

CARACTERIZACION DEL 4,5-DIAMINO-1,6-DIHIDRO-
-1-METIL-2-METILTIO-6-OXO-PIRIMIDINA, CON VISTAS
A SU UTILIZACION COMO POSIBLE LIGANDO

por

C. VALENZUELA CALAHORRO (*), A. JIMÉNEZ LÓPEZ y
M. MELGAREJO SAMPEDRO (**)

RESUMEN

A partir de los espectros de absorción en la zona del ultravioleta e I. R., así como del espectro de R. M. N. se ha determinado la estructura más probable para la molécula de 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina. Asimismo, se ha estudiado la estabilidad térmica de esta sustancia a partir de los diagramas de A. T. D. y T. G. Por último, se ha determinado el valor de su constante ácida, que es del orden de 10^{-12} .

SUMMARY

From the absorption spectra in the ultraviolet and infrared regions, and from the MNR spectrum, the most probable molecular structure of the 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-methyl-2-methylthio-6-oxo-pyrimidine has been determined. The thermal stability of this substance has been studied from the D. T. A. and T. G. diagrams. The apparent acid constant of the mentioned substance has also been calculated.

* Dirección actual: Departamento de Química Inorgánica. Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura.

** Departamento de Química Inorgánica y de Química Orgánica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

INTRODUCCION

Como es sabido, entre los compuestos heterocíclicos orgánicos destacan por su interés los derivados pirimidínicos, no sólo por su gran importancia farmacológica e industrial (1), (2), (3), sino fundamentalmente por su enorme interés biológico ya que muchos de ellos son precursores químicos de pteridinas y purinas (4), (5), las cuales, a su vez, son precursores de los ácidos nucleicos (6).

Aunque se sabe desde hace tiempo que los derivados pirimidínicos intervienen en múltiples procesos biológicos, en general, el mecanismo de acción de dichos compuestos no está del todo esclarecido, si bien se sospecha que en muchos casos intervienen formando con los iones metálicos, presentes en el biosistema, compuestos de coordinación, en los cuales actúan como ligandos. Desde hace algunos años se vienen realizando estudios encaminados a establecer el comportamiento, como ligandos, de pirimidinas sustituidas frente a iones metálicos de transición (7), (8), (9). Con el objeto de aportar algunos datos en este sentido se ha estudiado el comportamiento como ligando del 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina, el cual presenta un potencial interés biológico, ya que los derivados 4,5-diaminos se condensan con gran facilidad para dar pteridinas (10). Ahora bien, antes de realizar dicho estudio, y en primera etapa, se ha obtenido, caracterizado y estudiado dicho derivado pirimidino, con la finalidad de completar la información existente en la bibliografía sobre dicha sustancia. De los resultados obtenidos se da cuenta en la presente memoria.

El 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina es un sólido cristalino, de color amarillento, estable en estado sólido. Por otra parte, es de señalar el hecho de que en disolución acuosa no se descompone para dar productos fluorescentes (11) como suele ocurrir con los restantes derivados 4,5-diamino-pirimidinas.

METODOS EXPERIMENTALES

El 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina se ha obtenido siguiendo para ello los métodos descritos en la bibliografía y tomando como producto de partida el 4-amino-1,6-dihidro-2-metiltio-6-oxo-pirimidina (10), (12), (13).

El análisis elemental de la sustancia producto de síntesis ha sido efectuado por la Sección de Microanálisis del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de Granada.

Los espectros de absorción en la zona del ultravioleta, así como las medidas de absorbancia que figuran en el presente trabajo, se han realizado en un espectrofotómetro Beckman, D. B. G. T.

Para la obtención del espectro de absorción en la zona del infrarrojo se ha utilizado un equipo Beckman, J. R. 420, y a partir de una muestra, en forma de pastilla, diluida con BrK.

El espectro de resonancia magnética nuclear ha sido registrado en un aparato Hitachi-Perkin Elmer, mod. R-20 B, de 60 Megaciclos, utilizando como disolvente D. M. S. O.

Las valoraciones potenciométricas se han realizado en un equipo Radiometer, mod. TTT 60, provisto de registro gráfico.

El diagrama de A. T. D. y de T. G. han sido obtenidos en un equipo Mettler T. A. 2. Dichos diagramas se obtuvieron con una velocidad de calentamiento de 6° C/min.

RESULTADOS Y DISCUSION

El análisis elemental del supuesto 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina sintetizado, condujo a los siguientes resultados: C = 38,74 %, H = 5,19 %, N = 29,88 % los cuales están en muy buen acuerdo con los valores correspondientes a la composición teórica de dicha sustancia anhidra: C = 38,71 %, H = 5,38 %, N = 30,11 %.

A la vista de estos datos, y debido al hecho de que esta sustancia no experimenta pérdida de peso cuando se calienta a 110° C, cabe asignarle la fórmula $C_6H_{10}N_4OS$, que coincide con la del compuesto 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina, anhidro.

