

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA
Facultad de Farmacia y Colegio Universitario de Jaén
(Universidad de Granada)

ESTUDIO Y CARACTERIZACION DE ALGUNAS
5-E-ALDOXIMINO-4-GLUCOSILAMINOPIRIMIDINAS

A. Sánchez Rodrigo; M. Noguera Montiel; J. Negrillo Pérez y L. González Pérez (Jaén)
M. Melgarejo Sampedro y C. Rodríguez Melgarejo (Granada)

RESUMEN

La reacción de 1,6-dihidro-5-formil-4- β -D-(2', 3', 4', 6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina con exceso de $\text{ClH.H}_2\text{NOH}$ permite aislar 5-E-aldoximino derivado como único producto. La estructura del mismo ha sido establecida en base a pruebas químicas y espectroscópicas.

SUMMARY

The reaction between 1,6-dihydro-5-formil-4- β -D-(tetra-O-acetyl)-glucopyranosylamino-1-methyl-2-methoxy-6-oxo-pyrimidine and an excess of $\text{ClH.H}_2\text{NOH}$ yields 5-E-aldoximine derivative as the only product. On the basis of its chemical behaviour and spectroscopic data we propose its structure.

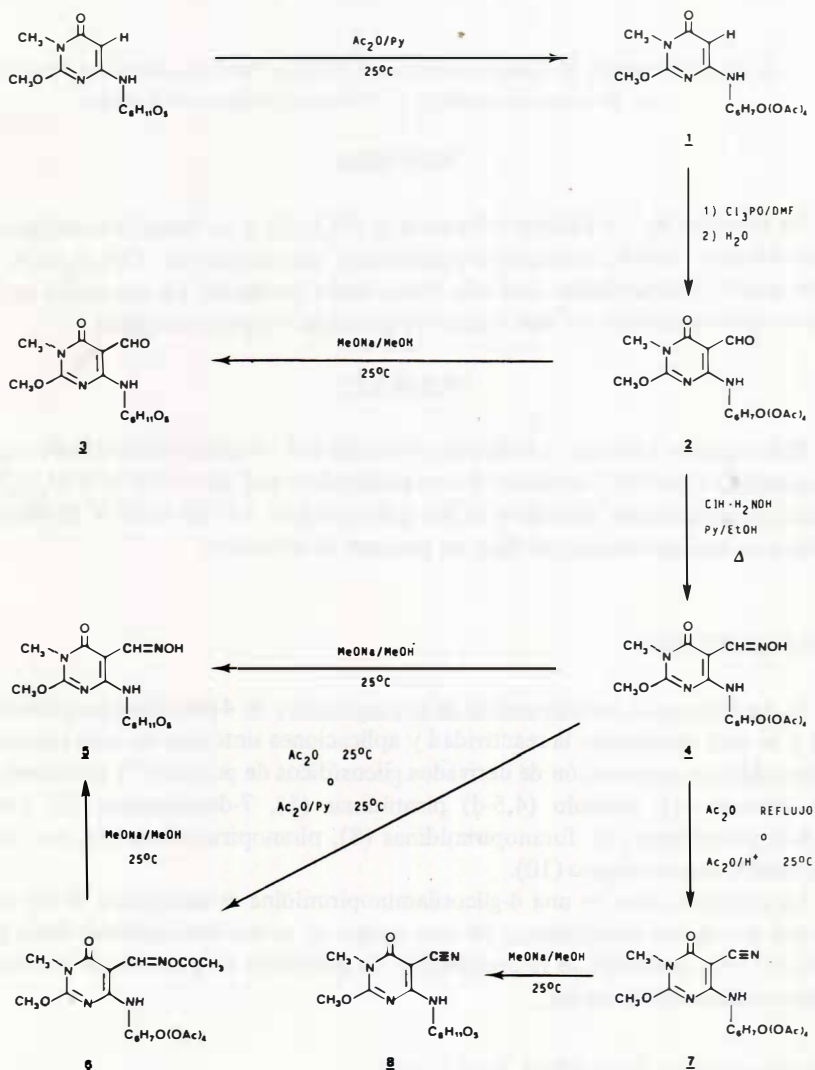
INTRODUCCION

Se ha informado recientemente de la preparación de 4-glicosilaminopirimidinas (1) y se está estudiando la reactividad y aplicaciones sintéticas de estas sustancias, orientadas a la preparación de derivados glicosídicos de purinas (2), pteridinas (3), 8-azapurinas (4), oxazolo (4,5-d) pirimidinas (5), 7-deazapurinas (6), pirrolo (3,4-d) pirimidinas (7), furanopirimidinas (8), piranopirimidinas (9), con potencial interés farmacológico (10).

La posición cinco de una 4-glicosilaminopirimidina es susceptible de ser atacada por un agente electrófilo y, de este modo, se puede funcionalizar dicha posición (11,12), permitiendo la preparación de glicósidos de pirimidinas con anillos heterocíclicos condensados.

