

00550

10

UNAM
POSGRADO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUIMICAS

**Síntesis de 1,3-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-
dionas sustituidas empleando un sistema
catalítico acuoso.**

T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS
P R E S E N T A
QFB ISRAEL FLORES GARCIA



TUTOR. Dr. Noé Rosas Espinosa

2003

A

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM en formato electrónico e impreso el
1 de mi trabajo recepcional.

El presente trabajo fue realizado en el
Departamento de Química Inorgánica del
Instituto de Química de la Universidad
Nacional Autónoma de México, bajo la
dirección del Dr. Noé Rosas E. Y fue
apoyado por el CONACYT y la DGEF.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso
contenido de mi trabajo recepcional

NOMBRE: Flores García
Israel

FECHA: 03 febrero 2003

FIRMA: ~~X~~

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B

ÍNDICE

Capítulo	Pág.
1. ÍNDICE	1
2. ABREVIATURAS	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. ANTECEDENTES	5
5. OBJETIVO	9
6. DESARROLLO EXPERIMENTAL	10
6.1. Aspectos principales	10
6.2. Síntesis de α -alquinilcetonas	11
6.3. Preparación del sistema catalítico	11
6.4. Síntesis de 2,3-dimetilpirido[2,3- d]pirimidin-2,4-dionas	12
6.5. Análisis espectroscópico de α -alquinilcetonas	13
6.6. Análisis espectroscópico de 2,3-dimetilpirido[2,3- d]pirimidin-2,4-dionas	18
7. ANALISIS DE RESULTADOS	23
7.1. Caracterización de α -alquinilcetonas	27
7.2. Caracterización de 2,3-dimetilpirido[2,3- d]pirimidin-2,4-dionas	28
8. CONCLUSIONES	29
9. REFERENCIAS	30
10. ANEXOS	31
10.1. Espectroscopia de Infrarrojo	31
10.1.1. α -alquinilcetonas	31
10.1.2. 2,3-dimetilpirido[2,3- d]pirimidin-2,4-dionas	32
10.2. Espectrometría de masas	34
10.2.1. α -alquinilcetonas	34
10.2.2. 2,3-dimetilpirido[2,3- d]pirimidin-2,4-dionas	35
10.3. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C	37
10.3.1. α -alquinilcetonas	37
10.3.2. 2,3-dimetilpirido[2,3- d]pirimidin-2,4-dionas	40
10.4. Difracción de Rayos-X	43

ABREVIATURAS

mg	Miligramo
mL	Mililitro
mmol	Milimol
N	Concentración Normal
ppm	Partes por millón
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
UV	Ultravioleta
RMN	Resonancia magnética nuclear
EM	Espectrometría de masas
CCF	Cromatografía de capa fina
IE	Impacto electrónico
M ⁺	Ión molecular
m/z	Relación masa carga
δ	Desplazamiento químico
ω	Intervalo de barrido
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
hex	<i>n</i> -hexano
AcOEt	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
N ₂	Nitrógeno molecular
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio anhidro
KCN	Cianuro de potasio
Ni(CN) ₂	Cianuro de níquel
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butilitio
THF	Tetrahidrofurano
CO	Monóxido de carbono

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La inserción de una molécula pequeña, como el monóxido de carbono, hidrógeno y grupos ciano, en sustratos insaturados, es un proceso importante en la síntesis de aldehídos, cetonas, ácidos, lactamas, lactonas y otros compuestos orgánicos de interés general, tanto a nivel laboratorio como industrial. Generalmente el sustrato insaturado es inerte en condiciones normales de reacción, es decir presión atmosférica y temperatura ambiente y se requiere su activación por algún catalizador órgano metálico o de coordinación en donde el metal es de transición. A estas reacciones se les denomina de manera general procesos de carbonilación, hidrogenación y cianación catalítica homogénea y respectivamente la reacción se lleva a cabo en una sola fase sólida o gaseosa, normalmente en síntesis orgánica se utiliza la fase líquida como medio homogéneo^{1,2,3}.

El problema que se ha venido presentando en los procesos catalíticos homogéneos, es la utilización de disolventes orgánicos como fase líquida, en donde van disueltos los reactivos y el catalizador⁴.

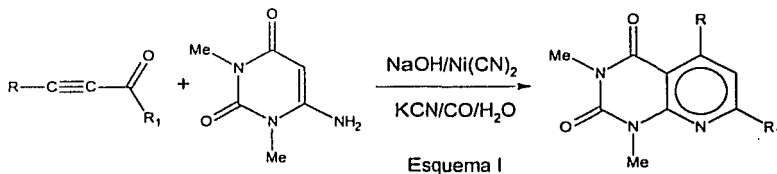
En los últimos años, se ha venido implementando la utilización de agua como disolvente en catálisis homogénea para eliminar los inconvenientes que presentan los procesos homogéneos, cuando se usan disolventes orgánicos. Las investigaciones efectuadas se han enfocado al desarrollo de nuevos catalizadores solubles en agua y técnicas eficientes que permitan obtener de una manera sencilla, práctica y eficiente los productos deseados. La utilización del agua en catálisis presenta las siguientes ventajas:

1. Elimina el uso de disolventes polares apróticos (DMSO, DMF, HMPA, etc.).
2. Se evita la desactivación del catalizador.
3. El aislamiento de los productos ya que generalmente son insolubles en agua.
4. Las condiciones de reacción son más suaves y los rendimientos de los productos más altos.

5. Las reacciones secundarias pueden ser eliminadas o reducidas.

Recientemente, un grupo de investigación en el Instituto de Química de la UNAM ha realizado con éxito reacciones de carbonilación, utilizando técnicas de catálisis por transferencia de fase con $\text{Ni}(\text{CN})_2$ como precursor. Posteriormente, se implementó y desarrollaron nuevas técnicas que permitieron llevar a cabo la síntesis de γ -hidroxilactonas y de γ -hidroxilactamas por carbonilación e hidrocianación catalítica directa de α -alquilacetonas en un sistema catalítico monofásico acuoso de $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{CO}/\text{NaOH}$ en condiciones suaves de reacción, obteniendo resultados sobresalientes^{5,6}. Asimismo, se implementó ésta misma técnica para realizar condensaciones y heterociclizaciones y así obtener heterociclos polifuncionales de gran importancia en la industria farmacéutica^{7,8}.

El presente trabajo da a conocer la síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidin-dionas por interacción de diversas α -alquilacetonas con un derivado de uracilo, empleando el mismo sistema catalítico, de acuerdo a la reacción que se presenta en el esquema I.

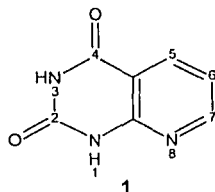


R = Me, Et, Pro R₁ = Ph, *n*-Bu, Me₃Si

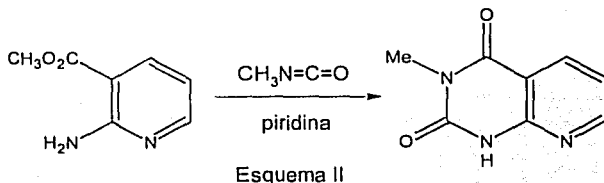
ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

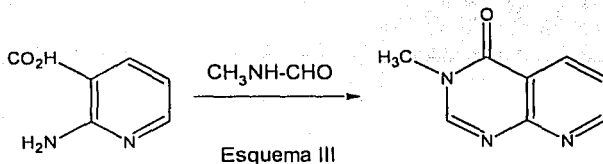
Las 1,3-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-dionas pertenecen a una familia de compuestos heterociclicos, cuya estructura general es pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-dionas (1), las cuales están dentro de un número de compuestos biológicamente activos que comprende antitumorales, antibacteriales y anticonvulsivos⁹.



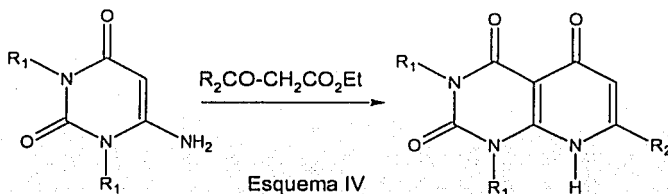
Algunos de los métodos de preparación, hasta ahora reportados, comprenden los publicados por Capuano *et al.*¹⁰, quienes propone la síntesis de la 3-metil-2,4-dioxo[2,3-*d*]pirimidina (Esquema II), por reflujo del 2-aminonicotinato de metilo con isocianato de metilo en piridina obteniendo un rendimiento de alrededor del 70%.



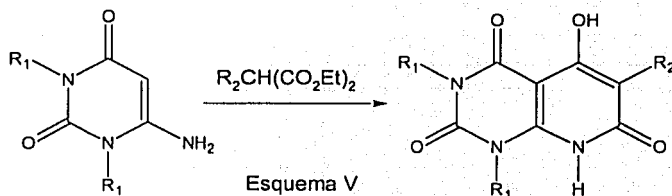
Un método similar se realiza mediante la condensación del ácido 2-aminonicotínico con *N*-Metilformamida, para obtener la 3-Metil-4-oxopirido[2,3-*d*]pirimidina (Esquema III) como producto principal.