El punto de fusión, con descomposición de dicho compuesto es de 212° C, que coincide con los valores que aparecen en bibliografía para dicha sustancia pura (10). El espectro I.R. del supuesto 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina, aparece en la figura 1, a la vista del cual se han asignado las bandas de absorción más significativas.

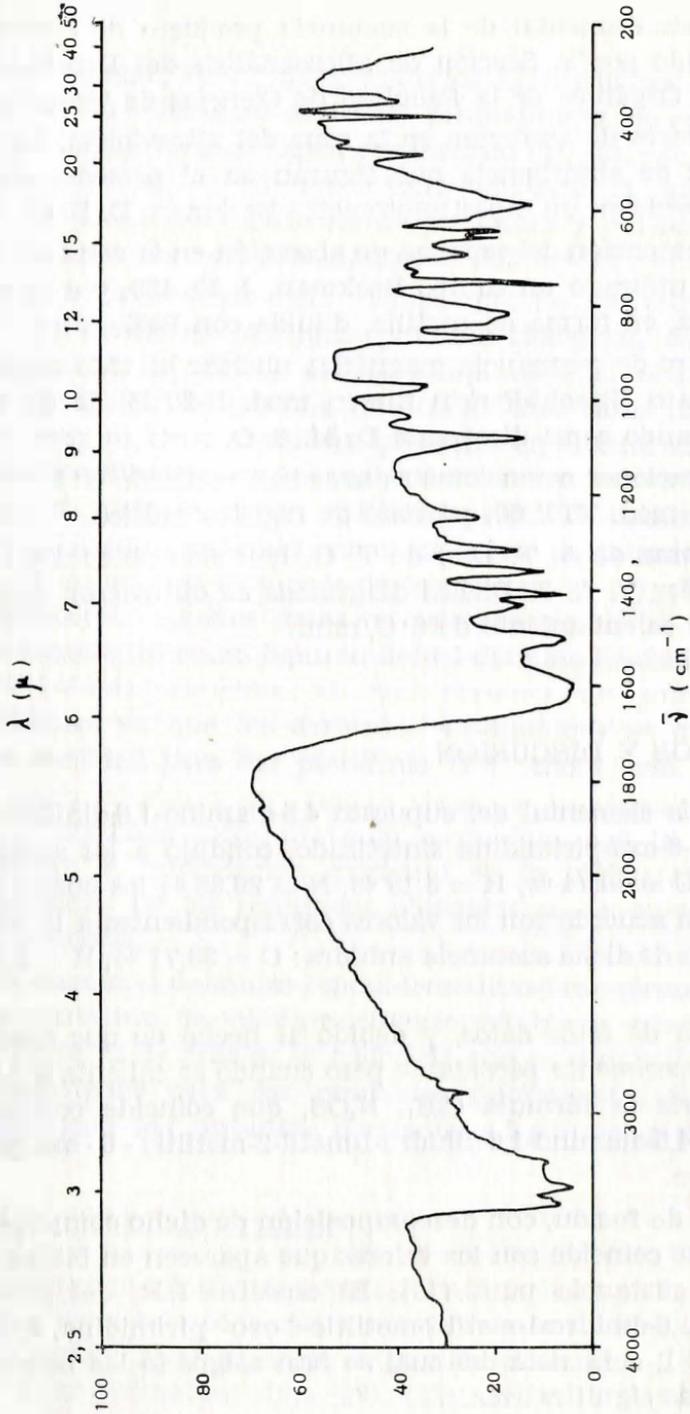


FIGURA 1

Las bandas de absorción que aparecen a 3.487 (desdoblada) cm^{-1} , 3.318 cm^{-1} y 3.210 cm^{-1} pueden ser asignadas a la vibración de tensión ν (N-H) de los grupos NH_2 . El hecho por el que aparecen cuatro bandas en lugar de dos puede venir justificado por la no equivalencia de los grupos NH_2 presentes en la molécula debido a que presentan distinta basicidad. Esta asignación se ve confirmada por la presencia de la banda que aparece a 1.245 cm^{-1} y que es asignable a la vibración de tensión ν (C-N) de arilaminas. La correspondiente banda de deformación δ (N-H) debe de estar incluida en la banda ancha que aparece en el espectro entre 1.650-1.580 cm^{-1} .

Las bandas que aparecen a 2.920 cm^{-1} y 2.860 cm^{-1} , por su posición y débil intensidad relativa, cabe asignarlas a las vibraciones de tensión asimétrica, $\nu_{\text{as}}(-\text{CH}_3)$, y simétrica, $\nu_{\text{s}}(-\text{CH}_3)$, respectivamente, de los grupos metilo. Esta asignación se ve apoyada por la aparición en el espectro de una banda a 1.410 cm^{-1} que puede ser asignada a la vibración de deformación δ (C-H) en $-\text{N}-\text{CH}_3$. Y otra a 1.315 cm^{-1} correspondiente a la vibración de deformación δ (C-H) en $-\text{S}-\text{CH}_3$. Asimismo, a 1.490 cm^{-1} aparece la banda de deformación asimétrica $\delta_{\text{as}}(-\text{CH}_3)$, característica del grupo metilo.

