



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

“USO DE ENAMINONITRILOS HETEROCICLICOS EN
LA SINTESIS DE PIRANO [2,3-e] PIRIMIDINAS”

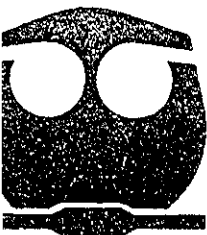
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C A

P R E S E N T A :

MARIA CRISTINA FONSECA CORONA



MEXICO, D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente: Prof. Fernando León Cedeño

Vocal: Prof. Blas Flores Pérez

Secretario: Profra. Martha Menes Arzate

1er Suplente: Prof. Juan Gómez Dueñas

2do. Suplente: Profra. Margarita Romero Ávila

Sitio donde se desarrolló el tema: -

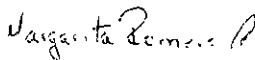
Laboratorio 201, Dpto. de Química Orgánica, División de Estudios de
Posgrado, Facultad de Química, U.N.A.M.

Asesor:

Supervisor Técnico:



M. en C. Blas Flores Pérez



M. en C. Margarita Romero Ávila

Sustentante:



María Cristina Fonseca Corona

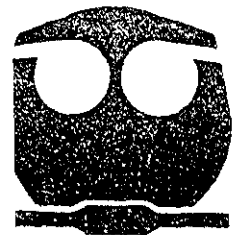


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

“USO DE ENAMINONITRILOS HETEROCICLICOS EN LA SINTESIS DE PIRANO [2,3-e] PIRIMIDINAS”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C A
P R E S E N T A :
MARIA CRISTINA FONSECA CORONA



MEXICO, D. F.

2001

Jurado asignado:

Presidente: Prof. Fernando León Cedeño

Vocal: Prof. Blas Flores Pérez

Secretano: Profra. Martha Menes Arzate

1er Suplente: Prof. Juan Gómez Dueñas

2do. Suplente: Profra Margarita Romero Ávila

Sitio donde de desarrolló el tema: -

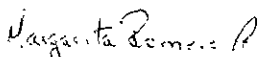
Laboratorio 201, Dpto. de Química Orgánica, División de Estudios de
Posgrado, Facultad de Química, U.N.A.M.

Asesor:

Supervisor Técnico:

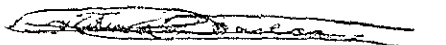


M. en C. Blas Flores Pérez



M. en C. Margarita Romero Ávila

Sustentante:



María Cristina Fonseca Corona

GRACIAS

A mis asesores Mago y Blas, por haberme dado la oportunidad de trabajar con ellos, por todo lo que me enseñaron, por su paciencia y por su amistad.

A los miembros del jurado por su tiempo y sugerencias para la realización de este trabajo.

A la Dra. Evangelina Camacho, al Dr. Eduardo Cortés y a la Dra. Olivia García, quienes hicieron que gran parte de esta tesis fuera posible

A Ernesto, por ser mi apoyo incondicional.

A mis cuates del laboratorio 201, por soportarme, por ayudarme, por tantas risas

A mi familia y amigos, por formarme como ser humano.

Índice

1. Introducción.....	8
2. Objetivos.....	10
3. Antecedentes.....	11
3.1. Enaminonitrilos.....	11
3.1.1. Reacciones de los β -enaminonitrilos.....	11
3.1.2. Síntesis de los β -enaminonitrilos.....	14
3.2. Derivados de 4- <i>H</i> -pirano.....	16
3.3. Pirimidinas.....	16
3.3.1. Pirimidinas presentes en la naturaleza.....	16
3.3.2. Pirimidinas de importancia farmacológica e industrial.....	18
3.3.3. Síntesis de pirimidinas.....	21
3.3.3.1. Síntesis primaria de pirimidinas.....	21
3.3.3.2. Síntesis principal de pirimidinas.....	23
3.3.3.3. Síntesis de pirimidinas a partir de compuestos heterocíclicos.....	27
3.3.3.4. Otros métodos de síntesis.....	28
3.3.3.5. Síntesis de pirimidinas a partir de β -enaminonitrilos.....	29
3.3.3.6. Síntesis de piranopirimidinas.....	31
4. Desarrollo experimental.....	36
4.1. Ruta de síntesis para la obtención de los β -enaminonitrilos.....	36

4.2. Ruta de síntesis de las pirano[2,3- <i>e</i>]pirimidinas.....	39
4.3. Procedimiento experimental.....	41
4.3.1. Obtención de los β-enaminonitrilos cíclicos (V).....	41
4.3.2. Espectroscopía de los β-enaminonitrilos cíclicos (V).....	42
4.3.3. Obtención de las pirano[2,3- <i>e</i>] pirimidinas (VII).....	43
4.3.2. Espectroscopía de las pirano[2,3- <i>e</i>] pirimidinas (VII).....	44
5. Resultados.....	45
5.1. Datos experimentales de los enaminonitrilos (V).....	45
5.2. Datos experimentales de los arilidenmalononitrilos (IV).....	49
5.3. Datos experimentales de las pirano[2,3- <i>e</i>]pirimidinas (VII).....	51
6. Discusión.....	56
6.1. Interpretación de datos espectroscópicos de los enaminonitrilos (V).....	56
6.1.1. Espectros de masas.....	56
6.1.2. Espectros de IR.....	57
6.1.3. Espectros de RMN de ¹ H.....	58
6.1.4. Espectros de RMN de ¹³ C.....	61

6.2. Interpretación de datos espectroscópicos de los arilidénmalononitrilos (IV).....	63
6.2.1. Espectros de masas.....	63
6.2.2. Espectros de IR.....	64
6.2.3. Espectros de RMN de ^1H	65
6.2.4. Espectros de RMN de ^{13}C	66
6.3. Interpretación de datos espectroscópicos de las pirano[2,3-e]pirimidinas (VII).....	68
6.3.1. Espectros de masas.....	68
6.3.2. Espectros de IR.....	69
6.3.3. Espectros de RMN de ^1H	71
6.3.4. Espectros de RMN de ^{13}C	73
6.4. Obtención de los enamionitrilos (V) y los arilidénmalononitrilos (VI).....	76
6.5. Obtención de las pirano[2,3-e]pirimidinas (VII).	80
7. Conclusiones.....	85
8. Anexo.	87
9. Bibliografía.	100

1. Introducción

Es bien sabido que el núcleo pirimidico toma parte en la estructura de compuestos de vital importancia en la naturaleza [22-24]. Las pirimidinas han recibido especial atención en la industria farmacéutica, debido a su actividad fisiológica diversa [22, 24-28, 40, 58, 74]. Además han sido usados como agroquímicos [22, 24, 29, 30], reveladores fotográficos [29] e inhibidores enzimáticos [31, 32, 48].

Por otro lado, la química de los β -enaminonitrilos ha sido estudiada desde hace tiempo por varios grupos de investigación [1-11, 13-16, 37-39, 75, 77, 78, 80, 81, 83-87, 89, 90], ya que son reactivos versátiles y tienen un gran potencial como intermediarios, en especial para la obtención de compuestos heterocíclicos [1-4, 9, 11, 14-16, 37, 38, 77, 80, 82, 83, 85].

Nuestro grupo se encuentra explorando las posibilidades sintéticas de diferentes enaminonitrilos heterocíclicos de 6 miembros para la obtención de pirano[2,3-*e*]pirimidinas, compuestos con posible actividad fisiológica [25, 27, 28, 30, 40, 48, 58, 74].

Debido a su gran potencial como intermediarios, es necesario contar con rutas cortas para la obtención de enaminonitrilos, por lo que nos pareció interesante sintetizarlos mediante una reacción dominó [34]

Los enamionitrilos y las pirano[2,3-e]pirimidinas, así como los arilidéndinitrilos intermediarios, fueron caracterizadas por espectrometría de masas, espectroscopía de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C .

Los productos finales se estudiarán posteriormente con el fin de investigar su actividad farmacológica. Este trabajo sólo se enfoca en el desarrollo de una ruta sintética de nuevas pirano[2,3-e]pirimidinas y su caracterización.

2. Objetivos

Este trabajo tiene como objetivo general la obtención de nuevas pirano[2,3-e]pirimidinas (compuestos con posible actividad farmacológica), a partir de enamionitrilos heterocíclicos de 6 miembros.

Como objetivos específicos tenemos:

- Llevar a cabo la obtención de los enamionitrilos por una reacción dominó.
- Estudiar el efecto de grupos electroattractores o electrodonadores presentes en los sustituyentes de la materia prima en el rendimiento de la reacción, tanto para la obtención de los enamionitrilos, como en la obtención del producto final.
- Caracterizar los enamionitrilos y las pirano[2,3-e]pirimidinas (así como los ariléndinitrilos intermediarios) obtenidos, mediante espectrometría de masas, espectroscopía de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C .

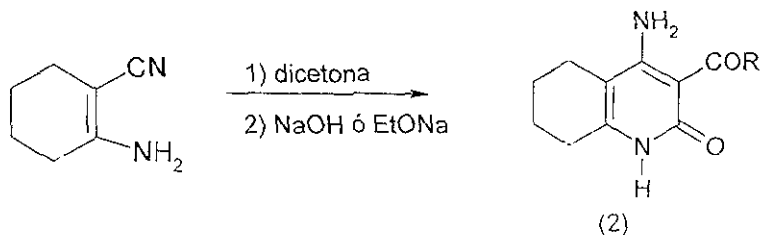
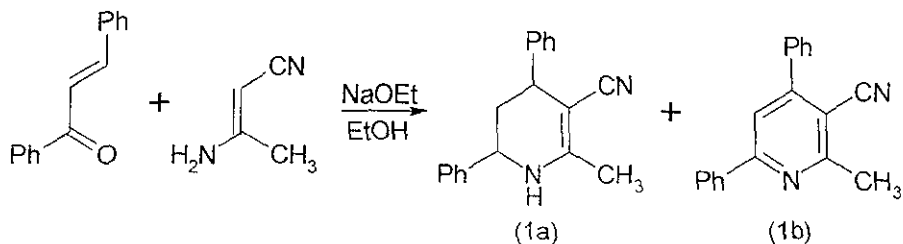
3. Antecedentes

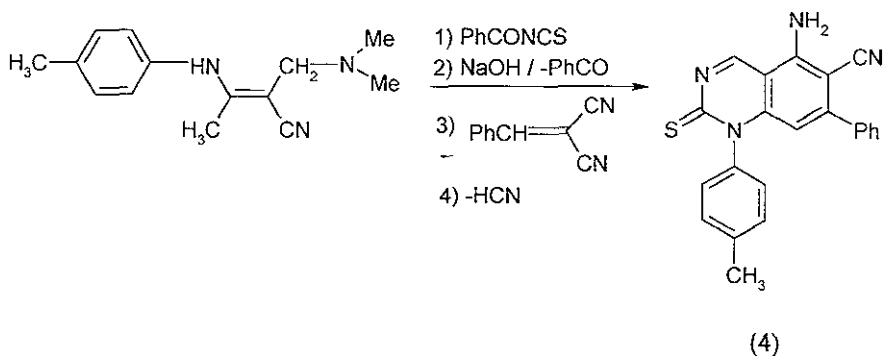
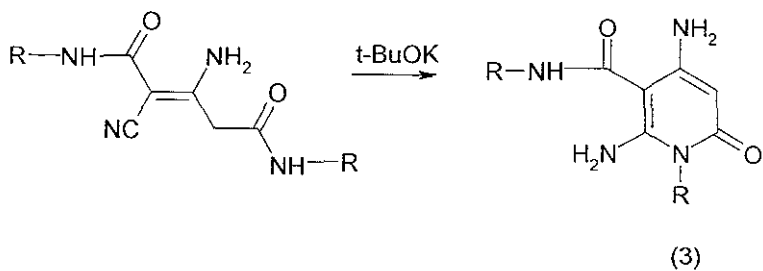
3.1. Enaminonitrilos

3.1.1. Reacciones de los β -enaminonitrilos

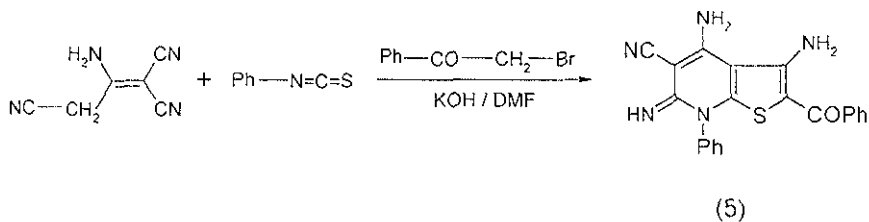
Debido a su versatilidad, la química de los β -enaminonitrilos ha sido estudiada desde hace tiempo con gran interés por varios grupos de investigación. Éstos han demostrado que los β -enaminonitrilos son buenos intermediarios para la obtención de diversos compuestos, en especial compuestos heterocíclicos.

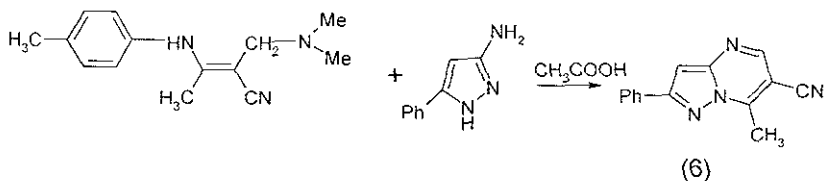
Por ejemplo, forman derivados de piridinas (1a y 1b) [1, 2, 15, 16], piridonas (2) [1, 11, 15, 37], piridinonas (3) [2], pirimidinas [1, 9, 14, 82, 85], pirazoles [82, 85], isoxazoles [82, 85], quinolinas [1, 38], y quinazolininas (4) [4]





También forman sistemas heterocíclicos más complejos, tales como las tienopiridinas (5) [3, 14, 76], tienopirazidinas [3], piranopiridinas [1], pirazolopirimidinas (6) [4, 77, 82, 85], tienopirimidinas [76, 83], azolopirimidinas [77], pirimidobenzimidazoles, piridobenzimidazoles [77, 82, 85] y pirrolopirimidinas [14], entre otros [3, 14, 80].





Además, pueden acetilarse [6], alquilarse [7], acoplarse con sales de benzendiazonio [4], y formar sales de piridinio y sulfonio: reactivos versátiles que conducen a la síntesis de fenoles, fenolatos y diversos heterocumulenos [5].

Cocco, Congiu, Maccioni y sus colaboradores han realizado diversas investigaciones con enaminonitrilos. Por ejemplo, reportaron la obtención de dienaminonitrilos [10] y dienaminas [39], los cuales fueron usados como intermediarios en la obtención de piridinas [10, 39] y piridonas [11]. También estudiaron la reacción de propentioamidas con bromocetonas para la obtención de derivados de pirrol y tiazepinas: dichas propentioamidas son enaminonitrilos [13]. Por último, cabe mencionar las reacciones de enaminonitrilos con diversos isocianatos para formar intermediarios que conducen a la obtención de oxopirimidinas [9].

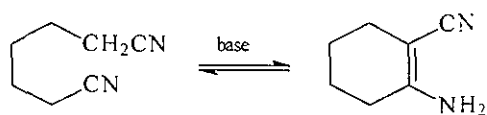
Recientemente se ha sintetizado una gran variedad de enaminonitrilos poliméricos, muchos de los cuales presentan una buena estabilidad térmica y propiedades mecánicas de interés, así como buena solubilidad en disolventes orgánicos [75, 78, 81, 84, 86, 87, 89, 90].

Para una revisión más extensa y generalizada de la química de enamionitrilos, se recomienda revisar los trabajos de Taylor [8] y Wamhoff [14].

La obtención de las pirimidinas a partir de los enamionitrilos se mencionará posteriormente, en la parte que corresponde a la síntesis de las pirimidinas.

3.1.2. Síntesis de los β -enamionitrilos

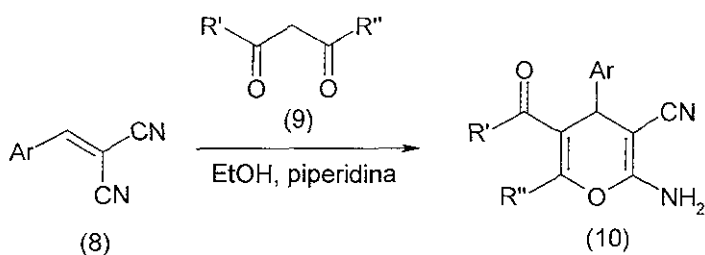
Un método muy conocido para la síntesis de los β -enamionitrilos cíclicos es la reacción de Thorpe-Ziegler, que consiste en la ciclización intramolecular de los α,ϵ -dinitrilos (7) [8].



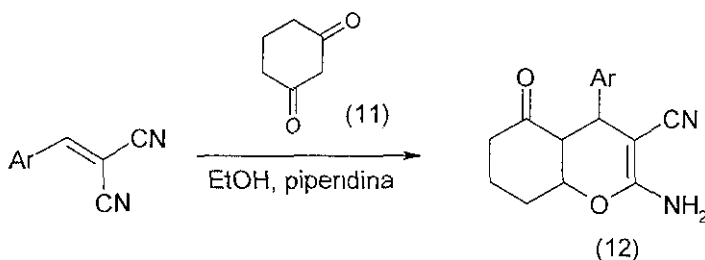
(7)

Cabe mencionar que durante la preparación de gem-dinitrilos α,β -insaturados mediante la condensación de aldehídos y cetonas con el malononitrilo, se observó la formación de β -enamionitrilos cíclicos como subproductos [8]. De hecho, recientemente se han sintetizado β -enamionitrilos a partir de cetonas y de β -aminocrotonitrilos [79], así como a partir de un derivado de la acetofenona con un α -cianocinamonitrilo [88].

La síntesis de β -enamionitrilos cíclicos de tipo 2-amino-3-ciano-4*H*-pirano (10) se ha hecho a partir de arilidenmalononitrilos (8) y compuestos 1,3-dicarbonílicos (9) tales como acetilacetona y acetoacetato de etilo en presencia de etanol y piperidina [1].



Los enamionitrilos derivados del 4*H*-pirano (12) se obtuvieron usando 1,3-ciclohexanodiona (11) como compuesto 1,3-dicarbonílico [19].



Para una revisión más extensa y generalizada de la síntesis de enamionitrilos, se recomienda revisar los trabajos de Taylor [8] y Wamhoff [14].

3.2 Derivados de 4-*H*-pirano

Dado que los β -enaminonitrilos de interés para este trabajo son derivados de 4-*H*-pirano, cabe mencionar la obtención de dichos derivados.

Por ejemplo, en la reacción de los α -benzoilcinamonitrilos con el malononitrilo, se obtienen los 6-amino-2,4-diaril-3,5-diciano-4-*H*-piranos [20].

Para una revisión mas detallada sobre la química de piranos, se recomienda consultar el trabajo de Kuthan [21].

3.3. Pirimidinas

3.3.1. Pirimidinas presentes en la naturaleza

El núcleo pirimidico se encuentra en una gran cantidad de productos naturales de vital importancia para los seres vivos, ya sea en estado libre o formando parte de sistemas anulares complejos, tales como purinas, isoaloxazinas, pteridinas, tiazinopirimidinas y quinazolininas de gran importancia biológica [22, 23, 24]. Algunos ejemplos se citan en las tablas 3.1 y 3.2.

Tabla 3.1. Derivados de pirimidina de importancia biológica.

Pirimidina	Importancia biológica
uracilo, citosina y timina	unidades estructurales de los ácidos ribonucleico y deoxirribonucleico
vitamina B1	nutriente aislado del arroz
amicetina y derivados polifosfatados de nucleósidos pirimídicos	actúan como coenzimas o como intermediarios en biosíntesis
ácido orótico	componente de la leche de vaca
isouramil, vicina y divicina	glucósidos presentes en las semillas de la especie vegetal <i>Vicia</i> .
latirían (tingitanina)	presente en las semillas de <i>Lathyrus tingitanus</i> .
willardina	aislados de las acacias
spongotimidina y la spongouridina	aislados de la esponja <i>Cryptotethia cripta</i> .

Tabla 3.2. Compuestos de importancia biológica en cuya estructura toma parte el núcleo pirimídico.

