



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Estudio Sintético y estructural de análogos del antibacteriano potencial 4-amino-6- fenilamino-2-metoxi-5- nitrosopirimidina.

Alumno: María Magaña García

Julio, 2016



UNIVERSIDAD DE JAÉN

FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES

GRADO EN QUÍMICA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ESTUDIO SINTÉTICO Y ESTRUCTURAL
DE ANÁLOGOS DEL
ANTIBACTERIANO POTENCIAL 4-
AMINO-6-FENILAMINO-2-METOXI-5-
NITROSOPYRIMIDINA.**

María Magaña García

Jaén, Julio 2016

Agradecimientos

La autora de la presente memoria agradece el apoyo técnico y humano del Centro de Instrumentación Científico-Técnica–CICT- de la Universidad de Jaén (UJA, MINECO, Junta de Andalucía, FEDER).

A mi tutor, por darme la oportunidad de hacer este proyecto y aprender de él.

RESUMEN

En este trabajo se ha pretendido estudiar las condiciones más óptimas y sostenibles que permitan obtener una serie de análogos a la 5-nitrosopirimidina con alta pureza y en cantidades tales que sea factible llevar a cabo su caracterización mediante diferentes técnicas espectroscópicas (RMN, EM, etc.). Para ello vamos a probar tanto con diferentes disolventes como con diferentes temperaturas y formas de calefacción.

ABSTRACT

It is intended to carry out the study of the most optimal and sustainable conditions as to produce a series of analogous to 5-nitrosopyrimidine high purity and in quantities not feasible to carry out their characterization using various spectroscopic techniques (NMR, MS, etc.). We are going to try both with different solvents and at different temperatures and forms of heating.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS.....	5
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
3.1 Optimización de condiciones de aminólisis de la pirimidina II	7
3.2 Reacciones de aminólisis en agua.	11
3.3 caracterización de las pirimidinas III a-g obtenidas.....	12
3.3.1 Espectroscopía de ¹ H-RMN	12
3.3.2 Espectroscopía de ¹³ C-RMN.	18
3.3.3 Espectrometría de Masas.....	20
4. CONCLUSIONES	23
5. PARTE EXPERIMENTAL	25
5.1 Instrumental y reactivos empleados.....	25
5.2 Preparación del producto de partida 4-Amino-2,6-dimetoxi-5-nitrosopirimidina II:	27
5.3 Productos de la sustitución nucleofílica.	27
5.3.1 Procedimiento general de la sustitución nucleofílica de la pirimidina.....	27
6. BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXO I:	35

1. INTRODUCCIÓN

Entre los heterociclos, las pirimidinas constituyen un núcleo farmacéuticamente importante que es el constituyente esencial de una variedad de compuestos bioactivos disponibles por síntesis o de la naturaleza, y que son a menudo de considerable complejidad. Tanto los polímeros naturales como los no naturales incluyen también derivados pirimidínicos. Las amino- e imino- pirimidinas constituyen diversos sistemas biológicos y desempeñan un papel importante en muchos procesos biológicos. Son constituyentes de ADN, ARN, vitaminas del grupo B, antibióticos y medicamentos para un correcto funcionamiento del corazón y estimulación de procesos metabólicos (Khan, 2015). De lo anterior se entiende por tanto que, las síntesis de pirimidinas altamente funcionalizadas llame especialmente la atención de los químicos dedicados a la síntesis orgánica.

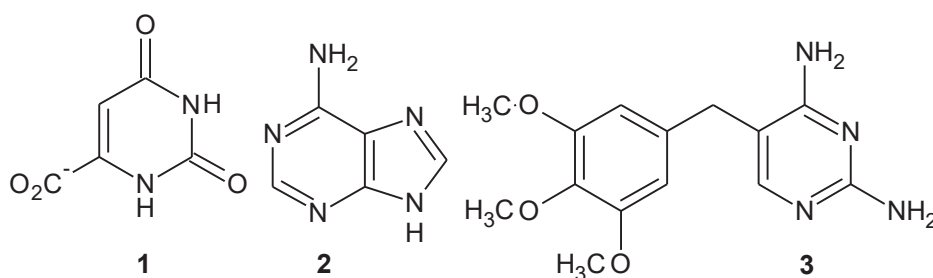


Figura 1.1: Compuestos representativos que contienen una subestructura pirimidínica.

En 1818, Brugnatelli sintetizó el primer derivado de pirimidina, aloxano, por la degradación oxidativa de ácido nítrico procediente del ácido úrico. Otro informe temprano, por Frankland y Kolbe en 1848, describió la primera síntesis de un cianalquinpirimidina por calentamiento de propionitrilo con potasio metálico. Gabriel y Colman aislaron la primera pirimidina en 1899 por descarboxilación de ácido pirimidin-4-carboxílico. Desde estos primeros informes se han publicado muchas contribuciones importantes que describen una variedad de estrategias de síntesis para la preparación de derivados de pirimidina. (M D.Hill 2008). A este respecto, estos han desarrollado diversos protocolos para la síntesis de pirimidinas sustituidas ya sea mediante el uso de una variedad de materiales de partida sustituidos, o por sustitución en los anillos de pirimidina recién sintetizadas. (Mohammed, 2015).

La naturaleza altamente deficiente en electrones del anillo de pirimidina hace que la reacción de sustitución nucleófila aromática (S_NAr) un enfoque general para la síntesis, tanto en solución como en fase sólida, de un gran número de derivados de aminopirimidina, especialmente de polihalopirimidinas fácilmente disponibles. Desgraciadamente, desde un punto de vista sintético, las reacciones de sustitución nucleofílica de 2,4- y / o 6-halopirimidinas son sólo moderadamente selectivas y se obtiene con frecuencia una mezcla de productos de 2- y 4-monosustituidos. Además, una vez que el primer grupo se ha introducido, la reactividad de la 2/4-aminopirimidina resultante hacia una segunda S_NAr disminuye en gran medida, lo que limita el uso de nucleófilos pobres, tales como anilinas, o que requieren altas temperaturas de horas o días y altas concentraciones de estos nucleófilos para que las reacciones lleguen a terminar. (Marchal, 2010).

Sin embargo, la irradiación de microondas puede facilitar la síntesis de aminopirimidinas, ya que ha llegado a ser ampliamente aceptado que muchas reacciones clásicas bajo irradiación de microondas funcionan mejor que las reacciones por calentamiento convencional. La irradiación de microondas se puede utilizar para llevar a cabo una amplia gama de reacciones en tiempos cortos y con un alto rendimiento y regio selectividad, sin la necesidad de disolventes. (Quiroga, 2008).

Aunque la introducción de un grupo nitroso en C5 de un núcleo de pirimidina lo activa altamente hacia una sustitución nucleófila. Esto permite el desplazamiento fácil y selectivo de grupos metoxi presentes en 2-amino-4,6-dimetoxi-5-nitrosopirimidina por una gran serie de aminas en condiciones suaves, lo que permite, ahorro eficiente de tiempo, preparaciones de 2,4,6-tris(alquilamino)-5-nitrosopirimidinas simétricas y no simétricas, que son útiles como intermedios en rutas sintéticas comunes a sistemas heterobíclicos de gran interés biológico.

Buscando alternativa a la derivación clásica de polihalo-pirimidinas, recientemente se ha encontrado que el tratamiento de 5-nitrosopirimidina I con diferentes aminas primarias llevó a aminólisis secuencial de los grupos 4/6-metoxi y a los derivados de pirimidina correspondientes III y IV en rendimientos de buenos a excelentes en un corto período de tiempo a temperatura ambiente.

Del mismo modo, varios derivados de pirimidina V y VI se obtuvieron a partir de 5-nitropirimidina con unos rendimientos de buenos a excelentes. (Olivella 2012, Olivella 2015).

Buena parte de los compuestos III-VI sintetizados se han estudiado como antivirales (A. Marchal, 2010), antibacterianos (Olivella, 2015) y antifúngicos (Olivella, 2012).

De todos los compuestos analizados, han mostrado actividad antifúngica y antibacteriana frente a varias cepas patógenas humanas los compuestos 4-6.

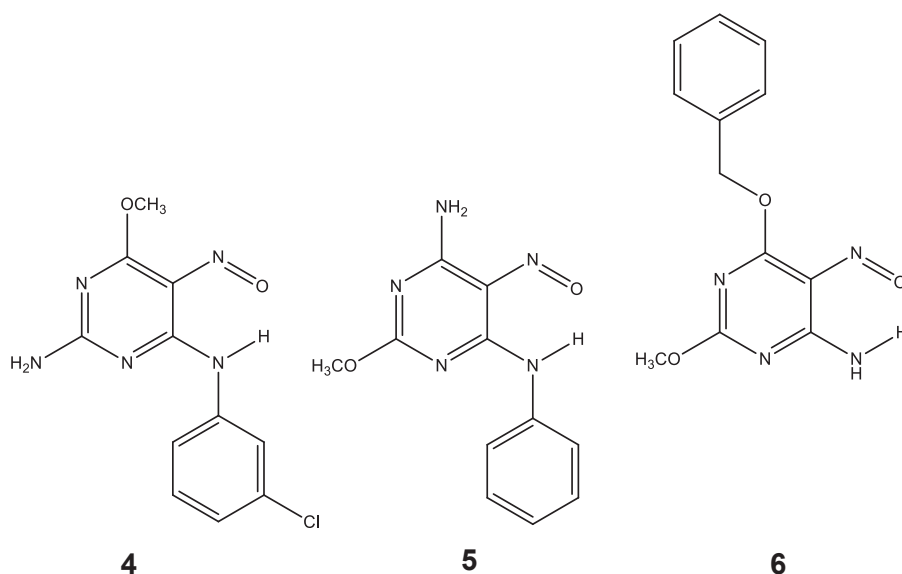


Figura 1.3: Derivados de nitrosopirimidinas.

Ocorre sin embargo que la aplicabilidad médica de estos compuestos se ve altamente limitada por su alta toxicidad aguda de ahí que sea conveniente llevar a cabo modificaciones estructurales que permitan eliminar la toxicidad pero a su vez, mantener la actividad antifúngica ó antibacteriana.

Además, la sustitución múltiple y secuencial de grupos alcoxi en este tipo de pirimidina podría conducir a una gran variedad de derivados de 4-alcoxi-5-nitrosopirimidina valiosos y convenientemente funcionalizados, los cuales presentan actividades como inhibidores de quinasas ciclo dependientes (CDK) y de la proteína de reparación del ADN o (C6)-guanina-ADN-alkiltransferasa (AGT), lo que lleva a un renovado interés en la síntesis de estos derivados de pirimidina con esta idea en mente.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo ha sido sintetizar una serie de análogos al compuesto **4** con potencial actividad como antibacteriano, con pureza alta y en cantidades tales que fuera posible llevar a cabo su caracterización mediante diferentes técnicas espectroscópicas (RMN, EM, etc.).

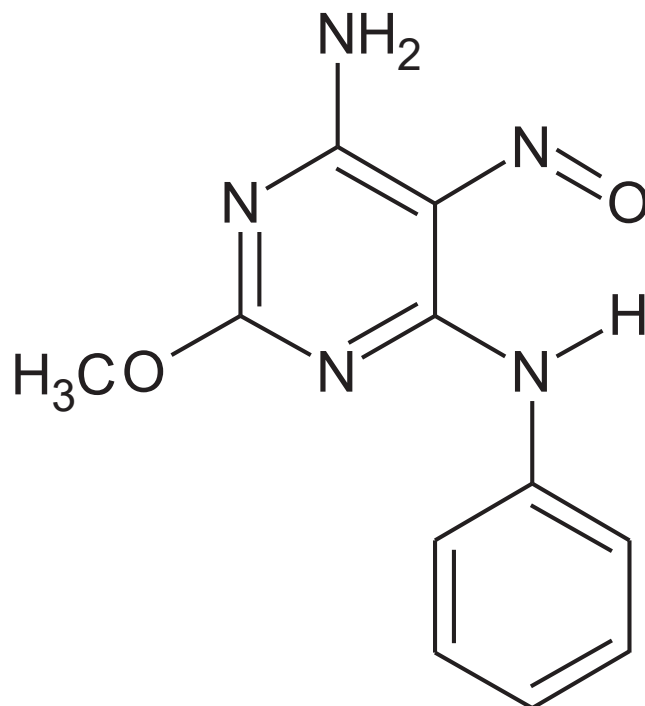


Figura 2: Estructura de 4-amino-6-fenilamino-2-metoxi-5-nitrosopirimidina (**4**).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1 Optimización de condiciones de aminólisis de la pirimidina II

Para llevar a cabo la síntesis de las fenilaminopirimidinas objetivo me basé en el trabajo de Olivella y col. (Olivella, 2012), en el que se utiliza como precursor el compuesto 2-amino-4,6-dimetoxi-5-nitrosopirimidina previamente obtenido con buenos rendimientos (89%, Figura 3.1.) por nitrosación a temperatura ambiente con nitrito de isoamilo (NIA) en dimetilsulfóxido de la pirimidina comercial 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina (Marchal, 2010).

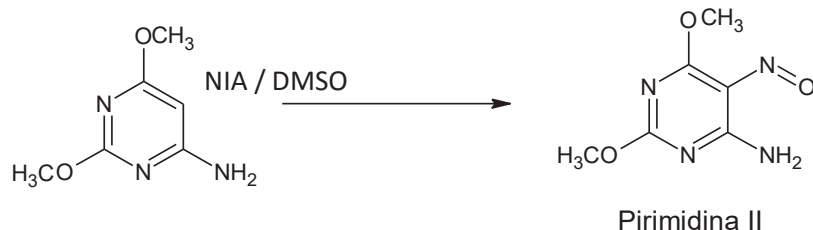


Figura 3.1. Síntesis de la pirimidina de partida II.

Antes de ensayar diversas anilinas, se probó a reproducir las condiciones descritas en la bibliografía para así obtener de camino suficiente cantidad de producto IIIa susceptible de ser utilizado en la síntesis de otros derivados (Figura 3.2.).

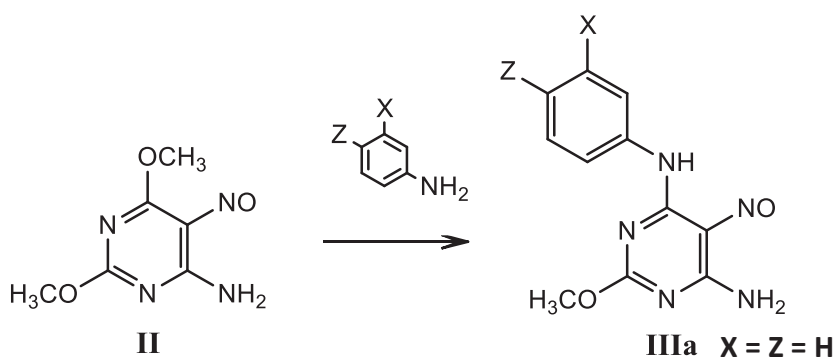


Figura 3.2: Reacción de formación de las pirimidinas III.

	III	a	b	c	d	e	f	g
Tabla	X	H	H	H	Cl	CH ₃	Br	F
3.1.	Z	H	Cl	CH ₃	H	H	H	H

Tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente, se aisló por filtración a vacío de la suspensión acusa 136 mg de un sólido verde. El análisis por c.c.f. del medio de reacción en diferentes eluyentes parecía dar a entender que solo había un producto así que se procedió a caracterizarlo por RMN. El resultado obtenido sin embargo (Figura 3.7, pág 13) nos alertó de que la reacción no había terminado y que por lo tanto debíamos o bien dejar el medio más tiempo agitando a temperatura ambiente, calentar o cambiar el disolvente.

Antes de calentar, se probó con otros disolventes buscando aumentar la solubilidad de los reactivos. Ocurrió sin embargo que ni en etanol, isopropanol o DMF, se observa progresión alguna después de 24 horas. Se probó entonces a calentar a 85°C en estos medios observándose que, si bien la reacción progresa, no concluye tampoco después de 24 horas.

La siguiente opción que se barajó fue calentar utilizando irradiación por microondas (Narayan, 2004; Luo, 2002). En el caso de los ensayos realizados en isopropanol, a 100°C se pensó que la reacción se había completado en 30 minutos. Pero una cromatografía realizada al sólido aislado indicó que aún había producto de partida y por lo tanto que la reacción no había concluido a los 30 minutos como al principio se pensaba. Se probó a aumentar el tiempo de reacción esperando a que esta concluyese, pero los resultados obtenidos en la cromatografía indicaban que en estas condiciones se favorece la formación de otros productos secundarios.

