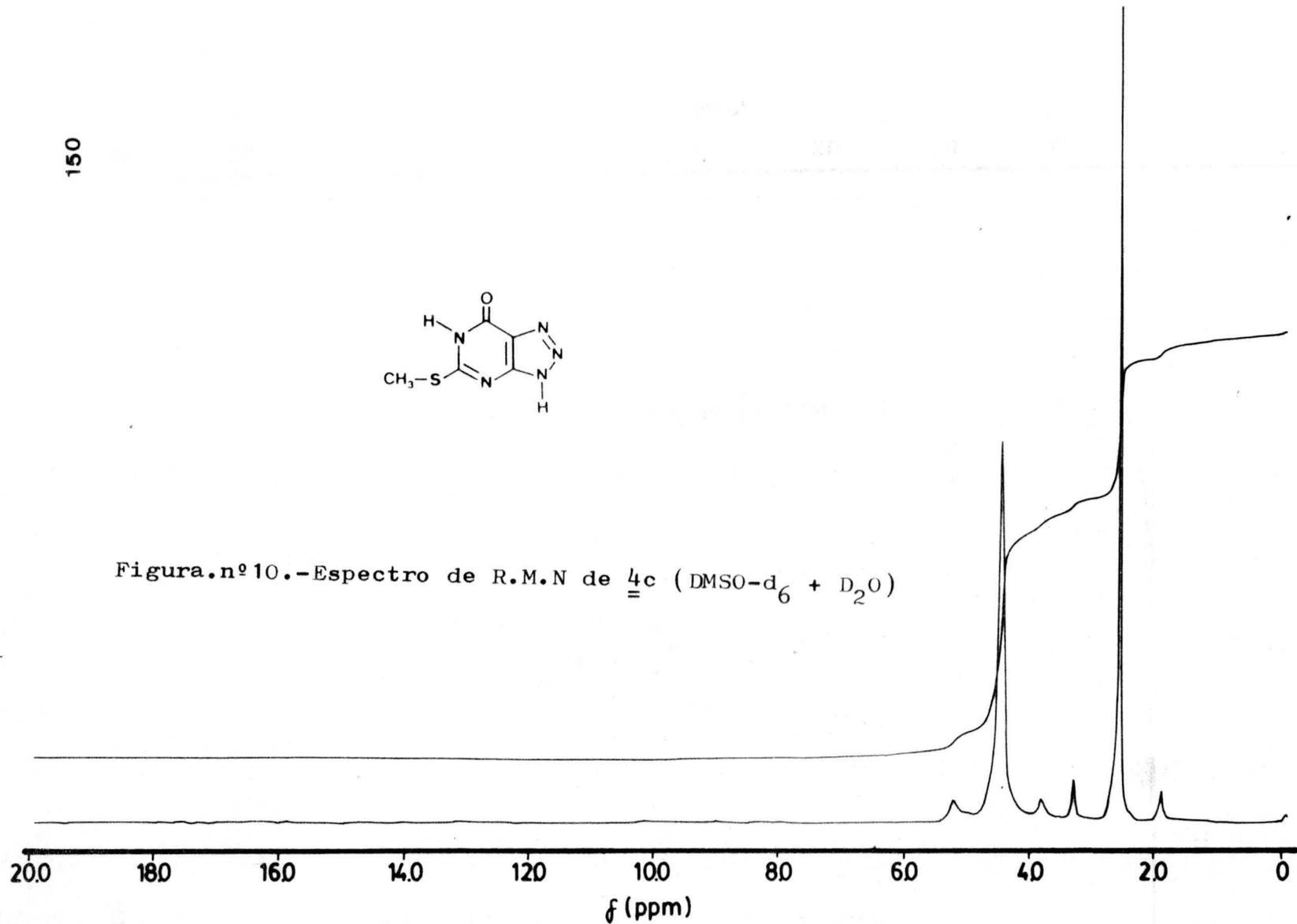
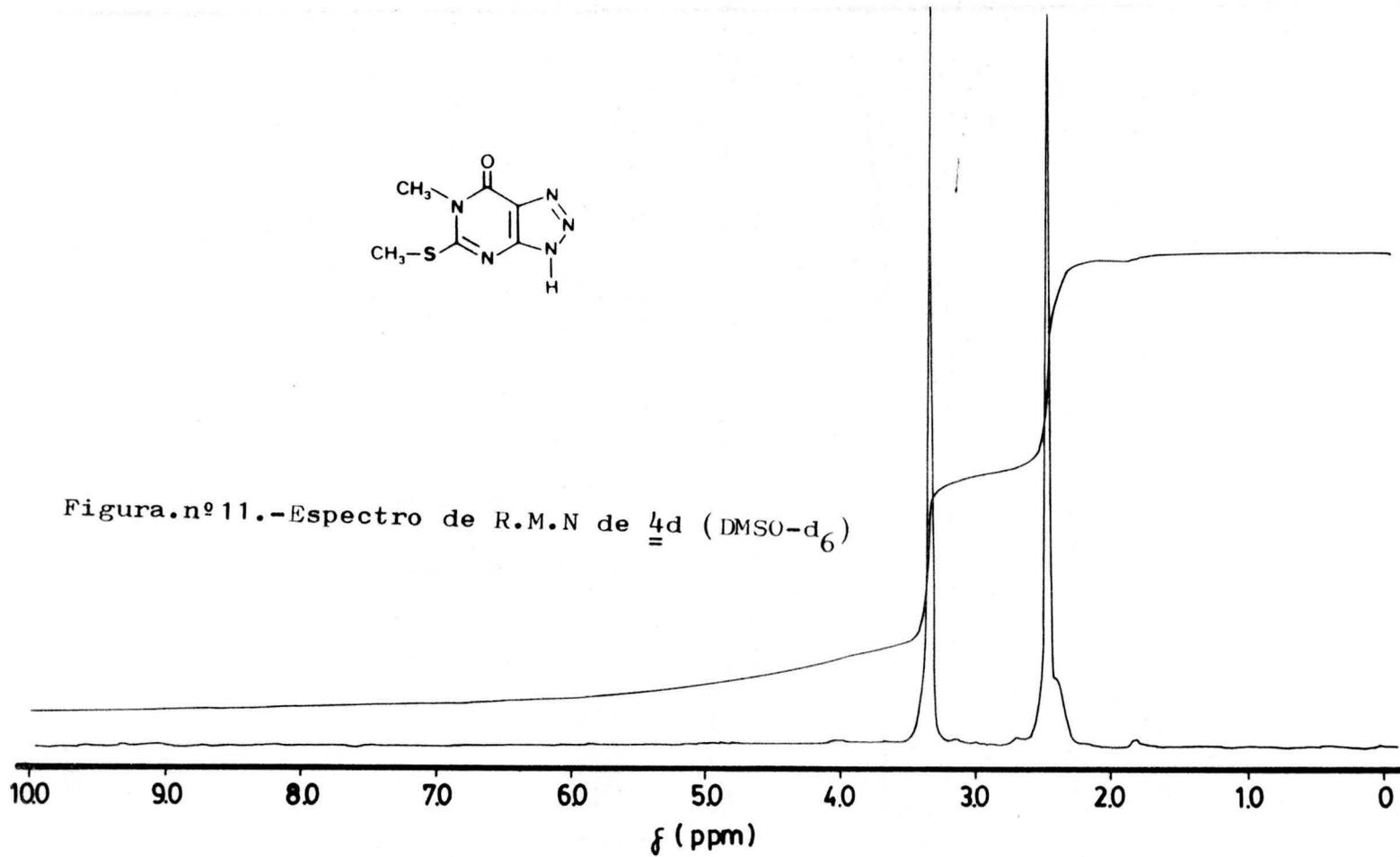
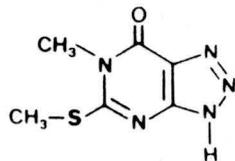


Figura.nº10.-Espectro de R.M.N de 4c (DMSO-d₆ + D₂O)





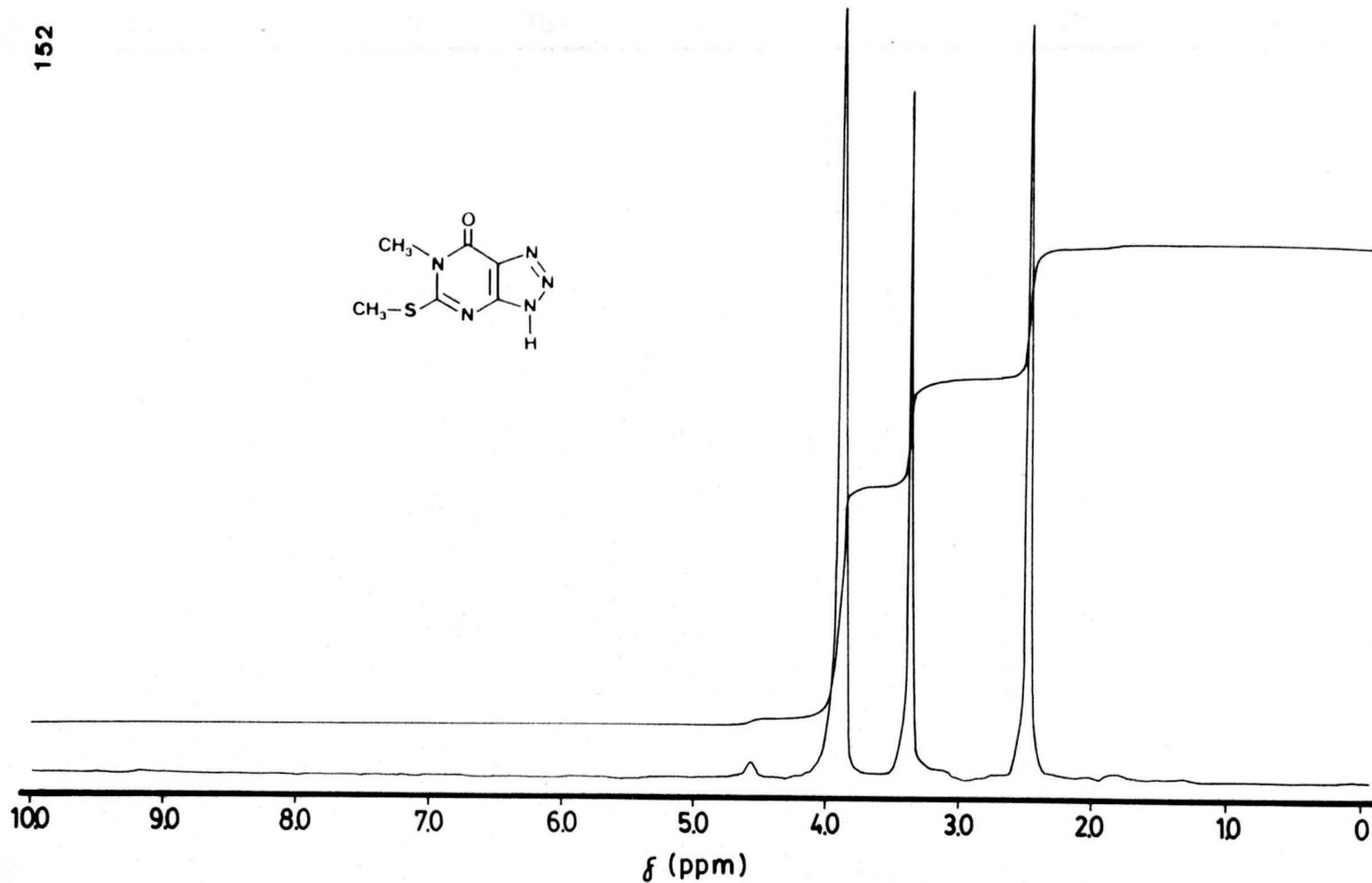


Figura.nº12.-Espectro de R.M.N de 4d (DMSO- d_6 + D_2O)

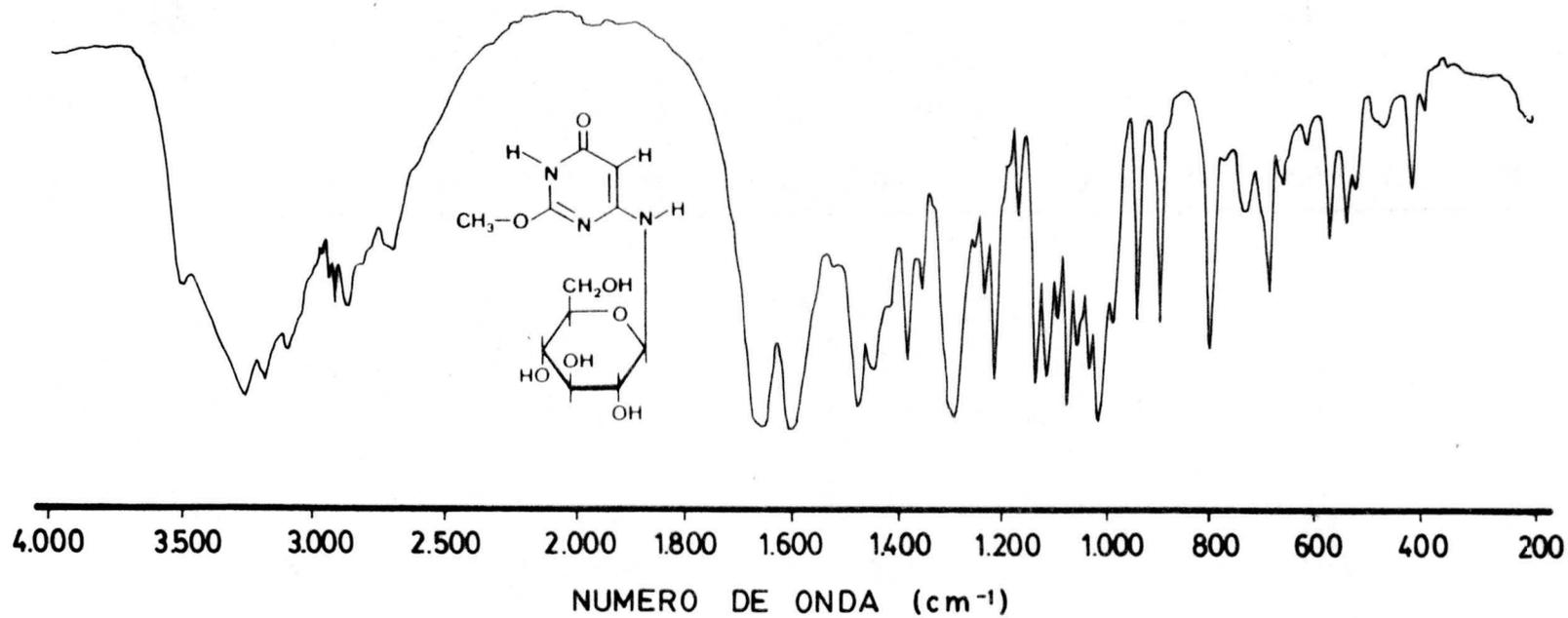


Figura.nº13.-Espectro de I.R de 6a(BrK)

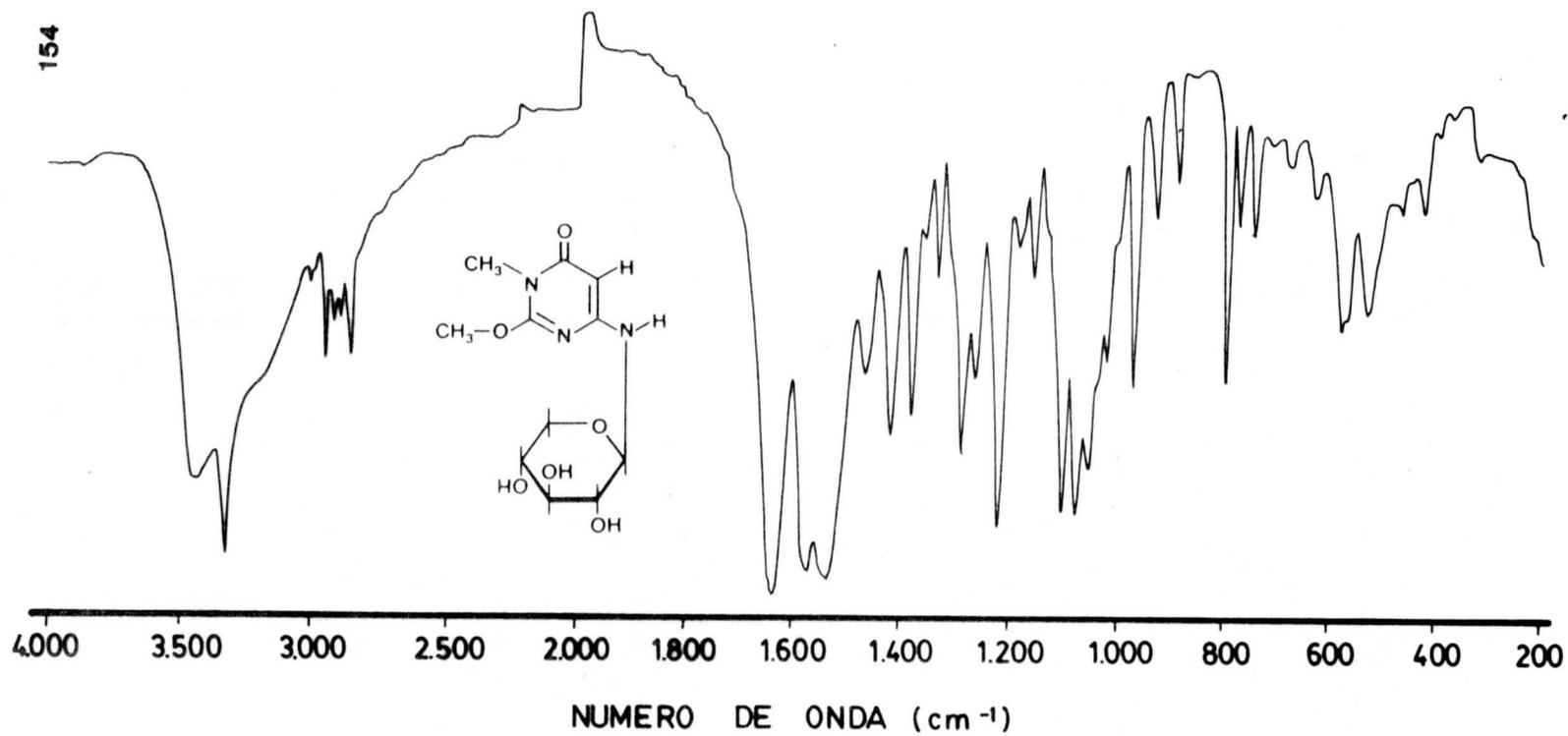


Figura.nº 14.-Espectro de I.R de 6b (BrK)

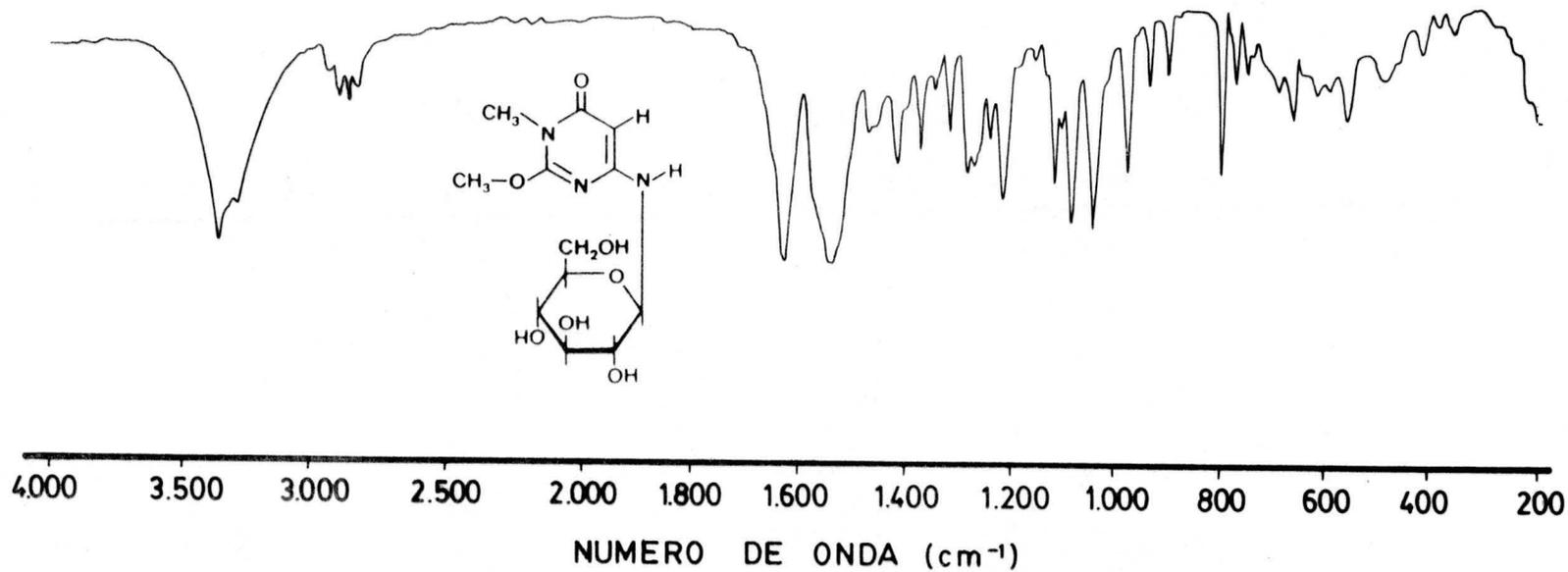


Figura.nº15.-Espectro de I.R de 6c (Brk)

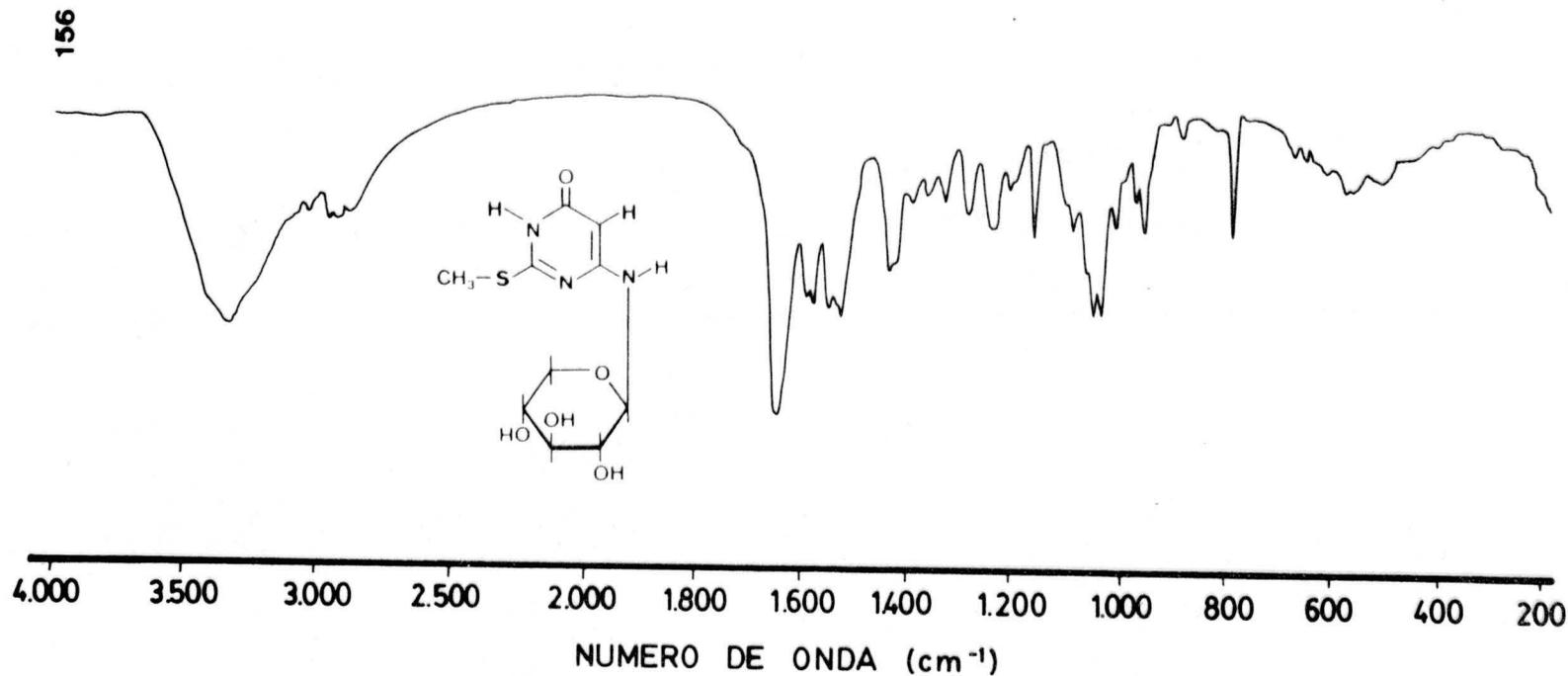


Figura.nº16.-Espectro de I.R de 6d (BrK)

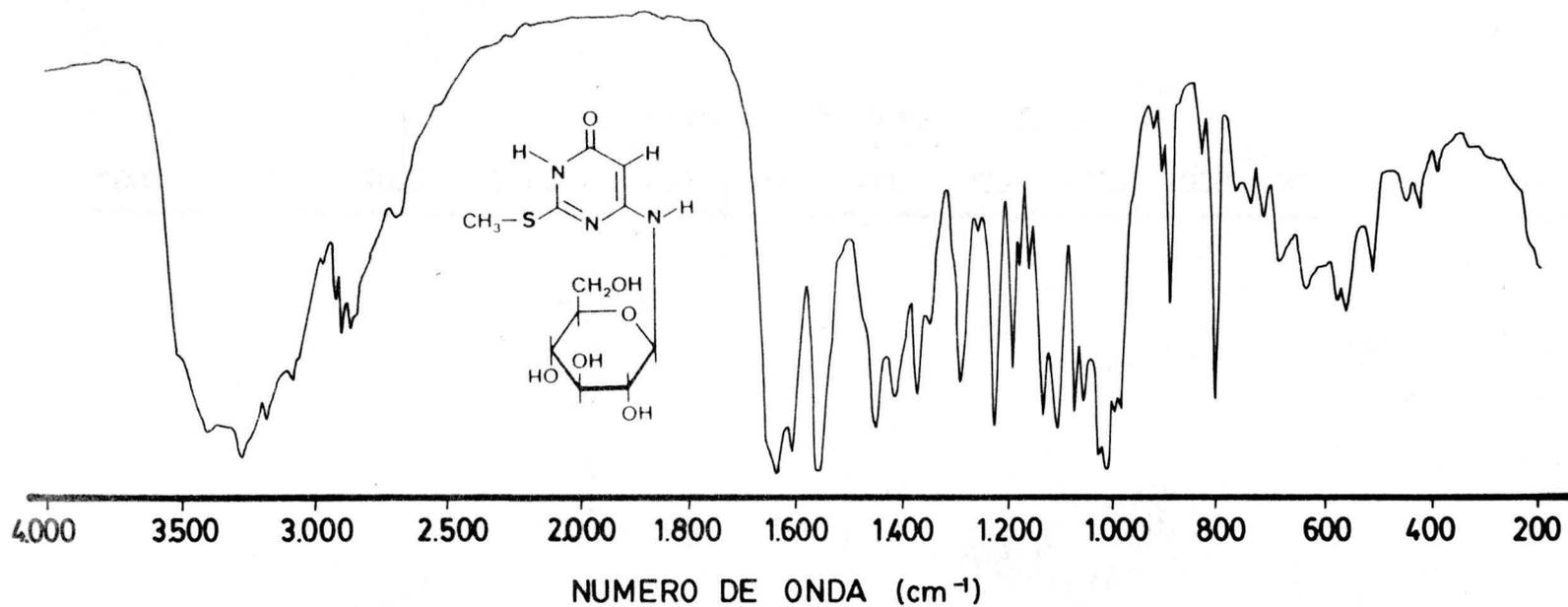


Figura.nº 17.-Espectro de I.R de 6e (BrK)

158

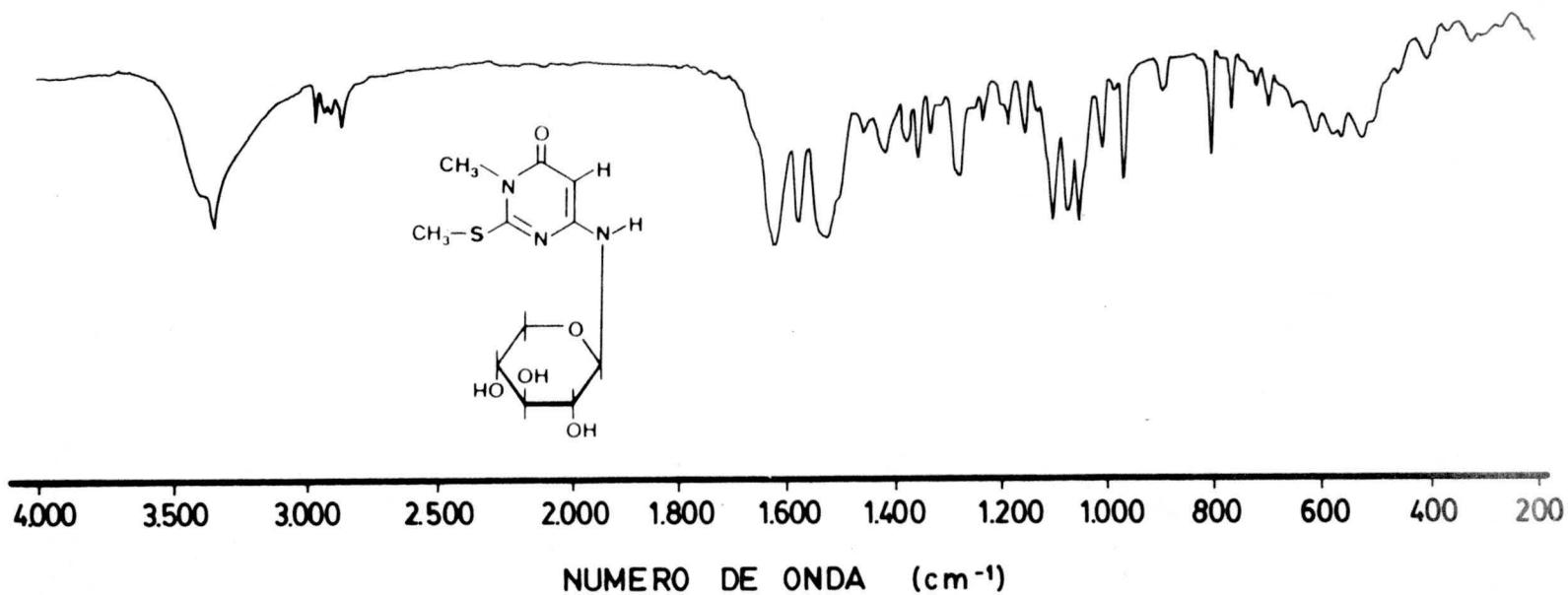


Figura.nº18.-Espectro de I.R de 6f (BrK)

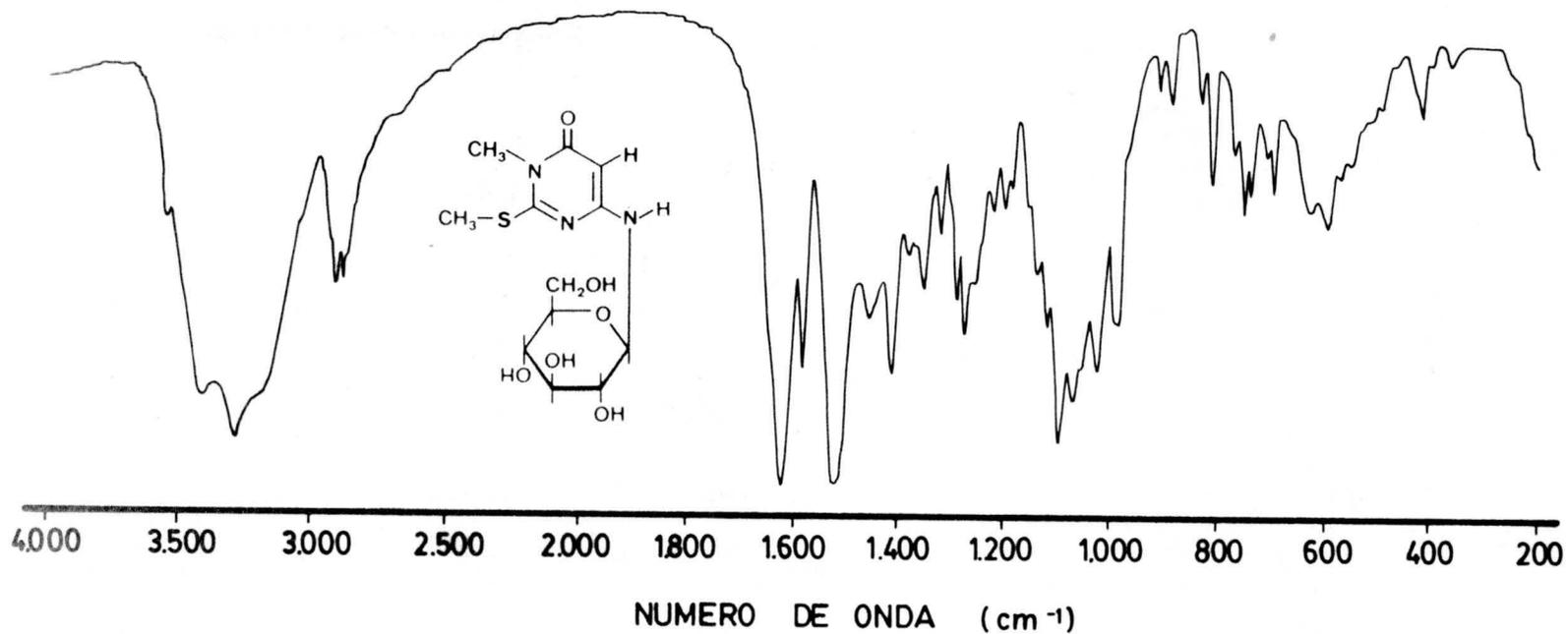


Figura.nº19.-Espectro de I.R de 6g (BrK)

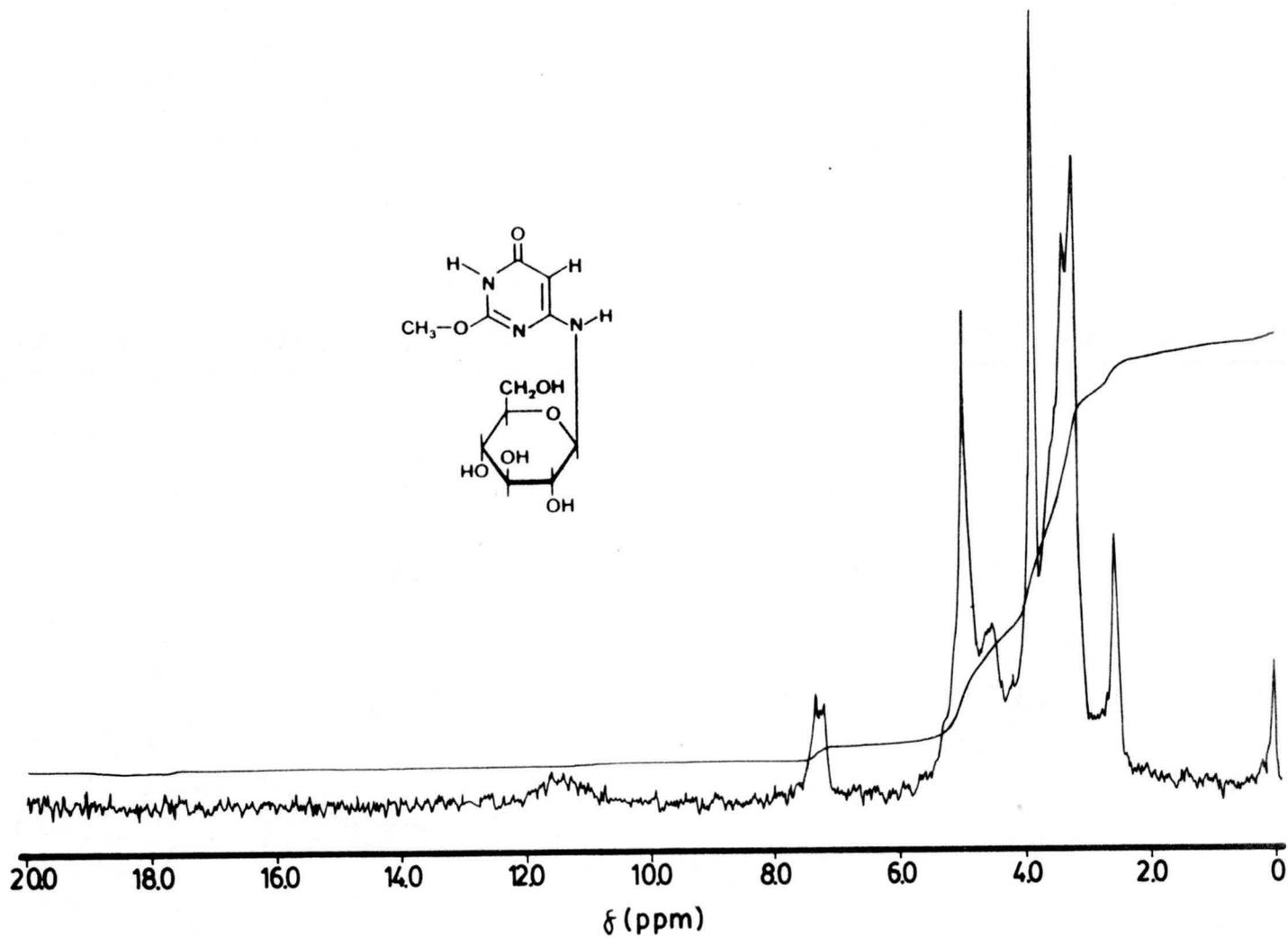


Figura.nº20.-Espectro de R.M.N de 6a (DMSO-d₆)

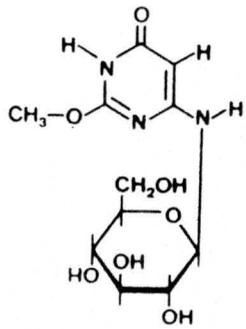
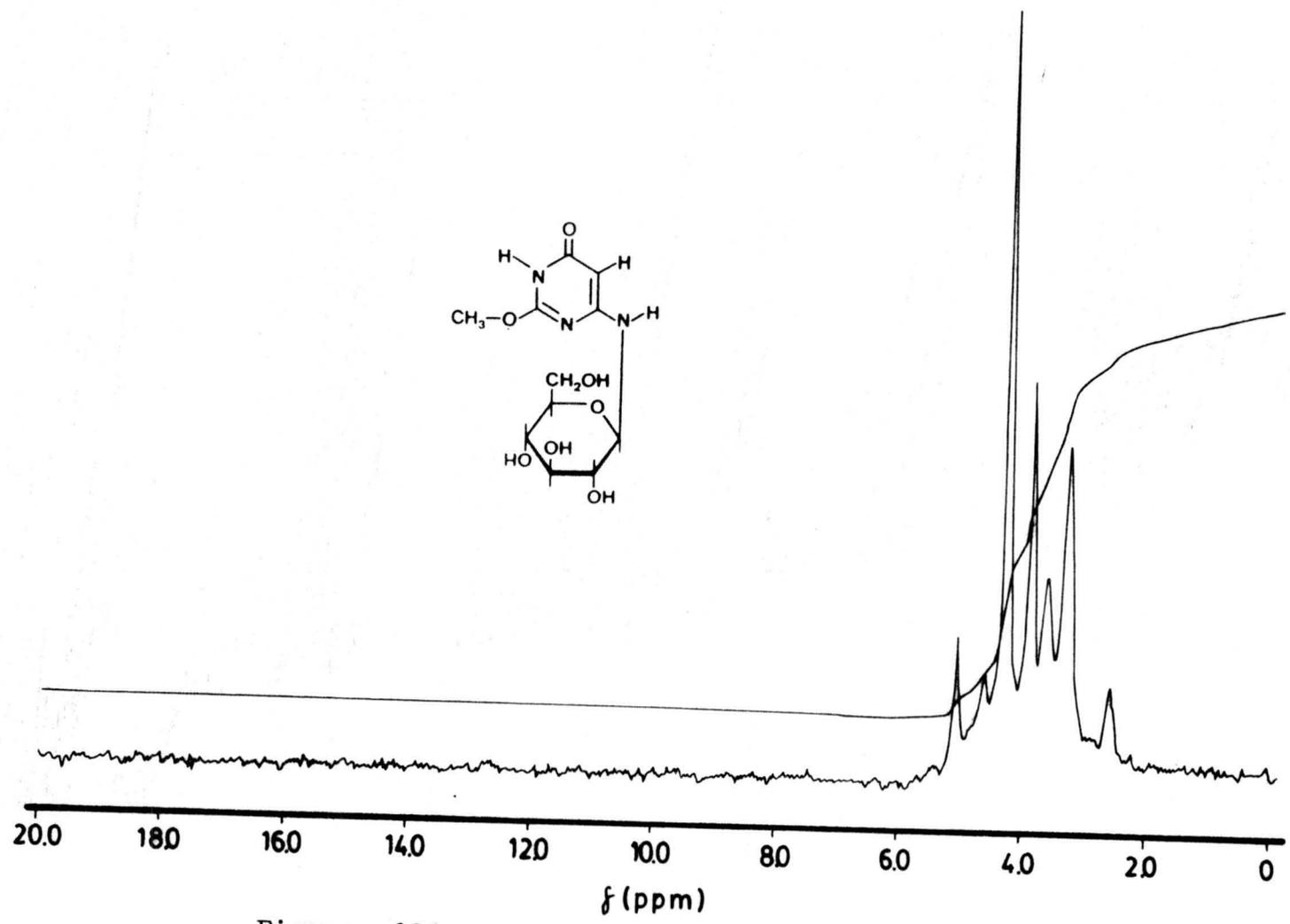


Figura.nº21.-Espectro de R.M.N de 6a (DMSO-d₆ + D₂O)

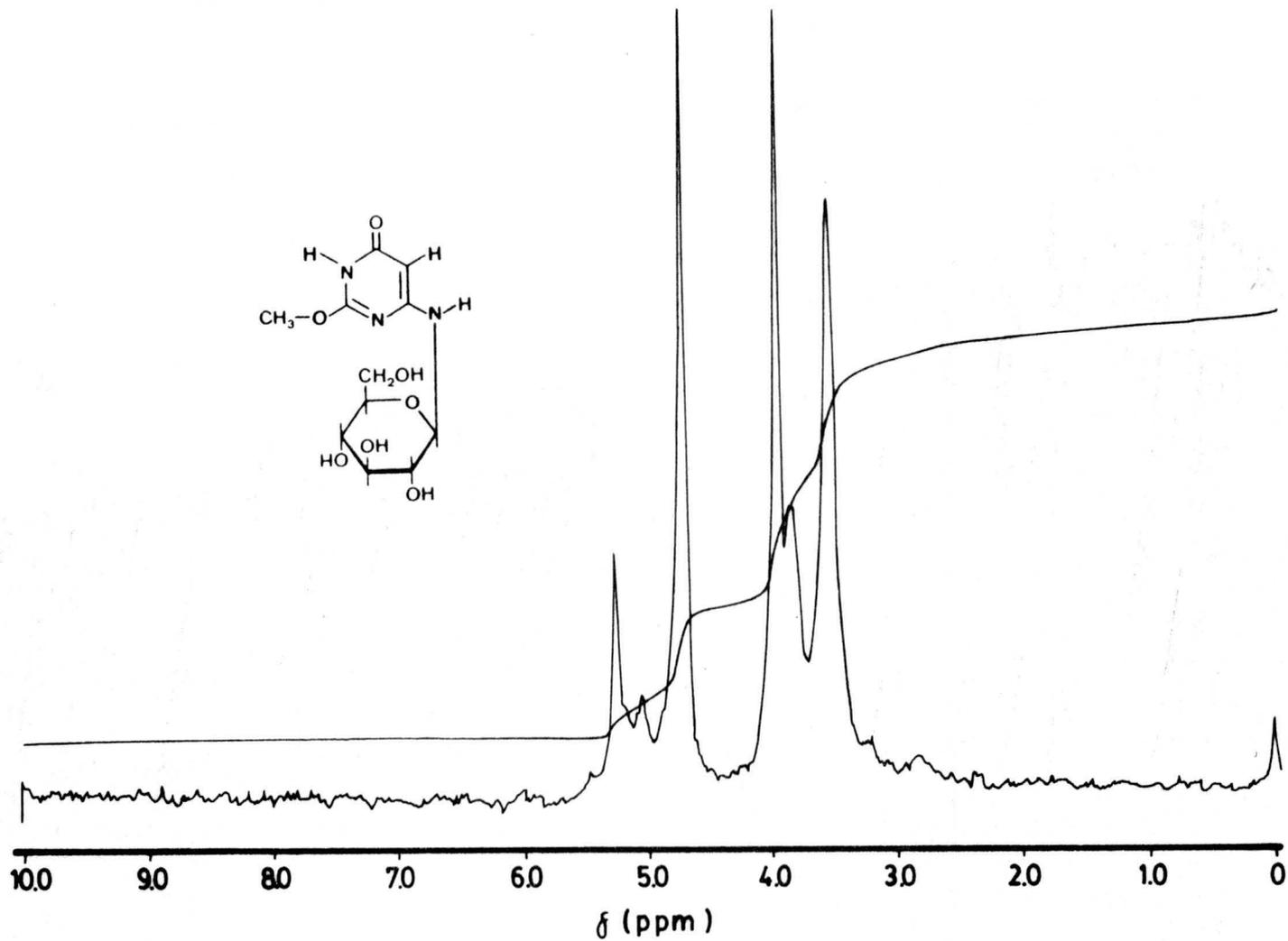


Figura.nº22.-Espectro de R.M.N de 6a (D₂O)

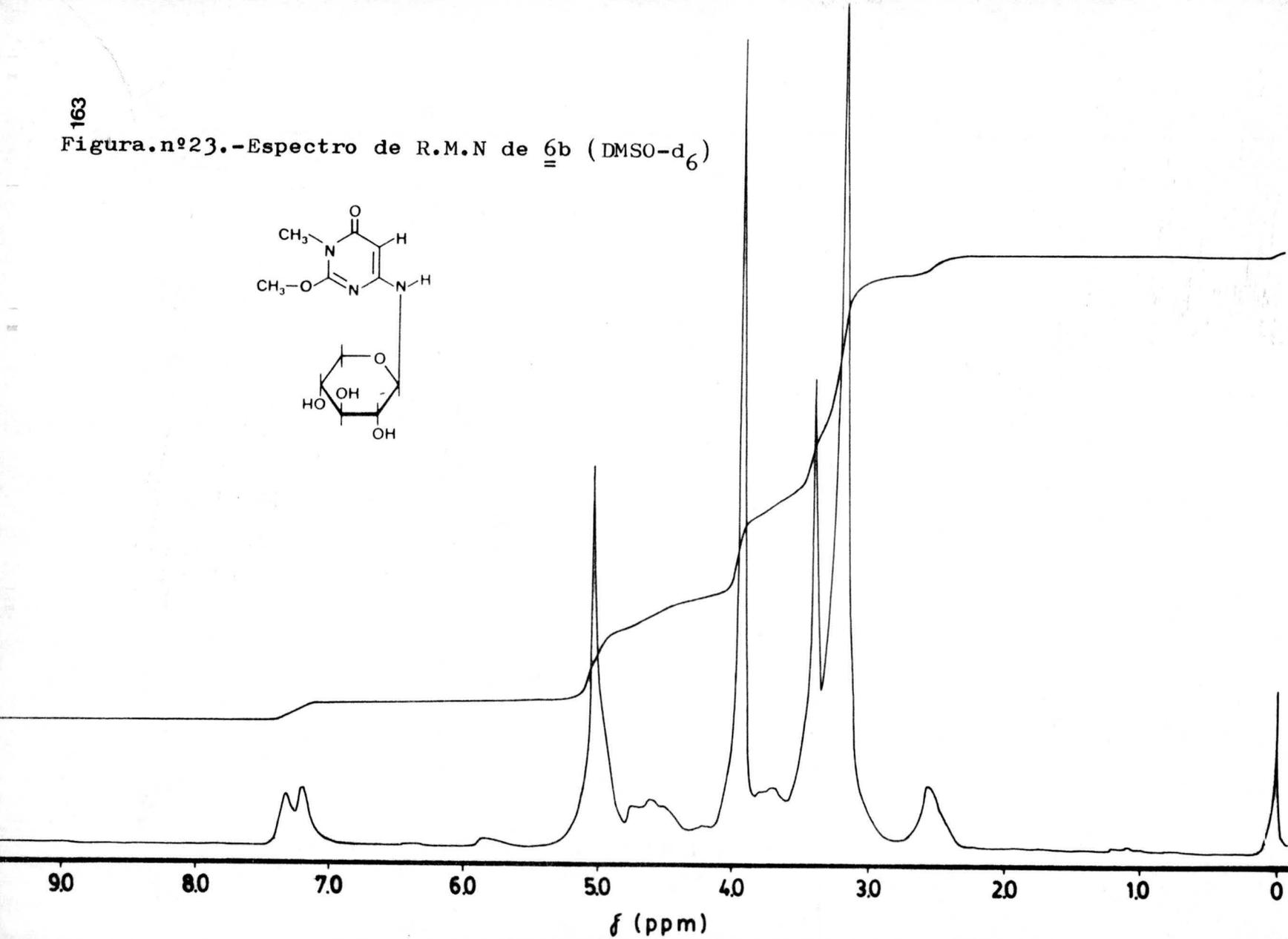
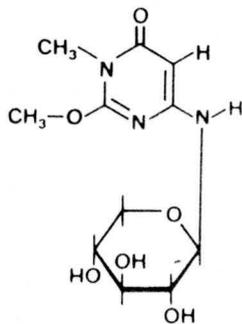
Figura.nº23.-Espectro de R.M.N de 6b (DMSO-d₆)

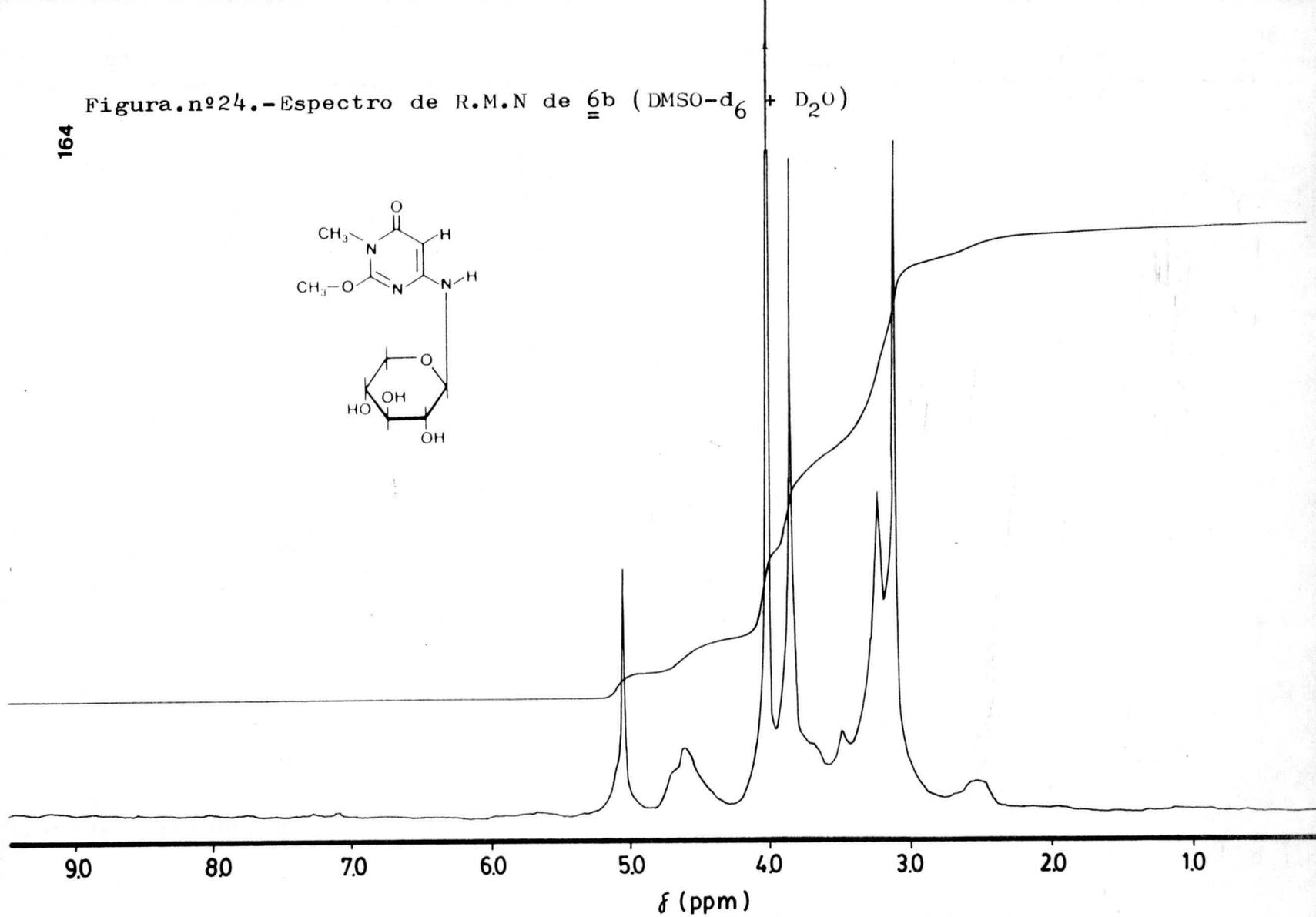
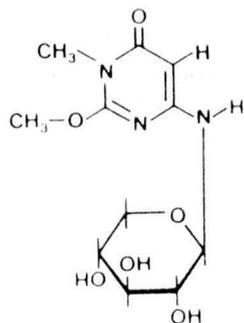
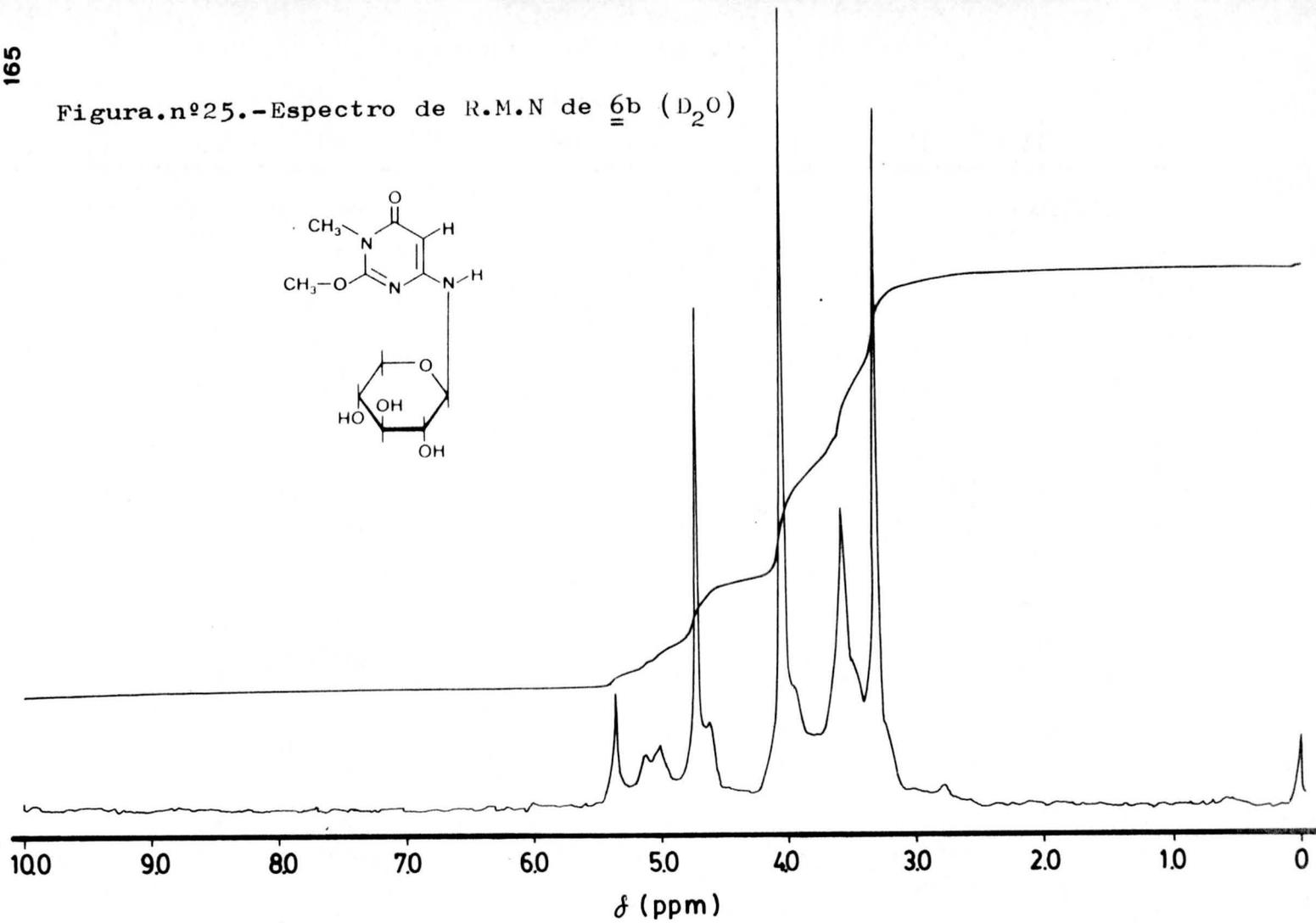
Figura.nº24.-Espectro de R.M.N de 6b (DMSO-d₆ + D₂O)

Figura.nº25.-Espectro de R.M.N de 6b (D₂O)

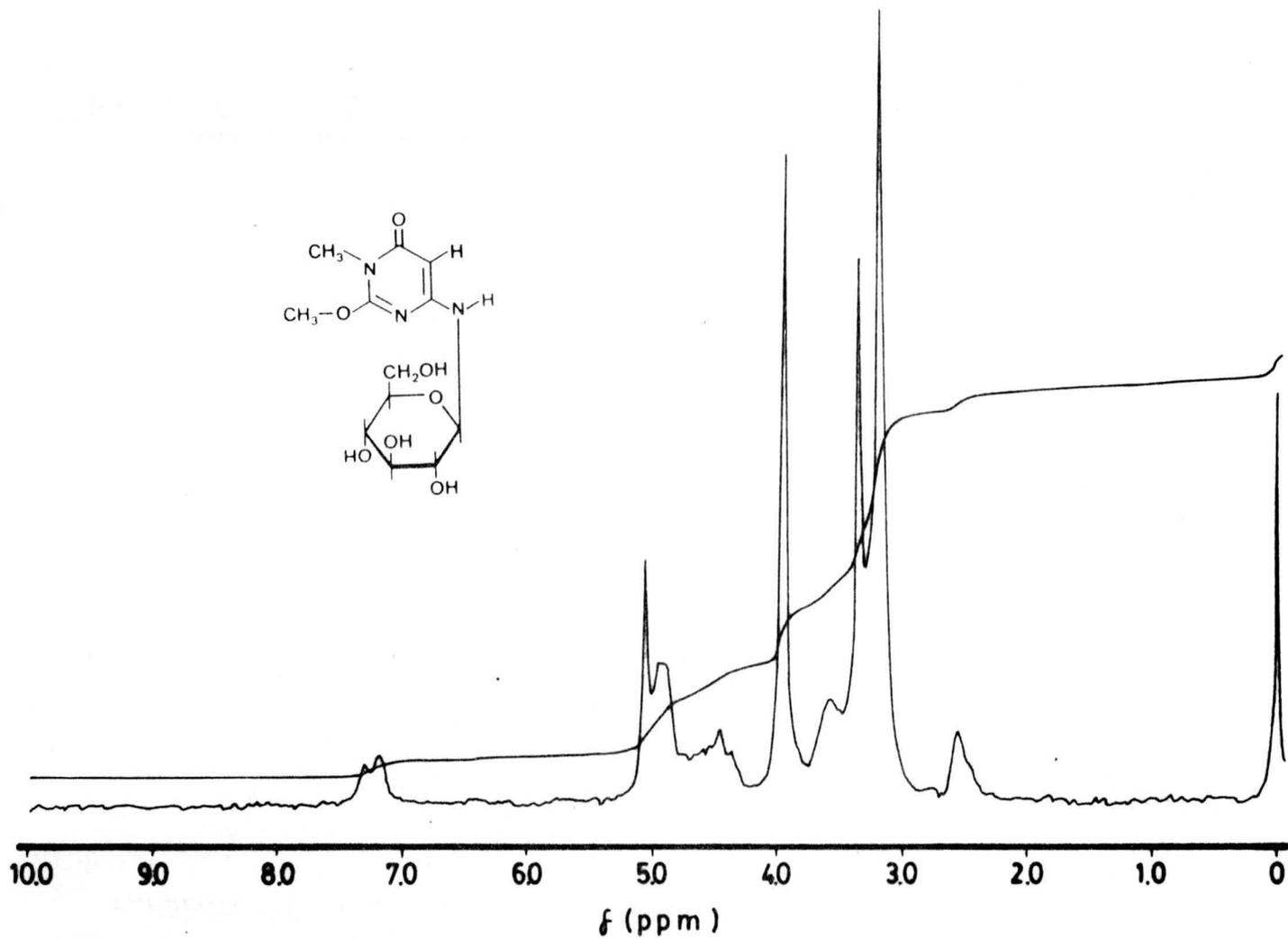


Figura.nº26.-Espectro de R.M.N de 6c (DMSO-d₆)

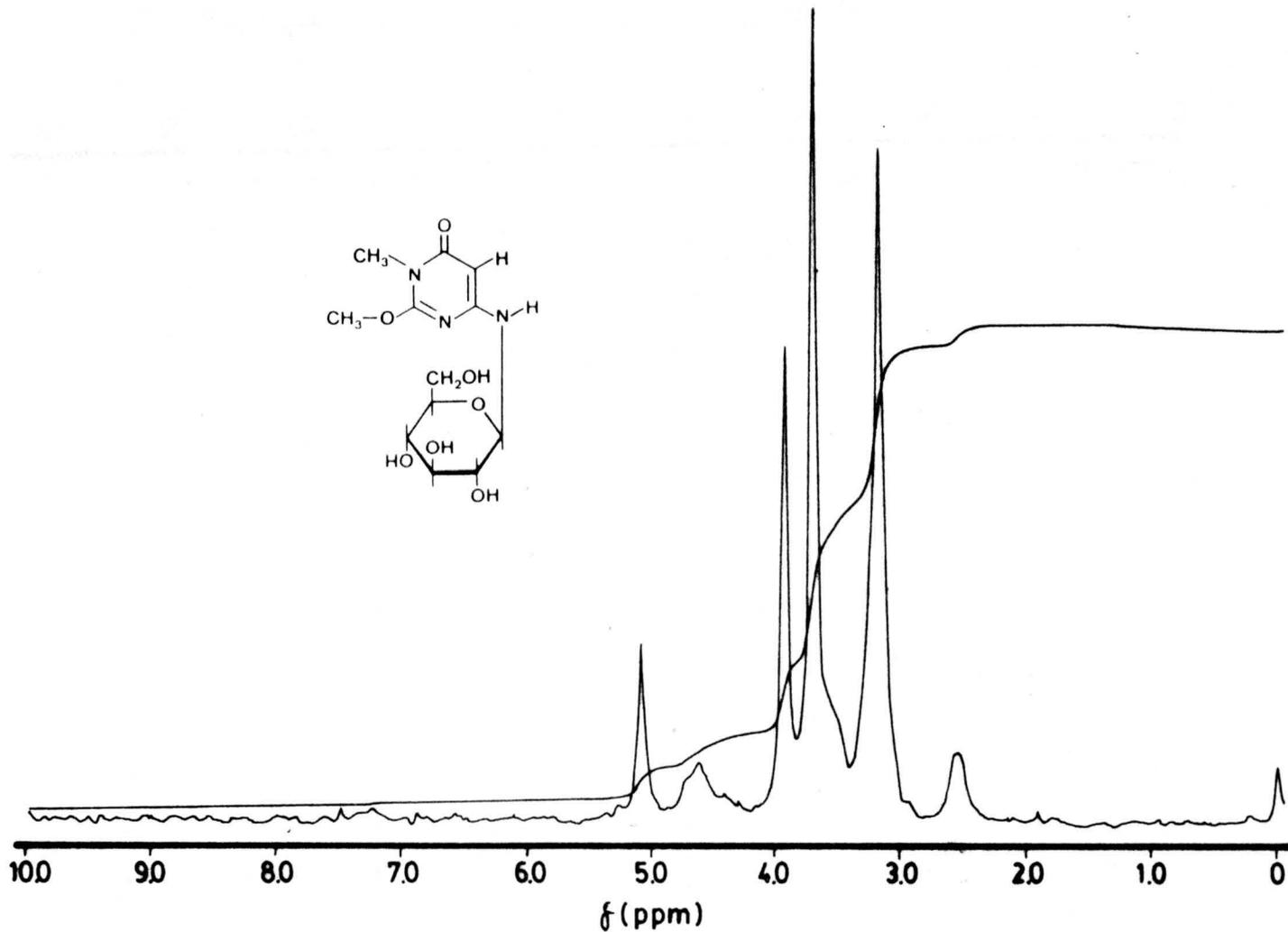


Figura.nº27.-Espectro de R.M.N de 6c (DMSO-d₆ + D₂O)

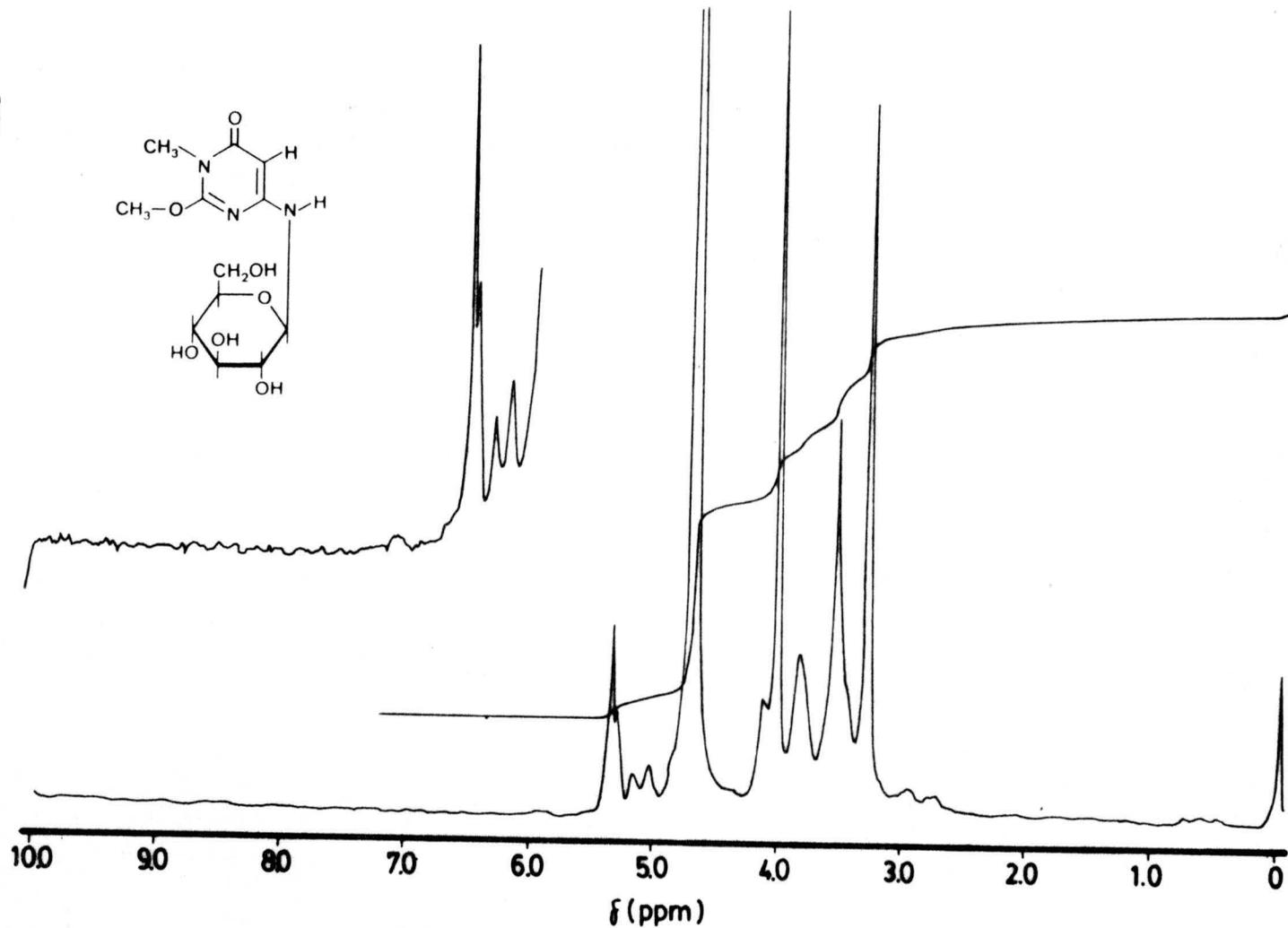


Figura.nº28.-Espectro de R.M.N de $\underline{\underline{6}}\text{c}$ (D_2O)

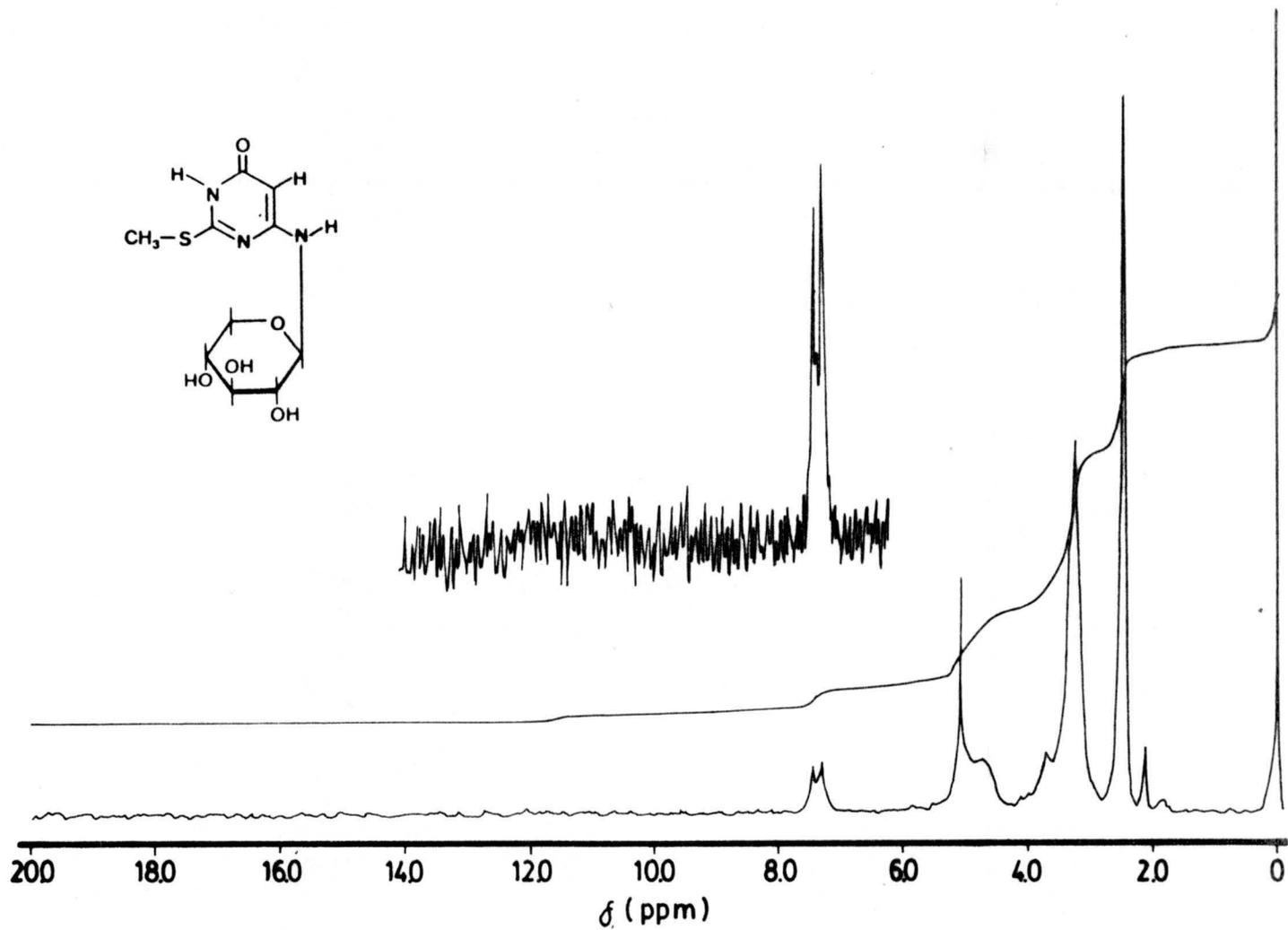


Figura.nº29.-Espectro de R.M.N de 6d (DMSO-d₆)

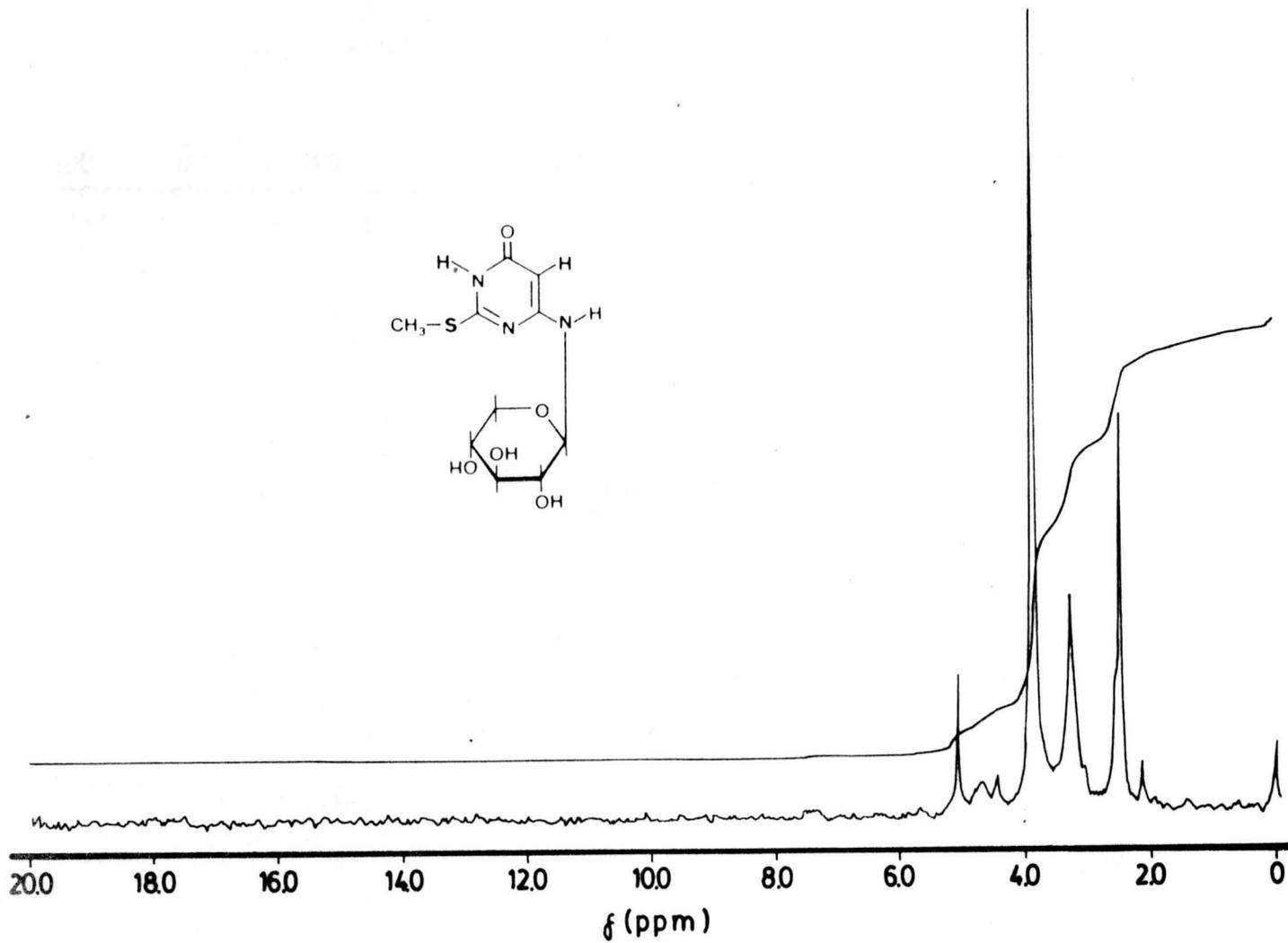


Figura.nº 30.-Espectro de R.M.N de 6d (DMSO-d₆ + D₂O)

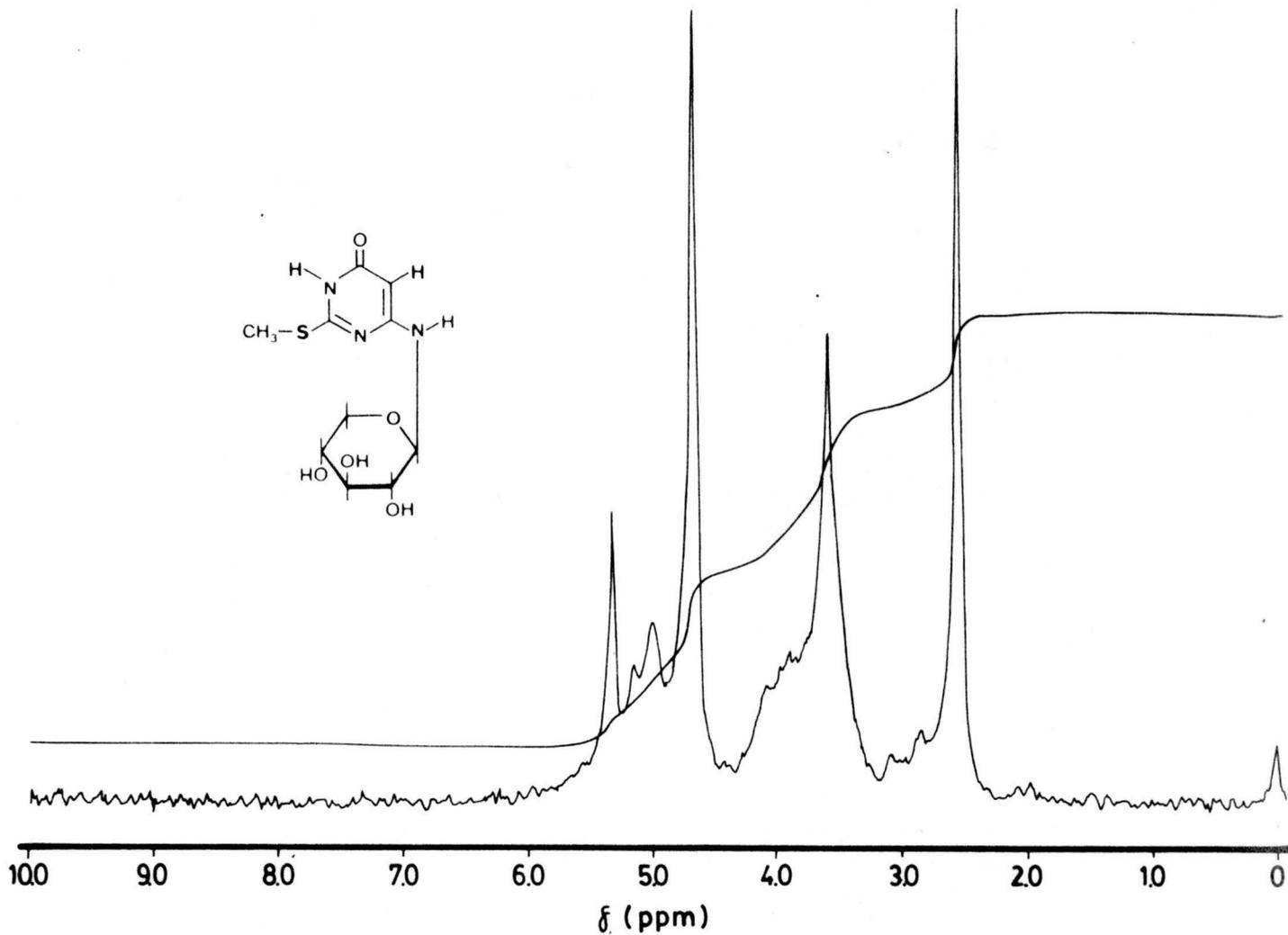


Figura.nº31.-Espectro de R.M.N de 6d (D_2O)

