



Universitat de Girona

SÍNTESI EN DISSOLUCIÓ I FASE SÒLIDA DE NOUS DERIVATS PRIMIDÍNICS AMB UNA ALTA DIVERSITAT MOLECULAR

David FONT GIMBERNAT

ISBN: 84-688-8619-X

Dipòsit legal: GI-I 139-2004

<http://hdl.handle.net/10803/8031>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**Síntesi en dissolució i fase sòlida de nous
derivats pirimidínics amb una alta diversitat
molecular**

Memòria presentada per

David Font Gimbernà

per optar al grau de

Doctor en Ciències Químiques



Universitat de Girona

Facultat de Ciències

Àrea de Química Orgànica

Girona, 2003

Els experiments que han permès redactar la present memòria han estat realitzats a l'Àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona sota la direcció del Dr. José Manuel Villalgordo i la Dra. Montserrat Heras. Vull agrair al Dr. José Manuel Villalgordo l'oportunitat que em va donar d'entrar en el grup d'investigació i a la Dra. Montserrat Heras la seva inestimable ajuda i la confiança que m'ha donat en tot moment. També el meu agraiement al Dr. Eduard Bardají, a la Dra. Marta Planas i a la Dra. Lidia Feliu.

Des d'aquestes línies també voldria agrair la col·laboració de la Dra. Lluïsa Matas i especialment d'en Xevi Fontrodona pels experiments de ressonància magnètica nuclear. També al Dr. Anthony Linden (Zurich) i al Dr. Miguel Maestro (A Coruña) pels experiments de difracció de raigs X.

Vull recordar especialment a tots els companys que vaig trobar al laboratori el dia que vaig començar i que malauradament el van abandonar per algun motiu o altre: en Juan Carlos, la Pilar, en Santi, en Xevi, en Font i especialment en Carles, amb el qual vaig començar aquesta aventura. A tots us desitjo que tingueu molt bona sort en els diversos camins professionals que heu escollit. Agraïments també a en Ianakis per la seva ajuda i per les eternes però fructíferes converses i a l'exòtic Adyl. També vull agrair als ex-veïns "peptídics" i actuals companys de grup: en Xevi, la Gemma, en Rafael, la Sylvie i a totes les recents incorporacions: en Xmas, l'Albert i la Vanessa. Per últim, però no menys importants, agrair als infinits treballs experimentals, especialment en Rustullet, en Matabosch, la Vero i el meu homònim, en David Font. A tots us vull agrair sincerament la vostra amistat, els vostres consells i a fer possible que la feina fos més amena.

El meu agraiement més sincer a tota la gent que vaig conèixer a la Universitat del País Basc per la seva cordial acollida durant la meva estança a Donosti. Agraïxo al Dr. Fernando, a la Dra. Anna, a la Dra. Begoña, a la Dra. Mirari i al Dr. Xabier per la seva amabilitat i pels coneixements que em van proporcionar. També vull donar gràcies a l'Eneko, a l'Eduarne, a l'Aizpea i molt especialment a l'Israel (*el madrilenyu*).

Vull agrair també a tot el personal del Departament de Química de la UdG, especialment a les companyes orgàniques (les Annes i la Judit), a la gent de Química Inorgànica (en Nadal, en Pep, l'Alfons, en Jordi, en Xavi, la Montse, en Raül, la Cristina, l'Ester, en Miquel, en Xevi, la Isabel...), a la gent de Química Analítica, especialment la Gemma, i a la gent de l'IOC (en Pedro, en Miquel, l'Anna, en David, l'Eduard...). Us vull encoratjar per què l'amistat i sobretot els sopars segueixin presents al llarg de tot el passadís.

No vull acabar sense donar gràcies a l'Emma per la paciència que ha demostrat tenir en els últims anys, especialment, aquests darrers mesos; als meus pares i avis per haver-me recolzat en tot moment; en Lluís, company des dels Dies de l'Antigor i, en general, als amics i companys de pis que m'han hagut de suportar.

Aquesta Tesi ha gaudit d'un ajut per a la revisió lingüística, atorgat pel Servei de Llengües Modernes de la Universitat de Girona.

Abreviatures

^{13}C-RMN:	ressonància magnètica nuclear de carboni
^1H-RMN:	ressonància magnètica nuclear de protó
Ac:	acetil
AcOEt:	acetat d'etil
AcOH:	àcid acètic
Ar:	aril
ATR:	<i>attenuated total reflection</i>
$\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$:	complex de borà amb dimetilsulfur
Bn:	benzil
Boc:	<i>tert</i> -butoxicarbonil
(Boc)$_2$O:	di- <i>tert</i> -butildicarbonat
Bu:	butil
CCP:	cromatografia en capa prima
CG:	cromatografia de gasos
DBU:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-è
DEAD:	azodicarboxilat de dietil
DIAD:	azodicarboxilat de diisopropil
DIC:	diisopropilcarbodiimida
DIPEA:	<i>N</i> -diisopropiletilamina
DMAP:	<i>N,N</i> -4-dimetilaminopiridina
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO:	dimetilsulfòxid
e.d.:	excés diastereoisomèric
EI:	impacte electrònic
EM:	espectrometria de masses
eq.:	equivalent
ESI:	<i>electrospray ionization</i>
Et:	etil
EtOH:	etanol
FAB:	<i>fast-atom bombardment</i>
Fmoc:	9-fluorenilmetoxycarbonil
FT-IR:	espectroscòpia d'infraroig amb transformada de Fourier
GS:	grup sortint
h:	hora

HMBC:	<i>heteronuclear multiple bond connectivity</i>
HMQC:	<i>heteronuclear multiple-quantum coherence</i>
HMPA:	hexametilfosforiltriàmid
HOBt:	1-hidroxibenzotriazole
HPLC:	cromatografia líquida d'alta resolució
IBX:	1-hidroxil-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-ona 1-òxid
m/e:	relació massa/càrrega
m-CPBA:	àcid <i>m</i> -cloroperbenzoic
Me:	metil
MeOH:	metanol
MeONa:	metòxid sòdic
min:	minut
mL:	mil·lilitre
mmol:	mil·limol
nOe:	<i>nuclear Overhauser effect</i>
Nu:	nucleòfil
P.f.:	punt de fusió
Ph:	fenil
PS-DVB:	poliestirè-divinilbenzè
Rdt:	rendiment
t.a.:	temperatura ambient
TBP:	tributilfosfina
Tf:	trifluorometansulfonil
TFA:	àcid trifluoroacètic
Tf₂O:	anhídrid trifluorometansulfònic
THF:	tetrahidrofuran
TMG:	tetrametilguanidina
TPP:	trifenilfosfina
UV:	ultraviolat

Índex

1. Introducció i objectius generals.....	1
1.1. Química combinatòria	3
1.2. Reaccions d'<i>ipso</i>-substitució nucleòfila heteroaromàtica de grups alquilsulfonyl	8
1.3. Antecedents	11
1.3.1. Desplaçaments de grups alquilsulfonyl en imidazoles.....	11
1.3.2. Desplaçaments de grups alquilsulfonyl en benzotiazoles	13
1.3.3. Desplaçaments de grups alquilsulfonyl en triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidines.....	14
1.3.4. Desplaçaments de grups alquilsulfonyl en pirimidines.....	15
1.3.5. Desplaçaments de grups alquilsulfonyl en triazolo[1,5- <i>a</i>]triazin-5-ones.....	16
1.3.6. Desplaçaments de grups alquilsulfonyl en 1,2,4-triazines	17
1.4. Objectius generals	18
2. Síntesi en dissolució i en fase sòlida de noves 4-alcoxipirimidines amb elevada diversitat molecular.....	19
2.1. Introducció i objectius	21
2.1.1. Mètodes de síntesi d'anells de pirimidina	24
2.1.2. Importància i síntesi de 4-alcoxipirimidines	29
2.1.3. Objectius	34
2.2. Resultats i discussió.....	35
2.2.1. Estudis preliminars. <i>O</i> -alquilació <i>versus</i> <i>N</i> -alquilació	36
2.2.2. Utilització de bromurs de fenacil com a agents alquilants	39
2.2.3. Síntesi de 2-amino-4-alcoxipirimidines sobre suport sòlid.....	43
2.2.4. Transformacions químiques dels grups funcionals de les 4-alcoxipirimidines (153)	45
3. Desenvolupament d'un mètode eficaç per a l'obtenció de diverses 4(3H)-pirimidinones 2,6-disubstituídes	53
3.1. Introducció i objectius	55
3.1.1. Objectius	58
3.2. Resultats i discussió.....	59
3.2.1. Reacció d' <i>ipso</i> -substitució utilitzant diversos <i>N</i> -, <i>C</i> - i <i>O</i> -nucleòfils i posterior hidròlisi ...	64
4. Síntesi de noves imidazo[1,2-<i>a</i>]pirimidinones i pirimido[1,2-<i>a</i>]pirimidinones a través d'una ciclació intramolecular	73
4.1. Introducció i objectius	75
4.1.1. Mètodes sintètics per a la preparació d'imidazopirimidinones i pirimidopirimidinones del tipus (213-216).....	77

4.1.2. Objectius.....	81
4.2. Resultats i discussió	82
4.2.1. Ciclació intramolecular utilitzant àcid sulfúric.....	86
4.2.2. Ciclació intramolecular mitjançant una reacció de Mitsunobu	88
4.2.3. Caracterització dels regioisòmers (214a) i (216a)	92
5. Síntesi d'aminoàcids no naturals mitjançant una reacció multicomponent: reacció de Petasis ..	97
5.1. Introducció i objectius.....	99
5.1.1. Reaccions multicomponent en la síntesi d'aminoàcids	101
5.1.2. Objectius.....	110
5.2. Resultats i discussió	111
5.2.1. Reacció de Petasis	117
5.2.2. Oxidació de les benzilsulfanilpirimidines (311) i (320)	122
6. Conclusions.....	129
6.1. Conclusions	131
6.2. Conclusiones.....	132
6.3. Summary	133
7. Part experimental	135
7.1. Materials i mètodes.....	137
7.2. Síntesi de 4-alcoxipirimidines en dissolució i fase sòlida.....	140
7.2.1. Síntesi de 2-tiouracils (133).....	140
7.2.2. Síntesi de 2-benzilsulfanilpirimidinones (141).....	141
7.2.3. <i>O</i> - i <i>N</i> -Alquilació dels anells de pirimidinona (141). Estudis preliminars	143
7.2.4. Síntesi de 2-benzilsulfonil-4-metoxipirimidina (144)	147
7.2.5. Síntesi de 4-fenil-1-(4-metoxi-2-pirimidinil)piperazina (146)	148
7.2.6. Oxidació a sulfona de les <i>N</i> -alquilpirimidinones (143). Obtenció de derivats d'uracil.....	148
7.2.7. Alquilació dels anells de pirimidinona (141) utilitzant bromurs de fenacil	150
7.2.8. Oxidació a sulfona de les 4-alcoxipirimidines (153).....	153
7.2.9. Reaccions d' <i>ipso</i> -substitució nucleòfila amb les sulfones (155).....	155
7.2.10. Procediment general per a la síntesi de 2-amino-4-alcoxipirimidines en fase sòlida	161
7.2.11. Addicions tipus Grignard utilitzant diferents magnesiàns	165
7.2.12. Oxidació a sulfona de les 4-alcoxipirimidines (160).....	166
7.2.13. Reaccions d' <i>ipso</i> -substitució nucleòfila amb les sulfones (164)	168
7.2.14. Reducció del grup carbonil de les pirimidines (153).....	170

7.2.15. Oxidació de l'alcohol (161a) amb el reactiu de Jones. Síntesi de la pirimidina (153a) ..	171
7.2.16. Síntesi de 2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)-2-fenil-1-etanal (169).....	171
7.2.17. Alquilació de l'alcohol de la pirimidina (161a) amb MeI.....	172
7.2.18. Síntesi de 2-amino-4-alcoxipirimidines en fase sòlida.....	173
7.3. Síntesi de 4(3H)-pirimidinones 2,6-disubstituïdes.....	176
7.3.1. Alquilació de l'anell de pirimidinona mitjançant la reacció de Mitsunobu	176
7.3.2. Oxidació a sulfona de les 4-isopropoxipirimidines (142f-i).....	179
7.3.3. Reaccions d' <i>ipso</i> -substitució nucleòfila amb <i>N</i> -nucleòfils	181
7.3.4. Hidròlisi en medi àcid del grup alcoxi de les pirimidines (199)	185
7.3.5. Reaccions d' <i>ipso</i> -substitució nucleòfila amb MeMgBr	189
7.3.6. Reacció de la sulfona (188c) amb l' <i>N</i> -Boc-propargilamina.....	190
7.3.7. Reaccions d' <i>ipso</i> -substitució nucleòfila amb diversos fenols	192
7.3.8. Hidròlisi del grup isopropoxi de les pirimidines (201), (205) i (211)	194
7.4. Síntesi d'imidazopirimidinones i pirimidopirimidinones	198
7.4.1. Reducció d'aminoàcids a aminoalcohols utilitzant NaBH ₄ -H ₂ SO ₄	198
7.4.2. Síntesi de 4-isopropoxipirimidines substituïdes amb diversos aminoalcohols	199
7.4.3. Hidròlisi en medi àcid del grup isopropoxi de les pirimidines (247)	206
7.4.4. Hidròlisi i ciclació intramolecular amb àcid sulfúric	212
7.4.5. Ciclació mitjançant una reacció de Mitsunobu intramolecular	215
7.5. Síntesi d'aminoàcids no naturals	220
7.5.1. Protecció de la funció amina de diversos aminoalcohols amb el grup Boc	220
7.5.2. Síntesi d' <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-L-serinat de metil (308d).....	221
7.5.3. Introducció de diversos aminoalcohols mitjançant una reacció de Mitsunobu	222
7.5.4. Síntesi d'àcid [(2 <i>S</i>)-1-benzil-2-(2-benzilsulfonil-4-pirimidiniloxi)-etil]-carbàmic <i>tert</i> -butil ester (316).....	229
7.5.5. Síntesi d'àcid {(2 <i>S</i>)-1-benzil-2-[2-(4-fenil-1-piperazinil)-4-pirimidiniloxi]-etil}-carbàmic <i>tert</i> -butil ester (317)	229
7.5.6. Desprotecció del grup amino.....	230
7.5.7. Reacció de Petasis. Síntesi de diversos α -aminoàcids i α -aminoesters	236
7.5.8. Esterificació dels aminoàcids (311d) i (311e).....	241
7.5.9. Síntesi de 2-[(1 <i>S</i>)-1-benzil-2-(2-benzilsulfanil-6-metil-4-pirimidiniloxi)etilimino]acetat d'etil (322).....	242
7.5.10. Síntesi de 2-[(1 <i>S</i>)-1-benzil-2-(2-benzilsulfanil-6-metil-4-pirimidiniloxi)etilamino]acetat de metil (323)	243
7.5.11. Oxidació del grup sulfur a sulfona dels aminoàcids (311) i aminoesters (320)	243

7.5.12. Síntesi d' <i>N</i> -òxid de (2 <i>S</i>)-2-[1-(6-fenil-2-metoxi-4-pirimidiniloximetil)-2-metilpropilidenamino]-2-fenilacetat de metil (333).....	245
7.5.13. Síntesi d' <i>N</i> -òxid de (2 <i>S</i>)-2-{1-[6-fenil-2-(4-fenilpiperazino)-4-pirimidiniloximetil]-2-metilpropilidenamino}-2-fenilacetat de metil (334).....	246
<i>Annex I: Espectres</i>	247
<i>Annex II: Índex de molècules</i>	267

Resums gràfics

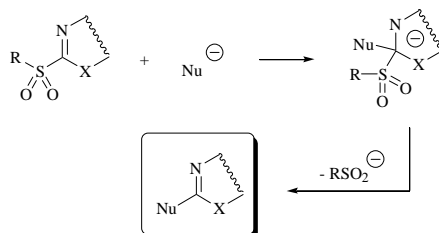
1

Capítol 1: Introducció i objectius generals

Química combinatòria

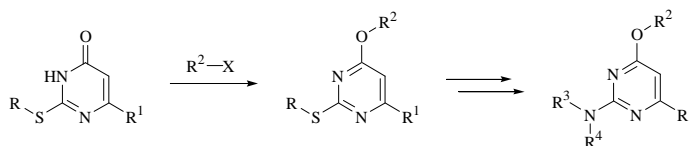
Reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila

heteroaromàtica de grups alquilsufonil



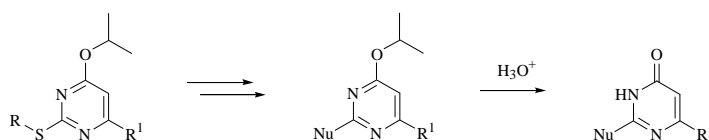
19

Capítol 2: Síntesi en dissolució i en fase sòlida de noves 4-alcopirimidines amb elevada diversitat molecular



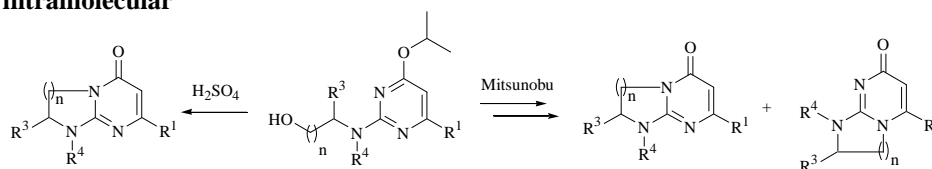
53

Capítol 3: Desenvolupament d'un mètode eficaç per a l'obtenció de diverses 4(3H)-pirimidinones 2,6-disubstituídes



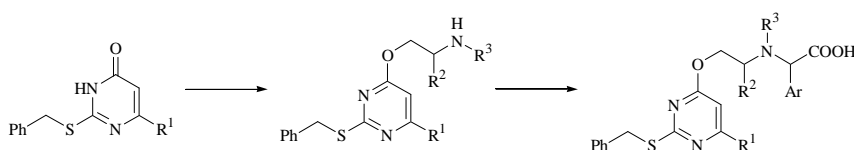
73

Capítol 4: Síntesi de noves imidazo[1,2-a]pirimidinones i pirimido[1,2-a]pirimidinones a través d'una ciclació intramolecular



97

Capítol 5: Síntesi d'aminoàcids no naturals mitjançant una reacció multicomponent: Reacció de Petasis



129

Capítol 6: Conclusions

135

Capítol 7: Part experimental

Publicacions

El treball realitzat en aquesta Tesi Doctoral ha permès fins ara les següents publicacions:

Font, D.; Heras, M.; Villalgordo, J.M. Development of an Efficient and Straightforward Methodology Toward the Synthesis of Molecularly Diverse 2,6-Disubstituted 3,4-Dihydropyrimidin-4(3*H*)-ones. *Synthesis* **2002**, 1833-1842.

Font, D.; Heras, M.; Villalgordo, J.M. Solution- and Solid-Phase Parallel Synthesis of 4-Alkoxy-Substituted Pyrimidines with High Molecular Diversity. *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 311-321.

1. Introducció i objectius generals

1.1 Química combinatòria.....	3
1.2 Reaccions d' <i>ipso</i> -substitució nucleòfila heteroaromàtica de grups alquilsufonil.....	8
1.3 Antecedents.....	11
1.4 Objectius generals.....	18

1.1. Química combinatòria

La síntesi orgànica convencional es basa en l'obtenció d'un compost **AB** a partir de la reacció entre un compost **A** i un compost **B**. Per exemple, la reacció entre el clorur d'àcid (**1**) i l'amina (**2**) porta a la formació de l'amida (**3**) (**Figura 1.1**). El principi bàsic de la química combinatòria és la preparació d'un gran nombre de compostos simultàniament i sota condicions de reacció similars.¹ Idealment, si es disposés de 10 reactius de tipus **A** i 10 reactius de tipus **B**, la combinació de tots amb tots comportaria la formació d'una quimioteca de 100 productes **AB** diferents.

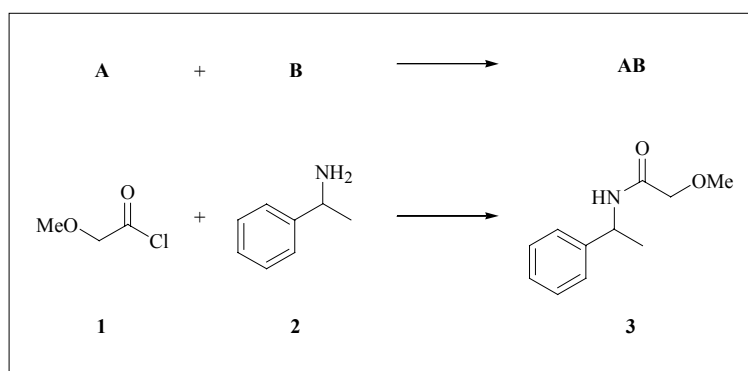


Figura 1.1: Síntesi de l'amida (**3**) per reacció d'un clorur d'àcid i una amina

Una **quimioteca** es defineix com una família de compostos que tenen una mateixa estructura general i que provenen d'una mateixa estratègia sintètica. El concepte de **química combinatòria** va ser introduït amb la idea de poder accedir ràpidament a quimioteques, utilitzant tècniques similars a les desenvolupades per a la síntesi d'oligòmers (pèptids, àcids nucleics, oligosacàrids, etc.). La química combinatòria, en realitat, està inspirada en la mateixa naturalesa, la qual és capaç de crear immenses combinacions de pèptids a partir de 20 aminoàcids.

A partir del 1990, la química combinatòria ha atret l'atenció dels laboratoris farmacèutics i les companyies agroquímiques com un mitjà d'estalviar temps i els alts costos econòmics associats amb el descobriment de nous fàrmacs.¹ No obstant això, els principis de la química combinatòria també poden ser aplicats en la recerca de nous materials² i en el desenvolupament de nous catalitzadors.³

¹ Tiebes, P. *Combinatorial Chemistry: Synthesis, analysis, screening*, Wiley-VCH, editor: Jung, G. 1999.

² (a) Baker, B.E.; Kline, N.J.; Treado, P.J.; Natan, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8721-8722. (b) Danielson, E.; Devenney, M.; Giaquinta, D.M.; Golden, J.H.; Haushalter, R.C.; McFarland, E.W.; Poojary, D.M.; Reaves, C.M.; Weinberg, W.H.; Wu, X.D. *Science* **1998**, *279*, 837-839.

³ Cole, B.M.; Shimizu, K.D.; Krueger, C.A.; Harrity, J.P.A.; Snapper, M.L.; Hoveyda, A.H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1668-1671.

La química combinatòria és compatible tant amb la síntesi en dissolució com amb la **síntesi en fase sòlida**, encara que aquesta última resulta indispensable en la preparació de grans quimioteques.

La síntesi en fase sòlida va ser introduïda per *Robert Bruce Merrifield* l'any 1963, quan va sintetitzar un tetrapèptid sobre un suport de poliestirè copolimeritzat amb un 2% de divinilbenzè.⁴ Des de llavors el seu ús es va concentrar bàsicament en la síntesi de pèptids i nucleòtids.⁵ No va ser fins a principis dels anys noranta que nombrosos grups de recerca van començar a desenvolupar estratègies per traslladar la química orgànica en dissolució cap a la química orgànica en fase sòlida.

La síntesi orgànica en fase sòlida consisteix en la unió d'un compost de partida sobre un **suport sòlid** (polímer o reïna) convenientment funcionalitzat, mitjançant un **espaiador bifuncional** (*linker*). Una vegada s'ha ancorat el producte de partida, es fan les transformacions químiques desitjades, filtrant i rentant la reïna després de cada etapa. Finalment, es realitza el **desancorament** (*cleavage*) del producte final (**Figura 1.2**).

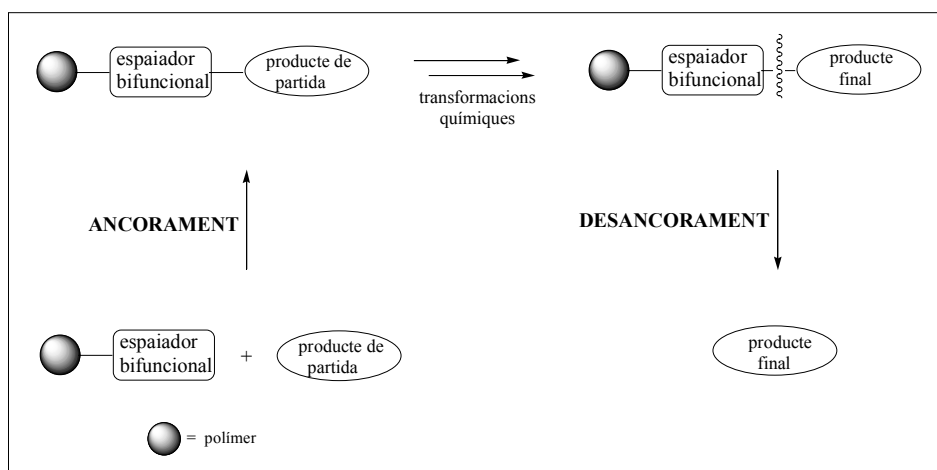


Figura 1.2: Estratègia general en la síntesi sobre suport sòlid

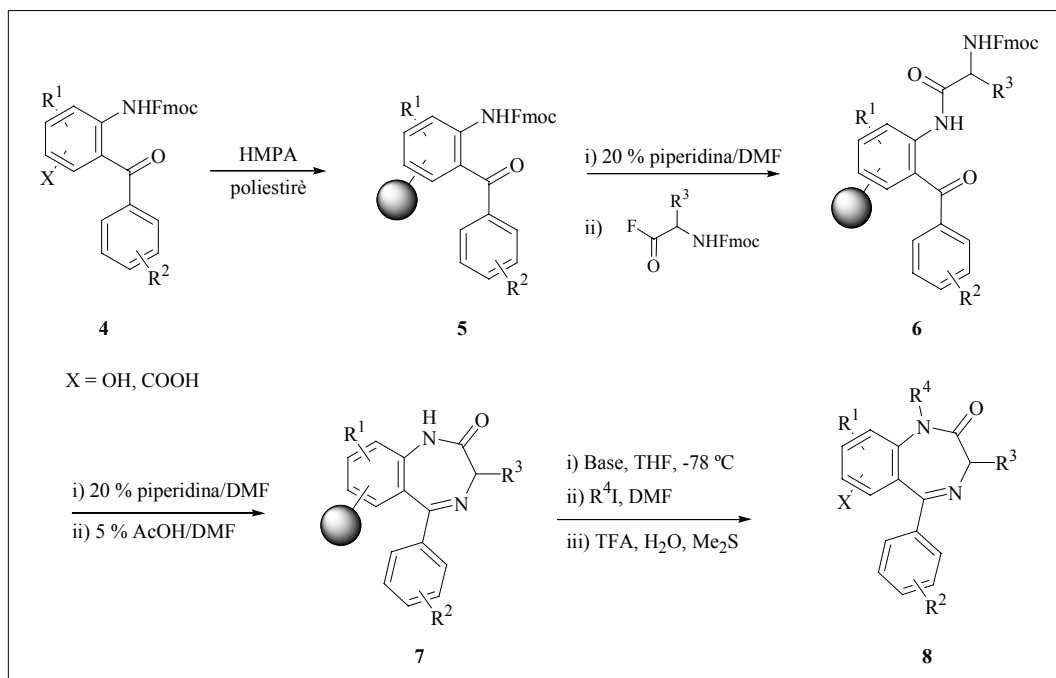
Els principals avantatges que presenta la síntesi sobre suport sòlid respecte a la síntesi en dissolució es poden resumir en els punts següents:

- Possibilitat d'utilitzar reactius en excés que permeten accelerar i completar les reaccions.
- El dissolvent i l'excés de reactiu es poden eliminar mitjançant una simple filtració i uns rentats amb els dissolvents adequats.
- Permet l'automatització de tot el procés experimental.

⁴ Merrifield, R.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.

⁵ Letsinger, R.L.; Mahadevan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3526-3527.

Una classe de compostos que centren l'interès de la química combinatòria són els heterocicles, ja que aquestes estructures estan presents en la majoria de compostos amb reconeguda activitat biològica. Una de les primeres síntesis de compostos heterocíclics sobre suport sòlid, concretament 1,4-benzodiazepines, va ser descrita per *Ellman i col·laboradors*⁶ (**Esquema 1.1**).



Esquema 1.1: Síntesi d'1,4-benzodiazepines per *Ellman i col·laboradors*⁶

En els últims anys s'han descrit nombroses síntesis d'heterocicles de tres, quatre, cinc, sis, set i vuit membres, siguin monocíclics o heterocicles fusionats.⁷

Un punt de crucial importància en qualsevol estratègia sintètica sobre suport sòlid és l'elecció de l'**espaiador bifuncional** o *linker*. L'espaiador bifuncional és el motiu estructural que uneix temporalment, el suport polimèric i el substrat que es vol modificar.⁸ Els *linkers* tenen moltes similituds amb els grups protectors de la síntesi clàssica ja que han de ser estables a les condicions de reacció durant tota la seqüència sintètica. La darrera etapa, el desancorament, s'ha de realitzar sota unes determinades condicions experimentals que no afectin el producte final.

⁶ Bunin, B.A.; Ellman, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10997-10998.

⁷ (a) Obrecht, D.; Villalgorido, J.M. *Solid-supported combinatorial and parallel synthesis of small-molecular-weight compound libraries*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Pergamon, 1998. (b) Dolle, R.E. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 693-753 (c) Franzén R.G. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 195-213. (d) Nefzi, A.; Ostrech, J.M.; Houghten, R.A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449-472. (e) Thompson, L.A.; Ellman, J.A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555-600.

⁸ Comely, A.C.; Gibson, S.E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1012-1032.

Es poden diferenciar dos tipus bàsics d'espaiadors bifuncionals. El primer tipus són aquells que formen part intrínseca de l'estructura de la reïna (*espaiadors bifuncionals integrals*), i el segon tipus són aquells la síntesi dels quals és independent del procés d'obtenció de la reïna (*espaiadors bifuncionals no integrals*).⁹ Un exemple clàssic d'espaiador bifuncional integral es troba en la reïna (**9**),¹⁰ la qual es prepara a partir de la funcionalització de la reïna de poliestirè/divinilbenzè amb clorur d'acetil/ AlCl_3 , i la posterior reducció del carbonil i la bromació de l'alcohol resultant. El grup nitro s'incorpora per nitració de la reïna. La reïna de Merrifield original (**10**) també es pot considerar un espaiador bifuncional integral. La reïna Sasrin (**11**) presenta un espaiador bifuncional no integral. Va ser descrita per primer cop per *Mergler*¹¹ i l'espaiador s'ancora a la reïna mitjançant una reacció d'eterificació (**Figura 1.3**).

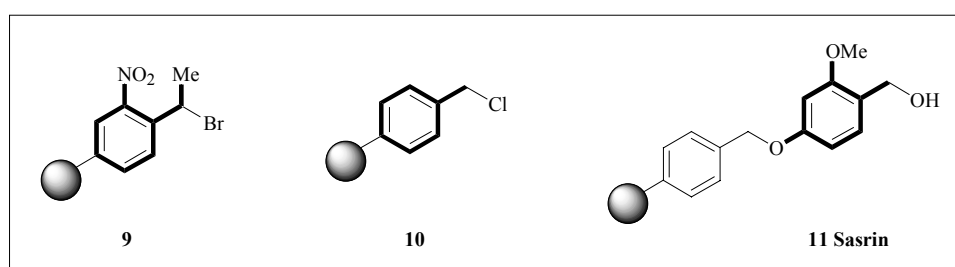


Figura 1.3: Exemples d'espaiadors bifuncionals integrals (**9**) i (**10**) i espaiadors bifuncionals no integrals (**11**)

Els *linkers* també es poden classificar depenent de l'estratègia de desancorament que s'utilitzi.^{7a} A grans trets, es pot parlar de dues estratègies bàsiques de desancorament:

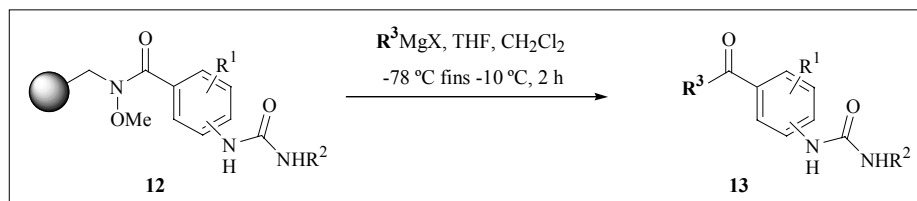
- **Desancorament monofuncional:** és quan l'alliberament del compost desitjat de la reïna implica la recuperació o formació d'un determinat grup funcional. Aquesta estratègia és molt útil en la construcció de llibreries de compostos on interressi mantenir un grup inalterat al llarg de la síntesi i recuperar-lo a l'etapa de desancorament. Els espaiadors monofuncionals es poden classificar segons el grup funcional que s'allibera. Així, es poden trobar espaiadors que alliberen àcids carboxílics (el més nombrós ja que és molt utilitzat en síntesi de pèptids), amides, sulfamides, àcids hidroxàmics, alcohols, amines, etc. Un exemple d'aquesta estratègia el constitueix la síntesi d' 1,4-benzodiazepines descrita per *Ellman i col·laboradors*⁶ i que ha estat mostrada anteriorment a l'**Esquema 1.1**.

⁹ Bradley, M.; Orain, D.; Guillier, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091-2157.

¹⁰ Ajayaghosh, A.; Pillai, V.N.R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6661-6666.

¹¹ (a) Mergler, M.; Tanner, R.; Gosteli, J.; Grogg, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4005-4008. (b) Mergler, M.; Nyfeler, R.; Tanner, R.; Gosteli, J.; Grogg, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4009-4012.

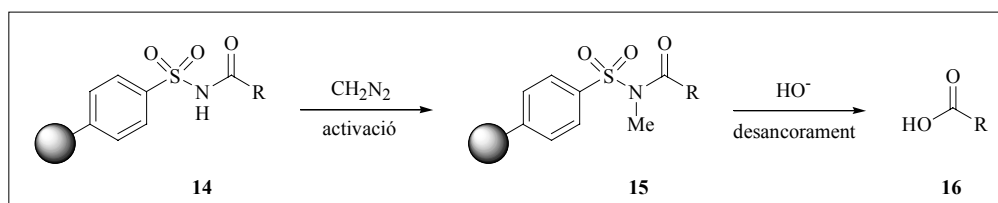
• **Desancorament multidireccional:** consisteix a alliberar la molècula de la reïna amb diferents reactius. El principal avantatge és que al mateix temps que s'allibera el compost de la reïna s'introdueix un nou element de diversitat molecular. A l' **Esquema 1.2** es mostra un exemple d'aquesta metodologia, en què, l'etapa de desancorament s'utilitzen diferents bromurs d'alquil i arilmagnesi, els quals, via atac nucleòfil, condueixen a l'obtenció de les cetourees (**13**).



Esquema 1.2: Exemple de desancorament multidireccional

D'una manera més concreta es poden classificar els espaiadors depenent de les condicions de reacció que s'utilitzen en l'etapa de desancorament.¹² Així, es pot parlar d'espaiadors àcid làbils, base làbils, fotolàbils, desancorament per ciclació, desancorament per oxidació o per reducció, etc. Són especialment interessants els *safety-catch linkers* i els *traceless linkers*:

• Els *safety-catch linkers* són espaiadors que necessiten ser activats en una etapa prèvia al desancorament. Això implica que tenen un alt grau d'ortogonalitat, ja que l'espaiador es manté estable en una àmplia diversitat de condicions de reacció. Aquest principi de *safety-catch* és compatible, i es complementa, amb altres estratègies de desancorament com el desancorament multidireccional o els *traceless linkers*. Un exemple d'aquesta estratègia l'il·lustra l'espaiador *safety-catch* (**14**) descrit per Kenner i col·laboradors.¹³ En aquest cas, l'espaiador és estable tant en condicions bàsiques com àcides. Quan s'activa l'espaiador per alquilació del nitrogen, per exemple amb diazometà, llavors es pot desancorar el producte de la reïna mitjançant hidròlisi alcalina (**Esquema 1.3**).

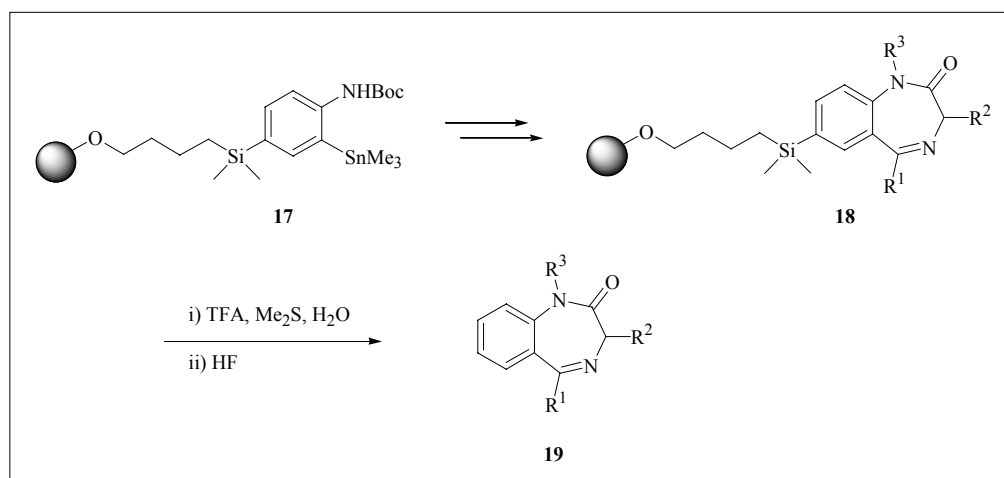


Esquema 1.3: Exemple d'estratègia *safety-catch* descrita per Kenner i col·laboradors¹³

¹² James, I.W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4855-4946.

¹³ (a) Kenner, G.W.; McDermott, J.R.; Sheppard, R.C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 636-637. (b) Backes, B.J.; Ellman, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11171-11172. (c) Backes, B.J.; Virgilio, A.A.; Ellman, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3055-3056. (d) Link, A.; Van Calenbergh, S.; Herdewijn, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5175-5176.

• Normalment, en les estratègies desenvolupades per obtenir heterocicles utilitzant la química sobre suport sòlid es fa servir un grup polar per unir el producte de partida sobre el suport sòlid. En la gran majoria dels casos, aquest grup polar passa a formar part de l'estructura del compost final, fet que limita la relació estructura-activitat d'aquests compostos. Per superar aquesta limitació s'ha estudiat la utilització de *traceless linkers*, espaiadors que alliberen la molècula de la reïna sense que quedi cap element del punt d'unió.¹⁴ A l'**Esquema 1.4** es mostra un exemple d'aquesta estratègia, en el qual es prepara una quimioteca d'1,4-benzodiazepinones (**19**) sobre suport sòlid utilitzant un espaiador de silici. L'heterocicle final s'allibera de l'espaiador de silici per trencament de l'enllaç Si-C en medi àcid fort.¹⁵



Esquema 1.4: Exemple de *traceless linkers* descrit per Ellman i col·laboradors¹⁵

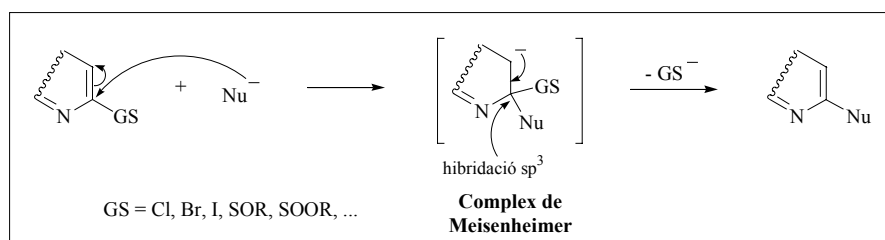
1.2. Reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila heteroaromàtica de grups alquilsufonil

Les reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila aromàtica són molt utilitzades en la síntesi de compostos heterocíclics. El mecanisme d'aquesta reacció consta de dues etapes. En la primera es produeix l'**addició** del nucleòfil, fet que genera un intermediari carregat negativament (complex de Meisenheimer), i en la segona etapa es produeix l'**eliminació** del grup sortint i recuperació de l'aromaticitat¹⁶ (**Esquema 1.5**).

¹⁴ Blanye, P.; Grigg, R.; Sridharan, V. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2607-2624.

¹⁵ (a) Plunkett, M.J.; Ellmann, J.A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2885-2893. (b) Plunkett, M.J.; Ellmann, J.A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6006-6007.

¹⁶ Joule, J.A.; Mills, K.; Smith, G.F. *Heterocyclic Chemistry*, 4^a edició, Chapman & Hall, 2000.



Esquema 1.5: Reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila en heterocicles tipus azines

En general, els desplaçaments nucleòfils en heterocicles funcionen molt bé per anells **electro-deficients**,¹⁷ ja que poden establir millor la càrrega negativa que ha de suportar l'intermedi. Uns bons substrats, doncs, per realitzar la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila són els heterocicles tipus *azina*. Les azines monocíclics són compostos anàlegs al benzè on un o més àtoms de carboni s'han substituït per àtoms de nitrogen (**Figura 1.4**). Aquests heterocicles són anells de 6 baules i amb 6 electrons π . La presència d'àtoms de nitrogen provoca una reducció de la densitat π -electrònica, sobretot a les posicions α - i γ - respecte de l'àtom de nitrogen. Per aquest motiu, els heterocicles aromàtics d'aquest tipus són anomenats *π -deficients*¹⁸.

En canvi, per **heterocicles rics en electrons**¹⁹ aquest tipus de reacció és menys freqüent, ja que no està gaire afavorida. Un exemple d'heterocicles *π -excedents* són els compostos tipus *azole*. Els azoles són heterocicles insaturats de 5 àtoms que contenen un o més àtoms de nitrogen. L'exemple més simple és el pirrole, que té un àtom de nitrogen amb 3 enllaços σ en el pla de la molècula i un orbital p perpendicular al pla, que conté el parell d'electrons no compartits. Aquest orbital p interacciona amb els quatre orbitals p dels àtoms de carboni i condueix a la formació d'un sistema cíclic π -electrònic format per cinc orbitals p però que conté un total de 6 electrons π (**Figura 1.4**). Per aquest motiu els anells de pirrole, i en general els azoles, són classificats com a heterocicles aromàtics *π -excedents*.¹⁸

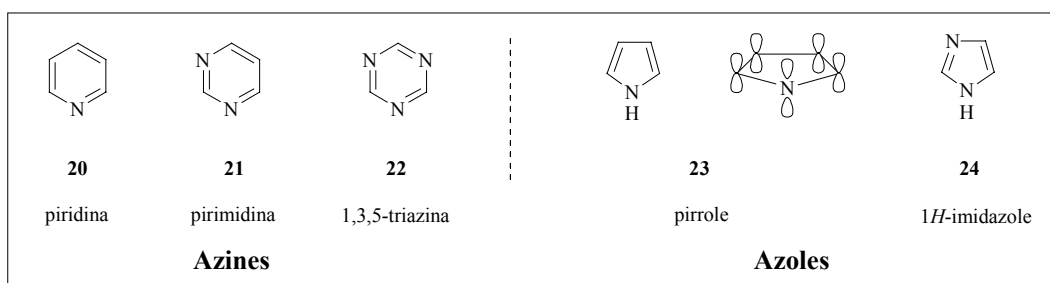


Figura 1.4: Exemples de compostos tipus azina (**20-22**) i compostos tipus azole (**23**) i (**24**)

¹⁷ Sheperd, R.G.; Fedrick, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1965**, *4*, 145-423.

¹⁸ Gilchrist, T.L. *Heterocyclic Chemistry*, 3^{ra} edició, Addison Wesley Longman, 1997.

¹⁹ (a) Vechietti, V.; Dredi, E.; Lauria, F.J. *J. Chem. Soc.* **1971**, 2554-2557. (b) Franco, F.; Greenhouse, R.; Muchowski, J.M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1682-1688.

D'altra banda, els grups alquil o arilsulfonil han demostrat ser tan o més bons grups sortint, en reaccions d'**addició-eliminació** en heterocicles deficients en electrons, com els cloroderivats²⁰ corresponents. El mecanisme d'aquesta reacció és anàleg al que s'ha mostrat a l'**Esquema 1.5**, on en la darrera etapa el grup sortint s'elimina en forma del sulfinat corresponent (RSO⁻O). El gran potencial sintètic dels alquil i arilsulfonils, com a grups sortint en diversos heterocicles, és a causa principalment de:

- La seva fàcil preparació a partir de l'oxidació dels sulfurs corresponents per mètodes clàssics: permanganat potàssic, periodat sòdic, peroxiàcids, clor, etc.²¹ Recentment, s'han descrit mètodes més quimioselectius per dur a terme aquesta oxidació,²² com la utilització de l'àcid periòdic i un complex binuclear de Mn^{IV}.²³
- La seva gran reactivitat davant d'una àmplia gamma de nucleòfils, siguin iònics com alcòxids, tiolats, hidròxids, azides, carbanions (reactius de Grignard, litiats), o no iònics, com amines primàries i secundàries i hidrazines.²⁴

Aprofitant el comportament dels grups sulfonil com a bons grups sortint, s'han desenvolupat espaiadors que contenen un àtom de sofre. El producte de partida, normalment un heterocicle, s'ancora al polímer mitjançant l'àtom de sofre. L'espaiador es manté inert durant tota la seqüència sintètica fins que és "activat" mitjançant l'oxidació del grup sulfur (concepte de *safety-catch linker*). Llavors, es pot utilitzar una àmplia varietat de nucleòfils per realitzar l'etapa de desancorament (*desancorament multidireccional*). A més, en el producte final no queden restes del punt d'unió utilitzat per unir el producte inicial (concepte de *traceless linkers*).

A l'**Esquema 1.6** es mostra un exemple representatiu d'aquesta estratègia, descrit per *Suto i col·laboradors*,²⁵ en la qual s'uneix la 2-cloropirimidina (**25**) sobre una reïna funcionalitzada amb grups tiol. El tractament de la reïna (**26**) amb *m*-CPBA en diclorometà condueix a la formació de la sulfona (**27**). La posterior reacció d'aquesta sulfona amb diverses amines permet l'obtenció de les pirimidines (**28**).

²⁰ (a) Barlin, G.B.; Brown, W.V. *J. Chem. Soc. (B)* **1967**, 648-650. (b) Barlin, G.B.; Brown, W.V. *J. Chem. Soc. (B)* **1967**, 736-740.

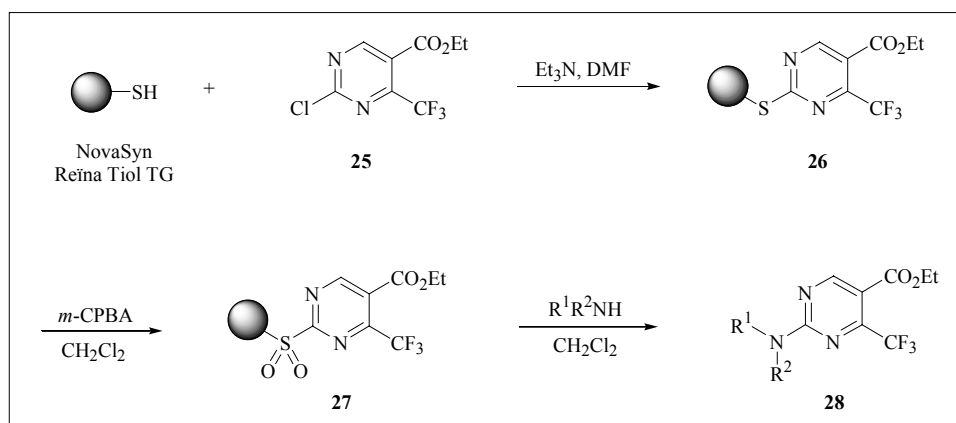
²¹ Brown, D.J.; Ford, P.W. *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 568-572.

²² Procter, D.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 835-871.

²³ Barton, D.H.R.; Li, W.; Smith, J.A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7055-7058.

²⁴ Barlin, G.B.; Brown, W.V. *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 2473-2476.

²⁵ Gayo, L.M.; Suto, M.J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 211-214.



Esquema 1.6: Síntesi de les pirimidines (**28**) sobre suport sòlid

1.3. Antecedents

En els darrers anys, el Grup de Síntesi Orgànica de la UdG ha treballat en el desenvolupament de metodologies eficients que poguessin adaptar-se fàcilment a la síntesi combinatòria i/o paral·lela en dissolució i/o suport sòlid d'heterocicles de baix pes molecular amb un potencial interès terapèutic. En aquestes metodologies han tingut un protagonisme particular les reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila de grups alquilsulfonyl units a diversos heterocicles (imidazoles, benzotiazoles, triazolo[1,5-*a*]pirimidines, pirimidines, triazolo[1,5-*a*]triazin-5-ones i 1,2,4-triazines).

A continuació es comenten els resultats més representatius exemples. Els resultats d'aquesta etapa depenen, en bona part, de la riquesa electrònica de l'heterocicle estudiat.

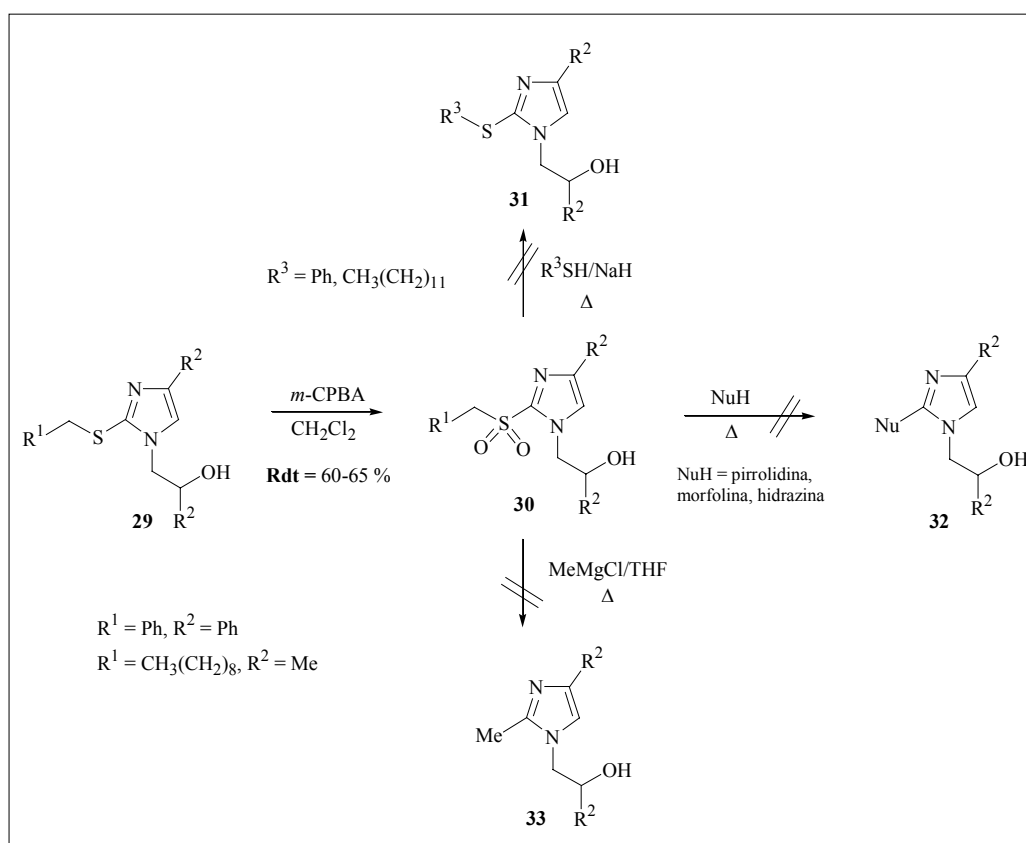
1.3.1. Desplaçaments de grups alquilsulfonyl en imidazoles

Els imidazoles són heterocicles π -excedents que presenten molt poca predisposició a experimentar reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila.²⁶ Tot i això, a la bibliografia existeixen alguns exemples d'aquest tipus de reacció en imidazoles funcionalitzats amb grups electroatracients i utilitzant com a grups sortint principalment halògens o grups alquilsulfonyl.²⁷ Amb la finalitat d'estudiar aquesta reacció es van intentar diverses reaccions de desplaçament en imidazoles tipus (**30**) amb *N*-, *C*- i *O*-nucleòfils. Com es pot constatar a l'**Esquema 1.7**, en cap dels casos estudiats no es van poder aïllar els productes desitjats (**31**), (**32**) o (**33**).²⁸

²⁶ Grimmett, M.R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1980**, *27*, 305-309.

²⁷ (a) Miller, R.F.; Bambury, R.E. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1217-1218. (b) Jarosinski, M.A.; Anderson, W.K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4058-4062.

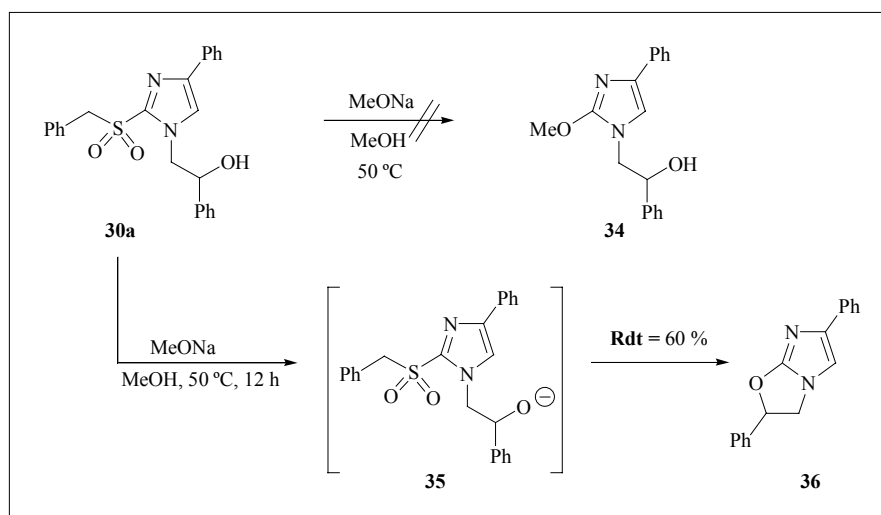
²⁸ (a) Heras, M.; Ventura, M.; Linden, A.; Villalgordo, J.M. *Synthesis* **1999**, 1613-1624. (b) Heras, M. *Aproximacions sintètiques per a la preparació en dissolució i fase sòlida de llibreries de sistemes heterocíclics de 5 membres amb elevada diversitat molecular. Síntesi d'imidazolones, imidazoles, triazoles i imidazoxoles*, tesi doctoral, **1999**, Universitat de Girona.



Esquema 1.7: Reaccions d'addició-eliminació emprant les 2-alkilsulfonimidazoles (**30**)

No obstant això, quan es va fer reaccionar la sulfona (**30a**) amb metòxid sòdic en metanol a 50 °C, es va aïllar el 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazole (**36**) amb un 60 % de rendiment. Presumiblement, aquesta transformació té lloc a través de la formació de l'alcoxi derivat (**35**), seguit d'*ipso*-substitució intramolecular (**Esquema 1.8**). Aquest resultat es va confirmar afegint 1.2 eq. de NaH sobre una dissolució de la sulfona (**30a**) en THF a temperatura ambient. En aquestes condicions es va poder obtenir el bicicle (**36**) amb un 81 % de rendiment. Sembla, doncs, que són els factors entròpics els que condueixen a l'obtenció de l'imidazoxazole (**36**), la qual cosa afavoreix el desplaçament intramolecular *versus* l'intermolecular. Aprofitant aquesta metodologia, es va preparar una petita quimioteca d'imidazoxazoles amb diferents graus de funcionalització.^{28, 29}

²⁹ Moreno, P.; Heras, M.; Maestro, M.; Villalgordo, J.M. *Synthesis* **2003**, 1613-1624.



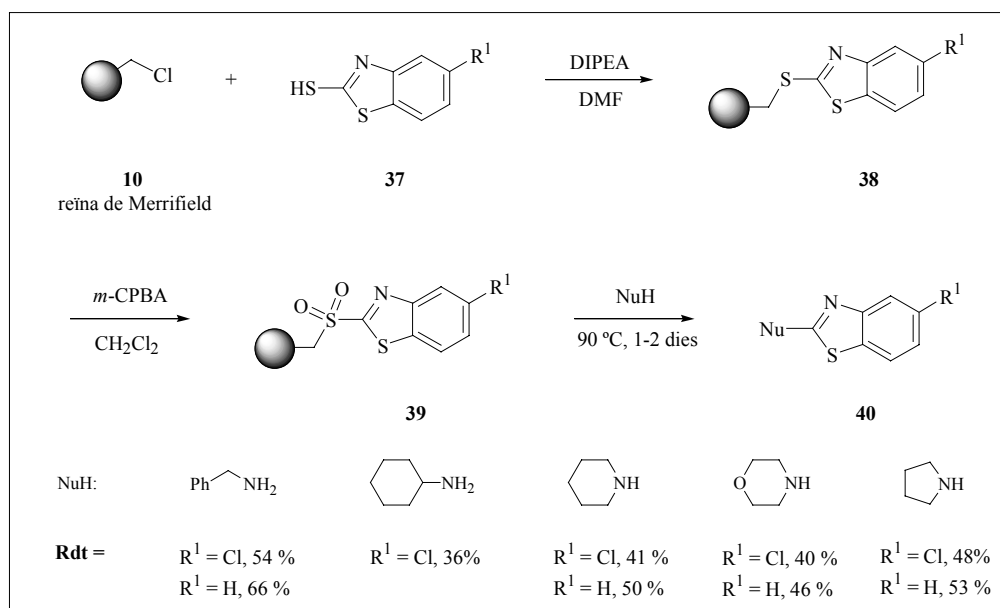
Esquema 1.8: Reacció d'*ipso*-substitució intramolecular

1.3.2. Desplaçaments de grups alquilsulfonil en benzotiazoles

L'anell de benzotiazole també és catalogat com un heterocicle π -excedent. Aquesta excedència electrònica de tipus π es concentra fonamentalment sobre els heteroàtoms de l'anell en detriment de l'àtom de C en posició 2-. Per tant, l'anell de benzotiazole és susceptible, en principi, a l'atac nucleòfil sobre la posició 2-.

A l'**Esquema 1.9** es mostra la seqüència sintètica, sobre suport sòlid, que es va utilitzar per preparar una petita quimioteca de 2-aminobenzotiazoles (**40**). Així, a partir de 2-mercaptobenzotiazoles comercials (**37**) i la reïna de Merrifield (**10**) (funcionalització = 3.4 mmol/g), en presència de trietilamina, es va ancorar l'heterocicle sobre el suport polimèric. L'oxidació posterior a sulfona, seguida de desplaçament nucleòfil utilitzant diverses amines amb alliberament simultani del producte de la reïna, va permetre obtenir una petita col·lecció de benzotiazoles (**40**) amb dos punts de diversitat molecular.³⁰

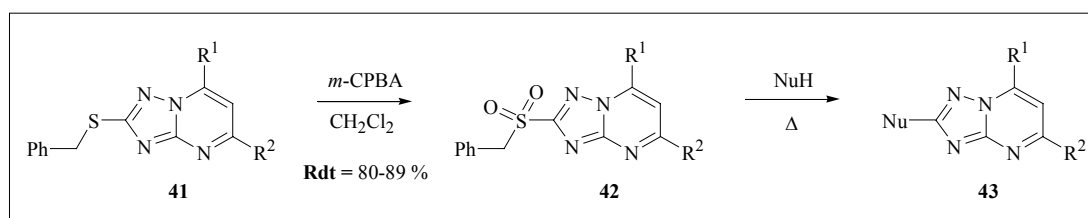
³⁰ Cabarrocas, G. *Aproximacions sintètiques per a la preparació estereoselectiva de noves quinolil i pirazolilglicines i per a la preparació en fase sòlida de llibreries de benzotiazoles, 1,2,4-triazines i benzimidazoles*, tesi doctoral, **1999**, Universitat de Girona.



Esquema 1.9: Síntesi en fase sòlida dels 2-aminobenzotriazoles (**40**)


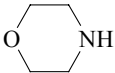
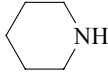
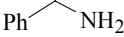
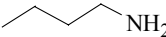
1.3.3. Desplaçaments de grups alquilsulfonil en triazolo[1,5-*a*]pirimidines

Les triazolo[1,5-*a*]pirimidines són considerades sistemes de baixa aromaticitat, ja que posseeixen 10 electrons π deslocalitzats en dos anells fusionats, un anell de triazole i un anell de pirimidina (5 i 6 membres respectivament). Es van realitzar diverses reaccions d'*ipso*-substitució en 2-benzilsulfoniltriazo[1,5-*a*]pirimidines del tipus (**42**), malgrat que la posició 2- d'aquest sistema heterocíclic està desafavorida enfront un atac nucleòfil degut a què l'anell de triazole és π -excedent (**Esquema 1.10**). Els productes desitjats (**43**) es van obtenir utilitzant un excés de nucleòfil (2.5-15 eq.) i elevades temperatures de reacció.³¹ A la **Taula 1.1** es mostren alguns dels resultats obtinguts. En general, l'ús d'amines secundàries va permetre utilitzar unes condicions menys dràstiques de reacció i va conduir a l'obtenció del producte desitjat amb un rendiment més elevat.



Esquema 1.10: Oxidació dels derivats benzilsulfanil (**41**) i posterior desplaçament

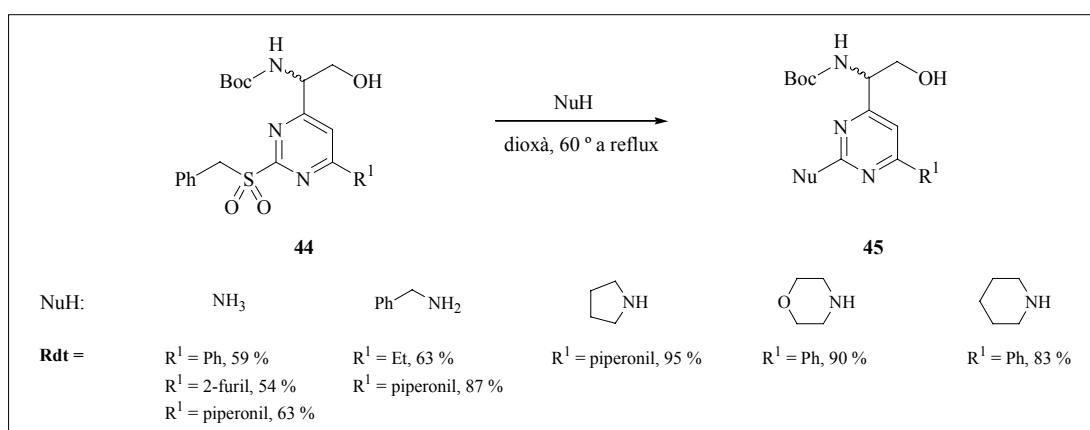
³¹ Ayats, C. *Aplicacions de cetones acetilèniques per a la síntesi en dissolució de triazolo[1,5-*a*]pirimidines amb elevada diversitat molecular*, treball de recerca, **2001**, Universitat de Girona.

Entrada	NuH	R ¹	R ²	Temperatura	Dissolvent	Rendiment
i		Et	Me	100 °C	Dioxà	28 %
ii		Ph	Me	80 °C	Dioxà	58 %
iii		Ph	Piperonil	65 °C	Dioxà	75 %
iii		Ph	Me	Reflux	Dioxà	25 %
iv		Et	Me	65 °C	Dioxà	--
v		Ph	Piperonil	Reflux	Solvòlisi	30 %
vi		Ph	Piperonil	140 °C	NMP	--

Taula 1.1: Resultats del desplaçament de la funcionalitat sulfona en triazolo[1,5-*a*]pirimidines (42)

1.3.4. Desplaçaments de grups alquilsulfonil en pirimidines

Els anells de pirimidina han demostrat que són un bon substrat en reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila, sobretot a les posicions 2-, 4- i 6- de l'anell. En la síntesi dels aminoalcohols (45) es van realitzar una sèrie de desplaçaments de grups benzilsulfonil units a la posició 2- de l'anell de pirimidina utilitzant com a nucleòfils, amines secundàries, primàries i amoníac. Els resultats obtinguts es mostren a l'**Esquema 1.11**. Es pot observar que els rendiments són elevats quan s'utilitzen amines secundàries (83-95 %) i més baixos quan s'utilitza amoníac en dioxà (54-63 %). En aquest darrer cas, la temperatura utilitzada (reflux) i els temps de reacció elevats (2-3 dies) van donar com a resultat la formació d'un elevat nombre de subproductes.³²



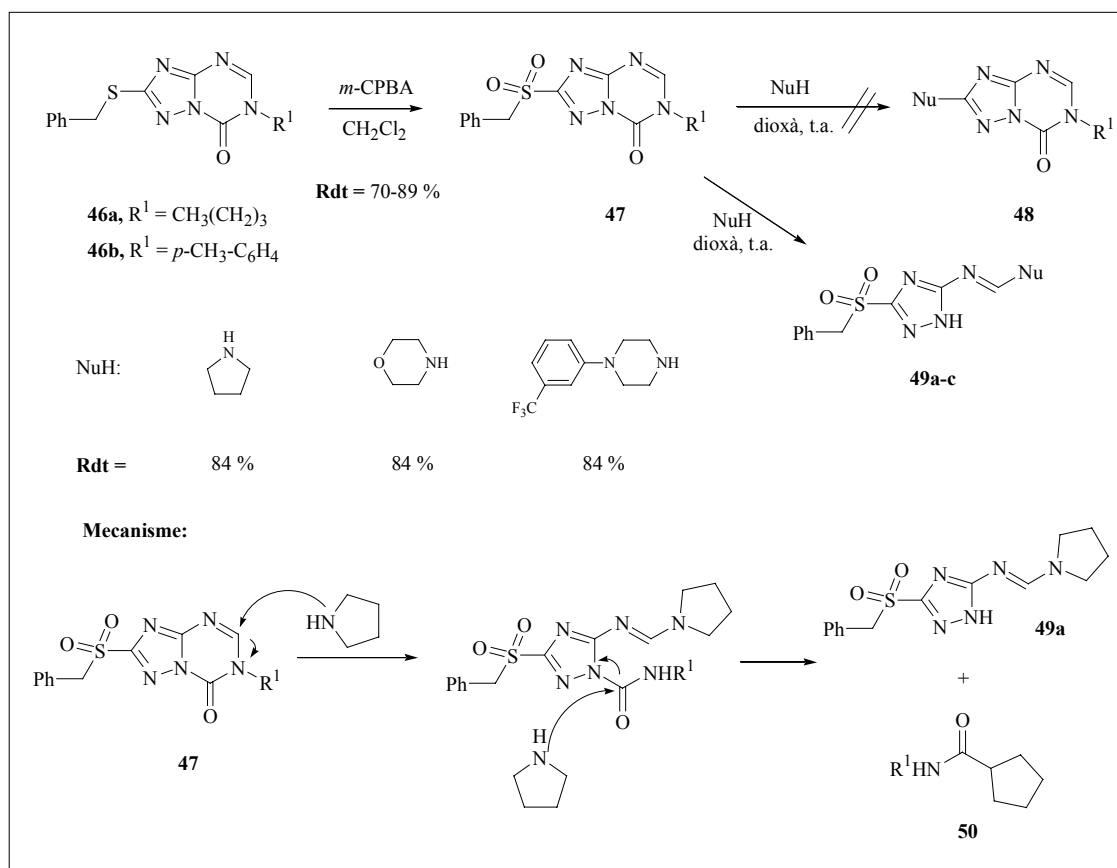
Esquema 1.11: Reacció de desplaçament nucleòfil en 2-benzilsulfonilpirimidines (44)

³² Serrat, X. *Aproximacions a la síntesi estereoselectiva de noves heteroarilglicines*, tesi doctoral, 1999, Universitat de Girona.

1.3.5. Desplaçaments de grups alquilsulfonil en triazolo[1,5-*a*]triazin-5-ones

Es van realitzar diverses reaccions d'*ipso*-substitució en 2-benzilsulfoniltriazolo[1,5-*a*]triazin-5-ones del tipus (47).³³ Igual que en el cas de les triazolo[1,5-*a*]pirimidines la substitució nucleòfila en la posició 2- de l'anell de triazole està desafavorida degut a que l'anell de triazole és π -excedent. Quan es van addicionar diverses amines sobre una dissolució de la corresponent sulfona (47) en dioxà a temperatura ambient, es van obtenir els triazoles (49) amb molt bons rendiments. En cap cas no es van detectar les corresponents triazolotriazinones (48) (Esquema 1.12).

La formació dels compostos (49) pot ser racionalitzada a partir de l'atac inicial de les amines secundàries sobre l'àtom de carboni en posició 7- de l'anell de triazolotriazinona (47) i posterior obertura de l'anell de triazinona. Seguidament, es produeix l'atac d'una segona molècula d'amina sobre el carbonil del triazole, amb la conseqüent pèrdua de la urea corresponent (50) (Esquema 1.12).

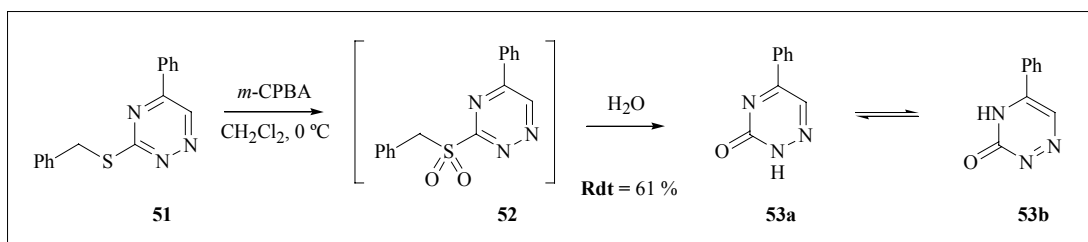


Esquema 1.12: Intent de reacció d'*ipso*-substitució del grup benzilsulfonil en les triazolotriazinones (47)

³³ Heras, M.; Font, D.; Linden, A.; Villalgorido, J.M. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3204-3214.

1.3.6. Desplaçaments de grups alquilsulfonil en 1,2,4-triazines

Els anells de 1,2,4-triazines són heterocicles π -deficients i per tant són susceptibles d'experimentar reaccions de substitució nucleòfila. En l'intent d'oxidar el grup 2-benzilsulfanil de la triazina³⁰ (**51**), es va obtenir la 3-oxo-1,2,4-triazina (**53**) amb un 61 % de rendiment (**Esquema 1.13**). La formació d'aquest compost es pot explicar per l'atac nucleòfil de l'aigua que conté el *m*-CPBA comercial sobre el carboni en la posició 3-



Esquema 1.13: Oxidació de la 1,2,4-triazina (**51**) amb *m*-CPBA.

La formació d'aquest compost (**53**) posa en evidència la gran reactivitat de les sulfones (**52**) davant la substitució nucleòfila. Posteriors modificacions del procediment experimental mitjançant l'ús d'agents dessecants (per exemple MgSO_4 anhidre), o bé realitzant l'oxidació en presència de diversos nucleòfils, no van donar resultats satisfactoris en cap cas.

1.4. Objectius generals

Amb la intenció de continuar estudiant i poder expandir aquest tipus de metodologia, i dins el context de la importància de la síntesi paral·lela sobre suport sòlid com a eina per a la preparació de petites quimiotèques d'heterocicles, aquest treball es va enfocar cap a la síntesi de diversos derivats pirimidínics, en els quals s'introdueix una nova diversitat molecular en els darrers passos de síntesi, gràcies a reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila amb diversos tipus de nucleòfils.

Per tant, els objectius generals que es vol assolir en aquesta tesi doctoral són de caire sintètic i es poden resumir en:

- Desenvolupament i optimització de noves rutes sintètiques en dissolució, que puguin ser adaptades a la síntesi sobre suport sòlid, per a la preparació de diversos derivats pirimidínics amb diferents elements de diversitat molecular. Dins d'aquestes rutes sintètiques, s'estudiarà la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila en diverses pirimidines.
- Eventualment, una vegada optimitzades les diferents rutes sintètiques s'intentarà adaptar-les a la síntesi en fase sòlida, per preparar petites quimiotèques dels diversos derivats pirimidínics estudiats.

2. Síntesi en dissolució i en fase sòlida de noves 4- alcoxipirimidines amb elevada diversitat molecular

2.1 Introducció i objectius	21
2.2 Resultats i discussió.....	35

2.1. Introducció i objectius

Un conegut químic un cop va dir que hi havia 4 tipus de química: l'orgànica, la inorgànica, la física i la pirimidina.³⁴ Tot i el to irònic d'aquesta frase, és cert que existeixen un gran nombre de treballs científics sobre aquest heterocicle o els seus derivats.

Les pirimidines són un tipus de diazines, compostos derivats del benzè, en les quals s'han substituït dos dels àtoms de carboni de l'anell per dos àtoms de nitrogen. Depenent de la disposició relativa dels àtoms de nitrogen, existeixen tres isòmers: les piridazines (**54**), les pirimidines (**21**) i les pirazines (**55**) (**Figura 2.1**).

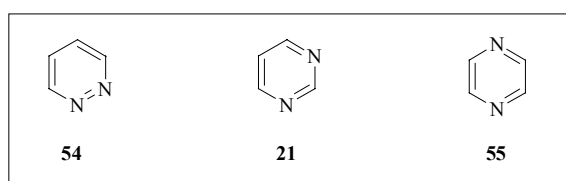


Figura 2.1: Diferents classes de compostos diazínics

Els anells de pirimidina (**21**) són heterocicles de gran importància ja que es troben àmpliament distribuïts en productes d'origen natural i/o sintètic, amb importants propietats biològiques.

L'estudi de les pirimidines es remunta al 1818, any en el qual *Brugnatelli* va sintetitzar l'al·loxana (**56**) a partir de l'oxidació de l'àcid úric³⁵ (**57**) (**Figura 2.2**). El 1885, *Pinner* va utilitzar el nom de "pirimidina" per referir-se a aquests tipus de compostos.³⁶ Des d'aquell moment, les pirimidines han ocupat un lloc privilegiat en els camps de la química biològica i la química mèdica.

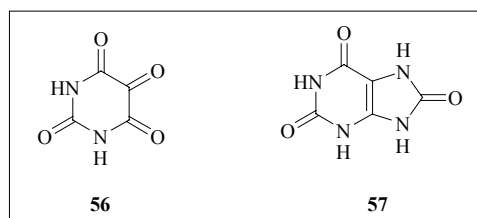


Figura 2.2: Estructures de l'al·loxana (**56**) i l'àcid úric (**57**)

³⁴ Cheng, C.C. *Progress in Medicinal Chemistry*, Elsevier, editors: Ellis, G.P.; West, G.B. 1969, vol. 6.

³⁵ Brown, D.J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, editors: Katritzki, A.R.; Rees, C.W. 1984, vol. 3.

³⁶ Pinner *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 759.

Dins dels derivats pirimidínics d'origen natural destaquen: l'**uracil (58)** i la **timina (59)**, constituents de l'ARN i l'ADN, respectivament, i la **citosa (60)** present en ambdós. També α -aminoàcids no proteics, com per exemple la **willardina (61)**, aïllada el 1959 de la llavor de *Acacia willardiana*,³⁵ o bé la **latirina (62)**, aïllada el 1961 de la llavor de *Lathyrus tingitanus*.³⁵

L'**àcid oròtic (63)**, aïllat per primer cop l'any 1905, és probablement la substància clau en la biosíntesi de tots els compostos pirimidínics naturals³⁵ (**Figura 2.3**).

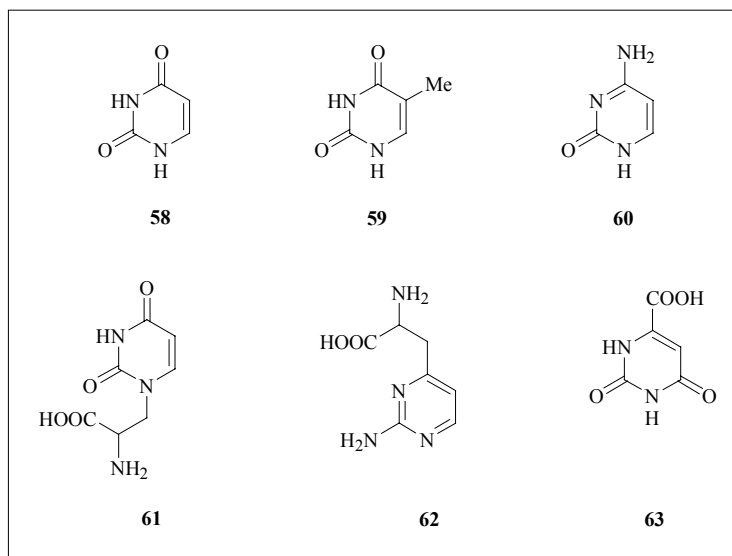


Figura 2.3: Estructures de les bases pirimidíniques (58-60), els aminoàcids (61) i (62) i l'àcid oròtic (63)

Altres productes naturals destacats que contenen l'esquelet de pirimidina són, per exemple, la **vitamina B₁** o **tiamina (64)**; la **bacimetrina (65)**, aïllada de *Bacillus megatherium*, que presenta activitat antineoplàstica,³⁴ i la **blastocidina S (66)**, aïllada de *Streptomyces griseochromogenes*, que s'utilitza com a antifúngic³⁷ (**Figura 2.4**).

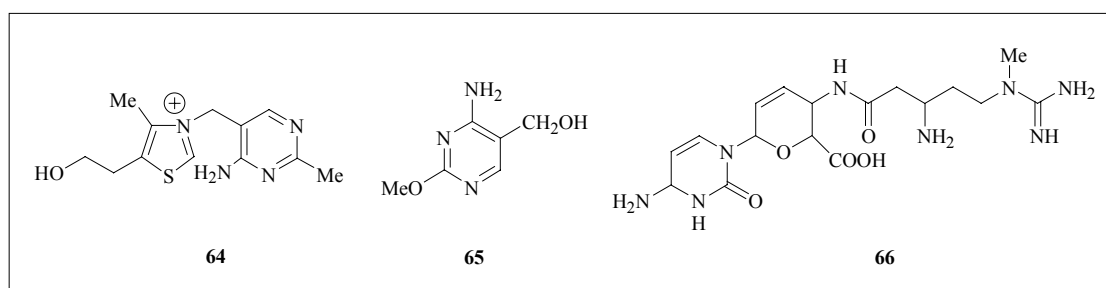


Figura 2.4: Estructures de la tiamina (64), la bacimetrina (65) i la blastocidina S (66)

³⁷ Onuma, S.; Nawata, Y.; Saito, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 1091.

Unes molècules més complexes estructuralment i que contenen anells de pirimidina són, per exemple, les **bleomicines** (BLM), les quals són antibiòtics antitumorals que s'utilitzen clínicament en el tractament de tumors de testicles, limfomes malignes o carcinomes de cèl·lules escamoses. La **bleomicina A2** (**67**), l'exemple més representatiu d'aquesta família, va ser sintetitzada per primer cop l'any 1982³⁸ (**Figura 2.5**).

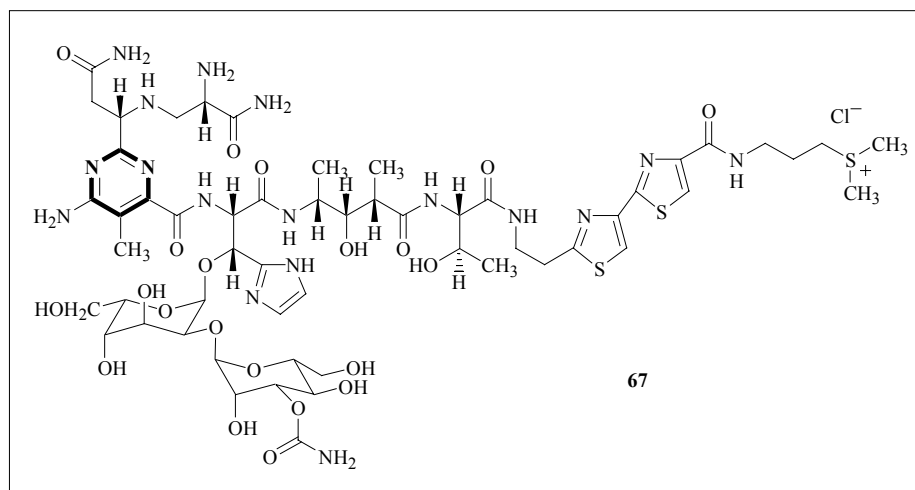


Figura 2.5: Estructura de la bleomicina A2

Igualment, existeix una àmplia gamma de pirimidines sintètiques de gran interès en el camp farmacèutic o agroquímic, com per exemple els **barbitúrics**³⁵ (**68**), derivats de l'**àcid barbitúric** (**68a**), els quals han estat molt utilitzats com a hipnòtics. Curiosament, l'**àcid barbitúric**, que va ser sintetitzat per primer cop l'any 1864, no presenta aquestes propietats. Alguns exemples representatius de diferents **barbitúrics** comercials es mostren a la **Figura 2.6**.

Diverses **2,4-diaminopirimidines** han estat descrites com a antibacterians eficaços, algunes han estat utilitzades per combatre la leucèmia³⁴ i d'altres, com per exemple el **Daraprim**[®] (**69**), s'han utilitzat contra la malària (**Figura 2.6**).

Les **pirimidines halogenades** en diverses posicions també presenten diferents graus d'activitat. Per exemple, el **Castrix**^{®34} (**70**) va ser un compost utilitzat com a verí de diversos rosegadors. El **5-fluoracil**³⁹ (**71**), en canvi, s'utilitza en el tractament de tumors de mama i de còlon (**Figura 2.6**).

³⁸ Takita, T.; Umezawa, Y.; Saito, S.; Morishima H.; Naganawa, H.; Umezawa, H. *Tetrahedron* **1982**, *23*, 521-524.

³⁹ Duschinsky, R.; Plevin, E.; Heidelberger, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4559-4560.

També es poden trobar diverses **sulfanilamidopirimidines** amb activitat antibacteriana, les quals van ser introduïdes el 1940. La sulfadiazina (**72a**) i la sulfamerazina (**72b**) en són dos exemples destacats⁴⁰ (**Figura 2.6**).

Altres exemples rellevants són l'**AZT** o **zidovudina** (**73**), fàrmac utilitzat en la lluita contra la sida, la **mictina**³⁴ (**74**), un diurètic d'administració oral eficaç o la **tonzilamina**⁴¹ (**75**), utilitzada com a antihistamínic (**Figura 2.6**).

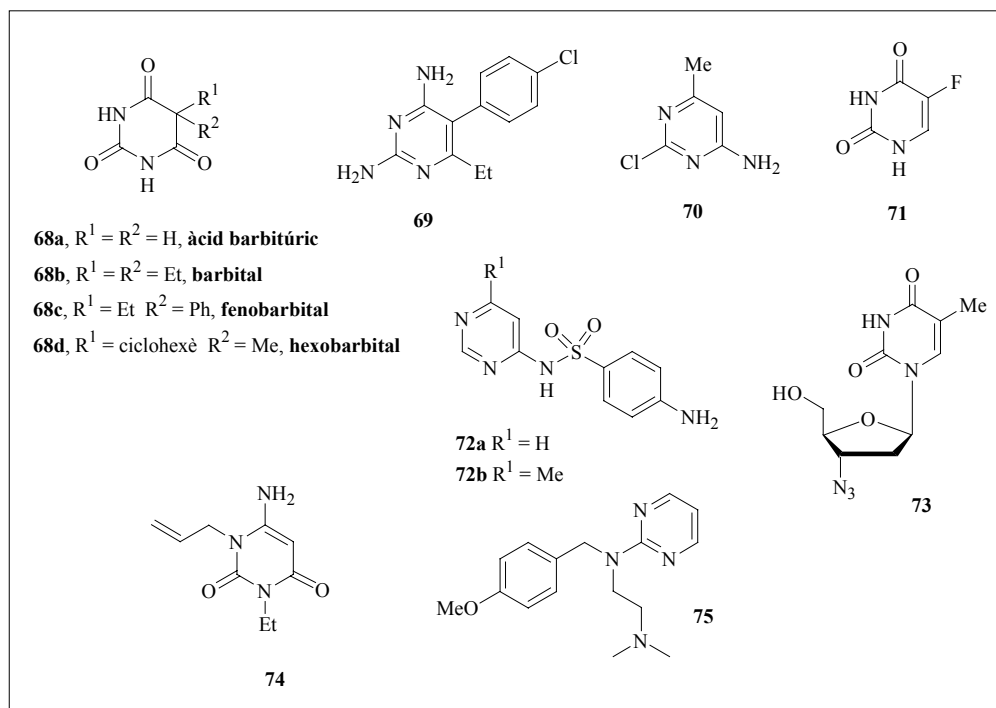


Figura 2.6: Diversos derivats pirimidínic amb activitat biològica

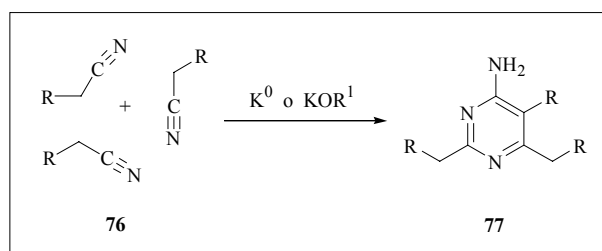
2.1.1. Mètodes de síntesi d'anells de pirimidina

La primera síntesi d'una pirimidina a partir de fragments alifàtics la van fer Frankland i Kolbé el 1848. La síntesi comprèn la trimerització de tres molècules de nitril, utilitzant potassi o alcòxid potàssic com a base⁴² (**Esquema 2.1**).

⁴⁰ Roblin, O.; Williams; Winnek, P.S.; English, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2002-2005.

⁴¹ Chapman, N.B.; Clarke, K.; Wilson, K. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2256-2266.

⁴² Brown, D.J.; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Interscience, editor: Weissberger, A. 1962, vol. 16.



Esquema 2.1: Síntesi dels derivats pirimidínics (77)

Des de llavors, i com a conseqüència de la gran importància dels derivats pirimidínics, s'han desenvolupat molts mètodes de síntesi per a la seva preparació. La gran majoria es poden incloure en quatre rutes principals,⁴³ tal com s'il·lustra a la **Figura 2.7**. D'aquestes quatre estratègies generals, probablement la primera metodologia és la més utilitzada.

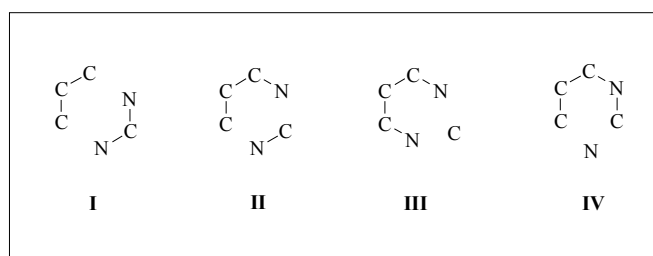


Figura 2.7: Quatre estratègies principals per a la síntesi de pirimidines

a) Estratègia I (C-C-C + N-C-N)

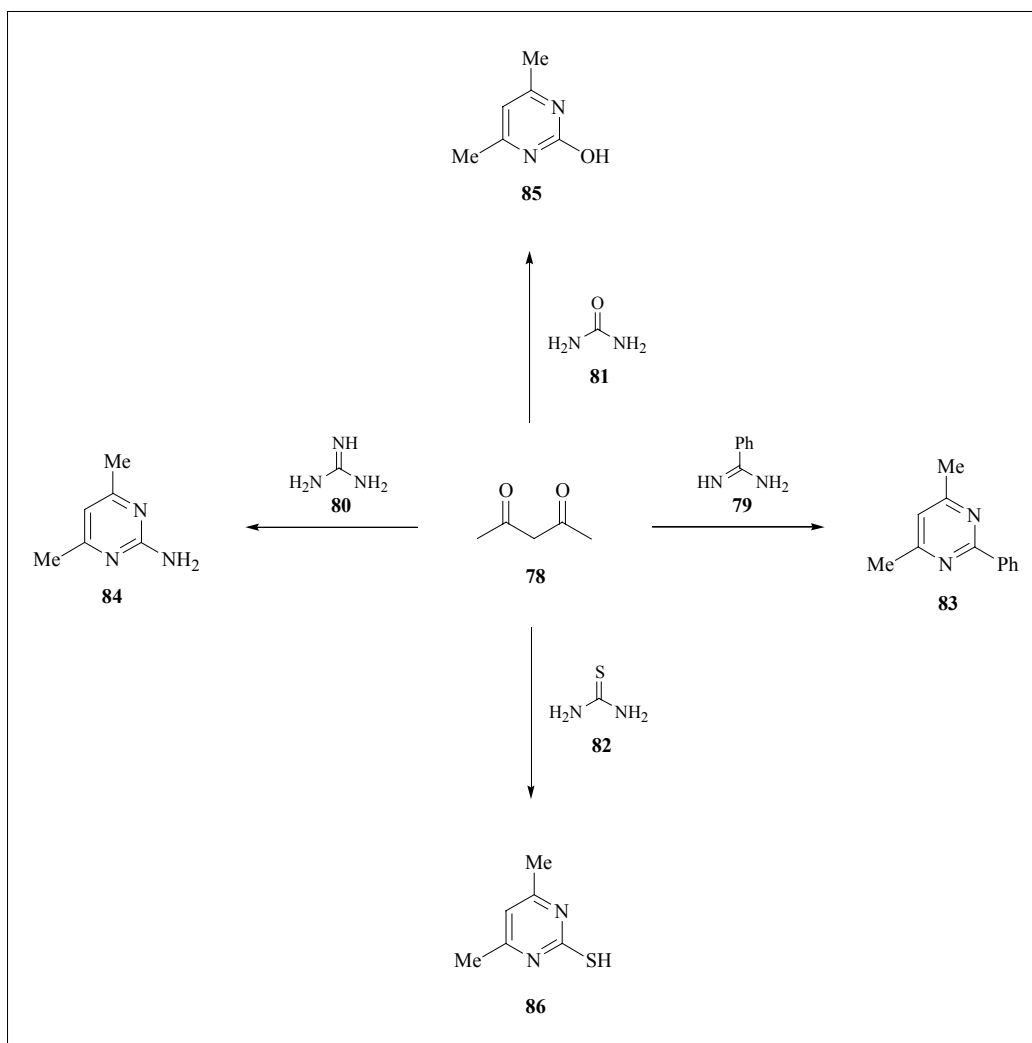
Aquesta estratègia es basa en la condensació d'un fragment de 3 carbonis amb un fragment N-C-N. Com a fragment que aporta 3 carbonis, es poden utilitzar β -dialdehids, β -cetoaldehids, β -cetoesters, esters malònics, β -aldehid- o β -cetonitrils o qualsevol altra combinació d'aquests grups. Pel que fa al fragment que conté els àtoms de nitrogen, es poden utilitzar, entre d'altres, amidines, urees, tiourees o guanidines. Un exemple genèric que representa aquesta estratègia es mostra a l'**Esquema 2.2**, en el qual l'acetilacetona reacciona amb la benzamidina⁴⁴ (**79**), la guanidina⁴⁴ (**80**), la urea⁴⁵ (**81**) o la tiourea⁴⁶ (**82**) per produir les 4,6-dimetilpirimidines corresponents (**83-86**).

⁴³ Porter, A.E.A. *Comprehensive Organic Chemistry*, Pergamon Press, editors: Barton, S.D.; Ollis, W.D. 1979, vol. 4.

⁴⁴ Haley, C.A.C.; Maitland, J. J. *Chem. Soc.* **1951**, 3155-3174.

⁴⁵ Hale, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1914**, 36, 104-115.

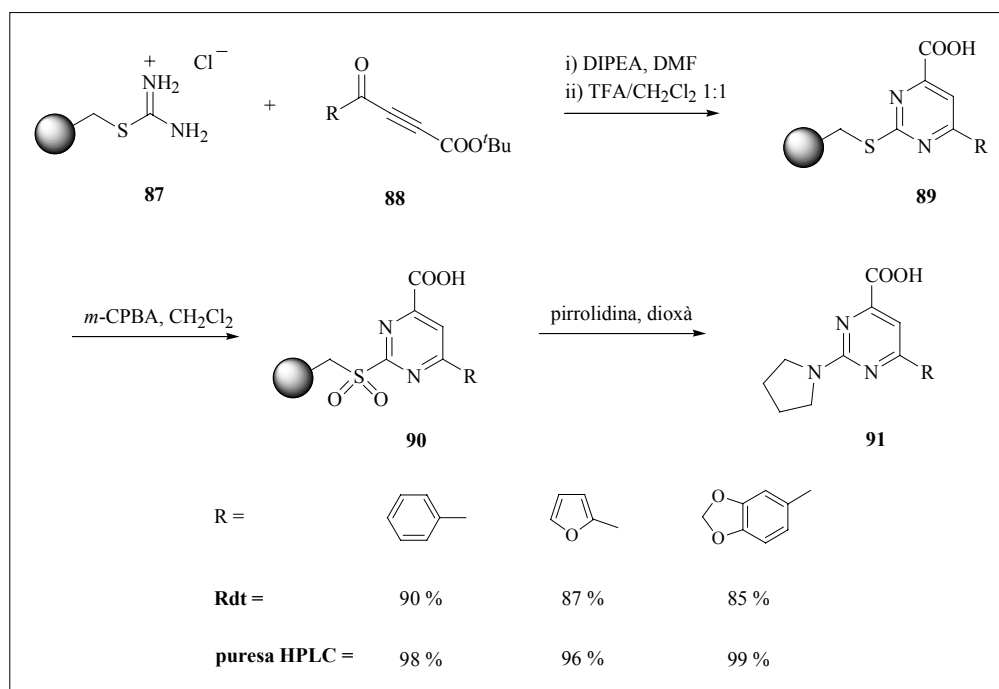
⁴⁶ Hunt, R.R.; McOmie, J.F.M.; Sayer, E.R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 525-530.



Esquema 2.2: Síntesi de pirimidines a partir de l'acetilacetona (78)

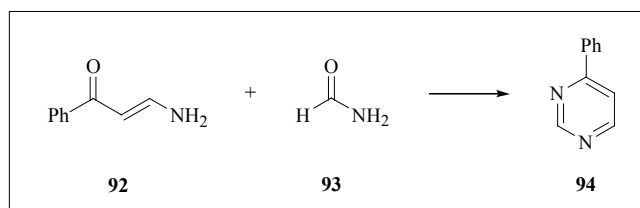
També s'ha utilitzat aquesta estratègia en diverses síntesis de pirimidines sobre suport sòlid. Per exemple, en la síntesi descrita per *Obrecht i col·laboradors*⁴⁷ (**Esquema 2.3**), on s'obtenen les pirimidines (89) per reacció de ciclocondensació entre les cetones acetilèniques (88) i el polímer de la sal de tiouroni (87). L'oxidació posterior del grup sulfanil a sulfona i el desplaçament de les diverses sulfones (90) amb pirrolidina, condueix a les pirimidines (91) amb excel·lents bons rendiments globals.

⁴⁷ Obrecht, D.; Abrecht, C.; Grieder, A.; Villalgordo, J.M. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 65-72.

Esquema 2.3: Síntesi en fase sòlida de les pirimidines (**91**)⁴⁷

b) Estratègia II (C-C-C-N + C-N)

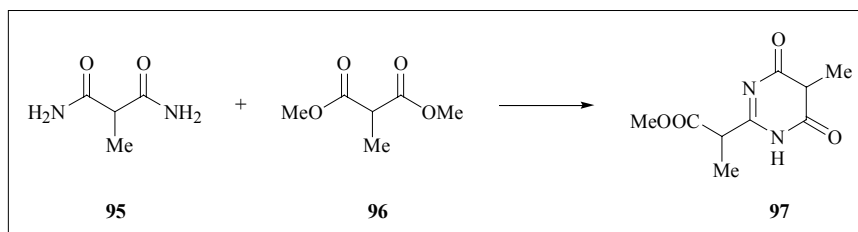
L'estratègia **II** se centra bàsicament en la condensació d'una β -ciano o β -acilenamina (com a compost que aporta el fragment C-C-C-N) amb un compost que contingui el fragment C-N. Aquest fragment pot ser, entre d'altres, isocianats d'alquil, amides, tioamides, halurs d'imidoïl o imidats. A l'**Esquema 2.4** es mostra la reacció entre la β -enaminocetona (**92**) i la formamida (**93**) per tal d'obtenir la 4-fenilpirimidina⁴³ (**94**).

Esquema 2.4: Síntesi de la 4-fenilpirimidina (**94**)

c) Estratègia III (N-C-C-C-N + C)

L'estratègia **III** implica la condensació d'un fragment que aporta un àtom de carboni i un derivat d'1,3-diaminopropà que conté la resta dels àtoms de l'anell. Normalment l'1,3-diamino compost es troba en un estat d'oxidació més elevat. Així, uns compostos molt utilitzats en aquesta estratègia són

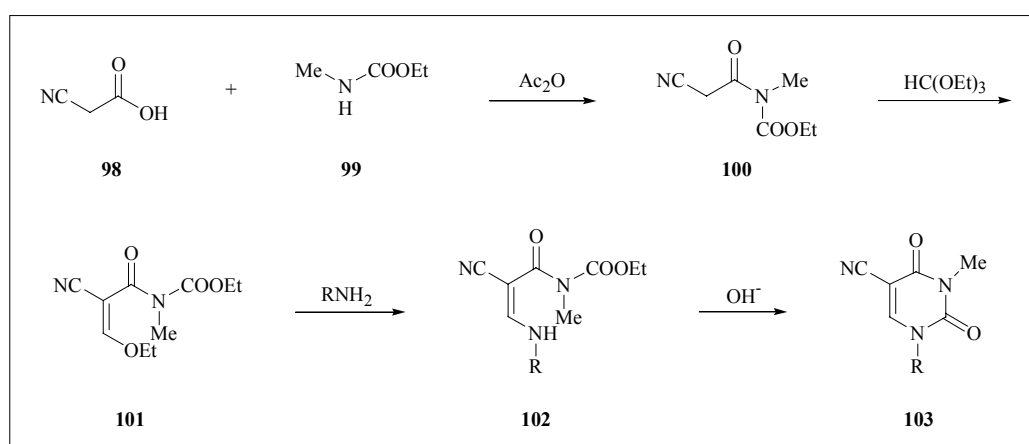
els derivats de malondiamida. Pel que fa al fragment d'un carboni es poden utilitzar, entre d'altres, esters, amides, disulfur de carboni o carbonats. A l'**Esquema 2.5** es mostra la síntesi de la 4,6-dihidroxipirimidina (**97**) a partir d'una malonodiamida (**95**) i l'ester malònic⁴⁸ (**96**).



Esquema 2.5: Síntesi de la 4,6-dihidroxipirimidina (**97**)

d) Estratègia IV (C-C-C-N-C + N)

L'estratègia **IV** es basa en la condensació d'un fragment que aporta un àtom de N i un altre fragment que aporta la resta dels àtoms que formen l'anell. Aquesta estratègia és la menys comuna de totes, però té alguna aplicació en la síntesi de derivats d'uracil i de timina. La síntesi de *Shaw*⁴⁹ és potser l'exemple més il·lustratiu. A l'**Esquema 2.6** es mostra una seqüència típica d'aquesta síntesi, on la condensació entre l'àcid cianoacètic (**98**) amb un *N*-metiluretà d'etil (**99**) en anhídrid acètic condueix a la formació d'*N*-cianoacetil-*N*-metiluretà (**100**), que per tractament amb ortoformiat de trietil es converteix en l'etoximetilè derivat (**101**), compost que aporta cinc dels àtoms de l'anell. La reacció del compost (**101**) amb una amina, seguida de ciclació amb catalisi bàsica, porta a l'obtenció de la 5-cianopirimidina⁵⁰ (**103**).



Esquema 2.6: Síntesi de la cianopirimidina (**103**)

⁴⁸ Remfry, F.G.P. *J. Chem. Soc.* **1911**, 610.

⁴⁹ Shaw, G.; Warrener, R.N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 153-160.

⁵⁰ Shaw, G.; Warrener, R.N. *J. Chem. Soc.* **1959**, 50-55.

2.1.2. Importància i síntesi de 4-alcoxipirimidines

Dins dels derivats de pirimidina, les 4-alcoxipirimidines són una classe de compostos relativament poc explorats, tot i que s'han descrit alguns derivats que presenten activitat biològica. Per exemple, dins de les **sulfanilamidopirimidines** es poden trobar 4-metoxipirimidines amb activitat antibacteriana, com el **Madribon**⁵¹ (**104**), el qual posseeix unes propietats farmacocinètiques inusuals que fan que romangui en sang durant llargs períodes de temps.⁵² Altres exemples són els compostos tipus (**105**) que inhibeixen la DNA polimerasa III del *Bacillus subtilis*,⁵³ els compostos tipus (**106**) que s'utilitzen com a reguladors del creixement de les plantes⁵⁴ o el compost (**107**) utilitzat com a herbicida.⁵⁵ Més recentment s'han descrit els alcoxi derivats purínics (**108**) i pirimidínics (**109**),⁵⁶ els quals són inhibidors de les proteïnes cdk (*cyclin dependent kinases*). Les cdk intervenen en el cicle cel·lular. La pèrdua de control d'aquest cicle condueix a una proliferació cel·lular no controlada, típica en els càncers (**Figura 2.8**).

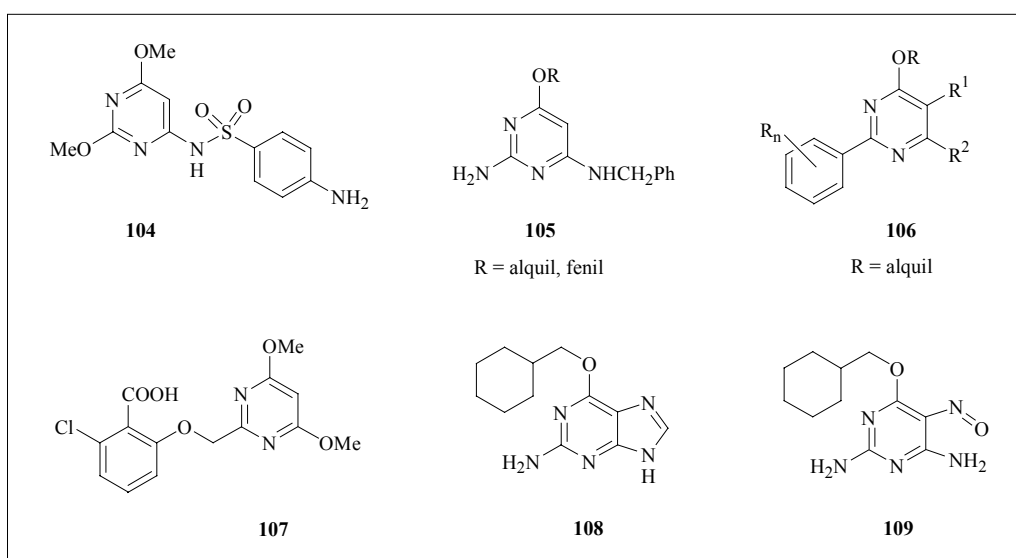


Figura 2.8: Exemples de 4-alcoxipirimidines que presenten activitat biològica

⁵¹ Hoffmann-LaRoche, British Patent 886,792; *Chem. Abstr.* **1962**, 57, 2233b.

⁵² Clarkson; Martin *Nature* **1961**, 192, 523-524.

⁵³ Trantolo, D.J.; Wright, G.E.; Brown, N.C. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 676-681.

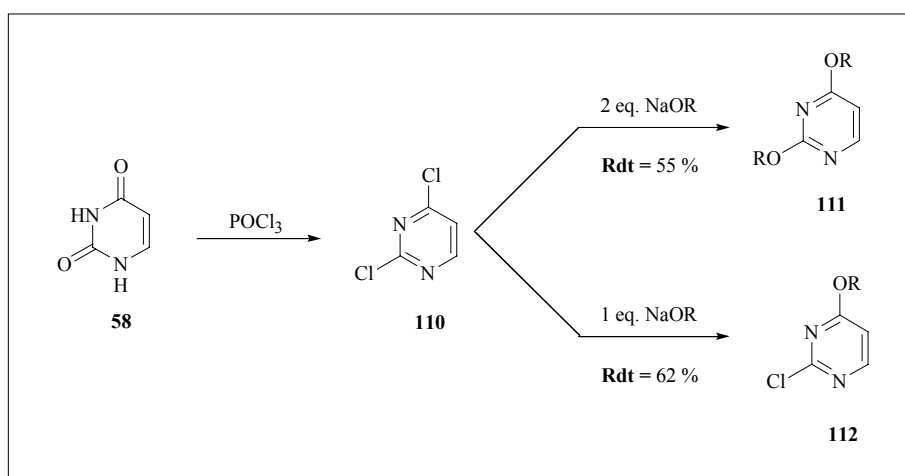
⁵⁴ Seiler, A.; Müller, U.; (Ciba-Geigy AG) Eur. Pat. Appl. EP 136976, 1985. *Chem Abstr.* **1986**, 104, 47176t

⁵⁵ Kato, H.; Yoshimori, M.; Kudo, S.; Go, A. (Mitsubishi Kagaku Kk) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho Jp* 07,179,437[95,179,437]. *Chem. Abstr.* **1995**, 123, 228211p.

⁵⁶ Mesguiche, V.; Parsons, R.J.; Arris, C.E.; Bentley, J.; Boyle, F.T.; Curtin, N.J.; Davies, T.G.; Endicott, J.A.; Gibson, A.E.; Golding, B.T.; Griffin, R.J.; Jewsbury, P.; Johnson, L.N.; Newell, D.R.; Noble, M.E.M.; Wang, L.Z.; Hardcastle, I.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 217-222.

Respecte a la seva síntesi, les alcoxipirimidines normalment es preparen en dos passos: primer, convertint les pirimidinones corresponents en halopirimidines i, seguidament, desplaçant l'halur amb un alcòxid.

A l'**Esquema 2.7** es mostra la síntesi de la 2,4-dimetoxipirimidina⁵⁷ (**111**), a partir de la 2,4-dicloropirimidina (**110**). Aquesta pirimidina s'obté fent reaccionar l'uracil (**58**) amb el clorur de fosfonil (POCl₃). També es pot observar que, si es tracta l'anell de la dicloropirimidina (**110**), amb un sol equivalent d'alcòxid, s'obté únicament la substitució en la posició 4- de l'anell de pirimidina, posició més favorable, que genera el compost (**112**).



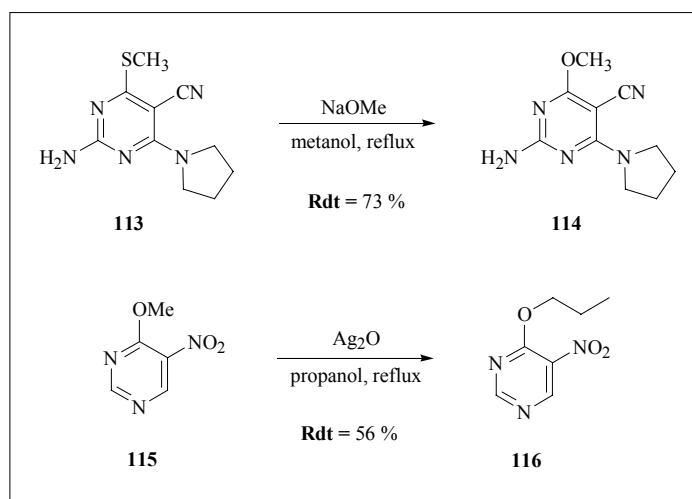
Esquema 2.7: Síntesi de les alcoxipirimidines (**111**) i (**112**)

Altres grups sortint poden ser utilitzats en lloc dels halògens, com per exemple els grups alquilsulfanil.⁵⁸ També l'intercanvi d'un grup alcoxi per un altre (transterificació) en presència d'òxid de plata i l'alcohol apropiat pot ser utilitzat per obtenir les alcoxipirimidines desitjades.⁵⁹ A l'**Esquema 2.8** es mostra un exemple per a cadascuna d'aquestes reaccions de substitució nucleòfila.

⁵⁷ Wada, A.; Yamamoto, J.; Hamaoka, Y.; Ohki, K.; Nagai, S.; Kanatomo, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1831-1835.

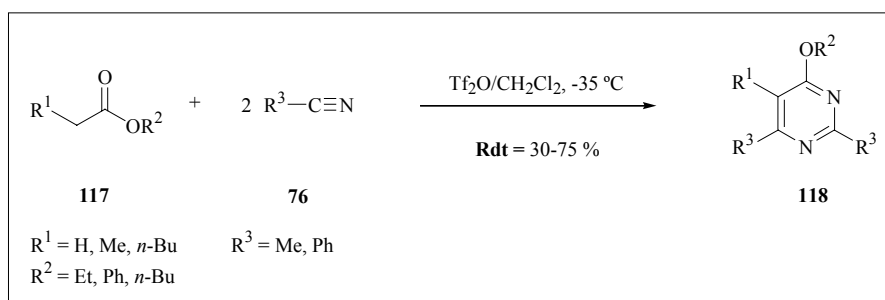
⁵⁸ Cocco, M.T.; Congiu C.; Onnis, V. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 707-710.

⁵⁹ Brown, D.J.; Sugimoto, T. *J. Chem. Soc (C)* **1970**, 2661-2665.



Esquema 2.8: Síntesi d'alcoxipirimidines mitjançant reaccions de substitució nucleòfila

Recentment, *García Martínez i col·laboradors*⁶⁰ han publicat una síntesi de 4-alcoxipirimidines del tipus (118) per condensació d'esters alifàtics (117) amb nitrils (76) en presència d'anhidrid trifluorometansulfònic (**Esquema 2.9**).



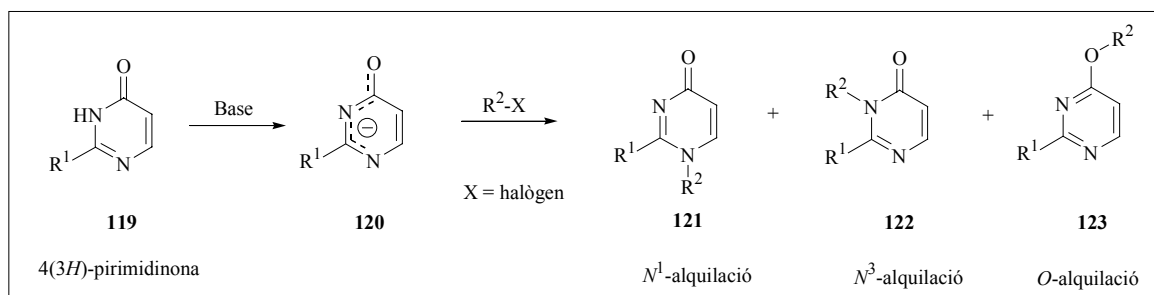
Esquema 2.9: Síntesi de 4-alcoxipirimidines⁶⁰

Una altra possibilitat per obtenir 4-alcoxipirimidines seria a partir de la simple *O*-alquilació de les 4(3*H*)-pirimidinones (119). Una limitació d'aquesta reacció rau en el fet que aquestes pirimidinones, un cop desprotonades, esdevenen nucleòfils tridentats (120) (**Esquema 2.10**). La regioselectivitat d'aquesta reacció depèn de múltiples factors: la naturalesa de la base estudiada, sobretot del contraïó (Li^+ , Na^+ , K^+ , etc.), els efectes estèrics i electrònics tant dels agents alquilants com dels diferents substituents presents en l'anell, i també del dissolvent emprat en la reacció.⁶¹ A grans trets, però, l'*N*³-alquilació és la forma afavorida. Si aquesta forma no és possible per culpa d'impediments estèrics es pot donar l'*O*-alquilació en major proporció⁶² (**Esquema 2.10**).

⁶⁰ García Martínez, A.; Fernández, H.; Martínez Álvarez, R.; Molero Vilchez, M.D.; Laorden Gutiérrez, M.L.; Subramanian, L.R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4825-4830.

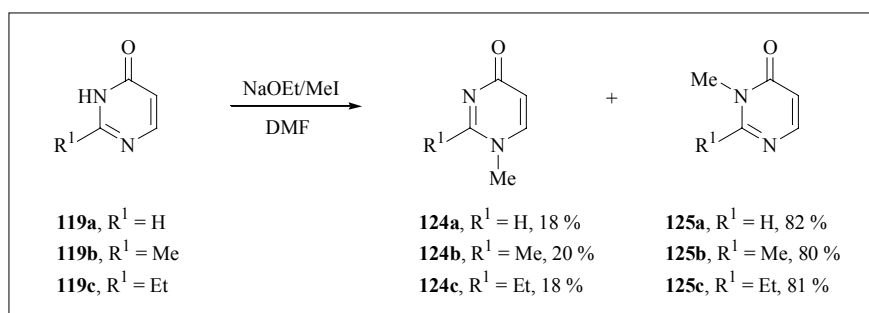
⁶¹ Gambacorta, A.; Farah, M.E.; Tofani, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12615-12628.

⁶² Jonak, J.P.; Hopkins, G.C.; Minnemeyer, H.J.; Tieckelmann, H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2512-2516.



