

27
Zej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

ACERCAMIENTO A LA SINTESIS DE LA
2-AMINO-4,6-DIMETILPIRIMIDINA ·



EXAMEN PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

MIGUEL ANGEL CRUZ GUZMAN



MEXICO, D.F.,

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE	Prof. Guillermina Salazar Vela.
VOCAL	Prof. María Isabel Aguilar Laurents.
SECRETARIO	Prof. Ramón Marcos Soto Hernández.
1er. SUPLENTE	Prof. Mariano Martínez Vázquez.
2do. SUPLENTE	Prof. Blas Flores Pérez.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Laboratorio 2-F del Departamento de Química Orgánica, Edificio "A",
Facultad de Química, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

Ramón Soto
Dr. Ramón Marcos Soto Hernández.

SUPERVISOR TÉCNICO

Guillermina Salazar Vela
Q. Guillermina Salazar Vela.

SUSTENTANTE:

Miguel Ángel Cruz Guzmán
Miguel Ángel Cruz Guzmán.

Dedico este trabajo:

**A mi madre y a mi hermana Yola
por la fe, confianza y cariño
que han depositado en mi.**

A mi padre.

**A mis hermanos:
Alvaro, Arturo, César,
Elba, Chela y
Paula.**

**A mi gran amigo
Eduardo.**

**A una gran compañera y amiga:
Q.F.B. Mónica S.**

**A mis amigos:
Q.F.B's (Farmacia), Gen. 88-92.**

Agradecimientos:

**A la Química Guillermina Salazar Vela
por su asesoría y apoyo en la realización de este trabajo.
Y por su gran calidad como persona y amiga.**

**Al Dr. Marcos Soto Hernández
por la dirección de esta tesis y por su gran amistad.**

**Al personal del Laboratorio 2-F
por su colaboración, muy especialmente al Señor Margarito.**

**A los Laboratorios de Química Analítica de la División de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Química y del Instituto de Química, U.N.A.M.,
por su valiosa colaboración en la realización de los análisis espectroscópicos.**

INDICE

	Pag
I. INTRODUCCION	
1.1. INTERES BIOLOGICO	1
1.2. PROPIEDADES GENERALES	6
1.3. REACCIONES DE DERIVADOS DE PIRIMIDINAS	13
1.4. ANTECEDENTES SINTETICOS	23
1.5. OBJETIVOS	28
II. PARTE EXPERIMENTAL	30
III. RESULTADOS	33
3.1. TABLA DE RESULTADOS	
3.2. ANALISIS ESPECTROSCOPICO DE RESULTADOS.	
3.3. DISCUSION DE RESULTADOS.	35
IV. CONCLUSIONES	37
V. REFERENCIAS	38
VI. ESPECTROS	40

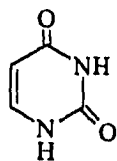
I.- INTRODUCCION.

1.1. Interes Biológico.

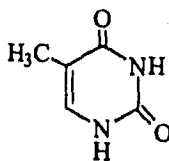
La importancia de los compuestos heterocíclicos es muy grande, puesto que alrededor de la mitad de los compuestos orgánicos conocidos son heterocíclicos o, al menos tienen un componente heterocíclico.

Se define como compuesto heterocíclico a una sustancia que contiene un anillo formado por más de un tipo de átomo.

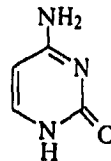
Las pirimidinas son un ejemplo de compuestos heterocíclicos. Su importancia radica en que forman parte de sustancias naturales de interés biológico, tales como los ácidos nucleicos, entre otros. El uracilo (1), la timina (2) y la citosina (3), son algunas estructuras pirimidínicas presentes en estas moléculas biológicas (ácidos nucleicos), y en ciertas coenzimas.



(1)



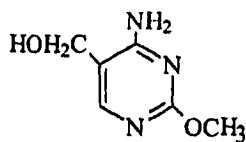
(2)



(3)

Estos compuestos han sido aislados de sus fuentes naturales mediante métodos sencillos. La timina se aisló a partir de timo o bazo bovino en 1893 y se sintetizó hasta 1901,¹ a diferencia del uracilo, la timina proviene de ácidos desoxirribonucleicos vía timidina (3-D-2'-desoxirribofuranosidotimina).

En 1961 se aisló a partir de *Bacillus megatherium* la 4-amino-5-hidroximetil-2-metoxipirimidina (4), una pirimidina con actividad antibiótica contra algunas cepas de levaduras y de bacterias (in vitro); así como contra infecciones producidas por *Staphylococcus* (in vivo).



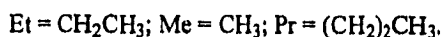
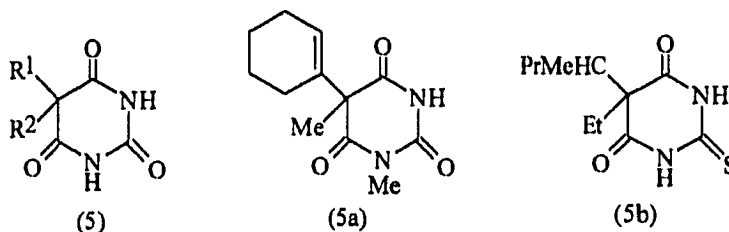
(4)

Además de los derivados de la pirimidina presentes en la naturaleza, existen otros de origen sintético usados como fármacos. Dentro de éstos, caben cuatro categorías que son: ácidos barbitúricos, sulfonamidas, agentes antimicrobianos y antitumorales, y que serán descritos a continuación.

BARBITURICOS.

Los derivados de ácidos barbitúricos² constituyen una de las más venerables familias de agentes medicinales. Esta clase de hipnóticos-sedantes es ampliamente usada. Aunque estos agentes son generalmente muy efectivos induciendo sedación y sueño, todos los barbitúricos comparten, en mayor o menor grado, una clase similar de desventajas, por ejemplo, la adicción.

El primer barbitúrico hipnótico sintetizado, fue el ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital, Veronal; 5; $R^1 = R^2 = Et$) en 1904, y se uso en medicina hasta 1905; el segundo fue el ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital, Luminal; 5; $R^1 = Et$, $R^2 = \phi$), depresor del Sistema Nervioso Central (SNC), de acción larga, usado a partir de 1912 hasta la fecha. Otros barbitúricos se sintetizaron posteriormente pero sólo una docena de ellos se usan en la actualidad. Entre estos está el ácido 5-etil-5-(1'-metilbutil) barbitúrico (pentobarbital, Nembutal; 5; $R^1 = Et$, $R^2 = CHMePr$), con acción de duración media; el ácido 5-etil-5-isopentenilbarbitúrico (amobarbital, Amital; 5; $R^1 = Et$, $R^2 = CH_2CH_2CHMe_2$) de duración media; el ácido 5-alil-5-(1'-metilbutil) barbitúrico (secobarbital, Seconal; 5; $R^1 = CH_2CH=CH_2$, $R^2 = CHMePr$) de duración media; el ácido 5-(ciclohex-1'-en)-1,5-dimetilbarbitúrico (hexobarbital, Sombulex o Evipal; 5a) de duración corta; y el ácido 5-etil-5-(1'-metilbutil)-2-tiobarbitúrico (tiopental, Pentotal; 5b) de duración ultra corta.

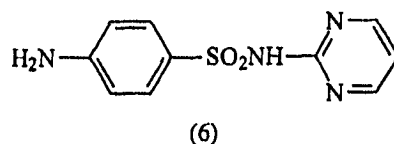


La duración de la acción de los barbitúricos tiene una importante relación con su uso clínico. Los compuestos de acción prolongada tienden a ser usados, en forma de pastillas para dormir, mientras que los fármacos de acción corta son usados en cirugía junto con un anestésico inhalado.

SULFONAMIDAS PIRIMIDINICAS.

La primera pirimidina análoga a la sulfanilamida fue introducida en 1942, aproximadamente cinco años después del comienzo de la revolución en la quimioterapia bacteriana.

Actualmente, la sulfadiazina (6) es ampliamente utilizada en la quimioterapia de algunas infecciones.

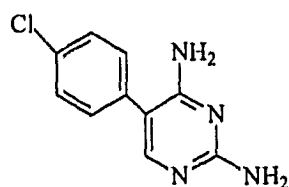


Es importante saber que las sulfonamidas de ningún modo han sido reemplazadas por los antibióticos: los dos grupos son complementarios antes que competitivos. Las sulfonamidas permanecen dentro de los fármacos de elección para áreas bien definidas, tales como, infecciones agudas del tracto-urinario, meningitis cerebroespinal; así como para un gran número de pacientes sensibles a las penicilinas. Las sulfonamidas tienen un excelente índice terapéutico.

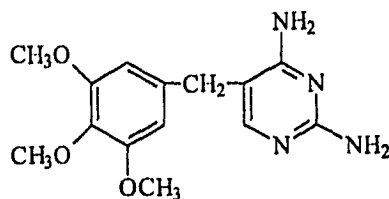
AGENTES ANTIMICROBIANOS.

El descubrimiento de que las 2,4-diaminopirimidinas inhibirán el crecimiento de microorganismos al interferir con la utilización de ácido fólico, condujo a una búsqueda intensiva de agentes antiinfecciosos, dentro de esta clase de compuestos heterocíclicos.

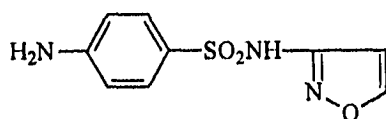
Las 2,4-diamino-pirimidinas tales como la Pirimetamina (Daraprim; 7) y el Trimetoprim (8) usado en combinación con sulfametoxazol (9) (bajo el nombre de Bactrim) son agentes antibacterianos de uso contra una gran variedad de microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos.³



(7)

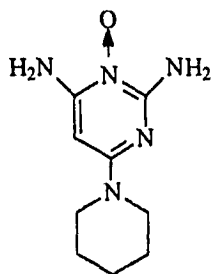


(8)



(9)

Un cambio en el patrón de sustitución en el anillo pirimidínico, así como la conversión de uno de los átomos de nitrógeno anular, a su N-óxido; proporciona un agente con actividad biológica marcadamente alterada. Este fármaco, minoxidil (10), es un agente hipotensor extremadamente efectivo que actúa mediante vasodilatación.

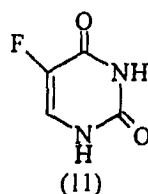


(10)

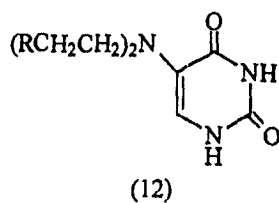
AGENTES ANTITUMORALES.

El uracilo es utilizado más frecuentemente en la síntesis de ácidos nucleicos dentro de un hepatoma que en un hígado normal de rata. Esta observación parece haber estimulado la síntesis del 5-fluorouracilo (11) como un antimetabolito, principalmente porque la introducción de un átomo de flúor, involucra un incremento mínimo en el tamaño del uracilo.

El 5-fluorouracilo resulta tener actividad antineoplásica y es actualmente una droga valiosa para el tratamiento de tumores de seno, colon o recto,⁴ y en menor grado para tumores gástricos, hepáticos, pancreáticos, uterinos, de ovario y para carcinomas de vejiga.



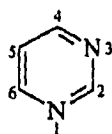
Entre las "mostazas" que actúan como agentes antineoplásicos mediante alquilación, está la uramustina (uracilo mostaza, 12; R = Cl). Aunque en la actualidad no es usada ampliamente, la uramustina, es útil para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica, en la enfermedad de Hodgkin y linfosarcoma; no es efectiva contra leucemia aguda en niños. La droga es tolerada en dosis apropiadas; su LD₅₀ es < 4 mg/Kg en ratones.



1.2. PROPIEDADES GENERALES.

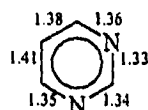
El reemplazo de dos grupos $-CH=$ en el anillo bencénico por dos átomos de nitrógeno ($-N=$) en las posiciones 1,3, da como resultado una pirimidina, con menor simetría que la del benceno, molécula completamente simétrica; por lo tanto ni la longitud de los enlaces ni los ángulos de enlace son iguales entre sí; sin embargo, la pirimidina retiene simetría en relación a sus ejes 2,5, obteniéndose así tres pares diferentes de enlaces iguales y tres pares diferentes de ángulos de enlace iguales. Las posiciones 2-, 4-, y 6-, de la pirimidina tienen una marcada deficiencia en electrones π , debido a la presencia de los átomos de nitrógeno anulares en las posiciones 1 y 3. Esta posición refuerza sus efectos, por lo que la reactividad de los átomos de carbono 2-, 4/6-, y 5- (más un sustituyente en estas posiciones), varía considerablemente. La simetría permanente de la pirimidina es destruida por sustitución asimétrica en las posiciones 4 y/o 6; por ejemplo, la 4-metilpirimidina es totalmente asimétrica mientras que en la 2- ó 5-metilpirimidina y en la 4,6-dimetilpirimidina se retiene la simetría en las posiciones 2-, y 5-, aunque la reactividad absoluta en otra posición difiera.

A continuación la pirimidina se representa como lo ilustra la fórmula (13), con la siguiente numeración.

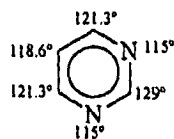


(13)

El anillo pirimidínico es plano. La longitud del enlace corregido está dado en la fórmula (14),⁵ y los ángulos de enlace que derivan de estos datos se muestran en la fórmula (15).⁶

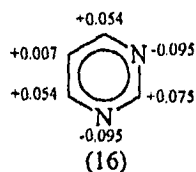


(14)



(15)

El diagrama de distribución electrónica (16)^{7,8} muestra la ganancia o la pérdida de electrones π , en cada átomo de la pirimidina.



Es evidente una considerable pérdida de densidad electrónica en la posición 2-, y 4/6-; una ligera pérdida en la posición 5-; y una muy elevada densidad en los átomos de nitrógeno.

La pirimidina es un sólido higroscópico, incoloro, soluble en agua con un punto de fusión de 22.5°C.

El momento dipolar de la pirimidina calculado es de 2.13, 2.19 ó 2.25 D.^{9,10,11}

Las propiedades generales del anillo pirimidínico son modificadas considerablemente por la presencia y orientación de sustituyentes. En general las pirimidinas que tienen sustituyentes alquilo, arilo, alcoxi, alquiltio, o halógenos, son líquidas o sólidas de bajo punto de fusión y son más solubles en disolventes orgánicos que en soluciones acuosas. La introducción de grupos polares causa un marcado incremento en el punto de fusión y una disminución de la solubilidad en disolventes orgánicos. La presencia de grupos amino, hidroxilo, mercapto, inicialmente incrementan la solubilidad de las pirimidinas, pero la polisustitución de tales grupos causa un agudo decremento de la solubilidad en todos los disolventes. La razón de esto es que tales compuestos son capaces de formar enlaces de hidrógeno intermoleculares, fuertes.

IONIZACION DE PIRIMIDINAS.

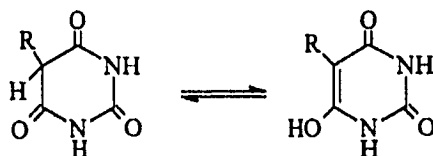
La capacidad de una pirimidina para ceder un protón y convertirse en anión y/o para aceptar un protón y convertirse en catión, está gobernada por su constante de ionización, usualmente expresada como valor de pKa. Este puede ser medido convenientemente por el seguimiento del pH como desprotonación o protonación que ocurre mediante una adición progresiva de base o ácido (titulación potenciométrica), por el seguimiento en el cambio de absorción ultravioleta (u.v.) a una longitud de onda adecuada mediante el proceso siguiente (titulación espectrométrica), o por otros medios.¹² Tales valores de pKa son un criterio útil de identidad o de homogeneidad.

Conocer el valor de pKa es un prerequisite para elegir un buffer acuoso apropiado, con el cual se medirá el espectro de u.v., de una especie iónica pura (o neutra). La constante de ionización es también útil para determinar el radio de tautómeros en una solución acuosa, por ejemplo, pirimidin-2-ol = pirimidin-2(1H)-ona.

La pirimidina es una base mucho más débil (pK_a 1.31)¹⁰ que la piridina (pK_a 5.2) porque el segundo nitrógeno en el anillo pirimidínico comparte sus electrones π disponibles con el primero. La adición de un grupo metilo con un electrón ligeramente libre, en cierto modo remedia esa deficiencia así que la 4-metilpirimidina tiene un pK_a de 2.0 y la 4,6-dimetilpirimidina tiene un pK_a de 2.8. La fuerza básica de la pirimidin-2(1H)-ona (pK_a 2.24) es también mayor que la de la pirimidina, porque el nitrógeno involucrado en la formación de la amida cíclica ya no tiene la capacidad del nitrógeno del anillo pirimidínico para atraer electrones π ; en el uracilo (1), ambos átomos de nitrógeno (N) están involucrados y, están protonados, los átomos de oxígeno son el siguiente centro básico accesible; la fuerza básica nuevamente disminuye 3.4 unidades de pK_a .

VALORES DE pK_a ÁCIDOS DE PIRIMIDINAS.

El uracilo (1) (pK_a 9.4) es ligeramente menos ácido que las pirimidinonas, porque ambos átomos de N están involucrados como amidas cíclicas y por lo tanto ceden menos sus electrones: sin embargo, el ácido barbitúrico (17; R=H) y el ácido dialúrico (17; R=OH) tienen grupos hidroxilo potenciales y su acidez (pK_a 2.8) es considerable.