En DMF en cambio, la reacción a 100°C no se completa tras 60 minutos y, un calentamiento extra a 140°C durante 5 minutos conduce a la proliferación de subproductos. Se decidió disminuir la temperatura a 120°C desde un inicio y calentar durante 45 minutos, pero al igual que en la reacción con isopropanol, no se consiguieron los resultados deseados.

A continuación, al igual que algunos autores (Hartur, 2006) se probó a catalizar la reacción con ácido pensando que la protonación de los nitrógenos pirimidínicos, más básicos que el nitrógeno de la anilina, pudiera favorecer la salida del grupo metoxilo (Figura 3.3).

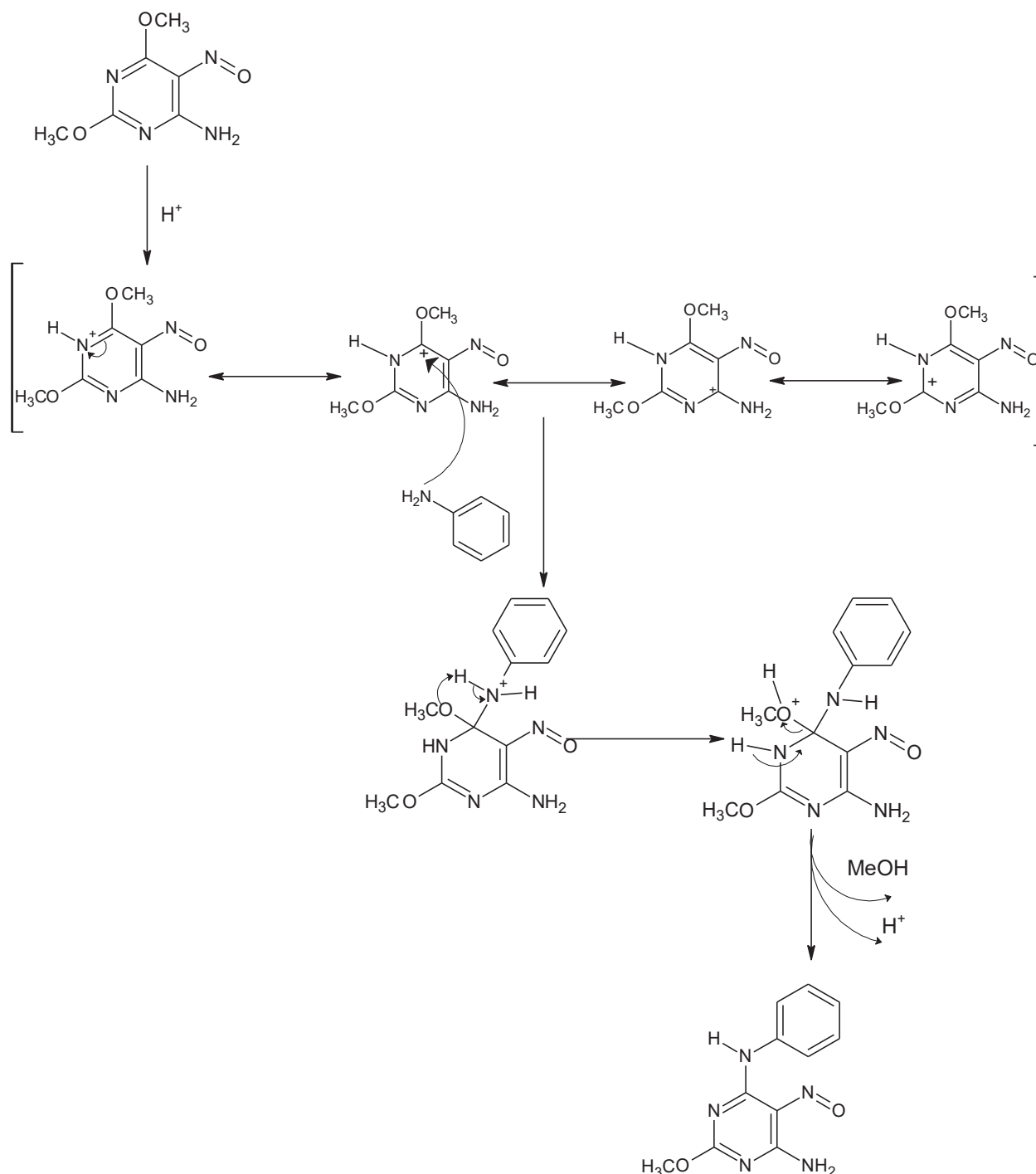


Figura 3.3: Mecanismo propuesto de síntesis de la pirimidina IIIa catalizada por protones en medio ácido.

En este caso, en DMF, además de no completarse la reacción después de 12 horas a 85°C, se obtienen nuevamente varios subproductos.

En isopropanol, la reacción no se completa tras 4 horas a reflujo mediante calentamiento tradicional y, tampoco tras 10 minutos calentando a 100°C con microondas. Aumentar el tiempo de reacción solo sirvió para favorecer nuevamente la proliferación de subproductos de ahí que finalmente, se decidió volver al agua como disolvente de reacción dada su inocuidad.

II ; IIIa

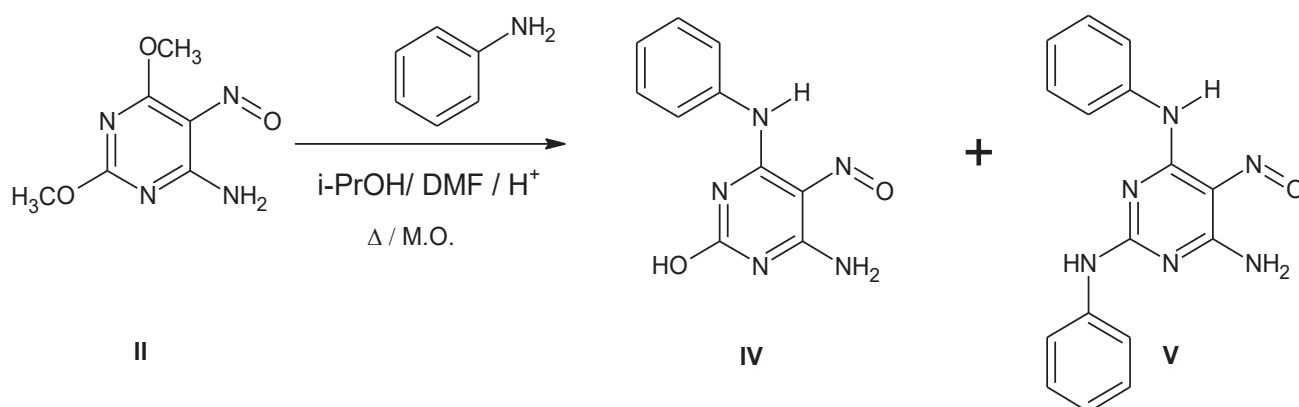


Figura 3.4: Propuesta de subproductos formados en la reacción de aminólisis de II.

En la tabla 3.2 se resumen las condiciones ensayadas con anilina

Tabla 3.2: Condiciones ensayadas.

Condiciones II→IIIa Amina: 2.0 eq. Disolvente: 10 mL/mmol			
Disolvente	Temperatura	Tiempo de reacción	Rdto aislado
H ₂ O,	t.a.	24 h	60 %
EtOH	t.a.	72 h	■
<i>i</i> -PrOH	t.a.	72 h	■
DMF	t.a.	24 h	■
EtOH	78°C	24 h	58 %
<i>i</i> -PrOH	83°C	24 h	46 %
DMF	85°C	24 h	■
<i>i</i> -PrOH	M.W. 100 °C	1 h	54 %
DMF	M.W. 100 °C	1 h	■
DMF	M.W. 140 °C	10 min	■
<i>i</i> -PrOH / H ⁺	83°C	8 h	59 %
<i>i</i> -PrOH / H ⁺	M.W. 100 °C	9 min	65 %
DMF / H ⁺	85°C	18 h	50 %
DMF / H ⁺	M.W. 100 °C	1 h	■

3.2 Reacciones de aminólisis en agua.

Como tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente no se completa la reacción, se probó a calentar a 95°C y viendo que una gran parte del producto se quedaba en las paredes del matraz mientras se producía la reacción en suspensión, se decidió llevar a cabo la reacción en un tubo adaptable a un multireactor-agitador Radleys, con el fin de reducir el tamaño del medio de reacción y obtener una agitación más efectiva. Además es interesante destacar que en dicho agitador se pueden llevar a cabo doce reacciones simultáneamente.

De esta manera se consiguió que la pirimidina de partida se consumiera tras 17 horas, se pueda aislar el producto deseado mediante extracción con acetato de etilo y finamente purificarlo mediante cromatografía en columna flash.

En la tabla 3.3 los rendimientos de los productos obtenidos una vez realizada la purificación de los mismos.

Tabla 3.3.: Rendimientos.

III	a	b	C	d	E	F	G
X	H	H	H	Cl	CH ₃	Br	F
Z	H	Cl	CH ₃	H	H	H	H
Rdto	88 %	54 %	50 %	19 %	60 %	39 %	30 %

Los rendimientos, referidos al sólido después de ser purificado, observados (tabla 3.3) no son excesivamente altos, pero son suficientes para poder caracterizar los sólidos sintetizados.

3.3 caracterización de las pirimidinas III a-g obtenidas.

3.3.1 Espectroscopía de ¹H-RMN

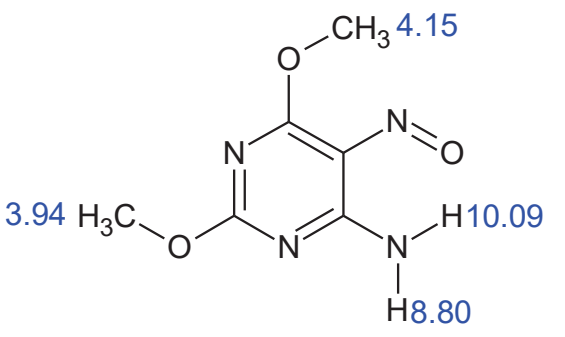
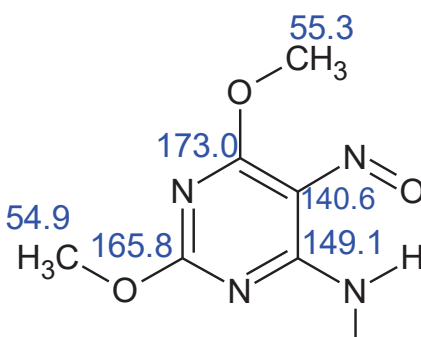
Se ha considerado interesante incluir una asignación de señales del producto de partida, ya que son de gran utilidad para justificar, por ejemplo, cuál de los grupos metoxilo presentes en la molécula ha sido sustituido.

El elevado carácter atrayente de electrones π del grupo nitroso se propaga en el anillo aromático y produce una notable deficiencia de carga en las posiciones 2, 4 y 6 del ciclo. Pero además dichas posiciones están sustituidas en todos casos por heteroátomos (N u O), lo que hace que la deficiencia electrónica se propague con gran intensidad hasta los sustituyentes del anillo. Esto explica que los átomos de hidrogeno directamente unidos o cercanos a estos heteroátomos experimenten un desapantallamiento bastante considerable al producirse la nitrosación.

Una característica notable en los derivados pirimidínicos de interés es la formación de un fuerte enlace de hidrogeno intramolecular entre el átomo de oxigeno del grupo 5-nitroso y uno de los hidrógenos del grupo 4-amino. El establecimiento de este enlace de hidrogeno intramolecular impide el libre giro del grupo amino, dando lugar

a que el entorno químico de sus dos protones sea claramente diferente y con ello que sus desplazamientos químicos también lo sean. El protón implicado en el enlace de hidrogeno es el que resuena a mayor frecuencia apareciendo como un singlete ancho en torno a 10 ppm, mientras que el hidrogeno que no participa en este enlace da su resonancia alrededor de 8.8 ppm.

Los datos utilizados para la asignación de las señales se han obtenido de las fuentes bibliográficas consultadas (Marchal, 2010) y nos servirán de referencia para comparar los espectros del resto de los productos.

	
Figura 3.5: Asignación de señales de RMN-¹H en ppm (DMSO-d₆) para la pirimidina de partida II	Figura 3.6: Asignación de señales de RMN-¹³C en ppm (DMSO-d₆) para la pirimidina de partida II

Una vez realizada la asignación de señales, se usaran como referencia ya que los productos sintetizados poseen la misma estructura. Hay que tener en cuenta que aunque los productos pirimidínicos obtenidos son el resultado de una sustitución en el carbono C6 de diferentes derivados de anilina, las señales del resto del anillo de pirimidina permanecen invariantes.

Como ya se ha dicho antes, tras el seguimiento de algunas reacciones, el sólido obtenido se aisló pensando que la reacción había finalizado, sin embargo tras someterlo a RMN se observó una gran cantidad de señales en la parte alta del espectro, muy diferente a lo esperado (ver Figura 3.8) y de las cuales, cuatro de ellas se pudieron atribuir al producto de partida.

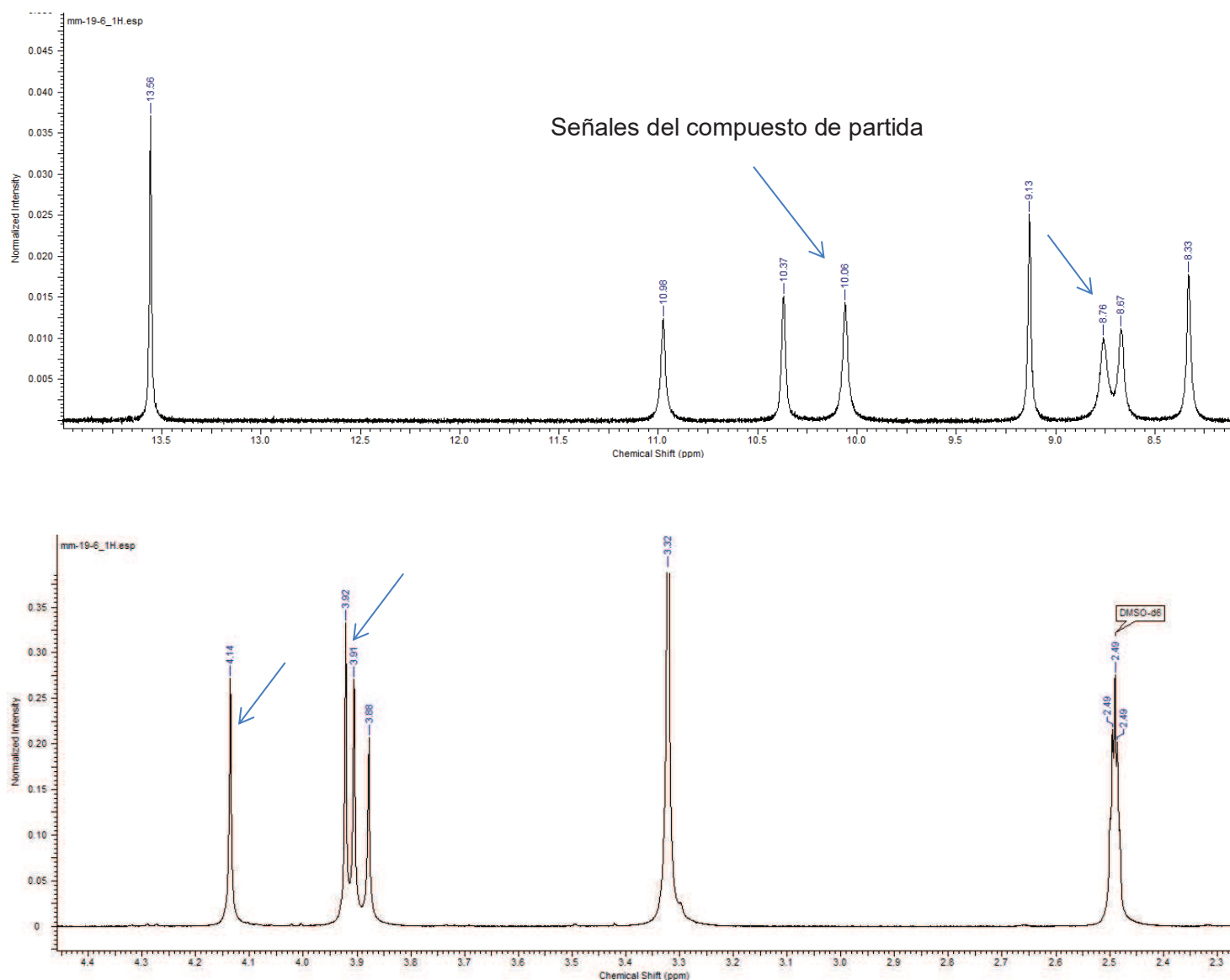


Figura 3.7: Espectro de RMN- ^1H (DMSO-d_6) del compuesto **IIIa** impurificado con producto de partida **II**.

