UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

REACCIONES DE SUSTITUCION NUCLEOFILICA EN HALO-PIRIMIDO (5,4-d) PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS

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

PATRICIA PIZANO LOPEZ

MEXICO, D. F. 1989

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

C O N T E N I D O

I.- Introducción teórica

II.- Discusión

III.- Fórmulas

IV.- Parte experimental

V.- Espectrogramas

VI.- Conclusiones

VII.- Bibliografía

INTRODUCCION TEORICA

Dado que el presente trabajo versa sobre compuestos heterocíclicos nitrogenados, concretamente anillos de 6 miembros fusionados, se dará como introducción una breve relación de este tipo de compuestos.

La piridina es el compuesto más sencillo de este tipo. Su nombre sistemático es el de azina, el cual prácticamente no es usado. Su reactividad, en comparación a su análogo homocíclico, el benceno, es bastante diferente. La sustitución nucleofílica es desconocida en el benceno como tal, es decir, sin sustituyentes. Para que ocurra es necesaria la presencia de grupos electrocaptores que activen el anillo. Es conocida la influencia de los grupos nitro en posiciones orto o para, o en ambas, respecto a átomos de halógeno. Por ejemplo la reacción del clorobenceno con sodamida en amoníaco líquido da como producto de reacción anilina. Aparentemente, al menos desde el punto de vista estequiométrico, se trata de una reacción de sustitución. Sin embargo, se trata de 2 reacciones subsecuentes: primero una reacción de eliminación, con formación de bencino, y después una reacción de adición, iniciada por el ataque del amiduro a la triple ligadura[1]. Es sabido que la presencia de uno, dos o tres grupos nitro, en posiciones orto o para facilita la reacción de sustitución del átomo de cloro en los compuestos nitrados, y en proporción directa al número de grupos nitro[2]. Por el contrario, la piridina puede reaccionar con sodamida para dar 2-amino-piridina (reacción de Tschitschibabin[3]). Una reacción análoga ocurre al hacer reaccionar piridina con un hidróxido alcalino para dar en primer término 2-hidroxi-piridina, la cual se isomeriza a 2-piridona.

Los compuestos heterocíclicos de 6 miembros con 2 átomos de nitrógeno son: la piridazina, I, la pirimidina, II, y la pirazina, III. Forman el grupo de las diazinas y son, respectivamente, la diazina 1,2, la 1,3 y la 1,4.

La sustitución electrofílica es difícil en el anillo piridínico, pero no se lleva a cabo en las diazinas a menos que se hallen presentes grupos que aporten electrones por resonancia (efecto mesomérico). Por el contrario, la presencia de 2 grupos imino en la molécula, favorecen las reacciones de sustitución nucleofílica.

Otra serie de compuestos son los benzoderivados de los compuestos anteriores. Hay 2 benzopiridinas posibles, la quinolina o benzo|b|piridina, IV, y la isoquinolina o benzo|c|piridina, V. Además existen los benzoderivados de las diazinas, que son: cinolina, VI, quinazolina, VII, quinoxalina, VIII, y ftalazina, IX. Como puede observarse, la cinolina y la ftalazina son benzoderivados de la piridazina. Los compuestos VI a IX no son las únicas sustancias posibles con 2 hetero-átomos en un sistema bi-anular con 6 átomos en cada anillo, ya que otra forma de considerar a estos compuestos es como diaza-naftalenos. Obviamente, en los casos anteriores, los 2 hetero-átomos están en el mismo anillo, pero puede haber uno en cada anillo. Este es el grupo de las pirido-piridinas. La nomenclatura más sencilla es indicar las posiciones de los hetero-átomos, teniendo como base de nomenclatura el naftaleno. Así, los compuestos X y XI son el 1,5- y el 1,6-diazanaftaleno, respectivamente. Como se ve, hay 6 isómeros posibles, estructuras X a XV. Otra nomenclatura que se emplea es la resultante de considerar que estos compuestos son el resultado de fusionar 2 anillos de piridina, es decir, son pirido-piridinas. Por ejemplo, el compuesto XII es la pirido|3,4-b|piridina y el compuesto XI es la pirido|4,3-b|piridina. Los números indican las posiciones de los átomos que intervienen en la fusión por parte de un anillo, en tanto que la letra hace referencia al lado del otro anillo que va a formar la doble ligadura interanular. Como los lados a, b, c, d, etc., se considera que tienen orientación, es decir como vectores, en el caso del compuesto XI se invierte la

numeración ya que el sentido de la numeración más corta es contrario a la orientación del vector correspondiente al lado b.

A diferencia del benceno que tiene dos estructuras resonantes equivalentes, tanto el naftaleno como los azaderivados del mismo tienen sólo una estructura resonante importante, que es la que tiene una doble ligadura interanular. Esta tiene un carácter más bien fijo y explica la reactividad de los compuestos. Por ejemplo, la diferente reactividad que presentan las 2 posiciones orto a determinada posición y que deberían ser equivalentes si se utilizan los círculos de deslocalización electrónica.

Dado que en la presente tesis se emplearon compuestos con 4 hetero-átomos, es decir, tetra-azanaftalenos, señalaremos a continuación cuales son los isómeros posibles teniendo 2 hetero-átomos en cada anillo.

Existen las piridazo-piridazinas o sea los 1,2,5,6-, 1,2,6,7-, 1,2,7,3- y 2,3,6,7-tetra-azanaftalenos, fórmulas XVI a XIX. Otra serie resulta al fusionar 2 anillos de pirimidina, teniendo el 1,3,5,7- y el 1,3,6,8-tetra-azanaftaleno, XX y XXI. En nuestro caso se hicieron reacciones con derivados tetrasustituidos del 1,3,5,7-tetra-azanaftaleno, es decir, de la pirimido|5,4-d|pirimidina. Finalmente, la fusión de 2 anillos de pirazina conduce al compuesto XXII. Existen, además, los compuestos resultantes de la fusión de 2 diazinas distintas, los cuales no se mencionarán.

D I S C U S I O N

La 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXIII, es un vasodilatador coronario conocido con el nombre genérico de Dipiridamol[4]. Dado que este compuesto tiene actividad biológica y, desde el punto de vista químico, es una pirimido-pirimidina tetrasustituida, se consideró de interés estudiar las reacciones conducentes a su formación ya que la información relativa a este tipo de compuestos se encuentra en patentes las cuales en algunos casos son muy breves, y por lo tanto la información muy escasa; en otros casos los datos son muy ambiguos ya que se mencionan rangos de temperatura de reacción muy amplios o no se menciona la duración de la reacción. Finalmente, existen ejemplos en que las condiciones descritas conducen al producto deseado con rendimientos muy bajos.

Se realizó un estudio bibliográfico relacionado con los últimos pasos. La sustancia clave para la obtención de pirimido[5,4-d]pirimidinas con sustituyentes en las posiciones 2,4,6 y 8 es la 2,4,6,8-tetracloro-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXIV. Como puede observarse, los 4 átomos de halógeno son reactivos ya que se encuentran en el carbono de un grupo imino y pueden ser reemplazados mediante sustitución nucleofílica. La preparación del tetracloro-compuesto XXIV se lleva a cabo a partir del tetrahidroxi-derivado correspondiente, XXV, empleando pentacloruro de fósforo disuelto en cloruro de fosforilo[5].

