

Síntesis de nuevas pirimidinas funcionalizadas con potenciales propiedades optoelectrónicas

Luis Carlos Longas Lalinde

Proyecto de grado presentado como requisito parcial para optar
al título de Químico

Asesor: Jaime A. Portilla Salinas, Ph.D

Palabras clave:

Pirimidina, Halogenación, sustitución nucleofílica aromática, sales de diazonio, reacción de Wittig y reacción de acoplamiento cruzado de Heck.

**Universidad de Los Andes
Facultad de Ciencias
Departamento de Química
Diciembre de 2011**

A mis padres Ana Maria y Oscar, mi hermana Ana Maria, toda mi familia y amigos por ser mi fuente de apoyo y perseverancia.

Agradecimientos

Al profesor Jaime Portilla por su apoyo y colaboración en este trabajo de investigación y a su grupo de investigación GICOBIOORG ya que de una u otra manera me colaboraron en la culminación de este trabajo de investigación.

Al personal de laboratorio del departamento por su ayuda en los análisis y por su paciencia en la obtención de los mismos.

A mis compañeros del departamento por brindarme su compañía, colaboración y amistad.

A la universidad de Jaén, España por los análisis realizados

Tabla de contenido

	Página
Resumen	
1. Introducción	1
2. Objetivos	1
2.1 General	1
2.2 Específicos	1
3. Antecedentes	2
3.1 Bases nitrogenadas en ácidos nucleicos	2
3.2 Pirimidinas y derivados	3
3.3 Reacciones de condensación y de acoplamiento	5
3.3.1 Reacción de acoplamiento cruzado de Heck	6
3.3.2 Reacción de Wittig	6
4. Planteamiento del problema	7
5. Discusión de resultados	8
6. Conclusiones	15
7. Sección experimental	16
8. Bibliografía	19

Lista de figuras

	Página
Figura 1. ADN y hélice	2
Figura 2. Nucleótido	2
Figura 3. Timina 2 , Citosina 3 , Uracilo 4 , Adenina 5 y Guanina 6	3
Figura 4. Espectro masas (IE, 70 eV) y fragmentación característica del aldehído 30	8
Figura 5. Espectro masas (IE, 70 eV) y fragmentación característica del compuesto 48	9
Figura 6. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 48 , CDCl ₃ , 400 MHz	10
Figura 7. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 48 , CDCl ₃ , 100 MHz	10
Figura 8. Espectro masas (IE, 70 eV) y fragmentación característica del disulfuro de bencilo	11
Figura 9. Espectro masas (IE, 70 eV) y fragmentación característica del alqueno 49	12
Figura 10. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 49 , DMSO-d ₆ , 90 MHz	12
Figura 11. Espectro masas (IE, 70 eV) y fragmentación característica del compuesto 51b	13
Figura 12. Espectro masas (IE, 70 eV) y fragmentación característica del compuesto 51c	13
Figura 13. Espectro masas (IE, 70 eV) y fragmentación característica del compuesto 51d	14
Figura 14. Espectro masas y fragmentación característica del compuesto 52c	15
Figura 15. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 52b , CDCl ₃ , 90 MHz	15

Lista de esquemas

	Página
Esquema 1. Biosíntesis del UMP	3
Esquema 2. Biosíntesis de la citosina	4
Esquema 3. Síntesis de pirimidinas fluoradas según Fustero y colaboradores	4
Esquema 4. Síntesis de formilpirimidinas utilizando el reactivo Vilsmeier-Haack	5
Esquema 5. Síntesis de 2-amino-4,6-dicloro-5-formilpirimidina 29	5
Esquema 6. Síntesis de pirimidinas por medio de la reacción de Biginelli	5
Esquema 7. Reacción de Heck	6
Esquema 8. Reacción de Heck utilizando acetato de paladio como catalizador	6
Esquema 9. Reacción de Wittig	6
Esquema 10. Usos de la reacción de Wittig par la síntesis de dipirido[1,2-a:2',3'-d]pirimidinona 47	7
Esquema 11. Aproximación propuesta para la síntesis de 5-vinilpirimidina 49	7
Esquema 12. Síntesis de yoduros de arilo 51	7
Esquema 13. Estudio de la reacción de Heck para formar las alquenilpirimidinas 52	8
Esquema 14. Reacción para la obtención del aldehído precursor 48	9
Esquema 15. Reacción de Wittig para lo obtención del alqueno terminal 49	11
Esquema 16. Reacción de Heck para la obtención de alquenos conjugados	14

Lista de abreviaturas y acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ATP	Adenosín trifosfato
CC	Cromatografía de columna
CCD	Cromatografía de capa delgada
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
Et	Radical etilo
Et₃N	Trietilamina
EtOH	Etanol
FAD	Ácido dihidroorótico deshidrogenasa (Dinucleótido de flavina-adenina)
Gln	Glutamina
Glu	Glutamato
h	Hora
IR	Infrarrojo
LDA	Diisopropilamida de litio
min	Minutos
MeCN	Acetonitrilo
MeO	Radical metoxi
MeOH	Metanol
NAD	Enzima deshidrogenasa (Dinucleótido de nicotinamida y adenina)
Ph	Radical fenilo
p-p-p	Trifosfato
PPh₃	Trifenilfosfina
PRPP	5-fosforibosil- α -pirofosfato
p-TsOH·H₂O	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear Protónica

t-BuOK	Terc-butóxido de potasio
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UDP	Uridina-5'-difosfato
UMP	Uridina-5'-monofosfato
UTP	Uridina-5'-trifosfato

Resumen

En este trabajo se describe la síntesis de nuevas dibencilmercapto pirimidinas con posibles propiedades electroquímicas o de interés biológico. Esto con el fin de poder analizar la utilidad de estos compuestos en aplicaciones de nuevos materiales conductores de naturaleza orgánica como en diversos instrumentos con aplicaciones eléctricas como materiales conductores y elementos fotovoltaicos.

Además de esto, los compuestos sintetizados son pirimidinas con grupos bencilmercaptanos en sus posiciones 4 y 6, razón por la cual estos nuevos compuestos pueden presentar alguna actividad biológica, que pueden ser analizados, pero no están dentro de los objetivos del presente trabajo.

Aunque estos son estudios posteriores que se pueden llevar a cabo, el objetivo principal de este trabajo es la síntesis de los compuestos. Para la obtención de los diferentes compuestos se parte de un reactivo comercial, el 2-amino-4,6-dihidroxipirimidina, a partir del cual se realizan diversas reacciones para obtener el aldehído precursor (2-amino-4,6-dicloro-5-formilpirimidina). Este es finalmente utilizado en la síntesis de los diferentes compuestos por medio de reacciones de Wittig, de Knoevenagel y de acoplamiento cruzado de Heck.

1. Introducción

Una gran variedad de compuestos heterocíclicos nitrogenados (azoles, diazinas, triazinas, quinolinas, entre otros) son utilizados en la industria como pesticidas,¹ fármacos,² y alcaloides.³ También son utilizados en el laboratorio como bases y como precursores en la síntesis de estructuras más complejas. Las purinas y pirimidinas son heterociclos bastante estudiados por su importancia biológica, ya que están presentes en los ácidos nucleicos (ADN y ARN), es decir que hacen parte del material genético en los seres vivos.⁴

La diferencia estructural entre estas bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos es que las pirimidinas contienen un sólo anillo, mientras que las purinas o imidazo[4,5-*d*]pirimidinas contienen una estructura heterocíclica fusionada.

Por otra parte, las pirimidinas son compuestos versátiles en síntesis orgánica,⁵ razón por la cual este trabajo se enfoca en la obtención de una serie de nuevas pirimidinas con potenciales propiedades optoelectrónicas para el desarrollo de nuevos materiales orgánicos. Además, el potencial biológico de las pirimidinas posibilitaría su estudio en el tratamiento de diversas enfermedades. Con la obtención de este heterociclo se posibilita el estudio de sus propiedades optoelectrónicas (electroquímica y de fluorescencia), ya que por la posible diversidad estructural introducida se modificarían considerablemente estas propiedades.

Para la síntesis de las nuevas pirimidinas se utilizaron diferentes reacciones, tales como la formilación de Vilsmeier-Haack, sustitución nucleofílica aromática, reacciones de Wittig y reacciones de acoplamiento cruzado de Heck catalizadas por reactivos de paladio.

2. Objetivos

2.1. General

Preparar una nueva serie de pirimidinas funcionalizadas a partir de 2-amino-4,6-dihidroxipirimidina, como posibles compuestos con propiedades optoelectrónicas o biológicas.

2.2. Específicos

- Sintetizar 2-amino-4,6-dibencilmercapto-5-formilpirimidina como reactivo precursor para la síntesis de la nueva serie de pirimidinas funcionalizadas.
- Sintetizar 2-amino-4,6-dibencilmercapto-5-formilpirimidina a partir de 2-amino-4,6-dicloro-5-formilpirimidina, con el objetivo de incorporar diversidad molecular en la pirimidina, además de mejorar su solubilidad en disolventes orgánicos.

- Estudiar la reactividad del aldehído pirimidínico en la reacción de Wittig para obtener un alqueno terminal y utilizar este alqueno en reacciones de Heck con el fin de obtener sistemas de conjugación extendida conteniendo el núcleo pirimidínico.
- Establecer las condiciones óptimas para llevar a cabo cada una de las reacciones mencionadas y de este modo comprobar la generalidad de las mismas.
- Caracterizar los productos obtenidos por medio de diferentes técnicas espectroscópicas (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C) y de espectrometría de masas.
- Profundizar en el área de la síntesis orgánica teórica y experimentalmente.

3. Antecedentes

3.1. Bases nitrogenadas en ácidos nucleicos

El código genético de los seres humanos se encuentra en el ADN, que es una doble hélice unida por puentes de hidrógeno entre bases nitrogenadas complementarias que hacen parte de este biopolímero el cual contiene nucleótidos **1** como unidades monoméricas (Figura 2).

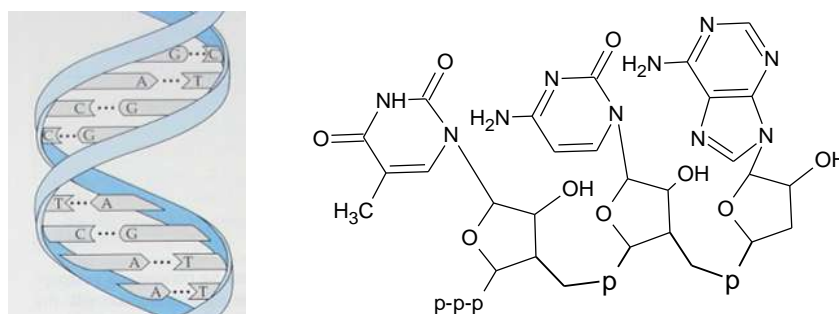


Figura 1. ADN y doble hélice⁴

Los nucleótidos en el ADN lo conforman un azúcar (deoxiribosa), un grupo fosfato y una base nitrogenada. La unión entre estos nucleótidos se da por medio de enlaces fosfato, que utilizan los grupos hidroxilo en posiciones 3' y 5' de la ribosa (Figura 1).

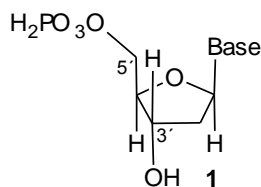


Figura 2. Nucleótido

Como ya se mencionó, las bases nitrogenadas se dividen en dos grupos, las que contienen el anillo pirimidínico **2-4** y las que contienen el anillo purínico **5 y 6** (Figura 3).

