

UNIVERSIDAD DE GRANADA

TESIS DOCTORAL

**Derivados de Amino Pirimidinas**  
**Síntesis de 7-Glucosilxantinas**

ADOLFO SANCHEZ RODRIGO

T 8 114

Prov. T. 5-41

2

Deposito Legal GR-314/1978

R. = 47.917.

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA	
GRANADA	
N.º Documento	614946914
N.º Copia	16198360

DERIVADOS DE AMINOPYRIMIDINAS.  
SINTESIS DE 7-GLUCOSILXANTINAS

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA	
- GRANADA -	
Sección	B
Reservado	137
Número	9

La presente Tesis Doctoral fué leida en la Universidad de Granada el 30 de Noviembre de 1.978, ante el siguiente Tribunal:

Presidente: Excmo. Sr. D. F. Jorge López Aparicio. Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Granada.

Vocales: Prof. Dr. D. Jose María Marinas Rubio. Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Córdoba.  
Prof. Dr. D. Manuel Cortijo Mérida. Catedrático de Química Física de la Universidad de Granada.  
Prof. Dr. D. Cristobal Valenzuela Calahorro. Agregado de Química Inorgánica de la Universidad de Granada.

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

Obteniendo la calificación de Sobresaliente "cum laude"







Expreso mi agradecimiento:

Al Prof. Dr. D. F. Jorge López Aparicio, catedrático ponente y Director del Departamento de Química - Orgánica.

Al Dr. D. Miguel Melgarejo Sampedro, Profesor Adjunto del Departamento de Química Orgánica, por su dirección y constante ayuda.

A los servicios de Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas, de la Universidad de Granada, dirigidos por los Doctores J. Fernandez y M. Rodriguez.

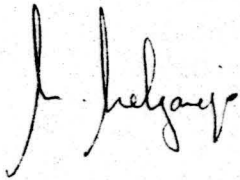
A mis compañeros del Departamento de Química - Orgánica, y a todas las personas que colaboraron de un modo u otro en la ejecución del presente trabajo.



DERIVADOS DE AMINOPIRIMIDINAS.  
SINTESIS DE 7-GLUCOSILXANTINAS.

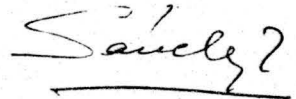
Adolfo Sánchez Rodrigo

Visado en Granada a  
1 de Setiembre de 1978  
El Director de Tesis



Firmado: Miguel Melgarejo Sampedro. Prof.  
Adjunto de Química Orgánica.

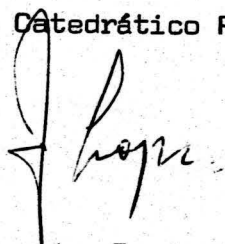
Memoria presentada para optar al Grado de Doctor en Ciencias, --  
Sección de Químicas



Firmado: Adolfo Sánchez Rodrigo, Licenciado en Ciencias Químicas.

Revisado en Granada a  
1 de Setiembre de 1978

El Catedrático Ponente

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'F. López', written over the printed text 'El Catedrático Ponente'.

Firmado: F. Jorge López  
Aparicio, Catedrático  
Jefe Dpto. interfacul-  
tativo de Química Orgá-  
nica de la Universidad  
de Granada.

A Loreto, Adolfo y mis padres.



I N D I C E

	<u>Página</u>
I.- INTRODUCCION	15
II.- PARTE TEORICA	23
II.1.- Reacciones de 4,5-diamino uracilos con glucosa.	25
II.2.- Estudio de los derivados acetila-- dos.	57
II.3.- Síntesis de 7-glucosilxantinas.	159
III.- PARTE EXPERIMENTAL	195
III.1.- Síntesis de glucosidos.	198
III.2.- Derivados acetilados.	209
III.3.- Síntesis de 7-glucosilxantinas.	244
IV.- CONCLUSIONES	253
V.- BIBLIOGRAFIA	265



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



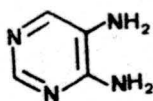


El presente trabajo forma parte de una serie de investigaciones en equipo iniciadas en este Departamento en el año 1.960 y que ha dado lugar en la actualidad a tres Tesis Doctorales ( 1 ), ( 2 ), ( 3 ), una en redacción ( 4 ) simultáneamente con ésta y estando en curso otras cuatro ( 5 ), ( 6 ), ( 7 ), ( 8 ). Se han publicado en revistas cuatro trabajos ( 9 ), ( 10 ), ( 11 ), ( 12 ) y hay varios más pendientes de redacción.

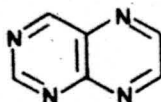
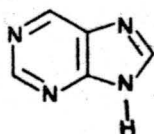
Hemos hecho referencia primeramente a los trabajos del equipo porque muchos de ellos se han hecho simultáneamente con éste y debemos apoyarnos en datos experimentales y conclusiones, algunas no publicadas, y darles el crédito correspondiente a las futuras Tesis.

Tenderemos a omitir repeticiones innecesarias pero como cada trabajo en sí debe ser presentado como una unidad y ha de ser defendido personalmente habrá párrafos de esta Tesis similares a las ya leídas y a las que están en curso.

Las 4,5-diamino pirimidinas:



son precursores químicos de dos grupos muy importantes - de sustancias: purinas y pteridinas:



La importancia biológica de las primeras radica principalmente en el hecho de ser componentes de los ácidos nucleicos.

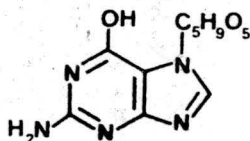
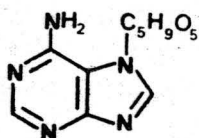
Las pteridinas, que se encontraron por primera vez en las alas de las mariposas, presentan muchos derivados con actividad biológica, uno de ellos, quizás el más importante, el ácido pteroilglutámico.

Se conocen con el nombre de nucleosidos púricos los 9-ribosil y 2-desoxiribosil derivados de la adenina y la guanina.

Desde que Todd (13) realizara la síntesis constitutiva de nucleosidos púricos, su método se ha extendido bastante y modificaciones de éste han permitido la preparación de diferentes C y N - glicosil derivados de purinas que se conocen generalmente con el nombre de pseudonucleosidos.

Los glicósidos purínicos que presentan modificaciones con respecto a la estructura de los verdaderos nucleosidos presentan propiedades biológicas interesantes. Entre los productos naturales aislados semejantes a los nucleosidos tenemos una serie de antibióticos como la nebularina, spongosina, cordicepina, tubericina, etc., la mayoría de los cuales presentan pequeñas diferencias estructurales con respecto a los nucleosidos.

Apoyandose en el esquema de Todd, algunos autores se habían propuesto la síntesis de 7-glicosilpurinas, solamente Blackburn y Johnson (14) en 1.962 informan de sus pruebas negativas. Simultáneamente en nuestro Laboratorio teníamos en proyecto la preparación de 7-glicosil adenina y guanina:



con lo que podríamos obtener isómeros de posición de la adenosina y guanosina respectivamente.

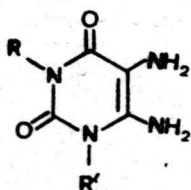
Los primeros trabajos del equipo con --- condensaciones de 4,5-diamino uracilos con aldosas (9) (11) se vieron coronados por el éxito, no obstante entre las experiencias y conclusiones hubo algunos errores que serán corregidos en esta Tesis.

El posterior estudio de la estructura de, los condensados de glucosa y galactosa con 1,3-dimetil-4,5-diamino uracilo (12) llevaron a la conclusión de -- que dichos derivados eran azometinas y no verdaderos N-glicosidos, pero se consiguió un método de conversión de aquellos en éstos.

La aplicación de dicho método a diferentes bases pirimidínicas realizado por C. Rodríguez (4) y el autor de esta Tesis demostraron que en el caso del 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilo era la excepción y no la regla.

Estos hechos obligaron a replantear nuestros trabajos.

Por nuestra parte nos propusimos el estudio comparativo de los productos de condensación de la glucosa con cuatro bases de una misma serie:



- |     |                    |                     |
|-----|--------------------|---------------------|
| I   | R: H               | R': H               |
| II  | R: CH <sub>3</sub> | R': H               |
| III | R: H               | R': CH <sub>3</sub> |
| IV  | R: CH <sub>3</sub> | R': CH <sub>3</sub> |

La obtención posterior de derivados que fuesen verdaderos 5-N-glucosidos y por último su ciclación a derivados purínicos (en nuestro caso derivados de la xantina).

Vamos a dividir el trabajo en tres capítulos:

En el primero vamos a realizar el estudio de la condensación de las cuatro bases con glucosa y por primera vez haremos patente que desde el punto de vista químico hay dos parejas I y II por una parte y III y IV por otra.

En el segundo capítulo vamos a llevar a cabo las reacciones de acetilación y posteriores desacetilaciones que nos permitan por una parte confirmar la

estructura de los condensados y por otra obtener verdaderos N-glucosidos pirimidínicos.

En el tercer capítulo: Síntesis de 7-N-glucosilxantinas, que da el título a la Tesis, correspondientes a las bases III y IV a partir de los derivados -5-N-glucosil-4,5-diacetamídicos.



PARTE      TEORICA





## II.1.- REACCIONES DE 4,5-DIAMINO URACILOS CON GLUCOSA

Las reacciones de condensación de 4,5-diamino uracilos con aldosas fué iniciada en 1.914 por Tannhauser y Dorfmueller (15) y su método mejorado posteriormente por Blackburn y Johnson (14) y Granados, Márquez y Melgarejo (9).

En lo que respecta a la estructura de los productos de condensación todos los autores citados les asignan estructuras glicosídicas.

En 1.973 Melgarejo y Rico (12) ponen en duda esta asignación mediante pruebas consistentes en medidas de la mutarrotación en diferentes medios y reacciones de acetilación y demuestran que el producto de condensación del 1,3-dimetil-4,5-diamino uracilo con D-glucosa tiene forma azometínica.

Los éxitos obtenidos durante la realización de su Tesis por Rico ( 3 ) en nuestro Laboratorio nos indujo a pensar que sus reacciones y demostraciones de - estructuras se podían generalizar a gran número de bases pirimidínicas. Se pensó en extender la reacción a catorce bases con diferentes sustituyentes en 2 y 6, con los nitrógenos anulares metilados y sin metilar y teniendo - en común dos grupos amino en posiciones 4 y 5, esto con objeto de ser sometidas a ciclaciones a purinas o pteridinas.

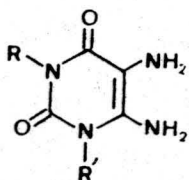
C. Rodriguez ( 4 ) comenzó con un isómero funcional del 1,3-dimetil-4,5-diamino uracilo el 1-metil-2-metoxi-1,6-dihidro-6-oxo-4,5-diamino pirimidina y su - isólogo el 2-metiltio. Los resultados obtenidos demostraron inmediatamente que no había analogía con los obtenidos para la base isómera.

En la Tesis de C. Rodriguez se expone -- con más detalle esta falta de analogía que es debida al diferente comportamiento químico de las 14 bases y que - necesitan un estudio de reacciones más simples con el objeto de establecer diferencias.

También se exponen las razones de una -- nueva división y reprogramación de los trabajos iniciados. Es necesario ver las variaciones de comportamiento en series homólogas y las comparaciones posteriores con otras series.

Debido a esto, en el presente trabajo -- nos vamos a limitar al estudio de cuatro bases, una de - las cuales, ya fué objeto de un trabajo (12) pero que vamos a repetir para comprobar resultados.

Los cuatro substratos objeto de estudio son:



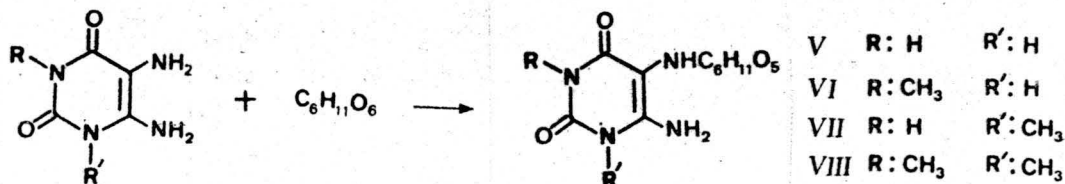
I	R: H	R': H
II	R: CH <sub>3</sub>	R': H
III	R: H	R': CH <sub>3</sub>
IV	R: CH <sub>3</sub>	R': CH <sub>3</sub>

- I.- 4,5-diaminouracilo (4,5-diamino-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina).  
 II.- 4,5-diamino-1-metil-uracilo (4,5-diamino-2,6-dioxo-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina).  
 III.- 4,5-diamino-3-metil-uracilo (4,5-diamino-2,6-dioxo-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina).  
 IV.- 4,5-diamino-1,3-dimetil-uracilo (4,5-diamino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina).

Escribimos las fórmulas y damos los nombres de acuerdo con la convención normal en la química de heterociclos, aunque más adelante tengamos que recurrir a fórmulas tautómeras para explicar propiedades químicas.

Hay antecedentes bibliográficos para las condensaciones de tres de las cuatro bases (I, III y IV) en los trabajos anteriormente citados (14) (15) y sobre todo un estudio más completo con diferentes aldosas (11) hecho en nuestro departamento en 1.962, no obstante hay un error en las fórmulas correspondientes a los productos de condensación de la base III, que corregiremos en la presente Tesis. Así pues, las condensaciones de II y III con glucosa son trabajos originales.

Todos los diaminouracilos reaccionan con glucosa según el siguiente esquema:



No le vamos a asignar fórmula estructural común a los productos de condensación. Tampoco vamos a insistir en el hecho conocido de que el grupo amino en posición cinco es mucho más activo que el de la posición cuatro, ya ha sido repetido en Tesis anteriores en nuestro grupo y es un dato de libro de texto.

El primer método para la obtención de V (15) consistía en la neutralización del hidrocloreuro del 4,5-diamino uracilo con hidróxido sódico en disolución acuosa, agregando la glucosa y evaporación a sequedad. Este método nos dió malos rendimientos de un producto intensamente coloreado. Blackburn y Johnson (14) cambian el disolvente por etanol absoluto y no son explícitos en las condiciones experimentales y no pudimos reproducir el método con resultados satisfactorios. Los mejores rendimientos de V con las mismas constantes físicas dadas en bibliografía los conseguimos por suspensión de la base en metanol-agua (1), agregando exceso de glucosa y manteniendo a reflujo la mezcla durante 48 horas. La reacción transcurre en suspensión y el producto final es insoluble en metanol y muy poco soluble en agua, tanto que no se pudo hacer su rotación al 1%. No mejora el ren

dimiento por adición de ácido acético en cantidad molar con respecto a la base. La adición de ácido acético trae como consecuencia el obscurecimiento paulatino de la disolución y pérdida de sólido, si se aumenta la cantidad de acético, la base llega a disolverse totalmente, la disolución se torna parda intensa y el producto que se puede colectar en pequeña cantidad no es V sino la correspondiente tetrahidroxialquilpteridina.

La condensación del 1,3-dimetil-4,5-diamino uracilo, para obtener VIII, también fué llevada a cabo por los mismos procedimientos y autores citados anteriormente (12).

Nosotros la llevamos a cabo en metanol - con adición de un 5% de ácido acético. El producto precipita a los pocos minutos de haber añadido el ácido acético, manteniendo la mezcla de reacción a reflujo.

El producto VIII ha sido el más puro obtenido y el mejor estudiado.

El condensado de la base II, 1-metil-4,5-diamino uracilo, que no se había preparado anteriormente se obtiene suspendiendo la cantidad molar de base en metanol absoluto en el que previamente habíamos disuelto la cantidad molar de glucosa y calentando durante 8 horas a reflujo.

El peso del producto crudo, seco, VI, nos indica que la reacción es practicamente cuantitativa. -- Sin embargo, hemos fracasado en todos los intentos de purificar esta sustancia por recristalización. Se ha tenido que hacer el analisis elemental cuantitativo sobre el crudo de reacción, es por esta razón que uno de los valores (el correspondiente al carbono) supera el error

permitido en este tipo de análisis. VI se disuelve en agua y deja un residuo obscuro en el filtrado, no obstante, la cantidad de éste es inferior al 1% del total de la muestra y debe tratarse de un producto de oxidación de la base II o la propia base impurificada. No quedan en el producto bruto restos de glucosa pues se lavó varias veces con metanol en caliente. Su hidrólisis y los productos de acetilación demuestran sin lugar a dudas que se trata exclusivamente de un producto de condensación.

La adición de una cantidad molar de ácido acético disminuye el rendimiento a la vez que se observa que el filtrado metanólico se ha oscurecido. Si se aumenta paulativamente la cantidad de ácido acético el producto de reacción se llega a disolver. La disolución es parda y de ella no se aísla VI sino la correspondiente pteridina. De esta reacción trataremos más adelante.

La base III se había condensado con glucosa en medio acético (1) asignándole al producto de condensación la fórmula molecular correspondiente a un glucosido. Repetidas estas pruebas de nuevo y purificando el producto exhaustivamente, llegamos incluso a preparar su derivado acetilado y desacetilándolo, se llegó a la conclusión de que tal producto no era el esperado VII sino la correspondiente pteridina (véase más adelante).

Para obtener VII se recurrió al mismo procedimiento seguido con la base isómera II. Se trató el 3-metil-4,5-diamino uracilo suspendido en metanol con la cantidad molar de glucosa y se mantuvo a reflujo durante varios días sin que se observara ningún tipo de reacción. Agregando la cantidad molar de ácido acético y doblando la cantidad molar de glucosa hizo que se produjera el producto esperado VII en cantidad casi cuanti-

tativa. Si se sobrepasa la cantidad de ácido acético tien de a disminuir el rendimiento y a obscurecer el filtrato metanólico. Como en el caso anterior del producto VI, no se pudo purificar por recristalización, no obstante el - producto crudo lavado varias veces con metanol dió un ana lisis elemental cuantitativo bastante aceptable.

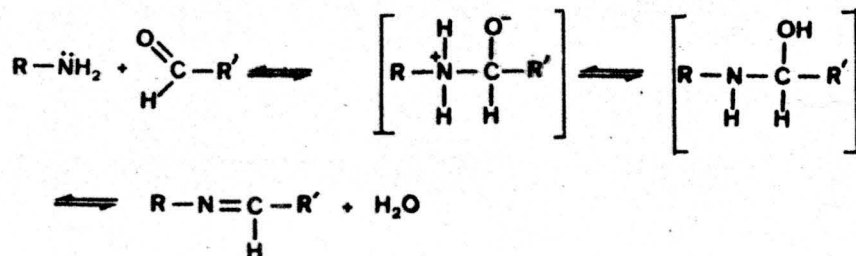
De la descripción anterior queremos hacer énfasis en ciertas diferencias:

Las bases I y II reaccionan sin cataliza dor, una pequeña proporción de éste, hasta llegar a la - cantidad molar no les afecta apenas, superada esta canti dad, perjudican el rendimiento en producto de condensa-- ción.

Las bases III y IV necesitan al menos la cantidad molar de ácido acético para que ocurra la reac ción, a IV no le perjudica un exceso hasta del 10%, sin embargo, si que perjudica un exceso en el caso de III.

Vamos a intentar una explicación de es-- tas diferencias basándonos en la teoría aceptada para es te tipo de reacciones.

Las reacciones de glucosa, o en general, de aldosas con 4,5-diamino uracilo pueden considerarse - como un caso particular de condensación entre un grupo - amino primario y un grupo carbonílico:





La bibliografía muestra que la reacción ocurre con todas las posibles combinaciones de aminas -- primarias aromáticas y alifáticas (16) también ocurre -- con cetonas y la única dificultad que presenta esta reacción es que el producto final sea una imina estable.

Aparte de la influencia sobre la velocidad de la reacción de la concentración y la temperatura nos vamos a fijar en la naturaleza de los reactivos y en el pH óptimo para la reacción, así como de las implicaciones de este último factor en la naturaleza de los productos.

De manera general podemos decir que la reacción se facilitará, cuanto mejor nucleófilo sea el grupo amino y mejor electrófilo el carbonico. En nuestro caso, vamos a tener el mismo aldehído y tratándose de -- cuatro bases similares el término nucleófilo se corresponderá bastante bien con el término base. Cuanto más básico sea el grupo amino mejor irá la reacción.

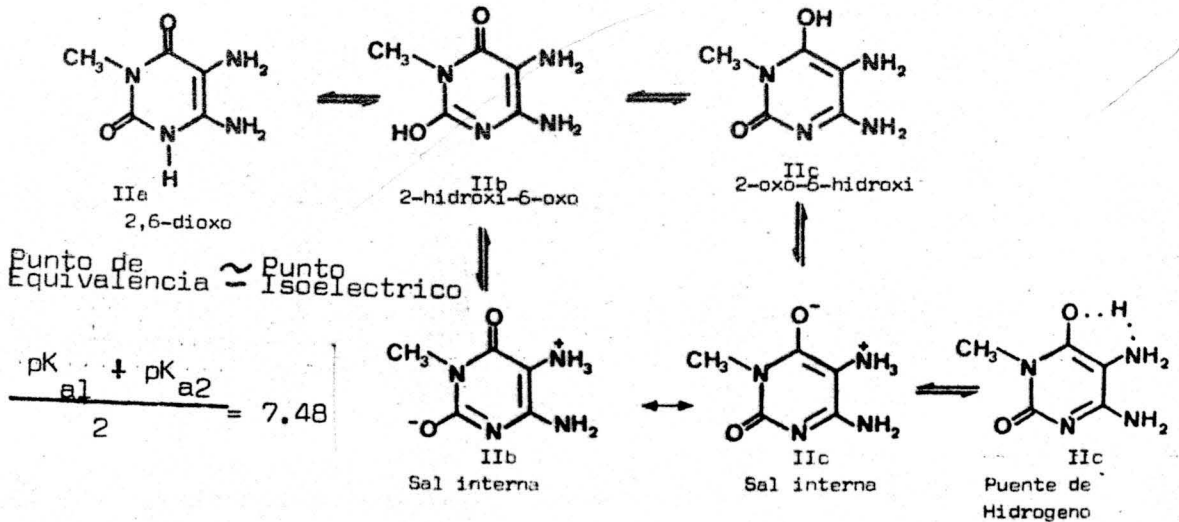
En la siguiente tabla damos las constantes de ionización para las cuatro bases ( 4 ):

Base	$K_b$	$pK_b$	$K_{a1}$	$pK_{a1}$	$K_{a2}$	$pK_{a2}$
I	$1.58 \times 10^{-8}$	7.8	$6.35 \times 10^{-7}$	6.20	$4.47 \times 10^{-10}$	9.35
II	$1.78 \times 10^{-8}$	7.75	$5.62 \times 10^{-7}$	6.25	$3.55 \times 10^{-10}$	9.44
III	$5.88 \times 10^{-10}$	9.23	$1.70 \times 10^{-5}$	4.77	$5.01 \times 10^{-10}$	9.30
IV	$3.34 \times 10^{-9}$	8.48	$2.29 \times 10^{-6}$	5.52	$2.19 \times 10^{-10}$	9.65

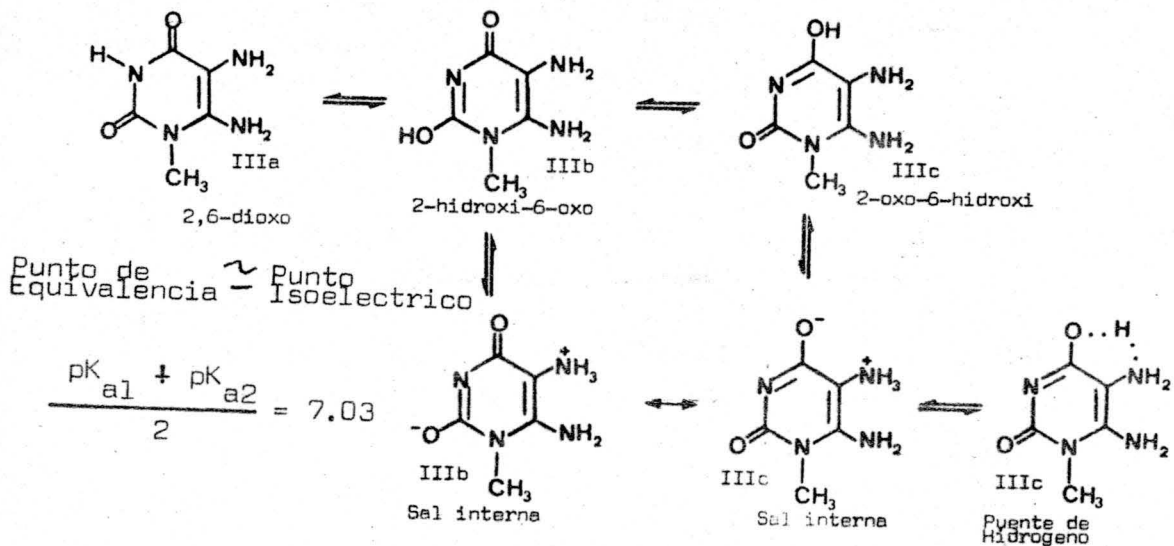
Se hace patente en la tabla que los dos derivados que reaccionan sin catalizador son más básicos que la otra pareja, sobretodo si se comparan los valores de I y II con el valor de III, son de 25 a 30 veces mayores.

Como se observa en la tabla hay una segunda constante de ionización ácida que puede complicar una explicación tan simple como la basicidad. Esta segunda constante habrá que atribuirle a un protón fenólico - que no aparece en las fórmulas escritas anteriormente. - Para escribir la forma fenólica podemos implicar a los dos grupos oxo de las posiciones 2 y 6. Fijémonos principalmente en las dos bases monometiladas:

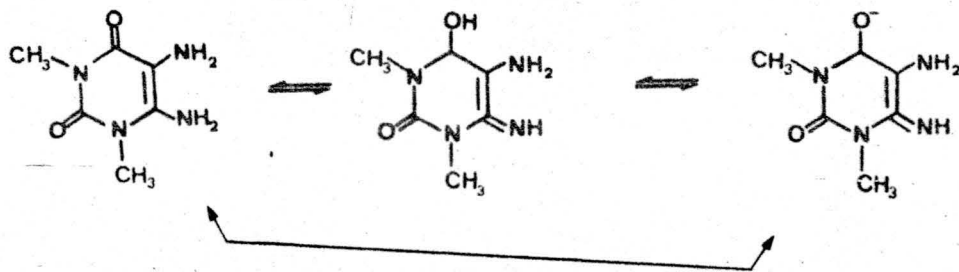
Para la base II



Para la base III:



En el caso de IV la forma fenólica presupone la tautomería con una forma imínica:



No creemos en este caso que la forma b esté en cantidad importante al poner medio básico ya que la ionización no necesita de forma fenólica intermedia. Bastando el efecto electrón atrayente del grupo carbonilo transmitido por el doble enlace C=C.

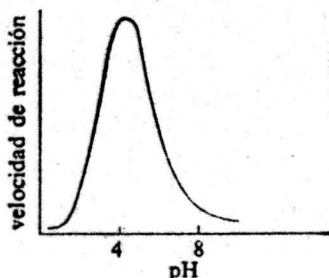
Para I el número de fórmulas es mucho mayor pues serían posibles las escritas para II, y III aparte de una dihidroxi no posible en éstas y aparte como es natural de la forma imínica.

El sistema tautomérico de estas bases, - como se observa con las fórmulas, es bastante complejo y desde luego es difícil de explicar por qué IV es mucho más soluble en agua y alcoholes que las tres primeras bases, a no ser por el hecho conocido de que de existir en forma de sales internas serían más solubles en agua que en alcoholes y el de disolución acuosa por dar medios -- próximos a su punto isoeléctrico, se diera el máximo de insolubilidad.

La explicación de la mejor reacción de I y II en medio neutro se debe a la mayor basicidad de la amina (y a su alejamiento del punto isoelectrico).

III no reacciona en medio neutro. Su -- punto isoeléctrico está muy cerca del pH 7 en caso de -- ser una sal interna, su basicidad es bastante baja.

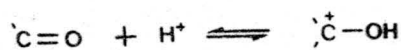
Si el medio es ácido fuerte, probablemente el carbonilo sea más activo, pero en este caso la amina se protona y no reacciona. De acuerdo con P.Siker (16) el pH óptimo para la reacción está entre 4 y 5



De esta manera en el caso de III la adición de acético favorecería la disolución de la base y -- la activación del carbonilo.

De todas maneras la reacción aldehído- amina debe transcurrir fácilmente ya que la concentración de forma aldehídica libre en la glucosa es bastante baja.

De acuerdo con la teoría comúnmente aceptada, la carga positiva del carbono, que ha de unirse al par solitario del nitrógeno, se exalta cuando el medio es ácido:



La glucosa en un medio prótico es una mezcla en equilibrio entre las formas  $\alpha$  y  $\beta$ -piranósicas, según cálculos termodinámicos la cantidad de aldehído-glucosa presente es del orden del 0.2%.

La reacción de IV no es comparable a las anteriores puesto que ocurre en disolución concentrada. Si no hay ácido acético presente puede ocurrir la precipitación de una pequeña cantidad de la azometina impura.

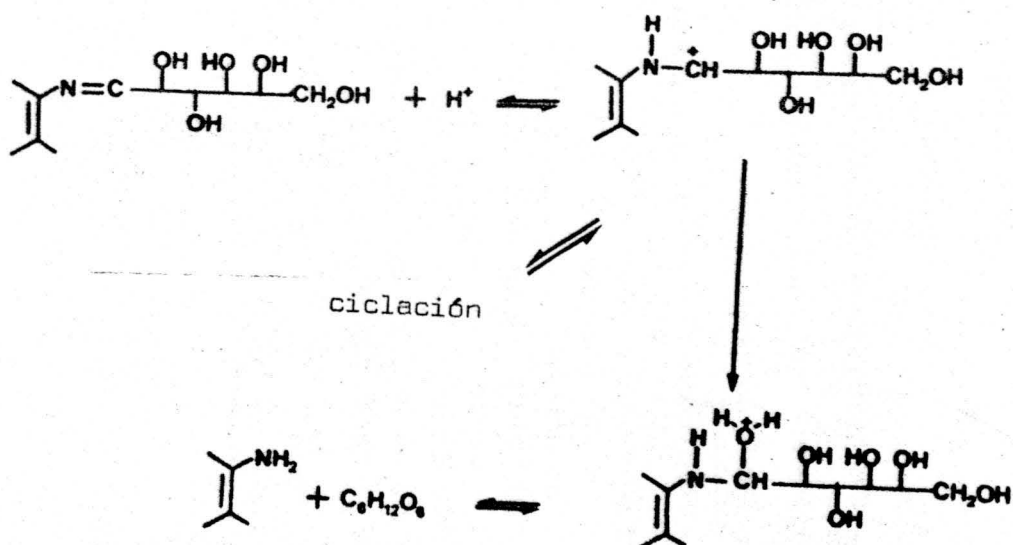
Hasta ahora hemos hablado en los cuatro casos de "productos de condensación" y no nos hemos referido para nada a su estructura. Uno de ellos VIII correspondiente a la base IV (1,3-dimetil-4,5-diamino uracilo) ha sido perfectamente estudiada (3) y se sabe que se trata de 1,3-dimetil-4-amino-5-glucosilidenimino uracilo, a esta conclusión se llegó mediante el estudio de sus reacciones de acetilación, que trataremos para las otras bases en el capítulo siguiente, y de los estudios de la mutarrotación en diferentes medios y cuyos resultados damos de forma simplificada en la siguiente tabla, que indica valores iniciales y finales de la rotación específica en cada disolvente:



La variación de la rotación específica - con el tiempo muestra una curva de primer orden, no se ha estimado la proporción de ambas formas en el equilibrio por no haberse aislado la forma glucosídica pura.

Las medidas en diferentes medios muestran algunas características interesantes. En bicarbonato sódico la mutarrotación es más lenta, esto se explica porque la imina necesita un protón para iniciar la ciclación y al elevar el pH trae como consecuencia disminuir la velocidad de reacción. No obstante se llega al mismo punto de equilibrio.

En ácido acético se provoca la hidrólisis total del compuesto lo que nos reafirma en la conclusión de que se trata de una imina de tipo especial, que no resiste ni siquiera ácidos débiles.



Los compuestos que son realmente N-glicosidos estables resisten este tipo de medios ácidos sin hidrolizarse.

En ácido clorhídrico se hidrolizan, no podemos decir que con más rapidez, pues el ácido acético es suficientemente rápido. Cuando se agrega el ácido acético y se vuelve a poner el tubo en el polarímetro ya ha ocurrido la hidrólisis.

Damos los datos de la adición del hidróxido sódico aunque no podamos dar ninguna versión de lo que ocurre en tales casos, ya que no hemos aislado ningún producto identificable después de la reacción.

Damos también las rotaciones en piridina donde no ocurre mutarrotación como en el caso de los azúcares libres.

Las rotaciones del producto de condensación V no se pudieron hacer debido a la insolubilidad del mismo.

En el caso de VI y VII no hubo analogía con VIII, la rotación en vez de disminuir, aumenta con el tiempo, aunque se llega a un punto de equilibrio al cabo de las 8 horas, similar al anterior.

La medida en bicarbonato presenta aún menos semejanza, sobretodo con lo que respecta a VI y en realidad no sabemos a que atribuirlo, a no ser que una vez bloqueada la amina que es básica, el bicarbonato sódico tienda a compensar la forma fenólica, o bien, que desplace los puntos de equilibrio de las posibles sales internas.



Con ácido acético los tres se hidrolizan rápidamente.

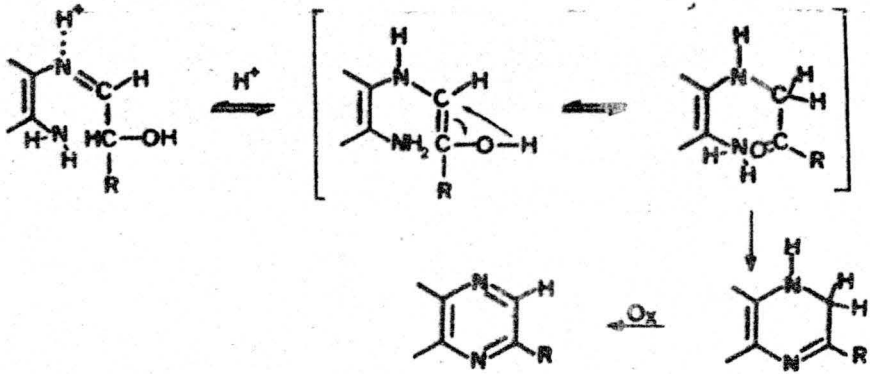
No podemos por tanto asignar a VI y VII la estructura de imina sino que debemos suponer que el crudo de la reacción es una mezcla tautomérica de ésta y la forma glucosídica.

Por los valores de la tabla y los resultados de la acetilación en anhídrido acético-piridina, debemos suponer que VI posee más forma glucosídica que VII.

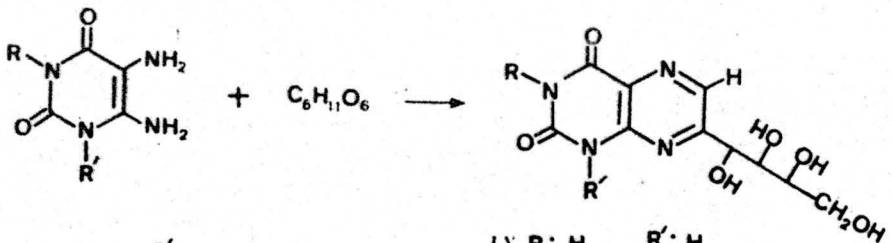
Todavía no hemos podido comparar los resultados de la rotación en piridina por no haber encontrado en bibliografía datos similares.

Nos queda por explicar por qué no era -- conveniente la adición de ácido acético en el caso de -- las condensaciones de I y II con glucosa en las cuales -- el líquido filtrado presentaba una coloración parda. Lo mismo ocurría cuando se sobrepasaba la cantidad molar de ácido acético en el caso de la condensación de la base III con glucosa.

La forma imínica presente en todos los -- casos en mayor o menor proporción puede sufrir una transposición de Amadori favorecida en medio ácido, siendo el ácido acético suficiente (17):



Teniendo en cuenta este mecanismo no es de extrañar que cuando se forzaran las condiciones, es - decir se hicieran las reacciones de glucosidación en medio metanol-ácido acético al 50% o incluso en acético se obtuvieran en lugar de productos de condensación ya descritos las polihidroxialquilpteridinas correspondientes:



- |     |                    |                     |
|-----|--------------------|---------------------|
| I   | R: H               | R': H               |
| II  | R: CH <sub>3</sub> | R': H               |
| III | R: H               | R': CH <sub>3</sub> |
| IV  | R: CH <sub>3</sub> | R': CH <sub>3</sub> |

- |     |                    |                     |
|-----|--------------------|---------------------|
| IX  | R: H               | R': H               |
| X   | R: CH <sub>3</sub> | R': H               |
| XI  | R: H               | R': CH <sub>3</sub> |
| XII | R: CH <sub>3</sub> | R': CH <sub>3</sub> |

De las cuatro polihidroxiálquilpteridinas tres de ellas se encuentran descritas en bibliografía IX, XI y XII, dos de éstas se encuentran bajo patente (18) (19).

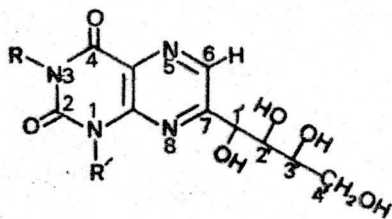
El compuesto XI se encontraba descrito - en bibliografía (20) pero con una estructura glucosídica que nosotros corregimos.

Debido a que únicamente con el compuesto X no se han encontrado ningún dato bibliográfico es con el que vamos a realizar la descripción del método llevado a cabo para su síntesis.

También aportamos diferentes datos espectroscópicos, de los otros miembros de la serie, que no hemos encontrado en bibliografía y que son totalmente similares a los que describimos para el caso del derivado de la base II.

En la reacción de II con la cantidad molar de glucosa en ácido acético o mezcla al 50% de metanol-ácido acético a reflujo durante 8 horas, se consigue la total disolución de los productos reaccionantes y al cabo del tiempo indicado se obtiene la precipitación de un sólido blanco que se filtra, pudiéndose recrystalizar de agua y no alcanzándose más de un 40% de rendimiento. El punto de fusión es 260-1 °C con un  $[\alpha]_{589}^{25} = -79$ , medido en agua, y con un análisis elemental cuantitativo correspondiente para una fórmula molecular de  $C_{11}H_{14}O_6N_4$ .

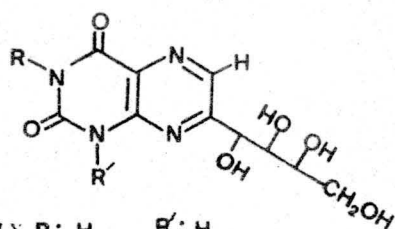
El compuesto lo identificamos como: 3-metil-2,4-dioxo-7-(d-arabo-tetrahydroxibutil)-1,2,3,4-tetrahydro-pteridina, X. (Hacemos constar que la numeración del anillo que empleamos es la siguiente)(21):



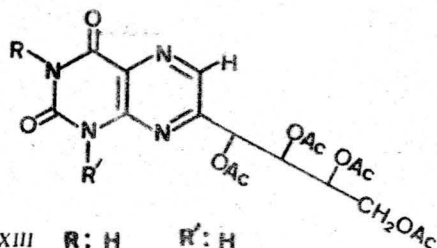
Mediante su espectro de I.R. (fig.nº 1) en el que aparecen bandas a  $3520\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la tensión de N-H, a  $3320-3360\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a la tensión del O-H asociado, a  $2940\text{ cm}^{-1}$  aparece la tensión del C-H, a  $1715, 1690$  y  $1610\text{ cm}^{-1}$  aparecen bandas correspondientes a las tensiones del C=N, C=O y C=C respectivamente.

En su espectro de R.M.N. (fig.nº 2), -- realizado en dimetil sulfoxido deuterado-agua pesada, -- unicamente hay que resaltar la señal que aparece a  $3.22\text{ ppm}$  de intensidad tres protones que corresponde al N-CH<sub>3</sub> de la posición 3 del anillo de pteridina. Y la señal a  $8.60\text{ ppm}$  cuya integral corresponde a un protón y que -- atribuimos al protón C-6 de dicho anillo.

También realizamos las acetilaciones de estos compuestos en anhídrido acético-piridina:



- IX R: H      R': H  
 X R: CH<sub>3</sub>    R': H  
 XI R: H      R': CH<sub>3</sub>  
 XII R: CH<sub>3</sub>    R': CH<sub>3</sub>



- XIII R: H      R': H  
 XIV R: CH<sub>3</sub>    R': H  
 XV R: H      R': CH<sub>3</sub>  
 XVI R: CH<sub>3</sub>    R': CH<sub>3</sub>

Volvemos a indicar que dadas las similitudes en los espectros de I.R. y R.M.N. Únicamente vamos a centrar la discusión en los resultados obtenidos con XIV.

El compuesto X se trata con una mezcla - previamente preparada de anhídrido acético-piridina, obteniéndose un producto que se recrystaliza de agua dando un punto de fusión de 170 °C y un  $(\alpha)_{589}^{25} = -23.5$  c,1 en cloroformo. Su análisis elemental cuantitativo es concordante para una fórmula molecular de C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub> y un peso molecular de 466.

El compuesto se identificó como: 3-metil-2,4-dioxo-7-(d-arabo-1',2',3',4'-tetraacetoxibutil)-1,2,3,4-tetrahydropteridina, XIV, mediante su espectro de -- I.R. (fig.nº 3) en el que se observa que han desaparecido las bandas correspondientes a la tensión del O-H asociado, permaneciendo a 3480 cm<sup>-1</sup> la banda correspondiente a la tensión del grupo N-H. Aparecen las bandas correspondientes al grupo acetato a 1700 cm<sup>-1</sup> y a 1220 cm<sup>-1</sup>.

El espectro de R.M.N. (fig.nº 4), realizado en cloroformo deuterado, es bastante definitivo. A

1.92, 2.05, 2.10 y 2.21 ppm aparecen cuatro singletes de intensidad tres protones y que corresponden a los cuatro grupos  $\text{OCOCH}_3$  presentes en la molécula. A 3.48 ppm un --singlete de intensidad tres protones y que corresponde al grupo  $\text{N-CH}_3$ . A 4.22 ppm aparece un triplete de intensidad dos protones y atribuibles al grupo  $-\text{CH}_2-$  de la posición 4' de la cadena tetrahidroxibutilica. Dado que estos dos protones son diastereotópicos es por lo que aparecen desdoblados de esta manera, no observándose el sistema perfectamente. A 5.30 ppm aparece un multiplete, de intensidad un protón, y atribuible al protón de la posición 3'. A 5.60 ppm un doblete, de intensidad un protón, y que corresponde al hidrógeno de la posición 2'. A 6.08 ppm un doblete, de la misma intensidad, y  $J=3$  cps, que corresponde al hidrógeno en 1'. A 8.50 ppm un singlete de intensidad un protón y que corresponde al protón en C-6 del anillo de pteridina.

La asignación de las señales correspondientes a la cadena tetra-O-acetil-butilica se confirmó por irradiación en las distintas señales del espectro -- (fig.nº 5 ). Así si irradiamos a 4.22 ppm el multiplete que aparece centrado a 5.30 ppm se convierte en un doblete debido a que hemos roto el acoplamiento con el protón en posición C-3', con los protones diastereotópicos en C-4'. El resto del sistema permanece invariable.

Si irradiamos a 6.08 ppm en el doblete correspondiente al protón en C-1' el doblete centrado a 5.60 ppm se convierte en un doblete debido a que el protón en C-2' únicamente queda acoplado con el protón en C-3'.

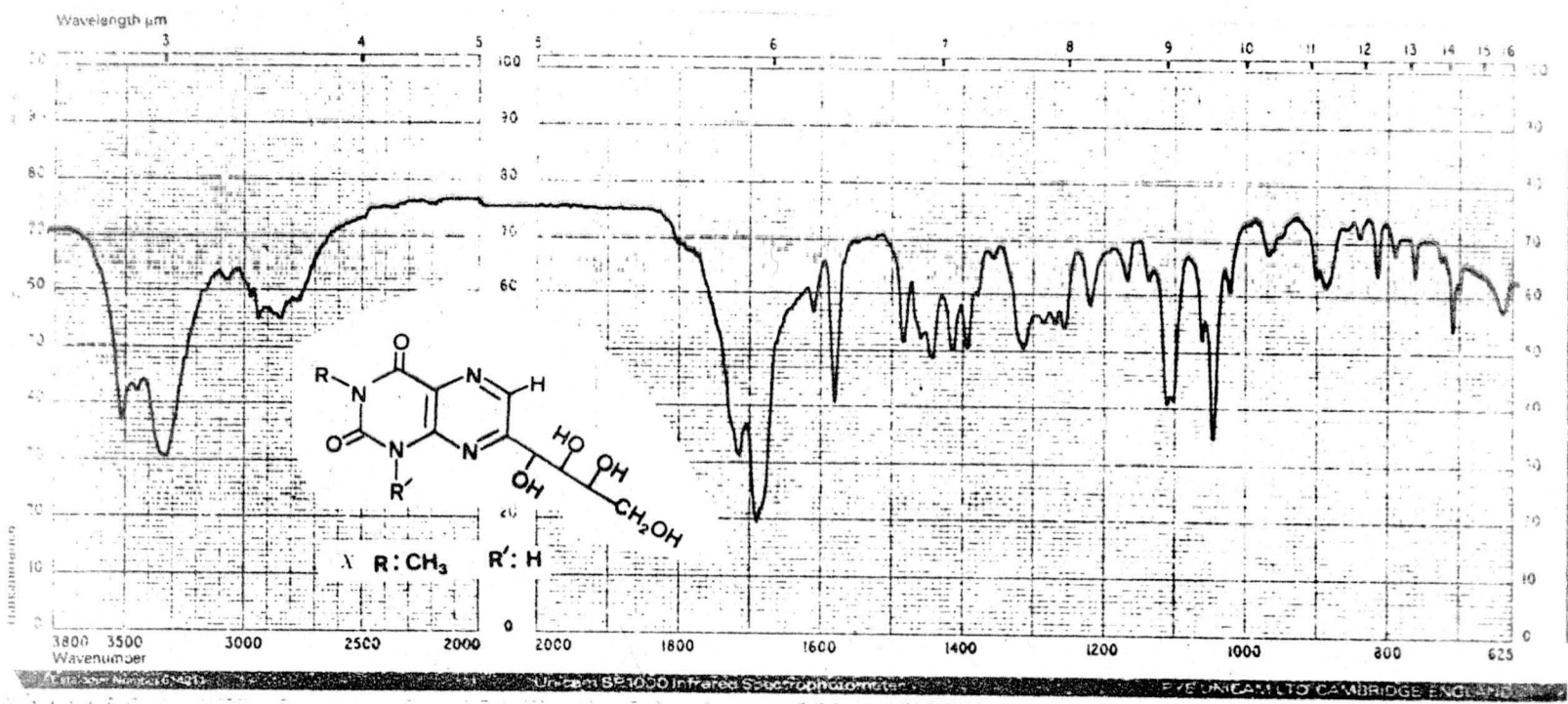


Fig. nº 1

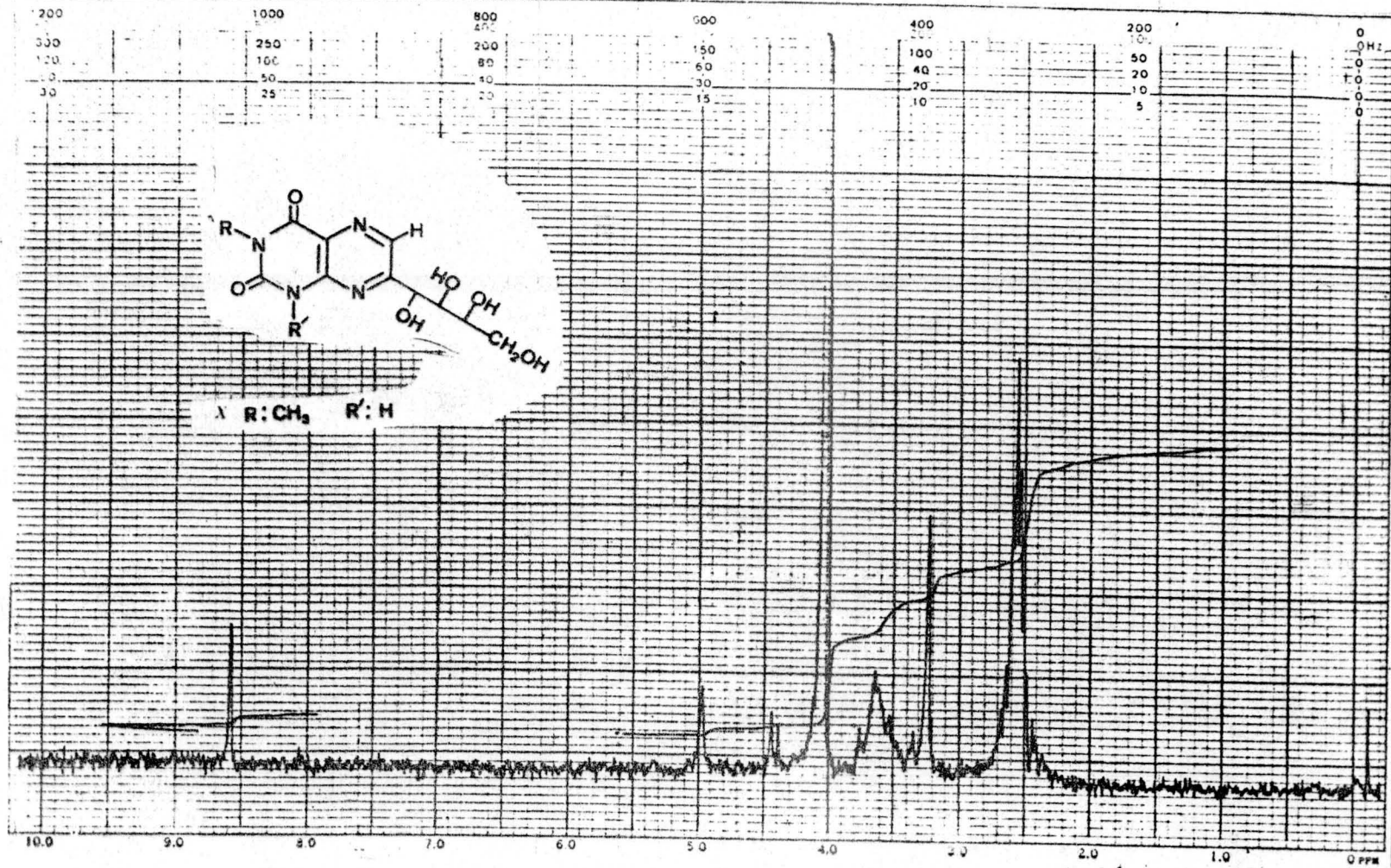


Fig. nº 2



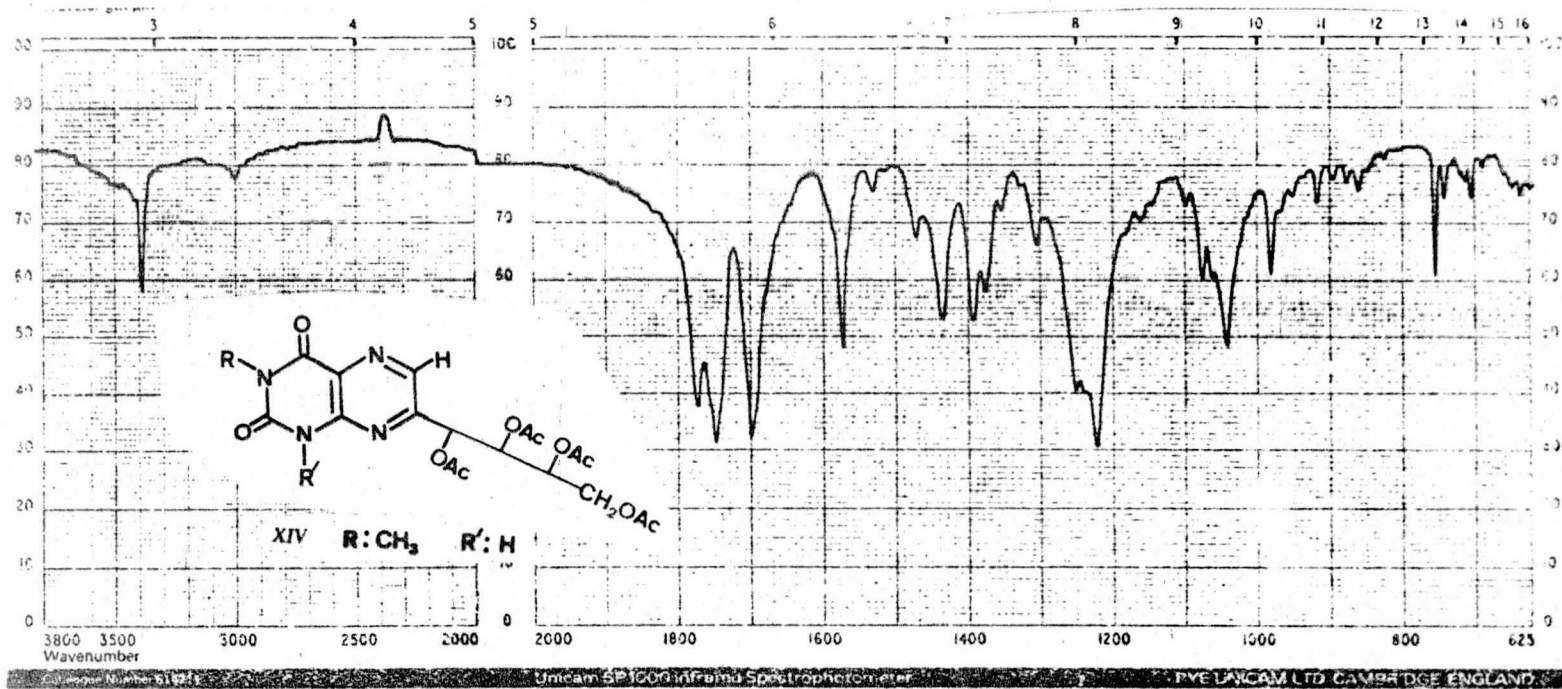


Fig. nº 3

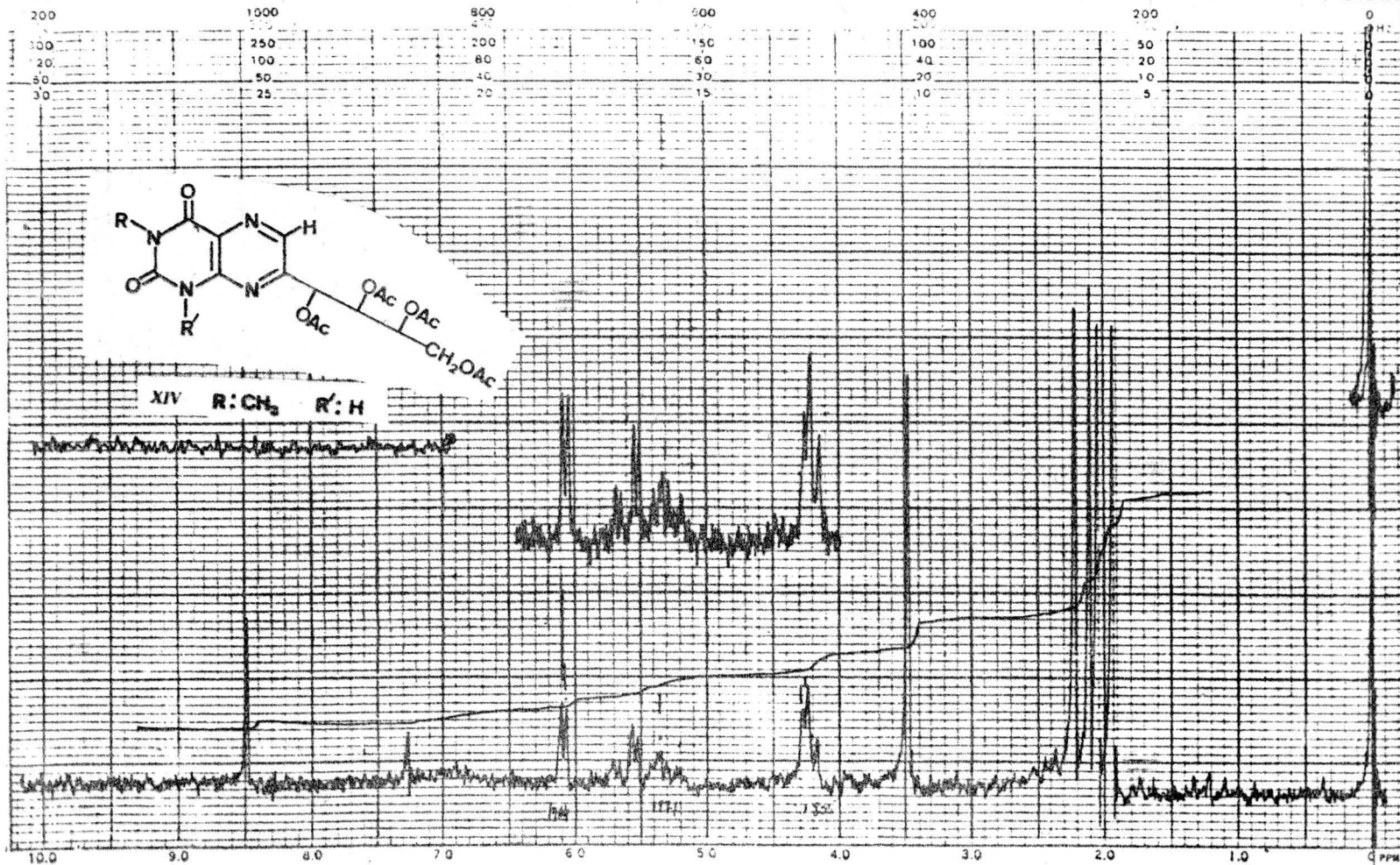
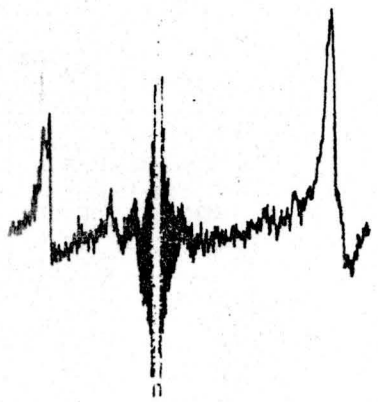