En el presente trabajo se transforma la 1,6-dihidro-4- β -D-(2', 3', 4', 6'-tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina 1 en 1,6-dihidro-5-formil-4- β -D-(2', 3', 4', 6'-tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina 2, mediante tratamiento con Cl_3PO en dimetilformamida y posterior hidrólisis. El compuesto 2 ha sido transformado en 5-E-aldoximino-1,6-dihidro-4- β -D-(2', 3', 4', 6'-tetra-O-acetil)glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina 4, cuya esteoquímica se ha determinado.

ESQUEMA I



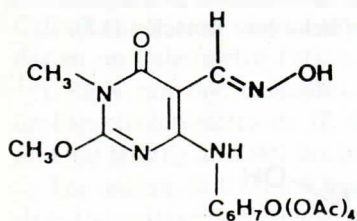
RESULTADOS Y DISCUSION

Se ha intentado la síntesis de 2 por los procedimientos clásicos de formilación (13) ($\text{HCOOH}/\text{AC}_2\text{O}$ y HCOOCOCH_3) obteniéndose rendimientos bajos y, en algunos casos, mezclas de productos de reacción. Cuando se utiliza el reactivo de Vilsmeier, según el método de Delia y Otteman (14), se consiguen excelentes rendimientos. El tratamiento de 2 con cantidad molar de MeONa en metanol a 25°C rinde la 1,6-dihidro-5-formil-4- β -D-glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina 3.

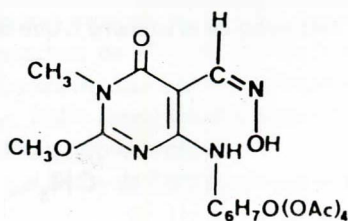
Cuando se trata 2 con siete veces la cantidad molar de $\text{ClH}\cdot\text{H}_2\text{NOH}$ y piridina en etanol se obtiene, después de una hora de reflujo, la oxima 4 (90 por ciento de rendimiento), que recristalizada de metanol muestra una sola mancha en cromatografía de capa fina (Cloroformo: Eter de petróleo: Etanol, 8: 1:0.5) de gel de sílice. El análisis elemental indica una fórmula $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{12}\cdot\text{H}_2\text{O}$. La O-desacetilación selectiva, con cantidad molar de MeONa en metanol, origina la oxima 5 (60 por ciento de rendimiento), cuyo análisis corresponde a una fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8$.