La reactividad de los átomos de cloro en la 2,4,6,8-tetracloro-pirimido[5,4-d]pirimidina no es igual, ya que los átomos en las posiciones 4 y 8 son más reactivos debido a que la sustitución nucleofílica en estas posiciones tiene como etapa inicial una adición 1,4 ya que se suman los efectos electrocaptores de 2 grupos imino. En el caso de los cloros en las posiciones 2 y 6 se tiene la activación de sólo un grupo imino.

Se han descrito ejemplos de sustitución de los 2 cloros más reactivos emplean

do como nucleófilo piperazina, o derivados 4-sustituidos de ésta, como la 4-hidroxi-, la 4-metil- y la 4(β-hidroxi-etil)piperazina[6]. En nuestro caso el intermediario útil es la 2,6-dicloro-4,8-dipiperidino-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXVI. Se ha descrito[6] que su punto de fusión es 245-246°, cristalizada de 2-etoxi-etanol (Cellosolve). Sin embargo, hay muestras industriales muy puras, por los volúmenes grandes que se manejan, que funden a 247.5-248°. Su espectro de RMP presenta sólo 2 señales sencillas, en 1.71 y 4.18 ppm, con integraciones relativas 3:2, y que en realidad corresponden a los 12 hidrógenos de las posiciones 3,4,5- y 3',4',5'- de los anillos piperidínicos, y a los 8 hidrógenos de las posiciones 2,6,2' y 6'.

El estudio práctico efectuado en esta tesis fue el sustituir los átomos de cloro en el compuesto XXVI por radicales dietanol-amino. En una patente británica[7] hay un párrafo corto referente a la preparación de la 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimidopirimidina en el que se indica que la reacción con dietanolamina se efectúa a 200° durante 10 minutos. El rendimiento que se indica es del 52.4%. Sin embargo, hay una patente alemana[8] que contradice a la patente británica anterior, indicando que por ese método se obtienen bajos rendimientos y coproductos, en especial la 2,4,6,8-tetra(dietanolamino)-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXVII, y la 2,4,6-tris(dietanolamino)-8-piperidino-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXVIII. Los autores recomiendan un calentamiento prolongado (12h) a temperatura más baja (150°).

En nuestro caso estas fueron las condiciones iniciales en nuestros primeros experimentos. Terminada la reacción, y en toda la serie de experimentos que se efectuaron, al verter en agua se obtuvo un semisólido chicloso. Se descartó el agua y el residuo orgánico se trató con diferentes disolventes con el fin de purificar por cristalización el producto crudo obtenido. La acetona tiene la ven-

taja de ser hidrofílica, ya que el producto engloba tanto agua como la dietanolamina sobrante. Se obtuvo un sólido cristalino, de color amarillo intenso con p.f. 141-148°. Dado que se han descrito para el Dipiridamol puntos de fusión de 162 - 163° (de AcOEt)[7,8], 163° (sin especificar disolvente)[4] y 163-165° (de cloruro de etileno)[9], el punto de fusión de 141-148° indica mezcla de productos. Una recristalización de cloruro de etileno elevó el punto de fusión a 155-158°. El sólido se disolvió en acetona caliente, disolviendo el residuo, más insoluble, en metanol. En ambas fracciones se sustituyó el disolvente por acetato de etilo. Se obtuvo, de acetona-acetato de etilo, sólido con p.f. 157-159° y, de metanol-acetato de etilo, la muestra analítica con p.f. 164-165°. Su espectro infrarrojo muestra una banda ancha en 3320 cm^{-1}. La curva es coincidente con el espectrograma descrito[10] para el Dipiridamol. Su espectro de RMP, en $CDCl_3$, muestra las siguientes señales simples: en 1.67, 12 H (6 CH_2 en anillo de piperidina, no contiguos a N); 3.92, 8 H (4 CH_2, contiguos a N en anillo de piperidina) y 4.53, (4 OH). Los metilenos de las cadenas de dietanolamina originan 4 sistemas A_2B_2 que son equivalentes (16 H), con centro en 3.76 ppm.

Como se ve, en el espectro del Dipiridamol hay un corrimiento a campo alto de la señal correspondiente a los metílenos vecinos a nitrógeno (2,6,2',6'). Dado que la presión atmosférica en la Ciudad de México es de 580 mmHg, mucho menor que los 760 mmHg o presiones similares en poblaciones cercanas al nivel del mar, se consideró que debía prolongarse el tiempo de reacción o elevar la temperatura para compensar la baja presión atmosférica. Se realizaron varios experimentos en este sentido, obteniendo en cada uno de ellos mezcla de reacción. Como la cromatografía en capa fina mostraba que el producto de partida se había consumido, obviamente había un coproducto de reacción, al cual se denominó Coproducto A. Con el fin de identificarlo espectroscópicamente, se trató de aislarlo por cristaliza-

ción fraccionada, sin lograrlo. Por lo tanto, se efectuó una cromatografía relámpago (Flash Chromatography)[11]. Se utilizó gel de sílice y, como eluyente, una mezcla de cloruro de metileno-acetona en proporción 70-30. Se aisló un producto amarillo, muy puro y menos polar que el Dipiridamol, con p.f. 154.5-155°. Este se identificó como 2-cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXIX. En efecto, el peso molecular calculado para $C_{20}H_{30}O_2N_7Cl$ es 435.5. Se encontró, por espectrometría de masas, M_1^+ 435 y M_2^+ 437. Debido a la similitud estructural con el Dipiridamol, su espectro infrarrojo, aunque diferente al de éste, no muestra diferencias importantes ya que ambos compuestos tienen el mismo núcleo heterocíclico y los mismos sustituyentes, aunque en diferente proporción. Su espectro de RMP muestra una señal intensa en 1.71, que integra para 12 H, y que corresponde a los 6 metilenos en los anillos piperidínicos y que no están contiguos a nitrógeno. En 3.82 hay una señal que integra para 10 H, 2 sistemas A_2B_2 equivalentes, más 2 H de los oxhidrilos. Al agregar D_2O y eliminar la interferencia de los 2 OH se observan claramente 6 picos de una señal simétrica (sistemas A_2B_2). Dado que la señal proveniente de oxhidrilo no tiene posición fija, en otro espectro de este Coproducto se observa, antes de agregar D_2O, la señal simétrica antes mencionada, ya que no se encima la proveniente de los OH.

Se hizo una revisión bibliográfica en Chemical Abstracts con el fin de ver si la 2-cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina estaba descrita. Dado que no se encontró referencia alguna relativa a este compuesto, y que por lo tanto es nuevo, se consideró de interés determinar su curva de absorción en las zonas ultravioleta y violeta (200-420 nm). El compuesto da origen a máximos de absorción en 212, 237, 307, 384 y 404 nm, con valores de extinción (ε) 22,123, 21,078, 21,513, 12,368 y 9,145, respectivamente. La curva completa se incluye en la sección de espectrogramas.