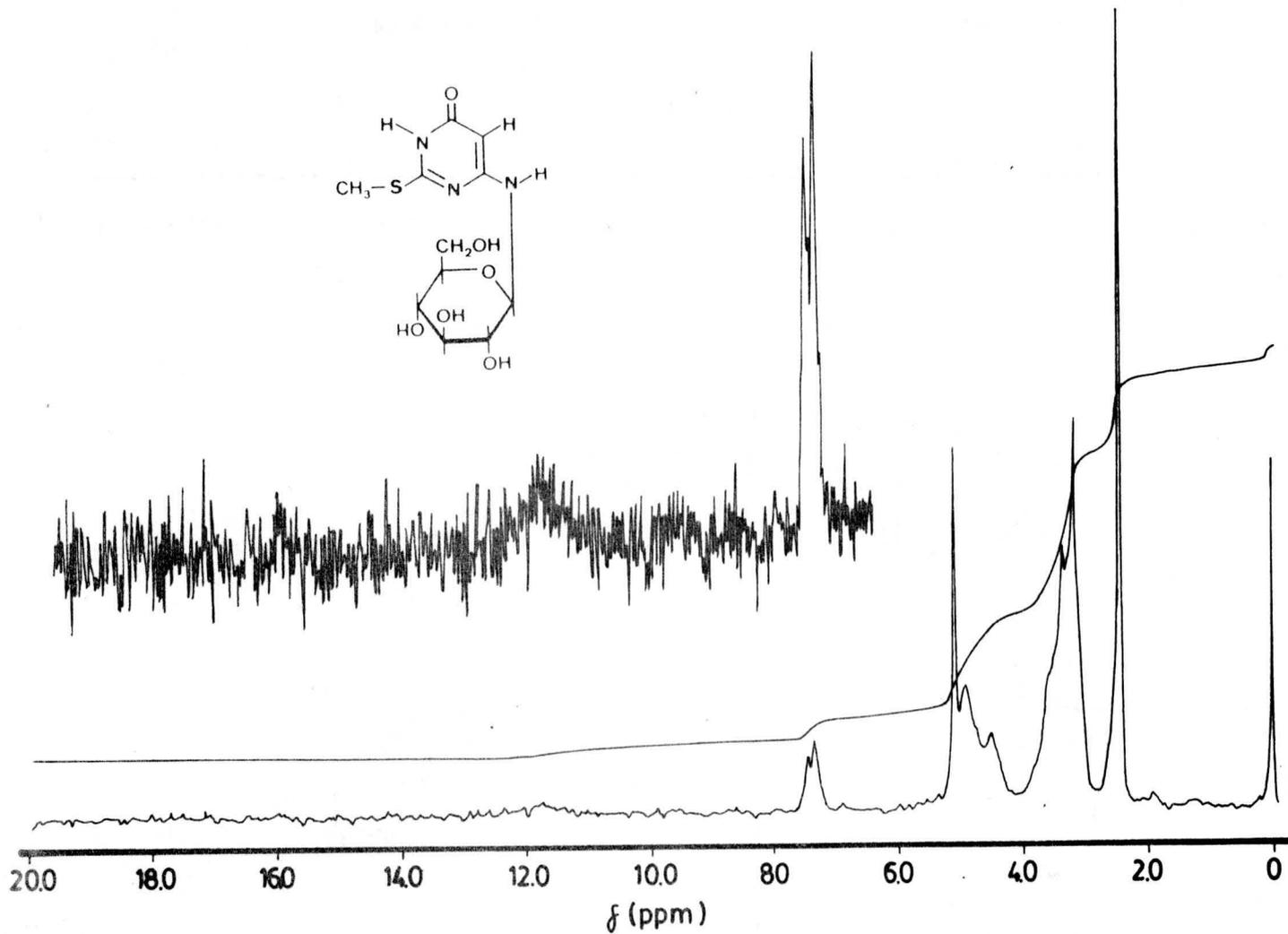


Figura.nº32.-Espectro de R.M.N de 6e (DMSO-d₆)

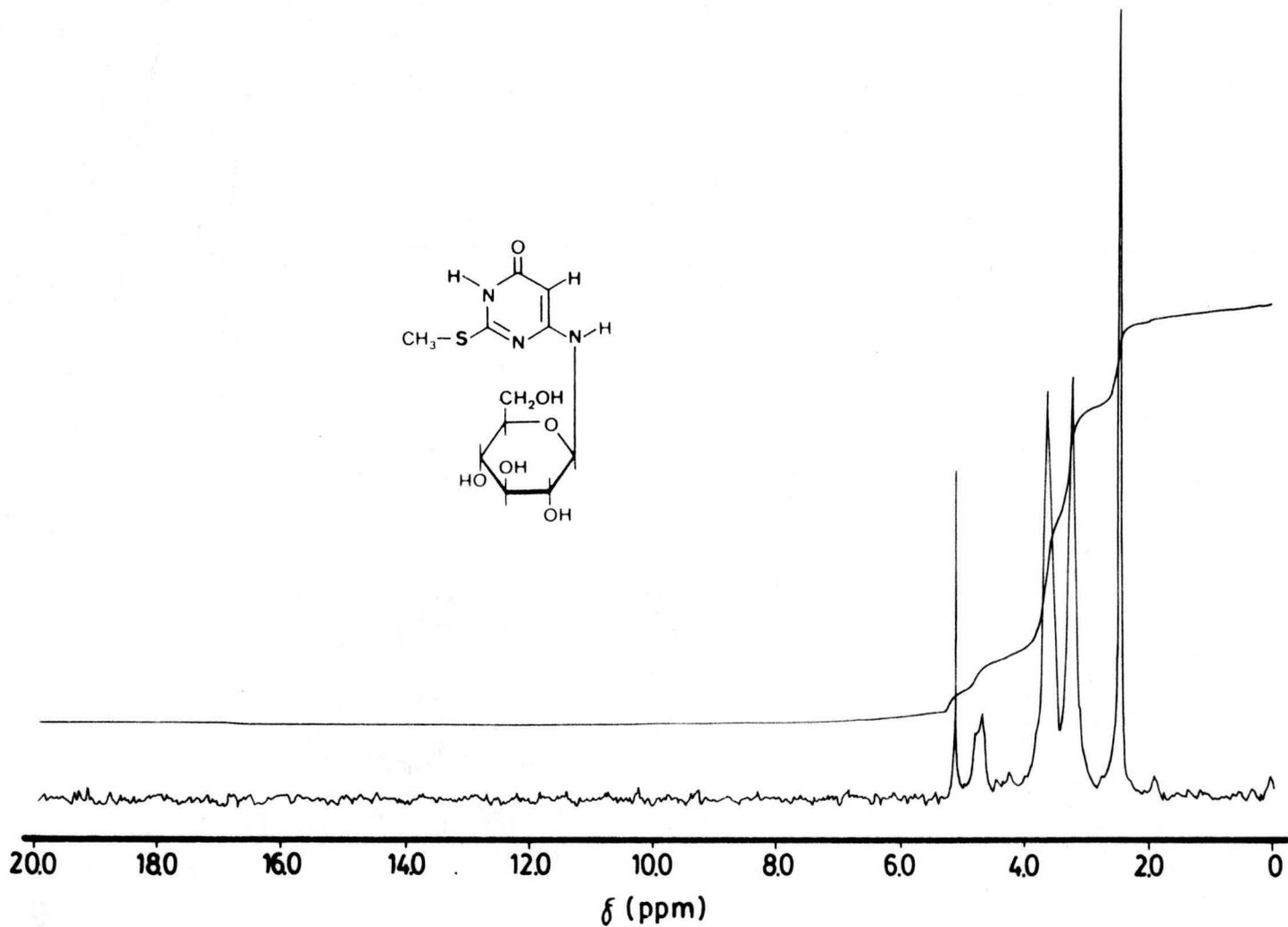


Figura.nº33.-Espectro de R.M.N de 6e ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$)

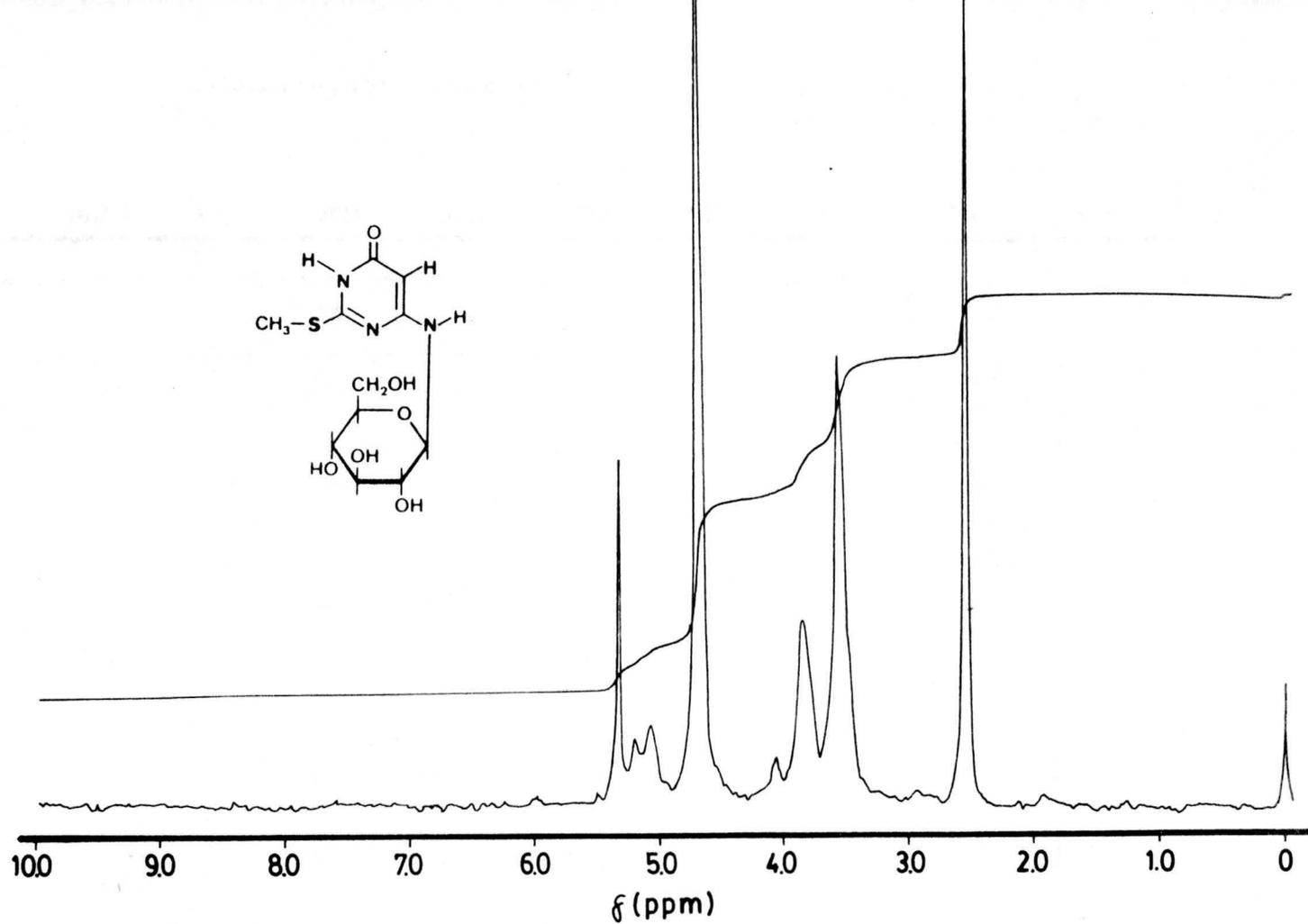


Figura.nº34.-Espectro de R.M.N de 6e (D₂O)

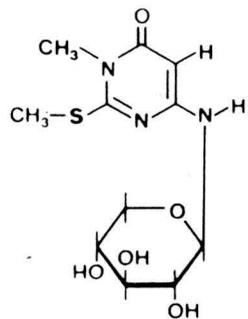
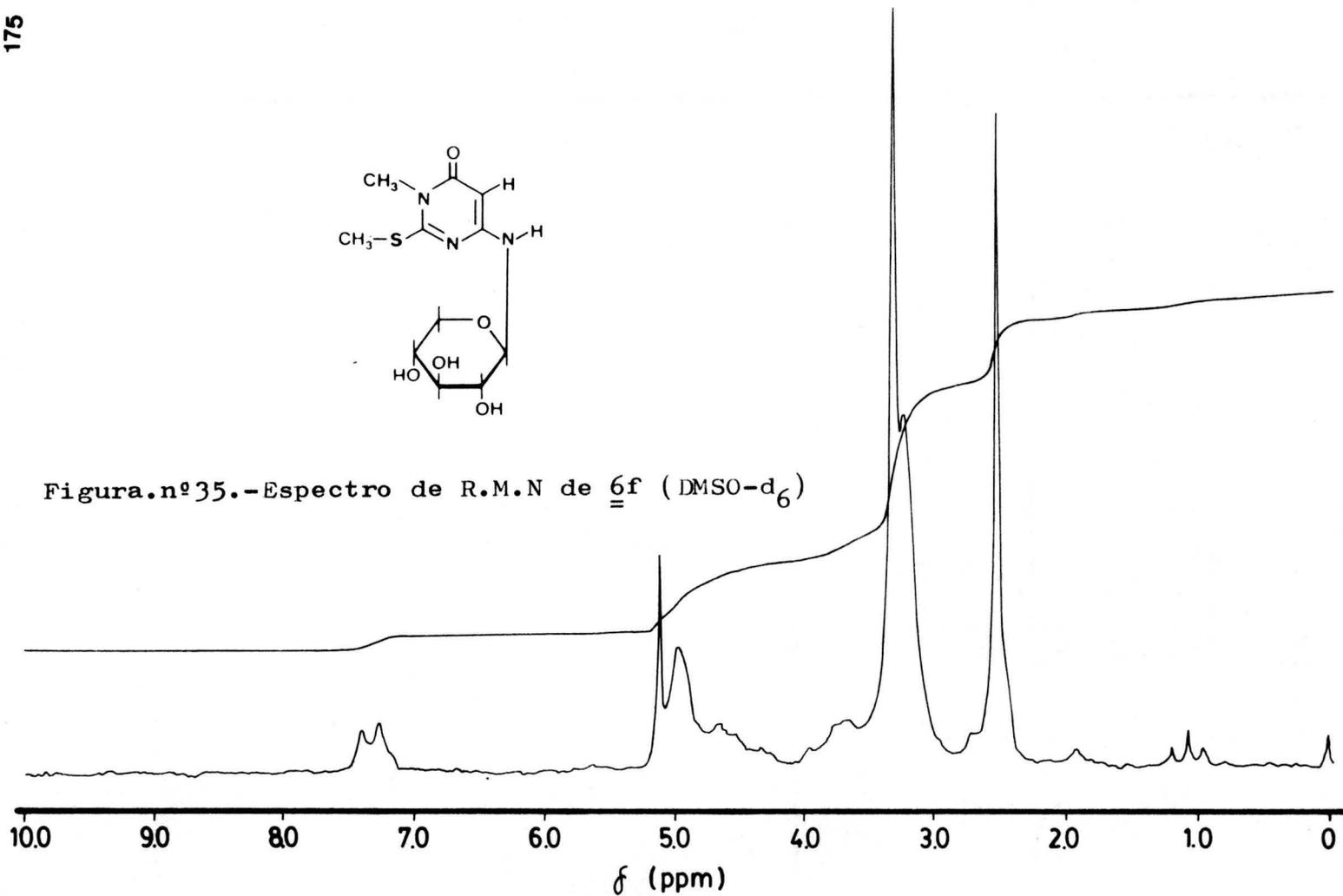


Figura.nº35.-Espectro de R.M.N de 6f (DMSO-d₆)



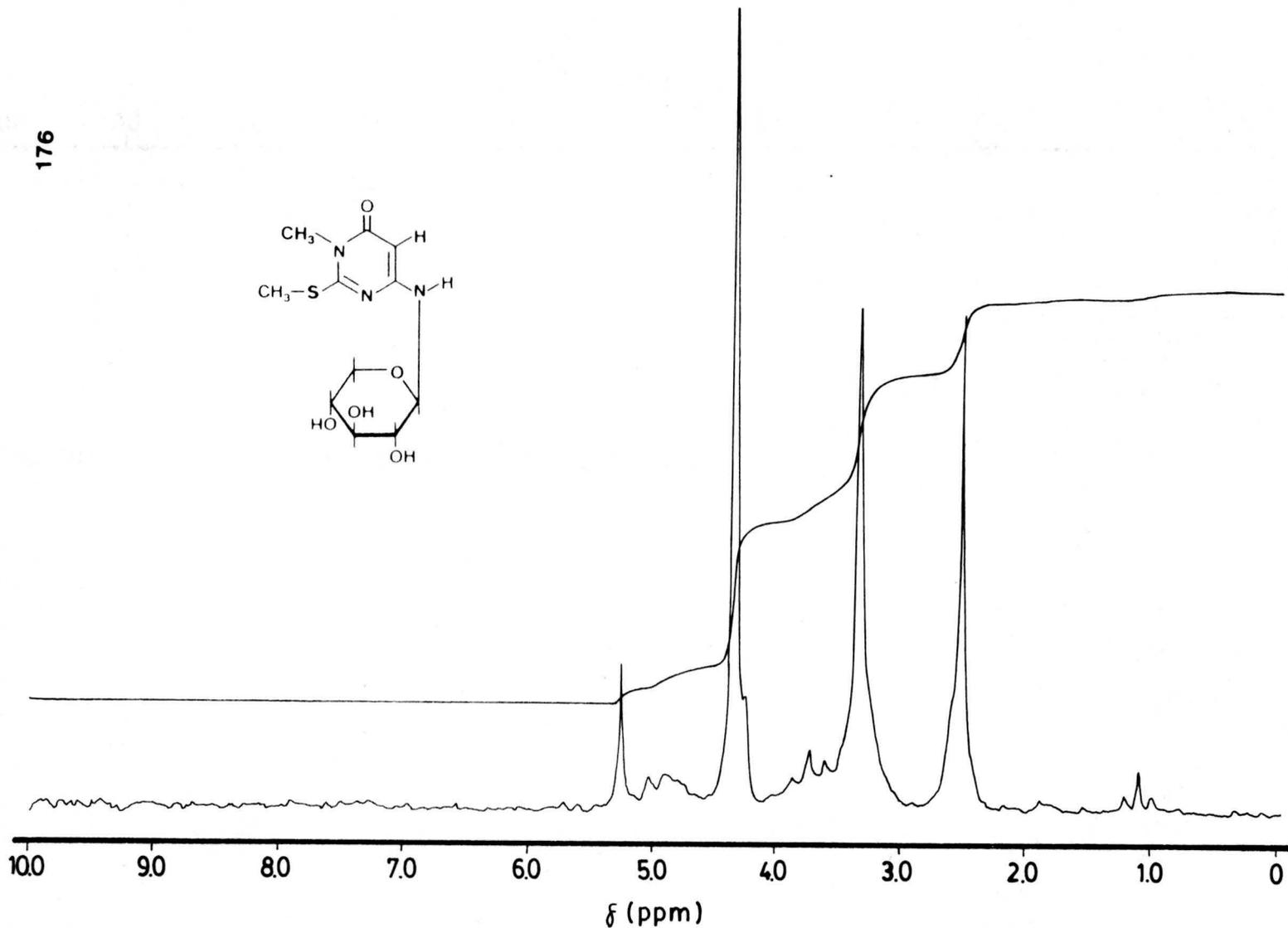
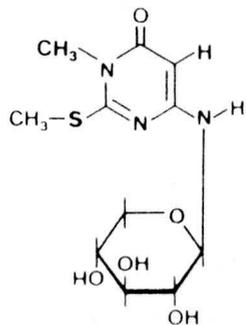


Figura.nº36.-Espectro de R.M.N de 6f (DMSO-d₆ + D₂O)

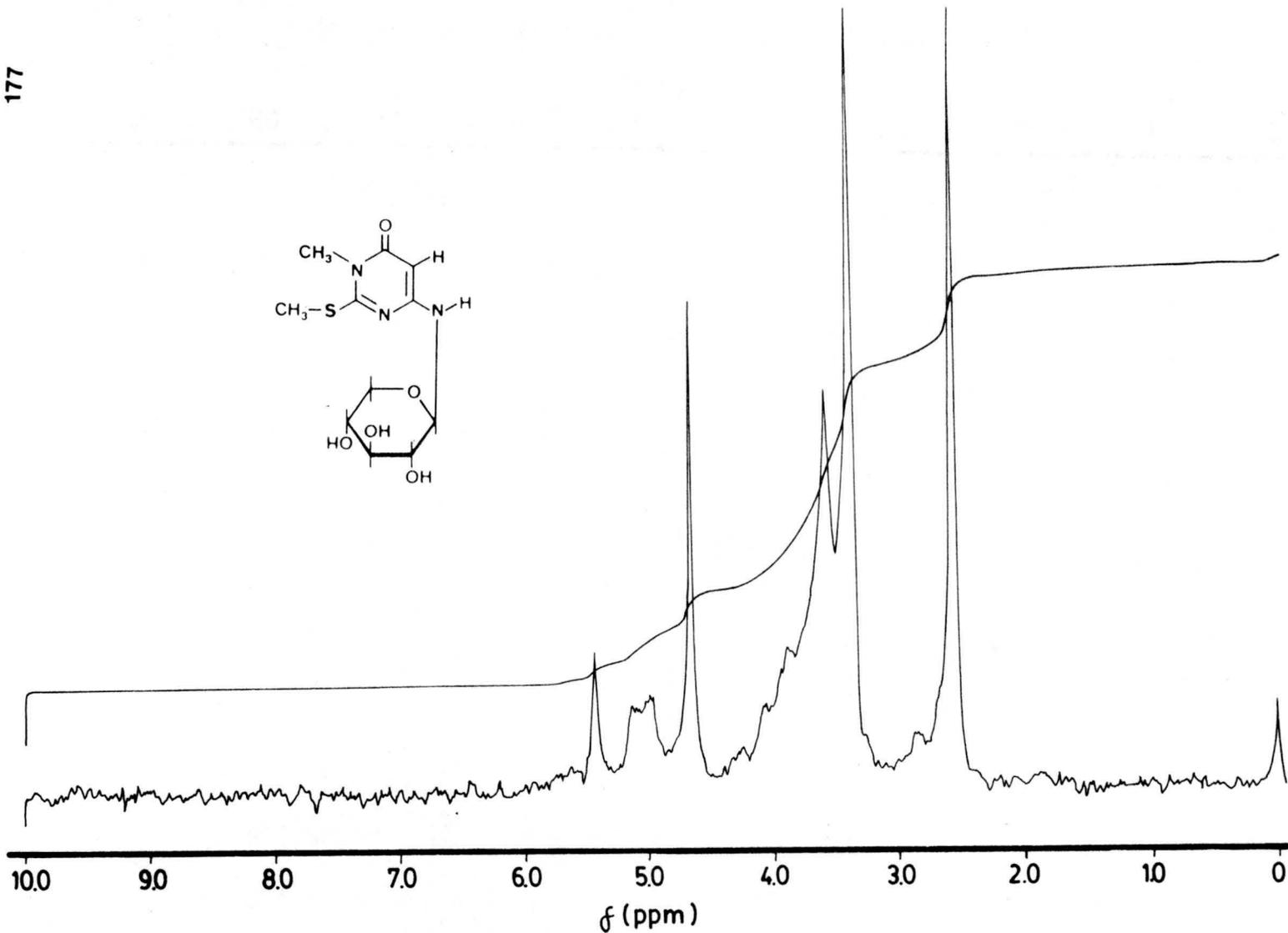


Figura.nº37.-Espectro de R.M.N de 6f (D₂O)

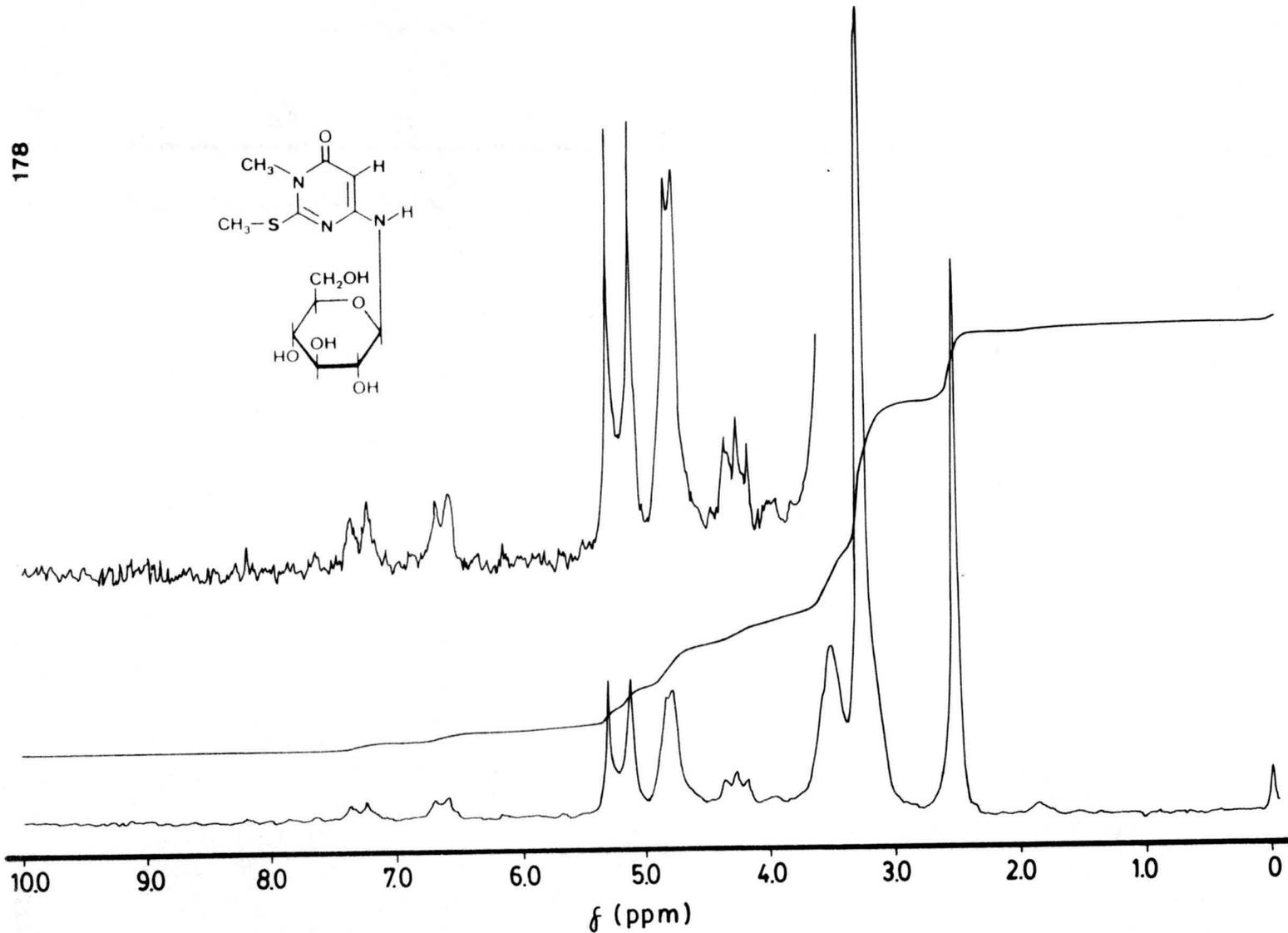
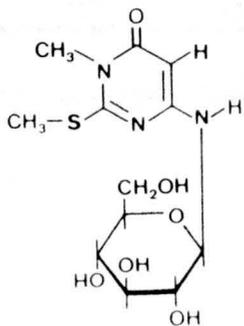


Figura.nº38.-Espectro de R.M.N de 6g (DMSO-d₆)

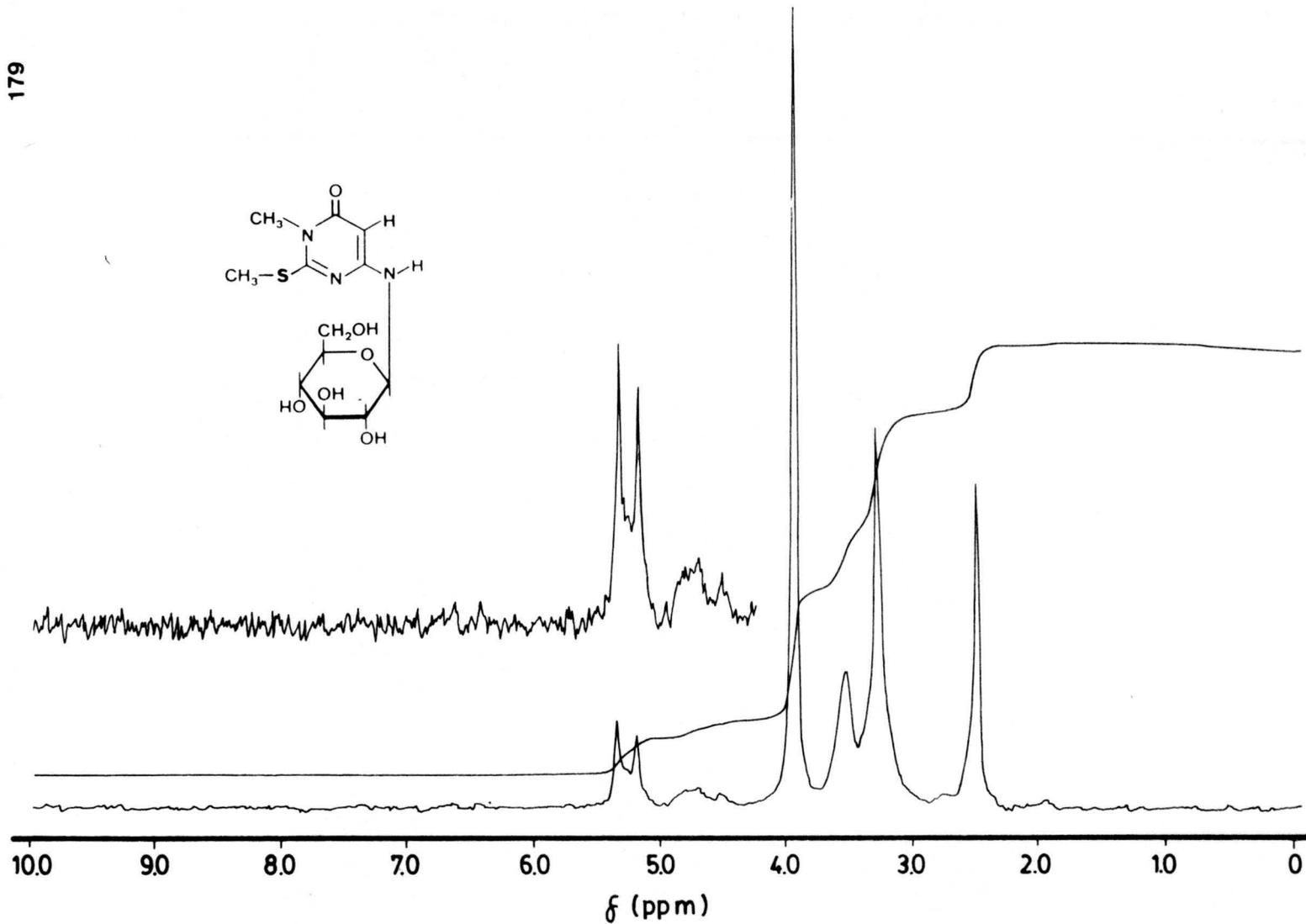


Figura.nº39.-Espectro de R.M.N de $\underline{6g}$ (DMSO- d_6 + D_2O)

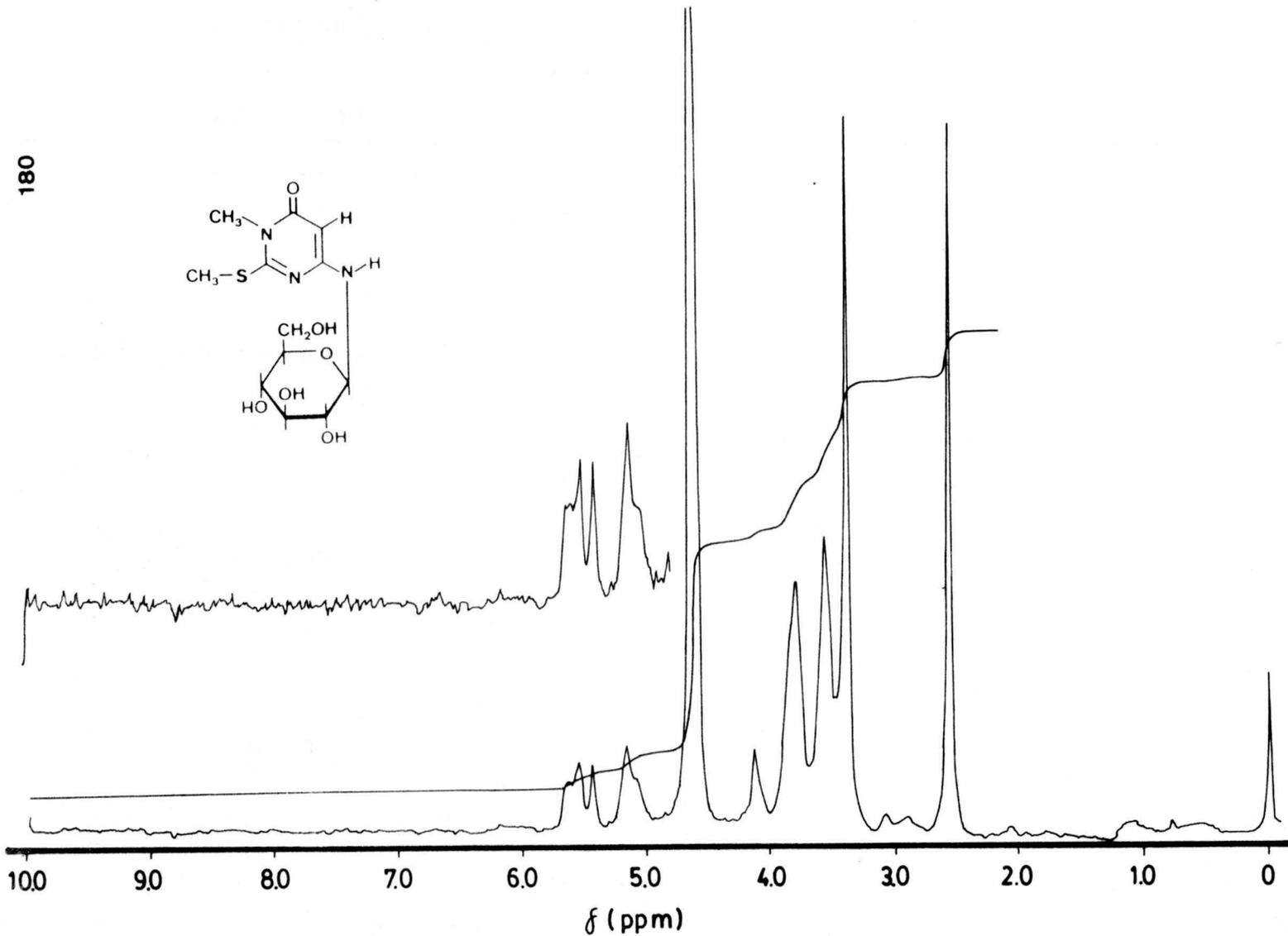
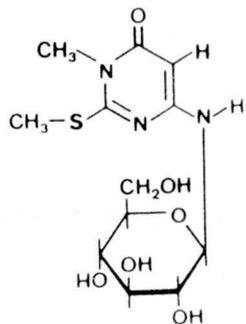


Figura.nº40.-Espectro de R.M.N de 6g (D₂O)

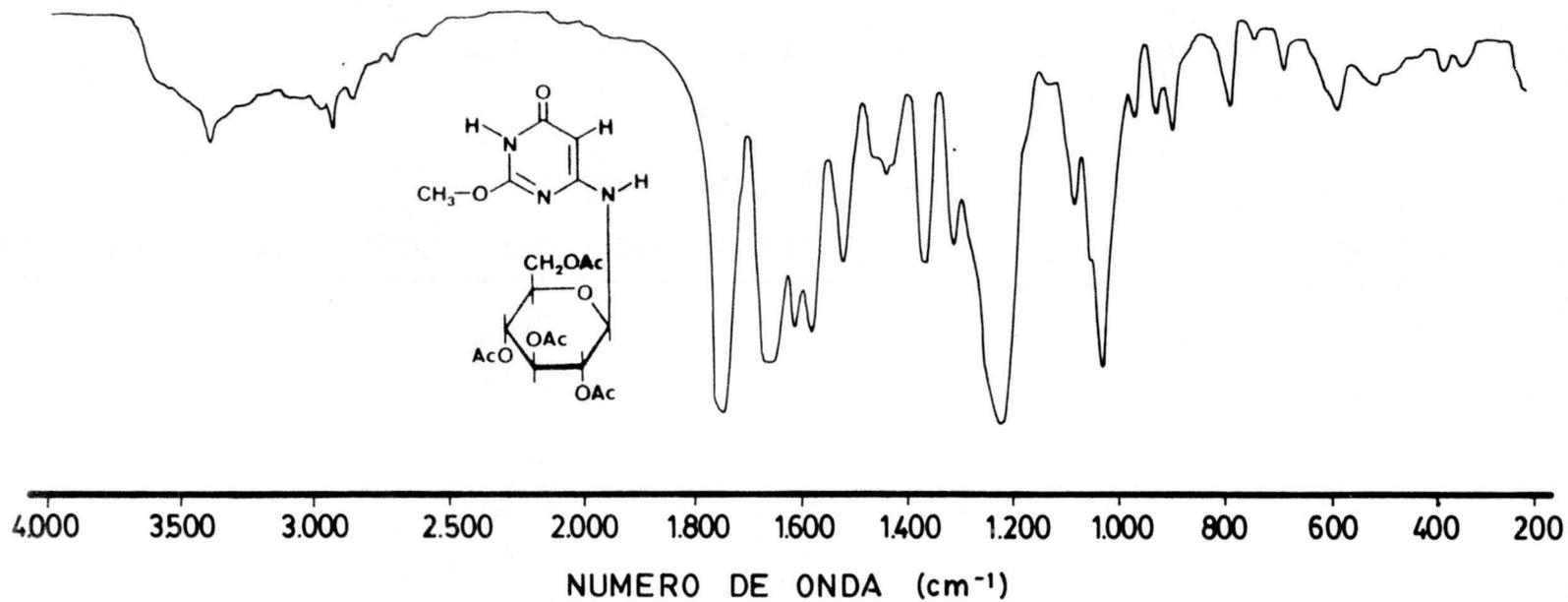


Figura.nº41.-Espectro de I.R de 7a (BrK)

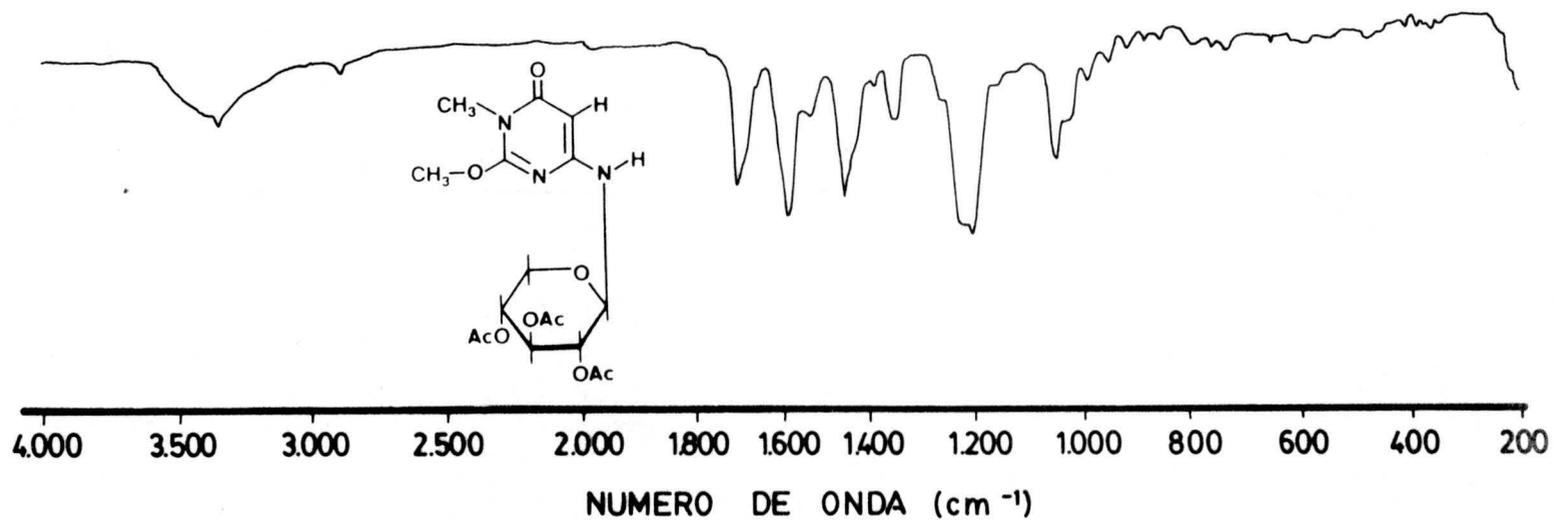


Figura.nº42.-Espectro de I.R de 7b (BrK)

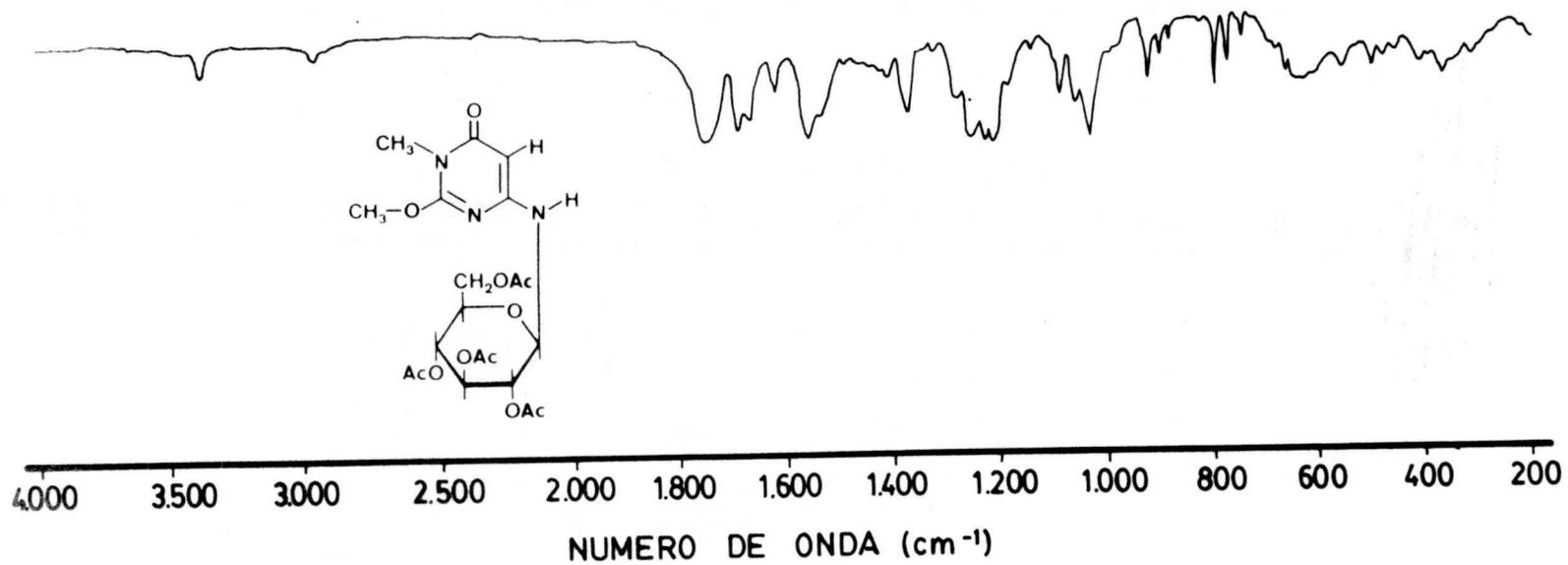


Figura.nº43.-Espectro de I.R de 7c (BrK)

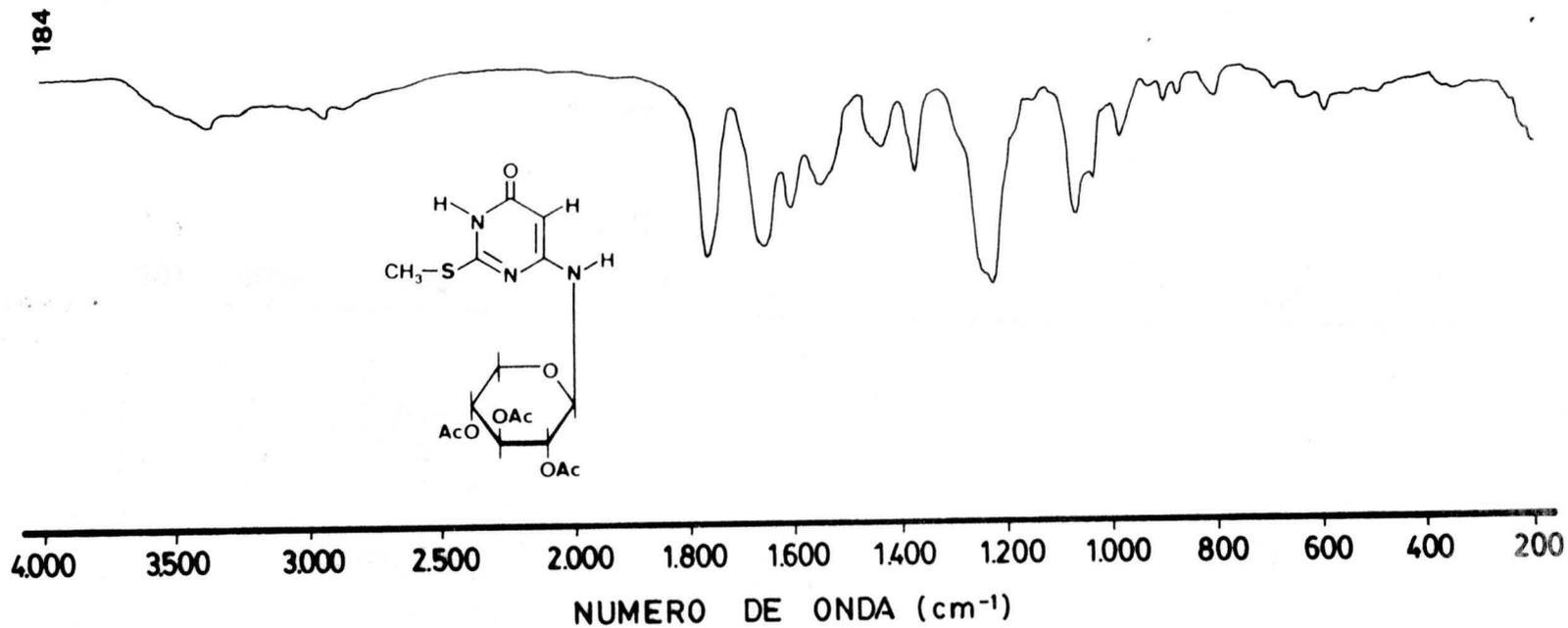


Figura.n^o44.-Espectro de I.R de 7d (BrK)

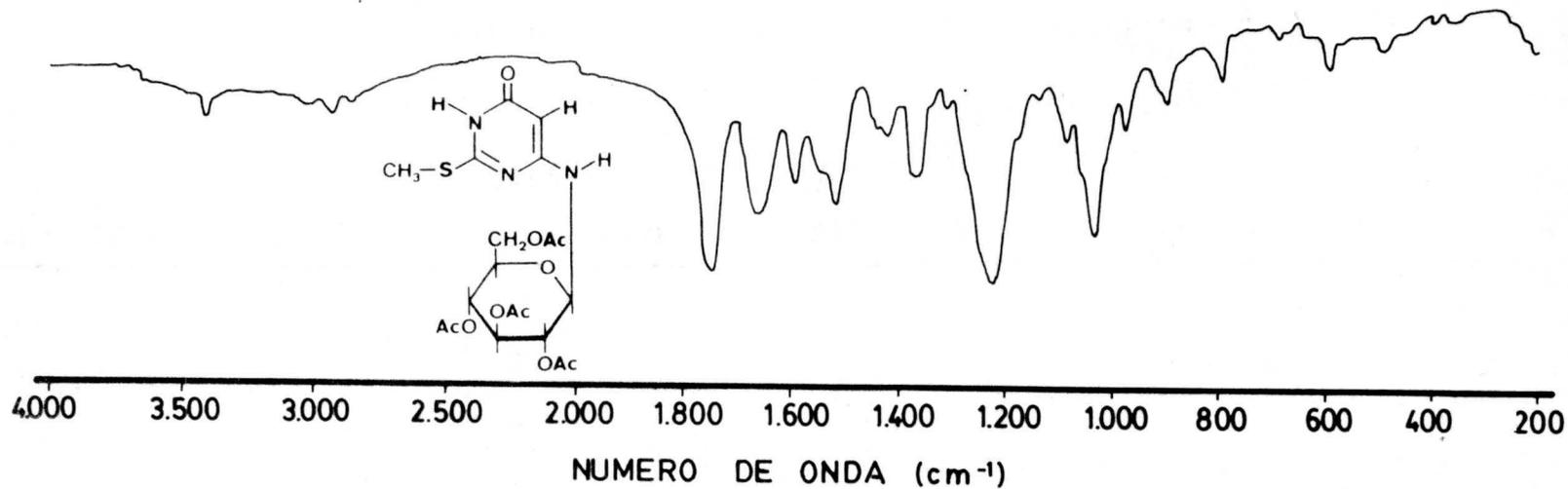


Figura.nº45.-Espectro de I.R de 7e (Brk)

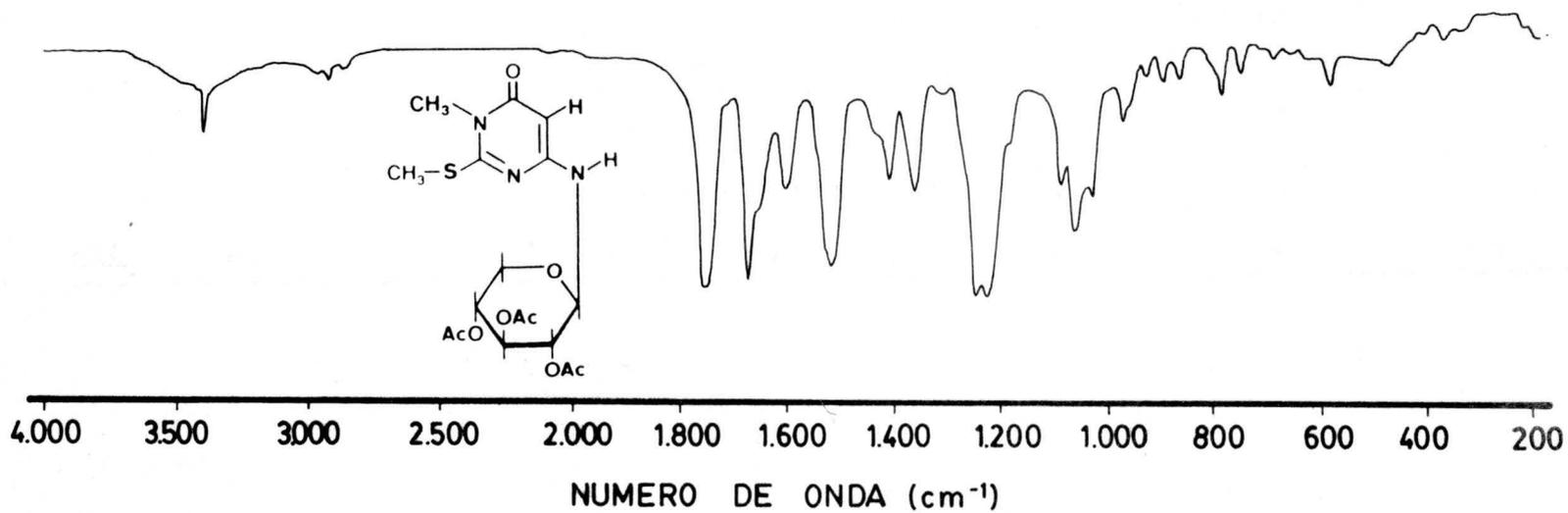


Figura.nº46.-Espectro de I.R de 7f (BrK)

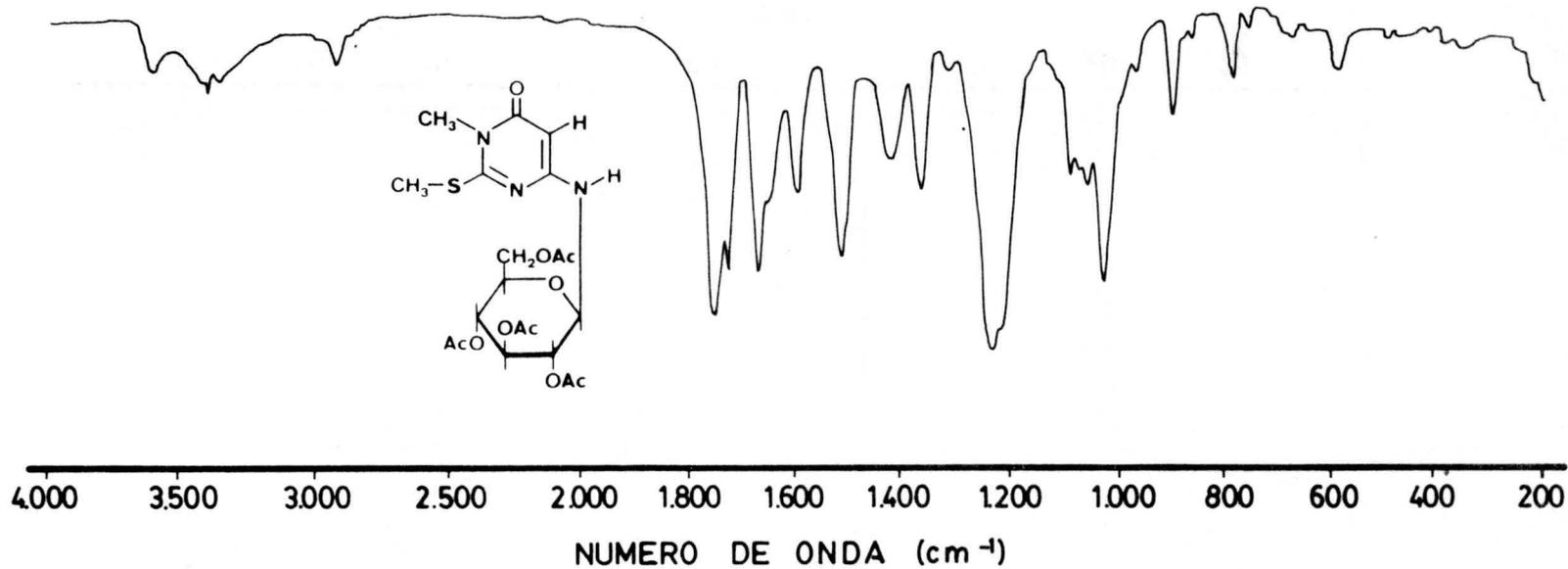


Figura.nº47.-Espectro de I.R de 7g (Brk)

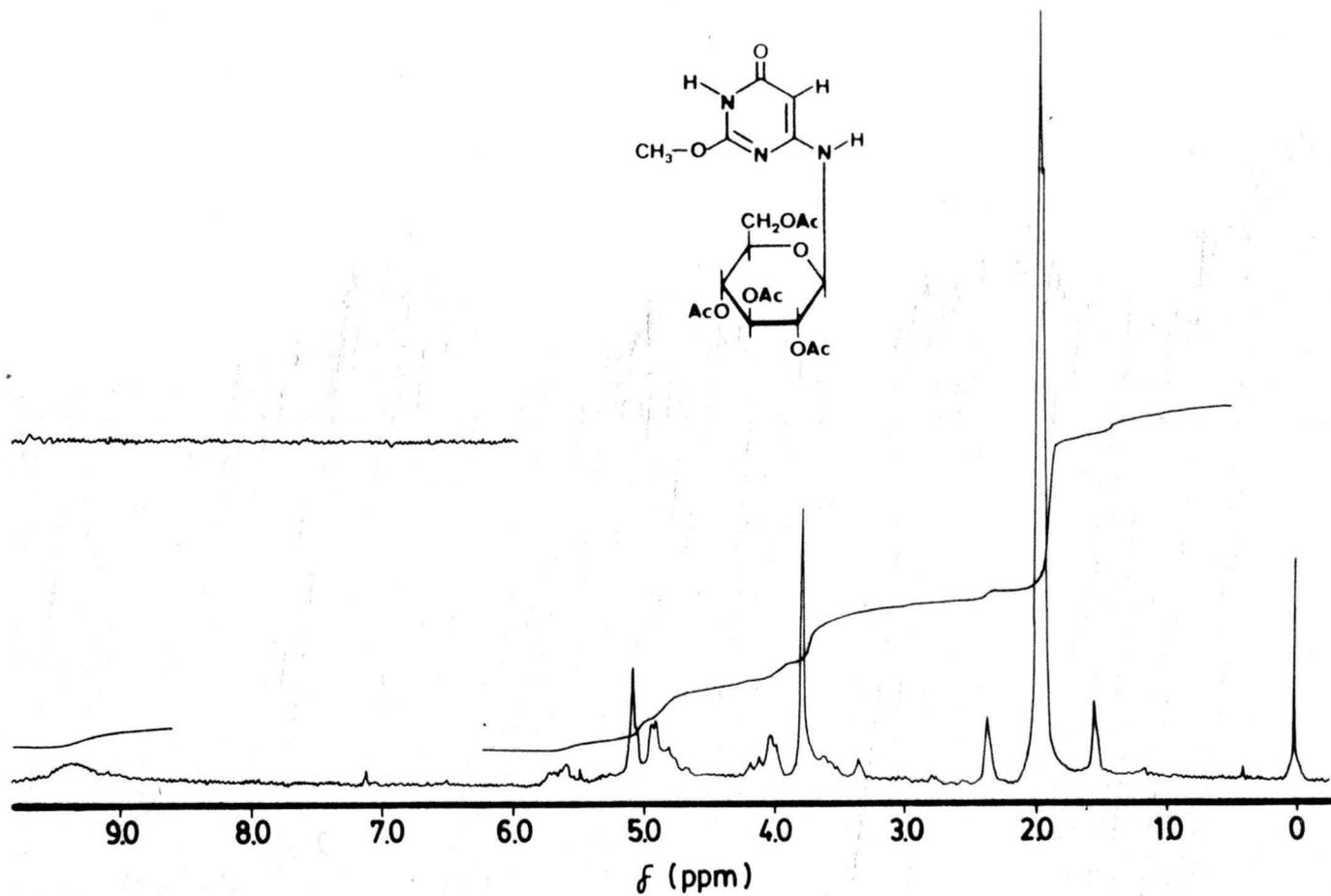


Figura.nº48.-Espectro de R.M.N de 7a (Cl₃CD)

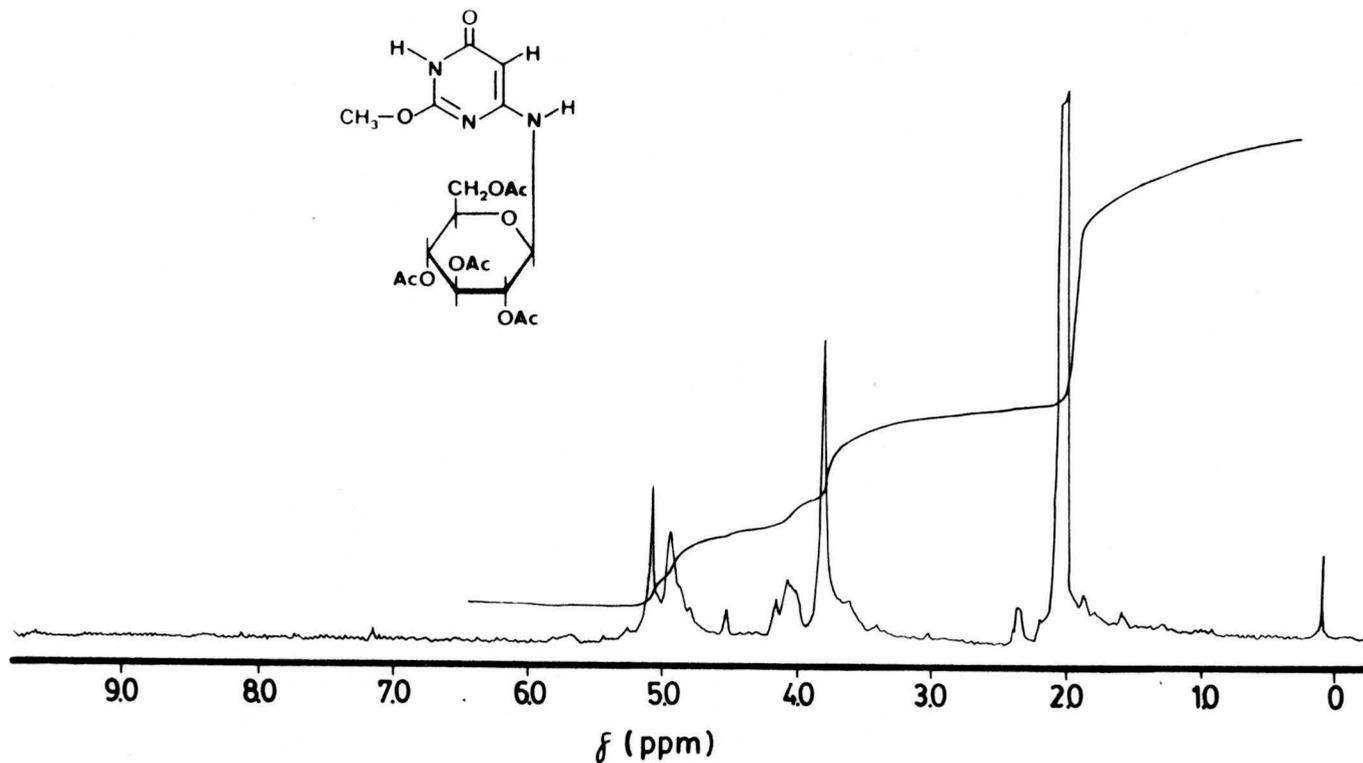


Figura.nº49.-Espectro de R.M.N de 7a (Cl₃CD + D₂O)

Figura.nº50.-Espectro de R.M.N de 7a (DMSO-d₆)

190

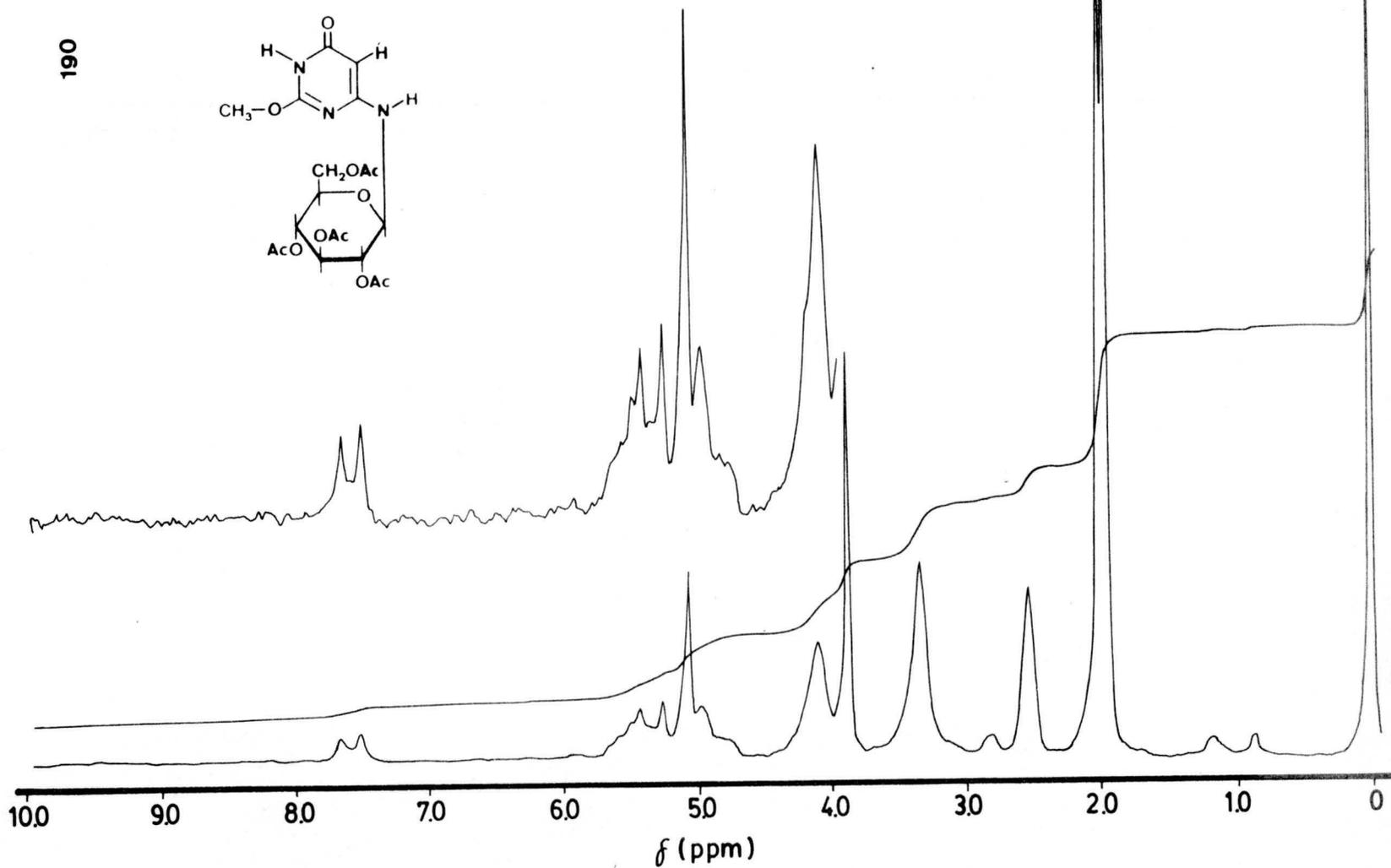
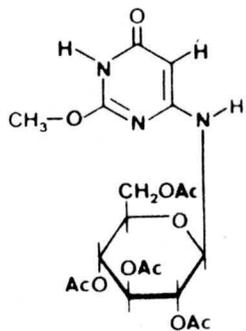
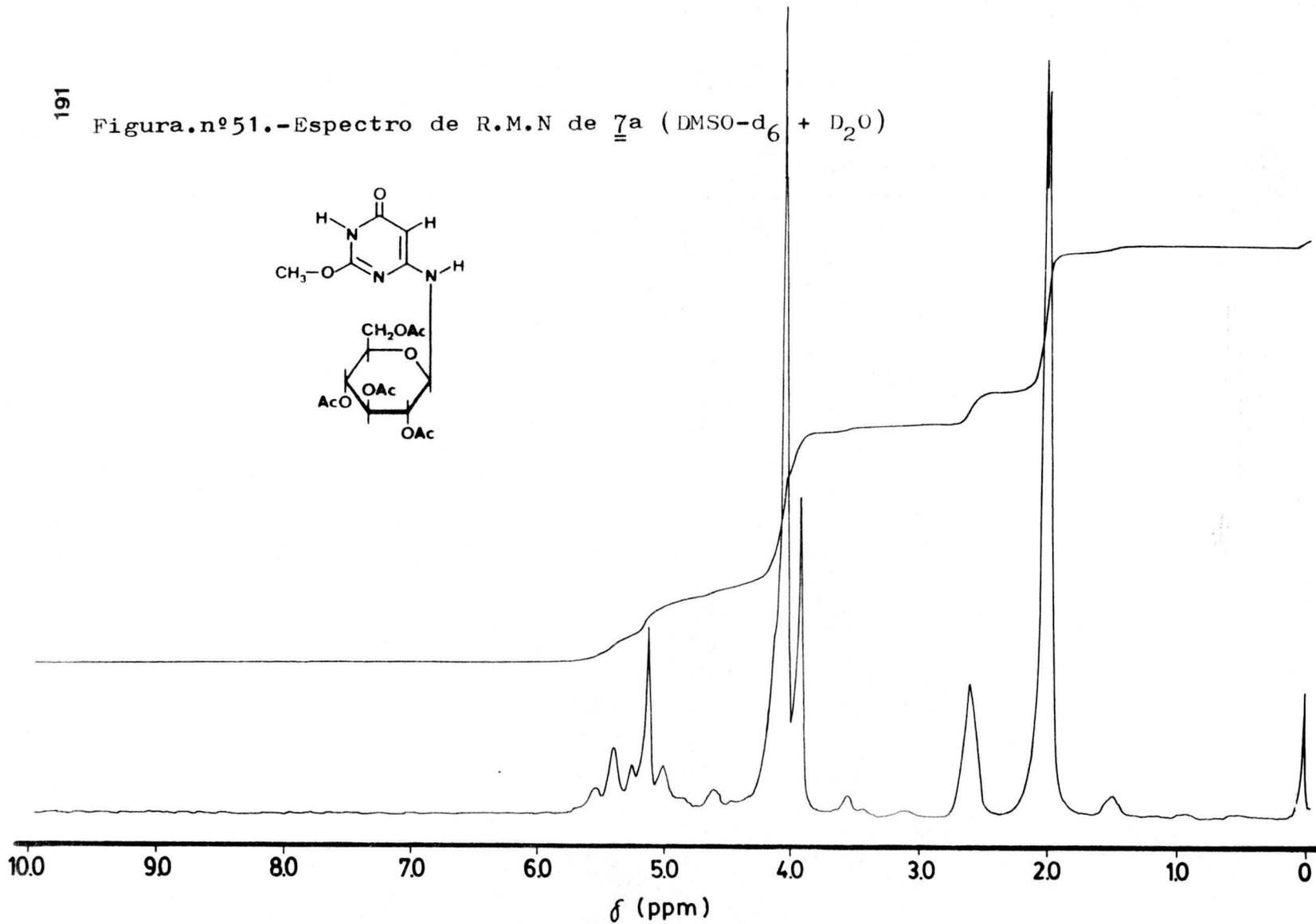
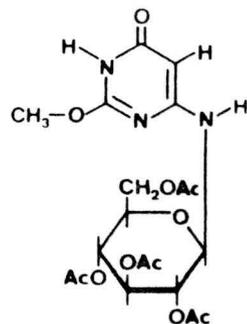


Figura.nº51.-Espectro de R.M.N de 7a (DMSO-d₆ + D₂O)

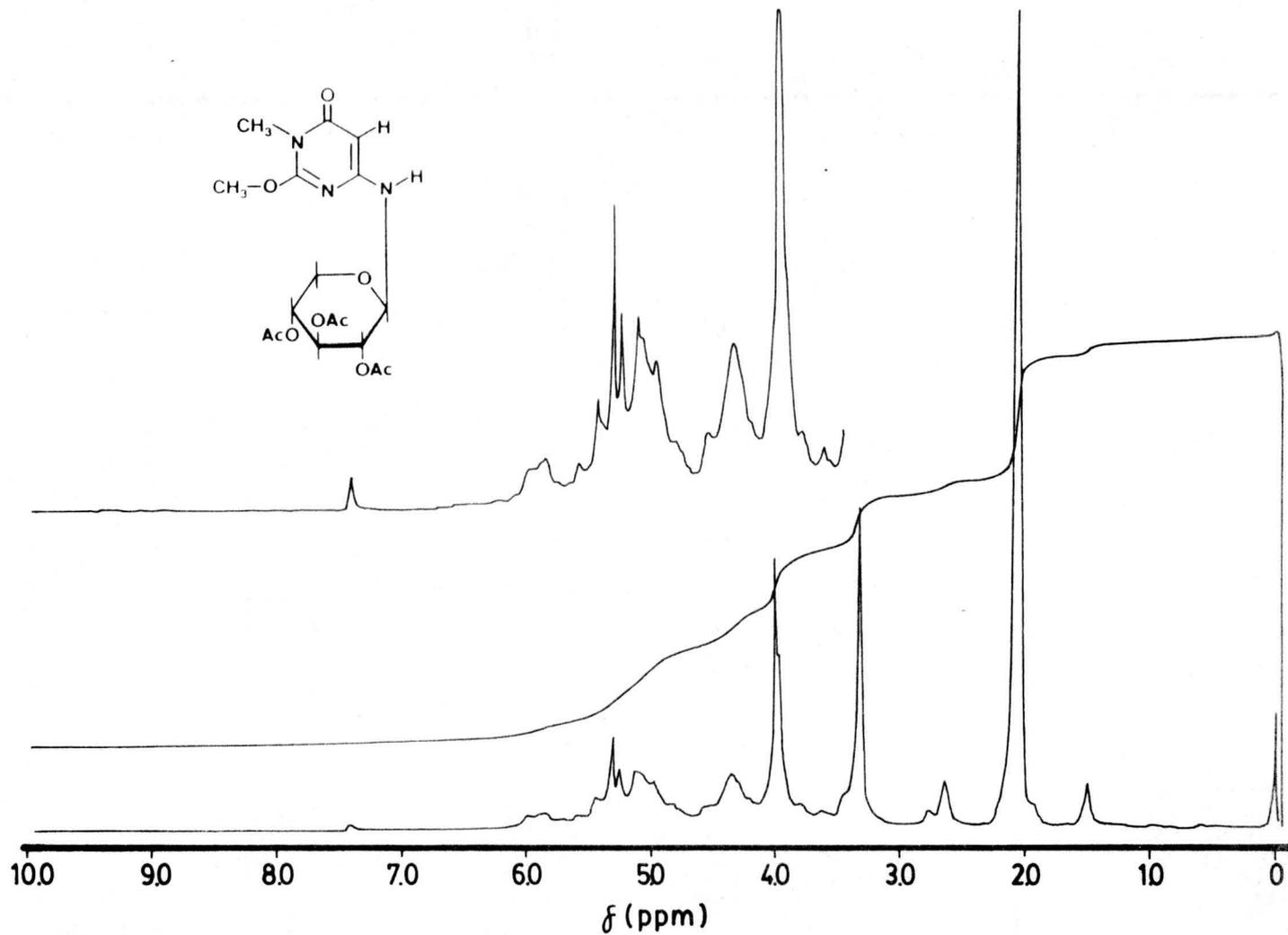


Figura.nº 52.-Espectro de R.M.N de **7b** (Cl₃CD)

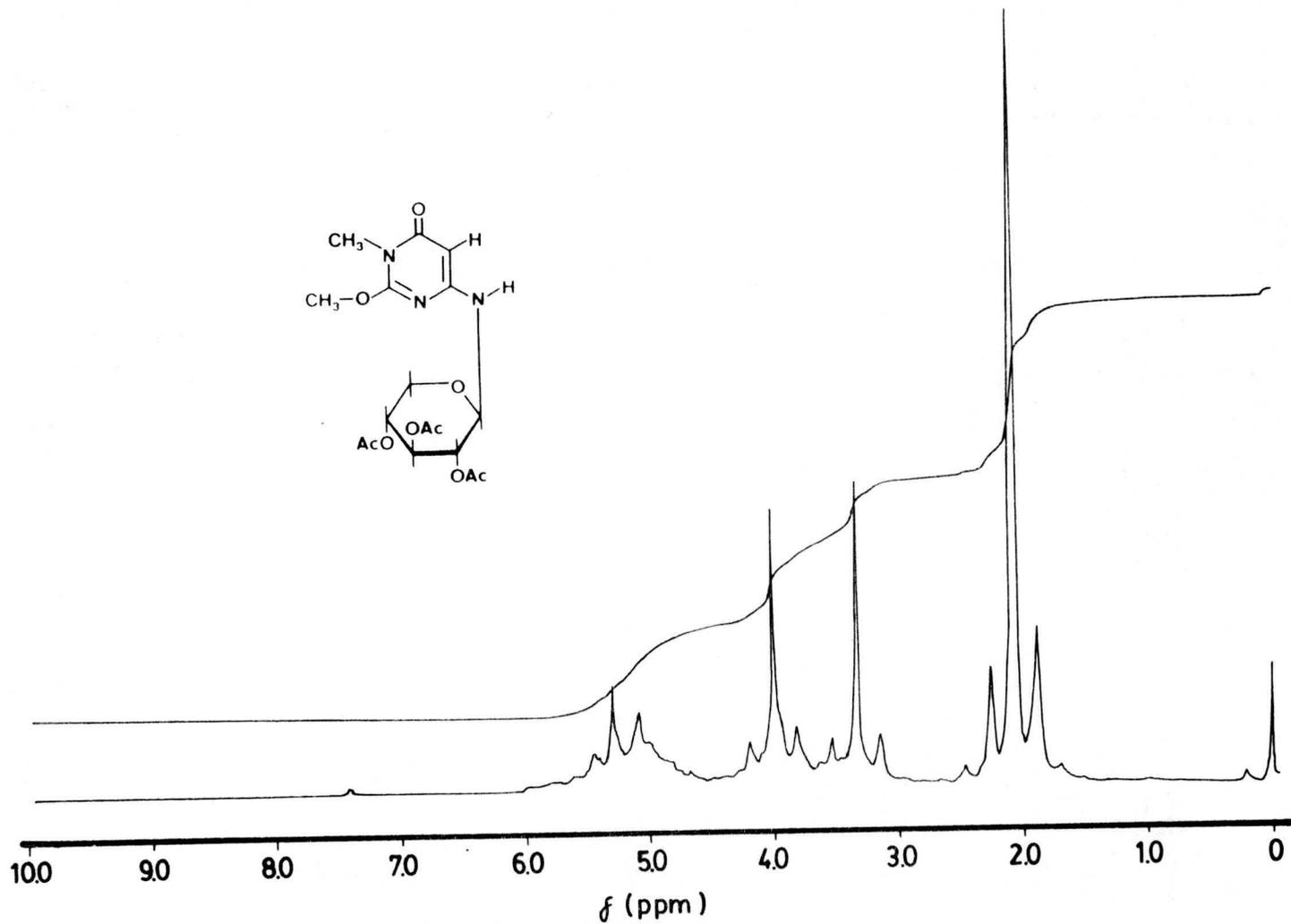


Figura.nº53.-Espectro de R.M.N de **7b** (Cl₃CD + D₂O)

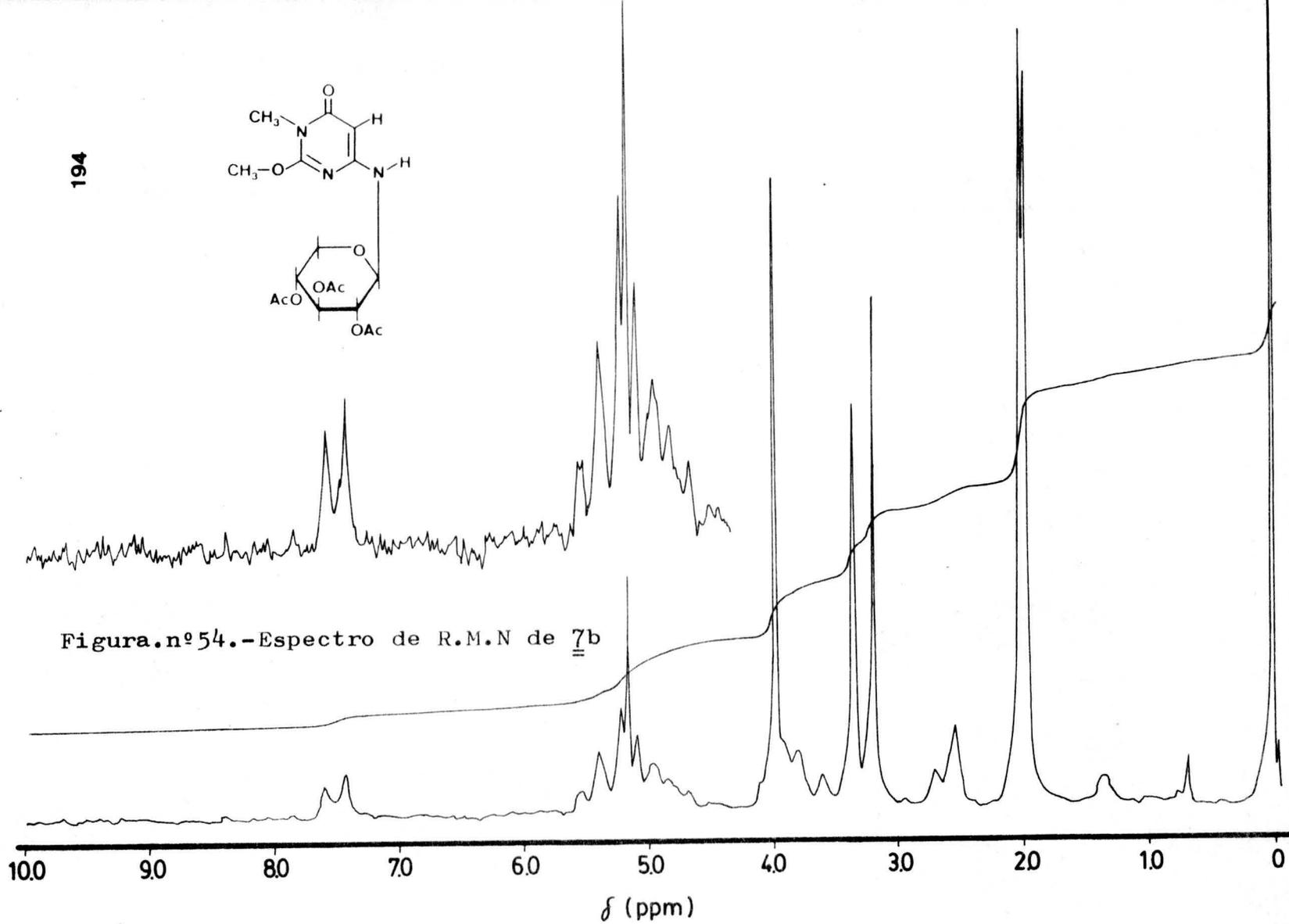
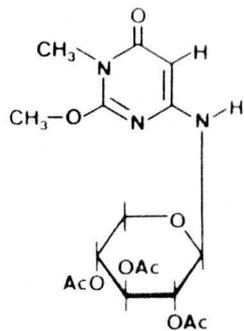
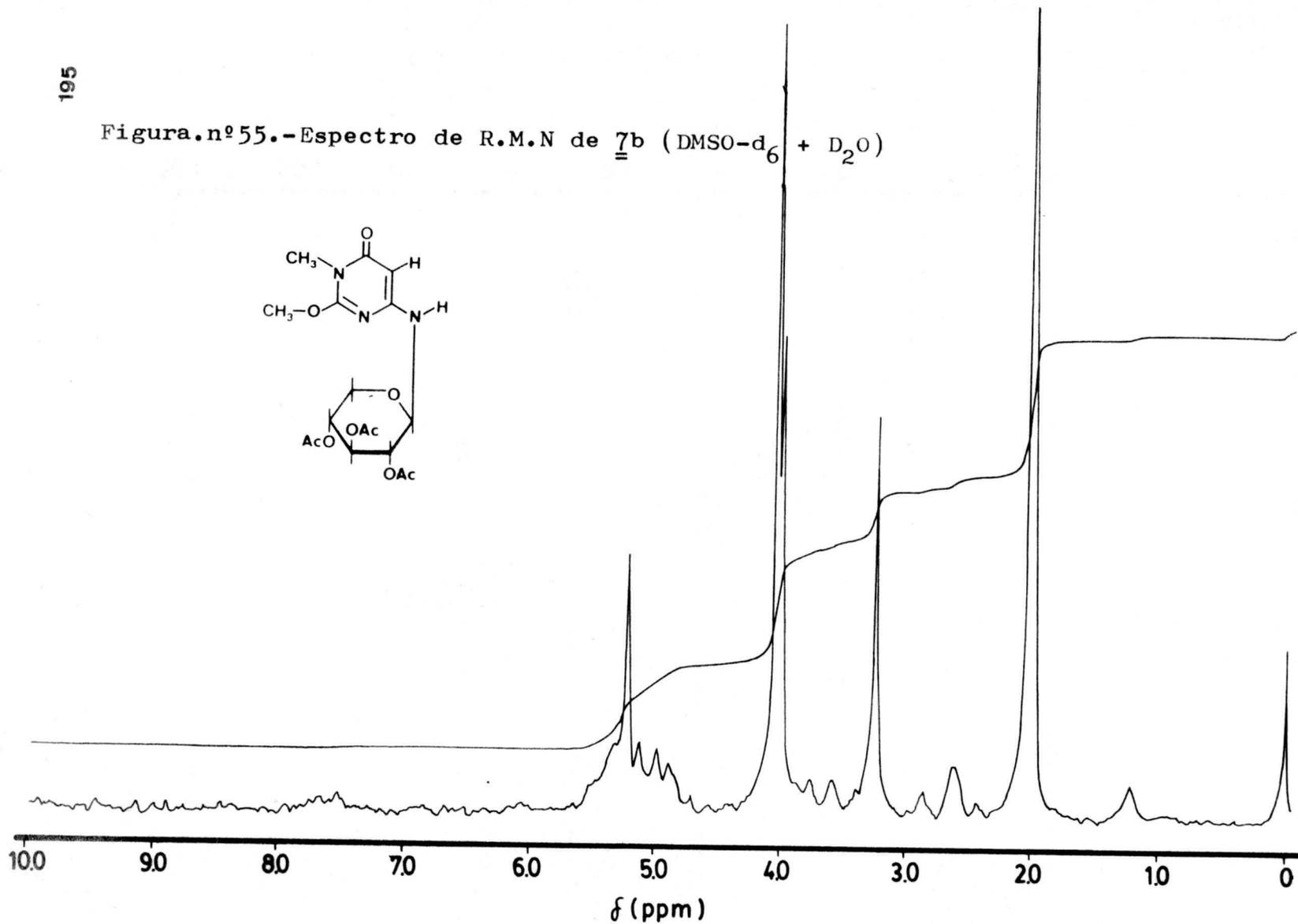
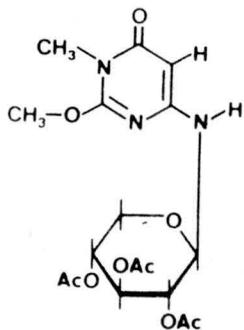


