



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Síntesis de derivados de 4-Amino-6-benciloxi-5- nitrosopirimidina

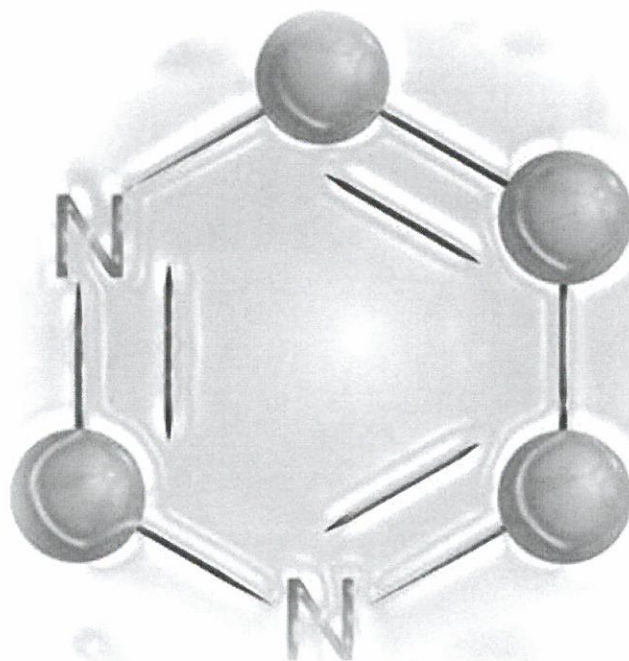
Alumno: Angel Campos Lendínez

Julio, 2015



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales
Grado en Química
Trabajo de Fin de Grado

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 4-AMINO-6-BENCILOXI-5- NITROSOPIRIMIDINAS



Ángel Campos Lendínez
Jaén, Julio de 2015

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).

Agradezco a mis compañeros de laboratorio Dña. Lina María Acosta y D. Alirio Palma por sus consejos y compañía, porque importantes son las personas que se quedan, pero más aun las que recuerdas.

RESUMEN

La lucha bacteriológica a menudo obliga a recurrir a nuevos tipos de compuestos que combatan a diferentes tipos de patógenos que estén o se hayan conseguido inmunizar frente a los precursores de los nuevos antibacterianos. Es por ello que la síntesis de este tipo de compuestos a menudo resulta indispensable para la salud pública.

En este trabajo se pretende sintetizar una serie de derivados, a los cuales se les conoce que poseen propiedades antibacterianas, con el objetivo de comprobar si la incorporación de una serie de nuevos grupos funcionales mejoran las propiedades antisépticas que poseen.

Para la síntesis de estos compuestos con base pirimidínica se pretende realizar un estudio a través de diferentes medios de reacción con el fin de comprobar cómo mejorar el rendimiento de la reacción y conocer en qué proporción se encuentra un isómero frente al otro.

Por último se llevará a cabo la caracterización de los derivados pirimidínicos sintetizados mediante diferentes técnicas espectroscópicas (RMN, IR, MS, UV-Vis).

ABSTRACT

The bacteriological dispute often obliges to resort to new types of compounds which fight different types of bacteria immunized against the new antibacterial forefathers. Therefore, the synthesis of these types of compounds normally turns out essential for the public health.

In this work, a series of derivatives are expected to be synthesized. These derivatives are known for having antibacterial properties. The objective is to check whether the incorporation of a series of new functional groups improves the antiseptic properties they have.

For the synthesis of these compounds which have a pyrimidinic ring, it will be made a study through different means of reaction with the purpose of testing how to improve the yield of the reaction and also to know the ratio of each isomer.

Finally, it will be carried out the characterization of the pyrimidinic derivatives synthesized through different spectrometric techniques (NMR, IR, MS, UV-Vis).

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	OBJETIVOS	4
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
3.1	Síntesis de 6-amino-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona (1)	6
3.2	Estudio de la reacción de bencilación de 6-amino-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona	8
3.2.1	Reacción con cloruro de 3-clorobencilo (a).....	12
3.2.2	Reacción con cloruro de 3 metoxibencilo (b).....	14
3.2.3	Conclusiones sobre los medios de reacción.....	15
3.3	Estudio de la reacción de nitrosación	17
4.	CONCLUSIONES	23
5.	CARACTERIZACIÓN DE LOS NUEVOS COMPUESTOS OBTENIDOS	24
5.1	Caracterización compuestos alquilados.....	24
5.1.1	Espectroscopía de ^1H -RMN.....	24
5.1.2	Espectroscopía de ^{13}C -RMN	25
5.1.3	Espectroscopía de Infrarrojo	26
5.1.4	Espectroscopía de Masas.....	28
5.1.5	Espectroscopía de Ultravioleta	28
5.1.6	Espectros de los productos de alquilación	29
5.2	Caracterización compuestos de nitrosación	33
5.2.1	Espectroscopía de ^1H -RMN.....	34
5.2.2	Espectroscopía de ^{13}C -RMN	35
5.2.3	Espectroscopía de Infrarrojo	36
5.2.4	Espectroscopía de Masas.....	36
5.2.5	Espectroscopía de Ultravioleta	37
5.2.6	Espectros de los productos de nitrosación.....	38
6.	PARTE EXPERIMENTAL	42
6.1	Instrumental empleado.....	42
6.2	Preparación 6-amino-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona (1).....	43
6.3	Productos de alquilación.....	43
6.3.1	Procedimiento general de la alquilación de la pirimidina (2-5).....	43
6.3.2	Preparación de las pirimidinas 6-amino-3-(3-clorobencil)-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona (2) y 6-(3-clorobenciloxi)-2-metoxipirimidin-4-amino (3)	44
6.3.3	Preparación de las pirimidinas 6-amino-2-metoxi-3-(3-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona (4) y 2-metoxi-6-(3-metoxibenciloxi)pirimidin-4-amino (5)	45

6.4	<i>Productos de nitrosación</i>	47
6.4.1	<i>Procedimiento general de nitrosación</i>	47
6.4.2	<i>Preparación de los nitrosoderivados 6-amino-3-(3-clorobencil)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-ona (6) y 6-(3-clorobenciloxi)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-amino (7)</i>	47
6.4.3	<i>Preparación de los nitrosoderivados 6-amino-3-(3-metoxibencilo)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-ona (8) y 6-(3-metoxibenciloxi)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-amina (9)</i>	48
7.	<i>BIBLIOGRAFIA</i>	50

1. INTRODUCCIÓN

Las pirimidinas son compuestos estables, blancos y solubles en agua por regla general, teniendo una gran importancia en los sistemas vivos, tanto en su base genética como en grupos activos que participan en estos. He aquí la importancia de estos en todo tipo de procesos bioinorgánicos. No obstante desde el siglo pasado se viene conociendo más y más la importancia de las pirimidinas en todos los sistemas vivos y su importancia en el desarrollo y crecimiento de estos de una forma química y atendiendo a que modificando ciertos aspectos de estas estructuras se pueden mejorar sus propiedades en el uso farmacológico.

Durante las dos últimas décadas muchas cepas que se podían combatir fácilmente con algunos medicamentos con base pirimidínica se han vuelto resistentes a este tipo de antibacterianos por mutaciones ocurridas en éstas, generando cepas multirresistentes que han aumentado la mortalidad por muchas enfermedades infecciosas. Esto obliga a desarrollar y crear nuevos compuestos con el fin de combatir y mejorar la lucha antibacteriana, con una nueva serie más potente y segura. (Olivella et al., 2015)

La búsqueda de este tipo de antibacterianos encamina las investigaciones actuales a la búsqueda de ciertos patrones que afecten de una manera u otra la capacidad antibacteriológica de ciertos tipos de moléculas, tales como la adición o sustitución de ciertos grupos funcionales. (Olivella et al., 2012)

En un principio los derivados pirimidínicos eran utilizados como antifúngicos, no obstante más tarde se comprobó que su actividad como antibacterianos era mayor que como antifúngicos, lo cual condujo su utilización a un uso medicinal parecido aunque diferente. El problema que presentan toda esta serie de compuestos es su alta toxicidad para utilizarse para eliminar cepas bacterianas, es por tanto que la búsqueda para eliminar esta toxicidad se vuelve clave para su uso y utilización como una verdadero antiséptico consiguiendo mantener o superar sus características actuales. Ambos aspectos son factores añadidos que animan a continuar la investigación por esta vía.

En la química que se dedica al estudio de las pirimidinas la sustitución nucleofílica es uno de los procesos más utilizados para la elaboración y

funcionalización del anillo, debido principalmente a la π -deficiencia que suele sufrir este tipo de moléculas. El hecho de sufrir este efecto es aprovechado para generar desplazamientos nucleofílicos, en especial a los carbonos deficientes C(2), C(4) y C(6). Un buen grupo utilizado para producir estos desplazamientos puede ser uno que contenga un grupo cloruro para empezar, no obstante, en condiciones adecuadas el anillo de pirimidina puede ser activado también por grupos nitro, sulfonas, sulfóxidos, ciano, tiocianato, aciloxi, alquiltio, alcóxidos y aminas. (Melguizo et al., 2002)

Es bien conocido que para la introducción de grupos alcóxido en la molécula se requieren situaciones muy severas, por lo que ha sido difícil mantener la sustitución nucleofílica de grupos alcóxidos en la síntesis orgánica, salvo en casos puntuales. Esto ha obligado a generar el anillo pirimidínico a través de grupos de moléculas simples mediante reacciones que no requirieran unos medios de reacción severos intentando conseguir así no someter al anillo pirimidínico a estas condiciones para provocar el desplazamiento nucleofílico por parte de otros grupos alcóxido. (Melguizo et al., 2002)

Según estudios recientes (Olivella et al., 2015) se demuestra que la presencia de un grupo capaz de generar puentes de hidrógeno con otras moléculas del medio, independientemente de si el grupo es aceptor o dador de protones, es necesario para producir una actividad antibacteriana. También el hecho de contener un segundo anillo aromático en estas estructuras puede incidir en la capacidad antibacteriana de estos compuestos. No obstante no es un requisito indispensable para que se obtenga alguna respuesta biológica, ya que la sustitución de este anillo por un grupo butilo no varía la capacidad antibacteriana de estos compuestos.

Un grupo que se ha comprobado determinante para la capacidad antibacteriana en este tipo de compuestos pirimidínicos se trata de la incorporación de un grupo nitroso al C(5) del anillo pirimidínico. Este grupo nitroso actúa como un fuerte activador del anillo mediante una $S_{Ar}E$, no obstante puede provocar la salida de ciertos grupos funcionales, como grupos metóxidos si se dieran las condiciones adecuadas para ello. (Melguizo et al., 2002) No obstante se ha comprobado que algunas especies pirimidínicas que contenían este grupo, anteriormente inactivas, seguían sin presentar actividad bacteriológica. Esto da a entender que la incorporación de este grupo aumenta en gran medida su capacidad antibacteriana si

anteriormente presentaba algún tipo de este efecto antibacteriológico. (Olivella et al., 2015)

Se comprobó que uno de los compuestos utilizados como "leader" en la síntesis que se plantea a continuación, el 6-(benciloxi)-2-metoxipirimidin-4-amino, posee una gran capacidad antibacteriana. Es por ello que se pretende producir una serie de derivados a este compuesto, con diferentes sustituyentes en el anillo de benceno, para de comprobar si aumentan las capacidades antisépticas de estos o no. (Olivella et al., 2012)

Aparentemente se ha observado que solo los compuestos derivados producto 4-amino-6-benciloxi-2-metoxi-5-nitroso-pirimidina (ver *Figura 2*) poseen una fuerte actividad antipatógena. No obstante será caracterizado su isómero, sin ninguna propiedad bacteriológica, para comprobar si la introducción de alguno de estos grupos consiguiera provocar alguna respuesta antipatógena en estos derivados.

2. OBJETIVOS

El objetivo es llevar a cabo un estudio de las condiciones de reacción más óptimas, partiendo de métodos llevados a cabo en bibliografía, que permitan obtener una serie de análogos al compuesto 4-amino-6-benciloxi-2-metoxi-5-nitroso-pirimidina con pureza alta y en cantidades que permita llevar a cabo su caracterización mediante diferentes técnicas espectroscópicas (RMN, IR, EM, etc.).

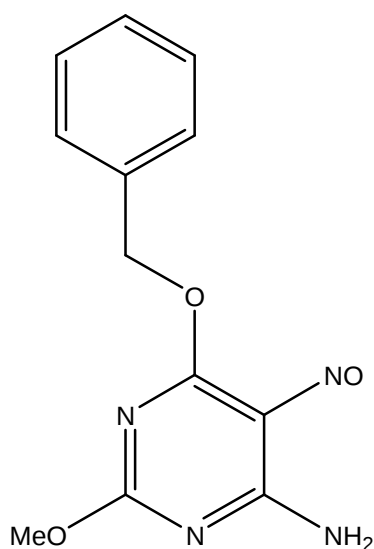


Figura 2: Estructura de 4-amino-6-benciloxi-2-metoxi-5-nitroso-pirimidina.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo la síntesis de las pirimidinas objetivo nos basamos en el trabajo de Olivella y col. (Olivella et al., 2012), utilizando como precursores la 6-amino-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona y cloruro de bencilo en presencia de carbonato potásico como base. Posteriormente se procedió a realizar la nitrosación de los dos productos de reacción obtenidos a temperatura ambiente en dimetilsulfóxido y añadiendo como reactivo nitrito de isoamilo (NIA), dando lugar a los correspondientes nitrosoderivados (Marchal, 2002).

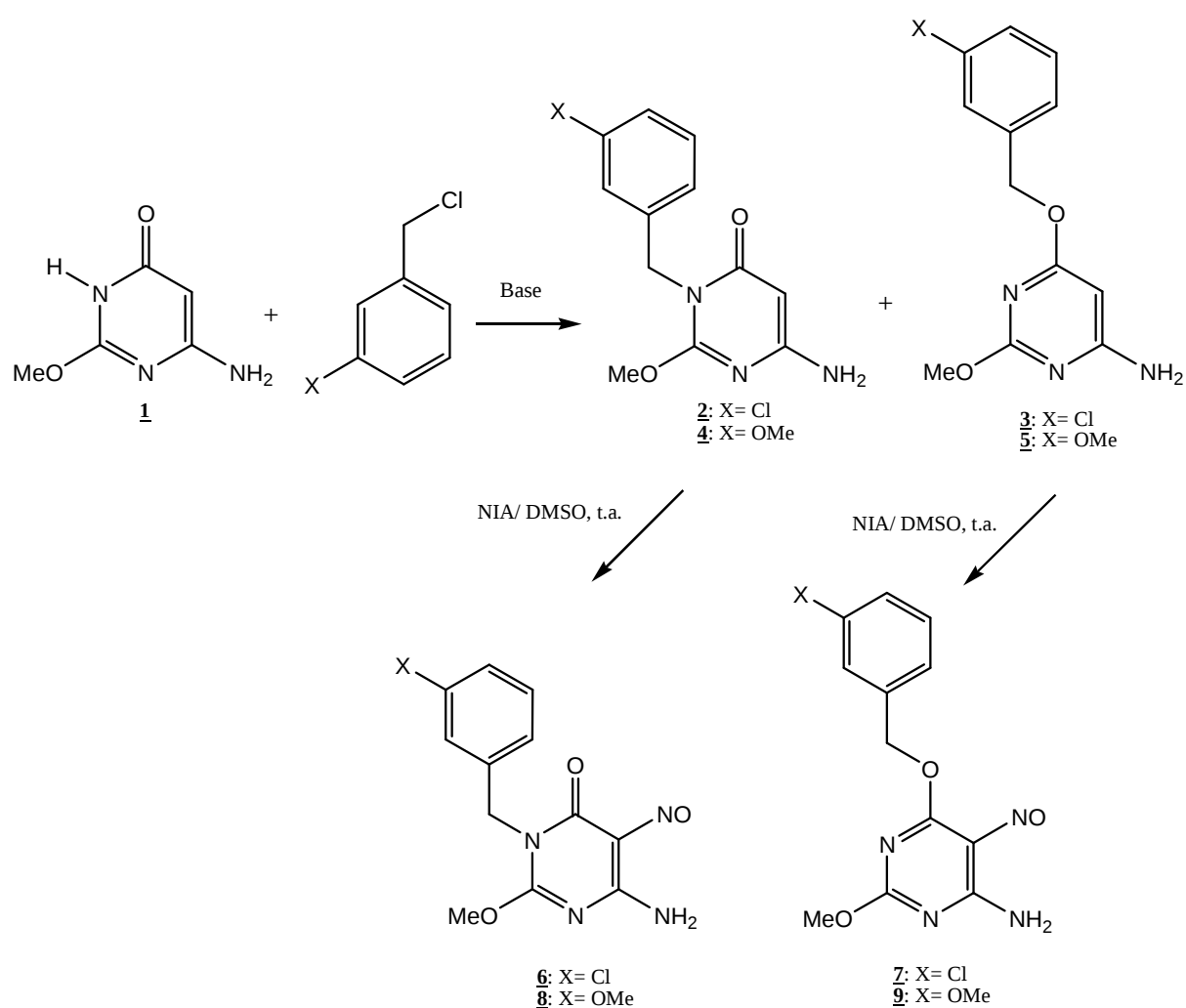


Figura 3.1: Procedimiento general de la síntesis de derivados alquilados y nitrosoderivados.