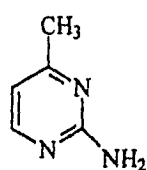
R= H, OH.

(17)

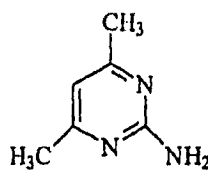
VALORES DE pK_a BASICOS DE AMINOPYRIMIDINAS.

Las aminopirimidinas simples, son bases de fuerza moderada, pK_a 3-6. Así que el ascenso en fuerza básica de la pirimidina (pK_a 1.31) a 2-aminopirimidina (pK_a 3.54) o a 4-aminopirimidina (pK_a 5.71) es más de una unidad.

La adición de grupos metilo (-CH₃) tiene como resultado el aumento de fuerza básica: la 2-amino-4-metilpirimidina (18) y la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (19) tienen un valor de pK_a de 4.15 y 4.85, respectivamente.



(18)



(19)

TAUTOMERISMO EN HETEROCICLOS CON NITROGENO.

El tautomerismo es la capacidad de interconversión de un compuesto que tiene un enlace π , y uno o más átomos de hidrógeno, en una posición conjugada para existir en dos o más formas, en las cuales, las posiciones del enlace π y el átomo de hidrógeno están cambiadas. Los tautómeros están en equilibrio termodinámico y esto es un caso especial de isomería.

Tal tautomerismo es posible en derivados de pirimidina¹³ y se ha establecido que la 2-, 4-, y 6-hidroxipirimidina y la mercaptopirimidina existen en las formas oxo y tiona respectivamente, mientras que las aminopirimidinas no existen en un grado apreciable en la forma imino (Fig. 1a).

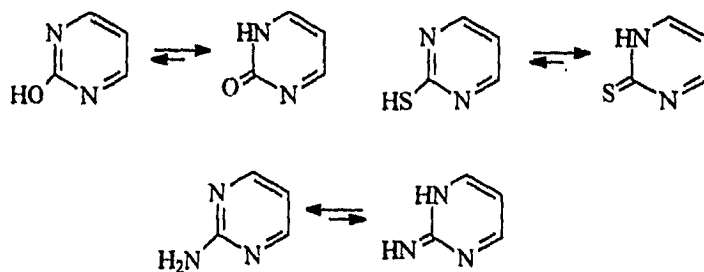


Fig. 1a.

ESPECTROSCOPIA INFRARROJA DE PIRIMIDINAS (I.R).

La espectroscopía de infrarrojo se ha usado con fines de identificación y confirmación estructural; así como para el estudio de la naturaleza tautomérica de pirimidinas sustituidas.

De interés particular ha sido el estudio del tautomerismo de pirimidinas sustituidas y los resultados de estos estudios están de acuerdo con los obtenidos en investigaciones mediante el uso de espectroscopía u.v. y resonancia magnética nuclear (r.m.n.). Tales estudios han concluido que las aminopirimidinas existen en la forma amino realmente, el espectro de aminopirimidinas en cloroformo o tetracloruro de carbono muestra bandas de estiramiento N-H en 3400 y 3500 cm^{-1} respectivamente.^{14,15} Estas bandas de absorción corresponden a las vibraciones de estiramiento simétricas y asimétricas del grupo amino primario en aminas aromáticas.

Las vibraciones de estiramiento C=N y C=C del anillo pirimidínico ocurren alrededor de 1600 cm^{-1} y las vibraciones C=O, C=N, y C=C a menudo se traslapan, resultando vibraciones complicadas en esta parte del espectro.

Las bandas de estiramiento C-H de pirimidinas usualmente ocurren en la región de 3000 - 3100 cm^{-1} y a menudo están ocultas debajo de las bandas de absorción (anchas y fuertes) de N-H. Las bandas de C-H y N-H fuera del plano también ocurren en la misma región del espectro (NH, 825; CH, 800 cm^{-1}).

ESPECTROSCOPIA (R.M.N).

En años recientes la aplicación de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (r.m.n.), en particular la resonancia magnética protónica (^1H), ha sido muy valiosa en la química de pirimidinas. Como la pirimidina tiene un anillo común, los átomos de H unidos al anillo absorben a bajo campo, en la región aromática del espectro. Como las posiciones 4-, y 6-, de la pirimidina son equivalentes, los átomos de H en estas posiciones absorben a la misma frecuencia.

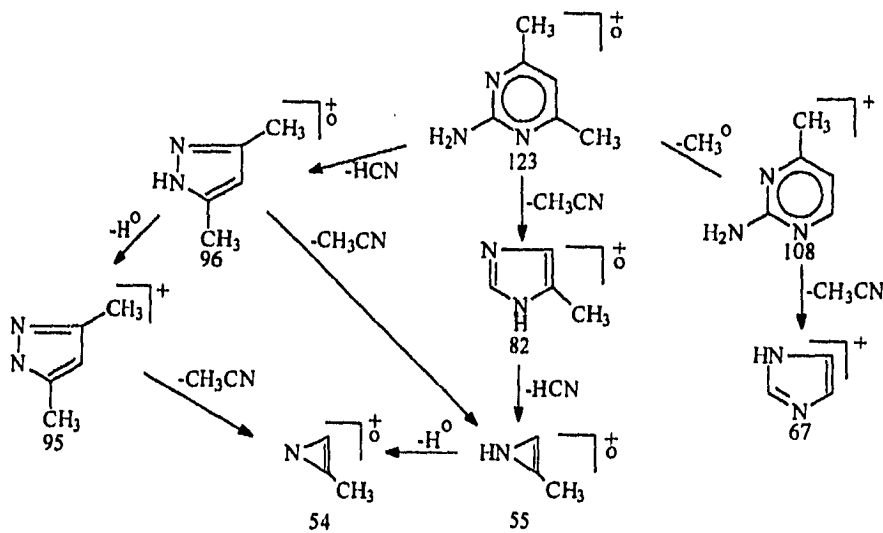
Hay un efecto de desprotección total en los átomos de H en la pirimidina debido al carácter atrayente de electrones de los átomos de nitrógeno, este efecto es mayor en la posición 2-, (menor desplazamiento químico), también en las posiciones 4-, y 6-, mientras que la posición 5-, es la menos afectada. La introducción de grupos atrayentes de electrones causa que los átomos de H permanezcan en el anillo, y presenten un desplazamiento químico menor. Efectos similares son producidos por las resonancias de hidrógenos (H) unidos a sustituyentes en sitios del anillo, por ejemplo los átomos de H del CH_3 o NH_2 . La magnitud del efecto del desplazamiento químico en otras posiciones del anillo, pero no su dirección, depende del sitio de un sustituyente en el anillo.

Los estudios de r.m.n.¹H de pirimidinas son particularmente valiosos en elucidación de problemas de naturaleza tautomérica de pirimidinas.

ESPECTROMETRIA DE MASAS.

El espectro de masas de la pirimidina muestra un pico debido al ion molecular pero el pico base está en una relación masa-carga (m/e) de 26 debido al acetileno ionizado. La pérdida de HCN a partir del ion molecular seguida por la pérdida de un segundo grupo HCN parece ser el modo principal de fragmentación. Las pirimidinas sustituidas frecuentemente tienen al ion molecular como pico base y la pérdida de HCN o HCNO como una ruta de fragmentación mayor.

La ruta para la fragmentación de la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina^{16,17} se muestra en la (figura 1b).



(Fig. 1b)

ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA (U.V)

Como el benceno y otros compuestos aromáticos, las pirimidinas tienen espectros de absorción u.v. característicos. Sin embargo, las pirimidinas son básicas y, en solución acuosa, pueden existir como especies neutras o catiónicas, mientras que las pirimidinas con sustituyentes, tales como, grupos carboxilo, hidroxilo, o mercapto pueden existir en formas aniónicas, en otras formas neutrales tautoméricas, o en formas catiónicas.

El espectro u.v. de la pirimidina consiste de dos bandas, una banda $\pi-\pi^*$ en 243 nm, similar a la absorción aromática del benceno a 250 nm, y una banda $n-\pi^*$ a longitud de onda larga 271 nm en agua a pH 7, 280 nm en etanol, y 298 nm en ciclohexano.

La presencia de sustituyentes electro-donadores en la pirimidina causa un efecto hipsocrómico de la banda $n-\pi^*$ (desplazamiento a baja longitud de onda, λ), mientras que un sustituyente atrayente de electrones causa un efecto batocrómico (desplazamiento a λ mayor), pero ningún tipo de sustituyente afecta la intensidad de la banda. Ambos tipos de sustituyentes causan un desplazamiento batocrómico de la banda $\pi-\pi^*$, pero causa cambios de intensidad de la banda dependiendo de la naturaleza y posición del sustituyente.

Cuando varios sustituyentes están presentes en el anillo, el espectro de la pirimidina muestra aproximadamente efectos aditivos debido al sustituyente individual, pero cuando más de un sustituyente capaz de padecer tautomerismo está presente, la regla aditiva no se sigue.

Estudios del espectro u.v. de la amino-, hidroxil-, y mercaptopirimidinas se han usado para establecer la forma tautomérica de estos compuestos que predominan en solución, y tales estudios están de acuerdo con los resultados obtenidos usando espectroscopía r.m.n.

1.3. REACCIONES DE DERIVADOS DE PIRIMIDINAS

1.3.1. Sustitución electrofílica.

En las pirimidinas hay tres posibles sitios de ataque: en la posición 2-, (4-/ 6-) y 5-. Los esquemas para tales reacciones se ilustran en la fig. 1c.

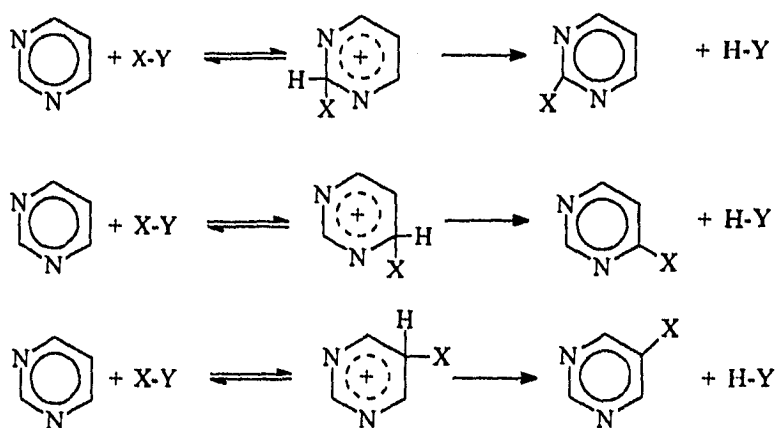
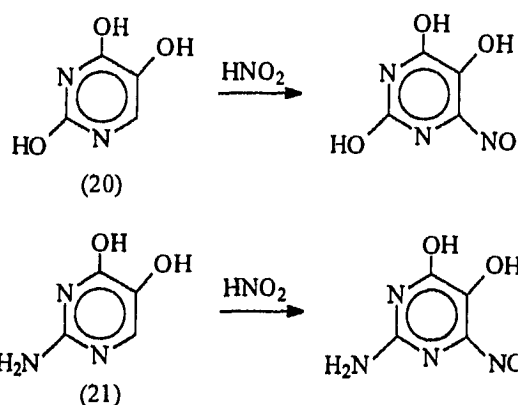


Fig. 1c

Una inspección de la deslocalización en los intermediarios cargados, de la fig. 1c muestra claramente que la sustitución en posición 5-, está más favorecida que en las posiciones 2-, o 4-, ya que las formas mesoméricas en las que el N híbrido sp^2 posee una carga positiva, son energéticamente desfavorables, y únicamente para el ataque en la posición 5-, tales formas no contribuyen. Hay una gran facilidad en el electrófilo para acercarse a la posición 5-, como este es el único sitio que no es significativamente deficiente en electrones.

En realidad muy pocos casos se han reportado, hasta ahora, de sustitución electrofílica en el anillo pirimidínico en una u otra posición diferente a la 5-.

El ácido isobarbitúrico (2,4,5-trihidroxipirimidina) (20) y la 2-amino-4,5-dihidroxipirimidina (21) han experimentado nitrosación y acoplamiento diazoico en la posición 6-.^{18,19}



La introducción de un grupo atrayente de electrones desactiva el anillo, mediante ataque electrofílico; mientras que la introducción de grupos donadores de electrones realza la reacción.

a) Halogenación.

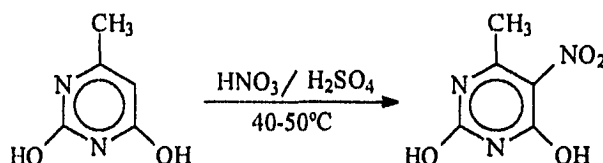
Típicamente las pirimidinas que tienen por lo menos un sustituyente electro-donador pueden ser halogenadas en la posición 5-, con cloro o bromo en solución acuosa caliente, o con bromo en ácido acético. La N-cloro y la N-bromosuccinimida también han sido usadas para la halogenación en posición 5-, de algunas pirimidinas. El uso de N-iodosuccinimida tiene excelente facilidad para la iodación directa de pirimidinas en posición 5-.

b) Nitración.

La pirimidina y sus alquil-derivados simples no experimentan nitración, pero la nitración de pirimidinas que tienen dos o más grupos electro-donadores puede ocurrir fácilmente. La nitración de monohidroxi- y aminopirimidinas puede efectuarse también, pero usando diferentes condiciones de reacción.

La 2,4-dihidroxipirimidina (uracilo) puede ser nitrada usando ácido nítrico a 100°C,^{20,21} pero cuando están presentes grupos alquilo o amino son necesarias condiciones menos vigorosas para una excelente nitración.

Por ejemplo, la 2,4-dihidroxi-6-metilpirimidina es mejor nitrada^{22,23} usando un equivalente molar de ácido nítrico en ácido sulfúrico a 40-50°C.



Los sustituyentes en las posiciones 4-, y 6-, parecen tener un efecto activante más pronunciado que el sustituyente en la posición 2-, la 4,6-dihidroxipirimidina puede ser nitrada^{24,25} en ácido acético a 20°C.

c) Nitrosación.

La nitrosación de pirimidinas da derivados 5-nitroso, pero únicamente las pirimidinas que tienen por lo menos dos grupos electro-donadores experimentan nitrosación, y de nuevo las pirimidinas 4,6-disustituidas son más susceptibles al ataque que las pirimidinas 2,4-disustituidas. Por ejemplo, mientras que la 4,6-dihidroxi (y 4,6-diamino) pirimidina forma derivados 5-nitroso, el compuesto 2,4-disustituido aparentemente no experimenta nitrosación.

La gran activación en el caso de las 4,6-dihidroxipirimidinas puede explicarse con referencia a la forma tautomérica presentada de la 4,6-dihidroxipirimidina, que muestra que un grupo hidroxilo está presente como hidroxilo fenólico dando una mayor activación que los dos grupos ceto de la 2,4-dihidroxipirimidina. Pero esto no es aplicable en el caso de las aminopirimidinas.

La nitrosación de pirimidinas está lejos de ser una reacción "general", ya que una variedad de otras reacciones también pueden ocurrir y la 5-nitrosación únicamente parece ocurrir en situaciones favorables.

d) Acoplamiento diazoico.

Las pirimidinas pueden ser acopladas por diazoación con aminas para obtener derivados 5-arylazo pero las reacciones parecen ser generales únicamente cuando están presentes por lo menos dos grupos electro-donadores.

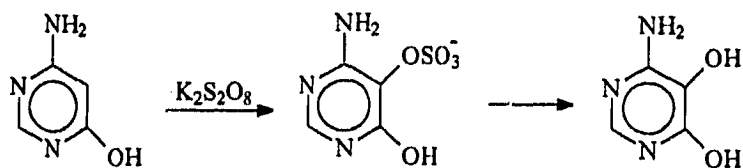
Es de interés, saber que la timina (2,4-dihidroxi-5-metilpirimidina) se acopla con ácido sulfanílico por diazoación,²⁶ y esta es la base de un método colorimétrico para la

determinación de timina;²⁷ pero la naturaleza exacta del producto acoplado todavía no ha sido descubierta.

Las reacciones de nitración, nitrosación o acoplamiento diazoico de 4-aminopirimidinas para obtener productos 5-sustituídos son de gran importancia ya que la reducción de estos productos conduce a las 4,5-diaminopirimidinas que son precursores importantes de purinas y pteridinas.

e) Otras reacciones.

La oxidación de pirimidinas, que tienen por lo menos dos grupos electrodonadores, con persulfato de potasio en solución alcalina (oxidación de Elb con persulfato) conduce a la pirimidina-5-bisulfato que puede hidrolizarse para dar la correspondiente 5-hidroxipirimidina.