Una vez purificado el sólido, se volvió a realizar el análisis mediante RMN, en el cual se percibe que, aunque las señales del compuesto de partida habían desaparecido, aún se observaba algo que llama la atención. Si bien lo esperado eran tres señales, cada una integrada por un hidrógeno, lo que aparece en el espectro (ver Figura 3.8) son justo el doble de señales, cuya integración coincide para cada grupo de tres señales.

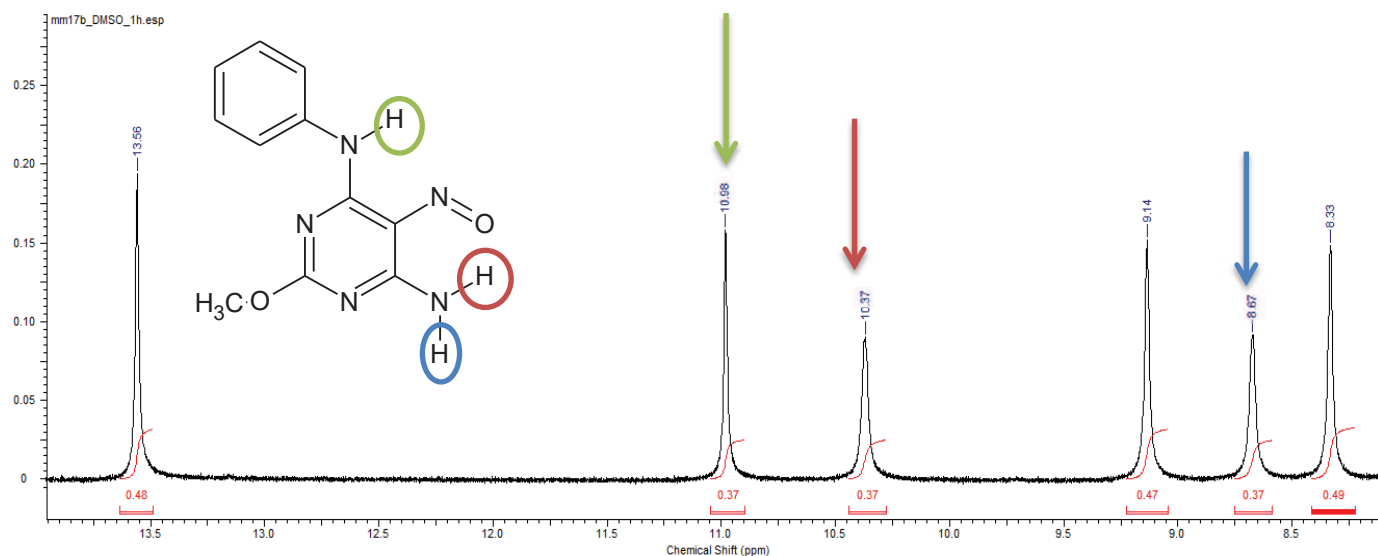


Figura 3.8.: Ampliación 1 del espectro de RMN- ^1H (DMSO-d_6) del compuesto **IIIa**.

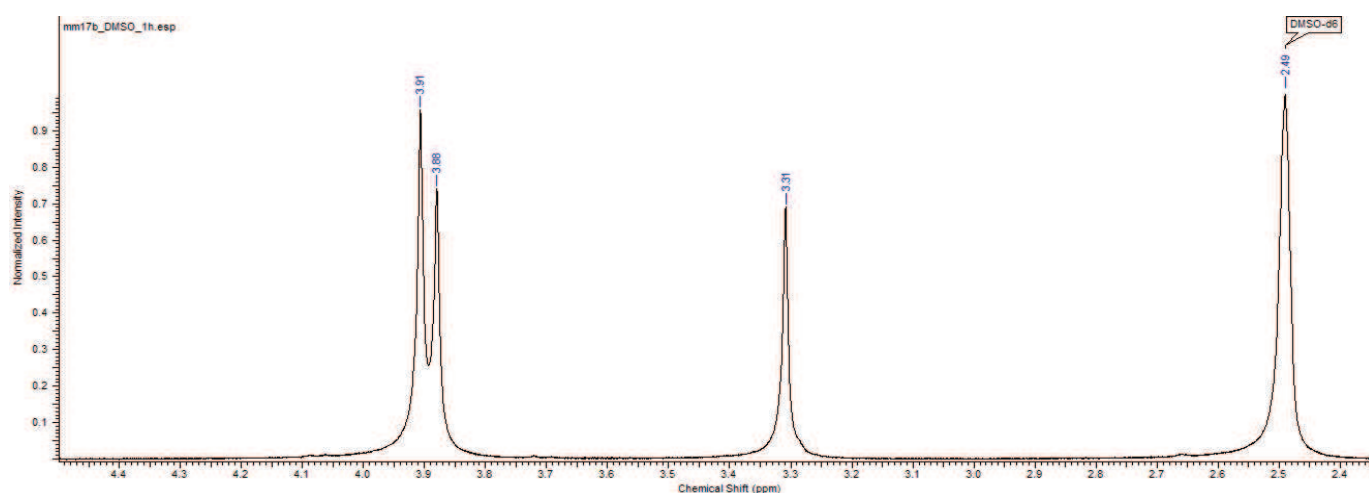


Figura 3.9.: Ampliación 2 del espectro de RMN- ^1H (DMSO-d_6) del compuesto **IIIa**.

La resonancia a la que aparecen tres de las señales ya se podían intuir por comparación con el producto de partida. Por lo que se piensa que el sólido aislado es en realidad una mezcla de dos isómeros rotámeros A y B (ver Figura 5.5). El rotámero A es aquella molécula en la que se forma el enlace de hidrógeno entre el grupo nitroso del carbono C5 y el hidrógeno del grupo amino del carbono C6. Mientras que el rotámero B es aquel en el que el enlace de hidrógeno se ha establecido entre el grupo nitroso del C5 y el grupo amino del carbono C4.



Para asignar y justificar qué señales pertenecen a cada uno de los rotámeros nos basamos en la que se hizo al principio al producto de partida. Según el cual el hidrogeno del grupo amino unido al carbono 4, que formaba enlace con el grupo nitroso aparecía a una longitud de onda de 10 ppm aproximadamente, y a 8.8 ppm aproximadamente el que no formaba dicho enlace. Según esto y observando el espectro de RMN, podemos indicar sin lugar a dudas que las tres señales cuya integral viene dada por 0.37 hidrógenos son las correspondientes al rotámero B, mientras que el resto pertenecerían al rotámero A. Llama la atención el gran desapantallamiento que presenta la señal que corresponde al hidrógeno que forma enlace con el grupo nitroso en el rotámero A. Esto puede ser debido a la influencia que tiene sobre él las dos nubes π pertenecientes a los anillos aromáticos, tanto el anillo de benceno como el de pirimidina.

Tabla 3.4. Datos de RMN-¹H (DMSO-d₆) de los compuestos **IIIa-IIIg**.

Compuesto III			δ ppm, multiplicidad (s: singlete; d: doblete; triplete), intensidad					
Rot A	X	Z	NH ^a	NH ^b	NH ^c	Ar	CH ₃ O	CH ₃
a 56	H	H	13.56 (s, 0.53 H) 10.97 (s, 0.36 H)	9.12 (s, 0.50 H) 10.37 (s, 0.37 H)	8.32 (s, 0.43 H) 8.66 (s, 0.33 H)	7.90-7.88 (m, 1H, C ₆ H ₅), 7.77-7.75 (m, 1H, C ₆ H ₅), 7.41-7.35 (m, 2H, C ₆ H ₅), 7.20-7.13 (m, 1H, C ₆ H ₅)	3.90 s 3.88 s	--
b 61	H	Cl	13.57 (s, 0.59 H) 10.88 (s, 0.36 H)	9.10 (s, 0.57 H) 10.36 (s, 0.36 H)	8.31 (s, 0.57 H) 8.65 (s, 0.35 H)	7.95-7.92 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.81-7.78 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.46-7.41 (m, 2H, C ₆ H ₄),	3.91 s 3.88 s	--
c 61	H	Me	13.59 (s, 0.58 H) 10.92 (s, 0.37 H)	9.09 (s, 0.57 H) 10.37 (s, 0.37 H)	8.30 (s, 0.56 H) 8.63 (s, 0.37 H)	7.76-7.74 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.65-7.63 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.20-7.16 (m, 2H, C ₆ H ₄)	3.90 s 3.87 s	2.28 s
d 43	Cl	H	13.42 (s, 0.39 H) 11.10 (s, 0.52 H)	9.20 (s, 0.38 H) 10.33 (s, 0.52 H)	8.39 (s, 0.39 H) 8.73 (s, 0.52 H)	7.88-7.86 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.62-7.59 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.42-7.37 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.25-7.18 (m, 1H, C ₆ H ₄)	3.92 s 3.90 s	--
e 47	Me	H	13.47 (s, 0.41 H) 11.09 (s, 0.55 H)	9.17 (s, 0.49 H) 10.34 (s, 0.59 H)	8.36 (s, 0.50 H) 8.70 (s, 0.56 H)	7.73-7.56 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7.28-7.22 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.01-6.96 (m, 1H, C ₆ H ₄)	3.90 s 3.88 s	2.30 s
f 44	Br	H	13.41 (s, 0.42 H) 11.09 (s, 0.53 H)	9.19 (s, 0.41 H) 10.32 (s, 0.54 H)	8.39 (s, 0.40 H) 8.72 (s, 0.53 H)	8.28-8.21 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.92-7.62 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.38-7.31 (m, 1H, C ₆ H ₄)	3.91 s 3.90 s	--
g 44	F	H	13.49 (s, 0.39 H) 11.12 (s, 0.48 H)	9.22 (s, 0.37 H) 10.35 (s, 0.47 H)	8.41 (s, 0.38 H) 8.75 (s, 0.49 H)	7.95-7.86 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.79-7.48 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.45-7.38 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.06-6.95 (m, 1H, C ₆ H ₄)	3.91 s 3.90s	--

Se observa que la cantidad de rotámero A con respecto al B es mayor cuando el sustituyente que tiene el anillo de benceno es el grupo metilo. Esto se debe al carácter electrón donante que posee dicho grupo, a diferencia de los distintos halógenos, que por el contrario son electrón atrayente. La capacidad de ceder densidad de carga al anillo de benceno provoca que el enlace de hidrogeno que se forma con el grupo nitroso se refuerce.

3.3.2 Espectroscopía de ^{13}C -RMN.

Aunque los espectros de carbono son sencillos, no es posible asignar las señales de carbono por simple prospección de sus espectros. Es por ello por lo que se ha tenido que recurrir a técnicas complementarias como el DEPT o HMBC para asignar todas las señales.

El DEPT permite diferenciar los carbonos cuaternarios del resto de carbonos de la molécula.

La técnica HMBC de correlación a larga distancia permite la asignación de los carbonos cuaternarios. También podemos diferenciar entre el carbono C6 y C2, al correlacionar la señal de este último con los protones del grupo metoxilo.

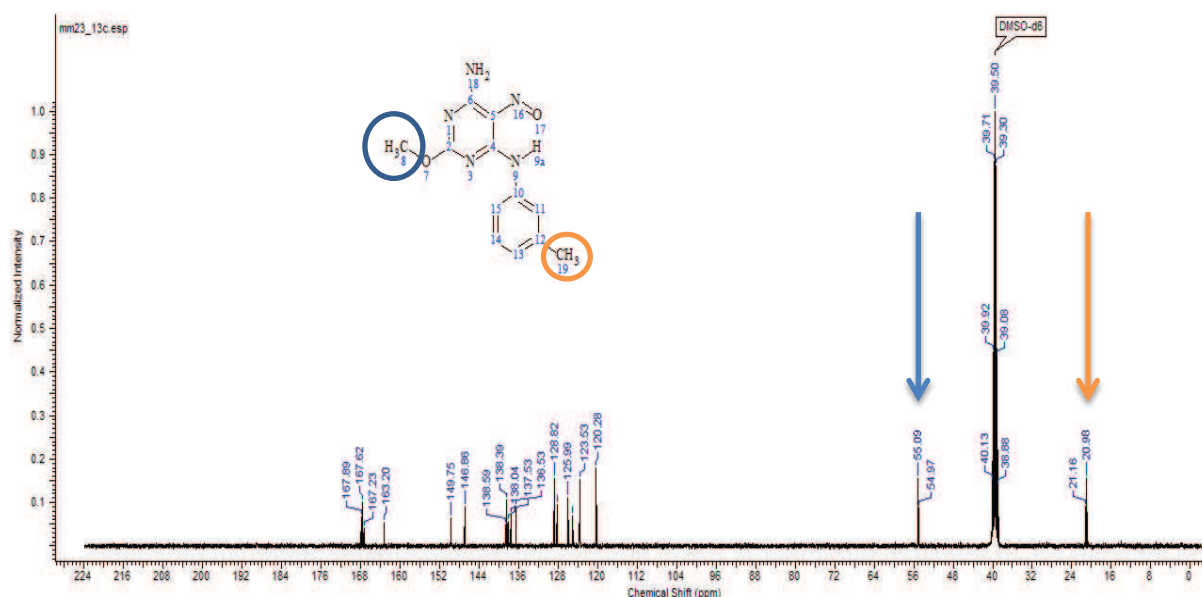


Figura 3.12: Diferente desplazamiento de los dos grupos metilos en el espectro de ^{13}C -RMN (DMSO-d_6) del compuesto **IIIe**

Tabla 3.5.: Datos de RMN-¹H (DMSO-d₆) de los compuestos IIIa-IIIg.

Compuesto 3			δ ppm											
	X	Z	C2	C4	C6	C5	C1*	C2 *	C6*	C3*	C5*	C4*	CH ₃ O	CH ₃
a	H	H	167.9 167.6	167.2 149.7	146.9 163.3	138.6 138.1	137.6 136.6	129.0 128.4		125.3 124.3		123.2 123.1	55.1 55.0	--
b	H	C I	167.7 167.6	167.1 149.6	146.8 163.3	138.6 137.5	137.2 135.6	129.2 128.8		128.2 128.1		124.9 124.6	55.1 55.0	--
c	H	M e	167.8 167.6	167.2 149.8	146.8 163.1	138.6 137.6	135.6 134.7	134.0 133.5		129.4 128.8		123.1 123.0	55.1 55.0	20.5 20.7
d	Cl	H	167.7 167.6	167.0 149.5	146.8 163.5	139.7 138.7	138.2 137.5	133.1 132.6	130.4 130.0	124.9 123.8	123.0 122.4	121.6 121.3	55.1 55.0	--
e	Me	H	167.9 167.6	167.2 149.8	146.8 163.1	138.6 138.4	138.1 137.6	137.5 136.5	128.8 128.2	126.0 125.1	123.6 123.5	120.2	55.1 55.0	21.2 21.0
f	Br	H	167.7 167.6	167.0 149.5	146.8 163.5	139.9 138.6	138.3 137.5	130.7 130.3	127.8 126.7	125.9 125.3	122.0 121.8	121.5 121.1	55.1 55.0	--
g	F	H	167.8 167.6	167.0 149.5	146.8 163.5	140.1 140.0	138.6 138.4	130.6 130.0	129.9 129.8	118.9 118.6	110.7 110.5	109.7 109.5	55.2 55.1	--

3.3.3 Espectrometría de Masas.

Las estructuras propuestas se justificaran basándose en el ion molecular, el pico base, y algunos fragmentos característicos. Las pirimidinas dan como pico base uno de masa m/z correspondiente a la pérdida de 17 unidades de masa atómica con respecto al ion molecular. Esto puede ser debido a la pérdida de un grupo hidroxilo, procedente de la forma tautómera de la molécula (figura 3.13).