Como ya se ha comentado uno de los objetivos de este estudio consiste en la caracterización de los compuestos **2-9**, los cuales aparecen en la *Figura 3.1*, aislándolo mediante las técnicas necesarias, con una posterior purificación.

3.1 Síntesis de 6-amino-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona (**1**)

La síntesis del compuesto **1**, 6-amino-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona, se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de Engelman y col. (Engelman, 1909).

Este procedimiento consta de cuatro etapas. La primera etapa consiste en la obtención de hidrocloreto de metilsourea. Para ello, se prepara inicialmente una disolución de HCl en metanol y sobre la misma se adiciona cianamida sólida. Toda la mezcla se deja reposar dos días antes de utilizarla en la siguiente etapa.

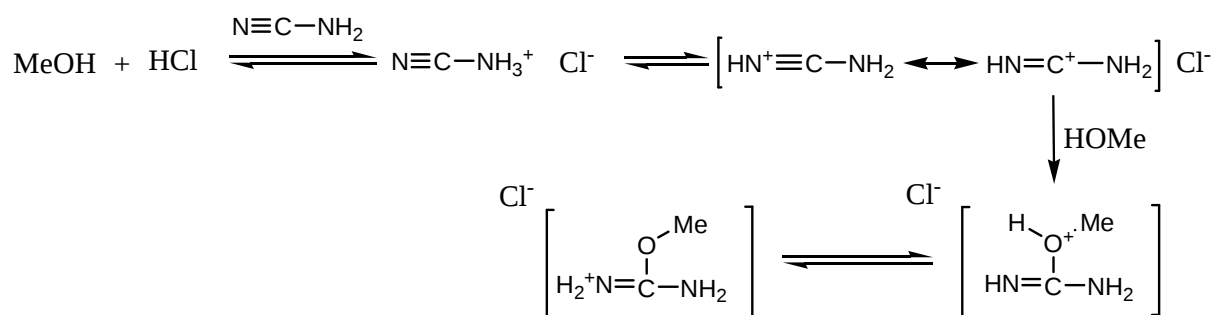


Figura 3.1.1: Mecanismo de síntesis del hidrocloreto de metilsourea.

La segunda etapa consiste en la neutralización del hidrocloreto de metilsourea con una disolución de metóxido sódico en metanol recién preparada. La neutralización produce cloruro de sodio insoluble en metanol que se elimina mediante filtración a vacío.

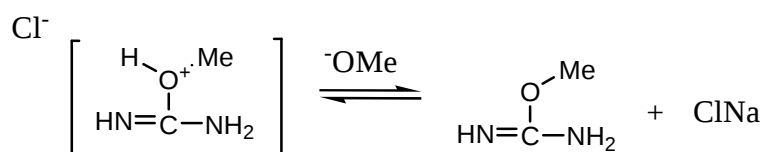


Figura 3.1.2: Formación de la metilsourea mediante neutralización de su hidrocloreto.

La tercera etapa, compuesta por varias subetapas a su vez, consiste en la ciclocondensación de la metilourea con cianoacetato de etilo. Para que se produzca esta reacción es necesario además de calentar a reflujo durante tres horas, un medio fuertemente básico que aumente la nucleofilia de los nitrógenos de la metilourea. Por ello, tras eliminar el cloruro de sodio en la etapa previa, se adicionó una nueva disolución equimolar de metóxido de sodio en metanol sobre el filtrado de metilourea (ver *Figura 3.1.3*).

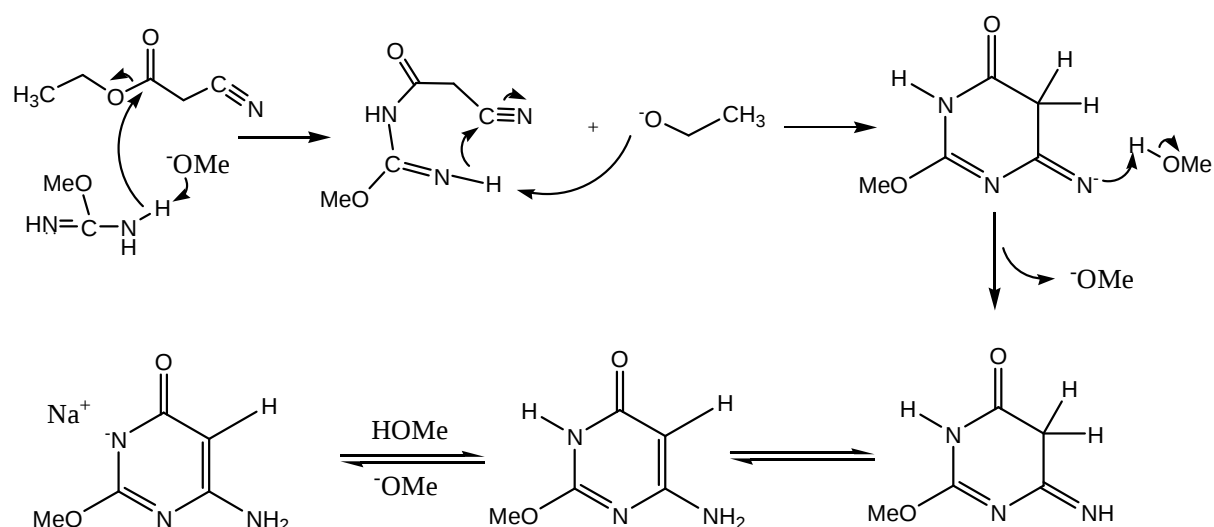


Figura 3.1.3: Mecanismo de síntesis del 6-amino-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona.

El producto final de la etapa 3 es la sal sódica de la pirimidina como consecuencia del medio básico debido al efecto del metóxido/etóxido. Esta sal es soluble en agua caliente de ahí que, una vez concluido el reflujo, se elimina el metanol en el rotavapor, se disuelve en agua el residuo sólido y la disolución se neutraliza con ácido acético hasta la aparición de un precipitado.

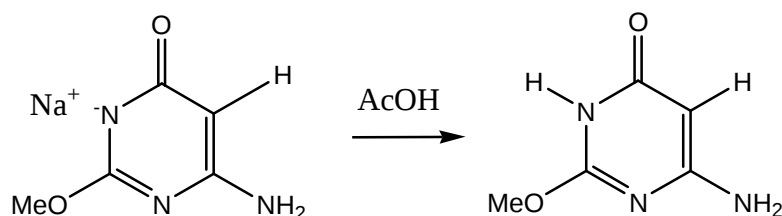


Figura 3.1.4: Neutralización por Ácido Acético de la sal sódica de 6-amino-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona.

De esta manera se obtiene la pirimidina utilizada como producto de partida en las consiguientes reacciones de alquilación y nitrosación.

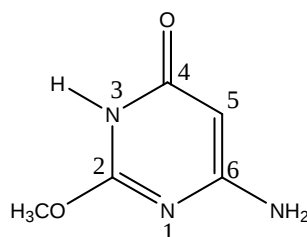


Figura 3.1.5: Numeración del anillo del 6-amino-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona.

3.2 Estudio de la reacción de bencilación de 6-amino-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona

Obtenida la pirimidina **1**, a continuación se sometió a las mismas condiciones descritas en la literatura (Olivella et al., 2012), de forma que en primer lugar se disuelve la pirimidina en el disolvente seleccionado (DMSO, DMF o THF) a temperatura ambiente y se trata con K_2CO_3 durante 30 min para favorecer la desprotonación del hidrógeno lactámico en posición 3 del anillo. El resultado es la formación de un anión, que se puede considerar un híbrido de cuatro estructuras resonantes caracterizado por una alta densidad de carga negativa sobre los nitrógenos 1 y 3 del anillo y el oxígeno unido al carbono 4.

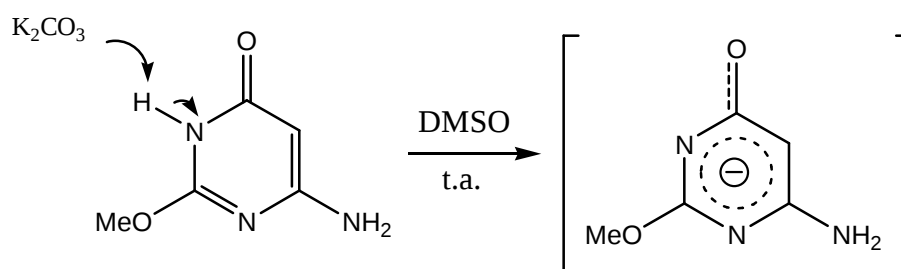


Figura 3.2.1: Abstracción del hidrógeno unido a la posición 3 del anillo pirimidínico.

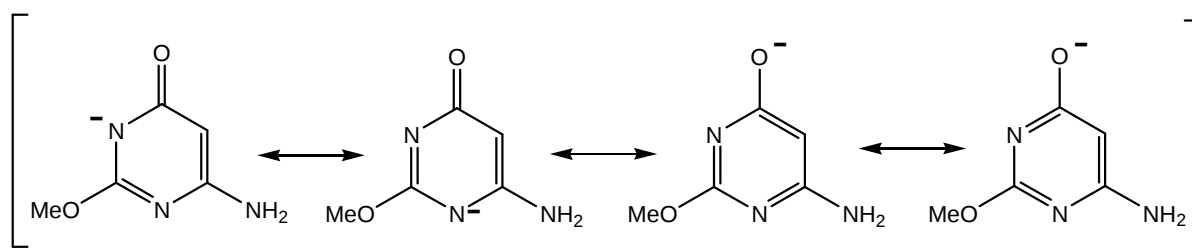


Figura 3.2.2: Formas resonantes del 6-amino-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona tras la abstracción del hidrógeno en la posición 3 del anillo.

Posteriormente se produce la sustitución nucleofílica del cloro del cloruro de bencilo por la pirimidina obteniéndose los correspondientes productos de O-alquilación o N-alquilación dependiendo de que sea el oxígeno o el nitrógeno el átomo que inicia el ataque.

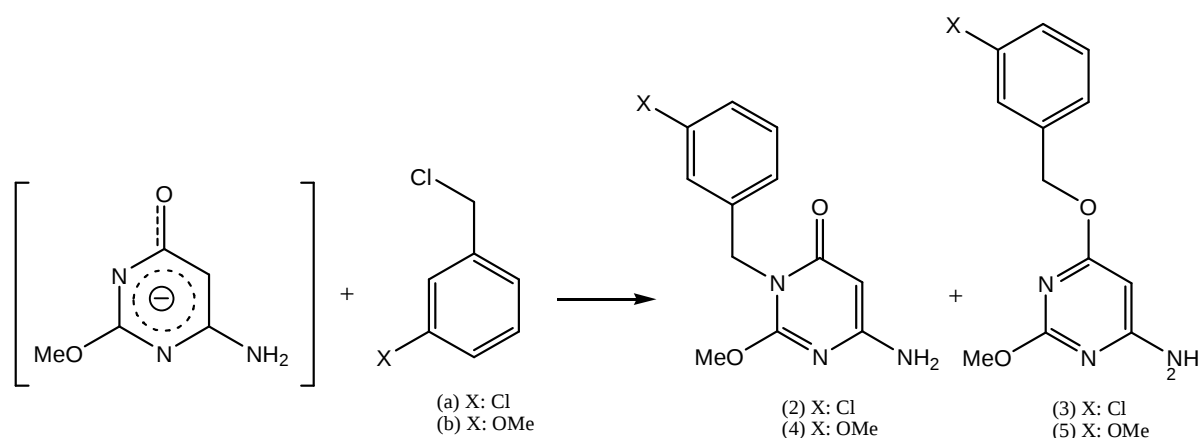


Figura 3.2.3: Reacción de formación de los diferentes isómeros.

Fueron utilizados como reactivos, que sufrirían el ataque nucleofílico, el **cloruro de 3-clorobencilo (a)** y **cloruro de 3-metoxibencilo (b)**, dando lugar a los compuestos **2-5**.

Pensando en el posible efecto que tendría el tamaño del catión de la base sobre la obtención de un isómero frente al otro al dificultarse el ataque del nitrógeno 3 del anillo, se utilizaron diferentes bases. En concreto fueron utilizados NaH, K₂CO₃, Cs₂CO₃, seleccionados en orden creciente en el tamaño del catión, intentando conseguir dirigir la reacción hacia el producto de interés, es decir, el isómero O-alquilado, por un proceso de impedimento estérico al neutralizar la carga negativa generada.

Como disolventes serán utilizados DMSO (Dimetilsulfóxido), DMF (N,N-Dimetilformamida) y THF (Tetrahidrofurano), para comprobar si la presencia del medio afecta a la reacción y por tanto a la cantidad de producto formado.

El Dimetil Sulfóxido (DMSO) es uno de los solventes más poderosos usado para la disolución de compuestos orgánicos y polímeros, siendo capaz también de disolver, además, una amplia gama de sales inorgánicas, debido a su carácter aprótico y complejante. También es soluble en agua y en la mayoría de disolventes orgánicos. El hecho de que sea soluble en agua da una gran ventaja para usarlo este tipo de reacciones, ya que posteriormente puede ser eliminado de forma sencilla y eficaz al no suponer el agua un elemento costoso ni que requiera ningún tipo de seguridad especial.

Este disolvente tiene la particularidad de poseer un punto de congelación alto respecto a los otros disolventes utilizados, siendo este de 15-19 °C, permitiendo únicamente trabajar a temperatura ambiente o altas temperaturas.

Al igual que el DMSO, el DMF tiene propiedades similares tanto en solubilidad en agua y en componentes orgánicos, siendo miscible en una amplia mayoría de estos. A diferencia de anterior disolvente este tiene un punto de congelación de unos -60°C y 153°C de punto de ebullición, permitiendo trabajar con el tanto a bajas como a altas temperaturas, cosa que no permite el DMSO.

El THF es un líquido incoloro y aprótico, el cual fue secado mediante un sistema de destilación en continuo con sodio metálico, utilizando como revelador Benzofenona.

Se observó que las sales de cesio y de potasio utilizadas en este trabajo no eran solubles en los disolventes utilizados, no ocurriendo lo mismo con la sal de sodio, la cual si lo era. Esto provocaba que se mantuvieran en un estado de suspensión, por lo que el contacto con todos los reactivos no era tan efectivo.

Conocida solubilidad por parte de estas sales es necesaria una mayor cantidad de disolvente para abarcar este efecto, de forma que puedan ser contenidos todos los reactivos en su totalidad.

Gracias a poseer una masa molecular idéntica fue posible la determinación, por técnicas de Resonancia Magnética de Protón (^1H -RMN), de la proporción en la que se encuentran los isómeros en la mezcla sólida aislada tras adicionar agua a la mezcla de reacción. Esto se realiza de forma que una vez localizadas las señales que corresponde a cada grupo funcional de ambas especies presentes en la mezcla,

se puede conocer la cantidad que hay de uno con respecto a otro por una diferencia de intensidad entre ambas señales.

