

302927

Universidad femenina de México

UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

ESCUELA DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
con Estudios Incorporados a la U.N.A.M.

3
207

"SINTESIS DE PIRIMIDINAS PARA ALQUILAR
EN POSICIONES 4 Y 5"

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

MA. DEL CARMEN LEON ESTRADA

México. D. F.

1991.



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 está 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.

INDICE

Lista de Tablas	I
Lista de Esquemas	II
Lista de Abreviaturas	IV
1. INTRODUCCION	1
2. ANTECEDENTES	2
3. DISCUSION	19
4. EXPERIMENTAL	54
4.1. CONSTANTES ESPECTROSCOPICAS	67
5. CONCLUSIONES	87
6. BIBLIOGRAFIA	89

Tabla I:	Resultados obtenidos de la alquilación del anillo de pirimidina, utilizando LDA	35
Tabla II:	Resultados obtenidos de la alquilación del anillo de pirimidina, utilizando n-BuLi ó t-BuLi	50
Tabla III:	Métodos de purificación de los compuestos obtenidos de pirimidinas alquiladas selectivamente en las posiciones 4 y 5	65

- Esquemas 1y2: Alquilación Selectiva del anillo de pirimidina en posiciones 4 y 5.**
- Objetivo General** **19**
- Esquemas 3y4: Rutas empleadas en los intentos de bromación en la posición 5 del clorhidrato de 4-metilpirimidina y 2-hidroxi-4-metilpirimidina respectivamente** **21**
- Esquema 5: Ruta empleada para obtener la 4-alkil-5-bromo-2-cloropirimidina** **24**
- Esquema 6: Ruta empleada en el intento de bromación en la posición 5 de 2-hidroxi-4-metilpirimidina** **25**

Esquema 7:	Ruta empleada para la síntesis de 2-alquil-5-bromo-4-metil-6-metoxi pirimidina	28
Esquema 8:	Obtención de 5-bromo-2,6-dimetoxi- 4-metilpirimidina	30
Esquemas		
9-11:	Síntesis para obtener las 5-bromo-2,6-dimetoxi-4-alquil pirimidina	33-35
Esquemas		
12-20:	Síntesis para obtener las 4,5-dialquil-2,6-dimetoxipirimidinas	42-50
Esquema 21:	Estudios de intercambio isotópico con agua deuterada, sintetizando 5-bromo-2,6-dimetoxi-4-d-metil pirimidina y 5-d-2,4-dimetoxi- 4-metilpirimidina	54

THF-----	Tetrahidrofurano
LDA-----	Diisopropilamida de litio
DMF-----	N,N'-dimetilformamida
DMSO-----	Dimetilsulfóxido
n-BuLi-----	n-Butillitio [2.16 M en hexano]
t-BuLi-----	t-Butillitio [1.69 M en pentano]
RMN-----	Resonancia Magnética Nuclear
IR-----	Infrarrojo
UV-----	Ultravioleta
E.M. -----	Espectrometría de Masas
A.E. -----	Análisis Elemental
p.f. -----	punto de fusión
mL-----	mililitros
g -----	gramos
mol -----	moles/gramo
eq. -----	equivalente
CCF-----	Cromatografía en Capa Fina
CC-----	Cromatografía en Columna

1. INTRODUCCION

Actualmente, el estudio sobre derivados de uracilo tiene gran demanda en el área farmacológica.

Hasta nuestros días, el campo de acción en éste tópico, incluye las síntesis realizadas para obtener derivados de uracilo sustituidos en las posiciones 5 y 6.

En el presente trabajo, se trata de sustituir pirimidinas en las posiciones 4 y 5, empleando rutas sencillas y económicas.

La sustitución de éstos compuestos en tales posiciones, se ha llevado a cabo empleando varios métodos; uno de ellos, se presenta en ésta revisión, el cual utiliza especies de litio (formando compuestos organometálicos) y constituye uno de los métodos más empleados, de más fácil aplicación y como veremos posteriormente al seleccionar adecuadamente una u otra base, proporciona gran selectividad.

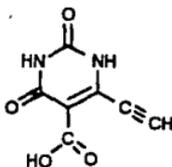
2. ANTECEDENTES

En los últimos años, ha sido de enorme interés el estudio de los derivados del uracilo sustituidos en las posiciones 5 y 6; debido a su amplio espectro de actividad biológica¹.

Se ha establecido ya, la importancia de uracilos sustituidos en la posición 5 como agentes antivirales y anticarcinógenos².

Hacia 1957, John A. Montgomery y colaboradores³ por un lado, y Duschinsky⁴ y Heidelberger⁴ por otro lado; demostraron la actividad biológica de uracilos y pirimidinas sustituidos en la posición 5, como antagonistas en la actividad anti-tumoral, designando a éstos compuestos como antagonistas de ácidos nucleicos.

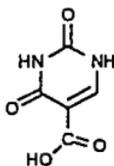
Años después, en 1981, Ram S. Bhatt y colaboradores⁵, reportaron la síntesis del compuesto (1) como antagonista metabólico de los derivados del ácido orótico.



(1)

Acido 5-etinilorótico

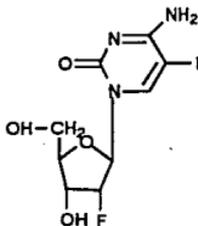
El compuesto (2)⁵; el cual es un intermediario en la síntesis de ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos de pirimidina, actúa posiblemente como inhibidor de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa.



(2)

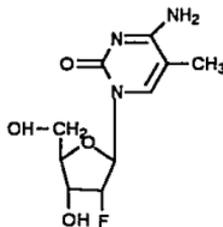
6-ácido carboxílico uracilo

En 1985, Michael E. Perlman y colaboradores⁶, mencionaron la síntesis del compuesto (3), así como su eficacia en estudios clínicos de Fase I y Fase II en pacientes con cáncer. También describieron la síntesis del compuesto (4), el cual presenta actividad *in vivo* mucho más potente en ratones infectados con el virus Herpes simplex Tipo I y Tipo II (HSV-1 y HSV-2), sin toxicidad a niveles de dosis efectivas.



(3)

[2'fluoro-5-iodo-ara-C] FIAC

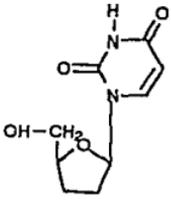


(4)

[2'fluoro-5-metil-ara-U] FMAU

Por otra parte, el compuesto (5) y algunos de sus derivados, han demostrado efecto inhibitor *in vitro* contra el virus HIV⁷ (virus de inmunodeficiencia humana), el cual es el agente etiológico del SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

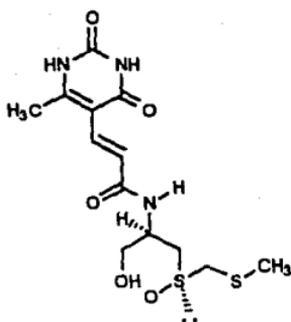
Se ha comprobado que algunos nucleótidos funcionan como potentes agentes antiretrovirales *in vitro*; ejemplo de ello es el compuesto (5); el cual es un potente inhibidor selectivo de HIV.



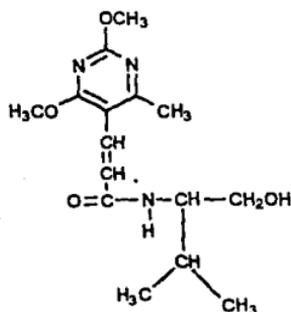
(5)

[2',3'-dideoxiuridina]

Para 1987, Shoichi Kanatomo y colaboradores⁸, sintetizaron varios compuestos como análogos de la Esparsomicina, compuesto (6); el cual, aunque fue aislado desde 1962 de un cultivo de *Streptomyces sparsogenes*, su estructura fue establecida más recientemente al descubrir su actividad anti-tumoral. Posteriormente sintetizaron el compuesto (7), observando la inhibición del crecimiento celular *in vitro* en células de ratones leucémicos.



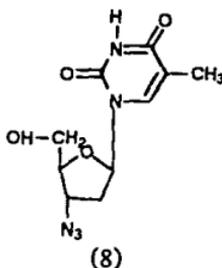
(6)

Esparomicina

(7)

N-(2,4-dimetoxi-6-metil-5-pirimidinilcarbonil)-L-valinol

En 1988, Tai-Shun Lin y colaboradores⁹ sintetizaron varios análogos 3'azido-2-deoxiribofuranosil nucleótidos de pirimidina, los cuales se han encontrado como potentes agentes anti-HIV, (antagonistas del virus de inmunodeficiencia humana), por ejemplo el compuesto (8); el cual resultó ser agonista HIV más activo *in vitro*, en células mononucleares de sangre humana (concentración: 0.002 μM).



[3'-azido-3'-deoxitimidina]

Hasta éste momento nos hemos interesado en la importancia de los derivados de uracilo sustituidos en las posiciones 5 y 6. Sin embargo, el estudio de pirimidinas en particular, también ha adquirido interés en el campo medicinal. En éste trabajo se presenta, la forma de alquilar selectivamente el anillo pirimidínico en las posiciones 4 y 5 (la posición 4 de la pirimidina corresponde a la posición 6; si empezamos a numerar en sentido contrario)¹⁰; y algunas características que hacen de la pirimidina, el compuesto heterocíclico más importante dentro de las diazinas.

Se denominan diazinas a los compuestos heterocíclicos constituidos por dos átomos de nitrógeno en un anillo de seis miembros.

Las pirimidinas son los compuestos 1,3-diazina (según nomenclatura IUPAC), como lo indica el compuesto (9).



(9)

Las pirimidinas tienen propiedades semejantes a las de la piridina¹¹; aunque son bases mucho más débiles que ésta (pKa pirimidina=1.3; pKa piridina=5.23).

Las posiciones 2, 4 y 6 de la pirimidina corresponden a las posiciones 2 y 4 de la piridina, las cuales son susceptibles de ser atacadas por agentes nucleofílicos; mientras que la posición 5 de la pirimidina corresponde a la posición 3 de la piridina; en la cual normalmente suele ocurrir un ataque electrofílico¹².

Algunos grupos activantes, tales como hidroxilos ó aminos, presentes en las posiciones (2, 4, ó 6) de la molécula, favorecen la sustitución electrofílica (nitración, nitrosación, halogenación, etc.), en la posición 5¹³.

Esto se debe a que la posición 5 en el anillo de pirimidina es el menos desactivado por los átomos de nitrógeno en el anillo¹⁴.

Tomando en cuenta éstos factores, se puede funcionalizar la pirimidina en cualquier posición, con diferentes grupos alquilantes.

Un tipo de reacción que es de gran utilidad en síntesis orgánica, para formar moléculas de mayor complejidad es a través de alquilaciones, vía carbaniones.

El término carbanión se refiere a sustancias en las cuales, parte de una carga negativa, reside en un átomo de carbono. Esta carga negativa en un carbón puede ser desarrollada por dos reacciones generales:

- a) En un proceso de reducción, un metal puede donar electrones a un sustrato reducible; el cual puede perder un ión haluro ó hidruro, dando lugar a un carbanión, asociado con un catión¹⁵.
- b) En una reacción ácido-base; un protón puede ser abstraído de un carbón por una base, dejando una carga negativa en ése carbón.

El carbanión, un carbono nucleofílico, puede reaccionar con un grupo carbonilo de otra molécula (condensación aldólica); ó bien con un halogenuro de alquilo, a través de un proceso S_N2 , formando en ambos casos un nuevo enlace carbono-carbono.

Los carbaniones pueden ser de dos tipos¹⁶: los generados por abstracción de un hidrógeno alfa a un carbonilo, como es el caso de las reacciones clásicas de la condensación aldólica; y los derivados de compuestos organometálicos, siendo los más comunes los reactivos de litio, Grignard y organocúpricos.

El uso de reactivos organometálicos en síntesis orgánica, se inició alrededor de 1900 con el trabajo de Victor Grignard¹⁷, quién descubrió que haluros de alquilo ó arilo reaccionaban con magnesio metálico para dar soluciones homogéneas conocidas como Reactivos de Grignard.

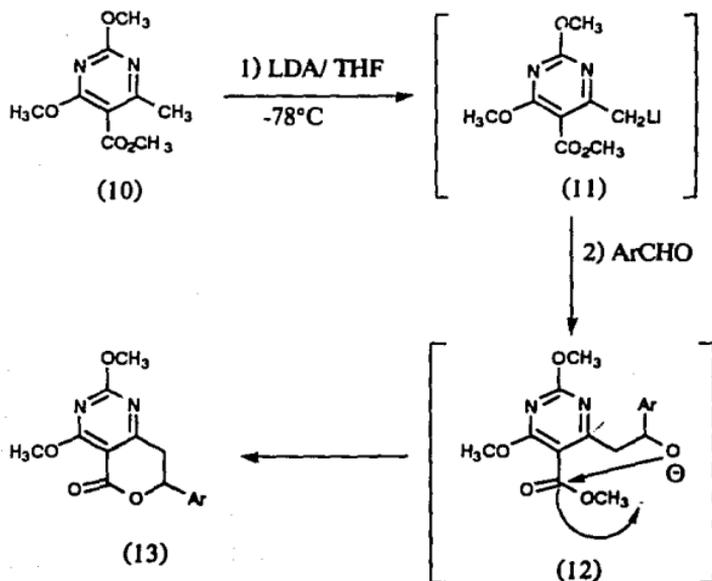
El reactivo de Grignard es el mejor conocido dentro de los organometálicos; los cuales se caracterizan por presentar la unión carbón a un metal; sea cual fuere éste, siempre es menos electronegativo que el carbono, por lo que el enlace es altamente polar¹⁸.

Los compuestos organolitios¹⁹ se parecen a los reactivos de Grignard en sus reacciones; el enlace carbono-litio es aún más iónico que el enlace carbono-magnesio, debido a la menor electronegatividad del litio, por lo cual es mayor la reactividad de los compuestos organolitios comparada con la de los reactivos de Grignard. Este reactivo por ser de nuestro interés, lo estudiaremos más detalladamente.

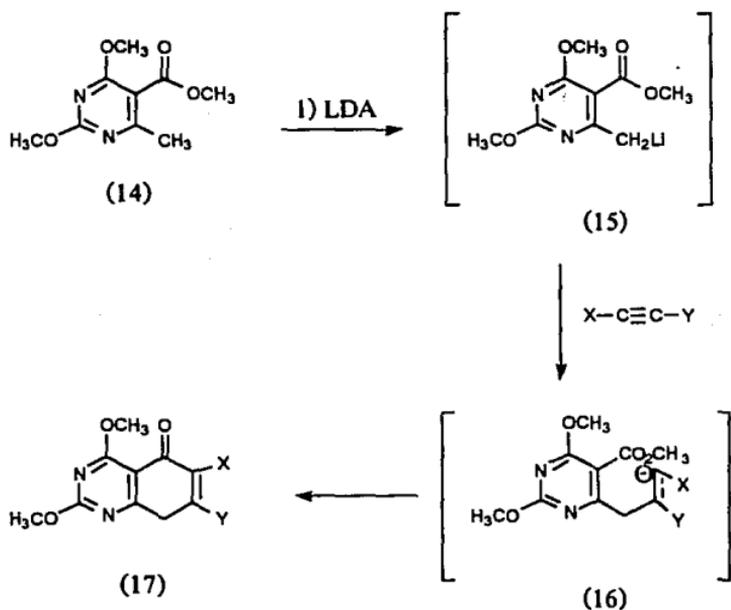
Los compuestos de organolitio, son sustancias altamente reactivas²⁰, las cuales son extremadamente sensibles al aire y humedad atmosférica, manipulándose con sumas precauciones.

Aunque la forma de preparar compuestos alquil ó aril-litios es muy similar a la de los reactivos de Grignard, y aunque el litio es más caro que el magnesio; en muchas situaciones se prefiere el uso de compuestos organolíticos sobre los reactivos de Grignard y ésto, debido a su mayor reactividad. El método fundamental para formar éstos compuestos, es haciendo reaccionar un haluro orgánico con una base de litio como n-BuLi; por ejemplo, en situaciones donde se requiere abstraer un hidrógeno alfa a un grupo funcional constituido por un doble enlace carbono-nitrógeno, se requiere de una base fuerte debido a que la acidez de dichos protones es menor en comparación a la acidez de un hidrógeno alfa a un carbonilo.

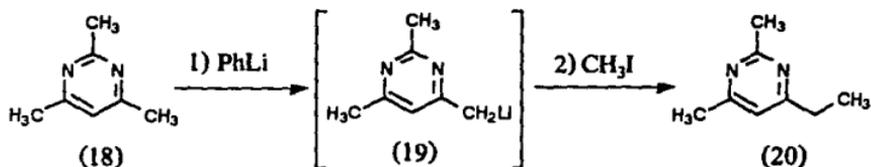
Algunos ejemplos de la utilización de carbaniones en la síntesis de pirimidinas funcionalizadas son los estudios realizados por A. Wada²¹ y colaboradores, quienes reportaron la síntesis del compuesto (13) a partir de la pirimidina (10). Ellos observaron que al tratar la pirimidina (10) con un equivalente de LDA, se generaba el carbanión (11) por abstracción de uno de los protones ácidos del grupo metilo. Dicho carbanión (11) se condensó con el carbonilo de diferentes aldehídos aromáticos, iniciando una serie de reacciones que culminaron en la formación de la lactona (13), vía el intermediario (12).