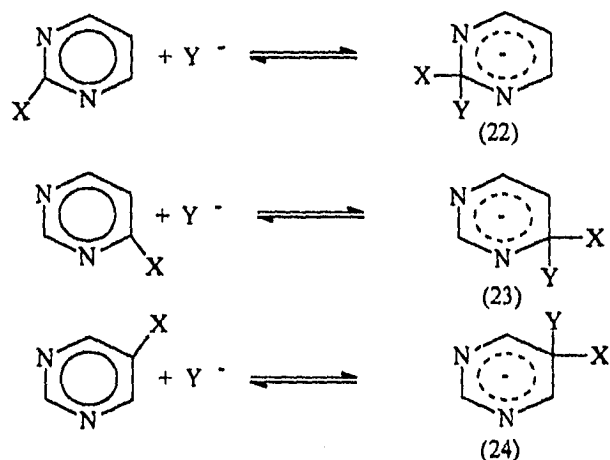


1.3.2. Sustitución Nucleofílica.

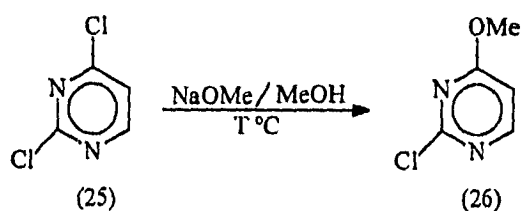
Las posiciones 2-, 4-, y 6-, del anillo pirimidínico son activadas por ataque nucleofílico debido a la presencia de átomos de nitrógeno electro-donadores adyacentes, y aunque hay muy pocos casos conocidos de ataque nucleofílico directo en pirimidinas, hay muchos ejemplos registrados de desplazamiento nucleofílico de halógenos u otros grupos lábiles.

Los intermediarios (22) y (23) en los que la carga negativa es retenida por los átomos de N, es más favorable que en el intermediario (24), así el ataque nucleofílico en la posición 2-, o 4-, es preferente que en la posición 5-.

La simetría del anión (22) comparada con (23) indica que el intermediario anterior es más estable que este último; así el ataque nucleofílico en la posición 2-, será más favorable que en la posición 4-. Sin embargo, observaciones experimentales no parecen sustentar esto.

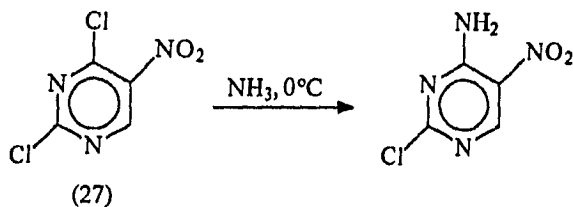


La 2,4-dicloropirimidina (25) reacciona con metóxido de sodio en metanol con calentamiento para dar 2-cloro-4-metoxipirimidina (26).^{28,29}



Sin embargo, el tratamiento de la 2,4-dicloropirimidina con amoníaco alcohólico y calor, dejando reposar un tiempo, se obtiene una mezcla de 2-amino-4-cloro- (60%) y 4-amino-2-cloropirimidina (40%).¹¹ En este caso la posición 2-, parece ser más fácilmente atacada.

Cuando la 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (27) reacciona con amoníaco acuoso o alcohólico a 0°C, la monoaminación tiene lugar en pocos minutos y sólo el producto 4-amino parece formarse, así que el grupo 5-nitro activa al grupo 4-cloro más que al grupo 2-cloro.^{21,30-32}



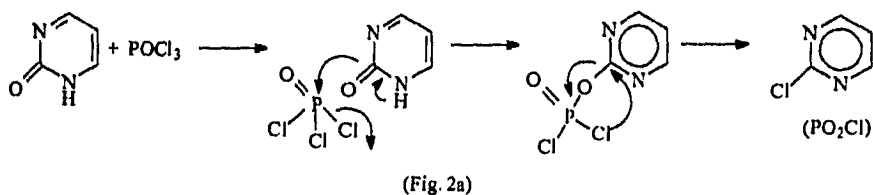
Se observó que la introducción de un grupo atrayente de electrones promueve el ataque nucleofílico, mientras que la introducción de grupos electro-donadores causa desactivación.

Sin embargo, comparativamente pocos casos de sustitución nucleofílica en la posición 5-, han sido registrados.

Los grupos que a menudo pueden ser fácilmente desplazados nucleofílicamente incluyen MeO, MeS, MeSO₂ y Me₃N⁺.

1.3.3. Reacciones de 2-,4-, y 6-hidroxipirimidinas.

Las 2-, 4-, y 6-hidroxipirimidinas pueden convertirse a halo o mercaptopirimidinas por reacción con haluros de fósforo o sulfuro de fósforo respectivamente. Sin embargo, estas no son reacciones nucleofílicas verdaderas de las hidroxipirimidinas, ya que existen en la forma tautomérica de lactama, pero involucra desplazamientos nucleofílicos intramoleculares de intermediarios fosfo-pirimidina. Esto se ilustra en la (fig. 2a).



1.3.4. Otras reacciones de Pirimidinas.

a) Oxidación.

Las reacciones de oxidación, de pirimidinas, directas parecen haber sido poco exploradas aunque la introducción de un grupo 5-hidroxi usando persulfato (oxidación de Elb)^{33b} es útil para algunas pirimidinas que tienen sustituyentes electro-donadores, por ejemplo la síntesis de 2,5-dihidroxi-4,6-dimetilpirimidina a partir de 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina.^{33a}

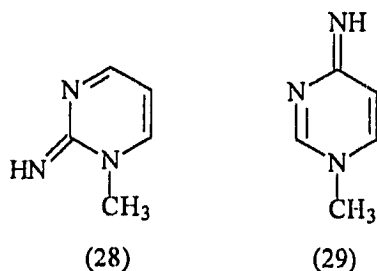
b) Reducción.

El campo de las pirimidinas reducidas es comparativamente desconocido, pero las reacciones de reducción pueden dar realce a tales compuestos, por ejemplo, el uracilo puede ser hidrogenado con platino o paladio para obtener 4,5-dihidro-2,6-dihidroxipirimidina.^{34,35}

Con Nickel Raney y calor también se convierte al uracilo en el derivado dihidro,³⁴ pero bajo condiciones similares la 2-hidroxipirimidina es convertida al tetrahidroderivado.³⁶

c) Acilación y alquilación de amino, hidroxi y mercaptopirimidinas.

Solo las 5-hidroxipirimidinas pueden ser O-aciladas aunque las amino y mercaptopirimidinas se acilan en el grupo amino o mercapto en cualquier posición del grupo. Algunas hidroxipirimidinas se acilan sobre el nitrógeno del anillo para dar N-acil-oxopirimidinas. El grupo 5-amino acila de preferencia sobre el grupo 2-, o 4-. Las mercaptopirimidinas invariablemente alquilan sobre el sulfuro, mientras que las 5-aminopirimidinas pueden ser alquiladas en el grupo 5-amino, con la 2-, y 4-aminopirimidinas es usual que la alquilación ocurra sobre el nitrógeno del anillo para obtener compuestos del tipo (28) ó (29).



La alquilación de 5-hidroxipirimidinas da el derivado 5-alcoxi, mientras que la 2-, o 4-hidroxipirimidina usualmente da una mezcla de O- y N-alquil productos en los que el isómero N- predomina.

d) Reacciones de metilpirimidinas.

Las metilpirimidinas en las que los grupos metilo están situados en la posición 2-, o 4-, están activadas como la 2-, y 4-metilpiridina y el o-nitrotolueno. Tales grupos metilo se oxidan más fácilmente que el grupo 5-metilo y dan derivados estiril cuando se calientan con benzaldehído y un catalizador ácido de Lewis, tal como, el cloruro de zinc. Las 2-, y 4-metilpirimidinas están sujetas a nitrosación para obtener hidroxi-iminometil derivados.³⁷ Fig. 2b.

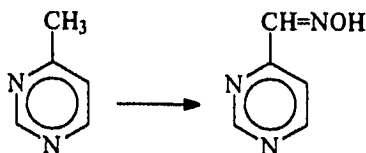
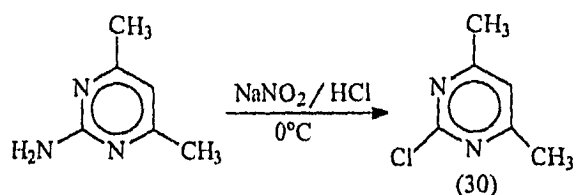


Fig. 2b.

e) Diazoación de aminopirimidinas.

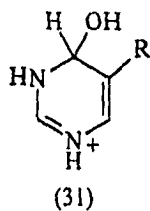
Unicamente a las 5-aminopirimidinas se les ha formado su sal de diazonio y han sido acopladas a compuestos aromáticos activados, mientras que las 2-, y 4-aminopirimidinas se han convertido en su correspondiente 2-, o 4-cloropirimidina por diazoación inversa, por ejemplo, la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina ha sido convertida al cloro-derivado (30) por este método.



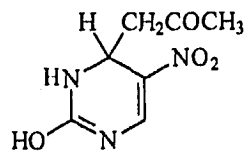
f) Reacciones de adición e hidratación covalente de Pirimidinas.

Aunque la pirimidina es aromática y por lo tanto no se espera que esté particularmente propensa a reacciones de adición, hay evidencia que un número de pirimidinas derivadas experimentan algunas reacciones de sustitución mediante un mecanismo de adición-eliminación.

La hidratación covalente, espontánea y completa ha sido observada con los cationes de algunas pirimidinas que tienen grupos atrayentes de electrones en la posición 5-; por ejemplo, 5-NO₂, 5-SOMe y 5-SO₂Me, tienen la estructura (31).^{31,38}



Los compuestos metilo y metileno activos pueden agregarse al anillo pirimidínico. Por ejemplo, la 2-hidroxi-5-nitropirimidina y acetona forman el 4-acetonil-3,4-dihidro-2-hidroxi-5-nitropirimidina (32).¹¹



(32)

g) transposición de Dimroth y Transformación del anillo.

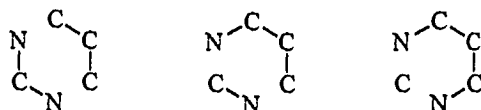
La transposición de Dimroth³⁹ de iminopirimidinas se refiere a la isomerización, procediendo mediante fisión del anillo y reciclización subsecuente, por medio de la cual un N anular y su sustituyente cambian de lugar con un grupo imino en una posición adyacente.

Una variedad de transformaciones del anillo de pirimidinas es también conocido. En general las pirimidinas son convertidas a pirazoles por la acción de hidracina.

1.4. ANTECEDENTES SINTETICOS, (SINTESIS DE DERIVADOS DE PIRIMIDINAS).

A pesar de una localización considerable de electrones π en los átomos de nitrógeno de la pirimidina, el anillo es aún suficientemente aromático para retener su estabilidad. Esta es una gran ventaja en la síntesis de pirimidinas "principal", en la síntesis de pirimidinas a partir de la ruptura o modificación de otros heterociclos; y para una gran cantidad de metatésis requeridas en la síntesis de pirimidinas específicamente sustituidas.

El término síntesis "principal", "primaria" o "común",⁴⁰ es usado para describir la síntesis de pirimidinas más ampliamente usada, que es, la condensación de un fragmento N-C-N con un fragmento C-C-C. Otra posible reacción, la condensación de un fragmento C-C-C-N con un fragmento C-N es útil también, mientras las reacciones que involucran la condensación del fragmento N-C-C-C-N con un fragmento C-, y otras posibles condensaciones, están limitadas en su aplicación. (Fig. 2c).



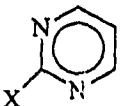
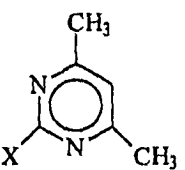
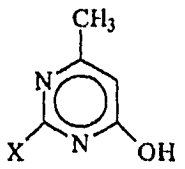
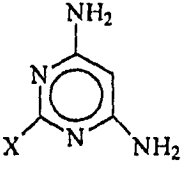
(Fig. 2c). Posibles condensaciones para formar el anillo pirimidínico.

La tabla (1) enlista algunos tipos usuales de fragmentos N-C-N, y la tabla (2) enlista algunos fragmentos comunes con tres carbonos.

Tabla 1.

Fragmento N-C-N	Sustituyente 2-anillo-Pirimidínico
NH_2CONH_2	Hidroxilo
NH_2CSNH_2	Mercapto
$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{NH}_2\text{CNH}_2 \end{array}$	Amino
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{NH}_2\text{C}=\text{NH} \end{array}$	Alquilo, arilo

Tabla 2.

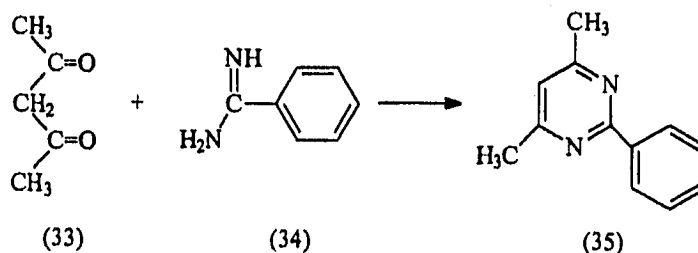
Fragmento C-C-C	Pirimidina con XC: NH, NH ₂
1,3-Dialdehídos, (1,1,3,3-tetraetoxipropano).	
1,3-Dicetonas, (acetilacetona).	
β-Cetoesteres, (etilacetoacetato).	
1,3-Dinitrilos, (malonitrilo).	

Las condiciones bajo las cuales los fragmentos N-C-N y C-C-C pueden condensarse para formar el anillo pirimidínico varía en función del compuesto concerniente y de una variedad de condiciones usadas. Algunos compuestos reaccionan sin disolvente y sin catalizador, por ejemplo, el carbonato de guanidonio y la acetilacetona forman la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina con un calentamiento a 100°C por 30 minutos.⁴¹ Sin embargo, tal reacción de condensación usualmente requiere la presencia de un disolvente, aunque el catalizador puede ser un ácido o una base, la elección depende del intermediario usado. Por ejemplo, urea y acetilacetona reaccionan formando 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina, bajo reflujo con ácido clorhídrico concentrado con etanol.⁴²

La mayoría de estas reacciones de condensación parecen proceder mejor en presencia de bases orgánicas o inorgánicas.⁴³

La primer síntesis "primaria" o "principal" de una pirimidina a partir de fragmentos alifáticos fue aportada por Frankland y Kolbe en 1848. Este tipo de síntesis ha proporcionado más del 80% de todas las pirimidinas conocidas, directa o indirectamente.

La síntesis que involucra la unión de los fragmentos, (C-C-C) y (N-C-N) comprende sólo algunas de las versiones de la síntesis "principal". Y está ejemplificada, por la condensación de Pinner entre acetilacetona (33) y benzamidina (34) para formar la 4,6-dimetil-2-fenilpirimidina (35).

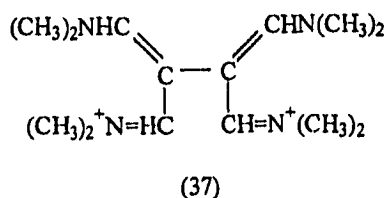
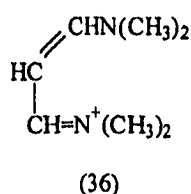


La reacción se realiza comunmente bajo condiciones alcalinas, en etóxido de sodio etanólico; pero otros disolventes y condiciones ácidas o neutras son también usuales. La gran versatilidad de esta síntesis se fundamenta en el hecho de que cada grupo cetona de un fragmento de tres carbonos (C) puede ser reemplazado por un grupo aldehído, éster, nitrilo o imino; la amidina puede reemplazarse por urea, tiourea, guanidina o alguno de sus derivados O-, S-, N-alquilo; y el fragmento de tres carbonos se sustituye en un grupo metileno. En la práctica, no todas las condiciones producen el o los producto(s) requerido(s), pero mediante una selección cuidadosa de fragmentos, se puede obtener un vasto rango de pirimidinas mono o hexasustituidas.

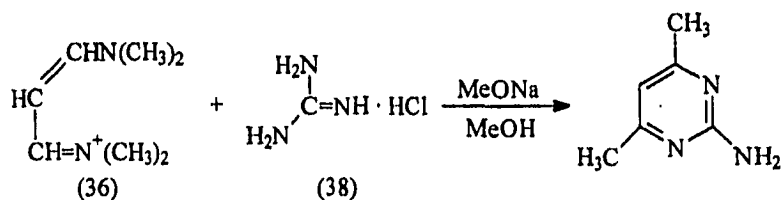
Método sintético Principal.

a) Uso de β -Dialdehídos.

Algunos de los intermediarios con una pequeña semejanza superficial con los prototipos (β -dialdehídos, etc.) actúan como tal en la síntesis "principal". Por ejemplo, las así llamadas sales de bisdimetilaminotrimetonio (36)⁴⁴ o la versión doble (37) reaccionan rápidamente como β -dialdehídos con fragmentos N-C-N obteniendo una variedad de pirimidinas 2,5-disustituidas y algunas 5,5'-bipirimidinas 2,2'-disustituidas, generalmente con buen rendimiento.



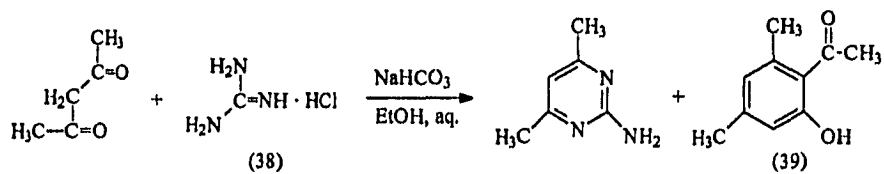
Así, la condensación del intermediario (36) y clorhidrato de guanidonio (38), en metóxido de sodio metanólico produce: 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, con excelente rendimiento.⁴⁵



Los grupos metino del intermediario (36),⁴⁴ tienen una variada distribución de electrones π ; por consiguiente poseen una marcada reactividad. Las reacciones que tienen lugar sobre grupos metilo, se cree que están influenciadas por su posición, en la cadena de polimetonio.

b) Uso de β -dicetonas.

Las guanidinas reaccionan muy fácilmente con dicetonas o sus equivalentes, incluyendo la condensación de acetilacetona con clorhidrato de guanidonio (38) en etanol acuoso y bicarbonato de sodio para obtener la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina junto con el 2-acetil-3,5-dimetilfenol (39) como subproducto separado probablemente de la misma condensación de la dicetona.⁴⁶



1.5. OBJETIVOS.

El siguiente trabajo tuvo como objetivo llevar a cabo la síntesis de la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, un compuesto, cuyo núcleo pirimidínico tiene gran importancia bioquímica y farmacéutica; mediante los siguientes pasos:

1. Buscar el método apropiado para obtener la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, (un método sencillo, confiable y reproducible).
2. Optimizar este método, realizando modificaciones al mismo; en cuanto al tipo y cantidad de reactivos, pureza de los mismos, y tiempo de reacción.
3. Preparar la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina a partir de compuestos que proporcionen el fragmento (C-C-C) y el fragmento (N-C-N).

APARATOS Y TECNICAS UTILIZADAS.

Los puntos de fusión de los compuestos se determinaron en un aparato Fisher-Johns y se describen en °C sin corregir.

Para determinar los espectros de IR se utilizó un aparato Perkin-Elmer modelo 1600.

El espectro de absorción ultravioleta fue determinado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo Hitachi 200.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se determinaron en un aparato modelo Varian EM-390, empleando como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

El espectro de masas se determinó en un espectrómetro de masas modelo Jeol JMS-AX505HA.

Los siguientes reactivos mostraron excelente pureza al ser analizados mediante análisis espectrofotométricos y por puntos de fusión: acetilacetona y clorhidrato de guanidonio (Aldrich), carbonato y nitrato de guanidonio (Flucka), bicarbonato y carbonato de sodio (grado técnico). El etanol y metanol empleados se purificaron por destilación.

II. PARTE EXPERIMENTAL.

Preparación de 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, $C_6H_9N_3$, P.M. 123.16, P.f. 152°C. IR de referencia⁴⁷ (pastilla, KBr) (espectro N° I): ν (cm^{-1}) 3400 (NH_2); 2998 y 1380 (CH_3); 1600 ($C=N$).

RMN¹H de referencia⁴⁷ ($CDCl_3$) (espectro N° II): δ 6.33, señal simple que integró para un protón, y que se asignó al anillo pirimidínico; δ 5.53, señal simple que integró para dos protones, y que se asignaron a la amina primaria; y δ 2.26, señal simple que integró para seis protones, y que se asignaron a dos metilos unidos a la pirimidina.

UV de referencia⁴⁷ (MeOH) (espectro N° III): A= 0.008 y B= 0.008 g/L; dos bandas de absorción λ máx., una en 289 m μ y otra en 228 m μ .

EM de referencia,¹⁶ (espectro N° IV).

Técnica 1.

a) Se llevó a reflujo por dos horas una mezcla que contenía 14 ml de etanol, 1.6 g de bicarbonato de sodio, 2.7 g de carbonato de guanidonio y 2 ml (20 mmol) de acetilacetona. Pasado el tiempo de reflujo se filtró la mezcla, para posteriormente eliminar el etanol por destilación. El producto que quedó como residuo de la destilación se recristalizó de etanol. El producto recristalizado se presentó como un sólido, blanco cristalino, con punto de fusión mayor de 200°C.

b) La técnica anterior se repitió una vez más pero con una modificación, es decir, se sustituyó el bicarbonato de sodio por carbonato de sodio. La mezcla de reacción se procesó de igual manera, obteniendo asimismo un producto que por recristalización de etanol se presentó como cristales blancos con punto de fusión mayor de 200°C.

c) La técnica 1 se empleó nuevamente, pero esta vez, se duplicaron las cantidades de reactivos para obtener una cantidad mayor del producto. El proceso de síntesis presentó pocas modificaciones con respecto al anterior.

En un matraz pera de dos bocas se colocaron 30 ml de etanol de 96°, 3.2 g de carbonato de sodio, 5.4 g de carbonato de guanidonio y 4.0 ml de acetilacetona. Se conectó el refrigerante de agua en posición de reflujo y se calentó la mezcla de reacción con reflujo suave durante dos horas.

Pasado el tiempo de reflujo, se filtró la mezcla caliente y se recibió en un matraz redondo de destilación de 50 ml. Se enjuagó el matraz de reacción con 8 ml de etanol caliente, se filtró y juntó éste filtrado con el anterior. El disolvente fue eliminado por destilación simple. El residuo de destilación pesó 2.026 g, producto que al recristalizarlo, la mitad de etanol y la otra mitad de agua, se presentó como un sólido blanco cristalino con punto de fusión de 136-137°C. Se realizaron recristalizaciones subsecuentes con la finalidad de obtener un producto más puro y con p.f. semejante al descrito.

Técnica 2.

a) Una mezcla con 2.6 g de nitrato de guanidonio, 1.6 g de bicarbonato de sodio en 12 ml de agua se adicionó a 2 ml de acetilacetona en 10 ml de etanol. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por dos horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla se dejó enfriar, el etanol se evaporó en un rotaevaporador y el residuo se vierte en 40 ml de agua. La fase acuosa se extrae con tres porciones, de 15 ml cada una, de éter, la fase acuosa se llevó a pH 5 con ácido clorhídrico (HCl 2N).

La fase acuosa se dejó reposar hasta que se observara cristalización; al no haber presencia de cristales, la solución se concentró a la mitad de su volumen original y se dejó reposar nuevamente unos minutos. Al observarse la formación de cristales se filtró con vacío. El producto se recrystalizó de etanol obteniéndose un sólido blanco cristalino con punto de fusión de 165°C, que descompone.

b) En otro experimento similar al anterior, se utilizó carbonato de sodio en sustitución de bicarbonato de sodio, se utilizó la misma sal de guanidonio que en el intento anterior, procesando de igual forma la mezcla de reacción; pero a diferencia, se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción, cada quince minutos y a cada alícuota se le agregó cloruro férrico; como prueba colorimétrica, para determinar la desaparición de acetilacetona.

Con las muestras tomadas en este período de tiempo, se realizó cromatografía en placa fina, de cada una de ellas, para confirmar el resultado que diera la prueba colorimétrica.

Una vez que se comprobó que toda la acetilacetona había reaccionado se filtró la mezcla de reacción y el sólido obtenido se recrystalizó de etanol; este producto se presentó como un sólido blanco con punto de fusión de 165°C, que descompone.

c) El tercer intento de esta técnica consistió, en sustituir el nitrato de guanidonio por clorhidrato de guanidonio, y el bicarbonato de sodio por carbonato de sodio; como segunda variante a la técnica original. Se siguió la misma metodología que en el caso anterior, obteniéndose como resultado unos cristales blancos que después de recrystalizarse de etanol presentaron un punto de fusión mayor de 200°C.

Técnica 3.

En un matraz de destilación de 125 ml con un refrigerante de agua en posición de reflujo y éste con una trampa de humedad que contenía cloruro de calcio anhidro; se colocaron 0.96 g de sodio limpio y 20 ml de metanol absoluto.

En otro matraz de la misma capacidad y en las mismas condiciones anhidras, se preparó una mezcla que contenía 2.85 ml de acetilacetona, 3.7 g de clorhidrato de guanidonio y metanol absoluto.

Cuando reaccionó todo el sodio, se agregó en forma de metóxido de sodio, a la mezcla anterior gota a gota, y se agitó durante 30 minutos, mediante agitación mecánica.

Pasados los treinta minutos, se preparó y adicionó otra cantidad igual de sodio y metanol, en forma de metóxido de sodio.

La mezcla de reacción se llevó a reflujo por dos horas. Al término del reflujo, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se filtró con vacío. El producto crudo se recrystalizó de etanol, el producto recrystalizado, se presentó como un sólido blanco con punto de fusión mayor de 200°C.

Esta técnica originalmente proponía el uso de una sal de bisdimetilaminotrimetionio ("β-dialdehído"), por su mayor reactividad; pero en su lugar se utilizó acetilacetona (β-dicetona), ya que la preparación de este tipo de sales fue un obstáculo, por la toxicidad de la materia prima de la que se parte para prepararlas.

Otro cambio que se realizó a la técnica original, fue omitir el paso en el cual, a la mezcla de reacción se le agrega agua caliente, debido a que se sabe que la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina es soluble en agua y por lo tanto se obtendría un rendimiento bajo.

El paso siguiente, consistía en filtrar la solución, dejándola enfriar hasta que cristalizara el producto, y en ese momento filtrar el sólido con vacío.

A todos los productos de reacción se les realizaron análisis espectroscópicos y espectrométricos, de infrarrojo, resonancia magnética protónica, y en un sólo caso se realizó resonancia magnética de carbono trece y espectrometría de masas; cuyos resultados se anexan en la parte de resultados.

RESULTADOS.

3.1. Los resultados de las reacciones estudiadas se resumen en la Tabla 3.

Experimento No.	Base	Sal de Guanidonio	Punto de fusión	Rendimiento (%)
1a	Bicarbonato de sodio.	Carbonato de Guanidonio.	Mayor de 200°C.	4.5
1b	Bicarbonato de sodio.	Nitrato de Guanidonio.	Mayor de 200°C.	7.4
1c	Carbonato de sodio.	Carbonato de Guanidonio.	*136-137°C.	42.2
2a	Bicarbonato de sodio.	Nitrato de Guanidonio.	No funde, sino descompone a 165°C.	26.0
2b	Carbonato de sodio.	Nitrato de Guanidonio.	Descompone a 165°C.	13.6
2c	Carbonato de sodio.	Clorhidrato de Guanidonio.	Mayor de 200°C.	14.3
3a	Metóxido de sodio.	Clorhidrato de Guanidonio.	Mayor de 200°C.	42.0

Algunos de los productos obtenidos tienen diferente solubilidad, cuatro de ellos tienen como característica en común, un punto de fusión mayor, al de referencia. Su restringida solubilidad dificultó la purificación y/o la realización de ciertos análisis espectroscópicos (RMN ^1H y/o EM) en algunos casos.

El punto de fusión del producto 1c aumentó 2°C por cada recristalización subsecuente, a partir del *p.f. descrito en la tabla anterior.

3.2. Análisis Espectroscópico de los Resultados.

El producto 1a presentó las siguientes señales en RMN ^1H (CDCl_3) (espectro N° V): en δ 2.25, una señal simple que integró para seis protones y que se asignó a los protones de dos grupos metilo; en δ 4.75, una señal simple no asignada y en δ 6.4, una señal simple que integró para un protón, esta señal se asignó al protón del anillo pirimidínico.

El producto 1b presentó las siguientes señales en RMN ^1H (CDCl_3) (espectro N° VI): en δ 2.33, una señal simple que integró para seis protones y que se asignó a los protones de dos grupos metilo; en δ 4.75, una señal simple no asignada y δ 6.6, una señal simple que integró para un protón, correspondiente al protón del anillo de la pirimidina.

El producto 1c presentó la siguiente información espectroscópica en IR (pastilla, KBr) (espectro N° VII): en 3418 cm^{-1} una banda de absorción doble correspondiente a la vibración N-H de una amina primaria; en 2919 y 1391 cm^{-1} , dos bandas de absorción asignadas a grupos metilo; en 1626 cm^{-1} , una banda que se asumió se debiera al grupo C=N.

El espectro de masas (espectro N° X) mostró un ión molecular con m/e de 123. Este valor impar sugiere la presencia en la molécula de un número impar de átomos de nitrógeno, lo que está acorde con el compuesto que se trata de sintetizar, mismo que contiene tres átomos de nitrógeno en su estructura. Asimismo, en el espectro IR, se habían observado bandas para vibraciones de grupos amino primario y C=N; por lo que, tanto el segundo y tercer átomo de nitrógeno deberían pertenecer también a un grupo imino. El peso molecular observado, corresponde a la fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3$ con cuatro insaturaciones que podrían asignarse del siguiente modo: tres debidas a tres dobles enlaces dentro de una estructura aromática y una debida a la propia estructura aromática; de acuerdo con las señales de resonancia magnética protónica y de carbono trece.

El espectro de RMN^1H (CDCl_3) (espectro N° VIII) mostró las siguientes señales: en $\delta 6.37$, una señal simple que integró para un protón y que se asignó al protón del anillo pirimidínico (H-C-5); en $\delta 5.45$, se observó una señal ancha, con integración para dos protones, y misma que corroboró la señal observada en el espectro de IR, para una amina primaria; en $\delta 2.28$, se observó un singulete que integró para seis hidrógenos y que se asignó a los protones de dos grupos metilo unidos al anillo de pirimidina en las posiciones 4 y 6.

El espectro de RMN^{13}C (CDCl_3) (espectro N° IX), comprobó las asignaciones hechas por RMN^1H ; debido a que en $\delta 24$ se apreció una señal intensa que se asignó a los carbonos de dos grupos metilo; en $\delta 110$ se apreció una señal que se asignó al átomo de carbono aromático de la posición 5. La señal en $\delta 163$ se asignó a los átomos de carbono en las posiciones 4 y 6; y por último la señal en $\delta 168$, se asignó al carbono, unido a los nitrógenos del anillo aromático.

Los datos de los desplazamientos químicos en RMN^{13}C se comprobaron al compararse con los estimados de acuerdo a las reglas de aditividad.⁴⁸

Por lo anterior, se comprobó que la estructura del compuesto sintetizado, corresponde a la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, fórmula (19).

El producto 2a presentó las siguientes bandas de absorción en IR (pastilla, KBr) (espectro N° XI): en 3404 cm^{-1} una banda de absorción correspondiente a la vibración N-H de una amina primaria; en 2998 y 1404 cm^{-1} (esta última banda de absorción, comprueba la presencia de grupos metilo); en 1642 cm^{-1} banda de absorción para la vibración del grupo C=N. En RMN^1H (DMSO) (espectro N° XII): en $\delta 2.3$, una señal simple que integró para seis protones, y que se asignó a los protones de dos grupos metilo; no hay señales para protones de la amina primaria; en $\delta 6.5$, una señal simple que integró para un protón, y que se asignó al anillo de pirimidina.

Del producto *2b sólo se obtuvo el espectro de RMN¹H (MeOH) (espectro N° XIII): en δ 2.3, una señal simple que integró para cuatro protones, señal sin asignación; no presentó señales para protones del grupo amino; y en δ 6.5, una señal simple que integró para un protón, y que se asignó al anillo de pirimidina.

El producto *2c presentó las siguientes bandas de absorción en IR (pastilla, KBr) (espectro N° XIV): en 3406 cm^{-1} una banda de absorción doble que se asignó a la vibración N-H de una amina primaria; no existe señal esperada en 2998 cm^{-1} , pero sí en 1388 cm^{-1} , banda de absorción asignada a grupos metilo; en 1644 cm^{-1} banda de absorción asignada a una vibración correspondiente al grupo C=N. En RMN¹H (DMSO) (espectro N° XV): presentó las siguientes señales; en δ 7.3, una señal simple sin asignación; en δ 6.4, una señal simple que integró para tres protones, señal sin asignación; y en δ 2.1, una señal simple que integró para seis protones, esta señal se asignó a los protones de dos grupos metilo. En UV (metanol) (espectro N° XVI): presentó dos bandas de absorción: λ máx., una a 229.5 nm y otra a 291.0 nm .

El producto *3a presentó las siguientes bandas de absorción en IR (pastilla, KBr) (espectro N° XVII): en 3416 cm^{-1} , una banda de absorción correspondiente a la vibración N-H de una amina primaria; en $2924, 2854\text{ cm}^{-1}$, bandas de absorción correspondientes a las vibraciones para C-H saturado; en 1662 cm^{-1} , banda de absorción correspondiente a la vibración de un grupo C=N. En RMN¹H (DMSO) (espectro N° XVIII) presentó las siguientes señales: en δ 8.2, una señal simple que integró para un protón, y que no tiene asignación; en δ 3.3, una señal simple que integró para un protón, y que tampoco tiene asignación y en δ 2.5, una señal múltiple que integró para un protón, señal sin asignación.

3.3. Discusión de Resultados

El origen del presente trabajo fue la búsqueda de las condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo la condensación entre la acetilacetona y una sal de guanidonio, para obtener la correspondiente pirimidina (2-amino-4,6-dimetilpirimidina).

Para tal propósito, se efectuaron ensayos a dos tiempos distintos de reacción, 2.0 y 2.5 horas, con cantidades equimolares de reactivos. Al realizar ambos ensayos, se comprobó que dos horas de reacción son suficientes para que toda la acetilacetona o la mayor parte reaccione. La presencia de acetilacetona se rastreó de la siguiente forma: se tomaron muestras de la mezcla de reacción cada quince minutos, que a su vez se hicieron reaccionar con cloruro férrico (FeCl_3). Una coloración pardo-rojiza demostró la presencia de acetilacetona.

Esta prueba de caracterización de grupos funcionales se llevó a cabo, ya que casi todos los fenoles y los enoles (como los de las 1,3-dicetonas)⁴⁹ dan coloraciones con el cloruro férrico en soluciones acuosas o alcohólicas diluidas. El fenol mismo produce una coloración violeta y los cresoles dan un color azul. Los productos parecen ser sales de fenolatos férricos que absorben luz visible, generando un estado excitado con electrones deslocalizados tanto sobre el átomo de hierro como en el sistema insaturado.

Posteriormente se realizaron diversos experimentos con tres diferentes bases (bicarbonato de sodio, carbonato de sodio y metóxido de sodio) cuya función es liberar la guanidina de su correspondiente sal para que reaccione con la acetilacetona y forme la 2-amino-4,6-dimetil-pirimidina.

En estos experimentos también se cambió el tipo de sal de guanidonio, utilizándose tres tipos; carbonato, nitrato y clorhidrato de guanidonio; por lo tanto, los productos obtenidos con cada sal respectivamente, no presentaron el mismo p.f., ni la misma solubilidad y al ser sometidos a análisis espectroscópicos de infrarrojo y resonancia magnética protónica, tampoco presentaron señales en común.

Las técnicas empleadas fueron un parámetro importante en los resultados obtenidos. Siendo así, la técnica 1c (con carbonato de guanidonio) la que proporcionó un producto que funde inicialmente a $^{*}136-137^{\circ}\text{C}$, pero subsecuentes recristalizaciones lo acercaron al p.f. del producto esperado (152°C). Dicha técnica fue apoyada en forma substantiva con análisis de: IR, RMN¹H, RMN¹³C y EM.

Para los productos $^{*}2b$, $^{*}2c$ y $^{*}3a$, a pesar de la información espectroscópica obtenida no se logró por completo delucidar la estructura del compuesto, se sospecha del 2-acetil-3,5-dimetilfenol, fórmula (39); pero faltan más evidencias para confirmar esta sospecha.

IV.- CONCLUSIONES.

Se intentó la síntesis de la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina mediante tres técnicas que siguieron una metodología distinta entre ellas, con una característica en común, basada en la síntesis "principal", a partir de los mismos compuestos acíclicos, es decir, acetilacetona y guanidina.

Mediante análisis espectroscópico se comprobó que es determinante la fuerza de la base empleada para liberar a la guanidina de su correspondiente sal; y lograr así la condensación entre la guanidina y la acetilacetona.

En el caso de los productos sintetizados con la técnica 2 y 3, se observó en los espectros de IR y NMR¹H, que las señales presentadas por dichos productos no correspondían a las señales de la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina; además tienen puntos de fusión muy elevados o no funden sino descomponen. Probablemente, en estos casos la condensación entre la acetilacetona y la guanidina no se llevó a cabo.

Probablemente los puntos de fusión (p.f.) tan altos, se deban a la presencia de otras sustancias con p.f. elevados; además de la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina.

De las tres sales de guanidonio empleadas, el carbonato de guanidonio, es la sal que mejores resultados proporcionó en dicha síntesis.

Por consiguiente, la técnica más apropiada para llevar a cabo la síntesis de la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina es la técnica 1c; aunque el rendimiento fue pobre, mediante optimización de la técnica dicho rendimiento podría ser mayor, es decir, mejorando el proceso de síntesis probando otras variaciones distintas a las realizadas en esta técnica, como por ejemplo, usar una cantidad mayor de reactivos, probar con las otras dos sales de guanidonio (nitrato y clorhidrato de guanidonio), un calentamiento adecuado y un cuidado especial en la purificación del compuesto.

De esta manera con la experiencia obtenida en los intentos de síntesis de la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina surge una opción recomendable que puede ser adaptada a las condiciones del Laboratorio de enseñanza de Química Orgánica Heterocíclica.

REFERENCIAS.

1. A. R. Katritzky, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, V. 3, Australian National University, 1980. Pag. 142-155.
2. Lednicer, Daniel; *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; V.1, Wiley-Interscience Publication, New York, 1980.
3. Katritzky, *Postgrad. Med. J.*, 1969, 45S, 3.
4. C. C. Cheng; *Prog. Med. Chem.*, 1969, 6, 67.
5. P. J. Wheatley; *Acta Crystallogr.*, 1960, 13, 80.
6. C. A. Coulson; *J. Chem. Soc.*, 1963, 5893.
7. R. D. Brown and B. A. W. Collier; *Theor. Chim. Acta*, 1967, 7, 259.
8. R. D. Brown and M. L. Heffernan; *Aust. J. Chem.*, 1959, 12, 554.
9. A. T. Amos and G. G. Hall; *Mol. Phys.*, 1961, 4, 25.
10. D. J. Brown, *The Pyrimidines*, Wiley-Interscience, New York and London (1962).
11. D. J. Brown, *The Pyrimidines*, Supplement I, Wiley-Interscience, New York, London, Sydney, Toronto (1970).
12. A. Albert and E. P. Serjeant; "The Determination of Ionization Constants", Chapman and Hall, London, 2nd edn., 1971.
13. A. R. Katritzky and J. M. Logowsky; *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1963, 1, 339.
14. R. Mason, *J. Chem. Soc.*, 1958, 3619; 1959, 1281.
15. D. J. Brown, E. Hoerger and S. F. Mason, *J. Chem. Soc.*, 1955, 4035.
16. T. Nishiwaki; *Tetrahedron*, 1966, 22, 3117.
17. J. M. Rice, G. O. Dudek and M. Barber; *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 4569.
18. D. Davidson and M. T. Bogert, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, 18, 490 (1932).
19. J. H. Chesterfield, D.T. Hurst, J. F. W. McOmie and M. S. Tute, *J. Chem. Soc.*, 1964, 1001.
20. T. B. Johnson and I. Matsuo, *J. Am. Chem. Soc.*, 41, 782 (1919).
21. D. J. Brown, *J. Appl. Chem.*, 2, 239 (1952).
22. S. Gabriel and J. Colman, *Ber.*, 34, 1234 (1901).
23. D. J. Brown, E. Hoerger, and S. F. Mason, *J. Chem. Soc.*, 1954, 3832.
24. W. R. Boon, W. G. Jones and G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.*, 1951, 96.
25. J. W. Daly and B. E. Christensen, *J. Org. Chem.*, 21, 177 (1956).
26. T. B. Johnson and J. Clapp, *J. Biol. Chem.*, 163 (1908).
27. E. D. Day and W. A. Mosher, *J. Biol. Chem.*, 197, 227 (1952).
28. G. W. Kenner, C. B. Reese, and A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1955, 855.
29. H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 7, 158 (1959).
30. O. Isay, *Ber.*, 39, 250 (1906).
31. M. E. C. Biffin, D. J. Brown, and T. C. Lee, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 573.
32. A. Albert, D. J. Brown, and G. H. Cheeseman, *J. Chem. Soc.*, 1951, 474.
33. (a) R. Hull, *J. Chem. Soc.*, 1956, 2033; (b) K. Elbs, *J. Prakt. Chem.*, 42, 179 (1893).
34. E. B. Brown and T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 45, 2702 (1923); *ibid*, 46, 702 (1924).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

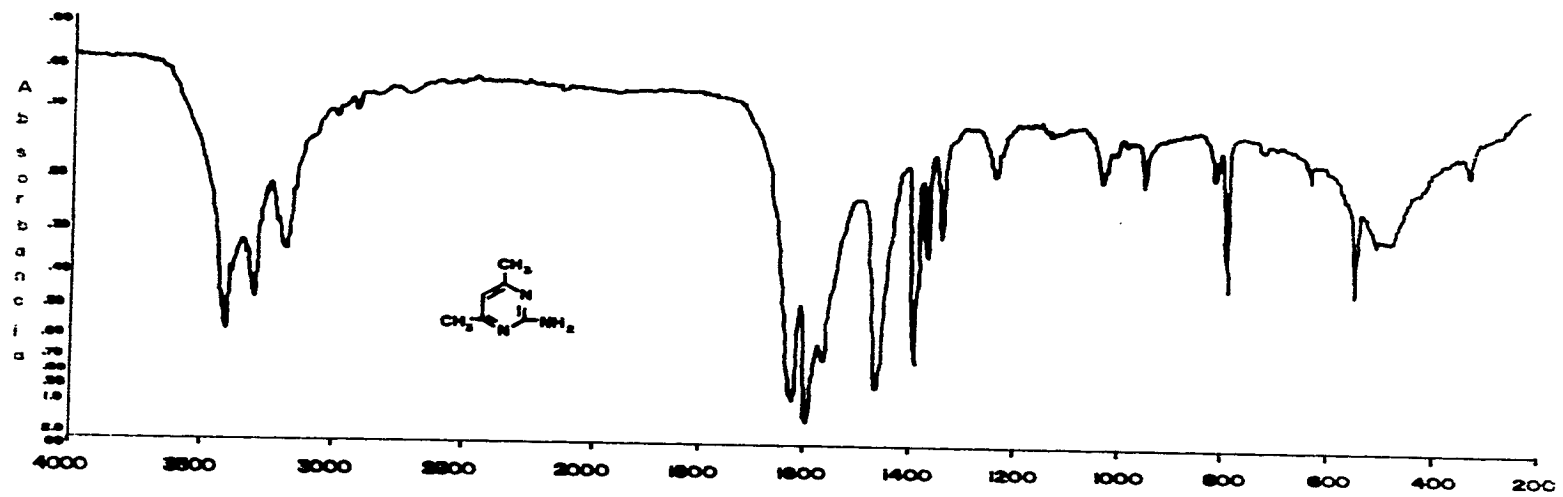
35. F. J. DiCarlo, A. S. Schlutz, and A. M. Kent, *J. Biol. Chem.*, **199**, 333 (1952).
36. J. J. Fox and D. Van Praag, *J. Amer. Chem. Soc.*, **82**, 486, (1960).
37. H. Bredereck, G. Simchen, and P. Speh, *Annalen*, **737**, 29 (1970).
38. D. J. Brown, P. W. Ford, and M.N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 1452.
39. D. J. Brown and J. S. Harper, *J. Chem. Soc.*, 1963, 1276.
40. D. T. Hurst, *An Introduction to the Chemistry and Biochemistry of Pyrimidines, Purines, and Pteridines*, Wiley, Chichester, 1980, 19-22.
41. A. Combes and C. Combes, *Bull. Chim. Soc. (France)*, **7**, 791 (1892).
42. P. N. Evans, *J. Prakt. Chem.*, **46**, 352 (1892); **48**, 489 (1893).
43. A. Bowman, *J. Chem. Soc.*, 1937, 494.
44. Z. Arnold and A. Holý, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.*, **28**, 2040 (1963).
45. Wagner and Jutz, *Chem. Ber.*, 1971, **104**, 2975.
46. Tjoeng, Kraas, Stark, Breitmaier and Jung, *Chem. Ber.*, 1975, **108**, 862-874.
47. *Standar Spectra Collection*, Researchers, Editors & Publishers, U.S.A., 1980. (IR, 636 K); (NMR¹H, 551 M) y (UV, 4572).
48. Pretsch, E., Seibl, J., Clerc, T., Simon, W., *Spectral Data for Structure. Determination of Organic Compounds*. 2nd Edition, Ed. Springer-Verlag, Berlin (1989). Pag. C135-140.
49. John D. Roberts et al. *Química Orgánica: De metano a macromoléculas*. Fondo Educativo Interamericano, S.A., México, 1974. Pag. 589.

ESPECTROS

TESIS SIN PAGINACION

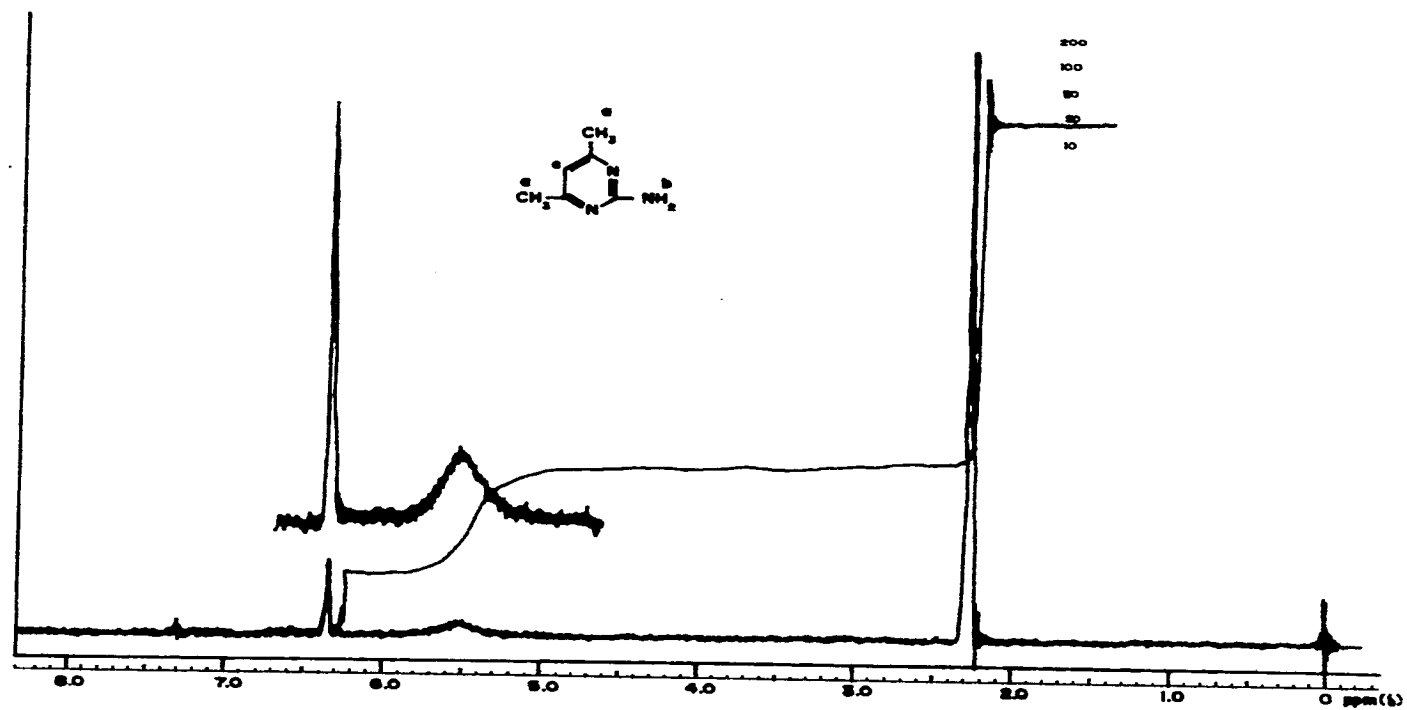
COMPLETA LA INFORMACION

Espectro IR de referencia no. 1

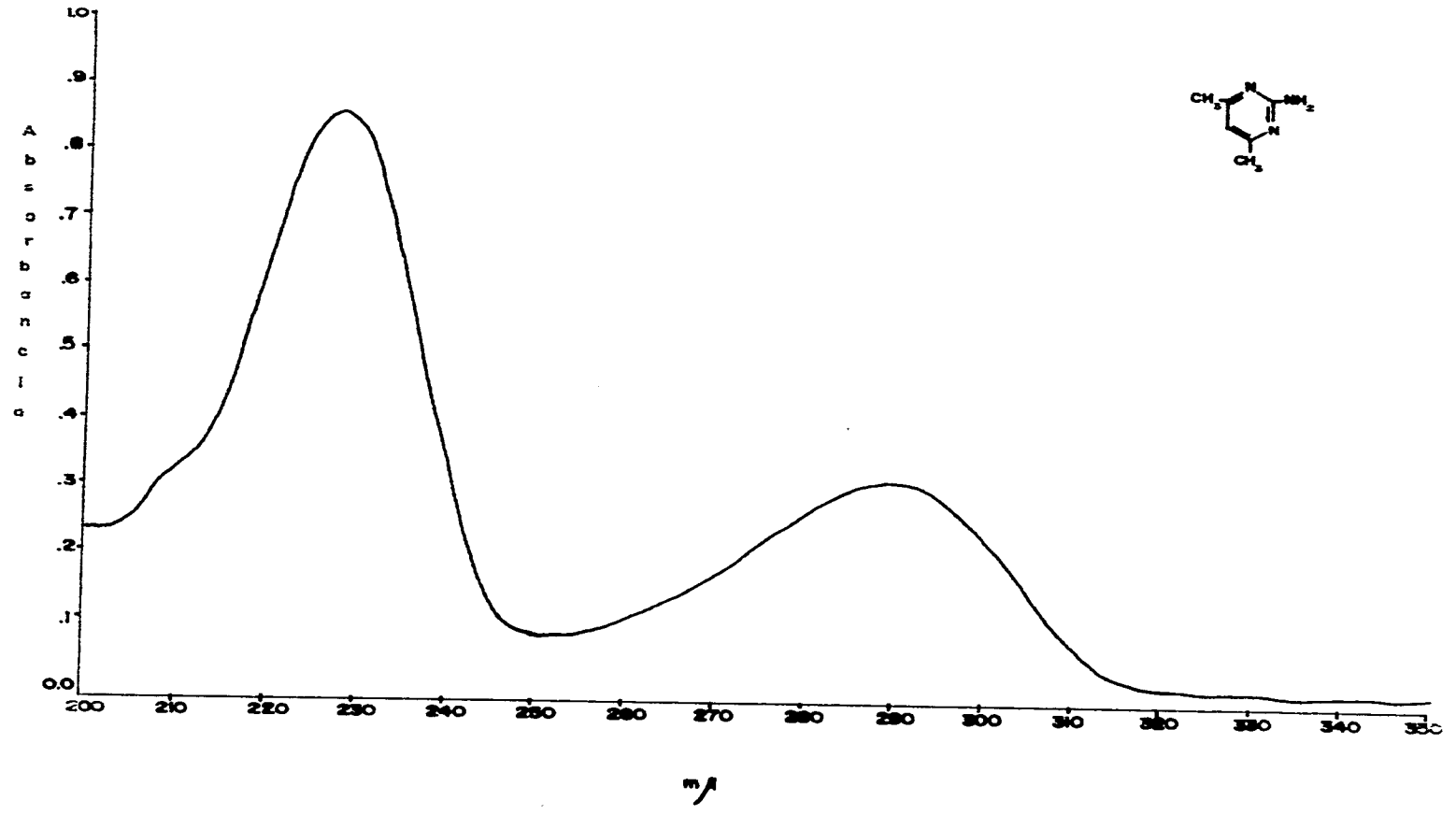


CM-1

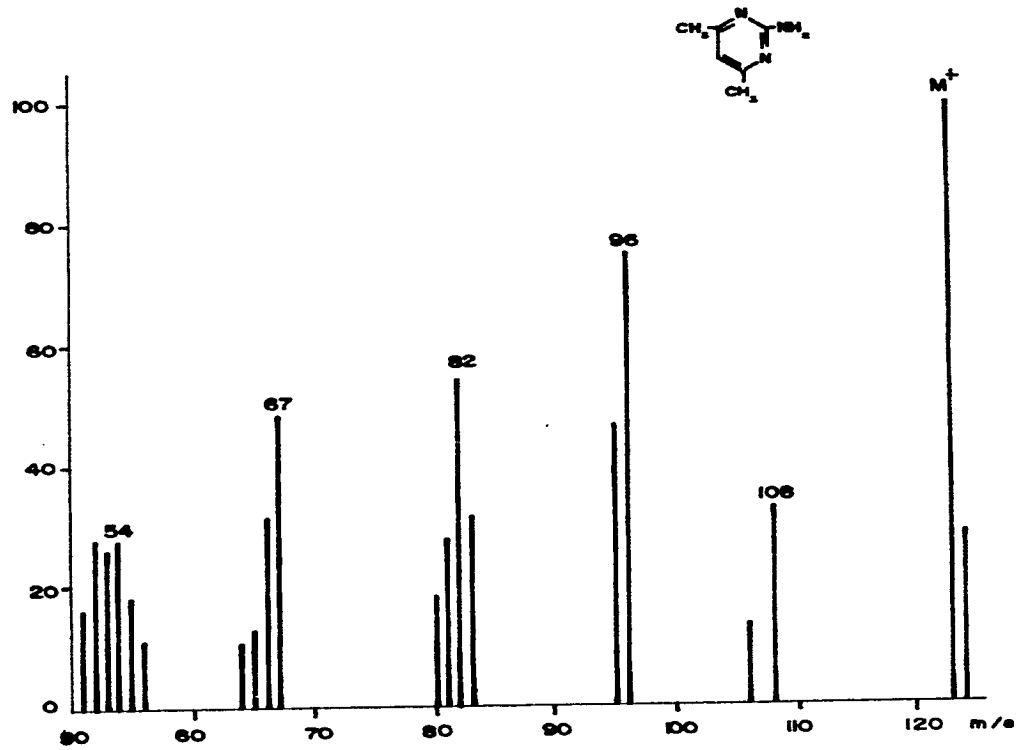
Espectro RMN¹H de referencia no. 11



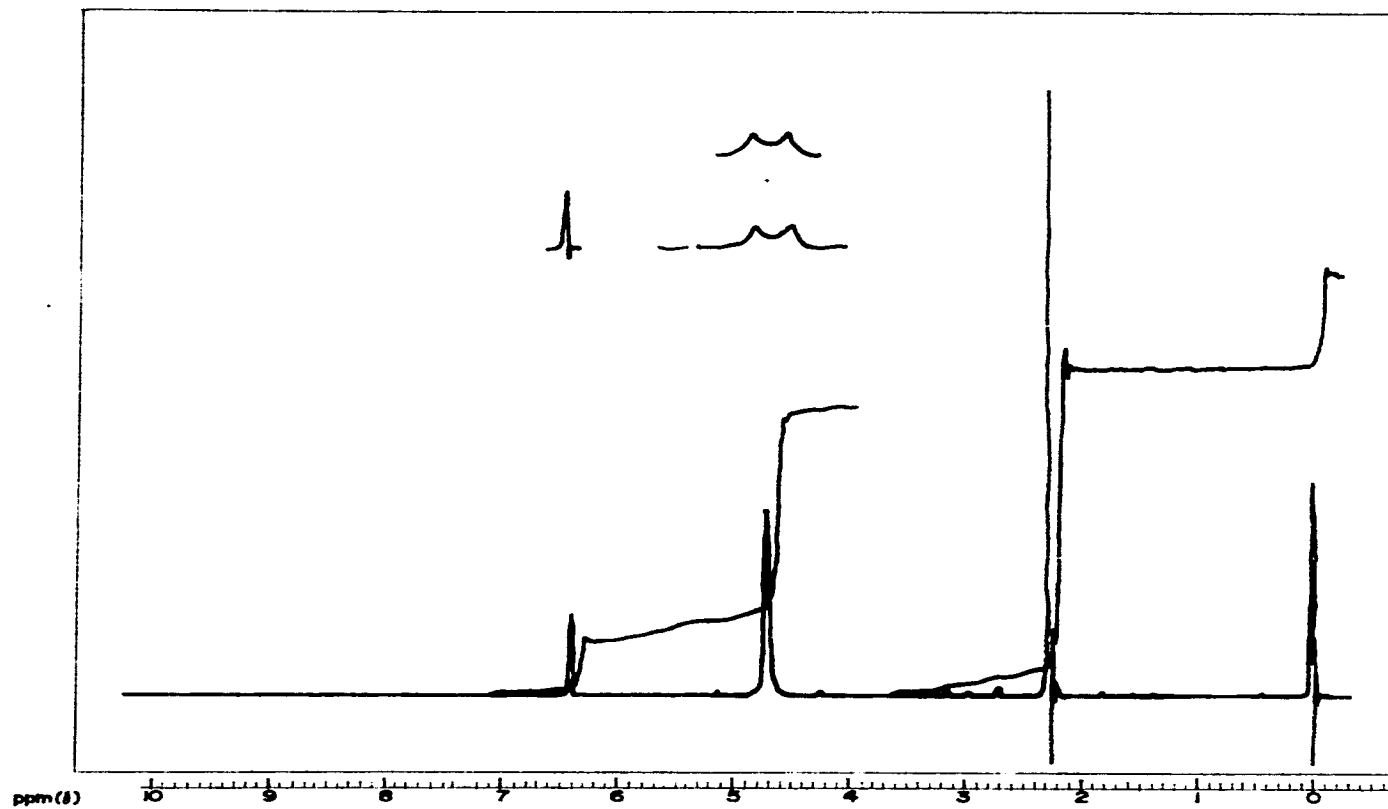
Espectro UV de referencia no. III



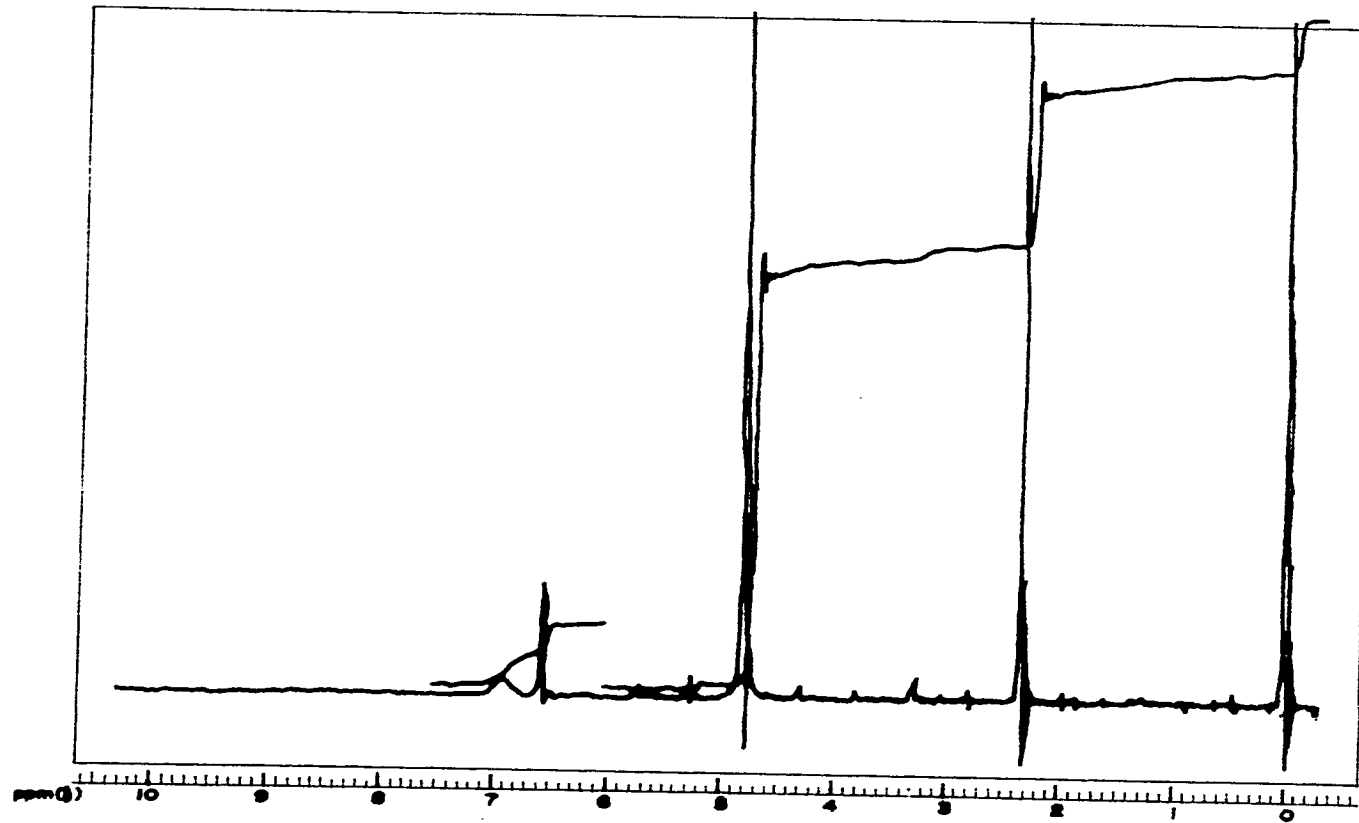
Espectro EM de referencia no. IV



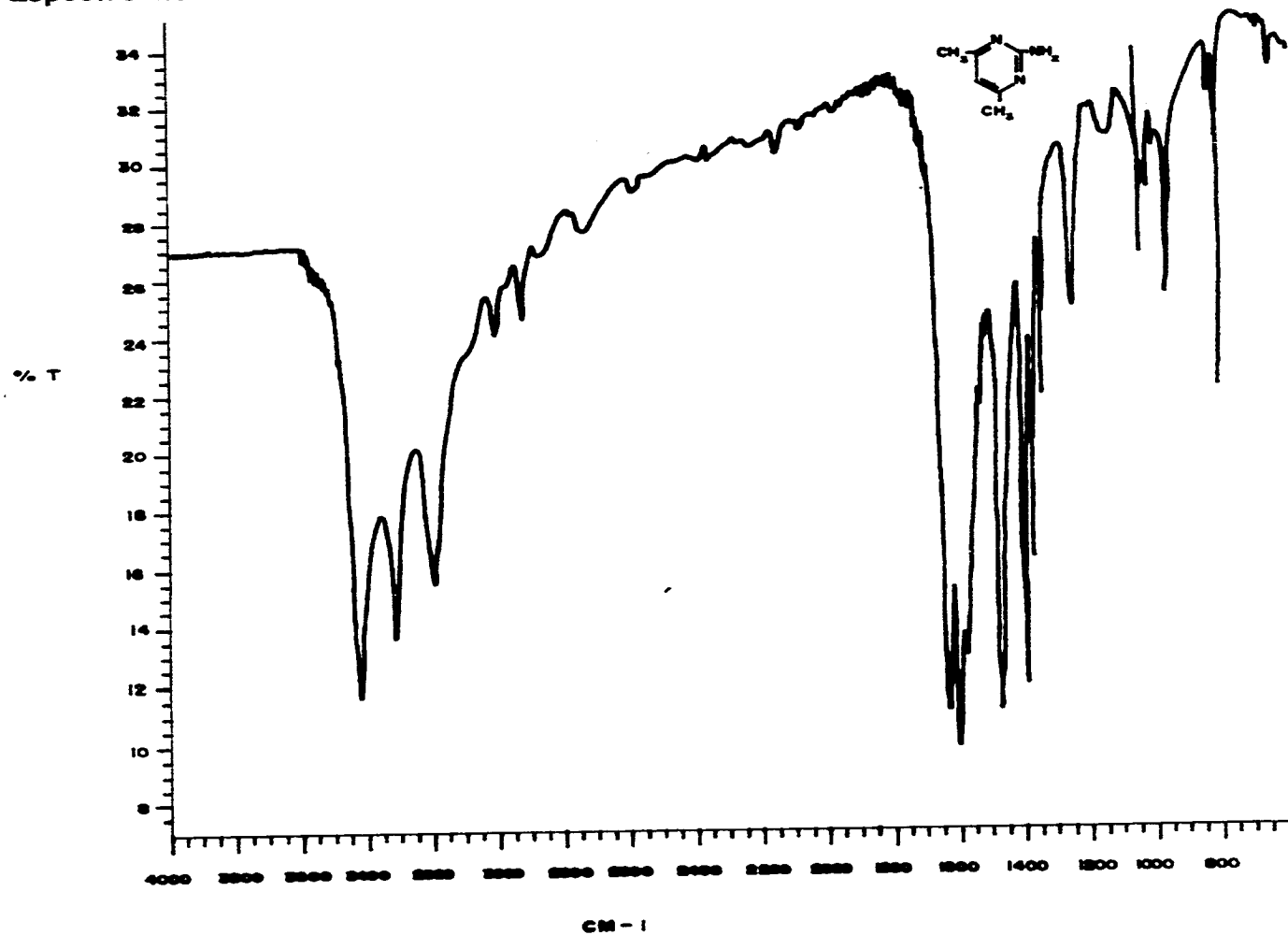
Espectro no. V



Espectro no. VI

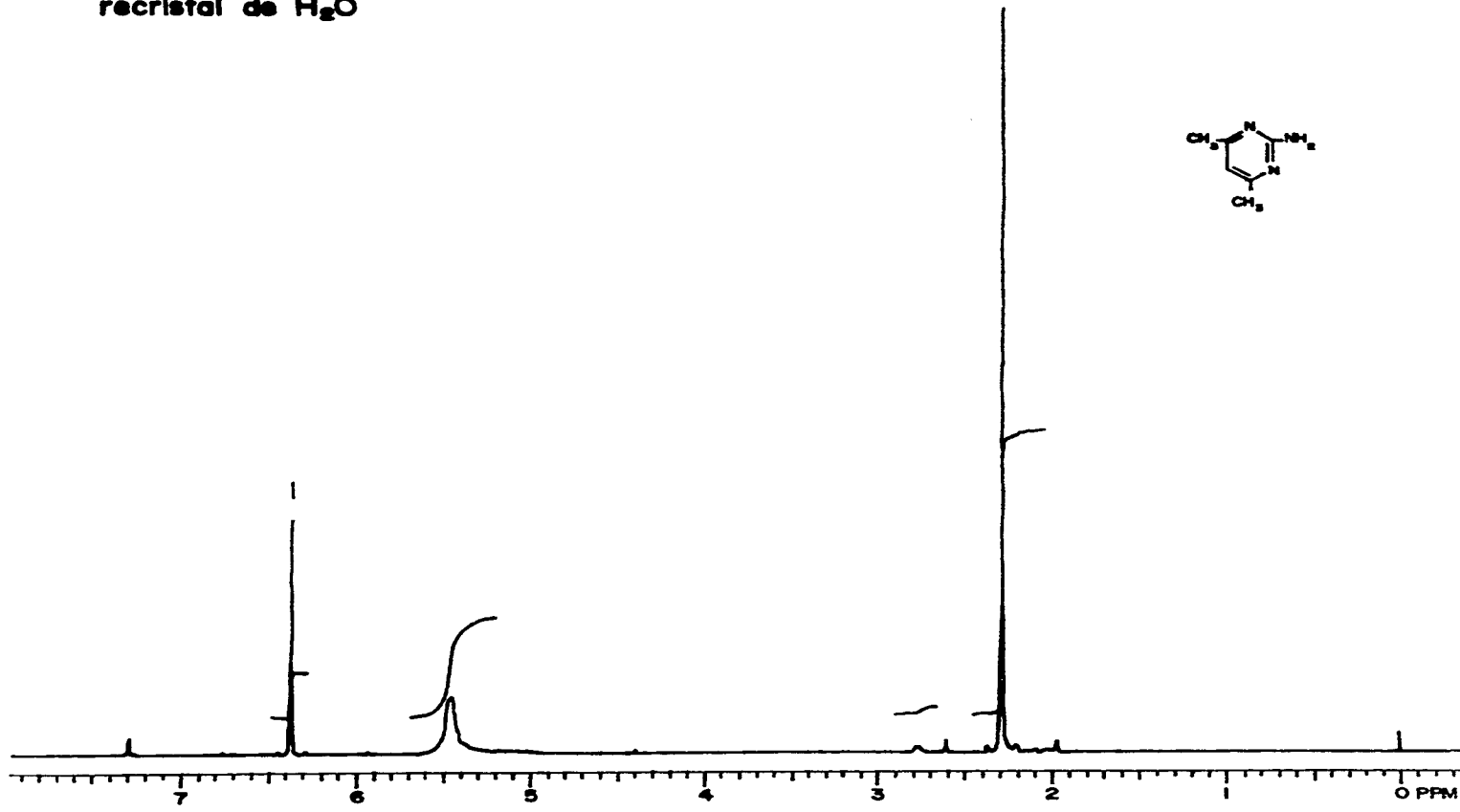
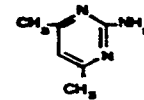