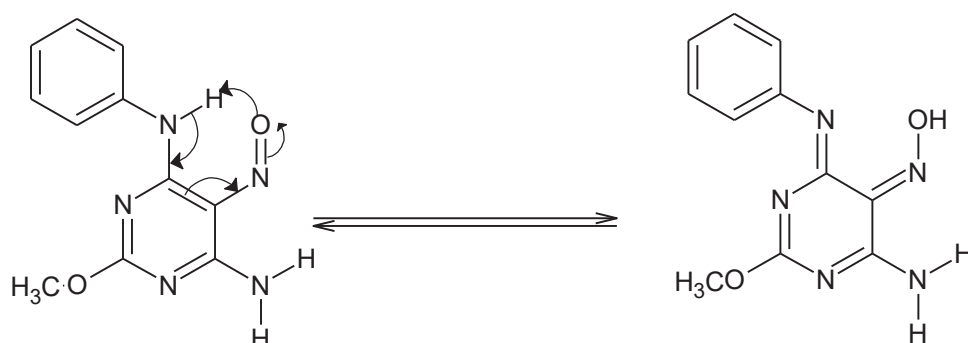


Figura 3.13: Estructura tautómera.

Llama la atención la pérdida de otras 17 unidades de masa respecto del pico base. El hecho de que todas las pirimidinas presenten este pico, lleva a preguntarse cuál es su procedencia. Se pensó que, podría deberse a la pérdida de NH_3 , el cual se forma por la previa protonación del grupo amino presente en C4, el cual ya había perdido un protón, tal y como se ha explicado anteriormente.

Al entrar en el espectrómetro, una fracción de las moléculas sufre una fragmentación muy común, que es la pérdida de un hidrógeno, este exceso de protones que se encuentra en el medio justificaría la doble protonación del grupo amino. La abundancia relativa de este pico está comprendida entre el 32% en la pirimidina IIIe y el 47% en la pirimidina IIIb.

La pérdida del anillo de benceno con junto con los diferentes sustituyentes, aparece en todas las pirimidinas.

En las pirimidinas IIIc y IIIe aparece un pico con un m/z de 91 que podría corresponder a la pérdida del grupo $[C_7H_7]^+$. Se puede observar también, el pico correspondiente a la pérdida de $[C_7H_8N]^+$. En este caso la molécula no ha perdido el hidrógeno ya que la presencia del grupo metilo en el anillo de benceno refuerza este enlace.

En las pirimidinas IIId y IIle se pueden distinguir picos que son resultado de la pérdida de fragmentos característicos como metilo o $[C_6H_5N]^+$.

En la pirimidina IIlg aparecen picos correspondientes a la pérdida de fragmentos como $[OCH_3]^+$ o $[C_5H_4F]^+$.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4. CONCLUSIONES

- 1) Se han sintetizado seis nuevas 5-nitrosopirimidinas (**IIIb-g**), análogas al compuesto 4-amino-6-fenilamino-2-metoxi-5-nitrosopirimidina, con rendimientos moderados.

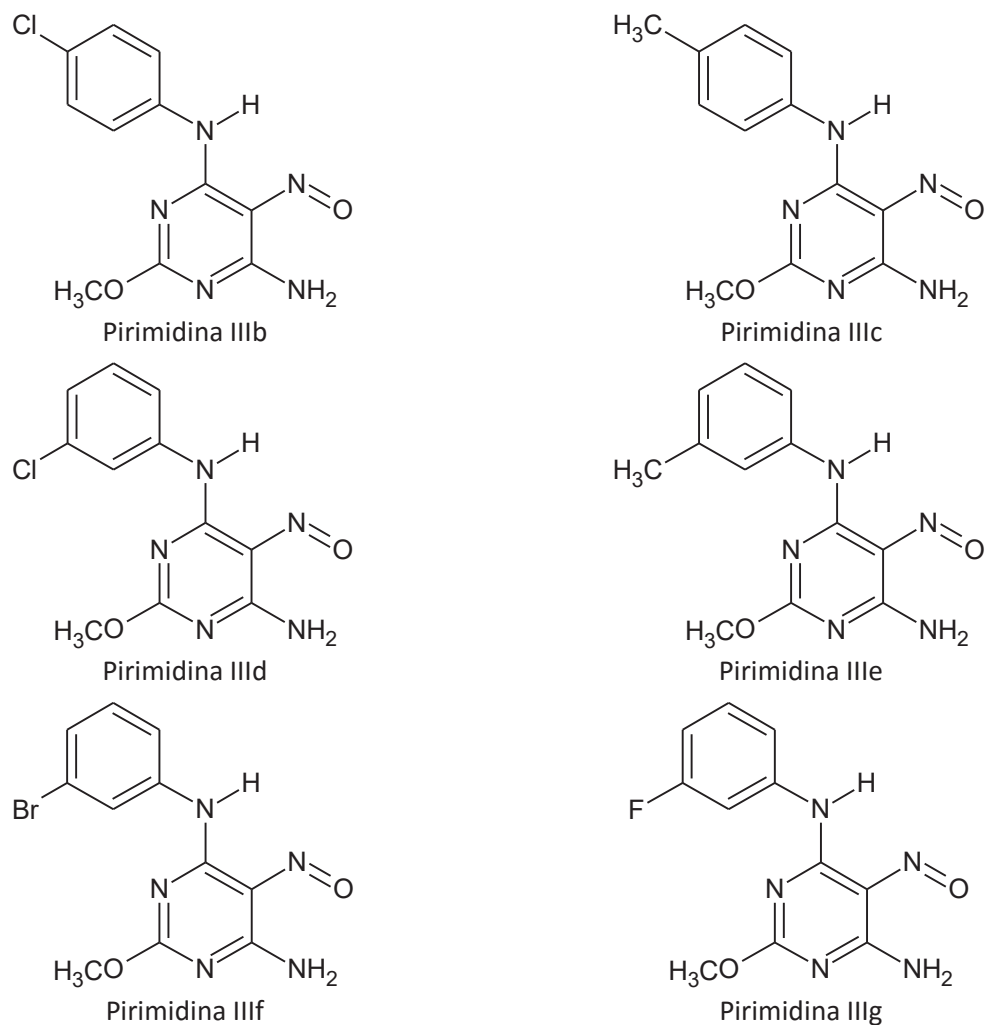


Figura 4.1: Conjunto de pirimidinas sintetizadas

- 2) Todos compuestos sintetizados se han logrado caracterizar mediante técnicas tales como espectroscopía de resonancia magnético nuclear de protón, espectroscopía de resonancia magnético nuclear de carbono, espectrometría de masas y su punto de fusión.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Instrumental y reactivos empleados.

El instrumental empleado para la obtención de los datos analíticos ha sido el siguiente:

- **Punto de fusión.** Se utilizó el fusiómetro *Barstead Electrothermal 9100*
- **Resonancia Magnética Nuclear (RMN).** El equipo del que se obtuvieron los espectros correspondientes a ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT, HMBC, HSQC para todos los compuestos fue *Bruker ADVANCE-400*, del Centro de Instrumentación Científico-Técnica (CICT) de la Universidad de Jaén. Todos los experimentos fueron realizados a temperatura ambiente en dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO- d_6)
- **Espectros de Masas (EM).** El equipo empleado fue *Thermo DSQ II*, ambos equipos de baja resolución y con ionización por impacto electrónico de 70 eV, equipados con un analizador de cuadrupolo. El otro equipo empleado fue el *Waters Micromass AutoSpec-Ultima*, siendo un espectrofotómetro de alta resolución (HRMS). Todos estos equipos pertenecen al CICT de la Universidad de Jaén.
- **Microondas (MW).** El equipo empleado para llevar a cabo las reacciones de microondas fue el modelo Discover focalizado CEM en tubos sellados.

Las abreviaturas empleadas en la descripción de las señales de los distintos espectros han sido:

¹H-RMN: a (ancho), s (singlete), d (doblete), dd (doble doblete), sp (septeto), m (multiplete).

¹³C-RMN: p (carbono primario), s (secundario), t (terciario), c (cuaternario).

Los reactivos comerciales utilizados han sido:

Acetato de etilo – VWR Chemicals – 99.8%

Acetonitrilo – J. T. Baker – 99.9%

Ácido clorhídrico (disolución acuosa al 37%) – Sigma Aldrich

Anilina – Fluka – 99.5%

3-Bromoanilina – Aldrich – 98%

3-Cloroanilina – Acros Organics – 99%

4-Cloroanilina – Aldrich – 98%

Dimetilformamida (DMF) – VWR Prolabo Chemicals – 100%

Dimetilsulfóxido (DMSO) – Aldrich – 99.9%

3-Fluoroanilina – Aldrich – 98%

Isopropanol (i-PrOH) – Fluka – 95%

Nitrito de isoamilo – Sigma Aldrich – 96%

m-toluidina – Aldrich – 99%

p-toluidina – Alfa Aesar – 99%

Sulfato de sodio – VWR Prolabo Chemicals

Para cromatografía en capa fina (c.c.f.) se han empleado cromatoplacas *Merck silicagel 60 GF₂₅₄* de silicagel 60 G con revelador fluorescente bajo iluminación con luz ultravioleta de 254 nm de longitud de onda, preparadas sobre hojas de aluminio. Los eluyentes utilizados se indican en cada caso.

La cromatografía en columna Flash se ha efectuado con sílicagel Merck 60 G (tamaño de partícula 0.040-0.063 mm) usando acetato de etilo y hexano como eluyentes.

5.2 Preparación del producto de partida 4-Amino-2,6-dimetoxi-5-nitrosopirimidina II:

Se disuelven 1.06 g de 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina (1.13 mmol) en 17.1 mL de DMSO. A continuación se añaden 1.1 mL NIA (958.72 mg, 8.18 mmol) La mezcla se agita hasta que no se detecta pirimidina de partida través de c.c.f. (Eluyente: CH₂Cl₂: MeOH, 9:1 v/v). Se añade el doble de volumen de agua fría gota a gota bajo agitación continua y la suspensión se agita. El sólido azul obtenido se filtra a vacío y se lava varias veces con agua. Rendimiento: 89%.

5.3 Productos de la sustitución nucleofílica.

5.3.1 Procedimiento general de la sustitución nucleofílica de la pirimidina.

Se añaden 1 mmol de la correspondiente anilina a una suspensión de 0.5 mmol de pirimidina II en 5 mL de agua. La mezcla se agita en un tubo de Radleys y se calienta a 100°C durante 17 horas. La reacción se controló por ccf (Eluyente: CH₂Cl₂: MeOH, 95:5 v/v). La fracción de interés se extrae con acetato de etilo y se seca con sulfato de sodio. A continuación se filtra y se elimina el disolvente a baja presión en el rotavapor. El residuo sólido obtenido se hace pasar por columna de sílica flash. Por último, el sólido procedente de la columna se recristaliza en acetonitrilo.

Preparación de 4,6-diamino-*N*-fenil-2-metoxi-5-nitrosopirimidina III a.

A partir de 61 mg (0.33 mmol) de pirimidina II se obtuvieron 71 mg (0.29 mmol, 88%) de un sólido verde identificado como pirimidina III a.

P. f. 197.8-199.8 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 13.56, 10.98 (s, 1H, NH), 10.37, 9.14 (bs, 1H, NH_2), 8.67, 8.33 (bs, 1H, NH_2), 7.90-7.88 (m, 1H, C_6H_5), 7.77-7.75 (m, 1H, C_6H_5), 7.41-7.35 (m, 2H, C_6H_5), 7.20-7.13 (m, 1H, C_6H_5), 3.91, 3.88 (s, 3H, OCH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 167.9, 167.6 (c), 167.2, 163.3 (c), 149.7, 146.9 (c), 138.6, 138.1 (c), 137.6, 136.6 (c), 129.0, 128.4 (t), 125.3, 124.3 (t), 123.2, 123.1 (t), 55.1, 55.0 (p) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 245 (M^+ , 21), 228 (100), 211 (50), 77 (20). HR-MS (ESI): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$: 245.0911; experimental: 245.0913.

Preparación de 4,6-diamino-*N*-(4-clorofenil)-2-metoxi-5-nitrosopirimidina III b.

A partir de 92 mg (0.5 mmol) de pirimidina II se obtuvieron 75 mg (0.27mmol, 54%) de un sólido verde identificado como pirimidina III b.

P. f. 195-197 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 13.47, 11.09 (s, 1H, NH), 10.34, 9.17 (bs, 1H, NH_2), 8.70, 8.36 (bs, 1H, NH_2), 7.95-7.92 (m, 1H, C_6H_4), 7.81-7.78 (m, 1H, C_6H_4), 7.46-7.41 (m, 2H, C_6H_4), 3.90, 3.88 (s, 3H, OCH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 167.9, 167.6 (c), 167.2, 163.1 (c), 149.8, 146.8 (c), 138.6, 138.6 (c), 138.1, 137.6 (c), 137.5, 136.5 (t), 128.8, 128.2 (t), 126.0, 125.1 (c), 123.6, 123.5 (t), 120.2 (t), 55.1, 55.0 (p) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 279 (M^+ , 64), 262 (100), 245 (47), 111 (26). HR-MS (ESI): Calculada para: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$: 279.0523; experimental: 279.0524.

Preparación de 4,6-diamino-*N*-(4-metilfenil)-2-metoxi-5-nitrosopirimidina III c.

A partir de 92 mg de pirimidina II se obtuvieron 64 mg (0.25 mmol, 50%) de un sólido verde identificado como pirimidina III c.

P. f.: 212-214 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 13.59, 10.92 (s, 1H, NH), 10.37, 9.09 (bs, 1H, NH_2), 8.63, 8.30 (bs, 1H, NH_2), 7.76-7.74 (m, 1H, C_6H_4), 7.65-7.63 (m, 1H, C_6H_4), 7.20-7.16 (m, 2H, C_6H_4), 3.90, 3.88 (s, 3H, OCH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 167.8, 167.6 (c), 167.2, 163.1 (c), 149.7, 146.9 (c), 138.6, 138.1 (c), 137.6, 136.6 (c), 129.0, 128.4 (t), 125.3, 124.3 (t), 123.2, 123.1 (t), 55.1, 55.0 (p) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 259 (M^+ , 20), 242 (100), 225 (35), 91 (11). HR-MS (ESI): Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$: 259.1069; experimental: 259.1069.

Preparación de 4,6-diamino-*N*-(3-clorofenil)-2-metoxi-5-nitrosopirimidina III d.

A partir de 92 mg de pirimidina II se obtuvieron 26 mg (0.09 mmol, 9%) de un sólido verde identificado como pirimidina III d.

P. f.: 216-218 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 13.42, 11.10 (s, 1H, NH), 10.33, 9.20 (bs, 1H, NH_2), 8.73, 8.39 (bs, 1H, NH_2), 7.88-7.86 (m, 1H, C_6H_4), 7.62-7.59 ((m, 1H, C_6H_4), 7.42-7.37 (m, 1H, C_6H_4), 7.25-7.18 (m, 1H, C_6H_4), 3.90, 3.88 (s, 3H, OCH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 167.7, 167.6 (c), 167.0, 163.5 (c), 149.5, 146.8 (c), 139.6, 138.7 (c), 137.2, 137.5 (c), 133.1, 132.6 (t), 130.4, 130.0 (t), 124.9, 123.8 (c), 121.6, 121.3 (t), 55.1, 55.0 (p) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 279 (M^+ , 40), 262 (100), 245 (38), 111 (16). HR-MS (ESI): Calculada para: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$: 279.0523; experimental: 279.0524.

Preparación de 4,6-diamino-*N*-(3-metilfenil)-2-metoxi-5-nitrosopirimidina III e.

A partir de 92 mg de pirimidina II se obtuvieron 77 mg (0.30 mmol, 59%) de un sólido verde identificado como pirimidina III e.

P. f.: 198.8-208.8 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ 13.57, 10.88 (s, 1H, NH), 10.36, 9.10 (bs, 1H, NH_2), 8.65, 8.32 (bs, 1H, NH_2), 7.73-7.56 (m, 2H, C_6H_4), 7.28-7.22 (m, 1H, C_6H_4), 7.01-6.96 (m, 1H, C_6H_4), 3.90, 3.88 (s, 3H, OCH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 167.7, 167.6 (c), 167.1, 163.3 (c), 149.6, 146.8 (c), 138.6, 137.5 (c), 137.2, 137.6 (c), 137.2, 135.6 (t), 128.2, 128.1 (t), 124.9, 124.6 (c), 124.9, 124.6 (t), 55.1, 55.0 (p) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 259 (M^+ , 18), 244 (28), 242 (100), 225 (32) 91 (15). HR-MS (ESI): Calculada para: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$: 259.1069; experimental: 259.1071.