Fig. nº 4

1871



1913

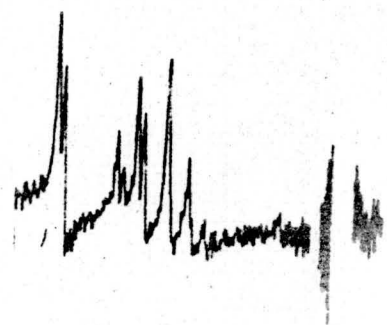
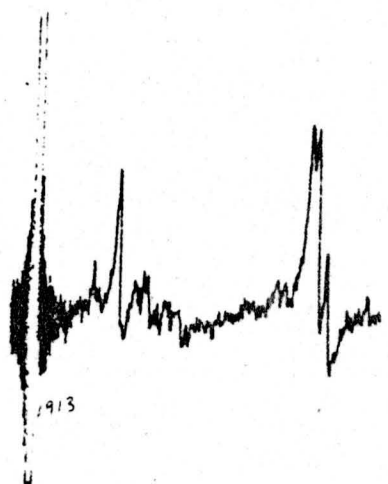
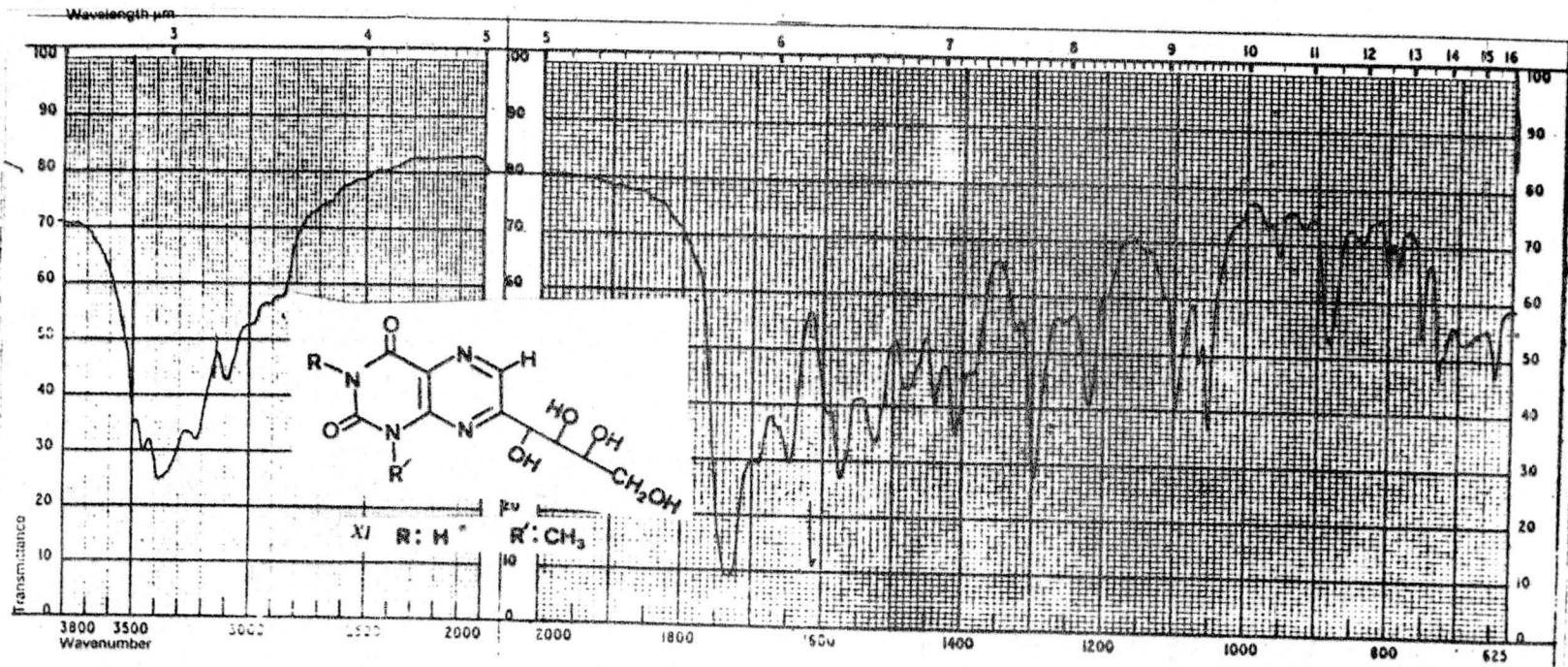
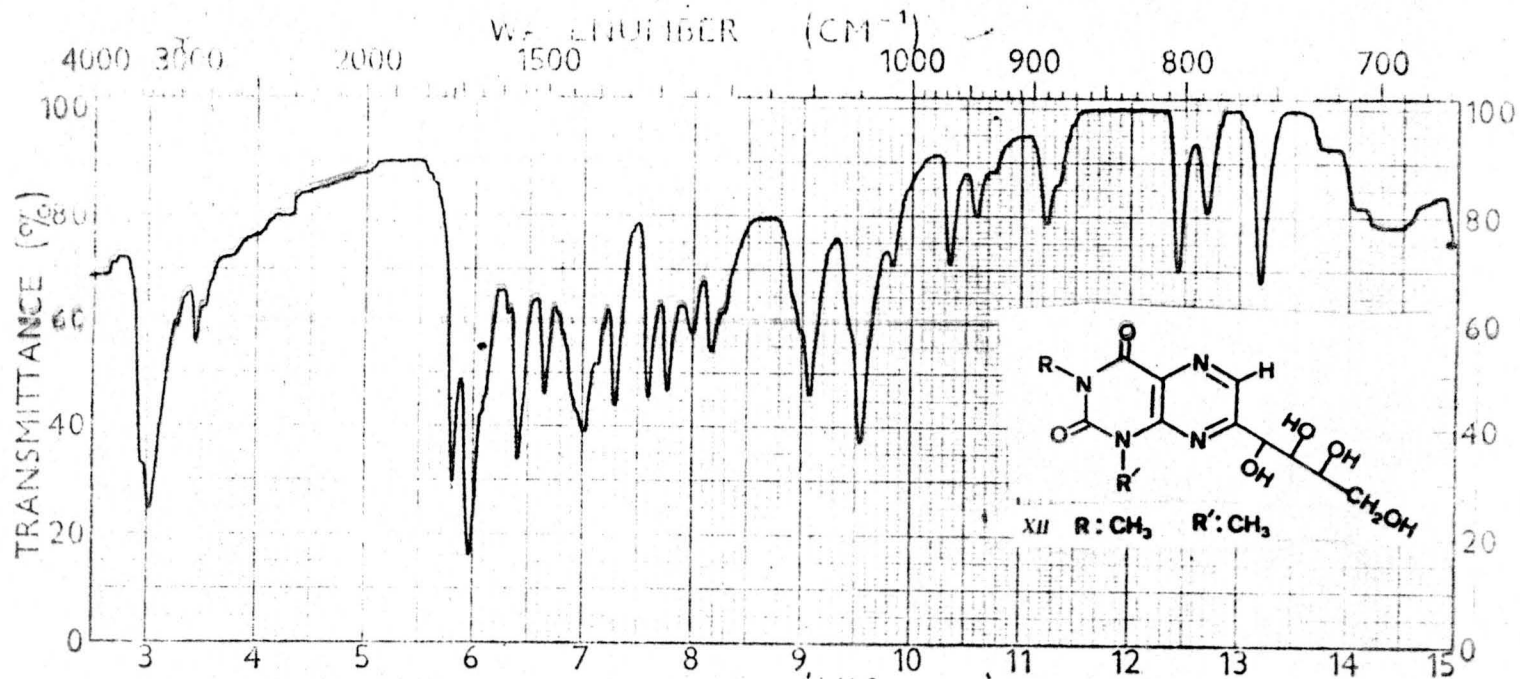
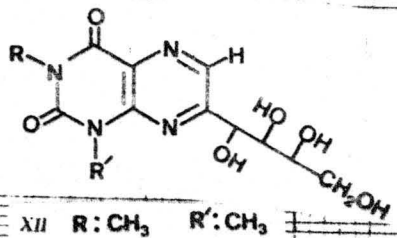
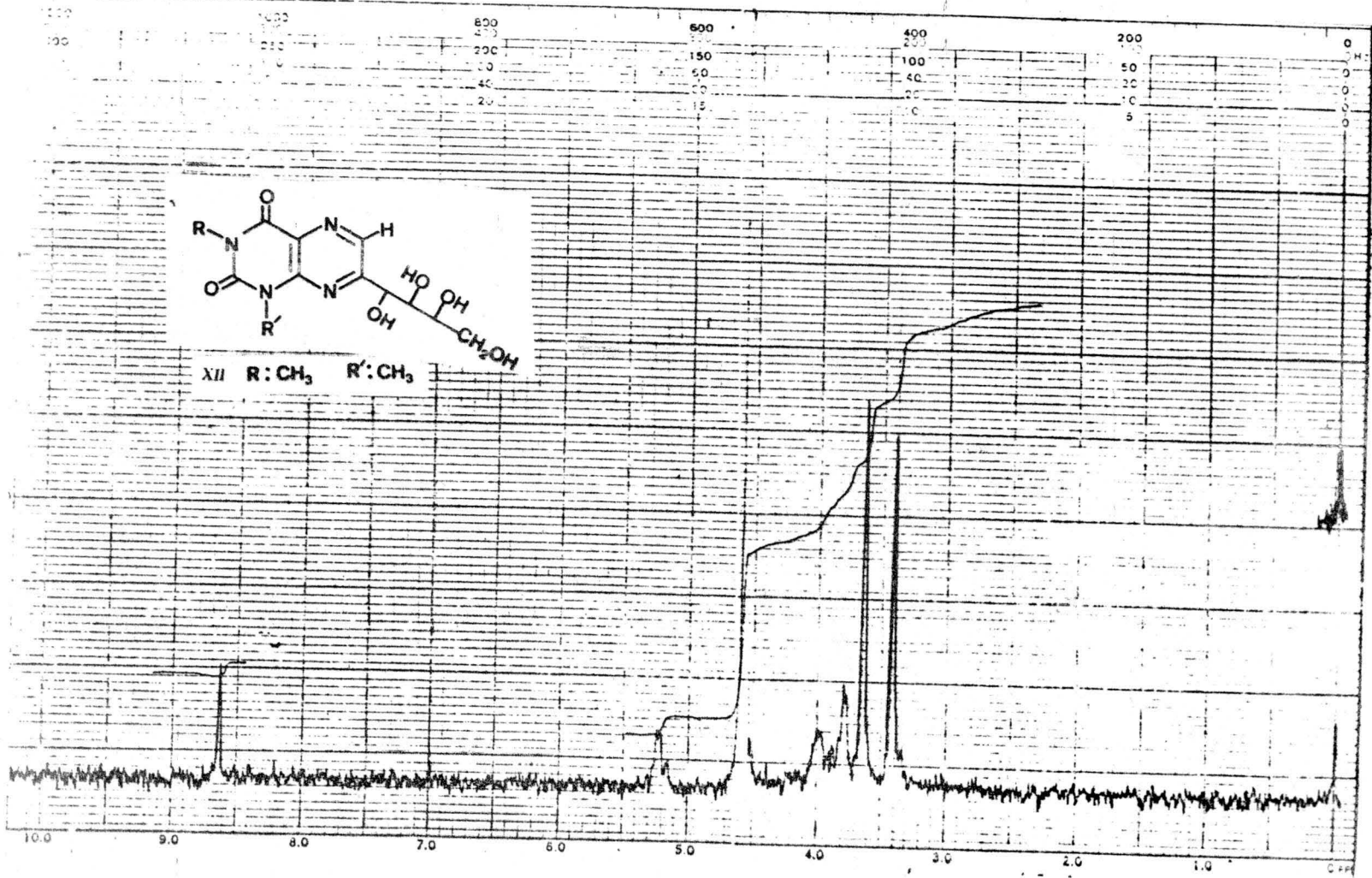
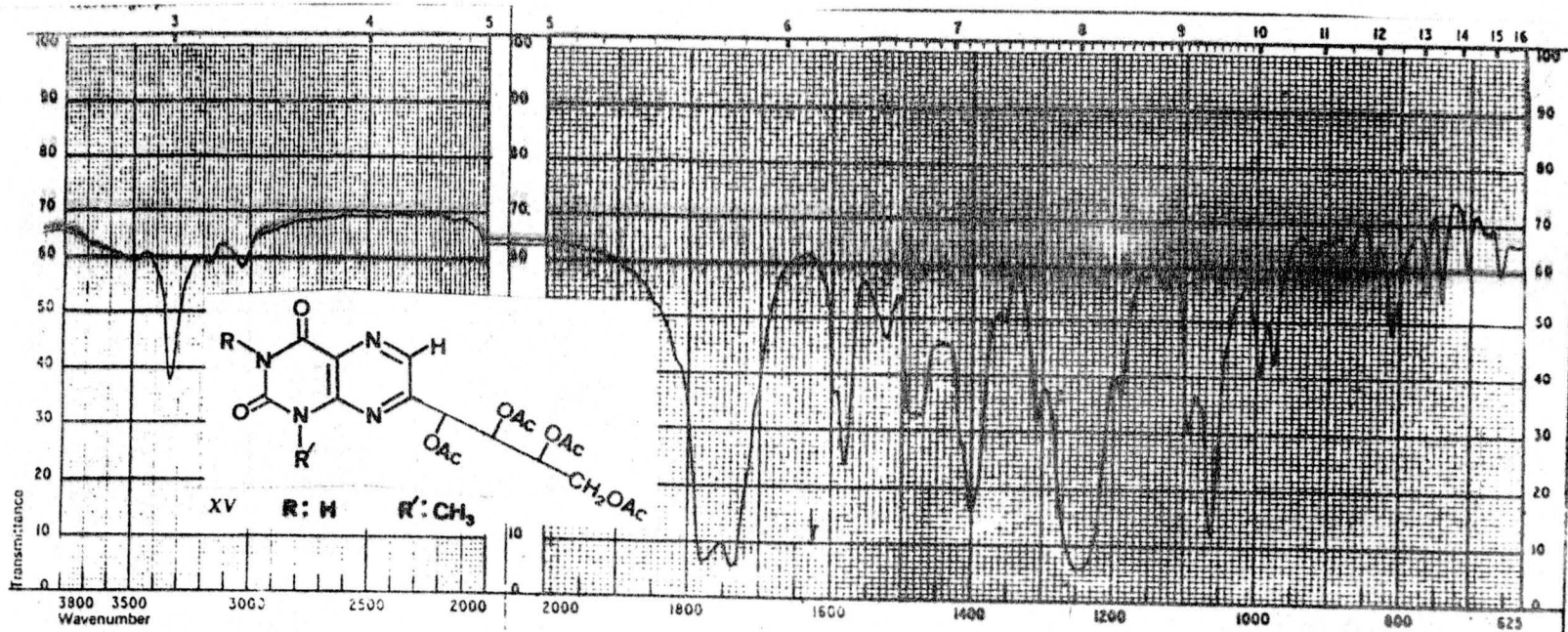


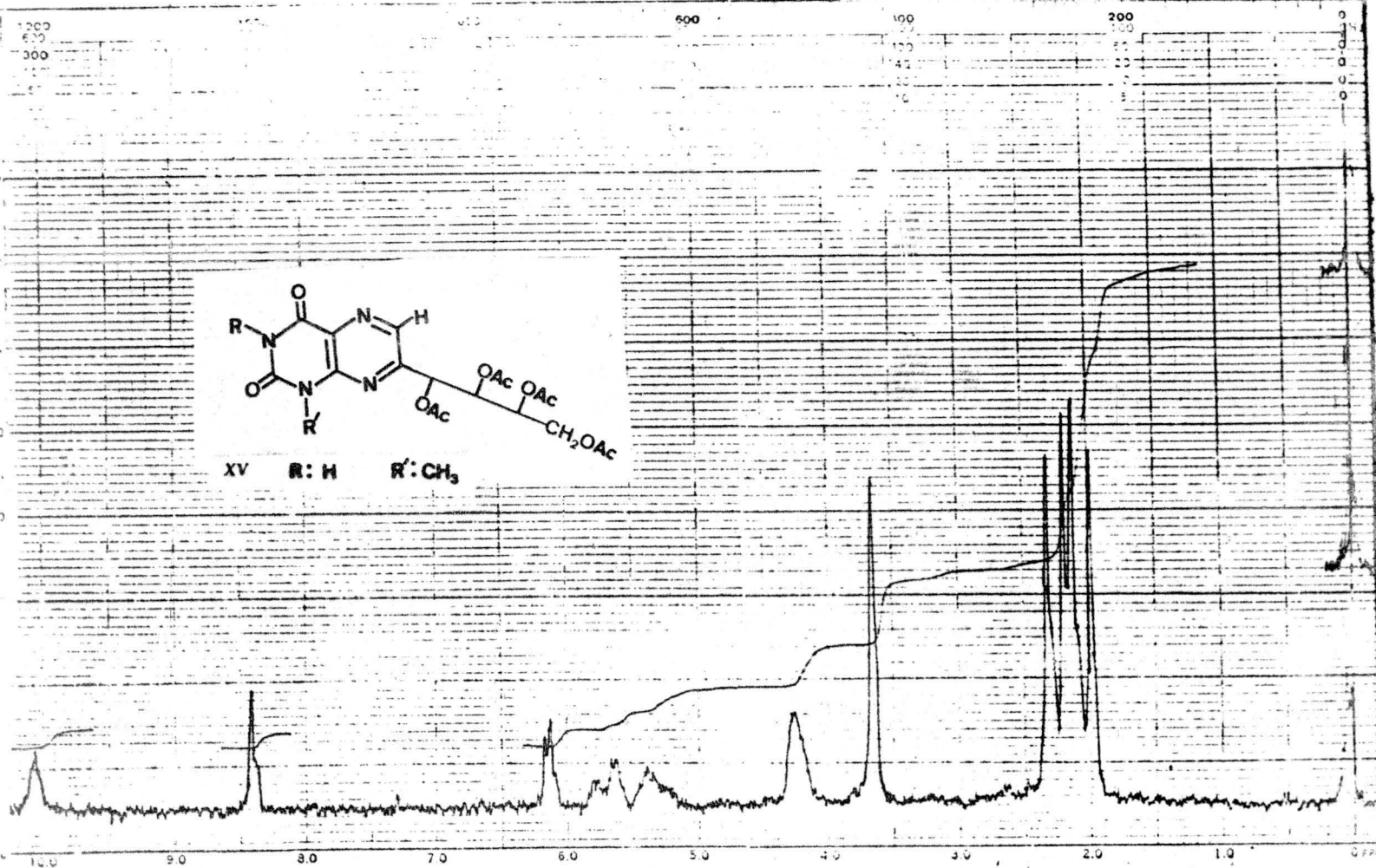
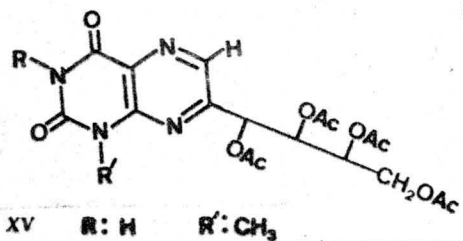
Fig. nº 5













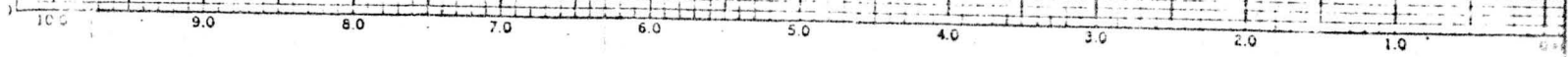
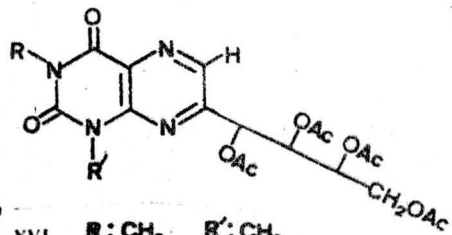
1000

800

600

400

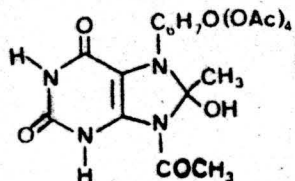
200

0  
10  
20  
30  
40  
50  
60  
70  
80  
90  
100

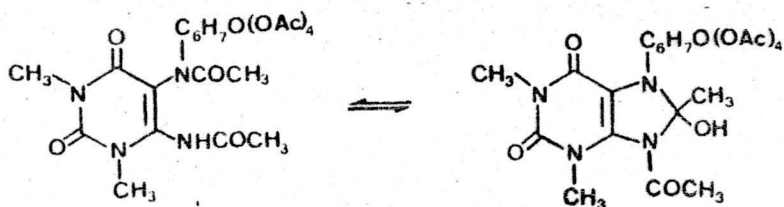
II.2.- ESTUDIO DE LOS DERIVADOS ACETILADOS.

Las reacciones de acetilación y posteriores desacetilaciones sobre los condensados V, VI, VII y VIII nos van a permitir aclarar en parte las estructuras de dichos compuestos y asimismo obtener N-glucosilpirimidinas que podrán ser cicladas a 7-N-glucosilxantinas.

Existe en bibliografía ya citada (14) el tratamiento de V con anhídrido acético-ácido perclórico, dando los autores la siguiente estructura para el compuesto:



Basado en su analogía con éste R. Rico (12) asigna al derivado hexaacetilado de VIII una estructura similar pero piensa en un equilibrio tautomérico entre la dihidroxantina y la diacetamidopirimidina:



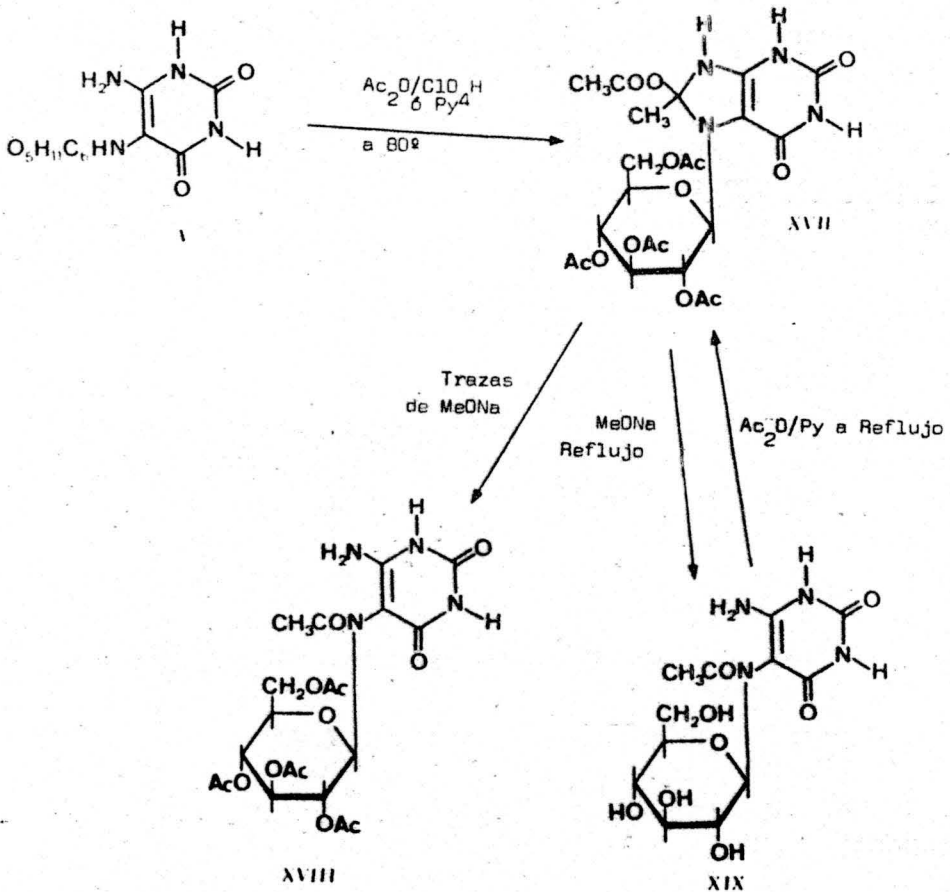
Hemos vuelto a repetir las pruebas bibliográficas con V y VIII, haciendo además nuevas pruebas químicas. De la misma manera hemos tratado los nuevos condensados VI y VII con anhídrido acético en diferentes medios y hemos hecho un estudio comparativo de espectros y demás pruebas físicas.

Clama poderosamente la atención la similitud de comportamiento químico de los compuestos V y VI - por una parte y VII y VIII por otra.

A continuación vamos a describir los ensayos realizados sobre cada uno de los productos indicados para discutir después los resultados obtenidos de -- una manera comparativa.

ESTUDIO DE V.-

Esquema de reacciones:



El compuesto V se acetiló con anhídrido acético-ácido perclórico siguiendo el método general, obteniéndose un compuesto cuyas constantes físicas coinciden con el descrito en bibliografía (14). Basándonos en reacciones de desacetilación de este compuesto vamos a proponer una estructura diferente a la dada por estos autores. La estructura propuesta por nosotros, XVII: 8-acetoxi-8,9-dihidro-7-N- $\beta$ -D-(2', 3', 4', 6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-8-metil-xantina. Para ello nos basamos en los espectos de I.R. y R.M.N. y en su reactividad.

XVII, es un producto cristalino de punto de fusión 248-50 °C y rotación específica  $[\alpha]_{589}^{25} = 10$  en etanol.

En el espectro de R.M.N. (fig. nº 6), realizado en cloroformo deuterado se observan un conjunto de singletes entre 1.90 y 2 ppm, cuya integral corresponde a 15 protones y atribuibles a los cuatro grupos  $\text{OCOCH}_3$  y al  $\text{CH}_3$  de la posición ocho de la dihidroxantina. A 2.22 ppm aparece un singlete, de intensidad tres protones y que atribuimos al grupo  $\text{OCOCH}_3$  de la posición C-8 de la dihidro-xantina. Entre 3.80 y 5.40 ppm aparecen los protones correspondientes al anillo de glucosa y centrados a 6.10 ppm un doblete que corresponde al protón anómérico y cuya constante de acoplamiento  $J = 9$  cps indica que se trata del anómero beta. A 9.05, 9.40 y 11.25 ppm aparecen tres singletes, de intensidades un protón cada una, correspondiente a los N-H de las posiciones 9, 1 y 3 respectivamente.

Estas tres señales se observan que desaparecen del espectro al cambiar con agua pesada (fig. nº 7).

En el espectro de I.R. (fig.nº 8) se observan las siguientes bandas: a 3300  $\text{cm}^{-1}$  tensión de N-H. 2995, 2840  $\text{cm}^{-1}$  tensión de C-H. 1775, 1720 y 1670  $\text{cm}^{-1}$  tensión de C=O del anillo y del grupo acetato. 1510, 1550  $\text{cm}^{-1}$  tensión C=C, C=N anillo. 1380  $\text{cm}^{-1}$  tensión C-H y -- 1250 y 1040  $\text{cm}^{-1}$  C-O acetato.

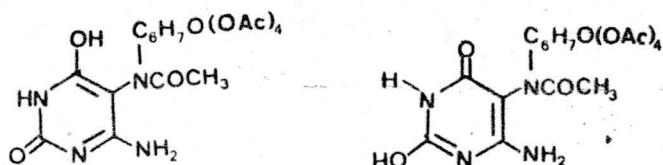
El compuesto XVII se trató en metanol -- con trazas de metóxido sódico a temperatura ambiente agitando continuamente hasta disolución total. Al cabo de cuatro horas apareció un precipitado cristalino de punto de fusión 284-6 °C y cuya rotación específica  $[\alpha]_{589}^{25} = 21$  en piridina.

El análisis elemental es concordante para una fórmula molecular de  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_{12}$  y con un peso molecular de 514.

El compuesto lo identificamos como XVIII: 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina. -- mediante su espectro de I.R. (fig.nº 9) en el que se observan las siguientes bandas: 3350  $\text{cm}^{-1}$  N-H. 3180  $\text{cm}^{-1}$  O-H. 2950  $\text{cm}^{-1}$  C-H. 1760, 1740  $\text{cm}^{-1}$  C=O anillo y acetato. 1590 y 1540  $\text{cm}^{-1}$  C=C, C=N (fenólico) anillo y N-H en amina primaria. 1350  $\text{cm}^{-1}$  flexión asimétrica de  $\text{CH}_3$ . 1245 y 1040  $\text{cm}^{-1}$  C-O acetato.

En el espectro de R.M.N. (fig.nº 10), -- realizado en dimetil sulfóxido, se observan entre 1.90 y 2.09 ppm tres singletes cuya integral corresponde a quince protones y atribuibles a cuatro grupos  $\text{OCOCH}_3$  y a un grupo  $\text{COCH}_3$  acetamídico. A 4.13 ppm un singlete ancho correspondiente al  $-\text{CH}_2-$ . Entre 4.50 y 5.50 ppm aparecen -- las señales correspondientes al anillo glucopiranosídico.

Centrado a 6.05 ppm aparece un doblete,  $J = 9$  cps, cuya integral corresponde a tres protones y que atribuimos - al grupo amina de la posición C-4 del anillo pirimidínico y al protón anomérico de la forma beta del anillo -- glucopiranosídico. A 10.50 ppm aparece un singlete de - integral un protón y que asignamos al N-H de la posición N-1 del anillo pirimidínico. A 3.35 aparece una banda - ancha que podría corresponder al grupo OH de alguna forma fenólica:



Si se cambia con agua pesada (fig. nº11 ) se observa la desaparición de las siguientes señales: La correspondiente a 3.35 ppm y que atribuimos al grupo OH fenólico del anillo pirimidínico. La señal correspondiente a 6.05 desaparece y que atribuimos al grupo amina en la posición C-4, observándose entonces el doblete correspondiente al protón anomérico desplazado un poco a campo más alto siendo éste 5.90 ppm. Y por último también desaparece la señal correspondiente a 10.50 ppm y que atribuimos al N-H del anillo pirimidínico.

Si XVII se trata con la cantidad molar - de metóxido sódico en metanol a reflujo durante 24 horas después de neutralizar con ácido acético se obtienen unos cristales cuyo punto de fusión es 285 °C y de rotación - específica  $[\alpha]_{589}^{25} = -14.8$  en agua.

En su espectro de I.R. (fig.nº 12 ) aparecen entre otras las siguientes bandas: Entre 3450 y 3220  $\text{cm}^{-1}$  una banda ancha correspondiente a N-H y OH. 2900  $\text{cm}^{-1}$  C-H. 1740 y 1625  $\text{cm}^{-1}$  C=O acetato y anillo pirimidínico. 1550  $\text{cm}^{-1}$  C=C anillo. 1375  $\text{cm}^{-1}$  flexión asimétrica de  $\text{CH}_3$ . 1340, 1080  $\text{cm}^{-1}$  C-O acetato y 1040  $\text{cm}^{-1}$  C-O-C.

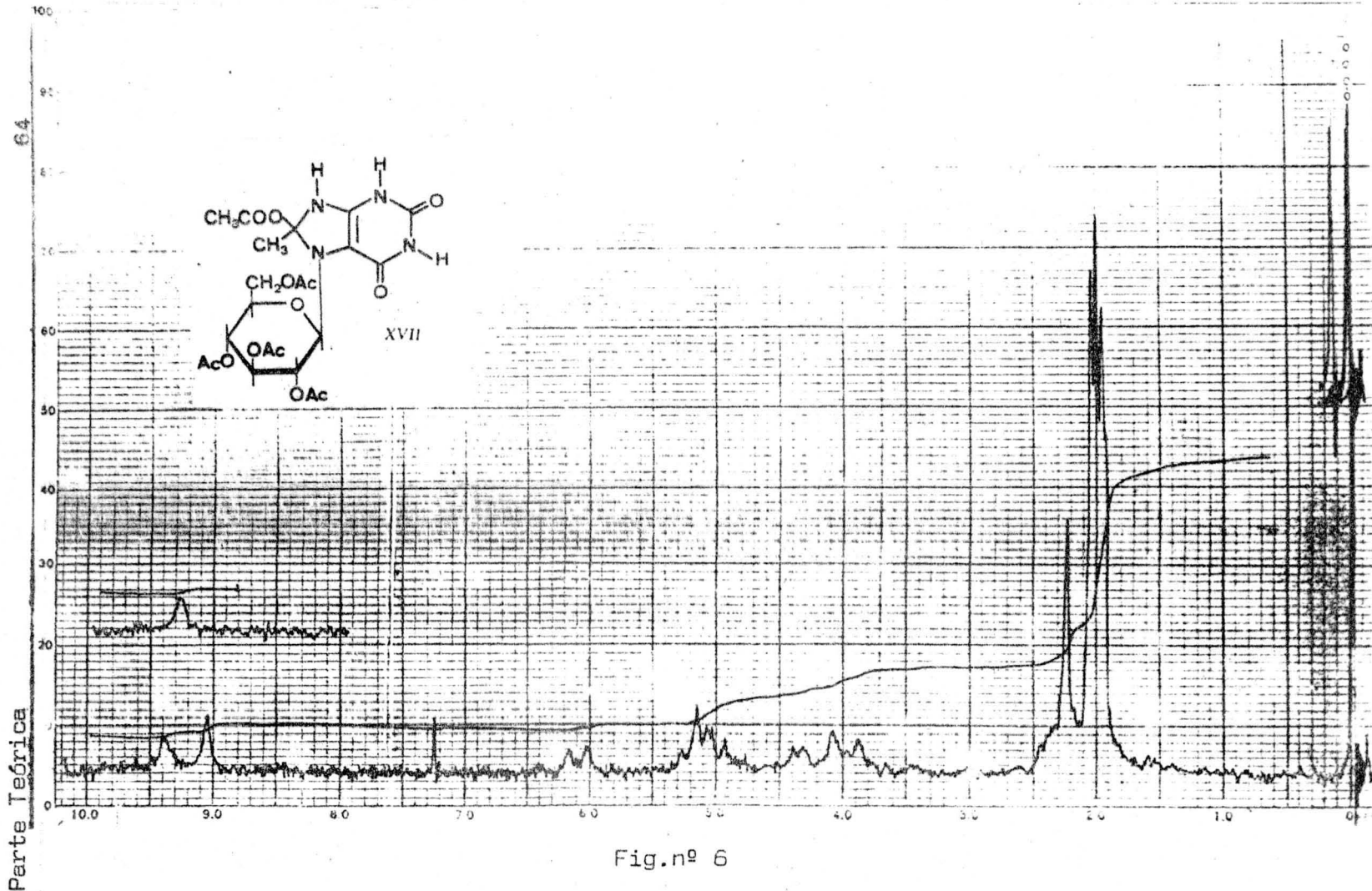
En el espectro de R.M.N. (fig.nº 13 ) -- realizado en agua pesada, aparece a 2.02 ppm un singlete de intensidad tres protones, y que atribuimos al grupo N-COCH<sub>3</sub> en posición C-5 del anillo pirimidínico. A 2.40 ppm un pequeño singlete que puede indicar que se encuentra una pequeña parte de producto en forma de dihidroxantina. Entre 3.40 y 4 ppm aparecen los protones correspondientes al anillo de glucopiranososa y centrado a 5.64 ppm aparece un doblete, J = 9 cps, y que atribuimos al protón anomérico del anillo de glucosa.

Con estos datos y por comparación con sus homólogos estudiados de las tres restantes bases le atribuimos la estructura XIX: 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidro pirimidina.

Si este compuesto XIX se trata con anhídrido acético-piridina, se obtiene nuevamente XVII.

En la reacción de la base I con penta-O-acetilaldehído glucosa (22 ) no conseguimos aislar ningún producto identificable.





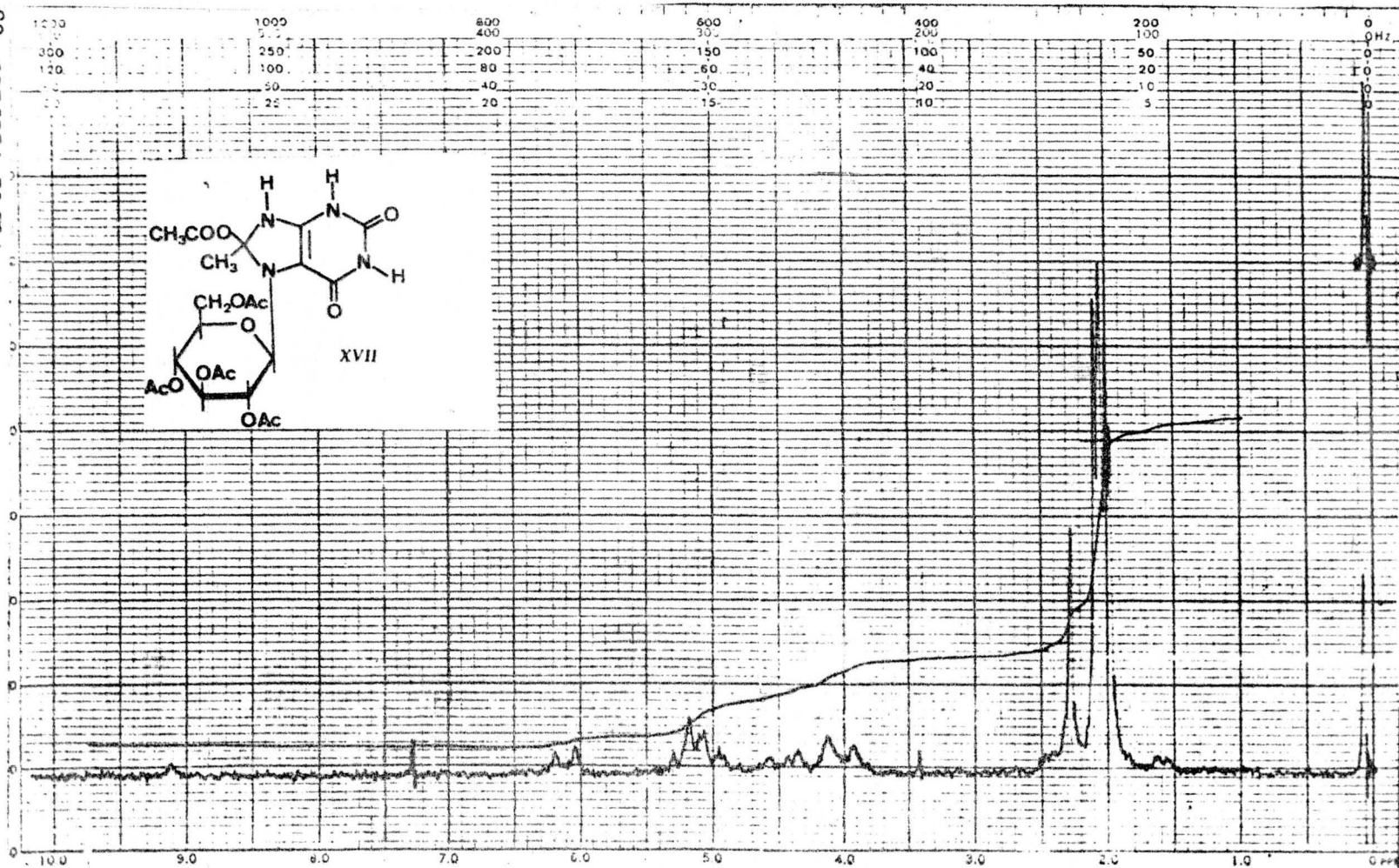


Fig. nº 7

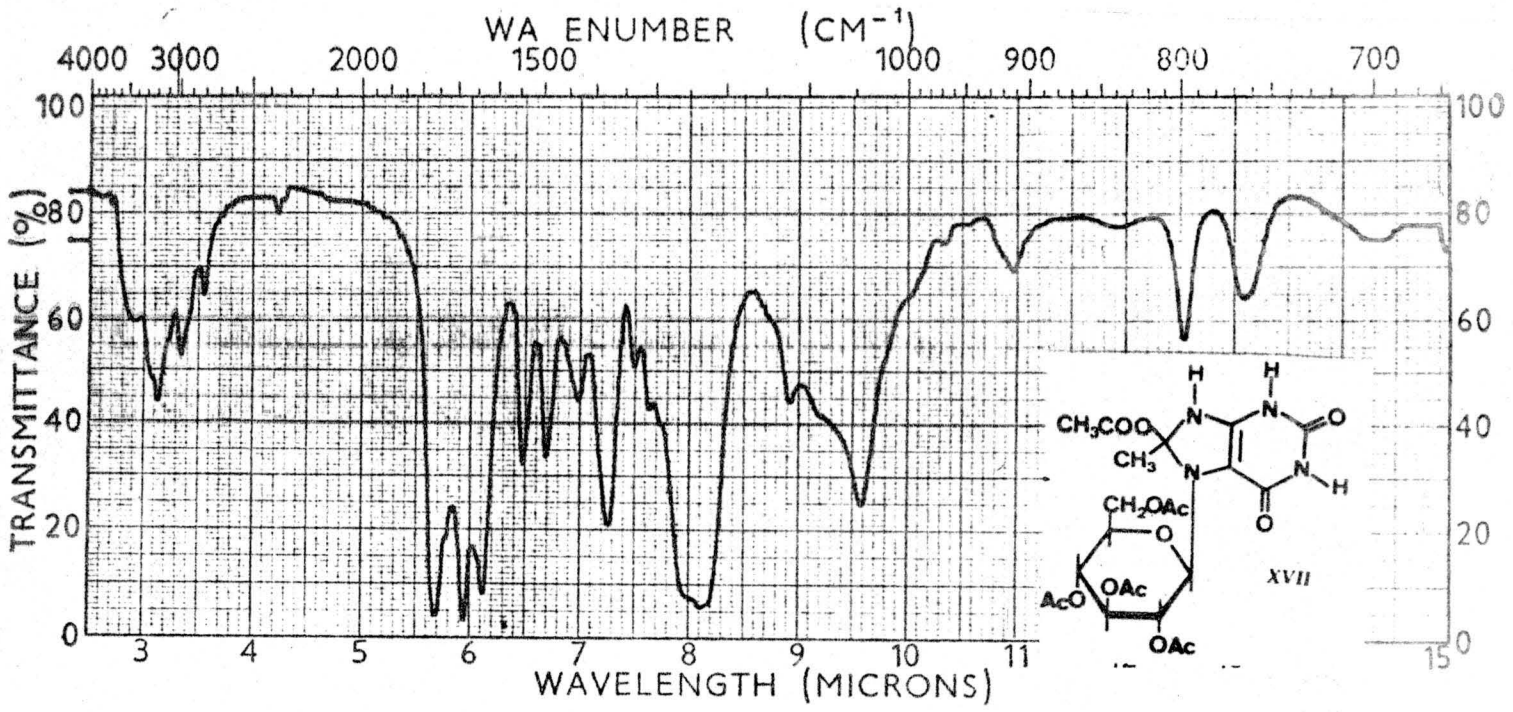


Fig. nº 8

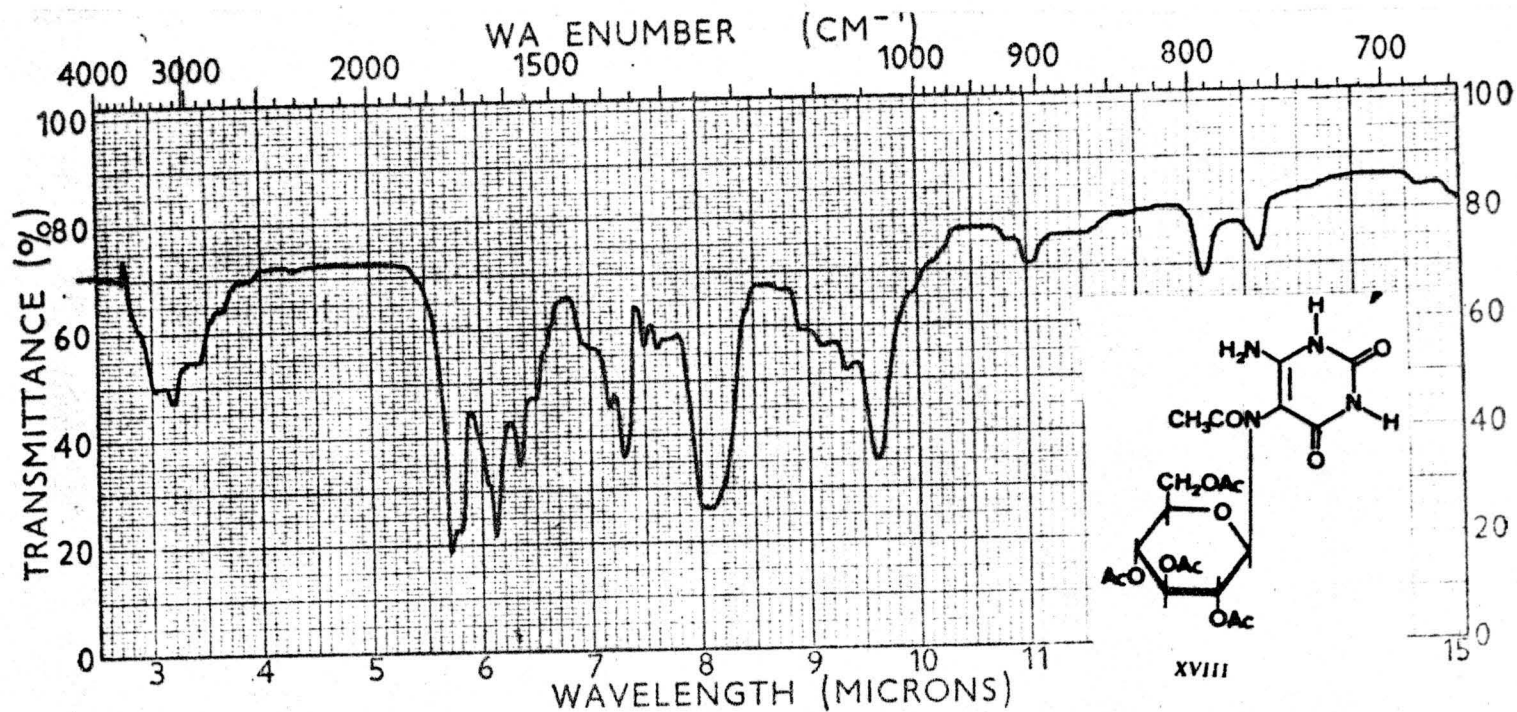
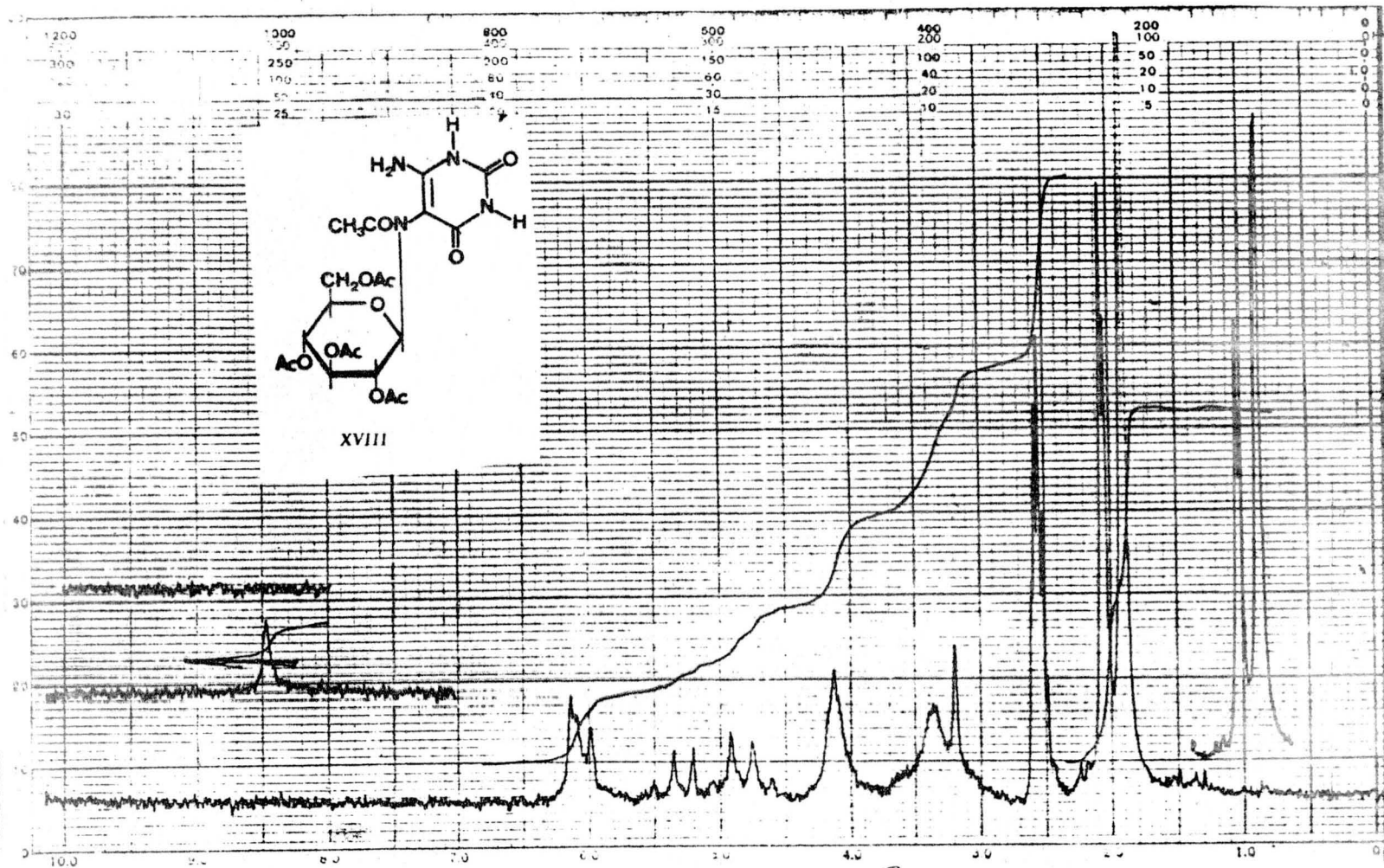


Fig. nº 9



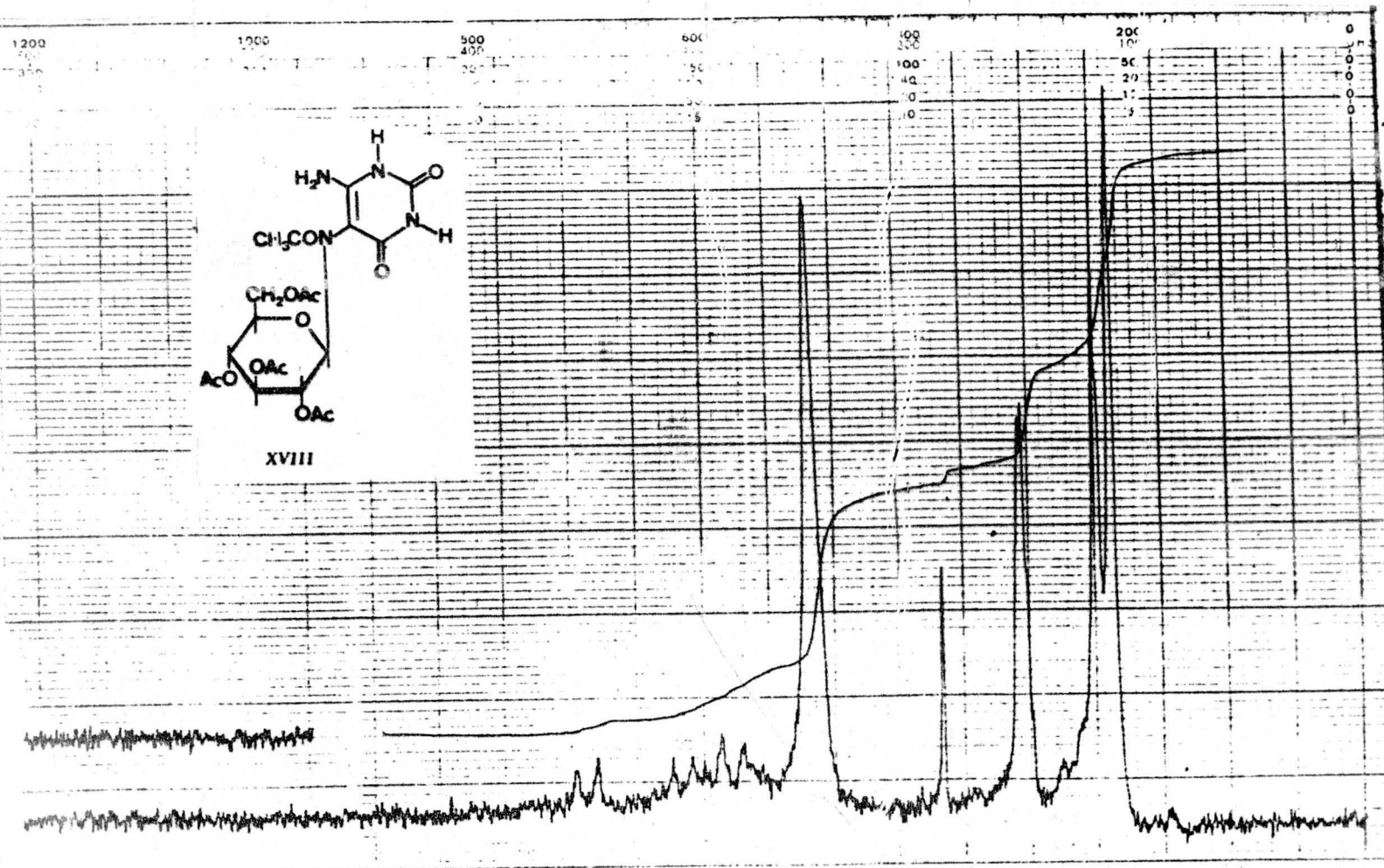
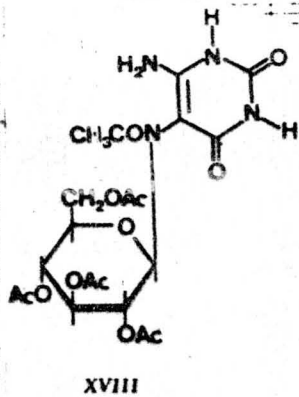


Fig.nº 11

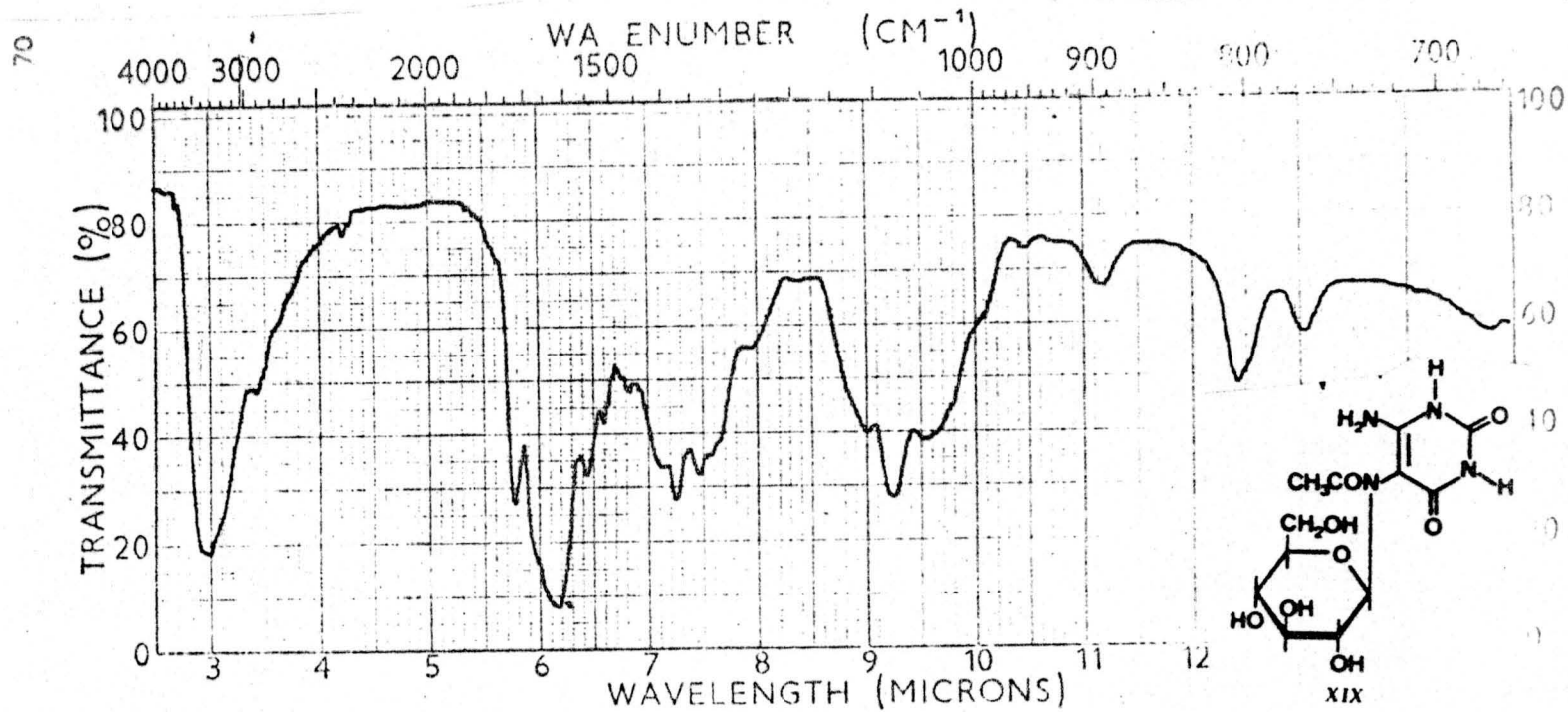


Fig.nº 12

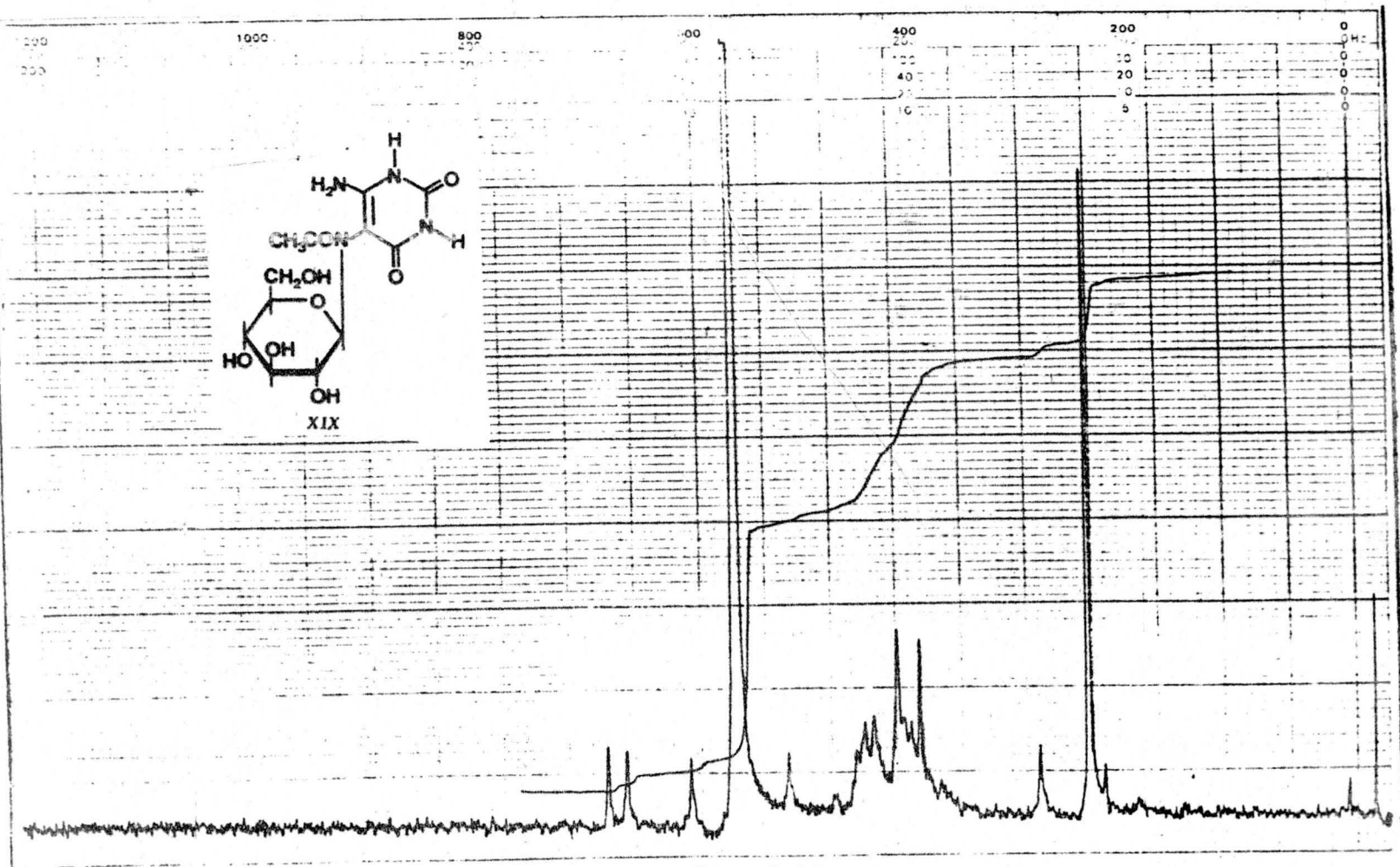
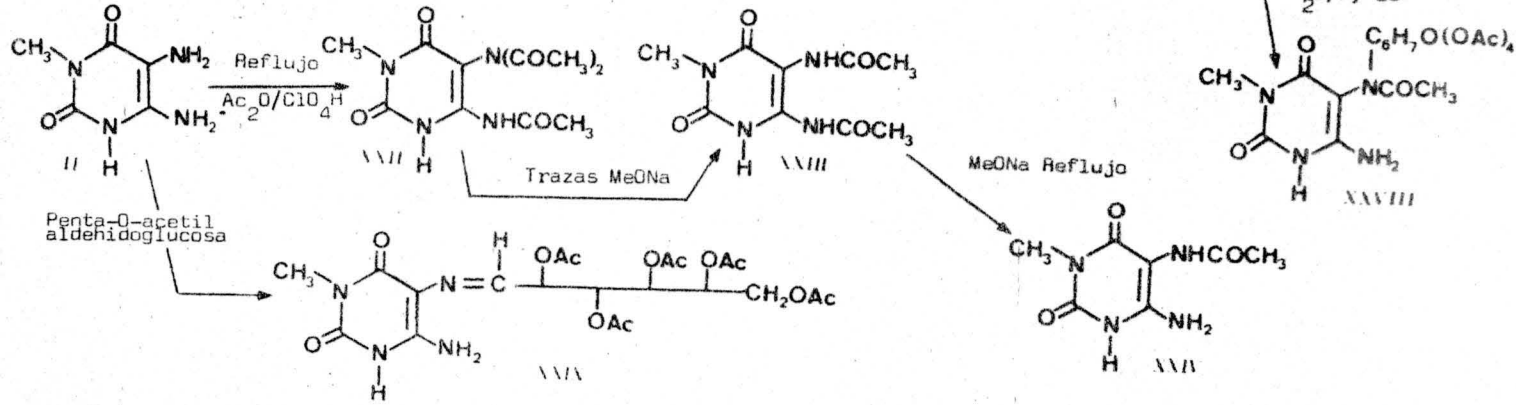


Fig.nº 13



Esquema de reacciones:



El compuesto VI se acetiló en diferentes medios y condiciones. Así, siguiendo el método general - se trató con anhídrido acético-ácido perclórico y anhídrido acético-piridina a 80 °C, obteniéndose en ambos casos un mismo compuesto que una vez purificado por recristalización en etanol dió un punto de fusión de 255 °C y una rotación específica de  $[\alpha]_{589}^{25} = 16.9$ , en cloroformo.

Su análisis elemental es concordante para una fórmula molecular de  $C_{23}H_{30}N_4O_{13}$  y un peso molecular de 570.

El producto lo identificamos como XX: 8-acetoxi-8,9-dihidro-7-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-xantina.

En su espectro de I.R. (fig.nº14) aparecen las siguientes bandas: a 3340  $cm^{-1}$  N-H. 2980-2900  $cm^{-1}$  C-H. 1655, 1710, 1760  $cm^{-1}$  C=O anillo y acetato. -- 1545  $cm^{-1}$  C=C anillo. 1380  $cm^{-1}$  flexión asimétrica de --  $CH_3$ . 1250, 1040  $cm^{-1}$  C-O acetato. 1040  $cm^{-1}$  C-O-C.

En el espectro de R.M.N. (fig.nº15), -- realizado en cloroformo deuterado, se puede observar una total similitud con el del compuesto XVII, así tenemos -- entre 1.95 y 2.09 ppm aparecen cinco singletes de intensidad quince protones y que atribuimos a cuatro grupos  $OCOCH_3$  y al grupo  $CH_3$  del C-8 de la dihidroxantina. A -- 3.25 ppm un singlete de intensidad tres protones correspondiente al N- $CH_3$  de la posición 1 de dicho anillo. A -- 2.38 ppm aparece un singlete de la misma intensidad y -- que atribuimos al grupo  $OCOCH_3$  en posición C-8 de la dihidroxantina. Entre 3.90 y 5.30 ppm aparecen un conjunto de señales que corresponden a los protones del anillo de glucopiranososa. Centrado a 6.12 ppm y con una J = 9 cps -

aparece un doblete que atribuimos al protón anomérico. A 9.02 ppm un singlete de intensidad un protón y correspondiente al N-H de la posición nueve de la dihidroxantina, y por último a 11.25 ppm un singlete de la misma intensidad que el anterior y que atribuimos al protón en posición N-3 del anillo xantínico.

Si en este espectro se realiza el cambio -- con agua pesada (fig.nº 16 ) se observa la desaparición -- de las dos últimas señales citadas anteriormente, es decir, las correspondientes a 9.02 y 11.25 respectivamente.

Si esta reacción de acetilación con anhídrido acético-ácido perclórico en lugar de hacerla controlando la temperatura a 80 °C se hace a reflujo durante tres horas, después de extraer el producto mayoritario que sigue siendo XX, se obtiene en muy pequeña cantidad, otro que es insoluble en cloroformo y que numeramos como XXI, éste tiene un punto de fusión de 240 °C y lo hemos identificado como: 2,6-dioxo-1-metil-4,4,5-triacetamido-1,2,3,6-tetrahidropirimidina. Mediante su espectro de I.R. (fig.nº 17 ) en el que aparecen bandas a 3300, 3200  $\text{cm}^{-1}$  N-H. 3000  $\text{cm}^{-1}$  C-H. 1735  $\text{cm}^{-1}$  C=O acetato. -- 1695, 1675 y 1655  $\text{cm}^{-1}$  C=O y C=C anillo pirimidínico. -- 1380  $\text{cm}^{-1}$  flexión asimétrica  $\text{CH}_3$  y 1200, 1015  $\text{cm}^{-1}$  C-O acetato.

En su espectro de R.M.N. (fig.nº 18 ) aparecen las siguientes señales: A 2.10 ppm un singlete de intensidad seis protones y que atribuimos a los dos grupos  $\text{COCH}_3$  existentes sobre el grupo amino de la posición cuatro del anillo pirimidínico. A 2.28 ppm un singlete de intensidad tres protones y que atribuimos al grupo --  $\text{COCH}_3$  sobre el grupo amino en posición cinco de dicho -- anillo. A 3.31 ppm otro singlete de la misma intensidad

que el anterior y que corresponde al  $\text{N-CH}_3$  de la posición 1 de dicho anillo. Finalmente a campo bajo, a 10 y 11.70 ppm aparecen dos singletes anchos correspondientes a dos grupos N-H, el N-H acetamídico de la posición cinco y el N-H de la posición tres del anillo respectivamente.

Con estos datos y con las reacciones llevadas a cabo directamente sobre la base II, que describimos a continuación, es por lo que proponemos la estructura XXI.

Con objeto de intentar obtener este mismo compuesto por síntesis hicimos reaccionar la base II con anhídrido acético-ácido perclórico a reflujo obteniéndose un producto XXII en el que hemos de destacar en primer lugar que no funde por debajo de 360 °C.

En su espectro de R.M.N. (fig.nº19), -- realizado en dimetil sulfóxido, se observan la presencia de tres grupos acetilos, así a 2.14 ppm aparece un singlete de intensidad tres protones y que atribuimos al grupo  $\text{COCH}_3$  de la posición cuatro del anillo pirimidínico. A 2.22 ppm aparece un singlete de intensidad seis protones y atribuibles a dos grupos  $\text{COCH}_3$  sobre el grupo amina en posición cinco de dicho anillo. A 3.12 ppm un singlete de intensidad tres protones y que corresponde al  $\text{N-CH}_3$  de la posición uno del anillo. A 10.5 ppm y a 11.5 ppm aparecen dos señales de intensidad un protón cada una y que atribuimos a los dos N-H de la molécula, uno del  $\text{NHCOCH}_3$  y el otro al N-H de la posición tres del anillo respectivamente.

En el espectro de I.R. (fig.nº20) se observan las siguientes bandas: A 3290  $\text{cm}^{-1}$  N-H. 2970  $\text{cm}^{-1}$  C-H. 1730  $\text{cm}^{-1}$  C=O acetato. 1695, 1650  $\text{cm}^{-1}$  C=O y C=C -- del anillo, 1375  $\text{cm}^{-1}$  flexión asimétrica de  $\text{CH}_3$ . 1230 y 1020  $\text{cm}^{-1}$  C-O acetato.

El producto XXII lo identificamos como:  
2,6-dioxo-1-metil-4,5,5-triacetamido-1,2,3,6-tetrahidro-  
pirimidina.