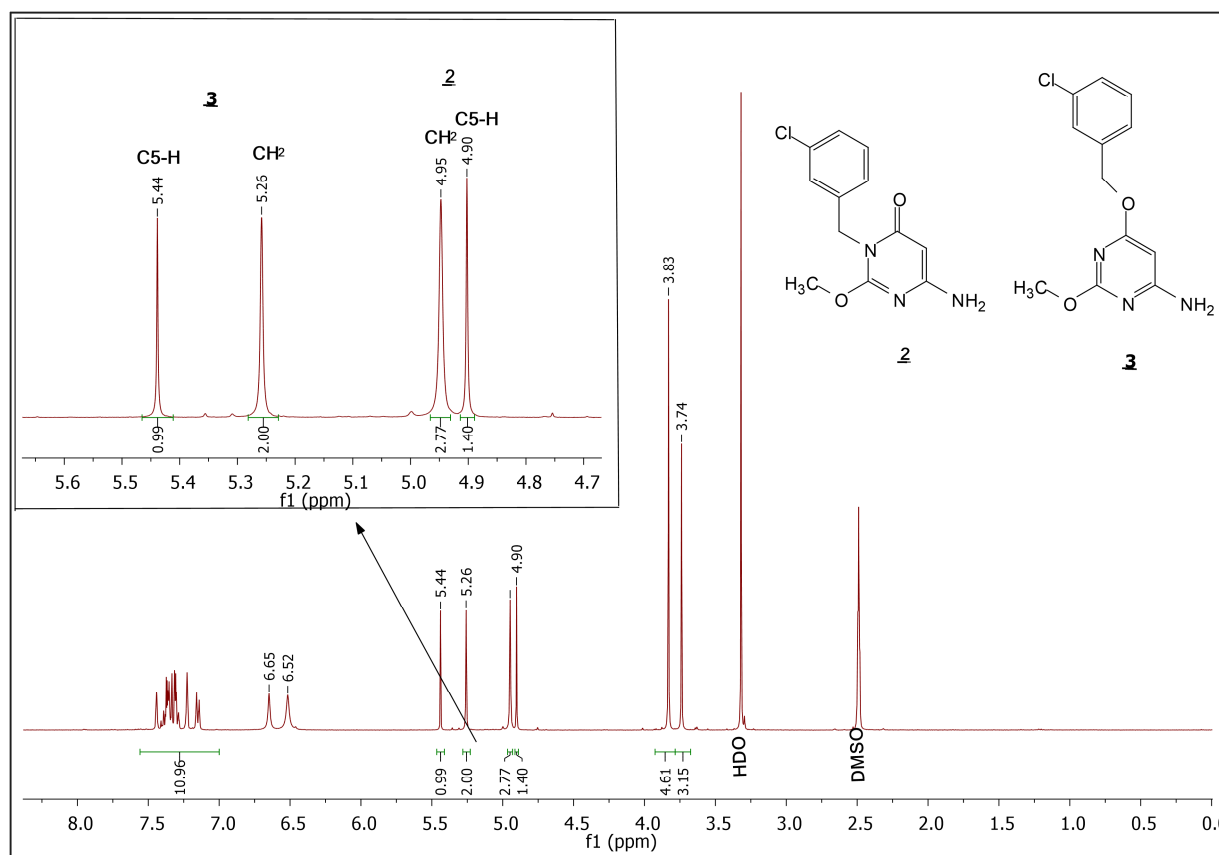


Figura 3.2.4: Espectro de la mezcla aislada de ambos isómeros. Fuente: Elaboración propia.

Una vez identificadas las señales a cada isómero se puede averiguar la proporción de una especie sobre la otra mediante la diferencia de la suma de las intensidades de ambas señales con respecto a la que corresponda a cada especie, y puesto que las únicas especies presentes en la mezcla corresponde a ambos isómeros, se puede realizar la diferencia sobre cien, dándose en tanto por ciento.

Como se observa en la *Figura 3.2.4* la suma de las señales de -CH₂ da como resultado 4.77 y ahora es necesario hacer la diferencia con las intensidades de cada señal, de forma que:

$$\%O = \frac{2}{4.77} \times 100 = 42\%$$

$$\%N = \frac{2.77}{4.77} \times 100 = 58\%$$

Se obtendría de esta manera un 42% de isómero O-alkilado, frente al 58% del N-alkilado en la mezcla. De esta forma se procederá a conocer la proporción de los isómeros presentes en cada mezcla de reacción a lo largo de este trabajo.

3.2.1 Reacción con cloruro de 3-clorobencilo (a)

Se prepararon tres reacciones utilizando como bases NaH, K₂CO₃, Cs₂CO₃ a temperatura ambiente. Se mantuvieron en agitación con la pirimidina de partida las respectivas bases en presencia del disolvente, utilizando DMSO, DMF y THF, durante 30 minutos, considerando que la desprotonación del hidrógeno ácido de la base pirimidínica había concluido. Transcurrido ese tiempo se procedió a verter el cloruro 3-clorobencilo

Mediante Cromatografía en Capa Fina, CCF (Adsorbente: Sílica gel; Eluyente: CH₂Cl₂: MeOH, 9:1 v/v), se comprobó que la reacción finalizaba completamente transcurrido un tiempo máximo de 5 horas a temperatura ambiente y en 12 horas a baja temperatura.

Tras posterior filtrado del sólido generado por precipitación al adicionar agua fría, se recogió una porción para su análisis por ¹H-RMN, con el fin de conocer la proporción existente en dicha mezcla de los isómeros producidos. Los resultados fueron:

Tabla 3.2.1: Resumen de las proporciones isoméricas obtenidas con su correspondiente rendimiento de reacción utilizando el reactivo de cloruro 3-clorobencilo.

Disolvente	Base	Temperatura	%N	%O	Tiempo de reacción	Rendimiento mezcla
DMSO	NaH	t.a.	-	-	5h	77%
	K ₂ CO ₃		59%	40%	5h	61%
	Cs ₂ CO ₃		57%	43%	5h	65%
DMF	Cs ₂ CO ₃	0 ---> t.a.	74%	26%	5h	41%
	Cs ₂ CO ₃		64%	36%	12h	62%
	K ₂ CO ₃		69%	31%	12h	55%
	NaH		72%	28%	12h	65%
THF	K ₂ CO ₃		-	-	No termina	-
	Cs ₂ CO ₃		-	-	No termina	-

Como se observa en la *Tabla 3.2.1* que utilizando como base Cs_2CO_3 se obtiene mayor cantidad de O-alkilado que con las demás bases utilizadas, en todos los casos. El rendimiento de la reacción, a priori, también refleja un leve crecimiento en la cantidad obtenida con esta base con respecto a la sal de potasio.

El rendimiento de la mezcla sólida obtenida cuando se empleó hidruro de sodio sí aumenta sin embargo pero, a expensas de favorecerse la formación de otros productos no identificados, debido probablemente a la mayor basicidad del hidruro y favorecerse la reacción al llevarse esta en completa disolución. En el caso de las reacciones con carbonato de cesio y potasio, transcurrieron en suspensión siendo necesario añadir más disolvente para solubilizar la mezcla, como se ha comentado anteriormente.

El resultado obtenido cuando se ensayó la reacción en DMF con Cs_2CO_3 , que fue la base que mejores resultados ofreció en DMSO para la formación del producto O-alkilado, fue bastante desalentador dado que el rendimiento de los productos aislados por filtración cayó hasta el 41 % y la proporción del isómero O-alkilado al 26 %.

A la vista de estos resultados, y considerando la amplia gama de temperaturas que permite trabajar el DMF, se propuso la idea de trabajar a baja temperatura a fin de conocer si aumentaban los valores anteriormente obtenidos. Por tanto, se redujo la temperatura con baño de hielo y se dejó alcanzar t.a. una vez fundido el hielo. Nuevamente se obtienen el mejor rendimiento de la mezcla trabajando con hidruro de sodio. A pesar de ello también se obtiene mayor proporción de isómero O-alkilado frente al N-alkilado nuevamente cuando se emplea carbonato de cesio como base, lo que hace pensar que el tamaño de catión o su polarizabilidad puede jugar un papel importante en la selectividad de la reacción y la orientación de ésta hacia el producto O-alkilado.

El uso como base del *ter*-butóxido de potasio demostró no ser viable para este tipo de reacciones dado que se consume por ataque nucleofílico sobre el reactivo alquilante antes que sobre la pirimidina. Esto produce una pérdida en la cantidad de reactivos presentes en la mezcla de reacción, además de reacciones colaterales sobre la pirimidina imposibles de controlar si se emplea en exceso. Es por esto que se desecha esta base como una variable en esta reacción.

El empleo, por último, de THF como disolvente de reacción no ofreció producto de reacción alguno, ni siquiera calentando a reflujo.

3.2.2 Reacción con cloruro de 3 metoxibencilo (b)

Dado nuestro interés por obtener mayoritariamente el producto de O-alquilación, la reacción con un nuevo reactivo alquilante, el cloruro 3-metoxibencilo (b) se ensayó con carbonato de cesio y carbonato potásico, tanto en DMSO como en DMF.

Los datos obtenidos de la formación de ambos isómeros se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3.2.2: Resumen de las proporciones isoméricas obtenidas con su correspondiente rendimiento de reacción utilizando el reactivo de cloruro 3-metoxibencilo.

Disolvente	Base	Temperatura	%N	%O	Tiempo de reacción	Rendimiento mezcla
DMSO	K ₂ CO ₃	t.a.	46%	54%	24h	52%
	Cs ₂ CO ₃		48%	52%	24h	71%
DMF	K ₂ CO ₃	0 ---> t.a.	56%	44%	36h	78%
	Cs ₂ CO ₃		45%	55%	36h	74%

En este caso, la presencia de restos del reactivo alquilante adicionado en exceso acompañando al sólido obtenido tras la adición de agua, impidió que el sólido se secara bien hasta el punto de fundir.

Tras dejar secar se redisolvió en metanol y se traspasó a un matraz para llevarlo a sequedad. Nuevamente, siguió generándose un aceite translúcido, impidiendo que se mantenga la mezcla de isómeros en estado sólido tras secar en estufa a 75°C. Se identificó que era debido a una contaminación por parte del reactivo de partida, cloruro 3-metoxibencilo considerándose dos formas de eliminarlo, mediante un fuerte y continuo flujo de agua, el cual provocaría que el compuesto sin reaccionar adherido al sólido fuera eliminado por arrastre. Otra forma que se consideró fue mediante el uso de n-Hexano, ya que en este disolvente los productos de reacción apenas son solubles, no ocurriendo de forma similar con el contaminante, consiguiendo su eliminación de forma efectiva.

El problema de usar n-hexano frente al arrastre por agua es la posible pérdida de producto, aunque esta pérdida es mínima. No obstante se asegura la completa eliminación del contaminante utilizando el n-hexano, mientras que por otro lado el uso de agua asegura que no existirán pérdidas en el producto pero no asegura la completa eliminación del reactivo contaminante.

Como se puede observar en la *Tabla 3.2.2*, el rendimiento global es prácticamente similar en todos los casos, tras eliminar el contaminante, salvo en la reacción con sal de potasio en DMSO.

Con respecto al rendimiento de los isómeros se aprecia que en DMSO se invierte la tendencia observada, ya que con sal de potasio aparece más isómero O-alquilado que de N, mientras que por el contrario en DMF se mantiene el efecto esperado con al utilizar la base de cesio, obteniendo mayor cantidad de O-alquilado con una base con cationes cesio que con cationes potasio.

En este tipo de reacción es conveniente mantener, una vez adicionada el agua fría, la disolución en un baño de hielo, ya que se pueden producir procesos de redisolución una vez formado el precipitado tras la adición dicha agua. Esto se debe a que la disolución de DMSO o DMF en agua es un proceso exotérmico, que facilita la redisolución de los productos formados y no precipitando. Generar un medio frío favorece en gran medida este proceso, consiguiendo mayor cantidad de producto. No es apenas apreciable este efecto en las reacciones con cloruro 3-clorobencilo, lo que hace pensar que los isómeros formados con cloruro 3-metoxibencilo son bastante más solubles y sensibles por tanto al medio.

3.2.3 Conclusiones sobre los medios de reacción

Una vez conocidos los mejores medios de reacción para la formación de los productos O-alquilados se propone la siguiente tabla resumen, en donde se concentran todos los datos obtenidos de la experimentación a fin de facilitar su interpretación.

En la *Tabla 3.2.3* se puede observar que los productos con el reactivo de cloruro 3-clorobencilo en DMSO da lugar a la formación de mayor proporción de isómero O-alquilado a temperatura ambiente frente al uso del DMF, tanto a temperatura ambiente como en frío. No obstante la cantidad de isómero de interés crece en DMF cuanto menor es la temperatura frente al N-alquilado.

Tabla 3.2.3: Resumen de las proporciones isoméricas obtenidas con su correspondiente rendimiento de reacción para ambos reactivos utilizados. Fuente: Tabla 3.2.1 y Tabla 3.2.2.

Disolvente	Reactivo	Base	Tª	%N	%O	Tiempo de reacción	Rendimiento mezcla
DMSO	a	NaH	t.a.	-	-	5h	77%
		K ₂ CO ₃		60%	40%	5h	61%
		Cs ₂ CO ₃		57%	43%	5h	65%
	b	K ₂ CO ₃		46%	54%	24h	52%
		Cs ₂ CO ₃		48%	52%	24h	71%
DMF	a	Cs ₂ CO ₃	0 ---> t.a.	74%	26%	5h	41%
		NaH		72%	28%	12h	65%
		K ₂ CO ₃		69%	31%	12h	55%
		Cs ₂ CO ₃		64%	36%	12h	62%
	b	K ₂ CO ₃		56%	44%	36h	78%
		Cs ₂ CO ₃		45%	55%	36h	74%
THF	a	K ₂ CO ₃		-	-	No genera isómeros	-
		Cs ₂ CO ₃		-	-	No genera isómeros	-

En general se puede concluir que los rendimientos de las reacciones son similares para ambos disolventes en la formación de la mezcla cloro-sustituida. La base que mejor proporción de isómero de interés generó fue la sal de cesio, seguida de la de potasio en todos los casos utilizando el reactivo de cloruro 3-clorobencilo. En DMSO, debido a su alto poder básico, el NaH dio lugar a diferentes sustituciones por parte del reactivo. No obstante, en DMF a baja temperatura se observa que produce un ataque selectivo para dar lugar a la formación de los dos productos esperados. Independientemente de esto la cantidad de isómero de interés sigue siendo menor que el uso de las demás sales.

Con respecto a los productos formados con el reactivo de cloruro 3-metoxibencilo en DMSO la tendencia es a disminuir la proporción del isómero O-alquilado, con respecto al N-alquilado, al utilizar bases con cationes de mayor tamaño, de forma que el uso de sal de cesio disminuye la cantidad de isómero de interés frente a la sal de potasio. En el caso de DMF, en condiciones frías, se sigue manteniendo la tendencia que se venía observando en todos los casos con las bases utilizadas, dando más cantidad de isómero de interés con el carbonato de cesio que con el de potasio. De forma general también se puede aproximar a que los rendimientos globales con el uso de 3-metoxibencilo son similares. No obstante se

observa un leve crecimiento del rendimiento de la reacción en estas con respecto a las reacciones transcurridas en cloruro 3-clorobencilo.

Algo destacable es que el uso de cloruro 3-metoxibencilo favorece en mayor cantidad la formación de producto O-alkilado frente al cloruro 3-clorobencilo, en todas las condiciones estudiadas en este proyecto.

Con el fin de mejorar el rendimiento se guardaron las aguas madres, las cuales generaban entre un 3-8% de rendimiento.

3.3 Estudio de la reacción de nitrosación

Una vez conocidos los medios de reacción y obtenidos y purificados, mediante cromatografía en columna, los productos **2-5**, se procedió a la nitrosación de estos. La nitrosación pretende incorporar un grupo nitroso (-NO) en el carbono cinco del anillo principal de la molécula.

Los compuestos aromáticos presentan una estabilidad adicional frente a otros tipos de moléculas, encontrándose estabilizados por la conjugación de electrones π existentes en la molécula. Esto provoca que sea difícil generar el carbocatión necesario para que se produzca la nitrosación. No obstante con el uso de un electrófilo fuerte puede dar lugar a la formación del carbocatión necesario para la sustitución del protón por el grupo nitroso. Si la fuerza ejercida por el electrófilo es mayor que la del protón se da una Sustitución Electrofílica Aromática (S_EAr). (González, 2012)

La nitrosación será más rápida y efectiva cuanto más activado se encuentre el anillo. En el caso de los isómeros O y N alkilados utilizados (**2-5**), el anillo base se encuentra fuertemente activado gracias a la presencia de un grupo metóxido y amino, también en el caso lactámico unido al carbono cuatro del anillo. Es por esto que la nitrosación se va a dar lugar preferentemente en el carbono cinco, de forma que la deslocalización de la carga otorga mayor estabilidad a la molécula, generada tanto por un efecto inductivo de los nitrógenos como por resonancia.

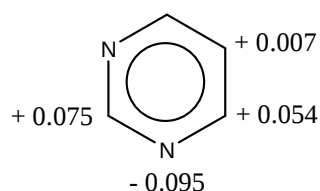


Figura 3.3.1: Ilustración que muestra cómo se distribuye la densidad de carga en un anillo de pirimidina. Fuente: Marchal, 1999

Desde el punto de vista experimental, la nitrosación de las pirimidinas 2-5 objeto de nuestro estudio se va a realizar mediante la adición de nitrito de isoamilo (NIA) a un medio polar aprótico que facilite su disolución como es el DMSO. Se empleará este procedimiento como alternativa al método clásico de nitrosación, consistente en tratar las pirimidinas con nitrito de sodio en medio acuoso ácido (AcOH), para eludir la posibilidad de que los grupos alcoxilo en C2 y C4 de las pirimidinas se hidrolicen. (Marchal et al., 2010)

En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos sobre las nitrosaciones.

