



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

**Estudio sintético y
estructural del
compuesto 4-amino-6-
(ciclohexil)metoxi-2-
metoxi-5-
nitrosopirimidina**

Alumno: José Manuel Fernández Morales

Julio, 2016



Universidad de Jaén

Facultad de Ciencias Experimentales

Grado en Química

Trabajo fin de Grado

**Estudio sintético y
estructural del compuesto 4-
amino-6-(ciclohexil)metoxi-
2-metoxi-5-nitrosopirimidina**

José Manuel Fernández Morales

Jaén, Julio de 2016

Agradecimientos

El autor 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).

RESUMEN

Partiendo de procedimientos previamente descritos en la literatura, se pretende llevar a cabo el estudio de tres rutas sintéticas con objeto de ver cuál de ellas ofrece las condiciones más óptimas y sostenibles para obtener el compuesto 4-amino-6-(ciclohexil)metoxi-2-metoxi-5-nitrosopirimidina, con alta pureza y en cantidades tales que sea factible llevar a cabo su caracterización mediante diferentes técnicas espectroscópicas (RMN, IR, EM, etc.)

ABSTRACT

Starting from procedures previously described in the literature, it is intended to carry out the study of three synthetic routes in order to see which one offers the most optimal and sustainable conditions to obtain the compounds 4-amine-6-(cyclohexyl)methoxy-2-methoxy-5-nitrosopyrimidine, with high purity and in such amounts as possible carry out their characterization by different spectroscopic techniques (NMR, IR, MS, etc.)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	9
2. OBJETIVOS	13
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
3.1. Ruta sintética A	16
3.2. Ruta sintética B	21
3.3. Reacción de nitrosación	25
3.3.1. <i>Reacción de nitrosación de la pirimidina II</i>	27
3.4. Ruta sintética C	28
3.4.1. <i>Reacción de nitrosación</i>	28
3.4.2. <i>Reacción de transalcoxilación</i>	29
3.5. Caracterización de los compuestos alquilados II y III	31
3.5.1. <i>Espectroscopia ¹H-RMN</i>	31
3.5.2. <i>Espectroscopia ¹³C-RMN</i>	32
3.5.3. <i>Espectroscopia de Masas</i>	34
3.6. Caracterización del compuesto nitrosado VI	36
3.6.1. <i>Espectroscopía ¹H-RMN</i>	36
3.6.2. <i>Espectroscopia ¹³C-RMN</i>	37
3.6.3. <i>Espectroscopia de Masas</i>	38
4. CONCLUSIONES	41
5. PARTE EXPERIMENTAL	43
5.1. Instrumental y reactivos empleados	43
5.2. Procedimientos Experimentales	45
5.2.1. <i>Ruta sintética A: Procedimiento de alquilación (1) con DMSO</i>	45
5.2.2. <i>Ruta sintética A: Procedimiento de alquilación (2) con DMF</i>	45
5.2.3. <i>Ruta sintética A: Procedimiento de alquilación (3) con DMF</i>	46
5.2.4. <i>Ruta sintética B: Reacción de Mitsunobu (1)</i>	47
5.2.5. <i>Ruta sintética B: Reacción de Mitsunobu (2)</i>	47
5.2.6. <i>Procedimiento de nitrosación de la pirimidina II</i>	48
5.2.7. <i>Ruta sintética C: Procedimiento de nitrosación de la pirimidina IV</i>	48
5.2.8. <i>Ruta sintética C: Reacción de transalcoxilación (1) de la pirimidina V</i>	49
5.2.9. <i>Ruta sintética C: Reacción de transalcoxilación (2) de la pirimidina V</i>	49
5.2.10. <i>Ruta sintética C: Reacción de transalcoxilación (3) de la pirimidina V</i>	50
5.2.11. <i>Ruta sintética C: Reacción de transalcoxilación (4) de la pirimidina V</i>	50

7. BIBLIOGRAFIA.....	51
----------------------	----

1. INTRODUCCIÓN

La lucha contra microorganismos patógenos que producían enfermedades en el ser humano, animales y plantas lleva combatiéndose desde la antigüedad a partir de remedios naturales. No fue hasta el siglo XX cuando se aislaron e identificaron los compuestos que conseguían curar enfermedades causadas por microorganismos como la lepra, la peste bubónica o la tuberculosis. Se puede decir que este siglo fue una revolución ya que el desarrollo de antibióticos fue más rápido que la capacidad de las bacterias para mutar y sortear así su embestida.

Sin embargo esta tendencia está cambiando. El abuso y el consumo irresponsable de antibióticos están provocando la aparición de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos más potentes por todo el mundo. Este incremento de la resistencia de la bacteria a los antibióticos está provocando un grave problema en el mantenimiento de la salud. La química médica está buscando activamente el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos para combatir la preocupante habilidad de la bacteria a adquirir resistencia a los fármacos convencionales. Aunque la combinación de terapias ha emergido como una buena alternativa para superar estas desventajas, existe una necesidad real por crear una nueva generación de agentes antibacterianos. (Olivella, 2015)

En este aspecto es donde entra nuestro estudio por las pirimidinas.

Las pirimidinas son compuestos heterocíclicos de seis miembros que contienen dos nitrógenos imínicos ($C=N$), en posición 1 y 3 (*Figura 1.1*), lo cual le confiere una reactividad química especial, como un incremento en la deficiencia electrónica en los carbonos, sobre todo los carbonos en posición 2 y 4(6), lo cual se traduce en un aumento de la susceptibilidad al ataque nucleofílico y un incremento a la resistencia al ataque electrofílico. Esta reactividad especial permite que se puedan sintetizar un gran número de pirimidinas ampliamente funcionalizadas (Joule, 2007).

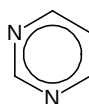


Figura 1.1: Anillo de pirimidina.

Desde el siglo pasado se ha descubierto la gran importancia que tienen las pirimidinas en los sistemas biológicos (forman parte de los ácidos nucleicos). Además participan como intermediarios en el desarrollo de estos sistemas y por tanto se ha estudiado cómo modificaciones estructurales en el anillo de pirimidina pueden utilizarse en el campo farmacológico, siendo la base pirimidínica, el farmacóforo del medicamento. (Khan, 2015)

Esta diversidad estructural hace que la pirimidina esté presente en diversos productos naturales a partir de los cuales se puede conseguir el farmacóforo con actividad biológica.

Por otro lado, las pirimidinas con sustituyentes amino en posiciones 2 y 4 son farmacóforos utilizados en el diseño de fármacos en química médica desde hace tiempo (Jairo, 2008). Un ejemplo es el caso de los compuestos **1** (Dapivirine) y **2** (Gleevec) representados en la *Figura 1.2*. El primero es un inhibidor de la transcriptasa inversa y el segundo un inhibidor de la tirosina quinasa. (Bliss, 2010).

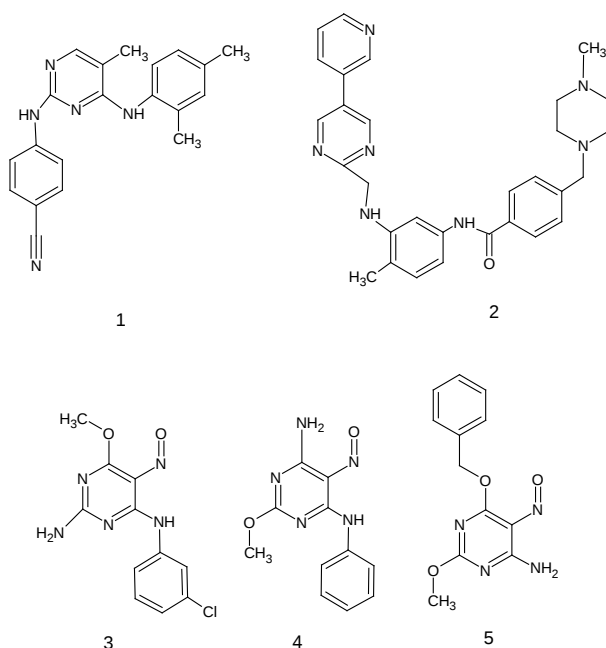


Figura 1.2: Ejemplos de pirimidina con actividad biológica.

En el caso concreto de los compuestos **3-5** descritos en la *Figura 1.2*, se ha demostrado que la actividad antibacteriana es mayor que la actividad antifúngica. (Olivella, 2015). También se ha demostrado que la presencia de grupos que poseen propiedades para participar en enlaces de hidrogeno como -NH₂ o -OCH₃ (pudiendo actuar como donadores o aceptores de protones) son necesarios para producir efectos antibacterianos. Además, en estos compuestos se estudió si la presencia de un segundo anillo aromático influía en el efecto antibacteriano. Sin embargo, se comprobó que en una molécula que poseía un segundo grupo aromático y presentaba actividad antibacteriana, al sustituir éste por un butilo se mantenía la actividad. No era, por tanto necesaria la presencia de un segundo compuesto aromático para producir actividad antibacteriana. (Olivella, 2015)

Por último, se demostró que la presencia del grupo nitroso en el anillo de pirimidina era necesaria para que se produjera actividad antibacteriana. Ahora bien, la simple presencia del grupo nitroso no es suficiente para producir efecto antibacteriano, ya que muchos compuestos que poseen este grupo son inactivos (Olivella, 2015).

Lamentablemente, los estudios de toxicidad realizados a los compuestos **3-5** demostraron que eran tóxicos lo que obliga a introducir modificaciones estructurales que permitan mantener la actividad antibacteriana y elimine la toxicidad.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en llevar a cabo el estudio de varias rutas sintéticas con objeto de ver cuál de ellas ofrece las condiciones más óptimas y sostenibles para obtener el compuesto 4-amino-6-(ciclohexil)metoxi-2-metoxi-5-nitrosopirimidina (*Figura 2.1*), análogo al compuesto **5** (*Figura 1.2*), con alta pureza y en cantidades tales que sea factible llevar a cabo su caracterización mediante diferentes técnicas espectroscópicas (RMN, EM, etc.)

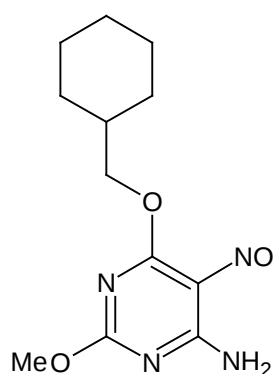


Figura 2.1: Estructura del 4-amino-6-(ciclohexil)metoxi-2-metoxi-5-nitrosopirimidina.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo la síntesis de la pirimidina objetivo **VI** se siguieron tres rutas sintéticas y se partieron de dos tipos diferentes de productos de partida **I** y **IV**, como se detalla en la *Figura 3.1*.

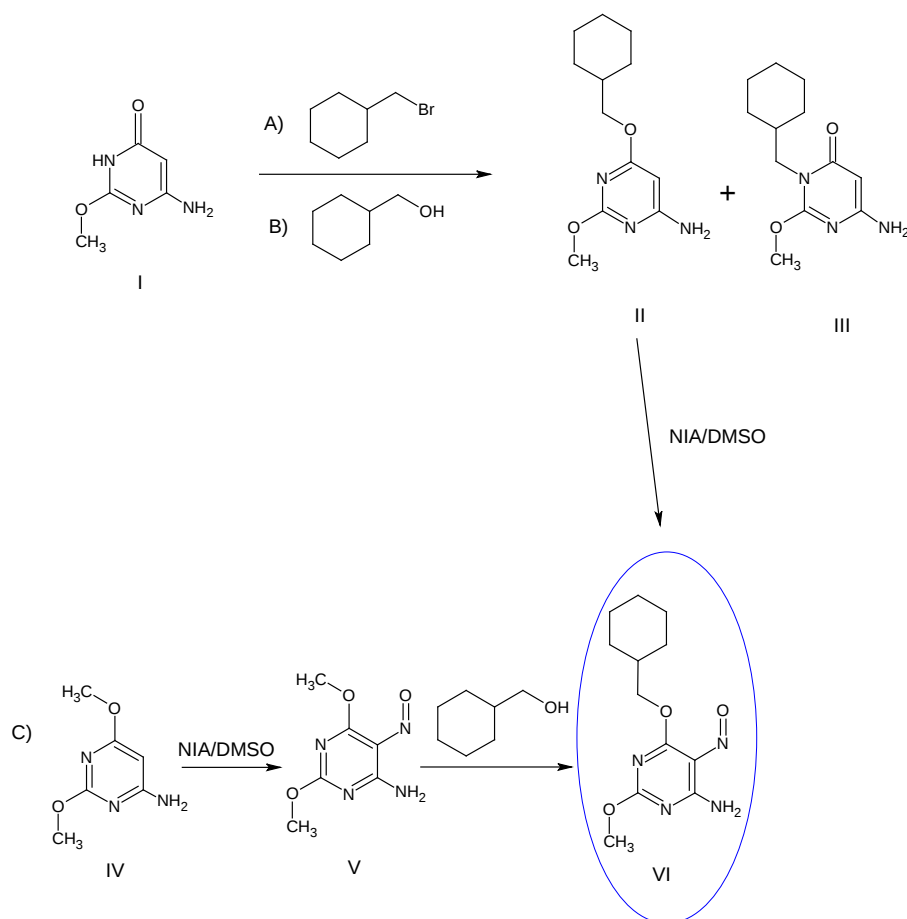


Figura 3.1: Rutas sintéticas propuestas para el compuesto objetivo **VI**.