El hecho de que en la reacción anterior no se obtuviera XXI, nos llevó a suponer que la estructura propuesta para el mismo era la correcta ya que para la obtención de éste directamente sería necesario que es tuviera bloqueada una valencia del grupo amino en posición cinco del anillo, con otro sustituyente (en nuestro caso un resto glucosídico) y que debido a una acetólisis sólo quedara un grupo acetamídico sobre dicho grupo amino. Hecho que no ocurre en la reacción de II con anhídrido acético-ácido perclórico que como hemos indicado se obtiene XXII.

XXII lo tratamos con trazas de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente, obteniéndose un producto de punto de fusión 260 °C y que identificamos como XXIII: 4,5-diacetamido-2,6-dioxo-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro pirimidina.

Tratándose de un compuesto diacetamídico pues en su espectro de R.M.N. (fig.nº 21) se observan las siguientes señales: singletes todos ellos de la misma intensidad a 1.90, 2.08 y 3.05 ppm correspondientes a  $\text{NHCOCH}_3$ ,  $\text{NHCOCH}_3$  y  $\text{N-CH}_3$  de las posiciones cinco, cuatro y uno respectivamente. A 8.50, 9.80 y 11.20 ppm tres singletes de intensidad un protón y que corresponden a NH, de la posición cuatro, cinco y tres respectivamente.

En el espectro de I.R. (fig.nº 22) aparecen las siguientes bandas: 3295, 3195  $\text{cm}^{-1}$  N-H. 2930  $\text{cm}^{-1}$  C-H. 1740  $\text{cm}^{-1}$  C=O acetato. 1710, 1630  $\text{cm}^{-1}$  C=O, C=C anillo. 1380  $\text{cm}^{-1}$  flexión asimétrica  $\text{CH}_3$ . 1230, 1015  $\text{cm}^{-1}$  C-O acetato.

XXIII pierde un nuevo acetilo si se fuerzan las condiciones. Así, tratándolo con la cantidad molar de metóxido sódico a reflujo durante 8 horas se pierde el acetilo de la posición N-4 obteniéndose XXIV: 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina, derivado que se encuentra descrito en bibliografía ( 23 ).

De la reacción de VI con anhídrido acético-piridina, a temperatura ambiente, se obtuvo un crudo de reacción, que en cromatografía en capa fina (etanol) daba dos manchas y que por espectrometría de masas se determinaba un peso molecular de 570. El crudo de reacción se disuelve en metanol y se abandona, al cabo del tiempo se obtuvo un precipitado blanco cuyo peso molecular ya no era 570 sino 528, es decir, un compuesto con solamente cinco grupos acetilos al que designaremos por XXV. Siendo el otro compuesto que se obtiene el descrito anteriormente y designado como XX.

Antes de describir las propiedades físicas y espectroscópicas de XXV diremos que este mismo compuesto se obtiene por tratamiento de XX con trazas de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente.

El compuesto XXV dió un punto de fusión de 265-6 °C y un análisis elemental concordante para una fórmula molecular de  $C_{21}H_{28}N_4O_{12}$  y una rotación específica de  $[\alpha]_{589}^{25} = 36$ , en cloroformo. El compuesto XXV lo identificamos como 1,8-dimetil-8,9-dihidro-7-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-8-hidroxi-xantina.

Mediante su espectro de I.R. (fig. nº 23) en el que aparecen bandas a  $3400\text{ cm}^{-1}$  OH,  $2950\text{ cm}^{-1}$  C-H.

1775  $\text{cm}^{-1}$  C=O éster. 1640  $\text{cm}^{-1}$  C-O anillo. 1550  $\text{cm}^{-1}$  C=C anillo. 1385  $\text{cm}^{-1}$  flexión asimétrica  $\text{CH}_3$ . 1250, 1040  $\text{cm}^{-1}$  C-O acetato.

En este espectro de I.R. cabe señalar - la ausencia de las bandas correspondientes al grupo amina libre y la presencia de una banda ancha a 3400 de OH.

En el espectro de R.M.N. (fig.nº 24), - realizado en cloroformo deuterado, se observan las siguientes señales: cinco singletes entre 1.98 y 2.10 ppm, de intensidad quince protones, y correspondientes a cuatro grupos  $\text{OCOCH}_3$  del anillo de glucosa y al grupo C- $\text{CH}_3$  de la 8-metil-dihidroxantina. A 2.40 ppm un singlete ancho que podría tratarse del grupo C-OH de dicha posición ocho, ya que como veremos después esta señal desaparece al realizar el cambio con agua pesada. A 3.21 ppm un singlete cuya integración muestra la presencia de tres protones y que corresponde al N- $\text{CH}_3$  de la posición uno. Entre 3.80 y 5.40 ppm aparecen las señales correspondientes a los protones de la glucosa. A 5.90 un singlete que atribuimos al N-H de la posición nueve del anillo xantínico. A 6.10 ppm aparece un doblete,  $J = 9$  cps correspondiente al protón anomérico de la glucosa y a 10.35 ppm - un singlete correspondiente al N-H de la posición tres del anillo xantínico.

Si el espectro se cambia con agua pesada (fig.nº 25) se observa que desaparecen las bandas a 2.40, 5.90 y 10.35 ppm respectivamente.

Si XX se trata con la cantidad molar de metóxido sódico en metanol (incluso con mayor proporción de metóxido sódico) a reflujo, al cabo de 24 horas apare

ce un precipitado que una vez filtrado es muy soluble en agua dando un pH fuertemente básico. El compuesto así obtenido no necesita de purificación, dando un punto de fusión de 340 °C y un análisis elemental concordante para una fórmula molecular de  $C_{13}H_{19}N_4O_8Na$  con una rotación específica de  $[\alpha]_{589}^{25} = -15.4$ , en agua.

El compuesto lo identificamos como XXVI: la sal sódica del 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina - mediante su espectro de R.M.N. (fig.nº 26), realizado en agua pesada, en el que aparecen a 1.95 ppm un singlete de intensidad tres protones y atribuibles al grupo COCH<sub>3</sub> del N-5 del anillo pirimidínico. A 3.15 ppm otro singlete de la misma intensidad y que corresponde al N-CH<sub>3</sub> de la posición uno de dicho anillo. Entre 3.28 y 3.90 multipletes correspondientes al anillo de glucopiranososa. Y centrado a 5.10 ppm un doblete, J = 9 cps, que corresponde al protón anomérico de la forma beta glucosídica.

En el espectro de I.R. (fig.nº 27) aparecen las siguientes señales: 3520 cm<sup>-1</sup> OH. 3380, 3350 cm<sup>-1</sup> NH. 2940 cm<sup>-1</sup> CH. 1715 cm<sup>-1</sup> C=O amida. 1650 cm<sup>-1</sup> C=O anillo. 1620 cm<sup>-1</sup> NH<sub>2</sub>. 1550 cm<sup>-1</sup> C=C anillo. 1375 cm<sup>-1</sup> flexión asimétrica de CH<sub>3</sub>. 1230, 1035 cm<sup>-1</sup> C=O acetato y C-O-C.

El compuesto XXVI si se trata con resinas en metanol o bien se neutraliza con ácido acético en agua da lugar a su forma ácida XXVII cuyo punto de fusión es de 270-2 °C con un análisis elemental concordante para una fórmula molecular de  $C_{13}H_{20}N_4O_8 \cdot H_2O$  y un peso molecular de 360 con una rotación específica  $[\alpha]_{589}^{25} = -11.7$  en agua.



En el espectro de I.R. de XXVII: 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-glucopiranosil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (fig.nº 28) muestra las siguientes bandas: Entre 3500, 3200  $\text{cm}^{-1}$  OH y NH. 2940  $\text{cm}^{-1}$  CH. 1720  $\text{cm}^{-1}$  C=O amida. 1670  $\text{cm}^{-1}$  C=O anillo. 1610  $\text{cm}^{-1}$  C=C anillo y NH. 1235, 1035  $\text{cm}^{-1}$  C-O acetato y C-O-C.

En su espectro de R.M.N. (fig.nº 29) realizado en dimetil sulfóxido, lo que hay que destacar es el singlete ancho centrado a 6.20ppm que corresponde al grupo  $\text{NH}_2$  libre de la posición cuatro del anillo pirimidínico.

Este compuesto XXVII se acetiló en anhídrido acético-piridina a reflujo y a temperatura ambiente.

En el caso de que la reacción se llevara a cabo a reflujo se obtiene nuevamente XX.

Si la reacción se hace a temperatura ambiente se obtiene un compuesto que después de recristalizado en agua dió un punto de fusión de 232 °C con un análisis elemental concordante para una fórmula molecular de  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{12} \cdot \text{H}_2\text{O}$  y un peso molecular de 528 con una rotación específica de  $[\alpha]_{589}^{25} = -25.3$  en cloroformo.

El compuesto lo identificamos como XXVIII: 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina, mediante su espectro de I.R. (fig.nº 30) en el que se observan las siguientes bandas: 3480-3380  $\text{cm}^{-1}$  NH de  $\text{NH}_2$  libre. 2940  $\text{cm}^{-1}$  CH. 1750  $\text{cm}^{-1}$  C=O éster. 1720  $\text{cm}^{-1}$  C=O amida. 1695  $\text{cm}^{-1}$  C=O anillo. 1650  $\text{cm}^{-1}$  NH de amina primaria. 1600  $\text{cm}^{-1}$  C=C anillo. 1380  $\text{cm}^{-1}$  flexión asimétrica de  $\text{CH}_3$ . 1235-1040  $\text{cm}^{-1}$  C-O acetato y C-O-C.

El espectro de R.M.N. (fig.nº 31), realizado en cloroformo deuterado, muestra entre 2.05 y 2.09 ppm singletes cuya integral corresponde a cinco grupos  $\text{COCH}_3$ . A 3.30 ppm un singlete correspondiente al  $\text{N-CH}_3$ . Entre 3.70 y 5.50 ppm un conjunto de señales correspondientes al anillo de glucopiranososa. A 5.95 ppm aparece un doblete,  $J = 9$  cps, una de cuyas señales es mayor que la otra y cuya integral corresponde a tres protones que hemos atribuido al protón anomérico de la glucosa y al grupo  $\text{NH}_2$  libre en posición cuatro. A 10.25 ppm un singlete ancho correspondiente al  $\text{N}^{\text{H}}$  de la posición tres del anillo pirimidínico.

Si se cambia con agua pesada el espectro (fig.nº 32) desaparece esta última señal y la correspondiente al grupo amino en posición cuatro del anillo pirimidínico observándose entonces claramente el doblete correspondiente al protón anomérico de la forma glucopiranosica.

También se intentó la síntesis del derivado azometínico de esta base II mediante tratamiento de II con penta-O-acetil-aldehído glucosa, lo único que se consiguió fué un crudo de reacción cuyo espectro de R.M.N. (fig.nº 33) muestra el doblete correspondiente al protón  $\text{N=CH-R}$  centrado a 8.79 ppm con una  $J = 3$  cps pero, no hemos conseguido aislar ni purificar el producto --- XXIX: 4-amino-2,6-dioxo-5-N-(2',3',4',5',6'-penta-O-acetil)-glucosilidenimino-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro pirimidina.

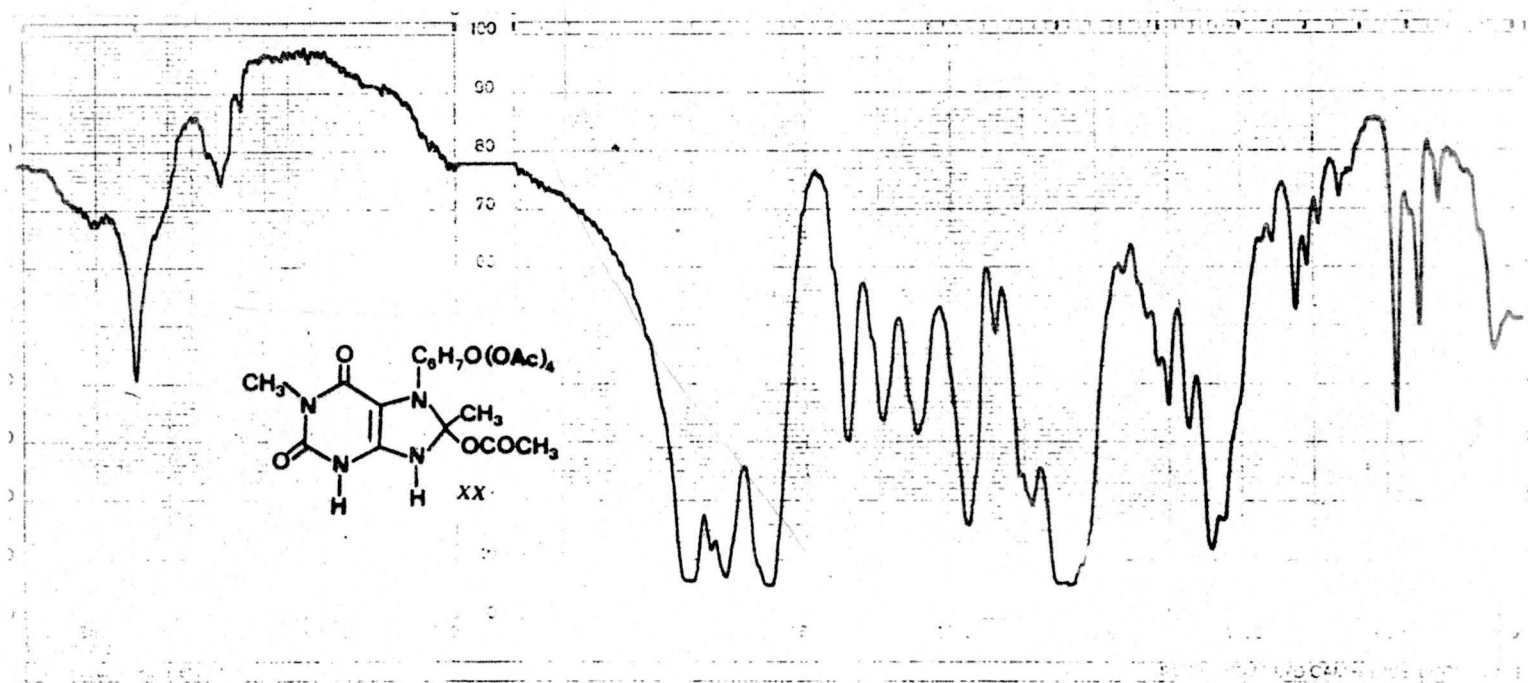


Fig. nº14

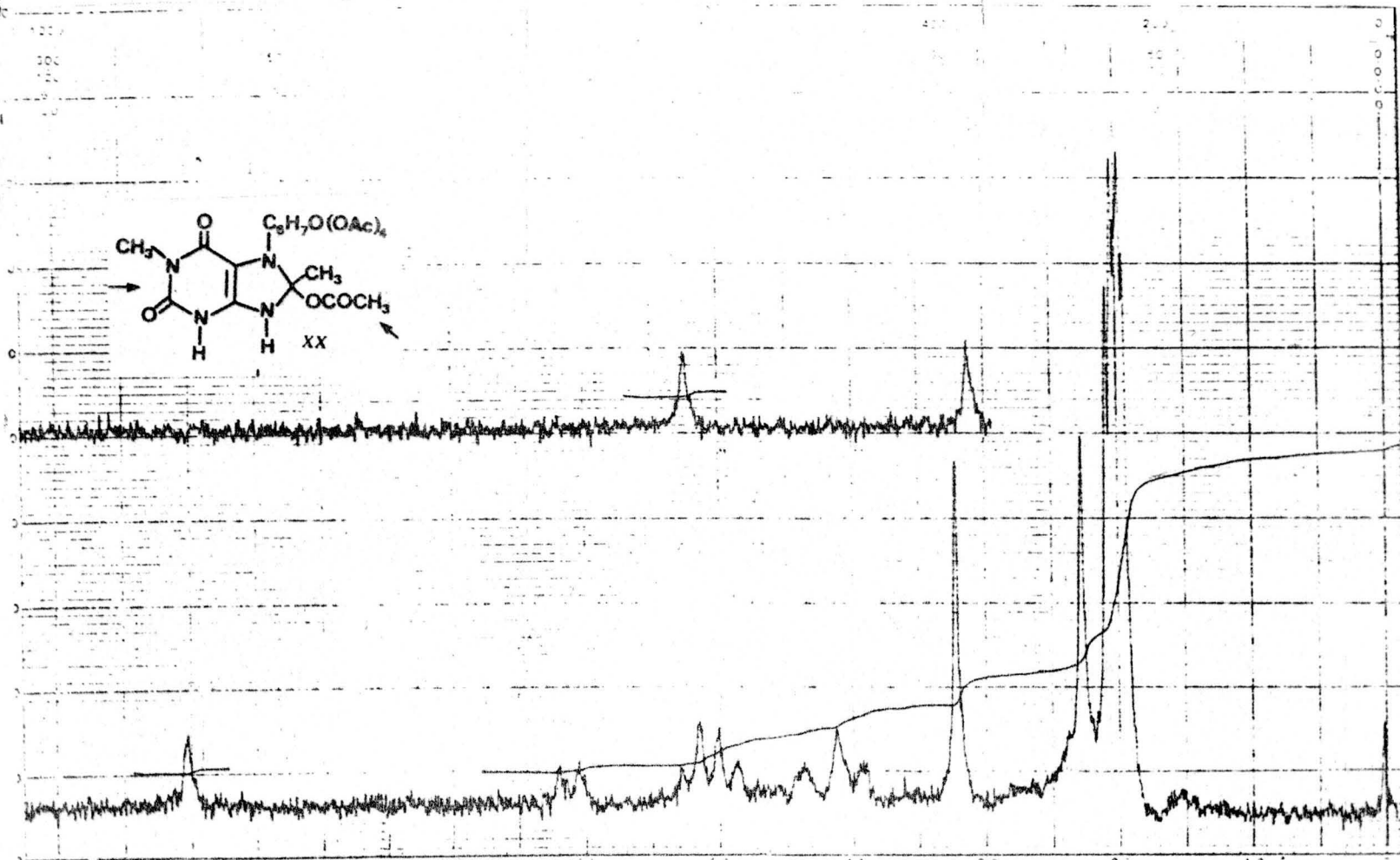


Fig.nº 15

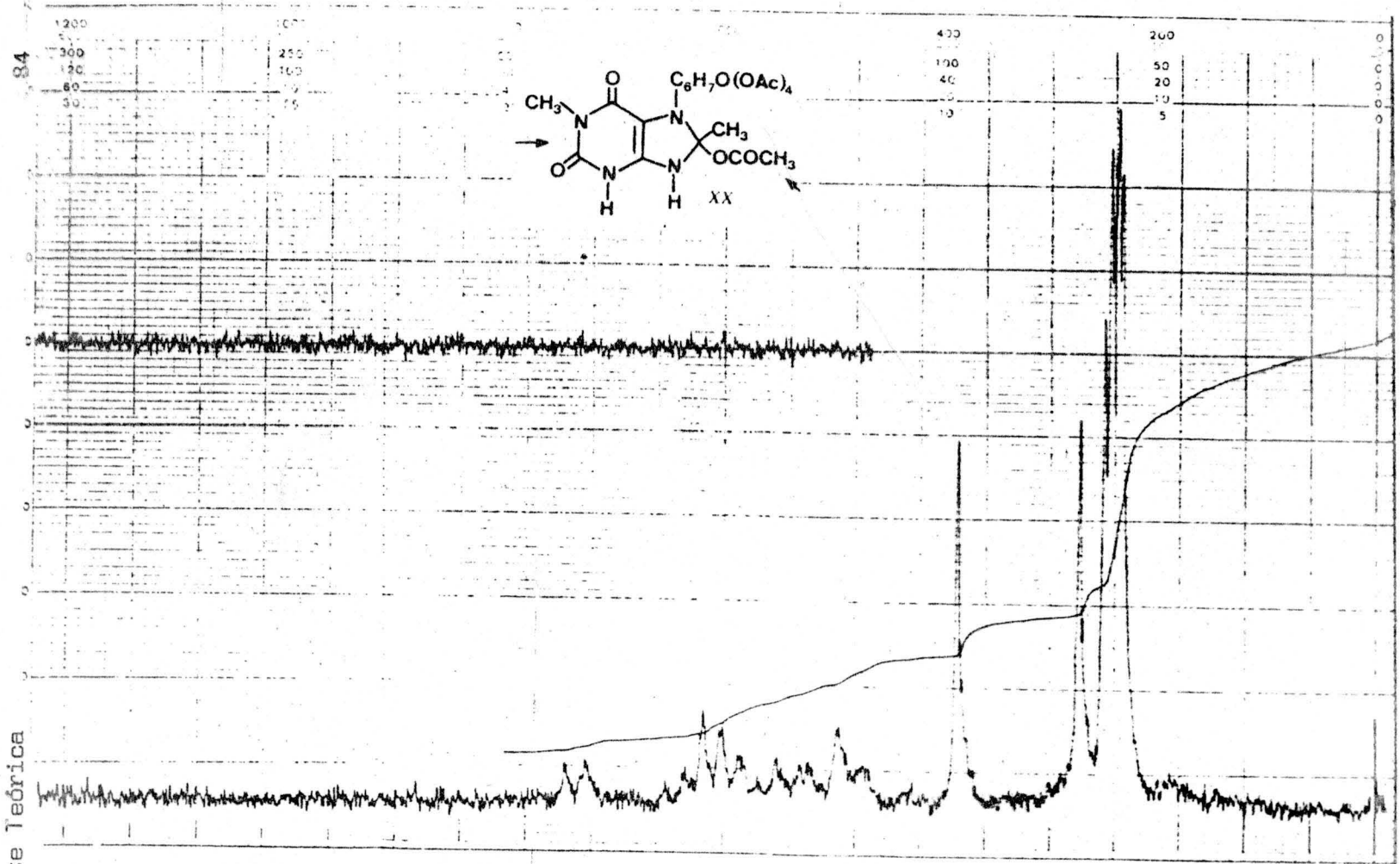


Fig.nº 16

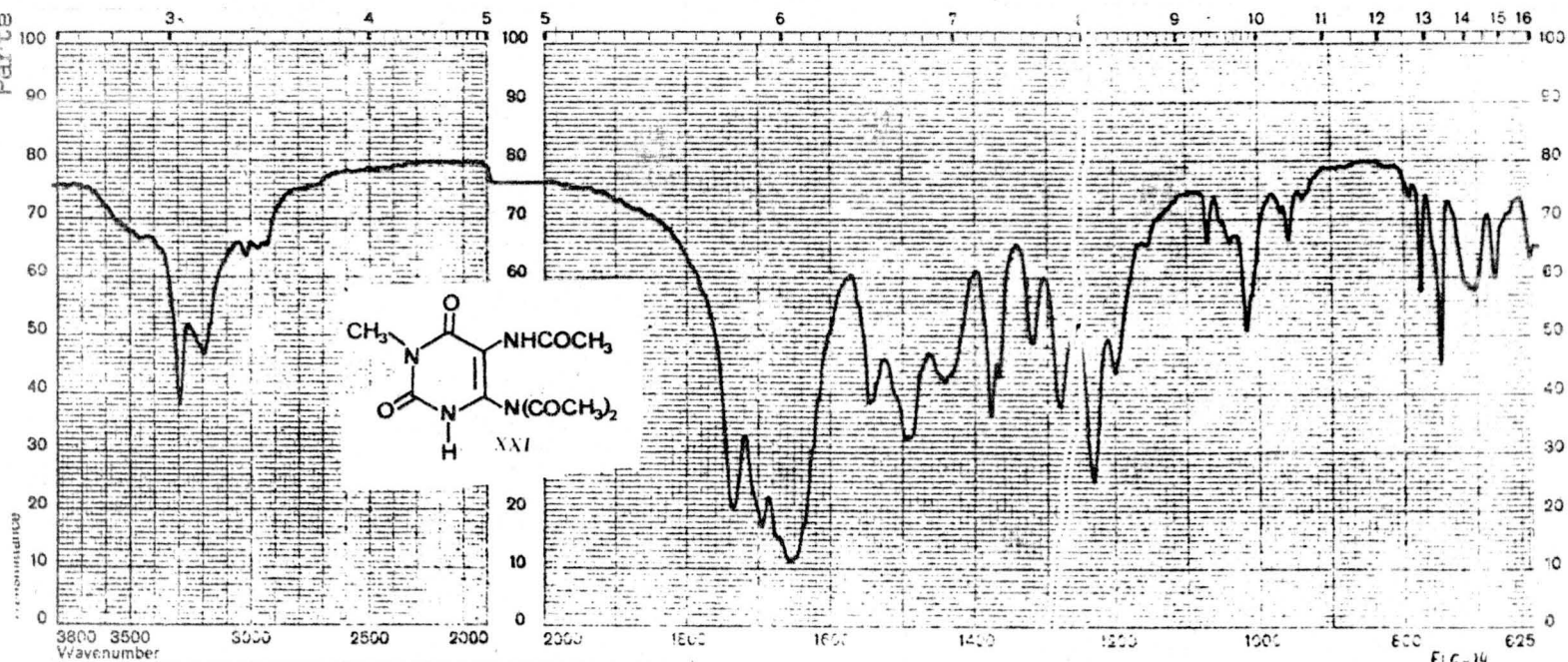
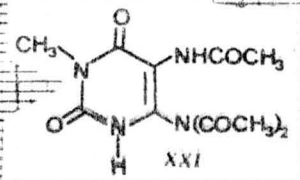


Fig.nº 17

Fig-14

86



Parte Teórica

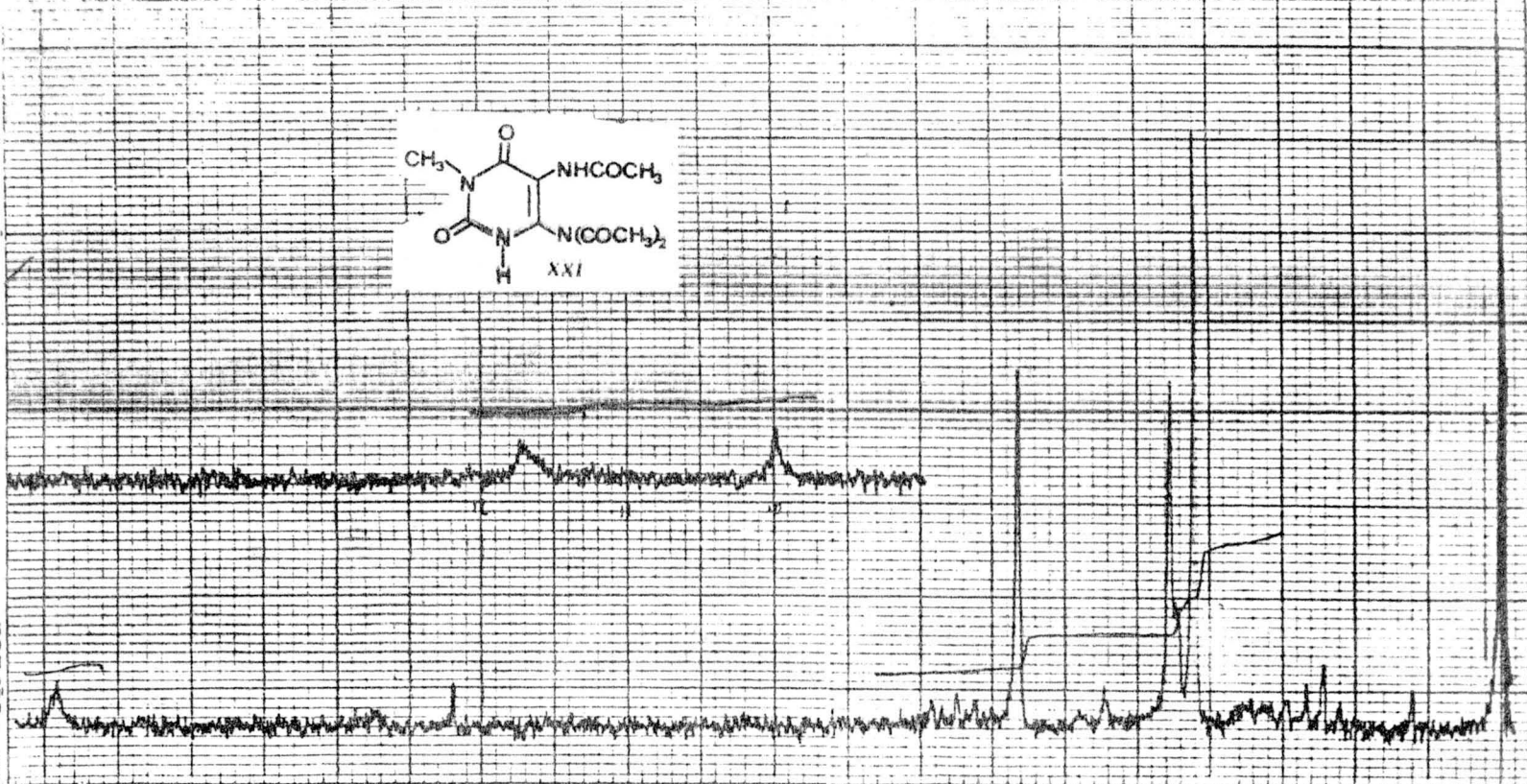


Fig.nº 18

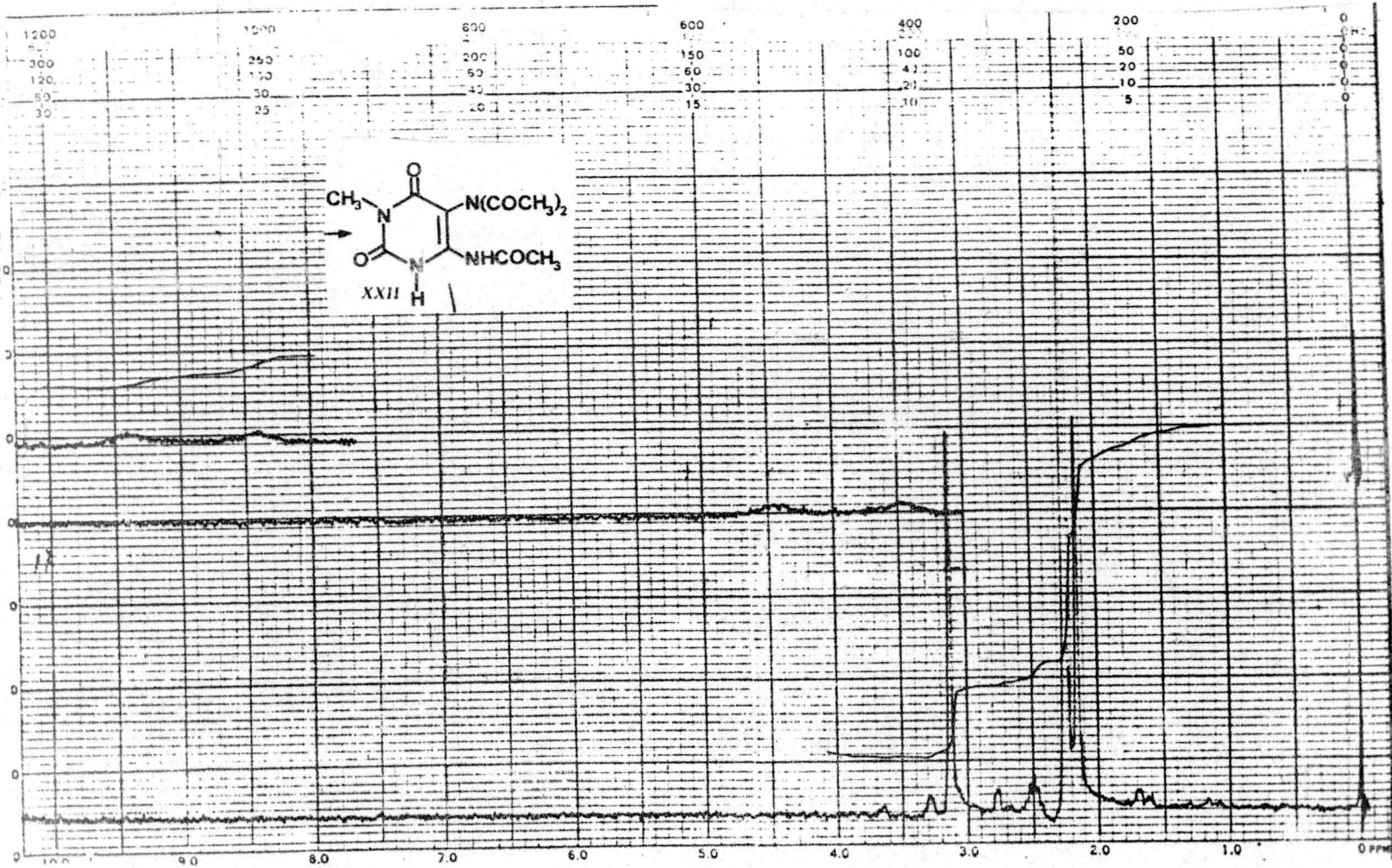


Fig.nº 19



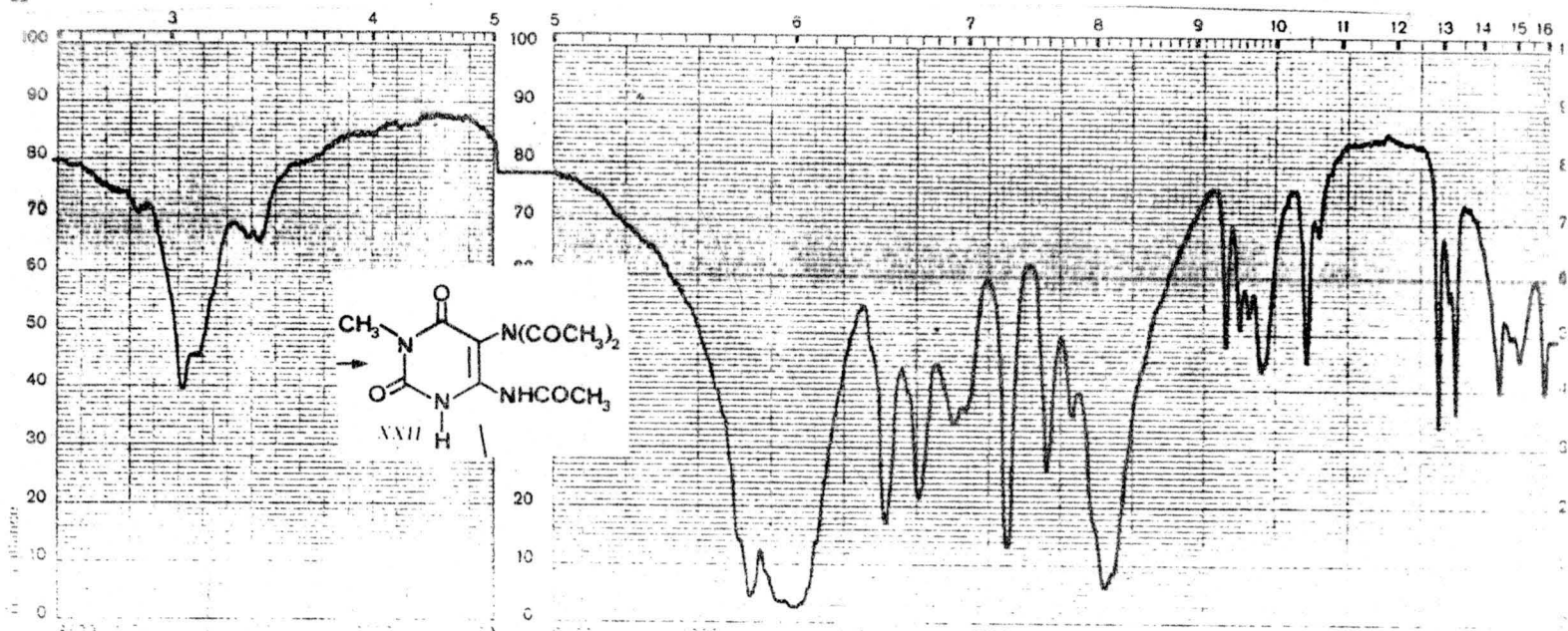


Fig.nº 20

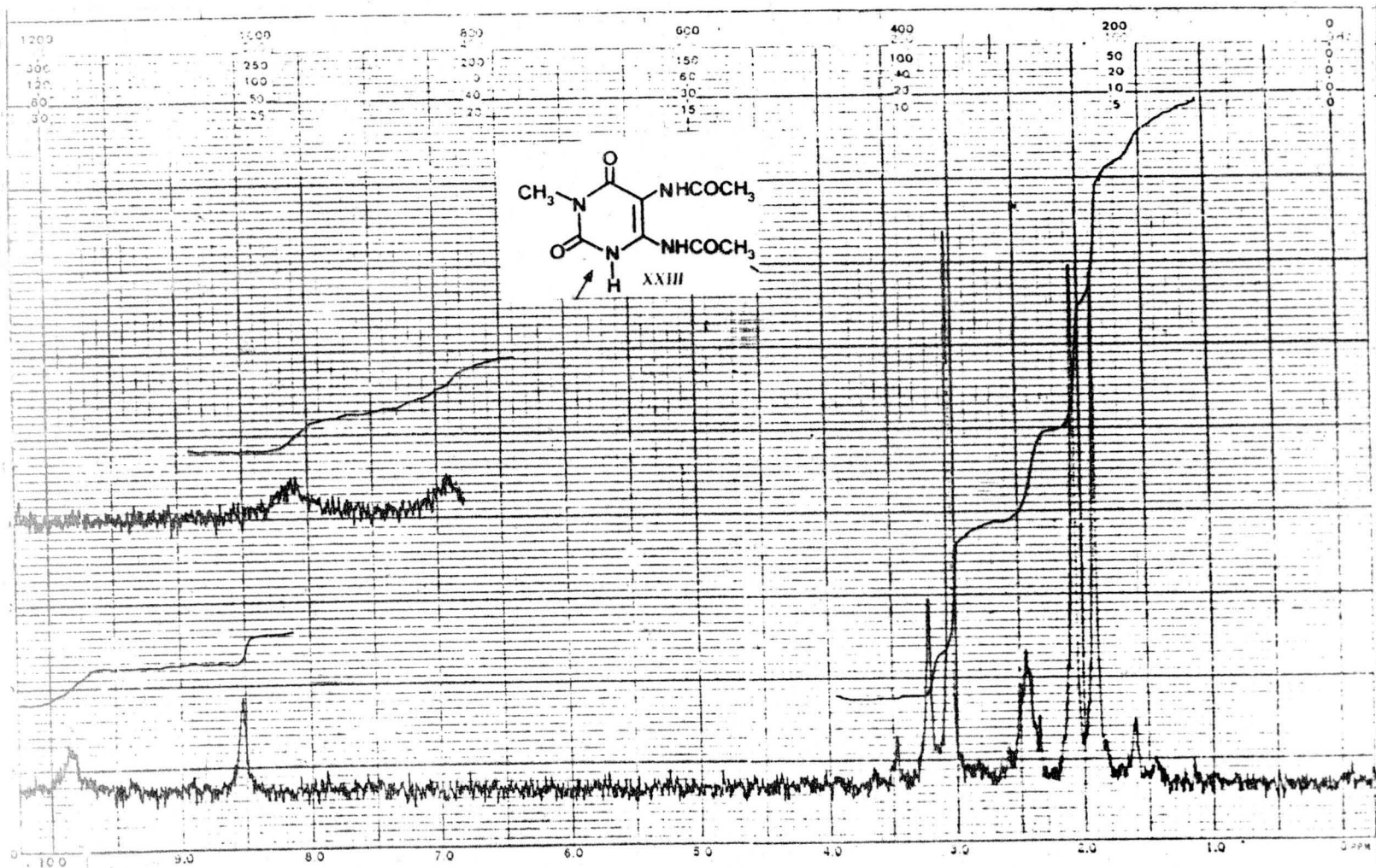


Fig.nº 21

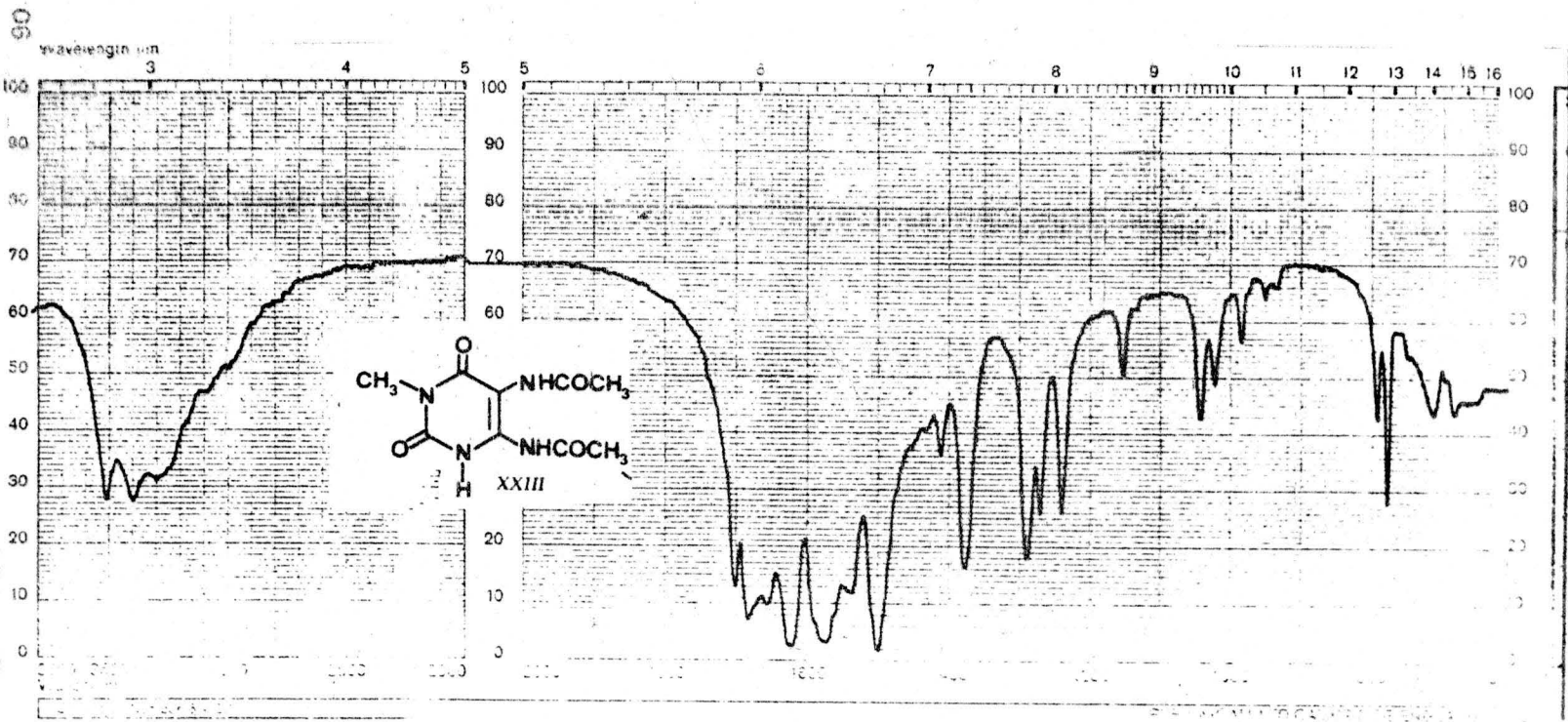


Fig. nº 22

Parte Teórica

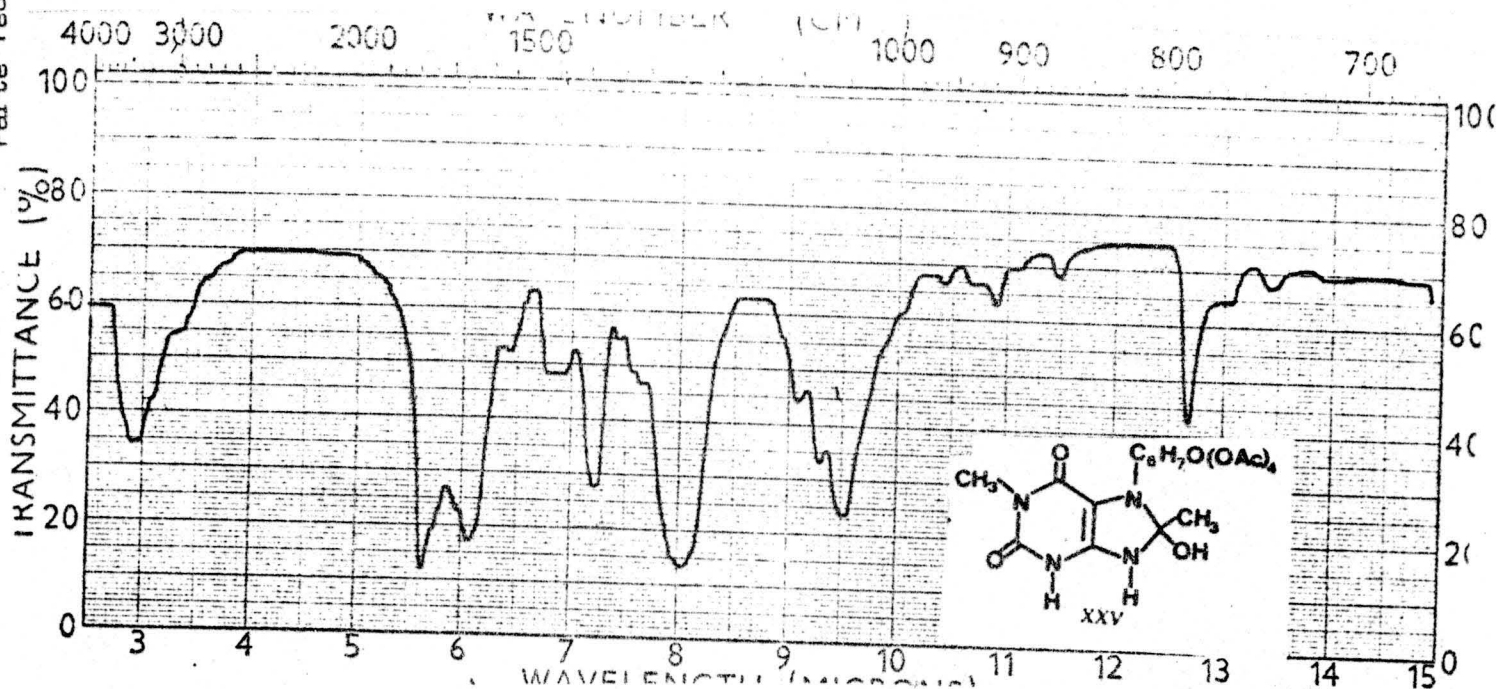
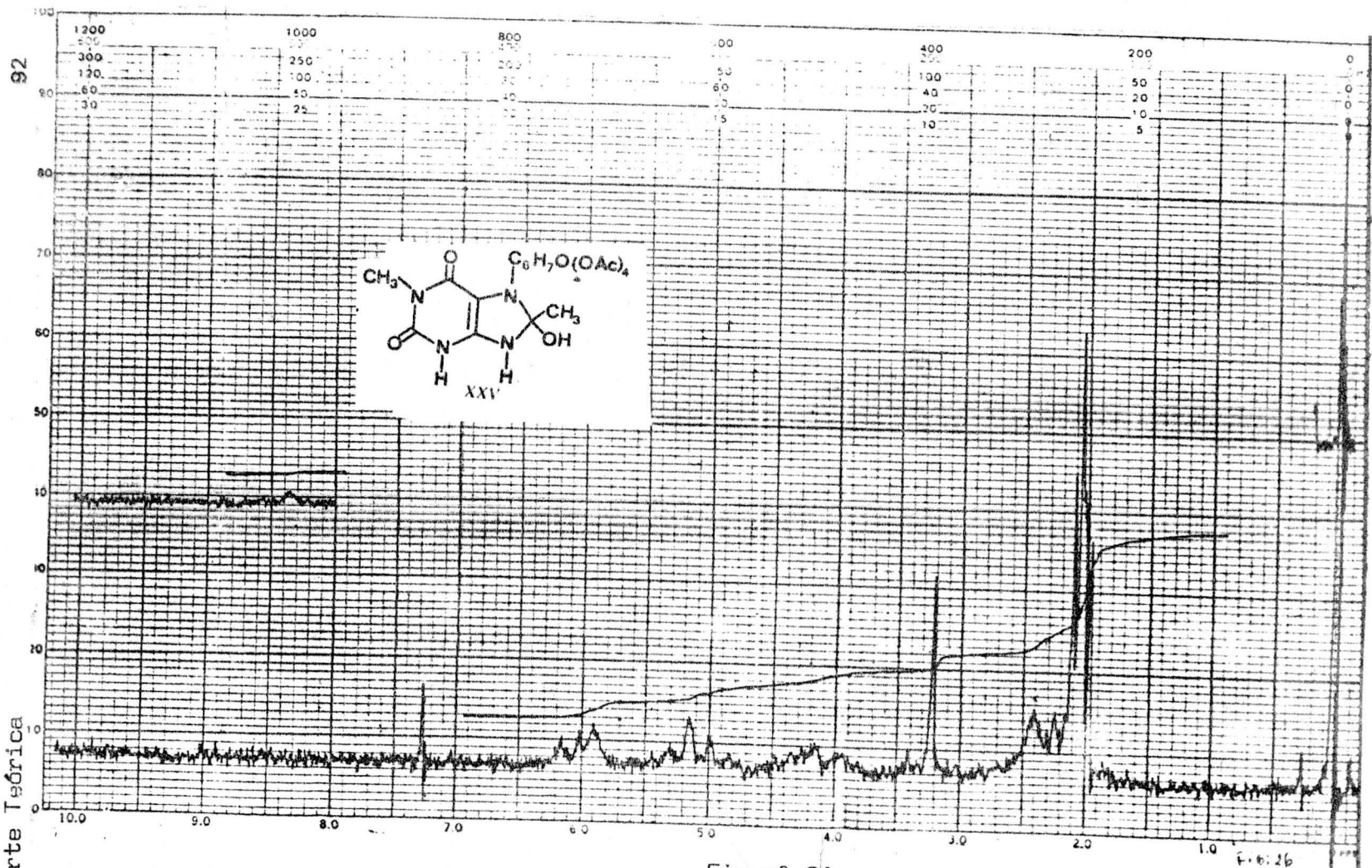


Fig. nº 23



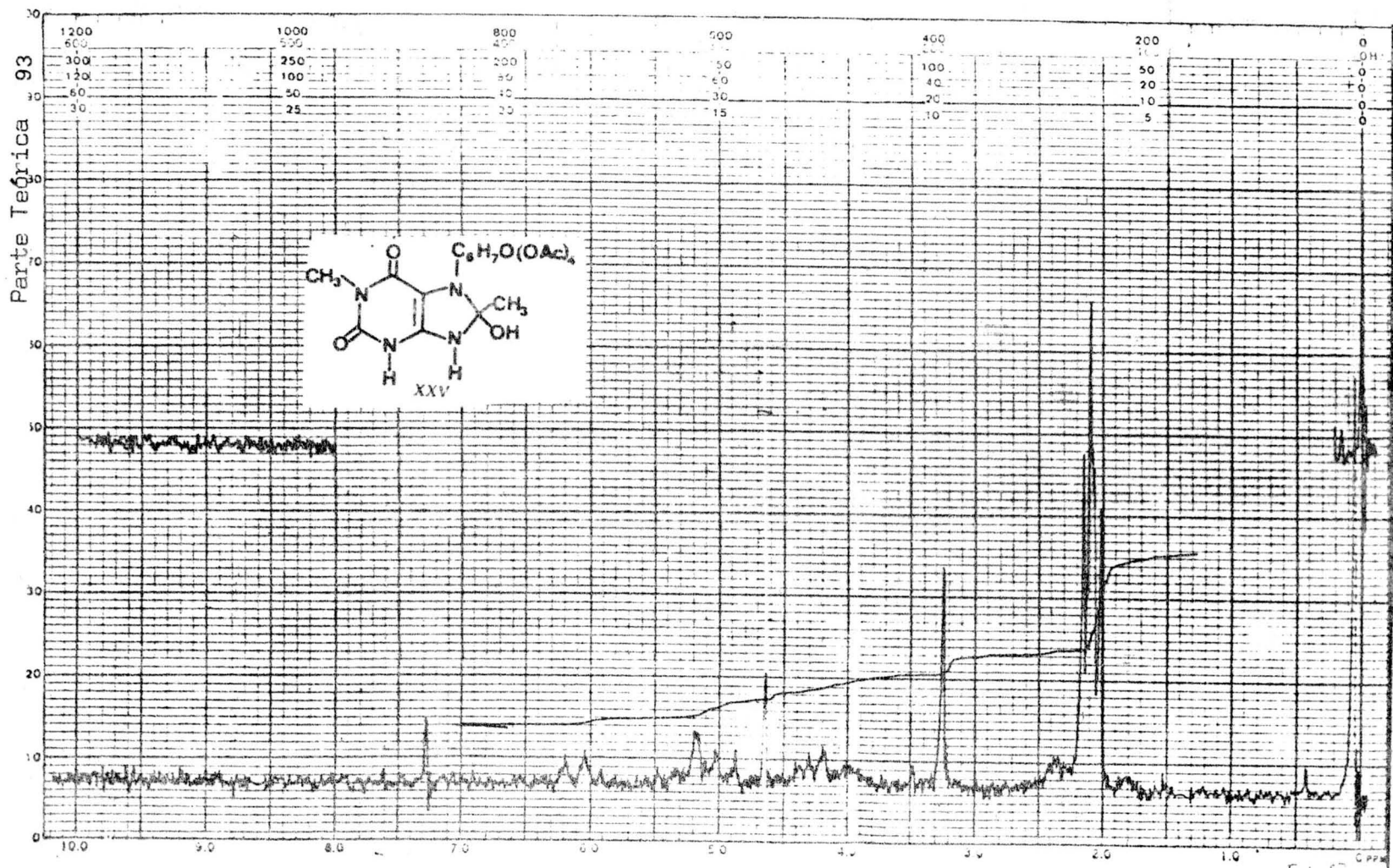


Fig. nº 25

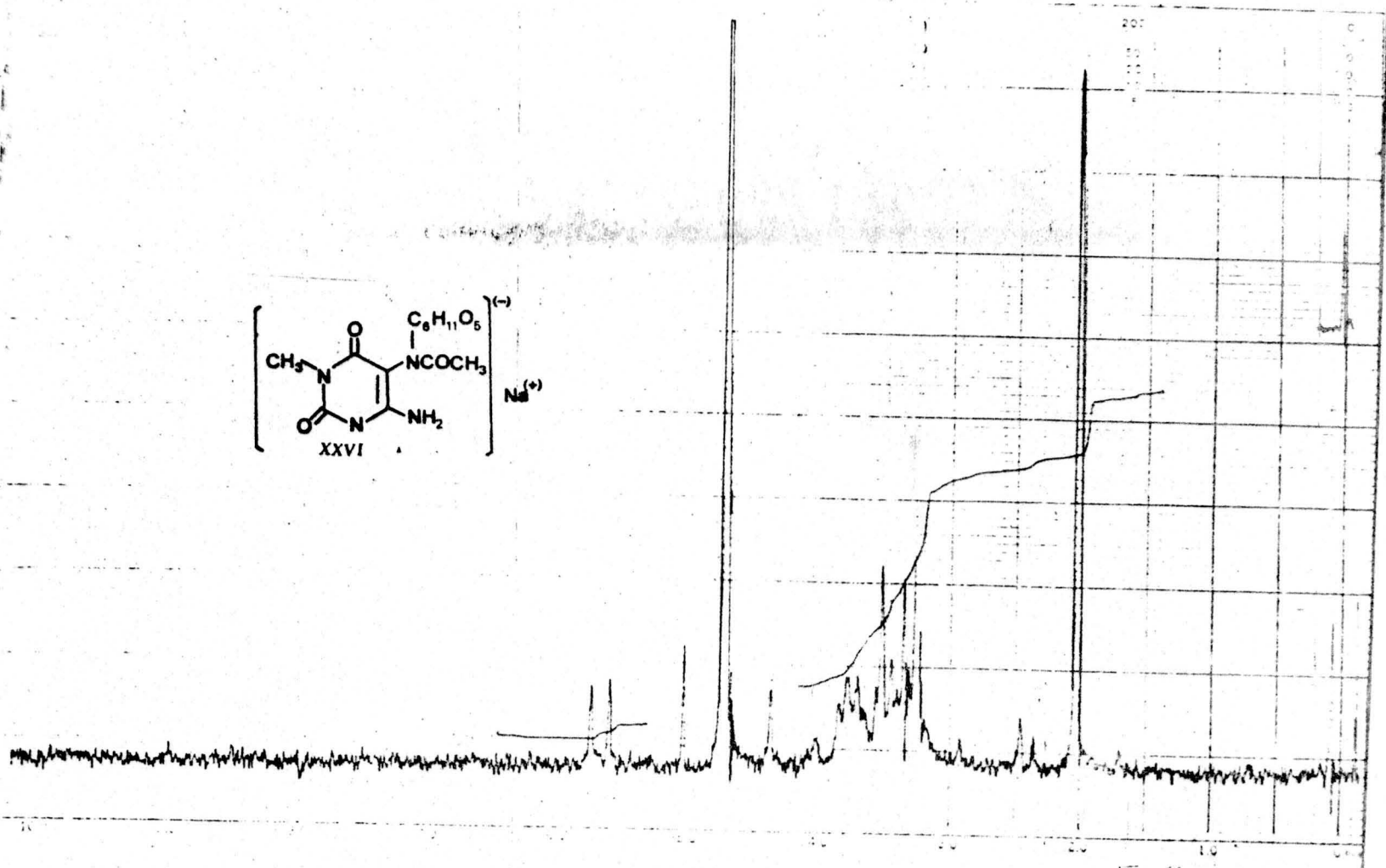
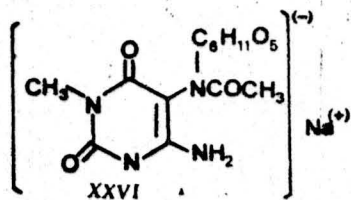


Fig.nº 26

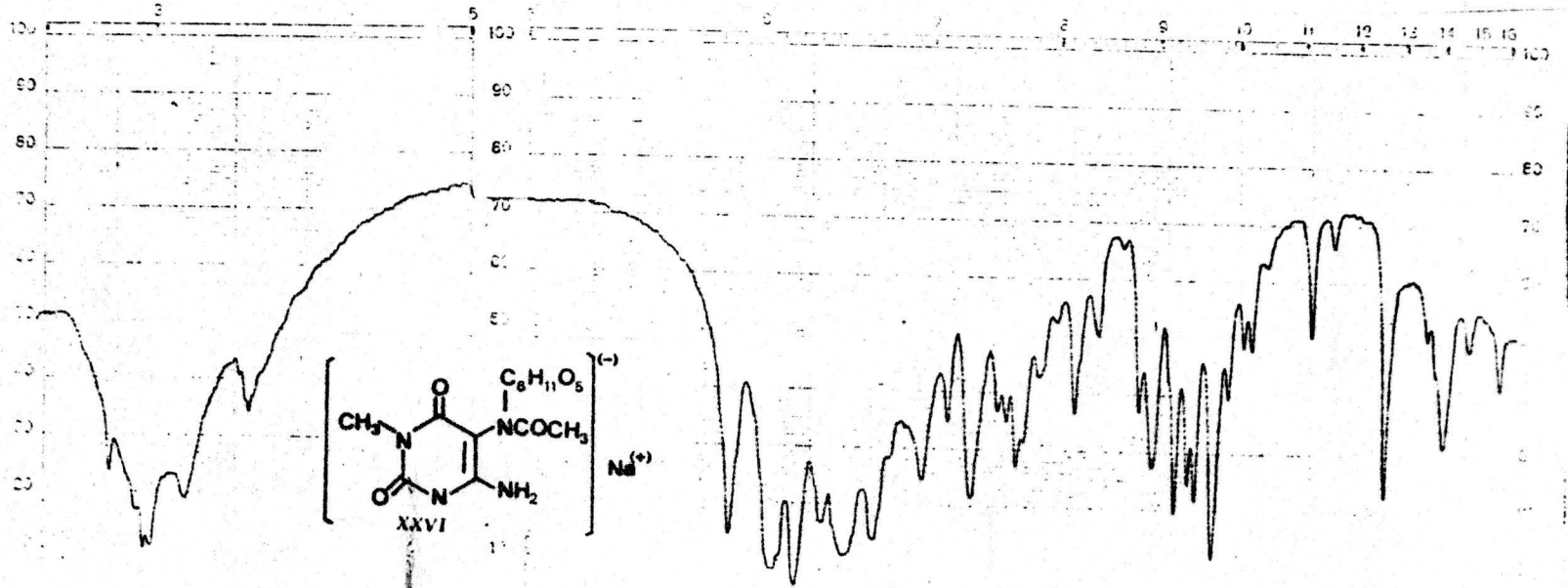


Fig.nº 27



96

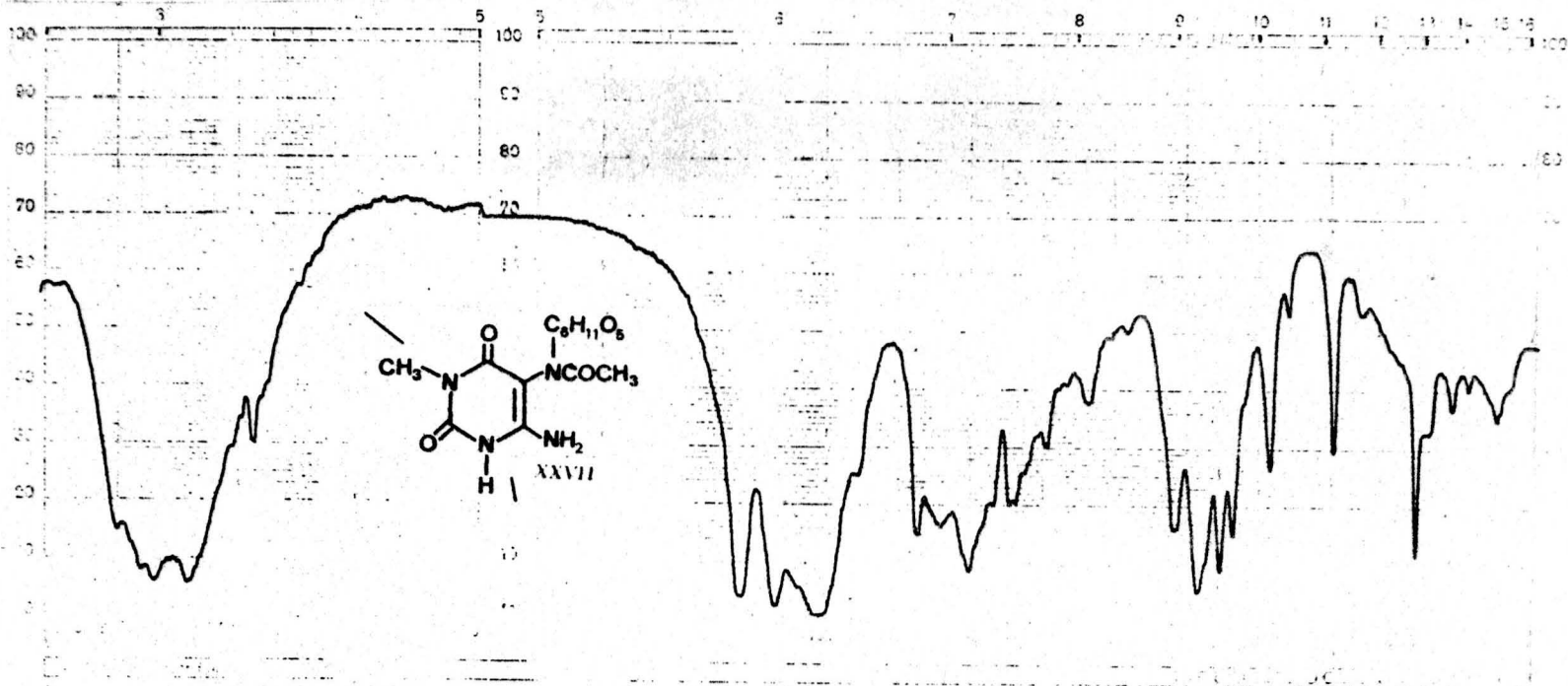


Fig.nº 28

Parte Teórica

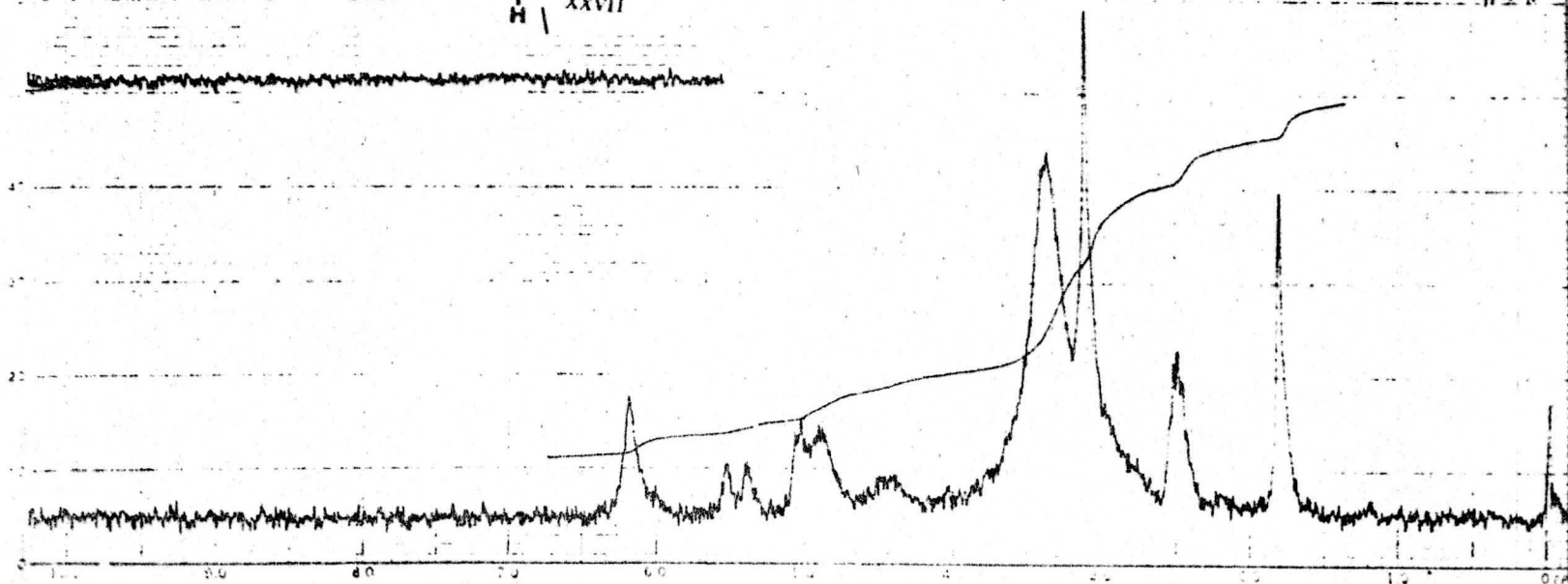
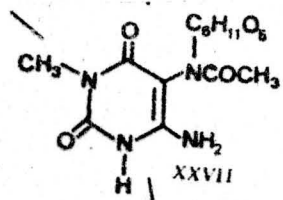