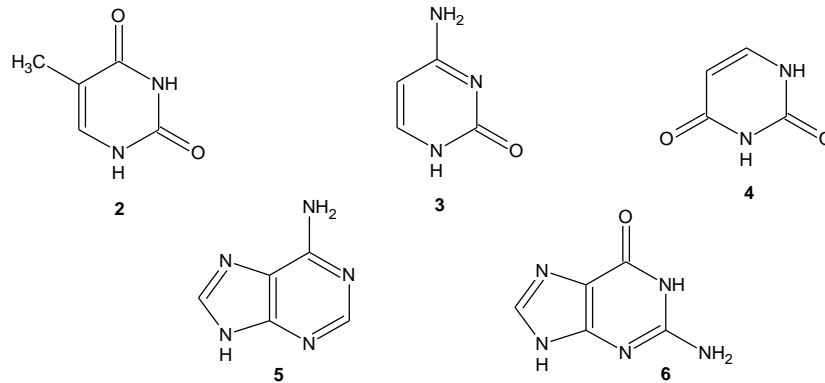
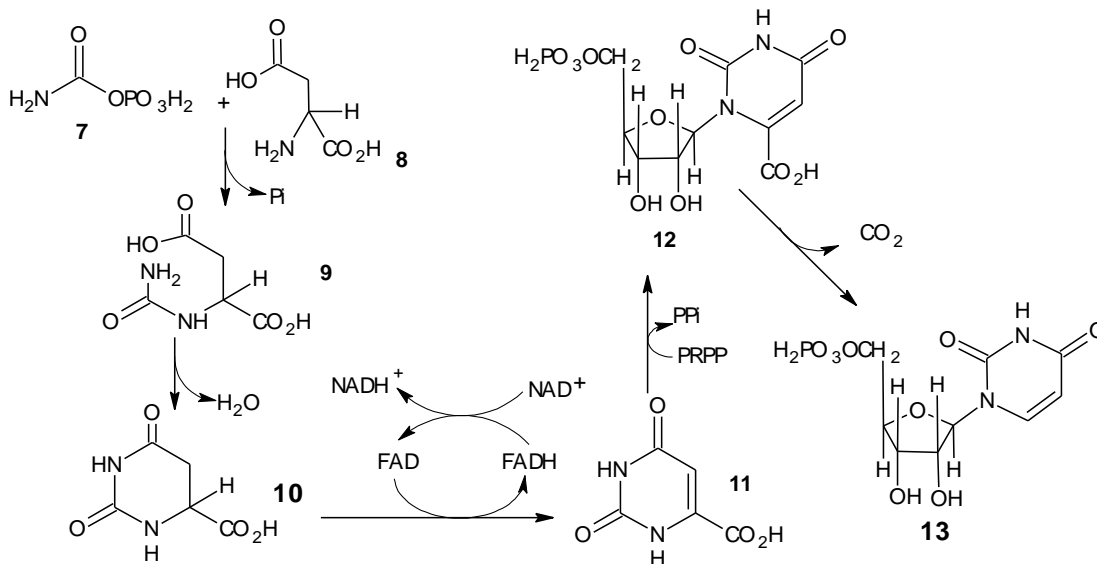


Figura 3. Timina **2**, Citosina **3**, Uracilo **4**, Adenina **5** y Guanina **6**

La citosina **3**, adenina **5** y guanina **6** se encuentran tanto en el ADN como en el ARN. La diferencia principal entre ellos radica en el azúcar (el ARN contiene ribosa y el ADN deoxiribosa) y en la cuarta base que contienen, ya que en el ARN la timina **2** (presente en el ADN) se reemplaza por uracilo **4**.

3.2. Pirimidinas y derivados

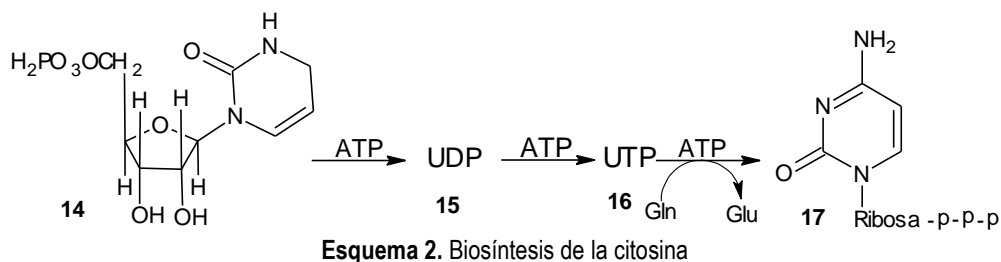
Todas las pirimidinas nucleosídicas son sintetizadas en el cuerpo humano. La síntesis se lleva a cabo a partir de carbamilo fosfato **7** y ácido aspártico **8**, y por reacciones posteriores se obtiene el precursor UMP **13**, utilizado para la síntesis de las pirimidinas ya mencionadas (Esquema 1)



Esquema 1. Biosíntesis del UMP

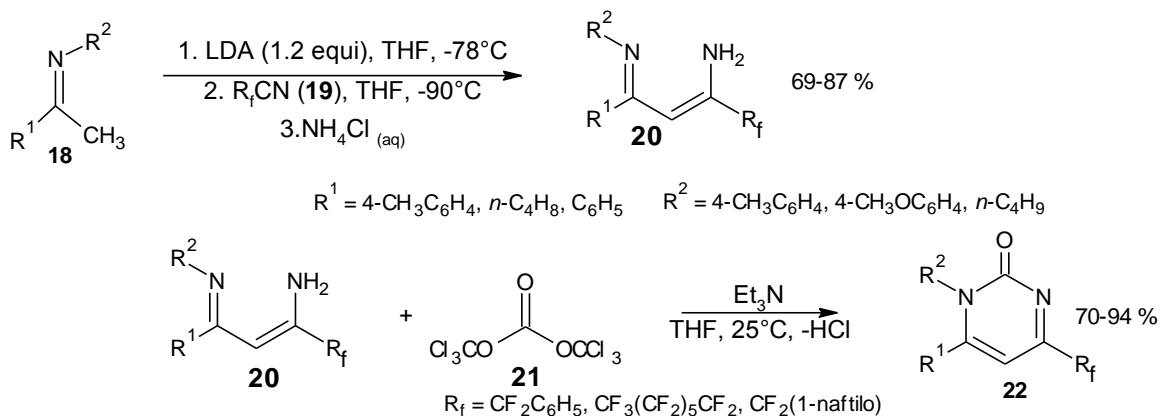
La biosíntesis inicia cuando el carbamilo fosfato **7** reacciona con ácido aspártico **8** formando ácido *N*-carbamilaspártico **9**, que por cierre anular catalizado por la enzima dihidroorotasa, conlleva a la formación de ácido dihidroorótico **10**. Posteriormente, la enzima flavina FAD cataliza la formación de

ácido orótico **11**, al remover dos átomos de hidrógeno de **10**. La flavina reducida es re-oxidada por la enzima NAD. El ácido orótico **11** hace desplazamiento nucleofílico del grupo pirofosfato en PRPP para después formar el enlace β -*N*-glicosídico, obteniéndose orotidina-5'-fosfato (ácido orotidílico) **12**, que finalmente se descarboxila para dar UMP **13** como precursor de los nucleótidos de citidina y timidina, como se muestra a continuación en la síntesis de citocina (Esquema 2).⁶

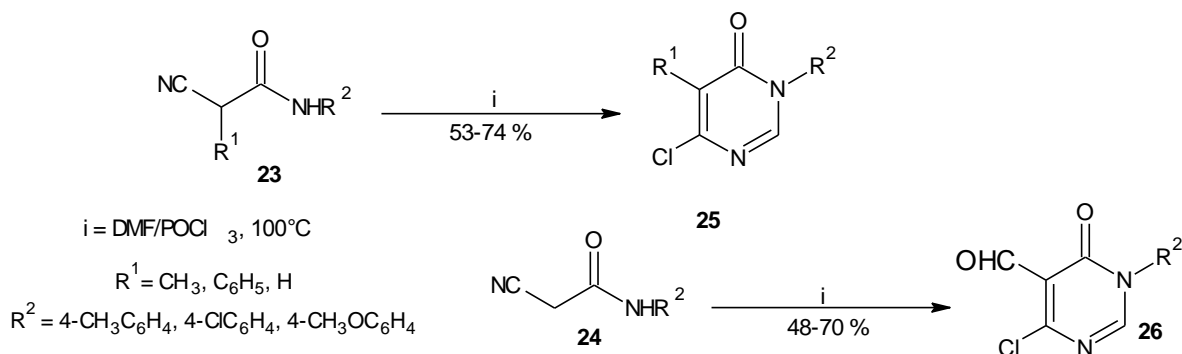


La fosforilación de UMP **14** con ATP se lleva a cabo en dos etapas, generando UDP **15** y UTP **16**. Este último reacciona con glutamina en presencia de ATP para la transferencia final del grupo amino a la base nitrogenada **17**.⁷

Aunque algunas pirimidinas se obtienen por biosíntesis, también es posible obtenerlas en el laboratorio utilizando diversos métodos conocidos. Un ejemplo interesante utiliza la condensación entre la imina **18** y el nitrilo fluorado **19** que forma el compuesto **20**, el cual reacciona con carbonato de triclorometilo **21** con el fin de obtener la pirimidina fluorada **22** (Esquema 3).⁸

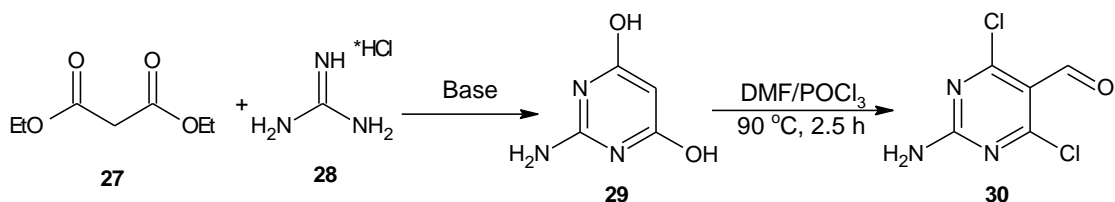


Una de las síntesis más recientes es la reportada por Zhang y colaboradores,⁹ quienes plantean una síntesis con DMF y POCl₃ (Reactivo Vilsmeier-Haack). Este tipo de síntesis presenta diversas ventajas como lo son condiciones simples de operación, tiempos de reacción cortos, amplio rango de sustancias obtenidas y buen rendimiento aislado de los productos (Esquema 4).



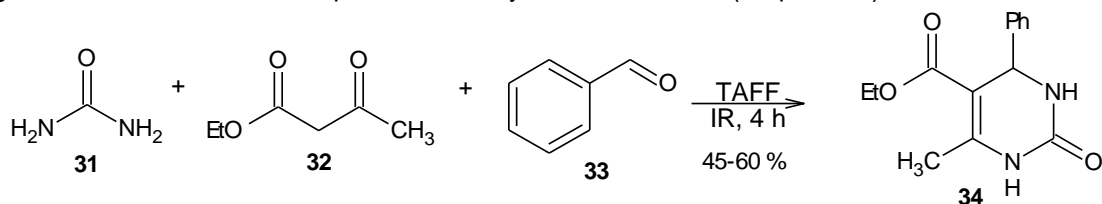
Esquema 4. Síntesis de formilpirimidinas utilizando el reactivo Vilsmeier-Haack

Otro ejemplo para la síntesis de formilpirimidinas es la que llevó a cabo Baraldi y colaboradores (Esquema 5),¹⁰ quienes sintetizaron 2-amino-4,6-dihidroxipirimidina **29** a partir de malonato de dietilo **27** y clorhidrato de guanidina **28**. Posteriormente, la pirimidina **29** se hizo reaccionar con el reactivo Vilsmeier-Haack, obteniéndose finalmente 2-amino-4,6-dicloro-5-formilpirimidina **30**.