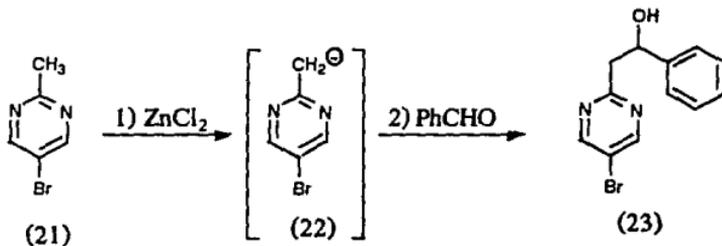
También reportaron la síntesis²² del compuesto (17), al demostrar que el compuesto (14) al tratarlo con un equivalente de LDA en éter etílico a -70°C , generó el intermediario (15), el cual reaccionó con 1.1 eq. de algunos acetilenos u olefinas, dando lugar a los compuestos del tipo (17), a través del intermediario (16).



Similarmenre J.C. Roberts²³, realizó la alquilación de la pirimidina (18) utilizando fenil-litio como base para generar el carbanión (19) el cual se alquiló con iodometano para formar el compuesto (20)

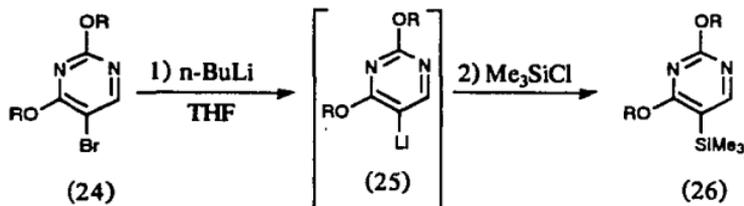


J.F.W. Mc Omie e I.M. White²⁴, reportaron la síntesis del compuesto (23) a partir de la reacción de la pirimidina (21) con cloruro de zinc para abstraer uno de los protones ácidos del grupo metilo en la posición 2, generando así el intermediario (22), el cual al reaccionar con benzaldehído como agente alquilante, produjo el citado compuesto (23).

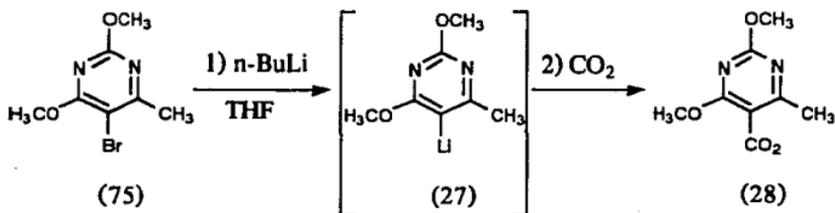


También se puede alquilar un anillo de pirimidina por medio de transmetalaciones, cuando un halógeno (Br₂ ó I₂) está presente en la molécula. Esto se lleva a cabo experimentalmente utilizando un ligero exceso de n-BuLi como base, dando lugar así al intercambio halógeno-metal, donde posteriormente se lleva a cabo la alquilación. Para obtener las 5-litopirimidinas por ejemplo, se parte de pirimidinas bromadas en dicha posición²⁵.

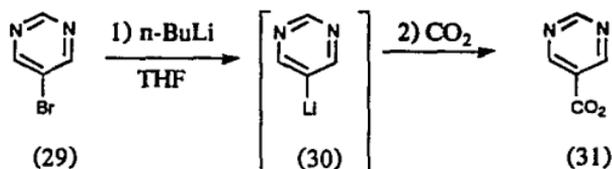
Así, tenemos la síntesis reportada por N.S. Choo y G.S. Yoo²⁶; quienes en su estudio realizado, demuestran que a partir del compuesto (24) con *n*-BuLi en THF, se genera el compuesto 5-litiado (25); producto de transmetalación, que a su vez; es tratado con cloruro de trimetilsilano ó de estaño, obteniendo el compuesto (26).



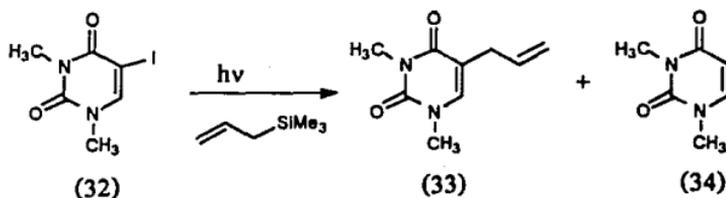
Se ha reportado⁸ la síntesis de compuestos análogos de la Esparsomicina (6); utilizando el compuesto 5-halogenado (75), cuya síntesis se describe en el Esquema 8, al cual hacen reaccionar con un ligero exceso de *n*-BuLi en éter etílico a -70°C , bajo atmósfera de nitrógeno, obteniéndose el carbanión (27); éste intermediario, en presencia de dióxido de carbono como agente alquilante, da lugar al compuesto (28), a partir del cual se realizan una serie de reacciones para obtener los compuestos análogos de (6).



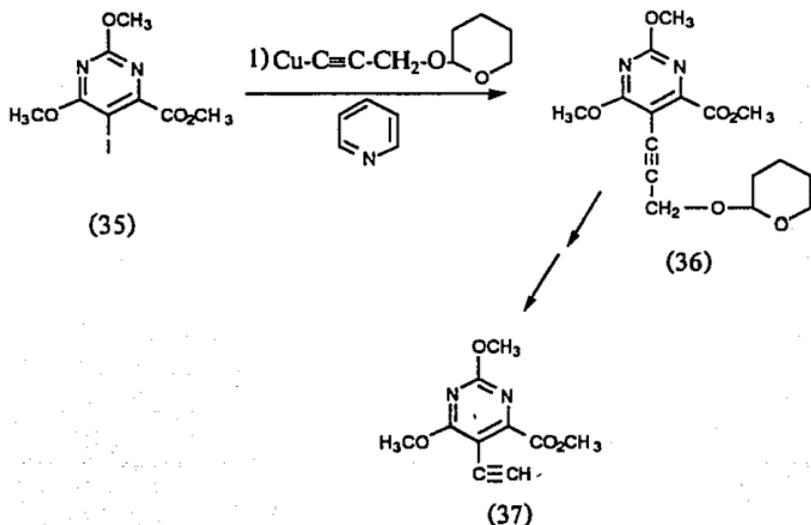
En 1965, M.P.L. Caton²⁵ y colaboradores, realizaron un estudio sobre el compuesto (29) al hacerlo reaccionar con *n*-BuLi, en éter etílico a la temperatura de -35, -40°C, bajo atmósfera de nitrógeno, generando así el compuesto 5-litiado (30), producto de transmetalación; sobre el cual se añadió como agente alquilante dióxido de carbono, obteniéndose el compuesto (31).



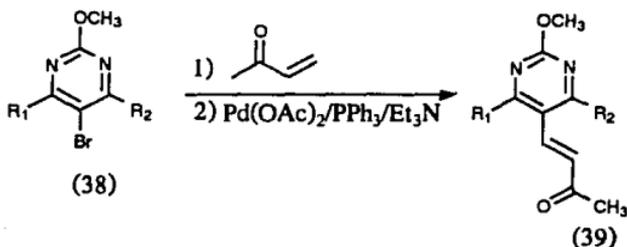
Otra forma de alquilación en las pirimidinas, es mediante reacciones de fotoacoplamiento. I. Saito²⁷ y colaboradores, reportaron la síntesis de varios compuestos derivados 5 y 6-iodouracilos con alilsilanos y alquenos, como ejemplo tenemos la reacción que ocurre al someter a la radiación de una lámpara de mercurio de alta presión (100-W) al compuesto (32), en presencia de aliltrimetilsilano en acetonitrilo acuoso, produciendo el compuesto (33) como producto principal, como se indica a continuación.



Otras formas de alquilación de pirimidinas se llevan a cabo mediante acoplamientos con reactivos organometálicos (como cobre y paladio); R.S. Bhatt⁵ y colaboradores reportaron la síntesis del compuesto (37) a partir de la condensación del compuesto (35) con el reactivo organocúprico, en piridina seca bajo atmósfera de argón, obteniéndose el intermediario (36), sobre el cual se realizan una serie de reacciones para producir finalmente el compuesto (37).

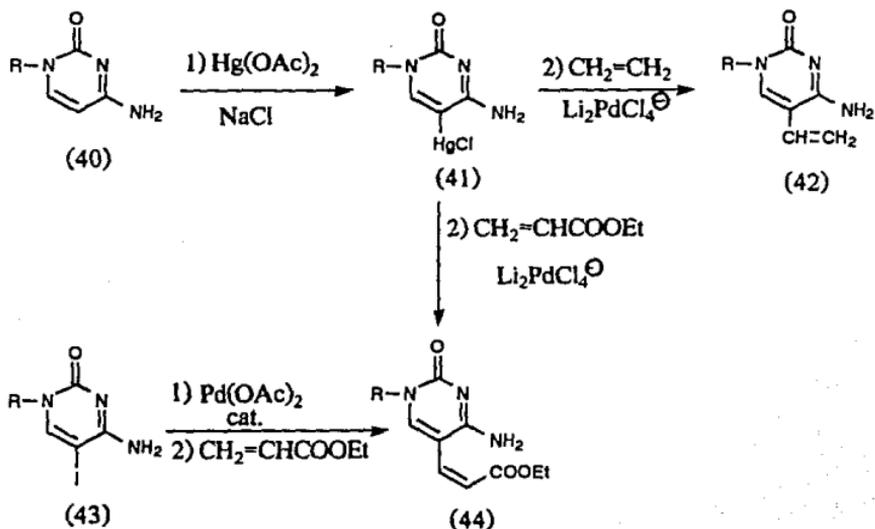


Otra manera de efectuar éstas transformaciones consiste en acoplamientos catalizados por paladio. Tenemos por ejemplo, la reacción que ocurre con el compuesto (38), metilvinil cetona en trietanolamina y una cantidad catalítica del complejo paladio diacetato-trifenilfosfina, obteniéndose el compuesto (39); esta reacción fue reportada en 1988 por A. Wada y H. Yasuda²⁸.



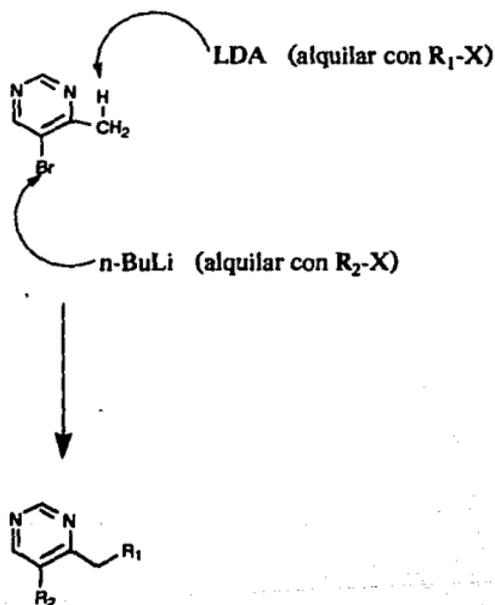
M. Perlman⁶ y colaboradores, reportaron la síntesis de varios compuestos derivados de la citosina, mediante reacciones de acoplamiento con paladio, utilizando Li_2PdCl_4 y Pd(OAc)_2 . Por ejemplo, al tratar el compuesto (40) con diacetato de mercurio/cloruro de sodio, se obtiene el compuesto (41), el cual es añadido a una solución de Li_2PdCl_4 en metanol y acrilato de etilo para producir (42). Por otra parte, al efectuar bajo las

mismas condiciones la reacción del compuesto (41) con el éster correspondiente, se obtiene el compuesto (44), el cual también puede ser obtenido al hacer reaccionar el compuesto (43) con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalizador, en trifenilfosfina, dimetilformamida anhidra y el éster correspondiente a 85°C , bajo atmósfera de argón, durante 24 horas, como se muestra a continuación.



Tomando en cuenta todos éstos factores, el objetivo de éste trabajo es establecer la selectividad de las alquilaciones en el anillo pirimidínico, utilizando el reactivo organolitio adecuado, siendo en la posición 4 si utilizamos como base LDA; ó bien, en la posición 5 si utilizamos *n*-BuLi, como se muestra en el Esquema 1.

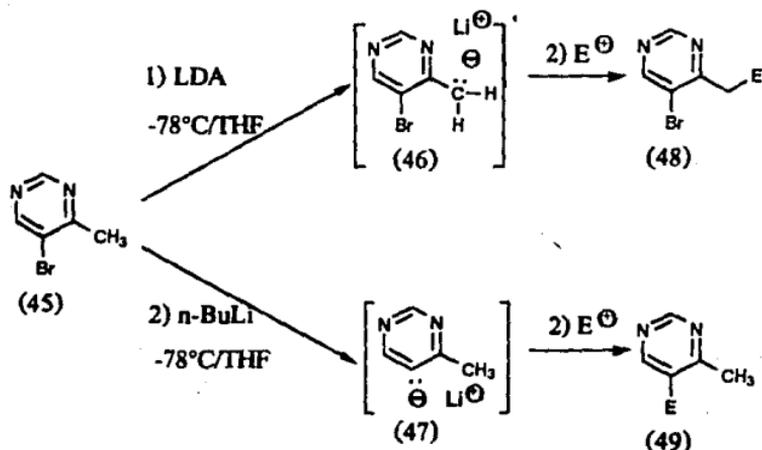
Esquema 1:



3. DISCUSION

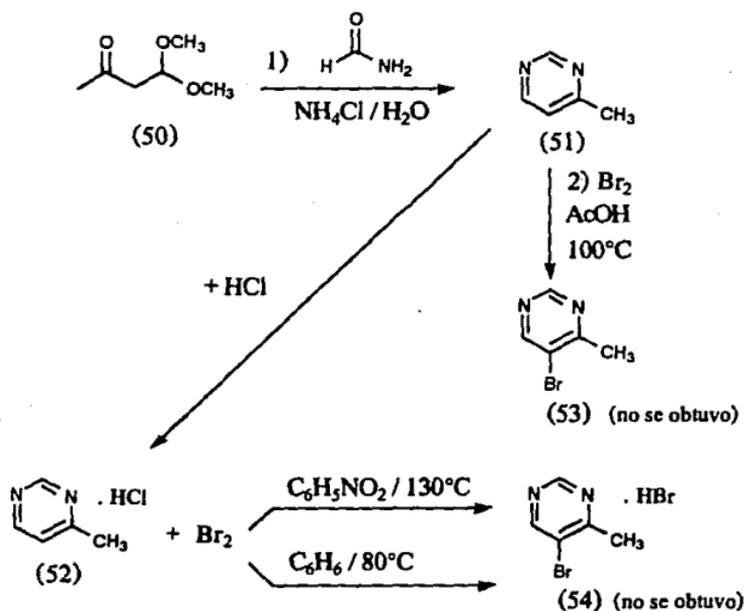
El objetivo de éste estudio es la alquilación selectiva de metilpirimidinas, sustituidas con un átomo de bromo en la posición 5. Dicha estrategia está basada en el hecho de que empleando una base como la diisopropilamida de litio, se puede abstraer limpiamente uno de los protones ácidos del grupo metilo, generando las especies carbaniónicas (46), sin que se efectúe un intercambio entre el bromo y el metal que pudiese generar las especies (47). Por el contrario, si la base utilizada es el *n*-BuLi, se induce selectivamente la transmetalación del bromo, produciéndose el carbanión (47) predominantemente. Ambos (46) ó (47), reaccionan con electrófilos en cada caso para formar (48) ó (49). Como se indica en el Esquema 2.

Esquema 2:



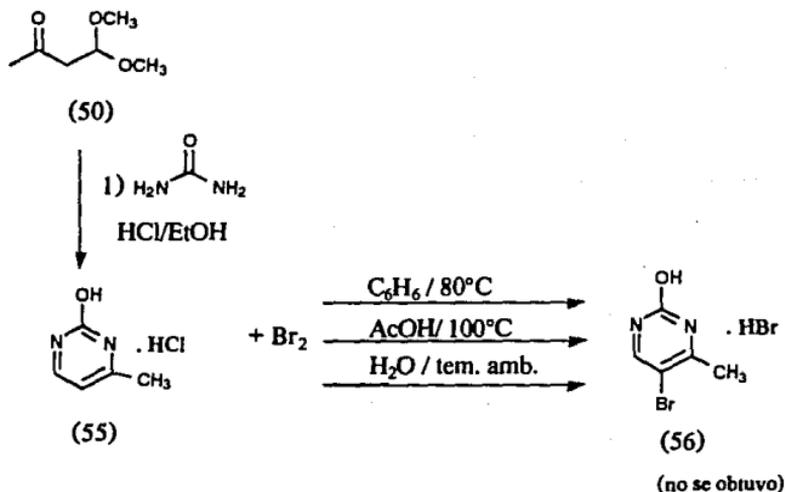
Originalmente para estos estudios se sintetizó el compuesto (51)²⁹ y sobre éste compuesto y su respectivo clorhidrato³¹ (52) se realizaron tres intentos de bromación^{30,31} bajo diferentes condiciones con el objeto de obtener los compuestos (53) y (54) respectivamente con resultados negativos. Aunque el anillo básico de la pirimidina ha sido bromado bajo éstas condiciones, presumiblemente el grupo metilo inhibe la reacción por impedimento estérico. Esquema 3

Esquema 3:



Como es un hecho sabido que grupos donadores de electrones en las posiciones 2, 4 y 6 activan el anillo de las pirimidinas hacia las reacciones de sustitución electrofílica en la posición 5, se sintetizó el compuesto (55)³² con la idea de que el grupo OH en la posición 2 activaría la posición 5 hacia la reacción de halogenación^{30,31,33}. No obstante, se fracasó en todos los intentos de bromación para obtener el compuesto (56)-Esquema 4.