En el camino de reacción **A** y **C** nos basamos en el trabajo de Olivella y col. (Olivella, 2012). Para el camino de reacción **B** nos basamos en la reacción de Mitsunobu, cuyas condiciones de reacción se detallan en la bibliografía (Marchal, 2002). Las condiciones de nitrosación de las pirimidinas, donde el reactivo es el nitrito de isoamilo (NIA) en dimetilsulfóxido (DMSO) a temperatura ambiente se detallan en el trabajo de Marchal y col. (Marchal, 2010).

En los caminos **A** y **B** en el primer paso se produce la alquilación con diferentes precursores y en diferentes medios de reacción y posteriormente la nitrosación, y en el camino de reacción **C** se produce primero la nitrosación y posteriormente la alquilación. Por tanto tiene lugar una alquilación en una pirimidina nitrosada y en una pirimidina sin nitrosar. Ambas desembocan en el producto final deseado (**VI**). El objetivo de estas reacciones como se mencionó anteriormente es obtener los productos **II**, **III**, **V** y **VI** puros, para su posterior caracterización, aislándolos mediante las técnicas necesarias.

3.1. Ruta sintética A

Para este camino de reacción se partió de la pirimidina **I**, cuyo procedimiento de síntesis se detalla en la bibliografía (Engelman, 1909), y se siguieron las condiciones descritas en la literatura (Olivella, 2012), de forma que se disuelve la pirimidina en el disolvente indicado (DMSO, DMF) y se añade K_2CO_3 , agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Los disolventes utilizados fueron el DMSO (Dimetilsulfóxido) y la DMF (N,N-Dimetilformamida), donde el uso de diferentes disolventes fue para comprobar si el medio de reacción puede influir en la mejora de las condiciones de reacción y así en el rendimiento de la reacción.

La adición de la sal (K_2CO_3) favorece la desprotonación del hidrógeno lactámico en posición 3 en el anillo de la pirimidina de partida **I** (*Figura 3.2*), cuyo resultado es la formación de un anión que se puede considerar un híbrido de cuatro estructuras resonantes con la carga negativa distribuida entre los nitrógenos 1 y 3 de la pirimidina **I** y el oxígeno unido al carbono 4 (*Figura 3.3*).

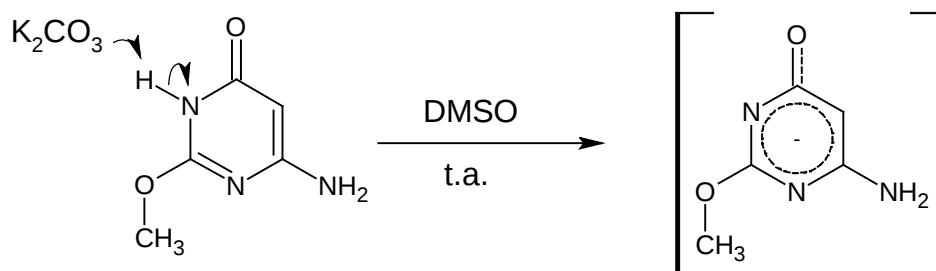


Figura 3.2: Abstracción del hidrógeno unido a la posición 3 del anillo.

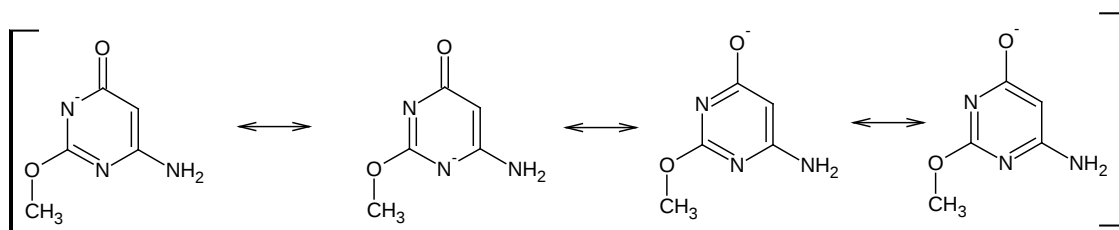


Figura 3.3: Formas resonantes del 6-amino-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona.

Posteriormente se produce el ataque nucleófilo del anión pirimidínico sobre el bromuro de alquilo (*Figura 3.4*), observándose por ccf la presencia de dos productos mayoritarios, muy probablemente los isómeros O-alquilado y N-alquilado, en función de si el ataque nucleófilo lo inicia el oxígeno o el nitrógeno.

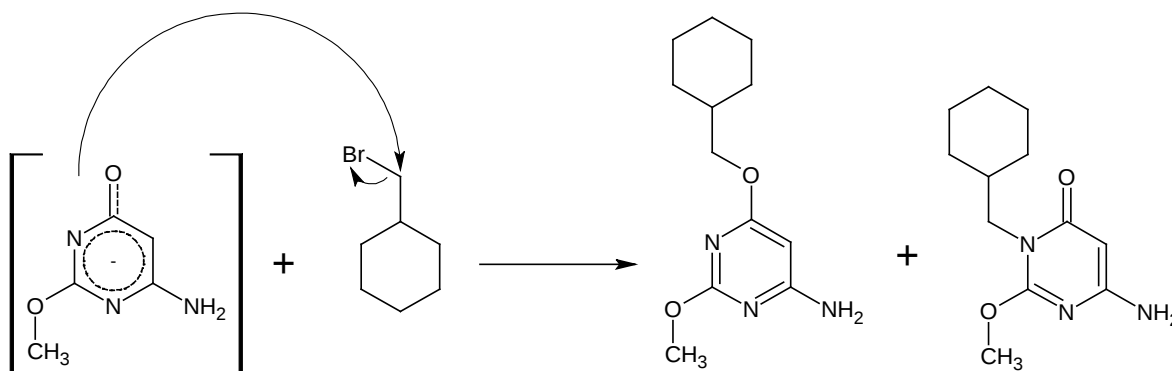


Figura 3.4: Reacción de formación de los diferentes isómeros.

Para llevar a cabo este camino de reacción se prepararon 2 tipos de reacciones en las que en uno se usó DMSO y en el otro se hicieron dos reacciones con DMF a las que, como hemos comentado, se añadió la sal y se mantuvo agitando

durante 30 minutos para producir la desprotonación del hidrógeno láctámico. Tras esto se añadió el (bromometil)ciclohexano, empezando a temperatura ambiente y aumentando la temperatura con el transcurso de la reacción.

El transcurso de las reacciones se siguió mediante Cromatografía en Capa Fina, CCF (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: CH₂Cl₂: MeOH, 95:5 v/v).

En la reacción con DMSO se comenzó a temperatura ambiente, esperando que se consumiese el producto de partida y se generasen los dos productos alquilados sin problemas. Sin embargo se vio que tras 48h de transcurso de la reacción no se consumía el producto de partida. Se tomó la decisión de calentar a 70°C y tras 2h se consumió el producto de partida.

En una de las reacciones con DMF se comenzó de nuevo a temperatura ambiente pero no se consiguió que se consumiera el producto de partida tras 96 h. Se comenzó a calentar a 75°C y tras 7h no se consumió el producto de partida. Se aumentó la temperatura a 85°C y tras 7h se consumió el producto de partida.

En la segunda reacción con DMF se comenzó a calentar a 85°C desde la adición del bromometil(ciclohexano) y tras 8h se dio por terminada la reacción.

Además en las reacciones con DMF hubo que añadir mayor cantidad de este (10mL) para que los reactivos se disolviesen completamente, a diferencia de con DMSO que solo hizo falta 5mL.

La mezcla de reacción se trata con agua fría para eliminar el disolvente y la sal que pueda haber quedado sin reaccionar y precipita un sólido de color anaranjado.

Gracias a que ambos compuestos alquilados poseen una masa molecular idéntica fue posible la determinación de la proporción en la que se encuentran ambos en dos mezclas sólidas aisladas a partir de la reacción 1 y de la 2 de la ruta sintética A, por técnicas de Resonancia Magnética de Protón ¹H-RMN. Esto se realiza de forma que una vez identificadas las señales en la mezcla que corresponden a cada grupo funcional en ambos isómeros (caracterizados de forma independiente una vez purificados), se puede conocer la cantidad que hay de uno con respecto a otro por una diferencia de intensidad entre ambas señales.

En la *Figura 3.5* se representa el espectro de RMN-1H de la mezcla solida aislada en la reacción **1**. Gracias a los espectros de los productos puros podemos saber que señales pertenecen al producto de O-alkilación y cuales al producto de N-alkilación.

Si nos fijamos en la señal asignada al hidrogeno unido al C5, en el producto de O-alkilación la señal integra por 1.00 y, en el producto de N-alkilación la señal integra por 0.50. Por tanto la proporción de cada isómero en la mezcla se puede calcular de la siguiente forma:

$$\%O = \frac{1.00}{1.50} = 67 \%$$

$$\%N = \frac{0.50}{1.50} = 33 \%$$

Por tanto, en la mezcla solida tenemos un 67 % del isómero O-alkilado, frente al 33 % del N-alkilado.

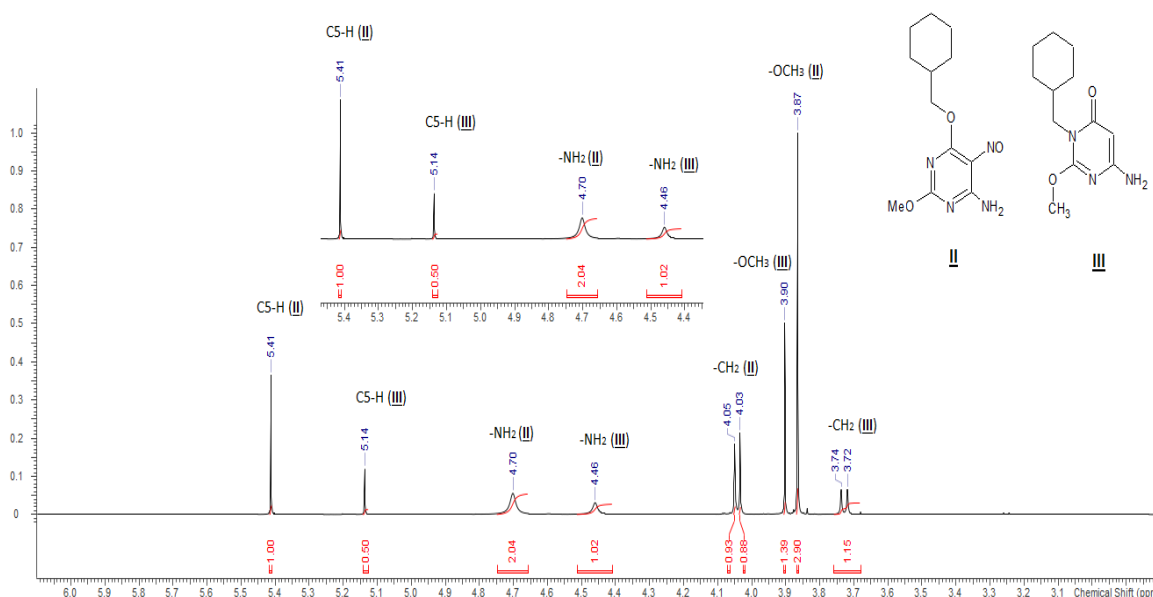


FIGURA 3.5: Espectro de RMN-1H (CDCl₃) de la mezcla de reacción **1**.