Espectro no. VII

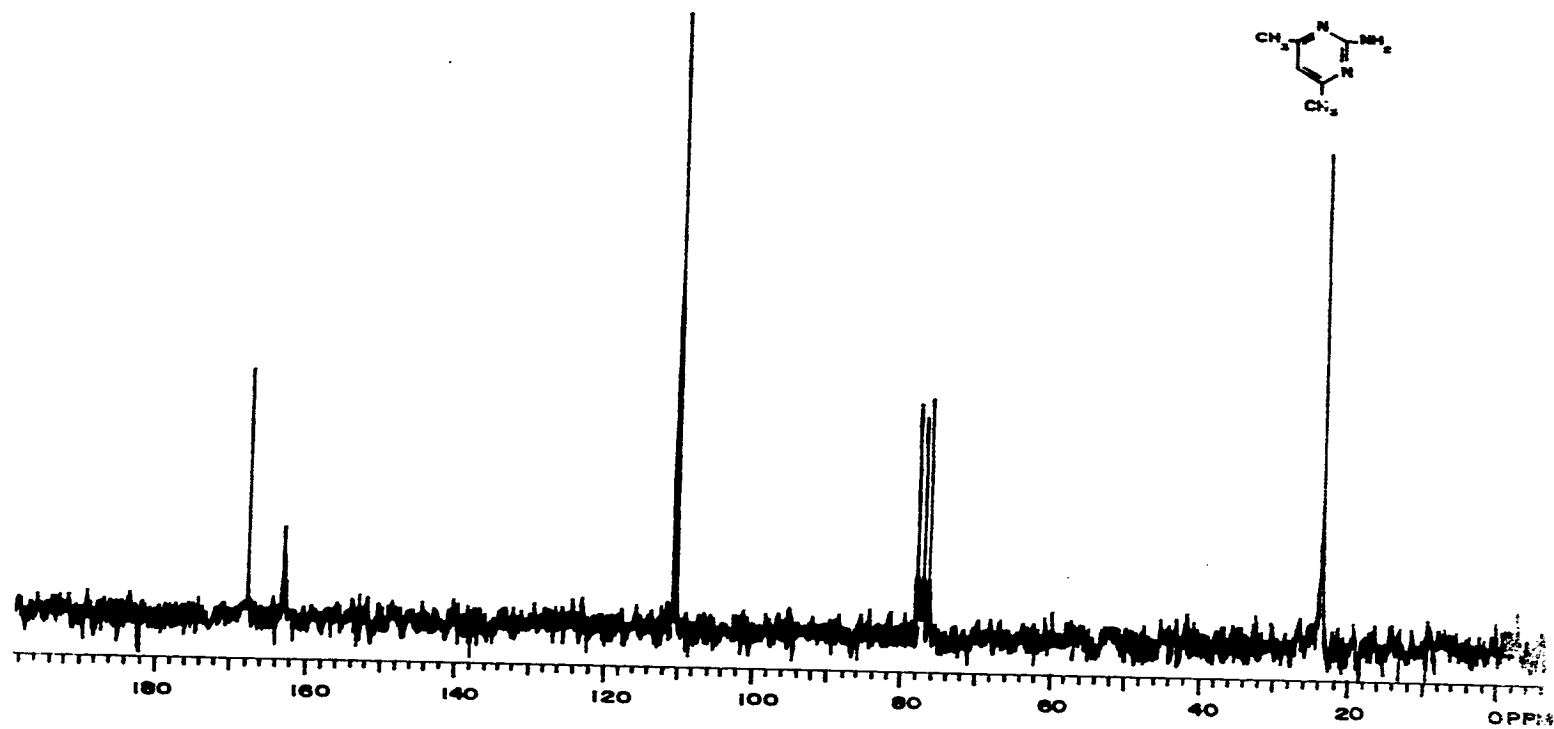


Espectro no. VIII

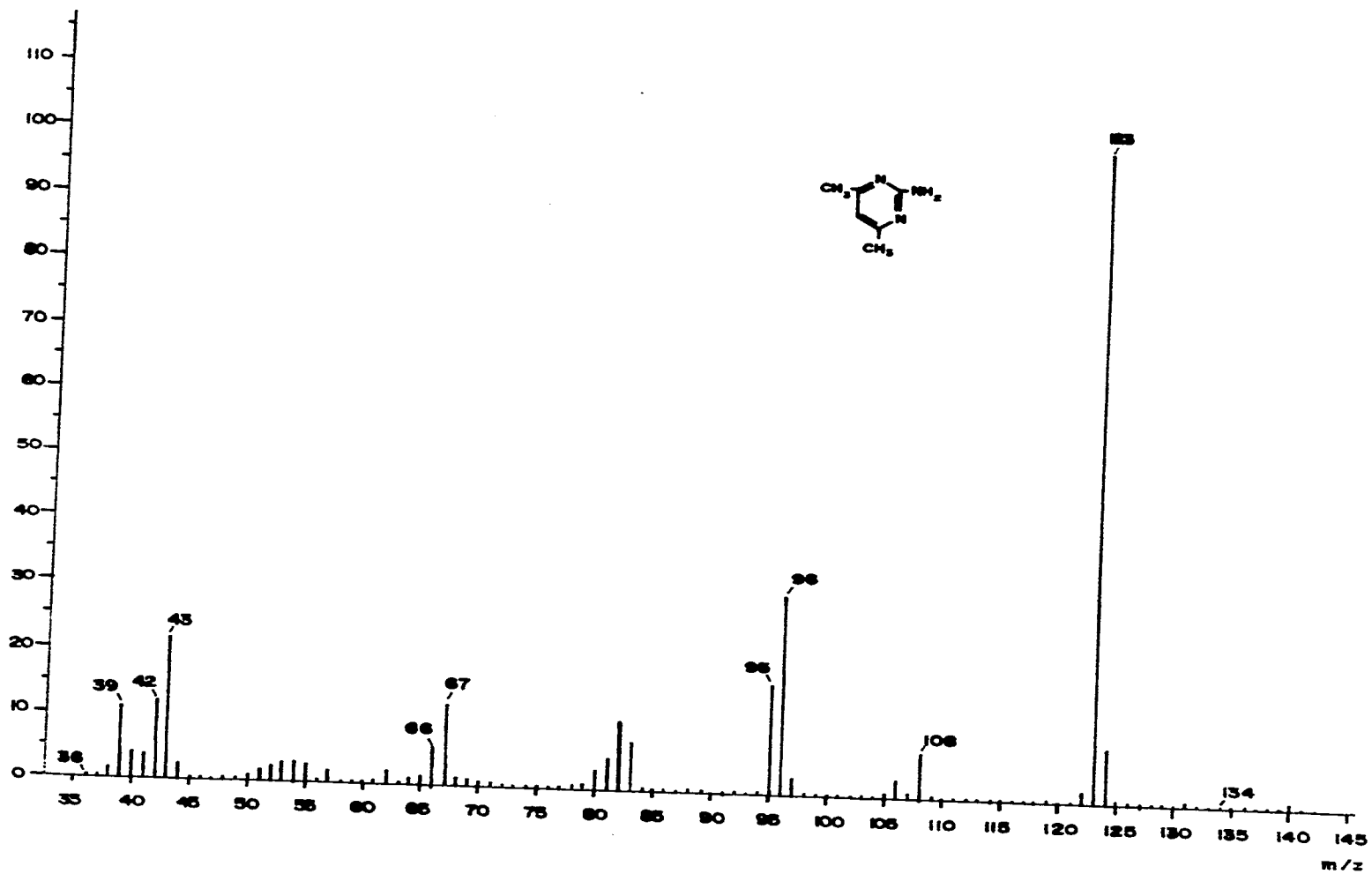
recristal de H₂O



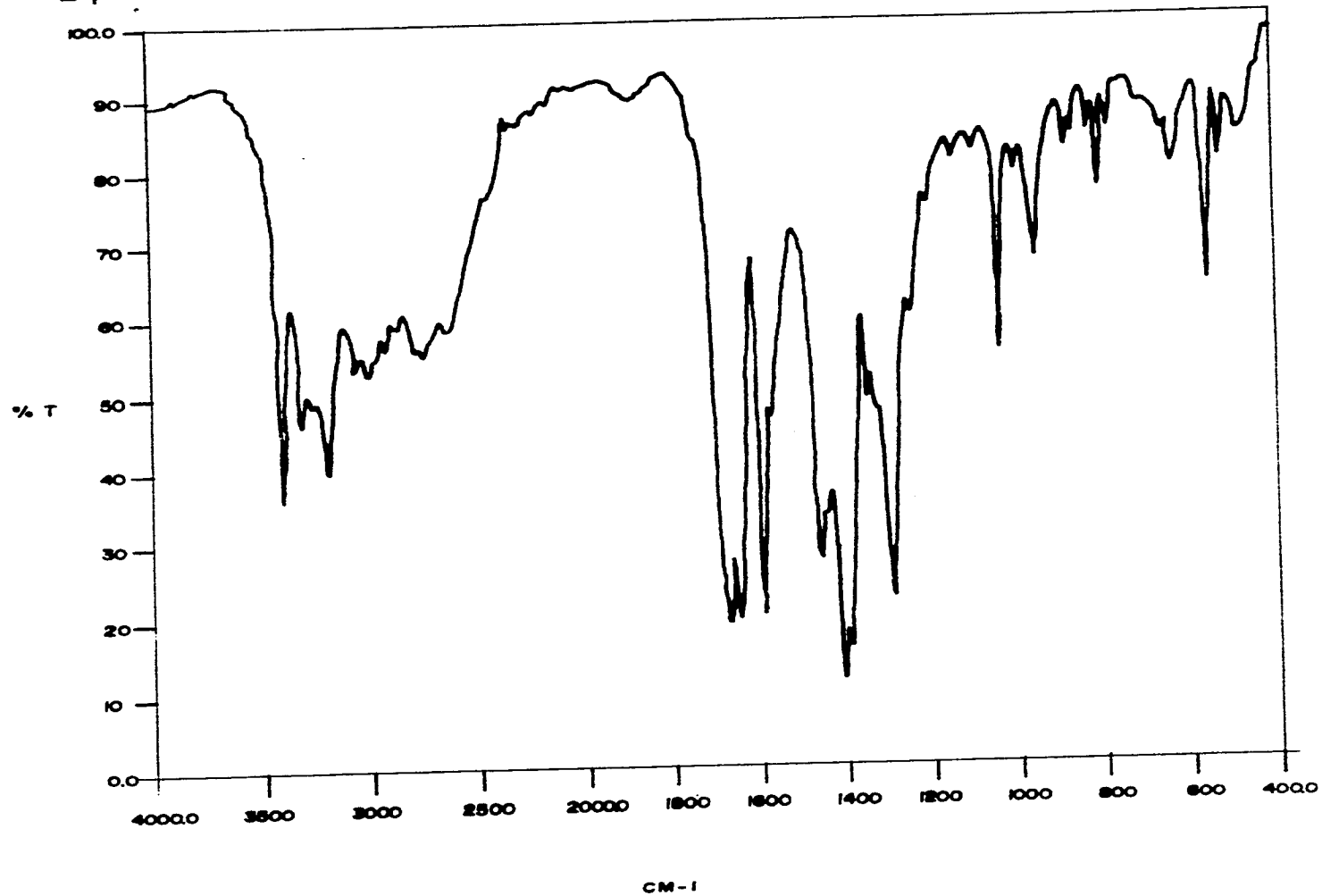
Espectro no. IX
recristal de H₂O



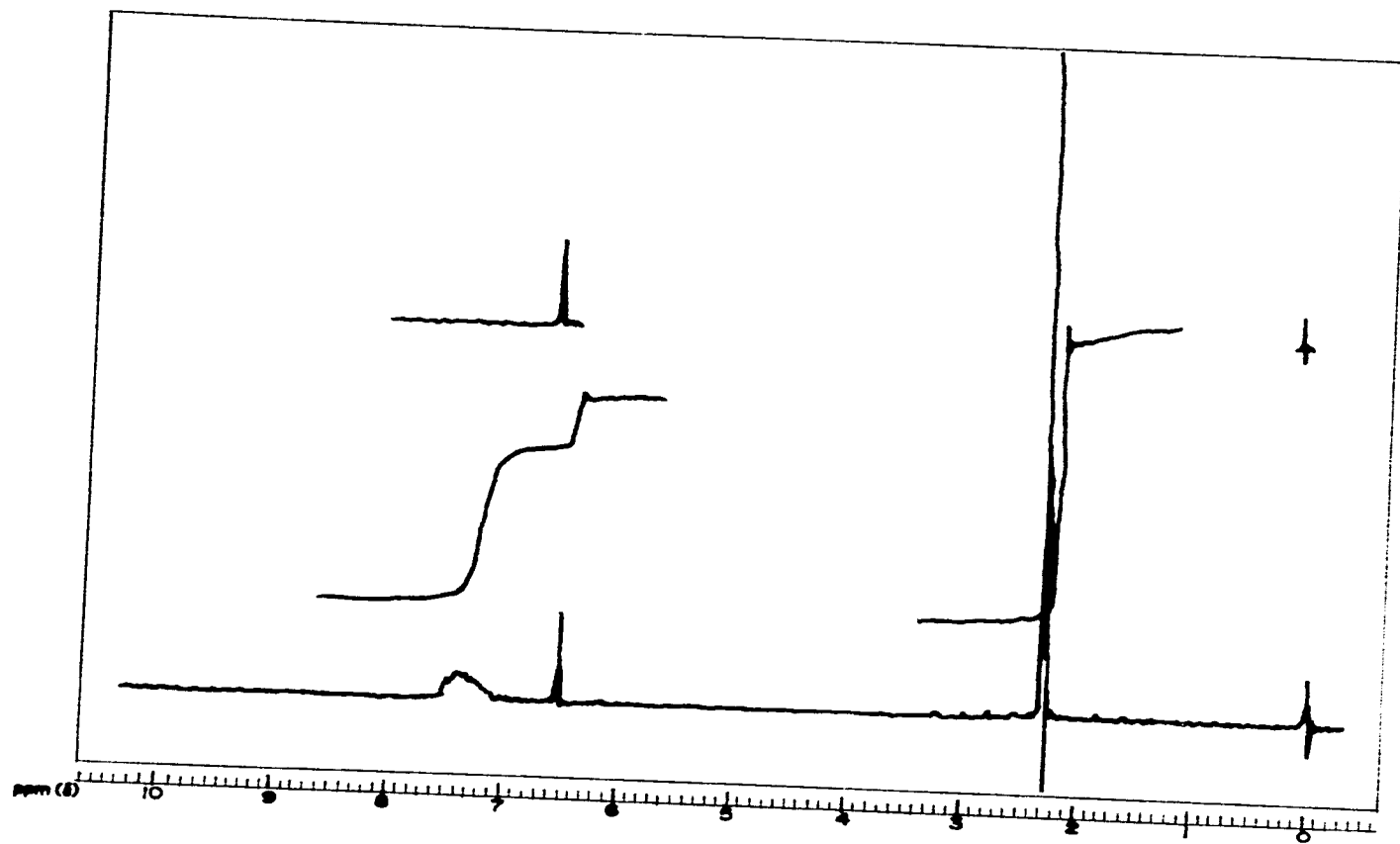
Espectro na X



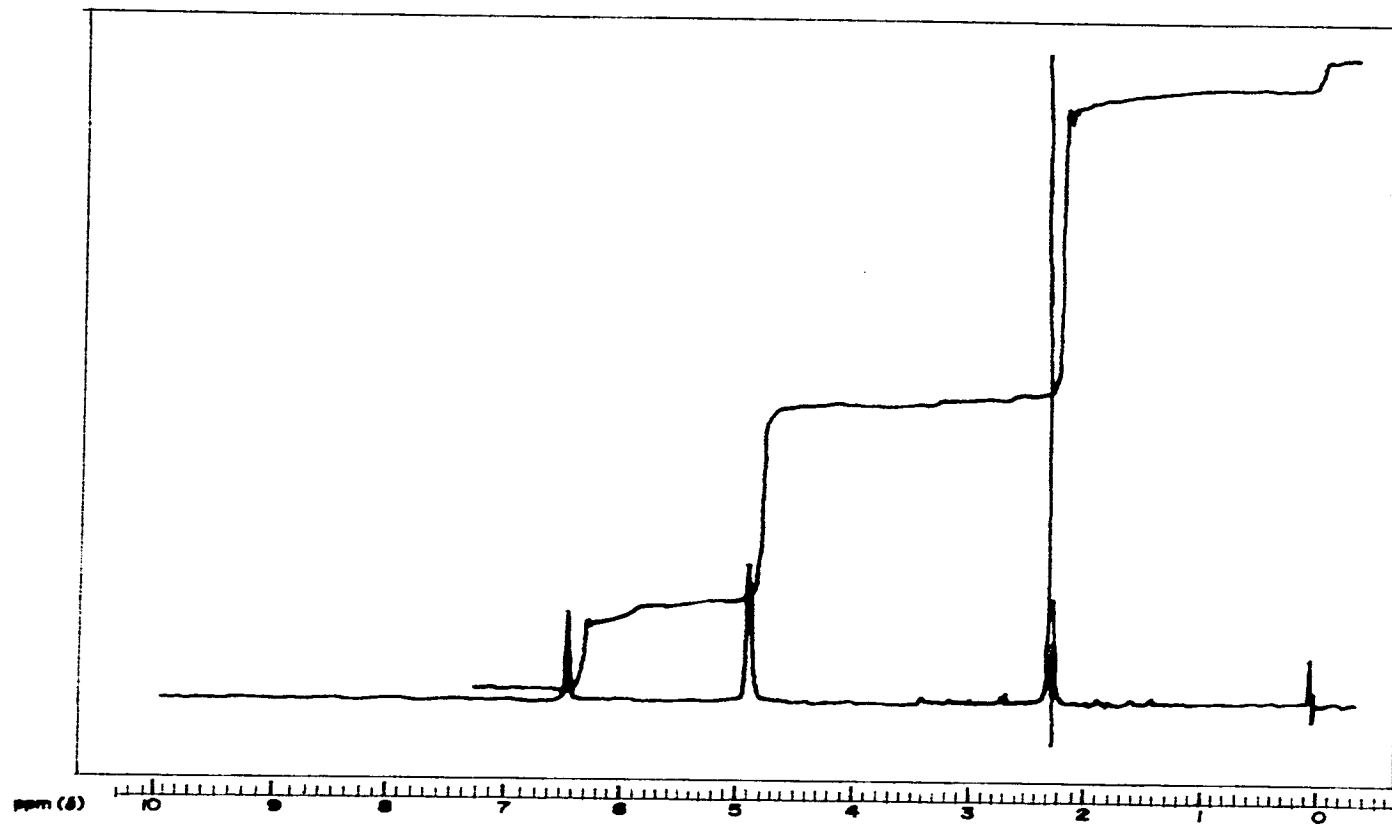
