

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA.
FACULTAD DE FARMACIA.

“CONDENSACION DE 4-AMINOPIRIMIDINAS CON GALACTOSA”

Rodríguez M., Gil. P., Asenjo R. y Melgarejo M.

RESUMEN

Se obtienen los 4-N-glicósidos II, por reacción de 4-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-6-oxo-pirimidina (I_a) y 4-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina (I_b) con galactosa.

Los compuestos II se acetilan con anhídrido acético y piridina, obteniéndose los correspondientes derivados acetilados III.

ABSTRACT

4-N-glycosides (II) were prepared by reaction of 4-amino-1,6-dihydro-2-methylthio-6-oxo-pyrimidine (I_a) and 4-amino-1,6-dihydro-1-methylthio-6-oxo-pyrimidine (I_b) with galactose. Their acetyl derivatives III, were obtained by acetylation of the corresponding II with acetic anhydride and pyridine.

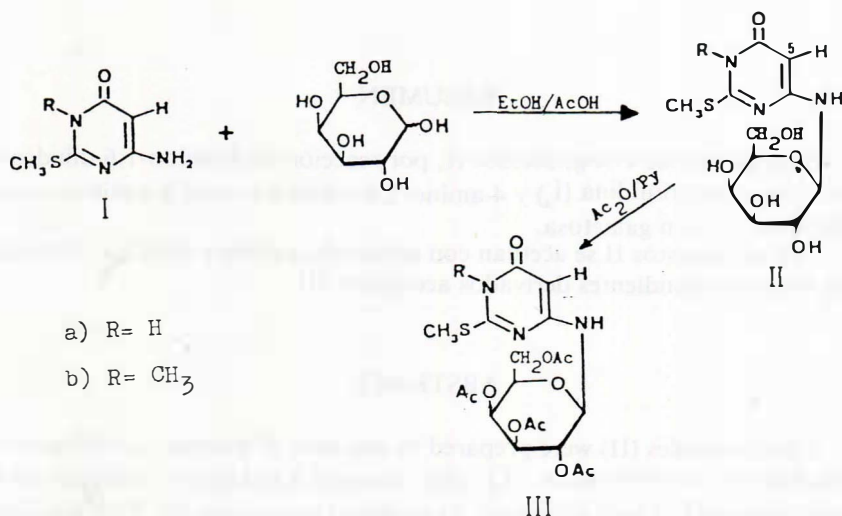
INTRODUCCION

Es conocida la importancia de los nucleósidos naturales derivados de la adenina y guanina. Las sustancias que presentan alguna similitud estructural con respecto a estos nucleósidos, han sido estudiadas como antibióticos, antivirásicos, antitumorales, etc. (1).

Con objeto de ampliar nuestro trabajo en este campo sobre síntesis y estudio de 4-glicosilaminopirimidinas (2,3,4), se ha llevado a cabo la preparación de dos nuevos productos de condensación, utilizando esta vez como azúcar, la galactosa.

RESULTADOS Y DISCUSION

En el presente trabajo se describe la síntesis de los N-galactopiranosil derivados de las bases pirimidínicas I, por reacción de las mismas con galactosa en EtOH absoluto a reflujo, utilizando ácido acético como catalizador. El método es análogo al utilizado para condensaciones similares con glucosa y xilosa (4), si bien los tiempos de reacción son aquí considerablemente mayores. Asimismo se han obtenido los derivados O-acetilados de II por reacción con $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$.



La asignación estructural de los productos II y III, se ha realizado en base a los datos de sus respectivos espectros de ^1H -RMN, que figuran en la tabla. En trabajos anteriores se ha comprobado que la constante de acoplamiento entre el protón amínico en C_4 y el anomérico del azúcar, toma un valor de 8-9 Hz para la configuración β -piranósica y menor para la α -piranósica (4), (5). En todos los casos estudiados en el presente trabajo, el valor de dicha constante de acoplamiento es de 8 Hz, por lo que se ha asignado a la fracción glicosídica la configuración β -piranósica. En el caso de II_b , la escasa solubilidad del producto en DMS, junto con un espectro de ^1H -RMN particularmente complejo, aconsejaron la obtención de una muestra pura por desacetilación de III_b con MeONa/MeOH , obteniéndose un producto cuyos espectros y propiedades físicas coincidieron con los del producto de condensación directa entre I_b y galactosa, comprobándose así que la asignación realizada era correcta. No obstante, como prueba adicional, se obtuvo un derivado nitrosado en C_5 de II_b por reacción del mismo con NO_2Na y AcOH en cantidades mola-