Fig.nº 29

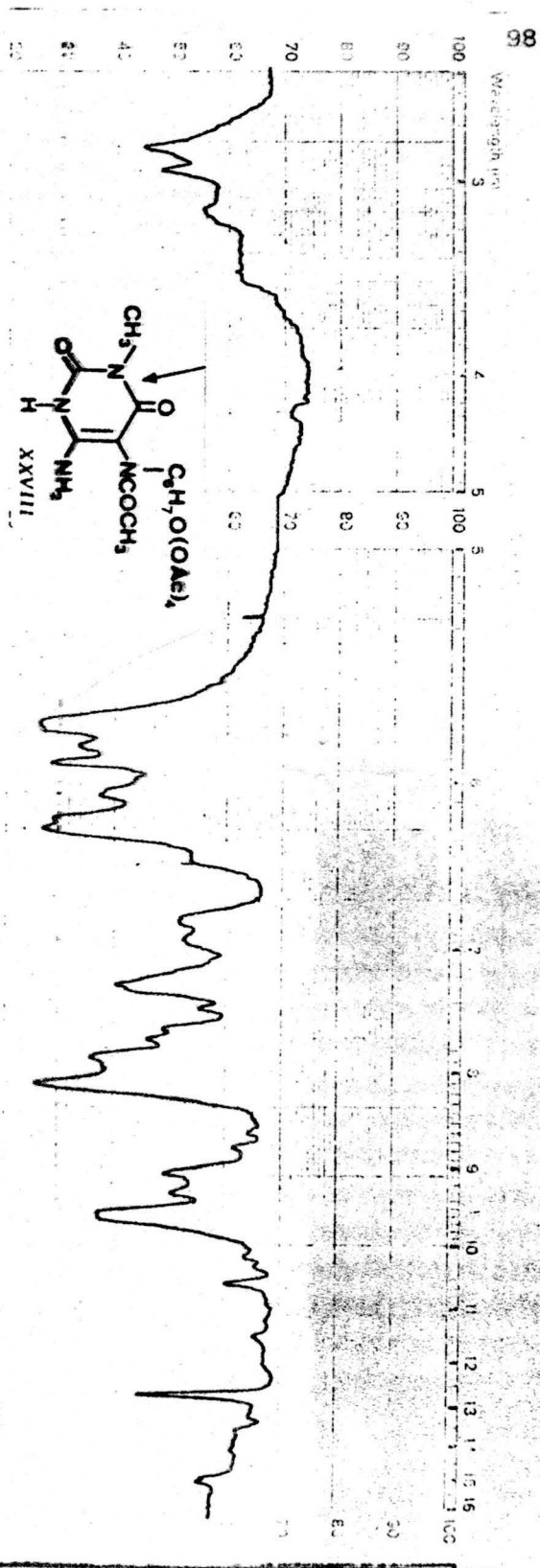


Fig. nº 30

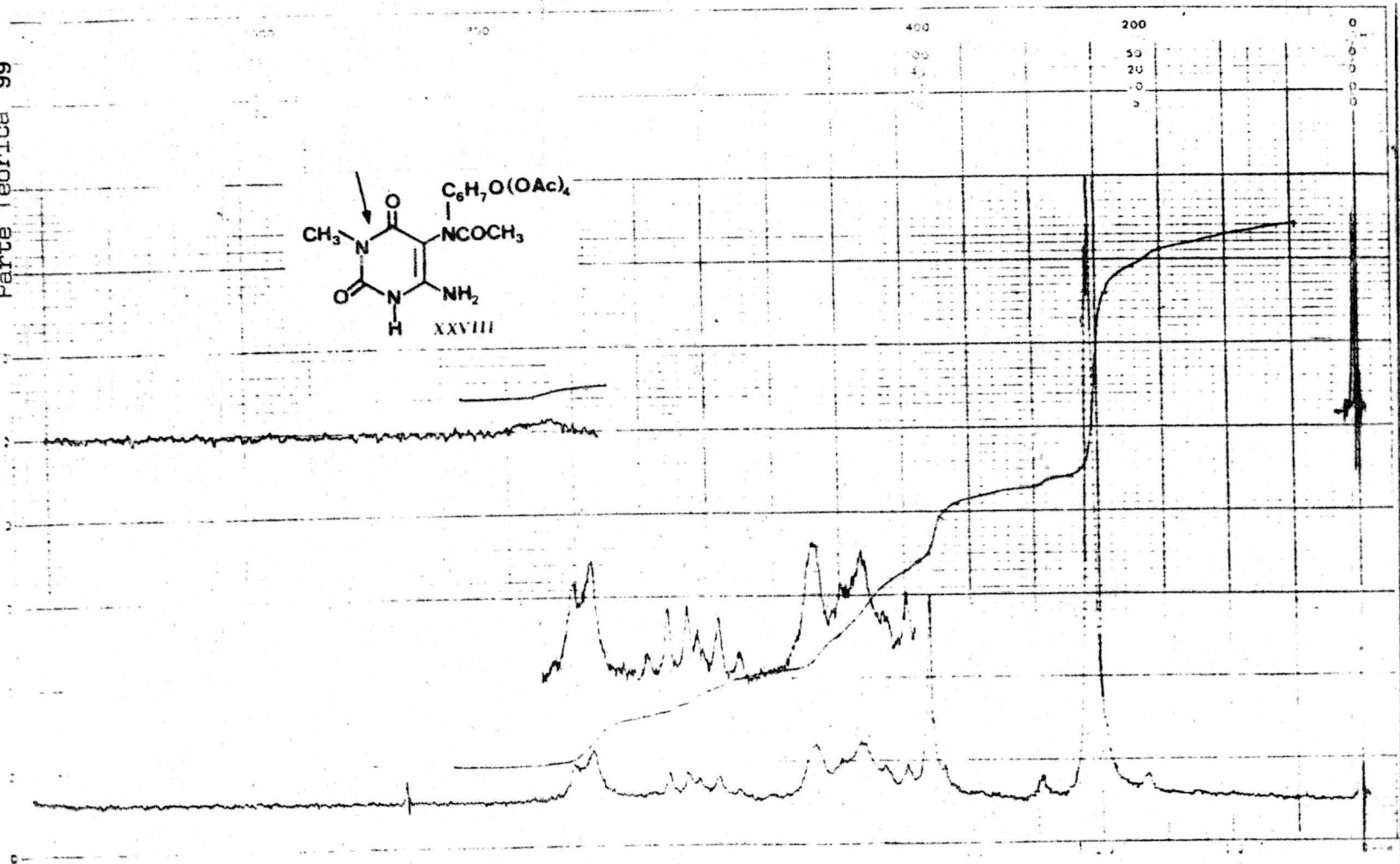
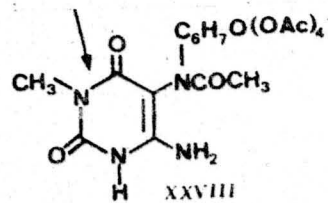
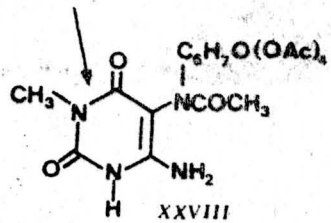


Fig.nº 31

100



Parte Teórica

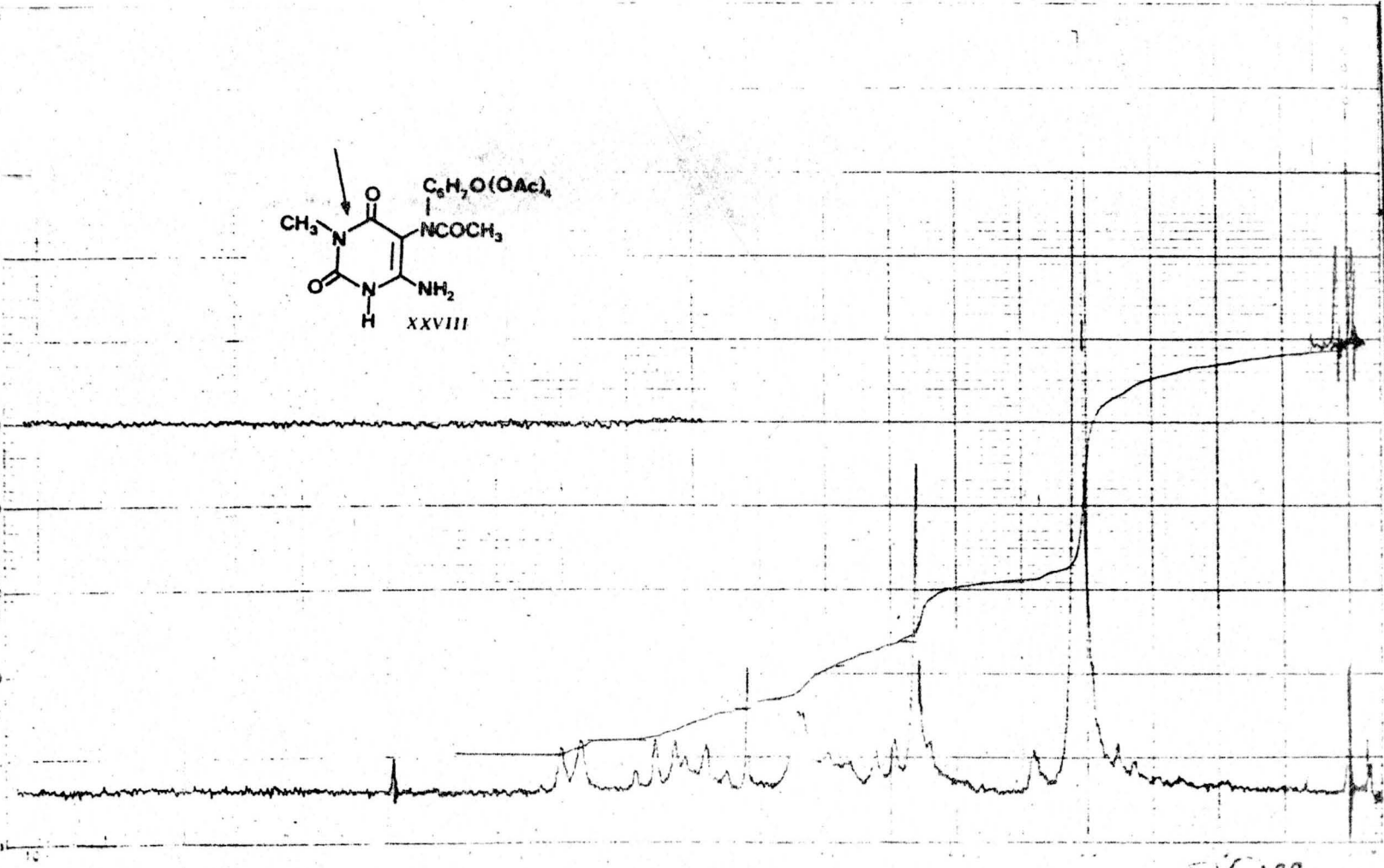


Fig.nº 32

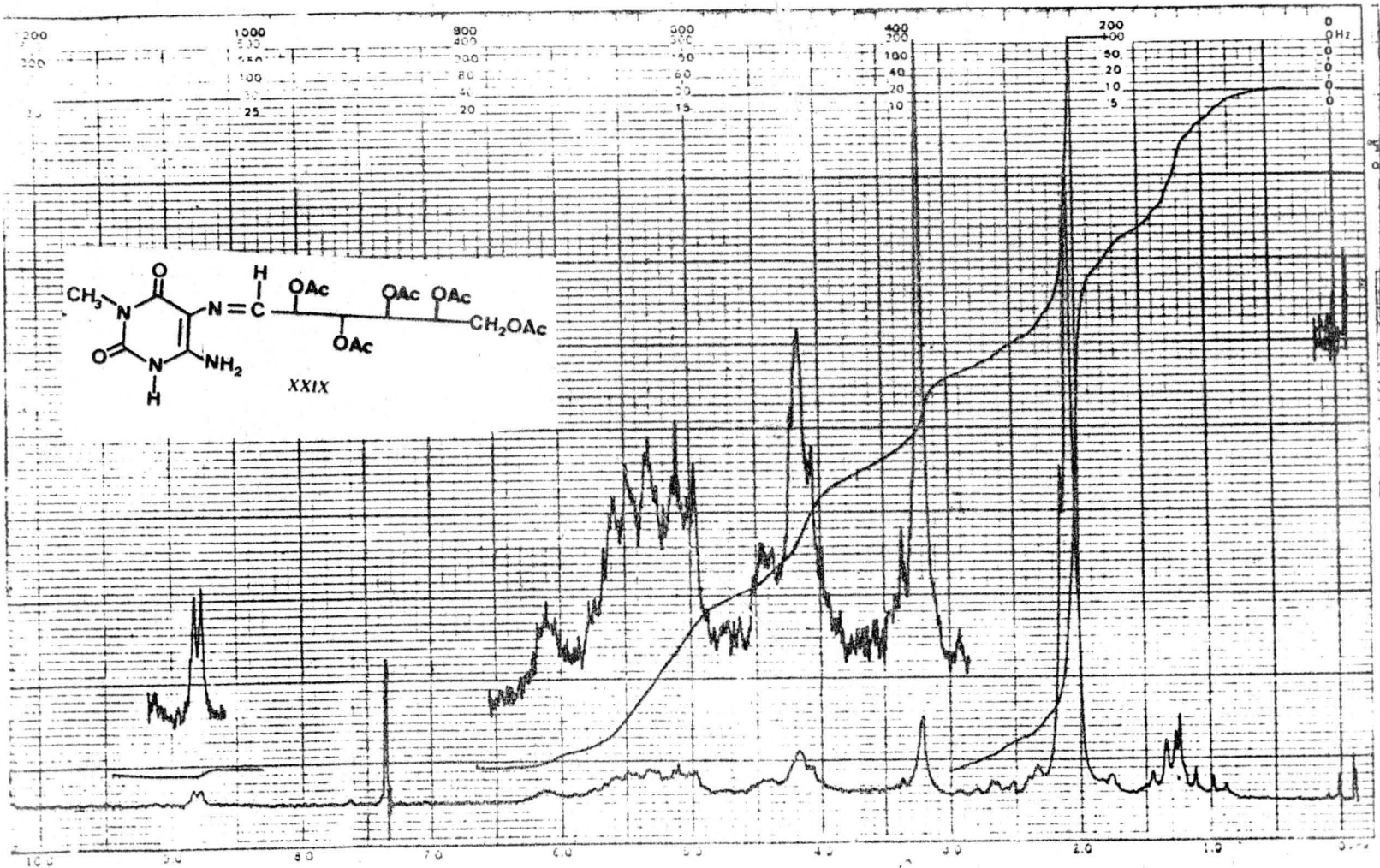
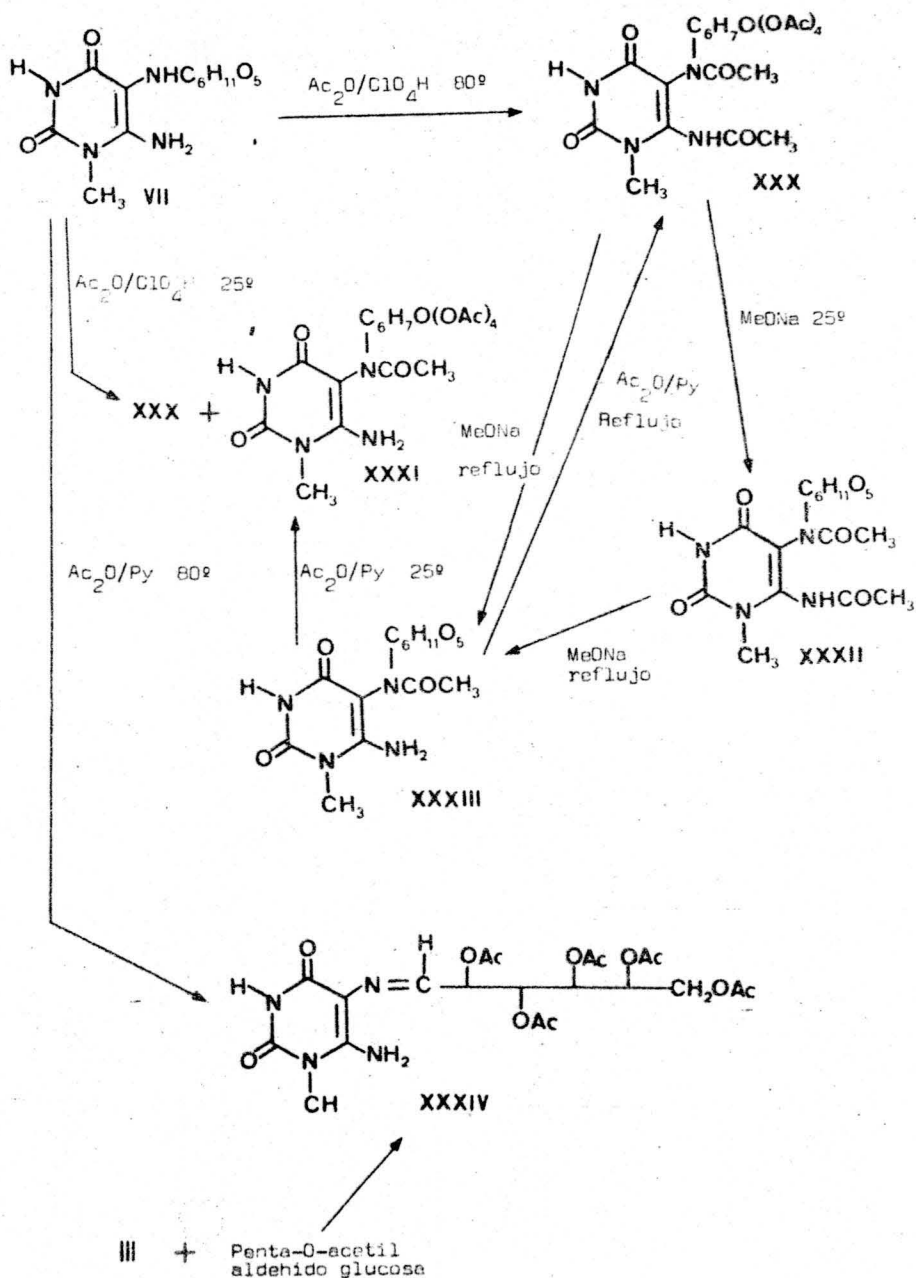


Fig.nº 33

ESTUDIO DE VII.-

Esquema de reacciones:



El compuesto VII se acetiló con anhídrido acético-ácido perclórico a 80 °C siguiendo el método general. Del medio de reacción se aisló una espuma sólida que se puede transformar en un fino polvo por agitación mecánica con éter. El producto se pudo recrystalizar de etanol-éter-éter de petróleo. El producto obtenido XXX - tiene un punto de fusión de 145 °C y su análisis elemental es concordante para una fórmula molecular de  $C_{23}H_{30}N_4O_{13}$  con un peso molecular de 570 y una rotación específica de  $[\alpha]_{589}^{25} = -83.7$ , en cloroformo.

El compuesto XXX lo identificamos como: 4,5-diacetamido-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina. Mediante su espectro de I.R. (fig.nº 34) en el que aparecen bandas a 3300  $cm^{-1}$  N-H, 2980  $cm^{-1}$  C-H, 1775  $cm^{-1}$  C=O acetato y amida, 1700  $cm^{-1}$  C=O anillo, 1635  $cm^{-1}$  C=C, 1380  $cm^{-1}$  flexión asimétrica  $CH_3$ , 1240, 1045  $cm^{-1}$  C-O acetato y C-O-C.

En el espectro de R.M.N. (fig.nº35) realizado en cloroformo deuterado, aparecen entre 1.98 y -- 2.15 ppm cinco singletes cuya integral corresponde a dieciocho protones y que atribuimos a cuatro grupos  $OCOCH_3$  y dos grupos  $COCH_3$ . A 3.48 ppm un singlete de intensidad tres protones y que corresponde al N- $CH_3$  de la posición tres del anillo pirimidinico. Entre 4.20 y 5.40 ppm el conjunto de señales debido al anillo de glucopiranososa. Centrado a 6.25 ppm un doblete, J = 9 cps, cuya integral corresponde a un protón y que atribuimos al protón anomérico. A 9.10 y 10 ppm dos singletes anchos correspondientes a un protón cada uno y que atribuimos al  $NHCOCH_3$  de la posición cuatro y al NH de la posición uno del anillo respectivamente.



Si esta misma reacción se hace a temperatura ambiente en lugar de a 80 °C, además de obtenerse XXX, al extraer con cloroformo dejando el extracto en reposo durante algunos días precipita un producto que se puede recrystallizar de agua y que posee un punto de fusión de 170 °C con un análisis elemental concordante para una fórmula molecular de  $C_{21}H_{28}N_4O_{12}$  con un peso molecular de 528 y una rotación específica de  $[\alpha]_{589}^{25} = -26$  en cloroformo.

El producto lo identificamos como XXXI: 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina mediante su espectro de I.R. (fig.nº36) en el que aparecen las siguientes bandas: 3400, 3200  $cm^{-1}$  - NH de amina primaria. 1750  $cm^{-1}$  C=O acetato. 1690, 1640  $cm^{-1}$  C=O anillo. 1580  $cm^{-1}$  NH amina primaria. 1525  $cm^{-1}$  C=C anillo. 1250, 1040  $cm^{-1}$  C-O acetato. 1040  $cm^{-1}$  C-O-C.

En su espectro de R.M.N. (fig.nº37) realizado en dimetil sulfóxido, aparecen entre 1.90 y 2.10 ppm tres singletes de intensidad quince protones y que atribuimos a cinco grupos  $COCH_3$ , cuatro grupos acetato del anillo glucopiranosídico y un grupo acetamídico. A 3.30 ppm aparece un singlete correspondiente al  $N-CH_3$  de la posición tres del anillo pirimidínico. A 4.10 ppm aparece un singlete ancho que atribuimos al  $-CH_2-$  del anillo de glucosa. Entre 4.60 y 5.55 ppm aparece un conjunto de bandas correspondientes a los protones del anillo de glucopiranososa. Centrado a 6.10 ppm aparece un doblete,  $J = 9$  cps y que asignamos al protón anomérico. A 6.70 ppm un singlete ancho cuya integral corresponde a dos protones y que asignamos al grupo amino en posición cuatro del anillo pirimidínico. A 10.70 ppm aparece un singlete de intensidad un protón y que atribuimos al N-H

de la posición uno de dicho anillo.

Al realizar el cambio con agua pesada -- (fig. nº 38) se observa que desaparecen estas dos últimas señales indicadas.

Si el compuesto XXX se trata con la cantidad molar de metóxido sódico a temperatura ambiente, - después de neutralizar con resinas (amberlita IR 120 ciclo H metanólica) se obtiene un producto que conseguimos recristalizar de etanol-éter y que da un punto de fusión de 235 °C con un análisis elemental concordante para una fórmula molecular de  $C_{15}H_{22}N_4O_9$  y una rotación específica  $[\alpha]_{589}^{25} = 24.4$ , en agua.

El compuesto lo identificamos como XXXII: 4,5-diacetamido-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidro pirimidina, mediante su espectro de I.R. (fig. nº 39) en el que aparecen bandas a: 3350-3150  $cm^{-1}$  NH y OH. 2870  $cm^{-1}$  C-H. 1690, 1630  $cm^{-1}$  C=O -- anillo y amida. 1530  $cm^{-1}$  C=C y 1370  $cm^{-1}$  flexión asimétrica  $CH_3$ .

En el espectro de R.M.N. (fig. nº 40), realizado en dimetil sulfóxido, aparecen a 1.80 y 1.90 ppm dos singletes que atribuimos a los dos grupos acetamídicos de la molécula. A 3.10 ppm el  $N-CH_3$  de la posición tres del anillo pirimidínico. A 3.50 ppm un singlete ancho correspondiente al  $-CH_2-$  del anillo de glucosa. Centrado a 4.60 ppm aparece una banda muy ancha en la que se pueden encontrar todos los protones del anillo de glucosa, incluso el N-H de la posición uno del anillo pirimidínico que se encuentre en forma fenólica. A 5.45 ppm un doblete,  $J = 9$  cps, correspondiente al protón anomérico.



Si realizamos el cambio con agua pesada (fig.nº 41) lo único que ocurre es un desplazamiento de la banda ancha centrada a 4.60 ppm que ahora sale a 4 ppm y que se hace bastante más aguda.

Si este tratamiento de XXX con la cantidad molar de metóxido sódico en lugar de hacerlo a temperatura ambiente se hace a reflujo se obtiene un sólido distinto al anterior y que recristalizamos de etanol, éste nos dió un punto de fusión de 274-5 °C con un análisis elemental concordante para una fórmula molecular de  $C_{13}H_{20}N_4O_8$ , con un peso molecular de 360, lo que indica que posee un grupo acetamídico menos que el compuesto XXXII, con una rotación específica de  $[\alpha]_{589}^{25} = -14.1$ , - en agua.

El producto lo identificamos como XXXIII: 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D- glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina mediante su espectro de I.R. (fig.nº 42) en el que aparecen las siguientes bandas: 3485-3200  $cm^{-1}$  NH, OH. 2940  $cm^{-1}$  C-H. 1755  $cm^{-1}$  C=O amida. 1685, 1650  $cm^{-1}$  C=O anillo. 1575  $cm^{-1}$  N-H amina primaria. 1535  $cm^{-1}$  C=C anillo. 1375  $cm^{-1}$  flexión asimétrica  $CH_3$ . 1055  $cm^{-1}$  C-O-C.

En el espectro de R.M.N. (fig.nº 43) realizado en agua pesada, aparece a 2.00 ppm un singlete de intensidad tres protones que atribuimos al  $NCOCH_3$  de la posición cinco del anillo pirimidínico. A 2.40 ppm un pequeño singlete. A 3.34 ppm otro singlete de intensidad tres protones y que corresponde al  $N-CH_3$  de la posición tres del anillo pirimidínico. Entre 3.40 y 3.88 ppm los protones del anillo de glucosa. Centrado a 5.65 ppm un doblete,  $J = 9$  cps, que corresponde al protón anomérico.

Si en lugar de XXX calentamos a reflujo en metanol con metóxido sódico el compuesto diacetamídico XXXII, también se obtiene este compuesto monoacetamídico XXXIII.

Este compuesto monoacetamídico lo sometimos a dos acetilaciones con anhídrido acético-piridina -- una a temperatura ambiente y otra a reflujo.

En la que llevamos a cabo a temperatura ambiente se obtiene nuevamente el compuesto XXXI, es decir, únicamente se consigue acetilar los grupos hidroxílicos del anillo de glucosa mientras que si la reacción se hace calentando a reflujo, además de conseguir acetilar estos cuatro grupos hidroxílicos también se acetila el grupo amino en posición cuatro del anillo pirimidínico, obteniéndose nuevamente el derivado hexaacetilado -- XXX ya descrito anteriormente.

Por último la reacción de VII con anhídrido acético-piridina a temperatura ambiente, nos rindió una mezcla de productos que pudimos separarla por -- cristalización en metanol, uno de ellos resultó ser XXX y el que cristalizó de metanol tenía un punto de fusión de 128-30 °C y un análisis elemental concordante para -- una fórmula molecular de  $C_{21}H_{28}N_4O_{12}$ , con un peso molecular de 528 y una rotación específica  $[\alpha]_{589}^{25} = 135.5$ , en cloroformo.

El producto lo identificamos como XXXIV: 4-amino-2,6-dioxo-5-N-(2',3',4',5',6'-penta-O-acetil)-glucosilidenimino-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina mediante su espectro de RMN (fig. nº 44), realizado en cloroformo deuterado, en el que aparecen entre 2.10 y - 2.20 ppm cuatro singletes cuya integral corresponde a -

cinco grupos  $\text{OCOCH}_3$ . A 3.42 ppm aparece un singlete correspondiente al  $\text{N-CH}_3$  de la posición tres del anillo pirimidínico. Entre 4.00 y 6.00 ppm aparecen los protones de la cadena. A 6.40 ppm un singlete ancho que atribuimos al grupo amina libre en posición cuatro de dicho anillo. A 8.82 ppm un doblete,  $J = 3$  cps, y que corresponde al  $\text{-N=CH-R}$ , es decir, al protón unido al carbono que forma el enlace azometínico. A 9.40 ppm un singlete que corresponde al  $\text{N-H}$  de la posición uno del anillo pirimidínico.

Si este espectro lo irradiamos y cambiamos con agua pesada (fig. nº 45) se observa que el doblete centrado a 8.82 se convierte en un singlete por irradiación en el multiplete centrado a 5.52 ppm. Y al cambiar con agua pesada desaparece la señal correspondiente al grupo amina libre en posición cuatro y que aparecía a 6.40 ppm. También desaparece la señal a campo bajo que aparece a 9.40 ppm.

En su espectro de I.R. (fig. nº 46) aparecen bandas a 3450, 3350, 3250  $\text{cm}^{-1}$   $\text{N-H}$  de amina primaria y  $\text{N-H}$ . 1750, 1725  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C=O}$  acetato. 1670  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C=N}$ . 1630  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C=O}$  anillo. 1570  $\text{cm}^{-1}$   $\text{N-H}$  amina primaria. 1530  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C=C}$  anillo. 1380  $\text{cm}^{-1}$  flexión asimétrica  $\text{CH}_3$ . 1230, 1040  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C-O}$  acetato.

Además de estos datos, la estructura de este compuesto se confirmó por síntesis directa haciendo reaccionar la base III con penta-O-acetil-aldehidoglucosa (22) en metanol a reflujo, obteniéndose un producto que después de recristalizar en metanol nos dió el mismo punto de fusión y el mismo punto de fusión mixto que XXXIV.

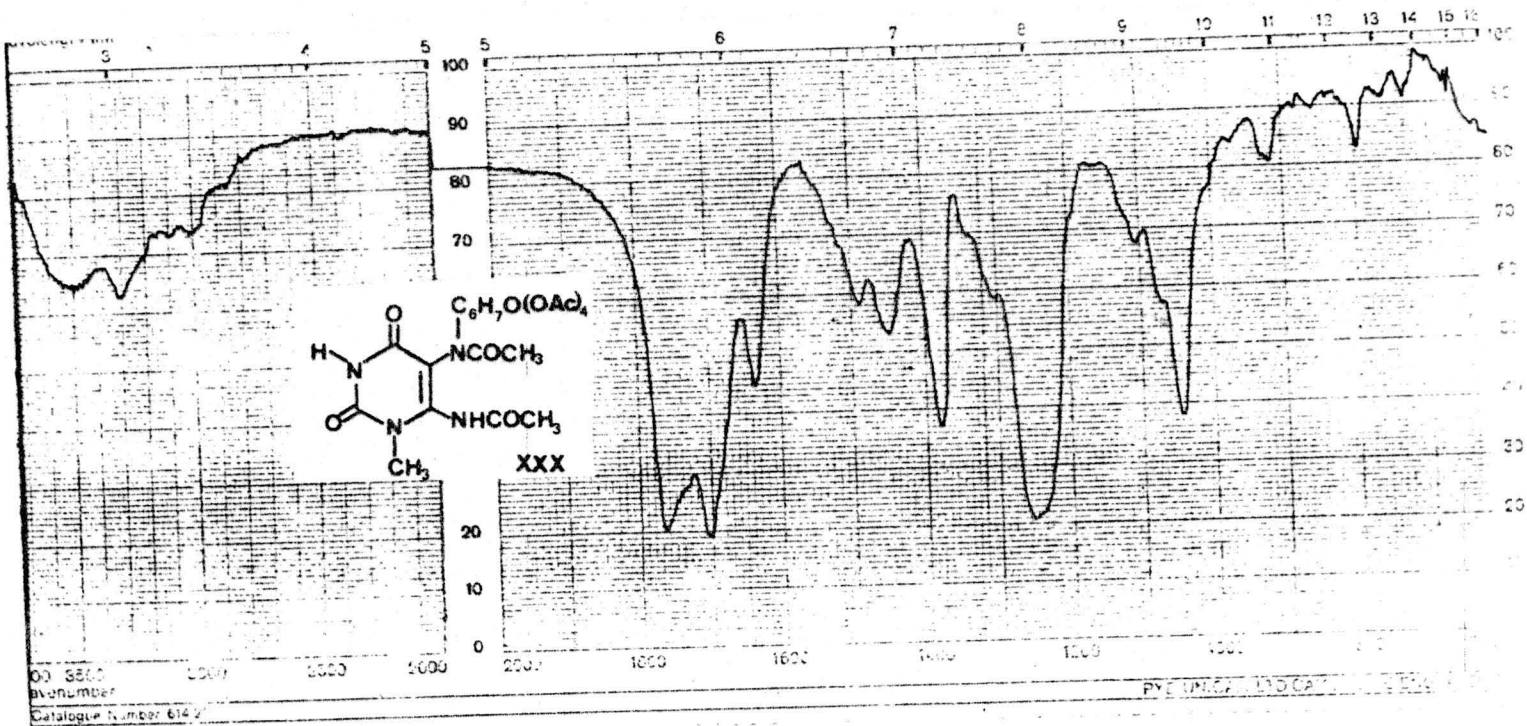


Fig. nº 34

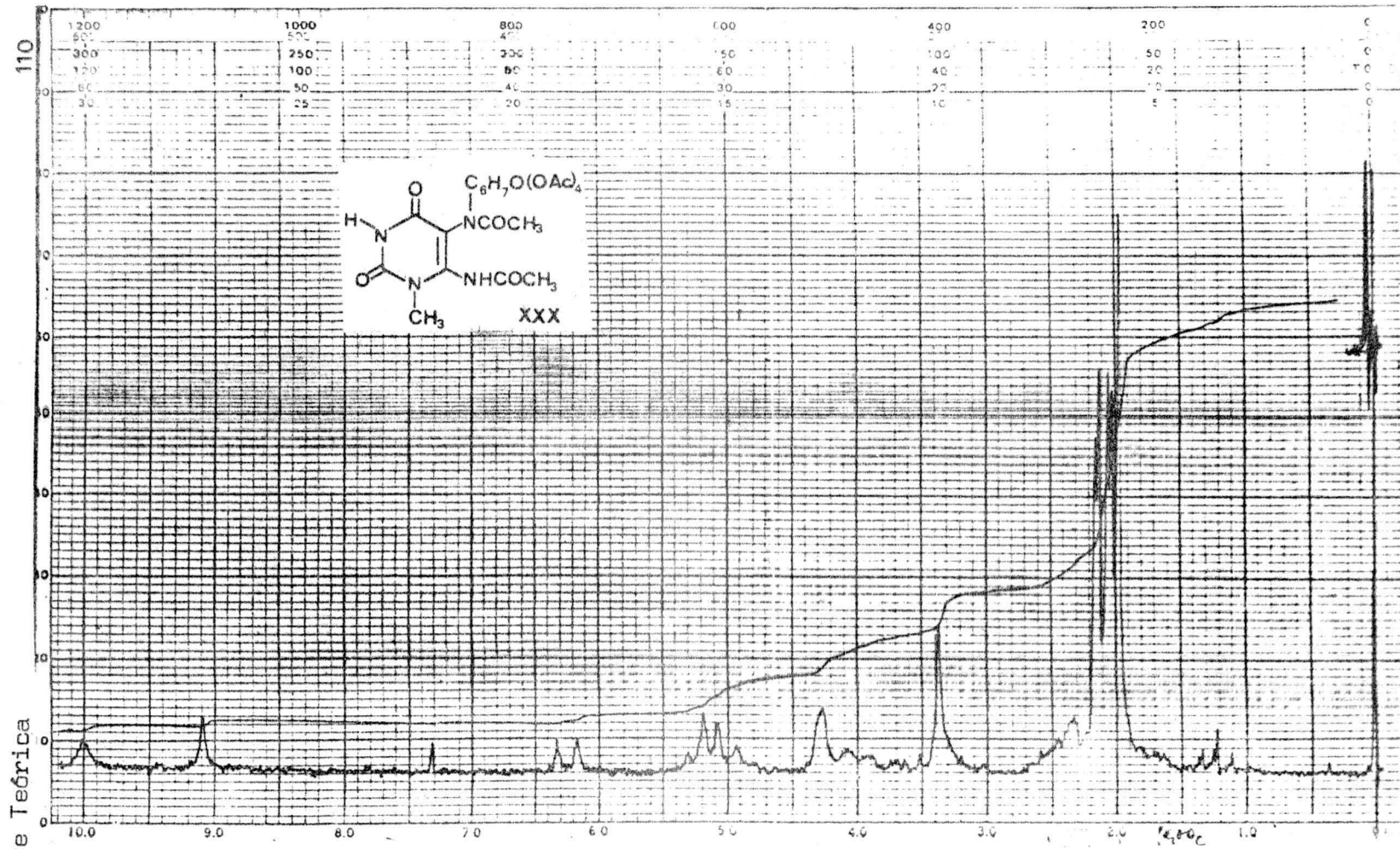


Fig.nº 35

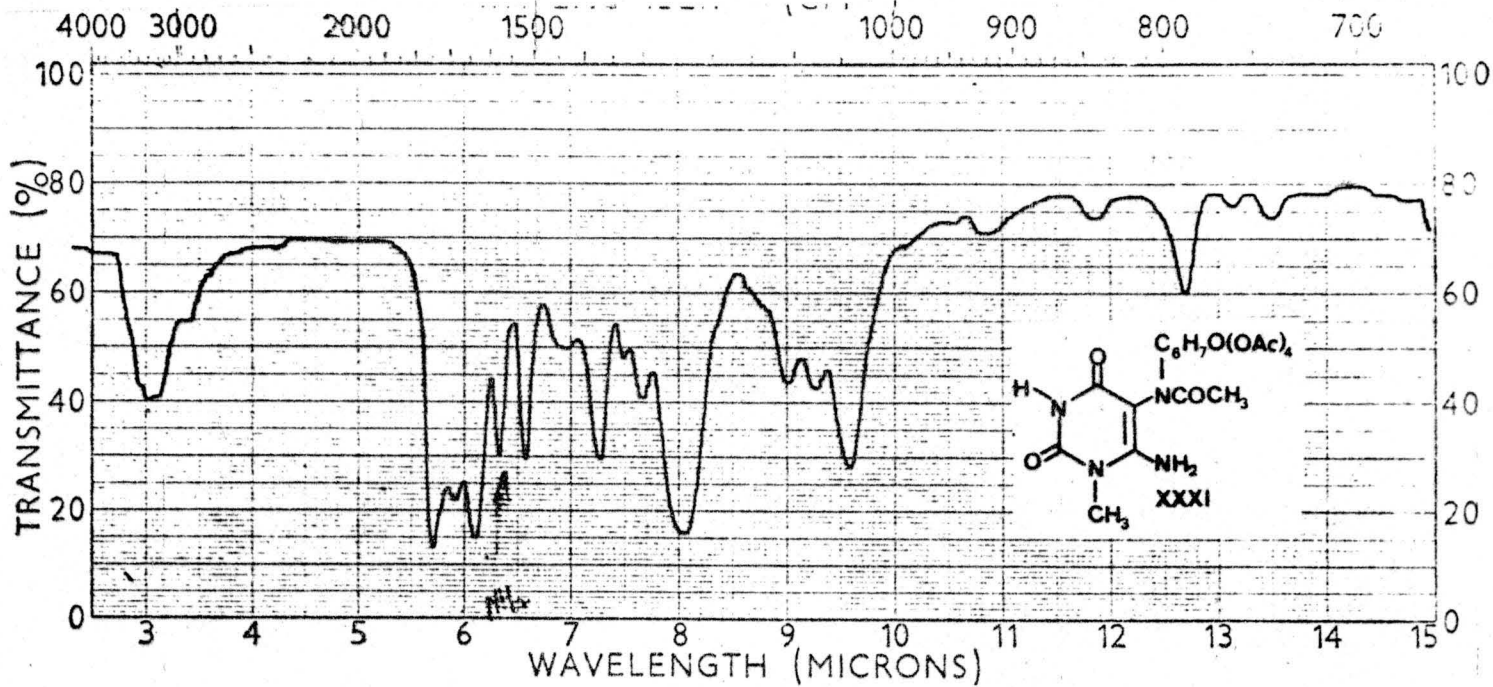


Fig.nº 36



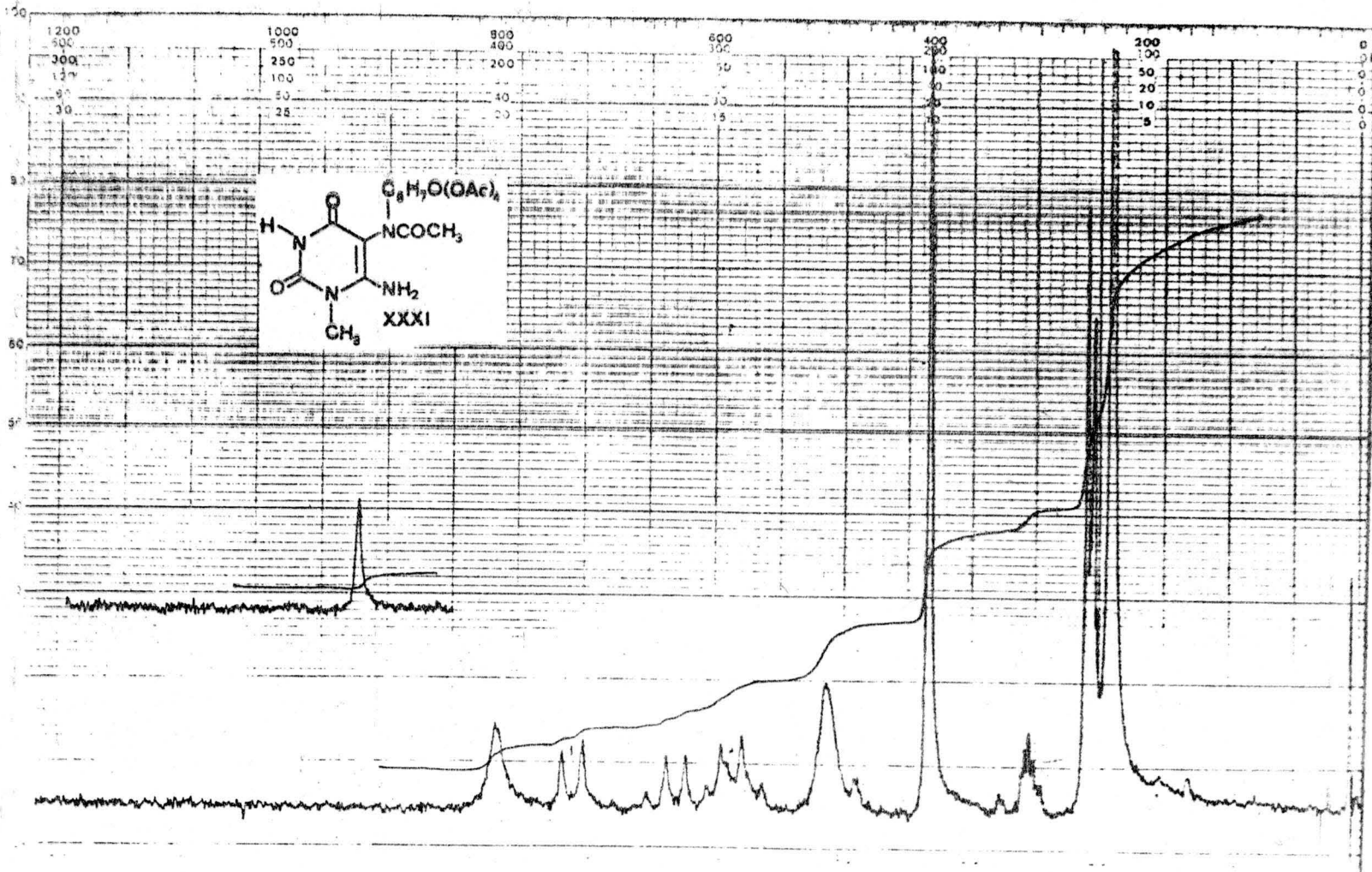


Fig.nº 37

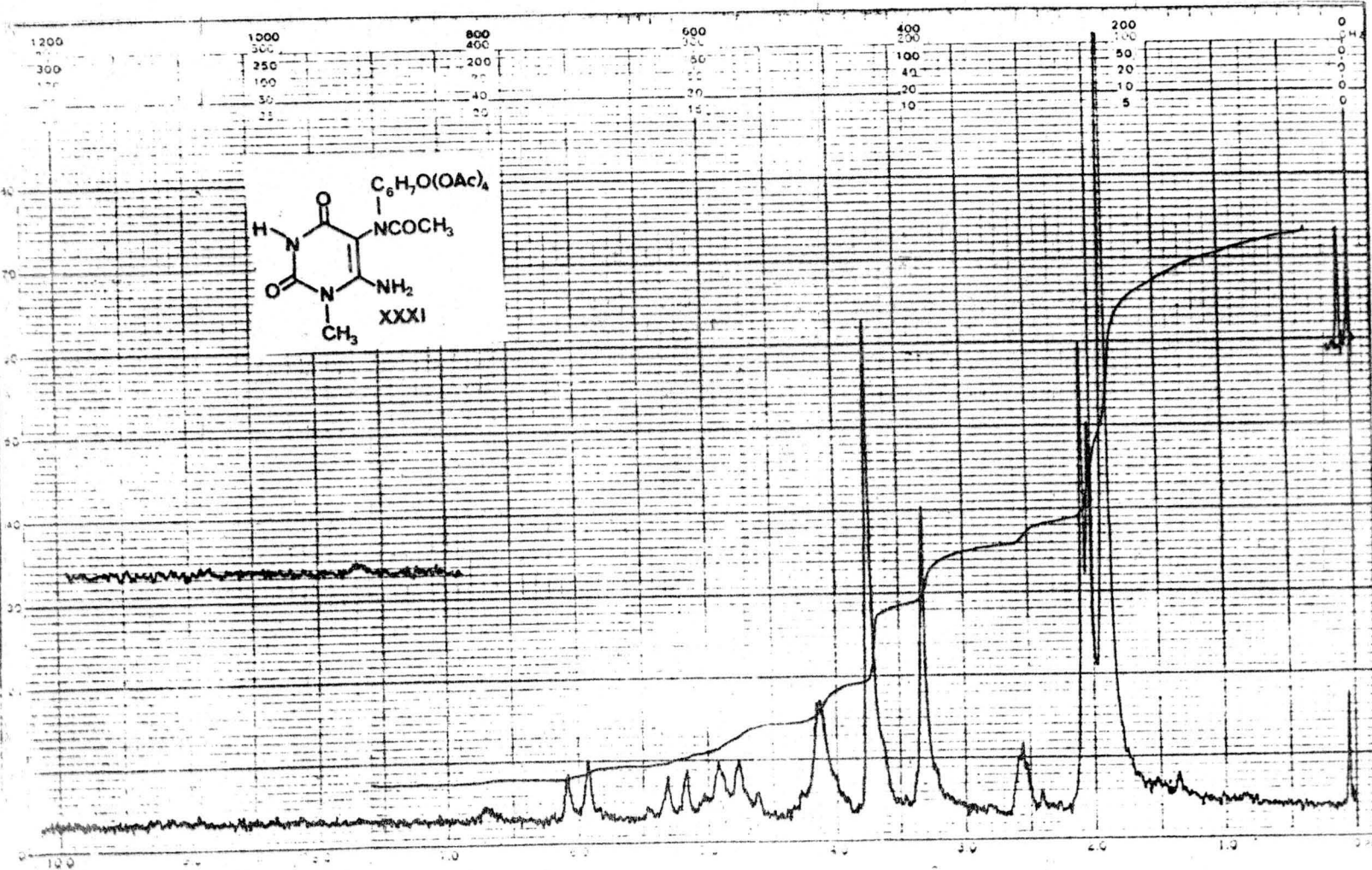


Fig.nº 38

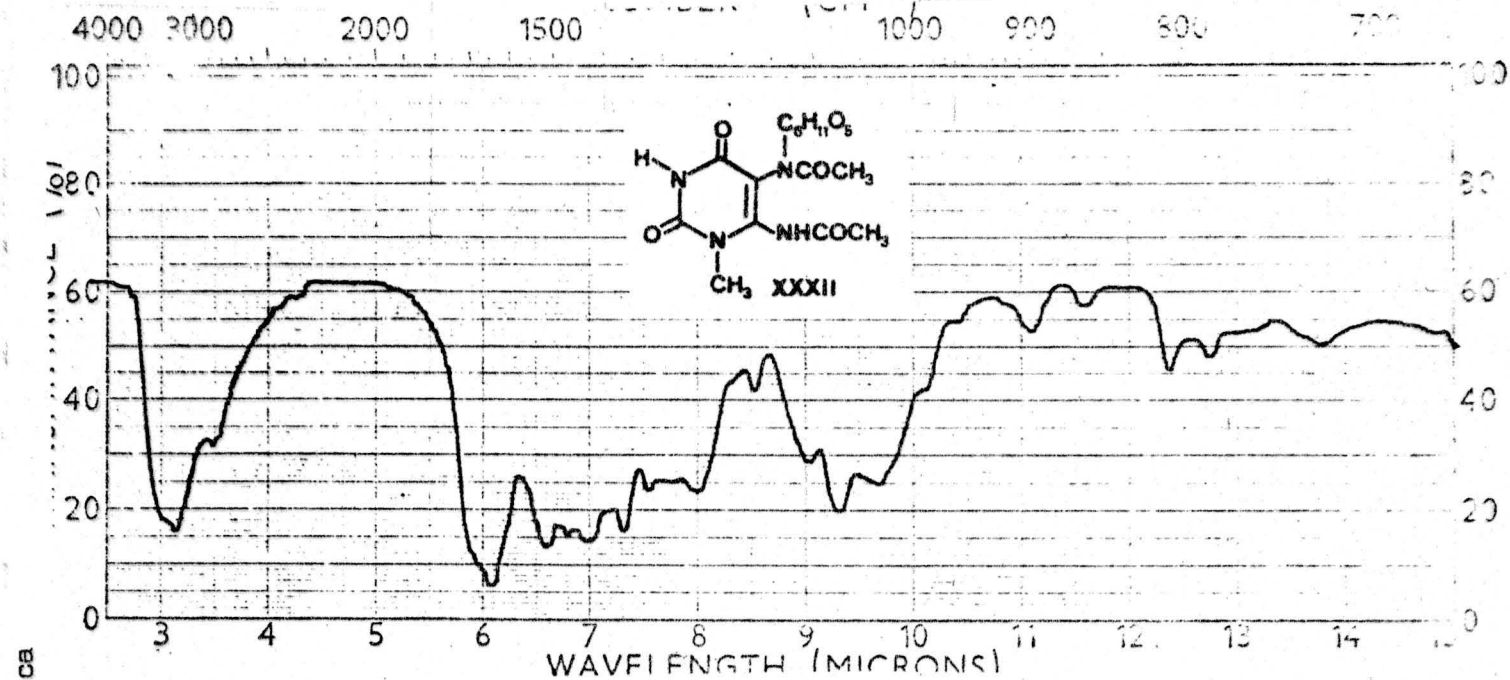


Fig. nº 39

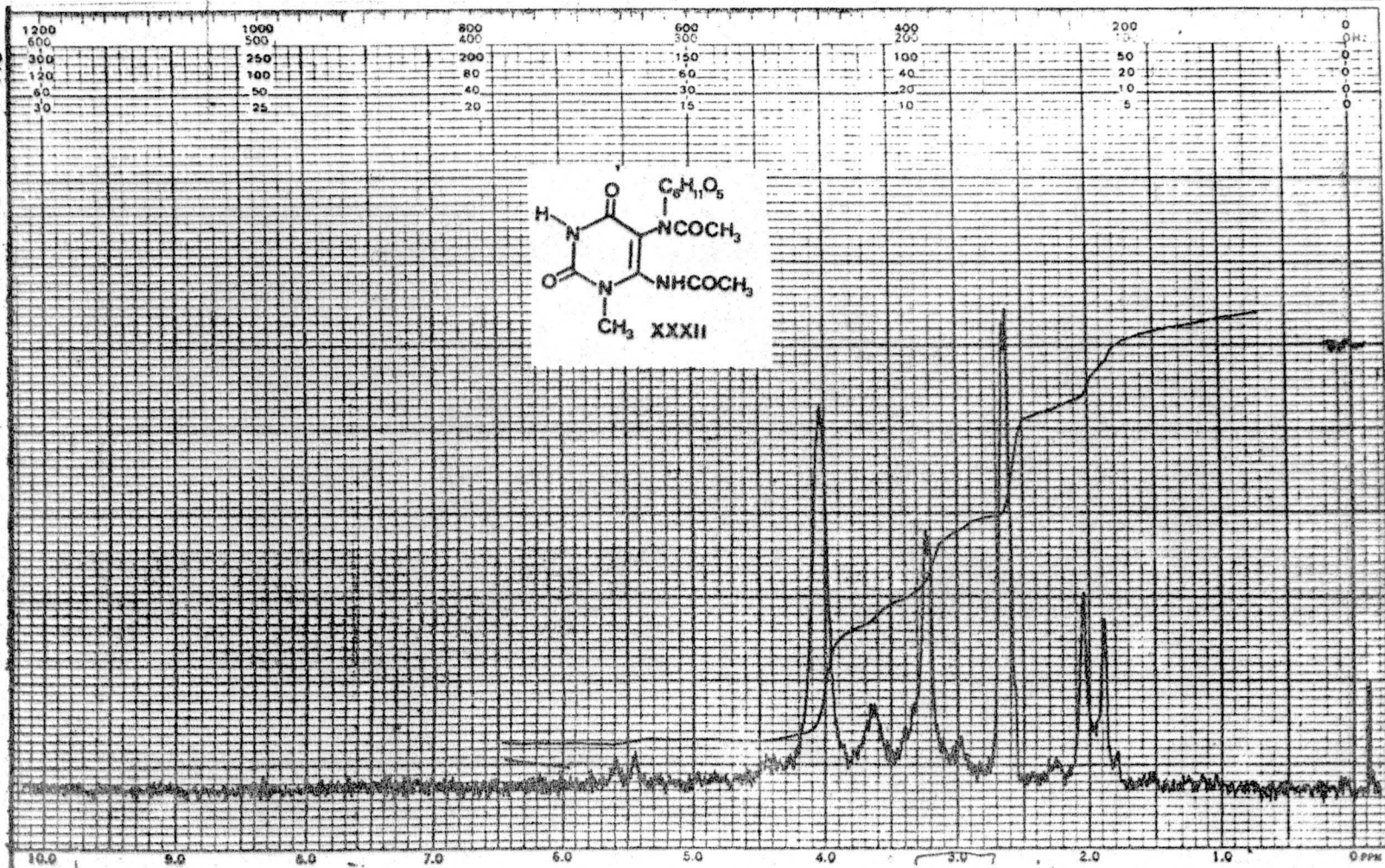


Fig.nº 40

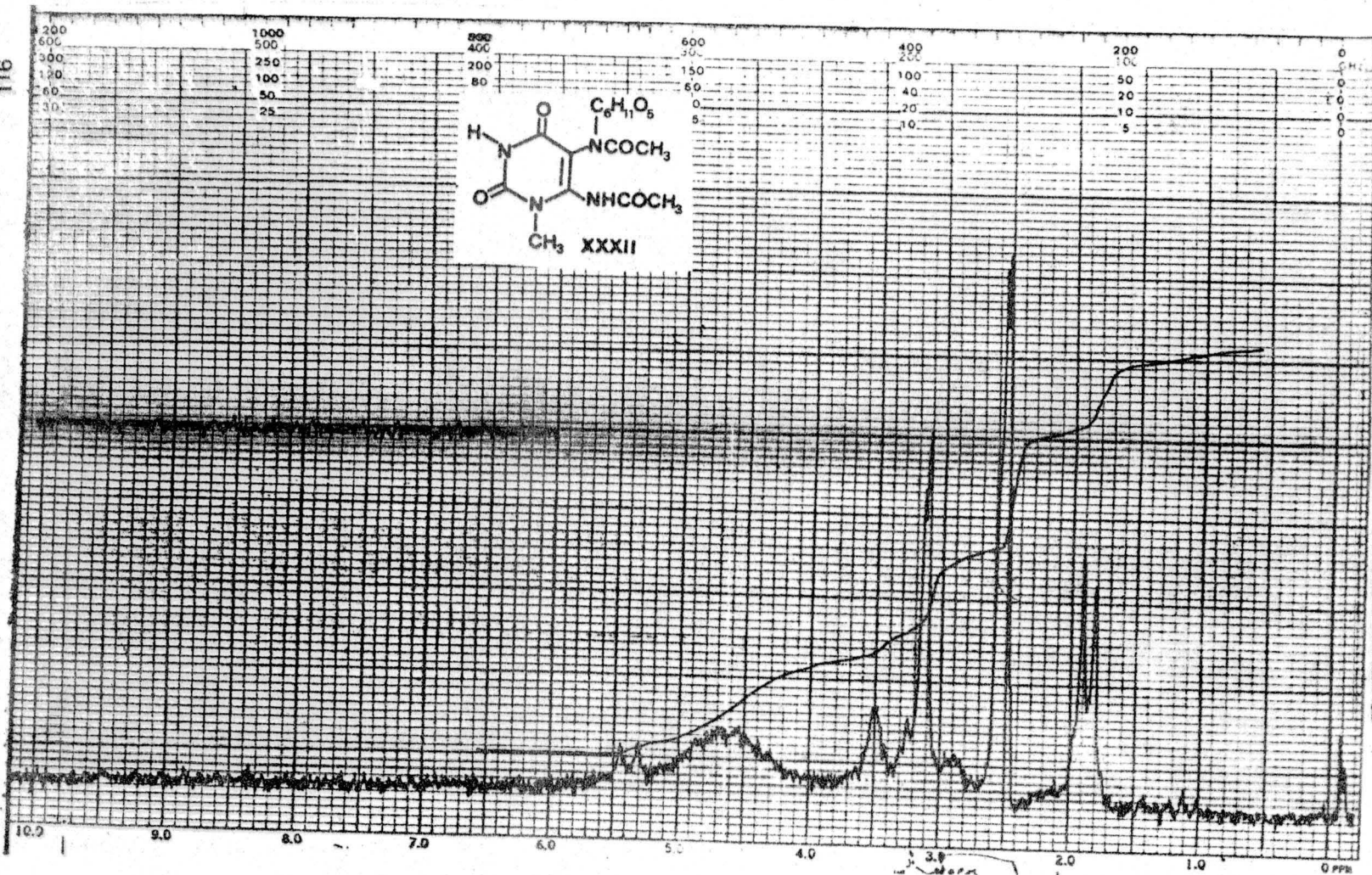


Fig.nº 41

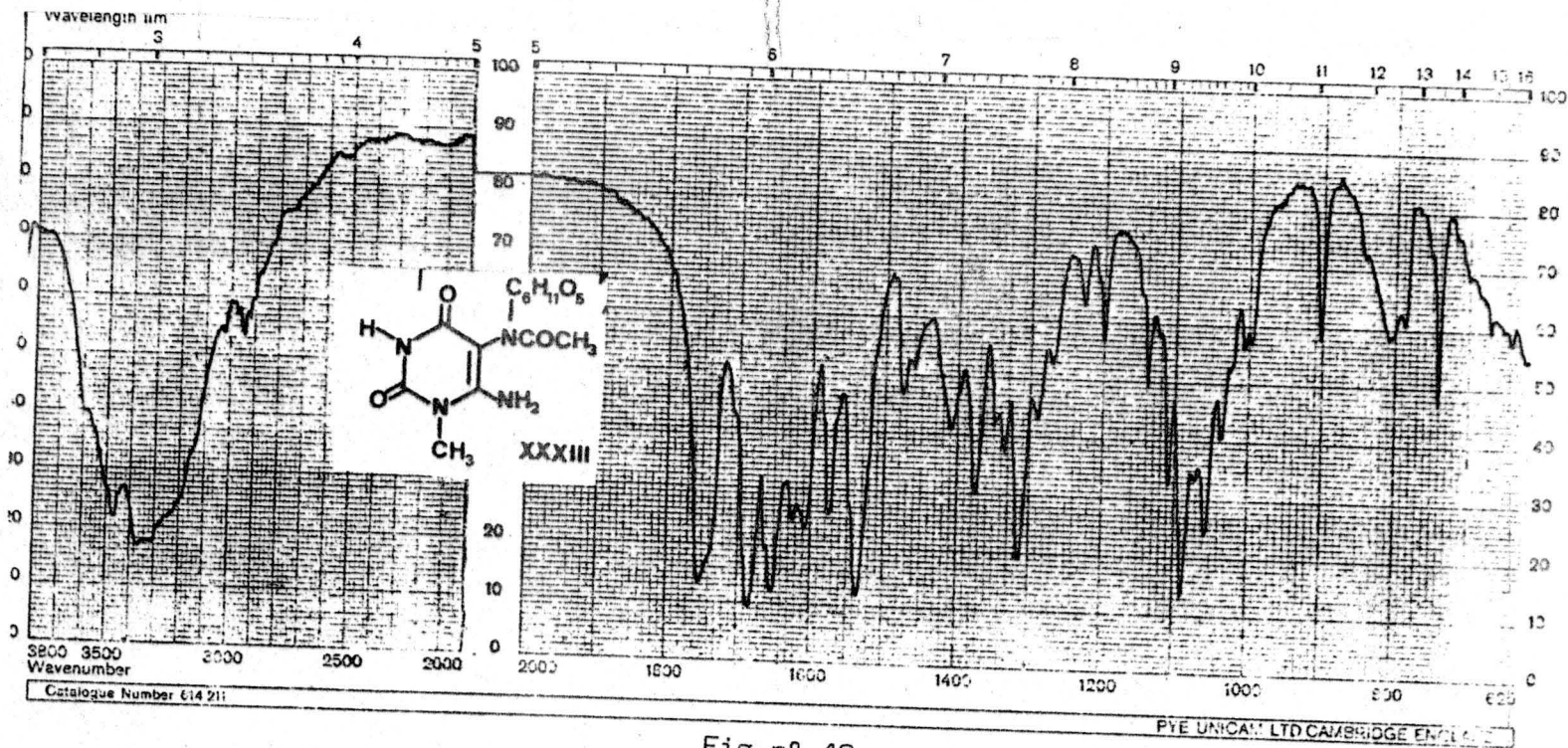


Fig. nº 42

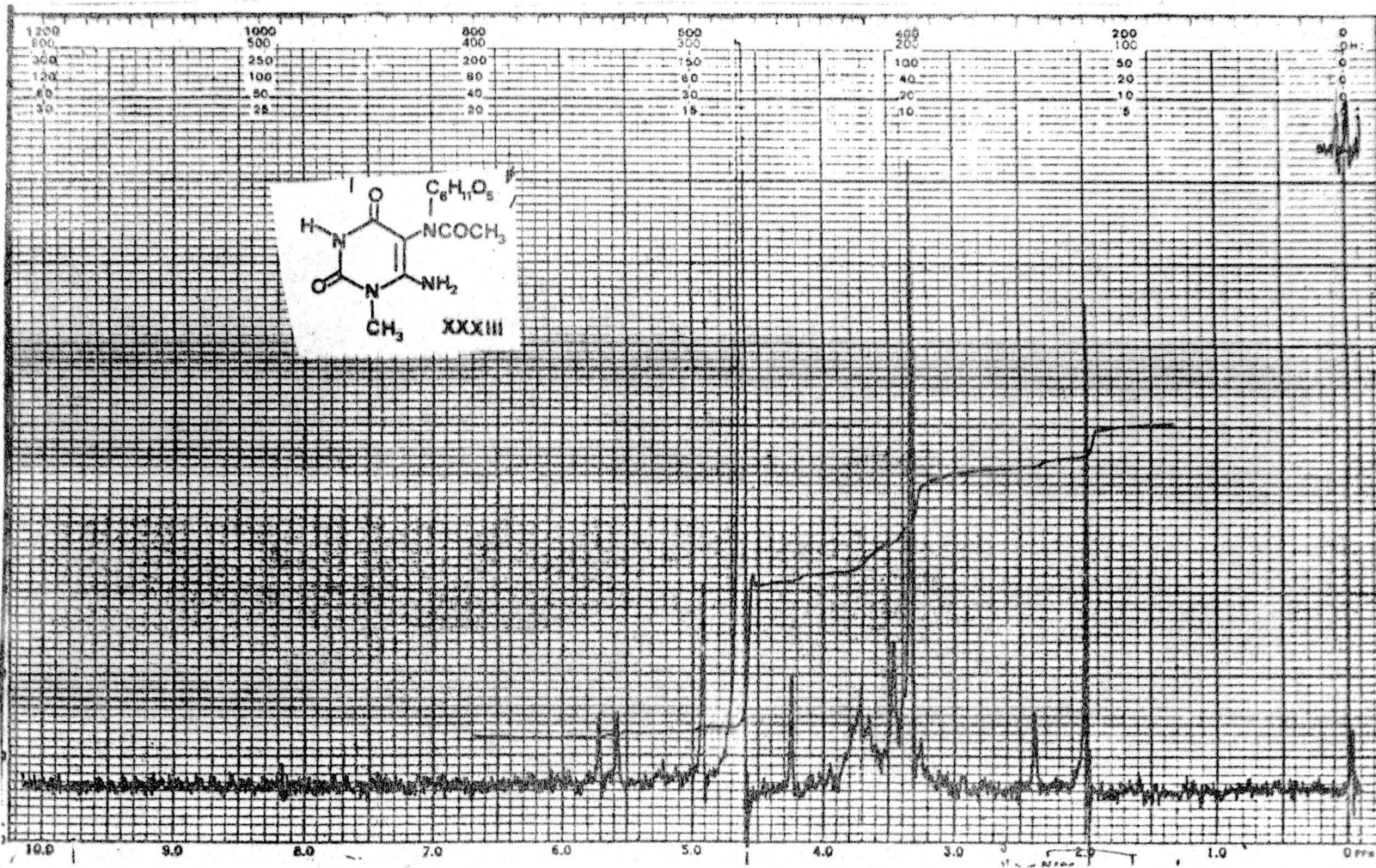


Fig.nº 43

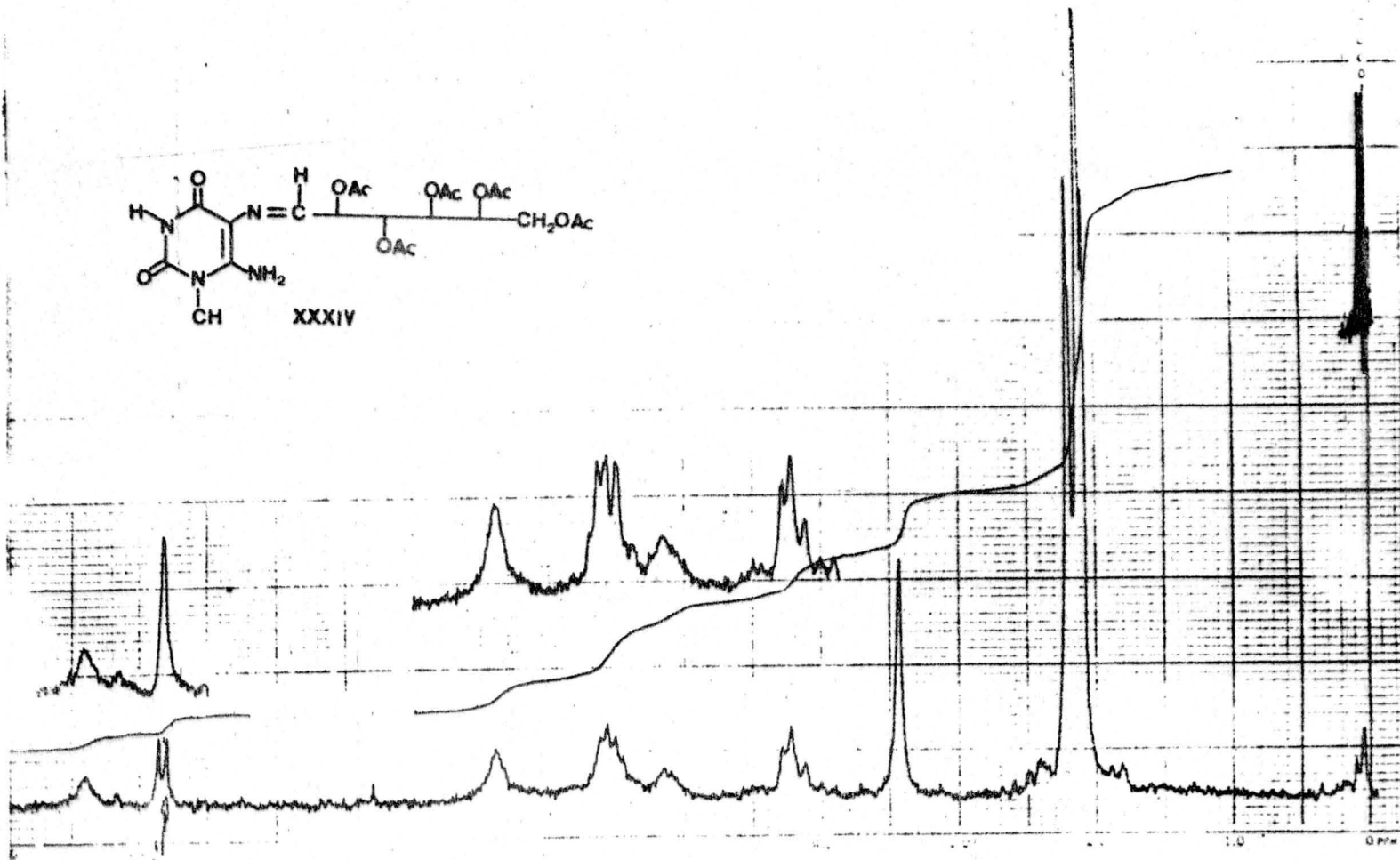
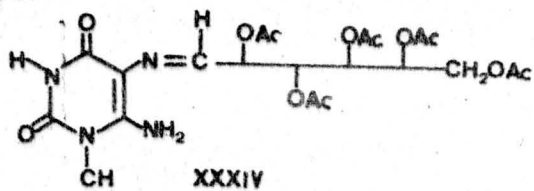