Esquema 4:



En vista de los resultados negativos obtenidos con las pirimidinas (52) y (55), se efectuaron unos estudios con la pirimidina trihalogenada (59)-Esquema 5; cuya síntesis fue reportada por G.E. Hilbert y E.F. Jansen en 1933 por un lado y D.M. Mulvey en 1973 por otro^{34,35}; a partir del uracilo (57)³⁶. Sobre el compuesto halogenado (59), el cual es bastante corrosivo³⁴, se llevó a cabo una reacción con el reactivo de Grignard³⁷, generado del bromuro de fenilo y granalla de magnesio finamente cortado en aproximadamente 15 mL de THF anhidro, obteniéndose (60) en 78% de rendimiento. Como se sabe, dicha selectividad en el modo de sustitución, está basada en el hecho de que la posición 4 en el anillo de pirimidina, es mucho más reactiva que la posición 2 hacia sustituciones nucleofílicas. En el espectro RMN (200 MHz) se aprecia un multiplete en 7.4-7.2 ppm que integra para los cinco protones aromáticos del grupo fenilo y en 3.7-3.5 y 3.3-3.1 aparecen dos multipletes que integran para los cuatro protones de los grupos metilenos.

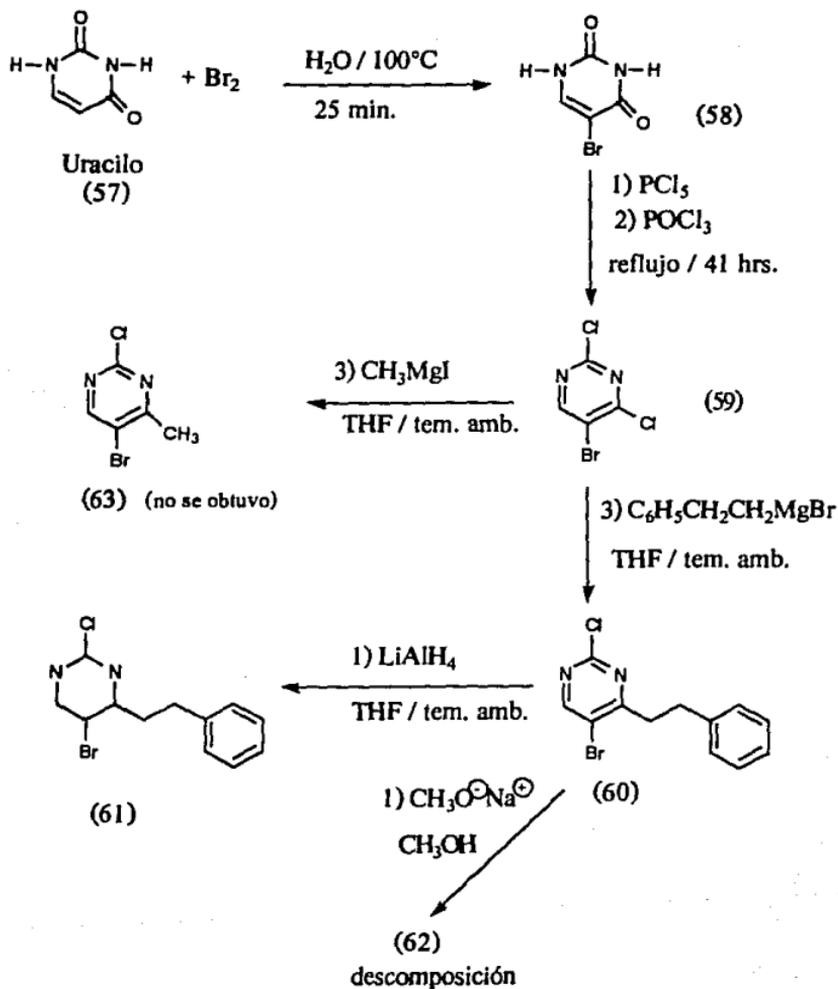
Sobre el compuesto (60) se efectuaron dos reacciones:

-Primero: al intentar la reducción del cloro con hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄); únicamente se observa la reducción parcial del anillo pirimidínico (61), debido tal vez a que el hidruro de litio y aluminio es un fuerte agente reductor para éstos casos.

-Segundo: al intentar reemplazar el cloro con metóxido de sodio en metanol, con el objeto de obtener el compuesto 2-metoxilado (62), la reacción proporciona productos que se descomponen fácilmente.

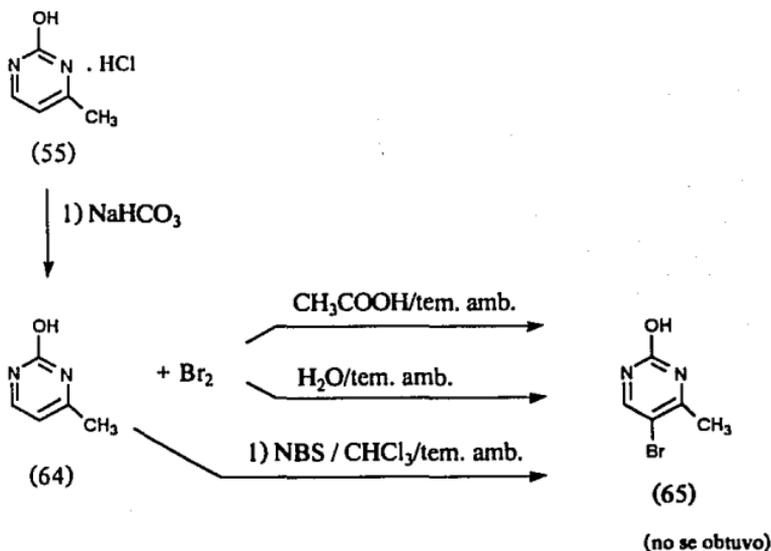
Por último, se realizó una reacción más sobre el compuesto (59) con el reactivo de Grignard³⁷, formando éste, a partir de iodometano y magnesio, bajo las mismas condiciones usadas para obtener el compuesto (60), con el objeto de obtener el compuesto (63) sin observar reacción, pues no se aprecia el grupo metilo en los espectros de RMN, como se indica en el Esquema 5.

Esquema 5:



Finalmente se hicieron otros intentos de bromación^{30,31,38} del compuesto (64), el cual se obtuvo del clorhidrato (55) al liberar con bicarbonato de sodio. En los tres casos, no hubo reacción, recuperándose en todos los experimentos la materia prima. Es claro, a partir de éstos resultados, que un solo grupo donador en la posición 2 de la pirimidina no es suficiente para activar el anillo hacia la sustitución electrofílica. Esquema 6

Esquema 6:



Debido a los constantes fracasos con éste material, se efectuó otra síntesis para obtener la materia prima (69)-Esquema 7, que se inició con la preparación del compuesto 2-tiouracilo (67) a partir de tiourea y acetoacetato de etilo (66)³⁹ en medio básico. El espectro de IR mostró señales en 3050 cm^{-1} , que corresponde a la absorción del grupo SH y el espectro de RMN indicó las señales del metilo en 2.2 ppm y el protón aromático en 6.2 ppm.

El compuesto (67) se sometió a una reducción con Níquel Raney⁴⁰ en agua, provocando la desulfuración deseada, obteniéndose la pirimidin-4-ona (68) como cristales en 85% de rendimiento y que corresponde al producto deseado. El análisis de IR mostró la desaparición de la señal en 3050 cm^{-1} que corresponde a la absorción del grupo SH; y en el espectro de RMN se apreció la aparición de un singulete en 8.15 ppm que corresponde al protón 2 y la total aromatización del sistema.

H.C. Van Der Plas³⁸, ha reportado la halogenación de derivados de (68) con bromo en ácido acético, el cual dió resultados satisfactorios, obteniéndose el compuesto (69) en 75% de rendimiento como cristales blancos. El análisis de RMN mostró la desaparición de la señal en 6.2 ppm lo que nos indicó la sustitución del H-5 por bromo.

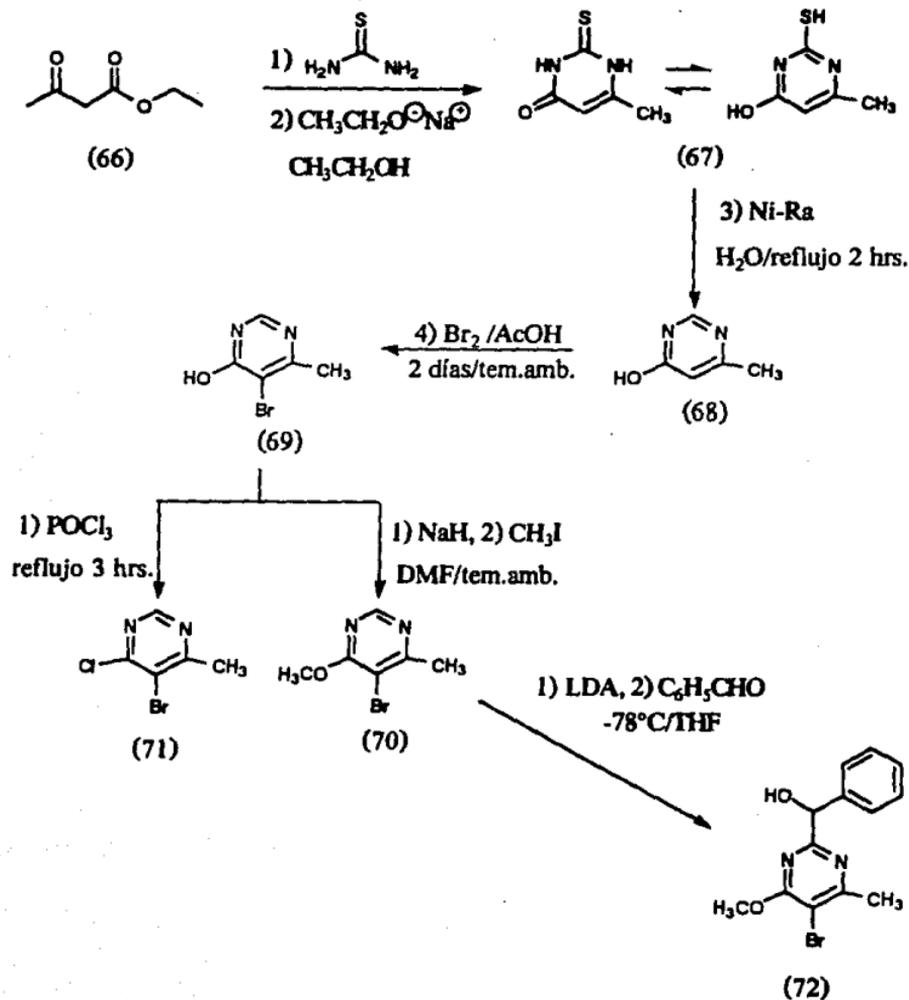
Debido a que en la pirimidina (69) existe tautomería ceto-enol y es un centro muy reactivo, se optó por proteger el grupo OH como el éter metílico, haciendo reaccionar (69) con hidruro de sodio en DMF, seguido por adición de yodometano, obteniéndose 56% de rendimiento de (70) como cristales blancos cuyo análisis de IR demostró la desaparición de la señal en 3500 cm^{-1} correspondiente a la absorción del grupo OH; mientras que en el espectro de RMN se apreció la aparición de un singulete en 3.7 ppm que integra para tres protones asignándose al grupo metoxilo.

Paralelamente, la mencionada pirimidina (69), se sometió a una reacción de halogenación con oxiclórico de fósforo³⁸, proporcionando el compuesto dihalogenado (71) en 26% de rendimiento como un sólido amarillo. El análisis de IR demostró la desaparición de la señal en 3500 cm^{-1} , correspondiente al grupo hidroxilo.

Una vez obtenido el compuesto (70), se procedió a estudiar la alquilación en el grupo metilo empleando LDA; el cual se generó en 20 mL de THF a -78°C , seguido por la adición de benzaldehído²¹; obteniéndose 42% de rendimiento del compuesto (72)-Esquema 7; en el cual se esperaba la desaparición del grupo metilo. No obstante el RMN (200 MHz) mostró la desaparición del protón de la posición 2 y la presencia intacta de los grupos metilo y metoxilo. El espectro de IR mostró la aparición de un hidroxilo, signo inequívoco de sustitución en posición 2.

Se ha reportado en la literatura, las reacciones entre derivados de litio y pirimidinas 4,6-disustituídas y se ha observado que en la posición 2 ocurre la reacción⁴¹, ya que el hidrógeno entre los dos átomos de nitrógeno presenta mayor acidez que otros hidrógenos en otra parte de la molécula; como se presenta en el Esquema 7.

Esquema 7:



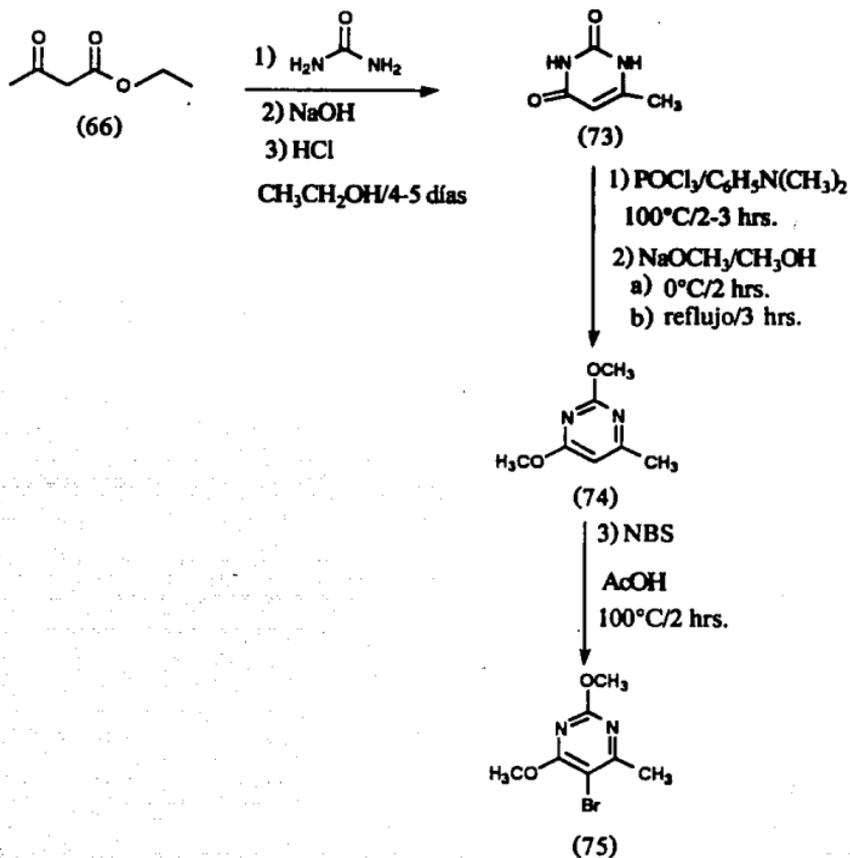
Finalmente se sintetizó la 5-bromo-2,4-dimetoxi-6-metilpirimidina (75)-Esquema 8, compuesto sobre el cual se estudiaron las alquilaciones. La síntesis de dicho compuesto está basada en técnicas reportadas en la literatura.

A partir de la condensación del acetoacetato de etilo y urea⁴²; se obtiene el compuesto (73) en 38% de rendimiento como cristales blancos. El espectro de IR muestra en 1670 cm^{-1} la señal característica de la absorción del grupo carbonilo. El análisis de RMN nos permite apreciar en 10 ppm una banda ancha que corresponde a los grupos hidroxilo, los cuales desaparecen con intercambio de agua deuterada; en 5.35 ppm aparece un singulete que corresponde al protón aromático y en 2.1 ppm se muestra un singulete que corresponde a los tres protones del grupo metilo.

A partir del compuesto (73) se lleva a cabo una doble cloración con oxocloruro de fósforo en N,N-dimetilanilina²⁸, con la cual se obtiene el intermediario 2,6-dicloro-4-metilpirimidina, en un rendimiento mayor del 90% como cristales amarillos. El espectro de IR muestra la desaparición en 1670 cm^{-1} de la señal correspondiente a la absorción del grupo carbonilo. En éste intermediario se efectúa el desplazamiento de ambos cloros con metóxido de sodio en metanol²⁰, obteniéndose así el compuesto (74) en 98% de rendimiento como cristales blancos. El espectro de IR muestra en 1250 cm^{-1} la absorción que corresponde al estiramiento C-O de los grupos metoxilo. El espectro de RMN muestra un par de singuletes en 4.0 y 3.9 ppm, ambos integrando para tres protones y que corresponden a los dos grupos metoxi de la molécula.