Recientemente, se publicó la preparación de 1,3-dialquil(7-aril, fenil)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4,5-trionas-7-sustituidas (Esquema IV); a partir de la reacción de 1,3-dialquil-6-aminouracilo y bencilacetato de etilo en difeniliter¹¹. Cuando se emplea algún derivado del ester malónico, en lugar de acetato de etilo a 220 °C, se obtiene como producto principal las 1,3-dialquil-5-hidroxipirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4,7-trionas-6-sustituidas¹² (Esquema V).

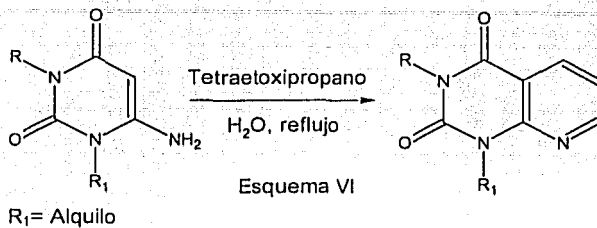


R₁= Alquilo R₂= aril, fenil



R₁= Alquilo R₂= alquilo, aril

La propuesta de Pfeleiderer⁸, para la síntesis de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-dionas (esquema VI) consiste en la reacción de condensación entre 6-aminouracilos y tetraetoxipropano.



La reacción de hidrocianación catalizada por níquel es bien conocida^{2,6} y constituye una de las mejores aplicaciones industriales de la catálisis homogénea de las últimas décadas; en muchos de los casos es a través de la adición de HCN en presencia de complejos Ni(0).

El uso de Ni(CN)₂ como precursor para reacciones de carbonilación de una variedad de sustratos por aniones de níquel cero-valente, siendo algunos de estos sustratos las α -alquinilcetonas, que en presencia de un exceso de iones cianuro dan 5-hidroxi-3-pirrolin-2-onas como único producto y con altos rendimientos^{6,15,16} (esquema VII).

Este sistema catalítico aniónico reemplaza ventajosamente al tetracarbonil níquel (Ni(CO)₄) en reacciones de carbonilación catalizadas, principalmente por su baja volatilidad y facilidad de su manejo². Las especies activas son producidas posteriormente al ataque de un grupo ciano, lo que lleva a la pérdida de ácido carbámico y a la reducción del níquel a valencia cero. Se cree que el papel del CO en ésta etapa es la estabilización del complejo aniónico Ni(0) (esquema VIII).

OBJETIVO

JUSTIFICACIÓN

Después de evaluar los diferentes métodos para la síntesis de 1,3-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-dionas, en el presente trabajo se propone su preparación en sistemas acuoso-alcálinos y bajo condiciones suaves de reacción, empleando un catalizador de níquel y con elevados rendimientos. Con la finalidad de contribuir a la preparación de estos compuestos de interés, por métodos más simples y limpios, y eliminando el empleo de sistemas orgánicos como disolventes.

OBJETIVO

Realizar la síntesis de derivados de 2,3-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidinas empleando α -alquilcetonas como sustrato en un sistema catalítico acuoso homogéneo de níquel.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Aspectos principales

Los reactivos empleados en este proyecto son comerciales y se usaron con ulterior purificación; el THF anhidro se obtuvo por tratamiento previo con sodio en presencia de benzofenona como indicador. En los casos requeridos, se empleó equipo Schlenk y una línea mixta de vacío- N_2 .

El grado de avance de las reacciones se determinó mediante CCF empleando una lámpara de UV o cámara de yodo como revelador.

El análisis de las muestras de reacción se llevó a cabo en un cromatógrafo de gases Hewlet Packard 5890 equipado con un detector de ionización y columna HP 225 (10 m x 0.53 mm), usando nitrógeno como gas transportador a una velocidad de flujo de 2 mL/min; el programa utilizado fue: 30 °C (3 min), 10°C (7 min) hasta 180 °C (10 min).

Los espectros en el IR se realizaron en un equipo Nicolet FT 5SX ó Nicolet Magna FX 750, por medio de las técnicas de disolución en $CHCl_3$ en celdas de NaBr (para las alquilnicetonas) o película (derivados de piridina).

Los espectros de masas se adquirieron en un equipo Jeol JMS-AX505 HA mediante la técnica de impacto electrónico (70eV).

Los espectros de RMN de 1H y ^{13}C se obtuvieron en un equipo Jeol Eclipse LA300 (a 300 y 75 MHz respectivamente). Se empleó $CDCl_3$ como disolvente, y como referencia interna $(CH_3)_4Si$ a 25°C. Los desplazamientos químicos δ de las señales se dan en ppm y la multiplicidad se indica por las siguientes abreviaturas: s, d, t, c, q, sex y m; que corresponden a: simple, doble, triple, cuádruple, quíntuple, séxtuple y múltiple, respectivamente.

El difractograma de rayos-x se determinó en un difractor Siemens P₃/F con radiación de Cu K α ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) y monocromador de grafito, usando una velocidad variable de barrido en un intervalo de 4.00 a 29.30 °/min y un intervalo de barrido (ω) 0.12° a 293K. La estructura fue determinada por métodos directos y refinada mediante mínimos cuadrados por matriz total usando el programa SHELXTL PLUS/PC. El refinamiento de todos los átomos (excluyendo los de hidrógeno) se realizó anisotrópicamente. Los átomos de hidrógeno enlazados a los átomos de carbono fueron incluidos con contribuciones fijas, la función minimizada fue $\Sigma w(F_o - F_c)^2$, donde $w^{-1} = \alpha^2(F) + 0.0020F^2$, dando como resultado R = 9.05 %, $R_w = 9.93 \%$ y S = 1.51 con 801 ($F > 4.0\alpha(F)$) reflexiones utilizadas.

Síntesis de α -alquilcetonas

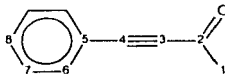
A una solución del alquino correspondiente (30 mmol) en THF (30 mL) a -78°C (baño hielo seco-acetona), se le adicionó lentamente *n*-BuLi (30 mmol) en hexano, manteniendo una atmósfera de nitrógeno y agitación durante todo el tiempo de reacción. Posterior a los 45 min, se adicionó gota a gota $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (30 mmol). Después de 15 min, se adicionó el anhídrido correspondiente (45 mmol) en THF (10 mL), previamente secado sobre Na_2SO_4 y preenfriado a -78°C . La reacción se continuó por 15 min a -78°C y, en seguida, se adicionó NaOH (50 mL, 2N) y se llevó a temperatura ambiente, se extrajo con éter etílico (3 x 30 mL). La fase etérea se lavó con agua, seco sobre Na_2SO_4 anhidro y filtró¹⁵, se concentró por destilación en rotavapor. El aceite resultante se purificó por cromatografía de columna (90:10, hex:AcOEt). Los productos fueron caracterizados por RMN de ^1H y ^{13}C , IR y EM.

Preparación del sistema catalítico

Una solución de NaOH 5N (25 mL) se burbujeó con CO, a temperatura ambiente, durante 30 min. A esta solución se adicionaron 2 mmol de $\text{Ni}(\text{CN})_2$ y se mantuvo en agitación bajo atmósfera de CO por 20 h, resultando una solución color amarillo claro. Posteriormente se adicionaron 15 mmoles de KCN, resultando una solución naranja que se mantiene en agitación y atmósfera de CO por 20 min.

Síntesis de 1,3-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-dionas 5,7-disustituídas.

Después de 20 min de agitación de la solución anterior, se adicionó 2 mmol de 6-amino-1,3-dimetiluracilo y, posteriormente, la correspondiente α -alquinilcetona (2 mmol). La evolución de la reacción fue seguida por CCF. Al final la mezcla de reacción, se neutralizó con HCl conc. y extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). El extracto se concentró después de secar sobre Na_2SO_4 anhidro y se purificó por cromatografía de columna (90:10, hex:AcOet). Los productos puros fueron caracterizados por RMN, IR, EM y Difracción de rayos-x.

ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LAS α -ALQUINILCETONAS4-Fenil-3-butin-2-ona (1)

Aceite incoloro, PM 144, $C_{10}H_8O$.

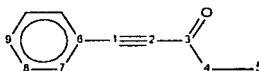
EM (IE), m/z (%) 144 (M^+ , 88), 129 (100).

IRv (cm^{-1}): 2202 ($C\equiv C$), 1675 ($C=O$).

RMN 1H δ (ppm): 7.5 (5H, m, H_{ar}), 2.36 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C δ (ppm): 184.7 (C_2), 133.1 (C_6), 130.8 (C_7), 128.7 (C_8), 119.9 (C_5), 90.4 (C_3),

88.3 (C_4), 32.8 (C_1).

1-Fenil-1-pentin-3-ona (2)

Aceite ámbar, PM 158, $C_{11}H_{10}O$.

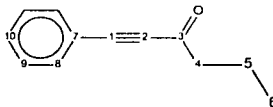
EM (IE), m/z (%) 158 (M^+ , 63), 129 (100).

IRv (cm^{-1}): 2200 ($C\equiv C$), 1674 ($C=O$).

RMN 1H δ (ppm): 7.5 (5H, m, H_{ar}), 2.59 (2H, c, CH_2), 1.19 (3H, t, CH_3).

RMN ^{13}C δ (ppm): 188.2 (C_3), 132.9 (C_7), 131.6 (C_8), 128.3 (C_9), 120.0 (C_6), 90.5

(C_2), 88.3 (C_1), 38.5 (C_4), 8.4 (C_5).