Figura.nº55.-Espectro de R.M.N de 7b (DMSO-d₆ + D₂O)

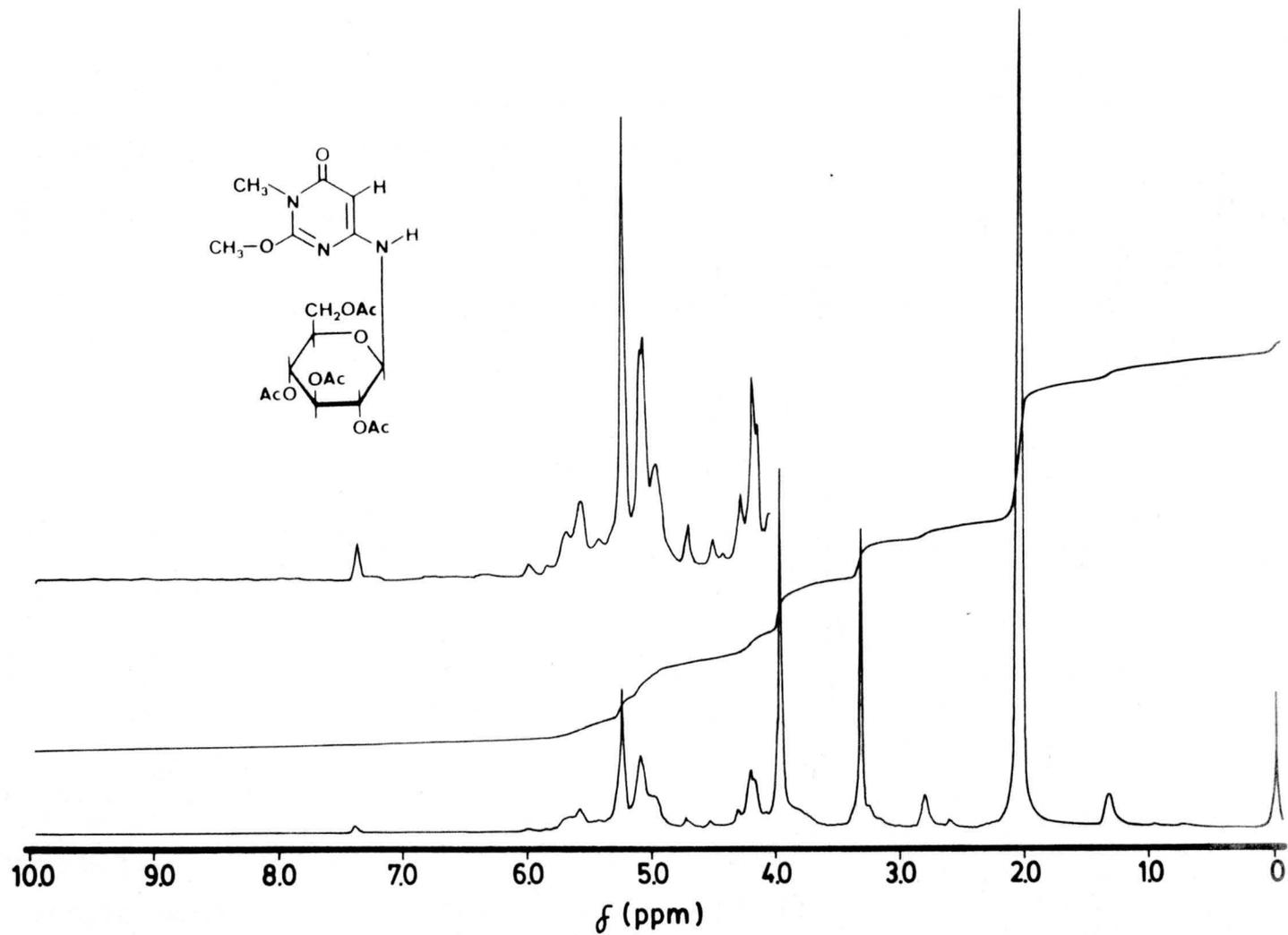


Figura.nº56.-Espectro de R.M.N de 7c (Cl₃CD)

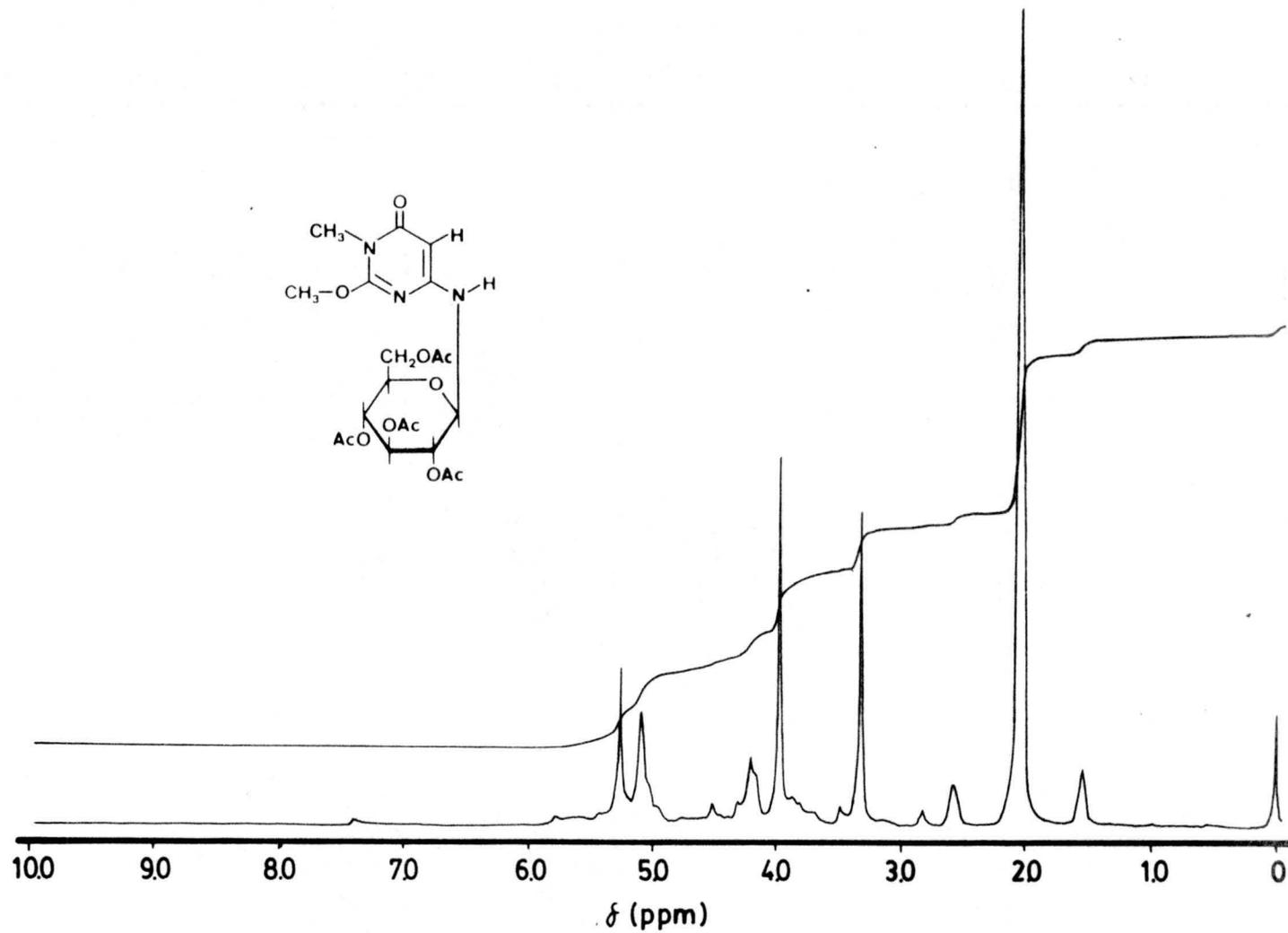


Figura.nº57.-Espectro de R.M.N de **7c** ($\text{Cl}_3\text{CD} + \text{D}_2\text{O}$)

Figura.nº58.-Espectro de R.M.N de 7c (DMSO-d₆)

198

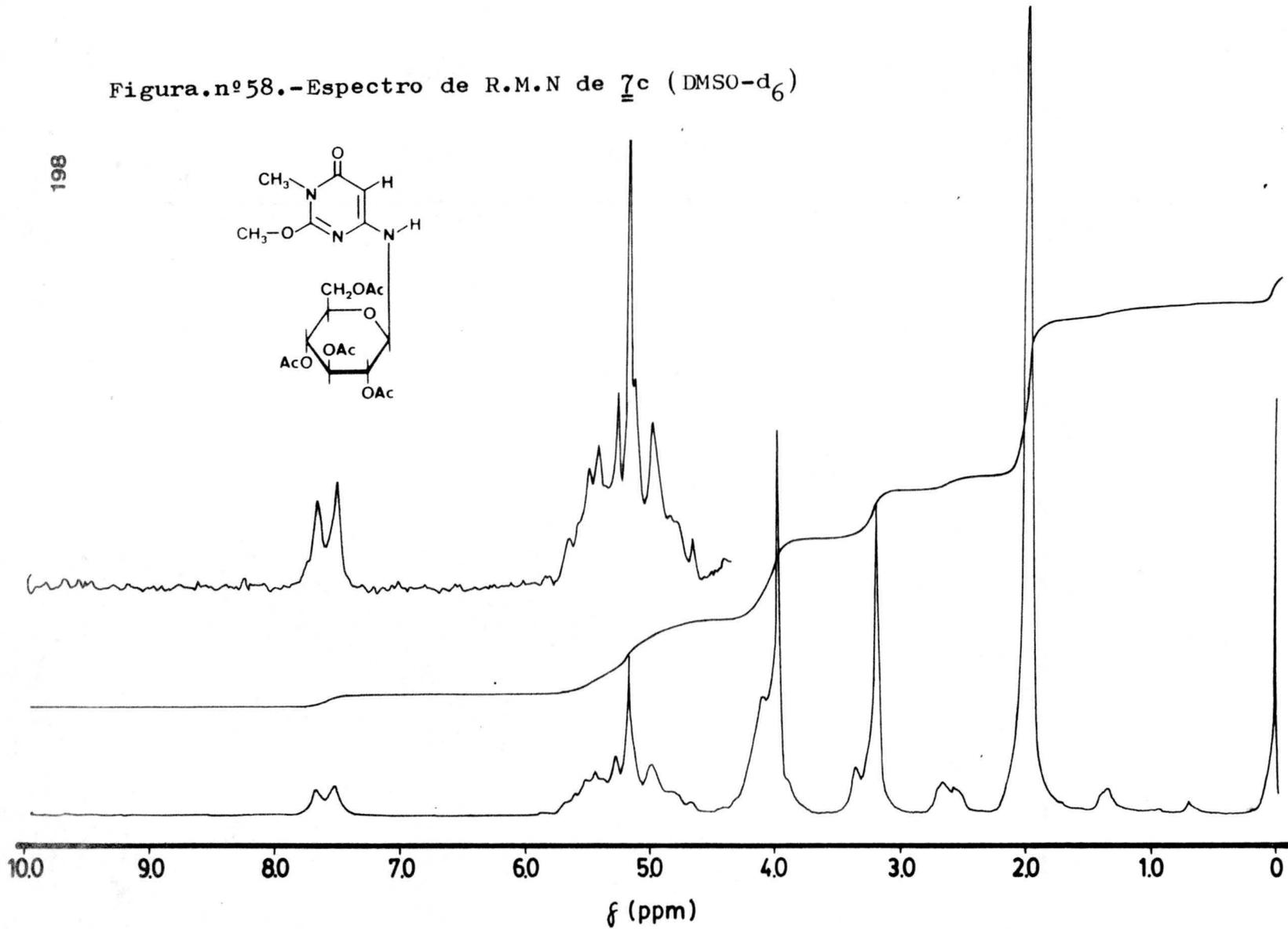
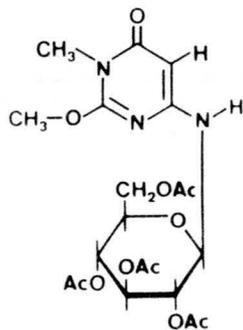
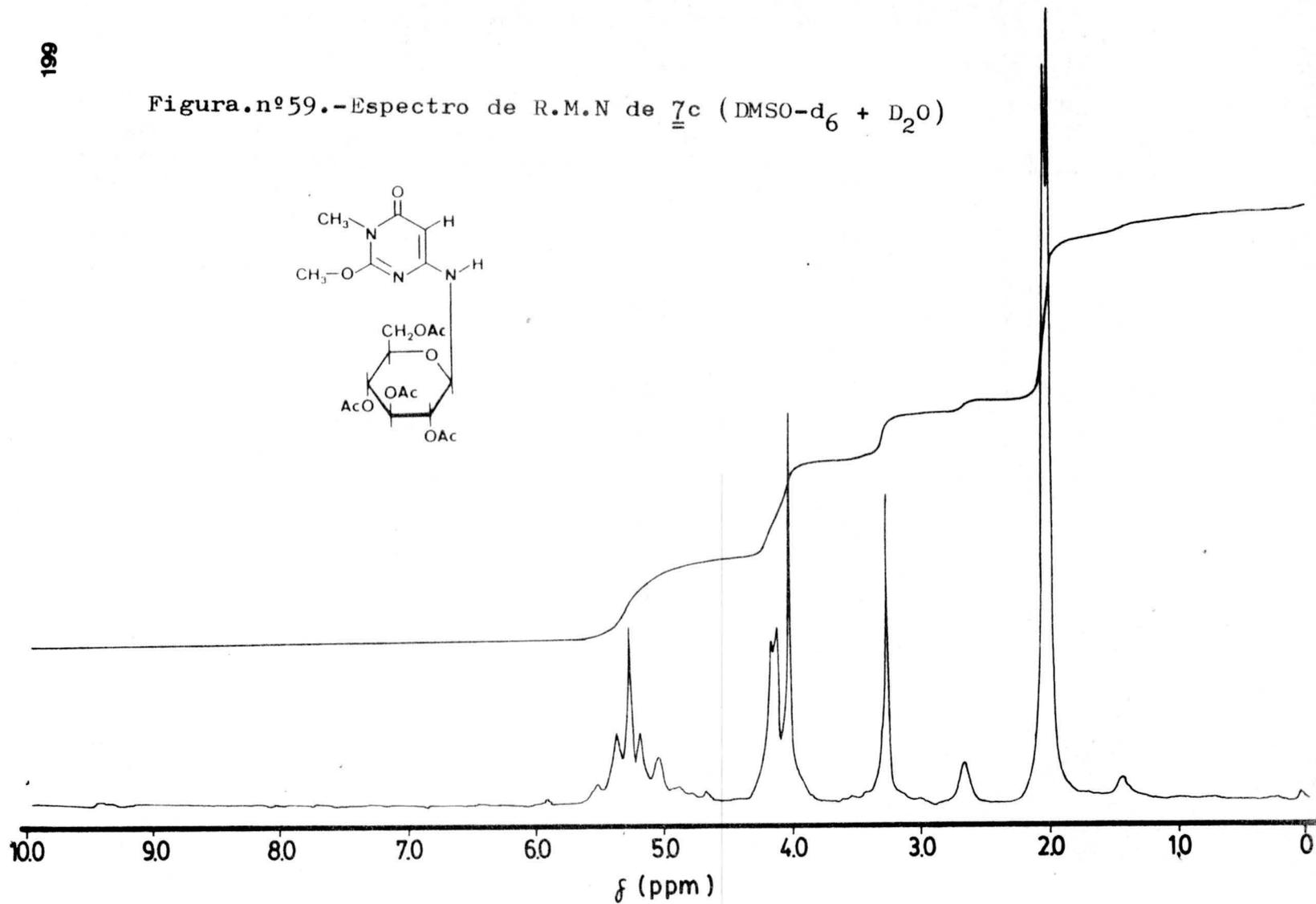


Figura.nº59.-Espectro de R.M.N de 7c (DMSO-d₆ + D₂O)

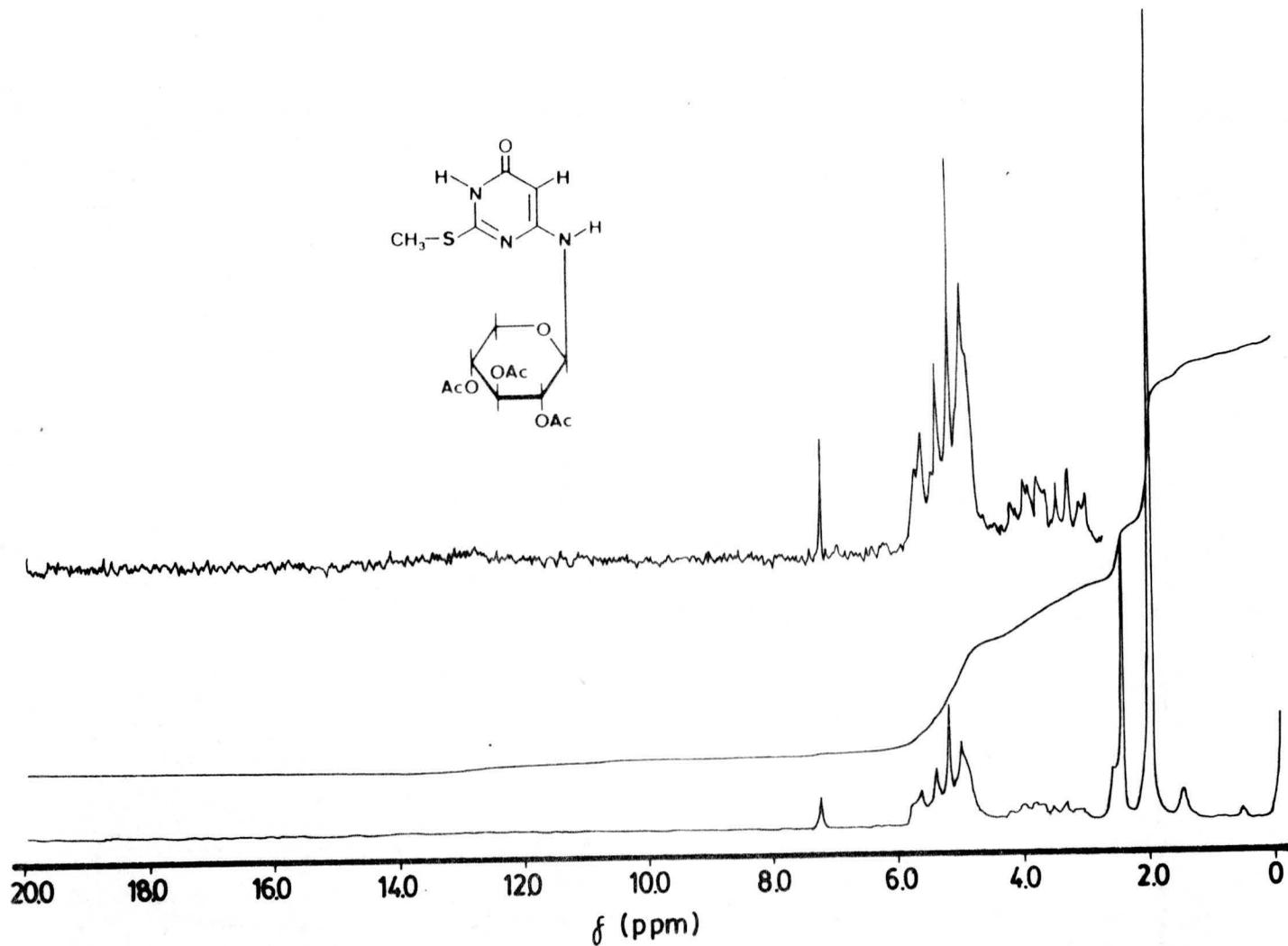


Figura.nº60.-Espectro de R.M.N de 7d (Cl₃CD)

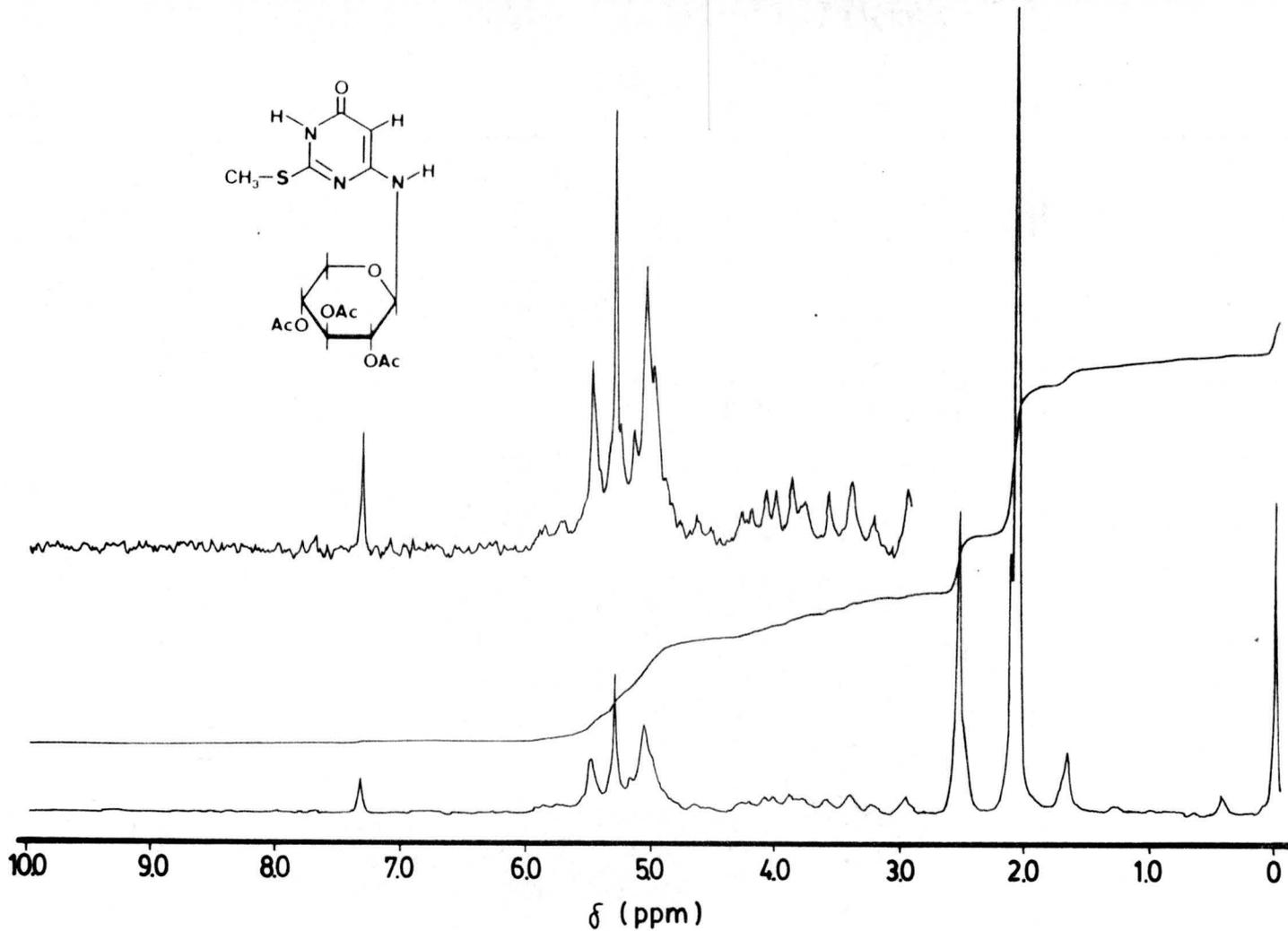


Figura.nº61.-Espectro de R.M.N de 7d (Cl₃CD + D₂O)

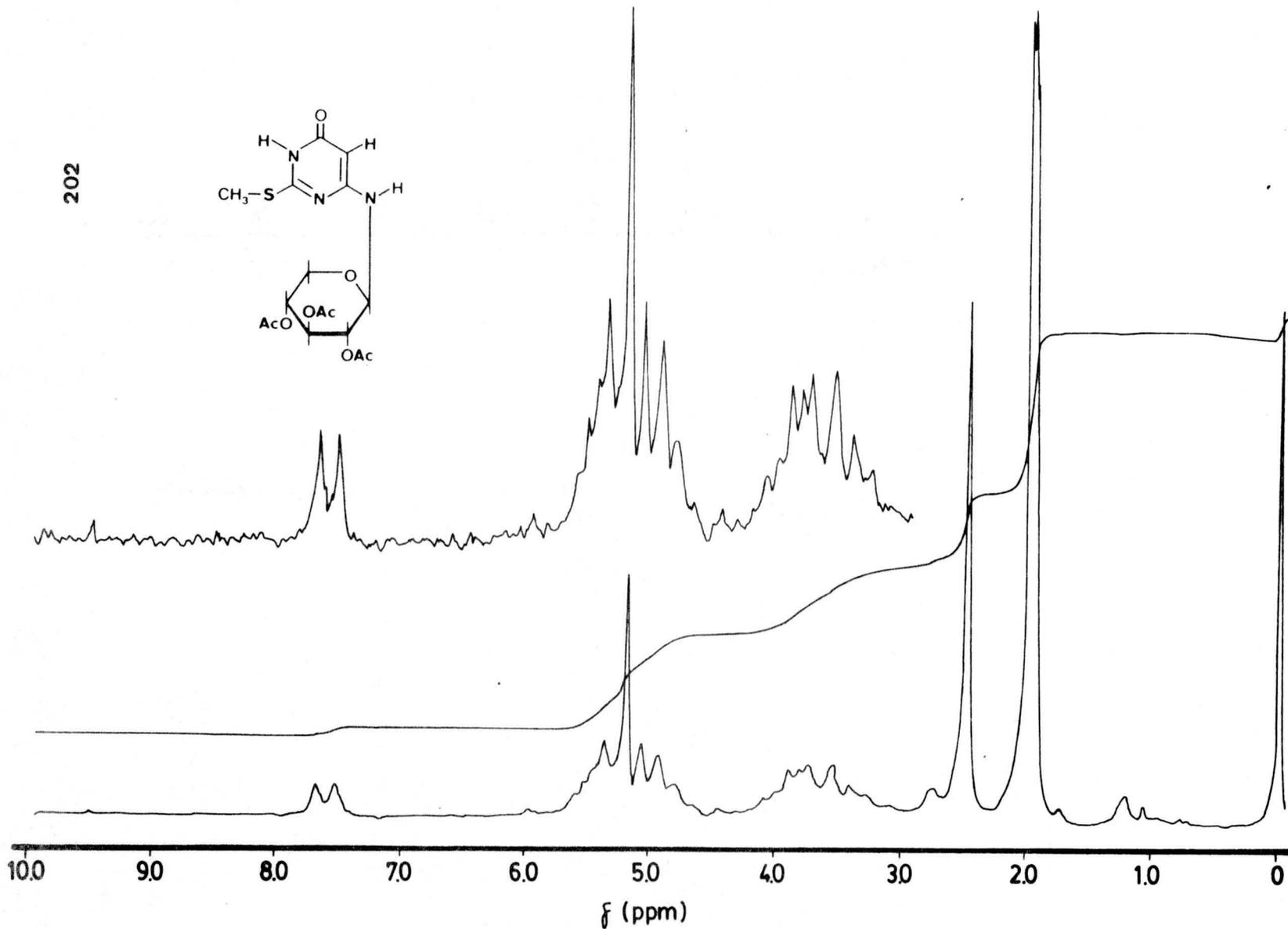
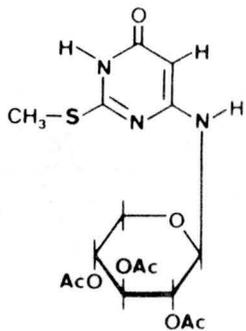
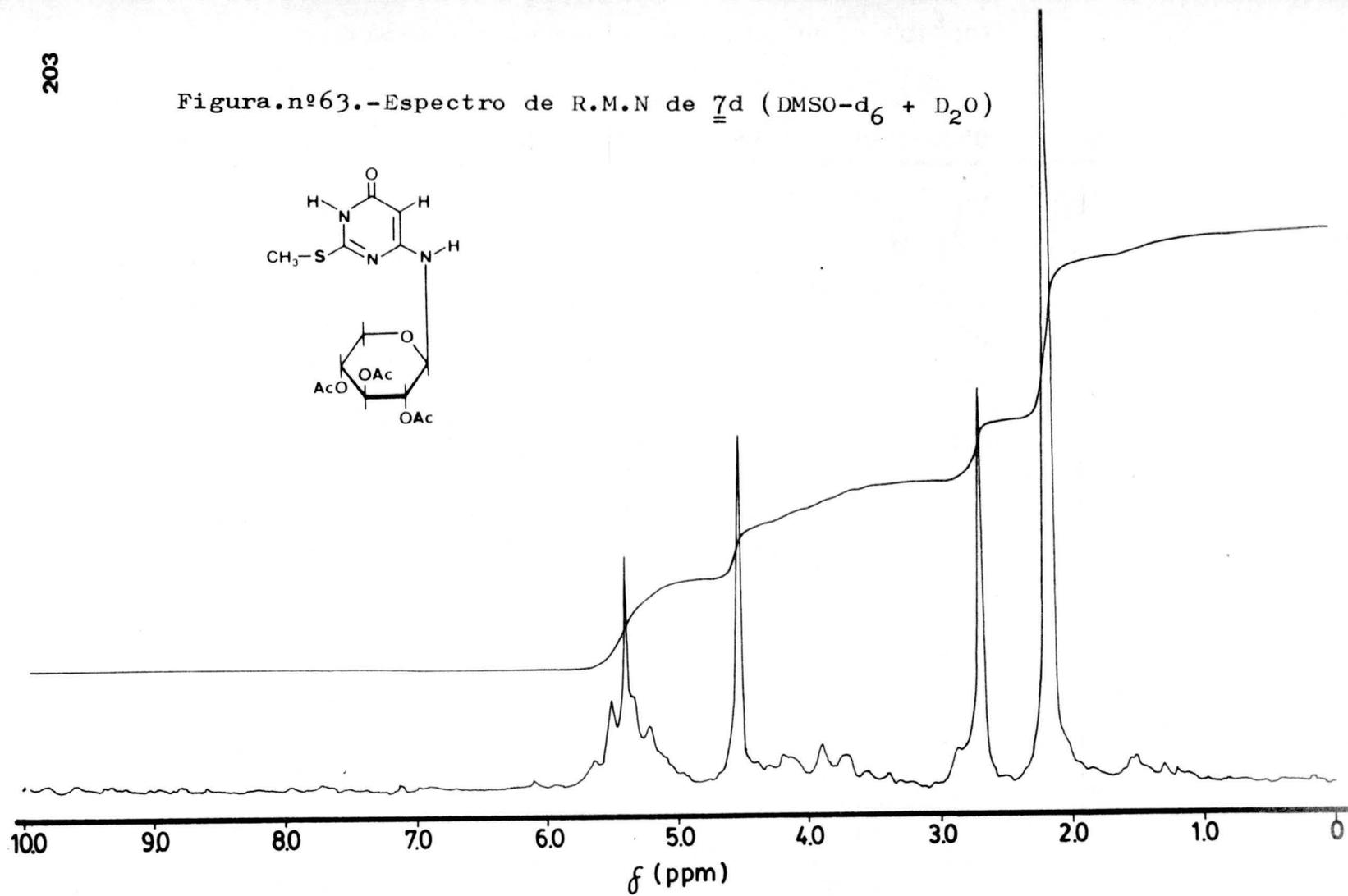


Figura.nº62.-Espectro de R.M.N de $\underline{7}$ d (DMSO- d_6)

Figura.nº63.-Espectro de R.M.N de 7d (DMSO-d₆ + D₂O)

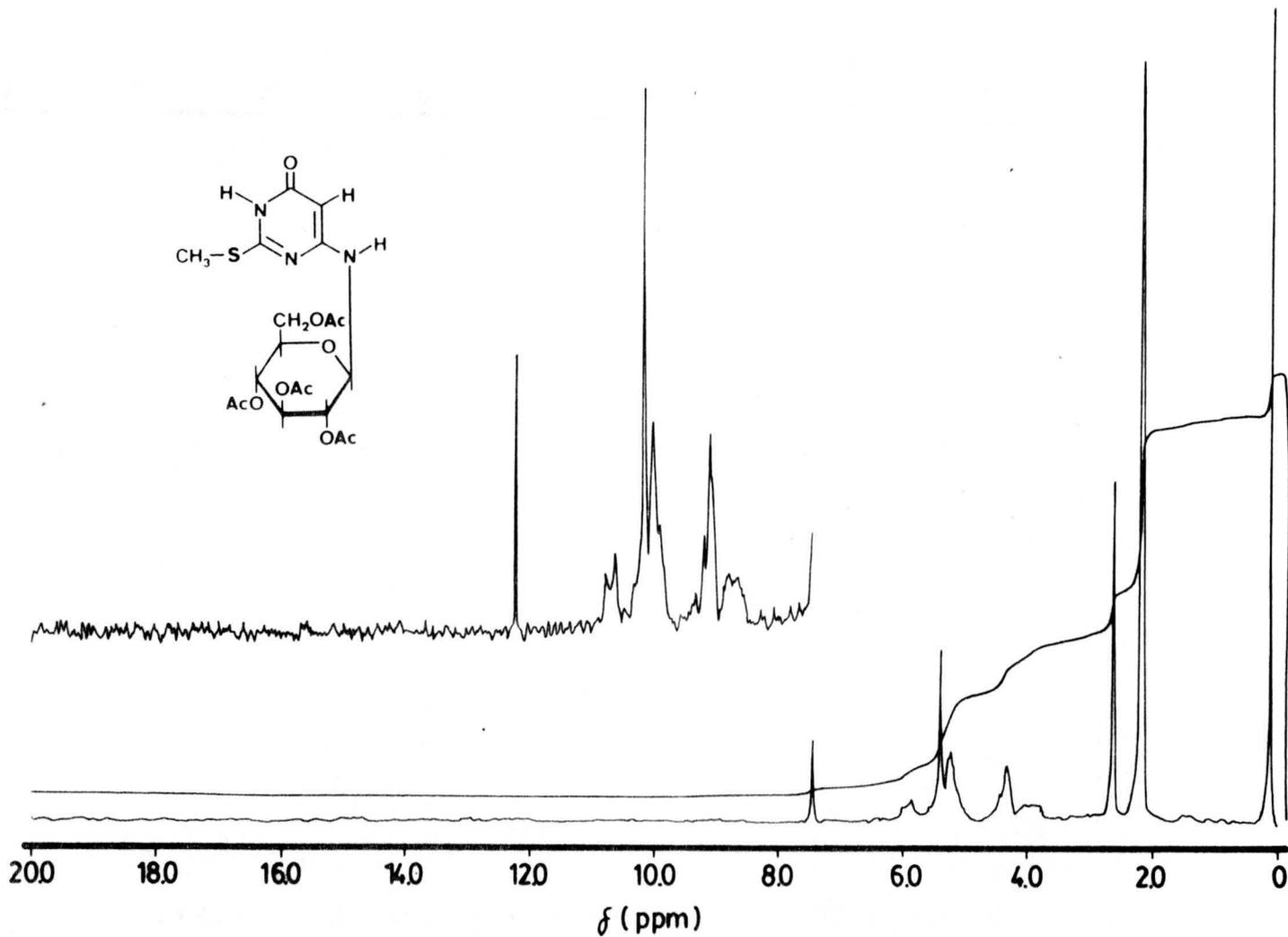


Figura.nº64.-Espectro de R.M.N de 7e (Cl₃CD)

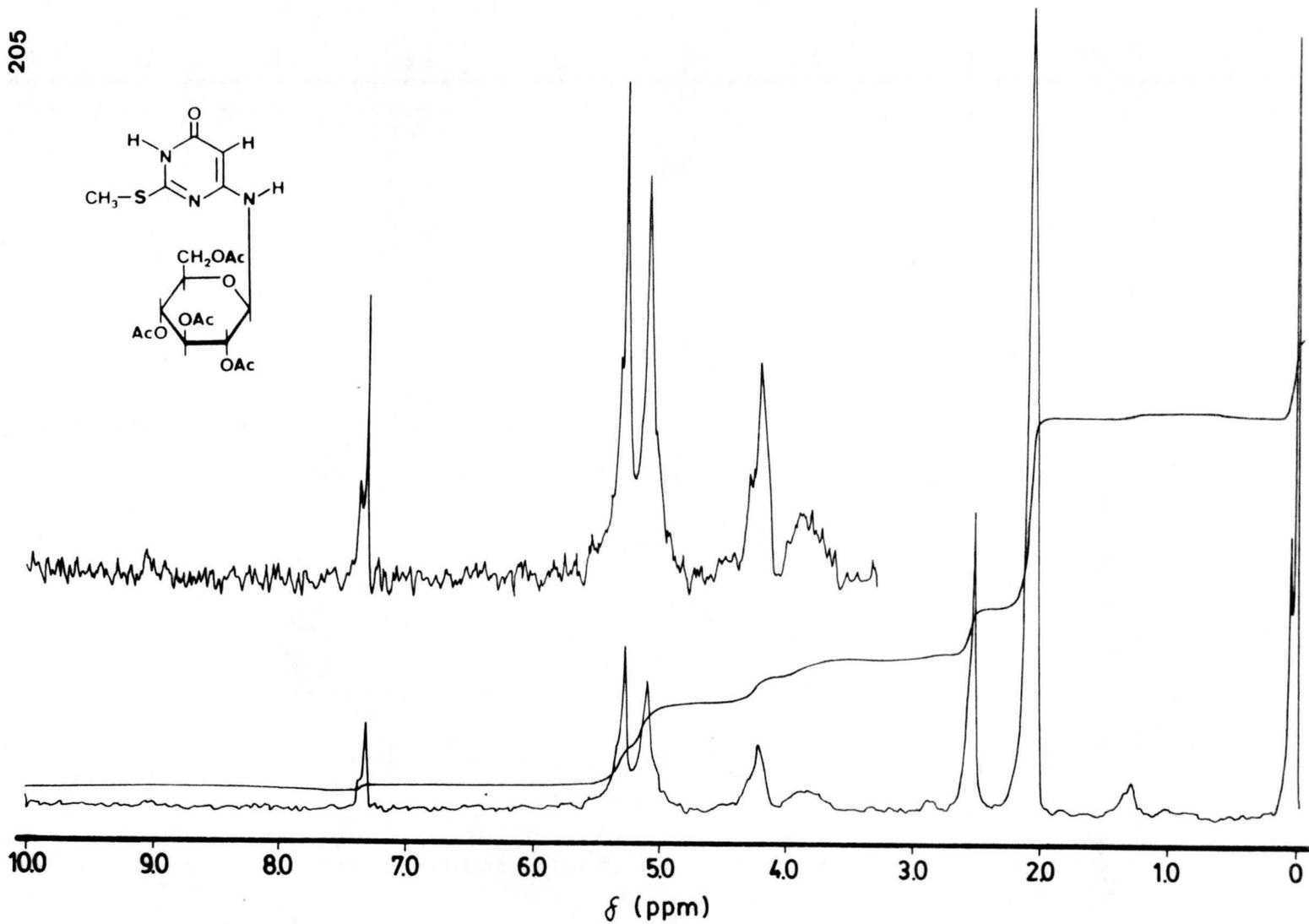
Figura.nº65.-Espectro de R.M.N de ¹H de 7e (Cl₃CD + D₂O)

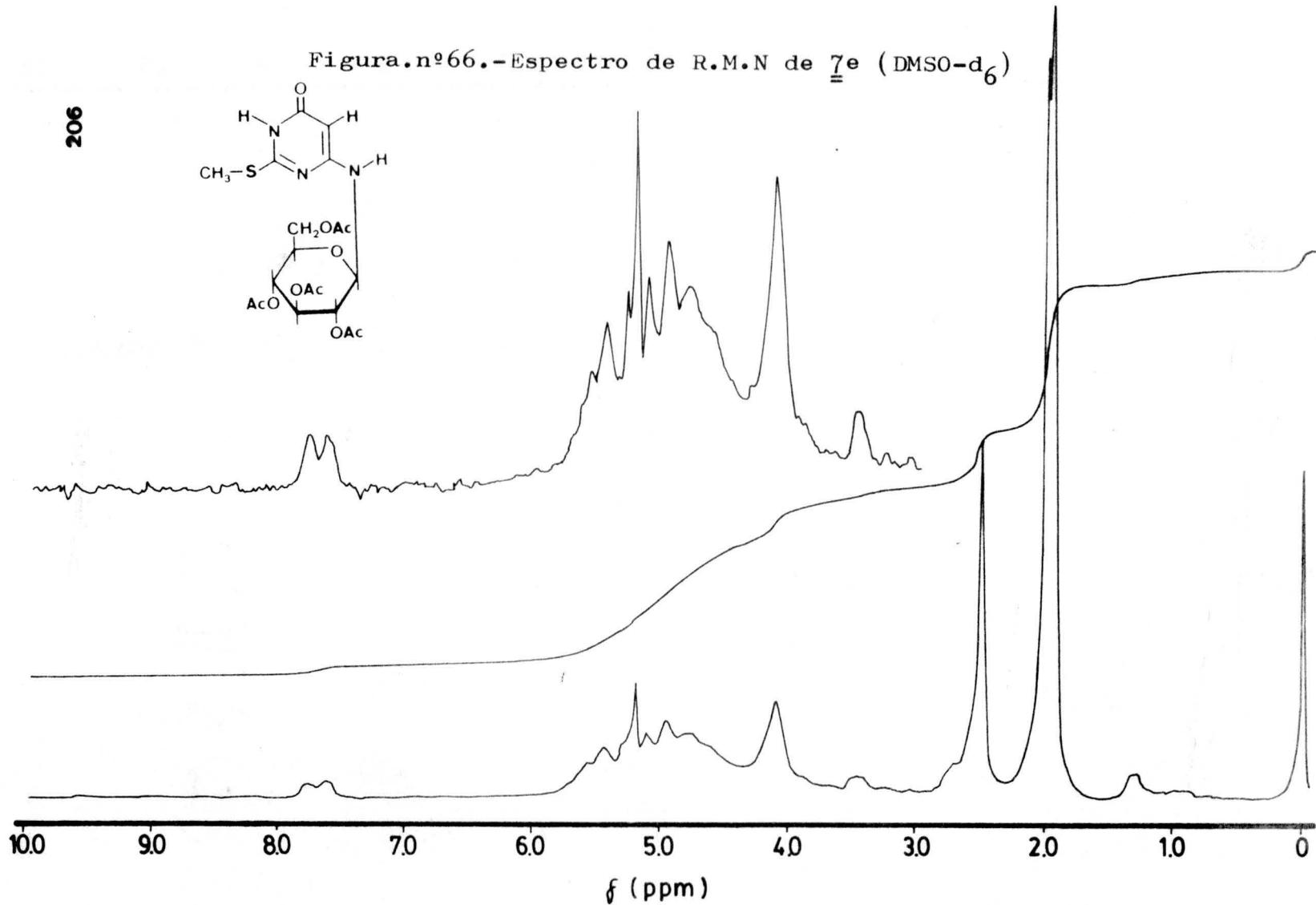
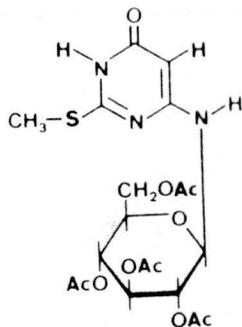
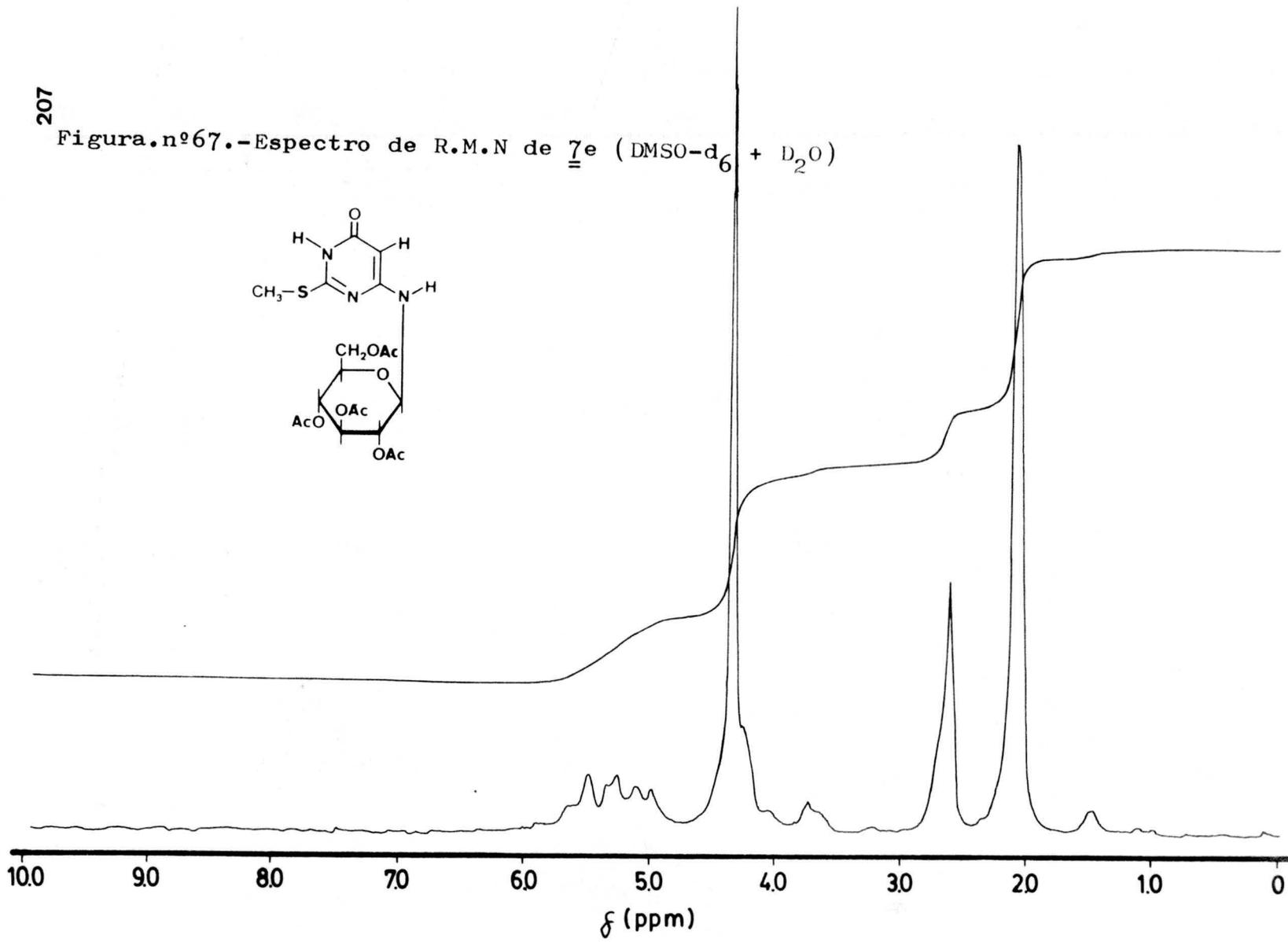
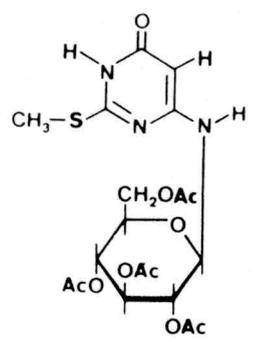
Figura.nº66.-Espectro de R.M.N de 7e (DMSO-d₆)

Figura.nº67.-Espectro de R.M.N de 7e (DMSO-d₆ + D₂O)

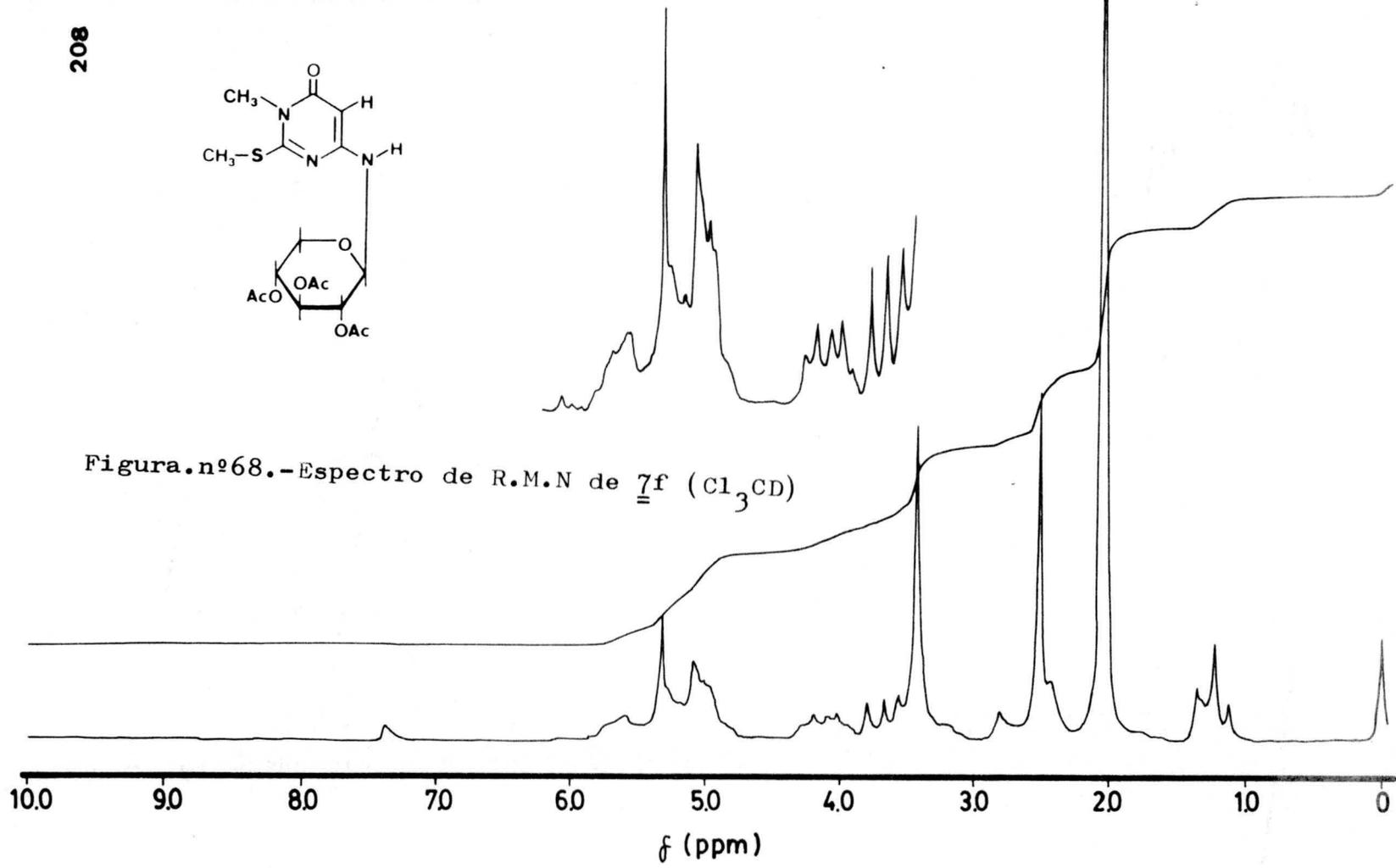
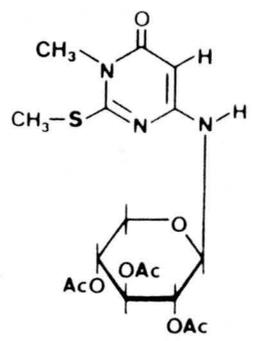
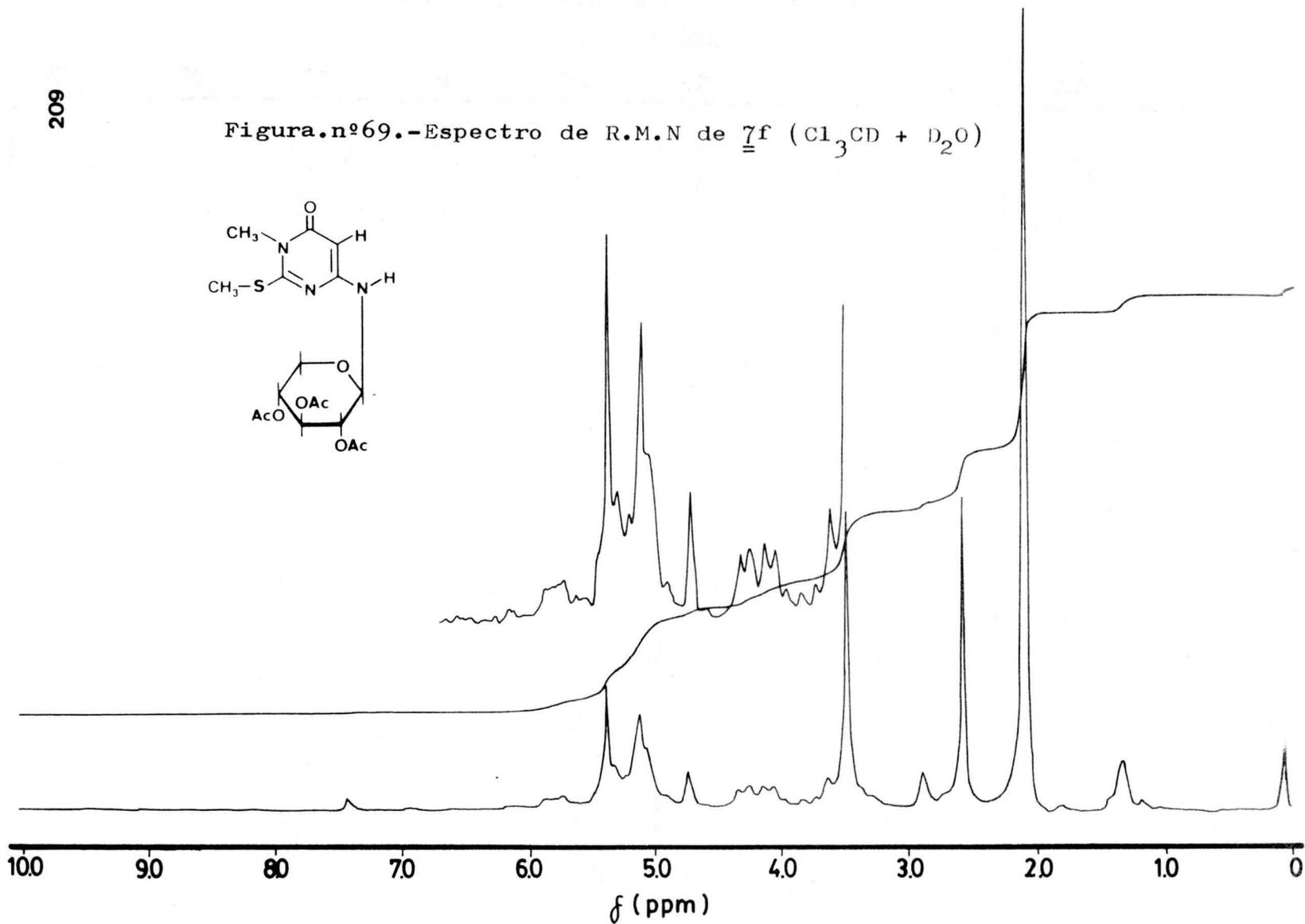
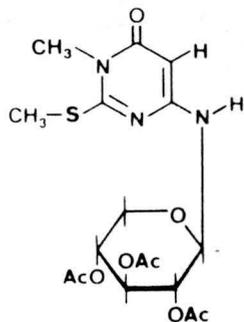


Figura.nº68.-Espectro de R.M.N de 7f (Cl₃CD)

Figura.nº69.-Espectro de R.M.N de 7f ($\text{Cl}_3\text{CD} + \text{D}_2\text{O}$)

210

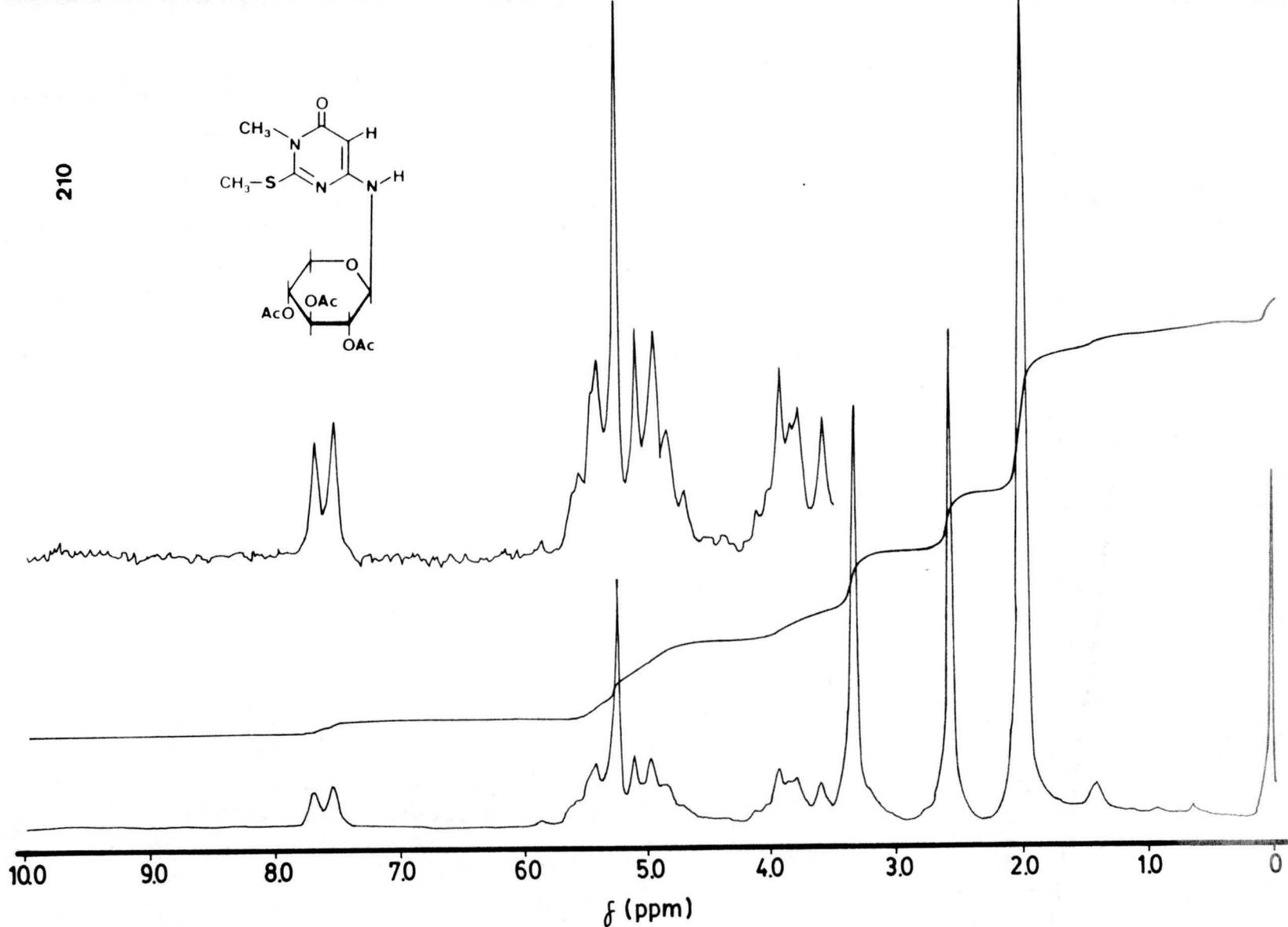
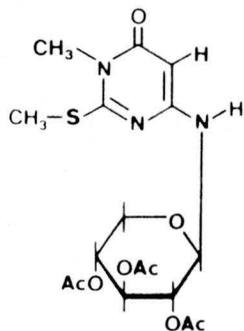
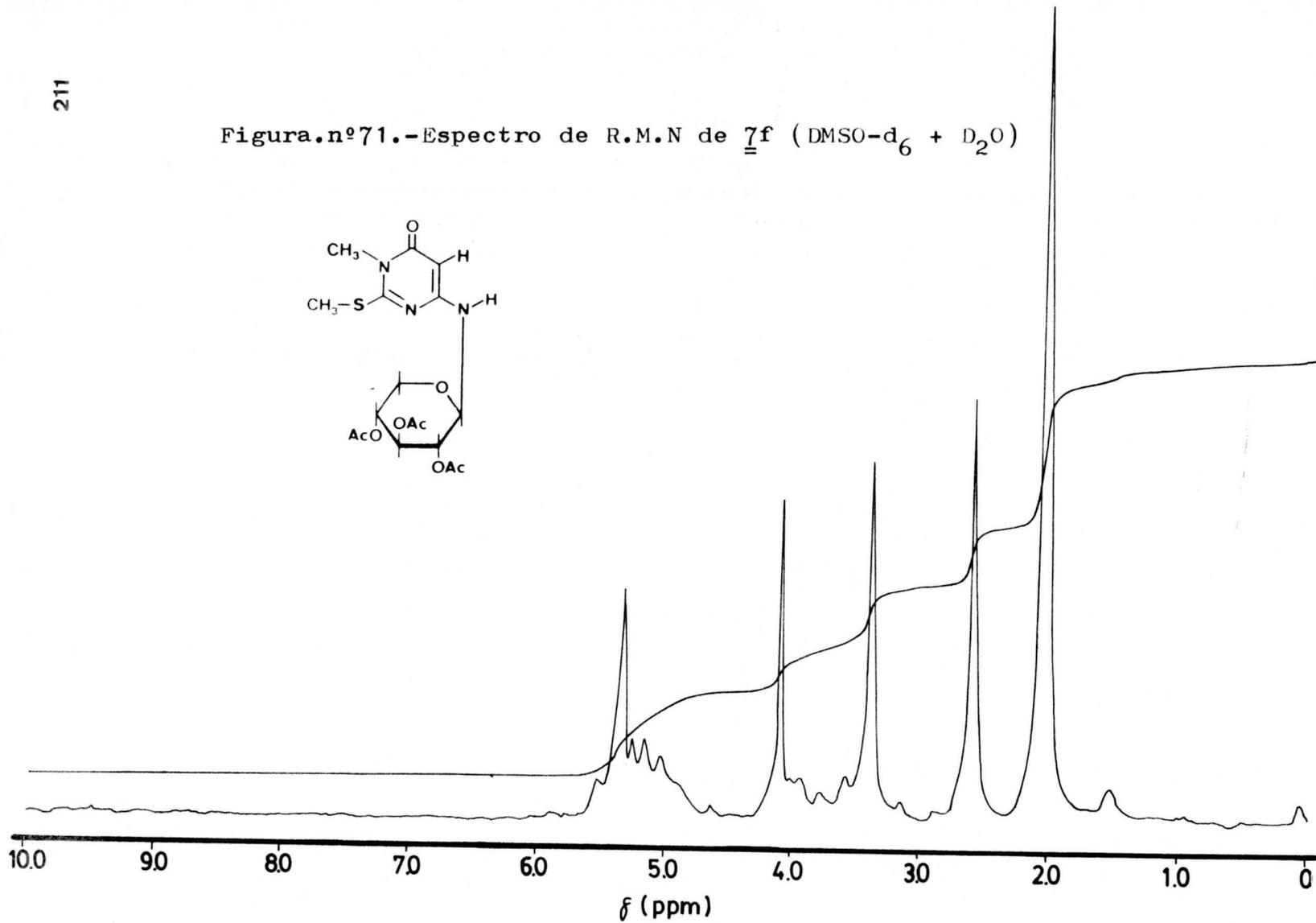
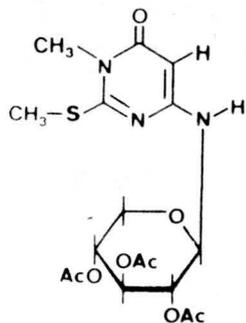


Figura.nº70.-Espectro de R.M.N de 7f (DMSO-d₆)

Figura.nº71.-Espectro de R.M.N de 7f (DMSO-d₆ + D₂O)

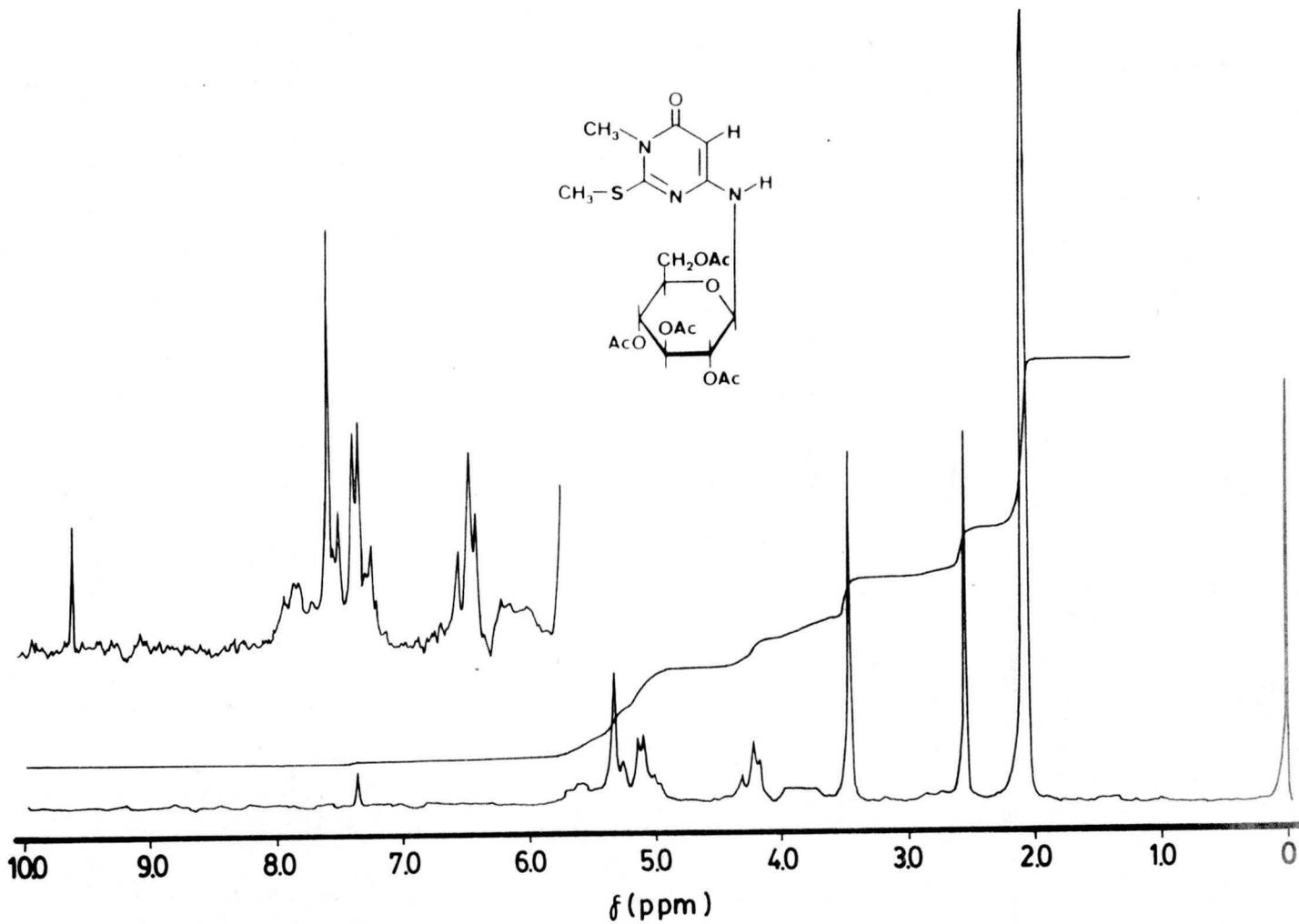


Figura.nº72.-Espectro de R.M.N de 7g (Cl₃CD)

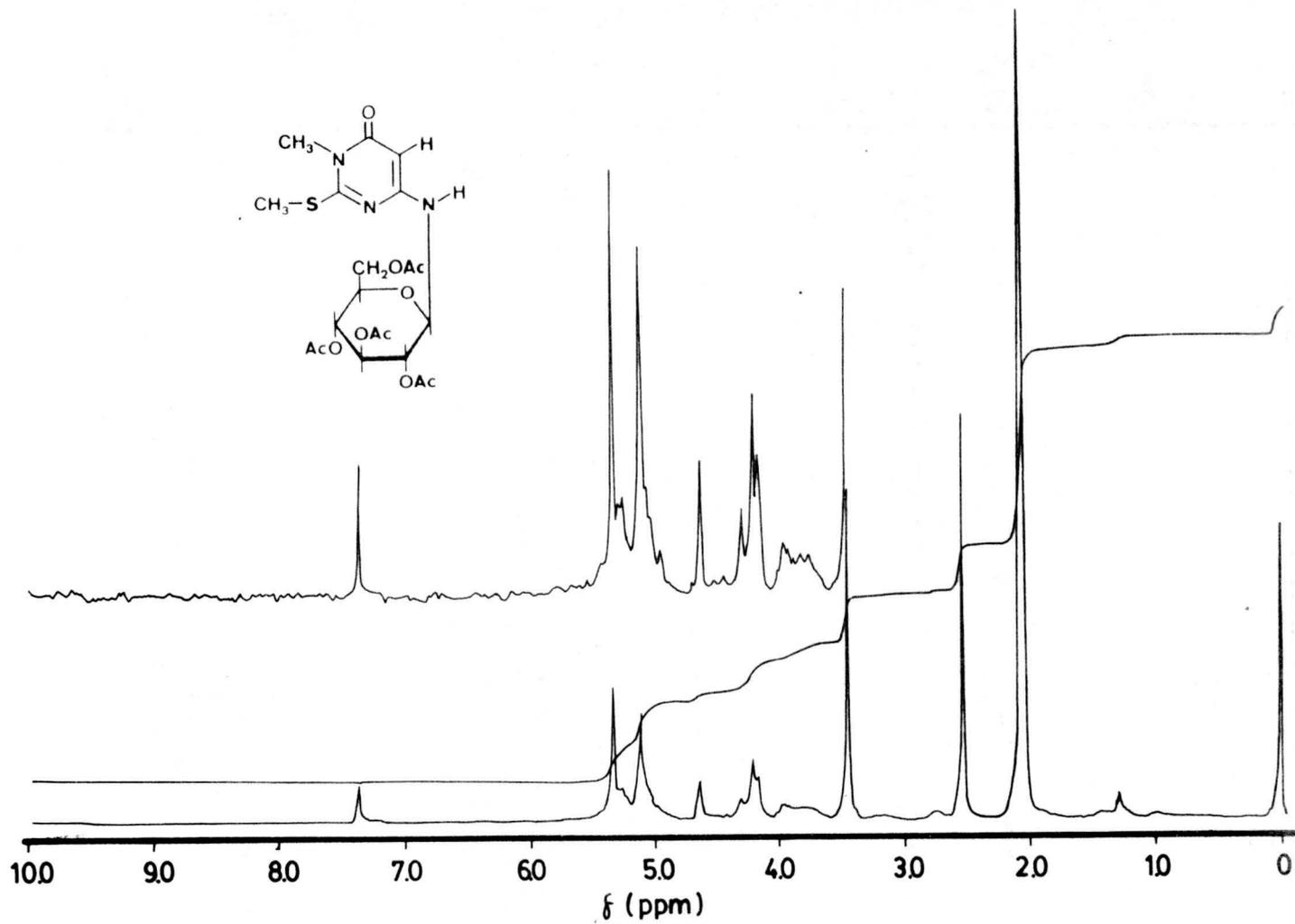


Figura.nº73.-Espectro de R.M.N de 7g (Cl₃CD + D₂O)

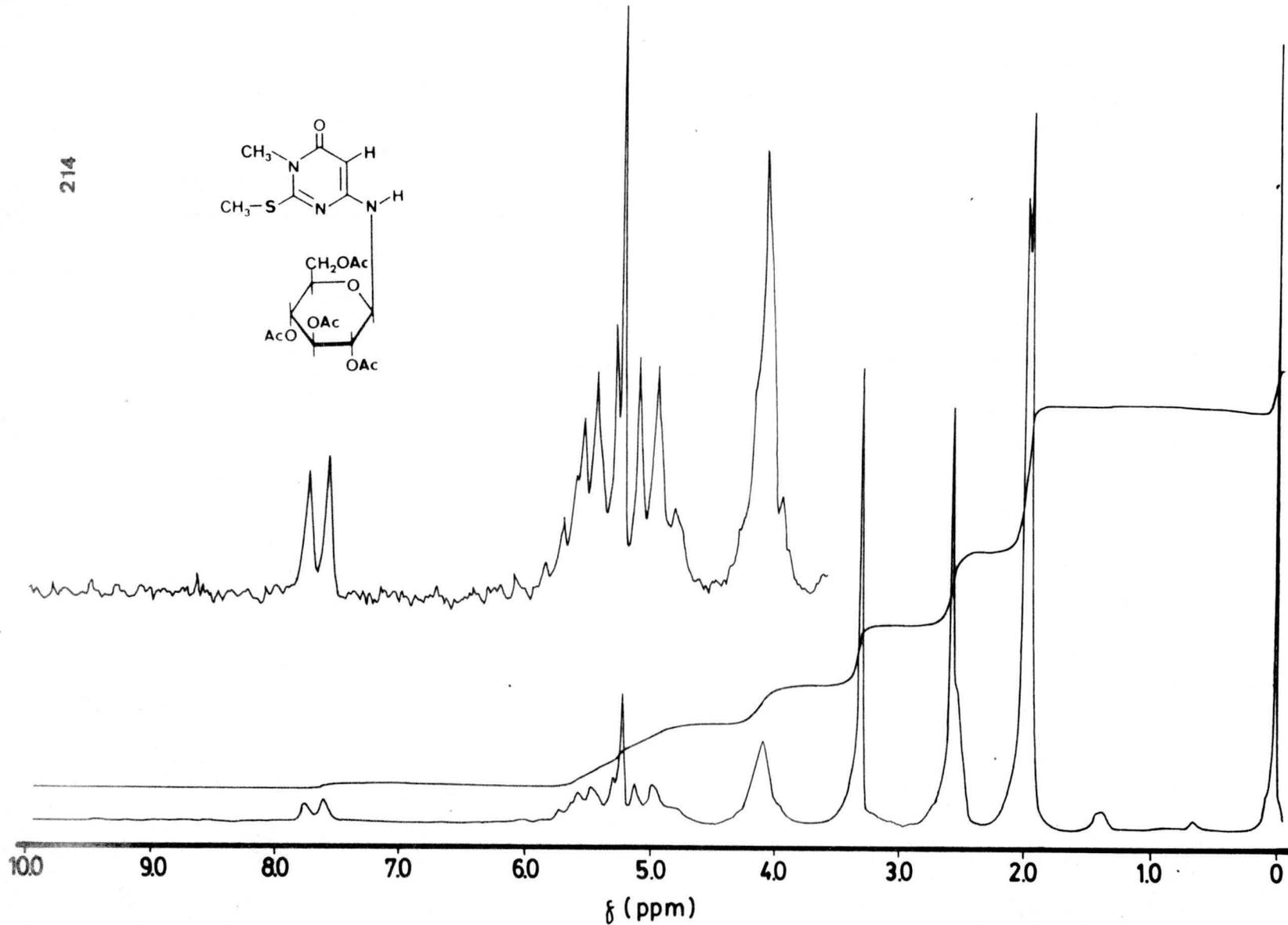
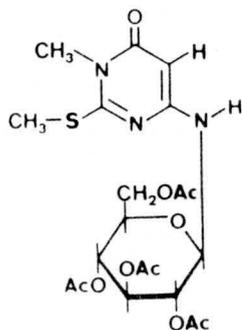
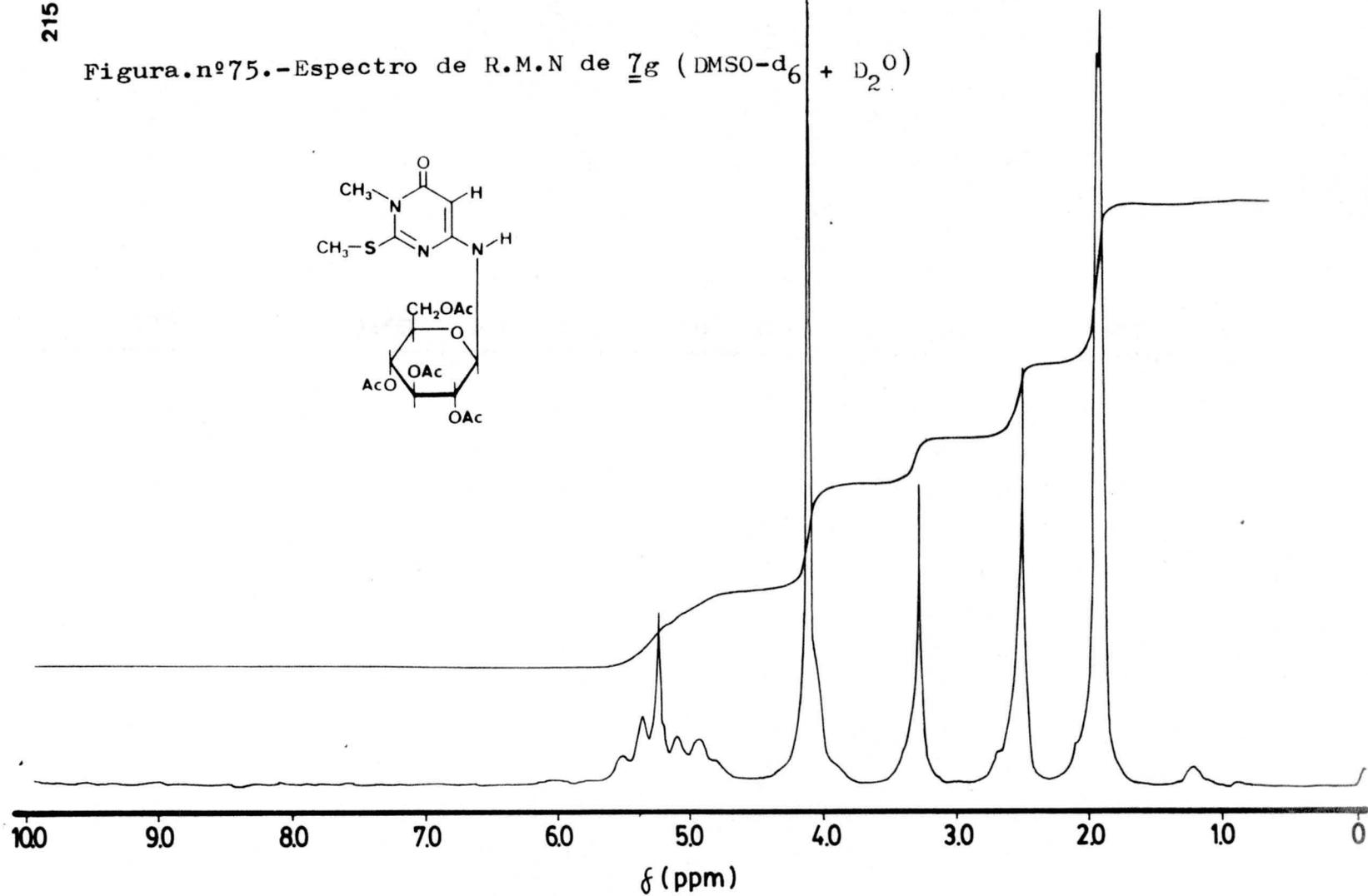


Figura.nº74.-Espectro de R.M.N de 7g (DMSO-d₆)

Figura.nº75.-Espectro de R.M.N de 7g (DMSO-d₆ + D₂O)