Fig.nº 44



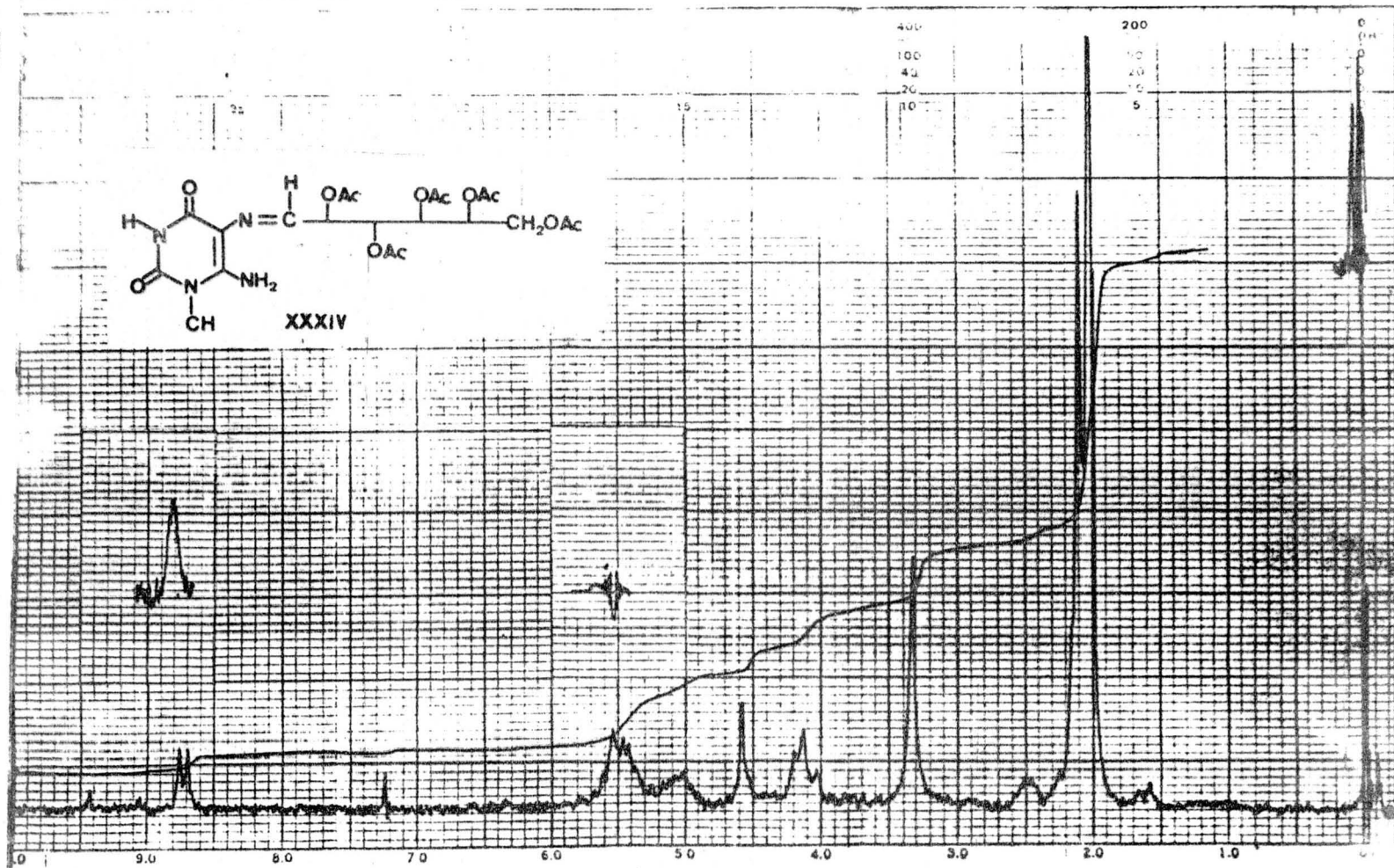
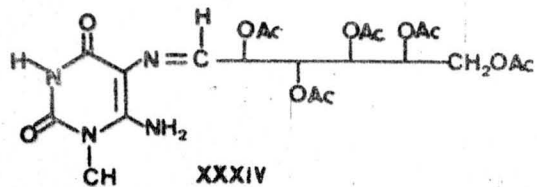


Fig.nº 45

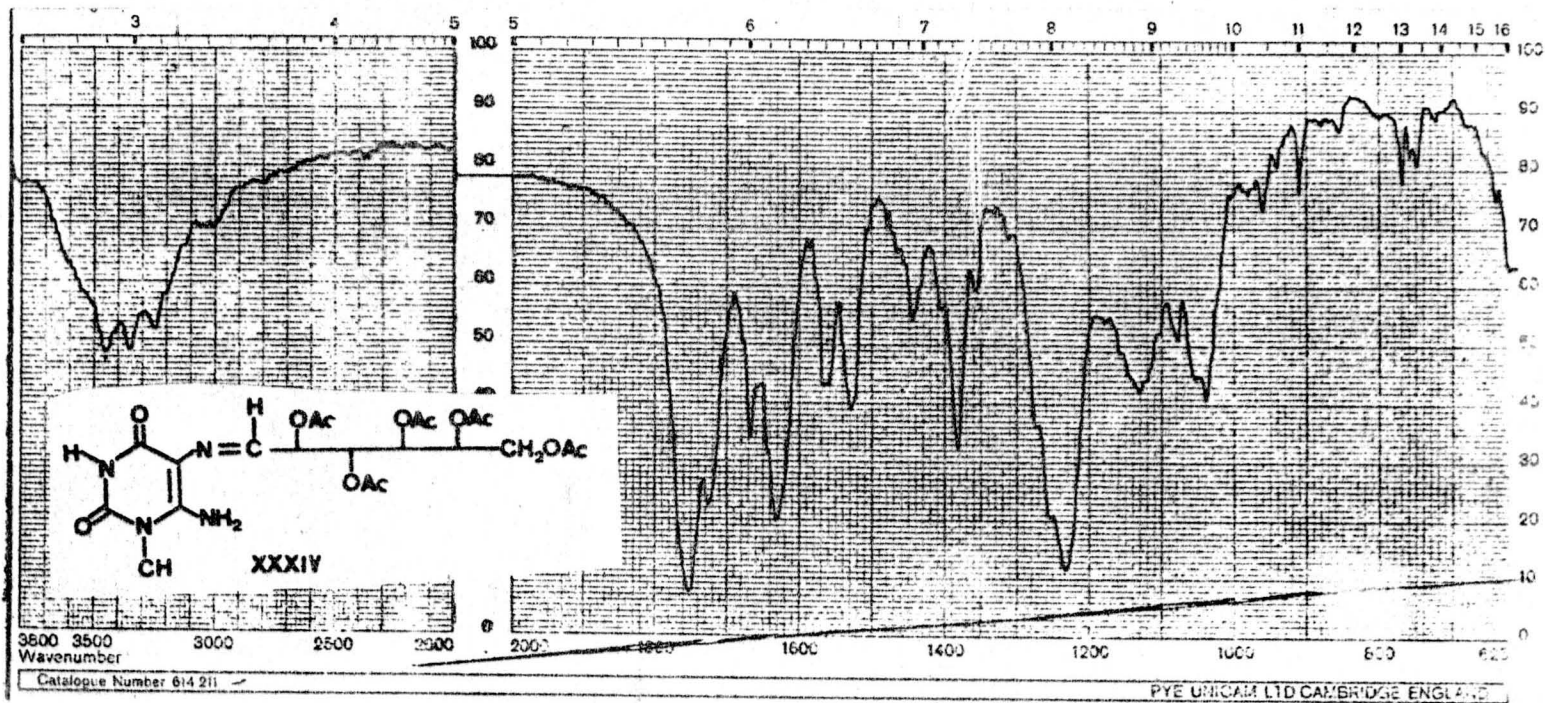
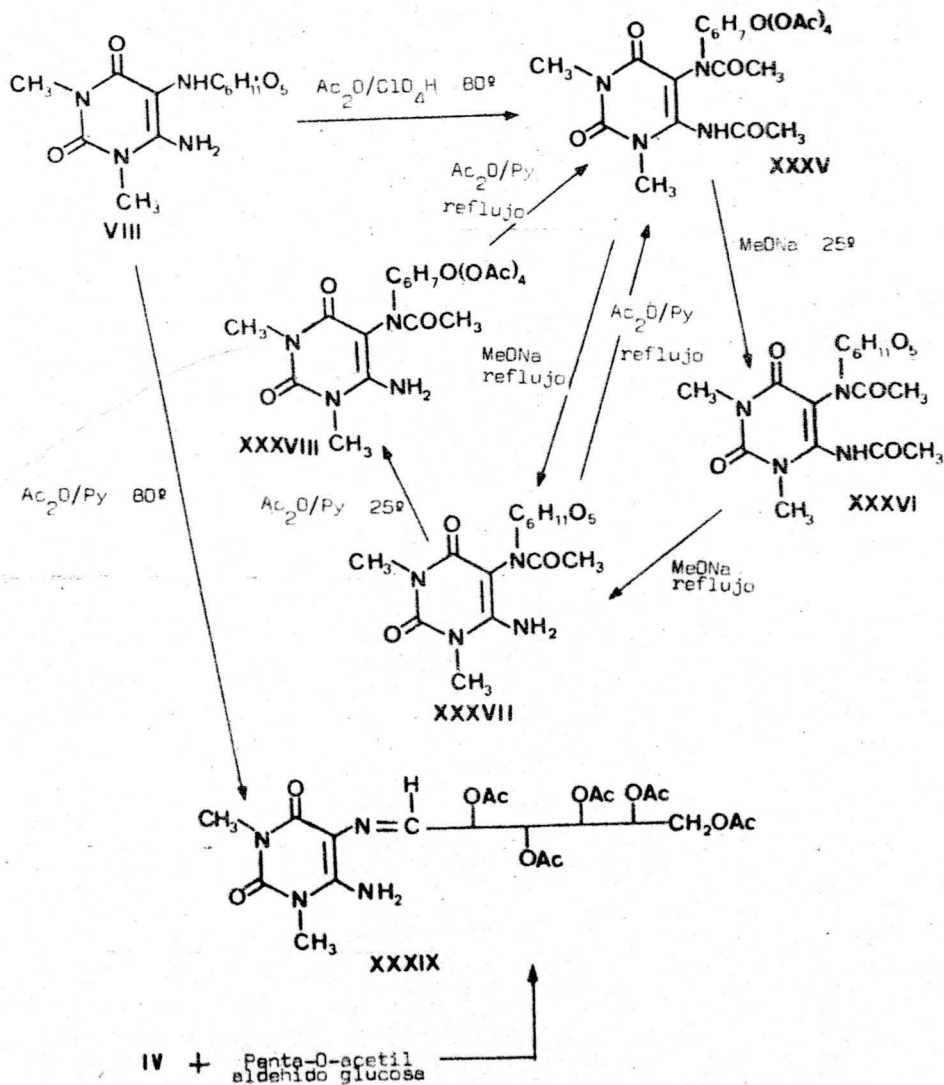


Fig. nº 46

ESTUDIO DE VIII.-

Esquema de reacciones:



Aunque casi todos los productos indicados en el esquema anterior se encuentran descritos en la Tesis de R.Rico, realizada en nuestro departamento, creimos conveniente repetir algunas de las reacciones y variar las condiciones de algunas de ellas aunque los productos obtenidos fueran los mismos. Tomamos también algunos de los espectros de I.R. y R.M.N., al objeto de comparar los resultados, aunque no los discutamos.

El compuesto VIII si se acetila con anhídrido acético-ácido perclórico a 80 °C se obtiene el compuesto XXXV: 4,5-diacetamido-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N-β-D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil-)-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina ya descrito por R.Rico y del que reproducimos sus espectros de I.R. (fig.nº47) y R.M.N. (fig.nº48) ya que éste es totalmente similar al del compuesto XXX, con la única diferencia de que aparece una señal más correspondiente al N-CH<sub>3</sub> de la posición uno del anillo pirimidínico desapareciendo por tanto la señal de N-H de dicha posición que aparecía en el compuesto XXX.

También obtuvimos el compuesto XXXVI: 4,5-diacetamido-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina por tratamiento de XXXV con la cantidad molar de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente, este compuesto, como se verá más tarde, es el precursor utilizado en la síntesis del anillo xantínico. También incluimos sus espectros de I.R. (fig.nº49) y R.M.N. (fig. nº 50).

Si a este compuesto diacetamídico le volvemos a añadir más metóxido sódico y lo mantenemos con agitación mecánica durante 24 horas a temperatura ambien

te se obtiene el compuesto monoacetamídico XXXVII: 5-acetamido-4-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina. I.R. (fig.nº 51) -- R.M.N. (fig.nº 52). El mismo que también se obtiene por tratamiento de XXXV con metóxido sódico en metanol a reflujo durante 6 horas.

A partir de este compuesto monoacetamídico XXXVII realizamos dos experiencias nuevas, no descritas por R.Rico, y que consistieron en el tratamiento de XXXVII con anhídrido acético-piridina a reflujo y a temperatura ambiente.

En el primero de los casos se obtuvo nuevamente el compuesto XXXV.

Mientras que en el segundo obtuvimos un compuesto XXXVIII: que describimos como 5-acetamido-4-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina, con una rotación específica de  $[\alpha]_{589}^{25} = -28.5$ , en cloroformo y un punto de fusión de 272-5 °C.

En su espectro de I.R. (fig.nº 53) se pueden observar las siguientes bandas: 3380, 3460  $\text{cm}^{-1}$  - N-H de amina primaria, 2980  $\text{cm}^{-1}$  C-H, 1760  $\text{cm}^{-1}$  C=O acetato. 1700  $\text{cm}^{-1}$  C=O anillo. 1665  $\text{cm}^{-1}$  N-H de amina primaria. 1380  $\text{cm}^{-1}$  flexión asimétrica  $\text{CH}_3$ . 1240, 1040  $\text{cm}^{-1}$  C-O acetato y C-O-C.

EN el espectro de R.M.N. (fig.nº 54) realizado en cloroformo deuterado se observan entre 2.02 y 2.10 ppm singletes correspondientes a cinco grupos acetilos (cuatro del anillo de glucosa y uno acetamídico de la posición cinco del anillo pirimidínico).

A 3.41 y 3.52 ppm dos singletes correspondientes a los dos grupos  $N-CH_3$  de las posiciones tres y uno respectivamente del anillo pirimidínico. A 4.20 ppm un doblete correspondiente a  $-CH_2-$  del anillo glucopiranosídico. Entre 4.30 y 5.50 ppm señales correspondientes a los protones de la glucosa. A 5.70 ppm aparece un singlete ancho que atribuimos al grupo amina libre en la posición cuatro de dicho anillo. Finalmente centrado a 6 ppm un doblete,  $J = 9$  cps, correspondiente al protón anomérico de la glucosa. Este compuesto lo volvimos a tratar con anhídrido acético-piridina a reflujo volviéndose a obtener XXXV.

También hicimos la reacción, como se indica en el esquema, de VIII con anhídrido acético piridina a 80 °C obteniéndose XXXIX: 4-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N-(2',3',4',5',6'-penta-O-acetil)-glucosilidenimino-1,2,3,6-tetrahidropirimidina, compuesto homólogo de XXXIV, cuya estructura ya fué comprobada por R.Rico y del que nuevamente sacamos su espectro de I.R. (fig.nº 55) y R.M.N. (fig.nº 56).

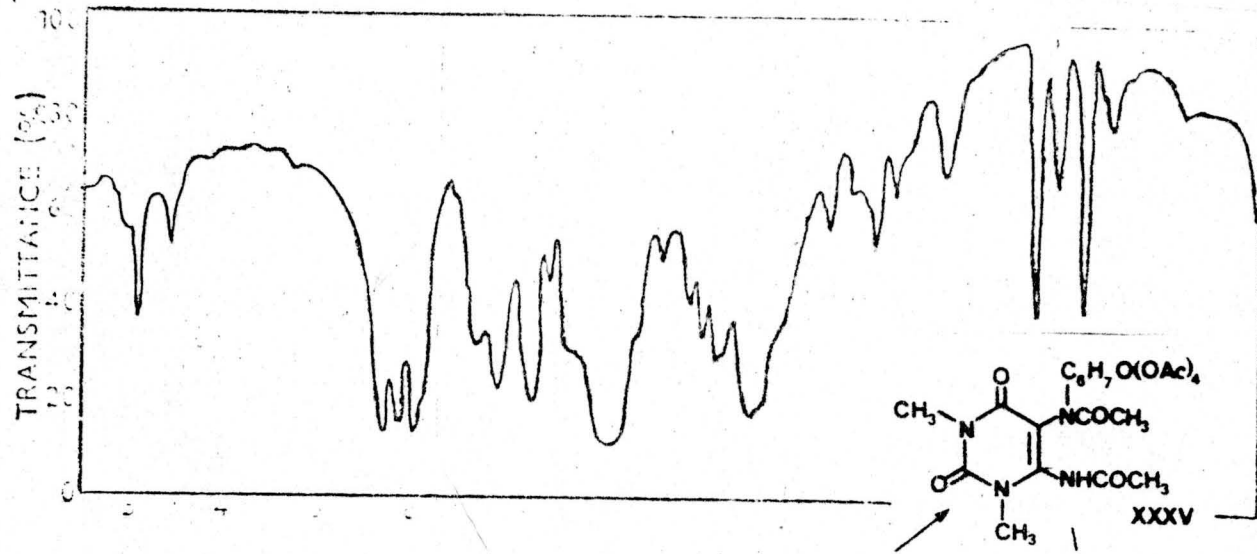


Fig.nº 47

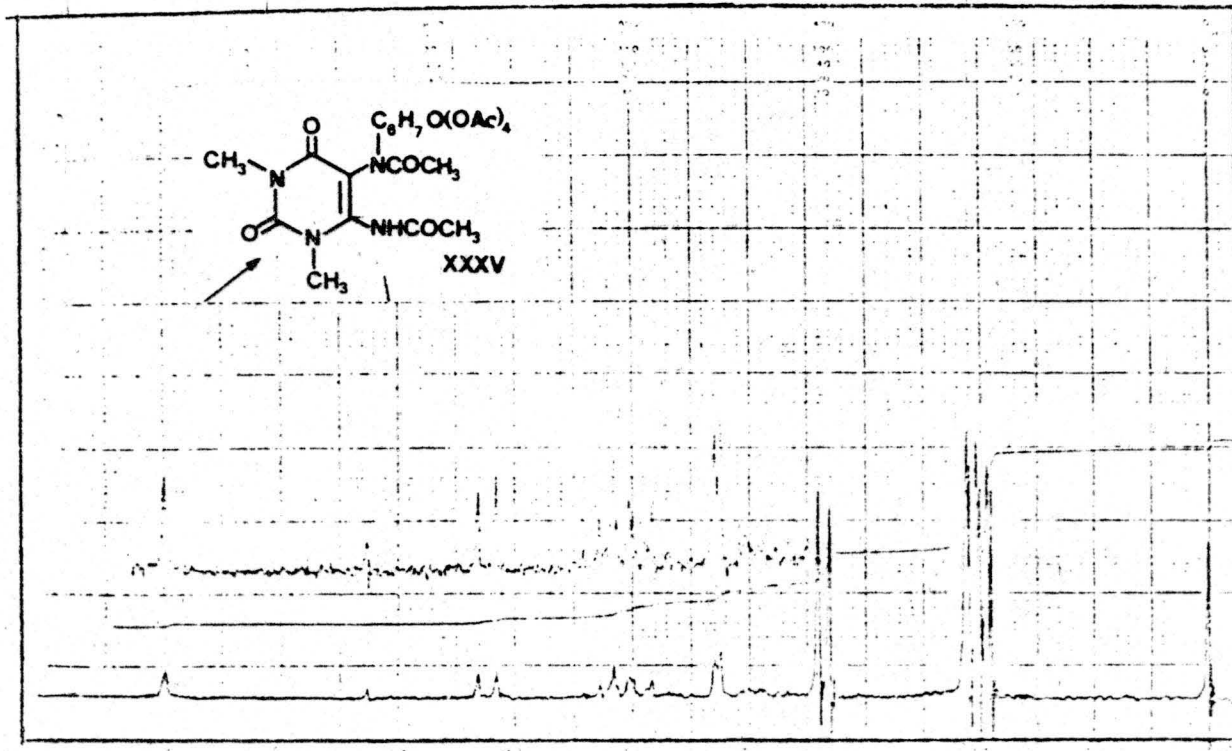


Fig.nº 48



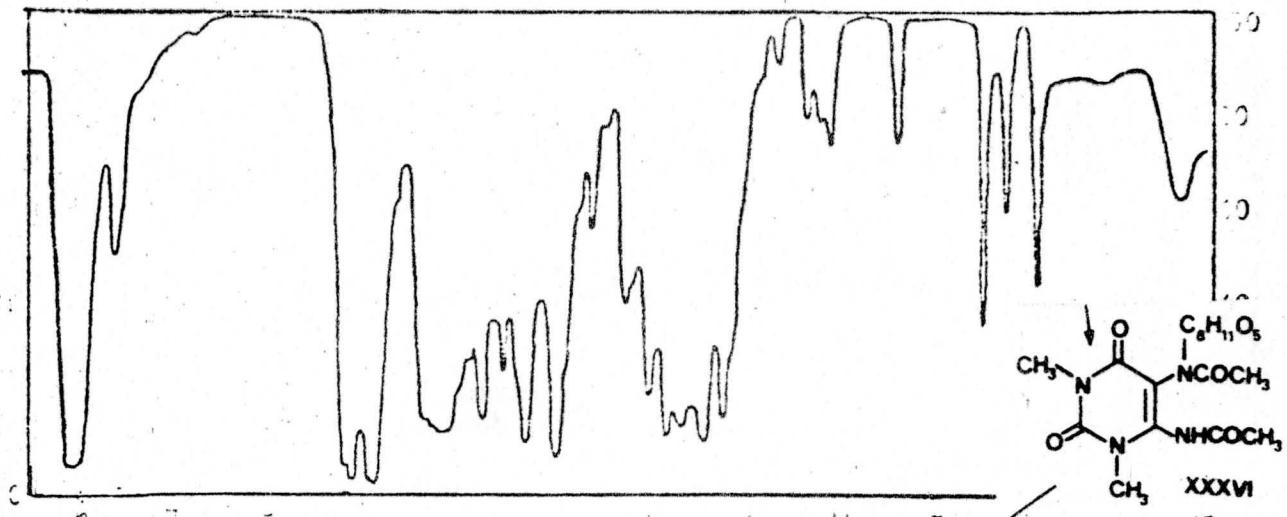


Fig.nº 49

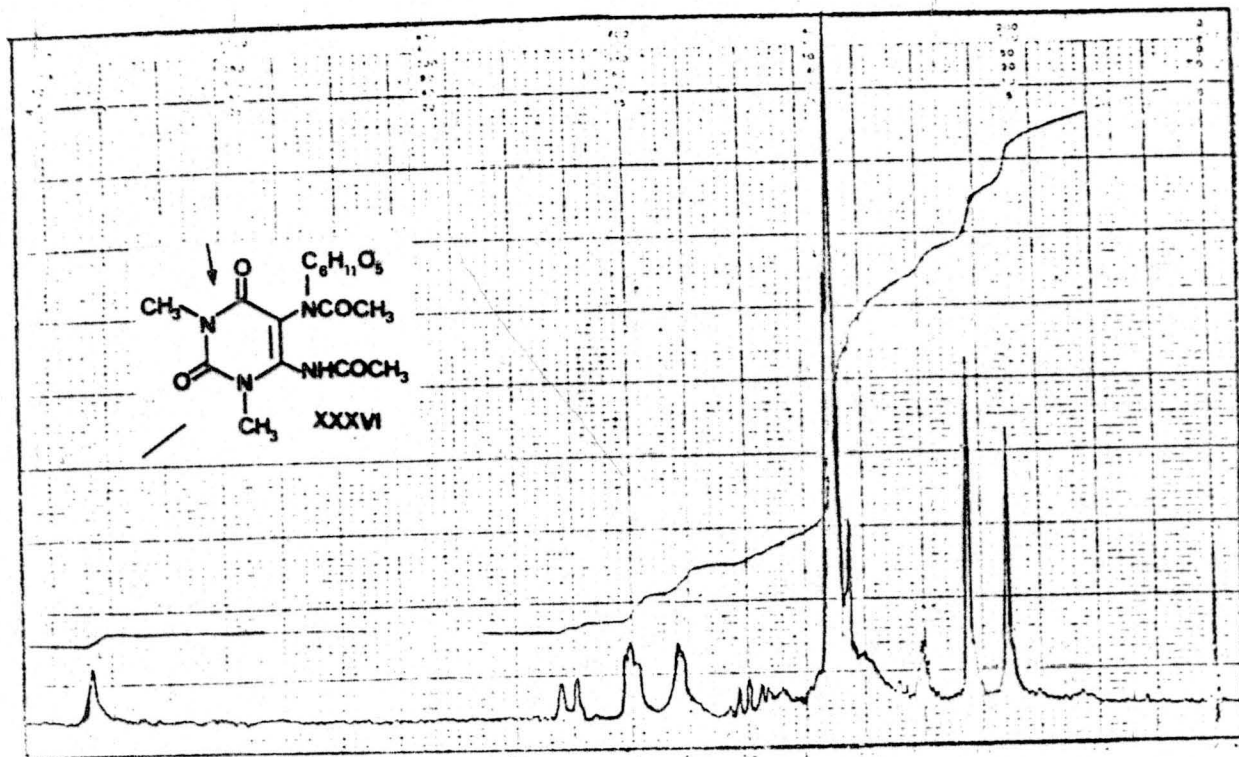


Fig.nº 50

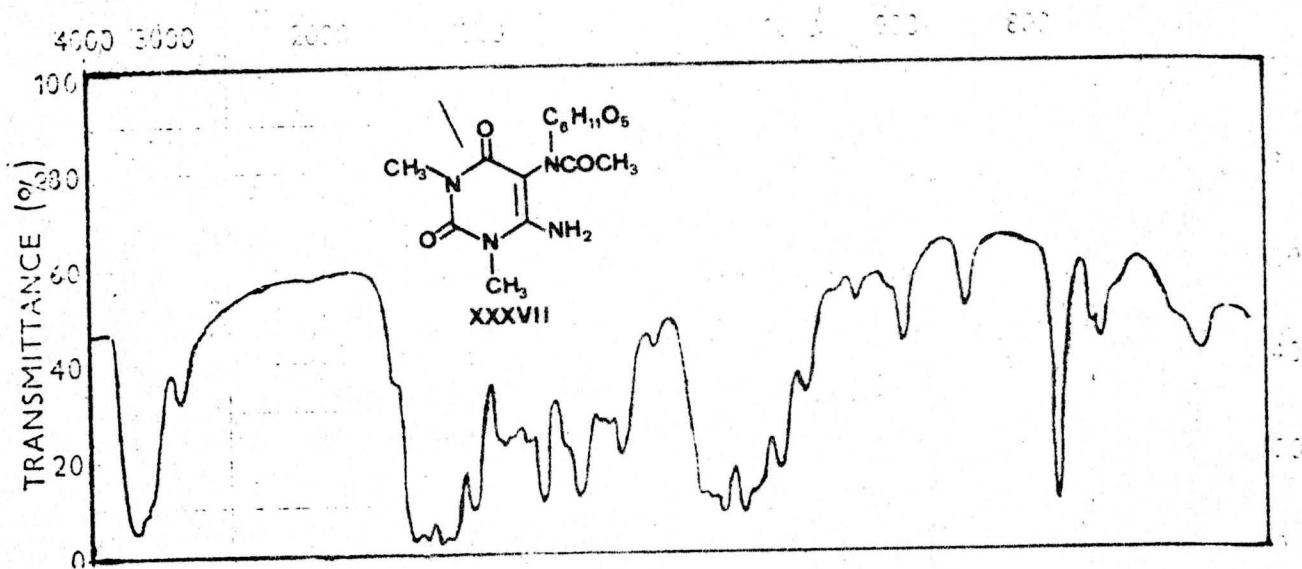


Fig. nº 51

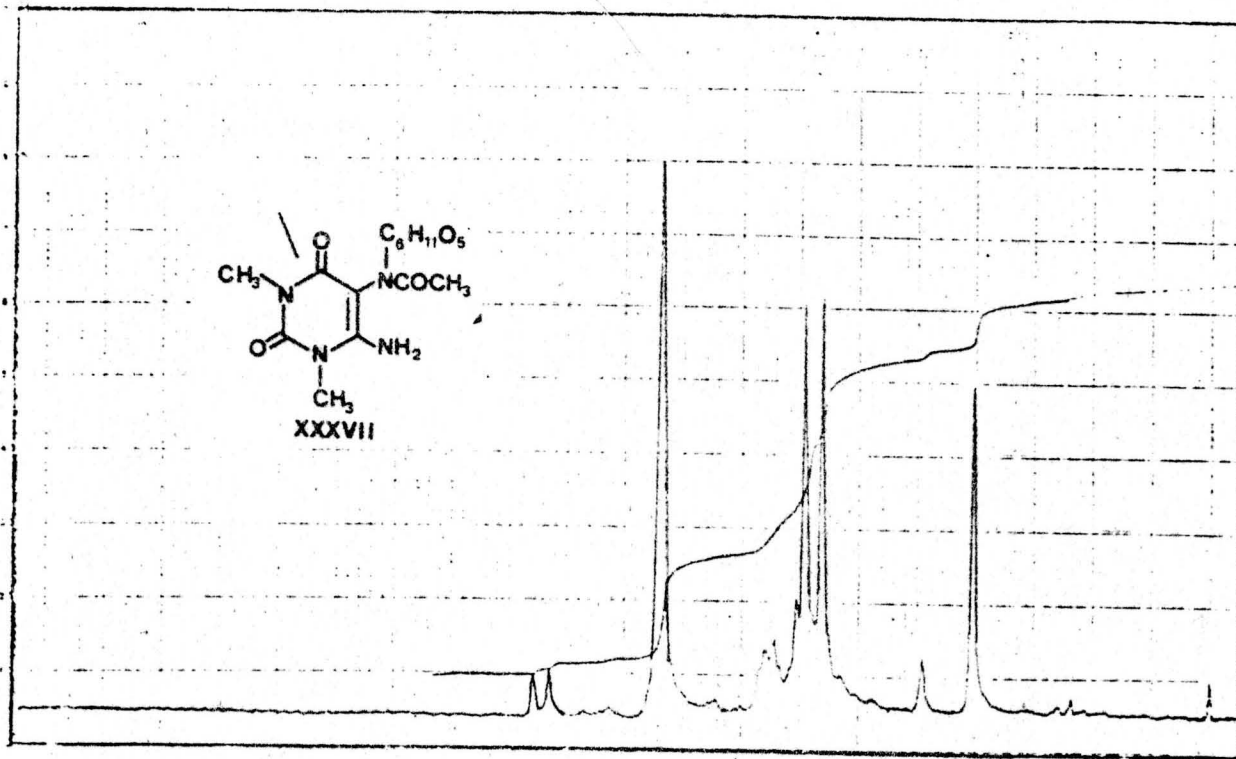


Fig.nº 52

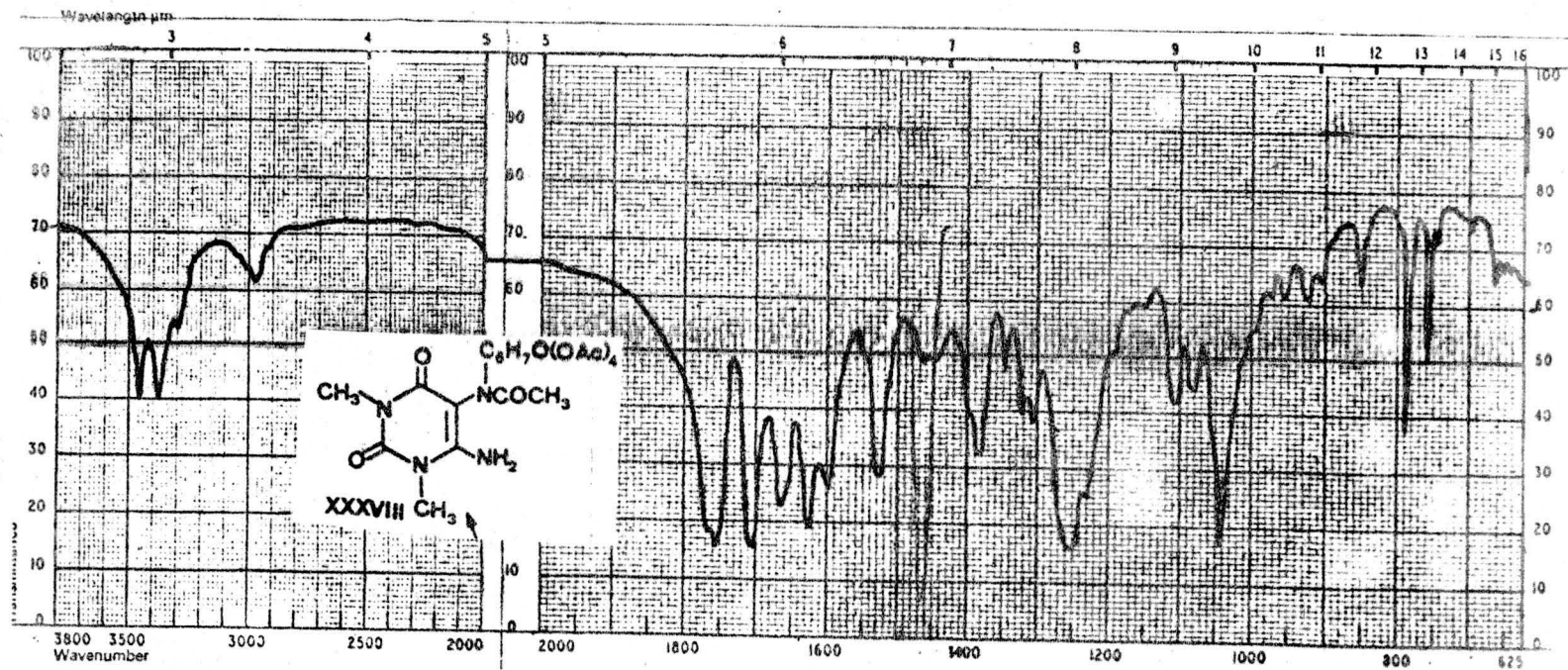


Fig.nº 53



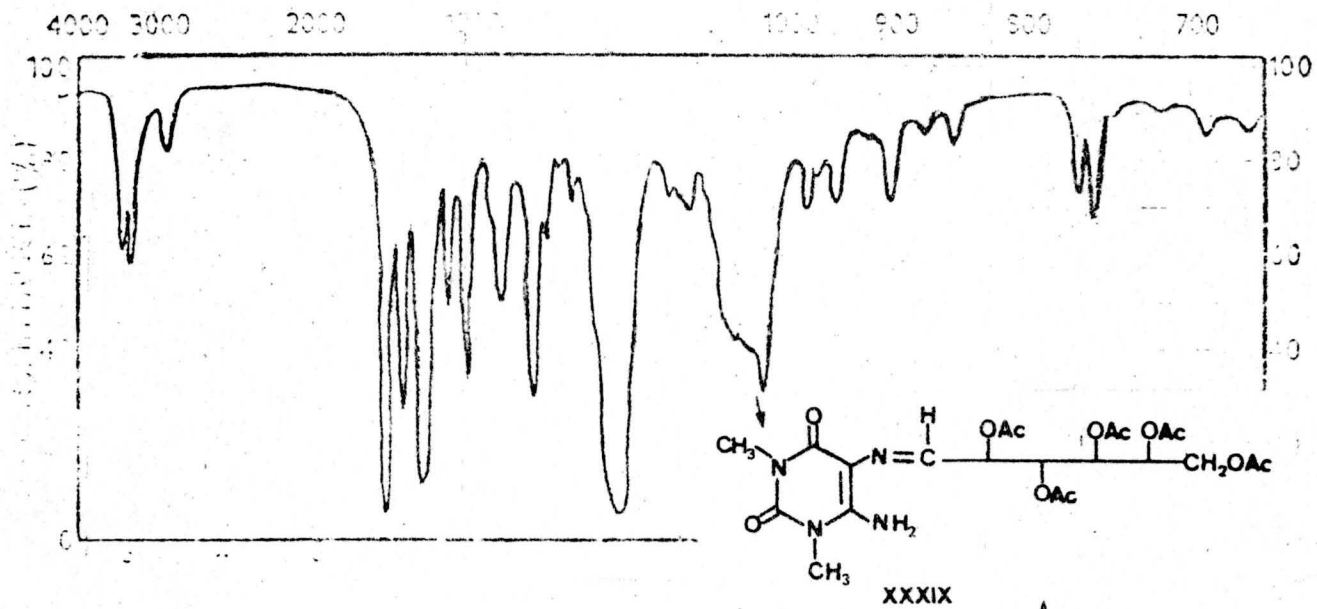


Fig.nº 55

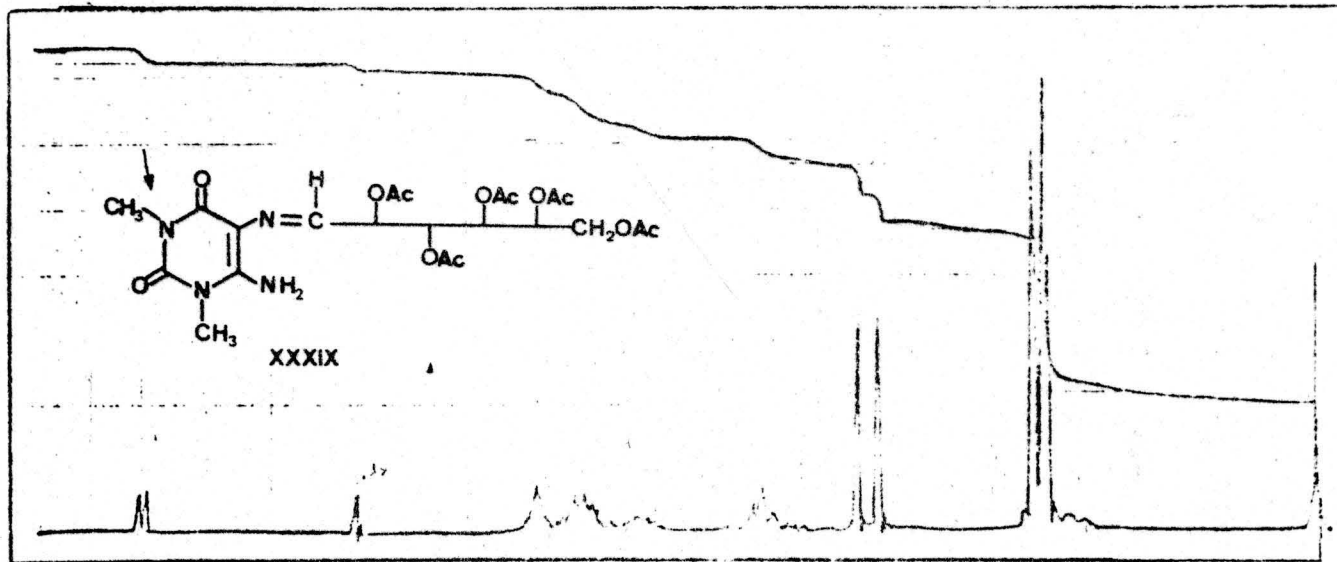


Fig.nº 56



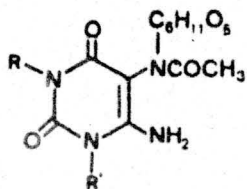
En los párrafos anteriores hemos descrito las pruebas a que han sido sometidos cada uno de los condensados V, VI, VII y VIII. Con objeto de comparar resultados resumimos en la Tabla de las pags. 138-139 las reacciones llevadas a cabo sobre dichos sustratos y los productos obtenidos en cada una de ellas.

Hecho esto, vamos a racionalizar los resultados bajo dos puntos de vista diferentes: Primero en lo que atañe a la elucidación de estructuras, que ahora hacemos de forma comparativa y segundo un intento de teorización para explicar las reacciones.

Somos perfectamente conscientes de que - ambas discusiones son incompletas. Volvemos a repetir como hicimos en la introducción, que la aportación de más datos correspondientes a bases no estudiadas aún pueden alterar la generalización como de hecho ya ha ocurrido - con los trabajos de R. Rico ( 3 ) y C. Rodriguez ( 4 ).

=====

A partir de todos los condensados se - pueden obtener los diferentes derivados 5-N-acetamídicos. No hay duda de que todos ellos tienen una fórmula común, con la única diferencia de las propias bases de partida:



- |                    |                     |        |
|--------------------|---------------------|--------|
| R: H               | R': H               | XIX    |
| R: CH <sub>3</sub> | R': H               | XXVII  |
| R: H               | R': CH <sub>3</sub> | XXXIII |
| R: CH <sub>3</sub> | R': CH <sub>3</sub> | XXXVII |

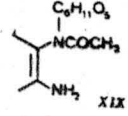
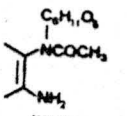
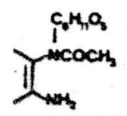
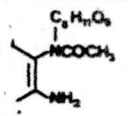
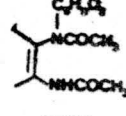
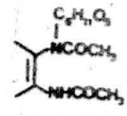
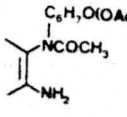
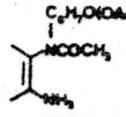
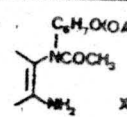
Todos ellos tienen rotaciones específicas comprendidas entre  $-11.7$  y  $-14.8$ , medidas en agua, lo que parece indicar se trata del anómero beta.

En los espectros de I.R. se pueden observar las bandas de tensión y en algunos casos mejor aún - la banda de flexión del grupo amina libre de la posición cuatro del anillo pirimidínico.

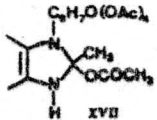
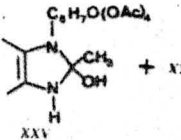
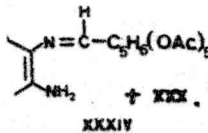
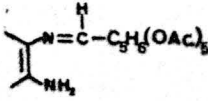
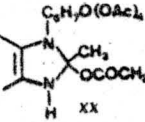
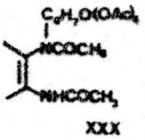
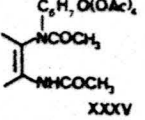
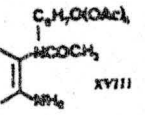
En los espectros de R.M.N. de estas sustancias se observan en todos ellos el protón anomérico, como un doblete con una constante de acoplamiento de  $J = 9$  cps, lo que confirma el hecho de que se traten de formas beta glucosídicas.

En todos los casos, excepto en XXVII, que el espectro se realizó en dimetil-sulfóxido, los espectros se realizaron en agua pesada. En el espectro de XXVII se puede observar perfectamente la señal correspondiente al grupo amina libre. Mientras que los espectros realizados en agua pesada muestran todos ellos un pequeño singlete sobre  $2.40$  ppm y que debe tenerse en cuenta para la integración junto con la señal a campo más alto para que correspondan a los tres protones del grupo acetamídico.

Esta pequeña señal que corresponde aproximadamente a  $1/4$  del grupo  $\text{COCH}_3$  y que aparece en todos los casos al hacer el espectro en agua pesada se puede atribuir al equilibrio tautomérico en disolución tal como:

<p>E Tratamiento de los productos obtenidos en C con la cantidad molar de Metóxido sódico a ref. 0°</p> <p>Rotación Específica</p>	 <p>XIX</p> <p>-14°</p>	 <p>XXVII</p> <p>-11.7°</p>	 <p>XXVIII</p> <p>-14°</p>	 <p>XXXVII</p> <p>-13.3°</p>
<p>F Tratamiento de los productos obtenidos en C con Metóxido sódico en cantidad molar a 25°C</p> <p>Rotación Específica</p>	<p>XIX</p> <p>Rotación Específica</p>	<p>XXVIII</p> <p>Rotación Específica</p>	 <p>XXXI</p> <p>+24.4°</p>	 <p>XXXVI</p> <p>-17.5°</p>
<p>G Tratamiento de los productos obtenidos en E con anhídrido acético-Piridina</p> <p>Rotación Específica</p>	<p>NEGATIVA</p> <p>Rotación Específica</p>	 <p>XXVIII</p> <p>-23.3°</p>	 <p>XXX</p> <p>-26°</p>	 <p>XXXVIII</p> <p>-28.5°</p>
<p>H Tratamiento de los productos obtenidos en F con anhídrido acético-Piridina a ref. 0°</p> <p>Rotación Específica</p>	<p>XVII</p> <p>Rotación Específica</p>	<p>XX</p> <p>Rotación Específica</p>	<p>XXX</p> <p>Rotación Específica</p>	<p>XXXIV</p> <p>Rotación Específica</p>
<p>I Reacción de las bases con benzil-acetil-aldehído de-glucosa</p> <p>Rotación Específica</p>	<p>NEGATIVA</p> <p>Rotación Específica</p>	<p>XXXIX</p> <p>CRUDO DE REACCION</p>	<p>XXXIV</p> <p>Rotación Específica</p>	<p>XXXIX</p> <p>Rotación Específica</p>

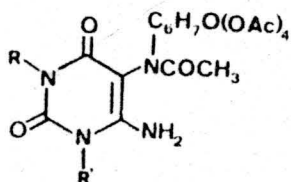
T A B L A

B A S E S	I	II	III	IV
PRODUCTOS CONDENSADOS	V	VI	VII	VIII
A Producto de condensación. Mutarrotación en agua	INSOLUBLE	9.8° — 15.7°	6.2° — 18.4°	39° — 14.2°
B Reacción de los condensados con anhídrido acético-Piridina	 XVII	 XXV	 XXXIV	 XXXIX
Rotación Específica	+10°	+36°	+135.5°	+115°
C Reacción de los condensados con Anhídrido acético-Acido perclórico.	XVII	 XX	 XXX	 XXXV
Rotación Específica		+16.9°	-83.7°	-99.5°
D Tratamiento de los productos obtenidos en C con trazas de metóxido sódico	 XVIIII	XXV	NEGATIVA	NEGATIVA
Rotación Específica	+21°			



Únicamente hemos asignado por lo que respecta al aglucón, la forma ceto de estos anillos pirimidínicos, si bien no nos es posible descartar las formas fenólicas de estos ciclos pirimidínicos como ya indicábamos en la parte anterior.

Por lo que respecta a los derivados pentaacetilados:



- |                    |                     |         |
|--------------------|---------------------|---------|
| R: H               | R': H               | XXVIII  |
| R: CH <sub>3</sub> | R': H               | XXVIII  |
| R: H               | R': CH <sub>3</sub> | XXXI    |
| R: CH <sub>3</sub> | R': CH <sub>3</sub> | XXXVIII |

los tres últimos, es decir, los compuestos XXVIII, XXXI y XXXVIII, presentan rotaciones específicas muy parecidas comprendidas entre -25 y -28.5 en cloroformo, lo que también parece indicar se traten de las formas beta glucosídicas.

Esta suposición se confirma si observamos los espectros de R.M.N. de estos compuestos en los que en todos ellos aparece el doblete correspondiente al protón anomérico con la constante de acoplamiento propia

de estos anómeros, es decir  $J = 9$  cps. En estos casos dicha señal se desplaza a campos más bajos que los derivados monoacetamídicos, lo mismo que ocurre en los azúcares acetilados.

No podemos descartar que en estos compuestos se de algo de la forma tautomérica cíclica, es decir, de forma dihidroxantínica. En los compuestos XXVIII y XXXVIII los espectros se han realizado en cloroformo -deuterado y no hay rastro de la banda correspondiente al  $C-CH_3$  de la posición ocho de la dihidroxantina. Pero en los compuestos XVIII y XXXI estos espectros se realizaron en dimetilsulfoxido, en éstos aparece la señal correspondiente al protón anomérico a 6.05 ppm con  $J = 9$  cps, lo que indica que también se trata del anómero beta. También presentan a 6.10 ppm la señal correspondiente al grupo -amina libre, ésta señal se cambia con agua pesada, pero la integral parece ser menor que la que debiera corresponder, no obstante, puede ser un error gráfico de integración.

Debido al hecho de que el compuesto XVIII presenta una rotación específica de  $+ 21$  en piridina, -- bastante diferente al resto de los productos que comparamos, es por lo que pensamos que haya parte de él en forma tautomérica cíclica, es decir, de forma dihidroxantínica, y que la creación de un nuevo centro quiral se vea favorecido de alguna manera por la presencia de otros -- sustituyentes, uno de los cuales, el resto glucosídico, tiene varios centros asimétricos y debido a esto se haya formado mayor cantidad de uno de los dos diastereómeros, precisamente el dextrorrotatorio, o bien, que la diferente estructura molecular modifique la rotación específica (téngase en cuenta que las 7-N-glucosilxantinas presentan rotación específica positiva baja).

Esto estaría de acuerdo con la presencia de otro derivado pentaacetilado de la base II diferente a XXVIII y que hemos numerado como XXV y que fué obtenido por dos métodos distintos, uno de ellos similar a la obtención de XXVIII y otro por tratamiento de XX con trazas de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente. En ambos casos se obtiene como hemos dicho XXV, éste presenta rotación específica de  $+ 36$ , en cloroformo, y le hemos atribuido una estructura dihidroxantínica. Debemos indicar que su espectro de R.R. es distinto al del compuesto XXVIII, con la peculiaridad de que no existe la banda de flexión de amina primaria a  $1580 \text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de R.M.N, realizado también en cloroformo deuterado, de XXV es también algo distinto al del compuesto XXVIII en el que el grupo N-H de la posición N-9 de la dihidroxantina formada sale a campo un poco más alto que en el caso del grupo  $\text{NH}_2$  del compuesto XXVIII.

No excluimos como en anteriores ocasiones que exista algo de fórmula tautomérica abierta.

Vamos a comentar ahora el resto de las reacciones llevadas a cabo en donde se ven marcadas diferencias de comportamiento químico entre los condensados de las bases I y II por una parte y III y IV por otra.

La acetilación en anhídrido acético-piridina de VII y VIII conducen en ambos casos a las formas azometínicas XXXIV y XXXIX respectivamente, aunque en la reacción de VII se puede aislar en estas condiciones también XXX.

Los compuestos V y VI en las mismas condiciones conducen a los derivados hexaacetilados XVII y XX respectivamente, que son los mismos que los obtenidos por reacción de los mismos condensados con anhídrido acético-ácido perclórico a 80 °C. Sin que se obtengan los derivados azometínicos que esperábamos.

Cuando VII y VIII se tratan con anhídrido acético-ácido perclórico, se obtienen los derivados hexaacetilados XXX y XXXV.

A la vista de las propiedades físicas y los espectros de R.M.N. de los cuatro compuestos se pueden diferenciar claramente dos parejas:

XVII y XX con rotaciones específicas de  $\pm 10$  y  $\pm 16.9$ , respectivamente y cuyos espectros de RMN muestran una señal a 2.22 y 2.38 ppm respectivamente un singlete cuya integral corresponden a tres protones. Estos singletes no aparecen en los espectros de R.M.N. de los compuestos XXX y XXXV y además presentan rotaciones específicas de  $-83.7$  y  $-99.5$  respectivamente.

En cuanto a su reactividad química también hay una clara diferencia: Los dos primeros XVII y XX pierden un grupo acetilo por tratamiento en metanol con trazas de metóxido sódico, dando los compuestos pentaacetilados ya citados XVIII y XXV, al mismo tiempo que desaparecen las señales del espectro de R.M.N. que aparecían a 2.22 y 2.38 ppm.

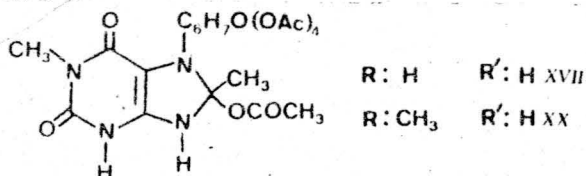
En estas mismas condiciones los compuestos XXX y XXXV no reaccionan.

Cuando aumentamos la cantidad de metóxido sódico llegando a la cantidad molar de éste, a tempe



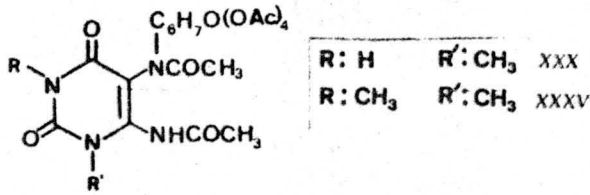
ratura ambiente, en los dos primeros, es decir, XVII y XX, nos rinden los derivados monoacetamídicos XIX y -- XXVI, éste último en forma de sal sódica, mientras que en el caso de XXX y XXXV se obtienen los derivados diacetamídicos XXXII y XXXVI. Hemos de hacer notar que ninguna experiencia hemos podido obtener derivados diacetamídicos de las bases I y II.

Por todas estas razones creemos que la fórmula correspondiente para los derivados XVII y XX es del tipo:

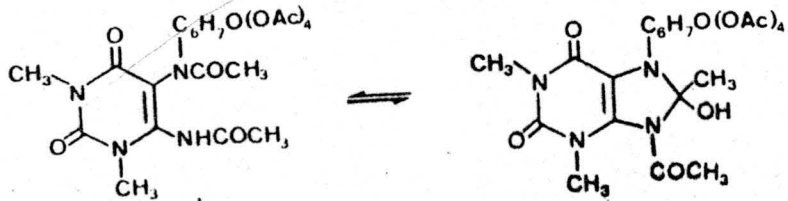


ya que de esta manera se justificaría su fácil monodesacetilación con trazas de metóxido sódico y que no hayamos podido obtener en ningún caso el derivado diacetamídico para los condensados V y VI.