Preparación de 4,6-diamino-*N*-(3-bromofenil)-2-metoxi-5-nitrosopirimidina III f.

A partir de 92 mg de pirimidina II se obtuvieron 63 mg (0.19 mmol, 39%) de un sólido verde identificado como pirimidina III f.

P. f.: 198.8-208.8 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 13.56, 10.97 (s, 1H, NH), 10.37, 9.12 (bs, 1H, NH_2), 8.66, 8.32 (bs, 1H, NH_2), 8.28-8.21 (m, 1H, C_6H_4), 7.92-7.62 (m, 1H, C_6H_4), 7.38-31 (m, 1H, C_6H_4), 3.90, 3.88 (s, 3H, OCH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 167.7, 167.6 (c), 167.0, 163.5 (c), 149.5, 146.8 (c), 139.9, 138.6 (c), 138.3, 137.5 (c), 130.7, 130.3 (c), 127.8, 126.7 (t), 125.9, 125.3 (c), 122.0, 121.8 (t), 121.5, 121.1 (t), 55.1, 55.0 (q) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 323 (M^+ , 40), 325 (38), 308 (95), 306 (100), 291 (31), 289 (31), 157 (37). HR-MS (ESI): Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_2\text{Br}$: 323.0018; experimental: 323.0016.

Preparación de 4,6-diamino-*N*-(3-fluorofenil)-2-metoxi-5-nitrosopirimidina III g.

A partir de 92 mg de pirimidina II se obtuvieron 40 mg (0.15 mmol, 30%) de un sólido verde identificado como pirimidina III f.

P. f. 203.4-205.4 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 13.56, 10.97 (s, 1H, NH), 10.37, 9.12 (bs, 1H, NH_2), 8.66, 8.32 (bs, 1H, NH_2), 7.95-7.86 (m, 1H, C_6H_4), 7.79-7.48 (m, 1H, C_6H_4), 7.45-7.38 (m, 1H, C_6H_4), 7.06-6.95 (m, 1H, C_6H_4), 3.90, 3.88 (s, 3H, OCH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 167.8, 167.6 (c), 167.0, 163.5 (c), 149.5, 146.9 (c), 138.6, 138.4 (c), 130.6, 130.0 (c), 129.9, 129.8 (t), 118.9, 118.6 (c), 110.7, 110.5 (t), 109.7, 109.5 (t), 55.1, 55.0 (p) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 263 (M^+ , 49), 262 (39), 246 (100), 229 (46), 95 (17). HR-MS (ESI): Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$: 263.0819; experimental: 263.0819.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. P. Benderitter; J. X. A. Júnior; M. Schmitt; J.J. Bourguignon. *Science D.* 63, **2007**, 12465-12470.
2. B. I. Bliss; F. Ahmed; S. Iyer; W. Lin; J. Walker; H. Zhao. *Tetrahedron. Lett.* 51, **2010**, 3259-3262.
3. M. Delgado-Valverde, J. Sojo-Dorado, Á. Pascual, K. Rodríguez-Baño, *Ther.Adv.Infect.Dis.* **2013**, 1, 49-69.
4. C. G. Hartung; A. C. Backes; B. Felber; A. Missio; A. Philipp. *Science. D.* 62, **2006**, 10055-10064.
5. M. D.Hill; M. Movassaghi. *Eur. J. Chem.* **2008**, 14, 6836-6844.
6. K. M. Khan; S. Iqbal; M. A. Bashir; N. Ambreen; S. Perveen; W. Voelter. *Tetrahedron. Lett.* 56, **2015**, 1179-1182.
7. G. Luo, L. Chen, S. Poindexter, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5739–5742.
8. A. Marchal. Memoria de iniciación a la investigación. Departamento de Química Inorgánica y Orgánica. Universidad de Jaén. **1999**.
9. A. Marchal; M. Nogueras; A. Sánchez; J. N. Low; L. Naesen; E. De Clercq; M. Melguizo. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3823-3830.
10. S. Narayan, T. Seelhammer, R. E. Gawley, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 757–759
11. M. Olivella; A. Marchal.; M. Nogueras; A. Sánchez; M. Melguizo; M. Raimondi; S. Zacchino; F. Giannini; J. Cobo; R. D. Enriz. *Bioorg.Med.Chem.*, **2012**, 20, 20, 6109-6122.

12. M. Olivella; A. Marchal; M. Nogueras; M. Melguizo; B. Lima; A. Tapia; G. E. Feresin; O. Parravicini; F. Giannini; S. A. Andújar; J. Cobo; R.D. Enriz. *Arch. Pharm. Chem.* **2015**, 384, 1-13.
13. E. Procházková; L. Cechová; Z. Janeba; M. Dracínský. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10121-10133.
14. J. Quiroga; J. Trilleras; B. Insuasty; R. Abonía; M. Nogueras; A. Marchal; J. Cobo. *Tetrahedron Lett.* 49, **2008**, 3257-3259.
15. B.A. Rogers, Z. Aminzadeh, Y. Hayashi, D.L. Paterson, *Clin. Infect.* **2011**, 53- 49-56.
16. H. Vorbrüggen, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, 49, 117-192.

ANEXO I: DIAGRAMAS ESPECTRALES

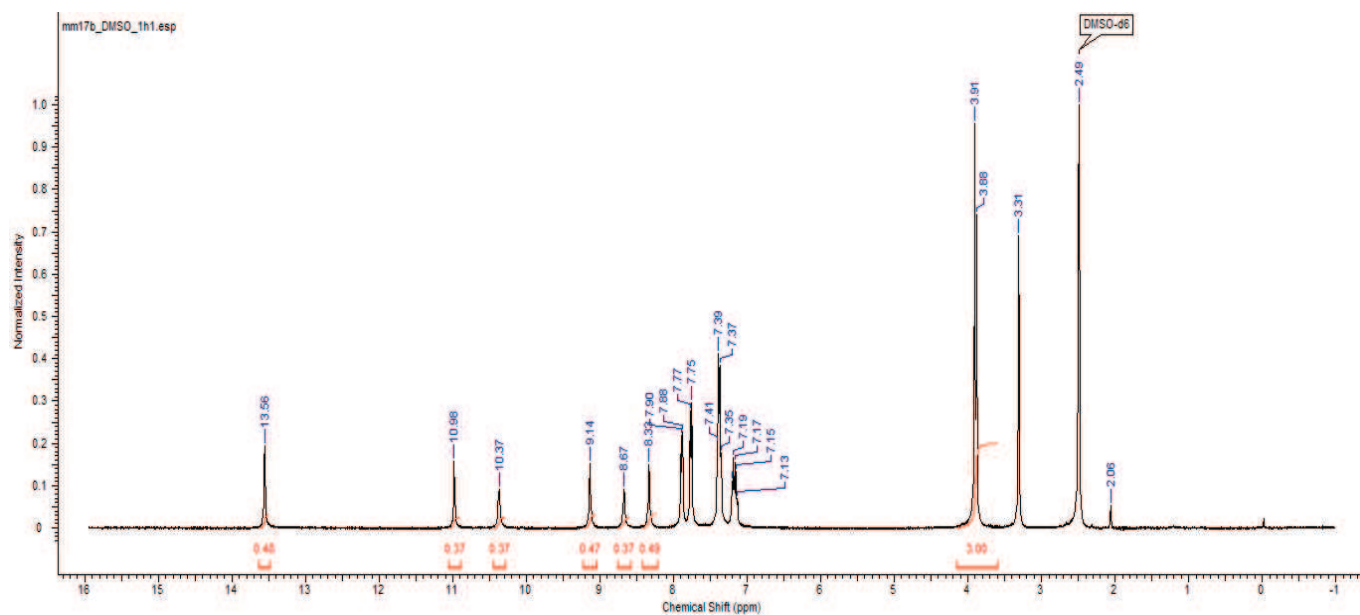


Figura 1: Espectro de RMN- ^1H (DMSO- d_6) del compuesto **IIIa**.

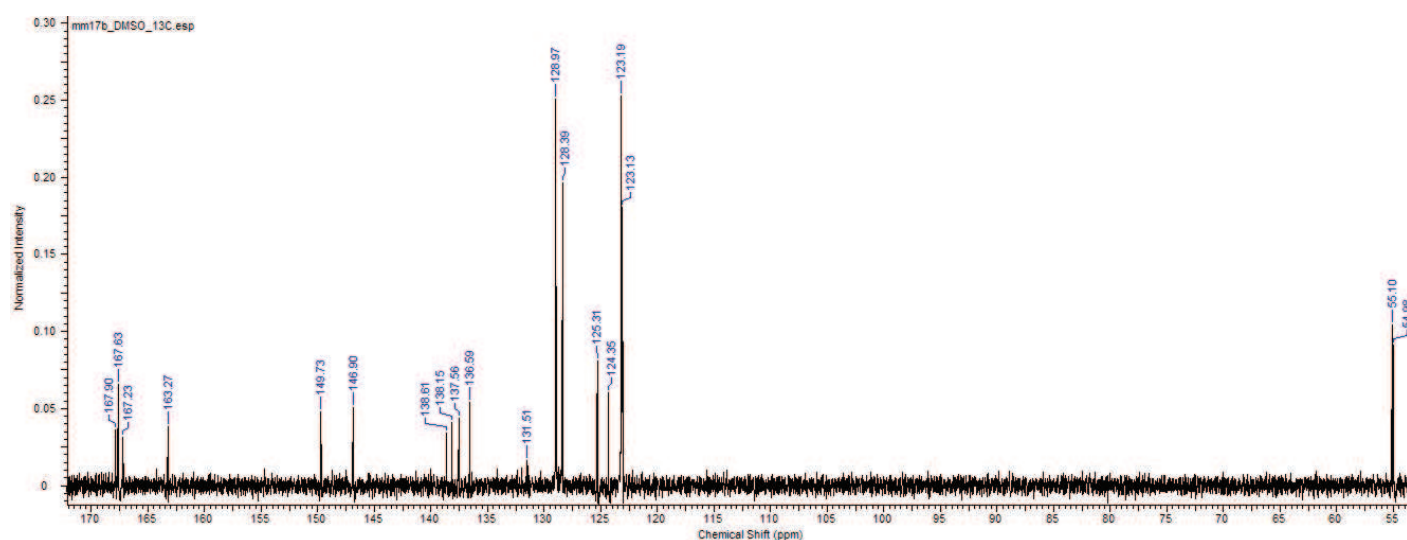


Figura 2: Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) del compuesto **IIIa**.

mm-17b #57-73 RT: 1,86-2,38 AV: 17 NL: 4,38E7
T: + c Full ms [40,00-1000,00]

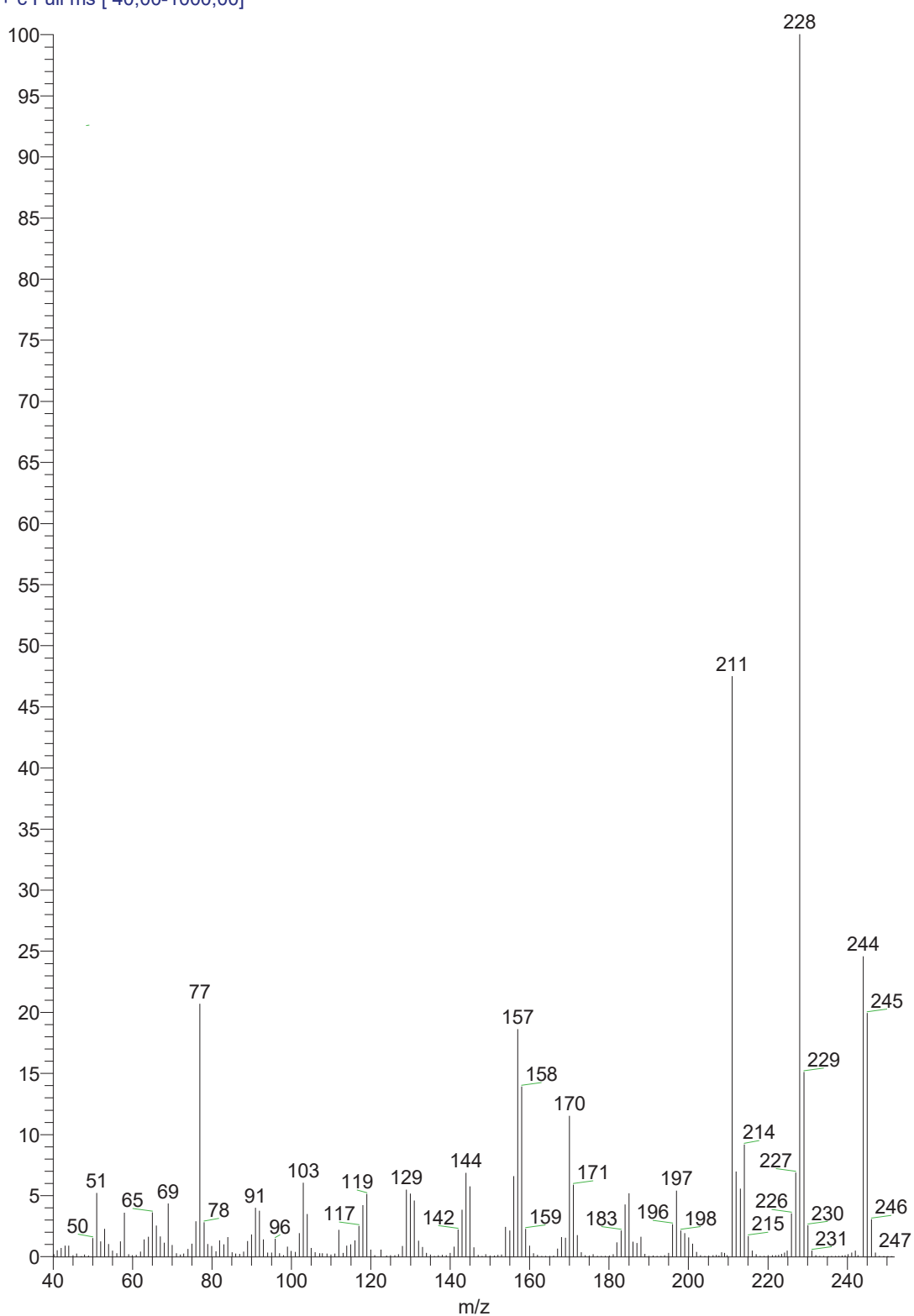


Figura 3: Espectro de masas del compuesto *IIIa*

Mm-20 #62-85 RT: 2,04-2,79 AV: 24 NL: 9,75E6
T: + c Full ms [40,00-1000,00]

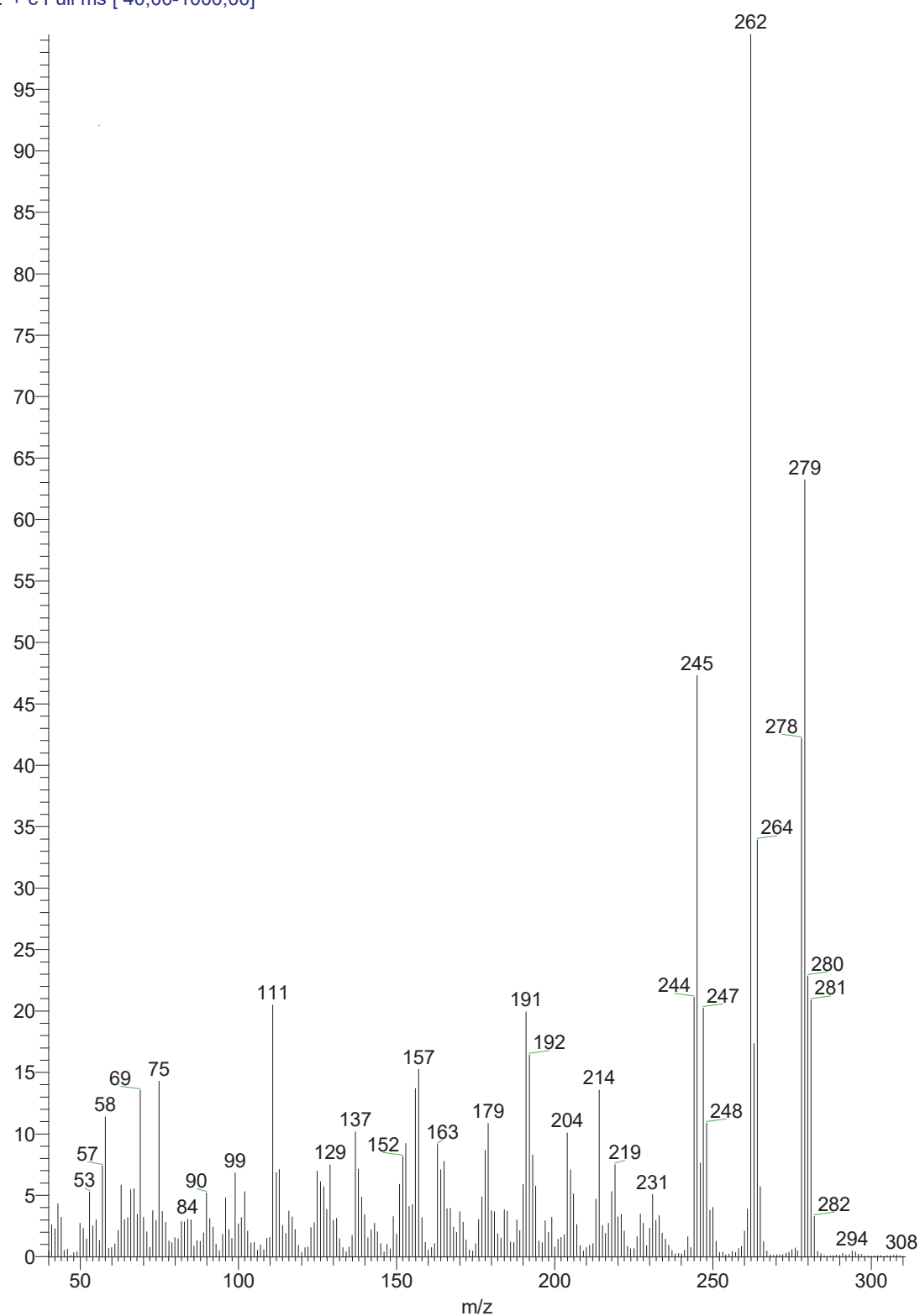


Figura 6: Espectro de masas del compuesto IIIb.