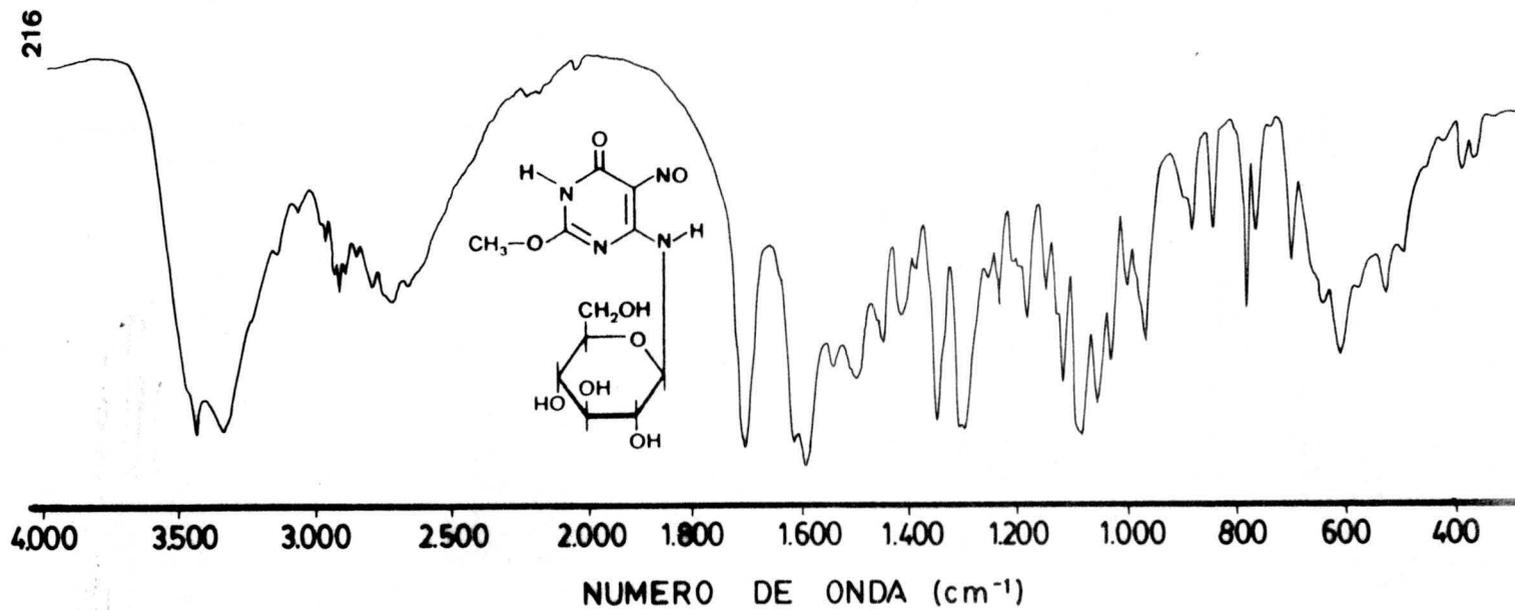


Figura.nº76.-Espectro de I.R de 8a (BrK)

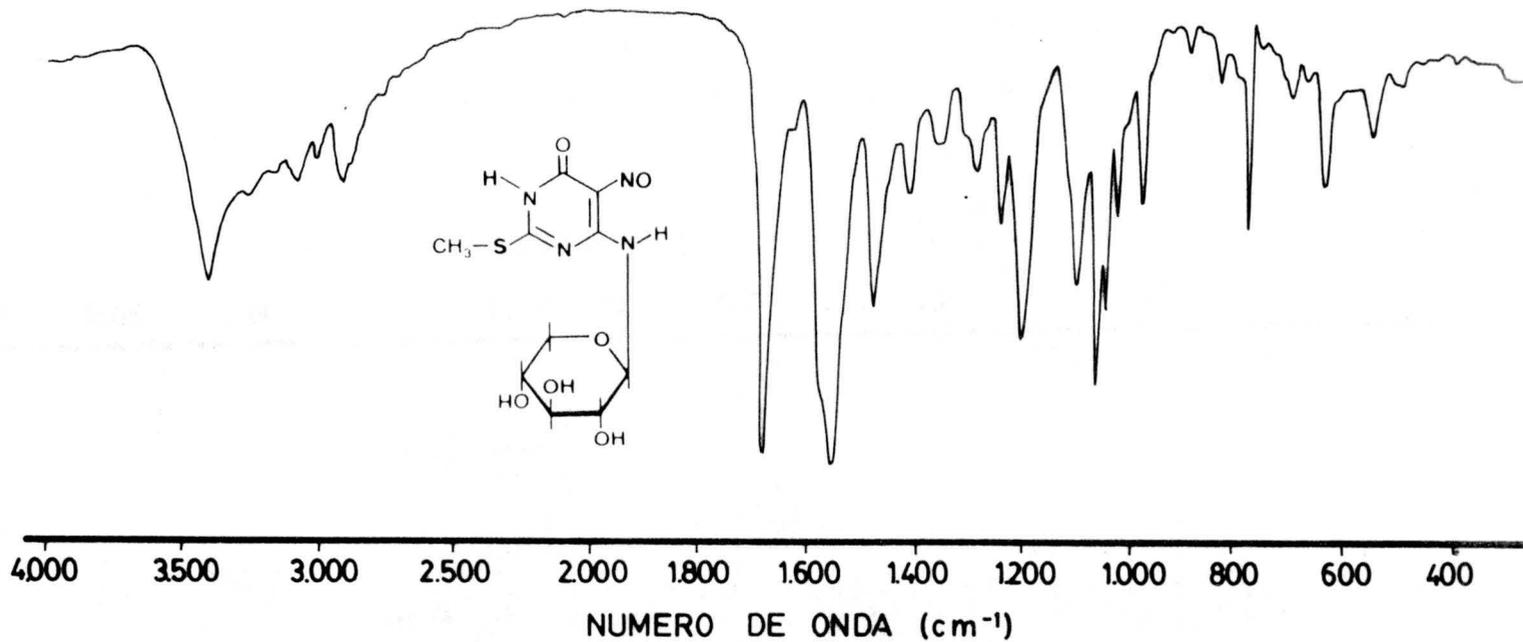


Figura.nº77.-Espectro de I.R de 8d (BrK)

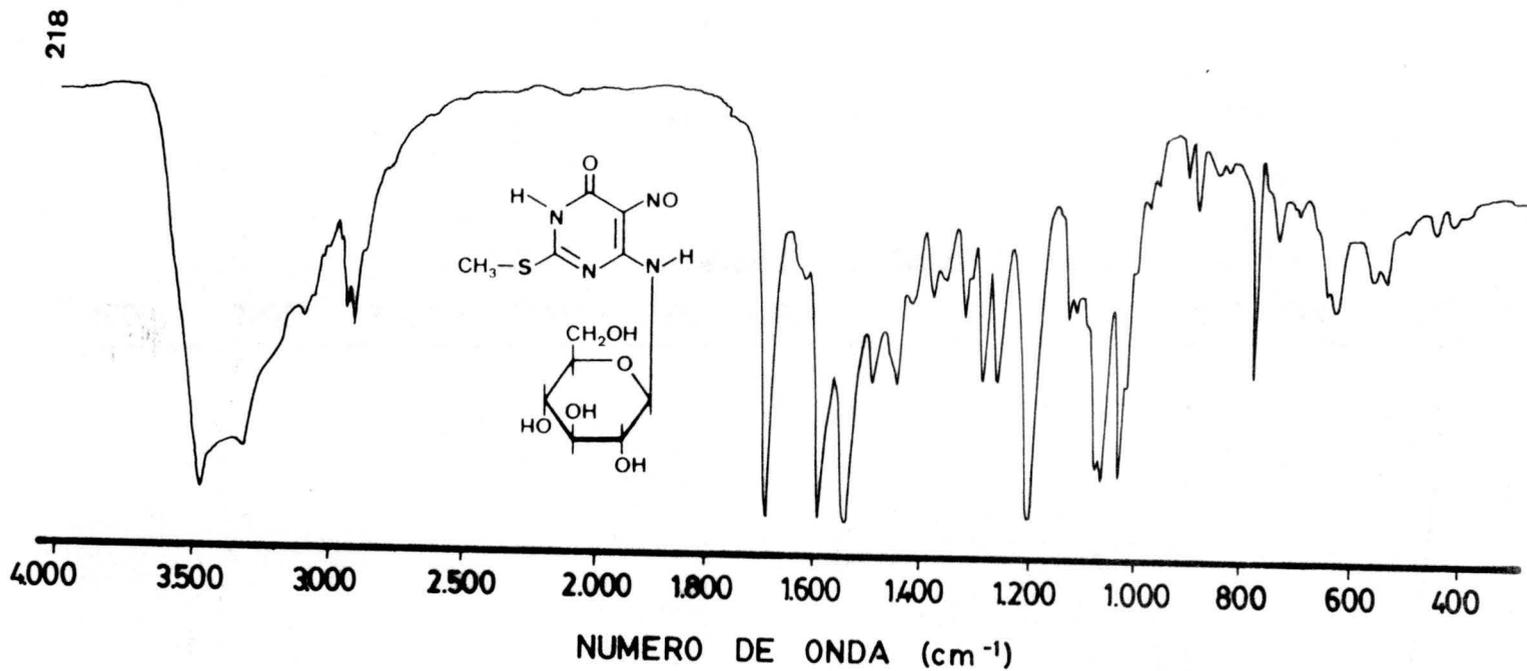


Figura.nº78.-Espectro de I.R de 8e (BrK)

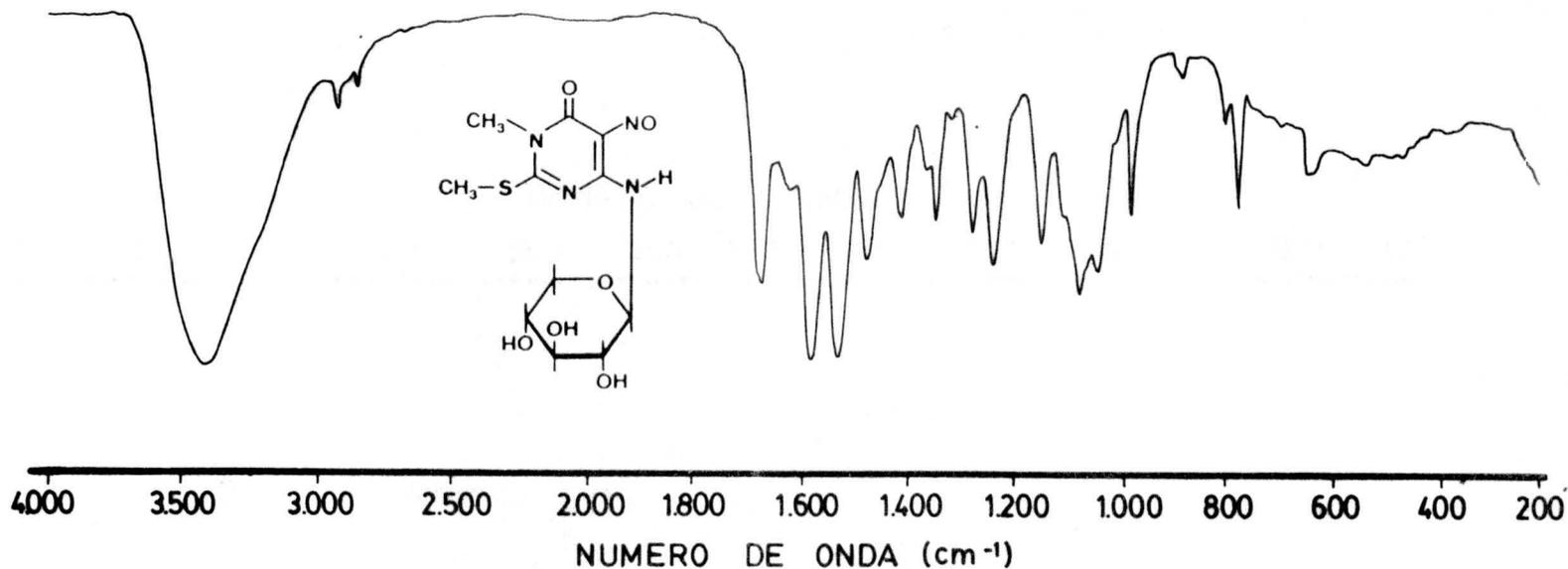


Figura.nº79.-Espectro de I.R de 8f (BrK)

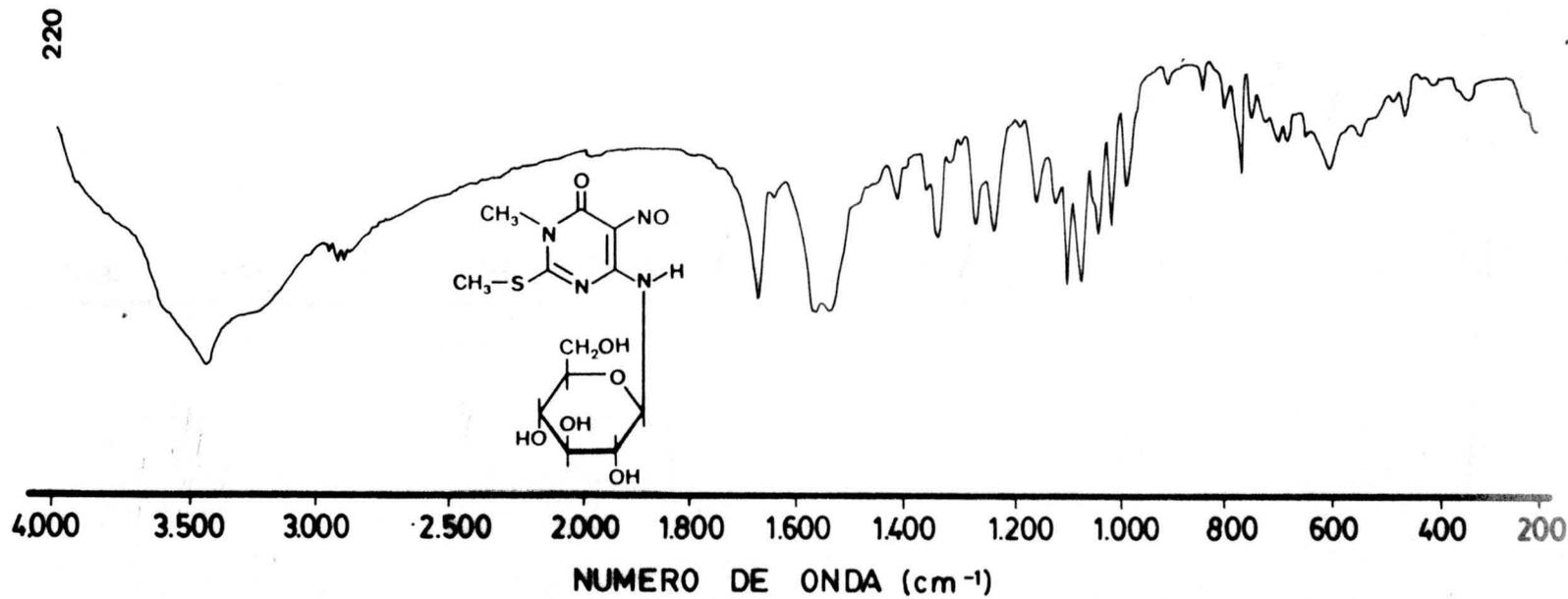


Figura.nº80.-Espectro de I.R de 8g (BrK)

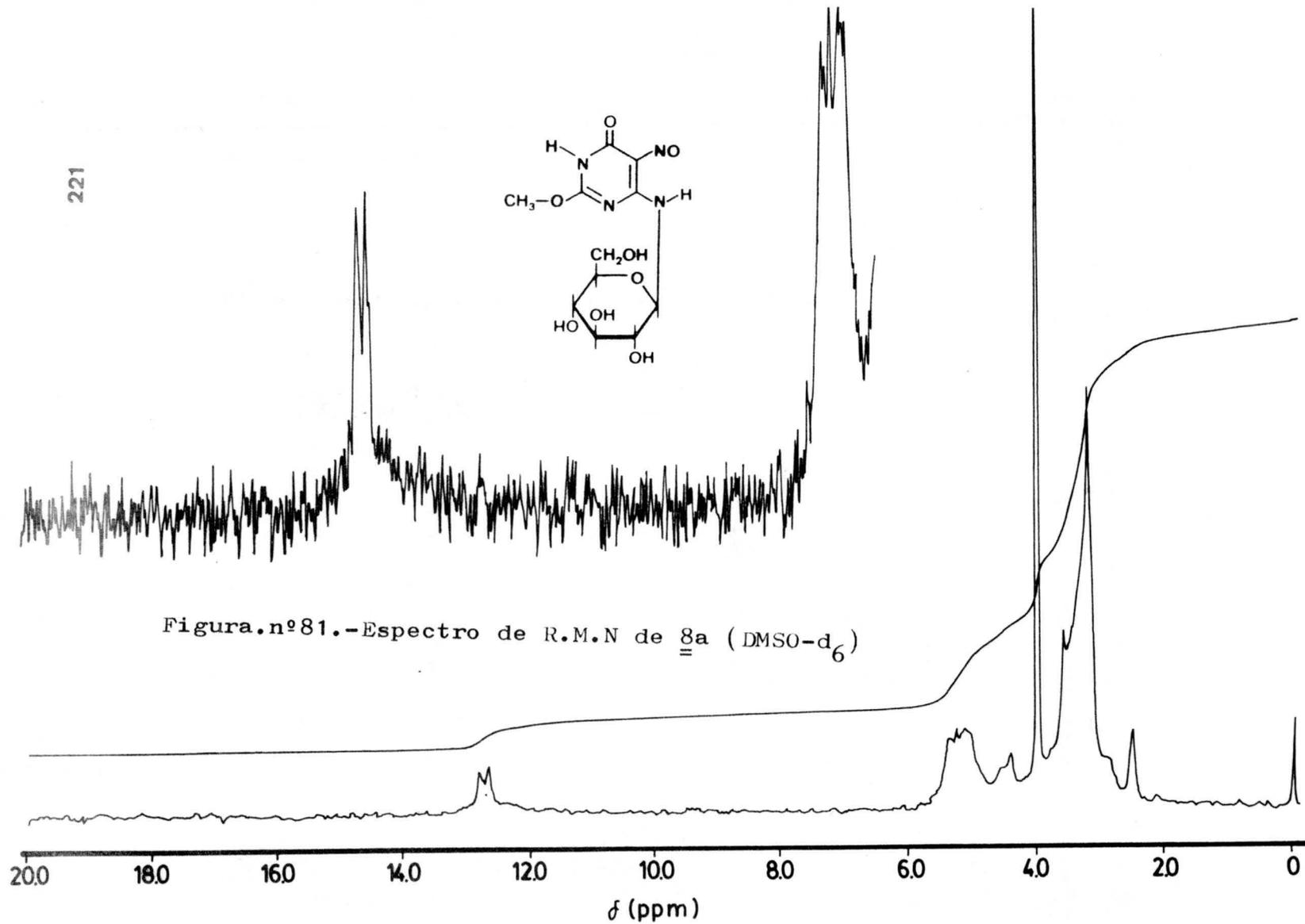
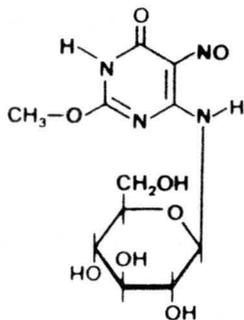


Figura.nº81.-Espectro de R.M.N de 8a (DMSO-d₆)

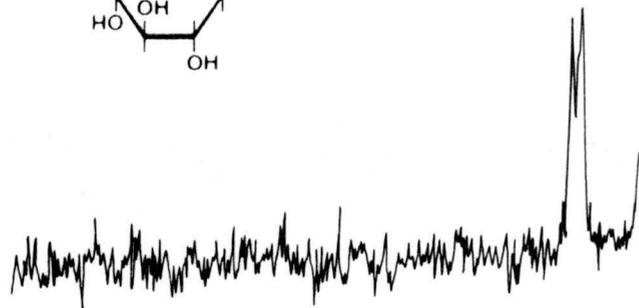
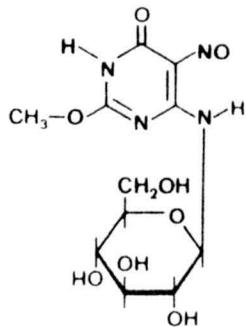
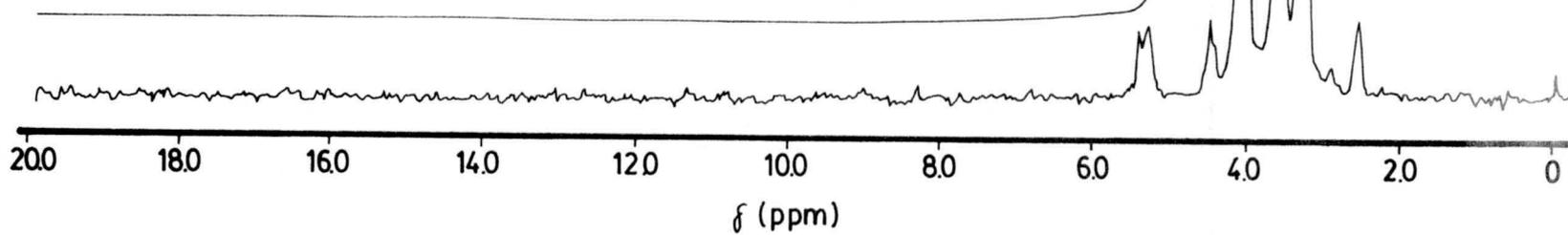


Figura.nº82.-Espectro de R.M.N de 8a (DMSO-d₆ + D₂O)



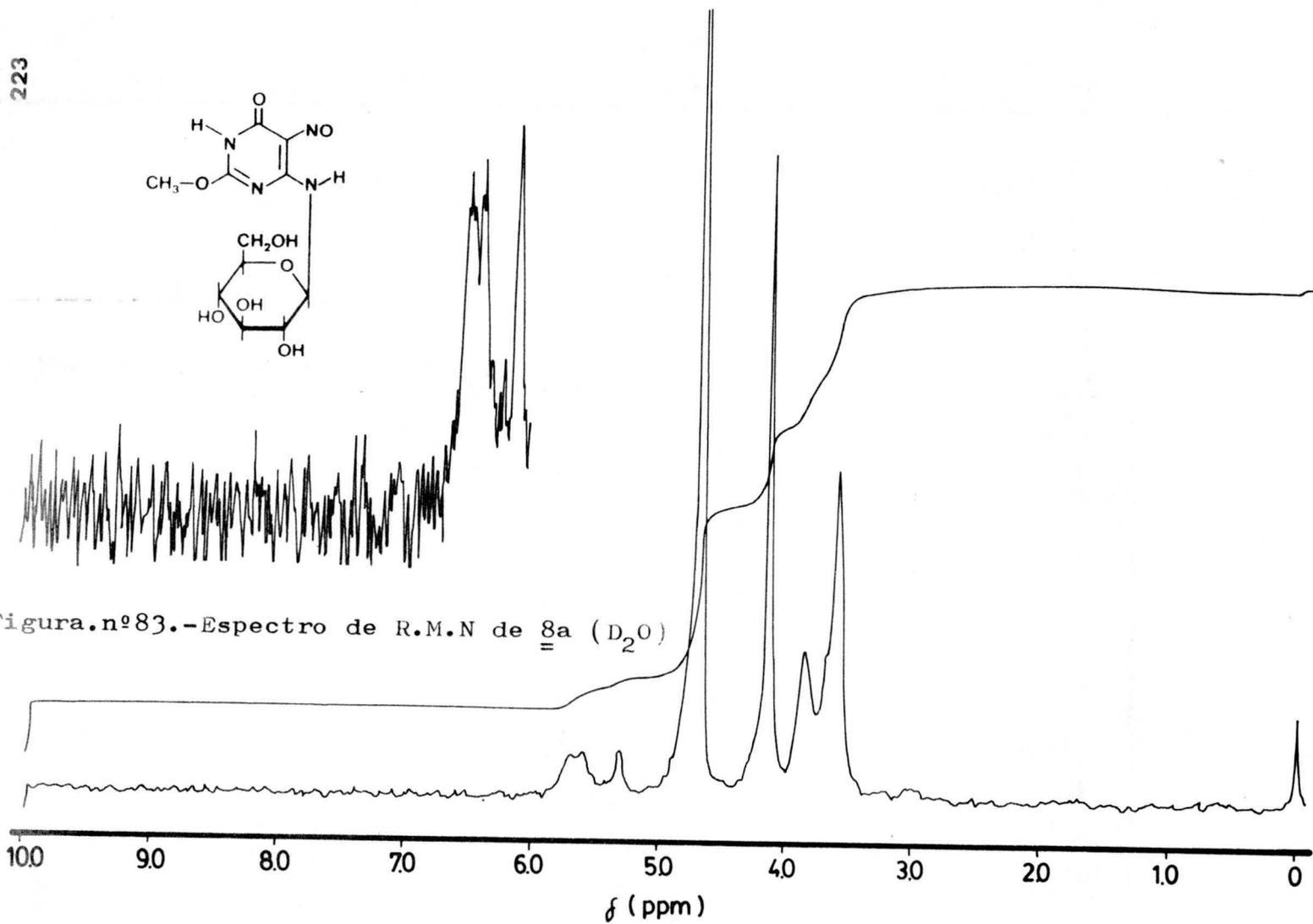
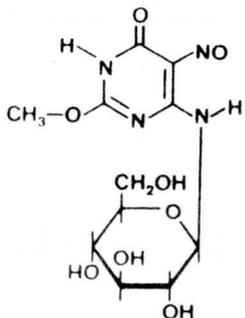
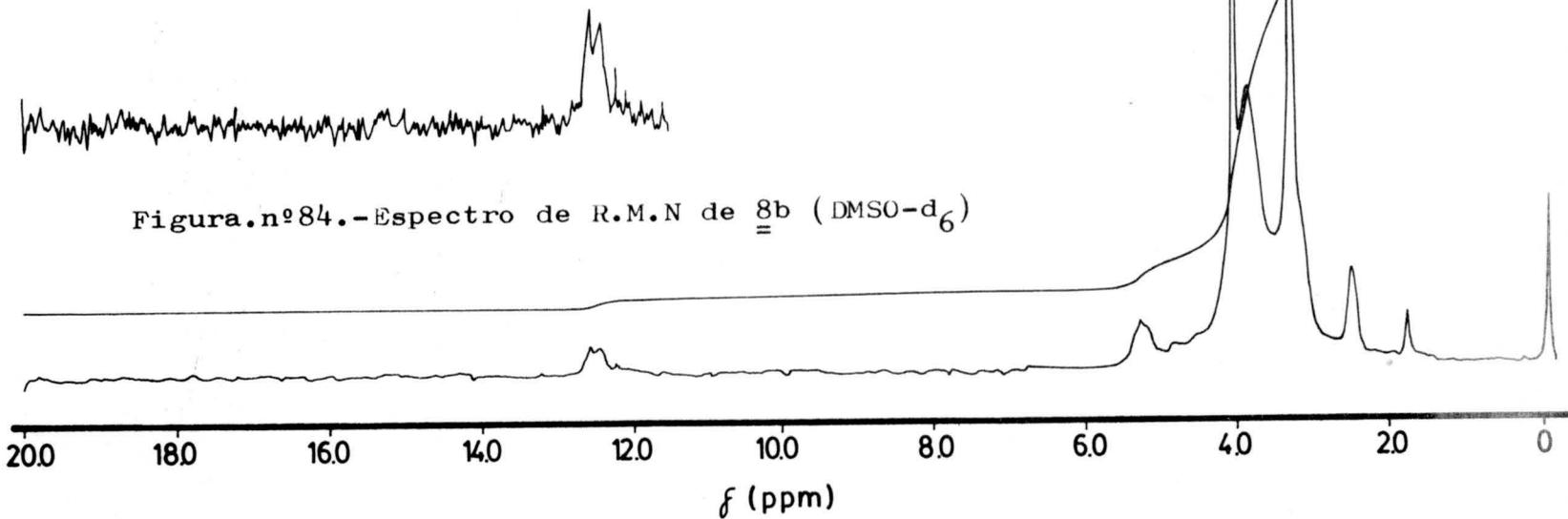
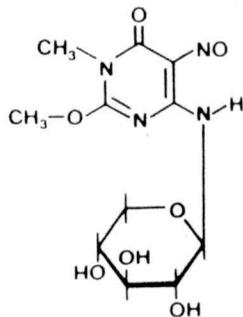


Figura.nº83.-Espectro de R.M.N de 8a (D₂O)



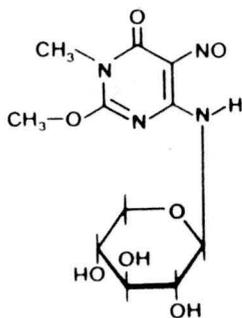
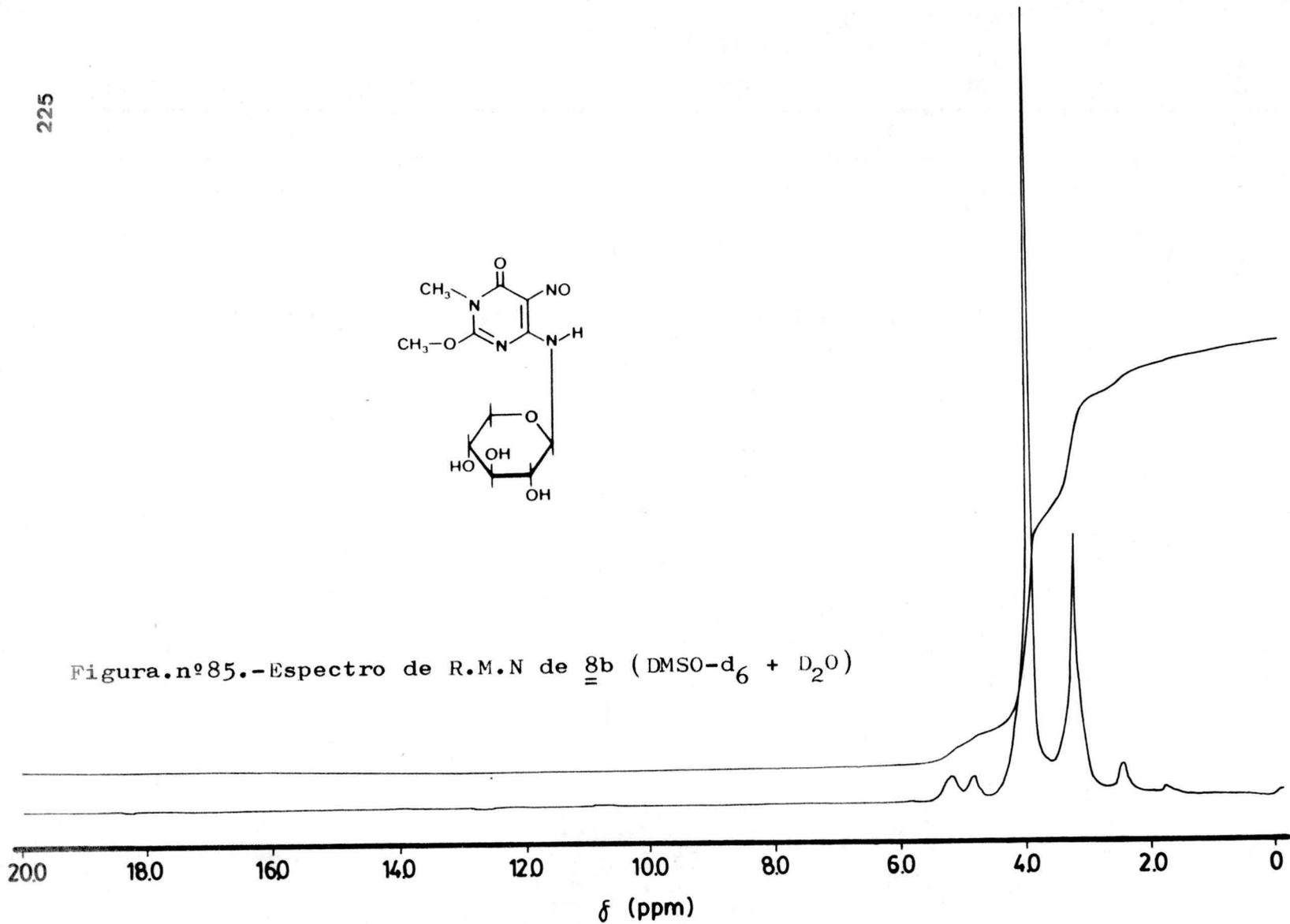


Figura.nº85.-Espectro de R.M.N de 8b (DMSO-d₆ + D₂O)



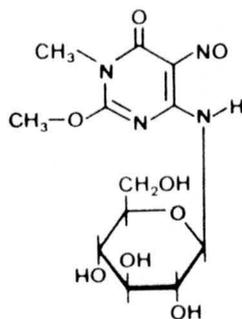
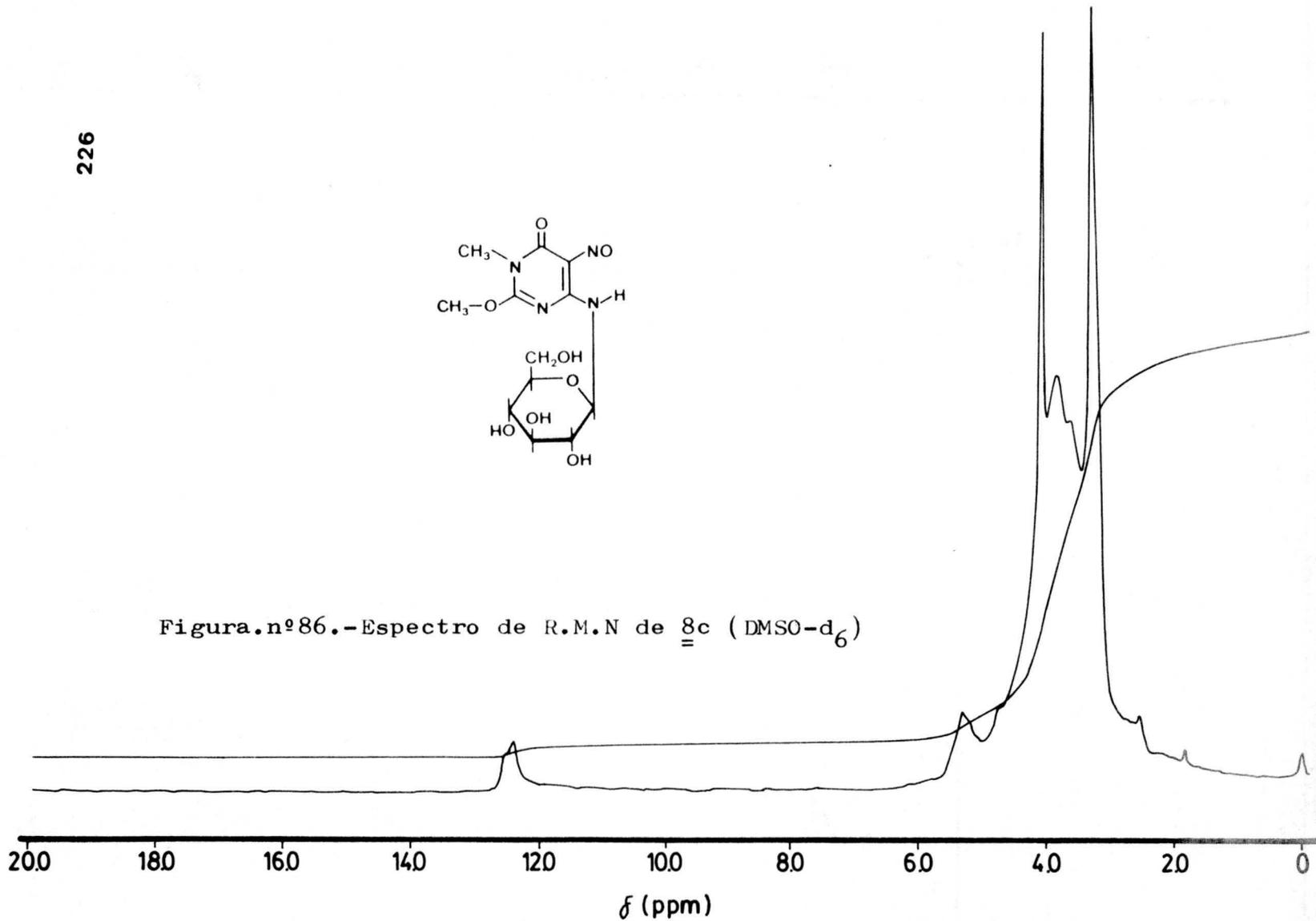


Figura.nº86.-Espectro de R.M.N de 8c (DMSO- d_6)



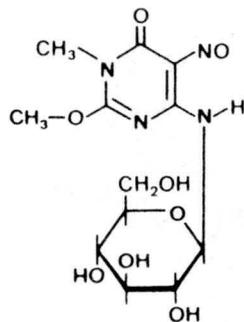
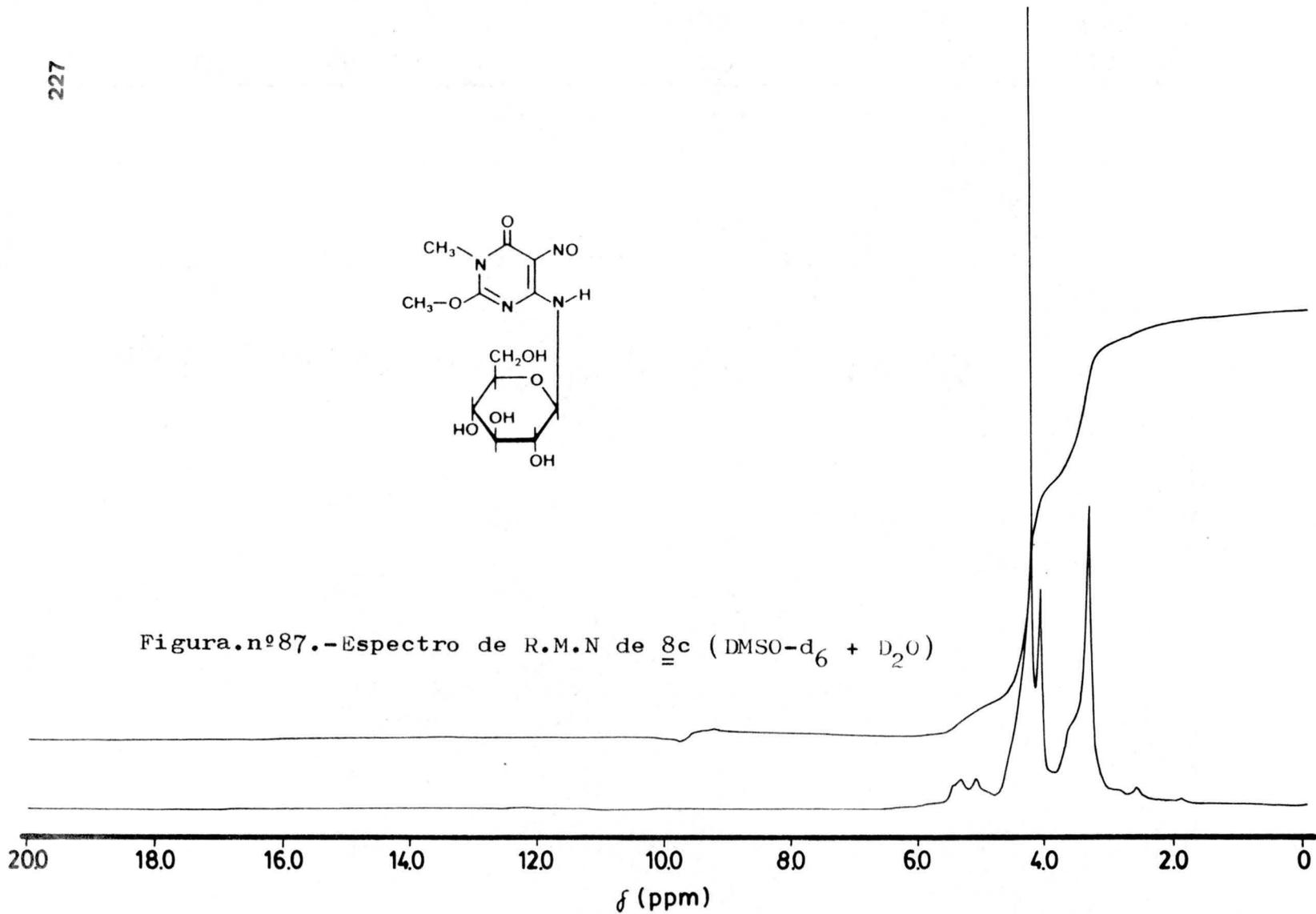
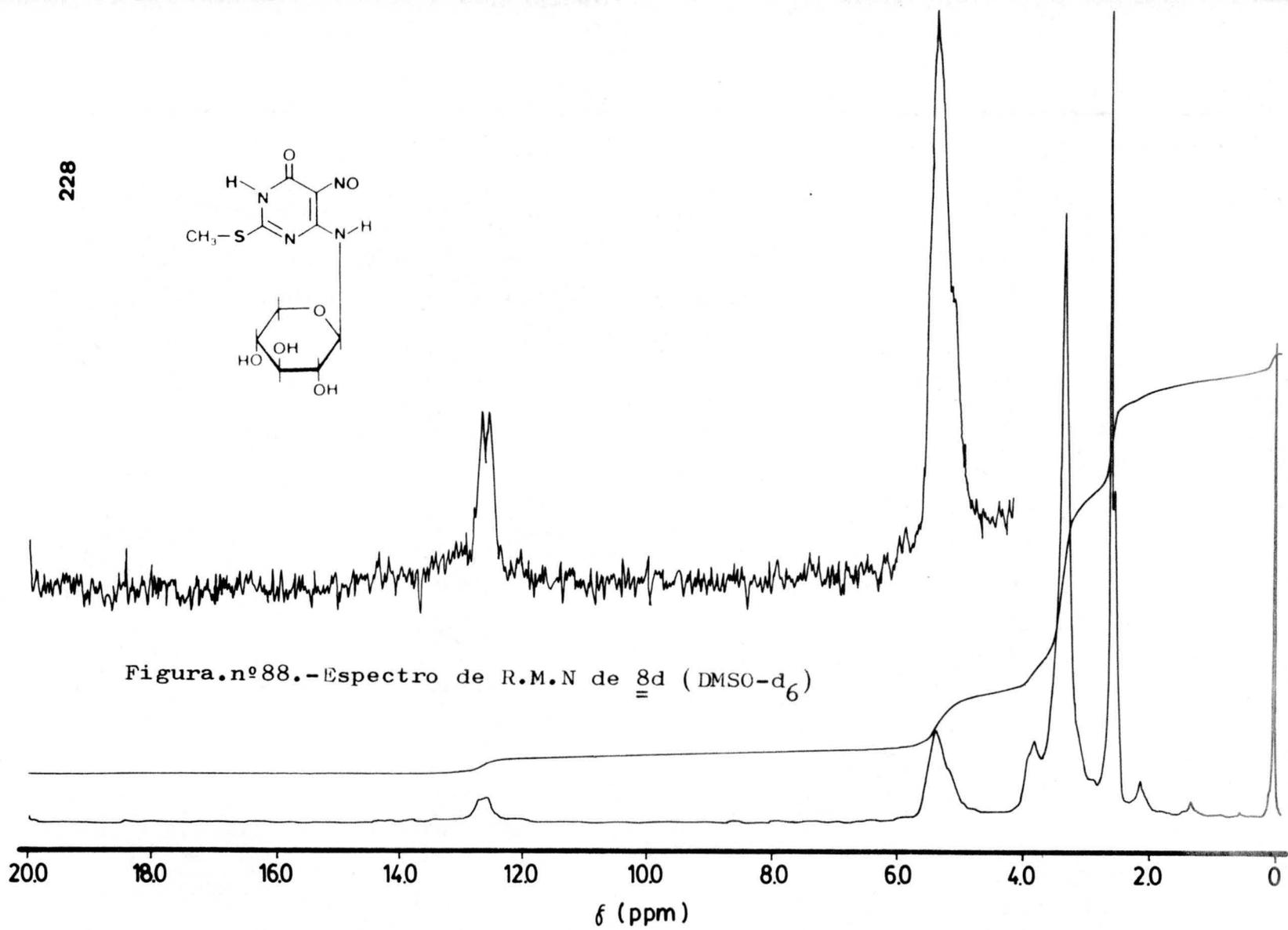
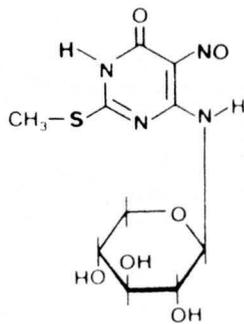


Figura.nº87.-Espectro de R.M.N de δ_c (DMSO-d₆ + D₂O)





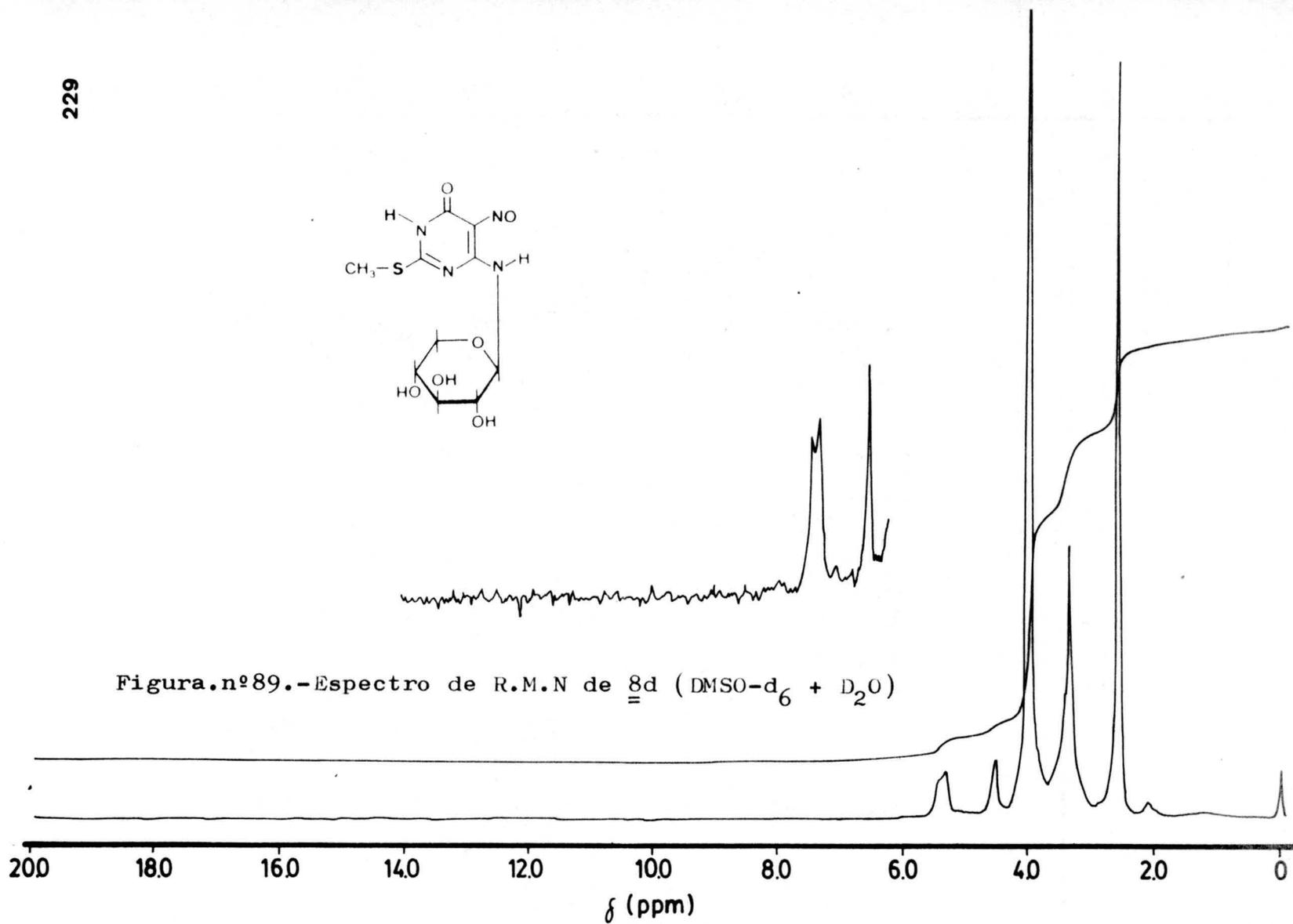
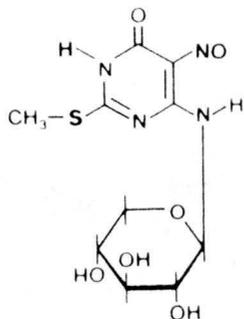


Figura.nº89.-Espectro de R.M.N de 8d (DMSO-d₆ + D₂O)

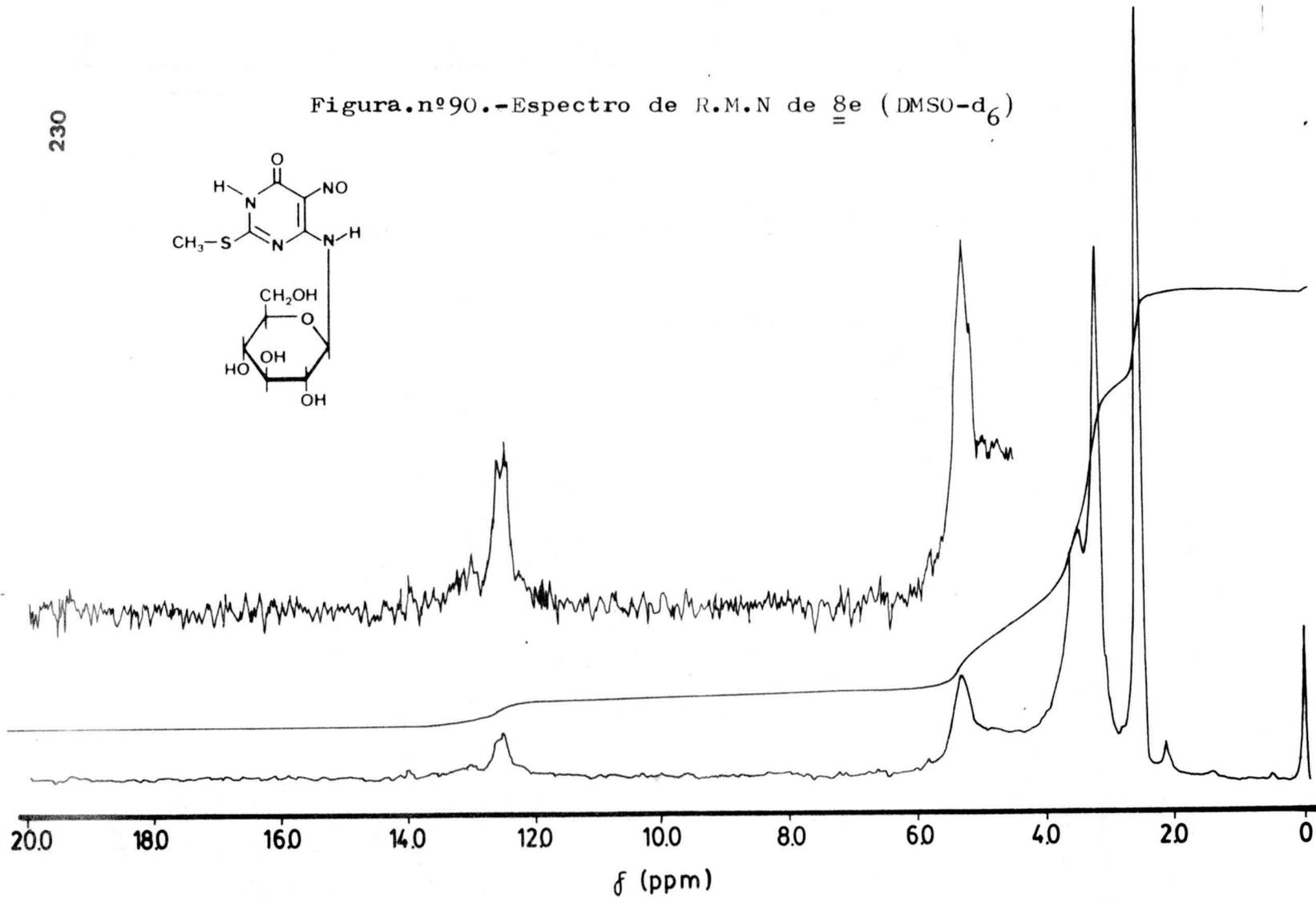
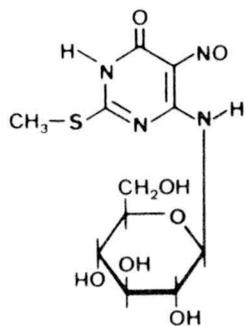
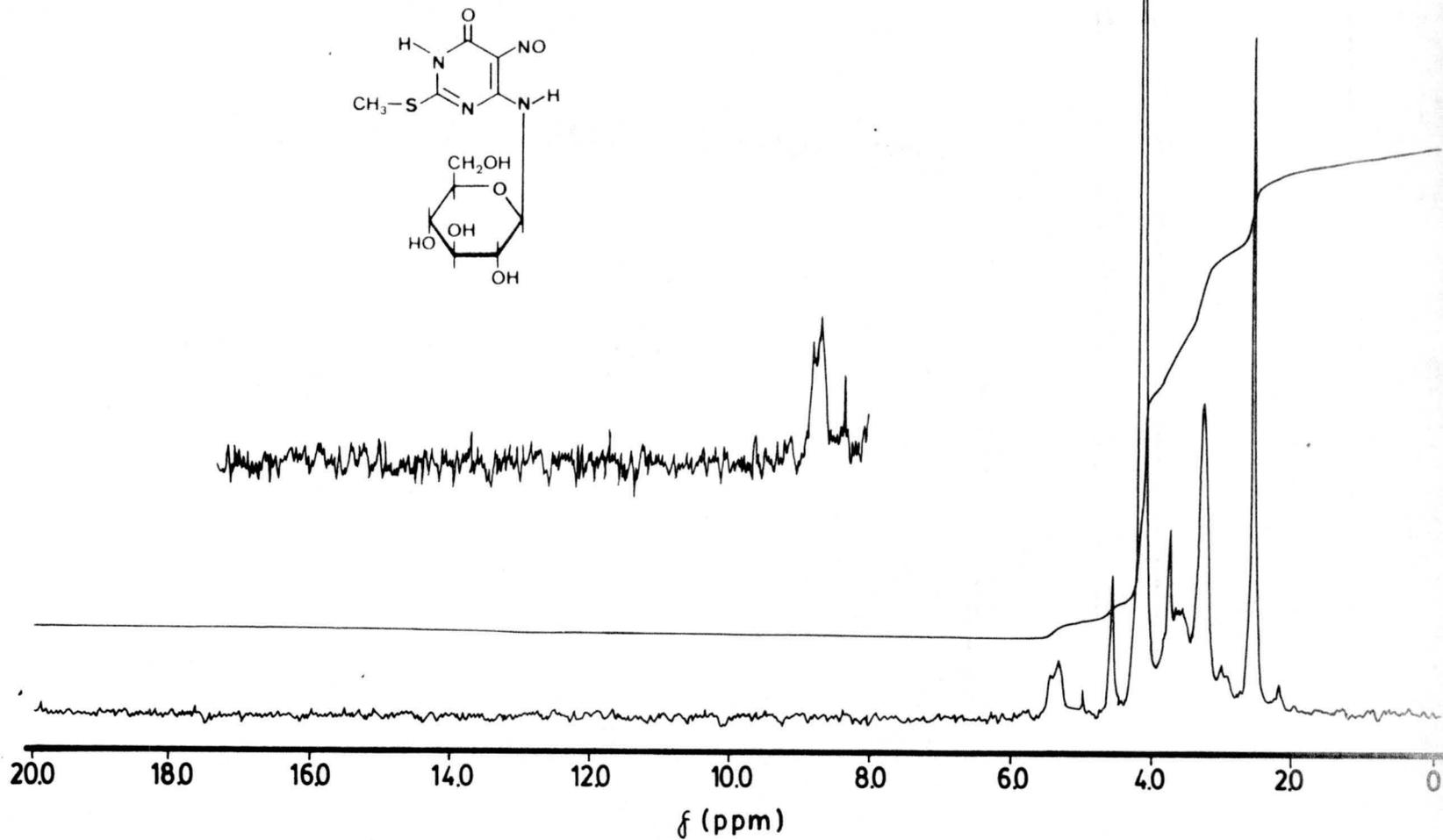
Figura.nº90.-Espectro de R.M.N de δ_e (DMSO- d_6)

Figura.nº91.-Espectro de R.M.N de 8e (DMSO-d₆ + D₂O)

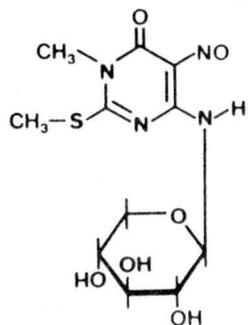
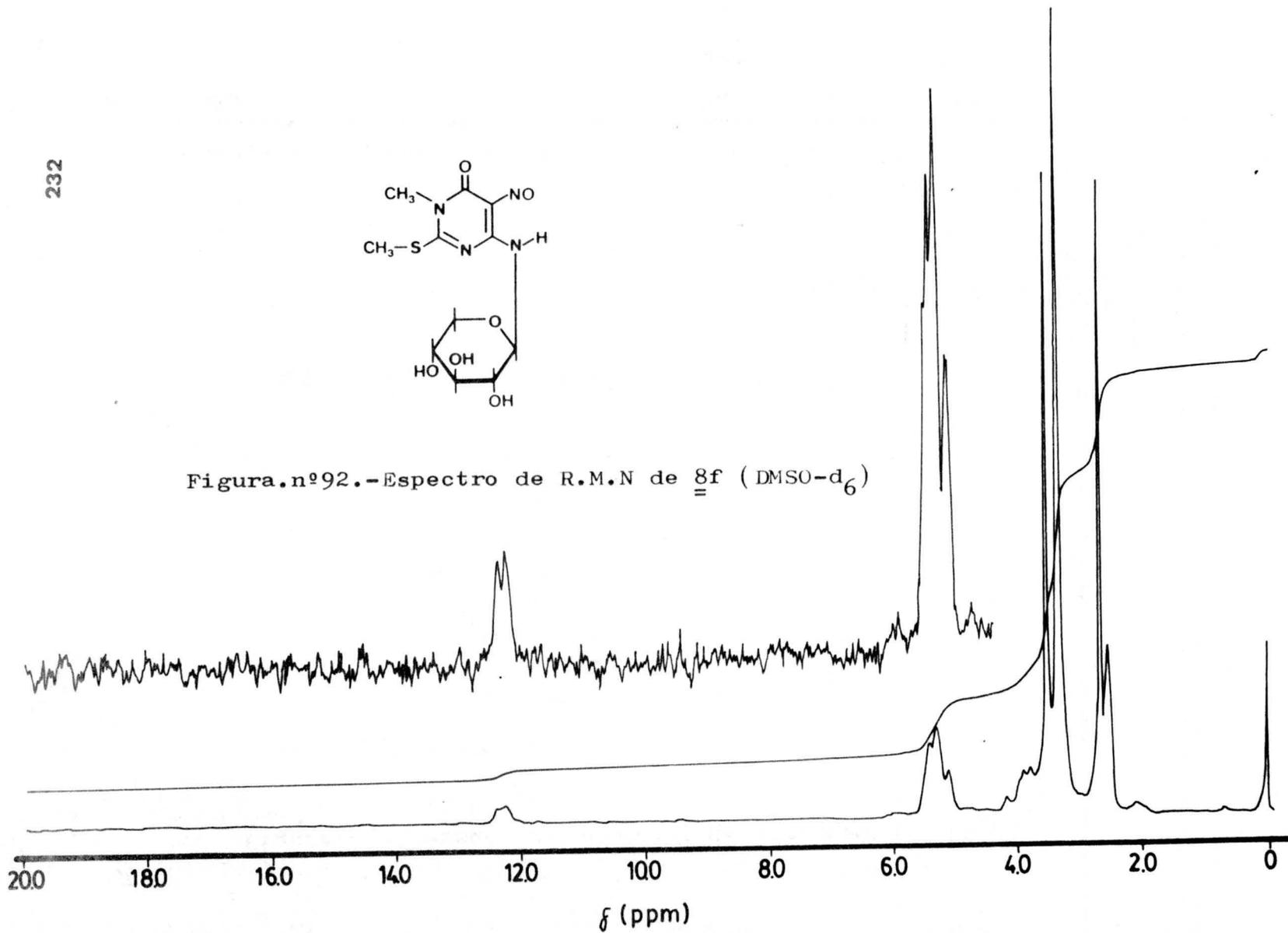


Figura.nº92.-Espectro de R.M.N de δf (DMSO- d_6)



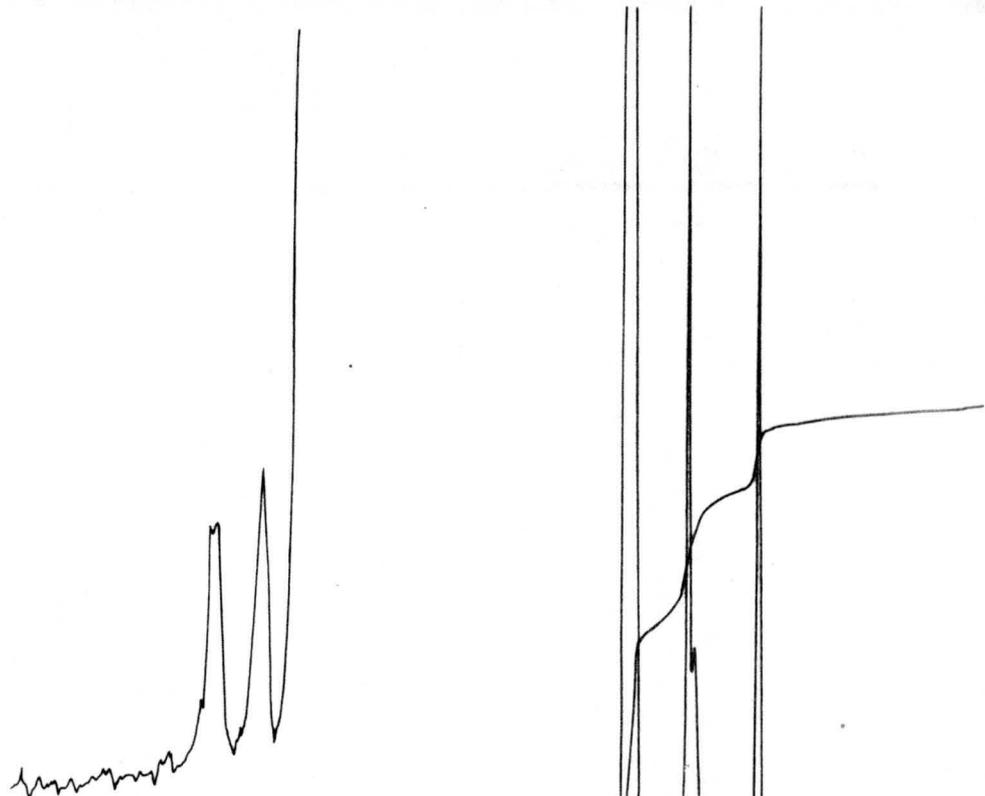
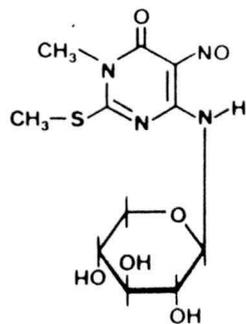
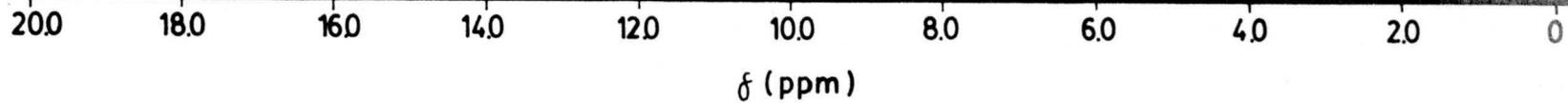


Figura.nº93.-Espectro de R.M.N de $\equiv f$ (DMSO- d_6 + D_2O)



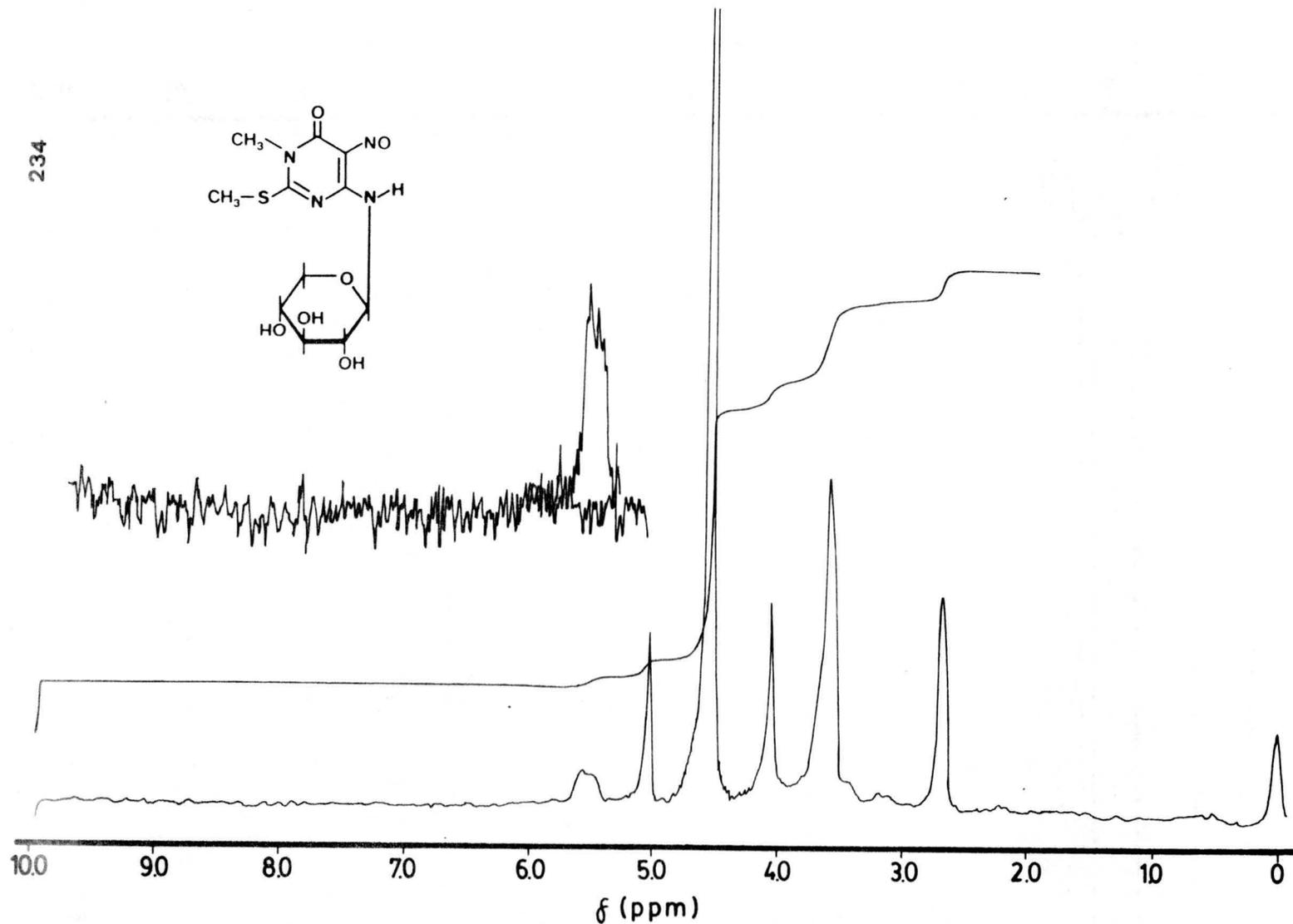
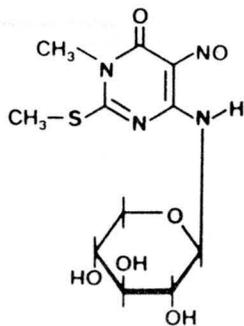
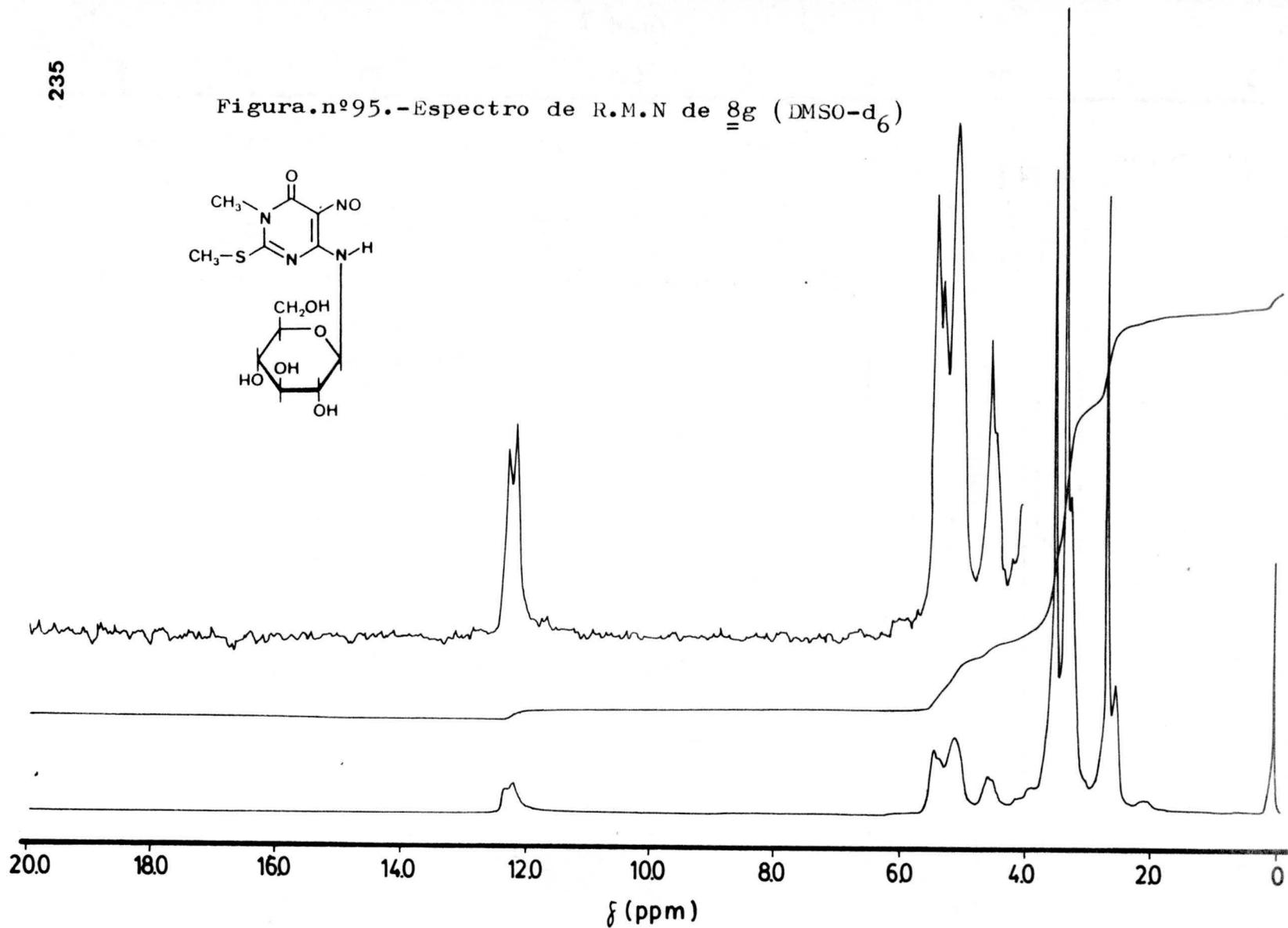
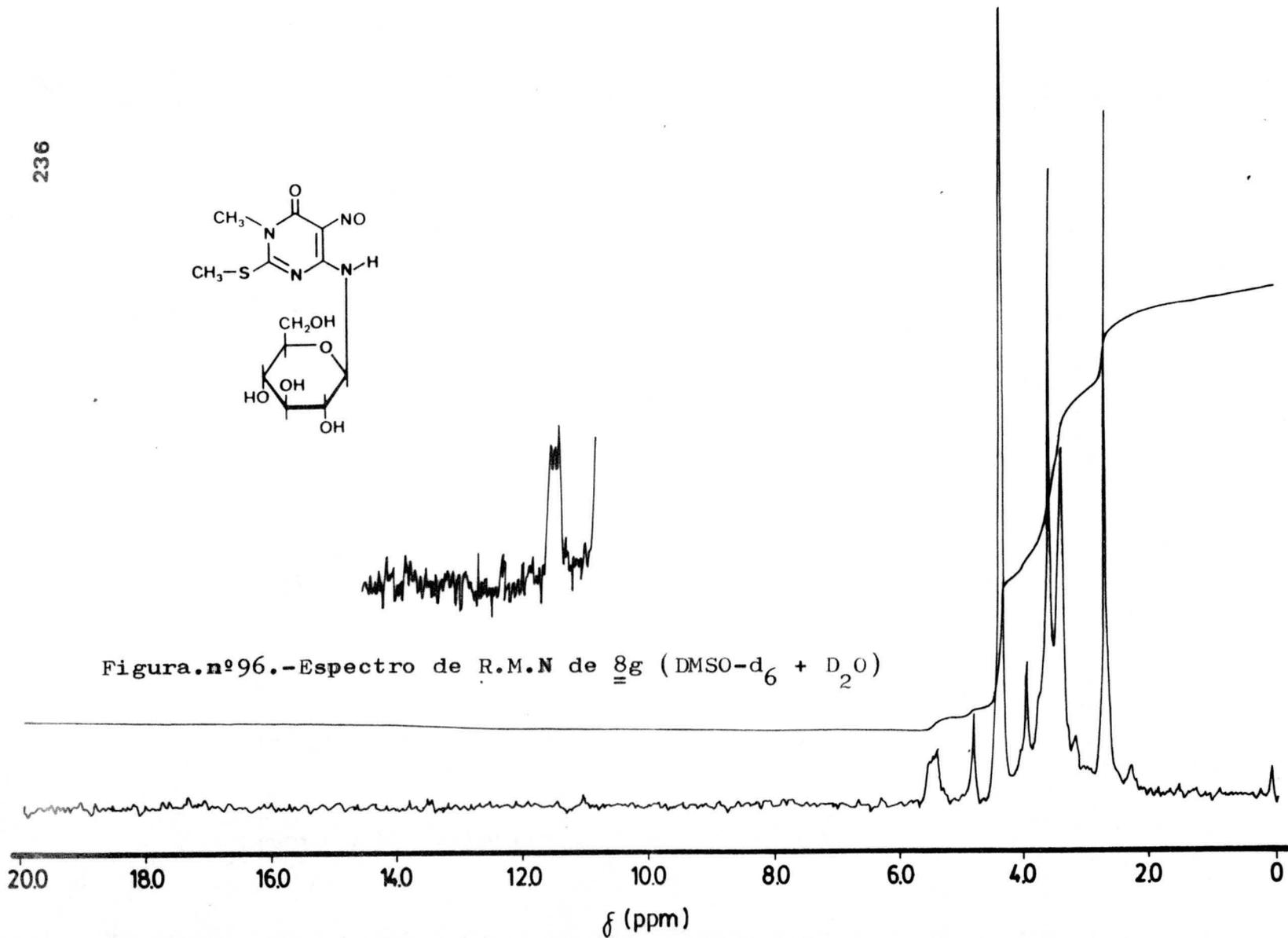
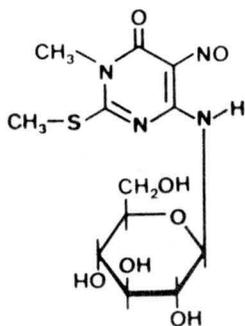


Figura.nº94.-Espectro de R.M.N de 8f (D₂O)

Figura.nº95.-Espectro de R.M.N de β g (DMSO- d_6)



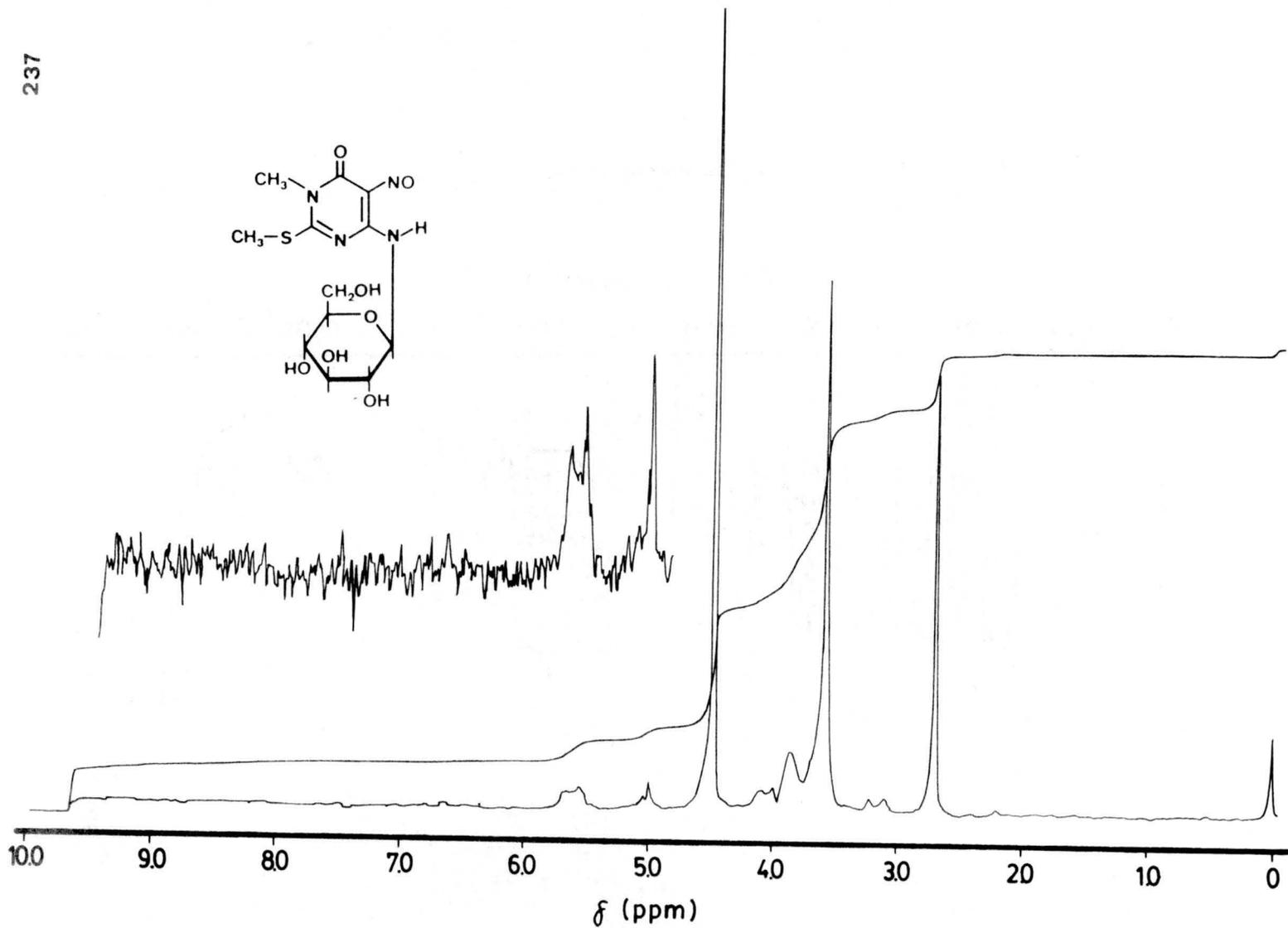


Figura.nº97.-Espectro de R.M.N de $\underline{8g}$ (D_2O)

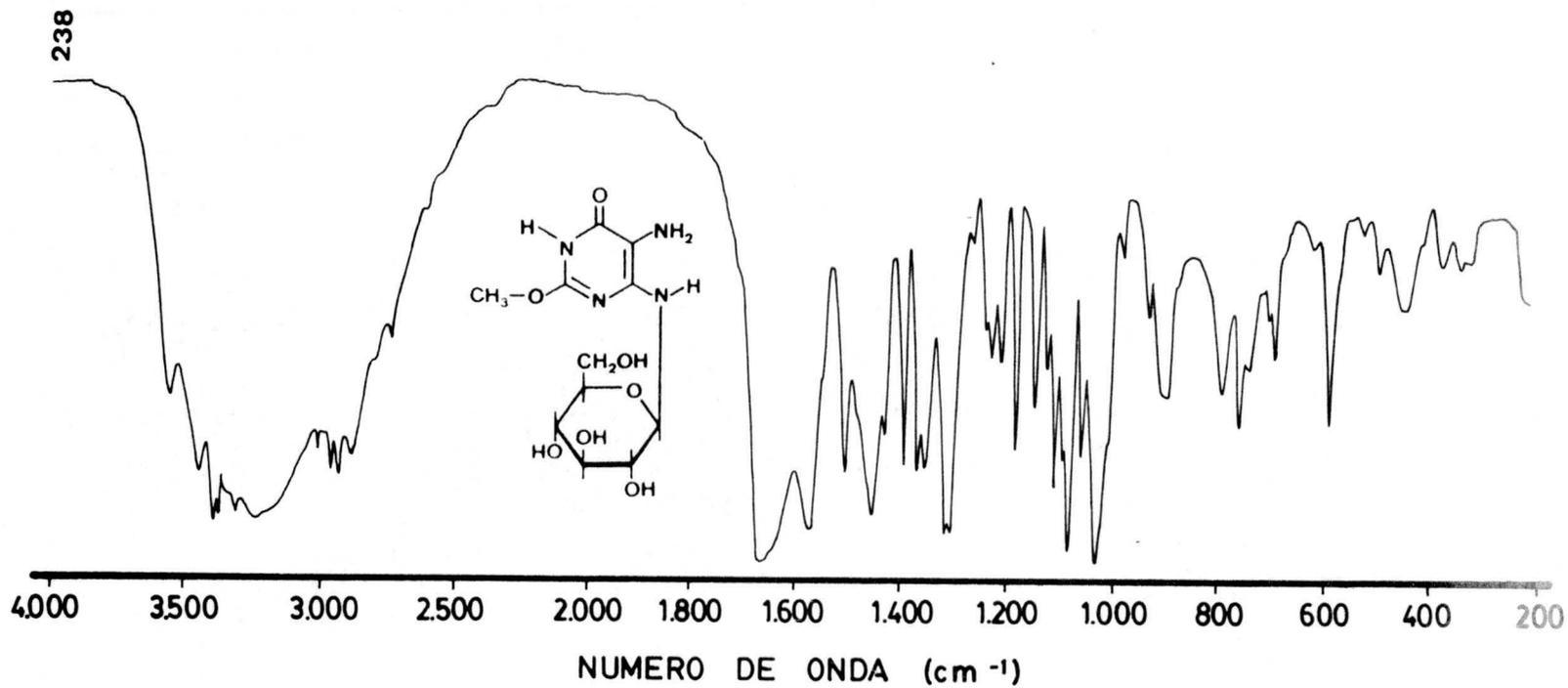


Figura.nº98.-Espectro de I.R de 9a (BrK)