1-Fenil-1-hexin-3-ona (3)

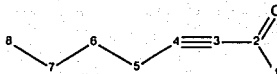
Aceite ámbar, PM 172, C₁₂H₁₂O.

EM (IE), *m/z* (%) 172(M⁺, 13), 129(100).

IRv (cm⁻¹): 2202 (C≡C), 1673 (C=O).

RMN ¹H δ (ppm): 7.5 (5H, m, H_{ar}), 2.65 (2H, t, CH₂), 1.71 (2H, sex, CH₂), 0.96 (3H, t, CH₃).

RMN ¹³C δ (ppm): 188.3 (C₃), 133.1 (C₈), 130.1 (C₉), 128.7 (C₁₀), 120.0 (C₇), 91.1 (C₂), 88.0 (C₁), 47.4 (C₄), 17.7 (C₅) 13.6 (C₆).

3-Octin-2-ona (4)

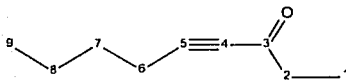
Aceite ámbar, PM 124, C₈H₁₂O.

EM (IE), *m/z* (%) 124(M⁺, 10), 109(100).

IRv (cm⁻¹): 2211 (C≡C), 1677 (C=O).

RMN ¹H δ (ppm): 2.31 (2H, t, H₅), 2.27 (3H, s, H₁), 1.48 (2H, q, H₆), 1.35 (2H, q, H₇), 0.86 (3H, t, H₈)

RMN ¹³C δ (ppm): 185.2 (C₂), 94.0 (C₃), 81.4 (C₄), 32.7 (C₁), 29.7 (C₅), 21.9 (C₆), 18.6 (C₇), 13.4 (C₈).

4-Nonin-3-ona (5)

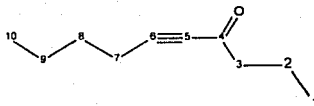
Aceite ámbar, PM 138, C₉H₁₄O.

EM (IE), *m/z* (%) 138(M⁺,30), 129(100).

IR_v (cm⁻¹): 2211 (C≡C), 1677 (C=O).

RMN ¹H δ (ppm): 2.49 (2H, c, H₂), 2.31 (2H, t, H₆), 1.49 (2H, q, H₇), 1.36 (2H, sex, H₈), 1.05 (3H, t, H₁), 0.87 (3H, t, H₉)

RMN ¹³C δ (ppm): 188.8 (C₃), 94.3 (C₄), 80.7 (C₅), 38.8 (C₂), 29.7 (C₆), 21.9 (C₇), 18.6 (C₈), 13.5 (C₉), 8.1 (C₁).

5-Decin-4-ona (6)

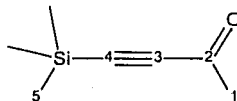
Aceite ámbar, PM 152, C₁₀H₁₆O.

EM (IE), *m/z* (%) 152(M⁺,7), 109(100).

IR_v (cm⁻¹): 2212 (C≡C), 1676 (C=O).

RMN ¹H δ (ppm): 2.44 (2H, t, H₃), 2.31 (2H, t, H₇), 1.63 (2H, sex, H₂), 1.50 (2H, q, H₈), 1.37 (2H, m, H₉), 0.89 (3H, t, H₁), 0.86 (3H, t, H₁₀).

RMN ¹³C δ (ppm): 188.9 (C₄), 94.2 (C₅), 80.9 (C₆), 47.4 (C₃), 37.3 (C₂), 29.7 (C₇), 21.9 (C₈), 18.6 (C₉), 17.7 (C₁), 13.5 (C₁₀).

4-Trimetilsilil-3-butin-2-ona (7)

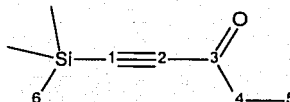
Aceite incoloro, PM 140, C₇H₁₂O.

EM (IE), *m/z* (%) 140(M⁺,3), 125(100).

IRv (cm⁻¹): 2175 (C≡C), 1757 (C=O).

RMN ¹H δ (ppm): 2.28 (3H, s, H₁), 0.18 (9H, s, H₅)

RMN ¹³C δ (ppm): 184.3 (C₂), 102.4 (C₃), 97.3 (C₄), 32.5 (C₁), -0.2 (C₅).

1-Trimetilsilil-1-pentin-3-ona (8)

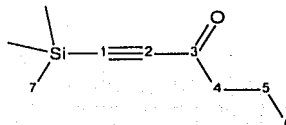
Aceite incoloro, PM 154, C₈H₁₄O.

EM (IE), *m/z* (%) 154(M⁺,16), 125(100).

IRv (cm⁻¹): 2179 (C≡C), 1761 (C=O).

RMN ¹H δ (ppm): 2.49 (2H, c, H₄), 1.05 (3H, t, H₅), 0.17 (9H, s, H₆)

RMN ¹³C δ (ppm): 188.2 (C₃), 101.8 (C₂), 97.4 (C₁), 38.6 (C₄), 8.6 (C₅), -0.3 (C₆).

1-Trimetilsilil-1-hexin-3-ona (9)

Aceite incoloro, PM 168, C₉H₁₆O.

EM (IE), *m/z* (%) 168(M⁺,3), 125(100).

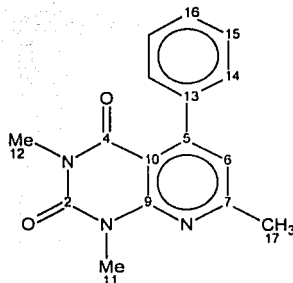
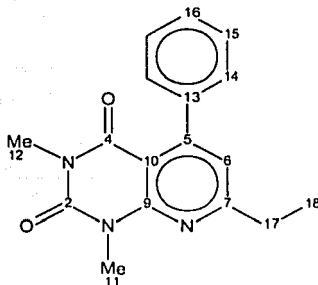
IRv (cm⁻¹): 2173 (C≡C), 1756 (C=O).

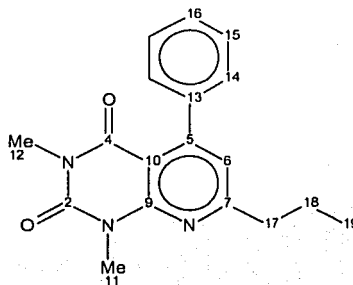
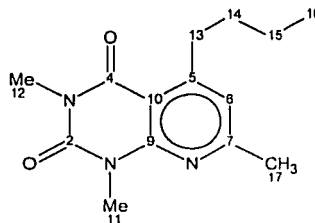
RMN ¹H δ: 2.47 (2H, t, H₄), 1.61 (2H, sex, H₅), 0.88 (3H, t, H₆), 0.17 (9H, s, H₇)

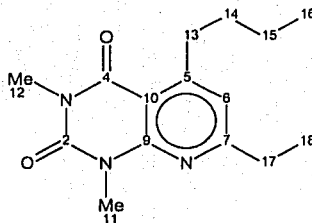
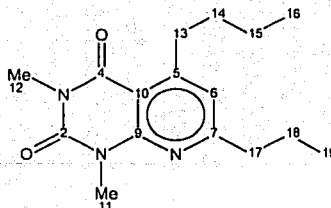
RMN ¹³C δ: 187.8 (C₃), 102.0 (C₂), 97.4 (C₁), 47.2 (C₄), 17.4 (C₅), 13.5 (C₆),

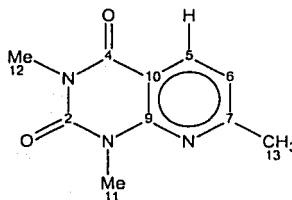
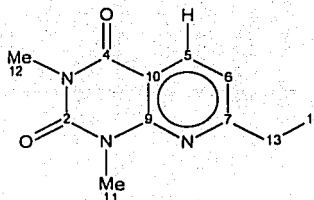
-0.3 (C₇).

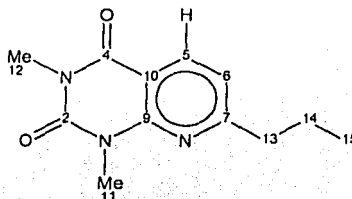
ANALISIS ESPECTROSCÓPICO DE LAS PIRIDOPIRIMIDINAS

1,3,7-Trimetil-5-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (10)Sólido blanco, PM 281, C₁₆H₁₅O₂N₃.EM(IE), *m/z*(%) 281(M⁺,81), 280(100).IRv (cm⁻¹): 1707 y 1659 (C=O), 1594 (C=C), 1553 (C=N).RMN ¹H δ (ppm): 7.43-7.24 (5H, m, fenil), 6.86 (1H, s, H₆), 3.76 (3H, s, H₁₂), 3.35 (3H, s, H₁₁), 2.60 (3H, s, H₁₇).RMN ¹³C δ(ppm): 162.7 (C₉), 160.7 (C₂), 154.4 (C₄), 151.6 (C₅), 151.5 (C₇), 139.4 (C₁₃), 128.1 (C₁₄), 127.8 (C₁₅ yC₁₆), 121.8 (C₆), 105.6 (C₁₀), 30.1 (C₁₁), 28.4 (C₁₂), 24.9 (C₁₇).7-Etil-1,3-dimetil-5-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (11)Sólido blanco, PM 295, C₁₇H₁₇O₂N₃.EM (IE), *m/z* (%) 295(M⁺,90), 294(100).IRv (cm⁻¹): 1706 y 1660 (C=O), 1588 (C=C), 1554 (C=N).RMN ¹H δ (ppm): 7.42-7.26 (5H, m, fenil), 6.86 (1H, s, H₆), 3.77 (3H, s, H₁₂), 3.35 (3H, s, H₁₁), 2.85 (2H, c, H₁₇), 1.35 (3H, t, H₁₈).RMN ¹³C δ(ppm): 167.5 (C₉), 160.8 (C₂), 154.5 (C₄), 151.5 (C₇), 151.5 (C₅), 139.6 (C₁₃),128.1 (C₁₄), 127.8 (C₁₂ y C₁₆), 120.7 (C₆), 105.7 (C₁₀), 31.6 (C₁₇), 30.1 (C₁₁), 28.4 (C₁₂), 13.0 (C₁₈).