El compuesto (75), se obtuvo por medio de la bromación del compuesto (50) con N-bromosuccinimida en ácido acético³⁰ en 73% de rendimiento como cristales blancos. El espectro de RMN muestra la desaparición en 6.2 ppm de la señal correspondiente al protón aromático en la posición 5. Así se indica en el Esquema 8.

Esquema 8:



Una vez resuelta la síntesis del compuesto (75)-Esquema 8 y disponiendo de éste en grandes cantidades, se procedió a estudiar la alquilación del grupo metilo, siguiendo el **Procedimiento General 1²¹** (parte experimental), en el cual se genera el carbanión al tratarlo con un ligero exceso de LDA, seguido por el agente alquilante correspondiente.

Al usar 1.1 eq. de benzaldehído, se obtuvo el compuesto (76)-Esquema 9 con un 83% de rendimiento. El espectro de RMN (200 MHz) muestra la desaparición de la señal en 2.5 ppm, correspondiente al grupo metilo. Sin embargo se observa la aparición de un multiplete en la región comprendida entre 3.45-3.15 ppm, que integra para los dos protones del metileno unido al anillo aromático, evidenciando que la alquilación se llevó a cabo sobre el grupo metilo; también aparecen en la región de 7.5-7.25 ppm un multiplete que integra para los cinco protones del grupo fenilo; en 5.3-5.2 ppm un doblete que integra para el protón del carbón unido al grupo hidroxilo; en 4.8 ppm una banda ancha que corresponde al protón del grupo hidroxilo, el cual desaparece con intercambio de agua deuterada.

Con el objeto de realizar más alquilaciones con el compuesto (75), se procedió a proteger el grupo OH como su éter metílico⁴³. En uno de los experimentos se utilizó 1.1 eq. de yodometano, utilizando como base 2.6 eq. de hidruro de sodio (50%) en DMF como disolvente, observando descomposición en la reacción. Otro intento se hace usando como base 4 eq. de hidróxido de potasio en DMSO como disolvente; sin embargo, los resultados también fueron negativos, observándose descomposición en la reacción, por lo cual se continuó con el mismo procedimiento para alquilar en la posición 4 de la pirimidina, utilizando otros ejemplos.

En un ejemplo adicional, se obtuvo el compuesto (78)-Esquema 9 en un 75% de rendimiento, al emplear bromuro de fenitilo como el agente alquilante. El espectro de RMN (200 MHz) una vez más, muestra la desaparición en 2.5 ppm del singulete que corresponde a los tres protones del grupo metilo; mientras que en 3.3-3.0 ppm aparece un multiplete que integra

para los cuatro protones de los dos metilenos unidos al anillo aromático, indicando nuevamente que una reacción de alquilación se llevó a cabo sobre el grupo metilo. Además en 7.35-7.2 ppm, se observa un multiplete correspondiente a los protones del fenilo.

Continuando con el estudio, no se observó reacción cuando el bromo ó iodoacetaldehído dietil acetal fueron utilizados como agentes alquilantes, siendo inútiles todos los esfuerzos por obtener el compuesto (79)-Esquema 9; ésto se debe tal vez a efectos estéricos.

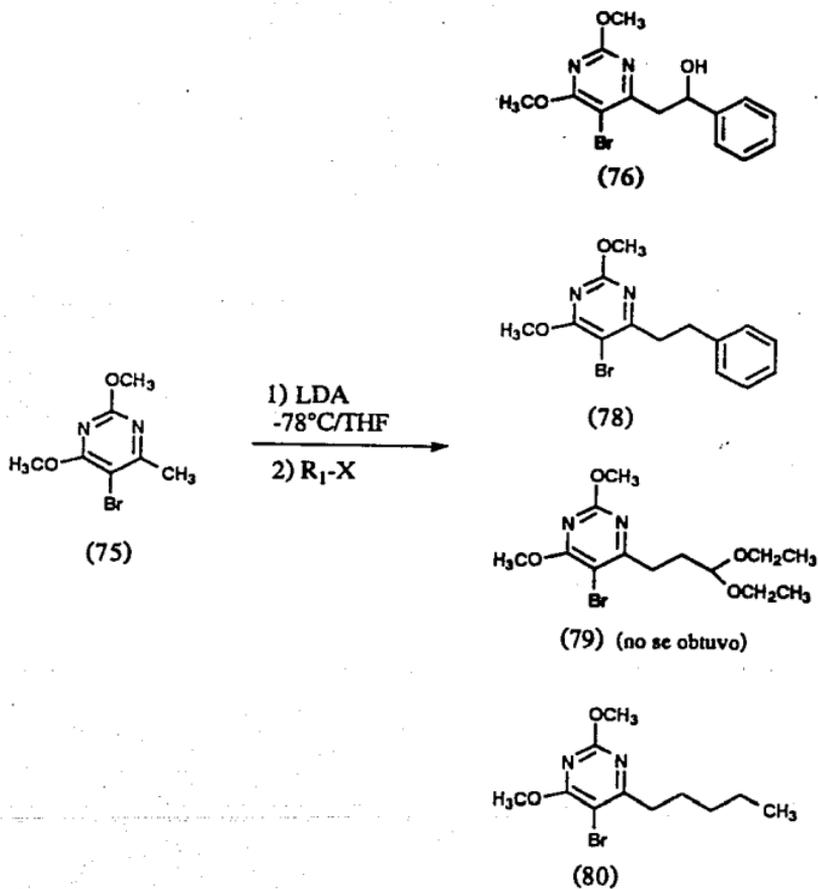
El compuesto (80)-Esquema 9, se obtuvo al hacer reaccionar 1 eq. del compuesto (75) con 1.1 eq. de iodobutano en 75% de rendimiento como un sólido blanco de bajo punto de fusión. El espectro de RMN muestra la desaparición en 2.5 ppm del singulete que corresponde a los protones del grupo metilo y aparecen las siguientes señales: en 2.87-2.77 ppm un multiplete que integra para los dos protones del metileno unido al anillo aromático; en 1.74-1.67 ppm un multiplete que corresponde a dos protones de otro metileno; en 1.41-1.31 ppm un multiplete que integra para los cuatro protones de los dos metilenos y en 0.94-0.872 ppm un multiplete que integra para los tres protones del metilo al final de la cadena.

Otros intentos de alquilación con óxido de estireno y bromoacetato de etilo, resultaron inútiles en la síntesis de los compuestos (81) y (82).

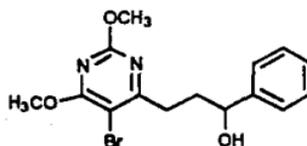
Por otra parte, al emplear cianoformato de etilo en la reacción, se obtuvo el compuesto (83)-Esquema 10, aunque con un rendimiento bajo (20%). El espectro de IR muestra en 1725 cm^{-1} una banda que corresponde a la absorción del grupo carbonilo del éster. El espectro de RMN muestra en 4.211 ppm un cuadruplete que integra para los dos protones del metileno del éster; en 3.88 ppm un singulete que integra para los dos protones del metileno unidos al anillo aromático y en 1.27 ppm un triplete que integra para los tres protones del metilo.

Todos éstos resultados, se suman en su conjunto en los Esquemas 9 - 11 y posteriormente en la Tabla I.

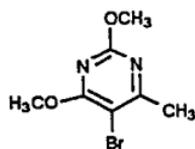
Equema 9:



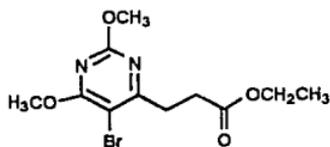
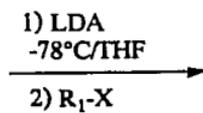
Esquema 10:



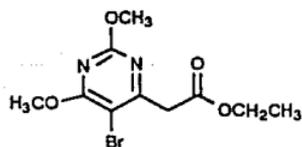
(81) (no se obtuvo)



(75)

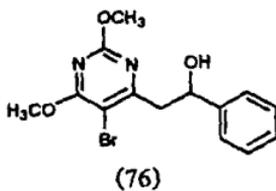


(82) (no se obtuvo)



(83)

Esquema 11:



I)

1) NaH
2) CH₃I
DMF

II)

1) KOH
2) CH₃I
DMSO

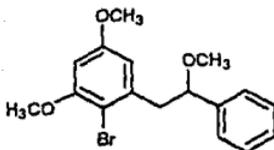
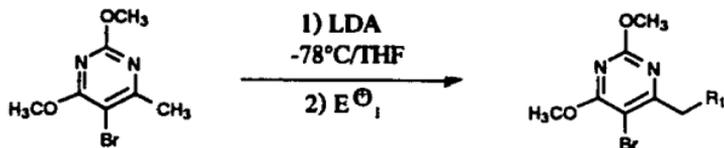


Tabla I:



	Compuesto	R ₁	% Rendimiento
a)	76	-CH(OH)C ₆ H ₅	83
b)	78	-CH ₂ C ₆ H ₅	75
c)	79	-CH ₂ CH(OCH ₂ CH ₃) ₂	no se obtuvo
d)	80	-n-C ₄ H ₉	75
e)	81	-CH ₂ CH(OH)C ₆ H ₅	no se obtuvo
f)	82	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	no se obtuvo
g)	83	-CO ₂ CH ₂ CH ₃	20

E₁[⊕] = a) PhCHO; b) BrCH₂C₆H₅; c) ICH₂CH₂(OCH₂CH₃)₂; d) n-C₄H₉I;

e) -C₆H₅; f) BrCH₂CO₂CH₂CH₃; g) NCCO₂CH₂CH₃.

Una vez estudiada la alquilación sobre el grupo metilo, se procedió a efectuar reacciones de alquilación sobre el bromo. Para tal objetivo, se siguió el **Procedimiento General II**^{8,25,26} (parte experimental); en el cual se obtiene el producto, mediante la transmetalación del bromo con 1.1 eq. de *n*-BuLi y el agente alquilante correspondiente.

En un experimento inicial sobre el compuesto (76), utilizando bromuro de bencilo como el agente alquilante, únicamente se identificó un producto (84b)-Esquema 12; en el espectro de RMN (200 MHz) se puede apreciar que el bromo fue eliminado, apareciendo una señal en 6.2 ppm como un singulete que integra para un protón asignado a la posición 5 del anillo (producto resultante de la protonación de las especies de litio).

Similares resultados se obtuvieron al utilizar iodometano, obteniéndose el producto (85b)-Esquema 12, cuyo espectro de RMN fue idéntico a (84b)-Esquema 12, descrito en el caso anterior.

Al realizar el experimento del compuesto (75) en presencia de benzaldehído, se obtiene una mezcla de cuatro productos, siendo (86a)-Esquema 13 el producto principal en 33% como un aceite amarillo. El espectro de RMN (200 MHz) muestra la presencia en 7.35-7.25 ppm de un multiplete que integra para los cinco protones del grupo fenilo; en 3.3 ppm aparece una banda pequeña que corresponde al protón del grupo hidroxilo, la cual desaparece al intercambiar con agua deuterada; en 6.1 ppm aparece un doblete que integra para el protón del grupo hidroxilo y sigue apareciendo la señal en 2.4 ppm de un singulete que integra para los tres protones del metilo.

Se obtienen tres productos más, los cuales ya han sido caracterizados en reacciones anteriores y son los siguientes: el compuesto (86b) en 20% de rendimiento, cuyo espectro de RMN fue idéntico al del (84a)-Esquema 12. El compuesto (86c) en 23% de rendimiento, idéntico al compuesto (76)-Esquema 9. El compuesto (86d) en 13% de rendimiento, idéntico al

compuesto (74)-Esquema 8, producto resultante de la protonación de las especies de litio.

Al utilizar *t*-BuLi como base en el compuesto (78), para efectuar la transmetalación y yodometano como el agente de alquilación, se obtuvo el compuesto (87a) en un 76% de rendimiento. El espectro de RMN (200 MHz) indica la presencia en 2 ppm de un singulete que integra para los tres protones del grupo metilo.

De ésta reacción se aislaron dos productos más, cuya naturaleza se describe a continuación:

El compuesto (87b) en 12% de rendimiento como un aceite amarillo. El espectro de RMN (200 MHz) muestra en la región de 3.35-3.2 ppm un multiplete que integra para un protón del carbono unido al anillo aromático; en 1.19 ppm aparece un singulete que integra para los tres protones del grupo metilo y en 1.25 ppm un singulete que corresponde a tres protones de otro grupo metilo.

El compuesto (87c) en 11% de rendimiento como un aceite amarillento. El espectro de RMN (200 MHz) muestra en 6.2 ppm un singulete que integra para el protón 5, correspondiente al producto obtenido por la protonación de las especies de litio.

Al efectuar la reacción con óxido de estireno, se aisló un producto (88b)-Esquema 15, cuyas propiedades espectrales eran idénticas a las del compuesto (87c)-Esquema 14. El experimento se repitió utilizando como codisolvente una mezcla de hexametilfosforamida⁴⁴. También se repitió en presencia de 1 eq. de eterato de trifluoroboro, con la finalidad de lograr un medio más reactivo; ya que éstos reactivos pueden inducir la apertura del epóxido, facilitando la reacción; los resultados en ambos casos fueron negativos. Esto se pudo comprobar al analizar los espectros de RMN (200 MHz), los cuales nos señalan en 6.19 ppm (para el primer experimento) y en 6.16 ppm (para el segundo intento), un singulete que integra para un protón, el correspondiente al de la posición 5, producto resultante de la protonación de las especies de litio.

El compuesto (89)-Esquema 15⁴⁵, se obtuvo al hacer reaccionar 1 eq. del compuesto (78)-Esquema 9 con 1.1 eq. de DMF. El espectro de IR muestra en 1685 cm^{-1} la banda característica a la absorción del grupo carbonilo del aldehído. El espectro de RMN (200 MHz), muestra en 10.38 ppm un singulete que corresponde al protón del grupo aldehído.

El producto (90)-Esquema 16, se obtuvo a partir del compuesto (78), tratándolo con n-BuLi y posteriormente burbujeando dióxido de carbono (el cual previamente se hace pasar por dos burbujeadores conteniendo uno ácido sulfúrico y otro cloruro de calcio). El espectro de IR muestra en 3100 cm^{-1} una banda correspondiente a la absorción del grupo OH del ácido carboxílico. El espectro de RMN (200 MHz), muestra en 7.5-7.1 ppm un multiplete que integra para seis protones, los correspondientes a los cinco protones del grupo fenilo más el protón correspondiente del ácido carboxílico.

El compuesto (91a)-Esquema 16, se obtuvo al hacer reaccionar compuesto (78) con n-BuLi seguido de 1.1 eq. de cloruro de acetilo en 34% de rendimiento como un aceite anaranjado. Al analizar los espectros, se determinó la presencia de un grupo acetilo en la posición deseada (5) y otro más en el metileno unido al anillo aromático. El espectro de IR nos señala en 1740 cm^{-1} la presencia de los grupos carbonilo. El espectro de RMN (200 MHz), muestra la presencia en 2.1 ppm un singulete correspondiente a los tres protones del grupo acetilo.

Se obtiene otro producto (91b), que es idéntico al compuesto (87c)-Esquema 14.

El compuesto (92a)-Esquema 17, esperado a partir de la reacción del compuesto (78) con n-BuLi no se formó bajo las condiciones del experimento. Se estudió bajo diferentes condiciones; por ejemplo se sustituyó el n-BuLi por t-BuLi, utilizándose hasta 2.5 eq. del último; también se empleó éter anhidro en lugar de THF. Los resultados en todos los casos fueron negativos. Se obtienen sin embargo, dos compuestos; uno de ellos (92c)-Esquema 17, ya identificado que corresponde al compuesto (87c)-

Esquema 14 y otro producto principal (92b)-Esquema 17 en 50% de rendimiento como un aceite amarillo, que por análisis de los espectros, se infiere que el grupo n-BuLi se adiciona a la molécula de la cadena lateral. El espectro de RMN (200 MHz), muestra la desaparición en 3.1-2.8 ppm del protón del metileno unido al anillo pirimidínico; en 1.9 ppm aparece un multiplete que integra para los dos protones correspondientes al metileno en la cadena del n-butilo; en 1.3-1.1 ppm aparece un multiplete que integra para los cuatro protones de los dos metilenos unidos al metilo en la cadena n-butilo y en 0.9-0.79 ppm un triplete que integra para los tres protones del metilo al final de la cadena del n-butilo.