Sistema	Ejemplos de compuestos importantes
purinas	nucleósidos púricos, coenzimas I y II, trifosfato de adenosina, ácido úrico, cafeína, y aminopurinas 6-substituidas asociadas con el control del crecimiento en los seres vivos, tales como la kinetina, zeatina y tiacantina.
isoaloxazinas	riboflavina (vitamina B2)
purina + isoaloxazina	dinucleótido flavin adenina
pteridinas	ácido fólico y compuestos presentes en las alas de las mariposas y en otros insectos: xantopterina, leucopterina e isoxantopterina.
tiazinopirimidinas	compuestos presentes en microorganismos, tales como la toxoflavina y el fervenulin.

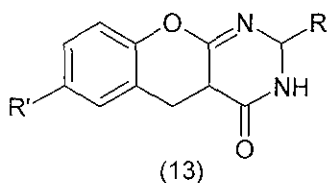
3.3.2. Pirimidinas de importancia farmacológica e industrial.

Diversas pirimidinas presentan actividad fisiológica como antibióticos, antibacteriales, antitumorales y anticancerígenos, antivirales, barbitúricos, diuréticos, agentes antimaláricos [22, 24, 26] e inhibidores enzimáticos [31, 32, 48]

Por esta razón han cobrado gran importancia en la industria farmacéutica, incluso en la medicina veterinaria. Además, se han aplicado en la industria de la agroquímica [22, 24, 29] y en fotografía [29].

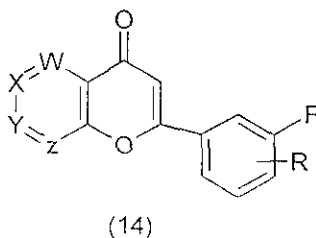
A continuación se citan algunos ejemplos de piranopirimidinas con actividad fisiológica de interés.

Algunas benzopiranopirimidinonas (13) presentan actividad antileucémica en ratones [25].



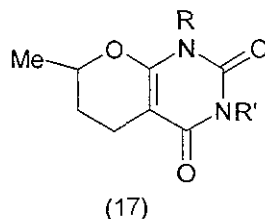
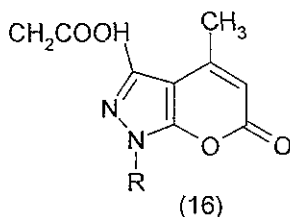
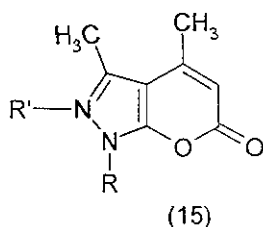
Ciertas piranopirimidinas fusionadas derivadas del ácido 1,3-dimetilbarbitúrico han mostrado actividad antibacterial [40].

Otras piranopirimidinas y piranocompuestos de tipo (14), han presentado actividad antibacterial, antiestrógena y antitumoral [74]

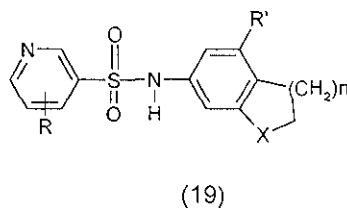
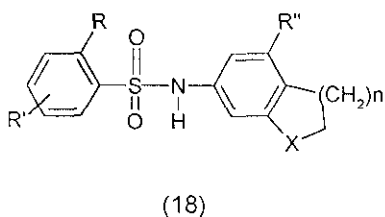


Tanto las metildioxotiopiranopirimidinas como las dietilmetiloxotiopiranopirimidinas obtenidas a partir de los ácidos 1,3-diariltiobarbitúricos, tienen actividad antibacterial y antimicótica [58].

Se ha encontrado que derivados de la 3,4-dimetilpirano[6,5-d]pirazol-6-ona (15), los ácidos 4-metil-6-oxipirano[6,5-d]pirazol-3-acético-1-sustituidos (16) y otras pirimidinas (17) presentan propiedades analgésicas, sedantes y antiinflamatorias [27,28].



Ciertas sulfonamidas de tipo pirimidínico¹ (18,19) también han sido empleadas como herbicidas para controlar el crecimiento de maleza en cultivos de trigo y soya [30].



1 Donde X puede ser un átomo de oxígeno

Recientemente se encontró que una serie de pirimidinas, entre éstas algunas piranopirimidinas, han mostrado actividad inhibitoria en la producción de citosinas, por lo que pueden aplicarse en el tratamiento de padecimientos alérgicos y autoinmunes (como el *lupus eritematosus* y el SIDA) [48].

3.3.3. Síntesis de pirimidinas

Debido a que existe una gran diversidad de pirimidinas y en la bibliografía hay mucha información con respecto a sus métodos de obtención, en esta parte se resumen brevemente los métodos principales de síntesis de estos compuestos en general, para enfocarnos luego a la obtención de pirimidinas a partir de enamionitrilos y después, a la síntesis de las piranopirimidinas.

3.3.3.1. Síntesis primaria de pirimidinas

Existen diferentes posibilidades de síntesis de pirimidinas mediante la condensación y la ciclización de moléculas [33], las cuales se resumen a continuación:

1. A partir de un síntón simple de 6 átomos

- Por ciclización de diversos sintones acíclicos.
- Por transformación del anillo pirimidínico a un intermediario acíclico que luego forma una pirimidina distinta a la original

2. A partir de dos sintones

- Con un sintón que contiene un átomo de nitrógeno (amoníaco o aminas primarias) y un sintón C-N-C-C-C.
- Con un sintón que provea un átomo de carbono y un sintón de 5 átomos: 2 de nitrógeno y 3 de carbono
- A partir de un sintón que contiene un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno, y un sintón de 4 átomos: uno de nitrógeno y 2 de carbono.
- Haciendo reaccionar enamidas, acetamidas o tioacetamidas con diversos fragmentos C-N-C.
- A partir de otras pirimidinas por reemplazo de la porción C5-C6-N1.

3. A partir de tres sintones

- Usando un sintón C-C-C, una fuente de nitrógeno y un sintón C-N.
- Por la autocondensación de nitrilos o amidas simples bajo condiciones ácidas.

4. A partir de cuatro sintones (obtención de dihidropirimidinas).

- Por la aromatización de un sustituyente insaturado por transposición de dobles enlaces

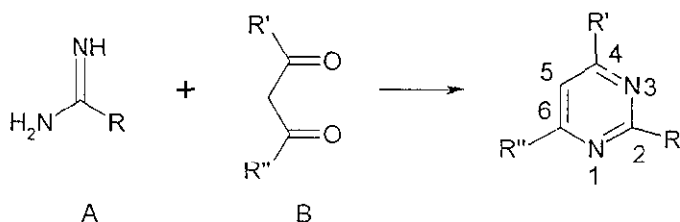
- Por la presencia de un sustituyente capaz de oxidar al anillo por la eliminación de una molécula de haluro de hidrógeno, ácido acético, metanol o dimetil éter.

5. A partir de cinco sintones

- En este tipo de síntesis se parte de la formación de una tetrahidropirimidina en la que se produce una deshidrogenación, la cual se lleva a cabo por un lado a través de una eliminación, y por el otro lado se emplea un exceso de uno de los reactivos (un aldehído aromático) para que se complete el proceso.

3.3.3.2. Síntesis principal de pirimidinas.

La principal síntesis de pirimidinas [33], consiste en la reacción entre un sintón A que proporcione el fragmento triatómico N1-C2-N3, y un sintón B que proporcione el fragmento triatómico C4-C5-C6, por ejemplo:



Los sintones A y B pueden comprender una gran variedad de compuestos, los cuales se indican en la tabla 3 2

Tabla 3.2. Sintones A y B que pueden emplearse en la síntesis principal de piridimidinas.

A	B
amidinas	β -dialdehídos
guanidinas	malonaldehídos α - substituidos
ureas	β -aldehídōcetonas
tioureas	Acroleinas
	β -dicetonas
	β -aldehído ésteres
	β -cetoésteres (incluyendo lactonas)
	β -diésteres
	β -cetonitrilos
	β -éster nitrilos
	β -dinitrilos (malononitrilos)

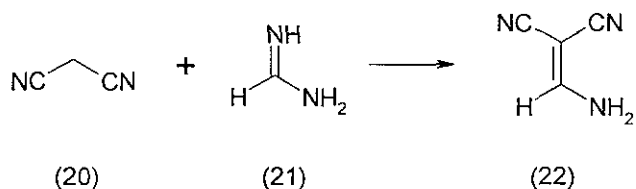
Por razones de estabilidad y viabilidad, para que estas reacciones se puedan efectuar muchos de los sintones B señalados han sido reemplazados por diversos equivalentes. De hecho, las β -aldehídocetonas y los β -cetonitrilos no se utilizan como tales, ya que no son viables, no son estables o dan otros productos de condensación

El patrón de sustitución del producto está determinado por el sintón B, más que por el sintón A. Por ejemplo, el uso de β -dialdehídos conduce a la formación de pirimidinas sustituidas en 1, 2, 3 y/o 5; o bien, el uso de β -aldehídocetonas produce pirimidinas 4 o 6 sustituidas.

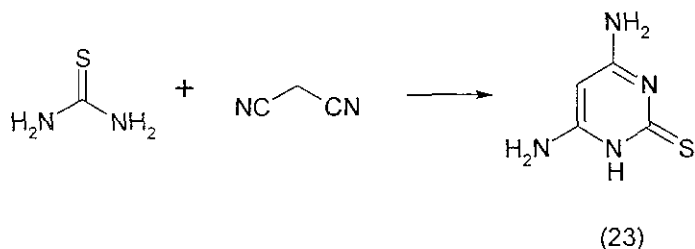
Además, la simetría de los sintones determina la cantidad de productos diferentes que se puedan obtener: si se hace reaccionar un sintón B simétrico (por ejemplo β -dicetonas o β -aldehídocetonas) con un sintón A simétrico, se obtiene un solo producto; pero si uno de los dos sintones o ambos son asimétricos, se obtienen dos o más productos.

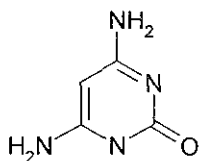
Cabe señalar que de la reacción de los sintones A con los β -aldehídoésteres, se han obtenido importantes productos tales como el uracilo, timina, isocitosina y tiouracilo; también la reacción con los β -diésteres es trascendente, pues de ésta se han obtenido los barbituratos de manera directa o indirecta, vía un amino, un mercapto o cualquier otro precursor.

Por otro lado, cabe mencionar que los β -dinitrilos (malononitrilos) reaccionan con las guanidinas o las tioureas para dar las pirimidinas correspondientes, pero dan otros productos con las amidinas y no reaccionan del todo con las ureas. Por ejemplo, cuando se hace reaccionar el malononitrilo (20) con la formamidina (21), no se obtiene la 4,6-pirimidindiamina esperada, sino el α -aminometilenmalononitrilo (22).



La condensación del malononitrilo o sus derivados α -monoalquilados con la urea, *N*-alquilureas u *O*-alquilisoureas no da pirimidinas aislables, por lo cual es necesario hacer uso de rutas indirectas para su obtención; por ejemplo, la 4,6-diamino-2(1*H*)-pirimidinona (24), se obtuvo mediante la *S*-alquilación e hidrólisis de la pirimidintiona correspondiente (23), la cual se sintetizó a partir del malononitrilo y la tiourea





(24)

3.3.3.3. Síntesis de pirimidinas a partir de compuestos heterocíclicos

La síntesis de pirimidinas a partir de heteromonociclos se lleva a cabo mediante la ruptura del anillo y/o transposición del mismo, o bien, por degradación parcial en el caso de biciclos o policiclos [33].

Dichas síntesis se pueden realizar a partir de:

1. Sistemas heteromonocíclicos de 4 ó 5 miembros (tales como: azetos, furanos, pirroles, pirazoles, imidazoles, isoxazoles e isotiazoles, oxazoles, oxadiazoles, selenadiazoles, sales de diatiazolo y triazoles).
2. Sistemas heteromonocíclicos de 6 miembros (como: piranos, piridinas, piridazinas y pirazinas, triazinas, oxazinas, tiazinas, oxodiazinas y oxatiadiazinas)
3. Sistemas heterobicíclicos con anillos de 5 y 6 miembros (por ejemplo benzofuranos y diversas furo, tieno, pirrolo, pirazolo, imidazo, triazolo,

isoxazolo, oxazolo, isotiazolo, tiazolo, isoselenazolo, diazafosfolo, oxadiazolo y tiadiazolo pirimidinas).

4. Sistemas heterobíclicos de 2 anillos de 6 miembros (tales como: benzopiranos, benzotopiranos, benzopirimidinas, piranopirimidinas, pirazinopirimidinas, pirimidopirimidinas, pirimido- ν -triazinas, pirimidoxazinas, pirimidotiazinas y pirimidotiadiazinas).
5. Otros sistemas heterobíclicos.
6. Sistemas heterotricíclicos y sistemas heterobíclicos puenteados.

3.3.3.4. Otros métodos de síntesis

Existen diversos métodos generales para obtener pirimidinas específicas, tales como *C*-arilpirimidinas, nitropirimidinas, nitrosopirimidinas, arilazopirimidinas, halógenopirimidinas, oxipirimidinas, hidroxipirimidinas, alcoxipirimidinas, *N*-óxidos de la pirimidina, alquiltopirimidinas, aminopirimidinas, etc. [33].

3.3.3.5. Síntesis de pirimidinas a partir de β -enaminonitrilos

La obtención de pirimidinas a partir de los β -enaminonitrilos está clasificada dentro de la síntesis primaria, como una síntesis a partir de un sintón de 2 átomos y un sintón de 4 átomos, en la que el sintón de 4 átomos provee el fragmento N1-N2.

Un ejemplo de esta síntesis es la reacción de los β -enaminonitrilos sustituidos con los acetamidatos que conducen a la obtención de los pirimidincarbonitrilos y pirimidinaminas [33].

Reacciones análogas de β -enaminonitrilos sustituidos con grupos nitrilo, conducen a la formación de pirimidincarbonitrilos y pirimidincarboxilatos, entre otras pirimidinas [33].

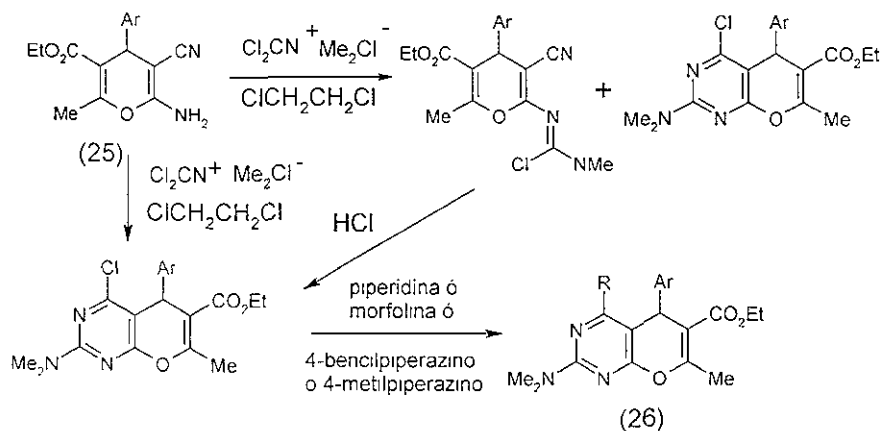
Diversos β -enaminonitrilos α -sustituidos pueden dar lugar a *N*-pirimidintionas sustituidas en presencia de isotiocianato de bencilo y una base fuerte, o bien, en presencia de tiocianato de potasio en dioxano [4].

Por otro lado, el tratamiento de diversos enaminonitrilos con *N,N*-dimetilbenzamida o bien, con formamida y amoníaco, conduce a la formación de fenilpirimidinas sustituidas [33]

Ciertos enamionitrilos reaccionan con isocyanatos de arilo o bencilo para dar lugar a aductos que ciclizan a 6-oxopirimidinas o a 2-oxopirimidinas, según su patrón de sustitución [9], [14].

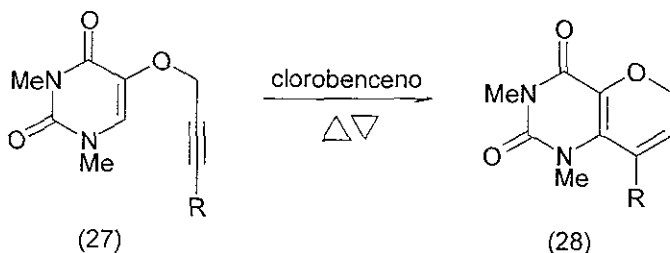
También se han obtenido pirrolo[2,3-*d*]pirimidinas a partir de β-enaminonitrilos derivados de pirrol. Así mismo, se han sintetizado aminotieno[2,3-*d*,4,5-*d'*]dipirimidinas y aminotieno[2,3-*b*]piridinas a partir de β-enaminonitrilos derivados de tiofeno [14].

Finalmente, es importante mencionar la obtención de las pirano[2,3-*d*]pirimidinas (26) a partir de los enamionitrilos derivados del pirano (25) y del cloruro de *N,N*-dimetildiclorometilenimio [17]:



3.3.3.6. Síntesis de piranopirimidinas

Los compuestos de tipo (28) fueron sintetizados regioselectivamente por medio de una transposición térmica sigmatrópica [3s, 3s] de ((arilaloxi)butinil)oxy)pirimidintrionas (27) [39].



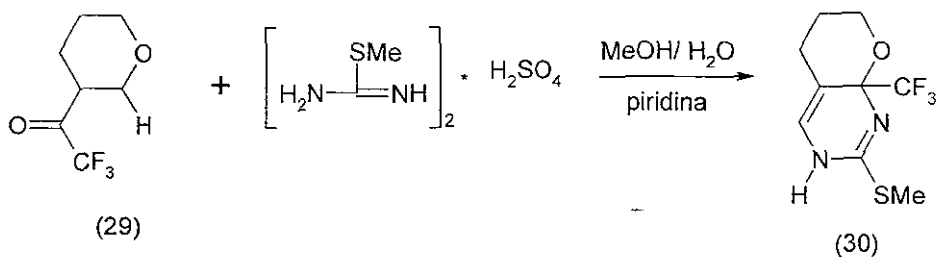
De manera similar, las 6*H*-pirano[3,2-*d*]pirimidin-2,4 (1*H*)-dionas y furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4 (1*H*)-dionas se prepararon regioselectivamente por la transposición sigmatrópica de los 1,3-dimetil-5-(prop-2-iniloxil)uracilos [70].

Ciertas propiniloxipirimidas dan lugar a las piranopirimidinas correspondientes por medio de una transposición de Claisen y una ciclización [67].

Otros pirimidinas de tipo pirano se han obtenido a partir de la adición de Michael intramolecular de fenoximetilpiranopirimidindionas [71].

Ahuwalia y sus colaboradores, entre otros grupos de investigación, han estudiado con profundidad la obtención de pirano[2,3-*d*]pirimidinas a partir de ácidos barbitúricos y sus derivados [40- 42, 45, 46, 48, 52-54, 57, 58, 62, 65, 66, 68, 73]

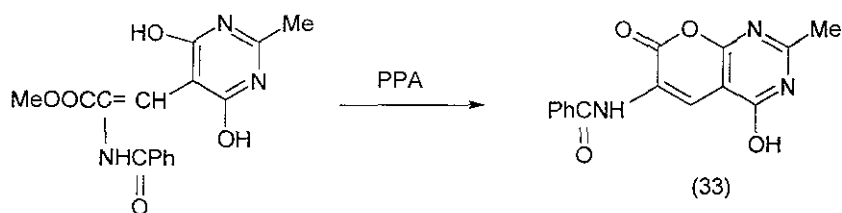
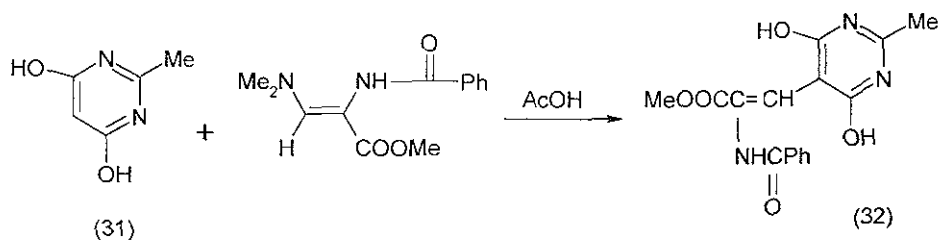
Por otro lado, las 4'-trifluorometil-2-metil-5H-pirano[2,3-d]pirimidinas (30) se han preparado a partir de la ciclocondensación de las β -alcoximiltri[fluoro]ciclometilcetonas (29) con sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea [43].



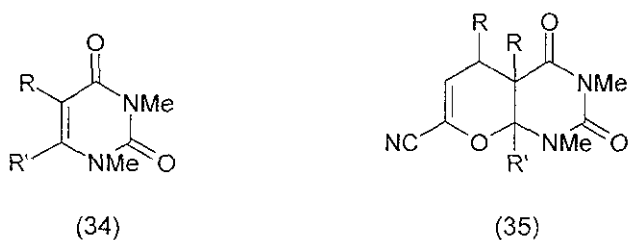
Las acetilpirimidinas reaccionan con acetato de etilo, con cloruro de acetilo o con anhídrido acético para dar derivados de pirano[2,3-d]pirimidina [44].

Ciertos derivados de pirano ciclizan con hidrazina y ácido acético en etanol, dando piranopirimidinas [63].

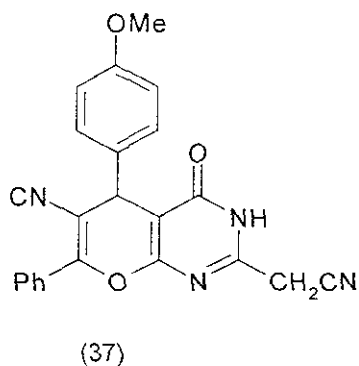
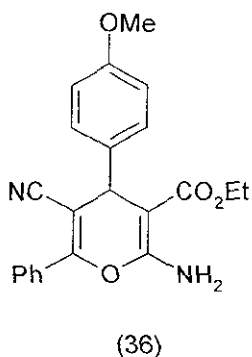
A partir de 4,6-dihidroxipirimidina (31) se obtiene un intermediario (32) que en ácido polifosfórico genera un derivado de la 7-H-pirano[2,3-d]pirimidin-7-ona (33) [60].



Adiciones [4+2] de ennitros con los uracilos (34) y dan lugar a la formación de los aductos bicíclicos (35) [49].



Diversos derivados de piranopirimidintonas y otras piranopirimidinas (37) se han preparado a partir de amino-ciano-6-fenil-4*H*-piranos sustituidos (36) [50, 51].



De manera análoga, ciertas piranopirimidinas se han sintetizado a partir de otros pirancarboxilatos y pirimidincarboxilatos mediante la ciclización de diversos intermediarios [55, 56, 59, 74].

Ciertas 5-glicopiranosilaminopirano[2-3-*d*]pirimidin-2-onas sustituidas se han sintetizado a partir de 1,4-dihidro-6-glicopiranosilamino-pirimidin-4-onas [64].

Por otro lado, los metil-2-(benciloxycarbonil)amino-3-dimetilaminopropenoatos se han usado como precursores en la obtención de las pirano[2,3-*d*]pirimidin-7-onas [72].

Finalmente, cabe mencionar que las 5-(5*R*-2-furil)-4*H*-pirano[2,3-*d*]pirimidinas (39) han sido obtenidas a partir de los 2-etoximetilénamonio-3-ciano-4*H*-piranos (38) [61, 69].

4. Desarrollo experimental

4.1. Ruta de síntesis para la obtención de los β -enamionitrilos

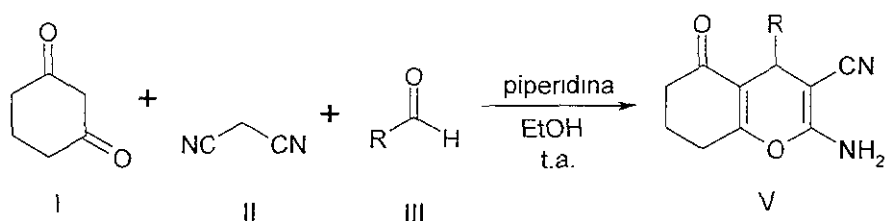
Dado que los β -enamionitrilos son intermediarios en la síntesis de las pirano[2,3-*e*]pirimidinas, se buscó una ruta corta para su obtención. La ruta elegida fue una reacción dominó, en la que la 1,3-ciclohexanodiona (I) reacciona con el malononitrilo (II) y un aldehído aromático sustituido (III) en presencia de piperidina como catalizador, usando etanol como disolvente, para dar lugar al enamionitrilo correspondiente (V) (Esquema 4.1).

Las reacciones dominó son aquellas en las que se suscita la formación de varios enlaces en un sólo paso, sin necesidad de aislar intermediarios, cambiar condiciones de reacción o añadir reactivos o catalizadores adicionales. Representan un ahorro de disolventes, reactivos, energía y tiempo de reacción. Además son muy usadas en química orgánica, debido a su versatilidad, a su eficiencia en la formación de enlaces y que gracias a estas reacciones es posible sintetizar moléculas estructuralmente complejas a partir de moléculas simples

[34]

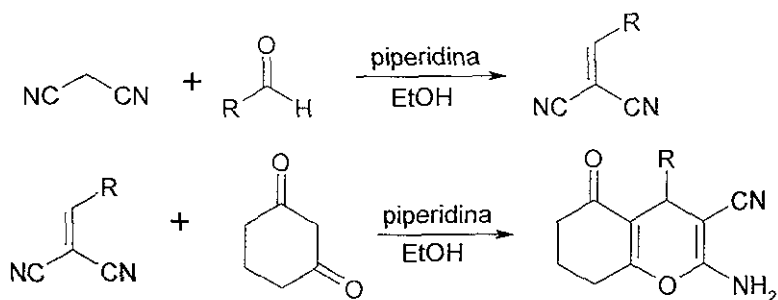
Las reacciones dominó se han clasificado de acuerdo al mecanismo por el cual se llevan a cabo. La síntesis de los enamionitrilos puede considerarse como una reacción dominó de tipo aniónica. El mecanismo de reacción sugerido propone como primer paso, la formación de un dinitrilo α,β -insaturado como intermediario (producto de la reacción del malononitrilo con el aldehído), el cual posteriormente reacciona con la 1,3-ciclohexanodiona en una adición de Michael. En ambas etapas, los precursores son aniones (del malononitrilo y de la ciclohexanodiona, respectivamente) (Esquema 4.2).

Esquema 4.1



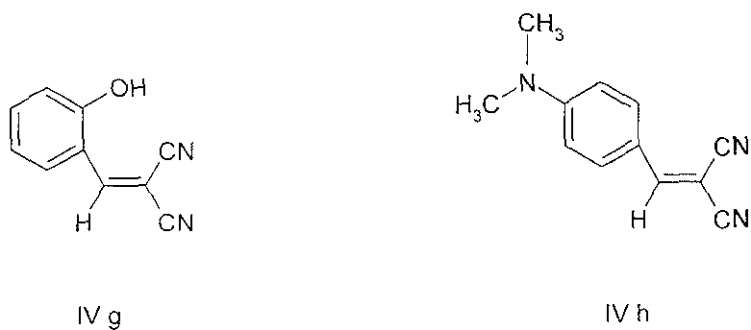
III	R	V	R
a	C ₆ H ₅	a	C ₆ H ₅
b	3,4(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	b	3,4(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃
c	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	c	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄
d	<i>o</i> -Cl C ₆ H ₄	d	<i>o</i> -Cl C ₆ H ₄
e	<i>m</i> -OH C ₆ H ₄	e	<i>m</i> -OH C ₆ H ₄
f	C ₆ H ₅ CH ₂	f	C ₆ H ₅ CH ₂
g	<i>o</i> -OH C ₆ H ₄		
h	<i>p</i> -[(CH ₃) ₂ N]-C ₆ H ₄		

Esquema 4.2



Cabe mencionar que diversos investigadores han reportado la obtención de dinitrilos α,β -insaturados (del tipo de nuestro intermediario) como producto de la condensación del malononitrilo con compuestos carbonílicos [35]. La formación de este intermediario se corroboró al llevar a cabo la reacción con el N,N-dimetil-4-aminobenzaldehído (III g) y con el 2-hidroxibenzaldehído (III h), ya que en ambos casos no se obtuvieron los enamionitrilos, sino los arilidendinitrilos correspondientes (IV g, h) (Esquema 4 3).

Esquema 4.3

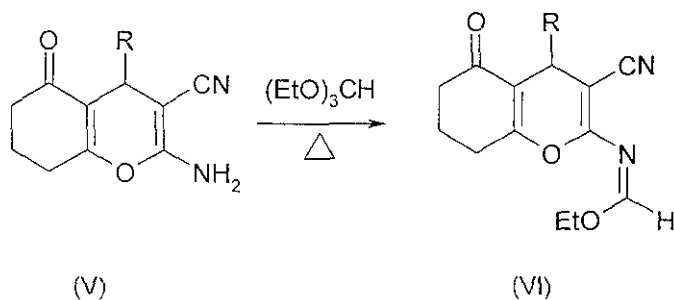


4.2. Ruta de síntesis de las pirano[2,3-e]pirimidinas.

La idea para la ruta de síntesis de las pirano[2,3-e]pirimidinas fue tomada del trabajo de Porcari y Townsend intitulado "An improved synthesis of the versatile heterocycle, 4-amino-6-bromo-5-cianopirrol[2,3-d] pyrimidine" [36], en el que se reporta la obtención de 4-amino-6-bromo-5-cianopirrol[2,3-d] pirimidina a partir de 2-amino-5-bromo-3,4-dicianopirrol. Cabe mencionar que en dicha síntesis se utilizó acetonitrilo como disolvente. En nuestro caso, después de varios intentos, determinamos que la reacción únicamente procedía sin el uso de disolvente, salvo para el caso de la obtención del producto VIIc.

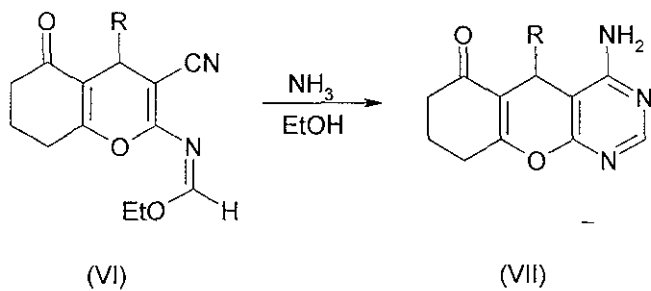
En la ruta de síntesis para las pirano[2,3-e]pirimidinas (VII), el enamionitrilo (V) correspondiente reacciona con ortoformiato de trietilo en acetonitrilo, para dar lugar a una imina (VI) (Esquema 4.4).

Esquema 4.4



Dicho intermediario reacciona con amoníaco etanólico para formar la pirano[2,3-*e*]pirimidina (VII) correspondiente (Esquema 4.5).

Esquema 4.5



4.3. Procedimiento experimental.

4.3.1. Obtención de los β -enamionitrilos cíclicos (V)

Para cada uno de los enamionitrilos primero se hizo una síntesis piloto, partiendo de 8.93 mmoles de ciclohexanodiona y cantidades equimolares de malononitrilo y del benzaldehído aromático correspondiente. Posteriormente la síntesis se escaló, partiendo de 44.64 mmoles de los reactivos anteriormente mencionados.

En un matraz Erlenmeyer se disolvieron las cantidades señaladas de malononitrilo, 1,3-ciclohexanodiona y del aldehído aromático en etanol (15 mL para piloto, 75 mL para escalamiento)¹ La mezcla se agitó magnéticamente hasta lograr una completa disolución. Una vez disuelta, se añadió la piperidina en cantidades catalíticas (60 μ L para piloto, 300 μ L para escalamiento), y se dejó reaccionar a temperatura ambiente, con agitación constante durante 25 minutos, observándose la formación de un sólido el cual se filtró al vacío, se dejó secar y se pesó. El producto se recristalizó de etanol. Finalmente, se determinaron los rendimientos de reacción.

¹ Debido a que no precipita, en la síntesis del enamionitrilo hidroxilado (Ve), se utilizó la mitad de disolvente para la síntesis piloto (7.5 mL), y la cuarta parte de disolvente para el escalamiento (18.75 mL)

4.3.2. Espectroscopía de los β -enaminonitrilos cíclicos (V)

Se tomaron muestras de cada prueba piloto para obtener datos espectroscópicos de IR, RMN de ^1H y ^{13}C , así como espectrometría de masas. De los productos del escalamiento sólo se enviaron muestras a espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C , con el fin de comparar los espectros de los productos crudo y recristalizado y evaluar la pureza del producto crudo, para juzgar si era necesario purificarlo antes de usarlo en la síntesis de la pirimidina correspondiente.

La espectrometría de masas se realizó en un espectrofotómetro JEOL JMS SX-102A usando la técnica de impacto electrónico (70 eV). Los espectros de IR se efectuaron con un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR 1600, mediante el método de pastilla. Los espectros de RMN de ^{13}C y ^1H se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Varian Unity Inova de 300 MHz, usando DMSO como disolvente y TMS como referencia interna

4.3.3. Obtención de las pirano[2,3-e]pirimidinas (VII)

Se colocaron 1.8 mmoles de cada uno de los enamionitrilos sintetizados con 10 ml (6 mmoles) ortoformiato de trietilo. La mezcla se calentó en ampollita cerrada durante 72 horas¹. Después de este tiempo, se dejó que la solución llegara a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por evaporación al vacío para dar lugar al intermediario correspondiente, el etoximetileniminobenzopirano.

El producto crudo se adicionó a 6 ml de una solución saturada de amoniaco/etanol y se calentó a reflujo hasta la desaparición de la materia prima. La mezcla de reacción se enfrió y se eliminó el etanol por evaporación al vacío, obteniéndose las correspondientes pirano[2,3-e]pirimidinas crudas.

Tanto en la formación del intermediario imínico como en su ciclización, el avance de la reacción se siguió por cromatografía en placa fina, usando un sistema de elución hexano/acetato de etilo 1:1². Los productos obtenidos no se purificaron³, ya que sus espectros indicaron la ausencia de impurezas.

¹ Cabe mencionar que en el caso del producto VII c, la obtención del intermediario imínico se llevó a cabo usando 5 ml de ortoformiato de trietilo y adicionando 5 ml de acetonitrilo a la mezcla de reacción, ya que sólo bajo dichas condiciones el enamionitrilo se disolvió y reaccionó por completo

² Salvo en el caso de la reacción para la obtención del producto VII c, en cuya cromatografía se usó mezcla básica como eluyente

³ Excepto el producto VII c, el cual se recristalizó de acetona

4.2.4. Espectroscopia de las pirano[2,3-e]pirimidinas (VII)

La espectrometría de masas se llevó a cabo en espectrofotómetros JEOL JMS SX-102A y JEOL JMS AX-505HA usando las técnicas de impacto electrónico (70 eV) y FAB (matrices utilizadas: glicerol y alcohol 3-nitobencílico). Los espectros de IR se realizaron con espectrofotómetros Perkin-Elmer FT-IR 1600, Perkin-Elmer FT-IR 2000 y Nicolet Magna IR 750, usando los métodos de pastilla y película. Los espectros de RMN de ^{13}C y ^1H se hicieron en espectrofotómetros Varian Unity Inova 300 y Varian Unity VXR-300, usando DMSO como disolvente y TMS como referencia interna

5. Resultados

5.1. Datos experimentales de los enamionitrilos (V)

Tabla 5.1.1. Rendimiento¹ y propiedades físicas

Compuesto	Fórmula	Peso molecular (g/mol)	Color	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
Va	$C_{16}H_{14}O_2N_2$	266	blanco	90	224-226
Vb	$C_{18}H_{18}O_4N_2$	326	hueso	47	190-194
Vc	$C_{16}H_{13}O_4N_3$	311	hueso	94	193-196
Vd	$C_{16}H_{13}O_2N_2Cl$	300	blanco	89	192-196
Ve	$C_{16}H_{14}O_3N_2$	282	ocre	30	198-204
Vf	$C_{17}H_{16}O_2N_2$	280	blanco	87	184-188

¹ Se reportan rendimientos máximos

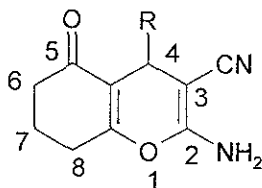
Tabla 5.1.2. Datos de espectrometría de masas

Compuesto	M ⁺ (m/z)	Pico base (m/z)
Va	266	189 (-C ₆ H ₅)
Vb	326	295.2 (-OCH ₃)
Vc	311	294 (-NH ₃)
Vd	300	265 (-Cl)
Ve	282	189 (-m-OH-C ₆ H ₅)
Vf	281	189 (-CH ₂ -C ₆ H ₅)

Tabla 5.1.3. Datos espectroscópicos de IR

Compuesto	ν (cm ⁻¹)
Va	3321.61, 3169.92 (NH ₂); 2191.17 (CN); 1682.48, 1652.99 (C=O, C=C); 1209.67, 1000.49 (COC)
Vb	3397.07, 3317.15 (NH ₂), 2831.38 (OCH ₃), 2193.33 (CN), 1677.75-1656.68 (C=O, C=C), 1209.76, 1025.90 (COC)
Vc	3411.22, 3337.22 (NH ₂), 2184.26 (CN), 1681.57, 1662.32 (C=O, C=C), 1524.33, 1367.50 (NO ₂), 1215.90 (COC)
Vd	3309.59, 3131.32 (NH ₂); 2191.41 (CN), 1633.77, 1663.95 (C=O, C=C), 744.71 (Cl), 1209.61, 1020.89 (COC)
Ve	3500-3185.35 (OH), 3326.63, 3185.35 (NH ₂), 2193.57 (CN), 1681.06, 1650.01 (C=O, C=C), 1209.63 (COC)
Vf	3384.29, 3326.92 (NH ₂), 2187.88 (CN), 1682.70, 1663.88 (C=O, C=C), 1208.73 (COC)

Tabla 5.1.4. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H (ppm con respecto a TMS)



Comp	H4	H6	H7	H8	NH ₂	R
Va	4.174 (s)	2.179- 2.358 (m)	1.832- 1.994 (m)	2.578- 2.622 (m)	7.005 (s)	7.132-7.198 (H3,C4,H5; m); 7.249-7.301 (H2,H6; m)
Vb	4.133 (s)	2.211- 2.303 (m)	1.839- 1.994 (m)	2.566- 2.598 (m)	6.96 (s)	3.707, 3.696 (OCH ₃ ; s); 6.616-6.651 (H6; dd), 6.708-6.714 (H5; sd); 6.829-6.856 (H2; d)
Vc	4.926 (s)	2.089- 2.296 (m)	1.737- 1.961 (m)	2.557- 2.597 (st)	7.182 (s)	7.357-7.409 (H4; td); 7.431-7.435 (H5; sd); 7.61-7.661 (H3; t); 7.78-7.807 (H6; d)
Vd	4.688 (s)	2.147- 2.344 (m)	1.829- 2.004 (m)	2.61- 2.629 (m)	7.023 (s)	7.153-7.188 (H6; dd); 7.205-7.256 (H4, H5; td), 7.332-7.364 (H3; dt)
Ve	4.070 (s)	2.188- 2.361 (m)	1.802- 1.995 (m)	2.569- 2.608 (st)	6.992 (s)	6.545(H6; s); 6.571-6.577 (H2; sd); 7.02-7.072 (H4, H5, t); 9.337(OH)
Vf	3.452- 3.475 (st)	2.025- 2.117 (dt)	1.769- 1.940 (m)	2.295- 2.371 (m)	6.761 (s)	2.577-2.761 (CH ₂ , dd); 6.898-6.929 (H2, H6, sd), 7.145-7.249 (H3,H4,H5, m)

d. doblete

s. singulete

dd. doblete doble

sd. singulete doble

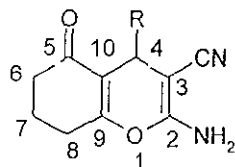
dt. doblete triple

t. triplete

m. multiplete

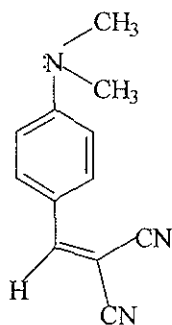
ld. triplete doble

Tabla 5.1.5. Datos espectroscópicos de RMN de ^{13}C (ppm, con respecto a TMS)

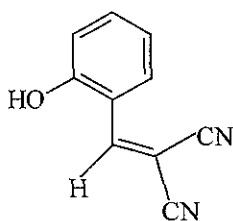


Comp	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	CN	R
/a	164.461	58.2	26.447	195.839	36.313	19.792	35.423	158.462	113.774	119.749	144.765(C1), 128.314(C2); 127.096(C3), 126.510(C4)
/b	164.215	39.769	26.417	195.91	36.383	19.851	34.86	158.404	113.903	118.964	137.36(C1), 111.149, 111.864(C2, C5), 147.53, 148.421(C3, C4); 55.505, 58.341 (OCH ₃), 119.878(C6)
/c	164.714	56.373	26.347	196.014	35.941	19.698	30.097	159.046	113.26	119.104	134.5(C1), 148.94(C2); 127.805(C3), 130.426(C4), 133.4(C5), 123.66(C6)
/d	165.11	56.036	26.494	195.721	36.694	19.844	32.689	158.548	112.894	119.28	141.777(C1), 132.096(C2), 129.357, 129.84 (C3, C6), 128.141(C4, C5)
/e	158.566	58.232	26.488	195.881	36.367	19.848	35.277	164.361	113.574	117.776	146.206(C1); 113.97, 114.044(C2, C4); 157.325(C3), 129.291(C5), 119.882(C6)
/f	159.827	54.447	26.285	196.479	38.666	19.848	31.011	165.141	112.376	120.032	16.6 (CH ₂), 137.203 (C1), 129.815 (C2, C6); 127.559 (C3, C5); 126.212 (C4).

5.2.5. Datos experimentales de los arilidenmalononitrilos (IV)



IV g



IV h

Tabla 5.2.1. Rendimiento y propiedades físicas.

Compuesto	Fórmula	Peso molecular (g/mol)	Color	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
IV g	C ₁₂ H ₁₁ N ₃	197	anaranjado	28	164-170
IV h	C ₁₀ H ₆ ON ₂	170	crema	43	142-146

Tabla 5.2.2. Datos de espectrometría de masas

Compuesto	M ⁺ (m/z)	Pico base (m/z)
IV g	196	196
IV h	170	143 (-HCN)

Tabla 5.2.3. Datos espectroscópicos de IR

Compuesto	$\nu(\text{cm}^{-1})$
IV g	2208.28 (CN), 1613.45 (núcleo fenílico), 1387 7, 1360 1 (CH ₃ , C-N)
IV h	3382.35 (OH), 2191 22(CN), 1685 34, 1603 86 (C=C, núcleo fenílico)

Tabla 5.2.4. Datos espectroscópicos de RMN ¹H (ppm con respecto a TMS)

Compuesto	CH	R
IV g	8.0932 (s) 3.3685 (CH ₃ , s)	6.8634-6.9411 (H3, H5, dt), 7.8453-7 9230 (H2, H6, dt)
IV h	6 4580 (s)	4.8932 (OH; s), 6.8154-6 882 (H3, m), 6.9109-6.9909 (H3,H4; td); 7.0542-7 1392 (H5, td)

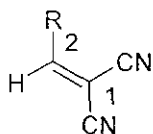
dt: doblete triple

s: singulete

m: multiplete

td: triplete doble

Tabla 5.2.5. Datos espectroscópicos de RMN ¹³C (ppm con respecto a TMS)



Comp	CN	C2	C1	R
IV g	116 629, 115 9	68 9903	158 224	39 4474(CH ₃), 119 105(C1), 133 962(C2, C6), 111.977, 112 178 (C3, C5), 154 682(C4)
IV h	113 9497	96 8812	163 7737	121 3924 (C1), 158 0257(C2), 128 3847-128 3771 (C3, C4, C6), 120 6901 (C5)

5.3. Datos experimentales de las pirano[2,3-e]pirimidinas (VII)

Tabla 5.3.1. Rendimiento y propiedades físicas.

Compuesto	Fórmula	Peso molecular (g/mol)	Color	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
VII a	C ₁₇ H ₁₅ O ₂ N ₃	293	crema	54	236-240 *
VII b	C ₁₉ H ₁₉ O ₄ N ₃	353	ocre	57	180-182
VII c	C ₁₇ H ₁₄ O ₄ N ₄	338	café	77	266-270
VII d	C ₁₇ H ₁₄ O ₂ N ₃ Cl	327	crema	81	219-223
VII e	C ₁₇ H ₁₅ O ₃ N ₃	309	blanco	18	164-166
VII f	C ₁₈ H ₁₇ O ₂ N ₃	307	blanco	68	286-288

* no funde, sublima.

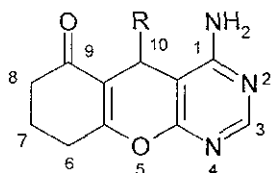
Tabla 5.3.2. Datos de espectrometría de masas.

Compuesto	M ⁺ (m/z)	Pico base (m/z)
VII a	293	293
VII b	353	154 [-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₅ , -NH ₃ , -C=N-C]
VII c	339 *	154 [-NO ₂ -C ₆ H ₅ , -NH ₃ , -C=N-C]
VII d	327	292 (-Cl)
VII e	309	216 (-OH-C ₆ H ₅)
VII f	307	216 (-CH ₂ -C ₆ H ₅)

* M⁺+ 1**Tabla 5.3.3.** Datos espectroscópicos de IR

Compuesto	v(cm ⁻¹)
VII a	3418 14 (NH ₂), 2203 24 (C=N), 1638.51(C=O), 1566 52, 1241 9 (C-O-C)
VII b	3405 29 (NH ₂), 2833 95 (OCH ₃), 2196 06 (C=N), 1661.82 (C=O), 1564, 1236 05 (C-O-C)
VII c	3471 98, 3371 16 (NH ₂), 1658 12, 1632.84 (C=O, NO ₂), 1559 92, 1232 92 (C-O-C), 1520 17, 1373.39 (NO ₂)
VII d	3325 43, 3104 81 (NH ₂), 2209 27 (C=N), 1672.74 (C=O), 1228 26 (C-O-C)
VII e	3457 21 (OH), 3176 81 (NH ₂), 2198 (C=N), 1646 88 (C=O), 1236 78 (C-O-C)
VII f	3290 57, 3115 45 (NH ₂), 1655 99 (C=O), 1234 62 (C-O-C)

Tabla 5.3.4. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (ppm con respecto a TMS)



Comp	H10	H3	H6	H7	H8	NH ₂	R
VII a	4.28 (s)	7.8371 (svw)	2.6201- 2.6783 (st)	1.9108- 1.9676 (m)	2.2427- 2.3174 (m)	8.1723- 8.1953 (m)	7.21641-7.2011(H2,H6, m); 7.2538-7.3253 (H3, H4, H5; m)
VII b	4.433 (s)	7.478 (svw)	2.629- 2.905 (m)	1.959- 2.233 (m)	2.298- 2.529 (m)	8.259- 8.336 (m)	3.874, 3.833 (OCH ₃ ; sd), 6.734- 6.842 (H6; m); 7.06-7.064 (H2; sd); 7.185 (H5, m)
VII c	5.444 (s)	7.681 (svw)	2.69- 2.776 (m)	1.866- 1.989 (m)	2.011- 2.11 (m)	8.292 (s)	7.214-7.244 (H6; dd); 7.376- 7.433 (H5; td); 7.536-7.591 (H4; td), 7.742-7.777 (H2, dt)
VII d	4.82 (s)	7.808 (svw)	2.636- 2.68 (m)	1.881- 2.031 (m)	2.168- 2.357 (m)	8.148- 8.172 (m)	7.178-7.3 (H4, H5, H6, m), 7.347-7.379 (H3; dt)
VII e	4.86 (s)	6.847 (svw)	2.647- 2.7 (m)	1.883- 2.028 (m)	2.286- 2.349 (m)	8.061- 8.157 (sd)	9.186-9.268 (OH, d), 6.52-6.624 (H5; m), 6.74-6.765 (H6, d), 6.967-7.09 (H4, m) 7.774 (H2, s)
VII f	4.25 (s)	6.5344- 6.581 (m)	2.2926- 2.4145 (m)	1.8636- 1.9657 (m)	2.07- 2.2061 (m)	7.9649 (s)	2.6384-2.893 (CH ₂ , dd), 7.0788- 7.1128 (H3, H4, H5, m), 7.1993 (H2, H6, s)

d doblete

st singulete triple

dd' doblete doble

svw. singulete muy ancho

dt doblete triple

t triplete

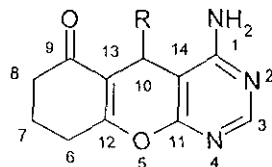
m multiplete

td triplete doble

s singulete

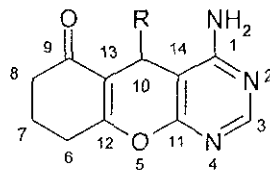
sd singulete doble

Tabla 5.3.5. Datos espectroscópicos de RMN ¹³C (ppm con respecto a TMS).



Comp	C1	C3	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	R
VII a	161 498	156 526	27 652	20 221	36 918	197 745	33 904	162.851	165.952	116 181	98 21	147.741(C1); 128 999(C2,C6); 128.55(C3,C5), 127 71(C4)
VII b	163 402*	153 632	26 509	19 68	36.305	195 704	36 145	163 402*	163.402*	119.152	110 705	55.336, 55 39 (OCH ₃) 134 935(C1), 110 799 , 110 833(C2, C5), 147.565, 148 233(C3, C4), 113 833(C6)
VII c	160 511	154 733	27 298	18 838	no se observa	195.023	34.975	160 82	164.14	114.001	94 69	135.271(C1); 148.731(C2), 132.546(C5); 129.67(C4), 127.224(C3); 122.497(C6)

Tabla 5.3.5. (Continuación) Datos espectroscópicos de RMN ^{13}C (ppm con respecto a TMS)



Comp	C1	C3	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	R
VII d	158 774	154.836	26 384	19 804	36 283	195 567	34 128	165 521	165 521	118 647	112 184	140 992(C1), 132 2 (C2), 129 201(C3), 128 153(C4), 127.367(C5), 130 009 (C6)
VII e	158 759	154 705	26 377	19 811	36 334	195 727	31.646	164 844	165 478	117.948	96 972	145 214(C1), 119 266(C2); 157 216(C3), 115 561(C4), 129 128(C5), 128.721(C6)
VII f	162 028	156 142	26 725	20 022	36 58	196 635	18 57	162 639	167.229	112 629	94.832	41.49(CH ₂), 137 207(C1), 129 667(C2, C6), 127 455(C3, C5), 126.283(C4)

6. Discusión

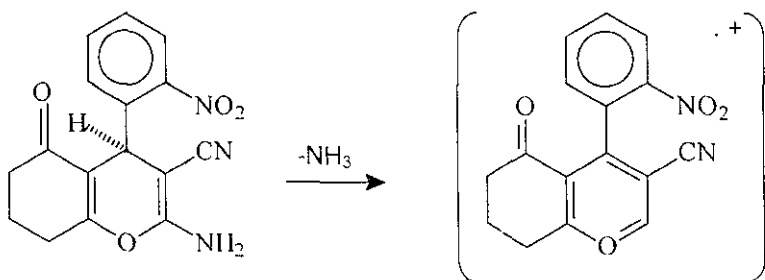
6.1. Interpretación de datos espectroscópicos de los enamionitrilos (V)

6.1.1. Espectros de masas

En los espectros de masas se observa que el peso del ion molecular corresponde de manera exacta con el peso calculado para las estructuras de los productos esperados.

El pico base indica la pérdida de los fragmentos fenilo, metoxilo y cloruro, para los productos Va, Vb y Vd, respectivamente. El pico base del producto Vc muestra una pérdida de amoníaco, debida a que el efecto inductivo del grupo nitro incrementa la acidez del hidrógeno adyacente al anillo, como lo muestra el esquema 6.1:

Esquema 6.1



El pico base de los productos Ve y Vf muestran la pérdida de los fragmentos hidroxifenilo y bencilo, respectivamente.

6.1.2. Espectros de IR

En los espectros de IR, todos los productos presentaron las bandas de elongación N-H asimétrica y simétrica características de una amina primaria, entre $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ y $3340\text{-}3130\text{ cm}^{-1}$ aproximadamente; así como la señal del nitrilo, la cual aparece cerca de los 2190 cm^{-1} . Las frecuencias de dichas señales son más bajas de lo esperado, probablemente debido a la interacción intramolecular de un átomo de hidrógeno con el nitrógeno del nitrilo, y/o por la interacción intermolecular de un átomo de hidrógeno con un átomo de oxígeno o de nitrógeno.

En la región de $1684\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ los productos exhibieron dos bandas que por su cercanía, son difíciles de discernir: una es la señal característica del estiramiento del carbonilo α,β -insaturado, y la otra corresponde a la elongación C=C de los enlaces insaturados tetrasustituídos, cuya intensidad se ve incrementada por la unión directa a átomos de oxígeno y nitrógeno.

Los compuestos muestran una banda importante alrededor de los 1209 cm^{-1} (en el compuesto Vc se presenta en los 1215.90 cm^{-1}), que probablemente se deba al estiramiento asimétrico de los enlaces C-O-C. Además los productos Va, Vb y Vd exhibieron señales pronunciadas en 1000.49 , 1025.90 y 1020.89 cm^{-1} respectivamente, las cuales corresponden al estiramiento simétrico de dicho enlace

El producto Vb presentó en 2831.38 cm^{-1} , la banda característica del estrechamiento simétrico del metoxilo.

En el espectro del enamionitrilo Vc, se aprecian las dos señales correspondientes a las enlongaciones asimétrica y simétrica del grupo nitro: en 1524.33 cm^{-1} y 1367.50 cm^{-1} respectivamente; además de que presenta bandas de baja intensidad en la región de $897.49\text{--}538.55\text{ cm}^{-1}$, entre las cuales se encuentran las señales de estrechamiento C-N, y de balanceo C-N-O.

El producto Vd mostró la banda de estrechamiento característica del enlace C-Cl en 744.71 cm^{-1} .

En el espectro del producto Ve, las señales de estiramiento N-H del grupo amino se encuentran translapadas con una banda ancha de intensidad media que va de los 3600 a los 3000 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento del enlace O-H del fenol.

6.1.3. Espectros de RMN de ^1H

Se deduce que el singulete que en todos los espectros aparece alrededor de las 7.0 ppm , corresponde a los hidrógenos del grupo amino, debido a que desaparece con agua deuterada

Los hidrógenos que se encuentran en posición γ con respecto al carbonilo (H8) muestran un desplazamiento químico cercano a 2.6 ppm

Los hidrógenos que se encuentran en posición α con respecto al carbonilo (H6), se encuentran desplazados a un campo de 2.2 ppm, relativamente más bajo debido a la electronegatividad del oxígeno del carbonilo. Los hidrógenos que se encuentran en posición β con respecto al carbonilo (H7), son los que presentan un desplazamiento químico a campo mas bajo (1.9 ppm aprox.) debido a su relativa lejanía de los átomos electronegativos.

Puede observarse que en la mayoría de los espectros, las señales de los hidrógenos de los metilenos presentan una multiplicidad indefinida que indica que los hidrógenos de los diferentes metilenos se encuentran acoplados entre sí; de hecho es posible encontrar constantes de acoplamiento de entre 4.8 y 6.3 MHz.

El hidrógeno del carbono que se encuentra inmediato al grupo R (H4) exhibe un singlete en campo alto (cercano a las 4 ppm), debido a la cercanía del anillo aromático (excepto para el caso del producto Vf), así como también a la cercanía de los sistemas π correspondientes a los carbonos entre los que éste se encuentra.

En todos los casos, las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos se presentaron cerca de las 7 ppm en forma de singletes, dobletes o

tripletes. Algunas se muestran como multipletes indefinidos. Los desplazamientos químicos de dichos hidrógenos se diferenciaron de acuerdo a su relativa cercanía con los átomos electronegativos presentes en los sustituyentes de R, así como también a su relativa cercanía espacial con los átomos de oxígeno y de nitrógeno correspondientes al carbonilo y al nitrilo respectivamente. Su desdoblamiento es un indicativo de que se encuentran acoplados entre sí.

En el espectro del enamionitrilo Vb se observa en las 3.70 ppm, las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos metoxilo; y en el espectro del enamionitrilo Ve, la señal correspondiente al hidrógeno del hidroxilo aparece en 9.337 ppm, la cual desaparece con agua deuterada.

El espectro del producto Vf presenta, además de las señales anteriormente mencionadas, las correspondientes a los hidrógenos del metileno vecino al anillo aromático. Dichas señales se observan como dos dobles de dobles, cuyos máximos se encuentran en 2.717 y 2.621 ppm, respectivamente. Los hidrógenos se distinguen entre sí porque uno de éstos (el que se encuentra desplazado a campo mas bajo) se encuentra espacialmente mas cerca del carbonilo que el otro. El desdoblamiento se debe a que los hidrógenos se encuentran acoplados al hidrógeno del carbono vecino (H4), con una constante de acoplamiento de entre 3.6 y 4.5 Hz. Dicha constante se observa también en la señal correspondiente al hidrógeno H4, que se presenta como un singulete tripleteado en 3.464 ppm, el cual es un campo relativamente alto debido a su lejanía con respecto al anillo aromático.

Cabe mencionar que con excepción de las señales de los hidrógenos aromáticos, la integración corresponde con lo esperado.

Por otro lado, es importante destacar que debido a que los espectros de los productos crudos no presentaron señales que indicaran la presencia de impurezas, se consideró innecesaria la purificación de los mismos, de modo que se usaron como materia prima para la obtención de las pirano[2,3-e]pirimidinas¹.

6.1.4. Espectros RMN de ¹³C

La interpretación de los espectros de RMN de ¹³C se llevó a cabo con la ayuda de los programas de cómputo ChemWin3 versión 3.1, y ACD Labs.

En los espectros puede observarse que las señales de los carbonos con hibridación sp³ (C4, C6, C7 y C8) se encuentran desplazados a un campo alto. Como es de esperarse, las señales de los carbonos C6 y C8 (cerca de átomos electronegativos) aparecen en campos más bajos (de 30 a 37 ppm) que la señal

1 Los espectros de los productos Vb, Vd y Ve mostraron señales del disolvente como impureza, razón por la cual dichos productos se secaron perfectamente antes de usarse en la siguiente reacción

del carbono C7 (que se observa de alrededor de 19 ppm); debido a que este último se encuentra mas protegido, ya que está relativamente alejado de átomos electronegativos y dobles enlaces. Con respecto a la señal del carbono C4, ésta también aparece desplazada a un campo bajo (cerca de los 26.4 ppm), debido a su cercanía con el núcleo aromático.

En cambio, las señales de los carbonos con hibridación sp^2 se presentan en campos bajos, debido a la desprotección generada por el doble enlace. Esto se presenta en las señales de los carbonos cuaternarios C3 y C10, (que se observan entre 54.4 y 58.3 ppm y alrededor de 113 ppm, respectivamente) y las señales de los carbonos aromáticos (que se aprecian entre 110 y 150 ppm). Los carbonos C9 y C2, además de tener hibridación sp^2 son vecinos a átomos electronegativos, lo que ocasiona que se encuentren mas desprotegidos y presenten señales a campo mas bajo (entre 158 y 165 ppm). Como es de esperar, la señal del carbono C5 es la que se encuentra desplazada hacia el campo mas alto (cerca de 196 ppm), ya que este carbono se encuentra doblemente enlazado al átomo más electronegativo, lo que ocasiona que esté muy desprotegido.

De igual manera, la señal del carbono sp del nitrilo también se encuentra desplazada a un campo relativamente bajo (alrededor de 119 ppm), debido a la desprotección ocasionada por el triple enlace que forma con un átomo electronegativo.

En el espectro del compuesto Vb, además de las señales anteriormente indicadas, se pueden observar dos señales en 55.505 y 58.341 ppm que corresponden a los carbonos de los grupos metoxilo que están como sustituyentes en el anillo. También cabe mencionar que en este caso la señal del carbono C3 se presenta desplazada a un campo más alto (39.769 ppm), probablemente debido a que está sujeto a interacciones con uno de los grupos metoxilo.

En el espectro del enamionitrilo Vf, es posible apreciar la señal del metileno del grupo bencilo, en 16.6 ppm.

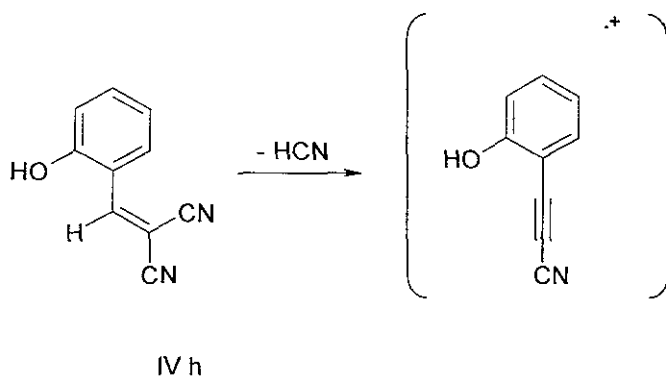
6.2. Interpretación de datos espectroscópicos de los arilidenmalononitrilos (IV)

6.2.1. Espectros de masas

En ambos casos se observa que el ion molecular coincide con el peso del arilidenmalononitrilo correspondiente (IV g, IV h)

El pico base del arilidenmalononitrilo aminado (IV g) es el ion molecular. El pico base del arilidenmalononitrilo hidroxilado (IV h), indica la pérdida de HCN, como se muestra en el esquema 6 2:

Esquema 6.2



6.2.2. Espectros de IR

Los espectros IR de los arilidenmalononitrilos IV g y IV h presentan dos bandas comunes: la de elongación del nitrilo (en 2208.28 y 2191.22 cm^{-1} , respectivamente) y la del núcleo fenílico, alrededor de los 1600 cm^{-1} . Cabe mencionar que la frecuencia de la señal del nitrilo para el arilidenmalononitrilo hidroxilado (IV h), es más baja de lo esperado, debido quizás a la interacción intramolecular de un átomo de hidrógeno con el nitrógeno del nitrilo, y/o por la interacción intermolecular del hidrógeno del hidroxilo con dicho átomo de nitrógeno

En el espectro del arilidenmalononitrilo aminado (IV g), se observan las señales de estiramiento C-H correspondientes al metino y al metilo, alrededor de los 2366.17 cm^{-1} . También se aprecian bandas importantes en 1387.7 y 1360.1

cm^{-1} , las cuales corresponden probablemente, al estiramiento simétrico C-H del metileno y a la enlongación C-N de la amina aromática, respectivamente.

En el caso del arilidenmalononitrilo hidroxilado (IV h), se aprecia la señal característica de estiramiento O-H a una frecuencia mucho mas baja de lo esperado (3382.35 cm^{-1}), debido probablemente a las interacciones intra o intermoleculares entre átomos de hidrógeno y oxígeno o hidrógeno y nitrógeno.

También se observa la banda de estiramiento C=C en 1685.34 cm^{-1} .

6.2.3. Espectros de RMN de ^1H

En los espectros de RMN de ^1H , los arilidenmalononitrilos IV g y IV h sólo tienen una señal común: la del metino, la cual se observa como un singulete en 8.0832 y 6.458 ppm, respectivamente. Esto es contrario a lo que se esperaba, ya que en el arilidenmalononitrilo hidroxilado (IV h) la cercanía espacial que puede haber entre el oxígeno del hidroxilo y el hidrógeno del metino en un momento dado, tendría que ocasionar la desprotección de dicho hidrógeno de modo que su señal se observaría a campo más bajo. En cambio, en el caso del arilidenmalononitrilo aminado (IV g), el hidrógeno del metino se encuentra más alejado de los átomos electronegativos, por lo cual no hay una razón evidente que explique por qué su señal aparece en un campo más bajo que lo esperado

En el espectro del arilidenmalononitrilo aminado (IV g), se observa la señal del metileno en 3.3685 ppm, así como también las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos entre 6.8634 y 7.923 ppm.

En el espectro del arilidenmalononitrilo hidroxilado (IV h), la señal que se observa en 4.8932 ppm desaparece con agua deuterada, lo que indica que corresponde al hidrógeno del hidroxilo. También se aprecian las señales de los hidrógenos aromáticos, entre 6.8211 y 7.0926 ppm.

6.2.4. Espectros de RMN de ^{13}C

La interpretación de los espectros de RMN de ^{13}C se llevó a cabo con la ayuda de los programas de cómputo ChemWin3 versión 3.1, y ACD Labs.

En el espectro del arilidenmalononitrilo aminado (IV g), puede observarse que la señal del metileno está desplazada a un campo alto (39.4474 ppm), debido a su hibridación sp . La señal del C2 también se encuentra en un campo alto (68.9903 ppm), por su hibridación sp^3 . Las señales en 116.629 y 115.9 ppm, se deben a los carbonos de los grupos nitrilo, los cuales aunque tienen hibridación sp^3 , están unidos a un átomo electronegativo, lo que ocasiona su desplazamiento a campo más bajo

Las señales de los carbonos de hibridación sp^2 se presentan en campos bajos, debido a la desprotección generada por el doble enlace tal es el caso del

C1 (158 224 ppm) y de los carbonos aromáticos, cuyas señales se observan entre 111 y 140 ppm. El C4 aromático es el que presenta un desplazamiento a campo más bajo, debido a la desprotección que le ocasiona el núcleo bencénico y a que se encuentra directamente unido a un átomo electronegativo.

En el espectro del arilidenmalononitrilo hidroxilado (IV h), la señal del C2 se encuentra desplazada a campo alto (96.8812 ppm), tal como se esperaba debido a su hibridación sp^3 . Sin embargo, está desplazado a campo más bajo que el C2 del arilidenmalononitrilo aminado (IV g), debido quizás a que éste carbono se encuentra espacialmente más cercano al oxígeno del hidroxilo, ocasionando esto una cierta desprotección. En 113.9497 ppm se observa una señal que probablemente corresponda a los carbonos de los nitrilos, hecho contrario a lo que se esperaba, ya que el nitrilo al encontrarse espacialmente más cercano al hidroxilo, debería presentar su señal a campo más bajo. Nuevamente, las señales de los carbonos con hibridación sp^2 aparecen a campos más bajos: tal es el caso del C1, que además, sufre el efecto de desprotección del hidroxilo por encontrarse relativamente cercano a éste, de modo que presenta su señal desplazada a un campo más bajo (163.7737 ppm) que el C1 del arilidenmalononitrilo aminado (IV g). Las señales de los carbonos aromáticos se aprecian en la región de 120 a 129 ppm, excepto el C2, que se desplaza a campo más bajo (158 0257 ppm) por encontrarse directamente unido al oxígeno muy electronegativo.

6.3 Interpretación de datos espectroscópicos de las pirano[2,3-e]pirimidinas (VII)

6.3.1. Espectros de masas

En todos los casos, el ion molecular de las pirano[2,3-e]pirimidinas (VII), coincide con el peso molecular esperado.

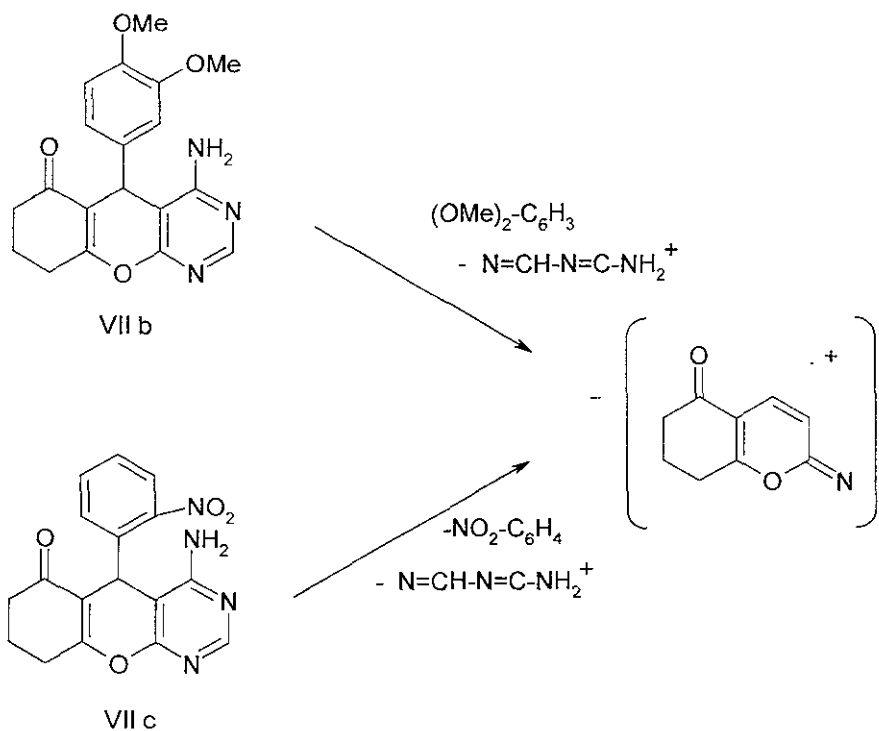
En el caso del producto VII a, el pico base es el ion molecular.

El ion molecular de la pirimidina dimetoxilada (VII b) y de la nitrada (VII c) indica la pérdida de amoníaco, los fragmentos arilo sustituidos (3,4-dimetoxifenilo y 2-nitrofenilo, respectivamente), así como también la pérdida del fragmento $\text{CH}=\text{N}-\text{C}=\text{NH}_2^+$, tal como se indica en el esquema 6.3.

Para la pirimidina clorada VII d, el pico base indica la pérdida de un átomo de cloro.

El pico base de los productos VII e y VII f, corresponde a la pérdida de los fragmentos hidroxifenilo y bencilo, respectivamente.

Esquema 6.3



6.3.2. Espectros de IR

Todos los productos presentan la señal característica del estiramiento N-H de amina primaria entre los 3472 y los 3100 cm^{-1} . Cabe mencionar que en el caso de los productos VII a, VII b y VII e, esta señal se presenta como una sola banda, probablemente debido a asociaciones intra o intermoleculares, las cuales se originan por interacciones entre los átomos de hidrógeno con átomos de oxígeno y nitrógeno, lo que también explica el hecho de que las frecuencias de estas señales sean más bajas de lo esperado

Los productos VII a, VII b, VII d y VII e, presentan una señal alrededor de los 2200 cm^{-1} , la cual corresponde a la elongación C=N del anillo pirimídínico.

En todos los casos, la banda de estrechamiento del enlace C=O se presenta entre 1670 y 1630 cm^{-1} ; y las señales de estiramiento asimétrico y simétrico C-O-C del pirano se observan alrededor de los 1560 y 1235 cm^{-1} , respectivamente. Cabe señalar que ésta última señal se presenta como una sola banda en el caso de los compuestos VII d, VII e y VII f.

Además de las señales anteriormente mencionadas, el compuesto VII b presenta la banda característica de balanceo O-CH₃ en 2833.95 cm^{-1} .

En el caso del producto VII c, la señal de estiramiento N-O del grupo nitro se encuentra en la misma región que la señal de elongación C=O, por lo tanto, no se puede discernir si su frecuencia es de 1658.12 o de 1632.84 cm^{-1} . Las bandas de estrechamiento asimétrico y simétrico C-N del mismo grupo se pueden observar en 1520.17 y 1373.39 cm^{-1} , respectivamente.

En el espectro del producto VII e, se observa claramente la señal de elongación O-H, la cual es característica de fenoles en 3457.21 cm^{-1} . Cabe mencionar que esta frecuencia es más baja de lo normal, debido probablemente a interacciones inter o intramoleculares entre los átomos de hidrógeno con átomos de oxígeno y nitrógeno.

6.3.3. Espectros de RMN de ^1H

En los espectros de los productos VII a – VII b, se observa que la señal que se observa entre 7.6 y 7.9 ppm, desaparece con agua deuterada, por lo que se deduce que corresponde a los hidrógenos del grupo amino. En el espectro del compuesto VII f, ésta señal se observa a campo más alto (6.761 ppm), debido quizás a que en este caso el grupo amino se encuentra relativamente alejado del anillo aromático y por lo tanto está más protegido.

Los hidrógenos que se encuentran en posición γ con respecto al carbonilo (H6), muestran un desplazamiento químico cercano a 2.7 ppm. Los hidrógenos que se encuentran en posición α con respecto al carbonilo (H8), están desplazados a un campo cercano a 2.0 ppm, relativamente más bajo debido a la electronegatividad del oxígeno del carbonilo. Los hidrógenos que se encuentran en posición β con respecto al carbonilo (H7), son los que exhiben un desplazamiento químico de campo más alto, cercano a 2.3 ppm, debido a que se encuentran relativamente lejos de átomos electronegativos, y por lo tanto, están más protegidos. Cabe mencionar que en el espectro del producto VII e, la señal de los hidrógenos que se encuentran en posición α al carbonilo (H8) está dobleteada, debido probablemente al efecto del grupo hidroxilo del anillo sustituido, aunque éste se encuentre relativamente alejado. En el caso del compuesto VII f, los hidrógenos γ al grupo carbonilo (H6) se presentan como un doblete dobleteado, sin embargo, no hay una razón aparente que explique por qué ocurre esto

En la mayoría de éstos espectros, las señales correspondientes a los hidrógenos de los metilenos presentan una multiplicidad indefinida, la cual indica que los hidrógenos de los diferentes metilenos se encuentran acoplados entre sí. Las constantes de acoplamiento van de 4.8 a 6.3 Hz.

Excepto en el caso del producto VII c, la señal correspondiente al hidrógeno del carbono que se encuentra inmediato al grupo R (H10) puede observarse entre 4.2 y 4.9 ppm, campo relativamente bajo debido a la cercanía del hidrógeno con el anillo aromático y con los sistemas π entre los que se encuentra. Cabe mencionar que en el espectro del compuesto VII c, esta señal se presenta hasta 5.44 ppm, lo cual puede justificarse considerando el fuerte poder electroattractor del grupo nitro que se encuentra como sustituyente en el anillo.

En todos los casos, las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos se presentaron en multipletes indefinidos cerca de las 7.0 ppm. Los desplazamientos de dichos hidrógenos se diferenciaron de acuerdo a su relativa cercanía con átomos electronegativos presentes en los sustituyentes de R, así como también a su relativa cercanía espacial con los átomos de oxígeno y de nitrógeno correspondientes a los grupos carbonilo y amino respectivamente.

En el espectro del producto VII b se observa alrededor de 3.8 ppm, las señales de los hidrógenos de los grupos metoxilo

Por otro lado en el caso del compuesto VII e, la señal que se encuentra en 9.2668 ppm desaparece con agua deuterada, por lo que se deduce que corresponde al hidrógeno del grupo hidroxilo.

Finalmente, el producto VII f presenta en 2.042 y 2.1 ppm, las señales correspondientes al metileno del grupo bencilo, que se observan como un doblete triple debido probablemente a que se acopla con los hidrógenos del grupo amino ($J=5.1$ Hz), aunque la señal de éstos no se ve dobletada.

Cabe mencionar que con excepción de las señales de los hidrógenos aromáticos, la integración corresponde con lo esperado.

Por otro lado, es importante destacar que los espectros de los productos crudos no presentaron señales que indicaran la presencia de impurezas, razón por la cual los productos no se purificaron.

6.3.4. Espectros de RMN de ^{13}C

La interpretación de los espectros de RMN de ^{13}C se llevó a cabo con la ayuda de los programas de cómputo ChemWin3 versión 3.1, y ACD Labs.

En los espectros puede observarse que las señales de los carbonos con hibridación sp^3 (C6, C7, C8 y C10) se encuentran desplazados a un campo alto

Como es de esperarse, las señales de los carbonos C6 y C8 están desplazadas hacia campos más bajos (alrededor de 26.5 y 36.3 ppm, respectivamente), debido a su relativa cercanía con los átomos electronegativos; en tanto que la señal del carbono C7 se observa a campo alto (alrededor de 20 ppm), ya que está relativamente alejado de átomos electronegativos y dobles enlaces, y por lo tanto se encuentra más protegido. En cuanto a la señal del carbono C10, ésta aparece también desplazada a un campo más bajo (entre 31.5 y 36.2 ppm), debido a su cercanía con el núcleo aromático; excepto para el caso del producto VII f, en el cual el carbono C10 se encuentra relativamente lejos del núcleo aromático, de modo que su señal se observa a campo alto (18.57 ppm).

Las señales de los carbonos de hibridación sp^2 se presentan en campos bajos, debido a la desprotección generada por el doble enlace. Tal es el caso de los carbonos cuaternarios C13 y C14, (cuyas señales se observan de 112.6 a 119.2 ppm y de 94.6 a 112.2 ppm, respectivamente), así como en el caso de los carbonos aromáticos (cuyas señales se observan de 110 a 150 ppm). En cuanto a los carbonos C1, C3, C11 y C12, se tiene que además de tratarse de carbonos con hibridación sp^2 , éstos tienen átomos electronegativos vecinos, por lo que sus núcleos se encuentran más desprotegidos, y sus señales se observan en campo más bajo (entre 153 y 166 ppm).

La señal del C9 es la que se encuentra desplazada a campo más bajo (cerca de las 195 ppm), ya que se encuentra doblemente enlazado al átomo más electronegativo, lo que ocasiona que esté muy desprotegido.

Cabe mencionar que en el caso del producto VII b, las señales de los carbonos C1, C11 y C12 no se distinguen, debido a que se observa una sola señal en 163.402 ppm que puede corresponder a cualquiera de éstos carbonos. Además de esta anomalía y de las señales anteriormente mencionadas, en este espectro también se observa la señal de los carbonos de los grupos metoxilo, en 55.336 y 55.39 ppm, respectivamente.

En cuanto al producto VII c, también cabe mencionar que la señal correspondiente al carbono C8 no se observa, probablemente debido a que se encuentra traslapada con alguna otra señal. Finalmente, en el espectro del producto VII f también se observa la señal del metileno del grupo bencilo, en 41.49 ppm.

6.4. Obtención de los enamionitrilos (V) y los arilidénmalononitrilos (VI).

En cuanto a la síntesis de los enamionitrilos (V), se utilizaron como materias primas diferentes aldehídos aromáticos sustituidos (III) con el fin de estudiar la influencia que cada sustituyente en R tendría sobre la formación del producto, con base en el mecanismo de reacción propuesto. Estos aldehídos se eligieron por la variedad de grupos electrodonadores o electroattractores (fuertes, débiles y moderados) que tienen, así como por su disponibilidad en el laboratorio. De este modo, podemos clasificar a los sustituyentes R según la naturaleza de los grupos que contienen (Tabla 6.1).

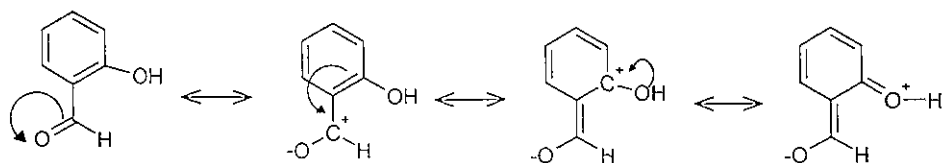
Tabla 6.1. Clasificación de los sustituyentes R de acuerdo a la naturaleza electrodonadora o electroattractora del grupo que contienen.

R	Electrodonador(es)			Electroattractor(es)		Neutro(s)
	Fuerte(s)	Moderado(s)	Débil(es)	Fuerte(s)	Débil(es)	
a						✓
b		✓				
c				✓		
d					✓	
e	✓					
f			✓			

Considerando los efectos de inducción y resonancia que los sustituyentes en R producen a las estructuras involucradas, puede decirse que en general la presencia de grupos electroattractores en R favorecen la formación del enamionitrilo (V), en tanto que la presencia de grupos electrodonadores en R favorece la estabilidad de estructuras intermediarias. A continuación analizaremos dicho comportamiento en algunos pasos del mecanismo:

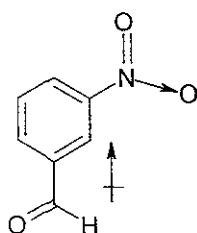
- En primera instancia, los grupos electrodonadores que se encuentran en posición orto o para con respecto al grupo aldehído, estabilizan por resonancia la carga positiva sobre el carbono del carbonilo (esquema 6.4), haciéndolo menos reactivo y poco susceptible al ataque nucleofílico por parte del carbanión del malononitrilo.

Esquema 6.4



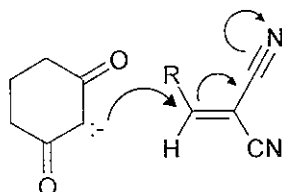
- Por otro lado, los grupos electroattractores en el anillo aromático disminuirán, por efecto inductivo, la densidad de carga en el carbono del carbonilo, incrementando la electrofilia (Esquema 6.5)

Esquema 6.5



- Una vez que se ha formado el arilidénmalononitrilo intermedio, éste actúa como aceptor de Michael frente al carbanión que forma la ciclohexanodiona (Esquema 6.6).

Esquema 6.6



Por lo que, un grupo electrodonador en el anillo bencénico hará que la reactividad del arilidénmalononitrilo disminuya frente al ataque nucleofílico del anión de la ciclohexanodiona en la adición 1,4 de Michael. Es por esto que cuando se usó el aldehído III h o III l sólo se obtuvieron los arilidénmalononitrilos IV h y IV g, respectivamente

Analizando los resultados obtenidos, podemos observar que en general el rendimiento de los enamionitrilos disminuye conforme se incrementa el carácter electrodonador de los grupos contenidos en el sustituyente R (o bien, conforme decrece el poder electrotractor de los grupos de R) (Tabla 6.2).

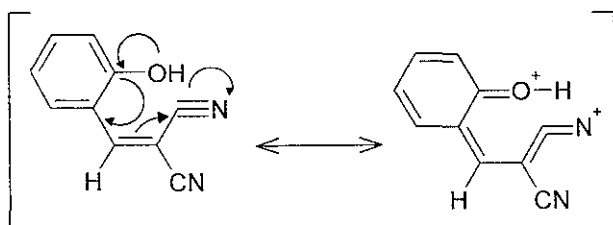
Tabla 6.2. Relación entre la naturaleza del sustituyente R y el rendimiento de la reacción para la obtención de enamionitrilos.

Compuesto	Rendimiento	Naturaleza de R
Vc	94%	electrotractor fuerte
Va	90%	neutro
Vd	89%	electrotractor débil
Vf	87%	electrodonador débil
Vb	47%	electrodonador moderado
Ve	30%	electrodonador fuerte

Cabe señalar que en el caso en el que se partió del benzaldehído hidroxilado en la posición 3 del anillo (Ve), se obtuvo el enamionitrilo esperado (Ve), no así en el caso en el que se partió del benzaldehído hidroxilado en la

posición 2 (IIIg), cuyo producto fué el arilidenmalononitrilo (Vg). Este hecho puede explicarse si se considera que el grupo hidroxilo contribuye con una estructura más al híbrido de resonancia del arilidenmalononitrilo intermediario si se encuentra en la posición 2. Esto no ocurre cuando el grupo hidroxilo se encuentra en la posición 3. Por lo tanto, el arilidenmalononitrilo hidroxilado en la posición 2 es más estable (Esquema 6.7).

Esquema 6.7



6.5. Obtención de las pirano[2,3-e]pirimidinas (VII)

Una vez que se obtuvieron los enamionitrilos (V), se sometieron a las reacciones subsecuentes para dar lugar a la formación de las pirano[2,3-e]pirimidinas (VII) correspondientes.

Analizando el rendimiento con los que se obtuvieron estos productos y considerando una vez más el carácter electrodonador o electroattractor de los grupos presentes en el sustituyente R, podemos observar que en general, cuanto mayor poder electrodonador tiene el grupo R, el rendimiento con el que se

obtuvieron las pirano[2,3-e]pirimidinas (VII) correspondientes disminuye (Tabla 6.3).

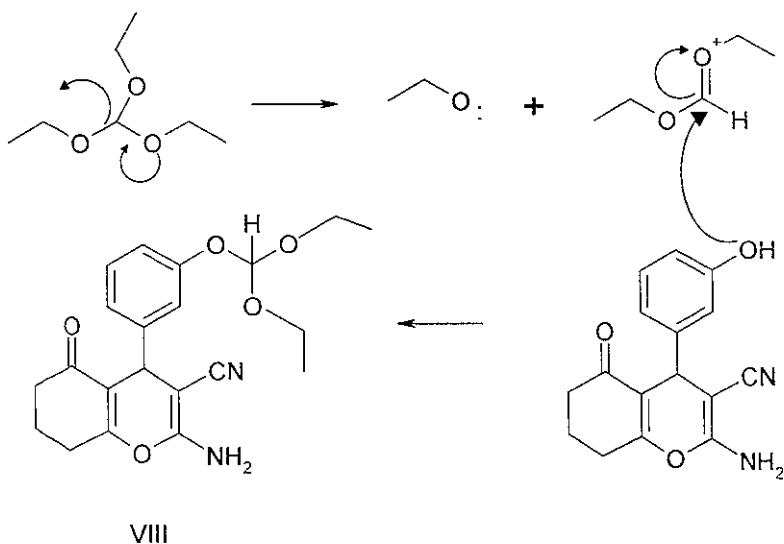
Tabla 6.3. Relación entre la naturaleza del sustituyente R y el rendimiento de la reacción para la obtención de pirano[2,3-e]pirimidinas (VII).

Compuesto	Rendimiento	Naturaleza de R
VII d	81%	<i>electroatractor débil</i>
VII c	77%	electroatractor fuerte
VII f	68%	electodonor débil
VII b	57%	<i>electrodonador moderado</i>
VII a	54%	Neutro
VII e	18%	electrodonador fuerte

Esta tendencia se puede explicar con base en dos mecanismos de reacción alternos.

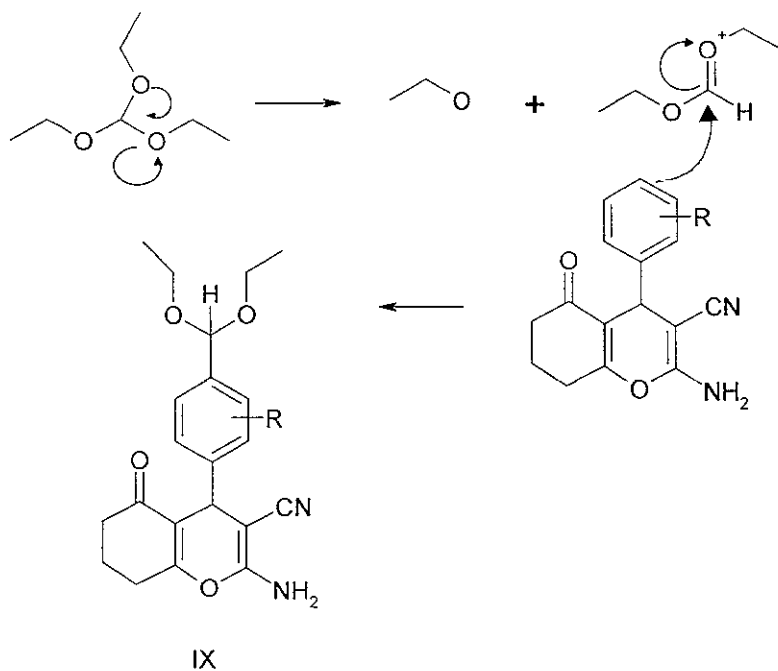
En el primer mecanismo se propone en el caso de los enaminonitrilos Ve y Vb, el par libre de electrones de R es el que lleva a cabo el ataque sobre el carbono parcialmente positivo del catión formado por la disociación del ortoformiato de trietilo, dando lugar a la formación del enaminonitrilo VIII (Esquema 6.8).

Esquema 6.8

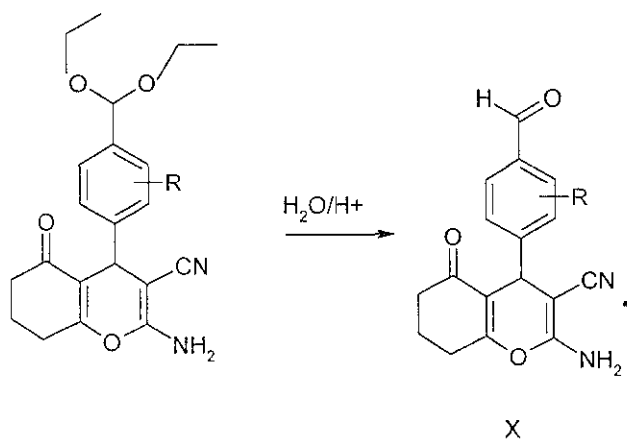


En el segundo mecanismo se propone que el grupo electrodonador presente en R incrementa la densidad electrónica del anillo aromático, de modo que éste actúe como nucleófilo y sea capaz de atacar al carbono parcialmente positivo del catión generado por la disociación del ortoformiato de trietilo, dando lugar a la formación del enaminonitrilo IX (esquema 6.9), el cual puede hidrolizarse en medio ácido para generar el enaminonitrilo X (esquema 6.10).

Esquema 6.9



Esquema 6.10



De acuerdo con el segundo mecanismo, cuanto menor sea el carácter electrodonador o cuanto mayor sea el carácter electroattractor del grupo presente en R, la capacidad del anillo para actuar como nucleófilo se ve desfavorecida, y por lo tanto se favorece la formación de las pirano[2,3-e]pirimidinas (VII).

Es necesario enfatizar que los mecanismos de reacción anteriores son solamente propuestas para justificar los rendimientos relativamente bajos de la obtención de pirano[2,3-e]pirimidinas cuyos sustituyentes R contienen grupos electrodonadores. Los productos VIII, XI y X no se aislaron, y no se tienen evidencias experimentales de su existencia.

7. Conclusiones

- A partir de los aldehídos aromáticos III es posible obtener los enamionitrilos heterocíclicos V, mediante una reacción dominada con malononitrilo, ciclohexanodiona y piperidina como catalizador.
- La reacción de los enamionitrilos heterocíclicos V con ortoformiato de trietilo bajo las condiciones adecuadas, da lugar a la formación de un intermediario imínico, el cual se cicliza en presencia de amoníaco para producir las pirano[2,3-*e*]pirimidinas VII, compuestos con posible actividad farmacológica
- La naturaleza y fuerza electrodonadora o electroattractora de los grupos sustituyentes de R es determinante en el rendimiento de reacción, tanto en la obtención de las materias primas, como en la formación del producto final.

En general, los sustituyentes R que contienen grupos electroattractores favorecen la formación de los enamionitrilos V y de las pirano[2,3-*e*]pirimidinas VII, lo que se refleja en rendimientos *relativamente* altos. Cuanto mayor es la fuerza electroattractora, el efecto sobre el rendimiento es más notorio

Por el contrario, en la reacción para la obtención de materias primas, los sustituyentes R que contienen grupos electrodonadores favorecen la formación de estructuras intermedias como los arilidenmalononitrilos IV; esto también se refleja en los bajos rendimientos del enamionitrilo V correspondiente. En cuanto a las pirano[2,3-*e*]pirimidinas VII, se observa que en los casos en que R contiene grupos electrodonadores, se obtienen rendimientos relativamente bajos, hecho que se justifica con dos mecanismos de reacción alternos en los que se propone la intervención del grupo de R en la formación de los enamionitrilos VIII y IX. Cabe mencionar que en general, cuanto mayor es la fuerza electrodonadora del grupo en R, el rendimiento del enamionitrilo V o la pirano[2,3-*e*]pirimidina VII es menor.

8. Anexo

A continuación se presenta la colección de los espectros de masas, IR y RMN (de ^1H y de ^{13}C) del enamionitrilo Va y su pirano[2,3-e]pirimidina correspondiente (VII a), por considerarse los más simples y representativos. También se presentan los espectros de masas, IR y RMN (de ^1H y de ^{13}C) del arilidenmalononitrilo IVg, debido a que la calidad de dichos espectros es mejor que los espectros del arilidenmalononitrilo IVh.

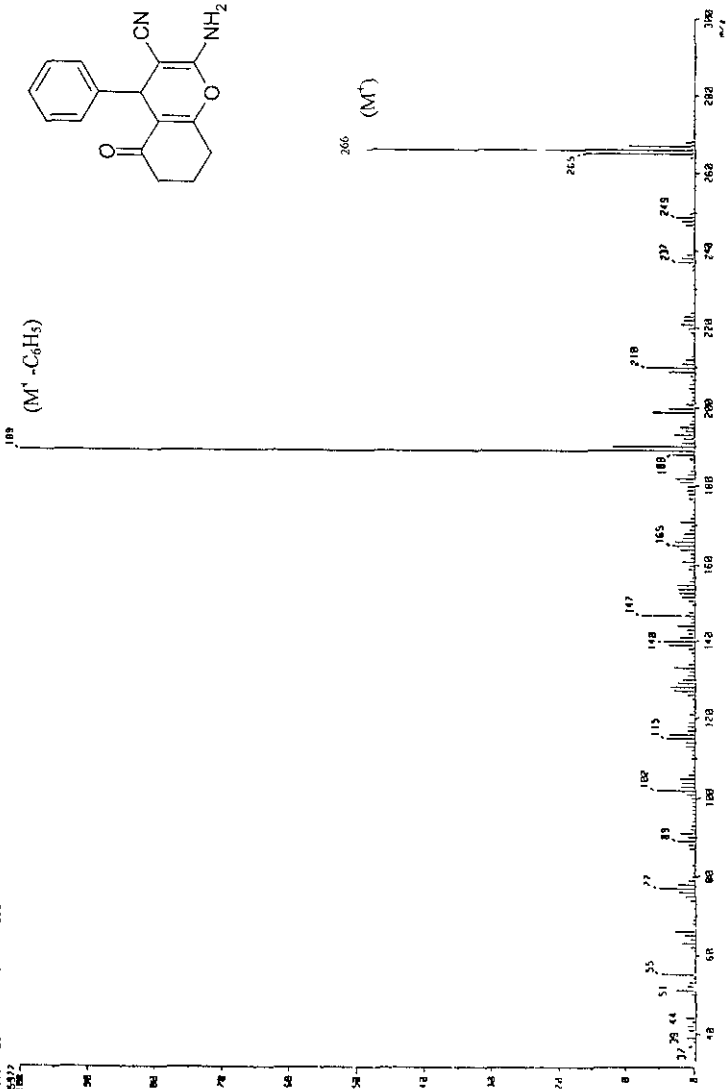
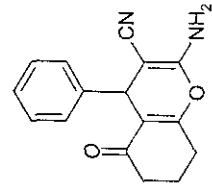
[Mass Spectrum]

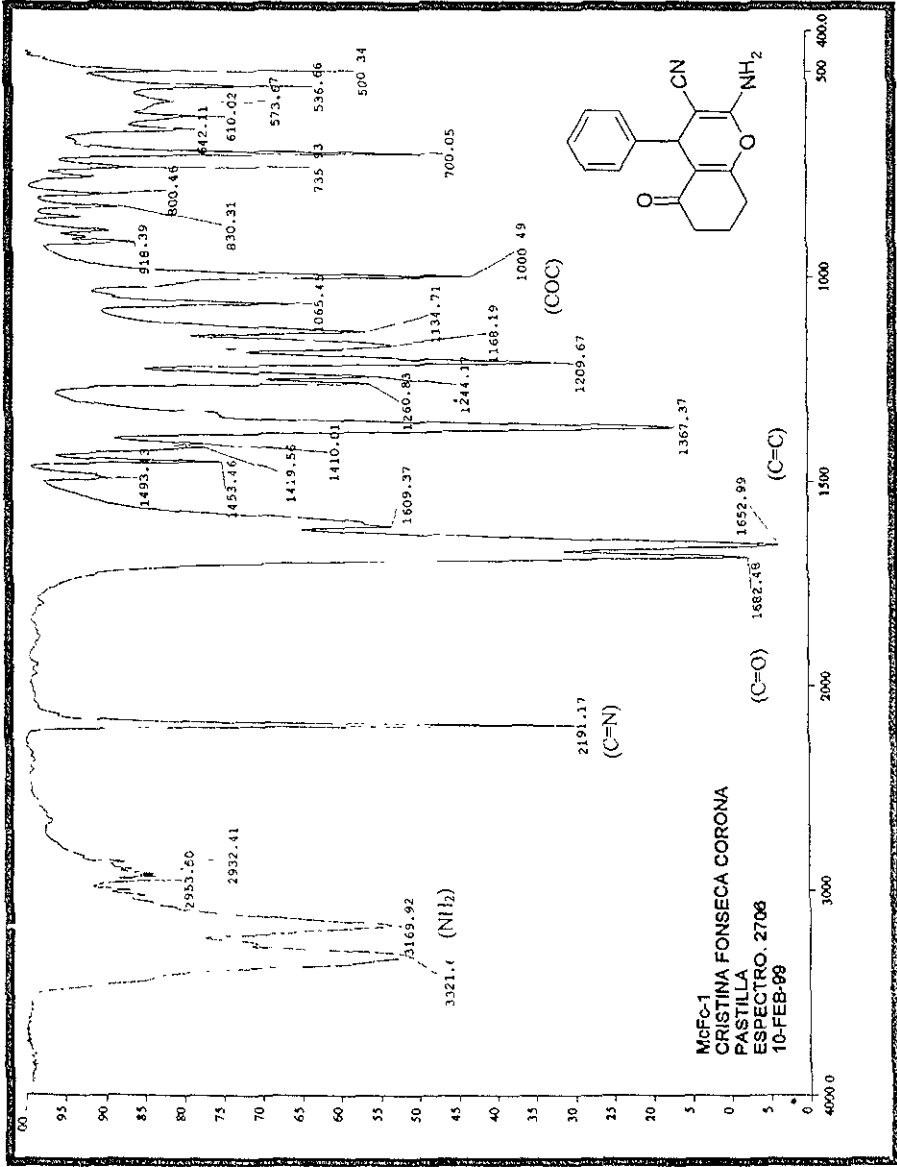
RT: 1.26 min

Scan: 48 (2.15)-(64.187)

Ion: 825.64

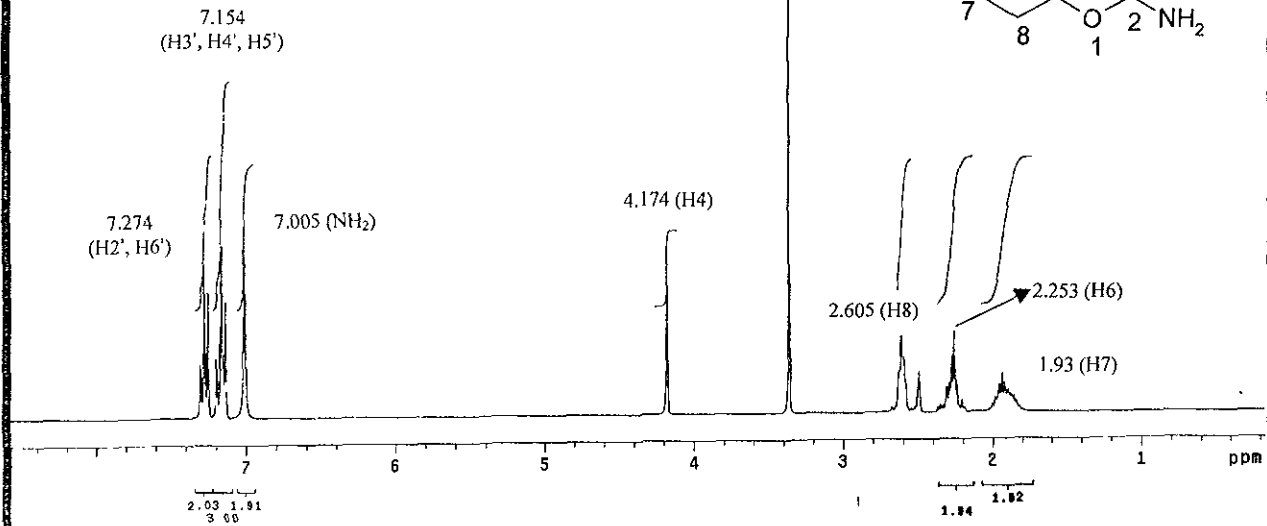
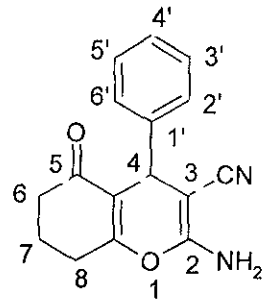
Temp: 118.8 deg C





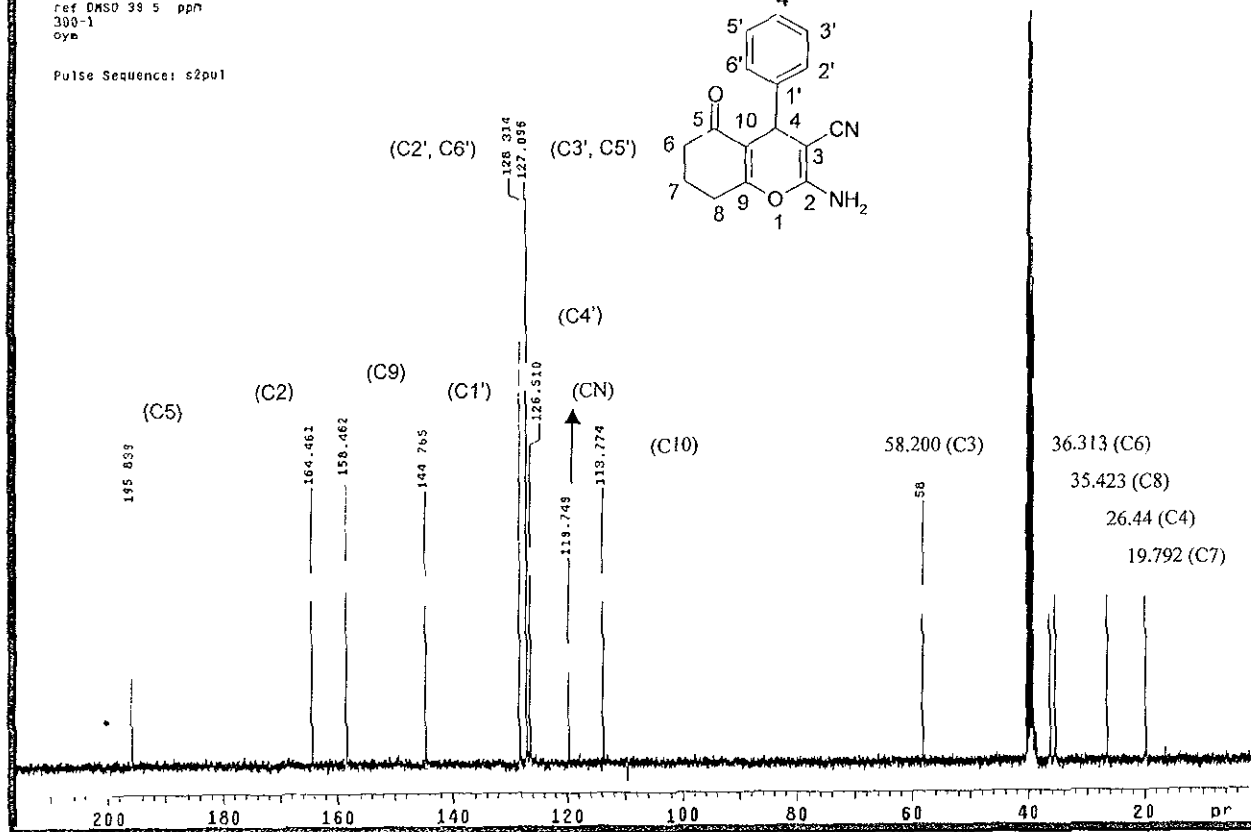
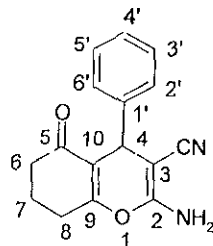
M. C. Glas Flores / Cristina Fonseca
MFC-1 / DMSO
H1 300.2 MHz
Ref DMSO 2.49 ppm
300-1
2ym

Pulse Sequence: s2pul



MCFC-1 / DMSO
C13 75.5 MHz
ref DMSO 39.5 ppm
300-1
oye

Pulse Sequence: s2pu1

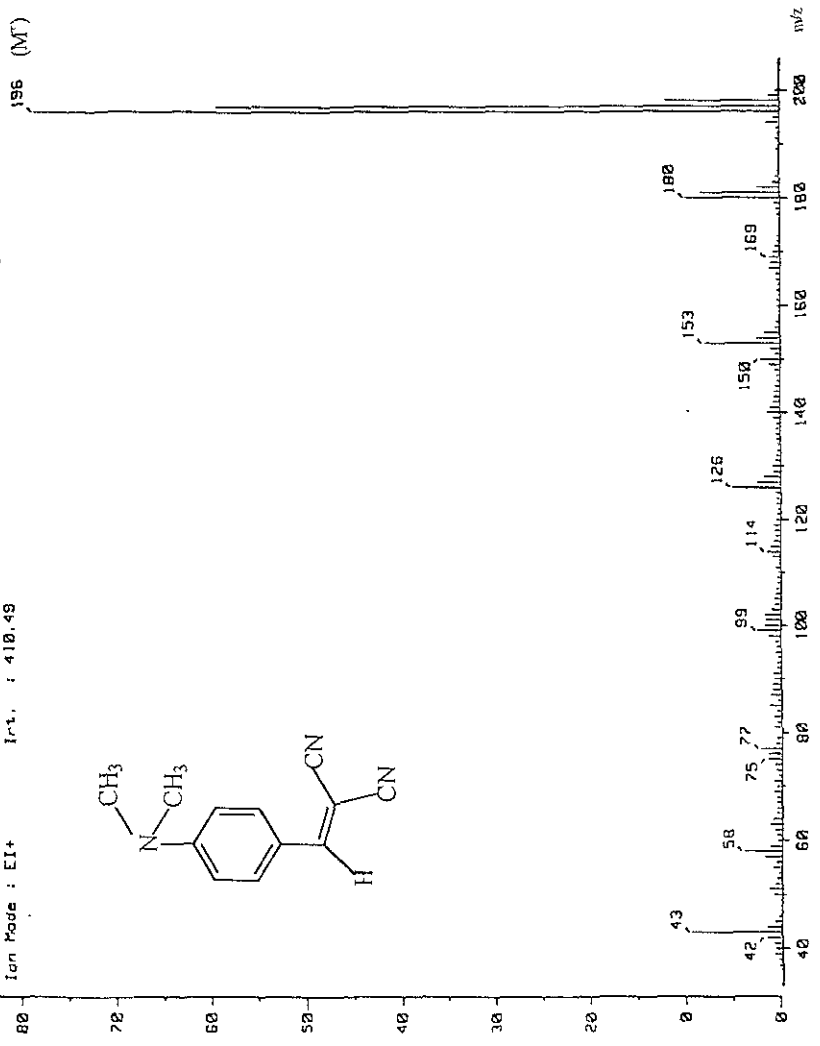
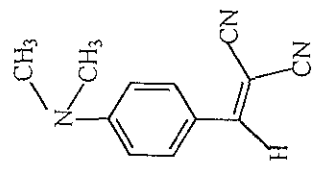


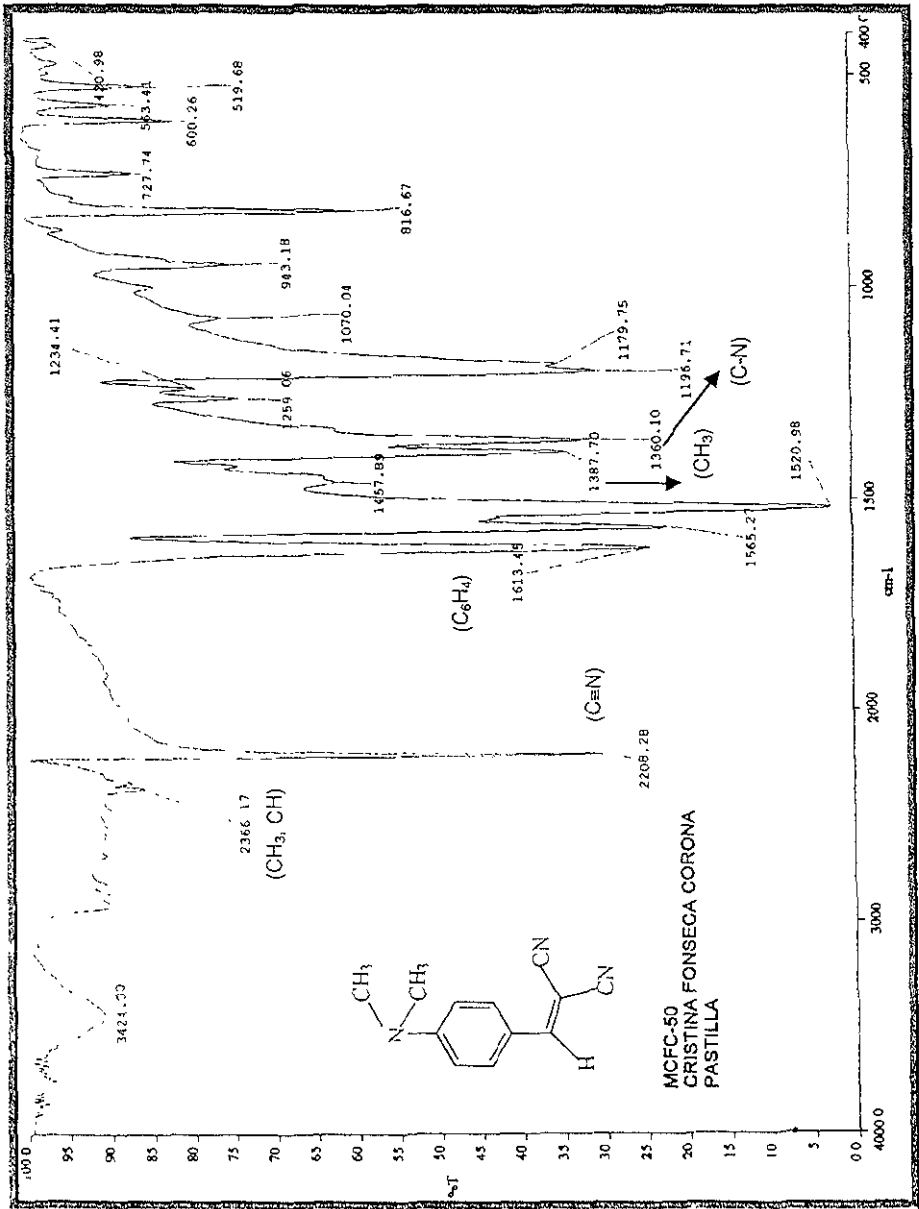
[Mass Spectrum]
RT : 0.35 min
Ion Mode : EI+

Scan# : (13, 16)
Int. : 410, 49

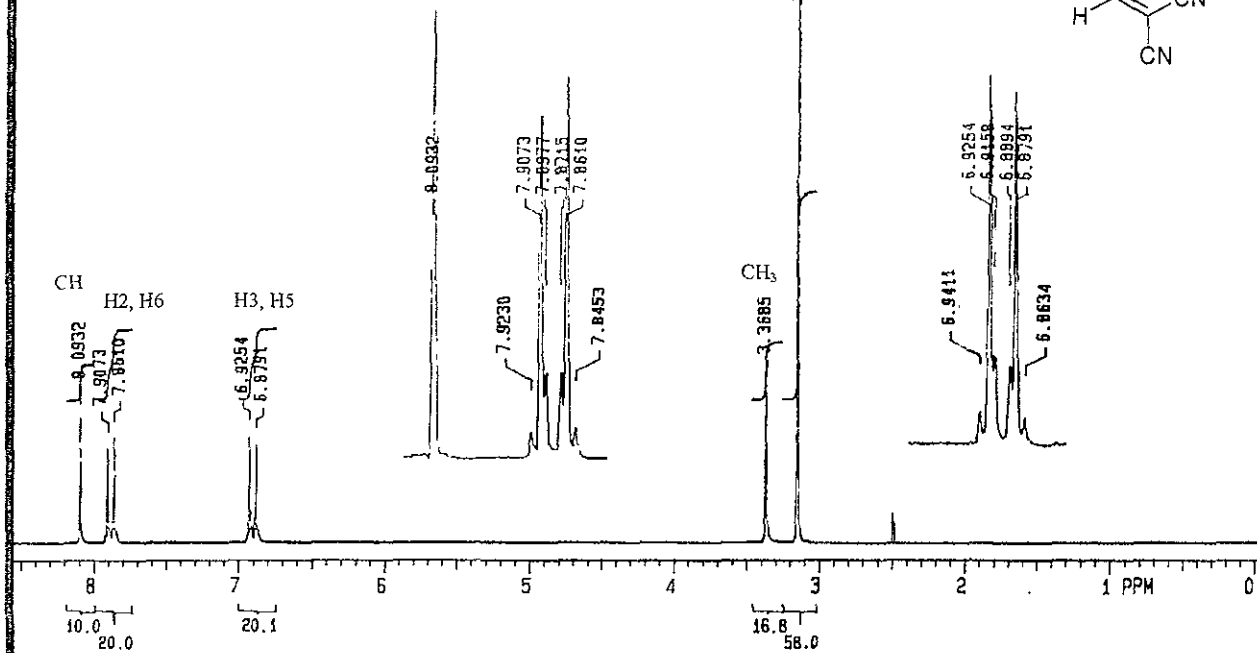
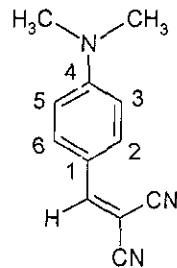
Temp : 22.4 deg.C

196 (M)

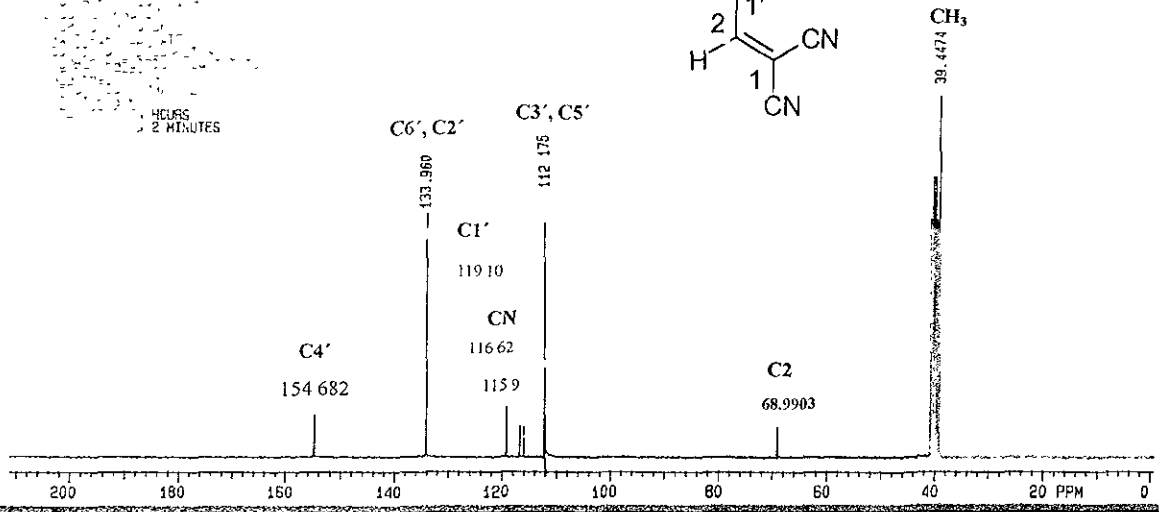
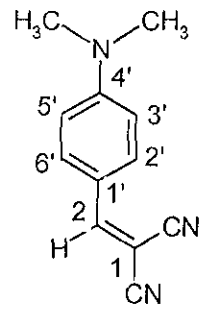
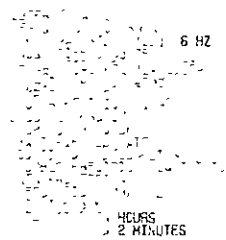


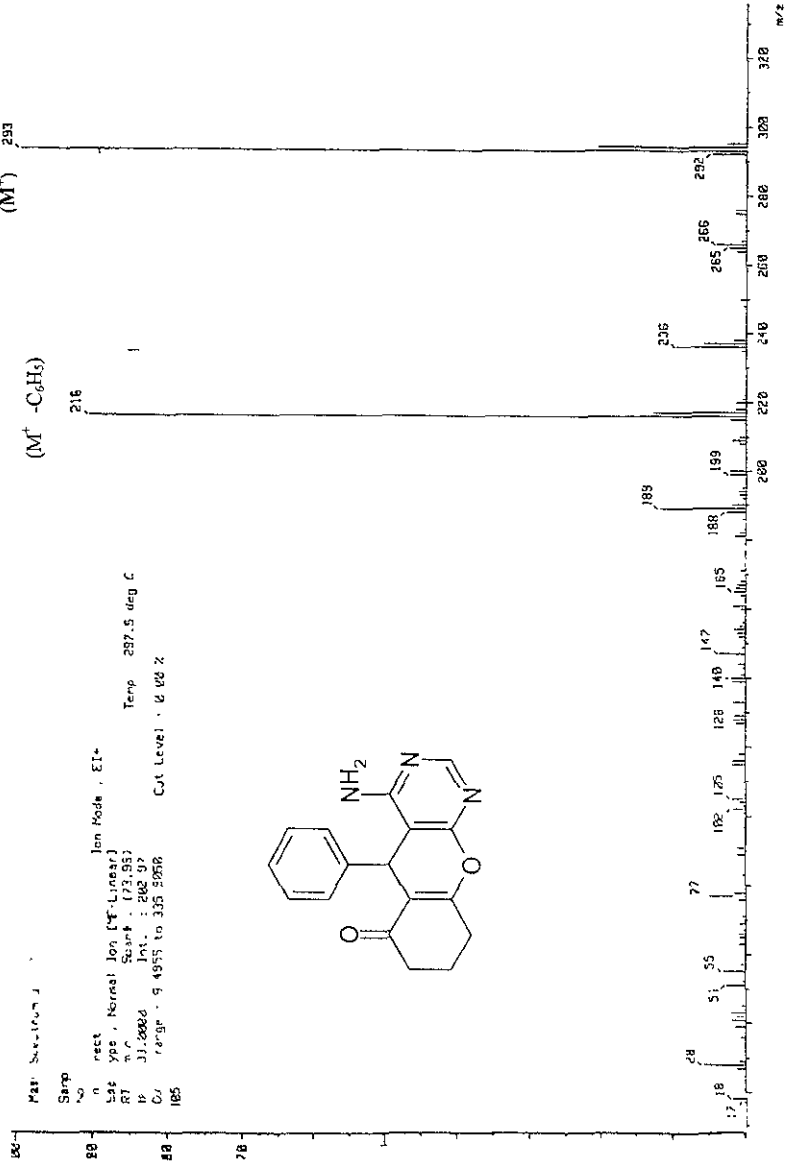


CRISTINA FONSECA C
EXP9 PULSE SEQUENCE S2PUL
DATE 01-11-98
SOLVENT DMSO
FILE HMC50

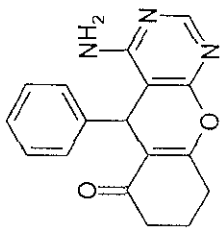


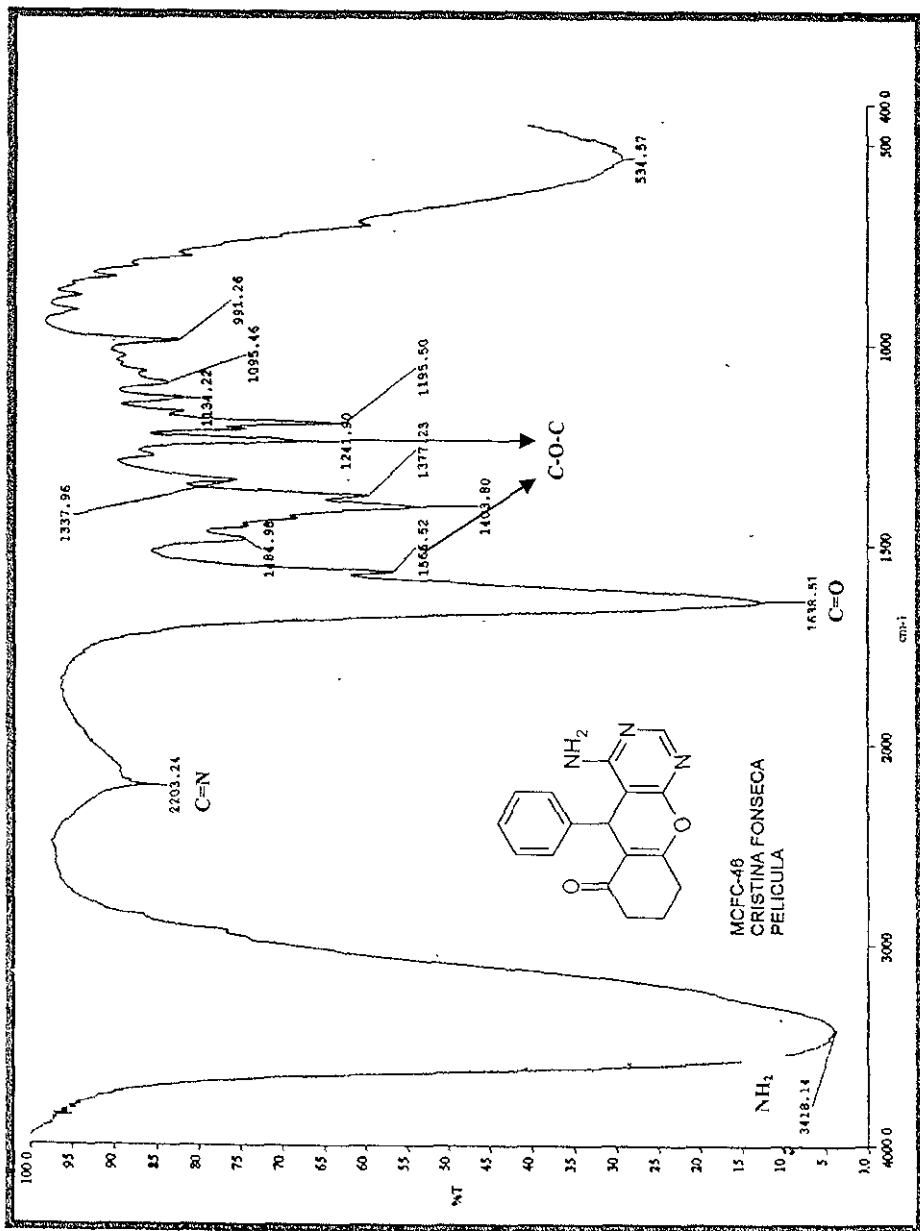
FY99 PULSE SEQUENCE S2PUL
DATE 01-11-98
SOLVENT DMSO
FILE F4C5D



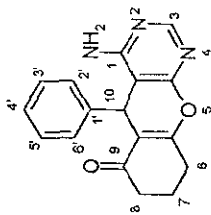


Mass Spectrum
 Sample No. 185
 Ion Mode: EI+
 Scan Type: Normal Ion (M+ Linear)
 RT: 7.13 min
 Sample: 173.857
 Inj.: 200.00
 Int.: 200.00
 Cx range: 9.4955 to 335.5956
 Cx Level: 0.00 X
 Temp: 297.5 deg C





5474 PULSE SEQUENCE: S2PUL
 5472 OF 35589
 SOLVENT: DMSO
 DATE: JUN-78
 TIME: 48



(H3', H4', H5')

7.2011

(H2', H6')

7.2538

(NH₂)

8.1953

(H3)

7.8371

(H10)

4.28

(H6)

2.6494

(H8)

2.266

(H7)

1.939

3.2454

0

1 PPM

2.4

37.4

38.1

40.7

48.2

49.4

49.4

49.4

49.4

49.4

49.4

49.4

49.4

49.4

49.4

49.4

49.4

49.4

49.4

49.4

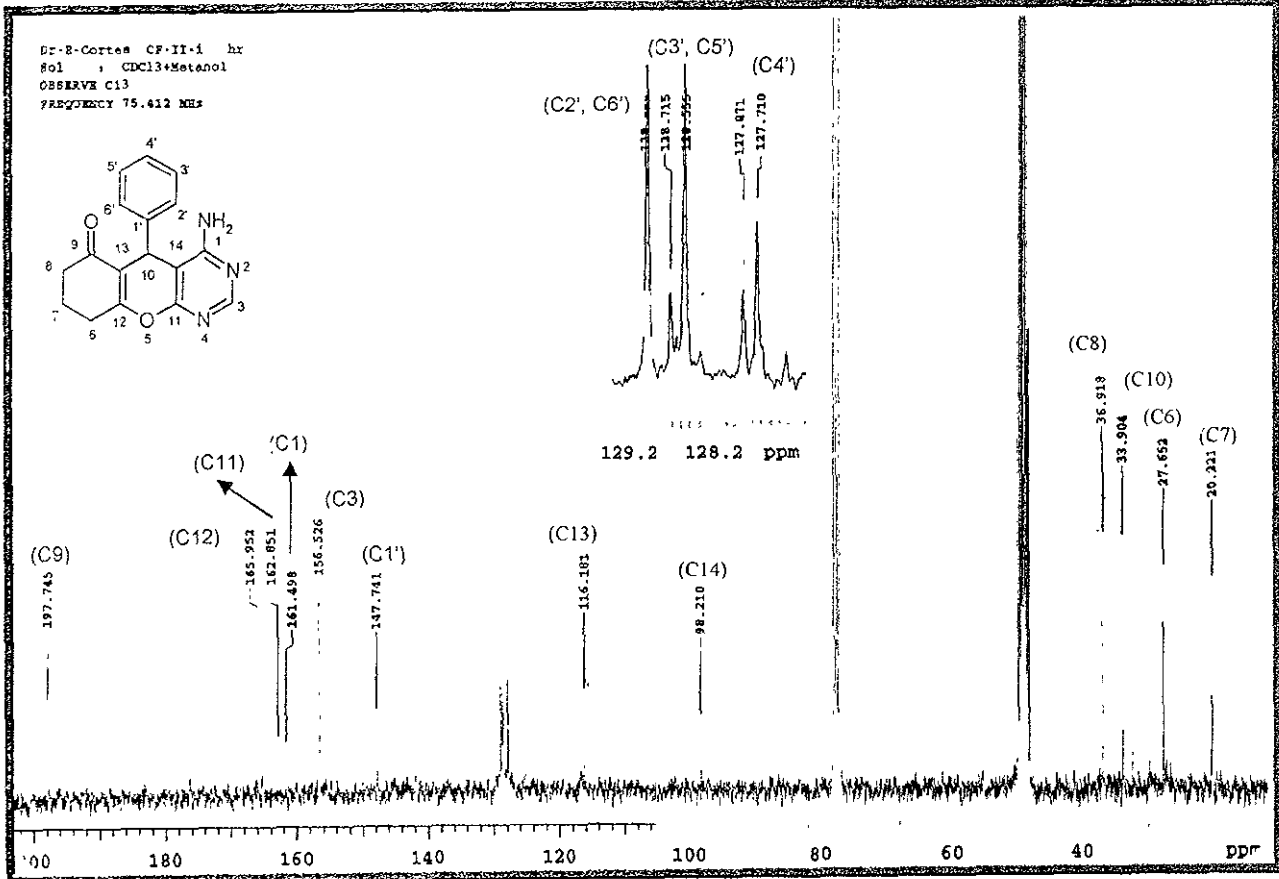
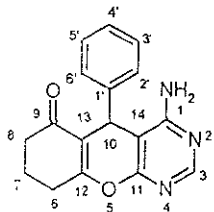
49.4

49.4

49.4

49.4

Dr-B-Cortea CF-II-1 hr
 Sol : CDCl₃+Methanol
 OBSERVE C13
 FREQUENCY 75.412 MHz



Bibliografia

- 1 Zayed, S.E.; Elmaged, E.I.A.; Metwally, S.A.; Elnagdi, M.H. *Collect. Czech. Chem. Commun.* (1991) **56**, 2175.
- 2 Migeon, H.; Fradet, A.; Madec, J.P.; Merechal, E., *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1995) **132** (9), 967.
- 3 Mohareb, Rafat Milad. *Gazz. Chim. Ital.* (1992) **122**(4), 147.
- 4 Erian, A. Wahba, Sherif, S. M.; Alassar, A.A.; Elkholly, Y.M. *Tetrahedron* (1994) **50** (6), 1877.
- 5 Gewalt, K.; Rehwald, M.; Eckert, K; Schäfer, H.; Gruner, M. *Monatsh.Chem.* (1995) **126** (6-7), 711.
- 6 Dell, Collin P.; Howe, Trevor J.; Prowse, Will G. *J. Heterocyclic Chem.*, (1994) **31**(4), 749.
- 7 Al-Etaibi, A., Al-Awadi, N.; Al-Omram, F ; Adbel-Khalik, M.; Mervat, M., Elnagdi, M.H *J. Chem. Res , Synop.* (1999) **1**, (4-5), 151.
- 8 Taylor, R C ; Mc Killop, A *The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and α -Aminonitriles*, Interscience. New York, 1970.

- 9 Cocco, M.T.; Congiu, C.; Maccioni, A.; Onnis, V. *J. Heterocyclic Chem.*, (1994) **31**(2), 329.
- 10 Cocco, M.T.; Congiu, C.; Maccioni, A.; Onnis V. *J. Heterocyclic Chem.*, (1993) **30**, 253.
- 11 Cocco, M.T.; Congiu, C.; Maccioni, A.; Onnis V. *Synthesis*. (1992) 371.
- 12 Cocco, M.T.; Congiu, C.; Onnis V. *Heterocycles* (1993) **36**(12), 2829.
- 13 Cocco, M.T.; Congiu, C.; Maccioni, A.; Onnis V. *J. Heterocyclic Chem.*, (1995) **32**, 1679.
- 14 Wamhoff, H. *Adv. Heterocyclic Chem.* (1985) **38**, 300.
- 15 Veronese A.C.; Callegari R.; Morelli C.F. *Tetrahedron*. (1995) **51**(45), 12277
- 16 Robinson, J. M.; Brent L. W.; Chau, Ch, Floyd, K. A., Gillham Sh. L. McMahan, T. L. Magda, D. J., Motycka, T.J.; Pack, M. J.; Roberts A. L.; Seally, L. A.; Simpson, Sh. L.; Smith, R. R.; Zalesny K. N. *J. Org. Chem.* (1992) **57**, 7352.

- 17 Quintela, J.M., Peinador, C.; Moreira, M. *Tetrahedron* (1995), **51**(20), 5901.
- 18 Ali Nada, A.; Mohamed, N. R., Gad, W.A.; Erian, A. W. *Egypt. J. Chem.* (2000) **43**(1), 99.
- 19 Martin-León, N.; Quinteiro, M.; Seoane, C.; Soto J.L. *Liebigs Ann. Chem*, 1990, 101.
- 20 M. Quinteiro; C. Seoane; J.L. Soto. *J. Heterocyclic Chem.*, (1978) **15**, 57
- 21 Kuthan, J. *Adv. Heterocyclic Chem.* (1983) **34**, 146.
- 22 Elderfield, R.C. *Heterocyclic Compounds*. Vol 6. John Wiley & Sons, 1957.
- 23 Hurst Derek T. *An Introduction to the Chemistry and Biochemistry of Pirimidines, Purines and Pteridines*. John Wiley & Sons, 1980
- 24 Boulton A J.; Mc Killop A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Vol 3. Pergamon Press. U. K. 1984
- 25 O' Callaghan, C N ; Conalty, M. L. *Proc. R. Ir. Acad. Sect B* 1983, 83
B (19), 24-9 *Chem Abstr* (1984) **100**, 1032 86 k

- 26 Armarego, W. L. F. *Fused Pyrimidines. Part I. Quinazolines.* Heterocyclic Compounds. Interscience Publishers. U. K., 1967.
- 27 Kuo, Sh. Ch.; Huang, L. J.; Nakamura, H.; *J. Med. Chem.* (1984) **27**, 539.
- 28 Senda, S; Fujimora, H; Izumi, H; Japan Patent 68 24, 193. *Chem. Abstr.* (1969) **70**, 78001r.
- 29 Boulton A. J.; Mc Killop A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry.* Vol. 1. Pergamon Press. U. K. 1984.
- 30 Lewitt, G. U.S. Patent 4, 339, 267 *Chem. Abstr.* (1983) **98**, 215602g.
- 31 Paterson, T. and Wood, H. C. S *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* (1972) 1051.
- 32 Wrigglesworth, R.; Inglis, W. D., Livingstone, D. B.; Suckling, C. J.; Wood, H. C. S *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* (1984) 959.
- 33 Brown, D.J.; Evans, R. F.; Cowden, W. B.; Fenn, M. D. *The Pyrimidines* Heterocyclic Compounds. Vol. 52. Wiley Interscience. U. S. A., 1994.
- 34 Lutz F. Titze. *Chem Rev.* (1996) **96**, 115.

- 35 Corson, B.B.; Stoughton, R. W. *Journal Am. Chem.* 1928, **50**, 2825.
- 36 Porcari, A. R. and Townsend, L. B. *Synth. Commun.* (1998), **28** (20), 3835.
- 37 Chowdhury, A.K. Dutta; Sarkar Mili; Chowdhury S.Roy; Mahalanabis, Kumar K.. *Synth. Commun.* (1996), **26** (22), 4233.
- 38 Charvat, T.; Potacek, M.; Marek, J. *Monatsh.Chem.* (1995), **126** (3), 333.
- 39 Majumdar, K.C.; Das, U. *Synth. Commun* (1997), **27**(22), 4013.
- 40 Zoorob, H.H; Abou Elzahab, M.; Abdel-Mogib, M.M.; Ismail, M.A; Abdel-Hamid M. *Arzeim-Forsch* (1997), **47**(8), 958.
- 41 Ahuwalia, V K., Das, Umashankar; Kumar, Rakesh. *Indian J. Chem.;* Sect. B: Org.Chem-Ind. Med.Chem. (1996), **35B**(7), 673.
- 42 Votochnourkr.Univ , Luhansk, Ukraine. *Ukr. Khim. Zh* (1995), **61** (9-10) 119.

43 Madruga, C.C.; Clerici, E.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem* (1995), **32**(3), 735

44 Ogawa, Y.; Sungano, S.; Watanabe, K.; Morita Y.; Yakamoto, Y. *Annu. Rep. Tohoku Coll. Pharm* (1994), **41**, 41.

45 Ahluwalia, V.; Grag, V.K.; Danhiya, A.; Alauddin, M.D. *Indian J.Chem, Sect.B: Org. Chem. Ind. Med. Chem.* (1995), **34B** (1) 51.

46 Ahluwalia, V.K.; Sharma, M. K.; Sharma, R. *Indian J.Chem, Sect.B: Org. Chem. Ind. Med. Chem.* (1993), **32B** (12) 1272.

47 Fujita, H., Antoku, F.; Fujimora, N.; Iwai, K.; Tanaka, H.; Kawakami, H. PCT Int. Appl WO 0012, 487 (Cl. CO7D239148), 9 Mar 2000, J.P. Appl 1998, 253, 506, 8 Sep 1998.

48 Ahluwalia, V.K.; Aggarwal, R.; Kumar, R. *Indian J.Chem, Sect.B: Org. Chem Ind. Med Chem* (1993), **32B**, 963.

49 Zhuo, J.C.; Wyler, H *Helv. Chim. Acta* (1993), **76** (5), 19916.

50 Elmorsy, S S , Kandeel, E.M ; Habib, O M O.; Eltantawy, M.A *Indian Heterocycl Chem* (1993), **3** (1). 15

51 Fadd A, A.; Hanna, M. A.; Girges, M. M.; *Chem. Pap.* (1992), **46** (4), 244.

52 Ahluwalia, V.K.; Kumar, R.; Aggawal, Renu. *Org. Prep. Proced. Int*
(1992), **24** (6), 375.

53 Goerlitzer, Klaus; Boventer, Kristin. *Arch. Pharm* (1992), **325** (5), 291.

54 Ahluwalia, Vinodk K.; Sharma, Mukesh, K.; Sharma, Rashmi. *Indian J.Chem, Sect.B: Org. Chem. Ind. Med. Chem.* (1991), **30B** (10) 978.

55 El-Hossini, M.S. Fadda, A. A.; Khodeir, M.N. *Indian J.Chem, Sect.B: Org. Chem. Ind. Med. Chem.* (1991), **30B** (1) 25.

56 Fadda, A.A.; Hassan, H.M. *Indian J.Chem, Sect.B: Org. Chem. Ind. Med Chem.* (1991), **29B** (11) 1020.

57 Abdel-Latif, Fathy Fahim. *Indian J. Chem., Sect B.* (1991) **30B** (3), 363.

58 Ahulwalia, V.K.; Batla, R.; Khurana, A., Kumar, R. *Indian J. Chem., Sect B* (1990) **29B** (12), 1141

59 Wada, A.; Kantomo, S. *J. Heterocycl. Chem.* (1990), **27**(7), 1899

60 Ornik, B.; Cadez, Z.; Stanovik, B.; Tisler, M.; *J. Heterocycl. Chem.* (1990) **27**(4), 1021.

61 Marchalin, S.; Ilavsky, D.; Bruncko, M. *Montash.Chem.* (1989) **120** (12), 1159

62 Ahuwalia, V.K.; Aggar, R.; Alauddin, M.; Gill, G.; Khanduri, Ch. H. *Heterocycles* (1990) **31** (1), 129.

63 Riad, B. Y.; Asan, Sanaa M. *Sulfur Lett.* (1989), **10** (1-2), 1.

64 Sánchez A.; Qujano, L., Melguizo, M., Noguerras, M.; *Montash. Chem.* (1989), **120** (12) 1119.

65 Ahuwalia, V.K.; Kumar, R.; Alauddin, M.; Khanduri, C.H.; Mallika, N. *Synth Común.* (1990), **20** (9), 1265.

66 Ahuwalia, V.K ; Kumar, R.; Khurana, A.; Bhatia, R.; *Tetrahedron* (1990) **46** (11) 3953.

67 Spada, M R.; Klein, R.S.; Otter, B.A. *J.Heterocycl. Chem* (1989) **26** (6), 1851

- 68 Stanovik, B.; Svetle, J.; Tisler, M. *J.Heterocycl. Chem.* (1989) **26** (5), 1273.
- 69 Marchalin, S.; Pavlinkova, F.; Ilavsky, D. *Collect. Czech. Chem. Commun.* (1989) **54** (5), 1336
- 70 Majumdar, K.C ; Das, U. *J Chem. Res., Synop.* (1997) **(9)**, 309.
- 71 Majumdar, K.C ; Das, U. *J Org. Chem.* (1998) **63** (26), 9997.
- 72 Toplak, R.; Svete, J. Stanovik, B.; Grdadolnik, S.G. *J.Heterocycl. Chem.* (1999) **36** (1), 225.
- 73 Yavari, I.; Maghsoodlou, M.T.; *J. Chem. Res. Synop.* (1998), **7**, 386.
- 74 Akama, T.; Miyata, M ; Ishida, H.A.S ; Gomi, K.; Saito, H.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 10 287, 678 [98 287, 678] (Cl. C07 D491/052), 27 Oct 1998, Appl. 97/ 93, 446, 11 Apr 1997.
- 75 Thompson, Craig Michel. *Diss. Abstr. Int.*, B (2000) **61**(1), 295.
- 76 Raslan, M. A , Sayed, S M., Khalil, M A., Farag, A M. *Heteroat. Chem.* (2000), **11** (2), 94

- 77 Al-Zaydi, K. M., Al-Shiekh, M. A. A.; Afees, E. A. *J. Chem. Res., Synop* (2000), **1**(13-15), 173.
- 78 Kim, J.; Kim, S, Y; Moore, J. A.; Mason, J. F. *Polym. J. (Tokyo)* (2000), **32**(1), 57.
- 79 Katritzky, A. R.; Deniseko, A.; Arend, M. *J. Org. Chem.* (1999), **64**(16), 6076.
- 80 Quintela, J. M.; Peinador, C.; Moreira, M. J.; Álvarez-Sarandes, R. *Recent Res. Dev. Org Chem.* (1998), **2**(Pt. 2), 409.
- 81 Kim, J. ; Lee, S. Y.; Han, B.J. *Korea Polym. J.* (1999), **7**(2), 73.
- 82 Dawood, K. M.; Farag, A. M.; Kandeel, Z. E. *Egypt. J. Chem. Res., Synop.* (1999), **2** (88-89), 537.
- 83 Semioshkin, A. A ; Inyushin, S. G ; Artemo, V. A.; Petrovskii, P. V., Bregadzea, V. I. *Russ. Chem. Bull.* (1998), **47**(9), 1778.
- 84 Thompson, C. M ; Moore, J. A.; Lehman, S. E. *Polym. Prepr. (Am. Chem Soc, Div. Polym Chem.)* (1998), **39**(2), 498.

85 Dawood, K. M.; Kandeel, Z. E.; Farag, A. M. *Egypt J Chem. Res., Synop.* (1998), **4**, 208.

86 Park, W.; Kil, D.; Gong, M. *Bull. Korean Chem. Soc.* (1998), **19**(3), 291.

87 Moore, J. A.; Kaur, S. *Macromolecules* (1997), **30**(23), 7086.

88 Emam, H. A.; Hassan, S. M.; El- Maghraby, A. A. *J. Serb. Chem. Soc.* (1997), **62**(7), 541.

89 Kim, J., Han, B. J.; Choi, K.; Suh, D. H., Hong, Y. *Korea Polym. J.* (1977), **5**(1), 33.

90 Kim, J.; Gong, M. *Bull. Korean Chem. Soc.* (1997), **18**(3), 328.