Mientras que en el caso de XXX y XXXV su ponemos que el grupo acetilo está sobre el nitrógeno en posición cuatro del anillo pirimidínico, ya que no se consigue la desacetilación con trazas de metóxido sódico y por el contrario si se consiguen los derivados diacetamídicos de los condensados VII y VIII, precursores como ve remos en la parte próxima de los anillos purínicos. Por todo esto atribuimos a estos compuestos XXX y XXXV una estructura del tipo:



Debemos señalar varios hechos a los que no hemos encontrado justificación. Primeramente las rotaciones específicas de  $-83.7$  y  $-99.5$  son negativas bastante altas y no hay en bibliografía beta-glucosidos con rotaciones de este orden de magnitud. Se podría explicar mediante una fórmula tautomérica cerrada:

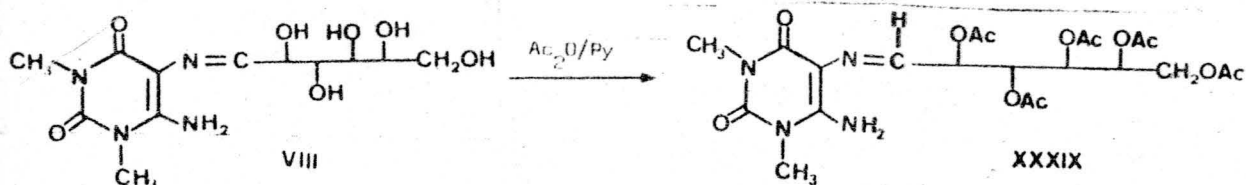


que por la posición de los grupos obligara al nuevo centro quiral a tener una posición definida y que aportara una rotación negativa. Es posible la tautomería y en el capítulo siguiente proponemos como intermedio de síntesis de xantina una fórmula similar para los diacetamidos -- XXXII y XXXVI. No obstante en las condiciones en que hemos hecho los espectros (disolvente cloroformo deuterado a temperatura ambiente) no observamos señales correspondientes a O-H, la banda que aparece en R.M.N. aproximadamente a 9 ppm en ambos casos la atribuimos al protón amídico  $NHCOCH_3$  de la posición cuatro. Tampoco podemos excluir totalmente ya que dicho grupo tendría el protón --

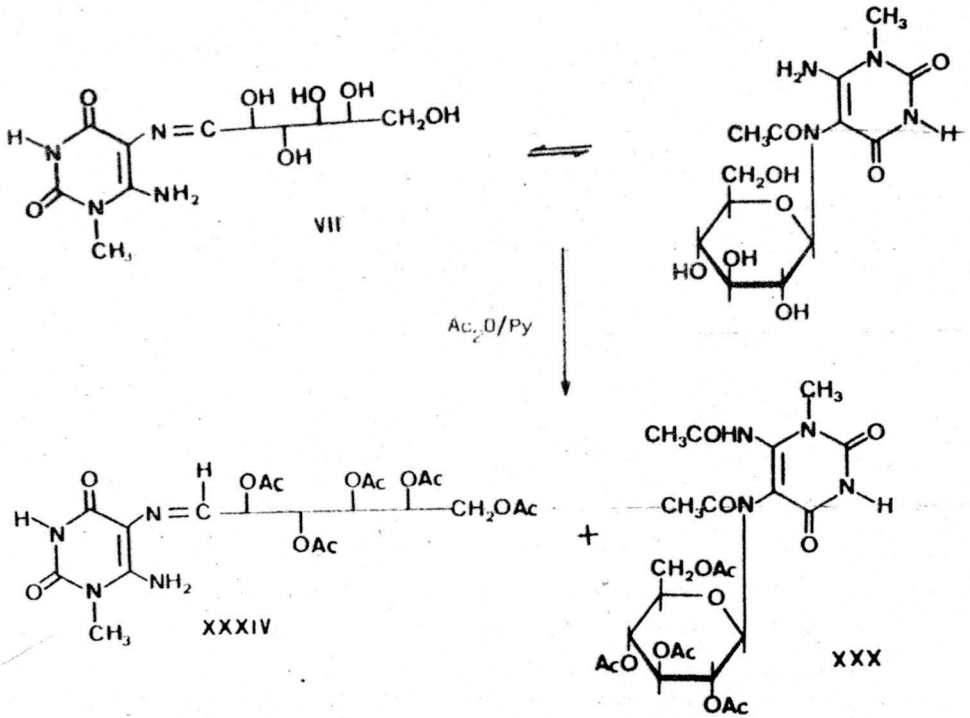
tan ácido que debería salir a campo muy bajo. Desde luego no hemos encontrado referencias bibliográficas para este tipo de compuesto.

La explicación de las reacciones va a ser aún más conflictiva que la asignación de estructura, comenzaremos con la acetilación de los cuatro sustratos con catalizador básico.

VIII tratado con una mezcla de anhídrido acético y piridina da el derivado 5-glucosilidenimino acetilado con un rendimiento alto, como subproductos se han identificado los productos de acetólisis pero no hay señales de derivados 5-glucosil-5-acetamidicos. Hay por lo tanto seguridad de que el condensado VIII es un só lo producto:

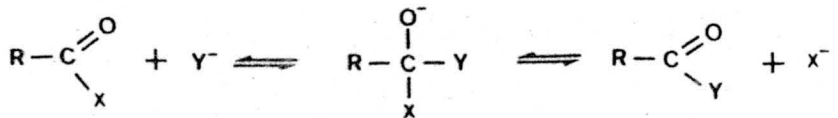


El condensado VII da con los mismo reactivos una mezcla de dos productos, uno de los cuales - - XXXIV, es un derivado glucosilideniminico pentaacetilado homólogo de XXXIX, siendo el otro XXX. Si se tienen en cuenta los datos de mutarrotación de VII (pag. 37) podríamos confirmar con esta reacción que el condensado es una mezcla tautómera, cada uno de cuyos productos reacciona de manera diferente:

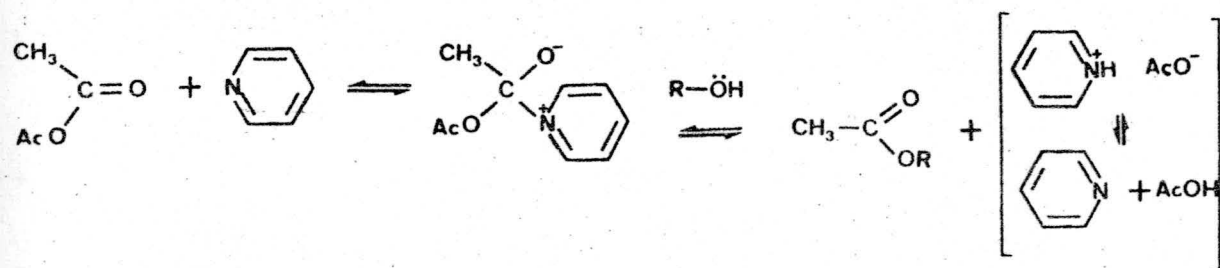


Es muy posible que esta sea la explicación correcta en estos dos casos pero está algo simplificada y no se ajustaría al comportamiento de los condensados V y VI.

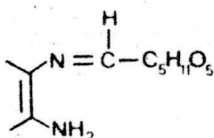
El mecanismo de la esterificación y amidación en medio básico son casos particulares de reacciones de desplazamiento nucleófilo del tipo (24):



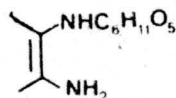
Es un poco más complejo en el caso de empleo de piridina como catalizador:



Visto el mecanismo debemos hacer dos observaciones: Si en el medio hay una amina "normal" compite con ventaja con el nucleófilo R-O-H y en el caso de VIII y en la correspondiente forma tautómera de VII no se desacetila el grupo amina en la posición cuatro. Aunque sea a posteriori sacamos la conclusión de que dicho grupo es muy poco básico. Sin embargo cuando la glucosa está en forma cíclica, se acetila dicho grupo, junto con los hidroxilos de la glucosa y el nitrógeno sobre la posición cinco. Debemos sacar la conclusión de que el tautómero cíclico ha aumentado la basicidad del grupo amino en cuatro y debemos atribuir dicho aumento al único grupo que ha cambiado.



imino sobre posición 5  
desactiva al amino en  
posición 4

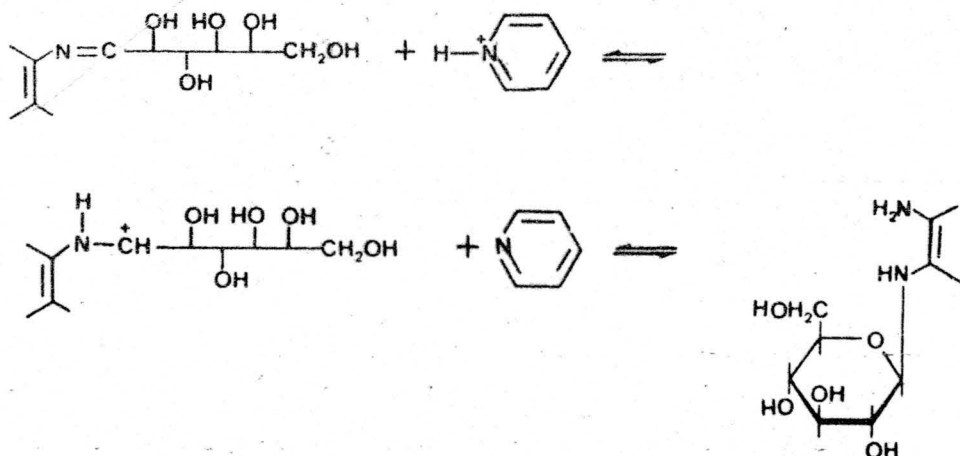


N-glucosilamino en posi-  
ción 5 activa o al menos  
no desactiva más al ami-  
no en posición 4.

La segunda observación que debemos hacer se refiere a la presencia de acetato de piridinio entre los productos de la acetilación.

El grupo 5-glucosilidenimino es estable pero mutarota en agua, también lo hace en bicarbonato sódico pero de forma más lenta, se hidroliza rápidamente con trazas de ácido acético y por supuesto no mutarota en piridina. Se ha supuesto que la ciclación que da lugar a este fenómeno se inicia con la aceptación de un protón por parte del nitrógeno imínico.

Si el ácido acético en piridina (o el acetato de piridinio) pudiera aportar al medio un protón que fuese aceptado por el grupo imino podría ocurrir la ciclación:



Si en VIII no hemos detectado ningún acetato cíclico debemos sacar la conclusión de que el par imínico no es un buen aceptor en las condiciones de reacción. El parecido de la imina VII con su homóloga VIII,

así como la parecida basicidad de las respectivas bases de partida III y IV nos pueden confirmar que los dos productos diferentes que se forman a partir de VII se deben a la presencia en éste de dos forma tautómeras.

No se ha podido medir la rotación del condensado V. Sin embargo, VI se comporta de una manera similar a VII, por lo que debe suponerse que es también una mezcla tautómera de la forma azometínica y la N-glucosídica. En el caso de V como en el de VI no se ha aislado compuesto penta-O-acetil-glucosilideniminico.

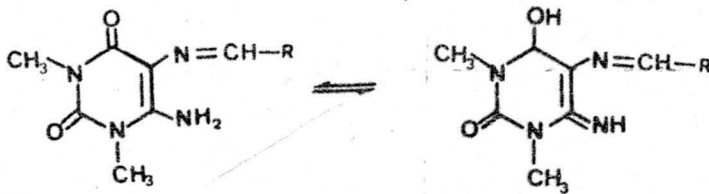
Dado el equilibrio imina glucósido el -- ataque del reactivo acetilante se produce preferentemente sobre el nitrógeno del isómero glucosídico al tiempo que el acetato de piridinio que se forma catalizará la -- regeneración de forma glucosídica a partir de forma imínica.

Si en el caso de VII poníamos en duda que esta ciclación tuviese lugar debido a su comparación con VIII y ahora la damos como probable para el caso VI, debe haber una diferencia estructural que haga que =N- sea más básico en el caso de VI que en VII y VIII y por tanto que el acetato de piridinio sea capaz de protonar dicho nitrógeno.

En la pag. 32 se pone de manifiesto -- que los diaminouracilos correspondientes presentan diferentes basicidades: I y II son más básicos que III y IV. No se ha medido la basicidad de los condensados correspondientes pero parece lógico suponer que sigan esquemas del mismo tipo que los propuestos por C.Rodríguez ( 4 ).

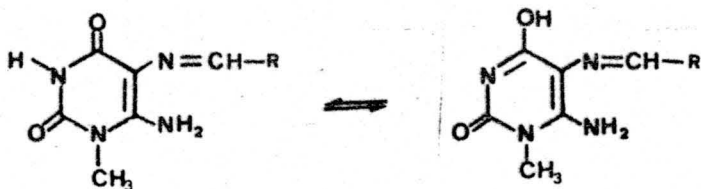
i. Los sistemas tautoméricos en los uracilos son bastante complejos, pero con ciertas simplificaciones podemos sacar consecuencias acerca de la basicidad de los grupos implicados. Vamos a fijarnos principalmente en las posibles formas tautomeras que activan o desactivan el grupo imino.

Para el condensado VIII es posible el equilibrio:



Aún admitiendo la posibilidad de una prototropía que de lugar al compuesto fenólico en seis la basicidad del glucosilimino  $N=CH-R$  no se afectaría en el compuesto hidroxilado ya que se compensaría por la presencia del nuevo grupo  $C=NH$  en posición cuatro.

Para el condensado VII

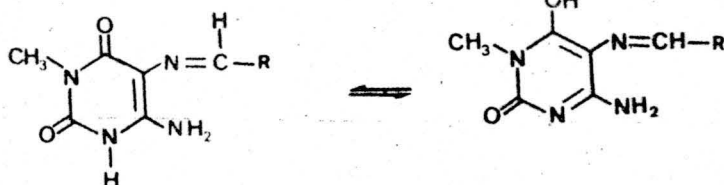


Formalmente no hay nada en contra de la posibilidad de formación de un grupo fenólico en seis -



sin implicar al grupo amino en cuatro, ya que puede tomar el protón a costa del nitrógeno en uno. La pequeña basicidad del uracilo III correspondiente parece que no confirma esta suposición.

Para el condensado VI



la forma fenólica implica la prototropía del hidrógeno en posición tres, que posiblemente sea más probable que el anterior. Recuerdese el caso de la 2-piridona, prácticamente toda en forma oxo y la 4-piridona con una cantidad sensible de 4-hidroxipiridina (25).

Esto explicaría la mayor basicidad de II y de su derivado correspondiente VI, que tendría suficiente capacidad para saciar el protón del piridinio y favorecerse, por tanto, la ciclación del resto de glucosa.

En el caso de V debe ser similar al de VI ya que tiene también libres el hidrógeno sobre el nitrógeno en posición tres del anillo pirimidínico.

=====

No hemos asignado la misma fórmula a los derivados hexaacetilados de VI y VII (XX y XXX respectivamente), que aparecen tanto en la acetilación con catálisis ácida como básica.

El problema aquí debe residir en la basicidad del grupo amino unido a la posición cuatro del anillo pirimidínico.

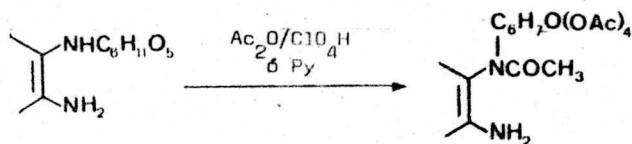
Hasta ahora no ha podido ser medida una constante de ionización básica atribuible a dicho grupo.

En nuestro Laboratorio, C. Rodríguez (4) ha calculado  $K_{a1}$  y  $K_{a2}$ . Por adición controlada de hidróxido sódico sobre los hidrocloruros de las bases. Sin embargo la adición de ácido clorhídrico sobre los mismos no ha producido una curva de valoración que permita hallar  $K_{a1}$ . En los cuatro casos la basicidad de dicho grupo debe ser muy pequeña, no obstante debe haber una diferencia a favor de III y IV con respecto a I y II. Obsérvese en las figuras anteriores que el grupo metilo debe producir un efecto inductivo en las dos primeras y está ausente en las dos últimas citadas.

De todas maneras no es imposible conseguir la acetilación de dicho grupo en estas bases, como se demuestra en los subproductos de acetilación de VI en presencia de ácido perclórico y en el tratamiento de la base II con dicho reactivo.

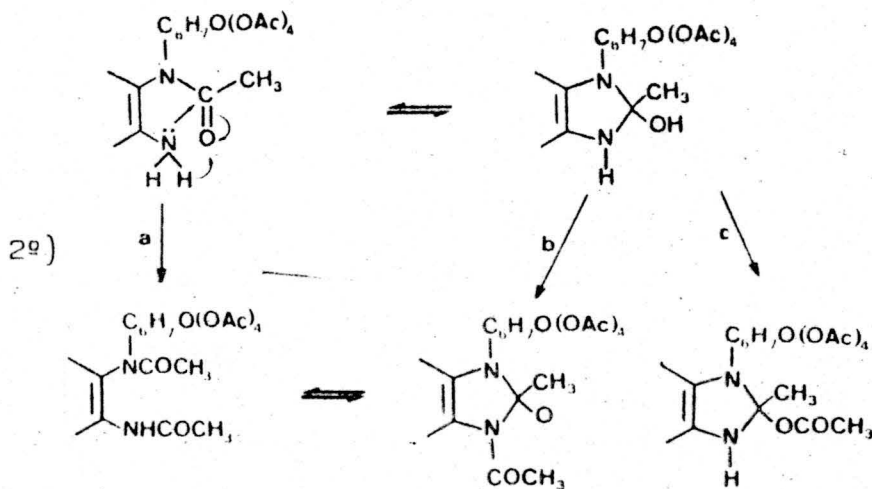
Aunque no podamos aportar más evidencias que los productos finales y un sólo intermedio vamos a hacer una suposición del mecanismo en ambos casos:

1º)



Este primer paso debe ser común a VI y VII.

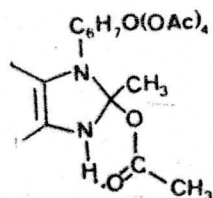
El intermedio pentaacetilado podría encontrarse en forma de una mezcla de dos formas isómeras. De hecho en la acetilación con piridina se ha aislado como subproducto a partir de VI un derivado al que atribuímos una forma cíclica dihidroxantínica.



En este segundo paso deben de surgir las diferencias y señalamos tres posibles etapas para la sexta acetilación:

- a) Ataque al  $\text{NH}_2$  de la posición cuatro del anillo pirimidínico.
- b) Ataque al N-H de la posición nueve de la dihidroxantina.
- c) Ataque al O-H de la posición ocho dihidroxantínica.

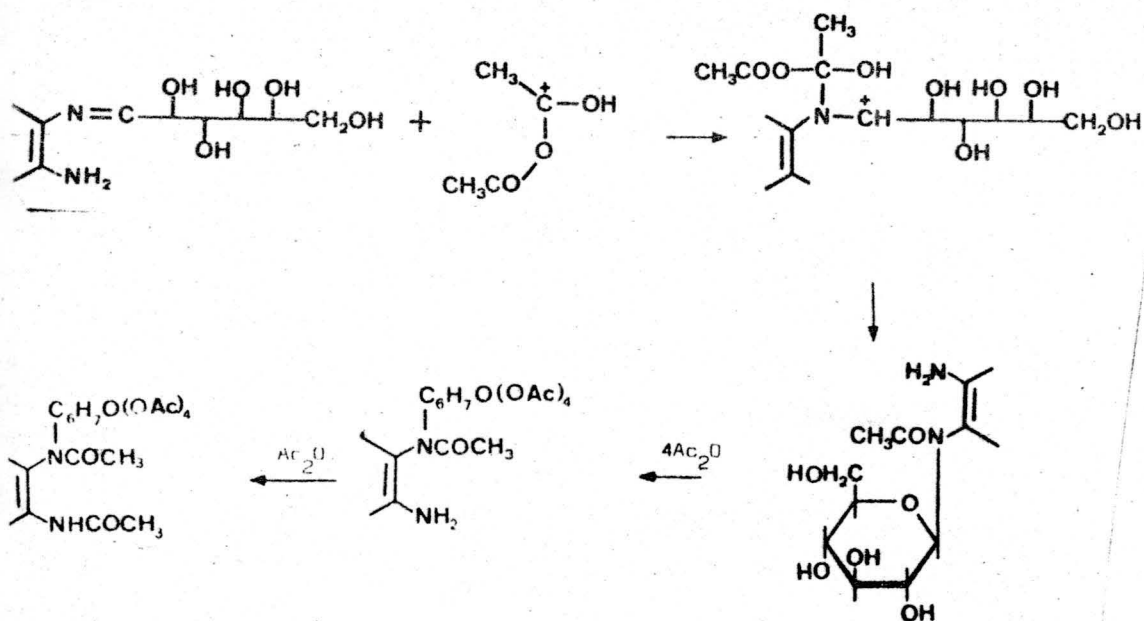
En VII debido a la mayor basicidad del -nitrogeno implicado debe acetilarse éste, siendo indiferente que ocurra por la ruta a) o b) debido a que el producto final podría existir en un equilibrio tautomérico. Creemos que en VI el nitrógeno implicado es tan poco básico, que el hidroxilo 8-xantínico compite con ventaja con él y ocurre la reacción por la ruta c). La fórmula - con el O-acetilo en posición ocho no tautomeriza por prototropía y probablemente queda estabilizada por la formación de un puente de hidrógeno intermolecular



En las acetilaciones con ácido perclórico aparecen los mismos productos que usando piridina como catalizador en V y VI.

En VII aparece como único producto el --hexacetilado beta-ciclopiranosico XXX, descrito como minoritario en la reacción anterior. En VIII el compuesto XXXV similar a XXX y que no había aparecido en la acetilación en medio básico. Por lo que le ocurre a este último compuesto creemos que el mecanismo es fundamentalmen-

te diferente y el mismo que R.Rico ( 3 ) propugna en su Tesis:

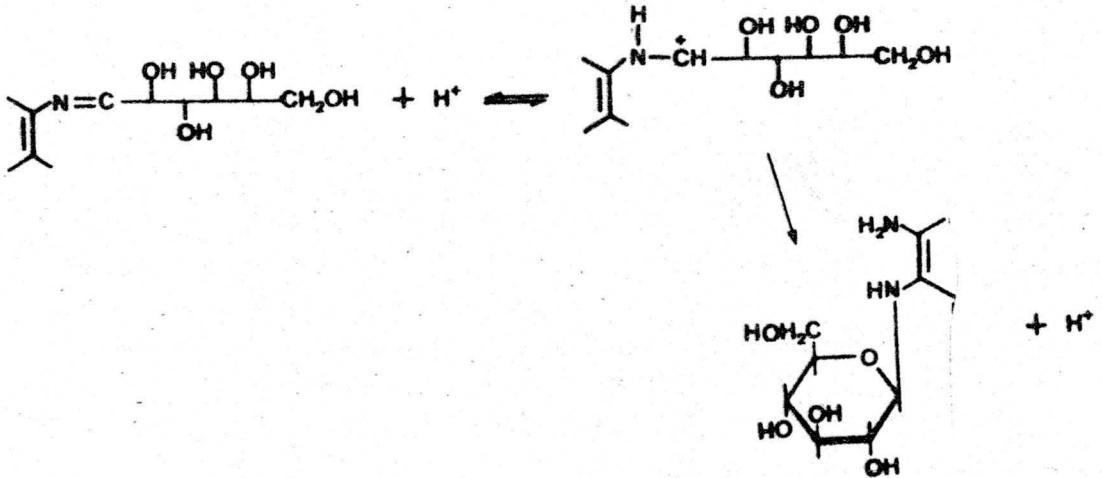


Debe comenzar el ataque nucleófilo del acetoxonio sobre el nitrógeno del doble enlace imínico, a continuación ciclaría el carbocatión 1' de la glucosa con el hidroxilo 5', posteriormente se acetilarían los cuatro grupos hidroxilos del glucopiranosido y por último el grupo amino en posición cuatro.

Si no ocurriera primero el ataque sobre -N=C- daría la forma glucosilidenimínica pentaacetilada como en el caso de la catálisis básica y esto no ocurre.

Que se acetilan después los hidroxilos de la glucosa se ha demostrado por la presencia de un derivado pentaacetilado con el grupo amina libre en posición cuatro, en la reacción a baja temperatura. Pudiendose obtener dicho compuesto con mayor rendimiento con cloruro de acetilo-anhidrido acético en frio ( 3 ).

No se puede excluir la posibilidad de que el ataque al  $-N=C$  lo lleve a cabo el protón en vez del acetoxonio, formándose primeramente el glucosido y después acetilándose en el orden dado. La posibilidad de esto la creemos menos probable por razones que exponemos ayudándonos con el siguiente esquema:



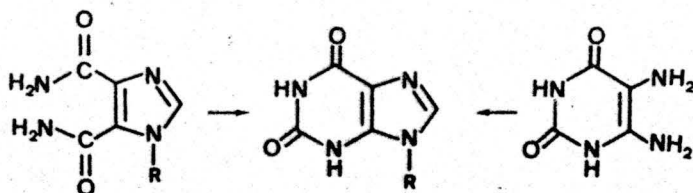
Siendo el nitrógeno de la forma glucosídica más básico que el de la forma imínica, el siguiente protón preferiría la primera favoreciendose de esta manera la acetólisis. Esta tiene lugar pero en pequeña proporción.

El resto de las reacciones de desacetilación ya han sido comentadas en la elucidación de estructuras.



II.3.- SINTESIS DE 7-GLUCOSIL-XANTINAS.-

La síntesis del anillo purínico puede llevarse a cabo a partir de derivados imidazólicos o bien a partir de 4,5-diamino pirimidinas:



La primera purina preparada a partir de un derivado imidazólico fué realizado por Sarasin y Wegmann en 1.924 ( 26 ). Esta via de síntesis de purinas ha sido utilizada para la síntesis de nucleosidos purínicos dadas las condiciones suaves que el método requiere.



Así en solución alcalina de hipobromito sódico a 0 °C el 4,5-dicarbamoilimidazol sufre una reacción de transposición de Hoffmann para formar xantina -- con buen rendimiento (27). En el caso de utilizar el derivado N-metilado del imidazol se obtiene 9-metil-xantina (28) (29). Este resultado demuestra que el grupo -- carbamoil del átomo adyacente al nitrógeno del anillo su situado es el que se convierte en isocianato. Otros auto res (30) en esta misma reacción aislan pequeñas cantida des del isómero en posición 7.

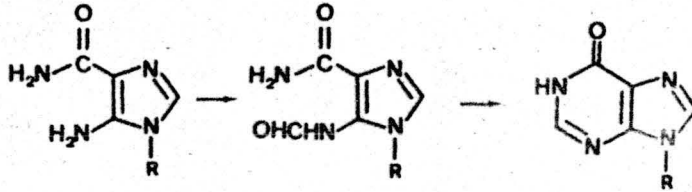
Aunque como se ve este método está limitado a la preparación de derivados de la xantina, ha sido utilizado para la síntesis de nucleosidos, como ya he mos indicado, así distintos 9-glicosil-xantinas han sido sintetizadas a partir de 4,5-dicarbamoil-1-glicosilimidazoles apropiados, obteniéndose de esta manera:

- 9-D-manopiranosil-xantina (31)
- 9-D-ribopiranosil-xantina (31)
- 9-D-xilopiranosil-xantina (30) 32
- 9-D-glucopiranosil-xantina (30)

Obteniéndose la xantosina, con la ribosa en forma furanosa (33).

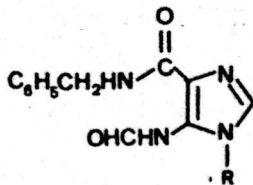
La síntesis de purinas utilizando precur sores de tipo imidazólico también se puede llevar a cabo a partir de 4(5)-amino-5(4)-carbamoil-imidazoles. Cuando se parte de este tipo de compuestos el procedimiento es similar en algunos aspectos a la síntesis de Traube, que ya comentaremos más adelante, ya que se necesita la inserción de un átomo de carbono para cerrar el anillo y -- así, de acuerdo con la naturaleza del fragmento carbonado que se utilice, se obtendrán diferentes anillos purínicos.

Una manera de introducir el fragmento -- carbonado es mediante la utilización de mezclas de ácido fórmico-anhidrido acético, de esta manera conseguimos --



formilar el nitrógeno amínico. Este derivado formilado es el que debe sufrir un tratamiento posterior para conseguir la ciclación a purina. Uno de los métodos posibles es el calentamiento del derivado formilado en disolución acuosa de bicarbonato sódico (34) (35). Estas condiciones son lo suficientemente suaves para permitir la síntesis de nucleosidos, así de esta manera se ha obtenido la inosina R=  $\beta$ -D-ribofuranosil (36) (37), también se ha preparado por este procedimiento el símero 7-ribosido - (38) aunque se ha comprobado la ruptura del enlace glicosídico, detectándose ribosa en el medio de reacción.

En algunos casos la ciclación del derivado formilado puede llevarse a cabo utilizando álcali en frío. Ejemplo de esta ruta es la formación del 1-bencilinosina, obtenida a partir del derivado imidazólico:



dejándolo estar 48 horas en solución de hidroxido sódico 3 N a temperatura ambiente (39).

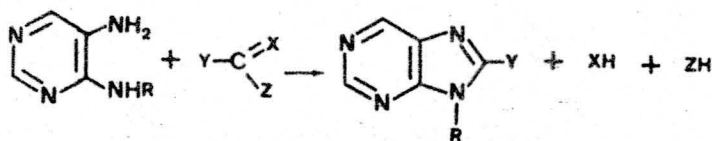
Este tipo de ciclación también se consigue en condiciones no acuosas. Así la hipoxantina se puede obtener por tratamiento del derivado formilado en etanol-etóxido sódico (40).

Otra manera de conseguir la ciclación es sometiendo el derivado formilado a un reflujo en disolventes orgánicos de elevado punto de ebullición, siendo el disolvente más empleado la formamida (39). Este procedimiento es más drástico y su utilización en la síntesis de nucleosidos es más limitada.

Las 4,5-diamino-pirimidinas son las sustancias más utilizadas para la síntesis del anillo purínico.

Desde que Traube (41) realizara la síntesis de la guanina, calentando la 2,4,5-triamino-1,6-dihidro-6-oxo-pirimidina con ácido fórmico muchas modificaciones a esta vía de síntesis se han llevado a cabo.

Esquemáticamente la síntesis de Traube - consiste en:



Como se ve la síntesis de Traube consiste en la inserción de un fragmento carbonado entre los dos átomos de nitrógeno de las posiciones 5 y 6 del anillo pirimidínico.

Los reactivos que aportan el átomo de -- carbono son muy variados tales como:

Acidos carboxílicos  $X=OH$   $Y=O$

Carboxamidas  $X=NH_2$   $Y=O$

Cloruros de ácido  $X=Cl$   $Y=O$

Ureas, Tioureas, amidinas  $X=NH_2$   $Y=NH$

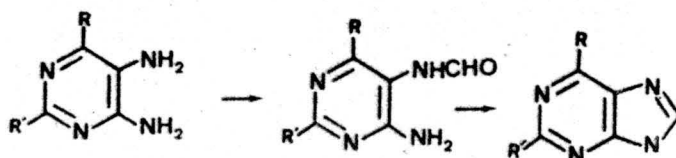
Puesto que los productos de reacción son generalmente volátiles: agua, amoniaco, cloruro de hidrógeno, o mezclas de estos, las purinas se obtienen generalmente poco contaminadas.

De acuerdo con la naturaleza de Z se pueden obtener purinas sustituidas en el carbono ocho con diferentes sustituyentes.

Se ha de hacer constar que si en el anillo pirimidínico existe algún grupo que se encuentre unido mediante un enlace lábil, dado que las condiciones -- son un tanto drásticas, este enlace podrá ser afectado -- bien por ruptura o bien darán lugar a transposiciones.

#### Ciclación con ácido fórmico:

Cuando se utiliza este reactivo para ciclar 4,5-diamino-pirimidinas a purinas la reacción transcurre en dos pasos. El primero es la formación de la 4-amino-5-formamido-pirimidina y el segundo la ciclación -- de ésta a purina:



La formación del derivado formilado se puede llevar a cabo de diferentes maneras de acuerdo con la naturaleza de los sustituyentes del anillo pirimidínico. Así mientras que la 4,5,6-triamino-pirimidina requiere una solución acuosa de ácido fórmico al 5% (42), la 4,5-diamino-2-metoxi-pirimidina requiere el tratamiento con una mezcla de anhídrido acético-ácido fórmico (43) el agente formilante en este caso es el anhídrido mixto fórmico-acético que se forma "in situ". Generalmente la formilación puede ocurrir refluendo la pirimidina con ácido fórmico.

Una vez formado el 5-formil derivado la ciclación de éste se puede conseguir por distintos métodos, tales como:

- 1º Fusión.
- 2º Calentamiento con álcali en medios --  
acuosos o en medios no acuosos.
- 3º Calentamiento en un disolvente orgánico inerte.

1º.- La fusión de estos derivados formilados tiene más importancia histórica que práctica ya que únicamente se utiliza con aquellas pirimidinas que se han dado en llamar "robustas", pues las altas temperaturas necesarias para ello, cerca de 200 °C, pueden afectar seriamente al anillo pirimidínico. Otro inconveniente serio es que el producto se obtiene muy impurificado.

Las 4,5-diamino-pirimidinas con sustituyentes oxo o amino-oxo dan fácilmente derivados formilados pero no son fácilmente ciclables a purinas por este método de fusión, debido al fuerte carácter ácido que --

poseen. En estos casos es conveniente partir de sus sales sódicas o potásicas, en las que esta dificultad se subsana. Ejemplos de esto es la síntesis de la xantina (41), y de sus derivados metilados tales como 1-metil-xantina (44), 3-metil-xantina (45) y 1,3-dimetil-xantina (41).

2º.- Para evitar algunos de estos problemas se ha empleado el tratamiento del derivado formilado con álcalis acuosos tales como hidróxido sódico o carbonato sódico en condiciones de reflujo, obteniéndose el derivado purínico. De esta manera se han obtenido derivados de la teofilina (46) (47) y 6-amino-2-alkiltio-purinas (48).

Este método tiene ventajas sobre el de fusión en que las temperaturas que se necesitan son mucho más bajas de aquí que se pueda utilizar con pirimidinas que sean lábiles y descompongan por la acción de la temperatura.

3º.- El otro método de ciclación del derivado formamídico es refluirlo en un disolvente orgánico de alto punto de ebullición. Los disolventes normalmente empleados son amidas o aminas terciarias aromáticas.

La formamida ha sido ampliamente utilizada como medio de ciclación (49) comprobándose que sufre descomposición en las proximidades del punto de ebullición (50) y que se trata de un agente formilante en el mismo medio de reacción.

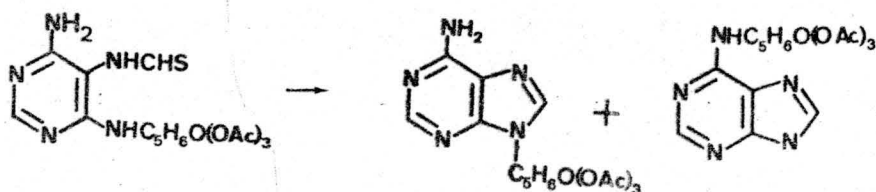
Otros disolventes orgánicos que se han utilizado son: N,N'-dimetilformamida, N-formilmorfolina (42) (43) distanolamina (51) (52) y nitrobenzenceno (51) alcohol bencílico (53).

### Ciclación con ácido ditiofórmico:

Hay que hacer notar en primer lugar que debido a las condiciones relativamente suaves de este método se ha utilizado con 4,5-diamino-pirimidinas que poseen un resto glicosídico, tratándolas en solución acuosa con las sales sódicas o potásicas del ácido ditiofórmico, convirtiéndose fácilmente en los 4-amino-tioformamido derivados ( 54 ).

Aunque el cierre del anillo a purina fué llevado a cabo en un principio por calentamiento como tal, por ejemplo en la obtención de la 6-metil-purina, que fue la primera preparada por este método ( 54 ), las condiciones son demasiado drásticas para utilizarlas en síntesis de rutina ( 55 ). Siendo reemplazadas estas condiciones - por otras más suaves tales como reflujos del derivado 5-tioformamídico en disolventes orgánicos como piridinas o quinoleínas.

Esta ruta de síntesis ha sido empleada - para la obtención de distintos nucleosidos, así se ha conseguido la ciclación directa del 4-amino-6-glicosilamino-5-tioformamido-pirimidina a 9-glicosilpurinas. De esta manera, utilizando piridina y atmósfera de nitrógeno se han preparado varios derivados, con enlace glicosídico - en posición 9, de la adenina ( 56 ) ( 57 ). Los grupos hidroxilos del azúcar se protegieron previamente por acetilación, la reacción en este caso, rinde mezclas de 9-glicosil-adenina ( 57 ) ( 58 ) y su isómero 6-glicosil-amino-purina:



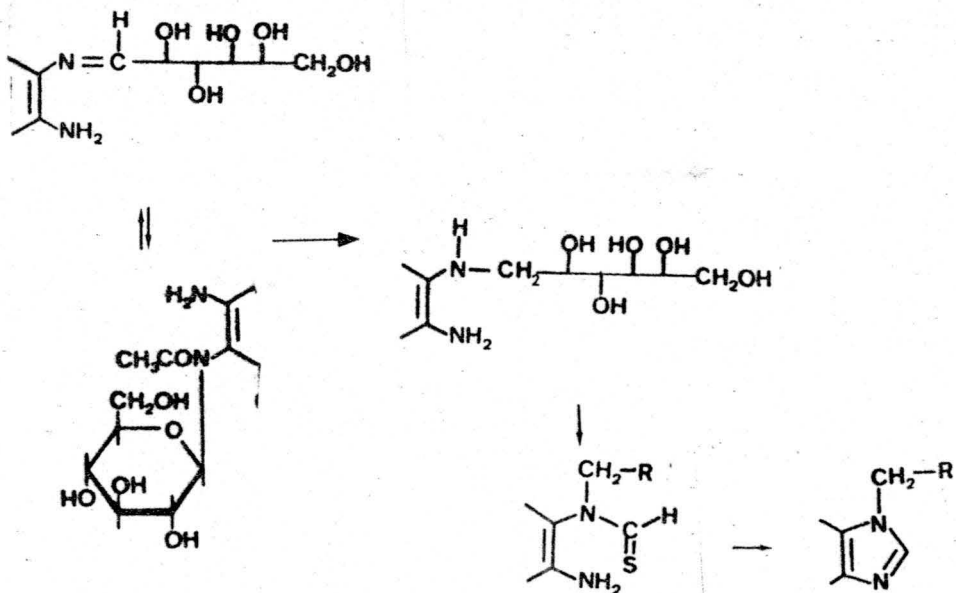
En el caso de que el resto glicosídico no tenga los grupos hidroxilos bloqueados únicamente se obtiene la 9-glicosil-adenina. Mientras que si se encuentran protegidos, se obtienen los dos isómeros mencionados. Esto es debido a la posibilidad de que se establezca un enlace por puente de hidrógeno entre el nitrógeno glicosídico y el grupo acetato del carbono dos de la xilosa, permitiendo a los grupos amínicos en los carbonos cuatro y seis una actividad comparable (58).

Otras ciclaciones de estos derivados tiogformilados se han conseguido por tratamiento con bórax - en solución de hidróxido sódico (57) o con metóxido sódico en distintos alcoholes (59).

En bibliografía hemos encontrado intentos (14) de utilizar esta ruta en la preparación de 7-glicosil-purinas, ninguno de los cuales ha resultado positivo. Esto puede ser debido a que el enlace 5-N-glicosídico no sea tal enlace sino que se trate de un enlace azometínico como ya hemos discutido anteriormente. En apoyo de esta suposición se encuentran experiencias lle-



vadas a cabo en nuestro equipo ( 6 ) en las que se ha ---  
 conseguido reducir dicho enlace y se está aplicando con  
 éxito este método para la obtención de purinas.



Ciclación con anhídridos de ácido:

En primer lugar hemos de hacer notar que el limitado número de anhídridos de ácido restringe notablemente este método.

El anhídrido que más ha sido utilizado - es el anhídrido acético, rindiendo 8-metil-purinas. La - ciclación puede o no completarse en un solo paso, pero la conversión a 8-metil-purinas en la mayoría de los casos no es fácil.

El reflujo con anhídrido acético fué ---  
 llevado a cabo por primera vez por Isay ( 45 ) y otros ---

autores (43) en el cierre de las 4,5-diaminopirimidinas como cabezas de serie de 8-metil-purinas.

Como hemos indicado, esta reacción transcurre en dos pasos, primero la formación del derivado 5-acetamídico y segundo la ciclación de ésta al producto deseado. Que la reacción transcurra así depende de la naturaleza de la pirimidina de partida, así se ha comprobado que en las oxo pirimidinas la ciclación ocurre a través del intermedio 5-acetamídico. Mientras que en derivados de la adenina (60) y algunas amino-pirimidinas (61) que proceden de pirimidinas de marcado carácter básico - su conversión a derivados purínicos se consigue en un solo paso al refluir éstas con anhídrido acético.

Hacemos notar que la acción del anhídrido acético sobre derivados de 4,5-diamino uracilo ha sido y sigue siendo objeto de investigaciones (62) (63).

Traube (64) obtiene 3,8-dimetil y 1,3,8-trimetil-xantina utilizando reflujo de anhídrido acético mejorando el rendimiento si durante el reflujo se añade piridina.

Otro método más reciente (65) de ciclación a partir del derivado 5-N-acetamídico consiste en refluir éste en N,N-dimetilformamida y carbonato potásico.

#### Ciclación con urea y tiourea:

Este método consiste en la fusión sólida de las 4,5-diamino-pirimidinas con estas sustancias. El método, como se ve, es bastante drástico y lo mencionamos porque nosotros hicimos algunos intentos (1) con pirimidinas que poseían un resto 5-N-glicosídico, obte--

niéndose en todos los casos productos de condensación que habían perdido dichoresto glicosídico.

El problema de la síntesis de 7-glicosil-purinas a partir de 4-amino-5-glicosilamino pirimidinas creemos que consiste esencialmente en que lo que se ha obtenido hasta ahora como tales compuestos, son derivados o bien, mezclas tautómeras de glicosilimino pirimidinas, como ya hemos comentado en el capítulo anterior.

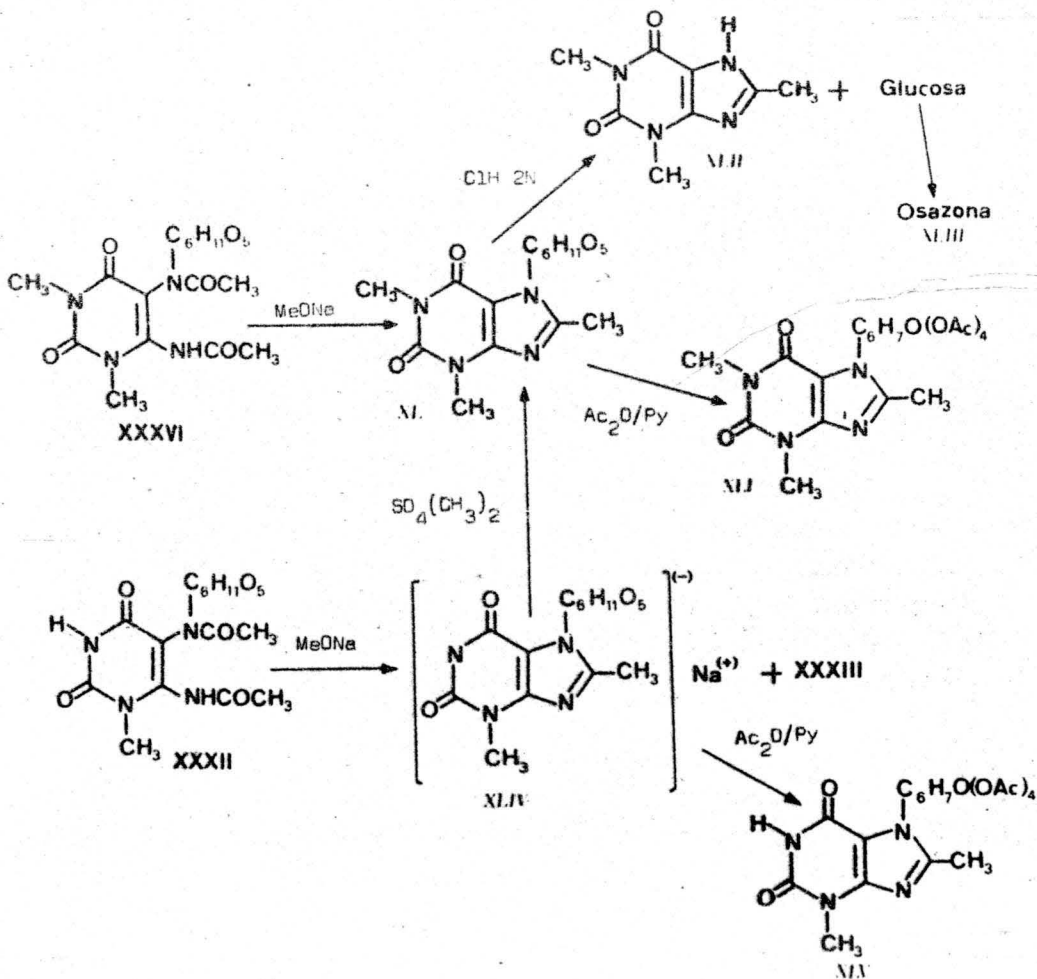
Por otra parte está suficientemente demostrado que estos enlaces glicosídicos son muy lábiles no resistiendo trazas de ácidos débiles en disoluciones acuosas o alcohólicas. No es extraño por tanto, que fracasaran los intentos de Blackburn y Johnson ( 14 ) con distintas 5-N-glicosil pirimidinas de ciclarlos a 7-N-glicosil purinas mediante la utilización de ácido fórmico-anhidrido acético y otros reactivos ya descritos, al igual que los intentos de M. Melgarejo ( 1 ) con 5-N-glicosidos derivados del uracilo mediante la utilización de ureas y tioureas.

El método de Todd para la síntesis de 9-N-glicosil purina partía de 4-N-glicosil pirimidina y en este caso se introduce el grupo amino en la posición C-5 después de fijar el enlace N-glicosídico en posición C-4 este no es nuestro caso, de aquí que tampoco nos diese resultado.

Sin embargo, como habíamos sintetizado los 5-N-acetamido-5-N-glicosil derivados, era posible -- que según Lister ( 65 ) mediante el calentamiento de estos derivados con N,N-dimetil formamida/carbonato potásico, consiguiéramos la ciclación a los 7-N-glicosidos púricos que buscábamos. Este tipo de prueba nos dió positiva, recogiendo los materiales de partida.

Otra posibilidad que probamos fué el tratamiento y en algunos casos reflujo, de los 5-N-glicosil pirimidina con anhídrido acético, obteniendo los productos descritos en el capítulo anterior y sólo en un caso, en el compuesto VIII (12), se obtuvo un derivado hepta-acetilado.

Sin embargo, se consiguió la obtención de 8-metil-7-N-glucosil-xantina mediante las reacciones que se exponen en el siguiente esquema, y que a continuación se describen:



Tratando XXXVI con la cantidad molar de metóxido sódico a reflujo en metanol, durante 24 horas, se obtiene un sólido que una vez filtrado y recristalizado da un punto de fusión de 255-6 °C con un  $[\alpha]_{589}^{25} = 24,7$  en agua. Su análisis elemental es concordante para una fórmula molecular de  $C_{14}H_{20}O_7N_4$  con un peso molecular de 356.

El compuesto se identifica como: 7-N- $\beta$ -D-glucopiranosil-1,3,8-trimetil-xantina, XL mediante:

Espectro de I.R. (fig.nº 57), en el que aparecen bandas a 3450, 3220  $cm^{-1}$  características de la tensión del OH, a 2820  $cm^{-1}$  la tensión del C-H. A 1710  $cm^{-1}$  banda de tensión del C=N. A 1680  $cm^{-1}$  una banda correspondiente al grupo C=O del anillo, A 1550  $cm^{-1}$  tensión del C=C. A 760, 748  $cm^{-1}$  bandas características del anillo purínico.

En su espectro de R.M.N. (fig.nº 58) realizado en agua pesada, aparece un singlete a 2.60 ppm de intensidad tres hidrógenos y que corresponde al grupo metilo en posición C-8 del anillo purínico. A 3.30 y 3.45 ppm aparecen dos singletes de la misma intensidad cada uno y correspondientes a tres protones atribuibles a los grupos metilos unidos a los nitrógenos de las posiciones uno y tres, respectivamente, del anillo purínico. Entre 3.60 y 4.00 ppm aparecen singletes anchos correspondientes a los protones del anillo de glucosa.

También se estudió la hidrólisis ácida de XL, comenzando con ácido acético 2 N y consiguiéndola al refluir XL con ácido clorhídrico 2 N durante dos horas y media. La hidrólisis se siguió en capa fina utilizando

como eluyente alcohol:acetona:eter (2:1:1). Una vez dada por finalizada la reacción se neutraliza con carbonato sódico y se introduce en la nevera, filtrándose al cabo de 24 horas. El sólido obtenido se comprobó que se trata de la 1,3,8-trimetil-xantina, XLII, ya que su espectro de I.R. (fig.nº 59) es idéntico al de una muestra preparada a partir de IV refluendolo en anhídrido acético, siguiendo el método de Traube, I.R. (fig.nº 60).

A la disolución se le añade un volumen igual de alcohol y se filtra, con objeto de eliminar sales inorgánicas, se comprueba la existencia de glucosa por la formación de la osazona XLIII, con un testigo, además de la característica del tiempo de formación (66) cinco minutos en ambos casos. El espectro de I.R. (fig. nº 61) es superponible con el obtenido a partir del testigo I.R. (fig.nº 62).

El compuesto XL se trató con una mezcla de anhídrido acético-piridina, obteniéndose un sólido de punto de fusión 167-8 °C y  $[\alpha]_{589}^{25} = 16.1$ , en cloroformo, y un análisis elemental concordante para una fórmula molecular de  $C_{22}H_{28}O_{11}N_4$  y un peso molecular de 524.

El compuesto se identifica como 7-N-β-D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1,3,8-trimetil-xantina, XLI, mediante su I.R. (fig.nº 63) en el que se observa que han desaparecido las bandas correspondientes a los grupos hidroxílicos libres, permaneciendo a 2950  $cm^{-1}$  la banda de tensión de C-H. Apareciendo las bandas características del grupo acetato a 1234 y 1041  $cm^{-1}$ . A 1660  $cm^{-1}$  aparece la banda de tensión del grupo C=O del ester. En la zona de 700 a 770  $cm^{-1}$  aparecen bandas características del anillo pirimidínico.

En su espectro de R.M.N. (fig.nº 64) realizado en cloroformo deuterado, aparecen entre 1.84 y -- 2,15 ppm cuatro singletes cuya integración corresponde a doce protones y que corresponden a cuatro grupos  $\text{OCOCCH}_3$ . A 2.65 ppm un singlete de intensidad tres y que corresponde al grupo metilo de la posición C-8 del anillo purínico. A 3.36 y 3.50 ppm dos singletes de la misma intensidad cada uno y que corresponden a los grupos metilos sobre los nitrógenos en posición uno y tres respectivamente. A 4.20 ppm aparece un doblete (J pequeña, aproximadamente 3 cps) de intensidad dos protones y atribuible al  $-\text{CH}_2-\text{O}$  de la posición seis del anillo de glucosa. A 6.40 ppm aparece una banda ancha, detectada por la integral -- que corresponde a un protón y que debe tratarse del protón anomérico.

XXXII se trató con triple cantidad molar de metóxido sódico en metanol y al cabo de 8 horas a reflujo apareció un sólido que se filtra. Las aguas madres neutralizadas con resinas (Amberlita I-R 120 en ciclo -- ácido) nos rinden XXXIII. El sólido obtenido por filtración es soluble en agua, dando un pH básico, el punto de fusión del mismo es  $285-7^\circ\text{C}$  y  $[\alpha]_{589}^{25} = 25$ , en agua. -- Su análisis elemental es concordante con una fórmula elemental de  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N}_4\text{Na}$ .

El compuesto se identifica como 7-N- $\beta$ -D-glucopiranosil-3,8-dimetil-xantina, XLIV, mediante su I.R. (fig.nº 65) que es similar al espectro de I.R. del compuesto XL.

El espectro de R.M.N. (fig.nº 66) de -- XLIV, realizado en agua pesada, muestra a 2.60 ppm un -- singlete de intensidad tres protones que corresponde al

grupo metilo en posición C-8 del anillo purínico. A 3.30 ppm aparece otro singlete de la misma intensidad y que corresponde al grupo metilo unido al nitrógeno de la posición tres de dicho anillo. Entre 3.50 y 4.00 ppm aparecen bandas correspondientes a los protones del anillo de glucosa.

Confirmamos la estructura de XLIV, ya -- que por tratamiento de éste con sulfato de dimetilo en medio acuoso, conseguimos la metilación directa del nitrógeno en posición uno del anillo purínico, puesto de manifiesto mediante el espectro de R.M.N. (fig.nº 67) -- en el que aparece un singlete a 3.30 ppm correspondiente al metilo unido al nitrógeno de la posición uno -- que hemos metilado. También hemos de destacar que en este espectro es el único que se aprecia claramente el protón anomérico a 5.50 ppm como un doblete ( $J = 9$  cps).

Además por tratamiento con anhídrido acético-piridina del compuesto obtenido por metilación directa de XLIV, con sulfato de dimetilo, obtenemos nuevamente XLI puesto de manifiesto mediante su espectro de R.M.N. (fig.nº 68) que es el mismo que el R.M.N. (fig.nº 64) de XLI.

Si XLIV lo tratamos con anhídrido acético-piridina, obtenemos un sólido de punto de fusión 129-30 °C y

$[\alpha]_{589}^{25} = 17$ , en cloroformo, y cuyo análisis elemental corresponde a una fórmula molecular de  $C_{21}H_{26}O_{11}N_4$  y un peso molecular de 510.

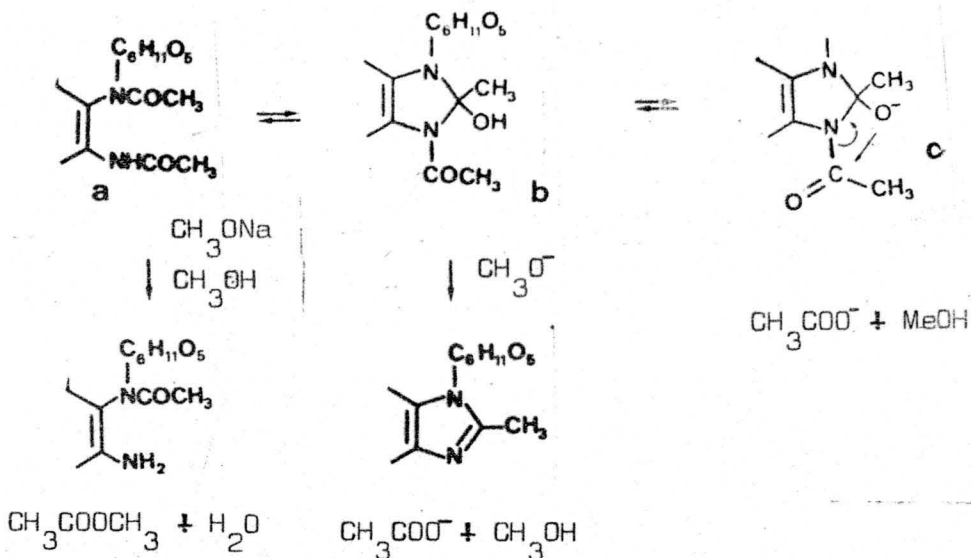
El compuesto lo identificamos como: 7-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-3,8-dimetil-xantina, XLV, mediante su espectro de I.R. (fig.nº 69) totalmente análogo al del compuesto XLI, y su espectro de R.M.N. (fig.nº 70), realizado en cloroformo deute



rado, en el que aparecen entre 1.88 y 2.10 ppm tres singletes de intensidad doce protones y correspondientes a cuatro grupos  $\text{OCOCH}_3$ . A 2.70 ppm un singlete de intensidad tres protones y atribuible al metilo en la posición C-8 del anillo xantínico. A 3.50 ppm un singlete de la misma intensidad y que corresponde al metilo unido al nitrogeno de la posición tres de dicho anillo. A 9.25 ppm un singlete ancho de intensidad un protón, cambiabile con agua pesada y que corresponde al N-H de la posición uno del anillo. A 6.30 ppm hay una banda ancha, difícil de observar, a no ser porque la integral indica la presencia de un protón y que atribuimos al protón anomérico.

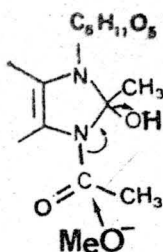
El esquema explicado anteriormente presenta varias peculiaridades que debemos resaltar. Así -- que es necesaria la presencia de un grupo acetamídico en posición cuatro del anillo pirimidínico y según hemos -- visto en el capítulo anterior esto sólo lo hemos conseguido con dos de las cuatro bases con que hemos trabajado, siendo éstas la III y IV, parece ser que debe haber un grupo activante en posición tres del anillo para conseguir estos derivados diacetamídicos.

A partir de aquí, podemos proponer un mecanismo de reacción:



En el caso del derivado diacetamídico -- XXXVI el rendimiento en purina es cuantitativo, mientras que en el caso de XXXII el rendimiento en purina, en las mejores condiciones, es de un 29% obteniendo como subpro<sup>u</sup>ducto, a partir de las aguas madres, el resto de derivado monoacetamídico XXXIII.

De los intermedios posibles a, b, c, el intermedio b se encuentra propuesto por algunos autores. En nuestro caso, también debiera ser probable c dadas -- las condiciones del medio y la acidez del OH en posición ocho. Pero no precisamente el indicado ya que se forma-- ría un ciclo de cuatro miembros con mucha tensión, qui-- zás pudiera transcurrir por un ataque nucleofílico de la base sobre el grupo carbonilo del acetato en posición -- nueve de la dihidro xantina con salida posterior del gru-- po OH<sup>-</sup> de la posición ocho, como se indica:

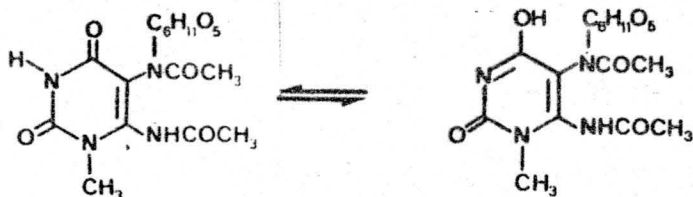


Este tipo de intermedios 7,8-dihidro-purínicos que según Lister (65) no están presentes en cantidad apreciable, hemos comprobado, con los productos de partida, que efectivamente se tratan de formas pirimidínicas del tipo a, pero creemos que en las condiciones de la reacción si que pueden existir en cantidad apreciable y que conforme transcurre la reacción, el equilibrio se desplace hacia la derecha.

La formación de una cantidad apreciable de XXXIII, en el caso de la base III, puede ser debida a la metanolisis del derivado diacetamídico en forma a. El rendimiento en xantina aumenta al aumentar la concentración de metóxido sódico, disminuyendo, por tanto, la de metanol, como es de esperar en reacciones de este tipo.

De todas maneras tenemos reservas con respecto a esta reacción, la obtención del derivado de la 3,8-dimetil-xantina, ya que en el caso del derivado de la base IV se pudo obtener un compuesto XXXVI de gran pureza y homogeneidad con un punto de fusión bien definido. Mientras que en el caso de XXXII, aunque tenemos un análisis concordante para él, y de que el espectro de -- R.M.N., ya descrito en el capítulo anterior, muestra dos bandas correspondientes a dos grupos acetamídicos, no nos fué posible su purificación por cristalización y por tanto es posible que lleve algo de XXXIII, pero no en cantidad tan elevada como para justificar el rendimiento tan bajo en XLIV.

Puede ser probable que el hidrógeno en posición uno unido al nitrógeno o en posición seis unido al oxígeno sea más ácido que el hidrógeno amídico o en su caso, que el 8-dihidroxi-purinico, y de aquí que se -



necesite el primer mol de metóxido sódico para neutralizar dicho hidrógeno (hidropirimidínico o fenólico). Mientras que el segundo mol favorecería la ciclación a dihidroxantina y la pérdida de acetato, ya que como se puede observar, no obtuvimos rendimientos apreciables hasta -- que no se aumenta la cantidad molar de metóxido sódico -- con respecto a la cantidad molar del compuesto diacetamídico.

1 mol XXXII + 1 mol MeONa	(Temp. ambiente)	XXXIII
1 " XXXII + 1 "	" (Reflujo)	XXXIII
1 " XXXII + 1.5 "	" (Temp. ambiente)	XXXIII
1 " XXXII + 1.5 "	" (Reflujo)	XXXIII
1 " XXXII + 2 mol "	" (Temp. Ambiente)	XXXIII
1 " XXXII + 2 "	" (Reflujo 24 horas)	XXXIII
1 " XXXII + 2 "	" (Reflujo 6 días)	15% XLIV + XXXIII
1 " XXXII + 3 "	" (Reflujo 8 h.)	25% XLIV + XXXIII

Los resultados obtenidos por este método de síntesis son satisfactorios para derivados de la base IV y no tanto para derivados de la base III dado el rendimiento relativamente bajo. Pero estos resultados nos animaron a probar con otras bases, disolventes y tempera

turas, tales como etanol, pentanol, t-butanol, no consiguiendo mejorar los rendimientos.

Teniendo en cuenta el procedimiento de Lister (65), ya descrito anteriormente, y que obtiene purinas a partir de derivados 5-N-acetamidicos y dado que habíamos obtenido tales derivados: XIX, XXVII, XXXIII y XXXVII, hemos probado este método refluendo estos derivados en medios tales como  $t\text{-Bu}^-/t\text{-Bu}$ ,  $\text{OH}^-/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeO}^-/\text{MeOH}$ ,  $\text{EtO}^-/\text{EtOH}$  e incluso  $\text{CO}_3\text{K}_2/\text{DMF}$ , pero en ningún caso hemos conseguido la ciclación a purinas.

A pesar de que en el proceso Lister hay sustancias que ciclán sin tener el acetilo en posición cuatro parece que en nuestro caso se necesita dicha agrupación. No obstante no podemos hacer esta conclusión definitiva hasta que no extendamos este método a diaminopirimidinas cuyo grupo amino en cuatro sea más básico que en los diamino-uracilos.