1.3-Dimetil-5-fenil-7-propilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (12)Sólido blanco, PM 309, C₁₈H₁₉O₂N₃.EM (IE), *m/z* (%) 309(M⁺,34), 281(100).IRv (cm⁻¹): 1708 y 1660 (C=O), 1591 (C=C), 1556 (C=N).RMN ¹H δ (ppm): 7.43-7.25 (5H, m, fenil), 6.85 (1H, s, H₆), 3.77 (3H, s, H₁₂), 3.35 (3H, s, H₁₁), 2.83-2.78 (2H, t, H₁₇), 1.89-1.76 (2H, sex, H₁₈), 1.00 (3H, t, H₁₉).RMN ¹³C δ (ppm): 166.4 (C₉), 160.7 (C₂), 154.3 (C₄), 151.6 (C₅ y C₇), 139.5 (C₁₃), 128.0 (C₁₄), 127.8 (C₁₅ y C₁₆),121.3 (C₆), 105.7 (C₁₀), 40.4 (C₁₇), 30.0 (C₁₁), 28.4 (C₁₂), 24.8 (C₁₈), 13.9 (C₁₉).5-n-Butil-1.3.7-trimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (13)Sólido blanco, PM 261, C₁₄H₁₉O₂N₃.EM (IE), *m/z* (%) 261(M⁺,33), 232 (100).IRv (cm⁻¹): 1700 y 1660 (C=O), 1598 (C=C), 1566 (C=N).RMN ¹H δ (ppm): 6.8 (1H, s, H₆), 3.67 (3H, s, H₁₂), 3.42 (3H, s, H₁₁), 3.15 (2H, t, H₁₃), 2.51 (3H, s, H₁₇), 1.53 (2H, m, H₁₄), 1.40 (2H, sex, H₁₅), 0.93 (3H, t, H₁₆).RMN ¹³C δ (ppm): 162.5 (C₉), 161.3(C₂), 157.8 (C₄), 151.7 (C₅), 151.5 (C₇), 121.1 (C₆), 106.3 (C₁₀), 34.4 (C₁₃), 32.7 (C₁₄), 30.0 (C₁₁), 28.3 (C₁₂), 24.8 (C₁₇), 22.9 (C₁₅), 14.0 (C₁₆).

5-n-Butil-7-etil-1,3-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (14)Sólido blanco, PM 275, C₁₅H₂₁O₂N₃.EM (IE), *m/z* (%) 275(M⁺,36), 246(100).IRv (cm⁻¹): 1704 y 1661 (C=O), 1596 (C=C), 1561 (C=N).RMN ¹H δ (ppm): 6.80 (1H, s, H₆), 3.66 (3H, s, H₁₂), 3.41 (3H, s, H₁₁), 3.16 (2H,t, H₁₃), 2.75 (2H, c, H₁₇), 1.54 (2H, m, H₁₄), 1.39 (2H, sex, H₁₅), 1.27 (3H, t, H₁₈), 0.92 (3H, t, H₁₆).RMN ¹³C δ (ppm): 167.2 (C₉), 161.7(C₁), 157.8 (C₄), 151.7 (C₅), 151.5 (C₇), 119.9 (C₆), 106.4 (C₁₀), 34.5 (C₁₃), 32.8 (C₁₄), 31.4 (C₁₇), 30.0 (C₁₁), 28.3 (C₁₂), 22.9 (C₁₅), 14.0 (C₁₆), 13.0 (C₁₈).5-n-Butil-1,3-dimetil-7-propilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (15)Sólido blanco, PM 289, C₁₆H₂₃O₂N₃.EM (IE), *m/z*(%) 289(M⁺,33), 261 (100).IRv (cm⁻¹): 1703 y 1660 (C=O), 1596 (C=C), 1562 (C=N).RMN ¹H δ (ppm): 6.79 (1H, s, H₆), 3.68 (3H, t, H₁₂), 3.42 (3H, s, H₁₁), 3.17 (2H, t, H₁₃), 2.71 (2H, t, H₁₇), 1.75 (2H, sex, H₁₈), 1.57 (2H, m, H₁₄), 1.40 (2H, sex, H₁₅), 0.98 (3H, t, H₁₉), 0.91 (3H, t, H₁₆).RMN ¹³C δ (ppm): 166.2 (C₉), 161.7 (C₂), 157.7 (C₄), 151.7 (C₅),151.5 (C₇), 120.6 (C₆), 106.5 (C₁₀), 40.3 (C₁₇), 34.5 (C₁₃), 32.8 (C₁₄), 30.0 (C₁₁), 28.3 (C₁₂), 22.9 (C₁₅), 22.3 (C₁₈), 13.9 (C₁₆), 13.6 (C₁₉).

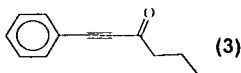
1,3,7-Trimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (16)Sólido blanco, PM 205, C₁₀H₁₁O₂N₃.EM (IE), *m/z* (%) 205(M⁺.32), 61(100).118.7 (C₆), 108.2 (C₁₀), 29.3 (C₁₁), 28.4 (C₁₂), 25.2 (C₁₃).IR cm⁻¹= 1702 y 1671 (C=O), 1600 (C=C), 1588 (C=N).RMN ¹H δ (ppm): 8.26 y 7.01 (1H, d, CH), 3.65, 3.41 y 2.56 (3H, s, CH₃).RMN ¹³C δ (ppm): 164.7 (C₉), 161.5 (C₂), 151.7 (C₄), 150.5 (C₇), 137.5 (C₅),7-Etil-1,3-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (17)Sólido blanco, PM 219, C₁₁H₁₃O₂N₃.EM (IE), *m/z* (%) 219 (M⁺.100), 218 (40).(C₁₀), 31.8 (C₁₃), 29.3 (C₁₁), 28.4 (C₁₂), 13.1 (C₁₄).IR cm⁻¹= 1701 y 1666 (C=O), 1603 (C=C), 1583 (C=N).RMN ¹H δ (ppm): 8.29 y 7.02 (1H, d, CH), 3.65 y 3.41 (3H, s, CH₃), 2.83 (2H, c, CH₂), 1.30 (3H, t, CH₃).RMN ¹³C δ (ppm): 169.5 (C₉), 161.5 (C₂), 151.7 (C₄), 150.5 (C₇), 137.6 (C₅), 117.6 (C₆), 108.2

1,3-Dimetil-7-propilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (18)Sólido blanco, PM 233, C₁₂H₁₅O₂N₃.EM (IE), *m/z* (%) 233 (M⁺,36), 205 (100).IR cm⁻¹= 1701 y 1668 (C=O), 1602 (C=C), 1555 (C=N).RMN ¹H δ (ppm): 8.20 y 6.93 (1H, d, CH), 3.59 y 3.35 (3H, s, CH₃), 2.72 (2H,t, CH₂), 1.72 (2H, sex, CH₂), 0.89 (3H, t, CH₃).RMN ¹³C δ (ppm): 168.3 (C₉), 161.5(C₂), 151.6 (C₄), 150.5 (C₇), 137.4 (C₅), 118.1 (C₈), 108.1 (C₁₀), 40.6 (C₁₃), 29.2 (C₁₁), 28.3 (C₁₂), 22.3 (C₁₄), 13.8 (C₁₅).

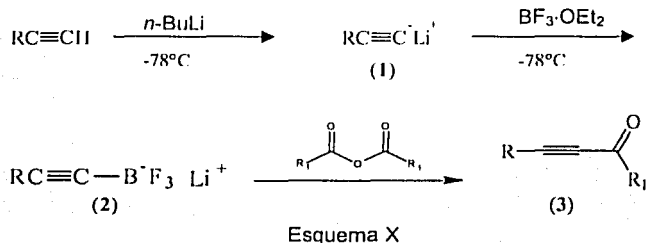
RESULTADOS Y DISCUSIONES

Las α -alquínilcetonas sintetizadas por la metodología antes descrita se obtuvieron en rendimientos relativamente altos (Tabla 1).

