

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA

AMINOPYRIMIDINAS Y DERIVADOS. 25. SINTESIS DE
INTERMEDIOS
VERSATILES PARA LA PREPARACION DE 7-GLICOSILPURINAS

Gil Ruiz, P.; Asenjo Asenjo, R.; Rodríguez Alonso, M.; Pérez Alvarez, I.
y Melgarejo Sampedro, M.

RESUMEN

Se han preparado 5-formilamino-4-glicosilaminopirimidinas (IV), por reacción de los correspondientes 5-amino derivados (III) con ácido fórmico. Los compuestos III se prepararon por nitrosación de las 4-glicosilaminopirimidinas (I) y posterior reducción de los 5-nitroso derivados (II). Todas estas reacciones transcurren con rendimientos elevados y en condiciones de reacción muy suaves.

SUMMARY

5-Formylamino-4-glycosylaminopyrimidines (IV) have been obtained by reaction of the corresponding 5-amino derivatives (III) with formic acid. Compounds III were prepared by nitrosation of the 4-glycosylaminopyrimidines (I) and subsequent reduction of the 5-nitroso derivatives (II) thus obtained. All these reactions took place in high yields and under very mild conditions.

INTRODUCCION.-

Los análogos de nucleósidos de purina y pirimidina, son de interés debido a su potencial actividad biológica (1). Las 4-glicosilaminopirimidinas, son materias de partida adecuadas para la síntesis de estos interesantes sistemas de heterociclos condensados. De hecho, ya han sido utilizados para la obtención

de glicosil-vic-triazolo [4,5-d] pirimidinas, 7-glicosil-amino-oxazolo [5,4-d] pirimidinas y 7-glicosil-9-deazapurinas (2).

El objetivo del presente trabajo, es la preparación de glicosilaminopirimidinas sustituidas en C5 con funciones nitrogenadas, que sirvan como intermedios para la obtención de glicosilpurinas. La ciclación de 4,5-diaminopirimidinas a purinas, ha sido realizada por diversos autores, sobre análogos carbocíclicos de nucleósidos empleando formiato de trietilo (3) o sobre diaminopirimidinas simples, con formamida (4), aislándose en este último caso algunos 5-formilamino derivados intermedios, si bien con rendimientos bajos.

Hasta donde hemos podido comprobar, no se han realizado aún ciclaciones de 4-glicosilaminopirimidinas a 9-glicosilpurinas a través de los 5-formilamino derivados.

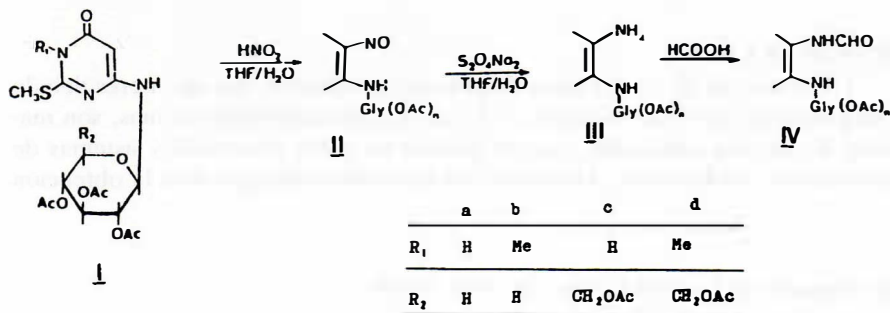
Los nitroso- y diamino- derivados (II y III, respectivamente) han sido ya preparados con la fracción glicosídica des-0-acetilada (5). Los intentos para llevar a cabo la acetilación directa de tales compuestos, fueron infructuosos ya que los nitroso derivados descomponen fácilmente en la mezcla de acetilación, mientras que los amino derivados originan una compleja mezcla de productos (6). Comunicamos aquí un método más conveniente para la síntesis de los compuestos II y III. Además hemos extendido el método hasta los formilamino derivados IV.

Los compuestos IV pueden prepararse a partir de III o directamente a partir de II, sin ser necesario el aislamiento de III y con rendimientos totales similares.

Actualmente, estamos ensayando diferentes caminos para la ciclación mencionada anteriormente, no sólo a partir de los 5-formilamino derivados (IV), sino también a partir de los correspondientes 5-amino derivados (III), con resultados prometedores.