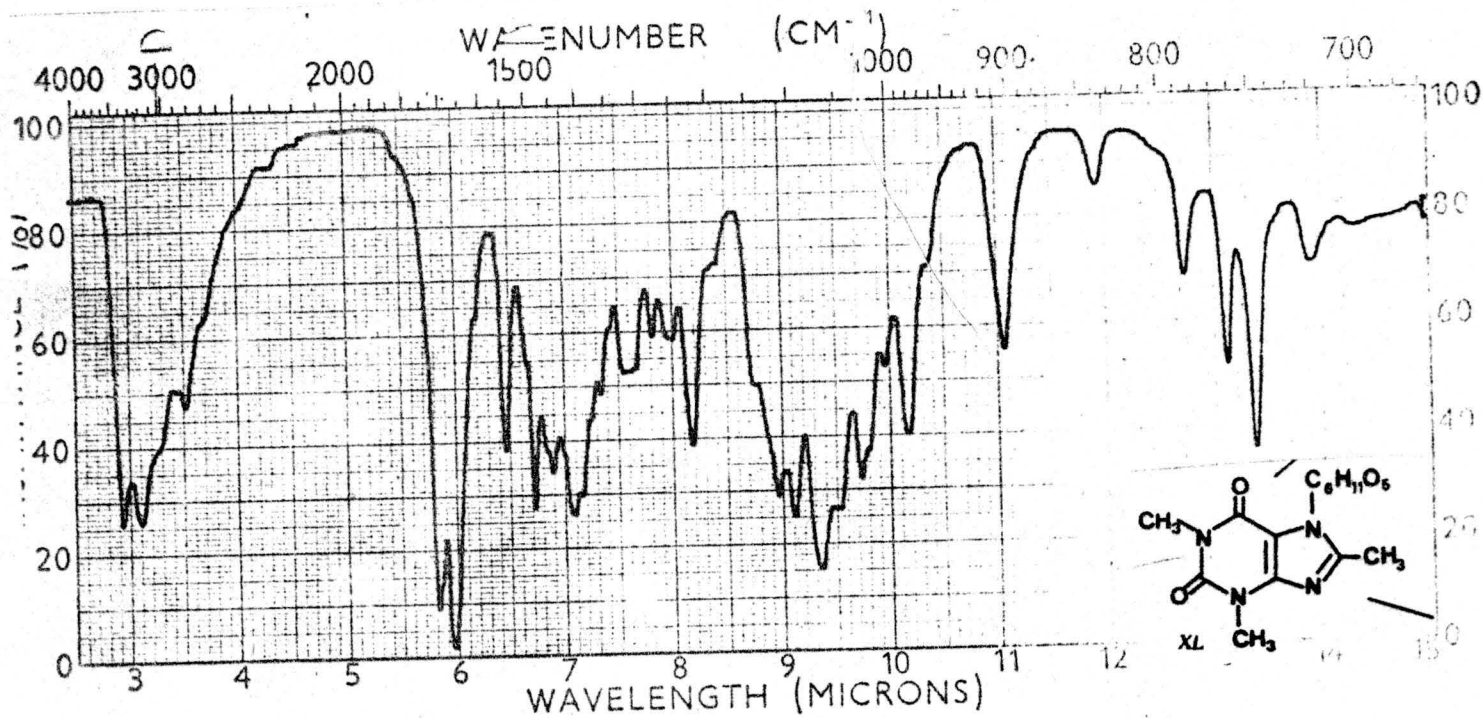


Fig.nº 57

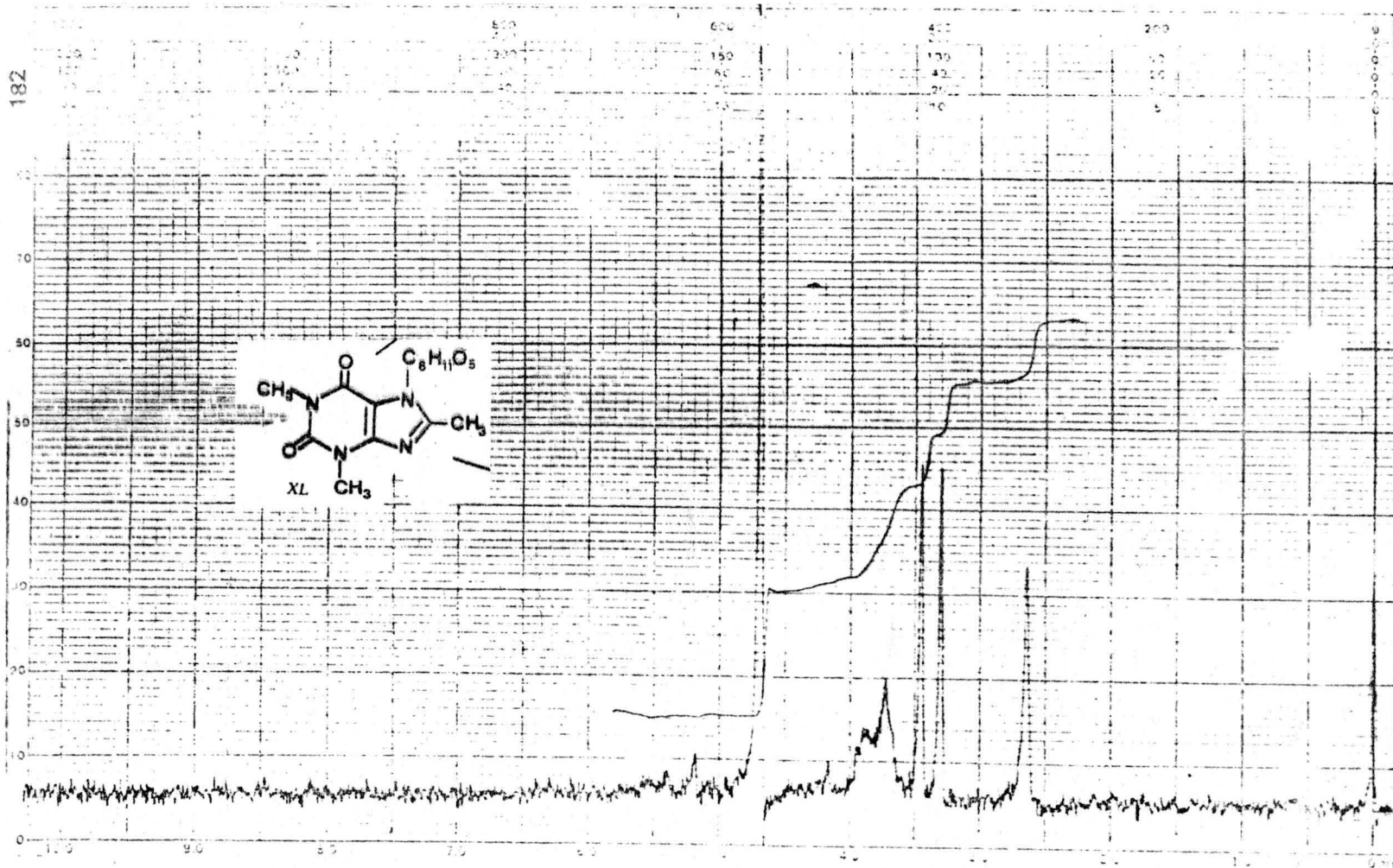


Fig.nº 58

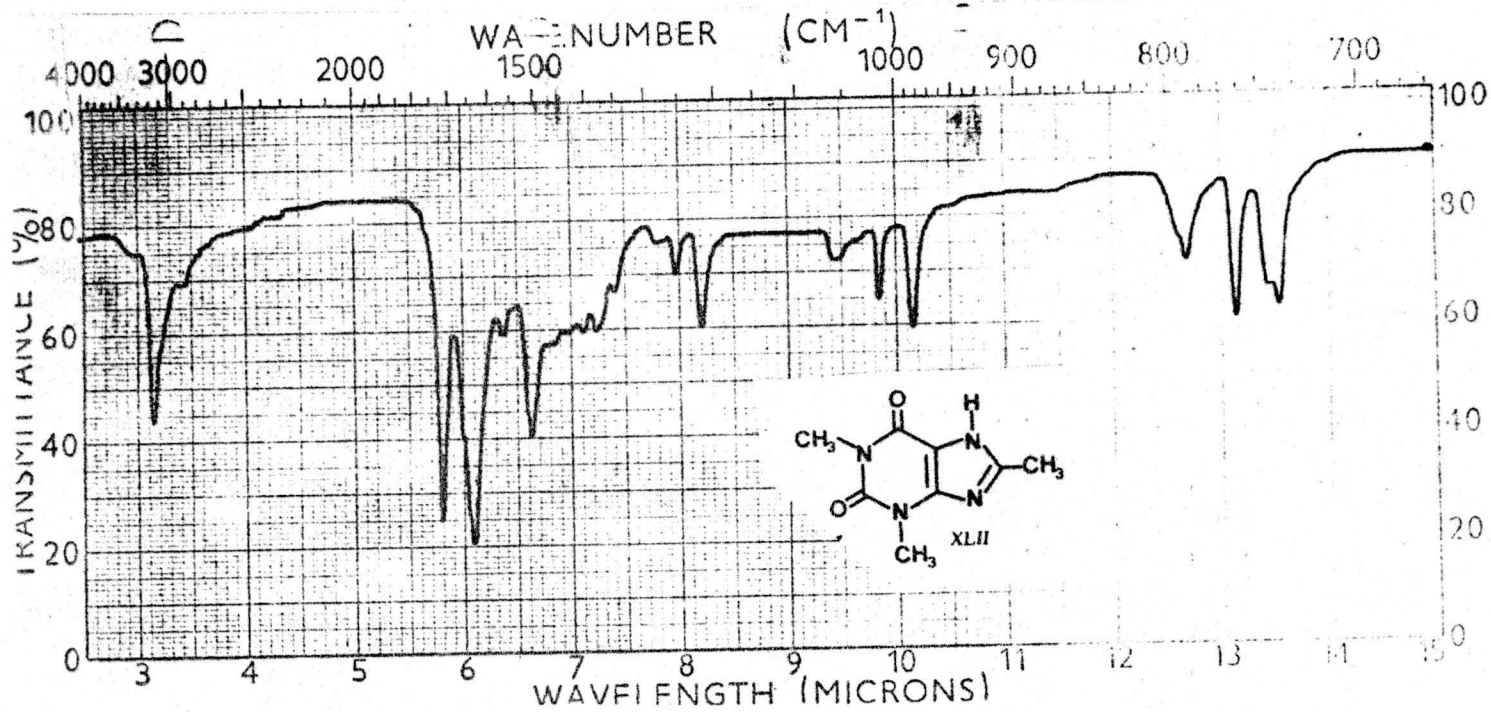
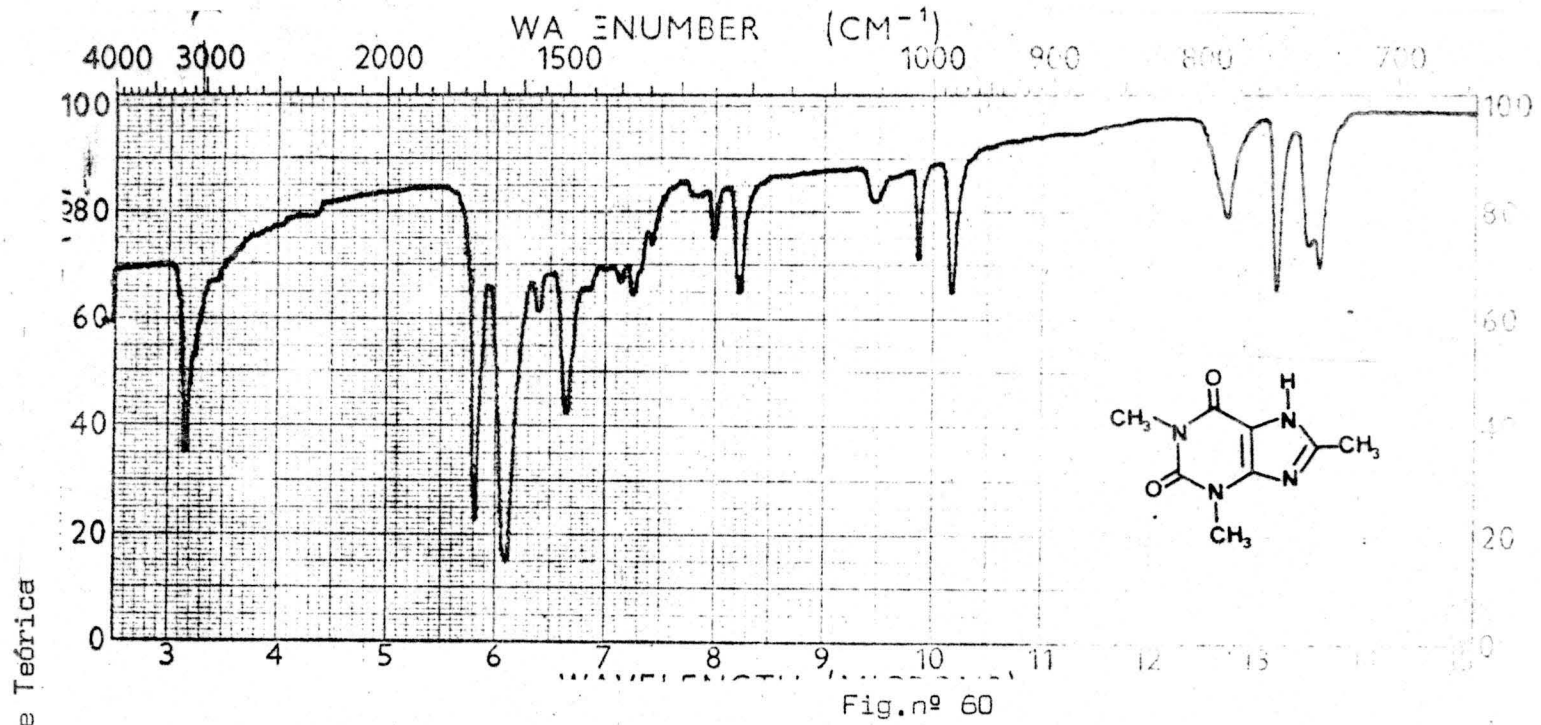


Fig.nº 59





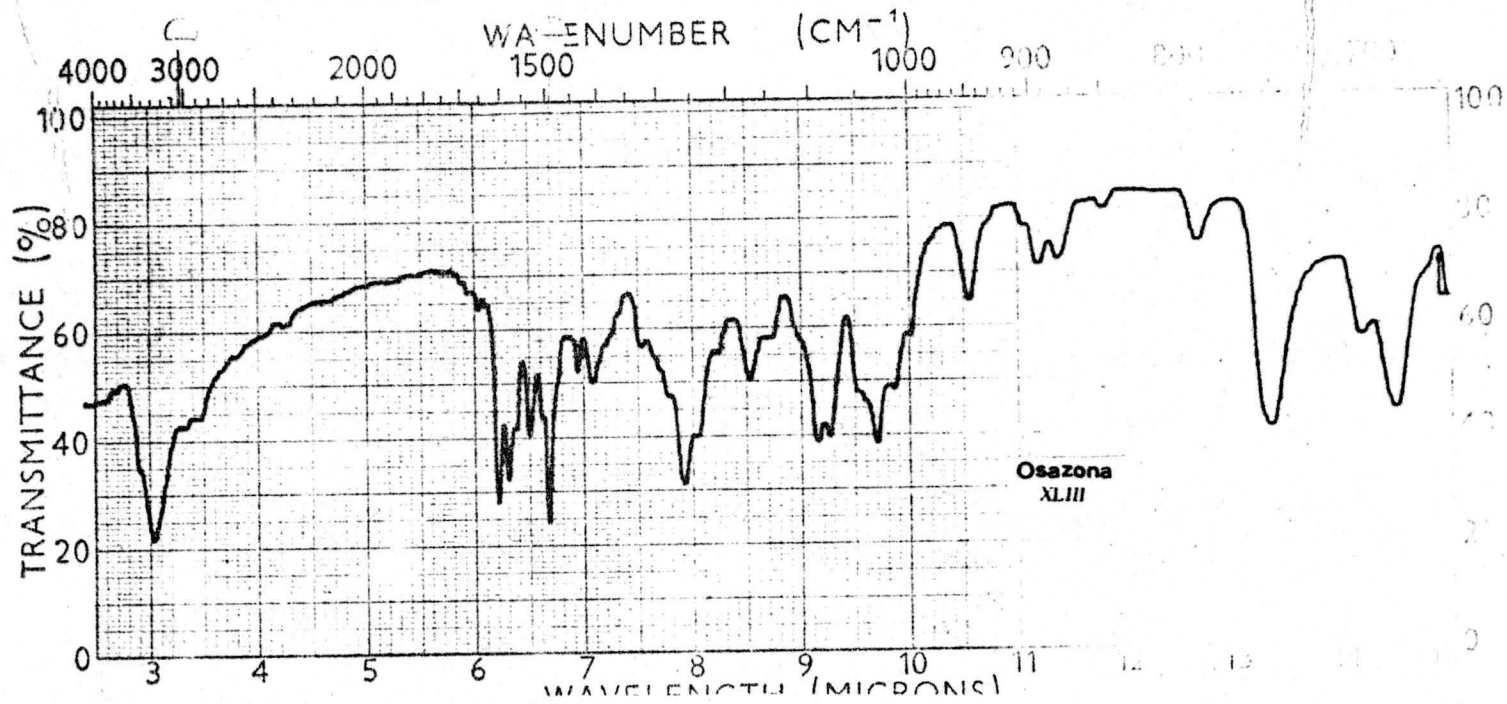


Fig.nº 61

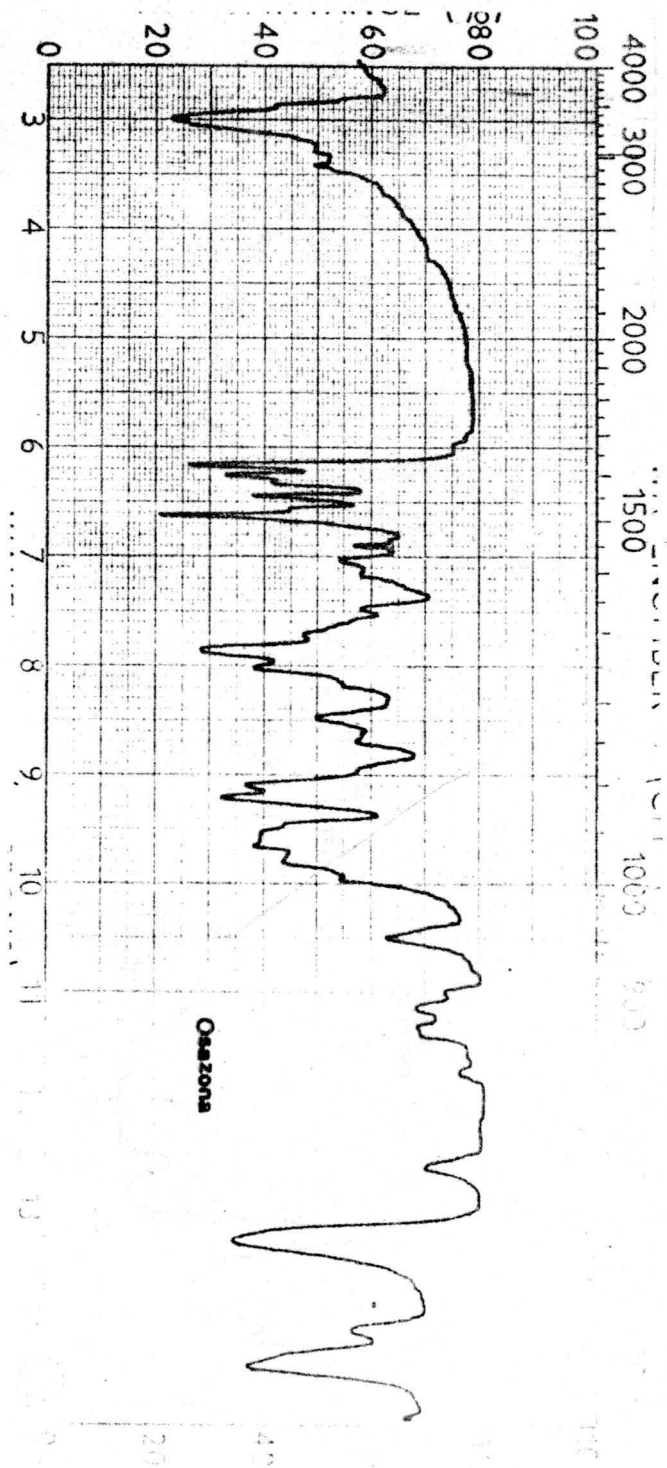


Fig. nº 62

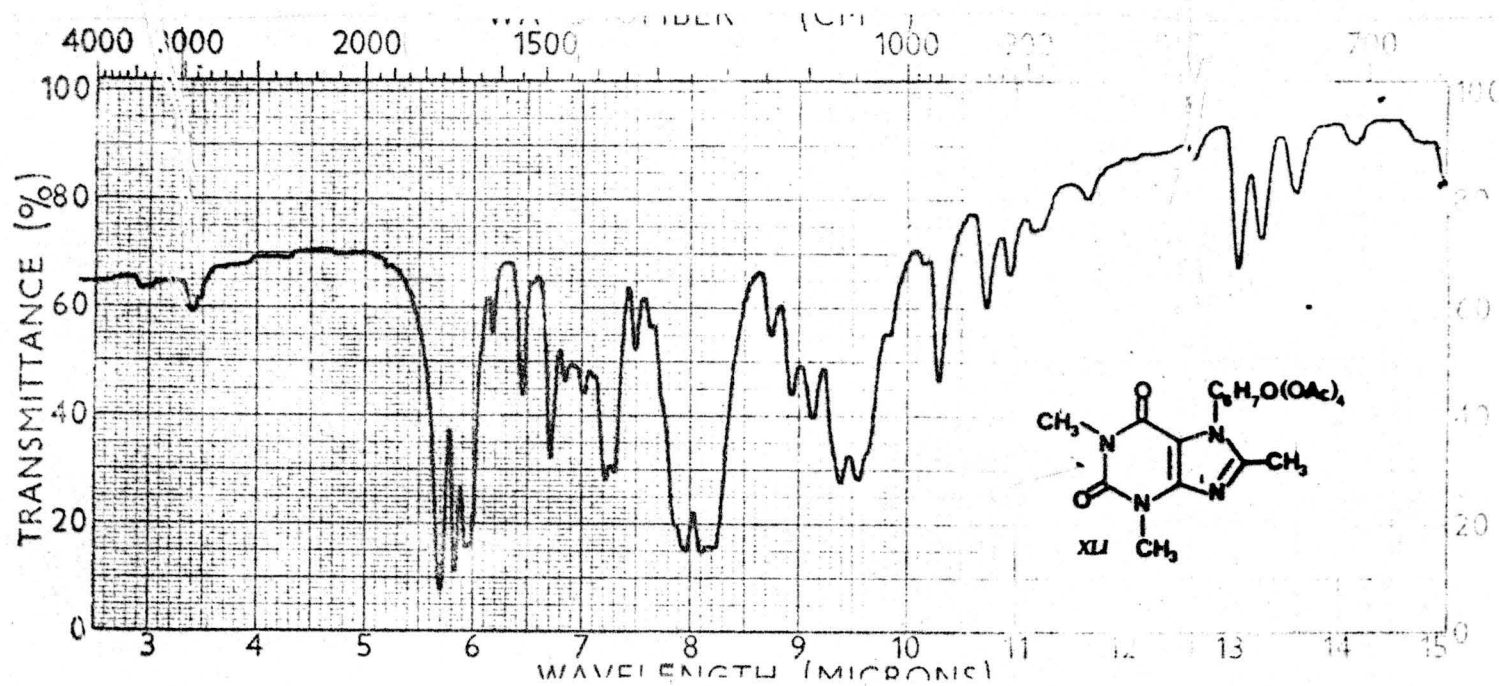


Fig.nº 63

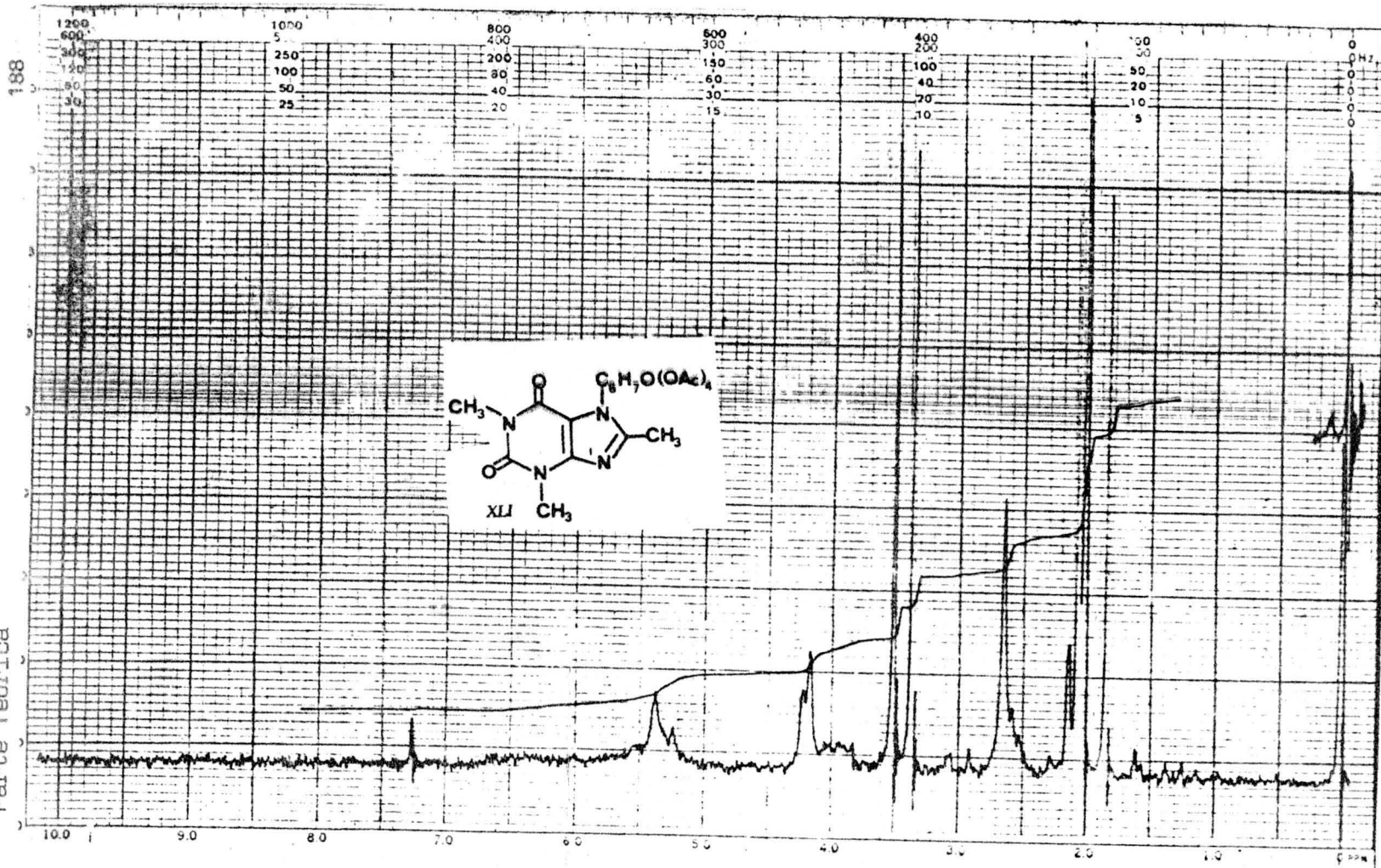


Fig.nº 64

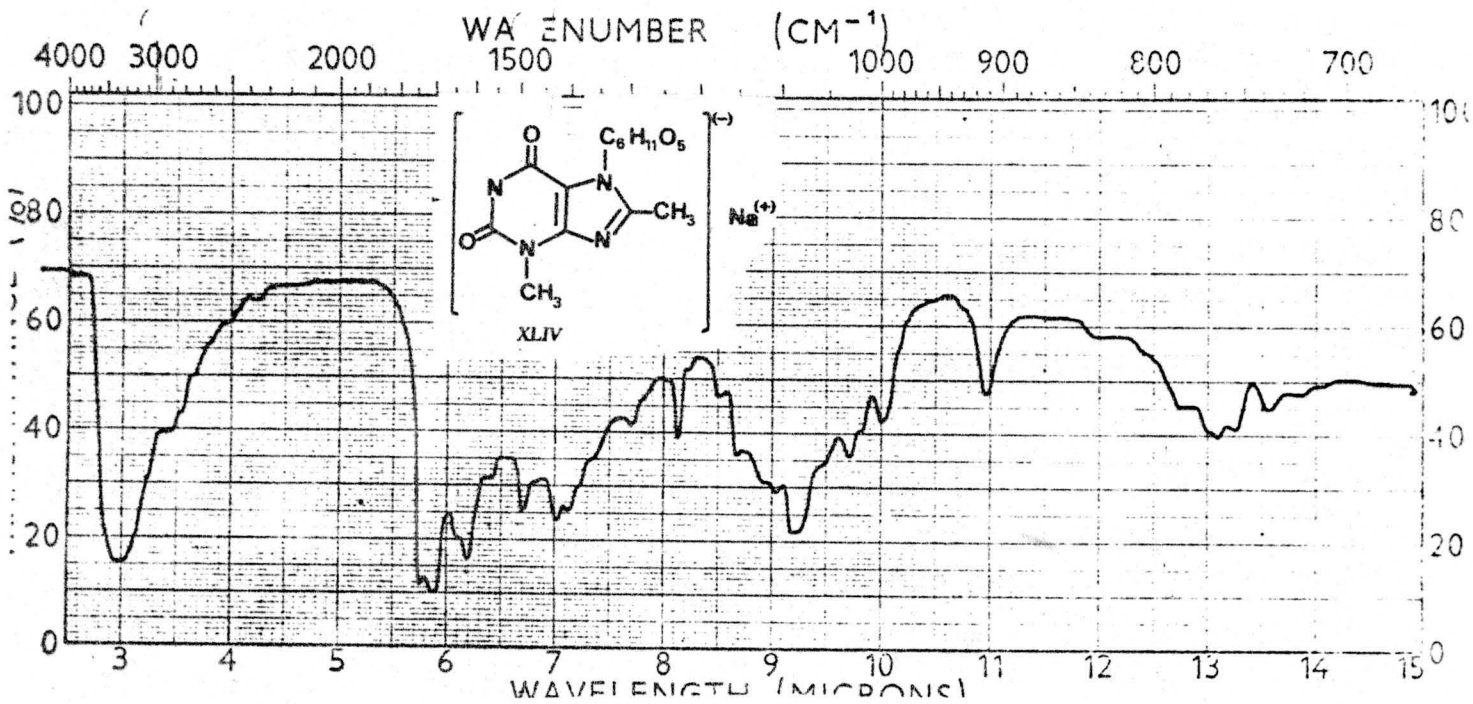


Fig.nº 65

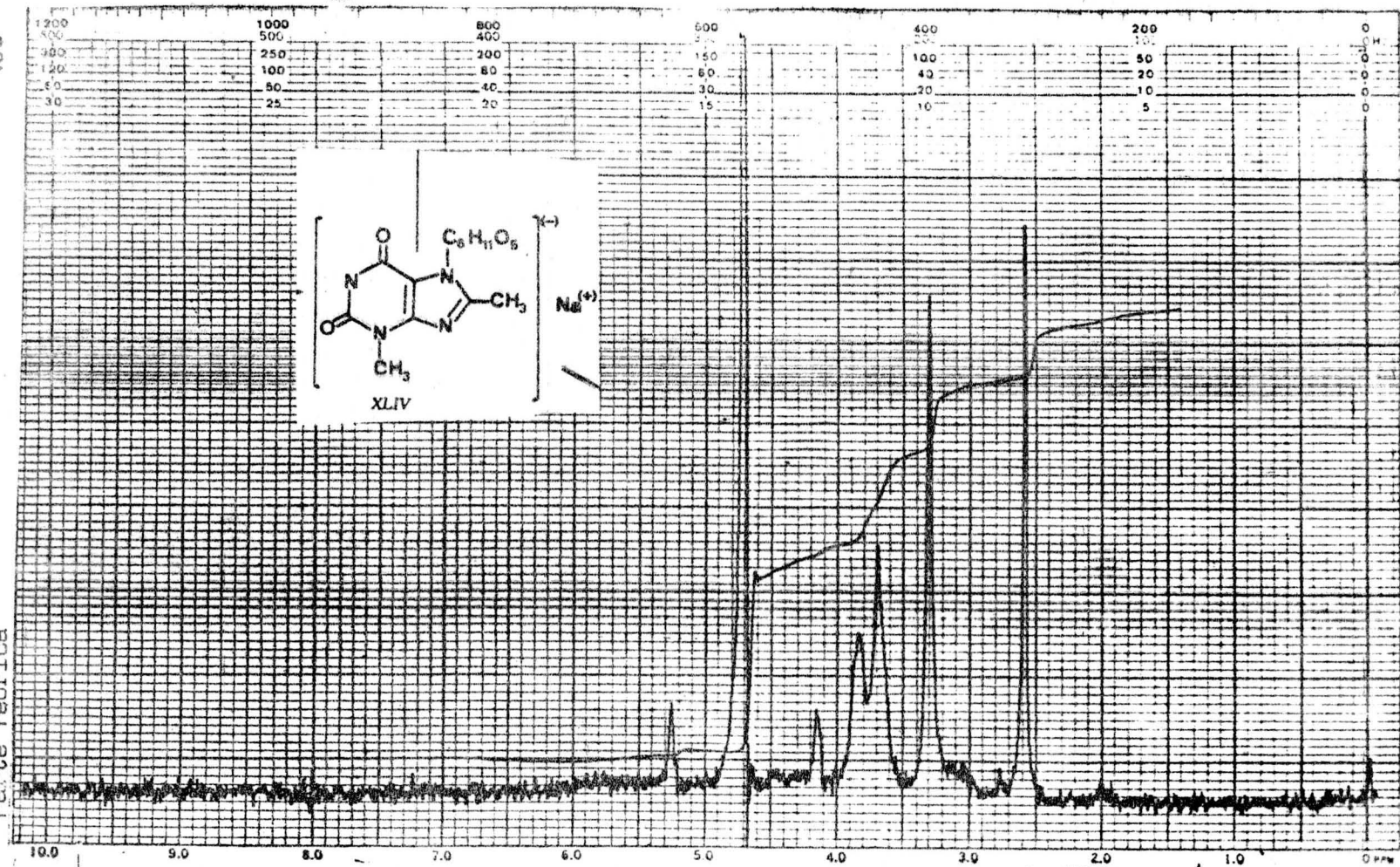


Fig. nº 66

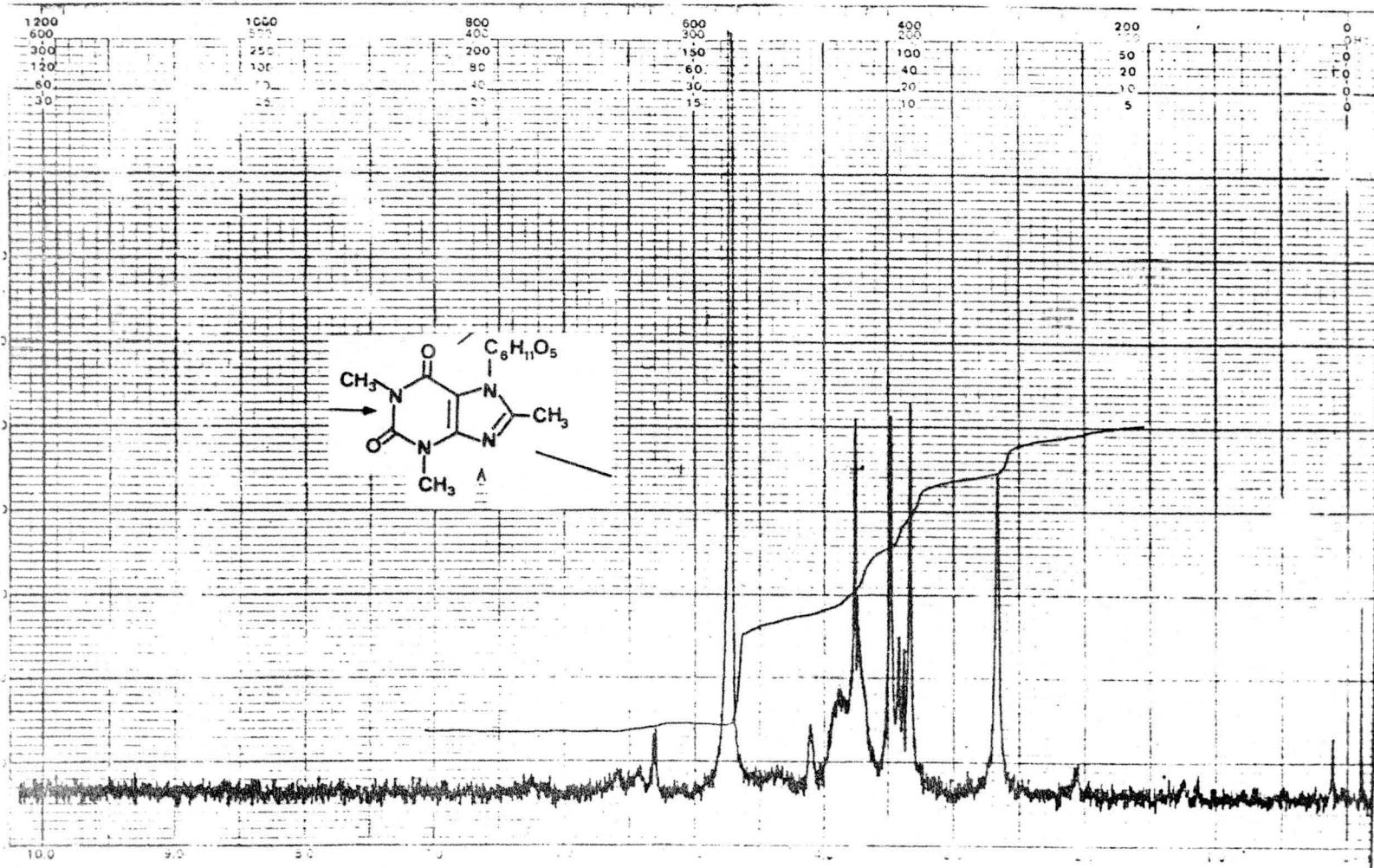


Fig.nº 67



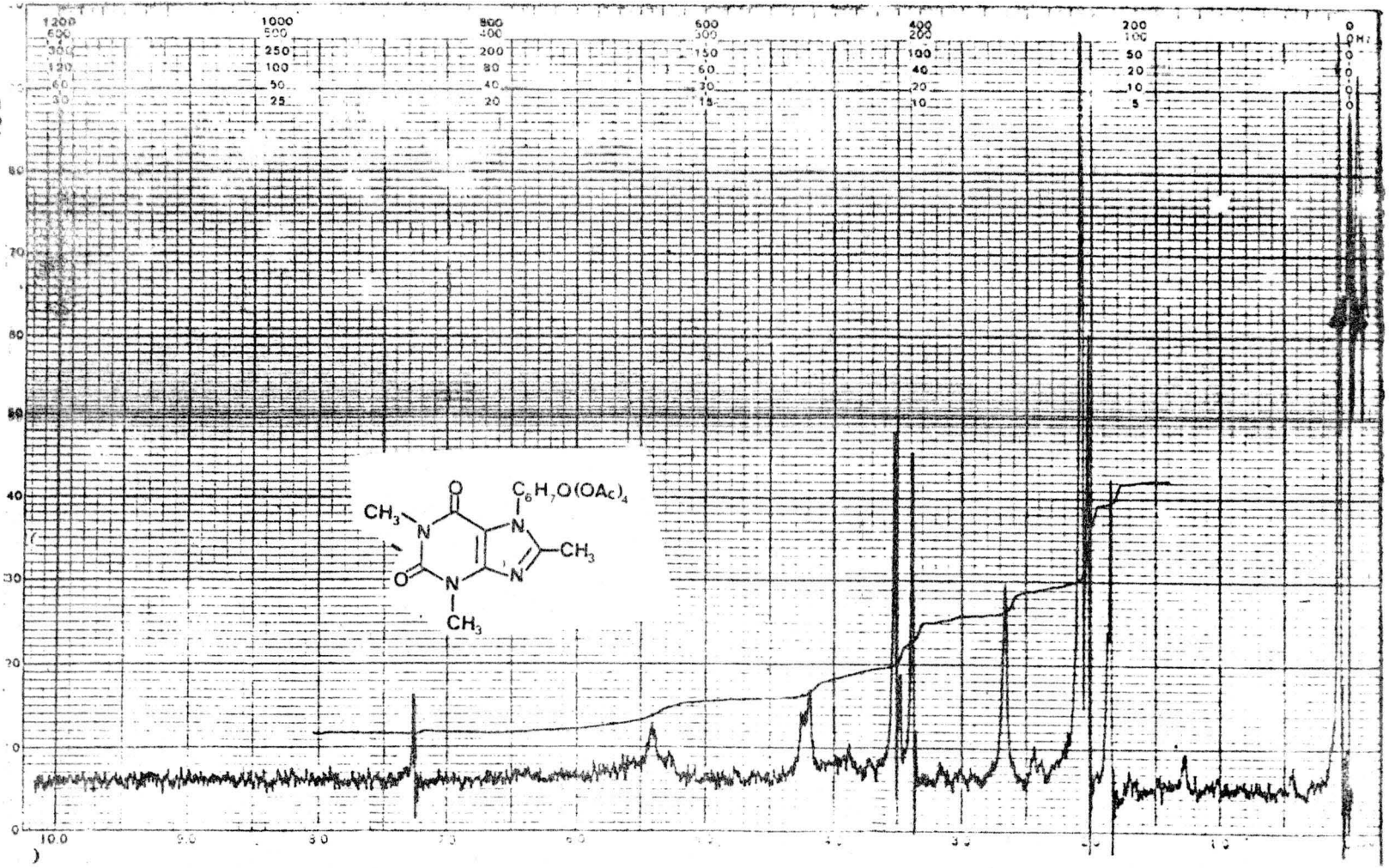


Fig.nº 68

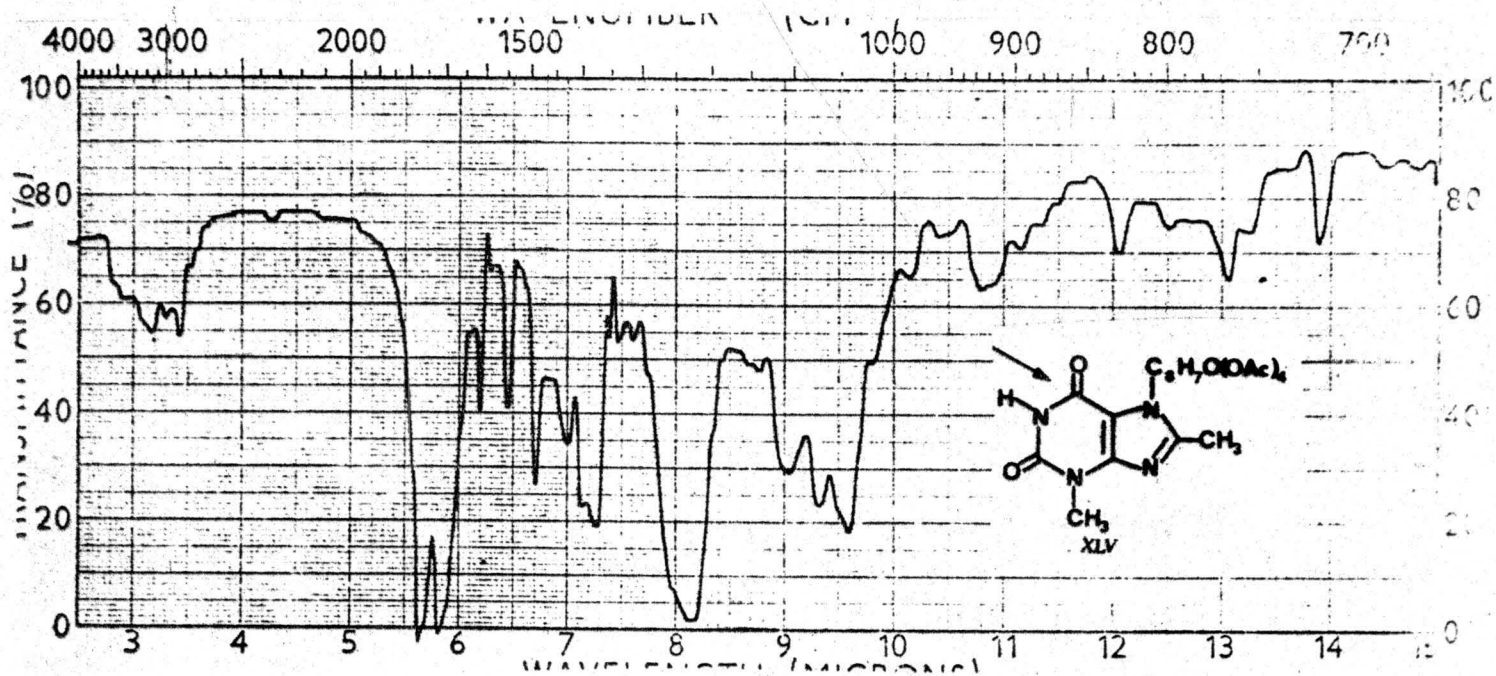


Fig.nº 69

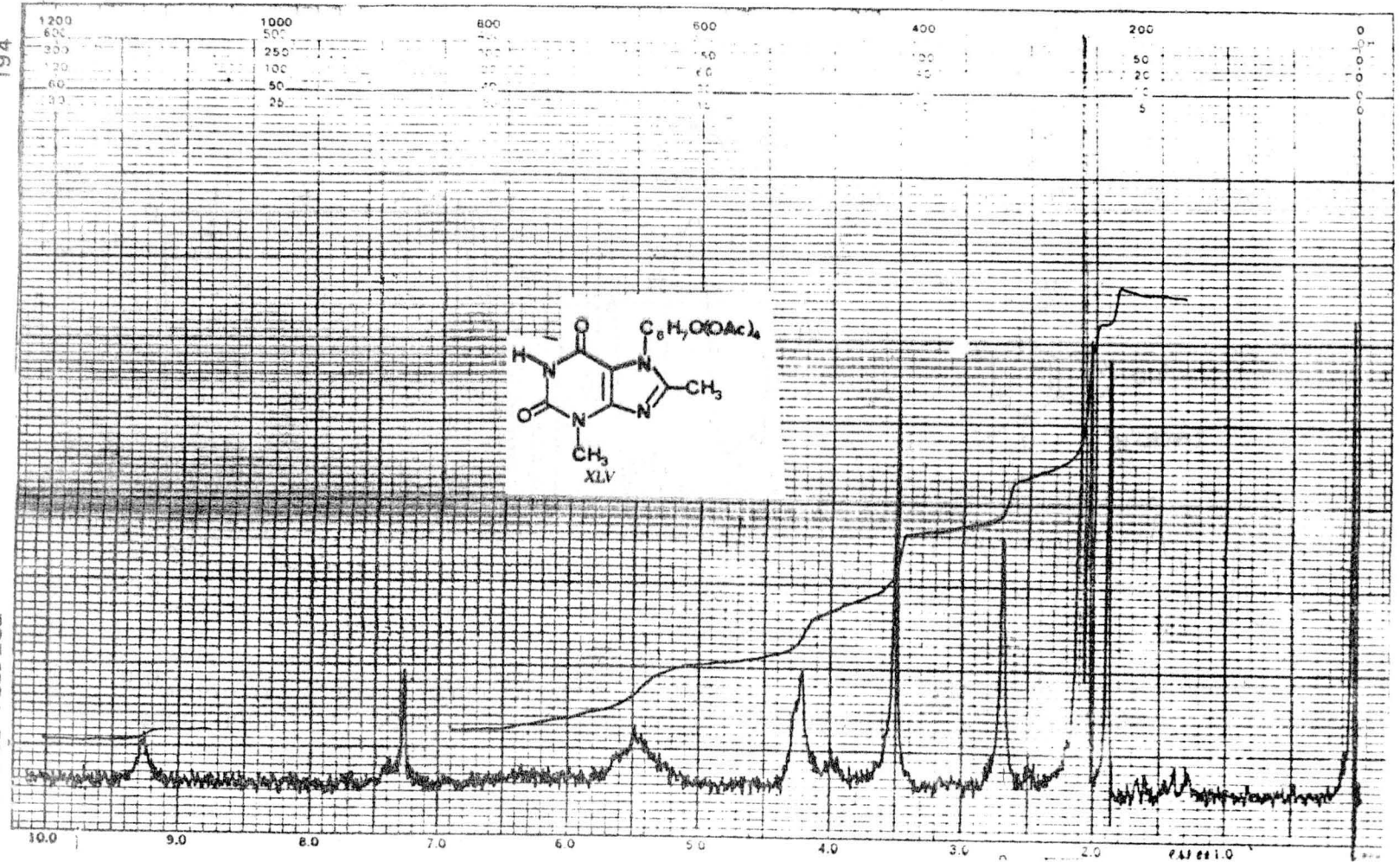


Fig. nº 70

PARTE EXPERIMENTAL



INSTRUMENTAL UTILIZADO

Electro thermal Melting Point. Apparatus.

R.M.N. Hitachi-Perkin-Elmer 12-20-B.

I.R. Perking-Elmer-137

I.R. Espectrofotómetro Unicam, SP-1000

U.V. Perking-Elmer-124

Espectrofotómetro Beckman "Acta Century III"

Espectrómetro de masas. Hewlett Packard. System 5930 A.

Polarímetro Perking-Elmer-141.

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

### III.1.- SINTESIS DE GLUCOSIDOS.-

Las cuatro bases pirimidínicas utilizadas en este trabajo han sido preparadas siguiendo métodos descritos en bibliografía.

Así las bases: 4,5-diamino-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (I) y 4,5-diamino-2,6-dioxo-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (III) se obtuvieron siguiendo el método de Traube (67) (68) modificadas por M.Melgarejo (1).

La base 4,5-diamino-2,6-dioxo-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (II) se preparó siguiendo el método de Engelman (69).

Por último la base 4,5-diamino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (IV) se preparó siguiendo el método de Blicke y Godt (70).

Reacción de la base I con glucosa. (Obtención de V).-

1.42 g (0.01 mol) de I con 1.80 g (0.01 mol) de glucosa en 60 ml de metanol se mantienen en ebullición, con fuerte agitación, durante 48 horas. La reacción transcurre en suspensión. Al cabo de este tiempo se filtra y el sólido resultante se lava varias veces con metanol caliente.

Gramos obtenidos: 2.4                      Rendimiento: 80%

Punto de Fusión = 209-210°C

Punto de Fusión bibliográfico = 205-206°C

Reacción de la base II con glucosa. (Obtención de VI).-

8.64 g (48 mmoles) de glucosa se disuelven en 250 ml de metanol, a continuación se añaden 7.62 g (48 mmoles) de II, manteniéndose a reflujo y con fuerte agitación durante 8 horas. La base pirimidínica no se disuelve, pero al cabo de este tiempo el sólido en suspensión es de aspecto distinto al de la base, filtrándose en caliente. El sólido se lava varias veces con metanol en caliente.

El producto obtenido no lo hemos conseguido recrystalizar.

Gramos obtenidos: 15.2                      Rendimiento: 98%

Punto de Fusión = 180-81 °C

Análisis elemental calculado para  $C_{11}H_{18}N_4O_7$ :

C = 41.50%    H = 5.69%    N = 17.60%

Encontrado:

C = 40.53%    H = 5.91%    N = 17.30%



A este compuesto VI se le ha medido su rotación específica en diferentes medios, encontrándose que presenta mutarrota<sup>o</sup>n:

0.150 g de VI, se disolvieron en 15 ml de agua. Las lecturas se hicieron a una  $\lambda = 589$  y a una temperatura de 25 °C

$$[\alpha]_{589}^{25} = 6.2 \quad [\alpha]_{589}^{25} = 18.4 \quad \text{al cabo de 7 horas}$$

0.150 g de VI se disolvieron en 15 ml de agua, donde previamente se habían disuelto 0.5 g de  $\text{CO}_3\text{HNa}$ . Las lecturas se hicieron a una  $\lambda = 589$  y a una temperatura de 25 °C.

$$[\alpha]_{589}^{25} = 6.4 \quad [\alpha]_{589}^{25} = 11.4 \quad \text{al cabo de 8 horas}$$

0.150 g de VI se disolvieron en 15 ml de agua donde previamente se había disuelto 0.11 g de NaOH. Las lecturas se hicieron a una  $\lambda = 589$  y a una temperatura de 25 °C.

$[\alpha]_{589}^{25} = 10.7$  a los cinco minutos de preparada la muestra y no varió con el tiempo.

0.150 g de VI se disolvieron en 30 ml de piridina calentándose para disolverla y dejándose posteriormente enfriar hasta la temperatura de 25 °C. Las lecturas se hicieron a una  $\lambda = 589$  y a una temperatura de 25 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -7$  a los 45 minutos de preparada la muestra y no varió con el tiempo.

0.150 g de VI se disolvieron en una mezcla, previamente preparada, de 14 ml de agua y 1 ml de ácido acético. Las lecturas se hicieron a una  $\lambda = 589$  y a una temperatura de 25 °C.

$[\alpha]_{589}^{25} = 18.2$        $[\alpha]_{589}^{25} = 28.5$  a los 25 minutos de preparada la muestra.

0.150 g de VI se disolvieron en una mezcla previamente preparada, de 14 ml de agua, y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Las lecturas se hicieron a una temperatura de 25 °C y una  $\lambda = 589$ .

$[\alpha]_{589}^{25} = 27$ , a los 5 minutos de preparada la muestra.

Reacción de III con glucosa (Obtención de VII).-

15 g (83.3 mmoles) de glucosa se disuelven en 500 ml de metanol, a continuación se añaden 7.76 g (49.7 mmoles) de III y la cantidad molar de ácido acético (2.98 ml) se mantiene a reflujo con fuerte agitación durante 8 horas. La base pirimidínica no llega a disolverse, pero al cabo de este tiempo aparece un precipitado de aspecto totalmente diferente al de la base III en suspensión que se filtra en caliente. Este sólido se lava varias veces con metanol a ebullición.

El producto no hemos conseguido recristalizarlo.

Gramos obtenidos: 14.3      Rendimiento: 90%

Punto de Fusión = 185-186 °C

Análisis elemental para  $C_{11}H_{18}N_4O_7$

Calculado: C = 41.50%    H = 5.69%    N = 17.60%

Encontrado: C = 41.20%    H = 5.58%    N = 17.90%

Se ha llevado a cabo la medida de la rotación específica en los mismos medios que para el producto anterior observándose que presenta también mutarrotación. Las condiciones experimentales son también las mismas. Los valores obtenidos han sido:

En agua:  
 $[\alpha]_{589}^{25} = 9.8$        $[\alpha]_{589}^{25} = 15.7$

En agua-CO<sub>2</sub>HNa:  
 $[\alpha]_{589}^{25} = 0.4$        $[\alpha]_{589}^{25} = 3.9$

En agua-NaOH:  
 $[\alpha]_{589}^{25} = 10.3$

En piridina:  
 $[\alpha]_{589}^{25} = -6$

En agua-ácido acético:  
 $[\alpha]_{589}^{25} = 15.7$        $[\alpha]_{589}^{25} = 26.5$

En agua-ácido clorhídrico:  
 $[\alpha]_{589}^{25} = 27.2$

Reacción de IV con glucosa (Obtención de VIII).-

Siguiendo el método de R.Rico ( 3 ).

17 g (0.1 mol) de IV y 18 g (0.1 mol) de glucosa se calientan a ebullición en 600 ml de metanol. - Cuando comienza a hervir se le agregan 25-30 ml de ácido acético. Al cabo de unos minutos aparece un precipitado blanco. Se deja hervir durante una hora, se enfría y se filtra. El producto es muy puro.

Gramos obtenidos: 30      Rendimiento: 92 %

Punto de Fusión = 206 °C

Punto de Fusión bibliográfico = 206 °C

Los valores de la mutarrotación de este compuesto VIII, que figuran en la parte teórica, han sido tomados de la Tesis Doctoral de R.Rico.

Método general para obtener las 7-polihidroxiálquilpteridinas (IX, X, XI y XII).-

2 g (12.3 mmoles) de glucosa se disuelven en 25 ml de metanol, a continuación se añade la cantidad molar de base pirimidínica y 25 ml de ácido acético glacial. Se mantiene a reflujo, la disolución toma una coloración parda oscura, manteniéndose a reflujo durante 8 horas. La disolución se abandona y se van recogiendo distintas cosechas con el transcurso del tiempo.

Los productos se pueden recristalizar en agua.

Los rendimientos, en el mejor de los casos, no superan el 40%.

2,4-dioxo-7-(d-arabo-1',2',3',4'-tetrahidropteridina (IX) (18).-

Punto de Fusión = 238°C

Punto de Fusión bibliográfico = 241 °C

2,4-dioxo-7-(d-arabo-1',2',3',4'-tetrahidroxibutil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidropteridina (X).

Gramos obtenidos: 1.6

Rendimiento: 39%

Punto de Fusión = 260-1°C

$[\alpha]_{589}^{25} = -79. \text{ C, 1, H}_2\text{O}$

Análisis elemental pra  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_4$

Calculado: C = 44.29% H = 4.69% N = 18.79%

Encontrado: C = 44.16% H = 4.57% N = 18.48%

Espectro de R.M.N.

Realizado en DMSO -  $\text{D}_2\text{O}$

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
8.5	Singlete	C-H en C-6
3.2	Singlete	N-CH <sub>3</sub> en N-3

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3520	N-H
3320 - 3360	O-H
2940	C-H
1715 - 1690	C=O anillo
1610 - 1580	C=C y C=N anillo
1580	Flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>

2,4-dioxo-7-(d-arabo-1',2',3',4'-tetrahidroxibutil)-1-metil-1,2,3,4,-tetrahydropteridina (XI) (20)

Punto de Fusión: 266-7 °C

Punto de Fusión bibliográfico: 266-7 °C

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3450 - 3220	N-H y O-H
3100	C-H anillo
2900	C-H
1730	C=O anillo
1650 - 1575	C=C y C=N anillo
1300	Flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>

2,4-dioxo-1,3-dimetil-(d-arabo-1',2',3',4'-tetrahidroxibutil)-1,2,3,4-tetrahydropteridina(XII) (19)

Punto de Fusión = 210-211 °C

Punto de Fusión bibliográfico = 212-214 °C

Espectro de R.M.N.  
Realizado en  $D_2O$

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
3.40	Singlete	N-CH <sub>3</sub> en N-3
3.64	Singlete	N-CH <sub>3</sub> en N-1
8.64	Singlete	C-H en C-6

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3400 - 3350	N-H y O-H
2900	C-H
1725	C=O anillo
1650 - 1560	C=C y C=N anillo
1360	Flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>

Método general de acetilación de IX, X, XI y XII.-

0.4 g de pteridina se tratan con una mezcla previamente preparada de 10 ml de anhídrido acético y 10 ml de piridina. Se agita a temperatura ambiente hasta su total disolución. Se deja en reposo durante 12 horas - se lleva a sequedad y la espuma sólida que resulta se - - vuelve a llevar a sequedad. Este tratamiento se repite -- hasta que no huele a piridina.

La espuma sólida obtenida se puede cristalizar de agua.

De la reacción con la pteridina IX no conseguimos aislar más que unos miligramos de sustancia que no pudimos purificar.



2,4-dioxo-7-(d-arabo-1',2',3',4'-tetraacetoxibutil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydropteridina (XIV)

Gramos obtenidos: 0.46

Rendimiento: 73.6%

Punto de Fusión = 170 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -23.5$  C,1,C1<sub>3</sub>CH

Análisis elemental para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>

Calculado: C = 48.92% H = 4.72% N = 12.01%

Encontrado: C = 48.86% H = 4.53% N = 11.86%

Espectro de Masas:

m/e: 466, 406, 383, 364, 347, 322, 304, 291, -  
276, 262, 249, 245 ..... 43

Pico molecular: 466

Pico base: 43

Espectro de R.M.N.

Realizado en C1<sub>3</sub>CD

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.92, 2.05	Singletes	4 OCOCH <sub>3</sub>
2.10, 2.21		
3.48	Singlete	N-CH <sub>3</sub> en N-3
4.22	Doblete	-CH <sub>2</sub> -
5.30	Sextuplete	C-H (3')
5.60	Doble doblete	C-H (2')
6.10	Doblete	C-H (1')
8.5	Singlete	C-H (6)

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3480	N-H
3000	C-H
1775 - 1750	C=O acetato y anillo
1700 - 1570	C=C y C=N anillo
1390	Flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>
1220 - 1040	C-O acetato

2,4-dioxo-7-(d-arabo-1',2',3',4'-tetraacetoxibutil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydropteridina (XV)

Gramos obtenidos: 0.50

Rendimiento: 75 %

Espectro de R.M.N.

Realizado en Cl<sub>3</sub>CD

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
2.00, 2.11	Singletes	4 OCOCH <sub>3</sub>
2.18, 2.30		
3.15	Singlete	N-CH <sub>3</sub> (N-1)
4.30	Singlete ancho	-CH <sub>2</sub>
5.40	Multiplete	C-H (3')
5.22	Doble doblete	C-H (2')
6.15	Doblete	C-H (1')
8.40	Singlete	C-H (6)
10.05	Singlete	N-H



## Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en <math>\text{cm}^{-1}</math></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3340	N-H
3040	C-H
1780 - 1740	C=O acetato y anillo
1600 - 1580	C=C y C=N anillo
1400	Flexión antisimétrica $\text{CH}_3$
1250 - 1060	C-O acetato

1,3-dimetil-2,4-dioxo-7-(d-arabo-1',2',3',4'-tetraacetoxibutil)-1,2,3,4-tetrahydropteridina (XVI) (19)

## Espectro de R.M.N.

Realizado en  $\text{Cl}_3\text{CD}$

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.90, 2.04 2.11, 2.25	Singletes	4 $\text{OCOCH}_3$
3.48	Singlete	N- $\text{CH}_3$ (3)
3.70	Singlete	N- $\text{CH}_3$ (1)
4.20	Doblete	- $\text{CH}_2^-$
5.30	Multiplete	C-H <sup>2</sup> (3')
5.68	Doble Doblete	C-H (2')
6.12	Doblete	C-H (1')
8.4	Singlete	C-H (6)

III.2.- REACCIONES DE ACETILACION

8-acetoxi-8,9-dihidro-7-N-β-D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-8-metil-xantina. XVII.-

Según método de Blackburn y Johnson (14 )

4 g de V (13 mmoles) se disuelven calentando a 80°C, en una mezcla previamente preparada de 100 ml de anhídrido acético y 4 gotas de  $\text{ClO}_4\text{H}$ . Una vez disuelta la solución se deja estar 24 horas a temperatura ambiente. Transcurridas estas se lleva a sequedad y la espuma sólida obtenida se disuelve en metanol y se vuelve a llevar a sequedad. El residuo que se obtiene se disuelve en cloroformo, éste se lava con una disolución diluida de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  y después con agua. Se decanta y la capa clorofórmica se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro. Se filtra y se lleva a sequedad. La espuma sólida que se obtiene se cristaliza de etanol.

El producto se recristaliza de etanol.

Gramos obtenidos: 2.86                      Rendimiento: 39 %

Punto de Fusión = 248-250 °C

Punto de Fusión bibliográfico = 249 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = + 10$  C,1,EtOH

Espectro de R.M.N.

Realizado en  $Cl_3CD$

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.90 y 2	Singletes	4 $OCOCH_3$ y $C-CH_3$ (8)
2.22	Singlete	$OCOCH_3$ (8)
3.80 y 5.40	Multipletos	Protones de la glucosa
6.10	Doblete J=9cps	H - anomérico
9.05	Singlete	N-H (9)
9.40	Singlete	N-H (1)
11.25	Singlete	N-H (3)

Si se cambia con  $D_2O$  desaparecen estas tres últimas señales.

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en <math>cm^{-1}</math></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3300	N-H
2995, 2840	C-H
1775, 1720, 1670	C=O acetato y anillo
1510, 1550	C=C, C=N anillo
1380	Flexión antisimétrica $CH_3$
1250 - 1040	C-O acetato

El tratamiento de V con anhídrido acético piridina a 80 °C conduce también a XVII.

El tratamiento de V con anhídrido acético piridina a temperatura ambiente no ha conducido a ningún producto identificable.

5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-(2',3',4',6'-tetra-  
0-acetil)-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina.

XVIII.-

Se suspenden 1.11 g (2 mmoles) de XVII, - en 20 ml de metanol, el producto no se disuelve, a continuación se le añaden 10 ml de metanol en los que previamente hemos puesto trazas de sodio metálico. Agitamos manualmente hasta que todo el sólido se disuelve, se deja - en reposo y a las 4 horas aparecen unos finos cristales - que se filtran.

El producto se recristaliza de metanol.

Gramos obtenidos: 0.800                      Rendimiento: 78%

Punto de Fusión = 284-286 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = 21$  C, l, Py

Análisis elemental para  $C_{20}H_{16}N_4O_{12}$

Calculado: C = 46.69%      H = 5.05%

Encontrado: C = 46.40%      H = 5.16%

Espectro de masas

m/e: 514, 472, 454, 446, 436, 411, 394, 352,  
334, 331, 321, 310, 292, 288..... 43

Pico molecular: 514

Pico base: 43

## Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3350	N-H
3180	O-H
2950	C-H
1760 - 1740	C=O acetato y anillo
1590, 1540	C=C, C=N anillo y flexión
	N-H en -NH <sub>2</sub>
1350	Flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>
1245 - 1040	C-O acetato

## Espectro de R.M.N.

Realizado en DMSO

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.90 - 2.09	Singletes	4 OCOCH <sub>3</sub> y C-CH <sub>3</sub> (8)
3.35	Singlete ancho	OH (6) <sup>3</sup>
4.13	Singlete ancho	-CH <sub>2</sub> -
4.50 - 5.50	Multipletos	H de la glucosa
6.05	Doblete J=9 cps	H- - anomérico
10.50	Singlete	N-H (1)

Si se cambia con D<sub>2</sub>O desaparecen las señales a 3.35, 6.05 (la correspondiente al NH<sub>2</sub>) y 10.50 ppm

5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XIX.-

Se suspenden 1.11 g (2 mmoles) de XVII en 25 ml de metanol, añadiéndose a continuación 0.046 g de sodio metálico en 5 ml de metanol. Se mantiene a reflujo durante 24 horas. Trascorridas las cuales se neutraliza,

se deja enfriar a temperatura ambiente y se neutraliza con ácido acético y se introducen en el frigorífico. Apreciendo unos cristales que se filtran.

El producto se recristaliza de etanol.