Esquema 5. Síntesis de 2-amino-4,6-dicloro-5-formilpirimidina **29**

Además de estas rutas de síntesis, es posible obtener pirimidinas por medio de la reacción de Biginelli, utilizando úrea **31**, un β -cetoéster **32** y benzaldehído **33** (Esquema 6).¹¹



Esquema 6. Síntesis de pirimidinas por medio de la reacción de Biginelli

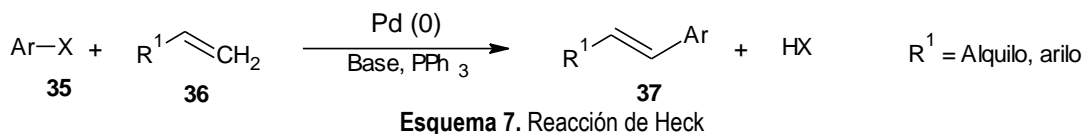
Algunas de estas reacciones mencionadas, como la que involucran el reactivo de Vilsmeier-Haack, permiten obtener pirimidinas funcionalizadas como las que se buscan en el presente trabajo. Además de reacciones que utilizan el reactivo de Vilsmeier-Haack, se llevarán a cabo reacciones de Wittig y de acoplamiento cruzado de Heck catalizado por reactivos de paladio.

3.3 Reacciones de acoplamiento de Heck y reacción de Wittig.

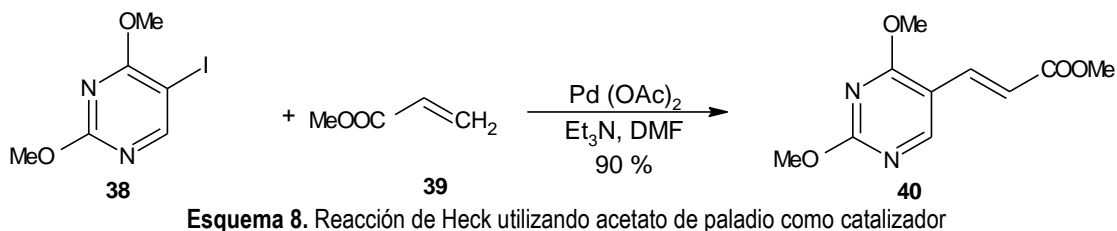
En el desarrollo de este trabajo se llevaron a cabo la reacción de olefinación de Wittig y de acoplamiento cruzado de Heck.

3.3.1 Reacción de acoplamiento cruzado de Heck

En la reacción de Heck se utiliza un haluro de arilo **35** y un alqueno terminal **36** como reactivos, con el fin de obtener alquenos sustituidos **37**. Esta reacción utiliza catalizadores de paladio (siendo el Pd (0) la especie catalíticamente activa), los cuales tienen ligandos de fosfinas u otros como cloruros, acetatos o acetilacetonatos cuando el paladio está como Pd (II).¹¹

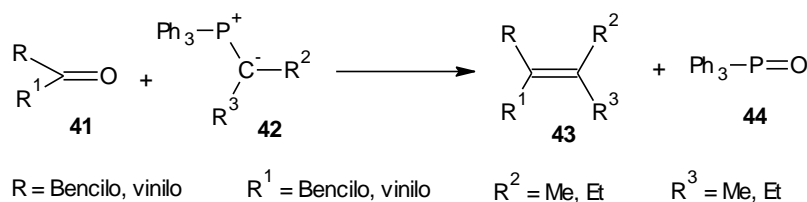


En un trabajo reciente se reportó un ejemplo de este tipo de reacción utilizando acetato de paladio como catalizador.¹² La síntesis procedió con buen rendimiento en la formación de la alquénil pirimidina **40** a partir de 2,4-dimetoxi-5-iodopirimidina **38** y acrilato de metilo **39** (Esquema 8).



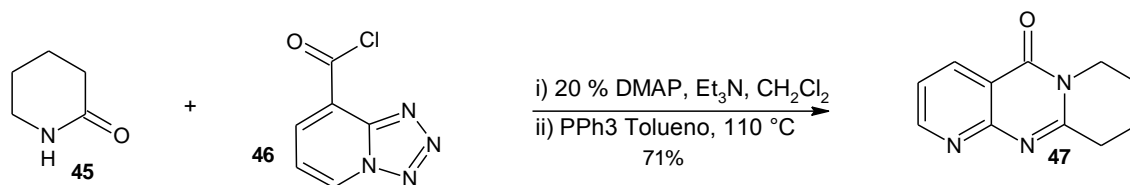
3.3.2 Reacción de Wittig

La reacción de Wittig es una adición nucleofílica de un iluro de fosfonio **42** a un aldehído o cetona **41** para obtener un alqueno sustituido. Los iluros de fosfonio se obtienen *in situ* a partir de una sal de alquil-triaril-fosfonio, mediante la acción de una base fuerte (Esquema 9).¹³



Esquema 9. Reacción de Wittig

Chang y Faul utilizaron la reacción de Wittig para la síntesis de la tetrahidropirido[1,2-*a*:2',3'-*d*]pirimidinona **47**, a partir de la lactama **45** y la tetrazolo[1,5-*a*]piridina **46** (Esquema 10).¹⁴

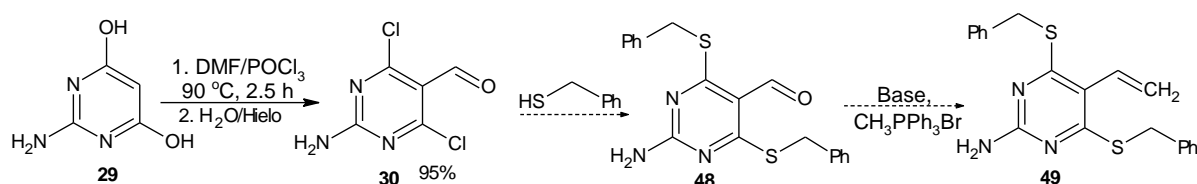


Esquema 10. Usos de la reacción de Wittig para la síntesis de dipirido[1,2-a:2',3'-d]pirimidinona **47**

Teniendo como referencia los antecedentes mencionados y la motivación para desarrollar este trabajo de grado, en la siguiente sección se describe la problemática a solucionar.

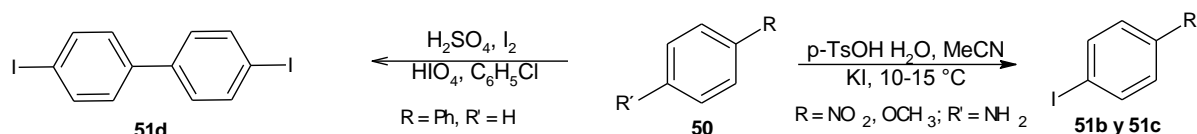
4. Planteamiento del problema

La síntesis de pirimidinas es bastante relevante por las propiedades biológicas que presentan muchos compuestos que contienen este grupo farmacóforo. Además, el poder modular este núcleo estructural posibilita su aplicación en otros campos, como en el desarrollo de nuevos materiales orgánicos. Por ejemplo, se puede extender la conjugación en los productos con grupos sustituyentes de diferente naturaleza electrónica, para potenciar sus propiedades optoelectrónicas, útiles en el descubrimiento de materiales superconductores y fotovoltaicos. Es por esto que se plantea sintetizar nuevas pirimidinas empleando algunas de las reacciones ya mencionadas. En la primera etapa se prepara el aldehído **48**, de fácil manipulación en disolventes orgánicos, a partir de la dihidropirimidina **29** y se usa para formar la vinilpirimidina **49** utilizando la reacción de Wittig (Esquema 11).



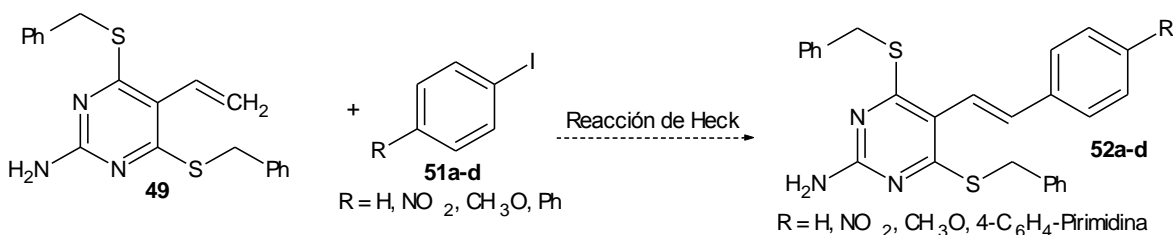
Esquema 11. Aproximación propuesta para la síntesis de 5-vinilpirimidina **49**

En una segunda etapa se busca la consecución de yoduros de arilo de diferente naturaleza electrónica **51**. Por ejemplo, se cuenta con yodobenceno **51a** comercial, pero toca llevar a cabo la síntesis de 4-yodonitrobenceno **51b** y 4-yodometóxi-benceno **51c** (a partir de anilinas sustituidas), además de la síntesis de 4,4'-diyodobifenilo **51d** a partir de bifenilo (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de yoduros de arilo **51**

Una vez se logra optimizar la formación del alqueno terminal **49** y la consecución de los yoduros de arilo **51a-d**, se pasa a estudiar la reacción de acoplamiento cruzado de Heck entre estos reactivos, utilizando diferentes condiciones y catalizadores de paladio, con el fin de obtener las pirimidinas de conjugación extendida y de diferente naturaleza electrónica **52a-d** (Esquema 13).