RESULTADOS Y DISCUSION.-

Todas las reacciones que se muestran en el esquema, transcurren a temperatura ambiente con tiempos de reacción cortos y rendimientos que van del 78 al 97%. La variación de color de estos compuestos en el transcurso de la reacción es muy pronunciada y permite un sencillo seguimiento cualitativo de estas reacciones.



La nitrosación de los compuestos I, se llevó a cabo en fase heterogénea de THF/H₂O, utilizando un exceso de nitrito sódico-ácido acético glacial. A partir del compuesto Id, se obtuvo una mezcla de α - y β -anómeros del correspondiente 5-nitroso derivado (IId), conteniendo un 60% del anómero β -. Ambos anómeros fueron separados por cromatografía de columna con acetato de etilo/etanol/hexano (2/1/3) como eluyente.

La reducción de los nitroso derivados (II), se llevó a cabo también en THF/H₂O. En esta etapa, la cantidad de agua utilizada para disolver el ditionito sódico, es muy importante ya que un exceso de agua disminuye apreciablemente los rendimientos. Este procedimiento para convertir un grupo nitroso en un grupo amino, se ha mostrado más conveniente que el de reducción con sulfuro amónico (5). Los amino derivados resultantes III son, en todos los casos, sólidos de color amarillo que se oscurecen con el tiempo. Los intentos para recrystalizarlos, dieron como resultado una pérdida apreciable de rendimiento: en solución, y especialmente en caliente, su descomposición se acelera. Así, el sólido se purificó lavándolo con una pequeña cantidad de etanol absoluto.

En los espectros de ¹H-RMN de los compuestos III el grupo amino formado (C₅-NH₂) sólo pudo observarse claramente a alta resolución (300 MHz). Por ejemplo, para el compuesto IIIb, la señal aparece como un singlete ancho a $\delta \approx 2.80$ ppm, que desaparece al intercambiar con D₂O. En condiciones normales (80 MHz), esta señal no pudo ser observada debido a la preponderancia de señales comprendidas entre $\delta = 2.50$ y $\delta = 3.00$ ppm, pero se puso de manifiesto comparando la integración del espectro normal y el cambiado con D₂O. Experiencias de irradiación o cambio isotópico, permitieron medir $J_{1,2} = 9$ Hz para estos compuestos, confirmando la configuración β asignada.

En una última etapa, se obtuvieron los 5-formilamino derivados IV simplemente agitando una solución clorofórmica del correspondiente 5-amino derivado III, con un gran exceso de ácido fórmico del 98-100%. En todos los casos, los rendimientos fueron prácticamente cuantitativos.

Para los compuestos IV, los espectros de ¹H-RMN muestran la señal asignada al protón del grupo formilo, —NHCHO, como un doblete con una constante de acoplamiento muy pequeña ($J = 1.5$ Hz). Este doblete se transforma en singlete al cambiar con D₂O. La señal asignada al H-1', aparece como un pseudotriplete que se convierte en doblete al cambiar con D₂O, con $J_{1,2} = 9$ Hz, confirmando la configuración β .

Cuando la reacción se llevó a cabo a partir de la mezcla de anómeros para el compuesto IIIId, se obtuvo una mezcla de α - y β - del correspondiente formilamino IV, que se separó por cromatografía de columna con cloroformo/metanol (25/1) como eluyente.

PARTE EXPERIMENTAL.-

Los puntos de fusión se realizaron en un electrothermal Melting Point Apparatus y están sin corregir. Los espectros de ¹H-RMN se registraron en un espectrómetro Bruker WP 80 CW. Los desplazamientos químicos están expresados en ppm.

sados en δ (ppm) relativos al Me_4Si utilizado como referencia interna. Los espectros de infrarrojo (IR en KBr) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 782. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5988 A por inyección directa en la fuente de iones, con ionización por impacto electrónico a 70 eV. Los análisis elementales se realizaron en un aparato Perkin Elmer 240C. Para la cromatografía de capa fina se utilizaron placas de silicagel 60 G MN.

Procedimiento general para la nitrosación de los compuestos I

A una disolución de I (1 mmol) en THF (4 ml), se le añadió nitrito sódico (2 mmol) disuelto en 0.5 ml de agua y ácido acético glacial (2.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición de la materia prima, lo cual se comprobó por CCF con acetato de etilo/hexano (5/1) como eluyente (tiempo de reacción entre 10-15 horas). El THF se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en cloruro de metileno, se lavó con agua, y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad, dando un sólido azul que se recrystalizó en etanol (rendimientos entre 78 y 96%).