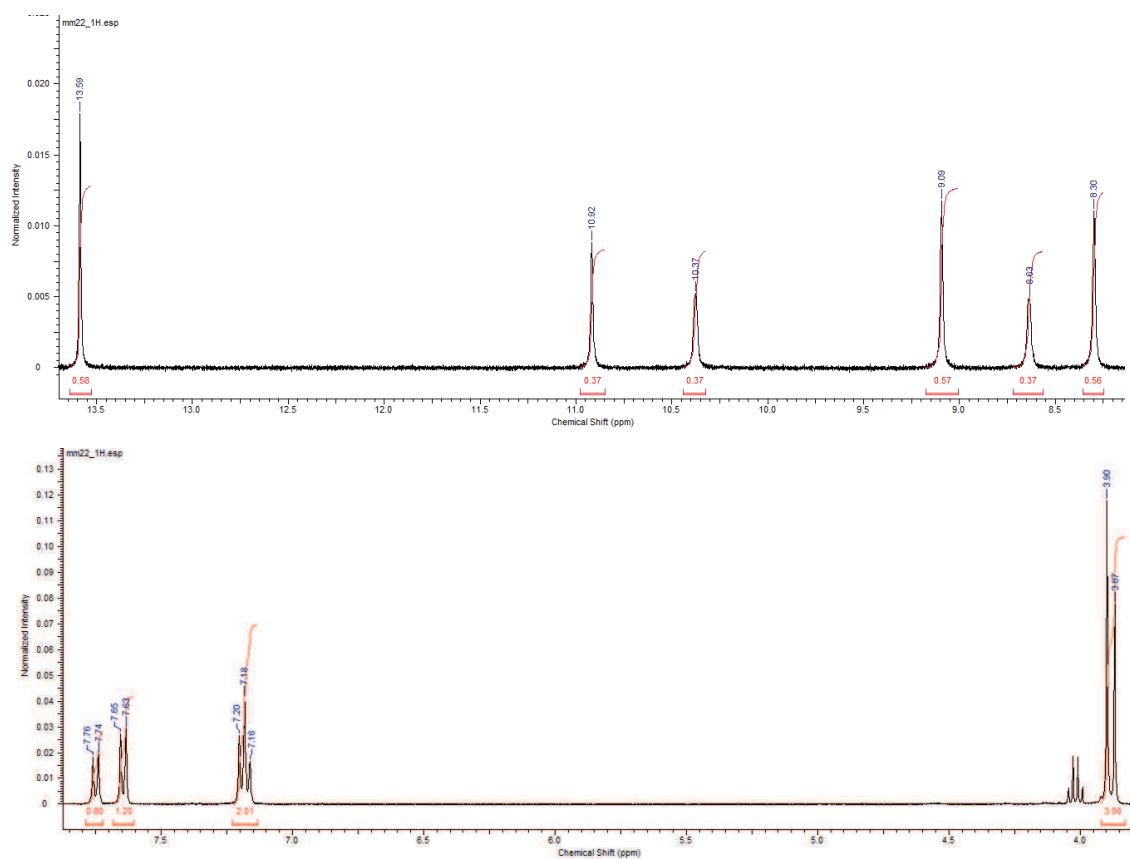


Figura 7: Espectro de RMN- ^1H (DMSO-d_6) del compuesto **IIIc**.

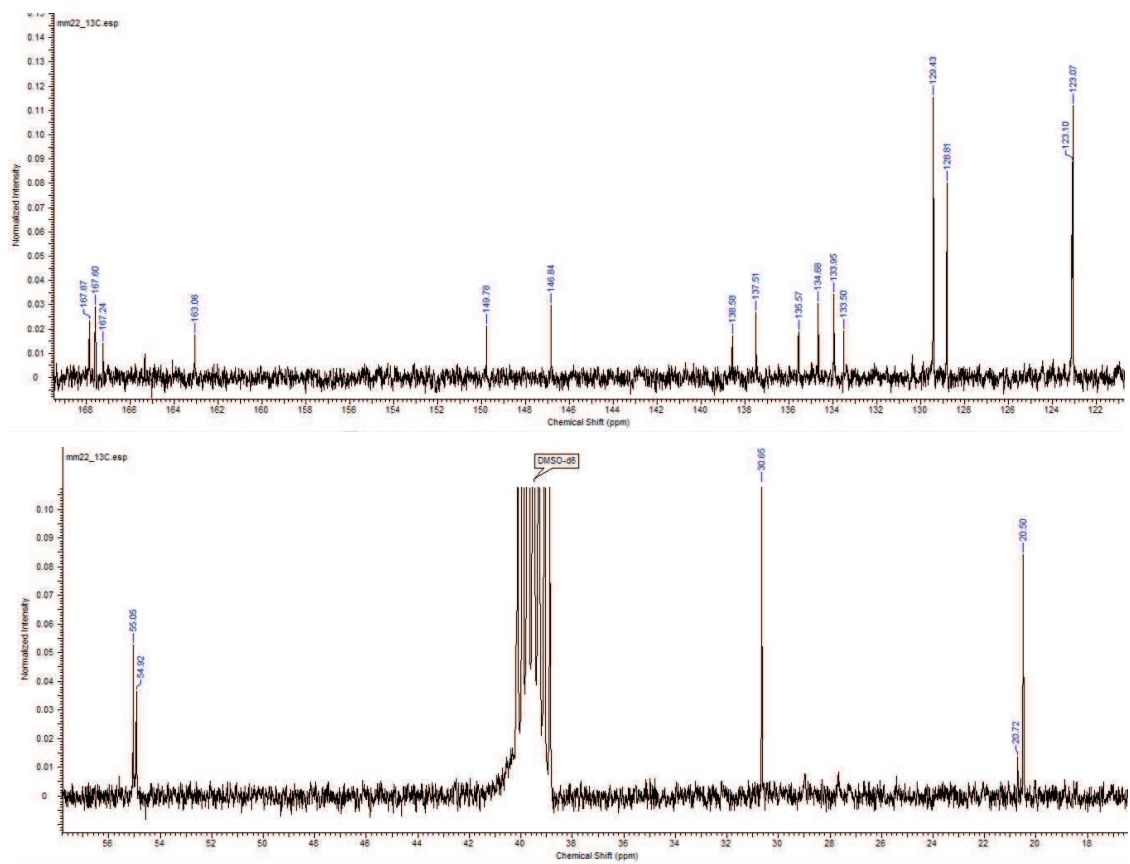


Figura 8: Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO-d_6) del compuesto **IIIc**.

Mm-22 #43-80 RT: 1,42-2,62 AV: 38 NL: 4,33E6
T: + c Full ms [40,00-1000,00]

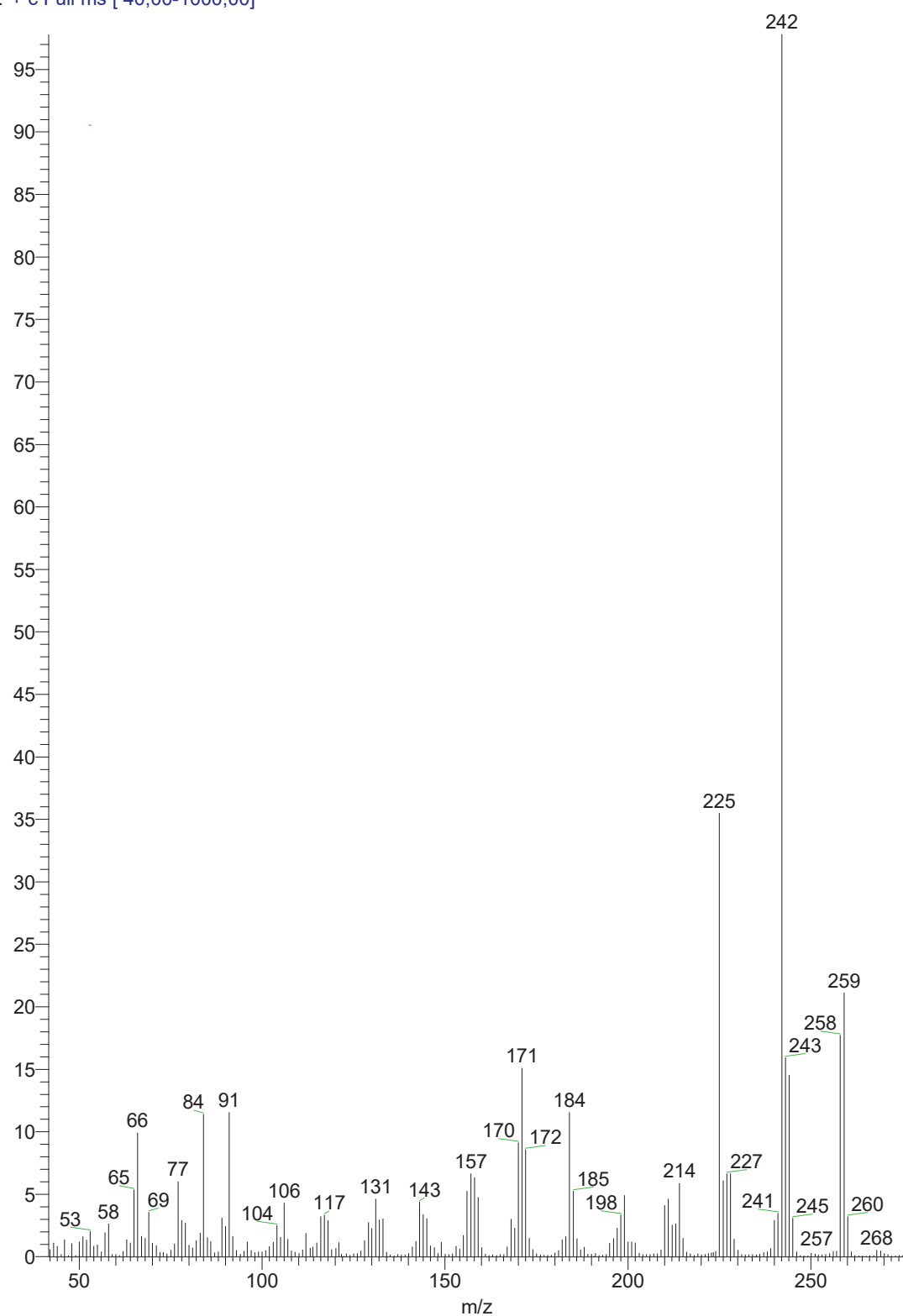


Figura 9: Espectro de masas del compuesto IIIc.

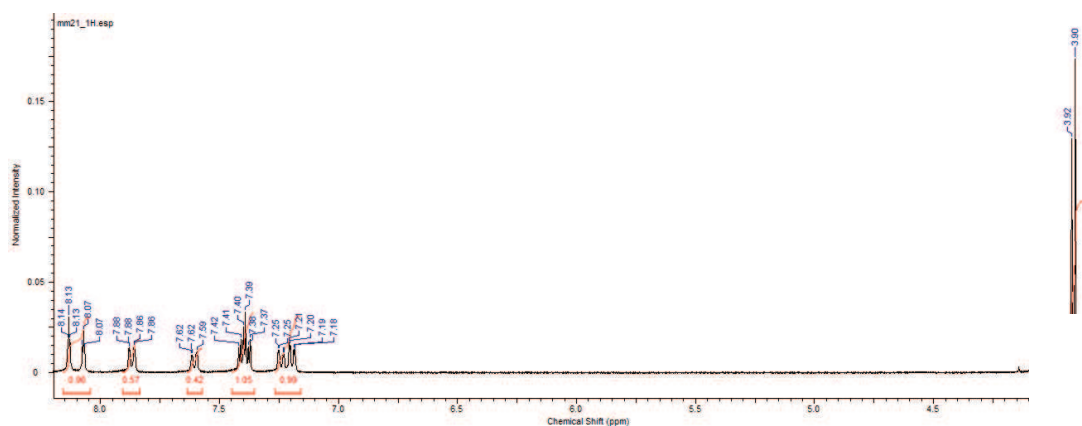
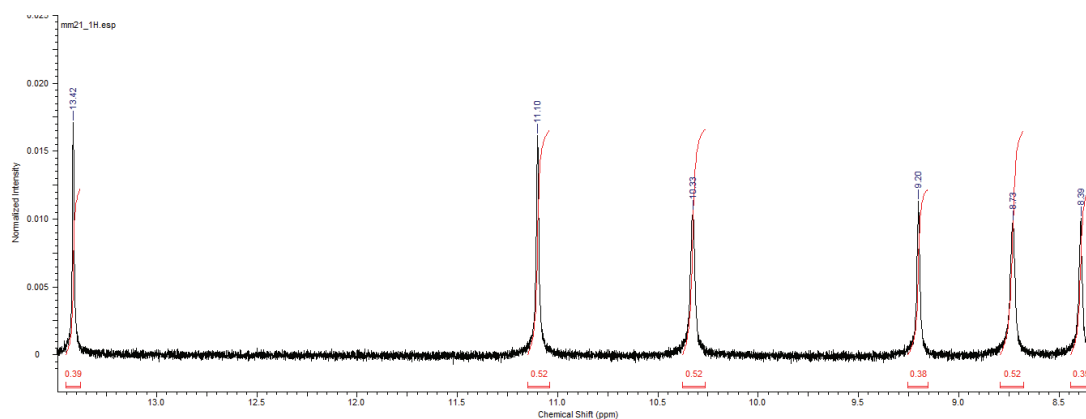


Figura 10: Espectro de RMN- ^1H (DMSO-d_6) del compuesto IIIId.

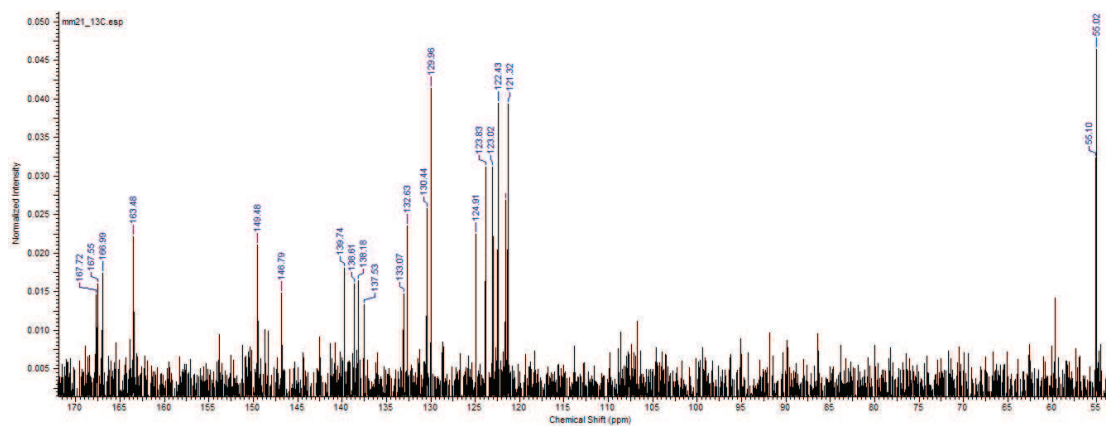


Figura 11: Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO-d_6) del compuesto IIIId.