La banda ancha que aparece entre 1.650 y 1.580 cm^{-1} parece incluir la correspondiente a la vibración de tensión del grupo carbonilo ν (C=O) a 1.640 cm^{-1} ; la vibración de tensión ν (C=N) y, a 1.605 cm^{-1} , la vibración de tensión ν (C=C); estas dos últimas del anillo pirimidínico. Asimismo, y como se indicó anteriormente en esta banda ancha debe estar incluida la δ (N-H) correspondiente a los grupos aminos.

Las bandas que aparecen a 980 cm^{-1} y a 810 cm^{-1} pueden ser debidas a las vibraciones de tensión y deformación, respectivamente, del anillo pirimidínico. Finalmente, la banda que aparece a 695 cm^{-1} podría ser asignada a la vibración de tensión ν (S- CH_3).

De todo cuanto se acaba de exponer y puesto que en el espectro I. R. de la figura 1 no aparecen las bandas correspondientes al grupo $-\text{C}-\text{OH}$ ni del grupo $\text{C}=\text{NH}$, parece conducir a la conclusión de que en la fase sólida el supuesto 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina se encuentra como tal, y hay que destacar la posibilidad de que se encuentre bajo la forma de 4-amino-6-hidroxi como ocurre en el caso de otros compuestos pirimidínicos con sustituyentes 4-amino-5-nitroso-6-oxo (9) (14) (15).

El espectro de resonancia magnética nuclear obtenido a partir de una disolución del derivado pirimidínico en dimetil sulfoxido (figura 2) muestra una banda a 2,5 ppm. y otra a 3,3 ppm. que corresponde cada una de ellas a tres hidrógenos, y que son asignables a los hidrógenos del grupo metilo en posición uno y a los hidrógenos del grupo tiometil de la posición dos, respectivamente. El singlete ancho que se observa a 5,6 ppm. y que corresponde a dos hidrógenos, es asignable a los hidrógenos del grupo

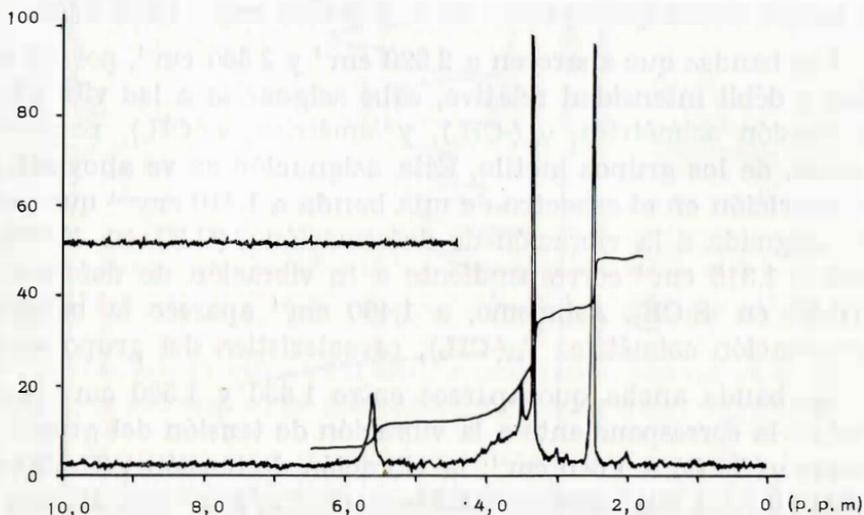


FIGURA 2

NH₂ de la posición cuatro. El grupo NH₂ de la posición cinco, que es el más básico, es el r a 3,5 ppm., aunque la integral es mayor de lo esperado, quizás debido al agua que impurifica al dimetilsulfoxido empleado como disolvente.

En definitiva pues, a la vista del diagrama de R. M. N. se puede establecer que en disolución de dimetil sulfoxido el derivado pirimidínico se encuentra con la misma estructura que la encontrada en fase sólida.

En los diagramas de A. T. D. y T. G. (figura 3) se observa que esta sustancia objeto de estudio parece ser estable hasta la tem-

peratura de 200° C. A 212° C aparece un primer efecto endotérmico, acompañado de una pérdida de peso del 4,4 %, que puede ser asignado a la fusión, con descomposición, del 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina; temperatura que coincide con el punto de fusión de esta sustancia, determinada en capilar abierto al aire.