Esquema 2.10: Alquilació de l'anell de 4(3H)-pirimidinona

L'isòmer N^1 -alquilat difícilment s'obté.⁶³ No obstant això, aquest isòmer es pot obtenir quan l'anell de 4(3H)-pirimidinona, en posició 2-, no està substituït, presenta un substituent tautomeritzable^{61,64} (NH, OH, SH, etc.) o bé un grup alquílic de volum reduït. A l'**Esquema 2.11** es mostra l'alquilació de diverses 4(3H)-pirimidinones en medi bàsic. En aquest exemple en què el grup en posició 2- és poc voluminos ($\text{R}^1 = \text{H}$, Me o Et) s'obtenen els corresponents isòmers N^1 -alquilats (**124**) amb proporcions pròximes al 20 %. En tots els casos l'isòmer N^3 -alquilat (**125**) és el majoritari.⁶²

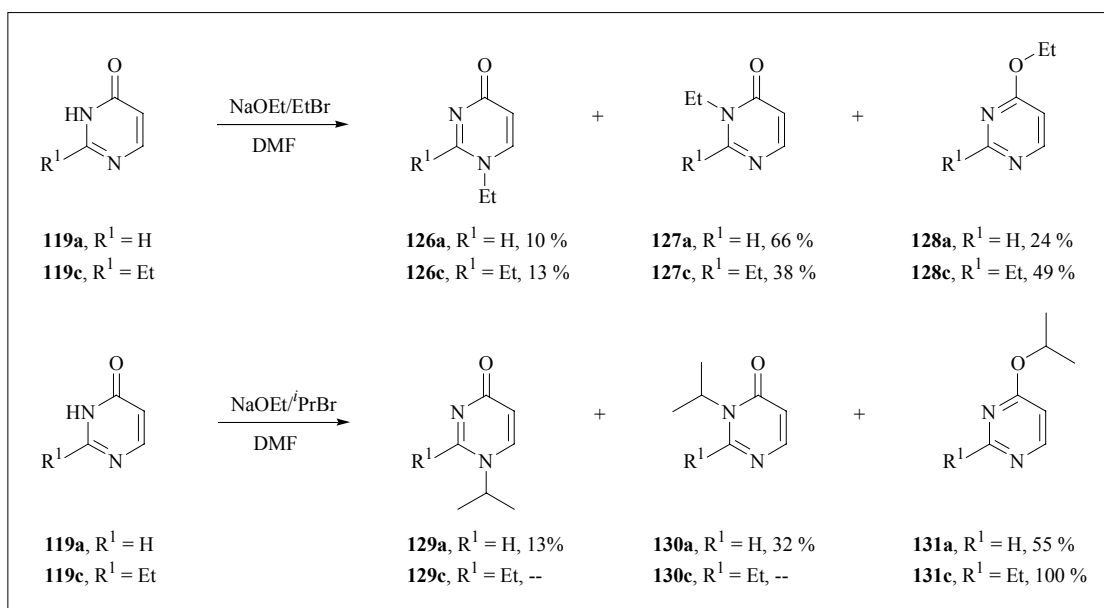


Esquema 2.11: Exemples d' N -alquilació en els anells de 4(3H)-pirimidinona (**119**)⁶²

Quan aquest grup R^1 i/o l'agent alquilant són més voluminosos la proporció d'isòmers N -alquilats disminueix a favor de la formació de l'isòmer O -alquilat. A l'**Esquema 2.12** es mostren un seguit d'aquilacions en què s'aprecia aquesta tendència.⁶² Es pot comprovar que quan R^1 és un etil i l'agent alquilant és el bromur d'isopropil s'obté únicament l'isòmer O -alquilat (**131c**).

⁶³ (a) De Melo, S.J.; Luu-Duc, C. *J. Chem. Research (S)* **1992**, 286-287. (b) Jones, G.; Tonkinson, D.J.; Hayes, P.C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 2645.

⁶⁴ Gala, D.; DiBenedetto, D.J.; Kugelman, M.; Mitchell, M.B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2721-2723.

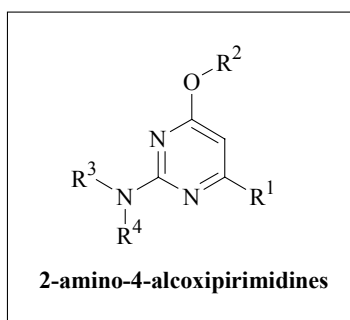


Esquema 2.12: *N*- versus *O*-alquilacions en els anells de 4(3*H*)-pirimidinona (**119**)⁶²

2.1.3. Objectius

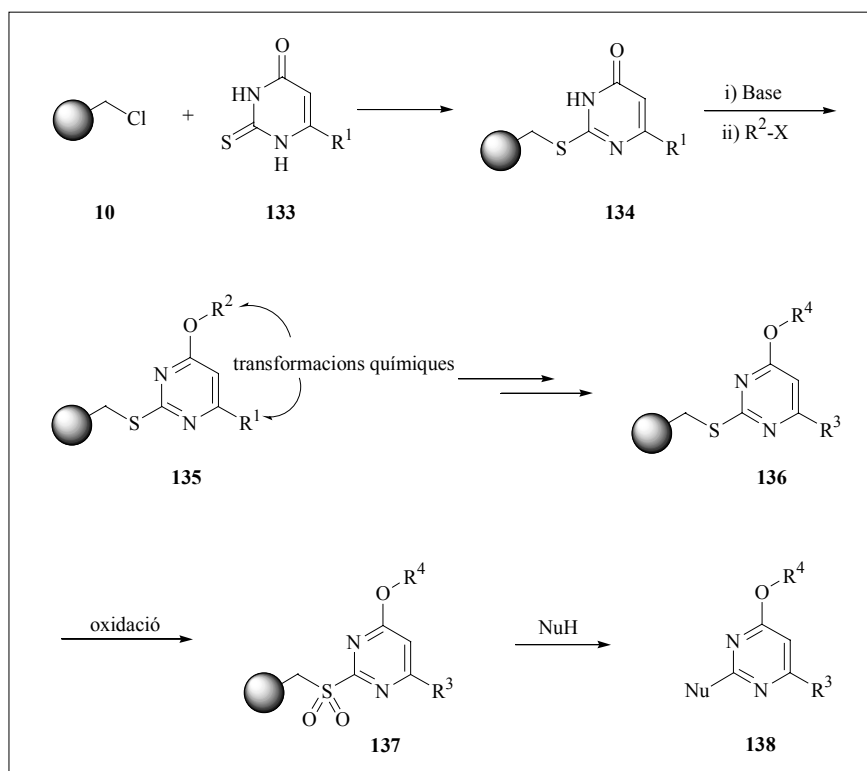
Els objectius que es volen assolir en aquest capítol són:

- Realitzar un estudi sobre la regioselectivitat en la **reacció d'alquilació** de diverses **4(3H)-pirimidinones**.
- Desenvolupar una estratègia sintètica per a la síntesi de noves **2-amino-4-alcoxipirimidines** en dissolució. Aquesta estratègia ha de tenir cura a l'hora d'escollir reactius, dissolvents i les condicions de reacció, per tal que siguin compatibles amb els requeriments de la síntesi en fase sòlida.
- Traslladar l'estratègia anterior a la síntesi sobre suport sòlid per tal de realitzar una petita quimioteca de **2-amino-4-alcoxipirimidines**.



2.2. Resultats i discussió

Per assolir els objectius plantejats, es va proposar una estratègia per a l'obtenció d'una petita quimioteca de **2-amino-4-alcoxipirimidines** sobre suport sòlid. Primerament, els 2-tiouracils del tipus (**133**) serien units sobre el suport polimèric (**10**, reïna de Merrifield) a través del grup tiol. Posteriorment, la reacció d'*O*-alquilació permetria obtenir les 4-alcoxipirimidines (**135**). En aquest punt es podrien realitzar modificacions dels grups funcionals presents en les posicions 4- i 6- de les pirimidines (**135**), per augmentar la complexitat estructural de la molècula. Finalment, l'oxidació del grup sulfur (**136**) a sulfona i el desplaçament nucleòfil posterior, utilitzant diverses amines, permetria alliberar les corresponents 4-alcoxipirimidines (**138**), amb 3 punts de diversitat molecular. Cal destacar que la darrera etapa de desancorament es realitzarà de manera multidireccional, ja que utilitzant diferents amines, al mateix temps que s'allibera l'heterocicle de la reïna, s'introdueix un nou element de diversitat molecular a la posició 2- de l'anell (**Esquema 2.13**).

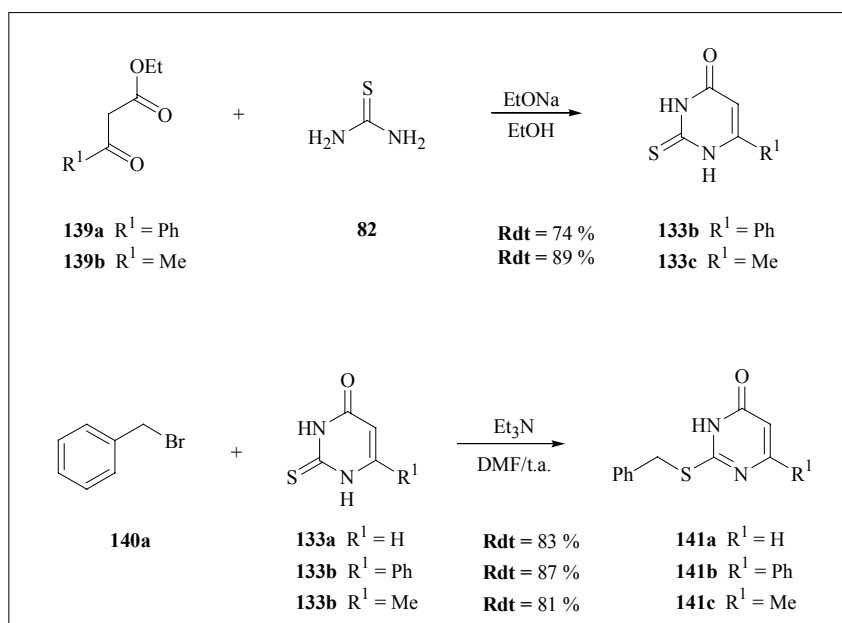


Esquema 2.13: Procediment sintètic per a la obtenció de les 4-alcoxipirimidines (**133**)

Una limitació coneguda d'aquest mètode es troba en l'etapa d'alquilació dels anells de pirimidinona tipus (**134**), ja que l'*O*-alquilació competeix amb l'*N*-alquilació. És per aquest motiu que abans de realitzar una petita quimioteca d'alcoxipirimidines es va examinar en dissolució una estratègia anàloga que serviria de model per al trasllat posterior cap al suport sòlid.

Pel que fa als 2-tiouracils de partida (**133**), són fàcilment disponibles a partir de la ciclocondensació del β -cetoester corresponent i la tiourea. Per elaborar aquest treball es van utilitzar tres tiouracils diferents, un dels quals era comercial (**133a**; $R^1 = H$) i els altres dos (**133b**, $R^1 = Ph$; **133c**, $R^1 = Me$) es van preparar a partir del β -cetoester corresponent (**139a**) i (**139b**) i la tiourea (**82**), utilitzant etanol com a dissolvent i etòxid sòdic, preparat *in situ*, com a base.⁶⁵ El sistema es va portar a reflux durant 6 hores i es van obtenir els 2-tiouracils (**133b**) i (**133c**) amb rendiments del 74 % i 89 %, respectivament (**Esquema 2.14**).

Posteriorment, la reacció a temperatura ambient en DMF entre el bromur de benzil i els 2-tiouracils (**133**) va conduir als corresponents 2-benzilsulfanil derivats (**141**), amb bons rendiments (**Esquema 2.14**). La funció benzilsulfanil es pren com a model de l'enllaç sulfur entre l'anell de pirimidinona i el suport polimèric en les estructures (**134**).

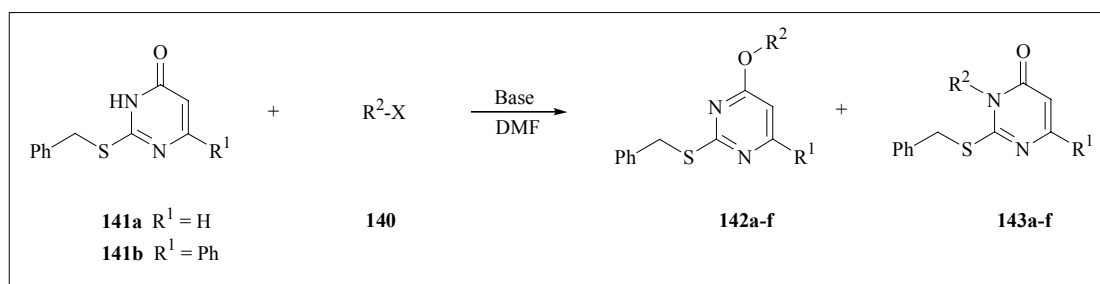


Esquema 2.14: Preparació de les 2-benzilsulfanilpirimidinones (**141**)

2.2.1. Estudis preliminars. *O*-alquilació *versus* *N*-alquilació

Per determinar les condicions experimentals que conduïen a una major proporció de producte *O*-alquilat respecte *N*-alquilat, es va estudiar l'alquilació de les benzilsulfanilpirimidinones (**141**) amb diferents bases i amb diversos halurs d'alquil com a agents alquilants. En tots els experiments es va utilitzar DMF com a dissolvent (**Esquema 2.15**).

⁶⁵ Anderson, G.W.; Halverstadt, F.; Miller, W.H.; Roblin, R.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2197-2199.



Esquema 2.15: Estudi d'alquilació de les pirimidinones (**141**)

Es va observar que quan s'utilitzava iodur de metil com a agent alquilant, independentment de la base escollida (Cs_2CO_3 , TMG o DBU), s'obtenia una barreja dels productes alquilats (**142a**) i (**143a**), en la qual predominava la forma *N*-alquilada (**Taula 2.1**, entrades i-iii). Aquests resultats concordaven amb altres reaccions d'alquilació descrites a la bibliografia.^{43, 62, 66} Quan es va utilitzar el bromur de benzil o clorur de benzil, com a agents alquilants, la proporció d'isòmers es va invertir, i l'isòmer *O*-alquilat va passar a ser el predominant amb una relació aproximada de **3:2** (**Taula 2.1**, entrades iv-vi). Aquests darrers resultats mostraven que probablement els efectes estèrics provocats pel grup benzilsulfur a la posició 2- eren els responsables de la formació predominant de l'isòmer *O*-alquilat respecte a l'*N*-alquilat. Aquesta tendència s'hauria d'intensificar a mesura que la demanda estèrica de l'agent alquilant augmentés. Efectivament, aquest fet es va observar quan es va utilitzar bromoacetat d'etil o cloroacetona, com a agents alquilants (**Taula 2.1**, entrades viii-ix). Pel que fa a la base, no tenia efectes considerables, tot i que l'ús de la TMG conduïa, en general, a uns majors rendiments globals.

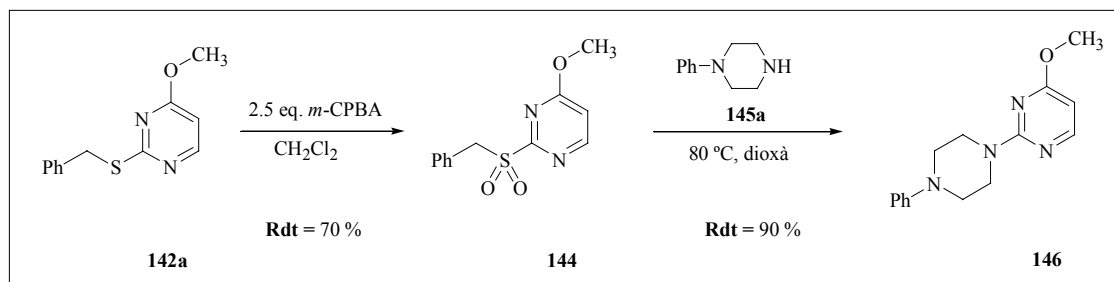
Entrada	R^1	$\text{R}^2\text{-X}$	Base	Compost/Rdt. ⁶⁷	Compost/Rdt. ⁶⁷
i	H	Me-I	Cs_2CO_3	(142a) 17 %	(143a) 62 %
ii	H	Me-I	DBU	(142a) 16 %	(143a) 73 %
iii	H	Me-I	TMG	(142a) 15 %	(143a) 77 %
iv	H	Bn-Br	Cs_2CO_3	(142b) 49 %	(143b) 26 %
v	H	Bn-Br	TMG	(142b) 49 %	(143b) 33 %
vi	H	Bn-Cl	TMG	(142b) 47 %	(143b) 33 %
vii	Ph	$\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{-Cl}$	TMG	(142c) 26 %	(143c) 31 %
viii	Ph	$\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{-Br}$	TMG	(142d) 68 %	(143d) 11 %
ix	H	$\text{MeCOCH}_2\text{-Cl}$	TMG	(142e) 54 %	(143e) 14 %

Taula 2.1: Resultats de l'alquilació de les pirimidinones (**141**)

⁶⁶ Abarca, B.; Jimenez, M.; Jones, G.; Soriano, C. *J. Chem. Research (S)* **1986**, 395.

⁶⁷ Rendiments dels productes purs aïllats per cromatografia flash.

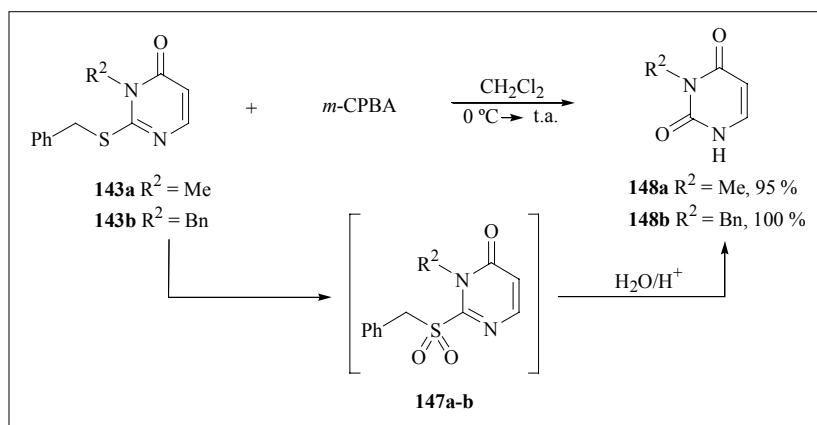
Abans de continuar l'estudi amb diferents agents alquilants es va investigar la viabilitat d'utilitzar grups alquilsulfonil com a bons grups sortint en reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila heteroaromàtica. Per a aquest propòsit es va oxidar l'alcoxipirimidina (**142a**) a sulfona, utilitzant un excés d'àcid *m*-CPBA, i posteriorment es va desplaçar utilitzant la fenilpiperazina (**145a**). Els rendiments obtinguts van ser del 70 % i 90 %, respectivament (**Esquema 2.16**).



Esquema 2.16: Oxidació a sulfona del sulfur (**142a**) i posterior desplaçament nucleòfil

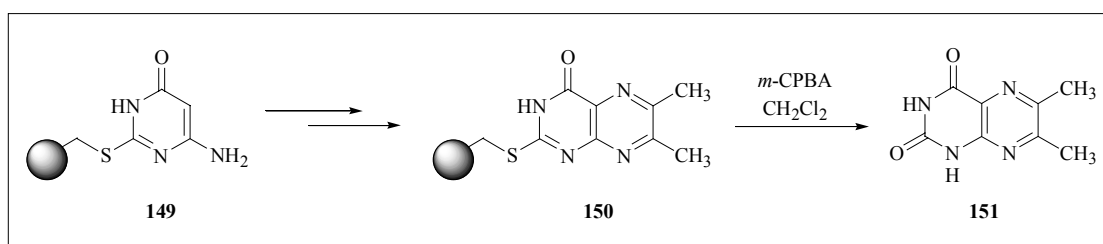
El procediment general d'oxidació va consistir a afegir 2.5 eq. de *m*-CPBA sobre una dissolució de la pirimidina (**142a**) en diclorometà a 0 °C. Es va escollir l'*m*-CPBA com a agent oxidant ja que la seva manipulació és còmoda i es podia utilitzar en la síntesi en fase sòlida. Pel que fa a la substitució nucleòfila, es va realitzar afegint la fenilpiperazina sobre una dissolució de la sulfona (**144**) en dioxà a 80 °C.

També es va intentar l'oxidació a sulfona de les pirimidinones (**143a**) i (**143b**). En aquest cas, no es van obtenir els alquilsulfonil derivats corresponents. Els productes aïllats van correspondre als derivats d'uracil (**148a**) i (**148b**). Probablement això va ser degut al fet que la sulfona generada (**147**) és tan reactiva que l'aigua que conté l'agent oxidant va actuar com a nucleòfil i va desplaçar la funció sulfona (**Esquema 2.17**).



Esquema 2.17: Intent d'oxidació a sulfona dels sulfurs (**143a**) i (**143b**)

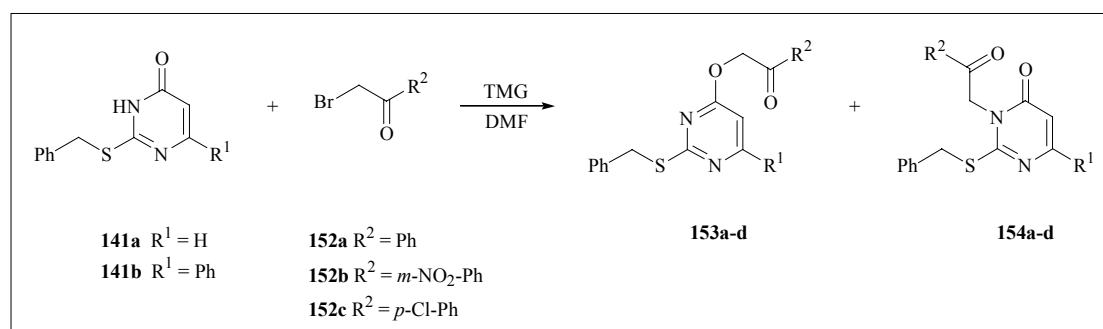
Molt recentment, *Gibson i col·laboradors*⁶⁸ han observat aquest fet i han utilitzat aquesta metodologia en la síntesi sobre suport sòlid de diverses pteridines. En primer lloc, s'ancora el 6-amino-2-tiouracil sobre la reïna de Merrifield. Un cop la pirimidinona està immobilitzada sobre el suport sòlid (**149**), es realitzen les modificacions pertinents i en la darrera etapa s'oxida el grup sulfanil a sulfona, el qual no és estable i la mateixa aigua de l'*m*-CPBA ataca la posició 2- de l'anell per alliberar la pteridina desitjada (**151**).



Esquema 2.18: Síntesi de la pteridina (**151**) sobre suport sòlid

2.2.2. Utilització de bromurs de fenacil com a agents alquilants

Un cop fets els estudis preliminars, es va decidir realitzar diverses alquilacions utilitzant els bromurs de fenacil (**152a-d**) com a agents alquilants (**Esquema 2.19**). Aquests compostos eren interessants, ja que posteriorment es podria utilitzar el grup carbonil per introduir una nova diversitat molecular. A més, són uns compostos de mida considerable i, per tant, es podria afavorir la formació de l'isòmer *O*-alquilat.



Esquema 2.19: Alquilació utilitzant diversos bromurs de fenacil

Efectivament, amb la utilització de bromurs de fenacil es va obtenir, majoritàriament, l'isòmer *O*-alquilat amb bons rendiments (73–83 %), i només es van detectar petites quantitats (< 4 %) d'isòmer

⁶⁸ Gibson, C.L.; La Rosa, S.; Suckling, C.J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1267-1270.

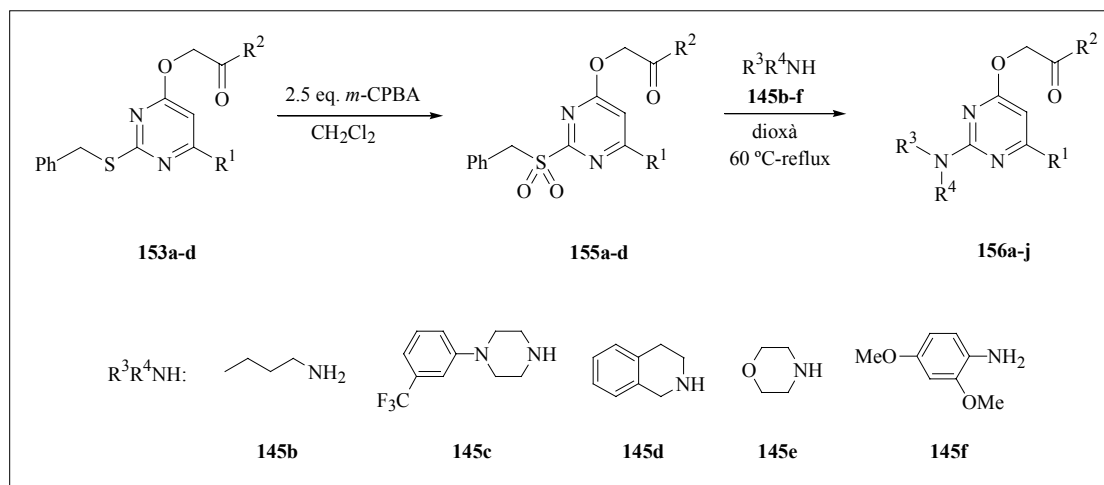
N-alquilat. En dos casos concrets (**Taula 2.2**, entrades i, iv) es va poder aïllar i caracteritzar el producte que provenia de l'*N*-alquilació.

Entrada	R ¹	R ² -X	Compost/Rdt. ⁶⁹	Compost/Rdt. ⁶⁹
i	H	PhCOCH ₂ -Br	(153a) 80 %	(154a) 3 %
ii	Ph	PhCOCH ₂ -Br	(153b) 73 %	-- --
iii	H	<i>m</i> -NO ₂ -PhCOCH ₂ -Br	(153c) 75 %	-- --
iv	H	<i>p</i> -Cl-PhCOCH ₂ -Br	(153d) 83 %	(154d) 4 %

Taula 2.2: Resultats de l'alquilació amb diversos bromurs de fenacil

Així, doncs, es va establir que agents alquilants que contenen grups amb gran demanda estèrica (per exemple, bromurs de fenacil) produïen, quasi exclusivament, 4-alcoxipirimidines del tipus (**153**) amb bons rendiments, a partir de les 4(3*H*)-pirimidinones (**141**).

Seguidament, les 4-alcoxipirimidines (**153**) van ser oxidades a sulfona i desplaçades amb diverses amines per obtenir les corresponents 2-amino-4-alcoxipirimidines (**156**), objectiu d'aquest capítol (**Esquema 2.20**).



Esquema 2.20: Síntesi de les 2-amino-4-alcoxipirimidines (**156**)

Les oxidacions es van dur a terme addicionant 2.5 eq. de *m*-CPBA a una dissolució de la corresponent pirimidina (**153**) en CH₂Cl₂ a 0 °C. En tots els casos es va obtenir la sulfona desitjada (**155**) amb bons rendiments (83-91 %) (**Taula 2.3**, entrades i-iv).

⁶⁹ Rendiments dels productes purs aïllats per cromatografia flash.

Entrada	R ¹	R ²	Compost/Rdt.	
i	H	Ph	(155a)	91 %
ii	Ph	Ph	(155b)	90 %
iii	H	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	(155c)	83 %
iv	H	<i>p</i> -Cl-Ph	(155d)	84 %

Taula 2.3: Resultats de l'oxidació a sulfona dels benzilsulfurs derivats (153)

La reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila es va dur a terme addicionant diverses amines sobre una dissolució de la corresponent sulfona (155) en dioxà. Per exhaurir tota la sulfona de partida, la reacció es va haver de realitzar a temperatures elevades (des de 60 °C fins a reflux de dioxà, depenent de cada cas). Els resultats obtinguts es resumeixen a la **Taula 2.4**.

Entrada	R ¹	R ²	Amina	Compost/Rdt.	
i	H	Ph	(145b)	(156a)	87 %
ii	Ph	Ph	(145b)	(156b)	88 %
iii	H	Ph	(145c)	(156c)	82 %
iv	H	Ph	(145d)	(156d)	86 %
v	H	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	(145b)	(156e)	55 %
vi	H	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	(145c)	(156f)	65 %
vii	H	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	(145e)	(156g)	82 %
viii	H	<i>p</i> -Cl-Ph	(145b)	(156h)	62 %
ix	H	<i>p</i> -Cl-Ph	(145c)	(156i)	88 %
x	H	<i>p</i> -Cl-Ph	(145f)	(156j)	20 %

Taula 2.4: Resultats de la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila

Les diferents amines utilitzades van ser: la butilamina (145b), l'arilpiperazina (145c), la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (145d), la morfolina (145e) i la 2,4-dimetoxianilina (145f). En tots els casos, es va obtenir el producte desitjat amb bons rendiments (55-88 %), excepte quan es va utilitzar la 2,4-dimetoxianilina (145f) (**Taula 2.4**, entrada x), el rendiment obtingut va ser notablement baix (20 %), probablement a causa del caràcter nucleòfil pobre que presenten les anilines. Un altre aspecte que cal esmentar és l'efecte inductiu electrodonador del grup fenil en posició 6- (**Taula 2.4**, entrada ii), el qual provoca que la substitució nucleòfila sigui més lenta. A la **Taula 2.5** es mostren les condicions de reacció pels desplaçaments de les sulfones (155a, R¹ = H) i (155b, R¹ = Ph), les quals només difereixen del grup en posició 6-.

Sulfona	R ¹	Amina	Temperatura	Temps reacció	Compost/Rdt.
(155a)	H	Butilamina	60 °C	2 hores	(156a) 87 %
(155b)	Ph	Butilamina	60 °C	20 hores	(156b) 88 %

Taula 2.5: Condicions de reacció pel desplaçament de les sulfones (155a) i (155b) amb butilamina

La determinació estructural de les 2-amino-4-alcoxipirimidines obtingudes (156) es va realitzar d'acord amb les seves dades espectroscòpiques (IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, EM), i en el cas de (156j) es va poder confirmar la seva estructura per difracció de raigs X de monocristall⁷⁰ (Figura 2.9).

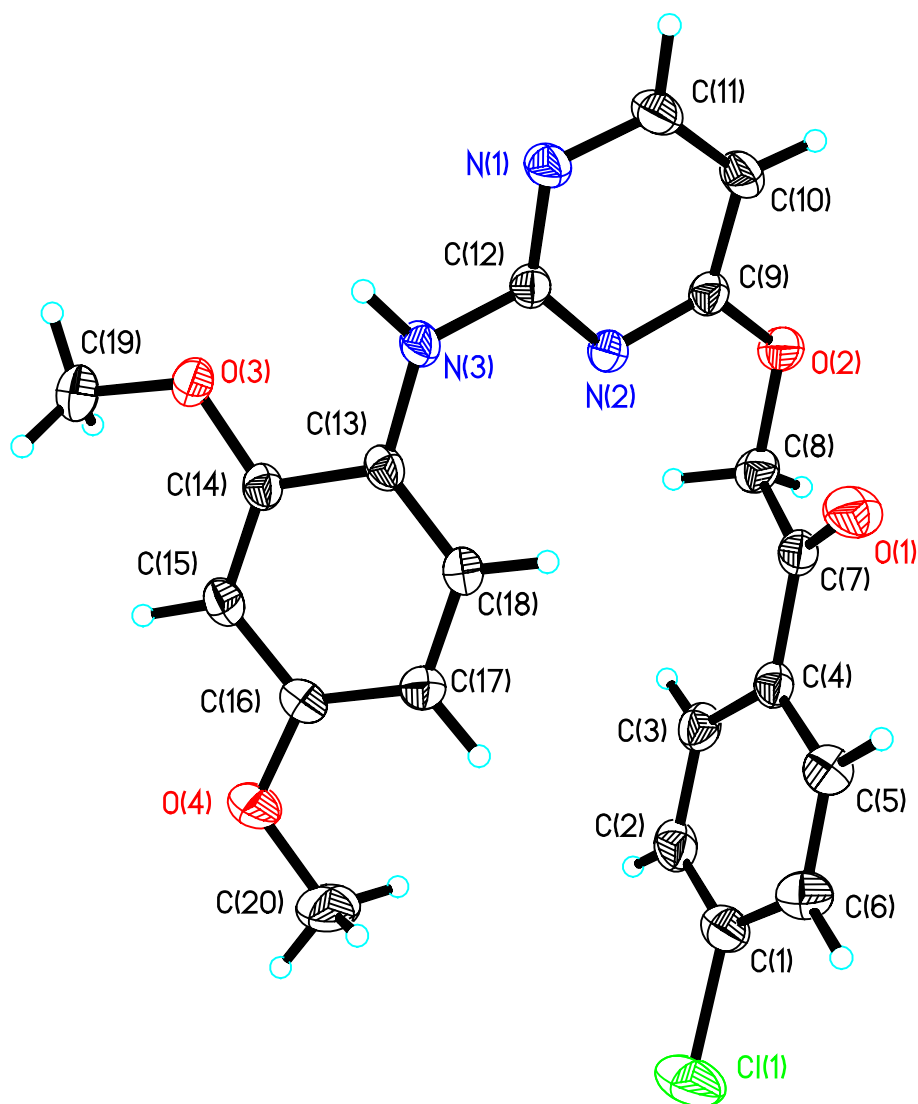
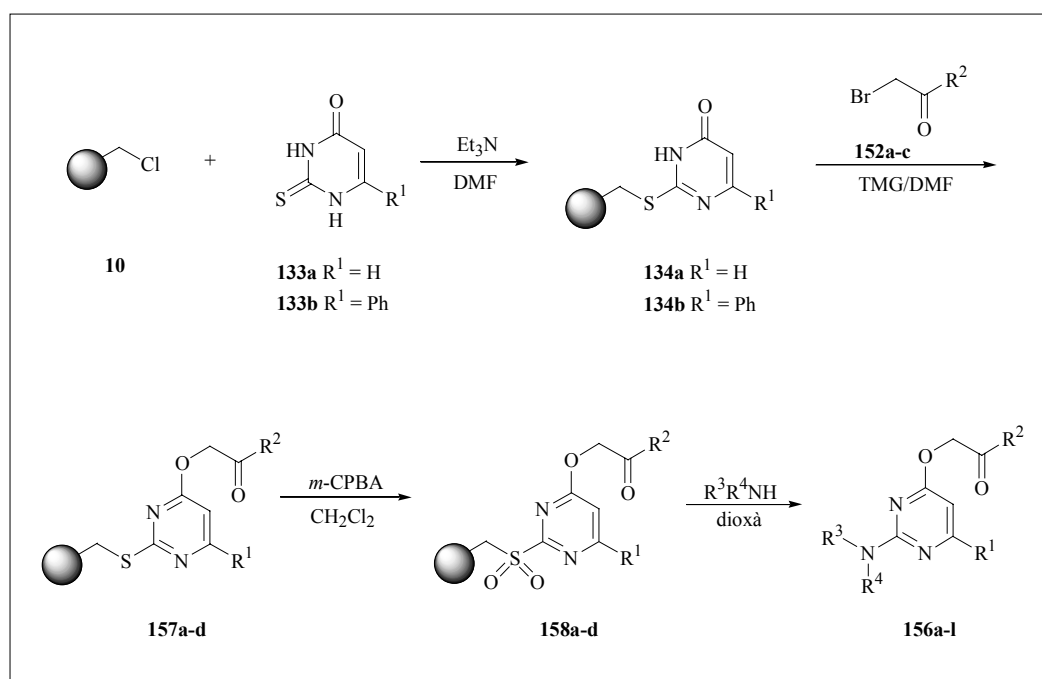


Figura 2.9: ORTEP-Plot de la 2-amino-4-alcoxipirimidina (156j)

⁷⁰ Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.

2.2.3. Síntesi de 2-amino-4-alcoxipirimidines sobre suport sòlid

Així, doncs, una vegada estudiades les reaccions d'*O*-alquilació, oxidació a sulfona i *ipso*-substitució nucleòfila heteroaromàtica, i en vista dels bons resultats obtinguts quan s'utilitzaven bromurs de fenacil com a agents alquilants, era el moment d'estudiar l'adaptació d'aquesta estratègia sobre el suport sòlid. El procediment proposat per a la preparació de les pirimidines 2,4,6-trisubstituïdes en fase sòlida, seguint la mateixa estratègia desenvolupada en dissolució, seria la que es presenta a l'**Esquema 2.21**.



Esquema 2.21: Síntesi en fase sòlida de les 4-alcoxipirimidines (156)

La primera etapa de síntesi va consistir en la unió dels 2-tiouracils (133) sobre la reïna polimèrica (10). El procediment va consistir a agitar, dins d'un reactor per a la síntesi en fase sòlida, 1 eq. de reïna polimèrica de Merrifield (10, funcionalització = 3.4 mmols/g), 3 eq. del corresponent 2-tiouracil (133) i 3 eq. de trietilamina en DMF a temperatura ambient durant 20 hores. Passat aquest temps es va eliminar el dissolvent per filtració i es van realitzar dos cicles de rentats amb DMF , CH_2Cl_2 i MeOH . Un rentat final amb *n*-pentà i el posterior assecatament al buit, fins a pes constant, van permetre obtenir les reïnes (134) totalment seques. L'espectroscòpia de FT-IR de les reïnes (134) mostrava una banda intensa al voltant de 1650 cm^{-1} (corresponent al grup carbonil de l'anell de pirimidinona).

En el pas següent, dins dels reactors per a la síntesi en fase sòlida en paral·lel, es van agitar les reïnes corresponents (134) amb 4 eq. de TMG en DMF durant 30 minuts. Passat aquest temps es van

addicionar 4 eq. del bromur de fenacil (**152**) corresponent dissolt en DMF. Es va agitar el sistema durant 20 hores a temperatura ambient, es va filtrar i posteriorment es van rentar les reïnes (**157**) amb dos cicles de DMF, CH₂Cl₂ i MeOH, i un rentat final amb *n*-pentà. L'espectroscòpia de FT-IR de les reïnes (**157**) mostrava una banda intensa al voltant de 1700 cm⁻¹, corresponent al grup carbonil de la cetona.

Seguidament, es van oxidar les reïnes (**157**) amb *m*-CPBA per tal de convertir el grup sulfur en millor grup sortint (principi de *safety catch*). Aquesta etapa va consistir a agitar el polímer (**157**) amb CH₂Cl₂ i a afegir, en petites porcions, 3.5 eq. de *m*-CPBA. Es va deixar agitant durant 2 hores a temperatura ambient i es va filtrar. Les reïnes (**158**) es van rentar amb 3 cicles de CH₂Cl₂, isopropanol, dioxà i un darrer rentat amb *n*-pentà. En tots els espectres de FT-IR apareixen dues bandes intenses al voltant de 1300 i 1100 cm⁻¹, característiques de les sulfones.

L'últim pas va ser el *desancorament multidireccional* mitjançant la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila amb diverses amines (**145b**, **c** i **e**) (**Figura 2.10**) per obtenir les 2-amino-4-alcoxipirimidines (**156**). Les reïnes (**158**) es van deixar agitant amb les amines corresponents en dioxà a 60-80 °C. Passades unes 12 hores es va filtrar i rentar el polímer amb 3 cicles de CH₂Cl₂ i isopropanol. Per assegurar l'alliberament de tots els anells de pirimidina de la reïna es va afegir més quantitat d'amina dissolta en dioxà al reactor que contenia el polímer i es va agitar 10 hores més a 60-80 °C. Es va repetir el procediment fins que no es va detectar alliberament dels productes desitjats del suport polimèric. Les pirimidines (**156**) es van purificar per cromatografia flash i la seva estructura va ser confirmada d'acord amb les seves dades espectroscòpiques (IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, EM).

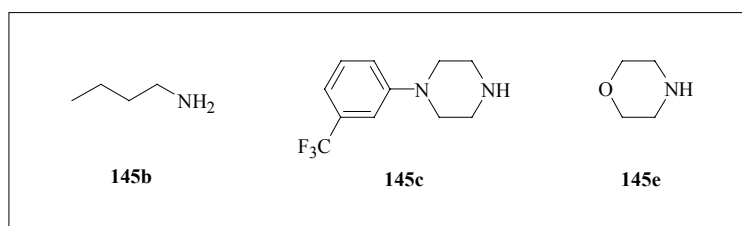


Figura 2.10: Amines utilitzades en la síntesi sobre suport sòlid

Els rendiments globals que es van obtenir en les diferents proves realitzades van ser els que es mostren a la taula següent (**Taula 2.6**). En general, es van obtenir els productes desitjats amb rendiments de moderats a bons (41-72 %). Quan R¹ era un grup fenil, els rendiments van ser sensiblement superiors (**Taula 2.6**, entrades ii, iv). Aquests resultats són comparables als obtinguts en dissolució.

Entrada	R ¹	R ²	Amina	Compost/Rdt.	
i	H	Ph	(145b)	(156a)	58 %
ii	Ph	Ph	(145b)	(156b)	68 %
iii	H	Ph	(145c)	(156c)	55 %
iv	Ph	Ph	(145c)	(156k)	72 %
vi	H	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	(145b)	(156e)	46 %
vii	H	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	(145e)	(156f)	60 %
viii	H	<i>p</i> -Cl-Ph	(145b)	(156h)	41 %
ix	H	<i>p</i> -Cl-Ph	(145c)	(156i)	63 %
x	H	<i>p</i> -Cl-Ph	(145e)	(156l)	48 %

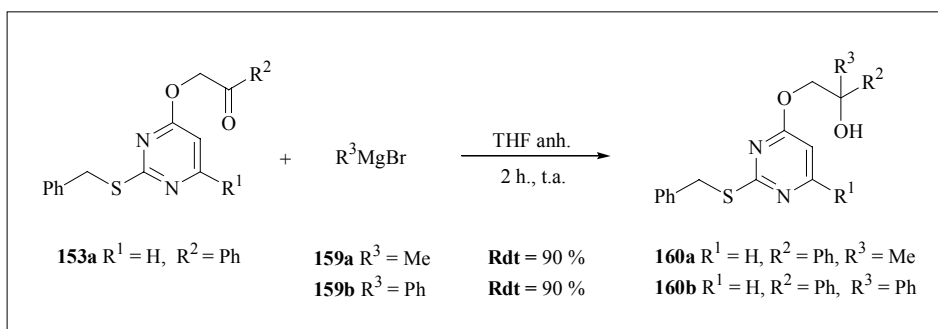
Taula 2.6: Rendiments global obtinguts en la síntesi en fase sòlida de les pirimidines (156)

2.2.4. Transformacions químiques dels grups funcionals de les 4-alcoxipirimidines (153)

Una vegada confirmada la validesa de la metodologia en reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila, tant en dissolució com en fase sòlida, es va procedir a la transformació química dels grups funcionals presents en les 4-alcoxipirimidines (153).

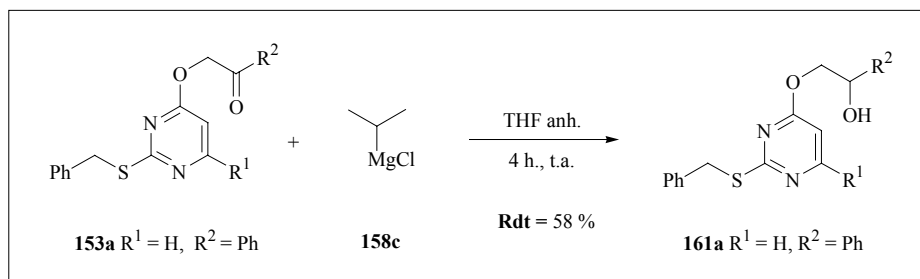
La primera de les reaccions que es va intentar va ser l'addició de diferents **reactius de Grignard** sobre el carbonil present en les pirimidines (153). Els resultats obtinguts van diferir segons el magnesià utilitzat.

Així, la utilització de bromurs d'alquilmagnesi (159a-b) va conduir a la formació de l'alcohol terciari corresponent (160) amb molt bons rendiments (**Esquema 2.22**). El procediment general va consistir a addicionar lentament el magnesià corresponent sobre una dissolució de la pirimidina (153a) en THF anhidre. La mescla de reacció es va deixar en agitació durant unes dues hores a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen.



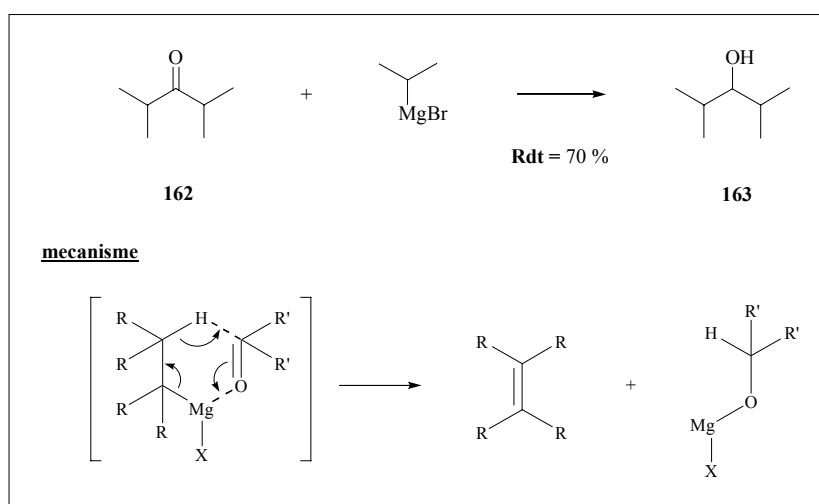
Esquema 2.22: Addició de diferents reactius de Grignard sobre el grup carbonil de la pirimidina (153a)

En canvi, quan es va utilitzar el clorur d'isopropil magnesi, seguint el mateix procediment que en el cas anterior, no es va obtenir l'addició del magnesià sinó que es va obtenir la reducció del grup carbonil de la pirimidina (**153a**) (**Esquema 2.23**).



Esquema 2.23: Utilització del clorur d'isopropilmagnesi

Aquest resultat, tot i ser inesperat, no és gaire sorprenent, ja que les addicions amb reactius de Grignard són sensibles als impediments estèrics. La reacció de reducció competeix amb la d'addició quan la cetona, o bé el magnesià, presenta gran demanda estèrica. Un exemple d'aquesta reacció de reducció la van publicar *Cowan i col·laboradors*⁷¹ en el cas de la diisopropilacetona (**162**). Aquesta cetona per reacció amb el bromur d'isopropilmagnesi es reduïa i es formava el diisopropilcarbinol (**163**) amb un 70 % de rendiment (**Esquema 2.24**). El mecanisme proposat⁷² per a aquesta reacció implica la formació d'un estat de transició cíclic de 6 membres en el qual el magnesi es coordina amb l'oxigen i catalitza la transferència de l'hidrur cap al carbonil (**Esquema 2.24**).

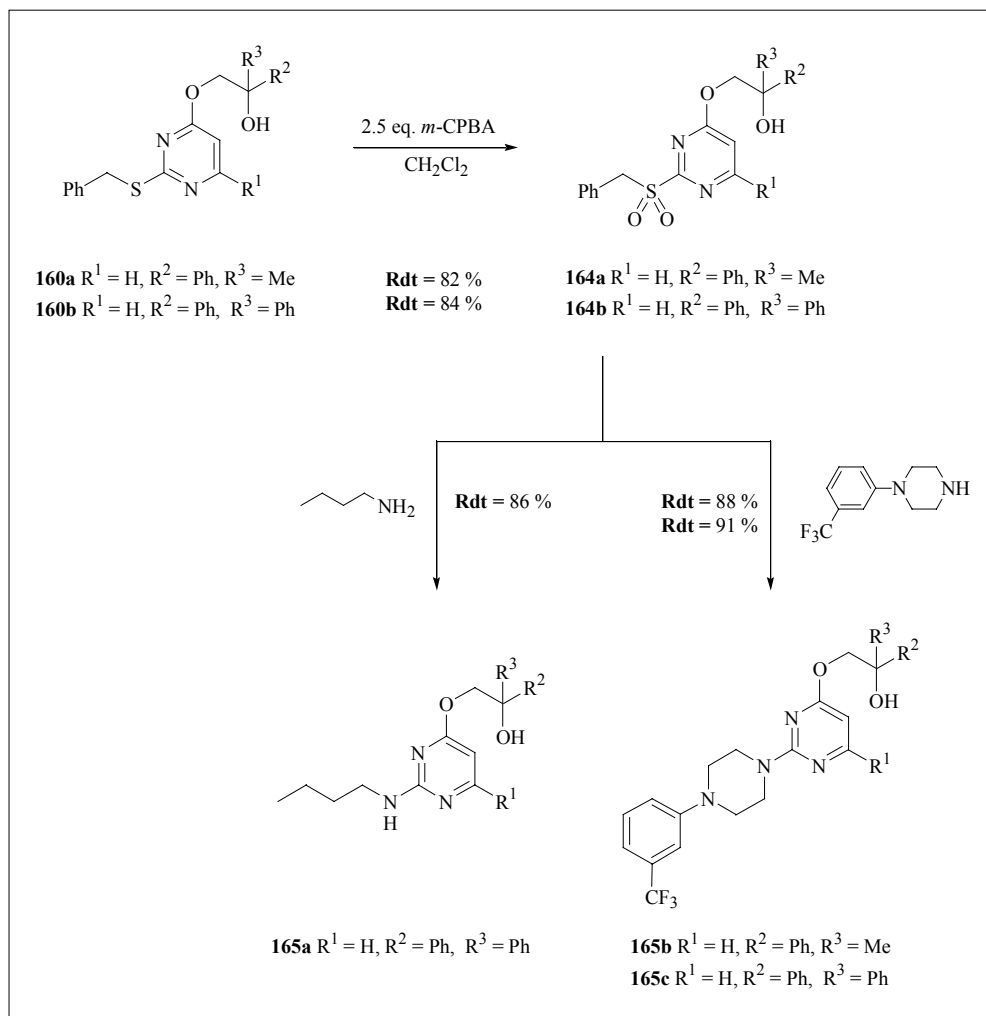


Esquema 2.24: Reducció de la cetona (**162**) utilitzant un reactiu de Grignard i el mecanisme postulat

⁷¹ Cowan, D.O.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1-5.

⁷² Nerdel, F.; Frank, D.; Barth, G. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 395-406.

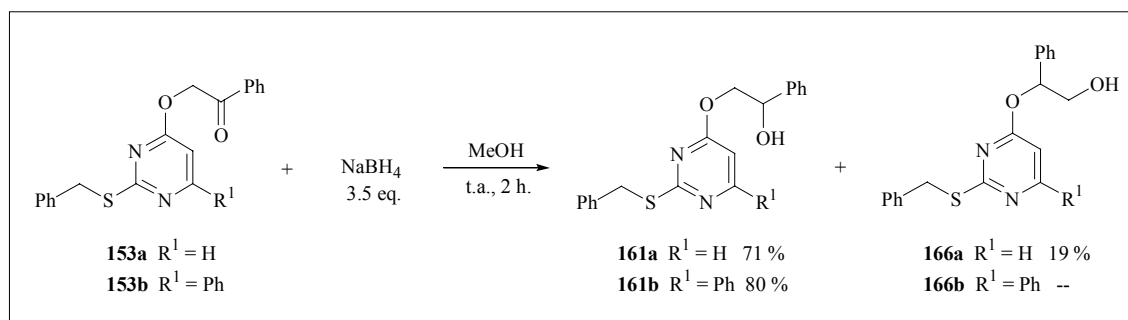
El pas següent va ser l'estudi de la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila heteroaromàtica de les 4-alcoxipirimidines modificades (**160**). Primerament, es va "activar" la funció sulfur mitjançant l'oxidació a sulfona amb 2.5 eq. de *m*-CPBA, seguint el procediment habitual. Els rendiments obtinguts per les sulfones (**164a**) i (**164b**) van ser del 82 % i 84 %, respectivament. A continuació, es van realitzar una sèrie de desplaçaments utilitzant un amina primària i una de secundària en dioxà a temperatures entre 60 i 100 °C. En aquest cas també es van obtenir les 2-aminopirimidines desitjades (**165a-c**) amb molt bons rendiments (86-91 %) (**Esquema 2.25**).



Esquema 2.25: Oxidació i desplaçament amb amines primàries i secundàries dels benzilsulfanil derivats (**160**)

Una altra de les transformacions químiques estudiades va ser la **reducció del grup carbonil** de les cetones (**153a**) i (**153b**). Com a agent reductor es va escollir el NaBH_4 per la seva fàcil manipulació. El procediment general de reducció (**Esquema 2.26**) va consistir a dissoldre les corresponents pirimidines (**153**) en metanol. Sobre aquesta dissolució, a 0 °C, es van addicionar, en petites porcions, 3.5 eq. de NaBH_4 . Es va deixar agitant la mescla a temperatura ambient durant dues hores. El

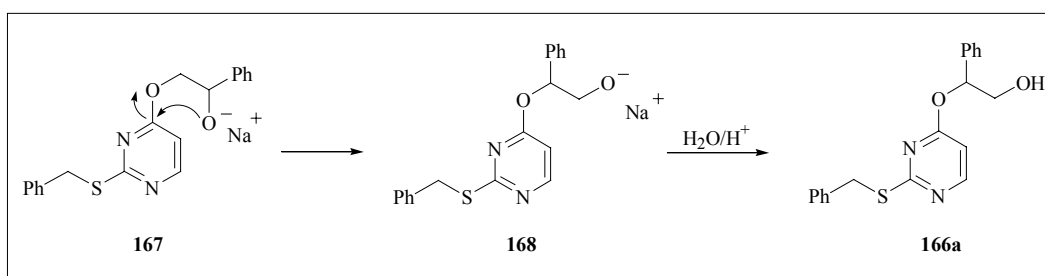
tractament àcid posterior amb clorur amònic i purificació per columna flash va permetre obtenir els alcohols (**161**) i (**166**).



Esquema 2.26: Reducció del grup carbonil de les cetones (**153a**) i (**153b**)

Tal com es pot observar a l'**Esquema 2.26**, en el cas de la pirimidina (**153b**) es va obtenir el producte desitjat (**161b**) amb un 80 % de rendiment. En canvi, la reducció de la pirimidina (**153a**) va conduir a la formació de dos productes. El producte esperat (**161a**), amb un 71 % de rendiment, i el subproducte (**166a**) amb un 19 % de rendiment.

El compost (**166a**) podria provenir d'una substitució nucleòfila intramolecular. L'alcòxid sòdic format en la reducció (**167**) ataca la posició 4- de l'anell de pirimidina, amb la qual cosa es torna a formar un altre alcòxid (**168**), el qual es protona per donar el compost (**166a**) en afegir el clorur amònic (**Esquema 2.27**).



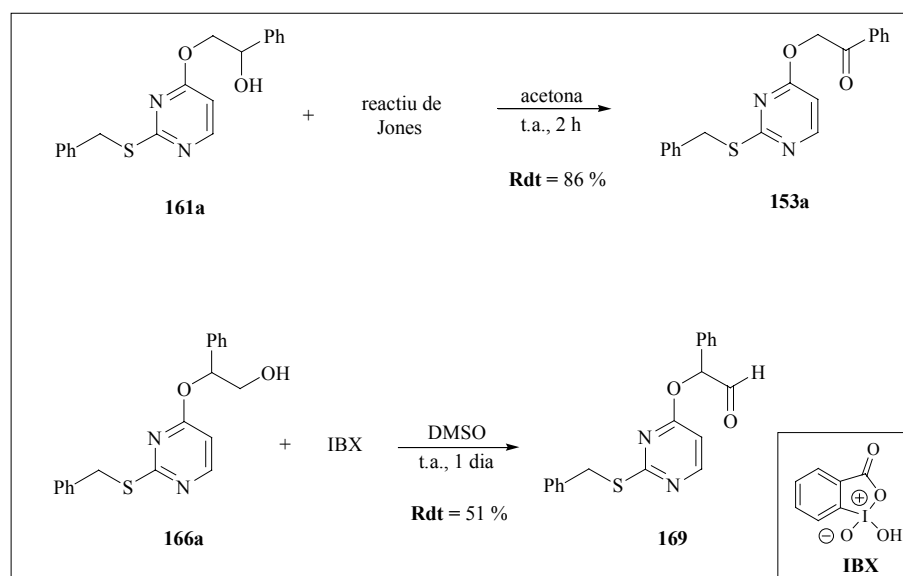
Esquema 2.27: Formació de l'alcohol primari (**166a**)

Per minimitzar la quantitat de subproducte es va repetir la reacció però aquest cop a 0 °C, i es va disminuir el temps de reacció fins a 30 minuts. En aquest cas es va obtenir un 90 % del producte (**161a**) i un 4 % del subproducte (**166a**).

El fet que en la reducció de la cetona (**153b**) no s'obtingués el compost (**166b**) (**Esquema 2.26**) podria ser a causa de l'efecte inductiu electrodonador que provoca el grup fenil present a la posició 6- de l'anell de pirimidina, el qual desafavoreix l'atac nucleòfil intramolecular.

L'elucidació estructural dels compostos (**161**) i (**166**) es va dur a terme d'acord amb les dades espectroscòpiques (IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, EM). A causa del fet que els seus espectres eren molt similars, es va fer una prova química per determinar, de manera inequívoca, l'estructura dels dos isòmers. Per a aquest propòsit es van oxidar els alcohols derivats (**161a**) i (**166a**), de manera que l'alcohol secundari, en ser oxidat, hauria de donar la cetona corresponent; en canvi, l'alcohol primari un cop oxidat hauria de conduir a la formació de l'aldehid o àcid carboxílic corresponent.

El compost (**161a**) va ser oxidat utilitzant una dissolució de CrO_3 i H_2SO_4 (reactiu de Jones)⁷³ i es va obtenir la cetona (**153a**) amb un 86 % de rendiment. El compost (**166a**) va ser oxidat amb IBX⁷⁴ en DMSO, amb la qual cosa es va obtenir l'aldehid (**169**) amb un rendiment del 51 % (**Esquema 2.28**). D'aquesta manera es van confirmar les estructures dels compostos (**161a**) i (**166a**).



Esquema 2.28: Oxidació dels alcohols (**161a**) i (**166a**)

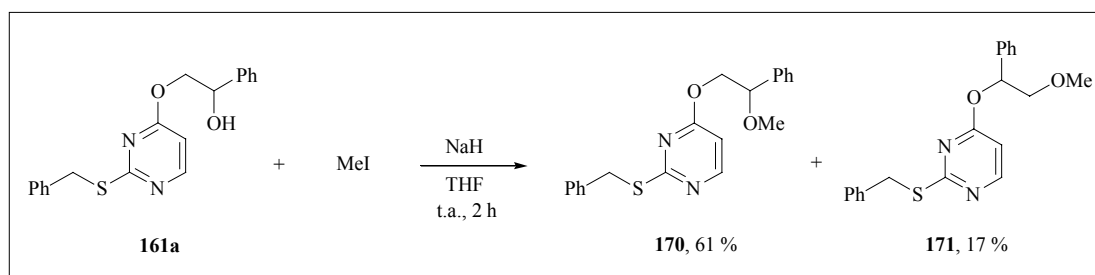
Per introduir més funcionalització als anells de pirimidina es va pensar en l'alquilació de la funció hidroxil amb diferents agents alquilants. En un primer intent es va utilitzar el iodur de metil com a agent alquilant i l'hidrur sòdic com a base. El procediment experimental va consistir a addicionar l'hidrur sòdic sobre una dissolució de la pirimidina (**161a**) en THF anhidre a 0 °C i sota atmosfera de

⁷³ Meinwald, J.; Crandall, J.; Hymans, W.E. *Collective Volum V of Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1973, p. 866.

⁷⁴ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *60*, 7272-7276.

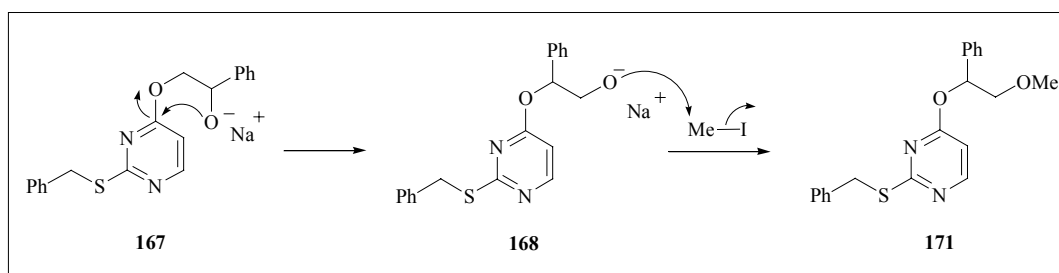
nitrogen. Es va deixar agitant 15 minuts i posteriorment es va addicionar el iodur de metil. Es va agitar 2 hores a temperatura ambient i es va realitzar un tractament àcid.

Els productes obtinguts es van purificar per cromatografia flash. El producte esperat (**170**) es va obtenir amb un rendiment del 61 %, però un cop més acompanyat del producte que provenia de la substitució nucleòfila intramolecular (**171**), el qual es va obtenir amb un 17 % de rendiment (**Esquema 2.29**). La proporció dels dos isòmers va ser aproximadament de **7:2**, igual que en la reacció de reducció.



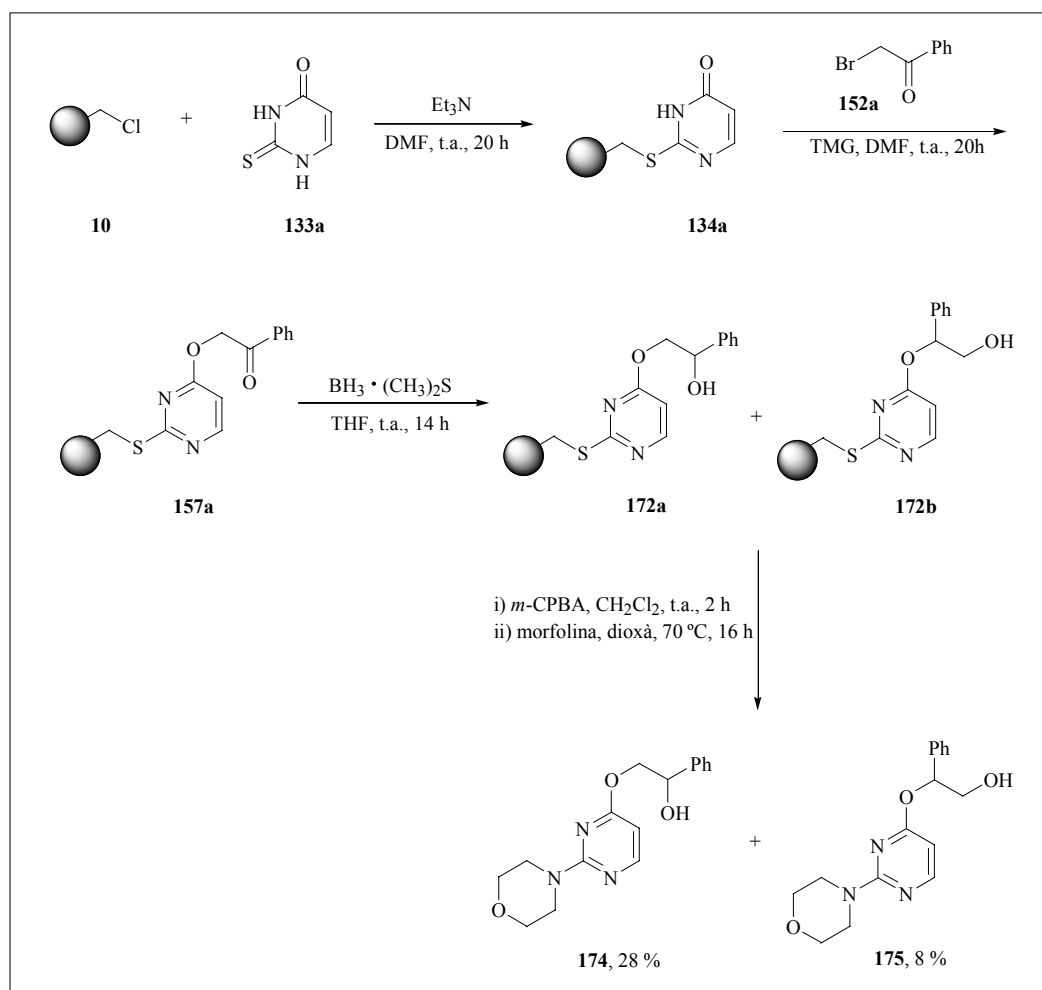
Esquema 2.29: Metilació de l'alcohol (**161a**)

El mecanisme de reacció proposat per a l'obtenció del compost (**171**) seria anàleg al del compost (**166a**) (**Esquema 2.27**). Així, l'alcòxid (**167**) atacaria, intramolecularment, la posició 4- de l'anell de pirimidina, amb la qual cosa es generaria l'alcòxid (**168**), que atacaria el metil i desplaçaria l'anió iodur (**Esquema 2.30**).



Esquema 2.30: Formació de l'isòmer (**171**)

Paral·lelament als experiments en dissolució, es va realitzar la reacció de reducció d'una alcoxipirimidina unida sobre suport polimèric (**157a**) per determinar si el seu comportament era anàleg al que s'havia observat en dissolució. La seqüència sintètica que es va seguir per realitzar aquest estudi és la que es detalla a l'**Esquema 2.31**.



Esquema 2.31: Síntesi en fase sòlida de les pirimidines (174) i (175)

El procediment experimental per obtenir les pirimidines (174) i (175) va ser idèntic al que es va utilitzar en la síntesi de les pirimidines (156a-I), il·lustrat a l'Esquema 2.21. L'única diferència es troba en l'etapa de reducció del grup carbonil de la pirimidina (157a), en la qual es va utilitzar un complex de borà en dimetilsulfur en lloc del borohidruir sòdic. Aquest cop no es va escollir el NaBH₄ com a agent reductor, ja que el dissolvent que s'ha d'utilitzar és un alcohol. Els dissolvents polars pròtics (com els alcohols, l'aigua, etc.) no són apropiats per a polímers del tipus poliestirè-divinilbenzè (PS-DVB), ja que no inflen suficientment la reïna.⁷⁵ El procediment experimental va consistir a agitar el polímer (157a) en THF anhidre i addicionar, gota a gota, 3 eq. de l'agent reductor (complex de borà en dimetilsulfur) a temperatura ambient i sota atmosfera inerta. Es va deixar agitar durant 15 hores, es va filtrar i es van realitzar dos cicles de rentats amb THF, dioxà, diclorometà, metanol (a 40 °C) i èter. Finalment, es va realitzar un rentat amb *n*-pentà.

⁷⁵ Kates, S.A.; Albericio, F. *Solid-Phase Synthesis: A Practical Guide*, Marcel Decher, 2000.

A l'espectroscòpia de FT-IR de la reïna (**172**) es va poder apreciar la desaparició de la banda carbonílica de 1700 cm^{-1} i l'aparició d'una banda ampla al voltant de 3300 cm^{-1} . A continuació es va fer l'oxidació del grup sulfur a sulfona amb *m*-CPBA, seguint el procediment habitual. Finalment, l'atac nucleòfil amb la morfolina va permetre l'alliberació de les 2-amino-4-alcoxipirimidines (**174**) i (**175**). La separació i purificació d'aquests dos compostos es va realitzar a través de cromatografia flash i es va obtenir un 28 % de rendiment global per la pirimidina (**174**) i un 8 % per la pirimidina (**175**). L'obtenció d'aquests dos isòmers és un resultat anàleg a l'obtingut en solució.

En resum, en aquest capítol s'ha desenvolupat una metodologia simple i eficaç per a l'obtenció de 2-amino-4-alcoxipirimidines a partir dels 2-tiouracils (**133**), els quals són o bé comercials o bé fàcilment sintetitzats a partir de la tiourea i el β -cetoester corresponent. En un primer pas, s'ha estudiat la reacció d'alquilació de l'anell de 4(3*H*)-pirimidinona. S'ha comprovat que gràcies al grup benzilsulfanil present en la posició 2- de l'anell de pirimidina es pot obtenir l'isòmer *O*-alquilat d'una manera pràcticament exclusiva quan s'utilitzen agents alquilants prou voluminosos. La utilització de bromurs de fenacil com a agents alquilants ha permès introduir nous elements de diversitat molecular mitjançant l'addició de reactius de Grignard sobre el carbonil, o bé mitjançant la seva reducció i l'alquilació posterior de l'alcohol generat. També s'ha estudiat la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila heteroaromàtica amb diversos *N*-nucleòfils. Les 4-alcoxipirimidines han demostrat ser uns excel·lents substrats per realitzar aquesta reacció. Finalment, aquesta metodologia s'ha adaptat sobre suport sòlid amb uns resultats anàlegs als obtinguts en dissolució.

3. Desenvolupament d'un mètode eficaç per a l'obtenció de diverses 4(3*H*)-pirimidinones 2,6-disubstituídes

3.1 Introducció i objectius.....	55
3.2 Resultats i discussió.....	59

3.1. Introducció i objectius

Els compostos pirimidínics, en general, i els anells de 4(3H)-pirimidinones, en particular, són uns valuosos esquelets (*scaffolds*) en diferents àrees d'investigació. S'han descrit membres d'aquesta classe de compostos que mostren una activitat potent i selectiva com a inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa. Nombroses etapes en el cicle de creixement del VIH han estat identificades com a dianes potencials en el disseny de fàrmacs. La inhibició de la transcriptasa inversa pot suprimir la replicació del virus. Els compostos (**178a**) anomenats **DABOs** i els compostos (**178b**) **S-DABOs** s'han mostrat inhibidors selectius de la multiplicació del VIH *in vitro*⁷⁶ (**Figura 3.1**). Altres derivats també han mostrat activitat com a agents antivírics, per exemple els compostos (**179a**) i (**179b**) anomenats **ABMP** i **ABBP**,⁷⁷ respectivament (**Figura 3.1**). Més recentment, s'ha descrit el compost⁷⁸ (**180**) com un antagonista dels receptors CRF (*corticotropin releasing factor*). Antagonistes d'aquests receptors podrien ser útils en el tractament de l'ansietat i la depressió. Altres membres d'aquesta família de compostos han mostrat utilitat com a herbicides⁷⁹ (**181**) i leishmanicides⁸⁰ (**182a**) i (**182b**) (**Figura 3.1**).

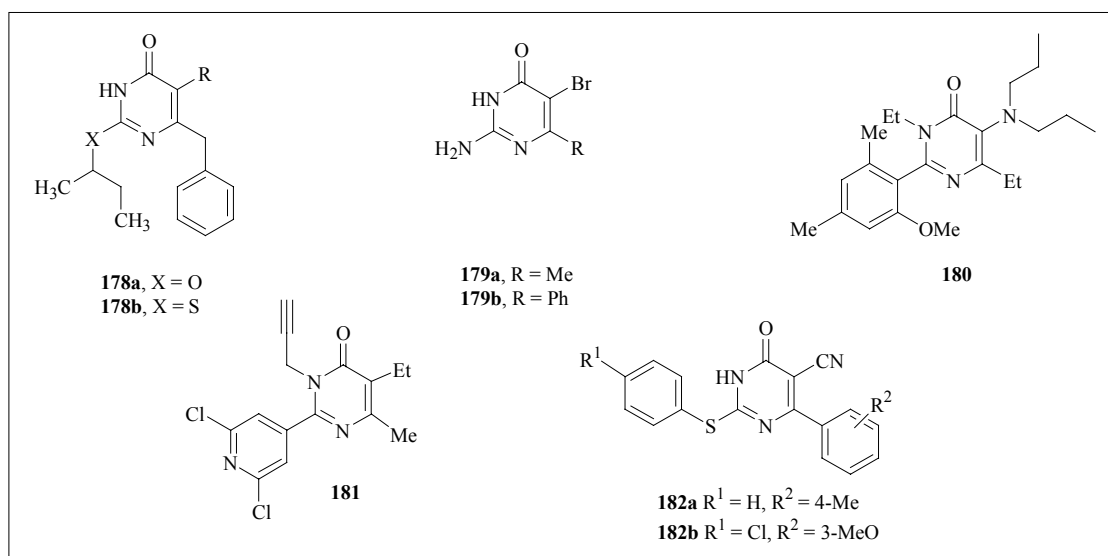


Figura 3.1: Alguns derivats de 4(3H)-pirimidinones amb diverses activitats biològiques

⁷⁶ (a) Mai, A.; Artico, M.; Sbardella, G.; Massa, S.; Loi, A.G.; Tramontano, E.; Scano, P.; Colla, P.L. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3258-3263. (b) Mai, A.; Artico, M.; Sbardella, G.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Loi, A.G.; Tramontano, E.; Marongiu, M.E.; Colla, P.L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 619-627.

⁷⁷ (a) Wierenga, W.; Skulnick, H.I.; Stringfellow, D.A.; Weed, S.D.; Renis, H.E.; Eidson, E.E. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 237-239. (b) Skulnick, H.I.; Weed, S.D.; Eidson, E.E.; Renis, H.E.; Wierenga, W.; Stringfellow, D.A. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1864-1869.

⁷⁸ Hodgetts, K.J.; Yoon, T.; Huang, J.; Gulianello, M.; Kieltyka, A.; Primus, R.; Brodbeck, R.; De Lombaert, S.; Doller, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2497-2500.

⁷⁹ Taylor, E.C.; Zhou, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4339-4342.

⁸⁰ Ram, V.J.; Singha, U.K.; Guru, P.Y. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 533-538.

A més, aquest tipus de compostos serveixen com a models útils per a estudis sobre l'autoassociació⁸¹ i la seva aplicació a la síntesi supramolecular.⁸² A la **Figura 3.2** es mostra com les 2-amino-4(3H)-pirimidinones (**182**) s'uneix amb ella mateixa, en estat sòlid, a través de la formació de diversos ponts d'hidrogen per tal de formar l'estructura supramolecular (**183**).

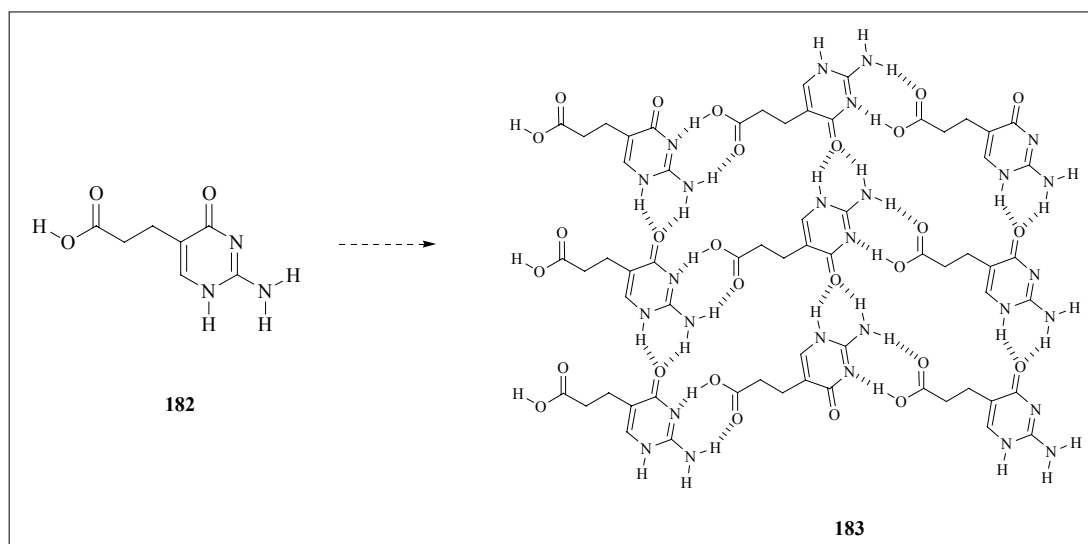


Figura 3.2: Utilització de 2-amino-4-pirimidinones en la síntesi supramolecular

Tot i la nombrosa varietat d'aproximacions sintètiques disponibles per a la construcció del nucli de pirimidinona, mostrades al capítol anterior (*apartat 2.1.1*), la metodologia més utilitzada involucra la ciclocondensació d'un fragment bidentat dinucleòfil (urea, tiourea, guanidines o amidines) amb derivats 1,3-dicarbonílics (per exemple, β -cetoesters). No obstant això, aquest mètode presenta algunes limitacions a causa de la falta de disponibilitat d'alguns fragments bidentats dinucleòfils. Aquesta limitació impedeix la introducció d'un elevat grau de diversitat molecular a la posició 2-d'aquests derivats.

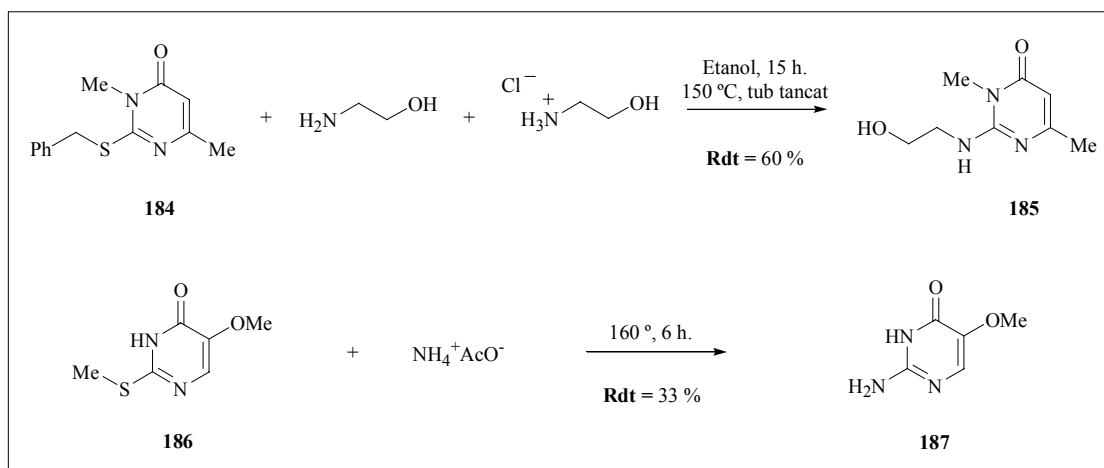
Una aproximació, per solucionar aquest problema, és el desplaçament amb diversos nucleòfils de grups alquilsulfanil units a la posició 2- de l'anell de 4(3H)-pirimidinona. No obstant això, les funcions alquilsulfanil no són gaire bons grups sortint, i sovint són necessàries unes condicions de reacció extremes⁸³ (temperatures elevades, ús d'algun catalitzador, altes pressions, etc.).

⁸¹ (a) Vaillancourt, L.; Simard, M.; Wuest, J.D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9746-9752. (b) Beijer, F.H.; Sijbesma, R.P.; Hooijman, H.; Spek, A.L.; Meijer, E.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6761-6769.

⁸² Liao, R.-F.; Lauher, J.W.; Fowler, F.W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3153-3162.

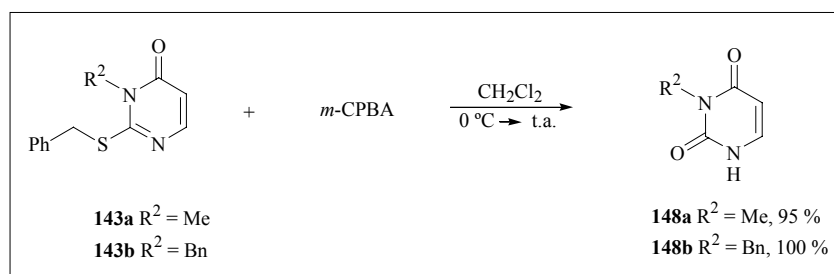
⁸³ Curran, W.V.; Angier, R.B. *J. Org. Chem.* **1953**, *28*, 2672-2677.

A l'**Esquema 3.1** es mostren dos exemples de substitucions de grups alquilsulfanil amb diferents amines. En el primer dels casos es va desplaçar el grup benzilsulfanil de la pirimidina (**184**) amb etanolamina (2.2 eq.) en presència de la seva sal en forma de clorhidrat (0.2 eq.) en etanol a 150 °C i en un tub tancat.⁸⁴ En el segon dels casos, es desplaça el grup metilsulfanil de la pirimidona (**186**) amb acetat amònic a 160 °C durant 6 hores, amb la qual cosa s'obté el compost desitjat⁸³ (**187**), amb un rendiment del 33 %.



Esquema 3.1: Exemples de desplaçament de grups alquilsulfanil en anells de 4(3*H*)-pirimidinona

D'altra banda, l'oxidació del grup sulfur a sulfona (que permetria un desplaçament amb condicions més suaus) no és del tot viable, ja que la sulfona que es genera és molt reactiva i té tendència a reaccionar amb qualsevol compost que pugui actuar de nucleòfil. A l'**Esquema 2.17** del capítol 2 s'ha mostrat l'intent d'oxidar les 2-benzilsulfanilpirimidinones (**143**) a les corresponents 2-benzilsulfonilpirimidinones. En aquests experiments es va comprovar que els productes formats eren els derivats uracílics (**148**) que segurament provenien de l'atac de l'aigua, present en l'*m*-CPBA, sobre la posició 2- de l'anell de pirimidinona (**Esquema 3.2**).



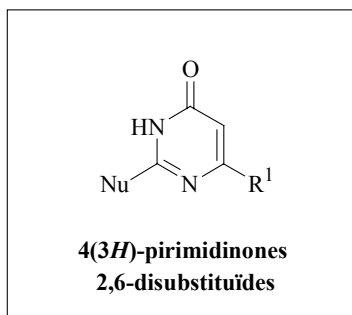
Esquema 3.2: Intent d'oxidació a sulfona dels sulfurs (**143a**) i (**143b**)

⁸⁴ Hornyak, G.; Lempert, K. *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.* **1971**, *68*, 277-284.

3.1.1. Objectius

Els diversos objectius que es vol assolir en aquest capítol són:

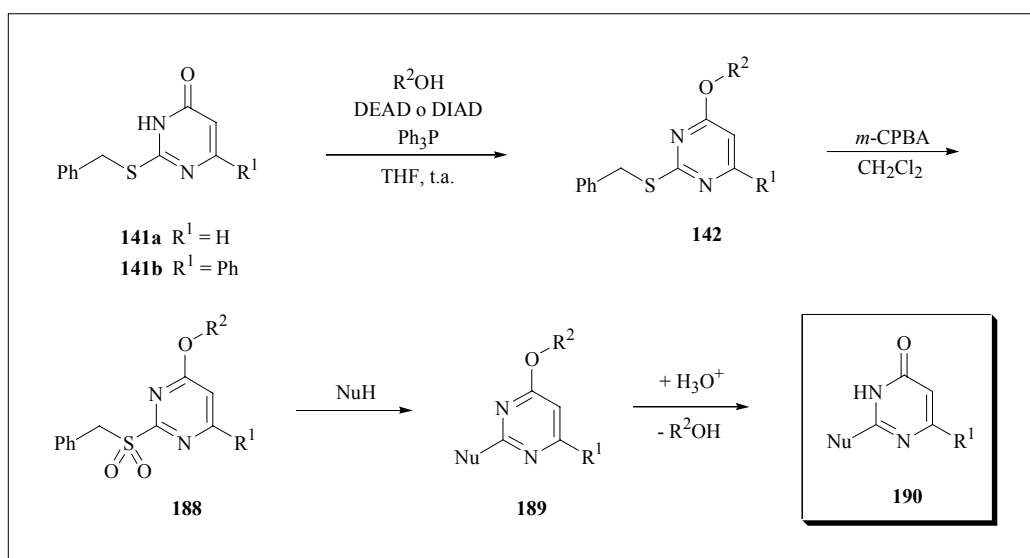
- Transformar els anells de 4(3H)-pirimidinones en 4-alcoxipirimidines a través d'una reacció de Mitsunobu, utilitzant alcohols alifàtics voluminosos.
- Estudiar la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila de grups alquilsulfonyl, d'aquestes 4-alcoxipirimidines, amb diferents nucleòfils: *N*-, *C*-, *O*-nucleòfils.
- Recuperar els anells de 4(3H)-pirimidinones 2,6-disubstituïdes mitjançant la hidròlisi selectiva dels grups alcoxis en posició 4-.



3.2. Resultats i discussió

Aprofitant la metodologia desenvolupada per la síntesi de 2-amino-4-alcopirimidines es va idear una estratègia sintètica per a l'obtenció de diverses 4(3*H*)-pirimidinones 2,6-disubstituïdes (**190**).

Per analogia amb els resultats del capítol anterior, la reacció d'alquilació de les 2-benzilsulfanilpirimidinones sota les condicions de Mitsunobu amb alcohols alifàtics que presentessin una demanda estèrica important conduiria, selectivament, a l'obtenció de les pirimidines *O*-alquilades (**142**). Una oxidació de la funció sulfur a sulfona, seguida d'una reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila amb diversos nucleòfils (*N*-, *C*- i *O*-nucleòfils) i la posterior hidròlisi del grup alcoxi en posició 4- conduiria a l'obtenció de les 4(3*H*)-pirimidinones 2,6-disubstituïdes (**190**), objectiu d'aquest capítol (**Esquema 3.3**).



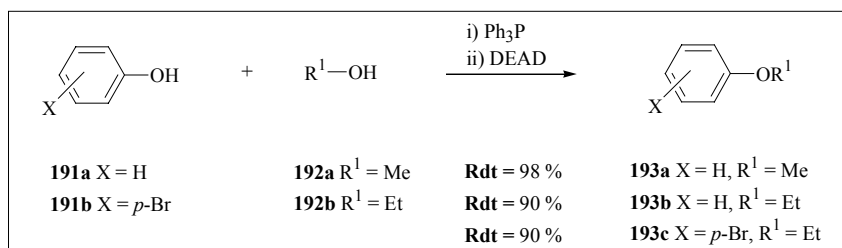
Esquema 3.3: Metodologia general per a la preparació de les 4(3*H*)-pirimidinones 2,6-disubstituïdes (**190**)

Per preparar les 4-alcopirimidines (**142**) es va pensar en la utilització d'alcohols com a agents alquilants sota les condicions d'una **reacció de Mitsunobu**.⁸⁵

La reacció de Mitsunobu és una reacció molt versàtil que permet l'alquilació de tot tipus de compostos àcids (àcids carboxílics, fenols, imides, *N*-hidroxiimides, oximes i metilens actius, entre d'altres) utilitzant alcohols com a agents alquilants. A l'**Esquema 3.4** es mostra un exemple en què diversos

⁸⁵ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.

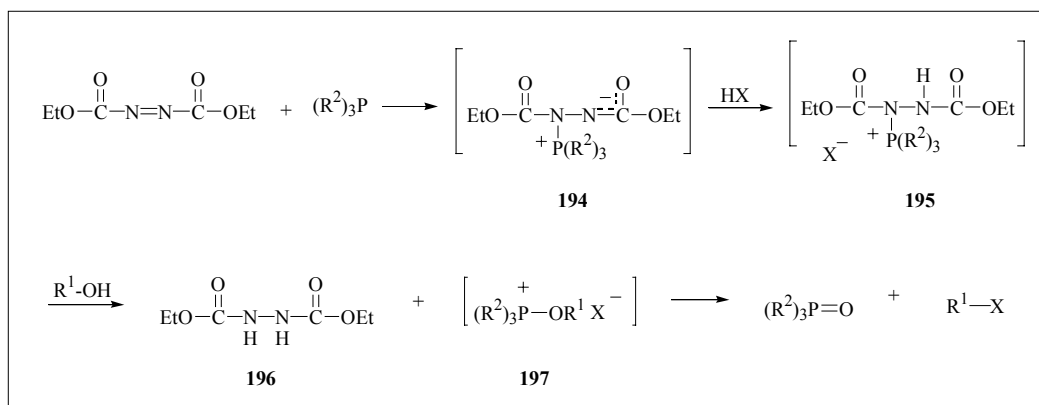
fenols són alquilats amb alcohols, amb l'ajuda d'una fosfina (Ph_3P) i el reactiu azodicarboxílic (DEAD), per formar els corresponents alquilarilèters⁸⁶ (**193**).



Esquema 3.4: Alquilació de fenols mitjançant una reacció de Mitsunobu

Aquesta reacció es porta a terme a temperatura ambient en un dissolvent apròtic anhidre, com l'èter o el THF. El sistema trifenilfosfina (TPP)/azodicarboxilat de dietil (DEAD) és el més utilitzat, però també es poden fer servir altres fosfines, per exemple la tributilfosfina (TBP), o bé altres compostos azodicarboxilats, com l'azodicarboxilat de diisopropil (DIAD). Les condicions suaus de reacció en què s'utilitza també fan que sigui una reacció idònia en la química dels productes naturals.

A l'**Esquema 3.5**, es mostra el mecanisme proposat per a aquesta reacció, el qual consta de les etapes següents: en primer lloc, l'addició de la fosfina sobre l'azodicarboxilat de dietil condueix a la formació de la sal de fosfoni quaternària (**194**). Seguidament, la protonació d'aquesta sal amb un compost acídic dona l'intermedi (**195**), el qual reacciona amb una molècula d'alcohol per obtenir la sal d'alcoixifosfoni (**197**), amb la qual cosa es forma com a subproducte la hidrazina (**196**). Finalment, la reacció de substitució nucleòfila ($\text{S}_{\text{N}}2$) condueix a l'obtenció del producte alquilat i a l'eliminació de l'òxid de fosfina.



Esquema 3.5: Mecanisme proposat per la reacció de Mitsunobu

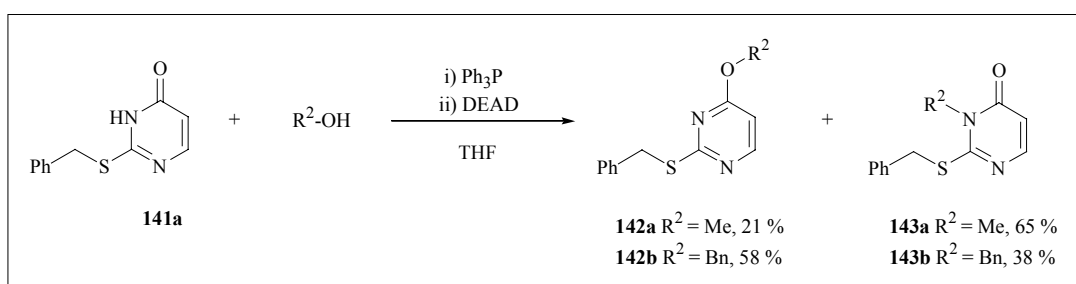
⁸⁶ (a) Bittner, S.; Assaf, Y. *Chem. Ind. (London)* **1975**, 281. (b) Manhas, M.S.; Hoffman, W.H.; Lal, B.; Bose, A.K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 461-463.

El sistema DEAD/Ph₃P es pot considerar una reacció redox on l'azodicarboxilat de dietil es redueix a hidrazinodicarboxilat de dietil, i la trifenilfosfina s'oxida a òxid de trifenilfosfina.

Una limitació d'aquesta reacció es troba en el compost acídic (H-X) el qual ha de tenir un p*K*_a més petit d'11, ja que si no el rendiment de la reacció disminueix considerablement.⁸⁷ Per resoldre aquest problema es poden utilitzar altres compostos azodicarbonílics o altres fosfines. Per exemple, el sistema 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) i la tributilfosfina (TBP) possibiliten l'ús de compostos acídics de p*K*_a més grans de 13.

En aquest treball es van utilitzar els anells de pirimidinona (**141**) com a compostos acídics. Aquests anells van ser alquilats, sota les condicions de Mitsunobu, amb diversos alcohols. En una primera prova es van utilitzar el metanol i l'alcohol benzílic.

El procediment general va consistir a afegir el DEAD sobre una dissolució de Ph₃P, els alcohols i les pirimidinones (**141**) corresponents en THF anhidre. El color groc-taronja del DEAD desapareixia immediatament amb una suau alliberació de calor. Es va deixar agitant el sistema sota atmosfera de nitrogen fins a la desaparició total del producte de partida. Seguidament, es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda i es van aïllar els compostos (**142**) i (**143**) per cromatografia flash. Tal i com s'havia observat en la reacció d'alquilació de les pirimidinones amb diferents halurs d'alquil s'obtenien diferents proporcions dels isòmers *O*-alquilats i *N*-alquilats depenent del volum de l'agent alquilant. (**Esquema 3.6**).



Esquema 3.6: Alquilació de la pirimidinona (**141a**) mitjançant una reacció de Mitsunobu

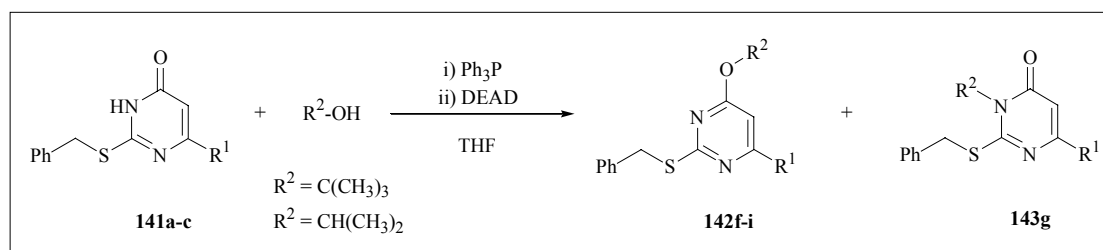
Comparant aquests resultats amb els que s'havien obtingut en el capítol anterior quan s'utilitzaven halurs d'alquil (MeI, BnBr) com a agents alquilants, es pot apreciar que són pràcticament anàlegs (**Taula 3.1**).

⁸⁷ Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639-1642.

Condicions de reacció	R ²	Compost/Rdt.	Compost/Rdt.
MeI/TMG	Me	(142a) 15 %	(143a) 77 %
MeOH/Ph ₃ P/DEAD	Me	(142a) 21 %	(143a) 65 %
BnBr/TMG	Bn	(142b) 49 %	(143b) 33 %
BnOH/Ph ₃ P/DEAD	Bn	(142b) 58 %	(143b) 38 %

Taula 3.1: Comparació dels diferents resultats obtinguts en les diverses alquilacions de les pirimidinones (141)

Un cop estudiada la viabilitat d'alquilar els anells de pirimidina (141) mitjançant la reacció de Mitsunobu, es va decidir utilitzar alcohols més voluminosos per augmentar la proporció d'isòmer *O*-alquilat. Amb aquest objectiu, inicialment, es van utilitzar el *tert*-butanol i l'isopropanol (**Esquema 3.7**).



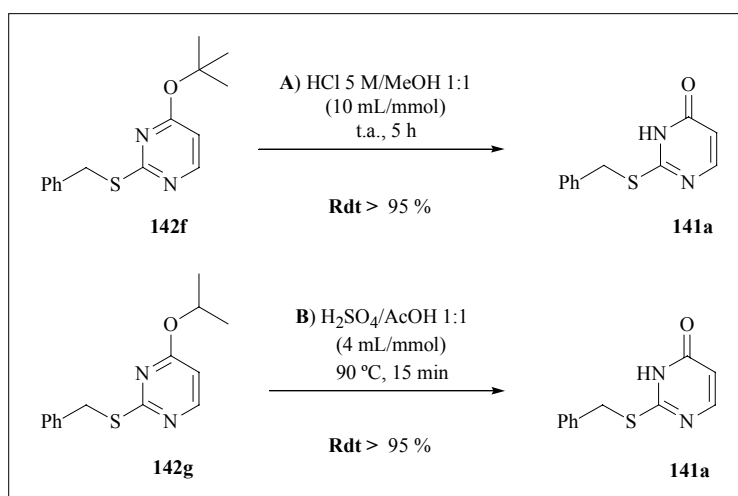
Esquema 3.7: Reacció de Mitsunobu de les pirimidinones (141) amb diversos alcohols

La utilització de *tert*-butanol com a agent alquilant en la reacció de Mitsunobu va procedir tal com era esperat i es va obtenir exclusivament el producte *O*-alquilat (142f). No obstant això, el rendiment d'aquesta reacció va ser només del 51 %, i es va recuperar el 50 % del producte de partida que havia quedat sense reaccionar (**Taula 3.2**, entrada i). Aquesta baixa reactivitat es pot atribuir als impediments estèrics que provoca un grup tan voluminos com és el grup *tert*-butil. Uns resultats millors es van obtenir quan es va utilitzar l'isopropanol com a agent alquilant. En aquest cas, la reacció de Mitsunobu va permetre obtenir els compostos desitjats (142g-i) amb molt bons rendiments i un elevat grau de selectivitat (**Taula 3.2**, entrades ii-iv). Només en l'alquilació de la pirimidinona (141a) (**Taula 3.2**, entrada ii) es va poder aïllar, amb un rendiment del 4 %, el compost que prové de l'*N*-alquilació.

Entrada	R ¹	R ² OH	Compost/Rdt.	Compost/Rdt.
i	H	(CH ₃) ₃ COH	(142f) 51 %	(143f) --
ii	H	(CH ₃) ₂ CHOH	(142g) 88 %	(143g) 4 %
iii	Ph	(CH ₃) ₂ CHOH	(142h) 92 %	(143h) --
iv	Me	(CH ₃) ₂ CHOH	(142i) 95 %	(143i) --

Taula 3.2: Resultats de la reacció de Mitsunobu amb els diversos alcohols

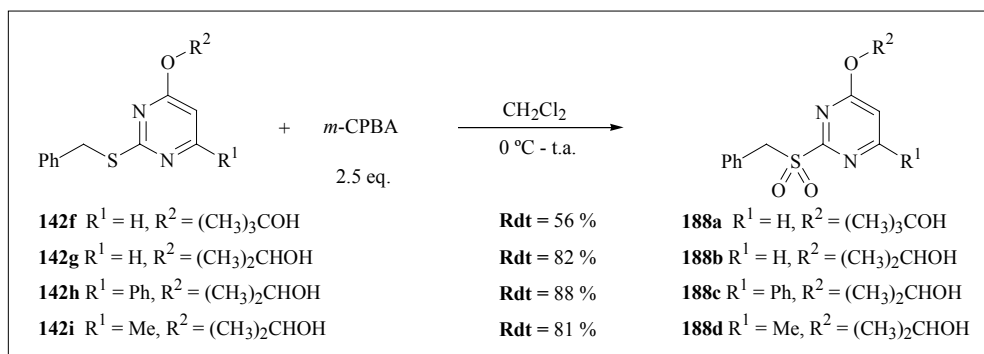
Un cop obtingudes les alcoxipirimidines (**142**), i abans de seguir endavant amb la ruta sintètica planejada, es van realitzar un seguit de proves per esbrinar quines condicions s'haurien d'utilitzar en la darrera etapa d'hidròlisi de l'alcoxiderivat per poder recuperar les corresponents 4(3*H*)-pirimidinones. Així, es va trobar que amb un tractament amb MeOH/HCl (5 M) 1:1, a temperatura ambient,⁸⁸ n'hi havia prou per obtenir la hidròlisi del *tert*-butoxiderivat de manera pràcticament quantitativa. Però, en canvi, quan es van aplicar aquestes condicions a la isopropoxipirimidina (**142g**) no n'hi va haver prou per obtenir el compost (**141a**). No obstant això, el tractament de la pirimidina (**142g**) amb una mescla H₂SO₄/AcOH 1:1 a 90 °C va permetre realitzar la hidròlisi amb 15 minuts i de manera quantitativa⁵⁸ (**Esquema 3.8**).



Esquema 3.8: Hidròlisi dels grups alcòxi de les pirimidines (**142**)

Un cop es va comprovar que la hidròlisi de les 4-alcoxipirimidines era viable i conduïa a la formació de la pirimidinona desitjada, es va continuar endavant amb el pla de treball previst i en un primer pas es va dur a terme l'oxidació a sulfona de les pirimidines (**142**). El procediment seguit per realitzar l'oxidació va ser l'habitual, utilitzant 2.5 eq. de *m*-CPBA en diclorometà i deixant evolucionar durant 2 hores la mescla de reacció de 0 °C fins a t.a. Una purificació posterior per cromatografia flash va permetre aïllar les sulfones (**188**) amb uns rendiments de moderats a bons (**Esquema 3.9**).

⁸⁸ Peters, D.; Hörnfeld, A.B.; Gronowitz, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2165-2173.

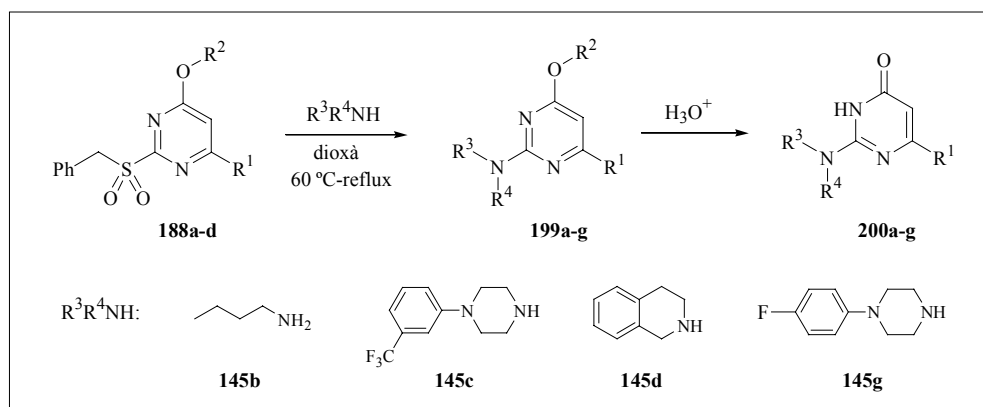


Esquema 3.9: Oxidació a sulfona de les pirimidines (142)

3.2.1. Reacció d'*ipso*-substitució utilitzant diversos *N*-, *C*- i *O*-nucleòfils i posterior hidròlisi

a) Utilització d'*N*-nucleòfils

La reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila es va dur a terme addicionant diverses amines sobre una dissolució de la sulfona corresponent en dioxà. Per augmentar la velocitat de reacció i exhaurir tota la sulfona de partida la reacció es va realitzar escalfant el sistema entre 60 i 100 °C (Esquema 3.10).

Esquema 3.10: Preparació de les 4(3*H*)-pirimidinones 2-amino substituïdes (200)

La darrera etapa de la síntesi va ser la hidròlisi en medi àcid del grup alcoxi de les pirimidines (199). Per realitzar aquest últim pas es van utilitzar els dos mètodes esmentats anteriorment. Quan R² era el grup 'butil, la hidròlisi es va realitzar amb MeOH/HCl (5 M) 1:1 a temperatura ambient; en canvi, quan R² era el grup isopropil, la hidròlisi es va realitzar amb una mescla H₂SO₄/AcOH 1:1 a 90 °C. Els rendiments obtinguts en la reacció d'*ipso*-substitució amb diverses amines i la hidròlisi posterior es resumeixen a la **Taula 3.3**.

Entrada	R ¹	R ²	Amina	Compost/Rdt. (Desplaçament)	Compost/Rdt. (Hidròlisi)
i	H	^t butil	(145c)	(199a) 90 %	(200a) 92 %
ii	H	Isopropil	(145b)	(199b) 89 %	(200b) 87 %
iii	H	Isopropil	(145d)	(199c) 86%	(200c) 86 %
iv	H	Isopropil	(145g)	(199d) 80 %	(200d) 84 %
v	Ph	Isopropil	(145b)	(199e) 82 %	(200e) 86 %
vi	Ph	Isopropil	(145c)	(199f) 86 %	(200f) 88 %
vii	Ph	Isopropil	(145d)	(199g) 85 %	(200g) 84 %

Taula 3.3: Resultats del desplaçament amb diverses amines i posterior hidròlisi

La determinació estructural de les 2-amino-4(3*H*)-pirimidinones obtingudes (**200a-g**) es va realitzar d'acord amb les seves dades espectroscòpiques (IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, EM) i, en el cas de (**200a**), es va poder obtenir un cristall de suficient qualitat per realitzar una difracció de raigs X de monocristall⁸⁹ (Figura 3.3).

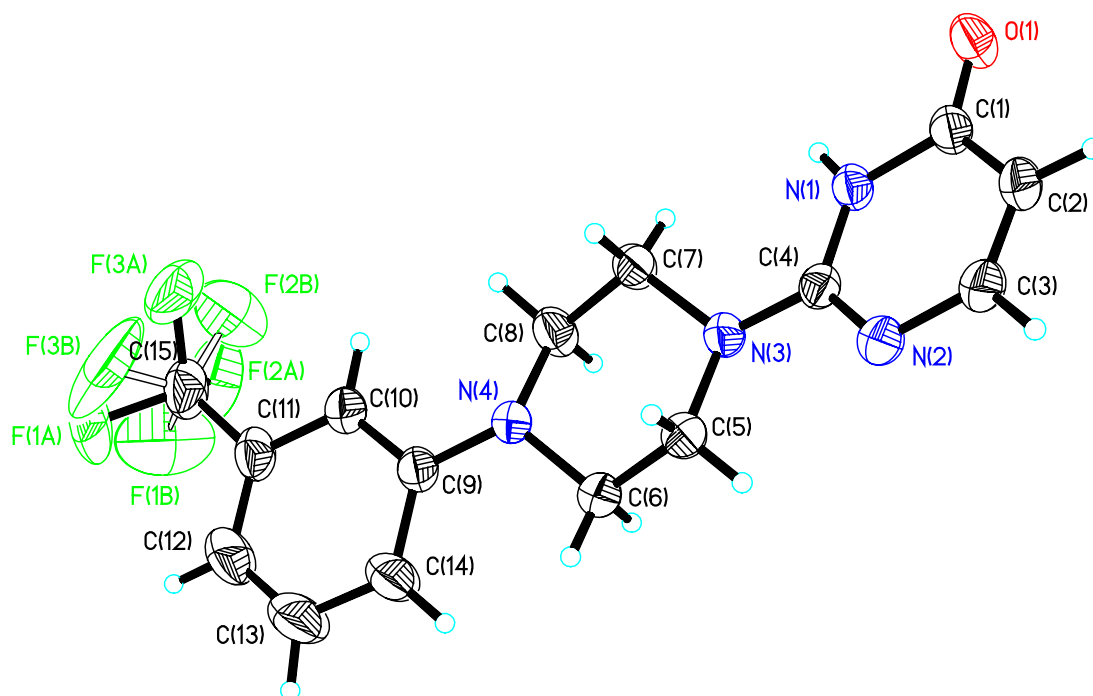


Figura 3.3: ORTEP-Plot de la 2-[4-(3-trifluorometilfenil) piperazino]-1,6-dihidro-6-pirimidona (**200a**)

⁸⁹ Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.

Tal com s'ha esmentat en la introducció d'aquest capítol, les 4(3*H*)-pirimidinones, en general, i les 2-amino-4(3*H*)-pirimidinones, en particular, són compostos capaços d'associar-se amb si mateixos per formar estructures supramoleculares en estat sòlid. En l'espectre de difracció de raigs X del compost (**200a**) es pot observar com aquesta estructura s'associa en forma de tetràmer mitjançant 10 punts d'hidrogen de diversa naturalesa (**Figura 3.4**).

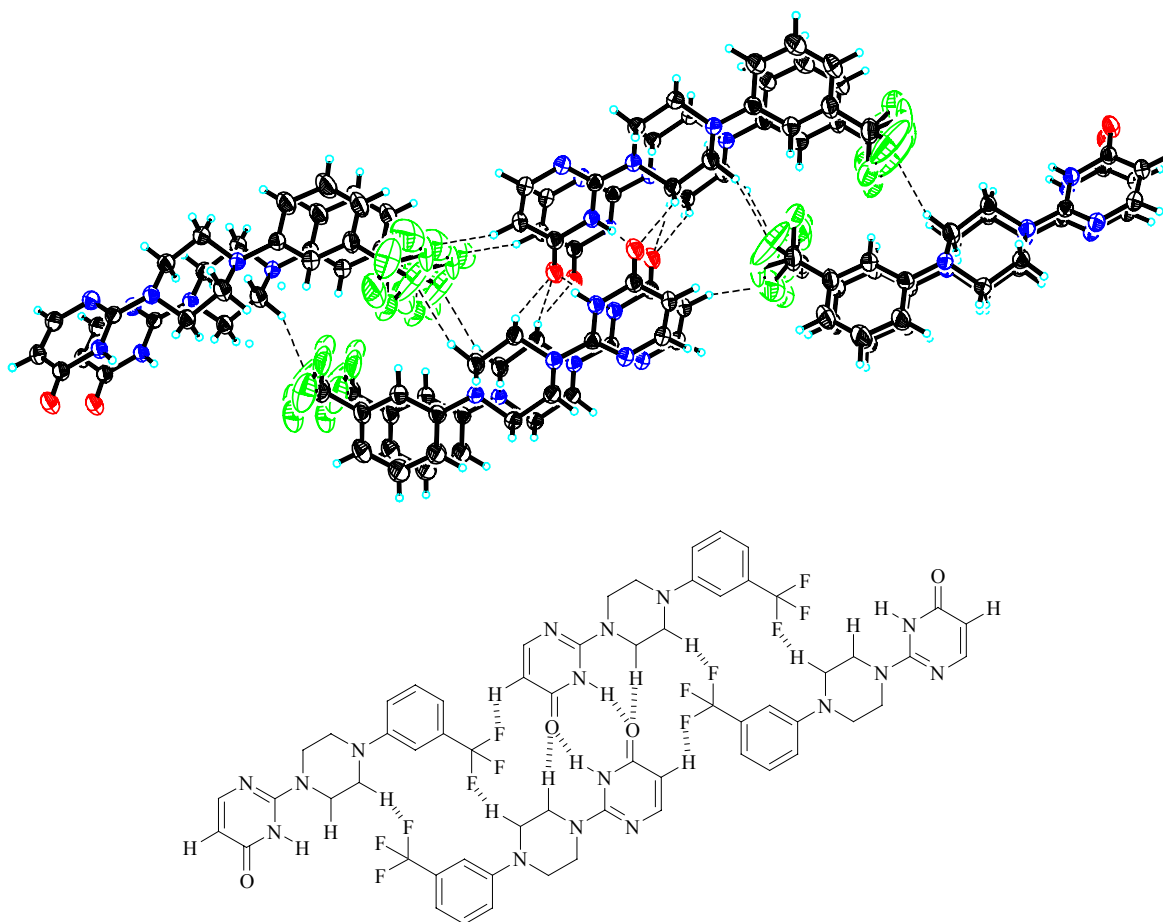


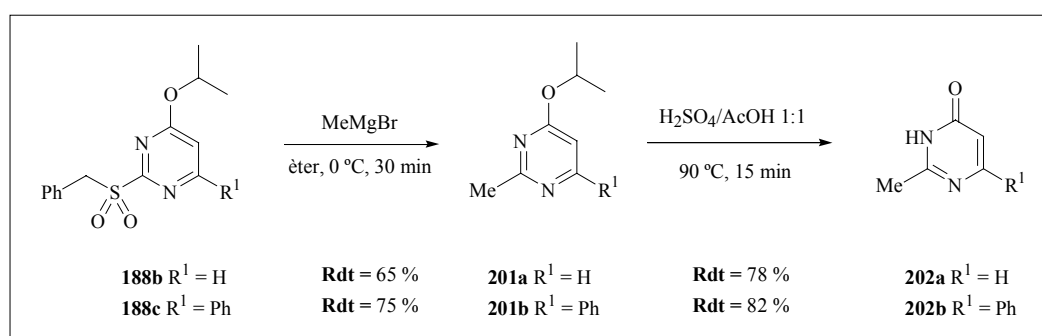
Figura 3.4: Auto-associació del compost (**200a**) en estat sòlid

Els alts rendiments obtinguts en aquestes dues darreres etapes (tots els rendiments són superiors al 80 %), combinats amb els bons resultats que s'obtenen en la reacció de Mitsunobu quan s'utilitza l'isopropanol com a agent alquilant, fan que aquesta sigui una bona metodologia per introduir *N*-nucleòfils a la posició 2- dels anells de pirimidinona. En el cas que s'utilitzi *tert*-butanol com a agent alquilant, els rendiments més baixos de les 2 primeres etapes fan disminuir dràsticament el rendiment final, encara que la utilització de condicions més suaus en l'etapa d'hidròlisi podria beneficiar-ne l'ús en algun cas particular.

Amb el propòsit d'expandir aquesta metodologia es va intentar introduir altres nucleòfils a la posició 2- del nucli heterocíclic. Així, es va procedir a la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila de les sulfones (**188**) amb diversos *C*- i *O*-nucleòfils.

b) Utilització de *C*-nucleòfils

Com a *C*-nucleòfil, en primer lloc, es va utilitzar el bromur de metilmagnesi. La reacció entre les sulfones (**188**) i el magnesià en dietil èter a 0 °C va conduir a les 2-metil-4-isopropoxipirimidines (**201**) amb rendiments moderats (65-75 %). La hidròlisi àcida sota condicions estàndard va permetre obtenir pirimidinones objectiu (**202**) amb rendiments del 78 % i 82 % (**Esquema 3.11**).



Esquema 3.11: Reaccions de desplaçament amb MeMgBr i posterior reacció d'hidròlisi

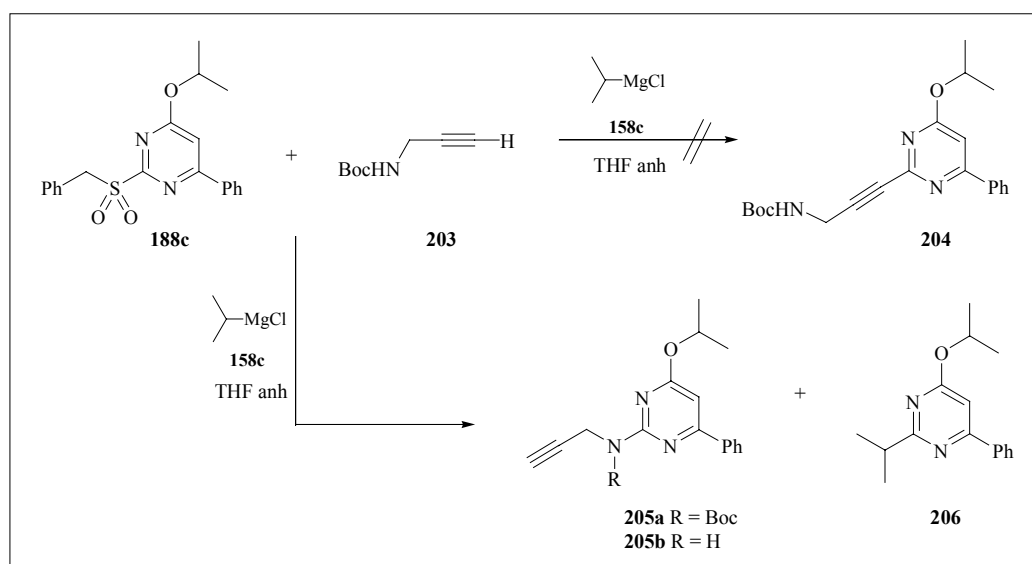
Anàlogament es va utilitzar la *N*-Boc-propargilamina (**203**) com a *C*-nucleòfil. En aquest cas es pretenia realitzar la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila de la pirimidina (**188c**) utilitzant la propargilamina *N*-Boc protegida (**203**) com a *C*-nucleòfil i el clorur d'isopropilmagnesi com a base per tal de formar l'acetilur corresponent (**Esquema 3.12**). En cap dels intents realitzats no es va arribar a aïllar el producte desitjat (**204**). Els resultats obtinguts van variar segons l'ordre d'addició dels reactius.

Així, quan es van addicionar 2 equivalents de clorur d'isopropilmagnesi sobre una dissolució de la sulfona (**188c**) i la *N*-Boc-propargilamina en THF a -10 °C, es va obtenir un 57 % del compost (**205a**), que provenia de l'atac del grup amino protegit sobre la posició 2- de l'anell de pirimidina, i un 33 % del compost (**206**) que provenia del desplaçament del grup benzilsulfonil per part del magnesià (**Esquema 3.12**).

En una segona temptativa es van addicionar 2 equivalents de clorur d'isopropilmagnesi sobre una dissolució de la propargilamina en THF anhidre. Es va deixar agitant 10 minuts per formar l'acetilur i seguidament s'hi va afegir la sulfona dissolta en THF anhidre. Després de 4 hores agitant a

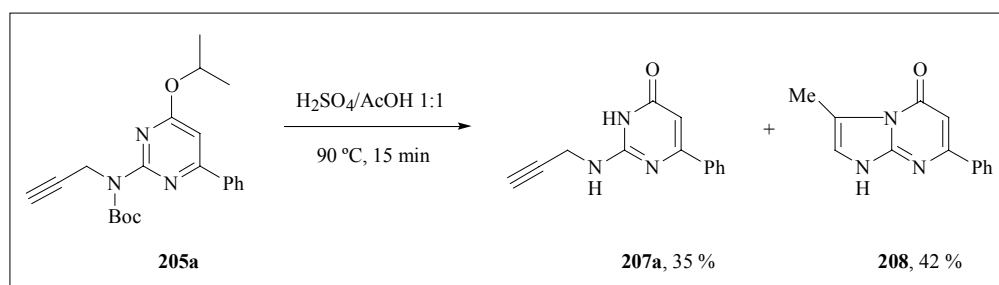
temperatura ambient es va obtenir el compost (**205a**) amb 65 % de rendiment i el compost (**205b**), en el qual el grup amino es troba desprotegit, amb un 24 % de rendiment (**Esquema 3.12**).

Finalment, el tercer intent es va realitzar amb les mateixes condicions que en el cas anterior, però a una temperatura de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Aquest cop només es va obtenir un producte, el compost (**205a**), amb un 87 % de rendiment (**Esquema 3.12**).



Esquema 3.12: Intent de desplaçament de la sulfona (**188c**) amb la propargilamina (**203**)

Es va intentar la hidròlisi d'aquest compost (**205a**) amb la mescla d'àcid sulfúric i d'àcid acètic a una temperatura de $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va obtenir una mescla de dos compostos. El compost (**207a**), on s'havia hidrolitzat el grup isopropoxi i s'havia desprotegit el grup amino, i la imidazo[1,2-*a*]pirimidona (**208**) (**Esquema 3.13**).



Esquema 3.13: Tractament del compost (**205a**) amb una mescla $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$

En un primer moment, la determinació estructural del compost (**208**) no va ser evident, tot i que es disposava de diverses dades espectroscòpiques (IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, EM), les quals no eren

concloents. Finalment, la seva estructura va ser elucidada gràcies a la difracció de raigs X de monocristall⁹⁰ (**Figura 3.5**). L'obtenció i identificació d'aquest subproducte ens va permetre confirmar també l'estructura del compost (**205a**).

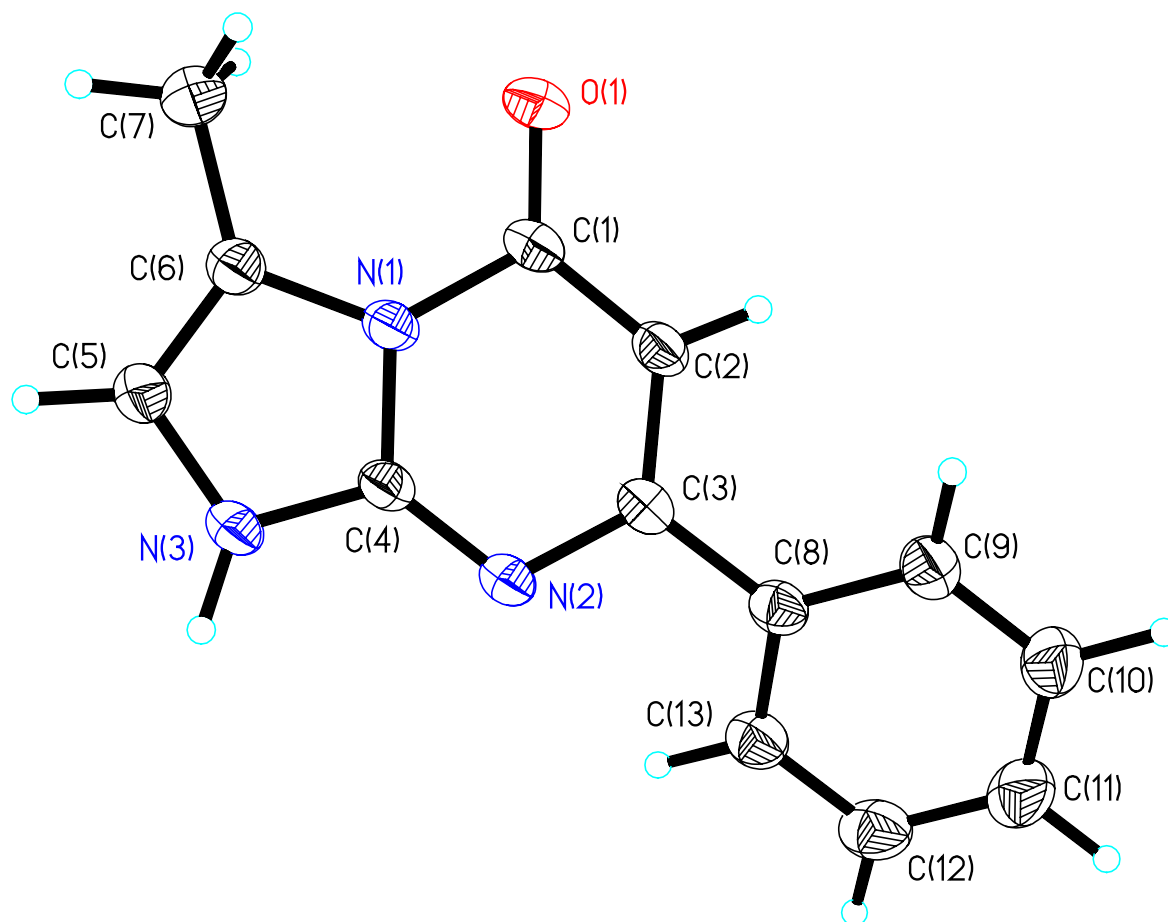
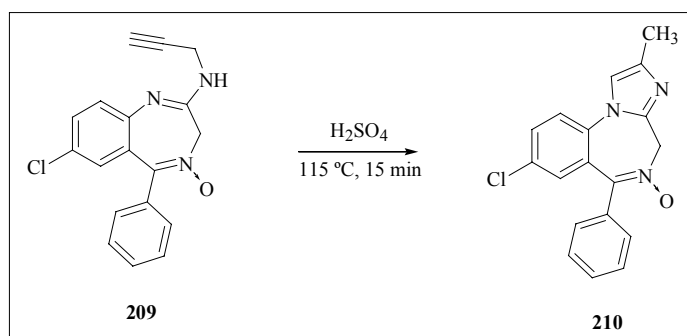


Figura 3.5: ORTEP-Plot de la imidazo[1,2-*a*]pirimidinona (**208**)

A la bibliografia s'han descrit diverses ciclacions similars de grups propinil.⁹¹ Per exemple, la ciclació de la propargilamina (**209**) condueix a l'espècie tricíclica (**210**) utilitzant unes condicions similars: àcid sulfúric a 115 °C durant 15 minuts^{91c} (**Esquema 3.14**).

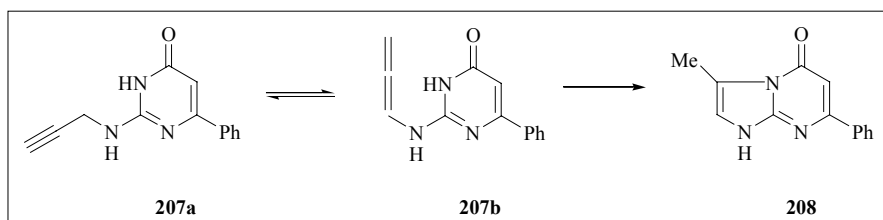
⁹⁰ Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.

⁹¹ (a) Coppola, G.M.; Hardtmann, G.E.; Pfister, O.R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 825-831. (b) Balasubramaniam, K.K.; Venugopalan, B. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *31*, 2643-2644. (c) Mapfrand, J.P.; Ferrand, G.; Eloy, F. *Eur. J. Med. Chem.* **1974**, *9*, 539-542.



Esquema 3.14: Síntesi del tricicle (**210**) per ciclació de la propargilamina (**209**)

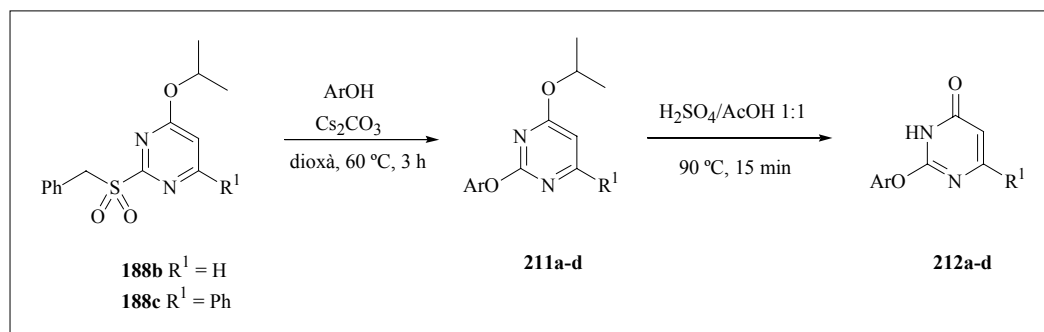
Per a la ciclació d'aquests grups propinils es proposa un intermedi al·lènic.^{91a,b} En el cas del compost (**208**), doncs, la seva formació es podria racionalitzar per ciclació intramolecular del compost (**207a**), passant pel seu isòmer al·lènic (**207b**) (**Esquema 3.15**).



Esquema 3.15: Formació de la imidazo[1,2-*a*]pirimidinona (**208**)

c) Utilització d'*O*-nucleòfils

Finalment, es va decidir estudiar la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila amb diversos fenols com a *O*-nucleòfils. Quan es van fer reaccionar les sulfones (**188**) amb fenols en presència de carbonat de cesi en dioxà a 60 °C, es van poder aïllar les corresponents 2-ariloxipirimidines (**211a-d**) amb bons rendiments. El posterior tractament d'aquestes pirimidines amb la mescla d'H₂SO₄/AcOH 1:1 a 90 °C va permetre la hidròlisi selectiva del grup isopropoxi, i es van obtenir les 2-ariloxipirimidinones objectiu (**212a-d**) (**Esquema 3.16**, **Taula 3.4**).



Esquema 3.16: Reaccions de desplaçament amb fenols i posterior reacció d'hidròlisi

Entrada	R ¹	ArOH	Compost/Rdt. (Desplaçament)	Compost/Rdt. (Hidròlisi)
i	H		(211a) 80 %	(212a) 81 %
ii	Ph		(211b) 80 %	(212b) 80 %
iii	H		(211c) 89 %	(212c) 82 %
iv	Ph		(211d) 85 %	(212d) 83 %

Taula 3.4: Resultats de l'obtenció dels productes (211) i (212)

En resum, unes petites modificacions en l'estratègia desenvolupada en el capítol 2 per preparar 2-amino-4-alcoxipirimidines han permès obtenir 4(3*H*)-pirimidinones 2,6-disubstituídes amb molt bons resultats. S'ha pogut comprovar l'eficàcia de la reacció de Mitsunobu en l'alquilació dels anells de pirimidinona. Quan s'ha utilitzat un alcohol prou voluminos, com és l'isopropanol, s'han pogut obtenir les 4-isopropoxipirimidines corresponents amb bons rendiments i de manera pràcticament selectiva. La reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila heteroaromàtica utilitzant *N*-, *C*- i *O*-nucleòfils ens ha permès introduir diferent funcionalització en la posició 2- de l'heterocicle. Finalment, l'etapa d'hidròlisi en medi àcid ha permès la recuperació de l'anell de pirimidona. En tots els casos s'han obtingut els productes desitjats, excepte quan s'ha utilitzat la propargilamina com a *C*-nucleòfil. En aquest cas, el producte obtingut (**207a**) ha evolucionat per ciclació intramolecularment en medi àcid, amb la qual cosa s'ha obtingut la imidazo[1,2-*a*]pirimidinona (**208**).

**4. Síntesi de noves imidazo[1,2-*a*]pirimidinones i
pirimido[1,2-*a*]pirimidinones a través d'una ciclació
intramolecular**

4.1 Introducció i objectius.....	75
4.2 Resultats i discussió.....	82

4.1. Introducció i objectius

Continuant amb els objectius generals d'aquest treball, enfocats a la síntesi de derivats pirimidínics amb diversitat molecular elevada, vam encaminar el nostre interès cap a les estructures d'imidazo[1,2-*a*]pirimidinones (**213**) i (**215**) i pirimido[1,2-*a*]pirimidinones (**214**) i (**216**) (**Figura 4.1**).

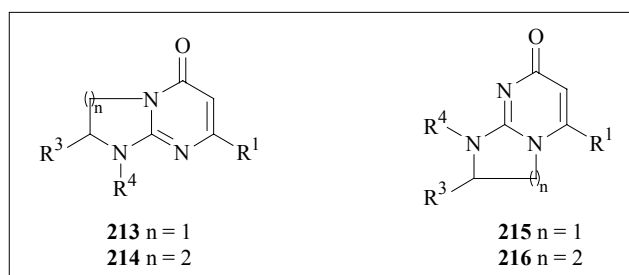


Figura 4.1: Estructures bicycliques generals preparades en aquest capítol

Aquests tipus de bicicles, que contenen unitats de guanidina cíclica en la seva estructura, són una classe de compostos heterocíclics interessants, tant des d'un punt de vista farmacològic⁹² com des d'un punt de vista teòric.⁹³ Els compostos d'origen natural⁹⁴ o sintètic, que incorporen una funció guanidino presenten un gran interès biològic sigui pel fet de ser bases orgàniques fortes, presents en molts processos biològics de transferència de protons,⁹² o per la seva capacitat d'actuar com a lligands de grups aniònics.⁹⁵

Dins del camp dels **productes naturals** es poden trobar nombrosos compostos que presenten l'estructura d'imidazopirimidina, sobretot a causa del fet que les bases puríniques, adenina (**217**) i guanina (**218**), presenten aquesta funció. L'anell d'imidazo[1,2-*a*]pirimidina, però, es troba menys freqüentment en la naturalesa; un exemple podria ser el compost (**219**), component del tRNA^{Phe} del llevat⁹⁶ (**Figura 4.2**).

⁹² Manimala, J.C.; Anslyn, E.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3909-3922.

⁹³ Raczynska, E.D.; Cyranski, M.K.; Gutowski, M.; Rak, J.; Gal, J.F.; Maria, P.-C.; Darowska, M.; Duczmal, K. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 91-106.

⁹⁴ Berlinck, R. G.S. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 339-365.

⁹⁵ Dietrich, B.; Fyles, T.M.; Pease, L.G.; Fyles, D.L. *J. Chem., Chem. Commun.* **1978**, 934-935.

⁹⁶ Nakanishi, K.; Furutachi, N.; Funamizu, M.; Grunberger, D.; Weinstein, I.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7617-7619.

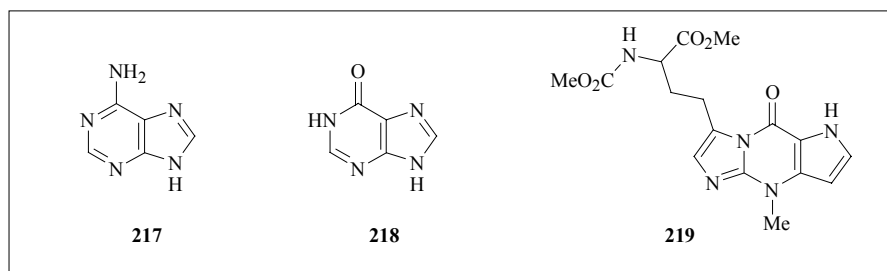


Figura 4.2: Estructures de diferents bases d'àcids nucleics

A la bibliografia es pot trobar un gran nombre d'imidazo[1,2-*a*]pirimidines i pirimido[1,2-*a*]pirimidines sintètiques que presenten interessants **propietats terapèutiques**. Per exemple, les estructures del tipus (220), les quals posseeixen activitat hipnòtica,⁹⁷ o els compostos del tipus (221), que mostren una bona activitat antial·lèrgica.⁹⁸ Altres compostos interessants són els derivats de l'aciclovir (222). L'aciclovir és un compost utilitzat en el tractament de l'herpes. Aquesta propietat antivírica que posseeix ha fet que se'n preparassin nombrosos derivats. Per exemple, els productes (223), que contenen l'estructura d'imidazo[1,2-*a*]pirimidinona, va resultar que tenien la mateixa activitat antiherpètica que l'aciclovir.⁹⁹ També es poden trobar algunes imidazo[1,2-*a*]pirimidines que s'han provat amb èxit com a antifúngics. És el cas, per exemple, dels compostos (224).¹⁰⁰

Pel que fa a les imidazo[1,2-*a*]pirimidinones del tipus (215), cal destacar les estructures (225), les quals van demostrar tenir activitat antihipertensiva¹⁰¹ (**Figura 4.3**).

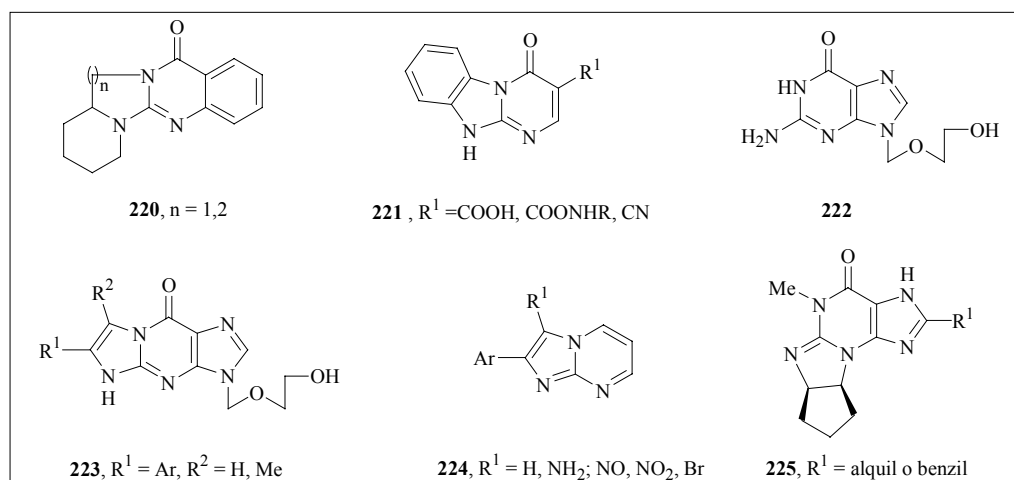


Figura 4.3: Diferents exemples d'imidazo i pirimido[1,2-*a*]pirimidines

⁹⁷ Hardtmann, G.E.; Huegi, B.S.; Gogerty, J.H.; Iorio, L.C.; Barnes, H.W. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 878-882.

⁹⁸ Wade, J.J.; Toso, C.B.; Matson, C.J.; Stelzer, V.L. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 608-611.

⁹⁹ Golankiewicz, B.; Ostrowski, T.; Golinski, T.; Januszczyc, P.; Zeidler, J.; Baranowski, de Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4284-4287.

¹⁰⁰ Rival, Y.; Grassy, A.; Taudou, A.; Ecalle, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 13-18.

¹⁰¹ Czarniecki, M. i col·laboradors *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2196-2210.

4.1.1. Mètodes sintètics per a la preparació d'imidazopirimidinones i pirimidopirimidinones del tipus (213-216)

A causa de la importància química i les múltiples aplicacions d'imidazo i pirimidopirimidinones, s'han desenvolupat nombroses estratègies per a la seva preparació. A grans trets podem classificar aquestes metodologies en dos grans blocs, segons el material de partida que s'utilitzi (**Figura 4.4**):

4.1.1.1.- A partir de derivats de pirimidinona. Dins d'aquest apartat es poden fer dues subdivisions:

- **Estratègia A:** utilitzant una 2-amino-4(3*H*)-pirimidinona com a material de partida.
- **Estratègia B:** utilitzant una 4(3*H*)-pirimidinona amb un bon grup sortint (GS) en posició 2-.

4.1.1.2.- A partir de derivats d'imidazole ($n = 1$) o de pirimidina ($n = 2$). Igual que el cas anterior, es poden fer dues subdivisions:

- **Estratègia C:** utilitzant un 2-aminoimidazole o una 2-aminopirimidina com a producte de partida.
- **Estratègia D:** utilitzant un imidazole o una pirimidina amb un bon grup sortint en posició 2-.

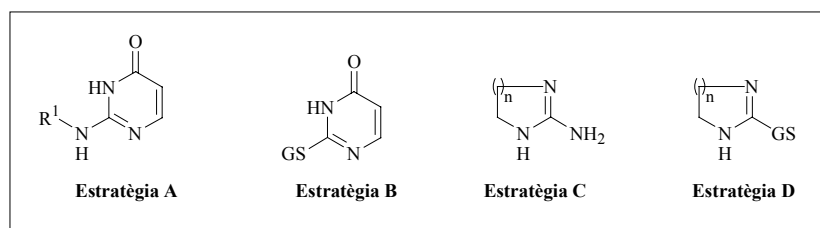


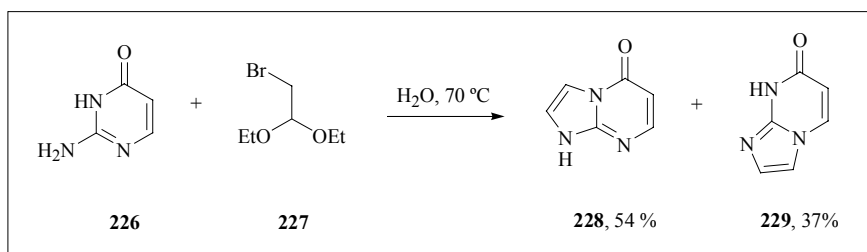
Figura 4.4: Possibles productes de partida per a la síntesi d'imidazo i pirimido[1,2-*a*]pirimidinones

4.1.1.1. A partir de derivats de pirimidinona

Estratègia A

Aquesta estratègia es basa en la reacció d'una 2-aminopirimidinona amb un compost 1,2- o 1,3-dielectròfil. Un dels inconvenients d'aquesta metodologia és que, en la majoria dels casos, s'obtenen dos productes de reacció, ja que els dos nitrògens de l'anell poden actuar com a nucleòfils. Un exemple sintètic que il·lustra aquesta estratègia és el que es mostra a l'**Esquema 4.1**, on la 2-

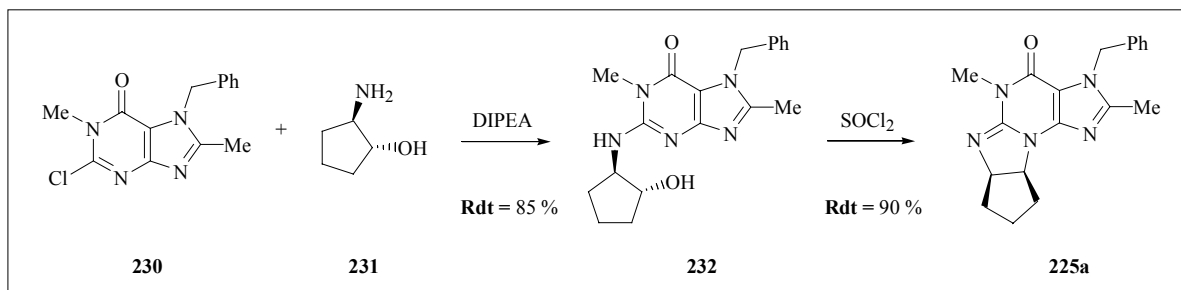
aminopirimidinona (**226**) reacciona amb el bromoacetaldehid dietilacetal (**227**) per obtenir una barreja dels regioisòmers (**228**) i (**229**).¹⁰²



Esquema 4.1: Exemple de síntesi d'imidazo[1,2-*a*]pirimidinones utilitzant l'estratègia A¹⁰²

Estratègia B

L'estratègia B es basa en l'ús d'una pirimidinona que contingui un grup sortint a la posició 2- de l'anell. A l'**Esquema 4.2** es mostra un exemple d'aquest tipus d'estratègia, en la qual s'utilitza com a compost de partida la cloropurina (**230**). En un primer pas, es produeix la reacció de desplaçament nucleòfil amb un aminoalcohol per obtenir el compost (**232**). Posteriorment, i gràcies a una ciclació intramolecular assistida amb clorur de tionil, s'obté la imidazopirimidina¹⁰¹ (**225a**).



Esquema 4.2: Exemple de síntesi d'imidazo[1,2-*a*]pirimidinones utilitzant l'estratègia B¹⁰¹

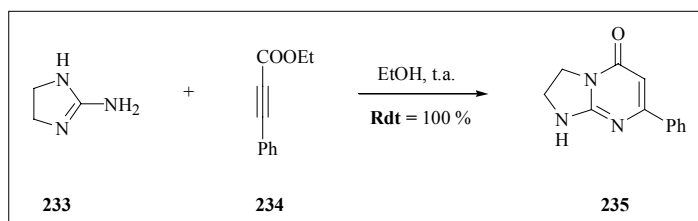
4.1.1.2. A partir de derivats d'imidazole o de pirimidina

Estratègia C

Aquesta tercera estratègia es fonamenta en la reacció d'un 2-aminoimidazole o una 2-aminopirimidina amb un compost 1,3-dielectròfil. Un exemple que il·lustra aquesta metodologia sintètica és el que es

¹⁰² Sako, M.; Totani, R.; Hirota, K.; Maki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 235-237.

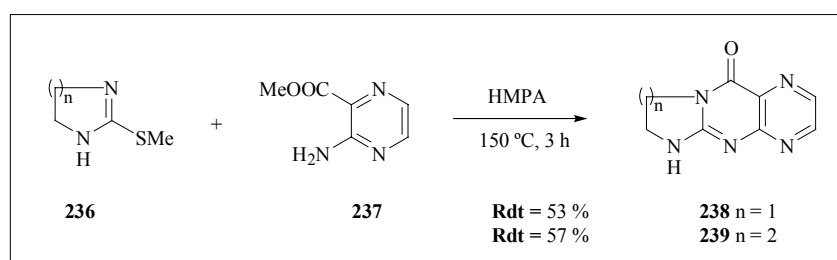
presenta a l'**Esquema 4.3**. En aquest cas la 2-amino-2-imidazolina (**233**) reacciona amb el fenilpropinoat d'etil (**234**) i dóna un únic isòmer, la imidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-ona (**235**).¹⁰³



Esquema 4.3: Exemple de síntesi d'imidazo[1,2-*a*]pirimidinones utilitzant l'**estratègia C**¹⁰³

Estratègia D

La darrera estratègia implica la reacció entre un imidazole o una pirimidina que presenti un grup sortint en posició 2- i una amina que contingui un carboni electròfil convenientment disposat. A l'**Esquema 4.4** es mostra la síntesi de la pteridina (**238**) preparada segons aquesta estratègia. En aquest cas, la reacció entre les estructures (**236**) i la pirazina (**237**) va permetre obtenir les pteridines¹⁰⁴ (**238**) i (**239**).



Esquema 4.4: Exemple de síntesi d'imidazo[1,2-*a*]pirimidinones utilitzant l'**estratègia D**¹⁰⁴

4.1.1.3. Altres metodologies sintètiques

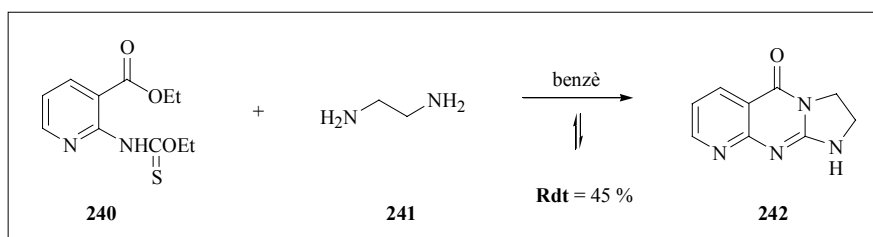
S'han descrit altres metodologies sintètiques que són difícils d'englobar en els apartats anteriors. En aquest apartat es comentaran dues d'aquestes possibilitats.

¹⁰³ Freemman, C.G.; Turner, J.V.; Ward, A.D. *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 179-186.

¹⁰⁴ Chowdhury, A.Z.M.S.; Shibata, Y.; Morita, M.; Kaya, K.; Hiratani, K. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 1173-1177.

a) Formació dels dos anells

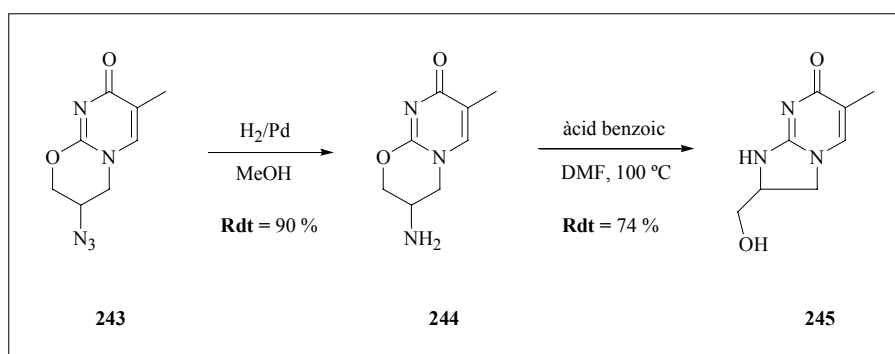
Una altra possibilitat sintètica és la formació dels dos anells en una sola reacció. Per exemple, els compostos (**242**) van ser obtinguts per ciclocondensació entre el tiouretà (**240**) i la diamina (**241**).¹⁰⁵ En aquest exemple només hi ha la possibilitat d'obtenir un sol tipus de bicicle, encara que si la diamina fos asimètrica s'obtidrien també dos regioisòmers diferents (**Esquema 4.5**).



Esquema 4.5: Preparació del compost (**242**) mitjançant una doble ciclació¹⁰⁵

b) A partir d'altres heterocicles

Per exemple, els derivats bicíclics (**245**) s'obtenen a partir de la utilització de la pirimido[2,1-*b*]oxazinona (**243**) per contracció de l'anell d'1,3-oxazina en dues etapes: reducció de la funció azida, seguida d'un atac nucleòfil intramolecular, de l'amina formada, a la posició 2- de l'anell de pirimidina.¹⁰⁶



Esquema 4.6: Preparació de la imidazopirimidina (**245**) a partir del bicicle (**243**)¹⁰⁶

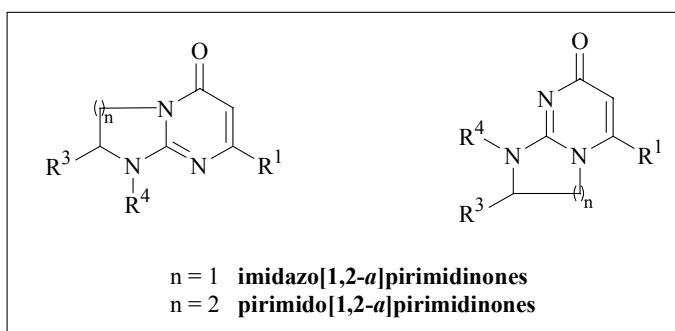
¹⁰⁵ Urleb, U.; Stanovnik, B.; Tisler, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 643-646.

¹⁰⁶ Jokic, M.; Raza, Z.; Katalenic, D. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* **2000**, *19*, 1381-1396.

4.1.2. Objectius

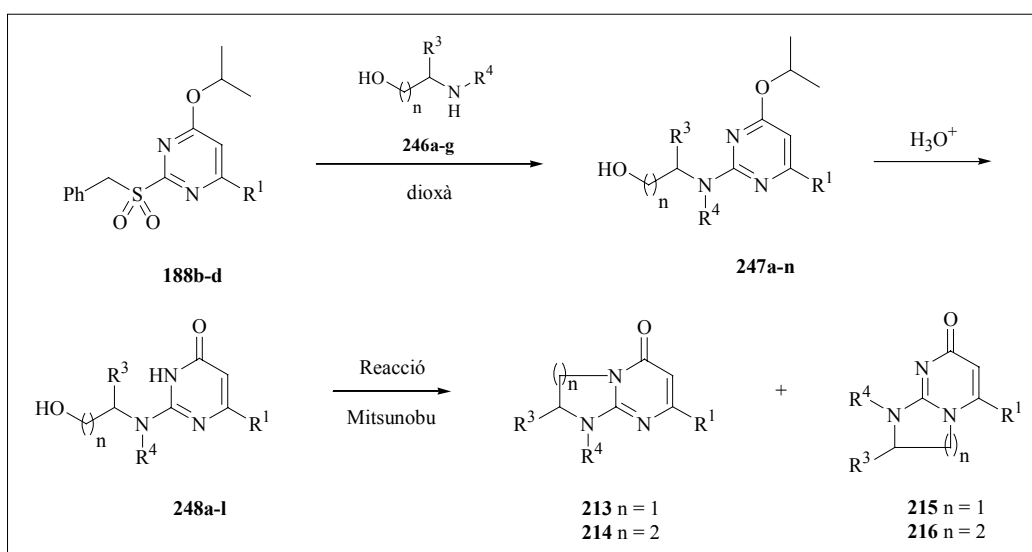
Els diversos objectius que es vol assolir en aquest capítol són:

- Síntesi de noves imidazo[1,2-*a*]pirimidinones i pirimido[1,2-*a*]pirimidinones amb tres punts de diversitat molecular, a partir de la ciclació intramolecular de pirimidinones convenientment funcionalitzades en la posició 2-.
- Estudi de la regioselectivitat de la ciclació per obtenir selectivament aquestes dues estructures.



4.2. Resultats i discussió

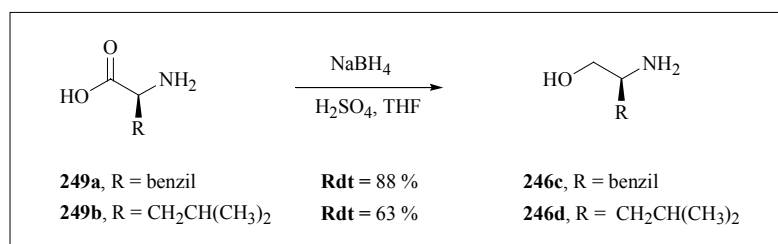
La síntesi de les imidazo[1,2-*a*]pirimidinones i pirimido[1,2-*a*]pirimidinones s'ha plantejat adaptant la metodologia desenvolupada en els capítols precedents. A partir de les pirimidines (**188**) sintetitzades anteriorment i per reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila amb diversos β - i γ -aminoalcohols, s'obtindrien les estructures (**247**). Aquestes estructures, una vegada hidrolitzades a les corresponents pirimidinones (**248**), s'intentaria ciclar-les intramolecularment, la qual cosa conduiria als corresponents bicicles (**213-216**). Per realitzar aquesta ciclació, en primer lloc es va pensar a utilitzar una reacció de Mitsunobu intramolecular (**Esquema 4.7**).



Esquema 4.7: Esquema sintètic inicial per a la síntesi d'imidazo[1,2-*a*]pirimidinones i pirimido[1,2-*a*]pirimidinones

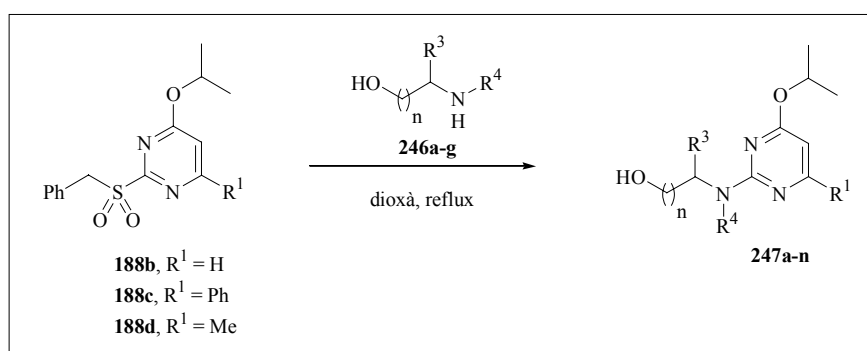
En la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila la majoria dels aminoalcohols utilitzats (**Figura 4.5**) van ser els comercials, però en el cas del fenilalaninol (**246c**) i del leucinol (**246d**) es van preparar a partir de la reducció de l'aminoàcid corresponent utilitzant borà generat *in situ* per reacció entre àcid sulfúric i borohidruir sòdic (**Esquema 4.8**). Aquest mètode, desenvolupat per *Abiko i col·laboradors*,¹⁰⁷ es pot aplicar tant a aminoàcids amb el grup amino protegit com lliure amb rendiments similars.

¹⁰⁷ Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517-5518.



Esquema 4.8: Reducció d'aminoàcids als aminoalcohols corresponents

El procediment sintètic utilitzat en la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila va consistir a agitar una solució de la corresponent sulfona (**188b-d**) i de l'aminoalcohol (**246**) adient en dioxà a reflux. L'ús de temperatura alta va ser indispensable perquè la reacció es completés (**Esquema 4.9**).

Esquema 4.9: Desplaçament de les diferents sulfones (**188**) amb diversos aminoalcohols

A la **Figura 4.5** es mostren els aminoalcohols utilitzats en aquesta etapa. Es pot comprovar que la majoria d'aminoalcohols escollits són β -aminoalcohols (**246a**, **246c-g**), els quals, un cop ciclats, donen lloc a les imidazopyrimidinones (**213**) i (**215**). No obstant això, el γ -aminoalcohol (**246b**), un cop ciclats, condueix a l'obtenció de les pirimidopirimidinones (**214**) i (**216**).

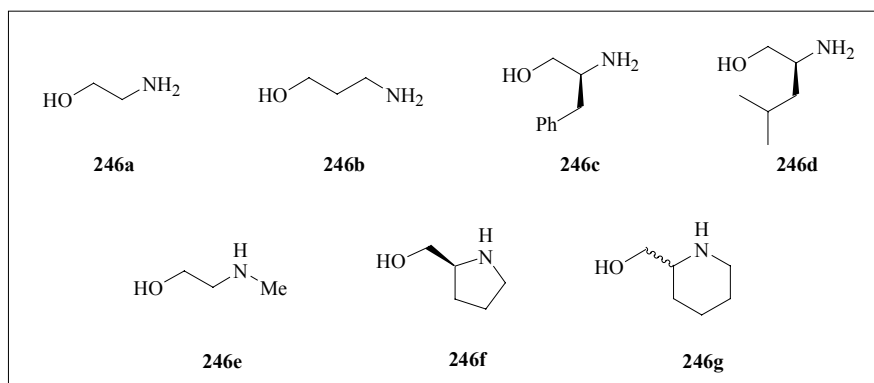


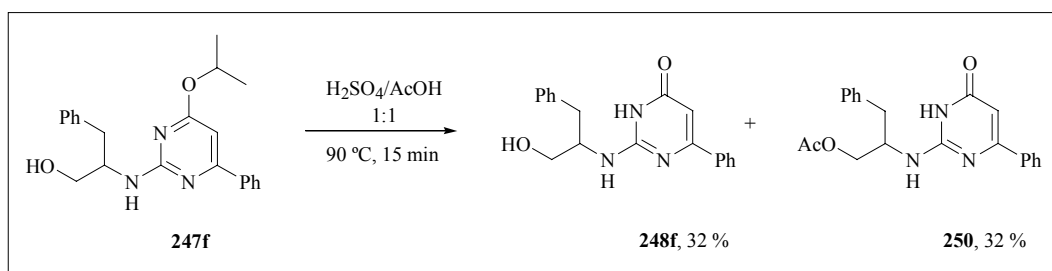
Figura 4.5: Aminoalcohols utilitzats en l'etapa de desplaçament nucleòfil

A la **Taula 4.1** es mostren els resultats obtinguts en aquesta etapa. Els rendiments obtinguts van ser, en general, bastant elevats. Els rendiments més moderats es van obtenir quan es van utilitzar amines primàries (**Taula 4.1**, entrades iii, vi, viii). Les estructures de les pirimidines (**247a-n**) van ser elucidades d'acord amb les seves dades espectroscòpiques d'IR, RMN de protó i de carboni i espectrometria de masses.

Entrada	R ¹	Aminoalcohol	Compost/Rdt.	
i	H	(246a)	(247a)	79 %
ii	Me	(246a)	(247b)	76 %
iii	H	(246b)	(247c)	65 %
iv	Me	(246b)	(247d)	94 %
v	H	(246c)	(247e)	86 %
vi	Ph	(246c)	(247f)	63 %
vii	Me	(246c)	(247g)	79 %
viii	Ph	(246d)	(247h)	54 %
ix	Ph	(246e)	(247i)	85 %
x	Me	(246e)	(247j)	80 %
xi	H	(246f)	(247k)	79 %
xii	Me	(246f)	(247l)	95 %
xiii	H	(246g)	(247m)	79 %
xiv	Me	(246g)	(247n)	90 %

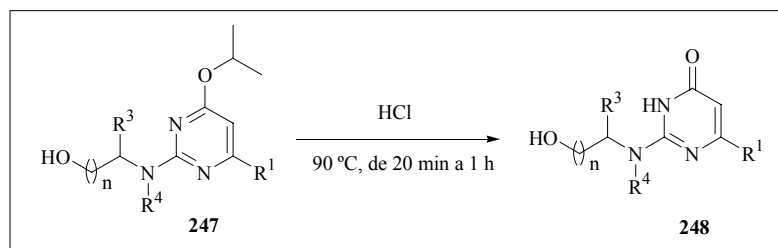
Taula 4.1: Resultats dels desplaçaments amb diversos aminoalcohols

L'etapa de síntesi següent va consistir en la hidròlisi del grup isopropil de les pirimidines (**247**). Amb aquesta finalitat, primerament, es va decidir utilitzar les condicions que es feien servir en el capítol anterior, és a dir, una mescla d'àcid sulfúric i àcid acètic a 90 °C. Tal com es mostra a l'**Esquema 4.10**, aplicant aquestes condicions en el cas de la pirimidina (**247f**) el que es va obtenir va ser una mescla de dos compostos: el compost objectiu (**248f**) i el compost (**250**), on s'havia acetilat la funció hidroxil.



Esquema 4.10: Hidròlisi de la pirimidina (**247f**) utilitzant una mescla d'H₂SO₄ i AcOH

Per evitar aquest subproducte no desitjat es va decidir canviar les condicions de reacció. Així es va canviar la mescla $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$ per HCl .¹⁰⁸ El procediment experimental va consistir a afegir 2 mL/mmol d'àcid clorhídric concentrat en un baló que contenia la pirimidina corresponent (**247**). Aquesta mescla es va deixar agitant a 90 °C fins a l'exhauriment total del producte de partida (**Esquema 4.11**). En tots els casos les reaccions van ser ràpides i netes. Un cop acabada la reacció es va refredar la barreja i es va basificar amb hidròxid sòdic. Seguidament es va eliminar el dissolvent i el producte es va purificar mitjançant una filtració a través de sílice.



Esquema 4.11: Hidròlisi de les diferents pirimidines del tipus (**247**)

Els resultats obtinguts en aquesta etapa es resumeixen a la **Taula 4.2**. En tots els casos es van obtenir els productes desitjats amb rendiments superiors al 70 %.

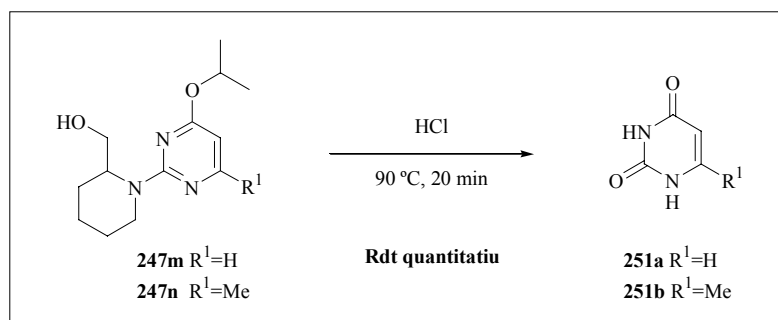
Entrada	Pirimidina inicial	R ¹	Aminoalcohol	Compost/Rdt.	
i	(247a)	H	(246a)	(248a)	86 %
ii	(247b)	Me	(246a)	(248b)	97 %
iii	(247c)	H	(246b)	(248c)	97 %
iv	(247d)	Me	(246b)	(248d)	87 %
v	(247e)	H	(246c)	(248e)	75 %
vi	(247g)	Me	(246c)	(248g)	71 %
vii	(247i)	Ph	(246e)	(248i)	95 %
viii	(247j)	Me	(246e)	(248j)	85 %
ix	(247l)	Me	(246f)	(248l)	94 %

Taula 4.2: Resultats de la reacció d'hidròlisi del grup isopropoxi utilitzant HCl

Malauradament, quan es van tractar les pirimidines (**247m**) i (**247n**) amb àcid clorhídric a 90 °C no es van obtenir els compostos esperats. El que s'obtenia eren els derivats uracílics del tipus (**251**). Les pirimidines (**247m**) i (**247n**) tenen en comú la presència d'un anell de piperidina unit a l'anell de

¹⁰⁸ (a) Snider, B.B.; Xie, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7021-7024. (b) Isbecque, D.; Promel, R.; Quinaux, R.C.; Martin, Q.H. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1317-1321.

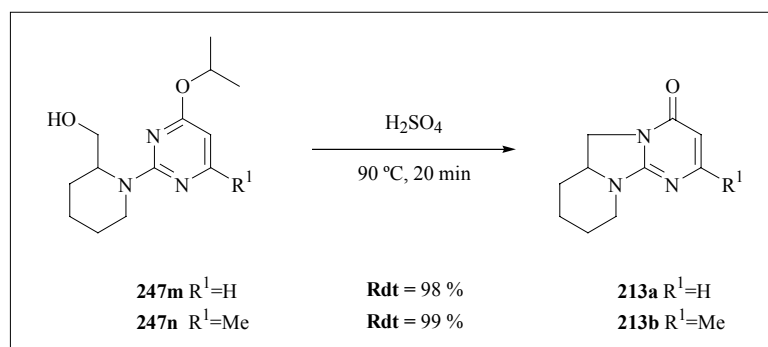
pirimidina a la posició 2-. Aquest grup piperidínic va resultar ser molt làbil en presència d'àcid clorhídric (**Esquema 4.12**).



Esquema 4.12: Intent d'hidròlisi selectiva del grup isopropoxi de les pirimidines (**247m**) i (**247n**)

4.2.1. Ciclació intramolecular utilitzant àcid sulfúric

Amb la intenció de trobar unes condicions que poguessin hidrolitzar selectivament el grup isopropoxi, es va decidir substituir l'àcid clorhídric per àcid sulfúric. **Sorprenentment**, quan es van tractar les pirimidines (**247m**) i (**247n**) amb àcid sulfúric a 90 °C es van obtenir directament les imidazo[1,2-*a*]pirimidinones del tipus (**213**) amb rendiments pràcticament quantitius (**Esquema 4.13**).



Esquema 4.13: Ciclació intramolecular de les pirimidines (**247m**) i (**247n**)

Aquest resultat va ser molt interessant, ja que ens permetia realitzar la reacció d'hidròlisi i l'etapa de ciclació *one-pot*, amb uns rendiments pràcticament quantitius. A més, s'obtenia de manera totalment regioselectiva els isòmers (**213a**) i (**213b**). Tal com s'ha comentat en la introducció, aquesta ciclació intramolecular tant es pot donar per l'*N*(3) com per l'*N*(1), amb la qual cosa s'obtenen els dos possibles regioisòmers (**213**) i (**215**) (**Figura 4.6**). L'elucidació estructural d'aquests isòmers es va realitzar gràcies a experiments **nOe** i **HMBC**. Aquests resultats es discuteixen en l'*apartat 4.2.3*.

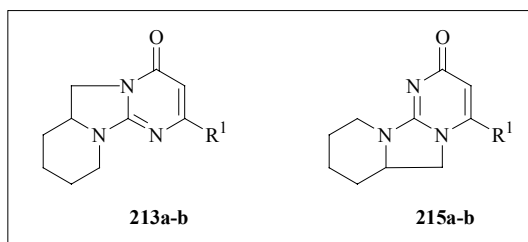
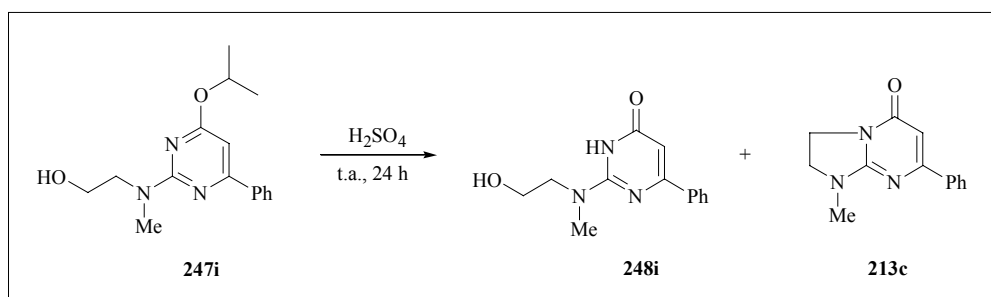


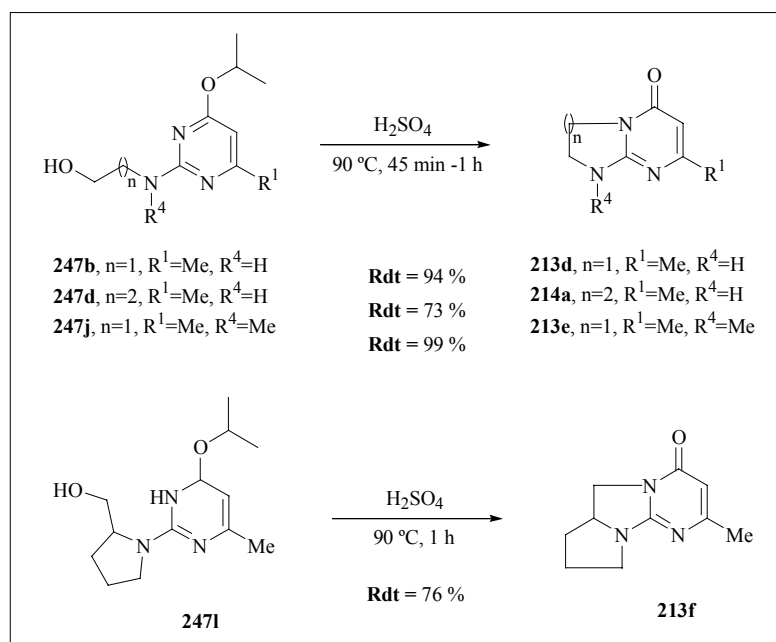
Figura 4.6: Dos regioisòmers possibles en l'etapa de ciclació intramolecular

Aprofitant que era una metodologia molt senzilla i que donava uns resultats excel·lents, es va decidir estudiar alguns aspectes més d'aquesta reacció. Així, es va intentar realitzar la ciclació a temperatures més baixes (temperatura ambient). Es va poder comprovar que la reacció tenia lloc, però només parcialment. Després de deixar reaccionar la pirimidinona (**247i**) a temperatura ambient durant 24 hores, es va observar (per CCP) que havien aparegut 2 compostos: el compost (**248i**), producte de la hidròlisi de la pirimidina de partida, i el compost bicíclic (**213c**) (**Esquema 4.14**). En escalfar aquesta mescla fins a 90 °C, tot el producte (**248i**) es va transformar en el compost (**213c**) en només 20 minuts, i es va obtenir el compost bicíclic amb un 95% de rendiment. Per tant sembla indispensable utilitzar temperatures altes perquè la reacció de ciclació sigui completa.



Esquema 4.14: Reacció del compost (**247i**) amb àcid sulfúric a temperatura ambient

Seguidament, es van preparar altres imidazo[1,2-*a*]pirimidinones (**213d-g**) i pirimido[1,2-*a*]pirimidinones (**214a**) a partir del tractament amb àcid sulfúric de la 4-isopropoxipirimidina corresponent. A l'**Esquema 4.15** es mostren els compostos obtinguts amb els rendiments respectius.

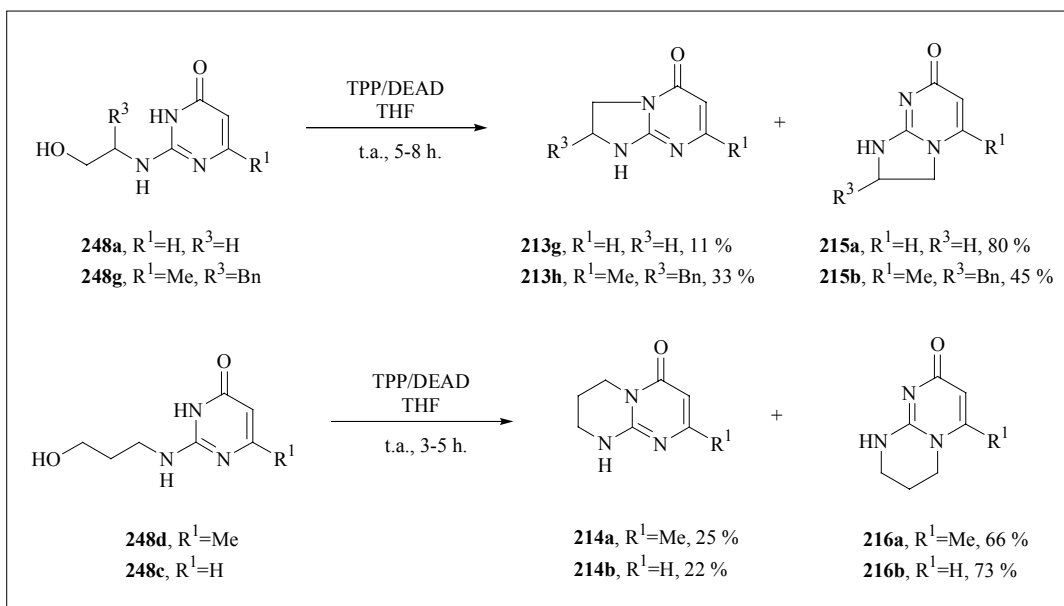


Esquema 4.15: Bicycles i tricicles (**213f**) preparats mitjançant la ciclació amb àcid sulfúric

4.2.2. Ciclació intramolecular mitjançant una reacció de Mitsunobu

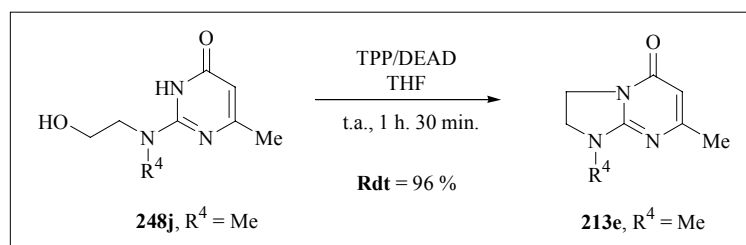
Malgrat que s'havien obtingut amb èxit els bicycles (i tricicles, en alguns casos) a través d'una ciclació en medi àcid, es va continuar endavant amb la idea inicial de ciclar les pirimidinones (**248**) mitjançant una reacció de Mitsunobu. La ciclació dels derivats (**248**) sota les condicions de Mitsunobu va conduir a la formació d'una barreja de dos compostos regioisomèrics (**Esquema 4.16**).

El procediment experimental d'aquesta reacció va consistir a afegir la trifenilfosfina sobre una suspensió de les diverses 4(3*H*)-pirimidinones (**248**) en THF anhidre. Seguidament, i a 0 °C, es va afegir lentament el DEAD. El sistema es va deixar a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen fins a l'exhauriment total de les pirimidinones (**248**). A l'**Esquema 4.16** es mostren els compostos obtinguts gràcies a aquesta metodologia amb els rendiments respectius. Tal com s'ha comentat, en tots els casos es va obtenir una barreja d'isòmers amb bons rendiments globals. Aquests dos isòmers es van separar i purificar fàcilment mitjançant cromatografia flash. En tots els casos l'isòmer majoritari va ser el compost que provenia de la ciclació pel *N*(1) (compostos **215** i **216**).



Esquema 4.16: Resultats de la ciclació intramolecular dels compostos (**248**) a través d'una reacció de Mitsunobu

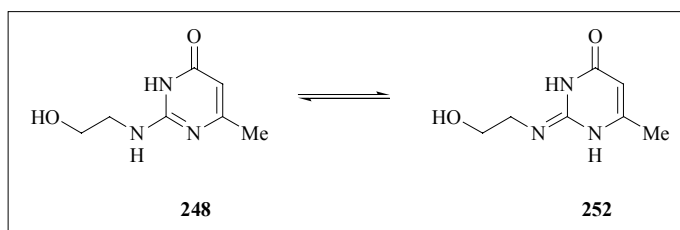
No obstant això, quan el *N* en posició 2- en l'anell de pirimidinona tenia un substituent alquílic, com per exemple en la pirimidinona (**248j**, R⁴ = Me), la reacció de Mitsunobu va tenir lloc de manera totalment regioselectiva i amb un rendiment pràcticament quantitatiu. Només es va obtenir l'isòmer (**213e**) que provenia de la ciclació intramolecular a través del *N*(3) (**Esquema 4.17**).



Esquema 4.17: Reacció de Mitsunobu amb el grup amino terciari

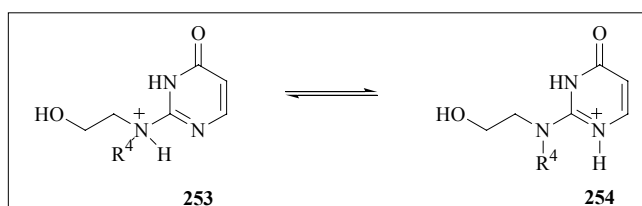
En la discussió sobre l'*N* versus l'*O*-alquilació dels anells de 4(3*H*)-pirimidinona en el capítol 2 (**Esquema 2.10**), ja s'ha comentat que les alquilacions d'aquests compostos generalment es produeixen al *N*(3). No obstant això, quan l'anell de pirimidinona conté un substituent tautomeritzable en posició 2- llavors és possible l'alquilació del *N*(1). Aquesta fet s'ha comprovat en la ciclació mitjançant la reacció de Mitsunobu. Així, s'ha vist que en la reacció de Mitsunobu amb les pirimidinones (**248**) que presenten una amina secundària en posició 2- s'obté la ciclació intramolecular a través del *N*(3) i també del *N*(1). Probablement, la reacció d'alquilació del *N*(1) té lloc a través de la forma tautomèrica (**252**) (**Esquema 4.18**). En canvi quan l'amina en posició 2- és terciària, per

exemple la pirimidinona (**248j**) ($R^4 = \text{Me}$), no és possible la formació del tautòmer (**252**) i per tant no s'obté l'isòmer que prové de la ciclació pel $N(1)$.



Esquema 4.18: Equilibri tautomèric dels compostos (**248**)

Pel que respecte a la ciclació amb àcid sulfúric, la regioselectivitat total que ha demostrat, independentment de quin sigui el grup R^4 , podria ser deguda a la protonació del grup amino exocíclic, la qual generaria el compost (**253**) que estaria en equilibri amb la seva forma tautomèrica (**254**) (**Esquema 4.19**).



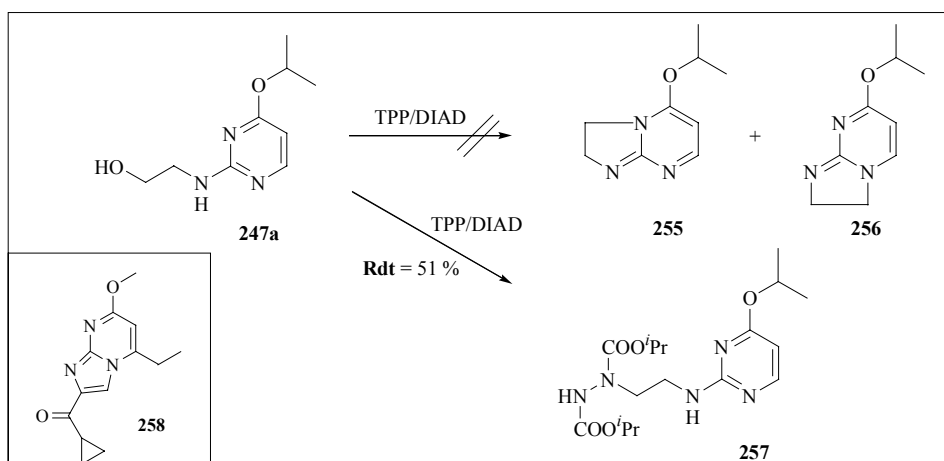
Esquema 4.19: Protonació dels anells de pirimidinona.

Una altra prova realitzada va ser la ciclació intramolecular de la 4-isopropoxipirimidina (**247a**) (**Esquema 4.20**). Amb aquest experiment es pretenia intentar obtenir el bicicle (**255**) i/o el (**256**) i estudiar la regioselectivitat en aquesta reacció. Els bicicles (**255**) i (**256**) eren interessants, ja que ens permetien intercanviar el grup isopropil per altres grups alquílics, amb la qual cosa els productes finals haurien tingut un element nou de diversitat molecular. Tot i que aquestes 7-alcoksi-imidazo[1,2-*a*]pirimidines estan molt poc descrites a la literatura, es pot trobar algun exemple que presenta activitat biològica. Per exemple, el compost (**258**), el qual és un agonista dels receptors benzodiazepínic¹⁰⁹ (**Esquema 4.20**).

La reacció de la isopropoxipirimidina (**247a**) amb el DIAD i la TPP en THF no va portar a l'obtenció dels bicicles esperats (**255**) i (**256**), sinó que es va obtenir un compost que presentava tres grups isopropils en el seu espectre de RMN de protó i carboni. Finalment, gràcies a l'espectrometria de

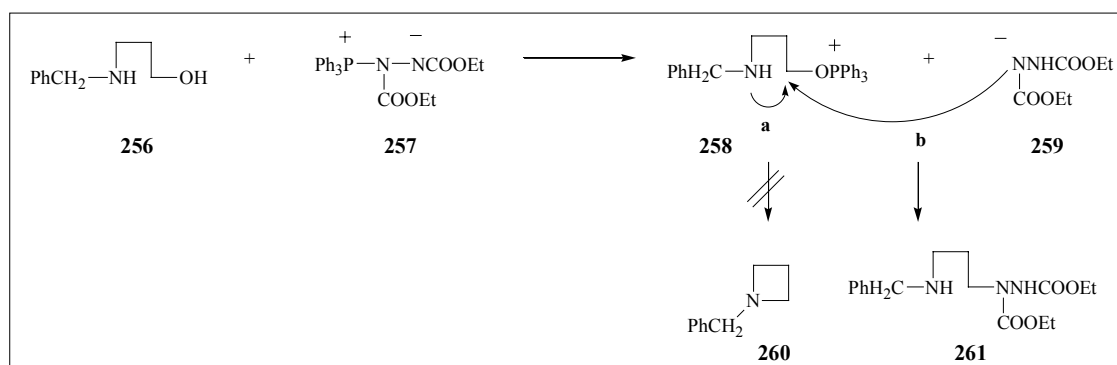
¹⁰⁹ June, H.L.; Eggers, M.W.; Warren-Reese, C.; DeLong, J.; Ricks-Cord, A.; Durr, L.F.; Cason, C.R. *Eur. J. Pharm.* **1998**, *350*, 151-158.

masses es va assignar aquest compost al derivat d'hidrazina (**257**) (**Esquema 4.20**). Es va intentar també la substitució del azodicarboxilat de diisopropil (DIAD) pel azodicarboxilat de dietil (DEAD), i es va comprovar que el compost que s'obtenia presentava un grup isopropil i dos grups etil en el seu espectre de RMN de protó. D'aquesta manera es va confirmar que la hidrazina que es genera en la reacció de Mitsunobu, passa a formar part de l'estructura final del compost (**257**).



Esquema 4.20: Intent de ciclació del compost (**247a**) a través d'una reacció de Mitsunobu

En una síntesi d'azetidines mitjançant una reacció de Mitsunobu intramolecular, *Sammes i col·laboradors*¹¹⁰ descriuen aquesta reacció no desitjada. Els autors justifiquen l'obtenció d'aquest subproducte mitjançant l'atac de l'hidrazina en forma aniònica (**259**) sobre la sal d'alcoxifosfoni (**258**) (**atac b**), en comptes de l'atac intramolecular del grup amino (**atac a**), el qual els portaria a l'azetidina (**260**) desitjada. Els autors d'aquesta publicació esmenten que una possible solució seria disminuir la nucleofília de l'anió (**259**) mitjançant la seva protonació, o bé l'augment de la nucleofília del grup amino del compost (**258**) mitjançant la generació de l'anió corresponent.



Esquema 4.21: Síntesi d'azetidines a partir de 3-hidroxilamines (**256**). Reaccions laterals sota les condicions de Mitsunobu

¹¹⁰ Sammes, P.G.; Smith, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 682-684.

4.2.3. Caracterització dels regioisòmers (214a) i (216a)

L'elucidació estructural dels compostos bicíclics (**213-216**) es va portar a terme mitjançant experiments de ressonància magnètica nuclear (^1H i ^{13}C), espectroscòpia d'FT-IR i espectrometria de masses. A més, tal i com s'ha comentat a l'*apartat 4.2.1*, l'assignació dels dos regioisòmers va ser possible gràcies a experiments **nOe** i **HMBC** realitzats amb els isòmers (**214a**) i (**216a**).

Pel que fa als experiments de **nOe diferencial**, quan s'irradia els protons del grup metil de la pirimido[1,2-*a*]pirimidinona (**216a**) es produeix efecte nOe en el protó **d** de l'anell de pirimidinona i en els protons **a** de l'anell de pirimidina. En canvi quan s'irradia els protons **a** de la pirimido[1,2-*a*]pirimidinona (**214a**) no s'observa efecte nOe amb els protons del grup metil de l'anell de pirimidinona (**Figura 4.7**). A la **Figura 4.7** es mostra l'espectre de nOe diferencial de la pirimido[1,2-*a*]pirimidinona (**216a**).

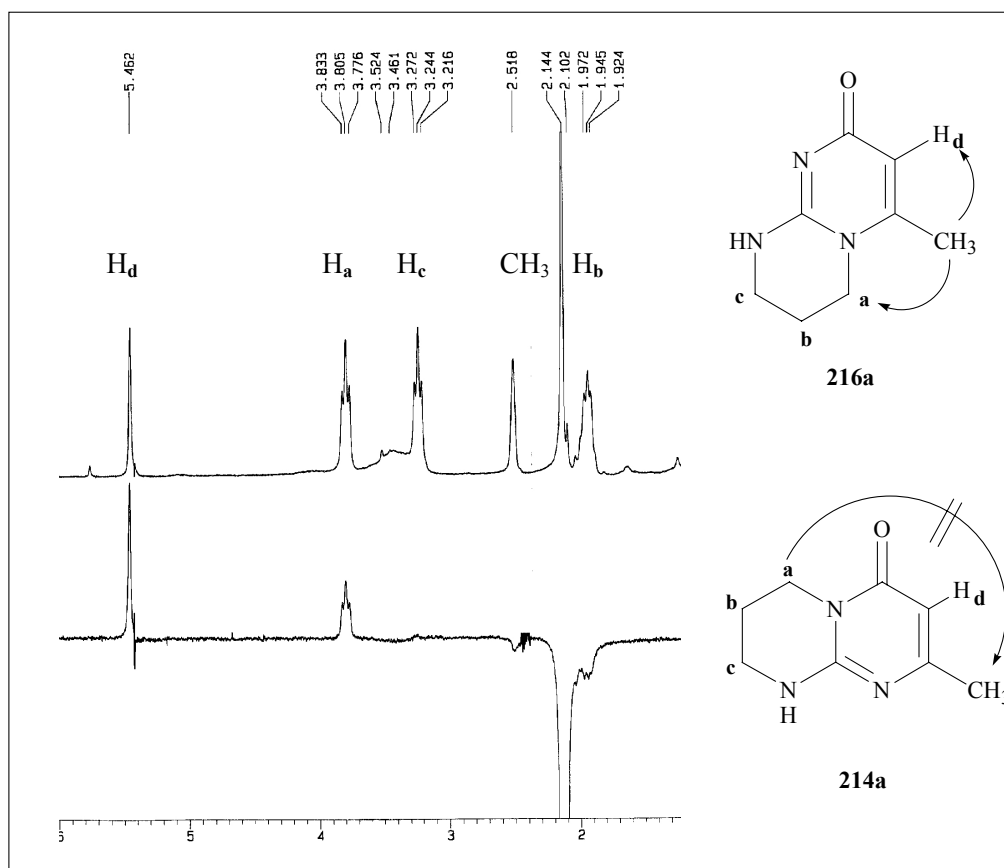


Figura 4.7: Espectre NOE diferencial del compost (**216a**),

Per tal de reforçar els resultats obtinguts amb els experiments **nOe**, es van realitzar experiments de ressonància bidimensional **HMQC** i **HMBC** dels regioisòmers bicíclics (**214a**) i (**216b**).

En la **Figura 4.8** es mostra l'espectre **HMBC** (correlació protó-carboni a més d'un enllaç) del compost (**214a**). En aquest espectre els senyals més importants per determinar l'estructura d'aquest regioisòmer són els següents:

- Senyal 1: Correspon a l'acoblament entre el **C(II)** i el **H(d)**.
- Senyal 2: Correspost a l'acoblament entre el **C(III)** i el **H(d)**.
- Senyal 3: Correspon a l'acoblament entre el **C(I)** i els **H(a)**.
- Senyal 4: Correspon a l'acoblament entre el **C(II)** i els **H(a)**.
- Senyal 5: Correspon a l'acoblament entre el **C(I)** i els **H(c)**.
- Senyal 6: Correspon a l'acoblament entre el **C(III)** i els **H(CH₃)**.

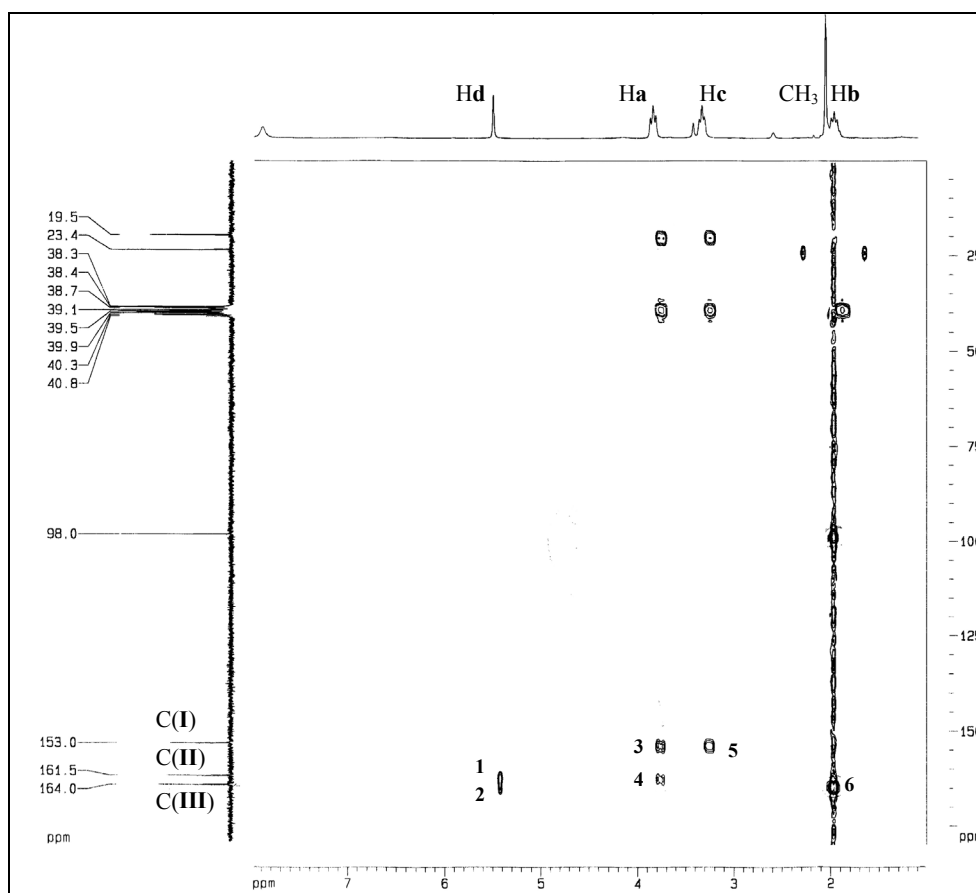
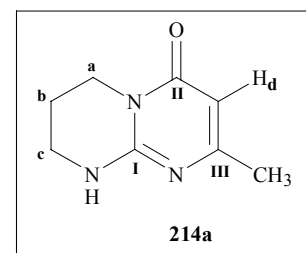
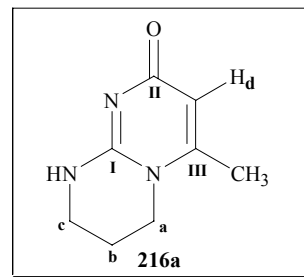


Figura 4.8: Espectre **HMBC** del compost (**214a**)

El fet que els **H(a)** presentin dos acoblaments amb carbonis quaternaris (concretament el carboni del carbonil i el **C(I)**) i en canvi els **H(c)** només presenten acoblament amb el **C(I)** permet elucidar l'estructura del bicicle (**214a**).

En la **Figura 4.9** es mostra l'espectre **HMBC** del compost (**216a**). Els senyals que més destaquen per determinar l'estructura d'aquest compost són:

- Senyal **1**: Correspon a l'acoblament entre el **C(III)** i el **H(d)**.
- Senyal **2**: Correspon a l'acoblament entre el **C(III)** i els **H(a)**.
- Senyal **3**: Correspon a l'acoblament entre el **C(I)** i els **H(a)**.
- Senyal **4**: Correspon a l'acoblament entre el **C(I)** i els **H(c)**.
- Senyal **5**: Correspon a l'acoblament entre el **C(III)** i els **H(CH₃)**.



Cal esmentar que en l'espectre **HMBC** d'aquest compost no s'observa el senyal corresponent entre el **H(d)** i el **C(II)**.

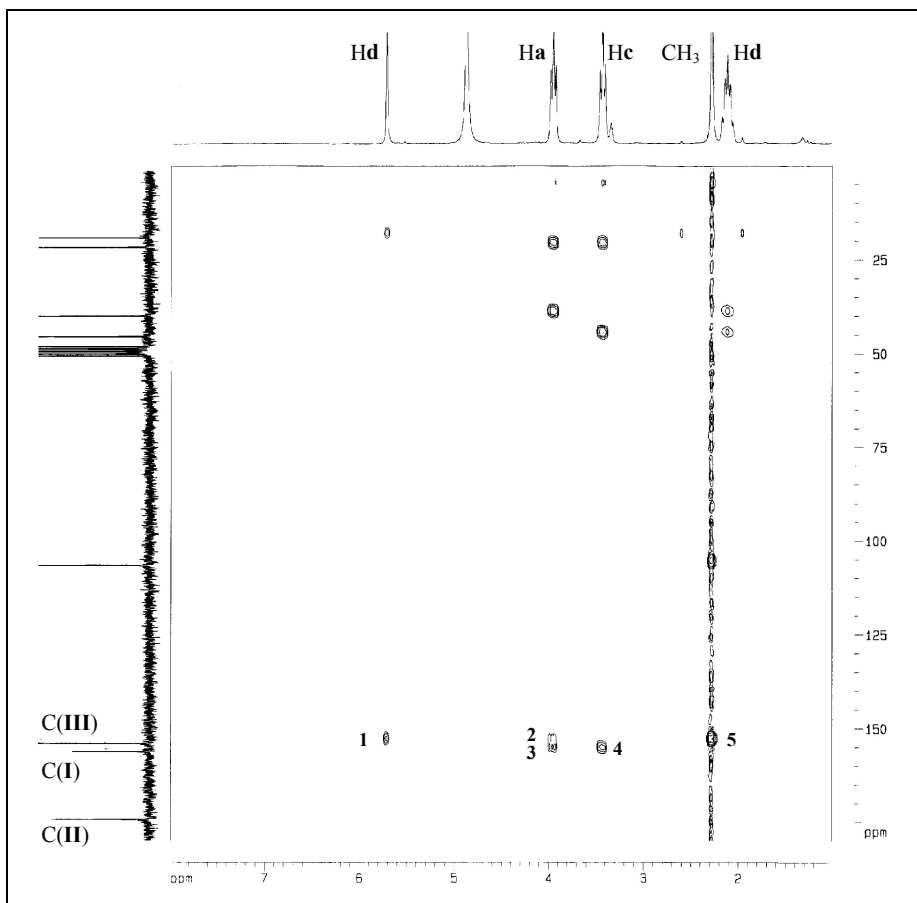


Figura 4.9: Espectre **HMBC** del compost (**216a**)

El fet que els **H(a)** presentin dos acoblaments amb carbonis quaternaris (concretament el **C(I)** i el **C(III)**) i en canvi els **H(c)** només presenten acoblament amb el **C(I)** permet elucidar l'estructura del bicicle (**216a**).

A part d'aquests espectres de ressonància bidimensionals també es va poder elucidar l'estructura del regioisòmer (**215b**) per difracció de raigs X de monocristall¹¹¹ (**Figura 4.10**).

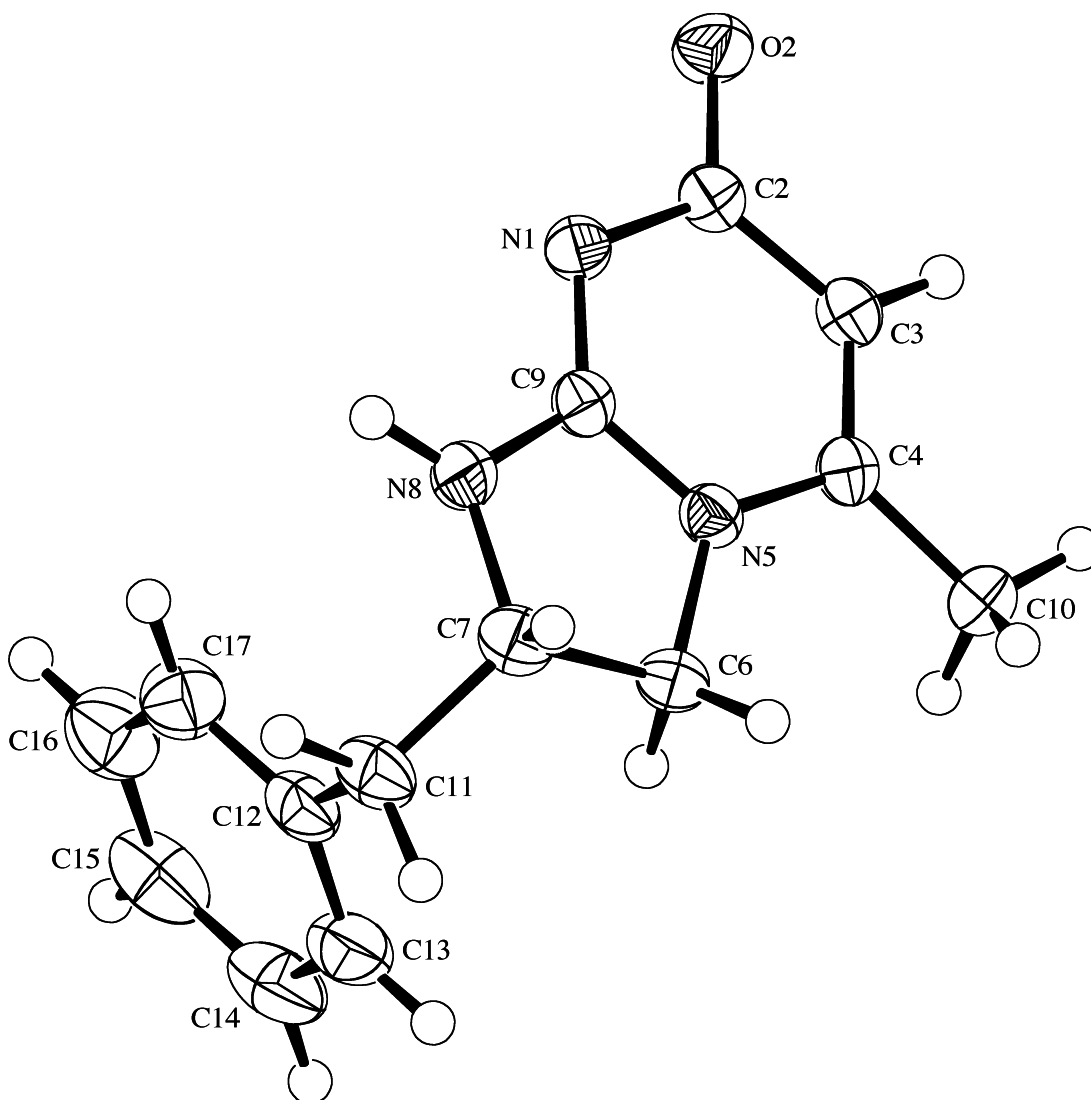


Figura 4.10: ORTEP-Plot de la imidazo[1,2-*a*]pirimidinona (**215b**)

En resum, gràcies a la metodologia desenvolupada al capítol 3, s'han pogut obtenir diverses 4(3*H*)-pirimidinones (**248**) substituïdes en posició 2- amb diferents β - i γ -aminoalcohols. La ciclació intramolecular d'aquests compostos ha conduït a la formació d'imidazo[1,2-*a*]pirimidinones i pirimido[1,2-*a*]pirimidinones. Quan s'ha utilitzat la reacció de Mitsunobu en el procés de ciclació, s'han obtingut dos regioisòmers (**213** o **214**) i (**215** o **216**) si el grup R⁴ és un àtom d'hidrogen. En canvi, quan aquest grup és un metil, només s'ha obtingut l'isòmer (**213**) amb molt bon rendiment. La

¹¹¹ Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.

utilització d'àcid sulfúric permet la hidròlisi del grup isopropoxi i la ciclació intramolecular de manera simultània i completament regioselectiva. A més, en tots els casos estudiats l'únic compost que s'obté és l'isòmer **(213)** o **(214)** amb molt bons rendiments. L'assignació regioquímica d'aquests dos isòmers es va realitzar gràcies a experiments **nOe** i **HMBC**. A més, l'estructura del compost **(215b)** es va poder elucidar inequívocament per difracció de raigs X de monocristall.

5. Síntesi d'aminoàcids no naturals mitjançant una reacció multicomponent: reacció de Petasis

5.1 Introducció i objectius.....	99
5.2 Resultats i discussió.....	111

5.1. Introducció i objectius

Els α -aminoàcids han estat un focus de gran interès en diferents àrees de la ciència durant més de 150 anys. És ben conegut que els α -aminoàcids són essencials per a la vida mateixa ja que constitueixen la unitat fonamental dels pèptids, de les proteïnes i de molts altres productes naturals. Constitueixen una de les cinc classes més importants de productes naturals i presenten rellevants i variades funcions biològiques.¹¹²

Històricament, els α -aminoàcids s'han dividit entre els vint proteïnogènics i els no proteïnogènics. Un gran nombre d'aminoàcids no proteïnogènics dissenyats per l'home s'han aplicat de manera important en els àmbits farmacèutic, agroquímic i com a additius alimentaris.¹¹³ Així mateix, han estat objectius clàssics en síntesi orgànica i també s'han utilitzat com a compostos de partida quirals en catàlisi o síntesi asimètrica.¹¹⁴

Un tipus molt interessant i important d' α -aminoàcids no proteïnogènics el constitueixen les arilglícines.¹¹⁵ La seva obtenció a partir de fonts naturals no és freqüent, però ha esdevingut més habitual en els darrers anys. Una de les fonts més habituals d'arilglícines la constitueixen els antibiòtics glicopeptídics. L'any 1956 es va descobrir el primer antibiòtic d'aquest tipus: la **vancomicina (264)**. La seva estructura (no elucidada completament fins als anys 80) consisteix en un heptapèptid cíclic en el qual tres dels residus són arilglícines (**Figura 5.1**). La vancomicina s'aïlla d'*Amycolatopsis orientalis* i presenta activitat contra bacteris gram-positius.¹¹⁶

Arran del descobriment de la vancomicina s'han aïllat i caracteritzat molts altres antibiòtics glicopeptídics com ara la **ristocetina**,¹¹⁷ la **teicoplanina**,¹¹⁸ l'**avoparcina**,¹¹⁹ i l'**actaplanina**.¹²⁰ L'aïllament i caracterització de nous antibiòtics glicopeptídics continua sent un camp de recerca molt important, tal com testimonia la gran quantitat de literatura existent respecte al tema.¹²¹

¹¹² Barret, G.C. *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Chapman and Hall, 1985.

¹¹³ Collins, A.N.; Sheldrake, G.N.; Crosby, J. *Chirality in Industry*, John Wiley & Sons, 1992.

¹¹⁴ Atkinson, R.S.; *Stereoselective Synthesis*, John Wiley & Sons, 1995.

¹¹⁵ Williams, R.M.; Hendrix, J.A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889-917.

¹¹⁶ Williams, D.H.; *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 364-369.

¹¹⁷ Harris, C.M.; Kibby, J.J.; Fehlner, J.R.; Raabe, H.B.; Barber, T.A.; Harris, T.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 437-445.

¹¹⁸ Hunt, A.H.; Molloy, R.M.; Occolowitz, J.L.; Marconi, G.G.; Debono, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4891-4895.

¹¹⁹ McGarhen, W.J.; Martin, J.H.; Morton, G.O.; Hargreaves, R.T.; Leese, R.A.; Lovell, F.M.; Ellestad, G.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2237-2239.

¹²⁰ Hunt, A.H.; Debono, M.; Merkel, K.E.; Barnhart, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 635-640.

¹²¹ (a) Zhu, J.P.; Laib, T.; Chastanet, J.; Beugelmans, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2517-2519. (b) Sharman, G.J.; Williams, D.H. *Chem. Commun.* **1997**, *7*, 723-724. (c) Vanwageningen, A.M.A.; Staroske, T.; Williams, D.H. *Chem. Commun.* **1998**, *11*, 1171-1172.

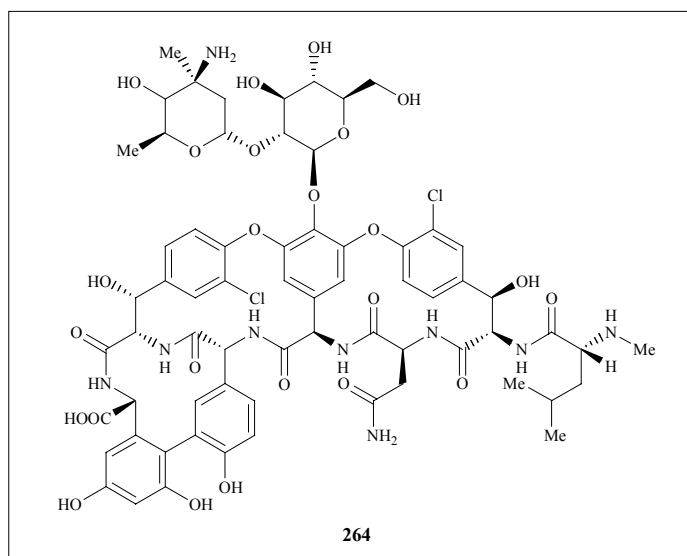


Figura 5.1: Estructura de l'antibiòtic vancomicina

Una altra font natural d'arilglícines la constitueix la família dels antibiòtics β -lactàmics monocíclics coneguts com a **nocardicines**¹²² (**265**). La **nocardicina A** és la més coneguda i el membre més actiu d'aquesta família de compostos, i va ser aïllada de la *Nocardia uniformis* (**Figura 5.2**).

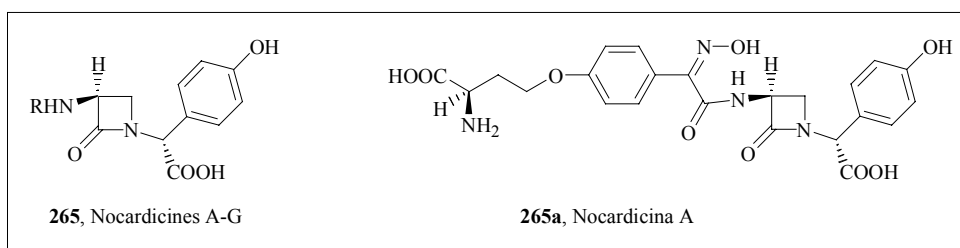


Figura 5.2: Estructura general de les nocardicines A-G. Exemple de la nocardicina A

A més de les arilglícines naturals, també s'han descrit en la literatura tot un seguit d'arilglícines sintètiques.¹²³ Entre aquestes destaquen les D-arilglícines, que es troben formant part de la cadena lateral de penicil·lines semisintètiques i cefalosporines com ara la **cefalexina** (**266**), el **cefadroxil** (**267**) i l'**amoxicil·lina** (**268**) (**Figura 5.3**).

¹²² Townsend, C.A.; Brown, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 913-918.

¹²³ (a) Vilanova, B.; Frau, J.; Donoso, J.; Muñoz, F.; Blanco, F.G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, *11*, 2439-2444. (b) Weston, G.S.; Blázquez, J.; Baquero, F.; Shoichet, B.K. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4577-4586.

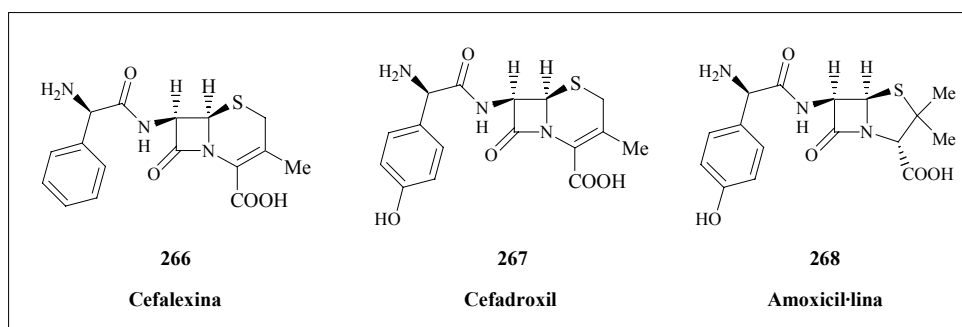


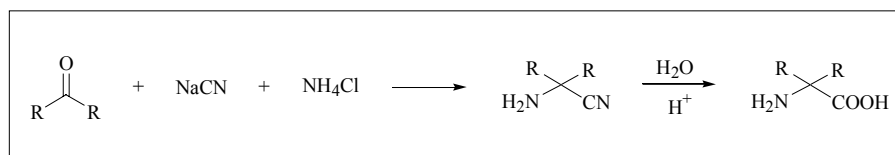
Figura 5.3: Exemples d'antibiòtics β -lactàmics

5.1.1. Reaccions multicomponent en la síntesi d'aminoàcids

En els últims anys hi ha hagut un interès creixent per trobar nous mètodes per obtenir aminoàcids no naturals que puguin ser utilitzats com a *building blocks* en el món de la química combinatòria i en la recerca de nous fàrmacs.¹²⁴ Dins d'aquests mètodes, les reaccions multicomponent són especialment interessants. La **síntesi de Strecker** i la **reacció d'Ugi** són dos exemples clàssics de reaccions multicomponent utilitzades en la síntesi d'aminoàcids i pèptids. Recentment, s'ha descrit una reacció tricomponent, anomenada **reacció de Petasis**, la qual permet la síntesi d' α -arilglícines¹²⁵ i d'aminoàcids β,γ -insaturats.¹²⁶

5.1.1.1. Síntesi de Strecker

En la *síntesi de Strecker*,¹²⁷ es preparen α -aminonitrils a partir del tractament d'aldehids o cetones amb cianur sòdic i clorur amoni (també es poden utilitzar amines primàries o secundàries). Posteriorment la hidròlisi del grup nitril a àcid permet l'obtenció dels α -aminoàcids corresponents. A l'**Esquema 5.1** es mostra una visió general d'aquesta síntesi.



Esquema 5.1: Exemple general de la síntesi de Strecker

¹²⁴ (a) Dolle, R.E. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 383-433. (b) Albericio, F.; Bryman, L.M.; Garcia, J.; Michelotti, E.L.; Nicolás, E.; Tice, C.M. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 290-300.

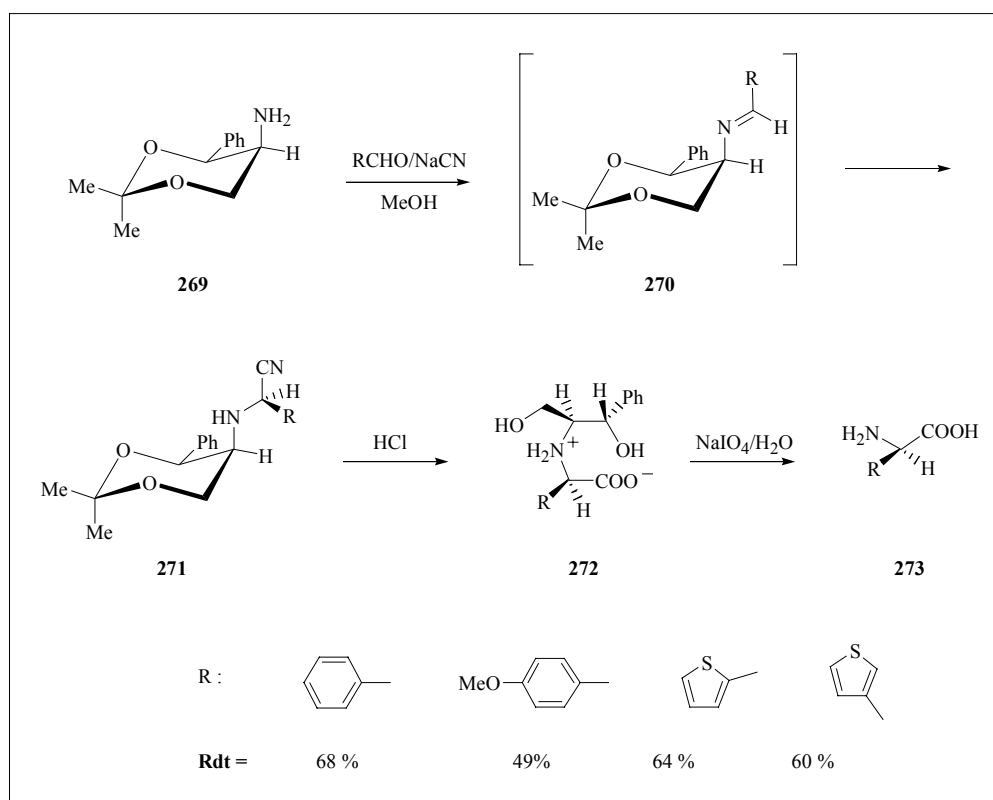
¹²⁵ Petasis, N.A.; Goodman, A.; Zavialov, I.A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16463-16470.

¹²⁶ Petasis, N.A.; Zavialov, I.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446.

¹²⁷ Smith, M.B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 5^a edició, Wiley, 2001.

La primera síntesi de Strecker asimètrica va ser publicada per *Harada i col·laboradors*¹²⁸ l'any 1963. Des d'aquell moment, l'estratègia general consisteix a generar una base de Schiff quiral per condensació d'un aldehyd i d'una amina òpticament pura.

Un exemple de la síntesi de Strecker aplicada a la preparació d'aril- i heteroarilglícines el constitueix el treball de *Weinges i col·laboradors*.¹²⁹ La característica més important d'aquest treball consisteix en el desenvolupament d'un mètode oxidatiu de l'auxiliar quiral que permet accedir a les arilglícines (**273**). Com es pot observar a l'**Esquema 5.2**, la condensació d'aldehyds aromàtics i heteroaromàtics amb l'amina quiral (**269**) en presència de cianur sòdic dona lloc als adductes (**271**), que es poden obtenir diastereoisomèricament purs per cristal·lització fraccionada. La hidròlisi del nitril i l'obertura de l'anell d'1,3-dioxà en medi àcid condueix als corresponents hidroxiàcids (**272**). El tractament d'aquests compostos amb periodat sòdic a pH = 3 provoca un trencament selectiu que condueix a les arilglícines esperades enantiomèricament pures (**273**).



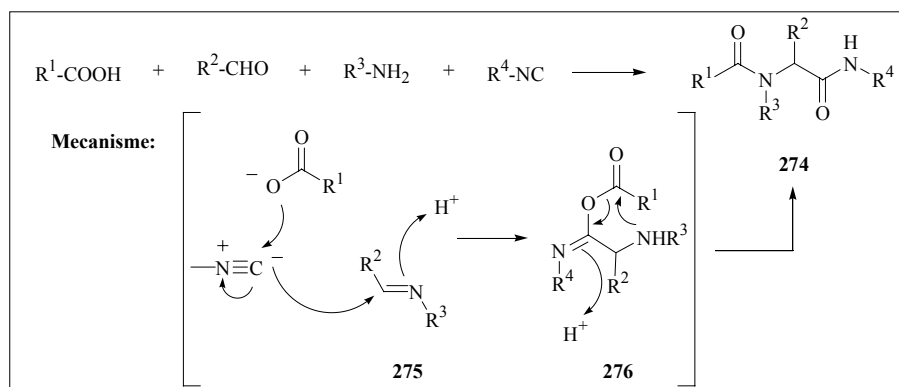
Esquema 5.2: Síntesi asimètrica de Strecker per *Weinges i col·laboradors*¹²⁹

¹²⁸ (a) Harada, K. *Nature* **1963**, 200, 1201. (b) Harada, K.; Okawara, T. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 707-710.

¹²⁹ (a) Weinges, K.; Brune, G.; Droste, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 212-218. (b) Weinges, K.; Brachmann, H.; Stahnecker, P.; Rodewald, H.; Nixdorf, M.; Irngartner, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 566-578. (c) Weinges, K.; Koltz, K.P.; Droste, H. *Chem. Ber.* **1980**, 113, 710-721.

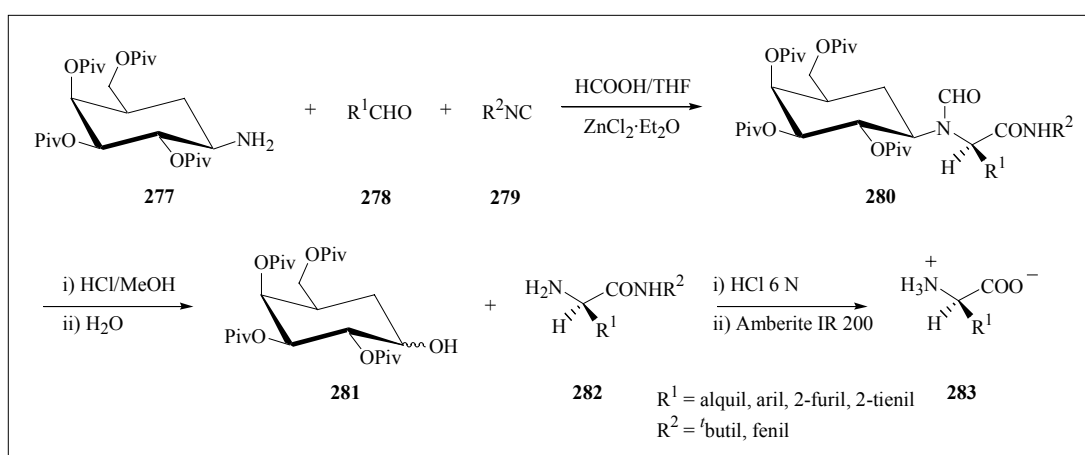
5.1.1.2. Reacció d'Ugi

La *reacció d'Ugi*¹³⁰ és una reacció tetracomponent en què es combinen un àcid carboxílic, un aldehyd, una amina primària o secundària i un isonitril per obtenir un dipèptid *N*-alquilat (**274**). El mecanisme d'aquesta reacció involucra en un primer pas la formació de la imina (**275**), la qual posteriorment reacciona amb l'àcid i l'isonitril per tal de generar l'aciloximina (**276**). En el cas d'amines primàries, aquesta espècie es pot reagrupar per donar el dipèptid (**274**) (**Esquema 5.3**).



Esquema 5.3: Exemple general de la reacció d'Ugi i mecanisme proposat en el cas que s'utilitzin amines primàries

Aquesta estratègia ha estat utilitzada per *Kunz i col·laboradors*¹³¹ en la síntesi d'aril i heteroarilglícines amb rendiments i pureses òptiques excel·lents. La reacció de la galactopiranosilamina (**277**) amb àcid fòrmic i diversos aldehyds i isonitrils, dona lloc als productes (**280**) diastereoisomèricament purs, després d'una recristal·lització. La posterior hidròlisi àcida en dos passos condueix a l'obtenció dels aminoàcids lliures (**283**) (**Esquema 5.4**).



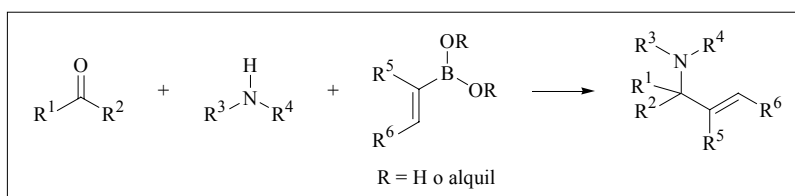
Esquema 5.4: Reacció d'Ugi asimètrica per *Kunz i col·laboradors*¹³¹.

¹³⁰ (a) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 810-819.

¹³¹ (a) Kunz, H.; Sager, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557-559. (b) Kunz, H.; Pfrenngle, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651-652.

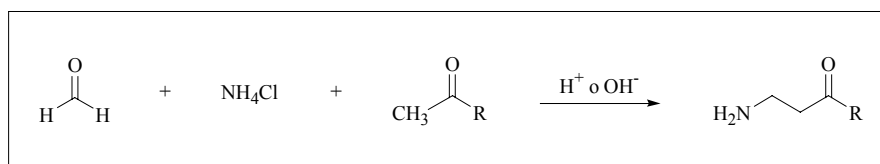
5.1.1.3. Reacció de Petasis

Petasis i col·laboradors han descrit darrerament una variació moderna de la reacció de Mannich. En aquesta reacció tricomponent es produeix una condensació entre un compost carbonílic, una amina i un àcid (o ester) vinil- o arilborònic (**Esquema 5.5**). Aquesta reacció se l'ha anomenat *BAM* (*boronic acid Mannich*), *BMR* (*boronic Mannich reaction*) o, simplement, *reacció de Petasis*.



Esquema 5.5: Esquema general de la reacció de Petasis

En la *reacció de Mannich*, el formaldehid (o altres aldehids) condensa amb una sal d'amoni (o bé amb una sal d'amina primària o secundària) i amb un compost que conté un protó àcid^{127,132} (**Esquema 5.6**). El producte obtingut se l'anomena una base de Mannich. La principal diferència entre la reacció de Mannich i la reacció de Petasis rau en la naturalesa del compost que actua com a nucleòfil. En el cas de la reacció de Petasis s'utilitzen com a nucleòfil diferents àcids o esters borònics.

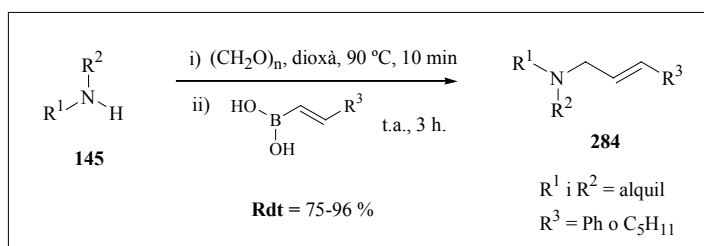


Esquema 5.6: Exemple general de la reacció de Mannich

L'any 1993 es va descriure una primera aproximació de la reacció de Petasis aplicada a la síntesi estereoselectiva d'al·lilamines (**284**).¹³³ Aquesta síntesi consistia en la condensació de diverses amines secundàries, formaldehid i diferents àcids vinilborònics (**Esquema 5.7**).

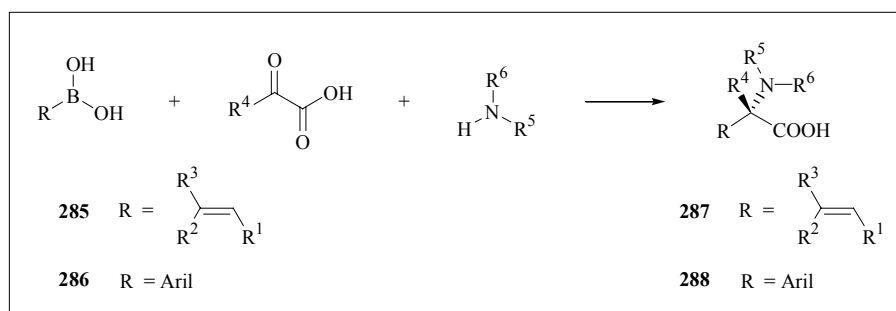
¹³² Tramonini; Angiolini *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791-1837.

¹³³ Petasis, N.A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583-586.



Esquema 5.7: Síntesi estereoselectiva d'α-arylglamines

Més endavant, el 1997, *Petasis i col·laboradors* van descriure aquesta reacció multicomponent utilitzant α-cetoàcids com a compostos carbonílics. Això els va permetre preparar diversos α-aminoàcids β,γ-insaturats¹²⁶ (**287**) quan el compost de partida era un àcid vinilborònic (**285**). Quan el compost de partida era un àcid arilborònic (**286**) s'obtenien diverses α-arylglamines¹²⁵ (**288**) (Esquema 5.8).



Esquema 5.8: Síntesi d'aminoàcids a través d'una reacció BAM

En els darrers anys diversos grups de recerca han utilitzat aquesta reacció per tal de preparar diferents tipus de compostos: anti-β-aminoalcohols,¹³⁴ piperazinones,¹³⁵ α-indolilglamines,¹³⁶ 2-hidroximorfolines,¹³⁷ àcids α-hidrazinocarboxílics,¹³⁸ entre d'altres.

Malgrat que és una reacció molt versàtil, no tots els materials de partida reaccionen amb la mateixa efectivitat. Així, les **amines** que donen un resultat més gran són les amines secundàries, o bé les amines primàries que presenten importants impediments estèrics. Les amines primàries poc impedides poden participar en reaccions laterals, com ara la doble participació en aquesta reacció per donar àcids

¹³⁴ (a) Petasis, N.A.; Zavialov, I.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798-11799. (b) Prakash, G.K.S.; Mandal, M.; Schweizer S.; Petasis, N.A.; Olah, G.A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3173-3176.

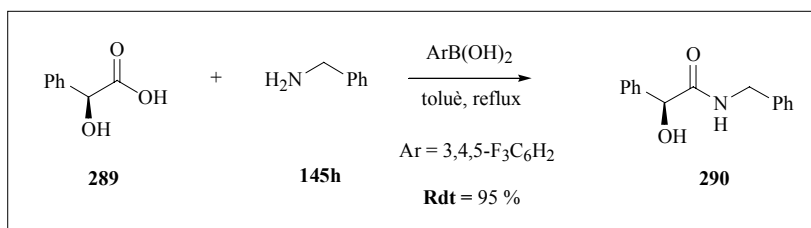
¹³⁵ Petasis, N.A.; Patel, Z.D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9607-9611.

¹³⁶ Jiang, B.; Yang, C.G.; Gu, X.H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2545-2547.

¹³⁷ Berré, F.; Debache, A.; Marsac, Y.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3591-3594.

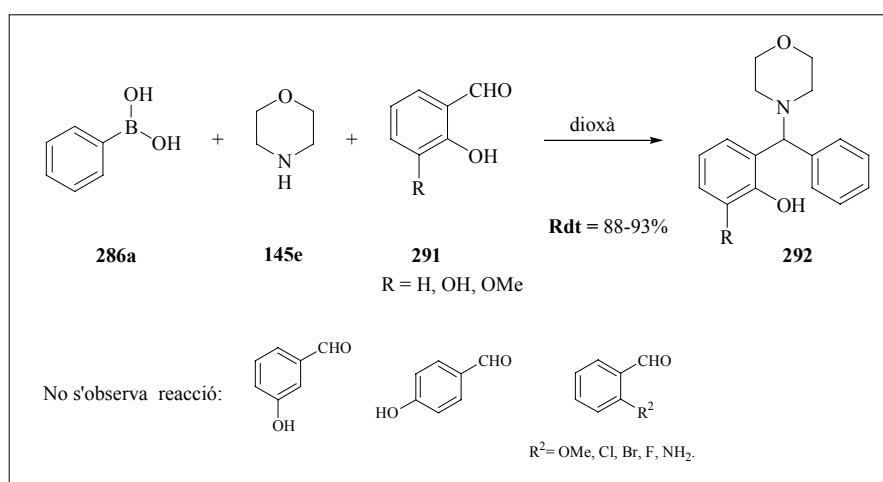
¹³⁸ Portlock, D.E.; Naskar, D.; West, L.; Li, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6845-6847.

iminodicarboxílics,¹²⁵ o bé la formació d'amides, procés que pot ser catalitzat per alguns àcids arilborònics electrodeficients¹³⁹ (**Esquema 5.9**).



Esquema 5.9: Síntesi d'amides catalitzades per àcids arilborònics

Respecte al **compost carbonílic**, pràcticament en tots els exemples descrits en la literatura s'utilitzen α -hidroxialdehids o bé àcid glioxàlic. En un estudi de *Wang i Finn*,¹⁴⁰ on s'intentava la condensació de l'àcid fenilborònic amb la morfolina i diferents benzaldehids, es va demostrar que, en aquest cas concret, la presència d'un hidroxil en posició *orto* en el benzaldehyd era imprescindible perquè la reacció es produís. A l'**Esquema 5.10** es mostren alguns exemples d'aquest treball, on es pot observar que la utilització del benzaldehyd amb un grup hidroxil en *meta* o en *para* no condueix als productes esperats (**292**). Quan es va substituir aquest grup hidroxil en *orto* per un grup metoxi, un halogen o un grup amino tampoc no es va observar cap reacció.



Esquema 5.10: Estudi de la reacció de Petasis amb diversos benzaldehyds

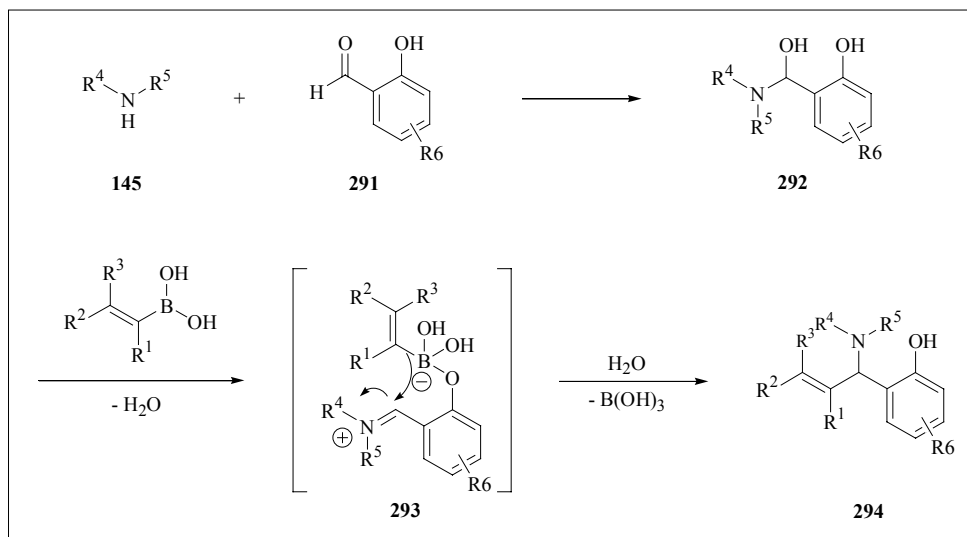
*Wang i Finn*¹⁴⁰ i també el grup de *Nicos Petasis*¹⁴¹ postulen un mecanisme que justifica la necessitat d'aquest grup hidroxil. En una primera etapa, la reacció entre l'amina i el compost carbonílic produeix

¹³⁹ Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196-4197.

¹⁴⁰ Wang, Q.; Finn, M.G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4063-4065.

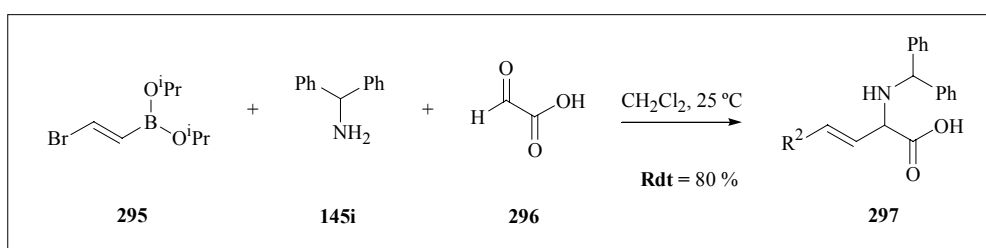
¹⁴¹ Petasis, N.A.; Boral, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 539-542.

l'intermedi (292), el qual reacciona amb l'àcid organoborònic per generar el complex de bor tetracoordinat (293). Aquesta espècie evoluciona cap al producte (294) via la formació d'un enllaç irreversible carboni-carboni (**Esquema 5.11**).



Esquema 5.11: Mecanisme de la reacció entre àcids borònics, amines i salicilaldehids

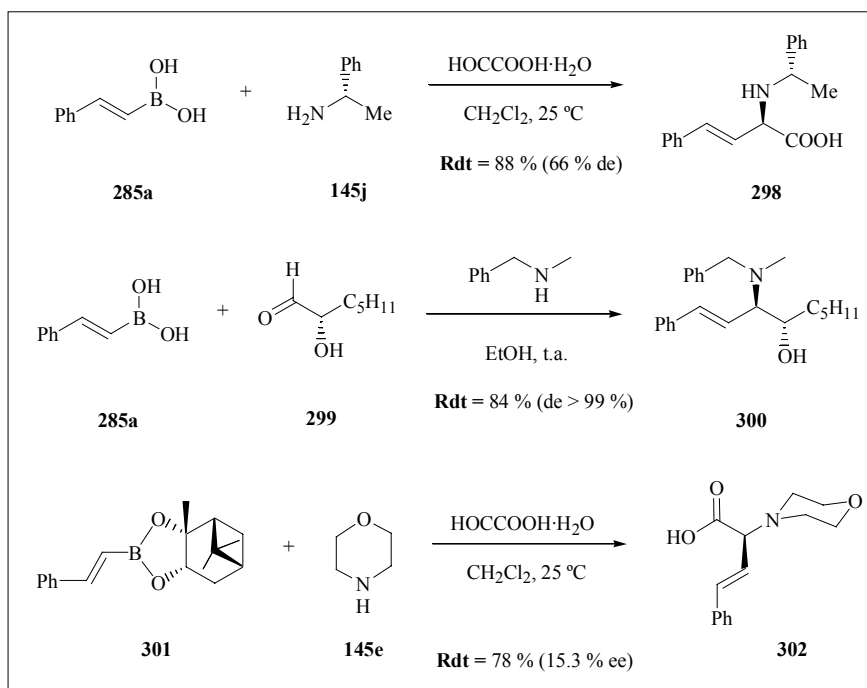
Pel que fa a l'últim component, el **compost de bor**, es descriuen exemples tant amb àcids arilborònics com amb àcids vinilborònics, aquests últims més reactius. En algun cas, però més esporàdicament, també s'utilitzen alguns esters borònics. Per exemple, la reacció de l'ester isopropílic (295) amb l'amina i l'àcid glioxàlic (296) condueix a l'obtenció de l'aminoàcid (297) amb un 80 % de rendiment¹²⁶ (**Esquema 5.12**).



Esquema 5.12: Utilització d'esters borònics en la reacció de Petasis

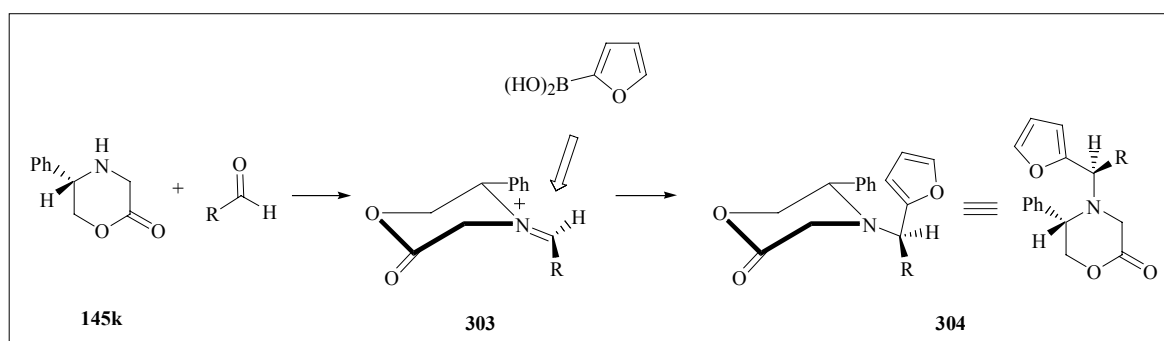
També existeixen versions asimètriques de la reacció de Petasis. La utilització d'amines, aldehids o bé esters borònics quirals permet l'obtenció del producte final amb bons excessos diastereoisomèrics. Cal

destacar que la utilització d'esters borònics permet que l'auxiliar quiral no acabi formant part del producte final (**302**). A l'**Esquema 5.13** es mostren exemples dels tres casos.^{126,134a,142}



Esquema 5.13: Exemples de la reacció de Petasis asimètrica

L'obtenció d'un diastereoisòmer majoritari (**304**) quan s'utilitzen amines quirals ha estat racionalitzada per *Harwood i col·laboradors*.¹⁴³ En el mecanisme proposat, en una primera etapa es forma la sal d'imini (**303**) per condensació entre l'al·ldehid i l'amina secundària. Aquesta estructura s'obté amb una conformació *E*. Seguidament, es produeix l'atac de l'àcid borònic per la cara més accessible d'aquesta sal (**Esquema 5.14**).

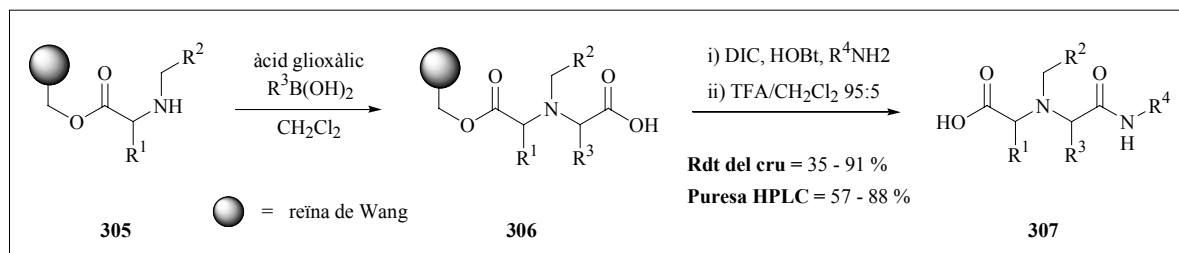


Esquema 5.14: Mecanisme proposat per a l'obtenció del diastereoisòmer majoritari (**304**) en la reacció de Petasis

¹⁴² Koolmeister, T.; Sodergren, M.; Scobie, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5969-5970.

¹⁴³ Currie, G.S.; Drew, M.G.B.; Harwood, L.M.; Hughes, D.J.; Luke, R.W.A.; Vickers, R.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 2982-2990.

La característica de reacció multicomponent que presenta la reacció de Petasis, el fet que la reacció es realitzi a temperatura ambient, sense condicions anhidres i que es puguin utilitzar un ampli ventall de dissolvents han fet que la reacció de Petasis sigui ideal per realitzar-la sobre suport sòlid i poder-la utilitzar en el camp de la química combinatòria. En la literatura es troben alguns exemples d'aquesta reacció adaptada a la síntesi sobre suport sòlid de diversos aminoàcids.¹⁴⁴ A l'**Esquema 5.15** es mostra l'aplicació de la reacció de Petasis a la síntesi dels compostos (**307**), utilitzant com a amina un aminoàcid unit sobre suport polimèric^{144a} (**305**).



Esquema 5.15: Síntesi d'aminoàcids en fase sòlida mitjançant la reacció de Petasis

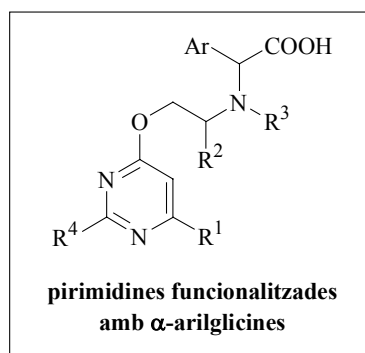
Els avantatges que presenta la reacció de Petasis respecte a la síntesi de Strecker o la síntesi d'Ugi, són que aquests mètodes utilitzen reactius que poden ser tòxics, com cianurs o isocianurs, i necessiten condicions més dràstiques de reacció, així com un pas addicional d'hidròlisi.

¹⁴⁴ (a) Klopfenstein, S.R.; Chen, J.J.; Golebiowski, A.; Li, M.; Peng, S.X.; Shao, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4835-4839.
 (b) Golebiowski, A.; Klopfenstein, S.R.; Chen, J.J.; Shao, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4841-4844.

5.1.2. Objectius

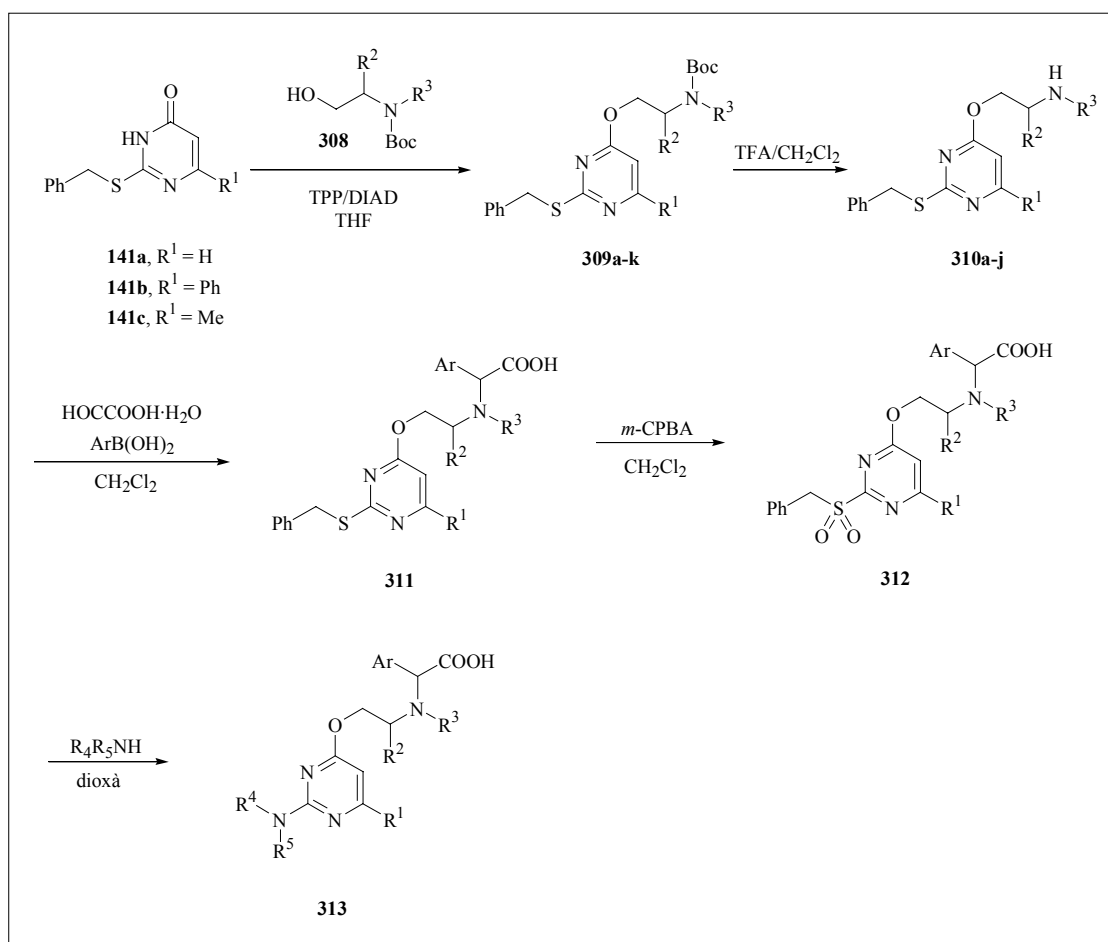
Els diversos objectius que es vol assolir en aquest capítol són:

- Funcionalitzar les pirimidines anteriorment sintetitzades amb restes d'arilglícines mitjançant la reacció multicomponent de Petasis, ja que la possibilitat d'incorporar aquests compostos en estructures peptidomimètiques els fa molt interessants.
- Un cop s'hagin obtingut les arilglícines unides a l'heterocicle, s'intentarà introduir diversitat molecular addicional a la posició 2- de l'anell de pirimidina mitjançant reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila amb diverses amines.
- Eventualment, una vegada s'hagi optimitzat la ruta sintètica, s'intentarà adaptar-la a la síntesi sobre suport sòlid per preparar una petita quimioteca d'aquests compostos.



5.2. Resultats i discussió

Per introduir una funcionalitat aminoàcid a l'estructura de l'anell de pirimidina ens vam proposar desenvolupar el procediment sintètic que es presenta a l'**Esquema 5.16**. Primerament, es prepararien les 4-alcoxipirimidines (**309**) a partir de l'alquilació de les 2-benzilsulfanilpirimidines (**141a-c**), amb diversos *N*-Boc-aminoalcohols, sota les condicions de la reacció de Mitsunobu. L'eliminació del grup protector Boc mitjançant un tractament acídic permetria disposar de les amines lliures (**310**). La condensació d'aquestes pirimidines amb l'àcid glioxàlic i diferents àcids arilborònics conduiria a l'obtenció de les α -arilglícines (**311**). Seguidament, i per introduir diversitat molecular addicional a la posició 2-, es procediria, com en els capítols anteriors, a l'oxidació de la funció sulfanil a sulfona seguida de les reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila amb diverses amines.



Esquema 5.16: Procediment general per a la síntesi de les pirimidines objectiu (**313**)

El primer pas d'aquest esquema sintètic és la síntesi de les 4-alcoxipirimidines (**309**) mitjançant una reacció de Mitsunobu amb diversos aminoalcohols protegits en forma de carbamat amb el grup Boc.

Al capítol 3 ja s'havia utilitzat aquesta reacció, amb molt bons resultats, fent servir alcohols més senzills (metanol, alcohol benzílic i isopropanol).

Els aminoalcohols escollits per preparar els compostos (**308**) són els que es mostren a la **Figura 5.4**. Es va utilitzar un ampli ventall d'amines *N*-Boc protegides: primàries (**308a-d**) i secundàries (**308e-g**), cícliques (**308f-g**) i acícliques (**308a-e**). Alguns d'aquests aminoalcohols són òpticament purs (**308b-d** i **308f**).

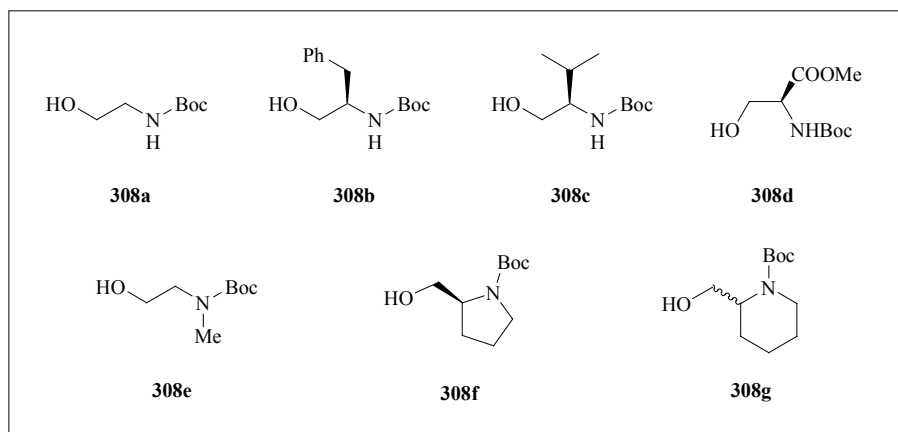
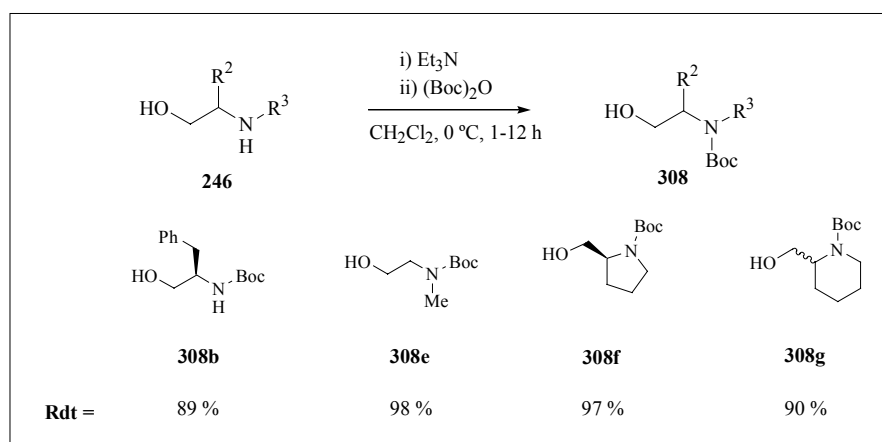


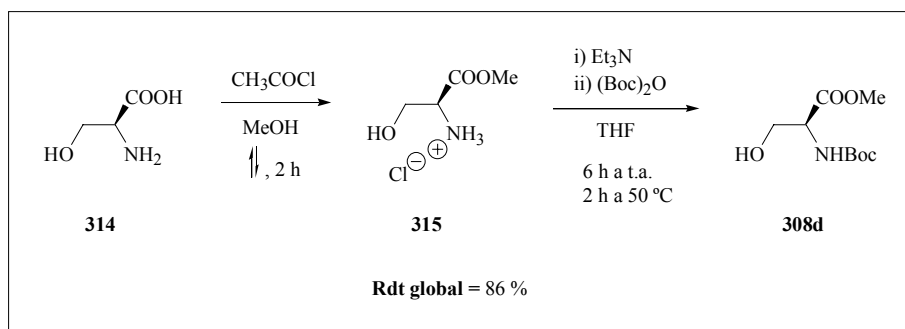
Figura 5.4: Aminoalcohols utilitzats en la reacció de Mitsunobu

Prèviament a la seva utilització, es va protegir la funció amino en forma de carbamat d'alguns d'aquests aminoalcohols. El procediment sintètic va consistir a afegir 1.1 eq. d' Et_3N sobre una dissolució de l'aminoalcohol corresponent en CH_2Cl_2 a 0°C . Seguidament es van afegir 1.2 eq. de $(\text{Boc})_2\text{O}$ i es va deixar agitant fins a l'exhauriment total del producte de partida. Els resultats obtinguts es mostren a l'**Esquema 5.17**.



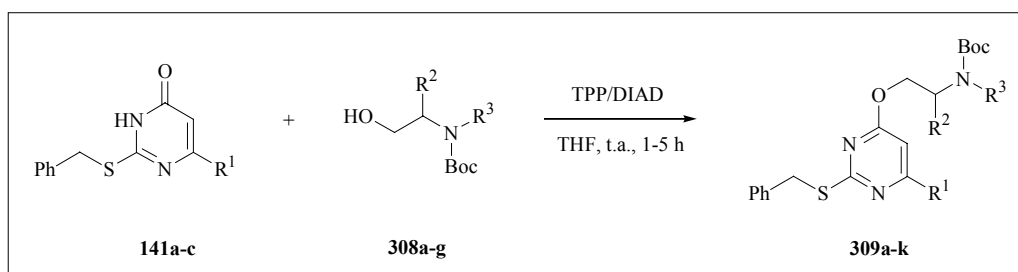
Esquema 5.17: Protecció dels aminoalcohols (**246**) amb el grup Boc

L'L-serinat de metil (**315**) es va obtenir a partir de l'esterificació de la L-serina (**314**), utilitzant clorur d'acetil en metanol. La posterior protecció del grup amino en forma de carbamat amb el (Boc)₂O va donar lloc a l'aminoester metílic *N*-Boc protegit (**308d**) amb un rendiment global del 86 % (**Esquema 5.18**).



Esquema 5.18: Síntesi de l'L-serinat de metil *N*-Boc protegit (**308d**)

El procediment general de la reacció de Mitsunobu (**Esquema 5.19**) va consistir a afegir el DIAD sobre una dissolució de Ph_3P , l'aminoalcohol (**308a-g**) i la pirimidinona (**141a-c**) corresponent en THF anhidre. Es va deixar el sistema agitant sota atmosfera inerta a t.a., i es va monitoritzar l'evolució de la reacció per CCP. El producte obtingut es va purificar per cromatografia flash. Els resultats obtinguts són els que es resumeixen a la **Taula 5.1**.



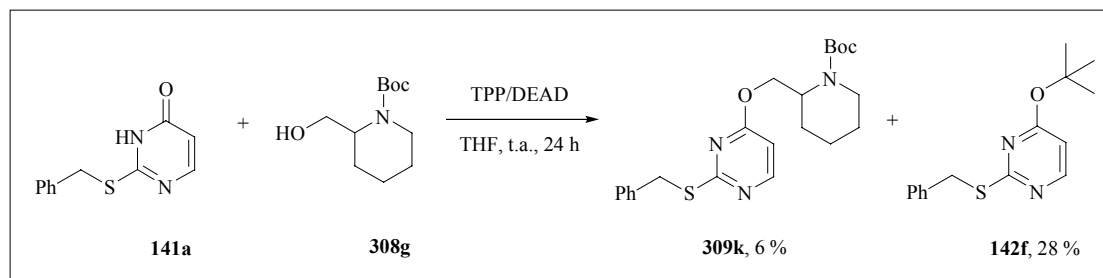
Esquema 5.19: Reacció de Mitsunobu amb diferents aminoalcohols

En tots els casos es va obtenir el producte desitjat amb temps de reacció curts (d'1 h fins a 5 h) i rendiments superiors al 70 %. Quan es va utilitzar l'L-serinat de metil (**308d**) (**Taula 5.1**, entrada vii), la reacció va ser molt més lenta. Després d'afegir fins a 3 equivalents dels productes de partida en excés i deixar evolucionar la reacció durant 3 dies a t.a. i 1 dia a reflux es va recuperar un 22 % del material de partida que havia restat sense reaccionar.

Entrada	R ¹	Aminoalcohol	Compost/Rdt.	
i	H	(308a)	(309a)	75 %
ii	Ph	(308a)	(309b)	82 %
iii	H	(308b)	(309c)	71 %
iv	Ph	(308b)	(309d)	74 %
v	Me	(308b)	(309e)	90 %
vi	Ph	(308c)	(309f)	84 %
vii	Ph	(308d)	(309g)	68 %
viii	Me	(308e)	(309h)	84 %
ix	H	(308f)	(309i)	88 %
x	Ph	(308f)	(309j)	87 %

Taula 5.1: Resultats de la reacció de Mitsunobu amb diversos aminoalcohols

Quan es va realitzar l'alquilació de la pirimidinona (**141a**) amb la 2-hidroxiimetilpiperidina (**308g**), sota les condicions de Mitsunobu, la reacció no va donar els resultats esperats. Es va obtenir només un 6 % de la 4-alcoxipirimidina desitjada (**309k**) i un 28 % de 'butoxipirimidina (**142f**), la major part del producte de partida va quedar sense reaccionar (**Esquema 5.20**).



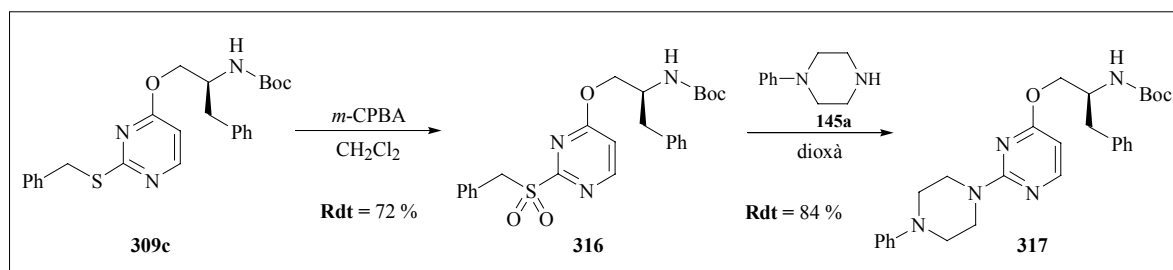
Esquema 5.20: Reacció de Mitsunobu amb l'aminoalcohol (**308g**)

La formació del producte (**142f**) s'explicaria per la ruptura del grup Boc, que generaria *tert*-butanol. A continuació, aquest *tert*-butanol reaccionaria amb la pirimidinona (**141a**) sota les condicions de la reacció de Mitsunobu i donaria l'alcoxipirimidina no desitjada (**142f**). Tot i que és un resultat atípic, a la bibliografia es troben alguns casos similars, on el grup protector intervé en la reacció.¹⁴⁵

Abans de continuar endavant amb l'esquema sintètic plantejat, es va estudiar la viabilitat de la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila en aquest tipus d'estructures aplicant el procediment habitual. Com a model es va escollir el compost (**309c**). L'oxidació a sulfona d'aquest compost, utilitzant un excés de

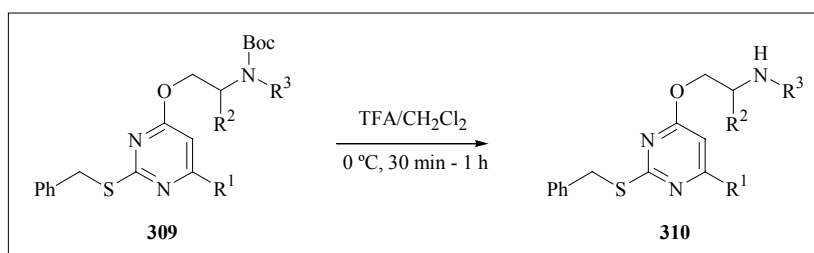
¹⁴⁵ Poelert, M.A.; Hulsof, L.A.; Kellogg, R.M. *Recl. Trav. Chim. Pay-Bas* **1994**, *113*, 355-364.

m-CPBA seguit del tractament amb la fenilpiperazina (**145a**), va conduir a les estructures esperades (**316**) i (**317**) amb rendiments del 72 % i 84 %, respectivament (**Esquema 5.21**).



Esquema 5.21: Oxidació a sulfona de la pirimidina (**309c**) i desplaçament amb una arilpiperazina

Un cop confirmada la validesa de la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila en les estructures del tipus (**309c**), es va continuar amb la ruta sintètica inicial. Abans, però, de realitzar la reacció de Petasis va caldre la desprotecció del grup amino de les pirimidines (**309**). Aquesta etapa es va realitzar sota les condicions clàssiques d'hidròlisi del grup Boc, utilitzant una mescla TFA/CH₂Cl₂ 1:1 a 0 °C. En aquestes condicions es va obtenir l'amina lliure amb un temps de reacció que va oscil·lar entre 30 minuts i 1 hora (**Esquema 5.22**). Els rendiments obtinguts en aquesta etapa es resumeixen a la **Taula 5.2**.



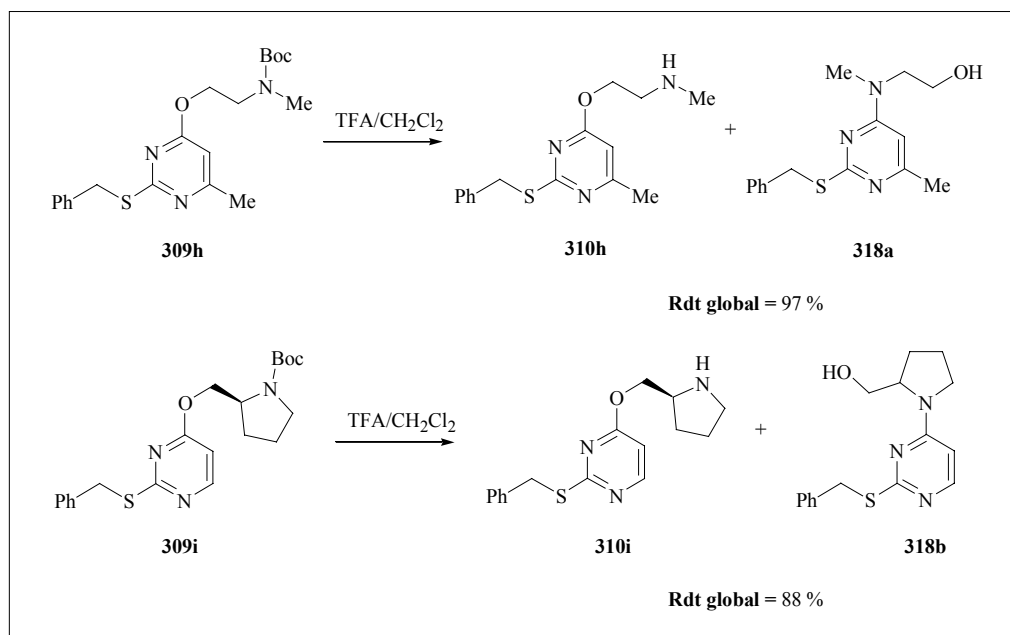
Esquema 5.22: Desprotecció del grup amino de les pirimidines (**309**)

Entrada	R ¹	R ²	R ³	Compost/Rdt.
i	H	H	H	(310a) 92 %
ii	Ph	H	H	(310b) 89 %
iii	H	Bn	H	(310c) 76 %
iv	Ph	Bn	H	(310d) 87 %
v	Me	Bn	H	(310e) 85 %
vi	Ph	CH(CH ₃) ₂	H	(310f) 90 %
vii	Ph	CO ₂ Me	H	(310g) 91 %
viii	Ph	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		(310j) 89 %

Taula 5.2: Resultats de la desprotecció del grup amino de les pirimidines (**309**)

Quan es va dur a terme la desprotecció del grup amino de les pirimidines (**309h**) i (**309i**) es va obtenir una mescla de dos compostos. En un primer moment, per CCP només s'apreciava l'aparició d'un compost (**310h**) i (**310i**), però un cop neutralitzat l'excés de TFA aquests dos compostos van anar evolucionant cap al corresponent isòmer (**318a**) i (**318b**). D'una manera semblant a com passava amb l'intent de reducció del compost (**153a**) (capítol 2, **Esquema 2.27**), l'atac nucleòfil intramolecular per part de les amines secundàries sobre la posició 4- de l'anell de pirimidina genera els corresponents alcohols primaris (**318a**) i (**318b**) (**Esquema 5.23**).

En el cas de la mescla d'isòmers (**310i**) i (**318b**) es va deixar agitant durant 3 dies i tot el compost (**310i**) es va transformar en el (**318b**). Els compostos (**310h**) i (**310i**) mai no es van obtenir purs, i la seva elucidació estructural es va realitzar a partir dels espectres de RMN de ^1H i de ^{13}C de la mescla d'isòmers.



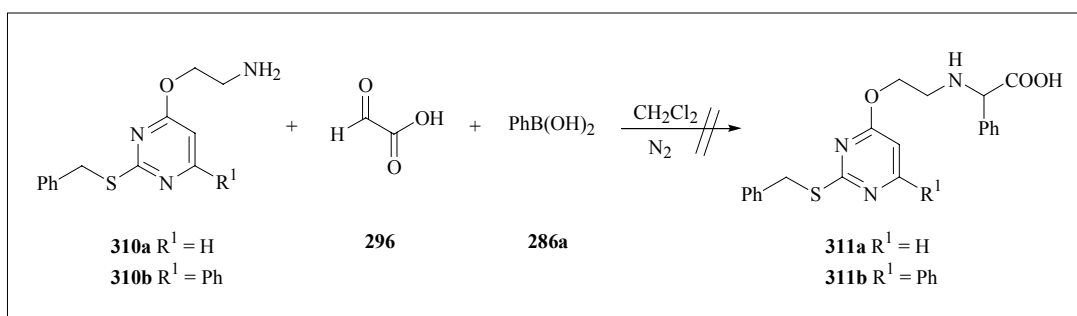
Esquema 5.23: Desprotecció de les amines secundàries (**309h**) i (**309i**)

D'aquests experiments es desprèn que quan \mathbf{R}^1 (el grup en posició 6- de l'anell de pirimidina) és un *H* o un *Me*, l'anell de pirimidina és susceptible d'experimentar atacs nucleòfils intramoleculars per part d'amines *secundàries*. Quan les amines són *primàries* (menys nucleòfiles), o bé $\mathbf{R}^1 = Ph$, no s'observa aquesta reacció intramolecular.

5.2.1. Reacció de Petasis

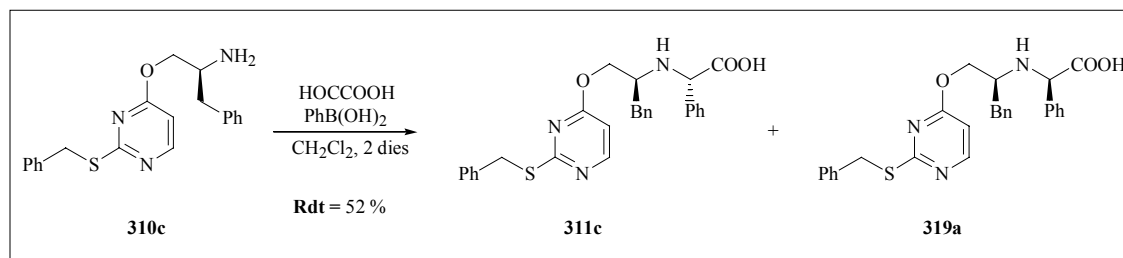
Les pirimidines (**310**) amb el grup amino lliure van ser sotmeses a la reacció de Petasis. El procediment sintètic utilitzat en aquest pas va consistir a afegir la pirimidina corresponent (**310**) i l'àcid fenilborònic sobre una dissolució de l'àcid glioxàlic monohidrat en diclorometà. Aquesta mescla es va deixar evolucionar a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂ fins a l'exhauriment de la pirimidina de partida.

Els primers assaigs es van realitzar amb les pirimidines (**310a**) i (**310b**), les quals contenien una amina primària molt poc impedida. El tractament d'aquestes amines amb àcid glioxàlic monohidrat i àcid fenilborònic en diclorometà va donar lloc a mescles complexes de productes. En cap d'aquestes proves no es va poder aïllar i caracteritzar el producte desitjat. Aquests resultats estan d'acord amb les dades bibliogràfiques,¹²⁵ on es demostra que les amines primàries poc impedides no són un bon substrat en la reacció de Petasis.



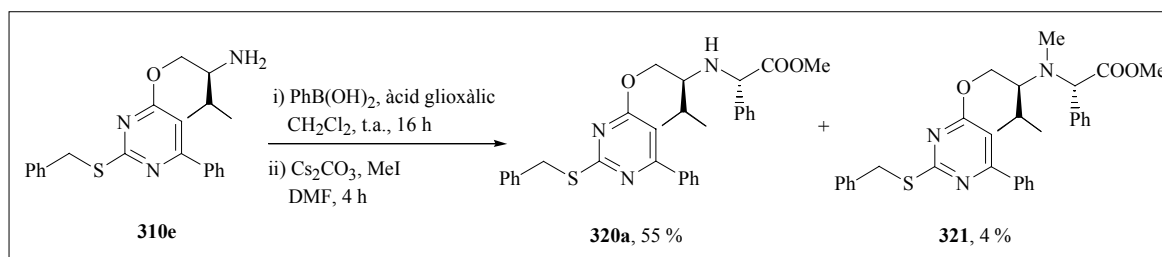
Esquema 5.24: Intent de síntesi dels aminoàcids (**311a**) i (**311b**)

Quan es va utilitzar l'amina primària (**310c**), més impedida, es van poder obtenir amb rendiments moderats les arilglícines (**311c**) i (**319a**) (rendiment conjunt del 52 %). Els productes finals van ser aïllats per filtració. Per CCP es podien apreciar dos productes, molt probablement els dos diastereoisòmers (**311c**) i (**319a**). L'intent d'aïllar aquests dos compostos per cromatografia flash va resultar infructuós. En els espectres de ¹HRMN i ¹³CRMN, però, només es podia apreciar un sol producte, probablement el diastereoisòmer (**311c**). Tal com es comenta a la introducció (**Esquema 5.14**), quan s'utilitzen amines quirals s'obté majoritàriament el diastereoisòmer que prové de l'atac de l'àcid fenilborònic per la cara menys impedida de la sal d'imini, la qual es genera per la condensació de l'amina amb l'àcid glioxàlic. Tot i això, no es van fer experiments addicionals per determinar la configuració absoluta dels productes finals, ni per determinar els excessos diastereoisomèrics.



Esquema 5.25: Reacció de Petasis amb l'amina (**310c**)

Quan es va utilitzar la pirimidina (**310e**) es va intentar preparar l'aminoèster per poder purificar més fàcilment els productes finals per cromatografia flash, i per poder aïllar d'aquesta manera els dos diastereoisòmers. Així, un cop finalitzada la reacció de Petasis, es va eliminar el diclorometà a pressió reduïda i el cru resultant es va fer reaccionar amb carbonat de cesi i iodur de metil en DMF. Després de 4 hores de reacció, es va eliminar la DMF i es va poder aïllar per cromatografia flash el compost desitjat (**320a**) amb un 55 % de rendiment (rendiment dels dos passos) i el compost dimetilat (**321**) amb un 4 % de rendiment, el qual provenia de la metilació de la funció amina amb l'excés de iodur de metil (**Esquema 5.26**). Aquest cop no es va detectar (per CCP) la presència de cap altre diastereoisòmer.



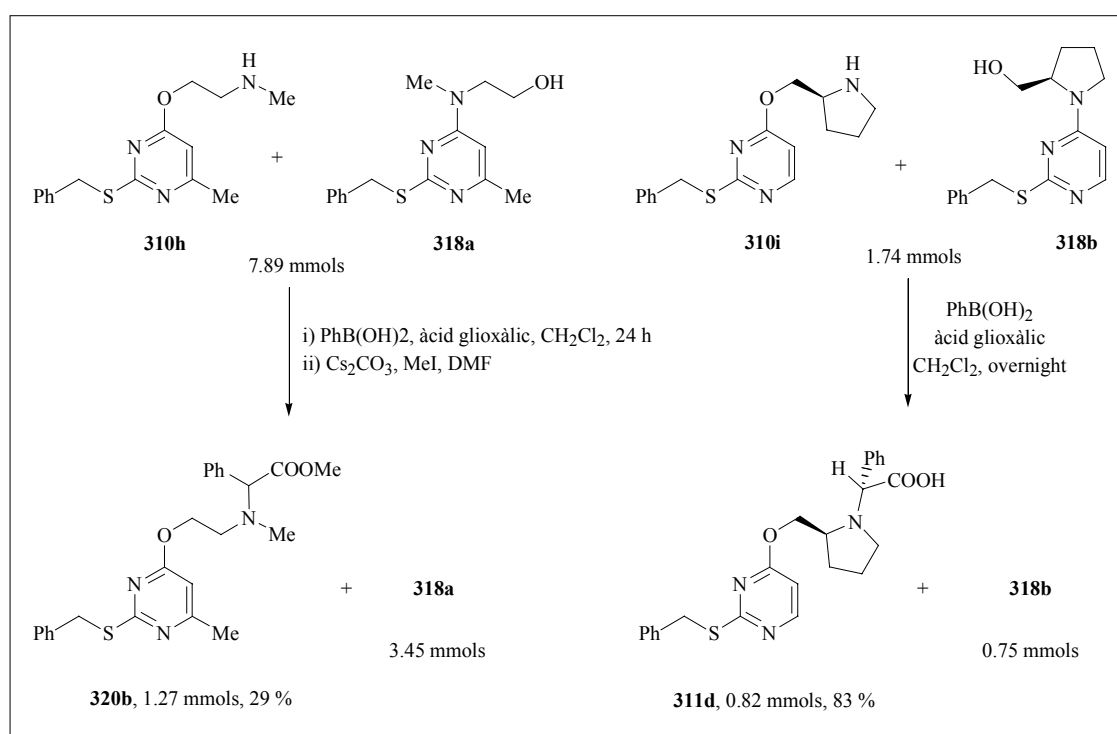
Esquema 5.26: Reacció de Petasis amb l'amina (**310e**) i posterior esterificació

Anàlogament, es va intentar la reacció de Petasis amb amines secundàries. Primerament, es van utilitzar les amines (**310h**) i (**310i**). Tal com s'ha comentat abans, aquestes amines no són estables i amb el temps van evolucionant cap als alcohols primaris (**318a**) i (**318b**), respectivament.

En el primer cas, es van utilitzar 7.89 mmols dels dos isòmers (**310h**) i (**318a**) en la reacció de Petasis. Un cop exhaurida l'amina (**310h**), el cru de reacció va resultar ser bastant complex, per tant, es va procedir a l'esterificació de l'aminoàcid utilitzant carbonat de cesi i iodur de metil en DMF. Finalment, per cromatografia flash es van poder recuperar 3.45 mmols de l'alcohol (**318a**), el qual es manté inert en la reacció de Petasis, i 1.27 mmols del producte desitjat (**320b**). Si es té en compte que dels 7.89 mmols de la mescla inicial, 3.45 corresponien a l'alcohol, llavors com a màxim només restaven 4.44 mmols per obtenir la fenilglicina (**320b**). De manera aproximada, el rendiment global de

la reacció de Petasis i la posterior esterificació seria del 29%, un rendiment molt baix per treballar amb amines secundàries¹²⁵ (**Esquema 5.27**).

De manera similar es van fer reaccionar 1.74 mmols de la mescla d'isòmers (**310i** i **318b**) amb l'àcid fenilborònic i l'àcid glioxàlic. En aquest cas la reacció va ser bastant neta. Per CCP es podien apreciar els dos possibles diastereoisòmers i l'alcohol primari (**318b**). Per cromatografia flash es van poder aïllar 0.82 mmols del diastereoisòmer majoritari (**311d**) i 0.75 mmols de l'alcohol primari (**318b**). El rendiment aproximat, en aquest cas, va ser del 83 % (**Esquema 5.27**). Aquests resultats estarien d'acord amb exemples de la reacció de Petasis amb amines secundàries que es descriuen a la bibliografia.¹²⁵

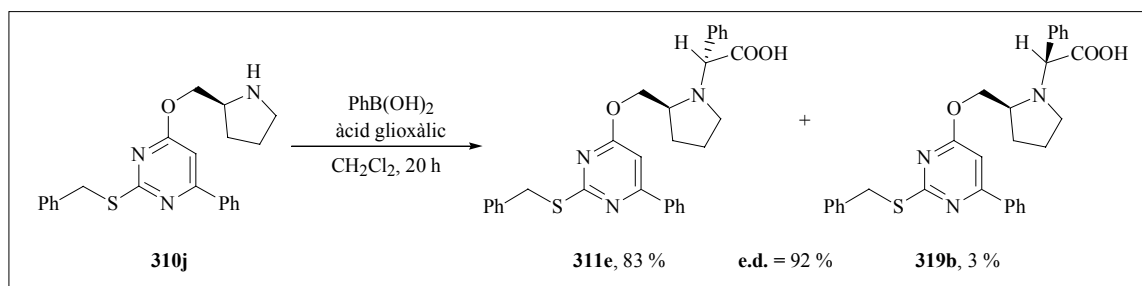


Esquema 5.27: Reacció de Petasis amb les amines (**310h**) i (**310i**)

El millor resultat en la reacció de Petasis es va obtenir quan es va utilitzar la pirimidina (**310j**). En aquest cas, després de deixar agitant l'amina, l'àcid glioxàlic i l'àcid fenilborònic a t.a. durant 20 hores, es van poder aïllar, per cromatografia flash, els dos diastereoisòmers (**311e**) i (**319b**) amb un rendiment global del 86 % i un excés diastereoisomèric¹⁴⁶ del 92 % (**Esquema 5.28**).

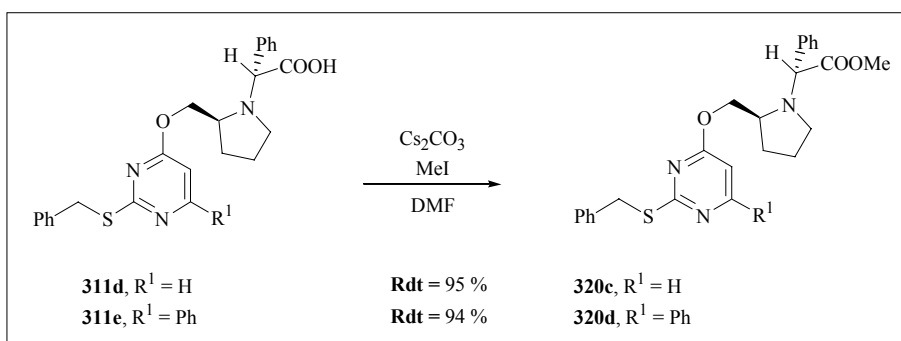
¹⁴⁶ Excés diastereoisomèric calculat a partir de les quantitats aïllades de cadascun dels dos diastereoisòmers.

Aquest cop es va intentar la determinació de l'excés diastereoisomèric del cru de reacció mitjançant HPLC. No obstant això, amb les columnes de què es disposava (Kromasil 100 C₁₈ Tecnokroma) va ser impossible la separació dels dos compostos. La complexitat del cru no va permetre una càlcul més acurat de l'excés diastereoisomèric mitjançant espectres de RMN.



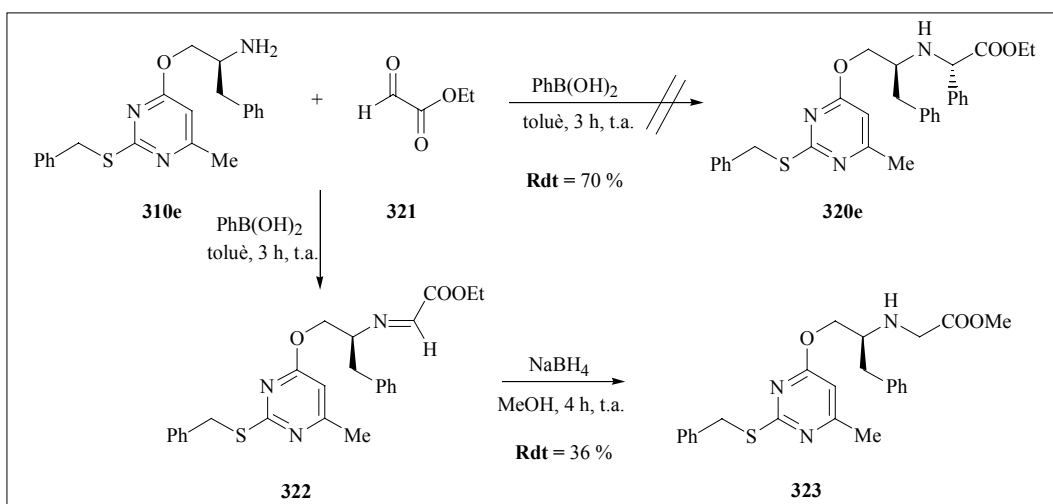
Esquema 5.28: Reacció de Petasis amb l'amina (**310j**)

Els compostos (**311d**) i (**311e**) es van esterificar amb iodur de metil i carbonat de cesi, ja que els aminoesters eren de més fàcil manipulació que els aminoàcids. La reacció d'esterificació va permetre obtenir els aminoesters desitjats (**320c**) i (**320d**) amb rendiments excel·lents.



Esquema 5.29: Esterificació dels aminoàcids (**311d**) i (**311e**) i posterior intent d'oxidació

Una alternativa per obtenir l'aminoester directament seria la substitució de l'àcid glicòlic per un ester glicòlic. La reacció de l'amina (**310e**), l'ester glicòlic (**321**) i l'àcid fenilborònic en toluè no va donar lloc a l'aminoester esperat (**320e**). El producte que es va aïllar va resultar ser la imina (**322**). En la introducció d'aquest capítol ja s'ha comentat que en alguns casos la presència d'un grup hidroxil en el carboni α de l'aldehid és imprescindible perquè la reacció de Petasis pugui produir.^{140,141} Per confirmar la presència d'aquesta imina es va procedir a la seva reducció amb borohidruir sòdic en metanol. En aquestes condicions es va obtenir el compost (**323**), producte de la reducció del grup imino i de la transesterificació del grup etoxi pel grup metoxi (**Esquema 5.30**). Tot i que aquest experiment no és conclouent, permet apreciar que el grup hidroxil ajuda al fet que la reacció de Petasis tingui lloc, i és probable que participi en el mecanisme d'aquesta reacció.

Esquema 5.30: Reacció de Petasis utilitzant l'ester glioxàlic (**321**)

A la **Figura 5.5** es mostren els diferents compostos obtinguts en la reacció de Petasis. Quan es van utilitzar amines primàries es van obtenir els productes desitjats (**311c**) i (**320a**) amb rendiments del 52 % i 55 % (aquest darrer rendiment inclou la reacció de Petasis i la posterior esterificació). Quan es van utilitzar amines secundàries, es van obtenir molt bons resultats amb el L-prolinol, compostos (**311d**) (**311e**) + (**319b**), però un resultat bastant discret en l'obtenció del compost (**320b**). En un cas concret es van poder aïllar els dos diastereoisòmers possibles en la reacció de Petasis (**311e**) i (**319b**) amb rendiments del 83 % i el 3 %, respectivament. També es van poder calcular els valors de la rotació òptica dels compostos (**321**), (**320c**) i (**311e**).

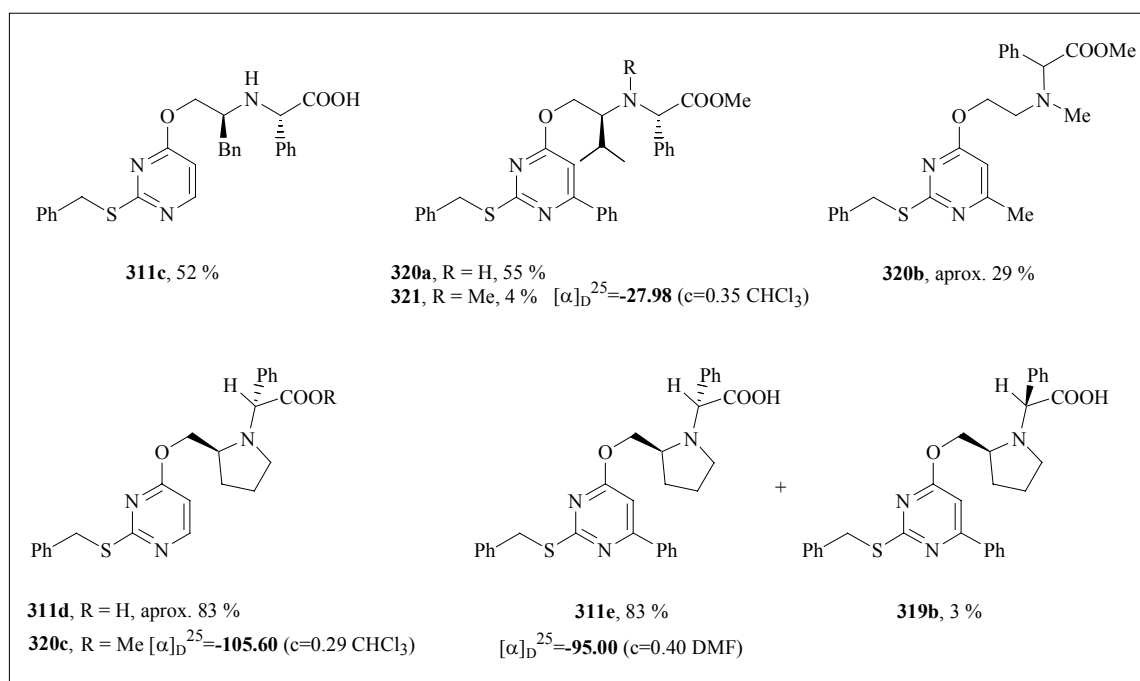
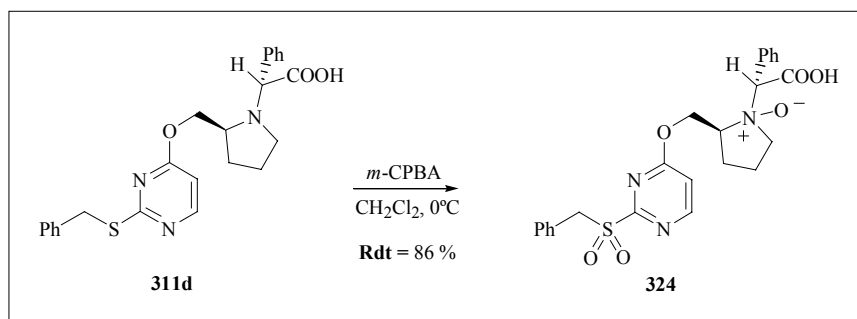


Figura 5.5: Compostos preparats mitjançant la reacció de Petasis

5.2.2. Oxidació de les benzilsulfanilpirimidines (311) i (320)

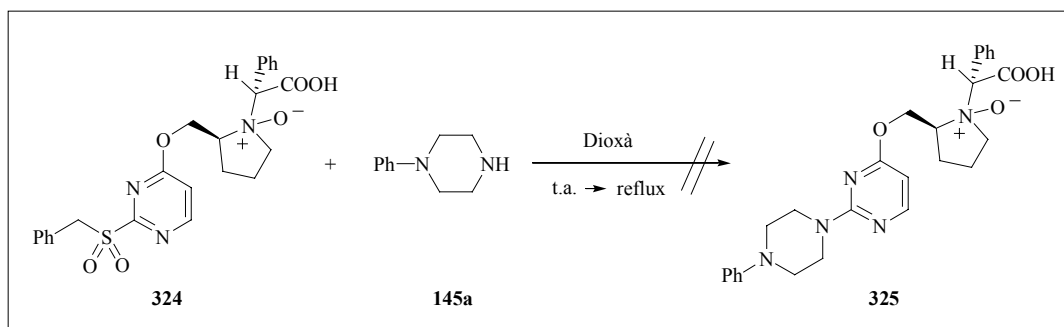
Per introduir diversitat molecular addicional als aminoàcids (**311**) i aminoesters (**320**) es va pensar en la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila amb diverses amines. Prèviament, però, s'havia d'oxidar el sulfanil d'aquests compostos a sulfona. Un cop més es va utilitzar l'*m*-CPBA com a agent oxidant seguint el procediment habitual.

En una primera prova es va utilitzar la pirimidina (**311d**). L'oxidació d'aquest compost si bé va procedir sense cap problema, l'excés d'agent oxidant del medi va provocar també l'oxidació de l'àtom de nitrogen per tal de donar l'*N*-òxid derivat (**324**) amb un rendiment del 86 % (**Esquema 5.31**). Aquesta estructura es va poder confirmar gràcies a l'espectrometria de masses.



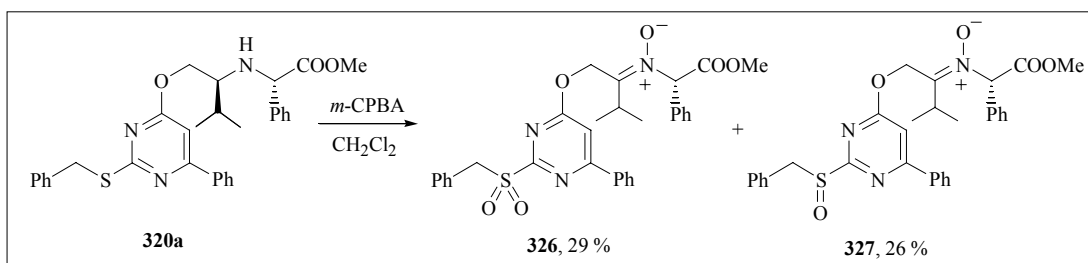
Esquema 5.31: Oxidació amb *m*-CPBA. Formació de l'*N*-òxid derivat (**311d**)

Malgrat el resultat advers, es va continuar amb la seqüència sintètica i es va intentar la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila amb l'arilpiperazina (**145a**). Malauradament, en un principi, la reacció a temperatura ambient no avançava, i en augmentar progressivament la temperatura es va produir la descomposició del producte de partida en una barreja complexa de molts compostos que no van poder ser caracteritzats (**Esquema 5.32**).



Esquema 5.32: Intent de desplaçament de la sulfona (**324**) amb l'arilpiperazina (**145a**)

Malgrat els resultats negatius anteriors, es va intentar l'oxidació de la pirimidina (**320a**) amb *m*-CPBA. Quan es va fer reaccionar aquesta amina amb 3 equivalents de peràcid es va obtenir una mescla de dos compostos, caracteritzats com la sulfona (**326**) i el sulfòxid (**327**), tots dos compostos amb el nitrogen oxidat en forma de nitrona.



Esquema 5.33: Oxidació amb *m*-CPBA de la pirimidina (**320a**)

L'elucidació de l'estructura del compost (**326**) es va fer d'acord amb les seves dades espectroscòpiques d'IR, RMN de protó i de carboni i espectrometria de masses. Les dades més significants que ens van portar a pensar en l'obtenció de la nitrona (**326**) van ser les següents:

- Desaparició del senyal del protó del CH adjacent a l'àtom de N i del senyal del protó de l'amina en l'espectre de ^1H -RMN.
- En l'espectre de ^{13}C -RMN (amb l'ajuda d'un DEPT135) es podia observar la desaparició d'un carboni terciari alifàtic i l'aparició d'un carboni quaternari a 129 ppm.
- En l'espectre de RMN del compost (**320a**), alguns dels senyals apareixien desdoblats a causa de la presència de dos rotàmers. En els espectres del compost (**326**), aquests senyals no apareixien desdoblats. Això confirmaria un augment de la rigidesa conformacional de la molècula.
- L'espectrometria de masses ens confirmava el pes molecular de l'estructura (**326**).

En un primer moment també es va pensar en la possibilitat de tenir l'oxaziridina (**328**), la qual és un isòmer de la nitrona (**326**) (Figura 5.6).

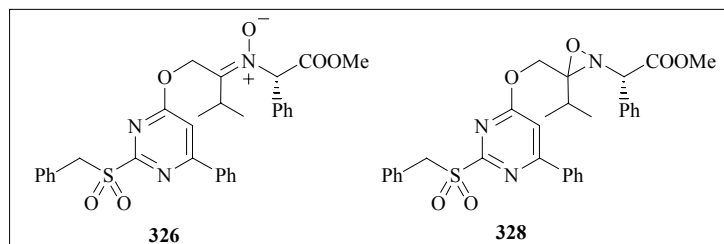
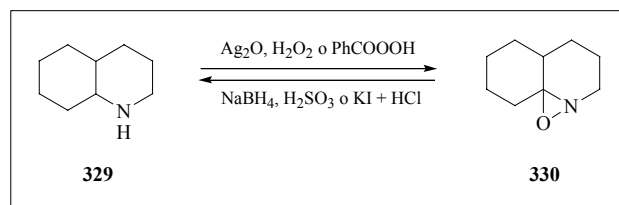


Figura 5.6: Estructures isomèriques (**326**) i (**328**)

Un dels motius que ens vam portar a pensar en la formació d'aquest anell de tres va ser un treball de *Katsui i col·laboradors*¹⁴⁷ en què obtenien l'oxaziridina (**330**) per oxidació de l'amina secundària (**329**) amb òxid de plata, peròxid d'hidrogen o àcid perbenzoic. Aquest compost (**330**) era transformat a l'amina de partida (**329**) per reducció amb borohidruir sòdic, àcid sulfurós o amb iodur potàssic i àcid clorhídric.



Esquema 5.34: Síntesi de l'oxaziridina (**330**) per *Katsui i col·laboradors*.¹⁴⁷

L'espectre de ¹³C-RMN del compost (**326**), però, sembla indicar que aquest compost és la nitrona i no l'oxaziridina, en vista que el valor de δ del carboni quaternari de la nitrona és de 129.4 ppm, valor més pròxim al què presenta la nitrona (**331**).¹⁴⁸ El carboni quaternari de les oxaziridines acostuma a aparèixer a valors de δ inferiors. Per exemple, en el cas de l'oxaziridina (**332**), aquest valor és de 80.5 ppm¹⁴⁸ (**Figura 5.7**).

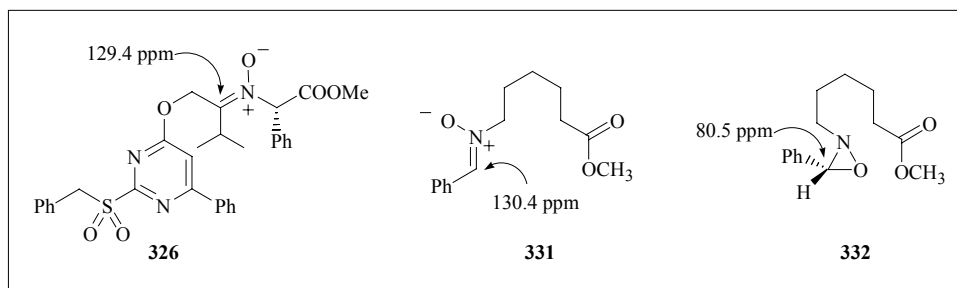
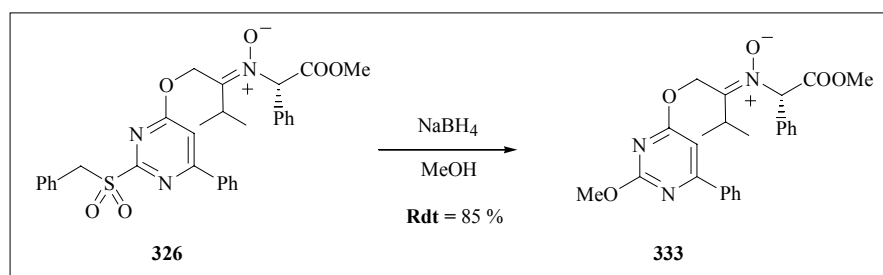


Figura 5.7: Valors de δ del compost (**326**) i dels isòmers (**331**) i (**332**)

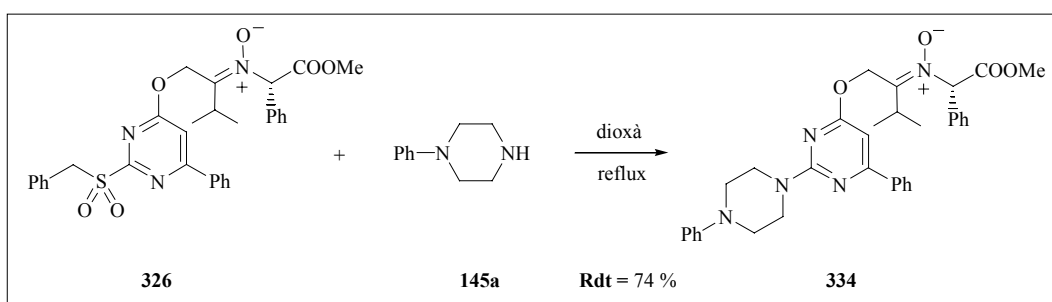
Es va intentar la reducció de la nitrona (**326**) a la corresponent amina seguint el procediment experimental que es descriu en el treball de *Katsui i col·laboradors*,¹⁴⁷ utilitzant borohidruir sòdic en metanol, i el producte que es va obtenir, amb un 85 % de rendiment, va ser la nitrona (**333**), en la qual un grup metoxi havia desplaçat el grup benzilsulfonyl (**Esquema 5.35**).

¹⁴⁷ Katsui, N.; Ichinohe, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1959**, *32*, 787-791.

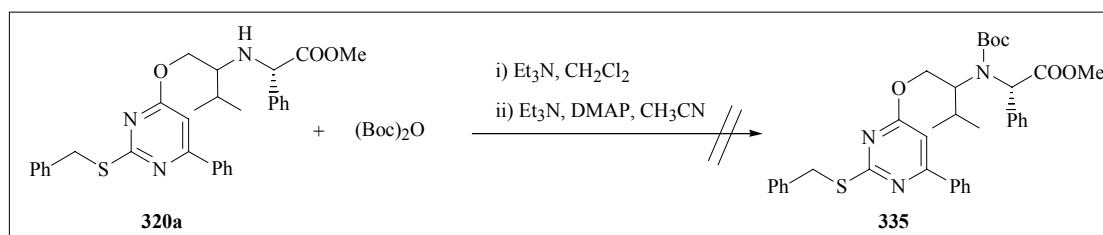
¹⁴⁸ Lin, Y-M.; Miller, M.J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8282-8285.

Esquema 5.35: Intent de reducció de l'oxaziridina (**326**)

Davant d'aquest resultat, en el qual s'observava la facilitat de realitzar la reacció de desplaçament de la funció sulfona en aquesta estructura (**326**), es va intentar la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila utilitzant la fenilpiperazina (**145a**) en dioxà a reflux. En aquest cas es va obtenir el producte desitjat (**334**) amb un 74 % de rendiment.

Esquema 5.36: Reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila de la benzilsulfona (**326**)

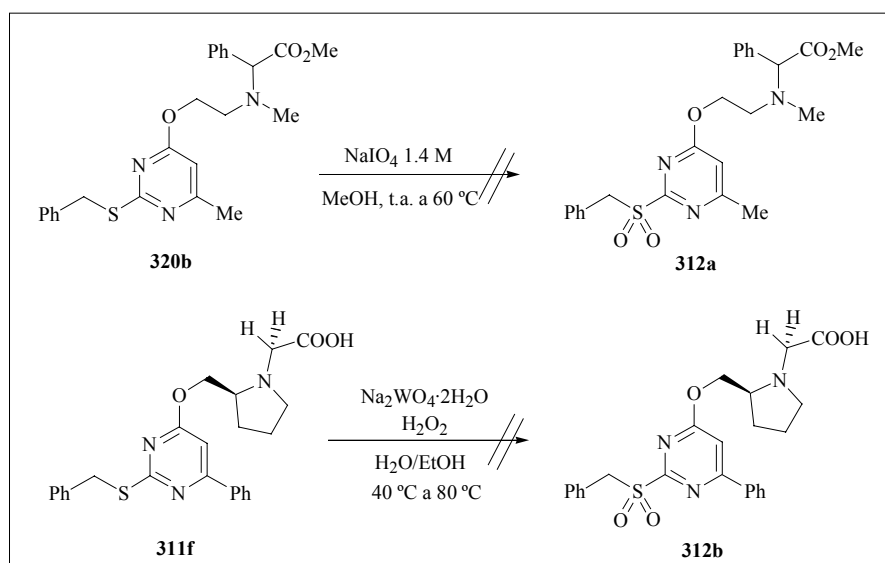
Com que el compost (**309c**), el qual contenia un grup amino protegit en forma de carbamat amb el grup Boc, s'havia pogut oxidar i desplaçar amb una amina amb bons resultats (**Esquema 5.21**), es va decidir intentar l'oxidació del compost (**320a**), protegint prèviament el grup amino. Malauradament, la reacció de l'amina (**320a**) amb el $(\text{Boc})_2\text{O}$ en diclorometà i en presència de trietilamina va deixar inalterat el compost de partida. Un posterior intent en presència de DMAP i utilitzant acetonitril com a dissolvent va donar el mateix resultat negatiu (**Esquema 5.37**). És molt probable que els efectes estèrics impossibilitin la introducció del grup Boc.

Esquema 5.37: Intent de protecció en forma de carbamat de l'amina (**320a**)

Finalment, es van intentar dues metodologies alternatives, descrites a la bibliografia, per realitzar l'oxidació a sulfona i evitar l'oxidació del nitrogen.

En un primer intent es va afegir periodat sòdic 1.4 M (2 mL/mmol) sobre una dissolució de la pirimidina (**320b**) en metanol (1 mL/mmol). Es va deixar agitant a t.a. i es va anar augmentant suaument la temperatura fins arribar a 60 °C (**Esquema 5.38**).¹⁴⁹ En aquestes condicions es va produir la degradació total del producte de partida.

En un últim intent es va afegir wolframat sòdic (0.1 eq.) sobre una dissolució de la pirimidina (**311f**) en una mescla 1:1 d'etanol/aigua (5 mL/mmol). Es va augmentar la temperatura a 40 °C i es va afegir el peròxid d'hidrogen (3 eq.) gota a gota. Es va deixar agitant a 40 °C i es va anar augmentant suaument la temperatura fins a arribar a 80 °C (**Esquema 5.38**).¹⁵⁰ Malauradament, aquest cop tampoc no es va poder aïllar la sulfona objectiu (**312b**), ja que es produïa la descomposició del producte de partida.



Esquema 5.38: Intent d'oxidació de les benzilsulfanilpirimidines (**320b**) i (**311f**)

En resum, s'han pogut introduir diversos aminoalcohols a la posició 4- de l'anell de pirimidina gràcies a la reacció de Mitsunobu. Quan les pirimidines (**310**) tenen un protó o un metil en posició 6- de l'anell i l'amina és secundària, es produeix una substitució nucleòfila intramolecular espontània per formar els alcohols primaris (**318a**) i (**318b**).

¹⁴⁹ Bonner, W.A.; Drisko, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3699-3701.

¹⁵⁰ Verthart, C.J.; Tesser, G.I. *Recl. Trav. Chim. Pay-Bas* **1988**, *107*, 621-626.

També s'ha estudiat la reacció de Petasis amb diverses amines primàries i secundàries. En el cas d'utilitzar els derivats de glicinol (**310a**) i (**310b**), que presenten una amina primària molt poc impedida, no s'han pogut obtenir els compostos desitjats. Quan s'han utilitzat amines primàries més impedides (**310c**) i (**310e**) s'han obtingut les arilglicines desitjades amb rendiments moderats. Els millors resultats s'han obtingut quan s'ha utilitzat el L-prolinol com a aminoalcohol. Quan s'ha utilitzat el derivat de prolinol (**310j**) com a compost de partida, s'ha pogut aïllar els dos diastereoisòmers (**311e**) i (**319b**) amb un rendiment global del 86 % i un excés diastereoisomèric del 92 %.

Els diversos intents d'oxidar el grup sulfanil a sulfonil amb *m*-CPBA han provocat també l'oxidació de l'àtom de *N* dels aminoàcids, i s'han format *N*-òxids en el cas d'amines terciàries i nitrones en el cas d'amines secundàries. No obstant això, s'ha comprovat que els desplaçaments nucleòfils de la funció sulfona de la nitrona (**326**) tenen lloc amb bons rendiments. Finalment, s'ha intentat l'oxidació a sulfona amb altres agents oxidants, així com la protecció del grup amino de la pirimidina (**320a**), però cap d'aquests experiments no s'ha pogut realitzar amb èxit.

A causa de la manca de temps s'ha hagut de posposar momentàniament aquest estudi, tot esperant trobar un procediment que permeti superar les dificultats detectades. Per tal de finalitzar aquest treball queden pendents alguns aspectes:

- Determinar la configuració absoluta dels diastereoisòmers obtinguts en la reacció de Petasis, així com el càlcul de les seves rotacions òptiques i els excessos diastereoisomèrics.
- Intentar trobar agents oxidants més suaus que permetin l'oxidació de l'àtom de sofre deixant inalterat el grup amino. Si això no fos possible es podria intentar la reducció dels *N*-òxids tipus (**324**), o bé, si les amines són secundàries, intentar protegir-les amb algun grup protector menys voluminós que el grup Boc.
- Determinar d'una manera inequívoca l'estructura de la nitrona (**326**), sigui mitjançant una difracció de raigs X de monocristall o mitjançant mètodes químics.
- Adaptar aquesta metodologia sintètica sobre suport sòlid per a la preparació d'una col·lecció d' α -arilglicines unides a derivats pirimidínics.

6. Conclusions

6.1 Conclusions.....	131
6.2 Conclusiones.....	132
6.3 Summary.....	133

6.1. Conclusions

- En aquest treball s'ha desenvolupat una metodologia eficaç envers la síntesi de diferents derivats pirimidínics amb un alt grau de diversitat molecular.
- Aquesta metodologia desenvolupada es beneficia doblement del paper que té el grup sulfanil present a la posició 2- de l'anell de pirimidina. D'una banda, l'impediment estèric que produeix afavoreix la formació selectiva dels compostos *O*-alquilats. D'altra banda, és un mitjà per introduir un nou element de diversitat molecular a través de l'oxidació a sulfona i posterior reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila amb nucleòfils.
- Els 2-tiouracils (**133**) han resultat ser excel·lents precursors de 4-alcoxipirimidines a través d'una simple reacció d'*O*-alquilació. Els efectes estèrics han demostrat ser un factor molt important en la regioselectivitat d'aquesta reacció, tant en la utilització d'halurs d'alquil en medi bàsic com en l'alquilació mitjançant la reacció de Mitsunobu.
- S'ha estudiat, en dissolució i també en fase sòlida, la capacitat dels grups alquilsulfonyl d'actuar com bons grups sortint en reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila heteroaromàtica. L'anell de pirimidina ha demostrat ser un excel·lent substrat respecte a la substitució nucleòfila.
- La metodologia desenvolupada en dissolució s'ha adaptat amb èxit sobre suport sòlid. Una petita quimioteca de 4-alcoxipirimidines s'ha sintetitzat en paral·lel amb bons rendiments globals.
- S'ha estès l'estudi de la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila a 4-isopropoxipirimidines utilitzant una àmplia varietat de nucleòfils (*N*-, *C*- i *O*-). La hidròlisi del grup isopropoxi ha permès obtenir una col·lecció de 4(3*H*)-pirimidinones 2,6-disubstituïdes.
- La introducció de diversos β - i γ -aminoalcohols a la posició 2- de l'anell de pirimidina i la posterior ciclació intramolecular han permès obtenir imidazo i pirimido[1,2-*a*]pirimidinones. La regioselectivitat d'aquesta ciclació és funció de les condicions de reacció utilitzades.
- S'ha preparat una petita col·lecció d' α -arilglicines unides a l'anell de pirimidina utilitzant la reacció de Petasis.

6.2. Conclusiones

- En el presente trabajo se ha desarrollado una metodología eficaz para la obtención de diferentes derivados pirimidínicos con una elevada diversidad molecular.
- Esta metodología se beneficia del doble papel que juega el grupo sulfanilo presente en la posición 2- del anillo de pirimidina. Por un lado, los efectos estéricos que produce favorecen la formación selectiva de los compuestos *O*-alquilados. De otro lado, sirve para introducir un nuevo elemento de diversidad molecular mediante la oxidación a sulfona y posterior reacción de *ipso*-sustitución nucleófila con nucleófilos.
- Los 2-tiouracilos (**133**) han resultado ser unos excelentes precursores de 4-alcoxipirimidinas a través de una simple reacción de *O*-alquilación. Los efectos estéricos han demostrado ser un factor muy importante en la regioselectividad de esta reacción, tanto al utilizar haluros de alquilo en medio básico como en la alquilación mediante una reacción de Mitsunobu.
- Se ha estudiado, en disolución y también en fase sólida, la capacidad de los grupos alquilsulfonilo de actuar como buenos grupos salientes en reacciones de *ipso*-sustitución nucleófila heteroaromática. El anillo de pirimidina ha demostrado ser un excelente sustrato frente a la sustitución nucleófila.
- La metodología desarrollada en disolución se ha adaptado con éxito sobre soporte sólido. Se ha sintetizado de forma paralela una pequeña quimioteca de 4-alcoxipirimidinas con buenos rendimientos globales.
- Se ha extendido el estudio la reacción de *ipso*-sustitución nucleófila en 4-isopropoxipirimidinas utilizando una amplia variedad de nucleófilos (*N*-, *C*- y *O*-). La hidrólisis del grupo isopropóxido ha permitido la obtención de una colección de 4(3*H*)-pirimidinonas 2,6-disustituidas.
- La introducción de diversos β - y γ -amino alcoholes en la posición 2- del anillo de pirimidina y la posterior ciclación intramolecular ha permitido la obtención de imidazo- y pirimido[1,2- α]pirimidinones. La regioselectividad de esta ciclación es función de las condiciones de reacción utilizadas.
- Se ha sintetizado una pequeña colección de α -arilglicinas unidas al anillo de pirimidina utilizando la reacción de Petasis.

6.3. Summary

- We have developed an efficient methodology that allows the synthesis of pyrimidine derivatives with a high degree of molecular diversity.
- This strategy benefits from the key role played by the thioether moiety placed at the 2-position of the pyrimidinone ring in a double sense. On the one hand, the steric effect exerted by the bulky thioether moiety is likely to be responsible for the high observed selectivity toward the formation of the *O*-alkylation products. On the other hand, this sulfur linkage serves as an efficient means for introducing additional molecular diversity through activation to the corresponding sulfone and subsequent *ipso*-substitution reaction with a variety of different nucleophiles.
- We have shown that easily available 2-thiouracils of type (133) can be used as versatile building blocks toward the preparation of substituted 4-alkoxypyrimidine through a simple *O*-alkylation reaction. The steric effects have a remarkable influence over the regioselectivity of the reaction, both using alkyl halides in basic conditions and with alcohols under Mitsunobu conditions.
- The efficiency of alkylsulfonyl groups as leaving groups in heteroaromatic nucleophilic *ipso*-substitution reactions has been studied in solution and also in solid-phase. The pyrimidine ring has shown to be an excellent substrate toward the nucleophilic substitution.
- The methodology developed in solution has been, successfully, transferred to the solid support (benzyl bromide replaced by Merrifield resin). A small library of molecularly diverse 4-alkoxypyrimidines has been prepared in parallel on solid support. The final products, 2-amino-4-alkoxypyrimidines, have been obtained in good overall yields.
- The study of the nucleophilic *ipso*-substitution reaction in 4-isopropoxypyrimidines has been expanded using a wide variety of nucleophiles (*N*-, *C*- and *O*-). The cleavage of 4-isopropoxy group afforded a collection of 2,6-disubstituted 4(3*H*)-pyrimidinones.
- The introduction of several β - and γ -aminoalcohols at the position 2- on the pyrimidine ring and the subsequent intramolecular cyclisation afforded different imidazo- and pyrimido[1,2-*a*]pyrimidinones. The regioselectivity of the cyclisation depends on the reaction conditions
- A little collection of α -arylglycines linked to the pyrimidinone ring has been prepared using the Petasis reaction.

7. Part experimental

7.1 Materials i mètodes.....	137
7.2 Síntesi de 4-alcoxipirimidines en dissolució i fase sòlida.....	140
7.3 Síntesi de 4(3 <i>H</i>)-pirimidinones 2,6-disubstituïdes.....	176
7.4 Síntesi d'imidazopirimidinones i pirimidopirimidinones.....	198
7.5 Síntesi d'aminoàcids no naturals.....	220

7.1. Materials i mètodes

◆ Espectroscòpia i espectrometria

Els espectres d'IR s'han enregistrat en un aparell *Satellite FTIR* amb software *WinFIRST Lite* de *Mattson Instruments*. Les bandes d'absorció estan donades en cm^{-1} . Les intensitats s'indiquen com: f = forta, m = mitja, d = dèbil i b.a. = banda ampla. Les mostres sòlides s'analitzen en forma de pastilles de *KBr* i els olis en forma de pel·lícules (*film*) sobre patilles de *NaCl*. En alguns casos s'utilitza l'espectroscòpia *ATR-FTIR* (*attenuated total reflection Fourier transform infrared spectroscopy*) gràcies a l'accessori *Golden Gate Diamond ATR* de la marca *Specac*.

Els espectres de $^1\text{H-RMN}$ i $^{13}\text{C-RMN}$ s'han enregistrat a 200 MHz i 50 MHz respectivament, en un aparell *Bruker DPX200* model *Avance* (4.7T). Com a estàndard intern s'ha utilitzat el mateix dissolvent deuterat amb els valors de desplaçament següents: *CDCl₃*: 7.30 ppm pels espectres de ^1H i 77.0 ppm pels espectres de ^{13}C ; *DMSO-d₆*: 2.60 ppm pels espectres de ^1H i 39.5 ppm pels espectres de ^{13}C . Els desplaçaments δ estan donats en ppm relatives l'estàndard intern. Les constants d'acoblament estan donades en Hz. Les multiplicitats s'assignen com: s = singlet, d = doblet dd = doble doblet, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet, hept = heptuplet, m = multiplet, b.a. = banda ampla. En tots els espectres de $^{13}\text{C-RMN}$ s'ha realitzat un desacoblament a banda ampla. Les multiplicitats s'obtenen per tècniques **DEPT**.

Els espectres de masses (**EM**) s'han realitzat en un espectròmetre *VG Quattro* amb la tècnica d'ionització positiva **FAB⁺**, utilitzant 3-NBA o 1-tioglicerol com a matriu; amb un cromatògraf de gasos acoblat a espectròmetre de masses *Trace GCMS 2000Series de Thermo Quest* segons la tècnica d'impacte electrònic (**EI**); o bé amb un espectròmetre de masses de baixa resolució amb un analitzador quadrupolar *Navigator (Finnigan AQA)* equipat amb una font d'ionització positiva (**ESI**) amb un voltatge de la font de 30 kV, emprant àcid fòrmic per protonar les mostres.

◆ Difracció de Raig X

Les difraccions de Raig X, s'han portat a terme en un difractòmetre *Bruker SMART CCD* utilitzant radiació $M_0 K_\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) (compostos **156j**, **200a** i **209**) o bé en un difractòmetre *Rigaku AFC5R* utilitzant radiació $M_0 K_\alpha$ monocromàtica ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$) i un generador d'ànode rotatori 12 KW (compost **215b**).

◆ Polarimetria

Les mesures de rotació òptica s'han realitzat en un polarímetre digital *Krüiss* model *P 3002*. Pels experiments s'ha utilitzat la línia D d'una làmpada de sodi i s'ha treballat a temperatura ambient sense bany termostàtic. Les concentracions utilitzades s'expressen en g/100 mL.

◆ Cromatografia

La **cromatografia en fase gasosa (CG)** s'ha realitzat en un aparell *Hewlett-Packard 5890*, utilitzant una columna HP-5 (25m x 0.2 mm x 0.33 µm gruix de film) amb un 5 % de fenilmetilsilicona i nitrogen com a gas portador. La temperatura de l'injector va ser de 280 °C i la del detector 300 °C. La pressió al cap de columna va ser de 100 Kpa. Les condicions utilitzades per cada compost s'especifiquen a la descripció experimental. T_i = temperatura inicial ; T_f = temperatura final; t_i = temps inicial; R = relació °C/min; t.r. = temps de retenció.

La **cromatografia de capa prima (CCP)** s'ha realitzat utilitzant plaques de sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck). Els reveladors utilitzats han sigut llum ultraviolada (UV $\lambda = 254$ nm) o bé una dissolució aquosa de permanganat potàssic a l'1.5 % en els casos que els productes no absorben la llum UV.

La **cromatografia en columna**, a pressió, s'ha realitzat emprant gel de sílice de 0.04-0.063 mm (Merck). Els eluents emprats han sigut mescles d'hexà i acetat d'etil en les proporcions adequades per a una purificació òptima.

La **cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC)** s'ha realitzat en un equip format per una bomba binària *P2000* de *Thermo Separation Products*, un detector espectrofotomètric *UV/VIS Perkin Elmer LC290* de λ variable i un integrador *P.E. Nelson 1020*. S'ha utilitzat una columna de fase reversa C₁₈ Kromasil (25 x 0.46 cm; 5 µm) i s'ha treballat a un flux de 1.0 mL/min i detecció a $\lambda = 220$ nm. El sistema d'eluent (prèviament desgasats al buit durant 20 minuts) ha estat: (A) 0.1 % de TFA en aigua i (B) 0.1 % de TFA en acetonitril. El gradient utilitzat ha estat el següent: mescla A:B 98:2 durant 2 min, fins a 0:100 durant 28 min i llavors durant 5 minuts a 0:100.

◆ Utilitats de laboratori

Els **punts de fusió** s'han determinat en un aparell *Electrothermal IA9000 SERIES*. S'han realitzat en un capil·lar obert, no s'han corregit i s'expressen en graus centígrads.

Els dissolvents s'han evaporat a pressió reduïda en un **rotavapor** de la casa Büchi.

◆ **Reactius i dissolvents**

La majoria dels reactius emprats han sigut adquirits a Aldrich o Fluka i s'han utilitzat sense purificació prèvia.

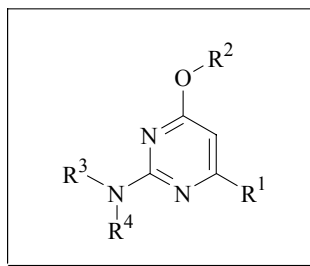
En totes les reaccions amb reactius sensibles, s'han anhidritzat els dissolvents seguint les metodologies habituals: el THF (SDS), el toluè (SDS) i l'èter (Merck) s'han destil·lat sobre sodi metàl·lic en presència de benzofenona, el diclorometà (Merck) s'ha destil·lat sobre hidrur càlcic i la DMF (Panreac) i el diòxà (SDS) s'han assecat amb tamisos moleculars de 4 Å prèviament activats.

En cas de necessitar atmosfera inerta, les reaccions han sigut realitzades en un matràs tancat i amb un globus de nitrogen o bé d'argó.

◆ **Reaccions sobre suport sòlid**

Totes les reaccions realitzades en fase sòlida s'han dut a terme en un agitador orbital múltiple per síntesi paral·lela que pot funcionar amb un màxim de 24 reactors i una temperatura màxima de 200 °C. Els reactors utilitzats han estat “xeringues” de propilè de 10 mL o 50 mL, en funció de la quantitat de reïna utilitzada. Aquests reactors porten incorporada una doble placa filtrant de polietilè. Després de cada etapa els excessos de reactius, dissolvents o subproductes s'eliminen per filtració al buit. La reïna utilitzada en tots els casos ha sigut la reïna de Merrifield amb una capacitat de 3.4 mmol/g.

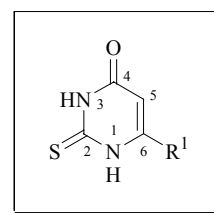
7.2. Síntesi de 4-alcopirimidines en dissolució i fase sòlida



7.2.1. Síntesi de 2-tiouracils (133)

7.2.1.1. Procediment general

Sobre una solució de sodi metàl·lic (2 eq.) en etanol absolut (1 mL/mmol) s'addicionen la tiourea (1.4 eq.), el corresponent β -cetoester (1 eq.) i es porta la mescla a reflux. Al cap de 10 minuts, el cru de reacció es troba totalment dissolt. S'agita aquesta mescla a reflux fins a l'exhauriment total del producte de partida



(5-6 hores) i es forma una important quantitat de precipitat. Seguidament, s'elimina l'etanol a pressió reduïda i el residu obtingut es dissolt amb aigua destil·lada (1 mL/mmol). Tot seguit, el producte precipita addicionant AcOH 0.5 M sobre aquesta dissolució fins pH lleugerament àcid. El precipitat es filtra i es renta successivament amb porcions de MeOH, AcOEt i èter. El sòlid obtingut s'asseca a la línia de buit fins pes constant.

7.2.1.2. Síntesi de 6-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinona (133b)

La reacció entre la tiourea (5.00 g, 65.5 mmols) i el benzoilacetat d'etil (9.00 mL, 46.8 mmols) en presència de sodi metàl·lic (2.15 g, 93.6 mmols) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.1.1, a l'obtenció del compost (133b).

Sòlid blanc 7.06 g (74 %). P.f. = 263-265 °C.

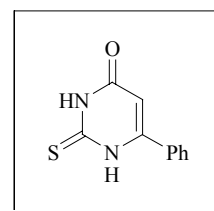
CCP: r.f. = 0.20 hexà/AcOEt (1:4).

IR (KBr): 3200 m , 3103 m , 3030 m , 2932 m , 1660 f , 1559 f , 1438 f , 1243 f , 1163 f , 901 m , 828 m , 764 m , 744 m , 670 m .

¹H-RMN (DMSO- d_6): 6.18 (s, 1H, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.50-7.80 (m, 5 H_{arom}), 12.55 (s, 1H, NH), 12.61 (s, 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO- d_6): 103.1 (d, $CH(5)_{\text{pirim}}$), 127.5, 128.6 (2 d, 4 CH_{arom}), 130.9 (s, C_{arom}), 131.2 (d, CH_{arom}), 152.9, 160.9, 176.6 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 206 ($[M+2]^+$, 8), 205 ($[M+1]^+$, 56), 155 (27), 154 (100), 149 (12), 139 (13), 138 (35), 137 (69), 136 (81).



7.2.1.3. Síntesi de 6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinona (133c)

La reacció entre la tiourea (7.61 g, 100 mmols) i l'acetoacetat d'etil (9.10 mL, 71.4 mmols) en presència de sodi metàl·lic (3.30 g, 143 mmols) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.2.1.1*, a l'obtenció del compost (**133c**).

Sòlid blanc 9.03 g (89 %). **P.f.** = 329-331 °C.

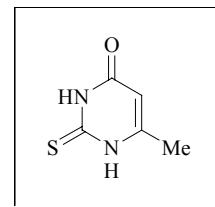
CCP: r.f. = 0.15 CH₂Cl₂/MeOH (6:1).

IR (KBr): 3113*m*, 3013*m*, 2931*f*, 2890*f*, 1634*f*, 1558*f*, 1419*m*, 1345*m*, 1190*m*, 1159*f*, 835*m*.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.15 (s, 3H, CH₃), 5.76 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 12.10 (b.a., 2H, 2 NH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 18.2 (q, CH₃), 103.6 (d, CH(5)_{pirim}), 153.3, 161.0, 175.9 (3 s, 3 C_{pirim}).

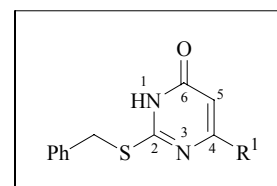
EM (FAB⁺) m/e (%): 143 ([M+1]⁺, 20), 139 (19), 138 (48), 137 (96), 136 (100), 135 (13), 124 (14).



7.2.2. Síntesi de 2-benzilsulfanilpirimidinones (141)

7.2.2.1. Procediment general

Sobre una solució del tiouracil (**133**) corresponent en dimetilformamida anhidre (3 mL/mmol) a t.a. s'addicionen, consecutivament, la trietilamina (1.1 eq.) i el bromur de benzil (1.1 eq.). La mescla de reacció s'agita durant 4 hores i apareix un precipitat blanc. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el precipitat que s'obté es deixa agitant en metanol (1 mL/mmol). El sòlid resultant es filtra i es renta amb metanol i èter. Finalment, s'asseca a la línia de buit fins pes constant.



7.2.2.2. Síntesi de 2-benzilsulfanil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (141a)

La reacció entre el tiouracil (**133a**) (10.00 g, 80.0 mmols), la trietilamina (12.28 mL, 88.0 mmols) i el bromur de benzil (10.50 mL, 88.0 mmols) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.2.2.1*, a l'obtenció de la pirimidinona (**141a**).

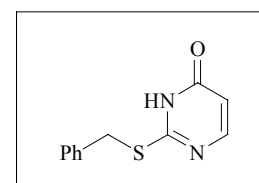
Sòlid blanc 14.44 g (83 %). **P.f.** = 174-175 °C.

CCP: r.f. = 0.31 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3030*d*, 2790*m*, 2698*m*, 2620*m*, 1664*f*, 1557*m*, 1457*m*, 1275*m*, 1227*f*, 1177*m*, 976*m*, 930*m*, 822*d*, 707*m*.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 4.50 (s, 2H, PhCH₂S), 6.23 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.35-7.50 (m, 5H_{arom}), 8.01 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(4)_{pirim}), 12.20 (b.a., 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 33.7 (t, CH₂), 110.1 (d, CH(5)_{pirim}), 127.3, 128.5, 129.0 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.1 (s, C_{arom}), 154.3 (d, CH(4)_{pirim}), 162.7 (s, C_{pirim}).



EM (FAB⁺) m/e (%): 220 ([M+2]⁺, 14), 219 ([M+1]⁺, 100), 218 (17), 185 (4), 168 (3), 167 (5), 165 (5).

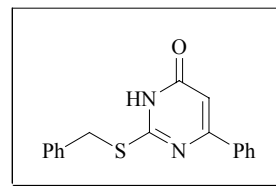
7.2.2.3. Síntesi de 2-benzilsulfanil-4-fenil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (141b)

La reacció entre el tiouracil (**133b**) (6.90 g, 34.0 mmols), la trietilamina (5.22 mL, 37.4 mmols) i el bromur de benzil (4.44 mL, 37.4 mmols) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.2.1, a l'obtenció de la pirimidinona (**141b**).

Sòlid blanc 8.66 g (87 %). **P.f.** = 240-244 °C.

CCP: r.f. = 0.30 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 2796d, 2738m, 2675m, 1660f, 1567f, 1461m, 1380m, 1238d, 1207d, 1060m, 987m, 930m, 840m, 780m, 700m.



¹H-RMN (DMSO-d₆): 4.64 (s, 2H, PhCH₂S), 6.70 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 8H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2H_{arom}), 12.50 (b.a., 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 33.8 (t, CH₂), 103.9 (d, CH(5)_{pirim}), 126.9, 127.3, 128.5, 128.7, 128.9, 130.6 (6 d, 10 CH_{arom}), 136.0, 137.4 (2 s, 2 C_{arom}), 160.3, 162.1, 162.9 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 295 ([M+1]⁺, 37), 286 (13), 285 (95), 284 (14), 283 (100), 192 (40), 155 (19), 154 (81), 152 (10), 139 (11), 138 (27), 137 (50), 136 (80).

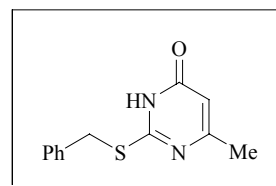
7.2.2.4. Síntesi de 2-benzilsulfanil-4-metil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (141c)

La reacció entre el tiouracil (**133c**) (8.28 g, 58.3 mmols), la trietilamina (9.00 mL, 64.5 mmols) i el bromur de benzil (7.66 mL, 64.5 mmols) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.2.1, a l'obtenció de la pirimidinona (**141c**).

Sòlid blanc 10.94 g (81 %). **P.f.** = 183-184 °C.

CCP: r.f. = 0.29 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 2917m, 2832m, 2731m, 1648f, 1574f, 1545f, 1456m, 1223m, 1170f, 955f, 834m, 707f.



¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.30 (s, 3H, CH₃), 4.48 (s, 2H, PhCH₂S), 6.09 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 5H_{arom}), 12.55 (b.a., 1H, NH).

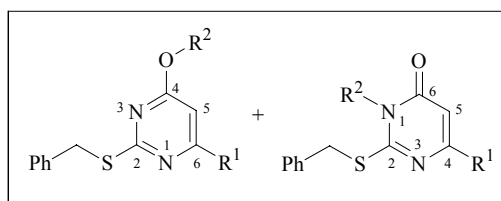
¹³C-RMN (DMSO-d₆): 23.3 (q, CH₃), 33.7 (t, CH₂), 106.9 (d, CH(5)_{pirim}), 127.2, 128.4, 129.1 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.4 (s, C_{arom}), 161.7, 163.8, 164.5 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 234 ([M+2]⁺, 29), 233 ([M+1]⁺, 100), 232 (31), 155 (16), 154 (55), 138 (20), 137 (41), 136 (48).

7.2.3. *O*- i *N*-Alquilació dels anells de pirimidinona (**141**). Estudis preliminars

7.2.3.1. Procediment general

Sobre una solució de la 2-benzilsulfanilpirimidinona (**141**) corresponent en dimetilformamida anhidre (3 mL/mmol) s'addiciona la TMG (1.1 eq.) a 0 °C. La mescla de reacció s'agita a 0 °C durant 30 minuts. A 0 °C es



goteja l'halur d'alquil corresponent (1.1 eq.). La mescla de reacció s'agita durant 2-16 hores fins a l'exhauriment total del producte de partida (monitoritzat per CCP). Seguidament, s'elimina la DMF a pressió reduïda. En la gran majoria dels casos s'obtenen 2 productes que se separen per cromatografia flash utilitzant mescles de polaritat creixent d'hexà/AcOEt.

7.2.3.2. Reacció d'alquilació utilitzant iodur de metil

La reacció entre la 2-benzilsulfanilpirimidinona (**141a**) (250 mg, 1.15 mmols), el iodur de metil (0.08 mL, 1.26 mmols) i la TMG (0.16 mL, 1.26 mmols) en DMF anhidre (3.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.3.1, a l'obtenció del producte *O*-alquilat (**142a**) (42 mg, 15 %) i el producte *N*-alquilat (**143a**) (205 mg, 77 %). Temps de reacció = 2 hores.

2-benzilsulfanil-4-metoxipuridina (**142a**)

Líquid incolor.

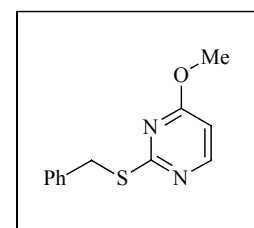
CCP: r.f. = 0.65 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3058 m , 3025 m , 2953 m , 2855 d , 1559 f , 1464 m , 1407 m , 1322 f , 1228 m , 1180 m , 1020 f , 907 m , 821 m , 707 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 3.98 (s, 3H, CH₃), 4.46 (s, 2H, PhCH₂S), 6.44 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 5H_{arom}), 8.26 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 35.2 (t, CH₂), 53.8 (q, CH₃), 103.8 (d, CH(5)_{pirim}), 127.1, 128.4, 129.0 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.6 (s, C_{arom}), 157.1 (d, CH(6)_{pirim}), 168.9, 171.2 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 233 ([M+1]⁺, 43), 232 ([M]⁺, 88), 199 (100), 184 (62), 158 (58), 155 (49), 154 (55), 129 (58), 121 (56), 110 (88), 91 (93).

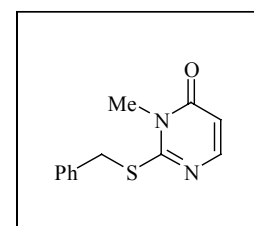


2-benzilsulfanil-1-metil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (**143a**)

Sòlid blanc. P.f. = 114-115 °C.

CCP: r.f. = 0.45 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3059 d , 3025 d , 2931 d , 1665 f , 1500 f , 1453 m , 1404 m , 1331 d , 1086 m , 827 m , 710 m .



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 3.52 (s, 3H, CH_3), 4.48 (s, 2H, PhCH_2S), 6.26 (d, 1H, $J=6.4$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.30-7.50 (m, $5H_{\text{arom}}$), 7.81 (d, 1H, $J=6.4$ Hz, $H(4)_{\text{pirim}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 30.1 (q, CH_3), 36.6 (t, CH_2), 110.0 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 127.7, 128.6, 129.2 (3 d, 5 CH_{arom}), 135.6 (s, C_{arom}), 151.7 (d, $\text{CH}(4)_{\text{pirim}}$), 162.0, 171.2 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 232 ($[\text{M}]^+$, 90), 199 (91), 187 (66), 141 (78), 121 (37), 112 (41), 110 (76), 91 (100).

7.2.3.3. Reacció d'alquilació utilitzant bromur de benzil

La reacció entre la 2-benzilsulfanilpirimidinona (**141a**) (250 mg, 1.15 mmols), el bromur de benzil (0.15 mL, 1.26 mmols) i la TMG (0.16 mL, 1.26 mmols) en DMF anhidre (3.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.3.1, a l'obtenció del producte *O*-alquilat (**142b**) (173 mg, 49 %) i el producte *N*-alquilat (**143b**) (116 mg, 33 %). Temps de reacció = 2 hores.

4-benziloxi-2-benzilsulfanilpirimidina (**142b**)

Líquid incolor.

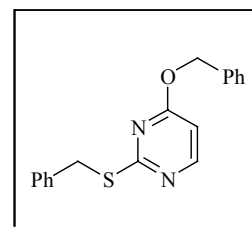
CCP: r.f. = 0.75 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3033m, 2946m, 1559f, 1439f, 1317f, 1221f, 1074d, 994f, 910m, 821m, 746m, 705m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 4.48 (s, 2H, PhCH_2S), 5.44 (s, 2H, PhCH_2O), 6.51 (d, 1H, $J=5.8$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.25-7.50 (m, $10H_{\text{arom}}$), 8.31 (d, 1H, $J=5.8$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 35.2, 68.1 (2 t, 2 CH_2), 104.1 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 127.1, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.8 (6 d, 10 CH_{arom}), 135.9, 137.4 (2 s, 2 C_{arom}), 157.3 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 168.3, 171.1 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 308 ($[\text{M}]^+$, 64), 217 (76), 185 (54), 167 (50), 158 (76), 148 (77), 121 (47), 112 (50), 106 (63), 95 (50), 92 (43), 91 (100).



1-benzil-2-benzilsulfanil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (**143b**)

Sòlid blanc. **P.f.** = 86-87 °C.

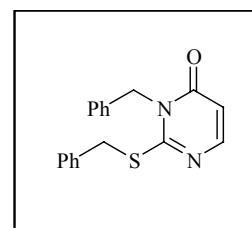
CCP: r.f. = 0.64 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3059d, 3023d, 2930d, 1680f, 1579d, 1488f, 1414m, 1314m, 1153m, 990m, 859d, 815d, 732m, 702m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 4.45 (s, 2H, PhCH_2S), 5.32 (s, 2H, PhCH_2N), 6.33 (d, 1H, $J=6.4$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.25-7.45 (m, $10H_{\text{arom}}$), 7.84 (d, 1H, $J=6.4$ Hz, $H(4)_{\text{pirim}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 36.9, 47.2 (2 t, 2 CH_2), 110.6 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 127.6, 127.7, 128.5, 128.6, 129.2 (6 d, 10 CH_{arom}), 134.6, 135.5 (2 s, 2 C_{arom}), 151.8 (d, $\text{CH}(4)_{\text{pirim}}$), 162.1, 162.8 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 308 ($[\text{M}]^+$, 29), 218 (42), 217 (93), 186 (33), 185 (72), 167 (54), 158 (84), 148 (83), 121 (39), 111 (74), 106 (72), 95 (26), 92 (28), 91(100).



7.2.3.4. Reacció d'alquilació utilitzant 2-cloroacetamida

La reacció entre la 2-benzilsulfanilpirimidinona (**141b**) (150 mg, 0.50 mmols), la 2-cloroacetamida (85 mg, 0.90 mmols) i la TMG (0.12 mL, 0.90 mmols) en DMF anhidre (1.5 mL), condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.3.1, a l'obtenció del producte *O*-alquilat (**142c**) (46 mg, 26 %) i el producte *N*-alquilat (**143c**) (55 mg, 31 %). Temps de reacció = 16 hores.

2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloxi)acetamida (**142c**)

Sòlid blanc. P.f. = 132-133 °C.

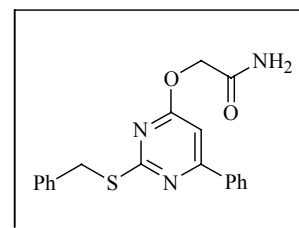
CCP: r.f. = 0.17 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3410f, 3314f, 3200m, 3119d, 2938d, 1672f, 1565f, 1389f, 1307f, 1213f, 1078m, 926m, 768m, 697m.

¹H-RMN (CDCl₃): 4.52 (s, 2H, PhCH₂S), 4.94 (s, 2H, CH₂O), 5.80 (b.a., 1H, NH), 6.25 (b.a., 1H, NH), 7.24 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.55 (m, 8H_{arom}), 8.00-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 36.1, 65.4 (2 t, 2 CH₂), 99.4 (d, CH(5)_{pirim}), 127.8, 127.9, 129.2, 129.5, 131.7 (5 d, 10 CH_{arom}), 136.9, 138.2 (2 s, 2 C_{arom}), 166.4, 169.0, 171.0, 172.1 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).

EM (EI) m/e (%): 352 ([M]⁺, 21), 351 (95), 294 (26), 293 (83), 261 (33), 260 (57), 172 (20), 128 (20), 91 (100), 65 (23).



2-(2-benzilsulfanil-4-fenil-6-oxo-1,6-dihidro-1-pirimidinil)acetamida (**143c**)

Sòlid blanc. P.f. = 249-250 °C.

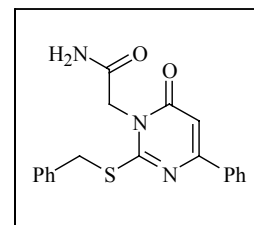
CCP: r.f. = 0.09 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3375m, 3203m, 3061d, 2932d, 1683f, 1650f, 1513f, 1391m, 845d, 776d, 692m.

¹H-RMN (CDCl₃): 4.72 (s, 2H, PhCH₂S), 4.73 (s, 2H, CH₂N), 6.91 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.45-7.65 (m, 9H, NH + 8H_{arom}), 7.80 (b.a., 1H, NH), 8.05-8.15 (m, 2H, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 35.8, 45.3 (2 t, 2 CH₂), 103.8 (d, CH(5)_{pirim}), 126.9, 127.5, 128.5, 128.8, 129.0, 130.7 (6 d, 10 CH_{arom}), 135.7, 136.2 (2 s, 2 C_{arom}), 157.9, 161.4, 161.8, 166.7 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).

EM (EI) m/e (%): 352 ([M]⁺, 3), 335 (16), 334 (73), 306 (29), 217 (20), 189 (58), 188 (19), 103 (16), 102 (25), 91 (100).



7.2.3.5. Reacció d'alquilació utilitzant bromoacetat d'etil

La reacció entre la 2-benzilsulfanilpirimidinona (**141b**) (150 mg, 0.50 mmols), el bromoacetat d'etil (0.07 mL, 0.60 mmols) i la TMG (0.07 mL, 0.60 mmols) en DMF anhidre (1.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.3.1, a l'obtenció del producte *O*-alquilat (**142d**) (131 mg, 68 %) i el producte *N*-alquilat (**143d**) (20 mg, 11 %). Temps de reacció = 2 hores.

2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloxi)acetat d'etil (142d)

Sòlid blanc. **P.f.** = 84-85 °C.

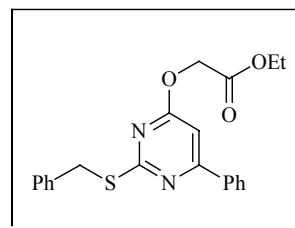
CCP: r.f. = 0.78 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3051*d*, 3025*d*, 2986*m*, 2940*m*, 1741*f*, 1576*f*, 1536*f*, 1443*m*, 1371*f*, 1313*m*, 1258*f*, 1197*f*, 1063*m*, 1025*m*, 687*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.31 (t, 3H, J=7.0 Hz, CH₃CH₂), 4.28 (q, 2H, J=7.2Hz, CH₃CH₂), 4.49 (s, 2H, PhCH₂S), 4.95 (s, 2H, CH₂O), 6.98 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.55 (m, 8H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN : 14.2 (q, CH₃) 35.3, 61.3, 62.8 (3 t, 3 CH₂), 99.0 (d, CH(5)_{pirim}), 127.1, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 130.8 (6 d, 10 CH_{arom}), 136.4, 137.7 (2 s, 2 C_{arom}), 165.4, 168.2, 168.8, 170.8 (4 s, C_{pirim} + C=O).

EM (EI) m/e (%): 381 ([M+1]⁺, 33), 380 ([M]⁺, 99), 293 (85), 261 (27), 260 (81), 156 (35), 128 (36), 91 (100).

**2-(2-benzilsulfanil-4-fenil-6-oxo-1,6-dihidropirimidinil)acetat d'etil (143d)**

Sòlid blanc. **P.f.** = 105-106 °C.

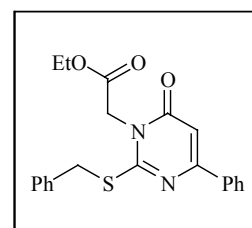
CCP: r.f. = 0.66 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 2955*f*, 2925*f*, 2855*m*, 1730*f*, 1663*f*, 1510*f*, 1489*f*, 1461*m*, 1380*m*, 1249*m*, 1194*m*, 1081*m*, 1025*d*, 853*m*, 775*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.33 (t, 3H, J=7.2Hz, CH₃CH₂), 4.28 (q, 2H, J=7.2Hz, CH₃CH₂), 4.66 (s, 2H, PhCH₂S), 4.89 (s, 2H, CH₂N), 6.75 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.25-7.50 (m, 8H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 14.1 (q, CH₃) 35.0, 44.7, 62.0 (3 t, 3 CH₂), 104.5 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0, 127.9, 128.7, 128.8, 129.1 (6 d, 10 CH_{arom}), 135.4, 136.1 (2 s, 2 C_{arom}), 159.4, 161.2, 162.3, 166.5 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).

EM (EI) m/e (%): 380 ([M]⁺, 34), 347 (40), 273 (29), 217 (40), 201 (26), 188 (25), 184 (32), 116 (19), 102 (27), 91 (100).

**7.2.3.6. Reacció d'alquilació utilitzant cloroacetona**

La reacció entre la 2-benzilsulfanilpirimidinona (**141a**) (500 mg, 2.29 mmols), la cloroacetona (0.21 mL, 2.75 mmols) i la TMG (0.35 mL, 2.75 mmols) en DMF anhidre (7 mL), condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.3.1, a l'obtenció del producte *O*-alquilat (**142e**) (339 mg, 54 %) i el producte *N*-alquilat (**143e**) (87 mg, 14 %). Temps de reacció = 5 hores.

1-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)acetona (143e)

Sòlid blanc. P.f. = 59-60 °C.

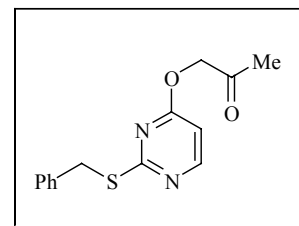
CCP: r.f. = 0.60 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3057m, 3031m, 2928m, 1734f, 1558f, 1446m, 1410m, 1320m, 1222m, 1058m, 921m, 817f, 708m.

¹H-RMN (CDCl₃): 2.17 (s, 3H, CH₃), 4.37 (s, 2H, PhCH₂S), 4.90 (s, 2H, CH₂O), 6.57 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.25-7.45 (m, 5H_{arom}), 8.32 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 26.1 (q, CH₃), 35.1, 69.8 (2 t, 2 CH₂), 103.7 (d, CH(5)_{pirim}), 127.1, 128.4, 128.7 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.1 (s, C_{arom}), 157.8 (d, CH(6)_{pirim}), 167.5, 171.1 (2 s, 2 C_{pirim}), 202.4 (s, C=O).

EM (EI) m/e (%): 275 ([M+1]⁺, 27), 274 ([M]⁺, 77), 241 (59), 217 (82), 185 (63), 184 (85), 158 (42), 152 (48), 121 (54), 110 (45), 95 (48), 91 (100).

**2-benzilsulfanil-1-(2-oxopropil)-1,6-dihidro-6-pirimidinona (143e)**

Líquid incolor.

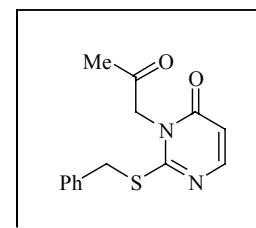
CCP: r.f. = 0.42 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3063d, 3030d, 2963d, 2930d, 1732m, 1682f, 1489f, 1406m, 1360m, 1171m, 1064d, 827m, 706m.

¹H-RMN (CDCl₃): 2.24 (s, 3H, CH₃), 4.45 (s, 2H, PhCH₂S), 4.87 (s, 2H, CH₂N), 6.25 (d, 1H, J=6.4 Hz, H(5)_{pirim}), 7.25-7.45 (m, 5H_{arom}), 7.82 (d, 1H, J=6.4 Hz, H(4)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 27.1 (q, CH₃), 36.8, 52.5 (2 t, 2 CH₂), 110.2 (d, CH(5)_{pirim}), 127.7, 128.5, 129.1 (3 d, 5 CH_{arom}), 135.0 (s, C_{arom}), 152.1 (d, CH(4)_{pirim}), 161.2, 162.0 (2 s, 2 C_{pirim}), 198.8 (s, C=O).

EM (EI) m/e (%): 274 ([M]⁺, 29), 241 (55), 183 (33), 152 (23), 151 (99), 141 (30), 112 (76), 110 (62), 91(100).

**7.2.4. Síntesi de 2-benzilsulfonil-4-metoxipirimidina (144)**

Sobre una solució de la 4-metoxipirimidina (**142a**) (100 mg, 0.43 mmols) en 2 mL de diclorometà a 0 °C s'addiciona, a petites porcions, l'*m*-CPBA (310 mg, 1.08 mmols). La mescla de reacció s'agita 2 hores, apareixent un sòlid blanc corresponent a l'àcid *m*-clorobenzoïc. La solució resultant es dilueix amb 8 mL de diclorometà, es renta dues vegades amb 4 mL de solució saturada de NaHCO₃ i una vegada amb 4 mL de solució saturada de NaCl. A continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia flash, obtenint-se el producte (**144**) (80 mg, 71%).

Sòlid blanc. **P.f.** = 120-121 °C.

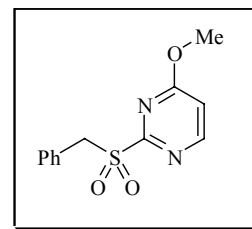
CCP: r.f. = 0.33 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3060 m , 2995 d , 2930 m , 1583 f , 1540 m , 1481 f , 1407 d , 1320 f , 1254 m , 1209 m , 1124 f , 1012 f , 784 m , 697 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 4.09 (s, 3H, OCH₃), 4.79 (s, 2H, PhCH₂S), 6.91 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.25-7.45 (m, 5H_{arom}), 8.58 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 55.0 (q, CH₃), 57.4 (t, CH₂), 111.3 (d, CH(5)_{pirim}), 126.7 (s, C_{arom}), 128.7, 128.8, 131.1 (3 d, 5 CH_{arom}), 157.5 (d, CH(6)_{pirim}), 164.5, 171.5 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 265 ([M+1]⁺, 11), 262 (5), 229 (5), 218 (13), 217 (100), 201 (49), 181 (6), 165 (8).



7.2.5. Síntesi de 4-fenil-1-(4-metoxi-2-pirimidinil)piperazina (146)

Sobre una dissolució de la sulfona (**144**) (100 mg, 0.38 mmols) en 1.5 mL de dioxà, s'addiciona l'*N*-fenilpiperazina (0.11 mL, 0.40 mmols). La mescla de reacció s'agita durant tota la nit a 80 °C, fins a l'exhauriment total del producte de partida (monitoritzat per CCP). Seguidament, s'elimina el dioxà a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per cromatografia flash i s'obté el producte (**146**) (92 mg, 90%).

Sòlid groc. **P.f.** = 67-68 °C.

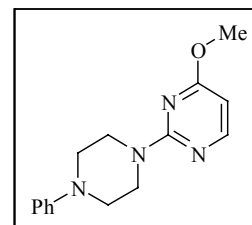
CCP: r.f. = 0.67 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3002 d , 2949 m , 2856 m , 2813 m , 1579 f , 1495 f , 1458 m , 1341 m , 1230 f , 1152 m , 985 f , 922 m , 795 m , 744 m , 685 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 3.29 (t, 4H, J=4.4 Hz, CH₂NCH₂), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (t, 4H, J=4.4 Hz, CH₂NCH₂), 6.06 (d, 1H, J=6.0 Hz, H(5)_{pirim}), 6.90-7.05 (m, 3H_{arom}), 7.34 (d, 2H_{arom}, J=7.4 Hz), 8.12 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 43.7, 49.3 (2 t, 4 CH₂), 52.9 (q, CH₃), 95.7 (d, CH(5)_{pirim}), 116.5, 120.1, 129.1 (3 d, 5 CH_{arom}), 151.4 (s, C_{arom}), 157.8 (d, CH(6)_{pirim}), 161.6, 169.9 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 270 ([M]⁺, 63), 164 (22), 151 (67), 139 (25), 138 (100), 133 (68), 132 (48), 110 (31), 109 (39), 105 (37), 104 (59).



7.2.6. Oxidació a sulfona de les *N*-alquilpirimidinones (143). Obtenció de derivats d'uracil

7.2.6.1. Procediment general

Sobre una solució de l'*N*-alquilpirimidinona (**143**) corresponent en diclorometà (5 mL/mmol) a 0 °C, s'addiciona, a petites porcions, l'*m*-CPBA (2 eq.). La mescla de reacció s'agita durant 1 hora, fins a la total desaparició del producte de partida. La solució resultant es dilueix amb 20 mL/mmol de

diclorometà, es renta dues vegades amb 10 mL/mmol de solució saturada de NaHCO₃ i una vegada amb 10 mL/mmol de solució saturada de NaCl. A continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia flash.

7.2.6.2. Síntesi de 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-pirimidindiona (148a)

La reacció entre la pirimidinona (**143a**) (180 mg, 0.78 mmols) i l'*m*-CPBA (445 mg, 1.55 mmols) en diclorometà (4 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.6.1, a l'obtenció del producte (**148a**) (92 mg, 95%).

Sòlid blanc **P.f.** = 174-175 °C.

CCP: r.f. = 0.35 hexà/AcOEt (1:4).

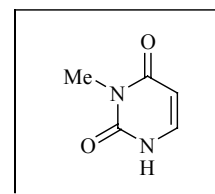
CG: t.r. = 5.7 minuts ($T_i = 150$ °C, $T_f = 280$, $R = 10$ °C/min, $t_i = 3$ min).

IR (KBr): 3230 m , 3186 m , 2940 m , 1711 f , 1636 f , 1441 d , 1220 f , 1125 m , 766 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 3.16 (s, 3H, NCH₃), 5.64 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.40-7.50 (m, 1H, $H(6)_{\text{pirim}}$), 11.15 (b.a., 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃): 26.5 (q, CH₃), 99.6 (d, CH(5)_{pirim}), 140.4 (d, CH(6)_{pirim}), 151.7, 169.4 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 127 ([M+1]⁺, 6), 126 ([M]⁺, 100), 98 (6), 97 (5), 96 (5), 82 (3).



7.2.6.3. Síntesi de 3-benzil-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-pirimidindiona (148b)

La reacció entre la pirimidinona (**143b**) (100 mg, 0.32 mmols) i l'*m*-CPBA (190 mg, 0.65 mmols) en diclorometà (2 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.6.1, a l'obtenció del producte (**148b**) (65 mg, 100%).

Sòlid blanc. **P.f.** = 172-173 °C.

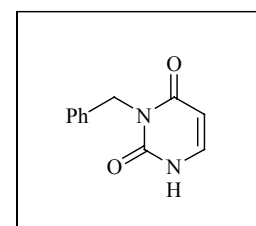
CCP: r.f. = 0.30 hexà/AcOEt (1:4).

CG: t.r. = 12.8 minuts ($T_i = 150$ °C, $T_f = 280$, $R = 10$ °C/min, $t_i = 3$ min).

IR (KBr): 3233 d , 3087 m , 2967 m , 2921 m , 2890 m , 1736 f , 1707 f , 1603 f , 1430 m , 1230 m , 1170 m , 820 m , 761 d , 706 d .

¹H-RMN (CDCl₃): 5.04 (s, 2H, PhCH₂N), 5.75 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.30-7.40 (m, 5H_{arom}), 7.57 (dd, 1H, $J=6.0$ Hz, $J'=6.0$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$), 11.32 (d, 1H, $J=6$ Hz, NH).

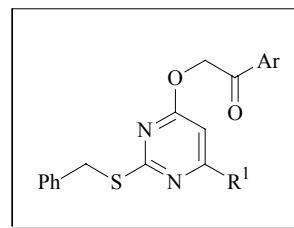
¹³C-RMN (CDCl₃): 42.6 (t, CH₂), 99.8 (d, CH(5)_{pirim}), 127.1, 127.5, 128.3 (3 s, 5 CH_{arom}), 137.3 (s, C_{arom}), 140.9 (d, CH(6)_{pirim}), 151.5, 163.1 (2 s, 2 C_{pirim}).



7.2.7. Alquilació dels anells de pirimidinona (141) utilitzant bromurs de fenacil

7.2.7.1. Procediment general

Sobre una solució de la 2-benzilsulfanilpirimidinona (**141**) corresponent en dimetilformamida anhidre (3 mL/mmol), s'addiciona la TMG (1.1 eq.) a 0 °C. La mescla de reacció s'agita a 0 °C durant 30 minuts. A 0 °C es goteja el bromur de fenacil (**152**) corresponent (1.1 eq.). La mescla de reacció s'agita durant 2-6 hores fins a l'exhauriment total del producte de partida (monitoritzat per CCP). Seguidament, s'elimina la DMF a pressió reduïda. En la gran majoria dels casos s'obtenen 2 productes que se separen per cromatografia flash.



7.2.7.2. Reacció d'alquilació utilitzant la 2-bromocetofenona (151a)

La reacció entre la 2-benzilsulfanilpirimidinona (**141a**) (1.50 g, 6.9 mmols), la 2-bromocetofenona (**152a**) (1.68 g, 8.2 mmols) i la TMG (1.00 mL, 8.2 mmols) en DMF anhidre (20 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.7.1, a l'obtenció del producte *O*-alquilat (**153a**) (1.83 g, 80 %) i el producte *N*-alquilat (**154a**) (69 mg, 3 %). Temps de reacció = 2 hores.

2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)-1-fenil-1-etanona (153a)

Sòlid blanc. **P.f.** = 85-86 °C.

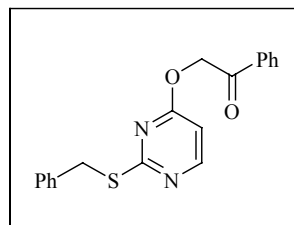
CCP: r.f. = 0.72 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3064d, 3028m, 2970d, 2919d, 1697f, 1565f, 1449f, 1412m, 1320f, 1223f, 1078m, 977m, 758m, 692m.

¹H-RMN (CDCl₃): 4.24 (s, 2H, PhCH₂S), 5.61 (s, 2H, CH₂O), 6.65 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.20-7.65 (m, 8H_{arom}), 7.95 (d, 2H_{arom}, J=7.8 Hz), 8.34 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 35.1, 67.5 (2 t, 2 CH₂), 103.9 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0, 127.7, 128.4, 128.6, 128.8, 133.8 (6 d, 10 CH_{arom}), 134.2, 137.1 (2 s, 2 C_{arom}), 157.8 (d, CH(6)_{pirim}), 167.7, 171.0 (2 s, 2 C_{pirim}), 192.6 (s, C=O).

EM (EI) m/e (%): 337 ([M+1]⁺, 10), 336 ([M]⁺, 45), 218 (17), 217 (97), 185 (25), 184 (91), 158 (34), 105 (95), 91 (100).

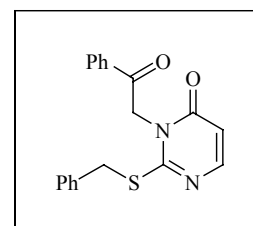


2-benzilsulfanil-1-[2-fenil-2-oxoetil]-1,6-dihidro-6-pirimidinona (154a)

Sòlid blanc. **P.f.** = 86.5-87.5 °C.

CCP: r.f. = 0.62 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3062d, 2932d, 1683f, 1489f, 1451m, 1407m, 1362m, 1228m, 1167m, 994d, 827d, 754d.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 4.48 (s, 2H, PhCH_2S), 5.57 (s, 2H, CH_2N), 6.33 (d, 1H, $J=6.6$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.35-7.80 (m, $10H_{\text{arom}}$), 7.89 (d, 1H, $J=6.6$ Hz, $H(4)_{\text{pirim}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 37.0, 49.8 (2 t, 2 CH_2), 110.4 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 127.8, 128.1, 128.7, 128.9, 129.2, 134.1 (6 d, $10\text{CH}_{\text{arom}}$), 134.6, 135.2 (2 s, 2 C_{arom}), 152.2 (d, $\text{CH}(4)_{\text{pirim}}$), 161.6, 162.5 (2 s, 2 C_{pirim}), 190.2 (s, $\text{C}=\text{O}$).

7.2.7.3. Síntesi de 2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloxi)-1-fenil-1-etanona (153b)

La reacció entre la 2-benzilsulfanilpirimidinona (**141b**) (500 mg, 1.7 mmols), la 2-bromocetofenona (**152a**) (415 mg, 2.0 mmols) i la TMG (0.26 mL, 2.0 mmols) en DMF anhidre (5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.7.1, a l'obtenció del producte *O*-alquilat (**153b**) (512 mg, 73 %). Temps de reacció = 4 hores.

Sòlid blanc. P.f. = 134-135 °C.

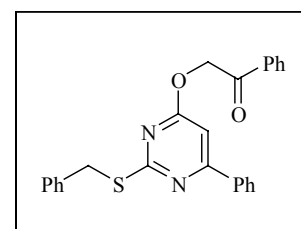
CCP: r.f. = 0.64 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3064d, 3021d, 2930m, 1706m, 1564f, 1440m, 1375m, 1306f, 1247m, 1193f, 1075m, 966m, 766m, 697m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 4.39 (s, 2H, PhCH_2S), 5.67 (s, 2H, CH_2O), 7.05 (s, 1H, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.15-7.40 (m, $5H_{\text{arom}}$), 7.55-7.65 (m, $6H_{\text{arom}}$), 8.00-8.10 (m, $4H_{\text{arom}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 35.2, 67.7 (2 t, 2 CH_2), 99.1 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 127.0, 127.1, 127.7, 128.4, 128.6, 128.7, 128.8, 130.7, 133.8 (9 d, $15\text{CH}_{\text{arom}}$), 134.3, 136.4, 137.5 (3 s, 3 C_{arom}), 165.2, 168.9, 170.7 (3 s, 3 C_{pirim}), 192.9 (s, $\text{C}=\text{O}$).

EM (EI) m/e (%): 412 ($[\text{M}]^+$, 25), 294 (20), 293 (100), 260 (48), 105 (52), 91 (71), 77 (44).



7.2.7.4. Síntesi de 2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)-1-(3-nitrofenil)-1-etanona (153c)

La reacció entre la 2-benzilsulfanilpirimidinona (**141a**) (1.00 g, 4.6 mmols), la 2-bromo-3'-nitrocetofenona (**152b**) (1.64 g, 6.5 mmols) i la TMG (0.72 mL, 5.7 mmols) en DMF anhidre (15 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.7.1, a l'obtenció del producte *O*-alquilat (**153c**) (1.31 g, 75%). Temps de reacció = 6 hores.

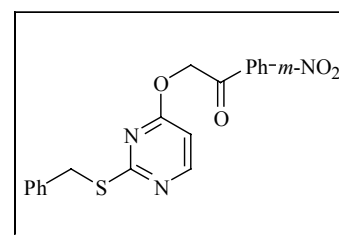
Sòlid blanc. P.f. = 97-98 °C.

CCP: r.f. = 0.47 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3078m, 2927m, 1705f, 1566f, 1528f, 1448f, 1404m, 1325f, 1224f, 1073m, 1009m, 897d, 832d, 705m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 4.26 (s, 2H, PhCH_2S), 5.60 (s, 2H, CH_2O), 6.65 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.15-7.35 (m, $5H_{\text{arom}}$), 7.70 (m, $1H_{\text{arom}}$), 8.24

(d, $1H_{\text{arom}}$, $J=7.8$ Hz), 8.35 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$), 8.46 (d, $1H_{\text{arom}}$, $J=8.2$ Hz), 8.74 (s, $1H_{\text{arom}}$).



^{13}C -RMN (CDCl_3): 35.0, 67.5 (2 t, 2 CH_2), 103.8 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 122.7, 127.1, 128.0, 128.3, 128.5, 130.2, 133.3 (7 d, 9 CH_{arom}), 135.4, 137.0, 148.4 (3 s, 3 C_{arom}), 158.0 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 167.4, 171.1 (2 s, 2 C_{pirim}), 191.1 (s, $\text{C}=\text{O}$).

EM (EI) m/e (%): 381 ($[\text{M}]^+$, 18), 217 (53), 184 (52), 158 (11), 150 (14), 104 (17), 92 (13), 91 (100).

7.2.7.5. Reacció d'alquilació utilitzant 1-bromo-3-(4-clorofenil)acetona (152c)

La reacció entre la 2-benzilsulfanilpirimidinona (141a) (600 mg, 2.8 mmols), la 2-bromo-4'-clorocetofenona (152c) (850 mg, 3.6 mmols) i la TMG (0.45 mL, 3.6 mmols) en DMF anhidre (8 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.7.1, a l'obtenció del producte *O*-alquilat (153d) (856 mg, 83 %) i el producte *N*-alquilat (154d) (39 mg, 4 %). Temps de reacció = 6 hores.

2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)-1-(4-clorofenil)-1-etanona (153d)

Sòlid blanc. P.f. = 111-112 °C.

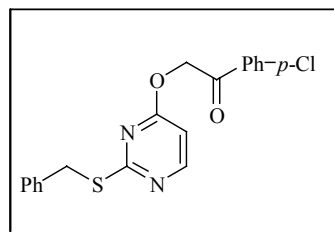
CCP: r.f. = 0.75 hexà/AcOEt (1:1)

IR (KBr): 3078d, 2929d, 1698f, 1589m, 1560f, 1448m, 1402m, 1320f, 1224f, 1073m, 972m, 716d.

^1H -RMN (CDCl_3): 4.25 (s, 2H, PhCH_2S), 5.54 (s, 2H, CH_2O), 6.64 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.35-7.90 (m, 9 H_{arom}), 8.34 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 35.1, 67.4 (2 t, 2 CH_2), 103.8 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 127.1, 128.4, 128.5, 129.2 (4 d, 9 CH_{arom}), 132.5, 137.0, 140.3 (3 s, 3 C_{arom}), 157.8 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 167.6, 171.0 (2 s, 2 C_{pirim}), 191.7 (s, $\text{C}=\text{O}$).

EM (EI) m/e (%): 372 ($[\text{M}+2]^+$, 19), 370 ($[\text{M}]^+$, 52), 218 (27), 217 (91), 185 (33), 184 (85), 158 (62), 141 (49), 139 (84), 125 (64), 110 (79), 91 (100).



2-benzilsulfanil-1-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-1,6-dihidro-6-pirimidinona (154d)

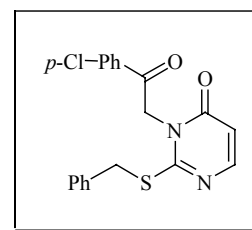
Sòlid blanc.

CCP: r.f. = 0.60 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3064d, 2931d, 1682f, 1586m, 1488f, 1405m, 1362m, 1228m, 1168m, 1093m, 991d, 891d, 822m, 706m.

^1H -RMN (CDCl_3): 4.47 (s, 2H, PhCH_2S), 5.50 (s, 2H, CH_2N), 6.31 (d, 1H, $J=6.4$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.25-7.50 (m, 7 H_{arom}), 7.88 (d, 1H, $J=6.4$ Hz, $H(4)_{\text{pirim}}$), 7.90-8.05 (m, 2 H_{arom}).

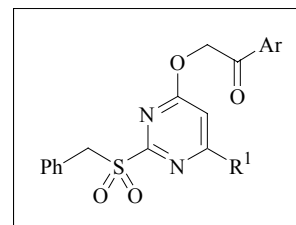
^{13}C -RMN (CDCl_3): 37.8, 50.4 (2 t, 2 CH_2), 111.1 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 128.6, 129.4, 129.9, 130.0, 130.2 (5 d, 9 CH_{arom}), 133.6, 135.9, 141.4 (3 s, 3 C_{arom}), 153.0 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 162.3, 163.1 (2 s, 2 C_{pirim}), 189.9 (s, $\text{C}=\text{O}$).



7.2.8. Oxidació a sulfona de les 4-alcoxipirimidines (**153**)

7.2.8.1. Procediment general

Sobre una solució de la 4-alcoxipirimidina (**153**) corresponent en diclorometà (5 mL/mmol) a 0 °C s'addiciona, a petites porcions, l'*m*-CPBA (2.5 eq.). La mescla de reacció s'agita durant 2 hores, fins la total desaparició del producte de partida (monitoritzat per CCP). La solució resultant es dilueix amb 20 mL/mmol de diclorometà, es renta dues vegades amb 10 mL/mmol de solució saturada de NaHCO₃ i una vegada



amb 10 mL/mmol de solució saturada de NaCl. A continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia flash.

7.2.8.2. Síntesi de 2-(2-benzilsulfonil-4-pirimidiniloxi)-1-fenil-1-etanona (**155a**)

La reacció entre la pirimidina (**153a**) (325 mg, 0.97 mmols) i l'*m*-CPBA (700 mg, 2.42 mmols) en diclorometà (5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.8.1, a l'obtenció del producte (**155a**) (323 mg, 91%).

Sòlid blanc. P.f. = 160-161 °C.

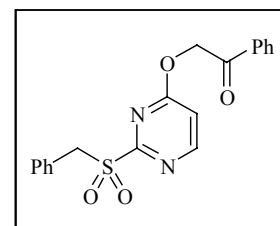
CCP: r.f. = 0.25 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3088d, 3046d, 2976d, 2931m, 1693f, 1581f, 1546m, 1461f, 1324f, 1288m, 1125f, 1070m, 973m, 763m, 694m.

¹H-RMN (CDCl₃): 4.53 (s, 2H, PhCH₂S), 5.79 (s, 2H, CH₂O), 7.13 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.25-7.70 (m, 8H_{arom}), 8.00 (d, 2H_{arom}, J=7.0 Hz), 8.65 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 57.6, 68.5 (2 t, 2 CH₂), 111.4 (d, CH(5)_{pirim}), 126.5, 127.8, 128.7, 128.8, 129.1, 131.3 (6 d, 10 CH_{arom}), 133.9, 134.3 (2 s, 2 C_{arom}), 158.2 (d, CH(6)_{pirim}), 163.9, 169.5 (2 s, 2 C_{pirim}), 191.9 (s, C=O).

EM (FAB⁺) m/e (%): 370 ([M+2]⁺, 21), 369 ([M+1]⁺, 100), 339 (19), 283 (23), 219 (18), 215 (17), 191 (18), 189 (18), 178 (17), 177 (52), 175 (21).



7.2.8.3. Síntesi de 2-(2-benzilsulfonil-6-fenil-4-pirimidiniloxi)-1-fenil-1-etanona (**155b**)

La reacció entre la pirimidina (**153b**) (300 mg, 0.73 mmols) i l'*m*-CPBA (628 mg, 1.82 mmols) en diclorometà (4 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.8.1, a l'obtenció del producte (**155b**) (291 mg, 90%).

Sòlid blanc. **P.f.** = 155-156 °C.

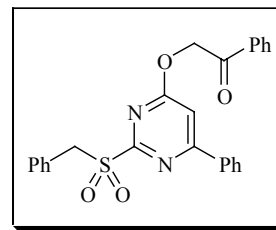
CCP: r.f. = 0.21 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3059 m , 1700 f , 1585 f , 1525 m , 1455 m , 1380 m , 1313 f , 1211 m , 1132 f , 979 m , 688 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 4.68 (s, 2H, PhCH₂S), 5.83 (s, 2H, CH₂O), 7.33 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.45-7.70 (m, 11H_{arom}), 8.00-8.15 (m, 4H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 57.4, 68.7 (2 t, 2 CH₂), 105.6 (d, CH(5)_{pirim}), 126.8 (s, C_{arom}), 127.4, 127.9, 128.7, 128.8, 129.8, 130.1, 131.9, 133.5, 134.1 (9 d, 15 CH_{arom}), 134.2, 134.7 (2 s, 2 C_{arom}), 158.2 (d, CH(6)_{pirim}), 164.1, 166.3, 170.6 (3 s, 3 C_{pirim}), 192.3 (s, C=O).

EM (FAB⁺) m/e (%): 445 ([M+1]⁺, 1), 402 (23), 401 (100), 399 (34), 214 (32), 213 (32), 212 (24), 201 (21), 172 (22).



7.2.8.4. Síntesi de 2-(2-benzilsulfonil-4-pirimidiniloxi)-1-(3-nitrofenil)-1-etanona (155c)

La reacció entre la pirimidina (**153c**) (675 mg, 1.77 mmols) i l'*m*-CPBA (1.28 g, 4.43 mmols) en diclorometà (9 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.8.1, a l'obtenció del producte (**155c**) (605 mg, 83%).

Sòlid blanc. **P.f.** = 131-132 °C.

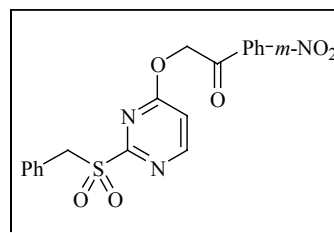
CCP: r.f. = 0.22 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3074 m , 3038 d , 2978 m , 2927 m , 1710 f , 1578 f , 1533 f , 1468 f , 1356 f , 1320 f , 1228 m , 1117 f , 1011 m , 705 m .

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 4.90 (s, 2H, PhCH₂S), 6.19 (s, 2H, CH₂O), 7.25-7.45 (m, 5H_{arom}), 7.58 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 8.00 (m, 1H_{arom}, J=8 Hz), 8.54 (d, 1H_{arom}, J=7.8 Hz), 8.46 (d, 1H_{arom}, J=9.6 Hz), 8.83 (s, 1H_{arom}), 8.94 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): 56.1, 69.3 (2 t, 2 CH₂), 111.4 (d, CH(5)_{pirim}), 122.4 (d, CH_{arom}), 127.3 (s, C_{arom}), 128.2, 128.3, 128.5, 130.8, 131.2, 134.1 (6 d, 8 CH_{arom}), 135.1, 148.1 (2 s, 2 C_{arom}), 159.3 (d, CH(6)_{pirim}), 163.7, 169.0 (2 s, 2 C_{pirim}), 191.8 (s, C=O).

EM (FAB⁺) m/e (%): 415 ([M+2]⁺, 7), 414 ([M+1]⁺, 38), 392 (18), 391 (74), 279 (17), 167 (100).



7.2.8.5. Síntesi de 2-(2-benzilsulfonil-4-pirimidiniloxi)-1-(4-clorofenil)-1-etanona (155d)

La reacció entre la pirimidina (**153d**) (675 mg, 1.82 mmols) i l'*m*-CPBA (1.31 g, 4.55 mmols) en diclorometà (9 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.8.1, a l'obtenció del producte (**155d**) (613 mg, 84%).

Sòlid blanc. **P.f.** = 141-142 °C.

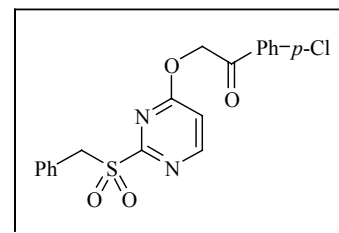
CCP: r.f. = 0.32 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3094*m*, 3054*d*, 2997*d*, 2944*m*, 1692*f*, 1584*f*, 1463*m*, 1319*f*, 1232*m*, 1130*m*, 1053*m*, 970*m*, 832*m*, 623*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 4.54 (s, 2H, PhCH₂S), 5.72 (s, 2H, CH₂O), 7.12 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.15-7.30 (m, 5H_{arom}), 7.52 (d, 2H_{arom}, J=6.8 Hz), 7.92 (d, 2H_{arom}, J=6.8 Hz), 8.65 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 57.6, 68.3 (2 t, 2 CH₂), 111.4 (d, CH(5)_{pirim}), 126.4 (s, C_{arom}), 128.7, 128.8, 129.2, 129.4, 131.0 (5d, 9 CH_{arom}), 132.2, 140.8 (2 s, 2 C_{arom}), 158.3 (d, CH(6)_{pirim}), 163.9, 169.3 (2 s, 2 C_{pirim}), 190.9 (s, C=O).

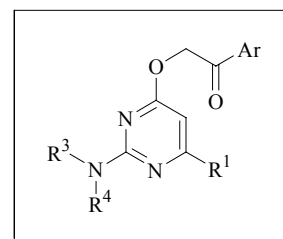
EM (FAB⁺) m/e (%): 405 ([M+3]⁺, 24), 404 ([M+2]⁺, 12), 403 ([M+1]⁺, 62), 339 (10), 267 (34), 266 (14), 265 (100).



7.2.9. Reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila amb les sulfones (155)

7.2.9.1. Procediment general

Sobre una dissolució de la sulfona (**154**) corresponent en dioxà (3mL/mmol), s'addiciona l'amina (**143**) apropiada (de 1 a 2 eq.). La mescla de reacció s'agita, a 60 °C, fins a l'exhauriment total del producte de partida i s'augmenta la temperatura fins a reflux de dioxà si és necessari. Seguidament, s'elimina el dioxà a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per cromatografia flash utilitzant mescles d'hexà/AcOEt de polaritat creixent.



7.2.9.2. Síntesi de 2-(2-butilamino-4-pirimidiniloxi)-1-fenil-1-etanona (**156a**)

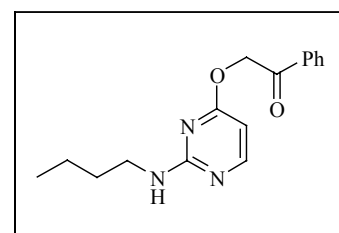
La reacció entre la sulfona (**155a**) (100 mg, 0.27 mmols) i la butilamina (0.03 mL, 0.33 mmols) en dioxà (1 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.9.1, a l'obtenció del producte (**156a**) (67 mg, 87%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = 60 °C. Temps de reacció = 2 h.

P.f. = 94-95 °C.

CCP: r.f. = 0.48 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3258*m*, 2958*d*, 2937*d*, 1708*m*, 1609*f*, 1536*f*, 1416*m*, 1317*m*, 1223*m*, 1076*m*, 963*d*, 805*m*, 758*d*.

¹H-RMN (CDCl₃): 0.84 (t, 3H, J=7.0 Hz, CH₃), 1.20-1.45 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.19 (q, 2H, J=5.8 Hz, CH₂N), 5.15 (b.a., 1H, NH), 5.54 (s, 2H, CH₂O), 6.19 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.45-7.60 (m, 3H_{arom}), 7.95-8.05 (m, 2H_{arom}), 8.06 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).



^{13}C -RMN (CDCl_3): 13.7 (q, CH_3), 19.9, 31.6, 41.1, 67.0 (4 t, 4 CH_2), 96.8 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 127.8, 128.7, 133.6 (3 d, 5 CH_{arom}), 134.7 (s, C_{arom}), 158.6 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 162.1, 168.7 (2 s, 2 C_{pirim}), 193.6 (s, $\text{C}=\text{O}$).

EM (EI) m/e (%): 285 ($[\text{M}]^+$, 14), 256 (23), 243 (40), 242 (64), 229 (21), 166 (91), 124 (38), 119 (32), 105 (100), 91 (82).

7.2.9.3. Síntesi de 2-(2-butilamino-6-fenil-4-pirimidiniloxi)-1-fenil-1-etanona (156b)

La reacció entre la sulfona (**155b**) (150 mg, 0.34 mmols) i la butilamina (0.04 mL, 0.41 mmols) en dioxà (1.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.9.1, a l'obtenció del producte (**156b**) (107 mg, 88%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = 60 °C. Temps de reacció = 20 h.

P.f. = 109-110 °C.

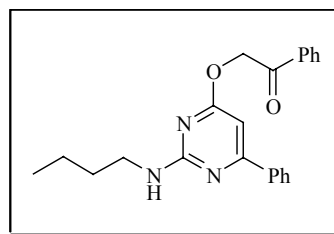
CCP: r.f. = 0.65 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3425m, 2946m, 2867d, 1702m, 1590f, 1548m, 1362f, 1208m, 767m, 693m.

^1H -RMN (CDCl_3): 0.87 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, CH_3), 1.30-1.50 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.35 (m, 2H, CH_2N), 5.62 (s, 2H, CH_2O), 6.63 (s, 1H, $\text{H}(5)_{\text{pirim}}$), 7.45-7.75 (m, 6 H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 4 H_{arom}).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 13.7 (q, CH_3), 20.0, 31.6, 41.2, 67.4 (4 t, 4 CH_2), 92.8 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 127.0, 127.8, 128.6, 128.8, 130.3, 133.7 (6 d, 10 CH_{arom}), 134.6, 137.0 (2 s, 2 C_{arom}), 161.6, 165.4, 169.9 (3 s, 3 C_{pirim}), 193.6 (s, $\text{C}=\text{O}$).

EM (EI) m/e (%): 361 ($[\text{M}]^+$, 20), 332 (45), 319 (54), 318 (71), 305 (38), 242 (100), 200 (75), 128 (49), 105 (99), 91 (87), 77 (76).



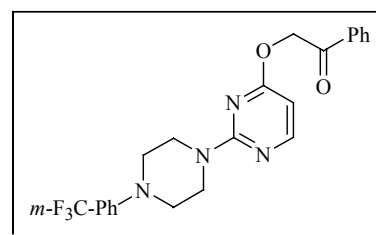
7.2.9.4. Síntesi d'1-fenil-2-{2-[4-(3-trifluorometilfenil)piperazino]-4-pirimidiniloxi}-1-etanona (156c)

La reacció entre la sulfona (**155a**) (100 mg, 0.27 mmols) i la fenilpiperazina (**145c**) (0.08 mL, 0.35 mmols) en dioxà (1 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.9.1, a l'obtenció del producte (**156c**) (98 mg, 82%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = 80 °C. Temps de reacció = 3 h.

P.f. = 105-106 °C.

CCP: r.f. = 0.60 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 2850d, 1700m, 1598f, 1475m, 1440f, 1369m, 1328m, 1308m, 1231f, 1155m, 1113f, 1002m, 979m, 688d.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 3.17 (t, 4H, $J=5.2$ Hz, CH_2NCH_2), 3.82 (t, 4H, $J=5.0$ Hz, CH_2NCH_2), 5.51 (s, 2H, CH_2O), 6.23 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$). 7.10-8.05 (m, $9H_{\text{arom}}$), 8.15 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 43.5, 48.5, 67.4 (3 t, 5 CH_2), 96.9 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 112.4, 116.1, 119.0 (3 d, 3 CH_{arom}), 124.2 (s, CF_3), 127.8, 128.8, 129.5 (3 d, 5 CH_{arom}), 131.4 (d, CH_{arom}), 133.7 (d, CH_{arom}), 134.8, 151.3 (2 s, 2 C_{arom}), 158.6 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 161.1, 168.5 (2 s, 2 C_{pirim}), 193.9 (s, $\text{C}=\text{O}$).

EM (EI) m/e (%): 442 ($[\text{M}]^+$, 7), 323 (21), 243 (21), 242 (100), 172 (22), 136 (19), 119 (23), 105 (37), 91 (35).

7.2.9.5. Síntesi d'1-fenil-2-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinil)-4-pirimidiniloxi]-1-etanona (156d)

La reacció entre la sulfona (**155a**) (105 mg, 0.28 mmols) i l'amina (**145d**) (0.05 mL, 0.37 mmols) en dioxà (1.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.9.1, a l'obtenció del producte (**156d**) (84 mg, 86%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = 60 °C. Temps de reacció = 3 h.

P.f. = 95-96 °C.

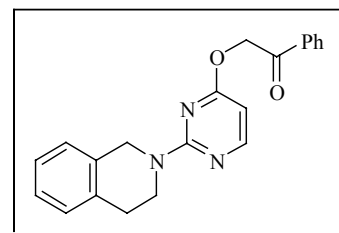
CCP: r.f. = 0.60 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3063d, 3026d, 2933d, 2897d, 1692f, 1596f, 1562f, 1449f, 1344m, 1234f, 1088m, 969m, 747m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2.80 (t, 2H, $J=5.8$ Hz, PhCH_2), 3.86 (t, 2H, $J=5.7$ Hz, CH_2N), 4.68 (s, 2H, PhCH_2), 5.52 (s, 2H, CH_2O), 6.20 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.05-8.00 (m, $9H_{\text{arom}}$), 8.17 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 28.7, 41.3, 46.0, 67.2 (4 t, 4 CH_2O), 96.2 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.0, 126.2, 126.3, 127.9, 128.4, 128.8, 133.6 (7 d, 9 CH_{arom}), 133.9, 134.9, 135.0 (3 s, 3 C_{arom}), 158.6 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 160.9, 168.2 (2 s, 2 C_{pirim}), 194.1 (s, $\text{C}=\text{O}$).

EM (EI) m/e (%): 345 ($[\text{M}]^+$, 54), 227 (30), 226 (100), 132 (76), 130 (44), 117 (17), 115 (39), 105 (40), 104 (29), 103 (22), 95 (24), 91 (30).



7.2.9.6. Síntesi de 2-(2-butilamino-4-pirimidiniloxi)-1-(3-nitrofenil)-1-etanona (156e)

La reacció entre la sulfona (**155c**) (150 mg, 0.36 mmols) i la butilamina (0.04 mL, 0.44 mmols) en dioxà (1.5 mL), condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.9.1, a l'obtenció del producte (**156e**) (66 mg, 55%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = 60 °C. Temps de reacció = 4 h.

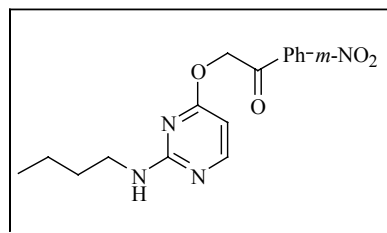
P.f. = 117-118 °C.

IR (KBr): 3251*f*, 3082*d*, 2956*m*, 2952*m*, 2858*d*, 1708*f*, 1612*f*, 1586*f*, 1533*f*, 1475*m*, 1355*m*, 1311*f*, 1222*f*, 1073*m*, 1004*m*, 802*f*, 728*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 0.85 (t, 3H, J=7.1 Hz, CH₃), 1.15-1.30 (m, 2H, CH₂), 1.40-1.50 (m, 2H, CH₂), 3.20 (m, 2H, CH₂N), 5.30 (b.a., 1H, NH), 5.52 (s, 2H, CH₂O), 6.17 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.74 (t, 1H_{arom}, J=8.0 Hz), 8.05 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}), 8.33 (d, 1H_{arom}, J=8.0 Hz), 8.48 (d, 1H_{arom}, J=8.0 Hz), 8.83 (s, 1H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 13.7 (q, CH₃), 19.9, 31.5, 41.1, 67.3 (4 t, 4 CH₂), 96.6 CH(5)_{pirim}, 122.8, 127.8, 130.1, 133.5 (4 d, 4 CH_{arom}), 135.9, 148.4 (2 s, C_{arom}), 158.9 (d, CH(6)_{pirim}), 162.0, 168.3 (2 s, 2 C_{pirim}), 192.3 (s, C=O).

EM (EI) m/e (%): 330 ([M]⁺, 6), 301 (23), 287 (100), 166 (65), 150 (47), 140 (22), 136 (46), 124 (34), 104 (22), 94 (34), 90 (33).



7.2.9.7. Síntesi d'1-(3-nitrofenil)-2-{2-[4-(3-trifluorometilfenil)piperazino]-4-pirimidiniloxi}-1-etanona (156f)

La reacció entre la sulfona (**155c**) (125 mg, 0.30 mmols) i la fenilpiperazina (**145c**) (0.08 mL, 0.36 mmols) en dioxà (1.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.9.1, a l'obtenció del producte (**156f**) (81 mg, 65%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = reflux. Temps de reacció = 10 h.

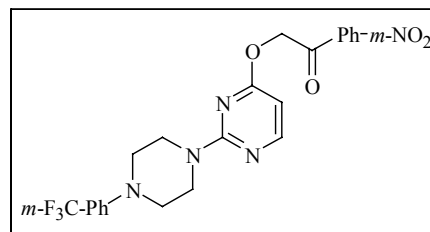
P.f. = 132-133 °C.

IR (KBr): 3096*d*, 2925*d*, 2841*m*, 1718*f*, 1579*f*, 1490*m*, 1445*f*, 1350*f*, 1231*f*, 1110*f*, 793*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 3.22 (t, 4H, J=5.1 Hz, CH₂NCH₂), 3.83 (t, 4H, J=5.1 Hz, CH₂NCH₂), 5.48 (s, 2H, CH₂O), 6.20 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.00-7.15 (m, 3H_{arom}), 7.40 (t, 1H_{arom}, J=8Hz), 7.70 (m, 1H_{arom}, J=8 Hz), 8.15 (d, 1H, J= 5.6 Hz, H(6)_{pirim}), 8.34 (d, 1H_{arom}, J=7.8 Hz), 8.49 (dt, 1H_{arom}, J=7.4 Hz, J'=0.8 Hz), 8.84 (s, 1H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 43.5, 48.6, 68.0 (3 t, 5 CH₂), 96.7 (d, CH(5)_{pirim}), 112.5, 116.3, 119.0, 122.8 (4 d, 4 CH_{arom}), 124.2 (s, CF₃), 127.8, 129.6, 130.2 (3 d, 3 CH_{arom}), 131.4 (s, C_{arom}), 133.5 (d, CH_{arom}), 136.0, 148.4, 151.2 (3s, 3 C_{arom}), 158.9 (d, CH(6)_{pirim}), 160.1, 168.2 (2 s, 2 C_{pirim}), 192.8 (s, C=O).

EM (EI) m/e (%): 487 ([M]⁺, 4), 288 (15), 287 (100), 257 (25), 201 (16), 172 (22), 150 (17), 136 (21).



7.2.9.8. Síntesi de 2-(2-morfolino-4-pirimidiniloxi)-1-(3-nitrofenil)-1-etanona (156g)

La reacció entre la sulfona (**155c**) (175 mg, 0.42 mmols) i la morfolina (0.04 mL, 0.51 mmols) en dioxà (1.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.9.1, a l'obtenció del producte (**156g**) (119 mg, 82%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = 60 °C. Temps de reacció = 7 h.

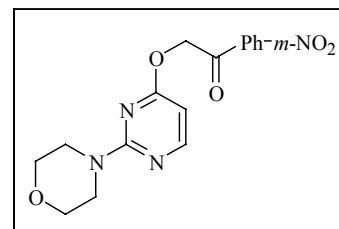
P.f. = 111-112 °C.

IR (KBr): 3073d, 2963d, 2921m, 2853m, 1695f, 1567f, 1453f, 1348f, 1293f, 1233f, 1104m, 1031m, 805m, 696m.

¹H-RMN (CDCl₃): 3.60 (m, 8H, 2 x OCH₂CH₂N), 5.44 (s, 2H, CH₂O), 6.17 (d, 1H, J=5.4 Hz, H(5)_{pirim}), 7.73 (t, 1H_{arom}, J=8.0 Hz), 8.10 (d, 1H, J=5.4 Hz, H(6)_{pirim}), 8.30 (d, 1H_{arom}, J=7.0 Hz), 8.46 (d, 1H_{arom}, J=8.0 Hz), 8.79 (s, 1H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 44.1 66.6, 67.9 (3 t, 5 CH₂), 96.6 (d, CH(5)_{pirim}), 122.8, 127.8, 130.1, 133.4 (4 d, 4 CH_{arom}), 136.0, 148.4 (2 s, 2 C_{arom}), 158.8 (d, CH(6)_{pirim}), 161.1, 168.1 (2 s, 2 C_{pirim}), 192.8 (s, C=O).

EM (EI) m/e (%): 344 ([M]⁺, 47), 343 (22), 316 (22), 314 (35), 313 (81), 287 (65), 286 (30), 180 (88), 164 (27), 162 (36), 15 (25), 150 (100).



7.2.9.9. Síntesi de 2-(2-butilamino-4-pirimidiniloxi)-1-(4-clorofenil)-1-etanona (156h)

La reacció entre la sulfona (**155d**) (125 mg, 0.31 mmols) i la butilamina (0.04 mL, 0.38 mmols) en dioxà (1.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.9.1, a l'obtenció del producte (**156h**) (61 mg, 62%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = 60 °C. Temps de reacció = 6 h.

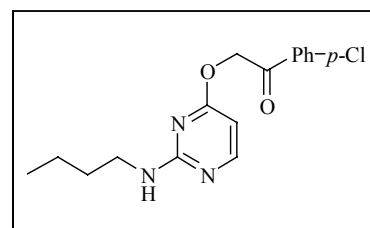
P.f. = 117-118 °C.

IR (KBr): 3238m, 2956m, 2929m, 2867m, 1694f, 1612f, 1586f, 1530f, 1432m, 1309m, 1223m, 1095m, 963m, 799m.

¹H-RMN (CDCl₃): 0.85 (t, 3H, J=6.8 Hz, CH₃), 1.20-1.45 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.20 (m, 2H, CH₂N), 5.20 (b.a., 1H, NH), 5.48 (s, 2H, CH₂O), 6.17 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.49 (d, 2H_{arom}, J=8.6Hz), 7.94 (d, 2H_{arom}, J=8.4 Hz), 8.06 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 13.7 (q, CH₃), 19.9, 31.5, 41.1, 67.0 (4 t, 4 CH₂), 96.8 (d, CH(5)_{pirim}), 129.1, 129.2 (2 d, 4 CH_{arom}), 132.9, 140.1 (2 s, 2 C_{arom}), 158.7 (d, CH(6)_{pirim}), 162.0, 168.5 (2 s, 2 C_{pirim}), 192.7 (s, C=O).

EM (EI) m/e (%): 319 ([M]⁺, 10), 290 (20), 278 (20), 277 (32), 276 (53), 166 (96), 153 (23), 141 (32), 139 (100), 127 (25), 125 (79), 124 (46), 111 (39).



7.2.9.10. Síntesi d'1-(4-clorofenil)-2-{2-[4-(3-trifluorometilfenil)piperazino]-4-pirimidiniloxi}-1-etanona (156i)

La reacció entre la sulfona (**155d**) (100 mg, 0.25 mmols) i la fenilpiperazina (**145c**) (0.06 mL, 0.31 mmols) en dioxà (1.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.9.1, a l'obtenció del producte (**156i**) (104 mg, 88%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = reflux. Temps de reacció = 9 h.

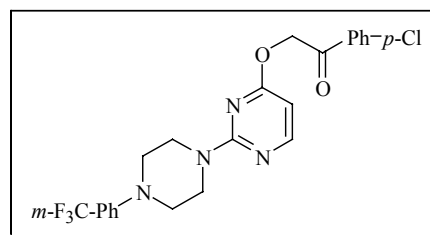
P.f. = 144-145 °C.

IR (KBr): 3124d, 2846d, 1702f, 1576f, 1476m, 1437f, 1330m, 1304m, 1230f, 1110m, 978m, 946m.

¹H-RMN (CDCl₃): 3.18 (t, 4H, J=4.8 Hz, CH₂NCH₂), 3.81 (t, 4H, J=4.8 Hz, CH₂NCH₂), 5.44 (s, 2H, CH₂O), 6.21 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.15-7.25 (m, 3H_{arom}), 7.38 (t, 1H_{arom}, J=8.2 Hz), 7.51 (t, 2H_{arom}, J=8.4 Hz), 7.95-8.05 (m, 2H_{arom}), 8.15 (d, 1H, J= 5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 43.4, 48.5, 67.5 (3 t, 5 CH₂), 96.8 (d, CH(5)_{pirim}), 112.4, 116.2, 119.0 (3 d, 3 CH_{arom}), 124.2 (s, CF₃), 129.2, 129.3, 129.6 (3 d, 5 CH_{arom}), 131.4, 133.0, 140.2, 151.3 (4 s, 4 C_{arom}), 158.7 (d, CH(6)_{pirim}), 161.0, 168.3 (2 s, C_{pirim}), 193.0 (s, C=O).

EM (EI) m/e (%): 476 ([M]⁺, 5), 323 (19), 278 (33), 276 (100), 172 (21), 139 (27), 136 (18), 125 (25).



7.2.9.11. Síntesi d'1-(4-clorofenil)-2-[2-(2,4-dimetoxianilino)-4-pirimidiniloxi]-1-etanona (156j)

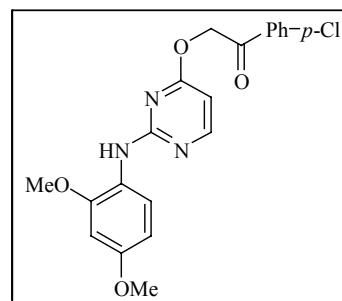
La reacció entre la sulfona (**155d**) (125 mg, 0.31 mmols) i l'anilina (**145f**) (100 mg, 0.62 mmols) en dioxà (2 mL), condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.9.1, a l'obtenció del producte (**156j**) (25 mg, 20%) en forma de sòlid taronja. Temperatura de reacció = reflux. Temps de reacció = 30 h.

P.f. = 122-123 °C.

IR (KBr): 3244m, 3182d, 3006d, 2936m, 1705m, 1582f, 1524f, 1466m, 1421f, 1295m, 1213m, 1086m, 974m, 793m.

¹H-RMN (CDCl₃): 3.70 (m, 3H, OCH₃), 3.80 (m, 3H, OCH₃), 5.58 (s, 2H, CH₂O), 5.90 (d, 1H, J=8.2 Hz, NH), 6.36 (d, 1H, J=5.2 Hz, H(5)_{pirim}), 6.44 (d, 1H_{arom}, J=2.4 Hz), 7.30 (s, 1H_{arom}), 7.54 (d, 2H_{arom}, J=8.2 Hz), 7.77 (d, 1H_{arom}, J=8.8 Hz), 7.96 (d, 2H_{arom}, J=8.2 Hz), 8.20 (d, 1H, J= 5.4 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 55.4, 55.6 (2 q, 2 CH₃), 67.3 (t, CH₂), 98.5 (d, CH_{arom}), 98.6 (d, CH(5)_{pirim}), 102.7, 120.3 (2 d, 2 CH_{arom}), 121.9 (s, C_{arom}), 129.2, 129.3 (2 d, 4 CH_{arom}), 132.9, 140.2, 149.7, 155.4 (4 s, 4 C_{arom}), 158.6 (d, CH(6)_{pirim}), 159.6, 168.5 (2 s, 2 C_{pirim}), 192.2 (s, C=O).

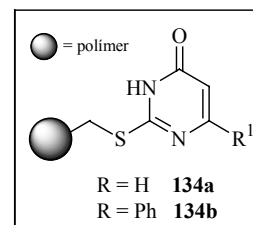


EM (EI) m/e (%): 401 ($[M+2]^+$, 17), 399 ($[M]^+$, 52), 369 (27), 368 (100), 216 (33), 215 (23), 139 (62), 138 (20), 125 (64), 110 (37).

7.2.10. Procediment general per a la síntesi de 2-amino-4-alcoxipirimidines en fase sòlida

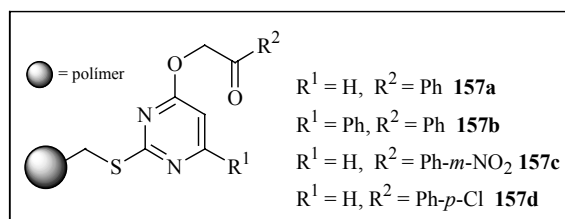
Ancorament de l'anell de pirimidinona sobre el suport polimèric

Dins un reactor per a la síntesi en fase sòlida, s'hi disposa la reïna polimèrica de cloro-Merrifield (**10**) (1 eq.) de capacitat 3.4 mmols/g. S'afegeix diclorometà (10 mL/g de reïna), s'agita 5 minuts i es filtra. S'afegeix el tiouracil (**133**) corresponent (3 eq.), la trietilamina (3 eq.) i la DMF (8 mL/g de reïna). Es deixa agitar a temperatura ambient durant 20 hores i es filtra. Es renta amb dos cicles de: 2 x 10 mL/g DMF, 2 x 10 mL/g CH_2Cl_2 , 2x10 mL/g MeOH. Es realitza un darrer rentat amb pentà o hexà (2 x 10 mL/g) i s'asseca 24 hores a alt buit. Per FT-IR es detecta la presència d'una banda corresponent a un grup carbonil d'amida (**134a**: 1657 cm^{-1} , **134b**: 1664 cm^{-1}).



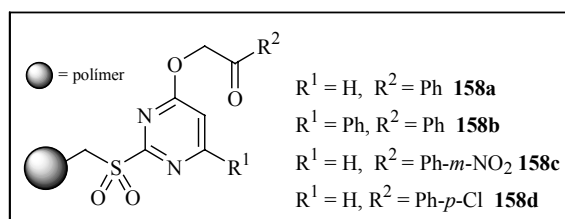
O-Alquilació de l'anell de pirimidinona amb diversos bromurs de fenacil

Es carrega un reactor amb la reïna (**134**) corresponent (1 eq.), s'afegeix diclorometà (10 mL/g de reïna), s'agita 5 minuts i es filtra. S'afegeix la TMG (4 eq.) i la DMF (4 mL/g de reïna). Es deixa agitar a temperatura ambient durant 30 minuts i s'addiciona el bromur de fenacil (4 eq.) corresponent dissolt amb 4 mL/g de DMF. S'agita 20 hores a temperatura ambient i es filtra. Es renta amb dos cicles de: 2 x 10 mL/g DMF, 2 x 10 mL/g CH_2Cl_2 , 2x10 mL/g MeOH. Es realitza un darrer rentat amb pentà o hexà (2 x 10 mL/g). Per FT-IR es detecta la presència d'una banda corresponent a un grup carbonil de cetona (**157a**: 1696 cm^{-1} , **157b**: 1704 cm^{-1} , **157c**: 1704 cm^{-1} , **157d**: 1693 cm^{-1}).



Oxidació a sulfona de les reïnes (158)

Es carrega un reactor amb la reïna (**157**) corresponent (1 eq.), s'afegeix diclorometà (10 mL/g de reïna), s'agita 5 minuts i es filtra. S'addiciona el diclorometà (10 mL/g) i l'àcid *m*-cloroperbenzoïc (3 eq.). Es deixa agitar a temperatura ambient durant 2 hores i es filtra. Es renta amb tres cicles de: 2 x 10 mL/g CH_2Cl_2 , 2 x 10 mL/g isopropanol, 2x10 mL/g dioxà. Es realitza un darrer rentat amb pentà o hexà (2 x 10 mL/g). En tots els espectres de IR apareixen dues bandes intenses al voltant 1300 i 1100 cm^{-1} característiques de les sulfones.



Desancorament multidireccional mitjançant reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila

Es carrega un reactor amb la reïna (**158**) corresponent (1 eq.), s'afegeix diclorometà (10 mL/g de reïna), s'agita 5 minuts i es filtra. Seguidament, s'addiciona dioxà (10 mL/g) i l'amina corresponent (2 eq.). S'agita a 60-80 °C durant tota la nit, es filtra i es realitzen diversos rentats amb diclorometà i metanol per extreure tot el producte. Es recullen totes les fraccions de dissolvent orgànic i es comprova per CCP si ha aparegut producte. Si és així, s'afegeix més quantitat d'amina (1 eq.) i de dioxà (10 mL/g) al reactor que conté la reïna i s'agita 10 hores més a 60-80 °C. Es repeteix el procediment fins que s'ha alliberat tot el producte del suport polimèric. El producte obtingut es purifica per cromatografia flash.

7.2.10.1. Síntesi de 2-(2-butilamino-4-pirimidiniloxi)-1-fenil-1-etanona (**156a**)

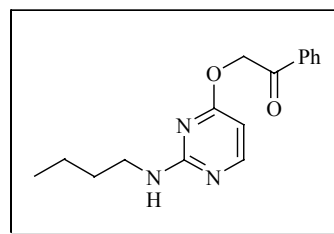
Amina (**145b**): 2 equivalents.

Temps de reacció: 16 h.

Reïna inicial: 250 mg (0.85 mmols).

Sòlid blanc: 141 mg. Rdt global (4 etapes): 58 %.

Caracteritzat anteriorment a l'*apartat* 7.2.9.2.



7.2.10.2. Síntesi de 2-(2-butilamino-6-fenil-4-pirimidiniloxi)-1-fenil-1-etanona (**156b**)

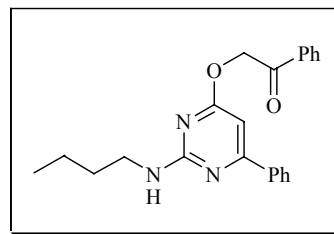
Amina (**145b**): 3 equivalents.

Temps de reacció: 24 h.

Reïna inicial: 250 mg (0.85 mmols).

Sòlid blanc: 207 mg. Rdt global (4 etapes): 68 %.

Caracteritzat anteriorment a l'*apartat* 7.2.9.3.



7.2.10.3. Síntesi d'1-fenil-2-{2-[4-(3-trifluorometilfenil)piperazino]-4-pirimidiniloxi}-1-etanona (**156c**)

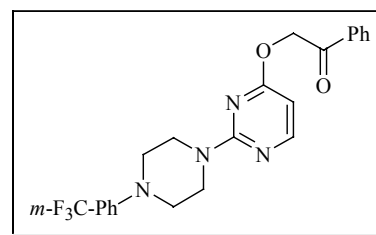
Amina (**145c**): 3 equivalents.

Temps de reacció: 24 h.

Reïna inicial: 250 mg (0.85 mmols).

Sòlid blanc: 205 mg. Rdt global (4 etapes): 55 %.

Caracteritzat anteriorment a l'*apartat* 7.2.9.4



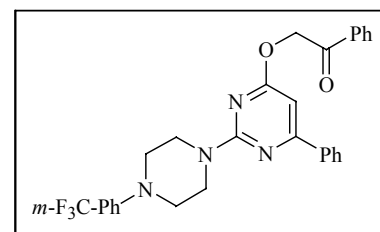
7.2.10.4. Síntesi d'1-fenil-2-{6-fenil-2-[4-(3-trifluorometilfenil)piperazino]-4-pirimidiniloxi}-1-etanona (156k)

Amina (**145c**): 4 equivalents.

Temps de reacció: 48 h.

Reïna inicial: 250 mg (0.85 mmols).

Sòlid blanc: 316 mg. Rdt global (4 etapes): 72 %.



P.f. = 157-158 °C.

CCP: r.f. = 0.63 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 2994d, 2894d, 2824m, 1692f, 1536f, 1489f, 1369f, 1308m, 1281m, 1238m, 1155m, 1117m, 982m, 773m.

¹H-RMN (CDCl₃): 3.21 (t, 4H, J=5.0 Hz, CH₂NCH₂), 3.93 (t, 4H, J=5.0 Hz, CH₂NCH₂), 5.57 (s, 2H, CH₂O), 6.69 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.00-8.15 (m, 14H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 43.6, 48.6, 67.6 (3 t, 5 CH₂), 92.4 (d, CH(5)_{pirim}), 112.3, 116.0, 119.0 (3 d, 3 CH_{arom}), 124.3 (s, CF₃), 127.0, 127.9, 128.5, 128.8, 129.6, 130.2 (6 d, 10 CH_{arom}), 131.4 (s, C_{arom}), 133.7 (d, CH_{arom}), 134.9, 137.7 (2 s, 2 C_{arom}), 161.0, 166.0, 169.7 (3 s, 3 C_{pirim}), 194.1 (s, C=O).

EM (ESI) m/e (%): 541 ([M+23]⁺, 100), 519 ([M+1]⁺, 45).

7.2.10.5. Síntesi de 2-(2-butilamino-4-pirimidiniloxi)-1-(3-nitrofenil)-1-etanona (156e)

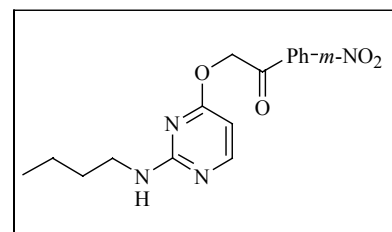
Amina (**145b**): 2 equivalents.

Temps de reacció: 16 h.

Reïna inicial: 160 mg (0.54 mmols).

Sòlid blanc: 82 mg. Rdt global (4 etapes): 46 %.

Caracteritzat anteriorment a l'apartat 7.2.9.6.



7.2.10.6. Síntesi de 2-(2-morfolino-4-pirimidiniloxi)-1-(3-nitrofenil)-1-etanona (156f)

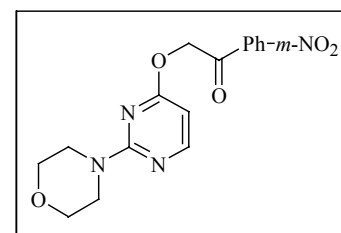
Amina (**145e**): 2 equivalents.

Temps de reacció: 16 h.

Reïna inicial: 160 mg (0.54 mmols).

Sòlid blanc: 111 mg. Rdt global (4 etapes): 60 %.

Caracteritzat anteriorment a l'apartat 7.2.9.8.



7.2.10.7. Síntesi de 2-(2-butilamino-4-pirimidiniloxi)-1-(4-clorofenil)-1-etanona (156h)

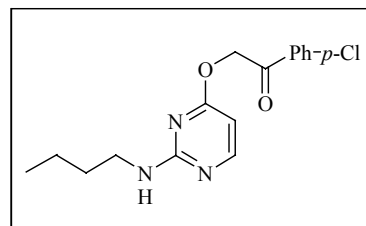
Amina (**145b**): 2 equivalents.

Temps de reacció: 16 h.

Reïna inicial: 175 mg (0.60 mmols).

Sòlid blanc: 78 mg. Rdt global (4 etapes): 41 %.

Caracteritzat anteriorment a l'apartat 7.2.9.9.



7.2.10.8. Síntesi d'1-(4-clorofenil)-2-{2-[4-(3-trifluorometilfenil)piperazino]-4-pirimidiniloxi}-1-etanona (156i)

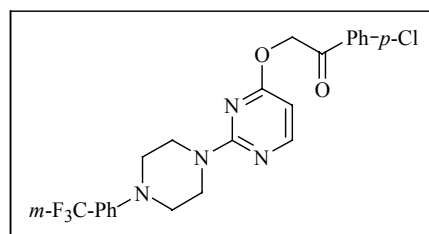
Amina (**145c**): 2 equivalents.

Temps de reacció: 16 h.

Reïna inicial: 175 mg (0.60 mmols).

Sòlid blanc: 169 mg. Rdt global (4 etapes): 63 %.

Caracteritzat anteriorment a l'apartat 7.2.9.10.



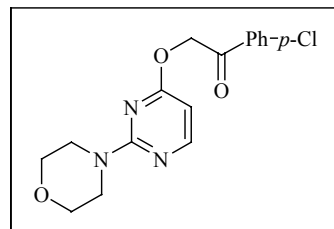
7.2.10.9. Síntesi d'1-(4-clorofenil)-2-(2-morfolino-4-pirimidiniloxi)-1-etanona (156l)

Amina (**145e**): 2 equivalents.

Temps de reacció: 16 h.

Reïna inicial: 175 mg (0.60 mmols).

Sòlid blanc: 96 mg. Rdt global (4 etapes): 48 %.



P.f. = 85-86 °C.

CCP: r.f. = 0.55 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 2965 m , 2921 d , 2900 m , 2857 m , 1704 f , 1591 f , 1555 f , 1508 f , 1460 m , 1307 m , 1230 m , 1089 m , 969 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 3.50-3.75 (m, 8H, 2 x OCH₂CH₂N), 5.43 (s, 2H, CH₂O), 6.20 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.50 (dd, 2H_{arom}, J=6.8 Hz, J'=1.8 Hz), 7.94 (dd, 2H_{arom}, J=6.6 Hz, J'=1.8 Hz), 8.14 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 44.2, 66.6, 67.5 (3 t, 5 CH₂), 96.8 (d, CH(5)_{pirim}), 129.2, 129.3 (2 d, 4 CH_{arom}), 133.1, 140.2 (2 s, 2 C_{arom}), 158.6 (d, CH(6)_{pirim}), 161.2, 168.3 (2 s, 2 C_{pirim}), 193.1 (s, C=O).

EM (EI) m/e (%): 335 ([M+2]⁺, 17), 332 ([M]⁺, 56), 304 (37), 303 (43), 302 (80), 275 (67), 179 (92), 149 (88), 140 (65), 139(100), 125 (49), 111 (77).

7.2.11. Addicions tipus Grignard utilitzant diferents magnesiens

7.2.11.1. Procediment general

Sobre una solució de la pirimidina (**153a**) en 3 mL/mmol de THF anhidre se li addiciona, lentament, el magnesià corresponent (de 1 a 2 eq.). La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂ de 2 a 4 hores, fins a l'exhauriment total del producte de partida (monitoritzat per CCP). Passat aquest temps s'addicionen 2 mL/mmol de solució de clorur amònic saturada, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i s'extrau amb d'AcOEt (3 x 3 mL/mmol). La combinació de fases orgàniques es renta amb 3 mL/mmol de solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia en columna utilitzant mescles d'hexà/AcOEt de polaritat creixent.

7.2.11.2. Síntesi d'1-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)-2-fenil-2-propanol (**160a**)

La reacció entre la pirimidina (**153a**) (325 mg, 0.97 mmols) i el bromur de metilmagnesi (0.65 mL, 1.93 mmols) en THF (3 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.2.11.1*, a l'obtenció del producte (**160a**) (309 mg, 90 %) en forma de líquid incolor. Temps de reacció: 2 hores.

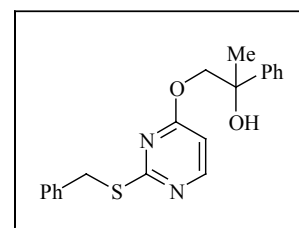
CCP: r.f. = 0.65 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3409*b.a.*, 3058*m*, 3030*m*, 2979*m*, 2938*m*, 1561*f*, 1440*f*, 1371*m*, 1221*m*, 1019*f*, 952*m*, 822*m*, 766*m*, 705*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.66 (s, 3H, CH₃), 2.91 (s, 1H, OH), 4.42 (s, 2H, PhCH₂S), 4.46 (d, 1H, J=11.2 Hz, CH₂O), 4.57 (d, 1H, J=11.2 Hz, CH₂O), 6.42 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.30-7.55 (m, 10H_{arom}), 8.26 (d, 1H, J=5.6Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 26.6 (q, CH₃), 35.3 (t, CH₂), 73.6 (s, C), 73.7 (t, CH₂), 103.9 (d, CH(5)_{pirim}), 125.1, 127.1, 127.3, 128.3, 128.4, 128.8 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.4, 144.4 (2 s, 2 C_{arom}), 157.5 (d, CH(6)_{pirim}), 168.5, 171.2 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 352 ([M]⁺, 42), 232 (21), 218 (89), 199 (19), 186 (23), 185 (96), 121 (41), 105 (19), 92 (19), 91 (100).



7.2.11.3. Síntesi de 2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)-1,1-difenil-1-etanol (**160b**)

La reacció entre la pirimidina (**153a**) (550 mg, 1.64 mmols) i el bromur de fenilmagnesi (0.65 mL, 1.96 mmols) en THF (5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.2.11.1*, a l'obtenció del producte (**160b**) (610 mg, 90 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 2 hores.

P.f. = 77-78 °C.

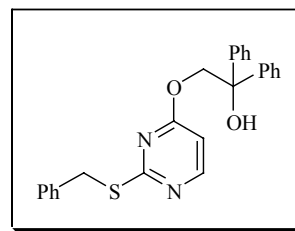
CCP: r.f. = 0.75 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3390*b.a.*, 3059*d*, 3030*d*, 2926*d*, 1562*f*, 1438*f*, 1314*f*, 1224*m*, 1018*m*, 821*d*, 764*d*, 700*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 3.57 (s, 1H, OH), 4.42 (s, 2H, PhCH₂S), 4.90 (s, 2H, CH₂O), 6.36 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 15H_{arom}), 8.22 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 35.2, 71.7 (2 t, 2 CH₂), 77.4 (s, C), 104.0 (d, CH(5)_{pirim}), 126.4, 127.0, 127.4, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7 (9 d, 15 CH_{arom}), 137.4, 143.4, 143.5 (3 s, 3 C_{arom}), 157.5 (d, CH(6)_{pirim}), 168.2, 171.2 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 414([M]⁺, 9), 232 (36), 218 (57), 199 (13), 185 (46), 183 (28), 167 (21), 165 (24), 105 (92), 91 (100).



7.2.11.4. Síntesi de 2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)-1-fenil-1-etanona (**161a**)

La reacció entre la pirimidina (**153a**) (50 mg, 0.15 mmols) i el clorur d'isopropilmagnesi (0.09 mL, 0.18 mmols) en THF (1 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.11.1, a l'obtenció del producte (**161a**) (29 mg, 58 %) en forma de líquid incolor. Temps de reacció: 4 hores.

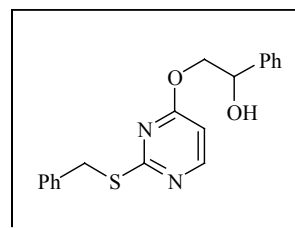
CCP: r.f. = 0.60 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3382*b.a.*, 3050*m*, 1565*f*, 1435*f*, 1324*f*, 1218*f*, 1008*m*, 825*d*, 722*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 2.92 (d, 1H, J=2.6 Hz, OH), 4.41 (s, 2H, PhCH₂S), 4.42 (dd, 1H, J=8.6 Hz, J'=11.4 Hz, CH₂O), 4.56 (dd, 1H, J=11.4 Hz, J'=3.4 Hz, CH₂O), 5.10 (m, 1H, PhCH), 6.49 (d, 1H, J=6.0 Hz, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 10H_{arom}), 8.29 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 35.3, 71.5 (2 t, 2 CH₂), 72.3 (d, CH), 104.0 (d, CH(5)_{pirim}), 126.2, 127.1, 128.2, 128.4, 128.6, 128.8 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.3, 139.7 (2 s, 2 C_{arom}), 157.5 (d, CH(6)_{pirim}), 168.4, 171.3 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 339 ([M+1]⁺, 7), 338 ([M]⁺, 33), 219 (12), 217 (7), 186 (15), 185 (100), 158 (7), 141 (7), 140 (7).



7.2.12. Oxidació a sulfona de les 4-alcoxipirimidines (**160**)

7.2.12.1. Procediment general

Sobre una solució de la 4-alcoxipirimidina (**160**) corresponent en diclorometà (5 mL/mmol) a 0 °C, s'addiciona, a petites porcions, l'*m*-CPBA (2.5 eq.). La mescla de reacció s'agita durant 2 hores, fins la total desaparició del producte de partida (monitoritzat per CCP). La solució resultant es dilueix amb 20 mL/mmol de diclorometà, es renta dues vegades amb 10 mL/mmol de solució saturada de NaHCO₃

i una vegada amb 10 mL/mmol de solució saturada de NaCl. A continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia flash utilitzant mesclures d'hexà/AcOEt de polaritat creixent.

7.2.12.2. Síntesi d'1-(2-benzilsulfonil-4-pirimidinilmetoxi)-1-fenil-1-etanol (164a)

La reacció entre la pirimidina (**160a**) (260 mg, 0.74 mmols) i l'*m*-CPBA (531 mg, 1.85 mmols) en diclorometà (4 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.12.1, a l'obtenció del producte (**164a**) (231 mg, 82%) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 47-48 °C.

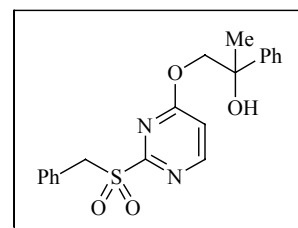
CCP: r.f. = 0.20 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3505*b.a.*, 3087*d*, 3061*d*, 3032*d*, 2980*m*, 2932*d*, 1583*f*, 1538*m*, 1470*m*, 1448*f*, 1326*f*, 1251*m*, 1125*f*, 1012*f*, 986*m*, 848*m*, 769*m*, 698*f*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.67 (s, 3H, CH₃), 2.70 (s, 1H, OH), 4.56 (d, 1H, J=11.2 Hz, CH₂O), 4.69 (d, 1H, J=11.2 Hz, CH₂O), 4.74 (s, 2H, PhCH₂S), 6.89 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.25-7.50 (m, 10H_{arom}), 8.57 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 26.6 (q, CH₃), 57.6 (t, CH₂), 73.6 (s, C), 74.9 (t, CH₂), 111.4 (d, CH(5)_{pirim}), 125.1 (d, 2 CH_{arom}), 126.7 (s, C_{arom}), 127.5, 128.4, 128.7, 128.9, 131.4 (5 d, 8 CH_{arom}), 143.8 (s, C_{arom}), 157.8 (d, CH(6)_{pirim}), 164.3, 170.1 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 385 ([M+1]⁺, 19), 368 (23), 367 (100), 251 (24), 187 (78), 154 (40), 138 (20), 137 (52), 136 (54), 135 (20).



7.2.12.3. Síntesi de 2-(2-benzilsulfonil-4-pirimidiniloxi)-1,1-difenil-1-etanol (164b)

La reacció entre la pirimidina (**160b**) (490 mg, 1.18 mmols) i l'*m*-CPBA (851 mg, 2.96 mmols) en diclorometà (5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.12.1, a l'obtenció del producte (**164b**) (440 mg, 84%) en forma de sòlid blanc.

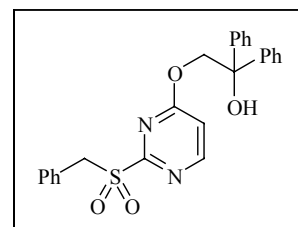
P.f. = 117-118 °C.

CCP: r.f. = 0.33 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3422*b.a.*, 3098*d*, 3060*d*, 3032*d*, 1585*f*, 1540*d*, 1451*f*, 1324*f*, 1133*m*, 1001*m*, 758*m*, 690*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 3.24 (s, 1H, OH), 4.76 (s, 2H, PhCH₂S), 5.00 (s, 2H, CH₂O), 6.85 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 15H_{arom}), 8.56 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 57.5, 72.9 (2 t, 2 CH₂), 77.4 (s, C), 111.4 (d, CH(5)_{pirim}), 126.4 (d, 4 CH_{arom}), 126.7 (s, C_{arom}), 127.7, 128.4, 128.7, 128.8, 131.2 (5 d, 11 CH_{arom}), 142.9 (s, 2 C_{arom}), 158.0 (d, CH(6)_{pirim}), 164.3, 169.8 (2 s, 2 C_{pirim}).



EM (FAB⁺) m/e (%): 447 ([M+1]⁺, 8), 430 (28), 429 (100), 251 (48), 197 (39), 187 (93), 183 (20), 180 (28), 179 (24), 178 (25).

7.2.13. Reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila amb les sulfones (164)

7.2.13.1. Procediment general

Sobre una dissolució de la sulfona (**164**) corresponent en dioxà (3 mL/mmol), s'addiciona l'amina apropiada (de 1 a 2 eq.). La mescla de reacció s'agita, a 60 °C, fins a l'exhauriment total del producte de partida, augmentant la temperatura fins a reflux de dioxà si és necessari. Seguidament, s'elimina el dioxà a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per cromatografia flash.

7.2.13.2. Síntesi d'**1,1-difenil-2-(2-butilamino-4-pirimidiniloxi)-1-etanol (165a)**

La reacció entre la sulfona (**164b**) (150 mg, 0.34 mmols) i la butilamina (0.04 mL, 0.40 mmols) en dioxà (1 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.13.1, a l'obtenció del producte (**165a**) (105 mg, 86%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = 60 °C. Temps de reacció = 4 h.

P.f. = 130-131 °C.

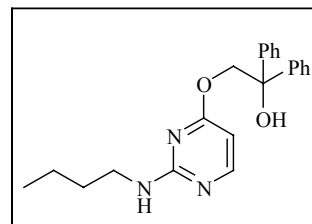
CCP: r.f. = 0.48 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3535*m*, 3254*m*, 3162*d*, 3055*d*, 2955*m*, 2925*m*, 1605*f*, 1581*f*, 1529*f*, 1417*f*, 1307*f*, 1221*m*, 1024*m*, 797*m*, 697*f*.

¹H-RMN (CDCl₃): 0.98 (t, 3H, J=7.2 Hz, CH₃), 1.40-1.70 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.41 (q, 2H, J=6.5 Hz, CH₂N), 4.55 (b.a., 1H, NH o OH), 4.90 (s, 2H, CH₂O), 5.20 (b.a., 1H, NH o OH), 5.95 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.35-7.55 (m, 10H_{arom}), 7.98 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 13.8 (q, CH₃), 20.0, 31.6, 41.1, 71.4 (4 t, 4 CH₂), 77.6 (s, C), 97.0 (d, CH(5)_{pirim}), 126.6, 127.3, 128.1 (3 s, 10 CH_{arom}), 144.0 (s, 2 C_{arom}), 158.4 (d, CH(6)_{pirim}), 162.1, 169.5 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 363 ([M]⁺, 2), 183 (69), 181 (99), 180 (25), 163 (51), 152 (39), 139 (37), 138 (55), 125 (40), 124 (49), 105 (100).



7.2.13.3. Síntesi de **2-fenil-1-{2-[4-(3-trifluorometilfenil)piperazino]-4-pirimidiniloxi} -2-propanol (165b)**

La reacció entre la sulfona (**164a**) (110 mg, 0.29 mmols) i la fenilpiperazina (**145c**) (0.09 mL, 0.43 mmols) en dioxà (1 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.2.13.1, a l'obtenció del producte (**165b**) (119 mg, 91%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = 80 °C. Temps de reacció = 20 h.

P.f. = 134-135 °C.

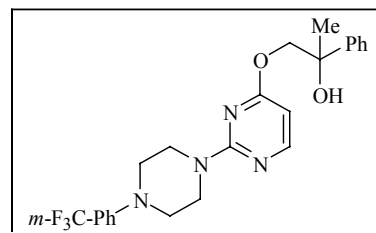
CCP: r.f. = 0.50 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3374*b.a.*, 2938*d.*, 2851*m.*, 1582*f.*, 1497*f.*, 1442*f.*, 1367*m.*, 1337*m.*, 1311*f.*, 1233*f.*, 1159*f.*, 1122*f.*, 1069*m.*, 1028*m.*, 1000*m.*, 952*m.*, 788*m.*

¹H-RMN (CDCl₃): 1.70 (s, 3H, CH₃), 3.33 (t, 4H, J=5.1 Hz, CH₂NCH₂), 3.41 (s, 1H, OH), 4.00 (t, 4H, J=5.1 Hz, CH₂NCH₂), 4.47 (d, 1H, J=11.2 Hz, CH₂O), 4.58 (d, 1H, J=11.2 Hz, CH₂O), 6.07 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.15-7.60 (m, 9H_{arom}), 8.13 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 26.7 (q, CH₃), 43.6, 48.7, 73.4 (3 t, 5 CH₂), 73.9 (s, C), 97.1 (d, CH(5)_{pirim}), 112.5, 116.2, 119.1 (3 d, 3 CH_{arom}), 124.2 (s, CF₃), 125.2, 127.2, 128.3, 129.6 (4 d, 6 CH_{arom}), 131.5, 144.7, 151.4 (3 s, 3 C_{arom}), 158.4 (d, CH(6)_{pirim}), 161.3, 169.6 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 458 ([M]⁺, 19), 271 (35), 259 (17), 258 (100), 241 (12), 240 (71), 201 (48), 200 (19), 173 (22), 172 (53).



7.2.13.4. Síntesi d'1,1-difenil-2-{2-[4-(3-triflorometilfenil)piperazino]-4-pirimidiniloxi}-1-etanol (165c)

La reacció entre la sulfona (**164b**) (130 mg, 0.29 mmols) i la fenilpiperazina (**145c**) (0.09 mL, 0.43 mmols) en dioxà (1 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.13.1, a l'obtenció del producte (**165c**) (132 mg, 88%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = reflux. Temps de reacció = 22 h.

P.f. = 169-170 °C.

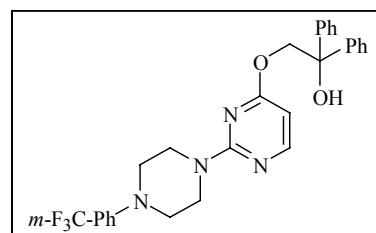
CCP: r.f. = 0.65 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3369*b.a.*, 2885*d.*, 2853*d.*, 2813*d.*, 1575*f.*, 1493*f.*, 1439*f.*, 1306*f.*, 1230*f.*, 1159*m.*, 1115*f.*, 1011*m.*, 951*m.*, 697*m.*

¹H-RMN (CDCl₃): 3.33 (t, 4H, J=5.0 Hz, CH₂NCH₂), 3.85 (s, 1H, OH), 4.01 (t, 4H, J=4.8 Hz, CH₂NCH₂), 4.91 (s, 2H, CH₂O), 6.02 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.10-7.55 (m, 14H_{arom}), 8.11 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 43.6, 48.7, 71.2 (3 t, 5 CH₂), 77.6 (s, C), 97.2 (d, CH(5)_{pirim}), 112.5, 116.2, 119.1 (3 d, 3 CH_{arom}), 124.2 (s, CF₃), 126.6, 127.5, 128.3, 129.6 (4 d, 11 CH_{arom}), 131.6, 143.9, 151.3 (3 s, 4 C_{arom}), 158.4 (d, CH(6)_{pirim}), 161.3, 169.4 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 520 ([M]⁺, 22), 333 (25), 320 (55), 302 (100), 201 (53), 200 (26), 179 (31), 178 (31), 173 (25), 172 (58), 165 (30).



7.2.14. Reducció del grup carbonil de les pirimidines (153)

7.2.14.1. Procediment general

Sobre una dissolució a 0 °C de la pirimidina (**153**) corresponent en metanol (5 mL/mmol), s'addiciona en petites porcions el NaBH₄ (3.5 eq.). La mescla de reacció s'agita, a temperatura ambient, durant 2 hores. Seguidament, s'addiciona 2 mL/mmol de solució saturada de NH₄Cl, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'extrau amb CH₂Cl₂ (3 x 3 mL/mmol). La combinació de fases orgàniques es renta amb 3 mL/mmol de solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia flash utilitzant mescles d'hexà/AcOEt de polaritat creixent.

7.2.14.2. Reducció del grup carbonil de la pirimidina (153a)

La reacció de la pirimidina (**153a**) (1.2 g, 3.59 mmols) amb NaBH₄ (485 mg, 12.57 mmols) segons el procediment general descrit a l'apartat 7.2.14.1, condueix a l'obtenció dels productes (**161a**) (866 mg, 71%) caracteritzat anteriorment a l'apartat 7.2.11.4 i (**166a**) (236 mg, 19%).

Realitzant la mateixa síntesi anterior però disminuint el temps de reacció i la temperatura (de 2 hores a 30 minuts i de temperatura ambient a 0 °C) s'obté el producte (**161a**) amb un rendiment del 90 % i el producte (**166a**) amb un rendiment del 4%.

2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)-2-fenil-1-etanol (166a)

Líquid incolor.

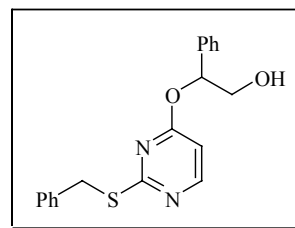
CCP: r.f. = 0.48 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3351*b.a.*, 3053*m*, 1566*f*, 1431*f*, 1321*f*, 1218*f*, 1051*f*, 997*f*, 824*m*, 702*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 2.35 (b.a., 1H, OH), 3.90 (dd, 1H, J=12.2 Hz, J'=3.6 Hz, CH₂O), 4.03 (dd, 1H, J=12.2 Hz, J'=7.6 Hz, CH₂O), 4.27 (d, 1H, J=13.8 Hz, PhCH₂S), 4.35 (d, 1H, J=13.8 Hz, PhCH₂S), 6.18 (dd, 1H, J=7.6 Hz, J'=3.8 Hz, PhCH), 6.52 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.20-7.40 (m, 10H_{arom}), 8.26 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 35.2, 66.3 (2 t, 2 CH₂), 78.9 (d, CH), 104.1 (d, CH(5)_{pirim}), 126.5, 127.2, 128.3, 128.5, 128.6, 128.8 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.1, 137.2 (2 s, 2 C_{arom}), 157.8 (d, CH(6)_{pirim}), 168.2, 171.3 (2 s, 2 C(2)_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 338 ([M]⁺, 29), 219 (12), 218 (58), 186 (14), 185 (100).



7.2.14.3. Síntesi de 2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloxi)-1-fenil-etanol (161b)

La reacció de la pirimidina (**153b**) (500 mg, 1.21 mmols) amb NaBH₄ (165 mg, 4.24 mmols) segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.2.14.1*, condueix a l'obtenció del producte (**161b**) (403 mg, 80%).

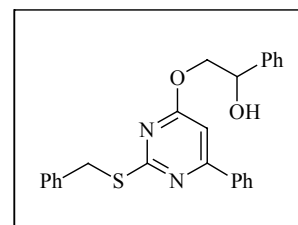
Sòlid blanc. P.f. = 140-141 °C.

CCP: r.f. = 0.27 hexà/AcOEt (3:1).

IR (KBr): 3398*b.a.*, 3061*m*, 3028*m*, 2940*m*, 1589*f*, 1535*f*, 1439*m*, 1450*m*, 1412*f*, 1353*m*, 1301*f*, 1261*f*, 1222*f*, 1063*m*, 1017*f*, 984*m*, 760*m*, 692*f*.

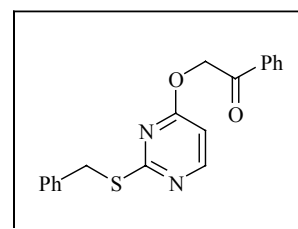
¹H-RMN (CDCl₃): 2.90 (b.a., 1H, OH), 4.47 (dd, 1H, J=11.6 Hz, J'=8.4 Hz, CH₂O), 4.03 (dd, 1H, J=11.4 Hz, J'=3.2 Hz, CH₂O), 4.53 (s, 2H, PhCH₂S), 5.17 (dd, 1H, J=8.4 Hz, J'=3.2 Hz, PhCH), 6.90 (s, 1 H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 13H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 35.4, 71.7 (2 t, 2 CH₂), 72.5 (d, CH), 99.1 (d, CH(5)_{pirim}), 126.2, 127.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 130.8 (9 d, 15 CH_{arom}), 136.4, 137.7, 139.8 (3 s, 3 C_{arom}), 165.1, 169.6, 170.9 (3 s, 3 C_{pirim}).



7.2.15. Oxidació de l'alcohol (161a) amb el reactiu de Jones. Síntesi de la pirimidina (153a)

Sobre una solució de la pirimidina (**161a**) (100 mg, 0.30 mmols) en acetona (2 mL) a 0 °C s'addiciona 0.40 mL del reactiu de Jones (preparat tal com es descriu a l'*apartat 7.2.15.1*). La mescla de reacció es deixa agitar durant 2 hores. Seguidament, s'addicionen 4 mL d'isopropanol i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Es dissol el cru resultant amb acetat d'etil (10 mL) i es renta amb una solució de NaHCO₃ al 10 % (3 x 5 mL). Es fa un últim rentat amb una solució de NaCl saturat, s'asseca la fase orgànica amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia flash i s'obté el producte (**153a**) (85 mg, 86 %), caracteritzat anteriorment a l'*apartat 7.2.7.2*.



7.2.15.1. Preparació del reactiu de Jones.

El reactiu de Jones es prepara dissolent 7 g de CrO₃ (71 mmols) en 50 mL d'aigua destil·lada. Es refreda la mescla en un bany de gel fins a 0 °C i s'afegeixen 6 mL d'H₂SO₄ concentrat (115 mmols).

7.2.16. Síntesi de 2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)-2-fenil-1-etanal (169)

Sobre una suspensió de la pirimidina (**166a**) en DMSO (1 ml) s'addicionen 175 mg d'IBX (0.63 mmols). La mescla de reacció es deixa agitant 1 dia a temperatura ambient. Seguidament, s'afegeixen 10 mL d'AcOEt i es renta amb 5 mL d'H₂O. Amb la fase aquosa es fan dos extraccions més amb 10

mL d'AcOEt. Es combinen les fases orgàniques i es renten amb una solució saturada de NaCl. S'asseca la fase orgànica amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia flash i s'obté el producte (**169**) (38 mg, 51 %) en forma d'oli incolor.

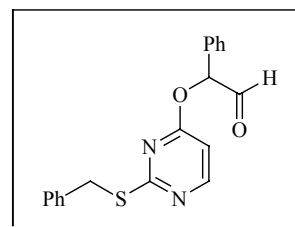
CCP: r.f. = 0.46 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3233*b.a.*, 3062*m*, 3031*m*, 2927*m*, 1738*m*, 1600*f*, 1494*m*, 1435*f*, 1325*f*, 1212*m*, 1060*m*, 1022*m*, 821*m*, 699*m*.

¹H-RMN: 4.37 (s, 2H, PhCH₂S), 6.26 (s, 1H, PhCH), 6.66 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 10H_{arom}), 8.37 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}), 9.65 (s, 1H, CHO).

¹³C-RMN: 35.3 (t, CH₂), 81.6 (d, CH), 103.8 (d, CH(5)_{pirim}), 127.2, 127.8, 128.5, 128.8, 129.2, 129.4 (6 d, 10 CH_{arom}), 131.6, 137.0 (2 s, 2 C_{arom}), 158.1 (d, CH(6)_{pirim}), 167.4, 171.4 (2 s, 2 C_{pirim}), 194.8 (d, CHO).

EM (FAB⁺) m/e (%): 337 ([M+1]⁺, 19), 220 (17), 219 (100), 165 (24), 158 (28), 154 (28), 149 (32), 147 (36), 137 (41), 136 (89).



7.2.17. Alquilació de l'alcohol de la pirimidina (**161a**) amb MeI

Sobre una dissolució de la pirimidina (**161a**) (300mg, 0.89mmols) en THF anhidre (3 mL) s'addiciona hidrur sòdic (43 mg, 1.06 mmols). La mescla es deixa en agitació 15 minuts a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂ i seguidament s'addiciona el MeI (0.07 mL, 1.06 mmols). S'agita la mescla durant 2 hores i a continuació s'addicionen 10 mL de solució de clorur amònic saturada. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i s'extrau amb AcOEt (3 x 10 mL). La combinació de fases orgàniques es renta amb 10 mL de solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia flash i s'obtenen el producte (**170**) (190 mg, 61 %) en forma de líquid incolor i el producte (**171**) també en forma de líquid incolor (53 mg, 17 %).

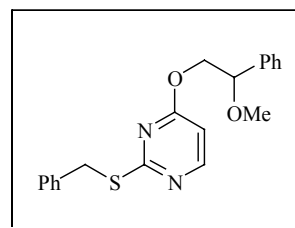
2-benzilsulfanil-4-(2-metoxi-2-feniletoksi)pirimidina (**170**)

CCP: r.f. = 0.77 hexà/AcOEt (1:1).

CG: t.r. = 24.5 minuts (T_i = 150 °C, T_f = 270, R = 10 °C/min, t_i = 3 min).

IR (KBr): 3031*m*, 2981*m*, 2936*m*, 2825*m*, 1560*f*, 1441*f*, 1324*f*, 1221*f*, 1117*m*, 1078*m*, 1019*f*, 822*m*, 761*m*, 708*f*.

¹H-RMN (CDCl₃): 3.37 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (s, 2H, PhCH₂S), 4.45-4.65



(m, 3H, PhCH + CH₂O), 6.51 (d, 1 H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.25-7.45 (m, 10H_{arom}), 8.28 (d, 1H, J=5.8Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 35.2 (t, CH₂), 57.0 (q, CH₃), 69.9 (t, CH₂), 81.5 (d, CH), 104.1 (d, CH(5)_{pirim}), 126.9, 127.0, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.4, 137.9 (2 s, 2 C_{arom}), 157.3 (d, CH(6)_{pirim}), 168.4, 171.0 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 352 ([M]⁺, 30), 218 (41), 185 (41), 135 (30), 122 (12), 121 (100), 103 (18), 91 (63), 77 (25), 65 (11).

benzilsulfanil-4-(2-metoxi-1-feniletoksi)pirimidina (171)

CCP: r.f. = 0.70 hexà/AcOEt (1:1).

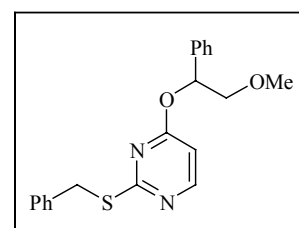
CG: t.r. = 23.5 minuts (T_i = 150 °C, T_f = 270, R = 10 °C/min, t_i = 3 min).

IR (KBr): 3033d, 2927m, 1559f, 1439f, 1324f, 1217m, 1125m, 977m, 703m.

¹H-RMN (CDCl₃): 3.45 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (dd, 1H, J=10.8 Hz, J'=3.6 Hz, CH₂O), 3.89 (dd, 1H, J=11.0 Hz, J'=8.0 Hz, CH₂O), 4.32 (d, 2H, J=3.2 Hz, PhCH₂S), 6.32 (dd, 1H, J=8 Hz, J'=3.8 Hz, PhCH), 6.56 (d, 1 H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.25-7.45 (m, 10H_{arom}), 8.27 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

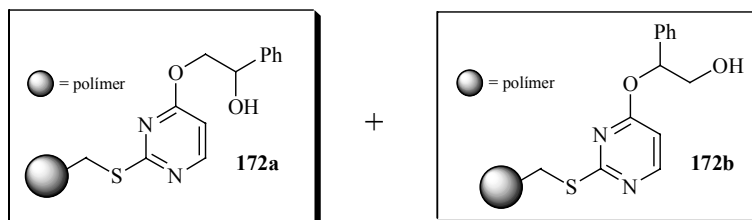
¹³C-RMN (CDCl₃): 35.2 (t, CH₂), 59.2 (q, CH₃), 75.6 (t, CH₂), 76.5 (d, CH), 104.3 (d, CH(5)_{pirim}), 126.6, 127.1, 128.2, 128.5, 128.8 (5 d, 10 CH_{arom}), 137.3, 137.7 (2 s, 2 C_{arom}), 157.6 (d, CH(6)_{pirim}), 168.1, 171.2 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 352 ([M]⁺, 4), 218 (46), 185 (24), 135 (19), 121 (15), 103 (16), 95 (19), 91 (48), 81 (57), 69 (100).



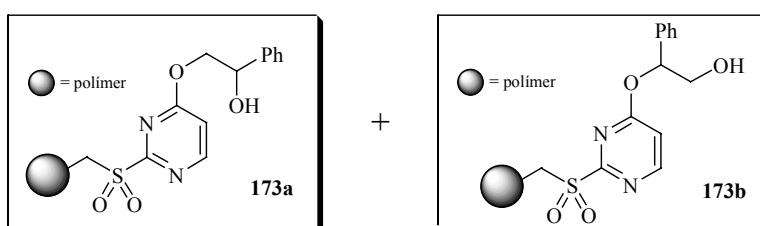
7.2.18. Síntesi de 2-amino-4-alcoxipirimidines en fase sòlida

Síntesi dels alcohols (172) units sobre suport polimèric



Es carrega un reactor amb la reïna (**157a**) (0.48 mmols teòrics),¹⁵¹ s'afegeix diclorometà (4 mL), s'agita 5 minuts i es filtra. Seguidament, es fa passar atmosfera de N₂, s'addicionen 2 mL de THF anhidre i s'afegeixen lentament 1.7 mL d'una dissolució 2 M del complex de borà i dimetilsulfur (BH₃·(CH₃)₂S) en THF. Es deixa agitar el sistema a temperatura ambient durant 15 hores a temperatura ambient i es filtra. Es renta amb dos cicles de: 2 x 4 mL THF, 2 x 4 mL dioxà, 2 x 4 mL CH₂Cl₂, 2 x 4 mL MeOH (a 40 °C), 2 x 4 mL èter. Es realitza un darrer rentat amb hexà (2 x 4 mL). Per FT-IR es detecta la desaparició de la banda a 1693 cm⁻¹ i l'aparició d'una banda ampla a 3360 cm⁻¹.

Oxidació a sulfona de la reïna (**172**)



Es carrega un reactor amb la reïna (**172**), s'afegeix diclorometà (4 mL), s'agita 5 minuts i es filtra. S'afegeix 4 mL de diclorometà i l'àcid *m*-cloroperbenzoïc (497 mg, 1.5 mmols). S'agita a temperatura ambient durant 2 hores i es filtra. Es renta amb tres cicles de: 2 x 4 mL CH₂Cl₂, 2 x 4 mL isopropanol, 2 x 4 mL dioxà. Es realitza un darrer rentat amb hexà (2 x 4 mL). En l'espectre d'IR apareixen dues bandes intenses al voltant 1300 i 1100 cm⁻¹ característiques de les sulfones.

Desancorament multidireccional mitjançant reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila

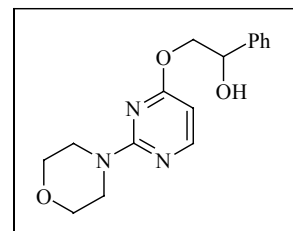
Es carrega un reactor amb la reïna (**173**), s'afegeix diclorometà (4 mL), s'agita 5 minuts i es filtra. Seguidament, s'addiciona dioxà (4 mL) i la morfolina (0.09 mL, 0.96 mmols). Es deixa agitar a 70 °C durant 16 h, es filtra i es realitzen diversos rentats amb diclorometà i metanol per extraure tot el producte. Es recullen totes les fraccions de dissolvent orgànic i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia flash i s'obtenen el producte (**174**) (41 mg, 28 %) en forma de líquid incolor i el producte (**175**) (12 mg, 8 %) també en forma de líquid incolor.

¹⁵¹ mmols de (**157a**) que hi hauria d'haver si tota la reïna de Merrifield (**10**) inicial (140 mg, 0.48 mmol) s'hagués transformat amb la reïna (**157a**).

7.2.18.1. Síntesi d'1-fenil-2-(2-morfolino-4-pirimidiniloxi)-1-etanol (174)

CCP: r.f. = 0.35 hexà/AcOEt (1:1).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2.85 (b.a., 1H, OH), 3.83 (s, 8H, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.40 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz, $J'=11.4$ Hz, CH_2O), 4.53 (dd, 1H, $J=3.2$ Hz, $J'=11.4$ Hz, CH_2O), 5.14 (dd, 1H, $J=3.2$ Hz, $J'=8.4$ Hz, PhCH), 6.11 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.35-7.50 (m, $5H_{\text{arom}}$), 8.13 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).



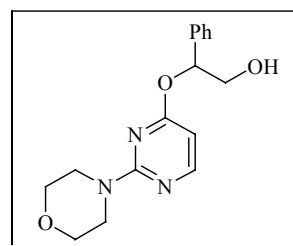
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 44.3, 66.7, 71.0 (3 t, 5 CH_2), 72.7 (d, CH), 97.2 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.2, 128.2, 128.6 (3 d, 5 CH_{arom}), 140.0 (s, C_{arom}), 158.0 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 161.2, 169.5 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (FAB^+) m/e (%): 302 ($[\text{M}+1]^+$, 27), 207 (29), 182 (76), 180 (38), 149 (32), 147 (100), 138 (37), 137 (47), 136 (66), 135 (43).

7.2.18.2. Síntesi de 2-fenil-2-(2-morfolino-4-pirimidiniloxi)-1-etanol (175)

CCP: r.f. = 0.24 hexà/AcOEt (1:1).

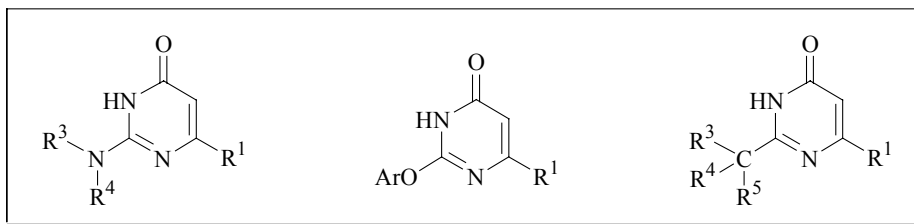
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.65 (b.a., 1H, OH), 3.62 (s, 8H, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.70-4.00 (m, 2H, CH_2O), 6.08 (t, 1H, $J=3.8$ Hz, PhCH), 6.14 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.25-7.45 (m, $5H_{\text{arom}}$), 8.10 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).



$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 44.3, 66.6, 77.2 (3 t, 5 CH_2), 78.6 (d, CH), 97.4 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.4, 128.2, 128.6 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.7 (s, C_{arom}), 158.0 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 161.0, 169.1 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (FAB^+) m/e (%): 302 ($[\text{M}+1]^+$, 12), 207 (20), 182 (100), 180 (38), 149 (22), 147 (73), 138 (23), 137 (28), 136 (46), 135 (24).

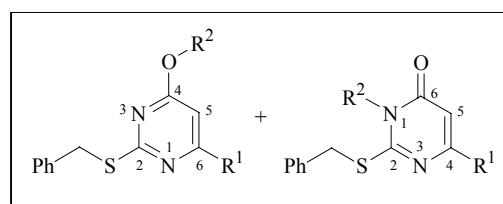
7.3. Síntesi de 4(3*H*)-pirimidinones 2,6-disubstitüides



7.3.1. Alquilació de l'anell de pirimidinona mitjançant la reacció de Mitsunobu

7.3.1.1. Procediment general

Sobre una solució de la pirimidinona (**141**) corresponent en THF anhidre (3 mL/mmol), s'addiciona la Ph₃P (de 1 a 1.5 eq.) i l'alcohol convenient (de 1 a 1.5 eq.). Seguidament i a 0 °C, es goteja el DEAD o el DIAD (de 1 a 1.5 eq.). Immediatament el color groc-taronja del



compost azodicarboxilat desapareix amb una suau alliberació de calor. La mescla de reacció es deixa en agitació i sota atmosfera de N₂ fins a l'exhauriment total de la pirimidinona (**141**) de partida (monitoritzat per CCP). A continuació s'elimina el THF a pressió reduïda. En la gran majoria dels casos s'obtenen 2 productes: el producte que prové de l'*O*-alquilació (**142**) i el que prové de l'*N*-alquilació (**143**). Aquests dos productes se separen per cromatografia flash utilitzant mescleres de polaritat creixent d'hexà/AcOEt.

7.3.1.2. Reacció de Mitsunobu utilitzant el MeOH

La reacció entre la pirimidinona (**141a**) (150 mg, 0.70 mmols), el metanol (0.03 mL, 0.75 mmols), la Ph₃P (185mg, 0.70 mmols) i el DEAD (0.11mL, 0.70 mmols) en THF (2.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.1.1, a l'obtenció dels productes (**142a**) (34 mg, 21 %) i (**143a**) (104 mg, 65 %). Temps de reacció: tota la nit.

La caracterització d'ambdós compostos s'ha descrit anteriorment a l'*apartat* 7.2.3.2.

7.3.1.3. Reacció de Mitsunobu utilitzant alcohol benzílic

La reacció entre la pirimidinona (**141a**) (150 mg, 0.70 mmols), l'alcohol benzílic (78 mg, 0.73 mmols), la Ph₃P (185mg, 0.70 mmols) i el DEAD (0.11mL, 0.70 mmols) en THF (2.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.1.1, a l'obtenció dels productes (**142b**) (124 mg, 58 %) i (**143b**) (80 mg, 38 %). Temps de reacció: tota la nit.

La caracterització d'ambdós compostos s'ha descrit anteriorment a l'*apartat* 7.2.3.3.

7.3.1.4. Síntesi de 2-benzilsulfanil-4-(*tert*-butoxi)pirimidina (**142f**)

La reacció entre la pirimidinona (**141a**) (1.00 g, 4.58 mmols), el *t*-butanol (0.88 mL, 9.16 mmols), la Ph_3P (2.43 g, 9.16 mmols) i el DEAD (1.40 mL, 9.16 mmols) en THF (15 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.1.1, a l'obtenció del producte (**142f**) (495 mg, 40 %), recuperant-se al mateix temps 514 mg del producte de partida (**141a**) (51 %). Temps de reacció: 2 dies.

Sòlid blanc. P.f. = 52-53 °C.

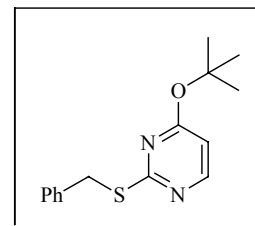
CCP: r.f. = 0.78 Hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3053*m*, 2975*m*, 2953*m*, 1562*f*, 1427*f*, 1332*f*, 1202*m*, 1154*f*, 973*m*, 850*m*, 687*m*.

^1H -RMN (CDCl_3): 1.61 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.45 (s, 2H, PhCH_2S), 6.34 (d, 1H, $J=5.8$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.30-7.50 (m, $5H_{\text{arom}}$), 8.23 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 28.3 (q, 3 CH_3), 35.3 (t, CH_2), 82.0 (s, C), 105.8 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 127.1, 128.5, 128.8 (3 d, 5CH_{arom}), 137.0 (s, C_{arom}), 156.9 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 168.6, 170.4 (2 s, 2C_{pirim}).

EM (EI) *m/e* (%): 274 ($[\text{M}]^+$, 12), 220 (15), 219 (40), 218 (99), 186 (44), 185 (100), 158 (32), 140 (51).



7.3.1.5. Reacció de Mitsunobu utilitzant isopropanol

La reacció entre la pirimidinona (**141a**) (2.00 g, 9.2 mmols), l'isopropanol (0.77 mL, 10.1 mmols), la Ph_3P (2.65 g, 10.08 mmols) i el DIAD (1.95 mL, 10.08 mmols) en THF (30 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.1.1, a l'obtenció dels productes (**142g**) (2.09 g, 88 %), i (**143g**) (95 mg, 4 %). Temps de reacció: 2 h.

2-benzilsulfanil-4-isopropoxipirimidina (**142g**)

Líquid incolor.

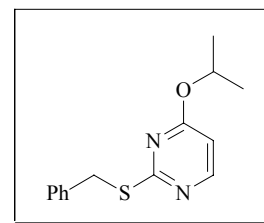
CCP: r.f. = 0.81 Hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3032*m*, 2981*f*, 2932*m*, 1599*f*, 1439*f*, 1380*m*, 1324*f*, 1106*m*, 979*f*, 825*m*, 707*m*.

^1H -RMN (CDCl_3): 1.38 (d, 6H, $J=6.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.44 (s, 2H, PhCH_2S), 5.40 (hept, 1H, $J=6.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.37 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.30-7.50 (m, $5H_{\text{arom}}$), 8.24 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 21.7 (q, 2 CH_3), 35.2 (t, CH_2), 69.4 (d, CH), 104.4 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 127.0, 128.4, 128.8 (3d, 5CH_{arom}), 137.5 (s, C_{arom}), 157.1 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 168.2, 171.0 (2s, 2C_{pirim}).

EM (EI) *m/e* (%): 260 ($[\text{M}]^+$, 75), 219 (18), 218 (81), 217 (32), 186 (34), 185 (100), 158 (33), 141 (20), 140 (32).



2-2-benzilsulfanil-1-isopropil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (143g)

Sòlid blanc. **P.f.** = 94-95 °C.

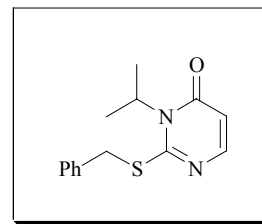
CCP: r.f. = 0.72 Hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3062 m , 2971 m , 2936 m , 1682 f , 1576 d , 1491 f , 1403 m , 1305 f , 1230 d , 1183 m , 1136 d , 1067 m , 924 d , 827 m , 706 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.63 (d, 6H, J=6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 4.43 (s, 2H, PhCH₂S), 4.65 (b.a., 1H, CH(CH₃)₂), 6.15 (d, 1H, J=6.2 Hz, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 5H_{arom}), 7.71 (d, 1H, J=6.4 Hz, H(4)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 19.0 (q, 2 CH₃), 37.3 (t, CH₂), 58.0 (d, CH), 112.0 (d, CH(5)_{pirim}), 127.7, 128.6, 129.3 (3 d, 5 CH_{arom}), 135.6 (s, C_{arom}), 150.8 (d, CH(6)_{pirim}), 161.9, 162.6 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 260 ([M]⁺, 3), 186 (7), 185 (39), 171 (6), 170 (11), 169 (100).

**7.3.1.6. Síntesi de 2-benzilsulfanil-6-fenil-4-isopropoxifenilpirimidina (142h)**

La reacció entre la pirimidinona (**141b**) (2.25 g, 7.65 mmols), l'isopropanol (0.70 mL, 9.2 mmols), la Ph₃P (2.41 g, 9.2 mmols) i el DIAD (1.78 mL, 9.2 mmols) en THF (30 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.3.1.1, a l'obtenció de 2.36 g (92 %) del producte desitjat. Temps de reacció: 2 h.

Sòlid blanc. **P.f.** = 81-82 °C.

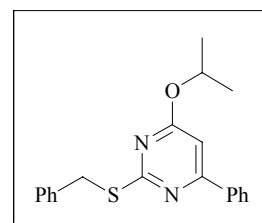
CCP: r.f. = 0.67 Hexà/AcOEt (2:1).

IR (KBr): 3060 m , 2971 m , 2926 m , 1566 f , 1533 f , 1490 m , 1147 m , 1400 m , 1265 m , 1211 f , 1097 m , 993 f , 839 m , 690 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.38 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 4.54 (s, 2H, PhCH₂S), 5.46 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 6.77 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.25-7.70 (m, 8H_{arom}), 8.05-8.10 (s, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.9 (q, 2 CH₃), 35.4 (t, CH₂), 69.5 (d, CH), 99.7 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 130.5 (6 d, 10 CH_{arom}), 136.8, 138.0 (2 s, 2 C_{arom}), 164.6, 169.4, 170.8 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 336 ([M]⁺, 90), 294 (97), 293 (40), 261 (100), 172 (64), 171 (42), 103 (28), 91 (99), 77 (22).

**7.3.1.7. Síntesi de 2-benzilsulfanil-4-isopropoxi-6-metilpirimidina (142i)**

La reacció entre la pirimidinona (**141c**) (3.48 g, 15.0 mmols), l'isopropanol (1.26 mL, 16.5 mmols), la Ph₃P (4.33 g, 16.5 mmols) i el DIAD (3.20 mL, 16.5 mmols) en THF (50 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.3.1.1, a l'obtenció de 3.89 g (95 %) del producte desitjat. Temps de reacció: 1 h.

Líquid incolor.

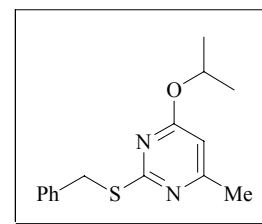
CCP: r.f. = 0.83 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3063 m , 3028 m , 2980 f , 2930 m , 1579 f , 1542 f , 1443 f , 1411 f , 1329 f , 1281 f , 1171 f , 1033 f , 912 f , 705 f .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.33 (d, 6H, $J=6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.38 (s, 3H, CH_3), 4.44 (s, 2H, PhCH_2S), 5.36 (hept, 1H, $J=6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.21 (s, 1H, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.25-7.50 (m, $5H_{\text{arom}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 23.6, 21.9 (2 q, 3 CH_3), 35.1 (t, CH_2), 69.1 (d, CH), 102.8 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.9, 128.6, 128.7 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.9 (s, C_{arom}), 167.5, 168.8, 170.2 (3 s, 3 C_{pirim}).

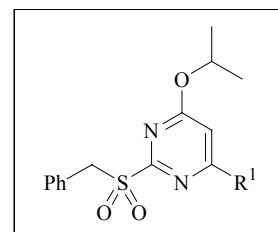
EM (FAB^+) m/e (%): 276 ($[\text{M}+2]^+$, 18), 275 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 274 (16), 233 (23), 232 (8).



7.3.2. Oxidació a sulfona de les 4-isopropoxipirimidines (142f-i)

7.3.2.1. Procediment experimental

Sobre una solució de la 4-isopropoxipirimidina (**142**) corresponent en diclorometà (5 mL/mmol) a 0 °C s'addiciona, a petites porcions, l'*m*-CPBA (2.5 eq.). La mescla de reacció s'agita durant 2 hores fins la total desaparició del producte de partida (monitoritzat per CCP). La solució resultant es dilueix amb 20 mL/mmol de diclorometà, es renta dues vegades amb 10 mL/mmol de solució saturada de NaHCO_3 i una vegada amb 10 mL/mmol de solució saturada de NaCl . A continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia flash utilitzant mescleres de polaritat creixent d'hexà/AcOEt.



7.3.2.2. Síntesi de 2-benzilsulfonyl-4-(*tert*-butoxi)pirimidina (188a)

La reacció entre la pirimidina (**142f**) (455 mg, 1.66 mmols) i l'*m*-CPBA (1.19 mg, 4.14 mmols) en diclorometà (8 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.2.1, a l'obtenció del producte (**188a**) (283 mg, 56%) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 83-84 °C.

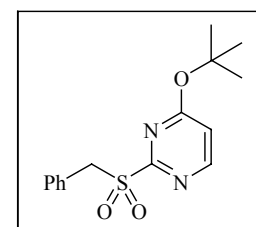
CCP: r.f. = 0.59 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3073 d , 2983 m , 2934 m , 1574 f , 1523 m , 1445 m , 1336 f , 1318 f , 1135 f , 957 m , 771 m , 697 m .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.64 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.72 (s, 2H, PhCH_2S), 6.76 (d, 1H, $J=5.8$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.30-7.50 (m, $5H_{\text{arom}}$), 8.52 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 28.1 (q, 3 CH_3), 57.8 (t, CH_2), 84.8 (s, C), 112.8 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.8 (s, C_{arom}), 128.7, 128.8, 133.5 (3 d, 5 CH_{arom}), 157.3 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 163.6, 169.8 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (FAB^+) m/e (%): 307 ($[\text{M}+1]^+$, 13), 287 (18), 217 (100), 215 (45), 214 (28), 201 (23), 199 (29), 197 (24), 181 (37), 149 (18), 137 (26).



7.3.2.3. Síntesi de 2-benzilsulfonil-4-isopropoxipirimidina (188b)

La reacció entre la pirimidina (142g) (1.50 g, 5.8 mmols) i l'*m*-CPBA (4.14 g, 14.4 mmols) en diclorometà (25 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.2.1, a l'obtenció del producte (188b) (1.38 g, 82 %) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 100-101 °C.

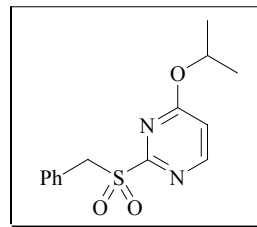
CCP: r.f. = 0.60 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3079d, 2986d, 2939d, 2886m, 1584f, 1530m, 1451f, 1319f, 1246m, 1128m, 978m, 842m, 774m, 706m.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.38 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 4.75 (s, 2H, PhCH₂S), 5.48 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 6.82 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.30-7.65 (m, 5H_{arom}), 8.54 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.5 (q, 2 CH₃), 57.5 (t, CH₂), 71.6 (d, CH), 111.7 (d, CH(5)_{pirim}), 126.8 (s, C_{arom}), 128.6, 128.7, 131.1 (3 d, 5 CH_{arom}), 157.5 (d, CH(6)_{pirim}), 164.4, 169.7 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 293 ([M+1]⁺, 100), 294 (16), 295 (6), 251 (32), 188 (9), 187 (69), 185 (13), 165 (5).



7.3.2.4. Síntesi de 2-benzilsulfonil-6-fenil-4-isopropoxipirimidina (188c)

La reacció entre la pirimidina (142h) (2.50 g, 7.4 mmols) i l'*m*-CPBA (5.35 g, 18.6 mmols) en diclorometà (35 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.2.1, a l'obtenció del producte (188c) (2.39 g, 88 %) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 124-125 °C.

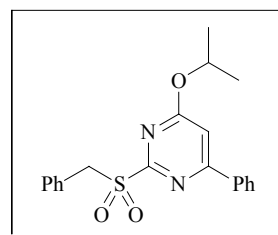
CCP: r.f. = 0.57 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3033d, 2980m, 2937d, 2904d, 1587f, 1522m, 1453m, 1417m, 1311f, 1251m, 1213m, 1131f, 978m, 869m, 776m.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.43 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 4.88 (s, 2H, PhCH₂S), 5.66 (hept, 1H, J=6.0 Hz, CH(CH₃)₂), 6.99 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.25-7.60 (m, 8H_{arom}), 8.05-8.10 (s, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.7 (q, 2 CH₃), 57.3 (t, CH₂), 71.6 (d, CH), 106.0 (d, CH(5)_{pirim}), 127.1 (s, C_{arom}), 127.2, 128.2, 128.7, 128.8, 131.3, 131.6 (6 d, 10 CH_{arom}), 135.0 (s, C_{arom}), 164.7, 165.5, 170.9 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 368 ([M]⁺, 67), 303 (58), 262 (63), 261 (95), 171 (68), 129 (40), 116 (38), 103 (62), 102 (40), 91 (100).



7.3.2.5. Síntesi de 2-benzilsulfonil-4-isopropoxi-6-metilpirimidina (188d)

La reacció entre la pirimidina (**142i**) (3.70 g, 13.8 mmols) i l'*m*-CPBA (8.52 g, 34.6 mmols) en diclorometà (70 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.2.1, a l'obtenció del producte (**188d**) (3.43 g, 81 %) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 83-84 °C.

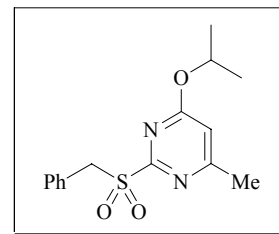
CCP: r.f. = 0.63 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3080*d*, 2982*m*, 2927*m*, 1596*f*, 1520*m*, 1450*f*, 1415*m*, 1381*m*, 1321*f*, 1187*f*, 1114*f*, 1038*m*, 718*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.37 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 2.55 (s, 3H, CH₃), 4.75 (s, 2H, PhCH₂S), 5.45 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 6.64 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.45 (m, 5H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.6, 23.6 (2 q, 3 CH₃), 57.3 (t, CH₂), 71.1 (d, CH), 109.9 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0 (s, C_{arom}), 128.6, 128.7, 131.2 (3 d, 5 CH_{arom}), 163.9, 168.8, 170.0 (3 s, 3 C_{pirim}).

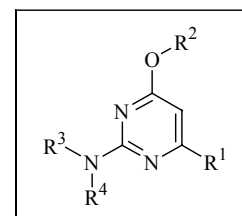
EM (EI) m/e (%): 306 ([M]⁺, 43), 264 (16), 241 (36), 200 (63), 199 (100), 183 (28).



7.3.3. Reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila amb *N*-nucleòfils

7.3.3.1. Procediment general

Sobre una dissolució de la sulfona (**188**) corresponent en dioxà (3 mL/mmol) s'addiciona l'amina apropiada (de 1 a 2 eq.). La mescla de reacció s'agita a 60 °C fins a l'exhauriment total del producte de partida, i s'augmenta la temperatura fins a reflux de dioxà si és necessari. Seguidament, s'elimina el dioxà a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per cromatografia flash utilitzant mesclures de polaritat creixent d'hexà/AcOEt.



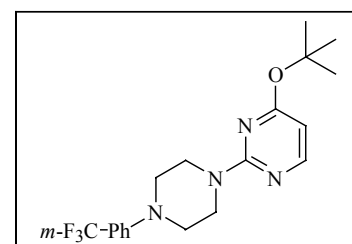
7.3.3.2. Síntesi de *tert*-butil 2-[4-(3-trifluorometilfenil)piperazino]-4-pirimidinil èter (199a)

La reacció entre la sulfona (**188a**) (200 mg, 0.65 mmols) i l'arilpiperazina (**145c**) (0.21 mL, 0.98 mmols) en dioxà (2 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.3.1, a l'obtenció del producte (**199a**) (223 mg, 90%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = reflux. Temps de reacció: 16 h.

P.f. = 94-95 °C.

CCP: r.f. = 0.65 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 2977*m*, 2920*m*, 2841*m*, 1566*f*, 1494*m*, 1443*f*, 1346*f*, 1229*m*, 1165*m*, 1120*m*, 790*m*.



¹H-RMN (CDCl₃): 1.65 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.35 (t, 4H, J=5.2 Hz, CH₂NCH₂), 3.98 (t, 4H, J=5.2 Hz, CH₂NCH₂), 5.97 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}). 7.15-7.45 (m, 4H_{arom}), 8.08 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 28.5 (q, 3 CH₃), 43.8, 48.7 (2 t, 4 CH₂), 80.5 (s, C), 99.2 (d, CH(5)_{pirim}), 112.4, 116.1, 119.0 (3 d, 3 CH_{arom}), 124.2 (s, CF₃), 129.6 (d, CH_{arom}), 131.4, 151.4 (2 s, 2 C_{arom}), 157.5 (d, CH(6)_{pirim}), 161.3, 169.4 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 380 ([M]⁺, 7), 324 (34), 277 (32), 201 (100), 200 (75), 173 (30), 172 (70), 152 (42), 145 (56).

7.3.3.3. Síntesi d'*N*-2-butil-4-isopropoxi-2-pirimidinamina (199b)

La reacció entre la sulfona (**188b**) (200 mg, 0.69 mmols) i la butilamina (0.10 mL, 1.03 mmols) en dioxà (2 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.3.3.1*, a l'obtenció del producte (**199b**) (127 mg, 89%) en forma de líquid incolor. Temperatura de reacció = 60 °C. Temps de reacció: 10 h.

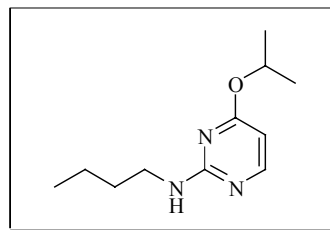
CCP: r.f. = 0.52 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3262*f*, 2967*f*, 2871*m*, 1588*f*, 1531*m*, 1464*m*, 1428*m*, 1366*d*, 1298*f*, 1235*m*, 1109*m*, 981*d*, 800*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 0.97 (t, 3H, J=7.2 Hz, CH₂CH₃), 1.35 (d, 6H, J=6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 1.40-1.70 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.42 (q, 2H, J=6.6 Hz, CH₂N), 5.10 (b.a., 1H, NH), 5.31 (hept, 1H, J=6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 5.94 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 8.00 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 13.8 (q, CH₃), 20.1 (t, CH₂), 21.8 (q, 2 CH₃), 31.8, 41.1 (2 t, 2 CH₂), 68.2 (d, CH), 97.5 (d, CH(5)_{pirim}), 158.0 (d, CH(6)_{pirim}), 162.6, 169.4 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 209 ([M]⁺, 75), 194 (16), 180 (31), 167 (81), 166 (100), 153 (61), 152 (43).



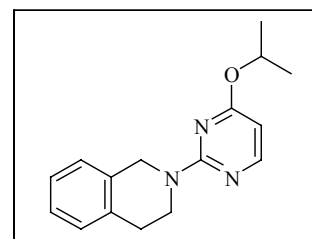
7.3.3.4. Síntesi de 2-(4-isopropoxi-2-pirimidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolina (199c)

La reacció entre la sulfona (**188b**) (175 mg, 0.60 mmols) i l'amina (**145d**) (0.12 mL, 0.96 mmols) en dioxà (2 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.3.3.1*, a l'obtenció del producte (**199d**) (139 mg, 86%) en forma de líquid incolor. Temperatura de reacció = 60 °C. Temps de reacció: 20 h.

CCP: r.f. = 0.58 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 2979*m*, 2927*m*, 2844*d*, 1580*f*, 1497*f*, 1445*f*, 1342*m*, 1299*m*, 1238*f*, 1088*m*, 939*m*, 799*m*, 745*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.34 (d, 3H, J=6.0 Hz, CH(CH₃)₂), 1.42 (d, 3H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 2.89 (t, 2H, J=5.6 Hz, PhCH₂), 4.08 (t, 2H, J=5.8 Hz,



CH_2N), 5.00 (s, 2H, PhCH_2), 5.40 (hept, 1H, $J=6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.99 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.25-7.45 (m, $4H_{\text{arom}}$), 8.13 (d, 1H, $J=5.8$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 21.9 (q, 2 CH_3), 28.9, 41.4, 46.2 (3 t, 3 CH_2), 68.2 (d, CH), 96.9 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.1, 126.2, 126.4, 128.5 (4 d, 4 CH_{arom}), 134.3, 135.2 (2 s, 2 C_{arom}), 157.8 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 161.4, 169.0 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 270 ($[\text{M}]^+$, 15), 269 (78), 228 (5), 227 (41), 226 (100), 212 (25).

7.3.3.5. Síntesi d'1-(4-fluorofenil)-4-(4-isopropoxi-2-pirimidinil)piperazina (199d)

La reacció entre la sulfona (**188b**) (200 mg, 0.68 mmols) i la fenilpiperazina (**145g**) (310 mg, 1.70 mmols) en dioxà (2 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.3.3.1, a l'obtenció del producte (**199d**) (172 mg, 80%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = reflux. Temps de reacció: 1 dia.

P.f. = 57-58 °C.

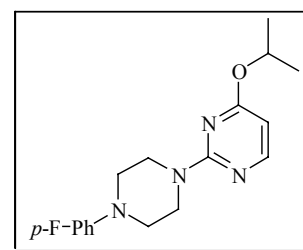
CCP: r.f. = 0.60 hexà/AcOEt (2:1).

IR (KBr): 2981m, 2888d, 2851m, 2814d, 1573f, 1504f, 1446f, 1337m, 1229f, 1150m, 1100d, 1009m, 949m, 811m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.37 (d, 3H, $J=6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (d, 3H, $J=6.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.18 (t, 4H, $J=5.0$ Hz, CH_2NCH_2), 3.98 (t, 4H, $J=5.2$ Hz, CH_2NCH_2), 5.35 (hept, 1H, $J=6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.99 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 6.95-7.10 (m, $4H_{\text{arom}}$), 8.09 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 21.8 (q, 2 CH_3), 43.8, 50.4 (2 t, 4 CH_2), 68.3 (d, CH), 97.5 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 115.6, 118.3 (2 d, 4 CH_{arom}), 148.1, 157.4 (2 s, 2 C_{arom}), 157.9 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 161.7, 169.2 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 316 ($[\text{M}]^+$, 17), 179 (23), 166 (73), 151 (27), 150 (22), 136 (24), 124 (100), 122 (32), 95 (27).



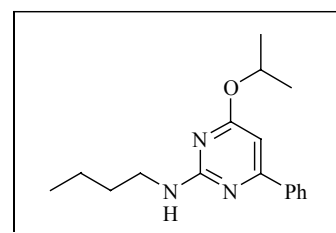
7.3.3.6. Síntesi d'N2-butil-6-fenil-4-isopropoxi-2-pirimidinamina (199e)

La reacció entre la sulfona (**188c**) (250 mg, 0.68 mmols) i la butilamina (0.12 mL, 1.20 mmols) en dioxà (2 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.3.3.1, a l'obtenció del producte (**199e**) (158 mg, 82%) en forma de líquid incolor. Temperatura de reacció = 70 °C. Temps de reacció: 20 h.

CCP: r.f. = 0.82 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3436d, 3269m, 2962m, 2930m, 2868m, 1583f, 1447f, 1387f, 1321m, 1211m, 1106m, 770m, 696m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.00 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.40 (d, 6H, $J=6.2$



Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.40-1.70 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.52 (q, 2H, $J=6.8$ Hz, CH_2N), 5.13 (b.a., 1H, NH), 5.39 (hept, 1H, $J=6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.40 (s, 1H, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.30-7.50 (m, 3 H_{arom}), 8.00-8.05 (m, 2 H_{arom}).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 13.8 (q, CH_3), 20.1 (t, CH_2), 21.9 (q, 2 CH_3), 31.9, 41.2 (2 t, 2 CH_2), 68.6 (d, CH), 93.3 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.8, 128.5, 130.0 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.5 (s, C_{arom}) 162.2, 164.9, 170.6 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 286 ($[\text{M}+1]^+$, 1), 244 (100), 243 (7), 242 (5), 201 (6), 188 (6), 187 (7).

7.3.3.7. Síntesi de 4-isopropoxi-6-fenil-2-[4-(3-trifluorometilfenil)piperazino] pirimidina (199f)

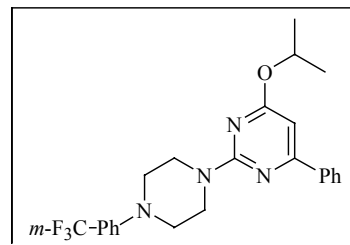
La reacció entre la sulfona (**188c**) (300 mg, 0.82 mmols) i l'amina (**143c**) (0.52 mL, 2.45 mmols) en dioxà (3 mL), condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.3.3.1, a l'obtenció del producte (**199f**) (311 mg, 86%) en forma de sòlid blanc. Temperatura de reacció = 80 °C. Temps de reacció: 1 dia.

P.f. = 104-105 °C.

CCP: r.f. = 0.78 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 2983m, 2901d, 2847m, 1536f, 1503f, 1446m, 1381f, 1340m, 1280f, 1223m, 1162f, 1112f, 962m, 778m, 698m.

^1H -RMN (CDCl_3): 1.43 (d, 6H, $J=6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.37 (t, 4H, $J=5.0$ Hz, CH_2NCH_2), 4.12 (t, 4H, $J=5.0$ Hz, CH_2NCH_2), 5.41 (hept,



1H, $J=6.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.46 (s, 1H, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.15-7.55 (m, 7 H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2 H_{arom}).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 22.0 (q, 2 CH_3), 43.7, 48.8 (2 t, 4 CH_2), 68.5 (d, CH), 93.2 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 112.5, 116.1, 119.0 (3 d, 3 CH_{arom}), 124.3 (s, CF_3), 126.9, 128.5, 129.6, 130.0 (4 d, 6 CH_{arom}), 131.5, 138.0, 151.6 (3 s, 3 C_{arom}), 161.7, 165.3, 170.4 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 422 ($[\text{M}]^+$, 12), 255 (13), 243 (21), 242 (89), 212 (19), 201 (26), 200 (100), 172 (23), 170 (24), 145 (13).

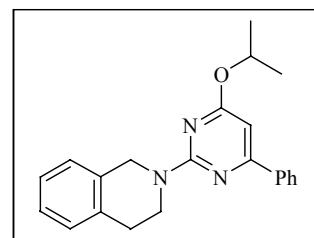
7.3.3.8. Síntesi d'isopropil 6-fenil-2-(1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinil)-4-pirimidinil èter (199g)

La reacció entre la sulfona (**188c**) (250 mg, 0.68 mmols) i l'amina (**145d**) (0.17 mL, 0.13 mmols) en dioxà (2 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.3.3.1, a l'obtenció del producte (**199g**) (198 mg, 85%) en forma de líquid incolor. Temperatura de reacció = 80 °C. Temps de reacció: 1 dia.

CCP: r.f. = 0.86 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3063d, 3023d, 2978m, 2929m, 2841d, 1569f, 1493f, 1453f, 1321m, 1259m, 1210f, 1100m, 979m, 769m, 695m.

^1H -RMN (CDCl_3): 1.44 (d, 6H, $J=6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.01 (t, 2H, $J=6.0$



Hz, PhCH_2), 4.20 (t, 2H, $J=5.8$ Hz, CH_2N), 5.07 (s, 2H, PhCH_2), 5.46 (hept, 1H, $J=6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.44 (s, 1H, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.15-7.35 (m, $4H_{\text{arom}}$), 7.40-7.55 (m, $3H_{\text{arom}}$), 8.05-8.10 (m, $2H_{\text{arom}}$).

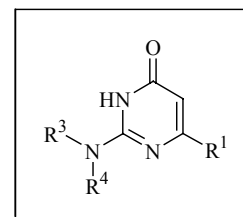
^{13}C -RMN (CDCl_3): 22.0 (q, 2 CH_3), 29.0, 41.5, 46.3 (3 t, 3 CH_2), 68.3 (d, CH), 92.6 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.0, 126.1, 126.5, 126.9, 128.4, 128.6, 129.8 (7 d, 9 CH_{arom}), 134.6, 135.4, 138.3 (3 s, 3 C_{arom}), 161.6, 165.2, 170.3 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 346 ($[\text{M}+1]^+$, 1), 304 (100), 303 (19), 200 (17), 172 (9), 171 (4).

7.3.4. Hidròlisi en medi àcid del grup alcoxi de les pirimidines (199)

7.3.4.1. Procediment A

Es carrega un matràs amb 1 equivalent de 4-butoxipirimidina (**199a**), i es dissolt amb MeOH (5 mL/mmol) i HCl 5 M (5 mL/mmol). Es deixa la mescla agitant a temperatura ambient fins a l'exhauriment total de pirimidina de partida. S'elimina la major part del dissolvent a pressió reduïda i s'afegeix una solució de NaHCO_3 fins pH neutre. El producte s'extrau amb CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). La combinació de fases orgàniques es renta amb 10 mL de solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda.



7.3.4.2. Procediment B

Es carrega un matràs amb la corresponent 4-isopropoxipirimidina (**199b-g**), i s'addicionen 2 mL/mmol d'àcid acètic i 2 mL/mmol d'àcid sulfúric (98%). Es deixa la mescla resultant agitant en un bany d'aigua a 90 °C durant 15 minuts. Es refreda el cru de reacció i es neutralitza amb una solució aquosa de NaOH 5 M. El producte s'extrau amb CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). La combinació de fases orgàniques es renta amb 10 mL de solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda.

7.3.4.3. Síntesi de 2-[4-(3-trifluorometilfenil)piperazino]-1,6-dihidro-6-pirimidona (200a)

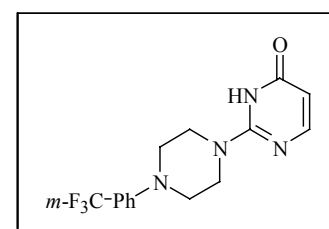
La reacció entre la pirimidina (**199a**) (150 mg, 0.40 mmols) i l'àcid clorhídric 5 M (2 mL), en metanol (2 mL), condueix, segons el procediment A descrit a l'apartat 7.3.4.1, a l'obtenció del producte (**200a**) (118 mg, 92%) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 5 h.

P.f. = 174-175 °C.

CCP: r.f. = 0.18 hexà/AcOEt (1:4).

IR (KBr): 3226d, 3093m, 3003m, 2915m, 2847m, 1660f, 1564f, 1453m, 1361m, 1308f, 1239f, 1156f, 1110f, 947m.

^1H -RMN (DMSO-d_6): 3.35 (t, 4H, $J=5.0$ Hz, CH_2NCH_2), 3.86 (t, 4H,



$J=5.0$ Hz, CH_2NCH_2), 5.78 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.20-7.65 (m, $4H_{\text{arom}}$), 7.85 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, $H(4)_{\text{pirim}}$), 11.35 (b.a., 1H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6): 43.7, 47.2 (2 t, 4 CH_2), 101.0 (d, $CH(5)_{\text{pirim}}$), 111.2, 114.8, 118.9 (3d, 3 CH_{arom}), 124.4 (s, CF_3), 129.9 (s, C_{arom}), 130.0 (d, CH_{arom}), 150.9 (s, C_{arom}), 156.7 (d, $CH(4)_{\text{pirim}}$), 165.3 (s, C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 324 ($[M]^+$, 53), 305 (11), 202 (13), 200 (70), 174 (11), 173 (31), 172 (76), 162 (17), 159 (19).

7.3.4.4. Síntesi de 2-butilamino-1,6-dihidro-6-pirimidinona (200b)

La reacció entre la pirimidina (**199b**) (85 mg, 0.41 mmols), l'àcid acètic (0.8 mL) i l'àcid sulfúric (0.8 mL) condueix, segons el procediment B descrit a l'*apartat* 7.3.4.2, a l'obtenció del producte (**200b**) (59 mg, 87%) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 116-117 °C.

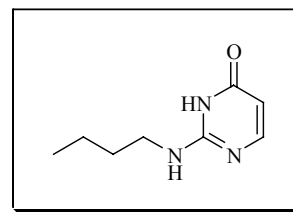
CCP: r.f. = 0.11 hexà/AcOEt (1:4).

IR (KBr): 3157*b.a.*, 2956*m*, 2931*m*, 1665*f*, 1613*f*, 1613*f*, 1577*m*, 1475*m*, 1350*d*, 1294*m*, 976*m*, 801*m*, 702*m*.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 0.98 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, CH_3), 1.30-1.55 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.22 (t, 2H, $J=6.0$ Hz, CH_2N), 5.60 (d, 1H, $J=6.6$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 6.80 (b.a., 1H, NH), 7.65 (d, 1H, $J=6.6$ Hz, $H(4)_{\text{pirim}}$), 11.00 (b.a., 1H, NH_{pirim}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6): 13.7 (q, CH_3), 19.5, 31.0, 39.9 (3 t, 3 CH_2), 102.6 (d, $CH(5)_{\text{pirim}}$), 155.3 (d, $CH(4)_{\text{pirim}}$), 163.2 (s, C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 169 ($[M+2]^+$, 11), 168 ($[M+1]^+$, 100), 166 (3), 138 (2), 125 (2).



7.3.4.5. Síntesi de 2-(1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinil)-1,6-dihidro-6-pirimidinona (200c)

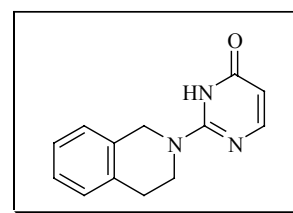
La reacció entre la pirimidina (**199c**) (98 mg, 0.34 mmols), l'àcid acètic (0.7 mL) i l'àcid sulfúric (0.7 mL) condueix, segons el procediment B descrit a l'*apartat* 7.3.4.2, a l'obtenció del producte (**200c**) (71 mg, 86%) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 121-122 °C.

CCP: r.f. = 0.14 hexà/AcOEt (1:4).

IR (KBr): 3102*m*, 3021*m*, 2928*m*, 2868*m*, 1658*f*, 1568*f*, 1490*d*, 1445*d*, 1369*d*, 1208*d*, 972*m*, 807*m*, 754*m*.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 2.95 (t, 2H, $J=5.8$ Hz, $PhCH_2$), 3.94 (t, 2H, $J=5.8$ Hz, CH_2N), 4.86 (s, 2H, $PhCH_2$), 5.76 (d, 1H, $J=6.2$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.28 (m, $4H_{\text{arom}}$), 7.84 (d, 1H, $J=6.2$ Hz, $H(4)_{\text{pirim}}$).



^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 28.7, 41.8, 45.9 (3 t, 3 CH_2), 100.6 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.1, 126.2, 126.4, 128.4 (4 d, 4 CH_{arom}), 133.5, 134.6 (2 s, 2 C_{arom}), 156.4 (d, $\text{CH}(4)_{\text{pirim}}$), 164.3 (s, C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 227 ($[\text{M}]^+$, 100), 226 (41), 132 (52), 104 (38), 96 (49).

7.3.4.6. Síntesi de 2-[4-(4-fluorofenil)piperazino]-1,6-dihidro-6-pirimidinona (200d)

La reacció entre la pirimidina (199d) (85 mg, 0.27 mmols), l'àcid acètic (0.5 mL) i l'àcid sulfúric (0.5 mL) condueix, segons el procediment B descrit a l'apartat 7.3.4.2, a l'obtenció del producte (200d) (61 mg, 84%) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 226.5-227.5 °C.

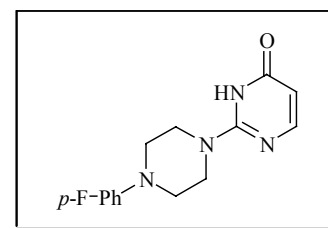
CCP: r.f. = 0.10 hexà/AcOEt (1:4).

IR (KBr): 3100d, 2970m, 2921m, 2830m, 1660f, 1567f, 1505f, 1308m, 1225m, 1158d, 970m, 823m.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 3.23 (t, 4H, $\text{J}=5.0$ Hz, CH_2NCH_2), 3.88 (t, 4H, $\text{J}=5.0$ Hz, CH_2NCH_2), 5.82 (d, 1H, $\text{J}=6.0$ Hz, $\text{H}(5)_{\text{pirim}}$), 7.10-7.25 (m, 4 H_{arom}), 7.87 (d, 1H, $\text{J}=6.0$ Hz, $\text{H}(4)_{\text{pirim}}$), 11.40 (b.a., 1H, NH).

^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 44.3, 49.2 (2 t, 4 CH_2), 101.4 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 115.7, 118.0 (2 d, 4 CH_{arom}), 148.1, 156.7 (2 s, 2 C_{arom}), 156.9 (d, $\text{CH}(4)_{\text{pirim}}$), 165.5 (s, C_{pirim}).

EM (FAB $^+$) m/e (%): 276 ($[\text{M}+2]^+$, 16), 275 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 274 (32), 273 (24), 154 (18), 150 (32), 138 (35), 137 (38), 136 (29).



7.3.4.7. Síntesi de 2-butilamino-4-fenil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (200e)

La reacció entre la pirimidina (199e) (100 mg, 0.35 mmols), l'àcid acètic (0.7 mL) i l'àcid sulfúric (0.7 mL) condueix, segons el procediment B descrit a l'apartat 7.3.4.2, a l'obtenció del producte (200e) (73 mg, 86%) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 180-181 °C.

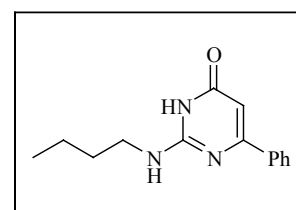
CCP: r.f. = 0.22 hexà/AcOEt (1:4).

IR (KBr): 3296f, 3167m, 2925d, 2868d, 1666f, 1612f, 1459m, 1413m, 1293m, 974d, 814d, 698m.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1.01 (t, 3H, $\text{J}=7.2$ Hz, CH_3), 1.35-1.70 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.50 (m, 2H, CH_2N), 6.22 (s, 1H, $\text{H}(5)_{\text{pirim}}$), 6.65 (b.a., 1H, NH), 7.50-7.55 (m, 3 H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2 H_{arom}), 10.80 (b.a., 1H, NH_{pirim}).

^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 13.7 (q, CH_3), 19.5, 31.0, 39.9 (3 t, 3 CH_2), 97.3 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.6, 128.4, 129.9 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.4 (s, C_{arom}), 154.5, 161.9, 163.5 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB $^+$) m/e (%): 245 ($[\text{M}+2]^+$, 16), 244 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 243 (6), 242 (5), 201 (6), 188 (6), 187 (7).



7.3.4.8. Síntesi de 4-fenil-2-[4-(3-trifluorometilfenil)piperazino]-1,6-dihidro-6-pirimidinona (200f)

La reacció entre la pirimidina (**199f**) (150 mg, 0.34 mmols), l'àcid acètic (0.7 mL) i l'àcid sulfúric (0.7 mL) condueix, segons el procediment B descrit a l'apartat 7.3.4.2, a l'obtenció del producte (**200f**) (119 mg, 86%) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 223-224 °C.

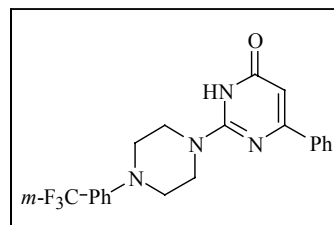
CCP: r.f. = 0.17 hexà/AcOEt (1:4).

IR (KBr): 3096 m , 2988 m , 2904 m , 2853 m , 1649 f , 1578 f , 1496 m , 1448 m , 1377 f , 1283 f , 1230 f , 1159 m , 1121 f , 955 m , 779 m , 696 f .

¹H-RMN (DMSO- d_6): 3.44 (t, 4H, $J=5.0$ Hz, CH_2NCH_2), 4.07 (t, 4H, $J=5.0$ Hz, CH_2NCH_2), 6.38 (s, 1H, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.15-7.50 (m, 7 H_{arom}), 8.00-8.05 (m, 2 H_{arom}), 12.20 (b.a., 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO- d_6): 43.8, 47.3 (2 t, 4 CH_2), 95.7 (d, $CH(5)_{\text{pirim}}$), 111.2, 114.9, 119.0 (3 d, 3 CH_{arom}), 124.5 (s, CF_3), 126.7, 128.5, 130.2, 130.3 (4 d, 6 CH_{arom}), 130.4, 137.3, 151.1 (3s, 3 C_{arom}), 162.5, 166.5, 172.1 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB⁺): 401 ($[M+1]^+$, 2), 339 (18), 291 (15), 205 (16), 203 (17), 191 (36), 189 (29), 177 (30), 165 (64).



7.3.4.9. Síntesi de 4-fenil-2-(1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinil)-1,6-dihidro-6-pirimidinona (200g)

La reacció entre la pirimidina (**199f**) (150 mg, 0.34 mmols), l'àcid acètic (0.7 mL) i l'àcid sulfúric (0.7 mL) condueix, segons el procediment B descrit a l'apartat 7.3.4.2, a l'obtenció del producte (**200g**) (119 mg, 86%) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 183-184 °C.

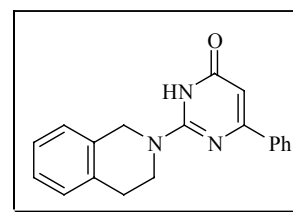
CCP: r.f. = 0.32 hexà/AcOEt (1:4).

IR (KBr): 3057 m , 3019 m , 2954 m , 2927 m , 1644 f , 1570 f , 1491 m , 1448 m , 1384 m , 1232 m , 973 m , 748 m , 696 m .

¹H-RMN (DMSO- d_6): 3.09 (t, 2H, $J=5.8$ Hz, $PhCH_2$), 4.10 (t, 2H, $J=5.8$ Hz, CH_2N), 5.02 (s, 2H, $PhCH_2$), 6.34 (s, 1H, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.15-7.50 (m, 7 H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2 H_{arom}), 12.10 (b.a., 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO- d_6): 27.9, 41.9, 46.0 (3 t, 3 CH_2), 95.4 (d, $CH(5)_{\text{pirim}}$), 126.1, 126.3, 126.4, 126.7, 128.4, 128.5, 130.1 (7 d, 9 CH_{arom}), 133.6, 134.7, 137.3 (3 s, 3 C_{arom}), 156.0, 162.4, 166.2 (3 s, 3 C_{pirim}).

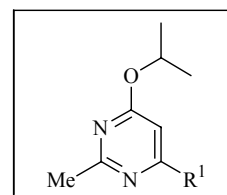
EM (FAB⁺): 305 ($[M+2]^+$, 22), 304 ($[M+1]^+$, 100), 303 (19), 302 (36), 200 (17), 174 (6), 172 (9), 171 (12).



7.3.5. Reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila amb MeMgBr

7.3.5.1. Procediment general

Sobre una dissolució de la sulfona (**188**) corresponent en èter anhidre (3 mL/mmol) a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen s'addiciona una solució de MeMgBr (1.1 eq., 3 M en èter). La mescla de reacció s'agita, a 0 °C, durant 30 minuts. La solució resultant es dilueix amb 20 mL/mmol de èter, es renta dues vegades amb 10 mL/mmol d'aigua i una vegada amb 10 mL/mmol de solució



saturada de NaCl. A continuació, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia flash utilitzant com eluent mesclades de polaritat creixent d'hexà/AcOEt.

7.3.5.2. Síntesi de 4-isopropoxi-2-metilpirimidina (**201a**)

La reacció entre la sulfona (**188b**) (215 mg, 0.74 mmols) i el MeMgBr (0.27 mL, 0.81 mmols) en èter (2 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.5.1, a l'obtenció del producte (**201a**) (73 mg, 65%) en forma de líquid incolor.

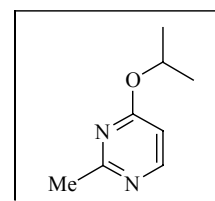
CCP: r.f. = 0.60 hexà/AcOEt (3:1).

IR (film): 2980*m*, 2934*d*, 1576*f*, 1451*m*, 1313*f*, 1110*m*, 1035*m*, 986*m*, 968*m*, 829*d*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.37 (d, 6H, J=6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 2.57 (s, 3H, CH₃), 5.40 (hept, 1H, J=6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 6.45 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 8.29 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.7, 25.9 (2 q, 3 CH₃), 68.7 (d, CH), 105.6 (d, CH(5)_{pirim}), 156.9 (d, CH(6)_{pirim}), 167.9, 168.6 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 152 ([M]⁺, 6), 111 (21), 110 (83), 95 (35), 94 (100), 93 (27), 82 (71), 69 (32).



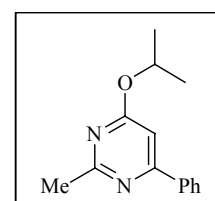
7.3.5.3. Síntesi de 6-fenil-4-isopropoxi-2-metilpirimidina (**201b**)

La reacció entre la sulfona (**188c**) (250 mg, 0.68 mmols) i el MeMgBr (0.25 mL, 0.74 mmols) en èter (2 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.5.1, a l'obtenció del producte (**201b**) (116 mg, 75%) en forma de líquid incolor.

CCP: r.f. = 0.57 hexà/AcOEt (3:1).

IR (film): 2980*m*, 2932*d*, 1584*f*, 1549*f*, 1452*m*, 1391*f*, 1324*m*, 1210*m*, 1111*m*, 1052*m*, 926*m*, 695*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.42 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 2.70 (s, 3H, CH₃), 5.49



(hept, 1H, $J=6.2$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 6.88 (s, 1H, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.40-7.50 (m, $3H_{\text{arom}}$), 8.00-8.05 (m, $2H_{\text{arom}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 21.9, 26.2 (2 q, 3 CH_3), 68.8 (d, CH), 100.9 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 127.0, 128.7, 130.1 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.5 (s, C_{arom}), 164.9, 168.0, 169.8 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 228 ($[\text{M}]^+$, 31), 213 (94), 187 (36), 186 (92), 185 (100), 170 (94), 158 (83), 129 (87), 128 (66), 104 (72), 102 (94).

7.3.6. Reacció de la sulfona (**188c**) amb l'*N*-Boc-propargilamina

7.3.6.1. Procediment A

Sobre una dissolució de la sulfona (**188c**) (200 mg, 0.54 mmols) i la *N*-Boc-propargilamina (92 mg, 0.59 mmols) a -10 °C en THF anhidre (2 mL) i atmosfera de N_2 , s'addiciona el clorur d'isopropilmagnesi (0.6 mL, 1.19 mmols, 2 M en THF). La mescla de reacció s'agita a -10 °C durant 3 hores. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es reparteix entre AcOEt i una solució saturada de NH_4Cl . La fase aquosa s'extreu amb AcOEt i la combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada de NaCl. A continuació, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia flash amb gel de sílice i hexà/AcOEt com eluent. S'obtenen 46 mg (33 %) del compost (**206**) i 112 mg (57 %) del compost (**205a**).

7.3.6.2. Procediment B

Sobre una dissolució de la *N*-Boc-propargilamina (92 mg, 0.59 mmols) a 0 °C en THF anhidre (2 mL) i atmosfera de N_2 , s'addiciona el clorur d'isopropilmagnesi (0.6 mL, 1.19 mmols, 2 M en THF). S'agita 10 minuts i seguidament s'addiciona la sulfona (**188c**) (200 mg, 0.54 mmols) dissolta en 2 mL de THF anhidre. La mescla de reacció s'agita a t.a. durant 4 hores. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es reparteix entre AcOEt i una solució saturada de NH_4Cl . La fase aquosa s'extreu amb AcOEt i la combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada de NaCl. A continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia flash amb gel de sílice i hexà/AcOEt com eluent. S'obtenen 128 mg (65 %) del compost (**205a**) i 34 mg (24 %) del compost (**205b**).

Utilitzant el procediment B amb les mateixes quantitats però realitzant tot el procés a -10 °C, s'obté únicament el compost (**205a**) (172 mg, 87 %).

Àcid (6-fenil-4-isopropoxi-2-pirimidinil)-2-propinil-carbamic tert-butíl ester (205a)

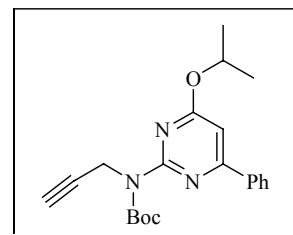
Líquid incolor.

CCP: r.f. = 0.57 hexà/AcOEt (3:1).

IR (film): 3297b.a., 2980f, 2934d, 1714f, 1574f, 1421f, 1375f, 1319f, 1236f, 1157f, 1105m, 982m, 934d, 830d.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.44 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 1.61 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.20 (t, 1H, J=2.4 Hz, HC≡C), 4.80 (d, 2H, J=2.4 Hz, CH₂N), 5.48 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 6.84 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.45-7.50 (m, 3H_{arom}), 8.10-8.15 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 22.0, 28.3 (2 q, 5 CH₃), 37.2 (t, CH₂), 69.6 (d, CH), 70.2 (d, HC≡C), 80.6, 81.9 (2 s, C + HC≡C), 99.1 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0, 128.7, 130.5 (3 d, 5 CH_{arom}), 136.9 (s, C_{arom}), 153.1, 159.2, 165.1, 170.4 (4 s, C=O + 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 267 ([M-100]⁺, 21), 266 (70), 252 (17), 225 (37), 224 (100), 182 (36).**6-fenil-4-isopropoxi-2-pirimidinil(2-propinil)amina (205b)**

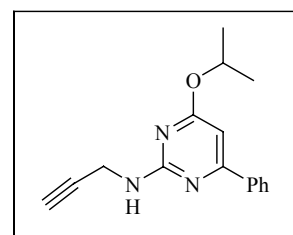
Líquid incolor.

CCP: r.f. = 0.53 hexà/AcOEt (3:1).

IR (ATR): 3425d, 3295m, 2979m, 2931d, 1582f, 1558f, 1390m, 1213m.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.41 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 2.25 (t, 1H, J=2.5 Hz, HC≡C), 4.30 (dd, 2H, J=5.7 Hz, J'=2.5 Hz, CH₂N), 5.40 (b.a., 1H, NH), 5.41 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 6.50 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.45-7.50 (m, 3H_{arom}), 8.00-8.05 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 22.6 (q, 2 CH₃), 32.0 (t, CH₂), 69.4 (d, CH), 71.1 (d, HC≡C), 81.9 (s, HC≡C), 95.2 (d, CH(5)_{pirim}), 127.6, 129.2, 130.7 (3 d, 5 CH_{arom}), 138.4 (s, C_{arom}), 162.4, 166.3, 171.3 (3 s, 3 C_{pirim}).

**6-fenil-2-isopropil-4-isopropoxipirimidina (206)**

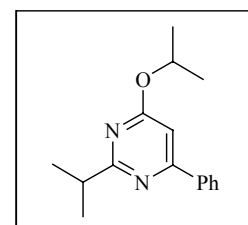
Líquid incolor.

CCP: r.f. = 0.72 hexà/AcOEt (3:1).

IR (film): 2973m, 1582f, 1457m, 1400m, 1328m, 1213m, 1108m, 1009m, 771d.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.43 (d, 6H, J=6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.45 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 3.21 (hept, 1H, CH(CH₃)₂), 5.49 (hept, 1H, OCH(CH₃)₂), 6.90 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.55 (m, 3H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2H_{arom}).

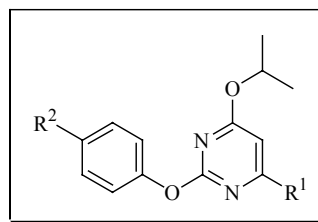
¹³C-RMN (CDCl₃): 21.7, 21.8 (2 q, 6 CH₃), 37.5, 68.7 (2 d, 2 CH), 100.8 (d, CH(5)_{pirim}), 126.9, 128.6, 129.9 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.7 (s, C_{arom}), 164.5, 169.8, 175.1 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 256 ([M]⁺, 71), 241 (96), 214 (76), 213 (71), 199 (100), 198 (79), 186 (78).

7.3.7. Reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila amb diversos fenols

7.3.7.1. Procediment general

Sobre una dissolució del corresponent fenol (1.05 eq.) en dioxà (3mL/mmol) a t.a. s'addiciona el Cs₂CO₃ (1.1 eq.). La mescla de reacció s'agita a t.a durant 15 minuts. Llavors, s'afegeix la corresponent sulfona (**188**) i s'agita aquesta mescla durant 3 hores a 60 °C. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es reparteix entre AcOEt i una



solució saturada de NH₄Cl. La fase aquosa s'extreu amb AcOEt i la combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada de NaCl. A continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia flash amb gel de sílice i mescles d'hexà/AcOEt com eluent.

7.3.7.2. Síntesi de 2-fenoxi-4-isopropoxipirimidina (**211a**)

La reacció entre la sulfona (**188b**) (200 mg, 0.68 mmols), el Cs₂CO₃ (265 mg, 0.75 mmols) i el fenol (70 mg, 0.72 mmols) en dioxà (2 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.7.1, a l'obtenció del producte (**211a**) (126 mg, 80%) en forma de líquid incolor.

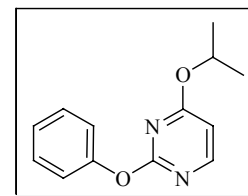
CCP: r.f. = 0.63hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 2981 m , 2930 d , 1584 f , 1564 f , 1491 m , 1456 m , 1383 f , 1275 f , 1209 f , 1045 m , 692 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.34 (d, 6H, J=6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 5.28 (hept, 1H, J=6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 6.41 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.20-7.50 (m, 5H_{arom}), 8.20 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.6 (q, 2 CH₃), 69.9 (d, CH), 103.7 (d, CH(5)_{pirim}), 121.7, 125.2, 129.3 (3 d, 5 CH_{arom}), 152.9 (s, C_{arom}), 158.5 (d, CH(6)_{pirim}), 165.0, 170.9 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 230 ([M]⁺, 6), 189 (12), 188 (74), 187 (23), 173 (10), 172 (73), 146 (34), 145 (100), 144 (26).



7.3.7.3. Síntesi de 6-fenil-2-fenoxi-4-isopropoxipirimidina (**211b**)

La reacció entre la sulfona (**188c**) (200 mg, 0.54 mmols), el Cs₂CO₃ (210 mg, 0.59 mmols) i el fenol (55 mg, 0.57 mmols) en dioxà (1.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.7.1, a l'obtenció del producte (**211b**) (131 mg, 80%) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 68-69 °C.

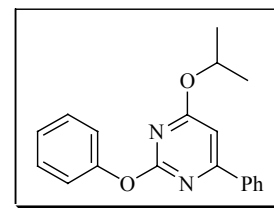
CCP: r.f. = 0.65 hexà/AcOEt (3:1).

IR (KBr): 2979 m , 2929 d , 1588 f , 1551 f , 1489 m , 1455 m , 1358 f , 1321 m , 1211 f , 1065 m , 936 m , 767 m , 689 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.34 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 5.28 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 6.84 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 8H_{arom}), 7.95-8.00 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.8 (q, 2 CH₃), 69.9 (d, CH), 98.6 (d, CH(5)_{pirim}), 121.9, 124.8, 127.0, 128.7, 129.1, 130.6 (6 d, 10 CH_{arom}), 136.5, 153.2 (2 s, 2 C_{arom}), 165.0, 166.4, 171.9 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 306 ([M]⁺, 24), 305 (57), 264 (69), 263 (62), 248 (68), 222 (57), 221 (61), 192 (100), 103 (60).



7.3.7.4. Síntesi de 4-isopropoxi-2-(4-metoxifenoxi)pirimidina (211c)

La reacció entre la sulfona (**188b**) (200 mg, 0.68 mmols), el Cs₂CO₃ (289 mg, 0.82 mmols) i el fenol (95 mg, 0.75 mmols) en dioxà (2 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.3.7.1, a l'obtenció del producte (**211c**) (159 mg, 89%) en forma de líquid incolor.

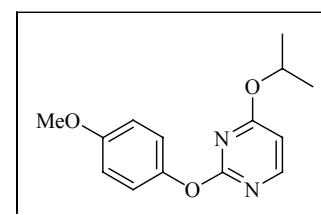
CCP: r.f. = 0.61hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 2983 m , 2944 d , 1579 f , 1507 f , 1457 f , 1368 f , 1330 m , 1279 m , 1237 f , 1205 f , 1042 m , 830 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.35 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 5.34 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 6.39 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 6.95 (d, 2H_{arom}, J=8.8 Hz), 7.14 (d, 2H_{arom}, J=8.8 Hz), 8.19 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.7, 55.5 (2 q, 3 CH₃), 68.9 (d, CH), 103.6 (d, CH(5)_{pirim}), 114.4, 122.6 (2 d, 4 CH_{arom}), 146.4, 156.8 (2 s, 2 C_{arom}), 158.5 (d, CH(6)_{pirim}), 165.4, 171.0 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 260 ([M]⁺, 55), 218 (49), 202 (56), 176 (42), 175 (100), 160 (71), 132 (54), 123 (65), 95 (64).



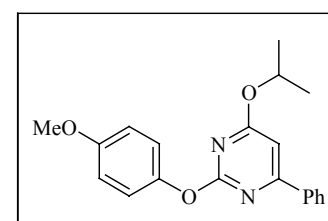
7.3.7.5. Síntesi de 6-fenil-4-isopropoxi-2-(4-metoxifenoxi)pirimidina (211d)

La reacció entre la sulfona (**188c**) (300 mg, 0.82 mmols), el Cs₂CO₃ (345 mg, 0.98 mmols) i el fenol (111 mg, 0.90 mmols) en dioxà (2.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.3.7.1, a l'obtenció del producte (**211d**) (224 mg, 85%) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 85-86 °C.

CCP: r.f. = 0.63hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 2975 m , 2935 m , 1587 f , 1505 f , 1454 m , 1359 f , 1317 m , 1208 f , 1105 m , 1066 m , 1034 m , 937 m , 828 m , 770 m .



¹H-RMN (CDCl₃): 1.35 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 5.30 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 6.83 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 6.97 (d, 2H_{arom}, J=9.0 Hz), 7.22 (d, 2H_{arom}, J=9.0 Hz), 7.45-7.50 (m, 3H_{arom}), 7.95-8.00 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.8, 55.6 (2 q, 3 CH₃), 69.6 (d, CH), 98.5 (d, CH(5)_{pirim}), 114.8, 122.7, 127.0, 128.7, 130.6 (5 d, 9 CH_{arom}), 136.5, 146.8, 156.6 (3 s, 3 C_{arom}), 165.3, 166.4, 171.9 (3 s, 3 C_{pirim}).

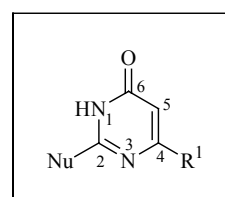
EM (EI) m/e (%): 336 ([M]⁺, 76), 335 (65), 294 (53), 251 (100), 236 (57), 223 (59), 208 (64), 123 (74), 103 (61).

7.3.8. Hidròlisi del grup isopropoxi de les pirimidines (201), (205) i (211)

7.3.8.1. Procediment general

Es carrega un matràs amb la corresponent 4-isopropoxipirimidina (**201**), (**205**) o (**211**) i s'addicionen 2 mL/mmol d'àcid acètic i 2 mL/mmol d'àcid sulfúric (98%). S'agita la mescla en un bany d'aigua a 90 °C durant 15 minuts. Es refreda el cru de reacció i es neutralitza amb una solució aquosa de NaOH 5 M.

El producte s'extrau amb diclorometà (3 x 10 mL). La combinació de fases orgàniques es renta amb 10 mL de solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda.



7.3.8.2. Síntesi de 2-metil-1,6-dihidro-6-pirimidinona(202a)

La reacció entre la pirimidina (**201a**) (70 mg, 0.46 mmols), l'àcid acètic (0.9 mL) i l'àcid sulfúric (0.9 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.8.1, a l'obtenció del producte (**202a**) (39 mg, 78 %) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 204-205 °C.

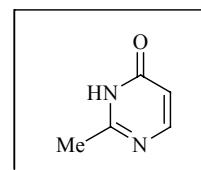
CCP: r.f. = 0.42 CHCl₃/MeOH (6:1).

IR (KBr): 3088*d*, 3007*d*, 2926*m*, 2849*m*, 2766*d*, 1681*f*, 1602*f*, 1467*d*, 1422*m*, 1307*m*, 1219*d*, 1096*d*, 978*m*, 929*m*, 850*m*.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.36 (s, 3H, CH₃), 6.23 (d, 1H, J=6.0 Hz, H(5)_{pirim}), 7.89 (d, 1H, J=6.0 Hz, H(4)_{pirim}), 12.50 (b.a, NH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 21.3 (q, CH₃), 112.8 (d, CH(5)_{pirim}), 154.4 (d, CH(4)_{pirim}), 160.0, 162.3 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 110 ([M]⁺, 100), 95 (5), 93 (3), 82 (32), 81 (9).



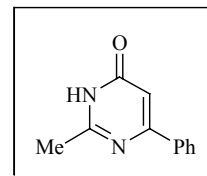
7.3.8.3. Síntesi de 4-fenil-2-metil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (202b)

La reacció entre la pirimidina (**201b**) (140 mg, 0.71 mmols), l'àcid acètic (1.4 mL) i l'àcid sulfúric (1.4 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.3.8.1*, a l'obtenció del producte (**202b**) (89 mg, 82 %) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 240-241 °C.

CCP: r.f. = 0.38 CHCl₃/MeOH (6:1).

IR (KBr): 2990*m*, 2868*m*, 2845*m*, 1655*f*, 1612*f*, 1184*m*, 1120*m*, 858*m*, 781*m*, 693*m*.



¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.38 (s, 3H, CH₃), 6.72 (s, 1H, *H*(5)_{pirim}), 7.40-7.50 (m, 3 *H*_{arom}), 8.00-8.10 (m, 2 *H*_{arom}), 12.40 (b.a, *NH*).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 21.7 (q, CH₃), 106.8 (d, CH(5)_{pirim}), 126.9, 128.8, 130.5 (3 d, 5 CH_{arom}), 136.5 (s, C_{arom}), 159.3, 160.7, 163.2 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 186 ([M]⁺, 100), 185 (64), 158 (25), 117 (19), 104 (33), 89 (13), 77 (16).

7.3.8.4. Reacció d'hidròlisi de la pirimidina (205a)

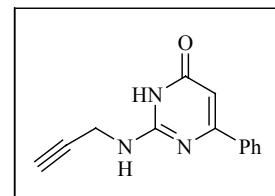
La reacció entre la pirimidina (**205a**) (140 mg, 0.38 mmols), l'àcid acètic (0.8 mL) i l'àcid sulfúric (0.8 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.3.8.1* i després de purificar-los per cromatografia flash, a l'obtenció dels productes (**207a**) (30 mg, 35 %) i (**208**) (36 mg, 42 %).

4-fenil-2-(2-propinilamino)-1,6-dihidro-6-pirimidinona (207a)

Sòlid blanc. **P.f.** = 188-189 °C.

CCP: r.f. = 0.14 hexà/AcOEt (1:4).

¹H-RMN (DMSO-d₆): 3.25 (m, 1H, HC≡C), 4.30 (dd, 2H, *J*=5.0 Hz, *J'*=2.4 Hz, CH₂N), 6.32 (s, 1H, *H*(5)_{pirim}), 6.95 (m, 1H, *NH*), 7.50-7.60 (m, 3*H*_{arom}), 8.10-8.15 (m, 2*H*_{arom}), 11.10 (b.a, 1H, *NH*_{pirim}).



¹³C-RMN (DMSO-d₆): 30.0 (t, CH₂), 73.1 (d, HC≡C), 81.3 (s, HC≡C), 98.2 (d, CH(5)_{pirim}), 126.7, 128.4, 130.1 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.0 (s, C_{arom}), 153.9, 161.6, 163.4 (3 s, 3 C_{pirim}).

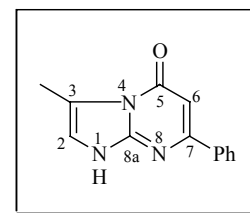
EM (EI) m/e (%): 226 ([M+1]⁺, 16), 225 ([M]⁺, 100), 224 (45), 207 (41), 197 (58), 196 (22), 129 (30).

7-fenil-3-metil-1,5-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (208)

Sòlid blanc. **P.f.** = 246-247 °C.

CCP: r.f. = 0.23 hexà/AcOEt (1:4).

IR (KBr): 3052*d*, 2974*d*, 2934*d*, 2852*d*, 2804*m*, 1687*f*, 1606*f*, 1533*m*, 1444*m*, 1403*m*, 1251*d*, 1163*d*, 917*d*, 806*m*, 766*m*.



¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 2.75 (s, 3H, CH₃), 3.45 (b.a., 1H, NH), 6.39 (s, 1H, H(6)_{pirim}), 7.26 (d, 1H, J=1.2 Hz, H(2)_{imid}), 7.55-7.60 (m, 3H_{arom}), 8.10-8.15 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): 12.3 (q, CH₃), 94.5, 114.1 (2 d, CH(6)_{pirim} + CH(2)_{imid}), 119.9 (s, C(3)_{imid}), 126.7, 128.5, 129.8 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.5 (s, C_{arom}), 148.3, 160.0, 160.1 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 267 ([M+42]⁺, 100), 226 ([M+1]⁺, 40).

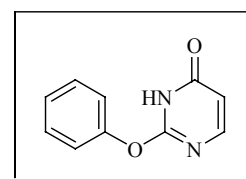
7.3.8.5. Síntesi de 2-fenoxi-1,6-dihidro-6-pirimidinona (212a)

La reacció entre la pirimidina (**211a**) (115 mg, 0.50 mmols), l'àcid acètic (1.0 mL) i l'àcid sulfúric (1.0 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.8.1, a l'obtenció del producte (**212a**) (78 mg, 81 %) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 203-204 °C.

CCP: r.f. = 0.16 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3080*m*, 1645*f*, 1621*m*, 1582*f*, 1536*f*, 1495*f*, 1363*f*, 1266*f*, 1198*m*, 828*m*, 785*m*, 742*m*.



¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 6.12 (d, 1H, J=6.4 Hz, H(5)_{pirim}), 7.10-7.60 (m, 5H_{arom}), 7.74 (d, 1H, J=6.4 Hz, H(4)_{pirim}), 12.70 (b.a., 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): 108.5 (d, CH(5)_{pirim}), 121.8, 125.8, 129.6 (3 d, 5 CH_{arom}), 151.5 (s, C_{arom}), 154.0 (d, CH(4)_{pirim}), 158.9, 165.0 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 189 ([M+1]⁺, 100), 154 (12), 138 (8), 137 (15), 136 (21), 133 (8), 139 (7).

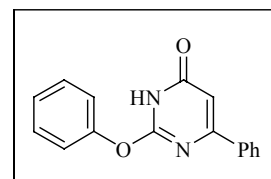
7.3.8.6. Síntesi de 4-fenil-2-fenoxi-1,6-dihidro-6-pirimidinona (212b)

La reacció entre la pirimidina (**211b**) (87 mg, 0.28 mmols), l'àcid acètic (0.6 mL) i l'àcid sulfúric (0.6 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.3.8.1, a l'obtenció del producte (**212b**) (59 mg, 80 %) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 263-264 °C.

CCP: r.f. = 0.15 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3060*d*, 2995*d*, 2847*d*, 2750*d*, 1669*f*, 1615*m*, 1580*m*, 1533*m*, 1488*m*, 1323*m*, 1202*m*, 973*m*, 775*m*.



¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 6.74 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.55 (m, 8H_{arom}), 7.80-7.85 (m, 2H_{arom}), 12.75 (b.a., NH).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): 102.4 (d, CH(5)_{pirim}), 121.7, 125.7, 126.6, 128.8, 129.5, 130.6 (6 d, 10 CH_{arom}), 135.8, 151.8 (2 s, 2 C_{arom}), 158.7, 161.4, 166.0 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 264 ([M]⁺, 54), 263 (21), 221 (26), 194 (26), 193 (100), 180 (21), 116 (29), 103 (44), 89 (25), 77 (56).

7.3.8.7. Síntesi de 2-(4-metoxifenoxi)-1,6-dihidro-6-pirimidinona (212c)

La reacció entre la pirimidina (**211c**) (130 mg, 0.50 mmols), l'àcid acètic (1.0 mL) i l'àcid sulfúric (1.0 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.3.8.1*, a l'obtenció del producte (**212c**) (89 mg, 82 %) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 240-241 °C.

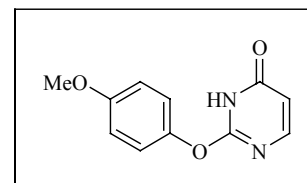
CCP: r.f. = 0.30 hexà/AcOEt (1:4).

IR (KBr): 3081*d*, 3043*d*, 2957*d*, 2700-2500*b.a.*, 1649*f*, 1606*f*, 1540*f*, 1496*f*, 1360*f*, 1247*f*, 1196*m*, 1035*m*, 831*m*.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.17 (d, 1H, J=6.4 Hz, H(5)_{pirim}), 7.06 (d, 2H_{arom}, J=9.0 Hz), 7.26 (d, 2H_{arom}, J=9.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J=6.4 Hz, H(4)_{pirim}), 12.80 (b.a., 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): 55.4 (q, CH₃), 108.5 (d, CH(5)_{pirim}), 114.5, 122.7 (2 d, 4 CH_{arom}), 144.8 (s, C_{arom}), 153.9 (d, CH(4)_{pirim}), 156.9 (s, C_{arom}), 159.0, 164.7 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 219 ([M+1]⁺, 100).

**7.3.8.8. Síntesi de 4-fenil-2-(4-metoxifenoxi)-1,6-dihidro-6-pirimidinona (212d)**

La reacció entre la pirimidina (**211d**) (100 mg, 0.30 mmols), l'àcid acètic (0.6 mL) i l'àcid sulfúric (0.6 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.3.8.1*, a l'obtenció del producte (**212b**) (72 mg, 83 %) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 202-203 °C.

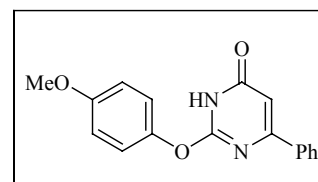
CCP: r.f. = 0.19 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3000-2600*b.a.*, 1673*f*, 1613*m*, 1500*m*, 1451*d*, 1321*m*, 1242*m*, 1198*m*, 1034*d*, 973*d*, 774*d*.

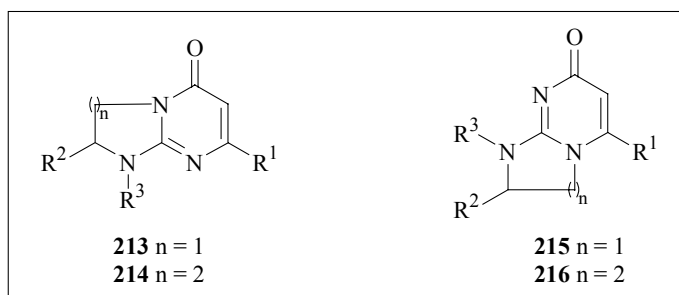
¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 3.42 (s, 3H, OCH₃), 6.80 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.12 (d, 2H_{arom}, J=7.8 Hz), 7.36 (d, 2H_{arom}, J=7.8 Hz), 7.40-7.50 (m, 3H_{arom}), 7.95-8.00 (m, 2H_{arom}), 12.80 (b.a., 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): 55.4 (q, CH₃), 102.5 (d, CH(5)_{pirim}), 114.4, 119.6, 122.6, 126.6, 128.6, 130.5 (5 d, 9 CH_{arom}), 135.5, 145.0, 156.7 (3 s, 3 C_{arom}), 158.5, 161.3, 165.6 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 294 ([M]⁺, 85), 251 (100), 208 (41), 207 (50), 149 (35), 124 (85), 116 (41), 109 (57), 103 (70), 89 (35), 77 (71).



7.4. Síntesi d'imidazopirimidinones i pirimidopirimidinones



7.4.1. Reducció d'aminoàcids a aminoalcohols utilitzant $\text{NaBH}_4\text{-H}_2\text{SO}_4$

7.4.1.1. Procediment general

Sobre una suspensió de NaBH_4 (130 mmols) en THF comercial (50 mL) s'afegeix l'aminoàcid corresponent (50 mmols) i s'agita fins a 0 °C en un bany de gel. Es goteja una solució d' H_2SO_4 concentrat (3.3 mL) en dietil èter 6.7 mL) i es manté la temperatura de la barreja per sota de 20 °C. S'agita tota la nit a t.a. i s'addiciona MeOH (5 mL) per destruir l'excés de borà generat. La barreja es concentra a la meitat i s'afegeix NaOH 5 M (50 mL). S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i es reflueix la solució aquosa durant 3 h. Es filtra sobre Celite[®], es renta amb H_2O i s'extrau amb 4 x 25 mL de CH_2Cl_2 . S'asseca sobre MgSO_4 anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda.

7.4.1.2. Síntesi d'L-fenilalaninol (246c)

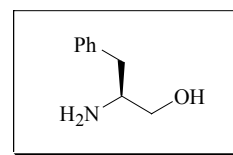
La reacció entre la fenilalanina (**249a**) (8.25 g, 50 mmols), el NaBH_4 (5.0 g, 130 mmols) i l' H_2SO_4 (3.3 mL) en THF (50 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.1.1, a l'obtenció d'L-fenilalaninol (**246c**) (6.68 g, 88 %) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 83-85 °C.

CCP: r.f. = 0.57 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (12:2:0.2).

IR (KBr): 3350*b.a.*, 3350*f*, 3287*f*, 3085*m*, 3063*m*, 3027*m*, 2930*m*, 1646*m*, 1600*m*, 1494*m*, 1452*m*, 1171*m*, 1041*f*, 745*f*, 701*f*.

¹H-RMN (CDCl_3): 2.46 (b.a., 3H, OH + NH_2), 2.90-2.50 (m, 2H, PhCH_2), 3.10-3.20 (m, 1H, CH), 3.43 (dd, J=10.6 Hz, J'=7.0 Hz, 1H, CH_2OH), 3.67 (dd, J=10.6 Hz, J'=3.8 Hz, 1H, CH_2OH), 7.20-7.40 (m, 5*H*_{arom}).



7.4.1.3. Síntesi d'L-leucinol (246d)

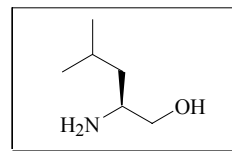
La reacció entre la L-leucina (**249b**) (6.56 g, 50 mmols), el NaBH₄ (5.0 g, 130 mmols) i l'H₂SO₄ (3.3 mL) en THF (50 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.1.1*, a l'obtenció d'L-leucinol (**246d**) (3.69 g, 63 %) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 88-89 °C.

CCP: r.f. = 0.61 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

IR (ATR): 3300 *b.a.*, 3345*m*, 3285*m*, 2939*m*, 2953*f*, 2910*f*, 2868*f*, 1594*m*, 1464*f*, 1364*m*, 1035*f*, 921*m*, 832*m*, 671*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 0.91 (t, 6H, J=6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.22 (t, 2H, J=7.3 Hz, CHCH₂CH), 1.70 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 2.40 (b.a., 3H, OH + NH₂), 2.85-2.95 (m, 1H, NH₂CH), 3.23 (dd, J=10.6 Hz, J'=8.0 Hz, 1H, CH₂OH), 3.55 (dd, J=10.6 Hz, J'=3.6 Hz, 1H, CH₂OH).



7.4.2. Síntesi de 4-isopropoxipirimidines substituïdes amb diversos aminoalcohols

7.4.2.1. Procediment general

Sobre una dissolució de la sulfona (**188**) corresponent en dioxà (3 mL/mmol) s'addiciona lentament l'aminoalcohol (**246**) apropiat (de 1.5 a 2 eq.). La mescla de reacció s'agita a reflux de dioxà fins a l'exhauriment total del producte de partida. Seguidament, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per cromatografia flash.

7.4.2.2. Síntesi de 2-(4-isopropoxi-2-pirimidinilamino)-1-etanol (247a)

La reacció entre la sulfona (**188b**) (1.61 g, 5.50 mmols) i l'aminoalcohol (**246a**) (0.50 mL, 8.25 mmols) en dioxà (15 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.2.1*, a l'obtenció del producte (**247a**) (857 mg, 79 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 5 h.

P.f. = 100-101 °C.

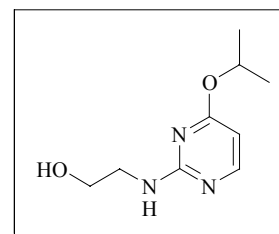
CCP: r.f. = 0.23 CH₂Cl₂/MeOH (10:1).

IR (ATR): 3298*m*, 3259*m*, 2981*d*, 1574*f*, 1530*f*, 1467*m*, 1418*m*, 1302*m*, 1236*m*, 1039*m*, 791*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.33 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 3.56 (t, 2H, J=4.4 Hz, CH₂NH), 3.81 (t, 2H, J=4.4 Hz, CH₂OH), 4.55 (b.a., 1H, OH), 5.28 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 5.75 (b.a., 1H, NH), 5.95 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.94 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.8 (q, 2 CH₃), 44.4, 62.6 (2 t, 2 CH₂), 68.5 (d, CH), 98.1 (d, CH(5)_{pirim}), 157.3 (d, CH(6)_{pirim}), 169.4, 162.7 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 197 ([M]⁺, 13), 167 (48), 166 (24), 153 (26), 136 (23), 125 (35), 124 (100), 110 (32).



7.4.2.3. Síntesi de 2-(4-isopropoxi-6-metil-2-pirimidinilamino)-1-etanol (**247b**)

La reacció entre la sulfona (**188d**) (1.00 g, 3.26 mmols) i l'aminoalcohol (**246a**) (0.30 mL, 4.90 mmols) en dioxà (10 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.2.1*, a l'obtenció del producte (**247b**) (524 mg, 76 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 8 h.

P.f. = 109-110 °C.

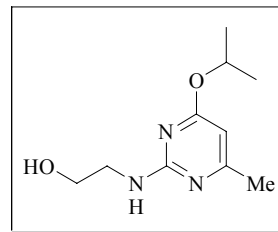
CCP: r.f. = 0.79 CH₂Cl₂/MeOH (3:1).

IR (ATR): 3265*b.a.*, 3190*b.a.*, 2979*m*, 2933*d*, 1568*f*, 1391*m*, 1367*m*, 1314*m*, 1139*m*, 1101*m*, 1038*f*, 800*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.33 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 2.25 (s, 3H, CH₃), 3.56 (t, 2H, J=4.4 Hz, CH₂NH), 3.83 (t, 2H, J=4.4 Hz, CH₂OH), 4.65 (b.a., 1H, OH), 5.25 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 5.45 (b.a., 1H, NH), 5.86 (s, 1H, H(5)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.9, 23.4 (2 q, 3 CH₃), 44.7, 63.5 (2 t, 2 CH₂), 68.4 (d, CH), 96.9 (d, CH(5)_{pirim}), 162.7, 167.4, 170.0 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 211 ([M]⁺, 14), 181 (65), 180 (26), 167 (33), 150 (32), 139 (48), 138 (100), 125 (51), 110 (32).



7.4.2.4. Síntesi de 3-(4-isopropoxi-2-pirimidinilamino)-1-propanol (**247c**)

La reacció entre la sulfona (**188b**) (1.02 g, 3.50 mmols) i l'aminoalcohol (**246b**) (0.31 mL, 4 mmols) en dioxà (10 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.2.1*, a l'obtenció del producte (**247c**) (487 mg, 65 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 5 h.

P.f. = 82-83 °C.

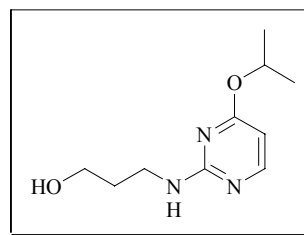
CCP: r.f. = 0.33 CH₂Cl₂/MeOH (10:1).

IR (ATR): 3280*b.a.*, 3219 *b.a.*, 2990*m*, 1560*f*, 1451*m*, 1332*m*, 1281*m*, 1233*m*, 1098*m*, 925*m*, 759*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.33 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 1.77 (quint, 2H, J=5.8 Hz, OCH₂CH₂CH₂N), 3.57 (q, 2H, J=6.0 Hz, CH₂NH), 3.67 (t, 2H, J=5.7 Hz, CH₂OH), 4.15 (b.a., 1H, OH), 5.26 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 5.30 (b.a., 1H, NH), 5.96 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.96 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 22.5 (q, 2 CH₃), 33.8, 38.4, 59.4 (3 t, 3 CH₂), 69.2 (d, CH), 98.8 (d, CH(5)_{pirim}), 158.1 (d, CH(6)_{pirim}), 163.6, 170.1 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 211 ([M]⁺, 9), 168 (40), 167 (27), 152 (15), 138 (54), 125 (50), 124 (100).



7.4.2.5. Síntesi de 3-(4-isopropoxi-6-metil-2-pirimidinilamino)-1-propanol (**247d**)

La reacció entre la sulfona (**188d**) (1.23 g, 4.0 mmols) i l'aminoalcohol (**246b**) (0.46 mL, 6.0 mmols) en dioxà (12 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.2.1*, a l'obtenció del producte (**247d**) (847 mg, 94 %) en forma de líquid incolor. Temps de reacció: 8 h.

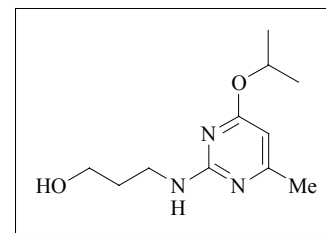
CCP: r.f. = 0.12 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 3305*b.a.*, 3106*d*, 2979*d*, 2936*m*, 2876*d*, 1646*f*, 1578*f*, 1457*f*, 1322*m*, 1185*d*, 1099*d*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.33 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 1.81 (q, 2H, J=5.8 Hz, OCH₂CH₂CH₂N), 2.33 (s, 3H, CH₃), 3.56 (q, 2H, J=6.0 Hz, CH₂NH), 3.70 (t, 2H, J=5.6 Hz, CH₂OH), 5.30 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 5.55 (b.a., 2H, NH + OH), 5.83 (s, 1H, H(5)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.8, 22.6 (2 q, 3 CH₃), 32.5, 38.7, 59.9 (3 t, 3 CH₂), 71.4 (d, CH), 98.4 (d, CH(5)_{pirim}), 158.3, 167.0, 171.3 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 225 ([M]⁺, 64), 195 (26), 194 (45), 182 (70), 181 (100), 167 (31), 166 (75), 152 (90), 139 (77), 138 (96), 125 (80).



7.4.2.6. Síntesi de 3-fenil-2-(4-isopropoxi-2-pirimidinilamino)-1-propanol (**247e**)

La reacció entre la sulfona (**188b**) (1.00 g, 3.4 mmols) i l'aminoalcohol (**246c**) (1.04 g, 6.0 mmols) en dioxà (10 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.2.1*, a l'obtenció del producte (**247e**) (842 mg, 86 %) en forma de líquid incolor. Temps de reacció: 20 h.

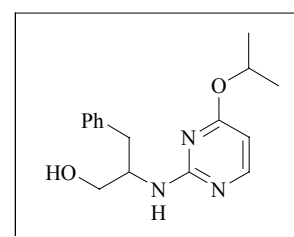
CCP: r.f. = 0.20 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3300*b.a.*, 3028*d*, 2979*m*, 2934*m*, 1581*s*, 1521*m*, 1454*m*, 1425*m*, 1297*m*, 1233*d*, 1110*d*, 1034*d*, 801*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.35 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 2.96 (d, 2H, J=7.4 Hz, CH₂Ph), 3.65 (dd, 1H, J=11.0 Hz, J'=5.2 Hz, CH₂OH), 3.79 (dd, 1H, J=11.0 Hz, J'=3.4 Hz, CH₂OH), 4.25 (m, 1H, CHNH), 5.29 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 5.70 (b.a., 1H, NH), 5.99 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.20-7.40 (m, 5H_{arom}), 7.96 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.8 (q, 2 CH₃), 37.5 (t, CH₂), 54.5 (d, CH), 64.1 (t, CH₂), 68.4 (d, CH), 98.1 (d, CH(5)_{pirim}), 126.3, 128.4, 128.9 (3 d, 5 CH_{arom}), 138.3 (s, C_{arom}), 157.4 (d, CH(6)_{pirim}), 162.1, 169.4 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 287 ([M]⁺, 3), 256 (11), 214(68), 197(24), 196 (100), 154(88), 137 (15), 136(97).



7.4.2.7. Síntesi de 3-fenil-2-(6-fenil-4-isopropoxi-2-pirimidinilamino)-1-propanol (**247f**)

La reacció entre la sulfona (**188c**) (600 mg, 1.63 mmols) i l'aminoalcohol (**246c**) (493 mg, 3.26 mmols) en dioxà (5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.2.1, a l'obtenció del producte (**247f**) (370 mg, 63 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 48 h.

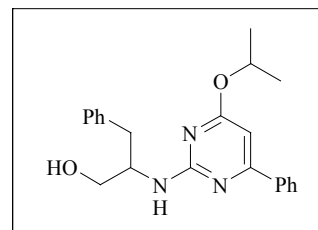
P.f. = 134-135 °C.

CCP: r.f. = 0.71 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

IR (film): 3223*b.a.*, 3114*m*, 3072*m*, 2874*m*, 2927*m*, 1593*f*, 1560*f*, 1483*m*, 1382*f*, 1333*m*, 1208*m*, 763*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.40 (d, 6H, J=6.0 Hz, CH(CH₃)₂), 3.00 (m, 2H, CH₂Ph), 3.71 (dd, 1H, J=10.6 Hz, J'=6.0 Hz, CH₂OH), 3.87 (dd, 1H, J=10.8 Hz, J'=2.6 Hz, CH₂OH), 4.35 (m, 1H, CHNH), 5.35 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 5.40 (b.a., 1H, NH), 6.44 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 8H_{arom}), 7.95-8.00 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 22.0 (q, 2 CH₃), 37.7 (t, CH₂), 54.9 (d, CH), 65.3 (t, CH₂), 68.7 (d, CH), 94.4 (d, CH(5)_{pirim}), 126.5, 126.8, 128.5, 128.6, 129.2, 130.0 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.6, 138.2 (2 s, 2 C_{arom}), 162.5, 165.5, 170.5 (3 s, 3 C_{pirim}).



7.4.2.8. Síntesi de 3-fenil-2-(4-isopropoxi-6-metil-2-pirimidinilamino)-1-propanol (**247g**)

La reacció entre la sulfona (**188d**) (785 mg, 2.56 mmols) i l'aminoalcohol (**246c**) (774 mg, 5.12 mmols) en dioxà (8 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.2.1, a l'obtenció del producte (**247g**) (612 mg, 79 %) en forma de líquid incolor. Temps de reacció: 40 h.

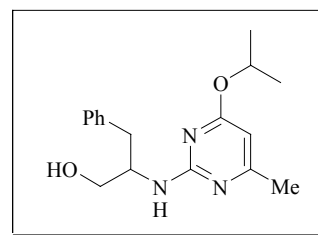
CCP: r.f. = 0.51 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

IR (film): 3400*b.a.*, 3028*m*, 2979*m*, 2930*m*, 1577*f*, 1530*f*, 1450*m*, 1397*f*, 1177*m*, 1106*m*, 1016*m*, 700*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.34 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 2.97 (d, 2H, J=7.4 Hz, CH₂Ph), 3.67 (dd, 1H, J=10.8 Hz, J'=5.6 Hz, CH₂OH), 3.82 (dd, 1H, J=10.8 Hz, J'=2.8 Hz, CH₂OH), 4.20 (m, 1H, CHNH), 4.30 (b.a., 1H, OH), 5.27 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 5.40 (b.a., 1H, NH), 5.86 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.20-7.40 (m, 5H_{arom}),

¹³C-RMN (CDCl₃): 22.6, 23.8 (2 q, 3 CH₃), 38.4 (t, CH₂), 55.6 (d, CH), 65.4 (t, CH₂), 69.3 (d, CH), 97.5 (d, CH(5)_{pirim}), 127.1, 129.2, 129.9 (3 d, 5 CH_{arom}), 139.0 (s, C_{arom}), 162.2, 167.3, 170.8 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 301 ([M]⁺, 4), 270 (14), 228 (76), 211 (24), 210 (100), 168 (91), 150 (98), 125 (23).



7.4.2.9. Síntesi de 2-(6-fenil-4-isopropoxi-2-pirimidinilamino)-4-metil-1-pentanol (247h)

La reacció entre la sulfona (**188c**) (200 mg, 0.54 mmols) i l'aminoalcohol (**246d**) (127 mg, 1.08 mmols) en dioxà (2 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.2.1, a l'obtenció del producte (**247h**) (96 mg, 54 %) en forma de líquid incolor. Temps de reacció: 48 h.

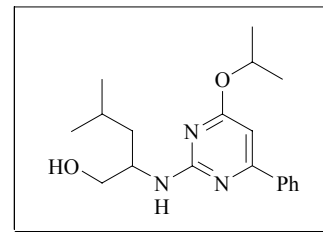
CCP: r.f. = 0.18 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 3400-3300*b.a.*, 2955*m*, 2931*m*, 2869*d*, 1576*f*, 1555*f*, 1466*m*, 1382*m*, 1320*m*, 1210*m*, 1103*m*, 770*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 0,97 (dd, 6H, J=6.5 Hz, J'=2.0 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 1.35 (m, 2H, CHCH₂CH), 1.39 (d, 6H, J=6.2 Hz, OCH(CH₃)₂), 1.75 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 3.63 (dd, 1H, J=10.6 Hz, J'=6.8 Hz, CH₂OH), 3.81 (dd, 1H, J=10.6 Hz, J'=2.8 Hz, CH₂OH), 4.20 (m, 1H, CHNH), 5.40 (m 2H, NH+ OCH(CH₃)₂), 6.42 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 3H_{arom}), 7.90-8.00 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.9, 22.2, 23.0, 24.8 (3 q + d, 4 CH₃ + CH), 40.9 (t, CH₂), 51.9 (d, CH), 67.6 (t, CH₂), 68.6 (d, CH), 94.2 (d, CH(5)_{pirim}), 126.7, 128.6, 130.0 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.6 (s, C_{arom}), 162.9, 165.5, 170.5 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 329 ([M]⁺, 4), 299 (42), 298 (85), 257 (37), 256 (100), 255 (32), 214 (47), 212 (57), 200 (72), 171 (48), 146 (48).



7.4.2.10. Síntesi de 2-[6-fenil-4-isopropoxi-2-pirimidinil(metil)amino]-1-etanol (247i)

La reacció entre la sulfona (**188c**) (1.00 g, 2.7 mmols) i l'aminoalcohol (**246e**) (0.44 mL, 5.4 mmols) en dioxà (8 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.2.1, a l'obtenció del producte (**247i**) (667 mg, 85 %) en forma de líquid incolor. Temps de reacció: tota la nit.

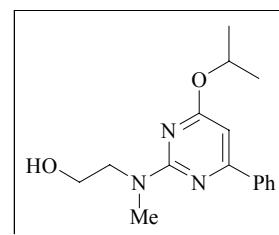
CCP: r.f. = 0.23 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 3400-3200*b.a.*, 2981*d*, 2931*d*, 2863*d*, 1590*d*, 1534*f*, 1381*m*, 1316*d*, 1208*m*, 1044*m*, 769*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.42 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 3.30 (s, 3H, NCH₃), 3.85-4.00 (m, 4H, HOCH₂CH₂N), 5.40 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 6.40 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.40-7.50 (m, 3H_{arom}), 7.95-8.00 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 22.6, 37.3 (2 q, 3 CH₃), 53.5, 63.7 (2 t, 2 CH₂), 69.3 (d, CH), 93.7 (d, CH(5)_{pirim}), 127.5, 129.2, 130.8 (3 d, 5 CH_{arom}), 138.4 (s, C_{arom}), 163.6, 165.7, 170.9 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 287 ([M]⁺, 11), 257 (79), 256 (88), 243 (34), 226 (33), 214 (100), 200 (41), 172 (30), 171 (77), 158 (35).



7.4.2.11. Síntesi de 2-[4-isopropoxi-6-metil-2-pirimidinil(metil)amino]-1-etanol (**247j**)

La reacció entre la sulfona (**188d**) (1.23 g, 4.0 mmols) i l'aminoalcohol (**246e**) (0.48 mL, 6 mmols) en dioxà (12 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.2.1, a l'obtenció del producte (**247j**) (721 mg, 80 %) en forma de líquid incolor. Temps de reacció: 24 h.

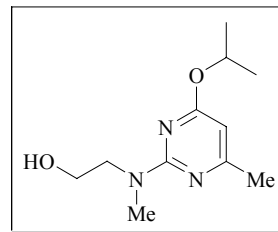
CCP: r.f. = 0.38 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 3450-3250*b.a.*, 2978*d*, 2931*d*, 1576*f*, 1526*m*, 1390*m*, 1320*d*, 1158*d*, 1111*d*, 630*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.34 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 2.24 (s, 3H, C_{pirim}CH₃), 3.20 (s, 3H, NCH₃), 3.74 (t, 2H, J=4.0 Hz, CH₂N), 3.89 (t, 2H, J=4.0 Hz, CH₂OH), 5.30 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 5.81 (s, 1H, H(5)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.9, 23.5, 36.6 (3 q, 4 CH₃), 53.2, 63.3 (2 t, 2 CH₂), 68.2 (d, CH), 95.7 (d, CH(5)_{pirim}), 162.6, 167.0, 169.6 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 225 ([M]⁺, 29), 195 (71), 194 (91), 181 (50), 164 (60), 153 (46), 152 (100), 138 (58), 124 (36), 110 (46), 109 (82).



7.4.2.12. Síntesi d'1-(4-isopropoxi-2-pirimidinil)tetrahidro-1H-2-pirrolilmetanol (**247k**)

La reacció entre la sulfona (**188b**) (585 mg, 2.00 mmols) i l'aminoalcohol (**246f**) (0.34 mL, 3.32 mmols) en dioxà (6 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.2.1, a l'obtenció del producte (**247k**) (376 mg, 79 %) en forma de líquid incolor. Temps de reacció: durant tota la nit.

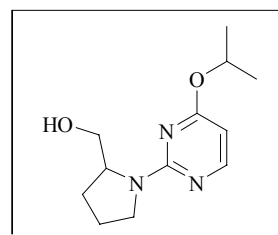
CCP: r.f. = 0.30 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3370*b.a.*, 2976*f*, 2939*m*, 2872*m*, 1585*f*, 1558*f*, 1507*f*, 1447*f*, 1339*m*, 1297*f*, 1238*f*, 2095*f*, 1047*m*, 800*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.34 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 1.80-2.15 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.50-3.80 (m, 4H, HOCH₂ + CH₂N), 4.20 (m, 1H, CH₂CHN), 5.30 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 5.93 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.94 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.8 (q, 2 CH₃), 23.4, 29.6, 48.1 (3 t, 3 CH₂), 60.9 (d, CH), 68.1 (t, CH₂), 68.5 (d, CH), 97.1 (d, CH(5)_{pirim}), 156.6 (d, CH(6)_{pirim}), 161.2, 169.0 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 237 ([M]⁺, 8), 207 (61), 206 (92), 176 (18), 165 (43), 164 (100), 137 (21), 136 (44).



7.4.2.13. Síntesi d'1-(4-isopropoxi-6-metil-2-pirimidinil)tetrahidro-1H-2-pirrolilmetanol (247l)

La reacció entre la sulfona (**188d**) (1.00 g, 3.3 mmols) i l'aminoalcohol (**246f**) (0.58 mL, 5.7 mmols) en dioxà (10 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.2.1, a l'obtenció del producte (**247l**) (825 mg, 95 %) en forma de líquid incolor. Temps de reacció: 20 h.

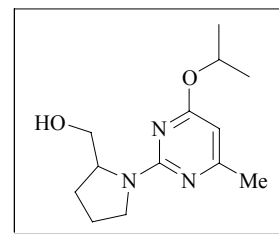
CCP: r.f. = 0.34 hexà/AcOEt (1:1).

IR (film): 3400-3300*b.a.*, 2976*m*, 2932*m*, 2872*m*, 1574*f*, 1505*f*, 1449*m*, 1393*f*, 1337*m*, 1319*f*, 1174*m*, 1106*m*, 803*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.33 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 1.70-2.20 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 3.50-3.80 (m, 4H, HOCH₂ + CH₂N), 4.25 (m, 1H, CH₂CHN), 5.30 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 5.81 (s, 1H, H(5)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21.9, 23.3 (2 q, 3 CH₃), 23.9, 29.9, 48.2 (3 t, 3 CH₂), 61.1 (d, CH), 68.3 (t, CH₂), 68.8 (d, CH), 95.7 (d, CH(5)_{pirim}), 161.1, 166.5, 169.6 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 251 ([M]⁺, 3), 222 (15), 221 (71), 220 (97), 179 (32), 178 (100), 150 (36), 109 (70).

**7.4.2.14. Síntesi d'1-(4-isopropoxi-2-pirimidinil)-2-piperidilmetanol (247m)**

La reacció entre la sulfona (**188b**) (875 mg, 3.00 mmols) i l'aminoalcohol (**246g**) (618 mg, 5.37 mmols) en dioxà (10 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.2.1 a l'obtenció del producte (**247m**) (596 mg, 79 %) en forma de líquid incolor. Temps de reacció: 24 h.

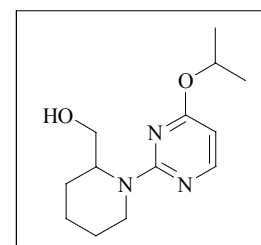
CCP: r.f. = 0.40 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 3405*b.a.*, 2978*f*, 2935*f*, 2863*f*, 1587*f*, 1555*f*, 1490*f*, 1445*f*, 1302*m*, 1237*m*, 1086*m*, 1050*m*, 798*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.37 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 1.65-1.80 (m, 6H, CH₂CH₂CH₂), 3.05 (m, 1H, CH₂CHN), 3.40 (*b.a.*, 1H, OH), 3.73 (dd, 1H, J=10.7 Hz, J'=5.5 Hz, CH₂N), 3.96 (dd, 1H, J=10.7 Hz, J'=8.8 Hz, CH₂N), 4.60 (m, 1H, CH₂OH), 4.90 (m, 1H, CH₂OH), 5.28 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 5.90 (d, 1H, J=6.0 Hz, H(5)_{pirim}), 7.98 (d, 1H, J=6.0 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 19.8 (t, CH₂), 21.8 (q, 2 CH₃), 23.4, 29.6, 48.1 (3 t, 3 CH₂), 60.9 (d, CH), 68.1 (t, CH₂), 68.5 (d, CH), 97.1 (d, CH(5)_{pirim}), 156.6 (d, CH(6)_{pirim}), 161.2, 169.0 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 251 ([M]⁺, 6), 221 (57), 220 (99), 190 (19), 179 (34), 178 (100), 150 (52), 124 (22).



7.4.2.15. Síntesi d'1-(4-isopropoxi-6-metil-2-pirimidinil)-2-piperidilmetanol (247n)

La reacció entre la sulfona (**188d**) (900 mg, 2.94 mmols) i l'aminoalcohol (**246g**) (872 mg, 7.35 mmols) en dioxà (10 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.2.1*, a l'obtenció del producte (**247n**) (716 mg, 90 %) en forma de líquid incolor. Temps de reacció: 48 h.

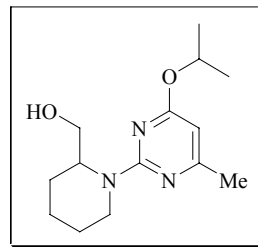
CCP: r.f. = 0.44 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 3400*b.a.*, 2978*d*, 2933*m*, 2864*d*, 1573*f*, 1490*m*, 1448*m*, 1393*m*, 1318*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.31 (d, 6H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 1.50-1.70 (m, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2.20 (s, 3H, CH₃), 3.05 (m, 1H, CH₂CHN), 3.71 (dd, 1H, J=10.7 Hz, J'=4.7 Hz, CH₂N), 4.00 (dd, 1H, J=10.7 Hz, J'=9.0 Hz, CH₂N), 4.15 (b.a., 1H, OH), 4.60 (m, 1H, CH₂OH), 4.90 (m, 1H, CH₂OH), 5.25 (hept, 1H, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 5.77 (s, 1H, H(5)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 20.6 (t, CH₂), 21.5, 24.4 (2 q, 3 CH₃), 25.6, 26.5, 40.3 (3 t, 3 CH₂), 53.6 (d, CH), 64.1 (t, CH₂), 68.7 (d, CH), 96.3 (d, CH(5)_{pirim}), 163.4, 167.9, 170.2 (3 s, 3 C_{pirim}).

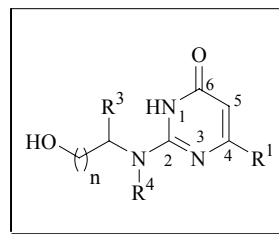
EM (EI) m/e (%): 265 ([M]⁺, 3), 235 (59), 234 (99), 204 (21), 193 (31), 192 (100), 164 (43), 109 (65).



7.4.3. Hidròlisi en medi àcid del grup isopropoxi de les pirimidines (247)

7.4.3.1. Procediment general

Es carrega un matràs amb 1 equivalent de la 4-isopropoxipirimidina corresponent (**247**) i s'addiciona HCl concentrat (2 mL/mmol).¹⁵² Es deixa la mescla agitant a 90 °C fins a l'exhauriment total del producte de partida (20 minuts-1 hora, monitoritzat per CCP). Es refreda el cru de reacció i es neutralitza amb una solució aquosa de NaOH 5 M. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb gel de sílice i amb AcOEt/MeOH 10:1 com eluent.



7.4.3.2. Síntesi de 2-(2-hidroxietilamino)-1,6-dihidro-6-pirimidinona (248a)

La reacció entre la pirimidina (**247a**) (336 mg, 1.70 mmols) i l'àcid clorhídric concentrat (3.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.3.1*, a l'obtenció del producte (**248a**) (226 mg, 86 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 30 minuts.

¹⁵² En el cas de la pirimidina (**247f**) en lloc d'utilitzar HCl concentrat es va utilitzar una mescla d'H₂SO₄ 98% (2mL/mmol) i AcOH (2mL/mmol).

P.f. = 176-177 °C.

CCP: r.f. = 0.17 CH₂Cl₂/MeOH (10:1).

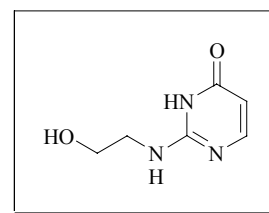
HPLC: t.r.=11.00 min.

IR (ATR): 3227d, 3075d, 3012m, 2946m, 2877m, 1681f, 1621f, 1502m, 1457m, 1331m, 1300m, 1064f.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 3.30 (m, 2H, CH₂NH), 3.51 (t, 2H, J=5.6 Hz, CH₂OH), 4.90 (b.a., 1H, NH), 5.53 (d, 1H, J=6.6 Hz, H(5)_{pirim}), 6.55 (b.a., 1H, NH), 7.57 (d, 1H, J=6.6 Hz, H(4)_{pirim}), 10.60 (b.a, 1H, NH_{pirim}).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 43.4, 59.2 (2 t, 2 CH₂), 103.2 (d, CH(5)_{pirim}), 149.2 (d, CH(4)_{pirim}), 153.9, 162.0 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 178 ([M+23]⁺, 5), 156 ([M+1]⁺, 100).



7.4.3.3. Síntesi de 2-(2-hidroxiethylamino)-4-metil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (248b)

La reacció entre la pirimidina (**247b**) (446 mg, mmols) i l'àcid clorhídric concentrat (4 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.3.1*, a l'obtenció del producte (**248b**) (346 mg, 97 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 1 h.

P.f. = 192-193 °C.

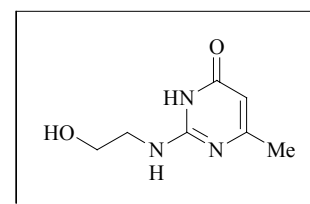
CCP: r.f. = 0.51 CH₂Cl₂/MeOH (3:1).

IR (ATR): 3250b.a., 3104d, 2920d, 2863m, 1612f, 1587f, 1457m, 1443m, 1327m, 1206m, 1063m, 964m.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.10 (s, 3H, CH₃), 3.40 (t, 2H, J=6.0 Hz, CH₂NH), 3.59 (t, 2H, J=6.0 Hz, CH₂OH), 4.95 (b.a, 1H, OH), 5.50 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 6.70 (b.a, 1H, NH), 10.65 (b.a., 1H, NH_{pirim}).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 24.4 (q, CH₃), 43.1, 60.0 (2 t, 2 CH₂), 100.8 (d, CH(5)_{pirim}), 154.7, 163.0, 166.0 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 192 ([M+23]⁺, 35), 170 ([M+1]⁺, 100).



7.4.3.4. Síntesi de 2-(3-hidroxiopropilamino)-1,6-dihidro-6-pirimidinona (248c)

La reacció entre la pirimidina (**247c**) (344 mg, 1.62 mmols) i l'àcid clorhídric concentrat (3.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.3.1*, a l'obtenció del producte (**248c**) (268 mg, 97 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 45 minuts.

P.f. = 141-142 °C.

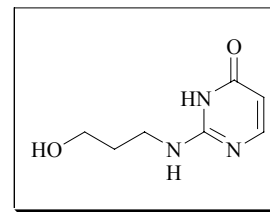
CCP: r.f. = 0.20 CH₂Cl₂/MeOH (10:1).

IR (ATR): 3210*b.a.*, 3067*d*, 3009*d*, 2939*m*, 2873*m*, 1676*f*, 1609*f*, 1548*m*, 1454*m*, 1416*m*, 1286*m*, 1060*m*, 709*m*.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 1.73 (quint, 2H, J=6.4 Hz, OCH₂CH₂CH₂N), 3.39 (t, 2H, J=6.6 Hz, CH₂NH), 3.54 (t, 2H, J=6.2 Hz, CH₂OH), 4.65 (b.a, 1H, OH), 5.62 (d, 1H, J=6.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.00 (b.a., 1H, NH), 7.66 (d, 1H, J=6.6 Hz, H(4)_{pirim}), 10.85 (b.a, 1H, NH_{pirim}).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): 31.9, 37.6, 58.3 (3 t, 3 CH₂), 102.7 (d, CH(5)_{pirim}), 154.4 (d, CH(4)_{pirim}), 155.2 162.9 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 192 ([M+23]⁺, 80), 170 ([M+1]⁺, 100).



7.4.3.5. Síntesi de 2-(3-hidroxipropilamino)-4-metil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (248d)

La reacció entre la pirimidina (**247d**) (570 mg, 2.53 mmols) i l'àcid clorhídric concentrat (5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.3.1*, a l'obtenció del producte (**248d**) (403 mg, 87 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 30 minuts.

P.f. = 160-161 °C.

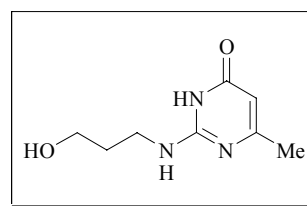
CCP: r.f. = 0.60 CH₂Cl₂/MeOH (3:1).

IR (ATR): 3215*b.a.*, 3132*d*, 3032*d*, 2951*m*, 2889*d*, 1675*f*, 1611*f*, 1548*m*, 1435*m*, 1413*m*, 1353*m*, 1339*m*, 1070*m*, 923*m*.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 1.71 (quint, 2H, J=6.0 Hz, OCH₂CH₂CH₂N), 2.10 (s, 3H, CH₃), 3.40 (t, 2H, J=6.0 Hz, CH₂NH), 3.54 (t, 2H, J=6.0 Hz, CH₂OH), 4.70 (b.a, 1H, OH), 5.47 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 6.90 (b.a, 1H, NH), 10.75 (b.a, 1H, NH_{pirim}).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): 23.9 (q, CH₃), 32.0, 37.3, 58.3 (3 t, 3 CH₂), 100.2 (d, CH(5)_{pirim}), 154.4, 162.7, 165.5 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 206 ([M+23]⁺, 100), 184 ([M+1]⁺, 95).



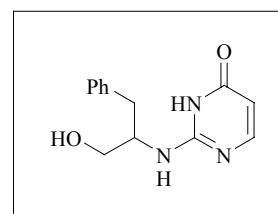
7.4.3.6. Síntesi de 2-(1-benzil-2-hidroxietilamino)-1,6-dihidro-6-pirimidinona (248e)

La reacció entre la pirimidina (**247e**) (830 mg, 2.89 mmols) i l'àcid clorhídric concentrat (6 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.3.1*, a l'obtenció del producte (**248e**) (529 mg, 75 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 1 h.

P.f. = 168-169 °C.

CCP: r.f. = 0.20 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

IR (KBr): 3240*b.a.*, 3164*d*, 3099*m*, 3079*m*, 2952*d*, 2917*d*, 2873*d*, 1679*f*, 1606*f*, 1455*m*, 1350*m*, 1034*m*, 748*m*, 703*m*.



¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.80 (m, 2H, CH₂Ph), 3.50 (m, 2H, CH₂OH), 4.22 (m, 1H, CHNH), 4.96 (b.a., 1H, OH), 5.61 (d, 1H, J=6.6, H(5)_{pirim}), 6.55 (b.a., 1H, NH), 7.30 (m, 5H_{arom}), 7.65 (d, 1H, J=6.6, H(4)_{pirim}), 10.65 (b.a, 1H, NH_{pirim}).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 37.1 (t, CH₂), 53.8 (d, CH), 61.9 (t, CH₂), 103.1 (d, CH(5)_{pirim}), 126.5, 128.6, 129.6 (3 d, 5 CH_{arom}), 139.7 (s, C_{arom}), 155.3 (s, C_{pirim}), 156.5 (d, CH(4)_{pirim}), 162.7 (s, C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%):247 ([M+2]⁺, 16), 246 ([M+1]⁺, 100), 154 (15), 152 (6), 137 (7), 136 (14).

7.4.3.7. Hidròlisi de la pirimidina (247f)

La reacció entre la pirimidina (247f) (275 mg, 0.78 mmols), l'àcid sulfúric (1.5 mL) i l'àcid acètic (1.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.3.1, a l'obtenció del producte (248f) (77 mg, 32 %) i el producte (250) (91 mg, 32 %). Temps de reacció: 20 minuts.

2-(1-benzil-2-hidroxietilamino)-4-fenil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (248f)

Sòlid blanc. P.f. = 250-251 °C.

CCP: r.f. = 0.50 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

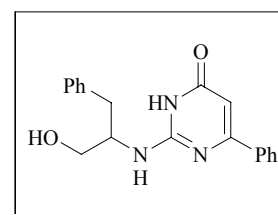
IR (KBr): 3280b.a., 3089d, 2962d, 2922d, 2855d, 1653f, 1610f, 1460m, 1233d, 1037m, 978m, 695m.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 3.01 (d, 2H, J=6.0 Hz, CH₂Ph), 3.60 (m, 2H, CH₂OH), 4.35 (m, 1H, CHNH), 5.10 (b.a., 1H, OH), 6.22 (s, 1H, H(5)_{pirim}),

6.62 (d, 1H, J=6.0 Hz, NH), 7.30-7.55 (m, 8H_{arom}), 8.00 (m, 2H_{arom}), 10.70 (b.a, 1H, NH_{pirim}).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 33.7 (t, CH₂), 53.6 (d, CH), 61.3 (t, CH₂), 97.6 (d, CH(5)_{pirim}), 126.1, 126.6, 128.2, 128.4, 129.2, 130.0 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.4, 138.8 (2 s, 2 C_{arom}), 154.0, 161.9, 163.1 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%):323 ([M+2]⁺, 8), 322 ([M+1]⁺, 35), 307 (16), 155 (35), 154 (100), 149 (14), 139 (15), 138 (40), 137 (80), 136 (84).



Acetat de 3-fenil-2-(4-fenil-6-oxo-1,6-dihidro-2-pirimidinilamino)propil (250)

Sòlid blanc. P.f. = 141-143 °C.

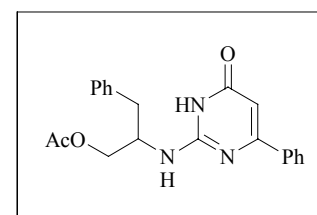
CCP: r.f. = 0.72 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

IR (KBr): 3375b.a., 3027d, 2926m, 2850m, 2745d, 1736f, 1665f, 1612f, 1460f, 1235f, 1037f, 977f, 695m.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.09 (s, 3H, CH₃), 3.02 (d, 2H, J=8.0 Hz, CH₂Ph),

4.18 (dd, 1H, J=10.6 Hz, J'=6.0 Hz, CH₂OH), 4.31 (dd, 1H, J=10.6 Hz,

J'=4.0 Hz, CH₂OH), 4.70 (m, 1H, CHNH), 6.25 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 6.67 (d, 1H, J=6.0 Hz, NH), 7.30-7.55 (m, 8H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2H_{arom}), 10.75 (b.a, 1H, NH_{pirim}).



^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 33.7 (t, CH_2), 53.6 (d, CH), 61.3 (t, CH_2), 97.6 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.1, 126.6, 128.2, 128.4, 129.2, 130.0 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.4, 138.8 (2 s, 2 C_{arom}), 154.0, 161.9, 163.1 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB $^+$) m/e (%): 365 ($[\text{M}+2]^+$, 24), 364 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 188 (21), 154 (32), 137 (25), 136 (43).

7.4.3.8. Síntesi de 2-(1-benzil-2-hidroxiethylamino)-4-metil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (248g)

La reacció entre la pirimidina (247g) (410 mg, 1.36 mmols) i l'àcid clorhídric concentrat (3 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.3.1, a l'obtenció del producte (248g) (251 mg, 71 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 30 minuts.

P.f. = 145-146 °C.

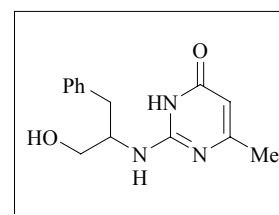
CCP: r.f. = 0.61 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (12:2:0.2).

IR (KBr): 3250*b.a.*, 3080*b.a.*, 3030*b.a.*, 2925*m*, 2854*m*, 1672*f*, 1599*f*, 1529*m*, 1453*m*, 1433*m*, 1335*m*, 1045*m*, 701*m*.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 2.10 (s, CH_3), 2.90 (m, 2H, CH_2Ph), 3.51 (d, 2H, $J=4.2$ Hz, CH_2OH), 4.15 (m, 1H, CHNH), 5.48 (s, 1H, $H(5)_{\text{pirim}}$), 6.57 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, NH), 7.25-7.40 (m, $5H_{\text{arom}}$).

^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 24.3 (q, CH_3), 37.2 (t, CH_2), 53.8 (d, CH), 61.9 (t, CH_2), 100.8 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.5, 128.6, 129.7 (3 d, 5 CH_{arom}), 139.3 (s, C_{arom}), 154.4, 163.4, 165.8 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB $^+$) m/e (%): 260 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 155 (27), 154 (90), 152 (48), 149 (31), 138 (35), 137 (48), 136 (78), 126 (21).



7.4.3.9. Síntesi de 4-fenil-2-[2-hidroxiethyl(metil)amino]-1,6-dihidro-6-pirimidinona (248i)

La reacció entre la pirimidina (247i) (53 mg, 0.18 mmols) i l'àcid clorhídric concentrat (0.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.3.1, a l'obtenció del producte (248i) (39 mg, 95 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 20 minuts.

P.f. = 197-198 °C.

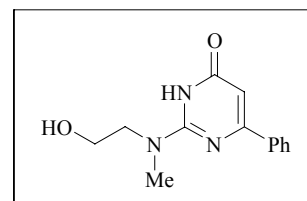
CCP: r.f. = 0.40 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1).

IR (ATR): 3350*b.a.*, 2945*d*, 1639*f*, 1579*f*, 1550*f*, 1491*m*, 1377*m*, 1033*m*, 917*m*, 693*m*.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 3.26 (s, 3H, NCH_3), 3.75 (m, 4H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 5.00 (b.a, 1H, OH), 6.26 (s, 1H, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.50-7.60 (m, $3H_{\text{arom}}$), 8.05-8.10 (m, $2H_{\text{arom}}$).

^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 36.5 (q, CH_3), 51.8, 58.9 (2 t, 2 CH_2), 95.3 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.6, 128.4, 130.0 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.4 (s, C_{arom}), 155.5, 161.9, 165.1 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 268 ($[\text{M}+23]^+$, 10), 246 ($[\text{M}+1]^+$, 100).



7.4.3.10. Síntesi de 2-[2-hidroxietil(metil)amino]-4-metil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (248j)

La reacció entre la pirimidina (**247j**) (560 mg, 2.48 mmols) i l'àcid clorhídric concentrat (5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.3.1*, a l'obtenció del producte (**248j**) (387 mg, 85 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 20 minuts.

P.f. = 118-119 °C.

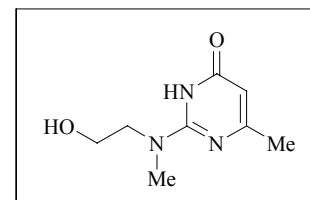
CCP: r.f. = 0.26 CH₂Cl₂/MeOH (10:1).

IR (ATR): 3363*d*, 3295*d*, 3086*d*, 2993*d*, 2947*d*, 2921*d*, 2851*d*, 1647*f*, 1565*f*, 1439*m*, 1365*f*, 1050*m*, 967*m*, 835*m*, 795*f*, 695*m*.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.13 (s, 3H, C_{pirim}CH₃), 3.15 (s, 3H, NCH₃), 3.65 (m, 4H, HOCH₂CH₂NCH₃), 4.90 (b.a, 1H, OH), 5.55 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 10.85 (b.a, 1H, NH_{pirim}).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 23.0, 35.4 (2 q, 2 CH₃), 58.0, 50.6, (2 t, 2 CH₂), 97.5 (d, CH(5)_{pirim}), 154.2, 163.6, 164.8 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 206 ([M+23]⁺, 10), 184 ([M+1]⁺, 100).

**7.4.3.11. Síntesi de 2-(2-hidroximetiltetrahydro-1H-1-pirrolil)-4-metil-1,6-dihidro-6-pirimidinona (248l)**

La reacció entre la pirimidina (**247l**) (630 mg, 2.50 mmols) i l'àcid clorhídric concentrat (5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.3.1*, a l'obtenció del producte (**248l**) (490 mg, 94 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 30 minuts.

P.f. = 110-111 °C.

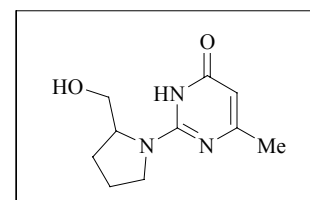
CCP: r.f. = 0.73 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

IR (KBr): 3380*b.a.*, 3256*d*, 3213*d*, 3065*m*, 2981*d*, 1686*f*, 1481*f*, 1405*f*, 1349*f*, 1046*f*, 883*m*, 849*m*, 814*m*.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1.95 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.40-3.65 (m, 5H, HOCH₂CHNCH₂), 4.45 (b.a, 1H, OH), 5.99 (s, 1H, H(5)_{pirim}).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 19.6 (q, CH₃), 23.2, 27.9, 49.8 (3 t, 3 CH₂), 61.6 (d, CH), 61.9 (t, CH₂), 100.6 (d, CH(5)_{pirim}), 151.2, 156.4, 165.6 (3 s, 3 C_{pirim}).

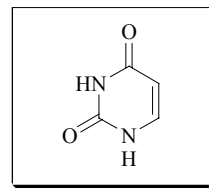
EM (FAB⁺) m/e (%): 211 ([M+2]⁺, 12), 210 ([M+1]⁺, 100), 178 (5), 154 (7), 138 (5), 137 (5), 136 (8).

**7.4.3.12. Síntesi d'1,2,3,4-tetrahidro-2,4-pirimidindiona (251a)**

La reacció entre la pirimidina (**247m**) (502 mg, 2.00 mmols) i l'àcid clorhídric concentrat (4 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.3.1*, a l'obtenció del producte (**251a**) (211 mg, 94 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 20 minuts.

CCP: r.f. = 0.13 hexà/AcOEt (1:4).

¹H-RMN (DMSO-d₆): 5.55 (d, 1H, J=6.0 Hz, H(5)_{pirim}), 7.48 (d, 1H, J=6.0 Hz, H(6)_{pirim}), 10.90 (b.a., 1H, NH), 11.10 (b.a., 1H, NH).

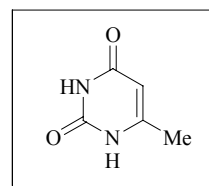


7.4.3.13. Síntesi de 6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-pirimidindiona (251b)

La reacció entre la pirimidina (247n) (100 mg, 0.38 mmols) i l'àcid clorhídric concentrat (1 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.3.1, a l'obtenció del producte (251b) (46 mg, 97 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 20 minuts.

CCP: r.f. = 0.10 hexà/AcOEt (1:4).

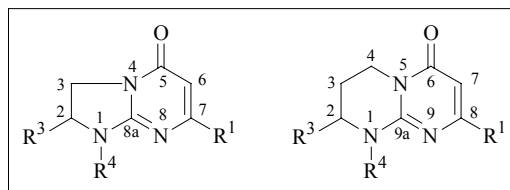
¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.11 (s, 3H, CH₃), 5.84 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 10.90 (b.a., 1H, NH), 10.95 (b.a., 1H, NH).



7.4.4. Hidròlisi i ciclació intramolecular amb àcid sulfúric

7.4.4.1. Procediment general

Es carrega un matràs amb la corresponent 4-isopropoxipirimidina (247) i s'addicionen 3 mL/mmol d'àcid sulfúric (98 %). S'agita la mescla resultant en un bany d'aigua a 90 °C fins a l'exhauriment del producte de partida (monitoritzat per CCP). Es refreda el cru de



reacció i es neutralitza amb una solució aquosa de NaOH 5 M. El producte s'extrau amb diclorometà (3 x 10 mL/mmol). La combinació de fases orgàniques es renta amb 10 mL/mmol de solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda.

7.4.4.2. Síntesi de 6,6a,7,8,9,10-hexahidro-4H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-ona (213a)

La reacció entre la pirimidina (247m) (123 mg, 0.49 mmols) i l'àcid sulfúric concentrat (1.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.4.1, a l'obtenció del producte (213a) (92 mg, 98 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 20 minuts.

P.f. = 93-94 °C.

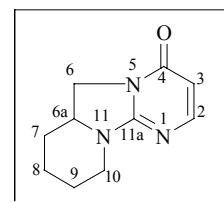
CCP: r.f. = 0.38 CH₂Cl₂/MeOH (10:1).

HPLC: t.r. = 10.17 min.

IR (ATR): 2938_m, 2860_d, 1659_f, 1579_f, 1545_f, 1440_d, 1291_m, 1051_m, 797_m.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1.40-1.90 (m, 6H, CH₂CH₂CH₂), 3.00 (m, 1H, CHN),

3.60-4.25 (m, 4H, 2 CH₂N), 5.68 (d, 1H, J=6.4 Hz, H(3)_{pirim}), 7.66 (d, 1H, J=6.4 Hz, H(2)_{pirim}).



^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 22.5, 23.9, 41.0, 46.4 (5 t, 5 CH_2), 54.6 (d, CH), 102.9 (d, $\text{CH}(3)_{\text{pirim}}$), 155.3 (d, $\text{CH}(2)_{\text{pirim}}$), 155.6, 160.5 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 192 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

7.4.4.3. Síntesi de 2-metil-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-4H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-ona (213b)

La reacció entre la pirimidina (**247n**) (103 mg, 0.39 mmols) i l'àcid sulfúric concentrat (1 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.4.4.1, a l'obtenció del producte (**213b**) (79 mg, 99 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 20 minuts.

P.f. = 121-123 °C.

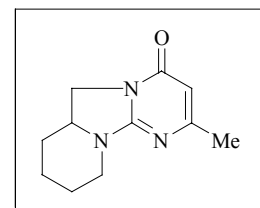
CCP: r.f. = 0.34 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1).

IR (ATR): 2927d, 2850d, 1657f, 1584f, 1553f, 1411m, 1287m, 850m, 800m.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1.40-1.95 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.95 (m, 1H, CHN), 3.55-4.20 (m, 4H, 2 CH_2N), 5.58 (s, 1H, $H(3)_{\text{pirim}}$).

^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 22.6 (t, CH_2), 23.7 (q, CH_3), 23.9, 30.1, 41.0, 46.3 (4 t, 4 CH_2), 54.8 (d, CH), 100.6 (d, $\text{CH}(3)_{\text{pirim}}$), 154.7, 160.7, 165.3 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 206 ($[\text{M}+1]^+$, 100).



7.4.4.4. Síntesi de 7-fenil-1-metil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (213c)

La reacció entre la pirimidina (**247i**) (527 mg, 1.84 mmols) i l'àcid sulfúric concentrat (6 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.4.4.1, a l'obtenció del producte (**213c**) (394 mg, 95 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 20 minuts.

P.f. = 130-131 °C.

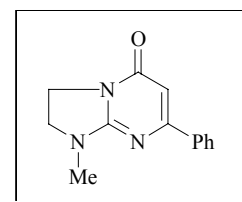
CCP: r.f. = 0.54 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1).

IR (ATR): 2890d, 1665f, 1590f, 1553f, 1482m, 1402f, 1298m, 771m, 698m.

^1H -RMN (CDCl_3): 3.12 (s, 3H, CH_3), 3.69 (t, 2H, $J=8.8$ Hz, CH_2N), 4.16 (t, 2H, $J=8.7$ Hz, CH_2N), 6.29 (s, 1H, $H(6)_{\text{pirim}}$), 7.40-7.50 (m, 3 H_{arom}), 7.95-8.00 (m, 2 H_{arom}).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 32.3 (q, CH_3), 41.0, 47.8 (2 t, 2 CH_2), 99.8 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 127.8, 129.1, 130.7 (3 d, 5 CH_{arom}), 138.1 (s, C_{arom}), 157.3, 163.2, 164.1 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 228 ($[\text{M}+1]^+$, 100).



7.4.4.5. Síntesi de 7-metil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-ona (213d)

La reacció entre la pirimidina (**247b**) (50 mg, 0.24 mmols) i l'àcid sulfúric concentrat (0.8 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.4.1*, a l'obtenció del producte (**213d**) (34 mg, 95 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 1 h.

P.f. = 233-234 °C.

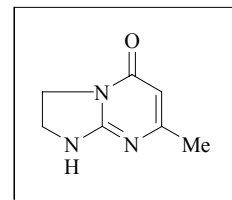
CCP: r.f. = 0.54 CH₂Cl₂/MeOH (6:1).

IR (ATR): 3067*d*, 2919*d*, 2893*d*, 1658*f*, 1617*f*, 1567*f*, 1437*m*, 1392*m*, 1292*m*, 759*m*.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 2.09 (s, 3H, CH₃), 3.69 (t, 2H, J=8.8 Hz, CH₂N), 4.05 (t, 2H, J=8.8 Hz, CH₂N), 5.53 (s, 1H, H(6)_{pirim}), 7.90 (b.a, 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): 42.9, 62.1 (2 t, 2 CH₂), 105.4 (d, CH(6)_{pirim}), 150.1, 160.0, 164.8 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 152 ([M+1]⁺, 100).



7.4.4.6. Síntesi de 8-metil-1,3,4,6-tetrahidro-2H-pirimido[1,2-*a*]pirimidin-6-ona (214a)

La reacció entre la pirimidina (**247d**) (420 mg, 1.86 mmols) i l'àcid sulfúric concentrat (5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.4.1*, a l'obtenció del producte (**214a**) (223 mg, 73 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 45 minuts.

P.f. = 204-205 °C.

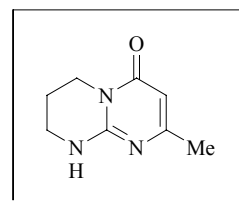
CCP: r.f. = 0.71 CH₂Cl₂/MeOH (6:1).

IR (ATR): 3262*d*, 3214*d*, 3129*d*, 3072*d*, 2945*d*, 2875*d*, 1661*f*, 1600*f*, 1580*f*, 1458*f*, 1435*f*, 1312*m*, 1024*m*, 766*m*, 736*m*.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 1.98 (t, 2H, J=5.6 Hz, OCH₂CH₂CH₂N), 2.06 (s, 3H, CH₃), 3.34 (t, 2H, J=5.4 Hz, CH₂NHC_{pirim}), 3.86 (t, 2H, J=5.7 Hz, CH₂NCO), 5.51 (s, 1H, H(7)_{pirim}), 7.90 (b.a, 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): 19.5 (t, CH₂), 23.4 (q, CH₃), 38.3, 38.4 (2 t, 2 CH₂), 98.0 (d, CH(7)_{pirim}), 153.0 (s, C(9a)_{pirim}), 161.5 (C=O), 164.0 (s, C(8)_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 166 ([M+1]⁺, 100).



7.4.4.7. Síntesi d'1,7-dimetil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-ona (213e)

La reacció entre la pirimidina (**247j**) (55 mg, 0.24 mmols) i l'àcid sulfúric concentrat (1 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.4.1*, a l'obtenció del producte (**213e**) (39 mg, 99 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 1 hora.

P.f. = 132-133 °C.

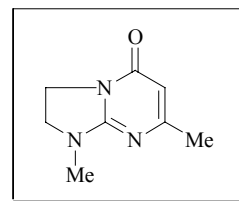
CCP: r.f. = 0.40 CH₂Cl₂/MeOH (10:1).

IR (ATR): 3072*d*, 2893*d*, 1661*f*, 1591*f*, 1567*f*, 1412*f*, 1300*f*, 1124*m*, 1024*m*, 837*m*, 791*m*, 752*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 2.13 (s, 3H, C_{pirim}CH₃), 2.97 (s, 3H, NCH₃), 3.64 (t, 2H, J=8.8 Hz, CH₂N), 4.02 (t, 2H, J=9.0 Hz, CH₂N), 5.60 (s, 1H, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 24.7, 32.2 (2 q, 2 CH₃), 40.8, 47.7 (2 t, 2 CH₂), 102.3 (d, CH(6)_{pirim}), 157.0, 162.5, 168.8 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 188 ([M+23]⁺, 50), 166 ([M+1]⁺, 100).



7.4.4.8. Síntesi de 2-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-4H,6H-pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-ona (213f)

La reacció entre la pirimidina (**247I**) (300 mg, 1.19 mmols) i l'àcid sulfúric concentrat (3.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.4.1*, a l'obtenció del producte (**213f**) (174 mg, 76 %) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció: 1 hora.

P.f. = 77-78 °C.

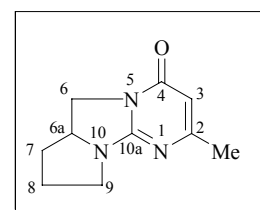
CCP: r.f. = 0.35 CH₂Cl₂/MeOH (10:1).

IR (ATR): 3460*b.a.*, 2964*d*, 1661*f*, 1582*m*, 1536*f*, 1483*m*, 1411*m*, 1326*m*, 1125*m*, 816*m*, 794*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.30-1.50 (m, 1H, CH₂), 1.85-2.10 (m, 3H, CH₂CH₂), 2.17 (s, 3H, C_{pirim}CH₃), 3.30-3.40 (m, 1H, CH₂N), 3.65-3.75 (m, 1H, CH₂N), 3.90-4.15 (m, 3H, CH₂N + CH), 5.74 (s, 1H, H(3)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 24.0 (q, CH₃), 25.0, 30.9, 45.6, 47.1 (4 t, 4 CH₂), 59.1 (d, CH), 103.4 (d, CH(5)_{pirim}), 159.0, 161.8, 166.1 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 214 ([M+23]⁺, 80), 192 ([M+1]⁺, 100).



7.4.5. Ciclatió mitjançant una reacció de Mitsunobu intramolecular

7.4.5.1. Procediment general

Sobre una solució de la pirimidinona (**248**) corresponent en THF anhidre (10 mL/mmol) s'addiciona la Ph₃P (de 1 a 1.3 eq.). Seguidament i a 0 °C, es goteja lentament el DEAD (de 1 a 1.3 eq.) dissolt en THF anhidre (5 mL/mmol). Immediatament, el color groc-taronja del DEAD desapareix amb una suau alliberació de calor. La mescla de reacció es deixa en agitació sota atmosfera de N₂ fins a l'exhauriment total de la pirimidinona (**248**) de partida (monitoritzat per CCP). A continuació s'elimina el THF a pressió reduïda. Els productes obtinguts se separen i es purifiquen per cromatografia flash.

7.4.5.2. Ciclació de la pirimidinona (248a)

La reacció entre la pirimidinona (**248a**) (197 mg, 1.27 mmols), la Ph₃P (422 mg, 1.61 mmols) i el DEAD (0.25 mL, 1.61 mmols) en THF (19 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.5.1, a l'obtenció dels productes (**213g**) (19 mg, 11 %) i (**215a**) (140 mg, 80 %). Temps de reacció: 5 h.

1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**213g**)

Sòlid blanc. P.f. = 151-153 °C.

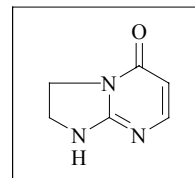
CCP: r.f. = 0.54 CH₂Cl₂/MeOH ((10:1)x3).

IR (ATR): 3216b.a., 3123d, 3005d, 2933m, 2882d, 1661f, 1605f, 1530f, 1457f, 1413m, 1334m, 1299f, 1069f, 884m, 805m, 705f.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 3.80 (t, 2H, J=8.9 Hz, CH₂N), 4.27 (t, 2H, J=8.8 Hz, CH₂N), 5.81 (d, 1H, J=6.8 Hz, H(6)_{pirim}), 7.10 (b.a., 1H, NH), 7.55 (d, 1H, J=6.6 Hz, H(7)_{pirim}).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 42.8, 59.5 (2 t, 2 CH₂), 102.7 (d, CH(6)_{pirim}), 155.3 (d, CH(7)_{pirim}), 155.7, 162.6 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 138 ([M+1]⁺, 100).



1,2,3,7-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-7-ona (**215a**)

Sòlid blanc. P.f. = 195-196 °C.

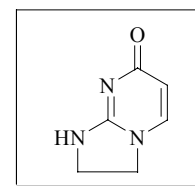
CCP: r.f. = 0.14 CH₂Cl₂/MeOH ((10:1)x3).

IR (ATR): 3080b.a., 2989d, 2891d, 1649f, 1604f, 1492f, 1463f, 1410f, 1299f, 1280m, 1263m, 812f.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 3.67 (t, 2H, J=8.5 Hz, CH₂N), 4.14 (t, 2H, J=8.6 Hz, CH₂N), 5.57 (d, 1H, J=7.4 Hz, H(6)_{pirim}), 7.56 (d, 1H, J=7.4 Hz, H(5)_{pirim}), 7.75 (b.a., 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 40.2, 46.3 (2 t, 2 CH₂), 105.1 (d, CH(6)_{pirim}), 138.3 (d, CH(5)_{pirim}), 159.2, 171.2 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 160 ([M+23]⁺, 80), 138 ([M+1]⁺, 100).

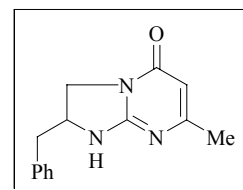


7.4.5.3. Ciclació de la pirimidinona (248g)

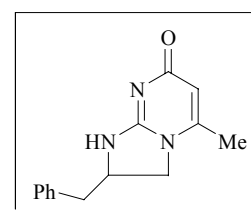
La reacció entre la pirimidinona (**248g**) (130 mg, 0.50 mmols), la Ph₃P (158 mg, 0.60 mmols) i el DEAD (0.10 mL, 0.64 mmols) en THF (8 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.5.1, a l'obtenció dels productes (**213h**) (39 mg, 33 %) i (**215b**) (54 mg, 45 %). Temps de reacció: 8 h.

2-benzil-7-metil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (213h)

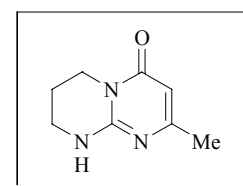
P.f. = 182-182 °C.

CCP: r.f. = 0.51 CH₂Cl₂/MeOH (3:1).IR (ATR): 3128*b.a.*, 3039*m*, 2959*m*, 2923*m*, 1659*f*, 1564*f*, 1399*m*, 1168*f*, 1017*m*.¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.10 (s, CH₃), 2.90 (m, 2H, CH₂Ph), 3.50 (b.a., 2H, CH₂N), 4.15 (m, 1H, CHNH), 5.48 (s, 1H, H(6)_{pirim}), 7.30-7.40 (m, 5H_{arom}), 7.95 (b.a., 1H, NH).EM (ESI) m/e (%): 243 ([M+2]⁺, 18), 242 ([M+1]⁺, 100).**2-benzil-5-metil-1,2,3,7-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-7-ona (215b)**

P.f. = 227-228 °C.

CCP: r.f. = 0.12 CH₂Cl₂/MeOH (3:1).IR (KBr): 3104*d*, 3028*d*, 3003*d*, 2934*d*, 1673*f*, 1620*f*, 1552*f*, 1489*f*, 1468*f*, 1435*f*, 1374*m*, 823*m*.¹H-RMN (CDCl₃): 2.03 (s, CH₃), 2.97 (dd, 1H, J=13.8 Hz, J'=8.2 Hz, CH₂Ph), 3.35 (dd, 1H, J=13.7 Hz, J'=4.4 Hz, CH₂Ph), 3.71 (dd, 1H, J=10.1 Hz, J'=6.4 Hz, CH₂N), 3.99 (dd, 1H, J=10.1 Hz, J'=9.4 Hz, CH₂N), 4.50 (m, 1H, CHNH), 5.51 (s, 1H, H(6)_{pirim}), 7.25-7.35 (m, 5H_{arom}), 9.50 (b.a., 1H, NH).¹³C-RMN (DMSO-d₆): 17.4 (q, CH₃), 41.0, 48.9 (2 t, 2 CH₂), 53.0, (d, CH), 103.7 (d, CH(6)_{pirim}), 127.1, 128.9, 129.8 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.0, 148.1, 158.9, 171.9 (4 s, 3 C_{pirim} + C_{arom}).EM (FAB⁺) m/e (%): 243 ([M+2]⁺, 17), 242 ([M+1]⁺, 100), 154 (9), 150 (20), 136 (10).**7.4.5.4. Ciclació de la pirimidinona (248d)**

La reacció entre la pirimidinona (**248d**) (350 mg, 1.71 mmols), la Ph₃P (600 mg, 2.29 mmols) i el DEAD (0.36 mL, 2.29 mmols) en THF (25 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.4.5.1*, a l'obtenció dels productes (**214a**) (73 mg, 25 %) i (**216a**) (187 mg, 66 %). Temps de reacció: 3 h.

8-metil-1,3,4,6-tetrahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-6-ona (214a)Compost caracteritzat anteriorment a l'*apartat 7.4.4.6*.

6-metil-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-8-ona (216a)

Sòlid blanc. P.f. > 300 °C.

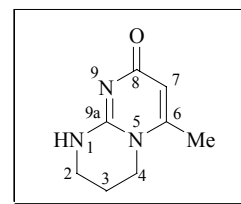
CCP: r.f. = 0.10 CH₂Cl₂/MeOH (10:1).

IR (ATR): 3099d, 3060d, 2967d, 2880m, 1668f, 1618f, 1555f, 1498f, 1457f, 1397f, 1325f, 1283m, 1242m, 1180m, 829m.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.05 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 3.32 (t, 2H, J=5.6 Hz, CH₂NHC_{pirim}), 3.89 (t, 2H, J=5.8 Hz, CH₂NC_{pirim}), 5.55 (s, 1H, H(7)_{pirim}), 7.90 (b.a., NH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 18.1 (q, CH₃), 20.3 (t, CH₂CH₂CH₂), 38.0 (t, CH₂NHC_{pirim}), 43.0 (t, CH₂NC_{pirim}), 106.2 (d, CH(7)_{pirim}), 149.5 (s, C(6)_{pirim}), 153.5 (s, C(9a)_{pirim}), 169.2 (s, C=O).

EM (ESI) m/e (%): 166 ([M+1]⁺, 100).

**7.4.5.5. Ciclació de la pirimidinona (248c)**

La reacció entre la pirimidinona (**248c**) (182 mg, 1.07 mmols), la Ph₃P (365 mg, 1.39 mmols) i el DEAD (0.22 mL, 1.39 mmols) en THF (16 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.5.1, a l'obtenció dels productes (**214b**) (36 mg, 22 %) i (**216b**) (119 mg, 73 %). Temps de reacció: 5 h.

1,3,4,6-tetrahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-6-ona (214b)

Sòlid blanc. P.f. = 178-179 °C.

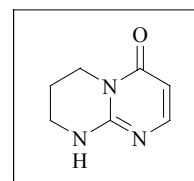
CCP: r.f. = 0.60 CH₂Cl₂/MeOH (3:1).

IR (ATR): 3219d, 3125d, 3073d, 2944m, 2877m, 1660f, 1603f, 1555f, 1442f, 1398m, 1301f, 1172m, 806m.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1.99 (quint, 2H, J=5.8Hz, CH₂CH₂CH₂), 3.36 (t, 2H, J=5.7 Hz, CH₂N), 3.90 (t, 2H, J=5.9 Hz, CH₂N), 5.62 (d, 1H, J=6.2 Hz, H(7)_{pirim}), 7.59 (d, 1H, J=6.2 Hz, H(8)_{pirim}), 7.95 (b.a., 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 19.3, 38.3, 38.6 (3 t, 3 CH₂), 99.9 (d, CH(7)_{pirim}), 154.1 (s, C_{pirim}), 154.6 (d, CH(8)_{pirim}), 161.3 (s, C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 152 ([M+1]⁺, 100).

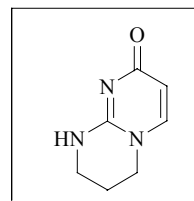
**1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-8-ona (216b)**

Sòlid blanc. P.f. = 235-236 °C.

CCP: r.f. = 0.22 CH₂Cl₂/MeOH (3:1).

IR (ATR): 3170d, 3114d, 3068m, 2969m, 2877m, 1673f, 1621f, 1553f, 1496f, 1445f, 1399f, 1324f, 1134m, 813m, 710m.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2.05 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 3.34 (t, 2H, J=5.3 Hz, CH₂N), 3.88 (t, 2H, J=5.3 Hz, CH₂N), 5.60 (d, 1H, J=7.4 Hz, H(7)_{pirim}), 7.36 (d, 1H, J=7.4 Hz, H(6)_{pirim}), 8.10 (b.a., 1H, NH).

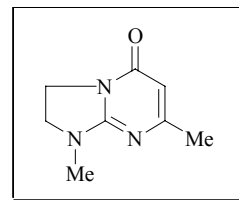


^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 20.0, 37.8, 47.5 (3 t, 3 CH_2), 106.2 (d, $\text{CH}(7)_{\text{pirim}}$), 142.3 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 152.8, 169.8 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 174 ($[\text{M}+23]^+$, 5), 152 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

7.4.5.6. Síntesi d'1,7-dimetil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-ona (213e)

La reacció entre la pirimidinona (**248j**) (230 mg, 1.25 mmols), la Ph_3P (341 mg, 1.30 mmols) i el DEAD (0.20 mL, 1.30 mmols) en THF (19 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.5.1, a l'obtenció del producte (**213e**) (197 mg, 96 %). Temps de reacció: 1 h i 30 minuts.



Compost caracteritzat anteriorment a l'apartat 7.4.4.7.

7.4.5.7. Síntesi del derivat hidrazínic (254)

La reacció entre la pirimidina (**247a**) (197 mg, 1.00 mmols), la Ph_3P (315 mg, 1.20 mmols) i el DIAD (0.23 mL, 1.20 mmols) en THF (15 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.4.5.1, a l'obtenció del producte (**254**) en forma d'oli incolor (194 mg, 51 %). Temps de reacció: tota la nit.

CCP: r.f. = 0.39 hexà/AcOEt (1:4).

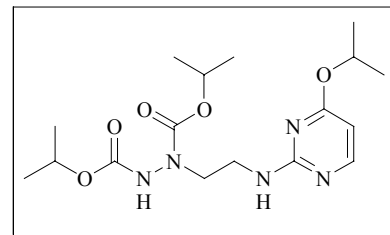
HPLC: t.r. = 19.16 minuts.

IR (ATR): 3330*b.a.*, 2980*m*, 2935*d*, 1711*f*, 1576*f*, 1462*m*, 1413*m*, 1287*f*, 1217*m*, 1107*f*.

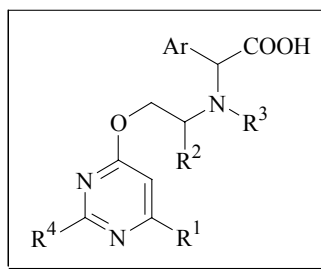
^1H -RMN (CDCl_3): 1.13 (d, 6H, $J=6.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (d, 6H, $J=6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (d, 6H, $J=6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.60 (m, 2H, CH_2), 3.70 (m, 2H, CH_2), 4.84 (hept, 1H, $J=6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.98 (hept, 1H, $J=6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.26 (hept, 1H, $J=6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.80 (b.a., 1H, NH), 5.93 (d, 1H, $J=5.8$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.60 (b.a., 1H, NH), 7.96 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 21.7, 21.9 (2 q, 6 CH_3), 38.7, 49.3 (2 t, 2 CH_2), 68.1, 69.4, 69.8 (3 d, 3 CH), 97.7 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 156.1 (s, C_{pirim}), 157.6 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 162.3, 162.5 (2 s, 2 $\text{C}=\text{O}$), 169.3 (s, C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 383 ($[\text{M}]^+$, 5), 324 (5), 281 (21), 239 (11), 197 (9), 180 (33), 166 (24), 154 (12), 138 (33), 136 (53), 124 (100).



7.5. Síntesi d'aminoàcids no naturals



7.5.1. Protecció de la funció amina de diversos aminoalcohols amb el grup Boc

7.5.1.1. Procediment general

Sobre una solució de l'aminoalcohol (**246**) corresponent en diclorometà anhidre (3 mL/mmol) s'afegeix Et_3N (1.1 eq.) i s'agita en un bany de gel fins 0 °C. Posteriorment, es goteja una solució de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.2 eq.) en diclorometà (2 mL/mmol). La mescla de reacció s'agita fins a l'exhauriment de l'aminoalcohol de partida (monitoritzat per CCP), assolint la temperatura ambient. Es renta amb solució saturada de NaHCO_3 i amb solució saturada de NaCl . S'asseca sobre MgSO_4 anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda.

7.5.1.2. Síntesi d'*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalaninol (**308b**)

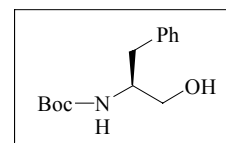
La reacció entre *L*-fenilalaninol (**246c**) (6.30 g, 42 mmols), la Et_3N (6.4 mL, 46 mmols) i el $(\text{Boc})_2\text{O}$ (10.91 g, 50 mmols) en diclorometà anhidre (200 mL) segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.5.1.1, dóna lloc a 9.35g (89 %) de l'aminoalcohol (**308b**) en forma sòlid blanc. Temps de reacció = 7 h.

P.f. = 94-96 °C.

CCP: r.f. = 0.67 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: solució de KMnO_4 .

IR (KBr): 3356f, 2984d, 2963d, 2938d, 1687f, 1529f, 1443m, 1367m, 1316m, 1270m, 1170m, 1006m, 701m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.41 (b.a., 1H, OH), 2.88 (d, $J=7.0$ Hz, PhCH_2), 3.59 (dd, 1H, $J=11.0$ Hz, $J'=5.4$ Hz, CH_2OH), 3.71 (dd, 1H, $J=11.0$ Hz, $J'=3.4$ Hz, CH_2OH), 3.80-4.00 (m, 1H, CHN), 4.79 (b.a., 1H, NH), 7.20-7.40 (m, $5H_{\text{arom}}$).



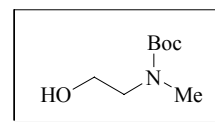
7.5.1.3. Síntesi *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilamino-1-etanol (**308e**)

La reacció entre el 2-(metilamino)etanol (**246e**) (8.0 mL, 100 mmols), la Et_3N (15.4 mL, 110 mmols) i el $(\text{Boc})_2\text{O}$ (26.20 g, 120 mmols) en diclorometà anhidre (500 mL) segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.5.1.1, dóna lloc a 17.08 g (98 %) de l'aminoalcohol (**308e**) en forma de líquid incolor. Temps de reacció = 1 h.

CCP: r.f. = 0.60 CH₂Cl₂/MeOH (10:1). Revelador: solució de KMnO₄.

IR (ATR): 3400-3300*b.a.*, 2974*m*, 2934*d*, 1697*f*, 1482*d*, 1395*m*, 1367*m*, 1158*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.91 (s, 3H, CH₃), 3.42 (t, 2H, J=5.4 Hz, CH₂N), 3.77 (q, 2H, J=5.3 Hz, CH₂O), 4.20 (b.a., 1H, OH).



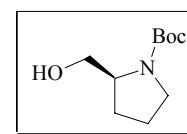
7.5.1.4. Síntesi d'*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-prolinol (308f)

La reacció entre el L-prolinol (**246f**) (3.03g, 30 mmols), la Et₃N (4.6 mL, 33 mmols) i el (Boc)₂O (7.86 g, 36 mmols) en diclorometà anhidre (150 mL) segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.5.1.1, dona lloc a 5.85 g (97 %) de l'aminoalcohol (**308f**) en forma d'oli blanquinós. Temps de reacció = 3 h.

CCP: r.f. = 0.62 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2). Revelador: solució de KMnO₄.

IR (ATR): 3420*b.a.*, 2977*m*, 2933*d*, 2873*d*, 1691*f*, 1393*f*, 1366*f*, 1254*m*, 1162*f*, 1127*f*, 1055*f*, 908*m*, 775*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.70-2.00 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.20-3.49 (m, 2H, CH₂N), 3.57 (t, 2H, J=5.0 Hz, HOCH₂), 3.92 (m, 1H, CH), 4.75 (b.a., 1H, OH).



7.5.1.5. Síntesi d'*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-piperidilmetanol (308g)

La reacció entre l'aminoalcohol (**246g**) (617 mg, 5.14 mmols), la Et₃N (0.8 mL, 5.65 mmols) i el (Boc)₂O (1.35g, 6.17 mmols) en diclorometà anhidre (25 mL) segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.5.1.1, dona lloc a 992 mg (90 %) de l'aminoalcohol (**308g**) en forma de sòlid blanc. Temps de reacció = 12 h.

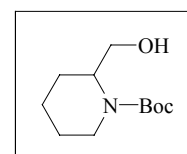
P.f. = 80-81 °C.

CCP: r.f. = 0.62 CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Revelador: solució de KMnO₄.

IR (KBr): 3447*b.a.*, 3158*d*, 2953*f*, 2875*m*, 1659*f*, 1478*m*, 1417*f*, 1369*f*, 1272*f*, 1168*f*, 1141*f*, 1049*f*, 868*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.55-1.80 (m, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2.60 (b.a., 1H, OH), 2.85 (m, 1H, CH₂CHN), 3.60-4.30 (m, 4H, HOCH₂ + CH₂N).

¹³C-RMN (CDCl₃): 19.5, 25.1, 25.2 (3 t, 3 CH₂), 28.2 (q, 3 CH₃), 39.9 (t, CH₂), 52.3 (d, CH), 61.3 (t, CH₂), 79.7 (s, C), 156.1 (s, C=O).

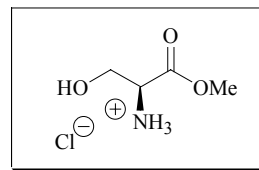


7.5.2. Síntesi d'*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-serinat de metil (308d)

S'addiciona clorur d'acetil (12.8 mL, 180 mmols) durant 10 minuts sobre MeOH (180 mL) a 0 °C. La solució s'agita durant 5 minuts, s'addiciona L-serina (**314**) (6.31 g, 60 mmols) tota de cop i es porta suauament a reflux. Es reflueix durant 2 hores, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i s'obté l'hidroclorur del serinat de metil (**315**) en forma de sòlid cristal·lí que s'usa sense cap altre purificació

en el següent pas de reacció (rendiment quantitatiu). S'extreu una petita alíquota per realitzar un espectre de $^1\text{H-NMR}$:

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 3.75 (s, 3H, CH_3), 3.85 (b.a., 2H, CH_2), 4.09 (t, 1H, $J=3.6$ Hz, CH), 5.65 (b.a., 1H, OH), 8.65 (b.a., 3H, NH_3).

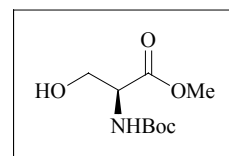


L'hydroclorur del serinat de metil (**315**) (60 mmols) se suspèn en THF (180 mL) i s'addiciona Et_3N (17.5 mL, 126 mmols). La suspensió blanca que en resulta es refreda a 0 °C i es goteja durant 30 minuts una solució de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (14.17 g, 63 mmol) en THF (90 mL). La barreja es deixa evolucionar fins t.a. i s'agita durant 6 hores; posteriorment, s'escalfa a 50 °C durant 2 hores més. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es reparteix entre Et_2O (200 mL) i H_2O (200 mL). La fase aquosa s'extrau amb Et_2O (2 x 160 mL) i la combinació de fases orgàniques es renta amb HCl 3% (160 mL), NaHCO_3 al 5% (160 mL) i solució saturada de NaCl (200 mL). S'asseca sobre MgSO_4 anhidre, es filtra, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 11.31 g (86 %) del compost (**308d**) en forma d'oli incolor.

CCP: r.f. = 0.51 hexà/AcOEt (1:4). Revelador: solució de KMnO_4 .

IR (film): 3600-3200 *b.a.*, 2979*m*, 1747*f*, 1706*f*, 1514*m*, 1368*m*, 1351*m*, 1285*m*, 1250*m*, 1213*m*, 1165*f*, 1061*m*.

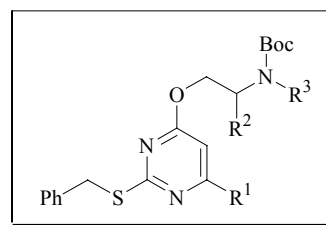
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.02 (b.a., 1H, OH), 3.76 (s, 3H, CH_3), 3.86 (dd, 1H, $J=11.2$ Hz, $J'=3.6$ Hz, CH_2), 3.96 (dd, 1H, $J=11.2$ Hz, $J'=3.8$ Hz, CH_2), 4.35 (m, 1H, CH), 5.59 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, NH).



7.5.3. Introducció de diversos aminoalcohols mitjançant una reacció de Mitsunobu

7.5.3.1. Procediment general

Sobre una solució de la pirimidinona (**141**) corresponent en THF anhidre (3 mL/mmol) s'addiciona la Ph_3P (de 1 a 1.3 eq.) i l'aminoalcohol convenient (de 1 a 1.3 eq.). Seguidament i a 0 °C, es goteja el DIAD (de 1 a 1.3 eq.). La mescla de reacció es deixa en agitació sota atmosfera de N_2 fins a l'exhauriment total de la pirimidinona de partida (monitoritzat per CCP).



A continuació, s'elimina el THF a pressió reduïda. Els productes obtinguts es purifiquen per cromatografia flash utilitzant com eluent mesclades de polaritat creixent d'hexà/AcOEt.

7.5.3.2. Síntesi d'àcid [2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)-etil]-carbàmic *tert*-butil ester (**309a**)

La reacció entre la pirimidinona (**141a**) (3.50 g, 16.04 mmols), l' *N*-Boc-glicinol (**308a**) (2.85 g, 17.65 mmols), la Ph₃P (4.68 g, 17.65 mmols) i el DIAD (3.40 mL, 17.65 mmols) en THF (50 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.5.3.1, a l'obtenció del producte (**309a**) (4.35 g, 75 %). Temps de reacció: 3 h.

P.f. = 101-102 °C.

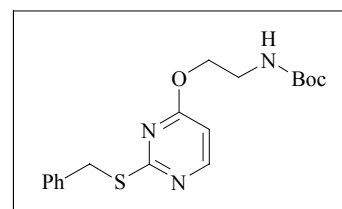
CCP: r.f. = 0.55 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3373*f*, 3291*d*, 3260*d*, 3023*d*, 2978*m*, 2932*m*, 1687*f*, 1561*f*, 1532*f*, 1439*f*, 1321*f*, 1259*f*, 1236*f*, 1167*f*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.50 (q, 2H, J=5.5 Hz, CH₂NH), 4.39 (t, 2H, J=5.4 Hz, CH₂O), 4.41 (s, 2H, PhCH₂S), 4.98 (b.a., 1H, NH), 6.41 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.25-7.45 (m, 5H_{arom}), 8.26 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 28.3 (q, 3 CH₃), 35.2, 39.6, 65.7 (3 t, 3 CH₂), 79.7 (s, C), 103.8 (d, CH(5)_{pirim}), 127.1, 128.4, 128.7 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.4 (s, C_{arom}), 155.7 (s, C=O), 157.4 (d, CH(6)_{pirim}), 168.3, 171.2 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 363 ([M+2]⁺, 12), 362 ([M+1]⁺, 57), 306 (12), 220 (19), 219 (100), 218 (24), 154 (23), 137 (14), 136 (21).



7.5.3.3. Síntesi d'àcid [2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloxi)-etil]-carbàmic *tert*-butil ester (**309b**)

La reacció entre la pirimidinona (**141b**) (2.94 g, 10 mmols), l' *N*-Boc-glicinol (**308a**) (1.934 g, 12 mmols), la Ph₃P (3.18 g, 12 mmols) i el DIAD (2.30 mL, 12 mmols) en THF (30 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.5.3.1, a l'obtenció del producte (**309b**) (2.09 g, 82 %). Temps de reacció: 3 h.

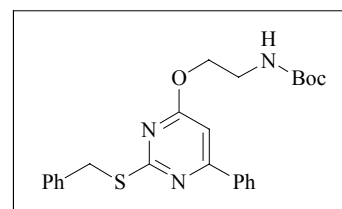
P.f. = 105-106 °C.

CCP: r.f. = 0.59 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3391*f*, 2976*m*, 2924*m*, 2869*d*, 1692*f*, 1574*f*, 1529*f*, 1421*m*, 1380*m*, 1262*f*, 1221*m*, 1168*f*, 1046*m*, 901*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.55 (q, 2H, J=5.3 Hz, CH₂NH), 4.47 (t, 2H, J=5.4 Hz, CH₂O), 4.53 (s, 2H, PhCH₂S), 4.92 (b.a., 1H, NH), 6.84 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 8H_{arom}), 8.00-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 28.4 (q, 3 CH₃), 35.8, 39.8, 65.8 (3 t, 3 CH₂), 79.5 (s, C), 99.0 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0, 127.1, 128.5, 128.7, 128.8, 130.9 (6 d, 10 CH_{arom}), 136.5, 137.8 (2 s, 2 C_{arom}), 155.8 (s, C=O), 164.9, 169.6, 171.0 (3 s, 3 C_{pirim}).



EM (FAB⁺) m/e (%): 439 ([M+2]⁺, 12), 438 ([M+1]⁺, 40), 295 (27), 176 (21), 155 (33), 154 (100), 138 (39), 137 (71), 136 (89).

7.5.3.4. Síntesi d'àcid [(2*S*)-1-benzil-2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)-etil]-carbàmic *tert*-butil ester (**309c**)

La reacció entre la pirimidinona (**141a**) (1.00 g, 4.58 mmols), l'*N*-Boc-L-fenilalaninol (**308b**) (1.50 g, 5.96 mmols), la Ph₃P (1.58 g, 5.96 mmols) i el DIAD (1.15 mL, 5.96 mmols) en THF (15 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.5.3.1, a l'obtenció del producte (**309c**) (1.47 g, 71 %). Temps de reacció: 5 h.

P.f. = 108-110 °C.

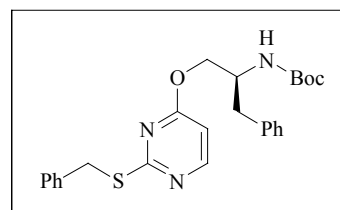
CCP: r.f. = 0.76 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3388*f*, 3358*m*, 2974*m*, 2974*m*, 2926*m*, 1685*f*, 1565*m*, 1521*f*, 1440*f*, 1320*m*, 1173*f*, 1032*m*, 700*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.85-3.05 (m, 2H, CHCH₂Ph), 4.25 (b.a., 1H, CHNH), 4.30 (m, 2H, CH₂O), 4.37 (s, 2H, PhCH₂S), 4.80 (b.a., 1H, NH), 6.48 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.20-7.45 (m, 10H_{arom}), 8.30 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 28.3 (q, 3 CH₃), 35.2, 37.8 (2 t, 2 CH₂), 50.8 (d, CH), 64.1 (t, CH₂), 79.6 (s, C), 103.7 (d, CH(5)_{pirim}), 126.4, 126.6, 127.1, 128.5, 128.8, 129.3 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.3, 137.8 (2 s, 2 C_{arom}), 155.2 (s, C=O), 157.5 (d, CH(6)_{pirim}), 168.4, 171.3 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 452 ([M+1]⁺, 17), 311 (13), 252 (10), 220 (16), 219 (100), 196 (79), 178 (51), 164 (13).



7.5.3.5. Síntesi d'àcid [(2*S*)-1-benzil-2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloxi)-etil]-carbàmic *tert*-butil ester (**309d**)

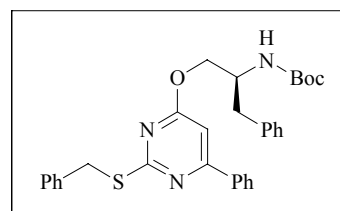
La reacció entre la pirimidinona (**141b**) (1.00g, 3.40 mmols), el *N*-Boc-L-fenilalaninol (**308b**) (1.01 g, 4.00 mmols), la Ph₃P (1.04 g, 4.00 mmols) i el DIAD (0.77 mL, 4.00 mmols) en THF (10 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.5.3.1, a l'obtenció del producte (**309d**) (1.32 g, 74 %). Temps de reacció: 5 h.

P.f. = 96-98 °C.

CCP: r.f. = 0.41 hexà/AcOEt (3:1).

IR (KBr): 3370*m*, 3066*d*, 3026*d*, 2975*m*, 2928*m*, 1687*f*, 1575*f*, 1531*f*, 1452*m*, 1365*m*, 1268*f*, 1211*m*, 1168*f*, 1025*m*.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.85-3.05 (m, 2H,



CHCH₂Ph), 4.00 (m, 1H, CHNH), 4.38 (d, 2H, J=4.6 Hz, CH₂O), 4.50 (s, 2H, PhCH₂S), 4.90 (b.a., 1H, NH), 6.89 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.25-7.55 (m, 13H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 28.3 (q, 3 CH₃), 35.4, 37.9 (2 t, 2 CH₂), 51.0 (d, CH), 67.0 (t, CH₂), 79.5 (s, C), 98.9 (d, CH(5)_{pirim}), 126.6, 127.0, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 129.3, 130.7 (8 d, 15 CH_{arom}), 136.5, 137.4, 137.8 (3s, 3 C_{arom}), 155.1 (s, C=O), 165.0, 169.6, 171.0 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 529 ([M+2]⁺, 18), 528 ([M+1]⁺, 50), 296 (22), 295 (100), 205 (20), 178 (45), 154 (44), 136 (37).

7.5.3.6. Síntesi d'àcid [(2S)-1-benzil-2-(2-benzilsulfanil-6-metil-4-pirimidiniloxi)-etil]-carbàmic tert-butil ester (309e)

La reacció entre la pirimidinona (**141c**) (1.60 g, 6.88 mmols), el *N*-Boc-L-fenilalaninol (**308b**) (1.90 g, 7.56 mmols), la Ph₃P (1.99 g, 7.56 mmols) i el DIAD (1.46 mL, 7.56 mmols) en THF (25 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.5.3.1, a l'obtenció del producte (**309e**) (2.87 g, 90 %). Temps de reacció: 2 h.

P.f. = 102-103 °C.

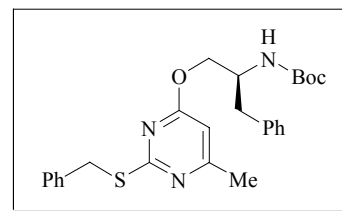
CCP: r.f. = 0.75 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3371f, 3021m, 2977m, 2924m, 1685f, 1577f, 1523f, 1451m, 1349f, 1280f, 1162f, 1039f.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.80-2.95 (m, 2H, CHCH₂Ph), 4.20 (b.a., 1H, CHNH), 4.30 (m, 2H, CH₂O), 4.36 (s, 2H, PhCH₂S), 4.83 (b.a., 1H, NH), 6.32 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.20-7.45 (m, 10H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 23.7, 28.3 (2 q, 4 CH₃), 35.1, 37.9 (2 t, 2 CH₂), 50.9 (d, CH), 66.6 (t, CH₂), 79.5 (s, C), 102.2 (d, CH(5)_{pirim}), 126.5, 127.0, 128.3, 128.5, 128.8, 129.3 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.3, 137.7 (2 s, 2 C_{arom}), 155.1 (s, C=O), 164.8, 169.8, 170.9 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 466 ([M+1]⁺, 12), 234 (16), 233 (100), 232 (14), 178 (37), 154 (11), 143 (25).

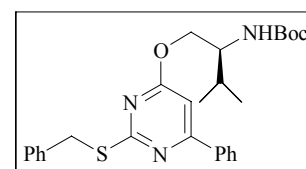


7.5.3.7. Síntesi d'àcid [(2S)-2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloxi)-1-metil-etil]-carbàmic tert-butil ester (309f)

La reacció entre la pirimidinona (**141b**) (1.47 g, 5.00 mmols), el *N*-Boc-L-valinol (**308c**) (1.10 mL, 5.50 mmols), la Ph₃P (1.44 g, 5.50 mmols) i el DIAD (1.10 mL, 5.50 mmols) en THF (15 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.5.3.1, a l'obtenció del producte (**309f**) (2.01 g, 84 %). Temps de reacció: 3 h.

P.f. = 130-131 °C.

CCP: r.f. = 0.80 hexà/AcOEt (1:1).



IR (ATR): 3368 m , 2967 m , 1680 f , 1565 f , 1425 f , 1357 m , 1270 m , 1242 m , 1174 f , 1004 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.02 (d, 6H, J=6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.94 (hept, 1H, J=6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 3.82 (m, 1H, CHNH), 4.40 (dd, 1H, J=11.0 Hz, J'=4.2 Hz, CH₂O), 4.38 (dd, 1H, J=12.0 Hz, J'=5.2 Hz, CH₂O), 4.55 (s, 2H, PhCH₂S), 4.74 (d, 1H, J=9.2 Hz, NH), 6.84 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.25-7.50 (m, 8H_{arom}), 8.00-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃):¹⁵³ (18.4 + 19.5, q, (CH₃)₂), (28.3 + 29.7, q, (CH₃)₃), 35.4 (t, CH₂), 54.9 (d, CH), 67.0 (t, CH₂), 79.3 (s, C), 99.1 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0, 128.5, 128.7, 128.8, 130.6 (5 d, 10 CH_{arom}), 136.5, 137.9 (2 s, 2 C_{arom}), 155.1 (s, C=O), 165.0, 169.6, 171.0 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 481 ([M+2]⁺, 30), 480 ([M+1]⁺, 100).

7.5.3.8. Síntesi d'àcid (2S)-3-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloxi)-2-tert-butoxicarbonil-amino-propionic metil ester (309g)

La reacció entre la pirimidinona (**141b**) (1.47 g, 5.00 mmols), el *N*-Boc-L-serinat de metil (**308d**) (3.28 g, 15.00 mmols), la Ph₃P (3.93 g, 15.00 mmols) i el DIAD (2.90 mL, 15.00 mmols) en THF (20 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.5.3.1*, a l'obtenció del producte (**309g**) (1.68 g, 68 %), recuperant-se 320 mg (1.09 mmols) de la pirimidinona de partida que havia quedat sense reaccionar. Temps de reacció: 3 dies a t.a. i 1 dia a reflux.

P.f. = 109-110 °C.

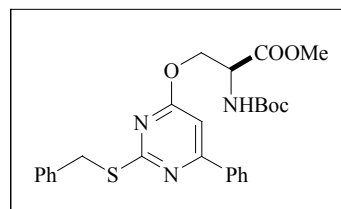
CCP: r.f. = 0.70 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 3379 m , 2976 d , 1746 m , 1689 f , 1569 m , 1525 f , 1363 m , 1261 m , 1208 m , 1158 m , 1027 m , 962 m , 771 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.81 (s, 3H, CH₃), 4.54 (s, 2H, PhCH₂S), 4.65-4.80 (m, 3H, OCH₂CHN), 5.49 (d, 1H, J=7.2 Hz, NH), 6.84(s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 8H_{arom}), 8.00-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 29.0 (q, 3 CH₃), 36.1 (t, CH₂), 53.4 (q, CH₃), 53.8 (d, CH), 67.3 (t, CH₂), 81.0 (s, C), 99.7 (d, CH(5)_{pirim}), 127.7, 127.8, 129.2, 129.4, 129.5, 131.5 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.1, 138.4 (2 s, 2 C_{arom}), 155.9 (s, C=O), 165.8, 169.9, 171.1, 171.7 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).

EM (FAB⁺) m/e (%): 496 ([M+1]⁺, 36), 296 (19), 295 (100), 294 (25), 205 (22), 154 (16), 146 (33).



7.5.3.9. Síntesi d'àcid [2-(2-benzilsulfanil-6-metil-4-pirimidiniloxi)-etil]-metil-carbàmic tert-butil ester (309h)

La reacció entre la pirimidinona (**141c**) (3.15 g, 13.57 mmols), l'aminoalcohol (**308e**) (3.09 g, 17.64 mmols), la Ph₃P (3.07 g, 17.64 mmols) i el DIAD (2.75 mL, 17.64 mmols) en THF (40 mL) condueix,

¹⁵³ Alguns dels senyals apareixen desdoblats degut a la presència de 2 rotàmers (entre parèntesi els desplaçaments de cadascun d'ells).

segons el procediment general descrit a l'apartat 7.5.3.1, a l'obtenció del producte (**309h**) (4.44 g, 84 %). Temps de reacció: 5 h.

Líquid incolor.

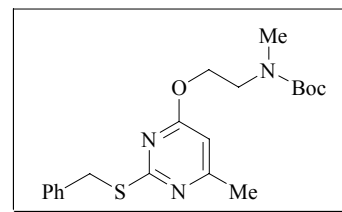
CCP: r.f. = 0.71hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 2975 m , 2929 d , 1695 f , 1581 f , 1548 f , 1454 m , 1393 m , 1341 m , 1283 f , 1158 f .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.92 (s, 3H, CH₃), 3.55 (t, 2H, J=5.4 Hz, CH₂N), 4.40 (m, 4H, CH₂O + PhCH₂S), 6.24 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.20-7.45 (m, 5H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 23.5, 28.2, 34.9 (3 q, 5 CH₃), 35.0, 47.6, 64.1 (3 t, 3 CH₂), 79.4 (s, C), 102.3 (d, CH(5)_{pirim}), 126.9, 128.2, 128.7 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.7 (s, C_{arom}), 155.4 (s, C=O), 167.6, 168.8, 170.3 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 289 ([M-100(Boc)]⁺, 48), 256 (16), 234 (15), 233 (100), 167 (31), 136 (35).



7.5.3.10. Síntesi d'àcid (2S)-2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloximetil)-pirrolidina-1-carboxílic *tert*-butil ester (**309i**)

La reacció entre la pirimidinona (**141a**) (1.09 g, 5.00 mmols), el *N*-Boc-L-prolinol (**308f**) (1.16 g, 5.75 mmols), la Ph₃P (1.51 g, 5.75 mmols) i el DIAD (1.15 mL, 5.75 mmols) en THF (15 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.5.3.1, a l'obtenció del producte (**309i**) (1.76 g, 88 %). Temps de reacció: 1 h.

Líquid incolor.

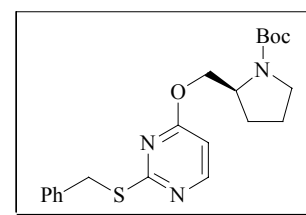
CCP: r.f. = 0.74 hexà/AcOEt (1:2).

IR (ATR): 2974 m , 2934 d , 2880 d , 1690 f , 1556 f , 1435 m , 1390 f , 1316 f , 1167 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.85-1.95 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.40 (m, 2H, CH₂N), 4.15-4.35 (m, 3H, OCH₂CHN), 4.43 (s, 2H, PhCH₂S), 6.42 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.20-7.50 (m, 5H_{arom}), 8.25 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 22.9, 23.6 (2 t, 2 CH₂), 28.4 (q, 3 CH₃), 35.2, 46.6 (2 t, 2 CH₂), 55.6 (d, CH), 66.7 (t, CH₂), 79.5 (s, C), 103.8 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0, 128.4, 128.8 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.5 (s, C_{arom}), 154.4 (s, C=O), 157.2 (d, CH(6)_{pirim}), 168.6, 171.2 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 402 ([M+1]⁺, 18), 328 (12), 220 (14), 219 (100), 218 (11), 154 (12), 147(17).



7.5.3.11. Síntesi d'àcid (2S)-2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloximetil)-pirrolidina-1-carboxílic *tert*-butil ester (309j)

La reacció entre la pirimidinona (**141b**) (2.35 g, 8.00 mmols), el *N*-Boc-L-prolinol (**308f**) (1.93 g, 9.60 mmols), la Ph₃P (2.52 g, 9.60 mmols) i el DIAD (1.85 mL, 9.60 mmols) en THF (25 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.5.3.1*, a l'obtenció del producte (**309j**) (3.31 g, 87 %). Temps de reacció: 3 h.

Líquid incolor.

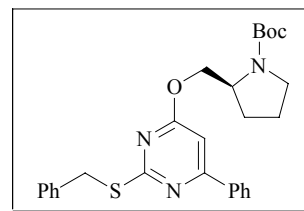
CCP: r.f. = 0.67 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 2972 m , 1689 f , 1569 f , 1535 f , 1390 f , 1263 m , 1207 m , 1167 m , 1107 m , 768 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.90-2.00 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.45 (m, 2H, CH₂N), 4.20-4.35 (m, 3H, OCH₂CHN), 4.40 (s, 2H, PhCH₂S), 6.84 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.25-7.50 (m, 8H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 22.9, 23.7 (2 t, 2 CH₂), 28.5 (q, 3 CH₃), 35.4, 46.6 (2 t, 2 CH₂), 55.8 (d, CH), 66.8 (t, CH₂), 79.5 (s, C), 99.0 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0, 128.4, 128.7, 128.8, 130.6 (5 d, 10 CH_{arom}), 136.6, 137.9 (2 s, 2 C_{arom}), 154.5 (s, C=O), 164.8, 169.8, 171.0 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 478 ([M+1]⁺, 38), 296 (25), 295 (100), 281 (19), 221 (17), 207 (36), 154 (23), 147 (60), 129 (63).



7.5.3.12. Síntesi d'àcid 2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloximetil)-piperidina-1-carboxílic *tert*-butil ester (309k)

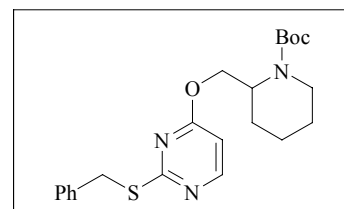
La reacció entre la pirimidinona (**141b**) (300 mg, 1.38 mmols), la *N*-Boc-2-hidroximetilpiperidina (**202**) (594 mg, 2.76 mmols), la Ph₃P (730 mg, 2.76 mmols) i el DEAD (0.44 mL, 2.76 mmols) en THF (5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.5.3.1*, a l'obtenció del producte desitjat (**309k**) (23 mg, 6 %) i a la 4-*tert*-butoxipirimidina (**142f**) (107 mg, 28 %, caracteritzada anteriorment a l'*apartat 7.3.1.4*) i es recuperen 119 mg (0.55 mmols) de la pirimidinona de partida que havia quedat sense reaccionar. Temps de reacció: 1 dia.

Líquid incolor.

CCP: r.f. = 0.70 hexà/AcOEt (1:1)

IR (film): 2928 f , 2856 m , 1684 f , 1557 f , 1427 m , 1318 m , 1141 m , 815 m , 701 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.50-1.80 (m, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2.80 (m, 1H, CH), 4.40-4.50 (m, 6H, PhCH₂S + OCH₂ + NCH₂), 6.31 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.25-7.65 (m, 5H_{arom}), 8.15 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).



$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 19.4, 25.2, 25.4 (3t, 3 CH_2), 28.3 (q, 3 CH_3), 35.2, 39.3 (2 t, 2 CH_2), 48.8 (d, CH), 63.8 (t, CH_2), 79.4 (s, C), 104.1 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 127.1, 128.4, 128.8 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.5 (s, C_{arom}), 155.0 (s, $\text{C}=\text{O}$), 157.2 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 168.5, 171.1 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 416 ($[\text{M}+1]^+$, 17), 311 (13), 220 (16), 219 (100), 196 (79), 178 (51), 164 (13).

7.5.4. Síntesi d'àcid [(2*S*)-1-benzil-2-(2-benzilsulfonil-4-pirimidiniloxi)-etil]-carbàmic *tert*-butil ester (**316**)

Sobre una solució de la 4-alcoxipirimidina (**309c**) (420 mg, 0.93 mmols) en diclorometà (5 mL) a 0 °C s'addiciona a petites porcions l'*m*-CPBA (669 mg, 2.32 mmols). La mescla de reacció s'agita durant 2 hores, fins la total desaparició del producte de partida (monitoritzat per CCP). La solució resultant es dilueix amb 20 mL de diclorometà, es renta dues vegades amb 10 mL de solució saturada de NaHCO_3 i una vegada amb 10 mL de solució saturada de NaCl . A continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia flash, obtenint-se el producte (**316**) (323 mg, 72%) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 141-142 °C.

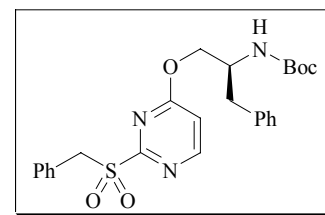
CCP: r.f. = 0.47 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3388*f*, 3106*d*, 3061*d*, 3028*d*, 2974*m*, 2931*d*, 1662*f*, 1584*f*, 1525*f*, 1471*m*, 1361*m*, 1312*f*, 1171*m*, 1131*f*, 1001*m*, 699*m*.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.90 (m, 2H, CHCH_2Ph), 4.30 (b.a., 1H, CH), 4.42 (d, 2H, $J=4.2$ Hz, OCH_2), 4.73 (s, 2H, PhCH_2S), 4.85 (b.a., 1H, NH), 6.94 (d, 1H, $J=5.8$ Hz, $\text{H}(5)_{\text{pirim}}$), 7.20-7.40 (m, 10 H_{arom}), 8.61 (d, 1H, $J=5.8$ Hz, $\text{H}(6)_{\text{pirim}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 28.2 (q, 3 CH_3), 37.8 (t, CH_2), 50.4 (d, CH), 57.4, 68.5 (2 t, 2 CH_2), 79.8 (s, C), 111.2 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.6 (s, C_{arom}), 126.8, 128.6, 128.7, 128.8, 129.2, 131.2 (6 d, 10 CH_{arom}), 136.9 (s, C_{arom}), 155.1 (s, $\text{C}=\text{O}$), 157.9 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 164.5, 169.9 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 484 ($[\text{M}+1]^+$, 11), 428 (36), 384 (27), 292 (15), 251 (77), 187 (70), 178 (100).



7.5.5. Síntesi d'àcid [(2*S*)-1-benzil-2-[2-(4-fenil-1-piperazinil)-4-pirimidiniloxi]-etil]-carbàmic *tert*-butil ester (**317**)

Sobre una dissolució de la sulfona (**316**) (125 mg, 0.26 mmols) en dioxà (1 mL), s'addiciona l'amina (**145a**) (0.05 mL, 0.31 mmols). La mescla de reacció s'agita a 60 °C durant 10 h. Seguidament, s'elimina el dioxà a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per cromatografia flash i s'obté el producte (**317**) (106 mg, 84 %) en forma de sòlid blanc.

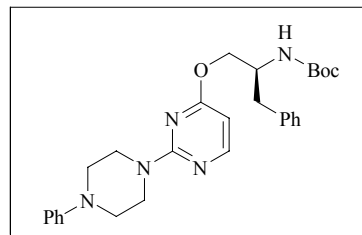
P.f. = 119-120 °C

CCP: r.f. = 0.57 hexà/AcOEt (1:1).

IR (KBr): 3371*b.a.*, 3026*d.*, 2974*m.*, 2921*d.*, 2853*m.*, 1688*f.*, 1589*f.*, 1565*f.*, 1527*f.*, 1456*f.*, 1341*m.*, 1303*m.*, 1234*f.*, 1170*m.*, 1023*m.*, 801*d.*, 756*m.*

¹H-RMN (CDCl₃): 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.96 (m, 2H, CHCH₂Ph), 3.25 (t, 4H, J=4.4 Hz, CH₂NCH₂), 3.93 (t, 4H, J=4.4 Hz, CH₂NCH₂), 4.20-4.40 (m, 3H, OCH₂CH), 5.00 (b.a., 1H, NH), 6.09 (d, 1H, J=5.4 Hz, H(5)_{pirim}), 6.95-7.40 (m, 10H_{arom}), 8.15 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 28.3 (q, 3 CH₃), 37.9, 43.7, 49.3 (3 t, 5 CH₂), 51.1 (d, CH), 65.7 (t, CH₂), 79.5 (s, C), 96.7 (d, CH(5)_{pirim}), 116.4, 120.1, 126.5, 128.5, 129.1, 129.4 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.6, 151.3 (2 s, 2 C_{arom}), 155.2 (s, C=O), 158.2 (d, CH(6)_{pirim}), 161.4, 169.4 (2 s, 2 C_{pirim}).

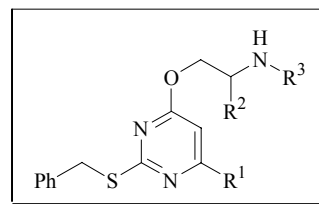


7.5.6. Desprotecció del grup amino

7.5.6.1. Procediment general

Sobre una dissolució de la pirimidina (**309**) corresponent en diclorometà (1.5 mL/mmol) a 0 °C s'addiciona gota a gota el TFA (1.5 mL/mmol). La barreja s'agita a 0 °C fins a la desaparició total de la pirimidina de partida (monitoritzat per CCP). S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es reparteix entre AcOEt i H₂O. La fase aquosa s'extrau amb

(3 x 15 mL/mmol) d'AcOEt. La combinació de fases orgàniques es renta amb 15 mL/mmol d'una dissolució saturada de NaCl, s'asseca sobre MgSO₄, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El compost obtingut s'utilitza sense més purificació en el següent pas de síntesi.



7.5.6.2. Síntesi de 2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)-1-etilamina (**310a**)

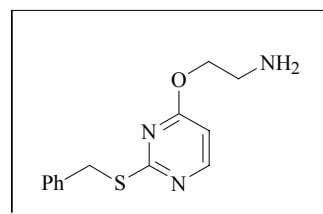
La reacció entre la pirimidina (**309a**) (3.48 g, 9.63 mmols) i el TFA (15 mL) en CH₂Cl₂ (15 mL) segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.5.6.1, dóna lloc a 2.32 g (92 %) de (**310a**) en forma d'oli incolor. Temps de reacció = 35 min.

CCP: r.f. = 0.47 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

IR (film): 3370*m.*, 3060*m.*, 3030*m.*, 2937*m.*, 1573*f.*, 1539*f.*, 1498*m.*, 1412*m.*, 1272*m.*, 1209*f.*, 1016*m.*, 841*m.*

¹H-RMN (CDCl₃): 1.46 (s, 2H, NH₂), 3.03 (t, 2H, J=5.4 Hz, CH₂NH), 4.35 (t, 2H, J=5.4 Hz, CH₂O), 4.41 (s, 2H, PhCH₂S), 6.42 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(5)_{pirim}), 7.25-7.45 (m, 5H_{arom}), 8.24 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 35.1, 40.8, 68.6 (3 t, 3 CH₂), 103.8 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0, 28.2, 128.6 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.4 (s, C_{arom}), 157.2 (d, CH(6)_{pirim}), 168.5, 171.0 (2 s, 2 C_{pirim}).



EM (EI) m/e (%): 261 ($[M]^+$, 100), 228 (82), 184 (27), 152 (15), 139 (97).

7.5.6.3. Síntesi de 2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloxi)-1-etilamina (310b)

La reacció entre la pirimidina (**309b**) (3.38 g, 7.73 mmols) i el TFA (12 mL) en CH_2Cl_2 (12 mL) segons el procediment general descrit a l'apartat 7.5.6.1, dóna lloc a 2.32 g (89 %) de (**310b**) en forma d'oli incolor. Temps de reacció = 45 min.

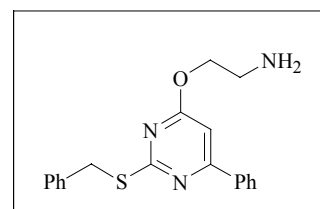
CCP: r.f. = 0.20 hexà/AcOEt (1:4).

IR (film): 2962f, 2887f, 1578f, 1547f, 1349m, 1316m, 1277m, 1217m, 1010m, 695m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.57 (s, 2H, NH_2), 3.10 (t, 2H, $J=5.4$ Hz, CH_2NH), 4.43 (t, 2H, $J=5.4$ Hz, CH_2O), 4.54 (s, 2H, PhCH_2S), 6.86 (s, 1H, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.30-7.55 (m, $8H_{\text{arom}}$), 8.05-8.10 (m, $2H_{\text{arom}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d_6): 34.4, 37.9, 63.3 (3 t, 3 CH_2), 99.1 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.9, 127.0, 128.4, 128.7, 128.9, 131.1 (6 d, 10 CH_{arom}), 135.6, 137.9 (2 s, 2 C_{arom}), 164.1, 169.2, 170.6 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB $^+$) m/e (%): 338 ($[M+1]^+$, 42), 207 (29), 155 (57), 154 (100), 149 (21), 139 (25), 138 (64), 137 (90).



7.5.6.4. Síntesi de (2S)-2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)-3-fenilpropilamina (310c)

La reacció entre la pirimidina (**309c**) (1.00 g, 2.21 mmols) i el TFA (3 mL) en CH_2Cl_2 (3 mL) segons el procediment general descrit a l'apartat 7.5.6.1, dóna lloc a 589 mg (76 %) de (**310c**) en forma de líquid incolor. Temps de reacció = 20 min.

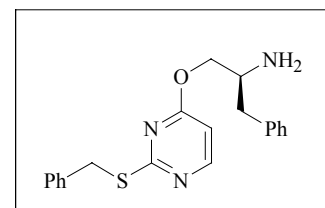
CCP: r.f. = 0.16 hexà/AcOEt (1:4).

IR (film): 3369d, 3298d, 3059d, 3028m, 2925m, 1560f, 1439f, 1318f, 1223f, 1011m, 822m, 705m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.96 (s, 2H, NH_2), 2.72 (dd, 1H, $J=13.5$ Hz, $J'=8.2$ Hz, CHCH_2Ph), 2.92 (dd, 1H, $J=13.5$ Hz, $J'=5.8$ Hz, CHCH_2Ph), 3.45 (m, 1H, CHNH_2), 4.21 (dd, 1H, $J=10.7$ Hz, $J'=7.0$ Hz, CH_2O), 4.39 (dd, 1H, $J=10.5$ Hz, $J'=4.2$ Hz, CH_2O), 4.40 (s, 2H, PhCH_2S), 6.47 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.20-7.50 (m, $10H_{\text{arom}}$), 8.28 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 35.1, 37.2 (2 t, 2 CH_2), 53.6 (d, CH), 63.2 (t, CH_2), 101.1 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.6, 127.1, 128.4, 128.6, 128.8, 128.9 (6 d, 10 CH_{arom}), 129.2, 137.7 (2 s, 2 C_{arom}), 154.6 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 161.5, 170.4 (2 s, 2 C_{pirim}).

EM (FAB $^+$) m/e (%): 353 ($[M+2]^+$, 55), 352 ($[M+1]^+$, 100), 351 (20), 155 (22), 154 (76), 137 (52), 136 (69).



7.5.6.5. Síntesi de (2S)-2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloxi)-3-fenilpropilamina (310d)

La reacció entre la pirimidina (309d) (1.00g, 1.90 mmols) i el TFA (3 mL) en CH₂Cl₂ (3 mL) segons el procediment general descrit a l'apartat 7.5.6.1, dóna lloc a 705 mg (87 %) de (310d) en forma de líquid incolor. Temps de reacció = 20 min.

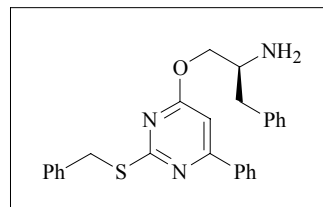
CCP: r.f. = 0.71 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

IR (film): 3374d, 3306d, 3060m, 3029m, 2929m, 2855m, 1573f, 1539f, 1497m, 1451m, 1412m, 1349m, 1271f, 1211f, 1020m, 840m.

¹H-RMN (CDCl₃): 155 (b.a., 2H, NH₂), 2.72 (dd, 1H, J=13.5 Hz, J'=8.2 Hz, CHCH₂Ph), 2.95 (dd, 1H, J=13.6 Hz, J'=5.4 Hz, CHCH₂Ph), 3.50 (m, 1H, CHNH₂), 4.27 (dd, 1H, J=10.6 Hz, J'=6.8 Hz, CH₂O), 4.45 (dd, 1H, J=10.6 Hz, J'=6.8 Hz, CH₂O), 4.53 (s, 2H, PhCH₂S), 6.89 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.55 (m, 13H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 35.4, 40.6 (2 t, 2 CH₂), 51.7 (d, CH), 70.9 (t, CH₂), 99.0 (d, CH(5)_{pirim}), 126.5, 127.0, 128.4, 128.6, 128.7, 128.8, 129.2, 130.6 (8 d, 15 CH_{arom}), 136.6, 137.9, 138.2 (3 s, 3 C_{arom}), 164.9, 169.8, 171.0 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (FAB⁺) m/e (%): 429 ([M+2]⁺, 28), 428 ([M+1]⁺, 89), 336 (30), 295 (86), 155 (31), 154 (100), 149 (38), 137 (69), 136 (91).



7.5.6.6. Síntesi de (2S)-2-(2-benzilsulfanil-6-metil-4-pirimidiniloxi)-3-fenilpropilamina (310e)

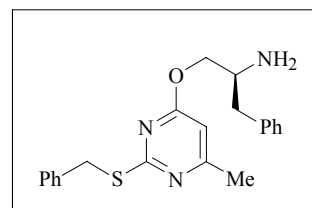
La reacció entre la pirimidina (309e) (1.60 g, 6.88 mmols) i el TFA (10 mL) en CH₂Cl₂ (10 mL) segons el procediment general descrit a l'apartat 7.5.6.1, dóna lloc a 1.67 g (85 %) de (310e) en forma de líquid incolor. Temps de reacció = 1 h.

CCP: r.f. = 0.80 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

IR (film): 3060d, 3027d, 2924d, 1580f, 1547f, 1145m, 1341m, 1284f, 1168f, 1044m, 915m, 701m.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.58 (b.a., 2H, NH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.67 (dd, 1H, J=13.4 Hz, J'=8.2 Hz, CHCH₂Ph), 2.90 (dd, 1H, J=13.4 Hz, J'=5.6 Hz, CHCH₂Ph), 3.44 (m, 1H, CHNH₂), 4.18 (dd, 1H, J=10.6 Hz, J'=7.0 Hz, CH₂O), 4.37 (dd, 1H, J=10.6 Hz, J'=4.4 Hz, CH₂O), 4.40 (s, 2H, PhCH₂S), 6.32 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.20-7.50 (m, 10H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 23.6 (q, CH₃), 35.1, 40.5 (2 t, 2 CH₂), 51.6 (d, CH), 70.4 (t, CH₂), 102.2 (d, CH(5)_{pirim}), 126.4, 126.9, 128.3, 128.5, 128.8, 129.1 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.8, 138.1 (2 s, 2 C_{arom}), 167.8, 169.0, 170.3 (3 s, 3 C_{pirim}).



7.5.6.7. Síntesi de (2S)-2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloxi)-3-metilbutilamina (310f)

La reacció entre la pirimidina (309f) (1.92 g, 4 mmols) i el TFA (6 mL) en CH₂Cl₂ (6 mL) segons el procediment general descrit a l'apartat 7.5.6.1, dóna lloc a 1.37 g (90 %) de (310f) en forma de líquid incolor. Temps de reacció = 30 min.

CCP: r.f. = 0.55 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

¹H-RMN (CDCl₃): 1.03 (d, 6H, J=6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.41 (b.a., 2H, NH₂),

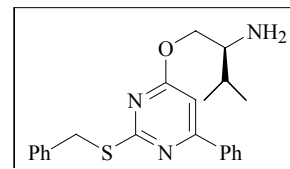
1.80 (hept, 1H, J= 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 3.00 (m, 1H, CHNH), 4.22 (dd, 1H,

J=10.7 Hz, J'=8.0 Hz, CH₂O), 4.49 (dd, 1H, J=10.8 Hz, J'=4.0 Hz, CH₂O),

4.55 (s, 2H, PhCH₂S), 6.86 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.25-7.50 (m, 8H_{arom}), 8.00-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 17.9, 19.3 (q, CH₃), 30.9 (d, CH), 35.3 (t, CH₂), 55.5 (d, CH), 70.3 (t, CH₂), 99.1 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0, 128.4, 128.7, 128.8, 130.6 (5 d, 10 CH_{arom}), 136.6, 137.9 (2 s, 2 C_{arom}), 164.7, 169.9, 170.9 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (ESI) m/e (%): 381 ([M+2]⁺, 25), 380 ([M+1]⁺, 100).



7.5.6.8. Síntesi de (2S)-2-amino-3-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloxi)propanoat de metil (310g)

La reacció entre la pirimidina (309g) (495 g, 1.00 mmols) i el TFA (1.5 mL) en CH₂Cl₂ (1.5 mL) segons el procediment general descrit a l'apartat 7.5.6.1, dóna lloc a 360 mg (91 %) de (310g) en forma de líquid incolor. Temps de reacció = 30 min.

CCP: r.f. = 0.09 hexà/AcOEt (1:1).

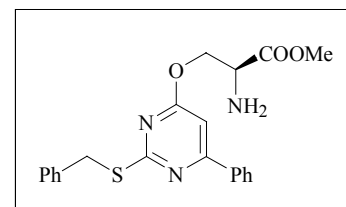
¹H-RMN (CDCl₃): 1.82 (s, 2H, NH₂), 3.80 (s, 3H, CH₃), 3.91 (t, 1H,

J=4.6 Hz, CHNH₂), 4.54 (s, 2H, PhCH₂S), 4.66 (d, 2H, OCH₂), 6.86 (s,

1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.50 (m, 8H_{arom}), 8.00-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 35.4 (t, CH₂), 52.4 (q, CH₃), 53.9 (d, CH), 68.3 (t,

CH₂), 99.0 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0, 127.1, 128.4, 128.7, 128.8, 130.7 (6 d, 10 CH_{arom}), 136.4, 137.8 (2 s, 2 C_{arom}), 165.0, 169.4, 170.9, 173.5 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).



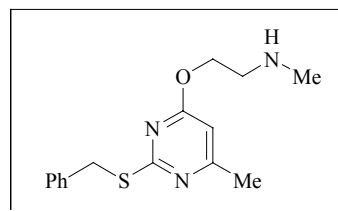
7.5.6.9. Desprotecció del grup amino de la pirimidina (309h)

La reacció entre la pirimidina (309h) (3.17 g, 8.15 mmols) i el TFA (12 mL) en CH₂Cl₂ (12 mL) segons el procediment general descrit a l'apartat 7.5.6.1, dóna lloc a 2.28 g (97 %) de mescla dels compostos isomèrics (310h) i (318a). Temps de reacció = 45 min. En un primer moment, per CCP, només s'observa la obtenció de la pirimidina objectiu (310h). Un cop es basifica el medi, aquesta pirimidina es transforma progressivament amb el compost (318a). De manera que en cap moment no es va aïllar el compost (310h) d'aquesta mescla. El compost (318a) es purifica per cromatografia flash utilitzant com eluent mesclades de polaritat creixent d'hexà/AcOEt.

2-(2-benzilsulfanil-6-metil-4-pirimidiniloxi)etil(metil)amina (310h)

CCP: r.f. = 0.21 CH₂Cl₂/MeOH (10:1).

¹H-RMN (CDCl₃):¹⁵⁴ 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.97 (t, 2H, J=5.2 Hz, CH₂N), 4.40-4.45 (m, 4H, CH₂O + PhCH₂S), 6.26 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.20-7.45 (m, 5H_{arom}).

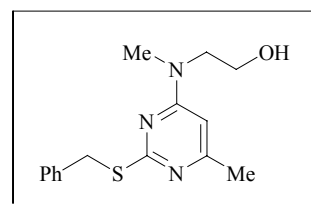
**2-[2-benzilsulfanil-4-pirimidinil(metil)amino]-1-etanol (318a)**

P.f. = 95-96 °C

CCP: r.f. = 0.55 CH₂Cl₂/MeOH (10:1).

IR (ATR): 3196b.a., 2944d, 2910d, 2868d, 1581f, 1502f, 1406f, 1310m, 1195f, 1036m, 709m.

¹H-RMN (CDCl₃): 2.29 (s, 3H, CH₃), 3.06 (s, 3H, CH₃), 3.26 (b.a., 1H, OH), 3.69 (d, 2H, J=4.8 Hz, CH₂N), 3.78 (d, 2H, J=5.0 Hz, CH₂O), 4.37 (s, 2H, PhCH₂S), 6.00 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.20-7.45 (m, 5H_{arom}).



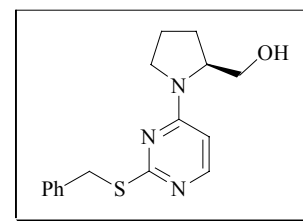
¹³C-RMN (CDCl₃): 23.8 (q, CH₃), 35.0 (t, CH₂), 36.5 (q, CH₃), 51.8, 60.6 (t, CH₂), 97.2 (d, CH(5)_{pirim}), 126.8, 128.2, 128.6 (3 d, 5 CH_{arom}), 138.0 (s, C_{arom}), 162.1, 165.1, 169.3 (3 s, 3 C_{pirim}).

EM (EI) m/e (%): 290 ([M+1]⁺, 34), 289 ([M]⁺, 100), 258 (52), 256 (68), 212 (37), 167 (81), 165 (33), 136 (86).

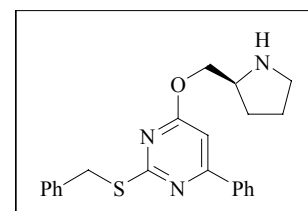
7.5.6.10. Desprotecció del grup amino de la pirimidina (309i)

La reacció entre la pirimidina (**309i**) (1.09 g, 5.00 mmols) i el TFA (8 mL) en CH₂Cl₂ (8 mL) segons el procediment general descrit a l'apartat 7.5.6.1, dóna lloc a 1.76 g (88 %) de mescla dels compostos isomèrics (**310i**) (CCP: r.f. = 0.36, CH₂Cl₂/MeOH (10:1)) i (**318b**). Temps de reacció = 30 min. Igual que en l'apartat anterior, en un primer moment, per CCP, només s'observa l'obtenció de la pirimidina objectiu (**310i**). Un cop es basifica el medi, aquesta pirimidina es transforma progressivament amb el compost (**318b**). Aquesta mescla s'agita en diclorometà durant 3 dies (sense controlar) i tot el compost (**310i**) es transforma amb el compost (**318b**). Aquest es purifica per cromatografia flash utilitzant com eluent mesclades de polaritat creixent d'hexà/AcOEt.

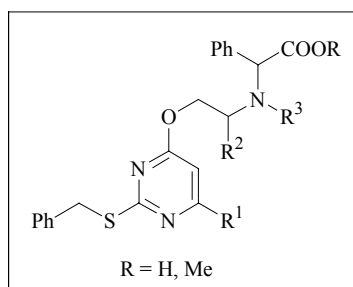
¹⁵⁴ Aquest espectre de ressonància no es va obtenir del compost (**310h**) pur, sinó que es va fer un ¹H-NMR amb la mescla aproximadament 3:2 del compost (**310h**) i (**318a**). D'aquest ¹H-NMR de la mescla es van descomptar els pics que estaven presents a l'espectre de ¹H-NMR del compost (**318a**) pur.

(2S)-1-(2-benzilsulfanil-4-pirimidinil)tetrahidro-1H-2-pirrolilmetanol (318b)CCP: r.f. = 0.50 CH₂Cl₂/MeOH (10:1).IR (ATR): 3300*b.a.*, 3025*d*, 2968*d*, 2929*d*, 2871*d*, 1572*f*, 1536*f*, 1474*f*, 1363*m*, 1339*f*, 1147*m*, 752*m*.¹H-RMN (CDCl₃): 1.90-2.15 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.40-3.50 (m, 2H, CH₂N), 3.60-3.75 (m, 2H, OH + CHCH₂O), 4.15-4.65 (m, 4H, CH₂O + PhCH₂S), 6.05 (d, 1H, J=6.0 Hz, H(5)_{pirim}), 7.25-7.50 (m, 5H_{arom}), 7.99 (d, 1H, J=6.0 Hz, H(6)_{pirim}).¹³C-RMN (CDCl₃): 23.6, 28.5, 35.0, 47.6 (4 t, 4 CH₂), 60.2 (d, CH), 65.8 (t, CH₂), 100.1 (d, CH(5)_{pirim}), 127.6, 128.9, 129.5 (3 d, 5 CH_{arom}), 137.6 (s, C_{arom}), 154.9 (d, CH(6)_{pirim}), 160.0, 170.0 (2 s, 2 C_{pirim}).EM (FAB⁺) m/e (%): 303 ([M+2]⁺, 21), 302 ([M+1]⁺, 100), 301 (9), 270 (10).**7.5.6.11. Síntesi de 2-benzilsulfanil-4-fenil-6-[(2S)tetrahidro-1H-2-pirrolilmetoxi] pirimidina (310j)**

La reacció entre la pirimidina (**309j**) (3.30 g, 6.92 mmols) i el TFA (10 mL) en CH₂Cl₂ (10 mL) segons el procediment general descrit a l'*apartat 7.5.6.1*, dóna lloc a 2.32 g (89 %) de (**310j**) en forma de líquid incolor. Temps de reacció = 45 min.

CCP: r.f. = 0.45 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).IR (ATR): 2973*m*, 1568*f*, 1538*m*, 1495*m*, 1266*m*, 1200*f*, 1177*m*, 1130*m*, 1022*d*, 693*f*.¹H-RMN (CDCl₃): 1.30 (b.a., 1H, NH), 1.50-2.05 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.10-3.20 (m, 2H, CH₂N), 3.65-3.70 (m, 1H, OCH₂CHN), 4.36 (dd, 1H, J=11.2 Hz, J'=7.4 Hz, CH₂O), 4.50 (dd, 1H, J=11.2 Hz, J'=4.4 Hz, CH₂O), 4.52 (s, 2H, PhCH₂S), 6.86 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.25-7.50 (m, 8H_{arom}), 8.00-8.10 (m, 2H_{arom}).¹³C-RMN (CDCl₃): 24.7, 27.5, 35.4, 46.0 (4 t, 4 CH₂), 57.4 (d, CH), 67.8 (t, CH₂), 99.1 (d, CH(5)_{pirim}), 127.1, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 130.7 (6 d, 10 CH_{arom}), 136.5, 137.8 (2 s, 2 C_{arom}), 164.9, 169.5, 170.8 (3 s, 3 C_{pirim}).EM (FAB⁺) m/e (%): 379 ([M+2]⁺, 28), 378 ([M+1]⁺, 100), 377 (10), 295 (16), 154 (19), 136 (21).

7.5.7. Reacció de Petasis. Síntesi de diversos α -aminoàcids i α -aminoesters



7.5.7.1. Síntesi d'àcid (2*S*)-2-[(1*S*)-1-benzil-2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloxi)etilamino]-2-feniletanoic (**311c**)

Sobre una dissolució d'àcid glicòxic monohidrat (77 mg, 0.82 mmols) en diclorometà (5.5 mL) s'addiciona la pirimidina (**310c**) (275 mg, 0.78 mmols) seguit de l'àcid fenilborònic (103 mg, 0.82 mmols). Es passa corrent de N₂ i es tanca el sistema. S'agita vigorosament a temperatura ambient fins a l'exhauriment de la pirimidina de partida (2 dies). Al llarg d'aquest temps, va apareixent un precipitat blanc que es filtra i es renta amb *t*-butanol i diclorometà. S'obtenen 105 mg de producte en forma de sòlid blanc. Les aigües mares s'evaporen a sequedat. El residu obtingut es reparteix entre AcOEt (10 mL) i NaOH 0.1 M (10 mL). La fase aquosa s'extrau amb AcOEt (2 x 10 mL). El producte desitjat roman a la fase aquosa mentre que nombrosos subproductes resten a la fase orgànica. La fase aquosa es neutralitza i s'extrau amb CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). S'asseca sobre MgSO₄ anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda donant lloc a 92 mg més del producte desitjat (total = 197 mg, 52 %). Per CCP s'observen dos productes (probablement els dos possibles diastereoisòmers), tot i que un és molt més intens que l'altre. La caracterització es realitza amb aquesta mescla (en els espectres de RMN només s'aprecia un sol producte).

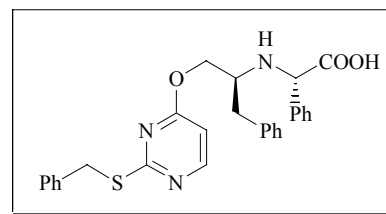
P.f. = 134-135 °C.

CCP: r.f. = 0.20 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2). majoritari.

CCP: r.f. = 0.14 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2). minoritari.

IR (KBr): 3217*b.a.*, 2965*d*, 2856*d*, 1713*m*, 1616*f*, 1564*f*, 1444*f*, 1384*f*, 1355*f*, 1316*f*, 1194*f*, 702*m*.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 2.85 (dd, 1H, J=13.6 Hz, J'=7.6 Hz, CHCH₂Ph), 3.02 (dd, 1H, J=13.6 Hz, J'=4.8 Hz, CHCH₂Ph), 3.15 (m, 1H, CH₂CHNH), 4.17 (dd, 1H, J=11 Hz, J'=6.0 Hz, CH₂O), 4.32 (dd, 1H, J=11.0 Hz, J'=4.0 Hz, CH₂O), 4.33 (s, 2H, PhCH₂S), 4.63 (b.a., 1H, NHCHCOOH), 6.69 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.25-7.50 (m, 15H_{arom}), 7.85-7.90 (m, 2H, NH + COOH), 8.42 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).



$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6): 34.2, 36.4 (2 t, 2 CH_2), 55.5, 62.4 (2 d, 2 CH), 66.9 (t, CH_2), 104.1 (d, $\text{CH}(5)_{\text{pirim}}$), 126.4, 127.1, 127.3, 127.8, 128.4, 128.8, 129.2, 130.0, 134.1 (9 d, 15 CH_{arom}), 137.7, 137.8 (2 s, 3 C_{arom}), 158.0 (d, $\text{CH}(6)_{\text{pirim}}$), 168.0, 170.0, 172.6 (3 s, 2 $\text{C}_{\text{pirim}} + \text{C}=\text{O}$).

EM (FAB $^+$) m/e (%): 486 ($[\text{M}+1]^+$, 28), 391 (12), 307 (24), 289 (14), 268 (24), 155 (54), 154 (100), 137 (93), 136 (96).

7.5.7.2. Reacció de Petasis utilitzant la pirimidina (310e)

Sobre una dissolució d'àcid glioxàlic monohidrat (338 mg, 3.60 mmols) en diclorometà (28 mL) s'addiciona la pirimidina (310e) (1.296 g, 3.42 mmols) seguit de l'àcid fenilborònic (453 mg, 3.60 mmols). Es passa corrent de N_2 i es tanca el sistema. S'agita vigorosament a temperatura ambient durant 16 h. Al llarg d'aquest temps apareix abundant precipitat blanc. Seguidament, la mescla s'evapora a sequedat. Aquest residu es dissolt en DMF (10 mL) i s'addiciona Cs_2CO_3 (1.140 g, 3.50 mmols) i MeI (0.22 mL, 3.50 mmols). S'agita la mescla durant 4 hores i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Després de purificar per columna flash, utilitzant com eluent mesclades de polaritat creixent d'hexà/AcOEt, s'obtenen 90 mg del subproducte (321) (rendiment 2 etapes = 4%) i 968 mg del compost desitjat (320a) (rendiment 2 etapes = 55%). En aquest cas només es detecta la presència d'un sol diastereoisòmer.

(2S)-2-[(1S)-1-(2-benzilsulfanyl-6-fenil-4-pirimidiniloximetil)-2-metilpropil(metil)amino]-2-feniletanoat de metil (321)

Líquid incolor.

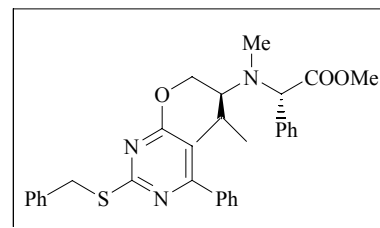
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27.98$ (c = 0.35 CHCl_3).

CCP: r.f. = 0.87 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 3061d, 3028d, 2955m, 2870d, 1742m, 1566f, 1534f, 1493m, 1450m, 1410m, 1351m, 1265m, 1204f, 1156m, 1011m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3):¹⁵⁵ (0.92 + 1.04, 2 d, 3H, J=6.4 Hz i J=6.6 Hz,

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), (1.12 + 1.21, 2 d, 3H, J=6.8 Hz i J=6.6 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.85-2.10 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), (2.25 + 2.42, 2 s, 3H, NCH_3), (2.65 + 2.85, 2 m, 1H, CHNH), (3.60 + 3.70, 2 s, 3H, OCH_3), 4.50-4.75 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{O} + \text{PhCH}_2\text{S} + \text{NCHCOOCH}_3$), 6.86 (s, 1H, $\text{H}(5)_{\text{pirim}}$), 7.30-7.55 (m, 13 H_{arom}), 8.10 (m, 2 H_{arom}).



¹⁵⁵ Alguns dels senyals apareixen desdoblats degut a la presència de 2 rotàmers amb una proporció aproximada de 1:1 (entre parèntesi els desplaçaments de cadascun d'ells).

(2S)-2-[1-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloximetil)-2-metilpropilamino]-2-feniletanoat de metil (320a)

Líquid incolor.

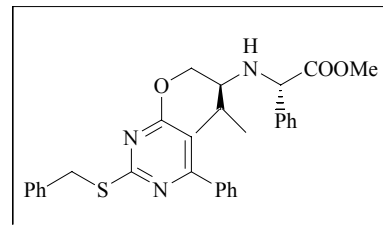
CCP: r.f. = 0.78 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 3061d, 3028d, 2956m, 1735f, 1567f, 1534f, 1493m, 1450m, 1412m, 1265f, 1205f, 1011m, 695f.

¹H-RMN (CDCl₃):¹⁵⁶ (0.96 + 1.04, 2 d, 3H, J=7.0 Hz i J=6.8 Hz, CH(CH₃)₂), (1.06 + 1.09, 2 d, 3H, J=3.4 Hz i J=3.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.99 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.25 (b.a., 1H, NH), (2.67 + 2.80, 2 q, 1H, J=5.2 Hz i J=5.1 Hz, CHNH), (3.68 + 3.73, 2 s, 3H, OCH₃), 4.30-4.70 (m, 5H, CH₂O + PhCH₂S + NCHCOOCH₃), (6.79 + 6.88, 2 s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.30-7.55 (m, 13H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃):¹⁵⁷ (18.5 + 18.6, 18.7 + 18.9, 2 q, CH(CH₃)₂), (29.6 + 29.7, d, CH(CH₃)₂), 35.4 (t, PhCH₂S), 52.2 (q, OCH₃), (59.4 + 59.6, d, CH₂CHN), (63.6 + 63.7, d, NCHCOOCH₃), (67.1 + 67.1, t, OCH₂), 99.2 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0, 127.5, 127.7, 128.0, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 130.6 (9 d, 15 CH_{arom}), 136.6, 137.9, 138.7 (3 s, 3 C_{arom}), 164.6, 169.7, 170.5, 173.7 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).

EM (ESI) m/e (%): 529 ([M+2]⁺, 30), 528 ([M+1]⁺, 100).



7.5.7.3. Síntesi de 2-[2-(2-benzilsulfanil-6-metil-4-pirimidiniloxi)etil(metil)amino]-2-feniletanoat de metil (320b)

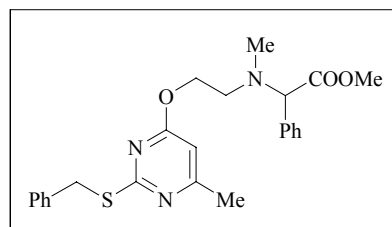
Sobre una dissolució d'àcid glioxàlic monohidrat (563 mg, 6.00 mmols) en diclorometà (50 mL) s'addiciona la mescla d'isòmers (**310h**) i (**318a**) (2.28 g, 7.89 mmols) seguit de l'àcid fenilborònic (754 mg, 6.00 mmols). Es passa corrent de N₂ i es tanca el sistema. S'agita vigorosament a temperatura ambient durant 24 h. Seguidament, la mescla s'evapora a sequedat. Aquest residu es dissolt en DMF (30 mL) i s'addiciona Cs₂CO₃ (1.96 g, 6.00 mmols) i MeI (0.37 mL, 6.00 mmols). S'agita la mescla durant tota la nit i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Després de purificar per columna flash, utilitzant com eluent mesclades de polaritat creixent d'hexà/AcOEt, s'obtenen 554 mg del compost desitjat (**320b**) (1.27 mmols) i es recuperen 998 mg de l'isòmer (**318a**) (3.45 mmols).

Líquid incolor.

CCP: r.f. = 0.76 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 3232d, 2957d, 1737m, 1577f, 1544f, 1444m, 1338m, 1277f, 1162f, 1044m, 704m, 629m.

¹H-RMN (CDCl₃): 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.85-2.90



¹⁵⁶ Alguns dels senyals apareixen desdoblats degut a la presència de 2 rotàmers amb una proporció aproximada de 2:1 (entre parèntesi els desplaçaments de cadascun d'ells).

¹⁵⁷ Alguns dels senyals apareixen desdoblats degut a la presència de 2 rotàmers (entre parèntesi els desplaçaments de cadascun d'ells). Els senyals dels carbonis (excepte els quaternaris) s'han pogut assignar inequívocament gràcies a un espectre de ressonància bidimensional HMQC.

(m, 2H, CH_2N), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.35-4.45 (m, 5H, CH_2O + $PhCH_2S$ + $NCHCOOCH_3$), 6.23 (s, 1H, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.30-7.45 (m, $10H_{\text{arom}}$).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 23.6 (q, CH_3), 35.1 (t, CH_2), 40.1 (q, CH_3), 51.7 (q, CH_3), 52.1, 64.2 (2 t, 2 CH_2), 72.4 (d, CH), 102.4 (d, $CH(5)_{\text{pirim}}$), 126.9, 128.2, 128.3, 128.4, 128.7, 128.8 (6 d, 10 CH_{arom}), 136.2, 137.8 (2 s, 2 C_{arom}), 167.5, 168.9, 170.2, 172.1 (4 s, 3 C_{pirim} + $C=O$).

EM (ESI) m/e (%): 439 ($[M+2]^+$, 30), 438 ($[M+1]^+$, 100).

7.5.7.4. Síntesi d'àcid (2R)-2-[(2S)-2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloximetil)tetrahidro-1H-1-pirrolil]-2-feniletanoic (311d)

Sobre una dissolució d'àcid glioxàlic monohidrat (172 mg, 1.83 mmols) en diclorometà (15 mL) s'addiciona la mescla d'isòmers (310i) i (318b) (525 mg, 1.74 mmols) seguit de l'àcid fenilborònic (230 mg, 1.83 mmols). Es passa corrent de N_2 i es tanca el sistema. S'agita vigorosament a temperatura ambient durant tota la nit. Seguidament, la mescla s'evapora a sequedat. Un cop més per CCP es poden apreciar els dos diastereoisòmers a més del compost (318b) que no reacciona amb aquestes condicions de reacció. El diastereoisòmer majoritari s'aïlla per cromatografia flash utilitzant com eluent $CH_2Cl_2/MeOH$ 15:1 i s'obtenen 357 mg de producte (0.82 mmols) en forma de sòlid blanc. També es recuperen 225 mg del compost (318b) (0.75 mmols).

P.f. = 172-173 °C.

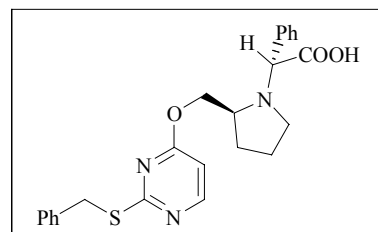
CCP: r.f. = 0.27 $CHCl_3/MeOH/NH_3$ (12:2:0.2).

IR (ATR): 3038d, 2950d, 2874d, 1628m, 1565f, 1436m, 1321f, 1227m, 700m.

1H -RMN ($DMSO-d_6$): 1.75-2.00 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.00 (m, 2H, CH_2N), 3.50 (m, 1H, $CHCH_2O$), 4.10 (dd, 1H, $J=10.3$ Hz, $J'=6.2$ Hz, CH_2O), 4.20 (dd, 1H, $J=10.3$ Hz, $J'=4.7$ Hz, CH_2O), 4.48 (s, 2H, $PhCH_2S$), 4.63 (s, 1H, $NCHCOOH$), 6.68 (d, 1H, $J=5.8$ Hz, $H(5)_{\text{pirim}}$), 7.35-7.55 (m, $10H_{\text{arom}}$), 8.43 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, $H(6)_{\text{pirim}}$).

^{13}C -RMN ($DMSO-d_6$): 22.9, 27.9, 34.2, 51.4 (4 t, 4 CH_2), 58.9 (d, CH), 68.5 (t, CH_2), 69.5 (d, CH), 103.9 (d, $CH(5)_{\text{pirim}}$), 127.0, 127.8, 128.2, 128.4, 128.8, 128.9 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.0, 137.8 (2 s, 2 C_{arom}), 157.9 (d, $CH(6)_{\text{pirim}}$), 168.2, 170.1, 172.6 (3 s, 2 C_{pirim} + $C=O$).

EM (FAB $^+$) m/e (%): 436 ($[M+1]^+$, 40), 390 (11), 219 (20), 218 (100), 174 (26), 172 (30), 154 (46), 149 (31), 138 (29).



7.5.7.5. Reacció de Petasis utilitzant la pirimidina (310j)

Sobre una dissolució d'àcid glioxàlic monohidrat (329 mg, 3.50 mmols) en diclorometà (25 mL) s'addiciona la pirimidina (310j) (1.258 g, 3.34 mmols) seguit de l'àcid fenilborònic (440 mg, 3.50 mmols). Es passa corrent de N_2 i es tanca el sistema. S'agita vigorosament a temperatura ambient

durant 20 h. Seguidament, la mescla s'evapora a sequedat. Aquest cop s'aïllen els dos diastereoisòmers per cromatografia flash utilitzant com eluent AcOEt/MeOH 10:1. S'obtenen 1.421 g (83 %) del diastereoisòmer (**311e**) i 58 mg (3 %) del diastereoisòmer (**319b**), tots dos en forma de sòlid blanc.

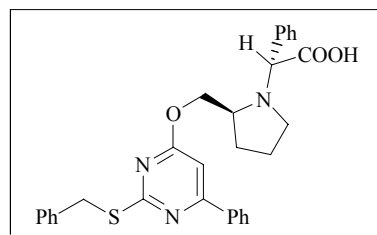
(2R)-2-[(2S)-2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloximetil)tetrahidro-1H-1-pirrolil]-2-feniletanoic (311e)

P.f. = 148-149 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -95.00$ (c = 0.40 DMF).

CCP: r.f. = 0.31 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

IR (ATR): 3061d, 2953d, 1570f, 1536f, 1493m, 1307m, 1071m, 1028m, 919m, 839m, 755m, 731m.



¹H-RMN (DMSO-d₆): 1.80-2.00 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.60 (b.a., 1H, CH₂N), 3.00 (b.a., 1H, CH₂N), 3.53 (b.a., 1H, CHCH₂O), 4.10 (m, 2H, CH₂O), 4.60 (s, 2H, PhCH₂S), 4.70 (s, 1H, NCHCOOH), 7.24 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.40-7.60 (m, 13H_{arom}), 8.25 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 22.9, 27.9, 34.4, 51.4 (4 t, 4 CH₂), 59.1, 68.7 (2 d, 2 CH), 69.5 (t, CH₂), 98.9 (d, CH(5)_{pirim}), 126.9, 127.0, 127.3, 127.9, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 131.0 (9 d, 15 CH_{arom}), 135.7, 136.8, 138.1 (3 s, 3 C_{arom}), 164.0, 169.6, 170.0, 172.5 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).

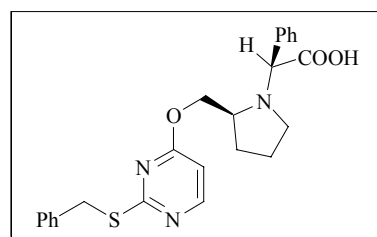
EM (FAB⁺) m/e (%): 512 ([M+1]⁺, 21), 466 (10), 281 (21), 221 (18), 218 (100), 207 (27), 174 (22), 172 (27).

(2S)-2-[(2S)-2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloximetil)tetrahidro-1H-1-pirrolil]-2-feniletanoic (319b)

P.f. = 131-132 °C.

CCP: r.f. = 0.24 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

IR (ATR): 2958m, 2930m, 2858d, 1631m, 1570f, 1538f, 1365m, 1270m, 1206m, 1018m, 696f.



¹H-RMN (DMSO-d₆): 1.75-2.05 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.80 (b.a., 1H, CH₂N), 3.00 (b.a., 1H, CH₂N), 3.46 (b.a., 1H, CHCH₂O), 4.25 (m, 2H, CH₂O), 4.57 (s, 2H, PhCH₂S), 4.73 (s, 1H, NCHCOOH), 7.23 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.35-7.60 (m, 13H_{arom}), 8.25 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 23.1, 28.3, 34.3, 49.5 (4 t, 4 CH₂), 59.3, 68.3 (2 d, 2 CH), 68.8 (t, CH₂), 98.9 (d, CH(5)_{pirim}), 126.7, 127.0, 127.5, 128.1, 128.4, 128.6, 128.7, 128.8, 131.0 (9 d, 15 CH_{arom}), 135.7, 138.0, 138.3 (3 s, 3 C_{arom}), 164.0, 169.7, 170.0, 173.0 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).

7.5.8. Esterificació dels aminoàcids (311d) i (311e)

7.5.8.1. Procediment general

Sobre una suspensió dels aminoàcids (**311**) en DMF anhidre (5 mL/mmol) s'addiciona el Cs₂CO₃ (1.1-1.2 eq.). S'agita durant deu minuts i seguidament s'addiciona el MeI (1.1-1.2 eq.). Es deixa agitant la mescla durant 45 minuts. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es reparteix entre AcOEt (20 mL/mmol) i H₂O (20 mL/mmol). La fase aquosa s'extrau amb AcOEt (3 x 20 mL/mmol). La combinació de fases orgàniques es renta amb 20 mL/mmol de dissolució saturada de NaCl, s'asseca sobre MgSO₄, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda.

7.5.8.2. Síntesi de (2R)-2-[(2S)-2-(2-benzilsulfanil-4-pirimidiniloximetil)tetrahidro-1H-1-pirrolil]-2-feniletanoat de metil (320c)

La reacció entre l'aminoàcid (**311d**) (125 mg, 0.29 mmols), el Cs₂CO₃ (119 mg, 0.37 mmols) i el MeI (23 µL, 0.37 mmols) en DMF (1.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.5.8.1, a l'obtenció del producte (**320c**) (122 mg, 95 %) en forma de líquid incolor.

CCP: r.f. = 0.77 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

[α]_D²⁵ = -105.60 (c = 0.29 CHCl₃).

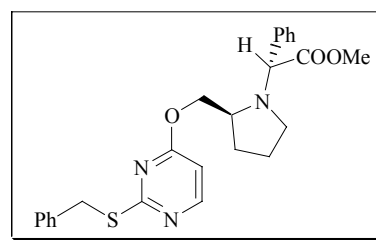
IR (ATR): 3029d, 2952m, 1737f, 1562f, 1435f, 1315f, 1228f, 1199f,

1164m, 1140m, 1005m, 820d, 699f.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.70-2.00 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.05 (m, 1H,

CH₂N), 3.40 (m, 1H, CH₂N), 3.70 (s, 3H, COOCH₃), 4.05-4.20 (m, 3H, OCH₂CHN), 4.41 (s, 2H, PhCH₂S), 4.66 (s, 1H, NCHCOO), 6.37 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.25-7.50 (m, 10H_{arom}), 8.24 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 23.2, 28.4, 35.3, 51.8 (4 t, 4 CH₂), 51.9 (q, CH₃), 58.9 (d, CH), 68.9 (t, CH₂), 69.5 (d, CH), 103.9 (d, CH(5)_{pirim}), 127.1, 128.2, 128.4, 128.9, 129.0 (5 d, 10 CH_{arom}), 136.3, 137.6 (2 s, 2 C_{arom}), 157.2 (d, CH(6)_{pirim}), 168.5, 171.2, 172.7 (3 s, 2 C_{pirim} + C=O).



7.5.8.3. Síntesi de (2R)-2-[(2S)-2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloximetil)tetrahidro-1H-1-pirrolil]-2-feniletanoat de metil (320d)

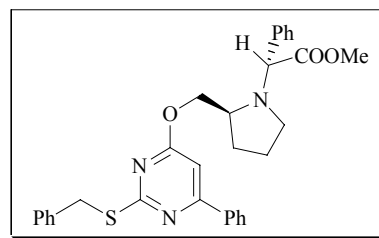
La reacció entre l'aminoàcid (**311e**) (512 mg, 1.00 mmols), el Cs₂CO₃ (360 mg, 1.10 mmols) i el MeI (70 µL, 1.10 mmols) en DMF (5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'apartat 7.5.8.1, a l'obtenció del producte (**320d**) (495 mg, 94 %) en forma de líquid incolor.

CCP: r.f. = 0.81 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

IR (ATR): 3029_d, 2951_m, 1741_f, 1568_f, 1534_f, 1495_m, 1451_m, 1412_m, 1266_m, 1205_f, 1164_m, 1016_m, 696_m.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.75-1.95 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.10 (m, 1H, CH₂N), 3.40 (m, 1H, CH₂N), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 4.05-4.20 (m, 3H, OCH₂CHN), 4.53 (s, 2H, PhCH₂S), 4.70 (s, 1H, NCHCOO), 6.79 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.25-7.55 (m, 13H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 23.9, 29.1, 36.1, 52.5 (4 t, 4 CH₂), 52.6 (q, CH₃), 59.8 (d, CH), 69.7 (t, CH₂), 70.2 (d, CH), 99.8 (d, CH(5)_{pirim}), 127.7, 128.9, 129.1, 129.4, 129.6, 129.8, 131.3 (7 d, 15 CH_{arom}), 136.9, 137.4, 138.7 (3 s, 3 C_{arom}), 165.3, 170.4, 171.6, 173.5 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).



7.5.9. Síntesi de 2-[(1S)-1-benzil-2-(2-benzilsulfanyl-6-metil-4-pirimidiniloxi)etilimino]acetat d'etil (322)

Sobre una dissolució de glioxalat d'etil (0.16 mL, 0.81 mmols) en toluè anhidre (6 mL) s'addiciona la pirimidina (**310e**) (240 mg, 0.66 mmols) seguit de l'àcid fenilborònic (101 mg, 0.80 mmols). Es passa corrent de N₂ i es tanca el sistema. S'agita vigorosament a temperatura ambient durant 3 h. Seguidament, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per cromatografia flash utilitzant hexà/AcOEt 8:1 com eluent. S'obtenen 206 mg (70%) de la pirimidina (**322**) en forma de líquid incolor.

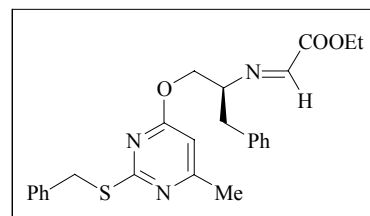
CCP: r.f. = 0.72 hexà/AcOEt.

IR (film): 3027_d, 2980_m, 2966_m, 1746_f, 1722_f, 1579_f, 1547_f, 1447_m, 1344_f, 1283_f, 1200_m, 1166_f, 1044_m, 700_m.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.37 (t, 3H, J=7.2 Hz, OCH₂CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.98 (dd, 1H, J=13.7 Hz, J'=8.3 Hz, CHCH₂Ph), 3.12 (dd, 1H, J=13.6 Hz, J'=5.4 Hz, CHCH₂Ph), 3.80-3.85 (m, 1H, CH₂CHN), 4.36 (q, 2H, J=7.2 Hz, OCH₂CH₃), 4.38 (s, 2H, PhCH₂S), 4.50 (dd, 1H, J=11.0 Hz, J'=8.0 Hz, CH₂O), 4.64 (dd, 1H, J=11.0 Hz, J'=4.1 Hz, CH₂O), 6.25 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.15-7.45 (m, 11H, 10H_{arom} + NCHCOOEt).

¹³C-RMN (CDCl₃): 14.1, 23.7 (2 q, 2 CH₃), 35.2, 38.4, 61.8, 67.8 (4 t, 4 CH₂), 71.1 (d, CH), 102.3 (d, CH(5)_{pirim}), 126.7, 127.0, 128.4, 128.5, 128.8, 129.4 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.0, 137.8 (2 s, 2 C_{arom}), 154.5 (d, NCHCOOEt), 162.6, 167.9, 168.7, 170.4 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).

EM (FAB⁺) m/e (%): 450 ([M+1]⁺, 8), 366 (28), 233 (33), 155 (28), 154 (97), 149 (21), 138 (33), 137 (65), 136 (100).



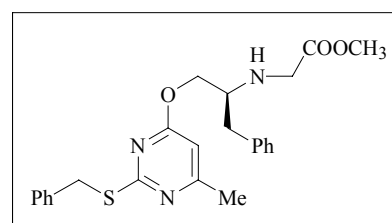
7.5.10. Síntesi de 2-[(1*S*)-1-benzil-2-(2-benzilsulfanil-6-metil-4-pirimidiniloxi)etilamino]acetat de metil (**323**)

Sobre una dissolució de l'imina (**322**) (60 mg, 0.13 mmols) en MeOH (1 mL) a 0 °C s'addicionen 8 mg de NaBH₄ (0.21 mmols). La mescla de reacció s'agita durant 4 hores i s'assoleix la temperatura ambient. Seguidament, s'addicionen 5 mL de solució saturada de clorur amònic, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'extrau amb CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). La combinació de fases orgàniques es renta amb 5 mL de solució saturada de NaCl, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia en columna i s'obtenen 21 mg (36 %) de l'aminoèster (**323**).

CCP: r.f. = 0.51 hexà/AcOEt.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.75 (b.a., 1H, NH), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.86 (d, 2H, J=7.0 Hz, CHCH₂Ph), 3.20 (m, 1H, CH₂CHN), 3.52 (s, 2H, NHCH₂COOCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.21 (dd, 1H, J=11.0 Hz, J'=5.7 Hz, CH₂O), 4.36 (s, 2H, PhCH₂S), 4.38 (dd, 1H, J=11.0 Hz, J'=4.2 Hz, CH₂O), 6.32 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.20-7.45 (m, 10H_{arom}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 23.7 (q, CH₃), 35.2, 38.4, 48.8 (3 t, 3 CH₂), 51.8 (q, CH₃), 57.7 (d, CH), 67.6 (t, CH₂), 102.4 (d, CH(5)_{pirim}), 126.6, 127.0, 128.4, 128.6, 128.9, 129.2 (6 d, 10 CH_{arom}), 137.8, 137.9 (2 s, 2 C_{arom}), 167.8, 169.0, 170.4, 172.6 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).



7.5.11. Oxidació del grup sulfur a sulfona dels aminoàcids (**311**) i aminoesters (**320**)

7.5.11.1. Procediment general

Sobre una solució de les pirimidines (**311**) o (**320**) corresponent en diclorometà (5 mL/mmol) a 0 °C s'addiciona, a petites porcions, l'*m*-CPBA (2.5 eq.). La mescla de reacció s'agita fins a la total desaparició del producte de partida (monitoritzat per CCP). Seguidament, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el cru resultant es purifica per cromatografia flash, utilitzant com eluent mesclades de polaritat creixent d'hexà/AcOEt.

7.5.11.2. Síntesi d'*N*-òxid de (2*S*)-2-[(2*S*)-2-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidiniloximetil)-tetrahidro-1*H*-1-pirrolil]-2-feniletanoic (**324**)

La reacció entre la pirimidina (**311d**) (125 mg, 0.29 mmols) i l'*m*-CPBA (206 mg, 0.72 mmols) en diclorometà (1.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.5.11.1, a l'obtenció del producte (**324**) (115 mg, 86 %) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 101-103 °C.

CCP: r.f. = 0.36 CHCl₃/MeOH/NH₃ (12:2:0.2).

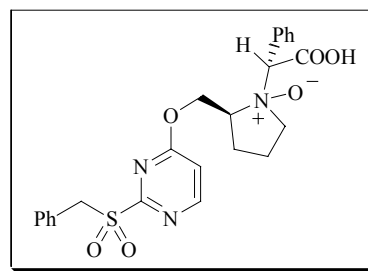
IR (ATR): 2924 m , 2854 m , 1702 f , 1579 f , 1441 f , 1318 f , 1245 f , 1129 f , 751 f , 698 f .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.85-2.30 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.05 (m, 1H, CH₂N), 3.25 (m, 1H, CH₂N), 4.30 (m, 1H, OCH₂CHN), 4.77 (s, 2H, PhCH₂S), 4.70-4.95 (m, 2H, OCH₂CHN), 5.05 (s, 1H, NCHCOO),

7.17 (d, 1H, J=5.8 Hz, H(5)_{pirim}), 7.30-7.75 (m, 10H_{arom}), 8.61 (d, 1H, J=5.6 Hz, H(6)_{pirim}).

¹³C-RMN (CDCl₃): 18.3, 24.8, 57.6, 62.9, 67.1 (5 t, 5 CH₂), 74.8, 77.4 (2 d, 2 CH), 112.3 (d, CH(5)_{pirim}), 126.5 (s, C_{arom}), 128.8, 128.9, 129.1, 130.2, 131.2, 131.3, (6 d, 10 CH_{arom}), 131.6 (s, C_{arom}), 158.3 (d, CH(6)_{pirim}), 164.0, 168.7, 169.4 (3 s, 2 C_{pirim} + C=O).

EM (FAB⁺) m/e (%): 485 ([M+2]⁺, 27), 484 ([M+1]⁺, 100), 422 (33), 350 (20), 234 (20), 172 (30), 154 (33), 149 (40), 148 (34), 138 (37), 136 (41).



7.5.11.3. Oxidació de la pirimidina (320a)

La reacció entre la pirimidina (320a) (140 mg, 0.26 mmols) i l'*m*-CPBA (211 mg, 0.79 mmols) en diclorometà (1.5 mL) condueix, segons el procediment general descrit a l'*apartat* 7.5.11.1 a l'obtenció dels productes (326) (44 mg, 29 %) i (327) (38 mg, 26 %).

N-òxid de (2*S*)-2-[1-(2-benzilsulfonyl-6-phenyl-4-pyrimidiniloximetil)-2-metilpropilidenamino]-2-fenilacetat de metil (326)

Sòlid blanc. **P.f.** = 67-68 °C.

CCP: r.f. = 0.52 hexà/AcOEt (1:1).

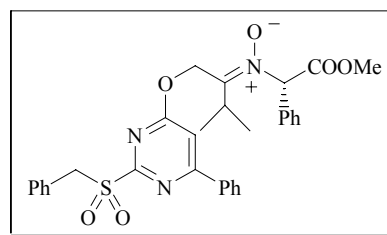
IR (ATR): 2964 d , 2928 d , 1729 m , 1585 f , 1527 f , 1495 m , 1463 m , 1355 m , 1323 f , 1263 m , 1211 m , 1126 m , 1052 m , 1017 m , 763 m .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.12 (d, 3H, J=6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.24 (d, 3H, J=6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 2.30-2.45 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.64 (s,

3H, OCH₃), 4.70-5.05 (m, 5H, NCHCOOCH₃ + PhCH₂S + OCH₂), 7.27 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.35-7.60 (m, 11H_{arom}), 7.90-7.95 (m, 2H_{arom}), 8.10-8.15 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): 19.2, 19.4 (2 q, 2 CH₃), 29.0 (d, CH), 53.1 (q, CH₃), 57.2, 66.2 (2 t, 2 CH₂), 77.0 (d, CH), 105.8 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0 (s, C_{arom}), 127.3, 128.5, 128.7, 128.8, 129.1 (5 d, 10 CH_{arom}), 129.4 (s, C), 130.3, 131.4, 131.8 (3 d, 5 CH_{arom}), 134.7, 140.2 (2 s, 2 C_{arom}), 164.2, 164.6, 165.8, 171.1 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).

EM (ESI) m/e (%): 596 ([M+23]⁺, 15), 575 ([M+2]⁺, 32), 574 ([M+1]⁺, 100).



N-òxid de (2S)-2-[1-(2-benzilsulfinil-6-fenil-4-pirimidiniloximetil)-2-metilpropilidenamino]-2-fenilacetat de metil (327)

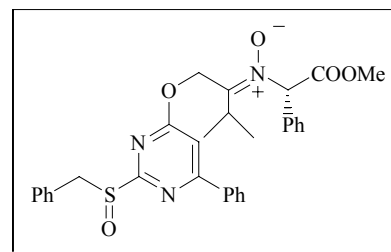
Sòlid blanc.

CCP: r.f. = 0.34 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 2963m, 2928d, 2873d, 1730m, 1580f, 1522m, 1496m, 1355m, 1207m, 1127m, 1055m, 1013m, 981m.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.13 (d, 3H, J=6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.24 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 2.35 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.30-4.50 (m, 2H, CH₂O), 4.91(s, 2H, PhCH₂S), 5.18 (s, 1 H, NCHCOOCH₃), 7.12 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.25-7.55 (m, 11H_{arom}), 7.90-7.95 (m, 2H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2H_{arom}).

EM (ESI) m/e (%): 580 ([M+23]⁺, 90), 559 ([M+2]⁺, 40), 558 ([M+1]⁺, 100).



7.5.12. Síntesi d’N-òxid de (2S)-2-[1-(6-fenil-2-metoxi-4-pirimidiniloximetil)-2-metilpropilidenamino]-2-fenilacetat de metil (333)

Sobre una dissolució de la pirimidina (326) (87 mg, 0.15 mmols) en MeOH (2 mL) a 0 °C s’addicionen 10 mg de NaBH₄ (0.26 mmols). La mescla de reacció s’agita durant tota la nit. Seguidament, s’addicionen 5 mL de solució saturada de clorur amònic, s’evapora el dissolvent a pressió reduïda i s’extrau amb AcOEt (3 x 5 mL). La combinació de fases orgàniques es renta amb 5 mL de solució saturada de NaCl, s’asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s’elimina el dissolvent a pressió reduïda. S’obtenen 58 mg (85 %) del compost (333) en forma d’oli incolor.

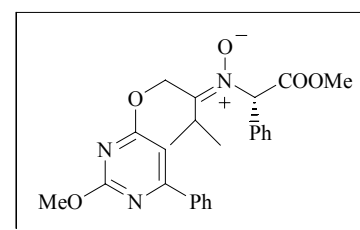
CCP: r.f. = 0.66 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 2965m, 2876d, 1729m, 1582f, 1556f, 1470m, 1345f, 1212m, 1192m, 1171m, 1111m, 1054m, 1017m, 771m, 692m.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.14 (d, 3H, J=6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.21 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 2.40 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 4.85-5.00 (m, 3H, NCHCOOCH₃ + OCH₂), 6.82 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.40-7.50 (m, 6H_{arom}), 7.85-7.90 (m, 2H_{arom}), 8.05-8.10 (m, 2H_{arom}).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 19.3 (q, 2 CH₃), 28.9 (d, CH), 52.9, 54.8 (2 q, 2 CH₃), 65.0 (t, CH₂), 77.0 (d, CH), 97.3 (d, CH(5)_{pirim}), 127.0, 128.3, 128.6, (3d, 8 CH_{arom}), 129.9 (s, C), 130.0, 130.7 (2 d, 2 CH_{arom}), 136.5, 140.1, (2 s, 2 C_{arom}), 164.4, 165.3, 166.5, 171.7 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).

EM (ESI) m/e (%): 472 ([M+23]⁺, 50), 451 ([M+2]⁺, 35), 450 ([M+1]⁺, 100).



7.5.13. Síntesi d'*N*-òxid de (2*S*)-2-{1-[6-fenil-2-(4-fenilpiperazino)-4-pirimidiniloximetil]-2-metilpropilidenamino}-2-fenilacetat de metil (334)

Sobre una dissolució de la sulfona (326) (24 mg, 0.042 mmols) en 1 mL de dioxà s'addiciona l'*N*-fenilpiperazina (145a) (9 µL, 0.059 mmols). La mescla de reacció s'agita durant tota la nit a 80 °C fins a l'exhauriment total del producte de partida (monitoritzat per CCP). Seguidament, s'elimina el dioxà a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per cromatografia flash i s'obté el producte (334) (18 mg, 74%) en forma de sòlid blanc.

P.f. = 63-64 °C.

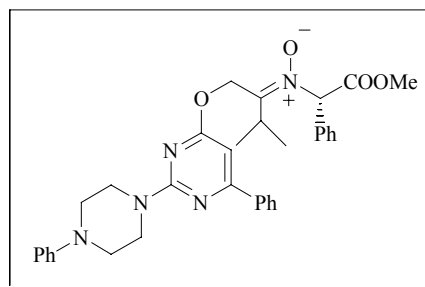
CCP: r.f. = 0.63 hexà/AcOEt (1:1).

IR (ATR): 2962 d , 2924 m , 2852 d , 1728 m , 1557 f , 1494 m , 1446 m , 1348 m , 1272 m , 1231 m , 1206 f , 1155 m , 992 m , 766 m , 690 f .

¹H-RMN (CDCl₃): 1.16 (d, 3H, J=6.0 Hz, CH(CH₃)₂), 1.23 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 2.40 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.32 (t, 4H, J=5.0 Hz CH₂NCH₂), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (t, 4H, J=4.8 Hz CH₂NCH₂), 4.85-4.95 (m, 3H, NCHCOOCH₃ + OCH₂), 6.48 (s, 1H, H(5)_{pirim}), 7.00-7.05 (m, 3H_{arom}), 7.05-7.50 (m, 8H_{arom}), 7.80-7.85 (m, 2H_{arom}), 8.00-8.05 (m, 2H_{arom}).

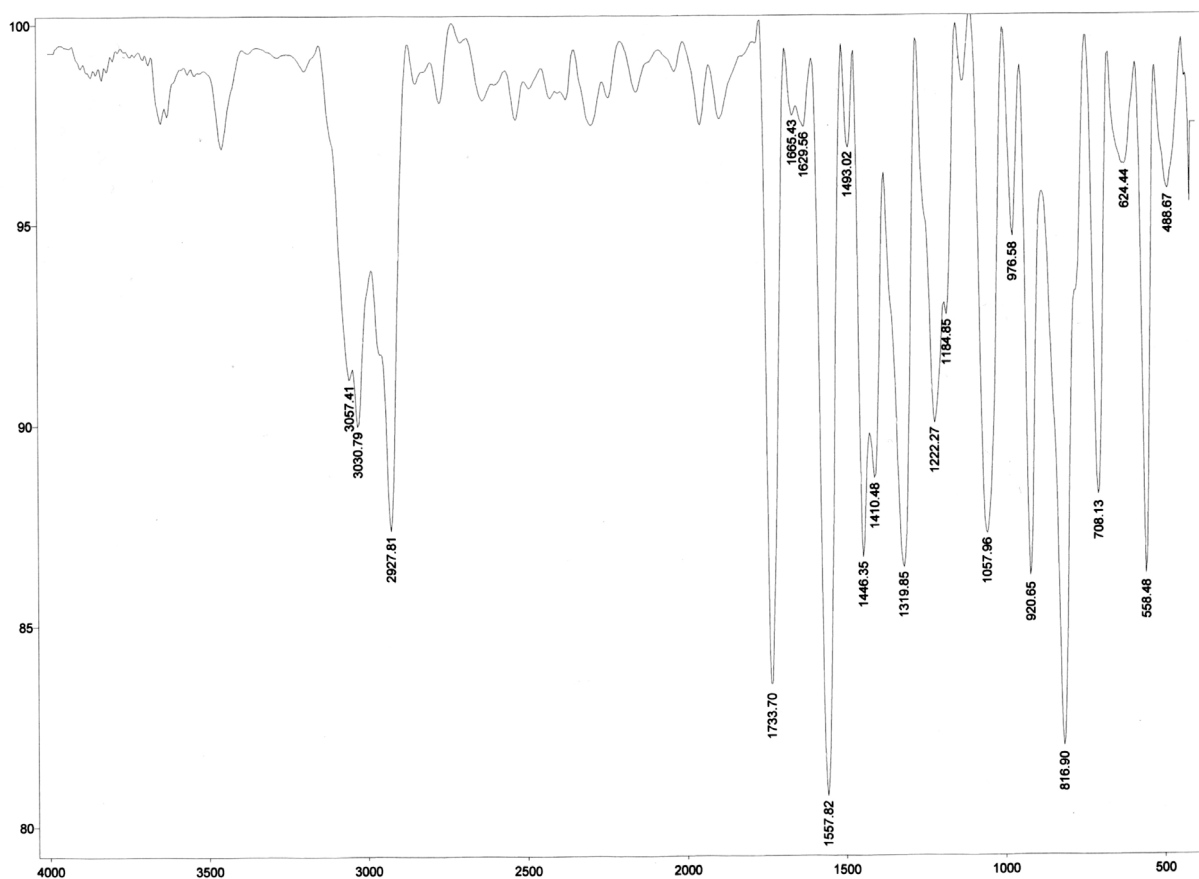
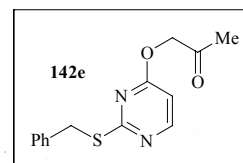
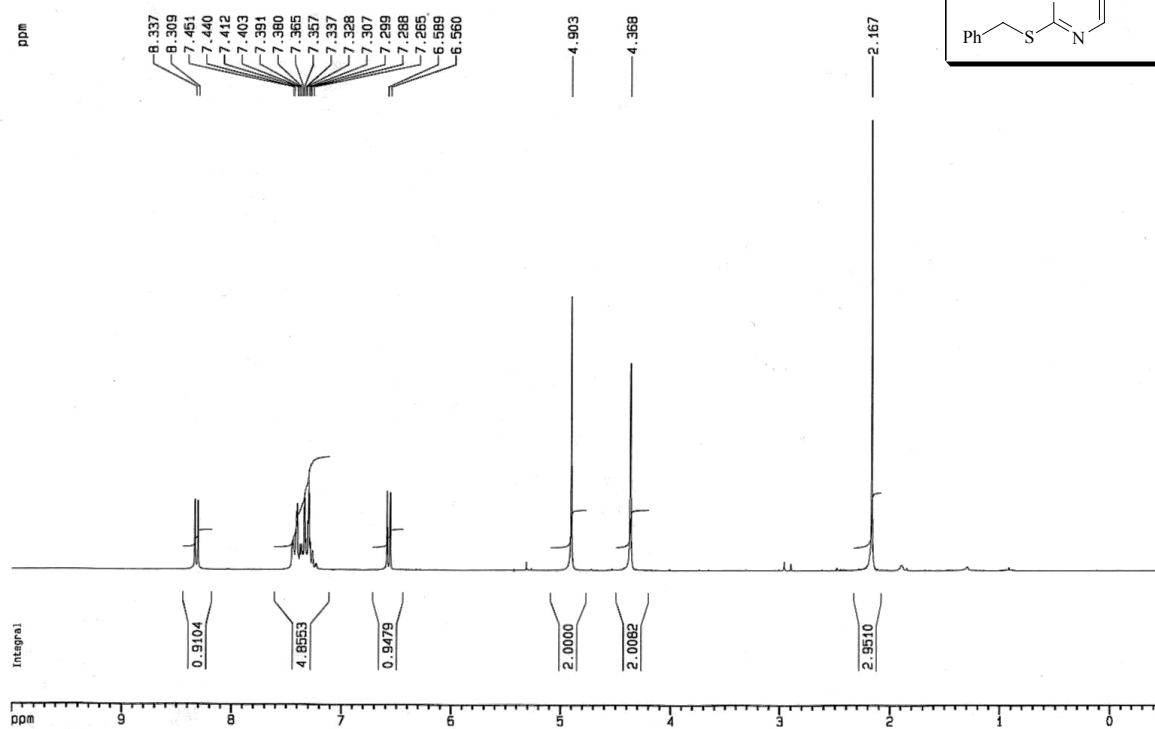
¹³C-RMN (DMSO-d₆): 19.3, 19.5 (2 q, 2 CH₃), 31.9 (d, CH), 44.0, 49.4 (2 t, 4 CH₂), 52.8 (q, CH₃), 64.3 (t, CH₂), 77.2 (d, CH), 92.7 (d, CH(5)_{pirim}), 116.6, 120.2, 126.9, 128.3, 128.5, 128.7, 129.2, 130.0, 130.2 (9 d, 15 CH_{arom}), 137.8, 140.2, 151.4 (3 s, 3 C_{arom}), 161.5, 164.5, 165.6, 170.4 (4 s, 3 C_{pirim} + C=O).

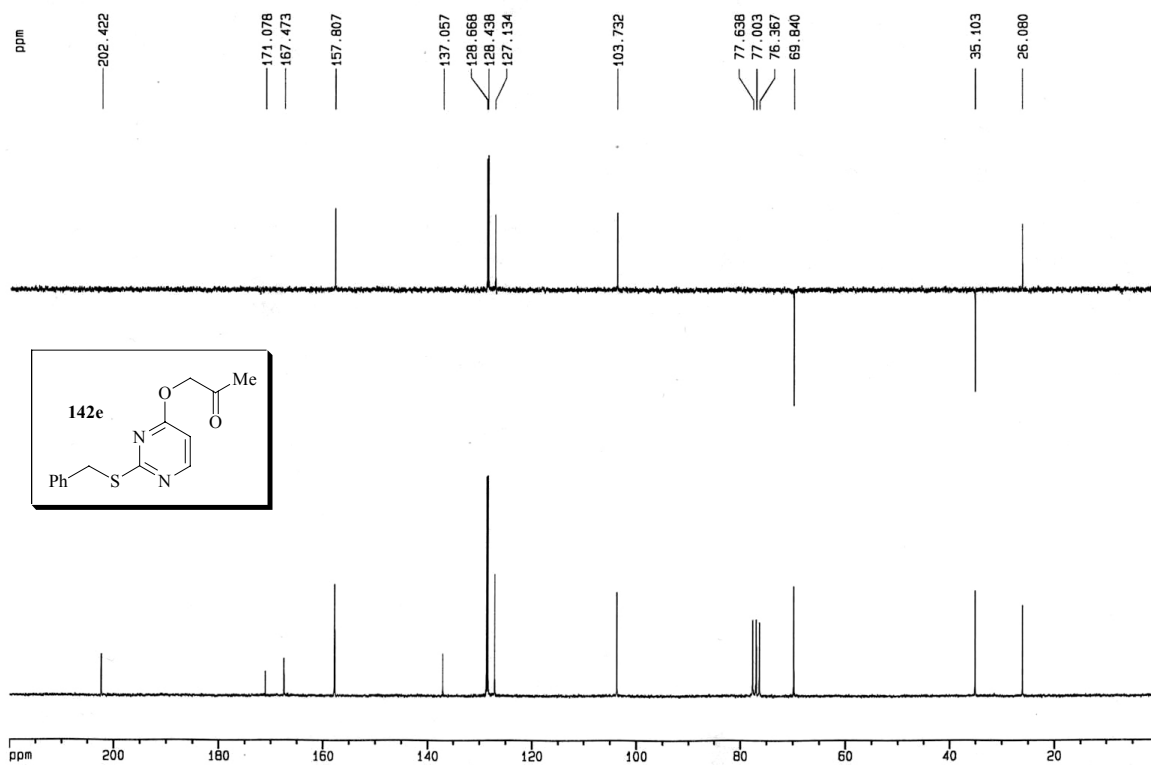
EM (ESI) m/e (%): 602 ([M+23]⁺, 12), 581 ([M+2]⁺, 40), 580 ([M+1]⁺, 100).



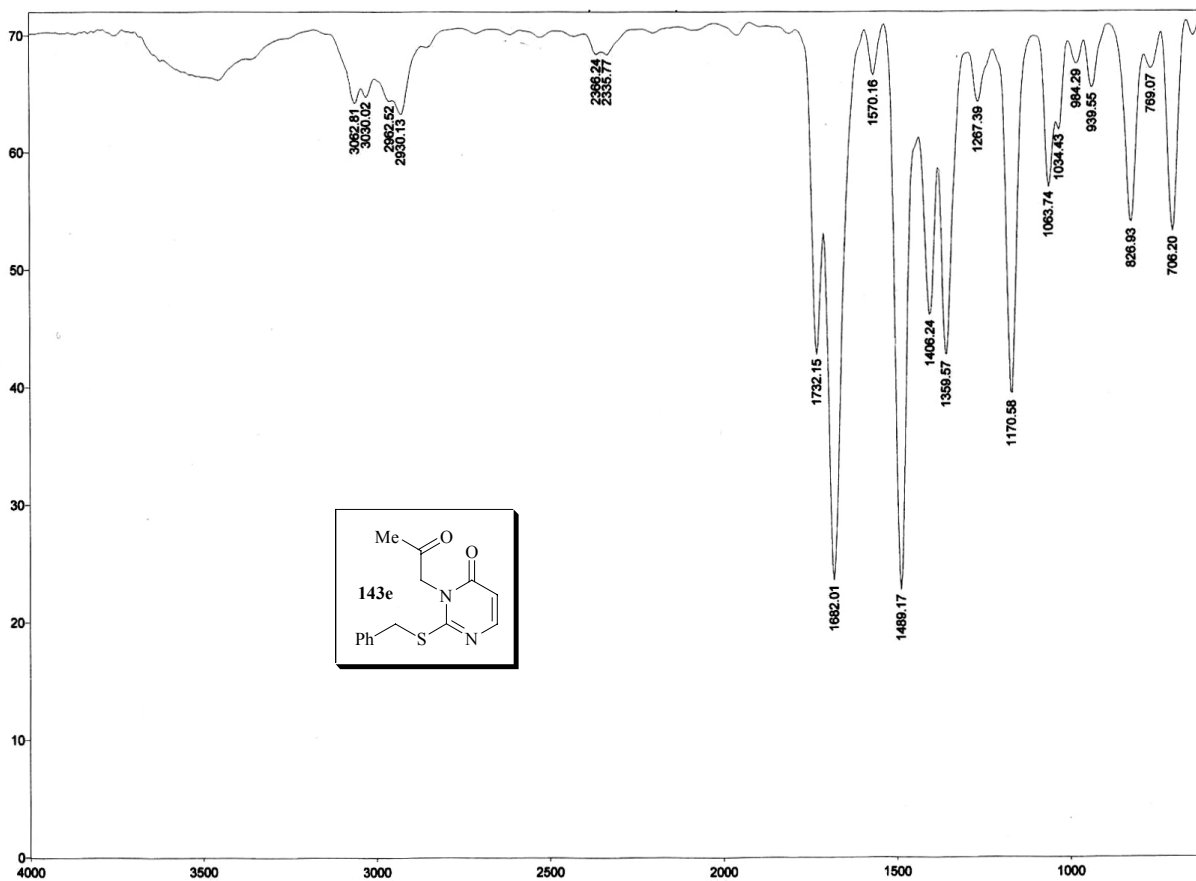
Annex I: Espectres

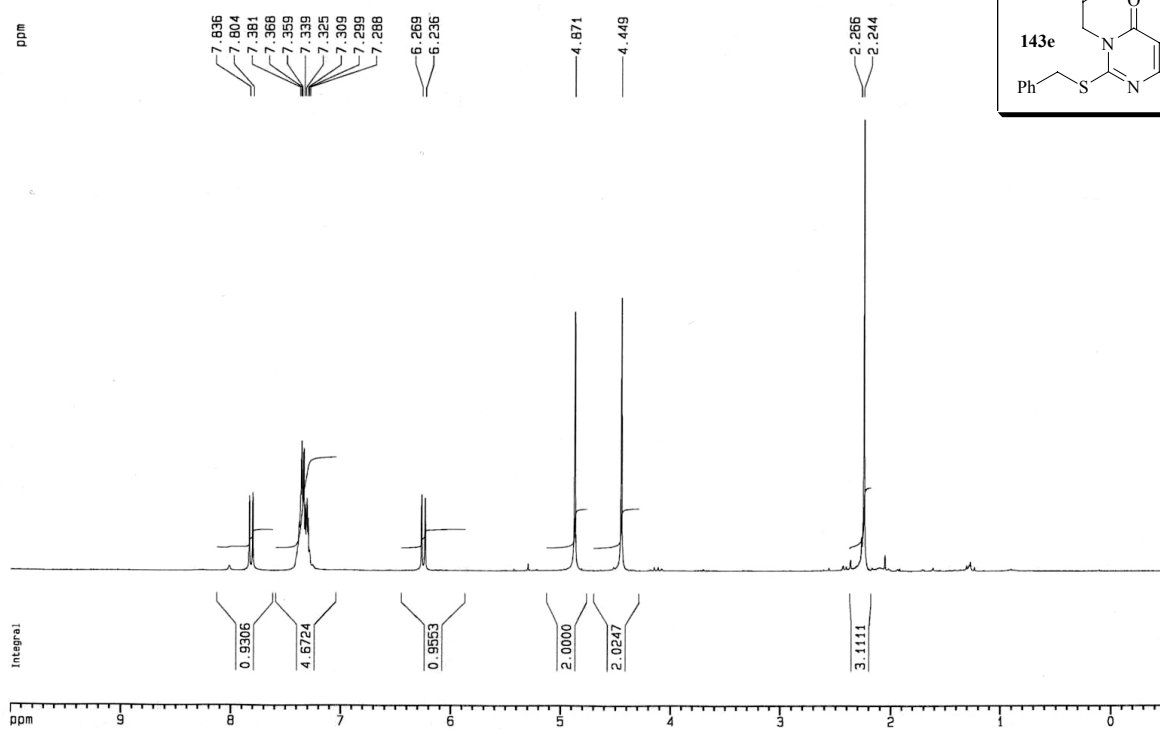
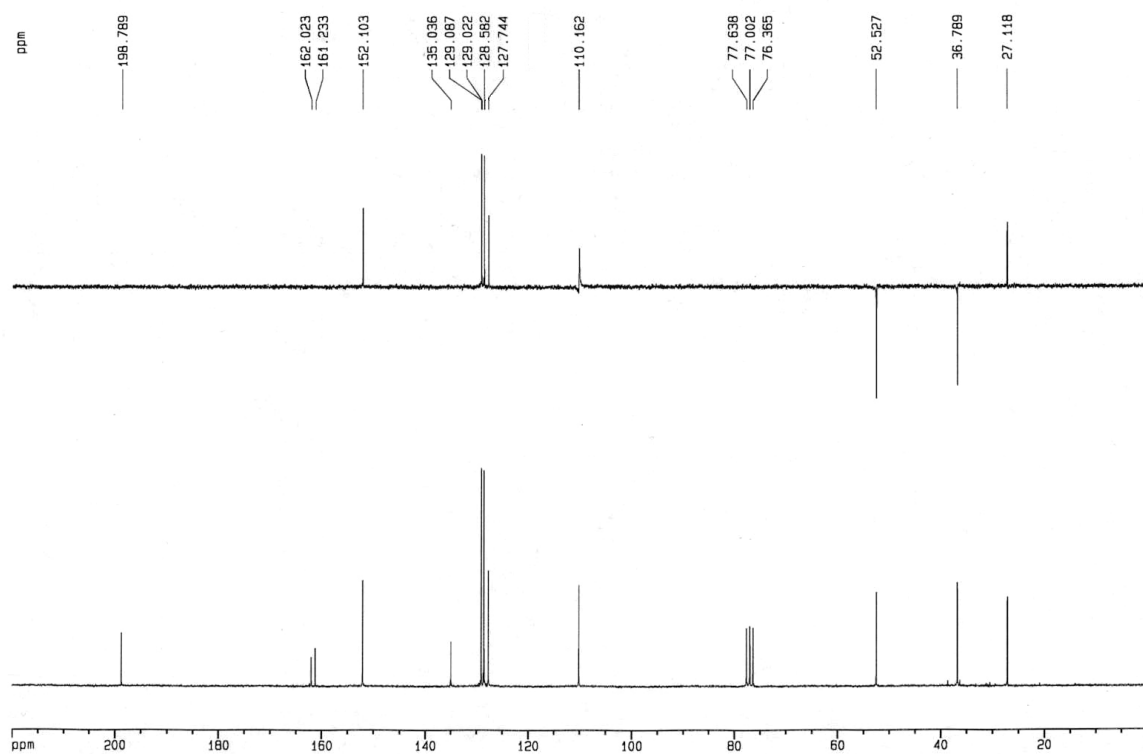
IR (KBr)

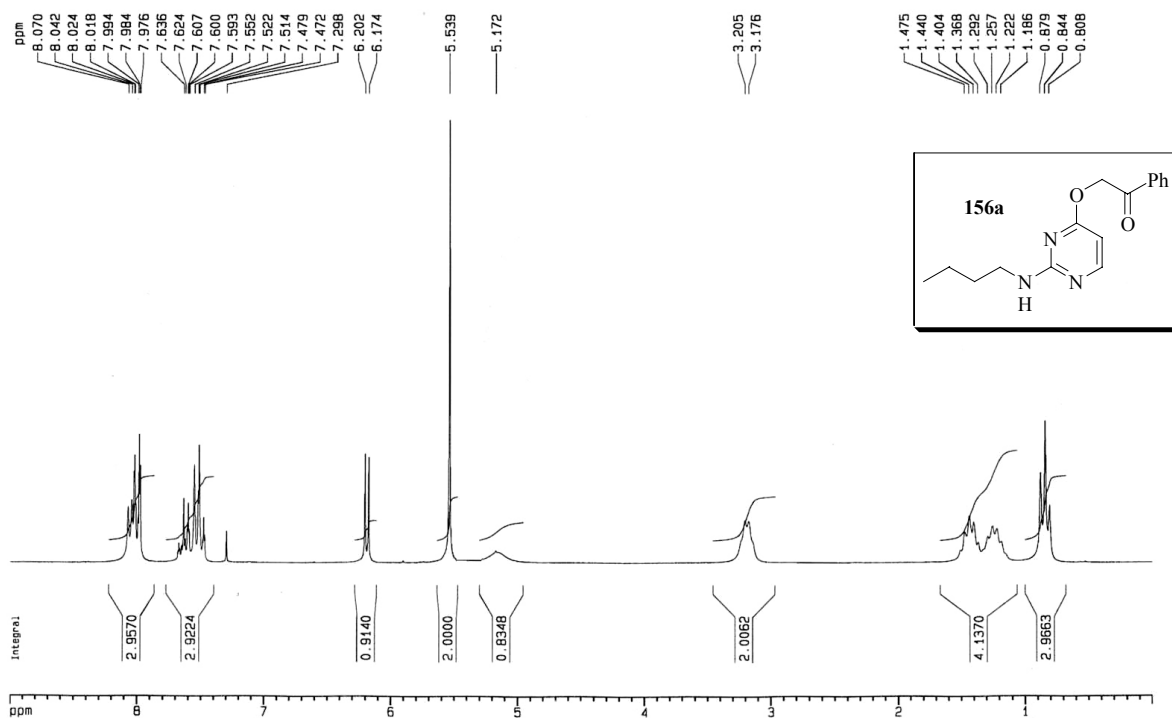
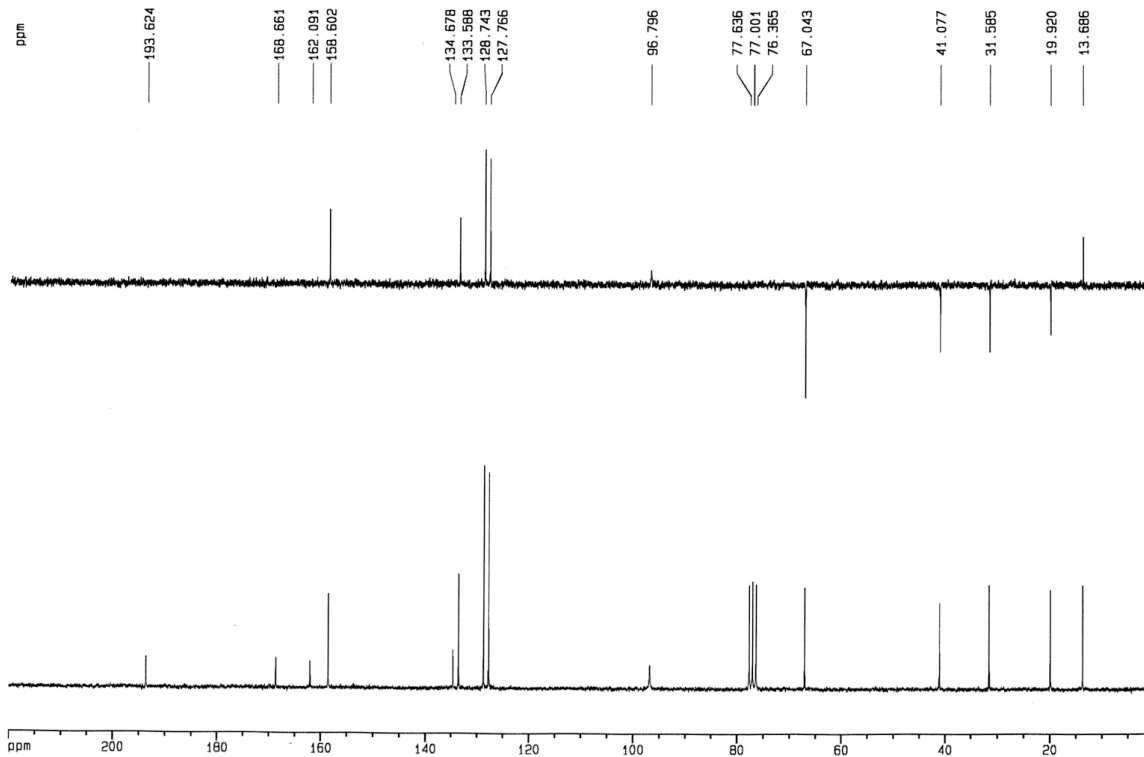
 ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)

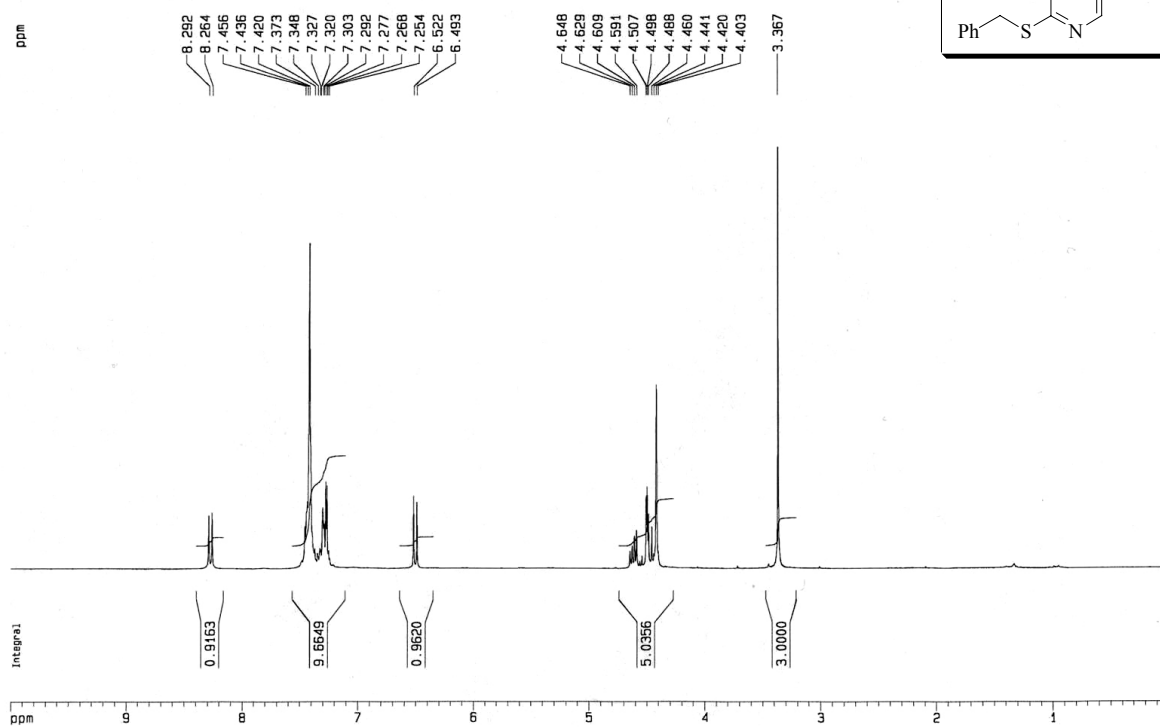
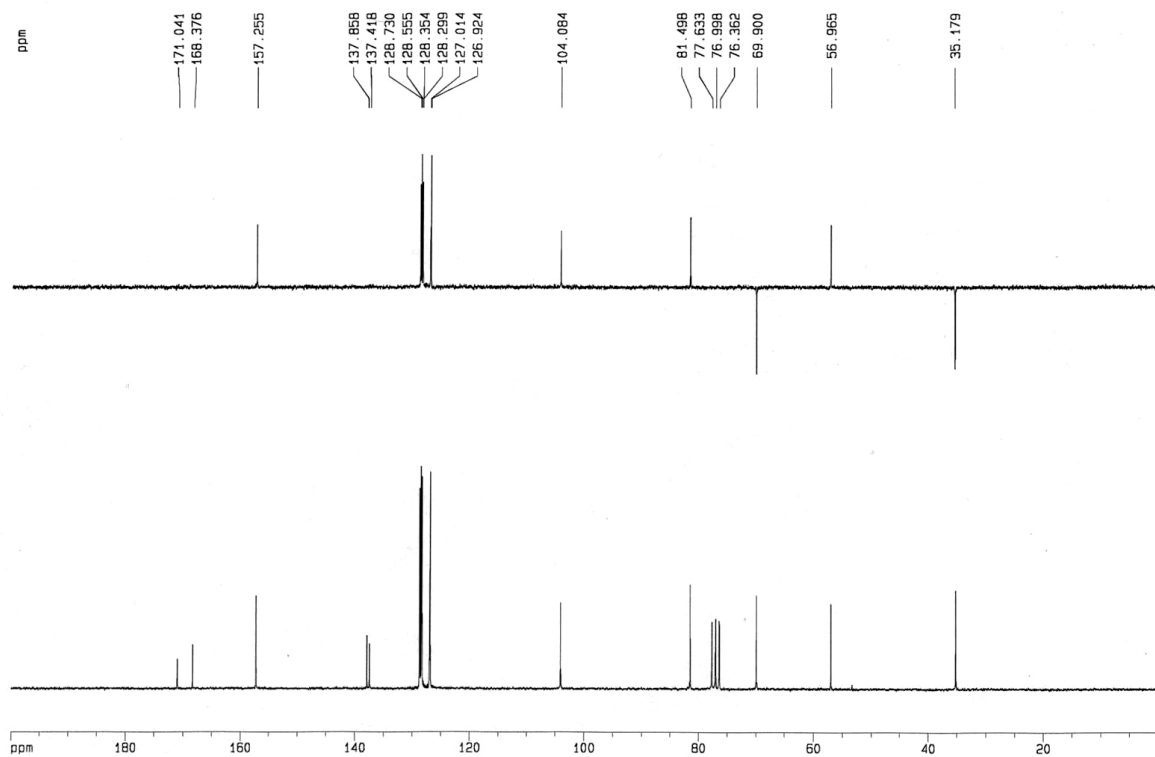
^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)

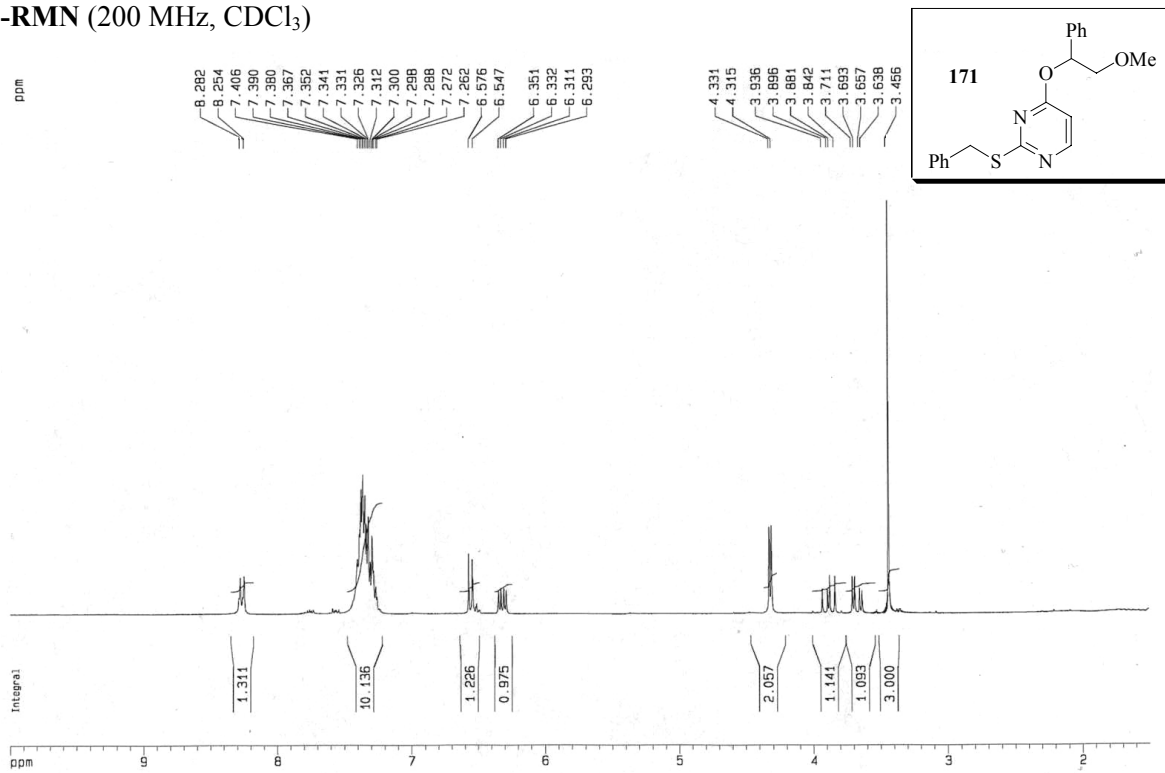
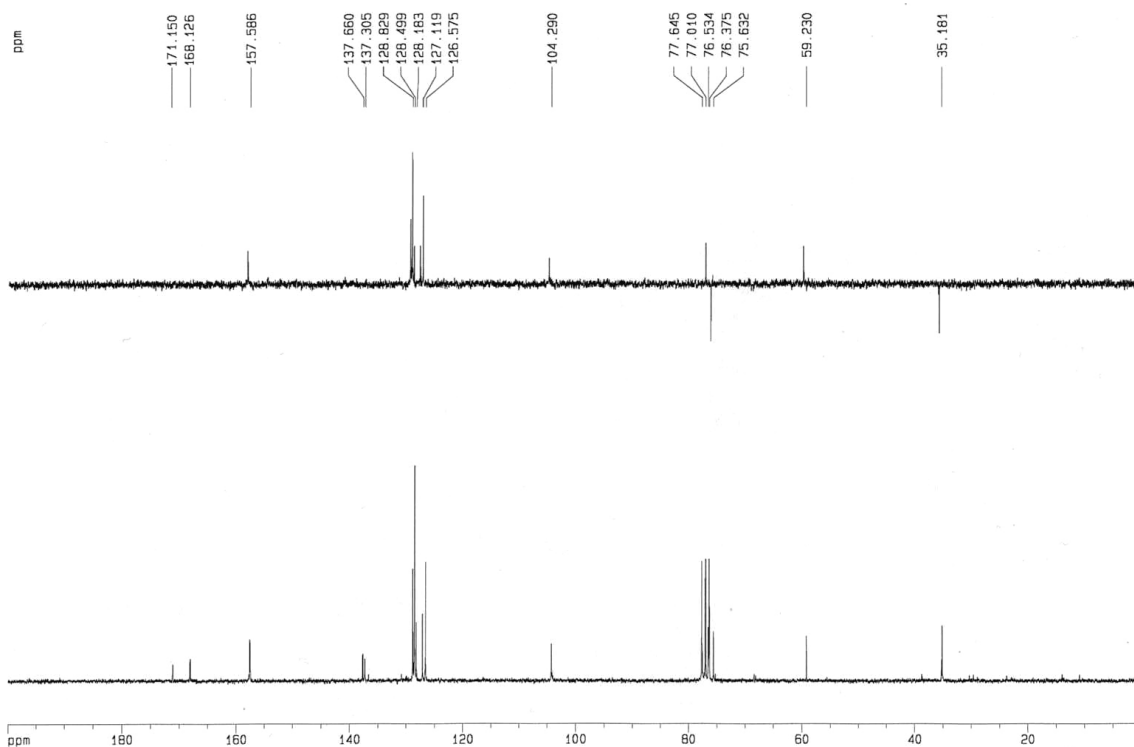
IR (film)

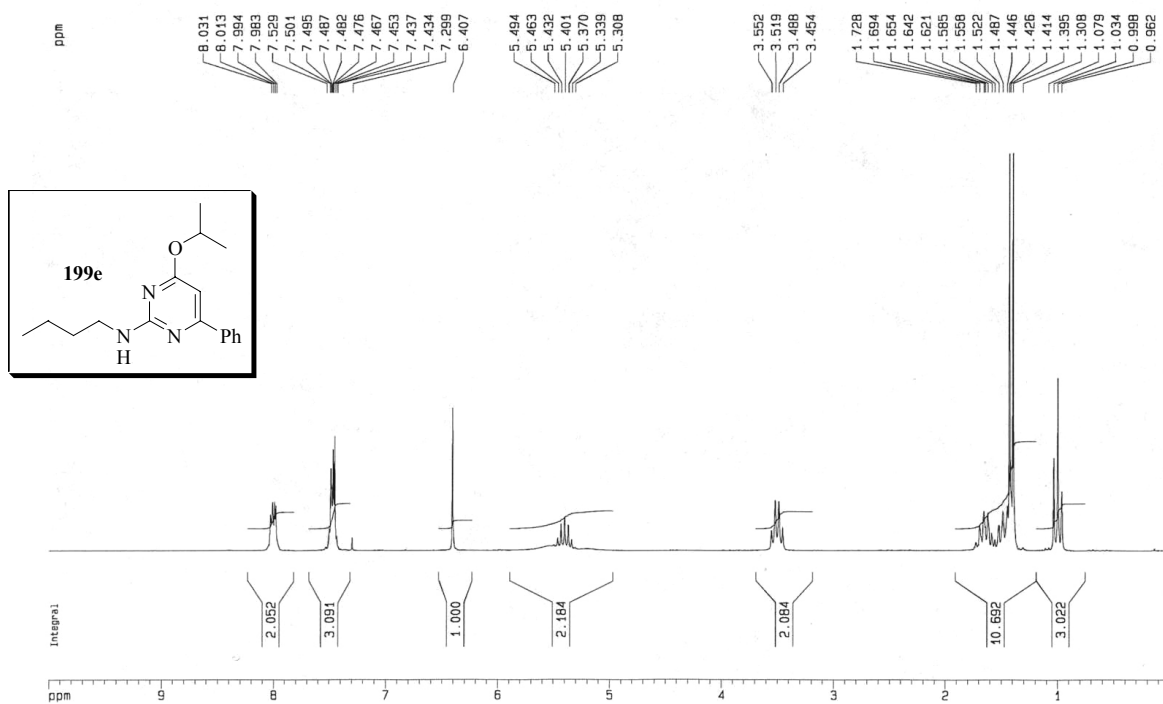
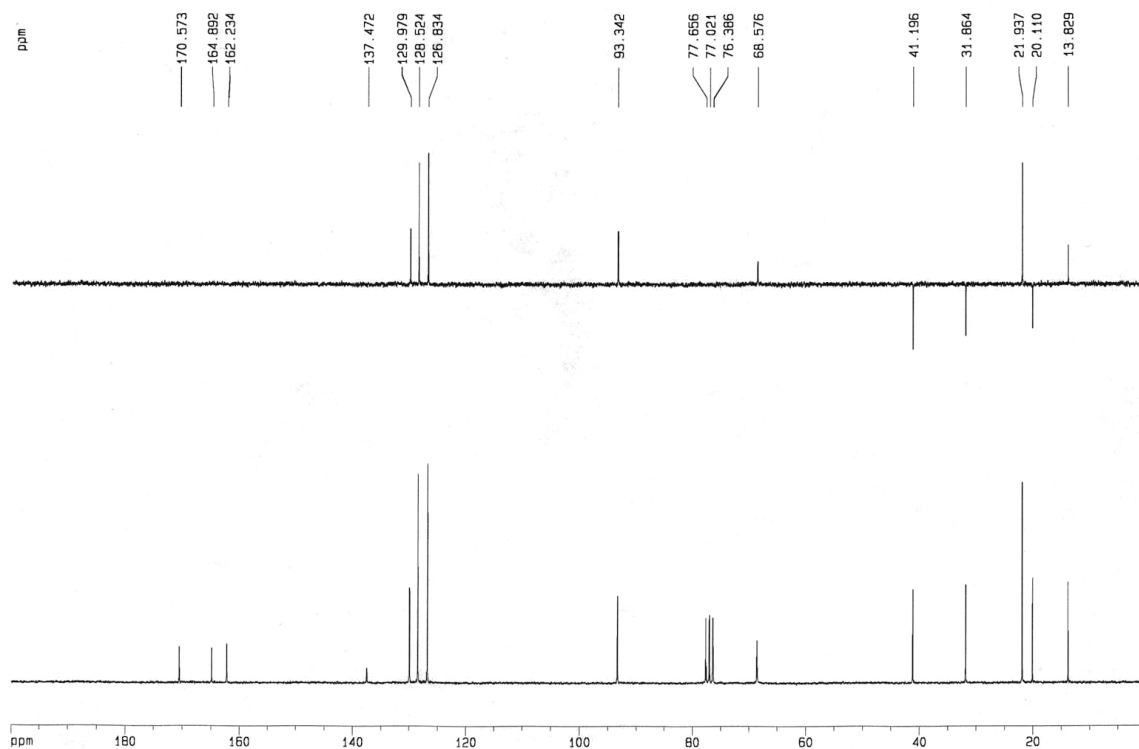


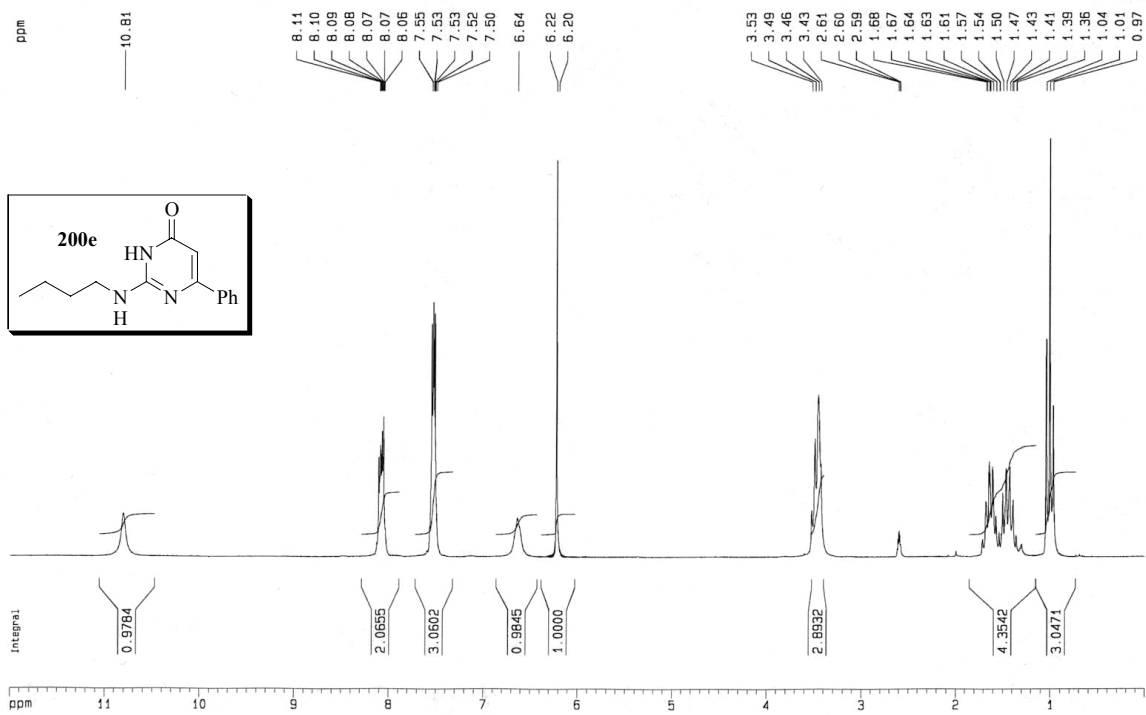
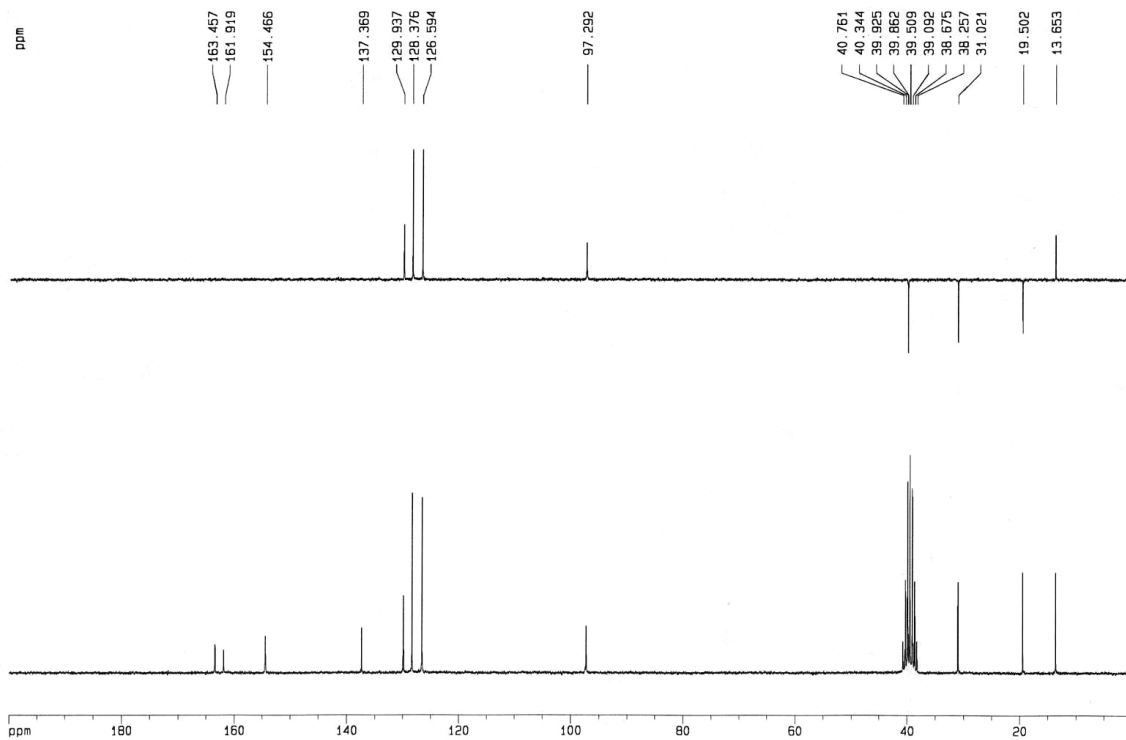
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3)

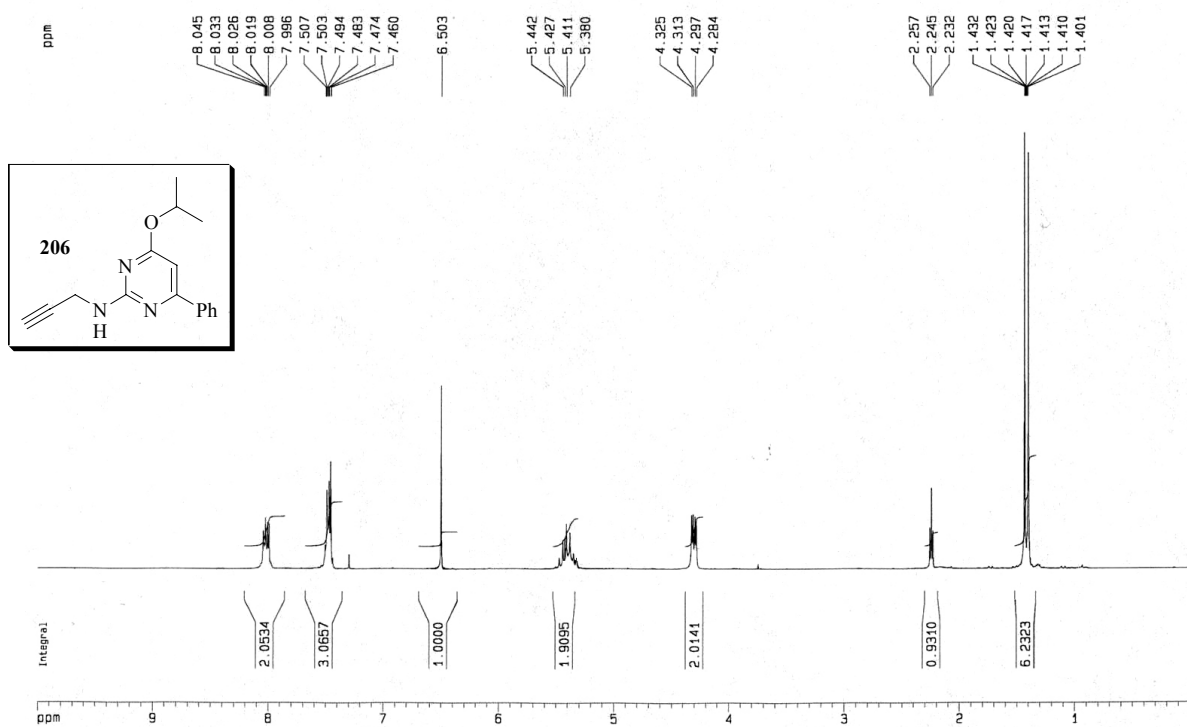
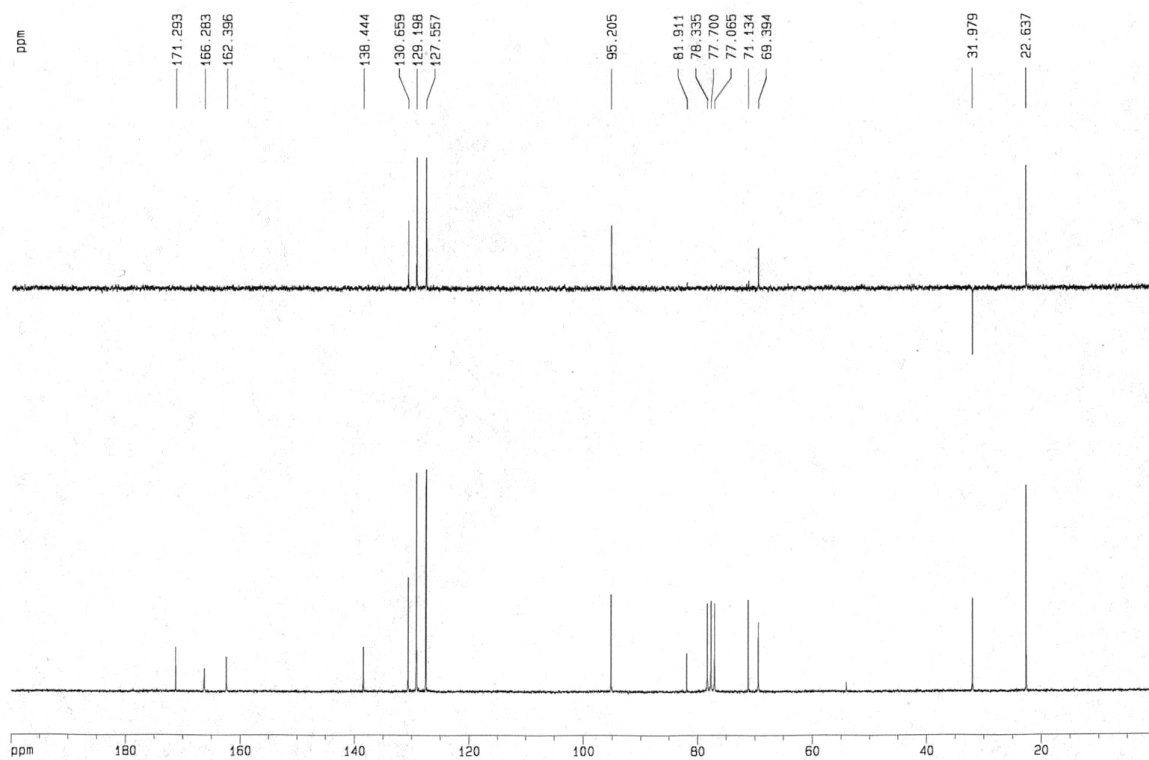
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3)

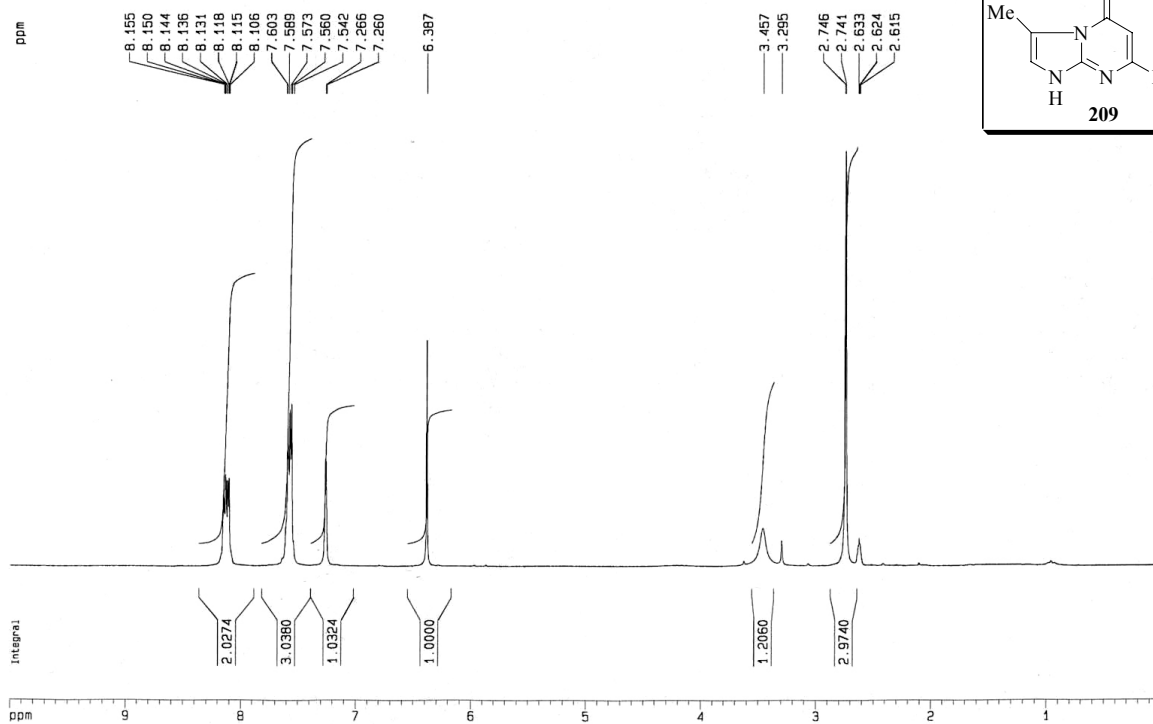
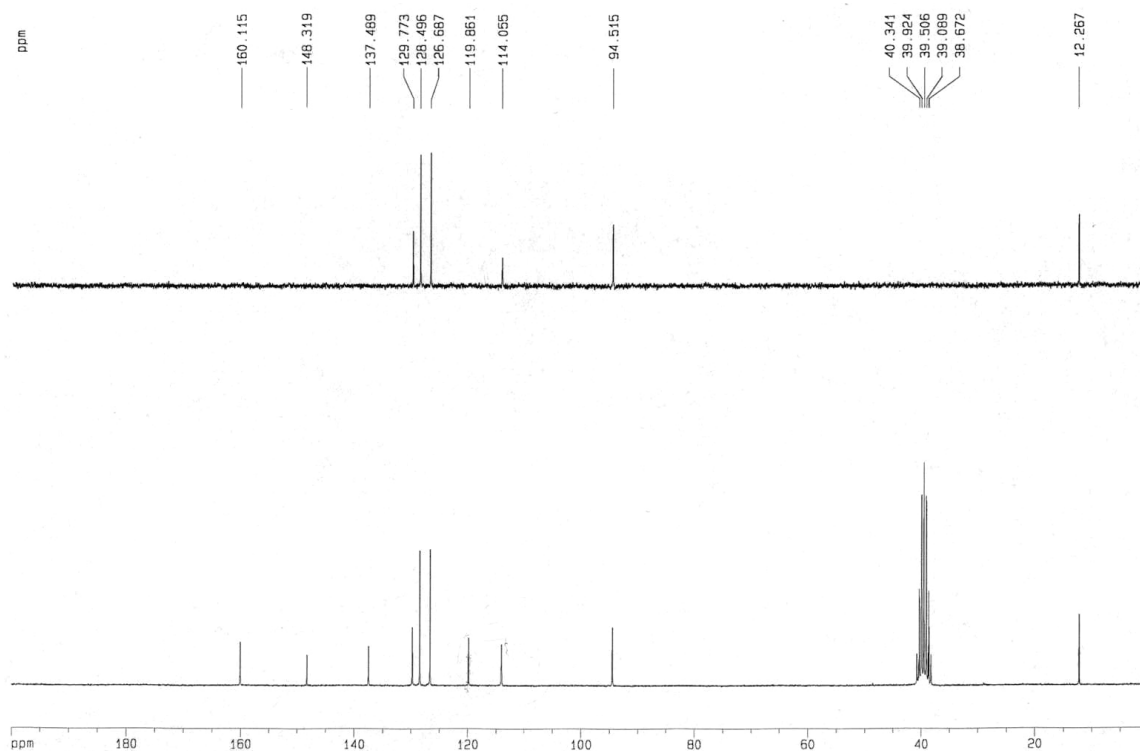
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)

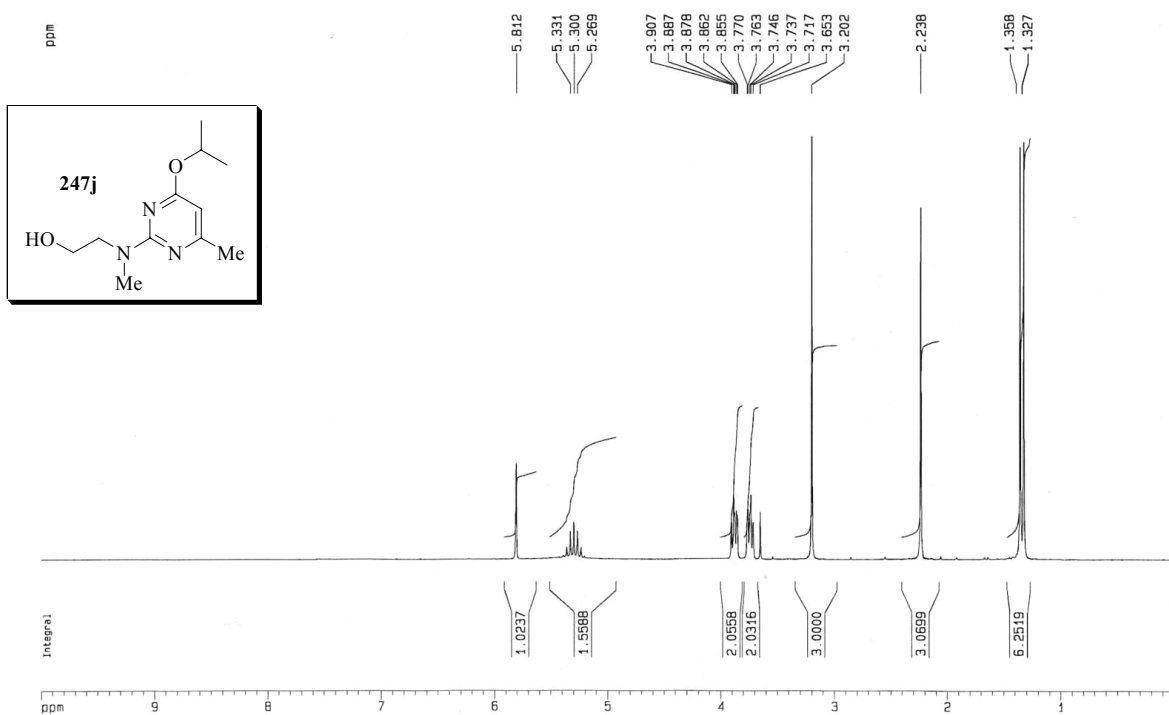
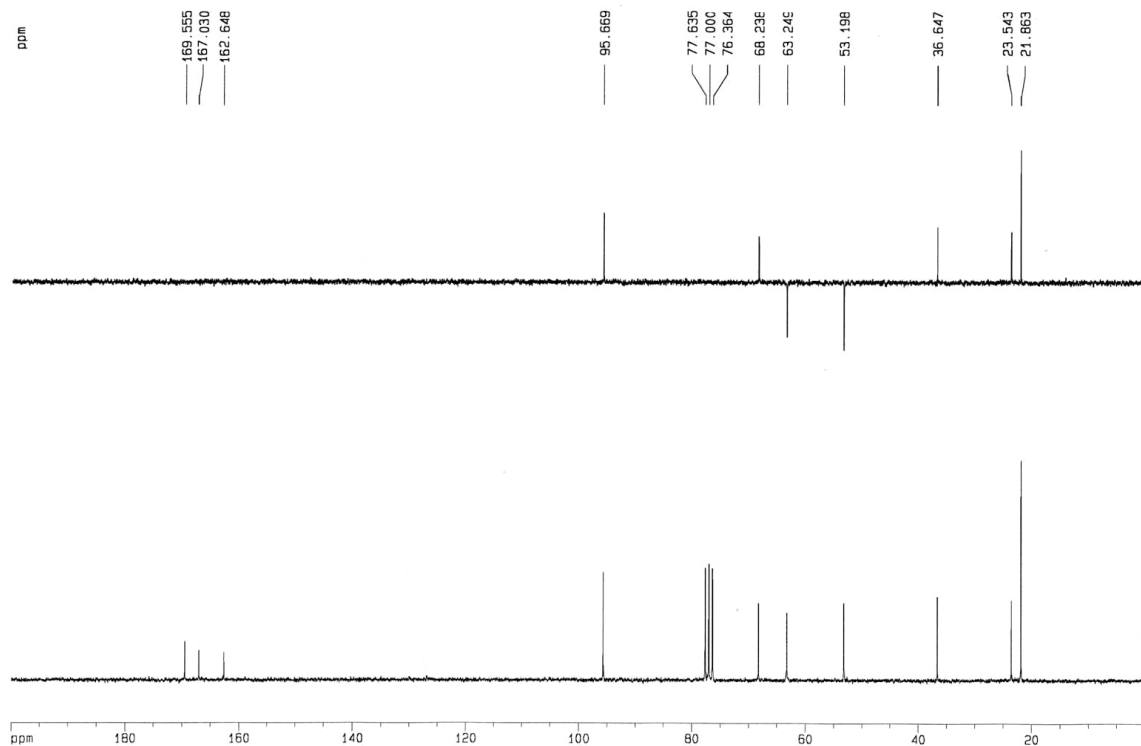
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃)¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃)

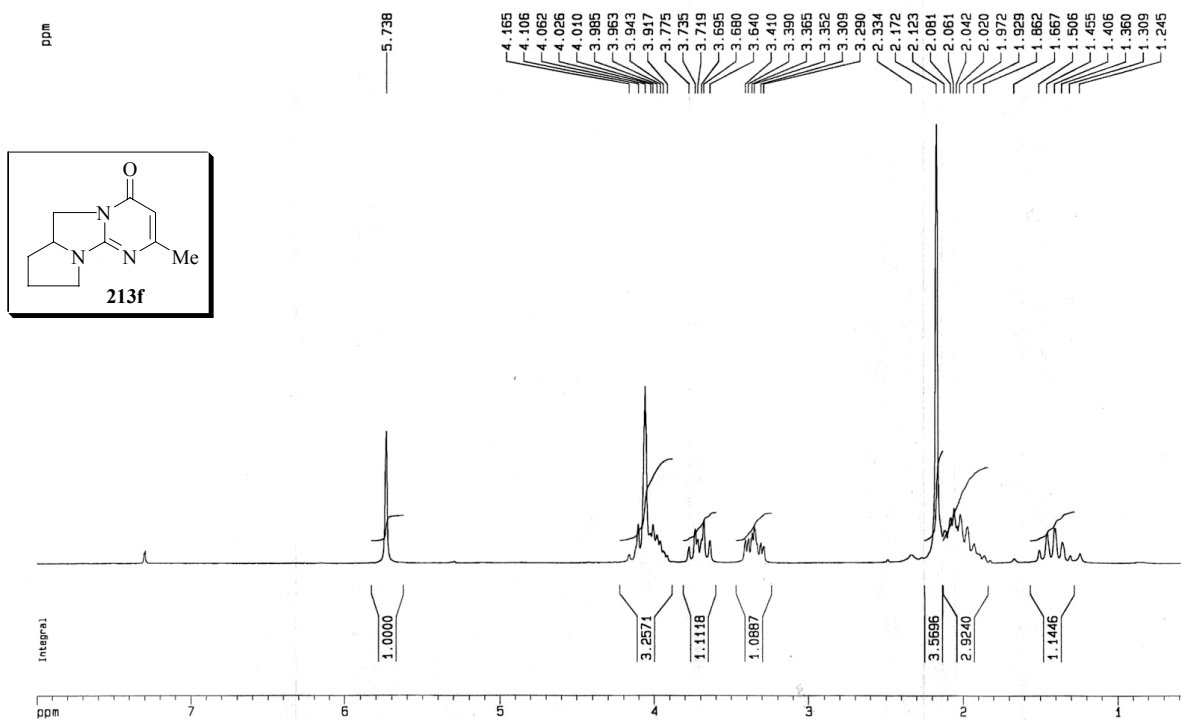
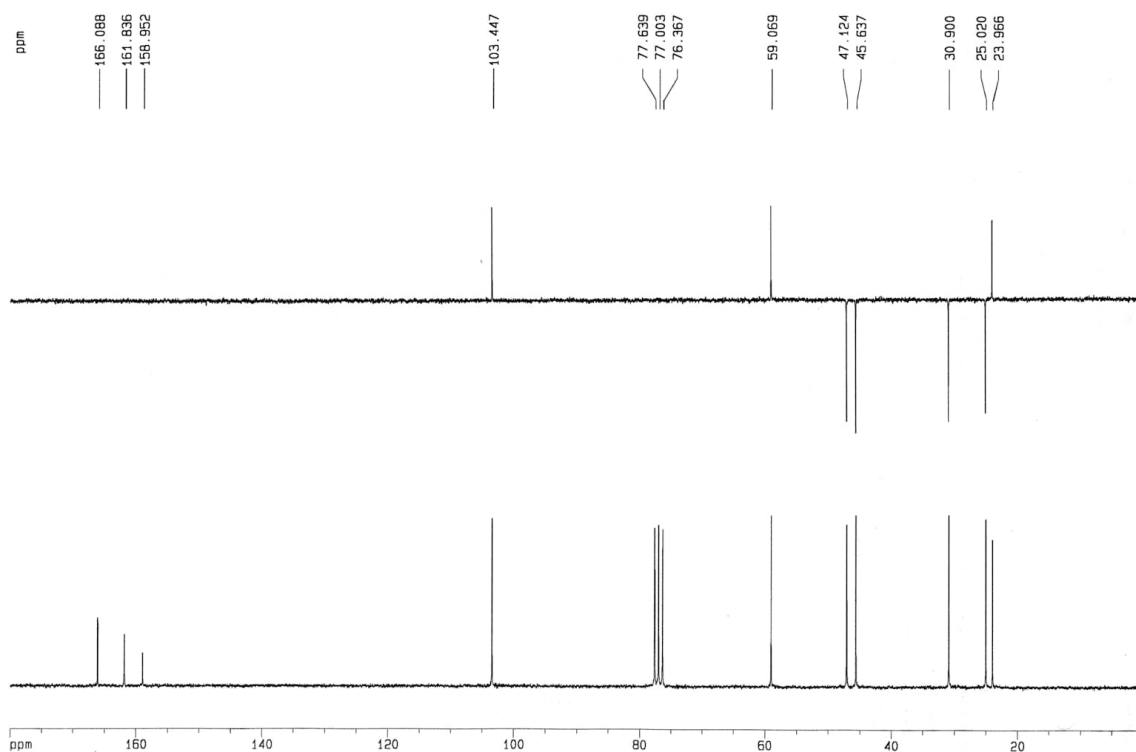
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)

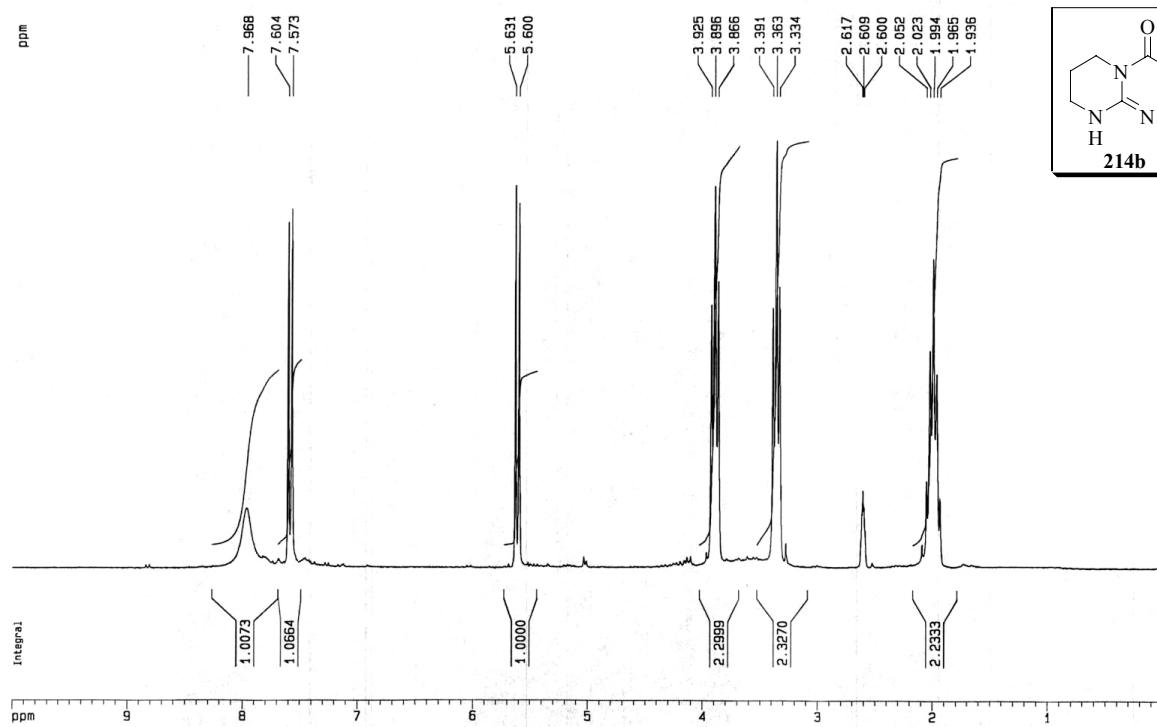
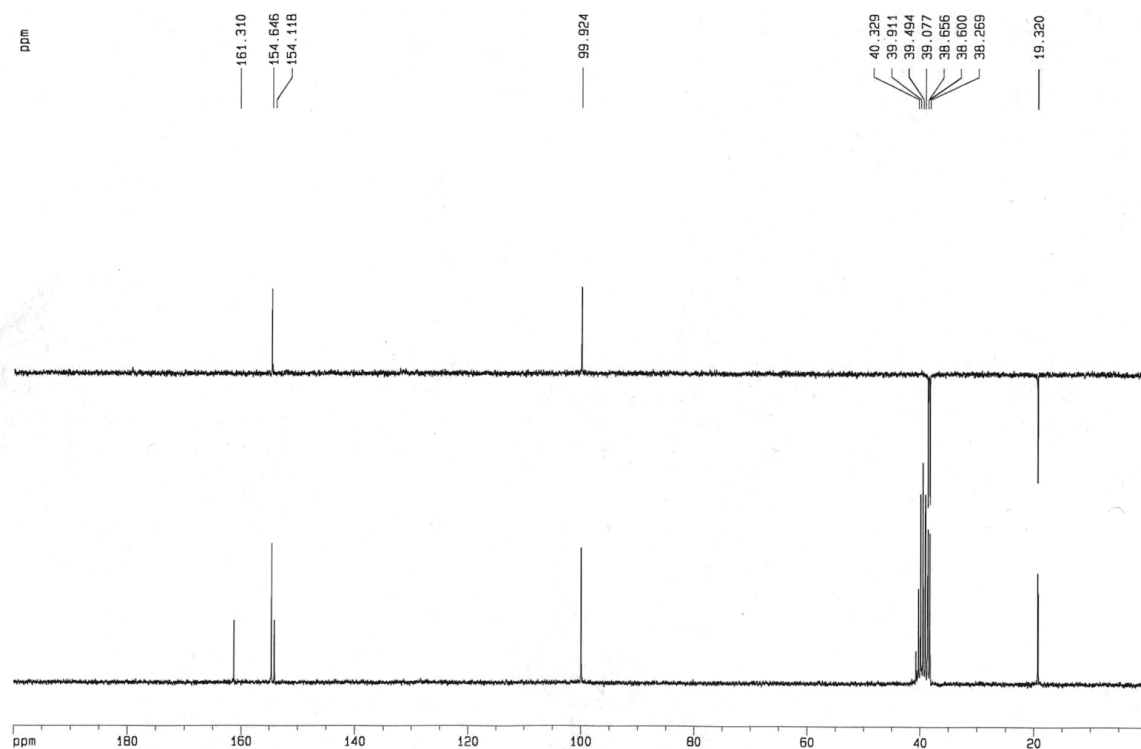
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆)¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d₆)

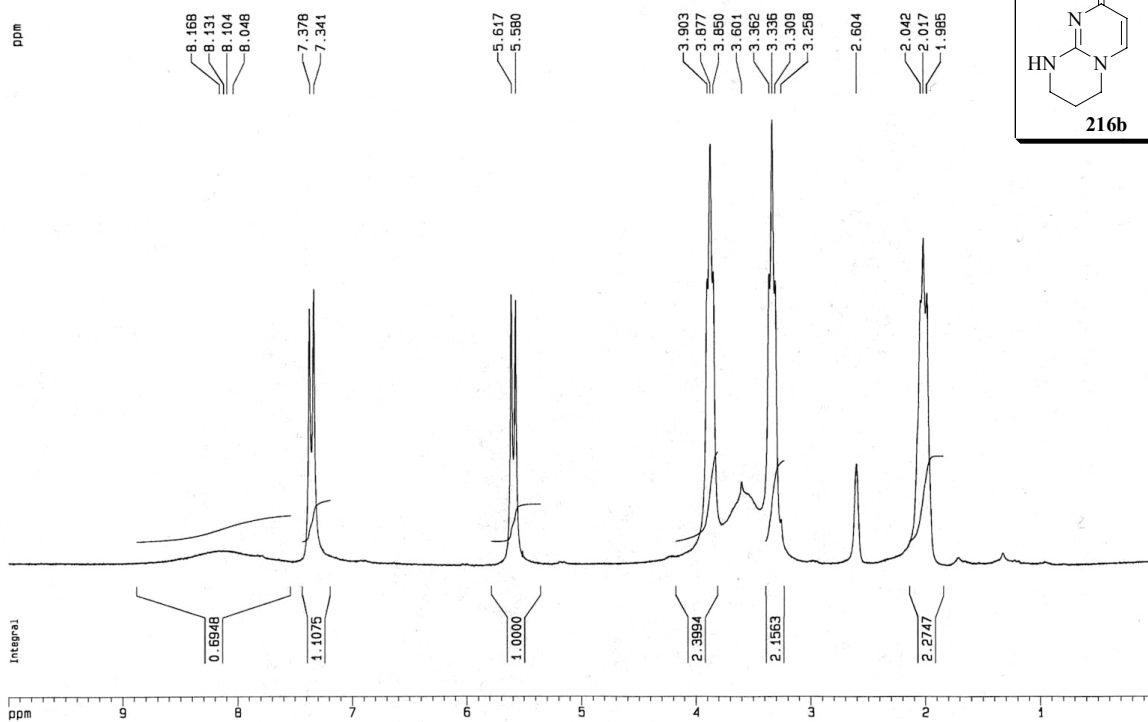
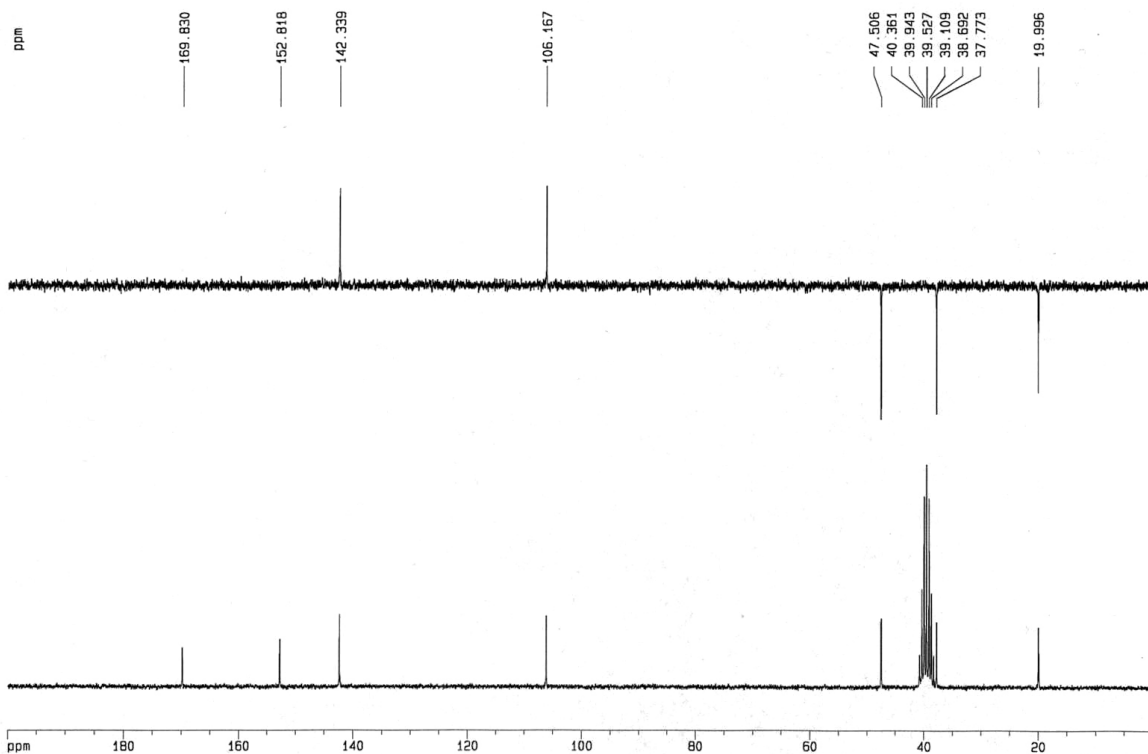
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3)

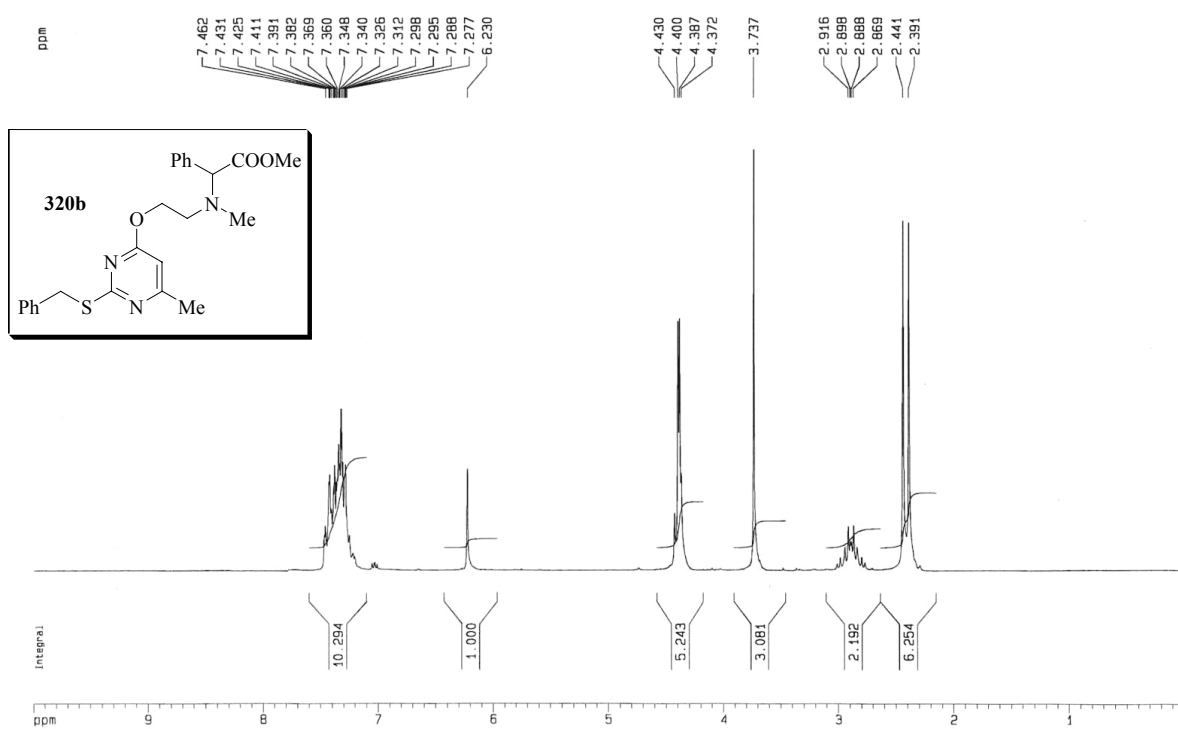
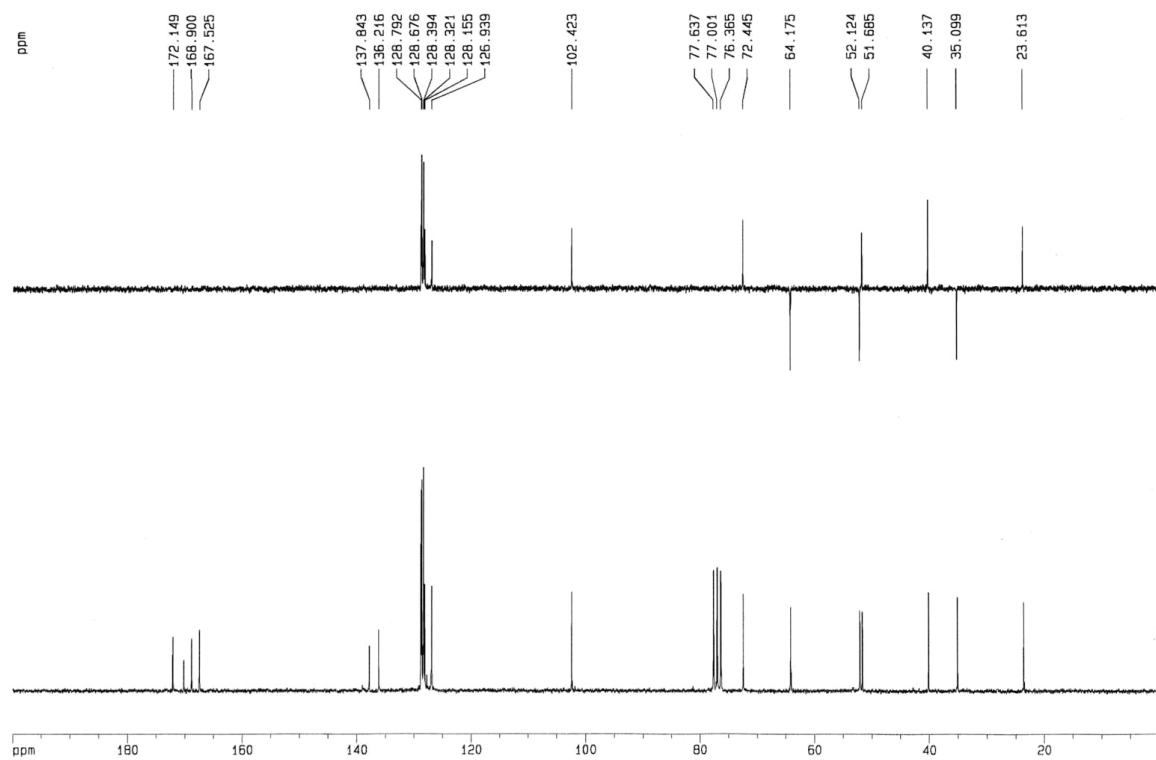
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO- d_6) $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DMSO- d_6)

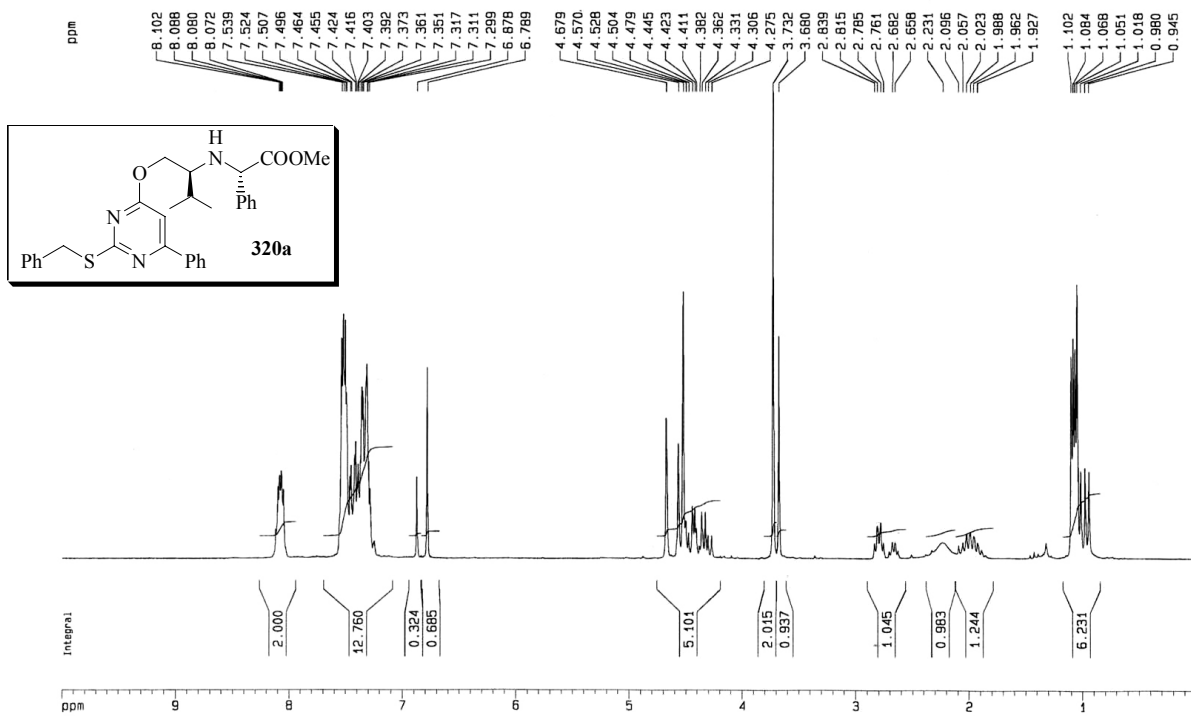
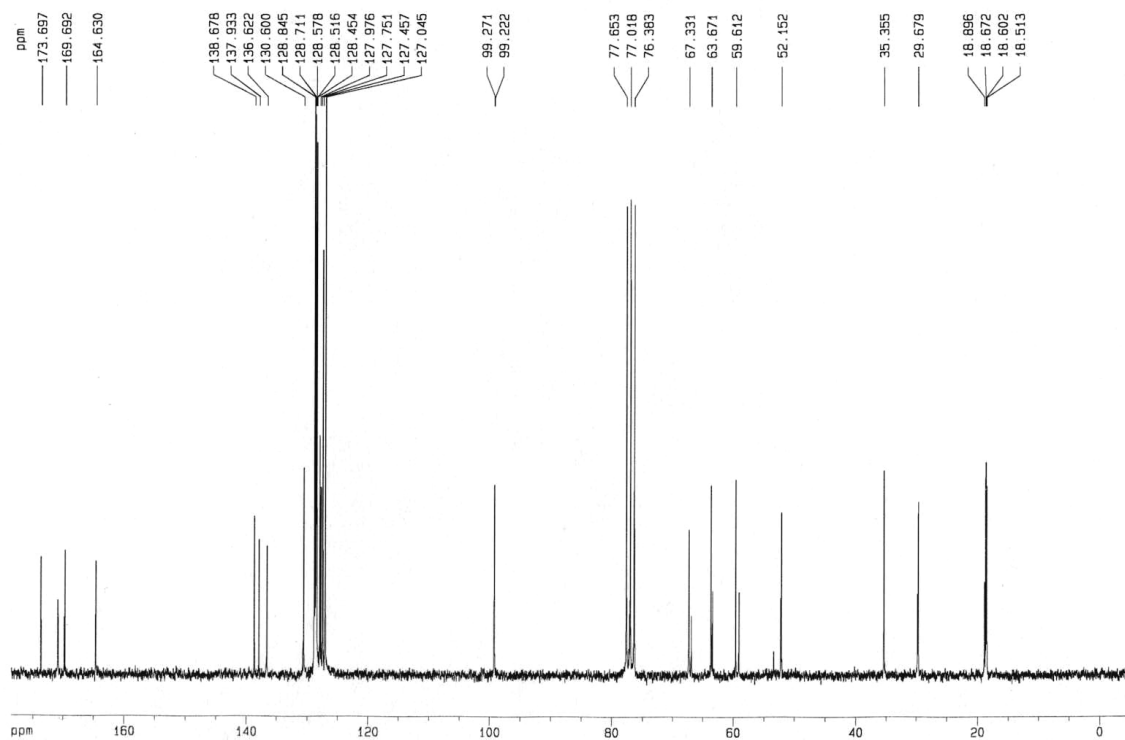
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)

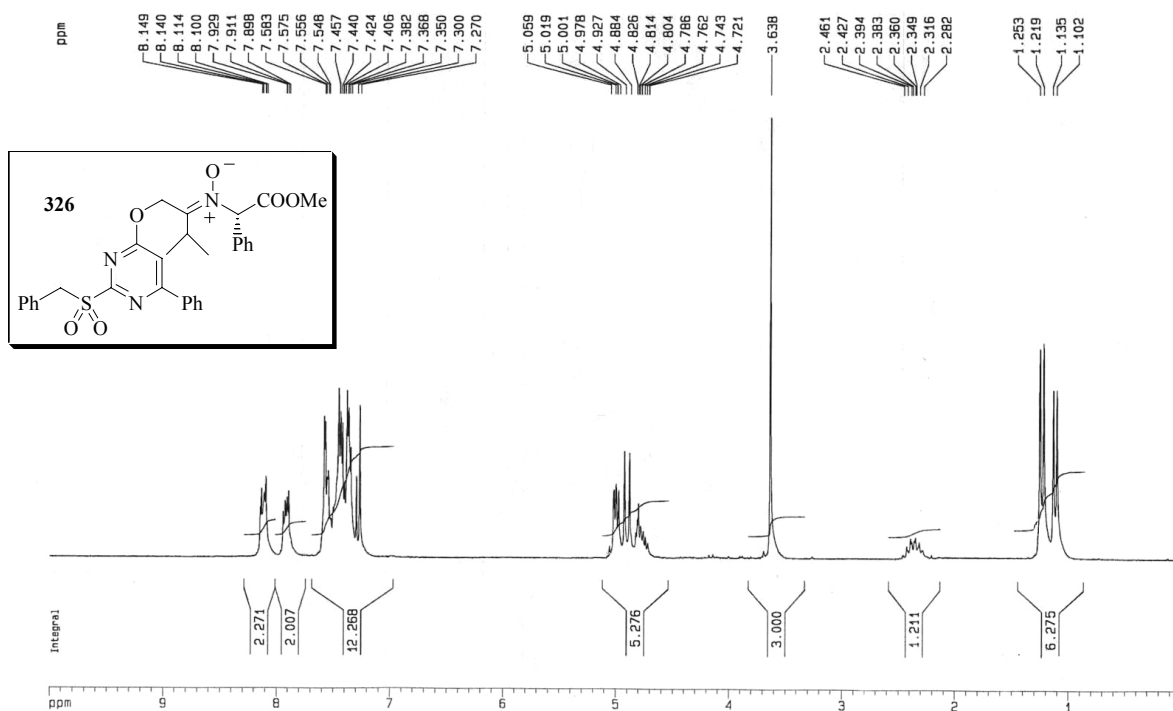
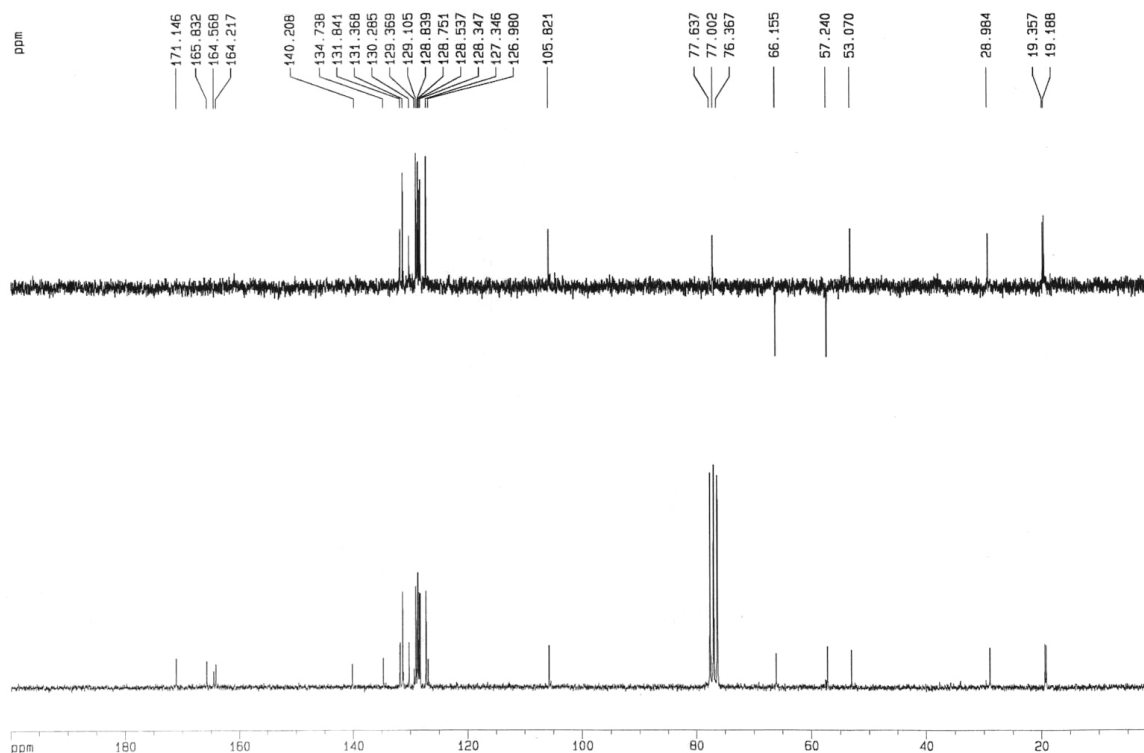
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃)¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃)

^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6) ^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO- d_6)

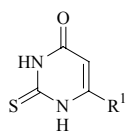
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO- d_6) $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DMSO- d_6)

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3)

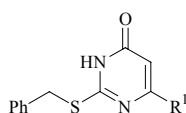
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃)¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)

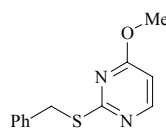
Annex II: Índex de molècules



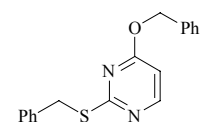
133a R¹ = H
 133b R¹ = Ph
 133c R¹ = Me



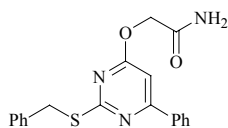
141a R¹ = H
 141b R¹ = Ph
 141c R¹ = Me



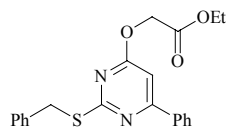
142a



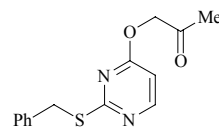
142b



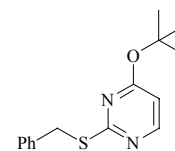
142c



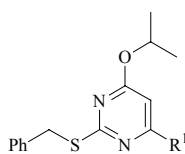
142d



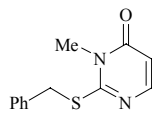
142e



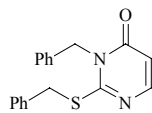
142f



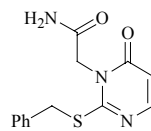
142g R¹ = H
 142h R¹ = Ph
 142i R¹ = Me



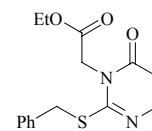
143a



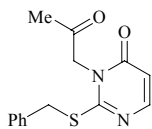
143b



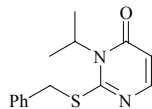
143c



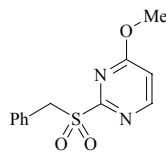
143d



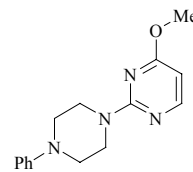
143e



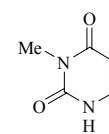
143g



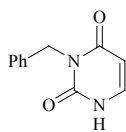
144



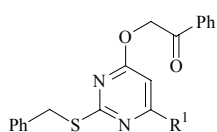
146



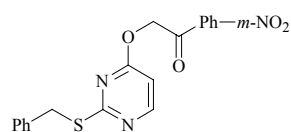
148a



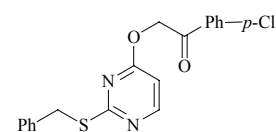
148b



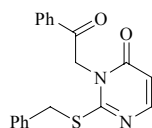
153a R¹ = H
 153b R¹ = Ph



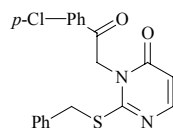
153c



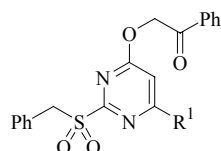
153d



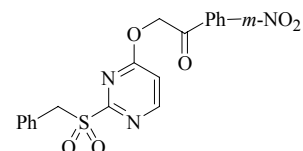
154a



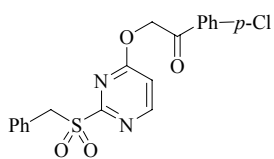
154d



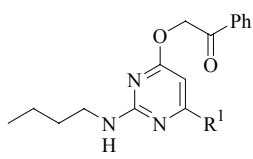
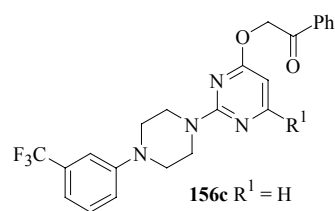
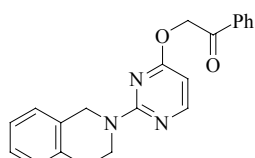
155a R¹ = H
 155b R¹ = Ph



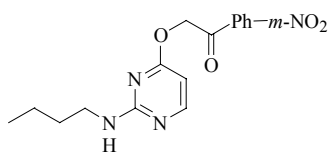
155c



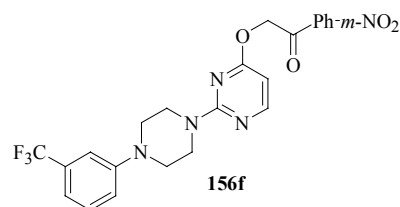
153d

156a R¹ = H156b R¹ = Ph156c R¹ = H156k R¹ = Ph

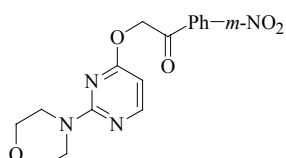
156d



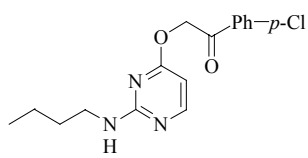
156e



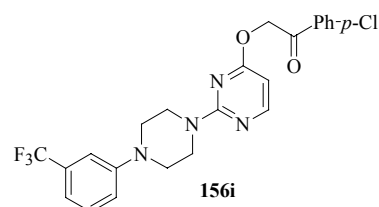
156f



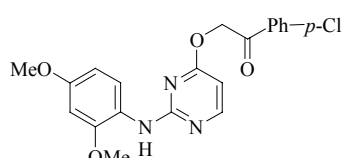
156g



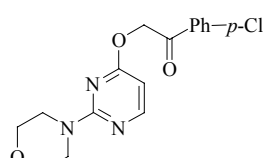
156h



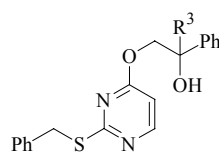
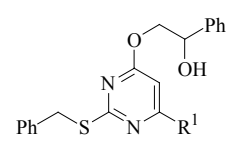
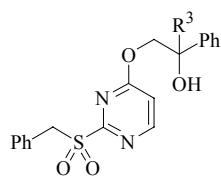
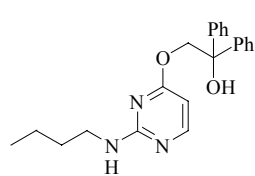
156i



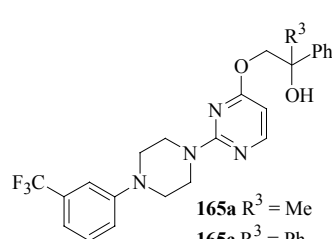
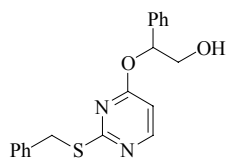
156j



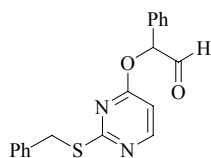
156l

160a R³ = Me160b R³ = Ph161a R¹ = H161b R¹ = Ph164a R³ = Me164b R³ = Ph

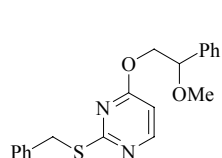
165a

165a R³ = Me165c R³ = Ph

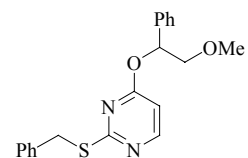
166a



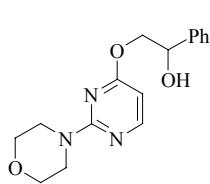
169



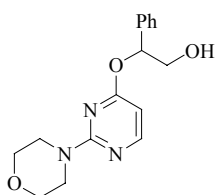
170



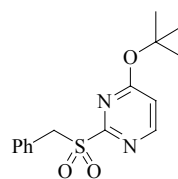
171



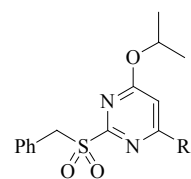
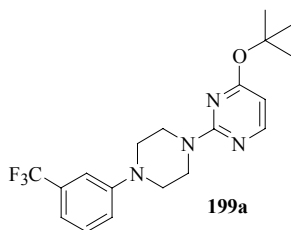
174



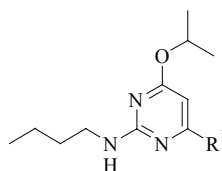
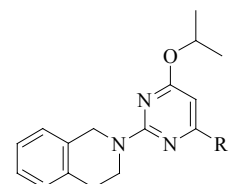
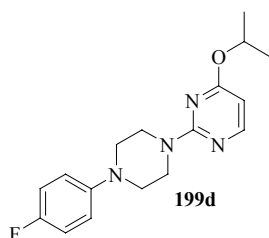
175



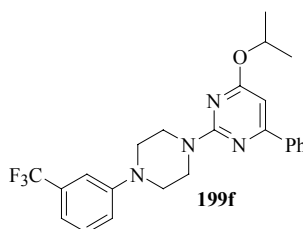
188a

188b R¹ = H188c R¹ = Ph188d R¹ = Me

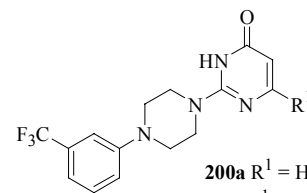
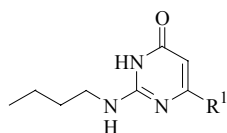
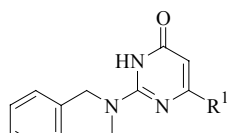
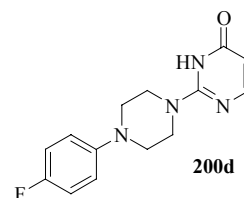
199a

199b R¹ = H199e R¹ = Ph199c R¹ = H199g R¹ = Ph

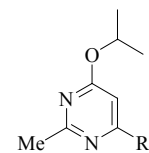
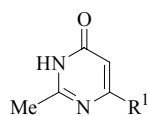
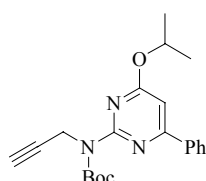
199d



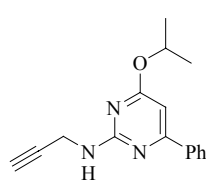
199f

200a R¹ = H200f R¹ = Ph200b R¹ = H200e R¹ = Ph200c R¹ = H200g R¹ = Ph

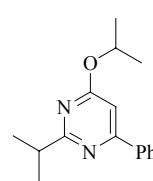
200d

201a R¹ = H201b R¹ = Ph202a R¹ = H202b R¹ = Ph

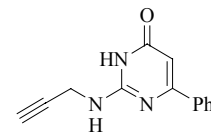
205a



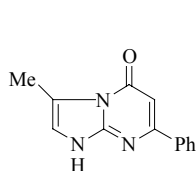
205b



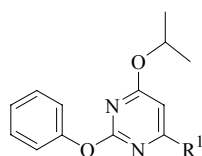
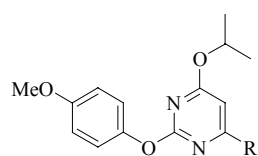
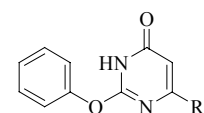
206

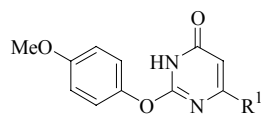


207a

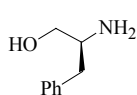


208

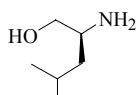
211a R¹ = H211b R¹ = Ph211c R¹ = H211d R¹ = Ph212a R¹ = H212b R¹ = Ph



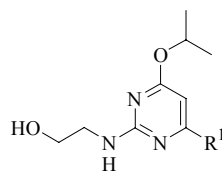
212c R¹ = H
212d R¹ = Ph



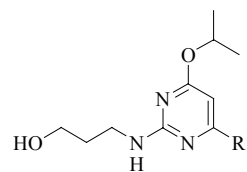
246c



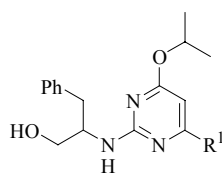
246d



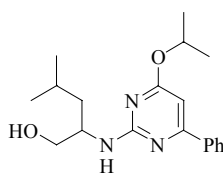
247a R¹ = H
247b R¹ = Me



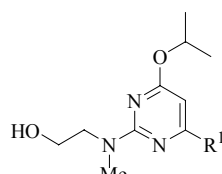
247c R¹ = H
247d R¹ = Me



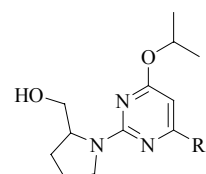
247e R¹ = H
247f R¹ = Ph
247g R¹ = Me



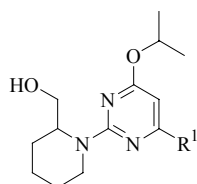
247h



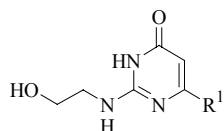
247i R¹ = Ph
247j R¹ = Me



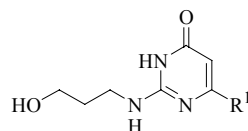
247k R¹ = H
247l R¹ = Me



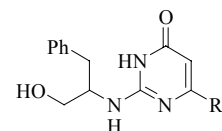
247m R¹ = H
247n R¹ = Me



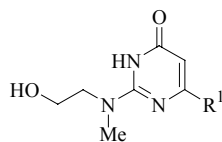
248a R¹ = H
248b R¹ = Me



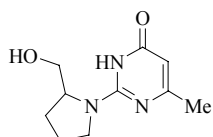
248c R¹ = H
248d R¹ = Me



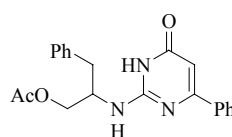
248e R¹ = H
248f R¹ = Ph
248g R¹ = Me



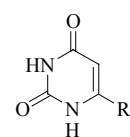
248h R¹ = Ph
248i R¹ = Me



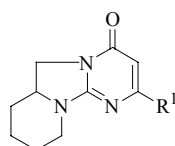
248j



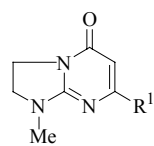
250



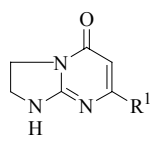
251a R¹ = H
251b R¹ = Me



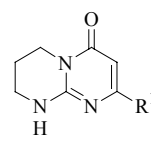
213a R¹ = H
213b R¹ = Me



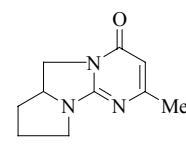
213c R¹ = Ph
213e R¹ = Me



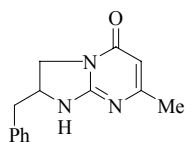
213d R¹ = Me
213g R¹ = H



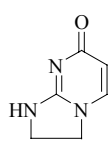
214a R¹ = Me
214b R¹ = H



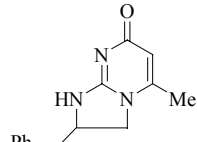
213f



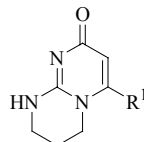
213h



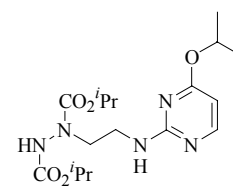
215a



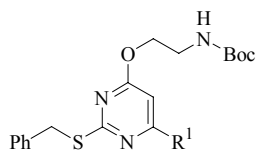
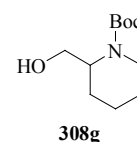
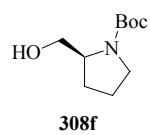
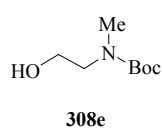
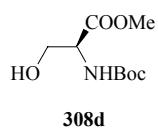
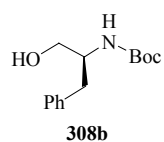
215b



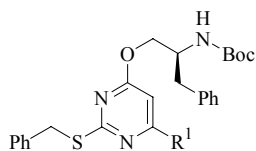
216a R¹ = Me
216b R¹ = H



254

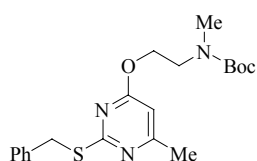
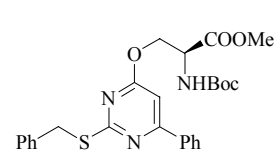
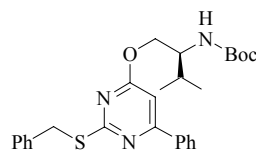


309b R¹ = Ph

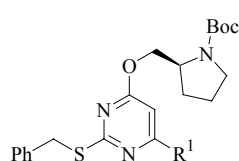


309d R¹ = Ph

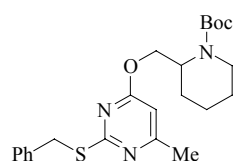
309e R¹ = Me



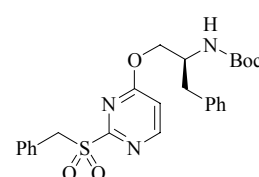
309h



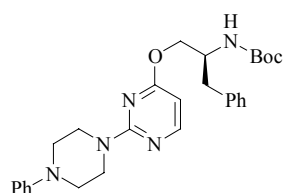
309j R¹ = Ph



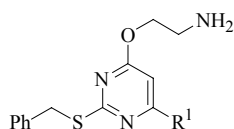
309k



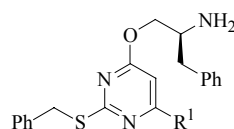
316



317

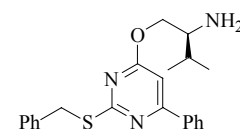


310b R¹ = Ph

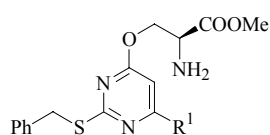


310d R¹ = Ph

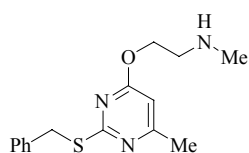
310e R¹ = Me



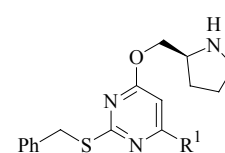
310f



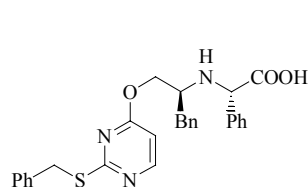
310g



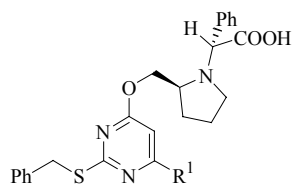
310h



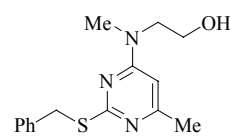
310j R¹ = Ph



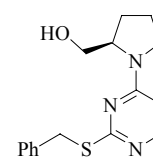
311c



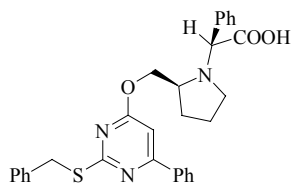
311e R¹ = Ph



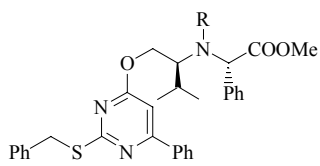
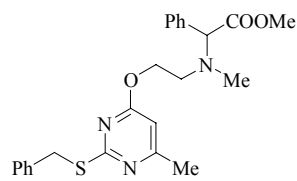
318a



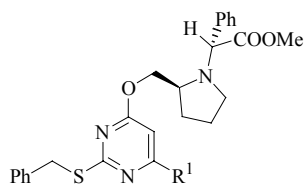
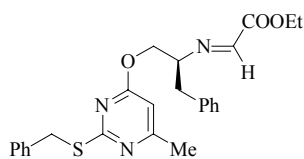
318b



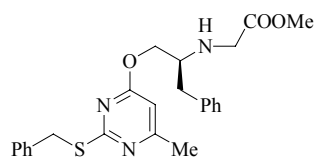
319b

320a, R = H
321, R = Me

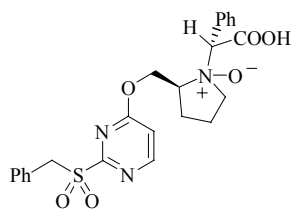
320b

320c R¹ = H
320d R¹ = Ph

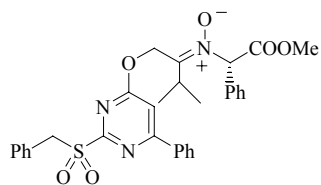
322



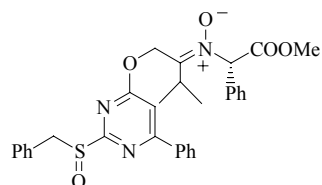
323



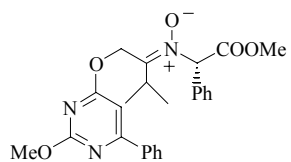
324



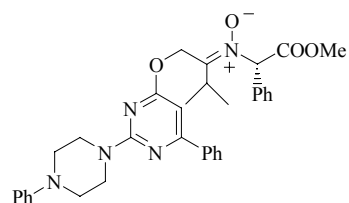
326



327



333



334