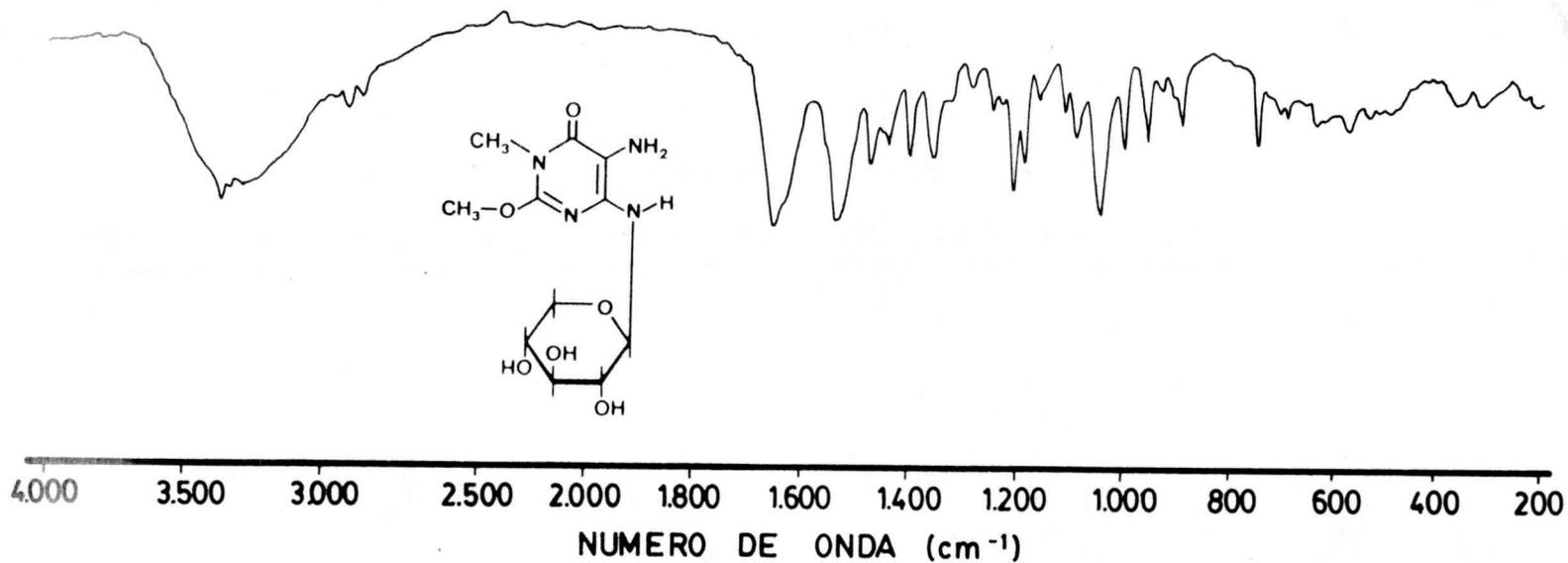


Figura.nº99.-Espectro de I.R de 9b (BrK)

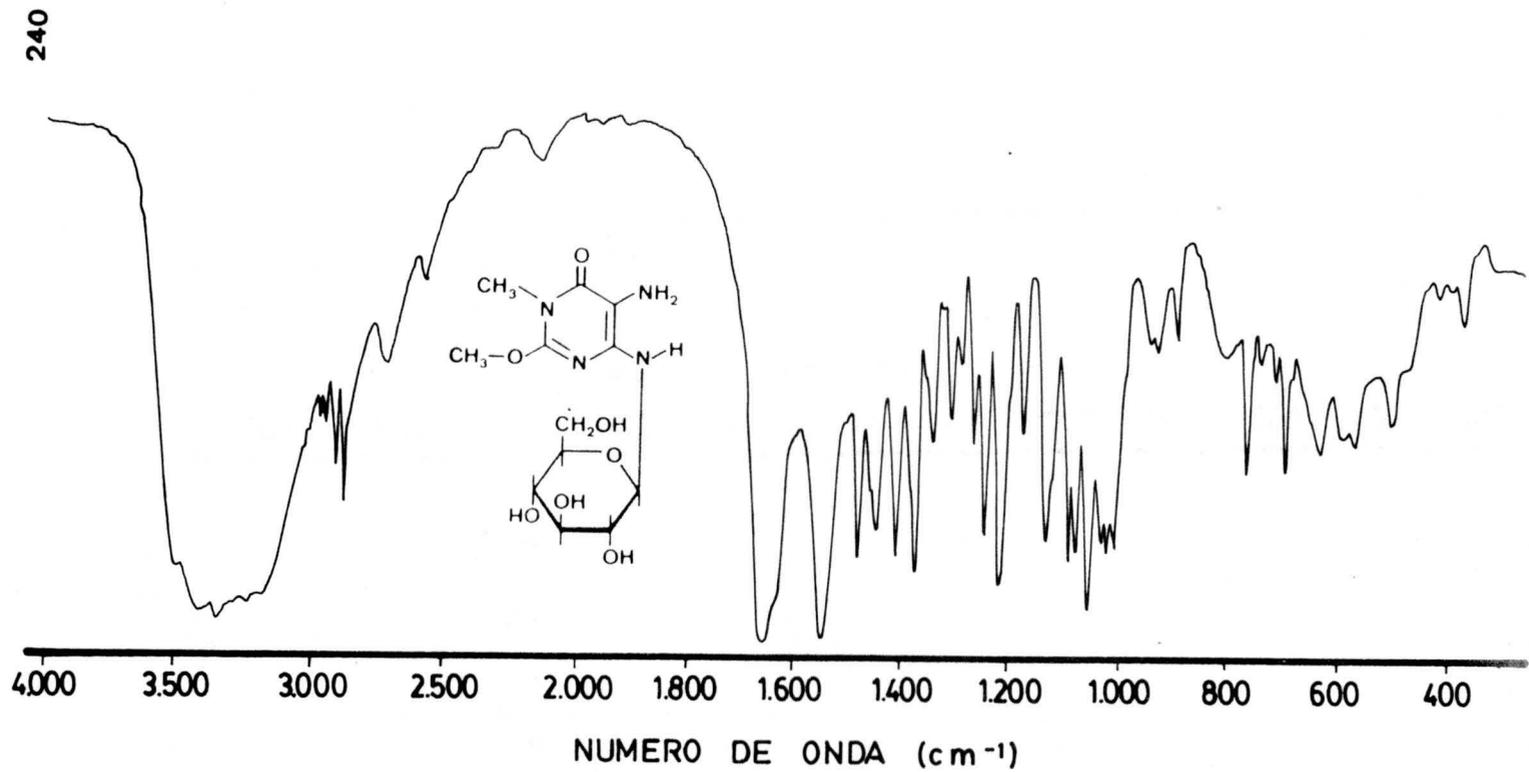


Figura.nº100.-Espectro de I.R de 9c (Brk)

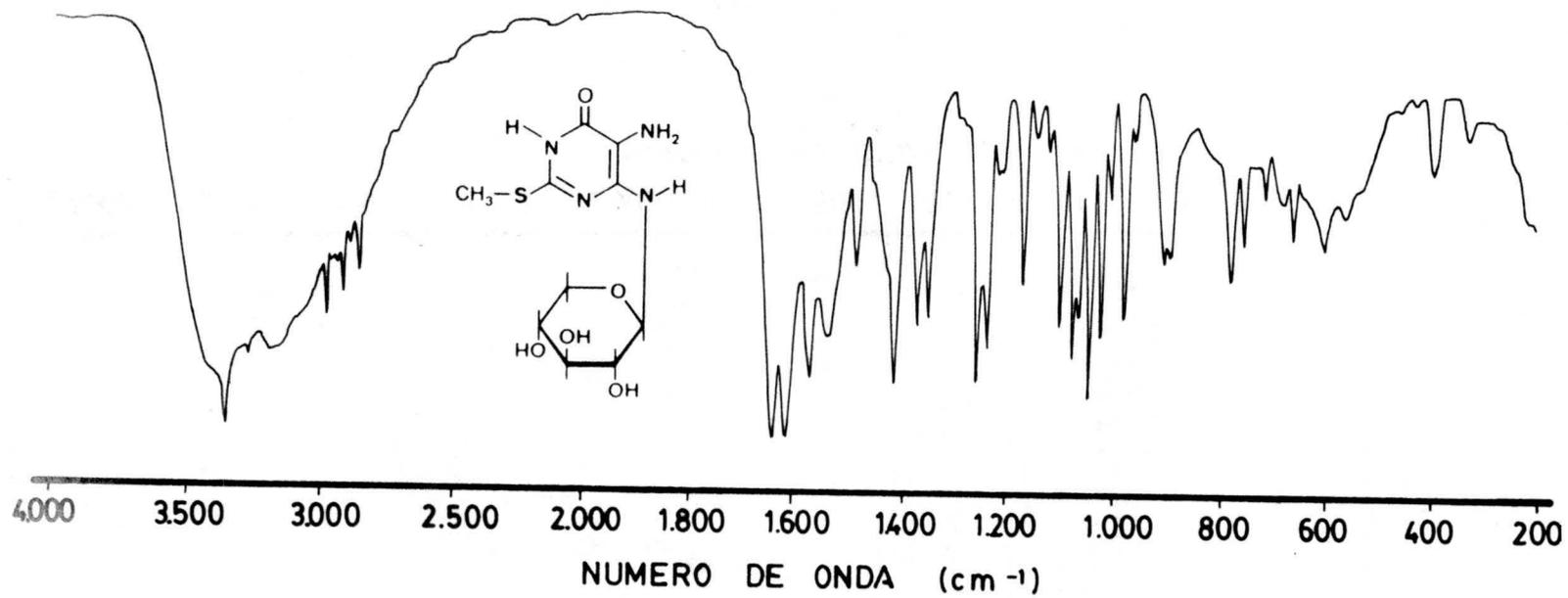


Figura.nº 101.-Espectro de I.R de 9d (BrK)

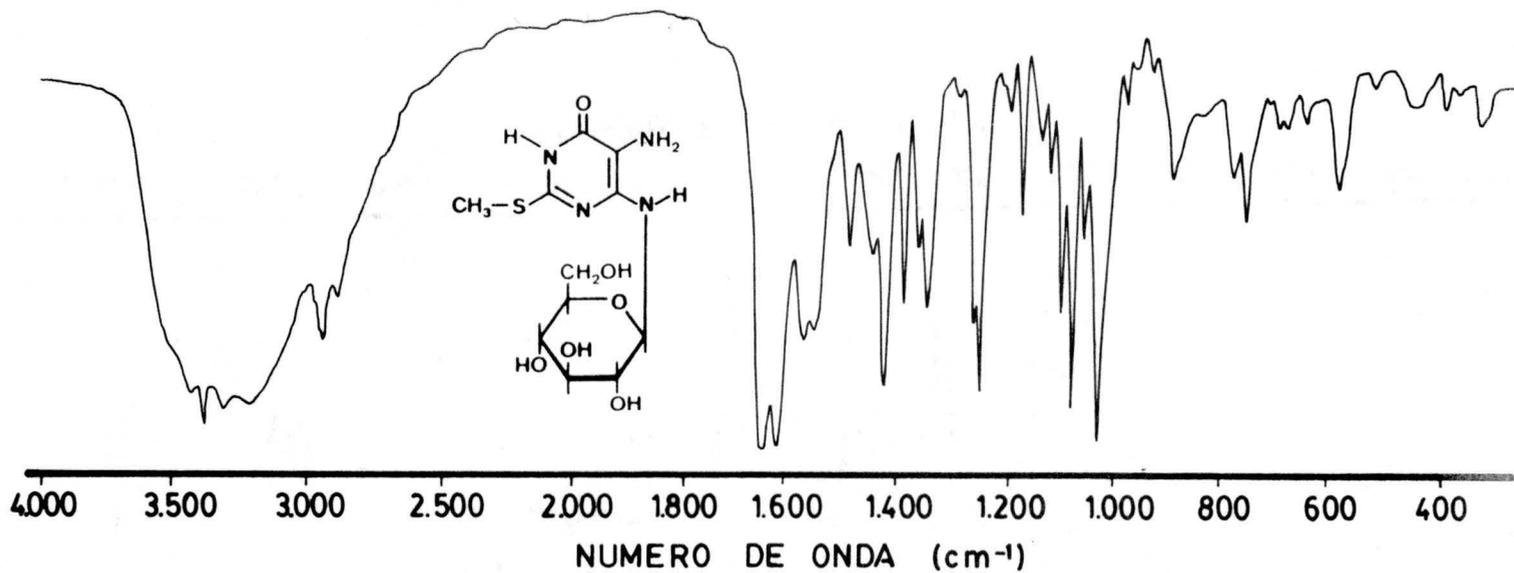


Figura.nº102.-Espectro de I.R de 9e (BrK)

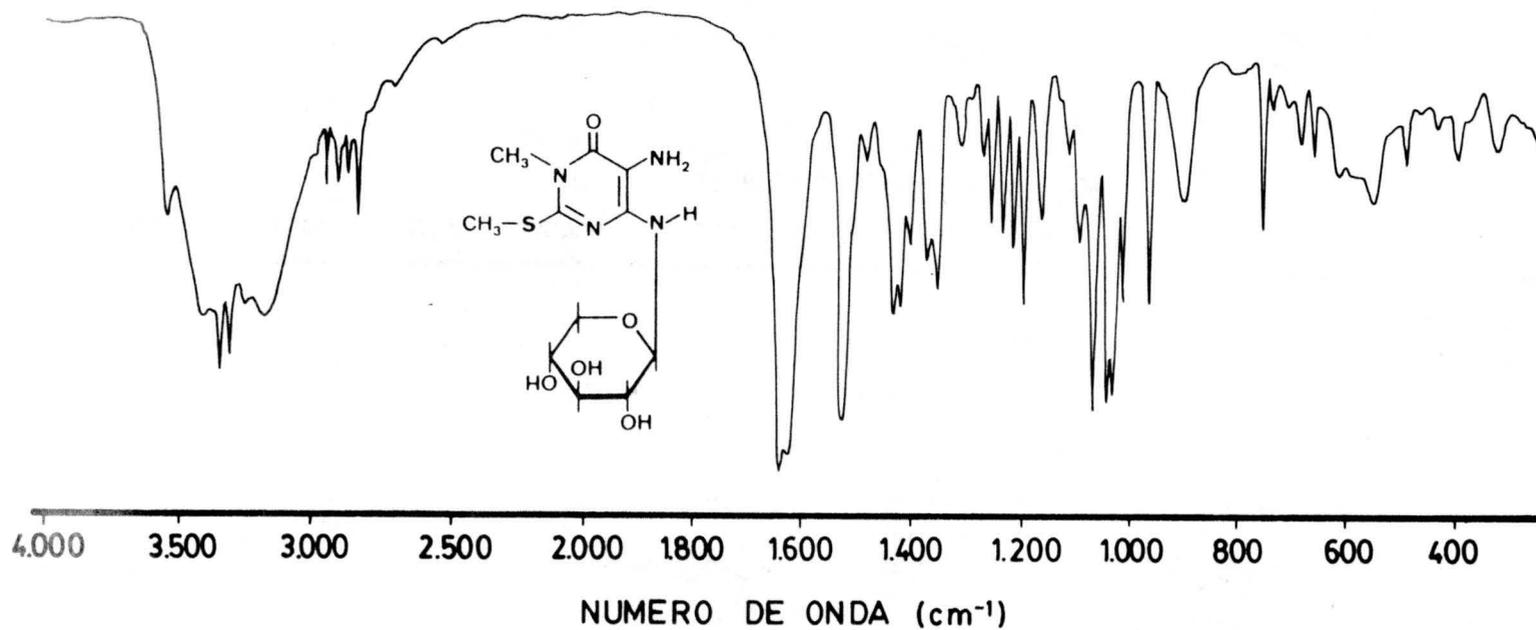


Figura.nº 103.-Espectro de I.R de 9f (BrK)

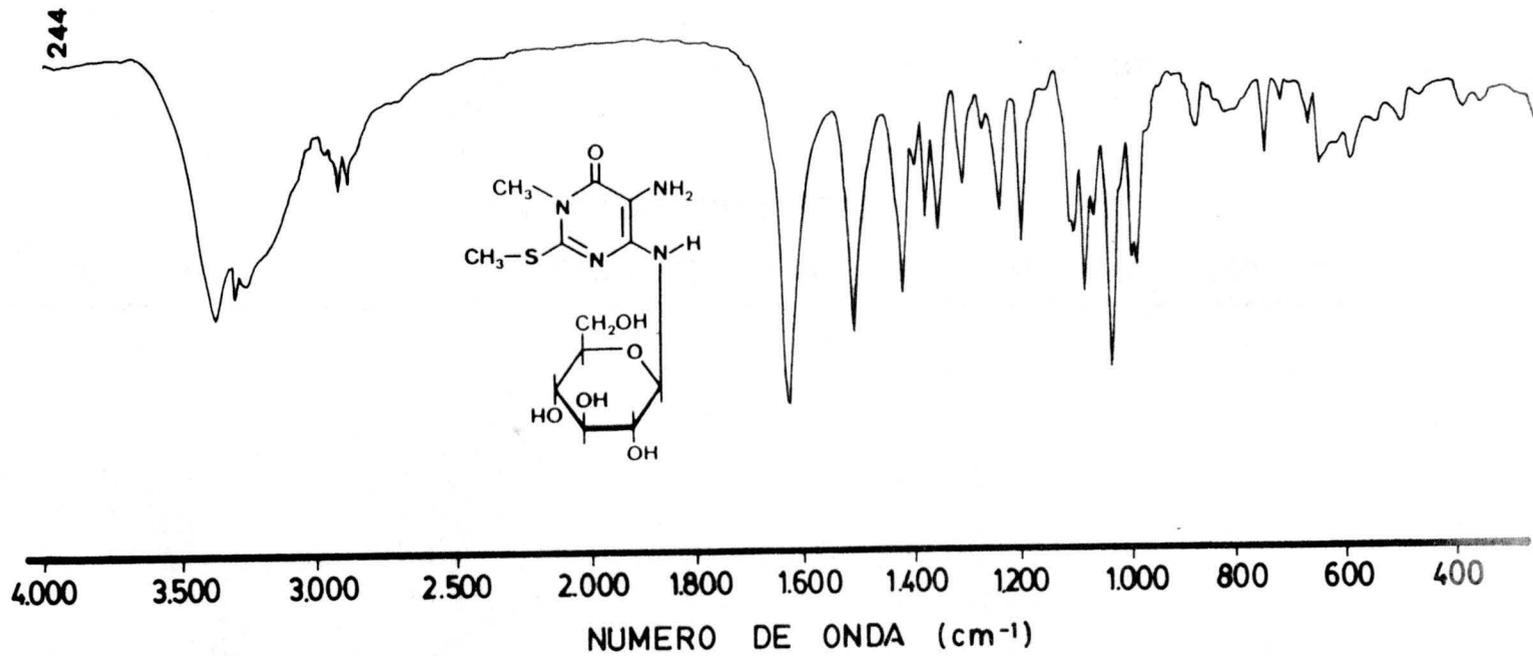


Figura.nº 104.-Espectro de I.R de 9g (Brk)

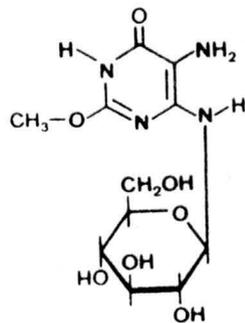
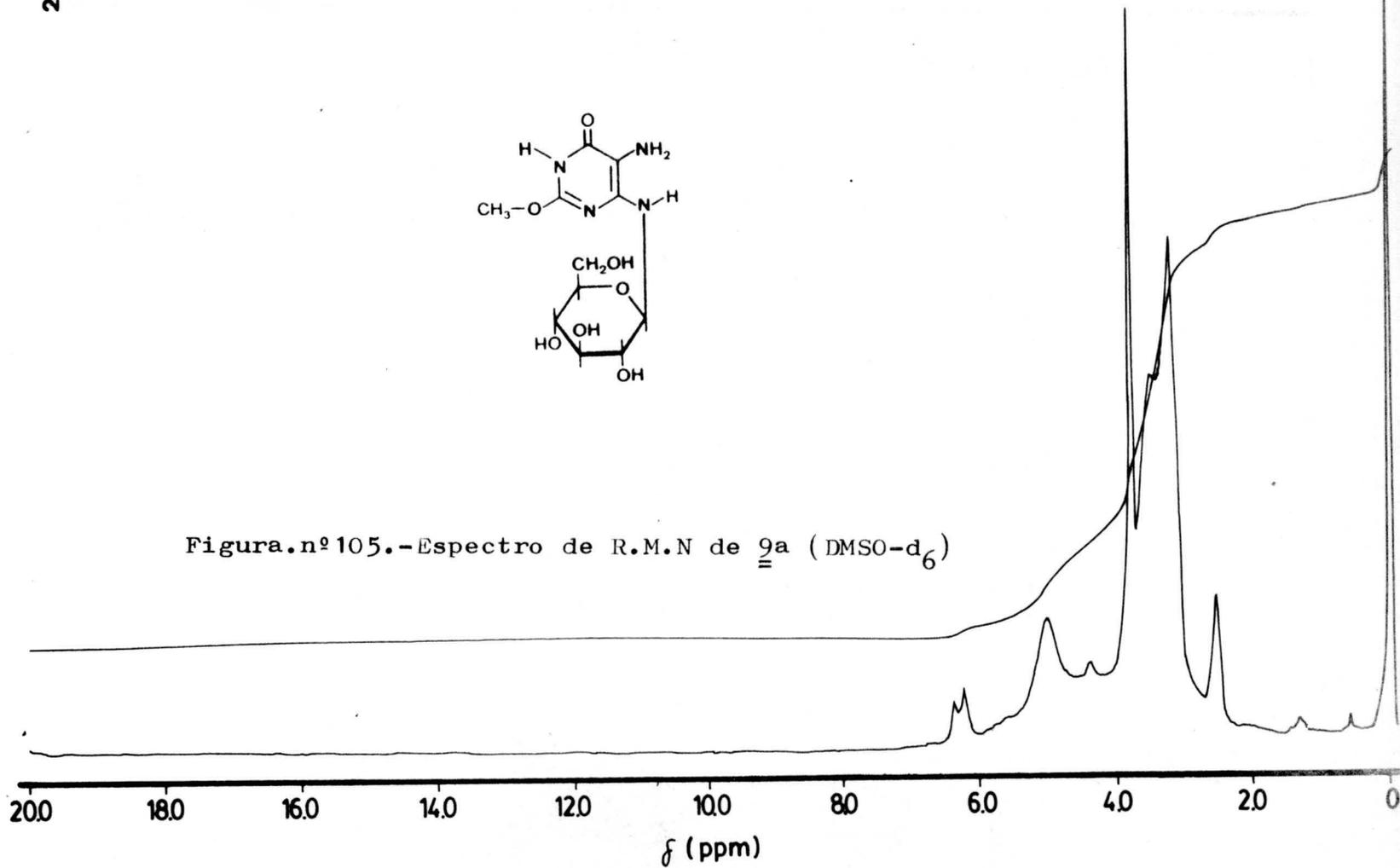


Figura.nº105.-Espectro de R.M.N de 9a (DMSO-d₆)



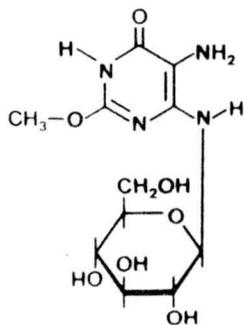
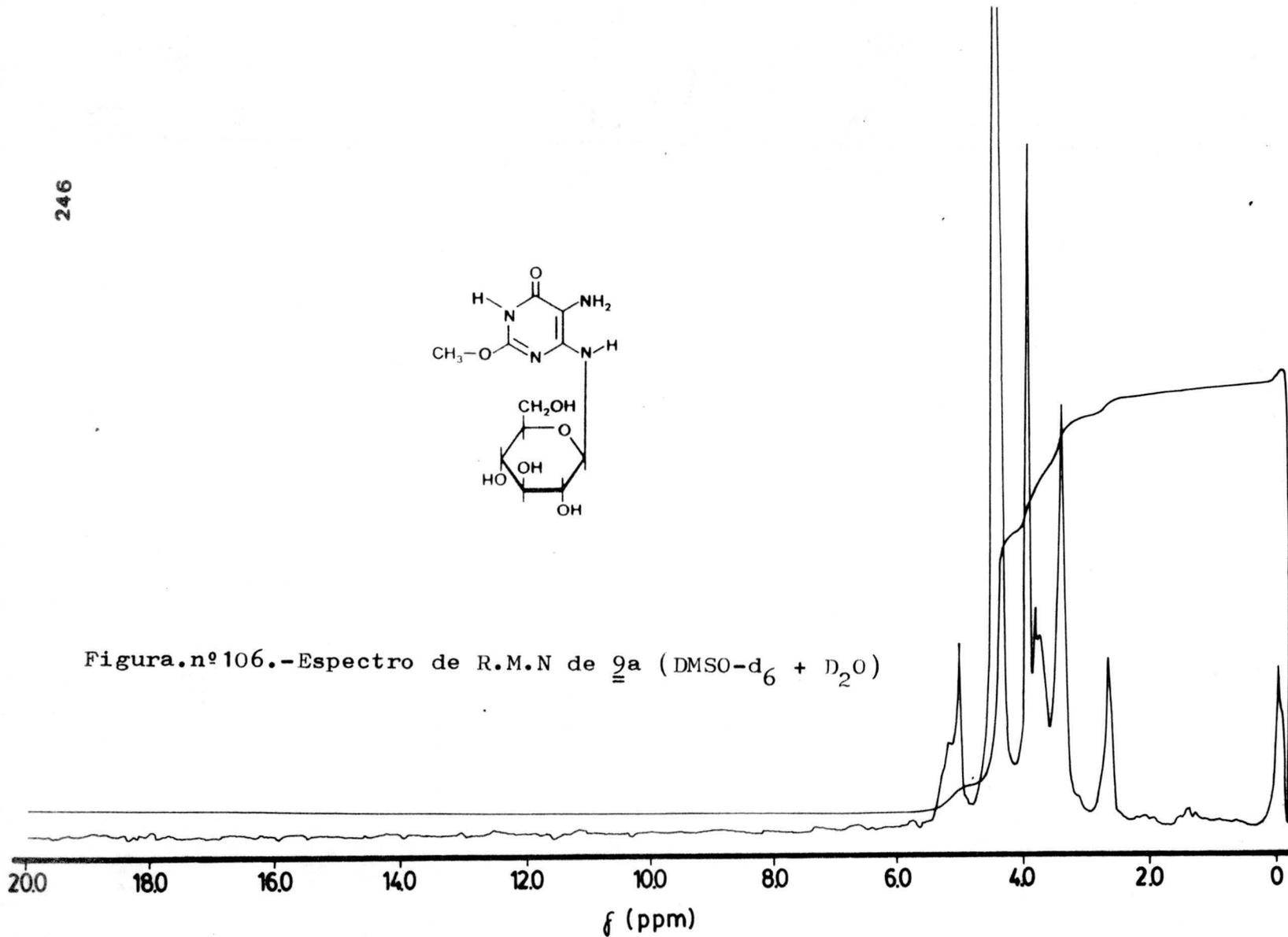


Figura.nº106.-Espectro de R.M.N de 9a (DMSO-d₆ + D₂O)



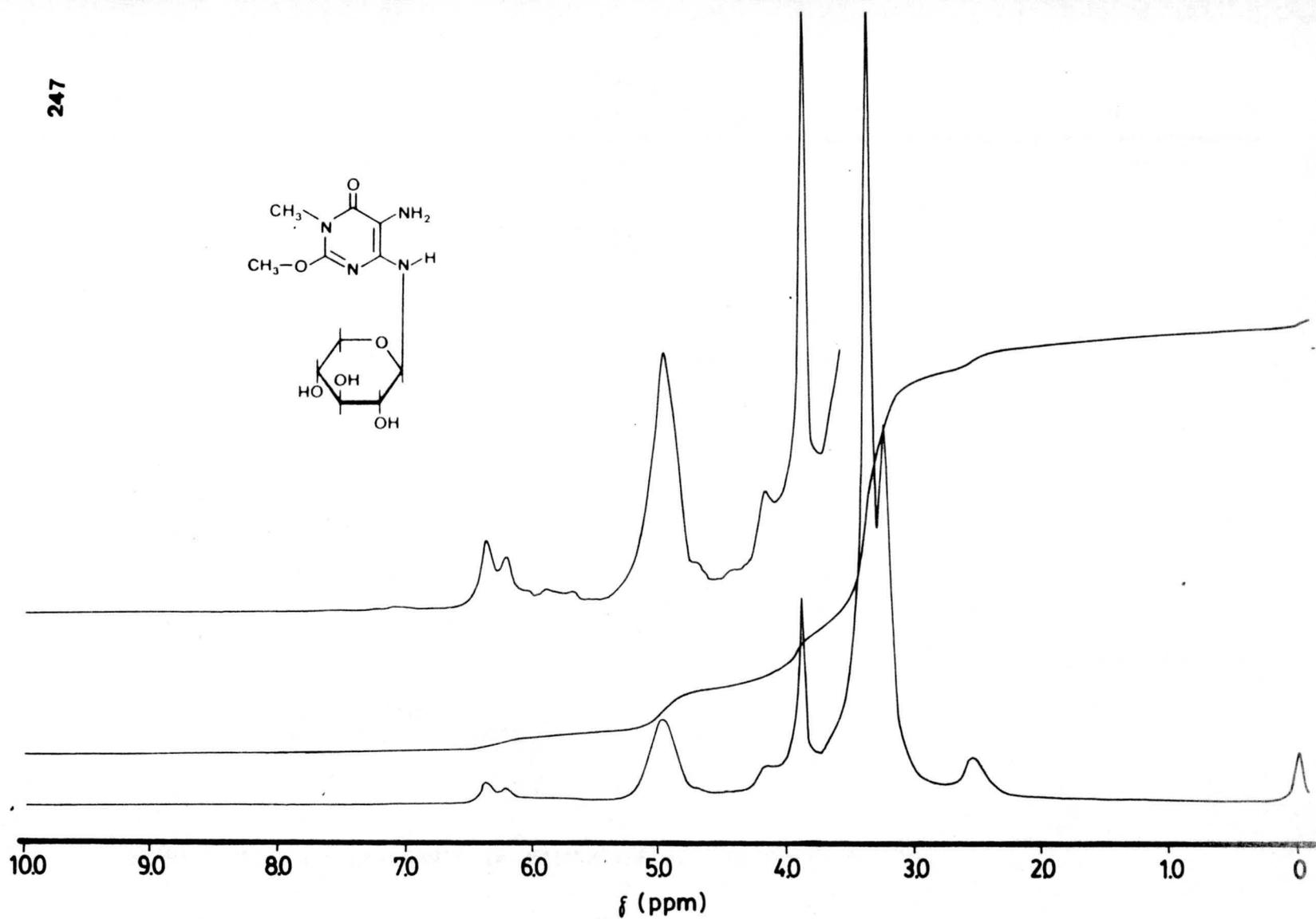
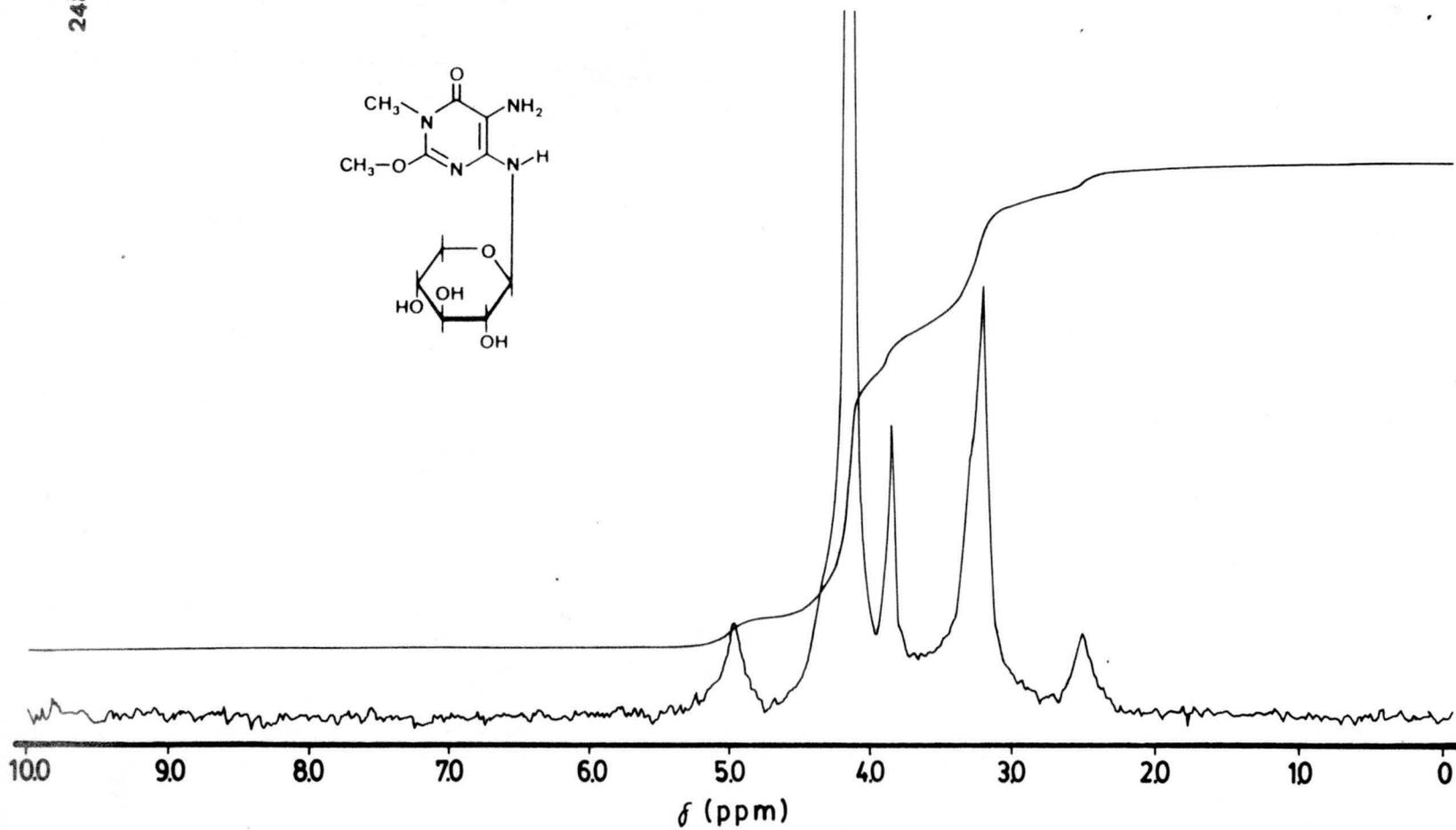


Figura.nº107.-Espectro de R.M.N de 9b (DMSO-d₆)

Figura.nº108.-Espectro de R.M.N de 9b (DMSO-d₆ + D₂O)

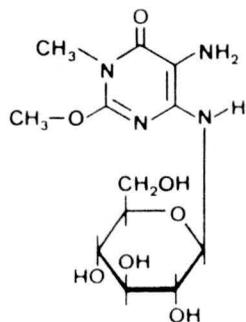
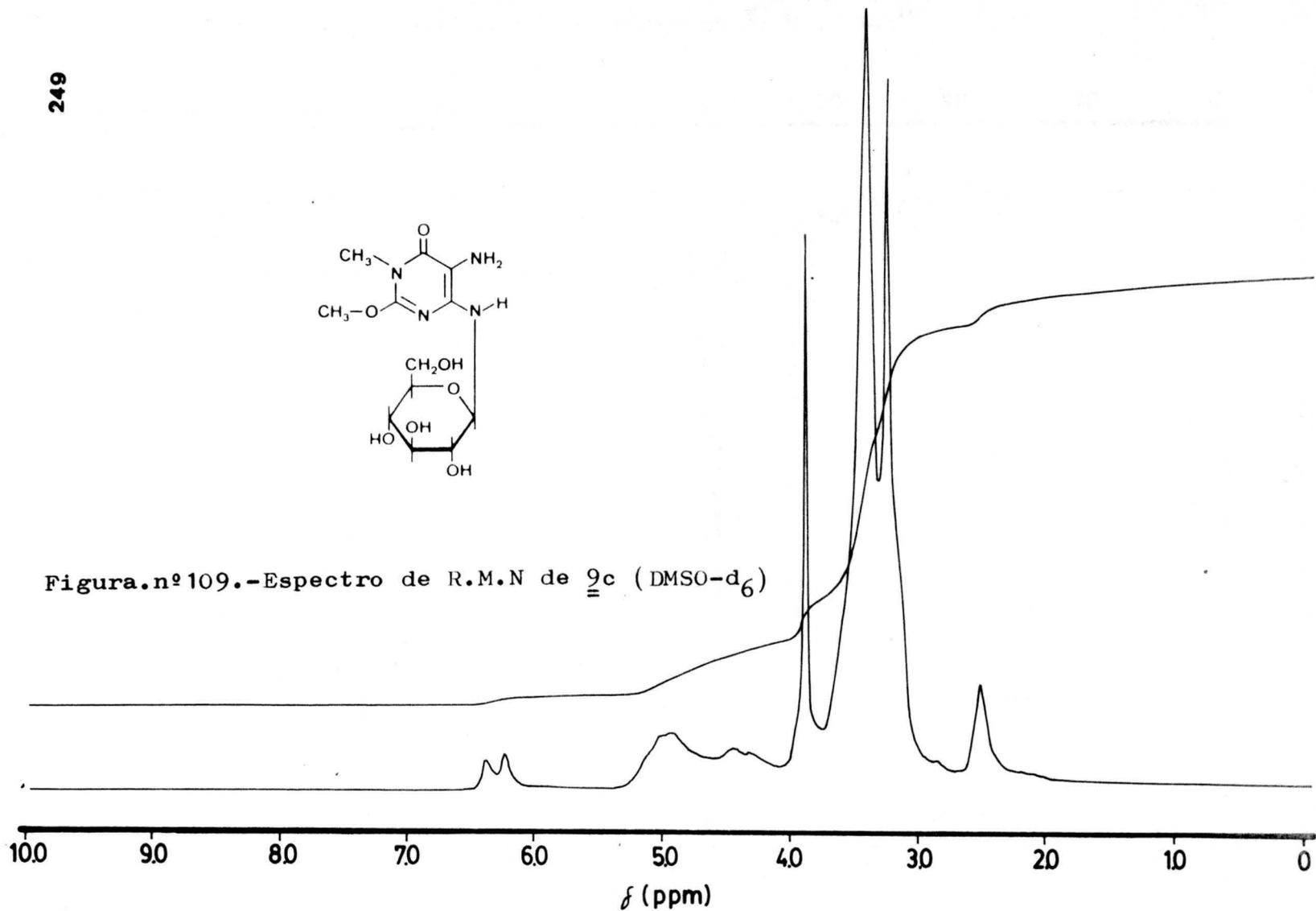


Figura.nº109.-Espectro de R.M.N de 9c (DMSO-d₆)



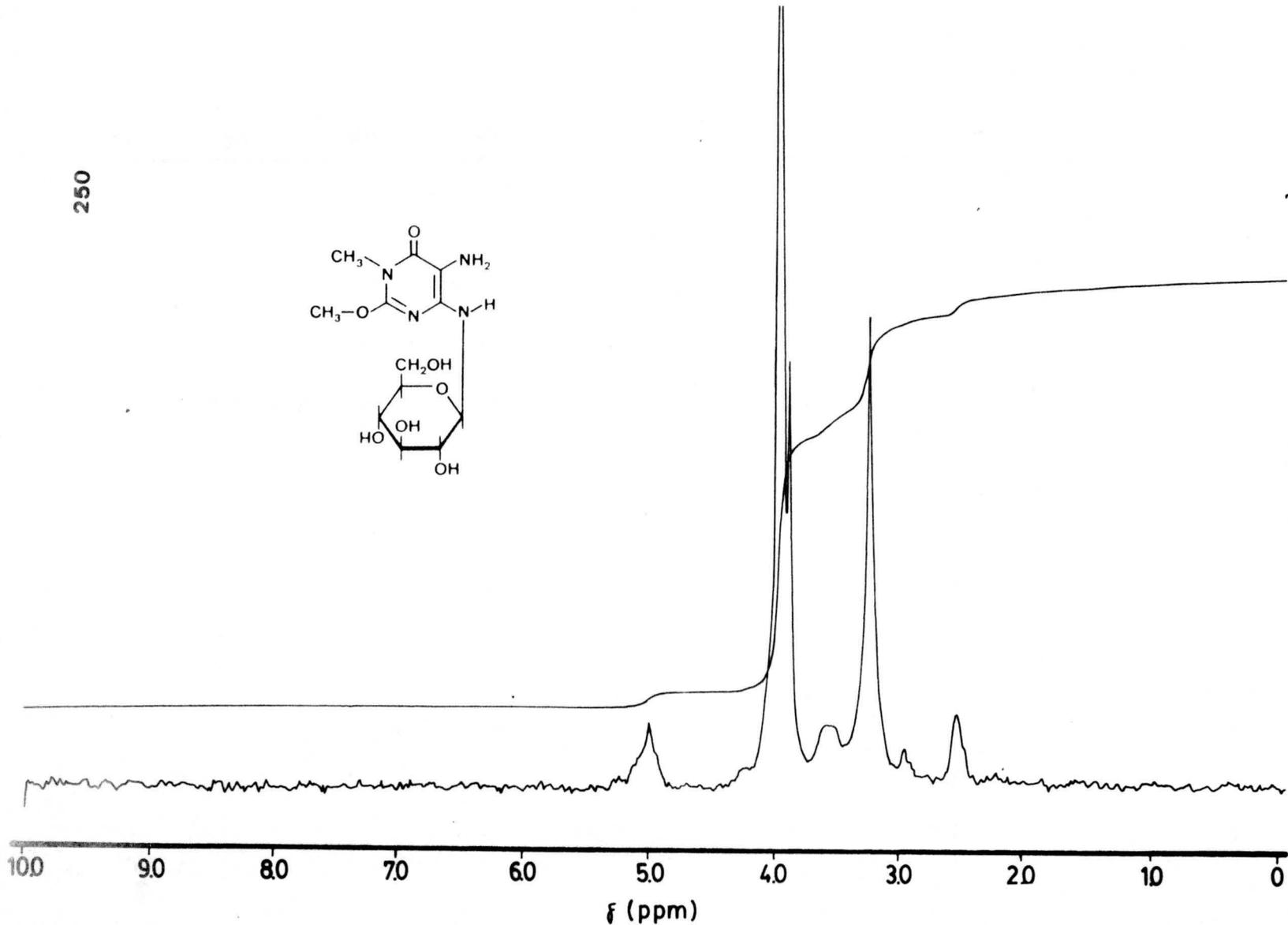
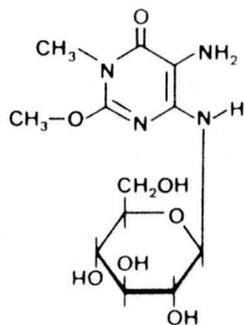


Figura.nº110.-Espectro de R.M.N de 9c (DMSO-d₆ + D₂O)

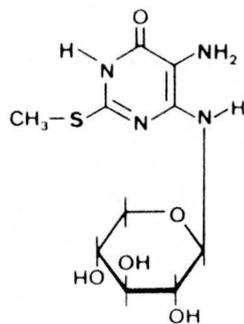
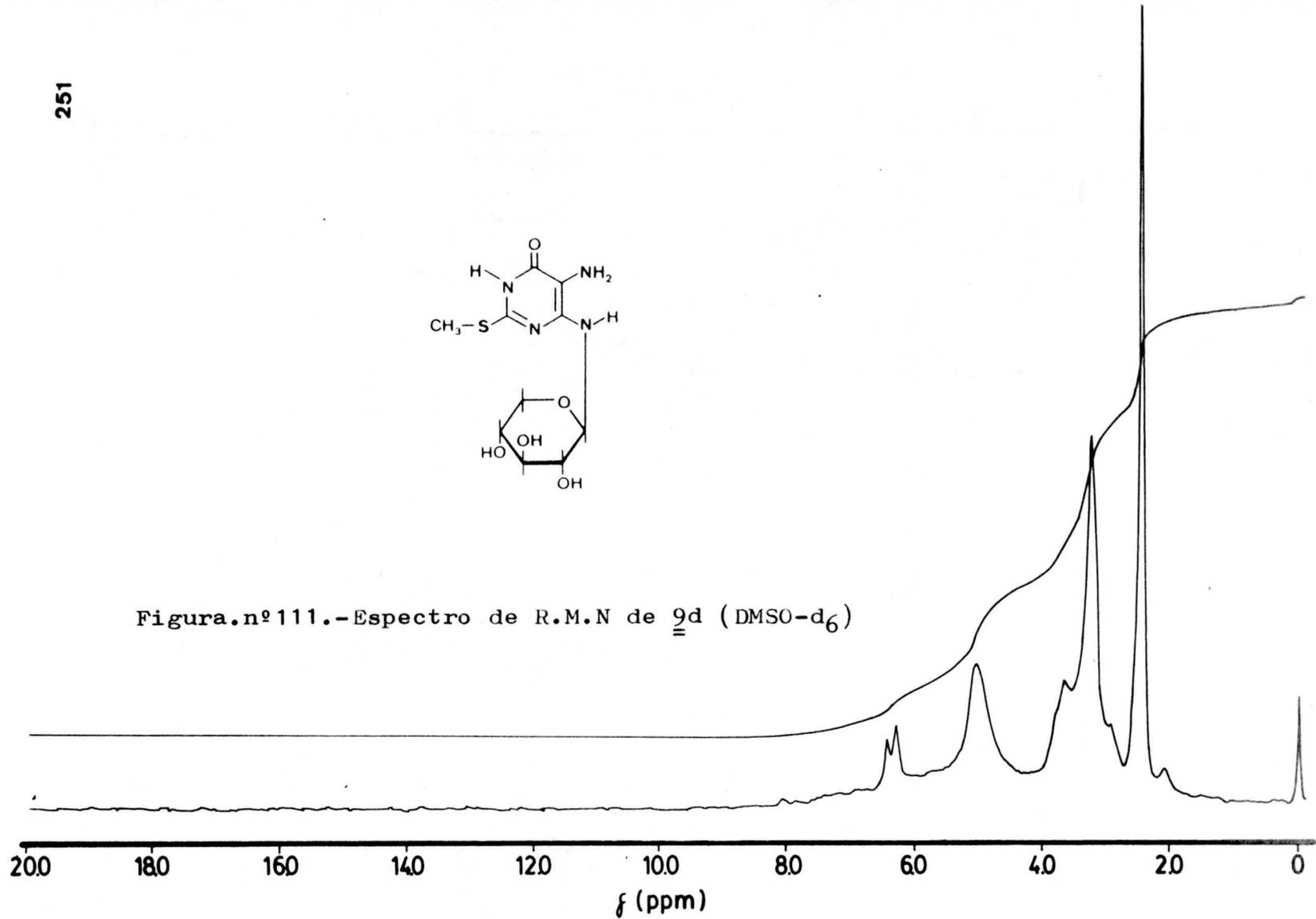


Figura.nº111.-Espectro de R.M.N de 9d (DMSO-d₆)



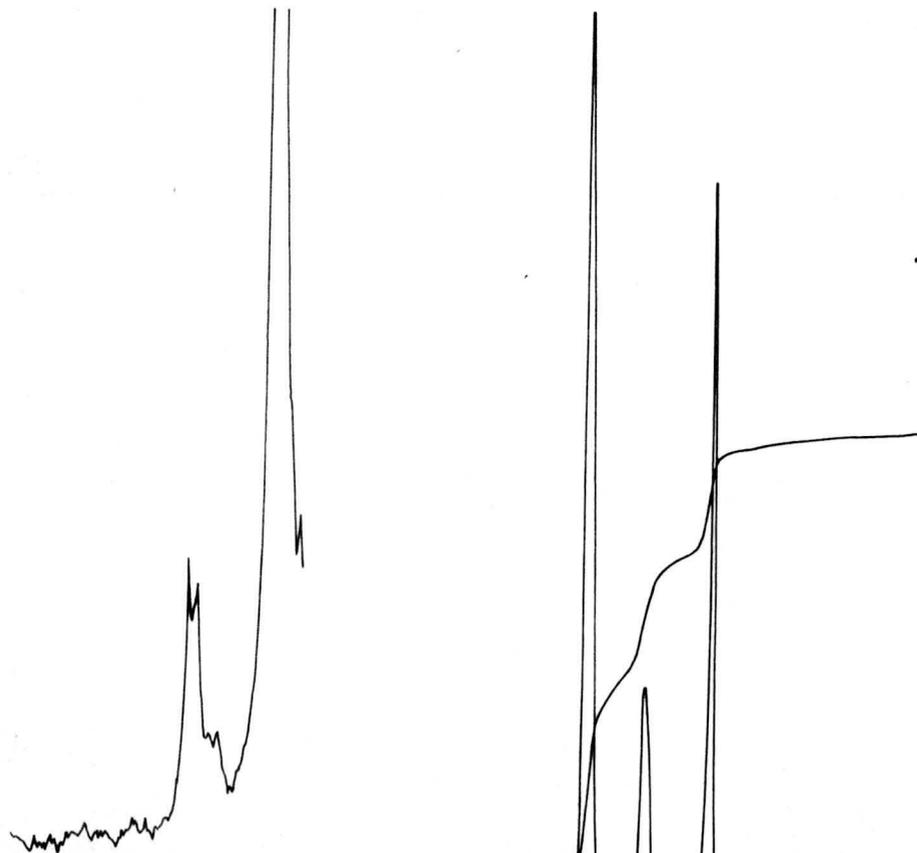
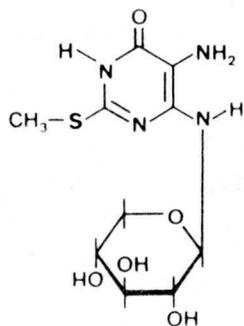
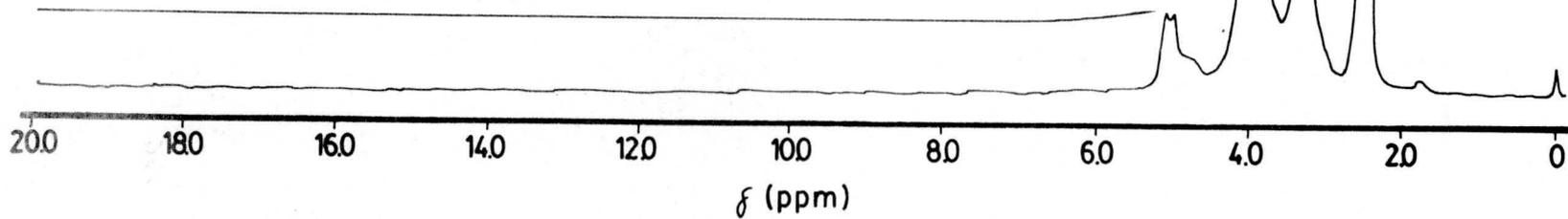


Figura.nº112.-Espectro de R.M.N de 9d (DMSO-d₆ + D₂O)



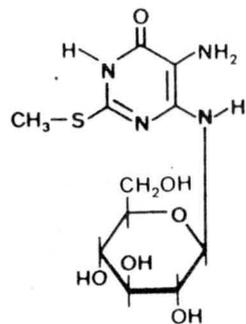
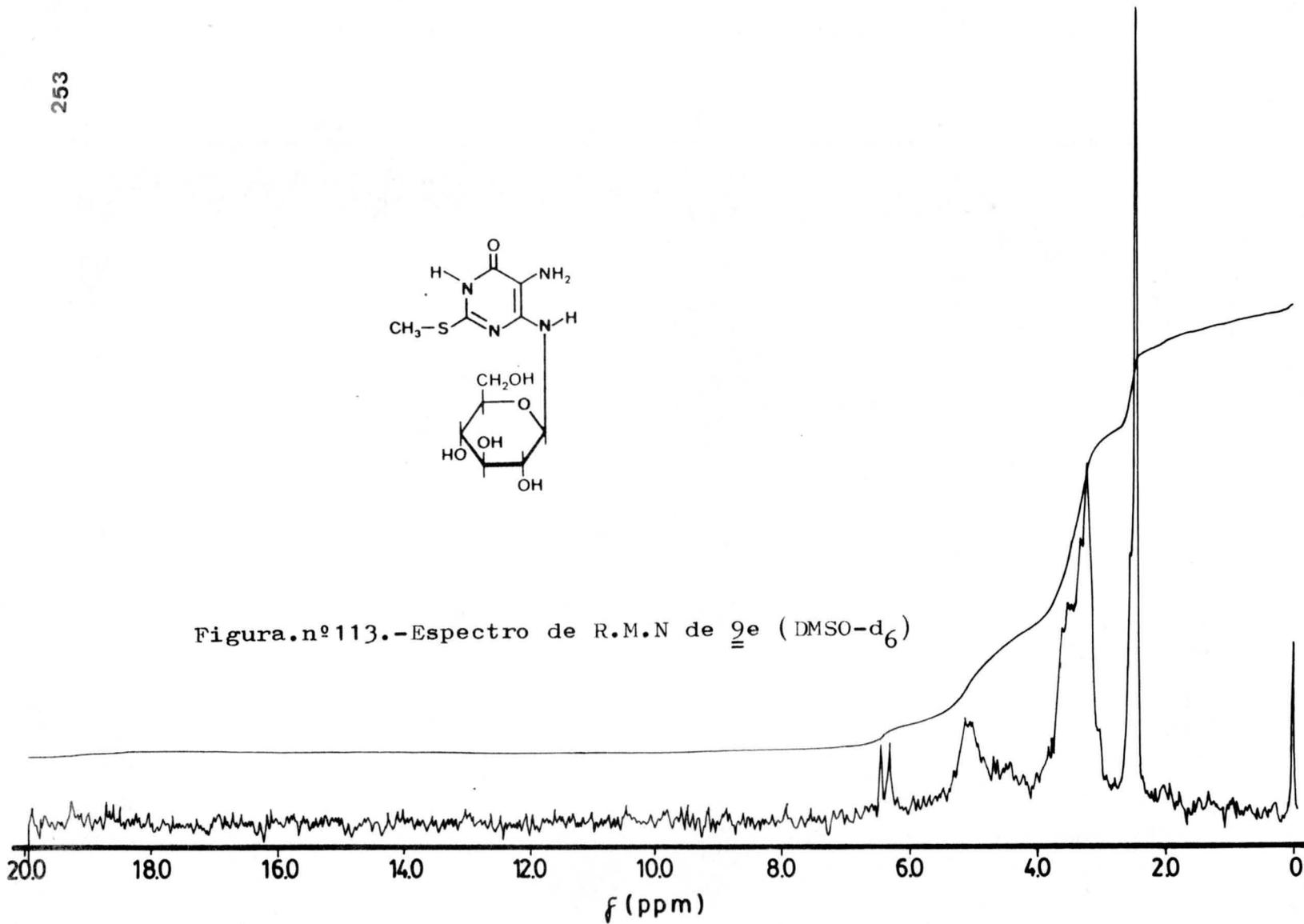


Figura.nº113.-Espectro de R.M.N de ^9e (DMSO- d_6)



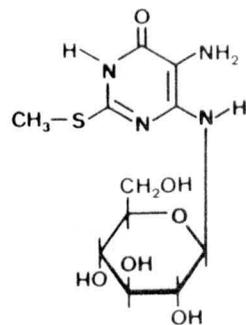
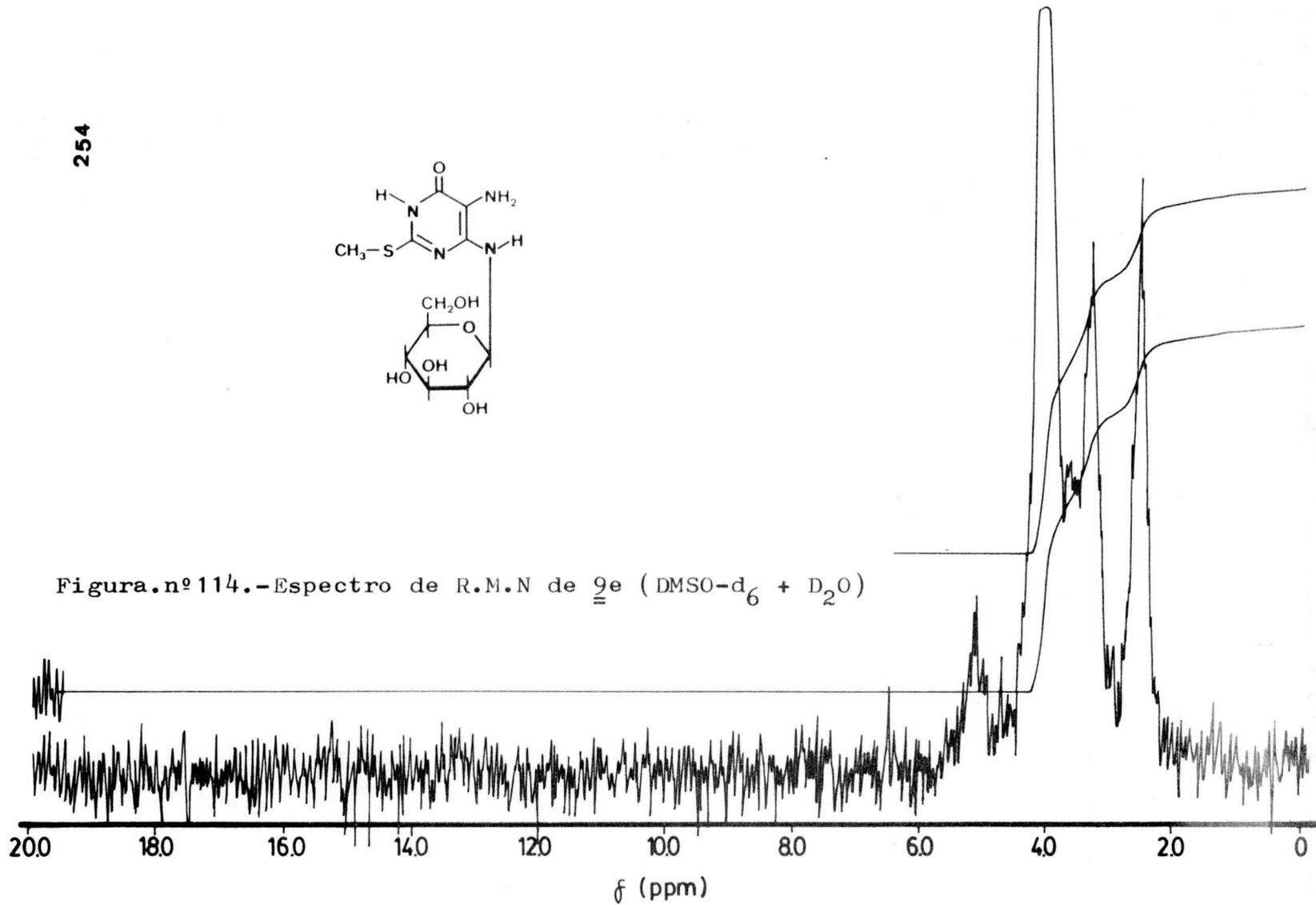


Figura.nº114.-Espectro de R.M.N de 9e (DMSO-d₆ + D₂O)



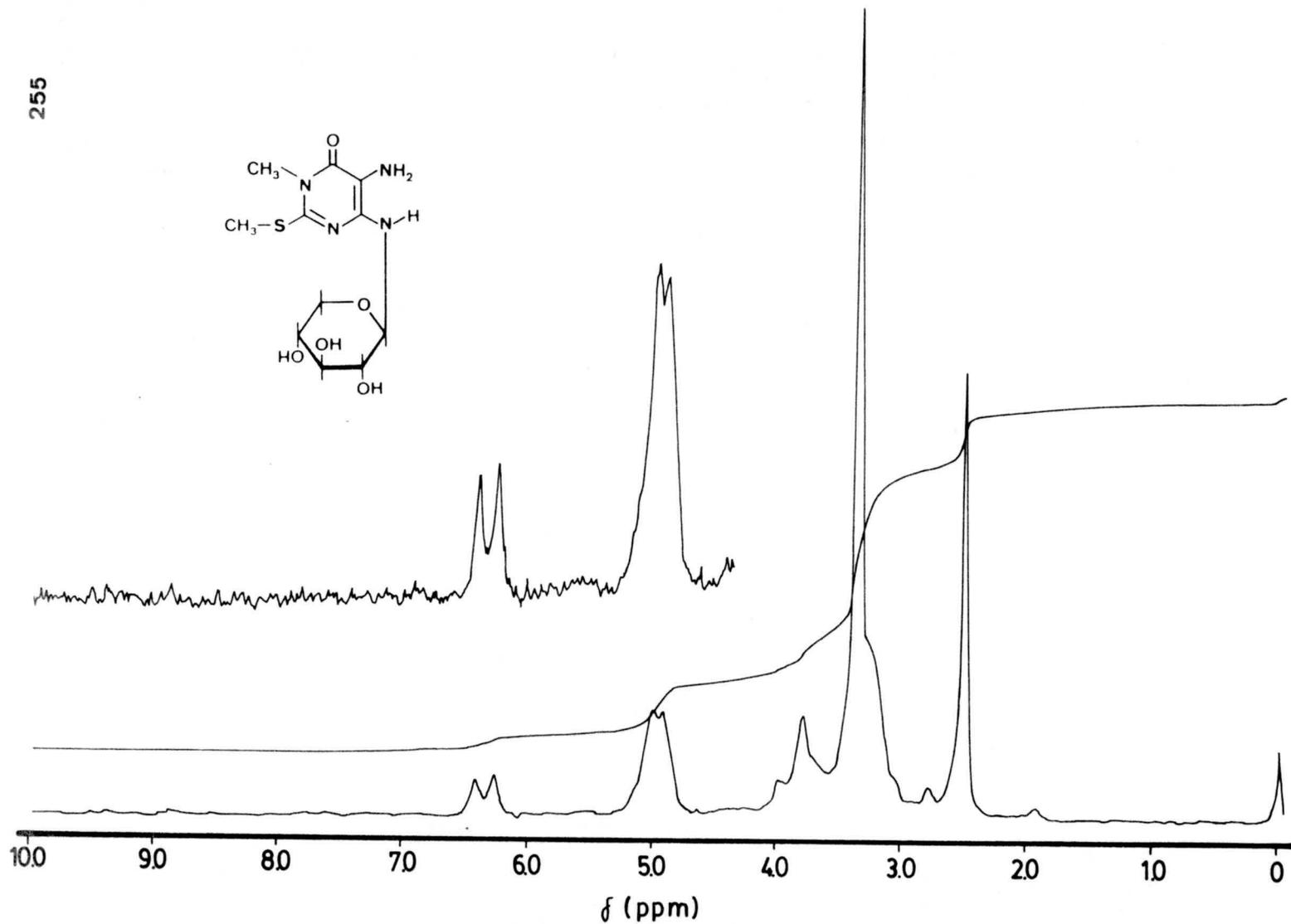


Figura.nº115.-Espectro de R.M.N de 9f (DMSO-d₆)

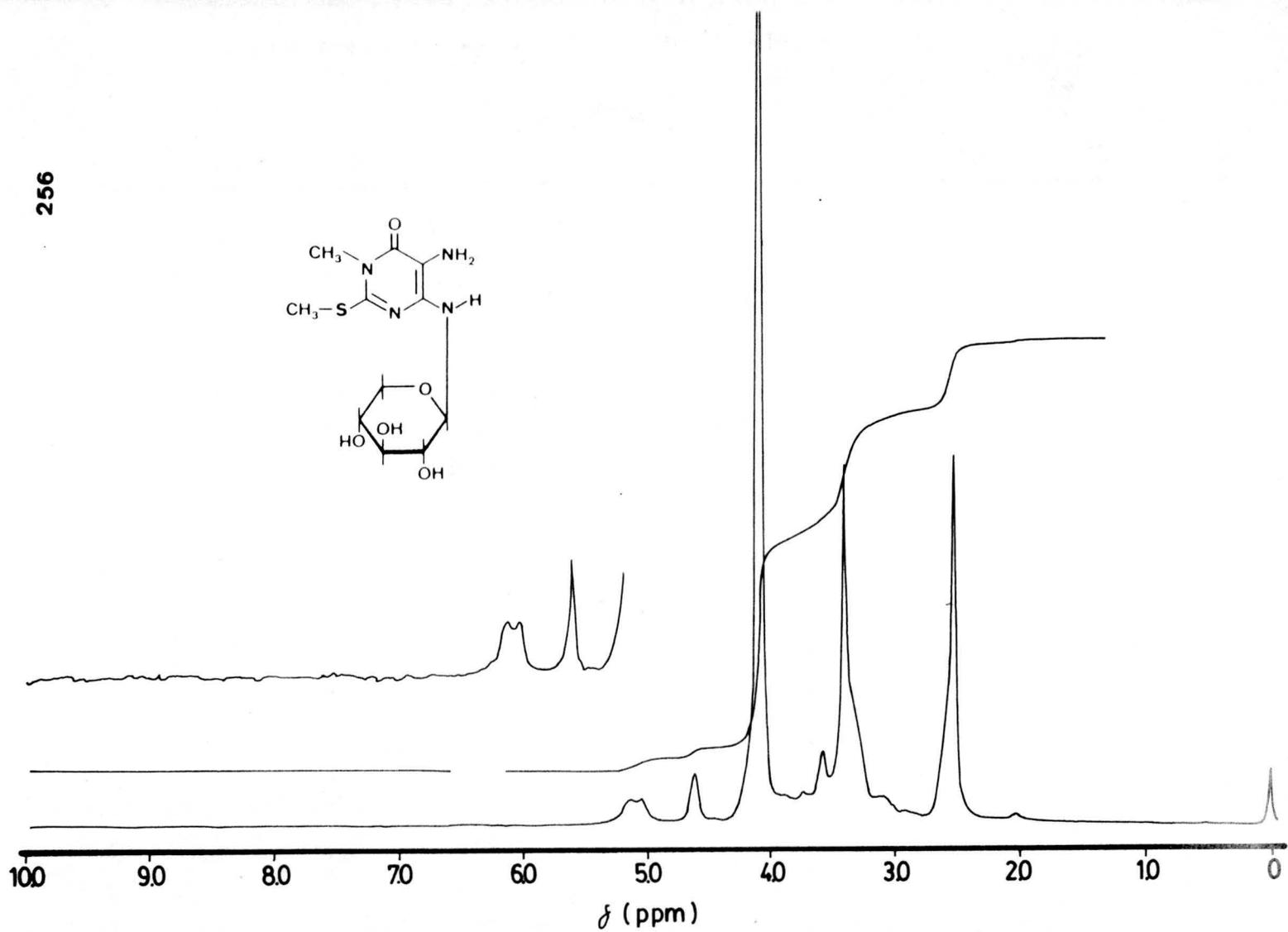


Figura.nº 116.-Espectro de R.M.N de 9f (DMSO-d₆ + D₂O)

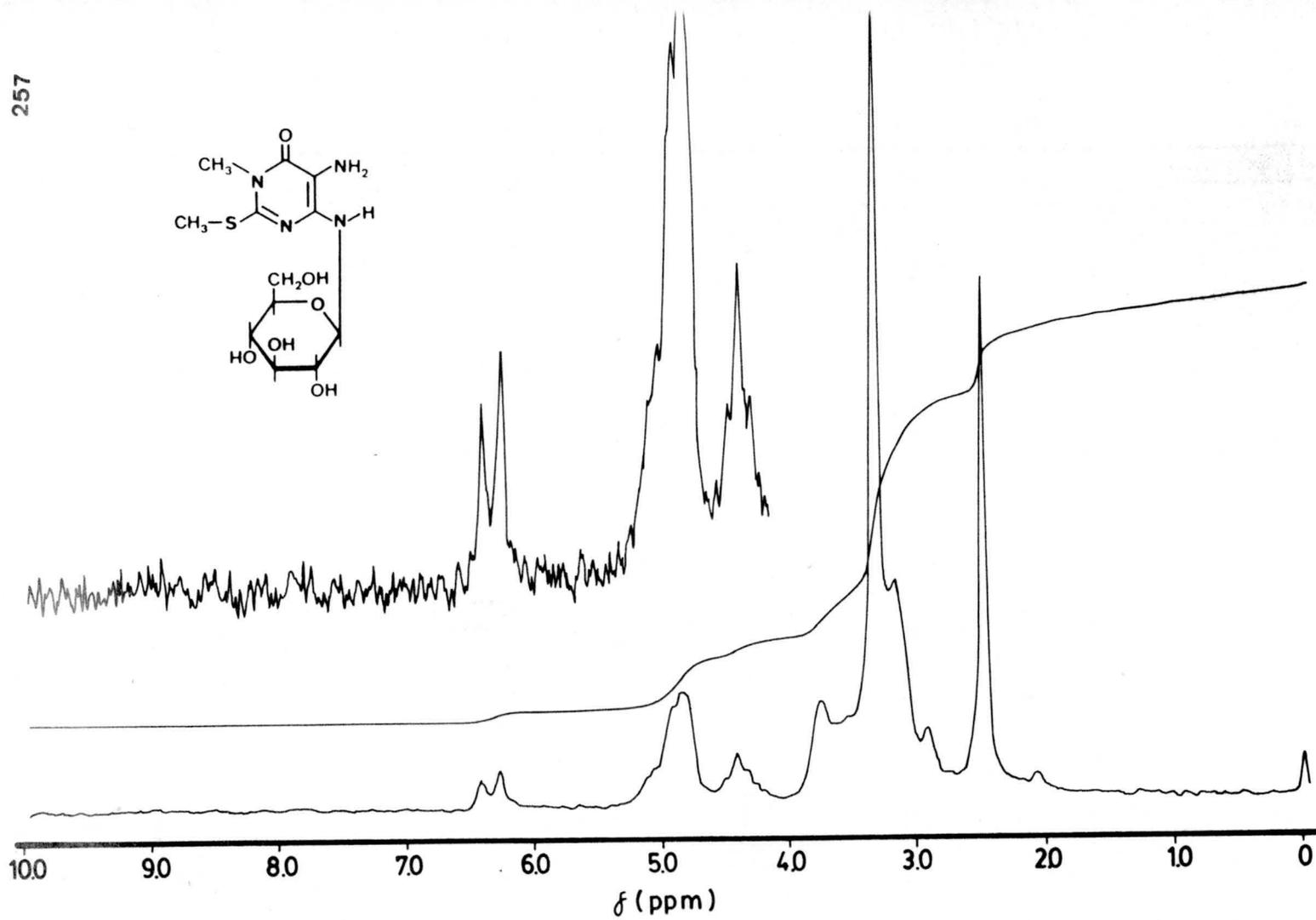


Figura.nº117.-Espectro de R.M.N de 9g (DMSO-d₆)

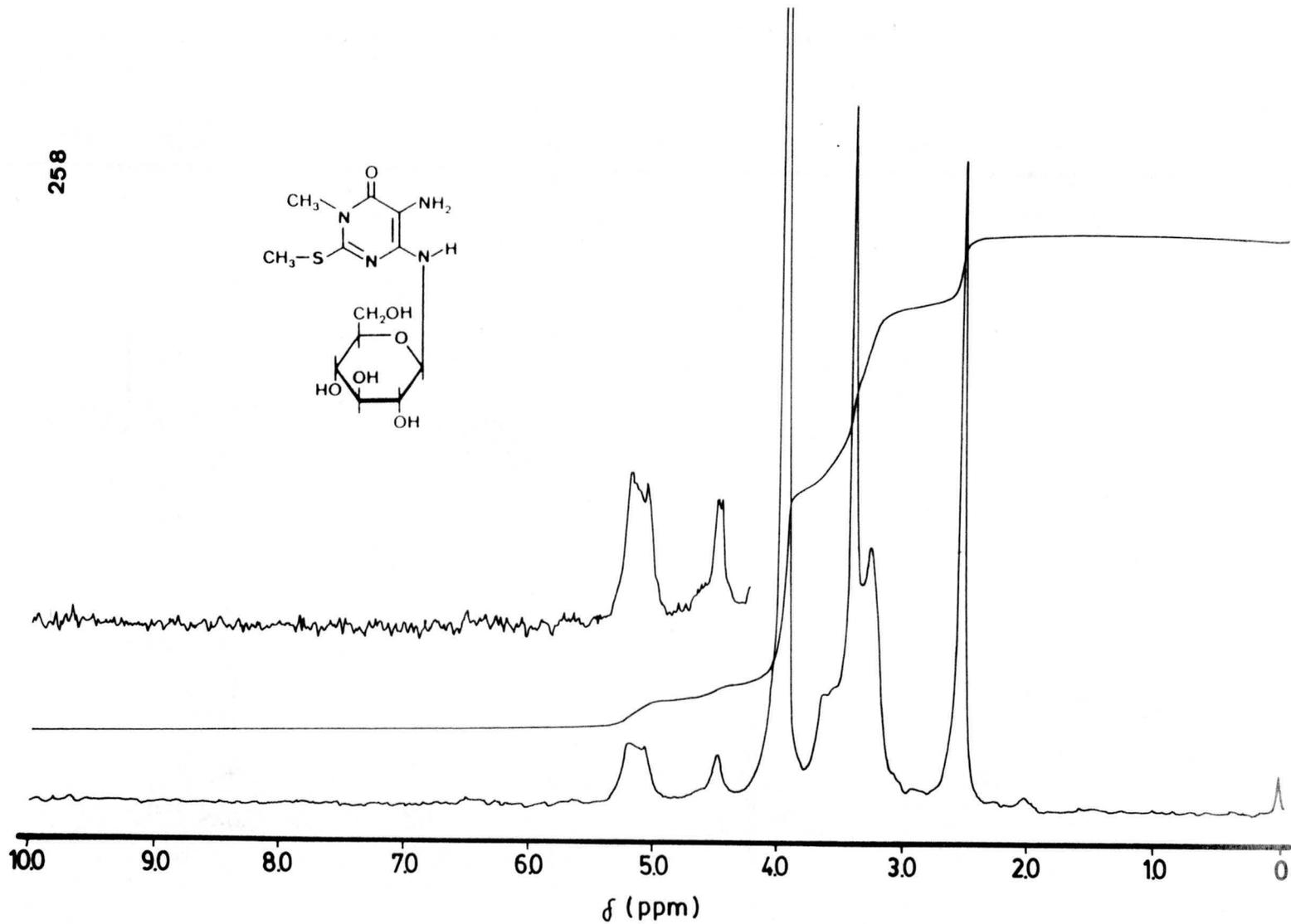


Figura.nº118.-Espectro de R.M.N de 9g (DMSO-d₆ + D₂O)

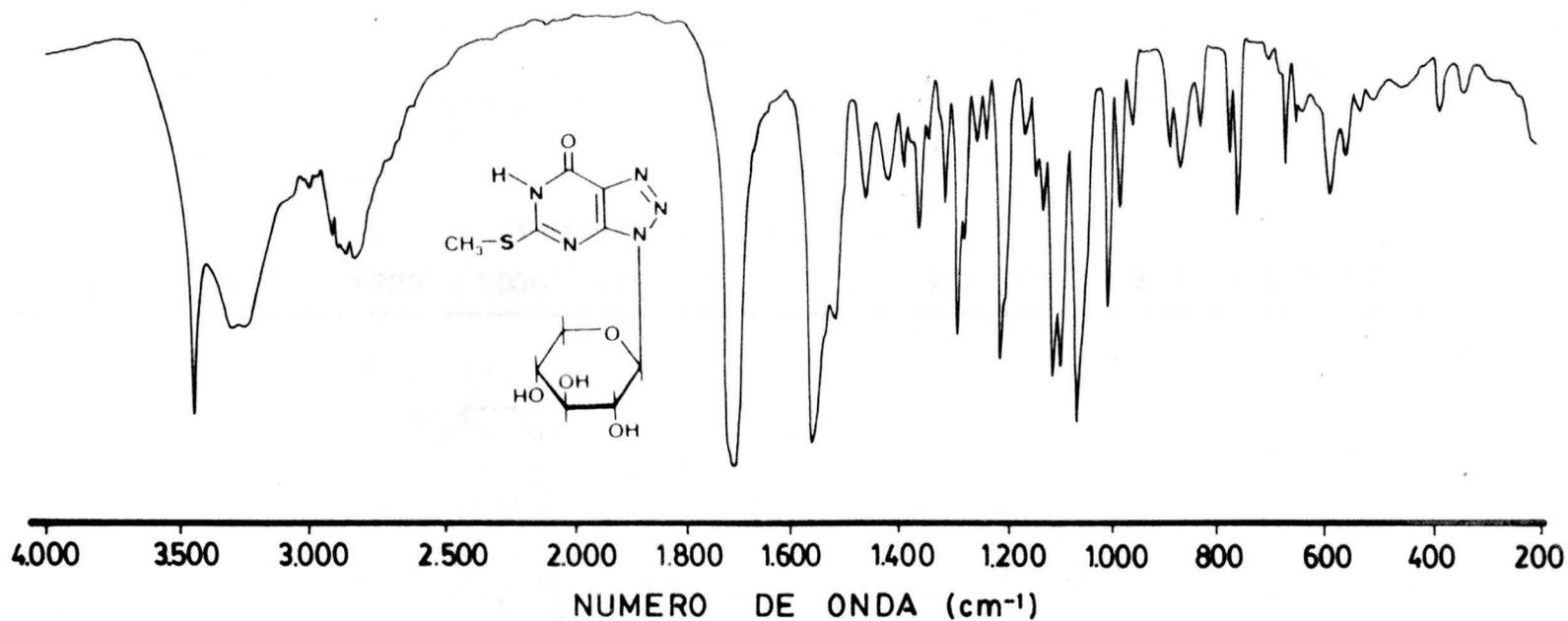


Figura.nº 119.-Espectro de I.R. de 10d (BrK)

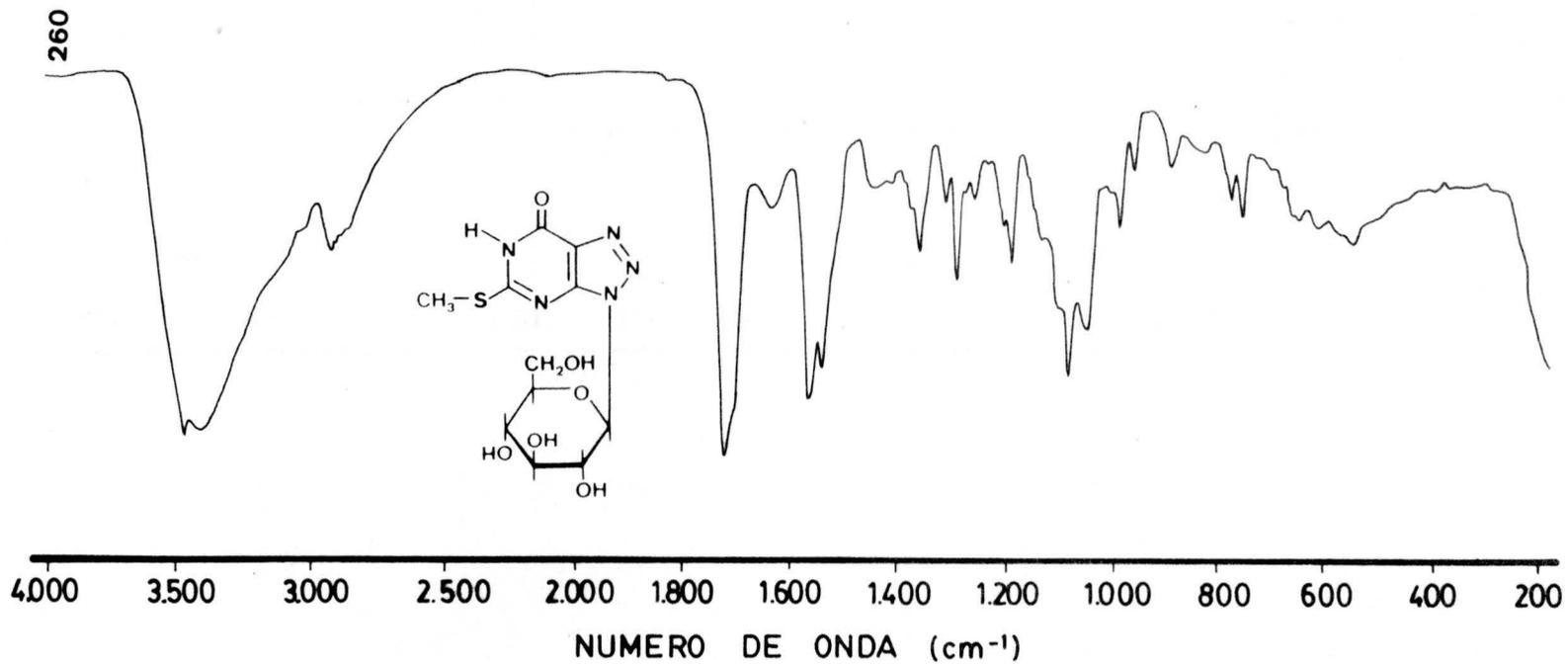


Figura.nº120.-Espectro de I.R de 10e (Brk)