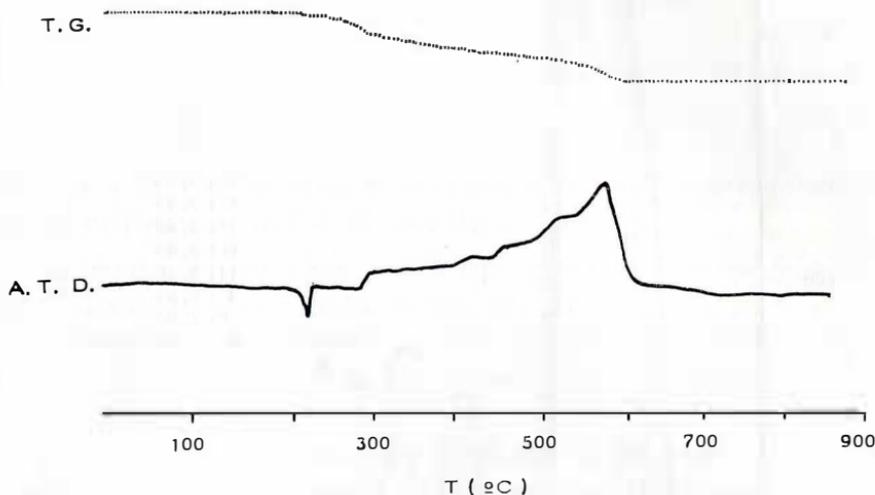


FIGURA 3

A partir de 212° C, y a medida que la temperatura aumenta, debe progresar la descomposición, mediante la ruptura homolítica de los diferentes sustituyentes, y del núcleo pirimidínico, seguida de la rápida combustión de los radicales liberados. Los efectos exotérmicos de la combustión de dichos radicales enmascararían los efectos endotérmicos de formación de aquéllos, por lo que no se observa, para $T > 212^{\circ}\text{C}$, ningún efecto endotérmico. El grupo más lábil puede ser el $\text{CH}_3\text{-S-}$ por lo que será previsiblemente el primero en salir, seguido del $\text{CH}_3\text{-}$ y de los -NH_2 . La salida de todos estos grupos originaría una pérdida acumulada de peso del 50, 54 %; valor que coincide exactamente con el observado a 339° C, temperatura final del efecto térmico que, centrado a 342° C, se observa claramente en la curva derivada de D. T. G.