Una vez identificado el coproducto de reacción, se vé claramente que aunque los cloros de las posiciones 2 y 6 en la dicloro-dipiperidino-pirimido-pirimidina XXVI ocupan posiciones simétricas y teóricamente tienen igual reactividad, de hecho la formación del Dipiridamol se lleva a cabo en 2 etapas, siendo el Coproducto A un intermediario que no es tan fácil transformar en Dipiridamol, como se verá más adelante.

Dado que no es fácil separar por cristalización fraccionada el Coproducto A y el Dipiridamol, y estando interesados en conocer el contenido porcentual de cada uno de ellos en la mezcla de reacción, se sometió el producto crudo obtenido en cada experimento a análisis por cromatografía de líquidos (High Performance Liquid Chromatography) utilizando una columna C-18 (octadecil-silano). Cuando la reacción se llevó a cabo calentando a 150° durante 15h, el cromatograma muestra señales a tiempos de retención de 3.58, 7.35 y 17.51 minutos y áreas porcentuales de 3.43, 80.64 y 14.42, respectivamente. Como la cromatografía se realizó con las fases invertidas, el tiempo de retención mayor corresponde al compuesto menos polar, en este caso la 2-cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina. La señal principal corresponde al Dipiridamol y la de tiempo de retención menor al compuesto con 3 cadenas de dietanolamina, XXVIII (Coproducto B).

En otro experimento llevado a cabo a 155° durante 16 h, el análisis cromatográfico indicó prácticamente la ausencia del intermediario (Coproducto A) observándose a un tiempo de retención de 5.90 min. la señal correspondiente al Coproducto B (18%). Dado que la diferencia de temperatura entre estos 2 experimentos es muy pequeña (5°) y los resultados analíticos difieren bastante, se recomienda como temperatura de reacción 152.5°, debiéndose mantener prácticamente invariable ya que la composición de la mezcla de reacción tiene un cambio notable.

Una vez establecidos la temperatura y el tiempo de reacción óptimos (a 580 mmHg), la siguiente etapa fue encontrar la manera de procesar y purificar la mezcla de reacción. En uno de los múltiples experimentos que se llevaron a cabo, terminado el calentamiento, la mezcla de reacción se dejó en reposo durante 4 1/2 días, en el transcurso de los cuales fue cristalizando hasta prácticamente solidificar todo. Se agregó agua en forma gradual, removiendo el sólido compacto con una espátula. De esta manera se evita la formación del sólido compacto y chicloso que se obtiene al agregar agua terminado el tiempo de calentamiento. El sólido obtenido conviene lavarlo con una mezcla de etanol-agua en proporción 1:5.

La siguiente etapa de este estudio experimental fué el ensayar diferentes disolventes para la purificación por cristalización del Dipiridamol. Se ha indicado el cloruro de etileno[9], del cual cristaliza en forma de prismas amarillos con p.f. 163-165°. Sin embargo, este disolvente tiene el inconveniente de tener un alto poder de disolución, y al concentrar las aguas madres queda un líquido siruposo (solución sobresaturada) que puede quemarse en parte por sobrecalentamiento.

Otro disolvente que ha sido empleado para la cristalización del Dipiridamol es el acetato de etilo[7], del cual cristaliza en forma de agujas amarillas con p.f. 162-163°. A diferencia del cloruro de etileno, el acetato de etilo tiene mucho menor poder de disolución del Dipiridamol. Debido a ésto se requieren volúmenes más bien grandes de acetato de etilo para disolverlo, por lo cual no se recomienda como disolvente único para la cristalización. Teniendo en cuenta que la manera más conveniente de lograr la disgregación de la mezcla de reacción es una prolongada digestión del producto en agua hasta tener un sólido pulverulento y filtrable, es obvio que el sólido filtrado va a retener bastante humedad y por lo tanto no es conveniente utilizar un disolvente hidrófobo para cristalizarlo. Se encontró que el metanol, además de ser hidrófilo, es un excelente disolvente del Dipiridamol:

2 g de éste se disuelven en 5 ml de metanol caliente. Para la cristalización conviene agregar un volumen igual de acetato de etilo, evaporar un 60% de la mezcla de disolventes y dejar enfriar a temperatura ambiente. De esta manera se obtienen microcristales con p.f. 155-158°. Recristalizaciones sucesivas elevan el p.f. a 158-160° y a 164-165°.

Finalmente, se consideró de interés ver si se podía obtener como producto principal de reacción la 2-cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d] pirimidina, XXIX. Cuando se bajó la temperatura de reacción a 130° y se disminuyó el calentamiento a 10 h, se separó, por disolución selectiva de la mezcla de reacción, un sólido con p.f. 243-246°, lo cual indica que queda materia prima sin reaccionar, ya que el dicloro-derivado XXVI, muy puro, funde a 247-248°. Al concentrar la fracción soluble, se aisló producto con p.f. 153-155° (Coproducto A). Por lo anterior, se aumentó el tiempo de reacción a 16 h. Terminado el calentamiento, se agregó agua y se dejó digerir durante 2 días. El sólido obtenido fundió a 126-134°, lo cual indica que el producto de partida ya no se encuentra en proporción mayoritaria; sin embargo, el punto de fusión es significativamente más bajo que el del Coproducto A. La cromatografía en capa fina (cromatofolio de gel de Sílice) indicó la presencia de compuesto diclorado (XXVI), Coproducto A (XXIX) y Dipiridamol (XXIII). Los R_f van de mayor a menor, en ese orden. Por disolución selectiva en etanol, se separó un residuo insoluble, que representa en peso 10% de la mezcla de reacción, con punto de fusión 244-246° (materia prima). Es de hacer notar que, cuando la reacción se llevó a cabo con 10 h de calentamiento, el porcentaje de producto recuperado fue de 40%. De la fracción soluble en etanol se aisló Coproducto A con punto de fusión 152-155°. Su espectroscopía (IR y RMP) es idéntica a la de la muestra obtenida por cromatografía y que funde a 154.5-155°. En este experimento el rendimiento de coproducto fue 4 veces mayor

que cuando se calentó durante 10 h. Debido a que hay formación de Dipiridamol (la siguiente etapa de reacción) aún cuando todavía queda dicloro-derivado sin pasar al intermediario monoclorado, se consideró inútil aumentar el tiempo de reacción o la temperatura de la misma. Se vé que las energías de activación para obtener los compuestos XXIX y XXIII no son lo suficientemente diferentes para poder preparar, de manera selectiva, uno u otro compuesto.