La caracterización de las alquínilcetonas se realizó como se describe a continuación para el compuesto **3**; el espectro de masas muestra un pico a m/z 172 que corresponde al ión molecular y un pico base m/z 129 que corresponde a la ruptura α del enlace C=O. El espectro de IR muestra una banda pequeña en 2202 cm^{-1} que se asignó a la absorción debida al alargamiento del enlace C \equiv C, y en 1673 cm^{-1} muestra una banda que se asignó a la absorción del enlace C=O. El espectro de RMN ^1H muestra una señal triple en 0.96 ppm que integra para 3 protones y que se asignó para el grupo metilo, una señal séxtuple en 1.71 ppm que integra para 2 protones y se asignó al grupo metileno β al carbonilo, una señal triple en 2.65 ppm con integración de 2 fue asignada al metileno α al carbonilo, y una señal múltiple en 7.5 ppm con integración para 5 que corresponden a los protones aromáticos. El espectro de RMN ^{13}C muestra un pico en 13.6 ppm el cuál fue asignado al carbono del CH_3 , una señal en 17.7 ppm asignada al carbono β al carbonilo, una señal en 47.4 ppm que se asignó al Csp 3 α al carbonilo, la señal en 88.0 ppm se asignó al Csp β al carbonilo, las señales en 120.0, 128.7, 130.1 y 133.1 se asignaron a los carbonos del anillo aromático, y finalmente el pico en 188.4 se asignó al grupo carbonilo.



Esta síntesis involucra una reacción intermolecular de alquínitrifluoroboratos de litio y de anhídridos de ácidos carboxílicos. El mecanismo de reacción comprende en un primer paso la formación de un acetiluro de litio (**1**) cuando la base (nBu-Li) toma el protón del carbono terminal del grupo acetileno, la adición de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ genera el complejo alquínitrifluoroborato de litio (**2**), el cuál reacciona suavemente con el anhídrido de acuerdo con la secuencia mostrada en el esquema X para la obtención de α,β -acetilencetonas (**3**).



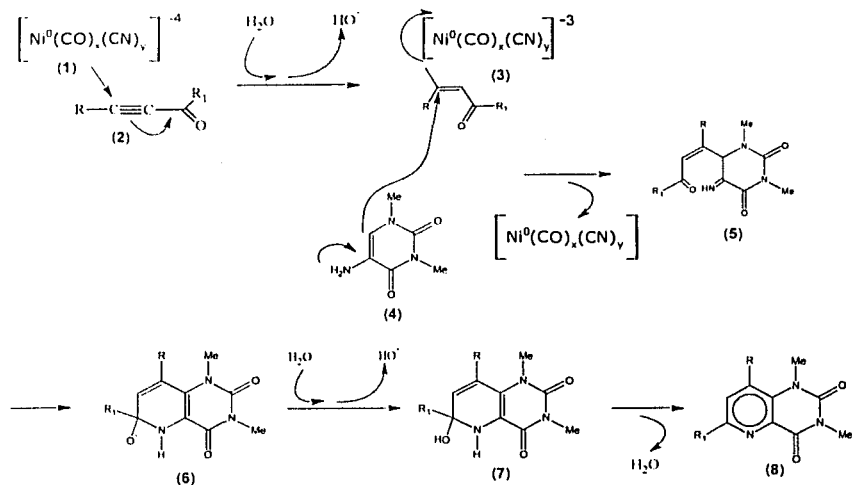
La reacción de la α -alquilcetona con el 6-amino-1,3-dimetiluracilo en presencia del sistema catalítico $\text{Ni}(\text{CN})_2\text{-CO-KCN}$ produce las 1,3-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-dionas con buenos rendimientos (Tabla 2). Cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia del catalizador, los obtenidos fueron más bajos (<30%), aún después de 48 h de reacción.

La caracterización de las 2,3-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-dionas se realizó como se describe a continuación para el compuesto **13**; el espectro de masas muestra un pico a m/z 205 como el ión molecular y corresponde al PM esperado. El espectro de IR muestra una banda intensa en 1702 y 1671 cm^{-1} que se asignó a la absorción de los enlaces $\text{C}=\text{O}$, y una banda en 1600 cm^{-1} que corresponde a la absorción del enlace $\text{C}=\text{C}$ y una banda larga en 1588 cm^{-1} correspondiente al enlace $\text{C}=\text{N}$. El espectro de RMN ^1H presenta una señal simple en 2.56 ppm que integra para 3 protones que fue asignada al grupo metilo en la posición 6, una señal simple en 2.41 ppm que integra para 3 protones y se asignó al grupo metilo del N_3 , una señal simple en 3.65 ppm con integración para 2 fue asignada al metilo del N_1 , una señal doble en 7.01 ppm que integra para uno se asignó al protón del C_5 , y una señal doble en 8.26 que integra para uno se asignó al protón del C_4 . El espectro de RMN ^{13}C muestra una señal en 25.2 ppm que se asignó al grupo metilo de la posición 6, las señales en 28.4 y 29.3 ppm fueron asignados a los metilos de los N_1 y N_3 , una señal en 108.2 ppm que se asignó al C_{10} , la

señal en 118.7 ppm se asignó al C₆, el pico en 137.5 ppm se asignó al C₅, la de 150.5 al C₇, la de 151.7 ppm al C₄, la de 161.5 ppm al C₂ y la de 164.7 ppm al C₉.

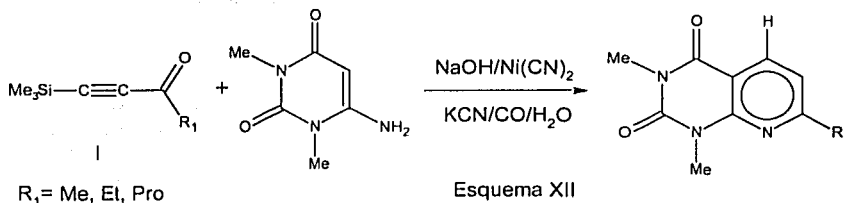
A través de los difractogramas obtenidos para los compuestos 10-15 se confirmó su estructura. En los anexos se muestra el difractograma del compuesto 10.

Se propone un posible mecanismo de reacción (esquema XI) que comprende en un primer paso una adición tipo Michael de la especie aniónica de Ni(0) (1) (el cuál es formado *in situ*), sobre el triple enlace de la α -alquilacetona (2), en una forma que se ha reportado recientemente⁵, promoviendo así la activación del doble enlace conjugado remanente, el cual es seguido de un ataque por el grupo enamina (4) por una secuencia de adición-eliminación, regenerando el catalizador y generando una cetoamina. Finalmente, hay un ataque al carbonilo (6) por el grupo amino de la enamina presente y una subsecuente deshidratación y aromatización (8).



Esquema XI

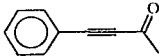


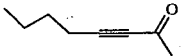
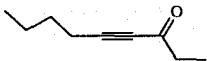



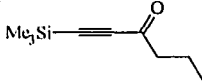
Cabe hacer notar que en el caso de las trimetilsililalquinilcetonas (7,8,9) se obtuvieron las 7-alkuilpirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-dionas, debido a la hidrólisis del grupo trimetilsilil (esquema XII).



Es importante mencionar que cuando se prolongó el tiempo de la reacción en condiciones de catálisis, el rendimiento de los productos deseados no fue mayor, pero sí el de los productos secundarios, que son principalmente lactamas⁶, productos de la reacción de carbonilación de las α -alquinilcetonas.

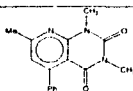
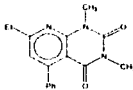
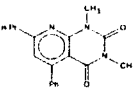
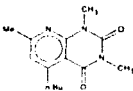
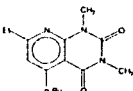
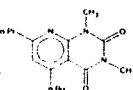
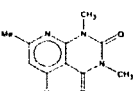
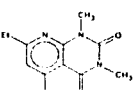
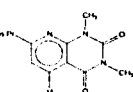
La relativa facilidad de síntesis de cetoalquinos sustituidos aquí empleados, hace esta metodología muy atractiva, ya que, además, puede ser extrapolada al empleo de aminas aromáticas primarias, de enaminas primarias estables y derivados, para obtener por esta misma metodología derivados de quinolinas y de piridinas sustituidas de una manera relativamente sencilla y bajo condiciones de reacción suaves.

Tabla 1. Rendimiento (%) obtenido para la síntesis de α -alquinilcetonas.

Alquino terminal R-C \equiv C-H	Anhídrido R ₁ CO ₂ COR ₁	α -alquinilcetona	Rendimiento %	No. de compuesto
Ph	Me		68	1
Ph	Et		70	2
Ph	Pr		73	3
<i>n</i> -Bu	Me		77	4
<i>n</i> -Bu	Et		72	5
<i>n</i> -Bu	Pr		73	6
Me ₃ Si	Me		78	7
Me ₃ Si	Et		75	8
Me ₃ Si	Pr		70	9

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Tiempos de reacción y rendimientos en la reacción de α -alquínilcetonas con 6-Amino-2,3-dimetiluracilo en medio acuoso alcalino y $\text{Ni}(\text{CN})_2\text{-CO-KCN}$.

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}'$		Producto	t de reacción min	Rendimiento %	No. de Compuesto
R	R'				
Ph	Me		20	87	10
Ph	Et		20	86	11
Ph	<i>n</i> -Pr		20	83	12
<i>n</i> -Bu	Me		20	79	13
<i>n</i> -Bu	Et		20	77	14
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Pr		20	70	15
Me_3Si	Me		10	89	16
Me_3Si	Et		15	85	17
Me_3Si	<i>n</i> -Pr		15	82	18

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En la síntesis de 1,3-dimetilpirido[2,3-*c*]pirimidin-2,4-dionas sustituidas se desarrolló una técnica sencilla, y con buenos rendimientos, empleando un sistema catalítico de níquel, y con tiempos de reacción remarcablemente cortos. Las especies aniónicas de níquel(0) son las posibles especies catalíticas activas.