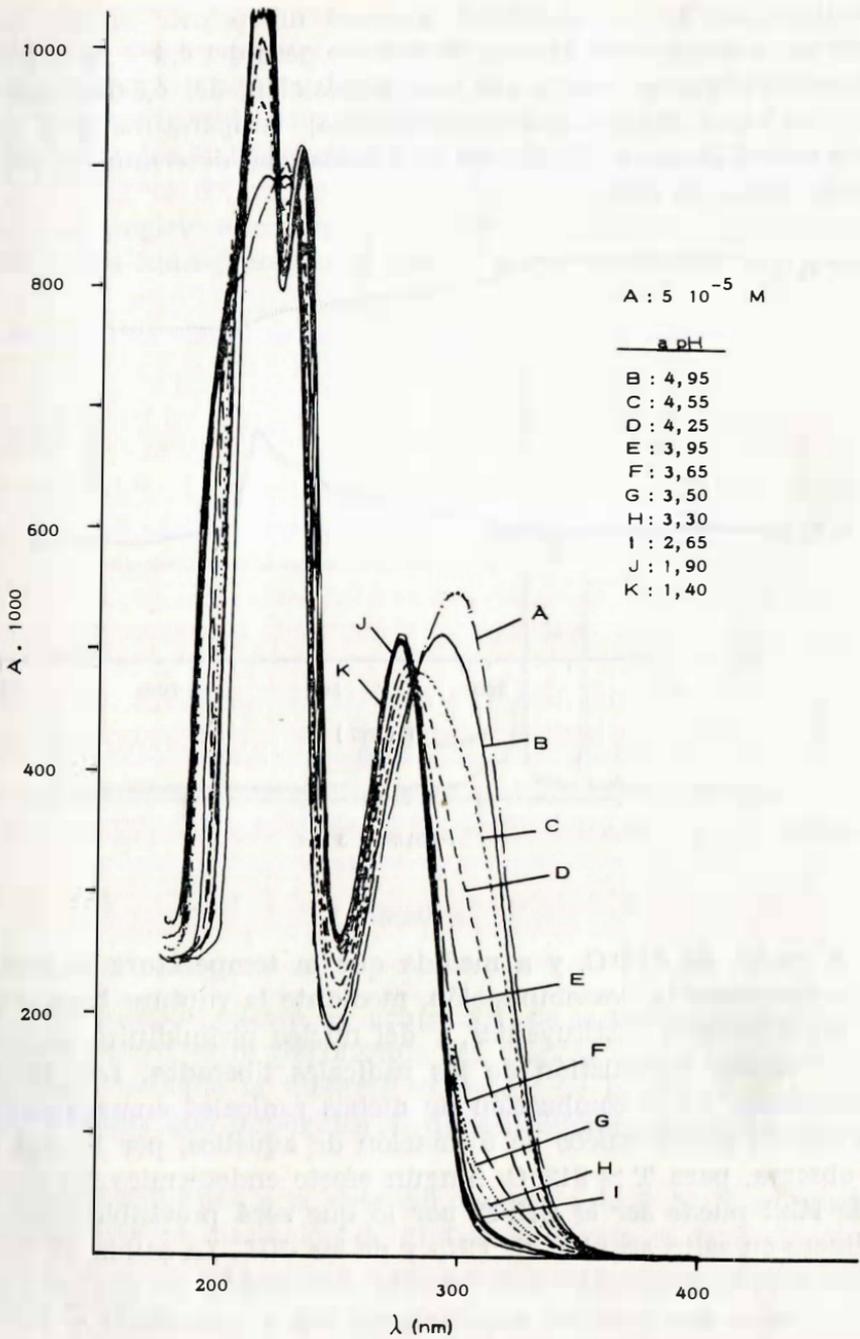


FIGURA 4

Por encima de 389° C, la pirólisis y combustión de la muestra continúa, dando lugar a sucesivos efectos, los cuales aparecen superpuestos en un gran efecto exotérmico, centrado a 562° C, y que termina a 611° C, temperatura a la que se estabiliza el peso, con desaparición total de la muestra de partida.

El espectro de absorción, de una disolución acuosa de concentración $5 \cdot 10^{-5}$ M, en las zonas visibles y ultravioleta (curva A de la figura 4) muestra tres bandas de absorción, con máximos a 213 nm, 225 nm y 296 nm, estando las dos primeras solapadas.

La banda con máximo a 213 nm puede asignarse a una transición $\pi \leftarrow \pi$. Esta banda puede considerarse como del tipo E (16) análoga a la que presenta el benceno a 198 nm, y otros compuestos de estructura similar al estudiado (14).

La banda con máximo a 225 nm, puede asignarse también a una transición $\pi \leftarrow \pi$, esta banda del tipo K (19), y es análoga a la encontrada por Galisteo a 226 nm (9), por López Garzón a 214 nm (14) y por Mora a 223 nm (17), en compuestos análogos al que se estudia.

La banda de absorción con máximo a 296 nm es asignable a una transición $\pi \leftarrow n$; se corresponde esta banda con las encontradas a 279 nm y 316 nm en compuestos de naturaleza pirimídica (14) (9).

Por otra parte, el espectro de absorción que experimenta el espectro de absorción de una disolución $5 \cdot 10^{-5}$ M del compuesto en la zona del ultravioleta, en función del pH del medio. En la figura 4 aparecen las curvas correspondientes a $\text{pH} < 5,5$ mientras que en la figura 5 aparecen las curvas correspondientes a $\text{pH} > 5,5$. A la vista de ambas figuras se observa que el pH del medio influye considerablemente sobre el espectro de absorción en la zona del ultravioleta. Puede observarse que a medida que decrece el pH se favorece el desdoblamiento de las bandas solapadas que aparecen a 213 nm y 225 nm creciendo el coeficiente de extinción molar de la primera a medida que el pH disminuye, lo que sugiere que tal banda debe corresponder al compuesto protonado. En efecto, cuando el pH del medio se hace cada vez más básico dicha banda, por el contrario, disminuye en intensidad llegando incluso a desaparecer.