La configuración de 4 y 5 puede ser E o Z, comprobándose que ambos

ESQUEMA 2



E



Z

son de configuración E en base a los siguientes hechos:

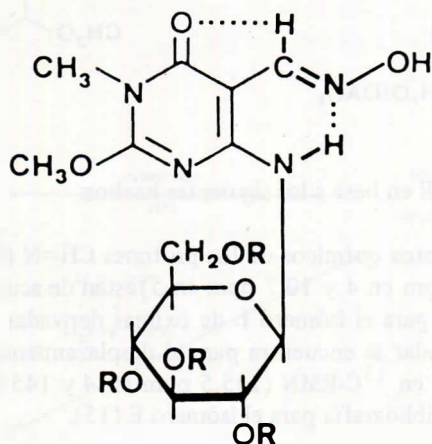
- Los desplazamientos químicos de los protones $\text{CH}=\text{N}$ (8.2 ppm en 4 y 5) y $\text{C}=\text{NOH}$ (10.8 ppm en 4 y 10.7 ppm en 5) están de acuerdo con los datos en bibliografía (15) para el isómero E de oximas derivadas de heterociclos. Una concordancia similar se encuentra para el desplazamiento químico del carbono aldoximínico en ^{13}C -RMN (145.5 ppm en 4 y 145.9 ppm en 5) con los encontrados en bibliografía para el isómero E (15)
- Los derivados metálicos covalentes de las oximas son anillos de cinco o seis miembros en los que el átomo central se une a los ligandos por enlace covalente coordinado. Los quelatos se producen a partir de la forma E, pues dicha configuración permite la formación de tales estructuras (16). El tratamiento de 4 y 5, en disoluciones alcohólicas, con disoluciones de SO_4Cu ,

SO_4Ni y SO_4Fe origina la aparición instantánea de coloración roja para Fe^{2+} verde para Cu^{2+} y Ni^{2+} . El tratamiento de 1 y 2 con disoluciones de estos metales no modifica la coloración de dichas soluciones.

3.— Cuando 4 se disuelve en Ac_2O a temperatura ambiente se comprueba, por cromatografía de capa fina, la desaparición total de éste en seis horas, obteniéndose un nuevo producto 6, cuya O-desacetilación selectiva con MeONa en metanol origina nuevamente 5. Este hecho, junto con los datos espectroscópicos, tales como la desaparición de la señal de OH y la aparición de un singlete a 2.2 ppm, correspondiente a un nuevo OCOCH_3 , en $^1\text{H-RMN}$, indica que el compuesto 6 es la 5-E-aldoximino-(O-acetil)-1,6-dihidro-4- β -D-(2', 3', 4', 6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina. Este compuesto también se obtiene al tratar 4 con una mezcla de $\text{Ac}_2\text{O/Py}$ a temperatura ambiente. La obtención de un derivado O-acetilado oximínico sólo es posible si la oxíma de partida es de configuración E.

El que se obtenga el isómero E es debido a la especial estabilidad que presenta éste frente al isómero Z; primero, por factores de tipo estérico, en el isómero E el grupo N-OH y el anillo pirimidínico son anti mientras que en el isómero Z son cis, con mayor impedimento estérico, y, segundo, por la formación de dos puentes de hidrógeno en el isómero E que estabilizan aún más dicha conformación (17).

FIGURA I



4 R = Ac

5 R = OH

La reacción de 4 con Ac_2O a reflujo o $\text{Ac}_2\text{O}/\text{C}_{10}\text{H}_4$ a temperatura ambiente proporciona un sólido, que una vez purificado, es identificado como 5-ciano-1,6-dihidro-4- β -D-(2', 3', 4', 6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina 7. La O-desacetilación de éste con MeONa en metanol origina la 5-ciano-1,6-dihidro-4- β -D-glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina 8. En ambos casos es característica en IR la tensión del grupo ciano a 2200 cm^{-1} .

La obtención del C_5 -ciano derivado presupone la configuración Z en la oxima de partida. Esto no está en desacuerdo con la configuración E de 4, pues la isomerización de oximas E a Z es frecuente (15) y las condiciones de obtención de 7 son las adecuadas para que dicha isomerización ocurra.