Espectro no. XI



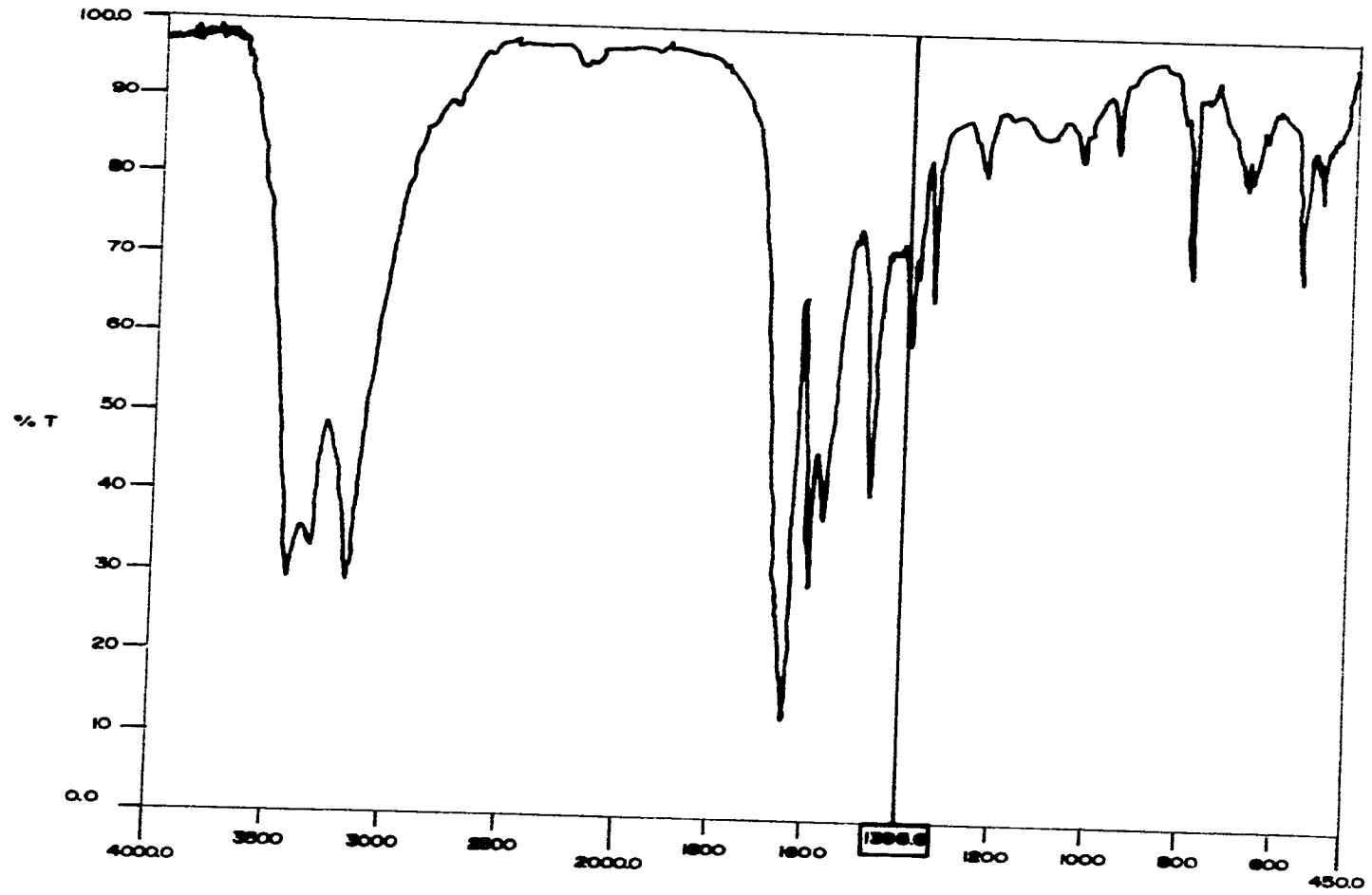
Espectro no. XII



Espectro no. XIII

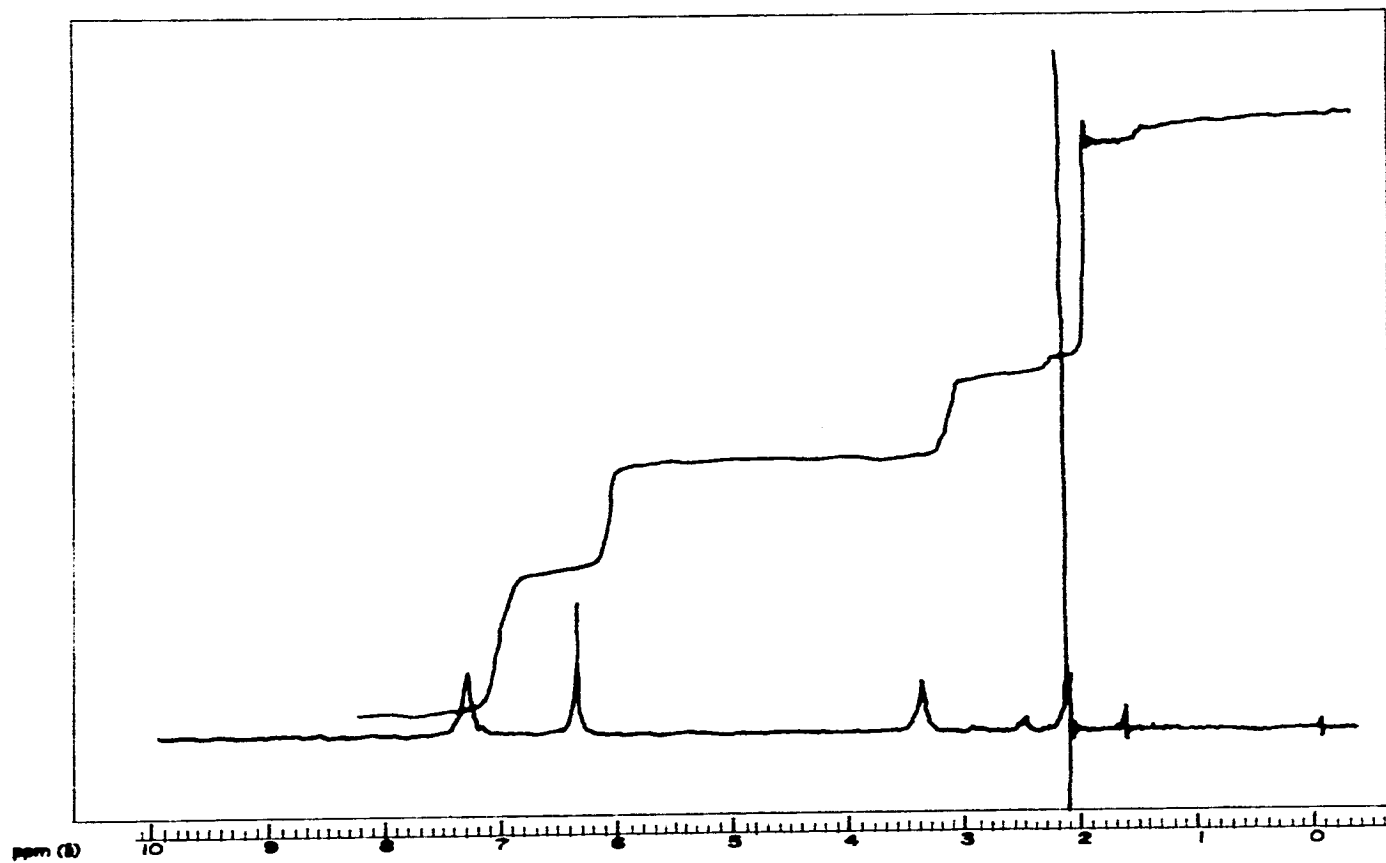


Espectro no. XIV

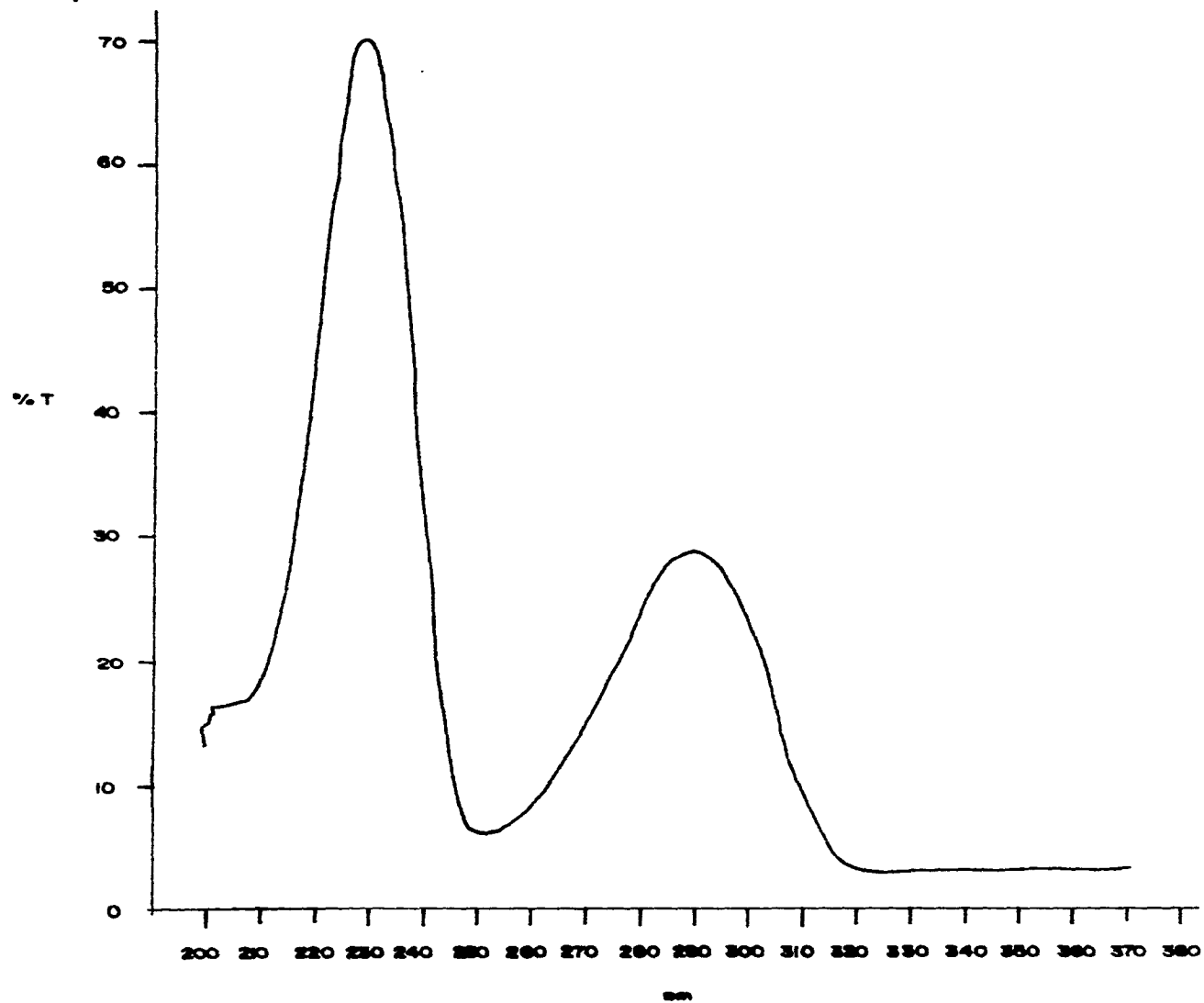


CM-1

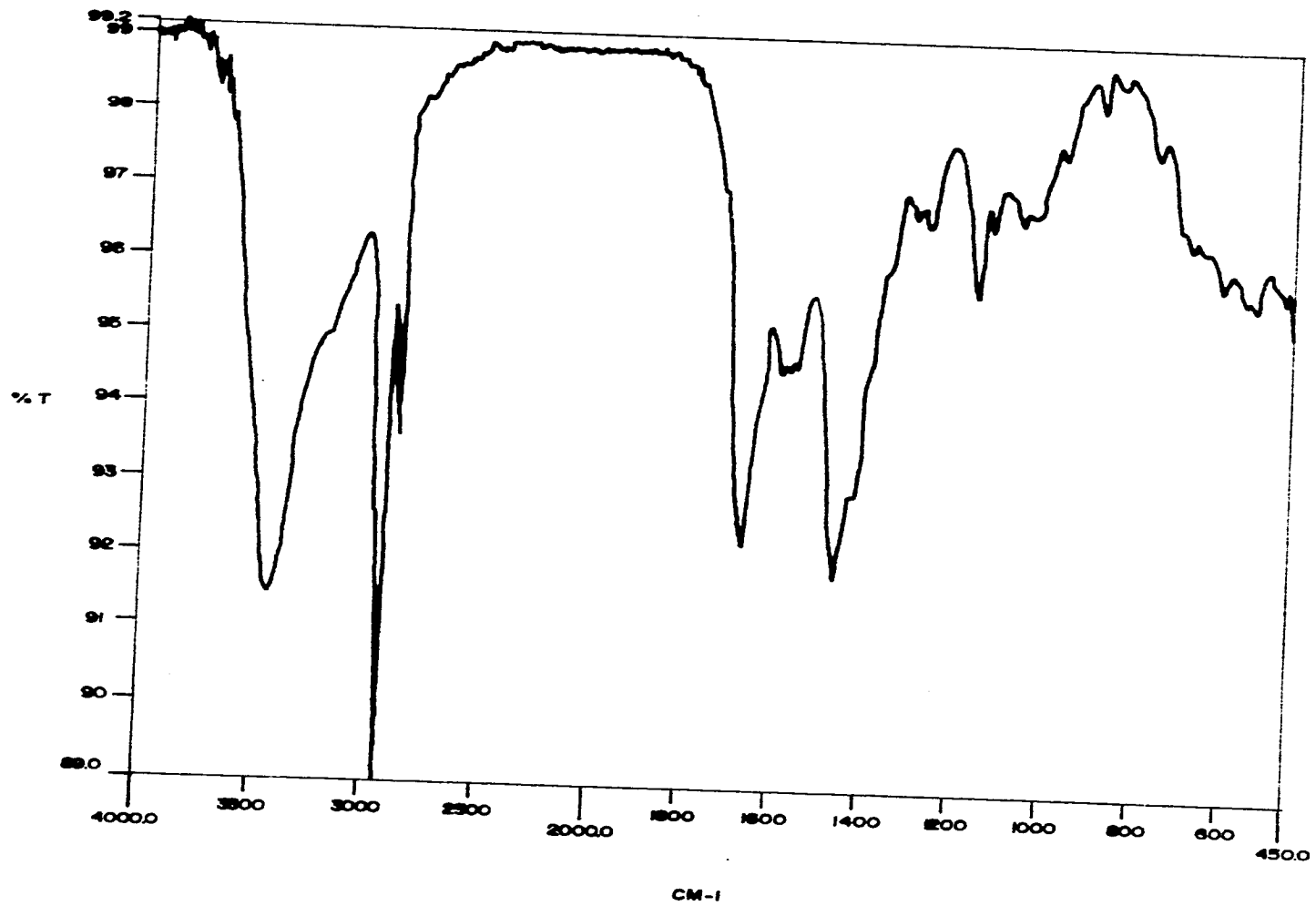
Espectro no. XV



Espectro no. XVI



Espectro no. XVII



Espectro no. XVIII