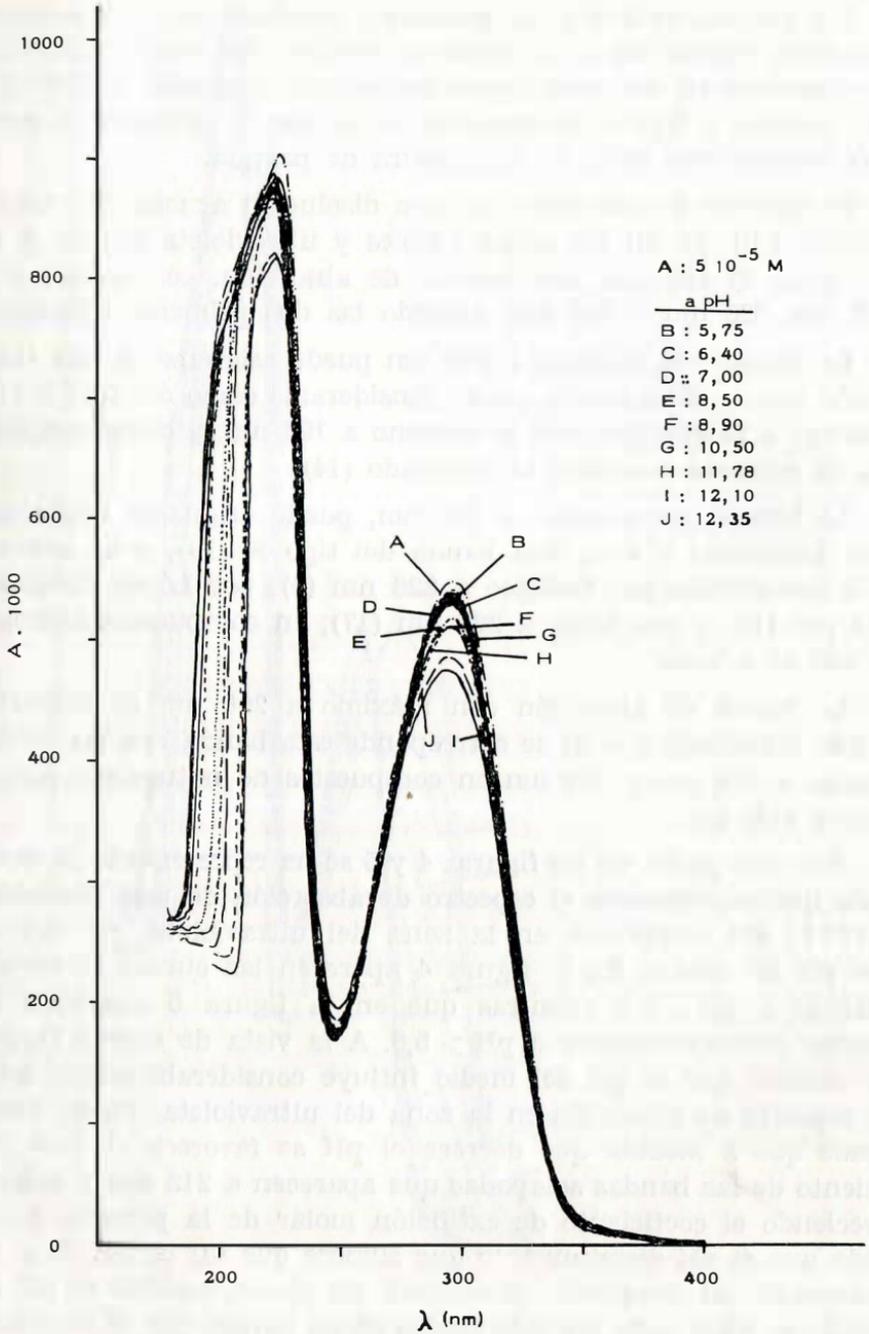


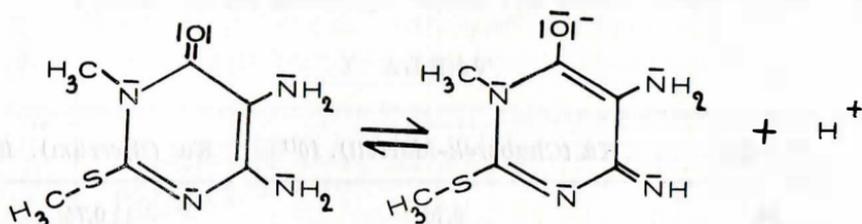
FIGURA 5

Asimismo a medida que disminuye el pH del medio la banda que aparece a 296 nm disminuye en intensidad y se va desplazando hacia menor

protonarse la sustancia, posiblemente en el grupo NH_2 en posición cinco al ser el grupo más básico, la transición $\pi \leftarrow n$ se hace menos probable y se produce a energías

A 280 nm aparece un punto isobéptico lo que sugiere la existencia de dos formas en equilibrio, la forma neutra y la forma protonada.

Por último, cuando el pH del medio se va haciendo cada vez más básico la banda cuyo máximo aparece a 296 nm va disminuyendo lentamente en intensidad lo que sugiere que dicha sustancia a pH tan básico pueda disociar un protón, actuando como un ácido débil de Brönsted; posiblemente tal disociación puede ocurrir en el grupo NH_2 en posición cuatro, lo que llevaría consigo que el anión presente en el medio fuese el ión 6-óxido que aparece como consecuencia del siguiente equilibrio:



Al objeto de disponer de un método analítico que permitiera determinar las concentraciones del reactivo en disoluciones acuosas se desarrolló a tal fin un método analítico espectrofotométrico. Para ello a la longitud de onda de 296 nm, se comprobó el cumplimiento de la ley de Beer, encontrándose que se verifica su cumplimiento para concentraciones inferiores a 10^{-4} M. Al objeto de determinar el intervalo de concentraciones en el cual el método analítico presenta error mínimo, se sometieron los datos experimentales al criterio de Ringbom, encontrándose que el intervalo óptimo de concentraciones es el comprendido entre $2,10^{-5}$ M y $8,10^{-5}$ M. El coeficiente de absorbancia molar, calculado para dicho intervalo presenta el valor de $10.318 \text{ A. mol}^{-1} \text{ l.}$

Asimismo, y siguiendo el mismo método, se han determinado los coeficientes de absorbanza molares correspondientes a las bandas de absorción que aparecen a 225 nm y 213 nm, los cuales toman los valores de 17.682 A. mol⁻¹ l. y 16.749 A. mol⁻¹ l. respectivamente.