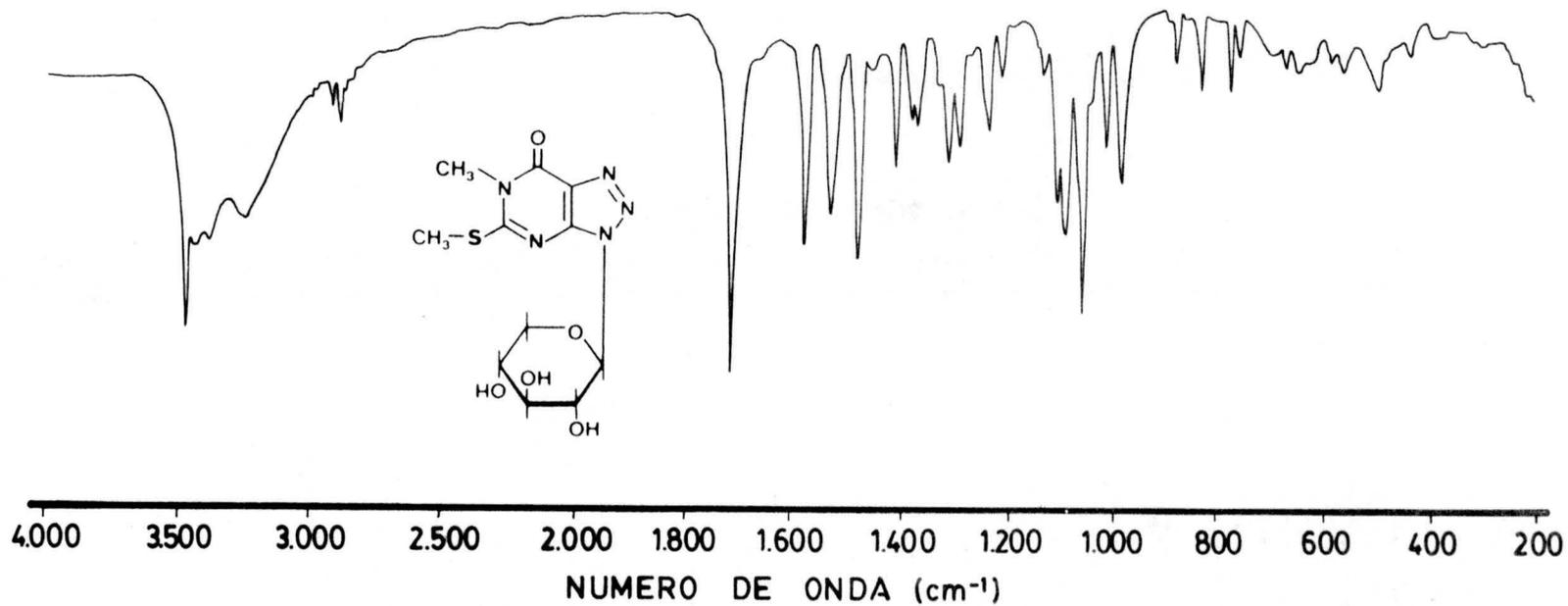


Figura.nº121.-Espectro de I.R de 10f (BrK)

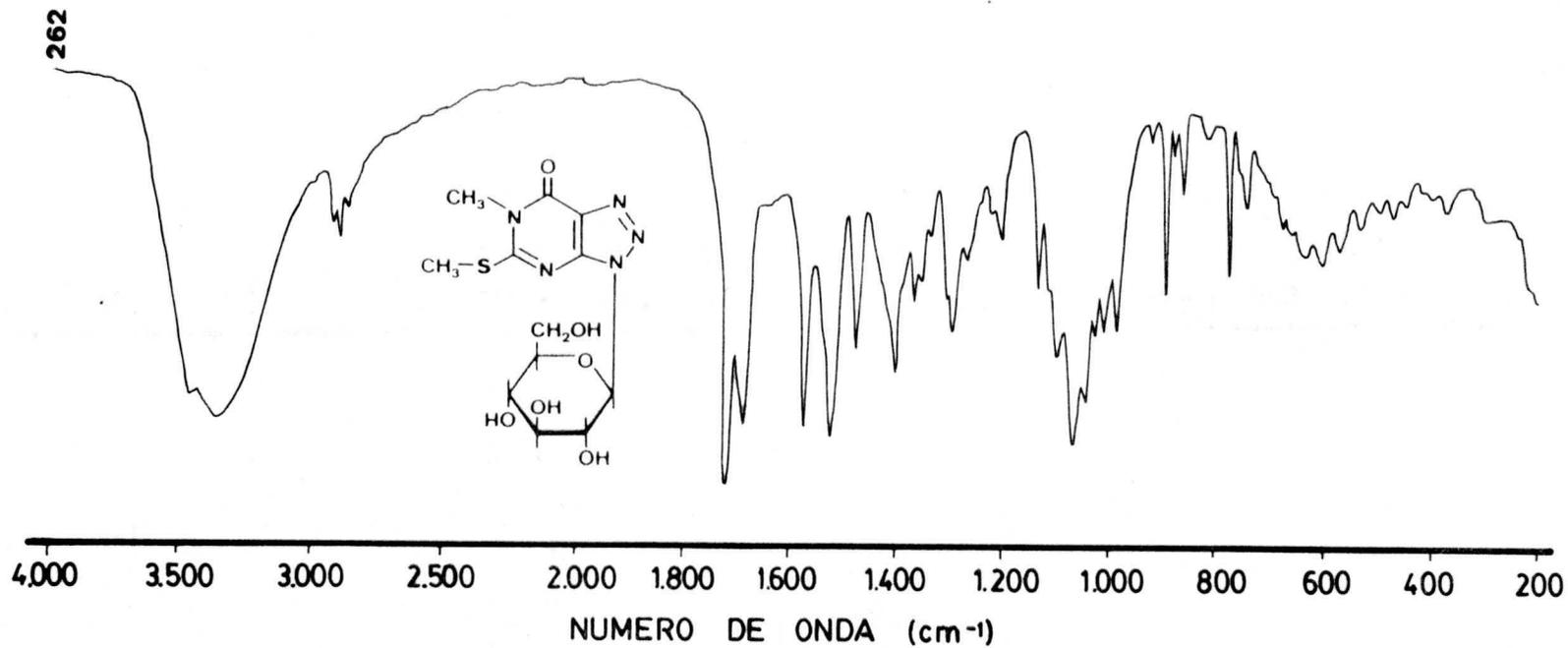


Figura.nº122.-Espectro de I.R de 10g (BrK)

263

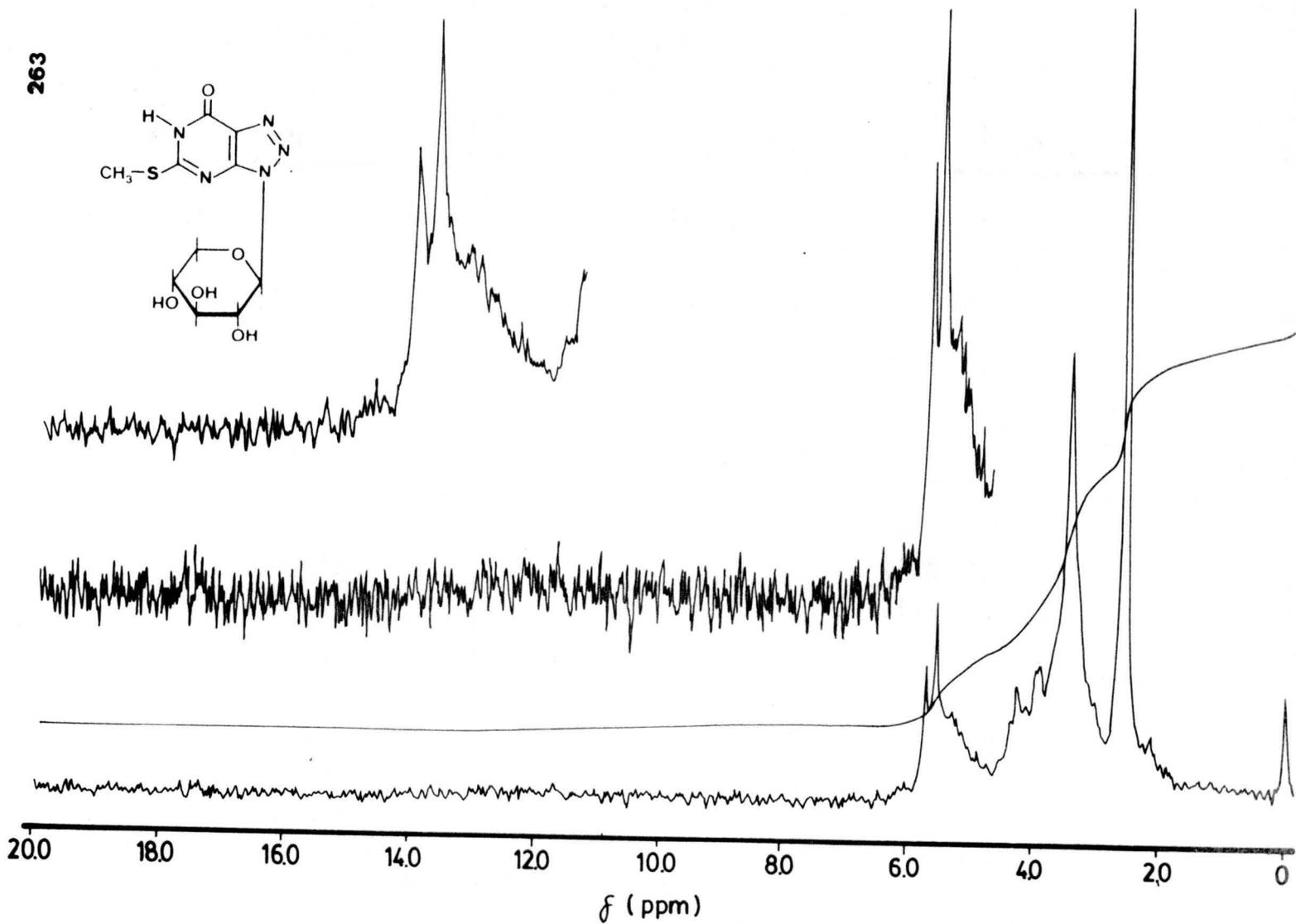
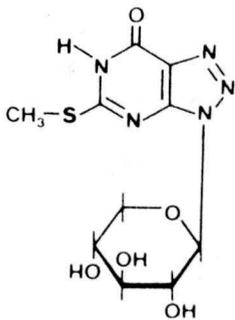


Figura.nº 123.-Espectro de R.M.N. de 10d (DMSO-d₆)

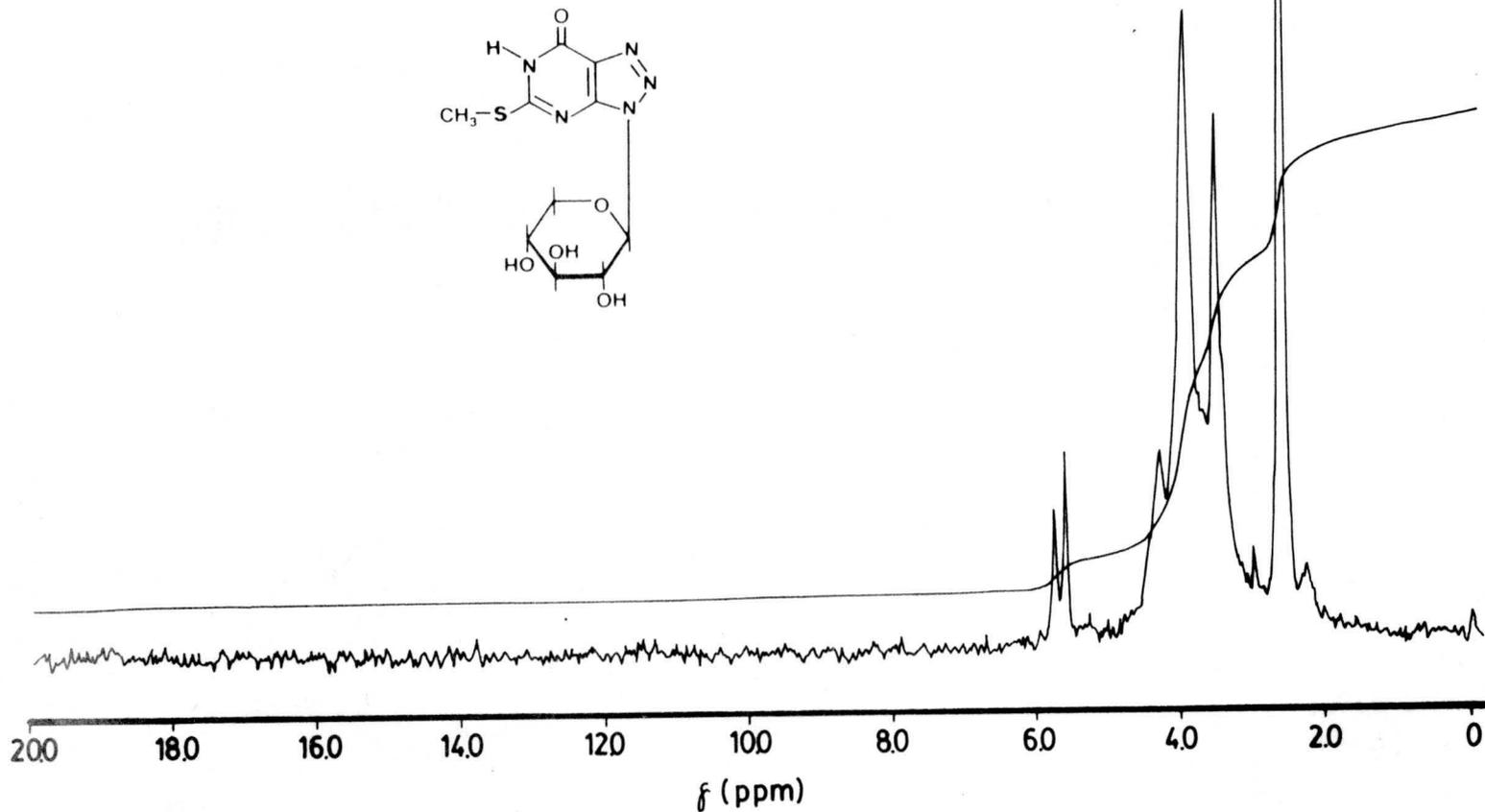
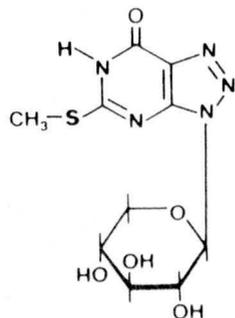


Figura. nº 124.-Espectro de R.M.N de 10d (DMSO-d₆ + D₂O)

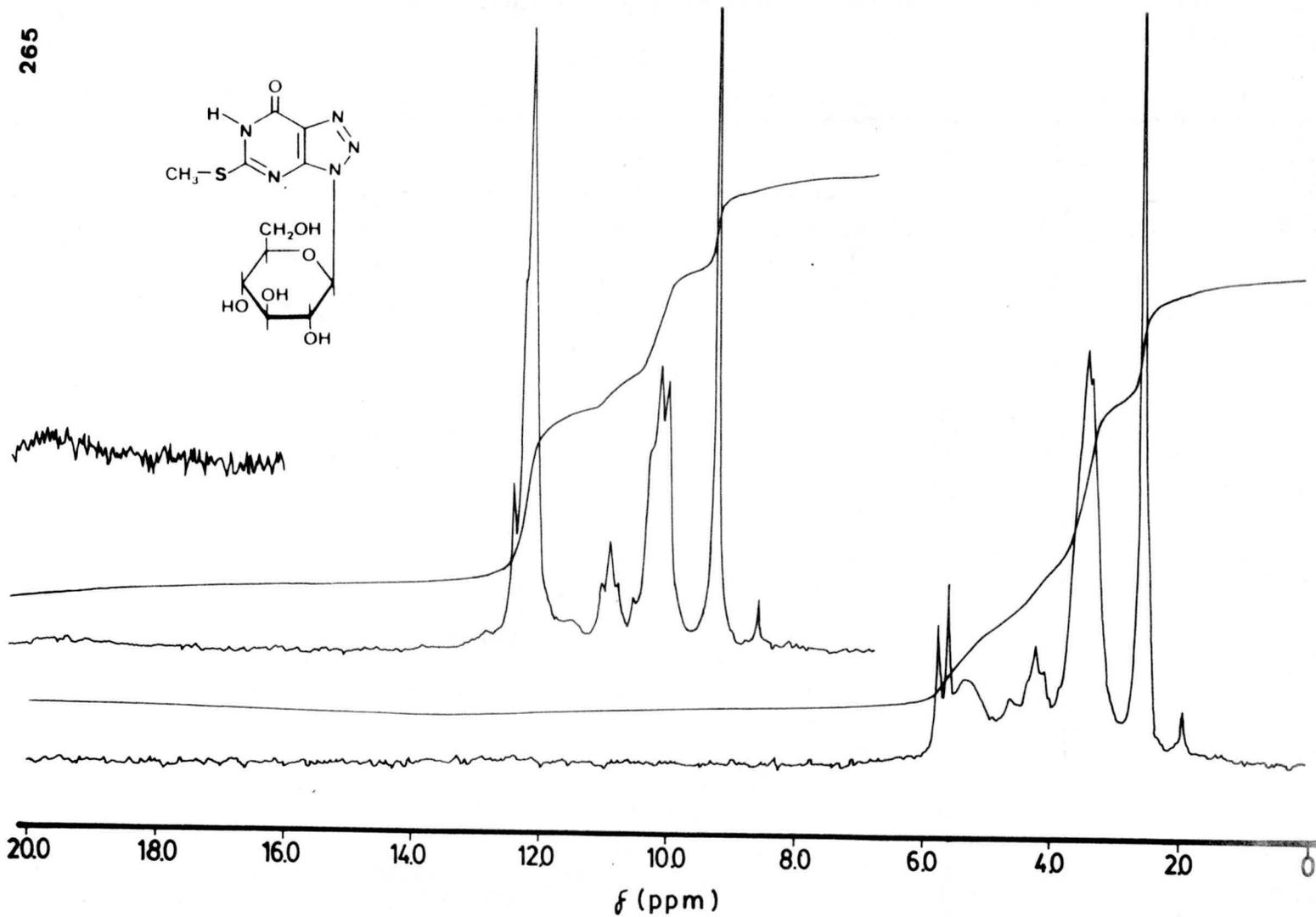
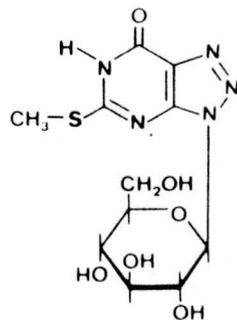


Figura.nº125.-Espectro de R.M.N de 10e (DMSO-d_6)

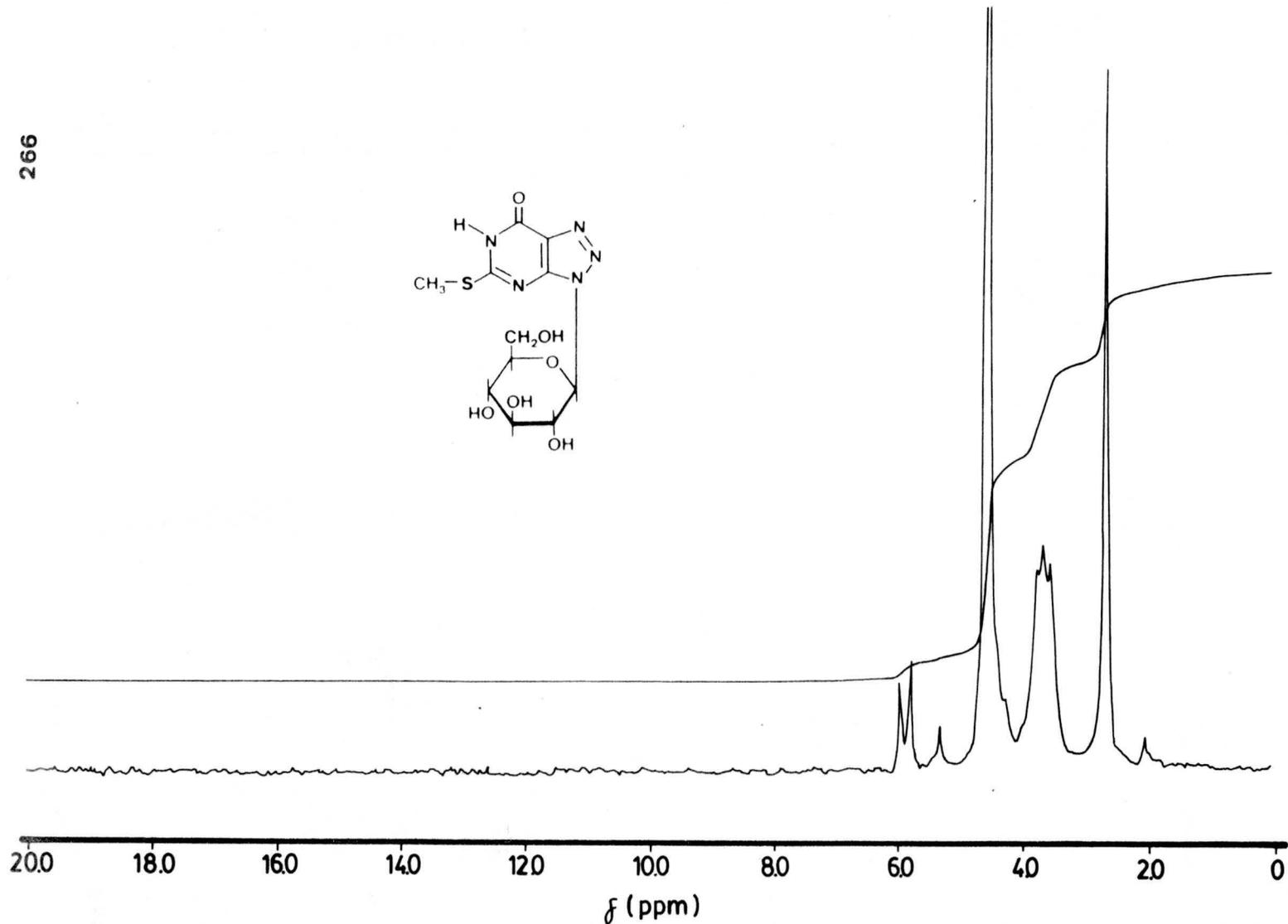


Figura.nº126.-Espectro de R.M.N de 10e (DMSO-d₆ + D₂O)

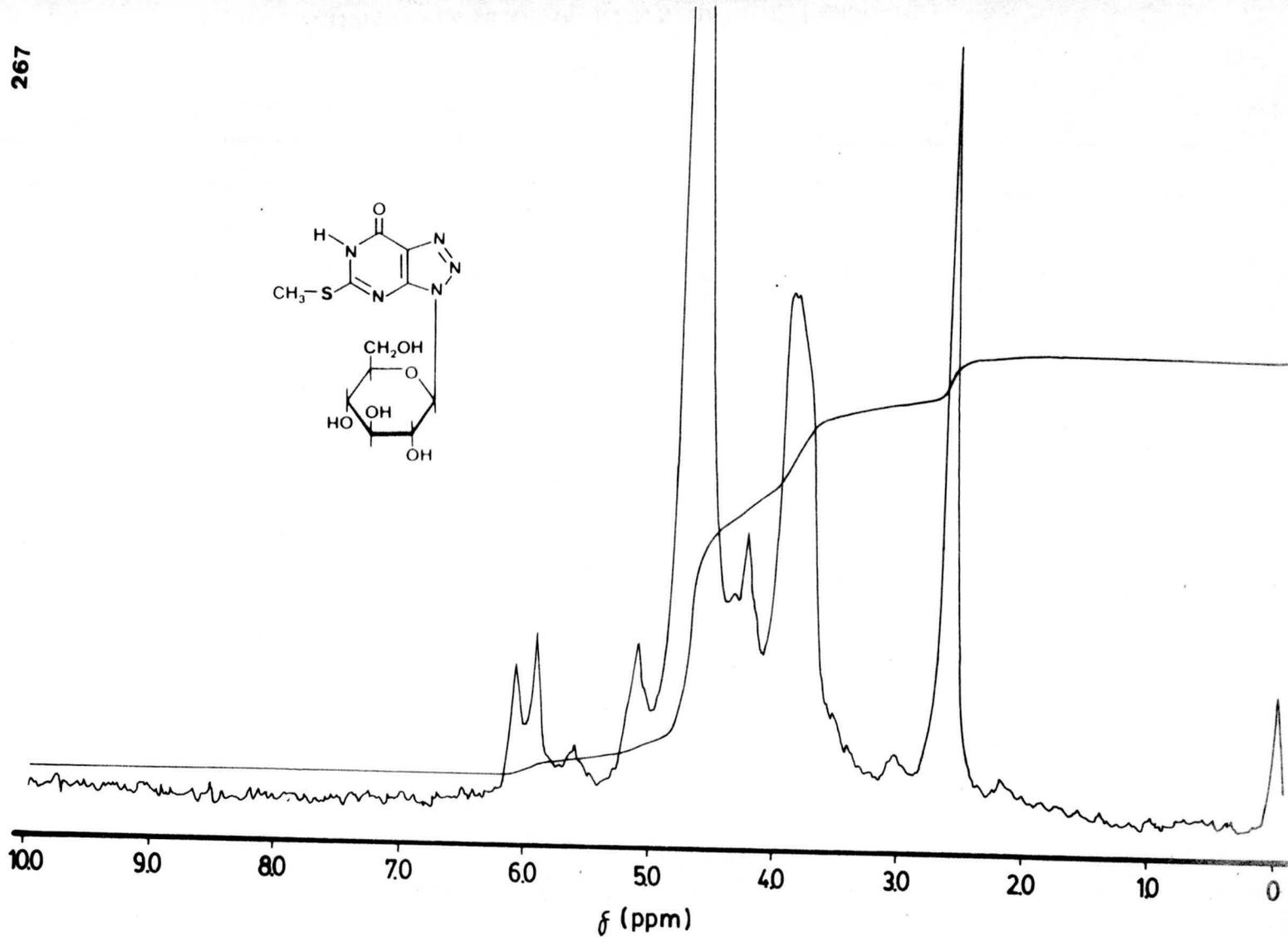


Figura.nº 127.-Espectro de R.M.N de ^{10}e (D_2O)

268

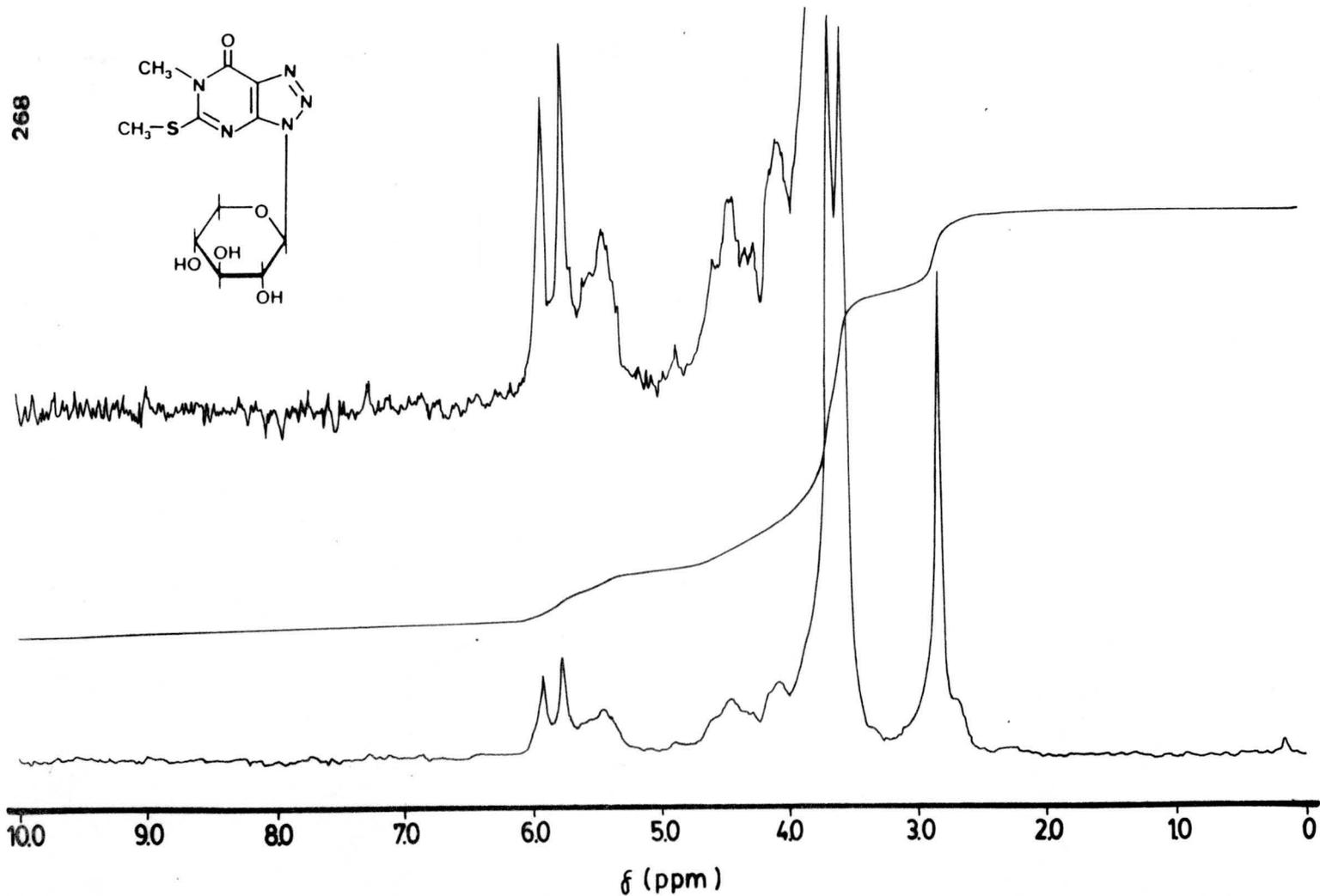
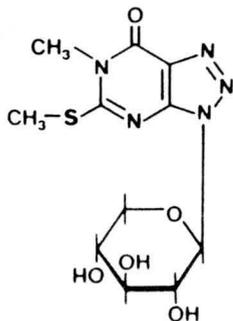


Figura.nº128.-Espectro de R.M.N de ^{10}f (DMSO-d_2)

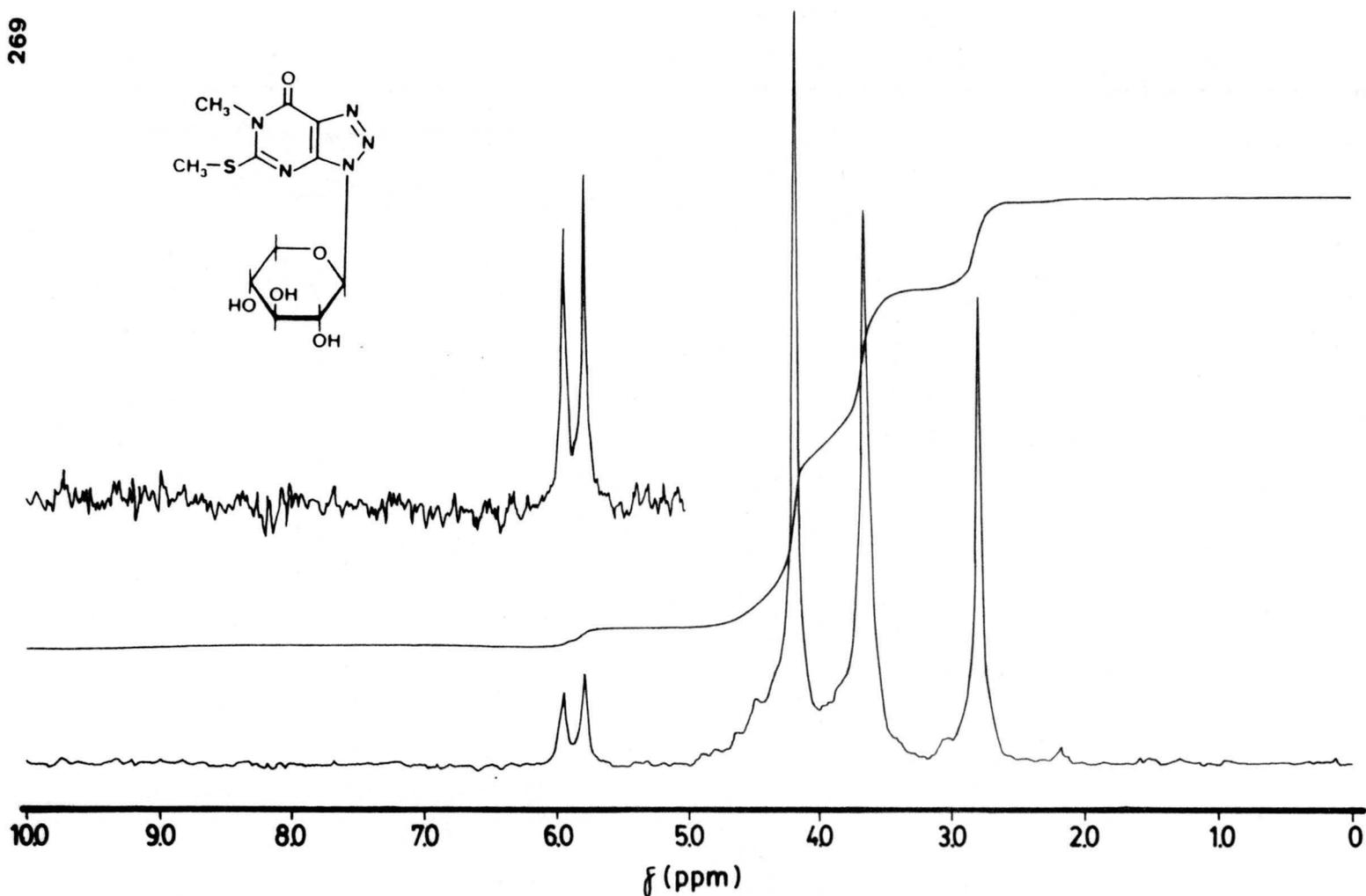


Figura.nº129.-Espectro de R.M.N de 10f (DMSO-d₆ + D₂O)

270

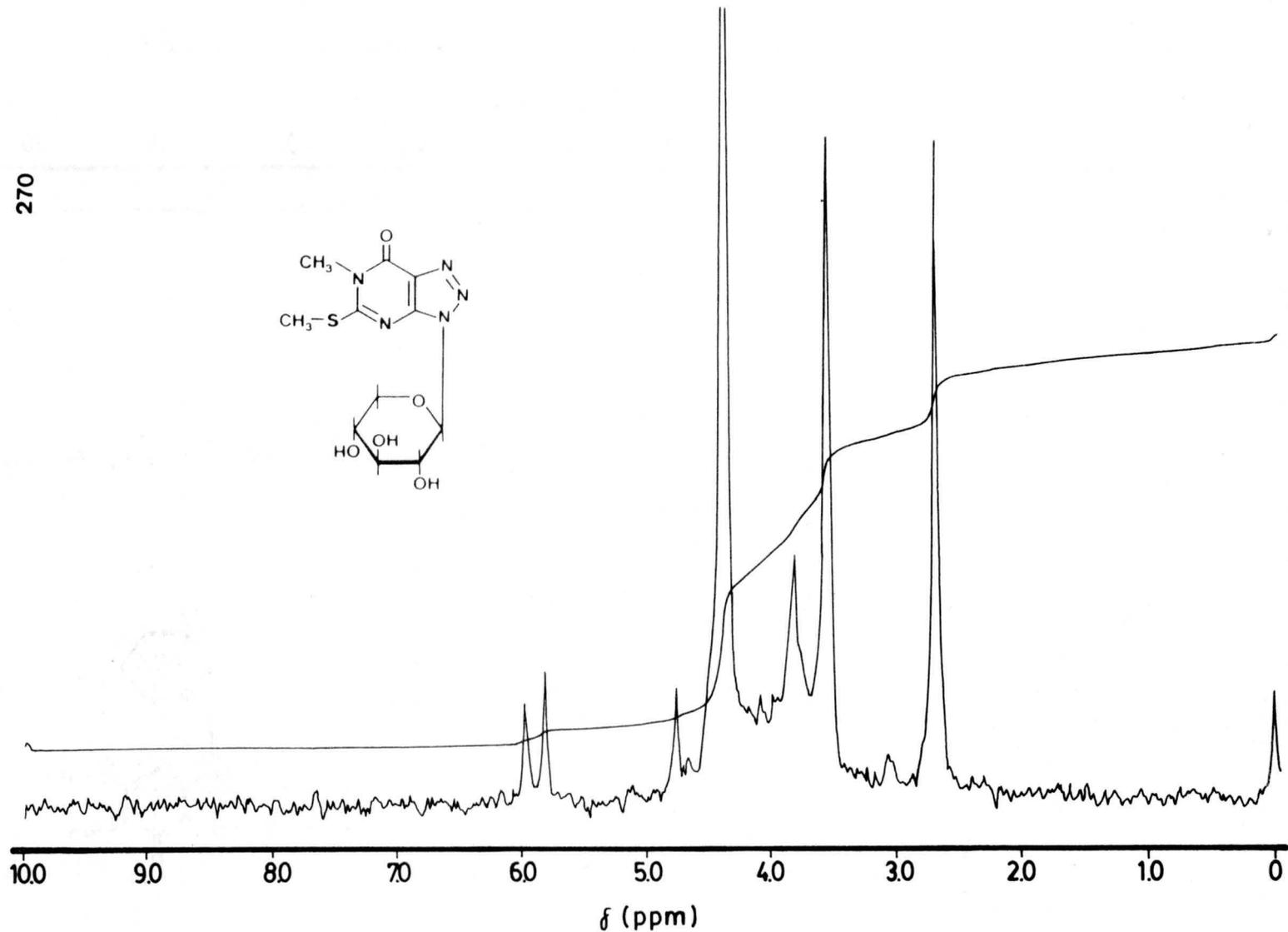
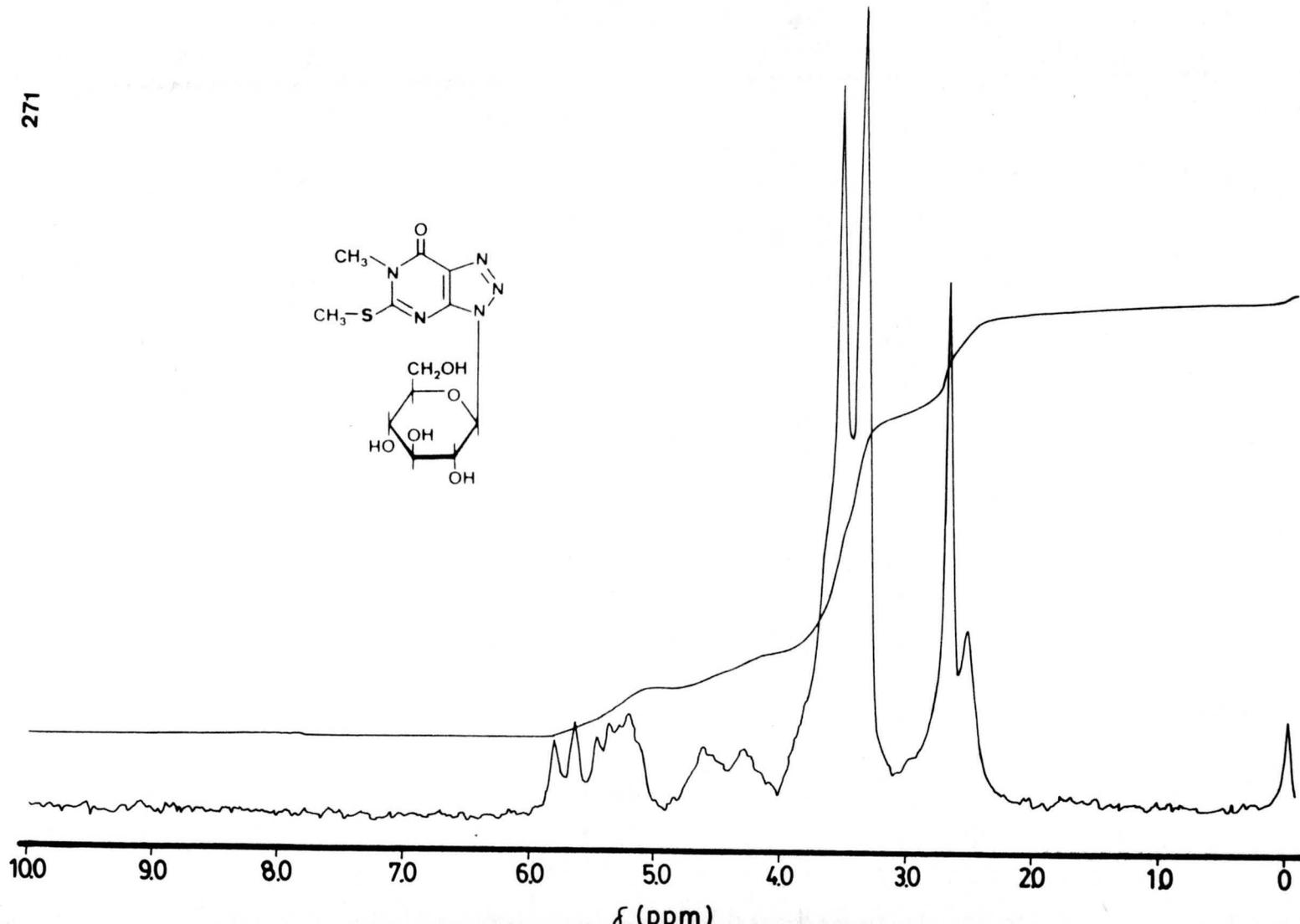
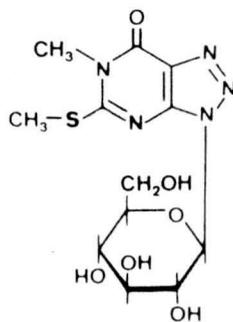


Figura. nº 130.-Espectro de R.M.N de $\underline{\underline{10f}}$ (D_2O)



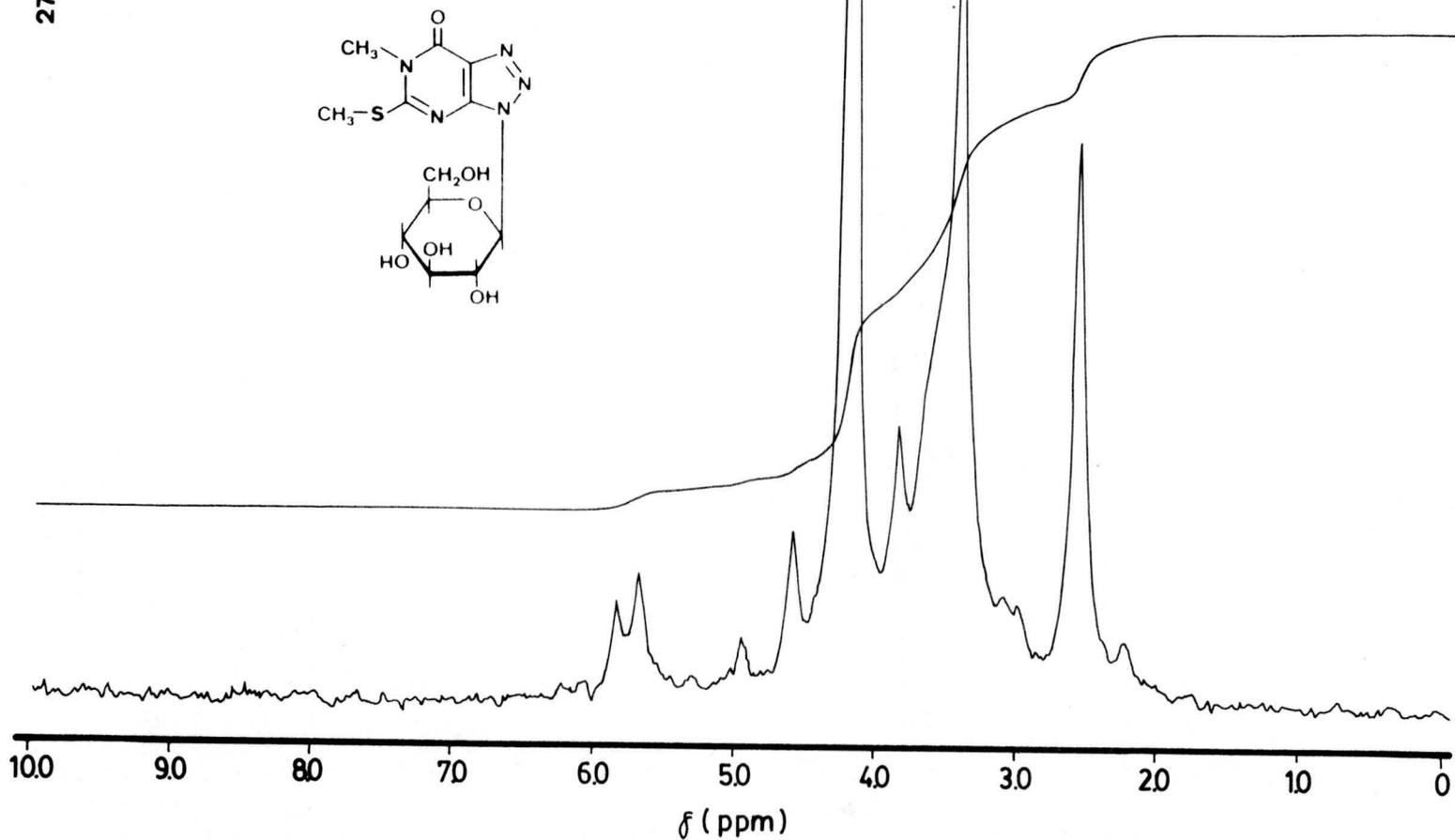


Figura.nº132.-Espectro de R.M.N de 10g (DMSO-d₆ + D₂O)

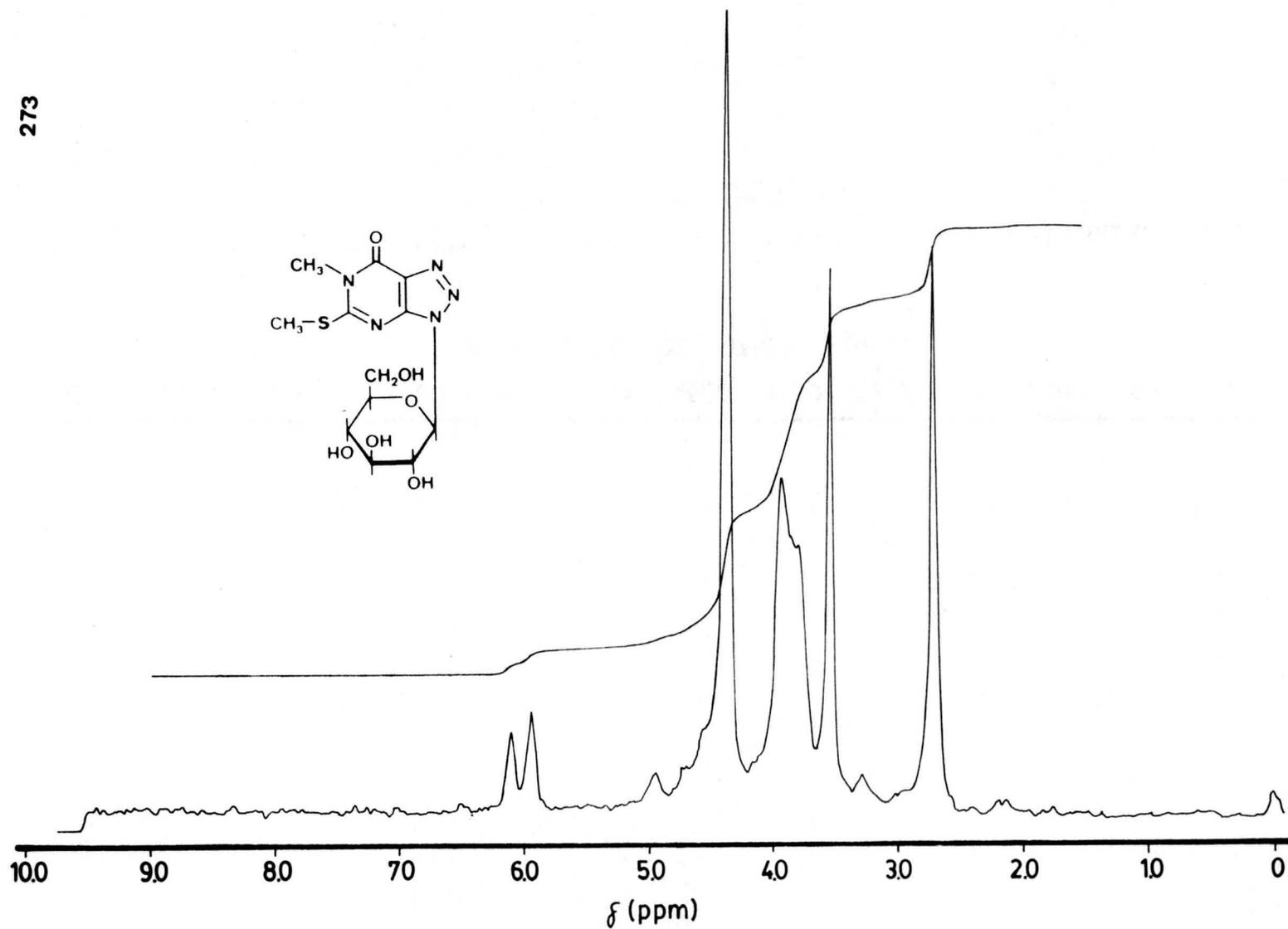


Figura.nº133.-Espectro de R.M.N de 10g (D₂O)

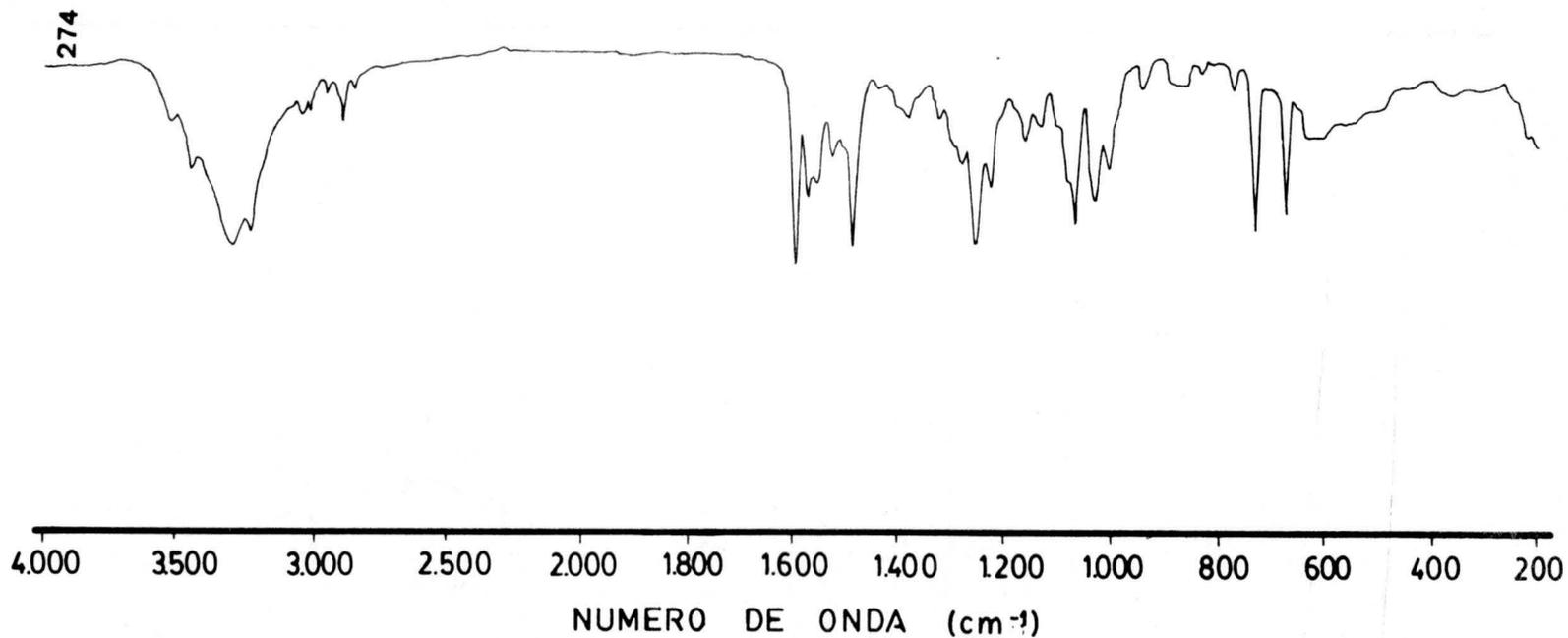


Figura.nº134.-Espectro de I.R de la Glucosazona obtenida en la hidrólisis de 10e y 10g .

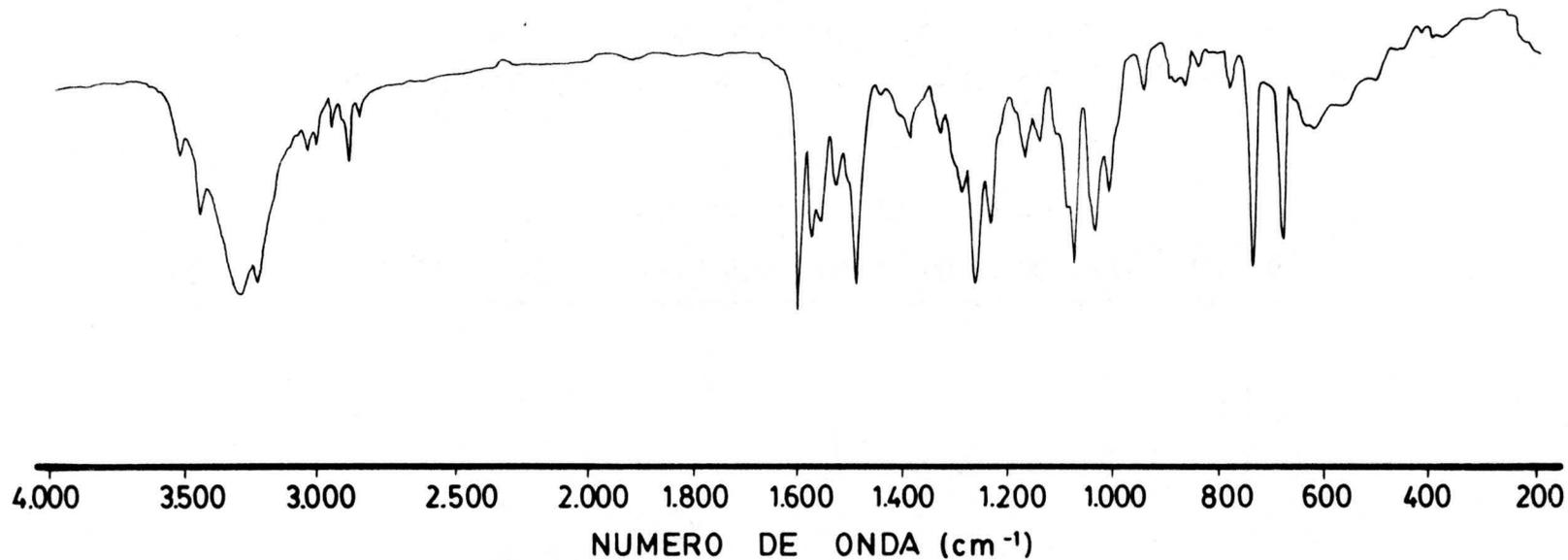


Figura.nº135.-Espectro de I.R de la glucosazona obtenida directamente siguiendo métodos bibliográficos.

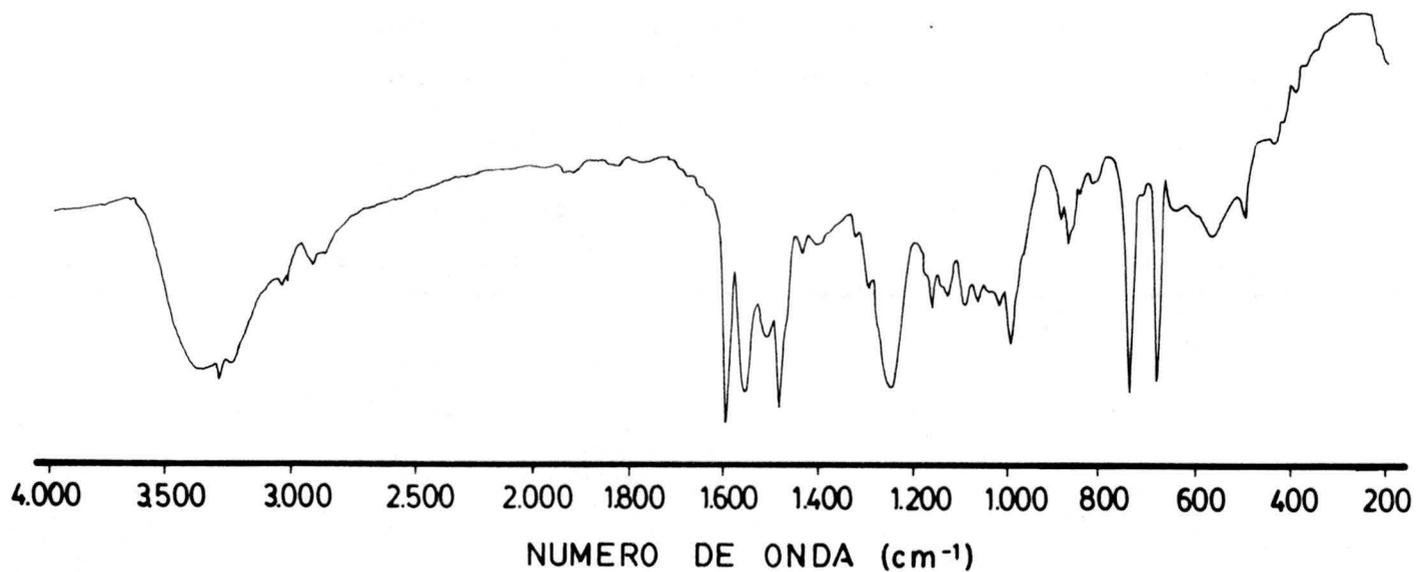


Figura.nº136.-Espectro de I.R de la xilosazona obtenida en la hidrólisis de 10d y 10f. (BrK)

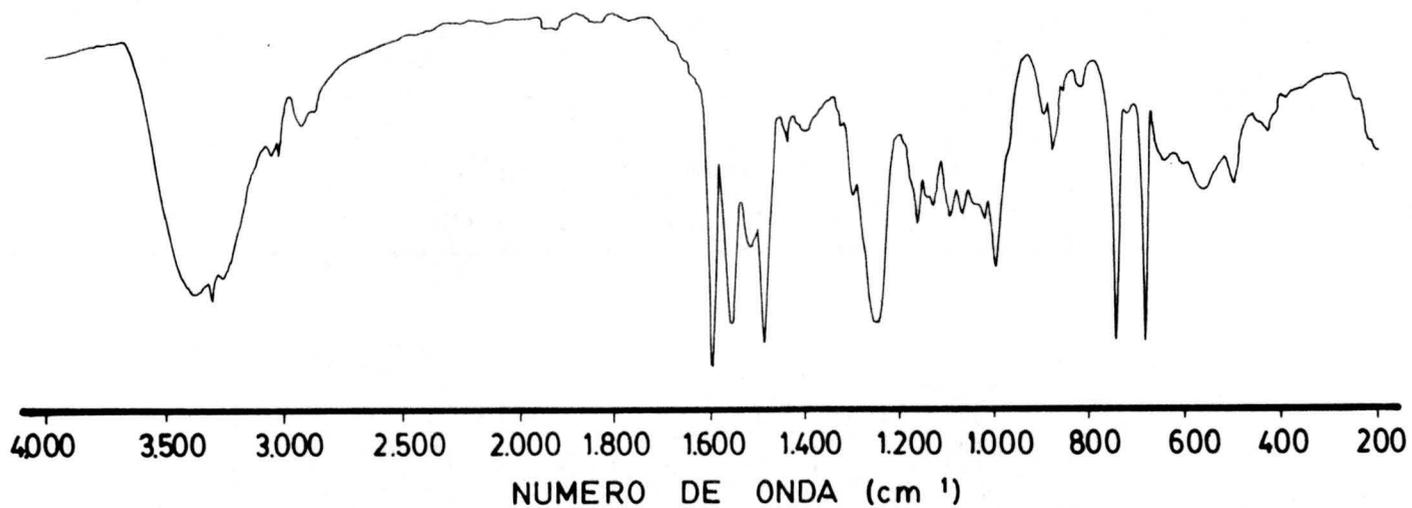


Figura.nº137.-Espectro de I.R de la xilosazon obtenida directamente siguiendo métodos bibliográficos. (BrK)

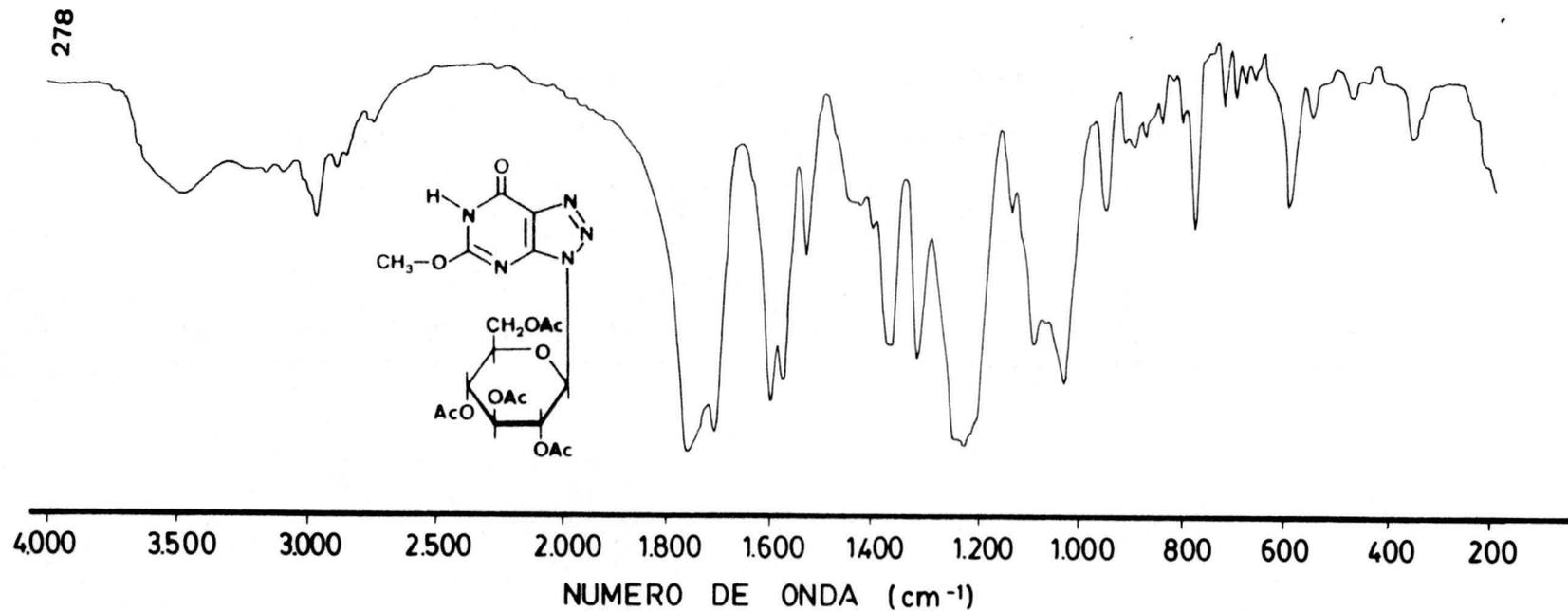


Figura.nº138.-Espectro de I.R de 11a (BrK)

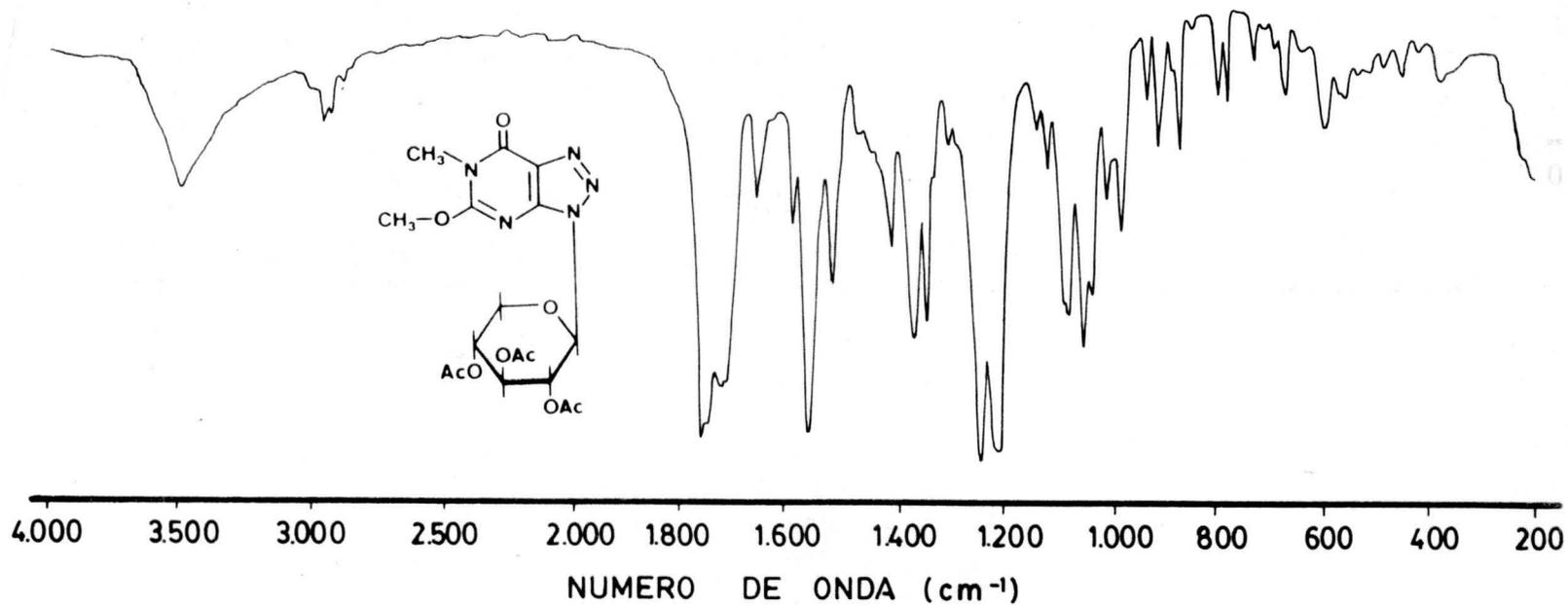


Figura.nº139.-Espectro de I.R de 11b (BrK)

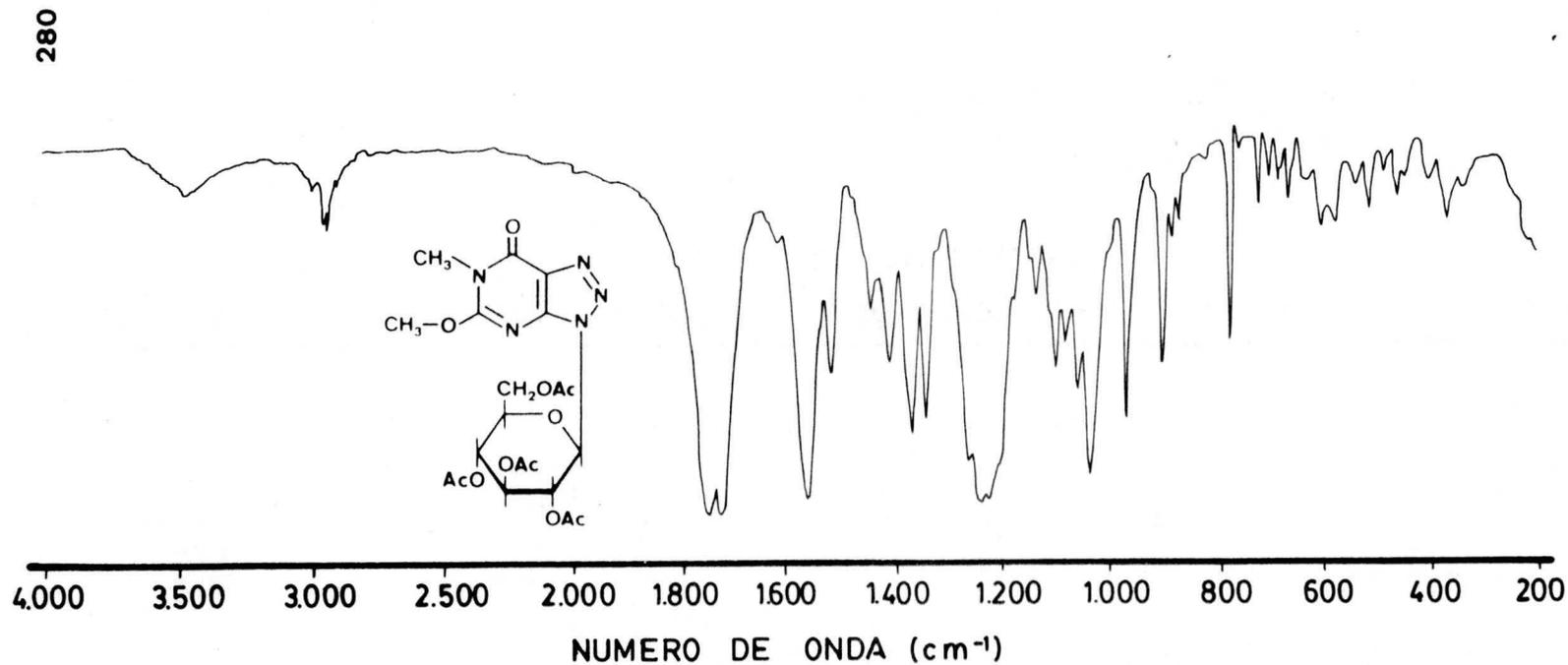


Figura.nº 140.-Espectro de I.R de 11c (BrK)

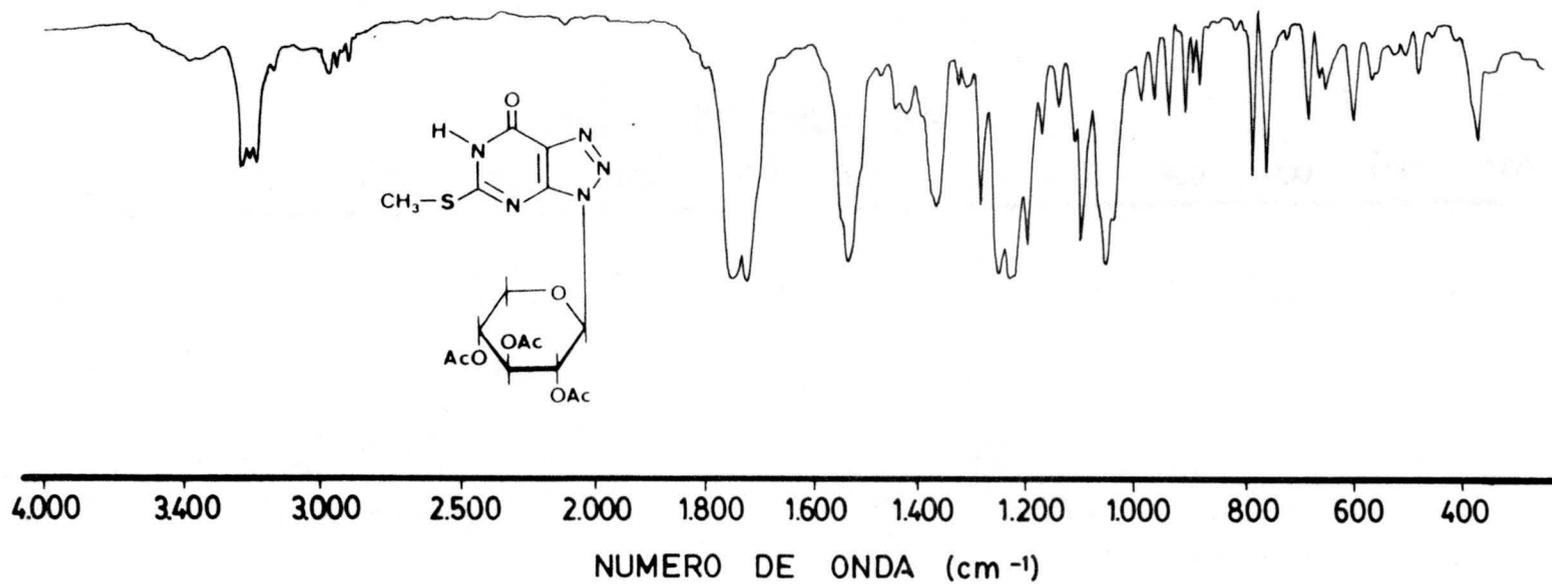


Figura.nº141.-Espectro de I.R de 11d (BrK)

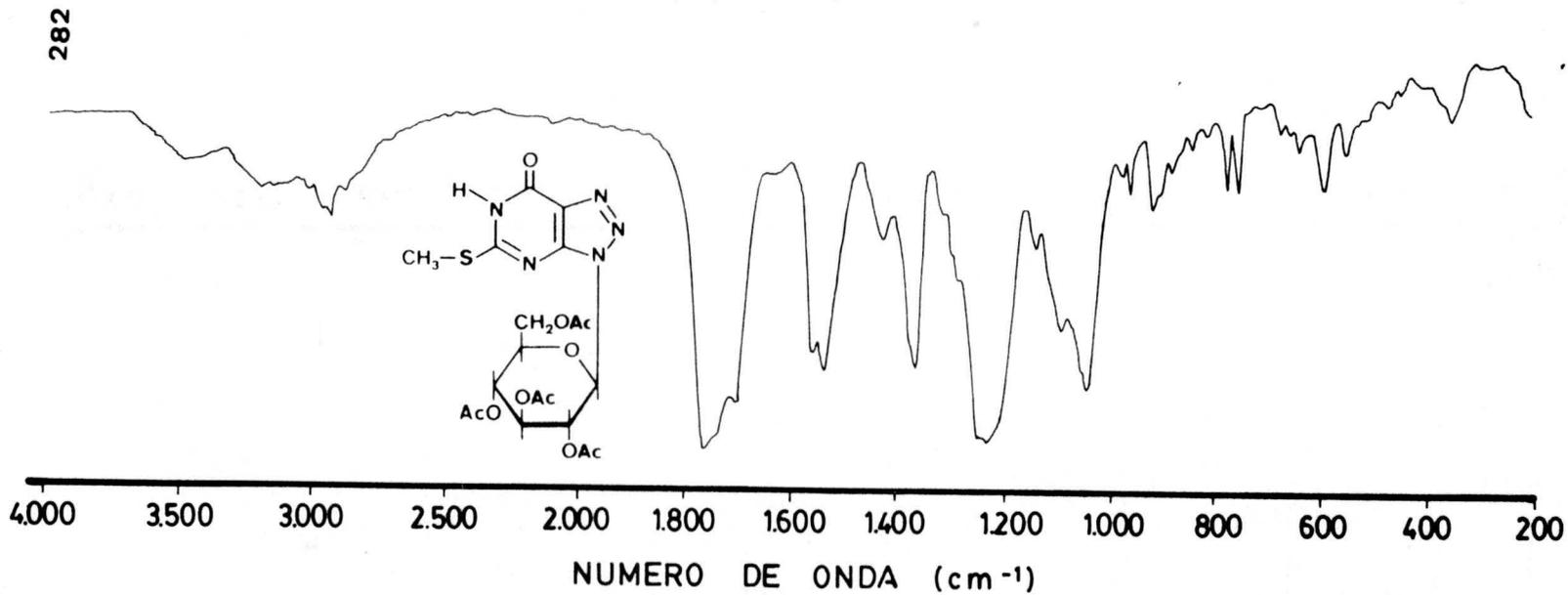


Figura.nº 142.-Espectro de I.R de 11e (BrK)

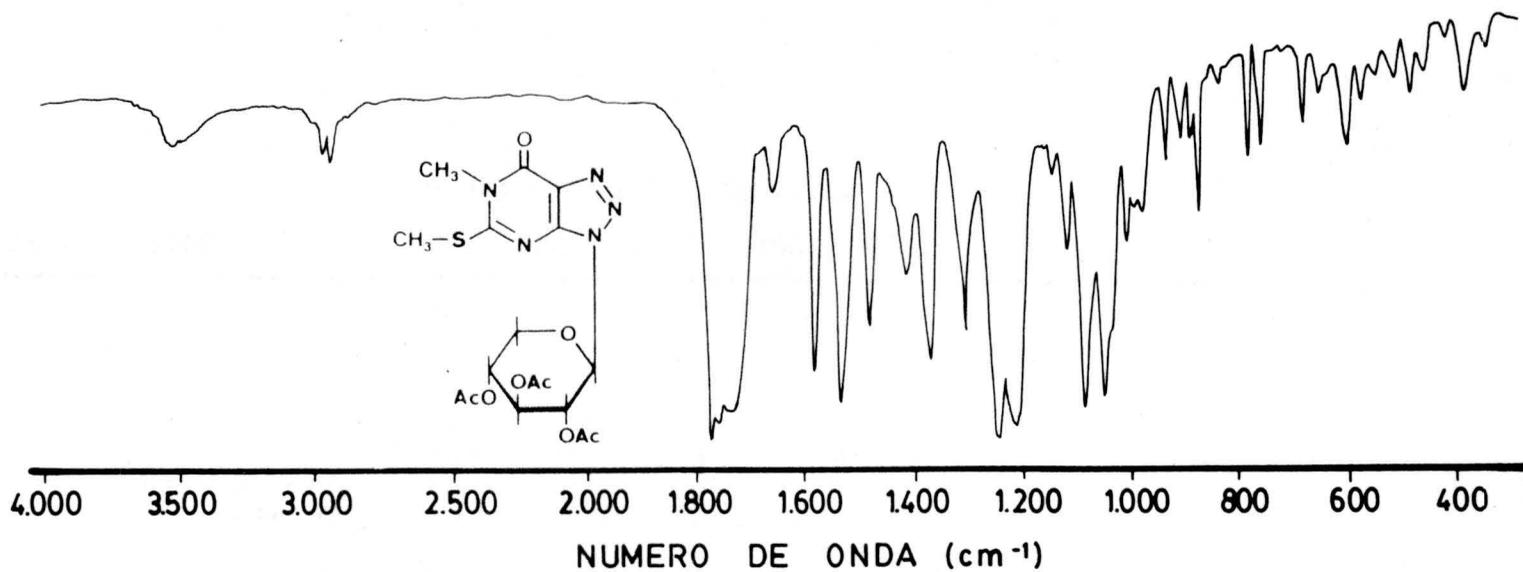


Figura.nº 143.-Espectro de I.R de 11f (BrK)

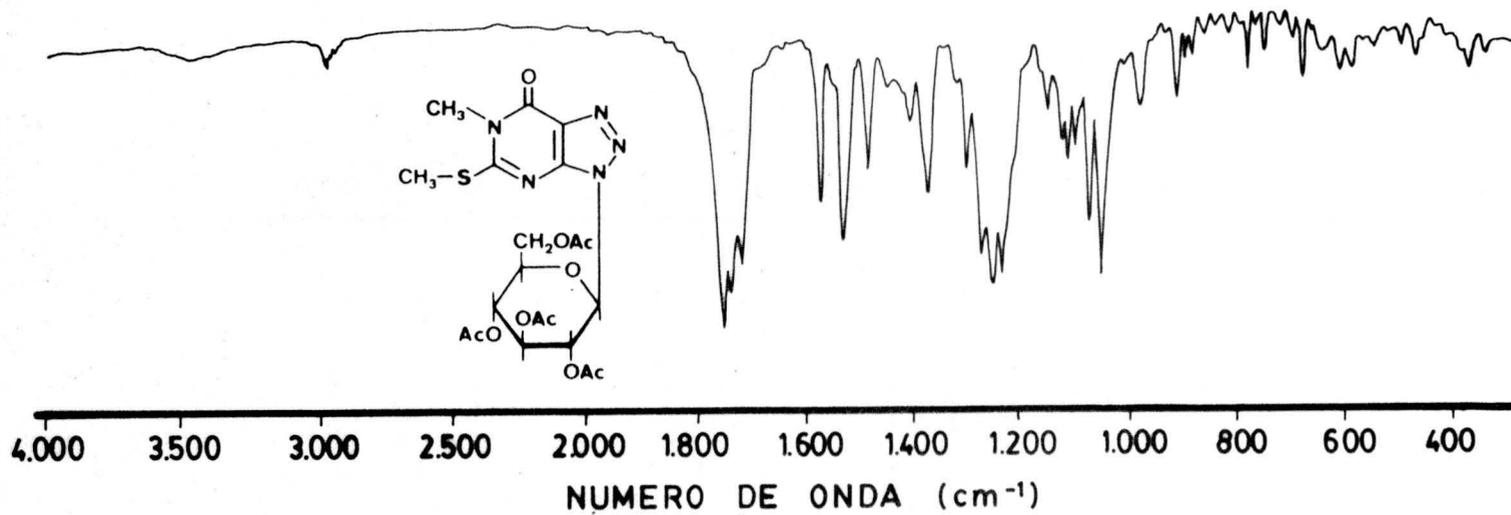


Figura. nº 144.-Espectro de I.R de 11g (BrK)

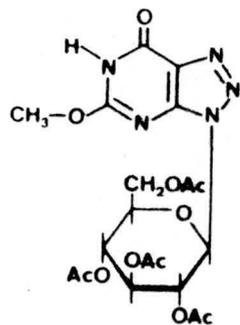


Figura.nº 145.-Espectro de R.M.N de 11a (Cl₃CD)

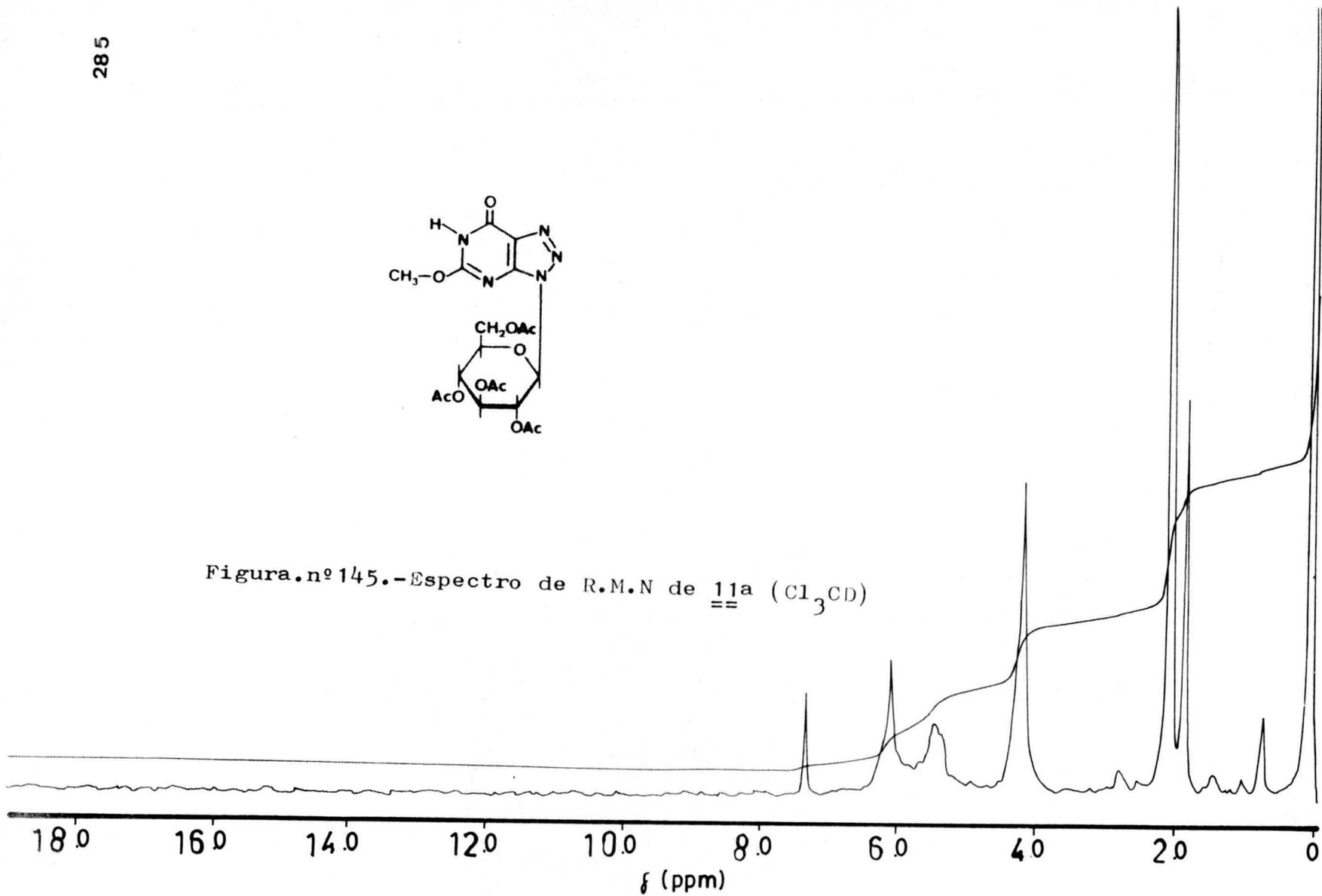


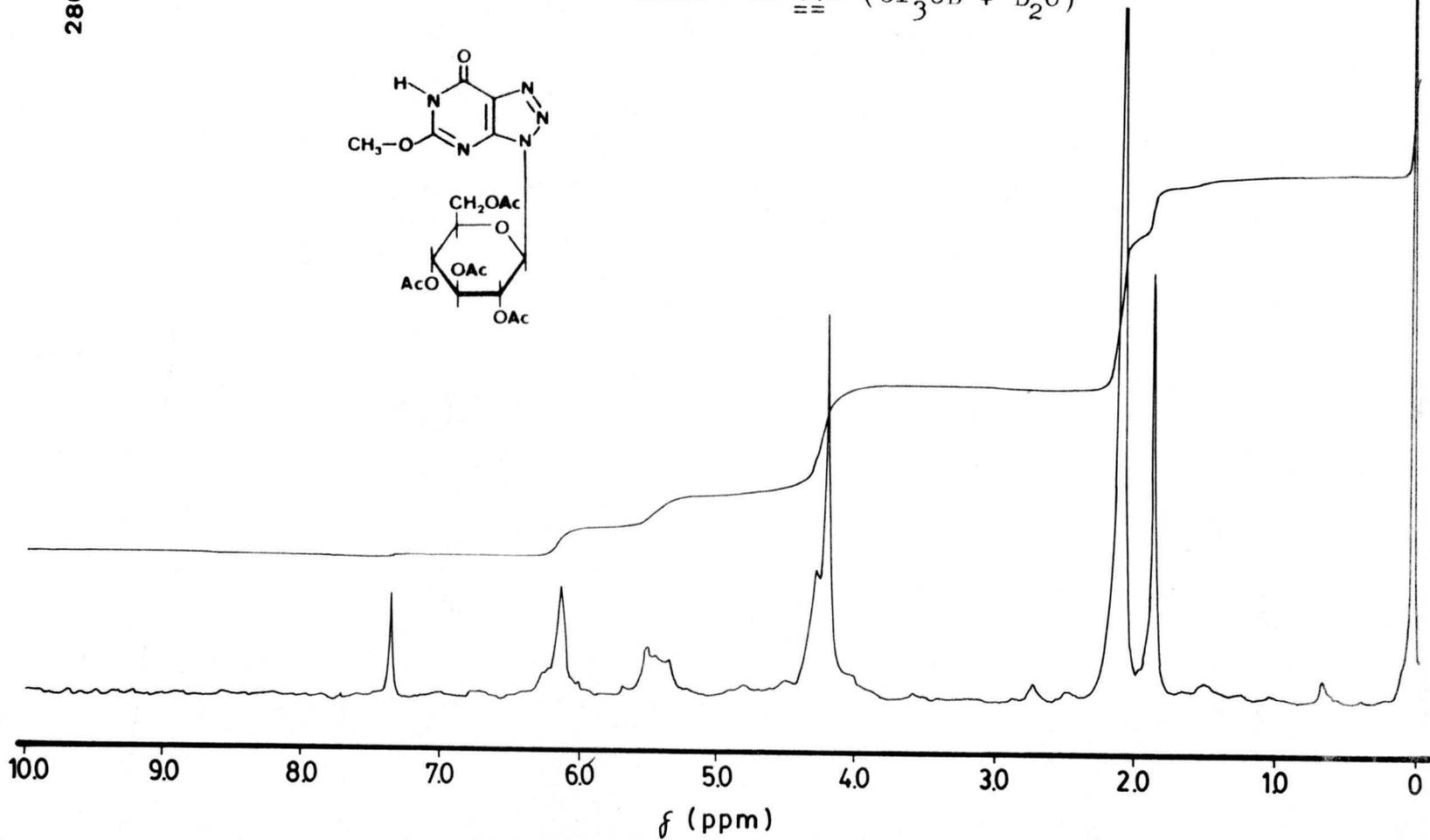
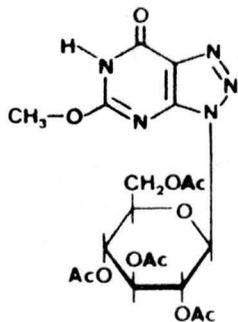
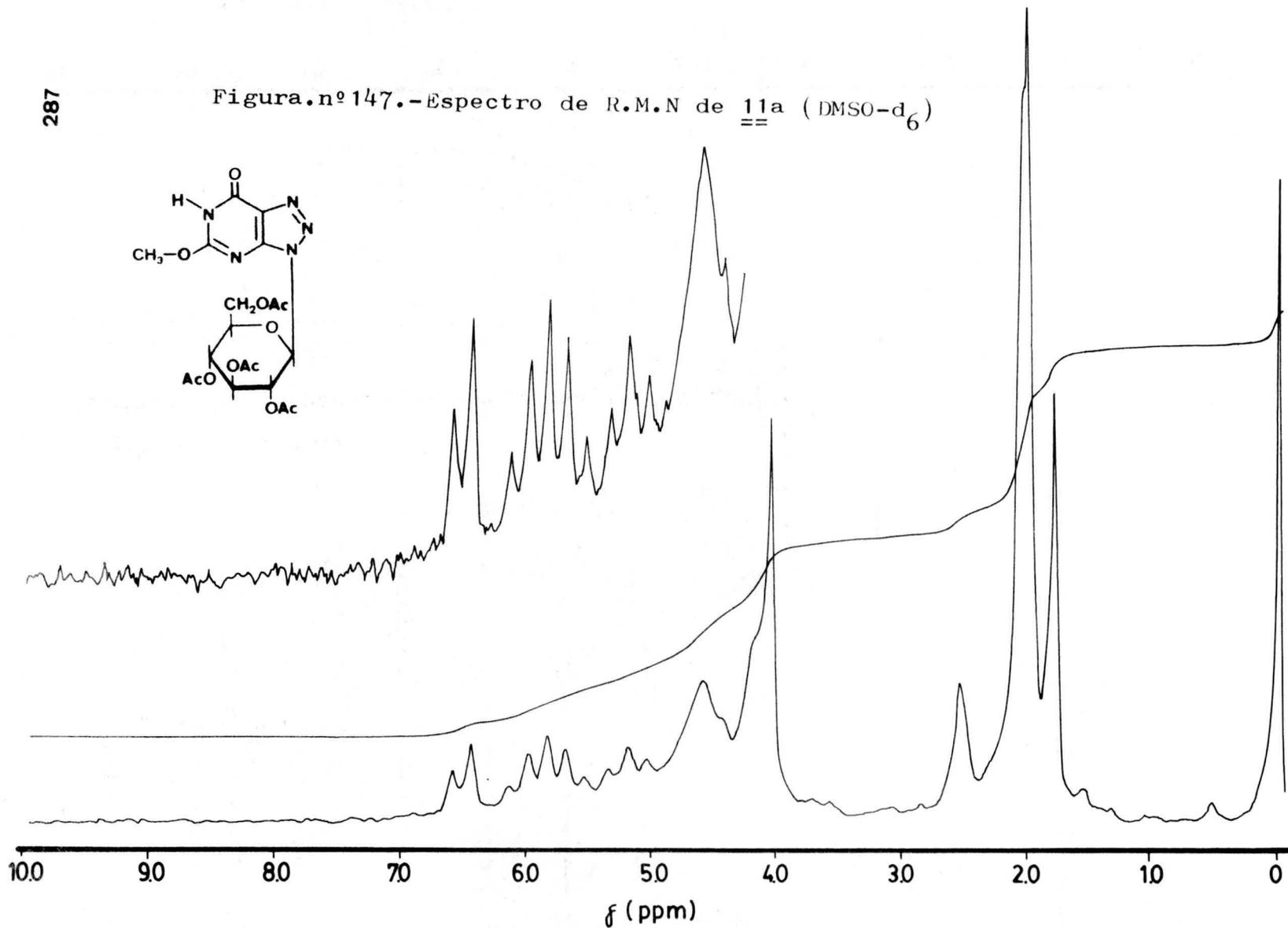
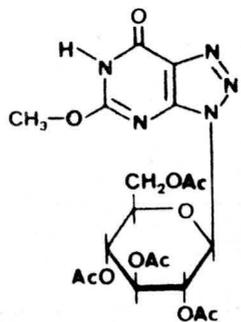
Figura.nº146.-Espectro de R.M.N de 11a ($\text{Cl}_3\text{CD} + \text{D}_2\text{O}$)

Figura.nº147.-Espectro de R.M.N de 11a (DMSO-d₆)

288

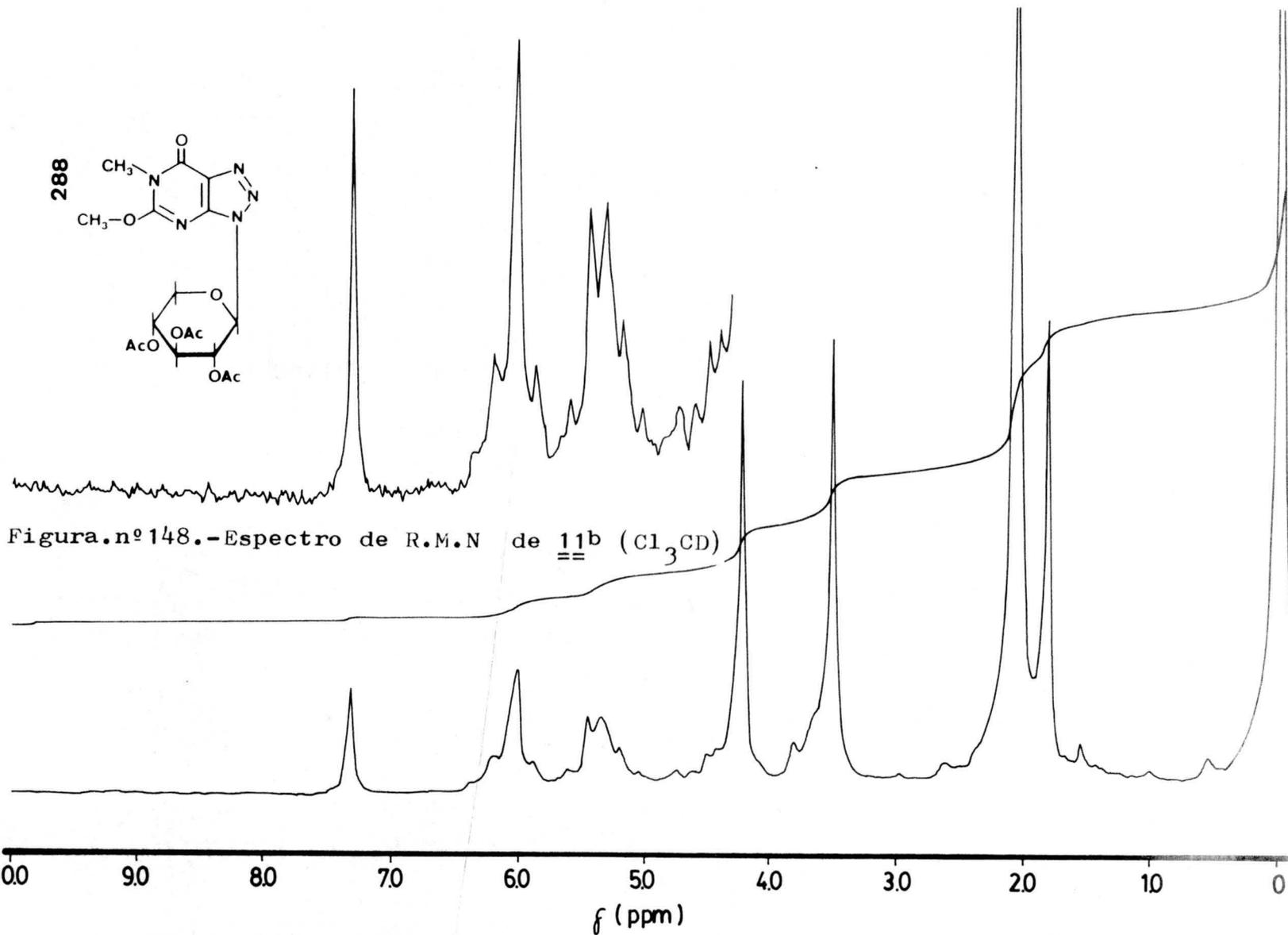
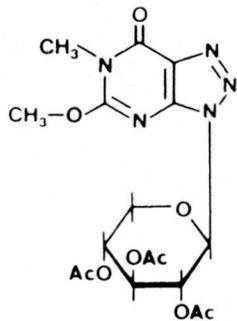


Figura.nº 148.-Espectro de R.M.N de 11b (Cl_3CD)

289

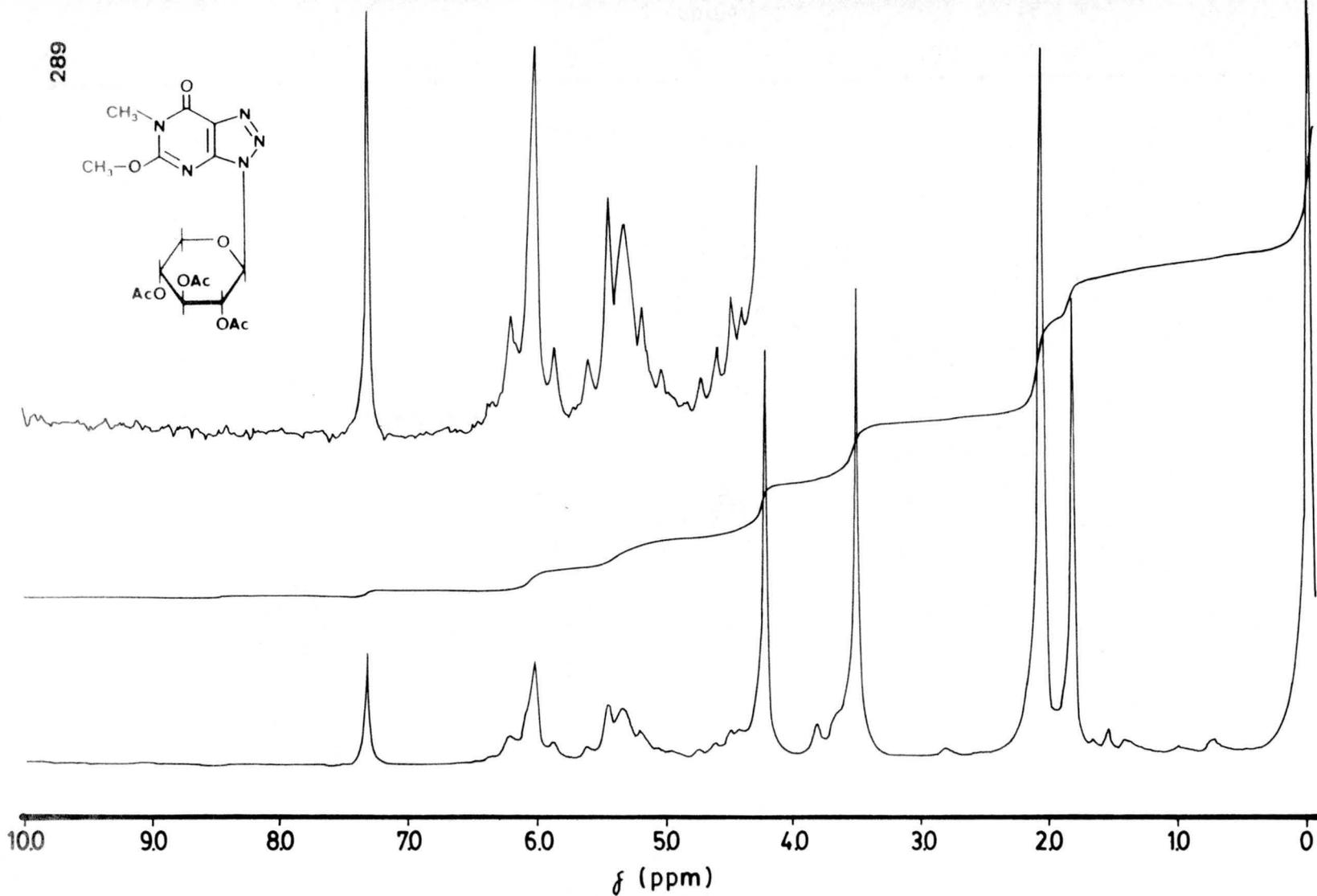
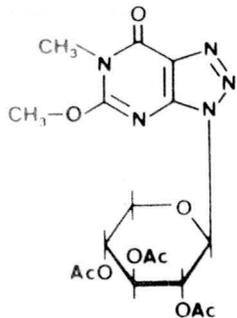
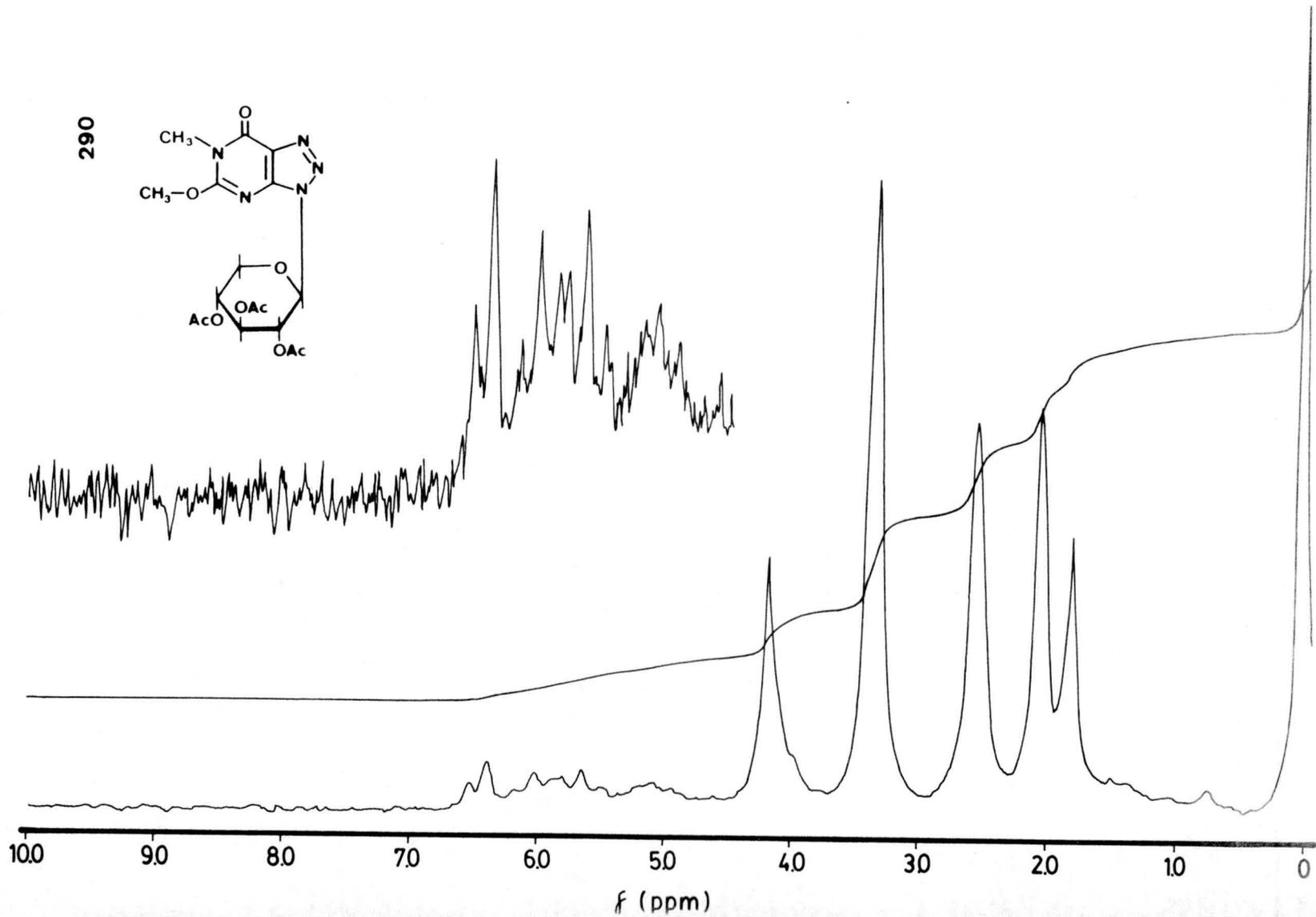
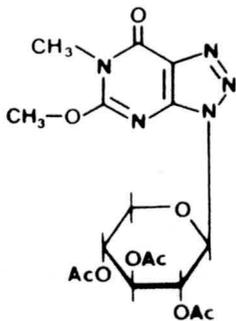


Figura.nº149.-Espectro de R.M.N de 11b ($\text{Cl}_3\text{CD} + \text{D}_2\text{O}$)

290



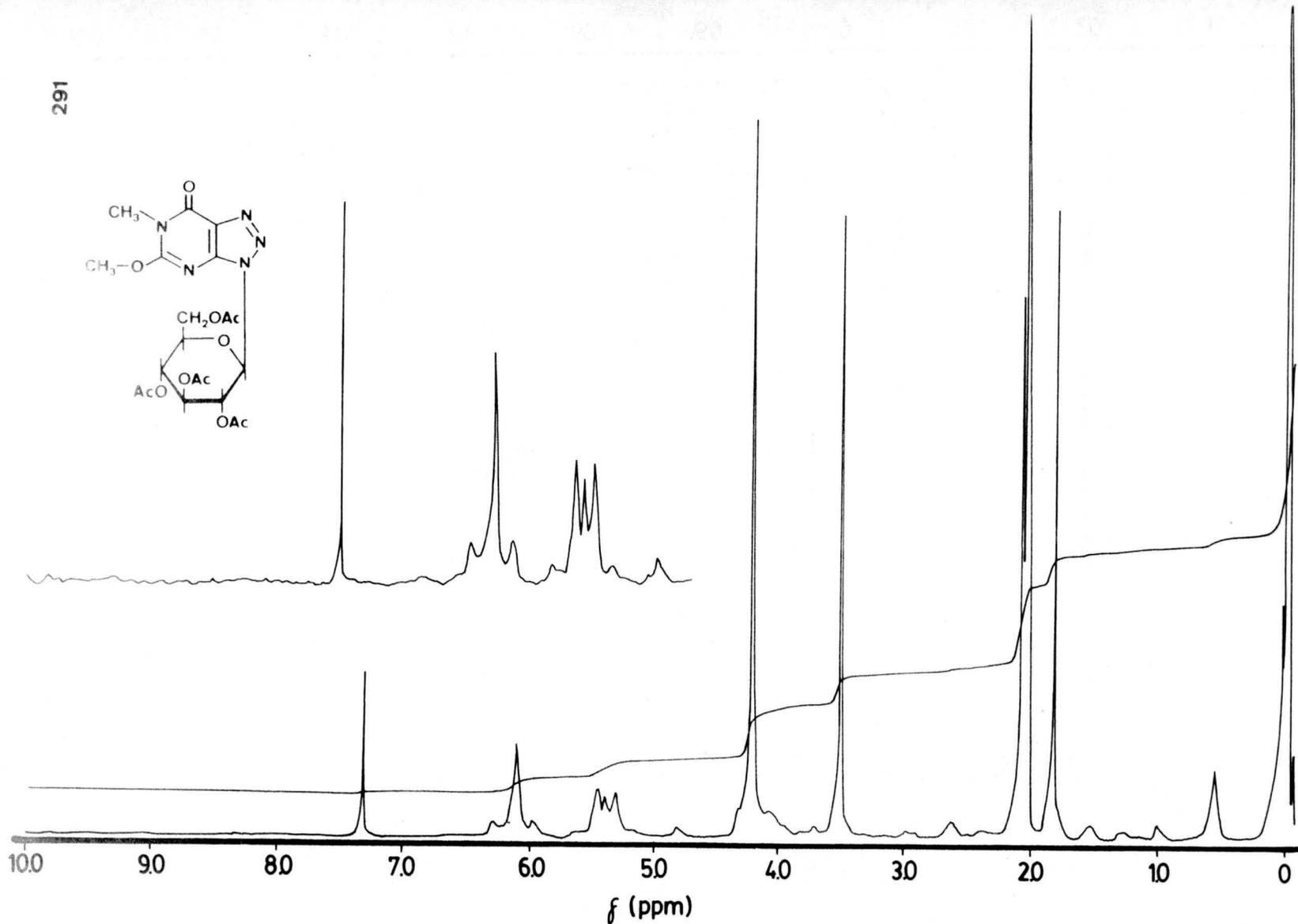


Figura.nº151.-Espectro de R.M.N de **11c** (Cl_3CD)

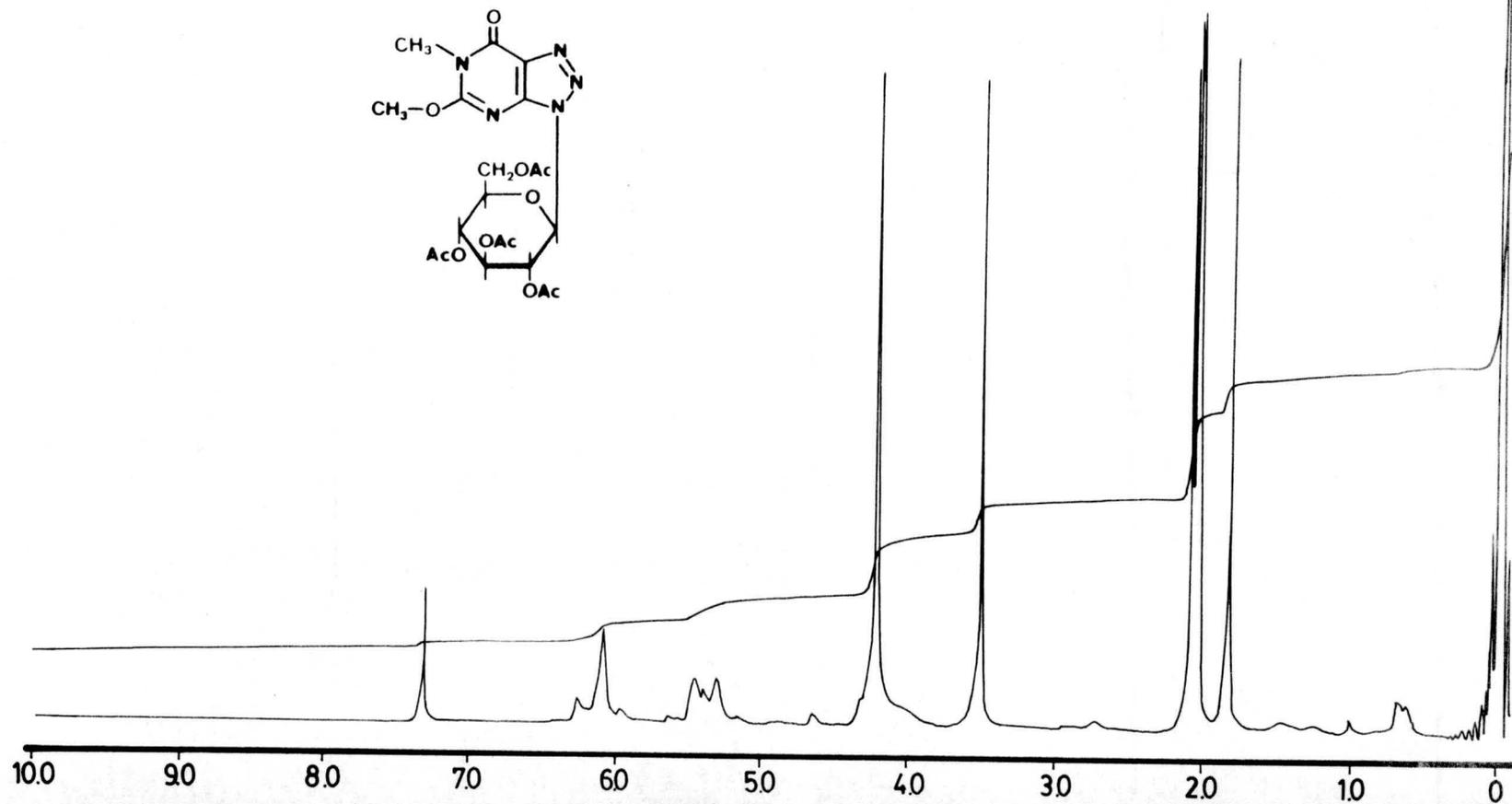
Figura.nº152.-Espectro de R.M.N de 11c ($\text{Cl}_3\text{CD} + \text{D}_2\text{O}$)

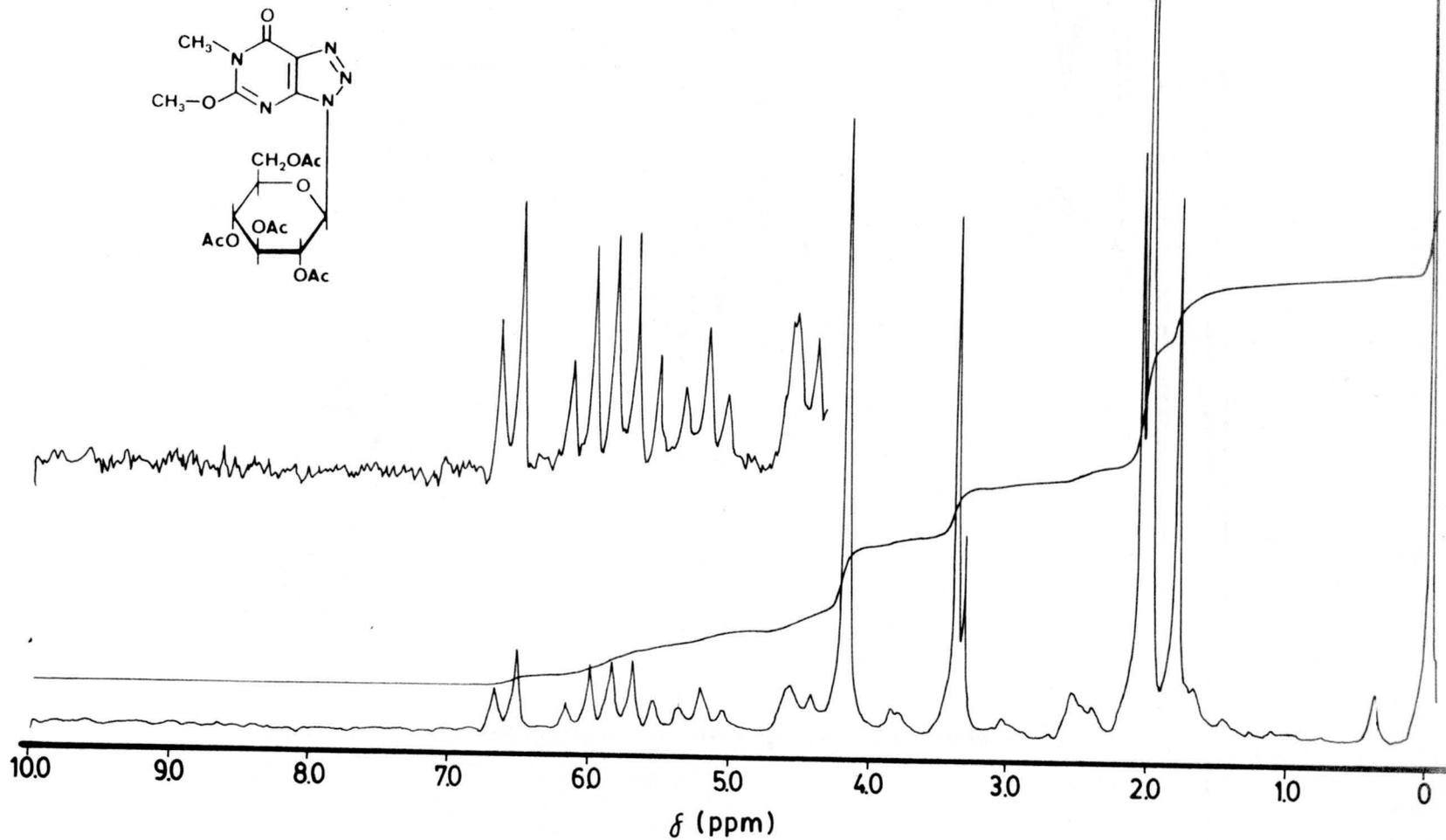
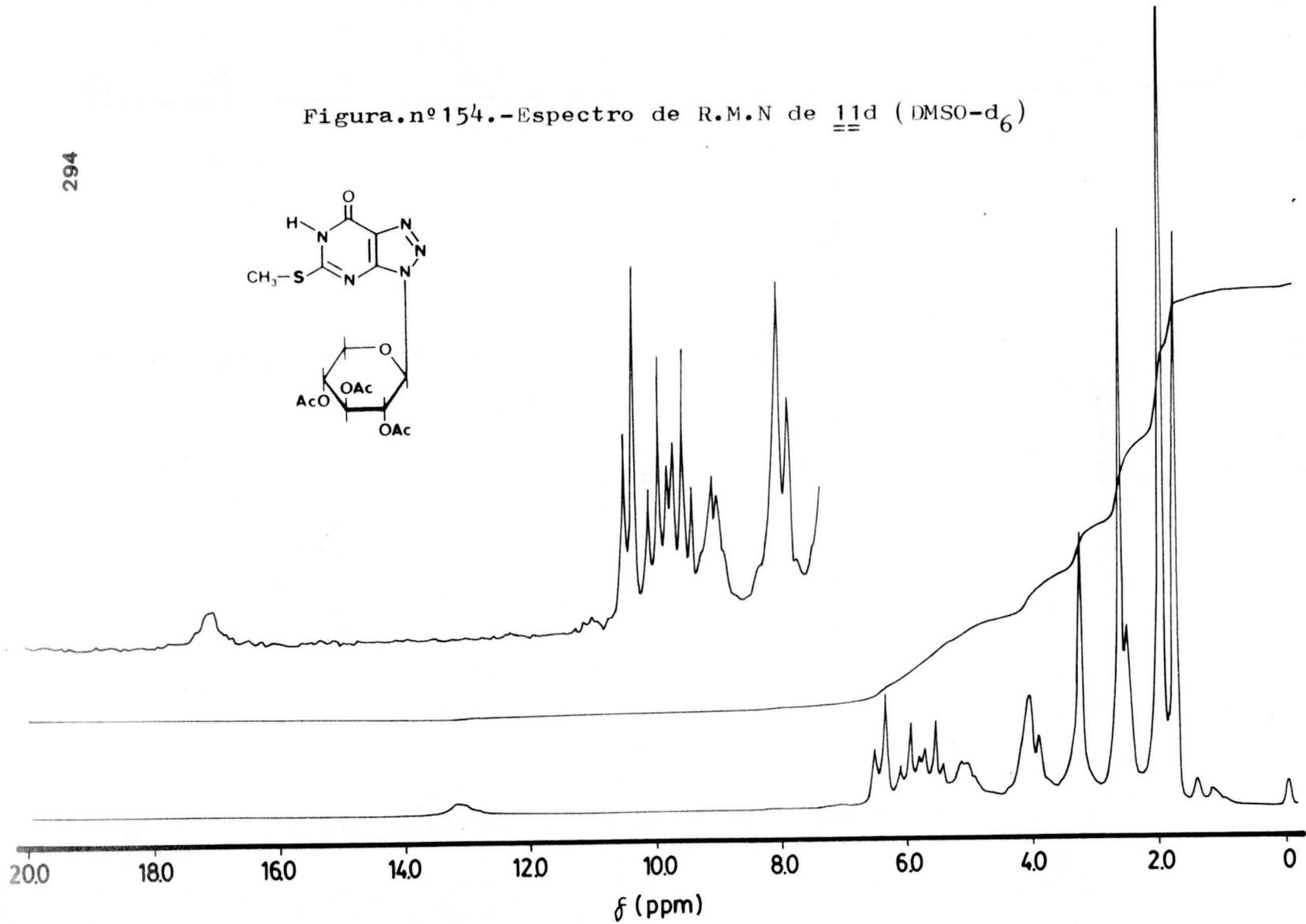
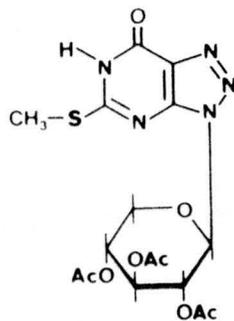
Figura.nº153.-Espectro de R.M.N de 11c (DMSO-d₆)

Figura.nº154.-Espectro de R.M.N de 11d (DMSO-d₆)

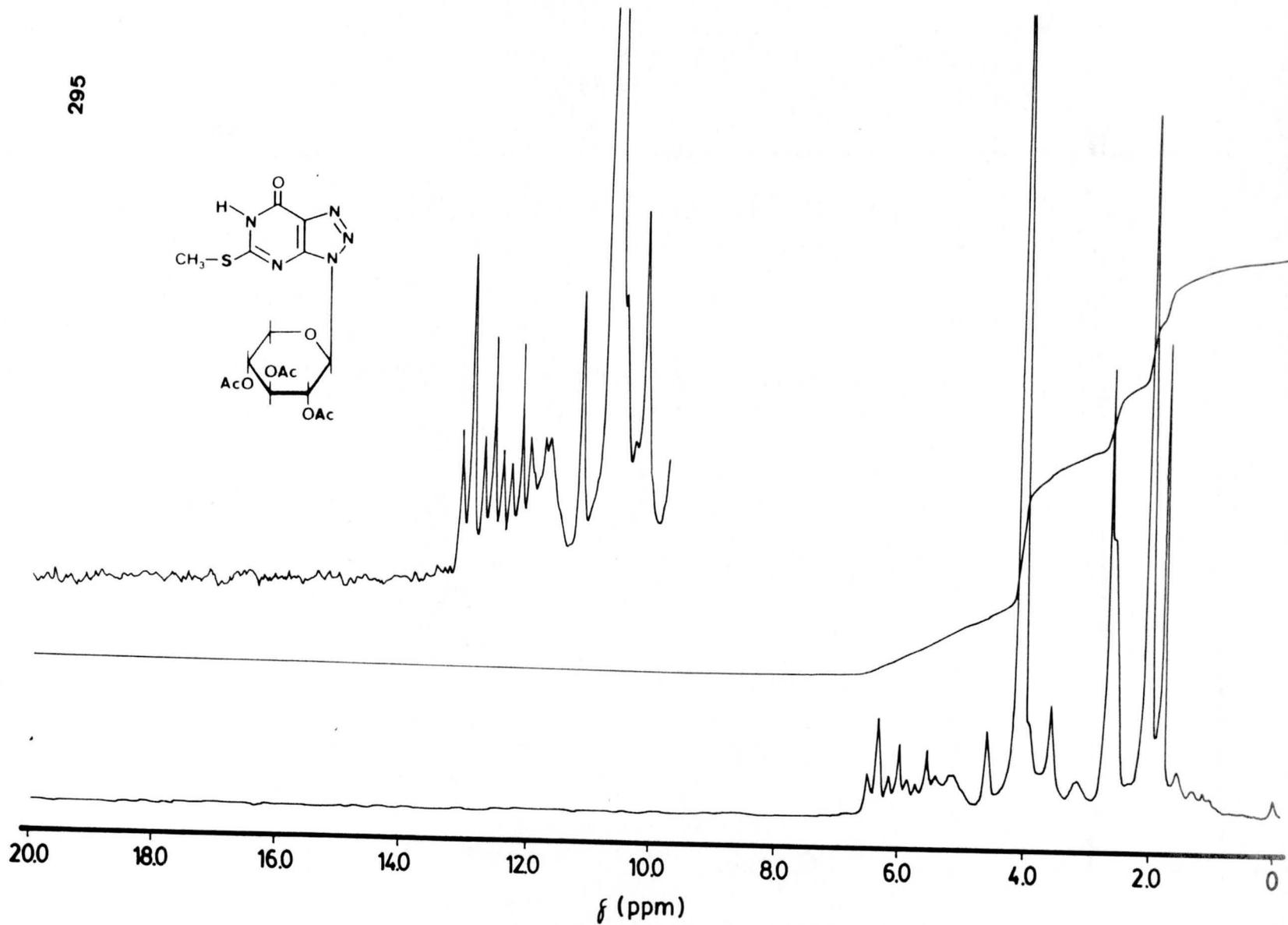
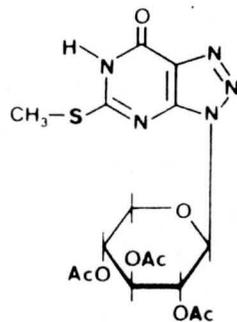


Figura.nº155.-Espectro de R.M.N de 11d (DMSO-d₆ + D₂O)

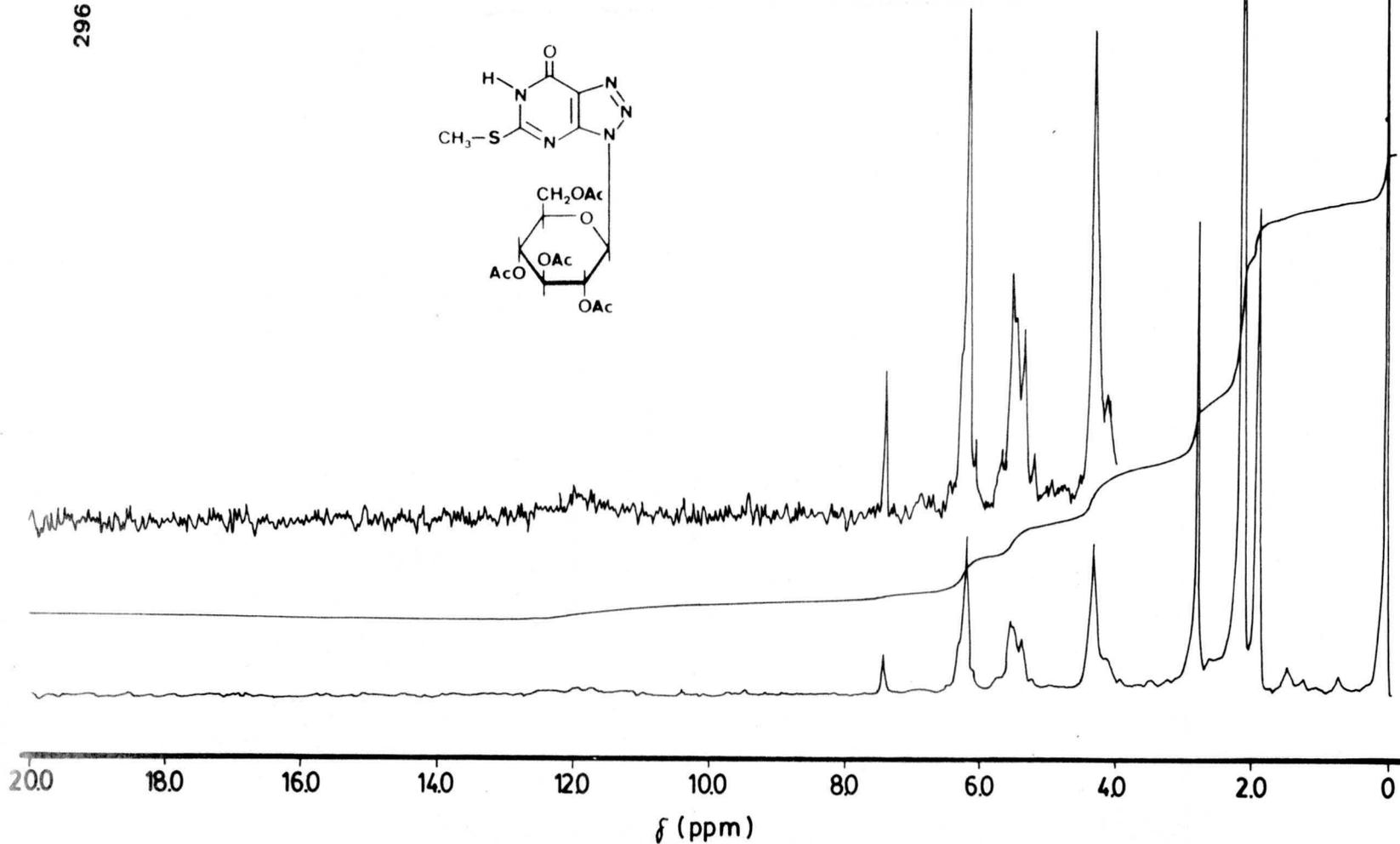
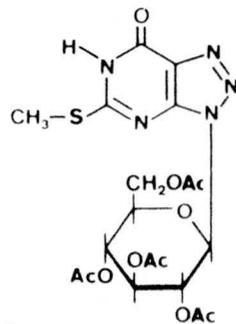


Figura.nº156.-Espectro de R.M.N de 11e (Cl₃CD)

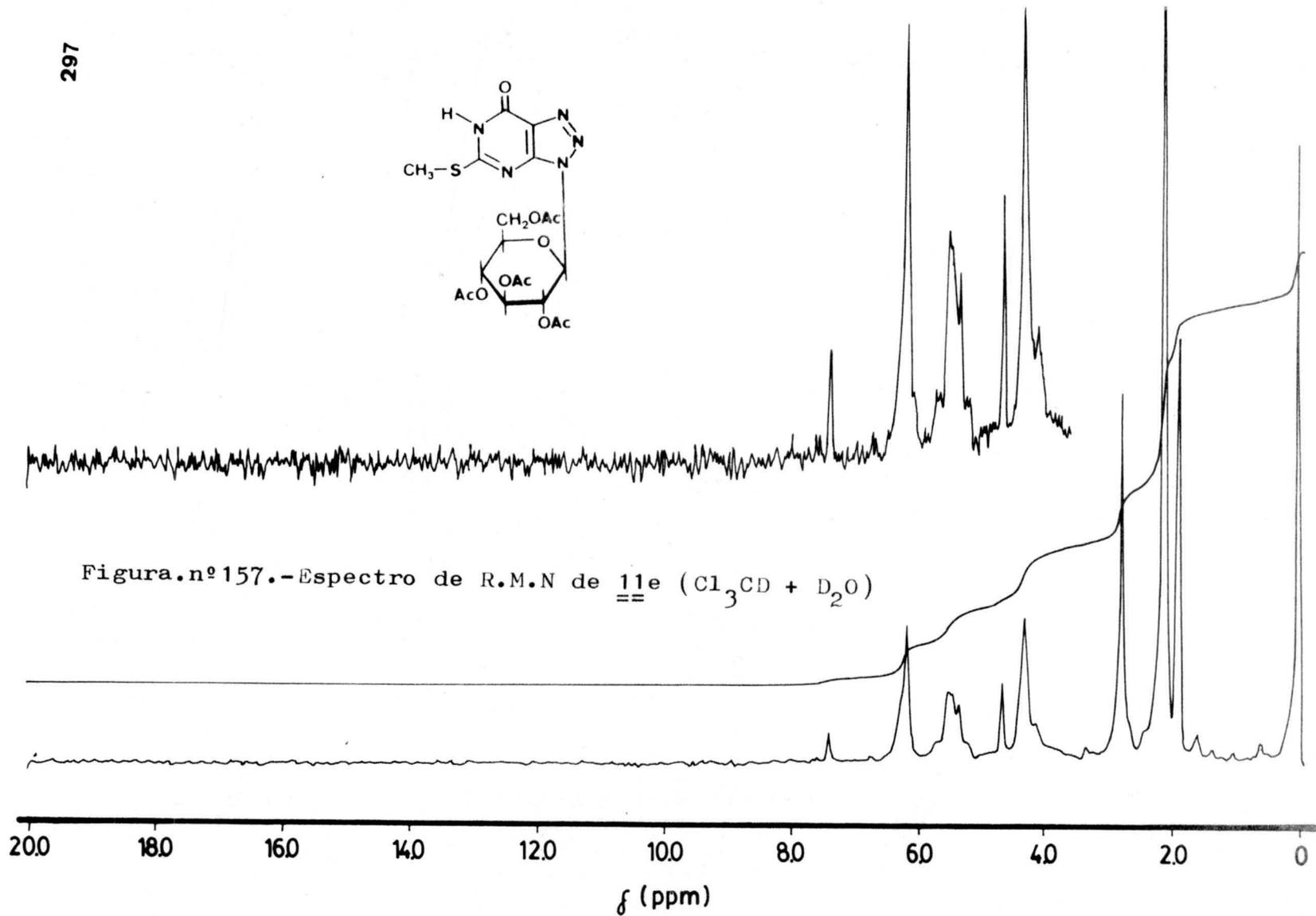
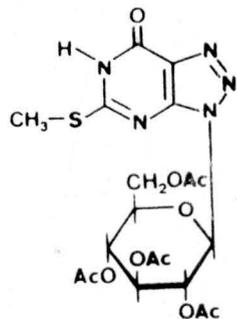


Figura.nº158.-Espectro de R.M.N de 11e (DMSO-d₆)

298

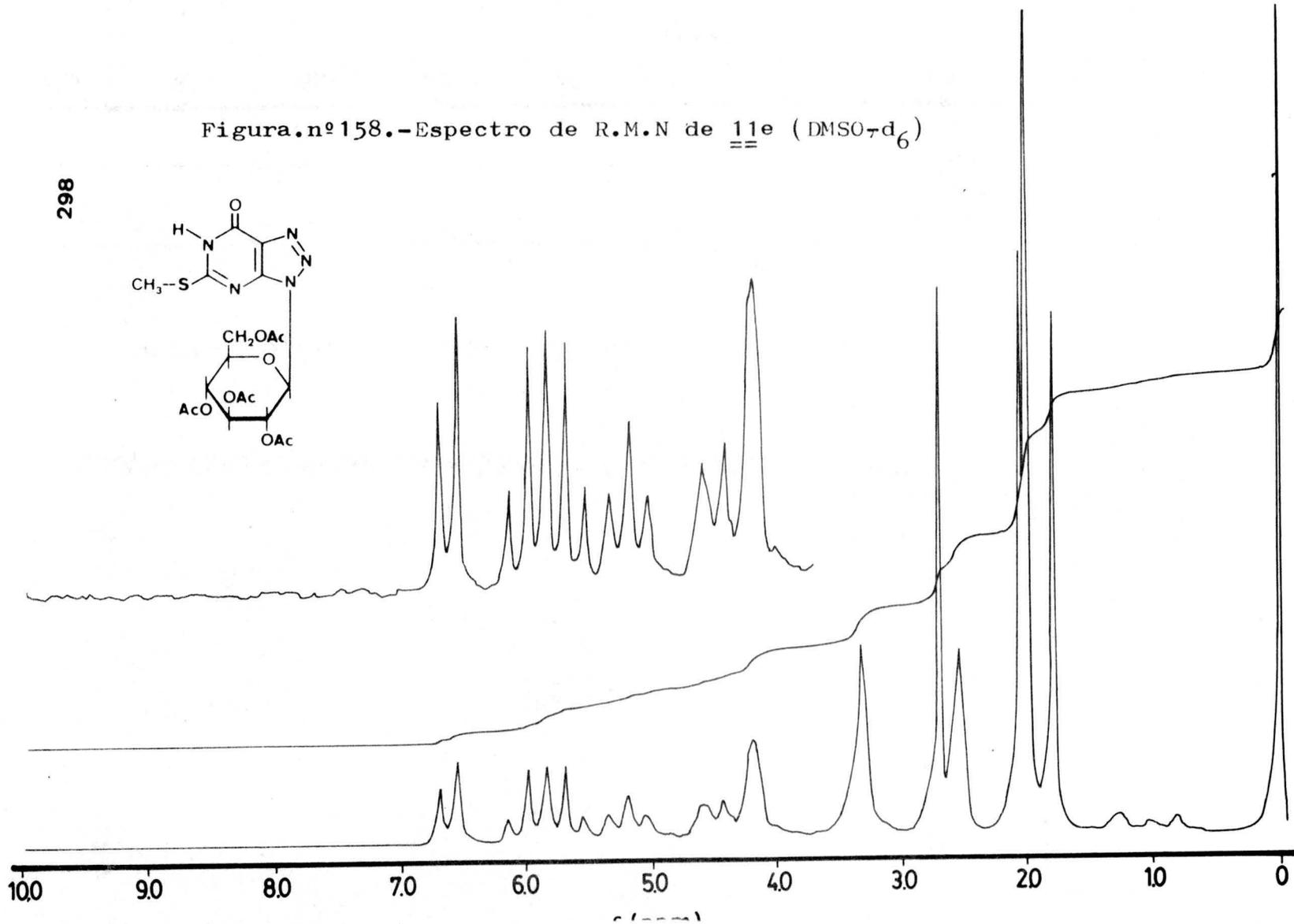
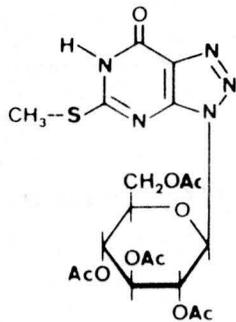
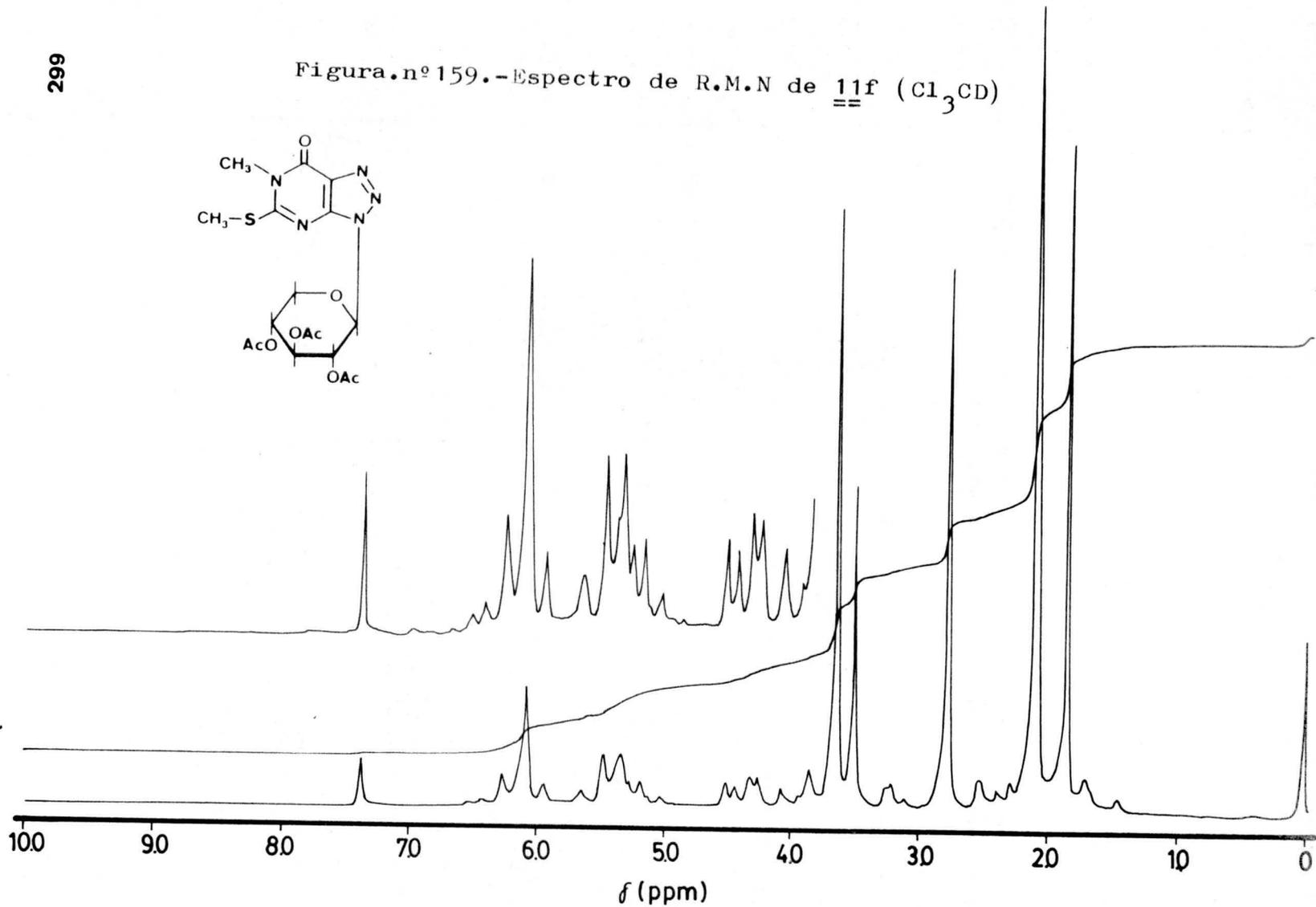


Figura.nº159.-Espectro de R.M.N de ^{11}F (Cl_3CD)

300

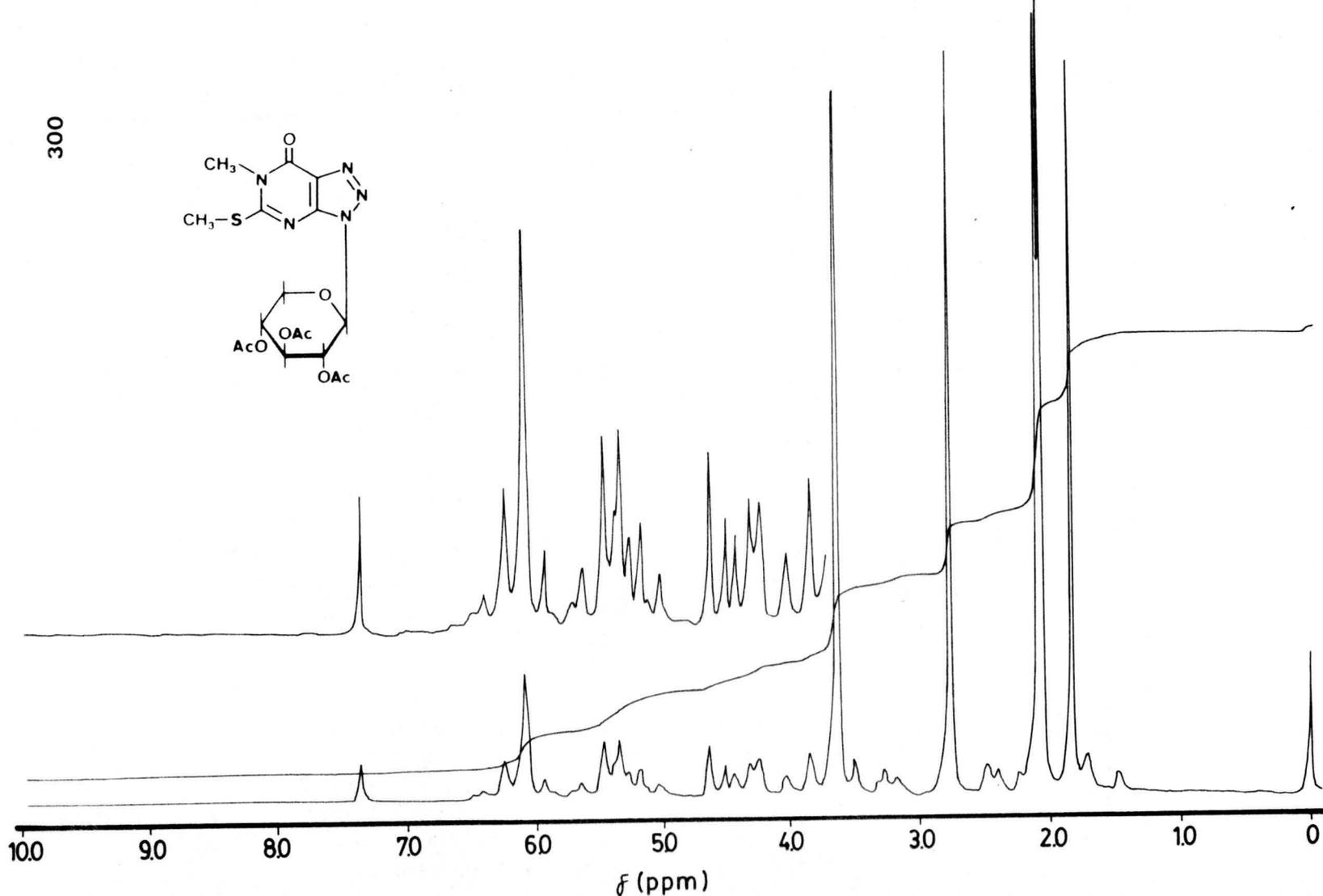
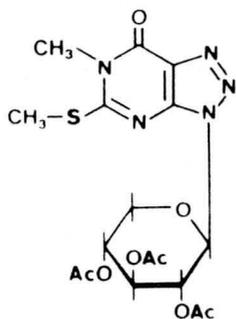
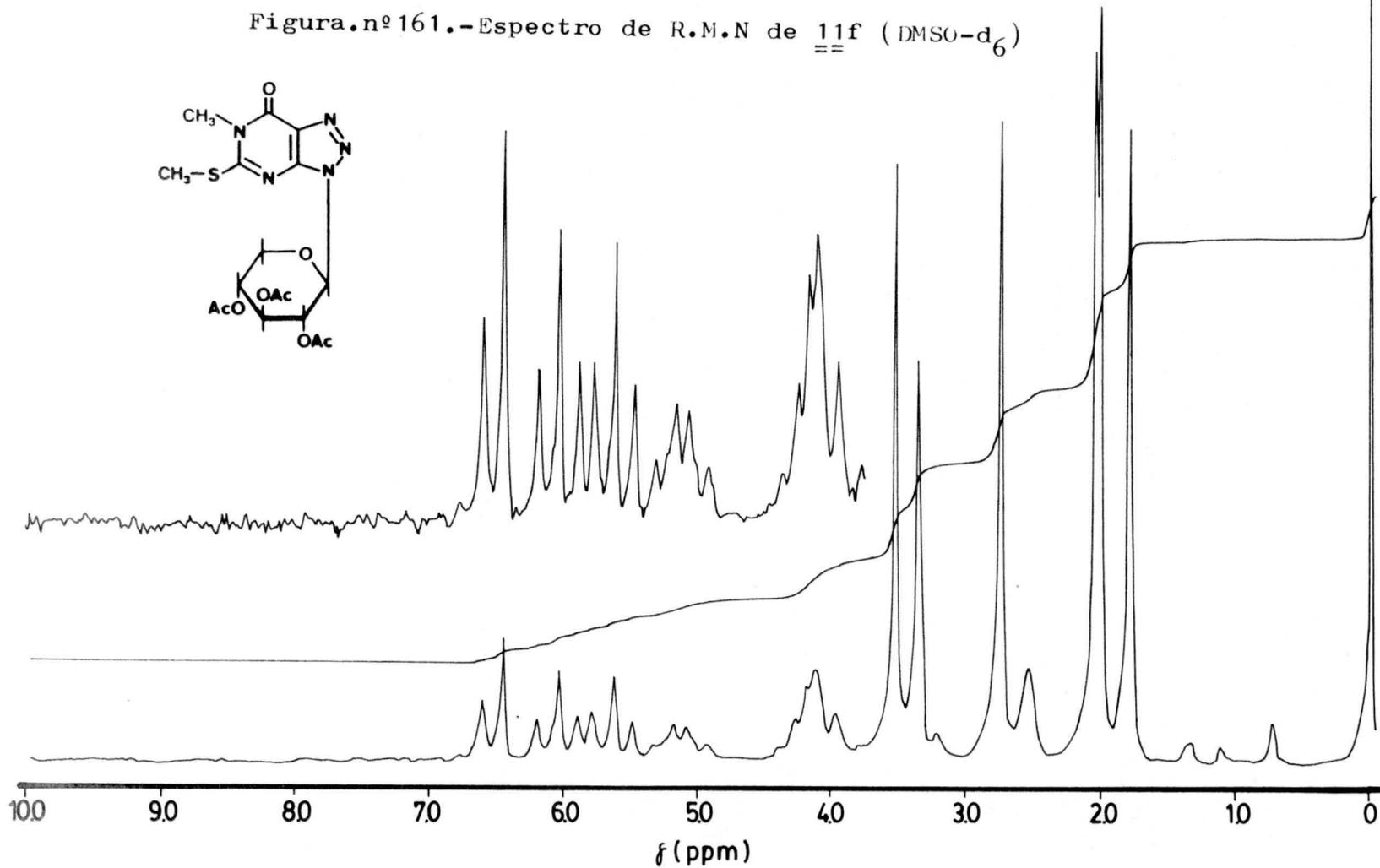


Figura.nº160.-Espectro de R.M.N de ^{11}F ($\text{Cl}_3\text{CD} + \text{D}_2\text{O}$)

Figura.nº 161.-Espectro de R.M.N de 11f (DMSO-d₆)

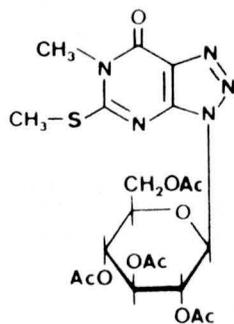


Figura.nº162.-Espectro de R.M.N de 11g (Cl₃CD)

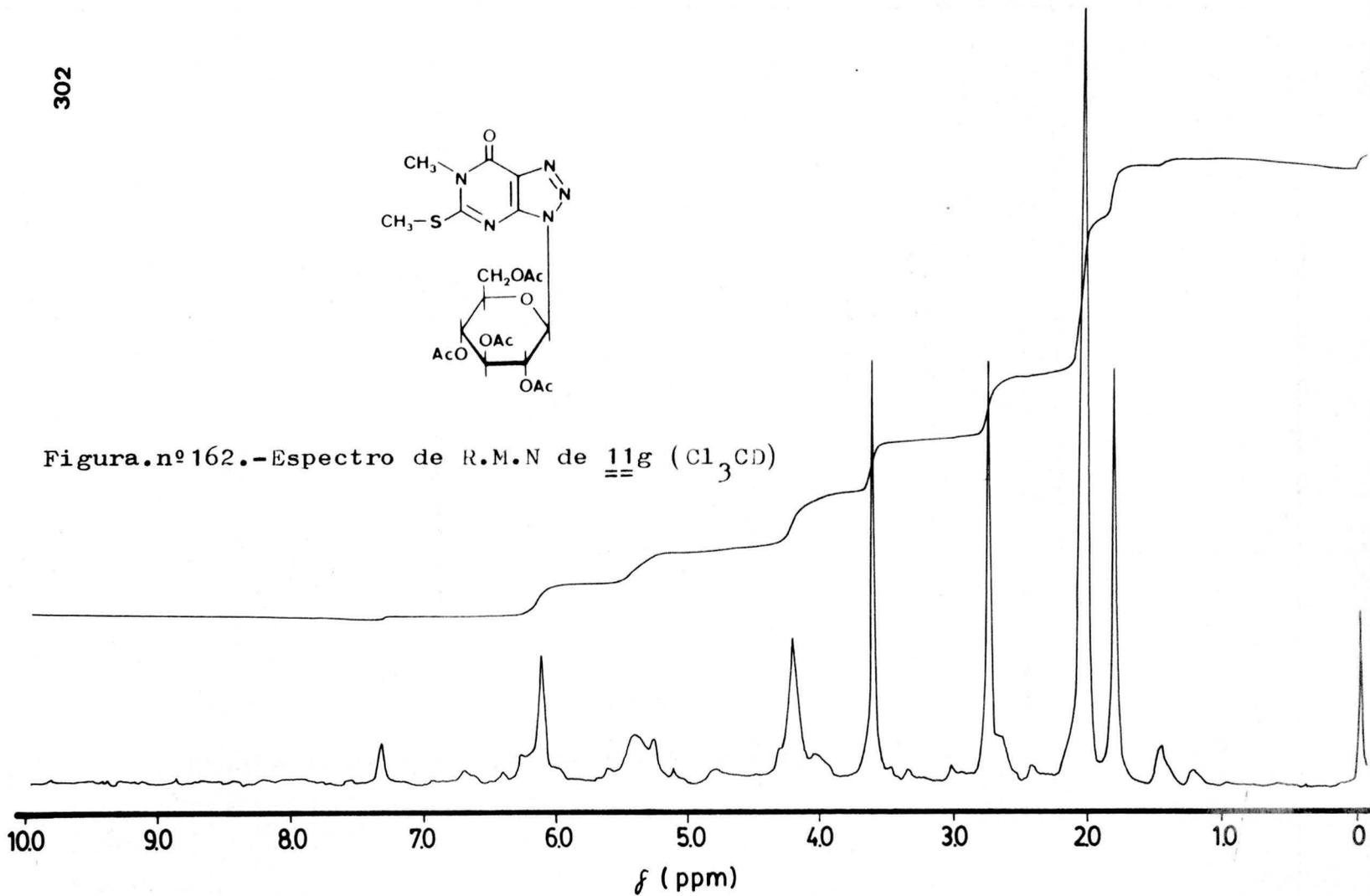
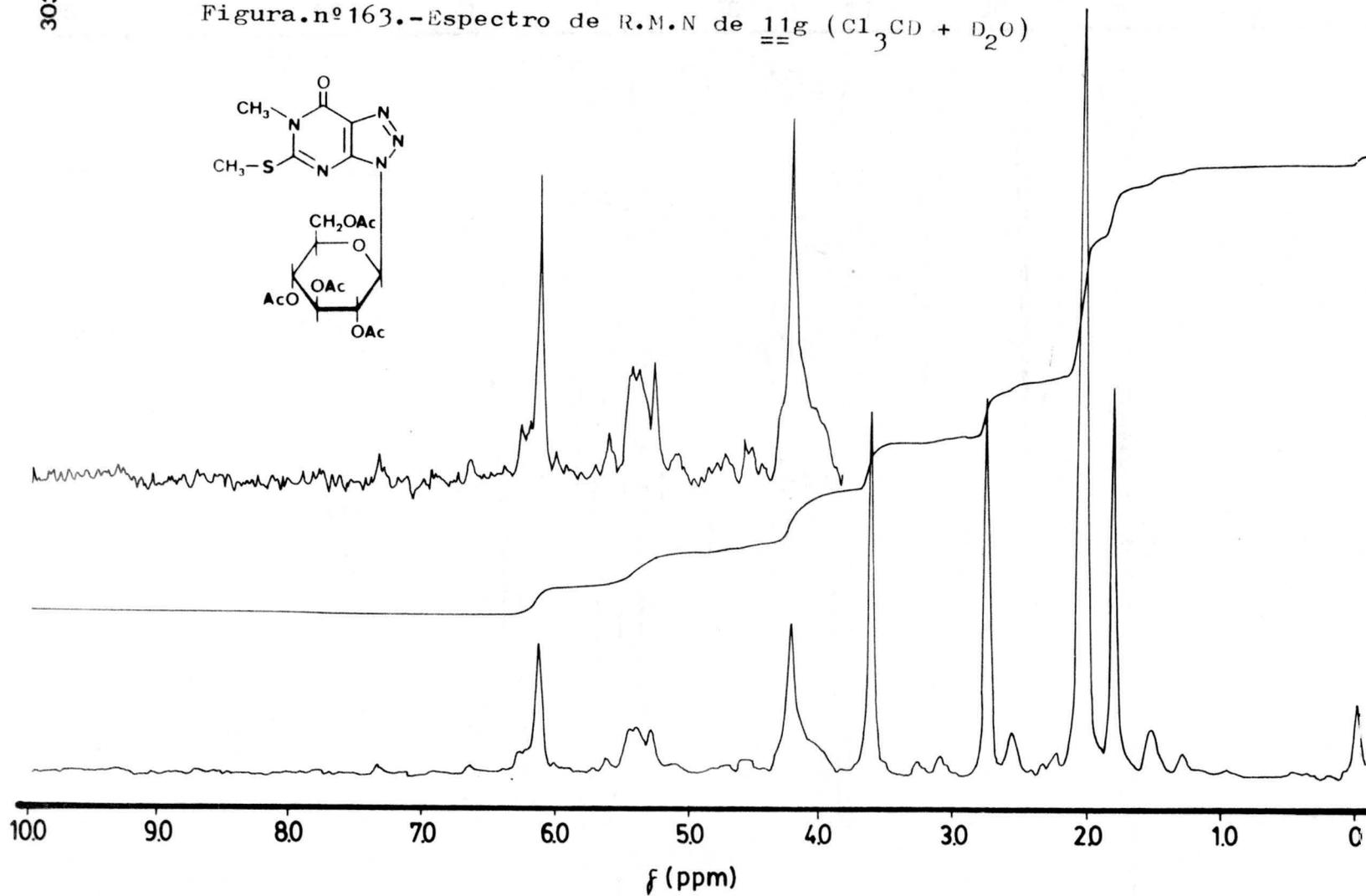
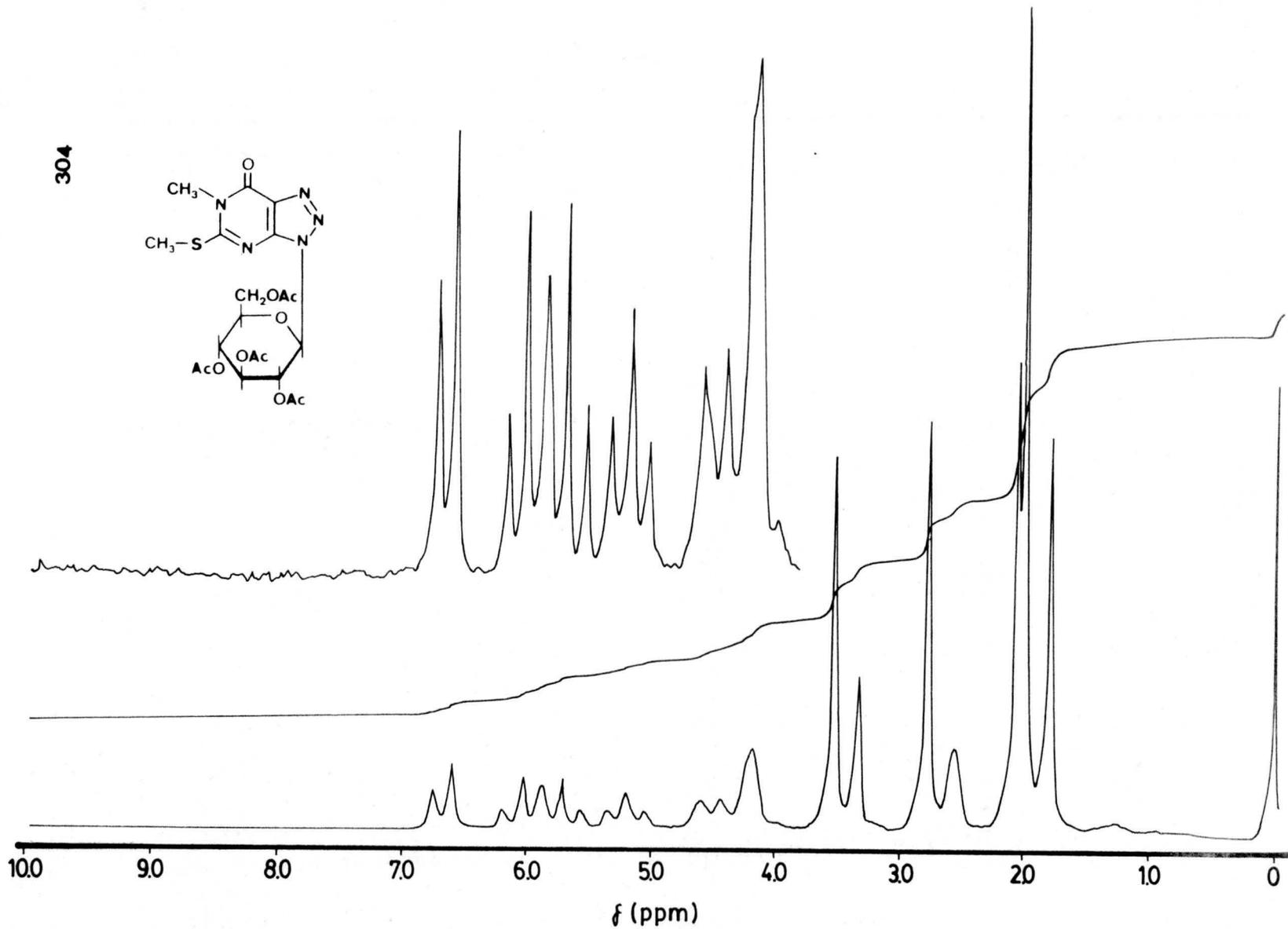
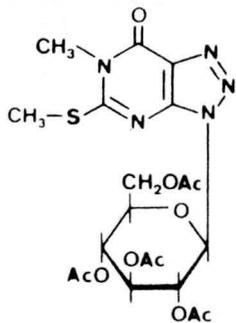


Figura.nº163.-Espectro de R.M.N de 11g ($\text{Cl}_3\text{CD} + \text{D}_2\text{O}$)

304



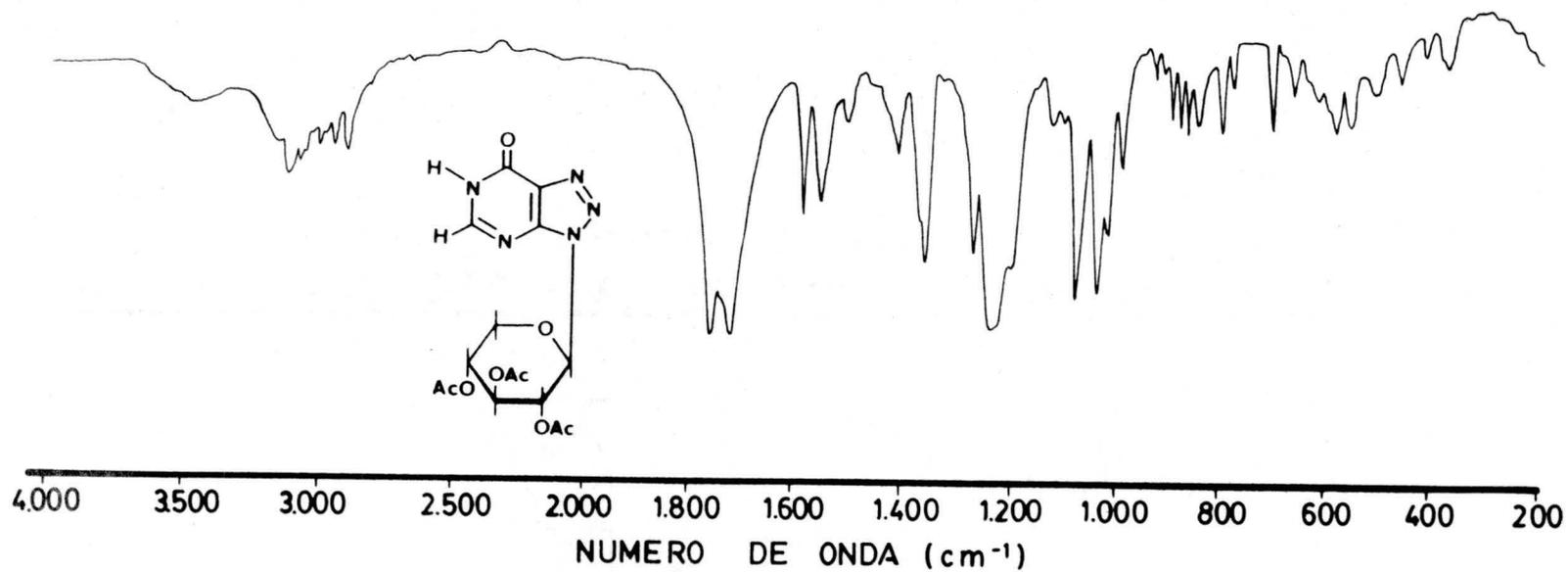


Figura.nº165.-Espectro de I,R de 12a (BrK)

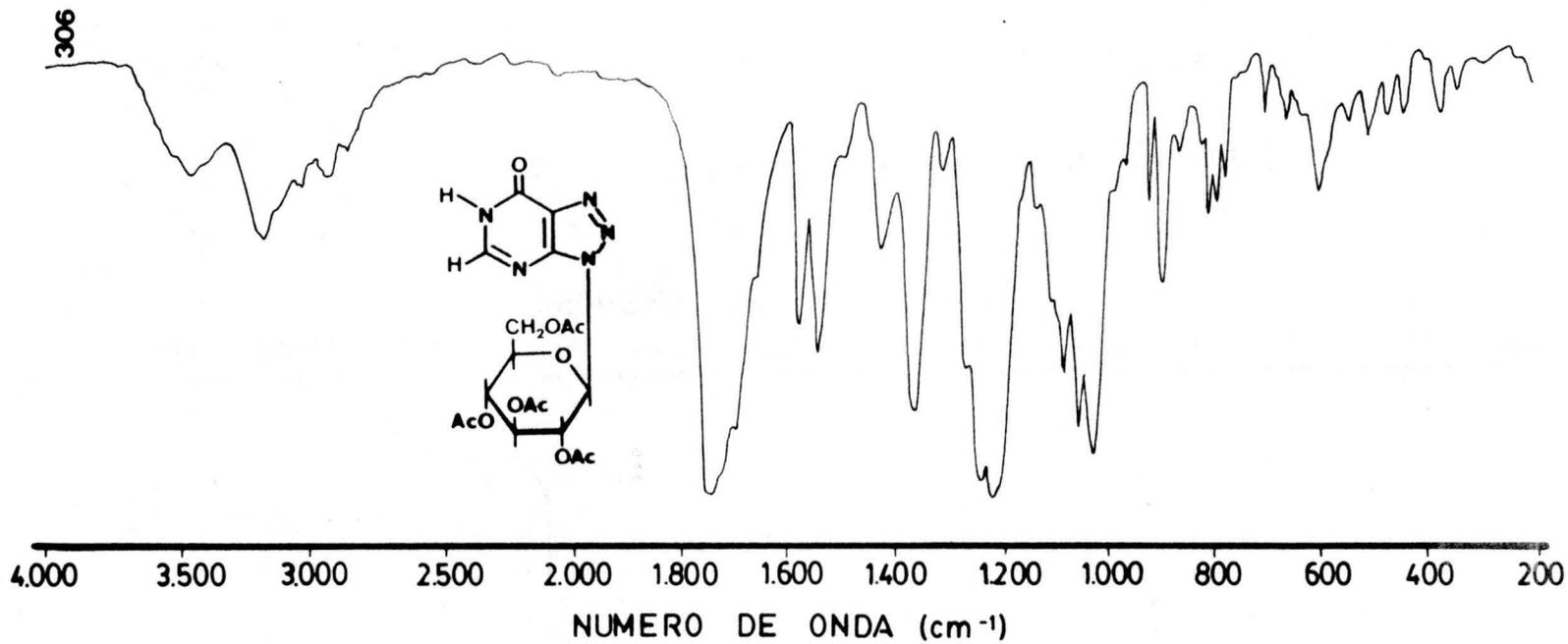
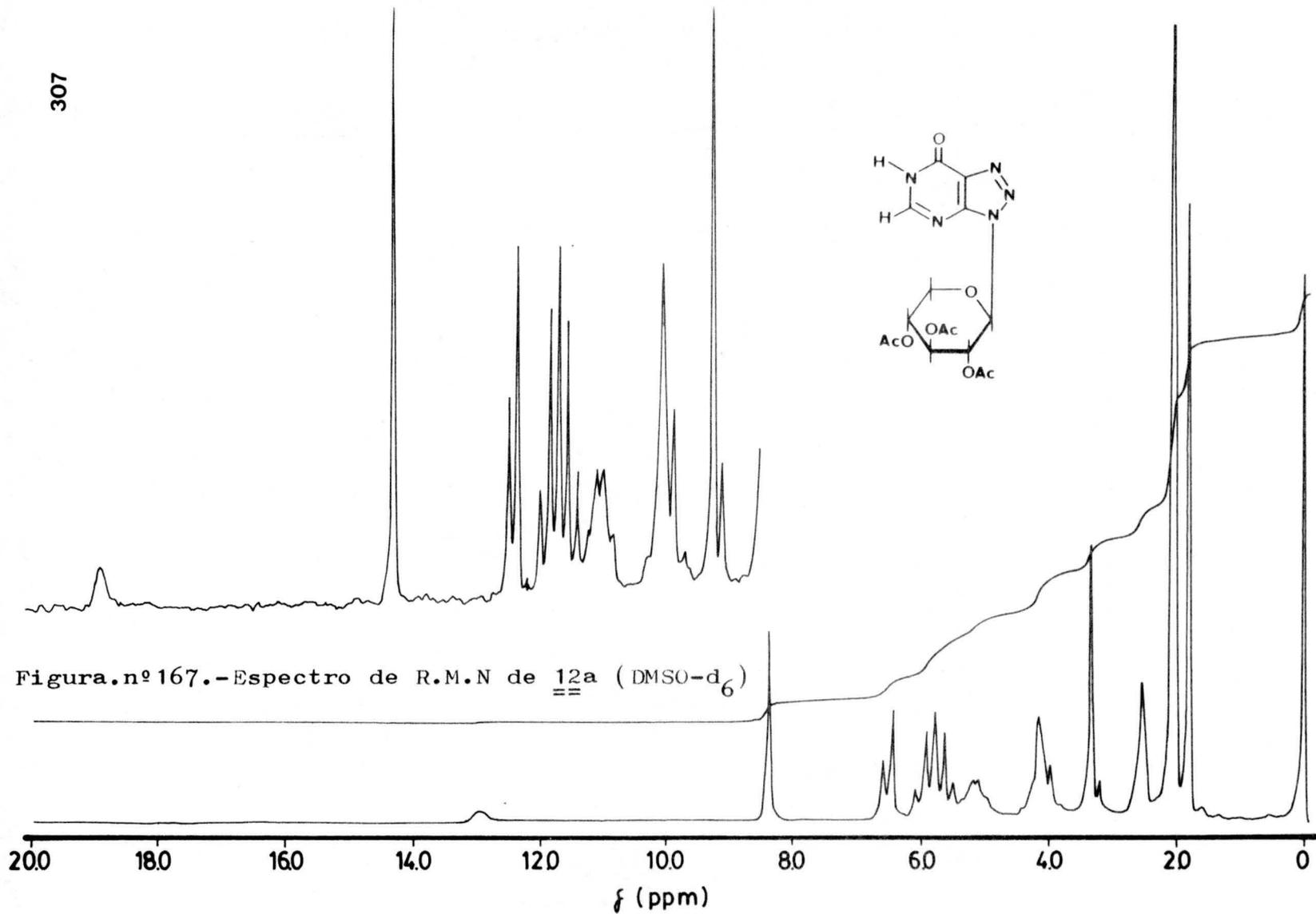


Figura.nº166.-Espectro de I.R de 12b (BrK)



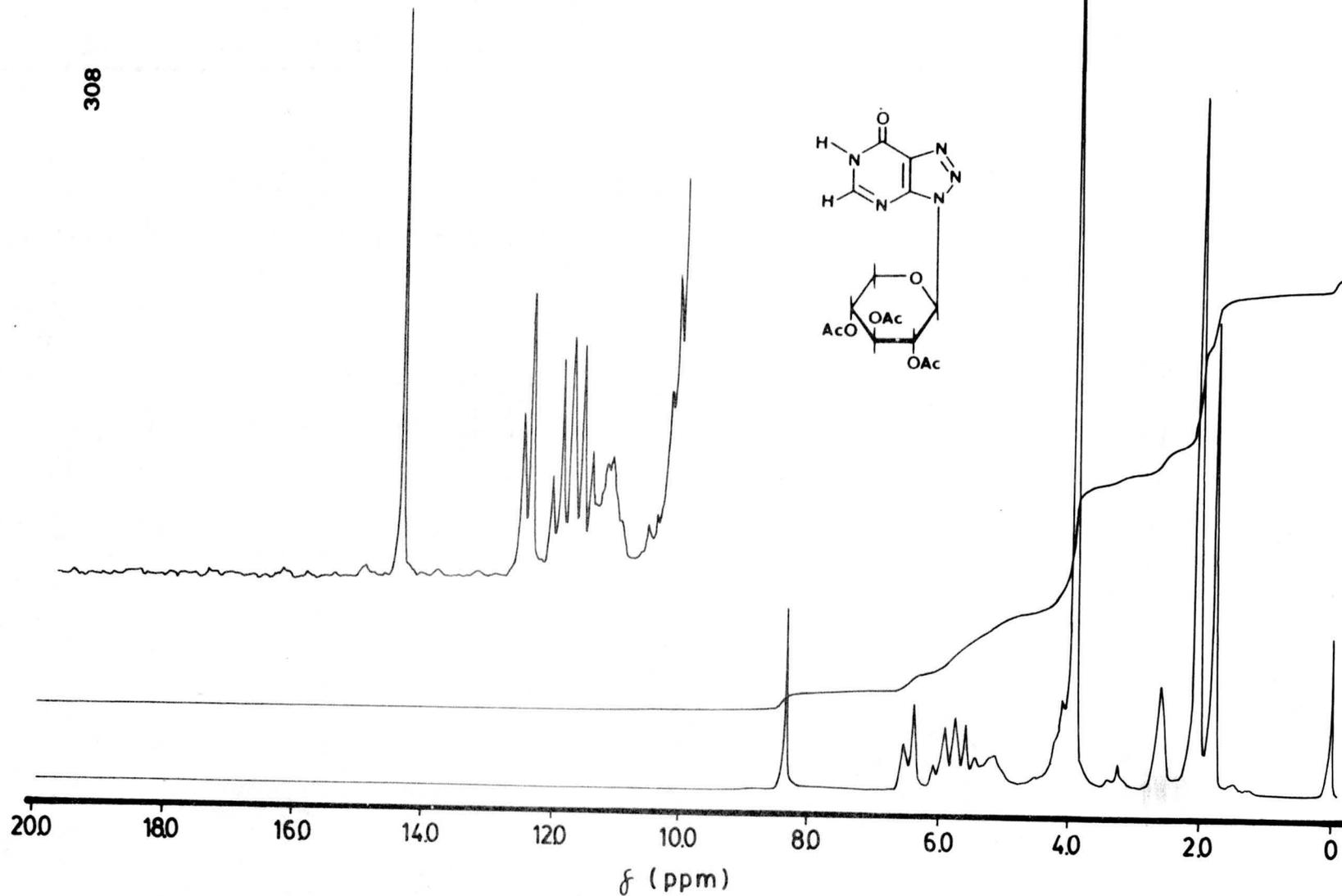


Figura.nº168.-Espectro de R.M.N de 12a (DMSO-d₆ + D₂O)

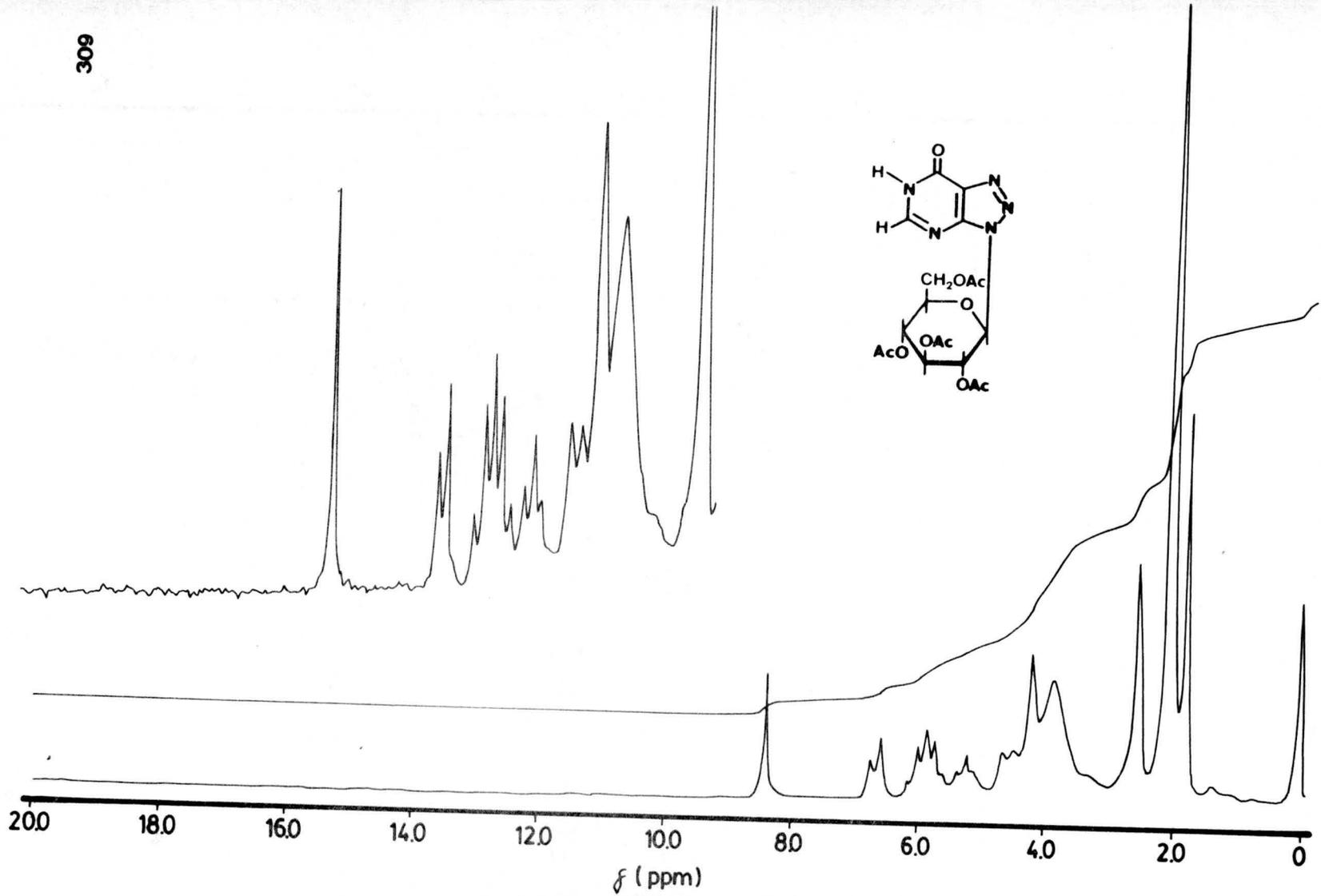
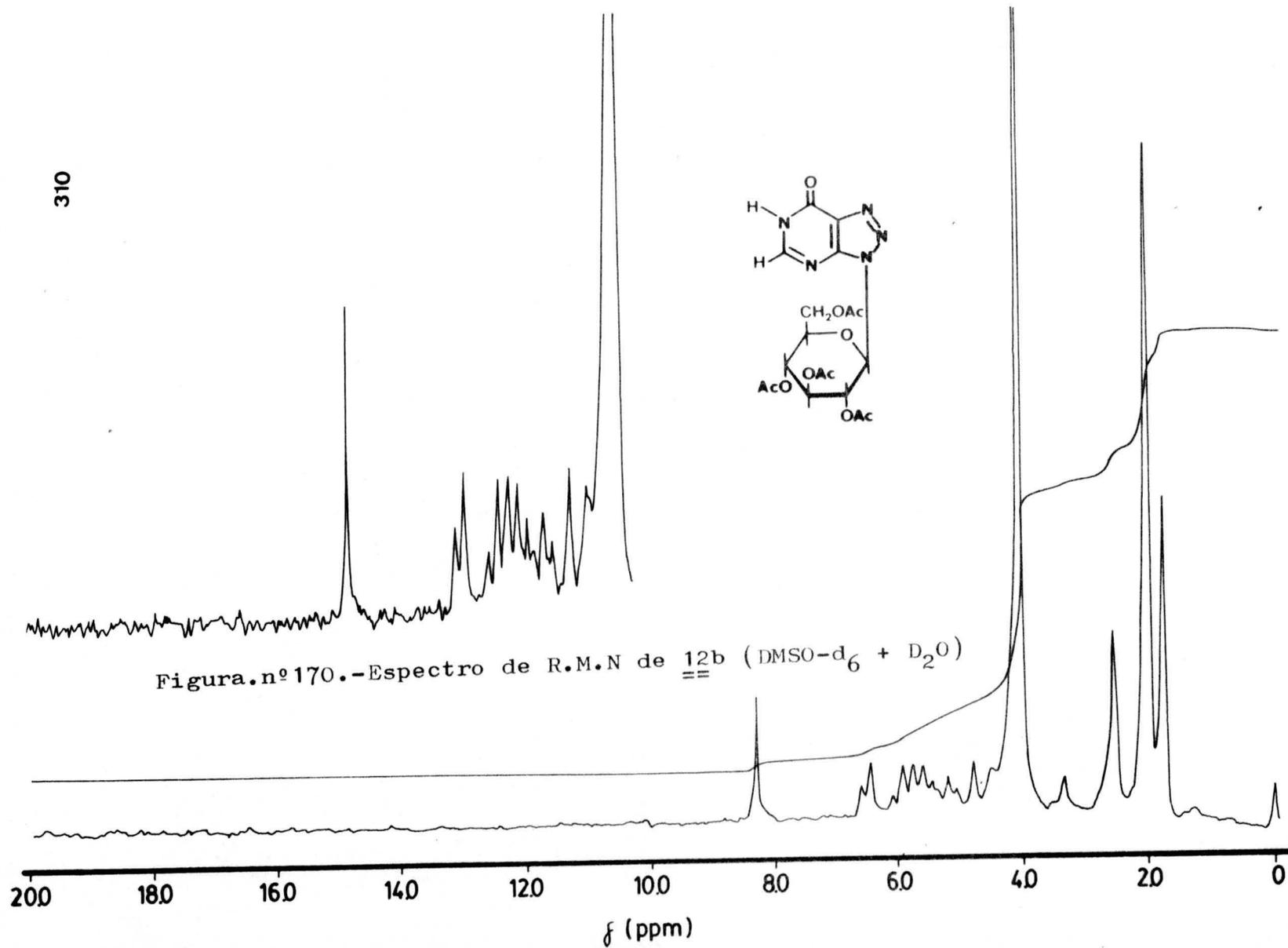


Figura.nº 169.-Espectro de R.M.N de 12b (DMSO-d₆)



P A R T E E X P E R I M E N T A L

INSTRUMENTAL UTILIZADO

Melting Point Apparatus Gallenkamp.

R.M.N Hitachi-Perkin-Elmer R-600.

I.R Spectrophotometer IR 4250 Beckman.

Polarímetro Perkin-Elmer 141

Visible-U.V Model 25 Spectrophotometer Beckman.

Los análisis de Carbono, Hidrógeno y Nitrógeno se han realizado en el Instituto Nacional de Química Orgánica (Madrid).

I.- PRODUCTOS DE PARTIDA

Las cuatro bases pirimidínicas utili
zadas en este trabajo han sido preparadas siguien
do métodos descritos en bibliografía.

Así, las bases 4-amino-1,6-dihidro-
2-metoxi-6-oxopirimidina, 1a, y 4-amino-1,6-dihi
dro-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina, 1b, se ob-
tuvieron siguiendo el método de Engelman (70) mo
dificado por (1).

La base 4-amino-1,6-dihidro-2-metil
tio-6-oxopirimidina, 1c, se preparó según el mé-
todo de Baker (71). Por último la base 4-amino-1
,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxopirimidina ,
1d, se preparó siguiendo el método de Johns (72).

Las pirimidinas de la serie 2:

- 2a: 4-amino-1,6-dihidro-2-metoxi-5-nitroso-6-oxo--
pirimidina.
- 2b: 4-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-5-nitroso
-6-oxopirimidina.
- 2c: 4-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-5-nitroso-6-oxo
pirimidina.
- 2d: 4-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-5-nitro
so-6-oxopirimidina.

y de la serie 3:

- 3a: 4,5-diamino-1,6-dihidro-2-metoxi-6-oxopirimidi
na.
- 3b: 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-6-oxo
pirimidina.
- 3c: 4,5-diamino-1,6-dihidro-2-metiltio-6-oxopirimidi
dina.
- 3d: 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-
oxopirimidina.

utilizadas para comparación de datos espectroscó-
picos y para la síntesis de las 8-azapurinas de la
serie 4, han sido tomadas de la tesis doctoral de
C. Rodríguez (1).

Las 8-azapurinas de la serie 4, que
no se encuentran en bibliografía, han sido prepara-
das siguiendo el método general que se describe.

Se suspende el 4,5-diamino derivado
3 en agua destilada. Se calienta hasta disolución.

Cuando esta se ha completado se añade doble cantidad molar de nitrito sódico y de ácido acético. Se agita durante 15 minutos y se concentra en rotavapor si es necesario. Se deja en nevera 12 horas, se filtra y lava con agua helada. Por concentración de las agua madres se recoge más producto. Los productos se recrystalizan de agua.

6,7-dihidro-3(H)-5-metoxi-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)-pirimidina, 4a.

A partir de 1,87 g de 3a (0,012 moles), 1,66 g de nitrito sódico (0,024 moles) y 1,44 g de ácido acético (0,024 moles) en 90 ml de agua. Después de agitar se concentra.

Gramos obtenidos: 1,51

Punto de fusión: 297-8°C (d)

Rendimiento: 62%

Análisis calculado para $C_5H_5N_5O_2 \cdot 2H_2O$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	29,56	4,46	34,47
Encontrado	29,80	4,61	34,36

Espectro de I.R: Figura nº 1. Tabla nº 4.

Espectro de R.M.N: Figura nº 5 y 6. Tabla nº 8.

Espectro de U.V ($c=4,92 \times 10^{-5}$, H_2O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
202	23.050
265	7.750

6,7-dihidro-3(H)-6-metil-5-metoxi-7-oxo-vic-triazolo-

-(4,5-d)pirimidina, 4b.

A partir de 2,04 g de 3b (0,012 moles), 1,66 g de nitrito sódico (0,024 moles) y 1,44 g de ácido acético (0,024 moles) en 80 ml de agua destilada. El producto precipita inmediatamente.

Gramos obtenidos: 1,65

Punto de fusión: 230°C

Rendimiento: 76%

Análisis calculado para $C_6H_7N_5O_2$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	39,78	3,89	38,66
Encontrado	39,91	3,78	38,54

Espectro de I.R: Figura nº 2. Tabla nº 4.

Espectro de R.M.N: Figura nº 7 y 8. Tabla nº 8.

Espectro de U.V ($c=5,52 \times 10^{-5}$, H_2O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
207	23.820
256	6.975

6,7-dihidro-3(H)-5-metiltio-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina, 4c.

A partir de 2,07 g de 3c (0,012 moles), 1,66 g de nitrito sódico (0,024 moles) y 1,44 g de ácido acético (0,024 moles) en 100 ml de agua. No es necesario concentrar.

Gramos obtenidos: 1,45

Punto de fusión: 268-9°C (d)

Rendimiento: 60%

Análisis calculado para $C_5H_5N_5OS \cdot H_2O$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	29,84	3,51	34,81
Encontrado	30,08	3,34	35,10

Espectro de I.R: Figura nº 3. Tabla nº 4.

Espectro de R.M.N: Figura nº 9 y 10. Tabla nº 8.

Espectro de U.V ($c=4,97 \times 10^{-5}$, H_2O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
208	16.900
220	17.890
268	13.480

6,7-dihidro-3(H)-6-metil-5-metiltio-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina, 4d.

A partir de 2,23 g de 3d (0,012 moles), 1,66 g de nitrito sódico (0,024 moles) y 1,44 g de ácido acético (0,024 moles) en 110 ml de agua destilada. El producto precipita inmediatamente.

Gramos obtenidos: 1,30

Punto de fusión: 276-7°C

Rendimiento: 55%

Análisis calculado para $C_6H_7N_5OS$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	36,54	3,58	35,51
Encontrado	36,73	3,24	35,71

Espectro de I.R: Figura nº 4. Tabla nº 4.

Espectro de R.M.N: Figura nº 11 y 12. Tabla nº 8.

Espectro de U.V ($c=1,06 \times 10^{-4}$, H_2O).

<u>λ max (nm)</u>	<u>ϵ</u>
210	12.370
230	12.980
270	9.020

II.- REACCIONES DE CONDENSACION

Método general de glicosidación

Se suspenden en etanol absoluto cantidades molares de base 1 y azúcar 5. Se pone a reflujo y en ese momento se añade cantidad molar de ácido acético glacial. Se mantiene el reflujo durante tiempos variables. Se añade benceno seco y se elimina el azeótropo ternario alcohol-benceno-agua por destilación, continuando el reflujo un tiempo similar al anterior. Transcurrido este se filtra y se lava con etanol hirviendo. A las aguas madres se les añade más benceno y se opera como antes.

Todos los productos se purifican por digestión prolongada en etanol o metanol absolutos.

1,6-dihidro-2-metoxi-4-N-β-D-glucopiranosil-6-oxo-
pirimidina, 6a.

A partir de 14,11 g (0,1 mol) de 1a, 18 g de D-glucosa (0,1 mol) y 6 g de ácido acético glacial (0,1 mol) en 300 ml de etanol absoluto. La reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas antes de añadir 50 ml de benceno y después de eliminado el azeótropo un tiempo similar. La reacción transcurre en suspensión.

Gramos obtenidos: 13,53

Punto de Fusión: 237-8°C (d)

Rendimiento: 44%

$[\alpha]_D^{20} = -72$ c 1, H₂O

Análisis calculado para C₁₁H₁₇N₃O₇

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	43,56	5,65	13,86
Encontrado	43,48	5,68	13,66

Espectro de I.R: Figura nº 13. Tabla nº 9.

Espectro de R.M.N: Figura nº 20,21 y 22. Tabla nº10.

Espectro de U.V (c=5,28x10⁻⁵, H₂O).

<u>λ_{max}(nm)</u>	<u>ε</u>
214	31.380
266	16.705

1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N-β-D-xilopirano--
sil-6-oxopirimidina, 6b.

A partir de 15,52 g (0,1 mol) de 1b, 15,01 g de D-xilosa (0,1 mol) y 6 g de ácido acétii

co glacial (0,1 mol) en 200 ml de etanol absoluto. La reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas antes de añadir 50 ml de benceno y después de eliminado el azeótropo un periodo similar. La reacción transcurre en disolución.

Gramos obtenidos: 14,16

Punto de fusión: 238-9°C (d)

Rendimiento: 49%

$[\alpha]_D^{20} = -20$ c 1, H₂O

Análisis calculado para C₁₁H₁₇N₃O₆

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	45,99	5,97	14,63
Encontrado	45,66	6,19	14,22

Espectro de I.R: Figura nº 14. Tabla nº 9.

Espectro de R.M.N: Figura nº 23,24 y 25. Tabla nº 10.

Espectro de U.V (c=5,71x10⁻⁵, H₂O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
212	25.115
266	15.690

1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N- β -D-glucopirano-
sil-6-oxopirimidina, 6c.

A partir de 15,52 g de 1b (0,1 mol), 18 g de D-glucosa (0,1 mol) y 6 g de ácido acético glacial en 500 ml de etanol absoluto. La reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas antes de añadir 50 ml de benceno y después de eliminado el azeótropo un periodo similar. La reacción trans--curre en suspensión.

Gramos obtenidos: 16,18

Punto de fusión: 235°C (d)

Rendimiento: 51%

$[\alpha]_D^{20} = -68,1$ c 1, H₂O

Análisis calculado para C₁₂H₁₉N₃O₇

	C	H	N
Calculado	45,42	6,04	13,24
Encontrado	45,44	5,81	12,88

Espectro de I.R: Figura nº 15. Tabla nº 9.

Espectro de R.M.N: Figura nº 26,27 y 28. Tabla nº 10.

Espectro de U.V (c=4,54x10⁻⁵, H₂O).

$\lambda_{\max}(\text{nm})$	ϵ
214	29.100
266	15.350

1,6-dihidro-2-metiltio-4-N-β-D-xilopiranosil-6-oxo-
pirimidina, 6d.

A partir de 15,72 g de 1c (0,1 mol), 15,01 g de D-xilosa (0,1 mol) y 6 g de ácido acético glacial (0,1 mol) en 400 ml de etanol absoluto. La reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas antes de añadir 50 ml de benceno y después de eliminado el azeótropo un periodo similar. Transcurre en disolución.

Gramos obtenidos: 13,40

Punto de fusión: 191°C

Rendimiento: 70%

$[\alpha]_D^{20} = -24,7$ c 1, H₂O

Análisis calculado para C₁₀H₁₅N₃O₅S

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	41,45	5,23	14,52
Encontrado	41,23	5,29	14,40

Espectro de I.R: Figura nº 16. Tabla nº 9.

Espectro de R.M.N: Figura nº 29,30 y 31.Tabla nº 10.

Espectro de U.V ($c=6,50 \times 10^{-5}$).

<u>λ max (nm)</u>	<u>ϵ</u>
217	19.970
236	19.830
280	9.110

1,6-dihidro-2-metiltio-4-N- β -D-glucopiranosil-6-oxopirimidina, 6e.

A partir de 15,72 g de 1c (0,1 mol), 18 g de D-glucosa (0,1 mol) y 6 g de ácido acético glacial (0,1 mol) en 400 ml de etanol absoluto. La reacción se mantiene a reflujo durante 36 horas antes de añadir 50 ml de benceno y después de eliminado el azeótropo un periodo similar. La reacción transcurre en suspensión.

Gramos obtenidos: 16,60

Punto de fusión: 242-3°C (d)

Rendimiento: 64%

$[\alpha]_D^{20} = -82,6$ c 1, H₂O

Análisis calculado para C₁₁H₁₇N₃O₆S

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	41,37	5,37	13,16
Encontrado	41,44	5,63	13,52

Espectro de I.R: Figura nº 17. Tabla nº9.

Espectro de R.M.N:Figura nº 32,33 y 34.Tabla nº10.

Espectro de U.V ($c=4,70 \times 10^{-5}$, H_2O).

$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	ϵ
217	24.150
237	23.550
279	10.745

1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N- β -D-xilopiranosil-6-oxopirimidina, 6f.

A partir de 17,12 g de 1d (0,1 mol), 15,01 g de D-xilosa (0,1 mol) y 6 g de ácido acético glacial (0,1 mol) en 200 ml de etanol absoluto. La reacción se mantiene a reflujo durante 12 horas antes de añadir 50 ml de benceno y después de eliminado el azeótropo un periodo similar. Transcurre en disolución.

Gramos obtenidos 18,29

Punto de fusión: 229-30°C (d)

Rendimiento: 60%

$[\alpha]_D^{20} = -23,8$ c 1, H_2O

Análisis calculado para $C_{11}H_{17}N_3O_5S$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	43,55	5,65	13,85
Encontrado	43,38	5,87	14,03

Espectro de I.R: Figura nº 18. Tabla nº 9.

Espectro de R.M.N: Figura nº 35,36 y 37.Tabla 10.

Espectro de U.V ($c=3,96 \times 10^{-5}$, H_2O).

<u>$\lambda_{\max}(\text{nm})$</u>	<u>ϵ</u>
219	28.610
235	29.165
280	10.985

1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N-D-glucopiranosil-6-oxopirimidina, 6g.

A partir de 17,12 g de 1d (0,1 mol), 18 g de D-glucosa (0,1 mol) y 6 g de ácido acético glacial (0,1 mol) en 300 ml de etanol absoluto. La reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas antes de añadir 50 ml de benceno y después de eliminado el azeótropo un periodo similar. Transcurre es suspensión.

Gramos obtenidos: 20,67

Punto de fusión: 243°C

Rendimiento: 62%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +57$ c 1, H₂O

Análisis calculado para C₁₂H₁₉N₃O₆S

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	43,23	5,74	12,60
Encontrado	43,12	5,61	12,60

Espectro de I.R: Figura nº 19. Tabla nº 9

Espectro de R.M.N: Figura nº 38,39 y 40. Tabla 10.

Espectro de U.V (c=4,50x10⁻⁵, H₂O).

<u>$\lambda_{\max}(\text{nm})$</u>	<u>ϵ</u>
219	26.135
235	28.735
278	10.020

III.- REACCIONES DE ACETILACION DE CONDENSADOS

Método general de acetilación

2 gramos del condensado 6 se suspenden en 20 ml de piridina anhidra añadiéndose a continuación 20 ml de anhídrido acético. La mezcla se agita hasta total disolución a temperatura ambiente, dejándose en reposo durante 12 horas. Se vierte sobre hielo picado abandonándose durante 24 horas, transcurridas las cuales los glucósidos se filtran y lavan con agua helada y los xilósidos se extraen con cloroformo, este se seca con sulfato sódico anhidro y se lleva a sequedad a presión reducida (temperatura inferior a 45°C), los residuos se tratan con etanol, llevándose a sequedad varias veces.

Estos compuestos cristalizan de etanol absoluto.

1,6-dihidro-2-metoxi-4-N- β -D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-6-oxopirimidina, 7a.

Gramos obtenidos: 2

Punto de fusión: 130-1°C

Rendimiento: 64%

$[\alpha]_D^{20} = -32,7$ c 1, Cl₃CH

Análisis calculado para C₁₉H₂₅N₃O₁₁

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	48,41	5,35	8,91
Encontrado	48,18	5,10	8,62

Espectro de I.R: Figura nº 41. Tabla nº 11.

Espectro de R.M.N: Figura nº 48,49,50 y 51. Tabla nº 12.

Espectro de U.V (c=4,88x10⁻⁵, H₂O).

<u>λ max (nm)</u>	<u>ϵ</u>
211	27.645
266	16.475

1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N- β -D-(2,3,4-tri-O-acetil)xilopiranosil-6-oxopirimidina, 7b.

El producto no se ha conseguido cristalizar. Los espectros se han realizado sobre el crudo de reacción.

$[\alpha]_D^{20} = +24$ c 1, Cl₃CH

Espectro de I.R: Figura nº 42. Tabla nº 11.

Espectro de R.M.N: Figura nº 52,53,54 y 55. Tabla nº 12.

Espectro de U.V (H₂O).

$\lambda_{\max}(\text{nm})$	ϵ
213	---
266	---

1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N- β -D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-6-oxopirimidina, 7c.

Gramos obtenidos: 2,72

Punto de fusión: 182°C

Rendimiento: 89%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29,6 \text{ c } 1, \text{Cl}_3\text{CH}$

Análisis calculado para C₂₀H₂₇N₃O₁₁

	C	H	N
Calculado	49,48	5,61	8,66
Encontrado	49,62	5,51	8,58

Espectro de I.R: Figura nº 43. Tabla nº 11.

Espectro de R.M.N: Figura nº 56,57,58 y 59. Tabla nº 12.

Espectro de U.V (c=5,97x10⁻⁵, H₂O).

$\lambda_{\max}(\text{nm})$	ϵ
213	29.915
266	15.025

1,6-dihidro-2-metiltio-4-N- β -D-(2,3,4-tri-O-acetil)xilopiranosil-6-oxopirimidina, 7d.

Gramos obtenidos: 1,72

Punto de fusión: 216-7°C

Rendimiento: 60%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13,4 \text{ c } 1, \text{Cl}_3\text{CH}$

Análisis calculado para $C_{16}H_{21}N_3O_8S$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	46,26	5,10	10,11
Encontrado	46,13	5,18	10,04

Espectro de I.R: Figura nº 44. Tabla nº 11.

Espectro de R.M.N: Figura nº 60,61,62 y 63. Tabla nº 12.

Espectro de U.V ($c=5,06 \times 10^{-5}$, H_2O).

<u>λ max (nm)</u>	<u>ϵ</u>
216	21.955
236	19.605
280	9.190

1,6-dihidro-2-metiltio-4-N- β -D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-6-oxopirimidina, 7e.

Gramos obtenidos: 3

Punto de fusión: 135-6°C

Rendimiento: 90%

$[\alpha]_D^{20} = -20,8$ c 1, Cl_3CH

Análisis calculado para $C_{19}H_{25}N_3O_{10}S$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	46,81	5,17	8,62
Encontrado	46,70	5,36	8,30

Espectro de I.R: Figura nº 45. Tabla nº 11.

Espectro de R.M.N: Figura nº 64,65,66 y 67. Tabla nº 12.

Espectro de U.V ($c=5,13 \times 10^{-5}$, H_2O).

$\lambda_{\max}(\text{nm})$	ϵ
216	22.905
236	20.020
280	9.590

1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N- β -D-(2,3,4,-tri-O-acetil)xilopiranosil-6-oxopirimidina, 7f.

Gramos obtenidos: 1,2

Punto de fusión: 164-5°C

Rendimiento: 42%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6,3$ c 1, Cl_3CH

Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$

	C	H	N
Calculado	47,54	5,40	9,78
Encontrado	47,18	5,35	9,70

Espectro de I.R: Figura nº 46. Tabla nº 11.

Espectro de R.M.N: Figura nº 68,69,70 y 71. Tabla nº 12.

Espectro de U.V ($c=4,19 \times 10^{-5}$, H_2O).

$\lambda_{\max}(\text{nm})$	ϵ
219	23.390
234	21.815
281	8.305

1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N- β -D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-6-oxopirimidina, 7g.

Gramos obtenidos: 1,5

Punto de fusión: 178-9°C

Rendimiento: 50%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23,4$ c 1, Cl_3CH

Análisis calculado para $C_{20}H_{27}N_3O_{10}S$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	47,89	5,43	8,38
Encontrado	48,20	5,51	8,35

Espectro de I.R: Figura nº 47. Tabla nº 11.

Espectro de R.M.N: Figura nº 72,73,74 y 75. Tabla nº 12.

Espectro de U.V ($c=4,39 \times 10^{-5}$, H_2O).

<u>λ max (nm)</u>	<u>ϵ</u>
219	29.135
234	26.880
281	10.410

IV.- REACCIONES DE NITROSACION

Método general de nitrosación

Se suspende en agua destilada el condensado 6 y se calienta, si es necesario, hasta disolución. En ese momento se añade cantidad molar de nitrito sódico y de ácido acético. Se agita durante 15 minutos y se abandona en nevera, recogiendo al cabo de tiempos variables los correspondientes nitrosos que se filtran y lavan con agua helada. Por concentración de las aguas madres a presión reducida (temperatura no superior a 60°C) se recoge más producto.

Estos compuestos recristalizan de agua.

1,6-dihidro-2-metoxi-4-N- β -D-glucopiranosil-5-nitroso-6-oxopirimidina, 8a.

A partir de 21,23 g de 6a (0,07 moles), 4,83 g de nitrito sódico (0,07 moles) y 4,20 g de ácido acético (0,07 moles) en 250 ml de agua destilada a temperatura ambiente. Se abandona destapado a t^a ambiente.

Gramos obtenidos: 19,62 de sólido rojo.

Punto de fusión: 155°C (pasa a azul) 190-1°C (d)

Rendimiento: 80%

$[\alpha]_{436}^{29} = +109$ c 1, DMSO

Análisis calculado para C₁₁H₁₆N₄O₈·H₂O

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	37,71	5,18	16,00
Encontrado	37,42	4,96	16,28

Espectro de I.R: Figura nº 76. Tabla nº 13.

Espectro de R.M.N: Figura nº 81,82 y 83. Tabla 14.

Espectro de U.V (c=5,14x10⁻⁵, H₂O).

<u>λ_{max}(nm)</u>	<u>ϵ</u>
201	17.650
228	16.980
334	14.050

Espectro visible (c=3,52x10⁻³, H₂O).

<u>λ_{max}(nm)</u>	<u>ϵ</u>
563	58

1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N-xilopiranisil-5-nitroso-6-oxopirimidina, (8b).

A partir de 20,11 g de 6b (0,07 moles), 4,83 g de nitrito sódico (0,07 moles) y 4,20 g de ácido acético (0,07 moles) en 280 ml de agua caliente. Después de varios días de estar a t^a ambiente destapado, se obtiene un sólido azul oscuro de bajo punto de fusión que no se ha conseguido purificar.

Gramos obtenidos: 6,72

Punto de fusión: 54-5°C

Espectro de R.M.N: Figura 84 y 85. Tabla nº 14.

1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N-glucopiranosil-5-nitroso-6-oxopirimidina, (8c).

A partir de 22,21 g de 6c (0,07 moles), 4,83 g de nitrito sódico (0,07 moles) y 4,20 g de ácido acético (0,07 moles) en 100 ml de agua a temperatura ambiente. Después de varios días de estar destapado se recoge un sólido azul oscuro de bajo punto de fusión que no se ha podido purificar.

Gramos obtenidos: 11,44

Punto de fusión: 48-50°C

Espectro de R.M.N: Figura nº 86 y 87. Tabla nº 14.

1,6-dihidro-2-metiltio-4-N-β-D-xilopiranosil-5-nitroso-6-oxopirimidina, 8d.

A partir de 20,25 g de 6d (0,07 moles), 4,83 g de nitrito sódico (0,07 moles) y 4,20 g de ácido acético (0,07 moles) en 500 ml de agua caliente. El producto precipita inmediatamente. Se deja en nevera 12 horas antes de filtrar la primera

cosecha.

Gramos obtenidos: 20,05 de sólido azul.

Punto de fusión: 245-50°C (d)

Rendimiento: 90%

$[\alpha]^{29}_D =$ no rota c 1, DMSO

D, Hg

Análisis calculado para $C_{10}H_{14}N_4O_6S$

	C	H	N
Calculado	37,73	4,43	17,60
Encontrado	37,65	4,47	17,39

Espectro de I.R: Figura nº 77. Tabla nº 13.

Espectro de R.M.N: Figura nº 88 y 89. Tabla nº 14.

Espectro de U.V ($c=5,03 \times 10^{-5}$, H_2O).

$\lambda_{max}(nm)$	ϵ
200	26.940
234	hombro
300	hombro
352	25.350

Espectro visible ($c=3,05 \times 10^{-3}$, H_2O)

$\lambda_{max}(nm)$	ϵ
591	55

1,6-dihidro-2-metiltio-4-N- β -D-glucopiranosil-5-nitroso-6-oxopirimidina, 8e.

A partir de 22,35 g de 6e (0,07 moles), 4,83 g de nitrito sódico (0,07 moles) y 4,20 g de ácido acético (0,07 moles) en 600 ml de agua a temperatura ambiente. Se deja en nevera 12 horas antes de filtrar la primera cosecha.

Gramos obtenidos: 20,52 de sólido azul.

Punto de fusión: 254°C (d)

Rendimiento: 80%

$[\alpha]_{436}^{29} = +93,5$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{11}H_{16}N_4O_7S \cdot H_2O$

	C	H	N
Calculado	36,06	4,95	15,29
Encontrado	36,11	5,05	15,39

Espectro de I.R: Figura nº 78. Tabla nº 13.

Espectro de R.M.N: Figura nº 90 y 91. Tabla 14.

Espectro de U.V ($c=4,91 \times 10^{-5}$, H_2O).

$\lambda_{max}(nm)$	ϵ
200	24.540
236	hombro
299	hombro
352	24.685

Espectro visible ($c=3,28 \times 10^{-3}$, H_2O).

$\lambda_{max}(nm)$	ϵ
585	56

1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N- β -D-xilopiranosil-5-nitroso-6-oxopirimidina, 8f.

A partir de 21,23 g de 6f (0,07 moles), 4,83 g de nitrito sódico (0,07 moles) y 4,20 g de ácido acético (0,07 moles) en 700 ml de agua caliente. A las 24 horas de estar en nevera se recoge la primera cosecha.

Gramos obtenidos: 19,74 de sólido azul.

Punto de fusión: 228-9°C (d)

Rendimiento: 73%

$[\alpha]_{\text{D}, \text{Hg}}^{29}$ = no rota c 1, DMSO

Análisis calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	39,75	4,85	16,86
Encontrado	39,79	5,02	16,41

Espectro de I.R: Figura nº 71. Tabla nº 13.

Espectro de R.M.N: Figura nº 92,93 y 94. Tabla nº 14.

Espectro de U.V ($c=5,72 \times 10^{-5}$, H_2O).

<u>$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$</u>	<u>ϵ</u>
195	19.670
217	17.255
242	hombro
305	hombro
352	21.905

Espectro visible ($c=3,37 \times 10^{-3}$, H_2O).

<u>$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$</u>	<u>ϵ</u>
586	59

1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N- β -D-glucopiranosil-5-nitroso-6-oxopirimidina, 8g.

A partir de 23,33 g de $\underline{6g}$ (0,07 moles), 4,83 g de nitrito sódico (0,07 moles) y 4,20 g de ácido acético (0,07 moles) en 600 ml de agua caliente. A los cuatro días de estar en nevera se recoge la primera cosecha.

Gramos obtenidos: 19,97 de sólido azul.

Punto de fusión: 193-4°C (d)

Rendimiento: 75%

$[\alpha]_{436}^{29} = +100$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{12}H_{18}N_4O_7 \cdot S \cdot H_2O$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	37,89	5,30	14,37
Encontrado	38,00	5,27	15,01

Espectro de I.R: Figura nº 80. Tabla nº 13.

Espectro de R.M.N: Figura nº 95, 96 y 97. Tabla nº 14.

Espectro U.V ($c=5,52 \times 10^{-5}$, H_2O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
195	19.855
217	17.990
238	hombro
299	hombro
353	23.695

Espectro visible ($c=3,22 \times 10^{-3}$, H_2O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
588	56

V.- REACCIONES DE REDUCCION

5-amino-1,6-dihidro-2-metoxi-4-N- β -D-glucopirano-
sil-6-oxopirimidina, 9a.

Se suspenden 17,51 g de 8a (0,05 moles) en 300 ml de disolución acuosa al 10% de sulfuro amónico. Se agita a temperatura ambiente hasta disolución y decoloración, la reacción se calienta sola a unos 50°C. Se lleva a sequedad, se trata con agua hirviendo y se filtra sobre pliegues abandonándose en nevera. El sólido blanco que aparece se filtra y lava con abundante agua helada.

Gramos obtenidos: 5,82

Punto de fusión: 170°C (d)

Rendimiento: 34,6%

$[\alpha]_D^{18} = +17,4$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{11}H_{18}N_4O_7 \cdot H_2O$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	39,28	5,99	16,66
Encontrado	38,88	6,20	16,86

Espectro de I.R: Figura nº 98. Tabla nº 15.

Espectro de R.M.N:Figura nº 105 y 106. Tabla 16.

Espectro de U.V ($c=5 \times 10^{-5}$, H_2O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
191	11.650
211	18.120
290	12.100

5-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N- β -D-xilopiranosil-6-oxopirimidina, 9b.

A 70 ml de disolución acuosa de sulfuro amónico al 10% se le añaden 4 g de 8b. Se agita a temperatura ambiente hasta disolución y decoloración, apareciendo inmediatamente un sólido blanco. Se deja agitando 15 minutos y se enfría en nevera. El sólido se filtra y lava con abundante agua helada .

Gramos obtenidos: 0,89

Punto de fusión: 180°C

$[\alpha]_D^{18} = +27,8 \text{ c } 1, \text{ DMSO}$

Análisis calculado para $C_{11}H_{18}N_4O_6 \cdot H_2O$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	41,25	6,29	17,49
Encontrado	41,50	6,21	17,29

Espectro de I.R: Figura nº 99. Tabla nº 15.

Espectro de R.M.N: Figura nº 107 y 108. Tabla 16.

Espectro de U.V ($c=5,93 \times 10^{-5}$, H_2O).

$\lambda_{\max}(\text{nm})$	ϵ
193	12.870
214	18.900
291	10.930

5-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxi-4-N- β -D-glu-
copiranosil-6-oxopirimidina, 9c.

A 70 ml de disolución acuosa de sulfuro amónico al 10% se le añaden 4 g de 8c. Se agita a temperatura ambiente hasta disolución y decoloración, apareciendo inmediatamente un sólido blanco. Se continua agitando 15 minutos y se enfria en nevera. El sólido se filtra y lava con abundante agua helada.

Gramos obtenidos: 2

Punto de fusión: 210°C (d)

$[\alpha]_D^{18} = +17$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{12}H_{20}N_4O_7 \cdot 2H_2O$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	39,13	6,57	15,21
Encontrado	39,30	6,33	15,12

Espectro de I.R: Figura nº 100. Tabla nº 15.

Espectro de R.M.N: Figura nº 109 y 110. Tabla 16.

Espectro de U.V ($c=4,07 \times 10^{-5}$, H_2O).

$\lambda_{\max}(\text{nm})$	ϵ
193	13.930
214	20.960
290	12.500

5-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-4-N-β-D-xilopiranosil-6-oxopirimidina, 9d.

Se suspenden 15,92 g de 8d (0,05 moles) en 300 ml de disolución acuosa al 10% de sulfuro amónico. Se calienta hasta disolución y decoloración. Se filtra sobre pliegues y se deja en nevera 48 horas. Se filtra el sólido blanco que aparece y se lava con abundante agua helada. Llevando a sequedad las aguas madres, tratando el residuo con agua hirviendo y filtrando sobre pliegues se recoge más producto.

Gramos obtenidos: 9,87

Punto de fusión: 210°C (d)

Rendimiento: 58%

$[\alpha]_D^{29} = +23,9$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{10}H_{16}N_4O_5S$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	39,46	5,30	18,41
Encontrado	39,29	5,44	17,93

Espectro de I.R: Figura nº 101. Tabla nº 15.

Espectro de R.M.N: Figura nº 111 y 112. Tabla 16.

Espectro de U.V (c=5,28x10⁻⁵, H₂O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
194	14.080
214	14.470
228	13.600
280	hombro
304 .	9.530

5-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-4-N-β-D-glucopirano-

sil-6-oxopirimidina, 9e.

Se suspenden en 300 ml de disolución acuosa al 10% de sulfuro amónico 18,32 g de 8e (0,05 moles). Se agita a temperatura ambiente hasta disolución y decoloración. La reacción se calienta sola a unos 50°C. Se lleva a sequedad y el residuo resultante se disuelve en agua caliente, se filtra sobre pliegues y se deja en nevera. El sólido blanco que aparece se filtra y lava con abundante agua helada. Gramos obtenidos: 12,51

Punto de fusión: 181-2°C (d)

Rendimiento: 71%

$[\alpha]_D^{29}$ = no rota c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{11}H_{18}N_4O_6S \cdot H_2O$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	37,49	5,72	15,90
Encontrado	37,69	5,71	15,46

Espectro de I.R: Figura nº 102. Tabla nº 15.

Espectro de R.M.N: Figura nº 113 y 114. Tabla 16.

Espectro de U.V (c=6,24x10⁻⁵, H₂O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
194	15.920
215	15.410
229	16.000
304	11.580

5-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N- β -D-xilopiranosil-6-oxopirimidina, 9f.

Se suspenden 16,62 g de 8f (0,05 moles) en 300 ml de disolución acuosa al 10% de sulfuro amónico. La reacción se calienta sola a unos 50°C y se forma una pasta. Se pone igual volumen de agua destilada, se calienta hasta disolución, se filtra sobre pliegues y se deja en nevera. Se filtra el sólido blanco que aparece y se lava con abundante agua helada. Llevando a sequedad las agua madres, tratando el residuo con agua caliente y filtrando sobre pliegues se recoge más producto.

Gramos obtenidos: 8,91

Punto de fusión: 210-1°C (d)

Rendimiento: 53%

$[\alpha]_D^{29} = +11$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{11}H_{18}N_4O_5S \cdot H_2O$

	C	H	N
Calculado	39,27	5,99	16,66
Encontrado	39,56	6,15	16,62

Espectro de I.R: Figura nº 103. Tabla nº 15.

Espectro de R.M.N: Figura nº 115 y 116. Tabla 16.

Espectro de U.V (c=7,14x10⁻⁵, H₂O).

$\lambda_{max}(nm)$	ϵ
199	15.090
228	18.920
303	10.780

5-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-N-β-D-glucopiranosil-6-oxopirimidina, 9g.

Se suspenden 19,02 g de $\underline{8g}$ (0,05 moles) en 300 ml de disolución acuosa al 10% de sulfuro amónico. El producto se llega a disolver solo e inmediatamente aparece un precipitado amarillento. Se completa con agua destilada hasta 600 ml, se calienta hasta disolución, se filtra sobre pliegues y se deja en nevera una noche. El sólido blanco que cristaliza se filtra y lava con abundante agua helada. Por concentración de las aguas madres se recoge más producto.

Gramos obtenidos: 9,03

Punto de fusión: 228-9°C (d)

Rendimiento: 47%

$[\alpha]_D^{29} = -3,2$ c 1, DMSO

$[\alpha]_{578}^{29} = -4,7$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{12}H_{20}N_4O_6S \cdot 2H_2O$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	37,49	6,29	14,57
Encontrado	37,72	6,06	14,90

Espectro de I.R: Figura nº 104. Tabla nº 15.

Espectro de R.M.N: Figura nº 117 y 118. Tabla 16.

Espectro de U.V ($c=6,24 \times 10^{-5}$, H_2O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
198	18.490
228	22.150
303	12.600

VI.- REACCIONES DE CICLACION A VIC-TRIAZOLO-(4,5-d)
PIRIMIDINAS

Método general de ciclación

Se suspende el 5-amino derivado 9 en agua destilada. Se calienta hasta disolución, cuando esta se ha completado se añade doble cantidad molar de nitrito sódico y de ácido acético. Se agita durante 15 minutos y se concentra en rotavapor hasta la mitad de volumen en unos casos o hasta turbidez en otros. La 8-azpurina derivada de 9d precipita directamente en caliente. Se deja en nevera durante 12 horas, se filtra y lava con agua helada. Por concentración de las aguas madres se recoge más producto.

Estos compuestos se recristalizan de agua destilada.

6,7-dihidro-5-metiltio-3-N- β -D-xilopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina, 10d.

A partir de 4,08 g de 9d (0,012 moles), 1,66 g de nitrito sódico (0,024 moles) y 1,44 g de ácido acético (0,024 moles) en 350 ml de agua destilada. Precipita inmediatamente.

Gramos obtenidos: 3,14

Punto de fusión: descompone sin fundir.

Rendimiento: 83%

$[\alpha]_D^{29} = -24,6$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{10}H_{13}N_5O_5S$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	38,09	4,15	22,21
Encontrado	37,95	3,84	22,50

Espectro de I.R: Figura nº 119. Tabla nº 17.

Espectro de R.M.N: Figura nº 123 y 124. Tabla 18.

Espectro de U.V (c=6,66x10⁻⁵, H₂O).

<u>λ_{max}(nm)</u>	<u>ϵ</u>
195	14.550
240	11.130
277	15.180

Hidrólisis

0,5 g de 10d se suspenden en 25 ml de disolución de ácido perclórico 1N. Se mantiene a reflujo durante 2 horas. Se deja enfriar y se

neutraliza con NaOH 1N . Acontinuación se concentra a 5 ml en rotavapor. Se mantiene 24 horas en nevera y se filtran los cristales que aparecen y lavan con agua helada.

Punto de fusión: 268°C (d)

Punto de fusión de 4c: 268-9°C (d)

Punto de fusión mixto: 268°C (d)

El espectro de I.R de este sólido coincide con el de 4c.

Las agua madres se llevan casi a sequedad y se les añade una disolución obtenida por mezcla de 2 ml de ácido acético, 5 ml de agua y 2 ml de fenilhidracina. Se calienta en baño a 70°C. Aparece un sólido amarillo que se filtra y lava con metanol frío.

Punto de fusión: 158°C

Punto de fusión de una muestra de xilosazona preparada según bibliografía (73): 158°C

Punto de fusión mixto: : 158°C

El Espectro de I.R de este sólido, figura nº 136, coincide con el de las xilosazona, figura nº 137.

6,7-dihidro-5-metiltio-3-N-β-D-glucopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina, 10e.

A partir de 4,23 g de 9e (0,012 moles), 1,66 g de nitrito sódico (0,024 moles) y 1,44 g de ácido acético (0,024 moles) en 200 ml de agua.

Después de agitar se concentra a la mitad.

Gramos obtenidos: 2,62

Punto de fusión: 250-5°C (d)

Rendimiento: 60%

$[\alpha]_{436}^{29} = -7,5$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{11}H_{15}N_5O_6 \cdot S \cdot H_2O$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	36,36	4,72	19,27
Encontrado	36,40	4,41	19,25

Espectro de I.R: Figura nº 120. Tabla nº 17.

Espectro de R.M.N: Figura nº 125, 126 y 127. Tabla nº 18.

Espectro de U.V ($c=4,68 \times 10^{-5}$, H_2O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
195	14.020
240	10.810
278	14.320

Hidrólisis

0,5 g de 10e se someten al mismo tratamiento descrito anteriormente, manteniendo en este caso 1 hora y 30 minutos de reflujo. Se aísla un sólido cuyo I.R y punto de fusión coinciden con los de 4c.

Punto de fusión: 266°C

Punto de fusión de 4c: 268-9°C

Punto de fusión mixto: 267°C

De las aguas madres, según el mismo procedimiento descrito para 10d, se aísla un sólido

do amarillo que tarda en formarse 10 minutos , que coincide tanto en I.R, figura nº 134 y 135, como en punto de fusión con la glucosazona preparada como testigo.

Punto de fusión: 202°C

Punto de fusión de la glucosazona: 202°C

Punto de fusión mixto: 202°C

6,7-dihidro-6-metil-5-metiltio-3-N-β-D-xilopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina, 10f.

A partir de 4,04 g de 9f (0,012 moles), 1,66 g de nitrito sódico (0,024 moles) y 1,44 g de ácido acético (0,024 moles) en 300 ml de agua. Después de agitar se concentra hasta turbidez.

Gramos obtenidos: 3,75

Punto de fusión: 224°C (d)

Rendimiento: 90%

$[\alpha]_D^{29} = -26,3$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{11}H_{15}N_5O_5 \cdot S \cdot H_2O$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	38,03	4,93	20,16
Encontrado	37,93	5,03	20,11

Espectro de I.R: Figura nº 121. Tabla nº 17.

Espectro de R.M.N: Figura nº 128,129 y 130. Tabla nº 18.

Espectro de U.V (c=7,20x10⁻⁵, H₂O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
198	17.300
235	12.580
287	16.000

Hidrólisis

0,5 g de 10 f se someten al mismo tratamiento antes descrito. Se mantiene una hora a reflujo y se aísla un sólido cuyo punto de fusión e I.R coinciden con los de 4d.

Punto de fusión: 275-6°C (d)

Punto de fusión de 4d: 275-6°C (d)

Punto de fusión mixto: 275-6°C (d)

De las aguas madres se obtiene un sólido, por tratamiento con fenilhidracina, cuyo punto de fusión e I.R coinciden con el de una muestra de xilosazona preparada según métodos bibliográficos .

Punto de fusión: 158°C

Punto de fusión mixto: 158°C

Valoración peryódica

Según (38)(74) y (75) se disuelven 0,1-0,7 milimoles de glicósido en un volumen conveniente de agua caliente, la disolución se enfria rapidamente a 25°C y se trata con 5 cc de disolución acuosa 0,2655 M de metaperyodato sódico y se deja a temperatura ambiente dos días. Después de este tiempo, se toma una parte alícuota y se valora el exceso de metaperyodato por yodometría usando arsenito sódico 0,1 N y almidón soluble . Este proceso se repite dos veces más.

El ácido fórmico se determina por dilución con agua de una parte alícuota y valora-

ción con NaOH 0,01 N empleando como indicador rojo de metilo.

Cuando se aplica el método a 10f se encuentra que por cada mol se consume un mol de $10\frac{-}{4}$ y se libera un mol de ácido fórmico.

6,7-dihidro-6-metil-5-metiltio-3-N-β-D-glucopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina, 10g.

A partir de 4,61 g de 9g (0,012 moles), 1,66 g de nitrito sódico (0,024 moles) y 1,44 g de ácido acético (0,024 moles) en 400 ml de agua.

Después de agitar se concentra a la mitad.

Gramos obtenidos: 3,98

Punto de fusión: 223-4°C

Rendimiento: 88%

$\alpha_{436}^{29} = -7,6$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{12}H_{17}N_5O_6S \cdot H_2O$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	38,19	5,07	18,56
Encontrado	38,31	4,70	18,95

Espectro de I.R: Figura nº 122. Tabls nº 17.

Espectro de R.M.N: Figura nº 131, 132 y 133. Tabla nº 18.

Espectro de U.V (c=5,30x10⁻⁵, H₂O).

<u>λ max (nm)</u>	<u>ε</u>
198	17.510
235	12.740
278	16.340

Hidrólisis

0,5 g de 10g se someten al mismo tratamiento descrito para los productos anteriores. Se mantiene una hora a reflujo y se aisla un sólido cuyo punto de fusión e I.R coinciden con los de 4d.

Punto de fusión: 275°C (d)

Punto de fusión de 4d: 276-7°C (d)

Punto de fusión mixto: 275°C (d)

De las agua madres se obtiene un sólido, por tratamiento con fenilhidracina, cuyo punto de fusión e I.R coinciden con los de una muestra de glucosazona preparada por métodos bibliográficos.

Punto de fusión: 200-2°C

Punto de fusión mixto: 202°C

Valoración peryódica

Por el método descrito para 10f se encuentra que 1 mol de 10g consume 2 moles de IO_4^- y libera 1 mol de ácido fórmico.

VII.- REACCIONES DE ACETILACION DE 3-GLICOSIL-VIC-
TRIAZOLO-(4,5-d)PIRIMIDINASMétodo general de acetilación de derivados sin
azufre.

$1,5 \times 10^{-3}$ moles del diamino derivado 9, se suspenden en agua y se calienta hasta disolución. Se añaden 0,21 g de nitrito sódico (3×10^{-3} moles) y 0,18 g de ácido acético (3×10^{-3} moles). Se deja enfriar a temperatura ambiente y se lleva a sequedad. Se disuelve el residuo en metanol y se lleva a sequedad. Este proceso se repite dos veces más para eliminar el agua totalmente. El residuo así obtenido se trata con una mezcla previamente preparada de 10 ml de piridina seca y 10 ml de anhídrido acético dejando en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, transcurridas

las cuales se lleva a sequedad a presión reducida a temperatura no superior a 60°C. La espuma sólida resultante se disuelve en metanol y se lleva a sequedad. Este proceso se repite hasta no percibir olor a piridina a anhídrido acético. La espuma sólida se cristaliza, utilizando carbón activo, de agua o de etanol según el caso.

Método general de acetilación de derivados con azufre.

A una mezcla previamente preparada de 10 ml de piridina seca y 10 ml de anhídrido acético, se le añaden 0,4 g de 10. Se agita a temperatura ambiente hasta disolución y se deja en reposo 24 horas. Se lleva a sequedad a presión reducida a temperatura no superior a 60°C. El residuo así obtenido se disuelve en metanol y se lleva a sequedad. Este proceso se repite hasta no percibir olor a piridina o anhídrido acético. La espuma sólida resultante se cristaliza de metanol, etanol o mezcla de ambos según el caso.

6,7-dihidro-5-metoxi-3-N-β-D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina, 11a.

A partir de 0,50 g de 9a en 40 ml de agua. El producto cristaliza de agua.

Gramos obtenidos: 0,53

Punto de fusión: 140°C

Rendimiento: 71%

$[\alpha]_D^{18} = -27,8$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{19}H_{23}N_5O_{11}$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	45,87	4,66	14,08
Encontrado	45,72	4,65	14,10

Espectro de I.R: Figura nº 138. Tabla nº 19.

Espectro de R.M.N: Figura nº 145, 146 y 147. Tabla nº 20.

Espectro de U.V ($c=5,23 \times 10^{-5}$, H_2O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
193	14.460
202	14.110
260	8.110

6,7-dihidro-6-metil-5-metoxi-3-N- β -D-(2,3,4-tri-O-acetil)xilopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)-pirimidina, 11b.

A partir de 0,48 g de 9b en 30 ml de agua caliente. El producto recristaliza de agua.

Gramos obtenidos: 0,32

Punto de fusión: 129-30°C

Rendimiento: 49%

$[\alpha]_D^{18} = -61,6$ c 1, Cl_3CH

Análisis calculado para $C_{17}H_{21}N_5O_9$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	46,47	4,82	15,94
Encontrado	46,29	4,63	15,74

Espectro de I.R: Figura nº 139. Tabla nº 19.

Espectro de R.M.N: Figura nº 148, 149 y 150. Tabla nº 20.

Espectro de U.V ($c=5,50 \times 10^{-5}$, H_2O).

$\lambda_{max}(nm)$	ϵ
194	20.580
207	19.600
258	11.040

6,7-dihidro-6-metil-5-metoxi-3-N- β -D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)-pirimidina, 11c.

A partir de 0,55 g de 9c en 30 ml de agua caliente. El producto recristaliza de etanol.

Gramos obtenidos: 0,55

Punto de fusión: 205°C

Rendimiento: 71,7%

$[\alpha]_D^{18} = -56$ c 1, Cl_3CH

Análisis calculado para $C_{20}H_{25}N_5O_{11}$

	C	H	N
Calculado	46,96	4,93	13,69
Encontrado	46,68	4,71	13,83

Espectro de I.R: Figura nº 140. Tabla nº 19.

Espectro de R.M.N: Figura nº 151, 152 y 153. Tabla nº 20.

Espectro de U.V ($c=4,69 \times 10^{-5}$, H_2O).

$\lambda_{max}(nm)$	ϵ
193	22.270
207	20.600
258	11.660

6,7-dihidro-5-metiltio-3-N- β -D-(2,3,4,-tri-O-acetil)-

xilopiranisil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina, 11d.

Se disuelve a las 5 horas de agitación. Recristaliza de mezcla metanol-etanol (1:1).

Gramos obtenidos: 0,21

Punto de fusión: 280°C

Rendimiento: 37%

$[\alpha]_D^{18} = -48,9$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{16}H_{19}N_5O_8S$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	43,53	4,34	15,87
Encontrado	43,57	4,46	15,69

Espectro de I.R: Figura nº 141. Tabla nº 19.

Espectro de R.M.N: Figura nº 154 y 155. Tabla 20.

Espectro de U.V (c= no se conoce, H_2O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
195	----
236	----
278	----

6,7-dihidro-5-metiltio-3-N- β -D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina, 11e.

Se disuelve a los 5 minutos de agitación. Recristaliza de etanol.

Gramos obtenidos: 0,42

Punto de fusión: 172°C

Rendimiento: 74%

$[\alpha]_D^{18} = -70,7$ c 1, Cl_3CH

Análisis calculado para $C_{19}H_{23}N_5O_{10}S$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	44,44	4,52	13,64
Encontrado	44,13	4,50	13,45

Espectro de I.R: Figura nº 142. Tabla nº 19.

Espectro de R.M.N: Figura nº 156,157 y 158. Tabla nº 20.

Espectro de U.V ($c=3,89 \times 10^{-5}$, H_2O).

<u>$\lambda_{max}(nm)$</u>	<u>ϵ</u>
194	17.170
236	9.850
277	17.870

6,7-dihidro-6-metil-5-metiltio-3-N- β -D-(2,3,4-tri-O-acetil)xilopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)-pirimidina, 11f.

Se disuelve a los 5 minutos de agitación. Recristaliza de metanol.

Gramos obtenidos: 0,46

Punto de fusión: 150°C

Rendimiento: 85%

$[\alpha]_D^{18} = -102,7$ c 1, Cl_3CH

Análisis calculado para $C_{17}H_{21}N_5O_8S \cdot H_2O$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	43,12	4,90	14,79
Encontrado	43,67	4,92	14,72

Espectro de I.R: Figura nº 143. Tabla nº 19.

Espectro de R.M.N: Figura nº 159,160 y 161. Tabla nº 20.

Espectro de U.V ($c=6,12 \times 10^{-5}$, H_2O).

$\lambda_{max}(nm)$	ϵ
197	13.820
236	9.870
280	13.100

6,7-dihidro-6-metil-5-metiltio-3-N- β -D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina, 11g.

Se disuelve a los 5 minutos de agitación. Recristaliza de metanol.

Gramos obtenidos: 0,44

Punto de fusión: 171°C

Rendimiento: 79%

$[\alpha]_D^{18} = -55$ c 1, Cl_3CH

Análisis calculado para $C_{20}H_{25}N_5O_{10}S$

	C	H	N
Calculado	45,53	4,78	13,28
Encontrado	45,25	4,77	13,13

Espectro de I.R: Figura nº 144. Tabla nº 19.

Espectro de R.M.N: Figura nº 162,163 y 164. Tabla nº 20.

Espectro de U.V ($c=4,36 \times 10^{-5}$, H_2O).

$\lambda_{max}(nm)$	ϵ
197	15.200
236	11.080
280	14.800

VIII.- REACCIONES DE DESULFURACION

6,7-dihidro-3-N-β-D-(2,3,4-tri-O-acetil)xilopirano-
sil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina, 12a

0,42 g de 11d ($9,51 \times 10^{-4}$ moles) se suspenden en una mezcla preparada por adición de 2 g de níquel Raney a 40 ml de disolución 2M de NH_4OH . Se pone a reflujo y se mantiene durante una hora. Se filtra y se lleva a sequedad. Se disuelve en MeOH y se lleva a sequedad. Este proceso se repite dos veces más para eliminar totalmente el agua. El residuo obtenido se trata con una mezcla de 10 ml de piridina seca y 10 ml de anhídrido acético, dejando en agitación a temperatura ambiente 24 horas. Se lleva a sequedad, se disuelve en metanol y se lleva a sequedad. Este proceso se repite hasta no percibir olor a piridina o anhídri-

do acético. La espuma sólida resultante se cristaliza de metanol usando carbón activo.

Gramos obtenidos: 0,20

Punto de fusión: 268-9°C (d)

Rendimiento: 53%

$[\alpha]_D^{18} = -52$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{15}H_{17}N_5O_8$

	C	H	N
Calculado	45,57	4,33	17,72
Encontrado	45,45	4,12	17,40

Espectro de I.R: Figura nº 165. Tabla nº 21.

Espectro de R.M.N: Figura nº 167 y 168. Tabla nº 22.

6,7-dihidro-3-N-β-D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)glucopiranosil-7-oxo-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidina,
12b.

0,30 g de 11e ($5,84 \times 10^{-4}$ moles) se suspenden en una mezcla formada por 1,5 g de níquel Raney en 30 ml de disolución 2M de NH_4OH . Se pone a reflujo y se mantiene durante una hora. Se siguen los mismos pasos descritos para 12a. El producto cristaliza de agua usando carbón activo. Gramos obtenidos: 0,11

Punto de fusión: 250 (d)

Rendimiento: 40%

$[\alpha]_D^{18} = -29,8$ c 1, DMSO

Análisis calculado para $C_{18}H_{21}N_5O_{10}$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	46,25	4,53	14,98
Encontrado	46,12	4,39	14,90

Espectro de I.R: Figura nº 166. Tabla nº 21.

Espectro de R.M.N: Figura nº 169 y 170. Tabla nº 22.

C O N C L U S I O N E S

- 1.- Se han preparado las 4-amino 1, 4-amino-5-nitroso 2 y 4,5-diamino pirimidinas 3, productos de partida utilizados en la presente Memoria. Se estudian comparativamente sus propiedades espectroscópicas y se comprueba que tanto en disolución como en estado sólido el grupo amino en cuatro existe como tal y no como imino.
- 2.- El tratamiento de las 4,5-diamino pirimidinas 3 con doble cantidad molar de nitrito sódico y ácido acético conduce a las vic-triazolo-(4,5-d)pirimidinas 4 cuyas propiedades espectroscópicas se han estudiado y comparado con las series 1, 2 y 3.
- 3.- Por reacción de 1, en etanol absoluto y ácido acético como catalizador, con glucosa y xilosa se obtienen los glicósidos 6. En estas condiciones se facilita el trabajo experimental al evitar la cromatografía en columna como requiere el método de Todd. Las propiedades de

de estos productos ponen de manifiesto la estructura β -piranósica en el resto glicosídico, salvo 6g que es una mezcla de anómeros α y β que no se han conseguido separar.

- 4.- La acetilación de la serie 6, en condiciones suaves, anhídrido acético-piridina a temperatura ambiente, conduce a los derivados 7, de los que se comprueba poseen la posición cinco del anillo de pirimidina libre.
- 5.- La acetilación de 6g, mezcla de α y β , produce 7g puro, en este caso β -piranósico y con buen rendimiento, que coincide con el dado en Bibliografía.
- 6.- El tratamiento de los compuestos 6 con nitrito sódico-ácido acético en cantidades molares en agua, origina los 5-nitrosos derivados correspondientes 8.
- 7.- La reacción de 8 con disolución acuosa de sulfuro amónico al 10% origina los 5-amino-4-glicosil derivados 9.
- 8.- Por reacción de 9 con doble cantidad molar de nitrito sódico-ácido acético, se obtienen las 3-glicosil-vic-triazolo-(4,5-d)pirimidinas 10.

- 9.- La acetilación de los derivados 10 en anhídrido acético-piridina a temperatura ambiente -- conduce a los compuestos cristalinos 11. La acetilación de los crudos de reacción secos de 10a , 10b y 10c origina los correspondientes derivados acetilados cristalinos.
- 10.- Se han intentado reacciones de desulfuración con Niquel-Raney en disoluciones de NH_4OH de los productos 10 sin resultados positivos. Cuando los que se someten a desulfuración son los 11 se obtienen resultados con 11d y 11e .
- 11.- Se comprueba en $^1\text{H-RMN}$ la existencia de acoplamiento a través de nitrógeno y carbono, en las series 6 , 7 , 8 y 9 , de $\text{C}_4\text{-NH}$ con el protón anomérico. El protón amínico aparece como un doblete con una constante de acoplamiento $J=9$ cps. El acoplamiento se rompe cuando se añade oxido de deuterio por intercambio del N-H por D.
- 12.- En las series 4 y 8 se comprueba la formación de un puente de hidrógeno entre el hidrógeno aminico y el grupo nitroso sobre C - 5. Dicho puente origina un "ciclo" de seis miembros y es el causante de la diferenciación y desplazamiento hacia campo bajo de los dos hidrógenos amínicos de la serie 4.

13.- Los datos de I.R. y $^1\text{H-R.M.N.}$ indican que el ciclo vic-triazólico presente en las series 4
10 , 11 y 12 posee un efecto electrón-atrayente sobre el anillo de pirimidina y sobre el carbono anomérico.

14.- Se preparan por primera vez los compuestos que aparecen en esta Memoria con los números:

4a , 4b , 4c y 4d

6a , 6b , 6c , 6d , 6e y 6f

7a , , 7c , 7d , 7e y 7f

8a , 8d , 8e , 8f y 8g

9a , 9b , 9c , 9d , 9e , 9f y 9g

10d , 10e , 10f y 10g

11a , 11b , 11c , 11d , 11e , 11f y 11g

12a y 12b

B I B L I O G R A F I A

- 1.- C. RODRIGUEZ, Tesis Doctoral. Universidad de Granada (1.979).
- 2.- K.C. BLIESZNER, D. HORTON and R.A. MARKOUS. Carbohidrate Research. 80, 241-262 (1.980).
- 3.- K. ANZAI and S. SUZUKI. J. Antibiotics, Japan, 1.961, A, 14, 253
- 4.- Jap. pat. 25.298(63). Chem. Abs. 60, 7.415.
- 5.- K. ANZAI, J. NAGATSU and S. SUZUKI. J. Antibiotics, Japan, 1.961, A, 14, 340.
- 6.- K. ANZAI, J. NAGATSU and S. SUZUKI. J. Antibiotics, Japan, 1.962, A, 15, 109.
- 7.- R.J. SUHADOLNIK, Nucleoside Antibiotics. Wiley-Interscience, New York, 1.970.
- 8.- R.C. PARKS and K.C. AGARWAL, Handb. Exp. Pharmacol, 1.975, 38, 47.
- 9.- K.R.H. WOOLDRIDGE and co-workers, Nature, 1.974, 251, 650.
- 10.- K.R.H. WOOLDRIDGE and co-workers, J.Medicin. Chem., 1.975, 18, 1.117.
- 11.- S. GABRIEL and J. COLMAN, Ber., 1.901, 34, 1.234.
- 12.- R.O. ROBLIN, J.Amer.Chem.Soc., 1.945, 67, 290.
- 13.- K. ANZAI, G. NAKAMURA and S. SUZUKI, J. Antibiotics, Japan, 1.957, 10, A, 201.
- 14.- D. SEN and P. SENGUPTA, J. Indian Chem. Soc., 1.973, 50, 260.

- 15.- E. RICHTER and E.C. TAYLOR, J. Amer. Chem. Soc., 1.956, 78, 5.848.
- 16.- E.M. TANNER, Spectrochimica Acta, 1.956. 8, 9.
- 17.- L.N. SHORT and H.W. THOMPSON, J. Chem. Soc., 1.952, 168.
- 18.- D.J. BROWN, EARL HOERGER and S.F. MASON, J. Chem. Soc., 1.955, 4.035.
- 19.- JOHN A. MONTGOMERY, J. Chem. Soc., 1.956, 1.928.
- 20.- I.A. BROWNLIE, J. Chem. Soc., 1.950, 3.062.
- 21.- E. SPINNER, J. Chem. Soc., 1.960, 1.237.
- 22.- J.R. LACHER, J.L. BITNER, D.J. EMERY, M.E. SEFFL and J.D. PARK, J. Phys. Chem., 1.955, 59, 615.
- 23.- K. NAKANISHI and P. SOLOMON, Infrared Absorption Spectroscopy, Holden-Day, INC, 1.977.
- 24.- A. LEE SMITH, Applied Infrared Spectroscopy, Volume 54 in Chemical Analysis, John Wiley 1.979.
- 25.- J.P. KOKKO, J.H. GOLDSTEIN and L. MANDEL, J. Am. Chem. Soc., 1.961, 83, 2.909.
- 26.- Mismos autores, J. Am. Chem. Soc., 1.962, 84, 1.042.
- 27.- S. FRAGA y M. MELGAREJO, Tech. Report., 6.905, University of Alberta, 1.969.
- 28.- M. MELGAREJO y S. FRAGA, Theoret. Chim. Acta (Berlín), 17, 69, 1.970.

- 29.- R. LOPEZ GARZON. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1.978.
- 30.- M. SALAS PEREGRIN. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1.979.
- 31.- J. BADDILEY, B. LYTHGOE, D. MCNEIL and A.R. TODD, J. Chem. Soc., 383, 1.943.
- 32.- J. BADDILEY, B. LYTHGOE and A.R. TODD, J. Chem. Soc., 571, 1.943.
- 33.- A. HOLLAND, B. LYTHGOE and A.R. TODD, J. Chem. Soc., 965, 1.948.
- 34.- G.W. KENNER, B. LYTHGOE and A.R. TODD, J. Chem. Soc., 652, 1.944.
- 35.- J. BADDILEY, G.W. KENNER, B. LYTHGOE and A.R. TODD, J. Chem. Soc., 657, 1.944.
- 36.- R. GRANADOS, F. MARQUEZ y M. MELGAREJO, Anal. Real. Soc. Esp. Fis. y Quim., 58, 115, 1.962.
- 37.- R. RICO. Tesis Doctoral. Universidad de Granada 1.973.
- 38.- B. LYTHGOE and A.R. TODD, J. Chem. Soc. 592, 1.944.
- 39.- J. DAVOLL, B. LYTHGOE and A.R. TODD, J. Chem. Soc., 833, 1.946.
- 40.- M. MELGAREJO y R. RICO, Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim., 72, 998, 1.976.
- 41.- M. MELGAREJO, C. RODRIGUEZ y A. SANCHEZ, An. Quim., 72, C, 126, 1.981.

- 42.- M. MELGAREJO y R. RICO, An. Quim., 77, C, 130, 1.981.
- 43.- M. MELGAREJO, C. RODRIGUEZ, M. NOGUERAS y A. SANCHEZ, An. Quim., 78, C, 399, 1.982.
- 44.- A. SANCHEZ. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1.978.
- 45.- C.S. HUDSON and J.K. DALE, J. Am. Chem. Soc., 37, 1264, 1.915.
- 46.- R. ASENJO, M. MELGAREJO, C. RODRIGUEZ, M. NOGUERAS y A. SANCHEZ, XIX Reunión Bienal de la Real Soc. Esp. Fis. y Quim. Santander 1.982. Libro de comunicaciones, Síntesis orgánica pag. 279..
- 47.- F. SEELA, W. BUBMANN and A. GOTZE, Liebigs Ann. Chem. 1.982, 805.
- 48.- F. SEELA, D. HASSELMANN and HEINZ-DIETER WINKELER: Liebigs Ann. Chem., 1.982, 499.
- 49.- F. SEELA and S. MENKHOFF, Liebigs Ann. Chem. Diciembre 1.982.
- 50.- I.A. BROWNLIE, G.B.B. SUTHERLAND and A.R. TODD, J. Chem. Soc., 1.948, 2265.
- 51.- G. KOTOWYCZ and R.U. LEMIEUX. Chemical Reviews, 73, 6, 669.
- 52.- R. ASENJO. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1.979.
- 53.- Resultados pendientes de publicación.

- 54.- W. TRAUBE, Ann., 331, 64, 1.904.
- 55.- D.J. BROWN. The Pyrimidines. Interscience. New York 1.962. Supplement I 1.970.
- 56.- B. LYTHGOE, A.R. TODD and A. TOPHAM, J. Chem. Soc., 315, 1.944.
- 57.- A. FERNANDEZ, M. MELGAREJO, R. ROBLES, A. SANCHEZ and R. RICO, J. Carbohydrates-Nucleosides-Nucleotides, 8(4), 325, 1.981.
- 58.- Mismos autores. An. Quim. serie C pendiente de publicación.
- 59.- R. ASENJO, M. MELGAREJO, C. RODRIGUEZ, M. NOGUERAS y A. SANCHEZ, 5º Encontro Anual da Sociedade Portuguesa de Química . Universidade do Porto. C29,59. 1.982.
- 60.- M^a.F^a. FERNANDEZ GARRIDO. Comunicación personal Universidad de Granada. 1.982.
- 61.- M^a DOLORES MARTINEZ JIMENEZ. Comunicación personal. Universidad de Granada. 1.982.
- 62.- JACINTO NEGRILLO PEREZ. Comunicación personal. Universidad de Granada. 1.982.
- 63.- J. DAVOLL, J. Chem. Soc., 1593, 1.958.
- 64.- J. DAVOLL and LOWY, J. Amer. Chem. Soc., 1.951, 73, 1650.
- 65.- J. DAVOLL and LOWY, J. Amer. Chem. Soc. 1.952, 74, 1563.
- 66.- CLIVE W. SMITH, ROBERT W. SIDWELL, ROLAND K. ROBINS and RICHARD L. TOLMAN, J. Medicinal Chem.

- 1.972, 15, 883
- 67.- WOLFGANG HUTZENLAUD, RICHARD L. TOLMAN and ROLAND K. ROBINS, J. Medicinal Chem. , 19.72, 15, 879.
- 68.- J. BADDILEY, J.G. BUCHANAN and G.O. OSBORNE, J. Chem. Soc., 3606, 1.958.
- 69.- Mismos autores, J. Chem. Soc., 1651, 1.958.
- 70.- M. ENGELMAN, Chem. Ver., 42, 177, 1.909.
- 71.- B.R. BAKER, J.P. JOSEPH and R.E. SCHAUD, J. Org. Chem., 19, 631, 1.954.
- 72.- C.O. JOHNS and B.M. HENDRIX, J. Biol. Chem., 20, 153, 1.915.
- 73.- F.G. MANN and B.C. SAUNDERS. Practical Organic Chemistry. Fourth Edition. Longman, London, 1.974.
- 74.- JAKSON and HUDSON, J. Amer. Chem. Soc., 1.939, 61, 1530.
- 75.- JAKSON and HUDSON, J. Amer. Chem. Soc., 1.943, 65, 64.



Biblioteca Universitaria de Granada



01052460