F O R M U L A S

I

II

III

IV

V

VI

VII

VIII

IX

X

XI

XII

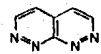
XIII

XIV

XV

XVI

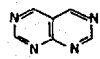
XVII



XVIII

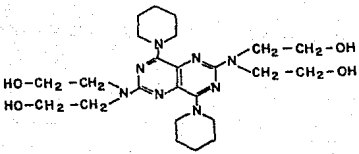
XIX

XX



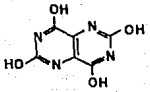
XXI

XXII

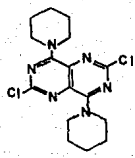


XXIII

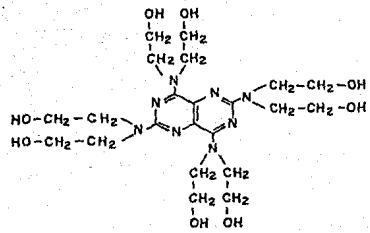
XXIV



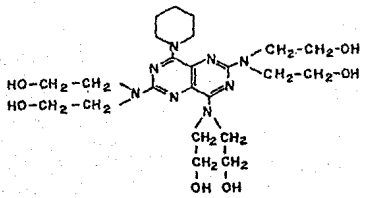
XXV



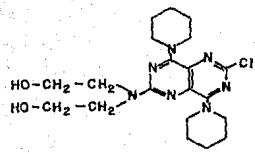
XXVI



XXVII



XXVIII



XXIX

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros infrarrojos se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 599-B, en pastilla de KBr. Los espectros de resonancia magnética protónica fueron determinados en $CDCl_3$, en un espectrómetro Varian EM-390 utilizando tetrametil-silano como referencia interna. Los espectros de masas fueron determinados en el Instituto de Química, UNAM, en un aparato Hewlett-Packard 5985-B.

Aún cuando se hicieron muchos experimentos tendientes a la obtención de la 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina y de la 2-cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina, sólo se describirán unos cuantos, los más representativos, ya que los restantes tienen variaciones pequeñas entre sí y sólo sirvieron de orientación durante el desarrollo de la tesis.

2,6-Bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXIII.-

a) En un matraz erlenmeyer de 50 ml y boca 14/20 se pesaron 8.4 g de dietanolamina (se midieron 9 ml en una probeta de 10 ml), se agregó un agitador magnético y, con agitación, se agregaron poco a poco 3.67 g de 2,6-dicloro-4,8-dipiperidino-pirimido[5,4-d]pirimidina. Se calentó en un baño de silicón a 150° durante 15 H. Se vertió, agitando, sobre 50 ml de agua, formándose un aceite semisolido. Se decantó el agua, y el residuo se disolvió en la mínima cantidad de acetona caliente. Se fue agregando agua en pequeñas cantidades, esperando cada vez, que la parte turbia cristalice. Se obtuvo un sólido cristalino, de color amarillo intenso con p.f. 141-148°. Su disolución en acetona tiene fluorescencia verde. Se tomaron 3 g, se disolvieron en un poco de cloruro de etileno (1,2-dicloro-etano) en el cual el producto es muy soluble en caliente. Al enfriar cristalizó, obteniendo de la primera fracción 1.31 g con p.f. 155-158°; de la segunda fracción, que había sido decantada antes de filtrar, se obtuvieron, por reposo y enfriamiento 0.9 g con p.f. 153-156°. Las aguas madres se concentraron, obteniendo, por reposo (2 días), algo de

cristales englobados en aceite. Esta última fracción se descartó. Los sólidos anteriores se juntaron (2.21 g) y una parte se disolvió en acetona caliente, disolviendo el residuo, más insoluble, en metanol. En ambas fracciones se sustituyó el disolvente por acetato de etilo. Se obtuvieron, de acetona-acetato de etilo, 0.75 g con p.f. 157-159° y, de metanol-acetato de etilo, 1.05 g con p.f. 164-165° (muestra analítica). Sus soluciones diluidas, vistas de lado, tienen una marcada fluorescencia azul. ν_{max} (KBr) 3320 cm^{-1}. RMP (δ) 1.67, s, 12 H; 3.92, s, 8 H; y 4.53 ppm. s. 4 OH.

b) Similar al anterior, pero variando el proceso de aislamiento. La mezcla de reacción se vertió, agitando, sobre 175 ml de agua formándose un sólido que englobaba aceite. Se decantó y se disolvió en la mínima cantidad de metanol caliente y se concentró; se agregó una cantidad doble de acetato de etilo hirviente y se volvió a concentrar para eliminar el metanol. Se enfrió y talló con una espátula, obteniendo 3.85 g de un sólido amarillo. Al calentarlo, se ablanda en forma gradual, y se observa fundido a 144°. El sólido se colocó uniformemente en el fondo de un matraz erlenmeyer de 125 ml, se cubrió de acetona, se hirvió brevemente y se enfrió al chorro del agua. Se filtraron 3 g con p.f. 147-153°. Del filtrado de la digestión cristalizaron, por reposo durante la noche, 120 mg con p.f. 155-159°. Los 3 g con p.f. 147-153° se cubrieron de metanol, disolviéndose al calentar ya que es muy soluble, se agregó el doble de acetona y se concentró; se volvió a agregar acetona y se volvió a concentrar. Se enfrió y talló, sin observar cristalización. Se agregó acetato de etilo hasta turbidez separándose un semisólido no cristalino de forma indefinida; se filtró una pequeña cantidad de sólido café, amorfo, que se descartó. El filtrado se concentró, observando depósito de un aceite en el fondo del matraz; se quitó de la parrilla y se decantó. De la solución cristalizó un sólido de color amarillo intenso de aspecto fluorescente. Se obtuvieron 2.02 g

con p.f. 156-157.5°. Se mandó a cromatografía líquido/líquido. Ver página 13.

c) El calentamiento fue a 100° durante 16 h. no se observó disolución del reactivo (no hay reacción).

d) En este experimento se calentó durante 8 h y se disminuyó la cantidad de dietanolamina empleando 7 g en vez 8.4 g. En un matraz erlenmeyer de 50 ml se pesaron 7 g de dietanolamina (se midieron 7.5 ml en una probeta), se agregó un agitador magnético (barra) y se colocó en un baño de silicón a 150° (se estabiliza el Reostato Staco en 50%). Se agregaron 3.67 g de 2,6-dicloro-4,8-dipiperidino-pirimido-[5,4-d]-pirimidina. El calentamiento se continuó durante 8 h.

Se dejó enfriar y la mezcla de reacción se vertió en 150 ml de agua, se tallo y se decantó el agua. Se agregaron 25 ml de acetona disolviéndose totalmente. Se agregó agua para tratar de precipitar o de cristalizar. Se separó aceite; se dejó en reposo, formándose un sólido amarillo. Se agregó más agua y se volvió a dejar en reposo. En total se agregaron 50 ml de agua y se filtró. Se obtuvieron 4.5 g con p.f. 126-132°. Al filtrado se le adicionaron 50 ml más de agua, sin observar precipitación.

Se disolvió en acetona una parte y se decantó; al líquido decantado se le agregó un poco de metanol, se concentró y cristalizaron 940 mg con p.f. 163-165°. Al sólido que quedó sin disolver se le agregó más acetona y a la solución resultante se le fue agregando AcOEt con el fin de cambiar el disolvente. Se obtuvieron 1.16 g de micro-cristales amarillos con p.f. 152-156°.

e) En un experimento, con las mismas proporciones de reactivos que en el experimento anterior se calentó durante 15 h a 150°. La mezcla de reacción se separó por cromatografía relámpago (Flash Chromatography) se usó Silicagel 60 (gránu-

los de 0.040-0.063 mm, Merck 9385). En lugar de arena se utilizaron gránulos de 0.2-0.5 mm de Silicagel 60 Merck, 7733. Como eluyente se usó cloruro de metileno-acetona (70-30). Se cromatografiaron 2 g y se recogieron fracciones de 40 ml c/u. El contenido de las fracciones se siguió por cromatografía en capa fina para comprobar su homogeneidad. De las fracciones 7 a 13 se aislaron 0.35 g con p.f. 153-155° y de la 14 a 19, 0.31 g con p.f. 154.5-155° (muestra analítica). Por los datos espectroscópicos que a continuación se mencionan, el compuesto se identificó como 2-cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperidil-pirimido 5,4-d pirimidina, XXIX. Dado que se forma simultáneamente que el Dipiridamol, se denominó Coproducto A. ν_{max}(KBr) 3395 cm^{-1} (OH). RMP (δ) 1.71, s, 12 H; 3.82, 2 sistemas A_2B_2 equivalentes y 2 OH. Al agregar D_2O se observan claramente 6 picos (sistemas A_2B_2). P.M. calc. para $C_{20}H_{30}O_2N_7Cl$, 435.5. Encontrado, M_1^+ 435.2, 97.8% y M_2^+ 437, 34%; m/z 404.2, 94.7% (M_1^+ - $\cdot CH_2OH$); m/z 406, 41% (M_2^+ - $\cdot CH_2OH$); m/z 360.2, 100% $(Ar_1\text{-}NH{=}CH_2)^+$; y 362, 50% $(Ar_2\text{-}NH{=}CH_2)^+$.

f) Otro experimento fue realizado con las mismas cantidades de reactivos que en d) y e), pero calentado a 175° durante 16 h. El producto crudo se sometió a análisis por cromatografía de líquidos (High Performance Liquid Chromatography) utilizando una columna C-18 (octadecil-silano). En el cromatograma desapareció por completo el pico con tiempo de retención de 17.51 min correspondiente a la 2-cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperidil-pirimido|5,4-d|pirimidina. Aparece en cambio un pico con un tiempo de retención de 3.73 min y un área de 14.79% que corresponde a un producto más polar que el Dipiridamol, ya que la cromatografía se hizo con las fases invertidas. A este compuesto se le denominó Coproducto B. No se aisló por cromatografía en columna ya que tanto el Dipiridamol como este compuesto que es más polar se adsorben fuertemente en la sílice. Sin embargo, es muy probable que se trate del compuesto que tiene 3 cadenas de dietanolamina (XXVIII).

g) Se realizó otro experimento, radicalmente diferente a los anteriores, ya que se realizó a temperatura más alta (210°) y calentamiento breve (25 min). En el cromatograma (HPLC) se observan picos con tiempos de retención de 3.92, 7.72 y 16.96 min con áreas porcentuales de 10.13, 85.71 y 2.81 respectivamente, correspondientes al Coproducto A, al Dipiridamol y al Coproducto B. Es de hacer notar que las áreas bajo la curva no corresponden directamente a la composición porcentual ya que la medición está efectuada por espectrofotometría ultravioleta y a la longitud de absorción máxima para el Dipiridamol, que no es la misma para los otros compuestos. Dado que el sistema bianular heterocíclico y los sustituyentes son los mismos en los 3 compuestos, el llamado "factor respuesta" no es muy diferente para cada compuesto, pero obviamente no es igual.

h) Finalmente, se llevó a cabo un experimento a 155° durante 16 h. El análisis cromatográfico indicó prácticamente la ausencia del intermediario (Coproducto A), observándose a un tiempo de retención de 5.90 la señal correspondiente al Coproducto B, con un área de 18%.

2-Cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXIX.-

Con el fin de preparar como producto principal de reacción el intermediario monoclorado XXIX, se realizaron los siguientes experimentos:

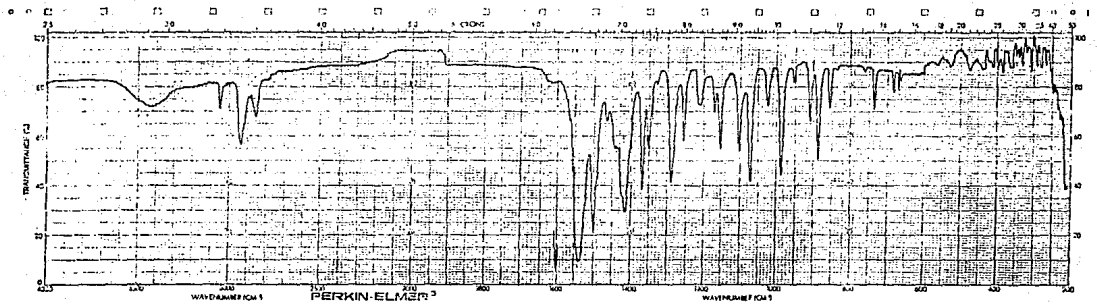
a) A 7 g de dietanolamina se agregaron 3.67 g de 2,6-dicloro-4,8-dipiperidino-pirimido[5,4-d]pirimidina y se calentó a 130° durante 6 h. Después del tiempo de reacción se dejó en reposo durante la noche, se agregó agua y se dejó digiriendo 2 días. Se filtró, se trituraron los grumos en un mortero, se filtró y secó. Se obtuvieron 3.65 g de una mezcla que termina de fundir a 250° (ablanda antes). Al sólido se le agregaron 200 ml de alcohol caliente y se hirvió un poco,

quedando una parte sin disolver. Se filtraron 2.06 g con p.f. 246-247° (compuesto diclorado de partida). El filtrado se evaporó (Rotavapor) y se concentró hasta 75 ml. Se separaron 0.09 g con p.f. 244-245°. Se evaporó nuevamente hasta un volumen de 25 ml, obteniendo 0.51 g con p.f. 151-153°. Las aguas madres se dejaron en reposo durante la noche, cristalizando 0.2 g con p.f. 153-154°. Ambas fracciones se identificaron como Coproducto A. Ver página 26.

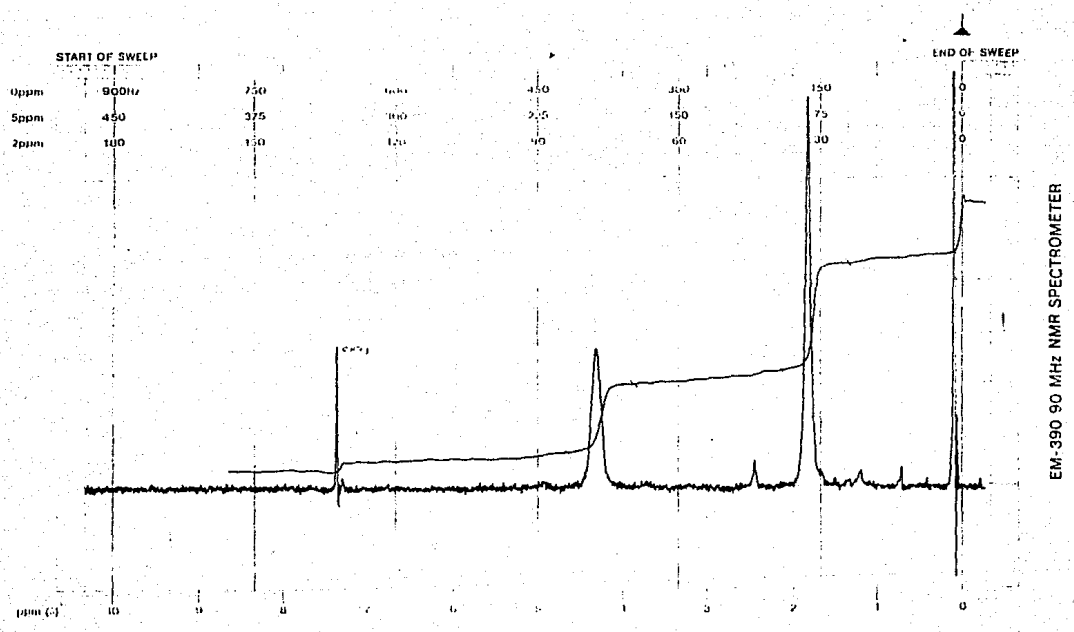
b) En otro experimento similar al anterior, se aumentó el tiempo de reacción a 10 h. La mezcla de reacción se procesó de igual manera, haciendo una disolución selectiva empleando 150 ml de etanol. Se obtuvieron 1.66 g de residuo insoluble con p.f. 244-246°. El filtrado se evaporó hasta 40 ml. Se filtraron 0.05 g con p.f. 234-243°. De las aguas madres cristalizaron 0.4 g con p.f. 153-155°. Se volvió a concentrar (hasta 5 ml) obteniendo 0.75 g con p.f. 147-150°.

c) En este experimento se aumentó el tiempo de reacción a 16 h. La disolución selectiva del producto crudo se hizo con 125 ml de etanol, quedando un residuo de 0.48 g con p.f. 243-246°. Al concentrar el filtrado se obtuvieron 1.47 g con p.f. 152-155°. Su espectro de RMP indica que es Coproducto A puro. Por evaporación del filtrado se obtuvieron 0.38 g con p.f. 150-153°. Finalmente, de las aguas madres se aislaron 1.7 g con p.f. 134-140° (mezcla de Coproducto A y Dipiridamol).

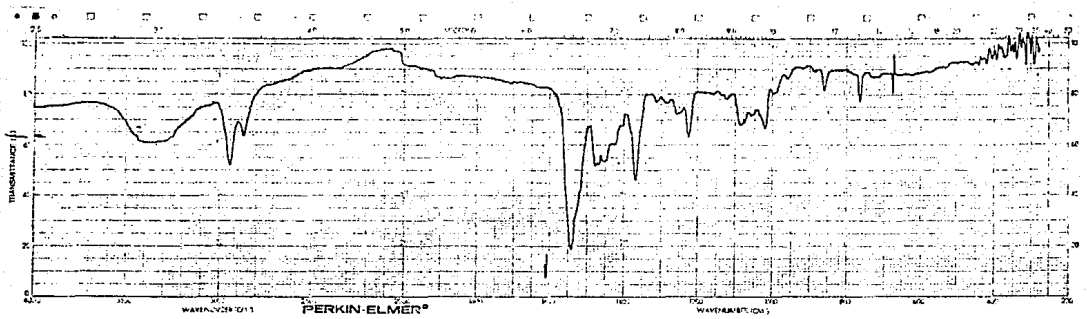
E S P E C T R O G R A M A S



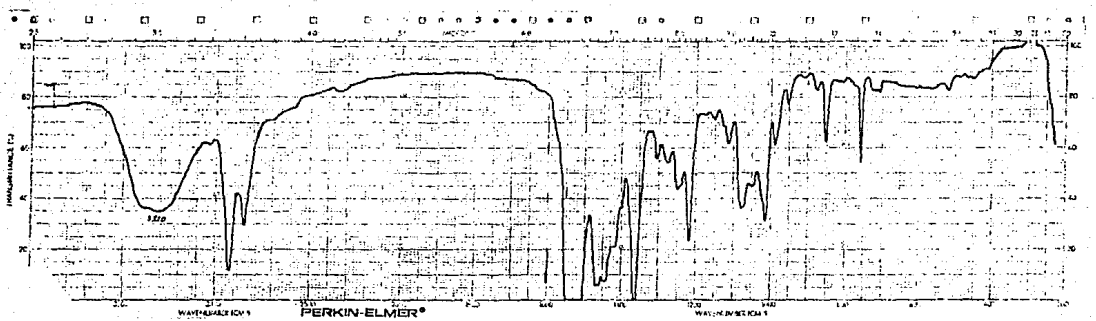
2,6-Dicloro-4,8-dipiperidino-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXVI.-



2,6-Dicloro-4,8-dipiperidino-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXVI.-



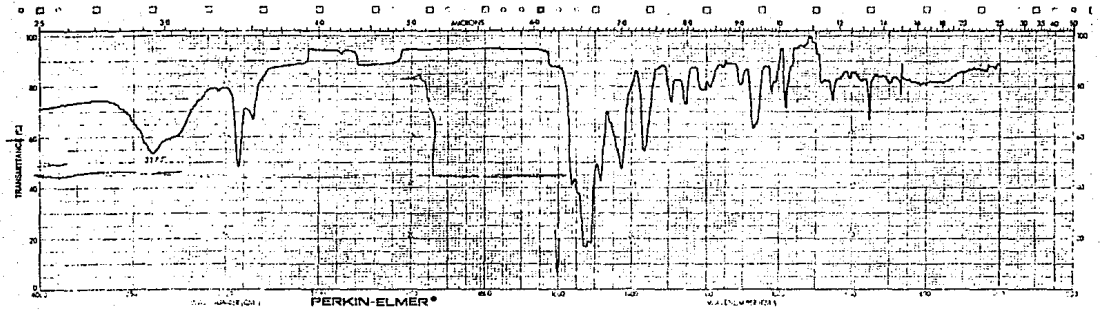
2,6-Bis(dietanolamino)-4,8-dipiperi-
dil-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXIII.



2,6-Bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXIII. Concentración similar a la curva patrón, Ref. 10.

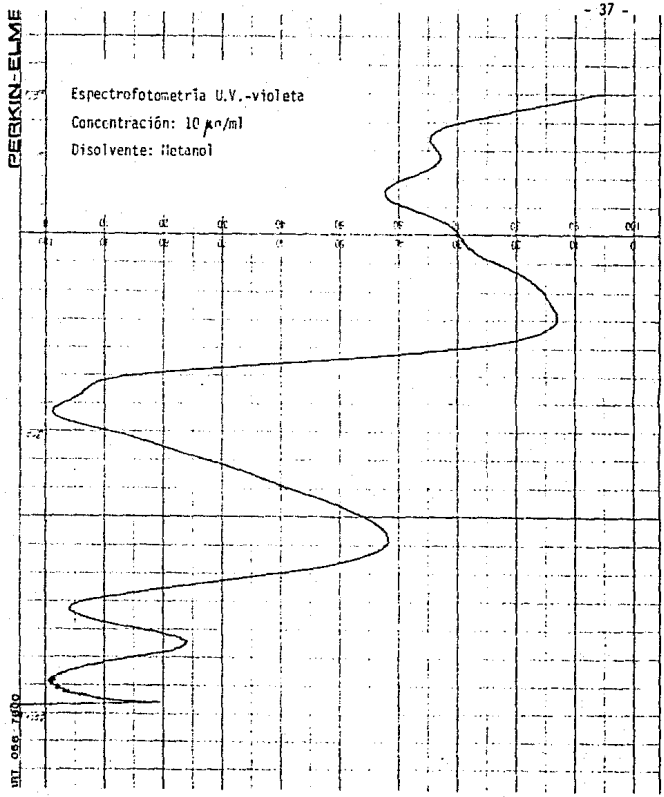
2,6-Bis(dietanolamino)-4,8-dipiperi-
dil-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXIII.

2,6-Bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina, + D_2O, XXIII

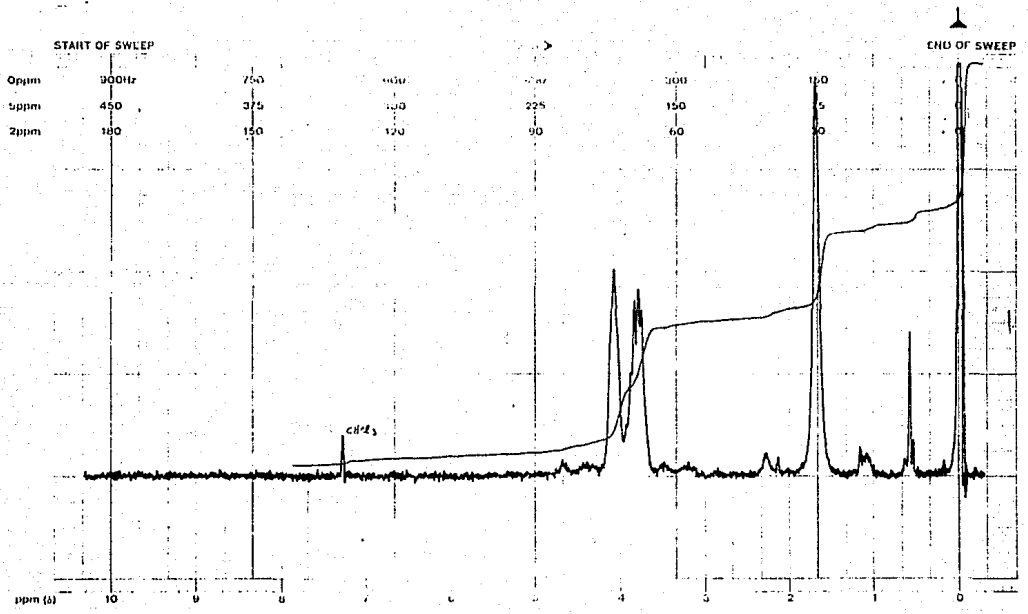


2-Cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperi-

dil-pirimido|5,4-d|pirimidina, XXIX.

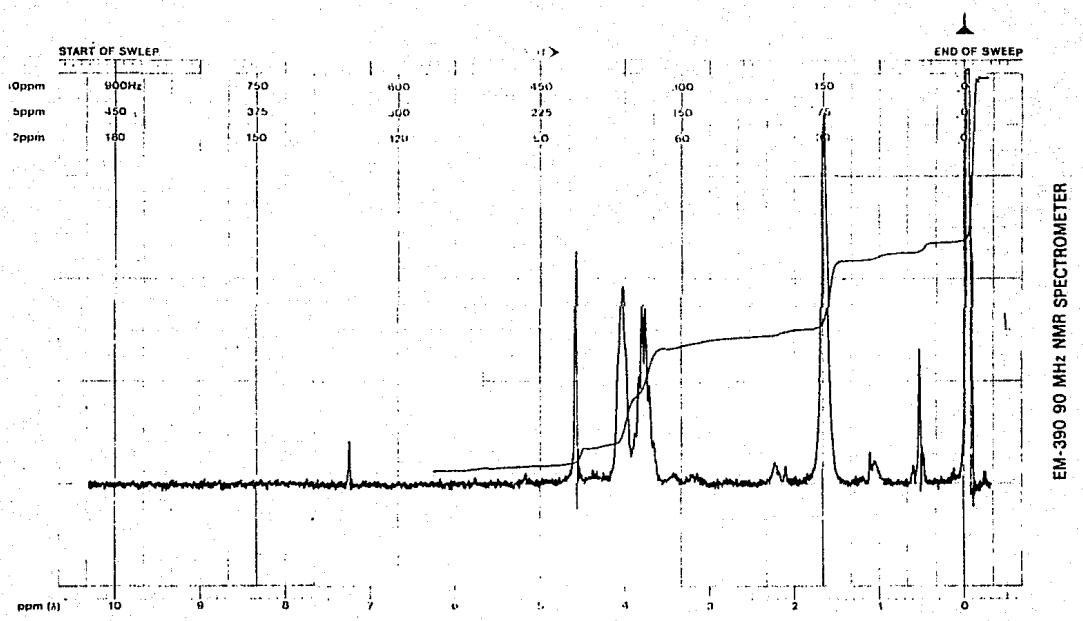


2-Cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperi-
dil-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXIX.

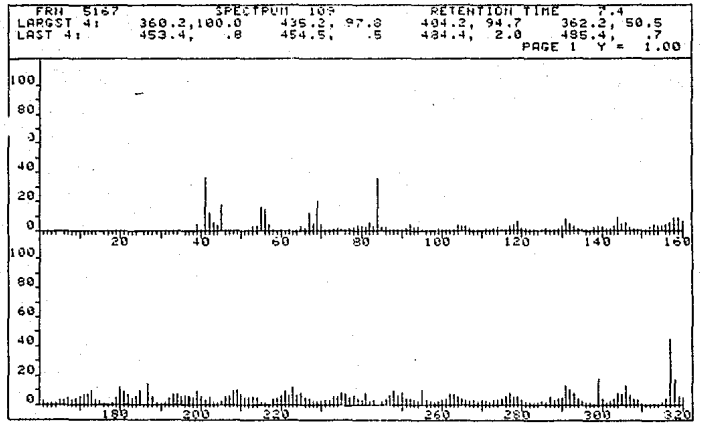


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

2-Cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperi-
dil-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXIX.

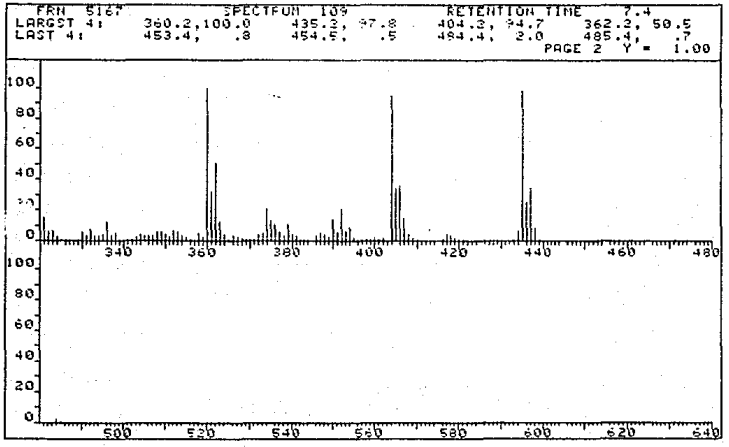


2-Cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperidil-pirimido|5,4-d|pirimidina, + D_2O, XXIX.

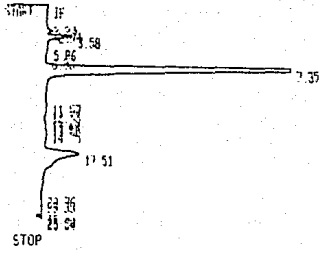


2-Cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperi-

dil-pirimido[5,4-d]pirimidina, XXIX.



(continuación)



RUN # 5 MAY/11/88 12:02:57
ID 10-

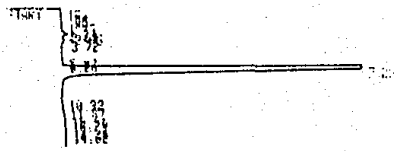
AREA%

RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREA%
2.27	6626	PV	0.213	0.039
2.67	16922	VV	0.142	0.099
2.94	113640	VV	0.333	0.660
3.58	591560	VV	0.407	3.438
5.86	19566 D	VV	0.193	0.114
6.06	2106	PV	0.123	0.012
7.35	1.3872E+07	PB	0.544	80.641
11.57	55333	PV	0.748	0.322
12.33	13476	VV	0.179	0.078
13.48	1639	PV	0.114	0.010
13.86	10459	VV	0.234	0.061
14.75	5293	VV	0.138	0.030
17.51	2482400	PV	1.260	14.425
22.76	3653	PP	0.237	0.018
23.33	9599 D	VV	0.447	0.050
25.38	1011	PP	0.103	0.006

TOTAL AREA= 1.7200E+07
MUL FACTOR= 1.0000E+00

Cromatograma (HPLC) en el que se muestra la composición de una mezcla de reacción. Ver página 13.-

ID 5 5 5 5 5 5 5 5 0



STOP

RUN # 6 MAY/11/08 12:29:36
ID 55555555

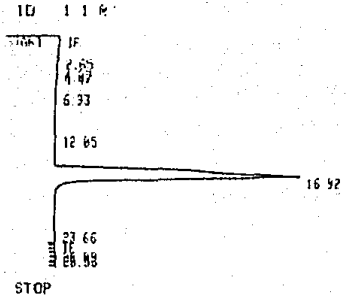
AREA%

RT	AREA	TYPE	AREA/HT	AREA%
0.56	3723	PV	0.230	0.024
0.75	2226	VV	0.143	0.018
0.95	4190	VV	0.157	0.027
1.65	12223	VV	0.251	0.082
2.28	20807	VV	0.446	0.134
2.69	16883	VV	0.142	0.108
2.96	110370	VV	0.351	0.712
3.72	55141	VV	0.391	0.354
5.87	3480	PP	0.290	0.022
6.26	2453	PV	0.195	0.016
7.25	1.5175E+07	PB	0.519	97.331
10.92	1876	PV	0.150	0.012

ESCAPE

ID 1 1 0

Cromatograma (HPLC) correspondiente a la 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina, pura (XXIII).

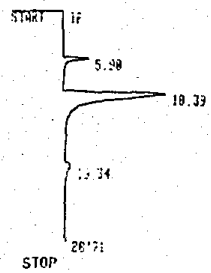


RUN # 8 MAY/11/88 13:23:04
ID 11

AREA%

RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREA%
2.65	25121	VP	0.447	0.211
4.87	5327	PV	0.259	0.045
4.47	11527	VV	0.315	0.098
6.93	6829	PV	0.290	0.058
12.85	1746	PP	0.183	0.015
16.92	1 1830[illegible]	PB	1.026	99.368
23.66	[illegible]911	PV	0.212	0.033
26.09	[illegible]	PV	0.242	0.058

Cromatograma (HPLC) correspondiente a la 2-Cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperidil-pirimido|5,4-d|pirimidina, pura (XXIX).



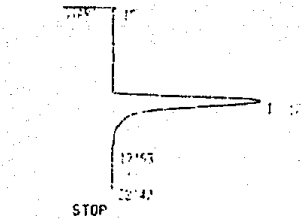
RUN # 12 JUN/27/88 13:22:24
ID 15--

HEIGHT%

RT	HEIGHT	TYPE	AR/HT	HEIGHT%
5.90	9934	BB	0.390	10.232
10.39	49312	PB	1.016	76.846
19.34	2012	BP	1.014	4.217

TOTAL HGHT= 52450
MUL FACTOR= 1.0000E+00

Cromatograma (HPLC) en el que se muestra la composición de una mezcla de reacción. Ver página 27.-



RUN # 14 JUN/27/80 14:35:32
ID 55555555

HEIGHT% PT	HEIGHT	TYPE	AREA%	HEIGHT%
11.17	52952	PB	1.526	100.000

TOTAL HGHT= 52952
MUL FACTOR= 1.0000E+00

Cromatograma (HPLC) correspondiente a la 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidil-pirimido [5,4-d] pirimidina, pura (XXIII), en las condiciones del cromatograma anterior

C O N C L U S I O N E S

1.- Se hizo una revisión bibliográfica concerniente a la síntesis de la 2,6-bis (dietanolamino)-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina.

2.- Se hizo un estudio práctico y comparativo en base a la información existente respecto a los últimos pasos de la síntesis mencionada.

3.- Se describe por primera vez la 2-cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina, la cual se aisló por cromatografía relámpago (Flash Chromatography) de la mezcla de reacción resultante al hacer reaccionar la 2,6-dicloro-4,8-dipiperidino-pirimido[5,4-d]pirimidina con dietanolamina.

4.- Se realizaron experimentos tendientes a obtener como producto prinicipal la 2-cloro-6-dietanolamino-4,8-dipiperidil-pirimido[5,4-d]pirimidina. De esta forma, el compuesto fue aislado por cristalización fraccionada, sin tener que recurrir a la separación cromatográfica.

5.- Se describen los espectros de infrarrojo, resonancia magnética protónica y de masas de los compuestos estudiados.

B I B L I O G R A F I A

ESTA TESIS NO SALIR DE LA BIBLIOTECA

1.- R. Th. Morrison y R. N. Boyd, Química Orgânica, p. 858. Fondo Educativo Interamericano. Bogotá, 1976.

2.- Ibidem, pág. 849.

3.- Merck Index, 7ºed., p. 1414. Rahway, N. J., 1960, y referencias ahí citadas.

4.- E. G. C. Clarke, Isolation and Identification of Drugs, Vol. I, p. 318. Pharmaceutical Press. Londres, 1974.

5.- F. G. Fischer, J. Roch y W. P. Neumann, Ann., 631, 153, 154 (1960).

6.- D. Kaminsky, W. B. Lutz y S. Lazarus, J. Med. Chem., 9, 610 (1966).

7.- Pat. Brit., 807,826, p. 9, Marzo 14, 1956.

8.- Pat. Alemana (Oriental), 68,513, Mayo 25, 1968; Chem. Abstr., 72, 55,486e, 1970.

9.- M. Sittig, Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia, p. 211. Noyes Data Corp., Park Ridge, N. J., 1979.

10.- H. W. Dibbern, UV and IR Spectra of Some Important Drugs, Parte II, Espectro 1410. Editio Cantor Aulendorf.

11.- W. C. Still, M. Kahn y A. Mitra, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978).