Tabla 3.3: Resumen de las reacciones de nitrosación y sus respectivos rendimientos de reacción.

Producto de partida	Producto de nitrosación	Tiempo de reacción	Rendimiento global
2	6	24h	79%
3	7	24h	87%
4	8	24h	79%
5	9	24h	75%

Como se puede observar en la *Tabla 3.3* los rendimientos globales obtenidos de las nitrosaciones son similares, siendo éste entre un 75-90%. Probablemente la diferencia entre los rendimientos obtenidos pueda deberse al grado de humedad que existiera en el medio, pudiendo el agua competir con el nitrito de isoamilo e impidiendo que este provocase la nitrosación en el producto de pirimidina.

El mecanismo de reacción se puede aproximar a:

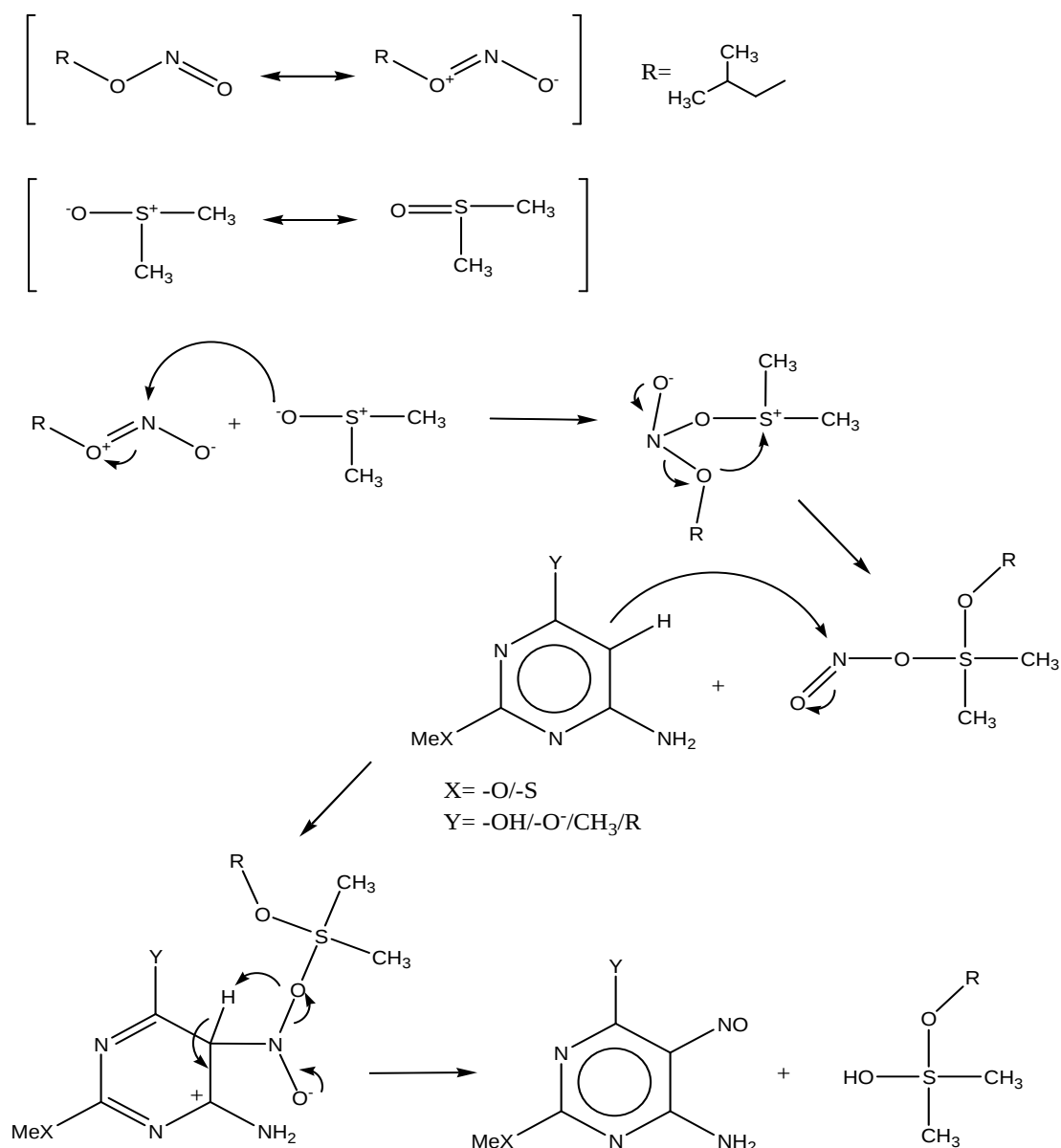


Figura 3.3.2: Posible mecanismo de reacción para la reacción de nitrosación en el anillo de pirimidina sobre el C5.

Las reacciones de nitrosación dan lugar a la formación de productos coloreados (azul-violeta) con un rendimiento de reacción, bajo estas condiciones, alto. En algunos casos estos nitrosoderivados de la pirimidina pueden sufrir tautomería por parte del grupo nitroso unido al C(5), por la interacción con la amina primaria unida al carbono adyacente. Esto es debido a la interacción de uno de los protones de la amina primaria mencionada, el cual se encuentra más próximo al oxígeno, lo que propicia que se den interacciones de tipo puente de hidrógeno, que

permiten debilitar el enlace –NH, y por ende, la abstracción de dicho protón por parte de este grupo nitroso.

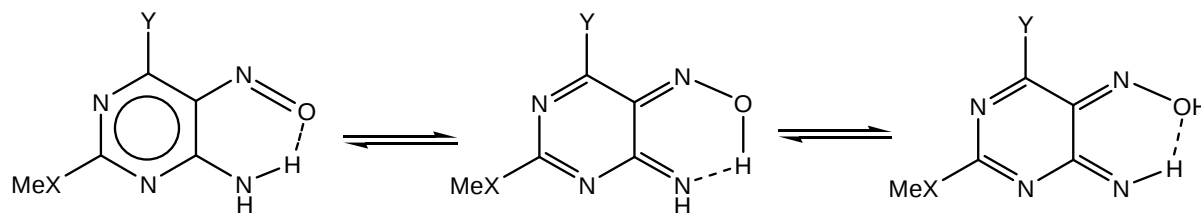


Figura 3.3.3: Mecanismo que muestra la tautomería que sufren los compuestos derivados de la nitrosación (6-9).
Fuente: Elaboración propia.

El proceso tautomérico es un equilibrio, por tanto puede volver a la forma original antes de que se produjera ningún tipo de abstracción. Incluso a pesar de que se generen enlaces de hidrógeno no es una señal de que se produzca tautomería, ya que se trata de una fuerza débil intramolecular.

4. CONCLUSIONES

A la vista de los resultados dados en los apartados 3.2.3 y 3.3, se puede deducir que la mejor vía para conseguir un mayor rendimiento de isómero O-alkilado, el isómero de interés, es el uso de una base de cesio en presencia de DMSO, cuando se quiera obtener el análogo cloro sustituido (**3**). Por el contrario si se quiere conseguir mayor cantidad del análogo O-alkilado metoxi sustituido, la mejor vía sería tratar la pirimidina de partida en DMF a baja temperatura, dando lugar a una mayor cantidad de éste (**5**) en esas condiciones.

Con respecto a los respectivos nitrosoderivados (**6-9**) queda claro que lo mejor para obtener el máximo rendimiento de ambos es preparar la reacción en las condiciones más suaves posibles, ya que los grupos alcoxi pueden verse hidrolizados. Es por ello que es necesario tener una situación de humedad en el medio lo más baja posible.

5. CARACTERIZACIÓN DE LOS NUEVOS COMPUESTOS OBTENIDOS

5.1 Caracterización compuestos alquilados

Los compuestos resultantes de la alquilación fueron:

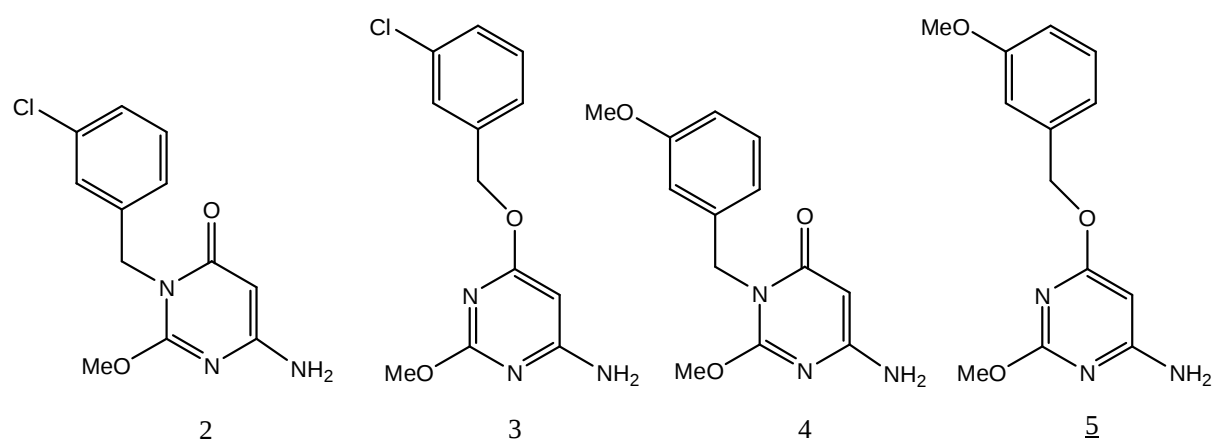


Figura 5.1.1 : Productos resultantes de la alquilación (2-5).

5.1.1 Espectroscopía de ¹H-RMN

Se observa que los resultados de los espectros no varían de forma significativa, con respecto a los productos **2-3**, los cuales son cloro sustituidos, aunque si sobre y los productos **4-5**, que son metoxi sustituidos.

Lo más significativo es como cambia el desplazamiento del hidrógeno unido a C5 y del grupo CH₂ dependiendo que se tenga el isómero N-alquilado o el O-alquilado. Gracias a que se encuentran fácilmente diferenciados entre ellos se puede conocer con facilidad la proporción de un isómero frente al otro (ver *Figura 3.2.4*).

En el último caso debido a la presencia del grupo metóxido debería de aparecer una señal más de singlete con tres hidrógenos, apareciendo en torno a 3.5-4 ppm. Debería encontrarse más apantallado debido a la presencia de los hidrógenos α del anillo bencílico, por lo que saldría a menor desplazamiento que el CH₃O-C(2).

A continuación se muestra una tabla resumen donde aparecen las señales y sus correspondientes grupos funcionales a los que pertenecen.

Tabla 5.1.1: Resumen de las señales de los espectros de protón con la asignación al grupo que pertenecen.

¹ H-RMN (DMSO-d ₆)					
COMPUESTO	δppm, multiplicidad (s: singlete d: doblete t: triplete m: multiplete), intensidad				
	CH ₃ O-	CH ₂ -	C(5)H-	NH ₂ -	C ₆ H ₄
2	3,83 s 3H	4,95 s 2H	4,90 s 1H	6,51 s 2H	7,15-7,31 m 4H
3	3,74 s 3H	5,26 s 2H	5,43 s 1H	6,65 s 2H	7,38-7,44 m 4H
4	3,70 s 3H 3,82 s 3H	4,92 s 2H	4,89 s 1H	6,46 s 2H	7,19 t 1H; 6.74 m 3H
5	3,74 s 3H 3,742 s 3H	5,21 s 2H	5,42 s 1H	6,61 s 2H	7.27 t 1H; 6.94 m 1H; 6.87 m 1H; 6.61 s 1H

5.1.2 Espectroscopía de ¹³C-RMN

Para este tipo de espectros se recurrió también a la ayuda que proporcionaba el espectro de DEPT para poder definir las señales que aparecían, y con el uso del HMBC y el HSQC se pudo terminar de asignar las señales que aparecían en el ¹³C-RMN.

Tabla 5.1.2: Resumen de las señales de los espectros de carbono con la asignación al grupo al que pertenecen.

¹³ C-RMN (DMSO-d ₆)									
COMPUESTO	δppm, sustitución del carbono (p: primario; s: secundario; t: terciario; c: cuaternario)								
	C(2)	C(4)	C(5)-H	C(6)	CH ₂	C(2)-OCH ₃	C _{Ar}	C _{Ar} -H	C _{Ar} -OCH ₃
2	161,87 c	162,15 c	78,80 t	156,82 c	41,96 s	55,35 p	132,93 c; 140,13 c	125,78 t; 126,90 t; 127,04 t; 130,28 t	-----
3	166,82 c	170,10 c	79,73 t	164,89 c	65,71 s	53,63 p	132,94c; 139,76 c	126,25 t; 127,38 t; 127,70 t; 130,25 t	-----
4	161,95 c	162,06 c	78,86 t	156,44 c	42,30 s	55,24 p	139,16 c; 159,19 c	112,13 t; 112,97 t; 119,07 t; 129,41 t	54,91 p
5	166,79 c	170,29 c	79,71 t	164,80 c	66,49 s	54,98 p	138,65 c; 159,21 c	113,12 t; 113,27 t; 119,83 t; 129,43 t	53,60 p

5.1.3 Espectroscopía de Infrarrojo

En todos los espectros se observa la presencia del estiramiento asimétrico y simétrico en el grupo amino en torno a 3300 y 3150 cm⁻¹. Aparece además otra banda más en torno a 3450 cm⁻¹, debido probablemente a una interacción intermolecular entre los grupos aminos de otras moléculas adyacentes, generando enlaces de hidrógeno.

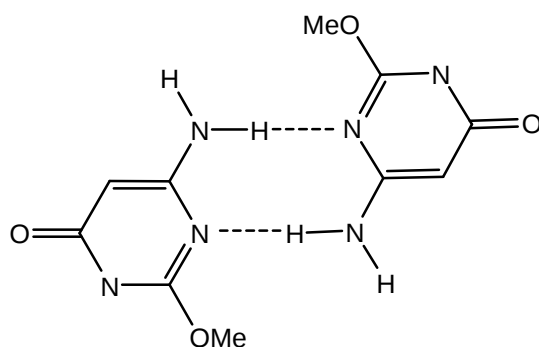


Figura 5.1.3: Demostración de los enlaces de hidrógenos intermoleculares que ocurren en este tipo de compuestos.

Se observan también en 3000 y 3100 unas bandas asignables a la aromaticidad de la molécula procedente de los grupos C-H de la misma, debido a la tensión de este grupo funcional.

En las moléculas N-alquiladas aparece la banda característica correspondiente al grupo carbonilo en torno a 1680 cm^{-1} , mientras que por el contrario en el isómero O-alquilado esta banda no se encuentra, sin embargo se encuentra una banda en torno a 1205 correspondiente a la unión del oxígeno al carbono de la pirimidina.

Se dan bandas en todos los espectros entre $1630\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$, correspondiente a la vibración en el plano de la amina primaria unida al C(6).

Las bandas correspondientes en torno a 1580 cm^{-1} fueron asignadas al proceso de tensión del grupo C=N, según las tablas de infrarrojo y a los datos bibliográficos encontrados.

Han aparecido bandas a 1500 cm^{-1} , la cual se ha asignado a las vibraciones del sistema aromático (Marchal, 1999).

Las bandas que están en torno a $1430\text{-}1475$ corresponden a las tensiones asimétricas de los grupos CH_3O , CH_2O y CH_2N . Por el contrario las tensiones simétricas aparece como una banda intensa entre $1340\text{-}1380\text{ cm}^{-1}$.