T A B L A

Espectros de $^1\text{H-RMN}$: δ (ppm), multiplicidad, intensidad, (J en Hz)

					<u>Protones de la galactosa</u>			
	<u>N₁-Me</u>	<u>S-Me</u>	<u>C₅-H</u>	<u>C₄N=H</u>	<u>C_{1'}-H</u>	<u>Resto</u>	<u>-O H</u>	<u>-OAc</u>
IIa (1)	--	2.45,s, 3H	5.10,s , 1H	7.25, d, 1H (J8Hz) (3)	4.65,m ,1H	3.40-3.80, m,6H	4.10-4.90, m,4H(3)	-----
IIIa (2)	--	2.50,s, 3H	5.25,s , 1H	5.70, d, 1H (J8Hz) (4)		5.00-5.30, m,3H 5.45,d,1H (J,2Hz) 3.85-4.25, m,3H		2.00-2.15, m,12H
IIb (1)	3.40, s, 3H	2.50, s, 3H	5.20,s , 1H	6.70, d,1H (J8Hz)(3)		3.25-4.00,m, 7 H	4.25-5.25, m, 4H(3)	
IIIb (2)	3.40, s, 3H	2.55, s, 3H	5.50, s, 1H	5.35, d,1H (J8Hz)(3)		4.00-4.30,m, 3H 5.10-5.65,m, 4H		2.00-2.20,m, 12H
IIb-C ₅ NO (ver texto) (1)	3.40, s, 3H	2.70, s, 3H		12.35,d,1H (J8Hz)(4)	5.25,pt,1H	4.40-4.75,m, 2H 3.40-3.60,m, 4H	4.75-4.90, d,1H 3.40-3.60,m, 3H (3)	

(1) DMS-d₆; (2):Cl₃CD; (3) Intercambiable con D por adición de D₂O; (4) Intercambiable con D por adición de D₂O+TFA

res (5). El derivado nitrosado presenta un espectro de ^1H -RMN más sencillo que el de II_b y III_b (ver tabla) ya que la señal correspondiente a $\text{C}_4\text{-NH}$ se desplaza notablemente a campo bajo al formarse un puente de hidrógeno con el O del grupo $\text{C}_5\text{-NO}$, a la vez que desaparece la señal correspondiente a $\text{C}_5\text{-H}$ en II_b y III_b . Esto permite estudiar el protón anomérico como pseudotriplete a δ - 5.25 ppm, cambiando a doblete ($J = 8\text{Hz}$) cuando el protón $\text{C}_4\text{-NH}$ se cambia por D con D_2O lo que confirma la asignación β -piranósica propuesta.

MATERIAL Y METODOS

Los puntos de fusión están sin corregir y se han realizado en un aparato Electrothermal. Los espectros de ^1H -RMN han sido registrados en un Bruker WP-80CW. Los espectros de IR se han realizado en forma de pastilla de BrK en un Perkin Elmer 782.

1,6-dihidro-2-metiltio-4-(β -D-galactopiranosilamino)-6-oxo-pirimidina (II_a)

Se suspenden 4.25 g (27.07mmol) de I_a y 4.25 g (23.6mmol) de D-galactosa en 100 ml de EtOH absoluto. Se añaden 1.35 ml (23.6mmol) de AcOH y la mezcla se mantiene con agitación a reflujo durante 90 hr, obteniéndose una primera cosecha de II_a al filtrar el sólido formado. Al filtrado de la reacción anterior se le añade 25 ml de benceno y se elimina por destilación el azeótropo alcohol/benceno/agua. La suspensión resultante se mantiene de nuevo a reflujo durante 15 días. Se filtra el sólido, se lava con EtOH hirviendo varias veces, obteniéndose 3.5 g del condensado II_a , lo cual corresponde a un Rto. del 47% P.F. = 185-200°C (d). IR: 3359(f), 3104(f), 3081(f), 2981(m), 2898(m), 1640(f), 1585(f), 1539(f), 1425(m), 1282(m), 1127(m), 1042(m), 1020(f), 986(m), 786(m) cm^{-1} . RMN (ver tabla).