Gramos obtenidos: 0.500 Rendimiento: 72 %

Punto de Fusión = 285 °C

$\alpha_{589}^{25} = -14.8$  C<sub>1</sub>H<sub>2</sub>O

Análisis elemental para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

Calculado: C = 41.61% H = 5.20%

Encontrado: C = 41.50% H = 5.09%

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3450 - 3220	NH y OH
2900	C-H
1740, 1625	C=O acetato y anillo
1550	C=C anillo
1375	Flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>
1340, 1080	C-O
1040	C+O-C

Espectro de R.M.N.

Realizado en D<sub>2</sub>O

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
2.02	Singlete	N-COCH <sub>3</sub> (5)
2.40	Singlete	-CH <sub>3</sub> (8)
3.30 - 4.00	Multipletes	H anillo glucosa
5.64	Doblete J=9 cps	H - anomérico

Si este compuesto XIX lo tratamos con -- Ac<sub>2</sub>O/Py a 80 °C, siguiendo el procedimiento ya descrito, se obtiene nuevamente XVII.

8-acetoxi-8,9-dihidro-1,8-dimetil-7-N-β-D-(2',3',4',6'-tetra-O-ácetil)-glucopiranosil-xantina. XX.-

lg (3.1 mmoles) de VI se disuelven, calentando a 80 °C, en una mezcla, previamente preparada de 25 ml de anhídrido acético y una gota de Cl<sub>10</sub>H<sub>4</sub>. Una vez disuelta la solución se deja 24 horas a temperatura ambiente, transcurridas estas, se lleva a sequedad y la espuma sólida obtenida se disuelve en metanol y se vuelve a llevar a sequedad. El residuo que se obtiene se disuelve en cloroformo, éste se lava con una disolución diluida de CO<sub>3</sub>HNa y después con agua. Se decanta y la capa clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra y se lleva a sequedad. La espuma sólida que se obtiene se cristaliza de etanol.

El producto se recristaliza de etanol.

Gramos obtenidos: 0.8                      Rendimiento: 44.7 %

Punto de Fusión = 255 °C

$\lambda_{589}^{25} = 16.9$  C, 1, Cl<sub>3</sub>CH

Espectro de U.V.

$\lambda_{\max}$ : 283 nm                       $\epsilon = 17000$        $\log \epsilon = 4.24$

$\lambda_{\max}$ : 208 nm                       $\epsilon = 22000$        $\log \epsilon = 4.34$

Análisis elemental para: C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub>

Calculado: C = 48.41%    H = 5.30%    N = 9.82%

Encontrado: C = 48.35%    H = 5.48%    N = 9.94%

Espectro de masas

m/e: 570, 528, 520, 468, 450, 405, ..... 43

Pico molecular: 570

Pico base:                      43

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3340	N-H
2980, 2900	C-H
1655, 1710, 1760	C=O acetato y anillo
1545	C=C anillo
1380	flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>
1250, 1040	C-O acetato
1040	C-O-C

Espectro de R.M.N.

Realizado en Cl<sub>3</sub>CD

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.95 - 2.09	Singlete	4 OCOCH <sub>3</sub> y C-CH <sub>3</sub> (8)
2.38	Singlete	OCOCH <sub>3</sub> (8)
3.2	Singlete	N-CH <sub>3</sub> (1)
3.90 - 5.30	Multiplete	Protones glucosa
6.12	Doblete J=9 cps	H - anomérico
9.02	Singlete	N-H (9)
11.25	Singlete	N-H (3)

Al realizar el cambio con D<sub>2</sub>O desaparecen las señales a 9 y a 11.25 ppm.

Si esta reacción con anhídrido acético-C<sub>10</sub>H<sub>4</sub> se hace a reflujo se obtiene como subproducto unos miligramos del producto identificado como: 2,6-dioxo-1-metil-4,4,5-triacetamido-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XXI.

Punto de Fusión = 230 °C

Análisis elemental para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

Calculado: C = 46.46% H = 4.96%

Encontrado: C = 46.18% H = 5.06%



Espectro de Masas

m/e: 282, 256, 240, 236, 213, 198 ..... 43

Pico molecular: 282

Pico base: 43

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3300, 3200	N-H
3000	C-H
1735	C=O amida
1695, 1675, 1655	C=O, C=C anillo
1380	flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>
1220, 1015	C-O

Espectro de R.M.N.

Realizado en Cl<sub>3</sub>CD

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
2.10	Singlete	2 COCH <sub>3</sub>
2.28	Singlete	COCH <sub>3</sub>
3.31	Singlete	N-CH <sub>3</sub> (1)
10	Singlete	NHCOCH <sub>3</sub> (5)
11.70	Singlete	N-H (3)

2,6-dioxo-1-metil-4,5,5-triacetamido-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XXII.-

A una mezcla de 25 ml de Ac<sub>2</sub>O y una gota de ClO<sub>4</sub>H, previamente preparada, se añade 1 g (6.4 mmoles) de II, se calienta a 100 °C y se mantiene con agitación - durante 48 horas. Al cabo de estas se filtra en caliente. Al enfriar se separa un sólido blando. La solución se lleva a sequedad y se elimina el anhídrido acético por sucesivos lavados con etanol.

Parte Experimental 217

Gramos obtenidos: 0.93      Rendimiento: 51.5 %

Punto de Fusión: no funde

Análisis elemental para  $C_{11}H_{14}N_4O_5$   
 Calculado: C = 46.46 %    H = 4.96 %  
 Encontrado: C = 46.65 %    H = 5.15 %

Espectro de masas

m/e: 282, 258, 256, 240, 198, 156.....43  
 Pico molecular: 282  
 Pico base:            43

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en <math>cm^{-1}</math></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3290	N-H
2970	C-H
1695, 1650	C=O amida
1375	Flexión antisimétrica $CH_3$
1230 - 1020	C-O acetato

Espectro de R.M.N.

Realizado en DMSO

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
2.14	Singlete	$COCH_3$
2.22	Singlete	2 $COCH_3$
3.11	Singlete	$N-CH_3$ (1)
10.5	Singlete	$NHCOCH_3$
11.5	Singlete	N-H

4,5-diacetamido-2,6-dioxo-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. XXIII.-

Se suspenden 0.32 g (1.13 mmóles) de XXII en 15 ml de metanol, el producto no se disuelve. A continuación se añaden 5 ml de metanol a los que se le ha añadido una respadura de traza de metóxido sódico. El sólido se disuelve rápidamente en frío. Al cabo de 5 minutos la disolución se pone turbia. Se deja en reposo y se filtra.

Gramos obtenidos: 0.200                      Rendimiento: 73.4 %

Punto de Fusión: 260 °C

Análisis elemental para  $C_9H_{12}N_2O_4$

Calculado: C = 45%    H = 5 %    N = 23.33%

Encontrado: C = 44.76%    H = 5.19%    N = 23.38%

Espectro de masas:

m/e: 240, 213, 199, 198.....43

Pico Molecular: 240

Pico Base:            43

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en <math>cm^{-1}</math></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3295, 3195	N-H
2930	C-H
1740	C=O amida
1710 - 1630	C=O, C=C anillo
1380	Flexión antisimétrica $CH_3$
1230, 1015	C-O

Espectro de R.M.N.  
Realizado en DMSO

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.90	Singlete	COCH <sub>3</sub> (5)
2.08	Singlete	COCH <sub>3</sub> (4)
3.05	Singlete	N-CH <sub>3</sub> (1)
8.50	Singlete	N-H (4)
9.80	Singlete	N-H (5)
11.20	Singlete	N-H (3)

5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-pirimidina XXIV.-

100 mg (0.4 mmoles) de XXIII se mantienen a reflujo en 10 ml de metanol, en donde previamente se ha añadido la cantidad molar de sodio metálico, durante 3 horas. Al cabo de este tiempo se lleva a sequedad. Se disuelve en la mínima cantidad de agua y se neutraliza con ácido acético. Al cabo de un tiempo aparece un precipitado que se filtra.

Gramos obtenidos: 0.050

Rendimiento: 60.6 %

Punto de Fusión: 280 °C

Punto de Fusión bibliográfico: 281-282 °C

1,8-dimetil-8,9-dihidro-7-N-β-D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-8-hidroxi-xantina. XXV.-

Se suspenden 3 g (9.4 mmoles) de VI en 50 ml de piridina añadiéndose 50 ml de anhídrido acético, se agita a temperatura ambiente y al cabo de unos instantes todo el sólido se disuelve, calentándose la disolución -- por lo que se introduce en el frigorífico. Se deja estar 12 horas. Se lleva a sequedad y el residuo se disuelve en

$\text{Cl}_3\text{CH}$ , lavandose con una disolución diluida de  $\text{ClH}$ , después con una disolución diluida de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  y finalmente -- con agua. La capa clorofórmica se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro y se lleva a sequedad.

La espuma sólida se cristaliza de metanol.

Gramos obtenidos: 165                      Rendimiento: 33%

Punto de Fusión: 265-266 °C

$\alpha_{589}^{25} = 36$   $\text{C}_{11}\text{Cl}_3\text{CH}$

Análisis elemental para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{12}$

Calculado: C = 47.72%    H = 5.30%    N = 10.60%

Encontrado: C = 47.50%    H = 5.29%    N = 10.54%

Espectro de Masas

m/e: 528, 510, 450, 408, 348, 331, 303, 288,  
275, 271, 243, 180, 169, 145, 139, 127,  
109,..... 43

Pico molecular: 528

Pico base: 43

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en <math>\text{cm}^{-1}</math></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3400	O-H
2950	C-H
1775	C=O ester
1640	C=O anillo
1550	C=C anillo
1385	Flexión antisimétrica $\text{CH}_3$
1250, 1040	C-O acetato
1040	C-O-C

Espectro de R.M.N.  
Realizado en  $\text{Cl}_3\text{CD}$

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.98 - 2.10	Singletes	4 $\text{COCH}_3$ y $\text{C-CH}_3$ (8)
2.40	Singlete ancho	O-H (8) ?
3.31	Singlete	N- $\text{CH}_3$ (1)
3.80 - 5.40	Multipletes	H-de la glucosa
5.90	Singlete	N-H (9)
6.10	Doblete J=9 cps	H - anomérico
10.35	Singlete	N-H (3)

Si este espectro se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$  desaparecen las señales a 2.40 ppm, 5.90 ppm y 10.35 ppm.

Siguiendo este método, junto con XXV se obtiene también XX.

Una manera de obtener solamente XXV es:

Se suspenden 1.14 g (2 mmoles) de XX en 20 ml de metanol, a continuación se añaden 10 ml de metanol en los que previamente se ha depositado una raspadura de sodio metálico. Se agita manualmente hasta que el sólido queda disuelto. Se deja en reposo. Al cabo de 6 horas aparecen unos cristallitos que se filtran.

Gramos obtenidos: 0.94      Rendimiento: 89 %  
Punto de Fusión: 265-266 °C

El espectro de I.R. de XXV es idéntico al obtenido por el otro método.

Sal sódica del 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina. XXVI

Se suspenden 5.70 g (0.01 mol) de XX en 100 ml de metanol, a continuación se añaden 0.23 gr de sodio metálico en 10 ml de metanol. Al finalizar la adición el sólido se ha disuelto totalmente. Se mantiene a reflujo durante 24 horas apareciendo un precipitado que se filtra en caliente.

Gramos obtenidos: 3                      Rendimiento: 78.5 %

Punto de Fusión: 340 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -15.4$     C, 1, H<sub>2</sub>O

Espectro de U.V.

$\lambda_{\text{max}} = 264 \text{ nm}$                        $\epsilon = 15600$                       Log  $\epsilon = 4.19$

Análisis elemental para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Na

Calculado: C = 40.83%    H = 5.01%    N = 14.65%

Encontrado: C = 40.74%    H = 5.16%    N = 14.69%

Espectro de R.M.N.

Realizado en D<sub>2</sub>O

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo funcional</u>
1.95	Singlete	COCH <sub>3</sub>
2.38	Singlete	C-CH <sub>3</sub> (8) ?
3.15	Singlete	N-CH <sub>3</sub> (1)
3.28 - 3.90	Multiplete	H anillo glucosa
5.10	Doblete J=9 cps	H- anomérico

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo funcional</u>
3520	C-H
3380 - 3350	N-H (amina primaria)
2940	C-H
1715	C=O amida
1650	C=O anillo
1620	flexión N-H de NH <sub>2</sub>
1550	C=C anillo
1375	Flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>
1230 - 1035	C-O
1035	C-O-C

5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina. XXVII.-

Se disuelven 1.52 g (4 mmoles) de XXVI en 20 ml de agua destilada, añadiéndose la cantidad molar de ácido acético, 0.240 ml. Se calienta a ebullición y se deja enfriar a temperatura ambiente. Al enfriar se separan unos cristales incoloros perfectamente formados que se filtran.

Gramos obtenidos: 1.36      Rendimiento: 90 %

Punto de Fusión: 270-272 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -11.7$  C, 1, H<sub>2</sub>O

Espectro de U.V.

$\lambda_{max} = 264$  nm       $\epsilon = 14600$        $\log \epsilon = 4.16$

ANálisis elemental para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>·H<sub>2</sub>O

Calculado: C = 41.26%    H = 5.29%    N = 14.81%

Encontrado: C = 41.41%    H = 5.23%    N = 14.59%



## Espectro de masas:

m/e: 362, 342, 324, 318, 282, 270, 264....43

Pico molecular: 360

Pico base: 43

## Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en <math>\text{cm}^{-1}</math></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3500 - 3200	N-H, O-H
2940	C-H
1720	C=O amida
1670	C=O anillo
1610	C=C anillo y flexión N-H de $\text{NH}_2$
1235 - 1035	C-O acetato
1035	C-O-C

## Espectro de R.M.N.

Realizado en DMSO

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.80	Singlete	$\text{COCH}_3$
3.10	Singlete	$\text{N-CH}_3$ (1)
4.30 - 5.10	Multiplete	Protones glucosa
5.45	Doblete $J=9$ cps	H - anomérico
6.2	Singlete ancho	$\text{NH}_2$ (4)

A 1 g de XXVII se le añade una mezcla previamente preparada de 10 ml de  $\text{Ac}_2\text{O}$  y 10 ml de piridina. La solución se mantiene a reflujo durante 2 horas. Después de eliminar el  $\text{Ac}_2\text{O}$  y la piridina. Se aísla nuevamente XX

Gramos obtenidos: 1

Punto de Fusión: 255 °C

5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. XXVIII.-

Se suspenden 0.41 g (1.13 mmoles) de XXVII en 4 ml de piridina, a continuación se añaden otros 4 ml de anhídrido acético, se agita a temperatura ambiente, hasta que todo el sólido se disuelve. Una vez disuelto se deja en reposo 24 horas. Transcurridas estas se lleva a sequedad y la espuma sólida obtenida se disuelve en cloroformo, lavándose éste con una disolución diluida de ácido clorhídrico, después con una solución disuida de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  y finalmente con agua. La capa clorofórmica se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro y se filtra y se lleva a sequedad.

El producto se recristaliza de agua.

Gramos obtenidos: 0.30      Rendimiento: 48.8 %

Punto de Fusión: 252 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -25.3$  C,1;  $\text{CO}_3\text{CH}$

Espectro de U.V.

$\lambda_{\text{max}} = 263 \text{ nm}$        $\epsilon = 15000$        $\text{Log } \epsilon = 4.17$

Análisis elemental para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{12} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C = 46.19%    H = 5.49%    N = 10.25%

Encontrado: C = 46.04%    H = 5.47%    N = 10.54%

Espectro de masas:

m/e: 528, 486, 450, 444, 426, 410.....43

Pico molecular: 528

Pico base:            43

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en <math>\text{cm}^{-1}</math></u>	<u>Grupo funcional</u>
3480 - 3338	N-H de $\text{NH}_2$ libre
2940	C-H
1750	C=O ester
1720	C=O amida
1695	C=O anillo
1650	Flexión N-H de $\text{NH}_2$
1600	C=C anillo
1380	Flexión antisimétrica $\text{CH}_3$
1235, 1040	C-O acetato
1040	C-O-C

Espectro de R.M.N.

Realizado en  $\text{Cl}_3\text{CD}$

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
2.05 - 2.09	Singletes	4 $\text{OCOCH}_3$ y $\text{NCOCH}_3$
3.30	Singlete	$\text{N-CH}_3$ (1)
3.70 - 5.50	Multipletes	Protones anillo glucosa
5.95	Doblete $J=9$ cps	$\text{NH}_2$ y H - anomérico
10.25	Singlete	N-H (3)

Al cambiar con  $\text{D}_2\text{O}$  desaparece la señal -- correspondiente al  $\text{NH}_2$  viendose entonces claramente el H-anomérico. También desaparece la señal a 10.25 ppm.

Reacción entre II y penta-O-acetil-aldehido-glucosa XXIX.

0.156 g de II (1 mmol) se suspenden en 25 ml de metanol, se añaden 0.39 g (1 mmol) de Penta-O-acetil-aldehido glucosa y 0.060 ml de ácido acético. Se mantiene a reflujo durante 3 horas.

De esta reacción no hemos podido obtener ningún producto cristalino habiendo fracasado todos los intentos de cristalización del sirupo que obteníamos.

## Espectro de R.M.N.

Realizado en  $\text{Cl}_3\text{CD}$  del crudo de reacción. Este muestra un doblete  $J=3\text{cps}$  a 8.79 ppm correspondiente a C-H (1), al igual que el  $\text{N-CH}_3$  (1) a 3.20 ppm.

4,5-diacetamido-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina. XXX.-

5.66 g (17.7 mmoles) de VII, se calientan a  $80^\circ\text{C}$  en una mezcla, previamente preparada, de 125 ml de anhídrido acético y 6 gotas de ácido  $\text{ClO}_4\text{H}$ . Una vez disueltos, la solución se deja 24 horas a temperatura ambiente, trascurridas éstas se lleva a sequedad, y la espuma sólida obtenida se disuelve en metanol y se vuelve a llevar a sequedad. El residuo que se obtiene se disuelve en cloroformo, este se lava con una disolución diluida de  $\text{CO}_3\text{HNa}$ , y después con agua. La capa clorofórmica se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro. Se filtra y se lleva a sequedad. La espuma sólida que se obtiene se puede convertir en fino polvo por agitación mecánica con eter.

El producto se puede recrystalizar de etanol-eter.

Gramos obtenidos: 2.80      Rendimiento: 27.7 %

Punto de Fusión: 145 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -83.7$  C,1,Cl<sub>3</sub>CH

Espectro de U.V.

$\lambda_{max} = 282$  nm       $\epsilon = 11000$        $\log \epsilon = 4.04$

$\lambda_{max} = 210$  nm       $\epsilon = 15000$        $\log \epsilon = 9.60$

Análisis elemental para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O

Calculado: C = 48.41%    H = 5.30%    N = 9.82%

Encontrado: C = 48.21%    H = 5.41%    N = 9.60%

Espectro de masas

m/e: 570, 528, 510, 468, 450, 408, 377, 366,  
348, 109,..... 43

Pico molecular: 570

Pico base: 43

Espectro de I.R.

Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup>

Grupo Funcional

3300	N-H
2980	C-H
1775	C=O acetato, amida
1700	C=O anillo
1635	C=C anillo
1380	Flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>
1240, 1045	C-O acetato
1045	C-O-C

Espectro de R.M.N.

Realizado en  $Cl_3CD$

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.98 - 2.15	Singletes	4 $OCOCH_3$ 2 $NGOCH_3$
3.48	Singlete	$N-CH_3$ (3)
4.20 - 5.40	Multipletes	Protones glucosa
6.25	Doblete $J=9cps$	H- - anomérico
9.10	Sin glete	$NH-COCH_3$
10	Singlete	$N-H$ (1)

Si se cambia con  $D_2O$  desaparecen estas dos últimas señales.

5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidro-pirimidina. XXXI.-

10 g (17.5 mmoles) de VII se acetilan con anhídrido acético-ácido perclórico, siguiendo el método anterior. Pero haciendo la reacción a temperatura ambiente. El tratamiento posterior es similar al anterior pero la capa clorofórmica, al cabo de unos días nos precipita un sólido.

Este se puede recrystalizar de agua.

Gramos obtenidos: 7.28                      Rendimiento: 44 %

Punto de Fusión: 170 °C

$t_{589}^{25} = -26$  C, 1,  $Cl_3CH$

Análisis Elemental para  $C_{21}H_{28}N_4O_{12}$

Calculado: C = 47.72%    H = 5.30%    N = 10.60%

Encontrado: C = 47.71%    H = 5.25%    N = 10.87%

Espectro de masas

m/e: 528, 510, 487, 468, 444, 426, 408, 368,  
 331, 324..... 43  
 Pico molecular: 528  
 Pico base: 43

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en <math>\text{cm}^{-1}</math></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3400 - 3200	N-H
1750	C=O acetato
1690, 1640	C=O anillo
1580	Flexión N-H de $-\text{NH}_2$
1525	C=C anillo
1250, 1040	C-O acetato
1040	C-O-C

Espectro de R.M.N.

Realizado en DMSO

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.90 - 2.10	Singletés	4 $\text{OCOCH}_3$ y $\text{NCOCH}_3$
3.30	Singlete	$\text{N-CH}_3$ (3)
4.10	Singlete ancho	$-\text{CH}_2-$
4.60-5.50	Multipletés	Protones glucosa
6.10	Doblete $J=9\text{cps}$	H - anomérico
6.70	Singlete	$\text{NH}_2$ (4)
10.70	Singlete	$\text{N-H}$ (1)

Al cambio con  $\text{D}_2\text{O}$  desaparecen estas dos -  
 últimas señales.

En esta reacción, una vez filtrado el pro-  
 ducto XXXI, de la capa clorofórmica si ésta se lleva a se-  
 quedad se puede aislar también XXX.

Otra manera de obtener XXXI es:

Se suspenden 80 mg (0.22 mmoles) de XXIII (descrito más adelante) en 2 ml de piridina y a continuación se añaden 2 ml de anhídrido acético. Se agita en frío hasta que todo el sólido queda disuelto. Se deja en reposo 24 horas. Transcurrido este tiempo se lleva a sequedad y la espuma sólida obtenida se disuelve en cloroformo lavándose con una disolución diluida de  $\text{ClH}$ , después con una disolución diluida de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  y finalmente con agua. La capa clorofórmica se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro. Se lleva a sequedad y la espuma sólida se cristaliza de agua.

Gramos obtenidos: 0.025

Rendimiento: 21 %

Punto de Fusión: 170 °C

4,5-diacetamido-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidro-pirimidina. XXXII.-

Se suspenden 1.14 g (2mmoles) de XXX en 25 ml de metanol, el sólido no se disuelve, añadimos 0.046 g de sodio metálico en 5 ml de metanol. El sólido se disuelve rápidamente. Se deja en reposo a temperatura ambiente durante 7 horas. Se neutraliza con resinas (Amberlita I.R. 120 ciclo  $\text{H}^+$  metanolicas). Se filtra. Se lleva a sequedad y la espuma sólida que se obtiene se convierte en un fino polvo por agitación mecánica con eter.

El producto se puede recrystalizar de etanol-eter.

Gramos obtenidos: 0.66

Rendimiento: 82 %

Punto de Fusión: 235 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = 24.4$  C, 1, H<sub>2</sub>O



Espectro de U.V.

$\lambda_{\max} = 282 \text{ nm} \quad \epsilon = 9200 \quad \log \epsilon = 3.96$   
 $\lambda_{\max} = 205 \text{ nm} \quad \epsilon = 13000 \quad \log \epsilon = 4.11$

Análisis elemental para  $C_{15}H_{22}N_4O_9$

Calculado: 44.77% H = 5.47% N = 13.93%  
 Encontrado: 44.31% H = 5.56% N = 14.05%

Espectro de R.M.N.

Realizado en  $DMSO-D_2O$

Señal en ppm	Multiplicidad	Grupo Funcional
1.90 - 2.15	Singletes	2 NCOCH <sub>3</sub>
3.32	Singlete	N-CH <sub>3</sub> (3)
3.75	Singlete ancho	-CH <sub>2</sub> -
5.60	Doblete J=9cps	H - anomérico

Espectro de I.R.

Bandas de absorción en $cm^{-1}$	Grupo Funcional
3350 - 3150	N-H y O-H
2870	C-H
1690 , 1630	C=O anillo, amida
1530	C=C anillo
1370	Flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>

5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina. XXXIII.-

Se suspenden 0.60 g (1.14 mmoles) de XXX en 20 ml de metanol, no disolviéndose, se añaden 0.068 g de sodio metálico en 5 ml de metanol. El sólido se disuelve rápidamente y se mantiene a reflujo durante 24 horas,

transcurridas las cuales se deja enfriar y la disolución se neutraliza con resinas (Amberlita I.R.-120 ciclo H<sup>+</sup> me tanólicas). Se deja en reposo y aparecen unos cristales - muy finos que se filtran.

El producto se puede recrystalizar de etanol.

Gramos obtenidos: 0.280      Rendimiento: 74 %

Punto de Fusión: 274-275 °C

$\alpha_{589}^{25} = -14.1$  C, 1, H<sub>2</sub>O

Espectro de U.V.

$\lambda_{max} = 267$  nm       $\epsilon = 19600$        $\log \epsilon = 4.29$

Análisis elemental para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

Calculado: C = 43.33%    H = 5.55%    N = 15.55%

Encontrado: C = 43.06%    H = 5.48%    N = 14.68%

Espectro de masas

m/e: 360, 342, 324, 180 ..... 43

Pico molecular: 360

Pico base: 43

Espectro de I.B.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3485 - 3200	N-H, O-H
2940	C-H
1755	C=O amida
1685, 1650	C=O anillo
1575	Flexión NH de NH <sub>2</sub>
1535	C=C anillo
1375	Flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>
1055	C-O-C

Espectro de R.M.N.  
Realizado en D<sub>2</sub>O

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
2.00	Singlete	NCOCH <sub>3</sub>
2.40	Singlete	C-CH <sub>3</sub> (8) ?
3.32	Singlete	N-CH <sub>3</sub> (3)
3.40 - 3.88	Multipletes	Protones anillo de glucosa
5.65	Doblete	H - anomérico

Este mismo compuesto XXXIII se obtiene -- por calentamiento de XXXII en metanol con la cantidad molar de metóxido sódico.

En la reacción de XXXIII con anhídrido -- acético-piridina a reflujo, operando de manera ya indicada obtuvimos nuevamente XXX.

4-amino-2,6-dioxo-5-N-(2',3',4',5',6'-penta-O-acetil)-glucosilidenimino-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XXXIV.

Se suspenden 0.5 g (1.57 mmoles) de VII - en 10 ml de piridina y se le añaden 10 ml de anhídrido -- acético, se agita a temperatura ambiente hasta que todo - el sólido se ha disuelto. Finalizado esto se deja en repo so durante 24 horas. Se lleva a sequedad, se disuelve en cloroformo, se lava con una disolución diluida de ácido - clorhídrico, después con bicarbonato sódico y finalmente con agua. La capa cloroformica se seca sobre SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> anhi dro. Se lleva a sequedad y la espuma sólida se cristaliza de EtOH.

El producto se recristaliza de etanol.

Gramos obtenidos: 0.32      Rendimiento: 38.5 %

Punto de Fusión: 128-130 °C

$\alpha_{589}^{25} = 135.5$  C,1, Cl<sub>3</sub>CH

Espectro de U.V.

$\lambda_{\max} = 283 \text{ nm}$        $\epsilon = 13000$        $\log \epsilon = 4.11$

Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>

Calculado: C = 47.72%    H = 5.30%    N = 10.60%

Encontrado: C = 47.67%    H = 5.43%    N = 10.50%

Espectro de masas

m/e: 528, 468, 306, 304, 288, 262, 246.... 43

Pico molecular: 528

Pico base: 43

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3450, 3350, 3250	N-H de NH <sub>2</sub> y N-H
1750, 1725	C=O acetato
1670	C=N
1630	C=O anillo
1570	Flexión N-H de NH <sub>2</sub>
1530	C=C anillo
1380	Flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>
1230 - 1040	C-O acetato

Espectro de R.M.N.

Realizado en Cl<sub>3</sub>CD

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
2.10 - 2.20	Singletes	5 OCOCH <sub>3</sub>
3.42	Singlete	N-CH <sub>3</sub> (3)
4.2	Triplete	-CH <sub>2</sub> -
5.00 - 5.70	Multipletes	Protones de la cadena
6.40	Singlete	NH <sub>2</sub> (4)

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
8.82	Doblete J = 3cps	N=CH <sup>-</sup> (1 <sup>o</sup> )
9.40	Singlete	N-H (1)

Al cambiar con D<sub>2</sub>O desaparecen las señales a 6.40 y 9.40 ppm.

De las aguas madres de donde se obtiene XXXIV, se puede aislar una cantidad apreciable de XXX, -- llevandolas a sequedad y agitando mecánicamente con eter, la espuma sólida obtenida.

Este mismo compuesto XXXIV se obtuvo por síntesis directa así:

A 0.37 g de penta-O-acetil-aldehido glucosa disueltos en metanol se le agregan 0.150 g de III y -- 0.060 ml de ácido acético, se mantiene a reflujo durante dos horas, tiempo necesario para su total disolución. Se deja en reposo y a las 6 horas se lleva a sequedad, la es puma obtenida se disuelve en cloroformo. Este se lava con una disolución diluida de bicarbonato sódico y después -- con agua. Se lleva a sequedad y la espuma sólida se cristaliza de etanol.

El producto se recrystaliza de etanol.

Gramos obtenidos: 0.240      Rendimiento: 45%

Punto de Fusión: 128-130 °C

Punto de fusión mixto: 128-129 °C

4,5-diacetamido-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N-β-D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. XXXV.-

Se disuelven 50 g de VII en una mezcla, previamente preparada de 1800 ml de anhídrido acético y 25 gotas de ácido perclórico, para lo cual se calienta en un baño de aceite. Después de disolverse se deja estar de 6 a 8 horas a temperatura ambiente. Se evapora a sequedad en baño de agua o vacío. El residuo sólido se disuelve en etanol y precipitan unos cristales blancos, se filtran estos cristales y el filtrado se lleva a sequedad y se extrae con cloroformo, la solución clorofórmica se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se decante y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra y el filtrado se vuelve a llevar a sequedad. Del residuo sólido se vuelve a cristalizar más producto.

El producto se cristaliza de etanol.

Gramos obtenidos: 67      Rendimiento: 80 %

Punto de Fusión: 229 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -99.5$       C, 1, C1 CH

Análisis elemental para  $C_{24}H_{32}O_{13}N_4$

Calculado: 49.31%    H = 5.51%    N = 10.42%

Encontrado: 49.33%    H = 5.30%    N % 10.25%

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en <math>cm^{-1}</math></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3236	N-H
2915	C-H
1750	C=O acetato
1709	C=O amida
1652	C=C anillo
1234 - 1040	C-O acetato
1040	C-O-C

Espectro de R.M.N.

Realizado en  $Cl_3CD$

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.90 - 2.12	Singletes	4 $OCOCH_3$ 2 $NCOCH_3$
3.30 - 3.40	Singletes	2 $N-CH_3$ (1) (3)
6.2	Doblete J=9 cps	H - anómérico
9	Singlete	$NHCOCH_3$ (4)

4,5-diacetamido-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XXXVI.-

Se tomaron 5 g (8.5 mmoles) de XXXV, se disolvieron en 60 ml de metanol y se le agregó una solución de metóxido sódico (0.23 g, 10 mm) en 40 ml de metanol, dejando estar una noche a temperatura ambiente. Se neutraliza con una suspensión metanólica de resinas I.R.-120 H<sup>+</sup>. El filtrado se condensa a vacío y el producto -- cristaliza cuando queda poco disolvente.

Gramos obtenidos: 3.20

Rendimiento: 86 %

Punto de Fusión: 259 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -17.5$  C, 1, H<sub>2</sub>O

Análisis elemental para  $C_{16}H_{24}O_9N_4 \cdot H_2O$

Calculado: C = 44.23% H = 5.98% N = 12.90%

Encontrado: C = 44.27% H = 5.12% N = 12.78%

Espectro de I.R.

Bandas de absorción en  $cm^{-1}$

Grupo Funcional

3508 - 3225

O-H

2898

C-H

1739

C=O amida

1700

C=O anillo

1640

C=C anillo

1234

C-O amida

Espectro de R.M.N.

Realizado en DMSO

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.78 - 2.10	Singlete	2 NCOCH <sub>3</sub> (4) (5)
3.25	Singlete	N-CH <sub>3</sub>
5.55	Doblete J=9cps	H - anomérico
9.75	Singlete	NHCOCH <sub>3</sub> (4)

5-acetamido-4-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N-β-D-gluco-  
piranosil-1,2,3,6-tetrahidro-pirimidina XXXVII.-

Se toman 2 g (3.6 mmoles) de XXXVI y se disuelven en 15 ml de metanol, se le agrega una solución de metóxido sódico (0.1 g, 5 mmoles, de sodio metálico para 10 ml de metanol). Se deja estar 24 horas a temperatura ambiente. Se neutraliza con una suspensión metanólica de resinas I.R.-120 H. Se filtra y el filtrado se lleva a sequedad, se purifica cristalizado de etanol.

Gramos obtenidos: 0.8      Rendimiento: 50 %

Punto de Fusión: 276-277 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -13.3$  C, 1, H<sub>2</sub>O

Análisis elemental para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub>

Calculado: C = 44.91% H = 5.92%

Encontrado: C = 44.62% H = 5.91%

Espectro de I.R.

Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup>

Grupo Funcional

3508 - 3125	-OH, -NH de NH <sub>2</sub>
2898	C-H
1724	C=O amida
1690	C=O anillo
1587	Flexión N-H de NH <sub>2</sub>
1234	C-O amida



## Espectro de R.M.N.

Realizado en  $D_2O$ 

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
2	Singlete	N-COCH <sub>3</sub>
2.40	Singlete	C-CH <sub>3</sub> (8) ?
3.30 - 3.45	Singlete	N-CH <sub>3</sub> (1) (3)
5.75	Doblete J=9cps	H - anómérico

Este mismo compuesto XXXVII se obtiene a partir de XXXV con la cantidad molar de metóxido sódico a reflujo durante 6 horas.

A partir de XXXVII se obtiene XXXV por acetilación con anhídrido acético-piridina a reflujo.

5-acetamido-4-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N-β-D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XXXVIII.-

1 g de XXXVII se suspende en una mezcla previamente preparada de 10 ml de anhídrido acético y 10 ml de piridina. Se agita a temperatura ambiente hasta su total disolución, una vez disuelta se deja en reposo durante 12 horas. Transcurridas estas se lleva a sequedad. La espuma sólida obtenida se disuelve en cloroformo y ésta se lava con una disolución diluida de ácido acético, después con una disolución de bicarbonato sódico y finalmente con agua. La capa cloroformica se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra y se lleva a sequedad.

El producto se cristaliza de etanol.

Gramos obtenidos: 0.36

Rendimiento: 25 %

Punto de Fusión: 272-273 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = -28.5$  C, 1, Cl<sub>3</sub>CH

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3380 - 3460	N-H de -NH <sub>2</sub>
2980	C-H
1760	C=O acetato
1700	C=O anillo
1665	Flexión N-H de NH <sub>2</sub>
1380	Flexión antisimétrica CH <sub>3</sub>
1260 - 1040	C-O acetato
1040	C-O-C

Espectro de R.M.N.

Realizado en Cl<sub>3</sub>CD

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
2.02 - 2.10	Singletes	4 OCOCH <sub>3</sub> , NCOCH <sub>3</sub>
3.41 - 3.52	Singletes	N-CH <sub>3</sub> (1) (3)
4.20	Soblete	-CH <sub>2</sub> -
4.30 - 5.50	Multipletes	Protones glucosa
5.70	Singlete ancho	NH <sub>2</sub> (4)
6	Doblete J=9 cps	H <sup>2</sup> - anomérico

Si este compuesto XXXVIII se trata con -- anhidrido acético-piridina a reflujo se obtiene nuevamente XXXV.

4-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N-(2', 3', 4', 5', 6'-penta-O-acetil)-glucosilidenimino-1,2,3,6-tetrahidropirimidina  
XXXIX.-

Se toman 4 g de VIII y se disuelven calentando en un baño de glicerina, en una mezcla de 35 ml de anhidrido acético y 35 ml de piridina. La temperatura del baño se mantiene siempre inferior a 80 °C cuando se ha disuelto, lo que ocurre en 30 minutos, se deja estar a tem-

peratura ambiente durante 9 horas. Se lleva a sequedad y la espuma sólida resultante se extrae con cloroformo, se lava con una disolución diluida de ácido clorhídrico, después con bicarbonato sódico y finalmente con agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra y se lleva a sequedad .

El producto se purifica por recristalización de etanol.

Gramos obtenidos: 5                      Rendimiento: 80 %

Punto de fusión: 170 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = 115$  C,1, Cl<sub>3</sub>CH

Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub>

Calculado: C = 48.70%    H = 5.57%    N = 10.32%

Encontrado: C = 48.81%    H = 5.59%    N = 10.22%

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3389 - 3278	N-H de NH <sub>2</sub>
2898	C-H
1748	C=O acetato
1700	C=O anillo
1630 - 1640	C=C anillo
1584	Flexion N-H de NH <sub>2</sub>
1226 - 1040	C-O acetato

Espectro de R.M.N.

Realizado en Cl<sub>3</sub> CD

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
2.05 - 2.20	Simpletes	5 OCOCH <sub>3</sub>
3.35 - 3.50	Simplete	N-CH <sub>3</sub> (1) (3)
6	Simplete	NH <sub>2</sub> (4)
9	Doblete J=9cps	-N=CH- (1')

Este compuesto XXXIX también se obtuvo de la siguiente forma:

7.75 g (0.05 moles) de IV y 19.5 (0.05 moles) de penta-O-acetil-aldehído glucosa se disuelven en 50 ml de metanol y se añade 1 ml de ácido acético. Se calienta la disolución a reflujo durante media hora. Por enfriamiento aparecen unos cristales que unidos con los obtenidos por concentración de las aguas madres suman 15.6 g

Se recrystaliza de etanol.

Gramos obtenidos: 15.6

Rendimiento: 60 %

Punto de Fusión: 170 °C

Punto de Fusión mixto: 170 °C

## III.3.- SINTESIS DE 7-GLUCOSIL XANTINAS.-

7-N-β-D-glucopiranosil-1,3,8-trimetilxantina XL.-

Se suspende 1 g de 4,5-diacetamido-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (XXXVI) en 15 ml de metanol y se agrega 1 ml de metóxido sódico (55 mg de sodio metálico). Se mantiene a reflujo y se deja enfriar. Aparecen unos cristales que se filtran.

El sólido se recristaliza de alcohol-agua.

Gramos obtenidos: 0.82                      Rendimiento: 99%

Punto de Fusión: 255-256 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = 24.7$  C, 1, H<sub>2</sub>O

Análisis elemental para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>

Calculado: C = 47.19% H = 5.66%

Encontrado: C = 47.03% H = 5.71%

Espectro de masas:

m/e: 356, 338, 259, 258, 223, 208..... 44  
 Pico molecular: 356  
 Pico base: 44

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo funcional</u>
3450 - 3220	O-H
2820	C-H
1710	C=N anillo
1680	C=O anillo
1550	C=C anillo
760 , 748	Bandas características anillo purínico

Espectro de R.M.N.

Realizado en D<sub>2</sub>O

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
2.60	Singlete	C-CH <sub>3</sub> (8)
3.30 - 3.45	Singletes	N-CH <sub>3</sub> (1, 3)
3.60 - 4.00	Multipletos	Protones glucosa

Hidrólisis de XL.-

200 mg de XL en 10 ml de ClH<sub>2</sub>N se mantienen a reflujo durante dos horas y media. Se comprueba la hidrólisis por cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente alcohol-acetona-eter (2/1/1). Se neutraliza con disolución saturada de barbonato sódico y se introduce en el frigorífico 24 horas. Se filtra el sólido y se comprueba que se trata de la 1,3,8-trimetilxantina por comparación de su espectro de I.R. con una muestra de es-

ta preparada a partir de IV con anhídrido acético según el método de Traube. A la disolución se le añade un volumen igual de alcohol y se filtra. Se comprueba que en la disolución existe glucosa haciendo la osazona con un testigo.

Tiempo de precipitación 5 minutos, iguales en ambos.

Punto de Fusión: 208 °C

Punto de Fusión mixto: 208

Los dos espectros de I.R. son idénticos.

7-N-β-D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1,3,8-trimetil-xantina. XLI.-

Se suspende 1g de XL en una mezcla, previamente preparada de 10 ml de anhídrido acético y 10 ml de piridina. Se agita a temperatura ambiente, hasta que todo el sólido se ha disuelto. Se deja dos horas, se lleva a sequedad. Al sirupo se le añade éter, se deja estar en nevera y se filtra.

Producto puro.

Gramos obtenidos: 0.88

Rendimiento: 60 %

Punto de Fusión: 167-168 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = 16.1$  C, 1, C<sub>1</sub>CH<sub>3</sub>

Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>

Calculado: C = 50.38% H = 5.38%

Encontrado: C = 50.12% H = 5.55%

Espectro de masas:

m/e: 524, 446, 332, 331, 303, 302, 289.....44  
 Pico molecular: 524  
 Pico base: 44

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en cm<sup>-1</sup></u>	<u>Grupo funcional</u>
2950	C-H
1660	C=O acetato
1234 - 1041	C-O acetato
1041	C-O-C

Espectro de R.M.N.

Realizado en Cl<sub>3</sub>CD

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.84 - 2.15	Singletes	4OCOCH <sub>3</sub>
2.65	Singlete	C-CH <sub>3</sub> <sup>3</sup> (8)
3.36, 3.50	Singletes	N-CH <sub>3</sub> <sup>3</sup> (1) (3)
4.20	Doblete	-CH <sub>2</sub> <sup>3</sup> -

3,8-dimetil-7-N-β-D-glucopiranosil-xantina. XLIV.-

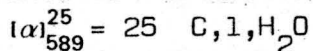
1.90 g (4.72 mmoles) de 4,5-diacetamido-2,6-dioxo-7-N-β-D-glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidro pirimidina XXXII, se disuelven en 25 ml de metanol. - Se añaden 0.108 g de sodio metálico en 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 6 días. Al enfriar se separa un sólido que se filtra y se lava -- con metanol a ebullición. De las aguas madres por neutralización se aísla XXXIII.

El sólido obtenido es puro.



Gramos obtenidos: 0.40      Rendimiento: 24.8%

Punto de Fusión: 285-287 °C



Espectro de U.V.

$\lambda_{\text{max}} = 276 \quad \epsilon = 8600 \quad \text{Log } \epsilon = 3.93$

$\lambda_{\text{max}} = 205 \quad \epsilon = 17245 \quad \text{log } \epsilon = 4.23$

Análisis elemental para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N}_4\text{Na}$

Calculado: C = 42.30%    H = 4.67%    N = 15.38%

Encontrado: C = 42.64%    H = 4.89%    N = 15.89%

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en <math>\text{cm}^{-1}</math></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3448 - 3333	O-H
2941	C-H
1739	C=O anillo
1612	C=N anillo
1081	C-O-C

Espectro de R.M.N.

Realizado en  $\text{D}_2\text{O}$

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
2.60	Singlete	$\text{C-CH}_3$ (8)
3.30	Singlete	$\text{N-CH}_3$ (3)
3.50 - 4.00	Multipletes	H - Glucosa

0.365 g (1 mmol) de XLIV se disuelve en agua, se le añade 0.123 g (1 mmol) de  $\text{SO}_4(\text{CH}_3)_2$  y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se lleva a se-

quedad y la espuma sólida obtenida se recristaliza de etanol.

Gramos obtenidos: 0.050

Espectro de R.M.N.

Realizado en  $Cl_3CD$

Muestra que se ha metilado el N-1 del anillo xantínico. Siendo este espectro similar al del compuesto XL.

Estos 50 mg se acetilaron en  $Ac_2O/Py$ , siguiendo el método ya descrito. Al producto de reacción se le hizo un espectro de R.M.N. siendo totalmente idéntico al del compuesto XLI.

3,8-dimetil-7-N-β-D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil xantina. XLV.-

Se suspende 0.110 g (0.37 mmoles) de XLIV en 10 ml de piridina y se le añaden 10 ml de anhídrido acético. Se agita a temperatura ambiente hasta su total disolución. Se deja en reposo 24 horas. Se lleva a sequedad y la espuma sólida que se obtiene se disuelve en cloroformo, éste se lava con una disolución diluida de  $ClH$ , después con una solución diluida de bicarbonato sódico y finalmente con agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra y se lleva a sequedad. La espuma sólida obtenida se convierte en un fino polvo por agitación con éter.

Gramos obtenidos: 0.100

Rendimiento: 61%

Punto de Fusión: 129-130 °C

$[\alpha]_{589}^{25} = 17$  C, 1,  $Cl_3CH$

Espectro de U.V.

$\lambda_{\max} = 276$        $\epsilon = 12360$        $\text{Log } \epsilon = 4.09$

$\lambda_{\max} = 205$        $\epsilon = 27300$        $\text{log } \epsilon = 4.43$

Análisis elemental para  $C_{21}H_{26}N_4O_{11}$

Calculado: C = 49.41%    H = 5.09%    N = 10.98%

Encontrado: C = 49.70%    H = 5.15%    N = 10.87%

Espectro de masas

m/e: 510, 450, 425, 408, 404, 359, 331, 303,  
301, 288, 271, 260, 243, 183, 169, 165,  
155, 154, 153, 109, 105, 85, 83, 77, 43

Pico molecular: 510

Pico base: 43

Espectro de I.R.

<u>Bandas de absorción en <math>\text{cm}^{-1}</math></u>	<u>Grupo Funcional</u>
3125	N-H
2900	C-H
1769	C=O acetato
1709	C=O anillo
1612	C=N anillo
1219 - 1041	C-O acetato
1041	C-O-C

Espectro de R.M.N.

Realizado en  $\text{Cl}_3\text{CD}$

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
1.88 - 2.10	Singletes	$4\text{OCOCH}_3$
2.70	Singlete	$\text{C-CH}_3$ (8)

Parte Experimental 251

<u>Señal en ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Grupo Funcional</u>
3.50	Singlete	N-CH <sub>3</sub> (3)
5. - 5.80	Multipletes	H- de la glucosa
9.30	Singlete	N-H (1)

Si se cambia con D<sub>2</sub>O desaparece esta ulti  
ma señal.



CONCLUSIONES



1.- Las reacciones de 4,5-diaminouracilo (I), 1-metil-4,5-diamino uracilo (II), 3-metil-4,5-diaminouracilo (III) y 1,3-dimetil-4,5-diamino uracilo IV con glucosa, dan lugar a cuatro condensados V, VI, VII y VIII respectivamente. Debido a que estos productos presentan el fenómeno de la mutarrotación y basándonos en las reacciones de acetilación que describiremos más adelante creemos que:

V, VI y VII son mezclas de los correspondientes 4-amino-5-glucosilidenimino uracilos y 5-N-glucosilamino uracilos.

VIII es 1,3-dimetil-4-amino-5-glucosilidenimino uracilo.

2.- Las reacciones de I y II con glucosa se llevan a cabo en ausencia de catalizadores. La presen-



cia de ácido acético presenta el inconveniente de aumentar la cantidad de subproductos que son las correspondientes 7-tetrahidroxibutilpteridinas.

3.- Las reacciones de III y IV con glucosa se hacen en presencia de la cantidad molar de ácido acético y no reaccionan o lo hacen en pequeña extensión en ausencia de éste. Sin embargo la adición de mayor cantidad de catalizador presenta el mismo inconveniente que en las bases anteriores, la producción de 7-tetrahidroxibutilpteridinas.

4.- La diferencia de reaccionabilidad entre I y II por una parte y III y IV, por otra, se explica por la diferencia de basicidad entre las mismas, así la constante de ionización  $K_{b1}$ , que se refiere a la basicidad del grupo amino en posición cinco, es sensiblemente mayor en I y II que en III y IV.

5.- Se ha comprobado que el producto dado en bibliografía como 3-metil-4-amino-5-N- $\beta$ -D-glucosidoamino uracilo era en realidad: 2,4-dioxo-7-(d-arabo-1,2',3',4'-tetrahidroxibutil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydropteridina XI. Este tipo de pteridinas pueden aparecer junto con los condensados V, VI, VII y VIII si no se controla la cantidad de ácido acético.

Con objeto de hacer un estudio comparativo se preparó también la pteridina isómera correspondiente a la base II y las homólogas IX y XII correspondientes a las bases I y IV, además de los derivados tetraacetilados XIII, XIV, XV y XVI.

6.- El tratamiento de V y VII con anhídrido acético-piridina da respectivamente 8-acetoxi-8-metil-7-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-8,9-dihidro xantina XVII, y su homólogo: 8-acetoxi-1,8-dimetil-7-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-8,9-dihidroxantina. XX, este último acompañado de una pequeña cantidad de: 1,8-dimetil-7-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-8-hidroxi-8,9-dihidroxantina XXV.

El tratamiento de V y VI con mezcla de anhídrido acético ácido perclórico da lugar a los mismos productos XVII y XX respectivamente. Con la única diferencia de que no se aísla XXV.

7.- Las acetilaciones de VII y VIII presentan diferencias fundamentales con respecto a las anteriores.

VIII, tratado con anhídrido acético-piridina, da solamente: 4-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N-(2',3',4',5',6'-penta-O-acetil)-glucosilidenimino-1,2,3,6-tetrahidro pirimidina XXXIX

VII, con el mismo reactivo da el homólogo 4-amino-2,6-dioxo-5-N-(2',3',4',5',6'-penta-O-acetil)-glucosilidenimino-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XXXIV junto con una pequeña cantidad de 4,5-diacetamido-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XXX.

La reacción de VII y VIII con anhídrido acético-ácido perclórico, dan respectivamente XXV y su homólogo: 4,5-diacetamido-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidro pirimidina XXXV.

8.- Las estructuras de XXXIV y XXXIX se determinan mediante datos espectroscópicos y mediante sin tesis constitutiva a partir de las bases III y IV y penta-O-acetilaldehido glucosa.

9.- La estructura de XXXV está dada en la bibliografía, la correspondiente a XXX se hace por comparación y concuerdan todos los datos espectroscópicos. No obstante dichas estructuras se confirman con la serie de reacciones químicas que describiremos más adelante.

10.- Hemos designado a XVII y XX estructuras dihidroxantínicas basándonos en datos de espectroscopía R.M.N. y ensayos de reaccionabilidad química:

XVII y XX presentan una señal en R.M.N. a 2.22 ppm que puede corresponder al grupo 8-acetoxi. Esta señal está ausente en los espectros de XXX y XXV.

11.- Sometidos los cuatro derivados "hexa acetilados" XVII, XX, XXX, y XXXV, a un tratamiento con trazas de metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente:

XVII y XX, pierden un grupo acetilo dando respectivamente: 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1,2,3,6-tetra hidro pirimidina XVIII y 1,8-dimetil-7-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-8-hidroxi-8,9-dihidroxantina XXV. En los espectros de R.M.N. de estos ha desaparecido la banda a 2.22 y que correspondía a un acetilo. XXX y XX<sup>V</sup> permanecen inalterados.

12.- El tratamiento de los cuatro derivados hexaacetilados con la cantidad molar de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente da los siguientes resultados:

XVII y XX dan respectivamente: 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XIX y 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina en forma de sal sódica XXVI.

XXX y XXXV dan respectivamente: 4,5-diacetamido-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XXXII y 4,5-diacetamido-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XXXVI.

13.- El tratamiento de los cuatro derivados "hexaacetilados" con la cantidad molar de metóxido sódico en metanol a reflujo dan lugar a:

5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XIX.

5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina --- (Sal sódica) XXVI.

5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XXXIII.

5-acetamido-4-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N-β-D-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina XXXVII.

14.- Con las reacciones resumidas en 11, 12 y 13, demostramos la diferente labilidad de los grupos --

bloqueantes y parece que se confirma que el más lábil es el 8-actoxi, sólo presente en XVII y XX, seguido de los acetilos unidos a la glucosa y por último el grupo 4-acetamido sólo presente en XXX y XXXV.

15.- La diferencia de comportamiento de los cuatro condensados V, VI, VII y VIII, en las reacciones de acetilación se explica por la diferencia de basicidad de los nitrógenos unidos a las posiciones cuatro y cinco del anillo pirimidínico.

Aunque no haya medida directa de  $K_{b1}$  para los condensados, se supone la misma diferencia que la que existe en las bases. Tampoco hay datos con respecto a  $K_{b2}$  pero en este caso aceptamos que los compuestos que poseen N-metilo en posición tres del anillo pirimidínico ejercen un efecto inductivo aumentando la basicidad del nitrógeno en posición cuatro.

Así V y VI tienen el nitrógeno en cinco más básico que VII y VIII, sin embargo, ocurre lo contrario con el nitrógeno en posición cuatro.

16.- En las acetilaciones en piridina de VII y VIII al ser el nitrógeno en cinco poco básico no compete con los hidroxilos de la glucosa. Tampoco es capaz de aceptar un protón del piridinio que se va formando en la reacción y por tanto no puede dar lugar al cierre del anillo glucopiranosídico.

En el caso de V y VI la reacción puede comenzar con la acetilación de los piranosidos de la mezcla y el piridinio que se va formando cede un protón al nitrógeno en cinco, pues son más básicas que la anterior y pro

voca la ciclación de las azometinas de la mezcla a glucopiranosidos.

17.- VII y VIII reaccionan con anhídrido acético-ácido perclórico comenzando por el ataque del acetoxonio al doble enlace azometínico, provocando la formación del anillo glucopiranosídico, después se acetilan los hidroxilos de la glucosa y posteriormente el nitrógeno en cuatro.

En el caso de V y VI el nitrógeno en cuatro, es muy poco básico, de manera que una vez formadas las dihidroxantinas correspondientes, el grupo OH de la posición C-8 compite ventajosamente con éste.

18.- A partir de los derivados "diacetámidos" XXXII y XXXVI se obtienen las correspondientes: 7-N- $\beta$ -D-glucopiranosil-1,3,8-trimetil-xantina XL y 3,8-dimetil-7-N- $\beta$ -D-glucopiranosil-xantina XLIV.

19.- No se han conseguido obtener 7-glucosilxantinas a partir de los derivados monoacetilados XIX, XXVII, XXXIII y XXXVII. Fracasando todos los intentos para conseguirlos.

20.- Se preparan por primera vez los siguientes compuestos:

- 1.- 4,-amino-2,6-dioxo-5-N-glucosil-1-metil-1,2,3,6-tetrahydro pirimidina (VI).
- 2.- 4-amino-2,6-dioxo-5-N-glucosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahydro pirimidina (VII).
- 3.- 2,4-dioxo-7-(d-arabo-1',2',3',4'-tetrahydroxibutil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydropteridina (X).
- 4.- 2,4-dioxo-7-(d-arabo-1',2',3',4'-tetraacetoxibutil)-

- 3-metil-1,2,3,4-tetrahidropteridina (XIV)
- 5.- 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidro pirimidina (XVIII)
- 6.- 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidro pirimidina (XIX).
- 7.- 8-acetoxi-1,8-dimetil-7-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-8,9-dihidro-xantina (XX)
- 8.- 1,8-dimetil-7-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-8-hidroxi-8,9-dihidroxantina (XXV).
- 9.- 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-glucopiranosil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (XXVII).
- 10.- 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro pirimidina (XXVIII).
- 11.- 4,5-diacetamido-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidro pirimidina (XXX).
- 12.- 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (XXXI).
- 13.- 4,5-diacetamido-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (XXXII).
- 14.- 5-acetamido-4-amino-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-glucopiranosil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (XXXIII).
- 15.- 4-amino-2,6-dioxo-5-N-(2',3',4',5',6'-penta-O-acetil)-glucosilidénimino-3-metil-1,2,3,6-tetrahidro pirimidina. (XXXIV).
- 16.- 5-acetamido-4-amino-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (XXXVIII).
- 17.- 7-N- $\beta$ -D-glucopiranosil-1,3,8-trimetil xantina XL.

- 18.- 7-N-  $\beta$ -D-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-1,3,8-trimetil xantina (XLI).
- 19.- 7-N-  $\beta$ -D-glucopiranosil-3,8-dimetil xantina (XLIV).
- 20.- 7-N-  $\beta$ -D-(2',3', 4',6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-3,8-dimetilxantina (XLV).
- 21.- 2,6-dioxo-1-metil-4,4,5-triacetamido-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (XXI).
- 22.- 2,6-dioxo-1-metil-4,5,5-triacetamido-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (XXII).
- 23.- 4,5-diacetamido-2,6-dioxo-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (XXIII).





BIBLIOGRAFIA



- 1.- M.MELGAREJO, Tesis Doctoral. Universidad de Granada (1.963).
- 2.- E.PEREZ MIRANDA. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. (1.973).
- 3.- R.RICO. Tesis Doctoral. Universidad de Granada (1.973)
- 4.- C.RODRIGUEZ. Tesis Doctoral (en redacción). Universidad de Granada.
- 5.- A. FERNANDEZ. Tesis Doctoral en curso. Universidad de Granada.
- 6.- R. ROBLES. Tesis Doctoral en curso. Universidad de Granada.
- 7.- E. Onorato. Tesis Doctoral en curso. Universidad de Granada.
- 8.- J. MELGAREJO. Tesis Doctoral en curso. Universidad de Granada.
- 9.- R. GRANADOS, F.MARQUEZ, M.MELGAREJO. Anal.Real Soc. Esp. Fis. Qui. 58. 115. 1.962.
- 10.- R.GRANADOS, F.MARQUEZ, M.MELGAREJO. Anal. Real. Soc. Esp. Fis. y Qui. 58. 479. 1.962.
- 11.- R.GRANADOS, F.MARQUEZ, M.MELGAREJO. Anal. Real. Soc. Esp. Fis. Qui. 58. 803. 1962.
- 12.- M.MELGAREJO, R.RICO. Anal. Real. Soc. Esp. Quim. 72, 11-12, 998, 1976.

- 13.- TODD.A.R. Experiments on the Synthesis of Purins nucleosides, cuyo primer artículo de la serie aparece: J. Chem. Soc. 383 (1943).
- 14.- C.M.BLACKBURN, A.W.JOHNSON. J. Chem. Soc. 4358 (1960)
- 15.- S.J.THANHAUSES, G.DORFMULLER. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 47, 1036 (1914).
- 16.- P.SIKES. Mecanismos de reacción en Química Orgánica. Ediciones Martinez Roca, Barcelona.
- 17.- R.J.FERRIER, P.M.COLLINS. Monosaccharide Chemistry. Penguin Library of Physical Sciences. 1972.
- 18.- OGURA, HARUO, SAKAGUCHI, MASAKAZU, KŌYAMA YASUO. Japan Kokai 75, 112, 382 (Cl. CO7D, A 61K) 03 Sep 1975 Appl. 74 21,363. 22 Feb. 1974.
- 19.- OGURA HARUO, SAKAGUCHI, MASAKAZU. Japan Kokai 75,129, 593 (Cl CO 7D, A 61 K) 13 Oct. 1974. Appl. 7433,647. 26 Mar. 1974.
- 20.- GUNTER HENSEKE, HANS GEORG. Chem. Ber. 89, 2904-10 (1956).
- 21.- ADRIEND ALBERT. The pteridines, Quartely Rewies. Vol 1 nº 3, 197 (1941).
- 22.- WHISTIER-WOLFROM. Methods in Carbohydrates. Chemistry Academic. Press. Inc. (New York-London 1963).
- 23.- BREDEREKC, HENNING, MULLER. Chem. Ber. 86, 850 (1953)

- 24.- J. MARCH. *Advances Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and structures*. Mc. Graw-Hill (1968).
- 25.- A. Novelli. *Química Orgánica III*, pag. 429 ATENEO. Buenos Aires. 1959.
- 26.- SARASIN and WEGMANN. *Helv. Chim. Acta* 7, 713 (1924).
- 27.- BAXTER and SPRING. *Nature*, 154, 462. (1944).
- 28.- BAXTER, GOWENLOCK, NEWBOLD, WOODS and SPRING. *Chemand Ind.* 23, 77 (1945).
- 29.- BAXTER and SPRING. *J. Chem. Soc.* 1945, 232.
- 30.- BADDILEY, BUCHANAN and OSBORNE, *J. Chem. Soc.* 1958, 3606.
- 31.- BAXTER, Mc LEAN and SPRING. *J. Chem. Soc.* 1948, 523
- 32.- BAXTER and SPRING. *J. Chem. Soc.* 1947, 378.
- 33.-HOWARD, Mc LEAN, NEWBOLD, SPRING and TODD. *J. Chem. - Soc.* 1949, 232.
- 34.- SHAW, *J. Bid. Chem.* 185, 439 (1950).
- 35.- ICHIKAWA, KATO and TOKENISHI. *J. Heterocyclic Chem.* 2,253 (1965).
- 36.- GREENBERG and SPILMAN= *J. Biol. Chem.* 219, 411 (1956)
- 37.- Shaw and WILSON. *J. Chem. Soc.* 1962. 2937.

- 38.- BADDILEY, BUCHANAN, HARDY and STEWART. J. Chem. Soc. 1959, 2893.
- 39.- SHAW. J. Amer. Chem. Soc. 80, 3899 (1958).
- 40.- SHAW. J. Biol. Chem. 185, 439 (1950).
- 41.- TRAUBE. Ber. 33, 1371 (1900).
- 42.- CLARKAND, WALCHER, J. Chem. Soc. J. Chem. Soc. 1950 1029.
- 43.- ALBERT and BROWN. J. Chem. Soc. 1954, 2060.
- 44.- ENGELMAN, ber, 42, 177 (1909).
- 45.- ISAY. Ber. 39, 250 (1906).
- 46.- BOBRANSKY and SYNOWIEDKI. J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Edn. 37, 62 (1948).
- 47.- HOMEYER. U.S. Pat. 2646, 432 (1953); trough Chem. Abs<sup>^</sup> tracts. 48, 8819 (1954).
- 48.- American Cyanamid Co., Brit. Pat., 704, 866 (1956). Thorough Chem. Abstracts 51, 2062 (1957)
- 49.- CAVALIERI, TINKER and BENDICH. J. Amer. Chem. Soc. 71 533 (1949).
- 50.- FREER and SHERMAN, Amer. Chem. J. 20, 223. (1898).
- 51.- ABRAMS and CLARK. J. Amer. Che. Soc. 73, 4609 (1951)

- 52.- DENAYER. Bull. Soc. Chim. (France). 1962, 1358.
- 53.- STRUKOV and DISKINA. Farmatsiya 8, 16 (1945).
- 54.- TODD, BERGEL and KARIMULLAH. J. Chem. Soc. 1936, 1557.
- 55.- BADDILEY, LYTHGOE, McNEIL and TODD. J. Chem. Soc. 1943, 383.
- 56.- BADDILEY, HENNER, LYTHGOE and TODD. J. Chem. Soc. 1944, 657.
- 57.- HOWARD, LYTHGOE and TODD. J. Chem. Soc. 1945, 556.
- 58.- KENNER, LITHGOE and TODD. J. Chem. Soc. 1944, 652.
- 59.- KENNER and TODD. J. Chem. Soc. 1946, 852.
- 60.- KOPPEL and ROBINS. J. Org. Chem. 23, 1457 (1958).
- 61.- LISTER. J. Chem. Soc. 1963, 2228.
- 62.- BREDERECK, HENNING, PFLEIDERER and WEBER. Chem. Ber. 86, 333 (1953).
- 63.- BREDERECK, HENNING, PFLEIDERER AND DESCHLER. Chem. Ber. 86, 845 (1953).
- 64.- BROWN and MASON. J. Chem. Soc. 1957, 682.
- 65.- M.D. FENN and J.H. LISTER. J. Che. Soc. Perkin I 1974, 1300.



- 66.- SHRINER, FUSON, CURTIN. Identificación sistemática de compuestos orgánicos. (Wiley- Limusa) Mexico 1974
- 67.- TRAUBE. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 33, 1381 (1900).
- 68.- TRAUBE. Ber. Dtsch. Chem Ges. 33, 1375 (1900).
- 69.- ENGELMAN. Ber. 42, 177 (1909).
- 70.- BLICKE F.F. H.C. Godt. J. Am. Chem. Soc. 76, 2798 (1954).



Biblioteca Universitaria de Granada



01136419