En la *Figura 3.6* se representa el espectro de RMN-1H de la mezcla solida aislada en la reacción **2**. Si nos fijamos en la señal asignada al hidrogeno unido al C5, en el producto de O-alkilación la señal integra por 1.00 y, en el producto de N-

alquilación la señal integra por 0.54. Por tanto la proporción de cada isómero en la mezcla se puede calcular de la siguiente forma:

$$\%O = \frac{1.00}{1.54} = 65 \%$$

$$\%N = \frac{0.54}{1.54} = 35 \%$$

Se obtiene en este caso un 65 % del isómero O-alkilado, frente al 35% del N-alkilado de la mezcla.

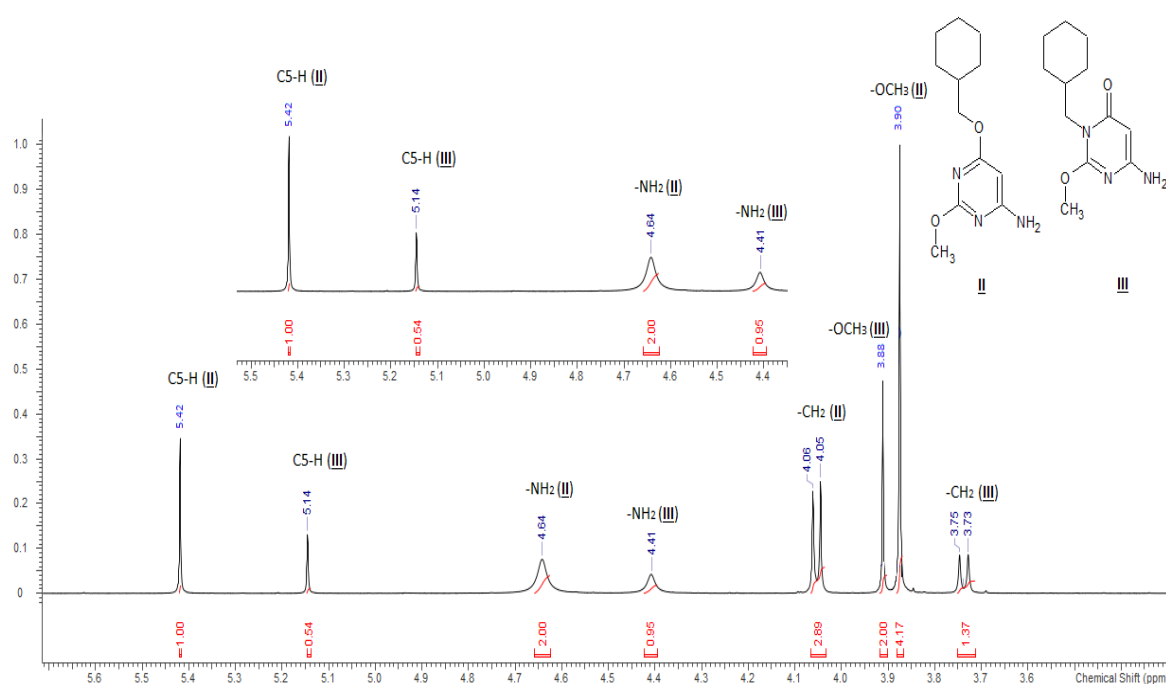


FIGURA 3.6: Espectro de RMN-1H (CDCl₃) de la mezcla de reacción **2**.

Tabla 3.1: Resumen de las condiciones ensayadas.

Disolvente	Base	Temperatura	Tiempo de reacción	Rendimiento (Mezcla impura)	%O	%N
DMSO	K ₂ CO ₃	t.a. → 70°C	48 h + 2h	77%	67 %	33 %
DMF	K ₂ CO ₃	t.a. → 75°C → 85°C	96h + 7h + 7 h	58%	65 %	35 %
DMF	K ₂ CO ₃	85°C	8h	76%	-	-

Tras intentar separar los dos productos mayoritarios de la mezcla de reacción con éter, hexano o acetato de etilo, en ninguna de las tres mezclas obtenidas de las tres reacciones se consiguió separar un producto del otro, y además quedaron impurezas. Finalmente se optó por probar a separar por Cromatografía en Columna (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: Hexano: Acetato de Etilo, 7:3 a 6:4 v/v). Como resultado se obtuvo el isómero O-alquilado puro (606 mg) procedente de columnar juntas las mezclas de reacción de las reacciones 1 y 2, y el N-alquilado impuro. Este último se probó a recrystalizar en acetonitrilo sin éxito. De acuerdo con la cantidad del isómero O-alquilado aislado tras realizar la columna, se puede concluir que el rendimiento de la reacción llevada a cabo en DMSO, por lo que al producto O-alquilado se refiere, fue del 41 % y el rendimiento de la reacción llevada a cabo en DMF fue del 30%. Respecto al isómero N-alquilado no se obtuvo puro tras columnar y una posterior recrystalización no llegó a purificarlo.

3.2. Ruta sintética B

En esta ruta sintética nuestro estudio se basa en la reacción de Mitsunobu. La reacción de Mitsunobu consiste en convertir un grupo hidroxilo en un buen grupo saliente que puede ser desplazado por una gran variedad de nucleófilos (Mitsunobu, 1967).

En este medio de reacción están involucrados la trifenilfosfina y el azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), los cuales reaccionan formando una betaina intermediaria la cual es capaz de desprotonar al nucleófilo. (*Figura 3.7*).

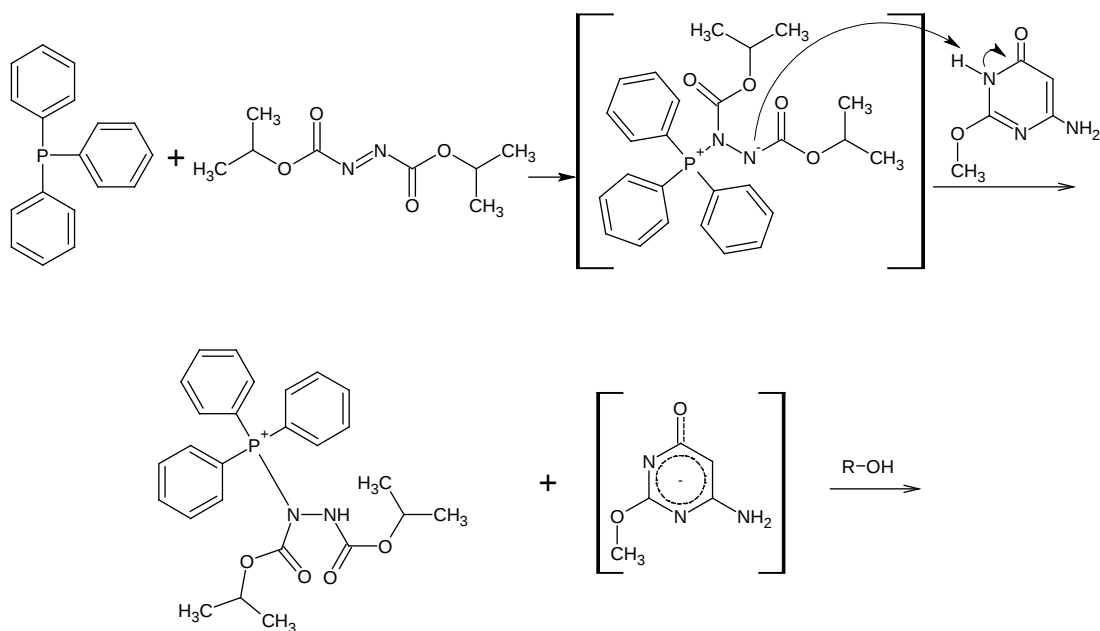


Figura 3.7: Formación de la betaina y de los dos intermedios pirimidínicos.

A continuación el alcohol puede atacar al fósforo en la betaina formando el ion oxifosfonio. (Figura 3.8).

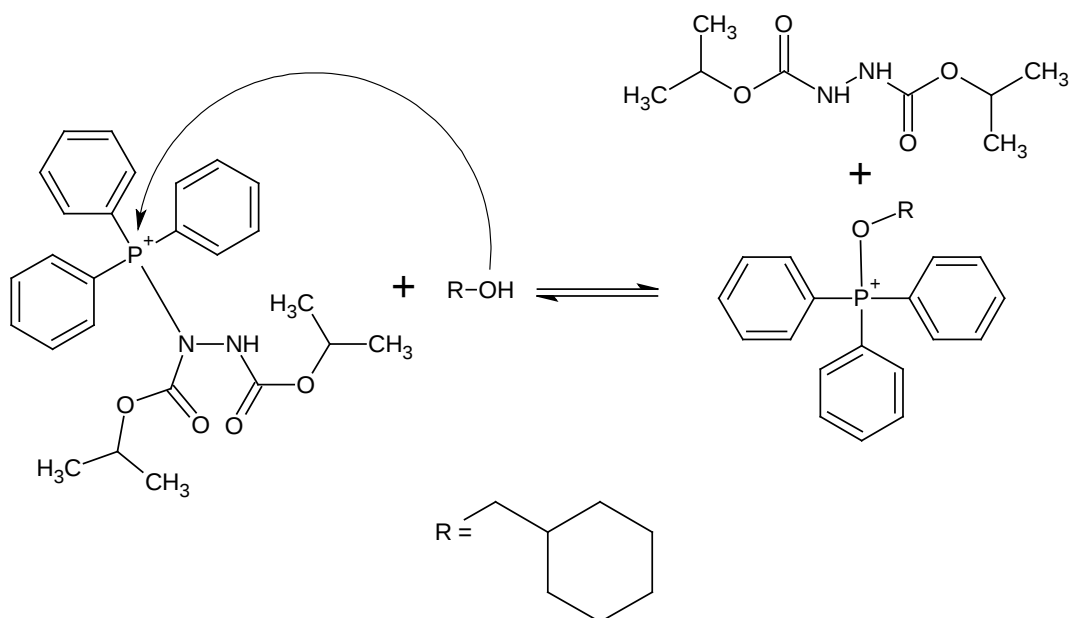


Figura 3.8: Ataque del alcohol al ion oxifosfonio para formar el intermedio activado.

Y por último, la sal de la pirimidina realizaría el ataque nucleófilo sobre el intermedio activado, dando lugar al desplazamiento S_N2 (Carey, 2008). (Figura 3.9).

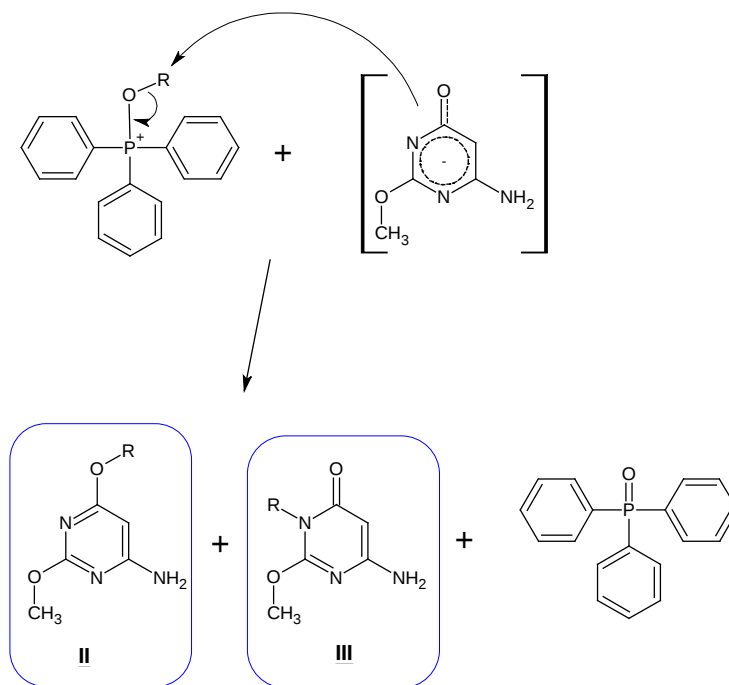


Figura 3.9: Ataque nucleofílico del intermedio pirimidínico para formar los isómeros alquilados.

