



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I



* 5 3 0 9 5 5 7 4 3 6 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

**NUEVAS METODOLOGÍAS EN LA
COCICLACIÓN EN SÍNTESIS DE
PIRIMIDINAS**

TESIS DOCTORAL

Florencio Moreno Jiménez

Madrid, 1994



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I

**NUEVAS METODOLOGÍAS EN LA
COCICLACIÓN EN SÍNTESIS DE
PIRIMIDINAS**

Directores:

Dr. D. Antonio García Martínez
Dr. D. Antonio Herrera Fernández

MEMORIA

que para optar al grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

presenta:

Florencio Moreno Jiménez

Madrid, 1994

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección de los Profesores Dres. D. Antonio García Martínez y D. Antonio Herrera Fernández, a quienes deseo expresar mi agradecimiento.

Asimismo, quiero dar las gracias:

al Prof. Dr. D. José Luis Soto Cámara, Director del Departamento de Química Orgánica I, por su calurosa acogida en el Departamento.

a los Profesores Dres. Enrique Teso Vilar, Roberto Martínez Alvarez, Amelia García Fraile y al Dr. José Osío Barcina por su ayuda y apoyo durante la realización de esta Tesis.

a mis compañeros de laboratorio.

a María José y Paloma.

a Pili y Maribel

a Angel por el apoyo informático prestado.

a mi familia.

a Olga.

y a todas aquellas personas que de una u otra manera han contribuido al desarrollo de esta Tesis.

A mi familia

A Olga

No puedo dejar de recordar a los Profesores a quienes debo mi formación, por lo que deseo rendirles aquí el tributo de mi admiración y agradecimiento.

¡Va por ustedes!.

ÍNDICE

Nota preliminar	xiii
Abreviaturas y acrónimos	xv
1. INTRODUCCIÓN	1
1. REACCIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS CON Tf_2O	2
2. OBJETIVOS	12
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	15
1. EL GRUPO NITRILO COMO NUCLEÓFILO: REACCIÓN DE RITTER Y PROCESOS RELACIONADOS	16
4. PARTE TEÓRICA	25
1. REACCIÓN DE CETONAS ENOLIZABLES CON Tf_2O EN PRESENCIA DE NITRILOS	26
1.1. Reacción de cetonas con un grupo metileno en posición α	26

1.1.1. Discusión mecanística	29
1.1.2. Elucidación estructural	32
1.1.2.1. Espectroscopía de ^1H -RMN	32
1.1.2.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN	34
1.1.2.3. Espectrometría de masas	36
1.2. Reacción de cetonas α,α' -dialquilsustituidas	40
1.2.1. Discusión mecanística	43
1.2.2. Elucidación estructural	46
1.2.2.1. Espectroscopía de ^1H -RMN	47
1.2.2.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN	50
1.2.2.3. Espectrometría de masas	55
1.3. Reacción de cetonas α -metilen- α' -alquilsustituidas	56
1.3.1. Discusión mecanística	58
1.3.2. Elucidación estructural	61
1.3.2.1. Espectroscopía de ^1H -RMN	62
1.3.2.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN	64
1.3.2.3. Espectrometría de masas	
2. REACCIÓN DE CETONAS BICÍCLICAS TENSAS CON Tf_2O EN PRESENCIA DE NITRILOS	68
2.1. Reacción de cetonas bicíclicas	69
2.1.1. Discusión mecanística	71
2.1.2. Elucidación estructural	72
2.1.2.1. Espectroscopía de ^1H -RMN	73
2.1.2.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN	74
3. REACCIÓN DE ALDEHIDOS CON Tf_2O EN PRESENCIA DE NITRILOS	77

3.1. Discusión mecanística	78
3.2. Elucidación estructural	79
3.2.1. Espectroscopía de ^1H -RMN	80
3.3.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN	80
4. APLICACIONES SINTÉTICAS	81
4.1. Reacción de heteroarilmetilcetonas	84
4.1.1. Elucidación estructural	85
4.1.1.1. Espectroscopía de ^1H -RMN	86
4.1.1.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN	86
4.2. Reacción de cetonas con dimetilcianamida	87
4.2.1. Discusión mecanística	88
4.2.2. Isoureas: Aplicaciones	90
4.2.3. Síntesis de isoureas: Plan de trabajo	91
4.2.4. Síntesis de isoureas: Resultados y discusión	92
4.2.4.1. Elucidación estructural	94
4.2.4.1.1. Espectroscopía de ^1H -RMN	95
4.2.4.1.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN	97
4.2.4.1.3. Espectrometría de masas	98
4.3. Reacción de cetonas con haluros de cianógeno	101
4.3.1. Discusión mecanística	102
4.3.2. Elucidación estructural	103
4.3.2.1. Espectroscopía de ^1H -RMN	104
4.3.2.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN	104
4.4. Reacción de cetonas con tiocianato de metilo	105
4.4.1. Elucidación estructural	107
4.4.1.1. Espectroscopía de ^1H -RMN	107
4.4.1.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN	108

4.4.1.3. Espectrometría de masas	109
4.4.2. Reactividad de pirimidinas tiosustituidas	110
4.4.2.1. Revisión bibliográfica	110
4.4.2.2. Objetivos	113
4.4.2.3. Reacciones de transfuncionalización de pirimidinas 2,4-tiosustituidas. Resultados y discusión	114
4.4.2.3.1 Reacciones de sulfonilpirimidinas	115
4.4.2.3.2. Elucidación estructural	118
4.4.2.3.2.1. Espectroscopía de ^1H -RMN	118
4.4.2.3.2.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN	120
5. PARTE EXPERIMENTAL	121
1. REACCIÓN DE CETONAS CON GRUPO METILENO EN POSICIÓN α : SÍNTESIS DE ALQUIL Y ARILPIRIMIDINAS: MÉTODO GENERAL	124
1.1. Síntesis de 2,4,5,6-tetrametilpirimidina (1a)	125
1.2. Síntesis de 4-etil-2,5,6-trimetilpirimidina (1b)	126
1.3. Síntesis de tri- <i>terc</i> -butilpirimidina (1c)	127
1.4. Síntesis de 2,4-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[<i>d</i>]- pirimidina (1d)	128
1.5. Síntesis de 2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[<i>d</i>]pirimidina (1e)	129
1.6. Síntesis de 2,4-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -ciclohepta[<i>d</i>]- pirimidina (1f)	130
1.7. Síntesis de 2,4-difenil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[<i>d</i>]pirimidina (1g)	131
1.8. Síntesis de 2,4-difenil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[<i>d</i>]pirimidina (1h)	133
1.9. Síntesis de 4-fenil-2,6-dimetilpirimidina (1i)	134

1.10. Síntesis de 2,4-difenil-6-metilpirimidina (1j)	135
1.11. Síntesis de 2,4,6-trifenilpirimidina (1k)	136
1.12. Síntesis de 2,4-bis(4-clorofenil)-6-fenilpirimidina (1l)	137
2. REACCIÓN DE DIISOPROPILCETONA CON NITRILOS Y Tf ₂ O: MÉTODO GENERAL	138
2.1. Síntesis de N-(1-isopropil-2-metil-1-propenil)metil- carboxamida (12a)	139
2.2. Síntesis de N-(1-isopropil-2-metil-1-propenil) <i>tert</i> -butil- carboxamida (12b)	140
2.3. Síntesis de 2-fenil-4,4,5,5-tetrametil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -indeno- [1,2- <i>d</i>]pirimidina (11a)	141
2.4. Síntesis de 2-fenil-4,4,4',5,5,7-hexametil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> - indeno[1,2- <i>d</i>]pirimidina (11a)	144
2.5. Síntesis de 4',7-dicloro-2-fenil-4,4,5,5-tetrametil-4,5-dihidro- 1 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>d</i>]pirimidina (11a). Identificación de 2,6-bis- (4-clorofenil)-4,4-dimetil-5-(2-propenil)-1,4-dihidropirimidina (11d) y N-(1-isopropil-2metil-1-propenil)-(4-clorofenil)- carboxamida (12c)	147
2. REACCIÓN DE ETILISOPROPILCETONA CON NITRILOS Y Tf ₂ O: MÉTODO GENERAL	153
3.1. Obtención de 4-isopropil-2,5,6-trimetilpirimidina (1m) y N- (1-etil-2-metil-1-propenil)metilcarboxamida (12d)	154
3.2. Identificación de 2,4-di- <i>tert</i> -butil-6-isopropil-5-metil- pirimidina (1n) y N-(1-etil-2-metil-1-propenil) <i>tert</i> -butil- carboxamida (12d)	156
3.3. Síntesis de 2,4-difenil-5,6,7-trimetil-1,3-diazepina (13a)	157
3.3. Síntesis de 5,6,7-trimetil-2,4-bis(metilfenil)-1,3-diazepina (13a)	159

4. REACCIÓN DE CETONAS BICÍCLICAS TENSAS: MÉTODO GENERAL	161
4.1. Obtención de 2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-metano-benzo[<i>d</i>]pirimidina (2a)	162
4.2. Obtención de 2,4-difenil-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-metano-benzo[<i>d</i>]pirimidina (2b)	164
4.3. Obtención de 2,4,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-metano-benzo[<i>d</i>]pirimidina (2c)	167
4.4. Obtención de trifluormetanosulfonato de 3- <i>endo</i> -acetamido-4,8,8-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo (12f)	169
5. REACCIÓN DE ALDEHIDOS: MÉTODO GENERAL	171
5.1. Obtención de 2,4,5-trimetilpirimidina (3a)	172
5.1. Obtención de 5-fenil-2,4-dimetilpirimidina (3b)	173
6. REACCIÓN DE HETEROARILCETONAS CON Tf ₂ O Y NITRILOS: MÉTODO GENERAL	174
6.1. Obtención de 4-furil-2,6-dimetilpirimidina (4a)	175
6.2. Obtención de 2,4-dimetil-6-tiofenilpirimidina (4b)	176
7. SÍNTESIS DE 1,1-DIMETIL-3-TRIFLUORMETANO-SULFONIL- -ISOUREAS, -GUANIDINAS Y -TIOISOUREAS: MÉTODO GENERAL	178
7.1. Síntesis de 1,1-dimetil-2-(3,3-dimetil-2-butenil)-3-trifluorometanosulfonilisourea (14a)	179
7.2. Síntesis de 2-(1-ciclopentenil)-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonilisourea (14b)	181
7.3. Síntesis de 2-etil-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonilisourea	

(14c)	182
7.4. Síntesis de 2-isopropil-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonil- isourea (14d)	183
7.5. Síntesis de 2-fenil-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonil- isourea (14e)	184
7.6. Síntesis de 1,1-dimetil-2-(4-metilfenil)-3-trifluorometano- sulfonilisourea (14f)	185
7.7. Síntesis de 2-(4-clorofenil)-1,1-dimetil-3-trifluorometano- sulfonilisourea (14g)	186
7.8. Síntesis de 2-(2,6-dimetilfenil)-1,1-dimetil-3-trifluorometano- sulfonilisourea (14h)	187
7.9. Síntesis de 1-fenil-2,2-dimetil-3-trifluorometanosulfonil- guanidina (15a)	188
7.10. Síntesis de 1,1-dimetil-2-(2-pirimidinil)3-trifluorometano- sulfonilguanidina (15b)	189
7.11. Síntesis de 2-fenil-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonil- isotiourea (15c)	191
8. SÍNTESIS DE 2,4-DIIODOPIRIMIDINAS: MÉTODO GENERAL	192
8.1. Síntesis de 2,4-diiodo-5,6-dimetilpirimidina (5a)	193
8.2. Síntesis de 2,4-diiodo-6- <i>terc</i> -butilpirimidina (5b)	194
8.3. Síntesis de 2,4-diiodo-6-fenilpirimidina (5c)	195
9. SÍNTESIS DE 2,4-BIS(METILTIO)PIRIMIDINAS: MÉTODO GENERAL	196
9.1. Síntesis de 5,6-dimetil-2,4-bis(metiltio)pirimidina (6a)	197
9.2. Síntesis de 2,4-bis(metiltio)-6- <i>terc</i> -butilpirimidina (6b)	198
9.3. Síntesis de 2,4-bis(metiltio)-5,6-dihidrociclobuta[<i>d</i>]pirimidina (6c)	199

9.4. Síntesis de 2,4-bis(metiltio)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[<i>d</i>]-pirimidina (6d)	200
9.5. Síntesis de 2,4-bis(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[<i>d</i>]-pirimidina (6e)	202
9.6. Síntesis de 6-fenil-2,4-bis(metiltio)pirimidina (6f)	203
9.7. Síntesis de 5-bromo-6-fenil-2,4-bis(metiltio)pirimidina (6g)	204
10. SÍNTESIS DE 2,4-BIS(METILSULFONIL)PIRIMIDINAS, 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -PIRIMIDIN-2,4-DIONAS, 4-AMINO-2-METILSULFONILPIRIMIDINAS Y 2,4-DIAMINOPIRIMIDINAS: MÉTODO GENERAL	205
10.1. Síntesis de 2,4-bis(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[<i>d</i>]pirimidina (7a)	207
10.2. Síntesis de 6-fenil-2,4-bis(metilsulfonil)pirimidina (7b)	209
10.3. Síntesis de 6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -ciclopenta[<i>d</i>]pirimidin-2,4-diona (8a)	210
10.4. Síntesis de 6-fenil-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirimidin-2,4-diona (8b)	212
10.5. Síntesis de 4-amino-2-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[<i>d</i>]pirimidina (9a)	213
10.6. Síntesis de 4-amino-6-fenil-2-(metilsulfonil)pirimidina (9b)	214
10.7. Síntesis de 2,4-diamino-6-fenilpirimidina (10a)	215
6. CONCLUSIONES	217
7. APENDICE	220
1. DESTRUCCIÓN DE CIANUROS	221
2. NOMENCLATURA	222
2.1. NOMENCLATURA DE HETEROCICLOS CONDENSADOS: APLICACIÓN A PIRIMIDINAS	

CONDENSADAS	222
2.2. NOMENCLATURA DE GUANIDINAS, ISOUREAS E ISOTIOUREA	227
<i>Índice alfabético</i>	228

Nota preliminar

La presente memoria se ha estructurado en siete capítulos. En el capítulo 1 (*Introducción*) se pretende presentar la problemática previa existente al comienzo de nuestro trabajo. En el capítulo 2 (*Objetivos*) se formula la metodología, basada en la experiencia acumulada en nuestro grupo de investigación, para dar respuesta a las cuestiones suscitadas en el capítulo anterior. Una vez definidos los objetivos del trabajo, se presentan en el capítulo 3 (*Revisión bibliográfica*) los antecedentes recogidos en la bibliografía en relación con el tema que pretendemos llevar a cabo. En el capítulo 4 (*Parte teórica*) se describen los resultados obtenidos así como su discusión y de una manera gradual y en función de estos resultados, a lo largo de este capítulo, se van definiendo nuevas metas que a su vez conducirán a nuevos resultados experimentales. En el capítulo 5 (*Parte experimental*) se describen los procedimientos experimentales seguidos. En el capítulo 6 (*Conclusiones*) se describen las conclusiones extractadas de nuestro trabajo. Por último, en el capítulo 7 (*Apendice*) se recogen las medidas de seguridad para la manipulación de los cianuros y las reglas de nomenclatura de algunos de los compuestos sintetizados en la presente memoria.

Para nombrar los diferentes compuestos se han adoptado las reglas de la IUPAC, si bien en casos donde los nombres vulgares tienen una fuerte implantación se ha tratado de dar este nombre junto con el nombre sistemático.

La bibliografía se presenta según las normas del *Chem. Abstr.* salvo en el caso de los nombres de los autores, que hemos preferido situarlos delante de los apellidos.

Los datos recogidos en las tablas de espectros de ^1H -RMN se han expuesto siguiendo el siguiente orden: δ (m, J, n $^\circ$ H, asignación) donde δ representa el valor del *desplazamiento químico* expresado en ppm, m la *multiplicidad*, J el valor de la

constante de acoplamiento expresada en *hercios (Hz)*^a, $n^{\circ}\text{H}$ es el *número de protones* y por último, la *asignación de la señal*. En general, la asignación de las señales en los espectros de RMN se ha realizado atendiendo a sus parámetros característicos, así como por comparación las de otras moléculas similares bien sintetizadas por nosotros o bien recogidas en la bibliografía.

En la numeración de los diferentes productos se han asignado los números del 1 al 16^b para las distintas familias de compuestos obtenidas por nosotros y dentro de cada familia se identifica cada producto en particular con una letra. Los compuestos recogidos en la bibliografía o los intermedios de reacción se han numerado a partir del número 17 en adelante.

^a En el caso de existir más de una constante de acoplamiento, como ocurre en sistemas de espín como td, se disponen los distintos valores de la constante de acoplamiento separados por comas correspondiendo sucesivamente cada valor numérico a la multiplicidad en su orden de colocación; en el caso de un td el primer número representaría la J del triplete y el segundo la del duplete.

^b Las series de productos del 1 al 11 corresponden a distintas familias de pirimidinas: 1 alquilicas y arílicas mono y bicíclicas, 2 obtenidas a partir de cetonas bicíclicas con puentes carbonados, 3 con la posición 6 libre, 4 con un grupo sustituyente heterocíclico, 5 diiodopirimidinas, 6 bis(metiltio)pirimidinas, 7 bis(metilsulfonil)pirimidinas, 8 uracilos, 9 aminosulfonilpirimidinas, 10 diaminopirimidinas, 11 dihidropirimidinas. Las series de productos del 12 al 16 corresponden a: 12 amidas, 13 diazepinas, 14 isoureas, 15 guanidinas y tioisoureas, 16 productos secundarios (trímeros de nitrilos)

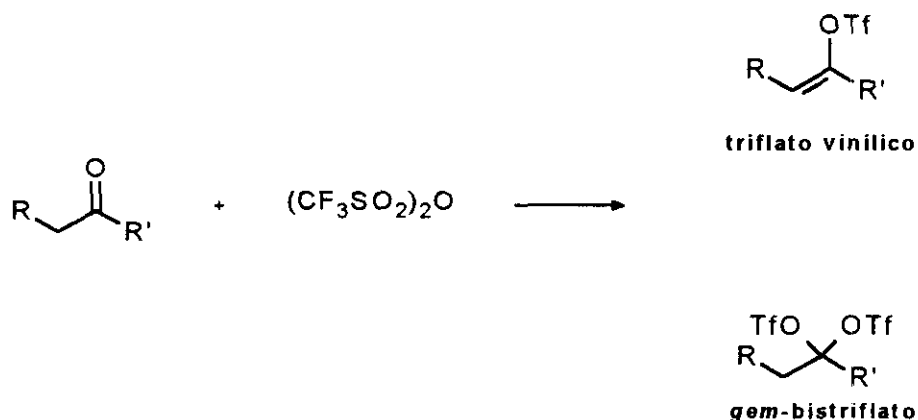
Abreviaturas y acrónimos

- ácido trifílico:** ácido trifluormetanosulfónico, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, TfOH
anhidrido trifílico: anhidrido trifluormetanosulfónico, $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, Tf₂O
ap: aparente
ba: banda ancha (IR)
c: cuádruplete
DCE: dicloroetano, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
CD₂Cl₂: cloruro de metileno deuterado
CDCl₃: deuterio cloroformo
d: duplete (RMN), débil (IR)
DMSO: dimetilsulfoxido deuterado, $\text{CD}_3\text{SO}_2\text{CD}_3$
Et₂O: éter dietílico
EtOH: etanol
f: fuerte (IR)
g: gramos
h: horas
hept: heptuplete
Hz: hercio
HF: calor de formación
i: intercambiable
J: constante de acoplamiento expresada en hertzios
kJ: kilojulios
m: multiplete (RMN); media (IR)
Me: metilo, CH_3 -
mf: muy fuerte (IR)
mm Hg: milímetros de mercurio
mmol: milimol
Nu: nucleófilo
P.e.: punto de ebullición
P.f.: punto de fusión
pág.: página
Ph: fenilo, C_6H_5 -
ppm: partes por millón
q: quintuplete
s: singlete
sa: singlete ancho (RMN); señal ancha (IR)
Tf: trifluormetanosulfonilo, CF_3SO_2 -
Tf₂O: anhidrido trifluormetanosulfónico, anhidrido trifílico, $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$
TfO: trifluormetanosulfonato, triflato, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}$ -
TfOH: ácido trifluormetanosulfónico, ácido trifílico, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OH}$
TMS: tetrametilsilano
triflato: trifluormetanosulfonato, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}$ -

1. Introducción

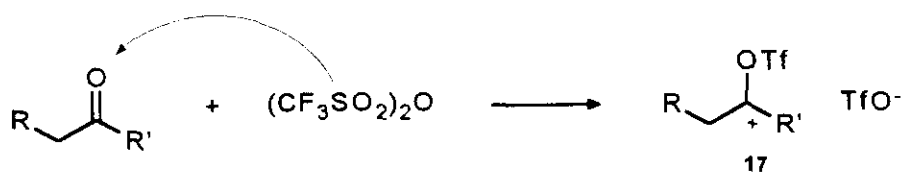
1. REACCIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS CON Tf₂O

La reacción del anhídrido trifluormetanosulfónico con compuestos carbonílicos da lugar a la formación de productos de diferente estructura y estereoquímica. En su gran mayoría, la reacción de cetonas enolizables con Tf₂O da lugar a la formación de ésteres vinilsulfónicos (triflatos vinílicos). Por otro lado, la reacción de cetonas difícilmente enolizables o no enolizables origina bistriflatos geminales y/o triflatos transpuestos. En el caso de los aldehidos se pueden aislar, *gem*-bistriflatos o ésteres vinilsulfónicos, dependiendo de las condiciones de reacción (Esquema 1).



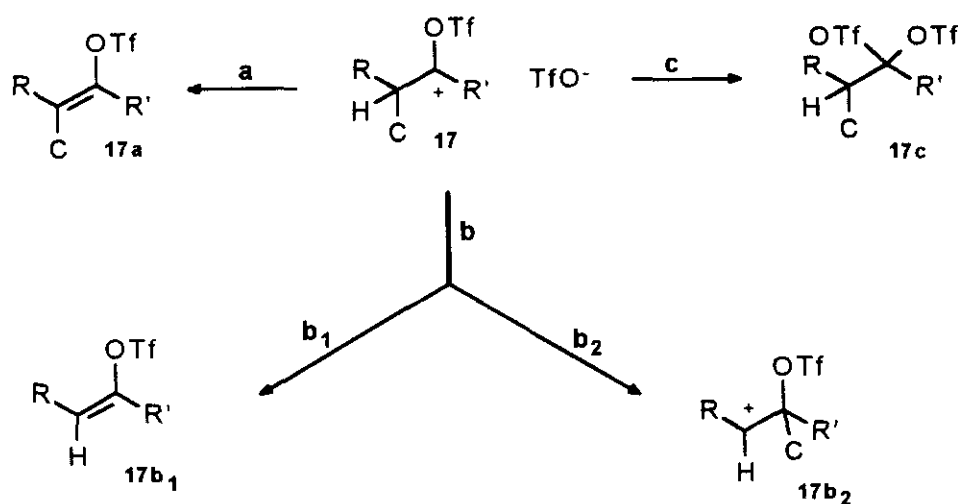
Esquema 1

El mecanismo general de la reacción de compuestos carbonílicos con anhídrido triflico parece consistir en el ataque electrófilo del átomo de azufre del anhídrido al oxígeno carbonílico, dando lugar a la formación de un catión trifiloxicarbenio **17** como intermedio y a la liberación del grupo triflato que aparece como contraión (Esquema 2). La formación de este catión trifiloxicarbenio **17** ha sido demostrada para el caso de aldehidos y de cetonas bicíclicas. La reacción de cetonas alifáticas con Tf₂O también se puede explicar a través de este mecanismo, aunque como veremos más adelante se puede postular otro mecanismo alternativo, ya que en este caso y hasta la fecha, no había podido ser demostrada la existencia del catión trifiloxicarbenio **17**.



Esquema 2

Dependiendo de su estructura y condiciones de reacción, estos cationes pueden evolucionar de distintas formas como queda reflejado en el esquema 3.



Esquema 3

a) Eliminación de un protón en posición α

La eliminación de un protón en posición α respecto al grupo carbonilo¹, da lugar a la formación de triflatos vinílicos (17a). Este proceso predomina en sustratos de cadena abierta o monocíclicos que posean hidrógenos en dicha posición.

¹ E. Dueber, P. J. Stang, W. D. Pfeiffer, R. M. Summerville, M. A. Imhoff, P.v.R. Schleyer, K. Hummel, S. Bücher, C. E. Harding, M. Hanack; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 521.

b) Ruptura de un enlace C-C

Esta ruptura puede ser de tipo fragmentativo b_1^2 que conduce al triflato $17b_1$, o transpositivo $b_2^{3,4,5}$ que conduce al intermedio $17b_2$. Ambos tipos de ruptura conducen a la formación de productos con el esqueleto hidrocarbonado distinto al original.

c) Ataque nucleófilo

El catión trifiloxicarbenio también puede sufrir el ataque de un nucleófilo. La captura de dicho catión, que se encuentra en forma de par iónico, por el contraión triflato da lugar a la formación de *gem*-bistriflatos 6,7,8 ($17c$).

En la reacción de aldehidos con Tf_2O se ha demostrado la formación del catión trifiloxicarbenio⁶ como intermedio. Así, cuando la reacción se lleva a cabo a 0-25°C en cloruro de metileno, estos cationes intermedios son atrapados por el anión triflato (vía c) para dar lugar a bistriflatos geminales. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo a reflujo de 1,2-dicloroetano, la eliminación de un protón en α da lugar a la formación de un triflato de vinilo (vía a) (ver esquema 4).

² A. García Martínez, A. García Fraile, A. Herrera Fernández, J. M. Sánchez García; *An. Quim.* **1979**, *75*, 723.

³ A. García Martínez, R. Martínez Álvarez, E. Teso Vilar; *An. Quim.* **1981**, *77*, 196.

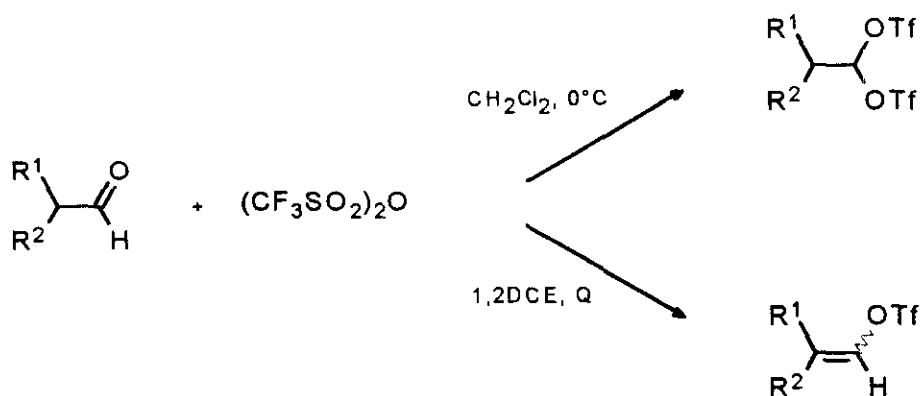
⁴ W. Kraus, G. Zartner, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *1*, 13.

⁵ H. Bentz, L. R. Subramanian, M. Hanack, A. García Martínez, M. Gómez Marín, R. Pérez-Ossorio, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *1*, 9.

⁶ A. García Martínez, R. Martínez Álvarez, A. García Fraile, L. R. Subramanian, M. Hanack; *Synthesis* **1987**, 49.

⁷ A. García Martínez, I. Espada Ríos, E. Teso Vilar, *Synthesis* **1979**, 382.

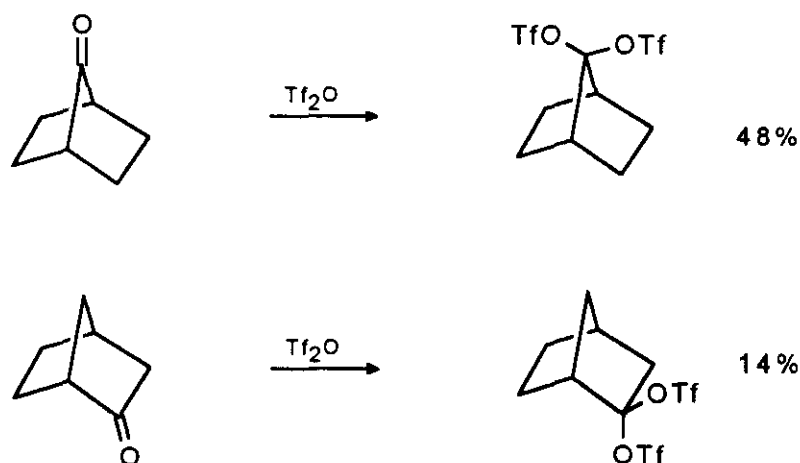
⁸ A. García Martínez, J. M. Sánchez García, A. Núñez Alvaro, *An. Quim.* **1981**, *77*, 209.



Esquema 4

Los *gem*-bistriflatos también se han obtenido a partir de cetonas bicíclicas tensas^{7,8}, como las biciclo[2.2.1]heptanonas⁹ representadas en el esquema 5, ya que estos sustratos no son capaces de acomodar los dobles enlaces en la cabeza de puente.

⁹ Estas cetonas, también se pueden nombrar como derivados del norbornano, ya que pertenecen al grupo de hidrocarburos terpénicos; actualmente la IUPAC ha sustituido el nombre de norbornano por 8,9,10-trinorbornano: *Nomenclatura de la Química Orgánica (IUPAC)*, Ed. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Real Sociedad Española de Química 1987, Reglas A-72.1 (pág. 50) y F-4.2 (pág.506). El *Chemical Abstracts* no ha incorporado este cambio de la IUPAC, en el *Index Guide* de 1992 y el nombre del norbornano sigue correspondiendo al biciclo[2.2.1]heptano.

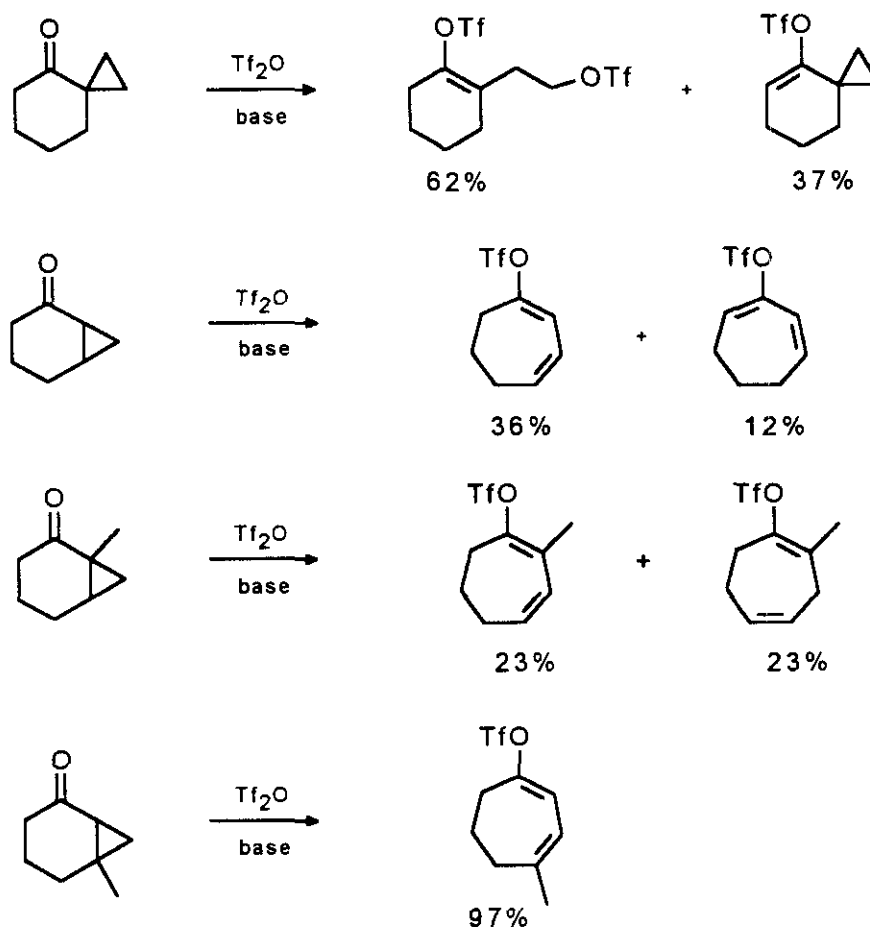


Esquema 5

La reacción de cetonas bicíclicas conduce frecuentemente a productos de transposición en procesos que implican expansiones, contracciones de anillo y transposiciones de Wagner-Meerwein. La formación de estos productos de transposición constituye una evidencia de la formación de cationes trifiloxicarbenio como intermedios (Esquema 3, vía b).

Como ejemplos de procesos fragmentativos (vía b_1) tenemos la reacción de la espiro[2.5]octan-2-ona o la de cetonas bicíclicas derivadas del 2-biciclo[4.1.0]heptano¹⁰, obteniéndose exclusivamente productos de expansión homoalílica de anillo, como queda reflejado en el esquema 6.

¹⁰ Estas cetonas se podían nombrar como derivados del norcarano; actualmente la IUPAC ha abandonado este nombre aunque el *Chemical Abstracts* sigue manteniéndolo (ver las referencias de la nota anterior).

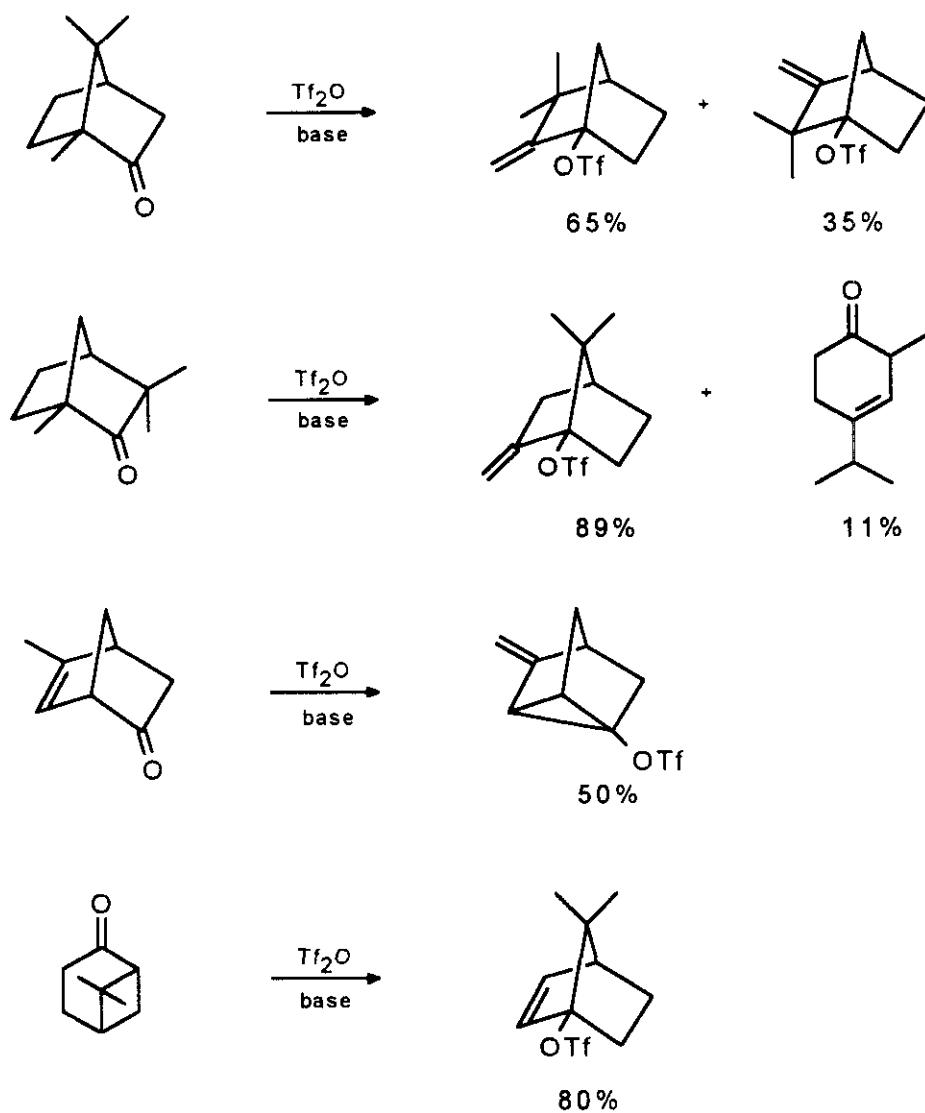


Esquema 6

Como ejemplos del proceso transpositivo se observan transposiciones de Wagner-Meerwein¹¹, que pueden ser seguidas por transposiciones de Nametkin¹², conduciendo a triflatos cabeza de puente, como queda reflejado en el esquema 7.

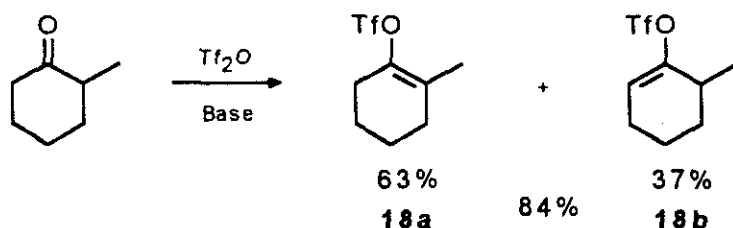
¹¹ Discusión mecanística de la reacción del alcanfor con Tf_2O : A. García Martínez, E. Teso Vilar, M. Gómez Marín, C. Ruano Franco, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1282.

¹² El término de *transposición de Nametkin* se utiliza en la química de terpenos para referirse a la migración de un grupo metilo. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3^a Edición, John Wiley & Sons, Inc., **1985**, pág. 961.

**Esquema 7**

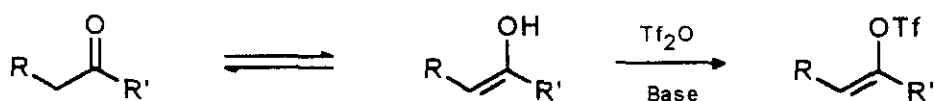
Por último, en la reacción de cetonas acíclicas con anhídrido trifílico en presencia de base se forman triflatos de vinilo con buenos rendimientos. Cuando es posible la formación de compuestos isómeros, se obtienen éstos en distintas

proporciones. Así, por ejemplo, en la reacción de 2-metilciclohexanona con Tf_2O ¹³, se obtiene una mezcla de los triflatos isómeros **18a** y **18b** en una proporción esperada según la regla de Saytzeff (Esquema 8).



Esquema 8

Como se expuso anteriormente, la formación de los triflatos vinílicos a partir de cetonas enolizables puede explicarse a través de la formación del catión trifiloxicarbenio **17**, si bien no ha podido demostrarse su existencia al no haber sido aislados o detectados los *gem*-bistriflatos correspondientes¹⁴. En 1982, Stang, Hanack y Subramanian¹⁵ sugirieron que la formación de estos triflatos vinílicos podía transcurrir a través de la formación del tautómero enólico como intermedio y sería su reacción con Tf_2O la que diera lugar a la formación del triflato vinílico (Esquema 9).



Esquema 9

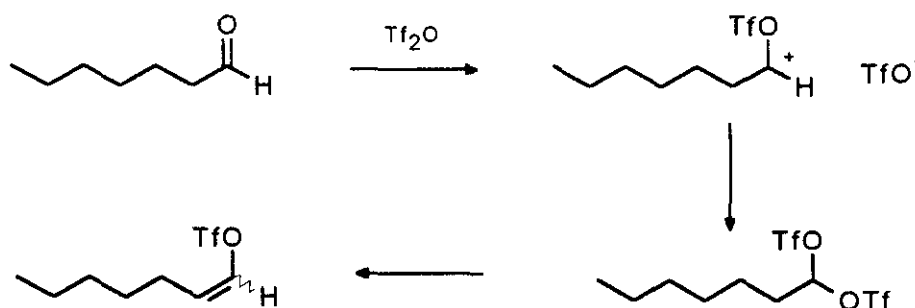
¹³ M. E. Wright, S. R. Pulley, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5036.

¹⁴ A. García Martínez, A. Herrera Fernández, R. Martínez Alvarez, G. Sánchez Muñoz, *An. Quim.*, **1981**, 77C, 28.

¹⁵ P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis*, **1982**, 82.

En 1987 García Martínez y colaboradores¹⁶ demostraron que la formación de triflatos vinílicos a partir de aldehidos transcurría a través del catión trifiloxicarbenio como intermedio y sugirieron que los *gem*-bistriflatos obtenidos a partir de cetonas alifáticas no eran estables debido a razones estéricas, por lo que rápidamente eliminaban ácido triflico formándose los correspondientes triflatos vinílicos.

En 1989, Wright y Pulley¹⁷ estudiaron por espectroscopía de RMN la reacción del anhídrido triflico con diferentes compuestos carbonílicos. Demostraron que en el caso de aldehidos lineales (hexanal, heptanal) se formaba exclusivamente el *gem*-bistriflato, que se descomponía térmicamente originando un triflato vinílico (esquema 10). La formación de este *gem*-bistriflato es esencial para la formación del triflato vinílico y requería el empleo de disolventes polares (CHCl_3 , 1,2-DCE) y de temperaturas elevadas.



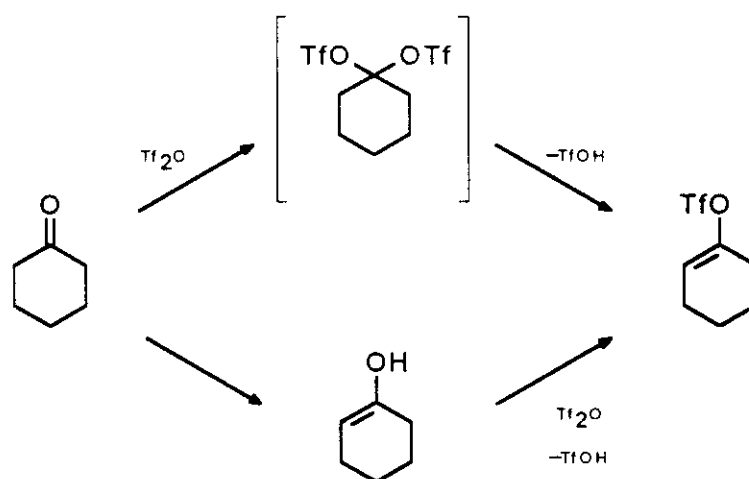
Esquema 10

En el caso de compuestos cetónicos (ciclohexanona) estos autores no observaron ninguna evidencia espectroscópica que demostrara la formación de un *gem*-bistriflato como intermedio. Por otro lado, al contrario que ocurría en los aldehidos, se podían utilizar disolventes apolares para la síntesis de los triflatos vinílicos sin que disminuyera apreciablemente el rendimiento. Por todo ello

¹⁶ A. García Martínez, R. Martínez Álvarez, A. García Fraile, L. R. Subramanian, M. Hanack; *Synthesis* **1987**, 49.

¹⁷ M. E. Wright, S. R. Pulley, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2886.

concluyeron que la reacción debía transcurrir a través del tautómero enólico como anteriormente se había sugerido (Esquema 11).

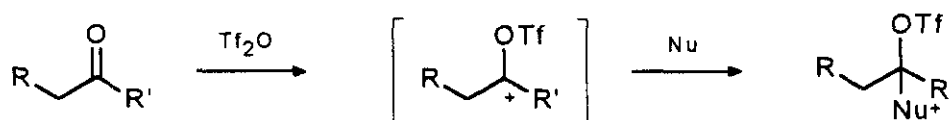


Esquema 11

2. Objetivos

Los triflatos se utilizan en síntesis orgánica para la formación de enlaces carbono-carbono¹⁸, por lo que en especial, las aplicaciones de los triflatos vinílicos han aumentado rápidamente^{19,20} en los últimos tiempos. Sin embargo, el mecanismo de formación de triflatos vinílicos a partir de cetonas enolizables no queda totalmente establecido, existiendo dos posibles mecanismos: uno propone que la formación de estos triflatos transcurre a través de un tautómero enólico y otro a través de un catión trifiloxicarbenio intermedio.

En esta memoria se pretende esclarecer el mecanismo de formación de triflatos vinílicos a partir de cetonas enolizables. Para ello pensamos que si el catión trifiloxicarbenio se formara podría ser atrapado por un nucleófilo presente en el medio.



Esquema 12

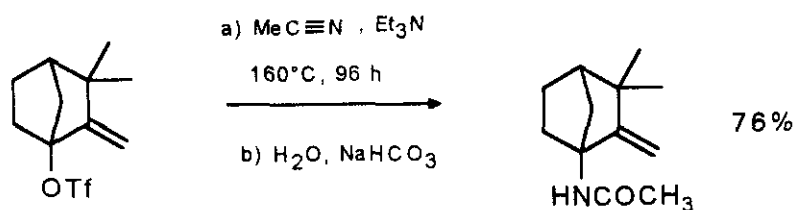
Decidimos utilizar nitrilos como reactivos nucleófilos ya que éstos habían demostrado su eficiencia en el atrape de carbocationes por ataque nucleófilo como ocurre en la reacción de Ritter, que veremos en el capítulo siguiente. Por otro lado, en nuestro laboratorio habían sido atrapados cationes cabeza de puente inestables con acetonitrilo²¹, siendo un método excelente de formación de amidas cabeza de puente. Un ejemplo se ilustra en el esquema 13.

¹⁸ W. J. Scott, J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47.

¹⁹ B. Dupré, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3197.

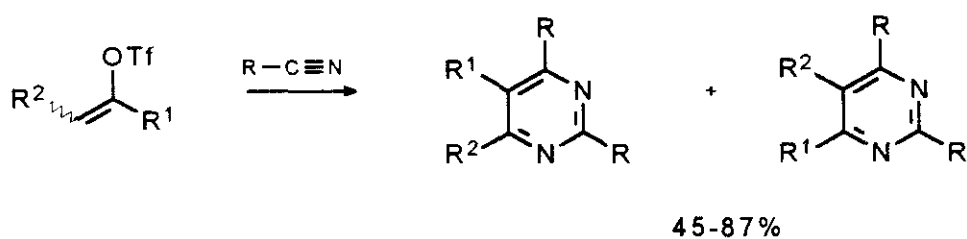
²⁰ K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735. Artículo de revisión de las aplicaciones sintéticas de triflatos vinílicos y arílicos con 296 referencias.

²¹ A. García Martínez, E. Teso Vilar, M. J. Manjavacas Alarcos, J. J. Soto Salvador, *XII Reunión Bienal del Grupo de Química Orgánica R.S.E.Q.*, Córdoba **1987**, pág. 361.



Esquema 13

Asimismo, en nuestro laboratorio se consiguió la captura de cationes vinilo²², mediante la solvolisis de los correspondientes triflatos vinílicos en nitrilos, dando lugar a la formación de pirimidinas con buenos rendimientos (Esquema 14).



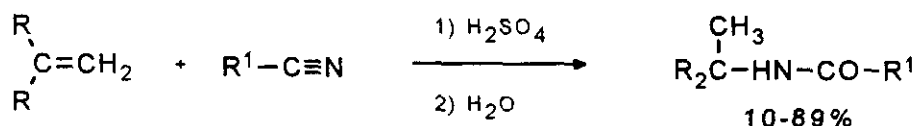
Esquema 14

²² A. García Martínez, A. Herrera Fernández, R. Martínez Álvarez, E. Teso Vilar, A. García Fraile, J. Osío Barcina, L. Pargada Iglesias, *Tetrahedron Lett.* 1987, 17, 1929.

3. Revisión Bibliográfica

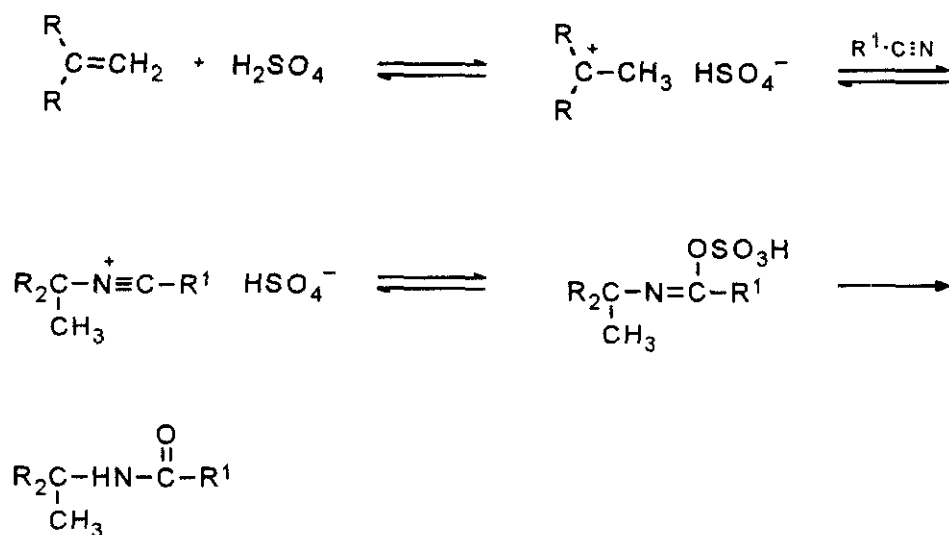
1. EL GRUPO NTRILO COMO NUCLEÓFILO: REACCIÓN DE RITTER²³ Y PROCESOS RELACIONADOS

En 1948 Ritter²⁴ sintetizó amidas N-sustituidas a partir de alquenos y nitrilos en disolución de ácido sulfúrico concentrado (esquema 15).



Esquema 15

El mecanismo propuesto por Ritter se ilustra en el esquema 16 y consiste en la formación de un carbocatión intermedio por adición electrófila del ácido al alqueno. El nitrilo ataca nucleófilamente a este catión para formar una sal de nitrilio. La hidrólisis posterior da lugar a la amida (esquema 16).

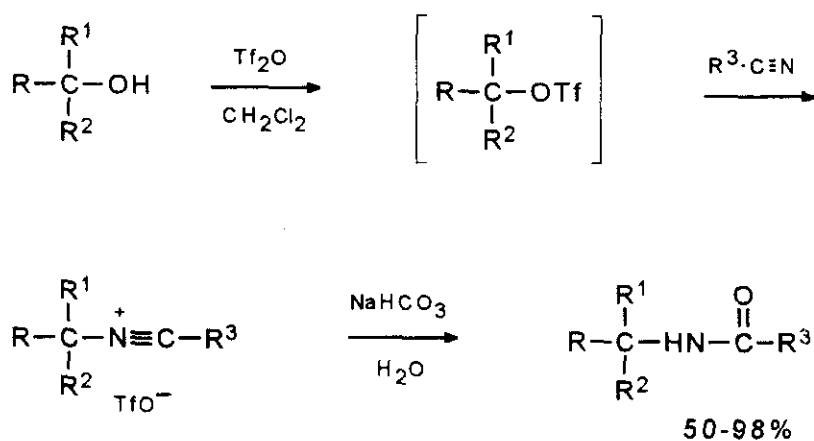


Esquema 16

²³ Artículo de revisión: L. I. Krimen, D. J. Cota, *Org. React.* **1969**, *17*, 213.

²⁴ J. J. Ritter, P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045.

En su forma general, la reacción de Ritter consiste en la captura de un ión carbenio por un nitrilo. Como fuentes de iones carbenio se emplearon, en un principio, alquenos y alcoholes en medio ácido concentrado, aunque posteriormente la reacción de Ritter se fue extendiendo a distintos compuestos capaces de generar un ión carbenio, como es el caso de alcanos, dienos, espiroalcoholes, cloruros de alquilo, glicoles, aldehídos, ácidos carboxílicos, esterres, clorhidrinas, éteres, cetonas y cetoximas. Se pueden emplear distintos ácidos como son el ácido sulfúrico, perclórico, fosfórico, fórmico y trifluoruro de boro. En 1989 nuestro grupo de trabajo empleó anhídrido triflico en la reacción de nitrilos con alcoholes obteniendo las correspondientes amidas con buenos resultados²⁵, permitiendo así la formación de amidas ramificadas a partir de nitrilos²⁶. En el esquema 17 se ilustra el mecanismo de formación de dichas amidas.

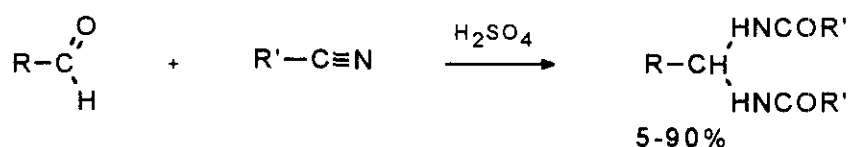


Esquema 17

²⁵ A. García Martínez, R. Martínez Alvarez, E. Teso Vilar, A. García Fraile, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 581.

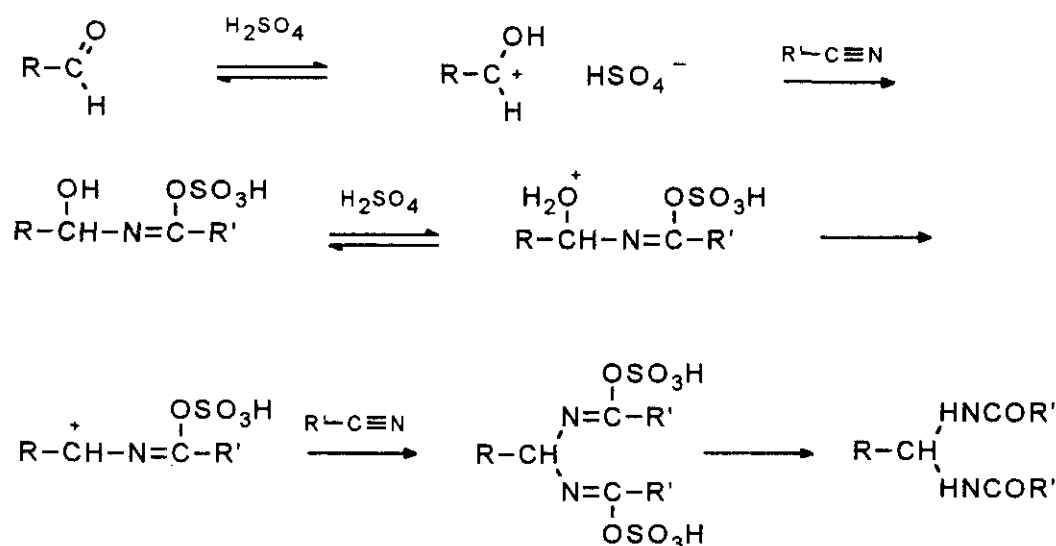
²⁶ En la reacción de Ritter con alcoholes, solo se obtenían amidas con buenos rendimientos con alcoholes terciarios, siendo bajos los rendimientos con alcoholes secundarios. En el caso de alcoholes primarios no se obtuvieron amidas.

Los aldehídos reaccionan con nitrilos en presencia de ácido para dar lugar a diamidas geminales²⁷ (esquema 18).



Esquema 18

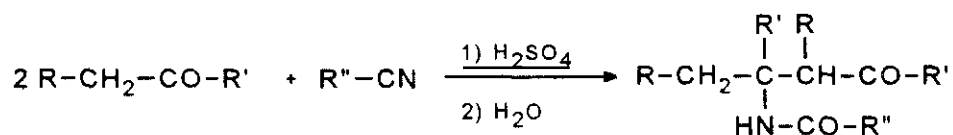
El mecanismo que explica la formación de estas amidas consiste en el ataque del nitrilo al aldehído protonado. La siguiente protonación del aldehído produce un nuevo carbocatión, el cual vuelve a ser atacado por el nitrilo. La hidrólisis final da lugar a la *gem*-diamida (esquema 19).



Esquema 19

²⁷ E. E. Magat, L. B. Chandlern, B. F. Faris, J. E. Reith, L. F. Salisbury, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1028.

La reacción de cetonas con nitrilos en presencia de ácido sulfúrico²⁸ da lugar a la formación de β -acilaminocetonas (esquema 20).



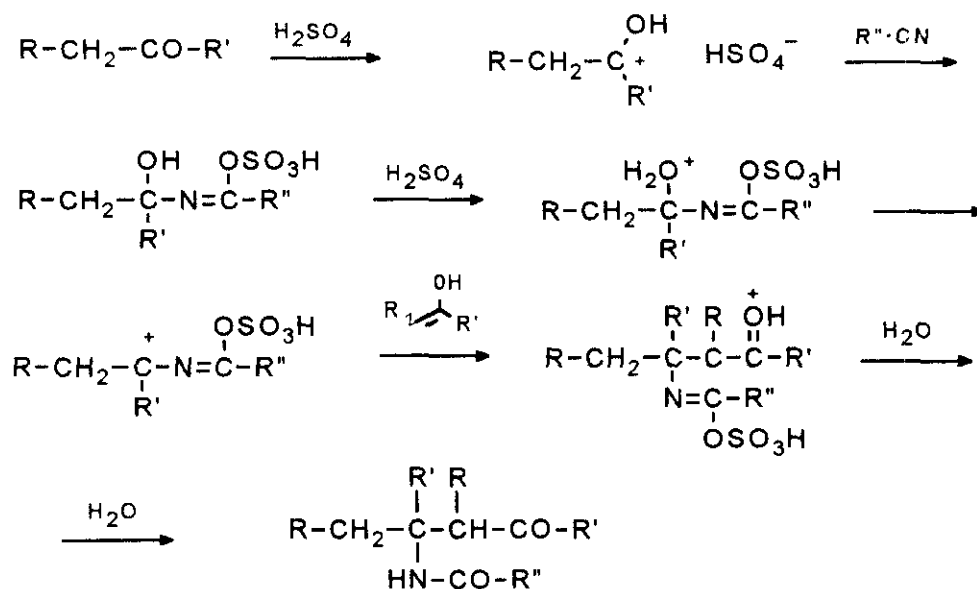
Esquema 20

Sólo han dado resultados positivos las cetonas que en condiciones de catálisis ácida se condensan a cetoles o cetonas α,β -insaturadas. Los mejores resultados se han obtenido con metilcetonas (acetona 62% y acetofenona 74%). Cuando se aumenta el tamaño del grupo alquilo los rendimientos disminuyen (etilmetilcetona 16%) y se obtienen resultados negativos con propiofenona y dipropilcetona. Entre las cetonas cíclicas únicamente la ciclohexanona conduce al producto esperado.

El mecanismo²⁹ propuesto para la formación de β -acilaminocetonas, se recoge en el esquema 21. Consiste en el ataque del nitrilo a la cetona protonada, que da lugar a un derivado imidoílico; la protonación de dicho imidol, produce un nuevo carbocatión, que es atacado enérgicamente por otra molécula de cetona. La hidrólisis básica da lugar al producto correspondiente.

²⁸ A. Y. Khorlin, O. S. Chizov, N. K. Kochetkov, *Zh. Obshch. Khim.* **1959**, *29*, 3411. *Chem. Abstr.*, **1960**, *54*, 16418h.

²⁹ El mecanismo que originalmente propuso Khorlin, consistía en la condensación en medio ácido de dos moléculas de cetona, para formar un cetol o una cetona α,β -insaturada; la protonación de este compuesto y posterior ataque del nitrilo daba lugar al producto correspondiente. El mecanismo que se expone en el esquema explica de manera general la reactividad de cetonas y nitrilos con cualquier ácido y se basa en posteriores resultados como se expondrá más adelante.



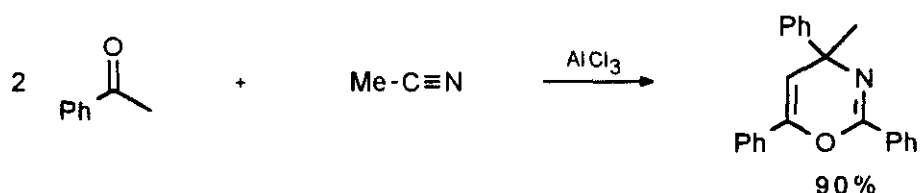
Esquema 21

En la reacción de cetonas con nitrilos catalizada por AlCl_3 se pueden obtener, dependiendo de las condiciones de reacción, β -aminocetonas³⁰, o derivados de 1,3-oxima³¹ (esquema 22), favoreciéndose la formación de estos últimos, en medios no hidrolizantes³². En el esquema 24 se ilustra la formación de la 2,4,6-trifenil-4-metil-4*H*-1,3-oxima, a partir de acetofenona y acetonitrilo en presencia de AlCl_3 .

³⁰ H. A. Bruson, E. Riener, T. Riener, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 483. Estos autores estudiaron la reacción de la ciclohexanona con nitrilos en presencia de AlCl_3 , proponiendo, erróneamente, la formación de iminoéteres del aldol de la ciclohexanona. Fueron Khorlin y col. (ver cita siguiente) los que propusieron la estructura correcta.

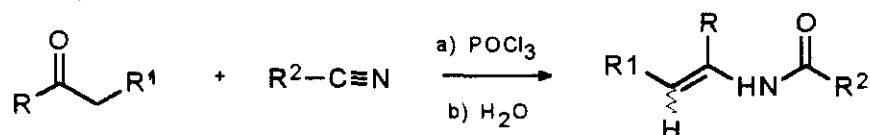
³¹ A. Y. Khorlin, O. S. Chizov, N. K. Kochetkov, *Zh. Ibsch. Khim.* **1959**, *29*, 3411. *Chem. Abstr.* **1960**, *54*, 16418.

³² M. Lora-Tamayo, R. Madroñero, G. García Muñoz, H. Leipprant, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2234. Estos autores demuestran que las 1,3-oximas pueden formarse a partir de β -acilaminocetonas y viceversa.



Esquema 22

En la reacción de cetonas alifáticas con nitrilos, catalizadas por AlCl_3 ^{33,34} se han aislado asimismo derivados de N-vinilamidas. Estos derivados también se obtienen cuando se emplea POCl_3 ³⁵ como catalizador (Esquema 23).



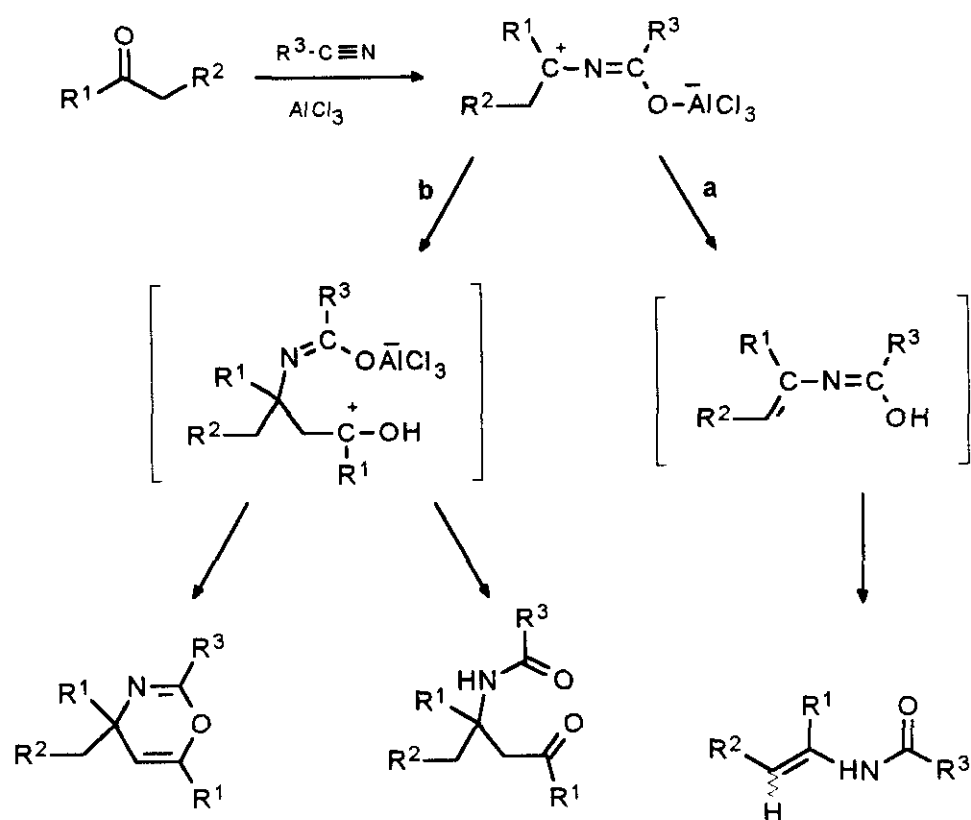
Esquema 23

El mecanismo³³ que explica la formación de todos estos productos se muestra en el esquema 24. La reacción transcurrirá por la vía a o b dependiendo de las características del intermedio; así cuando $\text{R}^2 =$ alquilo o alquenido transcurrirá por la ruta a. Cuando $\text{R}^2 = \text{H}$, la formación del doble enlace no está favorecida y la reacción transcurre a través de la vía b.

³³ J. Barluenga, S. Fustero, V. Rubio, V. Gotor, *Synthesis* 1977, 780. Estos autores estudiaron primeramente esta reacción, aunque interpretaron erróneamente la formación de β -enaminocetonas. Auricchio y col. (ver cita siguiente) establecieron la estructura correcta del producto de reacción y propusieron un mecanismo para su formación.

³⁴ S. Auricchio, O. Vajna De Pava, E. Vera, *Synthesis* 1979, 116.

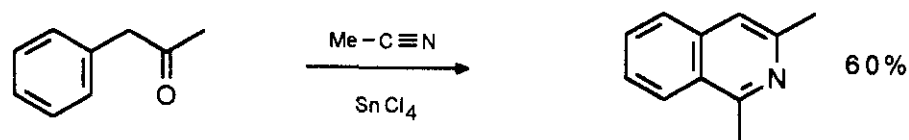
³⁵ W. Zielinski, *Polish. J. Chem.* 1982, 56, 93. *Chem. Abstr.* 1983, 98, 179110j.



Esquema 24

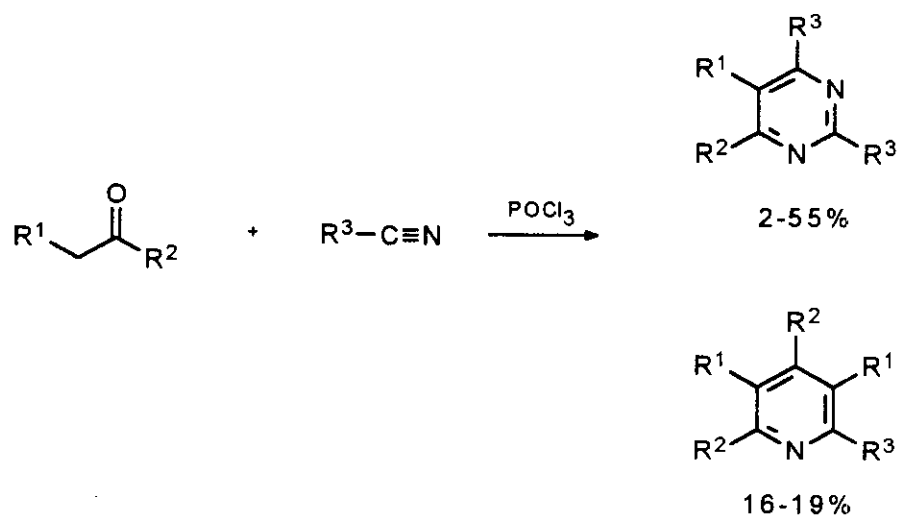
Los compuestos de imidoilo formados como intermedios en el primer paso de reacción han sido utilizados en la síntesis de heterociclos. Así, por ejemplo, en la reacción de cetonas bencílicas con nitrilos en presencia de $POCl_3$ se han obtenido derivados de isoquinolina³⁶ (Esquema 25), mientras que, como vimos anteriormente, en la reacción de la acetofenona con $AlCl_3$ se obtiene la 2,4,6-trifenil-4-metil-4H-1,3-oxazina.

³⁶ W. Zielinski, *Roczniki Chem.* 1972, 46, 1455. *Chem. Abstr.* 1972, 77, 164421d. En el resumen del *Chem. Abstr.* se indica que se realizó la síntesis de isoquinolinas ($R, R^1, R^2 = H, Me, Ph$) a partir de $Ph-CHR-CO-R^1$ y R^2-CONH_2 en presencia de P_2O_5 o $POCl_3$ sin que en la publicación original se den más detalles.



Esquema 25

Zielinski³⁷ empleó los compuestos imidoílicos obtenidos en la reacción de cetonas y nitrilos en presencia de POCl_3 , para obtener derivados de pirimidina y piridina, siendo obtenidas únicamente éstas últimas a partir de cetonas alifáticas. En ambos casos los rendimientos obtenidos fueron moderados (esquema 26).

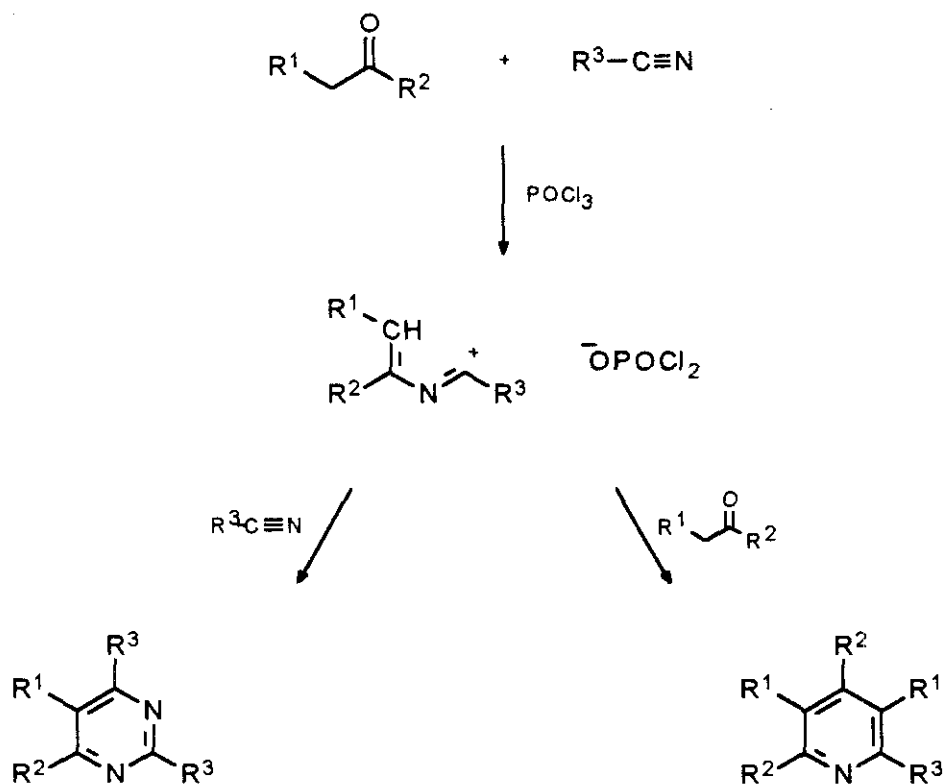


Esquema 26

El mecanismo de formación de estos productos se representa en el esquema 27. La reacción de la cetona con el nitrilo conduce a un diclorofosfato de N-vinilimidoilo que es atacado bien por el nitrilo para dar lugar a pirimidinas, o bien por la forma enólica de la cetona originando piridinas. La obtención de

³⁷ W. Zielinski, *Heterocycles* 1985, 23, 1639.

pirimidinas o piridinas depende de la proporción relativa de cetona/nitrilo, obteniéndose pirimidinas cuando el nitrilo se encuentra en exceso, mientras que, cuando es la cetona la que se encuentra en mayor proporción, se obtienen piridinas.



Esquema 27

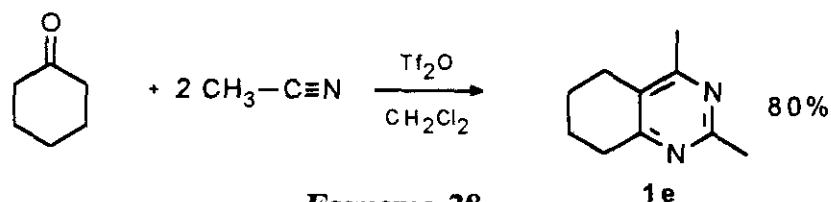
4. Parte Teórica

1. REACCIÓN DE CETONAS ENOLIZABLES CON Tf₂O EN PRESENCIA DE NITRILOS

1.1. Reacción de cetonas con un grupo metileno en posición α

Como vimos en el capítulo 1, la formación de triflatos vinílicos a partir de cetonas enolizables y anhídrido trifílico se podía explicar mediante dos mecanismos diferentes: uno proponía, que la formación de estos triflatos tenía lugar a través del catión trifililoxicarbenio como intermedio, mientras que el otro mantenía la formación intermedia de la forma enólica de la cetona, ya que no había sido detectado el catión trifililoxicarbenio. Nosotros pensamos que se podía demostrar la existencia de dicho catión si éste fuera atrapado por un nucleófilo. En este sentido los nitrilos se han utilizado en nuestro laboratorio como agentes atrapantes de carbocationes tan inestables como los cabeza de puente y vinílicos (veáse capítulo 2), por lo que decidimos emplearlos también en la captura de cationes trifililoxicarbenio.

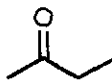
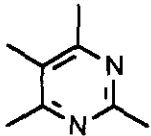
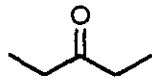
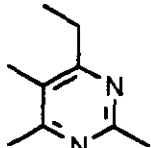
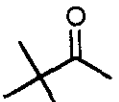
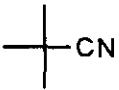
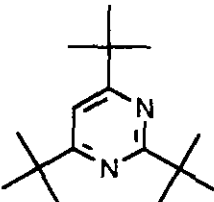
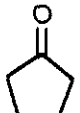
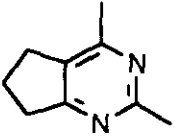

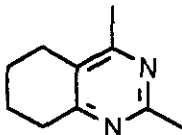
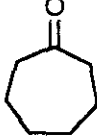
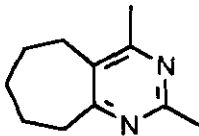
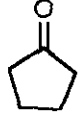
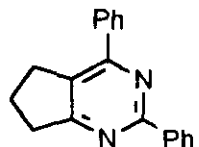
De esta forma se llevó a cabo la reacción de la ciclohexanona con Tf₂O en presencia de acetonitrilo que se empleó como disolvente. En esta reacción se aisló la 2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[*d*]pirimidina **1e** como producto principal, acompañado de una pequeña cantidad de triflato vinílico. Posteriormente se optimizaron las condiciones de reacción para proporciones cetona/nitrilo de 1/2 y utilizando cloruro de metileno como disolvente .



Esquema 28

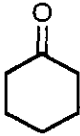
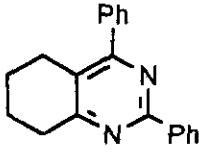

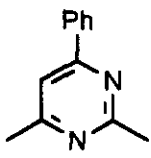

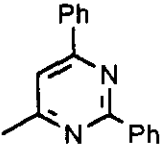

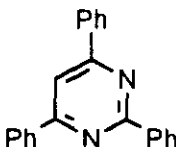
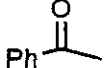

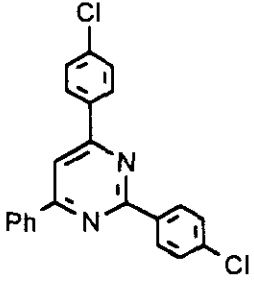
Dado el éxito obtenido, se decidió extender la reacción a otras cetonas y cianuros de alquilo y arilo. En todos los casos estudiados se obtuvieron las correspondientes pirimidinas con rendimientos excelentes, como se recoge en la tabla 1.

Tabla 1. Pirimidinas alifáticas y arfáticas.

Cetona	Nitrilo	Pirimidina	Rdto(%)
	CH ₃ CN		1a 70
	CH ₃ CN		1b 90
			1c 92
	CH ₃ CN		1d 85
	CH ₃ CN		1e 80
	CH ₃ CN		1f 85
	PhCN		1g 85

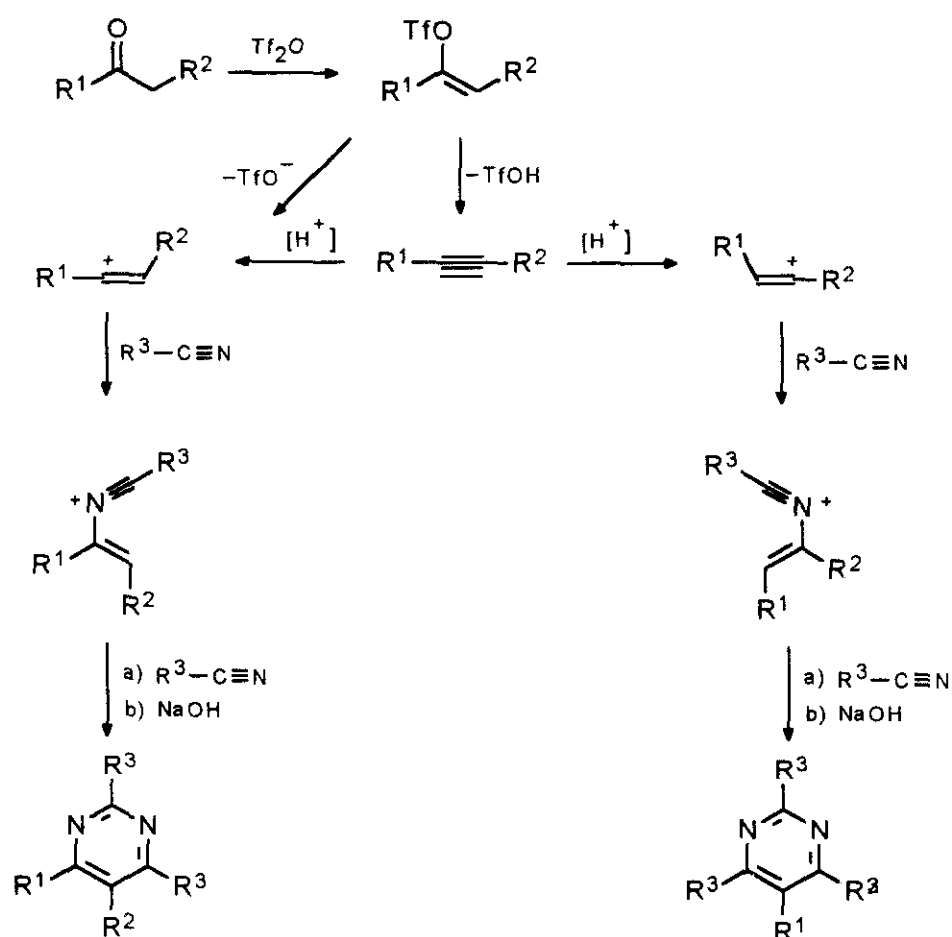
Continúa

Tabla 1 (continuación). Pirimidinas alifáticas y arflicas.

Cetona	Nitrilo	Pirimidina	Rdto(%)
	PhCN		1h 85
	CH ₃ CN		1i 90
	PhCN		1j 17
	PhCN		1k 90
			1l 75

1.1.1. Discusión mecanística

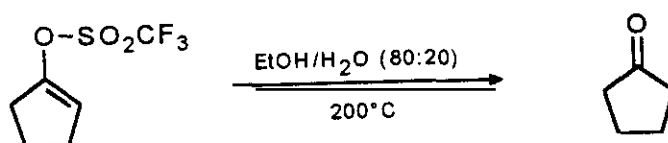
La formación de pirimidinas a partir de cetonas podría explicarse, en principio, a través de un mecanismo similar al propuesto para la reacción de triflato de vinilo con nitrilos³⁸. Así la cetona conduciría previamente a un triflato vínfico, cuya solvolisis daría lugar a la formación de un catión vinilo, el cual reaccionaría con el nitrilo para formar la pirimidina (esquema 29).



Esquema 29

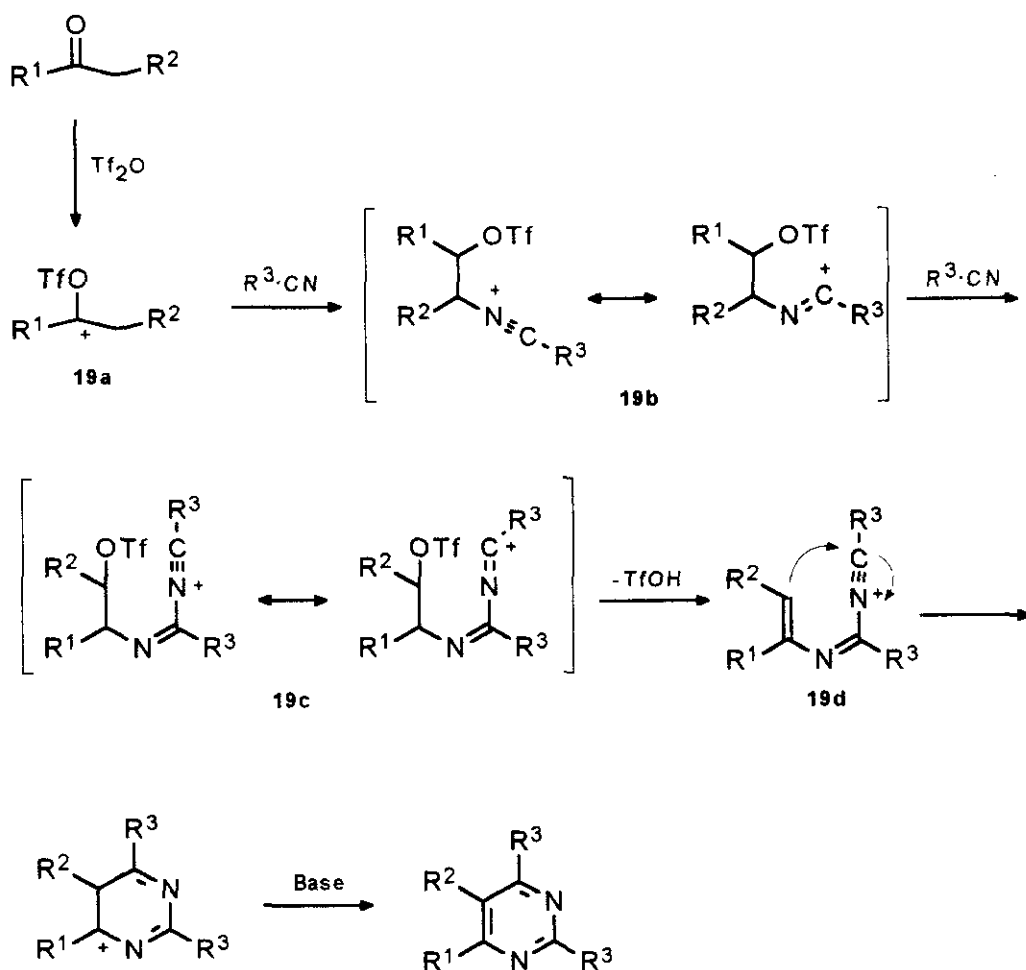
³⁸ A. García Martínez, A. Herrera Fernández, R. Martínez Alvarez, E. Teso Vilar, A. García Fraile, J. Osío Barcina, L. Pargada Iglesias, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1929.

Sin embargo, en la tabla 1 se encuentran distintos resultados que no pueden ser explicados a través de este mecanismo. Así, la ciclopentanona reacciona con acetonitrilo en condiciones suaves (temperatura ambiente) originando la pirimidina **1d** (85%) como único producto, mientras que la solvolisis del triflato de ciclopent-1-en-1-ilo, en EtOH/H₂O (80/20), requiere condiciones de reacción muy drásticas (varias horas a 200°C) y transcurre con fisión del enlace S-O, obteniéndose ciclopentanaona.



Esquema 30

Con objeto de explicar los resultados obtenidos, proponemos un mecanismo consistente en la formación inicial de un catión trifiloxicarbenio **19a**, generado por ataque electrófilo del Tf₂O a la cetona. Este catión es atrapado nucleófilamente por una molécula de nitrilo, formándose el catión estabilizado por resonancia **19b**. La reacción de una segunda molécula de nitrilo con dicho intermedio y eliminación de TfOH da lugar a la formación de un intermedio catiónico **19d** que por ciclación intramolecular y pérdida de un protón conduce a los derivados pirimidínicos correspondientes (esquema 31).

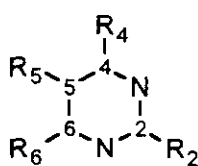


Esquema 31

Queda así inequívocamente demostrada la formación de cationes trifiloxicarbenio en la reacción de cetonas alifáticas y alicíclicas con Tf_2O . Por otro lado, el método expuesto ha resultado ser un procedimiento excelente de preparación de pirimidinas.

1.1.2. Elucidación estructural

La estructura de estas pirimidinas se ha establecido de acuerdo con sus espectros de IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y masas. Para la asignación de los espectros de RMN se han numerado las pirimidinas como se indica en el esquema 32. Los sustituyentes R (alquilo, arilo, H) se disponen siguiendo las reglas de la IUPAC^{39, 40}



Esquema 32

1.1.2.1. Espectroscopía de ^1H -RMN⁴¹

Las señales de los espectros de resonancia de protón y su asignación para las diferentes alquil y arilpirimidinas se recogen en la tabla 2.

³⁹ A-2.3 Si hay dos o más cadenas laterales diferentes se citan en orden alfabético. A-2.4 Si dos cadenas laterales se encuentran en posiciones idénticas se asignará el número más bajo a la primera que se cite en el nombre.

⁴⁰ Los carbonos de condensación de las pirimidinas bicíclicas (1d a 1h) se han numerado como C₅ y C₆.

⁴¹ Estudios de RMN de protón en pirimidinas:

^{a)} G. S. Ready, R. T. Hobgood, Jr. Goldstein, J. H. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 336. Estudio de ^1H -RMN en pirimidina, imidazol y sus monometilderivados.

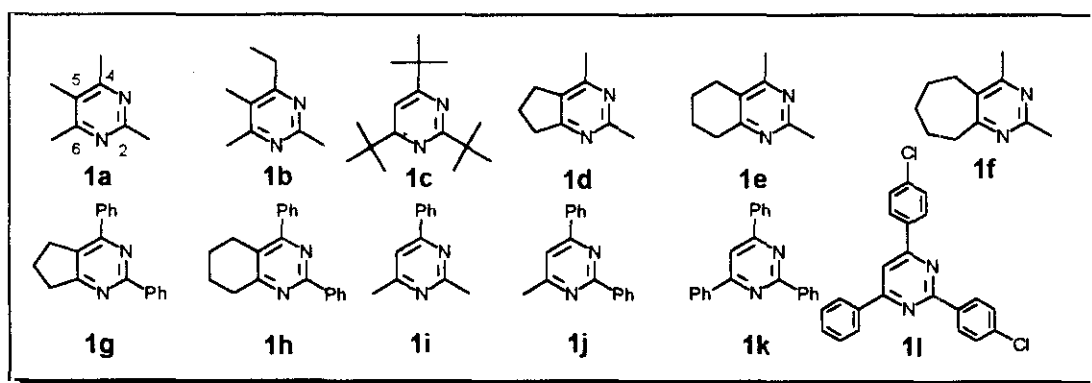
^{b)} J. Riand, M. Th. Chenon, N. Lumbroso-Bader, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6838. Estudio de ^1H - y ^{13}C -RMN de 2-metil y 2-aminopirimidinas monoprotonadas.

^{c)} T. Tsujimoto, C. Kobayashi, Y. Sasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 691. Estudio de ^1H - y ^{13}C -RMN de pirimidinas sustituidas en posición 5.

Tabla 2. ¹H-RMN de alquil- y arilpirimidinas.

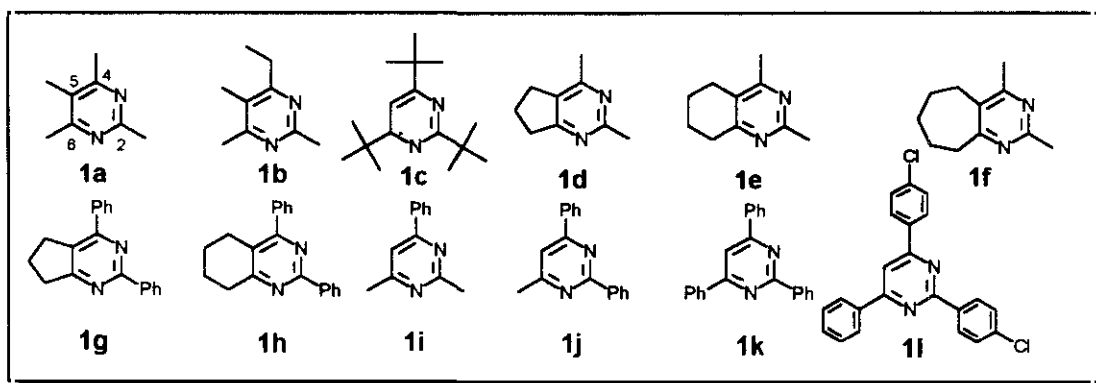
Pir	R ₂	R ₄	R ₆	R ₅
1a	3.02(s,3H)	2.83(s,6H)		2.57(s,3H)
1b	2.61(s,3H)	2.74(c,J=8,2H) 1.24(d,J=8,3H)	2.43(s,3H)	2.20(s,3H)
1c	1.42(s,9H)	1.28(s,18H)		7.07(s,1H)
1d	2.66(s,3H)	2.42(s,3H)	2.95(t,J=7.5,3H);2.11(c,J=7.5,2H); 2.92(t,J=7.5,2H)	
1e	2.62(s,3H)	2.38(s,3H)	2.81(m,2H);1.85(m,4H);2.62(m,2H)	
1f	2.21(s,3H)	2.07(s,3H)	2.40-3.34(m,2H);2.56-2.50(m,2H) 1.48-1.42(m,2H);1.30-1.19(m,4H)	
1g	8.65-8.60(m,2H)	8.10-8.07(m,2H)	3.18(t,J=7.3,2H);2.15(c,J=7.3,2H); 3.11(t,J=7.3,2H)	
	7.50-7.40(m,6H)			
1h	8.50-8.65(m,2H)	7.65-7.60(m,2H)	3.01(t,J=6.6,2H)	2.75(t,J=6.6,2H)
	7.50-7.40(m,6H)		1.97-1.87(m,2H);1.78-1.69(m,2H)	
1i	2.75(s,3H)	8.10(m,2H);7.45(m,3H)	2.53(s,3H)	7.30(s,1H)
1j	8.59(m,2H)	8.16(m,2H)	2.58(s,3H)	—
	7.46(m,7H)			
1k	8.90-8.72(m,2H)	8.42(m,4H)		7.94(s,1H)
	7.72-7.44(m,9H)			
1l	8.65-8.61(m,2H)	8.24-8.18(m,4H)		7.94(s,1H)
	7.46(m,7H)			

R_j = hidrógenos unidos directamente al carbono j de la pirimidina o bien unidos al sustituyente R sobre el carbono j.



1.1.2.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN⁴²

Las señales de los espectros de ^{13}C -RMN de las diferentes alquil y arilpirimidinas obtenidas y su interpretación se recogen en la tabla 3.



⁴² Estudios de ^{13}C -RMN en pirimidinas:

a) Ver apartados b) y c) de la cita anterior.

b) Z. Proba, K. L. Wierzchowski, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1978, 1119.

Tabla 3. ^{13}C -RMN de alquil- y arilpirimidinas.

Pir	C ₂	C ₄	C ₆	C ₅	R-C ₂	R-C ₄	R-C ₆	R-C ₅
1a	162.04	162.25		121.56	23.73	20.46		11.76
1b	162.46 ⁱ	167.41	163.27 ⁱ	121.73	20.04	27.06 11.22	20.96	11.81
1c	174.92	176.42		107.13	39.45(CMe ₃) 29.67(CH ₃)	37.61(C)29.56(CH ₃)		—
1d	160.48 ⁱ	164.71 ⁱ	172.88	128.67	24.49 ⁱ	20.57 ⁱ	33.07 20.81	27.13
1e	163.48	164.50	164.98	121.66	25.54	22.28	32.26 22.59;22.58	24.72
1f	162.51 ⁱ	163.48 ⁱ	170.28	129.66	25.16 ⁱ	21.89 ⁱ	38.11 27.57;26.40;25.49	31.83
1g	158.88 ⁱ	162.75 ⁱ	176.22	127.91	138.03 129.85;129.55;128.90; 128.42;128.19;128.15	137.78	34.10 22.51	30.62
1h	164.85 ⁱ	161.21 ⁱ	166.53	125.20	138.49 129.78;128.83;128.74; 128.15;127.97;127.84; 125.20	138.00	32.57 22.70;22.26	26.76
1i	167.03 ⁱ	163.79	167.67 ⁱ	113.22	25.99 ⁱ	136.94 ^{ip} 130.37 ^p 128.65 ^m 126.97 ^o	25.09 ⁱ	—
1j	163.36 ⁱ	164.02 ⁱ	167.50	113.72	137.92 ^{ip} 130.42;130.23;128.59; 128.22;128.14;128.95	136.99 ^{ip}	24.39	—
1k	164.25	164.46		110.05	137.96 ^{ip} 130.57 ^p ;130.45 ^p ;128.69; 128.30;127.09	137.29 ^{ip}	—	—
II	163.56;163.59;165.02			110.09	137.14;137.11;136.41;135.72; 131.01;129.78;128.96;128.67; 128.51;127.29	—	—	—

RC_j = carbonos del sustituyente R sobre el carbono j de la pirimidina; i = carbonos intercambiables dentro del mismo compuesto; i' = carbonos intercambiables dentro del mismo compuesto; ip = posición ipso (1') del anillo aromático; o = posición orto (2', 6') del anillo aromático; m = posición meta (3', 5') del anillo aromático; p = posición para (4') del anillo aromático

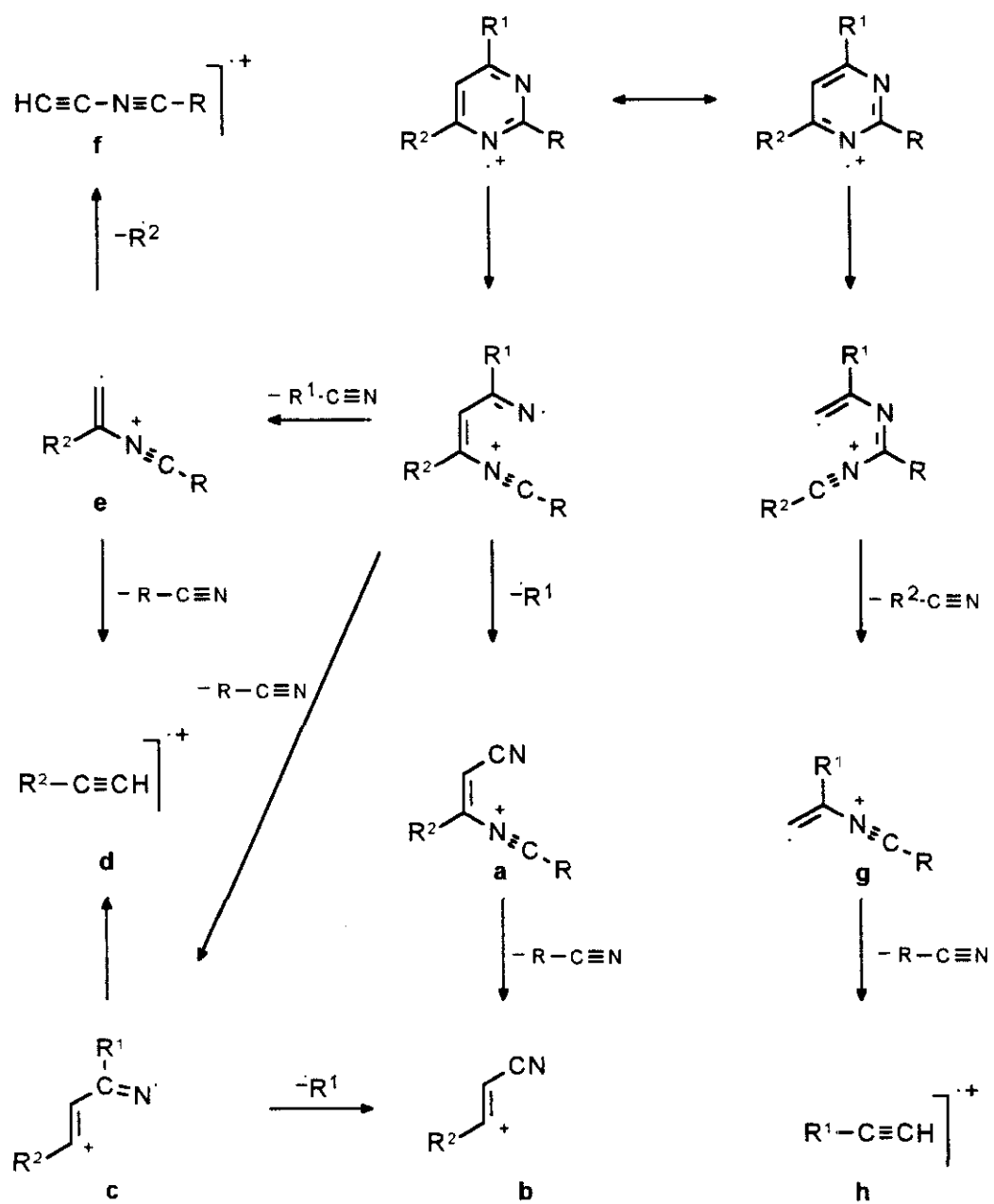
1.1.2.3. Espectrometría de masas⁴³

La interpretación de los espectros de masas se ha realizado teniendo en cuenta, por un lado, el mecanismo de fragmentación postulado por T. Kato y col.^{43d} para alquil y arilpirimidinas que se recoge en el esquema 33; por otro lado se han de tener en cuenta las posibles fragmentaciones de los distintos grupos presentes como sustituyentes.

Los principales picos junto con su asignación se muestran en la tabla 4. Hay que hacer constar que las estructuras propuestas de los iones pueden no ser únicas o seguir un mecanismo de formación distinto. Su elucidación exacta hubiera requerido un estudio mucho más detenido que el puramente cualitativo realizado.

⁴³ Para distintos estudios de espectroscopía de masas en pirimidinas ver:

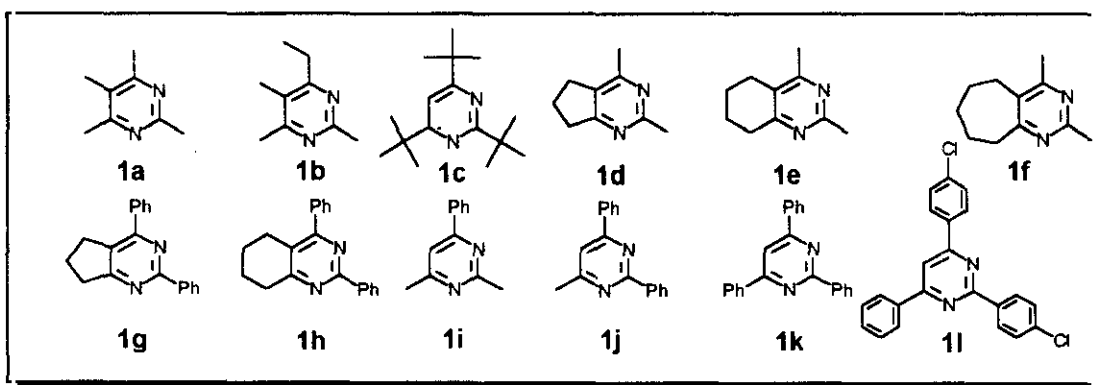
- a) J. M. Rice, G. O. Dudek, M. Barder, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4569. Se presentan los espectros y las posibles fragmentaciones de la pirimidina y de diversos derivados de ácidos nucleicos.
- b) H. Ichikawa, M. Ogata, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 866. Se propone un método químico-cuántico para la determinación de la estructura de los iones producidos en la fragmentación de compuestos cíclicos y se aplica a la pirimidina y piridina. Se demuestra que el primer enlace que se rompe en un anillo heteroaromático es generalmente el que se encuentra en posición β respecto del heteroátomo con un electrón desapareado.
- c) X. Hasapis, A. J. Macleod, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2087. Se recogen los espectros de masas de las posibles dimetilpirimidinas y dimetilpiracinas.
- d) T. Kato, H. Yamanaka, H. Abe, S. Sasaki, H. Ichikawa, *Org. Mass Spectrom.* **1974**, *9*, 981. Se recogen los distintos espectros de masas y su interpretación de diversas alquil, fenil y cloropirimidinas.



Esquema 33

Tabla 4. Espectros de masas de alquil y arilpirimidinas.

Pir	M ⁺	M-1	a	c	d/h	e/g	f	Otros
1a	136(100)	135(28)	—	—	—	—	—	—
1b	150(61)	149(100)	135(10)	—	—	—	—	122(15)
1c	248(43)	247(34)	—	—	—	—	—	233(100) 205(96)
1d	148(100)	147(37)	133(6)	—	—	—	—	120(7) 106(33)
1e	162(100)	161(20)	147(31)	121(31)	80(13)	121(31)	93(14)	134(11) 120(29) 108(37) 79(22) 76(10)
1f	176(29)	—	161(6)	—	—	82(65) 62(70)	—	123(70) 44(17) 43(100)
1g	272(20)	271(94)	—	—	—	—	—	270(100) 168(6)
1h	286(23)	285(100)	—	—	—	—	—	284(94) 182(5)
1i	184(100)	183(9)	—	—	143(20)	—	—	105(22)
1j	246(20)	245(100)	—	—	—	—	—	142(17) 126(7)
1k	308(24)	307(100)	—	205(71)	102(43)	—	—	—
1l	376(100)	—	—	239(21)	136(14)	—	—	341(7)



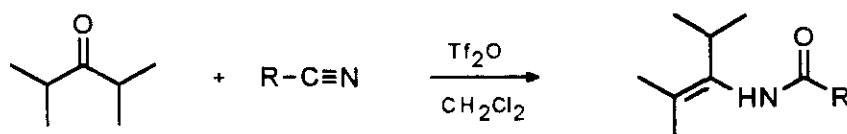
En general, las pirimidinas aquí estudiadas se adaptan al modelo de fragmentaciones propuesto por T. Kato, aunque dependiendo de los sustituyentes se pueden observar fragmentaciones propias de éstos. Así por ejemplo, en el compuesto **1b** se observa la fragmentación [M-28], característica del grupo etilo; por otro lado, la intensidad superior del [M-1], que llega a ser el pico base, es debida al grupo etilo, hecho observado por T. Kato para las etilpirimidinas. Resultados análogos se han observado en el caso de las etilpiridinas; éstas muestran generalmente picos [M-1] de mayor intensidad que las picolinas⁴⁴.

⁴⁴ Q. N. Porter, J. Baldas, *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds*, Wiley-Interscience, New York, 1971, pág. 376.

1.2. Reacción de cetonas α,α' -dialquilsustituidas

Nos pareció interesante estudiar asimismo la reactividad de otras cetonas enolizables, pero que al no poseer un grupo CH_2 en posición α no pudieran formar pirimidinas. Con este fin se eligió la diisopropilcetona.

La reacción de la diisopropilcetona con cianuros de alquilo conduce a la formación de N-(1-isopropil-2-metil-1-propenil)carboxamidas, como se refleja en el esquema 34.



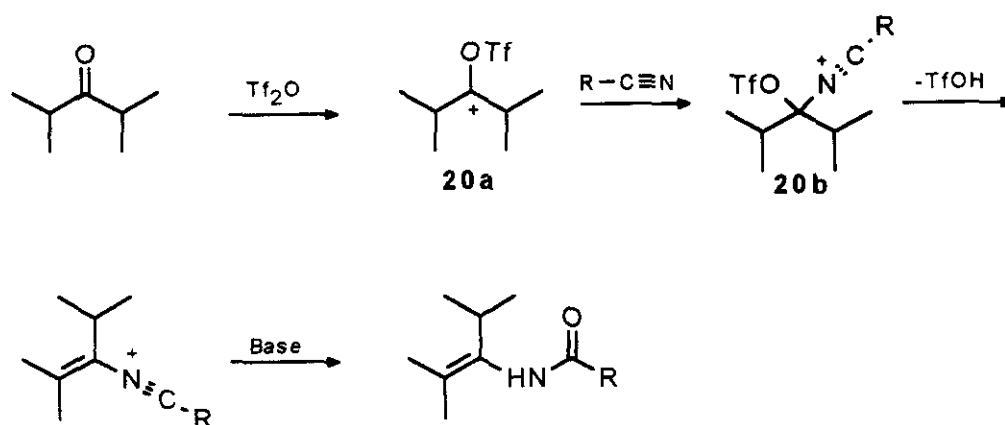
Esquema 34

La reacción se llevó a cabo con acetonitrilo y pivalonitrilo como nucleófilos y se obtuvieron las correspondientes amidas con rendimientos del 36 y 57% respectivamente como se recoge en la tabla 5.

Tabla 5. N-(1-isopropil-2-metil-1-propenil)carboxamidas.

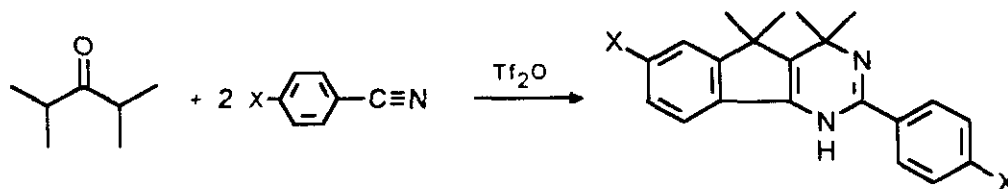
Nitrilo	Amida	Rdto(%)
$\text{CH}_3\text{-CN}$	<p>12 a</p>	36
	<p>12 b</p>	57

La formación de estas amidas se explica, al igual que en la síntesis de pirimidinas mediante la formación de un catión trifiloxicarbenio **20a**, el cual es atacado nucleófilamente por una molécula de nitrilo; la posterior eliminación de ácido trifílico a partir del catión nitrilio formado (**20b**), e hidrólisis básica conduce a la amida correspondiente (esquema 35).



Esquema 35

Sorprendentemente, cuando la reacción se llevó a cabo con nitrilos aromáticos, se aislaron derivados de indenopirimidina como se muestra en el esquema 36⁴⁵.

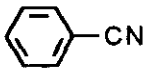
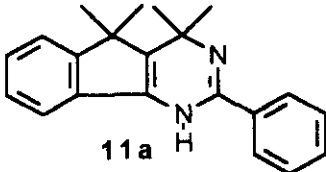

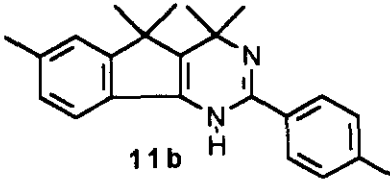
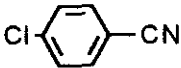
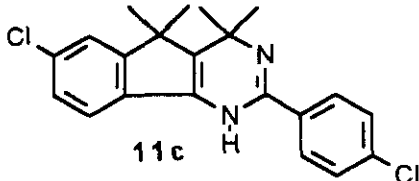


Esquema 36

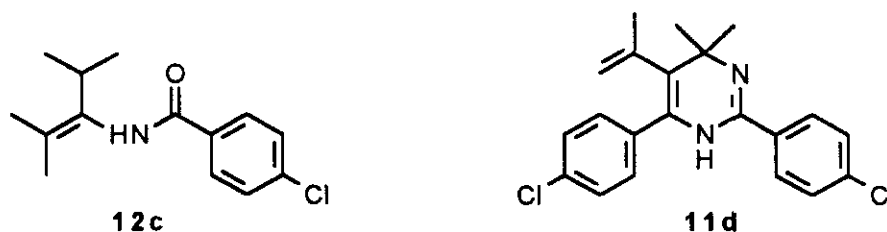
⁴⁵ Estos compuestos presentan dos estructuras tautoméricas, aunque aquí sólo hemos representado una de ellas, los dos tautómeros posibles se recogen en el esquema 39.

En dicha reacción, se emplearon benzonitrilo, 4-metilbenzonitrilo y 4-clorobenzonitrilo como nucleófilos, obteniéndose las correspondientes indeno-pirimidinas con rendimientos del 21 al 22%, como se recoge en la tabla 6.

Tabla 6. Indeno[1,2-*d*]pirimidinas.

Nitrilo	Producto	Rdto(%)
	 11 a	22
	 11 b	21
	 11 c	21

En los tres casos estudiados, la cromatografía en placa fina mostraba la formación de una mezcla compleja de productos, siendo la indeno-pirimidina la de aislamiento más asequible. Debido a la gran complejidad en la separación de todos los productos formados, se decidió estudiar únicamente los que se formaban en la reacción de la diisopropilcetona con el cianuro de 4-metilfenilo. Tras diversas cromatografías de columna, se consiguieron detectar la N-(1-isopropil-2-metilpropenil)-4-clorofenilcarboxamida **12c**, así como la 2,6-bis-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-5-(2-propenil)-1,4-dihidropirimidina **11d**, precursora de la indeno-pirimidina **11c**.



Esquema 37

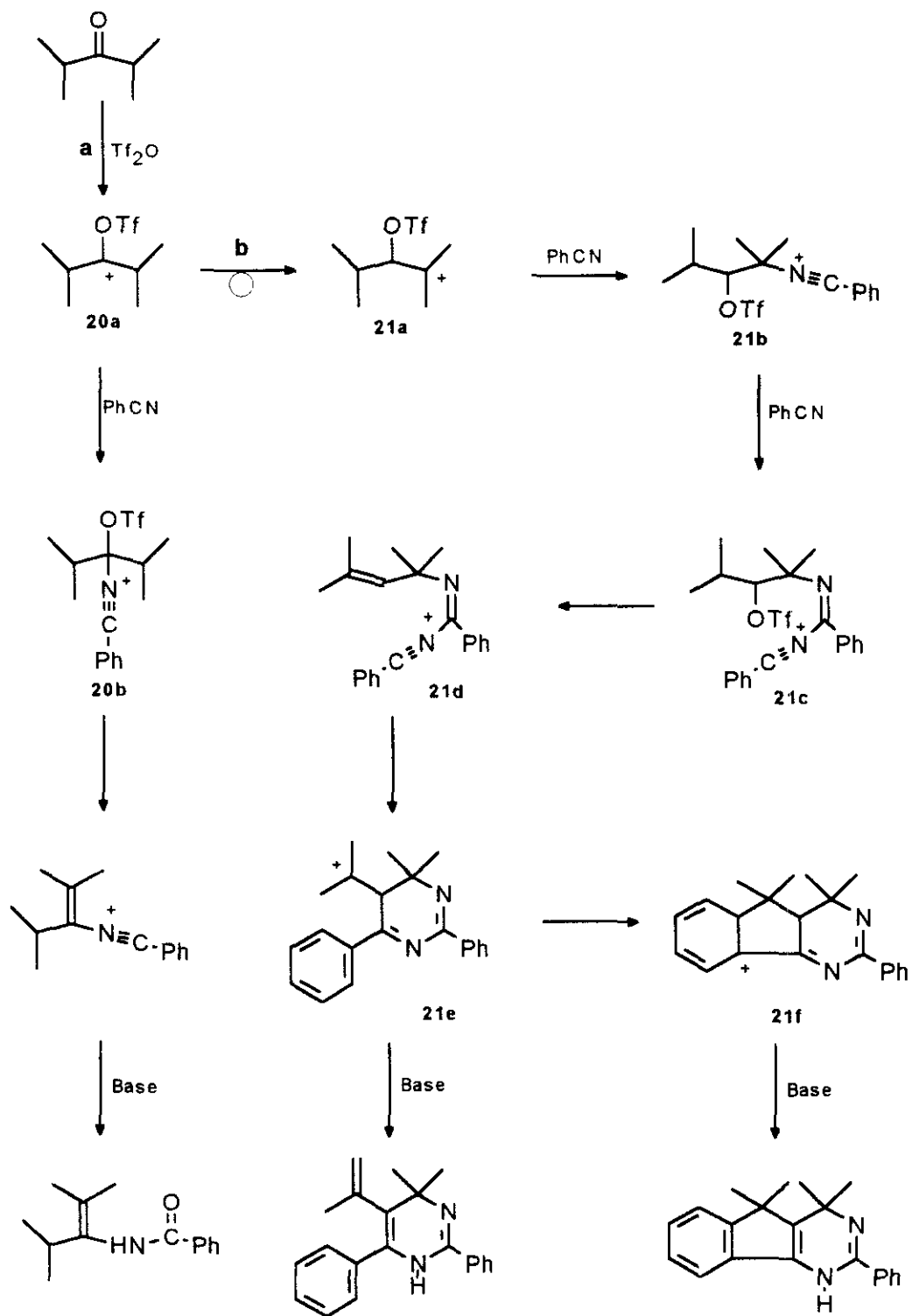
1.2.1. Discusión mecanística

Los productos encontrados se explican admitiendo asimismo la formación de un catión trifiloxicarbenio **20a** como intermedio. Este catión puede evolucionar por dos rutas, designadas en el esquema 38 como a y b.

a) Formación de amidas: El catión trifiloxicarbenio **20a** es atacado por una molécula de nitrilo, dando lugar a la formación de un catión nitrilio **20b** que por eliminación de TfOH e hidrólisis básica da lugar a la amida.

b) Formación de heterociclos: El catión trifiloxicarbenio experimenta una transposición de hidruro formándose un carbocatión **21a** que es atacado nucleófilamente por una molécula de nitrilo, formándose un catión **21b**. Mediante el posterior ataque de otra molécula de nitrilo se origina un nuevo intermedio **21c**, que tras eliminación de TfOH y ciclación intramolecular da lugar al carbocatión **21e**; la hidrólisis básica de dicho intermedio conduce a 2,6-diaril-4,4-dimetil-2-propenil-1,4-dihidropirimidinas. Este intermedio puede adquirir por ciclación intramolecular la estructura de indenopirimidina **21f**, que por hidrólisis básica y reordenación de enlaces conduce a las indenopirimidinas⁴⁶.

⁴⁶ Inicialmente se forma una 4,5-dihidropirimidina (4,5-DHP), de menor estabilidad que los tautómeros 3,4-DHP y 1,4-DHP, por lo que rápidamente se produce una migración [1,5] de hidrógeno (formación de la 3,4-DHP) o una tautomería imino-enamino (formación de la 1,4-DHP). Las estructuras 3,4-DHP y 1,4-DHP presentan energías comparables y se encuentran en equilibrio tautomérico. A. R. Katritzky Frs, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, INC, Orlando, San Diego, New York, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1985, 38, páginas 9 y 50.

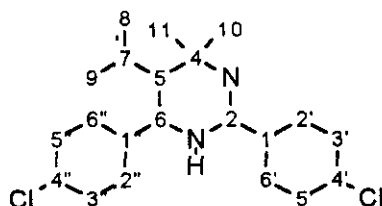


Esquema 38

La mayor reactividad de los nitrilos alifáticos, incluso la del pivalonitrilo, que atacan al catión trifiloxicarbenio antes de que experimente una transposición de hidruro, en relación a los nitrilos aromáticos, que atacan mayoritariamente después de dicha transposición, puede explicarse como un fenómeno puramente estérico. Así, las energías relativas de los correspondientes estados de transición (ET), que pueden estimarse de forma aproximada a partir de las energías MMX de los correspondientes cationes intermedios **20b**, muestran que el ataque nucleófilo de los nitrilos alifáticos al catión **20a** es un proceso más favorable que el de los nitrilos aromáticos. La diferencia de energía encontrada entre ambos ataques (51.4-55.2 KJ/mol) explica la menor reactividad de los distintos nitrilos aromáticos respecto de los alifáticos. Por ello, los nitrilos alifáticos atacan nucleófilamente al catión trifiloxicarbenio **20a** antes de que éste experimente la transposición de hidruro que conduce a **21a**. Los nitrilos aromáticos atacan después de que dicha transposición haya tenido lugar.

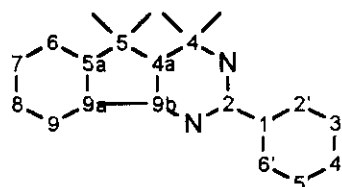
1.2.2. Elucidación estructural

La estructura de **11d** se ha establecido de acuerdo con sus espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y masas. Para la asignación de los espectros de RMN se ha empleado la numeración que se muestra en el esquema siguiente:



Esquema 39

Las estructuras de las indenopirimidinas **11a**, **11b** y **11c** se han establecido de acuerdo con sus espectros de IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y masas. Para la asignación de los espectros de RMN se han numerado las indenopirimidinas como se muestra en el esquema siguiente:



Esquema 40

Las dihidropirimidinas pueden presentar dos formas tautoméricas, representadas en el esquema 41, ejemplificada para **11a**, por A y B.



Esquema 41

Para representar el producto de reacción nosotros hemos empleado el tautómero A⁴⁷, si bien ha de entenderse que debe representar el equilibrio entre ambos tautómeros; en los espectros de RMN en CDCl₃, no se observan ambos tautómeros, sino que se observa la estructura de coalescencia, como lo demuestran los trabajos de van der Plas⁴⁸ y Girke⁴⁹, que estudiaron los espectros de RMN en CDCl₃ de diversas dihidropirimidinas, obteniendo en todos los casos el espectro de la estructura promedio, incluso a -88°C. La determinación de la proporción de tautómeros en equilibrio sale fuera de los propósitos de este trabajo.

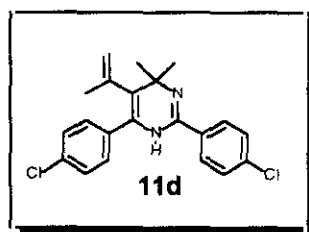
Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de las amidas 12a, 12b y 12c se recogen en el apartado 1.3 (pág. 63 y 65), junto con el de otras amidas análogas.

1.2.2.1. Espectroscopía de ¹H-RMN

Las señales de ¹H-RMN de la dihidropirimidina 11d y su asignación se recogen en la tabla 7.

Tabla 7. ¹H-RMN de la dihidropirimidina 11d.

	Fenilos	H ₂ C=	CH ₃ C=	(CH ₃) ₂ C
11d	7.71(d,J=9,2H) 7.38-7.20(m,6H)	4.88(sa,2H)	1.68(s,3H)	1.37(s,6H)



⁴⁷ La elección de esta estructura ha seguido únicamente un criterio de nomenclatura, siendo el tautómero elegido el que presenta el número menor en el N saturado.

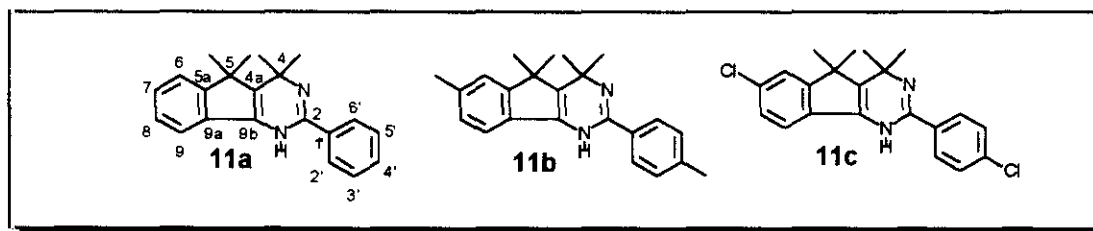
⁴⁸ R. E. van der Plas, H. C. van der Plas, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1979**, 1228.

⁴⁹ W. Girke, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1.

Las señales de $^1\text{H-RMN}$ de las indeno[1,2-*d*]pirimidinas y su asignación aparecen recogidas en la tabla 8 para CD_2Cl_2 y tabla 9 para DMSO.

Tabla 8. $^1\text{H-RMN}$ de las indeno[1,2-*d*]pirimidinas 11a-11c en CD_2Cl_2 .

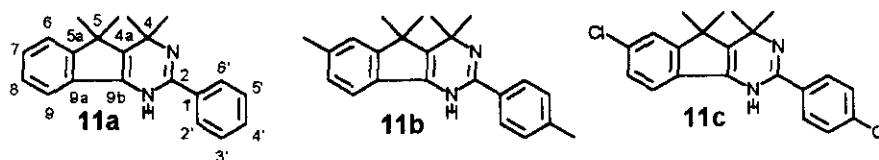
Asignación	11a	11b	11c
HC_6	7.43-7.28(m,4H)	7.16(s)	7.35(d,J=2)
HC_7	7.15(td,J=7.5;1.5)	—	—
HC_8	7.22(td,J=7.5;1.5)	7.03(d,J=7.6)	7.21(dd,J=8.1)
HC_9	7.60(da,J=7.5)	7.54(d,J=7.6)	7.57(sa)
$\text{HC}_{2'},\text{HC}_{6'}$	7.89(d,7.5)	7.94(d,J=8.2)	7.83(d,8.5)
$\text{HC}_{3'},\text{HC}_{5'}$	7.43-7.28(m,4H)	7.24(d,J=8.2)	7.46(d,J=8.5)
HC_4	7.43-7.28(m,4H)	—	—
$(\text{CH}_3)_2\text{C}_4$	1.22(s)	1.22(s)	1.23(s)
$(\text{CH}_3)\text{C}_5$	1.25(s)	1.24(s)	1.25(s)
CH_3C_7	—	2.35(s)	—
$\text{CH}_3\text{C}_4'$	—	2.38(s)	—



No se han observado las señales correspondientes al NH en el espectro, debido al intercambio con el disolvente empleado.

Tabla 9. ^1H -RMN de las indeno[1,2-*d*]pirimidinas **11a-11c** en DMSO.

Asignación	11a	11b	11c
NH	12.50-12.20 (sa,1H)	12.20(sa)	12.70-12.31(sa)
HC ₆	7.40-7.48(m,2H)	7.16(s)	7.35-7.34(m,2H)
HC ₇	7.14(t,J=7.8 Hz)	—	—
HC ₈	7.23(t,J=7.8 Hz)	7.03(d,J=7.6 Hz)	7.35-7.24(m,2H)
HC ₉	7.63(d,J=7.4 Hz)	7.54(d,7.6 Hz)	7.63(d,J=8.1 Hz)
HC ₂ ,HC _{6'}	8.03(d,J=7.6 Hz)	7.94(d,J=8.2 Hz)	8.40(d,J=8.1 Hz)
HC ₃ ,HC _{5'}	7.46(t,J=7.6 Hz)	7.24(d,J=8.2 Hz)	7.51(d,8.1 Hz)
HC ₄	7.40-7.28(m,2H)	—	—
(CH ₃) ₂ C ₄ (CH ₃) ₂ C ₅	1.20(sa,12H)	1.2(s)	1.17(12H)
CH ₃ C ₇	—	2.30(s)	—
CH ₃ C _{4'}	—	2.34(s)	—

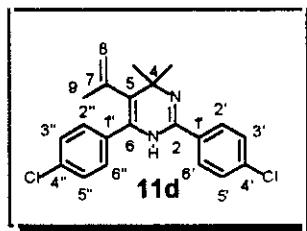


1.2.2.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN

Los datos del espectro de ^{13}C -RMN y la asignación de las señales ⁵⁰ se recogen en la tabla 10.

Tabla 10. Espectro de ^{13}C -RMN de la dihidropirimidina **11d**.

C_2	C_6	C_5	C_7	C_8	C_4
151.53	142.73	126.27		110.43	40.43
$\text{C}_1/\text{C}_{1''}$	$\text{C}_2'/\text{C}_{2''}$	$\text{C}_3'/\text{C}_{3''}$	$\text{C}_4'/\text{C}_{4''}$	$\text{C}_{10}/\text{C}_{11}$	C_9
134.21	131.15	126.57	128.55	27.65	19.85
133.20	128.78	127.68	128.34		



La asignación de los carbonos del compuesto **11b** se ha llevado a cabo a partir de los espectros H,C-COSY⁵¹ y COLOC⁵¹ que se muestran en las figuras 1 y 2 respectivamente.

⁵⁰ Para la asignación de los carbonos del anillo de hidropirimidina: A. R. Katritzky Frs, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, INC, Orlando, San Diego, New York, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, **1985**, *38*, pág. 79 y bibliografía citada. Para la asignación de los carbonos de los anillos aromáticos, en posiciones 2 y 6, se han tenido en cuenta los datos del anillo aromático en posición 2 del espectro de la indenopirimidina **11c**.

⁵¹ H. Kessler, M. Gehrke, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 490-536. El espectro H,C-COSY muestra las señales de ^{13}C y de ^1H acoplados directamente entre sí de ^1J . El espectro COLOC correlaciona las señales de ^{13}C y ^1H acoplados entre sí a través de ^2J y ^3J .

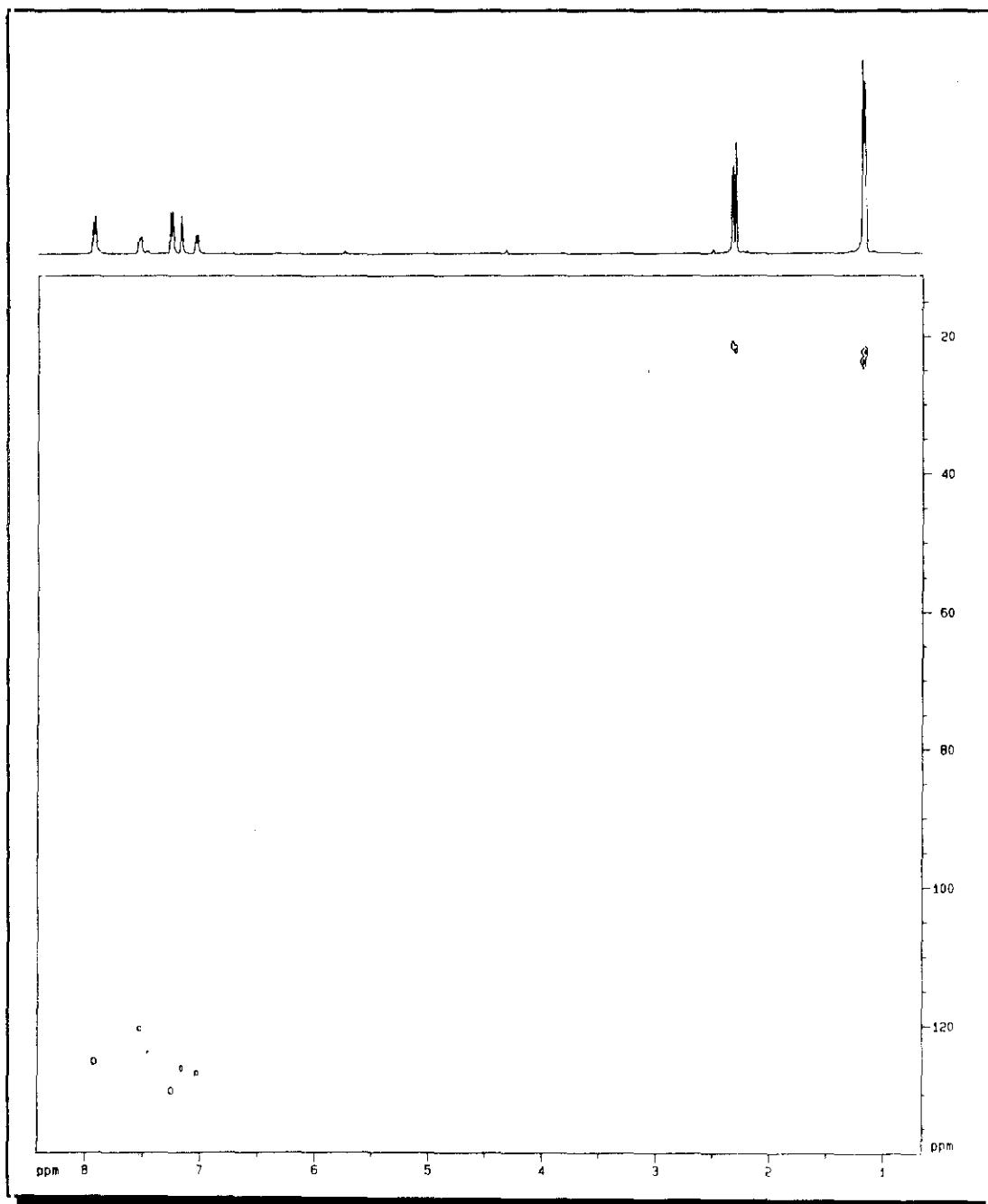


Figura 1. Espectro H,C-COSY.

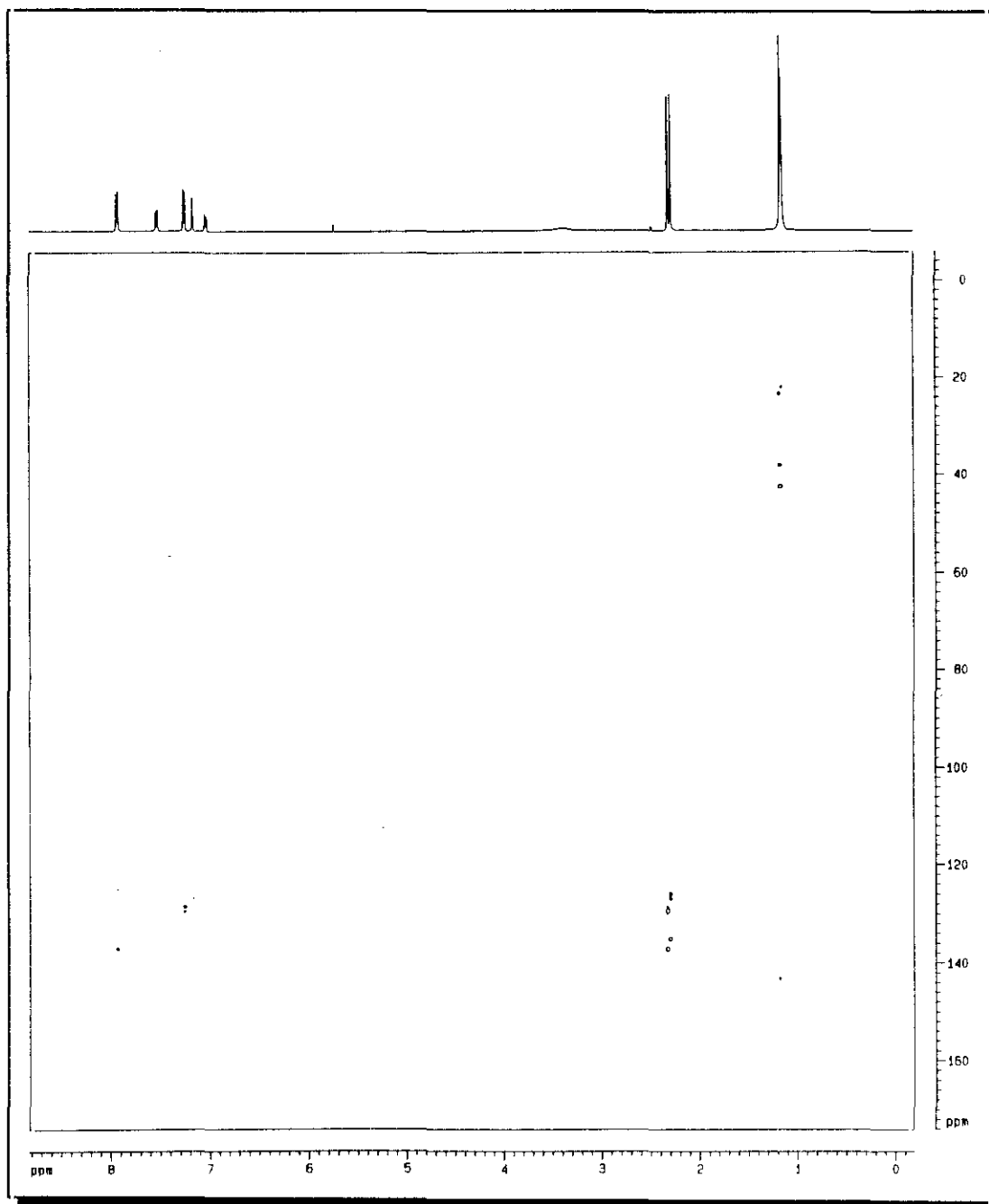


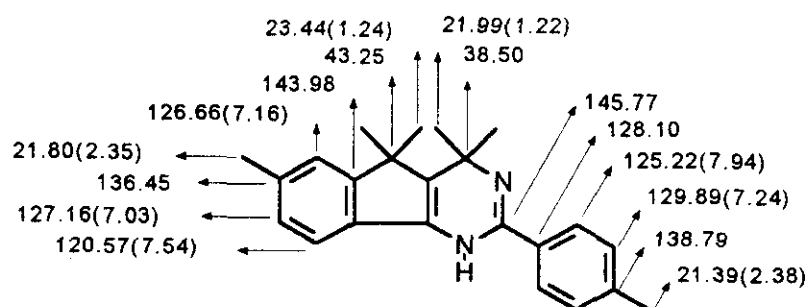
Figura 2. Espectro COLOC.

Los datos de dichos espectros y la asignación de las señales se recogen en la tabla 11.

Tabla 11. Espectros H,C-COSY y COLOC del compuesto 11b.

Asignación	^1H (ppm)	^{13}C (^1J)	^{13}C ($^2\text{J}, ^3\text{J}$)
HC ₂ , HC ₆	7.94	125.22	145.77; 138.79; 125.22
HC ₉	7.54	120.57	143.98; 136.45
HC ₃ , HC ₅	7.24	129.89	129.89; 128.10; 21.39
HC ₆	7.16	126.66	127.16; 43.25; 21.80
HC ₈	7.03	127.16	126.66; 21.80
CH ₃ C ₄	2.38	21.39	138.79; 129.89
CH ₃ C ₇	2.35	21.80	136.45; 127.16; 126.66
(CH ₃) ₂ C ₅	1.24	23.44	143.98; 43.25; 21.44
(CH ₃) ₂ C ₄	1.22	21.99	38.50; 21.99

En el esquema siguiente se recoge la asignación de las señales de ^{13}C -RMN y de ^1H -RMN de la indenopirimidina 11b.



Esquema 42

La asignación de los carbonos en los compuestos 11a y 11c se ha realizado a partir de los datos anteriores y mediante cálculos teóricos⁵². Los

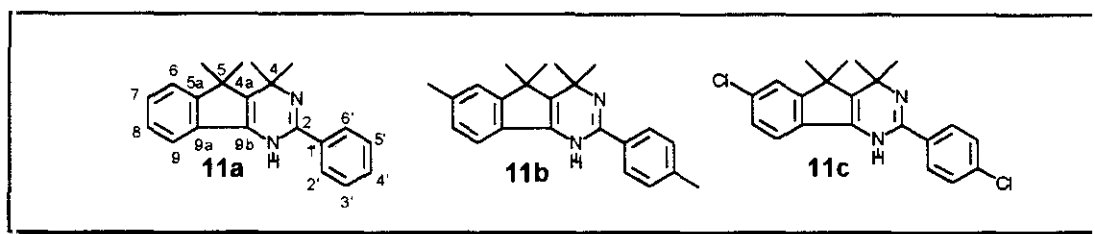
⁵² E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tablas para la elucidación estructural de los compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*, Alhambra, Madrid 1985, C120 y C125.

desplazamientos de las señales de los carbonos así como su asignación se recogen en la tabla 12.

Tabla 12. ^{13}C -RMN de las indeno[1,2-*d*]pirimidinas 11a-11c.

Asignación	11a	11b	11c
C_2	145.98	145.77	145.98
C_4	38.40	38.50	38.38
C_{4a}	—	—	126.78 ⁱ
C_5	43.24	43.25	43.59
C_{5a}	143.92	143.98	145.03
C_6	125.67	126.66	126.22
C_7	126.80	136.45	132.19
C_8	126.70	127.16	126.71
C_9	120.67	120.57	122.08
C_{9a}	—	—	129.16 ⁱ
C_{9b}	—	—	129.73 ⁱ
$\text{C}_{1'}$	130.86	128.10	128.78
$\text{C}_{2'}, \text{C}_{6'}$	125.33	125.22	126.64
$\text{C}_{3'}, \text{C}_{5'}$	129.15	129.89	129.43
$\text{C}_{4'}$	128.59	138.79	134.51
$\text{CH}_3\text{-C}_4$	21.95	21.99	21.93
$\text{CH}_3\text{-C}_5$	23.33	23.44	23.17
$\text{CH}_3\text{-C}_{4'}$	—	21.39	—
$\text{CH}_3\text{-C}_7$	—	21.80	—

ⁱ= intercambiables



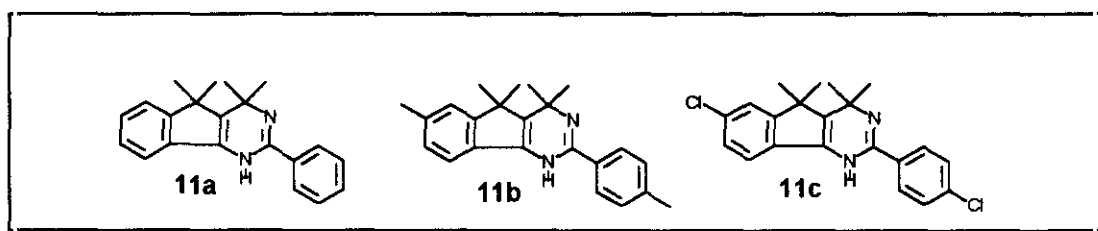
1.2.2.3. Espectrometría de masas

Los principales picos se recogen en la tabla 13.

Tabla 13. Espectros de masas de las indeno[1,2-*d*]pirimidinas 11a-11c.

Compuesto	11a	11b	11c
M	302(100)	330(100)	370(72)
M-1	301(11)	329(13)	369(12)
M-15	287(67)	315(15)	355(100)
M-30	272(30)	300(30)	340(6)
M-43	259(11)	287(7)	327(22)
M-45	257(8)	285(9)	—
M-k*	184(16)	198(27)	218(34)
Otros	136(13) 104(3)	—	329(50) [M-41] 183(25) 137(16)

K* = Pérdida de metilo y nitrilo

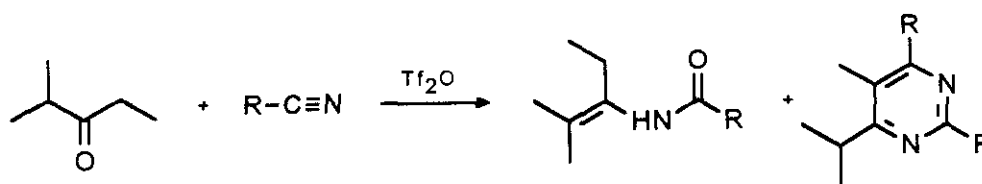


En los tres casos de indenopirimidinas estudiados se puede observar que las fragmentaciones más importantes son las que conducen a pérdidas de grupos metilo, pudiendo perderse uno, dos o tres grupos (M-15, M-30 y M-45 respectivamente).

1.3. Reacción con cetonas α -metilen- α' -alquilsustituidas

Ante la sorprendente reactividad de la diisopropilcetona frente a cianuros de alquilo y arilo, nos preguntamos cual sería el comportamiento de cetonas que tuvieran, al mismo tiempo, grupos CH y CH₂ en posición α respecto al grupo carbonilo. Para estudiar este comportamiento elegimos la etilisopropilcetona.

Se llevo a cabo la reacción de la etilisopropilcetona con cianuros alquílicos y arílicos en presencia de Tf₂O y también se observó una reactividad distinta dependiendo del tipo de nitrilos que se emplearan. Así, cuando la reacción se llevó a cabo con cianuros alquílicos, como acetonitrilo y pivalonitrilo⁵³, se obtuvieron derivados de N-(1-etil-2-metil-1-propenil)carboxamida y pirimidina, como se muestra en el esquema 43.

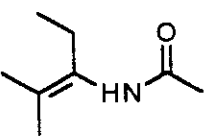
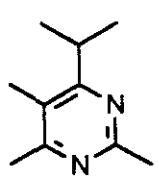
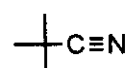
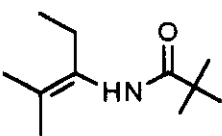
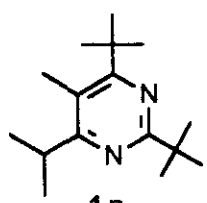


Esquema 43

Los resultados se recogen en la tabla 14.

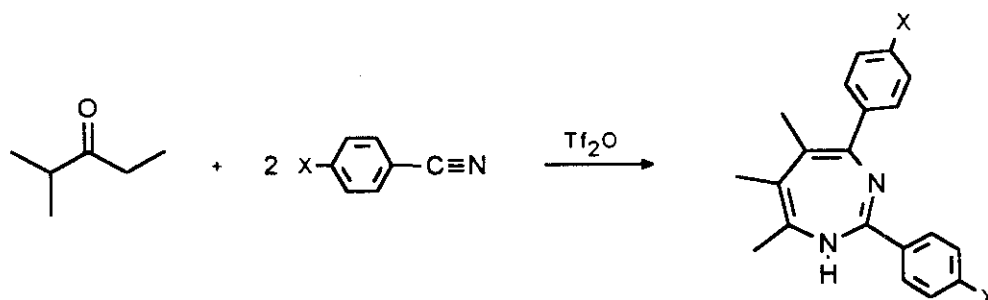
⁵³ También se puede nombrar como cianuro de *tert*-butilo o 2,2-dimetilpropanonitrilo.

Tabla 14⁵⁴. Amidas y pirimidinas obtenidas a partir de la etilisopropilcetona.

Nitrilo	Amida	Rdto(%)	Pirimidina	Rdto (%)
Me-C≡N	 12d	59	 1m	35
	 12e	34*	 1n	26*

*Los rendimientos se determinaron por ¹H-RMN.

Cuando se llevó a cabo la reacción con nitrilos arílicos se aislaron derivados de 1,3-diazepina (2,4-diaril-5,6,7-trimetil-1,3-diazepina)⁵⁵ (Esquema 44).



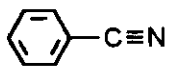
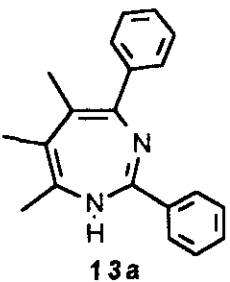
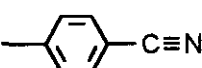
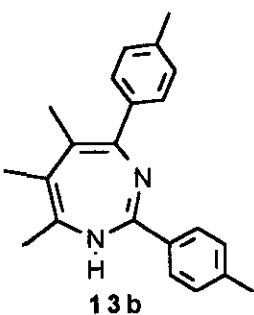
Esquema 44

⁵⁴ En las dos pirimidinas representadas en la tabla se coloca el grupo isopropilo en las posiciones 4 y 6 respectivamente. Esto es debido a que se han colocado los sustituyentes de manera que siguiendo el orden alfabético reciba el número más bajo el primero que se cita en el nombre (Regla 2.4). Desde el punto de vista de la ordenación alfabética los prefijos escritos en cursiva (como *sec-* o *terc-*) no se tienen en cuenta.

⁵⁵ Estos compuestos presentan dos estructuras tautoméricas, aunque en el esquema solo se ha recogido una de ellas, en el esquema 47 se recogen los dos tautómeros posibles.

Los resultados se recogen en la tabla 15.

Tabla 15. 2,4-Diaril-5,6,7-trimetildiazepinas 13a y 13b.

Nitrilo	Diazepina	Rdto (%)
		18
		22

1.3.1. Discusión mecanística

El mecanismo propuesto para la formación de estos productos es similar al que se propuso para la reacción análoga de la diisopropilcetona y que consiste en la reacción del anhídrido trifílico con la etilisopropilcetona para dar lugar a un catión trifililoxicarbenio **22a**. Dicho catión puede evolucionar por dos vías diferentes, representadas en el esquema 45 por a y b. La ruta a es la que siguen los cianuros alquílicos, mientras que la b se observa en los cianuros arílicos.

a) **Formación de pirimidinas y amidas:** El catión trifililoxicarbenio **22a** es capturado por una molécula de nitrilo, dando lugar a un catión nitrilio **22b**. Este catión puede evolucionar por dos vías distintas, denominadas en el esquema

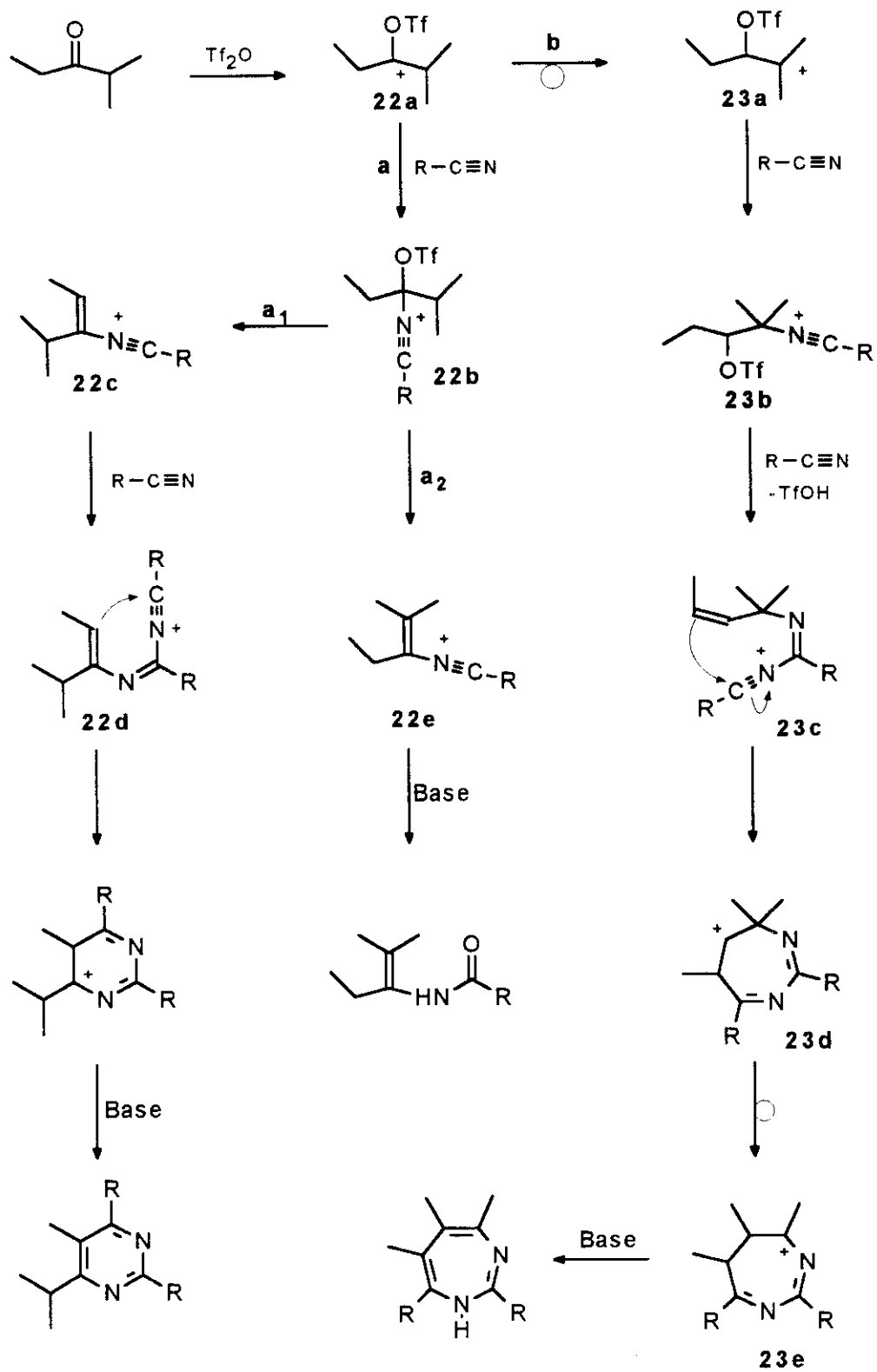
45 como a_1 y a_2 , que justifican la formación de pirimidinas y amidas respectivamente.

a₁) Formación de pirimidinas: El catión nitrilio **22b** elimina TfOH, formándose el alqueno menos sustituido **22c** (eliminación Hofmann⁵⁶). El intermedio formado es atacado de nuevo por una molécula de nitrilo, dando lugar nuevamente a un catión nitrilio **22d** que por ciclación intramolecular e hidrólisis básica da lugar a la pirimidina.

a₂) Formación de amidas: La eliminación de TfOH conduce al alqueno más sustituido **22e** (eliminación Saytzeff⁵⁶, favorecida en carbocationes), cuya hidrólisis básica da lugar finalmente a la amida.

b) Formación de diazepinas: El catión trifiloxicarbenio **22a** experimenta una transposición de hidruro, dando lugar a la formación de un carbocatión terciario **23a**. El ataque de una molécula de nitrilo a dicho catión conduce a la formación de un catión nitrilio **23b**, que por ataque de otra molécula de nitrilo y eliminación de TfOH origina un nuevo catión nitrilio **23c**. La ciclación intramolecular seguida de transposición de metilo da lugar a un catión diazepinio **23e**. La hidrólisis básica y reordenación de enlaces conduce a la formación de diazepinas.

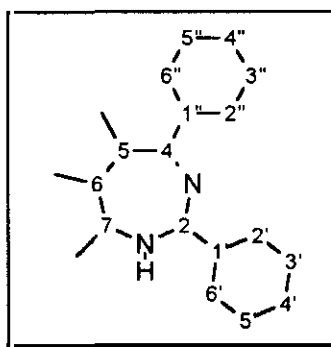
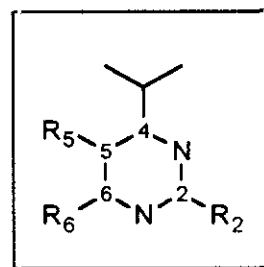
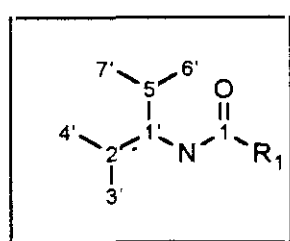
⁵⁶ J. March, *Advanced Organic Chemistry Reactions Mechanisms and Structure*, John Wiley&Sons, New York-Chinchester-Brisbane-Toronto-Singapore, 3^a Edic. 1985, páginas 888-892; 4^a Edic. 1992, páginas 998-1001.



Esquema 45

1.3.2. Elucidación estructural

Las estructuras de las amidas y pirimidinas se han establecido de acuerdo con sus espectros de IR y ^1H -RMN, mediante la comparación de éstos con los de otras amidas⁵⁷ y de las pirimidinas obtenidas anteriormente por nosotros y descritas en el apartado 1.1 (pág. 33 y 35). Se muestran aquí los espectros de las amidas obtenidas en el apartado 1.2 (pág. 40). Para la elucidación estructural de las diazepinas se han utilizado, además, sus espectros de ^{13}C -RMN y de masas. Para la asignación de los espectros de RMN se han numerado las amidas, pirimidinas⁵⁸ y diazepinas, como se muestra en el esquema siguiente:

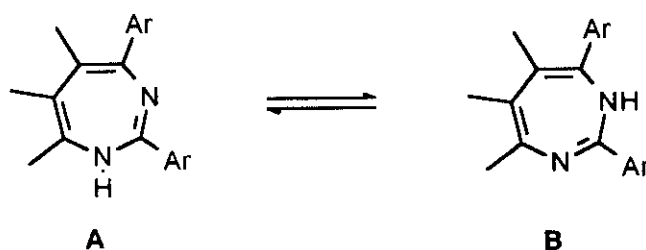


Esquema 46

⁵⁷ J. Barluenga, S. Fustero, V. Rubio, V. Gotor, *Synthesis* 1977, 780. Aparecen descritos los espectros de IR y ^1H -RMN para diversas N-vinilamidas, que los autores describían como β -enaminacetonas. La corrección de esta interpretación se puede ver en: S. Auricchio, O. Vajna, E. Vera, *Synthesis* 1979, 116.

⁵⁸ La numeración de estas pirimidinas ha seguido el criterio de homogeneidad en la interpretación de los resultados; por ello en el caso de la pirimidina 1n no se adapta a las reglas de numeración de la IUPAC.

Las diazepinas pueden presentar dos formas tautoméricas representadas en el esquema 47 como A y B.



Esquema 47

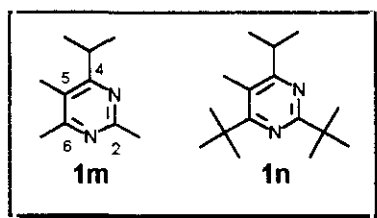
Para representar el producto de reacción obtenido se ha empleado el tautómero A, si bien ha de entenderse que representa el equilibrio entre ambos tautómeros.

1.3.2.1. Espectroscopía de ^1H -RMN

Los espectros de ^1H -RMN de las pirimidinas se recogen en la tabla 16. En la tabla 2 (pág. 33) se recogen los espectros de ^1H -RMN de las alquilpirimidinas obtenidas anteriormente.

Tabla 16. ^1H -RMN de las pirimidinas **1m** y **1n**.

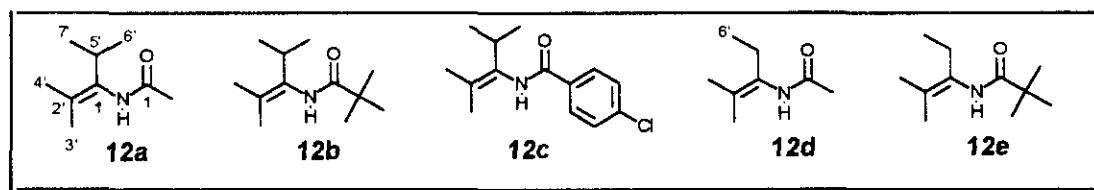
Pirimidina	Isopropilo	R_2	R_6	R_5
1m	3.24(hp,6.7,1H) 1.24(d,6.7,3H)	2.63(s),2.45(s)		2.22(s)
1n	3.23(hp,6.6,1H) 1.22(d,6.6,6H)	1.41(s,9H),1.35(s,9H)		2.36(s)



Los espectros de $^1\text{H-RMM}$, de las amidas obtenidas en este capítulo (**12d**, **12e**) y en el capítulo anterior (**12a**, **12b**, **12c**), se recogen en la tabla 17.

Tabla 17. Espectros de $^1\text{H-RMN}$ de las amidas **12a-12e**.

Amid	NH	H ₅	R ₁	H ₆ /H ₇	CH ₃	CH ₃
12a	6.38(sa)	2.96(hp,6.8)	2.06(s)	0.96(d,6.8)	1.76(s)	1.59(s)
	6.33(sa)	2.92(hp,6.8)	1.87(s)	0.94(d,6.8)		1.66(s)
12b	6.03(sa)	2.93(hp,6.8)	1.28(s)	0.95(6.8)	1.76(s)	1.56(s)
12c	6.72(sa)	1.00(d,7.5)	7.75(d,8.7)	3.02(hp,6.9)	1.81(s)	1.64(s)
			7.42(d,8.7)			
12d	6.25(sa)	2.29(c,7.5)	2.06(s)	1.00(t,7.5)	1.75(s)	1.68(s)
	6.18(sa)	2.19(c,7.5)	1.90(s)	0.97(t,7.5)	1.73(s)	1.63(s)
12e	6.47(sa)	2.33(c,7.5)	1.26(s)	0.96(t,7.5)	1.73(s)	1.61(s)

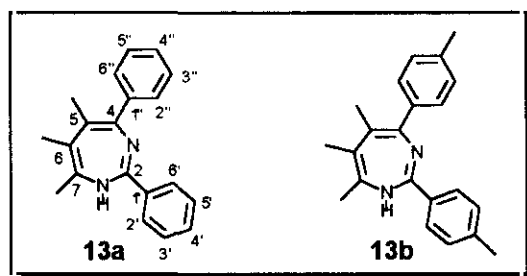


En el caso de las acetamidas **12a** y **12d** se observa un desdoblamiento de las señales, motivado por el mayor orden de enlace N-C₁ existente en estas moléculas que restringe la libertad de giro. Ello es de atribuir a la menor estabilización de la fracción de carga positiva sobre el carbono carbonílico por parte del grupo metilo en relación al *terc*-butilo y *p*-clorofenilo.

Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de las diazepinas se recogen en la tabla 18.

Tabla 18. Espectros de $^1\text{H-RMN}$ de las diazepinas 13a y 13b.

Diazepina	HC _{2'}	HC _{2''}	HC _{3'}	HC _{3''}	HC _{4'}	HC _{4''}	MeC ₅	MeC ₆	MeC ₇
13a	8.00(d,6.8,2H)		7.43(t,6.8,2H)		7.16(t,7.6,1H)		1.80(s),1.48(s)	1.93(s)	
	7.70(d,7.62H)		7.36-7.28(m,3H)						
13b	7.78(d,8.1,2H)		7.24(d,8.1,2H)		—	—	1.84(s),1.59(s)	1.97(s)	
	7.61(da,2H)		7.16(d,8.0,2H)						



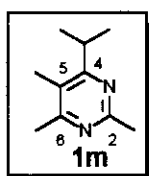
1.3.2.2. Espectroscopía de $^{13}\text{C-RMN}$

El espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ de la pirimidina 11m se recoge en la tabla 19. En la tabla 3 (pág. 35) se recogen los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ de otras alquilpirimidinas obtenidas anteriormente.

Tabla 19. $^{13}\text{C-RMN}$ de la pirimidina 11m.

Pirimid	C ₄	C ₂	C ₆	C ₅	R ₄	R ₂	R ₆	R ₅
11m	171.59	163.94 ⁱ	164.27 ⁱ	121.85	30.82(CH) 20.96((CH ₃) ₂)	25.60,22.49		12.73

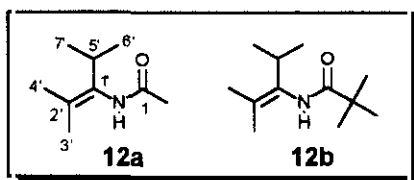
ⁱ= carbonos intercambiables



Los espectros de ^{13}C -RMN de las amidas obtenidas en el capítulo anterior (12a y 12b) se recogen en la tabla 20.

Tabla 20. ^{13}C -RMN de las amidas 12a y 12b.

Amida	C_1	$\text{C}_{1'}$	$\text{C}_{2'}$	$\text{C}_{5'}$	$\text{Me}_2\text{C}_{5'}$	R_1	$\text{C}_{3'}$	$\text{C}_{4'}$
12a	173.39	133.78	126.88	29.18	19.64	22.67	20.03, 19.15	
	168.88	131.33		28.18	19.39	20.10	18.79, 18.72	
12b	176.12	130.69	126.32	29.15	19.80	38.89(CMe ₃) 27.59(C(CH ₃) ₃)	19.96, 18.80	

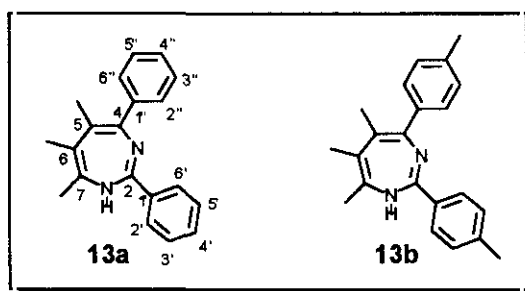


En el caso del espectro de ^{13}C -RMN de la acetamida 12a, al igual que ocurría en el espectro de ^1H -RMN, se observa una duplicidad de señales.

Los espectros de ^{13}C -RMN de las diazepinas se recogen en la tabla 21.

Tabla 21. Espectros de ^{13}C -RMN de las diazepinas 13a y 13b.

Diazepina	13a	13b
C_2	144.36	144.75
C_4	135.60	133.94
C_7	135.20	
C_5	129.96	120.25
C_6	119.96	
$\text{C}_{1'},\text{C}_{1''}$	133.16,130.01	127.22
$\text{C}_{2'},\text{C}_{2''}$	128.80,128.36	129.50,129.10
$\text{C}_{3'},\text{C}_{3''}$	125.15,124.84	125.64,125.02
$\text{C}_{4'},\text{C}_{4''}$	127.96,125.96	138.49,135.92
R_5	22.04	22.14
R_6	20.36	20.23
R_7	19.24	18.89
$\text{MeC}_{4'},\text{MeC}_{4''}$	—	21.18,21.07

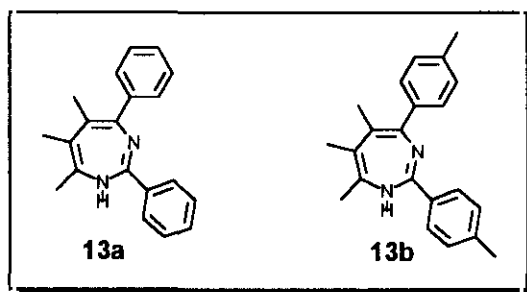


1.3.2.3. Espectrometría de masas

Los principales fragmentos obtenidos por espectrometría de masas de las diazepinas **13a** y **13b** se recogen en la tabla 22 .

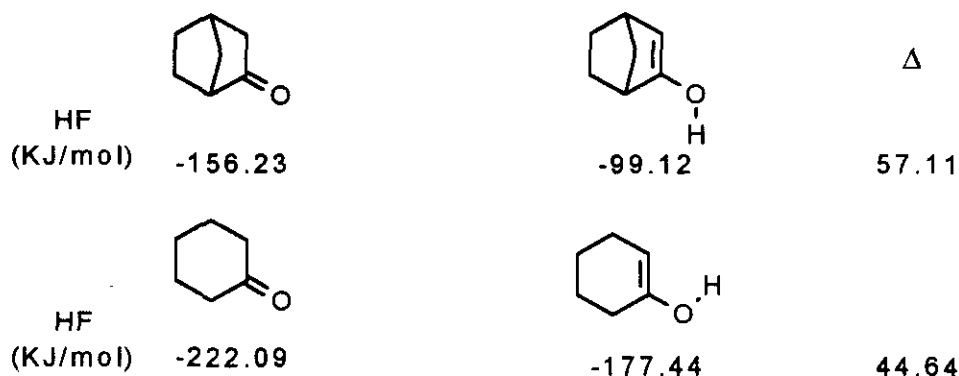
Tabla 22 . Espectros de masas de las diazepinas **13a** y **13b**.

Diazepina	M ⁺	M-1	M-15	M-30	Otros
13a	288(28)	287(22)	273(14)	—	188(24) 105(100)
13b	316(100)	315(16)	301(14)	286(11)	184(13) 143(13)



2. REACCIÓN DE CETONAS BICÍCLICAS TENSAS CON Tf_2O EN PRESENCIA DE NITRILOS

Una vez estudiado el comportamiento de cetonas con un contenido enólico relativamente alto frente al anhídrido trifílico en presencia de nitrilos, y establecida la formación de un catión trifililoxicarbenio como intermedio, se decidió estudiar el comportamiento de otros compuestos carbonílicos donde ya anteriormente se había demostrado la existencia de dicho catión. Así, estudiaremos la reacción de cetonas de bajo contenido enólico, como las 2-biciclo[2.2.1]heptanonas⁵⁹, frente al anhídrido trifílico, en presencia de nitrilos. Como el cálculo MMX demuestra, en el caso de cetonas bicíclicas, la forma enólica tiene mayor contenido energético que en el caso de cetonas cíclicas y acíclicas (Esquema 48), debido a que el enlace $\text{C}=\text{C}$ introduce un considerable aumento de tensión en el ya de por sí tenso intermedio bicíclico. Por consiguiente, cabe esperar que estas cetonas no den lugar a triflatos vinílicos en su reacción con Tf_2O , favoreciéndose otras posibilidades reactivas de los correspondientes cationes trifililoxicarbenio, tales como las transposiciones⁶⁰ y la formación de *gem*-bistriflatos⁶¹.



Esquema 48

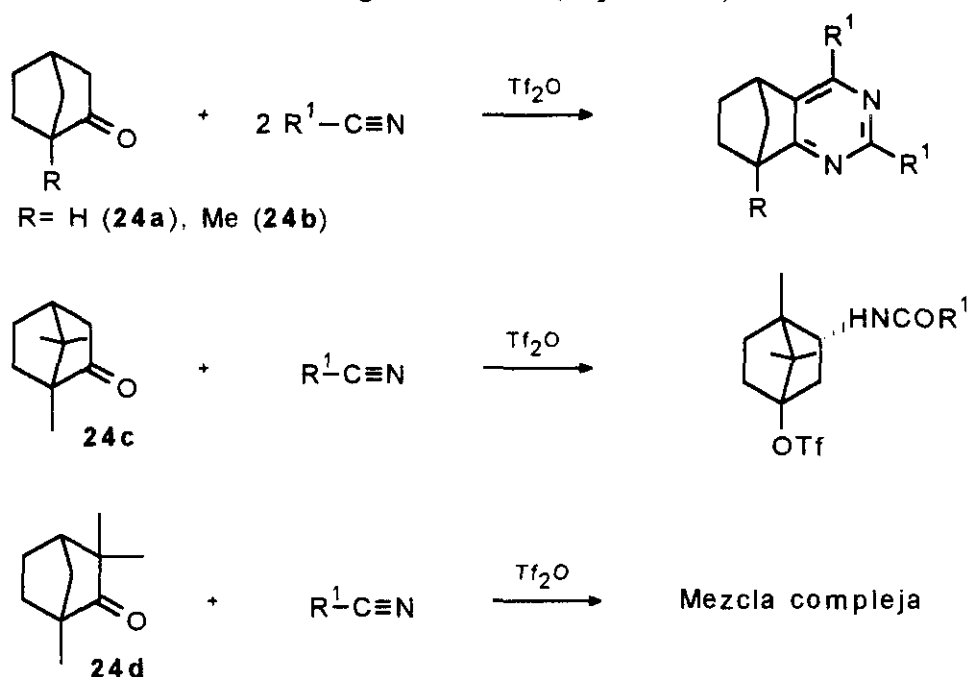
⁵⁹ A. Gero, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1960. Recoge el porcentaje de forma enólica de varias cetonas siendo el contenido enólico de la ciclohexanona aproximadamente 10 veces mayor que el del alcanfor.

⁶⁰ A. García Martínez, R. Martínez Alvarez, E. Teso Vilar, M. R. Gómez Anton, *An. Quím.* **1981**, *77*, 196.

⁶¹ A. García Martínez, I. Espada Ríos, E. Teso Vilar, *Synthesis* **1979**, 382.

2.1. Reacción de cetonas bicíclicas⁶²

Este estudio se ha llevado a cabo con 2-biciclo[2.2.1]heptanona **24a**, 1-metil-2-biciclo[2.2.1]heptanona **24b**, 1,7,7-trimetil-2-biciclo[2.2.1]heptanona **24c** (alcanfor), 1,3,3-trimetil-2-biciclo[2.2.1]heptanona **24d** (fencona). Con las dos primeras cetonas se obtuvo, como producto principal, las pirimidinas tricíclicas correspondientes, mientras que, con el alcanfor se obtuvo un derivado de amida y con la fencona se obtuvo una mezcla compleja de productos donde no fué posible la identificación de ninguno de ellos (esquema 49).

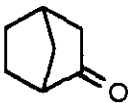
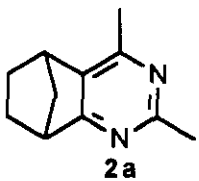
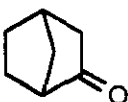
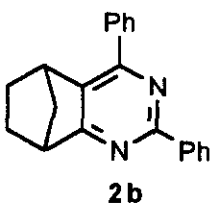
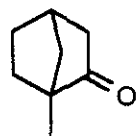
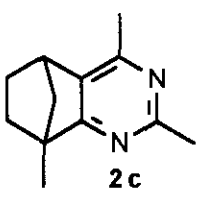
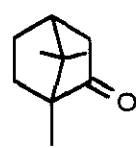
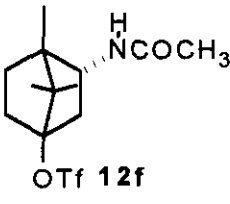
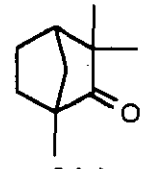


Esquema 49

Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 23.

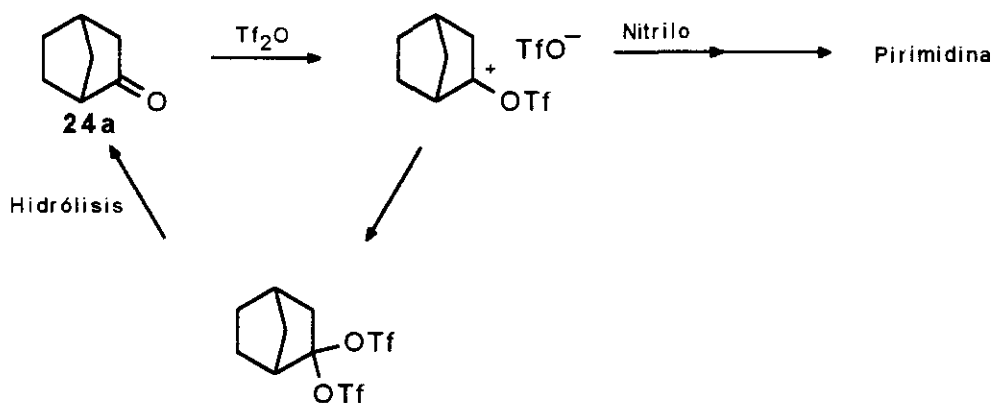
⁶² Aunque no es aceptado por la IUPAC, en el *Chem. Abstr.* las cetonas bicíclicas son nombradas también como derivados de terpenos bicíclicos, siendo sus nombres *2-norbornanona* y *1-metil-2-norbornanona*, para 2-biciclo[2.2.1]heptanona y 1-metil-2-biciclo[2.2.1]heptanona respectivamente. De acuerdo con las reglas de la IUPAC, estas cetonas se pueden nombrar como derivados de terpenos bicíclicos como *8,9,10-trinorbornan-2-ona* y *8,9-dinorbornan-2-ona* respectivamente. La 1,7,7-trimetil-2-biciclo[2.2.1]heptanona se puede nombrar como *2-bornanona*. Ésta última y la 1,3,3-trimetil-2-biciclo[2.2.1]heptanona, reciben los nombres vulgares de *alcanfor* y *fencona* respectivamente.

Tabla 23. Reacción de cetonas no enolizables.

Cetona	Nitrilo	Producto	Rdto(%)
 24a	$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{N}$	 2a	30
 24a	$\text{Ph-C}\equiv\text{N}$	 2b	37
 24b	$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{N}$	 2c	21
 24c	$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{N}$	 OTf 12f	55
 24d	$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{N}$	Mezcla compleja	—

2.1.2. Discusión mecanística

Como puede observarse en la tabla 23, en el caso de la 2-biciclo[2.2.1]heptanona **24a** y de la 1-metil-2-biciclo[2.2.1]heptanona **24b**, se obtuvieron los derivados pirimidínicos correspondientes, aunque con un rendimiento bajo. En ambos casos, se observó que la cetona no reaccionaba en su totalidad hacia la formación de la pirimidina, detectándose por IR la existencia de una proporción constante sin reaccionar, a pesar de forzar las condiciones adicionando mayor cantidad de anhídrido triflico y nitrilo y/o calentar la mezcla de reacción a ebullición. El bajo rendimiento obtenido y el hecho observado de la no evolución de la cetona, se pueden explicar, si suponemos la formación de un *gem*-bistriflato en el medio de reacción. Este compuesto no evolucionaría hacia la formación de pirimidina y en las condiciones de hidrólisis revertiría a la cetona de partida, de ahí que no evolucione la cetona presente en la reacción cuando se adiciona anhídrido triflico (esquema 50)⁶³.

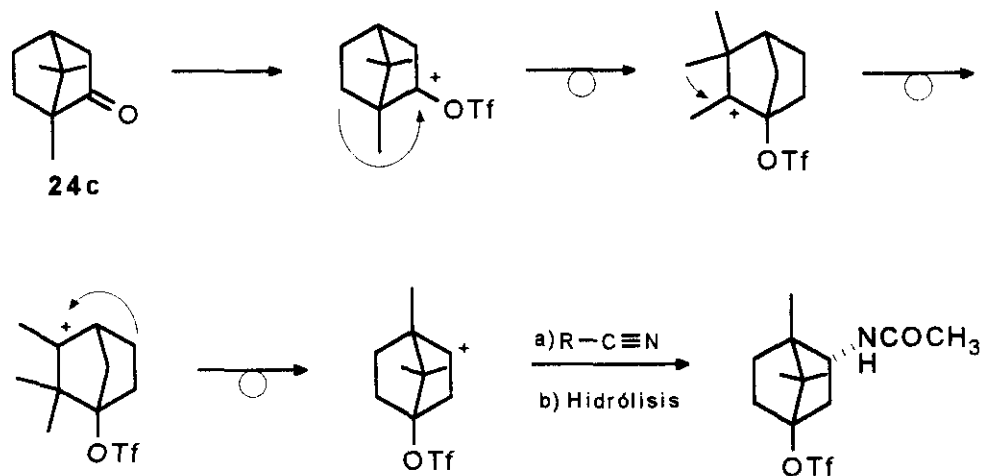


Esquema 50

En el caso del alcanfor **24c**, se obtuvo el derivado amídico resultante de la transposición de Wagner-Meerwein seguida de una transposición de Nametkin

⁶³ A. García Martínez, J. M. Sánchez García, A. Nuñez Alvaro, *Ann. Qím.* **1981**, 77,209.

y captura del catión formado por el nitrilo, como se muestra en el esquema 51.



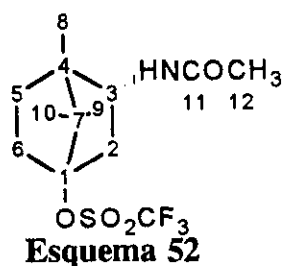
Esquema 51

La diferencia de comportamiento entre el alcanfor **24c** y las cetonas **24a** y **24b** se explica fácilmente, teniendo en cuenta que el metilo apical del alcanfor favorece la transposición de Wagner-Meerwein⁶⁴, que transcurre a mayor velocidad que la captura por el nitrilo, proceso predominante en el caso de las 2-norbornanonas **24a** y **24b**.

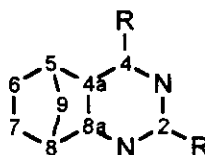
2.1.3. Elucidación estructural

La estructura de la amida **12f** y de las pirimidinas **2a**, **2b** y **2c** se ha establecido a través de sus espectros de IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. Para la asignación de los espectros de RMN de la amida se ha empleado la numeración que se muestra en el esquema siguiente:

⁶⁴ A. García Martínez, R. Martínez Alvarez, E. Teso Vilar, M. R. Gómez Anton, *An. Quím.* **1981**, 77,196.



Para la asignación de los espectros de las pirimidinas **2a**, **2b** y **2c** se ha empleado la numeración que se muestra en el esquema siguiente:



2.1.3.1 Espectroscopía de ^1H -RMN

Las señales del espectro de ^1H -RMN de la amida **12f** junto con su asignación se recogen en la tabla 24.

Tabla 24. Espectro de ^1H -RMN de la amida **12f**.

$^{\text{e}}\text{HC}_2$	$^{\text{a}}\text{HC}_2$	$^{\text{e}}\text{HC}_6$	$^{\text{a}}\text{HC}_6$	$^{\text{e}}\text{HC}_5$	$^{\text{a}}\text{HC}_5$
2.74(dd, $J=11.1, 9.3$)	2.07-1.97(m,2H)		2.17-2.07(m)	1.86-1.71(m)	1.58-1.47(m)
$^{\text{e}}\text{HC}_3$	HN	H_3C_{12}	H_3C_7	H_3C_8	H_3C_9
4.10(td, $J=9.0,5.4$)	5.58(sa)	1.99(s)	1.01(s),0.94(s),0.90(s)		

$^{\text{e}}\text{H}$ = hidrógenos en posición ecuatorial; $^{\text{a}}\text{H}$ = hidrógenos en posición axial.

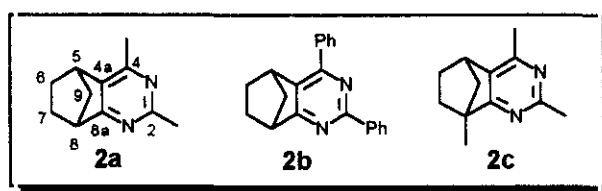
Las señales de los espectros ^1H -RMN de las pirimidinas **2a-2c** junto con asignación se recogen en la tabla 25.

Tabla 25. Espectros de ^1H -RMN de las pirimidinas **2a-2c**.

Pirimid	2a	2b	2c
HC ₅	3.46(sa, 1H), 3.33(sa, 1H)	3.77(s, 1H), 3.53(s, 1H)	3.3(s, 1H)
HC ₈			—
^a HC ₆	2.06-1.93(m, 2H)	2.26-2.12(m, 2H)	2.10-1.95(m, 1H)
^a HC ₇			1.69-1.62(m, 1H)
^a HC ₆	1.22-1.18(m, 2H)	1.52(dd, 7.7, 2.3, 2H)	1.20-1.11(m, 2H)
^a HC ₇			
HC ₉	1.79(dq, 9.3, 1.8, 1H)	1.92(dq, 9.3, 1.8, 1H)	1.56-1.49(m, 2H)
HC ₉	1.57(dt, 9.3, 1.5, 1H)	1.71(dt, 9.3, 1.5, 1H)	
RC ₂	2.63(s, 3H)	8.46(d, 8.7, 2H), 7.94(d, 8.7, 2H)	2.58(s, 3H), 2.33(s, 3H)
RC ₄	2.42(s, 3H)	7.51(d, 8.7, 2H), 7.44(d, 8.7, 2H)	
RC ₈	—	—	1.47(s, 3H)

^aH = hidrógenos en posición ecuatorial.

^aH = hidrógenos en posición axial.

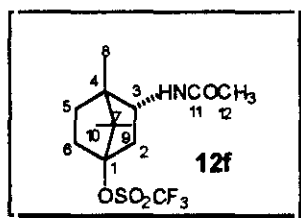


2.1.3.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN

Las señales de los espectros de ^{13}C -RMN de la amida **12f** y su asignación más probable se recogen en la tabla 26.

Tabla 26. Espectros de ^1H -RMN de la amida **12f**.

C_1	C_3	C_4	C_7	C_2	C_6	C_5
99.88	54.32	49.31 ⁱ	44.77 ⁱ	41.05	33.64	30.35
$\text{C}=\text{O}$	CF_3		C_{12}	C_8	C_9	C_{10}
169.48	117.89(c, J = 334.9 Hz)		23.23	12.10	17.47, 17.25	

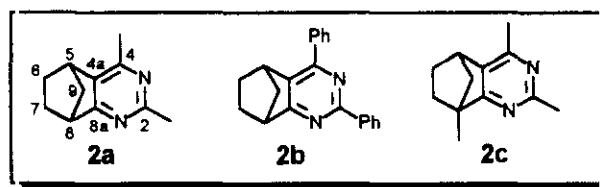


Las señales de los espectros de ^{13}C -RMN de las pirimidinas 2a-2c y su asignación se recogen en la tabla 27.

Tabla 27. Espectros de ^1H -RMN de las pirimidinas 2a-2c.

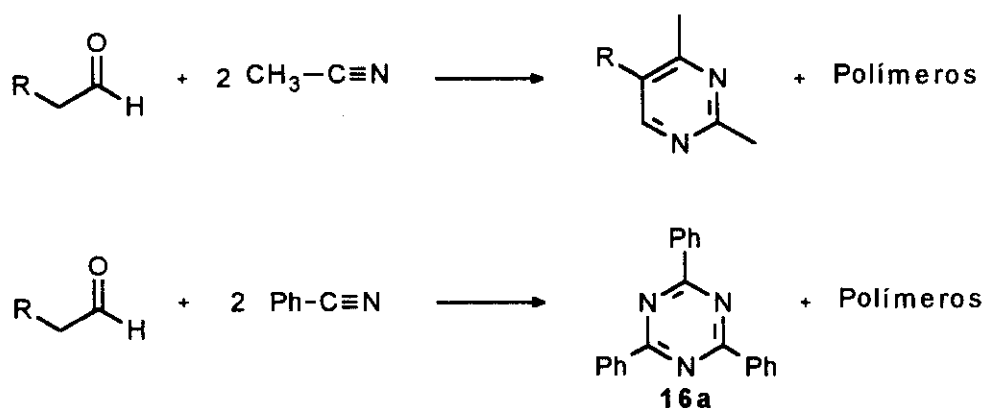
Pirimidina	2a	2b	2c
C_2	164.22,155.56	161.06,154.02	164.46,155.46
C_4			
C_{4a}	132.81	132.92	134.34
C_{8a}	176.55	179.60	177.78
C_5	44.71,39.02	45.28,41.24	38.86
C_8			50.32
C_6	25.73,25.47	26.33,25.31	32.29,28.26
C_7			
C_9	47.04	47.56	53.59
R_2	24.70,20.46	136.85,136.36,136.17,136.05] ^{ip,p} 130.02,129.52,129.03,128.73] ^{o,m}	26.10,20.58
R_4			
R_8	—	—	15.13

^{ip,p}: carbonos de los anillos aromáticos en posiciones ipso (1' y 1'') y para (4' y 4'').
^{o,m}: carbonos de los anillos aromáticos en posiciones orto (2' y 2'') y meta (3' y 3'').



3. REACCIÓN DE ALDEHIDOS CON Tf_2O EN PRESENCIA DE NITRILOS

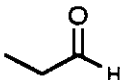
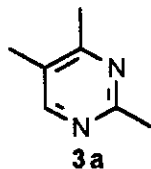
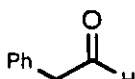
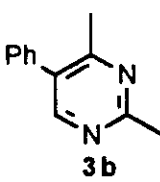
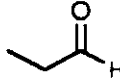
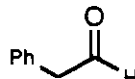
Como se indicó en la introducción (pág. 2), los cationes trifiloxicarbenio derivados de aldehidos son menos estables que los correspondientes a cetonas y por otra parte presentan un menor impedimento estérico, por lo que su reacción con el contraión TfO^- , es la vía reactiva preferida. Con objeto de estudiar la evolución de la reacción en presencia de nitrilos, se llevó a cabo la de propionaldehido y fenilacetaldéhido con acetonitrilo y benzonitrilo. En el caso de emplear acetonitrilo se obtuvieron las correspondientes pirimidinas trisustituidas, aunque con bajos rendimientos, acompañadas por el producto de trimerización del acetonitrilo (2,4,6-trimetil-1,3,5-triazina) y de gran cantidad de producto de polimerización. Cuando se empleó benzonitrilo no se obtuvo la pirimidina esperada, sino que en su lugar, se aisló el producto de trimerización del benzonitrilo (2,4,6-trifenil-1,3,5-triazina **16a**), acompañado de productos poliméricos (Esquema 54).



Esquema 54

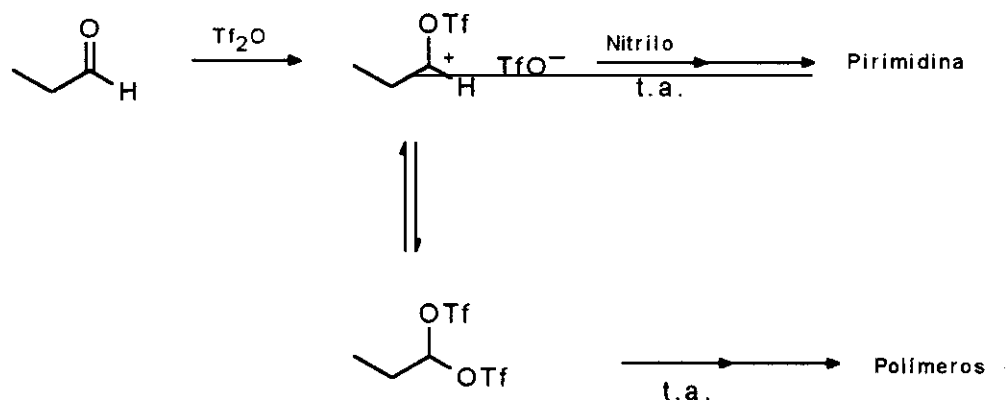
Los resultados se recogen en la tabla 28.

Tabla 28. Pirimidinas obtenidas a partir de aldehidos.

Aldehido	Nitrilo	Pirimidina	Rdto(%)
	Me-C≡N		33
	Me-C≡N		23
	Ph-C≡N	—	
	Ph-C≡N	—	

3.1. Discusión mecanística

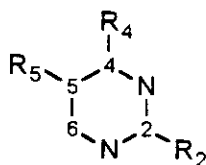
Los resultados obtenidos se explican mediante la formación de un catión trifiloxicarbenio, que al ser capturado por el nitrilo evoluciona hacia la pirimidina (ver apartado 1.1.1., pág. 29). Los bajos rendimientos y la formación de polímeros se puede explicar, al igual que en el caso de las cetonas no enolizables, a través de la captura del catión trifiloxicarbenio por el anión triflato, formándose un bistriflato geminal. Este *gem*-bistriflato ya no puede evolucionar hacia la formación de pirimidina y es el responsable de los productos de polimerización encontrados. Así, cuando la reacción se lleva a cabo a baja temperatura (0°C o -78°C), donde se favorece la formación de ditriflato geminales, el rendimiento de pirimidina disminuye drásticamente o no se forma, apareciendo el producto de trimerización del acetonitrilo y polímeros (esquema 55).



Esquema 55

3.2. Elucidación estructural

La estructura de estas pirimidinas se ha establecido de acuerdo con sus espectros de IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN y por comparación de estos espectros con los de las distintas alquil- y arilpirimidinas anteriormente obtenidas (páginas 33 y 35). Para la asignación de las señales de RMN se ha numerado las pirimidinas como se indica en el esquema 56.



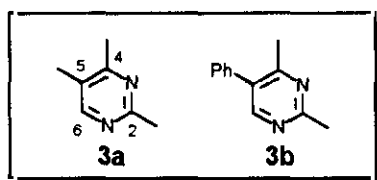
Esquema 56

3.2.1. Espectroscopía de ^1H -RMN

Los espectros de ^1H -RMN de las pirimidinas **3a** y **3b** junto con su asignación se recogen en la tabla 29.

Tabla 29. Espectros de ^1H -RMN de las pirimidinas **3a** y **3b**.

Pirimidina	HC_6	R_2	R_4	R_5
3a	8.26(s,1H)	2.62(s,3H),2.41(s,3H)		2.18(s,3H)
3b	8.45(s,1H)	2.76(s,3H),2.49(s,3H)		7.51-7.38(m,3H) 7.31(d,7.5,2H)

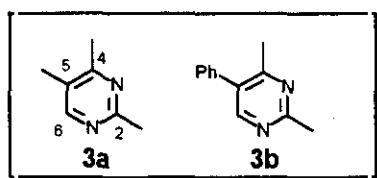


3.2.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN

Los espectros de ^{13}C -RMN de las pirimidinas **3a** y **3b** y la asignación de las señales se recogen en la tabla 30.

Tabla 30. Espectros de ^{13}C -RMN de las pirimidinas **3a** y **3b**.

Pirim	C_2	C_4	C_6	C_5	R_2	R_4	R_5
3a	164.43	164.65	155.66	124.79	24.68,21.17		14.61
3b	166.29	164.44	156.44	131.74	25.72,22.86		136.01 ⁱ ,129.16 ^o 128.80 ^m ,128.21 ^p



4. APLICACIONES SINTÉTICAS

La reacción de cetonas fácilmente enolizables con Tf_2O en presencia de cianuros de alquilo y arilo, no solo posee un interés teórico desde el punto de vista mecanístico, sino que se presenta como un buen método sintético para la obtención de alquil- y arilpirimidinas. Algunos de estos derivados pirimidínicos son también interesantes desde el punto de vista farmacológico, ya que muestran actividad hipoglucémica⁶⁵, bacteriológica⁶⁶ y antitumoral⁶⁷; otros presentan aplicaciones industriales como saborizantes⁶⁸ o cristales líquidos⁶⁹.

En general, las pirimidinas constituyen una serie de compuestos de gran importancia, al estar implicadas directamente en procesos biológicos fundamentales, ya que forman parte de los diferentes tipos de ácidos nucleicos (ADN, ARN) y enzimas. Por ello, las pirimidinas han encontrado numerosas aplicaciones en la industria farmacéutica como: antimalariales⁷⁰, inhibidores de la enzima ácido fólico reductasa⁷¹, antivirales⁷², fungicidas⁷³, depresores del

⁶⁵ T. Sekiya, H. Hiranuma, T. Kanayama, S. Hata, S. I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2254.

⁶⁶ R. Domozi, Y. Tanaka, T. Naito, *Japan Pat.* 12425, 1967. *Chem. Abstr.* **1968**, *68*, 21950.

⁶⁷ ^a C. Heidelberger, L. Grisbach, B. J. Montag, D. Mooren, O. Cruz, *Cancer Res.* **1958**, *18*, 305.

^b K. Burger, V. Waßmuth, F. Hein, S. Rottegger, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 991.

⁶⁸ ^a T. Sakamoto, T. Skasai, H. Yoshizawa, K. Tanji, S. Nishimura, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4554.

^b I. Flamant, *German Offen.* 2,800,443, 1978. *Chem. Abstr.* **1978**, *89*, 163595.

^c M. Winter, F. Gautschi, I. Flamente, M. Stoll, I. M. Goldman, *U. S. Patent* 3,989,713, 1976. *Chem. Abstr.* **1977**, *86*, 43556.

⁶⁹ *Chisso Corp., Japanese Kokai Tohkyo Koho Jp* 60 51.778, 1985. *Chem. Abstr.* **1985**, *103*, 151043n.

⁷⁰ ^a P. B. Russell, G. H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3763.

^b E. A. Falco, P. B. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3753.

⁷¹ ^a F. M. Huennekens, M. J. Osborn, *Advances in Enzymology*, **1959**, *73*, 3753, ed. Publishers, Inc., New York, 1, N.Y.

^b L. B. Hough, J. K. Khandelwal, J. P. Green, *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 307.

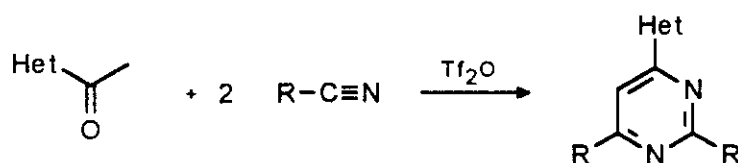
^c P. S. Duch, M. P. Edelstein, C. A. Nichol, *Mol. Pharmacol.* **1980**, *32*, 66.

⁷² E. DeClereq, J. Descamps, P. Desomer, P. J. Barr, A. S. Jons, R. T. Walker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1979**, *76*, 2947.

sistema nervioso central⁷⁴ o anticancerígenos⁷⁵, entre otras.

En vista, por un lado, de los buenos resultados obtenidos en la síntesis de alquil y aril pirimidinas y a la sencillez del método así como a las numerosas aplicaciones que presentan estos compuestos, decidimos estudiar las posibilidades sintéticas que pudiera presentar dicha reacción, con objeto de extenderla a la síntesis de pirimidinas funcionalizadas.

Se estudiará por un lado el comportamiento de cetonas heterocíclicas como furilmetilcetona, metiltiofenilcetona, metilpirrolidilcetona o metilpiridilcetona con objeto de sintetizar pirimidinas que tengan en posición 4/6 un anillo heterocíclico⁷⁶.



Esquema 57

Por otro lado se estudiarán las posibilidades sintéticas de los nitrilos funcionalizados (cianamidas, haluros de cianógeno o tiocianatos de alquilo) con objeto de extender la síntesis a pirimidinas 2,4-difuncionalizadas, como

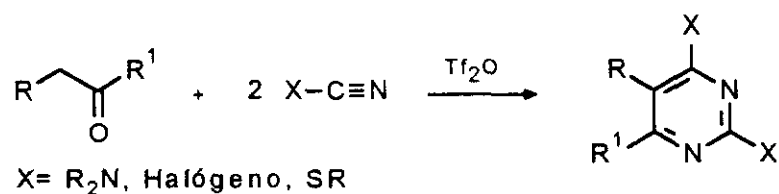
⁷³ H. Gershon, A. Grefig, D. D. Clarke, *J. Heteroc. Chem.* **1987**, *24*, 205.

⁷⁴ E. A. Falco, B. Roth, G. H. Hitchings, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1143.

⁷⁵ C. Heidelberger, *Pyrimidine and Pyrimidine Nucleoside Antimetabolites in Cancer Medicine*, **1984**, 801-824, Eds. Holland, J. F. and Frei, E., Lea and Febiger, Philadelphia.

⁷⁶ Las heteroarilpirimidinas presentan, en general, un potencial interés farmacológico, por ejemplo como antivirales: N. R. El-Rayyes, *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 415. D. R. Peters, A.-B. Hörnfeldt, S. Gronowitz, *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2165. La pirimidinas con heterociclos nitrogenados pueden presentar, además, interés como ligandos: E. Graf, *Synthesis* **1992**, 519. A. L. Papet, A. Marsura, *Synthesis* **1993**, 478.

diaminopirimidinas⁷⁷, dihalopirimidinas⁷⁸ o bis(alquiltio)pirimidinas⁷⁹.



Esquema 58

⁷⁷ Los derivados de 2,4-diaminopirimidinas son de gran interés farmacológico por su actividad antimalarial. F. Pochat, *Synthesis* **1980**, 379.

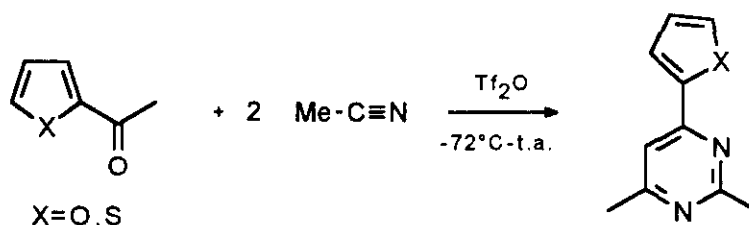
⁷⁸ Los átomos de halógeno se pueden sustituir por otros nucleófilos. Así por ejemplo, las iodopirimidinas pueden dar reacciones de acoplamiento cruzado con metilvinilcetona y catalizadas con paladio, intercambiando el yodo por el grupo 3-oxobutilo. A. Wada, K. Ohki, S. Nagai, S. Kanatomo, *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, 28, 509.

⁷⁹ Las pirimidinas con grupos que contienen azufre son unos intermedios interesantes ya que estos grupos pueden fácilmente intercambiarse por otros nucleófilos.

4.1. Reacción con heteroarilmetilcetonas

Cuando se llevó a cabo la reacción de cetonas heterocíclicas con Tf_2O y acetonitrilo, en cloruro de metileno como disolvente y a temperatura ambiente, no se obtuvo el derivado pirimidínico esperado. En concreto, en la reacción de la furilmetilcetona y de la metiltiofenilcetona se forman productos de polimerización, mientras que, en el caso de heterociclos nitrogenados como la metil-2-pirrolilcetona, precipita una sal por reacción de estos heterociclos con el anhídrido triflico. Esta sal formada ya no reacciona con el nitrilo.

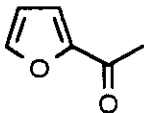
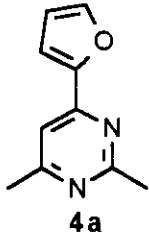
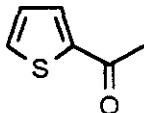
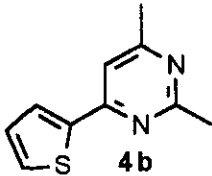
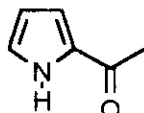
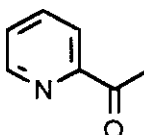
Con el fin de lograr que reaccionaran, se ensayaron distintas condiciones, encontrando que cuando la reacción se lleva a cabo a -72°C durante 12 horas y pasado este tiempo se deja subir lentamente hasta temperatura ambiente, se obtuvieron resultados positivos para el caso de la furilmetilcetona y de la metiltiofenilcetona, formándose las correspondientes pirimidinas **4a** y **4b** con rendimientos del 10 y 22% respectivamente. Los heterociclos nitrogenados reaccionan previamente con Tf_2O incluso a baja temperatura.



Esquema 59

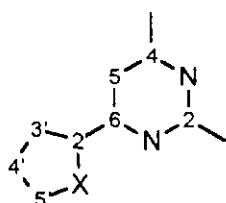
Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 31.

Tabla 31. Heteroarilpirimidinas 4a y 4b.

Cetona	Pirimidina	Rdto(%)
		10
		22
	—	—
	—	—

4.1.1. Elucidación estructural

La estructura de estas pirimidinas se ha establecido a través de sus espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN y de su comparación con los de las pirimidinas alquílicas obtenidas anteriormente. Para la asignación de los espectros de RMN se han numerado estas pirimidinas como se indica en el siguiente esquema:



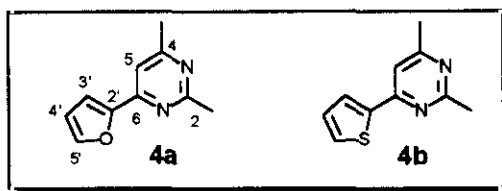
Esquema 60

4.1.1.1. Espectroscopía de ^1H -RMN

Las señales de los espectros de ^1H -RMN junto con su asignación se recogen en la siguiente tabla 32.

Tabla 32. ^1H -RMN de las heteroarilpirimidinas 4a y 4b.

Pir	$\text{CH}_3\text{C}_2(\text{s})$	$\text{CH}_3\text{C}_4(\text{s})$	$\text{HC}_5(\text{s})$	$\text{HC}_3,(\text{dd})$	$\text{HC}_4,(\text{dd})$	$\text{HC}_5,(\text{dd})$
4a	2.67;2.47		7.24	7.19(J=3.6;0.7)	6.52(J=3.6;1.5)	7.2(J=1.5;0.7)
4b	2.71;2.38		7.25	7.74(J=3.6;1.2)	7.15(J=4.8;3.6)	7.49(J=4.8;1.2)

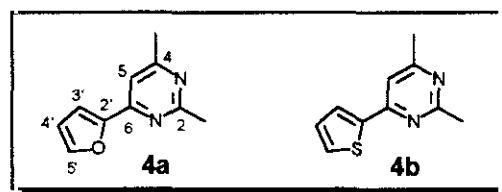


4.1.1.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN

Las señales de los espectros de ^{13}C -RMN junto con su asignación se recogen en la tabla 33.

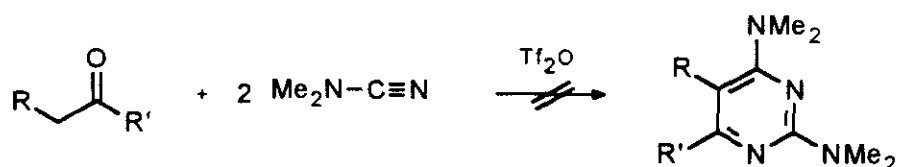
Tabla 33. ^{13}C -RMN de las heteroarilpirimidinas 4a y 4b.

Pir	C_2	C_4	C_6	C_5	$\text{C}_{2'}$	$\text{C}_{3'}$	$\text{C}_{4'}$	$\text{C}_{5'}$	$\text{CH}_3\text{C}_2;\text{CH}_3\text{C}_4$
4a	167.67;167.14		155.00	110.92	151.67	144.51	112.14	111.73	25.95;24.11
4b	167.82;166.93		158.54	111.31	142.41	129.42	128.11	126.81	25.92;24.11



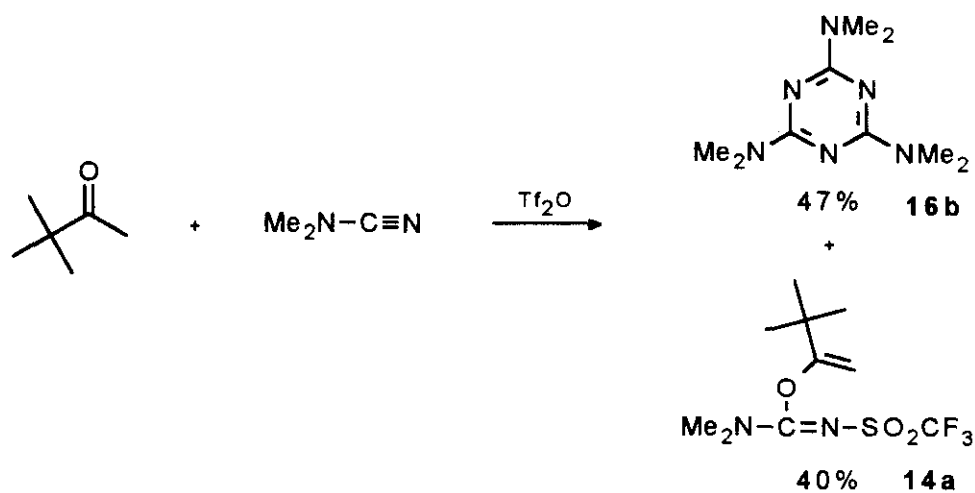
4.2. Reacción de cetonas con dimetilcianamida

La reacción de cetonas con *N,N*-dimetilcianamida no dió lugar a la formación de las diaminopirimidinas esperadas.



Esquema 61

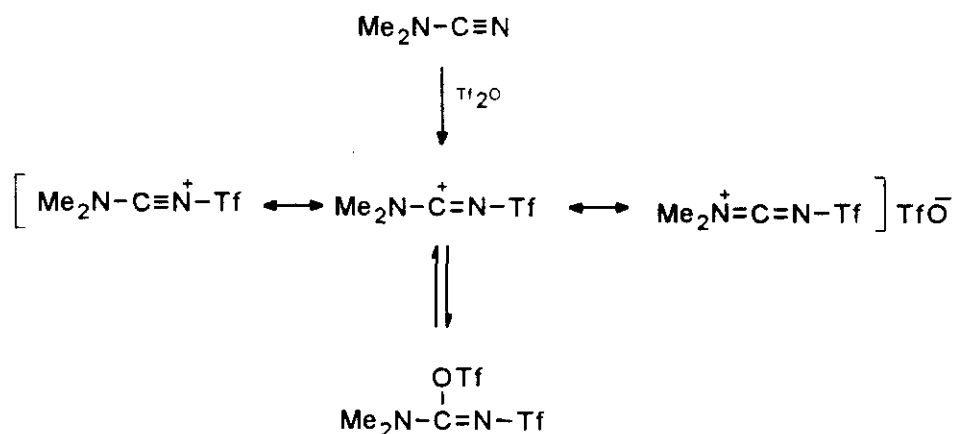
En lugar de ello, se obtuvo un derivado de isourea acompañado del producto de trimerización de la dimetilcianamida. Así, por reacción de la 3,3-dimetil-2-butanona con dimetilcianamida en presencia de Tf_2O se obtuvo la 2-(3,3-dimetil-2-butenil)-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonilisourea **14a** y la tris(*N,N*-dimetil)-1,3,5-triazina **16b** (Esquema 62).



Esquema 62

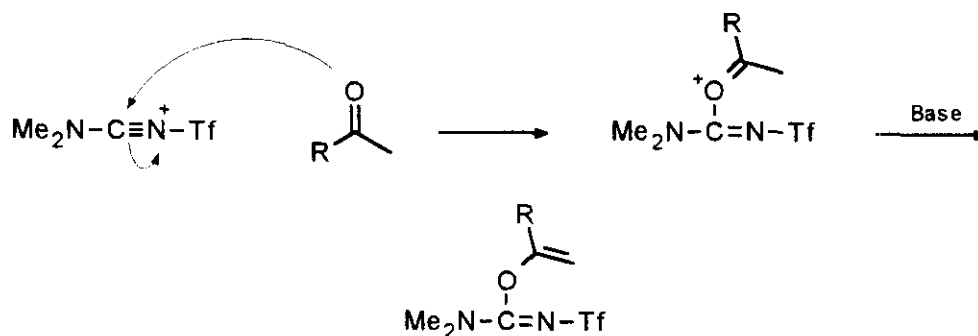
4.2.1. Discusión mecanística

La formación de la isourea nos hizo pensar en la reacción previa de la cianamida con el anhídrido trifílico para dar lugar a la formación de una sal de nitrilio (esquema 63).



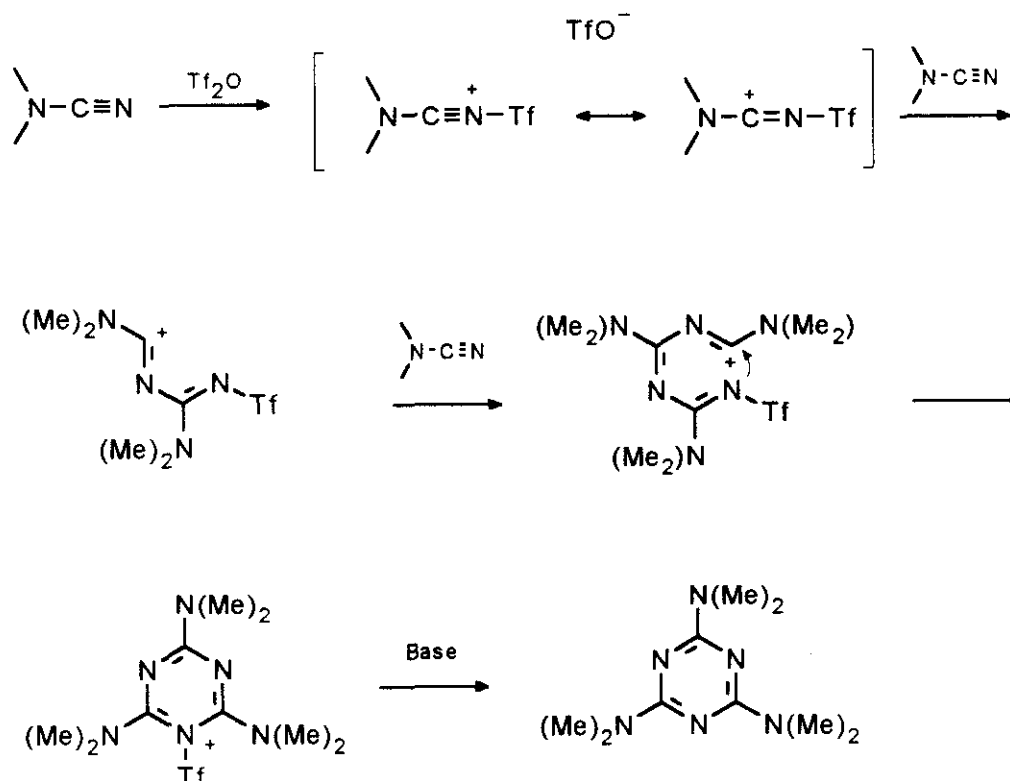
Esquema 63

La formación de la isourea se explica a través de un proceso de ataque nucleófilo del oxígeno carbonílico a dicha sal. La eliminación de un protón da lugar a la isourea correspondiente (esquema 64).



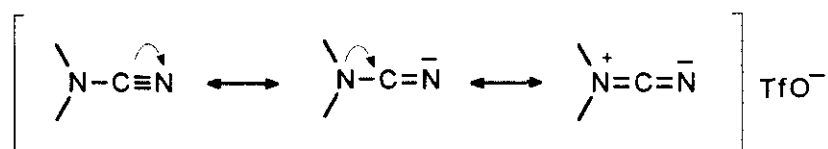
Esquema 64

La formación del trímero, se explica igualmente mediante un ataque nucleófilo y sucesivo de dos moléculas de cianamida a la sal de nitrilio anteriormente mencionada. La hidrólisis básica da lugar a la triazina correspondiente (esquema 65).



Esquema 65

Esta *diferente* reactividad de las cianamidas respecto a los cianuros de alquilo y arilo anteriormente estudiados, se debe a que el nitrógeno presenta un fuerte efecto conjugativo que no posee el carbono. Ello posibilita que la molécula de dimetilcianamida se encuentre muy polarizada (esquema 66) y que el N sp presente una densidad de carga negativa elevada, lo que le hará muy reactivo frente a reactivos electrófilos, como es el caso del Tf_2O , siendo esta reactividad superior a la del compuesto carbonílico.



Esquema 66

4.2.2. Isoureas: aplicaciones

Los derivados de la urea poseen una extraordinaria importancia; entre las aplicaciones más sobresalientes cabe destacar su empleo como herbicidas (p.e. sulfonilureas, sulfonilisoureas y guanidinas)⁸⁰, insecticidas y acaricidas (p.e. guanidinas y tioureas)⁸¹, agentes antiulcerosos⁸², analgésicos y agentes antiinflamatorios (tioureas)⁸³.

Por otra parte las isoureas presentan aplicaciones en Síntesis Orgánica⁸⁴ como: a) agentes alquilantes⁸⁵, b) reactivos de esterificación de ácidos carboxílicos⁸⁵, c) reactivos para la transferencia del grupo amidina, como en la formación de derivados de guanidina⁸⁶ y d) reactivos para la formación de heterociclos, como en la formación de derivados de pirimidina⁸⁴. Estas aplicaciones sintéticas se resumen en el esquema 67.

⁸⁰ a H. M. Brown, P. C. Kearney, *ACS Symp. Ser.* **1991**, 443 (*Synth. Chem. Agrochem.* 3, 32-49).

^b E. R. Gesing, C. Fest, R. Kirsten, J. Kluth, K. Muller, (Bayer A.-B.) *Eur. Pat. Appl. EP* 403,883. *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 223531x.

⁸¹ a J. Suzuki, I. Ouo, M. Yamaguchi, T. Yamada, R. Hatano, J. Mitsui, (Nippon Soda Co., Ltd) *Kokai Tokkyo Koho JP* 02,295,961 [90,295,961]. *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 201792f.

^b A. Pascual, (Ciba-Geigy A.-B.) *Eur. Pat. Appl. EP* 407,346. *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 201792f.

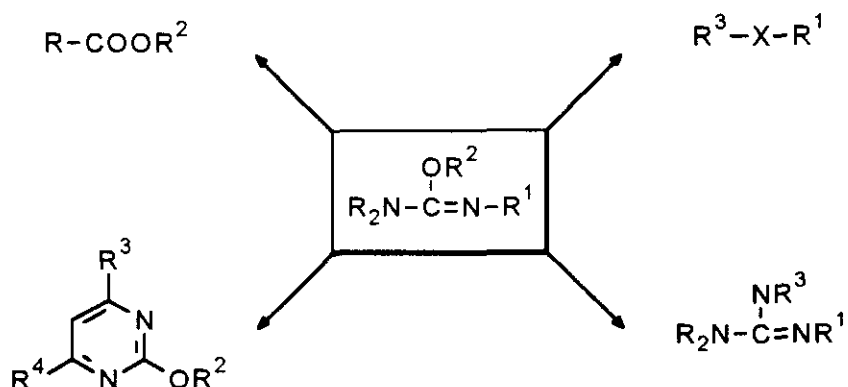
⁸² L. Willms, T. Huettelmaier, K. Bauer, H. Bieringer, (Hoechst A.-B.) *Ger. Offen. DE*, 3,522,938. *Chem. Abstr.* **1989**, 114854b.

⁸³ D. J. Reid, C. S. J. Walpole, R. Wrigglesworth, (Sandoz-Patent-G.m.b. H) *Ger. Offen. DE* 3,942,729 (Cl.C07C335/12). *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 42282w.

⁸⁴ J. Mathias Lon, *Org. Prep. Proced. Int.* **1980**, 12, 309.

⁸⁵ J. Mathias Lon, *Synthesis* **1979**, 561.

⁸⁶ A. F. Hegarty, C. N. Hegarty, F. L. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin II* **1973**, 2045.



Esquema 67

Como acabamos de ver, las ureas y otros compuestos relacionados (guanidinas, isoureas e isotioureas) son productos que presentan un extraordinario interés por sus numerosas aplicaciones. Por ello nos pareció interesante ensayar las posibilidades de síntesis de derivados de trifluormetanosulfonilisoureas que podía proporcionarnos la reacción anteriormente expuesta.

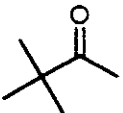
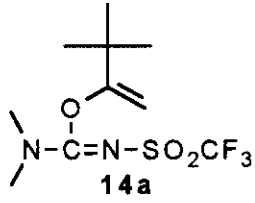

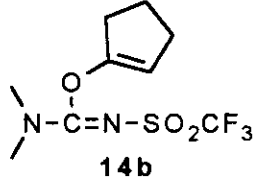
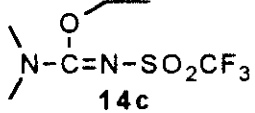
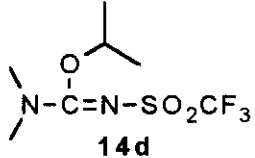
4.2.1. Síntesis de isoureas: Plan de trabajo

Las posibilidades de síntesis de isoureas se ensayarán por reacción de dimetilcianamida y Tf_2O con distintos alcoholes, fenoles y cetonas. Se intentará evaluar las limitaciones de esta reacción con relación a: 1) Impedimento estérico. Para ello se llevará a cabo la reacción con alcoholes de tipo primario (etanol), secundario (isopropanol) y terciario (*tert*-butanol), así como comparando la reactividad del fenol y del 2,6-dimetilfenol. 2) Activación del anillo benzénico. Se abordará con alcoholes con distinto grado de activación en el anillo; para ello se emplearán el cresol, fenol, *p*-clorofenol y *p*-nitrofenol. 3) Reactividad de otros nucleófilos como aminas y tioalcoholes.

4.2.2. Síntesis de isoureas: Resultados y discusión

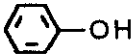
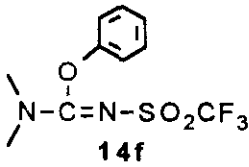

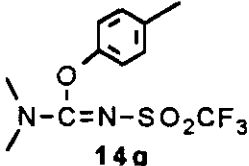

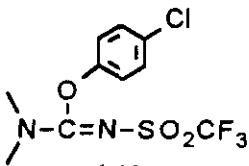

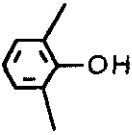
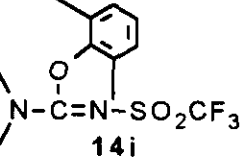
En la tabla 34 se recogen las distintas isoureas sintetizadas a partir de dimetilcianamida y Tf_2O , empleando como nucleófilo un alcohol, un fenol o una cetona.

Tabla 34. Isoureas.

Nucleófilo	Isourea	Rdto(%)
	 14 a	55
	 14 b	34
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	 14 c	66
$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	 14 d	57
$(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	—	—

Continúa

Tabla 34 (continuación). Isoureas obtenidas.

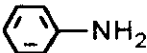
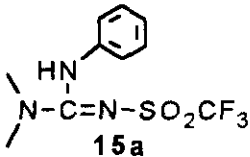
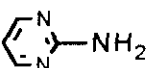
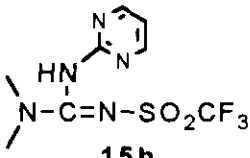
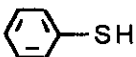
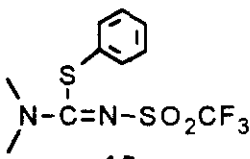
Nucleófilo	Isourea	Rdto(%)
	 14f	66
	 14g	60
	 14h	34
	—	—
	 14i	33

Como se puede observar en la tabla anterior, se aprecia una marcada relación entre el aumento del efecto estérico de los compuestos oxigenados de partida y la disminución de los porcentajes de isourea obtenidos. Así, se puede observar que el rendimiento disminuye al pasar de un alcohol primario (etanol) a un alcohol secundario (isopropanol), no observándose incluso la formación de isourea en el caso de utilizar un alcohol terciario (*terc*-butanol). De forma análoga se observa la disminución del rendimiento al pasar del fenol al 2,6-dimetilfenol.

Los grupos desactivantes en el anillo aromático disminuyen asimismo el rendimiento. Así, con el fenol y el *p*-cresol se obtienen rendimientos del 60 al 66%, pero cuando se introduce un grupo desactivante como en el *p*-clorofenol, el rendimiento disminuye hasta el 34%, no detectándose la formación de isourea en el caso del *p*-nitrofenol.

En la tabla 35 se recogen las sulfonilguanidinas y sulfoniltioisoureas sintetizadas a partir de aminas y tioles, respectivamente.

Tabla 35. Tioisoureas y guanidinas.

Sustrato	Producto	Rdto(%)
	 15 a	58
	 15 b	30
	 15 c	30

4.2.3. Elucidación estructural

La estructura de estos compuestos se ha establecido de acuerdo con sus espectros de IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN y masas.

4.2.3.1. Espectroscopía de ^1H -RMN

Las señales de los espectros de ^1H -RMN y su interpretación para los diferentes derivados de isourea sintetizados se recogen en las tablas 36 y 37.

Tabla 36. Espectros de ^1H -RMN de las isoureas 14a-14h.

Produc.	$\text{CH}_3\text{-N-CH}_3$	H del resto R
14a	3.20(sa)-3.10(sa)	4.50(d, J=4.1), 4.20(d, J=4.1)C=CH ₂ , 1.2(s)C(CH ₃) ₃
14b	3.18(sa)-3.14(sa)	5.21(q, J=2.2)H ₂ , 2.65-2.23(m)H ₅ , 2.52-2.38(m)H ₃ , 2.05-1.98(m)H ₆
14c	3.15(sa)	4.36(c, J=7.1)CH ₂ ; 1.32(t, J=7.1)CH ₃
14d	3.17(sa)	5.11(hp, J=4.1)CH; 1.33(d, J=6.3)(CH ₃) ₂
14e	3.27(sa)-3.18(sa)	7.42(t, J=8)H ₃ , H ₅ ; 7.27(t, J=8)H ₄ , 7.10(d, J=8)H ₂ , H ₆
14f	3.26(sa)-3.20(sa)	7.40(t, J=8)H ₃ , H ₅ ; 6.95(d, J=8)H ₂ , H ₆ ; 2.35(s)CH ₃ C ₄
14g	3.33(sa)-3.25(sa)	7.36(t, J=9)H ₃ , H ₅ ; 7.03(d, J=9)H ₂ , H ₆
14h	3.40(sa)	7.08(m)H ₃ , H ₄ , H ₅ ; 2.30(s)CH ₃ C ₂ , CH ₃ C ₆

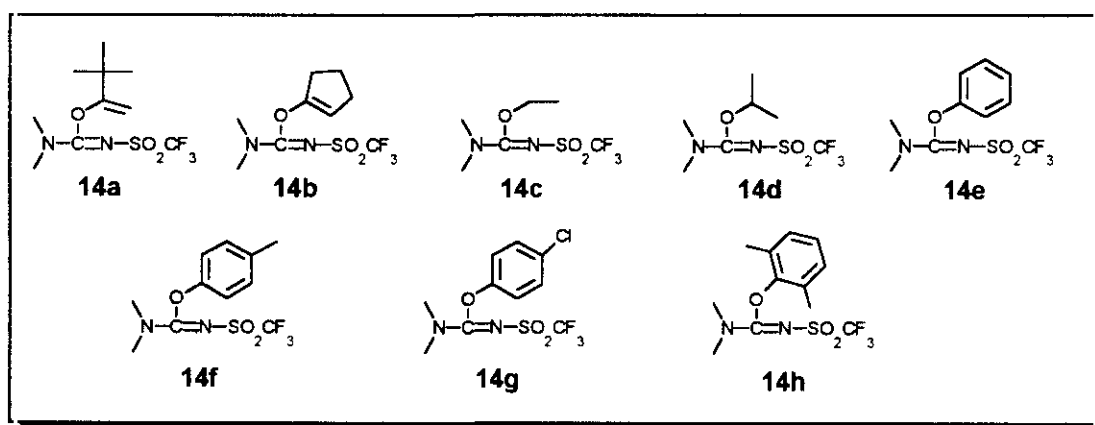
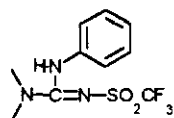
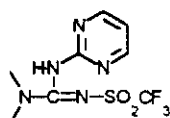
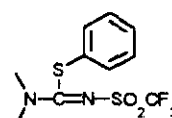


Tabla 37. Espectros de $^1\text{HRMN}$ de las guanidinas **15a** y **15b** y de la 2-feniltioisourea **15c**.

Produc.	$\text{CH}_3\text{-N-CH}_3$	H del resto R
15a	2.91(sa,6H)	8.41(sa,1H,NH),7.37(m,2H),7.21(m,1H),7.00(m,2H)
15b	3.29(s,3H) 3.05(s,3H)	8.95(sa,1H,NH),8.56(d,J=4.8,2H, H_4 , H_6) 7.02(t,J=4.8,1H, H_5)
15c	3.35(s,6H)	7.60-7.53(m,2H),7.52-7.42(m,3H)

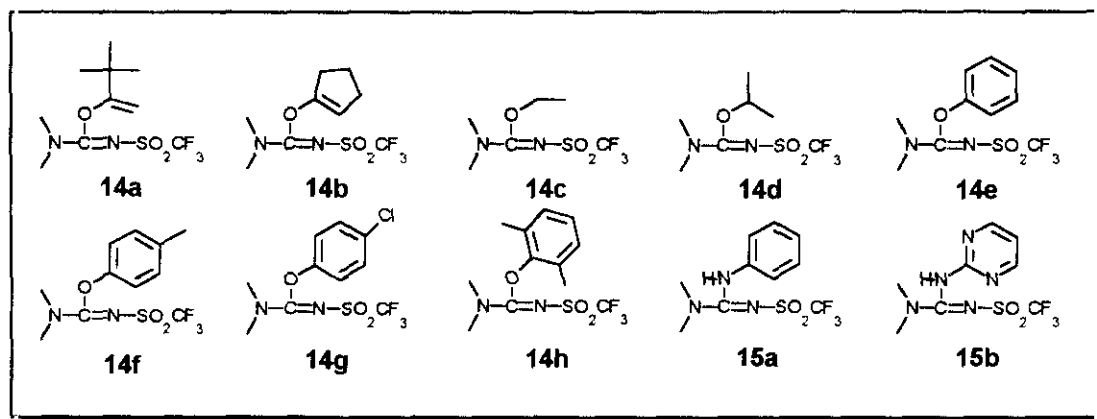
**15a****15b****15c**

4.2.3.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN

Las señales de los espectros de ^{13}C -RMN y su asignación para las diferentes isoureas se recogen en la tabla 38.

Tabla 38. Espectros de ^{13}C -RMN de las isoureas **14a-14h** y de las guanidinas **15a** y **15b**.

Prod	C=N	CF ₃ (c,J)	CH ₃ -N-CH ₃	C del resto R
14a	158.97	119.23(319.79)	39.35;37.34	165.87(O-C=C);88.55(C=CH ₂); 35.59(CMe ₃);27.79((CH ₃) ₃)
14b	157.2	119.6(332)	39.6,38.0	152.8C ₁ ,112.0C ₂ ,30.4C ₅ ,28.4C ₃ ,20.8C ₄
14c	158.78	119.39(319.82)	41.42;38.14	68.15(CH ₂);14.00(CH ₃)
14d	158.19	119.31(319.62)	40.00;37.86	76.52(CH);21.45((CH ₃) ₂)
14e	158.50	119.30(319.30)	40.10;38.30	152.20(C ₁);129.50(C ₃);128.50(C ₂)
14f	157.69	119.16(319.82)	40.22;38.36	150.39(C ₁);135.85(C ₄); 130.50-129.97(C ₃ , C ₅); 119.48(C ₂ , C ₆);20.72(CH ₃)
14g	157.06	119.26(319.74)	40.40;38.45	150.66(C ₁);131.63(C ₄); 129.69-129.11(C ₃ , C ₅); 121.34(C ₂ , C ₆)
14h	157.15	119.42(319.30)	41.21;39.02	149.45(C ₁);130.11(C ₂ , C ₆);128.50(C ₃ , C ₅) ;126.52(C ₄);16.78(CH ₃ C ₂ , CH ₃ C ₆)
15a	157.23	120.05(320.41)	39.82	137.71(C ₁);129.72(C ₃ , C ₅); 126.05(C ₄);126.42(C ₂ , C ₆)
15b	157.15	119.56(321.35)	40.61;39.64	158.47(C ₃ , C ₅);154.73(C ₁);116.06(C ₄)

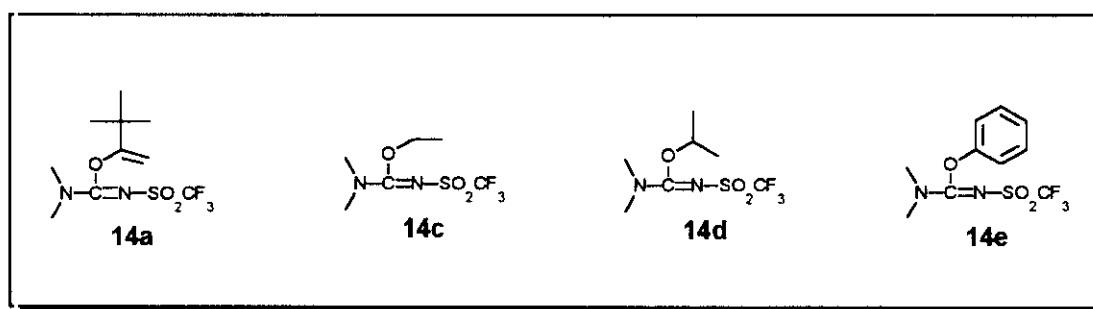


4.2.3.3. Espectrometría de masas

Las fragmentaciones más importantes obtenidas en los espectros de masas de las sulfonilisoureas **14a-14h**, guanidina **15a** e isotiurea **15c** sintetizadas, se recogen en la tabla 39.

Tabla 39. Espectros de masas de derivados de urea.

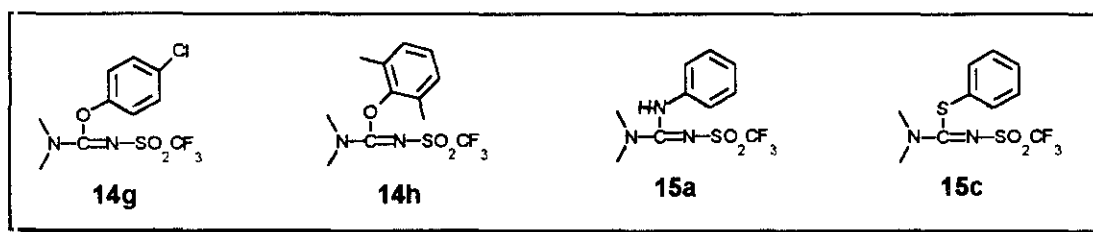
	14a	14c	14d	14e
M⁺	302(0.7)	246(6)	262(0.8)	296(1.7)
M-69	233(4)	179(48)	193(5)	227(10)
M-133	169(78)	115(31)	129(10)	163(6)
203	203(92)	—	203(8)	203(62)
151	—	151(41)	151(100)	—
139	139(100)	—	139(4)	139(52)
72	72(4.7)	72(41)	72(35)	72(100)
71	71(40)	—	71(36)	—
70	70(10)	—	70(4)	—
69	69(33)	69(39)	—	69(29)
60	60(84)	—	60(5)	60(65)
Otros	287(1.8), 113(87)	204(43), 73(62) 46(100)	221(23), 87(10)	93(9)



Continúa

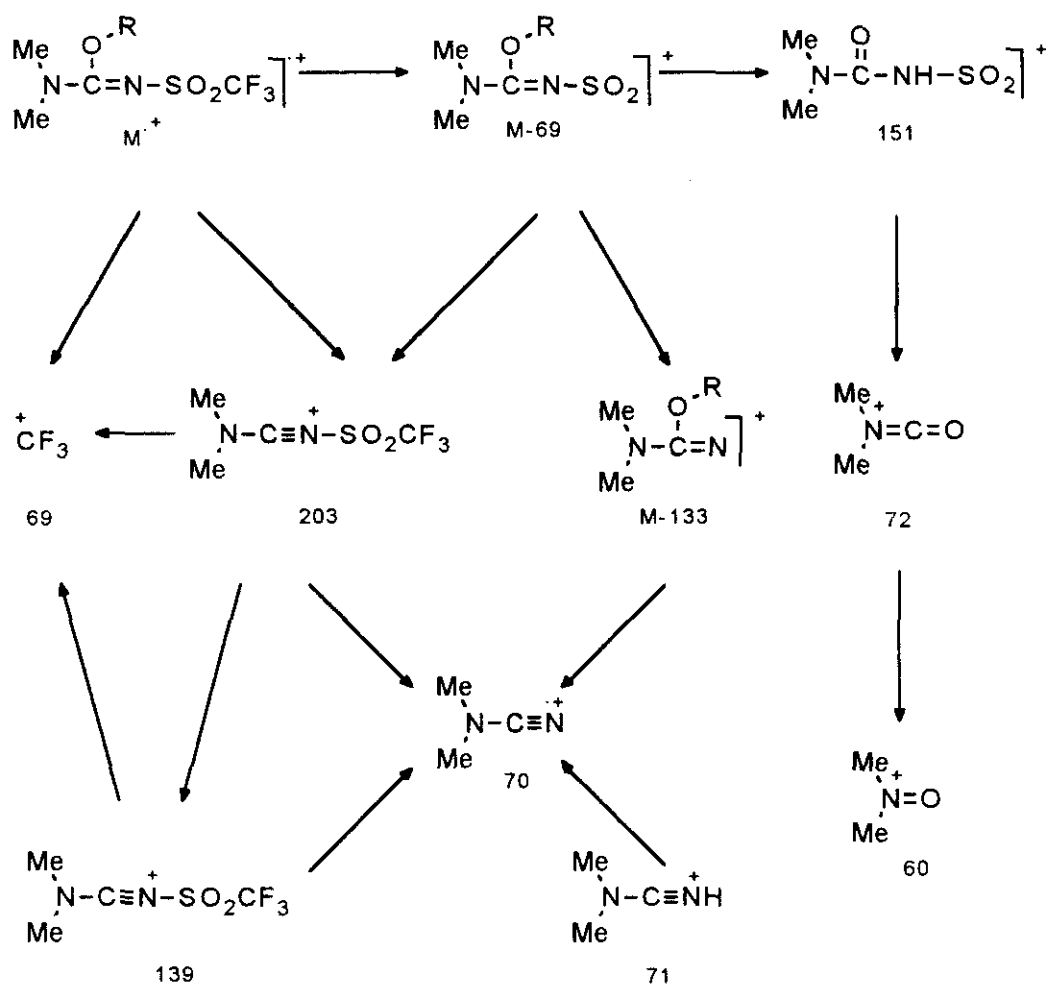
Tabla 39 (continuación). Espectros de masas de derivados de urea.

	14g	14h	15a	15c
M⁺	330(5)	324(2.6)	295(51)	312(0.26)
M-69	261(5.8)	255(4.8)	226(12)	—
M-133	—	191(100)	162(34)	179(100)
203	203(55)	203(74)	—	203(99)
151	—	—	—	—
139	139(38)	139(76)	139(12)	—
72	72(100)	72(56)	—	—
71	—	—	71(11)	—
70	—	—	—	70(9)
69	69(20)	69(18)	—	69(36)
60	60(55)	60(56)	60(12)	60(75)
Otros	111(4)	193(13), 121(27) 105(9), 91(7), 77(22)	68(11), 65(12) 45(37), 44(47)	129(78), 110(5) 65(75), 51(85)



A la vista de los resultados podemos dividir las fragmentaciones en 5 tipos, que implican la eliminación de los radicales $\cdot\text{SO}_2\text{CF}_3$ (M-133), $\cdot\text{OR}$, $\cdot\text{CF}_3$ (M-69), de la molécula neutra SO_2 (M-64) y la fragmentación que conduce al ión $^+\text{CF}_3$ (69). La evolución posterior de estos fragmentos hace que nos encontremos picos comunes en los compuestos estudiados como son el 151, 139, 72, 71, 70 y 60.

El diagrama de fragmentación que se propone para estos derivados se muestra en el esquema 68.

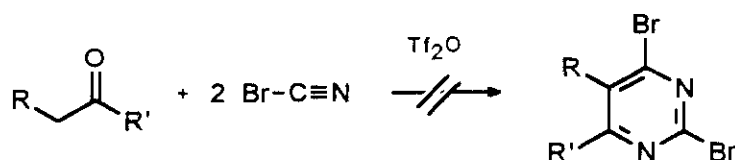


Esquema 68

4.3. Reacción de cetonas con haluros de cianógeno

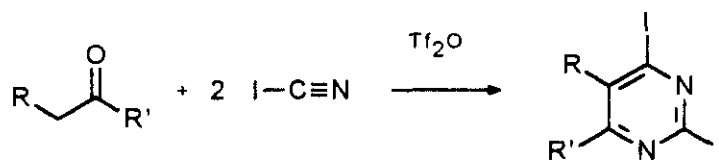
Esta reacción se ha llevado a cabo con bromuro de cianógeno (Br-CN) y yoduro de cianógeno (I-CN).

En el caso de la reacción de cetonas con bromuro de cianógeno, a pesar de las distintas condiciones ensayadas, no se ha obtenido en ningún caso la dibromopirimidina correspondiente, detectándose sin embargo la formación de triflato de vinilo de la cetona acompañado por productos de polimerización.



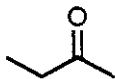
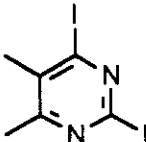
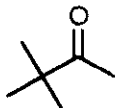
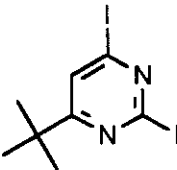

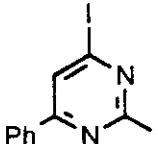
Esquema 69

Cuando se empleó yoduro de cianógeno se obtuvieron las correspondientes diiodopirimidinas con rendimientos del 15 al 25% como queda reflejado en la tabla 40. La reacción y su posterior tratamiento se llevaron a cabo en ausencia de luz, pues se comprobó que estos derivados se descomponían bajo su influencia. Los bajos rendimientos obtenidos a pesar de las diversas condiciones de reacción ensayadas quizá sean debidos, por una parte, a la descomposición parcial del nitrilo por acción del anhídrido triflico y por otra, a la baja solubilidad del yoduro de cianógeno por lo que se hace necesario un calentamiento inicial para su solubilización.



Esquema 70

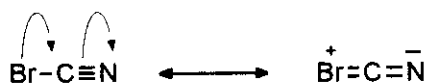
Tabla 40. Iodopirimidinas 5a-5c.

Cetona	Iodopirimidina	Rdto(%)
	 5a	15
	 5b	15
	 5c	25

4.3.1. Discusión mecanística

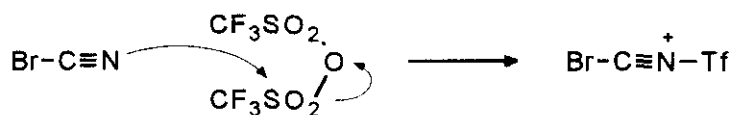
Los diferentes resultados obtenidos con los dos haluros de cianógeno estudiados pueden explicarse en función de los distintos efectos inductivos y conjugativos del bromo y del yodo. Purcell⁸⁷, en 1967, estudió los efectos de varios sustituyentes sobre el grupo ciano, encontrando que la constante de fuerza del grupo CN era mayor en el yoduro de cianógeno que en el bromuro de cianógeno. Ello implica que el enlace CN esté más polarizado en el bromuro de cianógeno, o lo que es lo mismo, que el nitrógeno de esta molécula posea una mayor densidad de carga negativa debido al mayor efecto conjugativo del bromo (esquema 71).

⁸⁷ K. F. Purcell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 6139. Artículo que recoge los efectos de los enlaces σ y π en la coordinación del grupo ciano.



Esquema 71

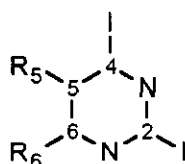
La mayor densidad de carga del nitrógeno, en el caso del bromuro de cianógeno, permitirá que éste pueda reaccionar con el anhídrido trifílico antes de que reaccione el compuesto carbonílico, al igual que ocurría con la dimetilcianamida. En este caso no se han aislado los productos análogos a la isourea y creemos que es debido a que el producto resultante se elimina en la hidrólisis final con la que termina la reacción, debido a que estos sustratos o bien sean solubles o bien puedan evolucionar a productos solubles durante el proceso de hidrólisis.



Esquema 72

4.3.1. Elucidación estructural

La estructura de estos compuestos ha sido establecida a partir de sus datos espectroscópicos de IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. Para la asignación de los espectros de RMN se han numerado las pirimidinas como se indica a continuación:



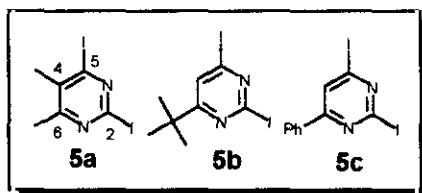
Esquema 73

4.3.1.1. Espectroscopía de ^1H -RMN

Los espectros de ^1H -RMN y su asignación se recogen en la tabla 41.

Tabla 41. ^1H -RMN de las 2,4-diiodopirimidinas 5a-5c.

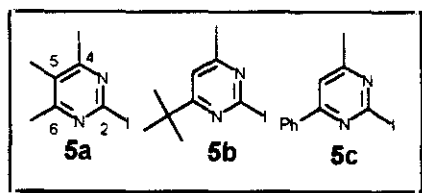
Pirimidina	5a	5b	5c
R_5	2.15(s,3H) 2.16(s,3H)	7.80(s,1H)	8.18(s,1H)
R_6		1.25(s,9H)	8.05(m,2H), 7.50(m,3H)

4.3.1.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN

Las señales de ^{13}C -RMN y su asignación se recogen en la tabla 42.

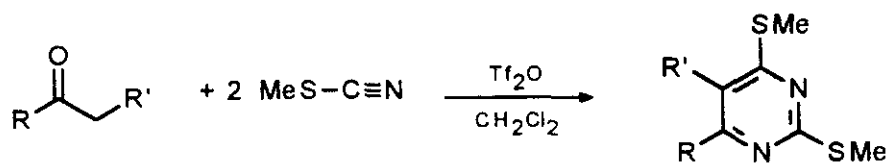
Tabla 42. ^{13}C -RMN de las 2,4-diiodopirimidinas 5a-5c.

Pirimid	C_2	C_4	C_6	C_5	R_6	R_5
5a	170.5 ⁱ	158.0 ^j	130.0 ^j	129.0 ^j	25.5	20.0
5b	178.0 ^j	158.1 ⁱ	130.0 ^j	129.0 ^j	38.0,30.0	—
5c	163.9 ⁱ	158.5 ⁱ	130.0 ^j	128.4 ⁱ	135.0,131.9, 129.4,127.5	—



4.4. Reacción de cetonas con tiocianato de metilo

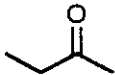
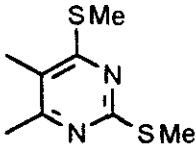
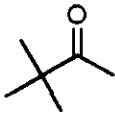


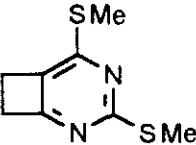
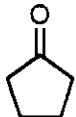
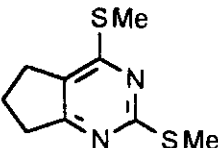
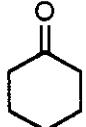
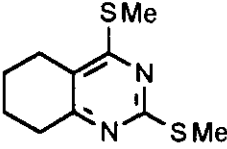


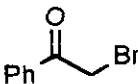
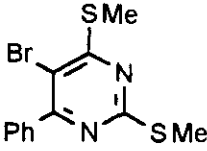
Se ha llevado a cabo la reacción de cetonas de cadena abierta y alicíclicas con tiocianato de metilo ($\text{CH}_3\text{S-CN}$), en presencia de Tf_2O (Esquema 74). En todos los casos ensayados se obtuvieron las 2,4-bis(metiltio)pirimidinas correspondientes con buenos rendimientos, como queda reflejado en la tabla 43.



Esquema 74

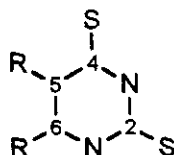
Las condiciones de reacción empleadas y rendimientos obtenidos son similares al caso de la reacción de cetonas de cadena abierta y alicíclicas con cianuros de alquilo y arilo. La formación de estas pirimidinas se puede explicar a través de un mecanismo similar al propuesto para la síntesis de alquil y arilpirimidinas (Capítulo 4, apartado 1.1.1, pág. 29).

Tabla 43. 2,4-bis(metiltio)pirimidinas 6a-6g.

Cetona	Pirimidina	Rdto(%)
	 6 a	75
	 6 b	70
	 6 c	40
	 6 d	70
	 6 e	60
	 6 f	80
	 6 g	70

4.4.1. Elucidación estructural

La estructura de estos compuestos ha sido establecida a partir de sus datos espectroscópicos de IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. Para la asignación de los espectros de RMN se han numerado las pirimidinas como se indica a continuación:



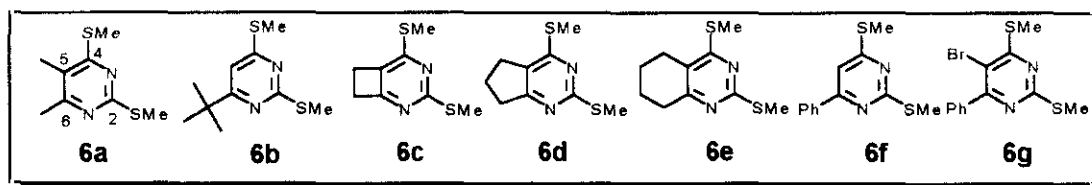
Esquema 75

4.4.1.1. Espectroscopía de ^1H -RMN

Los espectros de ^1H -RMN y su asignación se recogen en la tabla 44.

Tabla 44. ^1H -RMN de las 2,4-bis(metiltio)pirimidinas 6a-6g.

Pirimid	CH_3SC_2	CH_3SC_4	R-C_6	R-C_5
6a	2.53(s,3H);2.52(s,3H)		2.34(3H)	2.09(3H)
6b	2.59(s,3H);2.51(s,3H)		1.25(s,9H)	6.79(s,1H)
6c	2.55(s,3H);2.52(s,3H)		3.29(m,2H)	3.12(m,2H)
6d	2.59(s,3H);2.57(s,3H)		2.88(t,J=7.8,2H)	2.72(t,J=7.8,2H)
			2.10(q,J=7.8,2H)	
6e	2.56(s,6H)		2.75(m,2H)	2.48(m,2H)
			1.83(m,4H)	
6f	2.65(s,3H);2.62(s,3H)		8.04(m,2H);7.25(m,3H)	7.28(s,1H)
6g	2.60(s,3H);2.59(s,3H)		7.70(m,2H);7.50(m,3H)	—



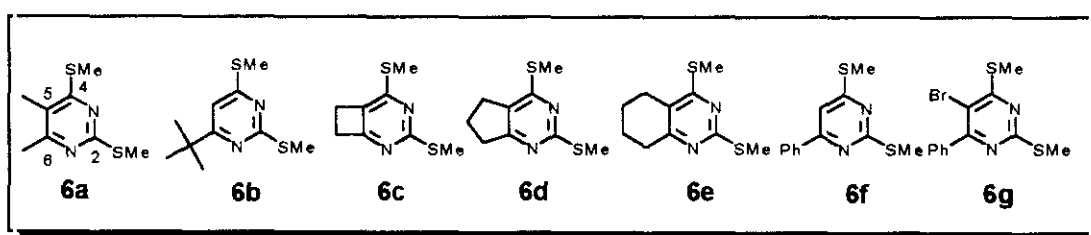
4.4.1.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN

Las señales de ^{13}C -RMN y su asignación se recogen en la tabla 45.

Tabla 45. ^{13}C -RMN de las 2,4-bis(metiltio)pirimidinas 6a-6g.

Pir	C ₂	C ₄	C ₆	C ₅	CH ₃ SC ₂	CH ₃ SC ₄	RC ₆	RC ₅
6a	168.05;167.05		161.83	120.30	13.87;12.92 ⁱ		21.61	12.75 ⁱ
6b	174.66;170.40		169.73	108.63	13.66;11.99		36.61CMe ₃ ; 38.75C(CH ₃) ₃	—
6c	165.50;161.00			130.00	14.00;12.00		35.57	29.50
6d	170.96;169.20		161.13	126.06	13.92;11.47		33.49	27.22
							21.32	
6e	168.55;167.07		162.41	121.83	13.96;12.29		31.68	23.68
							22.01;21.94	
6f	171.75;170.65		161.32	109.21	14.09;12.36		136.24 ^p ;130.66 ^p ; 128.64;127.02	—
6g	171.64;169.79		162.50	112.05	14.90;14.77		137.83 ^p ;130.11 ^p ; 129.63;128.33	—

ⁱ señales intercambiables; ^p carbono en posición ipso (1') del anillo aromático; ^p carbono en posición para (4') del anillo aromático.

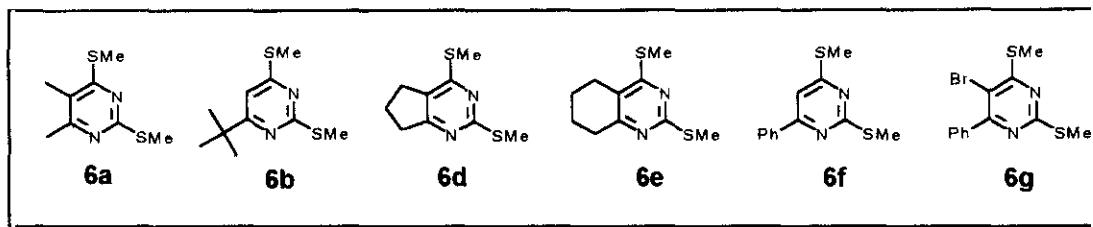


4.4.1.3. Espectrometría de masas

Los fragmentos más importantes observados en los espectros de masas y su intensidad relativa aparecen recogidos en la tabla 46.

Tabla 46. Espectros de masas de las 2,4-bis(metiltio)pirimidinas 6a, 6b, 6d, 6e y 6f.

Pir	M ^{•+}	M-1	M-15	M-30	M-33	Otros
6a	200(100)	—	185(16)	—	167(51)	154(13)[M-46]; 153(13)[M-47]
6b	228(100)	227(44)	213(76)	198(91)	—	185(45)[M-43]
6d	212(100)	211(10)	197(26)	—	179(80)	151(29)[M-61]
6e	226(100)	225(8)	211(87)	—	193(72)	180(18)[M-46]
6f	248(100)	—	233(27)	—	215(33)	187(17)[M-61]



Los espectros de masas de estos derivados presentan fragmentaciones típicas de los tioéteres aromáticos⁸⁸. Así, en la tabla anterior se observa la eliminación de metilo (M-15), o la eliminación del radical [•]SH (M-33). La escisión de un radical metilo, seguida por una eliminación de CS, conduce a un fragmento característico de 61 unidades de masa por debajo de M^{•+}. También se observa la eliminación del grupo CH₂S (M-46), similar a la eliminación de formaldehído en éteres aromáticos.

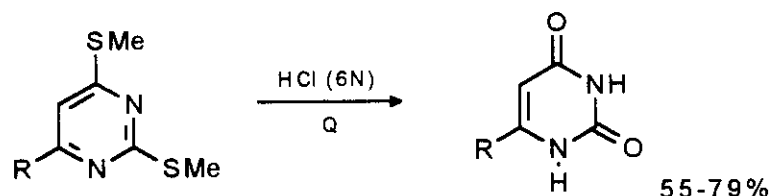
⁸⁸ J. Seibl, *Espectrometría de masas*, Alambra, Madrid 1973, pág.144.

4.4.2. Reactividad de pirimidinas tiosustituidas

4.4.2.1. Revisión bibliográfica⁸⁹

Las pirimidinas sustituidas con grupos que contienen azufre, constituyen una serie de compuestos de gran importancia dentro de la serie pirimidínica, debido a las diversas reacciones de transfuncionalización que pueden experimentar, lo que convierte a estos sustratos en excelentes intermedios de reacción en un gran número de rutas sintéticas.

Dentro de este contexto cabe destacar en primer lugar la hidrólisis (reflujo de HCl, 6N) de las 2-,4/6- alquiltiopirimidinas⁹⁰, que conduce a las correspondientes pirimidinonas (esquema 76).



Esquema 76

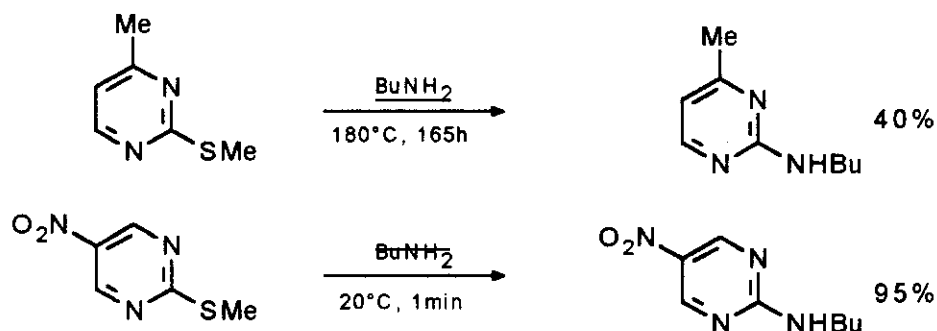
Asimismo, la aminólisis de estos 2-,4/6-alkiltioderivados constituye un proceso de interés, ya que permite sintetizar aminopirimidinas; por ello, esta reacción ha sido objeto de un amplio estudio⁹¹ en numerosas pirimidinas tioalquilsustituidas, permitiendo deducir que la mayor o menor facilidad con que la aminólisis tiene lugar, depende de la posición en la que se encuentra unido el grupo alquiltio al anillo pirimidínico. Así, se observa que las 4/6-(alquiltio)pirimidinas reaccionan con mayor velocidad que las 2-alkiltiopirimidinas y

⁸⁹ A. R. Katritzky, C. W. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. The Structure, Reactions, Synthesis and uses of Heterocyclic Compounds*, pergamon press. Ltd. Oxford England, 1984, pág. 93.

⁹⁰ L. Strakowski, D. Harden, R. A. Watson, *Synthesis* 1987, 70.

⁹¹ D. J. Brown, *Mechanisms of Molecular Migrations*, B.S. Thyagarajan, Wiley New York, 1968, I, 209.

que, por otro lado, este proceso es dependiente de la presencia de sustituyentes polares en el anillo, encontrándose que los grupos electrodonadores ralentizan la reacción, mientras que los electroaceptores la aceleran (esquema 77).



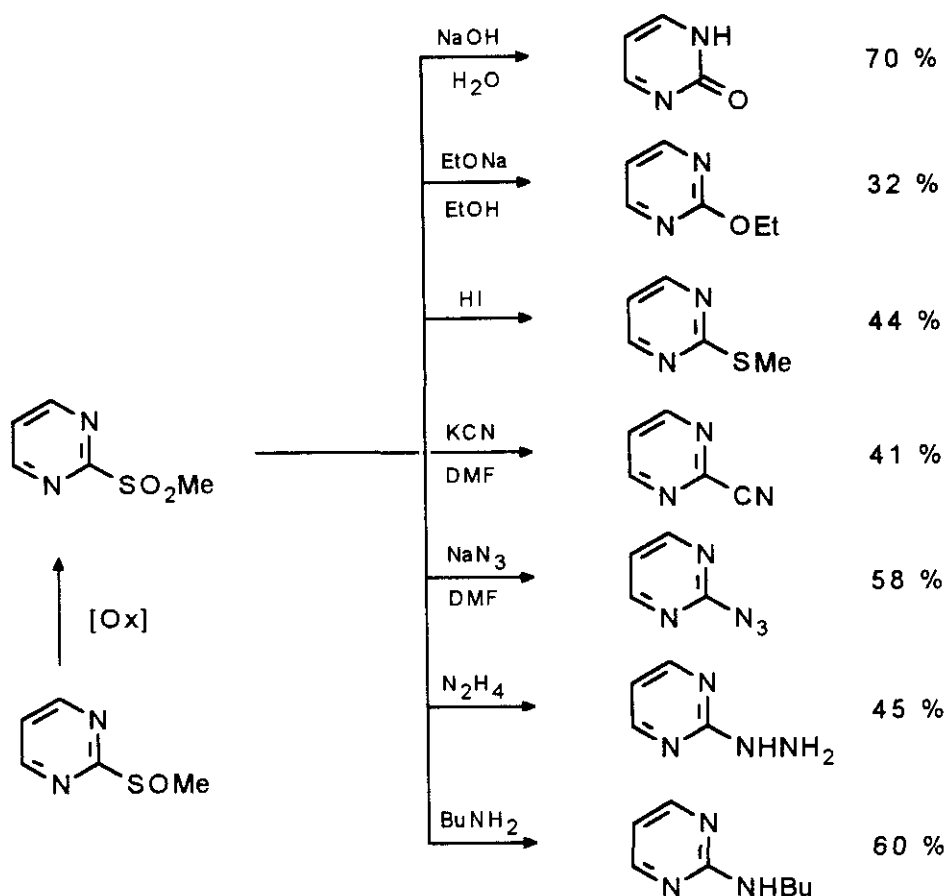
Esquema 77

Sin embargo, la reactividad de los grupos alquiltio en reacciones de desplazamiento nucleófilo es menor que la de los grupos alquilsulfinilo y alquilsulfonilo^{91,92}; por este motivo en la mayoría de los casos es conveniente la oxidación de las alquiltiopirimidinas que conduce a las correspondientes alquilsulfinil o alquilsulfonilpirimidinas. Este proceso de oxidación se realiza con KMnO_4 , NaIO_4 , Cl_2 o perácidos orgánicos⁹¹.

La mayor reactividad de los grupos alquilsulfinilo y alquilsulfonilo frente al grupo alquiltio, se debe al mejor carácter como grupo saliente que poseen los primeros, pudiendo experimentar una gran variedad de reacciones de transfuncionalización⁹¹. Una muestra de estas posibilidades se refleja seguidamente para el caso de la 2-metilsulfonilpirimidina (esquema 78). Así, por tratamiento con sosa diluida y con etóxido sódico en etanol conduce a la 2-(1H)-pirimidinona y a la 2-etoxipirimidina respectivamente. La reducción con HI permite obtener nuevamente la 2-metiltiopirimidina, mientras que la calefacción con cianuro potásico en DMF conduce a la 2-cianopirimidina. Los grupos azido, hidrazido y amino pueden introducirse por tratamiento con azida sódica, hidrazina y aminas (hidróxido amónico) respectivamente. La 2-metilsulfinilpirimidina

⁹² J. M. Carpenter, G. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 3987.

experimenta reacciones similares y además puede ser oxidada a la correspondiente sulfona.



Esquema 78

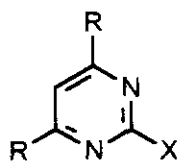
Los grupos alquilsulfonilo poseen una nucleofugacidad comparable a la del cloro y superior a la de los grupos alquiltio, como se pone de manifiesto en los estudios realizados para la alquilamonólisis de pirimidinas sustituidas en posición 2, cuyos resultados⁹³ se muestran en la tabla 47. Por otro lado, ya se ha

⁹³ D. J. Brown, *Mechanisms of Molecular Migrations*, B.S. Thyagarajan, Wiley New York, 1968, 1, 209.

comentado la mayor reactividad de los derivados 4-sustituídos que la de los 2-sustituídos.

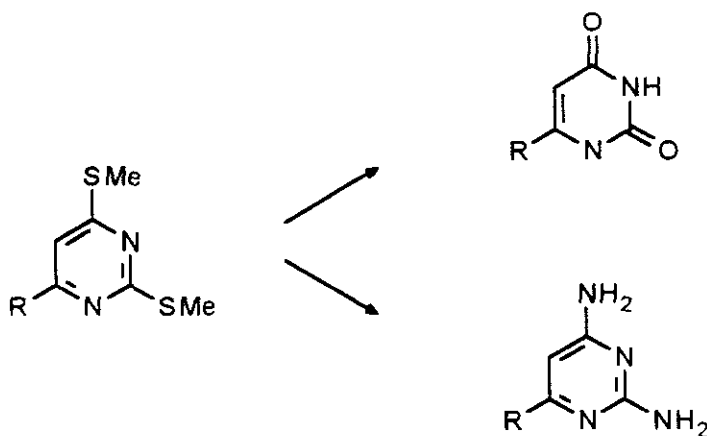
Tabla 47. Reactividad de pirimidinas 2-sustituídas.

R	X	K_X/K_{Me}
Me	SMe	1
H	SMe	20
H	Cl	3×10^6
H	SOMe	6×10^6
H	SO ₂ Me	12×10^6



4.4.2.2. Objetivos

Por todo lo anteriormente expuesto, pensamos en utilizar las 2,4-bis(metiltio)pirimidinas obtenidas a partir de cetonas y tiocianato de metilo, como precursores para la obtención de pirimidinas 2,4-difuncionalizadas inaccesibles a partir de nitrilos funcionalizados. Las reacciones de funcionalización a ensayar serán las de introducción de grupos OH (para obtener uracilos) y de grupos NH₂ (conducente a 2,4-diaminopirimidinas) (Esquema 79).

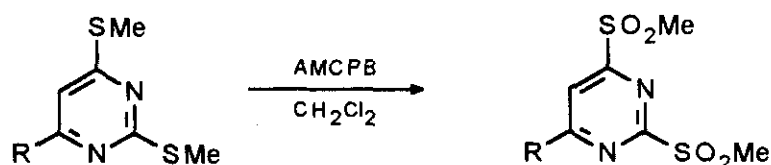


Esquema 79

4.4.2.3. Reacciones de transfuncionalización de pirimidinas 2,4-tio-sustituídas. Resultados y discusión.

En la bibliografía se encuentra descrita la reacción de hidrólisis de las 2,4-bis(metiltio)pirimidinas, que permite la síntesis de uracilos. Cuando llevamos a cabo esta reacción, no se obtuvo el uracilo derivado de la 2,4-bis(metiltio)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina empleada, debido a que en las enérgicas condiciones de reacción esta pirimidina se descompone⁹⁴.

Como se ha indicado en el apartado 4.4.2.1. (pág. 110), las alquilsulfonyl y alquilsulfinilpirimidinas, son sustratos más reactivos que las alquiltiopirimidinas en reacciones de desplazamiento nucleófilo. Ello permite realizar las reacciones de transfuncionalización en condiciones suaves de reacción. Debido a esto, las reacciones de transfuncionalización se realizaron a partir de aquellas, ya que se obtienen fácilmente a partir de sus correspondientes 2,4-metiltiopirimidinas mediante la oxidación con ácido metacloroperbenzoico a temperatura ambiente.

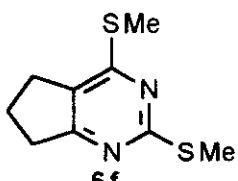
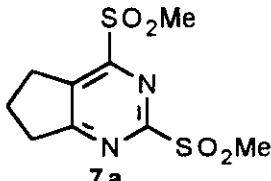
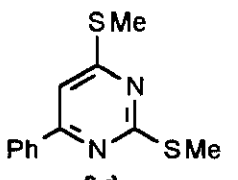
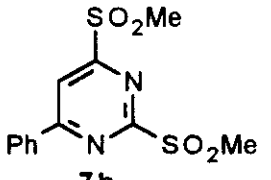


Esquema 80

Las alquilsulfonylpirimidinas obtenidas se muestran en la tabla 48. Como puede observarse en dicha tabla, los rendimientos obtenidos son elevados.

⁹⁴ Esta pirimidina no debe ser muy estable debido a la gran tensión del anillo de cinco miembros. Se ha observado que la 2,4-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopentapirimidinase descompone con el tiempo, cuando se mantiene a temperatura ambiente.

Tabla 48. 2,4-bis(metilsulfonyl)pirimidinas obtenidas 7a y 7b.

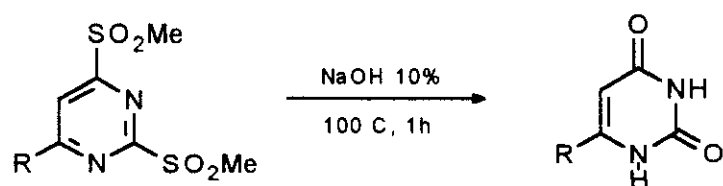
Pirimidina	(Metilsulfonyl)pirimidina	Rdto(%)
 6f	 7a	85
 6d	 7b	95

4.4.2.3.1. Reacciones de sulfonilpirimidinas

Las 2,4-bis(alquiltiosulfonyl)pirimidinas obtenidas fueron sometidas a las reacciones de desplazamiento nucleófilo a, b y c que se muestran a continuación:

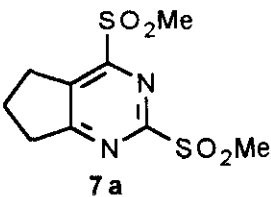
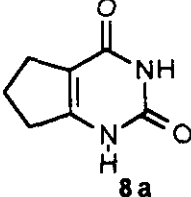
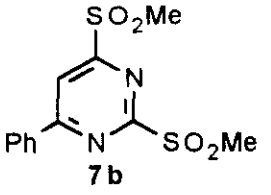
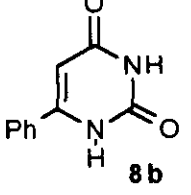
a) Hidrólisis alcalina: Obtención de uracilos

Las 2,4-bis(metilsulfonyl)pirimidinas expuestas en la tabla 48, se trataron con NaOH al 10% a reflujo durante 1h. De esta forma se obtuvieron, con excelentes rendimientos, los uracilos correspondientes, como se refleja en la tabla 49.



Esquema 81

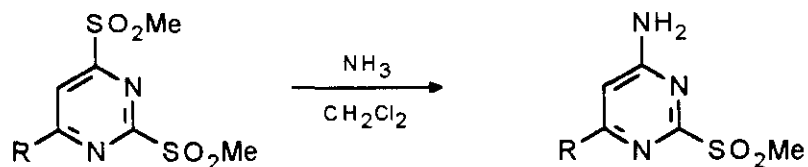
Tabla 49. Uracilos obtenidos 8a y 8b.

Sustrato	Uracilo	Rdto(%)
 7 a	 8 a	85
 7 b	 8 b	90

b) Reacción de amonolisis: Obtención de 4-amino-2-metilsulfonilpirimidina

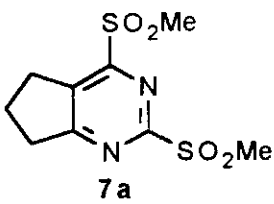
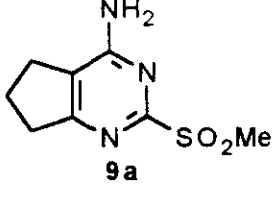
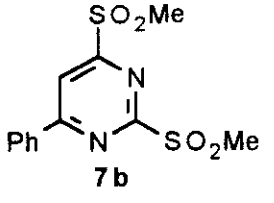
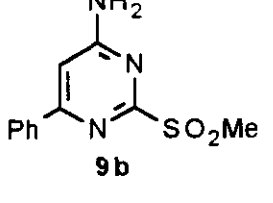
La amonolisis en condiciones suaves (temperatura ambiente, corriente de NH_3) de las 2,4-dimetilsulfonilpirimidinas, permite la sustitución selectiva del grupo metilsulfonilo en posición 4, ya que ésta se encuentra más activada que la posición 2, como se expuso en este Capítulo en el apartado 4.4.2.1 (pág 110).

Las 4-amino-2-metilsulfonilpirimidinas se obtienen, en las condiciones arriba indicadas, con buenos rendimientos (tabla 50) y son sustratos de interés ya que pueden ser sometidas nuevamente a otras reacciones de transfuncionalización en la posición 2.



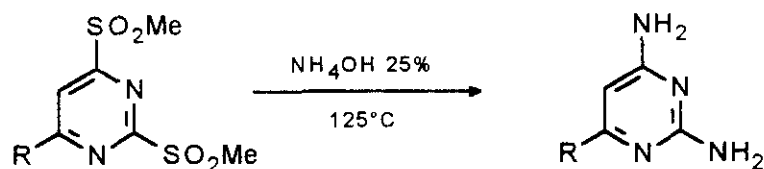
Esquema 82

Tabla 50. 4-Amino-2-(metilsulfonil)pirimidinas 9a y 9b.

Sustrato	Producto	Rdto(%)
 <p>7a</p>	 <p>9a</p>	60
 <p>7b</p>	 <p>9b</p>	74

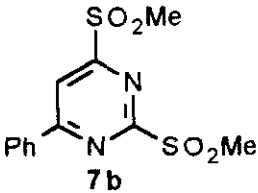
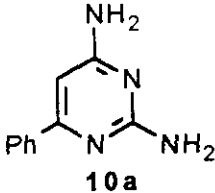
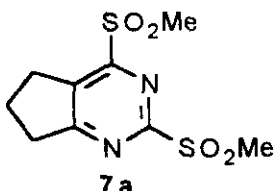
c) Reacción de amonolisis: Obtención de 2,4-diaminopirimidinas

Dada la importancia de las 2,4-diaminopirimidinas, se decidió llevar a cabo la amonolisis de las 2,4-dimetilsulfonilpirimidinas en condiciones más energéticas que las empleadas en el apartado b) (disolución de hidróxido amónico al 25%, ampolla cerrada, 120°C). Los resultados se muestran en la tabla 51, e indican que es posible la obtención de diaminopirimidinas monocíclicas con buenos rendimientos. Sin embargo, este procedimiento no resultó positivo en el caso de la pirimidina bicíclica ensayada, debido probablemente a la tensión de anillo que presenta el sustrato.



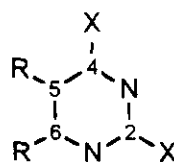
Esquema 83

Tabla 51. 6-fenil-2,4-diaminopirimidina 10a.

Sustrato	Diaminopirimidina	Rdto(%)
 <p>7b</p>	 <p>10a</p>	50
 <p>7a</p>	—	—

4.4.2.3.2. Elucidación estructural

Las estructuras de estos compuestos se han establecido de acuerdo con sus espectros de IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. Para la asignación de los espectros se han numerado estas pirimidinas como se muestra en el esquema siguiente:



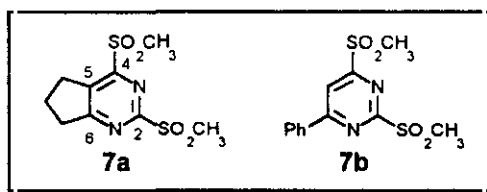
Esquema 84

4.4.2.3.2.1. Espectroscopía de ^1H -RMN

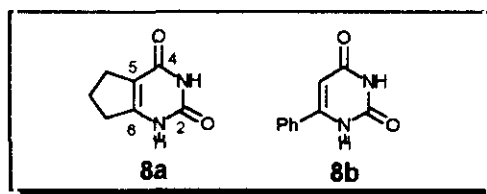
Las señales de ^1H -RMN y su asignación para las 2,4-bis(metilsulfonyl)-pirimidinas, uracilos y 4-amino-2-(metilsulfonyl)pirimidina y 2,4-diaminopirimidinas obtenidas se recogen en las tablas 52, 53 y 54 respectivamente.

Tabla 52. ^1H -RMN de las 2,4-bis(metilsulfonil)pirimidinas 7a y 7b.

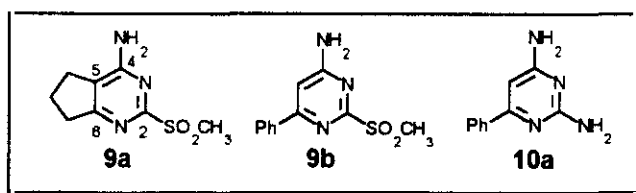
Pirimid	RC ₂	RC ₄	RC ₆	RC ₅
7a	3.34(s,3H);2.35(s,3H)		3.42(t,J=7.7,2H);2.32(q,J=7.7,2H), 3.22(t,J=7.7,2H)	
7b	3.60(s,3H);3.50(s,3H)		8.45(m,2H);7.70(m,3H)	8.60(s,1H)

Tabla 53. ^1H -RMN de los uracilos 8a y 8b.

Uracilo	N ₁ H	N ₃ H	RC ₆	RC ₅
8a	11.02(sa);10.71(sa)		2.62(t,J=7.3,2H)1.94(q,J=7.3,2H);2.43(t,J=7.3,2H)	
8b	11.14(sa);11.10(sa)		7.69(m,2H);7.49(m,3H)	5.80(s)

Tabla 54. ^1H -RMN de las aminopirimidinas 9a, 9b y 10a.

Pirim	RC ₂	C ₄ NH ₂	RC ₆	RC ₅
9a	3.22(s,3H)	7.40(sa,2H)	2.82(t,J=7.5,2H);2.04(q,J=7.5,2H);2.68(t,J=7.5,2H)	
9b	3.37(s,3H)	7.74(sa,2H)	8.07(m,2H);7.55(m,3H)	7.05(s,2H)
10a	6.32(sa,2H)	5.92(sa,2H)	7.86(m,2H);7.40(m,3H)	5.92(s1,H)

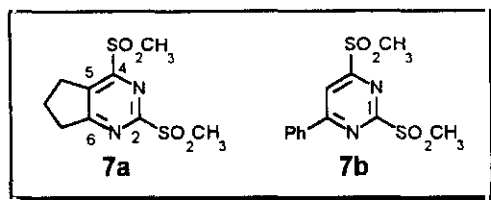


4.4.2.3.2.2. Espectroscopía de ^{13}C -RMN

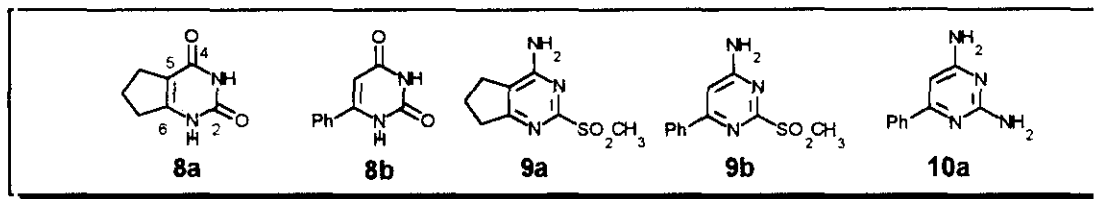
Los espectros de ^{13}C -RMN y su asignación para las 2,4-bis(metilsulfonyl)-pirimidinas, uracilos y 4-amino-2-(metilsulfonyl)pirimidina y 2,4-diaminopirimidinas se recogen respectivamente en las tablas 55, 56 y 57 .

Tabla 55. ^{13}C -RMN de las 2,4-bis(metilsulfonyl)pirimidinas 7a y 7b.

Pir	C ₂	C ₄	C ₆	C ₅	RC ₂	RC ₄	RC ₆	RC ₅
7a	183.9;163.9;158.5			135.8	39.6;39.3		33.9;32.8;32.0	
7b	168.54;167.16;165.75			115.05	39.70;39.19		133.68i;133.47p;129.47;128.36	

Tabla 56. ^{13}C -RMN de los uracilos 8a y 8b.

Uracil	C ₂	C ₄	C ₆	C ₅	RC ₆	RC ₅
8a	156.07;152.35		162.08	109.65	31.05;26.41;20.98	
8b	152.72;152.10		164.33	98.32	131.85;131.29;129.03;127.17	

Tabla 57. ^{13}C -RMN de las aminopirimidinas 9a, 9b y 10a.

Pirim	C ₂	C ₄	C ₆	C ₅	RC ₄	RC ₆	RC ₅
9a	171.16;164.25;160.49			118.29	39.03	33.85;26.99;21.06	
9b	165.93;165.37;161.04			101.74	38.09	135.63i;130.94p;128.98;126.63	
10a	165.0;163.0;162.5			91.0	—	137.9i;129.5p;128.2;126.2	

5. Parte Experimental

Se describen en este capítulo los métodos de síntesis de las diferentes series de compuestos obtenidos junto con sus datos espectroscópicos de *IR*, $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ y *espectro de masas*. Asimismo se incluyen los espectros de ejemplos seleccionados de cada tipo de compuesto obtenido.

Los equipos empleados y técnicas experimentales de uso general utilizadas se describen a continuación:

Los **puntos de fusión y ebullición** están sin corregir.

Los **espectros de IR** se registraron en un espectrómetro *Perkin-Elmer 257*.

Los **espectros de ^1H y $^{13}\text{C-RMN}$** se registraron en un espectrómetro *Varian XL 300*, y los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ), empleando TMS como patrón interno y utilizando como referencia la señal de resonancia del protón y carbono-13 del disolvente empleado, CDCl_3 ($\delta = 7.28$ y 76.89 ppm), CD_2Cl_2 ($\delta = 5.32$ y 53.80 ppm) y DMSO ($\delta = 2.50$ y 39.50).

Los **espectros de masas** fueron obtenidos en un espectrómetro *Varian Mat-711* a 100 eV.

Los **análisis elementales** se realizaron en un analizador *Perkin-Elmer 2400 CHN*.

Los **disolventes** fueron purificados por destilación y secados con agentes estándar⁹⁵. Los reactivos utilizados fueron obtenidos de casas comerciales. En el caso de reactivos líquidos fueron secados sobre tamiz molecular (4 Å) y destilados. Se empleó gel de sílice 60 (Merck) y alúmina (Merck).

⁹⁵ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sydney-Paris-Frankfurt, 2ª Edición 1980.

El **anhidrido tríflico** fue preparado a partir de ácido tríflico y P_2O_5 ⁹⁶. Para ello se destilan 72 ml (810 mmol) de TfOH sobre 82.0 g (577 mmol) de P_2O_5 . El destilado recogido se redestila sobre 3.2 g (22 mmol) de P_2O_5 , recogién dose la fracción de 81-84°C.

Los **cálculos de modelización molecular** se han realizado en un PC 386, utilizando el programa *PCMODEL 4.0* editado por Serena Software, P.O. Box 3076, Bloomington 47402-3076.

⁹⁶ P. J. Stang, T. E. Dueber, *Org. Synth.* 1974, 54.

1. REACCIÓN DE CETONAS CON GRUPO METILENO EN POSICIÓN α : SÍNTESIS DE ALQUIL Y ARILPIRIMIDINAS: MÉTODO GENERAL

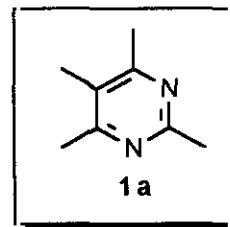
A una disolución de anhídrido trifluorometano sulfónico (Tf_2O) y nitrilo en 10 ml de cloruro de metileno anhidro o 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) anhidro se adiciona, lentamente y con agitación, una disolución de cetona en 10 ml de CH_2Cl_2 o 1,2-DCE. Las proporciones molares de cetona:nitrilo:anhídrido son 1:2.2:1.2 respectivamente. Terminada la adición la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente o a reflujo de 1,2-DCE durante el tiempo adecuado.

Finalmente, se adiciona cuidadosamente y a temperatura ambiente una disolución saturada de NaHCO_3 hasta pH básico, se separa la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de NaCl hasta pH neutro y se seca sobre MgSO_4 .

El disolvente se elimina a presión reducida y el bruto de reacción es purificado por destilación, cristalización o cromatografía de columna sobre gel de sílice 60 (Merck) utilizando una mezcla de cloruro de CH_2Cl_2 - Et_2O 2:1 como eluyente.

1.1. Síntesis de 2,4,5,6-tetrametilpirimidina (1a)

Siguiendo el método general (pág. 124) se hacen reaccionar 2.00 g (2.7 mmol) de 2-butanona con 2.50 g (6.1 mmol) de acetonitrilo y 9.39 g (3.3 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 19 h.



El crudo de reacción se purifica por destilación a vacío.

Se obtienen 2.60 g (70%). P.e.: 29-30 °C (0.5 torr)⁹⁷.

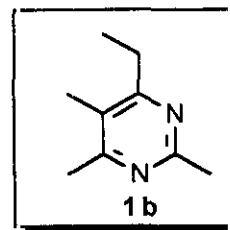
IR (film, ν cm^{-1}): 1570 (mf), 1435 (f).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3.02 (s, 3H); 2.83 (s, 6H); 2.57 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 162.25, 162.04, 121.56, 23.73, 20.46, 11.76.

m/e (intensidad relativa): M^+ 136 (100), 135 (28).

⁹⁷ W. Zielinski, *Heterocycles* **1985**, *23*, 1639. p.e.: 196-197°C (760 torr).

1.2. Síntesis de 4-etil-2,5,6-trimetilpirimidina (1b)

Siguiendo el método general (pág. 124) se hacen reaccionar 2.00 g (2.3 mmol) de 3-pentanona con 2.09 g (5.1 mmol) de acetonitrilo y 7.86 g (2.7 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica por destilación a vacío.

Se obtienen 3.09 g (90%). P.e.: 52-54 °C (2.5 torr)⁹⁸.

IR (CCl_4 , ν cm^{-1}): 1560 (mf), 1415 (f).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 2.74 (c, $J=8$ Hz, 2H); 2.61 (s, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.20 (s, 3H); 1.24 (t, $J=8$ Hz, 3H).

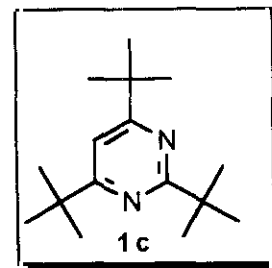
^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 167.41, 163.27, 162.46, 121.73, 27.06, 24.04, 20.96, 11.81, 11.22.

m/e (intensidad relativa): M^+ 150 (61), 149 (100), 135 (10), 122 (15).

⁹⁸ A. García Martínez, A. Herrera Fernández, R. Martínez Álvarez, E. Teso Vilar, A. García Fraile, J. Osio Barcina, L. Pargada Iglesias, R. Unanue, L. R. Subramanian, M. Hanack, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1237. p.e.: descrito para la mezcla de los isómeros 4- y 5-etil.

1.3. Síntesis de triterc-butilpirimidina (1c)

Siguiendo el método general (pág. 124) se hacen reaccionar 2.00 g (1.9 mmol) de pinacolona con 3.51 g (4.2 mmol) de pivalonitrilo y 6.43 g (2.2 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 18 h.



El crudo de reacción se purifica por cristalización en metanol.

Se obtienen 4.34 g (92%). P.f.: 76-77 °C⁹⁹.

IR (CCl_4 , ν cm^{-1}): 1590 (mf), 1545 (mf).

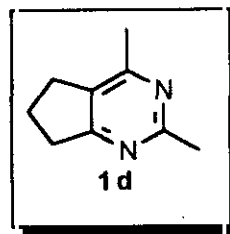
^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 7.07 (s, 1H); 1.42 (s, 9H); 1.28 (s, 18H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 176.42, 174.92, 107.13, 39.45, 107.13, 39.45, 37.61, 29.67, 29.56.

m/e (intensidad relativa): M^+ 248 (43), 247 (34), 233 (100), 205 (96).

⁹⁹ H. C. van der Plas, A. Kondijs, *Recl. Trav. Chim.* **1978**, *97*, 159. P.f.: 78-80 °C.

1.4. Síntesis de 2,4-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidina (1d)



Siguiendo el método general (pág. 124) se hacen reaccionar 2.01 g (2.3 mmol) de ciclopentanona con 2.09 g (5.1 mmol) de acetonitrilo y 7.86 g (2.7 mmol) de TiF_4 . Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica por destilación a vacío.

Se obtienen 2.96 g (85%). P.e.: 61-63 °C (1.5 mm Hg)¹⁰⁰.

IR (film, ν cm^{-1}): 1585 (mf), 1430 (f), 1405 (mf).

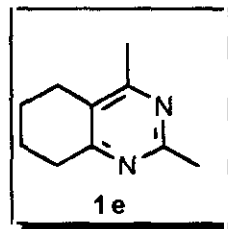
^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 2.95 (t, $J=7.5$ Hz, 2H); 2.92 (t, $J=7.5$ Hz, 2H); 2.66 (s, 3H); 2.42 (s, 3H); 2.11 (c, $J=7.5$ Hz, 2H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 172.88, 164.71, 160.48, 128.67, 33.07, 27.13, 24.49, 20.81, 20.57.

m/e (intensidad relativa): M^+ 148 (100), 147 (37), 133 (6), 120 (7), 106 (33).

¹⁰⁰ T. Sekiya, H. Hiranuma, t. Kauoyama, S. Hata, S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2254. P.e.: no dado.

1.5. Síntesis de 2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[*d*]-pirimidina¹⁰¹ (1e)



Siguiendo el método general (pág. 124) se hacen reaccionar 2.00 g (2.0 mmol) de ciclohexanona con 1.80 g (4.4 mmol) de acetonitrilo y 6.41 g (2.2 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica por destilación a vacío.

Se obtienen 2.59 g (80%). P.e.: 82-83 °C (1.5 mm Hg)¹⁰².

IR (film, ν cm^{-1}): 1560 (mf), 1425 (f).

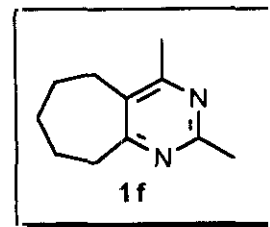
¹H-RMN (CDCl_3 , δ ppm): 2.81 (m, 2H); 2.62 (s, 5H); 2.38 (s, 3H); 1.85 (m, 4H).

¹³C-RMN (CDCl_3 , δ ppm): 164.98, 164.50, 163.84, 121.66, 32.28, 25.54, 24.72, 22.59, 22.28.

m/e (intensidad relativa): M^+ 162 (100), 161 (20), 121 (31), 108 (37), 79 (22).

¹⁰¹ 2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina.

¹⁰² T. Sekiya, H. Hiranuma, t. Kauoyama, S. Hata, S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2254. P.f.: no dado.

1.6. Síntesis de 2,4-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[d]pirimidina (1f)

Siguiendo el método general (pág. 124) se hacen reaccionar 2.12 g (18.9 mmol) de cicloheptanona con 1.62 g (39.5 mmol) de acetonitrilo y 6.11 g (21.6 mmol) de TiF_2O . Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica por destilación a vacío.

Se obtienen 2.83 g (85%). P.e.: 83-84 °C (1.0 mm Hg).

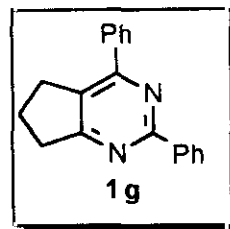
IR (CCl_4 , $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1580 (mf), 1435 (f).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 2.56-2.50 (m, 2H); 2.40-2.34 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.07 (s, 3H); 1.48-1.42 (m, 2H); 1.30-1.19 (m, 4H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 170.28, 163.48, 162.51, 129.66, 38.11, 31.83, 27.57, 26.40, 25.49, 25.16, 21.89.

m/e (intensidad relativa): M^+ 176 (29), 161 (6), 123 (70), 43 (100).

Microanálisis ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$): Calculado: C 74.94 H 9.15 N 15.96
Encontrado: C 75.09 H 8.92 N 16.06

1.7. Síntesis de 2,4-difenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidina (1g)

Siguiendo el método general (pág. 124) se hace reaccionar 1.00 g (11.9 mmol) de ciclopentanona con 2.70 g (26.2 mmol) de benzonitrilo y 3.72 g (13.2 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 24 h.

El crudo de reacción se purifica por cristalización en etanol.

Se obtienen 2.92 g (85%). P.f.: 126-127 °C.

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1550 (mf), 1405 (mf).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 8.60-8.65 (m, 2H); 8.07-8.10 (m, 2H); 7.47-7.59 (m, 6H); 3.18 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 3.11 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 2.15 (c, $J=7.3$ Hz, 2H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 176.22, 162.75, 158.88, 138.03, 137.78, 129.85, 129.55, 128.70, 128.42, 128.19, 128.15, 127.91, 34.10, 30.62, 22.51.

m/e (intensidad relativa): M^+ 272 (20), 271 (94), 270 (100), 168 (6).

Microanálisis ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2$): Calculado: C 83.78 H 5.92 N 10.28
Encontrado: C 83.78 H 6.03 N 10.42

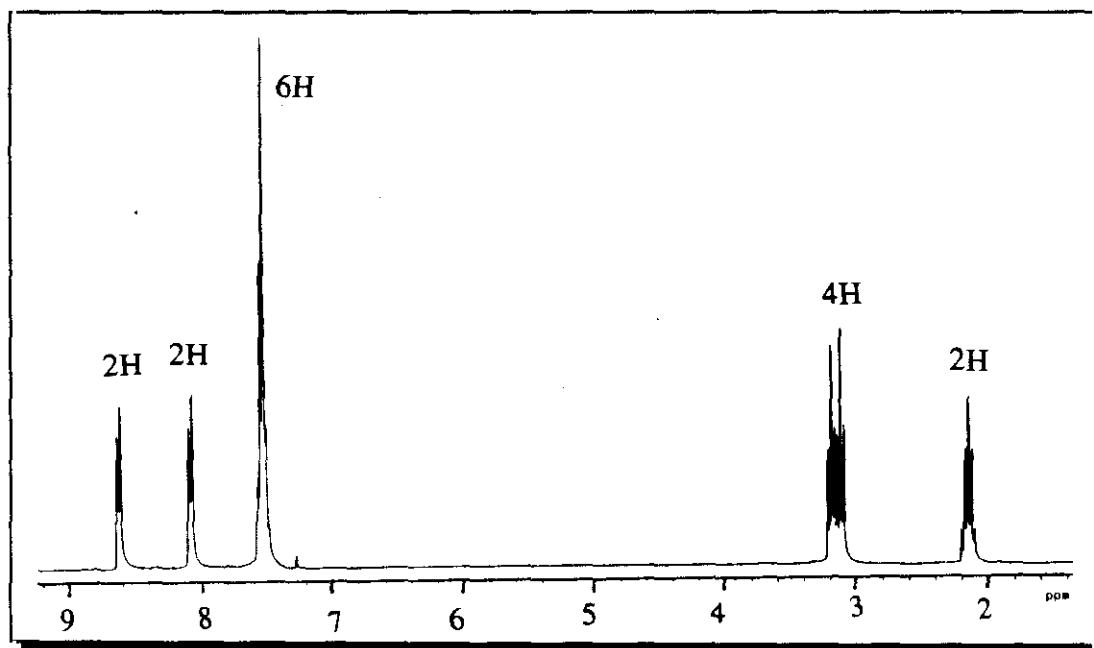


Figura 3. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 1g.

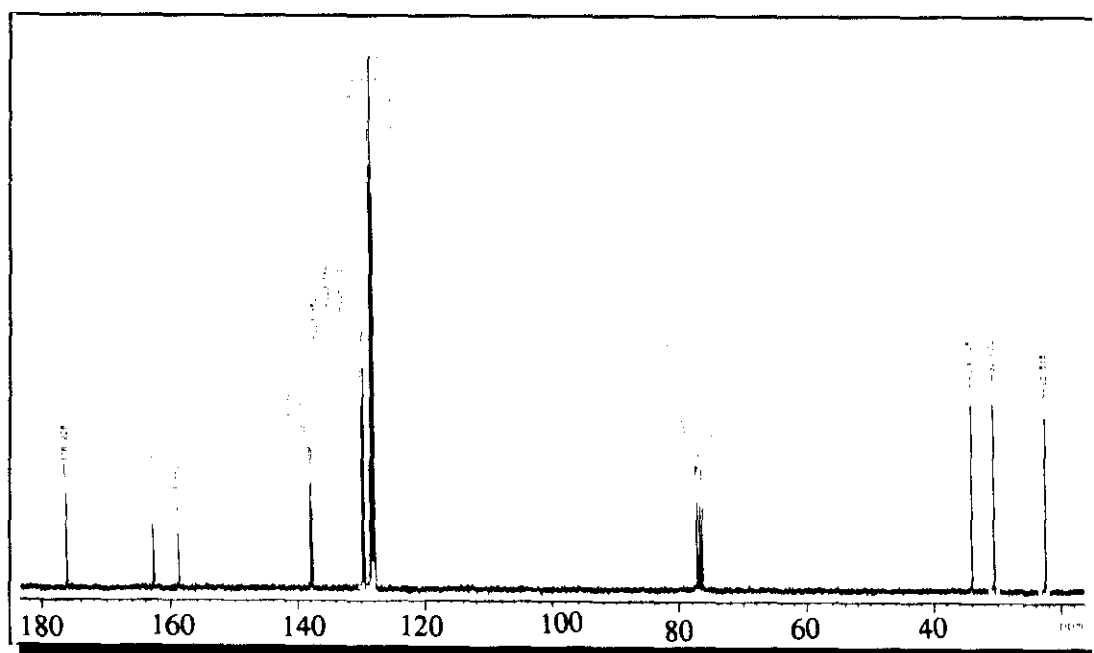
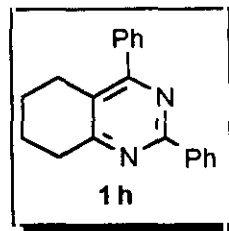


Figura 4. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 1g.

1.8. Síntesis de 2,4-difenil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[d]-pirimidina (1h)



Siguiendo el método general (pág. 124) se hacen reaccionar 1.00 g (10.2 mmol) de ciclohexanona con 2.20 g (21.4 mmol) de benzonitrilo y 3.16 g (11.2 mmol) de TiF_4 . Tiempo de reacción 24 h.

El crudo de reacción se purifica por recristalización en etanol.

Se obtienen 2.35 g (85%). P.f.: 124-126°C¹⁰³.

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1550 (mf), 1405 (mf).

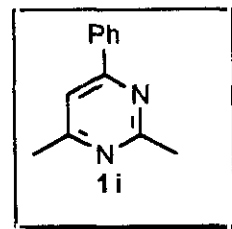
¹H-RMN (CDCl_3 , δ ppm): 8.40-8.50 (m, 2H); 7.60-7.65 (m, 2H); 7.40-7.50 (m, 6H); 3.01 (t, $J=6.6$ Hz, 2H); 2.75 (t, $J=6.6$ Hz, 2H); 1.87-1.97 (m, 2H); 1.69-1.78 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl_3 , δ ppm): 166.53, 164.85, 161.21, 138.49, 138.00, 129.78, 128.83, 128.74, 128.15, 127.97, 127.84, 125.20, 32.57, 26.76, 22.70, 22.26.

m/e (intensidad relativa): M^+ 286 (23), 285 (100), 284 (94), 182 (5).

¹⁰³ S. V. Borodaev, O. V. Zubkova, S. M. Luk'yanok, *Zh. Org. Khim.* **1988**, *24*, 2330. P.f.: 122-123°C.

1.9. Síntesis de 4-fenil-2,6-dimetilpirimidna (1i)



Siguiendo el método general (pág. 124) se hacen reaccionar 2.00 g (16.6 mmol) de acetofenona con 1.50 g (36.0 mmol) de acetonitrilo y 5.35 g (19.0 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 22 h.

El crudo de reacción se purifica por cristalización en una mezcla CHCl_3 -éter etílico.

Se obtienen 2.65 g (90%). P.e.: 95-96 °C (0.7 mm Hg)¹⁰⁴.

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1590 (mf), 1540 (f).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 8.10 (m, 2H); 7.45 (m, 3H); 2.75 (s, 3H); 2.53 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 167.67, 167.03, 163.79, 136.94, 130.37, 128.65, 126.97, 113.22, 25.99, 25.09.

m/e (intensidad relativa): M^+ 184 (100), 183 (9), 143 (20), 105 (22).

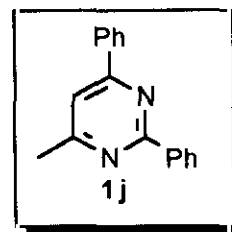
Microanálisis ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2$): Calculado: C 82.90 H 5.60 N 11.38

Encontrado: C 82.52 H 5.81 N 11.33

¹⁰⁴ A. García Martínez, A. Herrera Fernández, R. Martínez Álvarez, E. Teso Vilar, A. García Fraile, J. Osio Barcina, L. Pargada Iglesias, R. Unanue, L. R. Subramanian, M. Hanack, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 1237. P.e.: 95-96 °C.

1.10. Síntesis de 2,4-difenil-6-metilpirimidina (1j)

Siguiendo el método general (pág. 124) se hacen reaccionar 1.00 g (1.7 mmol) de acetona con 2.91 g (3.8 mmol) de benzonitrilo y 5.83 g (2.1 mmol) de TiF_2O . Tiempo de reacción 18 h.



El crudo de reacción se purifica eliminando el exceso de nitrilo a vacío y cristalizando el producto obtenido en etanol a -20°C .

Se obtienen 0.71 g (17%). P.f.: $91-92^\circ\text{C}^{105}$.

IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 1600 (f), 1570 (mf), 1530 (f).

^1H -RMN (CDCl_3 , $\delta\text{ ppm}$): 8.59 (m, 2H); 8.16 (m, 2H); 7.46 (m, 7H); 2.58 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , $\delta\text{ ppm}$): 167.50, 164.02, 163.36, 137.92, 136.99, 130.42, 130.23, 128.59, 128.22, 128.14, 126.95, 113.72, 24.39.

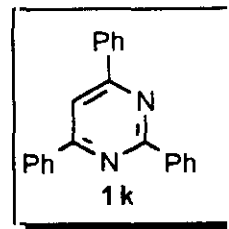
m/e (intensidad relativa): M^+ 246 (20), 245 (100), 142 (17), 126 (7).

Microanálisis ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2$):
 Calculado: C 82.90 H 5.60 N 11.38
 Experimental: C 82.52 H 5.81 N 12.33

¹⁰⁵ T. Nishio, T. Tokunaga, Y. Omote, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 405. P.f.: $92-94^\circ\text{C}$.

1.11. Síntesis de 2,4,6-trifenilpirimidina (1k)

Siguiendo el método general (pág. 124) se hacen reaccionar 2.01 g (1.6 mmol) de acetofenona con 3.80 g (3.6 mmol) de benzonitrilo y 5.67 g (2.0 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 22 h.



El crudo de reacción se purifica por cristalización en etanol.

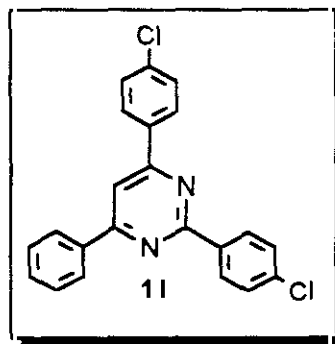
Se obtienen 4.44 g (90%). P.f.: 184-185°C¹⁰⁶.

IR (KBr, ν cm^{-1}):	1565 (f), 1525 (f).
¹ H-RMN (CDCl_3 , δ ppm):	8.90-8.72 (m, 2H); 8.42 (m, 4H); 8.02 (s, 1H); 7.72-7.44 (m, 9H).
¹³ C-RMN (CDCl_3 , δ ppm):	164.46, 164.25, 137.96, 137.29, 130.57, 130.45, 128.69, 128.30, 128.25, 127.09, 110.05.
m/e (intensidad relativa):	M^+ 308 (24), 307 (100), 205 (71), 102 (43).

¹⁰⁶ F. Kröhnke, E. Schmidt, W. Secher, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1163. P.f.: 184-185°C.

1.12. Síntesis de 2,4-bis(4-clorofenil)-6-fenilpirimidina (11)

Siguiendo el método general (pág. 124) se hacen reaccionar 1.00 g (8.0 mmol) de acetofenona con 2.52 g (1.8 mmol) de *p*-clorobenzonitrilo y 4.80 g (9.0 mmol) de Tf₂O. Tiempo de reacción 19 h.



El crudo de reacción se purifica por cristalización en una mezcla CHCl₃ y éter dietílico.

Se obtienen 2.17 g (75%). P.e.: 206-208 °C.

IR (KBr, ν cm ⁻¹):	1585 (f), 1565 (f), 1525 (mf), 1360 (f).
¹ H-RMN (CDCl ₃ , δ ppm):	8.65-8.61 (m, 2H); 8.24-8.18 (m, 4H); 7.94 (s, 1H); 7.57-7.47 (m, 7H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , δ ppm):	165.02, 163.59, 163.56, 137.14, 137.11, 136.41, 135.72, 131.01, 129.78, 128.96, 128.67, 128.51, 127.29, 110.09.
m/e (intensidad relativa):	380 (14), 378 (62), M ⁺ 376 (100), 343 (3), 341 (7), 241 (7), 239 (21), 138 (8), 136 (4).
Microanálisis (C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ N ₂):	Calculado: C 70.20 H 3.72 N 7.44 Experimental: C 69.59 H 3.84 N 7.98

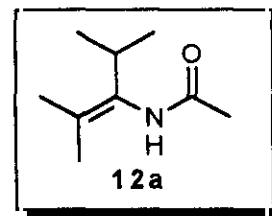
2. REACCIÓN DE LA DIISOPROPILCETONA CON NITRILOS Y Tf₂O: MÉTODO GENERAL

A una disolución de anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf₂O) y nitrilo en 15 ml de cloruro de metileno anhidro se adiciona, lentamente y con agitación, una disolución de diisopropilcetona en 10 ml de CH₂Cl₂. Las proporciones molares empleadas de diisopropilcetona, nitrilo y anhídrido tríflico son 1:2.2:1.2 respectivamente. Terminada la adición la mezcla se mantiene en agitación a reflujo durante el tiempo adecuado.

Finalmente, se adiciona cuidadosamente y a temperatura ambiente una disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH básico, se separa la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de NaCl hasta pH neutro, secacándose a continuación sobre MgSO₄.

El disolvente se elimina a presión reducida y el bruto de reacción es purificado empleando en cada caso el método adecuado.

2.1. Síntesis de N-(1-isopropil-2-metil-1-propenil)metilcarboxamida (12a)



Siguiendo el método general (pág. 138) se hacen reaccionar 3.40 g (12.0 mmol) de Tf_2O con 0.98 g (24.0 mmol) de acetonitrilo y 1.25 g (11.0 mmol) de diisopropilcetona. Tiempo de reacción 20 h.

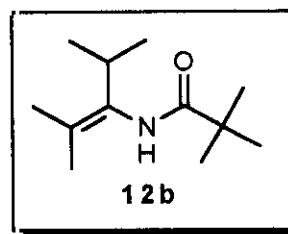
El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con éter dietílico.

Se obtienen 0.61 g (36 %).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6.38 y 6.33 (sa, 1H); 2.96 y 2.92 (hept, $J=6.8$ Hz, 2H); 2.06 y 1.87 (s, 3H); 1.76 (s, 1H); 1.59 y 1.66 (s, 3H); 0.96 y 0.94 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 173.39, 168.88; 133.78, 131.33; 126.28; 29.18, 28.18; 22.67, 20.10; 19.64, 19.39; 20.03, 19.15, 18.79, 18.72.

2.2. Síntesis de N-(1-isopropil-2-metil-1-propenil)-*tert*-butilcarboxamida (12b)



Siguiendo el método general (pág. 138) se hacen reaccionar 3.40 g (12.0 mmol) de Tf_2O con 0.98 g (24.0 mmol) de acetonitrilo y 1.25 g (11.0 mmol) de diisopropilcetona. Tiempo de reacción 10 h.

El crudo de reacción se purifica por recristalización en mezcla de etanol/agua.

Se obtienen 1.24 g (57 %). P.f.: 126-127°C.

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3300 (ba, f), 1650 (mf), 1530 (f).

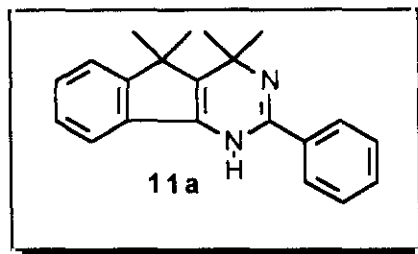
^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6.03 (sa, 1H); 2.93 (hept, $J=6.8$ Hz, 1H); 1.76 (s, 3H); 1.56 (s, 3H); 1.28 (s, 9H); 0.95 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 176.12, 130.69, 126.32, 38.89, 29.15, 27.59, 19.96, 19.80, 18.80.

m/e (intensidad relativa): M^+ 197 (41), 182 (100), 140 (7), 113 (11), 98 (24), 85(8), 81 (8), 70 (9), 57 (49), 41 (11).

2.3. Síntesis de 2-fenil-4,4,5,5-tetrametil-4,5-dihidro-1*H*-indeno[1,2-*d*]pirimidina (11a)

Siguiendo el método general (pág. 138) se hacen reaccionar 3.40 g (12 mmol) de Tf_2O con 2.50 g (24 mmol) de benzonitrilo y 1.25 g (11 mmol) de diisopropilcetona. Tiempo de reacción 19 h.



El crudo de reacción se purifica mediante cristalización en mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano.

Se obtienen 0.73 g (22 %). P.f.: funde con descomposición.

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3620 (d), 3440 (d), 3060 (f), 2980 (f), 1590 (f), 1490 (f), 1460 (d), 1390 (d) 1360-1350 (f) 1280 (d).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , δ ppm): 7.89 (d, $J=7.5$ Hz, 2H); 7.60 (da, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.43-7.28 (m, 4H); 7.22 (td, $J=7.3$ y 1.2 Hz, 1H), 7.15 (td, $J=7.3$ y 1.2 Hz, 1H); 1.25 (s, 6H); 1.22 (s, 6H).

^1H -RMN (DMSO, δ ppm): 12.50 y 12.2 (sa, 1H); 8.03 (d, $J=7.6$ Hz, 2H); 7.63 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.46 (t, $J=7.57$ Hz, 2H); 7.40-7.28 (m, 2H); 7.23 (t, $J=7.8$ Hz, 1H); 7.14 (t, $J=7.8$ Hz, 1H); 1.20 (sa, 12H).

^{13}C -RMN (CD_2Cl_2 , δ ppm): 145.98, 143.92, 130.86, 129.15, 128.85, 128.59, 126.80, 126.70, 125.67, 125.33, 120.67, 43.24, 38.40, 23.33, 21.95.

H,C-COSY (CD_2Cl_2 , δ ppm): 7.89-125.33; 7.60-120.67; 7.41-129.15; 7.37-128.59; 7.32-125.67; 7.22-126.80; 7.17-126.67.

m/e (intensidad relativa): M^+ 302 (88), 287 (100), 272 (32), 259 (7), 257 (5), 184 (25).

Masa exacta ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$): Calculada: 302.17829
Experimental: 302.1783

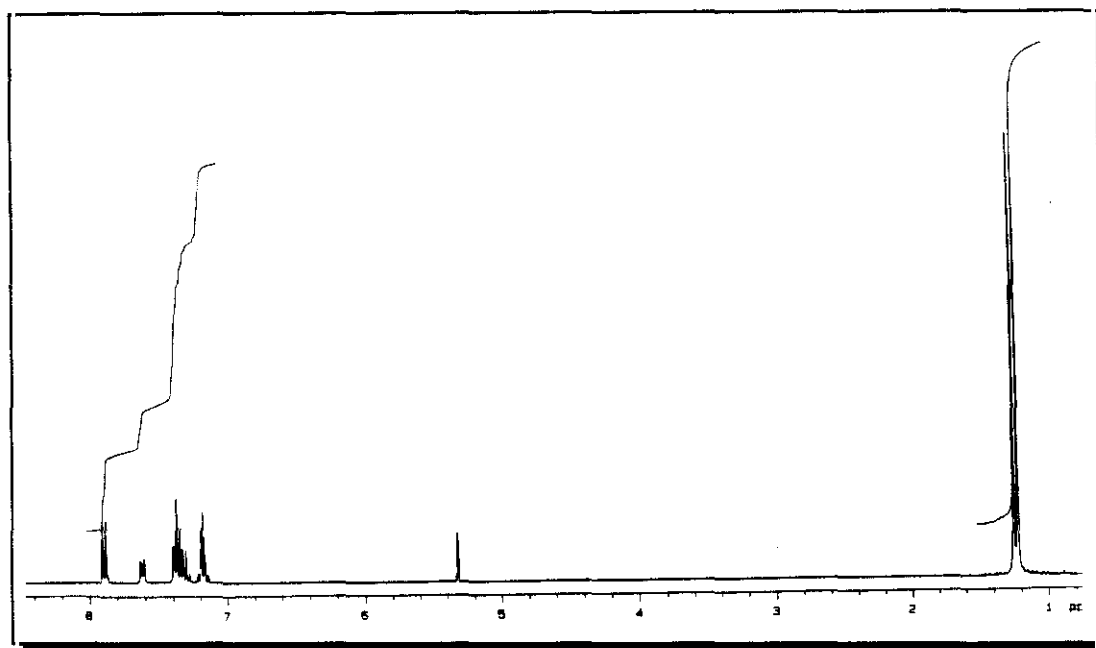


Figura 5. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 11a en CD_2Cl_2 .

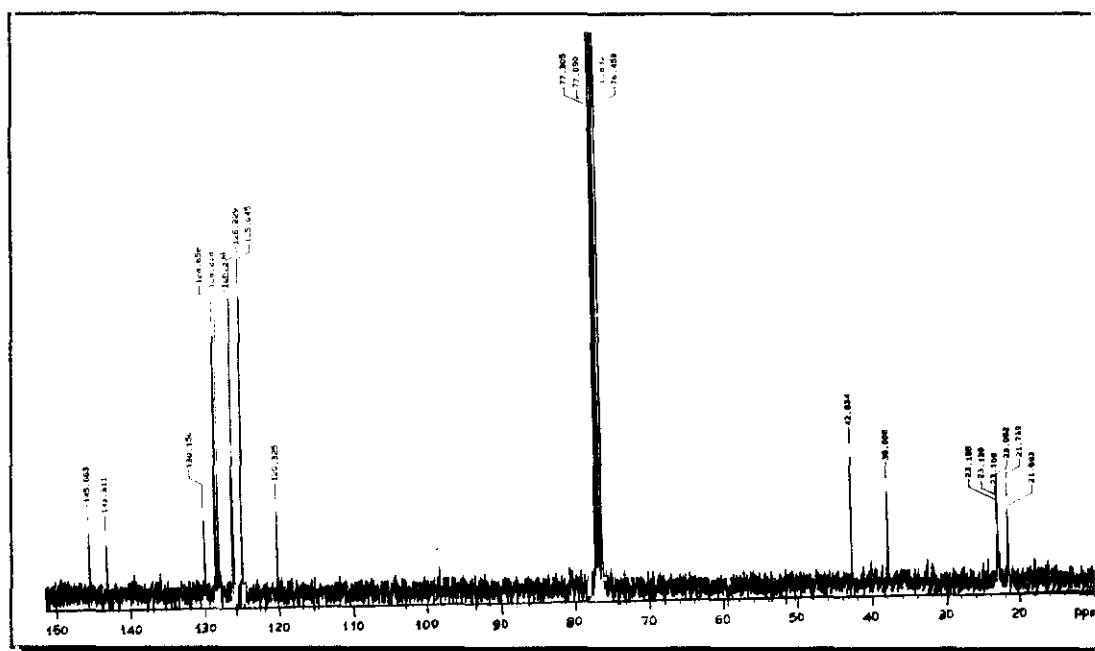
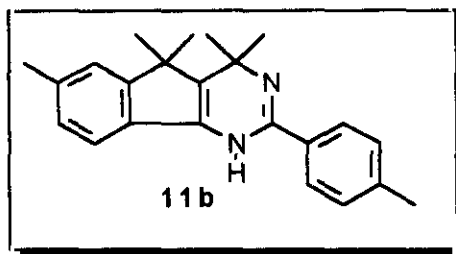


Figura 6. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 11a en CDCl_3 .

2.4. Síntesis de 2-fenil-4,4,4',5,5,7-hexametil-4,5-dihidro-1H-indeno-[1,2-d]-pirimidina (11b)



Siguiendo el método general (pág. 138)

se hacen reaccionar 2.40 g (8.5 mmol) de Tf_2O con 1.82 g (15.6 mmol) de 4-metilbenzonitrilo y 0.81 g (7.1 mmol) de diisopropilcetona. Tiempo de reacción 19 h.

El crudo de reacción se purifica mediante cristalización en mezcla de CHCl_3/n -pentano.

Se obtienen 0.49 g (21 %). P.f.: funde con descomposición.

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3620 (d), 3440 (d), 2920 (f), 1540 (d), 1510 (f), 1490 (m), 1460-1440 (m), 1430 (m), 1380-1370-1360 (m), 1280 (d), 1190-1180 (d), 1145 (m).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , δ ppm): 7.94 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.16 (s, 1H); 7.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 2.38 (s, 3H); 2.35 (s, 3H) 1.24 (s, 6H); 1.22 (s, 6H).

^1H -RMN (DMSO, δ ppm): 12.20 (sa, 1H); 7.94 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.16 (s, 1H); 7.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 2.34 (s, 3H); 2.30 (s, 3H) 1.20 (s, 12H).

^{13}C -RMN (CD_2Cl_2 , δ ppm): 145.77, 143.98, 138.79, 136.45, 129.89, 128.10, 127.16, 126.66, 125.22, 120.57, 43.25, 38.50, 23.44, 21.99, 21.80, 21.39.

m/e (intensidad relativa): M^+ 330 (100), 329 (13), 315 (90), 300 (30), 287 (7), 285 (9), 198 (27).

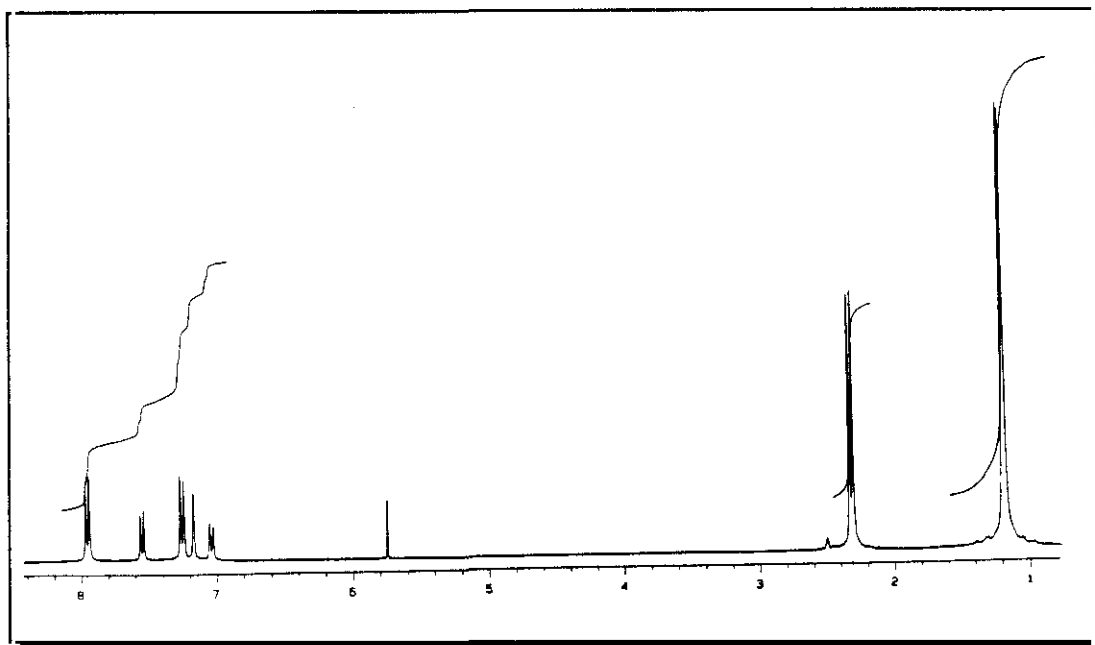


Figura 7. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 11b en DMSO.

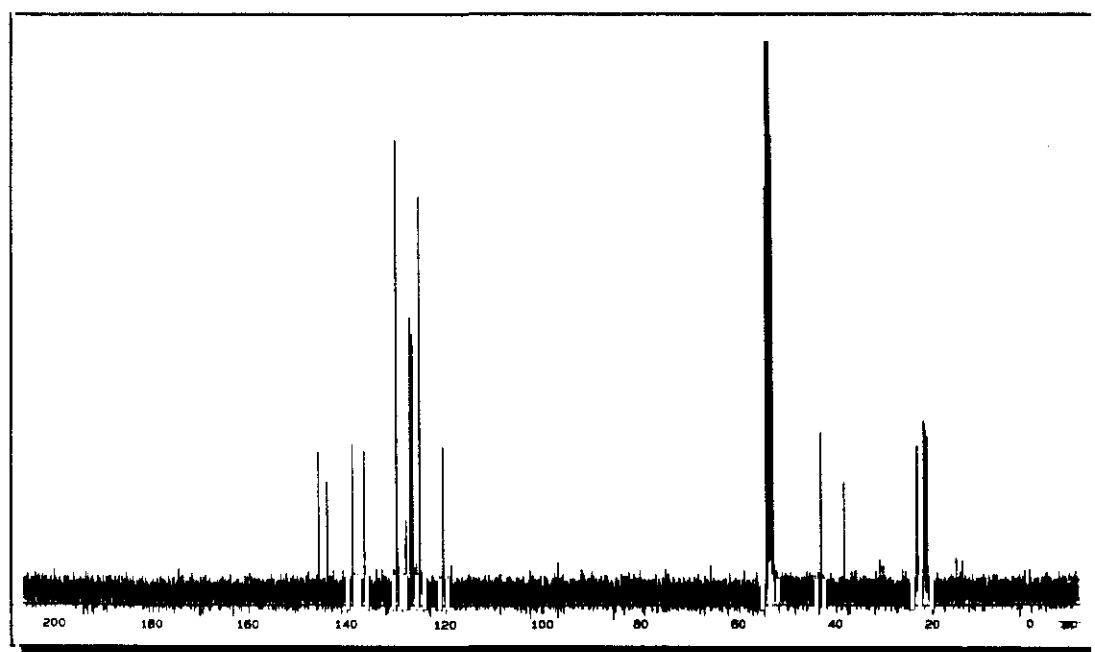
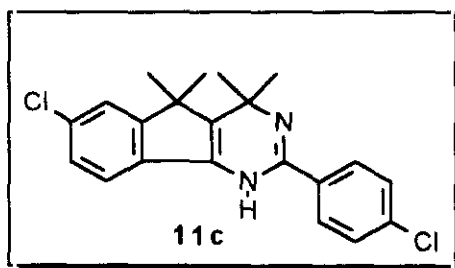


Figura 8. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 11b en CD_2Cl_2 .

2.5. Síntesis de 4',7-Dicloro-2-fenil-4,4,5,5-tetrametil-4,5-dihidro-1*H*-indeno[1,2-*d*]pirimidina (11c). Identificación de 2,6-bis(4-clorofenil)-4,4-dimetil-5-(2-propenil)-1,4-dihidropirimidina (11d) y *N*-(1-isopropil-2-metil-1-propenil)-(4-clorofenil)carboxamida (12c)



Seguendo el método general (pág. 138) se hacen reaccionar 0.80 g (2.8 mmol) de Tf_2O con 0.78 g (5.7 mmol) de 4-clorobenzonitrilo¹⁰⁷ y 0.29 g (2.6 mmol) de diisopropilcetona. Tiempo de reacción 15 h.

El crudo de reacción se purifica mediante cristalización en mezcla de CH_2Cl_2 y *n*-pentano.

Se obtienen 0.20 g (21 %). P.f.: funde con descomposición.

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2980 (f), 1495 (mf), 1450 (d), 1430-1420 (d), 1420-1370 (d), 1100-1090 (d), 1010 (d), 980 (d), 830 (f)

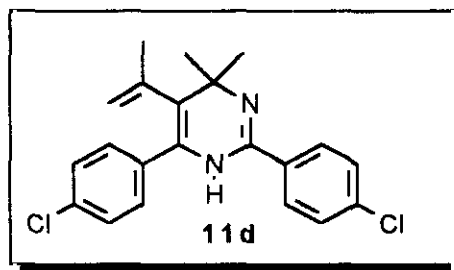
¹H-RMN (CDCl_3 , δ ppm): 7.83 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); 7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); 7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); 7.35 (d, $J=1.9$ Hz, 1H); 7.20 (dd $J=8.1$, $J=1.95$ Hz, 1H); 1.25 (s, 6H); 1.23 (s, 6H).

¹⁰⁷ También llamado cianuro de 4-clorobenzonitrilo.

- $^1\text{H-RMN}$ (CD_2Cl_2 , δ ppm): 7.83 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); 7.57 (sa, 1H); 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); 7.35 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); 7.21 (dd, $J=8.1, 2.0$ Hz, 1H); 1.25 (s, 6H); 1.23 (s, 6H).
- $^1\text{H-RMN}$ (DMSO, δ ppm): 8.40 (d, $J=8.1$ Hz, 2H); 7.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 2H); 7.35-7.24 (m, 2H); 1.17 (s, 12H).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (CD_2Cl_2 , δ ppm): 145.98, 145.03, 134.51, 132.19, 129.73, 129.43, 129.16, 128.78, 126.78, 126.71, 126.64, 126.22, 122.08, 43.59, 38.38, 23.17, 21.93.
- m/e (intensidad relativa): 374 (19), 372 (53), 370 (72) M^+ , 357 (78), 355 (100), 331 (35), 329 (50), 218 (34), 192 (2), 183 (25).

Las aguas madres se purifican a través de una columna de alúmina básica eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo 9/1. Se obtiene un 5% de 2,6-bis-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-5-(isopropenil)-1,4-dihidropirimidina y aproximadamente 1% de N-(1-isopropil-2-metil-1-propenil)-(4-clorofenil)-carboxamida.

2,6-bis(4-clorofenil)-4,4-dimetil-5-(isopropenil)-1,4-dihidropirimidina (11d)



- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): 7.71 (d, $J=9$ Hz, 2H); 7.38-7.20 (m, 6H); 4.88 (sa, 2H); 1.68 (s, 3H); 1.37 (s, 6H).

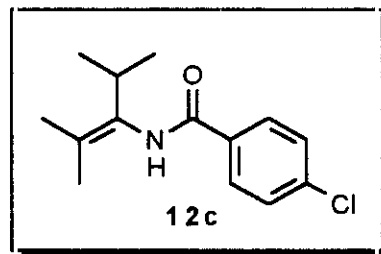
^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 151.53, 142.73, 134.21, 133.20, 131.15, 128.78, 128.55, 128.34, 127.68, 126.57, 126.27, 110.43, 40.43, 27.65, 19.85.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 151.53 (s); 142.73 (s); 134.21 (m); 133.20 (tap); 131.15 (dd, $J=162.2$; 7.0 Hz); 128.78 (dd, $J=165.2$; 5.0 Hz); 128.34 (s); 127.68 (dd, $J=165.2$; 5.0 Hz); 126.27 (dd, $J=160.6$; 7.0 Hz); 110.43 (t, $J=155.1$ Hz); 40.46 (s); 27.65 (c, $J=127.9$ Hz); 19.85 (c, $J=128.9$ Hz).

m/e (intensidad relativa): 374 (5), 372 (27), M^+ 370 (50), 359 (11), 357 (55), 355 (100), 333 (6), 331 (33), 329 (55), 218 (33), 183 (27).

Microanálisis ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2$): Calculado: C 67.93 H 5.43 N 7.54
Experimental: C 67.49 H 5.45 N 7.37

**N-(1-isopropil-2-metil-1-propenil)-(4-clorofenil)-
carboxamida (12c)**



^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 7.75(d, $J=8.7$ Hz, 2H); 7.42 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); 6.72 (sa, 1H); 3.02 (hept, $J=6.9$ Hz, 1H); 1.81 (s, 3H); 1.64 (s, 3H); 1.00 (s, 3H).

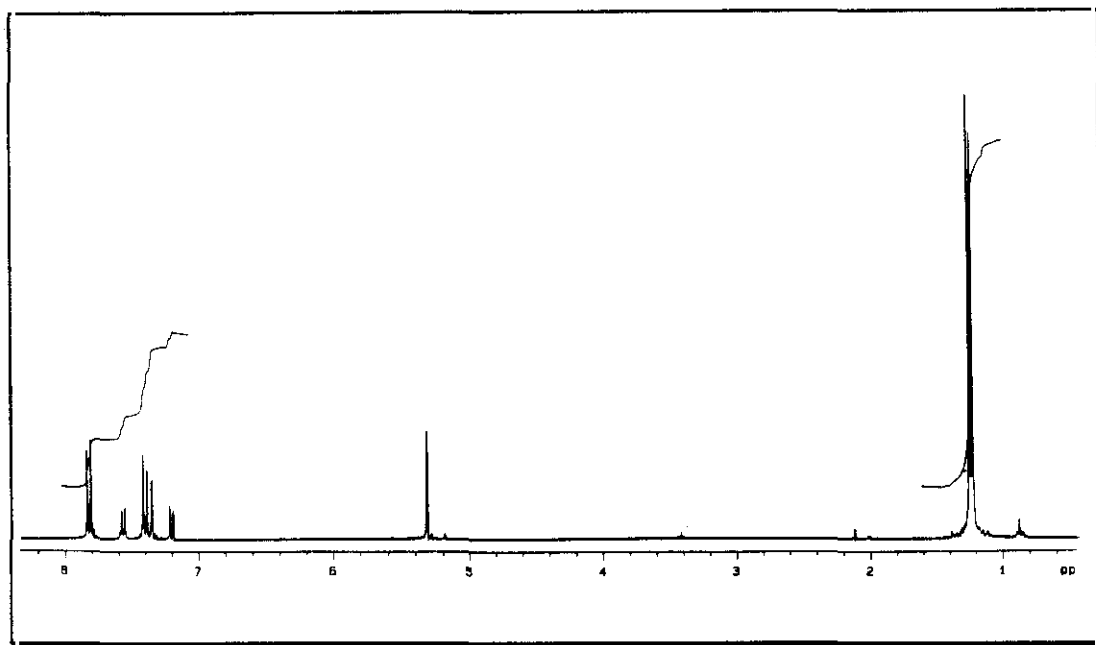


Figura 9. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 11c en CDCl_3 .

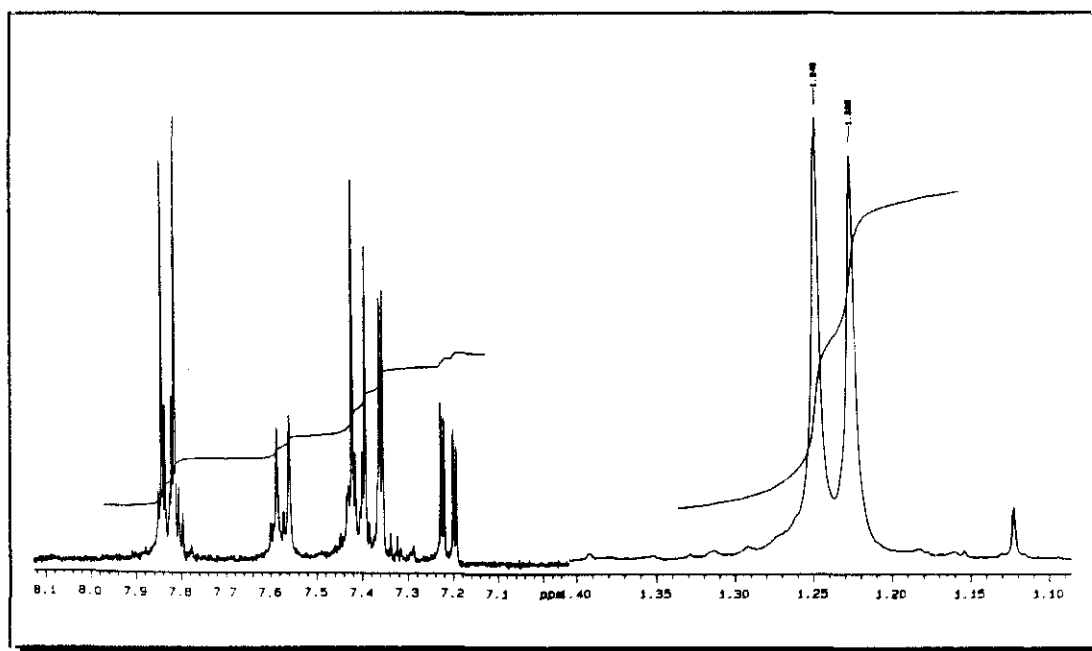


Figura 10. Amplificaciones del espectro de ^1H -RMN del compuesto 11c.

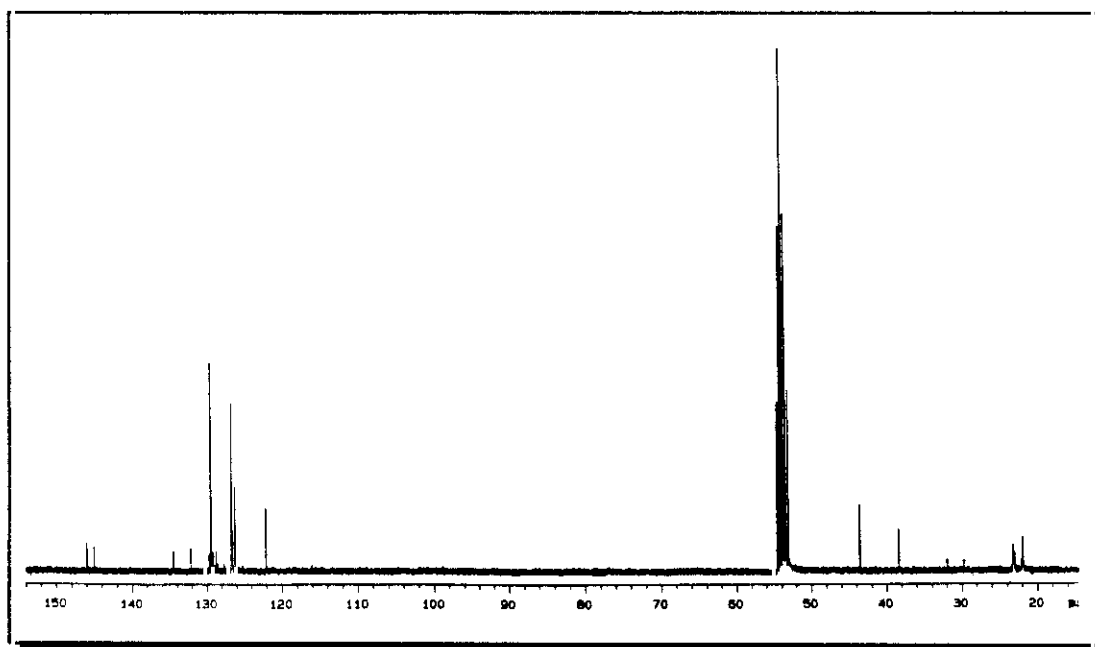


Figura 11. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 11c.

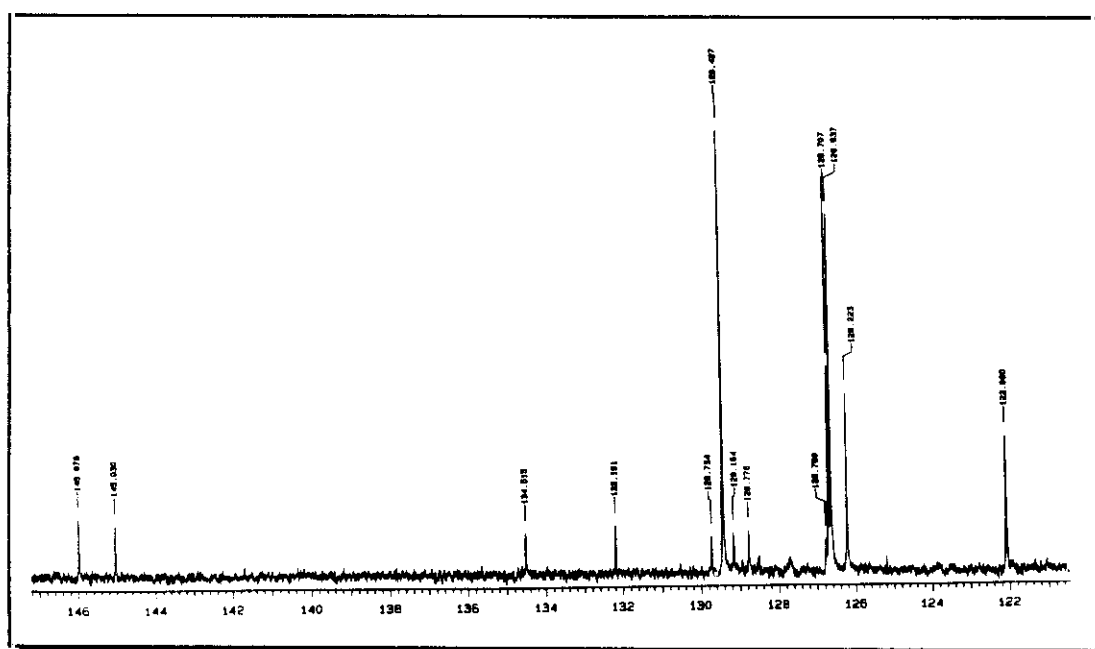


Figura 12. Ampliación de la parte aromática del espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 11c.

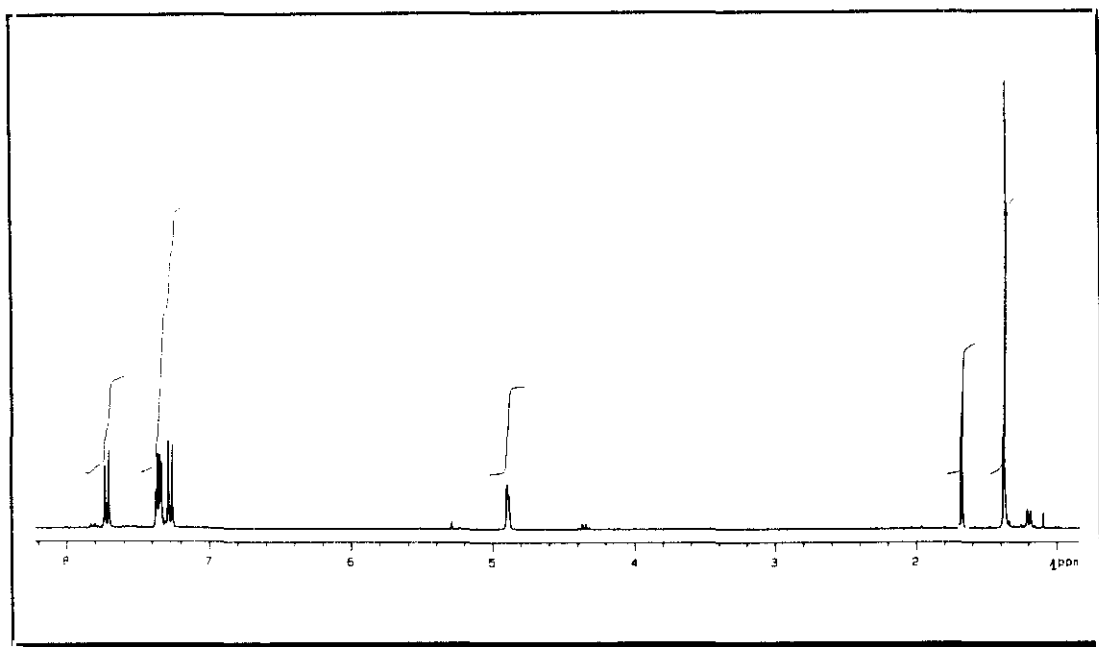


Figura 13. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 11d.

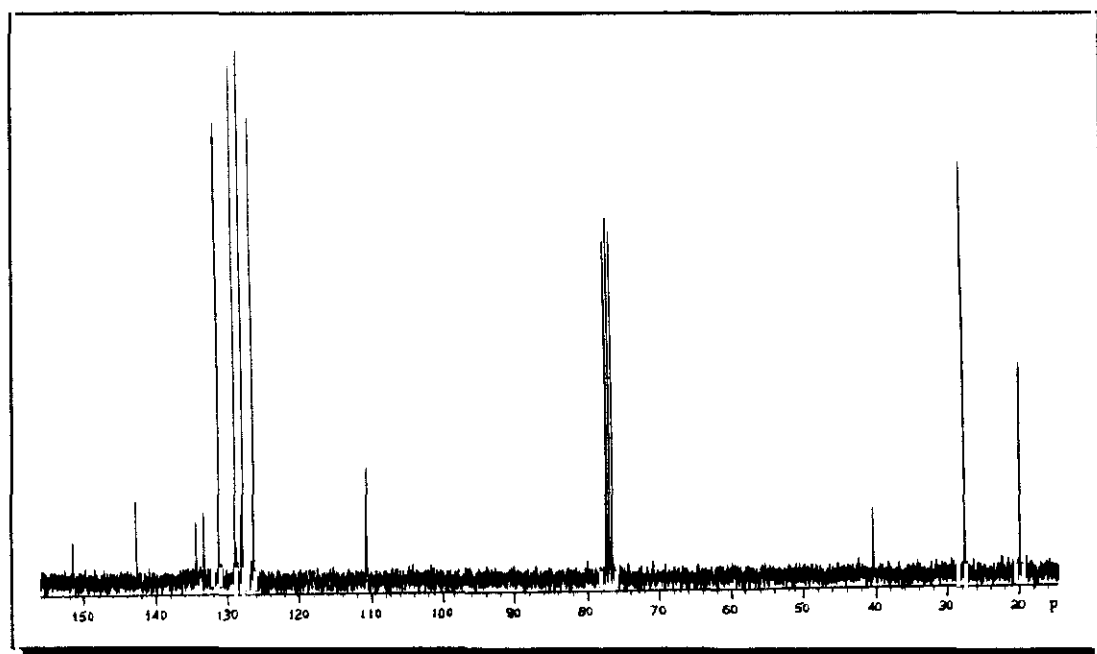


Figura 14. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 11d.

3. REACCIÓN DE ETILISOPROPILCETONA CON Tf_2O Y NITRILOS: MÉTODO GENERAL

A una disolución de anhídrido trifluormetanosulfónico y nitrilo en 15 ml de cloruro de metileno anhidro se adiciona, lentamente y con agitación, una disolución de etilisopropilcetona en 10 ml de CH_2Cl_2 . Las proporciones molares de etilisopropilcetona, nitrilo y anhídrido triflico son 1:2.2:1.2 respectivamente. Terminada la adición, la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante el tiempo adecuado.

Finalmente, se adiciona cuidadosamente y a temperatura ambiente una disolución saturada de $NaHCO_3$ hasta pH básico, se separa la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de $NaCl$ hasta pH neutro y se seca sobre $MgSO_4$.

El disolvente se elimina a presión reducida y el bruto de reacción obtenido es purificado mediante el método adecuado en cada caso.

3.1. Obtención de 4-isopropil-2,5,6-trimetilpirimidina (1m) y N-(1-etil-2-metil-1-propenil)metilcarboxamida (12d)

Siguiendo el método general (pág. 153) se hacen reaccionar 3.09 g (11.0 mmol) de Tf_2O con 0.90 g (22.0 mmol) de acetonitrilo y 1.00 g (10.0 mmol) de etilisopropilcetona. Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con CH_2Cl_2 /éter etílico 6/4.

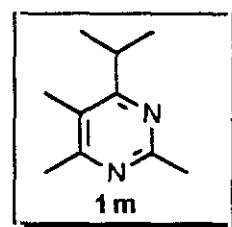
Se obtienen 0.58 g (35 %) de 4-isopropil-2,5,6-trimetilpirimidina y 0.84 g (59%) de N-(1-etil-2-metil-1-propenil)metilcarboxamida.

4-isopropil-2,5,6-trimetilpirimidina (1m)

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1560 (mf), 1445 (d), 1420 (f).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3.24 (hept, $J=6.7$ Hz, 1H); 2.63 (s, 3H); 2.45 (s, 3H); 2.22 (m, 7H); 1.40 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

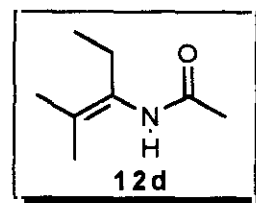
^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 171.59, 164.27, 163.94, 121.85, 30.82, 25.60, 22.49, 20.96, 12.73.



N-(1-etil-2-metil-1-propenil)metilcarboxamida (12d)

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3251 (sa), 1650 (f).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6.25 y 6.18 (sa, 1H); 2.29 y 2.19 (c, $J=7.5$ Hz, 1H); 2.06 y 1.90 (s, 3H); 1.75 y 1.73 (s, 3H); 1.68 y 1.63 (s, 3H); 1.00 y 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).



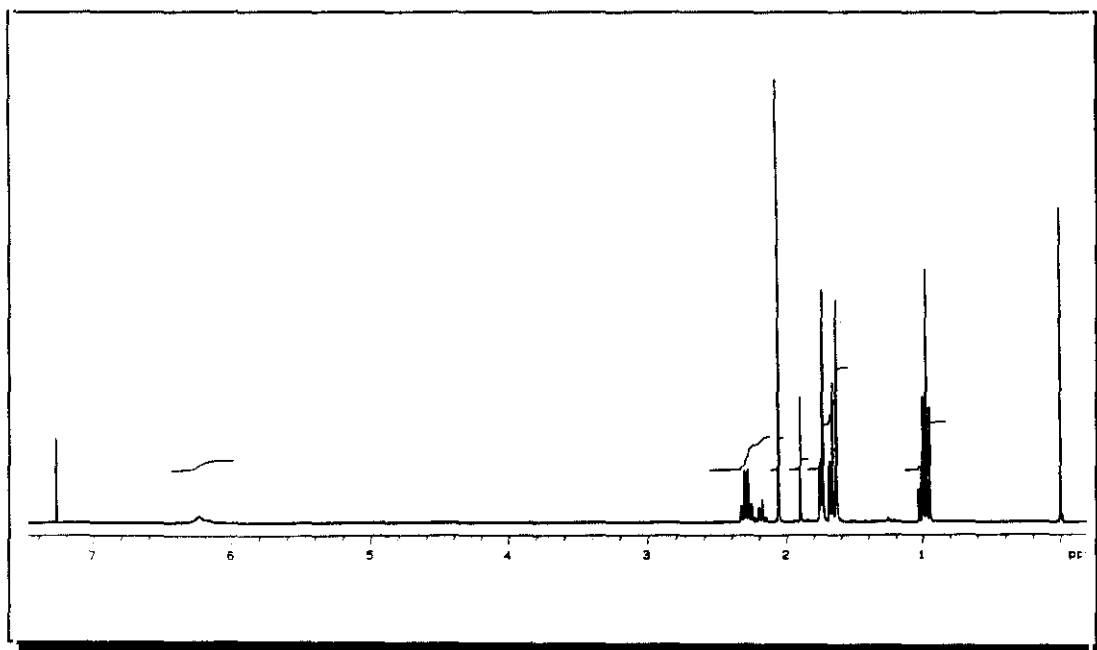


Figura 15. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 12d.

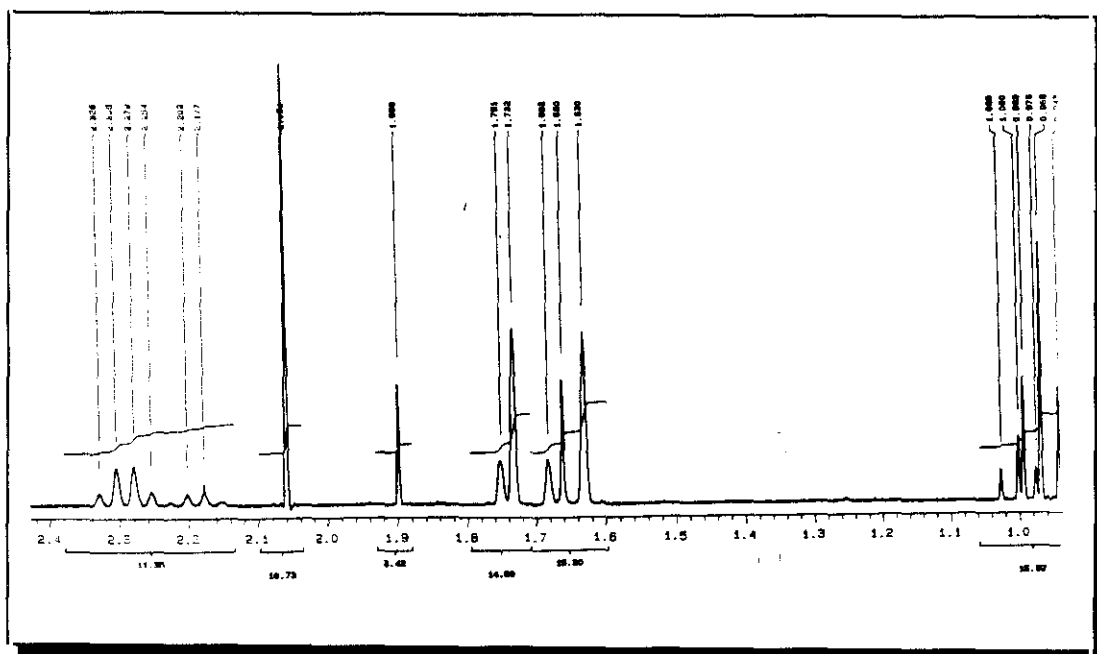


Figura 16. Ampliación del espectro de ^1H -RMN del compuesto 12d.

3.2. Identificación de 2,4-di-*terc*-butil-6-isopropil-5-metilpirimidina (1n) y N-(1-etil-2-metil-1-propenil)*terc*-butilcarboxamida (12e)

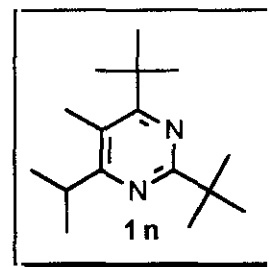
Siguiendo el método general (pág. 153) se hacen reaccionar 3.09 g (11.0 mmol) de Tf_2O con 1.80 g (22.0 mmol) de pivalonitrilo y 1.00 g (10.0 mmol) de etilisopropilcetona. Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con mezcla de hexano/éter 8/2.

Se obtienen 1.40 g de una mezcla de 2,4-di-*terc*-butil-6-isopropil-5-metilpirimidina (26%) y N-(1-etil-2-metil-1-propenil)-*terc*-butilcarboxamida (34%). Los rendimientos han sido determinados mediante ^1H -RMN.

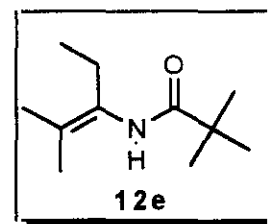
2,4-di-*terc*-butil-6-isopropil-5-metilpirimidina (1n)

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3.24 (hept, $J=6.7$ Hz, 1H); 2.63 (s, 3H); 2.45 (s, 3H); 2.22 (m, 7H); 1.40 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).



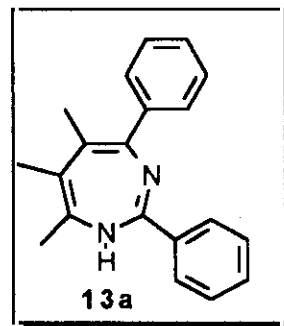
N-(1-etil-2-metil-1-propenil)*terc*-butilcarboxamida (12e)

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6.47 (sa, 1H); 2.33 (c, $J=7.5$ Hz, 1H); 1.73 (s, 3H); 1.61 (s, 3H); 1.26 (s, 9H); 0.96 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).



3.3. Síntesis de 2,4-difenil-5,6,7-trimetil-1,3-diazepina (13a)

Siguiendo el método general (pág. 153) se hacen reaccionar 1.21 g (4.3 mmol) de Tf_2O con 0.80 g (6.8 mmol) de benzonitrilo y 0.31 g (3.1 mmol) de etilisopropilcetona. Tiempo de reacción 20 h.



El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando alúmina neutra como soporte y eluyendo con mezcla de *n*-pentano/éter etílico en proporción 7/3.

Se obtienen 0.18 g (18 %). P.f.: 248-249°C.

IR (CCl_4 , ν cm^{-1}): 1490 (f), 1460 (mf).

1H -RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 8.00 (d, $J=6.8$ Hz, 2H); 7.70 (d, $J=7.6$, 2H); 7.43 (t, $J=6.8$ Hz, 2H); 7.36-7.28 (m, 3H); 7.16 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 1.97 (s, 3H); 1.80 (s, 3H); 1.59 (s, 3H).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 144.36, 135.60, 135.20, 133.16, 130.01, 129.96, 128.80, 128.36, 127.96, 125.96, 124.84, 119.96, 22.04, 20.36, 19.24.

m/e (intensidad relativa): M^+ 288 (28), 287 (22), 273 (14), 188 (24), 105 (100).

Microanálisis ($C_{20}H_{20}N_2$):
 Calculado: C 83.33 H 6.94 N 9.72
 Encontrado: C 82.53 H 6.85 N 9.55

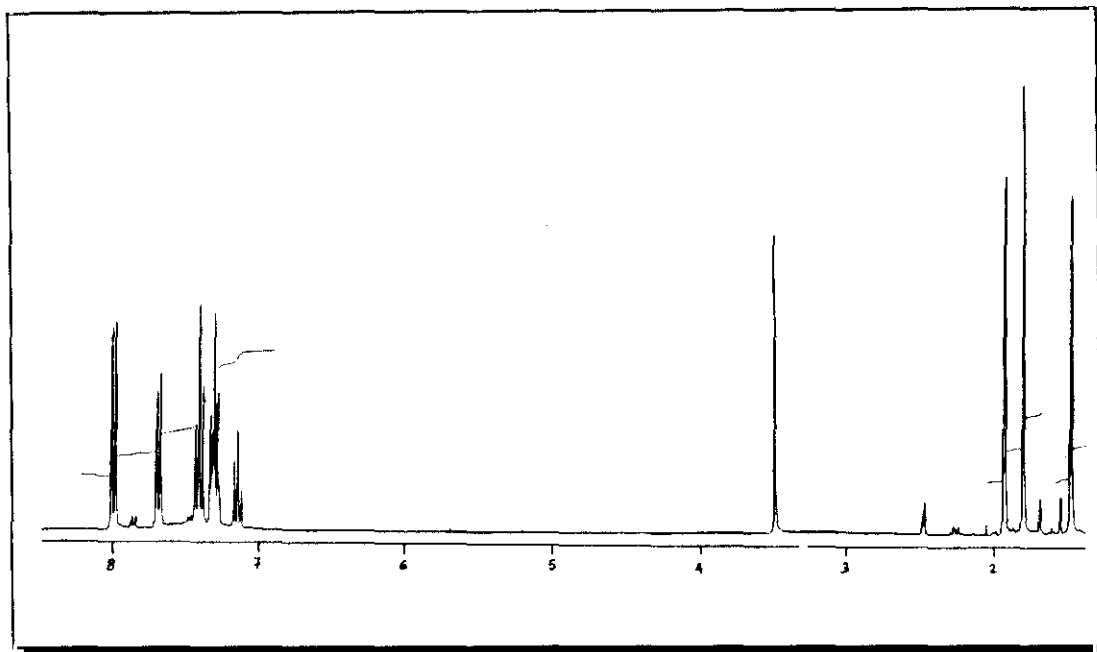


Figura 17. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 13a en DMSO.

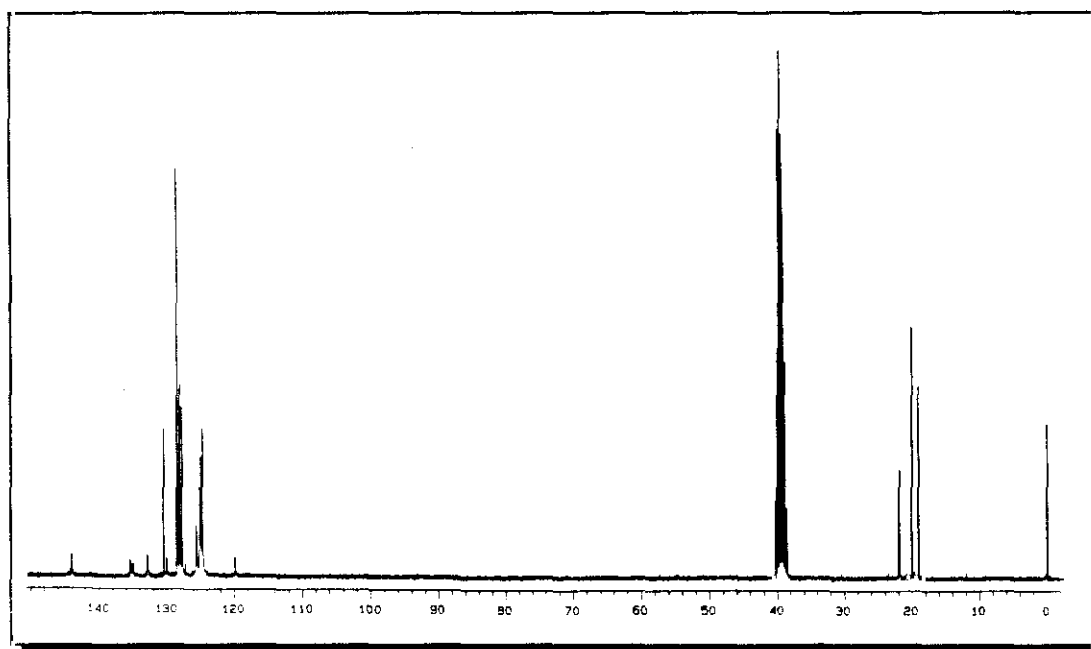
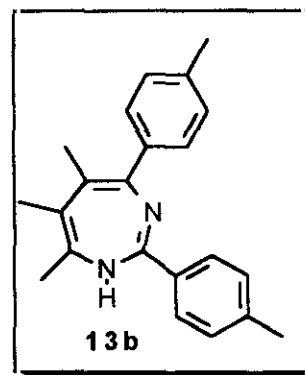


Figura 18. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 13a en DMSO.

3.4. Síntesis de 5,6,7-trimetil-2,4-bis(4-metilfenil)-1,3-diazepina (13b)

Siguiendo el método general (pág. 153) se hacen reaccionar 1.26 g (4.4 mmol) de Tf_2O con 0.94 g (8 mmol) de 4-metilbenzonitrilo y 0.37 g (3.6 mmol) de etilisopropilcetona. Tiempo de reacción 20 h.



El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando como soporte alúmina neutra y eluyendo con mezcla de *n*-pentano y éter dietílico en proporción 7/3.

Se obtienen 0.25 g (22 %).

IR (CCl_4 , ν cm^{-1}): 1440 (f), 1410 (mf), 1380 (m).

1H -RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 2H); 7.70 (da, 2H); 7.24 (t, $J=8.1$ Hz, 2H); 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); 1.97 (s, 3H); 1.84 (s, 3H); 1.59 (s, 3H).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 144.75, 138.49, 135.92, 133.94, 129.50, 129.10, 127.22, 125.64, 125.02, 120.25, 22.14, 21.18, 21.07, 20.23, 18.89.

m/e (intensidad relativa): M^+ 316 (100), 315 (16), 301 (14), 286 (11), 184 (13), 143 (13).

Microanálisis ($C_{22}H_{24}N_2$):
 Calculado: C 83.54 H 7.59 N 8.61
 Encontrado: C 82.25 H 7.52 N 8.86

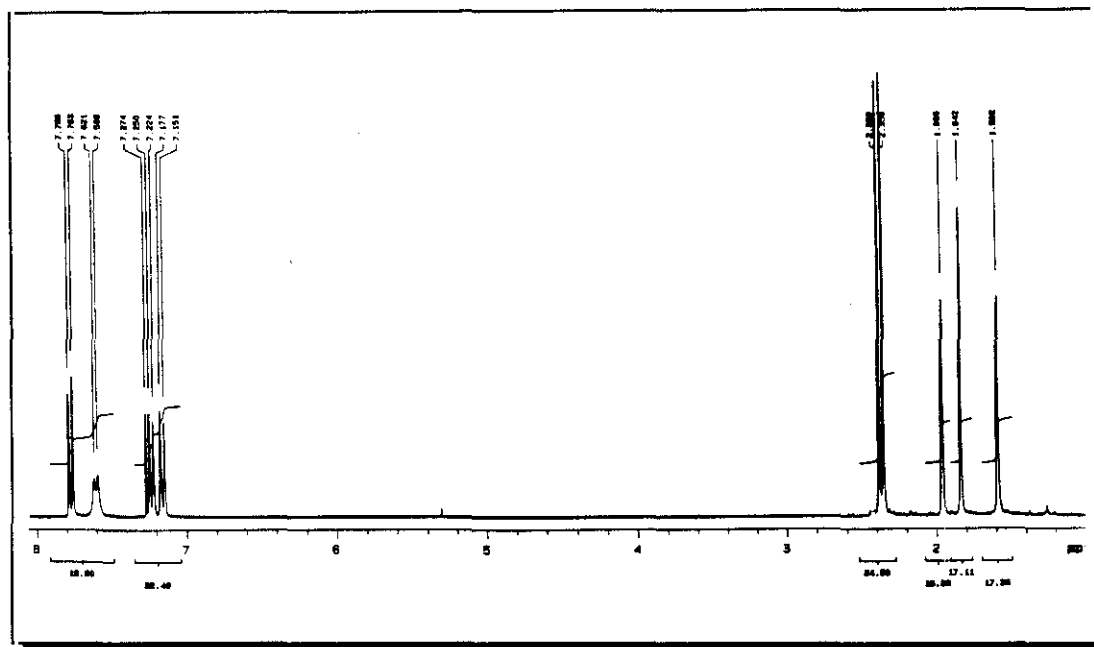


Figura 19. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 13b.

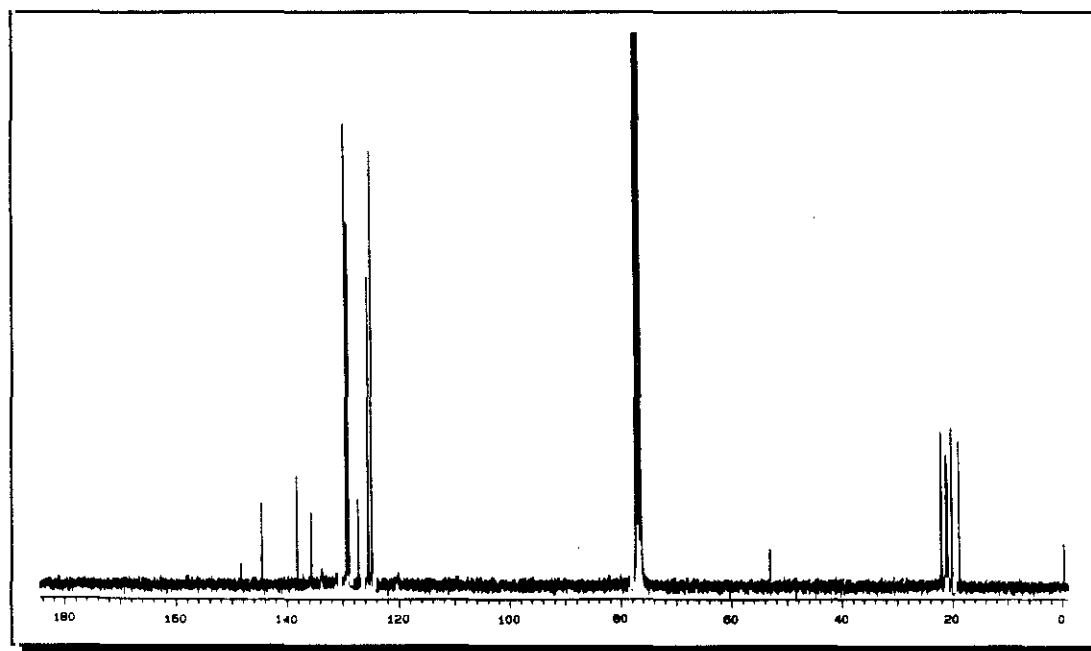


Figura 20. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 1g.

4. REACCIÓN DE CETONAS BICÍCLICAS TENSAS CON Ti_2O Y NITRILOS: MÉTODO GENERAL

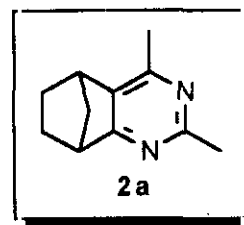
A una disolución de anhídrido trifluormetanosulfónico y nitrilo en 15 ml de cloruro de metileno anhidro se adiciona, lentamente y con agitación, una disolución de cetona en 10 ml de CH_2Cl_2 . Las proporciones molares de cetona, nitrilo y anhídrido triflico son 1:2.2:1.2 respectivamente. Terminada la adición la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante el tiempo adecuado.

Finalmente, se adiciona cuidadosamente y a temperatura ambiente una disolución de NaOH (10%)¹⁰⁸ hasta pH básico. Se separa la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de NaCl hasta pH neutro y se seca sobre MgSO_4 .

El disolvente se elimina a presión reducida y el bruto de reacción es purificado mediante el método adecuado en cada caso.

¹⁰⁸ En el caso de estas pirimidinas es necesaria la utilización de NaOH en la hidrólisis en lugar de NaHCO_3 , ya que se ha observado que son más básicas que el resto de las pirimidinas estudiadas. Con bicarbonato no se producía la hidrólisis, aislándose el triflato de pirimidinio correspondiente.

4.1. Obtención de 2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanobenzo[d]pirimidina (2a)



Siguiendo el método general (pág. 161) se hacen reaccionar 2.82 g (10.0 mmol) de Tf_2O con 0.82 g (20.0 mmol) de acetonitrilo y 1.00 g (9.0 mmol) de 2-biciclo[2.2.1]heptanona¹⁰⁹. Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante columna de cromatografía empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de hexano y éter etílico en proporciones 7/3 y posterior destilación a vacío.

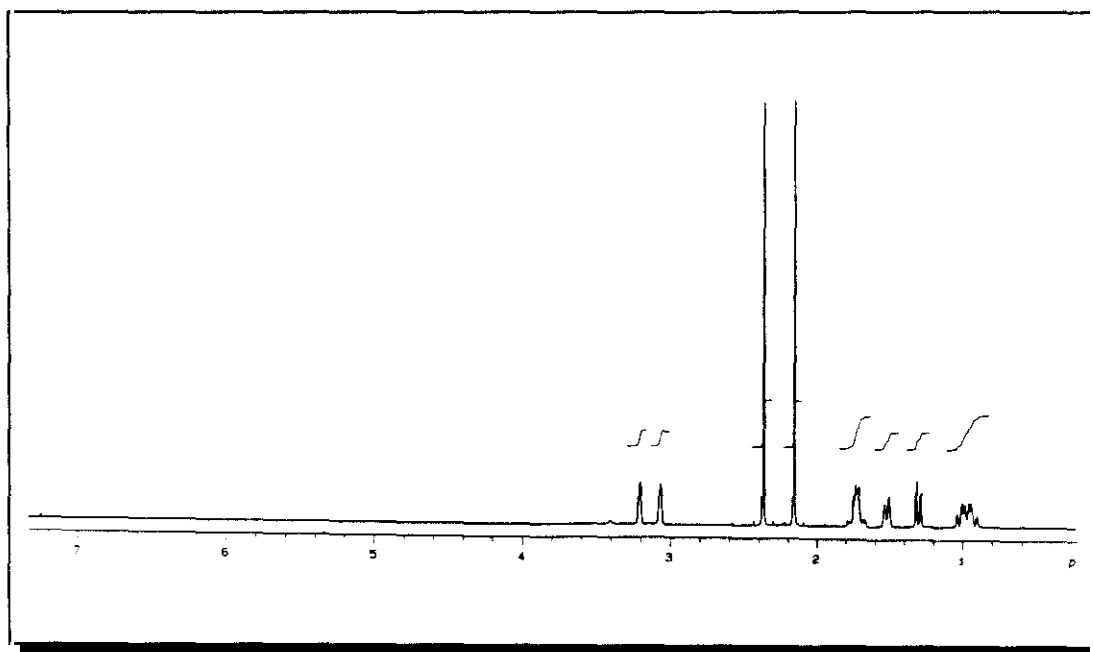
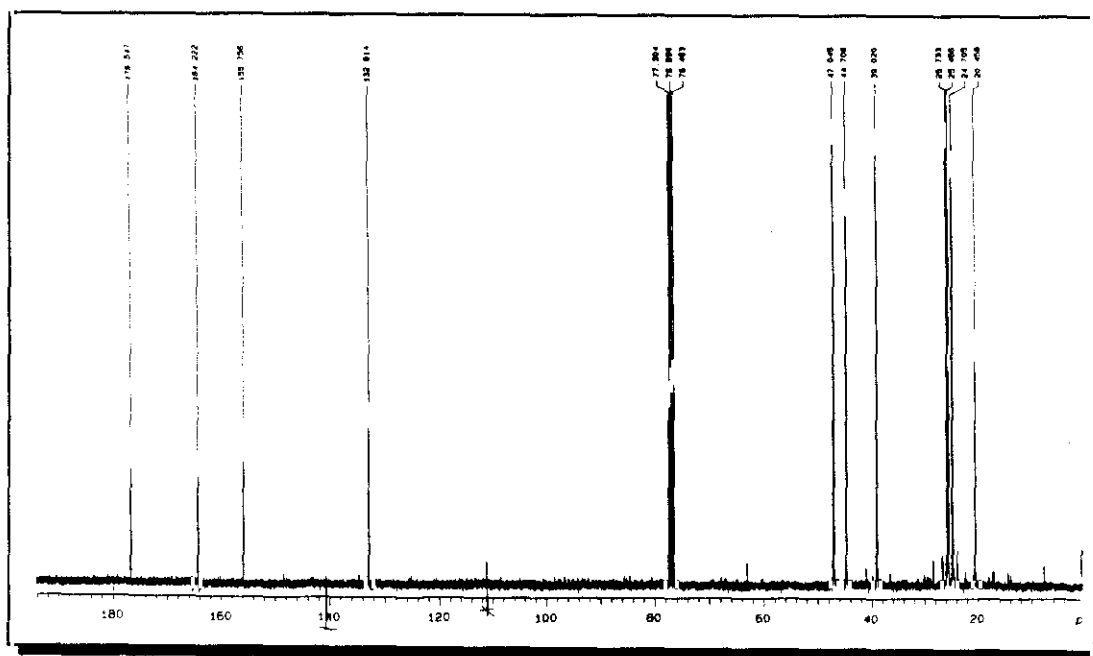
Se obtienen 0.40 g (30 %). P.e.: 36°C(0.01 mmHg).

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1600(f), 1525(mf), 1410(m).

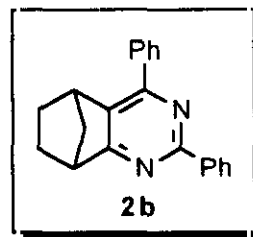
^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3.46 (sa, 1H); 3.33 (sa, 1H); 2.63 (s, 3H); 2.42 (s, 3H) 2.06-1.93 (m, 2H); 1.79 (dq, $J=9.3$; $J=1.8$ Hz, 1H); 1.57 (dq, $J=9.3$; $J=1.5$ Hz, 1H); 1.22-1.18 (m, 2H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 176.55, 164.22, 155.56, 132.81, 47.04, 44.71, 39.02, 25.73, 25.47, 24.70, 20.46.

¹⁰⁹ 2-norbomanona (no IUPAC).

Figura 21. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 2a.Figura 22. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 2a.

4.2. Obtención de 2,4-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanobenzo[d]pirimidina (2b)



Siguiendo el método general (pág. 161) se hacen reaccionar 2.81 g (9.9 mmol) de Tf_2O con 2.49 g (18.0 mmol) de 4-clorobenzonitrilo y 1.00 g (9.0 mmol) de 2-biciclo[2.2.1]-heptanona¹¹⁰. Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de hexano/éter dietílico 8/2, y posterior cristalización en etanol.

Se obtienen 1.18 g (37%). P.f.: 168.3-168.8°C.

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1600 (m), 1580 (f), 1550 (mf), 1490 (mf).

¹H-RMN (CDCl_3 , δ ppm): 8.46 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); 7.94 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); 7.51 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); 7.44 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); 3.77 (s, 1H); 3.53 (s, 1H); 2.26-2.12 (m, 2H); 1.92 (dq, $J=9.3$; 1.8 Hz, 1H); 1.71 (dq, $J=9.3$; $J=1.5$ Hz, 1H); 1.52 (dd, $J=7.7$; 2.3 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl_3 , δ ppm): 179.60, 161.06, 154.02, 136.85, 136.36, 136.17, 136.05, 132.92, 130.02, 129.52, 129.03, 127.73, 47.56, 45.28, 41.24, 26.33, 25.31.

Análisis elemental: Calculado: C 68.84 H 4.40 N 7.65
($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2$) Encontrado: C 68.09 H 4.41 N 7.55

¹¹⁰ 2-norbornanona (no IUPAC).

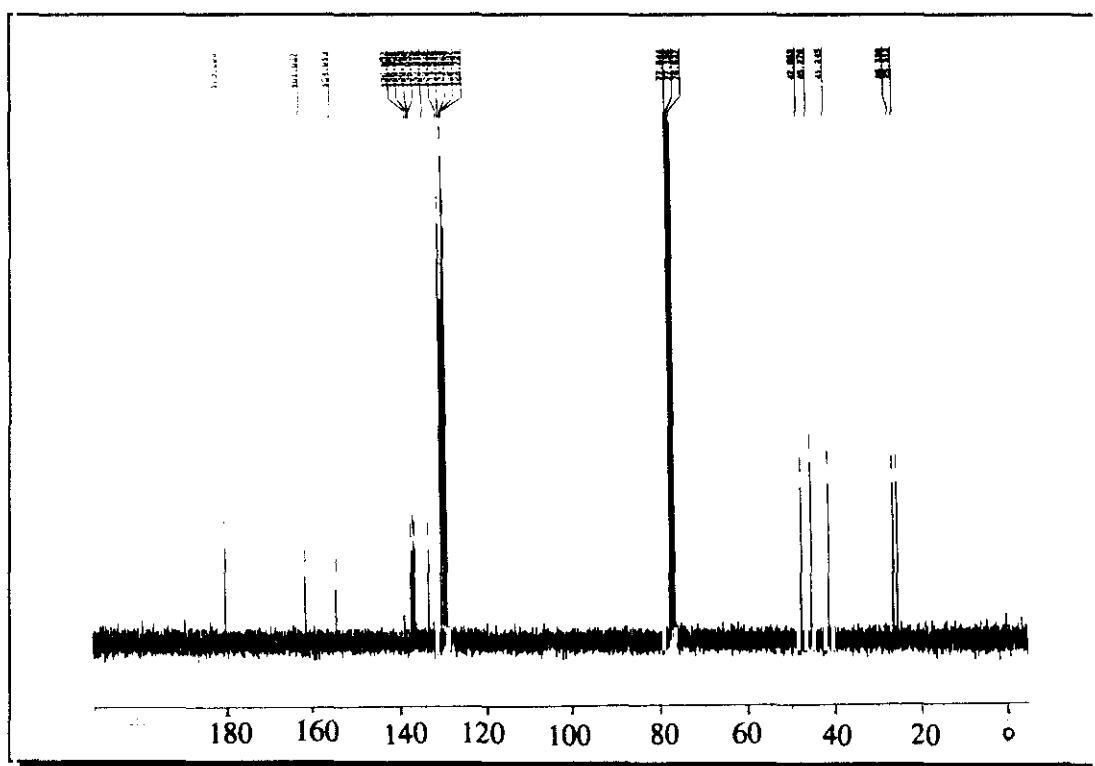
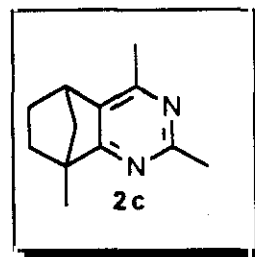


Figura 25. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 2b.

4.3. Obtención de 2,4,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanobenzo[*d*]pirimidina (2c)



Siguiendo el método general (pág. 161) se hacen reaccionar 2.50 g (8.8 mmol) de Tf_2O con 0.73 g (17.8 mmol) de acetonitrilo y 1.00 g (8.0 mmol) de 1-metil-2-biciclo[2.2.1]-heptanona¹¹¹. Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con hexano.

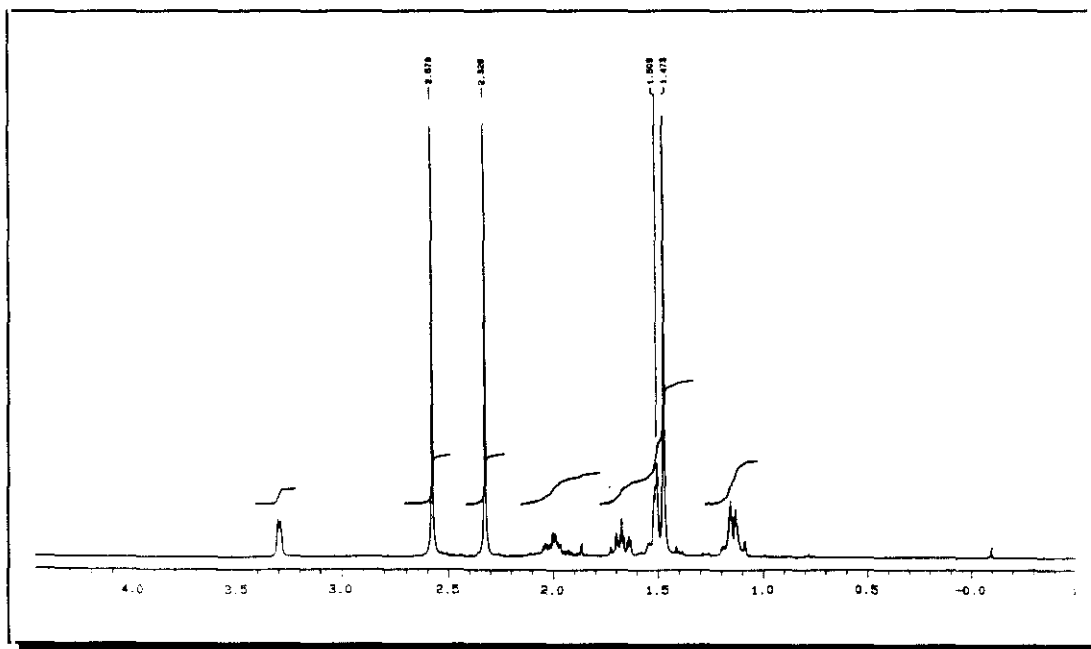
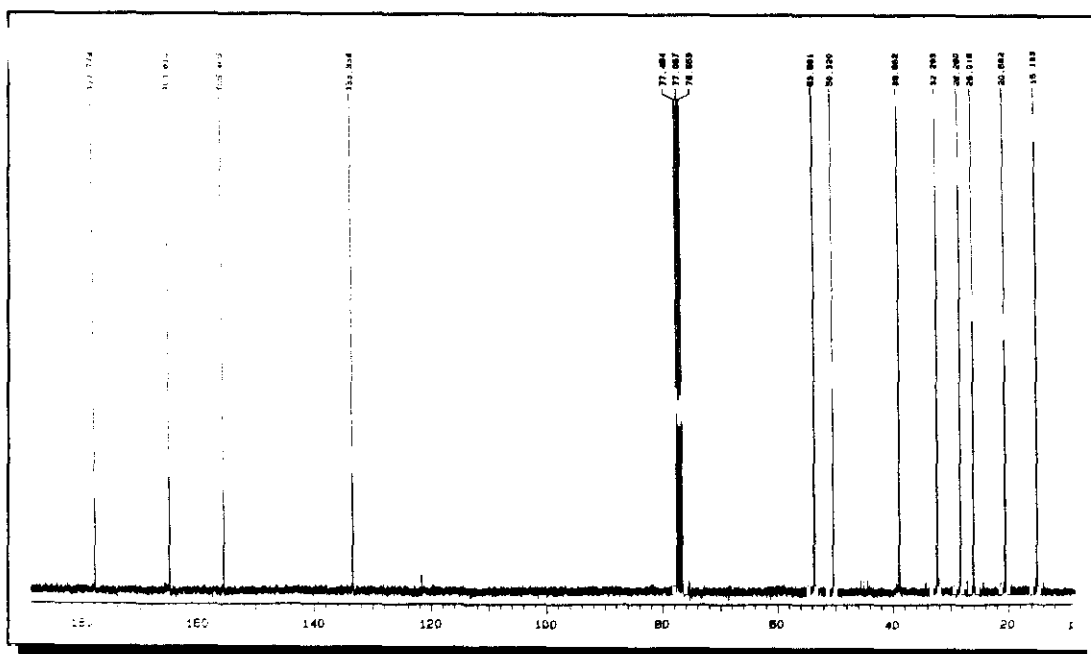
Se obtienen 0.31 g (21%).

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1600 (m), 1570 (mf), 1410 (f).

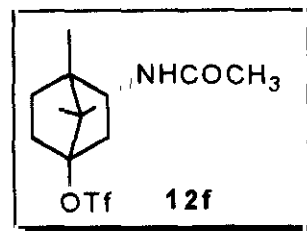
^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3.30 (s, 1H); 2.58 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 2.10-1.95 (m, 1H); 1.69-1.62 (m, 1H); 1.56-1.49 (m, 2H); 1.47 (s, 3H); 1.20-1.11 (m, 2H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 177.78, 164.46, 155.46, 134.34, 53.59, 50.32, 38.86, 32.29, 28.26, 26.10, 20.58, 15.13.

¹¹¹ 1-metil-2-norbornanona (no IUPAC).

Figura 26. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 2c.Figura 27. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 2c.

4.4. Obtención de trifluormetanosulfonato de 3-endo-acetamido-4,8,8-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-1-ilo (12f)



Siguiendo el método general (pág. 161) se hacen reaccionar 1.55 g (0.55 mmol) de Ti_2O con 4.03 g (1.05 mmol) de acetonitrilo y 0.76 g (0.50 mmol) de 1,7,7-trimetil-2-biciclo[2.2.1]heptanona¹¹². Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con éter dietílico.

Se obtienen 0.94 g (55%).

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3290 (f), 3080 (d), 1640 (mf), 1550 (f), 1410-1390 (f), 1250 (f), 1210 (mf), 1150 (f).

¹H-RMN (CDCl_3 , δ ppm): 5.58 (sa, 1H); 4.10 (td, $J=9.0$; 5.4 Hz, 1H); 2.74 (dd, $J=11.1$; 9.3 Hz, 1H); 2.17-2.07 (m, 2H); 2.07-1.97 (m, 1H); 1.99 (s, 3H); 1.86-1.71 (m, 1H); 1.58-1.47 (m, 1H); 1.04 (s, 3H); 0.94 (s, 3H); 0.90 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl_3 , δ ppm): 169.48, 117.89 (c, $J=334.9$ Hz), 115.88, 99.88, 54.32, 49.31, 44.77, 41.05, 33.64, 30.35, 23.23, 17.47, 17.25, 12.10.

¹¹² 2-bornanona o alcanfor.

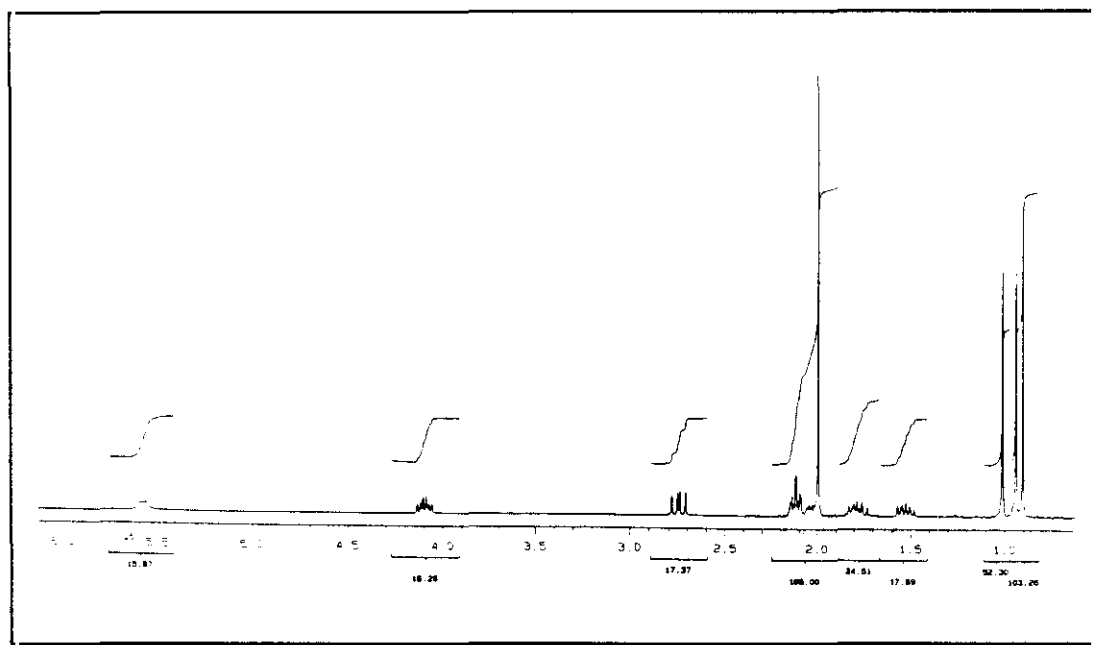


Figura 28. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 12f.

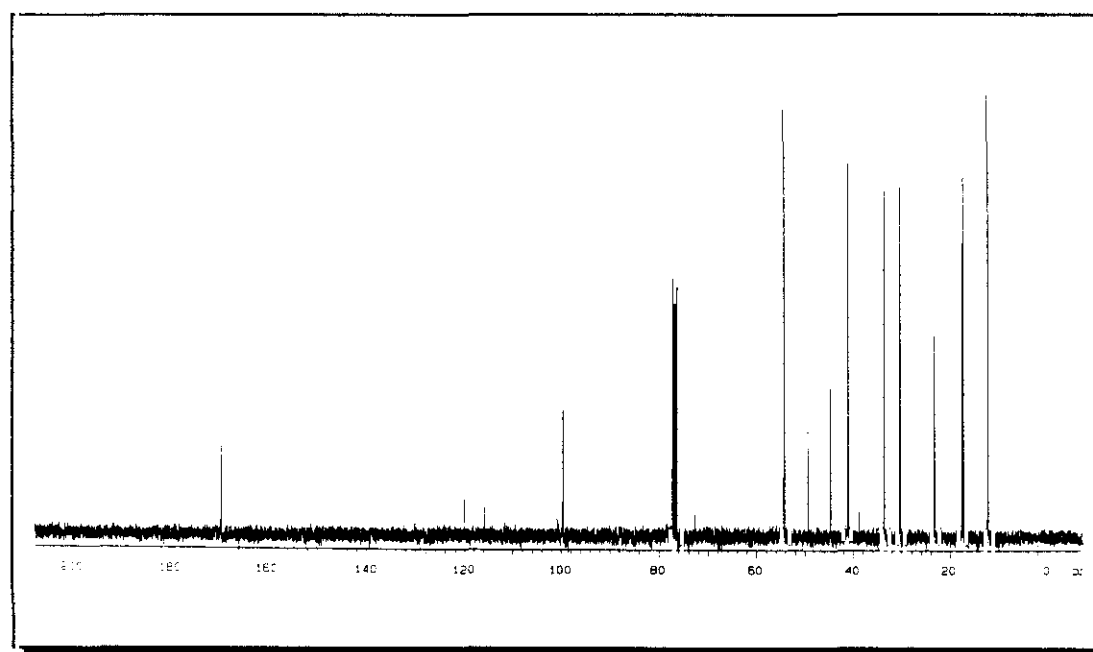


Figura 29. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 12f.

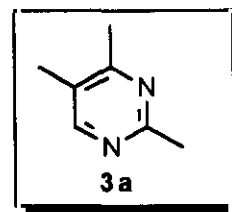
5. REACCIÓN DE ALDEHIDOS CON Tf_2O Y NITRILOS: MÉTODO GENERAL

A una disolución de anhídrido trifluorometanosulfónico y nitrilo en 10 ml de cloruro de metileno anhidro se adiciona, lentamente y con agitación, una disolución de aldehído en 10 ml de CH_2Cl_2 . Las proporciones molares de aldehído, nitrilo y anhídrido triflico son 1:2.2:1.2 respectivamente. Terminada la adición la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante el tiempo adecuado.

Finalmente, se adiciona cuidadosamente y a temperatura ambiente una disolución saturada de $NaHCO_3$ hasta pH básico, se separa la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de $NaCl$ hasta pH neutro y se seca sobre $MgSO_4$.

El disolvente se elimina a presión reducida y el bruto de reacción es purificado por el método adecuado.

5.1. Obtención de 2,4,5-trimetilpirimidina (3a)



Siguiendo el método general (pág. 171) se hacen reaccionar 5.33 g (18.9 mmol) de Tf_2O con 1.55 g (37.8 mmol) de acetonitrilo y 1.00 g (17.2 mmol) de propionaldehído. Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante destilación a vacío.

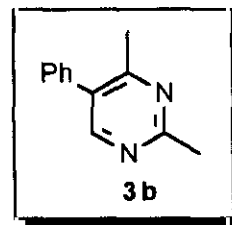
Se obtienen 0.69 g (33%). P.e.: 65-67°C (12 mmHg).

IR (CCl_4 , $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1580 (f), 1550 (f), 1420 (mf).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 8.26 (s, 1H); 2.62 (s, 3H); 2.41 (s, 3H); 2.18 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 164.65, 164.43, 155.66, 124.79, 24.68, 21.17, 14.61.

m/e(intensidad relativa): M^+ 122 (25), 107 (6), 66 (12), 41 (100).

5.2. Obtención de 5-fenil-2,4-dimetilpirimidina (3b)

Siguiendo el método general (pág. 171) se hacen reaccionar 3.81 g (13.5 mmol) de Tf_2O con 1.08 g (26.4 mmol) de acetonitrilo y 1.50 g (12.3 mmol) de fenil-acetaldehído. Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y CH_2Cl_2 en proporciones 1:1.

Se obtienen 0.52 g (23 %).

IR (CCl_4 , $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1580 (f), 1550 (f), 1420 (mf).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , $\delta \text{ ppm}$): 8.54 (s, 1H); 7.51-7.38 (m, 3H); 7.31 (d, $J=7.5$ Hz, 2H); 2.76 (s, 3H); 2.49 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CD_2Cl_2 , $\delta \text{ ppm}$): 166.29, 164.44, 156.44, 136.01, 131.74, 129.16, 128.80, 128.21, 25.72, 22.86.

m/e(intensidad relativa): M^+ 184 (76), 183 (100).

6. REACCIÓN DE HETEROARILCETONAS CON Tf_2O Y NITRILOS: MÉTODO GENERAL

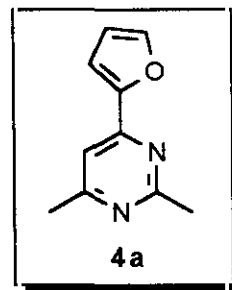
A una disolución de acetonitrilo y heteroarilmetilcetona en 15 ml CH_2Cl_2 anhidro enfriada a -72°C , se adiciona Tf_2O disuelto en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se mantiene la mezcla de reacción a esta temperatura durante 12 h. Pasado este tiempo se deja subir la temperatura hasta alcanzar la temperatura ambiente, manteniendo estas condiciones durante 4 h.

Finalmente, se adiciona cuidadosamente y a temperatura ambiente una disolución saturada de NaHCO_3 hasta pH básico, se separa la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de NaCl hasta pH neutro y se seca sobre MgSO_4 .

El disolvente se elimina a presión reducida y el bruto de reacción es purificado por cromatografía de columna sobre gel de sílice.

6.1. Obtención de 4-(2-furil)-2,6-dimetilpirimidina (4a)

Siguiendo el método general (pág. 174) se hacen reaccionar 1.00 g (20 mmol) de (2-furil)metilcetona con 0.90 g (20 mmol) de acetonitrilo y 2.72 g (9.9 mmol) de Tf_2O .



El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo en proporciones 9:1.

Se obtienen 0.10 g (10%).

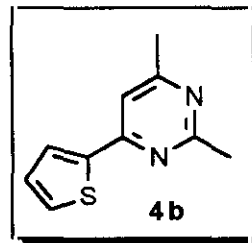
IR (CCl_4 , $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3100 (d), 1610 (mf), 1580 (f), 1550 (f), 1500 (m).

^1H -RMN (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$): 7.24 (s, 1H); 7.20 (dd, $J=1.5$; 0.7 Hz, 1H); 7.19 (dd, $J=3.6$; 0.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H); 2.47 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$): 167.67, 167.14, 155.00, 151.67, 144.51, 112.14, 111.73, 110.92, 25.95, 24.11.

6.2. Obtención de 2,4-dimetil-6-(2-tienil)pirimidina (4b)

Siguiendo el método general (pág. 174) se hacen reaccionar 1.50 g (13.6 mmol) de metil(2-tienil)cetona con 1.23 g (29.9 mmol) de acetonitrilo y 4.61 g (16.3 mmol) de Tf_2O .



El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y éter etílico 1:1.

Se obtienen 0.56 g (22%).

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3060 (d), 2925 (d), 1590 (mf), 1540 (d), 1440 (d), 1380-1360 (d), 1240 (d), 1145 (m).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 7.74 (dd, $J=3.6$; 1.2 Hz, 1H); 7.49 (dd, $J=4.9$; 1.22 Hz, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.146 (dd, $J=4.9$; $J=3.66$ Hz, 1H); 2.71 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 2.51 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 167.82, 166.93, 158.54, 142.41, 129.42, 128.11, 126.81, 111.31, 25.92, 24.11.

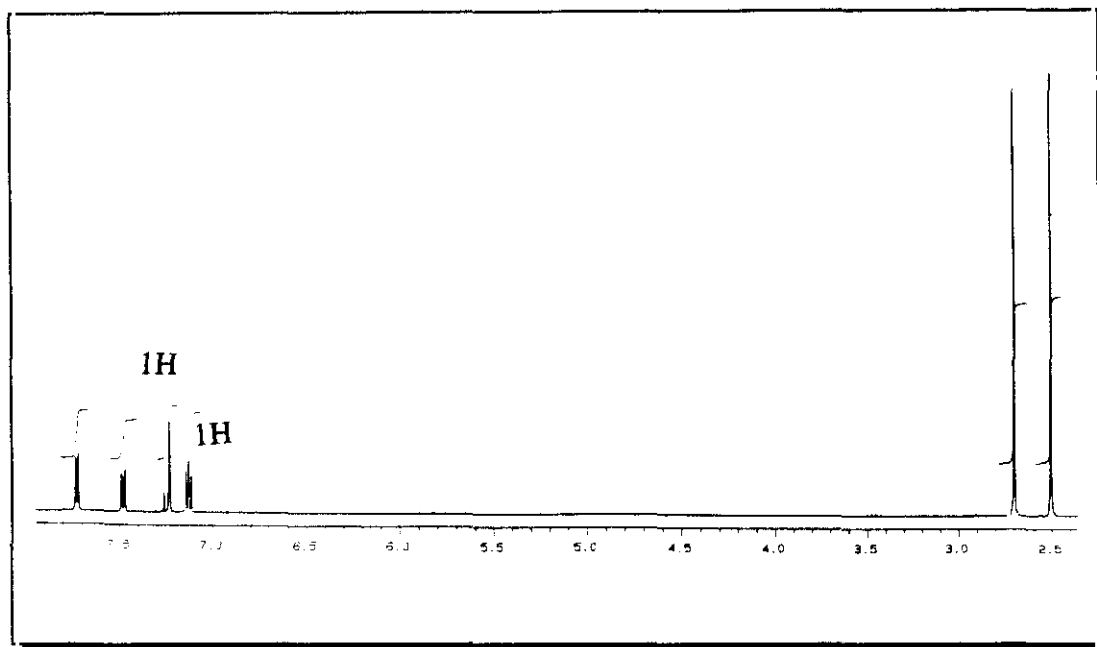


Figura 30. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 4b.

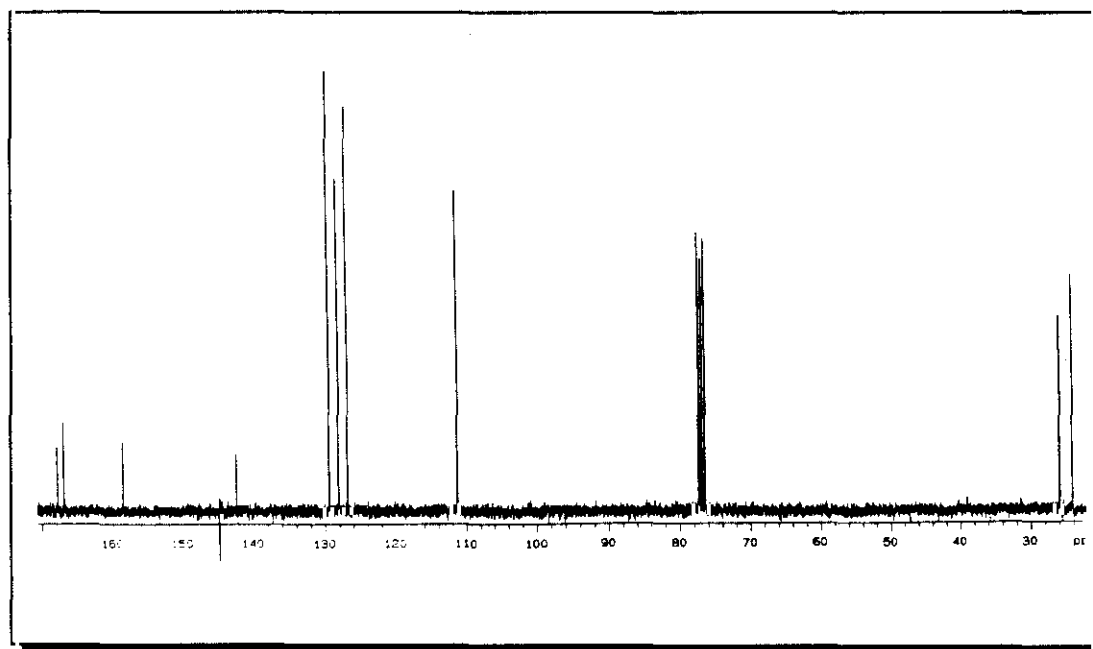


Figura 31. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 4b.

7. SINTESIS DE 1,1-DIMETIL-3-TRIFLUORMETANOSULFONIL- -ISOUREAS, -GUANIDINAS Y -TIOISOUREAS:

METODO GENERAL

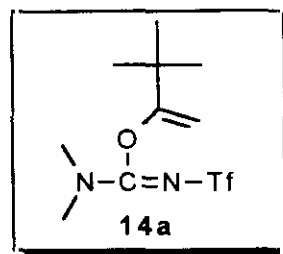
A una disolución de 2.54 g (9.0 mmol) de Tf_2O en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro se adiciona durante un periodo de 20 min, con agitación magnética, una disolución de 0.50 g (7.0 mmol) de dimetilcianamida en 25 ml de Cl_2CH_2 anhidro. Una vez terminada la adición se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 90 min.

El disolvente y el exceso de Tf_2O se eliminan a presión reducida obteniéndose un sólido blanco, que a continuación se disuelve en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidro y se añaden 1.00 g (9.0 mmol) de Na_2CO_3 y entre 7 y 20 mmol del reactivo nucleófilo correspondiente (alcohol, fenol, cetona, amina o tiol). La suspensión resultante se mantiene en agitación a temperatura ambiente o a reflujo de 3 a 5 h.

La mezcla de reacción se filtra para eliminar las sales en suspensión y el disolvente se elimina a presión reducida. El bruto de reacción se purifica mediante cristalización en CCl_4 o por cromatografía de columna.

7.1. Síntesis de 1,1-dimetil-2-(3,3-dimetil-2-butenil)-3-trifluormetanosulfonilisourea (14a)

Siguiendo el método general (pág. 178), se hacen reaccionar 0.80 g (8.0 mmol) de 3,3-dimetil-2-butanona a temperatura ambiente. Tiempo de reacción 4 h.



El bruto de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y éter etílico en proporción 7:3.

Se obtienen 1.19 g (55%). P.f.: 56-57°C.

IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 1615 (mf), 1550 (d), 1360 (m), 1270 (d), 1230 (mf), 1200 (mf), 1155 (f).

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm): 4.5 (d, J=4.1 Hz, 1H); 4.2 (d, J=4.1 Hz, 1H); 3.2 (sa, 3H); 3.1 (sa, 3H); 1.2 (s, 9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm): 165.87, 156.97, 119.23 (c, J= 319.8 Hz), 88.55, 39.35-37.34 (sa), 35.59, 27.79.

Análisis elemental: Calculado: C 39.73 H 5.63 N 9.27

(C₁₀H₁₇F₃N₂O₃S) Encontrado: C 39.90 H 5.68 N 9.12

m/e (intensidad relativa): M⁺ 302 (0.7), 287 (1.8), 233 (4.3), 203 (92), 169 (78), 139 (100), 113 (87), 72 (4.7), 71 (40), 70 (10), 69 (33), 60 (84).

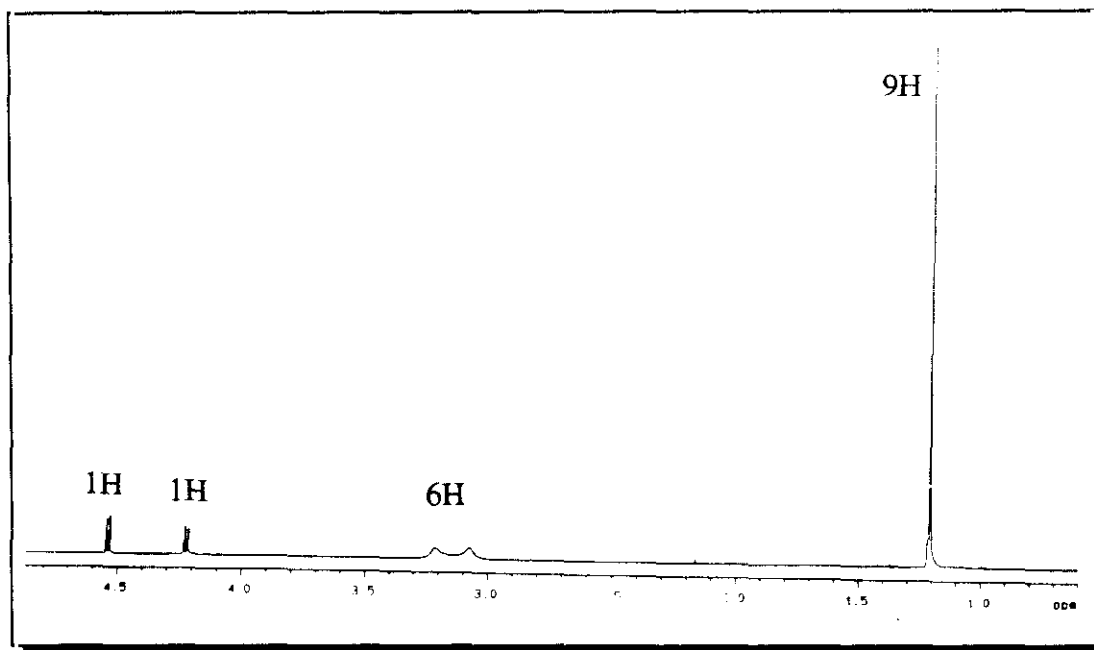


Figura 32. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 14a.

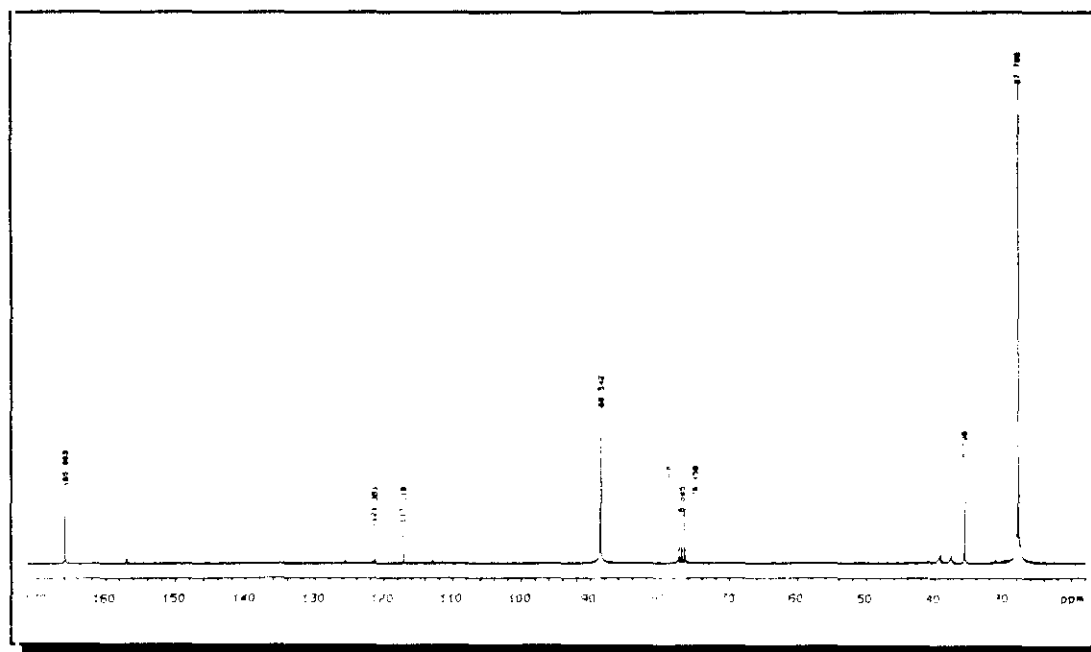
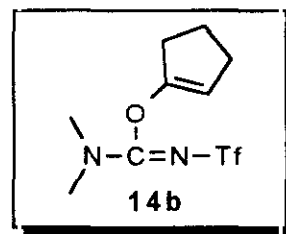


Figura 33. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 14a.

7.2. Síntesis de 2-(1-ciclopentenil-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonilisourea (14b)



Siguiendo el método general (pág. 178), se hacen reaccionar 0.60 g (9.0 mmol) de ciclopentanona manteniendo la mezcla a reflujo de CH_2Cl_2 . Tiempo de reacción 5 h.

El bruto de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y éter etílico en proporción 7:3.

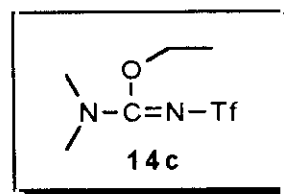
Se obtienen 0.87 g (34%). P.f.: 96-98°C.

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 5.21 (c, $J=2.2$ Hz, 1H); 3.18 (sa, 3H); 3.14 (sa, 3H); 2.65-2.53 (m, 2H); 2.52-2.38 (m, 2H); 2.05-1.98 (m, 2H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 157.2, 152.8, 119.4 (c, $J=332$ Hz), 112.0, 39.6, 38.0, 30.4, 28.4, 20.8.

Análisis elemental:	Calculado: C 37.76 H 4.54 N 9.79
($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$)	Encontrado: C 37.94 H 4.44 N 9.78

7.3. Síntesis de 2-etil-1,1-dimetil-3-trifluorometano-sulfonilisourea (14c)



Siguiendo el método general (pág. 178), se hacen reaccionar 1.20 g (20.0 mmol) de etanol anhidro a temperatura ambiente. Tiempo de reacción 3 h.

El bruto de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y éter etílico en proporciones 7:3.

Se obtienen 1.14 g (66%). P.e.: 65 °C (0.001 mmHg).

IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 1605 (mf), 1490 (f), 1440 (m), 1410 (d), 1380 (d), 1340 (mf), 1210 (mf), 1190 (mf), 1150 (f).

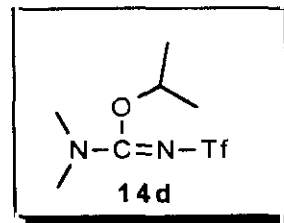
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm): 4.36 (c, J=7.1 Hz, 2H); 3.15 (sa, 6H); 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm): 158.78, 119.39 (c, J=319.8 Hz), 68.15, 41.42 - 38.14 (sa), 14.00.

Análisis elemental: Calculado: C 29.03 H 4.43 N 11.29
(C₆H₁₁F₃N₂O₃S) Encontrado: C 28.93 H 4.41 N 11.08

m/e (intensidad relativa): M⁺ 248 (6.2), 204 (43), 179 (48), 151 (41), 115 (31), 73 (62), 72 (41), 69 (39), 46 (100).

7.4. Síntesis de 2-isopropil-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonilisourea (14d)



Siguiendo el método general (pág. 178), se hacen reaccionar 0.75 g (0.12 mmol) de isopropanol anhidro a temperatura ambiente. Tiempo de reacción 3 h.

El bruto de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y éter etílico en proporciones 7:3.

Se obtienen 1.06 g (57%). P.f.: 46-48°C.

IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 1600 (mf), 1480 (f), 1445 (f), 1405 (f), 1385 - 1375 (d), 1350 (mf), 1260 (m), 1215 (mf), 1195 (mf), 1150 (f).

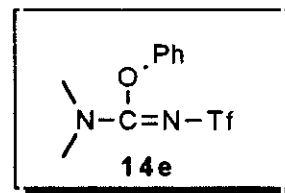
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm): 5.11 (hept, J=6.3 Hz, 6H); 3.17 (sa, 6H); 1.33 (d, J=6.35 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm): 158.19, 119.31 (c, J=319.6 Hz), 76.52, 40.00-37.86 (sa), 21.45.

Análisis elemental: Calculado: C 32.06 H 4.96 N 10.69
(C₇H₁₃F₃N₂O₃S) Encontrado: C 32.15 H 5.02 N 10.76

m/e (intensidad relativa): M⁺ 262 (0.8), 221 (23), 203 (8), 193 (5), 151 (100), 139 (4), 129 (10), 87 (10), 72 (35), 71 (36), 70 (4), 60 (5).

7.5. Síntesis de 2-fenil-1,1-dimetil-3-trifluorometano-sulfonilisourea (14e)



Siguiendo el método general (pág. 178), se hacen reaccionar 0.66 g (7.0 mmol) de fenol manteniendo la mezcla a reflujo de CH_2Cl_2 . Tiempo de reacción 4 h.

El bruto de reacción se puede purificar por cristalización en CCl_4 o por cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y éter etílico en proporciones 7:3.

Se obtienen 1.35 g (66%). P.f.: 88-90°C.

IR (CCl_4 , $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1605 (mf), 1600 (m), 1490 (d), 1460 (d), 1440 (f), 1400 (m), 1340 (f), 1220 (mf), 1200 (mf), 1190 (mf), 1140 (m).

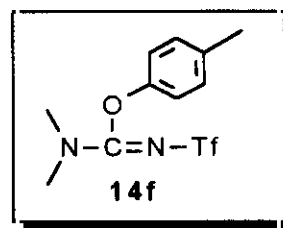
^1H -RMN (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$): 7.4 (m, 2H); 7.3 (m, 1H); 7.1 (m, 2H); 3.3 (d solap, 6H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$): 158.5, 152.2, 129.5, 128.5, 119.5, 119.3 (c, $J=319.3 \text{ Hz}$), 40.1-38.3 (sa).

Análisis elemental: Calculado: C 40.54 H 3.71 N 9.46
($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) Encontrado: C 40.25 H 3.62 N 9.35

m/e (intensidad relativa): M^+ 296 (1.7), 227 (10), 203 (62), 163 (6), 139 (52), 93 (9), 72 (100), 69 (29), 60 (65), 32 (89).

7.6. Síntesis de 1,1-dimetil-2-(4-metilfenil)-3-trifluorometanosulfonilisourea (14f)



Siguiendo el método general (pág. 178), se hacen reaccionar 0.76 g (7.0 mmol) de *p*-cresol manteniendo la mezcla a reflujo de CH₂Cl₂. Tiempo de reacción 4h.

El bruto de reacción se puede purificar por cristalización en CCl₄ o por cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y éter etílico en proporciones 7:3.

Se obtienen 1.25 g (60%). P.f.: 76°C.

IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 1610 (mf), 1600 (m), 1505 (d), 1470 (d), 1440 (f), 1400 (m), 1340 (f), 1230 (mf), 1215 (mf), 1190 (mf), 1140 (m).

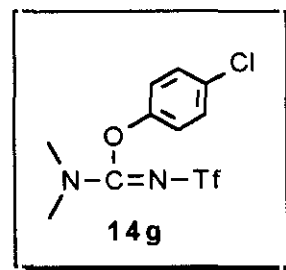
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm): 7.2 (m, 2H); 6.95 (m, 2H); 3.25 (d solap, 6H); 2.35 (s, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm): 157.69, 150.39, 135.85, 130.5-129.97, 119.48, 119.16 (c, J=319.8 Hz), 40.22-38.36 (sa), 20.72.

Análisis elemental: Calculado: C 42.58 H 4.19 N 9.03
(C₁₁H₁₃F₃N₂O₃S) Encontrado: C 42.75 H 4.16 N 8.84

7.7. Síntesis de 2-(4-clorofenil)-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonilisourea (14g)

Siguiendo el método general (pág. 178), se hacen reaccionar 0.89 g (7.0 mmol) de *p*-clorofenol manteniendo la mezcla a reflujo de CH₂Cl₂. Tiempo de reacción 5 h.



El bruto de reacción se puede purificar por cristalización en CCl₄ o por cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y éter etílico en proporciones 7:3.

Se obtienen 0.79 g (34%). P.f.: 85°C.

IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 1620 (mf), 1600 (m), 1490 (d), 1440 (m), 1400 (d), 1345 (f), 1230 (mf), 1210 (mf), 1140 (d).

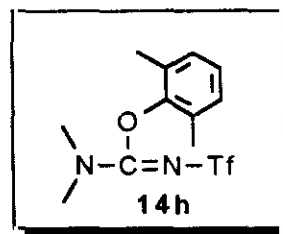
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm): 7.44-7.95 (m, 4H); 3.30 (sa, 6H).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm): 157.06, 150.66, 131.63, 129.69-129.11, 121.34, 119.26 (c, J=319.7 Hz), 40.40-38.45 (sa).

Análisis elemental: Calculado: C 36.31 H 3.02 N 8.47
(C₁₀H₁₀ClF₃N₂O₃S) Encontrado: C 36.42 H 3.99 N 8.26

m/e (intensidad relativa): 332 (1.9), M⁺ 330 (5), 263 (2), 261 (5.8), 203 (55), 139 (38), 113 (1.5), 111 (4), 72 (100), 69 (20), 60 (55).

7.8. Síntesis de 1,1-dimetil-2-(2,6-dimetilfenil)-3-trifluormetanosulfonilisourea (14h)



Siguiendo el método general (pág. 178), se hacen reaccionar 0.85 g (7.0 mmol) de 2,6-dimetilfenol manteniendo la mezcla a reflujo de CH_2Cl_2 . Tiempo de reacción 5 h.

El bruto de reacción se puede purificar por cristalización en CCl_4 o por cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y éter etílico en proporciones 7:3.

Se obtienen 0.68 g (33%). P.f.: 103-106°C.

IR (CCl_4 , $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1620 (mf), 1600 (m), 1540 (d), 1440 (d), 1400 (d), 1340 (f), 1210 (mf), 1190 (mf), 1140 (m).

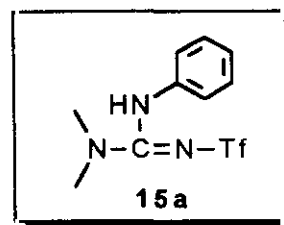
^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 7.08 (m, 3H); 3.4 (sa, 6H); 2.3 (s, 6H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 157.15, 149.45, 130.11, 128.50, 126.52, 119.42 (c, $J=319.3$ Hz), 41.21-39.02 (sa), 16.78.

Análisis elemental: Calculado: C 44.44 H 4.63 N 8.64
($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) Encontrado: C 44.24 H 4.65 N 8.64

m/e (intensidad relativa): M^+ 324 (2.6), 255 (4.6), 203 (74), 192 (13), 191 (100), 139 (76), 121 (27), 105 (9), 91 (17), 77 (22), 72 (56), 69 (18), 60 (56).

7.9. Síntesis de 1-fenil-3,3-dimetil-2-trifluorometano-sulfonilguanidina (15a)



Siguiendo el método general (pág. 178), se hacen reaccionar 0.65 g (7.0 mmol) de anilina a temperatura ambiente. Tiempo de reacción 5 h.

El bruto de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y éter etílico (3:1) al principio y a continuación con CH₂Cl₂. Finalmente, el producto se cristaliza en CCl₄.

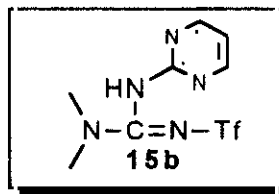
Se obtienen 1.18 g (58 %). P.f.: 135-137°C.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3485 (f), 1595 (mf), 1500 (mf), 1420 (d), 1315 (mf), 1275 (f), 1215 (mf), 1190 (mf), 1160 (mf).

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm): 8.41 (sa, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.00 (m, 2H); 2.91 (sa, 6H).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm): 157.23, 137.71, 129.72, 126.05, 122.42, 120.05 (c, J=320.4 Hz), 39.82.

m/e (intensidad relativa): M⁺ 295 (51.4), 226 (12), 162 (34), 139 (12), 92 (14), 71 (11), 68 (11.6), 65 (12), 60 (12), 45 (37), 44 (47), 32 (23), 28 (100).

7.10. Síntesis de 1,1-dimetil-3-(2-pirimidinil)-2-trifluorometanosulfonilguanidina (15b)

Siguiendo el método general (pág. 178), se hacen reaccionar 0.66 g (7.0 mmol) de 2-aminopirimidina a temperatura ambiente. Tiempo de reacción 5 h.

El bruto de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y éter etílico en proporciones 3:1.

Se obtienen 0.62 g (30%). P.f.: 105-107°C.

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3200 (ba,m), 1630 (mf), 1580 (mf), 1530 (m), 1465 (m), 1445 (m), 1410 (f), 1395 (mf), 1330 (f), 1285 (m), 1220 (mf), 1190 (mf), 1170 (f).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 8.95 (sa, 1H); 8.56 (d, $J=4.8$ Hz, 2H); 7.02 (t, $J=4.8$ Hz, 1H); 3.29 (s, 3H); 3.05 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 158.47, 157.15, 154.73, 119.56 (c, $J=321.3$ Hz), 116.06, 40.61-39.64 (sa).

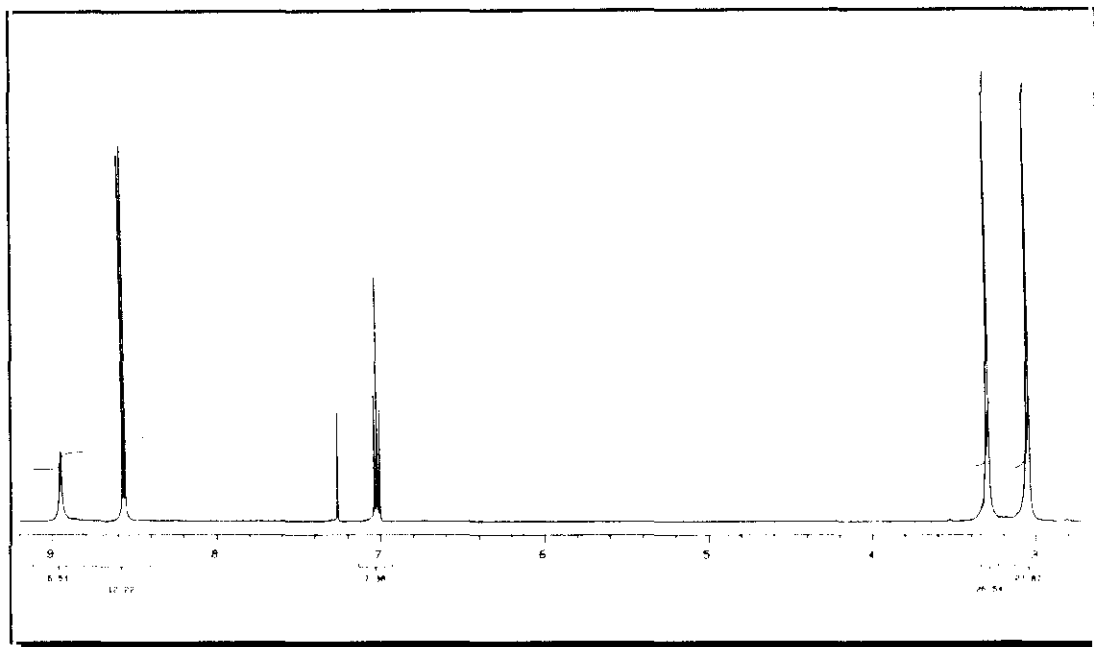


Figura 34. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 15b.

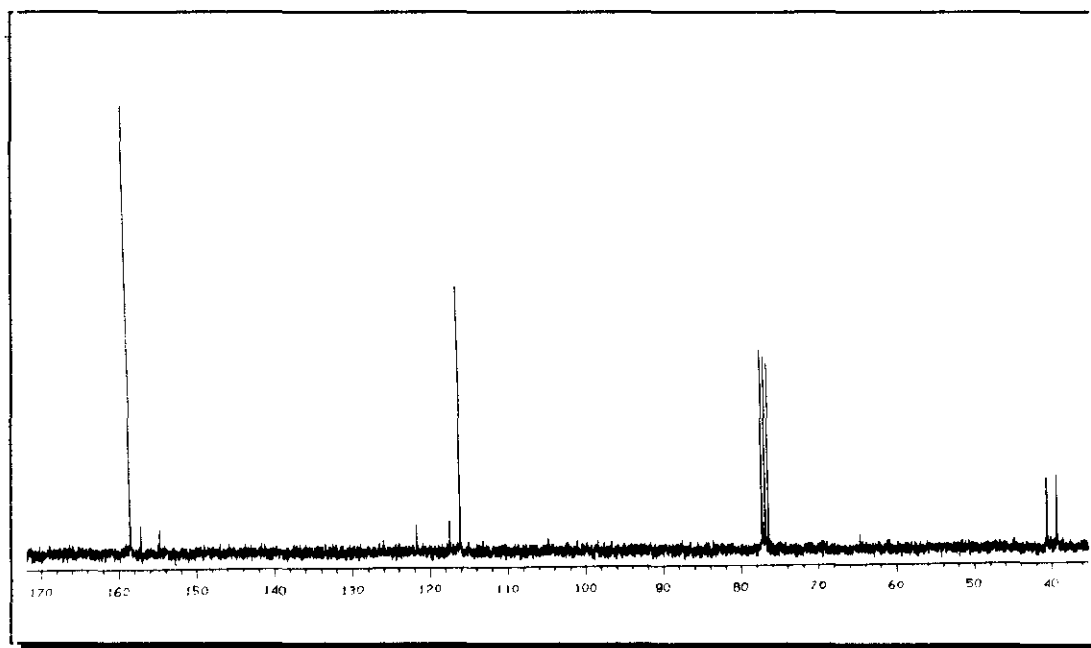
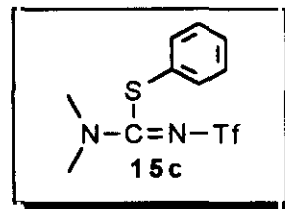


Figura 35. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 15b.

7.11. Síntesis de 2-fenil-1,1-dimetil-3-trifluorometano-sulfonilthioisourea (15c)



Siguiendo el método general (pág. 178), se hacen reaccionar 0.77 g (7.0 mmol) de tiofenol manteniendo la mezcla a temperatura ambiente. Tiempo de reacción 5 h.

El bruto de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y éter etílico en proporciones 1:1.

Se obtienen 0.65 g (30%). P.f.: 85-86°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): 7.60-7.53 (m, 2H); 7.52-7.42 (m, 3H); 3.35 (s, 6H).

m/e (intensidad relativa): M^+ 312 (0.26), 205 (5), 204 (7), 203 (99), 181 (5), 180 (12), 179 (100), 129 (68), 110 (5), 109 (52), 108 (5), 78 (6), 77 (8), 70 (9), 69 (36), 65 (31), 60 (75), 51 (85).

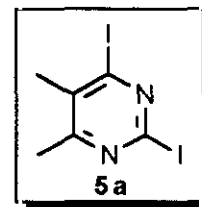
Análisis elemental: Calculado: C 38.46 H 3.52 N 8.97
($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$) Encontrado: C 38.52 H 3.46 N 8.96

8. SÍNTESIS DE 2,4-DIODOPIRIMIDINAS: MÉTODO GENERAL

A una disolución de ioduro de cianógeno (ICN) y de compuesto carbonílico en 15 ml de 1,2-dicloroetano, se adiciona lentamente y con agitación Tf_2O disuelto en 15 ml del mismo disolvente. Las proporciones molares de cetona, ICN y Tf_2O son 1:2.2:1.2 respectivamente. Terminada la adición la reacción se mantiene en agitación a reflujo de 1,2-dicloroetano de 18 a 20 h.

Finalmente la mezcla de reacción se lava con disolución de tiosulfato sódico al 5%, se hidroliza con disolución saturada de bicarbonato sódico hasta pH básico, a continuación el extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico hasta pH neutro y se seca sobre sulfato magnésico.

El disolvente se elimina a presión reducida y el bruto de reacción es purificado por cromatografía de columna.

8.1. Síntesis de 2,4-diiodo-5,6-dimetilpirimidina (5a)

Siguiendo el método general (pág. 192), se hacen reaccionar 0.49 g (6.8 mmol) de butanona con 2.09 g (13.6 mmol) de yoduro de cianógeno y 2.30 g (8.16 mmol) de TiF_2O .
Tiempo de reacción 18 h.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y cloruro de metileno en proporciones 1:1.

Se obtienen 0.36 g (15%).

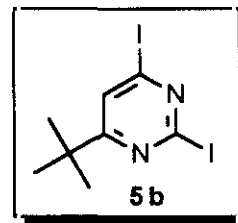
IR (CCl_4 , $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1540 (mf), 1520 (mf), 1220 (m).

^1H -RMN (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$): 2.17 (s, 3H); 2.15 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$): 170.5, 158.0, 130.0, 129.0, 25.5, 20.0.

8.2. Síntesis de 2,4-diiodo-6-*tert*-butilpirimidina (5b)

Siguiendo el método general (pág. 192), se hacen reaccionar 0.64 g (6.4 mmol) de pinacolona con 1.96 g (12.8 mmol) de ioduro de cianógeno con 2.16 g (7.6 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 18 h.



El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con cloruro de metileno.

Se obtienen 0.37 g (15%).

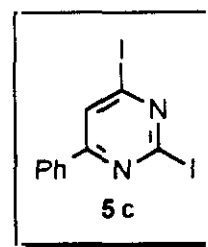
IR (CCl_4 , $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1540 (mf), 1510 (mf), 1290 (m).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 7.80 (s, 1H); 1.25 (s, 9H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 178.0, 158.1, 130.0, 129.0, 38.0, 30.0.

8.3. Síntesis de 2,4-diiodo-6-fenilpirimidina (5c)

Siguiendo el método general (pág. 192), se hacen reaccionar 0.24 g (2.0 mmol) de acetofenona con 0.66 g (4.3 mmol) de yoduro de cianógeno con 0.62 g (2.2 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 18 h.



El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con cloruro de metileno.

Se obtienen 0.20 g (25%).

IR (CCl_4 , ν cm^{-1}): 1540 (mf), 1510 (mf), 1440 (m), 1320 (m).

1H -RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 8.18 (s, 1H); 8.05 (m, 2H); 7.50 (s, 3H).

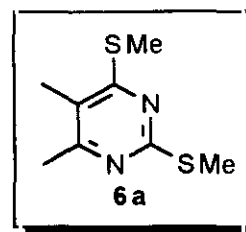
^{13}C -RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 163.9, 158.5, 130.0, 128.4, 135.0, 131.9, 129.4, 127.5.

9. SÍNTESIS DE 2,4-BIS(METILTIO)PIRIMIDINAS: MÉTODO GENERAL

A una disolución de Tf_2O y de tiocianato de metilo (CH_3SCN) en 15 ml de cloruro de metileno anhidro o 1,2-dicloroetano anhidro, se adiciona, lentamente y con agitación, el compuesto carbonílico disuelto 10 ml del mismo disolvente. Las proporciones molares cetona, CH_3SCN y Tf_2O son 1:2.2:1.2 respectivamente. Terminada la adición la mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente o a reflujo de 1,2-dicloroetano de 18 a 20 h.

Finalmente, a la mezcla de reacción se adiciona cuidadosamente y a temperatura ambiente, una disolución saturada de bicarbonato sódico hasta pH básico; a continuación el extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico hasta pH neutro y se seca sobre sulfato magnésico.

El disolvente se elimina a presión reducida y el bruto de reacción es purificado por cristalización o cromatografía de columna.

9.1. Síntesis de 5,6-dimetil-2,4-bis(metiltio)pirimidina (6a)

Siguiendo el método general (pág. 196), se hacen reaccionar 1.08 g (15.0 mmol) de butanona con 2.41 g (33.0 mmol) de tiocianato de metilo y 5.08 g (18.0 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y cloruro de metileno en proporciones 3:1.

Se obtienen 2.20 g (70%). P.f.: 51-53°C.

IR (CCl_4 , ν cm^{-1}): 1530 (mf), 1330 (f), 1300 (f).

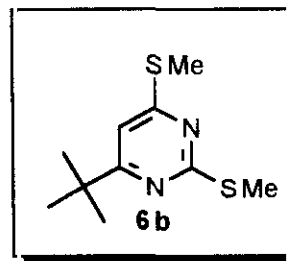
^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 2.53 (s, 3H); 2.52 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 2.09 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 168.05, 167.05, 161.83, 120.30, 21.61, 13.87, 12.92, 12.75.

m/e (intensidad relativa): M^+ 200 (100), 185 (16), 167 (51), 154 (13), 153 (13).

Análisis elemental:	Calculado:	C 49.97 H 6.04 N 13.98
($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$)	Experimental:	C 47.78 H 6.10 N 13.39

9.2. Síntesis de 2,4-bis(metiltio)-6-*terc*-butilpirimidina (6b)



Siguiendo el método general (pág. 196), se hacen reaccionar 1.38 g (13.8 mmol) de pinacolona¹¹³ con 2.23 g (30.0 mmol) de tiocianato de metilo y 4.70 g (16.7 mmol) de Tf₂O. Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y cloruro de metileno en proporciones 3:1.

Se obtienen 2.1 g (70%). P.e.: 58-60°C (0.1 mm Hg).

IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 2960 (f), 1550 (mf), 1510 (mf), 1360 (m), 1380 (f), 1260 (mf).

¹H-RMN (CD₂Cl₂, δ ppm): 6.79 (s, 1H); 2.52 (s, 3H); 2.51 (3H); 1.25 (s, 9H).

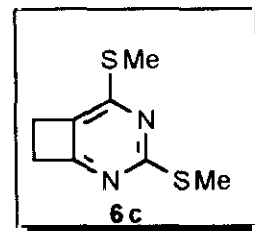
¹³C-RMN (CD₂Cl₂, δ ppm): 174.66, 170.40, 169.73, 108.53, 36.91, 28.75, 13.66, 11.99.

m/e (intensidad relativa): M⁺ 228 (100), 227 (44), 213 (76), 198 (91), 185 (45).

Análisis elemental: Calculado: C 52.59 H 7.06 N 12.27
(C₁₀H₁₅N₂S₂) Experimental: C 52.50 H 7.00 N 12.31

¹¹³ *terc*-butilmetilcetona

9.3. Síntesis de 2,4-bis(metiltio)-5,6-dihidrociclobuta[*d*]-pirimidina (6c)



Siguiendo el método general (pág. 196), se hacen reaccionar 0.47 g (6.7 mmol) de ciclobutanona disueltos en 10 ml de 1,2-dicloroetano con 1.07 g (14.7 mmol) de tiocianato de metilo y 2.37 g (8.4 mmol) de Ti_2O disueltos en 10 ml de 1,2-dicloroetano. Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y cloruro de metileno en proporciones 1:1.

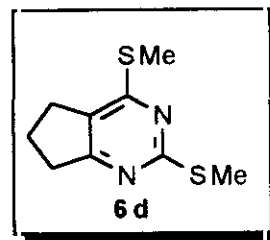
Se obtienen 0.52 g (40%). P.f.: 107-108°C.

IR (CCl_4 , ν cm^{-1}): 1570 (mf), 1540 (m), 1300 (f).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , δ ppm): 3.29 (m, 2H); 3.12 (m, 2H); 2.55 (s, 3H); 2.52 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CD_2Cl_2 , δ ppm): 165.50, 161.00, 130.00, 35.57, 29.50, 14.00, 12.00.

9.4. Síntesis de 2,4-bis(metiltio)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[*d*]pirimidina (6d)



Siguiendo el método general (pág. 196), se hacen reaccionar 1.00 g (11.9 mmol) de ciclopentanona con 1.91 g (26.0 mmol) de tiocianato de metilo y 4.03 g (14.2 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante cristalización en etanol.

Se obtienen 1.62 g (65%). P.f.: 83-85°C.

IR (CCl_4 , $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1540 (f), 1430 (d), 1340 (m), 1290 (m), 1250 (m).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 2.88 (t, $J=7.8$ Hz, 2H); 2.72 (t, $J=8.1$ Hz, 2H); 2.57 (s, 3H); 2.59 (s, 3H); 2.10 (q, $J=7.8$ Hz, 2H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 170.96, 169.20, 161.13, 126.06, 33.49, 27.22, 21.32, 13.92, 11.47.

m/e (intensidad relativa): M^+ 212 (100), 211 (10), 197 (26), 179 (80), 151 (29).

Análisis elemental:	Calculado:	C 50.91 H 5.70 N 13.19
($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$)	Experimental:	C 51.06 H 5.72 N 12.99

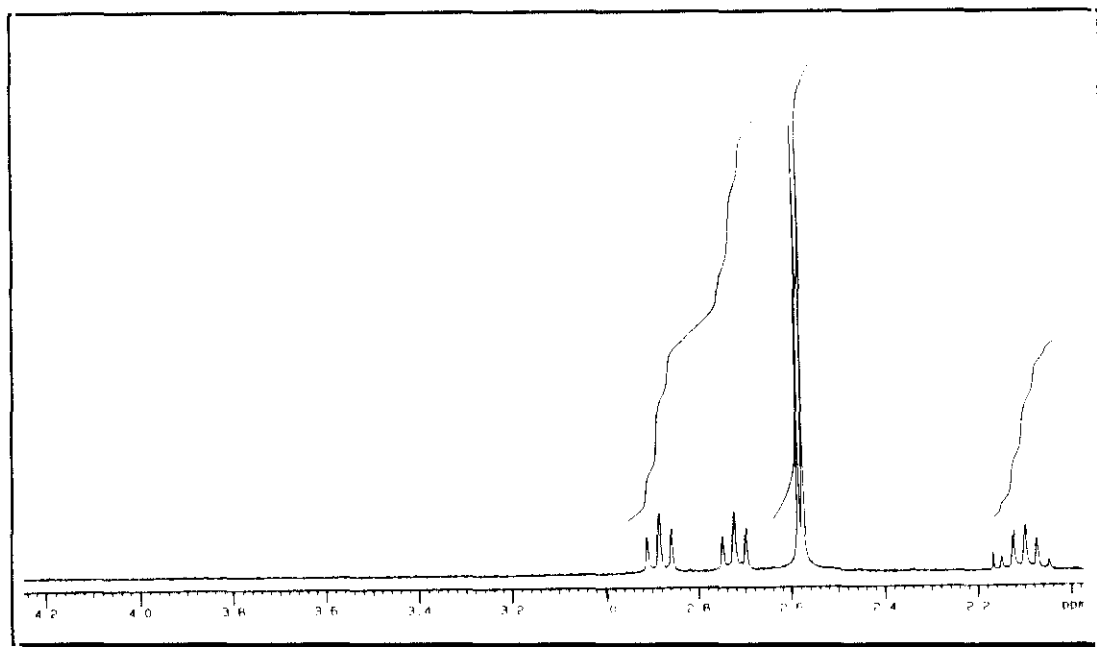


Figura 36. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 6d.

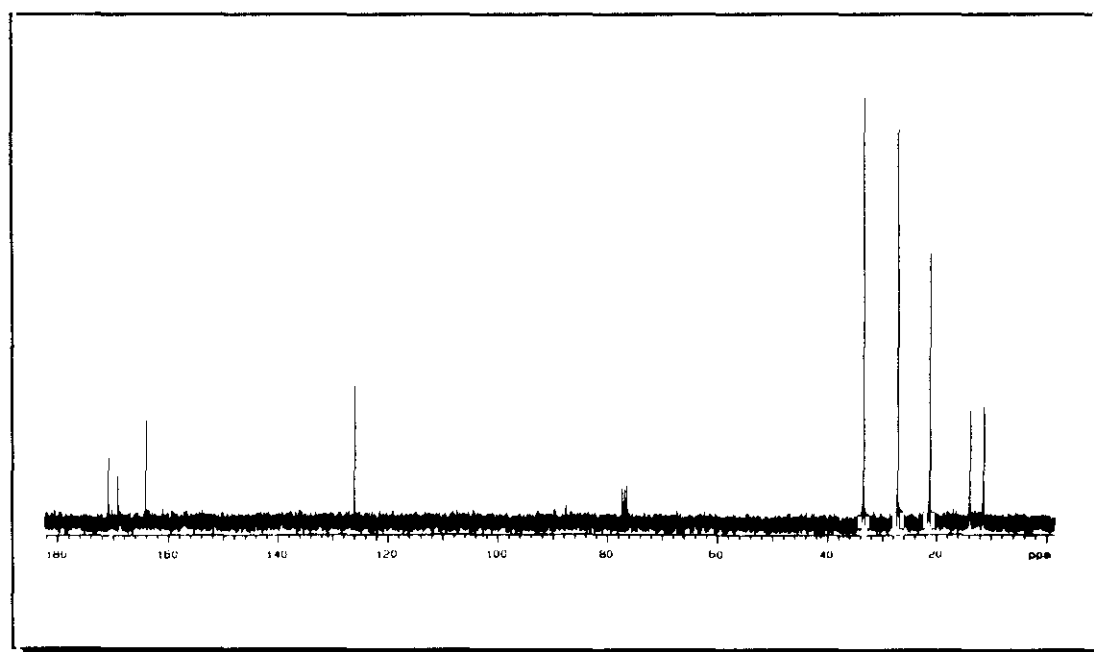
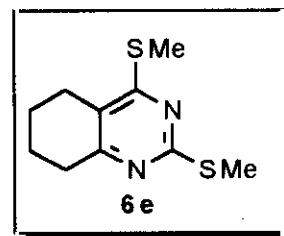


Figura 37. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 6d.

9.5. Síntesis de 2,4-bis(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[*d*]pirimidina¹¹⁴ (6e)



Siguiendo el método general (pág. 196), se hacen reaccionar 1.26 g (13.5 mmol) de ciclohexanona con 2.19 g (29.8 mmol) de tiocianato de metilo y 4.45 g (15.7 mmol) de Tf₂O. Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con cloruro de metileno.

Se obtienen 1.47 g (50%). P.f.: 63-65°C.

IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 2960 (m), 1540 (f), 1430 (m), 1360 (m), 1325 (m), 1290 (m), 1250 (m).

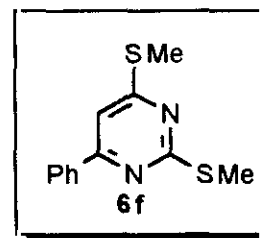
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm): 2.75 (m, 2H); 2.56 (s, 3H); 2.56 (s, 3H); 2.48 (m, 2H); 1.83 (m, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm): 168.55, 167.07, 162.41, 121.826, 31.68, 23.68, 22.01, 21.94, 13.96, 12.29.

m/e (intensidad relativa): M⁺ 226 (100), 225 (8), 211 (87), 193 (72), 180 (18).

Análisis elemental:	Calculado:	C 53.06 H 6.23 N 12.38
(C ₁₀ H ₁₄ N ₂ S ₂)	Experimental:	C 53.01 H 6.22 N 12.40

¹¹⁴ 2,4-bis(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina.

9.6. Síntesis de 6-fenil-2,4-bis(metiltio)pirimidina (6f)

Siguiendo el método general (pág. 196), se hacen reaccionar 1.50 g (12.5 mmol) de acetofenona con 2.01 g (27.5 mmol) de tiocianato de metilo y 4.23 g (15.0 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante una columna cromatográfica empleando gel de sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y cloruro de metileno en proporciones 3:1.

Se obtienen 2.22 g (72%). P.f.: 74-75 °C¹¹⁵.

IR (CCl_4 , $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1540 (mf), 1500 (f), 1250 (mf).

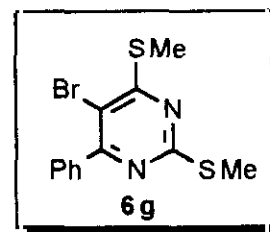
^1H -RMN (CD_2Cl_2 , $\delta \text{ ppm}$): 8.04 (m, 2H); 7.25 (m, 3H); 7.28 (s, 1H); 2.65 (s, 3H); 2.62 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$): 171.75, 170.65, 161.32, 136.243, 130.66, 128.64, 127.02, 109.21, 14.09, 12.36.

m/e (intensidad relativa): M^+ 248 (100), 233 (27), 215 (33), 202 (22), 187 (17).

¹¹⁵ L. Strekowski, D. Harden, R. A. Watson, *Synthesis* **1988**, 71. P.f.: 74.5-76 °C.

9.7. Síntesis de 5-bromo-6-fenil-2,4-bis(metiltio)pirimidina (6g)



Siguiendo el método general (pág. 196), se hacen reaccionar 1.22 g (6.1 mmol) de bromuro de fenacilo¹¹⁶ disueltos en 15 ml de 1,2-dicloroetano con 0.98 g (13 mmol) de tiocianato de metilo y 3.10 g (11 mmol) de Tf₂O disueltos en 15 ml de 1,2-dicloroetano. Se mantuvo la mezcla de reacción a reflujo de 1,2-DCE durante 20 h.

El crudo de reacción se purifica mediante una columna cromatográfica empleando alúmina básica como soporte y eluyendo con una mezcla de *n*-pentano y cloruro de metileno en proporciones 3:1.

Se obtienen 1.40 g (70%). P.f.: 75-76°C.

IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 1550 (d), 1520 (f), 1480 (f), 1250 (mf).

¹H-RMN (CD₂Cl₂, δ ppm): 7.70 (m, 2H); 7.50 (m, 3H); 2.60 (s, 3H); 2.59 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm): 171.64, 169.79, 162.50, 137.83, 130.11, 129.63, 128.33, 112.05, 14.90, 14.77.

Análisis elemental:	Calculado:	C 44.04 H 3.39 N 8.56
(C ₁₂ H ₁₁ BrN ₂ S ₂)	Experimental:	C 43.97 H 3.36 N 8.54

¹¹⁶ También llamado bromometilfenilcetona.

10. SINTESIS DE 2,4-BIS(METILSULFONIL)PIRIMIDINAS, 1H,3H-PIRIMIDIN-2,4-DIONAS, 4-AMINO-2-METILSULFONIL-PIRIMIDINAS Y 2,4-DIAMINOPIRIMIDINAS.

METODO GENERAL

Según el método general (pág. 196) se trata 1.0 mmol de compuesto carbonílico con 2.2 mmol de tiocianato de metilo en presencia de 1.2 mmol de anhídrido trifluormetanosulfónico. Siguiendo dicho método y tras haber secado sobre $MgSO_4$ y eliminado el disolvente a presión reducida, el bruto de la 2,4-bis(metilio)pirimidina resultante se trata con una disolución de 4.8 mmol de ácido metacloroperbenzoico en cloruro de metileno anhidro, manteniéndose en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Finalmente la mezcla de reacción se lava con una disolución de $Na_2S_2O_3$ al 5%, a continuación el extracto orgánico se hidroliza con una disolución saturada de $NaHCO_3$ hasta pH básico y se seca sobre sulfato magnésico.

El disolvente se elimina a presión reducida y el bruto de la 2,4-bis(metilsulfonil)pirimidina se lava con etanol.

La 2,4-bis(metilsulfonil)pirimidina puede ser sometida a continuación a continuación a diversas reacciones de transfuncionalización:

a) Síntesis de 1H,3H-pirimidin-2,4-dionas

El bruto resultante de la 2,4-bis(metilsulfonil)pirimidina anteriormente obtenida se trata con una disolución de NaOH (10%) y se calienta a reflujo. Tiempo de reacción 2 h. A continuación la disolución se acidula con HCl (2N) hasta pH igual a 2.

El sólido resultante se filtra y se lava con cloruro de metileno anhidro.

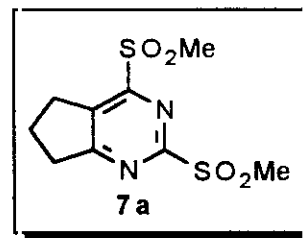
b) Síntesis de 4-amino-2-metilsulfonilpirimidinas

Se prepara una disolución en cloruro de metileno anhidro del bruto resultante de la obtención de la 2,4-bis(metilsulfonil)pirimidina y se hace pasar a través de ella una corriente de amoníaco. Tiempo de reacción de 10 a 20 h. A continuación se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 y seguidamente con cloruro de metileno anhidro.

c) Síntesis de 2,4-diaminopirimidinas.

El bruto resultante de la obtención de la 2,4-bis(metilsulfonil)pirimidina se calienta en ampolla cerrada a 120°C con una disolución de hidróxido amónico al 25%. Tiempo de reacción 10 h.

El bruto resultante se filtra, se lava con agua destilada y a continuación con cloruro de metileno anhidro.

10.1. Síntesis de 2,4-bis(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (7a)

Siguiendo el método general (pág. 205), se hacen reaccionar 1.18 g (14.0 mmol) de ciclopentanona con 2.27 g (31.0 mmol) de tiocianato de metilo y 4.79 g (17.0 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 4 h.

Se obtienen 3.05 g (85%). P.f.: funde con descomposición a 210°C .

IR (CCl_4 , ν cm^{-1}): 1540 (m), 1315 (mf), 1150 (f).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , δ ppm): 3.42 (t, $J=7.7$ Hz, 2H); 2.35 (s, 3H); 3.34 (s, 3H);
3.22 (t, $J=7.7$ Hz, 2H); 2.32 (q, $J=7.7$ Hz, 2H).

^{13}C -RMN (DMSO, δ ppm): 183.9, 163.9, 158.5, 135.8, 39.6, 39.3, 33.9, 32.8, 32.0.

Análisis elemental:	Calculado:	C 39.12 H 4.38 N 10.14
($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$)	Experimental:	C 39.39 H 4.35 N 10.16

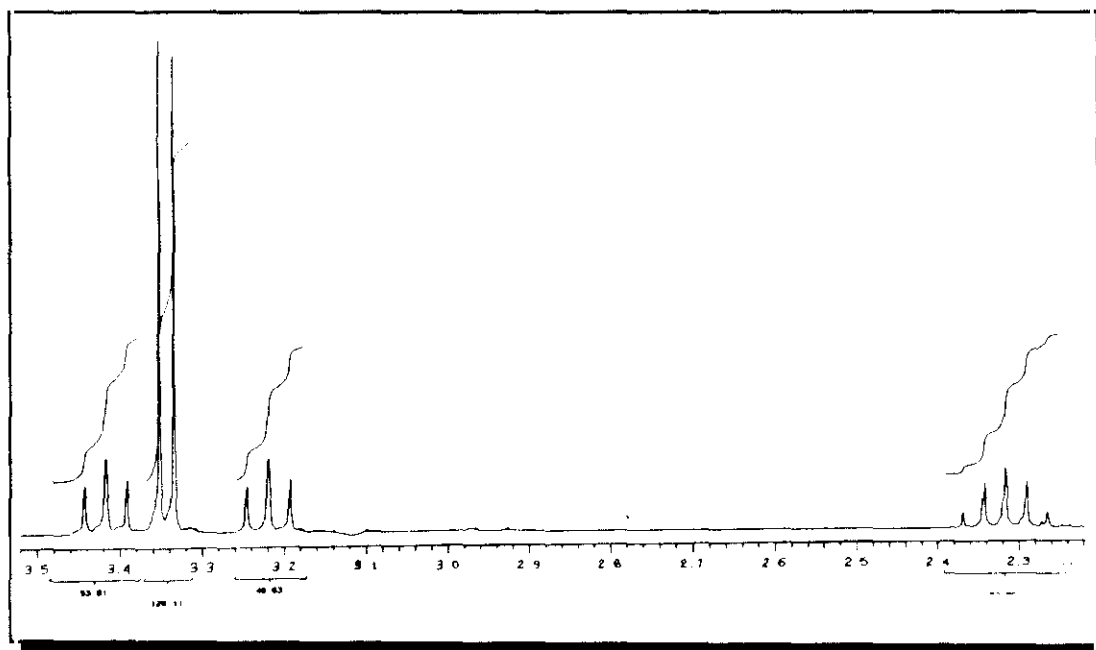


Figura 38. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 7a.

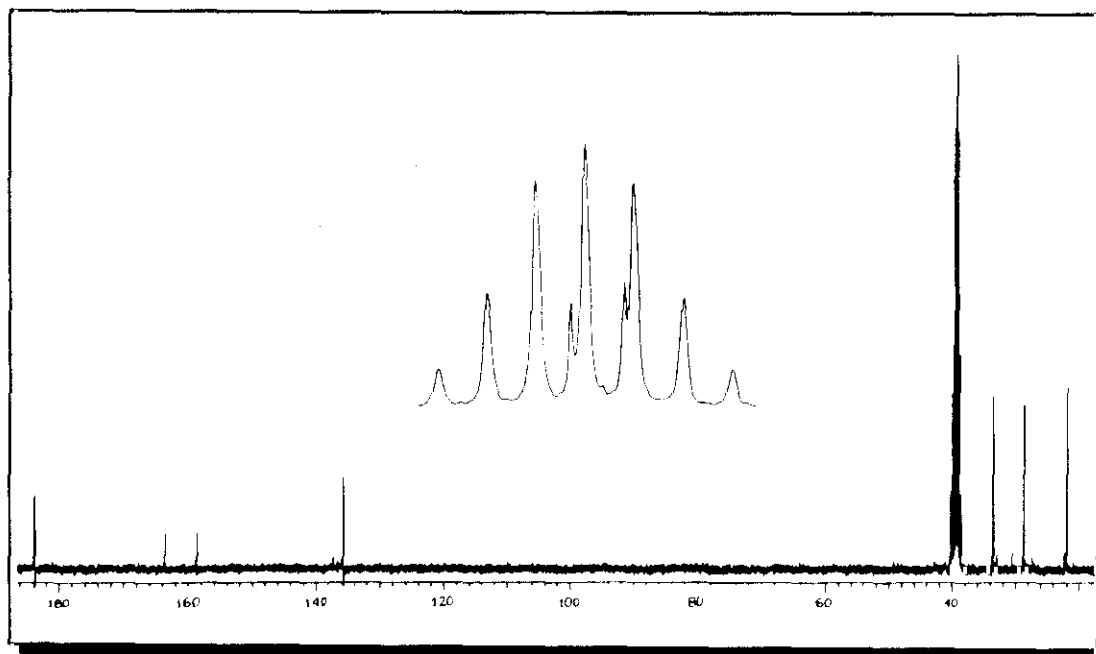
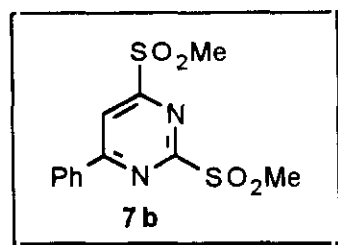


Figura 39. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 7a.

10.2. Síntesis de 6-fenil-2,4-bis(metilsulfonil)-pirimidina (7b)



Siguiendo el método general (pág. 205), se hacen reaccionar 1.45 g (12.1 mmol) de acetofenona con 1.94 g (26.6 mmol) de tiocianato de metilo y 4.09 g (14.5 mmol) de Tf_2O . Tiempo de reacción 4 h.

Se obtienen 3.59 g (95%). P.f.: funde con descomposición a 220°C .

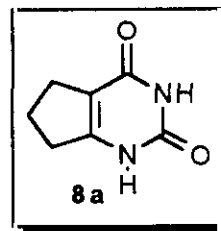
IR (CCl_4 , ν cm^{-1}): 1570 (f), 1510 (m), 1310 (mf), 1140 (mf).

^1H -RMN (DMSO, δ ppm): 8.6 (s, 1H); 8.4 (m, 2H); 7.7 (m, 3H); 3.6 (s, 3H); 3.5 (s, 3H).

^{13}C -RMN (DMSO, δ ppm): 168.54, 167.16, 165.75, 133.68, 133.47, 129.47, 128.36, 115.05, 39.70.

Análisis elemental:	Calculado:	C 46.14 H 3.87 N 8.97
($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$)	Experimental:	C 46.15 H 3.84 N 8.97

10.3. Síntesis de 6,7-dihidro-1*H*,3*H*,5*H*-ciclopenta[*d*]-pirimidin-2,4-diona (8a)



Siguiendo el método general (pág. 205, apartado a), se calientan a reflujo 1.12 g (40.0 mmol) de 2,4-bis(metilsulfonyl)-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina en 30 ml de NaOH al 10%. Tiempo de reacción 1h.

Se obtienen 0.52 g (85%). P.f.: funde con descomposición a 280°C.

IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 1690 (ba, f), 1650 (ba, f).

¹H-RMN (DMSO, δ ppm): 11.02 (s, 1H); 10.71 (s, 1H); 2.62 (t, J=7.3 Hz, 2H); 2.43 (t, J=7.3 Hz, 2H); 1.94 (q, J=7.1 Hz, 4H).

¹³C-RMN (DMSO, δ ppm): 162.08, 156.07, 152.35, 109.65, 31.05, 26.41, 20.98.

m/e (intensidad relativa): M⁺ 152 (100), 151 (29), 109 (50), 81 (18).

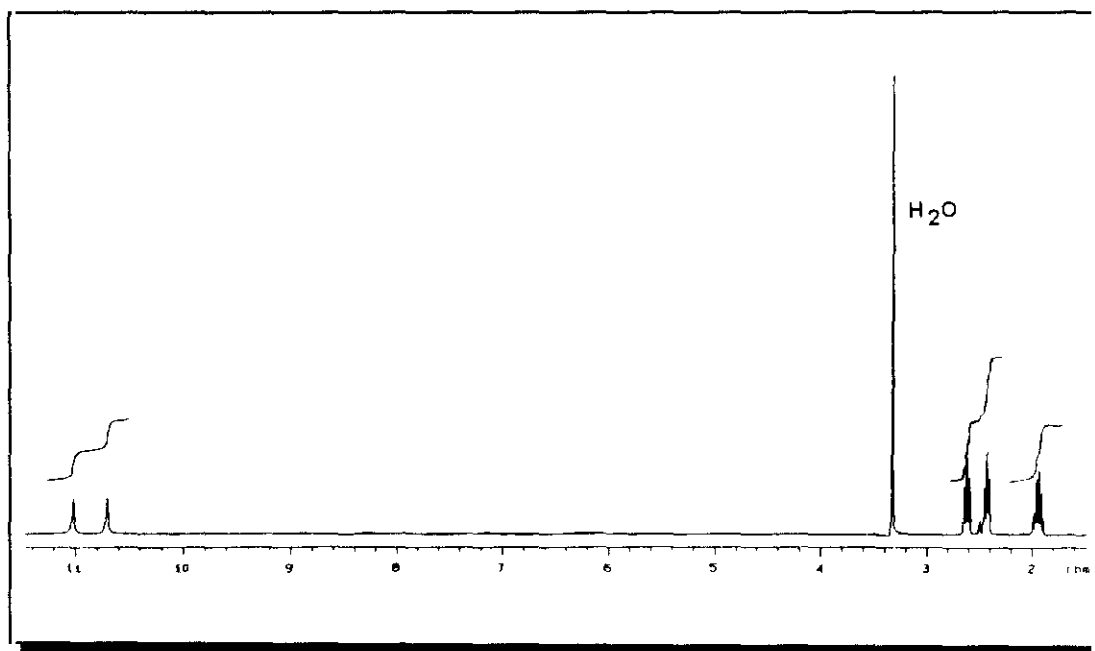


Figura 40. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 8a.

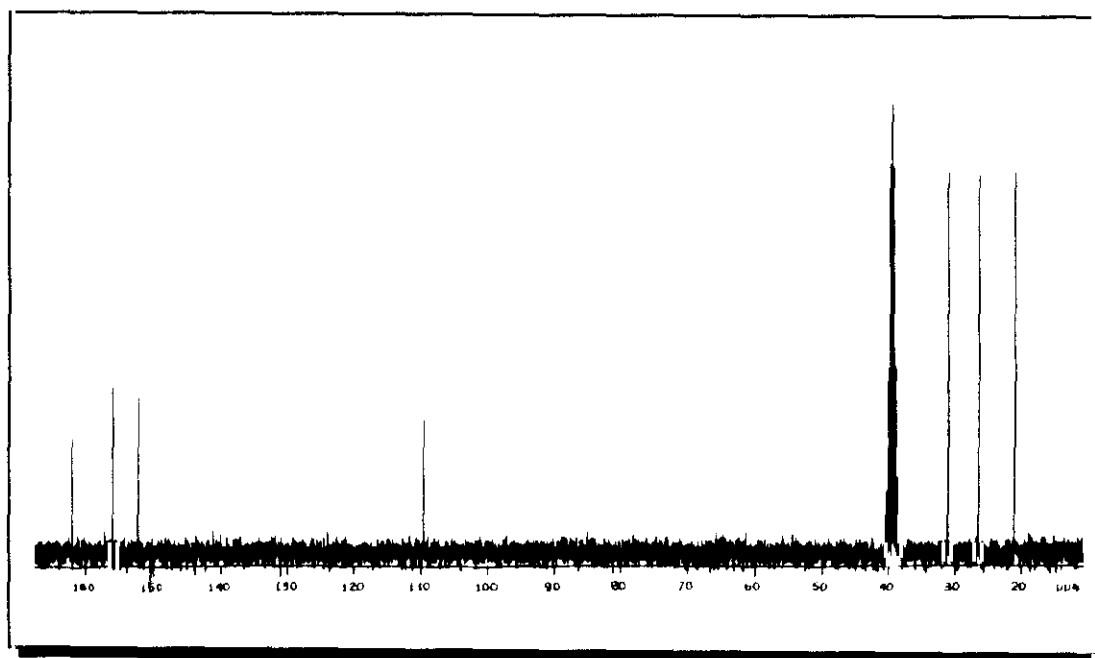
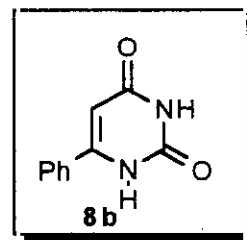


Figura 41. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 8a.

10.4. Síntesis de 6-fenil-1*H*,3*H*-pirimidin-2,4-diona (8b)

Siguiendo el método general (pág. 205, apartado a) se calientan a reflujo 1.45 g (4.6 mmol) de 6-fenil-2,4-bis-(metilsulfonil)pirimidina en 50 ml de NaOH al 10%. Tiempo de reacción 1h.

Se obtienen 0.78 g (90%). P.f.: 282-284°C¹¹⁸.

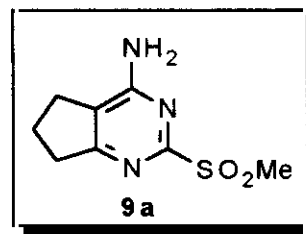
IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 1700 (f), 1660 (mf).

¹H-RMN (DMSO, δ ppm): 11.14 (s, 1H); 11.10 (s, 1H); 7.69 (m, 2H); 7.49 (m, 3H); 5.80 (s, 1H).

¹³C-RMN (DMSO, δ ppm): 164.33, 152.72, 152.10, 131.85, 131.29, 129.03, 127.17, 98.32.

m/e (intensidad relativa): M⁺ 188 (100), 187 (7), 145 (31), 117 (27).

¹¹⁸ L. Strekowski, D. Harden, R. A. Watson, *Synthesis* **1988**, 70. P.f.: 273-275°C. T. Matsukawa, B. J. Ohta, *J. Pharm. Soc. Jap.* **1950**, 70, 134. P.f.: 272-274°C.

10.5. Síntesis de 4-amino-2-metilsulfonil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (9a)

Siguiendo el método general (pág. 205, apartado b), se prepara una disolución de 2.02 g (7.4 mmol) de 2,4-bis-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina en 150 ml de cloruro de metileno anhidro. Tiempo de reacción 20 h.

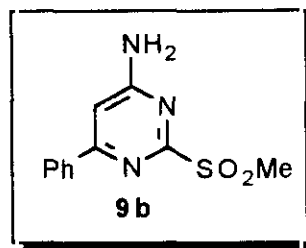
Se obtienen 1.0 g (64%). P.f.: funde con descomposición a 200°C.

IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 3550 (ba, m), 3320 (ba, m), 3200 (ba, m), 1650 (f), 1580 (f), 1290 (mf), 1140 (mf).

¹H-RMN (DMSO, δ ppm): 7.4 (sa, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.82 (t, J=7.5 Hz, 2H); 2.68 (t, J=7.5 Hz, 2H); 2.04 (q, J=7.5 Hz, 2H).

¹³C-RMN (DMSO, δ ppm): 171.16, 164.25, 170.49, 118.29, 39.03, 33.85, 26.99, 21.06.

10.6. Síntesis de 4-amino-6-fenil-2-(metilsulfonil)pirimidina (9b)



Siguiendo el método general (pág. 205, apartado b), se prepara una disolución de 2.02 g (7.4 mmol) de 6-fenil-2,4-bis-(metilsulfonil)pirimidina en 150 ml de cloruro de metileno anhidro. Tiempo de reacción 20 h.

Se obtienen 1.0 g (64%). P.f.: funde con descomposición a 200°C.

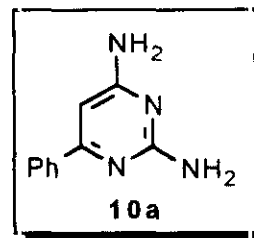
IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 3550 (ba, m), 3320 (ba, m), 3200 (ba, m), 1650 (f), 1580 (f), 1290 (mf), 1140 (mf).

¹H-RMN (DMSO, δ ppm): 7.4 (sa, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.82 (t, J=7.5 Hz, 2H); 2.68 (t, J=7.5 Hz, 2H); 2.04 (q, J=7.5 Hz, 2H).

¹³C-RMN (DMSO, δ ppm): 171.16, 164.25, 170.49, 118.29, 39.03, 33.85, 26.99, 21.06.

10.7. Síntesis de 2,4-diamino-6-fenilpirimidina (10a)

Siguiendo el método general (pág. 205, apartado c) se prepara una disolución de 0.77 g (2.5 mmol) de 6-fenil-2,4-bis-(metilsulfonyl)pirimidina en 6 ml de hidróxido amónico al 25 %. Tiempo de reacción 10 h.



Se obtienen 0.38 g (50%). P.f.: funde con descomposición a 200°C.

IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 3500 (m), 3400 (m), 3300 (ba, m), 3200 (ba, m), 1610 (ba, f), 1550 (ba, f), 1410 (m, f).

¹H-RMN (DMSO, δ ppm): 7.86 (m, 2H); 7.40 (m, 2H); 6.32 (s, 2H); 6.19 (s, 1H); 5.92 (s, 1H).

¹³C-RMN (DMSO, δ ppm): 165.0, 163.0, 162.5, 137.9, 129.5, 128.2, 126.2, 91.0.

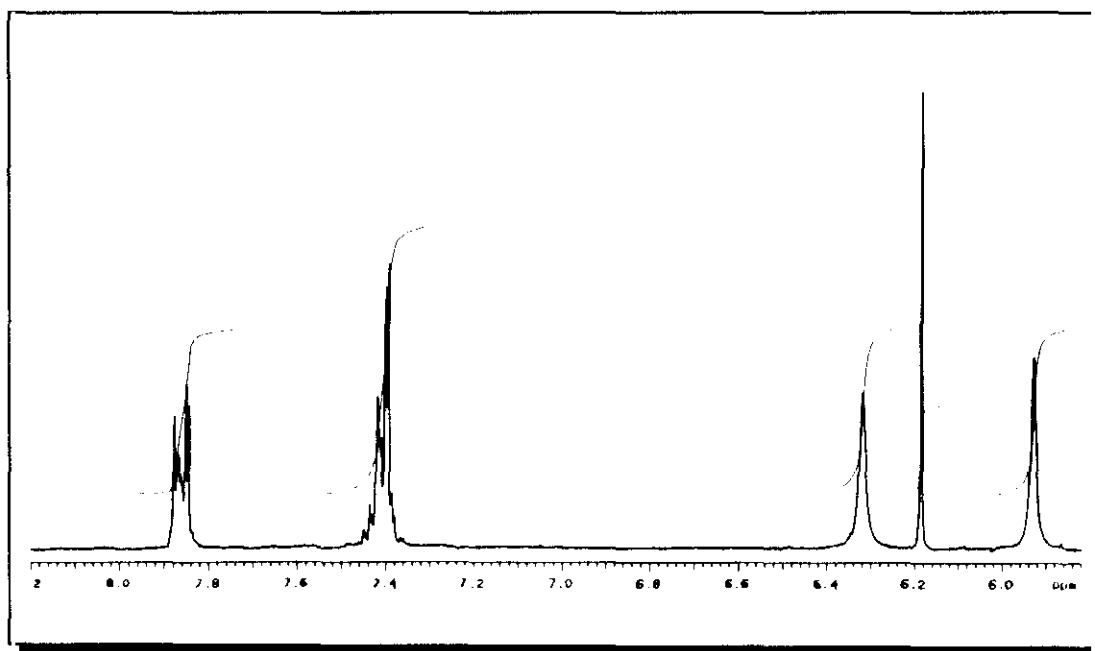


Figura 42. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 10a.

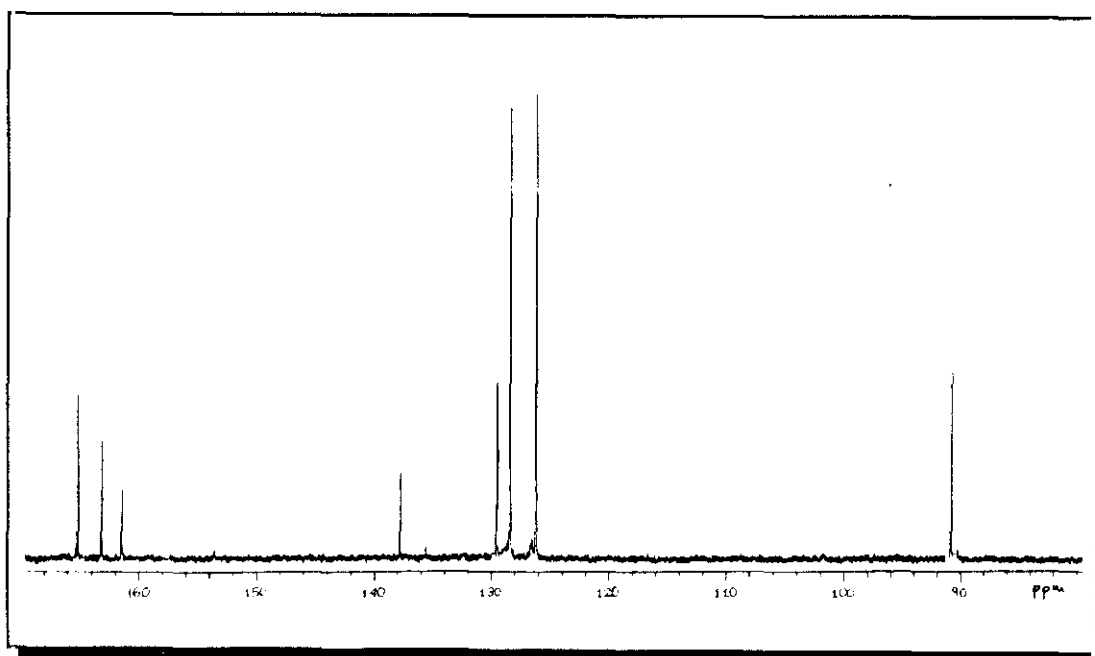


Figura 43. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 10a.

6. Conclusiones

Se exponen a continuación, de forma resumida, las conclusiones más importantes que se extraen de la presente Memoria.

1. La reacción de cetonas enolizables con Tf_2O transcurre a través de la formación de un *cation trifiloxicarbenio* como intermedio. Este hecho se demuestra mediante la captura de dicho cation empleando cianuros como nucleófilos.
2. La reacción de cetonas enolizables con Tf_2O y cianuros alquílicos o arílicos constituye un método excelente para la *síntesis de alquil- y arilpirimidinas* mono y bicíclicas.
3. Cuando se lleva a cabo la reacción de la diisopropilcetona con Tf_2O y cianuros alquílicos, se aíslan *derivados de amida*. Si la reacción se llevó a cabo con un cianuro arílico se obtienen *derivados de indenopirimidina* a través de procesos que implican una transposición de hidruro en el cation trifiloxicarbenio formado en primer lugar, seguida del ataque nucleófilo de dos moléculas de nitrilo y posterior evolución en la que se encuentra implicado un resto arílico.
4. La reacción de la etilisopropilcetona con Tf_2O y cianuros alquílicos conduce a la formación de *amidas y pirimidinas*. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo con cianuros arílicos se obtienen *derivados de diazepina*, cuya formación se explica, al igual que en el caso anterior, a través de un proceso de transposición de hidruro.
5. En la reacción de cetonas bicíclicas con Tf_2O y nitrilos alifáticos y aromáticos se obtienen *pirimidinas* que conservan el esqueleto de la cetona bicíclica de partida, o *amidas transpuestas* dependiendo de la tendencia del esqueleto del compuesto carbonílico a sufrir procesos de transposición tipo Wagner-Meerwein.

6. La reacción de aldehidos con Tf_2O y cianuros alquílicos conduce a la formación de *pirimidinas* aunque con bajos rendimientos.
7. En la reacción de heteroarilmetilcetonas con Tf_2O y nitrilos se obtienen *heteroarilpirimidinas* cuando se parte de furil de tienilcetonas. Con pirrolil y piridilcetonas es atacado el anillo heterocíclico y la reacción no prosigue en modo alguno.
8. La reacción de la dimetilcianamida con Tf_2O conduce a la formación de un derivado de trifluormetanosulfonilisourea. La reacción posterior de este intermedio con cetonas enolizables, alcoholes, fenoles, tioles y aminas constituye un procedimiento sencillo para la obtención de derivados de *isourea*, *tioisourea* y *guanidina*.
9. La reacción de cetonas y Tf_2O en presencia de ioduro de cianógeno conduce a la formación de *2,4-diiodopirimidinas* aunque con bajos rendimientos.
10. Mediante la reacción de cetonas y Tf_2O en presencia de tiocianato de metilo se obtienen *2,4-bis(metiltio)pirimidinas* con buenos rendimientos. Estas pirimidinas son excelentes productos de partida para la síntesis de *2,4-bis(metilsulfonil)pirimidinas*, *uracilos*, *4-amino-2-metilsulfonilpirimidinas* y *2,4-diaminopirimidinas*.

7. Apéndice

1. DESTRUCCIÓN DE CIANUROS¹¹⁹

Los cianuros inorgánicos son compuestos tóxicos y deben utilizarse con gran cuidado, no exponiéndolos al contacto con ácidos, ya que generan cianuro de hidrógeno, compuesto gaseoso altamente tóxico e inflamable, el cual forma mezclas explosivas con el aire. Los casos agudos de intoxicación pueden causar rápidamente la muerte. Los casos menos agudos producen síntomas como dolor de cabeza, mareos y náuseas. El bromuro de cianógeno es altamente tóxico, sólido cristalino volátil (49-51 °C) y posee los mismo efectos tóxicos que el HCN. Una concentración de 92 ppm durante 10 min causan la muerte y bajas concentraciones (10 ppm) irritan los ojos, nariz y vías respiratorias. Debe pues utilizarse con mucho cuidado y ser manipulado en una vitrina bien ventilada.

La destrucción se basa en la oxidación de los cianuros inorgánicos y del bromuro de cianógeno con hipoclorito sódico o cálcico en solución básica, al menos tóxico ión cianato, que posteriormente se hidroliza.

Destrucción

Se disuelve el NaCN o BrCN en agua, sin que la concentración exceda de 25 mg/ml de NaCN o 60 mg/ml de BrCN. Se mezcla un volumen de esta disolución con un volumen de NaOH (1M) y con 2 volúmenes de disolución de hipoclorito sódico (6.25%). Se agita durante 3h. Finalmente se neutraliza para su eliminación.

¹¹⁹ G. Lunn, E. B. Sansone, *Destruction of hazardous Chemicals in the Laboratory* John Wiley & Sons, inc., New York-Chitester-Brisbane-Toronto-Singapore 1990, pág 77. Deseo agradecer a la Dra. Ana Ramos Gonzalez la información proporcionada sobre sustancias tóxicas.

2. NOMENCLATURA

Los compuestos que aparecen en este trabajo se han nombrado de acuerdo con las normas de la I.U.P.A.C.. En los siguientes apartados se han extractado las reglas de nomenclatura de los sistemas heterocíclicos condensados que conciernen a los derivados pirimidínicos descritos en este trabajo; estas reglas se han escrito en letra negrita y entre paréntesis. Asimismo se describe la nomenclatura y numeración particular de guanidinas, isoureas e isotioureas.

2.1. NOMENCLATURA DE HETEROCICLOS CONDENSADOS: APLICACIÓN A PIRIMIDINAS CONDENSADAS¹²⁰

Los heterociclos condensados que tengan el mayor número posible de dobles enlaces no acumulados y no tengan nombres vulgares o semivulgares aceptados¹²¹, se nombran anteponiendo al nombre de uno de los anillos o sistemas de anillos presentes (*componente básico*) las designaciones de los demás componentes. Para indicar las posiciones de condensación se utilizan localizadores (números o letras), colocados entre corchetes después del prefijo del componente correspondiente. A continuación se describen las normas de elección del componente base, los nombres de los distintos componentes, orientación y numeración.

¹²⁰ Aplicadas a los compuestos: **1d a 1h, 11a a 11c, 2a a 2c y 6e.**

¹²¹ Estos nombres vulgares o semivulgares aceptados se recogen en la regla **B-2**, págs. 58-66.

1. Elección del componente base

- a) El componente base debe ser un sistema heterocíclico¹²² con nombre vulgar reconocido¹²¹ (**B-3.1**).
- b) El componente base debe tener el mayor número posible de anillos siempre que tenga nombre vulgar reconocido¹²³ (**B-3, A-21.3**)
- c) Se anteponen al componente base las designaciones de los demás componentes (**A-21-3**).

2. Nombres de los demás componentes

Los prefijos para designar los componentes unidos al componente básico son los nombres vulgares de los respectivos hidrocarburos o heterociclos.

- a) Para los hidrocarburos se admiten los siguientes prefijos abreviados: *acenafto* (acenaftileno), *antra* (antraceno), *benzo* (benceno), *nafto* (naftaleno), *perilo* (perileno) y *fenantro* (fenenatreno) (**A-21.4**).
- b) Como prefijos monocíclicos (que en cada caso representan la forma con el mayor número posible de dobles enlaces no acumulados), se admiten los siguientes: *ciclopenta*, *benzo*, *ciclohepta*, *cicloocta*, etc (**A-21.4**).

¹²² En el caso de haber más de un sistema heterocíclico se aplicarían las reglas de selección dadas en la regla **B-23** (págs 66-68).

¹²³ Según esta regla, en el caso de un anillo pirimidínico condensado con uno de benceno, le correspondería el nombre de quinazolina. En esta memoria, con objeto de homogeneizar los resultados experimentales obtenidos, todos los derivados se han nombrado como derivados de pirimidina. Según esto las pirimidinas **1e**, **1h**, **2a**, **2b**, **2c** y **6e** se nombrarían, respectivamente, como: 2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina, 2,4-difenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina, 2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoquinazolina, 2,4-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoquinazolina, 2,4,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoquinazolina y 2,4-bis(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina.

- c) En el caso de heterociclos se pueden usar los siguientes prefijos de condensación abreviados: *furo*, *imidazo*, *isoquino*, *pirido*, *pirimido*, *quino* y *tieno* (B-3.3)
- d) Cuando exista más de un prefijo, estos se citarán en orden alfabético.

3. Localizadores

Los localizadores de las posiciones de condensación se colocan entre corchetes después del nombre del prefijo. Al lado de condensación del componente básico se le asignará una letra que irá precedida por los números que indiquen las posiciones de unión del otro componente. Para situar los localizadores:

- a) Se numera el *componente básico* de acuerdo con su numeración habitual, asignando los números más bajos a las posiciones de condensación. Se asignan las letras *a*, *b*, *c*, etc., a los lados periféricos del componente básico, comenzando por *a* para el lado 1,2, *b* para el 2,3 y así sucesivamente (A-21.5).
- b) Se numera el *otro componente* de acuerdo con su numeración, asignando los números más bajos a las posiciones de condensación, ordenando estos números de manera que el primero que se cita sea el que indique la unión con el número de posición más bajo del componente básico. Los números de las posiciones de condensación se sitúan delante de la letra de condensación del componente básico (A-21.5).

4. Hidrógenos indicados (A-21.6)

Cuando un mismo nombre se aplica igualmente a dos o más sistemas cíclicos condensados isómeros que tengan el máximo número de dobles enlaces no acumulados y si dicho nombre puede especificarse indicando en la estructura la posición de uno o más átomos de hidrógeno, ésto se realiza mediante un

localizador, que indique la posición de cada uno de estos átomos de hidrógeno, seguido de una *H* mayúscula en cursiva. Estos símbolos preceden al nombre y se denominan "hidrógenos indicados".

5. Orientación (A-22)

El sistema completo, componente básico y otros componentes, se orienta de manera que:

- a) el mayor número de anillos se encuentren en una línea horizontal.
- b) el mayor número de anillos queden situados por encima y a la derecha de la misma (cuadrante superior derecho).
- c) si hay dos o más orientaciones que cumplan dichas condiciones, se elegirá aquella que tenga el menor número posible de anillos en el cuadrante inferior izquierdo.

6. Numeración (A-22, B-3.4)

El sistema orientado se numera en el sentido de giro de las agujas del reloj, comenzando por los átomos, que no participen en la condensación de anillos, del anillo situado más arriba y más a la derecha, omitiendo los átomos de carbono comunes a dos o más anillos (en el caso de que un heteroátomo sea común a dos o más anillos éste se numerará (A-3.4).

Cuando hay posibilidad de elegir entre dos o más orientaciones, la elección se realiza de la forma que sigue, con el fin de:

- a) Asignar números bajos a los heteroátomos.
- b) Permitir que los átomos de carbono comunes a dos o más anillos tengan los

números más bajos posibles.

c) Asignar a los átomos de hidrógeno los números más bajos posibles.

7. Compuestos hidrogenados (A-23)

Los nombres de los heterociclos condensados con un número de dobles enlaces no acumulados inferior al máximo posible, se forman anteponiendo el prefijo "dihidro", "tetrahidro", etc., al nombre del correspondiente hidrocarburo sin reducir. El prefijo "perhidro" indica hidrogenación completa. En el caso de que exista la posibilidad de opción para el *H* como hidrógeno indicado, se le asignará el número más bajo posible.

8. Puentes hidrocarbonados (B-14.1, A-34.1)¹²⁴

Los sistemas policíclicos que contengan heteroátomos que puedan considerarse como sistemas heterocíclicos condensados y que además contengan otros puentes, se nombran primero como sistemas heterocíclicos condensados. Los otros puentes se indican mediante prefijos, que son los nombres de los hidrocarburos correspondientes (metano, etano, etc.) y sus posiciones se indican por los puntos de unión al compuesto fundamental.

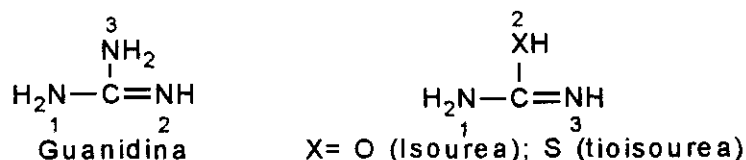
8.1. Numeración (A-34.2)

El sistema heterocíclico condensado fundamental se numera de acuerdo con las reglas anteriormente expuestas. Si existe posibilidad de opción, los números que indican la posición de las cabezas de puente deben ser lo más bajos que sea posible. Los puentes se numeran, a su vez, partiendo en cada caso del átomo unido a la cabeza de puente con el número más alto.

¹²⁴ Aplicable a las pirimidinas 2a, 2b y 2c.

2.2. NOMENCLATURA DE GUANIDINAS, ISOUREAS E ISOTIOUREAS

Estos compuestos y su numeración se recogen en el siguiente esquema



Esquema 85

Para nombrar sus derivados, se emplea el nombre base que corresponda guanidina, isourea o isotiourea, indicando indicando la posición de los sustituyentes con los localizadores 1, 2 y 3, siempre y cuando no se encuentre presente otro grupo principal. Cuando se desconoce la posición del doble enlace se emplean los localizadores *N*, *N'* y *N''*, *O* y *S* repectivamente para guandinas, isoureas y tioisoureas (Reglas C-961, C-971 y C-974).

ÍNDICE ALFABÉTICO

- β -Acilaminocetonas 19, 20
 Alcanfor 7, 68, 69, 71, 72
 Alquilpirimidinas 33, 35, 62, 79, 81
 Amidas 13, 16-18, 40, 41, 43, 47, 57-59, 61, 63, 65
 4-Amino-6-fenil-2-(metilsulfonyl)pirimidina 214
 4-Amino-2-metilsulfonyl-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina 213
 4-Amino-2-metilsulfonylpirimidinas 206
 Arilpirimidinas 32-36, 38, 79, 81, 105
- 2-Biciclo[2.2.1]heptanona 69, 71
 2,4-Bis(4-clorofenil)-6-fenilpirimidina 137
 2,6-Bis(4-clorofenil)-4,4-dimetil-5-(2-propenil)-1,4-dihidropirimidina 42, 148
 2,4-Bis(metilsulfonyl)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina 207
 Bis(metilsulfonyl)pirimidinas 115, 119, 120
 Bis(metiltio)pirimidinas 105-109, 113, 114
 2,4-Bis(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[*d*]pirimidina 202
 2,4-Bis(metiltio)-5,6-dihidrociclobuta[*d*]pirimidina 199
 2,4-Bis(metiltio)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina 200
 2,4-Bis(metiltio)-6-*terc*-butilpirimidina 198
 Bistriflato geminales 2, 4, 5, 9, 10, 68
gem-Bistriflato 2, 4, 5, 9, 10, 68
 5-Bromo-6-fenil-2,4-bis(metiltio)pirimidina 204
 Bromuro de cianógeno 101-103
- Carbocación 16, 18, 19, 43, 59
 Carbocationes 13, 26, 59
 Carboxamidas 40, 56
 Cation trifiloxicarbenio 2, 4, 9, 10, 13, 26, 30, 41, 43, 45, 58, 59, 68, 78
 Cationes
 cabeza de puente 13
 trifiloxicarbenio 6, 26, 31, 68, 77
 vinilo 14
- Cetonas
 bicíclicas 2, 5, 6, 68, 69
 enolizables 2, 9, 13, 26, 40
- Ciclohexanona 10, 19, 20, 26, 68
 2-(1-Ciclopentenil)-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonilourea 181
 2-(4-Clorofenil)-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonilourea 186
 COLOC 50, 52, 53
- Derivados de
 1,3-diazepina 57
 indenopirimidina 41
- Diamidas geminales 18
 2,4-Diamino-6-fenilpirimidina 215
 Diaminopirimidinas 83, 87, 113, 117
 2,4-Diaminopirimidinas 205, 206
 Diazepina 57, 58, 59, 64, 66, 67
 Diazepinas 59, 61, 62, 64, 66, 67
 2,4-Di-*terc*-butil-6-isopropil-5-metilpirimidina 156
 4',7-Dicloro-2-fenil-4,4,5,5-tetrametil-4,5-dihidro-1*H*-indeno[1,2-*d*]pirimidina 147
 2,4-Difenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina 131
 2,4-Difenil-6-metilpirimidina 135
 2,4-Difenil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[*d*]pirimidina 133
 2,4-Difenil-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanobenzo[*d*]pirimidina 164
 2,4-Difenil-5,6,7-trimetil-1,3-diazepina 157
 6,7-Dihidro-1*H*,3*H*,5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diona 210
 Diiodopirimidinas 101, 104
 2,4-Diiodo-6-*terc*-butilpirimidina 194
 2,4-Diiodo-5,6-dimetilpirimidina 193
 2,4-Diiodo-6-fenilpirimidina 195
 Diisopropilcetona 40, 42, 56, 58
 5,6-Dimetil-2,4-bis(metiltio)pirimidina 197
 2-(3,3-Dimetil-2-butenil)-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonilourea 87
 2,4-Dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina 128
 1,1-Dimetil-2-(3,3-dimetil-2-butenil)-3-trifluorometanosulfonilourea 179
N,N-Dimetilcianamida 87
 1,1-Dimetil-2-(2,6-dimetilfenil)-3-trifluorometanosulfonilourea 187
 1,1-Dimetil-2-(4-metilfenil)-3-trifluorometanosulfonilourea 185
 1,1-Dimetil-3-(2-pirimidinil)-2-trifluorometanosulfonilguanidina 189
 2,4-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[*d*]pirimidina 26
 2,4-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[*d*]pirimidina 129
 2,4-Dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*d*]pirimidina 130
 2,4-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanobenzo[*d*]pirimidina 162
 2,4-Dimetil-6-(2-tienil)pirimidina 176
- Eliminación Saytzeff 59

- 2-Etil-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonilisourea 182
Etilisopropilcetona 56-58
N-(1-Etil-2-metil-1-propenil)*tert*-butilcarboxamida 156
- Fencona 69
Fenilacetaldehído 77
6-Fenil-2,4-bis(metilsulfonil)pirimidina 209
6-Fenil-2,4-bis(metiltio)pirimidina 203
4-Fenil-2,6-dimetilpirimidina 134
5-Fenil-2,4-dimetilpirimidina 173
1-Fenil-3,3-dimetil-2-trifluorometanosulfonilguanidina 188
2-Fenil-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonilisourea 184
2-Fenil-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfoniltioisourea 191
2-Fenil-4,4,4',5,5,7-hexametil-4,5-dihidro-1*H*-indeno[1,2-*d*]pirimidina 144
6-Fenil-1*H*,3*H*-pirimidin-2,4-diona 212
2-Fenil-4,4,5,5-tetrametil-4,5-dihidro-1*H*-indeno[1,2-*d*]pirimidina 141, 147
4-(2-Furil)-2,6-dimetilpirimidina 175
Formas tautoméricas 46, 62
- García Martínez 4, 7, 9, 10, 13, 14, 17, 29, 68, 71, 72
Girke 47
- H,C-COSY 50, 51, 53
Hanack 3, 4, 9, 10, 17
- Indenopirimidinas 41-43, 46, 50, 53, 55
2-Isopropil-1,1-dimetil-3-trifluorometanosulfonilisourea 183
N-(1-Isopropil-2-metil-1-propenil)*tert*-butilcarboxamida 42, 140
N-(1-Isopropil-2-metil-1-propenil)-(4-clorofenil)carboxamida 147
N-(1-Isopropil-2-metil-1-propenil)metilcarboxamida 139
Isoquinolina 22
Isoureas 90-93, 95, 97
- Kato 36, 39
- 1-Metil-2-biciclo[2.2.1]heptanona 69, 71
- 1,3-Oxima 20
- Piridinas 23, 24
- Pirimidinas 14, 23, 24, 26-29, 31, 32, 34, 36, 39-42, 57-59, 61, 62, 69, 72, 73, 74, 76-85, 103, 105-110, 112-115, 117-120
1*H*,3*H*-Pirimidin-2,4-dionas 205
Plas 47
Propionaldehído 77
Pulley 9, 10
Purcell 102
- Reacción de Ritter 13, 17
- Saytzeff 9, 59
Stang 3, 9
Subramanian 4, 9, 10, 17
- Tautómero enólico 9, 11, 13
Tiocianato de metilo 105, 113
Transposiciones de
 Nametkin 7
 Wagner-Meerwein 6, 7
Triazina 77, 87, 88
2,4,6-Trifenilpirimidina 136
Triflato vinílico 9, 10, 26, 29
Triflatos vinílicos 2, 3, 9, 10, 13, 14, 26, 68, 2
Trifluorometanosulfonato de 3-*endo*-acetamido-4,8,8-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-1-ilo 169
1,7,7-Trimetil-2-biciclo[2.2.1]heptanona 69
5,6,7-Trimetil-2,4-bis(4-metilfenil)-1,3-diazepina 159
2,4,5-Trimetilpirimidina 172
2,4,8-Trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanobenzo[*d*]pirimidina 167
2,4,6-trimetil-1,3,5-triazina 77
Tris(*N,N*-dimetil)-1,3,5-triazina 87
- N*-Vinilamidas 21, 61
N-Vinilimidoilo 23
- Uracilos 113-116, 118-120
- Wright 9, 10
- Yoduro de cianógeno 101, 102
- Zielinski 21-23