La configuración β -piranósica de todos los compuestos queda puesta de manifiesto por los valores de la rotación específica, los del desplazamiento químico del $\text{C}_1\text{-H}$ en $^1\text{H-RMN}$ y C-1 en $^{13}\text{C-RMN}$, así como por los valores de las constantes de acoplamiento $J_{\text{NH-1}} = 8.2\text{ Hz}$ y $J_{1:2} = 8.2\text{ Hz}$.

PARTE EXPERIMENTAL

La cromatografía de capa fina se ha realizado sobre gel de sílice Merck (Kieselgel 60 G), utilizando como eluyente Cloroformo: Eter de petróleo: Etanol, 8:1:0.5.

Los puntos de fusión han sido realizados en un Aparato de Punto de Fusión Gallenkamp y se encuentra sin corregir, las rotaciones específicas han sido medidas en un Polarímetro Perkin-Elmer 141, los espectros de UV, IR, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ han sido realizados con un Espectrofotómetro Lambda 5 UV/Visible, un Espectrofotómetro de IR 4250 Beckman, un RMN Hitachi-Perkin-Elmer R-600 (60 MHz) y un RMN Bruker WP 80 SY (80 MHz), respectivamente.

Los análisis de C, H y N han sido realizados en el Dpto. de Química Inorgánica de la Universidad de Extremadura.

1,6-dihidro-5-formil-4- β -D-(2', 3', 4', 6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina 2.

Se enfrían 15 ml de dimetilformamida a 0°C , se añaden 7 ml de oxiclورو de fósforo (76.00 moles) y se mantiene a la misma temperatura, con agitación, durante quince minutos. A continuación se añaden 27.60 g de 1 (1)(57.00 mmoles) y se calienta a 40°C durante dos horas. Transcurridas éstas se vierte sobre hielo picado y, al cabo de veinticuatro horas, se filtra y lava con agua helada. El producto cristaliza de etanol. Rendimiento: 28.50 g (97 por ciento). P.F.: $176\text{-}8^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{29}$: -3.2° (c, 1, Cl_3CH). Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{12}$; Calculado: C, 49.12; H, 5.30; N, 8.18. Encontrado: C, 49.30; H, 5.20; N, 8.10. UV (C, $2.14 \cdot 10^{-5}\text{M}$, H_2O): $\lambda_{\text{máx}} = 296$ (ϵ : 16400), 231 nm (ϵ : 56000). IR (KBr): 3210, 2830, 1750, 1685, 1595, 1565, 1370, 1200, 1070, 1040 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): 2.0 (s, 12 H, 4 COCH_3), 3.2 (s, 3 H, NCH_3), 4.0 (s, 3 H, OCH_3), 5.8 (st, 1 H, $\text{C}_1\text{-H} + \text{D}_2\text{O} \rightarrow \text{d}$, $J = 8.2\text{ Hz}$), 9.8 (s, 1 H, CHO) 9.9 ppm (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1 H, $\text{NH} + \text{D}_2\text{O} \rightarrow \text{desaparece}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d_6): 188.2 (CHO), 169.9, 169.4, 169.1 (COCH_3),

162.7 (C-6), 161.4 (C-2), 158.9 (C-4), 94.7 (C-5), 78.8 (C-1'), 72.4, 72.3, 70.1, 68.3 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 61.8 (CH₂), 56.6 (OCH₃), 20.3 (NCH₃), 20.1 ppm (COCH₃).

1,6-dihidro-5-formil-4-β-D-glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina 3.