Procedimiento general para la reducción de los compuestos II

A una disolución de II (1 mmol) en 15 ml de THF se añadió ditionito sódico (2.7 mmol) y 0.25 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (≈ 2 h), como se comprobó por CCF con acetato de etilo/etanol/hexano (2/1/3). Se eliminó el THF de la disolución amarilla resultante y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a sequedad dando un sólido de color amarillo, que se lavó con etanol absoluto. Los rendimientos fueron del 78 a 95%.

Procedimiento general para la obtención de los compuestos IV.

A una disolución de III (1 mmol) en 18 ml de cloroformo, se añadieron 0.7 ml de ácido fórmico del 98-100%. La disolución se mantuvo con agitación a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida (aproximadamente 12 h), como se comprobó por CCF con acetato de etilo/etanol/hexano (2/1/3) como eluyente. La disolución resultante se lavó con CO_3HNa . La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a sequedad dando un sólido que se recrystalizó en metanol. Los rendimientos oscilaron entre 92 y 97%.

Se han sintetizado los siguientes compuestos:

1,6-dihidro-2-metiltio-5-nitroso-4-(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranosilamino)-6-oxopirimidina (IIa): 93%; p.f. 232°C; IR ν 1488 (NO) cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 1.80-2.15 (3s, 9, 3COCH_3), 2.58 (s, 3, SCH_3), 3.42-4.10 (m, 2,

H-5'ec, H-5'ax), 4.70-5.52 (m, 3, H-2', 3', 4'), 5.83 (dd, 1, H-1', $J_{1,2'}=8\text{ Hz}$, $J_{1',\text{NH}} = 4\text{ Hz}$), 12.35 (d ancho, 1, HN-C₄); EM: m/z 444 (M), 368 (M-ACOH-O), 342 (M-AcOH-CH₂CO), 43 (pico base, CH₃CO). Análisis calculado para C₁₆H₂₀N₄O₉S: C 43.24, H 4.54, N 12.61; encontrado: C 43.35, H 4.59, N 12.68.

1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-5-nitroso-4-(2,3,4-tri-O-acetil-β-D-xilopiranosilamino)-6-oxopirimidina (IIb): 96%; p.f. 220°C; IR v 1488 (NO) cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1.82-2.25 (3s, 9, 3COCH₃), 2.60 (s, 3, SCH₃), 3.32-3.53 (pt, 1, H-5'ax), 3.59 (s, 3, NCH₃), 4.08 (dd, 1, H-5'ec), 4.77-5.36 (m, 3, H-2', 3', 4'), 5.72 (dd, 1, H-1', $J_{1,2'}=7\text{ Hz}$, $J_{1',\text{HN}}=8\text{ Hz}$), 12.35 (d ancho, 1, HN-C₄); EM: m/z 458 (M), 398 (M-ACOH), 382 (M-ACOH-O), 43 (pico base, CH₃CO). Análisis calculado para C₁₇H₂₂N₄O₉S: C 44.54, H 4.84, N 12.22; encontrado: C 44.57, H 4.89, N 12.24.

1,6-dihidro-2-metiltio-5-nitroso-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosilamino)-6-oxopirimidina (IIc): 78%; p.f. 223-5°C; IR v 1483 (NO) cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1.83-2.12 (m, 12, 4COCH₃), 2.58 (s, 3, SCH₃), 3.67-3.92 (m, 1, H-5'), 3.92-4.27 (m, 2, H-6', 6''), 4.93-5.50 (m, 3, H-2', 3', 4'), 5.64 (pt, 1, H-1', $J_{1,2'}=J_{1',\text{HN}}=9\text{ Hz}$), 12.22 (d ancho, 1, HN-C₄); EM: m/z 516 (M), 368 (M-2AcOH-CO), 43 (pico base, CH₃CO). Análisis calculado para C₁₉H₂₄N₄O₁₁S: C 44.19, H 4.68, N 10.85; encontrado: C 44.23, H 4.66, N 10.88.