Mm-21 #67-81 RT: 2,22-2,67 AV: 15 NL: 6,76E6
T: + c Full ms [40,00-1000,00]

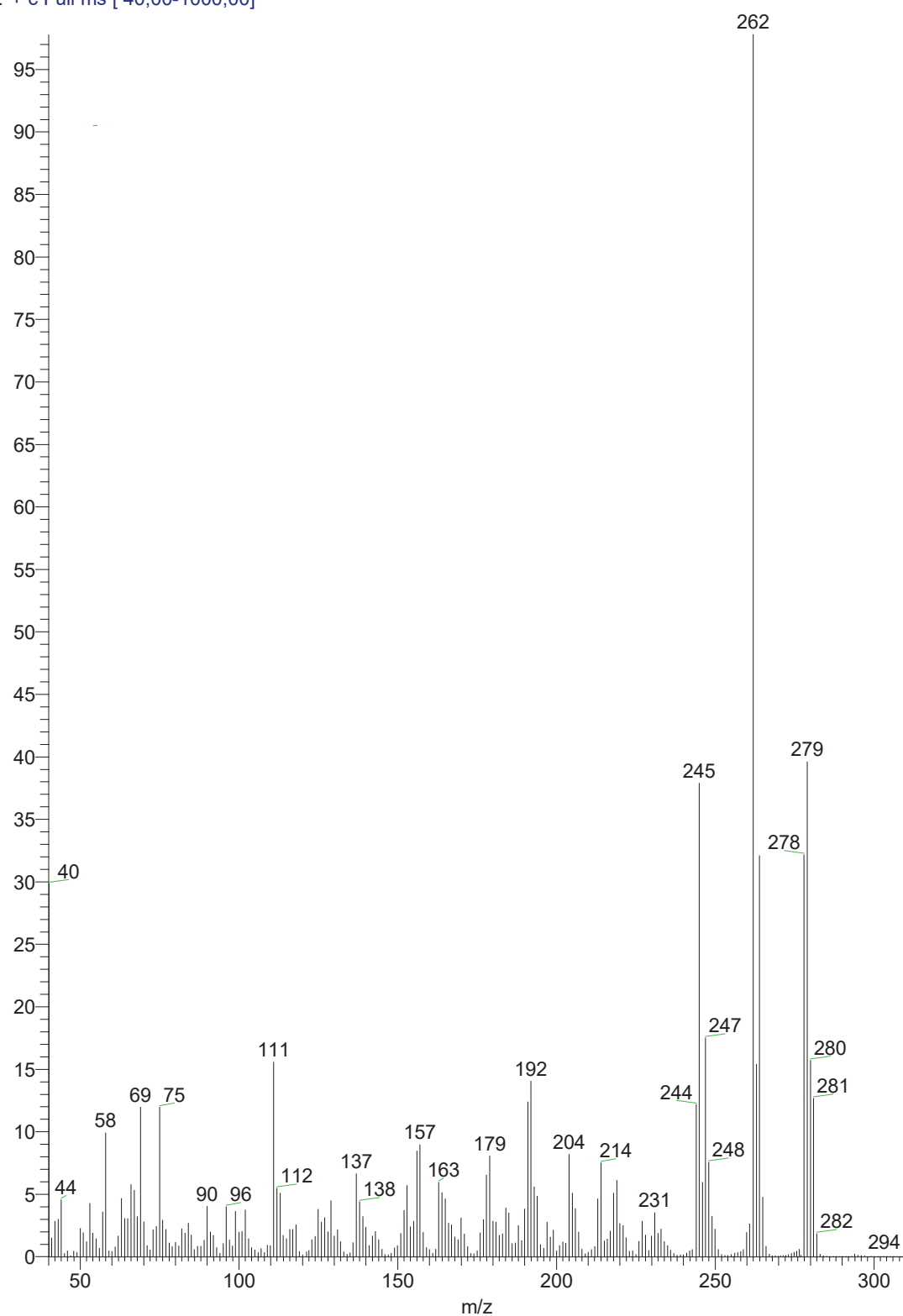


Figura 12: Espectro de masas del compuesto III d.

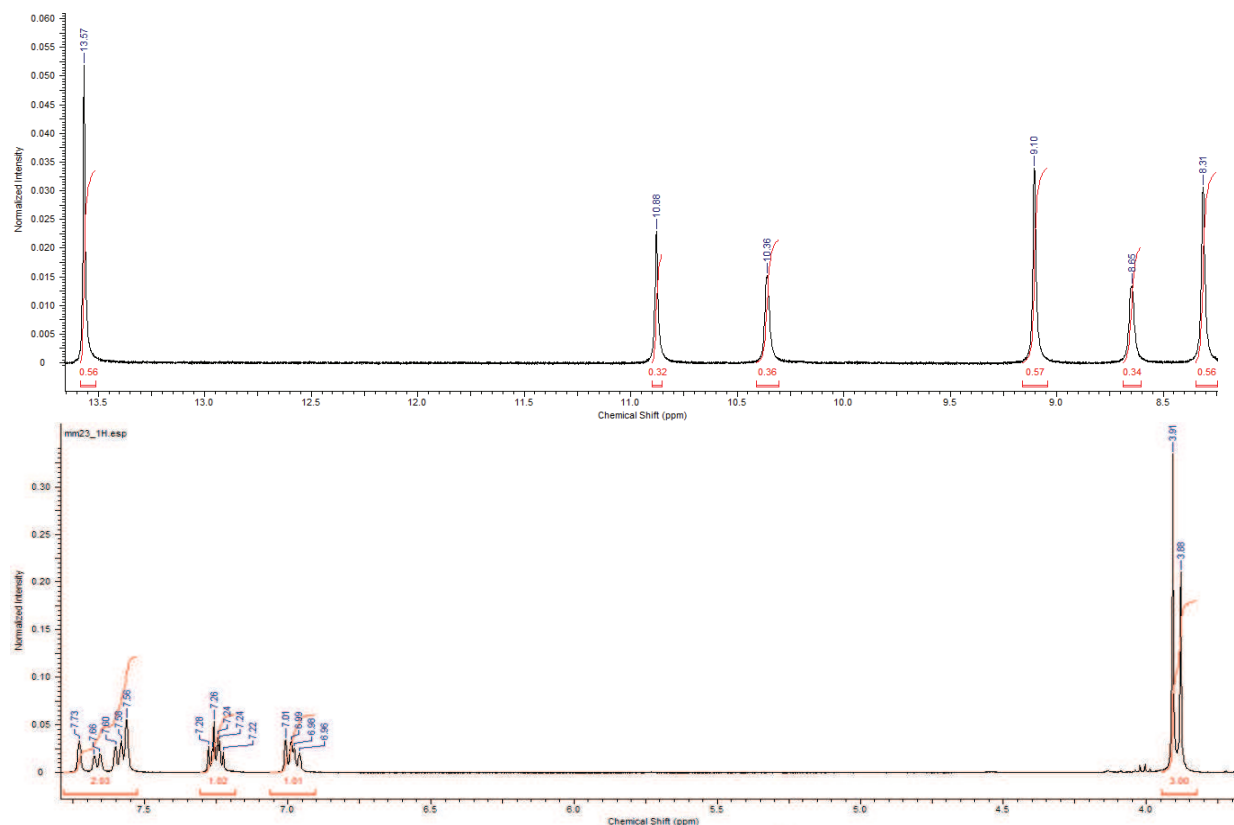


Figura 13: Espectro de RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) del compuesto **IIIe**.

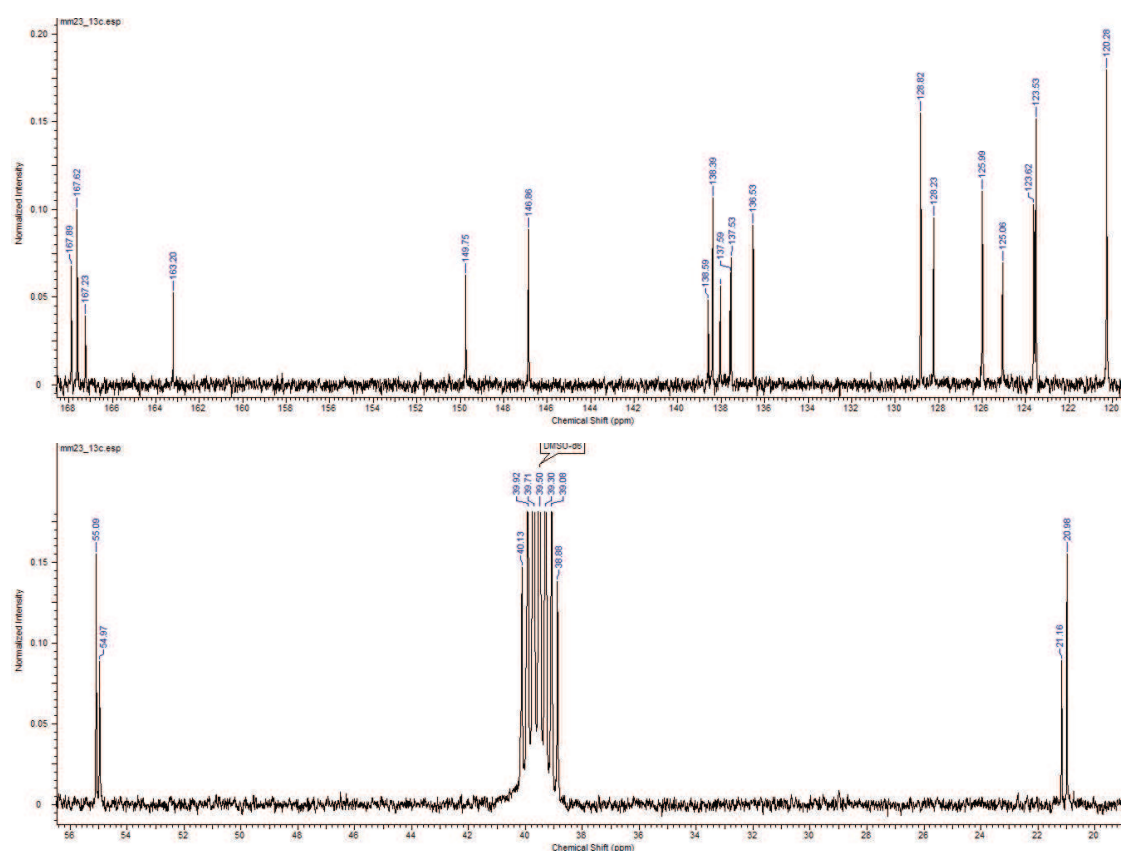


Figura 14: Espectro de ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) del compuesto **IIIe**.

Mm-23 #51-80 RT: 1,66-2,60 AV: 30 NL: 1,09E7
T: + c Full ms [40,00-1000,00]

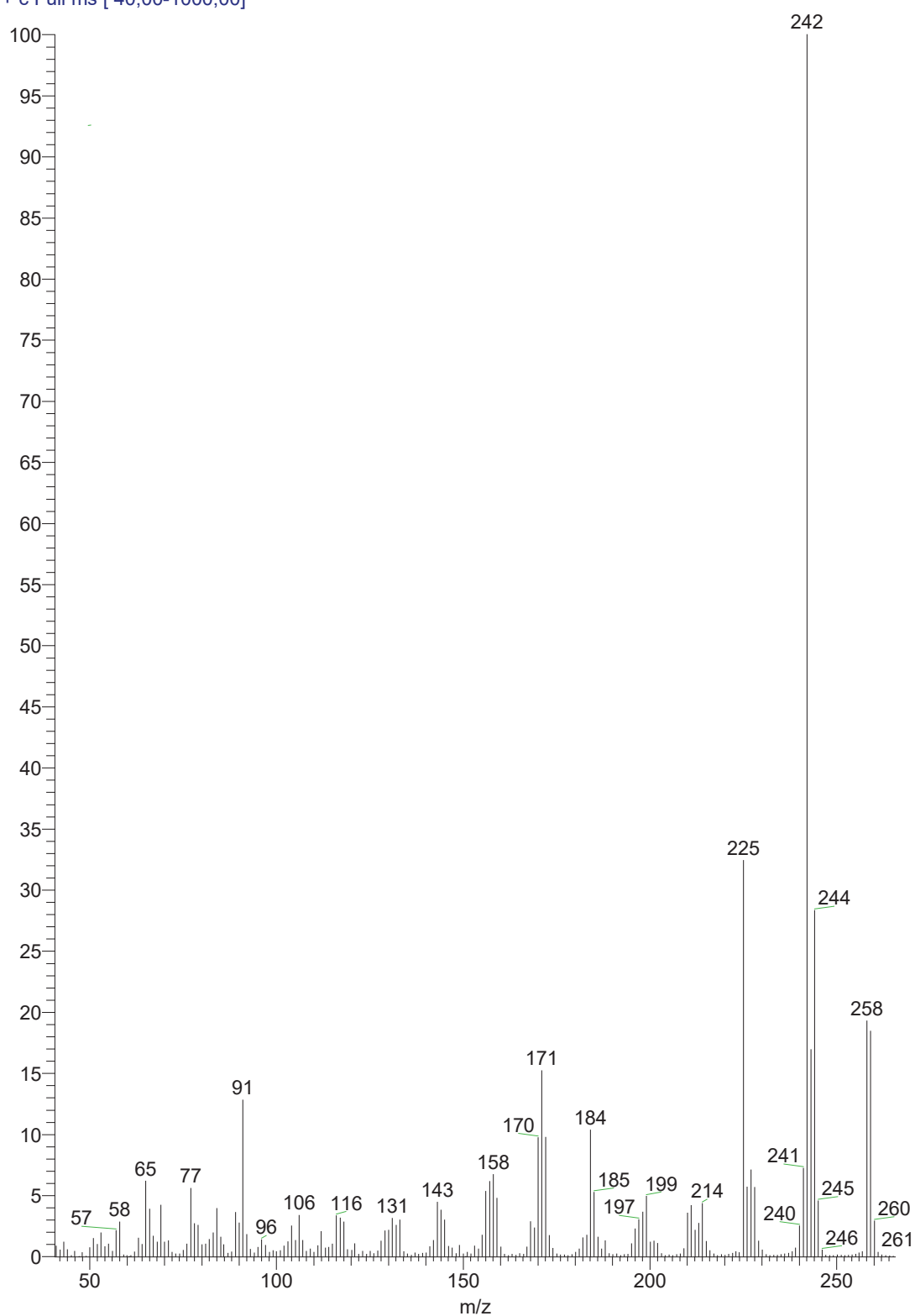


Figura 15: Espectro de masas del compuesto **IIIe**.