El compuesto (93a)-Esquema 18 que se esperaba obtener a partir de la reacción con 1 eq. del compuesto (78) con n-BuLi, seguido de 1.1 eq. de bromuro de bencilo, no fue obtenido. En el medio de la reacción, se detectó el ya conocido compuesto (87c)-Esquema 14; y otro producto principal (93b)-(Esquema 18) en 28% de rendimiento como un aceite amarillo. Con el análisis de los espectros, podemos darnos cuenta que el bromuro de bencilo no reaccionó con la materia prima en la posición deseada, ocurriendo en ésta el producto resultante de la protonación de las especies de litio; incorporándose además al anillo pirimidínico el grupo n-butilo. El espectro de RMN (200 MHz), muestra en 6.02 ppm un singulete que integra para el protón unido al anillo pirimidínico; en 3.015-2.82 ppm aparece un multiplete que corresponde a los dos protones de los dos carbonos comprendidos entre los dos anillos aromáticos; en 1.16 ppm aparece un singulete que corresponde a los dos protones de un metileno de la cadena del n-butilo; en 1.29-1.12 ppm aparece un multiplete que corresponde a los cuatro protones de los dos metilenos antes del metilo de la cadena del n-butilo y en 0.81 ppm aparece un triplete que corresponde a los tres protones del metilo al final de la cadena del n-butilo.

Con la idea de introducir cadenas con grupos funcionales éster en el compuesto (78); se hicieron experimentos utilizando bromoacetato de etilo y cianoformato de metilo. Con el primero no se logró obtener el compuesto (94)-Esquema 18; sin embargo con el segundo, se obtuvo el compuesto (95)-Esquema 19 en un 65% de rendimiento como lo demuestra el espectro de IR

en 1720 cm^{-1} con una banda correspondiente a la absorción del grupo carbonilo del éster. El espectro de RMN (200 MHz) muestra en 4.34 ppm un cuadruplete que integra para los dos protones del metileno unido al oxígeno; en 1.34 ppm aparece un triplete que integra para los tres protones del metilo.

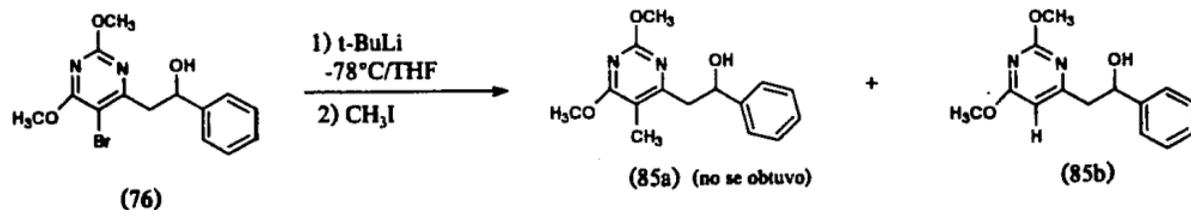
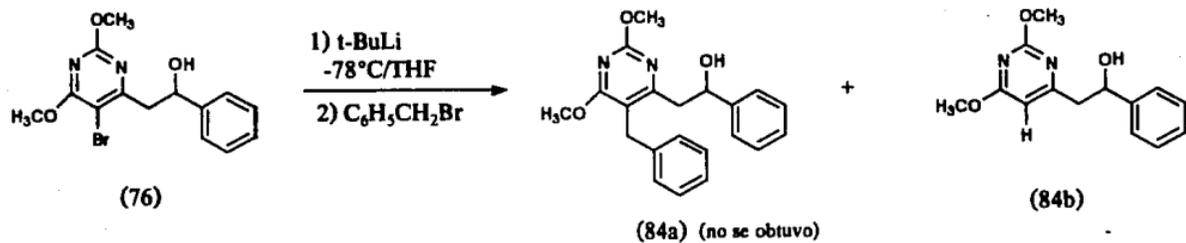
El compuesto (96)⁴⁵ se obtuvo a partir de 1 eq. del compuesto (80)-Esquema 9 y n-BuLi con 1.1 eq. de DMF en 43% de rendimiento como un sólido blanco de bajo punto de fusión. El espectro de IR muestra en 1690 cm^{-1} una banda que corresponde a la absorción del grupo carbonilo. El espectro de RMN (200 MHz), muestra en 10.37 ppm un singulete que integra para el protón del grupo aldehído.

El compuesto (97a)-Esquema 20 se obtuvo a partir del compuesto (60)-(Esquema 9) y n-BuLi con 1.1 eq. de iodometano en 37% de rendimiento como un aceite incoloro. El espectro de RMN (200 MHz) muestra la presencia en 0.89 ppm de un triplete que integra para los tres protones del metilo. Se obtiene también otro producto (97b)-Esquema 14 identificado ya como el producto (87c)-Esquema 14.

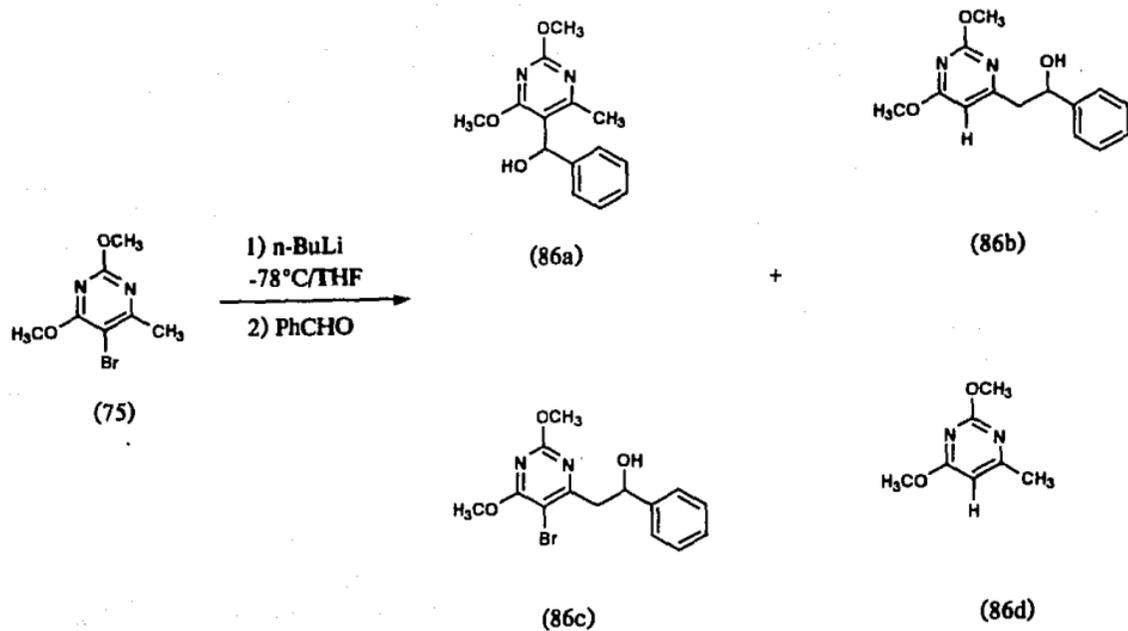
El compuesto (98)-Esquema 20, se obtuvo a partir del compuesto (80) y n-BuLi, con 1.1 eq. de cianoformato de etilo en 37% de rendimiento como un aceite amarillo. El espectro de IR nos muestra en 1715 cm^{-1} una banda que corresponde a la absorción del grupo carbonilo del éster. El espectro de RMN (200 MHz), señala en 4.37 ppm un cuadruplete que integra para los dos protones del metileno del éster y en 1.41-1.22 ppm aparece un multiplete que integra para los tres protones del metilo del éster y para los dos protones del metileno, antes del metilo en la cadena del n-pentilo.

Los resultados de éstas segundas alquilaciones se suman una vez más en su conjunto en los Esquemas 12 - 20 y posteriormente en la Tabla II.

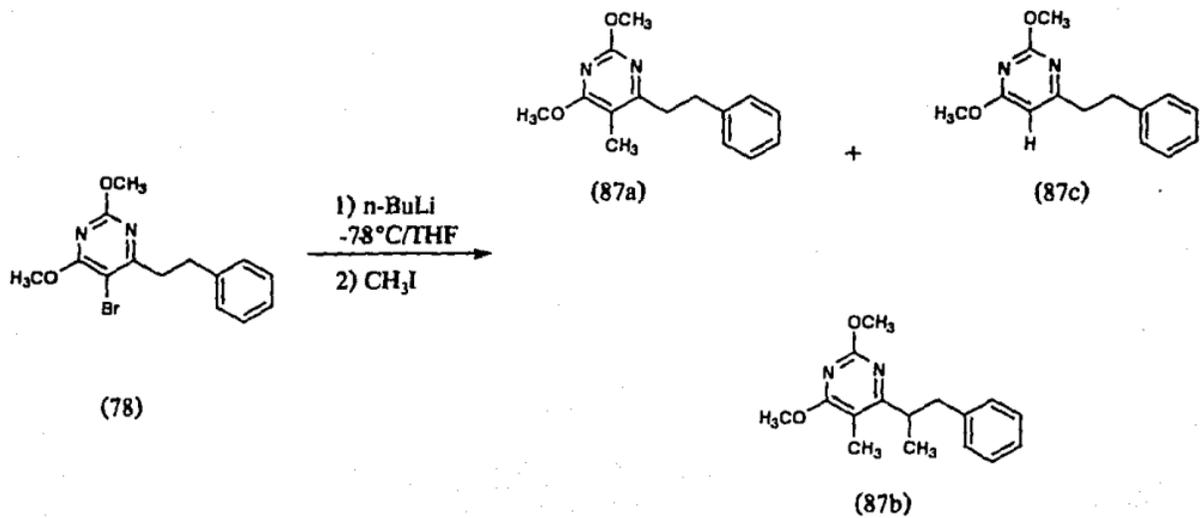
Esquema 12:



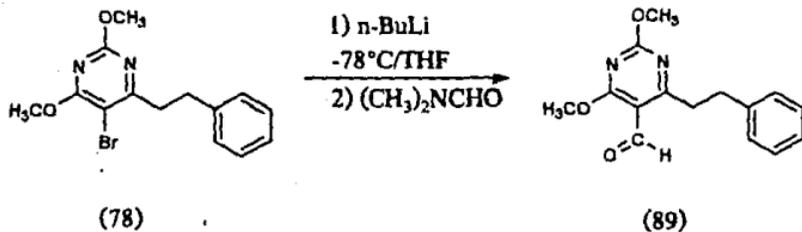
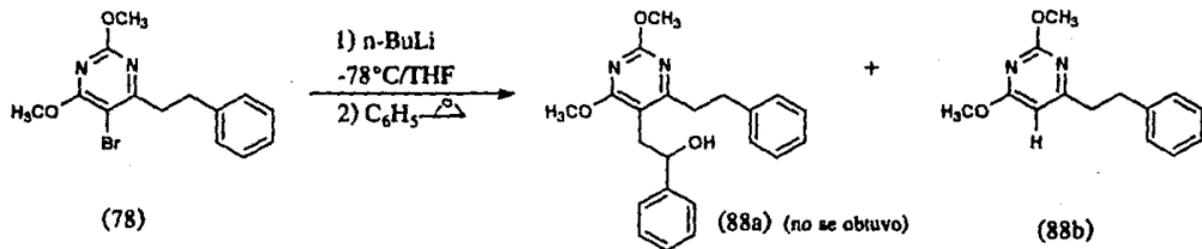
Esquema 13:



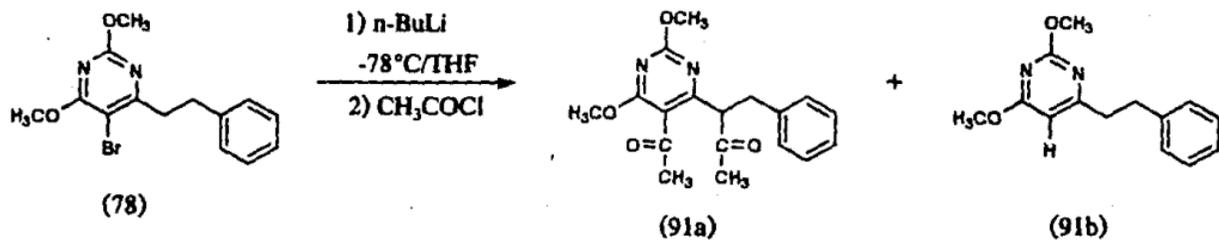
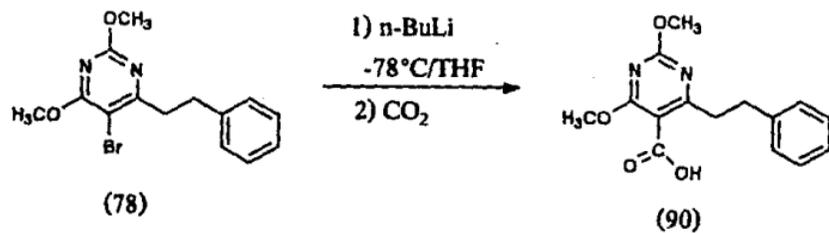
Esquema 14:



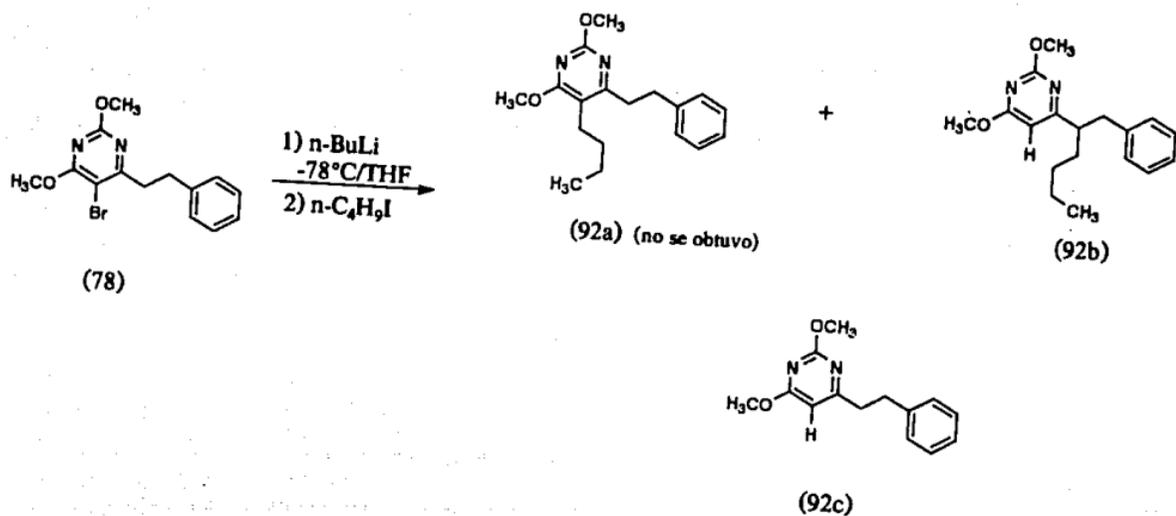
Esquema 15:



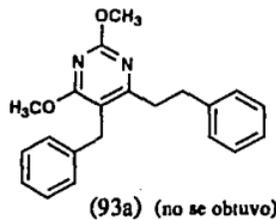
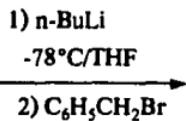
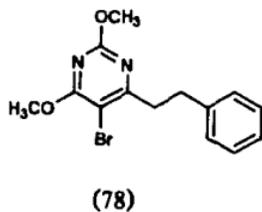
Esquema 16:



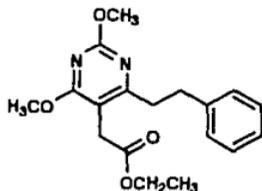
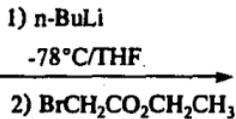
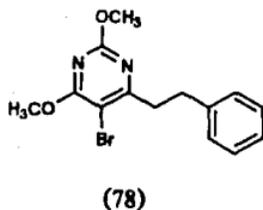
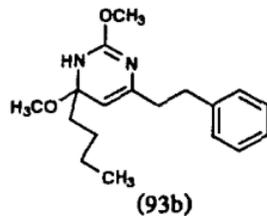
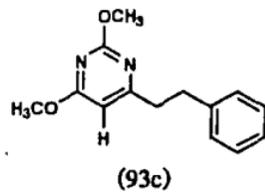
Esquema 17:



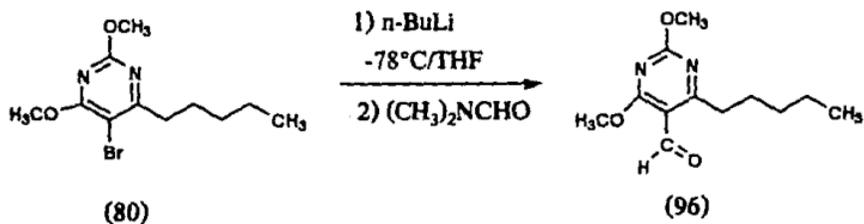
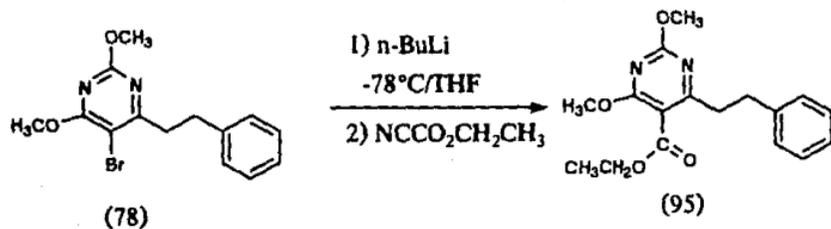
Esquema 18:



+



Esquema 19:



Esquema 20:

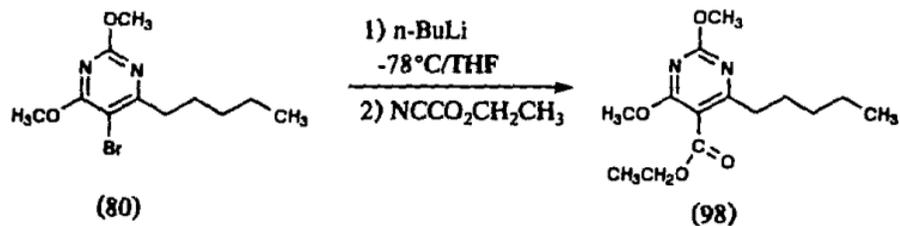
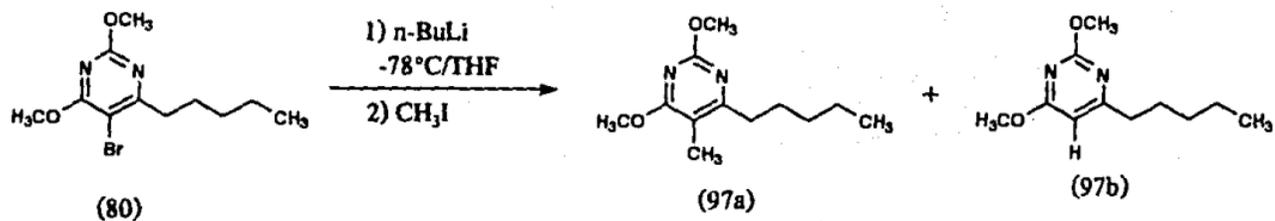
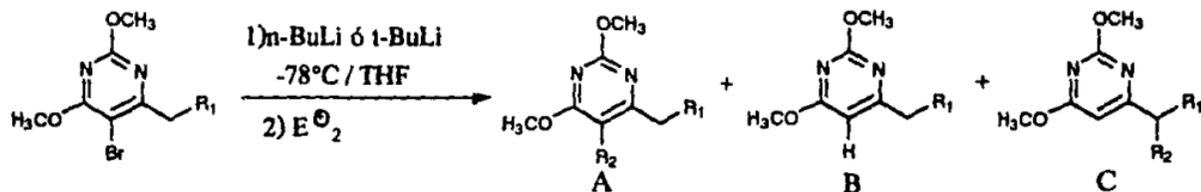


Tabla II:



Compuesto	R ₁	R ₂	%A	%B	%C
a) 84	$-\text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	0	43	=
b) 85	$-\text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	0	68	=
c) 86	$-\text{H}$	$-\text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_5$	33	20	=
d) 87	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	76	11	12
e) 88	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_5$	0	40	=
f) 89	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CHO}$	78	0	=
g) 90	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CO}_2$	45	=	=

Tabla II (cont.):

h)	91	-CH ₂ C ₆ H ₅	-COCH ₃	38	21	=
i)	92	-CH ₂ C ₆ H ₅	-nC ₄ H ₉	0	50	50
j)	93	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ C ₆ H ₅	0	28	12
k)	94	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ CO ₂ Et	0	=	=
l)	95	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CHO	65	=	=
m)	96	-nC ₄ H ₉	-CHO	43	=	=
n)	97	-nC ₄ H ₉	-CH ₃	37	10	=
ñ)	98	-nC ₄ H ₉	-CO ₂ Et	37	=	0

E₂[⊖]= a) BrCH₂C₆H₅; b) CH₃I; c) PhCHO; d) CH₃I; e) Δ C₆H₅; f) (CH₃)₂NCHO; g) CO₂; h) CH₂COCl; i) n-C₄H₉I; j) BrCH₂C₆H₅;

k) BrCH₂CO₂Et; l) (CH₃)₂NCHO; m) (CH₃)₂NCHO; n) CH₃I; ñ) NCCO₂Et.

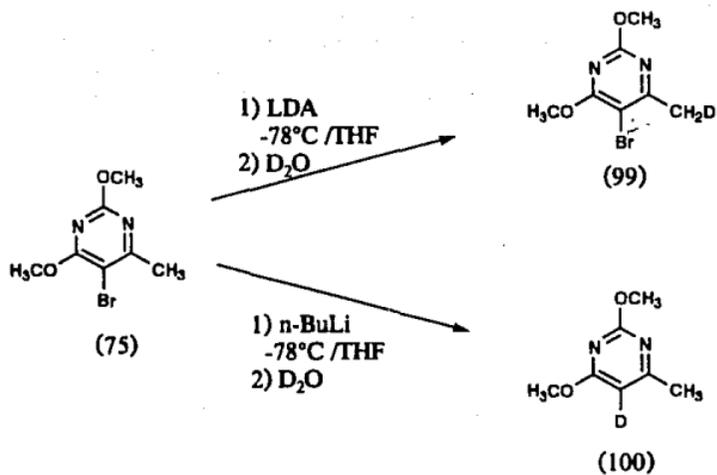
Por último se realizaron dos estudios de intercambio isotópico, en los cuales, el objetivo es confirmar lo ya descrito en reacciones anteriores al demostrar que se puede alquilar selectivamente en las posiciones 4 ó 5, dependiendo de la base empleada.

El compuesto (99)-Esquema 21 se obtuvo mediante el Procedimiento General I²¹; a partir de 1 eq. del compuesto (75)-Esquema 8, con 1.1 eq. de LDA y una cantidad no exacta de agua deuterada en 86% de rendimiento como un sólido amarillo de p.f. 70-71°C. Sin embargo, analizando los espectros, se determinó que el porcentaje de deuterio incorporado en el metilo (de la posición 4), fue solo del 43%; por lo tanto, el alto rendimiento obtenido se debe a que el producto resultante es mezcla de la materia prima, compuesto (75) y el producto deuterado. No se puede separar de otra manera, pues el producto siempre va a tener el mismo r_f que la materia prima. El espectro de RMN (200 MHz), muestra en 2.5 ppm un singulete que integra para 2.5 protones, lo que corresponde a un 43% de deuterio incorporado. Los espectros de masas y análisis de halógeno, demuestran la presencia de bromo.

El compuesto (100)-Esquema 21 se obtuvo mediante el Procedimiento General II^{8,25,26}, a partir de 1 eq. del compuesto (75)-Esquema 8, con 1.1 eq. de n-BuLi y una cantidad no exacta de agua deuterada en 76% de rendimiento como un sólido amarillo. En un principio, se obtuvo bajo rendimiento (15%). Sin embargo, al prolongar el tiempo de reacción después de inyectar el n-BuLi hasta 30 minutos, se obtuvo buen rendimiento y alto grado de incorporación de deuterio: 76%. El espectro de RMN (200 MHz), nos demuestra lo anterior al aparecer en 6.22 ppm un singulete que integra para 0.2 protones= 76% incorporación Deuterio, continuando en 2.3 ppm un singulete que integra para los tres protones del metilo. Los espectros de masas y análisis de halógeno muestran la desaparición del bromo en el anillo pirimidínico.

Estas reacciones se pueden apreciar en el Esquema 21.

Esquema 21:



4. EXPERIMENTAL

METODOS GENERALES.

Las constantes físicas de los compuestos sintetizados, se determinaron en el Departamento Analítico de la División de Investigación de SYNTEX, S.A. de C.V.

Los puntos de fusión se obtuvieron en los aparatos Mel-Temp y Buchi 50, se reportan en grados centígrados y no están corregidos.

Los espectros de absorción de ultravioleta (UV) se determinan en un espectrofotómetro Beckman DU-7, empleando metanol como disolvente.

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron determinados en los espectrofotómetros Perkin-Elmer 1420 y Perkin Elmer 1720 X FT-IR, como soluciones en cloroformo, dispersiones en bromuro de potasio ó en película. Las absorciones están reportadas en cm^{-1} con poliestireno como referencia (1601.8 cm^{-1}).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) fueron obtenidos en los espectrómetros Varian EM-390 (90 MHz) y Varian Gemini FT-200 (200 MHz) en cloroformo deuterado ó sulfóxido de dimetilo, usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Los símbolos empleados en la descripción de los espectros de RMN, de acuerdo al tipo de señal, representan lo siguiente: s=singulete, d=doblete, t=triplete, m=multiplete. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz).

Los análisis elementales se efectuaron en Midwest-Microlab, Indianapolis, USA.

Los espectros de masa se obtuvieron en un espectrómetro Varian MAT-311 A de baja resolución.

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice GF-254 tipo 60 de Merck, usando como reveladores luz ultravioleta de una lámpara light UVS 11 y vapores de yodo.

La separación y purificación de los compuestos se llevó a cabo mediante las técnicas cromatográficas de placas preparativas (CCF) en placas de vidrio (90 X 20 cm) con gel de sílice GF-254 tipo 60 de Merck y cromatografía en columna (CC), usando como fase estacionaria gel de sílice 60 de Merck para cromatografía en columna con tamaño de partícula 0.063-0.200 mm (70-230 mallas) ó 0.040-0.063 mm (230-400 mallas) siguiendo la técnica flash⁴⁶.

4-metilpirimidina(51)²⁹

En un matraz redondo de tres bocas de 500 mL, equipado con agitador magnético, termómetro, embudo de adición y refrigerante, se mezclaron 150 mL (2.22 mol) de formamida, 25 mL de agua y 10 g (0.186 mol) de cloruro de amonio. La mezcla se calentó a 180-190°C en baño de aceite y se adicionó gota a gota 80 g (0.605 mol) de la 4,4-dimetoxi-2-butanona por espacio de 1 hr., formándose metanol y formato de metilo, los cuales se eliminaron por destilación. Es importante que la temperatura no exceda de 60°C, para evitar el acumulamiento de sales de amonio en el refrigerante que se depositan ahí por sublimación. Al término de la adición, se continuó el calentamiento por 1 hr.; y posteriormente se dejó enfriar. La mezcla de reacción se vertió en 200 mL. de una solución 1N de hidróxido de sodio; se extrajo exhaustivamente en cloroformo (extracción continua por 24 hrs.). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío; el líquido resultante se destiló, obteniéndose 34 g (98%) de un líquido incoloro de p.eb. 80°C/20 mm Hg (Lit.: 60-80°C/15 mm Hg)²⁹, que corresponde al producto deseado.

UV: λ max. 244nm.

IR: ν max. 3110 (N-H) cm^{-1}

RMN: δ 9.15 (s, 1H); 8.7-8.6 (d, 1H); 7.3-7.1 (d, 1H); 2.55 (s, 3H, CH_3)

Clorhidrato de 2-hidroxi-4-metilpirimidina (55)³²

En un matraz redondo de tres bocas de 250 mL, equipado con agitador magnético, embudo de adición y condensador, se mezclaron 15 g (0.249 mol) de urea y 125 mL de etanol. La mezcla se calentó a ebullición y se adicionaron 25 g (0.189 mol) de 4,4-dimetoxi-2-butanona. Al término de la adición, se enfrió y se agregaron 33 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se formó un precipitado, el cual se filtra y se obtuvieron

24g (70%) de un sólido amarillo (higroscópico), que corresponde al producto deseado.

UV: λ max. 308nm. ($\epsilon=5250$)

IR: ν max. 3100 (O-H) cm^{-1}

RMN: δ 8.6 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 4.8 (banda ancha, O-H);
2.7 (s, 3H, CH_3)

5-bromouracilo (58)^{34,36}

En un matraz de tres bocas de 100 mL, equipado con agitador magnético, embudo de adición y refrigerante, se mezclaron 2.24 g (0.019 mol) de uracilo, 40 mL de agua y 1.04 mL (0.02 mol) de bromo. La mezcla se agitó hasta completa disolución; se calentó después en baño de aceite a 100°C durante 25 minutos apareciendo un precipitado blanco, la mezcla se dejó enfriar obteniéndose 3.4 g (94%) de un sólido blanco de p.f. 300°C con descomposición (Lit.: <300°C, descomposición)^{34,36}, el cual corresponde al producto deseado.

UV: λ max. 276, 241 nm.

IR: ν max. 3100 (O-H) cm^{-1}

RMN: δ 12-11 (banda ancha, O-H); 7.9 (s, 1H)

5-bromo-2,4-dicloropirimidina (59)^{34,35}

En un matraz redondo de 100 mL, equipado con agitador magnético y condensador, se mezclaron 3.1 g (0.016 mol) de 5-bromouracilo (16), 3.8g (0.018 mol) de pentacloruro de fósforo y 15 mL de oxiclورو de fósforo. La mezcla se calentó a reflujo durante 41 hrs. El exceso de POCl_3 se destiló y el residuo se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con éter etílico; la fase orgánica se lavó con agua y después con una solución de bicarbonato de sodio al 5%, se evaporó al vacío y el residuo se destiló,

obteniéndose 1 g (28%) de un aceite rojizo de p. eb. 83°C/4 mm Hg (Lit.: 77.5°C/1.3 mm Hg)^{34,35}, que corresponde al producto deseado.

IR: ν max. desaparece en 3100 (O-H) cm^{-1}

RMN: δ 9.2 (s, 1H)

5-bromo-2-cloro-4-[(2-fenil)etil]pirimidina (60)³⁷

En un matraz de tres bocas de 100 mL, equipado con agitador magnético, condensador y bajo atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 0.2114 g (0.0087 mol) de magnesio, el cual fue secado previamente en la estufa. Posteriormente se adicionaron 10 mL de THF y 1.18 mL (0.0087 mol) de bromuro de fenetilo. La mezcla se agitó hasta que se consumió el magnesio en la reacción, añadiéndose entonces 2 g (0.087 mol) de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (59) disueltos en THF. La reacción se neutralizó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por destilación, obteniéndose el producto deseado en 78% como un líquido incoloro de p. eb. 135°C/5 mm Hg.

IR: ν max. 1550-1540 (C=C) cm^{-1}

RMN δ 8.7-8.6 (d, 1H); 7.4-7.2 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 3.7-3.5 (m, 2H, Ar- CH_2); 3.3-3.1 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$)

4-hidroxi-6-metil-2-tiopirimidina (67)³⁹

En un matraz redondo de 500 mL, equipado con agitador mecánico, se mezclaron 4.6 g (0.2 mol) en 100 mL de etanol absoluto, 10.6 g (0.14 mol) de tiourea y 13 mL (0.097 mol) de acetoacetato de etilo. La mezcla se calentó en baño de aceite a reflujo durante seis horas, apareciendo primero una solución clara y después formándose un precipitado, el cual se dejó en reposo durante la noche. El etanol se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 100 mL de agua; posteriormente se adicionaron 14 mL de ácido clorhídrico y se ajustó el pH=4 con ácido acético glacial,

obteniéndose 13.3 g (97%) de un sólido blanco de p.f. 260°C (agua) con descomposición (Lit.: 300°C descomposición)³⁹, que corresponde al producto deseado.

UV: λ max. 213, 275.5 nm. ($\epsilon = 21872, 21034$)

IR: ν max. 3100 (O-H), 3000 (S-H) cm^{-1}

RMN: δ 10.5 (banda ancha, O-H); 5.8 (s, 1H); 2.3 (s, 3H, CH_3)

4-hidroxi-6-metilpirimidina (68)⁴⁰

En un matraz redondo de tres bocas de 250 mL, equipado con agitador mecánico, se mezclaron 2.3 g (0.01617 mol) de 4-hidroxi-6-metil-2-tiopirimidina (24), 50 mL de agua y 10 mL de una mezcla del reactivo Nickel-Raney (el cual se activó lavándolo con metanol y luego con agua). La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas, se filtró sobre celita y se lavó con agua; el disolvente se evaporó al alto vacío y el residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo caliente y posteriormente con benceno. La fase orgánica se evaporó al vacío, obteniéndose 1.5 g (85%) de un sólido blanco de p.f. 146°C (benceno) (Lit.: 148-149°C)⁴⁰ que corresponde al producto deseado.

UV: λ max. 223.5, 264.5 nm. ($\epsilon = 6581, 3474$)

IR: ν max. 3100 (O-H) cm^{-1} y desaparece la señal en 3100 cm^{-1} que corresponde a la absorción del grupo tiol.

RMN: δ 8.2 (s, 1H); 6.4 (s, 1H); 2.4 (s, 3H, CH_3)

5-bromo-4-hidroxi-6-metilpirimidina(69)³⁸

En un matraz redondo de tres bocas de 25 mL, equipado con agitador magnético, embudo de adición y condensador, se mezclaron 1.3 g (0.0118 mol) de 4-hidroxi-6-metilpirimidina (25), 30 mL de ácido acético y 0.65 mL (0.012 mol) de bromo disueltos en 3 mL de ácido acético. Se dejó la

mezcla en reposo durante dos días a temperatura ambiente; el sólido formado se filtró y se lavó con agua; obteniéndose 1.67 g (75%) de un sólido amarillo de p.f. 200°C (agua) (Lit.: 212°C)³⁸ que corresponde al producto deseado.

UV: λ max. 233.5, 278 nm. (ϵ = 4463,4416)

IR: ν max. 3100 (O-H) cm^{-1}

RMN: δ 8.2 (s, 1H); 2.5 (s, 3H, CH_3)

5-bromo-6-metil-4-metoxipirimidina (70)

En un matraz redondo de tres bocas de 50 mL, equipado con agitador magnético, condensador y bajo atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 1.3 g (0.054 mol) de hidruro de sodio en aproximadamente 20 mL de DMF (55°C/20mmHg; destilada sobre mallas moleculares 3A); la solución resultante se agita 1 hr a temperatura ambiente. Después de éste tiempo se inyectó 1.42 mL (0.022 mol) de yodometano, se continuó agitando durante 15 minutos. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el residuo se purificó por CCF, eluyendo con una mezcla de diclorometano-metanol (95:5 v/v) obteniéndose el producto deseado en un 56% de rendimiento como un sólido blanco de p.f.110-110.5°C (éter di-isopropílico-diclorometano).

UV: λ max. 210, 232, 266 (h), 274, 374 nm.

(ϵ = 22600, 23129, 11916, 15861, 32500)

IR: ν max. 3050 (CH); 1500 (C=C) cm^{-1}

RMN: δ 8.0 (s, 1H, N-CH-N); 3.55 (s, 3H, OCH_3);

2.5 (s, 3H, CH_3)

5-bromo-6-cloro-4-metilpirimidina (71)³⁸

En un matraz redondo de 100 mL, equipado con agitador magnético y condensador, se mezclaron 7.5 g (0.039 mol) de 5-bromo-6-hidroxi-4-metilpirimidina (26) y 65 mL de oxiclورو de fósforo. La mezcla se calentó a reflujo durante tres horas; el exceso de POCl_3 se destila y el residuo se vertió en agua-hielo; la solución acuosa se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío; obteniéndose 1.6 g (20%) de un sólido café de p.f. 50°-51°C (agua) (Lit.: 55°C)³⁸, que corresponde al producto deseado.

IR: ν max. desaparece la señal en 3100 cm^{-1} que corresponde a la absorción del grupo hidroxilo.

RMN: δ 8.8 (s, 1H)

6-metilpirimidina (73)⁴²

En un cristizador con capacidad para 500 mL, se mezclaron 80 g (1.33 mol) de urea, 160 g (1.23 mol) de acetoacetato de etilo, 10 mL de etanol y 10 gotas de ácido clorhídrico; la mezcla se agitó durante algunos minutos y se colocó en un desecador conteniendo ácido sulfúrico como agente secador y se conectó al vacío, el ácido sulfúrico debe cambiarse cada 24 horas durante el transcurso de la reacción. El sólido blanco formado se agitó en una solución acuosa de 2 moles de hidróxido de sodio y se calentó en baño de aceite a 95°C ó hasta su completa disolución; después de éste punto se bajó hasta 65°C aproximadamente, y se adicionó ácido clorhídrico hasta pH neutro; se continuó la agitación hasta la completa precipitación del producto, se dejó enfriar y se lavó con agua fría. Se obtuvieron 56 g (36%) de un sólido blanco de p.f. <300°C con descomposición (Lit.: <300°C)⁴²

UV: λ max. 258.5 nm. (ϵ = 9420)

IR: ν max. 1670 (C=O) cm^{-1}

RMN: δ 10 (banda ancha, O-H); 5.35 (s, 1H); 2.1 (s, 3H, CH₃)

2,4-dimetoxi-6-metilpirimidina (74)²⁸

En un matraz redondo de 100 mL, se mezclaron 6.3 g (0.049 mol) de 6-metilpirimidina (30), 12 g (0.099 mol) de N,N'-dimetilanilina (78°C/20 mm Hg; destilada sobre mallas moleculares 3A) y 20 mL de oxiclورو de fósforo. La mezcla se calentó a 100°C en baño de aceite durante tres horas; el exceso de POCl₃ se destiló y el residuo se vertió en agua-hielo, donde posteriormente se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío, obteniéndose 7.8 g (98%) del intermediario 2,4-dicloro-6-metilpirimidina como un sólido amarillo de p.f. 44-47°C (éter de petróleo); UV: λ max. h 214.5, 220, 257.5, h 264.5, h 261 nm. (ϵ = 4091, 5025, 6839, 6158, 6443); IR: ν max. desaparece en 1670 cm⁻¹ la banda ancha correspondiente a la absorción del grupo carbonilo; RMN: δ 7.2 (s, 1H), 2.55 (s, 3H, CH₃). Este producto se adicionó a una solución de 2.3 g (0.1 mol) de sodio en 200 mL de metanol absoluto. La mezcla se agitó a 0°C durante dos horas y después se calentó a reflujo durante tres horas. El solvente se evaporó al vacío, el residuo se vertió en agua y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio, evaporándose después al vacío; el residuo se purificó por CC, utilizando como mezcla eluyente hexano-acetato de etilo (95:5 v/v), obteniéndose el producto deseado en 98% de rendimiento como un sólido blanco de p.f. 65-66°C (éter de petróleo) (Lit.: 66-68°C)²⁸

UV: λ max. 215(h), 257.5, 286(h) nm.

(ϵ = 6558, 6980, 2788)

IR: ν max. 1250 (C-O-C) cm⁻¹

RMN: δ 6.2 (s, 1H); 4 (s, 3H, OCH₃); 3.9 (s, 3H, OCH₃);
2.4 (s, 3H, CH₃)

5-bromo-2,4-dimetoxi-6-metilpirimidina (75)³⁰

En un matraz redondo de 100 mL, equipado con agitador magnético y condensador, se mezclaron 3.5 g (0.0227 mol) de 2,4-dimetoxi-6-metilpirimidina (74), 4 g (0.0037 mol) de N-bromosuccinimida y 34 mL de ácido acético glacial. La mezcla se calentó a 100°C en baño de aceite durante dos horas, posteriormente se vertió en agua y el precipitado formado se filtra, obteniéndose 4.5 g (85%) de un sólido blanco de p.f. 73-74°C (éter isopropílico) (Lit.: 75-76°C)³⁰ que corresponde al producto secado.

UV: λ max. 221.5, 270 nm. (ϵ = 9431, 6808)

IR: ν max. 1200 (C-O-C) cm^{-1}

RMN: δ 4.15 (s, 3H, OCH_2); 3.95 (s, 3H, OCH_2);

2.5 (s, 3H, CH_3)

PROCEDIMIENTO GENERAL I²¹:**5-bromo-2,6-dimetoxi-4-alkilpirimidinas (72, 76, 78-83) y (99)**

En un matraz redondo de tres bocas de 100 mL, previamente secado en una estufa a 120°C durante 24 horas, provisto de barra para agitación magnética, termómetro de baja temperatura, refrigerante, llave de paso y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron en condiciones perfectamente anhidras, 50 mL de THF ; el cual se enfrió a 0°C mediante un baño de hielo de agua. Se inyectó entonces el volumen correspondiente de diisopropilamina (destilada sobre mallas moleculares 3A) y 1.1 eq. de n-Butilitio [2.16 M en hexano]. La mezcla se agitó durante 20 minutos para formar LDA; transcurrido éste lapso, la solución formada se enfrió a -78°C mediante un baño de hielo seco-acetona y bajo ésta temperatura se añadió, mediante un embudo de adición 1.0 eq. del compuesto: (75) disuelto en aproximadamente 15 mL de THF. La mezcla se agitó durante

30 minutos a ésta temperatura y se inyectó el agente alquilante (el cual previamente es purificado a través de un filtro de carbonato de potasio y alúmina básica; ó bien es destilado antes de su uso). Posteriormente se eliminó el baño de hielo seco, permitiendo que la temperatura de reacción de equilibrara con la del medio ambiente (25°C), vertiéndose entonces sobre una solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo con éter etílico (3 X 150 mL). La fase etérea se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío; el residuo se purificó por CCF ó CC, según sea el caso, como se indica en la Tabla III.

PROCEDIMIENTO GENERAL II^{8,25,26:}

4.5-dialquil-2.6-dimetoxipirimidinas (84-98) y (100)

En un matraz redondo de tres bocas, de 100 mL, provisto de barra para agitación magnética, termómetro de baja temperatura, refrigerante, llave de paso y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó en condiciones anhidras, 1 mol de la materia prima, compuestos: (75), (76), (78), (80), disuelta en 15 mL de THF; la solución se enfrió a -78°C mediante un baño de hielo seco-acetona y se inyectaron 1.1 eq. de n-Butillitio [2.16M en hexano], ó 2 eq. de t-Butillitio [1.69 M en pentano]. La mezcla se dejó agitando de 30-45 minutos a ésta temperatura y se inyectaron 1.1 eq. del agente alquilante (el cual previamente es purificado a través de un filtro de carbonato de potasio y alúmina básica; ó bien es destilado antes de su uso). Se continuó la agitación 30 minutos más. La mezcla de reacción se equilibró a temperatura ambiente y se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter etílico (3 X 150 mL). La fase etérea se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío; el residuo se purificó por CCF ó CC, según sea el caso, como se indica en la Tabla III.

Tabla III:

COMPUESTO	RENDIMIENTO (%)	P.F. (°C)	TIPO DE PURIFICACION	MEZCLA ELUENTE (PROPORCION)
76	83	aceite	CC	a) 8:2
78	75	58-59	CC	a) 9:1
80	73.5	aceite	CC	a) 9:1
83	20	aceite	CC	a) 9:1
86	33	aceite	CCF	a) 95:5
87	76	aceite	CCF	a) 95:5
89	79	aceite	CC	a) 7:3

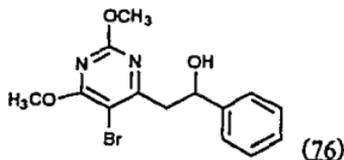
Tabla III (cont.):

90	43	<230	CCF	a)	1:1
91	34	aceite	CCF	a)	9:1
95	65	aceite	CC	a)	9:1
96	43	aceite	CC	a)	9:1
97	37	aceite	CC	a)	9:1
98	37	aceite	CC	a)	9:1

Mezcla eluente:

a) = hexano-acetato de etilo

4.1. CONSTANTES ESPECTROSCOPICAS



$$C_{14}H_{15}BrN_2O_3$$

$$PM = 338.0 \text{ g/gmol}$$

Accite amarillo

UV λ max. 213.5 (h), 272 nm.

ϵ 5661, 2708

IR ν max. 2960 (OH); 1480 (C=C); 1260 (C-O-C) cm^{-1}

(CHCl_3)

RMN δ 7.5-7.25 (m, 5H, $\text{CH(OH)-C}_6\text{H}_5$);

5.3-5.2 (d, 1H, CH-OH);

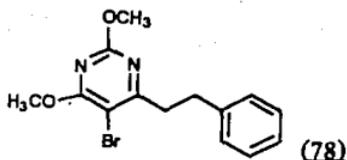
4.8 (banda ancha, OH);

4.1 (s, 3H, OCH_3);

4.0 (s, 3H, OCH_3);

3.45-3.15 (m, 2H, Ar-CH_2)

E.M. m/z 338 (M^+); 340 (M^{++2})



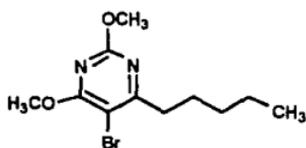
P.M. = 323.19 g/gmol

p.f.	58-59°C (éter isopropílico)
UV λ max.	207, 215 (h), 271 nm.
ϵ	15164, 14207, 6971
IR ν max.	1570 (C=C); 1230 (C-O-C); 1490-1470 (C-C) cm^{-1} (CHCl_3)
RMN δ	7.35-7.2 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 4.09 (s, 3H, OCH_3); 4.0 (s, 3H, OCH_3); 3.3-3.0 (m, 4H, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$)
E.M. m/2	322 (M^+); 324 (M^{++2})

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (323.19):

C, 52.05%; H, 4.67%; N, 8.66%; Br, 24.72%

Encontrado: C, 51.89%; H, 4.59%; N, 8.44%; Br, 24.54%



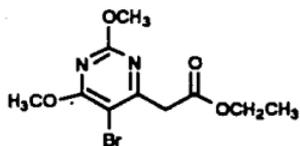
(80)

 $C_{11}H_{17}BrN_2O_2$

P.M. = 289.19 g/mol

Sólido blanco de bajo punto de fusión

UV λ max. 221.5, 270.5 nm. ϵ 9081, 6836IR ν max. 1570-1550 (C=C); 1480-1460 (C-C) cm^{-1} (CHCl₃)RMN δ 4.04 (s, 3H, OCH₃);3.97 (s, 3H, OCH₃);2.87-2.77 (m, 2H, Ar-CH₂);1.74-1.67 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂);1.41-1.31 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₃);0.94-0.872 (m, 3H, CH₃)E.M. m/z 288 (M⁺)



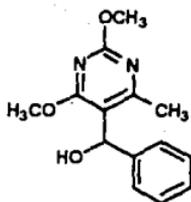
(83)

 $C_{10}H_{13}BrN_2O_4$

P.M. = 305.14 g/gmol

Sólido blanco de bajo punto de fusión

UV λ max. 221.5, 229 (h), 272.5 nm. ϵ 7824, 6884, 5373IR ν max. 1725 (C=O); 1220 (C-O-C) cm^{-1} (CHCl₃)RMN δ 4.211 (c, 2H, J=7.08 Hz, OCH₂-CH₃);4.054 (s, 3H, OCH₃);3.972 (s, 3H, OCH₃);3.88 (s, 2H, Ar-CH₂);1.27 (t, 3H, J=4.1 Hz, OCH₂-CH₃)E.M. m/2 304 (M⁺); 306 (M⁺⁺²)



(86a)

 $C_{14}H_{16}N_2O_3$

P.M. = 269.29 g/gmol

Aceite amarillo

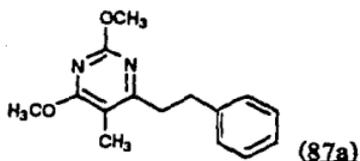
UV λ max. 209, 258 nm. ϵ 15700, 7833IR ν max. 3396 (OH); 1204 (C-O-C) cm^{-1} (CHCl₃)RMN δ 7.35-7.25 (m, 5H, CH(OH)-C₆H₅);

6.1 (d, 1H, CH-OH);

4.0 (s, 3H, OCH₃);3.9 (s, 3H, OCH₃);

3.3 (banda ancha, OH);

2.4 (s, 3H, CH₃)



$C_{15}H_{19}N_2O_2$

P.M. = 258.31 g/mol

Aceite amarillo

UV λ max. 206.5, 208, 216.5 (h). 265.5 nm.

ϵ 15706, 15683, 13425, 8259

IR ν max. (1350) cm^{-1}

($CHCl_3$)

RMN δ 7.3-7.2 (m, 5H, $CH_2-C_6H_5$);

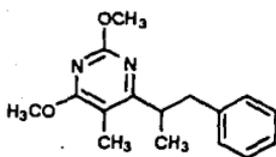
3.97 (s, 3H, OCH_3);

3.96 (s, 3H, OCH_3);

3.1-2.9 (m, 4H, Ar- CH_2-CH_2);

2 (s, 3H, CH_3)

E.M. m/z 258 (M^+)



(87b)

 $C_{16}H_{20}N_2O_2$

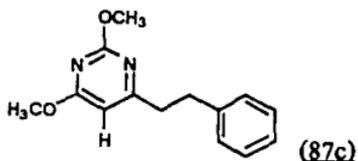
P.M. = 272.34 g/gmol

Aceite amarillo

UV λ max. 208.5, 216 (h), 261(h), 264.5 nm. ϵ 16230, 13935, 7284, 7661RMN δ 7.25-7.15 (m, 5H, $CH_2-C_6H_5$);4.0 (s, 3H, OCH_3);3.95 (s, 3H, OCH_3);

3.55-3.2 (m, 1H, Ar-CH);

3.1-3.0 (m, 1H, Ar-CH(CH_3)-CH);2.9-2.75 (m, 1H, Ar-CH(CH_3)-CH-H);1.25 (s, 3H, CH_3)E.M. $m/2$ 272 (M^+)


 $C_{14}H_{16}N_2O_2$

P.M. = 244.29 g/gmol

Aceite amarillo

 UV λ max. 209, 258 nm.

 ϵ 13495, 6794

 RMN δ 7.3-7.19 (m, 5H, $CH_2-C_6H_5$);

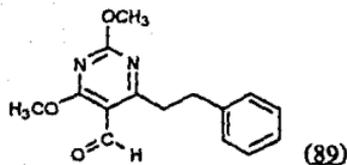
6.2 (s, 1H);

 4.0 (s, 3H, OCH_3);

 3.95 (s, 3H, OCH_3);

 3.1-2.85 (m, 4H, Ar- CH_2-CH_2)

 E.M. m/2 244 (M^+)


 $C_{15}H_{16}N_2O_3$

P.M. = 272.3 g/mol

Aceite amarillo

 UV λ max. 298.5, 215 (h), 240 (h), 245, 278, 315.5, 3315 nm.

 ϵ 17632, 14835, 9449, 7506, 360, 372

 IR ν max. 1685 (CO); 1270 (C-O-C) cm^{-1}

 (CHCl₃)

 RMN δ 10.38 (s, 1H, COH);

 7.35-7.15 (m, 5H, CH₂-C₆H₅);

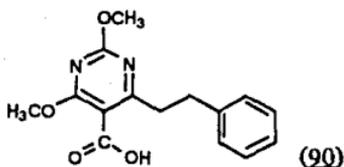
 4.1 (s, 3H, OCH₃);

 4.03 (s, 3H, OCH₃);

 3.43-3.35 (m, 2H, Ar-CH₂);

 3.017-2.97 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂)

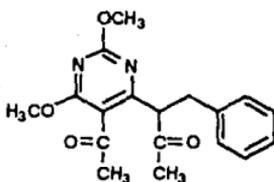
 E.M. m/z 272 (M⁺)



$C_{15}H_{16}N_2O_4$

P.M. = 288.3 g/mol

p.f.	230°C (descomposición)
UV λ max.	210, 227.5 (h), 266.5 nm.
ϵ	7742, 3562, 4057
IR ν max.	3100 (OH); 1713 (CO); 1260 (C-O-C) cm^{-1}
	(KBr)
RMN δ	7.5-7.1 (m, 6H, $CH_2-C_6H_4$, CO_2H);
	3.9 (d, 6H, 2 OCH_3);
	3 (s, 1H);
	2.55 (s, 2H, Ar- CH_2)
E.M. m/z	288 (M^+)



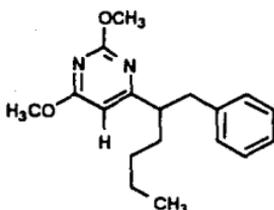
(91a)

 $C_{18}H_{20}N_2O_3$

P.M. = 328.35 g/mol

Aceite amarillo

UV λ max. 207, 219 (h), 261.5, 315.5 nm. ϵ 11886, 9716, 5672, 137IR ν max. 1740 (CO); 1240 (C-O-C) cm^{-1} (CHCl₃)RMN δ 7.3-7.19 (m, 5H, CH₂-C₆H₅);4.05-3.9 (d, 6H, 2 OCH₃);3.15-3.05 (m, 4H, Ar-CH₂-CH₂);2.1 (s, 3H, OCH₃)E.M. m/2 328 (M⁺)



(92b)

$C_{18}H_{24}N_2O_2$

P.M. = 300.39 g/gmol

Aceite amarillo

UV λ max. 210, 258 nm.

ϵ 13443, 7016

IR ν max. 2950-2540 (CH); 1220 (C-O-C) cm^{-1}

(CHCl₃)

RMN δ 7.3-7.15 (m, 5H, CH₂-C₆H₅);

6.15 (s, 1H);

4.015 (s, 3H, OCH₃);

3.95 (s, 3H, OCH₃);

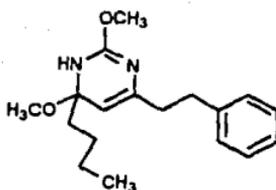
3.1-2.8 (m, 3H, Ar-CH₂-CH);

1.9-1.5 (m, 2H, CH₂-(CH₂)₂-CH₂);

1.3-1.1 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂);

0.9-0.79 (t, 3H, CH₃)

E.M. m/2 300 (M⁺)



(93b)

 $C_{18}H_{26}N_2O_2$

P.M. = 302.41 g/gmol

Aceite amarillo

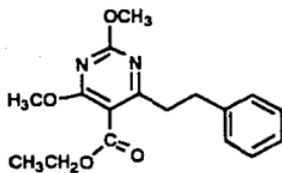
UV λ max. 209.5, 258, 263.5 (h), 315.5 nm. ϵ 13436, 6657 5754, 92IR ν max. 1570 (C=C) cm^{-1} (CHCl₃)RMN δ 7.27-7.03 (m, 5H, CH₂-C₆H₅);

6.02 (s, 1H);

4 (s, 3H, OCH₃);3.9 (s, 3H, OCH₃);

3.015-2.82 (m, 3H, CH=CH-Ar);

1.6 (s, 2H, CH₃-(CH₂)₂-CH₃);1.29-1.12 (m, 4H, CH₃-CH₂-CH₂);0.84-0.77 (t, 3H, CH₃);0.81 (t, 3H, J=4.6 Hz, CH₃)E.M. m/2 300 (M⁺)



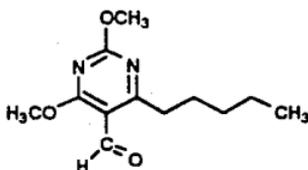
(95)

 $C_{17}H_{20}N_2O_4$

P.M.=316.35 g/mol

Aceite incoloro

UV λ max. 215.5 (h), 253 (h), 260.5 nm. ϵ 11962, 5535, 6546IR ν max. 1720 (CO); 1260 (C-O-C) cm^{-1} (CHCl₃)RMN δ 7.28-7.19 (m, 5H, CH₂-C₆H₅);4.34 (c, 2H, J=7.16 Hz, OCH₂-CH₃);4.01 (s, 6H, 2 OCH₃);3.02 (s, 4H, Ar-CH₂-CH₂);1.34 (t, 3H, J=7.14 Hz, OCH₂-CH₃)E.M. m/2 316 (M⁺)



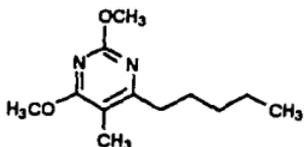
(96)

 $C_{12}H_{18}N_2O_3$

P.M. = 238.28 g/gmol

Sólido blanco de bajo punto de fusión

UV λ max. 211, 247.5, 275.5 nm. ϵ 10938, 8322, 9055IR ν max. 1690 (CO); 1260 (C-O-C) cm^{-1} (CHCl₃)RMN δ 10.37 (s, 1H, COH);4.1 (s, 3H, OCH₃);4.09 (s, 3H, OCH₃);3.016-3.029 (t, 2H, Ar-CH₂);1.7-1.6 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂);1.41-1.33 (m, 4H, CH₃-CH₂-CH₂);0.93-0.86 (m, 3H, CH₃)E.M. m/z 238 (M⁺)



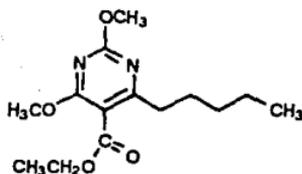
(97a)

 $C_{12}H_{20}N_2O_2$

P.M. = 224.3 g/mol

Aceite incoloro

UV λ max. 205, 217.5, 264.5 nm. ϵ 5685, 7843, 7626IR ν max. 1575 (C=C); 1220 (C-O-C) cm^{-1} (CHCl₃)RMN δ 3.96-3.94 (d, 6H, 2 OCH₃);2.62 (t, 2H, J=6.7 Hz, Ar-CH₂);2.042 (s, 3H, Ar-CH₃);1.66-1.62 (banda ancha, 3H, Ar-CH₂-CH₃);1.37-1.29 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂);0.89 (t, 3H, J=3.3 Hz, CH₃)E.M. $m/2$ = 224 (M⁺)



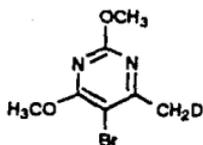
(98)

 $C_{17}H_{20}N_2O_4$

P.M. = 316.35 g/gmol

Aceite amarillo

UV λ max. 219, 224.5 (h), 256.5 (h), 260 nm. ϵ 5347, 4976, 5120, 5364IR ν max. 1715 (CO); 1260 (C-O-C) cm^{-1} (CHCl₃)RMN δ 4.37 (c, 2H, J=6.7 Hz, OCH₂-CH₃);4.0 (s, 3H, OCH₃);3.98 (s, 3H, OCH₃);2.72-2.64 (m, 2H, Ar-CH₂);1.80-1.62 (m, 4H, Ar-CH₂-CH₂-CH₂);1.412-1.22 (m, 5H, OCH₂-CH₃; CH₂-CH₃);0.89 (t, 3H, J=6.8 Hz, OCH₂-CH₃)E.M. m/2 316 (M⁺)

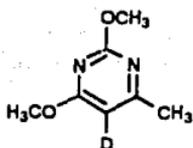


(99)

 $C_7H_5BrDN_2O_2$

P.M. = 234.08 g/mol

p.f.	70-71°C
UV λ max.	210.5, 221.5, 269.5 nm.
ϵ	5906, 8935, 6286
IR ν max.	1500 (C=C); 1250 (C-O-C) cm^{-1}
	(CHCl ₃)
RMN δ	4.1 (s, 3H, OCH ₃);
	3.98 (s, 3H, OCH ₃);
	2.5 (s, 2.5H, Ar-CH ₂ -D)
Incorporación Deuterio:	
	43%
E.M. m/2	233 (M ⁺)



(100)

 $C_7H_9DN_2O_2$

P.M.= 155.17 g/gmol

p.f.	58-59°C
UV λ max.	208, 215.5 (h), 257 nm.
ϵ	5378, 6282, 6368
RMN δ	6.22 (s, 0.2H, H-Ds); 3.98 (s, 3H, OCH ₃); 3.94 (s, 3H, OCH ₃); 2.36 (s, 3H, CH ₃)
Incorporación Deuterio:	
	78.3%
E.M. m/2	155 (M ⁺)

5. CONCLUSIONES

1.- El objetivo del trabajo se cumplió al demostrar que se puede alquilar selectivamente y con un reactivo lo suficientemente electrofílico en las posiciones 4 y 5 ó en ambas.

2.- Se comprobó que la acidez del hidrógeno en la posición 2 del anillo pirimidínico es mayor, comparada con la de los hidrógenos presentes en el grupo metilo de la posición 4.

3.- En los casos en los que no se obtiene el producto deseado compuestos: (72), (79), (81), (82), (84), (85), (88), (92), (93), (94), es debido tal vez a la poca reactividad del electrófilo que se desea incorporar a la molécula ó a causas de impedimento estérico.

4.- La selección al utilizar n-BuLi ó t-BuLi en las reacciones de transmetalación, depende en gran parte de la efectividad que tenga cada uno como base. Sin embargo; aunque el t-BuLi es una base más fuerte que el n-BuLi, en ciertas ocasiones no fue de gran ayuda, debido a que es un grupo muy voluminoso, lo cual puede hacer difícil la transmetalación en la posición 5 del anillo de pirimidina, generando el carbanión en otra posición, como se comprobó por ejemplo en la cadena lateral.

5.- Es importante en las reacciones realizadas en éste estudio, el tiempo de reacción en la formación del carbanión para obtener mejores rendimientos, así como utilizar cada reactivo destilado, secado ó titulado, según sea el caso, antes de su uso.

Al término de ésta investigación, ha aparecido en la literatura recientemente, un artículo por K. Undheim y T. Benneche⁴⁷; quienes presentan una buena compilación de reacciones de metalación, así como reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición en pirimidinas.

6.-Un objetivo más se cumple en este estudio, obteniéndose en general buenos resultados, desarrollando más conocimientos teóricos y prácticos en tan complejo e interesante campo como lo es el de la Química Orgánica; así mismo se espera que éste trabajo sirva como apoyo en la síntesis orgánica y como precursor en futuros estudios en la búsqueda de nuevos compuestos con mayor actividad biológica y menor toxicidad.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kundu, N.G.; Das, B.; Majumdar, A.; Choudhuri, L.N.; *Tetrahedron Lett*; 1987, 28(45), 5543.
- 2.- Kundu, N.G.; Choudhuri, L.N.; Das, B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1989, 1165.
- 3.- Montgomery, J.A.; Hewson, K.; *J. Am. Chem. Soc.*; 1957, 79, 4559.
- 4.- Duschinsky, R.; Pleven, E.; Heidelberger, C.; *J. Am. Chem. Soc.*; 1957, 79, 4560.
- 5.- Bhatt, R.S.; Kundu, N.G.; Chwang, T.L.; Heidelberger, C.; *J. Heterocyclic Chem.*; 1981, 18, 771.
- 6.- Perlman, M.E.; Watanabe, K.A.; Schinazi, R.F.; Fox, J.J.; *J. Med. Chem.*; 1985, 28(6), 741.
- 7.- Herdwiijn, P.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Pauwels, R.; Baba, M.; Broder, S.; Vanderhaeghe, H.; *J. Med. Chem.*; 1987, 30, 1270.
- 8.- Kanatomo, S.; Wada, A.; Yomei, M.; Hase, T.; Nagai, S.; Fukuda, S.; Takana, M.; Sasaki, T.; *Chem. Pharm. Bull.*; 1988, 36(6), 2042.
- 9.- Lin, T.S.; Yu, G.J.; Schinazi, R.F.; Chu, C.K.; Xiang, J-N.; Prusoff, W.H.; *J. Med. Chem.*; 1988, 31, 336.
- 10.- Lemke, T.L.; "Review of Organic Functional Groups"; 2nd Edition; LEA-FEBIGER; 1988; Philadelphia; p.98.

- 11.- Lemke, T.L.; "Review of Organic Functional Groups"; 2nd. Edition; LEA-FEBIGER; 1988; Philadelphia; p.97.
- 12.- Acheson, R.M.; "Química Heterocíclica"; Publicaciones Cultural S.A.; 1981; México; p.419.
- 13.- Palmer, M.H.; "The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds"; Edward Arnold Ltd. London; 1967; Great Britain; p.82.
- 14.- Gilchrist, T.L.; "Heterocyclic Chemistry"; Longman Scientific Technical; John Wiley-Sons Inc.; 1987; New York; p.315.
- 15.- Stowell, J.C.; "Carbanions in Organic Synthesis"; John Wiley-Sons Inc.; 1979; USA; p.3.
- 16.- Morrison, R.T.; Boyd, R.N.; "Química Orgánica"; Fondo Educativo Interamericano; 1976; México; p.868.
- 17.- Carey, F.A.; Sundberg, R.J.; "Advanced Organic Chemistry" Part B; 2nd. Edition; Plenum Press; 1984; New York; p.249.
- 18.- Morrison, R.T.; Boyd, R.N.; "Química Orgánica"; Fondo Educativo Interamericano; 1976; México; p.95.
- 19.- Morrison, R.T.; Boyd, R.N.; "Química Orgánica"; Fondo Educativo Interamericano; 1976; México; p.862.
- 20.- Wakefield, B.J.; "The Chemistry of Organolithium" Compounds; Pergamon Press; 1974; Oxford; p.24.
- 21.- Wada, A.; Nakagawa, T.; Kanatomo S.; *Synthesis Communications*; 1989, 316.
- 22.- Wada, A.; Yamamoto H.; Kanatomo S.; *Heterocycles*; 1988, 27(6), 1345.
- 23.- Roberts, J.C.; *J. Chem. Soc.*; 1952, 3065.

- 24.- McOmie, J.F.W.; White, I.M.;
J. Chem. Soc.; 1953, 3129.
- 25.- Caton, M.P.L.; Grant, M.S.; *J. Chem. Soc.*; 1965, 5467.
- 26.- Cho, N.S.; Yoo, G.S.;
Journal of Organometallic Chemistry; 1988, 342, 1.
- 27.- Saito, I.; Ikehira, H.; Matsuura, T.;
J. Org. Chem.; 1986, 51, 5148.
- 28.- Wada, A.; Yasuda, H.; Kanatomo S.;
Synthesis, 1988, 771.
- 29.- Brederick, H.; *Organic Synthesis*; 1973, 794.
- 30.- Nishiwaki, T.; *Tetrahedron*; 1966, 22, 2401.
- 31.- Kress, T.J.; Moore, L.L.;
J. Heterocyclic Chem.; 1973, 10, 153.
- 32.- Kosolapoff, G.M.; Roy, C.H.;
J. Org. Chem.; 1961, 26, 1895.
- 33.- Oswald, T.; Banerjee, S.;
Can. J. Chem.; 1974, 52, 451.
- 34.- Hilbert, G.E.; Jansen, E.F.;
J. Am. Chem. Soc.; 1934, 56, 134.
- 35.- Mulvey, D.M.; Babson, R.D.;
J. Het. Chem.; 1973, 10, 70.
- 36.- Wang, S.Y.; *J. Org. Chem.*; 1959, 24, 11.
- 37.- Voskuil, W. et. al.; *Organic Synthesis*, 1973, V, 212.
- 38.- Van Der Plas, H.C.; *Rec. Trav. Chim.*; 1965, 84, 1101.
- 39.- Anderson, G.W.; et. al.; *J. Am. Chem. Soc.*; 1945, 67, 2199.

- 40.- Marshall, J.R.; Walker, J.; *J. Chem. Soc.*; 1951, 1004.
- 41.- Mehta, M.D.; Miller, D.; *J. Chem. Soc.*; 1965, 6695.
- 42.- Donleavy, J.J.; Kise, M.A.; *Organic Synthesis*; 1943, II, 422.
- 43.- Johnstone, R.A.W.; Rose, M.E.; *Tetrahedron*, 1979, 35, 2169.
- 44.- Ireland, R.E.; Mueller, R.H.; Willard, A.K.;
J. Am. Chem. Soc.; 1976, 98, 2868.
- 45.- Comins D.L.; Killpack M.O.; *J. Org. Chem.*; 1990, 55, 69.
- 46.- Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A.;
J. Org. Chem.; 1978, 43 (14), 2933.
- 47.- Undheim, K.; Benneche, T.; *Heterocycles* ; 1990, 30(2), 1155.