0.50 g de 2 (0.98 mmoles) se suspenden en 15 ml de metanol absoluto y se añaden 2.5 ml de metóxido sódico 0.5 M (0.98 mmoles). El producto se disuelve y al momento empieza a precipitar un sólido blanco. Se deja agitar una hora y se filtra, lavándose con metanol frío. El producto cristaliza de metanol: etanol: agua, 1:1:1. Rendimiento: 0.30 g (89 por ciento). P.F.: 220-2°C. [α]_D²⁹: + 33.0°C (C, 1, DMSO). Análisis elemental para C₁₃H₁₉N₃O₈·H₂O; Calculado: C, 42.97; H, 5.82; N, 11.56; Encontrado: C, 42.56; H, 5.42; N, 11.15. UV (C, 4.68 10⁻⁵M, H₂O): λ_{máx}=297 (ε: 10500), 231 nm (ε: 34700). IR (KBr): 3460, 3340, 2880, 1670, 1595, 1560, 1375, 1270, 1230, 1080, 1040 cm⁻¹. ¹H-RMN (DMSO-d₆): 3.2 (s, 3 H, NCH₃), 4.0 (s, 3 H, OCH₃), 5.3 (m, 1 H, C₁-H + D₂O d, J=8.2 Hz), 9.8 (s, 1 H, CHO), 10.0 ppm (d, J=8.2 Hz, 1 H, NH + D₂O desaparece). ¹³C-RMN (DMSO-d₆): 188.1 (CHO), 163.0 (C-6), 161.7 (C-2), 158.7 (C-4), 94.4 (C-5), 80.5 (C-1'), 79.0, 77.5, 73.1, 70.0 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 60.9 (CH₂), 56.3 (OCH₃), 26.7 ppm (NCH₃).

5-E-aldoximino-1,6-dihidro-4-β-D-(2', 3', 4', 6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina 4.

En 150 ml de etanol absoluto se suspenden 10.57 g de 2 (20.00 mmoles). Se calienta hasta disolución y se añaden 9.73 g de clorhidrato de hidroxilamina (0.14 moles) y 11.70 g de piridina anhidra (0.14 moles). Se mantiene a reflujo durante una hora, tiempo en el que no se detecta producto de partida mediante cromatografía de capa fina. A continuación se concentra hasta 40 ml y se vierte sobre 500 ml de agua fría. El sólido que aparece se filtra y lava con agua helada. Cristaliza de metanol: agua, 1:1. Rendimiento: 9.40 g (89 %). P.F.: 218-9°C. [α]_D²⁹: - 22.0° (C, 1, Cl₃CH). Análisis elemental para C₂₁H₂₈N₄O₁₂·H₂O; Calculado: C, 46.15; H, 5.53; N, 10.27; Encontrado: C, 45.68; H, 5.36; N, 9.97. UV (C, 4.02 10⁻⁵M, H₂O): λ_{máx}=302 (ε : 12200), 268 (ε : 7500), 229 nm (ε : 34600). IR (KBr): 3450, 3250, 2900, 1750, 1680, 1620, 1580, 1370, 1240, 1060, 1040 cm⁻¹. ¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.0 (s, 12 H, 4 COCH₃), 3.2 (s, 3 H, NCH₃), 4.0 (s, 3 H, OCH₃), 5.9 (st, 1 H, C₁-H + D₂O → d, J=8.2 Hz), 8.2 (s, 1 H, CH=N), 8.7 (d, J=8.2 Hz, 1 H, NH + D₂O → desaparece) 10.8 ppm (s ancho, 1 H, C=NOH + D₂O → desaparece). ¹³C-RMN (DMSO-d₆): 169.9, 169.5, 169.2 (COCH₃), 161.2 (C-6), 156.7 (C-2), 155.8 (C-4), 145.5 (CH=N), 83.3 (C-5), 78.5 (C-1'), 72.7, 72.4, 70.5, 68.4 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 61.9 (CH₂), 55.9 (OCH₃), 27.2 (NCH₃), 20.3, 20.2, 20.1 ppm (COCH₃). Ensayo con metales: A una disolución de 0.10 g de 4 en metanol se le añade disolución del metal objeto de ensayo; se observa el

cambio de color producido; $\text{SO}_4\text{Cu} \rightarrow$ verde intenso, $\text{SO}_4\text{Ni} \rightarrow$ verde intenso, $\text{SO}_4\text{Fe} \rightarrow$ rojo intenso.