Una de las desventajas de esta metodología, es la reacción de competencia de la carbonilación de las alquinilcetonas que produce las correspondientes lactamas. Esto fue disminuido, asegurando la adición primaria de 6-amino-1,3-dimetiluracilo seguida de la adición de la alquinilcetona y controlando el tiempo de reacción.

REFERENCIAS

Referencias

1. H. Arzoumanian, F. Cochini, D. Nuel, J. F. Petrigani, N. Rosas, *Organometallics*, 1991, **10**, 804.
2. H. Arzoumanian, M. Jean, D. Nuel, J. L. García, N. Rosas, *Organometallics*, 1997, **16**, 2726.
3. H. Arzoumanian, F. Cochini, D. Nuel, N. Rosas, *Organometallics*, 1992, **11**, 493.
4. B. Cornils, W. Hermann, R. W. Eckl, *J. Mol. Catal.*, 1997, **116**, 27.
5. H. Arzoumanian, M. Jean, D. Nuel, A. Cabrera, J. L. García, N. Rosas, *Organometallics*, 1995, **14**, 5438.
6. N. Rosas, A. Cabrera, P. Sharma, J. L. Arias, J. L. García, H. Arzoumanian, *J. Mol. Catal.*, 2000, **10**, 1493.
7. M. Barvian, D. H. Boschelli, J. Cossrow, E. Dobrusin, A. Fattaey, A. Fritsch, D. Fry, P. Harvey, P. Keller, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 4606.
8. M. Pfeleiderer, W. Pfeleiderer, *Heterocycles*, 1992, **33**, 905.
9. G. L. Anderson, *J. Heterocyclic Chem.* 1985, **22**, 1469.
10. L. Capuano, M. Welter, R. Zander, *Chem Ber.*, 1969, **102**, 3698.
11. H. Fox, *J. Org. Chem.*, 1962, **17**, 547.
12. F. Khatlab, T. Kappe, *Monatshette Fur Chemie*, 1996, **127**, 917.
13. S. Kumar, S. Chimni, D. Canno, *Heterocycles*, 1992, **34**, 425.
14. H. Arzoumanian, F. Cochini, D. Nuel, *Organometallics*, 1993, **12**, 1871.
15. H. C. Brown, U. S. Racherla, S. M. Shakar, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 2411.
16. N. Rosas, A. Cabrera, P. Sharma, J. L. Arias, J. L. García, *J. Mol. Catal.*, 2000, **156**, 103.
17. J. Labadie, D. Tueting, J. Stille, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 4634.
18. W. Marshall, T. Kelly, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 2549.
19. K. Hirota, K. Kubo, H. Sajiki, Y. Kitade, M. Sako, Y. Maky, *J. Org. Chem.*, 1987, **62**, 2999.
20. C. Agami, L. Dechoux, M. Melaimi, *Organic Lett.*, 2000, **2**, 633.

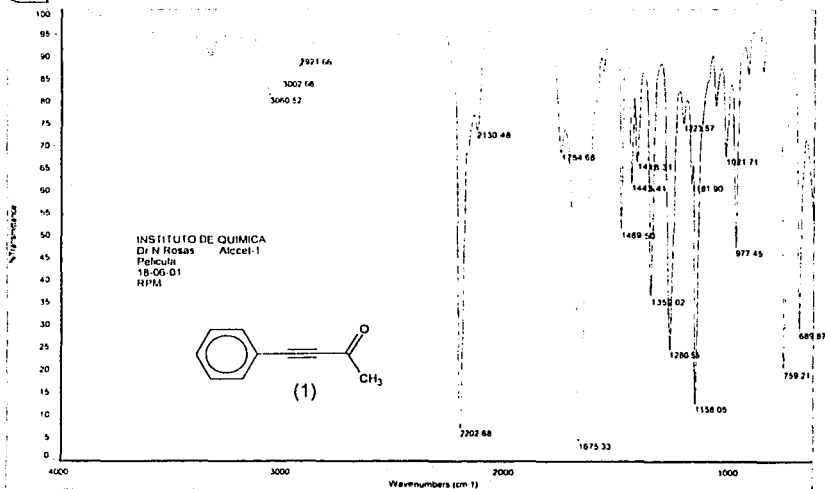
ANEXOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



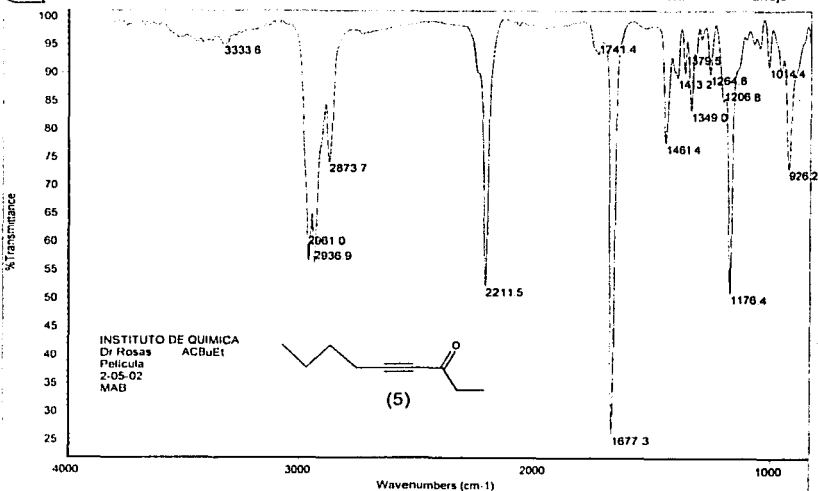
Instituto de Quimica, UNAM

Laboratorio de Infrarrojo



Instituto de Quimica, UNAM

Laboratorio de Infrarrojo

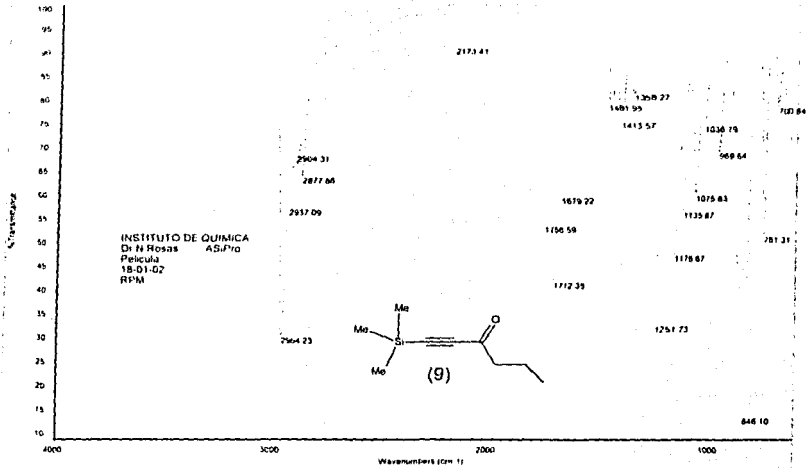


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



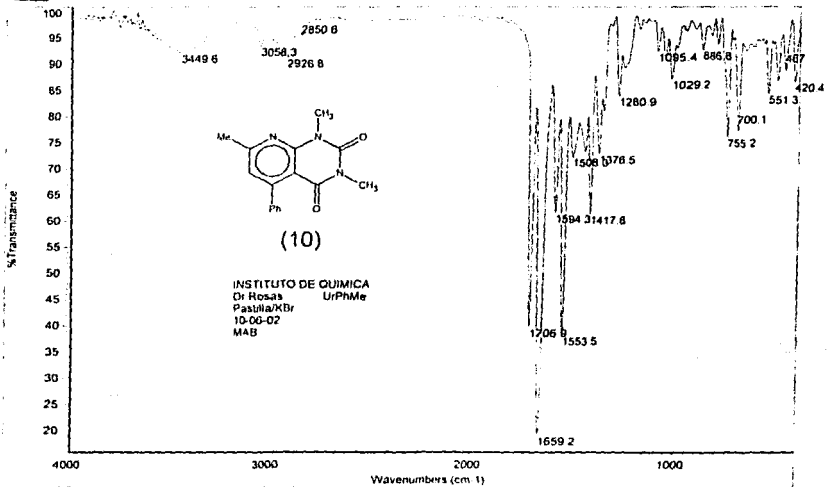
Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Infrarrojo