1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-5-nitroso-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosilamino)-6-oxopirimidina (II d-β): 92% (mezcla α- y β-); p.f. 203°C; IR v 1486 (NO) cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1.80-2.12 (m, 12, 4COCH₃), 2.62 (s, 3, SCH₃), 3.60 (s, 3, NCH₃), 3.70-3.97 (m, 1, H-5'), 3.97-4.25 (m, 2, H-6', 6''), 4.87-5.40 (m, 3, H-2', 3', 4'), 5.58 (pt, 1, H-1', $J_{1,\text{HN}}=9\text{ Hz}$), 12.06 (d, ancho, 1, HN-C₄); EM: m/z 530 (M), 410 (M-2AcOH), 43 (pico base, CH₃CO). Análisis calculado para C₂₀H₂₆N₄O₁₁S: C 45.28, H 4.94, N 10.56; encontrado: C 45.29, H 4.93, N 10.59.

1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-5-nitroso-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosilamino)-6-oxopirimidina (II d-α): 92% (mezcla α- y β-); p.f. 188°C; IR v 1496 (NO) cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1.88-2.10 (m, 12, 4COCH₃), 2.60 (s, 3, SCH₃), 3.60 (s, 3, NCH₃), 3.68-3.97 (m, 1, H-5'), 4.00-4.40 (m, 2, H-6', 6''), 4.93-5.25 (m, 2, H-3', 4'), 5.50 (pt, 1, H-2', $J_{2,1'}=9\text{ Hz}$), 6.35 ($J_{1,2'} = 5\text{ Hz}$, $J_{1',\text{HN}} = 9\text{ Hz}$), 12.97 (d ancho, 1, HN-C₄); EM: m/z 530 (M), 410 (M-2AcOH), 43 (pico base, CH₃CO). Análisis calculado para C₂₀H₂₆N₄O₁₁S: C 45.28, H 4.94, N 10.56; encontrado: C 45.27, H 4.92, N 10.58.

5-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-4-(2,3,4-tri-O-acetil-β-D-xilopiranosilamino)-6-oxopirimidina (IIIa-): 78%; p.f. 162°C; IR v 3300-3390 (NH₂) cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1.85-2.17 (m, 9, 3COCH₃), 2.48 (s, 3, SCH₃), 3.35 (pt, 1, H-5'ax),

4.10 (dd, 1, $\underline{H-5'ec}$), 4.80-5.18 (m, 2, $\underline{H-3'}$, 4'), 5.18-5.52 (2pt, 2, $\underline{H-1'}$, 2', $J_{1',HN}=9$ Hz), 5.80 (d, 1, $\underline{HN-C_4}$, $J_{1',HN}=9$ Hz); EM: m/z 430 (M), 370 (M-AcOH), 310 (M-2AcOH), 183 (pico base, purina protonada (7)). Análisis calculado para $C_{16}H_{22}N_4O_8S$: C 44.65, H 5.15, N 13.02; encontrado: C 44.67, H 5.19, N 13.06.

5-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranosilamino)-6-oxopirimidina (IIIb): 87%; p.f. 107-109°C; IR ν 3300-3400 (NH_2) cm^{-1} ; 1H -RMN ($CDCl_3$): δ 1.90-2.10 (m, 9, $3COCH_3$), 2.50 (s, 3, SCH_3), 3.32 (pt, 1, $\underline{H5'ax}$), 3.42 (s, 3, NCH_3), 4.08 (dd, 1, $\underline{H-5'ec}$), 4.90-5.15 (m, 2, $\underline{H-3'}$, 4'), 5.33 (pt, 2, $\underline{H-1'}$, 2', $J_{1',2'}=J_{1',HN}=9$ Hz), 5.70 (d, 1, $\underline{HN-C_4}$); EM: m/z 444 (M), 384 (M-AcOH), 310 (M-2AcOH), 197 (pico base, purina protonada (7)). Análisis calculado para $C_{17}H_{24}N_4O_8S$: C 45.94, H 5.44, N 12.60; encontrado: C 45.99, H 5.45, N 12.64.

5-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosilamino)-6-oxopirimidina (IIIc): 95%; p.f. 210°C(d); IR ν 3300-3390 (NH_2) cm^{-1} ; 1H -RMN ($CDCl_3$): δ 2.00 (s, 12, $4COCH_3$), 2.50 (s, 3, SCH_3), 3.65-3.87 (m, 1, $\underline{H-5'}$), 4.05-4.25 (m, 2, $\underline{H-6'}$, 6''), 4.90-5.20 (m, 2, $\underline{H-3'}$, 4'), 5.38 (pt, 1, $\underline{H-2'}$, $J_{2',1'}=9$ Hz = $J_{2',3'}$), 5.42 (pt, 1, $\underline{H-1'}$, $J_{1',HN}=9$ Hz) 5.75 (d, 1, $\underline{HN-C_4}$); EM: m/z, 502 (M), 183 (98%, purina protonada (7)). Análisis calculado para $C_{19}H_{26}N_4O_{10}S$: C 45.42, H 5.22, N 11.15; encontrado: C 45.43, H 5.25, N 11.19.

5-amino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosilamino)-6-oxopirimidina (IIIId): 80%; p.f. 170°C; IR ν 3300-3400 (NH_2) cm^{-1} ; 1H -RMN ($CDCl_3$): δ 2.00 (s, 12, $4COCH_3$); 2.48 (s, 3, SCH_3), 3.42 (s, 3, NCH_3), 3.60-3.85 (m, 1, $\underline{H-5'}$), 4.00-4.42 (m, 2, $\underline{H-6'}$, 6''), 4.85-5.17 (m, 2, $\underline{H-3'}$, 4'), 5.35 (pt, 1, $\underline{H-2'}$, $J_{2',1'}=J_{2',3'}=9$ Hz), 5.38 (pt, 1, $\underline{H-1'}$, $J_{1',2'}=J_{1',HN}=9$ Hz), 5.52 (d, 1, $\underline{HNC-4}$); EM: m/z 516 (M), 456 (M-AcOH), 396 (M-2AcOH), 197 (pico base, purina protonada (7)). Análisis calculado para $C_{20}H_{28}N_4O_{10}S$: C 46.50, H 5.46, N 10.85; encontrado: C 46.52, H 5.45, N 10.88.

1,6-dihidro-5-formilamino-2-metiltio-4-(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranosilamino)-6-oxopirimidina (IVa): 97% a partir de IIIa, 80% a partir de IIa; p.f. 192°C; IR ν 1682 (CO) cm^{-1} ; 1H -RMN ($CDCl_3$): δ 1.82-2.20 (m, 9, $3COCH_3$), 2.48 (s, 3, SCH_3), 3.36 (pt, 1, $\underline{H-5'ax}$), 4.12 (dd, 1, $\underline{H-5'ec}$), 4.82-5.33 (m, 2, $\underline{H-3'}$, 4'), 5.65 (pt, 2, $\underline{H-1'}$, 2', $J_{1',3'}=J_{2',3'}=J_{1',HN}=9$ Hz), 6.55 (d, 1, $\underline{HN-C_4}$), 8.22 (d, 1, \underline{CHO} , $J=1.5$ Hz), (M), 430 (M-CO), 183 (purina protonada (7)). Análisis calculado para $C_{17}H_{22}N_4O_9S$: C 44.54, H 4.84, N 12.22; encontrado: C 44.51, H 4.87, N 12.25.

1,6-dihidro-5-formilamino-1-metil-2-metiltio-4-(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopira-

nosilamino)-6-oxopirimidina (IVb): 96% a partir de IIIb. 99% a partir de IIb; p.f. 205-210°C; IR ν 1670 (CO) cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 2.02 (s, 9, 3COCH_3), 2.55 (s, 3, SCH_3), 3.42 (s, 3, NCH_3), 3.32 (pt, 1, H-5'ax), 4.12 (dd, 1, H-5'ec), 4.80-5.17 (m, 2, H-3'-4'), 5.31 (pt, 1, H-2'), 5.35 (pt, 1, H-1' , $J_{1,2} = J_{1,\text{HN}} = 9$ Hz), 6.73 (d, 1, HN-C_4), 7.87 (s ancho, 1, HN-CHO), 8.23 (d, 1, CHO , $J = 1.5$ Hz); EM: m/z 472 (M), 444 (M-CO), 197 (purina protonada (7)). Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: C 45.76, H 5.12, N 11.86; encontrado: C 45.80, H 5.16, N 11.91.

1,6-dihidro-5-formilamino-2-metiltio-4-(2,3,4-6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosilamino)-6-oxopirimidina (IVc): 92% a partir de IIIc, 90% a partir de IIc; p.f. 225°C(d); IR ν 1681 (CO) cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 1.80-2.05 (m, 12, 4COCH_3), 2.50 (s, 3, SCH_3), 3.92-4.15 (m, 3, H-5' , 6', 6''), 4.95-5.20 (m, 2, H3'-4'), 5.41 (pt, 1, H-2'), 5.58 (pt, 1, H-1' , $J_{1,2} = J_{1,\text{HN}} = 9$ Hz), 6.75 (d, 1, HN-C_4), 8.04 (d, 1, CHO , $J = 1.5$ Hz), 8.86 (s ancho, 1, HN-CHO); EM: m/z 530 (M), 502 (M-CO), 183 (purina protonada (7)). Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: C 45.28, H 4.94, N 10.56; encontrado: C 45.33, H 4.91, N 10.60.

1,6-dihidro-5-formilamino-1-metil-2-metiltio-4-(2,3,4-6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosilamino)-6-oxopirimidina (IVd- β): 92% (mezcla α - y β -) a partir de IIIId, 90% (mezcla α - y β -) a partir de IIId; p.f. 250°C(d); IR ν 1666 (CO) cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 1.85-2.14 (m, 12, 4COCH_3), 2.53 (s, 3, SCH_3), 3.42 (s, 3, NCH_3), 3.60-3.90 (m, 1, H-5'), 3.90-4.25 (m, 2, H6'- , 6''), 4.90-5.25 (m, 2, H3' , 4'), 5.34 (pt, 1, H2'), 5.40 (pt, 1, H-1' , $J_{1,2} = J_{1,\text{HN}} = 9$ Hz), 6.80 (d, 1, HN-C_4), 7.78 (s ancho, 1, HN-CHO), 8.22 (d, 1, CHO , $J = 1.5$ Hz); EM: m/z 544 (M), 516 (M-CO), 197 (pico base, purina protonada (7)). Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: C 46.32, H 5.18, N 10.29; encontrado: C 46.36, H 5.22, N 10.27.

1,6-dihidro-5-formilamino-1-metil-2-metiltio-4-(2,3,4-6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilamino)-6-oxopirimidina (IVd- α): 92% (mezcla α - y β -) a partir de IIIId, 90% (mezcla α - y β -) a partir de IIId; p.f. 258-259°C; IR ν 1662 (CO) cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 1.75-2.10 (m, 12, 4COCH_3), 2.50 (s, 3, SCH_3), 3.42 (s, 3, NCH_3), 3.85-4.28 (m, 3, H-5' , 6', 6''), 4.80-5.25 (m, 2, H-3' , 4'), 5.45 (pt, 1, H2'), 6.15 (dd, 1, H-1' , $J_{1,2} = 5$ Hz, $J_{1,\text{HN}} = 6.5$ Hz), 7.75 (d, 1, HN-C_4), 8.30 (d, 1, CHO , $J = 2$ Hz), 8.40 (s ancho, 1, HN-CHO); EM: m/z 544 (M), 516 (M-CO), 197 (pico base, purina protonada (7)). Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: C 46.32, H 5.18, N 10.29; encontrado: C 46.50, H 5.25, N 10.31.

BIBLIOGRAFIA

- (1) "Chemistry, Biology and Clinical uses of Nucleoside Analogs". Ed. A. Bloch. New York Academy of Sciences, 1975.
- (2) Asenjo, R.; Melgarejo, M.; Noguerras, M.; Rodríguez, M.; Rodríguez, C. y Sánchez, A.; *Nucleosides and Nucleotides*, 3(2), 207, 1984; Sánchez, A.; Rodríguez, C.; Rodríguez, M.; Noguerras, M.; Melgarejo, M. y Asenjo R.; *Heterocycles*, 22, 1555, 1984; Noguerras, M.; Quijano, M.L.; Melgarejo, M. y Sánchez, A. *Nucleosides and Nucleotides*, 5(3), 301, 1986.
- (3) Shealy, Y.F. y Clayton, J.D. *Chem.*, 30(6), 1090, 1987; Vince et al.; *J. Med. Chem.*, 30(11), 2026, 1987.
- (4) Robins, R.K.; Dille, K.J.; Willits, C.H. y Christensen, B. E.; *J. Am. Chem. Soc.*; 75, 263, 1953.
- (5) Noguerras, M.; Sánchez, A.; Asenjo, R.; Melgarejo, M.; Rodríguez, M. y Rodríguez, C.; *An. Quim.*; 80C, 234, 1984.
- (6) Rodríguez, M.; Rodríguez, C.; Melgarejo, M.; Asenjo, R.; Noguerras, M. y Sánchez, A.; *Nucleosides and Nucleotides*, 6(5), 887, 1987.
- (7) Rodríguez, M.; Melgarejo, M.; Asenjo, R.; Rodríguez, C.; Sánchez, A. y Noguerras, M.; *An. Quim.*; 81C, 248, 1985.