Se hicieron dos tipos de reacciones. En la primera se siguió el procedimiento descrito en la literatura (Marchal, 1999), en las que se parte de nuevo de la pirimidina (I) la cual se mezcla, junto con trifenilfosfina, en una disolución de ciclohexilmetanol en acetonitrilo. Esta mezcla se mantiene en agitación continua en un baño de hielo. Sobre esta se añadió lentamente DIAD disuelto en acetonitrilo. Tras finalizar esta adicción se retira el baño de hielo y se deja agitando a temperatura ambiente.

En la segunda reacción se optó por cambiar el orden de adicción de los reactivos, ya que en la reacción anterior no se llegó a consumir totalmente el producto de partida y también con el objetivo de ver si suponía un cambio en el rendimiento. En este segundo tipo se preparó primero una mezcla, con agitación continua en un baño de hielo, de trifenilfosfina y DIAD disueltos en acetonitrilo y se dejó para que la trifenilfosfina se disolviese totalmente. Una vez disuelta se adicionó la pirimidina de partida I y se volvió a dejar agitando para producir la disolución de la pirimidina y posteriormente se adicionó ciclohexilmetanol disuelto en acetonitrilo.

Finalizada esta adición se siguió el mismo procedimiento que se lleva a cabo en la primera reacción, por lo que se quitó el baño de hielo y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente.

Ambas reacciones se siguieron por Cromatografía en Capa Fina, ccf (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: CH_2Cl_2 : MeOH, 99:1, 95:5, v/v). En la placa se pudo ver que se generan gran cantidad de subproducto como el óxido de trifenilfosfina que tiene una solubilidad similar al producto deseado y puede hacer que se pierda el producto en las sucesivas extracciones y por tanto es más difícil de purificar. La mezcla tomó un color anaranjado característico que también tomó la mezcla en la ruta sintética **A**.

La reacción se dio por finalizada transcurridos 4 días en el primer tipo de reacción y 2 días en el segundo tipo de reacción. Se probó a suspender la mezcla de la primera reacción ensayada en éter dietílico y la mezcla de la segunda reacción en hexano con el objetivo de eliminar restos de óxido de trifenilfosfina, pero no se consiguió y precipitó un sólido conteniendo a los dos y manteniendo una importante cantidad de subproductos de reacción.

Ante la complejidad de la mezcla, finalmente se probó a aislar y separarlos isómeros del resto de subproductos por Cromatografía en Columna (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: CH_2Cl_2 : MeOH, 98,5:1,5 a 97,3: 2,7, v/v).

Desafortunadamente, no se consiguió aislar ningún producto puro tras la cromatografía en columna. Se probó entonces a purificar mediante recristalización en acetonitrilo, habiéndose conseguido cantidad suficiente de isómero N-alquilado puro para su caracterización estructural.

3.3. Reacción de nitrosación

Las reacciones de nitrosación se llevan a cabo normalmente en especies con marcado carácter nucleófilo. Para que esta reacción tenga lugar es necesario que al ataque del nucleófilo sobre el ión nitrosonio le suceda la pérdida de un protón de la especie atacante para así dar lugar a un compuesto neutro. Por ello es necesario que en la pirimidina exista disponibilidad de protones para ser eliminados, además de un átomo de carbono con carácter nucleófilo que es el que sufrirá la nitrosación. Las C-nitrosaciones son típicas en compuestos que presentan hidrógenos ácidos en posiciones tautomerizables, como por ejemplo derivados carbonílicos con hidrógenos en α . Los derivados de benceno, de los que podríamos pensar que, bajo condiciones favorables, podrían sufrir nitrosación a través de una típica reacción de sustitución aromática electrofílica (SAE). Sin embargo, dado la baja electrofilia del ión nitroso solo los derivados bencénicos muy activados para la SAE pueden sufrir la nitrosación. Así pues, los derivados de fenol y anilina son los únicos capaces de presentar nitrosación. En el caso de las pirimidinas hay que tener en cuenta que:

-Se trata de un sistema heteroaromático π -deficiente, por lo que las reacciones de SAE sobre él son aún más difíciles que sobre el sistema de benceno. Por tanto, hará falta la presencia de activadores más fuertes que en el benceno para poder llevar a cabo la reacción de nitrosación.

-La densidad electrónica " π " no es la misma para los cuatro átomos de carbono de este sistema, ya que se hace mayor en el siguiente orden: C-2 < C-4(C-6) < C-5. (Figura 3.10).

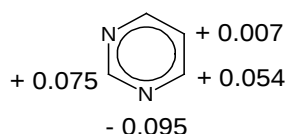


Figura 3.10: Densidad de los carbonos de la pirimidina.

Todo esto nos lleva a que la posición preferente de nitrosación en el anillo de pirimidina será el carbono C-5, dada su mayor densidad electrónica π .

Para asegurar la viabilidad de la reacción de nitrosación es necesaria la presencia de tres grupos electróndonantes, como amino, oxo-/hidroxi, o tiona-/mercapto, en las posiciones 2, 4 y 6 del anillo. No obstante se conocen casos de nitrosación sobre pirimidinas con tan solo dos grupos electróndonantes, que deben estar preferentemente en las posiciones 4 y 6. En cuanto a las pirimidinas con grupos alcoxi- o alquiltio-, tan solo se han descrito nitrosaciones de derivados que, además de uno de estos grupos, portan otros dos grupos fuertemente electróndonantes en posiciones 2, 4 o 6. Este hecho resulta coherente con el menor carácter activante de la SAE que poseen los grupos alcoxi- y alquiltio- en comparación con los grupos hidroxi- o amino- (Marchal, 1999).

En el caso de la nuestro producto a nitrosar, el anillo se encuentra fuertemente activado hacia una reacción de $S_{AR}E$, debido a la presencia de un grupo metoxi- en posición 2 y un grupo amino- en posición 4. Debido a que el grupo amino-está en posición 4, este puede interaccionar con el grupo nitroso haciendo que la pirimidina sufra tautomería. Esto se debe a la interacción de uno de los protones de la amina. Lo cual propicia que se den interacciones de tipo puente de hidrógeno.

La reacción de nitrosación del compuesto O-alquilado la llevaremos a cabo con nitrito de isoamilo (NIA) en un medio aprótico de DMSO que facilite su disolución. Esta reacción origina un producto de color azulado. Este nuevo método de nitrosación será el empleado, ya que en el método clásico donde se trata la pirimidina con nitrito sódico en un medio acuoso ácido, generaba una hidrólisis de las posiciones 2 y 4 de la pirimidina. El mecanismo de reacción puede aproximarse al mecanismo detallado en la *Figura 3.11*:

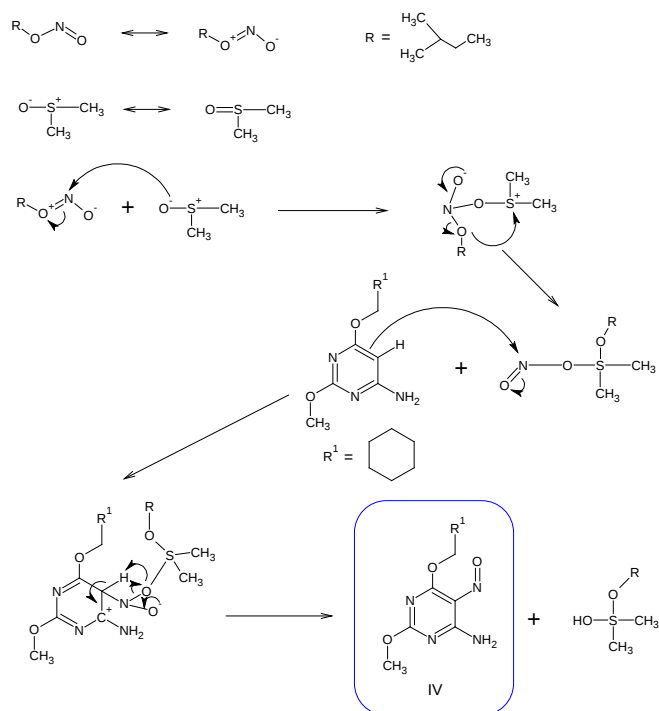


Figura 3.11: Posible mecanismo para la reacción de nitrosación en el anillo de pirimidina sobre el C5.

3.3.1. Reacción de nitrosación de la pirimidina II

Una vez se obtiene puro el compuesto O-alkilado II se sometió a una reacción de nitrosación. El fin de esta reacción será introducir un grupo nitroso (-NO) en el carbono 5 de la pirimidina.

La reacción de nitrosación llevada a cabo sobre la pirimidina II duró 24 h y se obtuvo mediante filtración un compuesto sólido de color azulado con un rendimiento del 74 %. El estudio por técnicas espectroscópicas del compuesto obtenido nos confirmó que era el nitrosoderivado VI esperado.

3.4. Ruta sintética C

3.4.1. Reacción de nitrosación

Este camino de reacción se diferencia del **A** y **B** en que el producto de partida es diferente, se trata del compuesto comercial 4-amino-2, 6-dimetoxipirimidina (**IV**). Además se comienza la reacción por la nitrosación ya que como hemos mencionado antes en la explicación de la reacción de nitrosación, el anillo de pirimidina está desactivado hacia una reacción de $S_{AR}E$, y necesita grupos activantes en su anillo para poder llevarse a cabo. El producto de partida tiene dos grupos metoxi-, un grupo amino- lo cual resulta coherente debido al menor carácter activante del grupo alcoxi- en comparación con el grupo amino-. Además la presencia en el producto que se generará de la nitrosación (**V**) de un grupo nitroso es necesaria para que en el anillo pueda producirse la $S_{AR}N$ con mayor facilidad debido a la gran deficiencia electrónica que el grupo impone en el núcleo de pirimidina (Marchal, 2010).

La reacción se llevará a cabo de la misma forma que como explicamos en la reacción de nitrosación. Disolveremos nitrito de isoamilo en DMSO y esta mezcla se hará reaccionar con el compuesto (**IV**). Se generó un compuesto sólido azulado, cuyo rendimiento fue del 55 %.

La bajada del rendimiento en este caso con respecto a la reacción de nitrosación del producto alquilado **II** puede deberse a un mal almacenamiento del reactivo de la pirimidina comercial **IV** ya que esta reacción es muy similar a la reacción de nitrosación del apartado 3.3.1 y además es bibliográfica (Marchal, 1999), donde se obtuvo en 7 h con un rendimiento del 67 %.

3.4.2. Reacción de transalcoxilación

Obtenido el compuesto **V** se siguen las condiciones indicadas en la literatura (Olivella et al., 2012) las cuales son añadir ciclohexilmetanol (20 mmol/mmol pirimidina) a la pirimidina para que se dé la reacción de transalcoxilación. Para el estudio de la reacción se llevaron a cabo cuatro reacciones en las que se modificó el método de calentamiento de la reacción (por calentamiento tradicional o por calentamiento por microondas) y la temperatura de reacción con el fin de ver cual es más óptima. La decisión del estudio de la reacción por dos métodos diferentes de calentamiento se debe a que la radiación por microondas produce una mejor reacción que por calentamiento tradicional. Además supone menor tiempo de reacción para que la reacción se complete y sin la necesidad del uso de solventes. (Quiroga, 2008).

El mecanismo propuesto para la reacción de transalcoxilación es el que se detalla en la *Figura 3.12*:

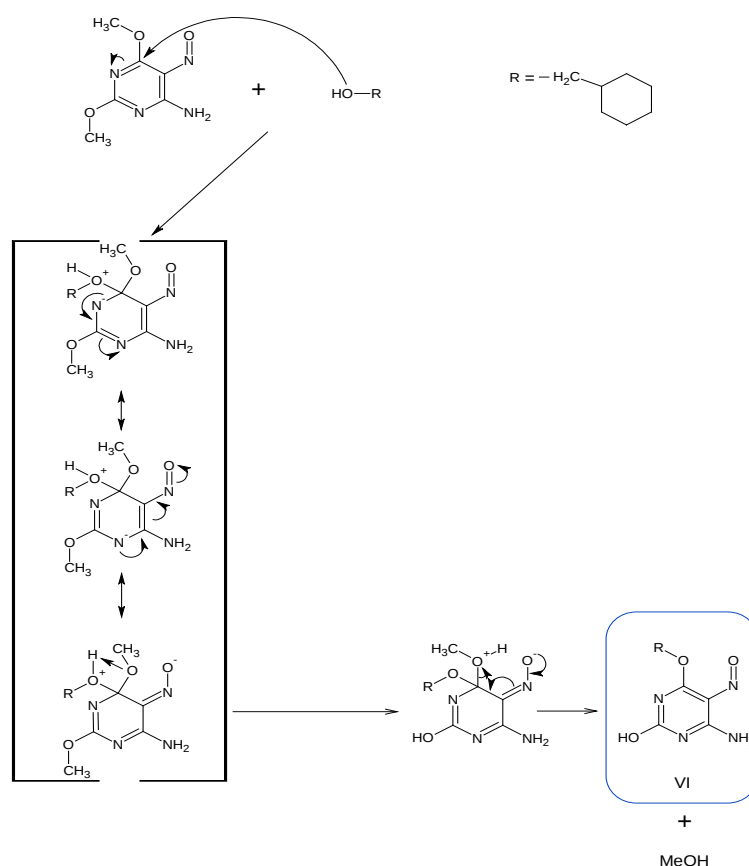


Figura 3.12: Mecanismo de la reacción de transalcoxilación.

Tras llevar a cabo la reacción la mezcla es suspendida en acetato de etilo, y lavada con agua, separando la fase orgánica de la acuosa. Con esto se pretende separar el ciclohexilmetanol utilizado en exceso.

La reacción se siguió por CCF (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: Hexano: MeOH, 6:4, v/v) hasta que se dio por concluida.

En las 4 reacciones se pudo ver por ccf que se genera un producto secundario, muy posiblemente el producto de doble transalcoxilación. Ya que queremos que la pirimidina sea monosustituida, para minimizar este problema, obostamos por reducir la proporción del alcohol a la mitad (10 mmol/mmol pirimidina).

Para aislar el producto de reacción deseado, se reunieron los extractos de las cuatro reacciones y se purifico mediante cromatografía en columna.

Durante la cromatografía pudimos diferenciar cuatro bandas coloreadas, una correspondiente al producto monosustituido, otra al supuesto compuesto disustituido, otra al producto de partida y otra correspondiente a impurezas de color amarillo.

Tabla 3.2: Resumen de las proporciones obtenidas en función del tipo de reacción.

Tipo de calentamiento	Temperatura	Tiempo de reacción	Rend. Mezcla Impura	Rend. Prod. Monosustituido tras la columna
Tradicional	120 °C	26 h	45 %	20 %
Por microondas	120 °C	50 min	59 %	20%
	140 °C	10 min	89 %	30 %
	140 °C	30 min	74 %	25 %

Como puede verse en la *Tabla 3.2* los rendimientos del producto deseado son bastante bajos. También se evidencia que el tiempo necesario para que se complete la reacción es menor cuando se realiza un calentamiento por microondas, pero también se generan mayor cantidad de subproductos, lo cual se hace obvio en los resultados ya que podemos ver que el rendimiento antes de columnar es relativamente alto pero tras separar los productos, el rendimiento del producto monosustituido deseado es muy bajo. Por lo tanto, se puede decir que la mejor ruta para obtener la mayor cantidad de pirimidina **VI** es el segundo calentamiento por microondas.

3.5. Caracterización de los compuestos alquilados II y III

3.5.1. Espectroscopia ^1H -RMN

Lo más significativo que puede observarse al comparar los espectros de los compuestos alquilados (*Figura 3.13 y 3.14*) es el desplazamiento que experimenta el hidrógeno unido al carbono C5 y los hidrógenos del grupo metilénico $-\text{CH}_2$ en función de que sea el isómero O-alkilado o N-alkilado, dado que en el primer caso está unido a oxígeno y en el segundo caso a nitrógeno. (Tabla 3.3)

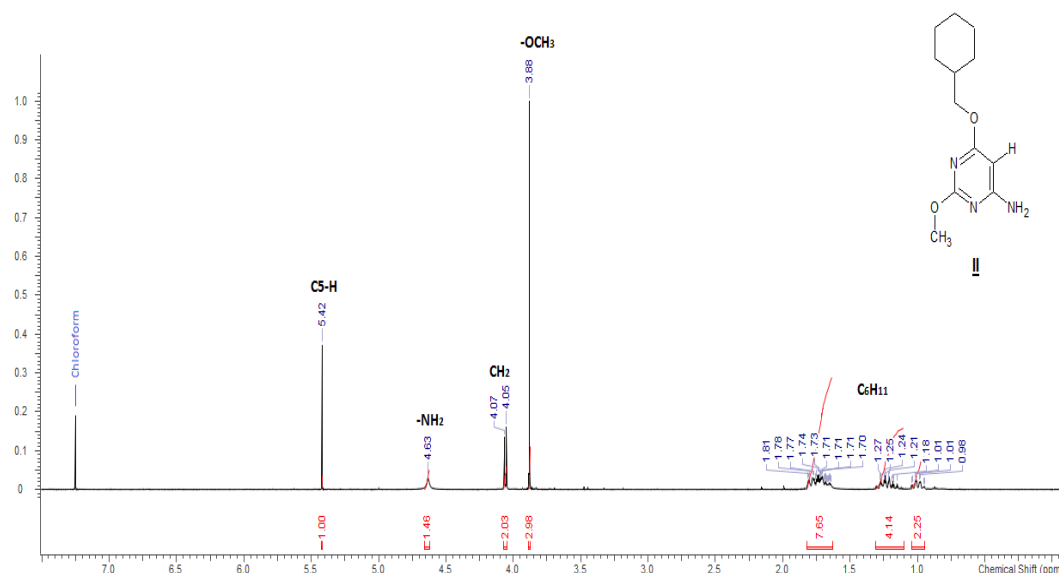


FIGURA 3.13: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3) del producto II.

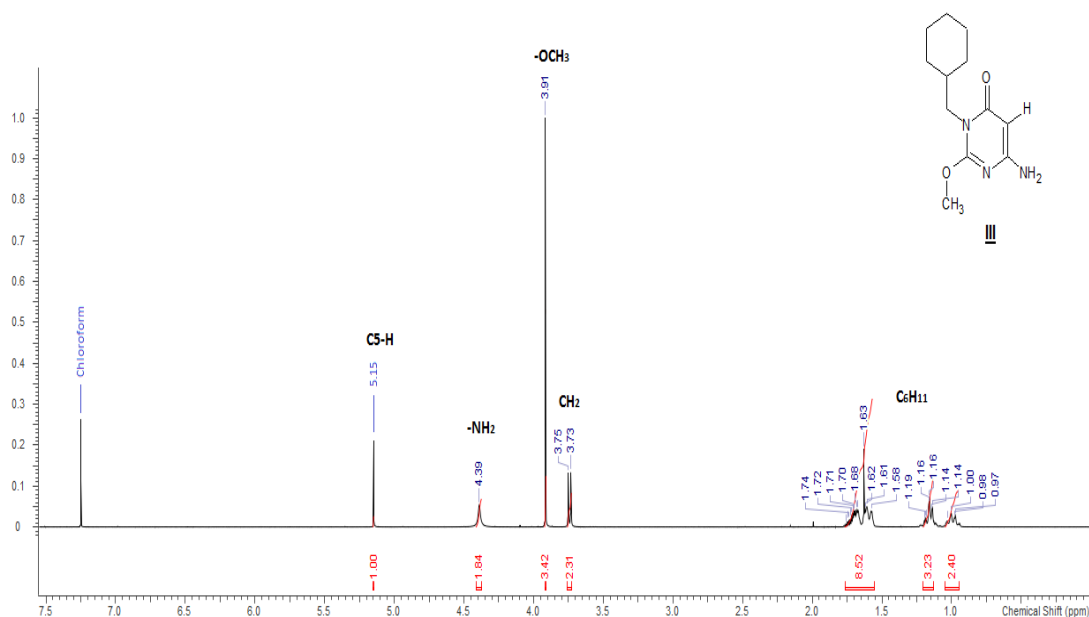


FIGURA 3.14: Espectro de RMN-1H (CDCl₃) del producto **III**.

Tabla 3.3: Resumen de las señales de los espectros de protón con la asignación a los grupos a los que pertenecen.

¹ H-RMN (CDCl ₃ -d)					
Compuesto	δ ppm, multiplicidad (s: singlete, d: doblete, m: multiplete)				
	C5-H	-NH ₂	-CH ₂	-OCH ₃	C ₆ H ₁₁
II	5.42 (s, 1H)	4.63 (s, 2H)	4.06 (d, J = 6.41 Hz, 2H)	3.88 (s, 3H)	1.72 – 1.00 (m, 11H)
III	5.15 (s, 1H)	4.39 (s, 2H)	3.74 (d, J = 7.44 Hz, 2H)	3.91(s, 3H)	1.66 - 1.00 (m, 11H)

3.5.2. Espectroscopia ¹³C-RMN

Para la asignación de señales en estos espectros ha sido necesario el uso de técnicas complementarias como el DEPT o HMBC, ya que el simple uso de los espectros de ¹³C no ha sido suficiente.

Gracias al DEPT hemos podido distinguir los carbonos que componen el ciclohexilo, distinguiéndolos de los carbonos –CH y –CH₃.

La técnica HMBC de correlación a larga distancia, nos ha facilitado la difícil asignación de los carbonos cuaternarios, los cuales al estar todos incluidos en un estrecho rango de ppm, no se han podido asignar solo con el espectro de ¹³C. En el caso del isómero **II** (Figura 3.15) se pudo asignar con facilidad los carbonos

cuaternarios C(2) y C(6), gracias a la correlación del C(6) con el hidrogeno aromático del carbono C(5) y el C(2) por su correlación con los hidrógenos del grupo metoxi- unidos a este. Gracias a esto se asignó la señal de C(4) por descarte. También nos permitió elucidar la señal del CH alquílico por su correlación con los hidrógenos del $-OCH_2$.

En el caso del isómero **III** (Figura 3.16) los carbonos alquílicos también han sido fácilmente asignables gracias, al DEPT y hemos podido ver un menor desplazamiento del carbono del grupo $-OCH_2$ debido a que en este caso el desapantallamiento lo produce un nitrógeno en lugar de un oxígeno. Las señales de los carbonos cuaternarios tienen un menor desplazamiento y se han asignado por diferencia del mayor desapantallamiento que producirá el oxígeno que el nitrógeno. Toda esta asignación de señales se detalla en la Tabla 3.4.

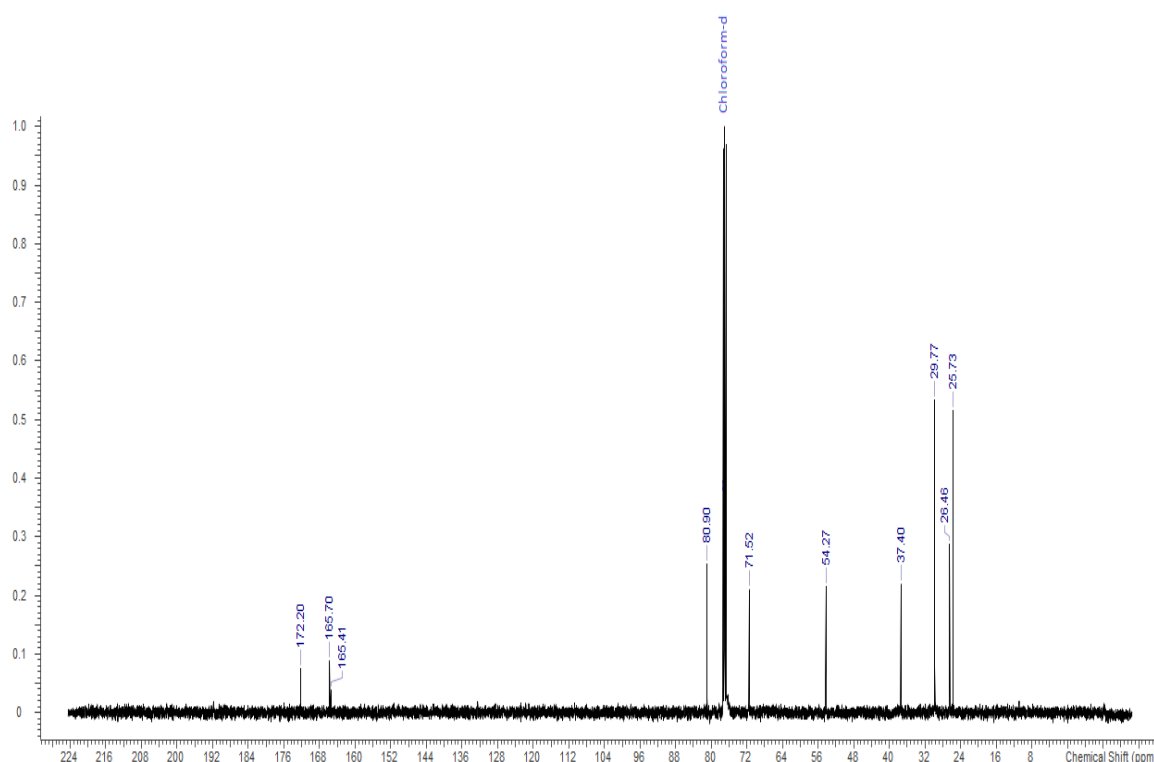


FIGURA 3.15: Espectro de RMN-13C (CDCl₃) del producto **II**.

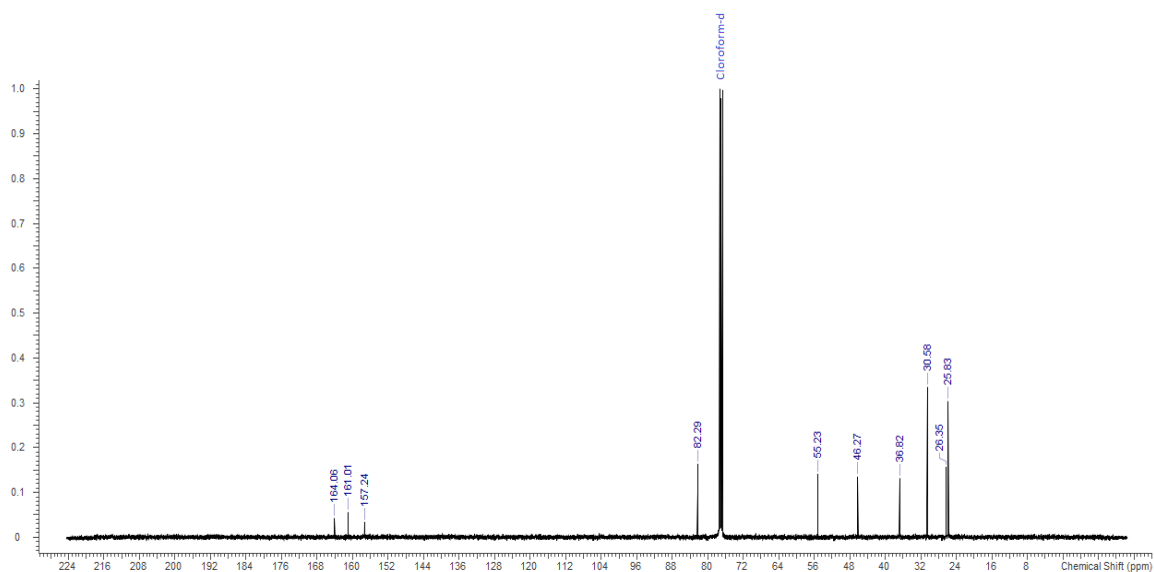


FIGURA 3.16: Espectro de RMN-13C (CDCl₃) del producto **III**.

Tabla 3.4: Resumen de las señales de los espectros de carbono con la asignación a los grupos a los que pertenecen.

¹³ C-RMN (CDCl)	δ ppm, sustitución del carbono (p: primario; s: secundario; t: terciario; c:cuaternario)							
	Resto pirimidínico				Sustituyentes			
Compuesto	C(2)	C(4)	C(5)	C(6)O	CH ₃ O	CH ₂ O	CH ₂	CH
II	165.70 c	165.41 c	80.89 t	172.20 c	54.28 p	71.55 s	29.93 s 26.45 s 25.74 s	37.40 t
III	161.01 c	157.24 c	82.29 t	164.06 c	55.23 p	46.27 s	30.58 s 26.35 s 25.83 s	36.82 t

3.5.3. Espectroscopia de Masas

En el caso del isómero **II** (Figura 3.17) no aparece el pico molecular 237. Si aparece en cambio un pico a 207 (16) resultado de la pérdida de un fragmento de 30 unidades que se corresponde con la pérdida de una molécula de formaldehído (HCHO) y otro pico a 141 que resulta ser el pico base y que procede de la pérdida

de un fragmento de 96 unidades. Este fragmento se corresponde con el grupo ciclohexilmetil-.

En el caso del isómero **III** (Figura 3.18) si aparece el pico molecular de 237 (14) lo que nos indica que es más estable que el isómero **II** desde el punto vista del impacto electrónico. Hay una pérdida de 17 unidades quedando una masa de 220 (40) que corresponde a una pérdida de una molécula de amoniaco. El pico base es de 142 que supone una pérdida de 95 unidades, que equivale como en el caso del isómero **II** a una fragmentación del grupo ciclohexilmetilo-.

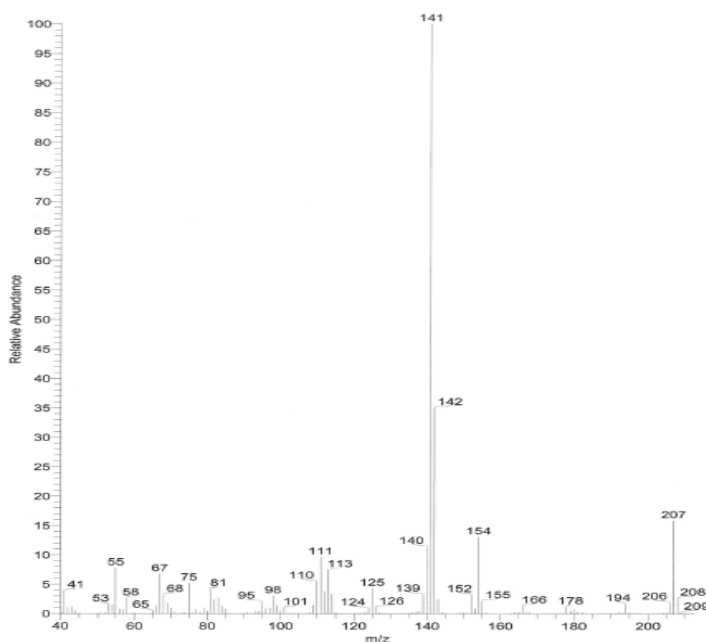


FIGURA 3.17: Espectro de Masas del producto **II**.

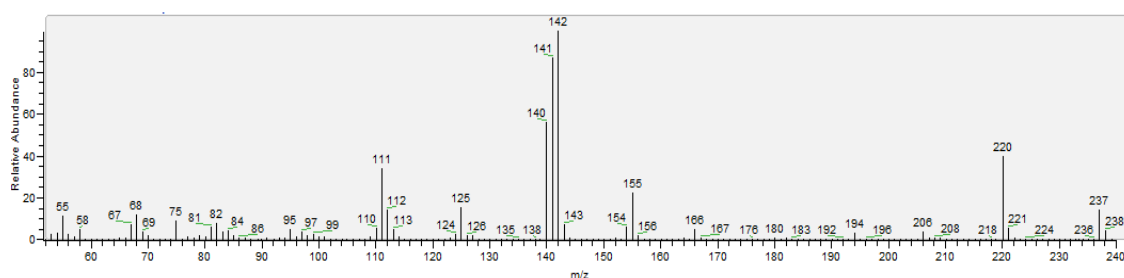


FIGURA 3.18: Espectro de Masas del producto **III**.

3.6. Caracterización del compuesto nitrosado VI

3.6.1. Espectroscopía ^1H -RMN

La característica fundamental en el espectro de protón de este derivado nitrosado, en comparación con la de sus precursores, es la desaparición de la señal correspondiente al hidrógeno unido al carbono C5.

Además la diferencia entre la señal que producen los hidrogenos del $-\text{CH}_2$ en el derivado nitrosado VI con respecto al derivado sin nitrosar II se debe al elevado carácter atrayente de los electrones π del grupo nitroso que se propaga por el anillo aromático y produce una deficiencia de carga en las posiciones 2, 4 y 6, lo cual produce un desplazamiento químico mayor.

Otra característica notable es la formación de un fuerte enlace de hidrógeno intramolecular entre el átomo de oxígeno del grupo 5-nitroso y uno de los hidrógenos del grupo 4-amino (*Figura 3.19*). El establecimiento de este enlace de hidrógeno 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 hidrógeno es el que resuena a mayor frecuencia, apareciendo como un singlete ancho a 10,22 ppm, mientras que el que no participa de este enlace intramolecular da su resonancia a 6.03 ppm (Marchal, 1999). Estas señales pueden verse en la *Figura 3.20*.

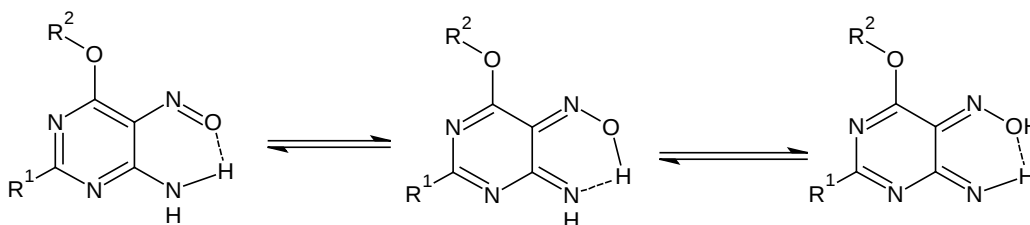


Figura 3.19: Mecanismo que muestra la tautomería que sufre la pirimidina procedente de la nitrosación.

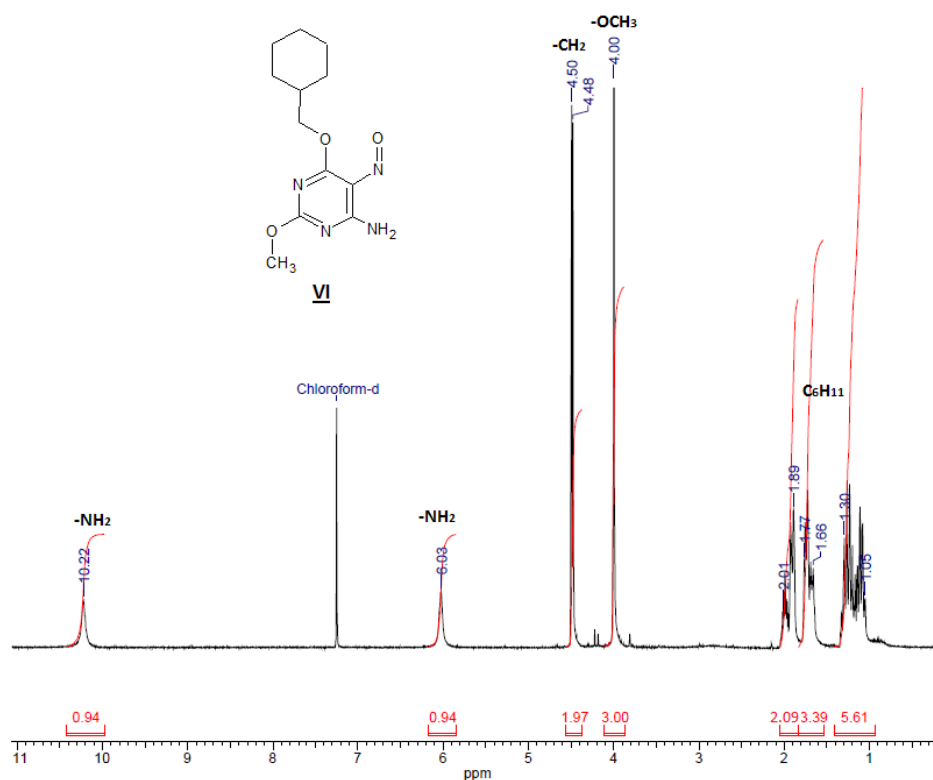


FIGURA 3.20: Espectro de RMN-1H (CDCl₃) del producto **VI**.