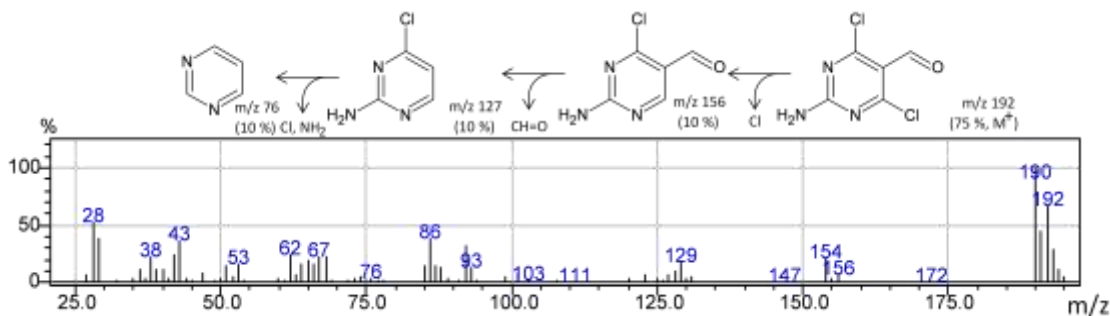


Esquema 13. Estudio de la reacción de Heck para formar las alquenilpirimidinas **52**

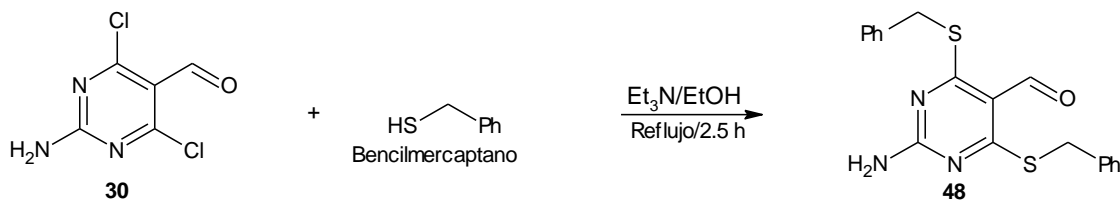
5. Discusión de resultados

En esta sección se describen los resultados obtenidos en la gran cantidad de las reacciones estudiadas para la obtención de los derivados de pirimidinas que se obtuvieron, además de algunos intentos que fracasaron en el proceso de acoplamiento de Heck. Adicionalmente se describirá la elucidación estructural de algunos compuestos relevantes en el estudio, utilizando diferentes técnicas de análisis, como espectroscopía (IR, RMN ¹H y RMN ¹³C) y espectrometría de masas

La síntesis de la 2-amino-4,6-dicloro-5-formilpirimidina **30** se llevó a cabo a partir de la 2-amino-4,6-dihidroxipirimidina **29** (adquirida comercialmente SIGMA-ALDRICH), utilizando condiciones de Vilsmeier-Haack (ver Esquema 11 y sección experimental) y con mejor rendimiento (95%) que el reportado en la literatura (75%) al variar un poco las condiciones (control riguroso de la temperatura a 2°C) de hidrólisis del complejo de Vilsmeier-Haack involucrado. En la figura 4 se observa el espectro de masas del aldehído **30**, donde se nota que el pico del ion molecular corresponde con el peso molecular de **30**, además del patrón de un compuesto diclorado (efecto isotópico) y formilado.



Una vez sintetizado el aldehído **30** se procede a realizar una sustitución nucleofílica aromática sobre el anillo pirimidínico, en donde el cloro actúa como un buen grupo saliente y es sustituido por el grupo bencilmercaptano en condiciones básicas. Esta reacción se logró optimizar por el uso de 2.7 equivalentes del reactivo nucleofílico, trietilamina (2.2 equivalentes) y etanol (a reflujo) al 96% como disolvente (Esquema 14). La motivación para llevar a cabo esta reacción es que el aldehído **30** es muy insoluble en disolventes orgánicos, y la sustitución con los grupos bencilo mejoran su solubilidad, lo cual es provechoso para los procesos de síntesis que pueden involucrar esta formilpirimidina y la incorporación de átomos de azufre podría potenciar el efecto biológico en los productos, además de sus propiedades optoelectrónicas.



En la figura 5 se observa el espectro de masas del aldehído **48**, donde se nota que el pico del ion molecular corresponde con el peso molecular de **30**, además que el pico base con relación $m/z = 91$ corresponde al fragmento del ión bencílico, evidenciándose su presencia en la molécula obtenida.

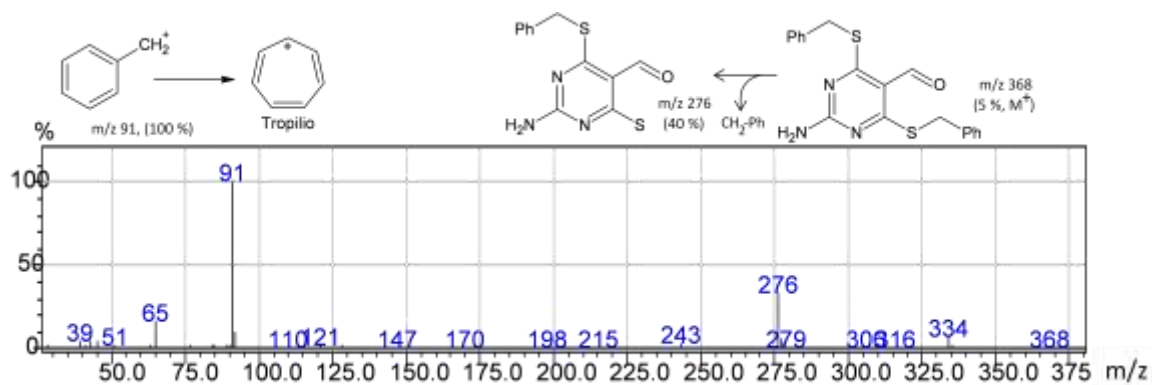


Figura 5. Espectro masas (IE, 70 eV) y fragmentación característica del compuesto **48**

En el espectro RMN ^1H (Figura 6) del aldehído **48** se observa un singlete a 4.36 ppm que integra para cuatro protones correspondiente a los dos grupos metileno en la molécula (s, 4H, CH_2), a 5.36 ppm se observa un singlete amplio integrando para dos protones correspondiente al grupo amino (s, 2H, NH_2), a 7.21 ppm (t, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, H_p) a 7.27 ppm (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, H_m), a 7.34 ppm (d, 2H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, H_o) y a 10.2 ppm aparece la señal característica del aldehído (s, 1H, H-C=O).

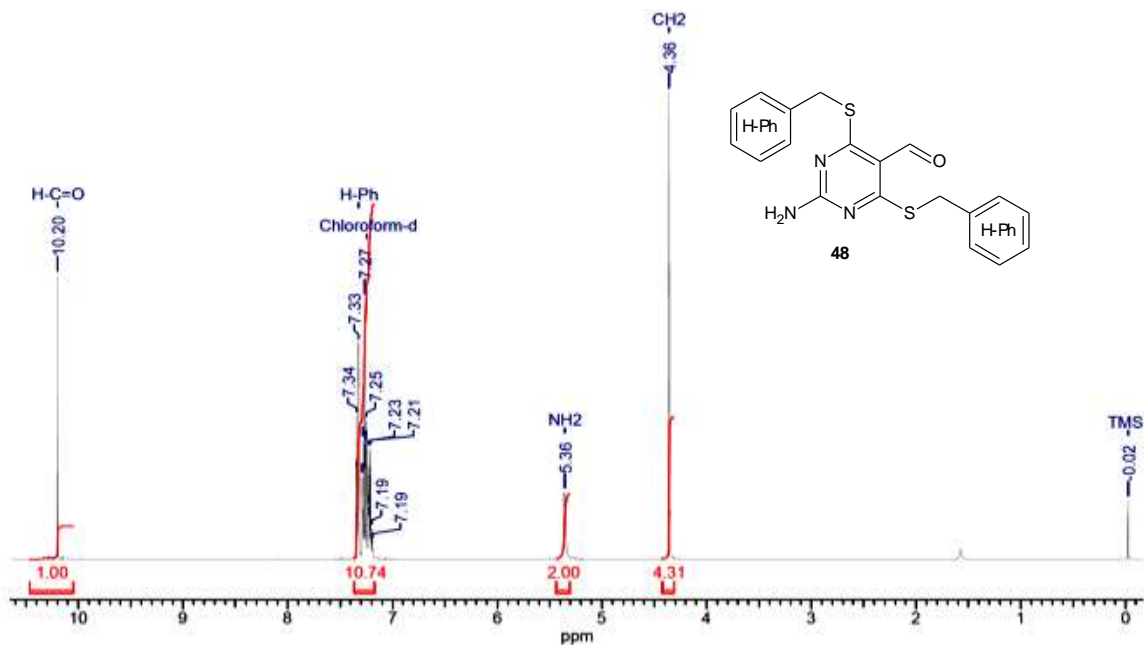


Figura 6. Espectro de RMN ^1H del compuesto **48**, CDCl_3 , 400 MHz

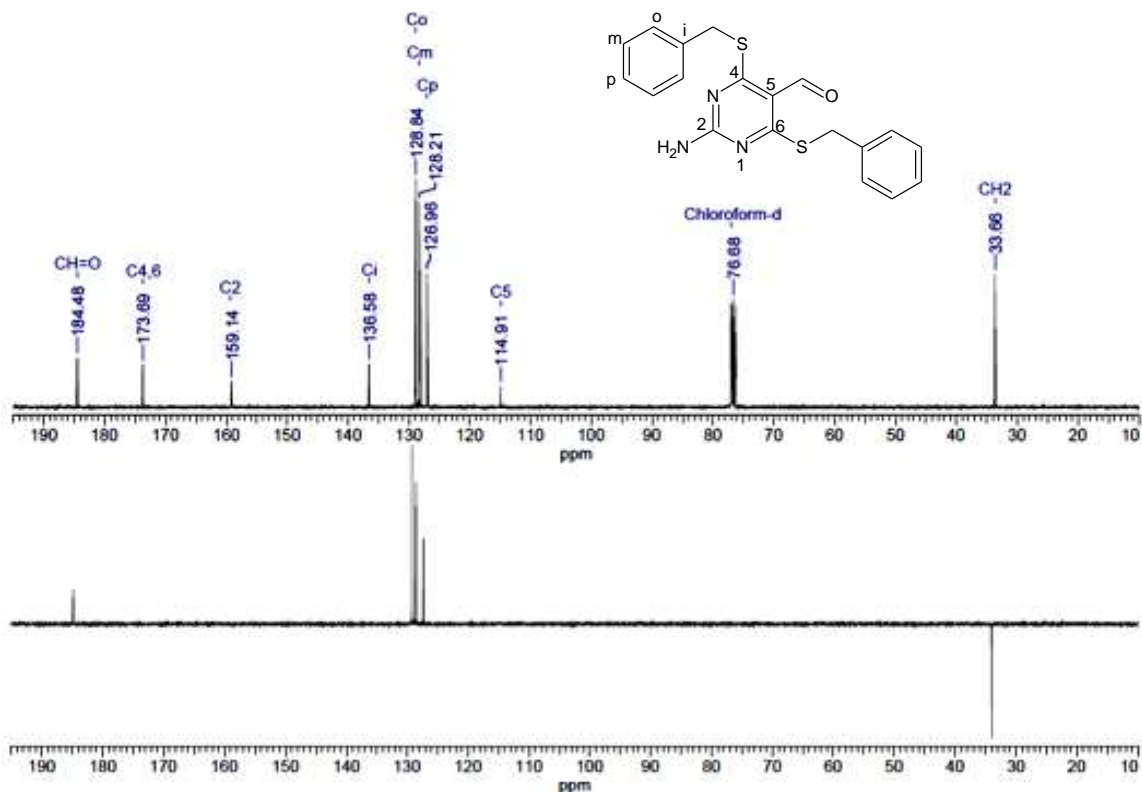


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **48**, CDCl_3 , 100 MHz

En el espectro RMN ^{13}C del compuesto **48** (Figura 8) se observan 9 señales y por medio de la técnica DEPT-135 se determinó que tres pertenecen a carbonos cuaternarios, cuatro a carbonos terciarios y uno a carbono secundario, lo cual es consistente con la estructura de la molécula. La

señal a 33.7 ppm corresponde al CH₂, a 114.9 ppm C5, a 127.0 ppm Cp, a 128,2 ppm Cm, a 128.8 ppm Co, a 136.6 ppm Ci, a 159.1 ppm C2, a 173.7 ppm C y a 184.5 ppm HC=O. Para la asignación completa de las señales se utilizaron técnicas bidimensionales (HSQC y HMBC).

En la optimización de la reacción fue necesario utilizar diferentes proporciones del bencil mercaptano y se determinó que al utilizar 2,7 equivalentes se obtiene solo el producto di-sustituido, pero a raíz del exceso del mercaptano y las condiciones utilizadas, se genera un subproducto (sulfuro de dibencilo) que se logró aislar por cromatografía de columna y se determinó su estructura por espectrometría de masas, espectroscopía IR y RMN ¹H de 90 MHz (Figura 8).

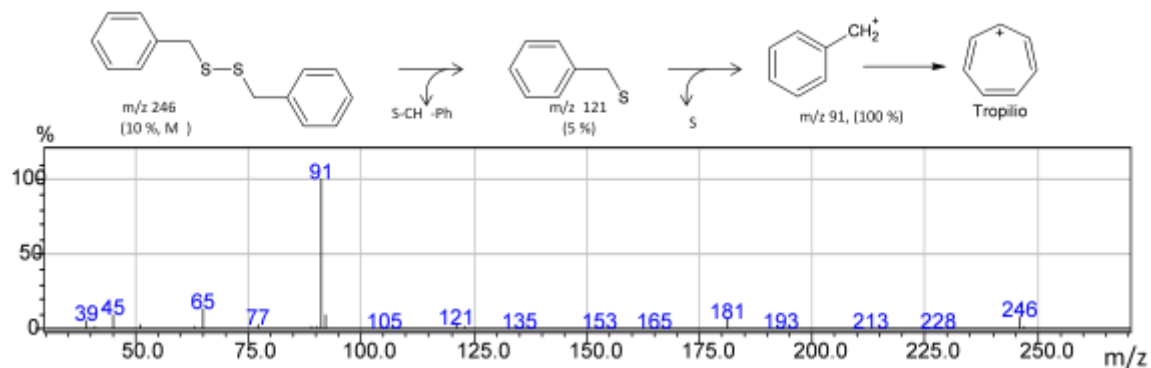
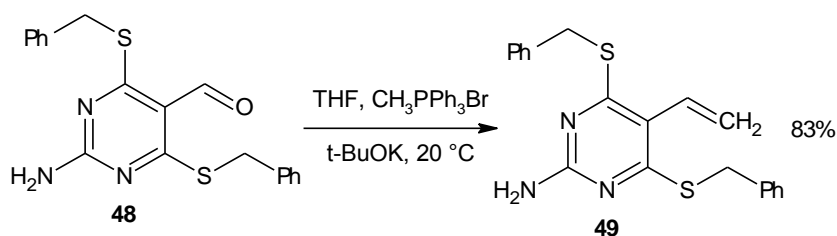


Figura 8. Espectro masas (IE, 70 eV) y fragmentación característica del disulfuro de bencilo

En la figura 8 se observa que en la fragmentación de esta molécula se genera también el ión bencílico, lo cual es característico de éste y de varios de los compuestos analizados en este trabajo.

Cuando ya se optimizó la reacción que conduce a la formación del aldehído **48**, se procedió a intentar obtener el alqueno terminal **49** por medio de la reacción de Wittig (Esquema 15).



Esquema 15. Reacción de Wittig para la obtención del alqueno terminal **49**

Esta reacción representó uno de los retos más grandes en este trabajo, ya que en un primer intento la reacción resultó ser muy buena, pero en el momento de reproducirla no se obtuvieron los mismos resultados (60% de rendimiento), razón por la cual fue necesario optimizar el procedimiento para hacer una reacción reproducible. Por lo tanto, se determinó que la reacción se debe llevar a cabo bajo condiciones anhidras (en atmósfera de argón) tanto para la formación del iluro de fosonio, como para la obtención final del alqueno y utilizando un exceso (2.5 equivalentes) de la mezcla que genera el iluro (CH₃PPh₃Br + *t*-BuOK), la cual se debe agitar durante 1 h y finalmente adicionarle gota a gota la solución del aldehído en THF seco.

El alqueno obtenido se purificó por cromatografía de columna en sílica gel utilizando diclorometano como eluente, en una primera fracción salió el alqueno esperado y en una segunda fracción, parte del aldehído que no alcanzó a reaccionar. Se intentaron diferentes condiciones (estequiometría, temperatura, disolvente, base, etc.) para lograr que la reacción se complete, pero esto fue imposible de lograr. El alqueno también se caracterizó por las diferentes técnicas de análisis ya mencionadas. En la figura 9 se observa el espectro de masas del alqueno **49**, notándose que el pico del ion molecular corresponde con el peso molecular del alqueno esperado, además que también se observa el pico característico (pico base con $m/z = 91$) de este tipo de compuesto.

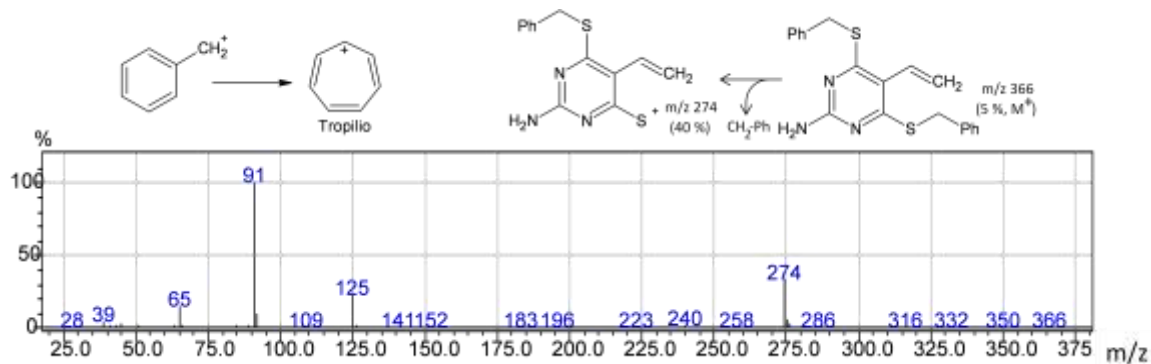


Figura 9. Espectro masas (IE, 70 eV) y fragmentación característica del alqueno **49**

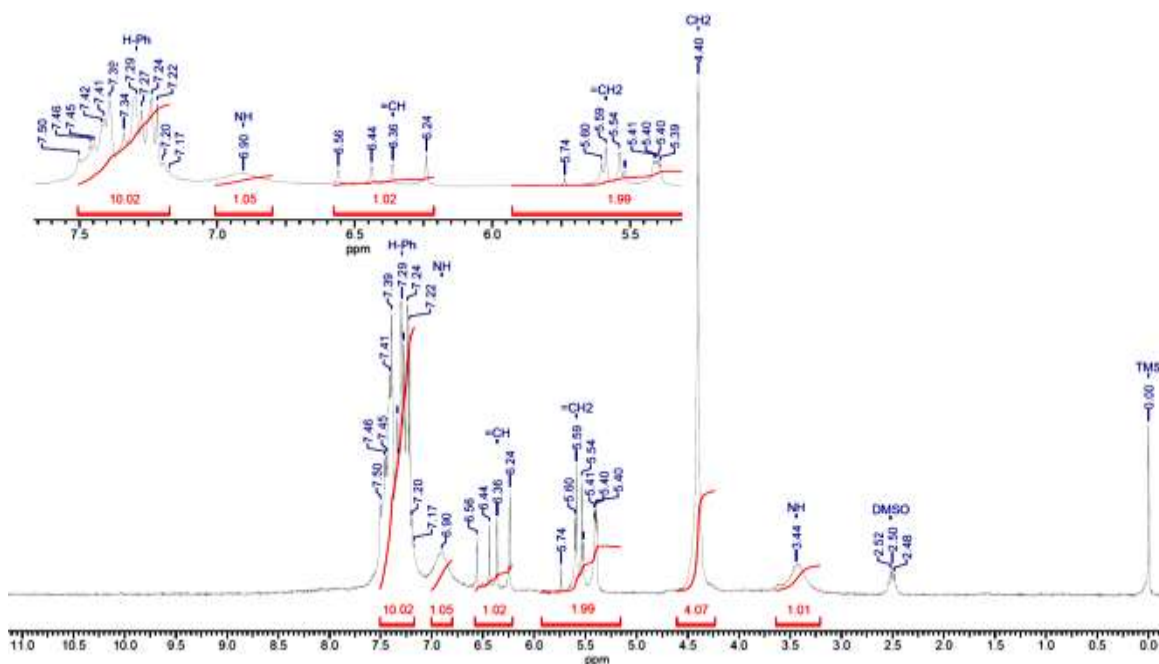


Figura 10. Espectro de RMN ^1H del compuesto **49**, DMSO- d_6 , 90 MHz

La vinilpirimidina **49** también se caracterizó por RMN ^1H en el equipo de 90 MHz (Figura 10). En el espectro se observa un singlete a 3.48 ppm y otro a 6.90 ppm integrando cada uno para un protón correspondiente al grupo amino (s, 1H, NH_2), este desdoblamiento se observa por la interacción de enlace de hidrógeno con el disolvente. A 4.40 ppm (s, 4H, CH_2), a 5.59 ppm (m, 2H, $=\text{CH}_2$), a 6.40 ppm (m, 1H, $=\text{CH}$) y a 7.29 ppm (m, 10H, H-Ph). Además de esto se observa el acople *cis* y *trans*

entre las señales a 5,59 ppm y 6,40 ppm los cuales corresponden a la formación del alqueno a partir del aldehído **48** de acuerdo con la reacción de Wittig y la no presencia de la señal del grupo formilo.

Para llevar a cabo las reacciones de acoplamiento de Heck con la vinil pirimidina obtenida **49** fue necesario obtener diversos yodo-derivados (ver Esquema 12 y sección experimental). Para obtener 4-yodonitrobencono **51b** y del 4-yodoanisol **51c** fue necesario realizar una reacción vía sales de diazonio, para lo cual es absolutamente necesario tener disueltos por completo todos los reactivos antes de realizar cada uno de los pasos descritos en la sección experimental, ya que de lo contrario se obtienen una mezcla compleja difícil de separar. Esto se debe a que las sales de diazonio son muy reactivas y podrían generar productos indeseados. Aquí se obtuvo una masa polimérica, donde fue posible extraer parte del compuesto deseado, pero los rendimientos fueron muy bajos, por lo que la síntesis de estos yodo-derivados representó un segundo reto en el desarrollo de este trabajo.

Para la obtención del 4,4'-diyodobifenilo **51d** es necesario llevar a cabo la adición de los diferentes reactivos en el orden indicado, ya que de lo contrario el yodo puede reaccionar de manera vigorosa con el H_2SO_4 (ver Esquema 12 y sección experimental). En este caso no se realiza una reacción vía sales de diazonio sino que se lleva a cabo la halogenación directa de las posiciones 4 y 4' del bifenilo. Todos los yodo-derivados fueron caracterizados por espectrometría de masas, espectros que se muestran a continuación junto con su fragmentación característica (Figuras 11-13).

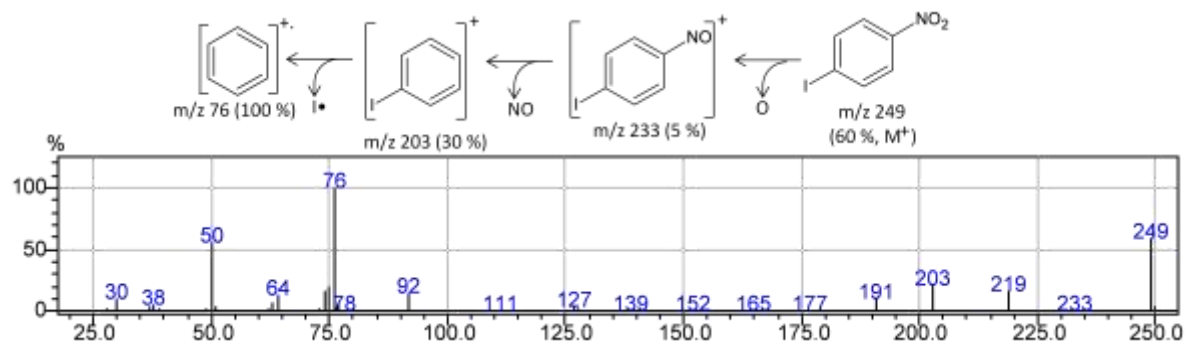


Figura 11. Espectro masas (IE, 70 eV) y fragmentación característica del compuesto **51b**

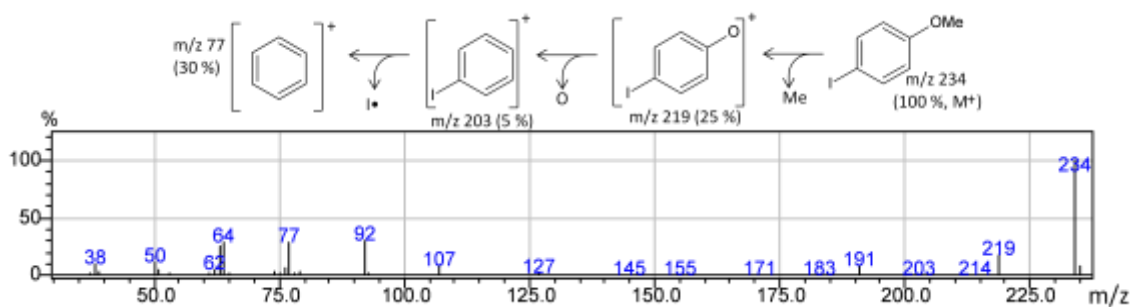


Figura 12. Espectro masas (IE, 70 eV) y fragmentación característica del compuesto **51c**

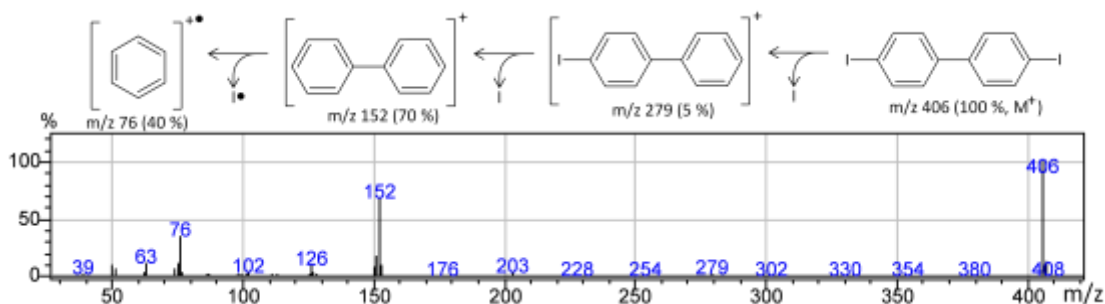
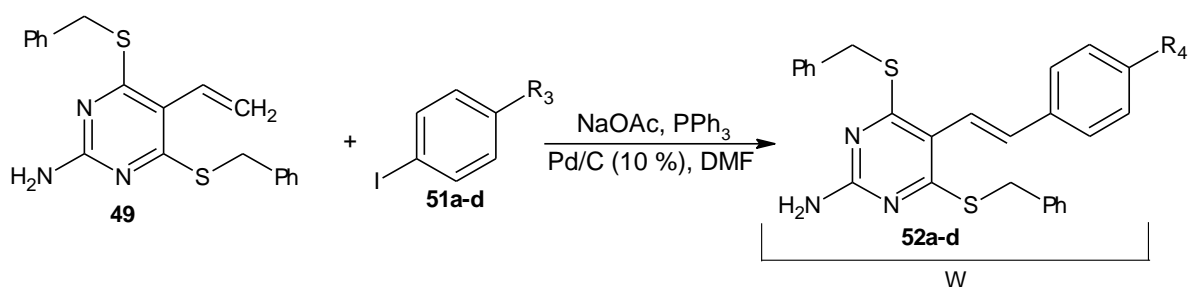


Figura 13. Espectro masas (IE, 70 eV) y fragmentación característica del compuesto **51d**

Una vez sintetizados los yodo derivados se realizaron las reacciones de acoplamiento de Heck entre los cuatro yodo-derivados (3 sintetizados y yodobenceno **51a**, el cual es un reactivo comercial) y el alqueno **49** (Esquema 16). Las reacciones de acoplamiento de Heck se llevaron a cabo tanto a reflujo como en microondas (CEM) variando el catalizador (Pd/C, Pd(AcO)₂), el ligando (PPh₃ y P(*o*-tolil)₃) y la base utilizada (NaOAc y Et₃N).



52	R₃	R₄
a	H	H
b	NO ₂	NO ₂
c	MeO	MeO
d	4-C ₆ H ₄ I	W

Esquema 16. Reacción de Heck para la obtención de alquenos conjugados

Se obtuvieron mejores resultados en las reacciones realizadas en microondas, catalizadas con acetato de paladio, utilizando trietilamina como base y tri-*o*-tolilfosfina como ligando. Todo esto se determinó por cromatografía de placa delgada, ya que se observaba un patrón característico que nos permitía concluir este hecho, dado el aumento de la conjugación en los productos. El problema de estas reacciones es que por CCD se evidencia una mezcla algo compleja, por lo que se intentó llevar a cabo una separación por cromatografía de columna en sílica gel y utilizando diclorometano:heptano ($\pm 3:1$ vol:vol). En dos de las cromatografías de columna efectuadas fue posible aislar productos que dan indicio del acoplamiento entre los reactivos, pero debido a inconvenientes en el tiempo de entrega del documento, fue imposible sacar buenas conclusiones al respecto, a pesar que se trabajó hasta último momento.

Como ya se mencionó, en esta parte del trabajo no fue posible obtener resultados satisfactorios para los productos de acoplamiento esperados, pero en el caso del análisis realizado por espectrometría de masas al compuesto **52d** se observó formación de producto (Figura 14). En el espectro de **52d** se observa el que el pico del ion molecular corresponde con el peso molecular esperado, además del patrón de un compuesto simétrico y bencilado por los picos de $m/z = a$ 442 y 91 respectivamente.

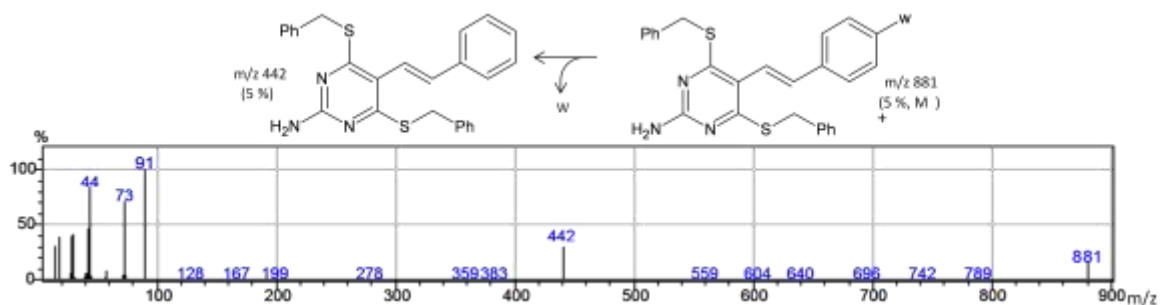


Figura 14. Espectro masas y fragmentación característica del compuesto **52c**

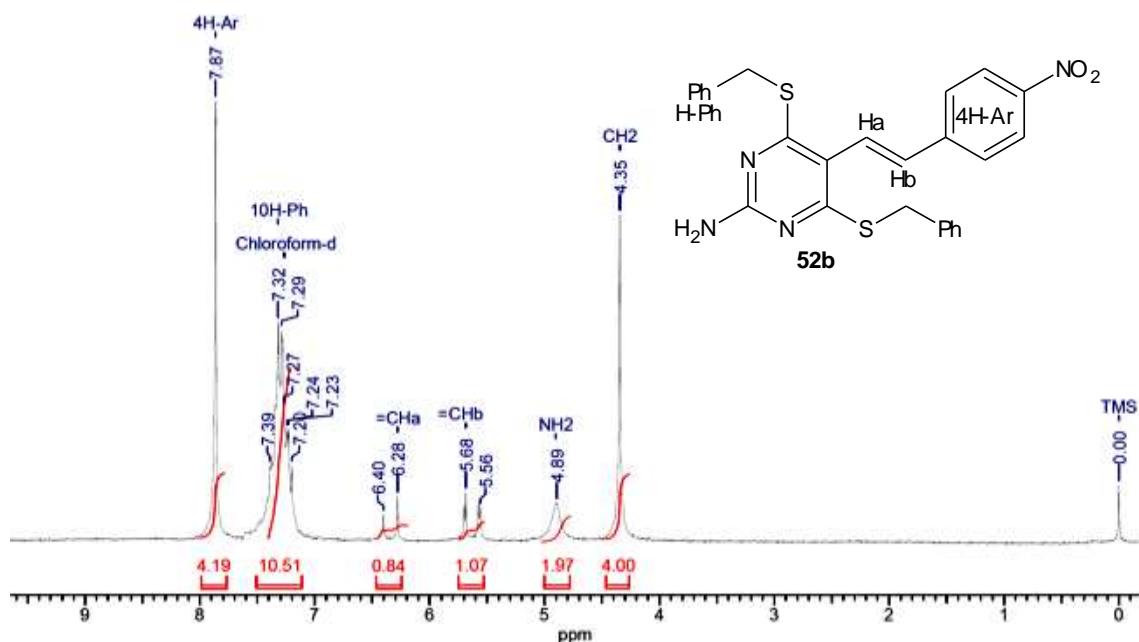


Figura 15. Espectro de RMN ^1H del compuesto **52b**, CDCl_3 , 90 MHz

La alquencilpirimidina **52b** también se logró aislar y caracterizar en este caso por RMN ^1H en el equipo de 90 MHz (Figura 15). En el espectro se observa un singlete a 4.35 ppm integrando para dos protones correspondiente al metileno, a 4.89 ppm aparece otro singlete integrando para dos protones correspondiente al grupo amino (s, 2H, NH_2) a 5.62 ppm (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H, =CHb), a 6.34 ppm (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H, =CHa), a 7.32 ppm (m, 10H, H-Ph) y a 7.87 ppm (m, 4H, H-Ar). Además de esto se observa el acople *trans* del doble enlace disustituido formado. Los productos **52b** y **52d** no se obtuvieron como se desearía (suficiente cantidad de **52d** para hacer RMN y tiempo para analizar de **52b** por parte del técnico que ya estaba en vacaciones) para sacar espectros correspondientes.

6. Conclusiones

Aunque no fue posible obtener todos los compuestos que se requerían de la mejor manera, cabe resaltar que en el presente trabajo se optimizó la síntesis de dos compuestos: el aldehído **48** y el alqueno **49**, los cuales no se encuentran reportados en la literatura. De otro lado, se obtuvieron evidencias experimentales que la reacción de Heck es viable para la formación de los alquenos disustituidos **52a-d**.

Fue posible sintetizar varios yodo-derivados (para ser utilizados en la reacción de acoplamiento cruzado de Heck) vía reacciones de sales de diazonio y de halogenación directa.

Las reacciones de acoplamiento de Heck realizadas a reflujo no arrojaron los resultados esperados, ya que en ningún momento se observaba la fluorescencia esperada en los productos, pero en el caso de las reacciones llevadas a cabo en microondas sí se observaba esta característica, lo cual indica que la reacción está empezando a arrojar el producto esperado, pero se debe optimizar el proceso tanto de reacción como de aislamiento del producto final.

Se profundizó ampliamente en el campo de la síntesis orgánica y en las técnicas de separación por extracción y por cromatografía de columna, además que esto junto a los procesos de caracterización estructural, ayudó a afianzar los conocimientos adquiridos a lo largo de los últimos años.

7. Sección experimental

A continuación se describen los instrumentos, reactivos y disolventes utilizados para la síntesis y caracterización de los nuevos compuestos sintetizados en el presente trabajo.

7.1. Instrumentos

Para las reacciones llevadas a cabo con radiación de microondas se utilizó el equipo CEM Discover (300 W). Los puntos de fusión fueron corregidos y se tomaron con un fusiómetro marca Stuart SMP10. Los espectros de IR se tomaron en un equipo Thermo Nicolet Nexus FT-IR con pastillas de KBr. Los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C se tomaron en un equipo Bruker UltraShield de 400 MHz y un equipo Anasazi Instrument FT-90 MHz, utilizando TMS como estándar interno y DMSO- d_6 o cloroformo CDCl_3 como disolventes. Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo Shimadzu GC MS-QP 2010, equipado con sonda de inyección directa y operando a 70 eV.

7.2. Disolventes

Cuando fue necesario, los disolventes fueron secados de acuerdo a lo reportado en la literatura. Etanol, diclorometano, heptano, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, clorobenceno y acetonitrilo.

7.3. Reactivos

Los reactivos comercialmente disponibles son de marca sigma-aldrich. Oxicloruro de fosforo, 2-amino-4,6-dihidroxipirimidina, trietilamina, bencilmercaptano, bromuro de metil trifenilfosfina, *tert*-butoxido de potasio, ácido *p*-toluensulfónico, 4-nitroanilina, 4-anisidina, nitrito de sodio, yoduro de potasio, sulfito de sodio, bicarbonato de sodio, bifenilo, ácido acético, ácido sulfúrico concentrado, yodo, ácido periódico, paladio, acetato de sodio y trifenilfosfina.

7.4- Compuestos sintetizados

7.4.1. 2-Amino-4,6-dicloro-5-formilpirimidina 30. En un balón se adicionan 12.5 ml de DMF, los cuales se someten a agitación y se ubican en un baño hielo para posteriormente adicionarles 48 ml de POCl₃ durante 20 minutos, razón por la cual se aconseja el uso de un embudo de adición. Se debe tener en cuenta que la reacción no se debe llevar a cabo a una temperatura superior de 15 °C. Una vez terminada la adición se continua agitando la mezcla durante 10 minutos, para posteriormente adicionarle 8.3706 g de 2-amino-4,6-dihidroxipirimidina **29**, generando así una solución de color amarillo. Posteriormente se calienta la mezcla a 90-100 °C durante 2.5 h y se somete a reflujo. Una vez terminado el calentamiento, se vierte la mezcla en el interior de un recipiente con agua y hielo picado (casi el triple de volumen de la mezcla) para finalmente dejar la mezcla en agitación durante 2 h. El precipitado de color amarillo se filtra a vacío, se lava con agua destilada y EtOH. El filtrado residual se continúa agitando durante 12 horas y se repite el proceso de aislamiento del sólido formado obteniéndose un rendimiento de 90.33 %. La pureza del producto se determinó por cromatografía de capa delgada (fase móvil DCM: MeOH 20:1). El producto final se obtuvo como un sólido de color amarillo claro con un punto de fusión de 215-217 °C. MS : (70 eV, EI): m/z (%) = 192 (75) [M⁺], 156 (10) [M⁺-36], 127 (10) [CHO], 76 (10) [Cl, NH₂]

7.4.2. 2-Amino-4,6-dibencilmercapto-5-formilpirimidina 48. En un balón se adicionan 1.055 g de 2-amino-4,6-dicloro-5-formilpirimidina (**30**) y se disuelven en 10 ml de EtOH. La mezcla se ubica en un baño de agua a una temperatura de 18-26 °C. Posteriormente se adicionan 0.849 ml (2.2 eq) de Et₃N y 0.588 ml (2,7 eq) de bencilmercaptano (se deben utilizar estas proporciones para únicamente obtener el producto di-sustituido), para finalmente dejar la mezcla en agitación y reflujo durante 12 horas. La mezcla se filtra a vacío, se lava con EtOH para posteriormente determinar el rendimiento de la reacción, el cual es de 68,84 %. El producto fue caracterizado y su punto de fusión es de 114-116 °C. MS : (70 eV, EI): m/z (%) = 368 (5) [M⁺], 276 (40) [M⁺-CH₂C₆H₅], 91 (100). FTIR ν = 2776.4 cm⁻¹ (C=O). ¹H RMN (100 MHz): 4.36 (s, 4H, CH₂), 5.36 (s, 2H, NH₂), 7.21 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, Hp) 7.27 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H, Hm), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, Ho) 10.2 (s, 1H, H-C=O). ¹³C RMN (400 MHz): 33.7 (CH₂), 114.9 (C5), 127.0 (Cp), 128,2 (Cm), 128.8 (Co), 136.6 (Ci), 159.1 (C2), 173.7 (C) 184.5 (HC=O)

7.4.3. 2-Amino-4,6-dibencilmercapto-5-vinilpirimidina 49

En un balón se adicionan 0,2393 g (0,67 mmol) de bromuro de metil trifenilfosfina en 1,64 ml de THF y se le adiciona una solución de 0,075 g (0,67 mmol) de t-BuOK en 1,64 ml de THF a 0 °C en

atmósfera inerte de argón. La mezcla se agita por 1 h. Posteriormente se le adiciona gota a gota una solución de 0,184 g (0,5 mmol) de 2-amino-4,6-dibencilmercapto-5-formilpirimidina **48** en el menor volumen de THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 12 h en atmósfera inerte de argón. La pureza del producto se determinó por CCD con DCM como fase móvil. El producto es purificado por CC utilizando como fase móvil DCM. El producto de la reacción de Wittig obtenido es un sólido de color blanco con un rendimiento del 59,14 %. La naturaleza del producto fue determinada de acuerdo a su punto de fusión de 114-116 °C. MS : (70 eV, EI): m/z (%) = 366 (5) [M⁺], 274 (40) [M⁺-CH₂C₆H₅], 91 (100). ¹H RMN (100 MHz): 3.48 (s, 1H, NH₂), 6.90 (s, 1H, NH₂), 4.40 (s, 4H, CH₂), 5,59 (m, 2H, =CH₂), 6,40 (m, 1H, =CH) y 7,29 (m, 10H, H-Ph).

7.4.4. 4-Yodonitrobenzoceno 51b

A una solución de 1,719 g (9 mmol) de p-TsOH·H₂O en 12 ml de MeCN se adicionan 0,414 g (3 mmol) de 4-nitroanilina **50b**. La mezcla se enfría a 10-15 °C y se le adiciona gradualmente una solución de 0,414 g (6 mmol) de NaNO₂ y 1,245 g (7,5 mmol) de KI en 1,8 ml de agua. La mezcla se agita por 10 min y posteriormente se deja llegar a temperatura ambiente para agitarlo durante 1 h más. A la mezcla se le adiciona una solución de 1,512 g de Na₂SO₃ en 40 ml de agua y se acidifica con una solución 1 M de NaHCO₃ hasta obtener un pH de 9-10. El precipitado generado se filtra y se seca. El producto obtenido es un sólido de color amarillo con punto de fusión de 171-173 °C. La reacción tiene un rendimiento de 58,78 %. MS : (70 eV, EI): m/z (%) = 249 (60) [M⁺], 233 (5) [M⁺-O], 203 (30) [NO], 76 (100)[I•].

7.4.5. 4-Yodometoxibenzoceno 51c

A una solución de 1,719 g (9 mmol) de p-TsOH·H₂O en 12 ml de MeCN se adicionan 0,414 g (3 mmol) de 4-anisidina **50c**. La mezcla se enfría a 10-15 °C y se le adiciona gradualmente una solución de 0,414 g (6 mmol) de NaNO₂ y 1,245 g (7,5 mmol) de KI en 1,8 ml de agua. La mezcla se agita por 10 min y posteriormente se deja llegar a temperatura ambiente para agitarlo durante 1 h más. A la mezcla se le adiciona una solución de 1,512 g de Na₂SO₃ en 40 ml de agua y se acidifica con una solución 1 M de NaHCO₃ hasta obtener un pH de 9-10. El precipitado generado se seca al aire durante varios días y se obtiene una sustancia de consistencia pastosa de la cual se realizan varias extracciones con DCM. El producto final es un sólido de color blanco-café con un punto de fusión de 42-46 °C. La reacción tuvo un rendimiento de 63 %. MS : (70 eV, EI): m/z (%) = 234 (100) [M⁺], 219 (25) [M⁺-Me], 203 (5) [O], 77 (30)[I•].

7.4.6. 4, 4'-Diyodobifenilo 51d

En un balón de dos bocas se adiciona 1,54 g (10 mmol) de bifenilo **50d**, 10 ml de ácido acético, 1 ml de agua destilada, 1 ml de ácido sulfúrico concentrado, 2,79 g (11 mmol) de yodo, 1,25 g (5,5 mmol) de ácido periódico y 4 ml de clorobenceno y se someten a agitación durante 4 h a 80 °C. Transcurridas las 4 h se genera un precipitado blanco y se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente. El producto que se encuentra disuelto se extrae con agua y DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica se decolora con una solución 2 M de Na₂SO₃, por lo tanto la fase orgánica pasa de tener

una coloración púrpura a tener una coloración amarilla clara. La mezcla es nuevamente extraída con DCM y agua y las fracciones de la fase orgánica es evaporada a presión reducida hasta obtener el compuesto sólido completamente seco. El producto obtenido es un compuesto cristalino de color blanco-naranja, con un punto de fusión de 178-181°C. La reacción tuvo un rendimiento del 56,4 %. MS : (70 eV, EI): m/z (%) = 406 (100) [M⁺], 279 (5) [M⁺-I], 152 (70) [I•], 76 (40)[I•].

Síntesis de las alqueniil pirimidinas 52a-d: Procedimiento general

En un balón se adicionan 80 mg (0,218 mmol) de 2-amino-4,6-dibencilmercapto-5-vinil pirimidina **49**, 0,218 mmol del yodo derivado **51a-d** en 4 ml de DMF seco junto con 10 % mol de Pd en forma de Pd/C, junto con 0,218 mmol de acetato de sodio, el cual funciona como base y 6 % mol de PPh₃ el cual funciona como ligando en la reacción de acoplamiento de Heck. La mezcla se agita a reflujo por 48 h a 150-160 °C. La mezcla se filtra y se extrae con DCM. El producto se purifica por CC utilizando como fase móvil DCM/Heptano (3:1).