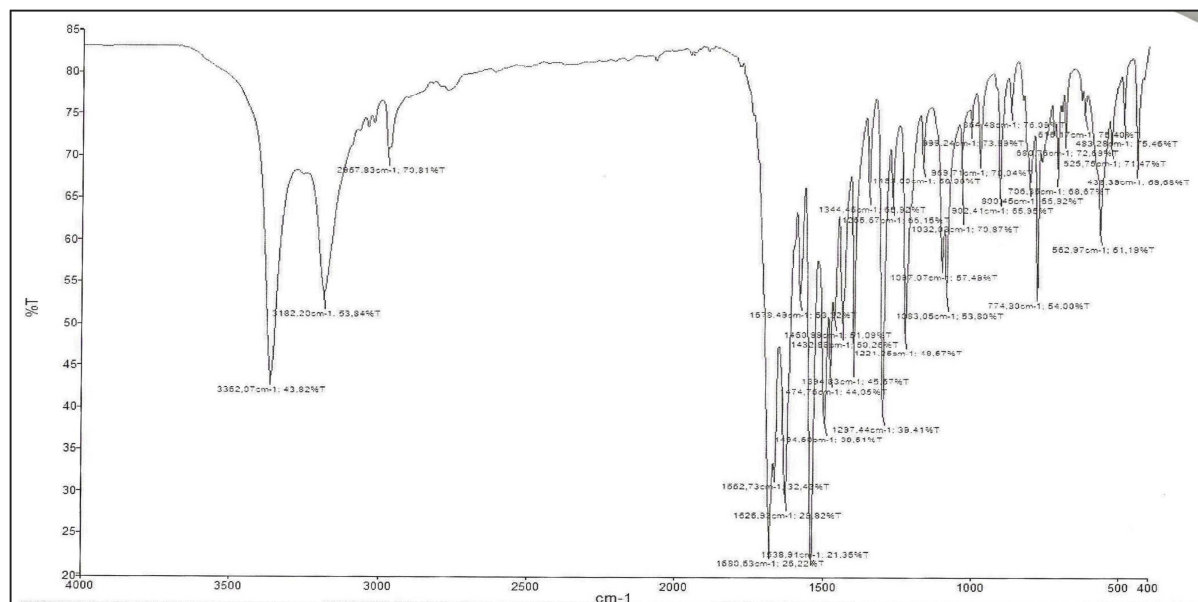


Figura 5.1.3: Espectro de infrarrojo para el compuesto **2**.

5.1.4 Espectroscopía de Masas

En este apartado se comentarán las fragmentaciones que sufren los compuestos 2, 3 y 4, 5.

En todos los espectros analizados se observa una señal como pico base a 124 m/z, salvo en los compuestos 4 y 5, que coinciden con su pico molecular a 261 m/z. La señal a 124 en los compuestos 2,3 y a la señal a 121 en los compuestos 4 y 5 es debido a la presencia del ión tropilio, formado tras la fragmentación del bencilo. Aparecen señales asociadas a la fragmentación del ión tropilio sobre 91, 77 y 65 m/z.

Además de los fragmentos procedentes de la fragmentación del ión tropilio se encuentran señales asociadas a pérdida de los grupos OMe y NH₂ del ión molecular.

El pico molecular en los productos de la alquilación es fácilmente observable gracias a la intensidad que aparece, siendo de 265 para los compuestos 2 y 3, y de 261 para el 4 y 5.

5.1.5 Espectroscopía de Ultravioleta

Prácticamente todos los espectros de UV-Vis para los productos resultantes de la alquilación son similares, teniendo un pico intenso en torno a 214 nm para los productos 2 y 4, y en torno a 201 nm para los productos 3 y 5. Estos picos van seguidos de otro pico de menor intensidad y más ancho sobre 264 nm para los compuestos 2 y 4, y a 257 y 270 nm, para los compuestos 3 y 5, respectivamente.

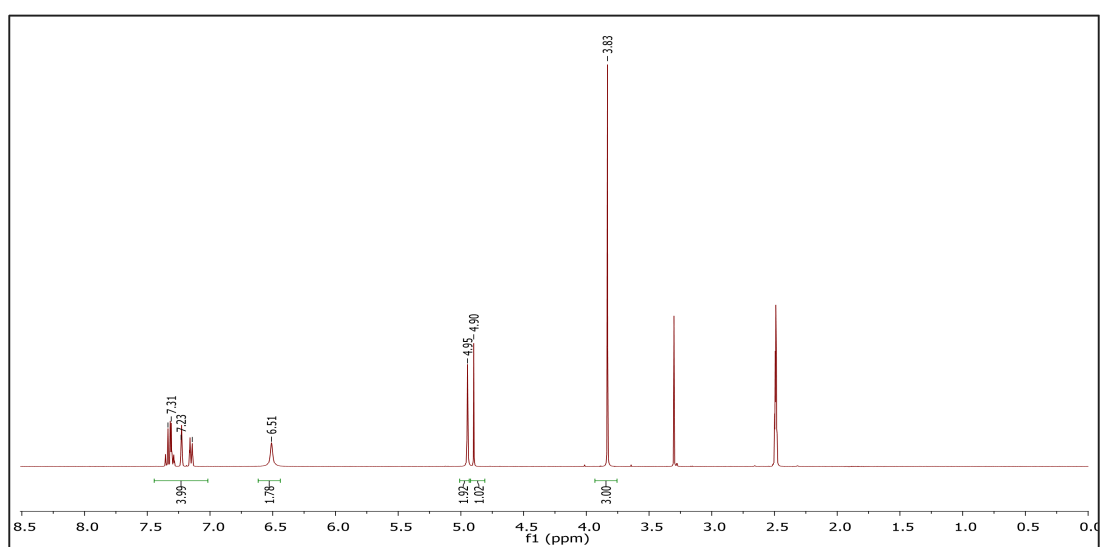
Tabla 5.1.5: Resumen de las señales para los productos alquilados con sus respectivas ϵ .

COMPUESTO	$\lambda_{\max}$ en nm (MeOH) ($\epsilon[\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}]$)	
2	214 (43211)	264 (12807)
3	204 (37977)	257 (5386)
4	213 (35829)	264 (15402)
5	201 (42460)	270 (33730)

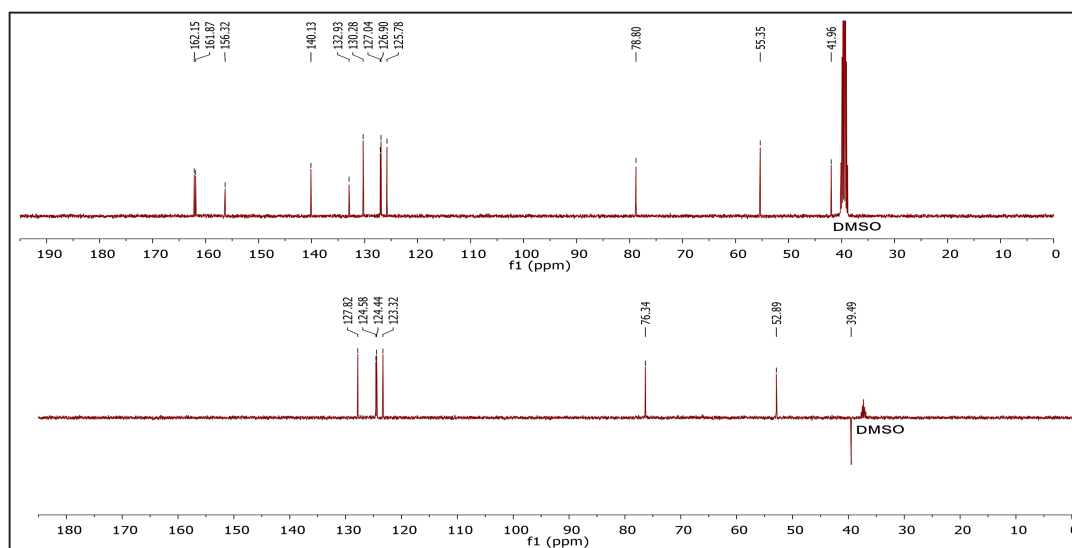
5.1.6 Espectros de los productos de alquilación

Las señales correspondientes a 2.5 y 3.3 ppm en los espectros de ^1H -RMN son debidas a la presencia de DMSO y HDO, respectivamente. Se han obviado estas señales.

6-amino-3-(3-clorobencil)-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona (2)

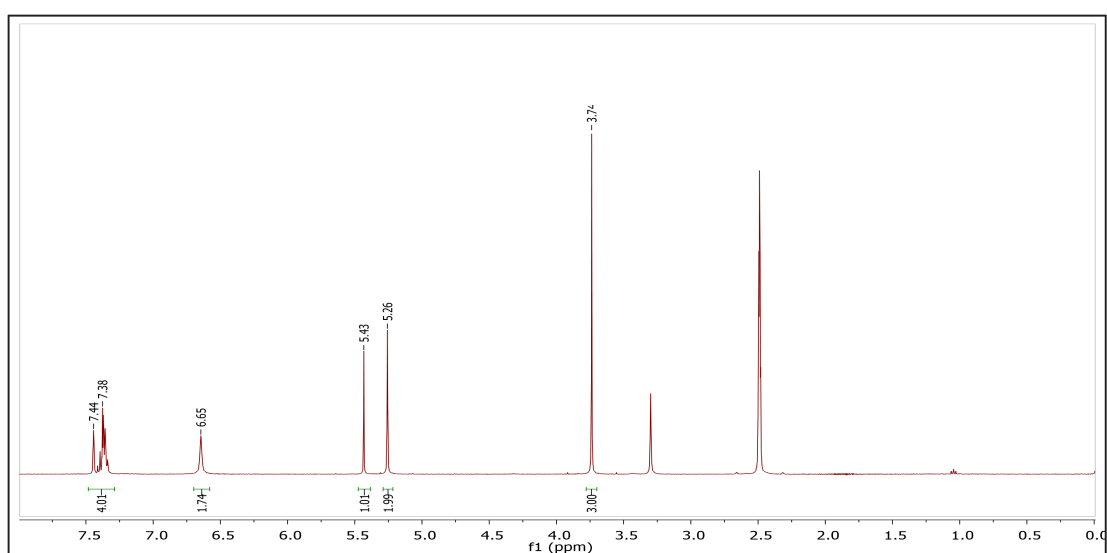


Espectro 5.1.6.1: Espectro de ^1H -RMN para el compuesto 2.

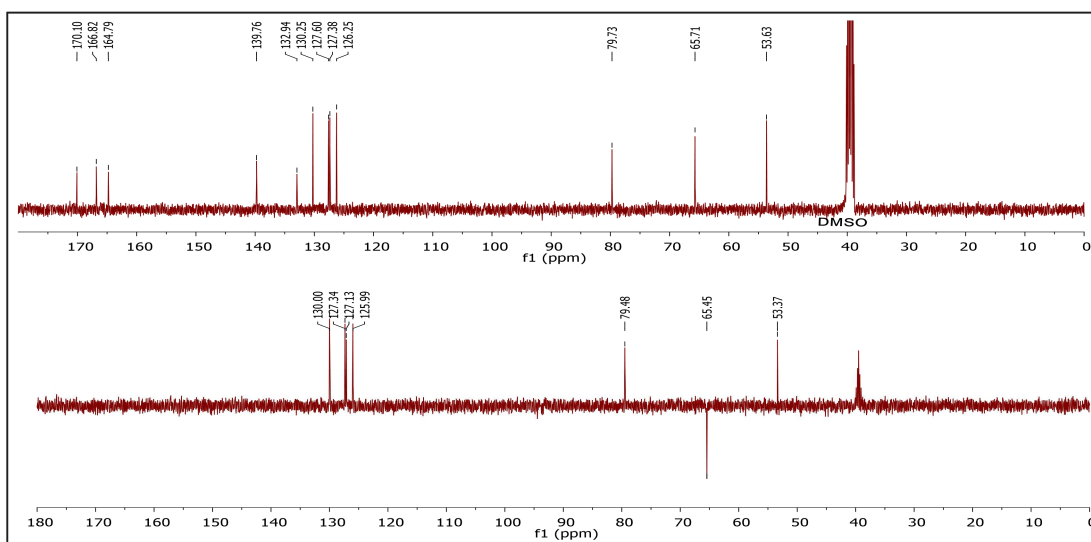


Espectro 5.1.6.2: Espectro de ^{13}C -RMN para el compuesto 2.

6-(3-clorobenciloxi)-2-metoxipirimidin-4-amino (3)

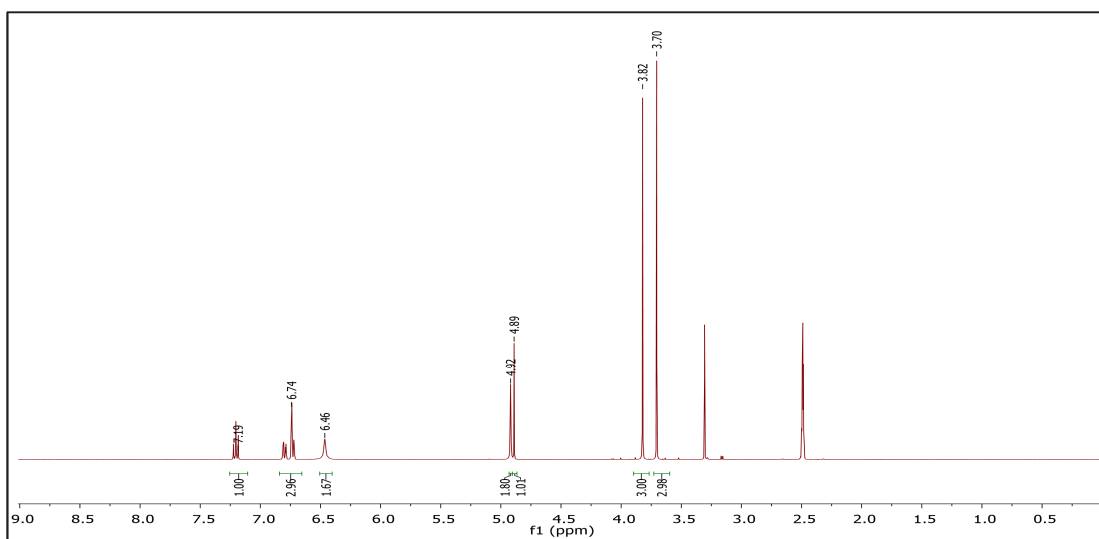


Espectro 5.1.6.4: Espectro de ^1H -RMN para el compuesto 3.

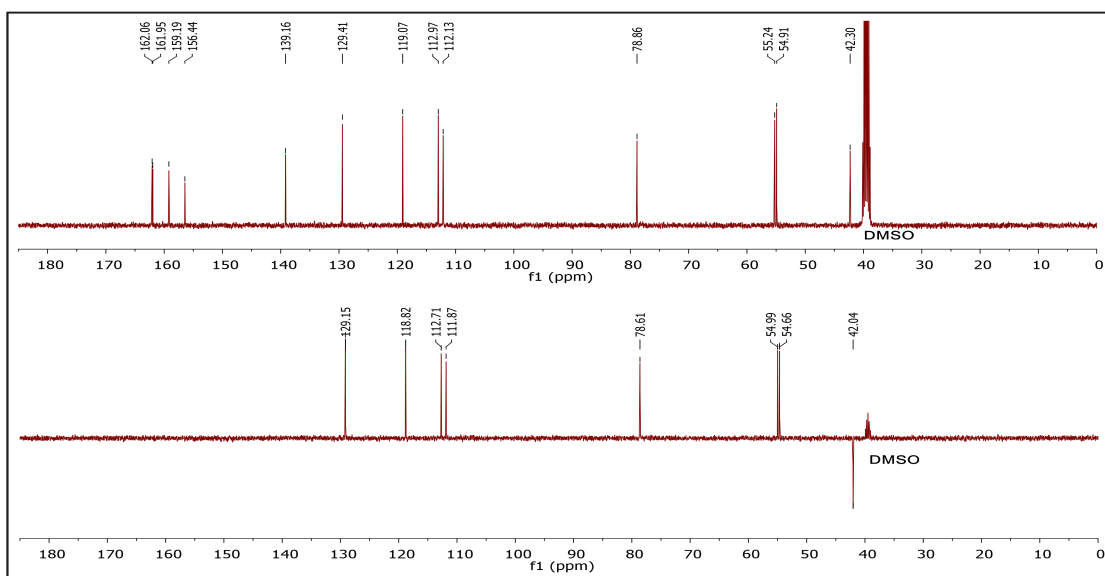


Espectro 5.1.6.5: Espectro de ^{13}C -RMN para el compuesto 3.

6-amino-2-metoxi-3-(3-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona (4)

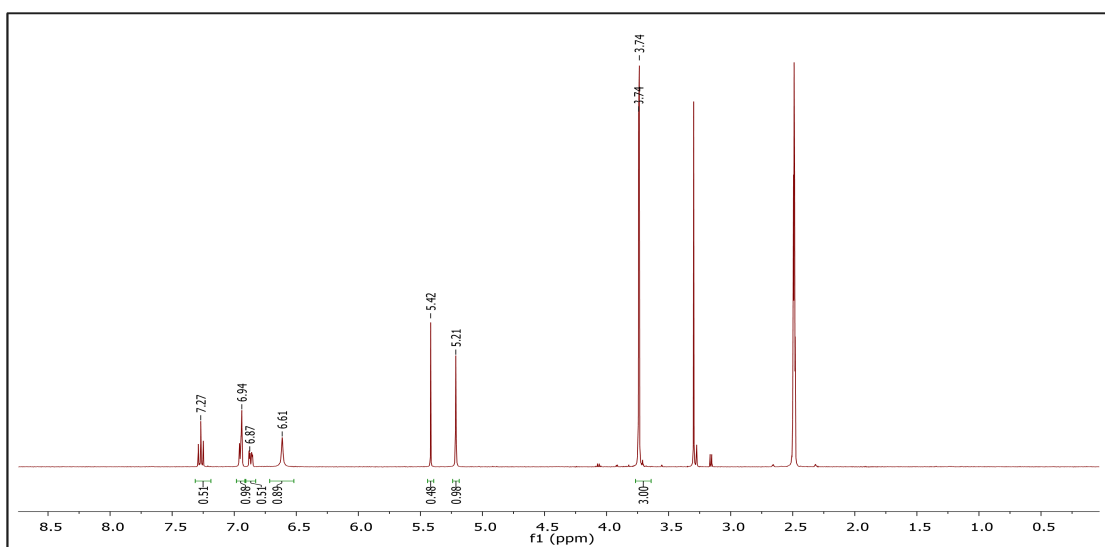


Espectro 5.1.6.7: Espectro de ^1H -RMN para el compuesto 4.

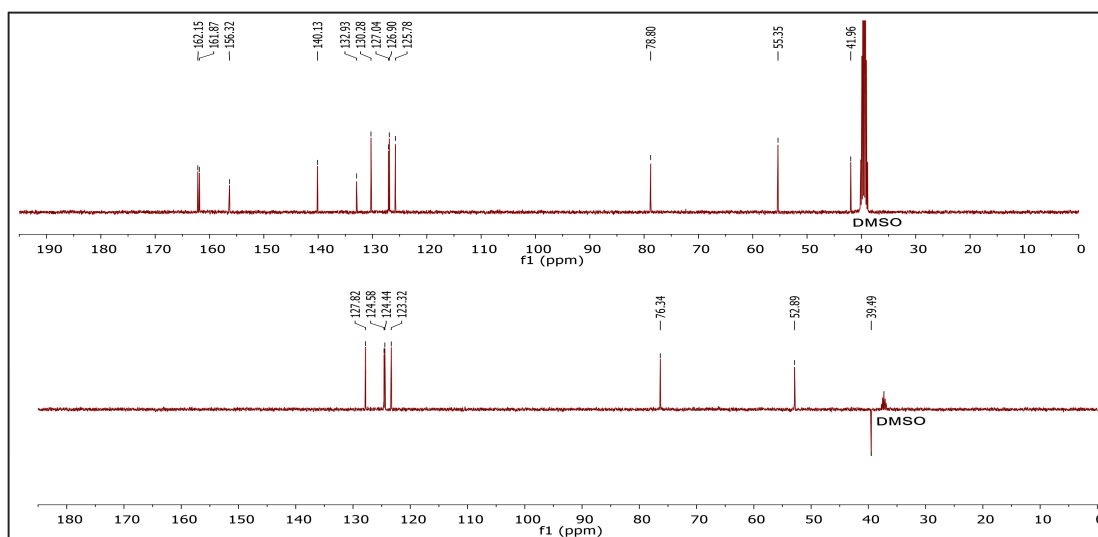


Espectro 5.1.6.8: Espectro de ^{13}C -RMN para el compuesto 4.

6-(3-metoxibenciloxi)- 2-metoxipirimidin-4-amina (5)



Espectro 5.1.6.10: Espectro de ^1H -RMN para el compuesto 5



Espectro 5.1.6.11: Espectro de ^{13}C -RMN para el compuesto 5.

5.2 Caracterización compuestos de nitrosación

Los compuestos resultantes de la nitrosación fueron:

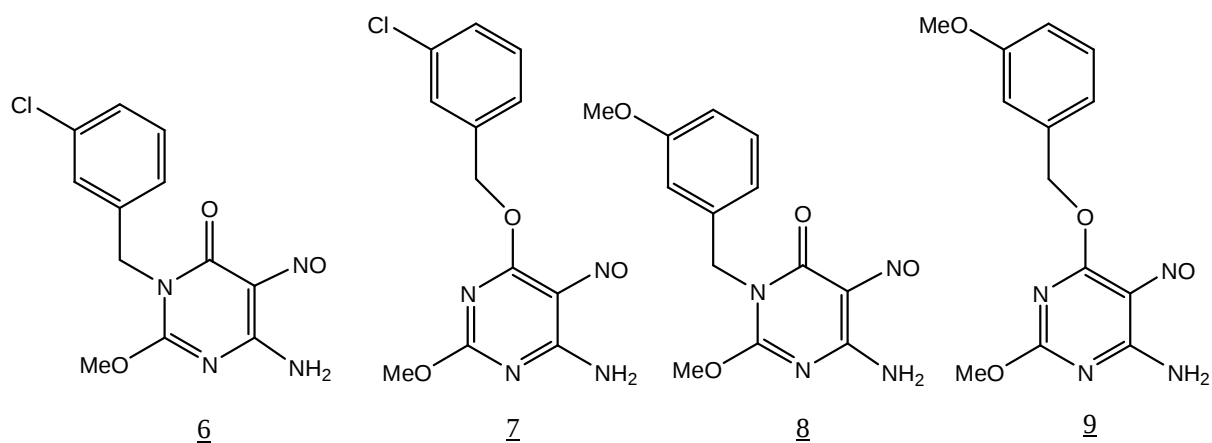


Figura 5.2: Productos resultantes de la nitrosación (6-9)

5.2.1 Espectroscopía de ^1H -RMN

Al igual que en los productos de alquilación en los productos de la nitrosación las señales suelen mantenerse prácticamente en el mismo desplazamiento, con la salvedad que la señal del C(5) desaparece, debido a la nitrosación.

Otro detalle a tener en cuenta en los espectros de ^1H -RMN de los nitrosoderivados es que debido a la incorporación del grupo nitroso aparece una fuerza de tipo intermolecular entre el oxígeno de este grupo y el hidrógeno más cercano a este del grupo amino. Se da lugar a formación de enlaces de hidrógeno, como ya ha sido comentado, entre estos dos grupos funcionales, provocando que aumente el desplazamiento de las señales de los hidrógenos del grupo amino, de forma que la tensión asimétrica de este grupo se ve afectada, generando la aparición de dos señales de protón correspondiente a este grupo funcional. Una señal aparece en torno a 10 ppm, correspondiente al hidrógeno que sufre el efecto del enlace de hidrógeno producido por el oxígeno del grupo nitroso, y otra señal en torno a 8 ppm, del hidrogeno que no se ve atraído pero si afectado por el efecto inductivo que genera el grupo nitro.

Tabla 5.2.1: Resumen de las señales de los espectros de protón con la asignación al grupo que pertenecen.

^1H -RMN (DMSO- d_6)				
COMPUESTO	δ ppm, multiplicidad, (s: singlete d: doblete t: triplete m: multiplete), intensidad			
	$\text{CH}_3\text{O}-$	CH_2-	NH_2-	C_6H_4
6	3,99 s 3H	5,12 s 2H	11,17 s 1H 9,14 s 1H	7,35 m 3H; 7,43 s 1H
7	3,93 s 3H	5,67 s 2H	10,05 s 1H 8,81 s 1H	7,43 m 2H; 7,51 m 1H; 7,61 s 1H
8	3,99 s 3H 3,73 s 3H	5,09 s 2H	11,16 s 1H 9,12 s 1H	7,25 s 1H; 6.89 m 3H
9	3,94 s 3H 3,75 s 3H	5,63 s 2H	10,04 s 1H 8,79 s 1H	7.32 t 1H; 7.10 m 2H; 6.93 m 1H

El resto de señales son fácilmente asignables con respecto a la explicación del apartado 5.1.1.

5.2.2 Espectroscopía de ^{13}C -RMN

La principal diferencia con respecto a los precursores de los nitrosocompuestos es el desplazamiento que tiene lugar con el C(5) del anillo pirimidínico, el cual debido a la introducción del grupo nitro tiende a tener un desplazamiento mayor por el desapantallamiento que provoca el grupo nitroso sobre este.

Otro dato importante a tener en cuenta es que debido a la posible tautomería que sufren estos compuestos existe una relajación por parte de algunos carbonos debido a una migración de hidrógeno, lo que provoca que no aparezcan bien definidas las señales ni en espectroscopía de ^{13}C -RMN ni en DEPT135, como es el caso de la nitrosopirimidina **9**. Por ello fue necesario recurrir a los espectros de HMBC Y HSQC, de forma que se puede apreciar una pequeña señal que confirme presencia de estos carbonos y la existencia de un efecto tautomérico en la estructura.

Tabla 5.2.2: Resumen de las señales de los espectros de carbono con la asignación al grupo al que pertenecen.

^{13}C -RMN (DMSO- d_6)									
COMPUESTO	δ ppm, sustitución del carbono (p: primario, s: secundario, t: terciario, c: cuaternario)								
	C(2)	C(4)	C(6)	C(5)	CH_2	C(2)- OCH_3	C_{Ar}	$\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$	$\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OCH}_3$
6	161,89 c	157,93 c	148,33 c	142,97 c	43,31 s	56,87 p	133,11 c; 138,95 c	125,94 t; 127,16 t; 127,37 t; 130,37 t	-----
7	165,73 c	-----	-----	140,52 c	67,91 s	55,45 p	133,07 c; 138,39 c	126,72 t; 127,85 t; 128,10 t; 130,40 t	-----
8	161,83 c	159,31 c	158,05 c	142,90 c	43,65 s	56,81 p	137,97 c; 159,31 c	112,61 t; 113,17 t; 119,23 t; 129,62 t	54,99 p
9	165,79 c	-----	-----	140,57 c	68,73 s	55,43 p	137,32 c; 159,29 c	113,61 t; 113,84 t; 120,32 t; 129,61 t	55,05 p

El hecho de que en algunos compuestos no aparezcan las señales de carbono del anillo pirimidínico se debe a la relajación que sufren los carbonos por la tautomería que presentan estos compuestos.

El resto de señales son fácilmente asignables con respecto a la explicación del apartado 5.1.2.

5.2.3 Espectroscopía de Infrarrojo

En los espectros de IR se destaca la aparición de una señal ancha en torno a 3450 cm^{-1} , lo que da a pensar que pueda existir grupos OH- o formación de enlaces de hidrógeno, que provocan el ensanchamiento de las señales dentro de la molécula.

La señal que permite identificar el grupo nitroso es observable en torno a 1585 cm^{-1} , como una banda intensa. También aparece una banda medio-fuerte en torno a $1350\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$, debido a un efecto de la vibración entre el nitrógeno y el oxígeno.

El resto de señales son fácilmente asignables con respecto a la explicación del apartado 5.1.3.

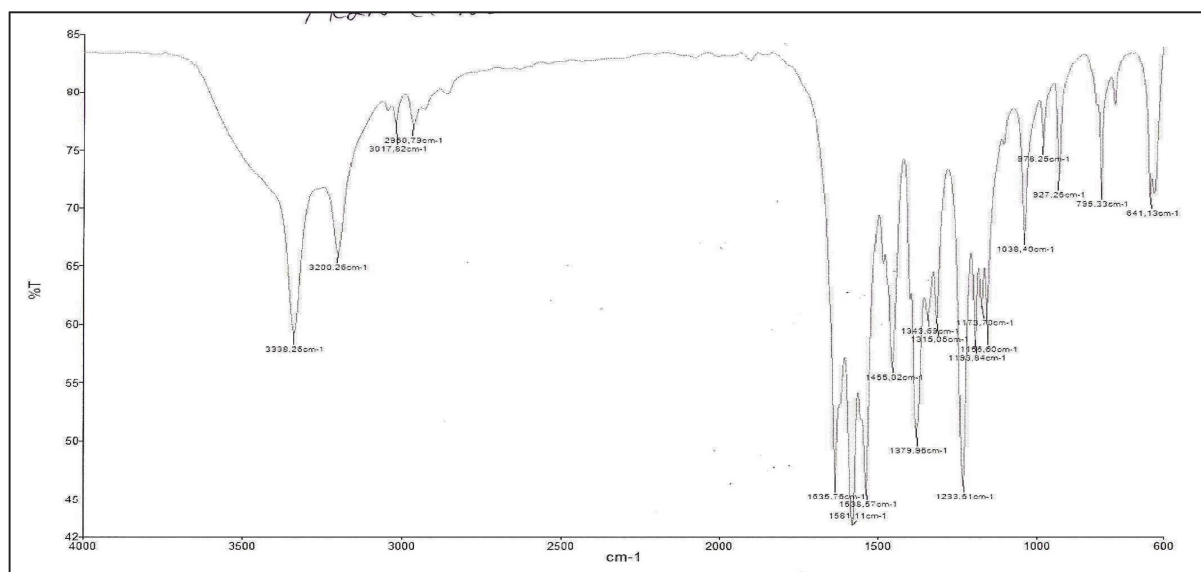


Figura 5.2.3: Espectro de IR para el compuesto **6**.

5.2.4 Espectroscopía de Masas

Los picos bases de nuevo se vuelven a establecer sobre el análogo al ión tropilio que se forma, siendo para los compuestos **6** y **7** de 124 m/z y para los

productos **8** y **9** de 121 m/z. Aparecen picos de 91, 77 y 65 m/z, asignables a los fragmentos del análogo al ión tropilio.

Además, en el compuesto **6** aparece el fragmento asociable a la pérdida del grupo nitroso a 264 m/z. esta fragmentación, en cambio, no aparece en los compuestos **7** y **9**.

Los picos moleculares son de 294 y 290 para los compuestos **6**, **7** y **8**, **9**, respectivamente.

5.2.5 Espectroscopía de Ultravioleta

En este caso existen tres bandas asociadas a los nitrosoderivados en el rango UV-Vis, excepto en el nitrosoderivado 6, estando la primera banda en torno a 202 nm en todos los compuestos. Para los compuestos 7 y 9 otra sobre 227 nm, mientras que para el producto **8** a 281 nm. Por último aparece de nuevo en todos como tercera banda alrededor de 334 nm como consecuencia del aumento de deslocalización electrónica provocada por la incorporación del grupo nitroso

Aparece una banda en el rango visible debido al color que poseen estos compuestos. Esta banda es poco intensa y ancha en todos los compuestos en torno a 620 nm para los compuestos **7** y **9**, mientras que para los productos **6** y **8** se encuentra esta banda en torno a 586 nm.

A continuación se muestra una tabla resumen que muestra estos resultados.

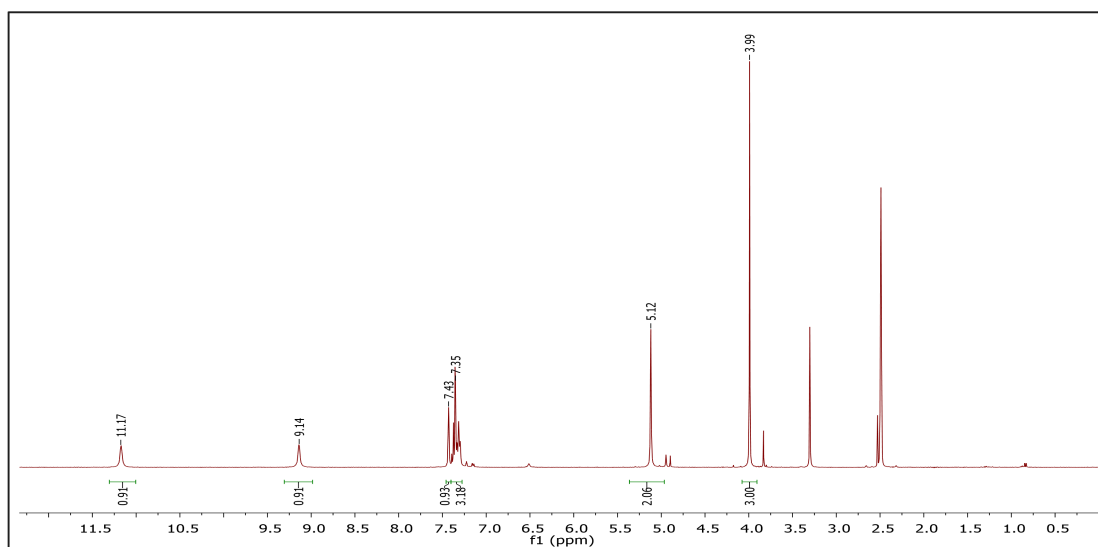
Tabla 5.2.5: Resumen de las señales para los productos alquilados con sus respectivas ϵ .