3.6.2. Espectroscopia ¹³C-RMN

En este caso las señales han sido fácilmente asignables gracias a la similitud con el espectro del isómero **II**, además ayudándonos de un espectro de HSQC nos ha confirmado las señales del carbono del grupo -OCH₂ y el carbono del grupo -OCH₃. La principal diferencia la ha supuesto el mayor desplazamiento de la señal del C(5) hasta 140.68 ppm y el menor desplazamiento de la señal del C(4), lo cual se debe a la introducción del grupo nitroso. Estas señales se detallan en la *Figura 3.21*.

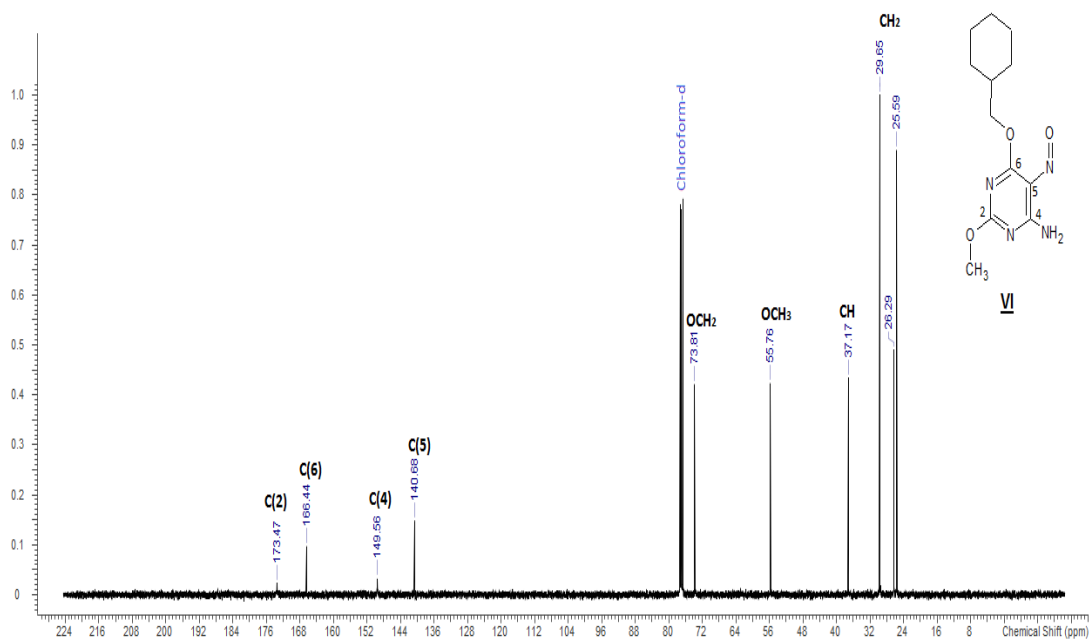


FIGURA 3.21: Espectro de RMN-13C (CDCl₃) del producto **VI**.

3.6.3. Espectroscopia de Masas

El pico del molecular es 266 m/z (13). El pico base es de 170 m/z que corresponde a la fragmentación del grupo ciclohexilmetilo-, al igual que en el caso del isómero **II**, con una pérdida de 96 unidades. Aparece otro pico de m/z de 153 (49), con una pérdida de 113 unidades, que corresponde a una pérdida de un metilciclohexilo más el grupo –OH que se forma por enlace de hidrógeno entre el oxígeno del grupo nitroso y un hidrógeno del grupo amino como se indica en la *Figura 3.19*. Todas estas señales se pueden ver en la *Figura 3.22*.

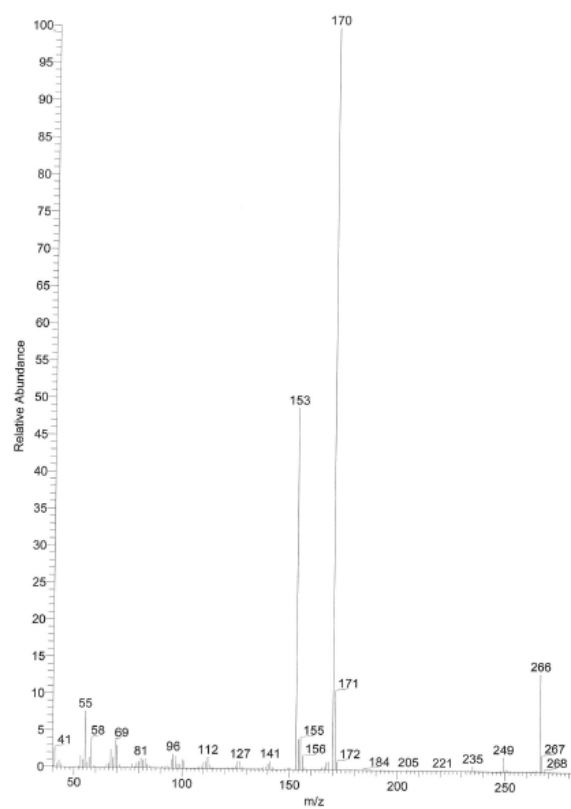


FIGURA 3.22: Espectro de Masas del producto VI.

4. CONCLUSIONES

A la vista de los resultados de las rutas sintéticas **A**, **B** y **C**, se puede decir que la mejor vía para obtener mayor rendimiento del producto O-alkilado, el isómero de interés **II**, es seguir la ruta sintética **A** y utilizar como disolvente DMSO.

Si consideramos las rutas en su conjunto, la que ofrece mejor rendimiento global del producto deseado es la ruta sintética **A** que ofrece un **30 %** de rendimiento frente al **17 %** que ofrece la ruta sintética **C** (Figura 4.1).

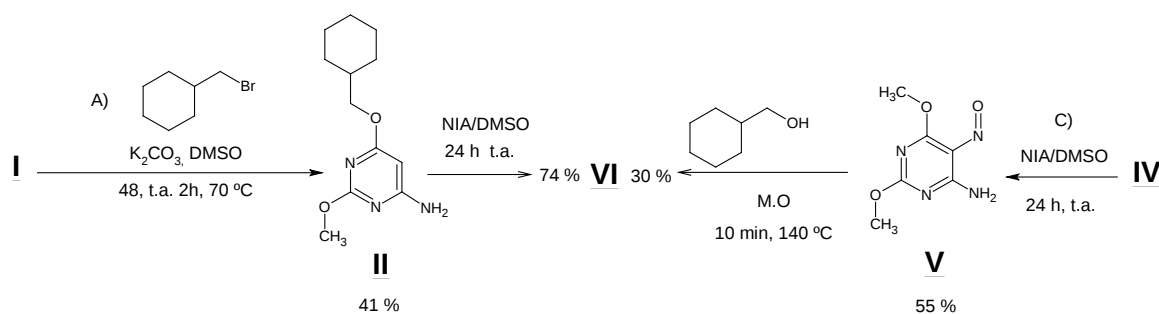


Figura 4.1: Rutas sintéticas que ofrecen los mejores resultados para la síntesis de la pirimidina **VI**.

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*.

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

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

^{13}C -RMN: p (carbon primario), s (secundario), t (terciario), c (cuaternario).

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 en cloroformo deuterado.

Espectro de Masas (EM). El equipo empleado fue *Thermo DSQ II*, equipo de baja resolución y con ionización por impacto electrónico de 70eV, equipado 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 ha sido *Microondas focalizado CEM, Modelo Discover*.

Los reactivos comerciales utilizados han sido:

Acetato de Etilo – VWR Chemicals 99.9%

Acetonitrilo – J.T. Baker 99.8%

Azodicarboxilato de diisopropilo – Fluka 94%

(Bromometil)ciclohexano – Fluka 98%

Carbonato de potasio – Panreac 99%

Ciclohexilmetanol – Alfa Aesar 99%

Cloroformo deuterado + 0.03% TMS – Eriso-top

Diclorometano – Sigma Aldrich 99.9%

Dimetilsulfóxido – Sigma Aldrich 99.9%

Éterdietílico – VWR Chemicals 100%

Hexano – VWR Chemicals 98%

Metanol – Fluka 99.8%

N, N-dimetilformamida – Analar Normapur 100%

Nitrito de isoamilo – Sigma Aldrich 96%

Pirimidina 4-amino-2, 6-dimetoxi– Aldrich 97 %

Trifenilfosfina – Aldrich 99%

La pirimidina **I** usada como producto de partida pueden ser sintetizada por los procedimientos de Engelman y col. (Engelman, 1909).

Para cromatografía en capa fina CCF se han empleado cromatoplasas *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.

El acetonitrilo empleado en la síntesis de las pirimidinas **II** y **III** se secó refluendolo tres horas sobre hidruro cálcico.

5.2. Procedimientos Experimentales

5.2.1. Ruta sintética A: Procedimiento de alquilación (1) con DMSO

Se suspenden 507 mg (3.59 mmol) de pirimidina **1** y 631 mg (4.57 mmol) de K_2CO_3 en 5.5 mL de DMSO. Se agita la suspensión durante 30 minutos y se añaden 0.6 mL (4.25 mmol) de (bromometil)ciclohexano. La mezcla se mantiene a t.a. durante 48 horas y luego se calienta 2 horas a 70°C. Se sigue la evolución de la reacción por CCF (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: CH_2Cl_2 : MeOH, 95:5, v/v) y cuando no se observa producto de partida se enfría y a continuación se añaden 30 mL de agua fría gota a gota manteniendo en agitación y a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se formó una mezcla de productos que se filtró a vacío. Se obtuvo un sólido anaranjado (656 mg, 77%) que se dejó secando en la estufa durante 24 h y luego se purificó mediante cromatografía en columna conjuntamente con el sólido obtenido de la reacción **2**.

5.2.2. Ruta sintética A: Procedimiento de alquilación (2) con DMF

Se suspenden 514 mg (3.64 mmol) de pirimidina **1** y 607 mg (4.39 mmol) de K_2CO_3 en 10 mL de DMF. Se agita la suspensión durante 30 minutos y se añaden 0.6 mL (4.25 mmol) de (bromometil)ciclohexano y se puso a calentar a 75 °C durante 7 h. Se sigue la evolución de la reacción por CCF (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: CH_2Cl_2 : MeOH, 95:5, v/v) y no se consumió totalmente el producto de partida por lo que se puso a calentar a 85 °C y cuando no se observó producto de partida, se enfría hasta temperatura ambiente, se añaden 30 mL de agua fría gota a gota manteniendo en agitación y a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se formó una mezcla de productos que se filtró a vacío. El sólido anaranjado obtenido (491 mg, 58%) se dejó secando en la estufa durante 24 h y luego se purificó mediante cromatografía en columna (Eluyente: Hexano: Acetato de Etilo, 70:30 -> 65:35, v/v) conjuntamente con el sólido obtenido de la reacción **1**.

Tras realizar la columna, el producto N-alquilado **III** se obtuvo impuro y una posterior recrystalización en acetonitrilono consiguió purificarlo. Afortunadamente del producto O-alquilado **II**, sí se obtuvieron puros 606 mg. Esto me permitió caracterizarlo espectroscópicamente y disponer de una pequeña cantidad para poder abordar la reacción de nitrosación.

(Reacción 1: 346 mg, 41 %); (Reacción 2: 259 mg, 30 %). P.F: 106-109 °C. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 5.42 (s, 1H, CH), 4.63 (s, 2H, NH_2), 4.06 (d, J = 6.41 Hz, 2H, CH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 1.72 – 1.00 (m, 11 H, C_6H_{11}) ppm. ^{13}C -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 172.2 (c), 165.7 (c), 165.4 (c), 80.9 (t), 71.5 (s), 54.3 (p), 37.4 (t), 29.8 (s), 26.5 (s), 25.7 (s). HRMS (IE, 70 eV) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: 237.2974; experimental: 237.1474. MS (EI, eV): m/z (%) = 207 (16) [M], 154 (13), 142 (35), 141 (100).

5.2.3. Ruta sintética A: Procedimiento de alquilación (3) con DMF

Se suspenden 508 mg (3.60mmol) de pirimidina **I** y 595 mg (4.31mmol) de K_2CO_3 en 11mL de DMF. Se agita la suspensión durante 30 minutos y se añaden 0.6mL (4.25mmol) de (bromometil)ciclohexano y se pone a calentar a 85 °C durante 8 h. Se sigue la evolución de la reacción por CCF (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: CH_2Cl_2 : MeOH, 95:5, v/v) y cuando no se observa producto de partida, se enfría a temperatura ambiente y se añaden 30mL de agua fría gota a gota manteniendo en agitación y a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se formó una mezcla de productos que se filtró a vacío. El sólido anaranjado obtenido (647 mg, 76 %) se dejó secando en la estufa durante 24 h y luego se purificó mediante cromatografía en columna (Eluyente: Hexano: Acetato de Etilo, 70:30 -> 65:35, v/v). Se obtuvieron 353 mg (41 %) de O-alquilado **II** y 117 mg (14 %) de N-alquilado **III**, impuros, y una posterior recrystalización en que acetonitrilo no consiguió purificarlos.

5.2.4. Ruta sintética B: Reacción de Mitsunobu (1)

Bajo atmósfera de Ar, se suspenden 1.03 g (7.29mmol) de pirimidina **I**, 2.29 g (8.73 mmol) de trifenilfosfina y 1.23 g (10.77 mmol) de ciclohexilmetanol en 10mL de acetonitrilo seco y se coloca en un baño de hielo con agitación continua y se añade lentamente 1.89 g (8.86mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) en 3mL de acetonitrilo. Se sigue la evolución de la reacción por ccf (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: CH₂Cl₂: MeOH, 99:1 y 95:5, v/v) no consumiéndose la pirimidina de partida después de 4 días. Tras eliminar el disolvente en el rotavapor y pasar 894 mg del residuo sólido obtenido por cromatografía en columna "Flash" (Eluyente: CH₂Cl₂: MeOH, 98.5:1.5 -> 97.3:2.7, v/v), se obtuvieron 299 mg de O-alquilado **II** y 79 mg de N-alquilado **III**, ambos impuros. Una posterior recrystalización en acetonitrilo no consiguió purificarlos.

5.2.5. Ruta sintética B: Reacción de Mitsunobu (2)

Bajo atmósfera de Ar, se suspenden 2.25 g (8.58mmol) de trifenilfosfina en 8 mL de acetonitrilo seco y se añade lentamente 1.9 g (9.90 mmol) de DIAD disueltos en 2mL de acetonitrilo seco. Esta mezcla se coloca en un baño de hielo con agitación continua durante 10 minutos y se añade 1.03 g (7.29 mmol) de la pirimidina **I** y se deja 10 minutos más agitando. Por último se añade 1.23 g (10.77 mmol) disueltos en 2 mL de acetonitrilo seco. Se sigue la evolución de la reacción por CCF (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: CH₂Cl₂: MeOH, 99:1 y 95:5, v/v) no consumiéndose la pirimidina de partida después de 2 días. Tras eliminar el disolvente en el rotavapor y pasar 1.55 g del residuo sólido obtenido por cromatografía en columna "Flash" (Eluyente: CH₂Cl₂: MeOH, 98.5:1.5 -> 97.3:2.7, v/v), se obtuvieron 696 mg de O-alquilado **II** y 99 mg de N-alquilado **III**, ambos impuros. Una posterior recrystalización en acetonitrilo no consiguió purificar el isómero O-alquilado, pero si una cantidad suficiente del N-alquilado para caracterizar.

P.F: 196-198 °C. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): 5.15 (s, 1H, CH), 4.39 (s, 2H, NH_2), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (d, $J = 7.44$ Hz, 2H, CH_2), 1.66 – 1.00, (m, 11H, C_6H_{11}) ppm. ^{13}C -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 164.1$ (c), 161 (c), 157.2 (c), 82.3 (t), 55.2 (p), 46.3 (s), 36.8 (t), 30.6 (s), 26.4 (s), 25.8 (s). HRMS (IE, 70 eV) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: 237.2974; experimental: 237.1473. MS (EI, eV): m/z (%) = 237 (14) [M], 220 (40), 155 (22), 142 (100), 141 (87), 140 (56), 111 (33).

5.2.6. Procedimiento de nitrosación de la pirimidina II

Se suspenden 340 mg (1.43 mmol) de la pirimidina II en 3.6 mL de DMSO y se adicionan 0.3 mL (2.15 mmol) de nitrito de isoamilo (NIA). La reacción se deja progresar a temperatura ambiente y con agitación hasta que por CCF no se detecta la presencia de la pirimidina II. Llegado este momento se adiciona el doble de agua fría, originándose la precipitación inmediata de la pirimidina VI. Se deja agitando hasta temperatura ambiente, se recoge el sólido por filtración a vacío, y tras lavar varias veces con agua y dejar secar a temperatura ambiente 24 horas, se introduce en el desecador de vacío hasta pesada constante de un sólido azulado (283 mg, 74 %). P.F: 141-143°C. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): 10.22 (s, 1H, NH_2), 6.03 (s, 1H, NH_2), 5.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 2.00 – 1.00 (m, 11H, C_6H_{11}) ppm. ^{13}C -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 173.5$ (c), 166.4 (c), 149.6 (c), 140.7 (c), 73.8 (s), 55.8 (p), 37.2 (t), 29.7 (s), 26.3 (s), 25.6 (s). HRMS (IE, 70 eV) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$: 266.2956; experimental: 266.1377. MS (EI, eV): m/z (%) = 266 (13) [M], 171 (11), 170 (100), 153 (49).

5.2.7. Ruta sintética C: Procedimiento de nitrosación de la pirimidina IV

Se suspenden 500 mg (3.22mmol) de la pirimidina IV en 7.5mL de DMSO y se adicionan 0.6mL (4.47mmol) de nitrito de isoamilo (NIA). La reacción se deja progresar a temperatura ambiente y con agitación hasta que por CCF no se detecta la presencia de la pirimidina IV. Llegado este momento se adiciona el

doble de agua fría, originándose la precipitación inmediata de la pirimidina V. Se deja agitando hasta temperatura ambiente, se recoge el sólido por filtración a vacío, y tras lavar varias veces con agua y dejar secar a temperatura ambiente 24 horas, se introduce en el desecador de vacío hasta pesada constante de un sólido azulado (328 mg, 55 %).

5.2.8. Ruta sintética C: Reacción de transalcoxilación (1) de la pirimidina V

Se suspenden 92 mg (0.5 mmol) de la pirimidina V en 1.15g (10.04 mmol) de ciclohexilmetanol y se calienta a 120°C por calentamiento tradicional, hasta que desaparezca el producto de partida. Se sigue la evolución de la reacción por CCF (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: Hexano: Acetato de etilo, 6:4, v/v). Se añadió el doble del volumen que contenía la disolución, de acetato de etilo y se trata con agua para eliminar el exceso de alcohol que pueda quedar. Se obtuvo una mezcla de productos de 60 mg (45 %) por lo que hay que purificar por cromatografía en columna "Flash" (Eluyente: Hexano: Acetato de Etilo, 80:20 -> 70:30, v/v). Se obtuvieron 27 mg (20 %) de la pirimidina VI pura.

5.2.9. Ruta sintética C: Reacción de transalcoxilación (2) de la pirimidina V

Se suspenden 92 mg (0.5 mmol) de la pirimidina V en 1.19g (10.42 mmol) de ciclohexilmetanol y se calienta a 120°C en microondas, hasta que desaparezca el producto de partida. Se sigue la evolución de la reacción por CCF (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: Hexano: Acetato de etilo, 6:4, v/v). Se añadió el doble del volumen que contenía la disolución, de acetato de etilo y se trata con agua para eliminar el exceso de alcohol que pueda quedar. Se obtuvo una mezcla de productos de 79 mg (59 %), que se juntó con las mezclas impuras provenientes de las reacciones de transalcoxilación (3) y (4) y se purificó por cromatografía en columna "Flash" (Eluyente: Hexano: Acetato de Etilo, 80:20 -> 70:30, v/v).

5.2.10. Ruta sintética C: Reacción de transalcoxilación (3) de la pirimidina V

Se suspenden 93 mg (0.5 mmol) de la pirimidina V en 1.15g (10.07 mmol) de ciclohexilmetanol y se calienta a 140 °C en microondas, hasta que desaparezca el producto de partida. Se sigue la evolución de la reacción por CCF (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: Hexano: Acetato de etilo, 6:4, v/v). Se añadió el doble del volumen que contenía la disolución, de acetato de etilo y se trata con agua para eliminar el exceso de alcohol que pueda quedar. Se obtuvo una mezcla de productos de 120 mg (90 %) que se juntó con las mezclas impuras de las reacciones (2) y (4) y se purificó por cromatografía en columna "Flash" (Eluyente: Hexano: Acetato de Etilo, 80:20 -> 70:30, v/v).

5.2.11. Ruta sintética C: Reacción de transalcoxilación (4) de la pirimidina V

Se suspenden 93 mg (0.5 mmol) de la pirimidina V en 571 mg (5 mmol) de ciclohexilmetanol y se calienta a 140 °C en microondas, hasta que desaparezca el producto de partida. Se sigue la evolución de la reacción por CCF (Adsorbente: Sílica Gel; Eluyente: Hexano: Acetato de etilo, 6:4, v/v). Se añadió el doble del volumen que contenía la disolución, de acetato de etilo y se trata con agua para eliminar el exceso de alcohol que pueda quedar. Se obtuvo una mezcla de productos de 100 mg (75 %) que se juntó con las mezclas impuras de las reacciones (2) y (3) y se purificó por cromatografía en columna "Flash" (Eluyente: Hexano: Acetato de Etilo, 80:20 -> 70:30, v/v).

En total, se cargaron en la columna 299 mg y se consiguieron aislar puros 99 mg de la pirimidina VI deseada. De estos, 26 mg (20 %) procederían de la reacción 2, 40 mg (30 %) procederían de la reacción 3, y 33mg (25 %) de la reacción 4.

7. BIBLIOGRAFIA

Bliss, I. B.; Ahmed, F.; Iyer, S.; Lin, W.; Walker, J.; Zhao, H. *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 3259-3262.

Carey, F. A. *Organic Chemistry*. 7th ed. TheMcGraw-Hill, **2008**.

Engelman, M. *Chem. Ber.*, **1909**, *42*, 177-182.

Joule, J. A. *Heterocyclic Chemistry*. 5th ed. Oxford: Willey, **2010**.

Khan, K. M.; Iqbal, S.; Bashir, M. A.; Ambreen, N.; Perveen, S.; Voelter, W. *Tetrahedron Letters*, **2015**, *56*, 1179-1182.

Marchal, A. *Memoria de iniciación a la investigación*. Departamento de Química Inorgánica y Orgánica. Universidad de Jaén. **1999**.

Marchal, A.; Melguizo, M.; Nogueras, M.; Sánchez, A.; Low, J.N. *J. Synlett*, **2002**, *2*, 55-58.

Marchal, A.; Nogueras, M.; Sánchez, A.; Low, J.; Naesens, L.; De Clercq, E.; Melguizo, M. *European Journal of Organic Chemistry*, **2010**, *20*, 3823-3830.

Mitsunobu, O.; Yamada, Y. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1967**, *40*, 2380-2382.

Olivella, M.; Marchal, A.; Nogueras, M.; Sánchez, A.; Melguizo, M.; Raimondi, M.; Zacchino, S.; Giannini, F.; Cobo, J.; Enriz, R. D. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 6109-6122.

Olivella, M.; Marchal, A.; Nogueras, M.; Melguizo, M.; Lima, B.; Tapia, A.; Feresin, G. E.; Parravicini, O.; Giannini, F.; Andújar, S.A.; cobo, J.; Enriz, R. D. *Arch. Pharm.* **2015**, *348*, 1-13.

Quiroga, J.; Trilleras, J.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Nogueras, M.; Marchal, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 3257-3259.