8. Bibliografía

1. Vassilakisa, I.; Tsipib, D.; Scoullosa, M. *J. Chromatogr.* **1998**, *823*, 49-58
2. Jindal, D. P.; Bhatti, R. S.; Ahlawat, S.; Gupta, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 419-425.
3. Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *60*, 10575–10610
4. Campbell, N. A., *Biology*, Addison Wesley, California, **1996**.
5. Mont, N.; Teixido, J.; Borrelland, J. I.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5385-5387
6. Conn, E. E.; Stumpf, P. K.; Bruening, G.; Doi, R. H. *Bioquímica fundamental*; Limusa-Noriega editores, Balderas, **1996**.
7. Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Biochemistry*, W. H. Freeman and Company, E.E.U.U, **2002**.
8. Fustero, S.; Piera, J.; Sanz-Cervera, J. F.; Roman, R.; Brodsky, B. H.; Sánchez-Rosello, M.; Aceña, J. L.; Ramirez de Arellano, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *62*, 1444-1451.
9. Zhang, Z.; Xue, C.; Liu, X.; Zhang, Q.; Liu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *67*, 7081-7084.
10. Baraldi, P. G.; Bovero, A.; Fruttarolo, F.; Romagnoli, R.; Tabrizi, M. A.; Preti, D.; Varani, K.; Borea, P. A.; Moorman, A. R. *Bio. & Med. Chem.* **2003**, *11*, 4161-4169
11. Li, J. J.; *Name Reaction: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*; Springer, E.E.U.U; **2006**.
12. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
13. Morrison, R. T.; Boyd, R. N.; *Química orgánica*; Addison Wesley, México, **1998**, 904-905.
14. Chan, J.; Faul, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3361-3363



NIT: 860.007.386-1

**SISTEMA DE BIBLIOTECAS
IDENTIFICACIÓN TRABAJO DE
GRADO**

FECHA DE ELABORACIÓN		
DD	MM	AAAA
20	01	2012

I. IDENTIFICACIÓN AUTOR(ES) DEL TRABAJO DE GRADO					
CÓDIGO	DOCUMENTO DE IDENTIDAD		APELLIDOS	NOMBRES	CORREO ELECTRÓNICO
	TIPO	NÚMERO			
200613203	CC	1020723870	Longas Lalinde	Luis Carlos	lc.longas79@uniandes.edu
	CC				
	CC				
	CC				
	CC				
	CC				

PROGRAMA	Pregrado	ENTREGÓ FORMATO: <input type="checkbox"/> SB-10 "Entrega trabajo de grado y autorización de uso a favor de la Universidad de los Andes". Documento con el cual, el autor permite que su trabajo sea utilizado por la Universidad, para fines de consulta y de mención en sus catálogos bibliográficos, tanto físicos como en línea.
FACULTAD	Facultad de Ciencias	
DEPARTAMENTO	Departamento de Química	

I.1 IDENTIFICACION DE TRABAJO DE GRADO PARA DOBLE TITULACIÓN		
PROGRAMA	No Aplica	TESIS PARA DOBLE TITULACIÓN: <input type="checkbox"/> Si el trabajo de grado presentado aplica para obtener dos (2) titulaciones, por favor marque esta casilla y diligencie la información de esta sección.
FACULTAD	No Aplica	
DEPARTAMENTO	No Aplica	

2. INFORMACIÓN GENERAL DEL TRABAJO DE GRADO			
TÍTULO DEL TRABAJO DE GRADO: Síntesis de nuevas pirimidinas funcionalizadas con potenciales propiedades optoelectrónicas			
DESCRIPCIÓN FÍSICA	MATERIAL ACOMPAÑANTE (Cantidad):	FECHA DE ELABORACIÓN	
Número de páginas: 28	Casetes Audio: _____ Discos compactos: _____	DD	MM
Ilustraciones: 31	Casetes Video: _____ Diapositivas: _____	19	12
	Disquetes: _____ Otros: ¿Cuáles? _____	AAAA	2011
<p>*RESUMEN DEL TRABAJO DE GRADO: En este trabajo se describe la síntesis de nuevas dibencilmercapto pirimidinas con posibles propiedades electroquímicas o de interés biológico. Esto con el fin de poder analizar la utilidad de estos compuestos en aplicaciones de nuevos materiales conductores de naturaleza orgánica como en diversos instrumentos con aplicaciones eléctricas como materiales conductores y elementos fotovoltaicos. Además de esto, los compuestos sintetizados son pirimidinas con grupos bencilmercaptanos en sus posiciones 4 y 6, razón por la cual estos nuevos compuestos pueden presentar alguna actividad biológica, que pueden ser analizados, pero no están dentro de los objetivos del presente trabajo. Aunque estos son estudios posteriores que se pueden llevar a cabo, el objetivo principal de este trabajo es la síntesis de los compuestos. Para la obtención de los diferentes compuestos se parte de un reactivo comercial, el 2-amino-4,6-dihidroxipirimidina, a partir del cual se realizan diversas reacciones para obtener el aldehído precursor (2-amino-4,6-dicloro-5-formilpirimidina). Este es finalmente utilizado en la síntesis de los diferentes compuestos por medio de reacciones de Wittig, de Knoevenagel y de acoplamiento cruzado de Heck.</p>			
<p>OBJETIVOS DEL TRABAJO DE GRADO: General: Preparar una nueva serie de pirimidinas funcionalizadas a partir de 2-amino-4,6-dihidroxipirimidina, como posibles compuestos con propiedades optoelectrónicas o biológicas. Específicos: -Sintetizar 2-amino-4,6-dibencilmercapto-5-formilpirimidina como reactivo precursor para la síntesis de la nueva serie de pirimidinas funcionalizadas. Sintetizar 2-amino-4,6-dibencilmercapto-5-formilpirimidina a partir de 2-amino-4,6-dicloro-5-formilpirimidina, con el objetivo de incorporar diversidad molecular en la pirimidina, además de mejorar su solubilidad en disolventes orgánicos. Establecer las condiciones óptimas para llevar a cabo cada una de las reacciones mencionadas y de este modo comprobar la generalidad de las mismas. Caracterizar los productos obtenidos por medio de diferentes técnicas espectroscópicas (IR, RMN 1H, RMN 13C) y de espectrometría de masas.</p>			

METODOLOGÍA DEL TRABAJO DE GRADO:

Síntesis de formilpirimidina, síntesis de vinilpirimidinas y de manera paralela síntesis de yoduros de arilo. Para el seguimiento de todas las reacciones se realizó cromatografía de capa delgada y en algunos casos para la purificación de los productos era necesario realizar extracción, recristalización y cromatografía de columna finalmente se caracterizan los productos y se proceden a realizar ensayos para las reacciones de acoplamiento cruzado de Heck utilizando el microondas CEM Discover y a reflujo.

CONCLUSIONES DEL TRABAJO DE GRADO:

Aunque no fue posible obtener todos los compuestos que se requerían de la mejor manera, cabe resaltar que en el presente trabajo se optimizó la síntesis de dos compuestos: el aldehído 48 y el alqueno 49, los cuales no se encuentran reportados en la literatura. De otro lado, se obtuvieron evidencias experimentales que la reacción de Heck es viable para la formación de los alquenos disustituidos 52a-d, aunque toca seguir trabajando en optimizar esta reacción. Fue posible sintetizar varios yodo-derivados (para ser utilizados en la reacción de acoplamiento cruzado de Heck) vía reacciones de sales de diazonio y de halogenación directa. Las reacciones de acoplamiento de Heck realizadas a reflujo no arrojaron los resultados satisfactorios, ya que en ningún momento se observaba la fluorescencia esperada en los productos, pero en el caso de las reacciones llevadas a cabo en microondas sí se observaba esta característica, lo cual indica que la reacción está empezando a arrojar el producto esperado, pero se debe optimizar el proceso tanto de reacción como de aislamiento del producto final. Se profundizó ampliamente en el campo de la síntesis orgánica y en las técnicas de separación por extracción y por cromatografía de columna, además que esto junto a los procesos de caracterización estructural, ayudó a afianzar los conocimientos adquiridos a lo largo de los últimos años.

***PALABRAS CLAVES (TEMAS) DEL TRABAJO DE GRADO:**

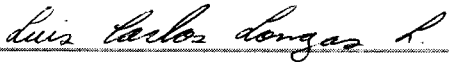
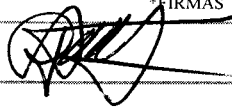

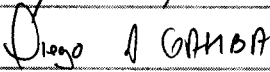
Pirimidina, Halogenación, sustitución nucleofílica aromática, sales de diazonio, reacción de Wittig y reacción de acoplamiento cruzado de Heck.

ACUERDOS DE CONFIDENCIALIDAD: NO TIENE ACUERDO(S) TIENE ACUERDO(S)

Si selecciona tener acuerdo de confidencialidad, por favor diligencie el siguiente cuadro:

Persona natural o jurídica	Desde			Hasta		
	DD	MM	AAAA	DD	MM	AAAA

3. FIRMAS

AUTORES (Nombre completo)	*FIRMAS
Luis Carlos Longas Latinde	
DIRECTORES / ASESORES (Nombre completo)	*FIRMAS
Jaime A. Portilla S.	
JURADO / LECTOR (Nombre completo)	*FIRMAS
Andreas Reiber	
Diego J GAMBÁ	

Las firmas de Autor y Director/Asesor son obligatorias. Si tiene inconvenientes con el registro de la firma del Jurado/Lector, deberá tramitar ante la respectiva Facultad la autorización para registrar las firmas de pares o un sello que justifique la ausencia de la firma faltante.

SB-09

[Verificar Información](#)

[Imprimir](#)



**ENTREGA EJEMPLAR TRABAJO DE GRADO Y
AUTORIZACIÓN DE SU USO A FAVOR DE LA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**

Yo , mayor de edad, vecino de Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía N° de , actuando en nombre propio, en mi calidad de autor del trabajo de tesis, monografía o trabajo de grado denominado:

, hago entrega del ejemplar respectivo y de sus anexos del ser el caso, en formato digital o electrónico (CD-ROM) y autorizo a LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, para que en los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia, utilice y use en todas sus formas, los derechos patrimoniales de reproducción, comunicación pública, transformación y distribución (alquiler, préstamo público e importación) que me corresponden como creador de la obra objeto del presente documento. PARÁGRAFO: La presente autorización se hace extensiva no sólo a las facultades y derechos de uso sobre la obra en formato o soporte material, sino también para formato virtual, electrónico, digital, óptico, usos en red, internet, extranet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

EL AUTOR - ESTUDIANTES, manifiesta que la obra objeto de la presente autorización es original y la realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, por lo tanto la obra es de su exclusiva autoría y tiene la titularidad sobre la misma. PARÁGRAFO: En caso de presentarse cualquier reclamación o acción por parte de un tercero en cuanto a los derechos de autor sobre la obra en cuestión, EL ESTUDIANTE - AUTOR, asumirá toda la responsabilidad, y saldrá en defensa de los derechos aquí autorizados; para todos los efectos la Universidad actúa como un tercero de buena fe.

Para constancia se firma el presente documento en dos (02) ejemplares del mismo valor y tenor, en Bogotá D.C., a los días del mes de de Dos Mil .

EL AUTOR - ESTUDIANTE.

(Firma) *Luis Carlos Longas L.*

Nombre

C.C. N° de