COMPUESTO	$\lambda_{\max}$ en nm (MeOH) (ϵ [L* mol^{-1} *cm $^{-1}$])			
6	204 (36307)	-----	330 (14125)	584 (79)
7	204 (20417)	228 (30199)	336 (25118)	617 (144)
8	202 (56234)	281 (6309)	330 (15135)	588 (72)
9	201 (32359)	226 (21379)	337 (12882)	621 (70)

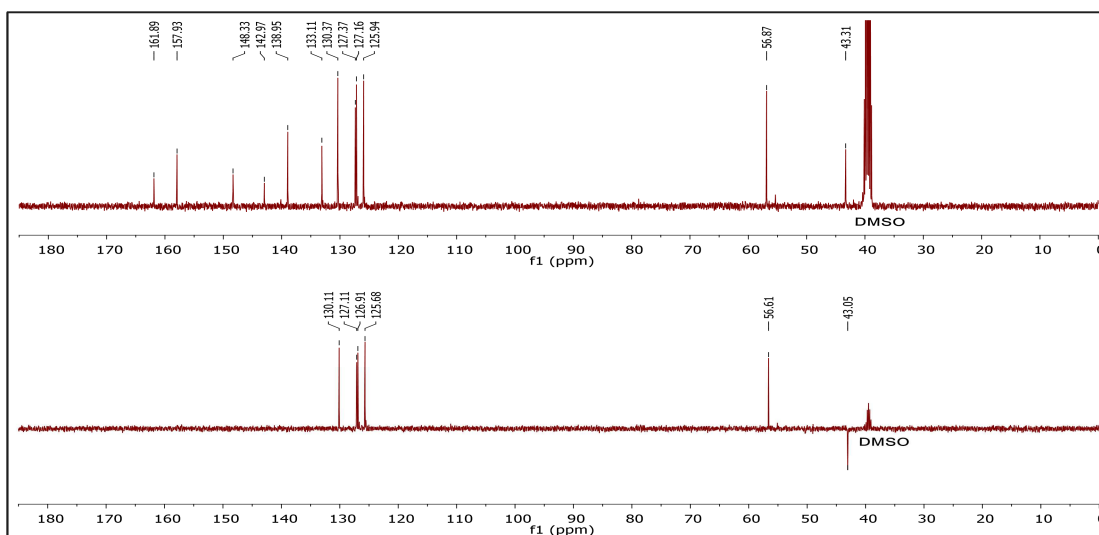
5.2.6 Espectros de los productos de nitrosación

Las señales correspondientes a 2.5 y 3.3 ppm en los espectros de ^1H -RMN son debidas a la presencia de DMSO y HDO, respectivamente. Se han obviado esas señales

6-amino-3-(3-clorobencil)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-ona (6)

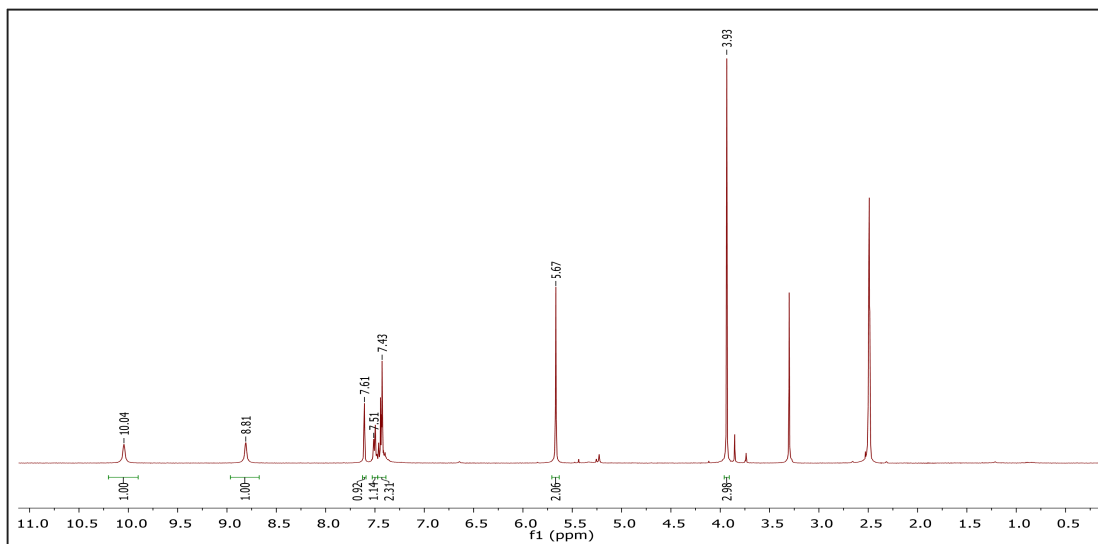


Espectro 5.2.6.1: Espectro de ^1H -RMN para el compuesto 6.

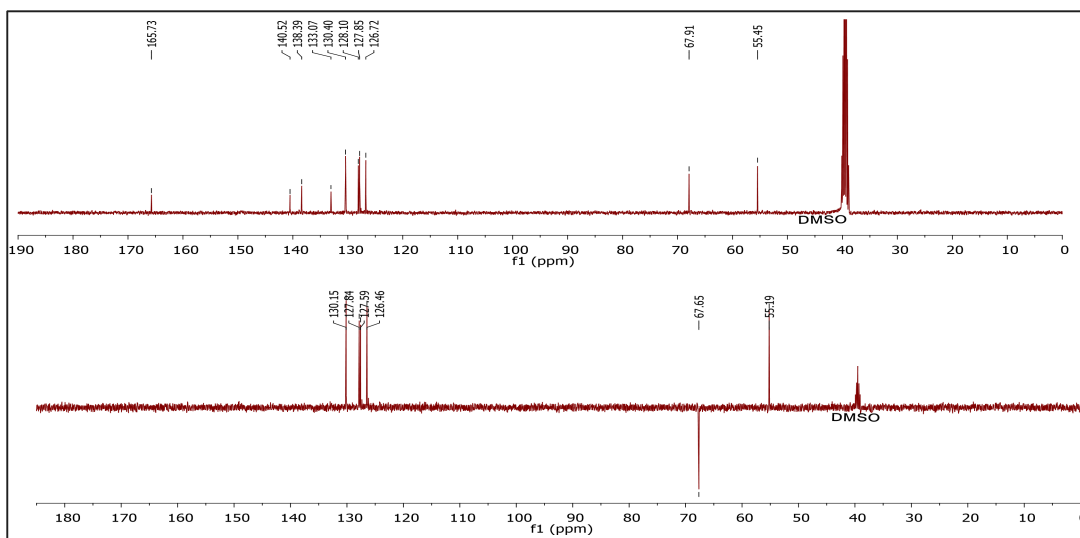


Espectro 5.2.6.2: Espectro de ^{13}C -RMN para el compuesto 6.

6-(3-clorobenciloxi)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-amino (7)

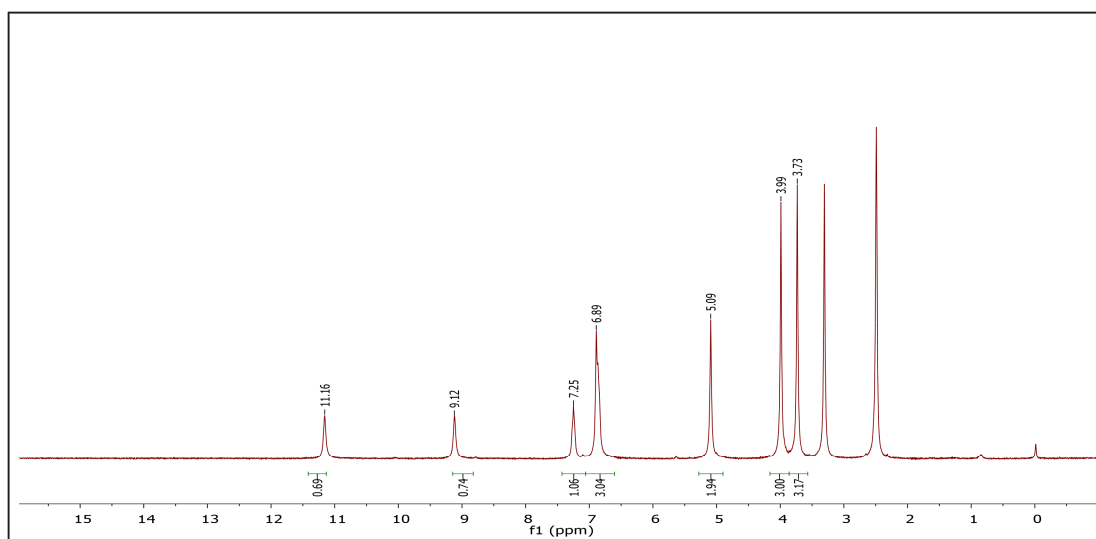


Espectro 5.2.6.4: Espectro de ¹H-RMN para el compuesto 7.

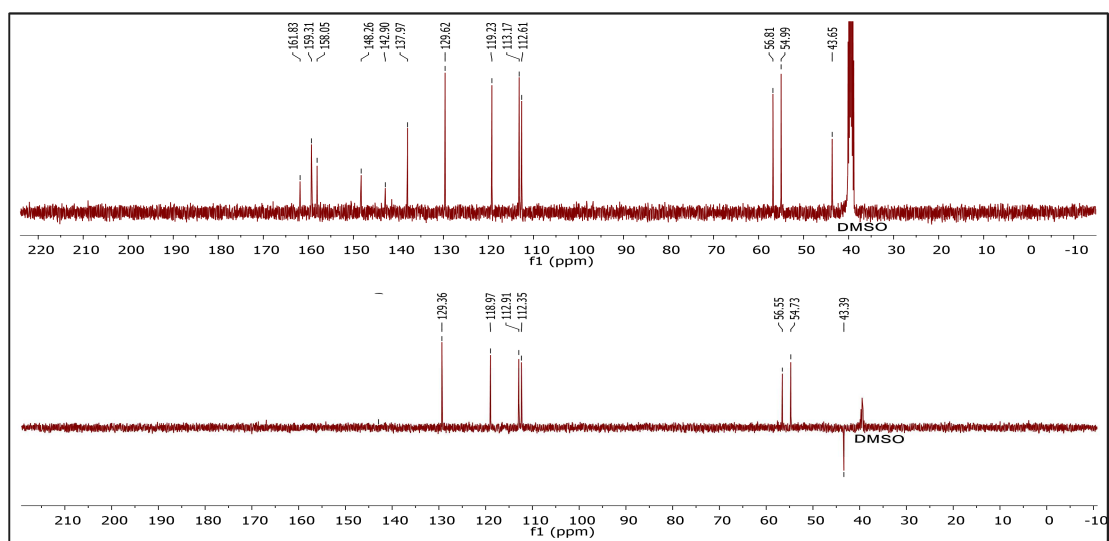


Espectro 5.2.6.5: Espectro de ¹³C-RMN para el compuesto 7.

6-amino-3-(3-metoxibencil)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-ona (8)

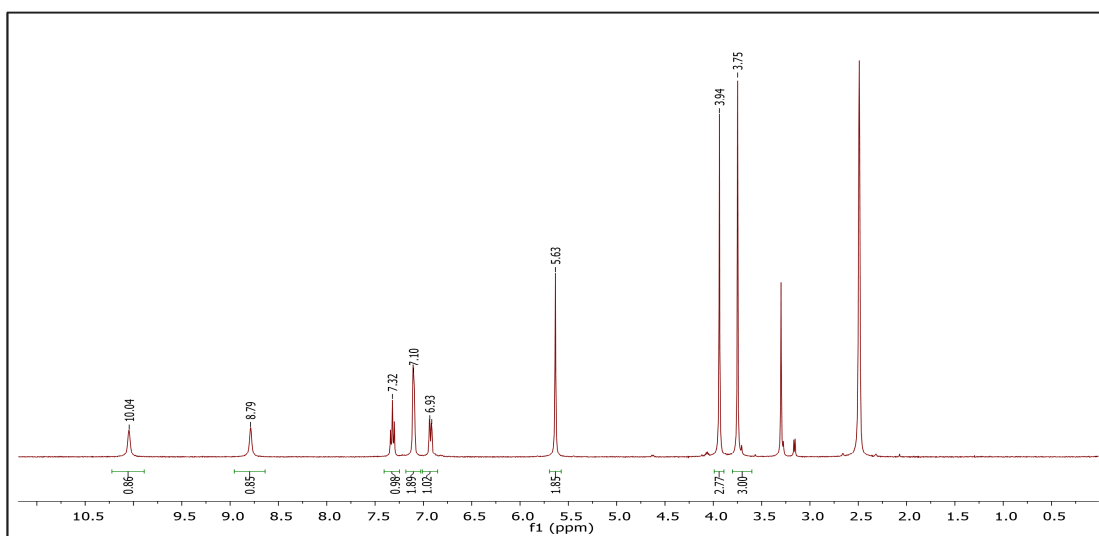


Espectro 5.2.6.7: Espectro de ¹H-RMN para el compuesto 8.

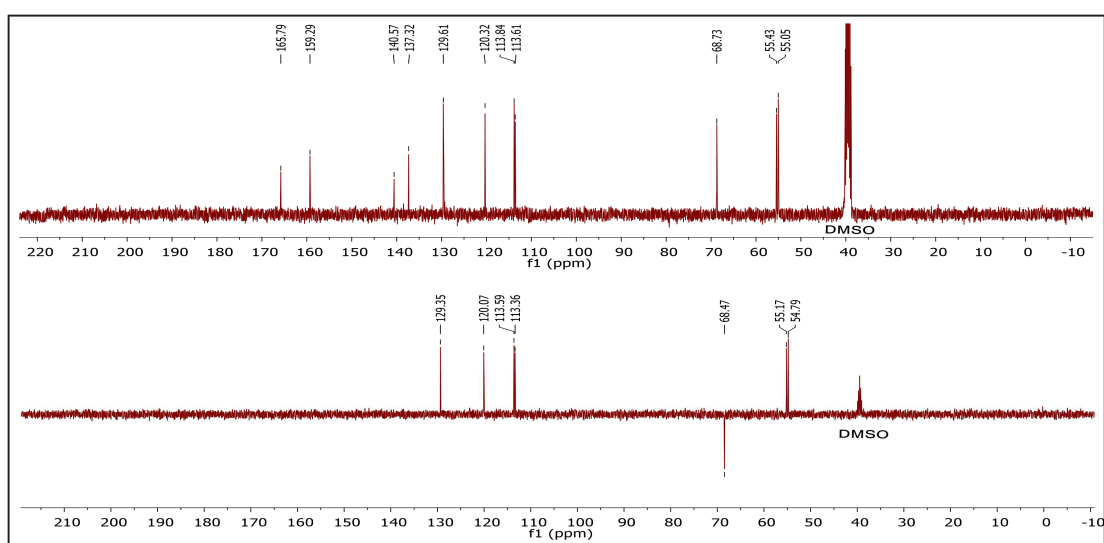


Espectro 5.2.6.8: Espectro de ¹³C-RMN para el compuesto 8.

6-(3-metoxibenciloxi)- 2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-amina (9)



Espectro 5.2.6.10: Espectro de ^1H -RMN para el compuesto 9.



Espectro 5.2.6.11: Espectro de ^{13}C -RMN para el compuesto 9.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Instrumental empleado

El instrumental que se empleó en la caracterización y el proceso experimental fue:

- **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 t.a. 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.
- **Infrarrojo (IR).** El equipo empleado para generar los espectros de infrarrojo fue el *FT-IR Spectrometer Spectrum Two PerkinElmer*, utilizando pastillas de Bromuro Potásico, situado en el edificio A2 lab-420, perteneciente al Depto de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén.
- **Ultravioleta-Visible (UV-Vis).** Para obtener los espectros de ultravioleta visible se realizaron las disoluciones en MeOH, utilizando el espectrofotómetro *Evolution 300UV-Vis Thermocientific*, situado en el edificio A2 lab-420, perteneciente al Depto de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén.

6.2 Preparación 6-amino-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona (1)

En primer lugar se debe de preparar el hidrocloreto de metilsourea. Se disuelven 18.25 g de cloruro de hidrógeno en 150 mL de metanol. A continuación se añaden 18.43 g de cianamida y 250 mL de metanol, a la solución de HCl, manteniéndose en reposo a temperatura ambiente durante dos días.

Se disuelve 11.5 g de sodio en 100 mL de metanol a reflujo hasta la disolución completa de este, dejándolo posteriormente enfriar. Una vez atemperado se mezcla con la fracción de hidrocloreto de metilsourea anteriormente generada. Se filtra el cloruro sódico formado y sobre el filtrado son añadidos otros 100 mL de metanol que contienen 11.5 g de sodio disuelto. A continuación se adiciona 52.62 g de cianoacetato de etilo a la solución. Toda la mezcla se mantiene a reflujo tres horas.

Una vez concluido el tiempo se lleva a sequedad por evaporación a presión reducida y se disuelve en agua, añadiendo ácido acético hasta su neutralización. (Rendimiento: 51.4%)

6.3 Productos de alquilación

6.3.1 Procedimiento general de la alquilación de la pirimidina (2-5)

Bajo atmosfera de Ar, se suspende 2 mmol de pirimidina **1** y 2,4 mmol de base en 5 mL de disolvente. Se agita la suspensión durante treinta minutos y se añaden 2,4 mmol del correspondiente cloruro de bencilo. Se sigue la evolución de la reacción por CCF (Adsorbente: Sílica gel; Eluyente: CH₂Cl₂: MeOH, 9:1 v/v) y cuando no se observa producto de partida se añaden 15 mL de agua fría gota a gota. Tras 15 minutos de agitación, el sólido blanco obtenido se filtra y se lava repetidamente, primero con agua y luego con hexano. Se deja secar el sólido 24 horas en estufa, se suspende en 14 mL de dietiléter y se filtra. El sólido resultante se recrystaliza en metanol ofreciendo el isómero N-alquilado. El filtrado etéreo por otro lado se lleva a sequedad y, el sólido obtenido, formado por una mezcla de los dos isómeros, se recrystaliza en metanol, permitiendo aislar una pequeña cantidad del isómero O-alquilado.

Por último, el filtrado de la recristalización se lleva nuevamente a sequedad para aislar una nueva fracción de cada uno de los compuestos (**2-5**) mediante Cromatografía en columna “Flash” (Eluyente: CH₂Cl₂: MeOH, 9:1 → 5:5 v/v).

6.3.2 Preparación de las pirimidinas 6-amino-3-(3-clorobencil)-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona (**2**) y 6-(3-clorobenciloxi)-2-metoxipirimidin-4-amino (**3**)

Reacción en DMSO

A partir de la pirimidina **1** (279 mg, 1.98 mmol), carbonato de cesio (776 mg, 2.38 mmol) en 5 mL de DMSO se obtuvieron 196 mg (0.73mmol, 37%) de la pirimidina **2** y 148 mg (0.55 mmol, 27%) de la pirimidina **3**.

Reacción en DMF

A partir de la pirimidina **1** (280 mg, 2 mmol), carbonato de cesio (779 mg, 2.39 mmol) en 5 mL de DMF se obtuvieron 212 mg (0.8 mmol, 40%) de la pirimidina **2** y 119 mg (0.45mmol, 22%) de la pirimidina **3**.

6-amino-3-(3-clorobencil)-2-metoxipirimidin-4(3H)-ona (2) PF: 180-182 °C. ¹H-RMN(400 MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ= 7.31-7.15 (m, 4H, Ph), 6.51 (s, 2H, NH₂), 4.95 (s, 2H, CH₂), 4.90 (s, 1H, CH), 3.83 (s, 3H, OCH₃) ppm. ¹³C-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ= 162.1 (c), 161.8 (c), 156.3(c), 140.1 (c), 132.9 (c), 130.2 (t), 127.0 (t), 126.9 (t), 125.7 (t), 78.8 (t), 55.3 (p), 41.9 (s) ppm. HRMS (IE, 70 eV) calculada para C₁₂H₁₂ClN₃O₂: 265,0618; experimental 265.0622. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 267 (34) [M⁺], 140 (45), 125 (100), 111 (77). IR (KBr): ν= 3362, 3182 (-NH₂); 1680 (C=O); 1626 (Ar-NH₂); 1538 (C=N); 1484 (N-C_{AR}); 1297, 1221 (N-CH₂) cm⁻¹. UV-vis (MeOH): λ_{max} nm (log ε): 214 (4,63), 264 (4,10).

6-(3-clorobenciloxi)-2-metoxipirimidin-4-amino (3)

PF: 120-122 °C. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 7.44-7.38 (m, 4H, Ph), 6.65 (s, 2H, NH₂), 5.43 (s, 1H, CH), 5.26 (s, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃) ppm. ^{13}C -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 170.1 (c), 166.8 (c), 164.8 (c), 139.7 (c), 132.9 (c), 130.2 (t), 127.6 (t), 127.3 (t), 126.2 (t), 79.7 (t), 65.7 (s), 53.6 (c) ppm. HRMS (IE, 70 eV) calculada para C₁₂H₁₂ClN₃O₂: 265,0618; experimental 265.0612. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 267 (13) [M⁺], 154 (41), 125 (100), 110 (38). IR (KBr): 3485, 3292, 3171 (NH₂), 3023-2850 (Ar), 1621 (Ar-NH₂), 1591 (C=N), 1371, 1355 (H-C-H), 1205 (Ar-O-CH₂), cm⁻¹. UV-vis (MeOH): λ_{max} nm (log ϵ): 204 (4,58), 257 (3,73).

6.3.3 Preparación de las pirimidinas 6-amino-2-metoxi-3-(3-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona (4) y 2-metoxi-6-(3-metoxibenciloxi)pirimidin-4-amino (5)

Reacción en DMSO

A partir de la pirimidina **1** (292 mg, 2.08 mmol), carbonato de cesio (801 mg, 2.47 mmol) en 5 mL de DMSO se obtuvieron 187 mg (0.74 mmol, 36%) de la pirimidina **4** y 203 mg (0.76 mmol, 37%) de la pirimidina **5**.

Reacción en DMF

A partir de la pirimidina **1** (274 mg, 1.95 mmol), carbonato de cesio (777 mg, 2 mmol) en 5 mL de DMF se obtuvieron 171 mg (0.74 mmol, 33%) de la pirimidina **4** y 209 mg (0.76 mmol, 40%) de la pirimidina **5**.

6-amino-2-metoxi-3-(3-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona (4)

PF: 142-144 °C. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 25°C): δ = 7.19 (t, 1H, Ph), 6.74 (m, 3H, Ph), 6.46 (s, 2H, NH_2), 4.92 (s, 2H, CH_2), 4.89 (s, 1H, CH), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, Ar- OCH_3) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 25°C): δ = 162.0 (c), 161.9 (c), 159.1 (c), 156.4 (c), 139.1 (c), 129.4 (t), 119.0 (t), 112.9 (t), 112.1 (t), 78.8 (t), 55.2 (p), 54.9 (p), 42.3 (s) ppm. *HRMS* (*IE*, 70 eV) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$: 261.1113.; experimental 261.1108. *MS* (*EI*, 70 eV): m/z (%) = 261 (100) [M], 162 (21), 136 (26), 134 (56), 121 (55). *IR* (*KBr*): ν = 3399, 3199 ($-\text{NH}_2$); 1638 (C=O); 1550 (C=N); 1477 (N-C_{AR}); 1291, 1222 (Ar-O) cm^{-1} . *UV-vis* (*MeOH*): λ_{max} nm (log ϵ): 213 (2.42), 264 (1.89).

2-metoxi-6-(3-metoxibenciloxi)pirimidin-4-amino (5)

PF: 104-106 °C. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 25°C): δ = 7.27 (t, 1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$); 6.94 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 6.87 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 6.61 (s, 1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 6.61 (s, 2H, NH_2), 5.42 (s, 1H, CH), 5.21 (s, 2H, CH_2), 3.75 (s, 6H, 2 OCH_3) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 25°C): δ = 170.2 (c), 166.7 (c), 164.8 (c), 159.2 (c), 138.6 (c), 129.1 (t), 119.8 (t), 113.2 (t), 113.1 (t), 79.7 (t), 66.4 (s), 54.7 (p), 53.3 (p) ppm. *HRMS* (*IE*, 70 eV) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$: 261.1113.; experimental 261.1104. *MS* (*EI*, 70 eV): m/z (%) = 261 (100) [M], 154 (56), 125 (91), 121 (60). *IR* (*KBr*): 3458, 3299, 3166 (NH_2); 3023-2850 (Ar); 1633 (Ar- NH_2); 1588 (C=N); 1355 (H-C-H); 1205 (Ar-O) cm^{-1} . *UV-vis* (*MeOH*): λ_{max} nm (log ϵ): 201 (4.62), 270 (4.52)

6.4 Productos de nitrosación

6.4.1 Procedimiento general de nitrosación

Los derivados a nitrosar (**2-5**) fueron sumergidos en DMSO (2.5 ml/ mmol de pirimidina) y posteriormente se le adicionó nitrito de isoamilo (1.1 mol/ mol de pirimidina). La reacción se colocó con agitación constante hasta la eliminación completa de la pirimidina adicionada. Para garantizar su desaparición se comprobó mediante CCF (sílica; CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v). Posteriormente se le añadió doble al volumen que contenía la disolución, gota a gota, de agua fría. Se mantuvo en agitación durante dos horas y posteriormente se filtró. El sólido aislado se mantuvo en estufa a 75 °C durante un día. (**6-9**) (Marchal et al., 2010)

6.4.2 Preparación de los nitrosoderivados 6-amino-3-(3-clorobencil)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-ona (**6**) y 6-(3-clorobenciloxi)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-amino (**7**)

6-amino-3-(3-clorobencil)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-ona (**6**)

A partir de la pirimidina **2** (623 mg, 2.3 mmol), NIA (0.344 mL, 2.56 mmol) en 5.75 mL de DMSO se obtuvieron 601 mg (2.03 mmol, 88%) de la nitrosopirimidina **6**.

PF: 172-174 °C. ¹H-RMN(400 MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ= 11.17 (s, 1H, NH--O), 9.14 (s, 1H, NH), 7.43 (s, 1H, Ph) 7.35 (m, 3H, Ph), 5.12 (s, 2H, CH₂), 3.99 (s, 3H, OCH₃) ppm. ¹³C-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ= 161.8 (c), 157.9 (c), 148.3 (c), 142.9 (c), 138.9 (c), 133.1 (c), 130.3 (t), 130.3 (t), 127.3 (t), 127.1 (t), 125.9 (t), 53.6 (p), 43.3 (s) ppm. *HRMS* (IE, 70 eV) calculada para C₁₂H₁₁N₄O₃Cl: 294.0520; experimental 294.0525. *MS* (EI, 70 eV): m/z (%) = 294 (7) [M], 265 (28), 166 (20), 140 (30), 125 (100), 66 (54). *IR* (KBr): ν= 3338, 3200 (-NH₂); 1635 (C=O); 1581 (C=N); 1538 (Ar-NH); 1455 (CH₃); 1379, 1233 (Ar-O) cm⁻¹. *UV-vis* (MeOH): λ_{max} nm (log ε): 204 (4.56), 330 (4.15). *Vis* (MeOH): λ_{max} nm (log ε): 584 (1.90).

6-(3-clorobenciloxi)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-amino (7)

A partir de la pirimidina **3** (248 mg, 0.933 mmol), NIA (0.143 mL, 1.1 mmol) en 2.34 mL de DMSO se obtuvieron 218 g (0.73 mmol, 79%) de la nitrosopirimidina **7**.

PF: 174-176 °C. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 10.05 (s, 1H, NH--O), 8.81 (s, 1H, NH) 7.61 (s, 1H, Ph), 7.51 (m, 1H, Ph), 7.43 (m, 2H, Ph), 5.67 (s, 2H, OCH₂), 3.93 (s, 3H, OCH₃) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 165.7 (c), 140.5 (c), 138.3 (c), 133.0 (c), 130.4 (t), 128.1 (t), 127.8 (t), 126.7 (t), 67.9 (s), 55.4 (p) ppm. HRMS (IE, 70 eV) calculada para C₁₂H₁₁N₄O₃Cl: 294.0520; experimental 294.0510 MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 294 (23) [M], 127 (34), 125 (100). IR (KBr): ν =3435, 3307 (NH₂), 1686 (Ar-NH), 1626 (CH=CH-), 1583 (C=N), 1500, 1270 (NO) 1235 (Ar-O) cm⁻¹. 1 . UV-vis (MeOH): λ_{max} nm (log ϵ): 204 (4.31), 228 (4.48), 336 (4.40). Vis (MeOH): λ_{max} nm (log ϵ): 617 (2.16).

6.4.3 Preparación de los nitrosoderivados 6-amino-3-(3-metoxibencilo)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-ona (8) y 6-(3-metoxibenciloxi)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-amina (9)

6-amino-3-(3-metoxibencil)-2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-ona (8)

A partir de la pirimidina **4** (129 mg, 0.48 mmol), NIA (0.075 mL, 0.57 mmol) en 1.22 mL de DMSO se obtuvieron 114 mg (0.38 mmol, 80%) de la nitrosopirimidina **8**.

PF: 93-99 °C (desc). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 11.16 (s, 1H, NH₂), 9.12 (s, 1H, NH₂), 7.25 (s, 1H, Ph), 6.89 (m, 3H, Ph), 5.09 (s, 2H, CH₂), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 161.8 (c), 159.3 (c), 158.0 (c), 148.2 (c), 142.9 (c), 137.9 (c), 129.6 (t), 119.2 (t), 113.1 (t), 112.6 (t), 56.8 (p), 54.9 (p), 43.6 (s) ppm. HRMS (IE, 70 eV) calculada para C₁₃H₁₆N₄O₃: 276.1222; experimental 276.1218. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 290 (14) [M], 161 (30), 135 (22), 120 (100). IR (KBr): ν = 3448, 3345, 3227 (-NH₂); 1680

(C=O); 1585 (C=N); 1492 (CH₃O); 1272, 1251 (Ar-O) cm⁻¹. *UV-vis* (MeOH): $\lambda_{\max}$ nm (log ϵ): 202 (4.75), 281 (3.80), 330 (4.18). *Vis* (MeOH): $\lambda_{\max}$ nm (log ϵ): 588 (1.86).

6-(3-metoxibenciloxi)- 2-metoxi-5-nitrosopirimidin-4-amina (9)

A partir de la pirimidina **5** (245 mg, 0.92 mmol), NIA (0.144 mL, 1.1 mmol) en 2.33 mL de DMSO se obtuvieron 207 mg (0.7 mmol, 76%) de la nitrosopirimidina **9**.

PF: 180-182 °C. ¹H-RMN(400 MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ = 10.04 (s, 1H, NH₂), 8.79 (s, 1H, NH₂), 7.32 (t, 1H, Ph), 7.10 (m, 2H, Ph), 6.93 (m, 1H, Ph), 5.63 (s, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃) ppm. ¹³C-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ = 165.7 (c), 159.2 (c), 140.5 (c), 137.3 (c), 129.6 (t), 120.3 (t), 113.8 (t), 113.6 (t), 68.7 (s), 55.4 (p), 55.0 (p) ppm. HRMS (IE, 70 eV) calculada para C₁₃H₁₄N₄O₄: 290.1015; experimental 290.1003. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 290 (35) [M], 273 (7), 245 (10), 121 (100). IR (KBr): ν =3357, 3175 (NH₂), 1636 (Ar-NH), 1570 (C=N), 1524, 1342 (NO) 1232 (Ar-O-CH₂). *UV-vis* (MeOH): $\lambda_{\max}$ nm (log ϵ): 201 (4.51), 226 (4.33), 337 (4.11). *Vis* (MeOH): $\lambda_{\max}$ nm (log ϵ): 621 (1.85).

7. BIBLIOGRAFIA

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

González Jiménez, M. Tesis doctoral. Universidad de Salamanca. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Física Química. **2012**.

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

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

Melguizo, Group M.; Marchal, A.; Nogueras, M.; Sánchez, A.; Low, J.N. *J.Heterocycl.Chem.*, **2002**, 39, 1, 97-103.

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, 20, 6109-6122.

Olivella, M.; Marchal, A.; Nogueras, M.; Melguizo, M.; Lima, B.; Tapia, A.; Feresin, G. E.; Parravicini, O.; Giannini, F.; Andujar, S. A.; Cobo, J.; Enriz, R. D. *Arch.Pharm.(Weinheim)*, **2015**, 348, 1, 68-80.

www1. Gaylourd Chemica Company, L.L.C. “*Datos de solubilidad del DMSO*”. [en línea]. Publicación de Enero de 2007. [s.l.] Disponible en web: <http://tinyurl.com/q5b928y>

www2. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo “Ficha DMF”. [en línea]. Publicación de 2007. [s.l.]. Disponible en web: <http://tinyurl.com/qywormq>

www3. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales de España. “Fichas Internacionales de Seguridad Química”. [en línea]. [s.l.]. N° CAS: 109-99-9. Disponible en web: <http://tinyurl.com/3tcy83d>