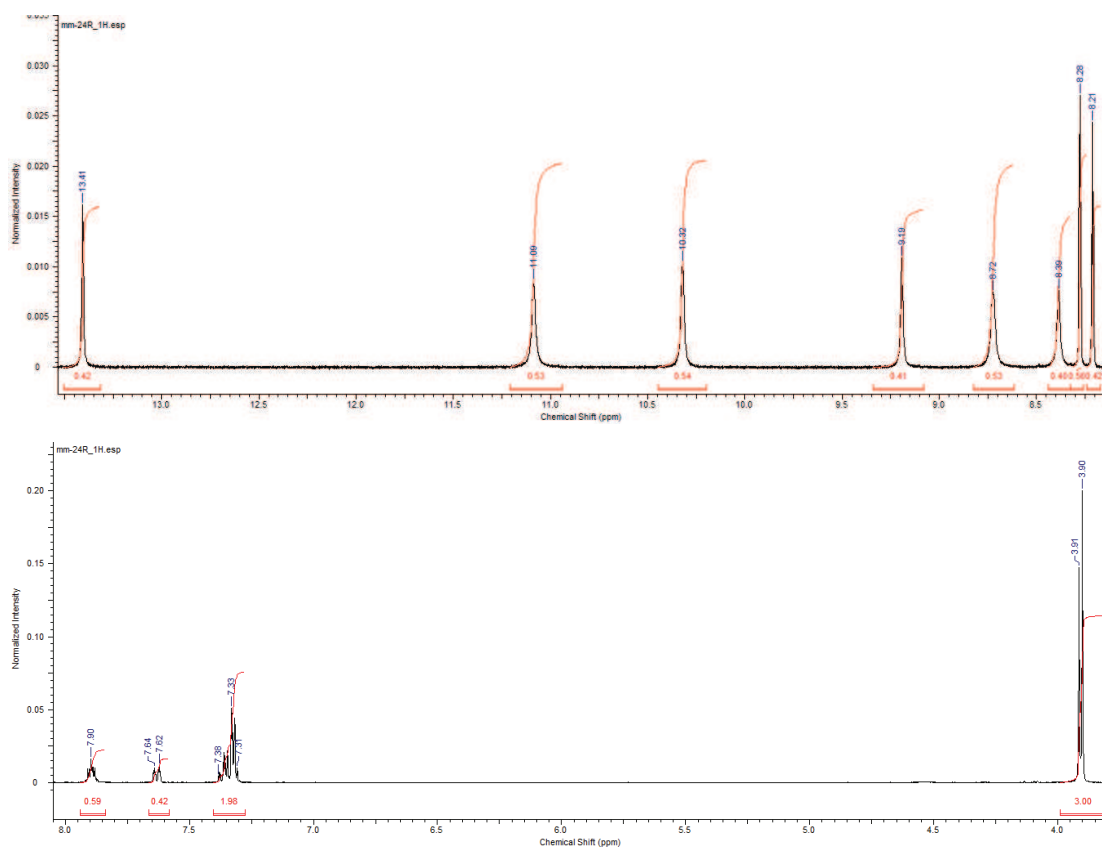


Figura 16: Espectro de RMN- ^1H (DMSO- d_6) del compuesto **IIIf**.

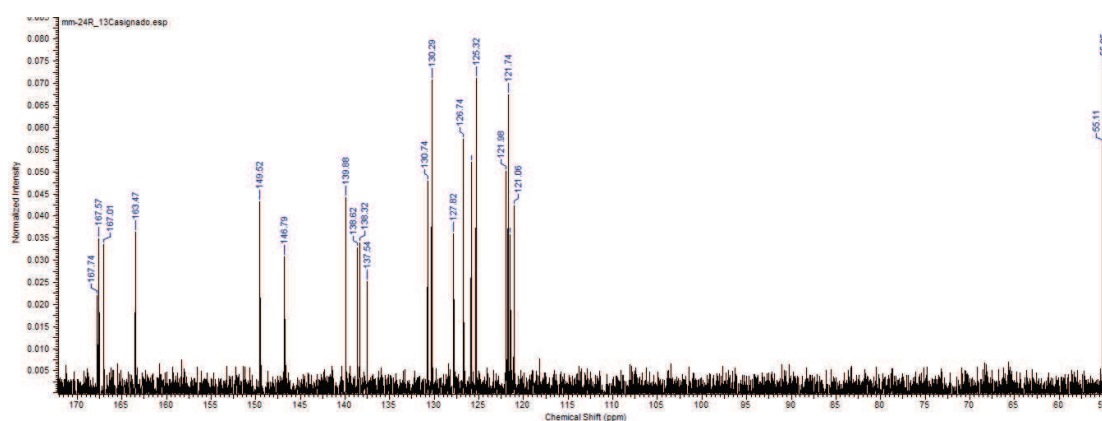


Figura 17: Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) del compuesto **IIIf**.

Mm-24R #76 RT: 2,49 AV: 1 NL: 1,56E7
T: + c Full ms [40,00-1000,00]

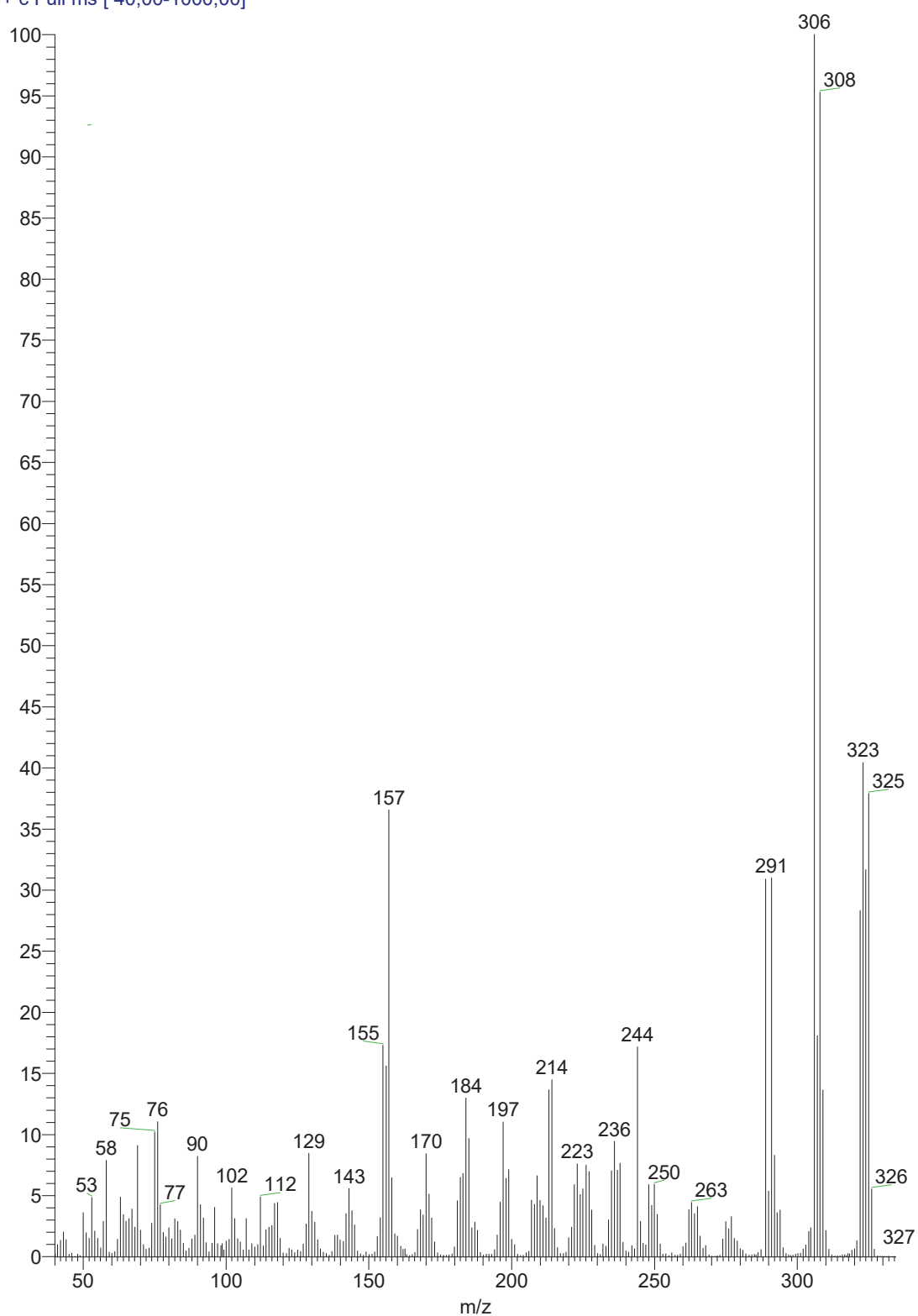


Figura 18: Espectro de masas del compuesto IIIf.

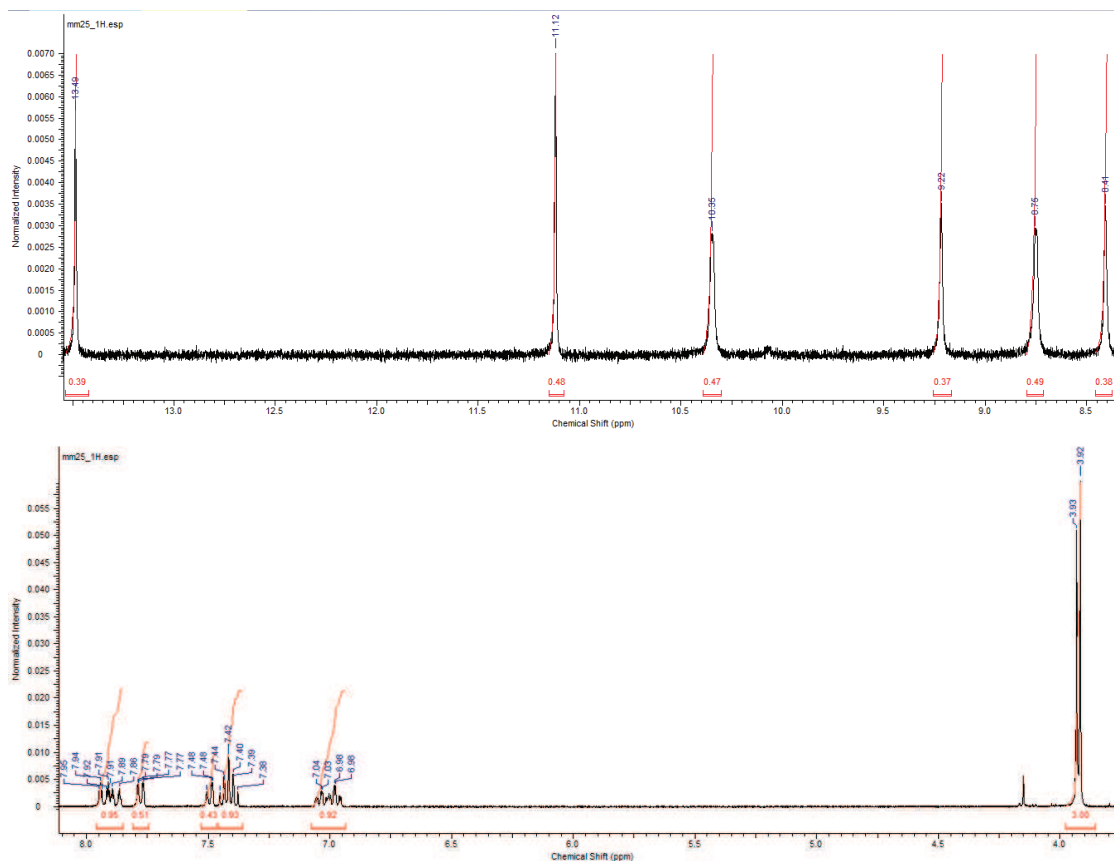


Figura 19: Espectro de RMN- ^1H (DMSO- d_6) del compuesto IIIg.

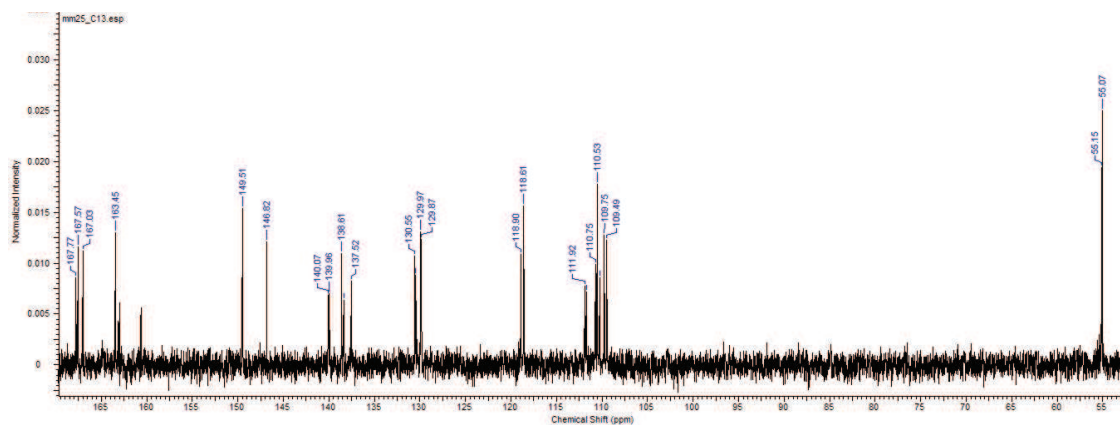


Figura 20: Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) del compuesto IIIg.

Mm-25 #46-79 RT: 1,51-2,59 AV: 34 NL: 3,95E6
T: + c Full ms [40,00-1000,00]

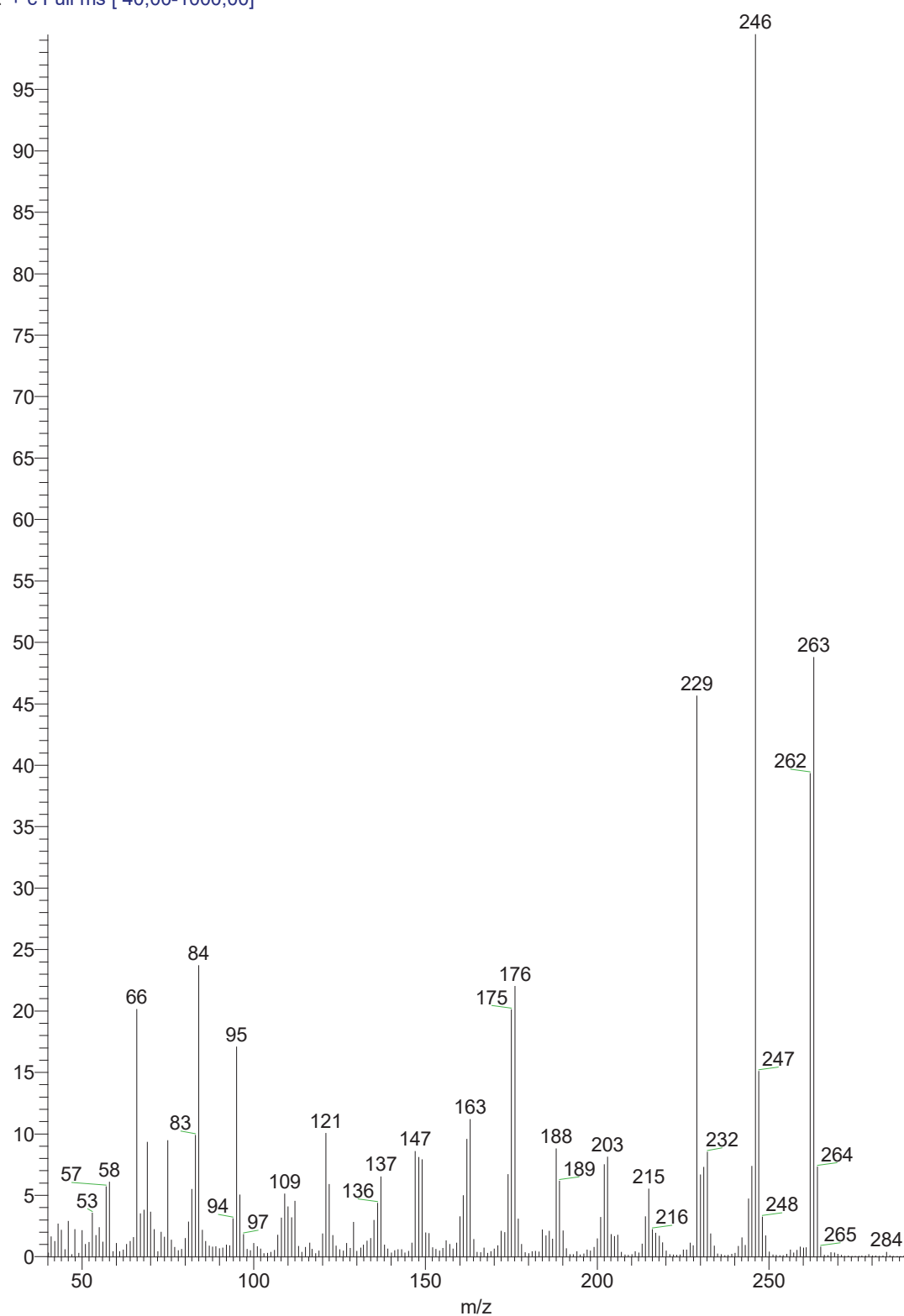


Figura 21: Espectro de masas del compuesto IIIg.