Por otra parte, para determinar la fortaleza como ácido del 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina en disolución acuosa sin control de la fuerza iónica del medio y con control de la misma con NO₃K 0,1 M, se ha determinado la constante ácida, *K*_a, siguiendo para ello los métodos de Chaberek-Martell (18) y el de Bjerrum (19). Los valores de la constante ácida se han obtenido a partir de las curvas de valoración potenciométrica realizadas a las temperaturas de 10° C, 20° C, 30° C, 40° C y 50° C, en ambos casos. Las correspondientes curvas de neutralización aparecen en las figuras 6 y 7.

Los valores correspondientes a las constantes ácidas cuando no se utiliza control de la fuerza iónica aparecen en la Tabla I, mientras que los valores correspondientes a los mismos con control de la fuerza iónica del medio aparecen en la Tabla II.

TABLA I

<i>T</i> (°C)	<i>K</i> _a (Chaberek-Martell). 10 ¹²	<i>K</i> _a (Bjerrum). 10 ¹²
10	0,76	0,74
20	1,78	1,66
30	2,75	2,51
40	4,47	4,17
50	11,50	10,70

TABLA II

<i>T</i> (°C)	<i>K</i> _a (Chaberek-Martell). 10 ¹²	<i>K</i> _a (Bjerrum). 10 ¹²
10	1,20	1,23
20	1,35	1,42
30	2,57	2,51
40	4,17	5,37
50	7,94	8,32

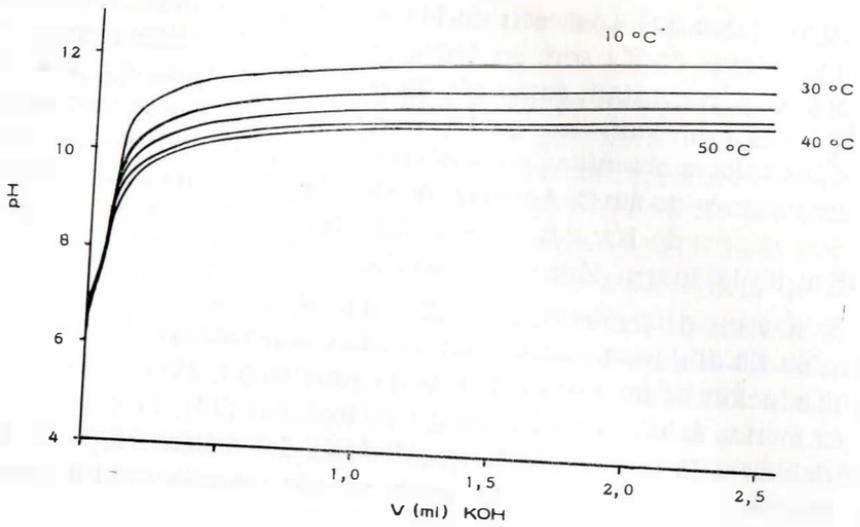


FIGURA 6

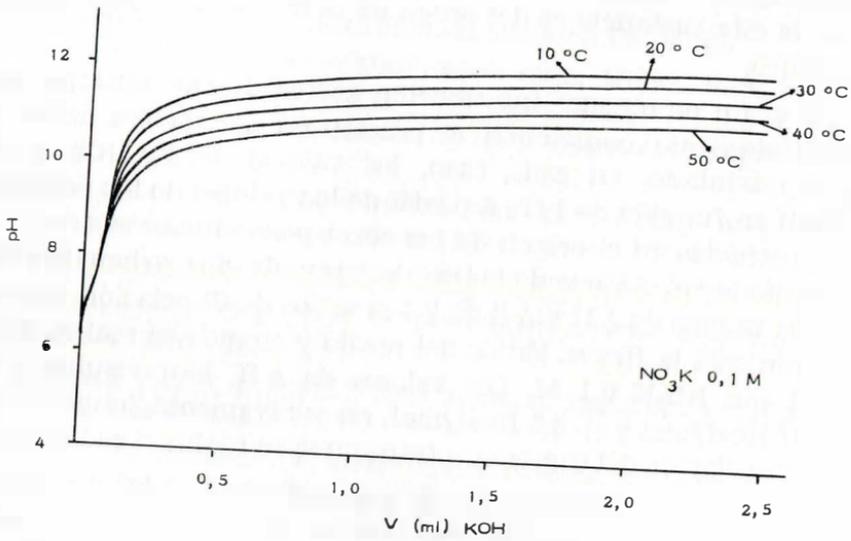


FIGURA 7

De los datos que aparecen en las Tablas I y II puede deducirse que los valores de K_a son, en todos los casos, del mismo orden de magnitud, y aumentan, como era de esperar, a medida que lo hace la temperatura. Por otra parte, existe una buena concordancia entre los valores obtenidos por ambos métodos si se exceptúa, quizás, la temperatura de 50° C. Además, puede observarse de ambas tablas que los valores de K_a son, en general, superiores cuando no existe control de la fuerza iónica del medio.