1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-(β -D-galactopiranosilamino)-6-oxopirimidina (II_b).

Se suspenden 4.62 g (27mmol) de I_b y 4.25 g (23.6mmol) de galactosa en 100 ml de EtOH absoluto. Se añaden 1.35 ml (23.6mmol) de AcOH y la mezcla se mantiene a reflujo con agitación durante 90 hr. Se filtra el sólido y se lava con EtOH hirviendo, se elimina el azeótropo como en el caso anterior y se mantiene la mezcla resultante a reflujo con agitación durante 12 días. Al cabo de este tiempo, se elimina de nuevo el azeótropo y se mantiene la mezcla a reflujo con agitación durante 16 días más. Se filtra en caliente, se lava el sólido con EtOH hirviendo obteniéndose 2.7 g de II_b (35 % Rto.). P.F. = 215-218°C (d). IR: 3343(f), 2940(m), 2906(m), 1620(f), 1550(f), 1538(f), 1417(m), 1363(m), 1272(m), 1103(f), 1067(f), 1041(f), 973(m), 876(m), 818(m), 803(m), 766(m) cm^{-1} . RMN (ver tabla).

1,6-dihidro-2-metiltio-4-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil- β -D- galactopiranosilamino)-6-oxopirimidina (III_a).

Se disuelven 2 g (6.26 mmol) de II_a en 20 ml de piridina anhidra, se añaden 20 ml de anhídrido acético y se mantiene la mezcla a temperatura ambiente con agitación durante 24 hr. La disolución se echa sobre hielo y se extrae con cloroformo. Después de lavar la fase orgánica sucesivamente con ClH, CO₃HNa y agua, se seca con SO₄Mg anhidro, se evapora y lava el sólido varias veces con MeOH y EtOH para eliminar la piridina. La espuma sólida obtenida (2.84 g, Rto: 93 %), se recrystaliza en MeOH obteniendo unos cristales de P.F. = 144-155C°. IR: 3354(m), 2965(m), 2939(m), 2872(m), 1758(f), 1666(f), 1644(f), 1600(f), 1550(f), 1431(m), 1369(m), 1240(f), 1083(f), 1053(f), 913(m), 812(m) cm⁻¹. RMN (ver tabla).

1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil- β -D- galactopiranosilamino)-6-oxopirimidina (III_b).

A 2 g (6 mmol) de II_b se añadieron 20 ml de piridina anhidra y 20 ml de anhídrido acético. Se calienta durante unos minutos para disolver el sólido y se mantiene a temperatura ambiente con agitación durante 24 hr. Se procede como en el caso anterior, obteniéndose 2.95 g (98 % de Rto.) de una espuma sólida que, por CCF, se comprueba no ser producto puro. Se separa por cromatografía de columna, eluyendo con AcOEt/EtOH/hexano (2/1/5). La segunda fracción resultó ser III_b; P.F. = 108-115C°. IR: 3383(m), 3304(m), 2977(d), 1754(f), 1661(f), 1609(m), 1520(f), 1438(m), 1372(m), 1227(f), 1081(f), 1050(f), 979(d), 916(d), 810(d) cm⁻¹. RMN (ver tabla).

BIBLIOGRAFIA

- (1) PRUSOFF, W.H. and Word, D.C., *Biochem. Pharmacol.*, 25, 1233 (1976).
- (2) RODRIGUEZ, C., Tesis Doctoral, Universidad de Granada (1979).
- (3) NOGUERAS, M., Tesis Doctoral, Universidad de Granada (1983).
- (4) ASENJO, R., MELGAREJO, M., RODRIGUEZ, C., NOGUERAS, M. y SANCHEZ, A., *An. Quím.* 79, C, 417 (1983).
- (5) NOGUERAS, M., SANCHEZ, A., ASENJO, R., MELGAREJO, M., RODRIGUEZ, M. y RODRIGUEZ, C., *An. Quím.*, 80, C, 234 (1984).