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Infrarrojo

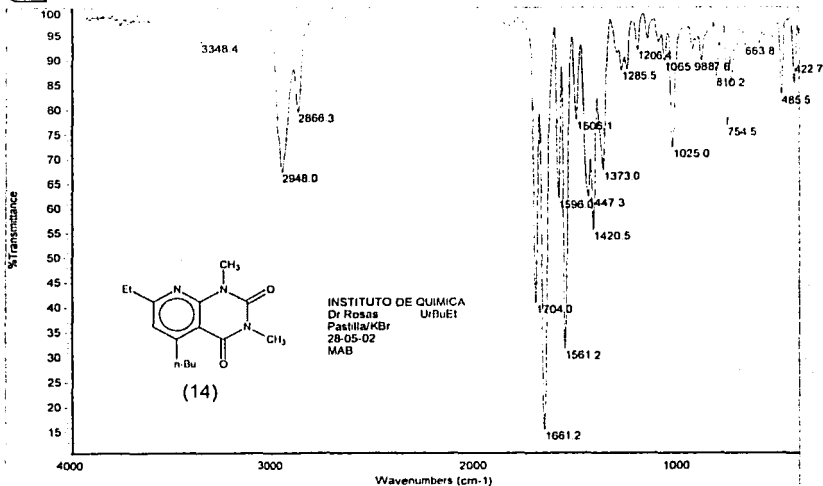


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



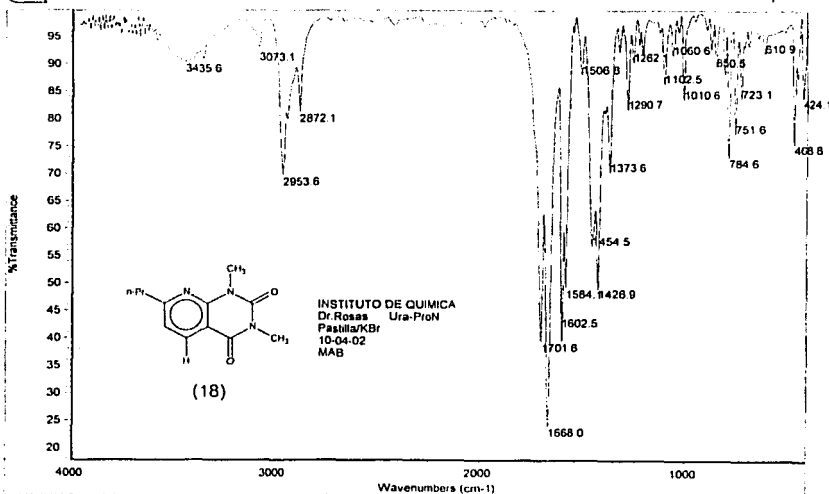
Instituto de Quimica, UNAM

Laboratorio de Infrarrojo



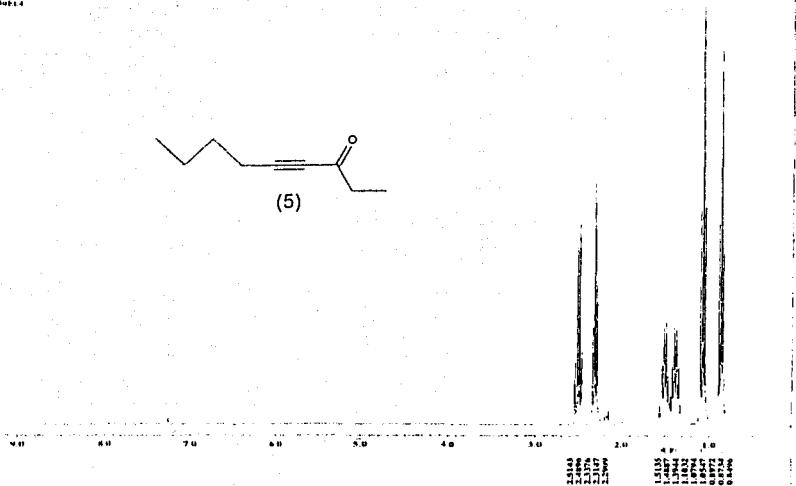
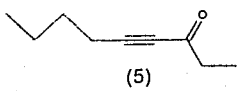
Instituto de Quimica, UNAM

Laboratorio de Infrarrojo



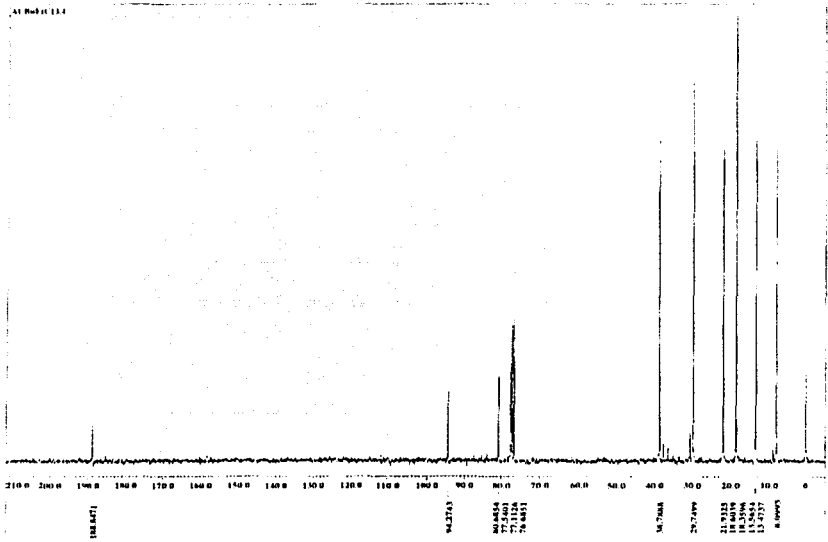
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Al 80014



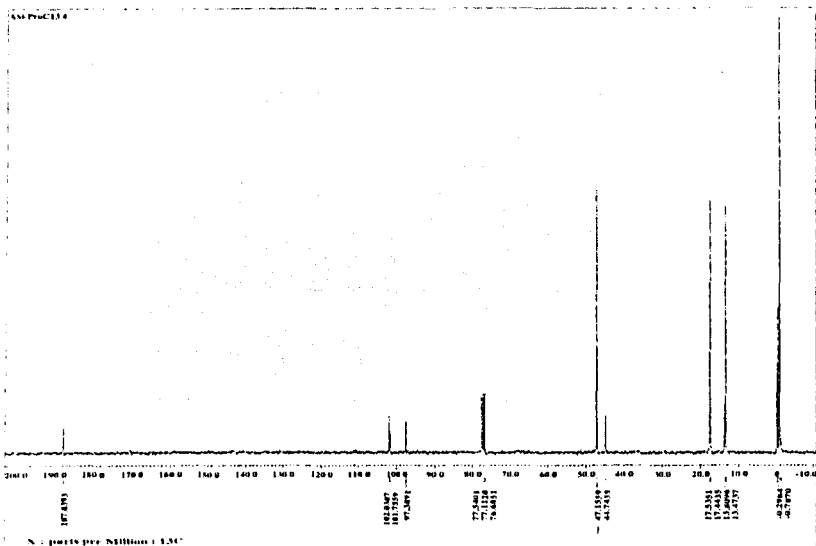
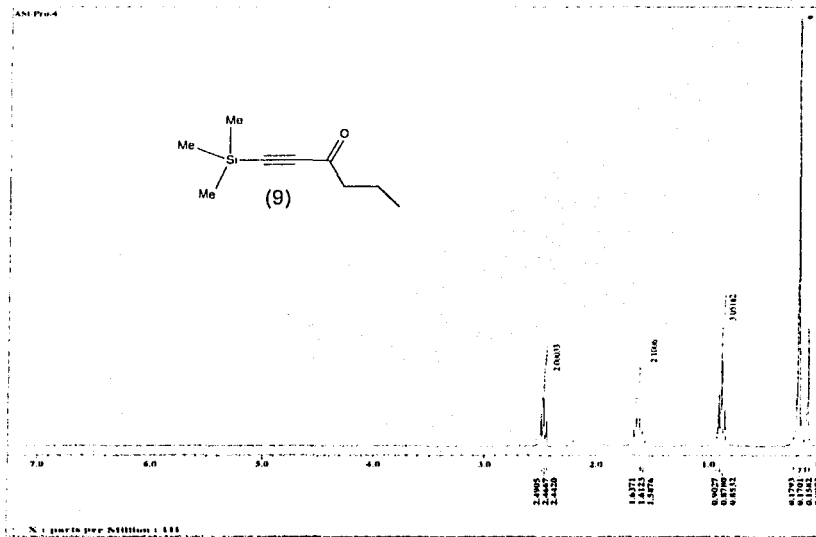
N: 1 punto por 200000 (1.0)

Al 80014

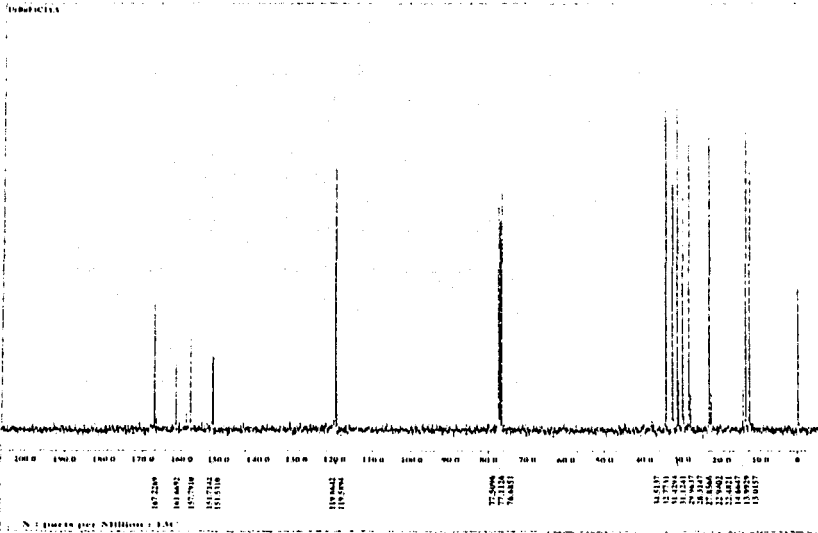
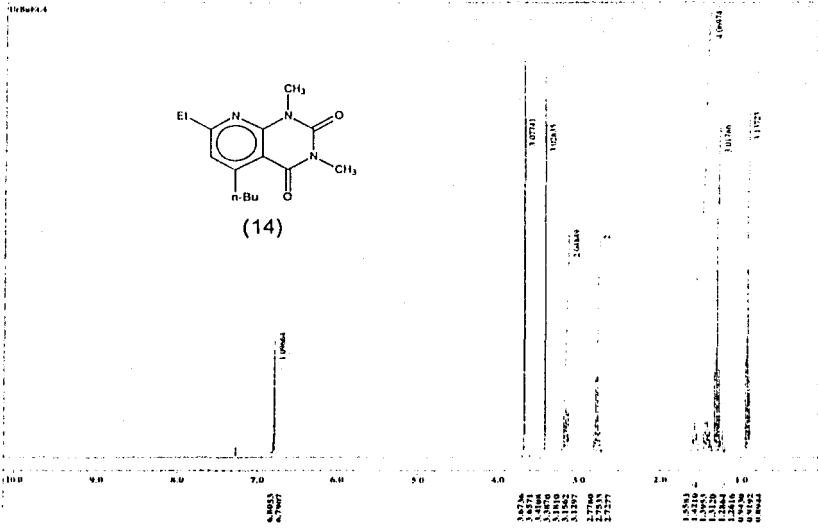