A la vista de los valores de K_a , puede establecerse que el 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina, se comporta en disolución acuosa como un ácido muy débil, siendo unas cien veces menos ácido que su análogo metoxilado (10), lo que pudiera ser debido a la menor electronegatividad del azufre respecto del oxígeno, lo que se traduce en una menor desactivación del anillo pirimidínico, y por tanto, en una menor acidez.

A la vista de los valores de K_a encontrados se puede decir que están de acuerdo con el esquema de ionización propuesto anteriormente al hablar del espectro de absorción U. V. en medio básico, es decir el correspondiente a la ionización de un hidrógeno del grupo NH_2 en posición cuatro (esquema n.º 1). Por otra parte, la acidez de esta sustancia es del orden de la de los iones bicarbonato y bisulfuro.

Con el fin de obtener información acerca de las funciones termodinámicas que condicionan el proceso de disociación ácida, se han representado, en cada caso, los valores de K_a (Chaberek-Martell) en función de $1/T$. A partir de los valores de las pendientes y ordenadas en el origen de las correspondientes rectas ajustadas siguiendo el método de los mínimos cuadrados, se han determinado los valores de ΔH y ΔS de los procesos de disociación, cuando no se controla la fuerza iónica del medio y cuando se realiza dicho control con NO_3K 0,1 M. Los valores de ΔH , han resultado ser + 13,07 Kcal/mol y + 8,3 Kcal/mol, respectivamente, lo que indica que la disociación del compuesto transcurre en régimen endotérmico.

Por último, las variaciones de ΔS toman los valores de - 9,7 cal/°K mol y - 25,4 cal/°K mol, por lo que la disociación ácida transcurre en régimen endoentrópico, lo que no es de extrañar ya que los iones procedentes de la disociación estará más fuertemente hidratados de como lo estaban las moléculas neutras, de

forma que se compensará el aumento de entropía que produce la disociación del ácido.

A la vista de todo lo expuesto, se puede resumir que el 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltio-6-oxo-pirimidina, de acuerdo con su estructura molecular cabe esperar que se comporte como un ligando bidentado; ahora bien, dado que su constante ácida es del orden de 10^{-12} es de esperar que actúe como ligando neutro y sólo a pH muy básico actuará en forma de ión, a diferencia de lo encontrado en los otros derivados pirimidínicos antes indicados (9) (14) (15). No obstante, y dada la estructura molecular de esta sustancia no puede descartarse la posibilidad que frente a algunos iones de alta afinidad calcófila puede comportarse como un ligando monodentado, uniéndose a dichos iones a través del átomo de azufre del grupo 2-metiltio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—SHNEI, I. V. (1975): Farmakol. Tosikol. Nov. Prod. Sint., Mater Res. P. Kon. F., 3 RO. 66.
- 2.—ISAACS, J. P., y LAMB, J. C. (1973): *Trace Subst. Environ Health*, 7, 323.
- 3.—MOORE, J. E. (1977): Assign. Chevron Research Co., 5 pp.
- 4.—AUGOST, M.; HOMEYER (to Mallinckrodt Chem. Works) U. S., 2, 646, 432, July 21 (1953).
- 5.—YONEDA, F.; OGIWARA, K.; KANAHORI, M., y NISHIGAKI, S. (1970): *J. Chem. Soc.*, 17, 1068.
- 6.—LARSSON, A., y REICHARD, P. (1967): *Progress in Nucleic. Acid., Research and Molecular Biology*, 7, 303-347.
- 7.—TUCCI, E. R., LI, N. C. (1963): *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 25, 17.
- 8.—VAN BRODECKHOVEN, C., y DE WACHTER, R. (1977): *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 85 (1), 200.
- 9.—GALISTEO TIRADO, R. (1975): Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada.
- 10.—RODRÍGUEZ MELGAREJO, C. (1979): Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada.
- 11.—POLONOVSKI, M.; VIELLEFOSSE, R.; GINAND, S., y JEROME, H. (1946): *Bull. Soc. Chem.*, 80-85.
- 12.—JOHNS, C. O., y HENDRIX, B. M. (1915): *J. Biol. Chem.*, 20, 153.
- 13.—PFLEIDERER, W. (1959): *Chem. Ber.*, 92, 3190.

- 14.—LÓPEZ GARZÓN, R. (1978): Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada.
- 15.—SALAS PEREGRÍN, J. M. (1979): Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada.
- 16.—PASTO, D. J., y JHONSON, C. R. (1974): «Determinación de estructuras orgánicas». Ed. Reverté, Barcelona.
- 17.—MORA GASCÓN, P. (1977): Memoria de Licenciatura, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.
- 18.—CHABEREK, S., y MARTELL, A. (1952): *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5052.
- 19.—BJERRUM, J. (1941): «Metal Amine Formation in queous solution». Haase and Son, Copenhagen.