5-E-aldoximino-1,6-dihidro-4- β -D-glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina 5.

Se suspenden 1.05 g de 4 (2.00 mmoles) en 15 ml de metanol absoluto y se añaden 2 ml de metóxido sódico 1 M (2.00 mmoles), lo que produce la disolución del sólido. Se mantiene con agitación durante una hora. Se deja en la nevera una noche y el sólido aparecido se filtra y lava con metanol frío. El producto cristaliza de metanol. Rendimiento: 0.43 g (60 %). P.F.: 189-191°C. $[\alpha]_D^{29}$: +44.5° (C, 1, DMSO). Análisis elemental para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8$; Calculado: C, 43.33; H, 5.59; N, 15.55; Encontrado: C, 43.21; H, 5.59; N, 15.62. UV (C, $2.78 \cdot 10^{-5}\text{M}$, H_2O): $\lambda_{\text{máx}} = 302$ (ϵ : 15800), 269 (ϵ : 9400), 230 nm (ϵ : 68500). IR (KBr): 3340, 3240, 2880, 1635, 1585, 1555, 1355, 1230, 1200, 1200, 1085, 1030 cm^{-1} . ^1H -RMN (DMSO- d_6): 3.2 (s, 3 H, NCH_3), 4.0 (s, 3 H, OCH_3), 5.3 (m, 1 H, C_1 -H + $\text{D}_2\text{O} \rightarrow$ d, $J=8.2$ Hz), 8.2 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.8 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H, $\text{NH} + \text{D}_2\text{O} \rightarrow$ desaparece), 10.7 ppm (s, 1 H, $\text{C}=\text{NOH} + \text{D}_2\text{O} \rightarrow$ desaparece). ^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 161.3 (C-6), 157.5 (C-2), 155.7 (C-4), 145.9 ($\text{CH}=\text{N}$), 86.4 (C-5), 81.0 (C-1), 77.8, 73.6, 70.8, 70.1 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 60.9 (CH_2), 55.6 (OCH_3), 27.1 ppm (NCH_3). Ensayo con metales: Idéntico al del producto 4.

5-E-aldoximino-(O-acetil)-1,6-dihidro-4- β -D-(2', 3', 4', 6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina 6.

Procedimiento A) 1.05 g de 4 (2.00 mmoles) se disuelven en 20 ml de anhídrido acético a temperatura ambiente. Se deja agitando hasta que no se detecta producto de partida mediante cromatografía de capa fina, lo cual ocurre a las seis horas. Se vierte sobre hielo picado y se abandona un día. Se filtra y lava con abundante agua fría. Cristaliza de etanol. Rendimiento: 1.00 g (80 %). P.F.: 172-3°C. $[\alpha]_D^{29}$: -20.7° (C, 1, Cl_3CH). Análisis elemental para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_{13}$; Calculado: C, 48.42; H, 5.30; N, 9.82; Encontrado: C, 48.12; H, 5.23; N, 9.41. UV (C, $2.39 \cdot 10^{-5}\text{M}$, H_2O): $\lambda_{\text{máx}} = 302$ (ϵ : 21400), 268 (ϵ : 13000), 229 nm (ϵ : 60300). IR (KBr): 3480, 1755, 1660, 1570, 1560, 1365, 1235, 1200, 1070, 1035 cm^{-1} . ^1H -RMN (DMSO- d_6): 2.0 (s, 12 H, 4 COCH_3), 2.2 (s, 3 H, NOCOC H_3), 3.3 (s, 3 H, NCH_3), 4.1 (s, 3 H, OCH_3), 5.9 (st, 1 H, C_1 -H + $\text{D}_2\text{O} \rightarrow$ d, $J=8.2$ Hz), 8.6 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.7 ppm (d, $J=8.2$ Hz, 1 H, $\text{NH} + \text{D}_2\text{O} \rightarrow$ desaparece). ^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 169.9, 169.5, 169.1, 168.1 (COCH_3), 161.3 (C-6), 158.2 (C-2), 157.4 (C-4), 152.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 85.6 (C-5), 78.3 (C-1), 72.7, 72.3, 70.4, 68.3 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 61.8 (CH_2), 56.3 (OCH_3), 27.3 (NCH_3), 20.2 y 19.8 ppm (COCH_3).

Procedimiento B) A una mezcla, previamente preparada, de 15 ml de anhídrido acético y 15 ml de piridina se le añaden 1.05 g de 4 (2.00 mmoles). Se agita a temperatura ambiente y el producto se disuelve; a los quince minutos se observa mediante cromatografía de capa fina la total desaparición del producto de partida.

Se agita durante dos horas más y se vierte sobre hielo picado, abandonándose un día. El sólido blanco que aparece se filtra y lava con abundante agua fría. Se cristaliza de etanol. Rendimiento: 1.00 g (82 %). P.F.: 172-3°C.

O-Desacetilacion

Se suspenden 0.80 g de 6 (1,40 mmoles) en 15 ml de metanol absoluto y se añaden 1.4 ml de metóxido sódico 1 M (1.40 mmoles). Se deja agitando treinta minutos, apareciendo un sólido blanco que se filtra y lava con metanol frío. Cristaliza de etanol. Rendimiento: 0.37 g (73 %). P.F.: 188-9°C. Los datos espectroscópicos de este producto coinciden con los de 5.

5-ciano-1,6-dihidro-4-β-D-(2', 3', 4', 6'-tetra-O-acetil)-glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina 7.

Sobre 2.10 g de 4 (3.97 mmoles) se añaden 80 ml de anhídrido acético. Se refluje durante dieciocho horas, tiempo en que, por cromatografía de capa fina, no se detecta la presencia de 4 ni 6. Se vierte sobre hielo picado y se deja en reposo durante doce horas. La disolución obtenida se extrae con cloroformo y éste se lava con una disolución diluída de bicarbonato sódico y posteriormente con agua. La fracción clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se lleva a sequedad y la espuma sólida obtenida se cristaliza de etanol. Rendimiento: 1.00 g (49 %). P.F.: 130-4°C. $[\alpha]_D^{29}$: -23.0° (C, 1, Cl₃CH). Análisis elemental para C₂₁H₂₆N₄O₁₁; Calculado: C, 49.41; H, 5.13; N, 10.98; Encontrado: C, 49.62; H, 4.91; N, 10.68. UV (C, 2.92 10⁻⁵M, H₂O): $\lambda_{\text{máx}}$ = 274 (ε: 13300), 222 nm (ε: 46100). IR (KBr): 3320, 2850, 2200, 1750, 1660, 1560, 1375, 1230, 1030 cm⁻¹. ¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.0 (s, 12 H, 4 COCH₃), 3.2 (s, 3 H, NCH₃), 4.0 (s, 3 H, OCH₃), 5.8 (m, 1 H, C₁H + D₂O → d, J=8.2 Hz), 8.5 ppm (d, J=8.2 Hz, 1 H, NH + D₂O → desaparece).

5-ciano-1,6-dihidro-4-β-D-glucopiranosilamino-1-metil-2-metoxi-6-oxopirimidina 8.

Se suspenden 0.80 g de 7 (1.57 mmoles) en 10 ml de metanol absoluto y se añaden 1.97 ml de metóxido sódico 1 M (1.57 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante doce horas y se neutraliza con resinas H⁺ metanólicas (Amberlita IR-120 H⁺). Se lleva a sequedad y la espuma sólida resultante se cristaliza de etanol. Rendimiento: 0.11 g (20 %). P.F.: 230-3°C. $[\alpha]_D^{29}$: 0.0° (C, 1, DMSO). Análisis elemental para C₁₃H₁₈N₄O₇; Calculado: C, 45.61, H, 5.30; N, 16.37; Encontrado: C, 45.73; H, 5.31; N, 16.70. UV (C, 2.92 10⁻⁵M, H₂O): $\lambda_{\text{máx}}$ = 272 (ε: 14400), 223 nm (ε: 47900). IR (KBr): 3460, 3290, 2200, 1685, 1600, 1570, 1370, 1060, 1035 cm⁻¹. ¹H-RMN (DMSO-d₆): 3.2 (s, 3 H, NCH₃), 4.0 (s, 3 H, OCH₃), 5.0 m (1 H, C₁-H + D₂O → d, J=8.2 Hz), 8.0 ppm (d, J=8.2 Hz, 1 H, NH + D₂O → desaparece).

BIBLIOGRAFIA

1. R. ASENJO, M. MELGAREJO, C. RODRIGUEZ, M. NOGUERAS y A. SANCHEZ, *An. Quím.*, 79 C, 417 (1983).
2. J. BADDILEY, B. LYTHGOE and A. R. TODD, *J. Chem. Soc.*, 551 (1943).
3. W. PFLEIDERER and E. BUHLER, *Chem. Ber.*, 99, 3022 (1966).
4. R. ASENJO, M. MELGAREJO, M. RODRIGUEZ, C. RODRIGUEZ, M. NOGUERAS and A. SANCHEZ, *Nucleosides and Nucleotides*, 3 (2), 207 (1984).
5. A. SANCHEZ, C. RODRIGUEZ, M. RODRIGUEZ, M. NOGUERAS, M. MELGAREJO and R. ASENJO, *Heterocycles*, 22, 1555 (1984).
6. P.A. CROOKS and B. ROBINSON, *Can. J. Chem.*, 47, 2061 (1969).
7. F.K. SEELA und U. UMAN, *Liebigs Ann. Chem.*, 273 (1984).
8. M.L. QUIJANO. Tesis de Licenciatura en curso.
9. J. NEGRILLO. Tesis Doctoral en curso.
10. K.R.H. WOOLRIDGE and al., *Nature*, 251, 50 (1974).
R.L. TOLMAN, R.H. ROBINS and L.B. TOWNSEND, *J.Am. Chem. Soc.*, 290 5337 (1968).
G.B. ELION et al., *Biochem. Pharmacol.*, 12, 85 (1963).
A. BLOCH, "Chemistry Biologic and Clinical Uses of Nucleosides Analogues", New York Acad. Sci. (1975).
R.L. KISLIUK and G.M. BROWN, "Chemistry and Biology of Pteridines", Elsevier/North-Holland (1979).
A.R. KATRITZKY and C.W. REES, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, Oxford (1984).
11. A. SANCHEZ, M. NOGUERAS, M. MELGAREJO, C. RODRIGUEZ, M. RODRIGUEZ y A. ASENJO, *An. Quím.*, Serie C, en prensa.
12. A. SANCHEZ, M. NOGUERAS, J. COLMENERO, R. ASENJO and M. MELGAREJO, *Heterocycles*, in press.
13. I. MURAMATSU, M. MURAKAI, T. YONEDA and A. HAGITANI, *Bull. Chem. Soc. Japan* 38 (2), 244 (1965).
14. T.J. DELIA and A.R. OTTEMAN, *Heterocycles*, 20, 1805 (1983).
15. M.M. HERRADOR, Tesis Doctoral, Universidad de Granada (1980).
16. J.E. BLACKWOOD, C.L. GLADYS, K.L. LOENING, A.E. PETRARCA and J.E. RUSH, *J.Am. Chem. Soc.*, 90, 509 (1968).
J.G. PRITCHARD, G.F. FIELD, K. KOCH, G. RAAYMOND, L.H. STERNBACH, V. TOOME and S. TRAIMAN, *Applied Spectroscopy*, 20, 509 (1968).
17. D. BARTON and W. OLLIS, "Comprehensive Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford (1979).