N: 1 punto por 200000 (1.3)

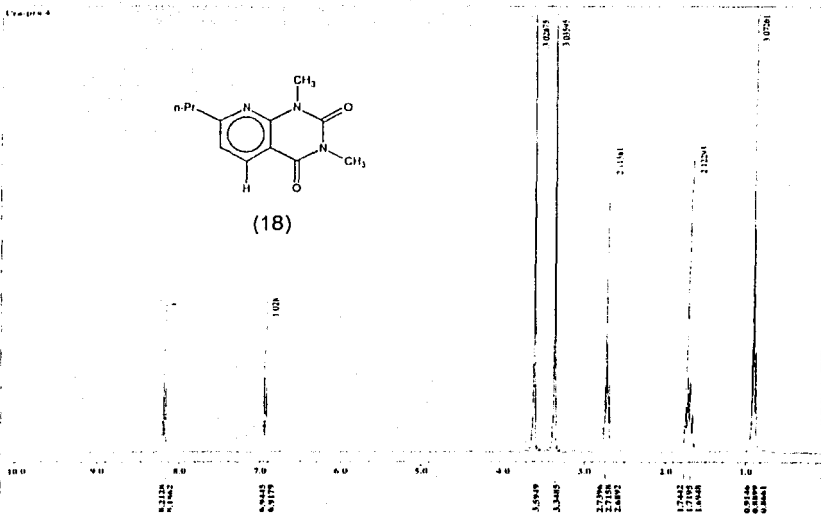
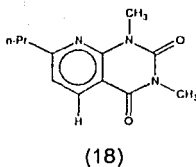
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

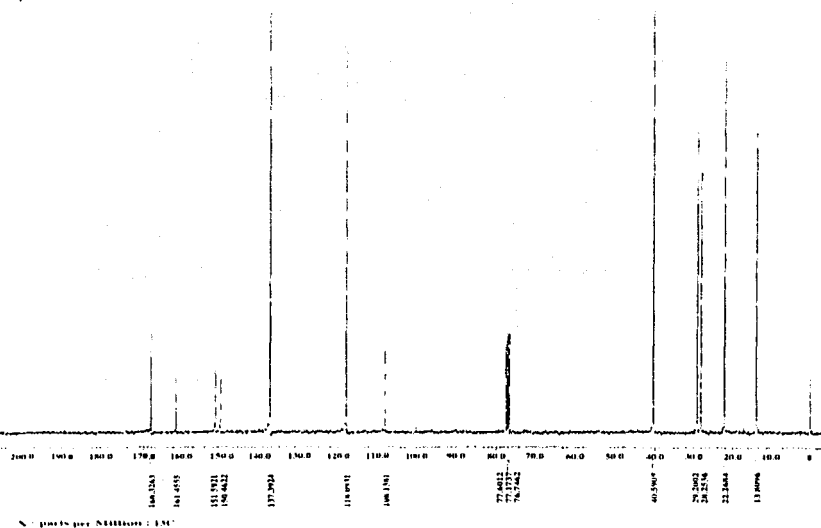


Exo-pro 4



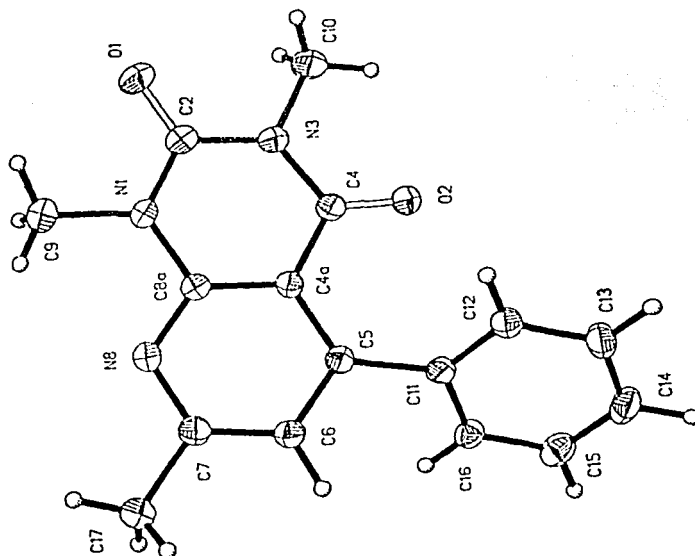
N: parts per Million: Hz

Exo-pro 13C



N: parts per Million: Hz

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Datos de los cristales y refinamiento estructural para la 1,3,7-Trimetil-5-fenilpirido[2,3,-d]pirimidin-2,4-diona.

Código de identificación	L47 (resuelto por: R. A. Toscano)
Formula empírica	$C_{16}H_{15}N_3O_2$
Peso molecular	281.31
Temperatura	293 (2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monocíclico
Grupo espacial	$P2_1/n$
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 12.422 (2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 7.912 (1) \text{ \AA}$ $\beta = 106.89 (1)^\circ$ $c = 14.483 (1) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1362.0 (3) \text{ \AA}^3$
Z	4
Densidad (calculada)	1.372 Mg/m^3
Absorción	0.093
F (000)	592
Tamaño de cristal	0.92 x 0.48 x 0.14 mm láminas incoloras
Rango de θ para la colección de datos	1.50 a 25.00 °
Rangos índices	$0 \leq h \leq 14, 0 \leq k \leq 9, -17 \leq l \leq 16$
Reflexiones colectadas	2525
Reflexiones independientes	2408 ($R^{int} = 0.0273$)
Corrección de absorción	ninguna
Método de refinamiento	matriz mínimos cuadrados en F^2
Datos / restricciones / parámetros	2408 / 0 / 191
Bondad de ajuste en F^2	1.019
Índices R finales [$ I > 2\sigma(I) $]	$R1 = 0.0549, wR2 = 0.1267$
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0992, wR2 = 0.1594$
Coefficiente de extinción	0.007 (2)
Diferencia más larga cavidad y pico	$0.219 \text{ y } -0.308 \text{ e\AA}^{-3}$

Tabla 2. Coordenadas atómicas [$\times 10^4$] y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes [$\text{Å}^2 \times \text{Å}^3$] para la 1,3,7-Trimetil-5-fenilpirido[2,3,-*c*]pirimidin-2,4-diona. U (eq) es definido como un tercio de la señal del tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U (eq)
O (1)	4401 (2)	2624 (4)	10091 (2)	65 (1)
O (2)	7745 (2)	2026 (3)	9477 (2)	48 (1)
N (1)	4391 (2)	1332 (4)	8700 (2)	41 (1)
C (2)	4915 (3)	2088 (5)	9563 (2)	44 (1)
N (3)	6079 (2)	2216 (4)	9800 (2)	41 (1)
C (4)	6743 (2)	1703 (4)	9226 (2)	35 (1)
C (4A)	6147 (2)	806 (4)	8343 (2)	32 (1)
C (5)	6675 (2)	116 (4)	7685 (2)	32 (1)
C (6)	6000 (2)	-562 (4)	6832 (2)	37 (1)
C (7)	4834 (2)	-572 (4)	6638 (2)	37 (1)
N (8)	4318 (2)	39 (4)	7262 (2)	38 (1)
C (8A)	4967 (2)	699 (4)	8082 (2)	34 (1)
C (9)	3159 (3)	1301 (6)	8422 (3)	57 (1)
C (10)	6622 (3)	3133 (6)	10700 (2)	58 (1)
C (11)	7917 (2)	8 (4)	7835 (2)	32 (1)
C (12)	8642 (2)	-739 (4)	8647 (2)	40 (1)
C (13)	9771 (3)	-970 (5)	8717 (2)	47 (1)
C (14)	10181 (3)	-437 (5)	7970 (3)	53 (1)
C (15)	9479 (3)	318 (5)	7169 (3)	49 (1)
C (16)	8349 (3)	514 (4)	7093 (2)	39 (1)
C (17)	4091 (3)	-1270 (5)	5713 (2)	52 (1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN