

00523  
12



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**SÍNTESIS DE PIRIMIDINONAS  
FERROCENÍICAS**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**Q U Í M I C A**  
**P R E S E N T A :**  
NORMA CASTILLO RANGEL.



**EXÁMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA**

MÉXICO, D. F.

2003



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	Q. F. B. Consuelo García Manrique.
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.
Secretario	Dr. Marcos Martínez García.
1er. Suplente	Q. Fernando León Cedeño.
2do. Suplente	M. en C. Martha Menes Arzate.

Sitio donde se desarrolló el tema:

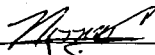
Instituto de Química, UNAM.



Dr. Marcos Martínez García.  
Asesor



Dra. Elena Klimova  
Supervisor Técnico



Norma Castillo Rangel  
Sustentante

*"Si sobrevives, si persistes, canta  
sueña, emborráchate.  
Es el tiempo del frío: ama,  
apresúrate. El viento de las horas  
barre las calles, los caminos.  
Los árboles esperan: tu no esperes,  
este es el tiempo de vivir, el único."*

## AGRADECIMIENTOS.

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que de una forma u otra me han brindado su apoyo, su confianza y su tiempo, sin el cual no hubiera logrado la realización de este trabajo que presento.

A Dios:

Porque con su grandeza podemos creer que no hay imposibles, por permitirme vivir para ver logrados mis sueños.

A la UNAM:

Por ser mi casa y permitirme realizar mi carrera en sus instalaciones.

A la DGAPA:

Por apoyar el proyecto IN207102 al cual pertenece mi trabajo de tesis.

Al Dr. Marcos Martínez García:

Por darme la oportunidad de integrarme a su equipo de investigación, por su confianza depositada en mi, por sus consejos, por su paciencia, por el apoyo en la realización de este trabajo, pero sobre todo por la oportunidad de haberlo conocido.

Al M. en C. Daniel Méndez Iturbide:

Por haber contribuido a mi formación profesional, por tu disposición incondicional para ayudarme, por ser una persona sencilla y sobre todo por ser mi amigo.

A los técnicos de análisis espectroscópicos:

Héctor Ríos, Luis Velasco y Roció Patiño porque sin su trabajo la tesis aun no estaría lista.

A los miembros del Jurado:

Q. F. B. Consuelo García Manrique y al M. en C. José Manuel Méndez Stivalet por revisar y corregir este trabajo.

A

**A mi familia:**

Papá gracias por confiar en mi y haberme dado la oportunidad de continuar mis estudios, por estar a mi lado a lo largo de este camino, con este trabajo espero lograr que estés orgulloso de mí.

Mamá gracias por tus oraciones, por tu cariño y comprensión, por guiar mi camino y apoyarme en los momentos difíciles, por haber dedicado la mejor parte de tu vida a nuestra formación y por regalarme la vida.

Ricardo, Marco y René por ser mis mejores amigos, espero que toda la vida, por brindarme su apoyo y ser mi soporte, por haberme alentado a realizar mi carrera. "Este logro también es de ustedes."

Bibiana, Cecilia y Mariel, por ser como hermanas para mí, por brindarme su amistad, espero que dure, por sus consejos, y por la suerte que tuvieron de formar parte de mi familia.

Diana, Diego y al bebe de Ceci, espero que lo que yo he podido lograr hoy a ustedes les sirva como ejemplo y que al igual que yo logren sus metas.

Abuelita María, cuanta alegría te hubiera dado el verme terminar mi carrera, gracias por el cariño que me diste.

Abuelita Trini lo orgullosa que te hubieras sentido de mí, gracias por cada sonrisa y regaño que me diste con tanto cariño.

Abuelito Pedro gracias por quererme tanto, por ser un ejemplo de trabajo, fortaleza, sencillez y amor.

A todas mis tías y tíos que siempre me han apoyado dándome su amistad y por ser parte de mi vida.

Coco gracias por tu amistad sincera, por tus sonrisas francas, por los buenos consejos, por las platicas tan amenas, por haberme permitido conocerte y ser tu amiga.

Lalo gracias por tu apoyo incondicional durante la carrera, por el tiempo compartido, por tu sinceridad, tu honestidad, por considerarme especial, por las parrandas juntos, por apoyar mis locuras y sobre todo por ser mi amigo.

**Alejandro** gracias por tu compañía, por tus consejos, por el apoyo que me brindaste, por ayudarme durante la carrera, por tener tiempo para mí, por las parrandas y por ser un ejemplo para mí, te admiro mucho.

**Antonio y Alfredo** gracias por haber compartido conmigo esta etapa de mi vida, por haberla hecho tan amena, por las parrandas, las bromas y todo lo que compartieron conmigo, por el tiempo que me brindaron, por el apoyo que me dieron, por brindarme su confianza, por y por ser mis amigos.

**A mis amigos de la carrera Betzabe, Isis, Osciel, Fabiola Solares, Juan, Sandra, Alfonso, Juan Carlos,** gracias por enriquecer mi vida, por ser mis compañeros de penas, por brindarme su confianza, por confiar en mí, por ser parte de mi vida, no solo por ser mis amigos, sino por demostrármelo.

# INDICE.

Lista de abreviaturas.	3
Introducción	4
1. Antecedentes.	
1.1. Ferroceno.	5
1.1.1. Síntesis de Ferroceno.	7
1.1.2. Propiedades Químicas.	8
1.1.3. Aplicaciones.	9
1.2. Condensaciones Aldólicas.	11
1.2.1. Compuestos Carbonílicos $\alpha$ , $\beta$ -insaturados.	15
1.2.2. Estereoquímica.	16
1.3. Pirimidinonas.	17
1.3.1. Síntesis de Pirimidinonas.	18
1.3.2. Propiedades de las Pirimidinonas.	21
1.3.3. Reacciones de Pirimidinonas.	21
1.3.4. Aplicaciones.	26
2. Objetivos.	31
3. Sección Experimental.	
3.1. Equipos.	32
3.2. Reactivos	33
3.3. Desarrollo Experimental.	
3.3.1. Síntesis de Enonas Ferrocenílicas.	34
3.3.2. Síntesis de Pirimidinonas Ferrocenílicas.	42



<b>4. Discusión de Resultados.</b>	
<b>4.1. Enonas Ferrocenilicas.</b>	
4.1.1. Enonas Ferrocenilicas Lineales.	52
4.1.2. Enonas Ferrocenilicas Cíclicas.	55
4.1.3. Enonas Ferrocenilicas con Tetralonas.	57
<b>4.2. Pirimidinonas.</b>	
4.2.1. Pirimidinonas Sintetizadas a partir de Enonas Lineales.	59
4.2.2. Pirimidintionas.	63
4.2.3. Pirimidinonas Sintetizadas a partir de Enonas Cíclicas.	66
4.2.4. Pirimidinonas Sintetizadas a partir de Tetralonas.	67
<b>5. Conclusiones.</b>	71
<b>Referencias.</b>	72
<b>Apéndices.</b>	76

## LISTA DE ABREVIATURAS.

Ar	Aromático
Acetona-d	Acetona deuterada
° C	Grados Celsius
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
d	Doblete
dd	Doble de dobles
EM IE <sup>+</sup>	Espectrometría de masas por impacto electrónico, detección de iones positivos
g	Gramos
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
M <sup>+</sup>	Ion molecular
MHz	MegaHertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
m/z	Masa por unidad de carga
NaOH	Hidróxido de sodio
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno.
ppm	Partes por millón
s	Singulete
t	Triplete
TMS	Tetrametilsilano
δ	Desplazamiento químico en ppm
λ	Longitud de onda en nm
ν	Numero de onda en cm <sup>-1</sup>

## INTRODUCCIÓN.

El descubrimiento del ferroceno fue un factor importante para el desarrollo de la química organometálica, revolucionando las teorías del enlace, fue el primero de los complejos llamados metalocenos. Además de presentar una estructura tipo "sándwich", salvo su estructura, probablemente el rasgo más llamativo del ferroceno es la habilidad de sufrir sustituciones aromáticas, el cual fue considerado como un nuevo tipo de sistema aromático.

Por otra parte, las pirimidinonas son compuestos heterocíclicos de gran importancia ya que muchos de sus derivados se encuentran presentes en los sistemas vivos, son de considerable importancia biológica por su relación con los ácidos nucleicos; una aplicación importante de este tipo de compuestos es como herbicida, las denominadas sulfonilureas, las cuales son altamente selectivas y se caracterizan por su eficacia y rapidez en dosis pequeñas, estas son empleadas para eliminar la hierba en plantíos de soya, algodón, girasol y maíz.

Una de las reacciones de gran utilidad en química orgánica es la reacción de condensación aldólica, ya que permiten la formación de nuevos enlaces C-C y son suficientemente rápidas a temperatura ambiente y los productos de reacción son estables. El creciente interés por el ferroceno y la importancia de las pirimidinonas en campos como la biología nos dieron la pauta para realizar la síntesis de nuevos compuestos en los cuales se encontraran ambos grupos.

En el primer capítulo de este trabajo se expone brevemente el descubrimiento del ferroceno y la importancia que tiene por sus aplicaciones así como su comportamiento químico. De igual manera se tratan puntos importantes sobre las condensaciones aldólicas, las rutas de síntesis de pirimidinonas, su comportamiento químico y algunas de sus aplicaciones. En el segundo capítulo se expone la metodología seguida para la síntesis de pirimidinonas ferrocenílicas iniciando con la síntesis de enonas por medio de condensaciones aldólicas.

En el tercer capítulo se discuten los resultados obtenidos apoyándonos en los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , EM  $\text{IE}^+$  de cada uno de los compuestos sintetizados para elucidar su estructura y finalmente en el cuarto capítulo se formulan las conclusiones del trabajo realizado.

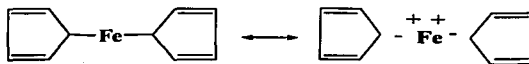
## 1. ANTECEDENTES.

### 1.1 FERROCENO.

El acelerado desarrollo que ha experimentado la química organometálica en los ámbitos científico y tecnológico ha hecho que esta disciplina sea considerada actualmente como una de las áreas más importantes de la química<sup>1</sup>. Un compuesto organometálico se define como aquel que presenta un enlace metal – carbono, la interacción del enlace puede ser iónica o covalente, localizada o deslocalizada entre uno o mas átomos de carbono de una molécula orgánica y un átomo metálico de transición, lantánido, actínido o de algún grupo principal.

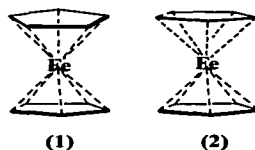
La química organometálica<sup>1</sup> en síntesis orgánica ha tenido gran aceptación ya que con la ayuda de compuestos organometálicos se pueden llevar a cabo transformaciones en moléculas orgánicas que por métodos orgánicos convencionales se requieren varias etapas.

La década de los cincuenta fue crucial para el desarrollo de la química organometálica, con el descubrimiento del ferroceno simultáneamente publicado por Miller<sup>2</sup>, Kealy y Pauson<sup>3</sup> en 1951, nombrándolo dicitoclopentadienilhierro. Kealy y Pauson propusieron estructuras alternativas para este compuesto mostradas en el Esquema 1.



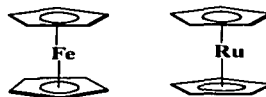
**Esquema 1.**

En un principio se creyó que los grupos C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> estaban unidos al metal por uniones  $\sigma$ , sin embargo Wilkinson<sup>4</sup> y colaboradores mediante la aplicación de una combinación de métodos químicos y físicos consideraron que los átomos de carbono del ciclopentadienilo podrían formar un enlace covalente simétricamente al átomo de hierro, proponiendo la estructura de la Figura 1, la cual fue confirmada mediante difracción de Rayos – X<sup>5</sup>:



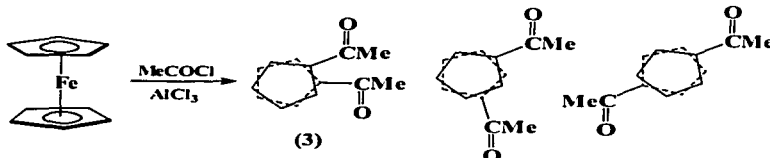
**Figura 1.**

Esta estructura implica un carácter aromático similar al benceno y la evidencia química ha sido reportada<sup>6</sup>, por lo que le llamaron ferroceno, este fue el primer compuesto con una estructura tipo "sándwich", también fue el primero de los diversos complejos llamados metallocenos. Los anillos de ciclopentadienilo del ferroceno en estado sólido se encuentran intercalados (1), sin embargo, en los del rutenoceno y osmioceno se encuentran eclipsados; estas ordenaciones son al parecer el resultado de las fuerzas que produce el empaquetamiento en el cristal, donde la barrera que se opone a la libre rotación de los anillos, medida en fase gaseosa es muy pequeña ( $\sim 1$  Kcal.)<sup>7</sup>, esto se muestra en la Figura 2.



**Figura 2.**

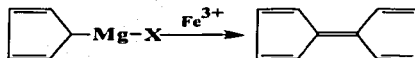
Experimentos realizados por Woodward<sup>8</sup> demostraron la libre rotación de los anillos de ciclopentadienilo en el ferroceno, ya que fácilmente experimentan una acetilación catalizada de Friedel-Crafts en uno de los anillos y con un poco más de dificultad en ambos. Si los dos anillos poseen libre rotación solo podrá aislarse el compuesto disustituido 1,1', pero en ausencia de la libre rotación, se deberían formar tres isómeros disustituidos 1,1', sin embargo no se obtuvieron isómeros, solo se obtuvo el compuesto (3) mostrado en el Esquema 2.



**Esquema 2.**

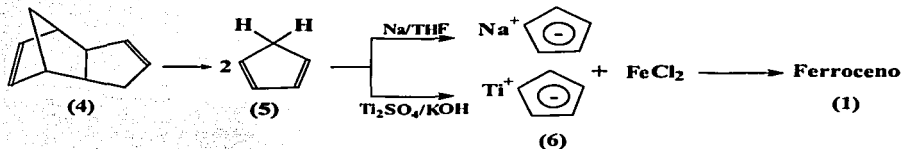
### 1.1.1 SINTESIS DE FERROCENO.

El intento por sintetizar el fulvaleno mostrado en el Esquema 3, por la oxidación de Grignard del ciclopentadienilo<sup>3</sup> no tuvo éxito, sin embargo se aisló un compuesto estable de color anaranjado que posteriormente fue caracterizado y llamado ferroceno.



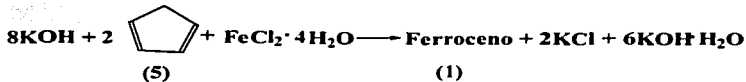
**Esquema 3.**

En el Esquema 4, se muestra otra ruta de síntesis del ferroceno, esta se inicia con la preparación de la molécula  $\text{C}_5\text{H}_6$  (5), el dieno (5) se obtiene por la ruptura térmica del dicitclopentadieno (4), posteriormente se separa un protón del dieno para formar el ion  $\text{C}_5\text{H}_5^-$  (6) el cual finalmente se hace reaccionar con una sal anhidra de hierro<sup>9</sup>.



**Esquema 4.**

Sin embargo, las sales de  $\text{C}_5\text{H}_5^-$  son inestables frente a la hidrólisis, por lo cual no se suelen aislar. Otra alternativa para la síntesis de ferroceno es usando una sal de hierro hidratada<sup>10</sup>, y así el ciclopentadienuro puede ser generado *in situ* como se muestra en el Esquema 5.

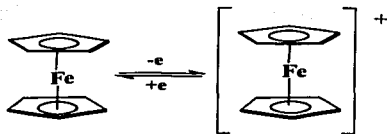


**Esquema 5.**

Salvo sus estructuras, probablemente el rasgo más llamativo del ferroceno es la habilidad de sufrir sustitución aromática<sup>6</sup> ya que rápidamente sufre acilación de Friedel - Crafts considerándolo como un nuevo tipo de sistema aromático. Por ello se extendió el interés para realizar reacciones típicas de un sistema aromático como alquilación, arilación, metalación y sulfonación.

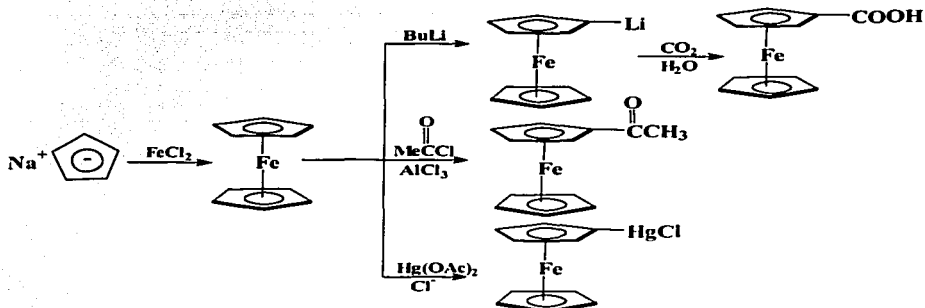
## 1.1.2 PROPIEDADES QUÍMICAS.

En el ferroceno, el átomo de hierro se puede considerar formalmente como Fe (II) y como tal se puede oxidar, por esta razón, nitrar o halogenar al ferroceno directamente en medios fuertemente ácidos<sup>11</sup> (ácido nítrico o bromhídrico) sólo produce la oxidación a Fe (III). El producto de esta oxidación es el ión ferrocinio mostrado en el Esquema 6, este es soluble en agua y es de color azul - verde, sin embargo el ferroceno es soluble en solventes orgánicos pero no en agua<sup>2</sup>, no obstante la oxidación de ferroceno al ión ferrocinio es un proceso reversible<sup>12</sup>.



**Esquema 6.**

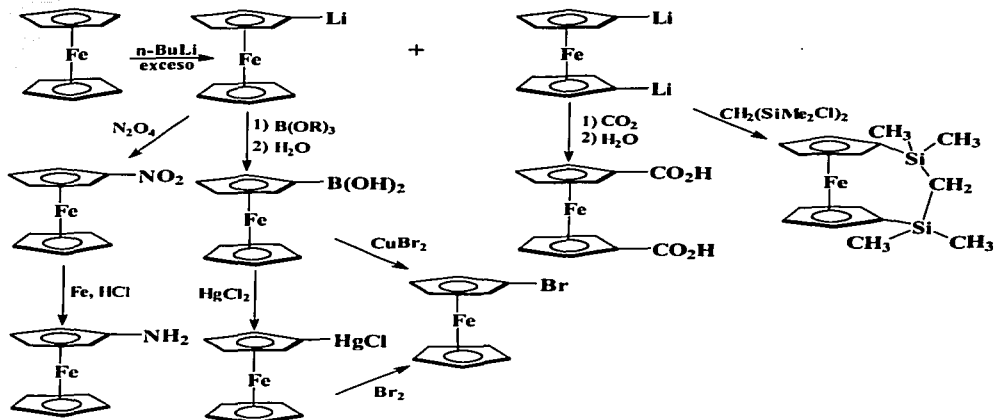
La propiedad del ferroceno de sufrir con facilidad sustitución electrofílica, indica que los electrones están más disponibles que en el benceno, ya que puede ser acetilado  $1 \times 10^6$  veces más rápido que el benceno, reacciona con el  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  a temperatura ambiente y puede ser litiado fácilmente con n-butil litio<sup>13, 14</sup> como se muestra en el Esquema 7.



**Esquema 7.**

Estos productos se pueden usar a su vez como intermediarios en la síntesis de un gran número de derivados del ferroceno<sup>13</sup>.

En el Esquema 8 se muestran reacciones tales como la bromación y la nitración al ferroceno ya que no se pueden obtener de forma directa debido a su sensibilidad a la oxidación.



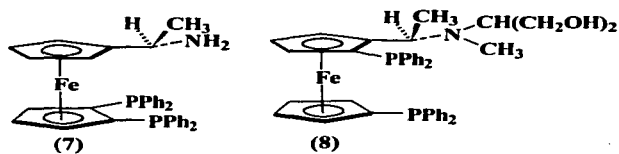
Esquema 8.

### 1.1.3. APLICACIONES.

Las aplicaciones de estos nuevos compuestos es un campo interesante para estudiar. Un descubrimiento empírico fue el hecho de que el ferroceno se usó como un agente que ayuda a la combustión para calentar aceite.

Una de las primeras aplicaciones de los derivados del ferroceno fue como catalizadores asimétricos. En las reacciones de alil acetatos el compuesto ferrocenílico debe tener funcionalidad quiral<sup>15</sup> como el compuesto (7) mostrado en la Figura 3. En este tipo de reacciones se obtienen regularmente cetonas ópticamente activas. Otro compuesto que es utilizado como catalizador es el compuesto (8). Este compuesto se usa para la ciclización asimétrica del bicarbonato  $\alpha$ -butileno<sup>16</sup>, el catalizador es altamente estereoselectivo para este tipo de reacciones.

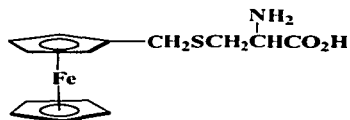




**Figura 3.**

En análisis, se usa el  $\alpha$ - Hidroxietilferroceno en la determinación de hierro en minerales. El hierro mineral se disuelve en una mezcla de ácido clorhídrico y ácido nítrico dando una solución de Fe(III). Se adiciona el ión  $\alpha$ - Hidroxietilferroceno y se genera el correspondiente ión ferrocenio. La concentración del ión  $\alpha$ - Hidroxietilferroceno se estima espectrofotométricamente y el hierro total presente en el mineral se determina<sup>17</sup> por análisis elemental. El ferroceno es empleado como un reactivo en la determinación espectrofotométrica del óxido de hierro en cemento. La adición del ferroceno al hierro (III) generando el ion ferrocenio para cuantificarlo<sup>18</sup> en cromatografía líquida con una columna de poliamida usando como fase móvil  $\alpha$ -ciclodextrina acuosa para disolver el 1-ferroceniletanol y compuestos similares incluyendo enantiómeros.

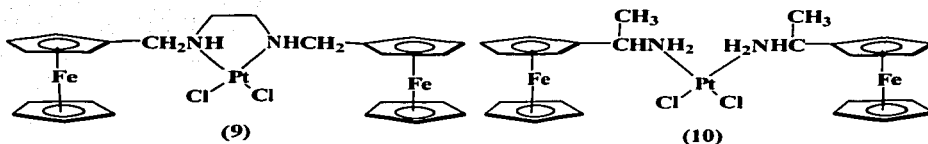
Por otra parte debido a la presencia de hierro en su estructura el ferroceno resulto activo desde el punto de vista biológico. La glucosa oxidasa y el ferrocencarboxilato son inmovilizados en una película de polipirrol conductor para formar un biosensor simple usado para medir glucosa<sup>19</sup>. Drey y Stewart a partir del ferrocenilmetanol y L- cisteína en presencia de ácido trifluoroacético sintetizaron el compuesto S-ferrocenilmetil-L-cisteína mostrado en la Figura 4. El ferrocenilmetil protege al aminoácido en la síntesis de glutatona<sup>20</sup>.



**Figura 4.**

El ferroceno con complejos de platino han demostrado ser potentes agentes antitumorales, por ejemplo, la N,N-di(ferrocenilmetil)etendiamina.

Este compuesto fue preparado a partir de una condensación del formilferroceno con 1,2-diaminoetano y una reducción del producto con hidruro de litio y aluminio seguida por la adición del ligante  $K_2PtCl_4$  donde se obtiene el complejo (9), o bien la adición de hidróxido de 1-ferroceniletamina a  $K_2PtCl_4$  donde se obtiene el complejo diferrocenilico (10) ambos compuestos se muestran en la Figura 5.



**Figura 5.**

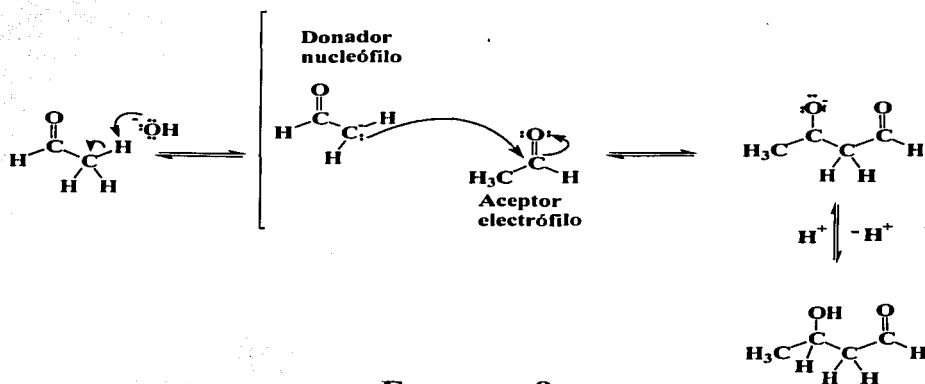
Se ha hecho poca investigación con el ferroceno como fármaco aunque se han estudiado complejos organometálicos tanto de metales de transición como de grupos principales que actúan como agentes anticancerígenos<sup>21</sup>.

Los derivados del acilferroceno sufren algunas de las reacciones del grupo carbonilo<sup>22</sup>, por ello con frecuencia se usan como intermediarios en rutas sintéticas para obtener otros derivados ferrocenilicos<sup>23, 24</sup>, una de las reacciones mas importantes y mas usadas de estos compuestos es la reacción de condensación aldólica.

## 1.2 CONDENSACIONES ALDÓLICAS.

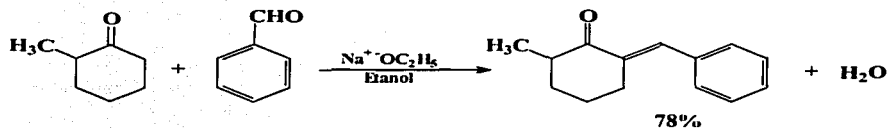
La reacción de condensación aldólica esta entre las reacciones más útiles para generar enlaces C-C en química orgánica, en este tipo de reacciones se combinan dos moléculas de un aldehído o una cetona catalizada por una base o un ácido diluidos para formar un  $\beta$ -hidroxialdehído o una  $\beta$ -hidroxicetona pero si la cetona o el aldehído carecen de átomos de hidrógeno  $\alpha$ , no puede ocurrir la reacción.

En la reacción de condensación aldólica un reactante actúa como donador de electrones (nucleófilo) experimentando una adición nucleofílica al grupo carbonilo de otra molécula que actúa como aceptor de electrones (electrófilo) experimentando una adición nucleofílica, el mecanismo general de la reacción de condensación aldólica se muestra en el Esquema 9.



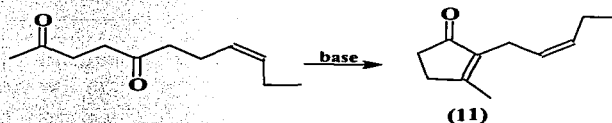
**Esquema 9.**

Las reacciones de condensación aldólica donde los dos componentes carbinílicos son idénticos son llamadas reacciones aldólicas *simétricas* y las reacciones donde los dos componentes carbonílicos son diferentes se llaman reacciones aldólicas *mixtas o cruzadas*, aún cuando no siempre son factibles en el laboratorio porque produce una mezcla de productos y esto requiere de métodos sofisticados de separación, se puede obtener, en determinadas condiciones, un buen rendimiento de alguno de los productos. Un ejemplo de ello es cuando uno de los reactivos no contiene hidrógenos  $\alpha$ , pero contiene un grupo carbonilo reactivo, por ejemplo, el benzaldehído<sup>25</sup> como se muestra en el Esquema 10.



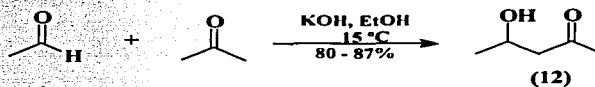
**Esquema 10.**

Cuando la reacción ocurre entre dos moléculas de diferente especie se llama Condensación Aldólica *intermolecular*. También hay reacciones de condensación aldólica *intramoleculares*, donde el anión del carbonilo nucleófilo donador y el carbonilo electrófilo aceptor están en la misma molécula, los compuestos dicarbonílicos se tratan con una base, lo que conduce a la formación de productos cíclicos<sup>26</sup>. Esto se ha empleado en la síntesis de perfumes, por ejemplo el compuesto como la *cis*-Jasmona<sup>26</sup> (11) como se observa en el Esquema 11.



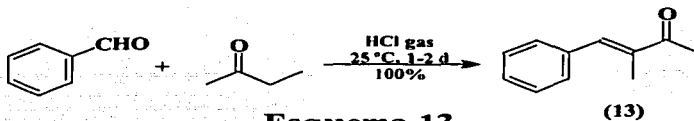
**Esquema 11.**

Las condiciones de reacción (catalizador, disolvente, temperatura, tiempo de reacción y relación de reactivos) son de gran importancia, por ello, se han empleado una gran cantidad de procedimientos experimentales<sup>27</sup>. La elección del catalizador y su concentración son factores muy importantes en las reacciones de condensación aldólica particularmente en catálisis básica<sup>28</sup>. En el Esquema 12 se muestra el ejemplo de una condensación aldólica en la que se puede obtener un rendimiento<sup>28</sup> de hasta 87% de la 4-hidroxi-2-pentanona (12) bajo ciertas condiciones. Afortunadamente muchas condensaciones aldólicas no son muy sensibles a la concentración del catalizador y frecuentemente con un exceso de base se obtienen los productos  $\alpha,\beta$ -insaturados porque se favorece la deshidratación.

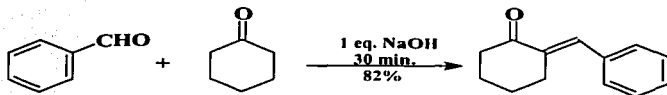


**Esquema 12.**

En catálisis ácida las condensaciones generalmente no son sensibles a la concentración del catalizador porque son irreversibles y con pocas excepciones dan el compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado porque mediante catálisis ácida la deshidratación es muy rápida<sup>29</sup>. Un ejemplo de esto se muestra en el Esquema 13, donde bajo condiciones ácidas el benzaldehído reacciona con la butanona para dar el producto de condensación aldólica exclusivamente sobre el C-3 del compuesto (13)<sup>30</sup>.



También se han realizado condensaciones aldólicas usando como catalizador aminas<sup>31</sup> (Condensación de Knoevenagel) primarias y secundarias, la pirrolidina y la piperidina son muy efectivas. Las aminas terciarias son poco efectivas para catalizar reacciones aldólicas<sup>32</sup>. La elección del disolvente generalmente depende de la solubilidad de los reactivos y del catalizador, el etanol acuoso o agua son los que se emplean comúnmente. Las bases fuertes generalmente requieren disolventes apróticos, al usar como catalizador ácido clorhídrico frecuentemente se hace en ausencia de disolvente y con menor frecuencia con metanol, etanol, acetato de etilo, éter o benceno. También se ha obtenido un gran éxito al realizar condensaciones aldólicas en ausencia de disolventes mediante catálisis básica<sup>33</sup>, por ejemplo la reacción entre benzaldehído con la ciclohexanona como se muestra en el Esquema 14.



La reacción de condensación aldólica es reversible y ligeramente exotérmica y los mejores rendimientos se obtienen generalmente de 5 a 25 ° C, además son suficientemente rápidas a temperatura ambiente y para obtener mejores rendimientos usualmente se necesitan de 12 a 24 horas. Para reacciones donde se obtiene un producto muy estable la temperatura debe estar entre 0 y 5°, o un tiempo de reacción corto a temperatura ambiente. Para las reacciones catalizadas con ácido usualmente se requiere una temperatura baja, sin embargo, para reacciones catalizadas con base se requieren temperaturas de reflujo. Frecuentemente a temperaturas altas se favorece la formación del producto  $\alpha,\beta$ -insaturado<sup>34</sup>. Hay muchas reacciones similares a las reacciones de condensación aldólica, cada una tiene su nombre propio y cada una parece ser distinta de la otra, sin embargo la química es esencialmente igual. la reacción de Perkin<sup>36</sup>, de Knoevenagel<sup>36, 35</sup>, de Doebner<sup>36, 35</sup>, de Claisen<sup>37</sup> son ejemplos de ello.

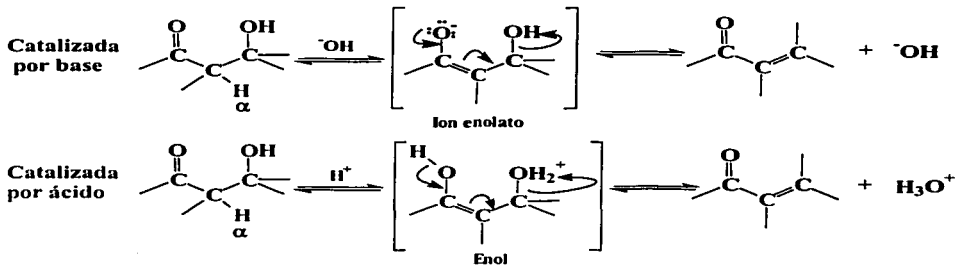
## 1.2.1 COMPUESTOS CARBONÍLICOS $\alpha$ - $\beta$ - INSATURADOS.

Las  $\beta$ -hidroxicetonas y los  $\beta$ -hidroxialdehídos que se forman en las reacciones aldólicas pueden deshidratarse fácilmente para producir enonas conjugadas, esta pérdida de agua es lo que da el nombre a la condensación aldólica, puesto que el agua se condensa y sale del seno de la reacción cuando se forma la enona como producto final, como se muestra en el Esquema 15.



**Esquema 15.**

En condiciones básicas se sustrae un hidrógeno  $\alpha$  ácido, produciendo un ion enolato del cual se expulsa el ion hidróxido como grupo saliente; en condiciones ácidas se forma un enol, se protona el grupo hidroxilo y se expulsa agua<sup>38</sup>. Las condiciones requeridas para efectuar reacciones de deshidratación aldólica a menudo son solo un poco más vigorosas<sup>34</sup>, por ejemplo temperatura un poco mayor que la necesaria para que se lleve a cabo la reacción de condensación aldólica, como resultado con frecuencia se obtienen enonas conjugadas directamente de las reacciones aldólicas y no suelen aislarse los intermediarios  $\beta$ -hidroxicarbonílicos. Ambos mecanismos se pueden observar en el Esquema 16.

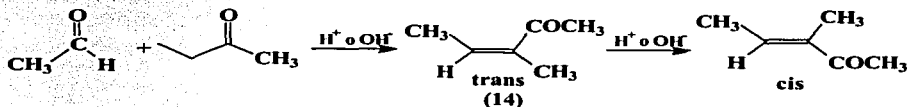


**Esquema 16.**

La importancia de la deshidratación aldólica radica en el hecho de que la eliminación del agua de la mezcla de reacción desplaza el equilibrio hacia los productos lo que permite que se obtengan buenos rendimientos.

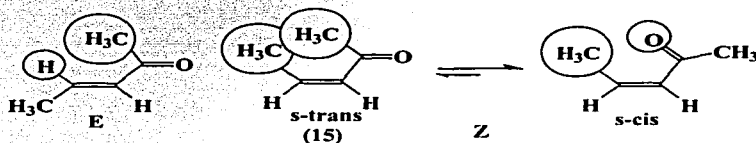
## 1.2.2 ESTEREOQUIMICA.

Una cuestión importante estereoquímica es la isomería *s-cis* o *s-trans* de los compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados derivados de cetos y aldóles. El isómero que se favorece más, y a menudo es el más estable, es el isómero *trans* (con respecto al grupo  $\alpha$ -carbonilo y el grupo  $\beta$ -), por ejemplo, en el Esquema 17 se muestra la formación de la 3,4-dimetil-*trans*-3-penten-2-ona (14)<sup>39</sup>.



Esquema 17.

Los isómeros *cis* pueden a veces ser transformados a su isómero *trans* con catálisis ácida o básica<sup>40</sup>, la transformación reversible es efectuada a menudo por irradiación con luz ultravioleta<sup>41</sup>. La isomería *cis-trans* se presenta cuando los carbonos de un doble enlace se encuentran unidos a dos grupos distintos, sin embargo, si uno de los carbonos del doble enlace esta unido a dos grupos iguales no es posible la isomería. Cuando los sustituyentes unidos a los C del doble enlace son todos diferentes se usa la nomenclatura E, Z. Los factores estéricos<sup>24</sup> influyen sobre la conformación que adquieren los isómeros, por esta razón el isómero *s-cis* es más estable que el isómero *s-trans* y por eso a veces se obtiene como producto principal, en el Esquema 18 se muestra un ejemplo con la (Z)-3-penten-2-ona (15).

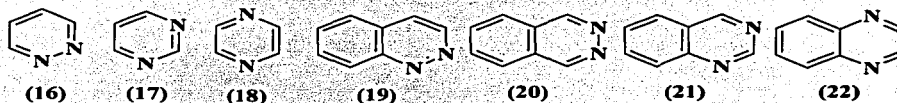


Esquema 18.

Se han sintetizado enonas ferrocenilicas y de igual manera se ha reportado que compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados poseen actividad antimicrobial<sup>42</sup>. Estos compuestos son buenos precursores para la síntesis de compuestos heterocíclicos como pirimidinas<sup>43</sup>, pirimidinonas y pirimidintionas<sup>44</sup> usando diferentes dinucleófilos, como, hidracinas, semicarbazidas, hidroxilamina, ureas, tioureas, guanidinas y fenilendiamina<sup>45</sup>.

### 1.3 PIRIMIDINONAS.

Las diazinas son un grupo de compuestos derivados formalmente del benceno y el naftaleno al sustituir por nitrógeno dos átomos de carbono en un anillo de seis miembros. Los sistemas de anillos de diazina tienen todos nombres comunes, los cuales son: pirazidina (16), pirimidina (17), pirazina (18), cinolina (19), ftalazina (20), quinazolina (21) y quinoxalina (22), las estructuras de estos compuestos se muestran en la Figura 6.



**Figura 6.**

Todos estos compuestos pueden considerarse como aromáticos, sin embargo, el sistema del benceno es perturbado por la sustitución de dos átomos electronegativos por dos átomos de carbono y esta electronegatividad causa que la densidad electrónica se localice en los heteroátomos, por ello, los demás átomos de carbono tienen poca densidad electrónica. La química de estos compuestos se afecta por este cambio de polarización, por esta razón a este tipo de compuestos se les conoce como compuestos heterocíclicos aromáticos  $\pi$ - deficientes. Las diazinas son básicas, aunque su grado de basicidad es débil por la deficiencia electrónica adicional que el segundo átomo de nitrógeno ocasiona en el sistema heterocíclico. Los valores de pKa se muestran en la Tabla 1.

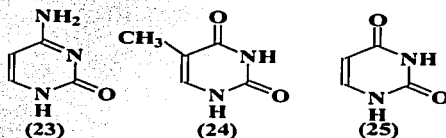
Tabla 1. Valores de pKa para diazinas (H<sub>2</sub>O, 20 – 25° C)<sup>46</sup>.

Compuesto	pKa	Compuesto	pKa
Pirazidina	2.3	Cinolina	2.3
Pirimidina	1.3	Ftalazina	3.5
Pirazina	0.6	Quinazolina	3.5
		Quinoxalina	0.7

La pirimidina es el compuesto 1,3- diazina (o *meta* diazina), este es un heterociclo de gran importancia porque muchos de sus derivados participan en varios procesos en los sistemas vivos. Las pirimidinas biológicas tienen puntos de fusión mucho más elevados, debido a que forman puentes de hidrógeno intermoleculares.



Las propiedades<sup>47</sup> físicas generales del anillo son considerablemente modificadas por la presencia y orientación de los sustituyentes, en general las pirimidinas que tienen sustituyentes alquilo, arilo, alcoxi o halógenos son líquidos o sólidos con puntos de fusión bajos y son más solubles en disolventes orgánicos que en acuosos. La introducción de grupos polares causa un marcado incremento en el punto de fusión y disminuye la solubilidad en disolventes orgánicos. Con grupos como amino, hidroxilo, mercapto, inicialmente incrementa la solubilidad en agua, pero la polisustitución de ellos provoca que disminuya la solubilidad en todos los disolventes. Existen tres derivados de la pirimidina de considerable importancia biológica debido a su relación con los ácidos nucleicos; estos son la citosina (23), la timina (24) y el uracilo (25), los cuales se muestran en la Figura 7.



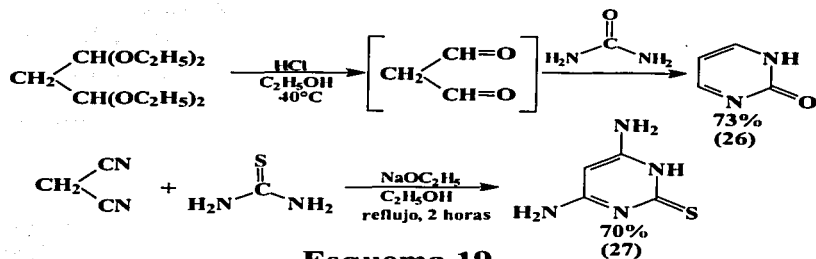
**Figura 7.**

Este tipo de compuestos también se conocen como pirimidinonas o hidroxipirimidinas. Hay otros grupos importantes de pirimidinonas que tienen usos medicinales o desempeñan funciones clave en diversos procesos biológicos, debido a la gran importancia que tienen, se han desarrollado diferentes rutas de síntesis de pirimidinonas<sup>45</sup>.

### 1.3.1 SÍNTESIS DE PIRIMIDINONAS.

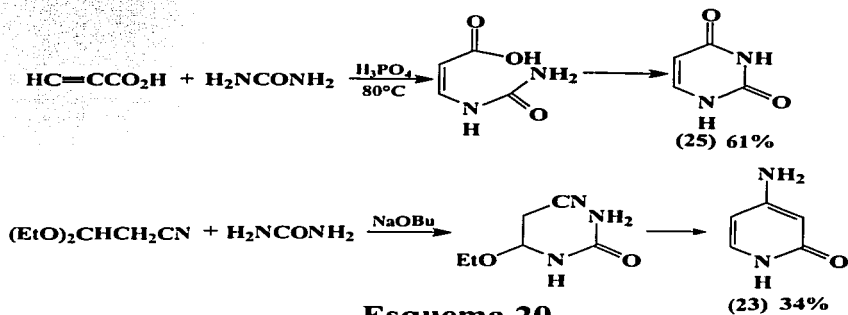
Las pirimidinonas se encuentran clasificadas dentro de los siguientes tres grupos, de acuerdo a la posición donde se encuentra el grupo oxo, los más comunes son en la posición 2-, 4- o 6-, estos son de peculiar interés porque existen varios productos naturales importantes como el uracilo, la timina, la citosina y los derivados del ácido barbitúrico que son importantes sedantes en medicina. La síntesis más común de pirimidinas es por condensación de una unidad C-C-C a una especie que tenga los enlaces N-C-N. La unidad de tres carbonos puede ser una cetona  $\alpha,\beta$ - insaturada, un  $\beta$ - dialdehído, un  $\beta$ - cetoéster, un éster malónico, un  $\beta$ - cetonitrilo o cualquier otra combinación de estos grupos funcionales.

La unidad que contiene nitrógeno comúnmente es una urea o tiourea para obtener 2-pirimidinonas (26)<sup>48</sup> o 2-pirimidintionas (27)<sup>49</sup> respectivamente como se muestra en el Esquema 19.



**Esquema 19.**

La reacción usualmente se realiza bajo condiciones alcalinas, sin embargo se han usado otros disolventes y en condiciones neutras o fuertemente ácidas, por ejemplo la síntesis de uracilo (25)<sup>50</sup> con ácido fosfórico o la síntesis de citosina (23)<sup>51</sup> con butóxido de sodio (NaOBu), mostradas en el Esquema 20.



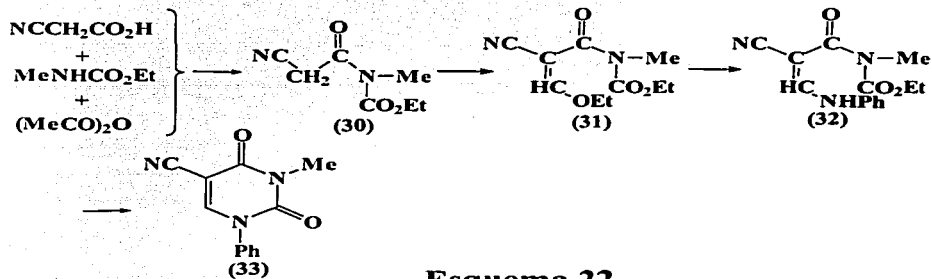
**Esquema 20.**

Existen vías diferentes para sintetizar pirimidinonas por síntesis primaria, por ejemplo usando isocianatos como fragmentos de C-N con otro fragmento, el cual debe contener un esqueleto C=C=C-N, por ejemplo el aminometilmalonato (28), el cual se trata con fenil isocianato para producir el 5-carboxifeniluracilo (29)<sup>52</sup> mostrado en el Esquema 21.



**Esquema 21.**

La síntesis de Shaw es una ruta de síntesis general de derivados de pirimidinonas y pirimidintionas desarrollada por G. Shaw en 1955<sup>53, 54, 55</sup>, la cual consiste en una ciclización de una molécula derivada del etoximetileno (31), en condiciones suavemente alcalinas, por ejemplo, la preparación de 5-ciano-1-fenil-3-metiluracilo (33) se realiza a partir de ácido cianoacético, metiluretano y anhídrido acético para obtener N-cianoacetyl-N-metiluretano (30)<sup>53a</sup>, este al reaccionar con etil ortoformiato y anhídrido acético dan el derivado etoximetileno (31) el cual al tratarlo da el producto final (33)<sup>54b</sup>, esto se muestra en el Esquema 22.

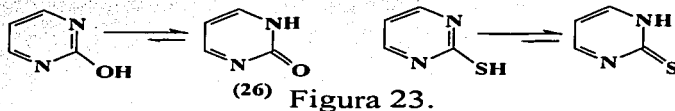


**Esquema 22.**

También se pueden sintetizar pirimidinonas y pirimidintionas a partir de otras pirimidinas, por ejemplo, a partir de halogenopirimidinas<sup>56</sup> o de aminopirimidinas<sup>57</sup> o de alcoxipirimidinas<sup>58</sup>.

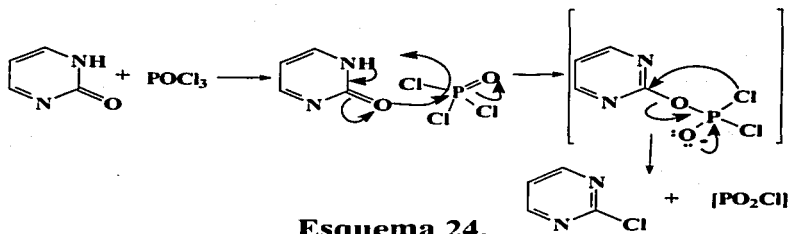
### 1.3.2 PROPIEDADES DE LAS PIRIMIDINONAS.

Las posiciones 2-, 4- y 6- del anillo de pirimidina tienen una marcada deficiencia de electrones  $\pi$  provocada por los átomos de nitrógeno<sup>47</sup> en las posiciones 1,3- del anillo. La introducción de sustituyentes electrodonadores (hidróxi, amino mercapto, etc) disminuyen la deficiencia de electrones  $\pi$  del anillo de pirimidina por lo cual se aproxima más al comportamiento de un anillo "aromático", se facilita la sustitución electrofílica en las posiciones 2-, 4- y 6- y se desactivan hacia un ataque nucleofílico. A menudo ocurre tautomerismo con los grupos hidroxilo y mercapto situados *orto* a los nitrógenos (es decir en las posiciones 2-, 4- y -6), normalmente se encuentran en equilibrio con su forma ceto, donde el tautómero predominante son las formas oxo y tiona<sup>48</sup> respectivamente, como se observa en el Esquema 23.

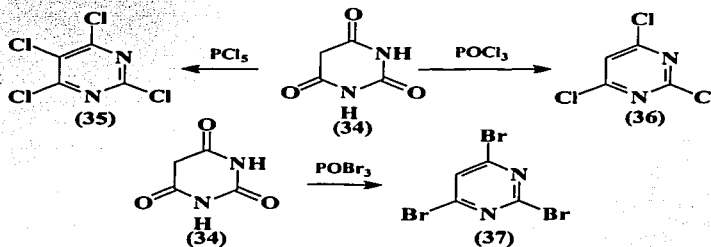


### 1.3.3 REACCIONES DE PIRIMIDINONAS.

**Halogenación.** La halogenación es la reacción mas importante de las pirimidinonas; las 2-,4- y 6-hidroxipirimidinas al reaccionar con halogenuros de fósforo se transforman en halógenopirimidinas respectivamente, estas no son propiamente reacciones nucleofílicas, envuelve desplazamientos intramoleculares formando intermediarios de fósforo-pirimidina<sup>47</sup>, esto se muestra en el Esquema 24.



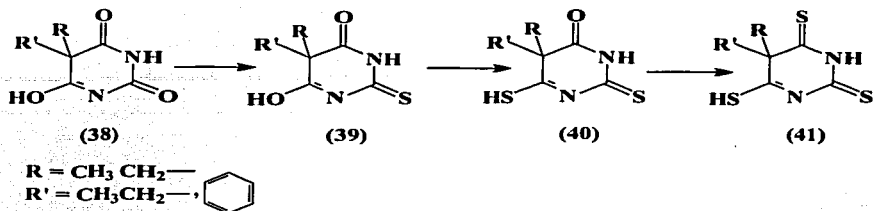
Normalmente se lleva a cabo por calentamiento de la hidroxipirimidina con un haluro de fósforo<sup>61</sup> comúnmente en presencia de dimetilnilina, en el Esquema 25 se muestran dos ejemplos donde el ácido barbitúrico (34)<sup>59</sup> al tratarlo con pentacloruro de fósforo produce la 2,4,5,6-tetracloropirimidina (35)<sup>59a</sup>, sin embargo usando oxicloriguro de fósforo produce la 2,4,6-tricloropirimidina (36)<sup>59b</sup>, de igual forma usando oxibromuro de fósforo produce la 2,4,6-tribromopirimidina (37)<sup>59c</sup>.



**Esquema 25.**

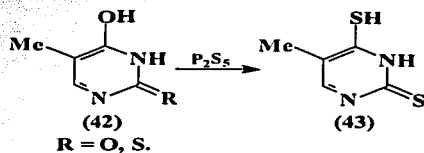
La introducción directa del yodo frecuentemente no es fácil, pero en algunos casos usando yoduro en solución alcalina acuosa o en metanol es posible, también con el uso de la N-yodosuccinimida se puede yodar con facilidad directamente a la pirimidinona. Las pirimidinonas pueden ser fluoradas en la posición 5-, el primer reporte de esta reacción es la conversión de la 2,4,6-tetrafluoropirimidina usando fluoruro de plata en triperfluorobutilamina<sup>60</sup> caliente. Las pirimidinonas se pueden halogenar en la posición 5- con haluros de fósforo, cloruro de tionilo o ácido bromhídrico en ácido acético.

**Tiación.** La tiación de hidroxipirimidinas se puede hacer directamente por calentamiento con pentasulfuro de fósforo en piridina o xileno, fue la primera aplicación para las amidas cíclicas de las series de pirimidina por Henze y Smith<sup>61</sup> que convierte los ácidos 5,5-dietil y 5-etil-5-fenil barbitúrico (38) en sus tritio análogos (41) con trisulfuro de fósforo en tetralina a reflujo mostrados en el Esquema 26.



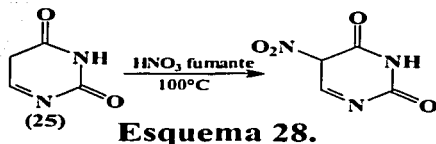
**Esquema 26.**

Carrington<sup>62</sup> complementa estos estudios realizando la tianción de doce derivados similares al ácido barbitúrico con una mezcla de pentasulfuro de fósforo y polisulfuros alcalinos, en tolueno a ebullición se obtienen el 2-tio y el 2,4-ditio barbitúricos (39 y 40), y en xileno se obtiene el mismo ditio y el 2,4,6-tritio derivado (40 y 41). Elion y Hitchings<sup>63</sup> primero aplicaron la técnica a la pirimidina simple, y como ejemplo realizaron la conversión de la 2,4-dihidroxi o 4-hidroxi-2-tiopirimidina (42) en 2,4-ditio pirimidina (43) en tetralon<sup>65</sup> de 140-180° como se observa en el Esquema 27.



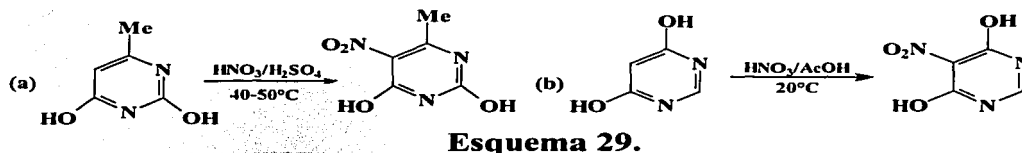
**Esquema 27.**

**Nitración.** La pirimidina y sus derivados alquilados simples no sufren nitración, pero en las pirimidinas que tienen dos o mas grupos electrodonadores (hidroxi, mercapto, amino, etc.) se pueden llevar a cabo. Por ejemplo en el Esquema 28 el uracilo (25) puede ser nitrado usando ácido nítrico fumante a 100° C<sup>64</sup>.



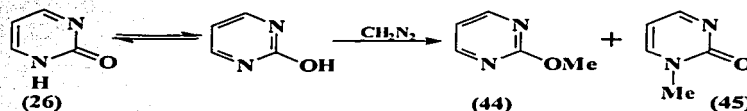
**Esquema 28.**

Cuando tiene grupos alquilo o amino se necesitan condiciones menos vigorosas para que se lleve a cabo la reacción, como se muestra en el Esquema 29 (a), donde la 2,4-hidróxi-6-metilpirimidina se nitra usando un equivalente molar de ácido nítrico en ácido sulfúrico de 40-50° C. Los sustituyentes en las posiciones 4- y 6-activan aun más que los sustituyentes en la posición 2- como se muestra en el Esquema 29 (b), donde la 4,6-dihidroxipirimidina se nitra<sup>65</sup> en ácido acético a 20° C.

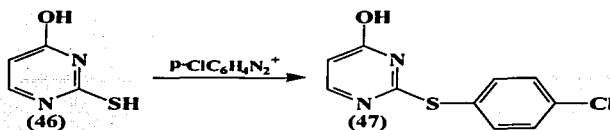


Para llevar a cabo estas reacciones las condiciones de reacción deben ser seleccionadas cuidadosamente ya que en algunos casos pueden ocurrir otras reacciones<sup>47</sup> sobre los sustituyentes, por ejemplo, los grupos tio y alquiltio pueden reaccionar y transformarse en grupos hidroxilo, los grupos metilo se pueden transformar en grupos carboxi y los grupos amino pueden ser hidrolizados o transformados en cualquier grupo nitro o amino.

**Otras reacciones.** La acilación de hidroxipirimidinas producen un O- o N-acil- derivados o una mezcla de ambos, sin embargo, se hidrolizan fácilmente dando nuevamente la hidroxipirimidina. La alquilación de 5-hidroxipirimidinas producen los derivados 5-alcoxi, pero la 2- o 4-hidroxipirimidinas dan una mezcla de N-alquil derivados de hidroxipirimidinas y de alcoxipirimidinas. En el Esquema 30, por ejemplo, la 2-hidroxipirimidina produce 2-metoxipirimidina (44) (17%) y la 1-metil-2-hidroxipirimidina (45) (52%)<sup>66</sup>.

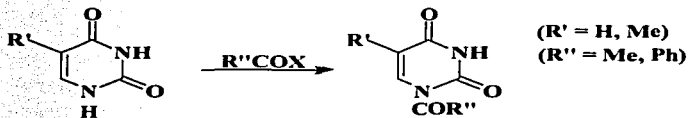


Algunas mercaptopirimidinas no se copulan en la posición 5-, pero reaccionan con el átomo de azufre, por ejemplo en el Esquema 31 el 2-tiouracilo (46) reacciona con la diazo *p*-cloroanilina<sup>67</sup> para producir el compuesto 2-(*p*-clorofeniltio)-4-dihidroxipirimidina (47).



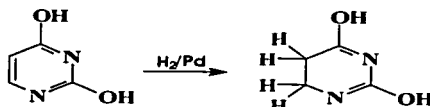
**Esquema 31.**

El uracilo y la timina se acetilan con anhídrido acético para dar los 1 - acetil derivados<sup>68</sup>, mostrados en el Esquema 32.



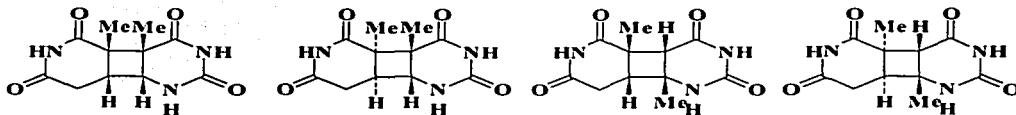
**Esquema 32.**

Las reacciones de reducción no se han estudiado mucho, pero, en el Esquema 33 se muestra un ejemplo, donde el uracilo se hidrogena sobre platino o paladio para producir la 4,5-dihidro-2,6-dihidroxipirimidina<sup>69</sup>.



**Esquema 33.**

Por influencia de luz ultravioleta pueden tener lugar reacciones de adición y cicloadición [2+2] del uracilo, la timina, la citosina y otras pirimidinas biológicas<sup>70</sup>. Al irradiar estas pirimidinas se producen dímeros cíclicos, por ejemplo, cuando se irradia la timina en, o cerca de su máximo de absorción (260 nm) se obtienen los cuatro dímeros mostrados en la Figura 8.

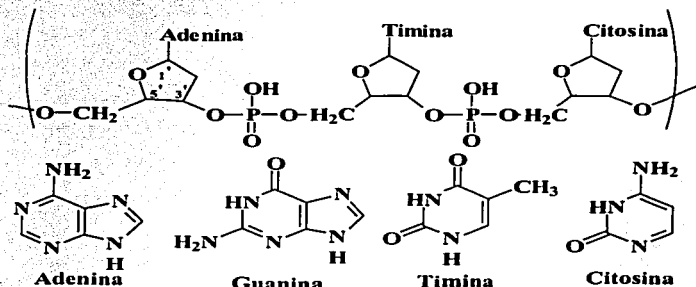


**Figura 8.**



### 1.3.4 APLICACIONES.

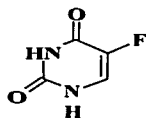
Las pirimidinas, al igual que las purinas, son sistemas heterocíclicos muy importantes en muchos procesos biológicos básicos de herencia y evolución. El material genético, DNA (ácido desoxirribonucleico) se muestra como un azúcar polimérico con cadenas fosfato en la Figura 9. La desoxirribosa es el azúcar monomérico donde el C<sub>1</sub> tiene unida una purina como la adenina o guanina, o una pirimidina como la timina o la citosina.



**Figura 9.**

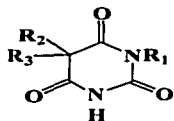
Un segundo tipo de ácido nucleico que es responsable de transportar el mensaje genético del DNA es el RNA (ácido ribonucleico). El RNA es similar en estructura al DNA pero el monómero de azúcar es la ribosa, y el uracilo reemplaza a la timina en una de las 4 bases unidas al C<sub>1</sub> de las unidades de ribosa.

Se han usado muchos compuestos análogos como moléculas que interfieren con la síntesis y funcionamiento de los ácidos nucleicos, un ejemplo es el fluorouracilo (5-fluoro-2,4(1H, 3H)-pirimidindiona) mostrado en la Figura 10, que es un antimetabolito con actividad antitumoral<sup>71</sup> considerado como una nueva droga especialmente para el tratamiento de tumores en senos, colon, recto y regiones genitales, actúa como inhibidor de la síntesis de DNA, esto se lleva a cabo porque este compuesto es estructuralmente similar a las bases del DNA, las células bacterianas se dividen más rápidamente que las del organismo huésped y este compuesto similar puede, por interferencia con la síntesis de DNA, actuar como antibiótico.



**Figura 10.**

Otro grupo importante de pirimidinonas que tienen usos medicinales son los barbitúricos<sup>48</sup>, su estructura general se muestra en la Figura 11, estos compuestos fueron durante mucho tiempo el grupo principal de fármacos sedantes/ hipnóticos, pero por problemas de toxicidad, dependencia y abuso están siendo reemplazados por otros fármacos.



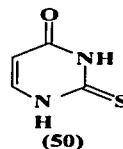
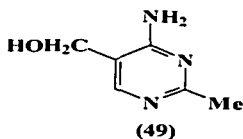
donde:

$R_1 = H$  o  $Me$

$R_2, R_3 =$  alquilo

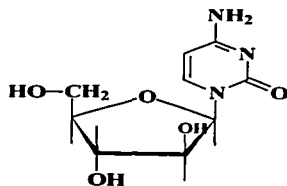
**Figura 11.**

Otros derivados de las pirimidinonas<sup>48</sup> que se usan son, por ejemplo, el Aloxan (48) (5-oxo-2,4,6(1H, 3H, 5H)-pirimidintriona), el cual presenta acción diabotogénica y se asocia con la remoción del zinc esencial mediante insulina por quelación, esto, puede inducir diabetes irreversible en muchas especies de animales con niveles bajos de glutatona, pero en humanos no. La Toxopirimidina (49) produce convulsiones y hasta la muerte en roedores, el efecto se contrarresta por administración de compuestos del grupo de la vitamina B<sub>6</sub>. El tiouracilo (50) (2-tioxo-1,2-dihidro-4(3H)-pirimidinona), es otro compuesto usado como droga para humanos con hipertiroidismo<sup>45</sup>. Las estructuras de ambos compuestos se muestran en la Figura 12.



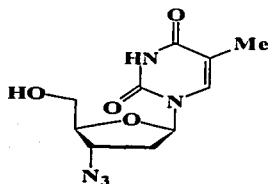
**Figura 12.**

La Citarabina<sup>48</sup> (4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona), presenta actividad antitumoral, se usa como droga múltiple en terapia de leucemias, también presenta actividad antiviral contra algunos tipos de herpes y se usa como vacuna para algunas infecciones. Su estructura se muestran en la Figura 13.



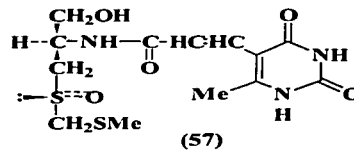
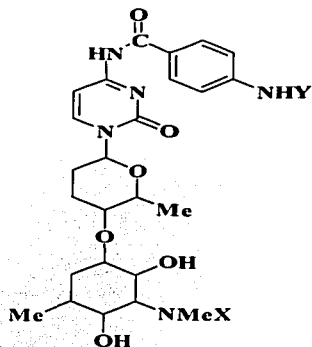
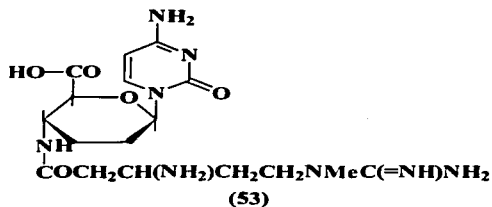
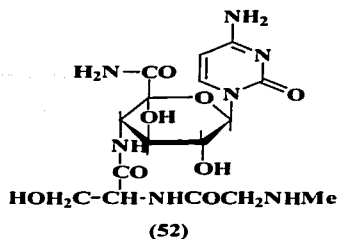
**Figura 13.**

Uno de los fármacos importantes derivado de la pirimidinona es la zidovudina<sup>72</sup> (AZT, azidotimidina), este compuesto se usa en el tratamiento del SIDA, es un análogo muy parecido a la timidina, su estructura se muestra en la Figura 14.



**Figura 14.**

Algunos ejemplos de pirimidinonas usadas como antibióticos<sup>48</sup> se muestran en la Figura 15, el complicado nucleosido *gougerotin* (52), posee actividad antimicrobial, el *blasticidin S* (53), es un excelente antifungicida, el *amicitin* (54) y el *plicacetin* (56) son antibióticos que exhibieron un amplio rango de actividad antiviral. El *bamicitin* (55) (5-hidroximetil-2-metoxipirimidin-4-amina) tiene actividad antibacterial, su actividad anticarcinoma se ha comprobado en ratones. El antibiótico quiral *sparsomycin* (57), mostró un amplio espectro antimicrobial y actividad antitumoral, pero una alta toxicidad en ratones.

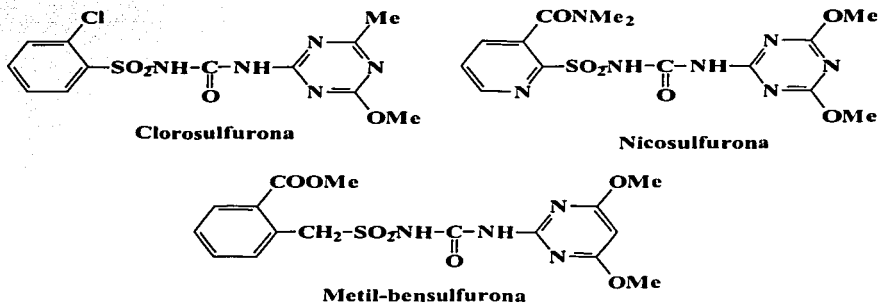


**Figura 15.**

Una reciente generación de herbicidas llamadas sulfonilureas<sup>47</sup> contienen, por lo menos, un anillo de 1,3,5-triazina, pirimidina o piridina.

Las sulfonilureas son altamente selectivas y son caracterizadas por su eficacia y rapidez en dosis pequeñas, por ejemplo, si se usan 20g/ha de clorosulfona, mata la hierba de las cosechas, sin embargo una cantidad de 5g/ha es suficiente para llevarlo a cabo. Otras sulfonilureas se usan para matar la hierba en plantíos de soya, algodón, girasol y maíz, por ejemplo, la pirimidina metil-bensulfurona se utiliza para la destrucción selectiva de hierba en cosechas de arroz.

Se ha observado que estos herbicidas no tienen ningún efecto en la fotosíntesis y tampoco en la síntesis de DNA, pero suprime el crecimiento y la división celular de la planta, además estimula la germinación de la semilla de algunas plantas, también puede retardar el envejecimiento de las hojas y mejora el incremento en la biomasa. En la Figura 16 se muestran algunos ejemplos de estos herbicidas.



**Figura 16.**

## 2. OBJETIVOS.

Como se menciona anteriormente, el ferroceno es un metalloceno que presenta propiedades físicas, químicas y biológicas de gran interés. El uso del ferroceno en reacciones de condensación aldólica para la obtención de enonas es de igual importancia ya que es a partir de enonas que es posible la síntesis de un gran número de compuestos, entre los que encontramos a las pirimidinonas que son compuestos heterocíclicos de interés, no solo desde un punto de vista sintético, sino, biológico y farmacológico. Es por esta razón que nosotros empleamos las enonas ferrocenílicas para la síntesis de pirimidinonas. Los objetivos del trabajo son:

- Realizar la síntesis de enonas ferrocenílicas.
- A partir de las enonas realizar la síntesis de las pirimidinonas ferrocenílicas.

### 3. SECCIÓN EXPERIMENTAL.

#### 3.1 EQUIPOS.

##### Equipos de RMN

Bruker Avance	300 MHz $^1\text{H}$ y 75 MHz $^{13}\text{C}$
Varian Unity	300 MHz $^1\text{H}$ y 75 MHz $^{13}\text{C}$
Arx 400	400 MHz $^1\text{H}$ y 100 MHz $^{13}\text{C}$
Referencias	TMS $^1\text{H}$ 0.00ppm
	$\text{CDCl}_3$ $^{13}\text{C}$ 77ppm

##### Espectrofotómetro de UV-visible:

UV 160 U SHIMADZU

##### Espectrofotómetro de IR de transformada de Fourier

Magna – IR Spectrometer 750

##### Espectrómetro de masas

Jeol JMS-5 X 102 A

### 3.2 REACTIVOS.

Acetilferroceno	Aldrich
Acetofenona	Aldrich
Benzaldehído	Baker
<i>p</i> -bromoacetofenona	Aldrich
<i>p</i> -bromobenzaldehído	Aldrich
Ciclohexanona	Aldrich
Ciclooctanona	Aldrich
5,7-dimetil-1-tetralona	Aldrich
Fenilurea	Aldrich
Ferrocencarboxialdehído	Aldrich
Hidróxido de sodio	Baker
Isopropanol HPLC	Baxter
1-metil-4-piperidona	Aldrich
1-metil-2-tiourea	Aldrich
1-metil-2-urea	Aldrich
<i>p</i> -metoxiacetofenona	Aldrich
<i>p</i> -metoxibenzaldehído	Aldrich
6-metoxi-1-tetralona	Aldrich
7-metoxi-1-tetralona	Aldrich
Sodio metálico	Aldrich
Tetralona	Aldrich
Alúmina neutra	mallá 70-230
Diclorometano	
Hexano	

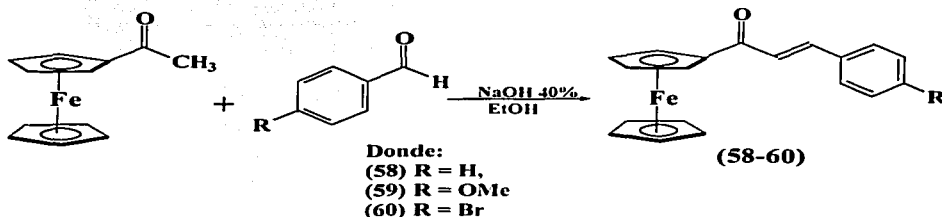


### 3.3 DESARROLLO EXPERIMENTAL.

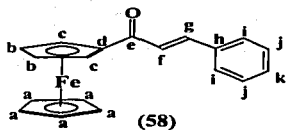
#### 3.3.1 SÍNTESIS DE ENONAS FERROCENÍICAS.

##### 1. Síntesis a partir de Acetilferroceno y Aldehídos Aromáticos.

Se disolvieron 0.0158 mmol de acetilferroceno y 0.0158 mmol del aldehído correspondiente en 30 mL de etanol, se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le adicionaron 6 mL de hidróxido de sodio (NaOH) al 40% lentamente, 15 minutos después terminó la reacción. La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina, al terminar la reacción, se observa un precipitado, este se filtró al vacío, se lavo con agua para quitar el exceso de NaOH. Se purificó por cromatografía en columna usando como fase estacionaria alumina neutra y como fase móvil inicialmente hexano, aumentando la polaridad de la fase móvil gradualmente con diclorometano. La reacción se muestra en el Esquema 34.



**Esquema 34.**



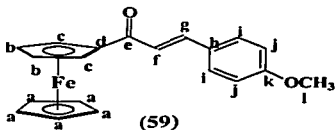
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 4.22(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.60(d,  $J=1.8$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 2H), 4.91(d,  $J=1.8$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 2H), 7.13(d,  $J=15$ , =CH g, 1H), 7.42(dd,  $J_1=3$ ,  $J_2=6$ , Ar j, Ar k, 3H), 7.65(dd,  $J_1=3$ ,  $J_2=6$ , Ar i, 2H), 7.80(d,  $J=15$ , =CH f, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 69.70( $\text{C}_5\text{H}_5$  a), 70.01( $\text{C}_5\text{H}_4$  b), 70.1( $\text{C}_5\text{H}_4$ , c), 80.58( $\text{C}_5\text{H}_4$ , ipso, d), 122.90(=CH, g), 128.26(Ar, k), 128.57(Ar, j), 128.92(Ar, i), 135.16(=CH, f), 140.72(Ar, ipso h), 192.91(CO, e).

EM EI $^+$  (m/z): 316 [ $\text{M}^+$ ], 314[( $\text{M} - \text{H}_2$ ) $^+$ ], 251[( $\text{M} - \text{Cp}$ ) $^+$ ].

IR ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3085.6, 1650.6, 1598.5, 1454.4, 979.4, 765.1, 719.3, 688.3.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 3.85(s,  $\text{OCH}_3$  l, 3H), 4.20(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.57(s,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 2H), 4.90(s,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 2H), 6.90(d,  $J=15$ , =CH g, 1H), 6.97(d,  $J=9$ , Ar i, 2H), 7.60(d,  $J=9$ , Ar j, 2H), 7.76(d,  $J=15$ , =CH f, 1H).

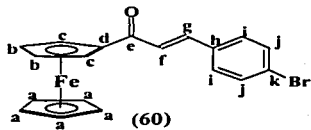


RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 55.37( $\text{CH}_3$  l), 69.64( $\text{C}_5\text{H}_4$  b), 70.02( $\text{C}_5\text{H}_5$  a), 72.54( $\text{C}_5\text{H}_4$ , c), 80.80( $\text{C}_5\text{H}_4$ , ipso, d), 114.36(Ar, i), 120.74(=CH, g), 128.57(Ar, ipso, h), 129.92(Ar, j), 140.62(=CH, f), 161.33(Ar, ipso, k), 192.98(CO, e).

EM EI $^+$  (m/z): 346 [ $\text{M}^+$ ], 344[( $\text{M} - \text{H}_2$ ) $^+$ ], 281[( $\text{M} - \text{Cp}$ ) $^+$ ].

IR ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3448.8, 3085.3, 2932.8, 2838, 1647.9, 1581.8, 1510.8, 1455.9, 1376.9, 827.7.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 4.21(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.60(s,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 2H), 4.90(s,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 2H), 7.40(m, =CH f, =CH g, Ar i, Ar j, 6H).



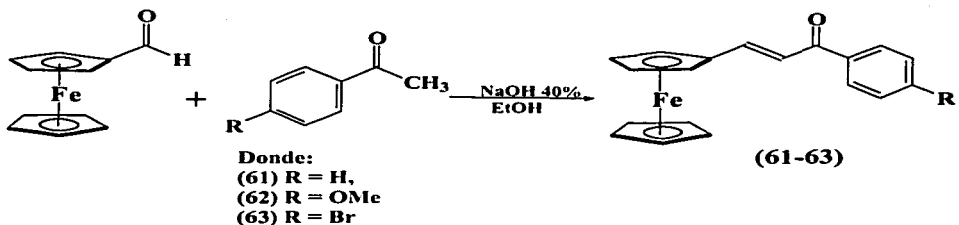
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 69.68( $\text{C}_5\text{H}_4$  b), 70.06( $\text{C}_5\text{H}_5$  a), 72.86( $\text{C}_5\text{H}_4$ , c), 80.42( $\text{C}_5\text{H}_4$ , ipso, d), 123.44(=CH, g), 124.18(Ar, ipso, h), 129.58(Ar, i), 132.10(Ar, j), 134.07(Ar, ipso, k), 139.38(=CH, f), 192.61(CO, e).

EM EI $^+$  (m/z): 395 [ $\text{M}^+$ ], 329[( $\text{M} - \text{Cp}$ ) $^+$ ], 315[( $\text{M} - \text{Br}$ ) $^+$ ].

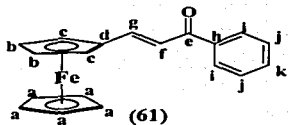
IR ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3448.0, 3085.7, 1651.1, 1594.5, 1455.4, 819.0, 767.5.

## 2. Síntesis a partir de Ferrocencarboxialdehído y Cetonas Aromáticas.

Se disolvieron 0.0158 mmol de ferrocencarboxialdehído y 0.0158 mmol de la cetona correspondiente en 30 mL de etanol, se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se adicionaron 6 mL de hidróxido de sodio (NaOH) al 40% lentamente, 15 minutos después terminó la reacción. La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina. Al terminar la reacción, se observo un precipitado, el cual se filtró al vacío, se lavo con agua para quitar el exceso de NaOH. Se purificó por cromatografía en columna usando como fase estacionaria alumina neutra y como fase móvil inicialmente hexano, aumentando la polaridad de la fase móvil gradualmente con diclorometano. El esquema de reacción se muestra en el Esquema 35.



Esquema 35.

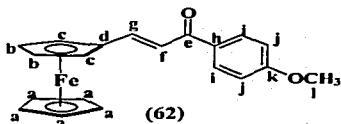


**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 300 MHz): 4.23(s, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a, 5H), 4.53(s, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b, 2H), 4.65(s, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c, 2H), 7.12(d, J=15, =CH g, 1H), 7.50(d, J=6, Ar k, 1H), 7.55(d, J=6, Ar j, 2H), 7.73(d, J=15, =CH f, 1H), 7.97(d, J=6, Ar i, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 69.32(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b), 70.23(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a), 71.81(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c), 79.74(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> ipso, d), 119.62(=CH g), 128.33(Ar, k), 128.40(Ar, j), 132.30(Ar, i), 138.97(Ar, ipso, h), 146.73(=CH, f), 190.52(CO, e).

**EM EI<sup>+</sup>** (m/z): 316 [M<sup>+</sup>], 251[(M - Cp)<sup>+</sup>].

**IR** (ν/cm<sup>-1</sup>): 3426.4, 3061.0, 1646.9, 1566.3, 986.7, 700.2.

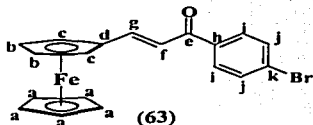


**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 300 MHz): 3.89(s, CH<sub>3</sub> l, 3H), 4.21(s, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a, 5H), 4.50(s, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b, 2H), 4.63(s, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c, 2H), 6.97(s, Ar j, 2H), 7.19(s, =CH g, 1H), 7.71(s, =CH f, 1H), 8.00(s, Ar i, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 55.50(OCH<sub>3</sub> l) 68.97(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b), 69.83(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a), 71.26(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c), 79.55(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> ipso, d), 113.80(Ar j), 119.16(Ar, ipso, k), 130.64(Ar, i), 131.68(Ar, ipso, h), 145.74(=CH, g), 163.17(=CH, f), 188.50(CO, e).

**EM EI<sup>+</sup>** (m/z): 346[M<sup>+</sup>], 281[(M - Cp)<sup>+</sup>], 266[(M - Cp - CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 238[(M - Ph-OMe)<sup>+</sup>].

**IR** (ν/cm<sup>-1</sup>): 3427.0, 3099.5, 2935.2, 2837.7, 1649.4, 1589.7, 1568.5.



**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 300 MHz): 4.18(s, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a, 5H), 4.51(s, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b, 2H), 4.60(s, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c, 2H), 7.06(d, J=15, =CH g, 1H), 7.62(d, J=8, Ar j, 2H), 7.76(d, J=15, =CH f, 1H), 7.84(d, J=8, Ar i, 2H).

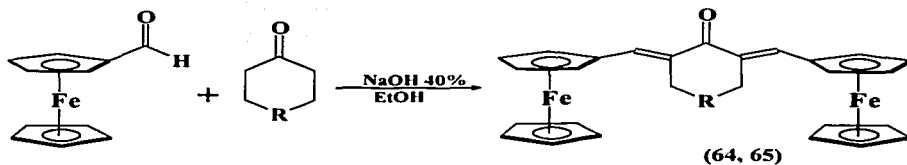
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 69.10(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b), 69.85(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a), 71.59(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c), 78.95(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> ipso, d), 118.44(=CH, g), 127.35(Ar, ipso, k), 129.89(Ar, j), 131.80(Ar, i), 137.36(Ar, ipso, h), 147.63(=CH, f), 188.63(CO, e).

**EM EI<sup>+</sup>** (m/z): 396 [M<sup>+</sup>], 394[(M - H<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 329[(M - Cp)<sup>+</sup>].

**IR** (ν/cm<sup>-1</sup>): 3431.7, 3089.1, 1922.4, 1655.0, 1588.2, 743.7, 492.2.

### 3. Síntesis a partir de Ferrocencarboxialdehído y Cetonas Cíclicas.

Se disolvieron 0.0158 mmol de ferrocencarboxialdehído y 0.0158 mmol de la cetona correspondiente en 30 mL de etanol, se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le adicionaron 6 mL de hidróxido de sodio (NaOH) al 40% lentamente 15 minutos después la reacción termino. La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina. Al terminar la reacción, se observo un precipitado, este se filtró al vacío, se lavo con agua para quitar el exceso de NaOH. Se purificó por cromatografía en columna usando como fase estacionaria alumina neutra y como fase móvil inicialmente hexano, aumentando la polaridad de la fase móvil gradualmente con diclorometano. El esquema de reacción se muestra en el Esquema 35.

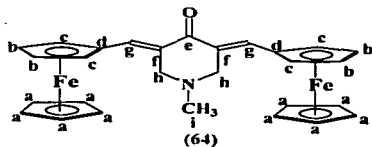


Donde:

(64) R = NCH<sub>3</sub>

(65) R = CH<sub>2</sub>

**Esquema 36.**

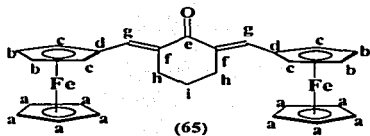


**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.55(s,  $\text{CH}_2$  h, 4H), 3.68(s,  $\text{CH}_3$  i, 3H), 4.18(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 10H), 4.47(d,  $J_1=3$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 4H), 4.48(d,  $J_1=3$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 4H), 7.66(s, =CH g, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 45.18( $\text{CH}_3$  i), 56.35( $\text{CH}_2$ , h), 69.57( $\text{C}_5\text{H}_5$  a), 71.20( $\text{C}_5\text{H}_4$  b, c), 78.39( $\text{C}_5\text{H}_4$ , ipso, d), 128.41(=C, f), 137.76(=CH, g).

**EM EI $^+$**  (m/z): 505 [ $\text{M}^+$ ], 439[( $\text{M} - \text{Cp}$ ) $^+$ ].

**IR** ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3425.0, 3092.1, 2936.1, 2771.8, 1665.5, 1606.1, 772.1.



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 1.24(t,  $J=6$ ,  $\text{CH}_2$  h, 4H), 3.71(dd,  $J_1=6$ ,  $J_2=12$ ,  $\text{CH}_2$  i, 2H), 4.17(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 10H), 4.43(s,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 4H), 4.56(s,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 4H), 7.62(s, =CH g, 2H).

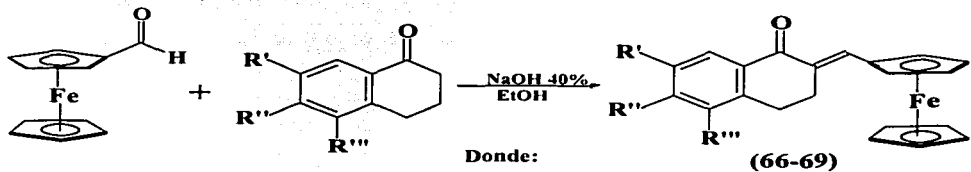
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 22.69( $\text{CH}_2$  i), 28.28( $\text{CH}_2$  h), 69.51( $\text{C}_5\text{H}_5$  a), 70.73( $\text{C}_5\text{H}_4$  b), 71.08( $\text{C}_5\text{H}_4$ , c), 79.76( $\text{C}_5\text{H}_4$ , ipso, d), 137.10(=CH, g).

**EM EI $^+$**  (m/z): 490 [ $\text{M}^+$ ], 488[( $\text{M} - \text{H}_2$ ) $^+$ ], 425[( $\text{M} - \text{Cp}$ ) $^+$ ], 304[( $\text{M} - \text{Fc}$ ) $^+$ ], [( $\text{M} - \text{Fc} - \text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ ], 121[( $\text{M} - \text{Fc} - \text{Fc}$ ) $^+$ ].

**IR** ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3432.3, 3090.8, 2934.0, 2865.4, 1659.7, 1600.2, 772.1.

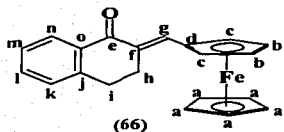
#### 4. Síntesis a partir de Ferrocencarboxialdehído y Tetralonas.

Se disolvieron 0.0158 mmol de ferrocencarboxialdehído y 0.0158 mmol de la tetralona correspondiente en 30 mL de etanol, se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le adicionaron 6 mL de hidróxido de sodio (NaOH) al 40% lentamente, 15 minutos después la reacción terminó. La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina. Al terminar la reacción, se observó un precipitado, el cual se filtró al vacío, se lavo con agua para quitar el exceso de NaOH. Se purificó por cromatografía en columna usando como fase estacionaria alumina neutra y como fase móvil inicialmente hexano, aumentando la polaridad de la fase móvil gradualmente con diclorometano. La reacción se muestra en el Esquema 37.



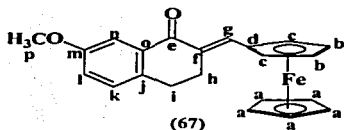
- (66)  $R' = R'' = R''' = H$ ,
- (67)  $R' = OMe, R'' = R''' = H$ ,
- (68)  $R'' = OMe, R' = R''' = H$ ,
- (69)  $R' = R''' = Me, R'' = H$ .

Esquema 37.

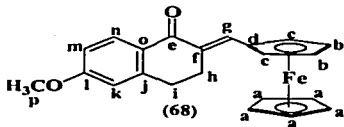


**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.97(m,  $\text{CH}_2$  h, i, 4H), 4.17(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.43(t,  $J=3$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 2H), 4.55(t,  $J=3$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 2H), 7.23(dd,  $J_1=3$ ,  $J_2=9$ , Ar l, 1H), 7.34(td,  $J_1=0.6$ ,  $J_2=3$ ,  $J_3=9$ , Ar k, 1H), 7.46(td,  $J_1=3$ ,  $J_2=9$ , Ar m, 1H), 7.69(s, =CH g, 1H), 8.10(dd,  $J_1=3$ ,  $J_2=9$ , Ar n, 1H).

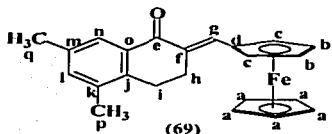
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 26.86( $\text{CH}_2$  h), 28.48( $\text{CH}_2$  i), 69.49( $\text{C}_5\text{H}_5$  a), 70.69( $\text{C}_5\text{H}_4$  b), 70.91( $\text{C}_5\text{H}_4$  c), 79.12( $\text{C}_5\text{H}_4$ , ipso, d), 126.86(Ar, l), 127.95(Ar, k), 128.00(Ar, m), 131.09(Ar, ipso, j), 132.76(=CH, g), 133.86(Ar, ipso, o), 137.47(Ar, n), 143.02(=C, f), 186.85(CO, e).



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.92(m,  $\text{CH}_2$  i, 2H), 2.95(m,  $\text{CH}_2$  h, 2H), 3.87(s,  $\text{CH}_3$  p, 3H), 4.17(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.44(t,  $J=3$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 2H), 4.56(t,  $J=3$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 2H), 7.05(dd,  $J_1=3$ ,  $J_2=6$ , Ar l, 1H), 7.16(d,  $J=6$ , Ar k, 1H), 7.60(d,  $J=3$ , Ar n, 1H), 7.69(s, =CH g, 1H).



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.91(m,  $\text{CH}_2$  h, 2H), 2.98(m,  $\text{CH}_2$  i, 2H), 3.87(s,  $\text{CH}_3$  p, 3H), 4.17(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.42(t,  $J=1.8$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 2H), 4.54(t,  $J=1.8$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 2H), 6.70(d,  $J_1=3$ , Ar k, 1H), 6.87(dd,  $J_1=3$ ,  $J_2=9$ , Ar m, 1H), 7.65(s, =CH g, 1H), 8.09(d,  $J=9$ , Ar n, 1H).



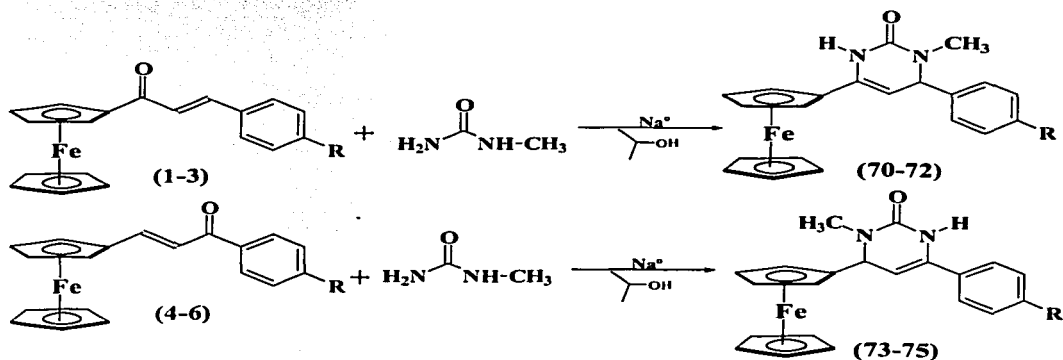
**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.30(s,  $\text{CH}_3$  p, 3H), 2.35(s,  $\text{CH}_3$  q, 3H), 2.84(m,  $\text{CH}_2$  i, 2H), 2.96(m,  $\text{CH}_2$  h, 2H), 4.17(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.43(t,  $J=1.8$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 2H), 4.55(t,  $J=1.8$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 2H), 7.18(dd,  $J_1=0.9$ ,  $J_2=1.2$ , Ar l, 1H), 7.64(s, =CH g, 1H), 7.81(s, Ar n, 1H).



## 2.3.2 SINTESIS DE PIRIMIDINONAS FERROCENÍICAS.

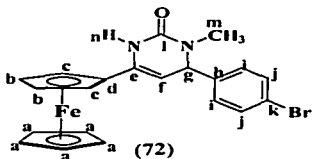
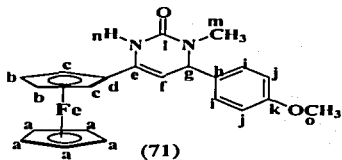
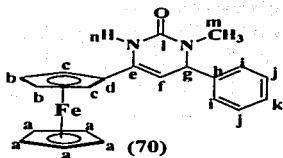
### 1. Síntesis de Pirimidinonas ferrocenílicas a partir de enonas lineales.

En un matraz de bola se colocaron 30 mL de alcohol isopropílico (de alta pureza), posteriormente se le adicionaron 2.5g de Na°, la mezcla se calentó a temperatura de reflujo hasta que se disolvió totalmente el sodio. Posteriormente se adicionaron 3.165 mmol de la enona correspondiente y 3.165 mmol de metilurea, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante y a temperatura de reflujo, 10 minutos después la reacción termino. La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina. Al terminar la reacción, se observo la formación de un precipitado, se detuvo la reacción, se quito el calentamiento y se adiciono agua, el precipitado se filtró al vacío y se lavo con agua. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna usando como fase estacionaria alumina neutra y como fase móvil inicialmente hexano, aumentando la polaridad de la fase móvil gradualmente con diclorometano. La reacción se muestra en el Esquema 38.



Donde:  
(70, 73) R = H,  
(71, 74) R = OMe  
(72, 75) R = Br

Esquema 38.



**RMN <sup>1</sup>H** (Acetona-d,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.75(s, CH<sub>3</sub> m, 3H), 4.26 (s, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a, 5H), 4.63(dd, J=3, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b, 2H), 4.70 (dd, J<sub>1</sub>=1.5, J<sub>2</sub>=3.6, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c, 2H), 4.94(d, J=6, CH g, 1H), 5.01(dd, J<sub>1</sub>=1.2, J<sub>2</sub>=4.8, =CH f, 1H), 7.34(m, Ar i, j, k, 5H), 7.43(s, NH n, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C** (Acetona-d,  $\delta$  ppm): 32.84(CH<sub>3</sub> m), 64.18(CH g), 69.78 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b), 69.90(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c), 70.19(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a), 80.36(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>, ipso, d), 96.42(=CH f), 127.65(Ar, k), 128.62(Ar, i), 129.73(Ar, j), 134.63(Ar, ipso, h), 144.08(=C, e), 153.69(CO, l).

**IR** ( $\nu$ /cm<sup>-1</sup>): 3432.6, 3221.7, 3090.6, 3026.0, 2927.7, 1657.1, 1483.2, 699.6.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.82(s, CH<sub>3</sub> m, 3H), 3.81 (s, CH<sub>3</sub> o, 3H), 4.19(s, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a, 5H), 4.25(s, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b, 2H), 4.38(s, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c, 2H), 4.84(s, CH f, g, 2H), 6.56(s, NH n, 1H), 6.90(s, Ar, j, 2H), 7.25(s, Ar, i, 2H).

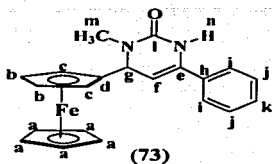
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 32.67(CH<sub>3</sub> m), 55.29(CH<sub>3</sub> o), 63.32 (CH g), 69.05(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b), 69.11(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c), 69.33(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a), 79.12 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>, ipso, d), 96.26(=CH, f), 114.18(Ar, j), 128.07(Ar, i), 132.65(Ar, ipso, h), 134.31(=C, e), 153.26(CO, l), 159.37(Ar, ipso, k).

**IR** ( $\nu$ /cm<sup>-1</sup>): 3426.2, 3219.2, 3090.8, 2956.5, 2835.5, 1656.2, 1508.0, 1398.5, 825.9, 754.3.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.82(s, CH<sub>3</sub> m, 3H), 4.18 (s, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a, 5H), 4.26(t, J=3, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b, 2H), 4.34(dd, J=3, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c, 2H), 4.83(m, CH f, g, 2H), 6.32(s, NH, 1H), 7.19(td, J<sub>1</sub>=3, J<sub>2</sub>=6, Ar, i, 2H), 7.50(td, J<sub>1</sub>=3, J<sub>2</sub>=6, Ar, j, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 32.89(CH<sub>3</sub> m), 63.49(CH g), 69.22 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b), 69.27(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c), 69.35(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a), 78.79(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>, ipso, d), 95.52(=CH f), 121.90(Ar, ipso, k), 128.43(Ar, i), 132.10(Ar, j), 133.27(Ar, ipso, h), 141.22 (=C, e), 153.05(CO, l).

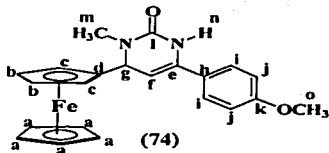
**IR** ( $\nu$ /cm<sup>-1</sup>): 3422.0, 3219.6, 3091.1, 2958.5, 1658.4, 1482.8, 1400.0, 818.4, 755.9.



**RMN <sup>1</sup>H** (Acetona-d,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.83(s, CH<sub>3</sub> m, 3H), 4.19(m, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b, 2H), 4.24(m, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a, 5H), 4.34(m, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c, 2H), 4.86(d, J=5.1, CH g, 1H), 5.56(dd, J<sub>1</sub>=3, J<sub>2</sub>=6, =CH f, 1H), 7.42(t, J=3, Ar k, 1H), 7.45(dd, J<sub>1</sub>=3, J<sub>2</sub>=6, Ar j, 2H), 7.49(s, NH, 1H), 7.70(m, Ar i, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (Acetona-d,  $\delta$  ppm): 32.95(CH<sub>3</sub> m), 58.29(CH g), 67.82(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b), 68.79(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c), 69.18(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a), 88.64(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> ipso, d), 98.81(=CH f), 126.44(Ar, k), 129.61(Ar, i, j), 135.77(Ar, ipso h), 137.37(=C e), 153.91(CO, l).

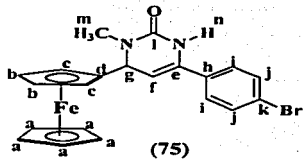
**IR** ( $\nu$ /cm<sup>-1</sup>): 3432.9, 3219.3, 3092.1, 2926.1, 1660.2, 1447.4, 815.7, 766.0, 693.3.



**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.89(s, CH<sub>3</sub> m, 3H), 3.85(s, CH<sub>3</sub> o, 3H), 4.13(dd, J=3, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b, c, 4H), 4.19(s, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a, 5H), 4.75(d, J=5.1, CH g, 1H), 5.30(dd, J<sub>1</sub>=2.1, J<sub>2</sub>=5.1, =CH f, 1H), 6.51(s, NH, 1H), 6.95(td, J<sub>1</sub>=3, J<sub>2</sub>=9, Ar j, 2H), 7.44(td, J<sub>1</sub>=3, J<sub>2</sub>=9, Ar i, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 32.89(CH<sub>3</sub> m), 55.38(CH<sub>3</sub> o), 58.02(CH g), 68.03(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b), 68.24(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c), 68.59(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a), 87.39(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> ipso, d), 96.45(=CH f), 114.33(Ar j), 126.34(Ar i), 126.97(Ar ipso, h), 135.46(=C e), 153.34(CO, l), 160.21(Ar, ipso, k).

**IR** ( $\nu$ /cm<sup>-1</sup>): 3429.4, 3233.9, 3094.7, 2933.2, 2836.9, 1654.2, 1398.0, 1000.9, 833.5, 779.7.



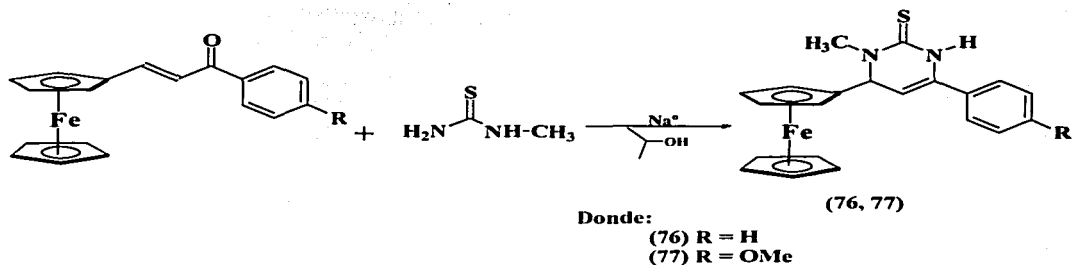
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.90(s, CH<sub>3</sub> m, 3H), 3.74(t, J=1.2, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b, 2H), 4.06(t, J=1.2, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c, 2H), 4.19(s, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a, 5H), 4.77(d, J=5.1, CH g, 1H), 5.40(dd, J<sub>1</sub>=2.1, J<sub>2</sub>=4.8, =CH f, 1H), 6.72(s, NH, 1H), 7.41(td, J<sub>1</sub>=2.1, J<sub>2</sub>=9, Ar i, 2H), 7.49(td, J<sub>1</sub>=2.1, J<sub>2</sub>=9, Ar j, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 40.94(CH<sub>3</sub> m), 58.39(CH g), 68.35(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> b), 68.76(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> a), 68.98(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> c), 79.48(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> ipso, d), 122.59(=CH f), 126.68(Ar, ipso, k), 127.37(Ar i), 131.71(Ar j), 133.31(Ar, ipso, h), 135.06(=C e), 156.72(CO, l).

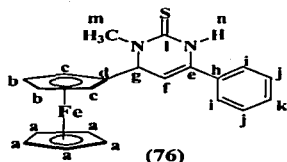
**IR** ( $\nu$ /cm<sup>-1</sup>): 3451.4, 3095.5, 2924.4, 1711.4, 1654.7, 822.0, 717.6.

## 2. Síntesis de Pirimidintionas ferrocénicas a partir de enonas lineales con metiltiourea.

En un matraz de bola se colocaron 30 mL de alcohol isopropílico (de alta pureza), posteriormente se le adicionaron 2.5g de Na<sup>o</sup>, la mezcla se calentó a temperatura de reflujo hasta que se disolvió totalmente el sodio. Posteriormente se adicionaron 3.165 mmol de la enona correspondiente y 3.165 mmol de metiltiourea, la mezcla de reacción se mantiene en agitación constante y a temperatura de reflujo, la reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina. La reacción dura 10 minutos, se observo la formación de un precipitado, se detuvo la reacción, se quito el calentamiento y se adiciono agua, el precipitado se filtró al vacío y se lavo con agua. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna usando como fase estacionaria alumina neutra y como fase móvil inicialmente hexano, aumentando la polaridad de la fase móvil gradualmente con diclorometano. La reacción se muestra en el Esquema 39.



**Esquema 39.**



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 3.29(s,  $\text{CH}_3$  m, 3H), 4.20(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.28(s,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 2H), 4.37(s,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 2H), 5.00(s, CH g, 1H), 7.32(m, =CH f, Ar i, j, k, 6H) 7.51(s, NH, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 64.61( $\text{CH}_3$  m), 65.75(CH g), 69.33 ( $\text{C}_5\text{H}_4$  b), 69.47( $\text{C}_5\text{H}_4$  c), 69.54( $\text{C}_5\text{H}_5$  a), 78.08 ( $\text{C}_5\text{H}_4$ , ipso, d), 98.36(=CH f), 126.71(Ar k), 128.48(Ar l), 129.11(Ar j), 131.49 (Ar, ipso, h), 141.68 (=C e).

**EM EI $^+$**  (m/z): 388 [ $\text{M}^+$ ], 355 [(M - SH) $^+$ ], 323 [(M - Cp) $^+$ ], 311 [(M - Ph) $^+$ ].

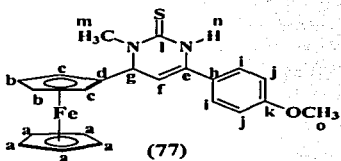
**IR** ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3429.8, 3273.5, 3085.1, 3024.0, 2928.0, 2863.2, 1680.7, 1524.2, 1470.6, 1400.9, 1278.4, 812.9, 756.4, 697.7.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 3.36(s,  $\text{CH}_3$  m, 3H), 3.86(s,  $\text{CH}_3$  o, 3H), 4.18(t,  $J=1.2$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 2H), 4.20(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.22 (t,  $J=1.2$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 2H), 4.87(d,  $J=5.1$ , =CH f, 1H), 5.37(dd,  $J_1=2.4$ ,  $J_2=5.1$ , CH g, 1H), 6.97(td,  $J_1=3$ ,  $J_2=9$ , Ar j, 2H), 7.43(td,  $J_1=3$ ,  $J_2=9$ , Ar i, 2H), 7.61(s, NH, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 40.23( $\text{CH}_3$  m), 55.43(CH g), 59.14 ( $\text{CH}_3$  o), 68.50( $\text{C}_5\text{H}_4$  b), 68.68( $\text{C}_5\text{H}_5$  a), 69.00( $\text{C}_5\text{H}_4$ , c), 86.37 ( $\text{C}_5\text{H}_4$ , ipso, d), 97.30(=CH f), 114.48(Ar j), 125.86(Ar, ipso, h), 126.56(Ar i), 134.20(=C, e), 160.55(Ar, ipso, k), 175.12(CS, l).

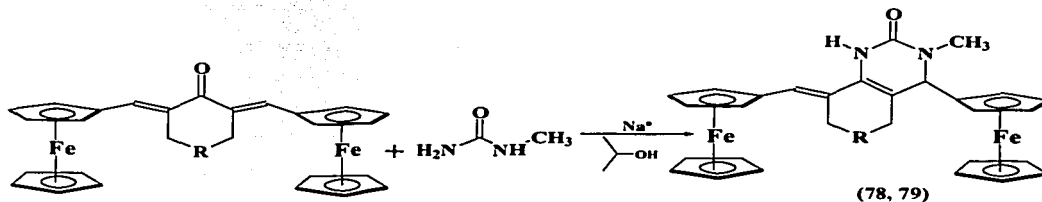
**EM EI $^+$**  (m/z): 418 [ $\text{M}^+$ ], 416[(M -  $\text{H}_2$ ) $^+$ ], 385[(M - SH) $^+$ ], 310[(M - Ph-OCH $_3$ ) $^+$ ], 233[(M - Fe) $^+$ ].

**IR** ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3452.9, 3092.7, 2932.4, 2835.7, 1669.0, 1607.2, 1527.7, 1458.7, 1251.1, 808.4.



### 3. Síntesis de Pirimidinonas ferrocénicas a partir de enonas cíclicas.

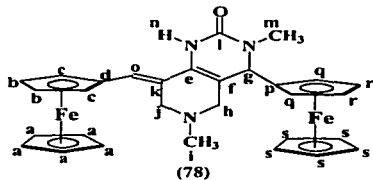
En un matraz de bola se colocaron 30 mL de alcohol isopropílico (de alta pureza), posteriormente se le adicionaron 2.5g de Na<sup>o</sup>, la mezcla se calentó a temperatura de reflujo hasta que se disolvió totalmente el sodio. Posteriormente se adicionaron 3.165 mmol de la enona correspondiente y 3.165 mmol de metilurea, se mantuvo con agitación constante y a temperatura de reflujo, la reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina. La reacción dura 10 minutos, se observo la formación de un precipitado, se detuvo la reacción, se quito el calentamiento y se adiciono agua, el precipitado se filtró al vacío y se lavo con agua. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna usando como fase estacionaria alumina neutra y como fase móvil inicialmente hexano, aumentando la polaridad de la fase móvil gradualmente con diclorometano. La reacción se muestra en el Esquema 40.



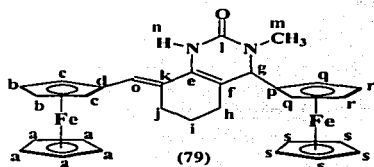
Donde:

(78) R = NCH<sub>3</sub>  
(79) R = CH<sub>2</sub>

**Esquema 40.**



**RMN  $^1\text{H}$**  (Acetonitrilo- $\text{d}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.45(s,  $\text{CH}_3$  i, 3H), 3.08(s,  $\text{CH}_3$  m, 3H), 3.15(d,  $J=15$ ,  $\text{CH}_2$  h, 2H), 3.57(d,  $J=12$ ,  $\text{CH}_2$  j, 2H), 4.14(m,  $\text{C}_5\text{H}_4$  q, 2H), 4.15(m,  $\text{C}_5\text{H}_4$  e, 2H), 4.19(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.25(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  s, 5H), 4.34(m,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, r, 4H), 4.59(s,  $\text{CH}$  g, 1H), 6.37(s,  $\text{NH}$  n, 1H), 7.23(s,  $=\text{CH}$  o, 1H).



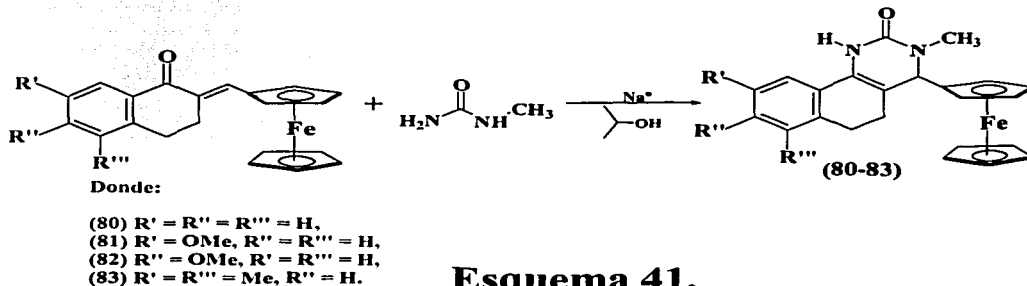
**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 1.79(m,  $\text{CH}_2$  i, 2H), 2.14(td,  $J_1=5.1$ ,  $J_2=17.1$ ,  $\text{CH}_2$  h, 2H), 2.73(td,  $J_1=5.1$ ,  $J_2=15$ ,  $\text{CH}_2$  j, 2H), 3.15(s,  $\text{CH}_3$  m, 3H), 4.11(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.12(t,  $J=2.1$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  q, 2H), 4.14(t,  $J=1.5$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 2H), 4.17(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  s, 5H), 4.33(m,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, r, 4H), 4.41(s,  $\text{CH}$  g, 1H), 6.08(s,  $=\text{CH}$  o, 1H), 6.31(s,  $\text{NH}$ , 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 22.90( $\text{CH}_2$  i), 26.87( $\text{CH}_2$  h), 27.55( $\text{CH}_2$  j), 34.58( $\text{CH}_3$  m), 62.05( $\text{CH}$  g), 66.21( $\text{C}_5\text{H}_4$  b), 67.52( $\text{C}_5\text{H}_4$  r), 68.91( $\text{C}_5\text{H}_5$  a), 69.14( $\text{C}_5\text{H}_5$  s), 69.40( $\text{C}_5\text{H}_4$  e), 69.63( $\text{C}_5\text{H}_4$  q), 70.31( $\text{C}_5\text{H}_4$ , ipso, d), 73.17( $\text{C}_5\text{H}_4$ , ipso, p), 87.12( $=\text{C}$  f), 88.42( $=\text{C}$  e), 108.67( $=\text{C}$  k), 118.43( $=\text{CH}$  o), 193.45( $\text{CO}$ , l).

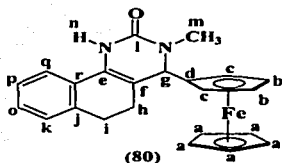
**IR** ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3430.5, 3239.9, 2929.0, 2861.4, 1653.5, 1459.4, 772.4.

#### 4. Síntesis de Pirimidinonas ferrocénicas a partir de Tetralonas.

En un matraz de bola se colocaron 30 mL de alcohol isopropílico (de alta pureza), posteriormente se le adicionaron 2.5g de Na<sup>o</sup>, la mezcla se calentó a temperatura de reflujo hasta que se disolvió totalmente el sodio. Posteriormente se adicionaron 3.165 mmol de la tetralona correspondiente y 3.165 mmol de metilurea, la mezcla de reacción se mantuvo con agitación constante y a temperatura de reflujo, la reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina. La reacción dura 10 minutos, se observo la formación de un precipitado, se detuvo la reacción, se quito el calentamiento y se adiciono agua, el precipitado se filtró al vacío y se lavo con agua. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna usando como fase estacionaria alumina neutra y como fase móvil inicialmente hexano, aumentando la polaridad de la fase móvil gradualmente con diclorometano. La reaccion se muestra en el Esquema 35.





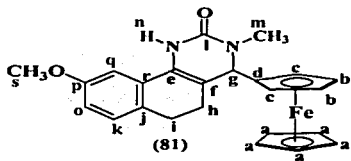


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.35(q,  $J=8.1$ ,  $\text{CH}_2$  h, 2H), 2.58(q,  $J=8.1$ ,  $\text{CH}_2$  i, 2H), 3.16(s,  $\text{CH}_3$  m, 3H), 4.07(m,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 2H), 4.12(m,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 2H), 4.14(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.59(s,  $\text{CH}$  g, 1H), 6.92(s,  $\text{NH}$  n, 1H), 7.21(m,  $\text{Ar}$  k, o, p, q, 4H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 25.32( $\text{CH}_2$  i), 28.50( $\text{CH}_2$  h), 61.55 ( $\text{CH}$  g), 34.55( $\text{CH}_3$  m), 67.63( $\text{C}_5\text{H}_4$  b), 67.67( $\text{C}_5\text{H}_4$  c), 68.84 ( $\text{C}_5\text{H}_5$  a), 88.23( $\text{C}_5\text{H}_4$ , ipso, d), 108.59(=C f, e), 119.51( $\text{Ar}$  k, q), 127.73( $\text{Ar}$  o, p), 128.67( $\text{Ar}$ , ipso, r, j), 154.68( $\text{CO}$ , l).

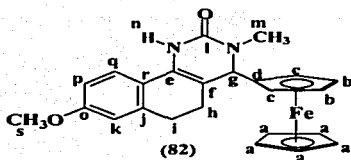
IR ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3424.9, 3229.7, 3100.8, 2895.6, 2838.9, 1653.9, 1484.0, 1030.2, 822.1, 761.3, 696.9.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.33(q,  $J=8.1$ ,  $\text{CH}_2$  h, 2H), 2.55(q,  $J=8.1$ ,  $\text{CH}_2$  i, 2H), 3.14(s,  $\text{CH}_3$  m, 3H), 3.81(s,  $\text{CH}_3$  s, 3H), 4.08(m,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 2H), 4.14(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.15(m,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 2H), 4.58(s,  $\text{CH}$  g, 1H), 6.74(dd,  $J_1=2.4$ ,  $J_2=8.1$ ,  $\text{Ar}$  o, 1H), 6.83(d,  $J=2.4$ ,  $\text{Ar}$  q, 1H), 7.09(d,  $J=8.1$ ,  $\text{Ar}$  k, 1H), 7.22(s,  $\text{NH}$  n, 1H).

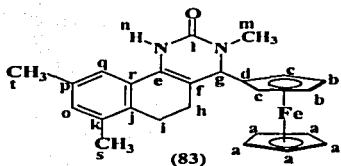


RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 25.73( $\text{CH}_2$  i), 27.33( $\text{CH}_2$  h), 34.56 ( $\text{CH}_3$  m), 55.51( $\text{CH}_3$  s), 61.58( $\text{CH}$  g), 66.29( $\text{C}_5\text{H}_4$  b), 67.63 ( $\text{C}_5\text{H}_4$  c), 68.85( $\text{C}_5\text{H}_5$  a), 89.14( $\text{C}_5\text{H}_4$ , ipso, d), 99.11(=C f), 105.95( $\text{Ar}$  o), 109.15( $\text{Ar}$  q), 113.01( $\text{Ar}$  k), 118.98( $\text{Ar}$  ipso, j), 121.33( $\text{Ar}$  ipso, r), 122.15(=C e), 130.01( $\text{Ar}$  ipso, p), 154.91 ( $\text{CO}$ , l).

IR ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3447.5, 3236.2, 30097.2, 2933.6, 2834.5, 1653.4, 1475.2, 1398.3, 819.5, 689.2.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 3.78(m,  $\text{CH}_2$  h, 2H), 3.81(s,  $\text{CH}_3$  m, 3H), 3.86(m,  $\text{CH}_2$  i, 2H), 3.94(s,  $\text{CH}_3$  s, 3H), 4.14(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.16(m,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, c, 4H), 4.57(s,  $\text{CH}$  g, 1H), 6.45(s,  $\text{NH}$  n, 1H), 7.03(d,  $J=9$ , Ar p, 1H), 7.46(d,  $J=9$ , Ar k, 1H), 7.68(d,  $J=9$ , Ar q, 1H).



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300 MHz): 2.28(s,  $\text{CH}_3$  s, 3H), 2.30(s,  $\text{CH}_3$  t, 3H), 2.55(m,  $\text{CH}_2$  h, 2H), 2.79(td,  $J=6$ ,  $\text{CH}_2$  i, 2H), 3.15(s,  $\text{CH}_3$  m, 3H), 4.07(m,  $\text{C}_5\text{H}_4$  b, 2H), 4.12(m,  $\text{C}_5\text{H}_4$  c, 2H), 4.15(s,  $\text{C}_5\text{H}_5$  a, 5H), 4.59(s,  $\text{CH}$  g, 1H), 6.61(s,  $\text{NH}$  n, 1H), 6.85(s, Ar o, 1H), 6.93(s, Ar q, 1H).

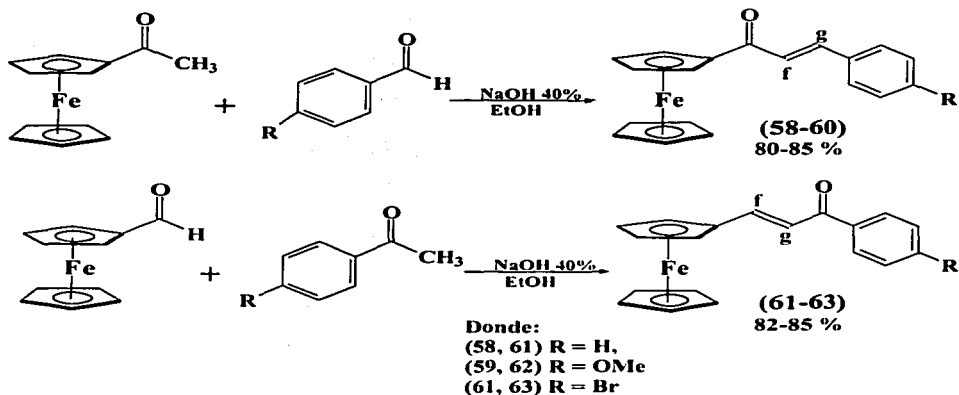
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 19.56( $\text{CH}_3$  s), 21.10( $\text{CH}_2$  i), 24.03( $\text{CH}_2$  h), 25.13( $\text{CH}_3$  t), 34.53( $\text{CH}_3$  m), 61.95( $\text{CH}$  g), 66.30( $\text{C}_5\text{H}_4$  b), 67.61( $\text{C}_5\text{H}_4$  c), 68.84( $\text{C}_5\text{H}_5$  a), 68.88( $\text{C}_5\text{H}_4$ , ipso, d), 116.93(=C, f), 117.55(=C, e), 128.25(Ar, ipso, p, r), 128.35(Ar, ipso, j, k), 135.38(Ar o), 135.51(Ar q), 154.63(CO, l).

## 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

### 4.1. ENONAS FERROCENÍICAS.

#### 4.1.1. ENONAS FERROCENÍICAS LINEALES.

Las reacciones de condensación aldólica son una herramienta de gran utilidad en la química orgánica ya que permiten la formación de nuevos enlaces C-C y son suficientemente rápidas a temperatura ambiente, los productos de reacción son estables. Como se menciono anteriormente el presente trabajo de investigación se inicio con la síntesis de las materias primas para la obtención de pirimidinonas a través de condensaciones aldólicas mixtas, donde se introdujo el sustituyente ferrocenílico. La síntesis de los compuestos (58-60) se realizo empleando 0.0158 mmol de acetilferroceno y 0.0158 mmol del aldehído correspondiente, la reacción se realizo en etanol, empleando como catalizador hidróxido de sodio acuoso. Los compuestos (61-63) fueron sintetizados a partir de 0.0158 mmol de ferrocencarboxialdehído y 0.0158 mmol de la cetona correspondiente empleando la misma metodología como se muestra en el Esquema 42.



**Esquema 42.**

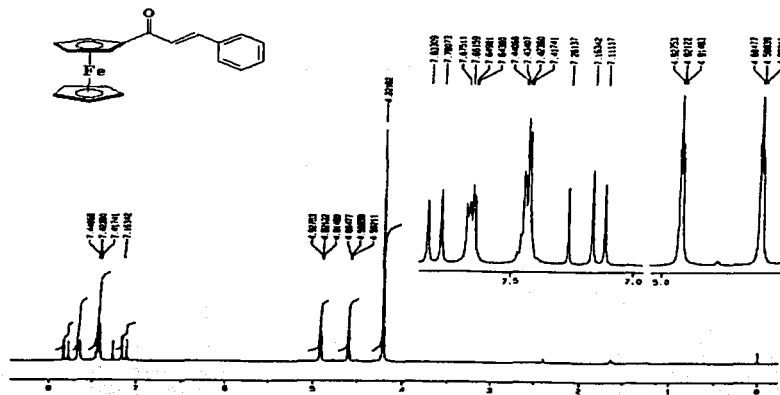
La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina, al termino de la reacción, se observo la formación de un precipitado, el cual se filtró y se lavo con agua. Se purificó por cromatografía en columna obteniéndose buenos rendimientos. Los compuestos se caracterizaron mediante las técnicas tradicionales en química orgánica (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , EM, IR) donde se observaron las señales esperadas para cada uno de los compuestos obtenidos, en la Tabla 2 se muestran las señales observadas en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  para las enonas lineales obtenidas.

Tabla 2. Señales observadas en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  para las enonas lineales.

Compuesto	$\text{C}_5\text{H}_5$	$\text{C}_5\text{H}_4$	$\text{CH}_3$	$-\text{CH}$	Ar.
58	4.22 s, 5H	4.59, 4.91 d, J=1.8, 4H	-----	7.13, 7.80 d, J=15, 2H	7.42, 7.65 d, J=3, 6, 5H
59	4.20 s, 5H	4.57, 4.90 s, 4H	3.85 s, 3H	6.90, 7.76 d, J=15, 2H	6.97, 7.60 d, J=9, 4H
60	4.21 s, 5H	4.60, 4.90 s, 4H	-----	7.12, 7.69 s, 2H	7.52 s, 4H
61	4.23 s, 5H	4.53, 4.65 s, 4H	-----	7.12, 7.72 d J=15, 2H	7.50, 7.55, 7.97 d J=6 5H
62	4.21 s, 5H	4.50, 4.63 s, 4H	3.89 s, 3H	7.19, 7.71 s, 2H	6.97, 8.00 s, 4H
63	4.18 s, 5H	4.51, 4.60 s, 4H	-----	7.06, 7.76 d, J=15, 2H	7.62, 7.86 d, J=8, 4H

De la Tabla 2 se puede observar que las señales de RMN  $^1\text{H}$  del  $\text{C}_5\text{H}_5$  se encuentran entre 4.18-4.23 ppm y las señales de los protones del  $\text{C}_5\text{H}_4$  se observa que para los protones que son vecinos a un grupo carbonilo en el caso de los compuestos (59) y (62) se encuentran a campo mas bajo, a 4.57-4.90 ppm, esto se debe a que el grupo carbonilo es un grupo electroattractor y modifica la densidad electrónica de los átomos del ferroceno.

Así mismo, se observa que cuando el ferroceno se encuentra vecino a una doble ligadura las señales se encuentran a campo mas alto debido a que la nube electrónica del enlace  $\pi$  provee densidad electrónica a los átomos del ferroceno observándose sus señales alrededor de 4.50-4.53 ppm respectivamente. Esto se puede observar en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto (58) mostrado en la Figura 17.

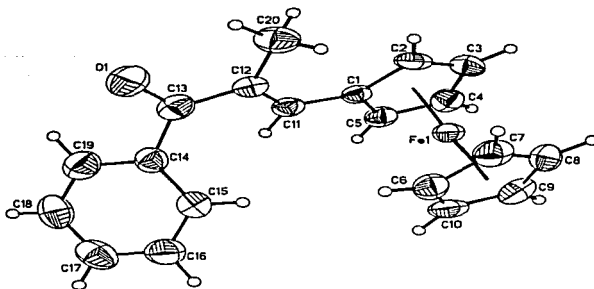


**Figura 17.**

Las señales de los protones vinílicos se observan entre 6.90-7.13 ppm en el caso de los protones **g** a 7.69-7.80 ppm para los protones **f** de los compuestos (58), (59) y (60) que se encuentran a campo mas alto los protones **g** en comparación a los protones **f**, esto se debe a que los protones **f** se encuentran vecinos al grupo carbonilo mostrados en Esquema 42. En el caso de los compuestos (61), (62) y (63) se observa que los que se encuentran a campo mas alto son los protones **f** porque en estas enonas los protones que son vecinos al grupo carbonilo son los **g**, las señales se observan a 7.80, 7.76 y 7.79 ppm para los protones **f** y a 7.72, 7.71 y 7.76 ppm para los protones **g** mostrados en el Esquema 42.

De acuerdo con los resultados de RMN  $^1\text{H}$  donde las constantes de acoplamiento observadas para los protones vinílicos es de  $J=15$  Hz, nos permite concluir que las enonas poseen una conformación *E* ya que para conformaciones *Z* las constantes de acoplamiento son menores<sup>73</sup>. Nuestras conclusiones sobre la conformación de las enonas sintetizadas se confirmo también con la difracción de rayos-X obtenida de una de las enonas sintetizadas en nuestro laboratorio, como se puede observar en la Figura 18.

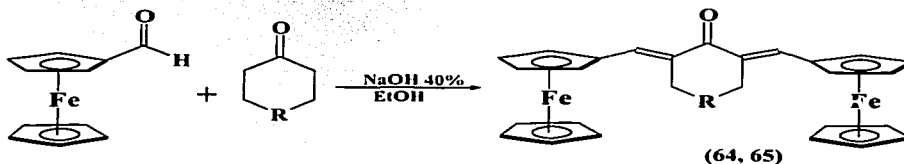
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Figura 18.**

#### 4.1.2. ENONAS FERROCENÍICAS CÍCLICAS .

Si bien las enonas sintetizadas en la primera parte de nuestro trabajo se demostró la viabilidad para ser modificadas por la conformación que presentan, era interesante conocer hasta que grado la presencia de grupos voluminosos en las enonas nos permitiría la síntesis de las pirimidinonas. Por ello se realizó la síntesis de enonas ferrocenílicas cíclicas (64) y (65), empleando 0.0158 mmol de ferrocencarboxialdehído y 0.0158 mmol de la cetona correspondiente la reacción se realizó empleando la misma metodología como se muestra en el Esquema 43, una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna con rendimientos del 83 y 86 % respectivamente.



Donde:

(64) R = NCH<sub>3</sub>  
 (65) R = CH<sub>2</sub>

**Esquema 43.**

Los compuestos se caracterizaron mediante las técnicas tradicionales en química orgánica (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , EM, IR). Las señales observadas en RMN  $^1\text{H}$  de las enonas cíclicas obtenidas, se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Señales observadas en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  para las enonas cíclicas.

Comp.	$\text{C}_5\text{H}_5$	$\text{C}_5\text{H}_4$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2$	$=\text{CH}$
64	4.18 s, 10H	4.47 d d, J=3, 6, 8H	3.68 s 3H	2.55 s, 4H	7.66 s, 2H
65	4.17 s, 10H	4.43, 4.56 s, 8H	-----	1.82, 2.80	7.52 s, 2H

A partir de los datos de la Tabla 3. Se pueden observar las señales características del ferroceno que se encuentran alrededor de 4.18 ppm en el caso del  $\text{C}_5\text{H}_5$ , así mismo las señales para los protones del  $\text{C}_5\text{H}_4$  sustituido se observan a 4.47 ppm para el compuesto (64) y a 4.43 y 4.56 ppm para el compuesto (65). Para los protones vinílicos se observan singuletes para ambos compuestos, a 7.66 ppm para el compuesto (64) y a 7.52 ppm para el compuesto (65). Como se puede observar con la multiplicidad de las señales en RMN  $^1\text{H}$ , las enonas obtenidas presentan una alta simetría. De acuerdo con el resultado obtenido por Espectrometría de masas en donde el ion molecular es 505 m/z y 490 m/z respectivamente, confirma la doble adición del ferroceno a la cetona como se puede observar en la Figura 19 que muestra el espectro de masas del compuesto (64).

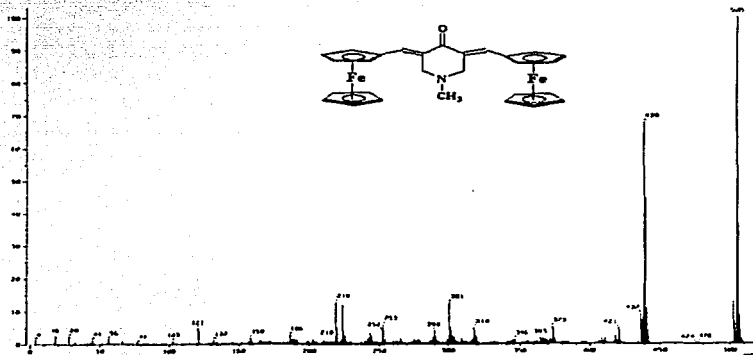


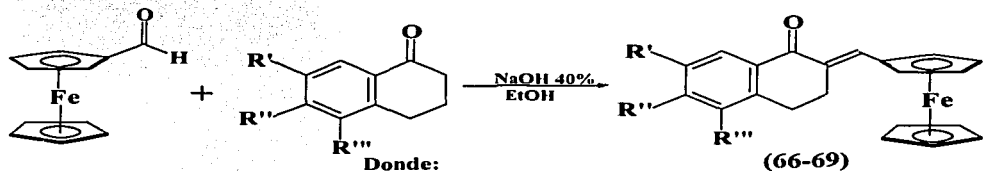
Figura 19.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

De acuerdo con los datos de resonancia magnética nuclear de protones las condiciones de síntesis empleadas nos permiten la obtención de solo un confórmero, el *cis*.

#### 4.1.3. ENONAS FERROCENÍICAS CON TETRALONAS.

Compuestos conocidos como tetralonas nos parecieron interesantes por nuestra inquietud por sintetizar enonas mas complejas en las cuales se encuentren involucrados compuestos cíclicos saturados e insaturados que pudieran permitir en cierto grado acercarse mas a los compuestos que se encuentran en los organismos vivos. La síntesis de enonas ferrocenilicas con tetralonas se llevo a cabo utilizando 0.0158 mmol de ferrocencarboxialdehído y 0.0158 mmol de la tetralona correspondiente utilizando la misma metodología que en las reacciones de condensación aldólica anteriores como se muestra en el Esquema 44.



- (66) R' = R'' = R''' = H, (83%)  
 (67) R' = OMe, R'' = R''' = H, (85%)  
 (68) R'' = OMe, R' = R''' = H, (83%)  
 (69) R' = R''' = Me, R'' = H (81%).

#### Esquema 44.

Tabla 4. Señales de RMN <sup>1</sup>H observadas para las enonas ferrocenilicas a partir de tetralonas.

Comp	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	=CH	Ar.
66	4.17 s, 5H	4.43, 4.55 t, J=3, 4H	2.97 m, 4H	7.69 s, 1H	7.23, 8.10 dd, 7.34, 7.46 td, J=3, 9, 4H
67	4.17 s, 5H	4.44, 4.56 t, J=3, 4H	3.87 s, 3H, 2.89, 2.95 m, 4H	7.69 s, 1H	7.05 dd, 7.16, 7.60 d, J=3, 9, 3H
68	4.17 s, 5H	4.42, 4.54 t, J=1.8, 4H	3.87 s, 3H, 2.91, 2.98 m, 4H	7.65 s, 1H	6.70, 8.09 d, 6.87 dd, J=3, 9, 3H
69	4.17 s, 5H	4.43, 4.55 t, J=1.8, 4H	2.30, 2.35s, 3H, 2.84, 2.96 m, 4H	7.64 s, 1H	7.18 dd, J=0.9, 1.2, 7.81 s, 2H





## 4.2. PIRIMIDINONAS .

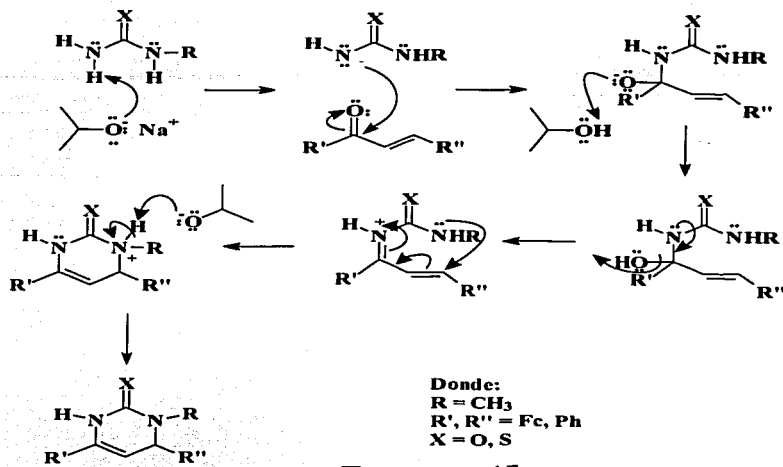
### 4.2.1. PIRIMIDINONAS OBTENIDAS A PARTIR DE ENONAS LINEALES.

Los compuestos heterocíclicos con nitrógenos y oxígenos en su estructura son compuestos de gran valor para la vida, ya que estos se encuentran en moléculas tan elementales como el DNA y el RNA entre otros compuestos importantes. Además cabe señalar que los compuestos heterocíclicos en su gran mayoría presentan actividad biológica.

Como se mencionó anteriormente las pirimidinonas son compuestos heterocíclicos muy importantes, las más comunes son cuando el grupo oxo se encuentra en la posición 2-, estos compuestos son de interés porque existe una gran variedad de compuestos naturales que son empleados como fármacos.

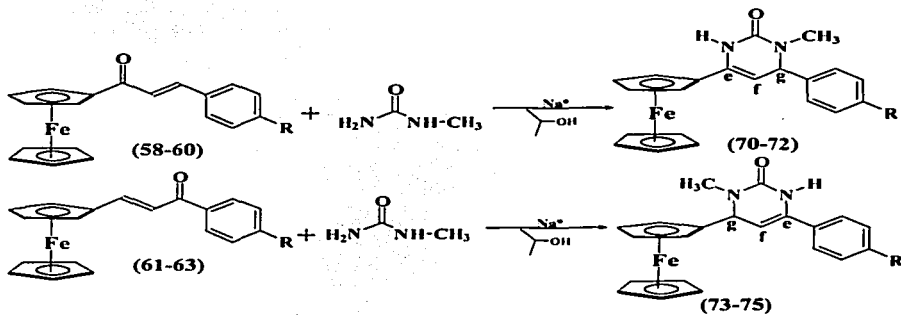
La síntesis más común de pirimidinonas es por condensación de una unidad C-C-C a una especie que tenga los enlaces N-C-N. La unidad que contiene nitrógeno comúnmente es una urea o una tiourea para obtener 2-pirimidinonas o 2-pirimidintionas respectivamente.

El interés nuestro por sintetizar este tipo de compuestos, que por si solos tienen una gran importancia en biología, era el observar el comportamiento que adquieren al contener dentro de su estructura un compuesto como el ferroceno, el cual también ha presentado una actividad biológica interesante. El mecanismo de reacción para la síntesis de compuestos heterocíclicos se muestra en el Esquema 45.



**Esquema 45.**

La síntesis de las pirimidinonas se realizó empleando 3.165 mmol de la enona ferrocenilica correspondiente y 3.165 mmol de metilurea con alcohol isopropilico y 2.5g de Na<sup>o</sup> como se muestra en el Esquema 46.



**Esquema 46.**

Las pirimidinonas (70), (71), (72), (73), (74) y (75) se obtuvieron a partir de las enonas lineales, en la Tabla 5 se presentan las señales observadas en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  para los compuestos obtenidos.

Tabla 5. Señales de RMN  $^1\text{H}$  observadas para las pirimidinonas obtenidas a partir de enonas lineales.

Comp.	$\text{C}_5\text{H}_5$	$\text{C}_5\text{H}_4$	NH	$\text{CH}_3$	CH	=CH	Ar.
70	4.26 s	4.64, 4.70 dd, J=3	7.43 s	2.75 s	4.94 d, J=6	5.01 dd, J=3	7.34 m, 5H
71	4.19 s	4.25, 4.38 s,	6.56 s	2.82, 3.81s	4.84 s	4.84 s	6.90, 7.25s, 4H
72	4.18 s	4.26 t, 4.34 dd, J=3	6.32 s	2.82 s	4.83 m	4.38 m	7.19, 7.50 td, J=3, 6 4H
73	4.24 m	4.19, 4.34 m	7.49 s	2.83 s	4.86 d, J=5.1	5.56 dd, J=3, J=6	7.42 t, 7.45 dd, 7.70 m J=3, J=6, 4H
74	4.19 s	4.13 dd, J=3	6.51 s	2.89, 3.85 s	4.75 d, J=5.1	5.30 dd, J=2.1, J=5.1	6.95, 7.44 td, J=3, J=9, 4H
75	4.19 s	3.74; 4.06 t, J=1.2	6.72 s	2.90 s	4.77 d, J=5.1	5.40 dd, J=2.1, J=4.8	7.41, 7.49 td, J=2.1, J=9, 4H

A partir de los datos de resonancia de la Tabla 5. Para el compuesto (70) se observan las señales características del ferroceno, de 4.26 a 4.24 ppm para los protones  $\text{C}_5\text{H}_5$ , señales para los protones del  $\text{C}_5\text{H}_4$  a 4.64 y 4.70 ppm. Así mismo podemos observar la señal del protón unido a un nitrógeno en el anillo de la pirimidinona (N-H), un singulete a 7.43 ppm y el grupo  $\text{CH}_3$  que también se encuentra unido a un nitrógeno del anillo de pirimidinona, un singulete a 2.75 ppm. Para el nuevo grupo CH que presenta un doblete a 4.94 ppm con una constante de acoplamiento de  $J=6$  Hz y para el otro protón vinílico f se observa un doble de dobles a 5.01 ppm con una constante de acoplamiento  $J=3$  Hz.

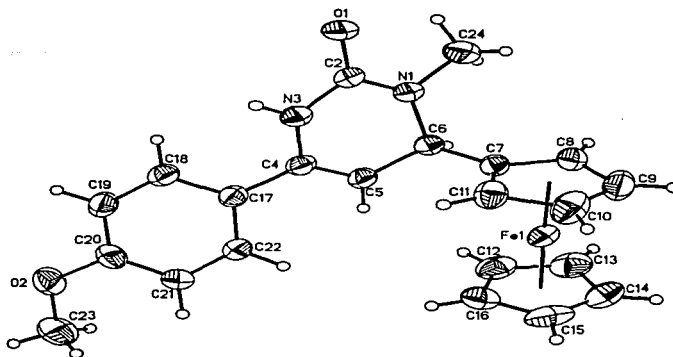
En el compuesto (70) la señal para este protón presenta como un doblete a 7.80 ppm con una constante de acoplamiento de  $J=15$  Hz, esto se debe a que ya no esta vecino a un grupo carbonilo, ahora se encuentra vecino a un nitrógeno que influye en la densidad electrónica del anillo de pirimidinona y lo protege.

De igual manera para los compuestos (71) y (72) las señales características del ferroceno son singuletes a 4.19 y 4.18 ppm para los protones  $C_5H_5$ . Para los grupos  $C_5H_4$  se observan Singuletes a 4.25 y 4.38 ppm en el compuesto (71) y a 4.26 y 4.34 ppm en el compuesto (72). Se observa la señal para los protones de los grupos  $CH_3$  unidos a un átomo de nitrógeno como singuletes a 2.75 y 2.82 ppm respectivamente. También se observa un singulete para el grupo NH a 6.56 y 6.32 ppm respectivamente, el grupo CH presenta un singulete ancho para cada compuesto a 4.84 y 4.83 ppm respectivamente. En el espectro de RMN  $^{13}C$  se observan las señales para los grupos CH a 63.32 y 63.49 ppm respectivamente y para los grupos =CH las señales a 96.26 y 95.52 ppm para los compuestos (71) y (72).

Para el compuesto (73) las señales mas importantes en RMN  $^1H$  son para el grupo NH un singulete a 7.49 ppm y para el grupo  $CH_3$  unido al nitrógeno se observa un singulete a 2.83 ppm, así mismo se observa un doblete a 4.86 ppm con una constante de acoplamiento de  $J=5.1$  Hz del grupo CH y un doble de dobles para el grupo =CH a 5.56 ppm con constantes de acoplamiento de  $J_1=3$  y  $J_2=6$  Hz.

En los compuestos (73) y (74) la presencia del grupo ferrocenilico en ambos compuestos se confirmo por RMN  $^{13}C$  estas señales aparecen a 68.59 y 68.76 ppm para los grupos  $C_5H_5$  respectivamente y a 68.03, 68.24 y 68.35, 68.98 ppm para los grupos  $C_5H_4$ . En RMN  $^1H$  el grupo NH presenta un singulete a 6.51 y 6.72 ppm para cada compuesto, la señal asignada a los grupos  $CH_3$  unidos al nitrógeno son singuletes a 2.89 y 2.90 ppm. Para los grupos CH se observan dobletes a 4.75 y 4.77 ppm con constantes de acoplamiento de  $J=5.1$  Hz respectivamente, y para los protones de los grupos =CH se observan dobles de dobles a 5.30 ppm con constantes de acoplamiento de  $J_1=2.1$  y  $J_2=5.1$  Hz para el compuesto (73) y a 5.40 ppm con constantes de acoplamiento de  $J_1=2.1$  y  $J_2=4.8$  Hz para el compuesto (74).

El análisis realizado de los datos de RMN  $^1H$  y  $^{13}C$  así como la espectrometría de masas nos permitió definir la estructura de las pirimidinonas, Además esto fue confirmado para el compuesto (73) con ayuda de la difracción de rayos-X de monocristales como se observa en la Figura 21.



**Figura 21.**

A partir de los datos de difracción de rayos-X de monocristal se observó que las distancias atómicas para el enlace N(1)-C(2) es de 1.351 Å, para el enlace C(2)-N(3) es de 1.370 Å, para el enlace N(3)-C(4) es de 1.404 Å, para el enlace C(4)-C(5) es de 1.330 Å, para el enlace C(5)-C(6) es de 1.500 Å y para el enlace C(6)-N(1) es de 1.477 Å.

#### 4.2.2. PIRIMIDINTIONAS.

De igual manera realizamos la síntesis de las pirimidintionas a partir de las enonas (**61**) y (**62**). La metodología utilizada fue la misma descrita anteriormente para las pirimidinonas, en alcohol isopropílico se adicionaron 2.5 g de Na<sup>o</sup> hasta disolución total, posteriormente 3.165 mmol de la enona correspondiente y 3.165 mmol de metiltiurea, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, los compuestos obtenidos fueron caracterizados por las técnicas tradicionales en química orgánica (RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, EM, IR), en la Tabla 6 se muestran las señales observadas para estos compuestos en el espectro de RMN <sup>1</sup>H.

Tabla 6. Señales observadas para las pirimidintionas obtenidas a partir de enonas lineales.

Comp	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub>	CH	NH	CH <sub>3</sub>	=CH	Aromáticos
76	4.20 s	4.28, 4.37 s	5.00 s	7.51 s	3.29 s	7.32 m	7.32 m
77	4.20 s	4.18, 4.22 t, J=1.2	4.87 d J=5.1	7.61 s	3.36, 3.86 s	5.37 dd, J=2.4, J=5.1	6.97, 7.43td, J=3, 9

De los datos de la Tabla 6 se observa que las señales características del ferroceno para ambos compuestos son singletes a 4.20 ppm para los grupos C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, y singletes a 4.28 y 4.37 ppm para el grupo C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> del compuesto (76), y tripletes a 4.18 y 4.22 ppm con constantes de acoplamiento de J=1.2 del compuesto (77) como se muestra en la Tabla 5. Los compuestos obtenidos se presentan en la Figura 22.

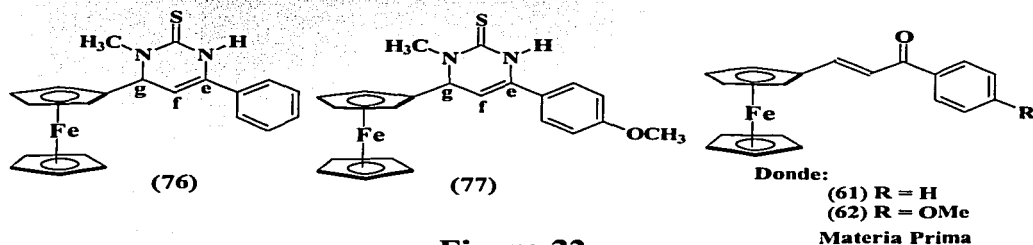
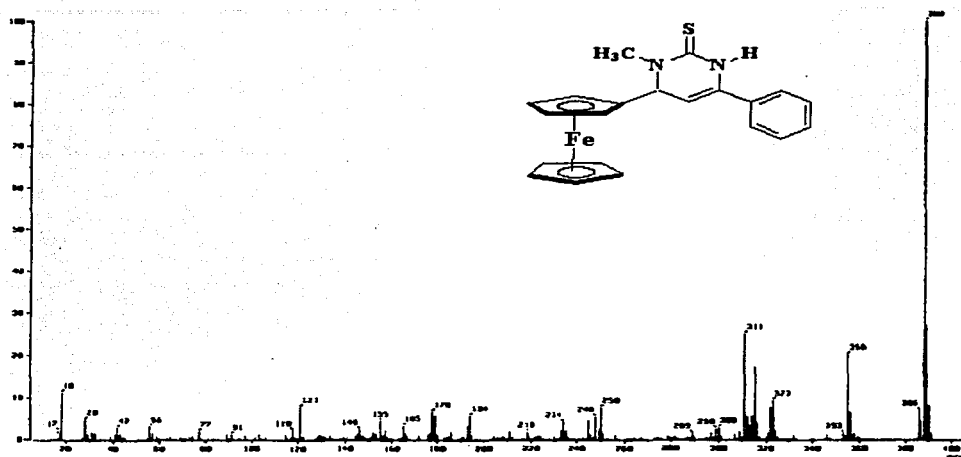


Figura 22.

Como se observa en la Tabla 6 las señales para el grupo NH son singletes a 7.51 y 7.61 ppm respectivamente, los cuales indican la formación del anillo de pirimidina. Para el compuesto (76), la señal a 5.00 ppm, un singlete ancho que contiene los protones g y f, en RMN <sup>13</sup>C se observa una señal a 65.75 ppm para el grupo CH y a 98.36 ppm para el grupo =CH, así como la señal a 141.68 para el grupo C=S. La estructura de estos compuestos también se confirmó por EM IE<sup>+</sup> al observarse el ion molecular a 338 m/z que corresponde al peso molecular esperado para el compuesto (76), en el patrón de fraccionamiento se observa una señal a 355 m/z que corresponde a la pérdida de un grupo SH, como se puede observar en el espectro de EM IE<sup>+</sup> del compuesto (76) mostrado en la Figura 23.



**Figura 23.**

Para el compuesto (77) se observa un doblete a 4.87 ppm con una constante de acoplamiento de  $J=5.1$  para un grupo CH por la formación del anillo de pirimidina, así como la señal para el protón vinílico f para el cual se observa un doble de dobles a 5.37 ppm con constantes de acoplamiento  $J_1=2.4$  y  $J_2=5.1$  Hz.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observa la señal del grupo CS a 175.12 ppm y en EM  $\text{Ei}^+$  se observa la señal del ion molecular a 418 m/z que corresponde a la masa molecular esperada para el compuesto, también se observa en el patrón de fraccionamiento con una señal a 385 m/z que corresponde a la pérdida de un grupo SH. En IR se observa la banda característica del grupo C=S a 1278.4 y a 1251.1  $\text{cm}^{-1}$  para ambos compuestos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



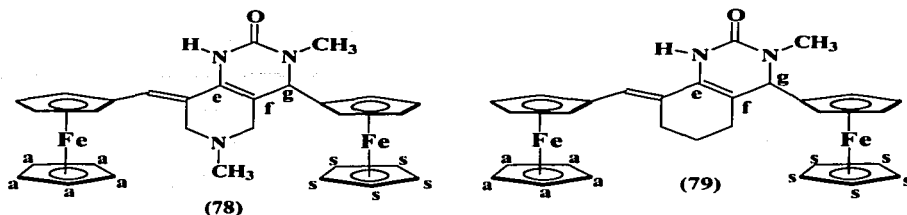
#### 4.2.3. PIRIMIDINONAS OBTENIDAS A PARTIR DE ENONAS CICLICAS.

El éxito logrado al realizar la síntesis de pirimidinonas ferrocenílicas a partir de enonas lineales y la inquietud por obtener pirimidinonas ferrocenílicas mas voluminosas nos llevo a la síntesis de pirimidinonas ferrocenílicas a partir de enonas cíclicas. La síntesis de las pirimidinonas a partir de enonas ferrocenílicas cíclicas disustituídas se realizo empleando 3.165 mmol de la enona ferrocenílica correspondiente y 3.165 mmol de metilurea con alcohol isopropílico y 2.5 g de Na°. Con esta metodología se obtuvieron las pirimidinonas (78) y (79), en la Tabla 7 se muestran las señales observadas en los espectros de RMN <sup>1</sup>H para estos compuestos.

Tabla 7. Señales de RMN <sup>1</sup>H para las pirimidinonas obtenidas a partir de enonas cíclicas.

Comp.	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	NH	=CH	CH
78	4.19, 4.25s	4.14, 4.15, 4.34m	2.45, 3.08s	3.15, 3.57d, J=15, 12	6.37s	7.23s	4.59s
79	4.11, 4.17s	4.12, 4.14 t, J=2.1, 1.5, 4.33m	3.15s	1.79m, 2.14, 2.73td, J=5.1, 15, 17.1	6.31s	6.08s	4.41s

En los espectros de RMN <sup>1</sup>H de las enonas ferrocenílicas usadas como materia prima para la obtención de estos compuestos se observo una alta simetría de las moléculas, la cual, al llevarse a cabo la síntesis de la pirimidinona sufrió ciertas modificaciones. A partir de los datos de resonancia magnética nuclear lo primero que se observo es; que la alta simetría de las moléculas se rompió. Esto se observo a partir de los datos de RMN ya que ahora se observan señales para los sustituyentes ferrocenílicos como singuletes a 4.19 y 4.25 ppm para los grupos C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> protones a y s (como se muestra en Figura 24, para el compuesto (78)). Para el compuesto (79), estas mismas señales también son singuletes desplazados a campos mas altos a 4.11 y 4.17 ppm para los protones a y s respectivamente. Esto implica que para los grupos ferrocenílicos su entorno químico y magnético ya no es igual, por lo que se puede concluir que la nueva molécula presenta una nueva simetría.

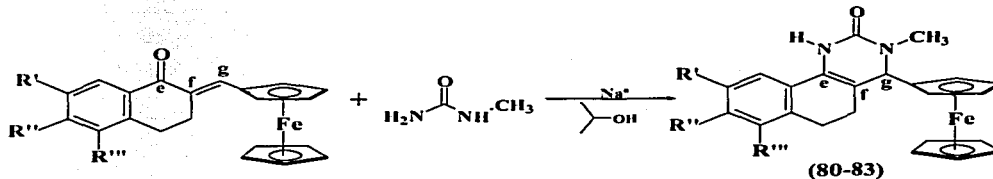


**Figura 24.**

Para el grupo  $C_5H_4$  se observan tripletes a 4.12 y 4.14 ppm con constantes de acoplamiento de 2.1 y 1.5 Hz para el compuesto (79). Singuletes para el grupo NH en ambos compuestos (78) y (79) a 6.37 y 6.31 ppm respectivamente. Otro grupo importante es el  $CH_3$  que se encuentra unido al nitrógeno del anillo de pirimidinona este se presenta como singulete a 3.08 y 3.15 ppm respectivamente. Los grupos CH se pueden observar a 4.59 ppm para el compuesto (78) y a 4.41 ppm para el compuesto (79) como singuletes.

#### 4.2.4. PIRIMIDINONAS OBTENIDAS A PARTIR DE TETRALONAS.

La síntesis de pirimidinonas ferrocenílicas, usando tetralonas sustituidas con un grupo ferrocenílico en su estructura. La síntesis se llevo a cabo con 3.165 mmol de la tetralona correspondiente y 3.165 mmol de metilurea, como se observa en el Esquema 47, la mezcla de reacción se purifico por cromatografía en columna.



Donde:

- (80)  $R' = R'' = R''' = H$ ,
- (81)  $R' = OMe, R'' = R''' = H$ ,
- (82)  $R'' = OMe, R' = R''' = H$ ,
- (83)  $R' = R''' = Me, R'' = H$ .

**Esquema 47.**

Una vez purificadas los nuevos compuestos fueron caracterizados por las técnicas tradicionales en química orgánica y las señales observadas en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  para los compuestos (80), (81), (82) y (83) se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Señales en RMN  $^1\text{H}$  para las pirimidinonas obtenidas a partir de tetralonas.

Comp.	$\text{C}_5\text{H}_5$	$\text{C}_5\text{H}_4$	$\text{CH}_2$	$\text{CH}_3$	CH	NH	Aromáticos
80	4.14s	4.07,4.12m	2.35,2.58q, J=8.1	3.16s	4.59s	6.92s	7.21m
81	4.14s	4.08,4.15m	2.33,2.55q, J=8.1	3.14,3.81s	4.58s	7.22s	6.74dd, 6.83,7.09d, J=2.4, 8.1
82	4.14s	4.16m	3.78,3.86m	3.81,3.94s	4.57s	6.45s	7.03, 7.46d, J=9
83	4.15s	4.07,4.12m	2.55m,2.79td, J=6	2.28,2.30,3.15s	4.59s	6.61s	6.85,6.93S

En la Tabla 8 se pueden observar las señales para los compuestos (80-83) del sustituyente ferrocenillico, como singletes 4.14 ppm para el grupo  $\text{C}_5\text{H}_5$  y multipletes a aproximadamente 4.07 y 4.12 ppm para los grupos  $\text{C}_5\text{H}_4$ . En la Figura 25 se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para el compuesto (80) en el espectro se observa un singlete a 3.16 ppm asignado al grupo  $\text{CH}_3$  que se encuentra unido a un átomo de nitrógeno.

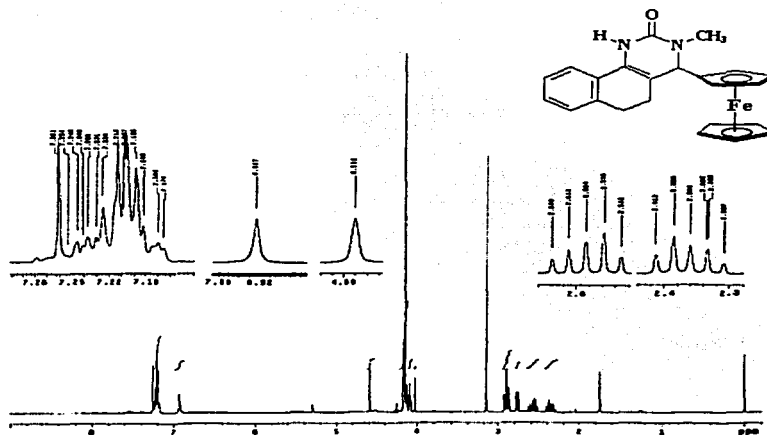


Figura 25.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Las señales del grupo ferrocenílico se encuentran a 4.14, 4.07 ppm y 4.12 ppm para  $C_5H_5$  y  $C_5H_4$  respectivamente. También se puede observar un singulete a 6.92 ppm asignado al grupo NH y otra señal importante de señalar es el singulete a 4.59 ppm asignado al grupo CH. En RMN  $^{13}C$  se observan las señales del sustituyente ferrocenílico a 67.63 y 67.67 ppm para el grupo  $C_5H_4$ , a 68.84 ppm para el grupo  $C_5H_5$  y a 88.23 ppm se observa la señal del C ipso del ferroceno, también podemos observar la señal del grupo C=O a 154.68 ppm.

Las señales mas importantes en el compuesto (**81**), son; un singulete a 3.14 ppm asignado al grupo  $CH_3$  unido a un átomo de nitrógeno, un singulete a 3.81 ppm asignado al grupo  $CH_3$  del anillo aromático en la tetralona, un singulete a 4.58 ppm correspondiente al grupo CH y un singulete a 7.22 ppm correspondiente al grupo NH. En RMN  $^{13}C$  se observan las señales del sustituyente ferrocenílico a 66.29 y 67.63 ppm para el grupo  $C_5H_4$ , a 68.85 ppm para el grupo  $C_5H_5$  y a 89.14 ppm la señal del C ipso del ferroceno, la señal del grupo C=O a 154.91 ppm. En el compuesto (**82**) se observa un singulete correspondiente al grupo  $CH_3$  unido al átomo de nitrógeno en el anillo de la pirimidinona a 3.81 ppm, un singulete a 3.94 ppm correspondiente al grupo  $CH_3$  del aromático, un singulete a 4.57 ppm asignado al grupo CH y un singulete a 6.45 ppm asignado al grupo NH de la molécula. Finalmente para el compuesto (**83**) se observan dos singuletes correspondientes a los protones de los grupos  $CH_3$  unidos al anillo aromático a 2.28 y 2.30 ppm, un singulete a 3.15 ppm asignado al grupo  $CH_3$  unido al átomo de nitrógeno en el anillo de pirimidinona, el singulete a 4.59 ppm fue asignado al grupo CH, el singulete a 6.61 ppm corresponde al grupo NH de la molécula.

En la Figura 26 se muestra el espectro de RMN  $^{13}C$  del compuesto (**83**) donde se puede observar las señales para el sustituyente ferrocenílico a 66.30 y 67.61 ppm para el grupo  $C_5H_4$ , a 68.84 ppm el grupo  $C_5H_5$  y a 68.88 se observa la señal para el C ipso ferrocenílico, también podemos observar la señal para el grupo C=O a 154.63 ppm.

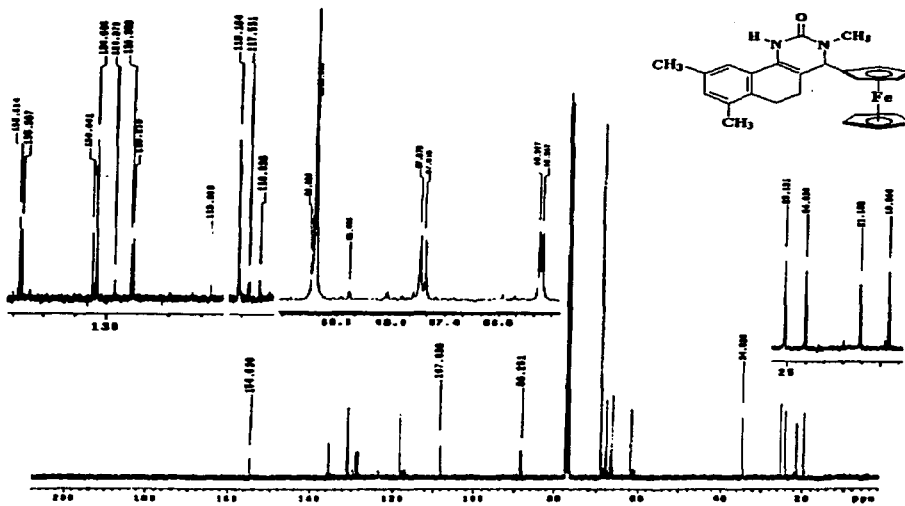


Figura 26.

A partir de los datos de resonancia magnética nuclear se puede observar la síntesis de las pirimidonas a partir de compuestos cíclicos es un proceso estereoselectivo ya que se obtiene solo uno de los conformeros.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 5. CONCLUSIONES.

1. Se sintetizaron seis enonas a partir de ferrocencarboxialdehído y acetilferroceno con acetofenona y diferentes aldehídos a través de condensaciones aldólicas. De acuerdo con los datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se determinó que la reacción de condensación bajo las condiciones de reacción es estereoselectiva ya que se obtuvieron únicamente los conformeros *E*, esto fue confirmado por difracción de rayos  $-X$ .
2. Se realizó la síntesis de seis enonas a partir del ferrocencarboxialdehído y diferentes cetonas (ciclohexilcetonas, tetralonas) observándose que la síntesis es estereoselectiva ya que se obtiene solo el conformero *cis*.
3. A partir de las enonas lineales se obtuvieron por primera vez seis nuevas pirimidonas y dos nuevas pirimidintionas ferrocenilicas, de igual manera a partir de los datos de resonancia magnética nuclear se demostró que el proceso de obtención es estereoselectivo. Esto fue confirmado con ayuda de difracción de rayos-X para una de las pirimidonas.
4. A partir de las enonas cíclicas se obtuvo por primera vez seis nuevas pirimidonas ferrocenilicas la formación de estos nuevos compuestos se confirmó por las espectroscopias tradicionales empleadas en síntesis orgánica, demostrándose que la síntesis es regioselectiva ya que se obtiene solo un conformero.

## REFERENCIAS.

1. V.N. Zuñiga, *Avance y perspectivas*, **1994**, 13, 289.
2. A. Miller, J.A. Tebboth, J.F. Tremaine, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 632.
3. T. J. Kealy, P. J. Pauson, *Nature*, **1951**, 168, 1039.
4. G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. Whiting, R. Woodward, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 2125.
5. P. F. Eiland, R. Pepinsky, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 4971.
6. R. Woodward, M. Rosenblum, M. Whiting, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 3458.
7. R. K. Bohn, A. Haaland, *J. Organometal. Chem.*, **1966**, 5, 470.
8. M. Rosenblum, R. B. Woodward, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5443.
9. G. Wilkinson, *Org. Syntheses*, **1956**, 36, 31.
10. W. L. Jolly, *Inorg. Syn.*, **1968**, 11, 120.
11. M. Rosenblum, J. O. Santer, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 5517.
12. (a) J. G. Mason, M. Rosenblum, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4206. (b) T. Kuwana, D. E. Bublitz, G. Hoh, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 5811.
13. D. T. Slocum, T. R. Engelmann, C. Ernst, C. A. Jennings, W. Jones, B. Koonsvitsky, J. Lewis, P. Shenkin, *J. Chem. Educ.*, **1969**, 46, 144.
14. M. D. Rausch, D. J. Ciappenelli, *J. Organometal. Chem.*, **1967**, 10, 127.
15. T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagihara, M. Kumada, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 113.
16. T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *Tetrahedron Letters*, **1988**, 29, 99.
17. S. Jiang, X. Yun, *Chem. Abstr.*, **1988**, 108, 105507.
18. S. Jiang, X. Yun, *Chem. Abstr.*, **1988**, 108, 100099.
19. C. Iwakura, Y. Kajiya, H. Yoneyama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1019.
20. C. N. C. Drey, A. S. J. Stewart, *Chem. Abstr.*, **1988**, 108, 56593.
21. P. M. Köpf, H. Köpf, *Chem. Rev.*, **1987**, 87, 1137.
22. P. J. Graham, R. V. Lindsey, G. W. Parshall, M. L. Peterson, G. M. Whitman, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 3416.
23. (a) C. R. Hauser, J. K. Lindsay, *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 482; (b) C. R. Hauser, J. K. Lindsay, *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 906.

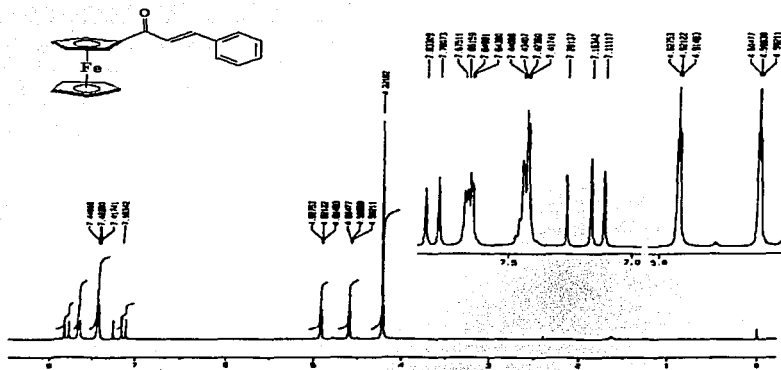
24. R. Adams, A. H. Blatt, V. Boekelheide, T. L. Cairns, D. J. Cram, H. O. House, *Organic Reactions*, 17, 1969.
25. M. E. Jung, *Tetrahedron*, 1976, 32, 3.
26. T. L. Ho, *Synth. Commun.*, 1974, 4, 265.
27. J. E. Dubois, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1955, 272.
28. J. E. Dubois, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1949, 66.
29. D. S. Noyce, W. L. Reed, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5539.
30. F. R. Japp, W. Maitland, *J. Chem. Soc.*, 1904, 85, 1473.
31. (a) F. H. Westheimer, H. Cohen, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1938, 60, 90. (b) T. A. Spencer, H. S. Neel, T. W. Flechtner, R. A. Zayle, *Tetrahedron Letters*, 1965, 3889.
32. D. C. Gutsche, R. S. Buriks, K. Nowotny, H. Grassner, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1962, 84, 3775.
33. F. Toda, K. Tanaka, K. Hamai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1990, 82, 3207.
34. J. D. Billimoria, *J. Chem. Soc.*, 1955, 1126.
35. G. Jones, *Org. Reactions*, 1967, 15, 204.
36. J. R. Jonson, *Org. Reactions*, 1942, 1, 210.
37. (a) C. R. Hauser, Hudson Jr., *Org. Reactions*, 1942, 1, 266. (b) C. R. Hauser, F. W. Swamer, J. T. Adams, *Org. Reactions*, 1954, 8, 54.
38. D. S. Noyce, L. R. Zinder, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, 81, 620.
39. H. O. House, R. S. Ro, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 2428.
40. (a) D. S. Noyce, M. J. Jorgenson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, 83, 2525; (b) R. E. Lutz, R. H. Jordan, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, 72, 4090.
41. E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, "Stereochemistry of Organic Compounds", Ed. Jhon Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.
42. S. S. Misra, *J. Indian Chem. Soc.*, 1973, 50, 335.
43. R. M. Dodson, J. K. Seyler, *J. Org. Chem.*, 1951, 16, 461.
44. V. N. Postnov, A. V. Goncharov, I. Hocke, D. P. Krut'ko, *J. Organometal. Chem.*, 1993, 456, 235.
45. D. J. Brown. "The Pyrimidines", Ed. A. Weissberger, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Interscience, New York, 1962.
46. A. Albert, "Heterocyclic Chemistry", Ed. Athlone, Londres 1959.



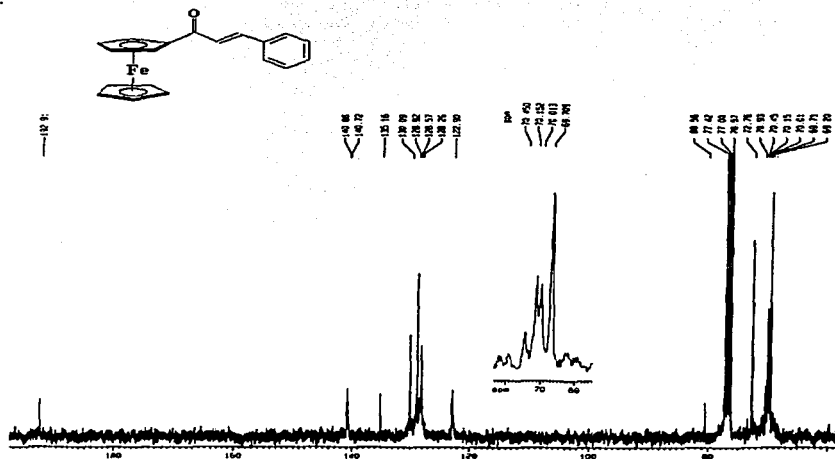
47. D. T. Hurst, "An Introduction to the Chemistry and Biochemistry of Pyrimidines, Purines and Pteridines", Ed. John Wiley & Sons, Great Britain, 1980.
48. R. R. Hunt, J. F. W. McOmie, E. R. Sayer, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 525.
49. A. Bendich, J. F. Tinker, G. B. Brown, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 3109.
50. K. Harada, S. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2321.
51. J. A. Hill, W. J. LeQuesne, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1515.
52. L. R. Buerger, T. B. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1934**, 56, 2754.
53. (a) Shaw, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 1834, (b) Ralph and Shaw, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1877.
54. (a) Atkinson, Shaw, Schaffner, Warrener, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 3847, (b) Atkinson, Shaw, Warrener, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4118, (c) Atkinson, Maguire, Ralph, Shaw, Warrener, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2366, (d) Atkinson, Shaw, Soguwdz, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 3207.
55. (a) Ralph, Shaw, Naylor, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 1169, (b) Shaw, Warrener, Maguire, Ralph, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2294, (c) Shaw, Warrener, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 50, (d) Shaw, Warrener, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 153.
56. T. Benneche and K. Unherm, *Acta Chem. Scand.*, Ser. B, **1984**, 38, 505.
57. W. J. Hale, F. C. Vibrans, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1918**, 40, 1046.
58. R. Daniels, L. T. Grady and L. Bauer, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1531.
59. (a) S. J. Childress, R. L. McKee, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 4271; (b) J. Baddiley, A. Topham, *J. Chem. Soc.*, **1944**, 146; (c) D. R. V. Golding, A. E. Seneary, *J. Org. Chem.*, **1974**, 12, 292.
60. H. Schroeder, E. Kober, H. Ulrich, R. Rätz, H. Agahigian, C. Grundmann, *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 2580.
61. H. R. Henze, P. E. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 1090.
62. H. C. Carrington, *J. Chem. Soc.*, **1944**, 146, 124.
63. G. B. Elion, G. H. Hitchings, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2138.
64. M. B. Johnson, I. Matsuo, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1919**, 41, 782.
65. W. R. Boon, W. G. M. Jones, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc. I*, **1951**, 96.
66. D. J. Brown, E. Hoerger, S. F. Mason, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 211.
67. E. A. Falco, G. H. Hitchings, P. Russell, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 362.
68. K. A. Cruickshank, J. Jiriény, C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 681.
69. E. B. Brown, T. B. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1923**, 45, 2703, *ibid*, **1924**, 46, 702.

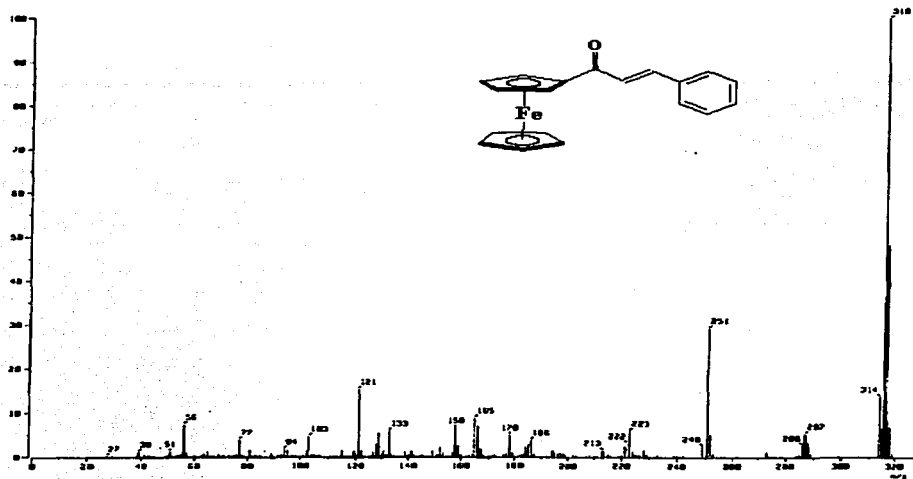
70. S. T. Reid, *Adv. Heterocyclic. Chem.*, **1970**, 11, 1, *ibid*, **1982**, 30, 239.
71. J. A. Montgomery, K. Hewson, *Chem. Commun.*, **1957**, 79, 4559.
72. T. L. Gilchrist, "Química Heterocíclica", 2ª ed., Ed. Addison-Wesley Iberoamericana, E.U.A., 1995, 6.
73. R. Silverstein, "Spectrometric Identification of Organic Compounds ", Ed. Wiley, 5ª ed., New York, 1991.

# APÉNDICES.

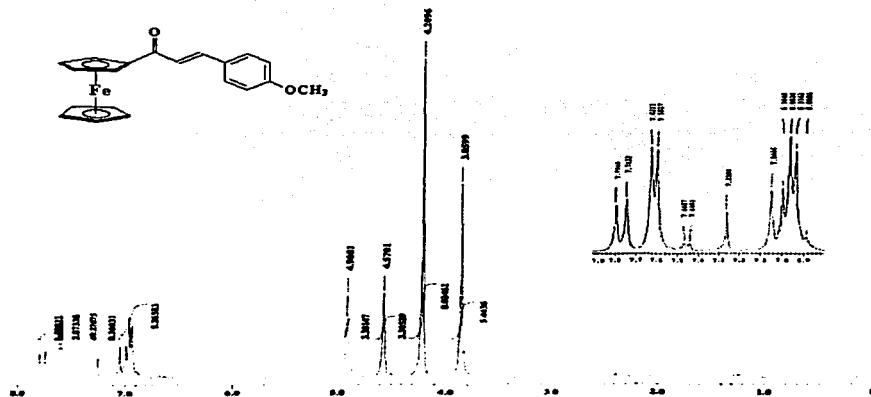


Apéndice 1. Compuesto 58. RMN  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.



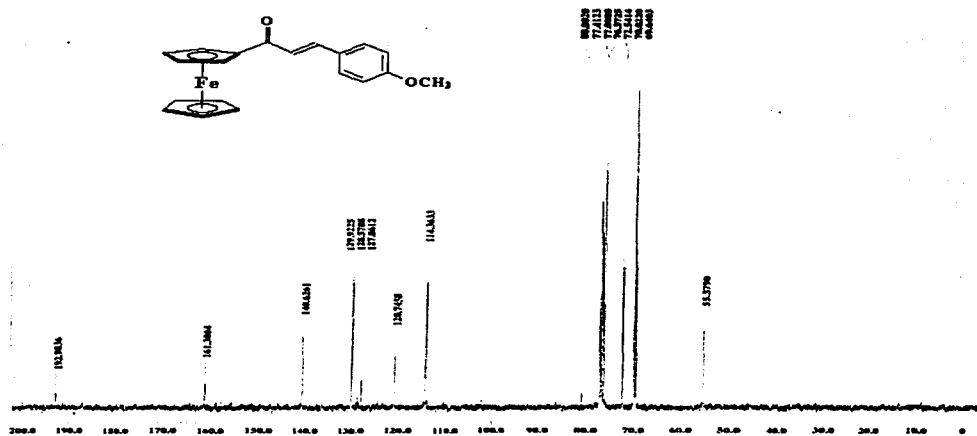


Apéndice 3. Compuesto 58. EM  $IE^+$ .

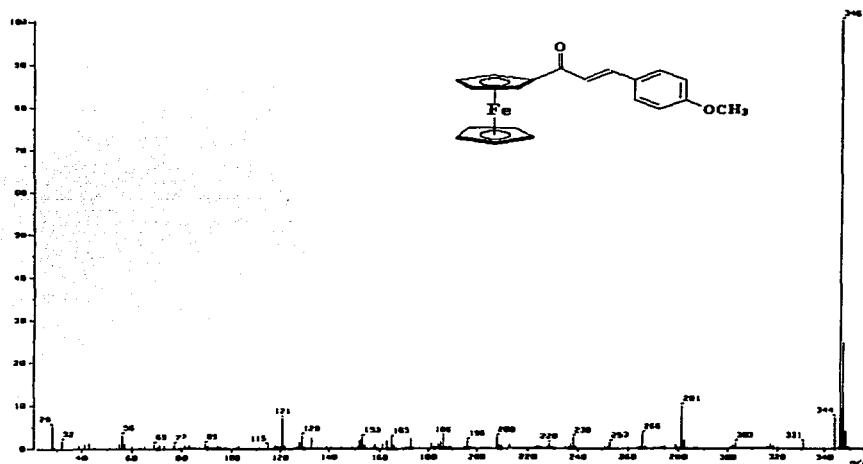


Apéndice 4. Compuesto 59. RMN  $^1H$ ,  $CDCl_3$ , 300 MHz.

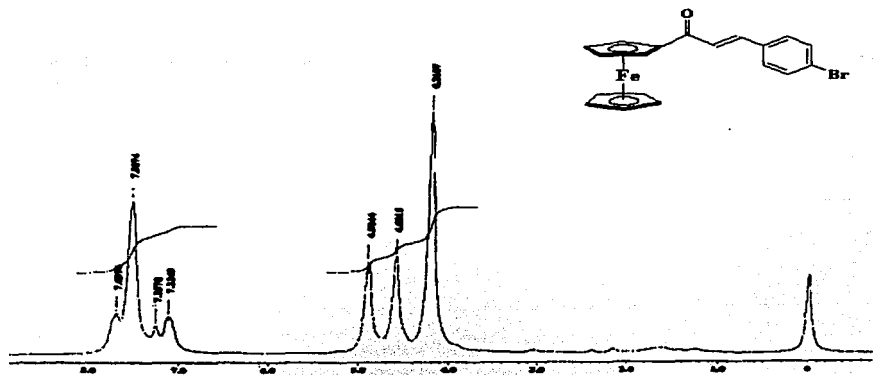
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



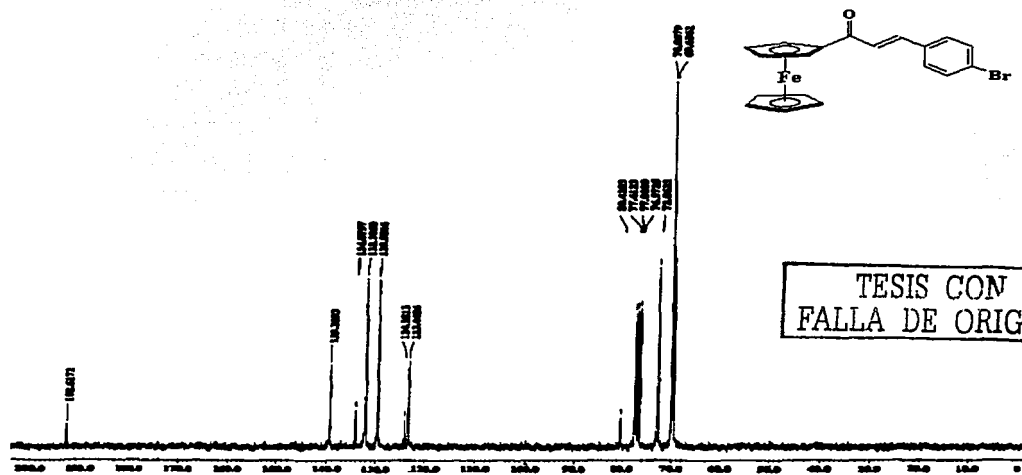
Apéndice 5. Compuesto 58. RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.



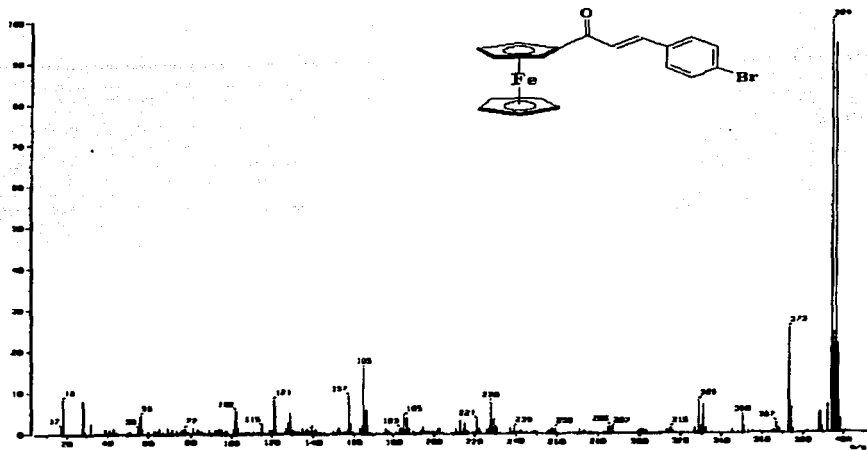
Apéndice 6. Compuesto 59. EM IE $^+$ .



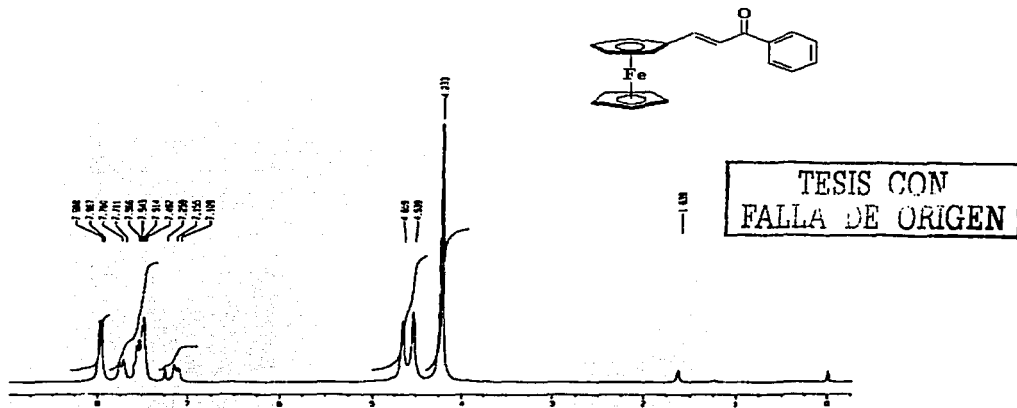
Apéndice 7. Compuesto 60. RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.



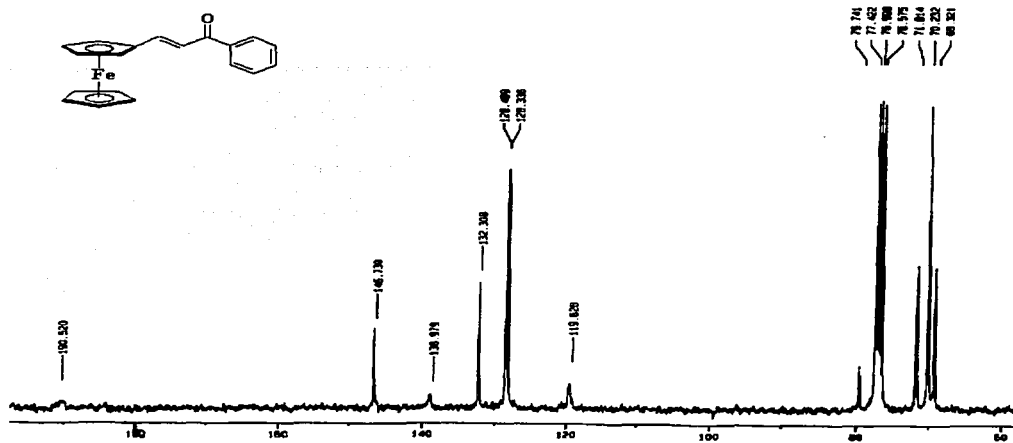
Apéndice 8. Compuesto 60. RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.



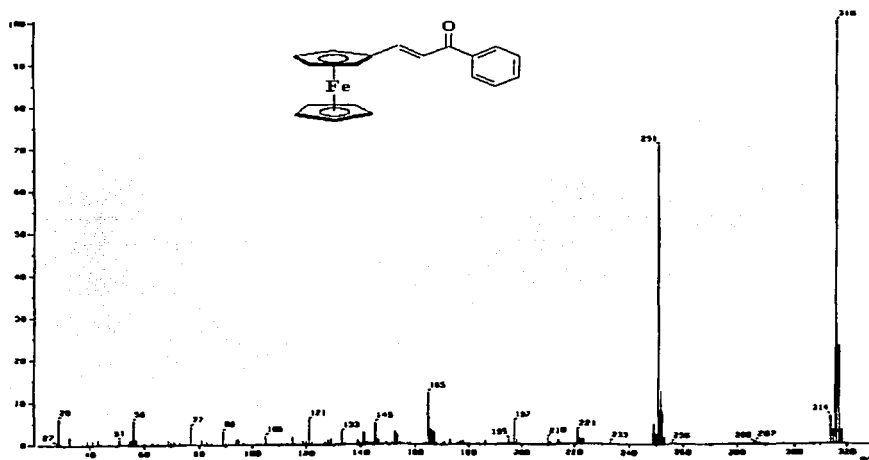
Apéndice 9. Compuesto 60. EM IE<sup>+</sup>.



Apéndice 10. Compuesto 61. RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.



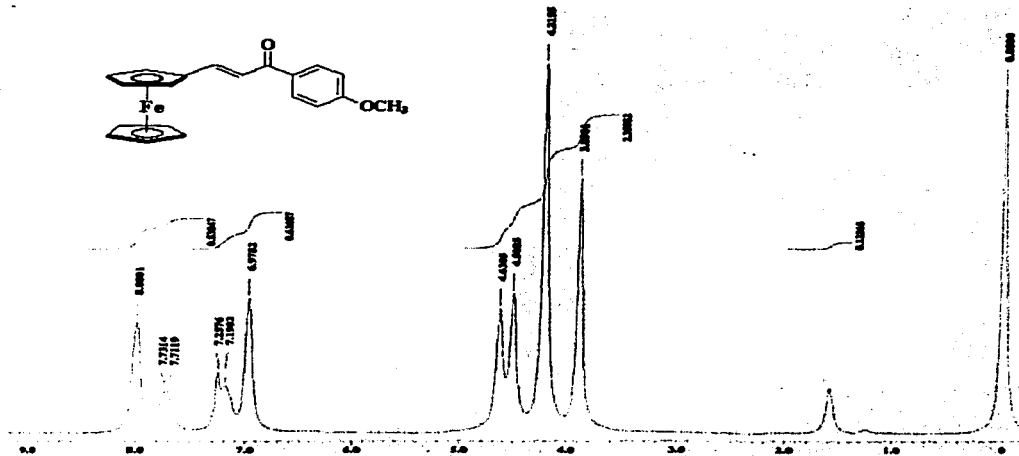
Apéndice 11. Compuesto 61. RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.



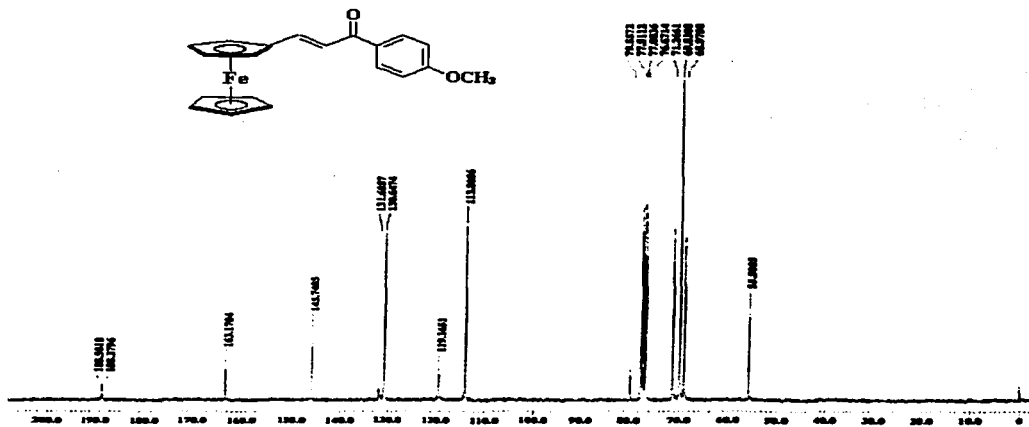
Apéndice 12. Compuesto 61. EM  $\text{IE}^+$ .

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



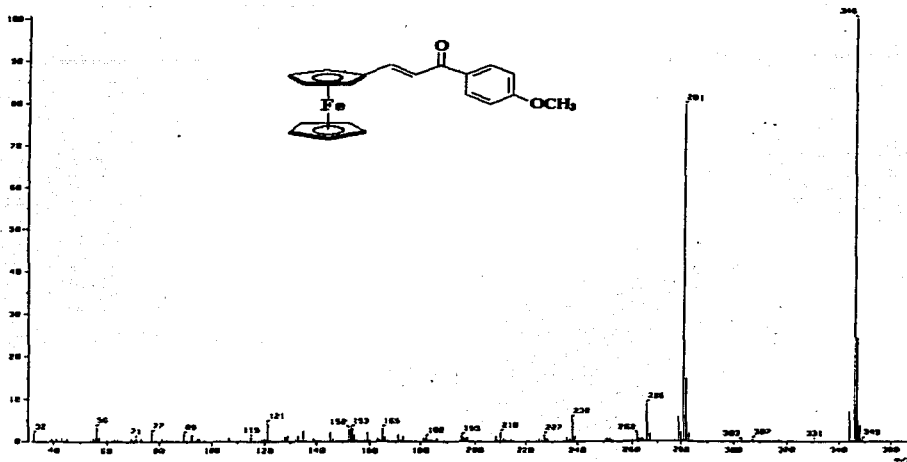


Apéndice 13. Compuesto 62. RMN  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

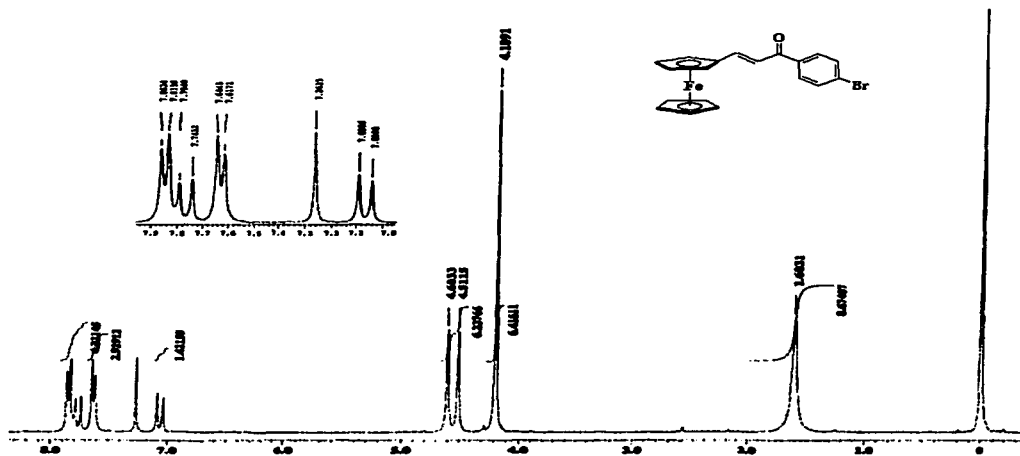


Apéndice 14. Compuesto 62. RMN  $^{13}\text{C}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

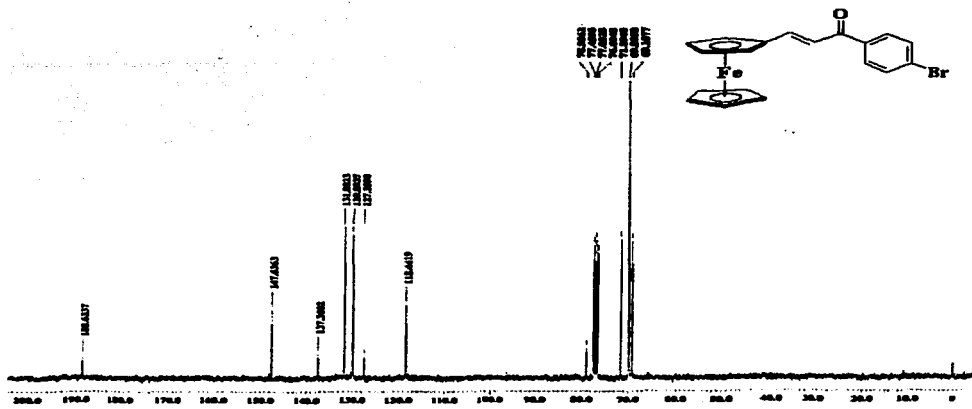


Apéndice 15. Compuesto 62. EM IE<sup>+</sup>.

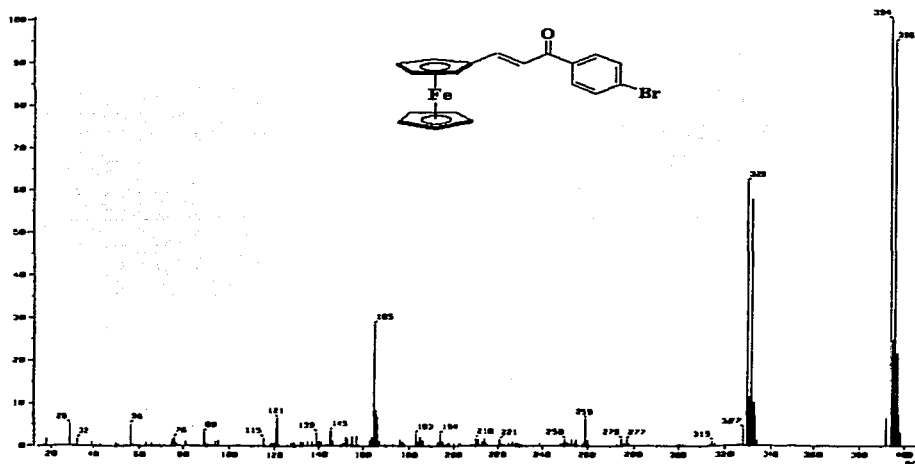


Apéndice 16. Compuesto 63. RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

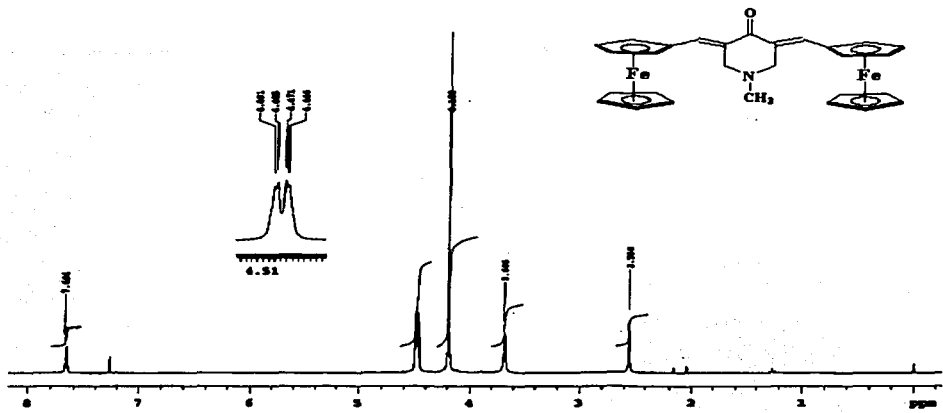


Apéndice 17. Compuesto 63. RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.

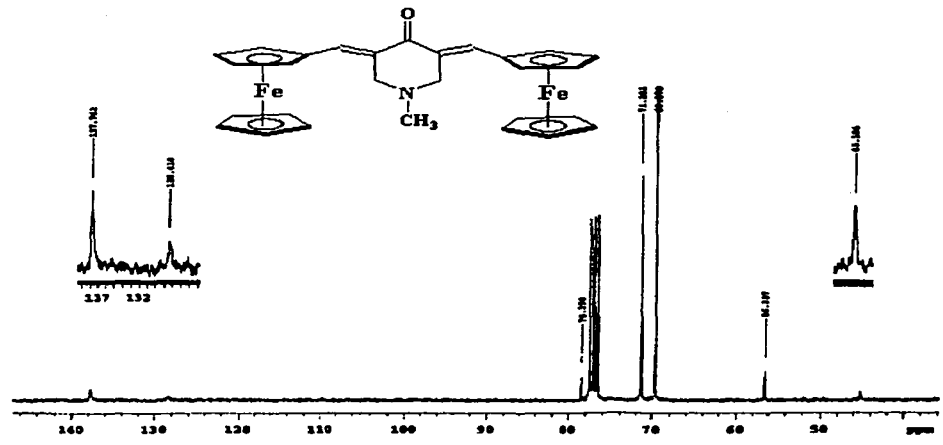


Apéndice 18. Compuesto 63. EM  $\text{IE}^+$ .

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

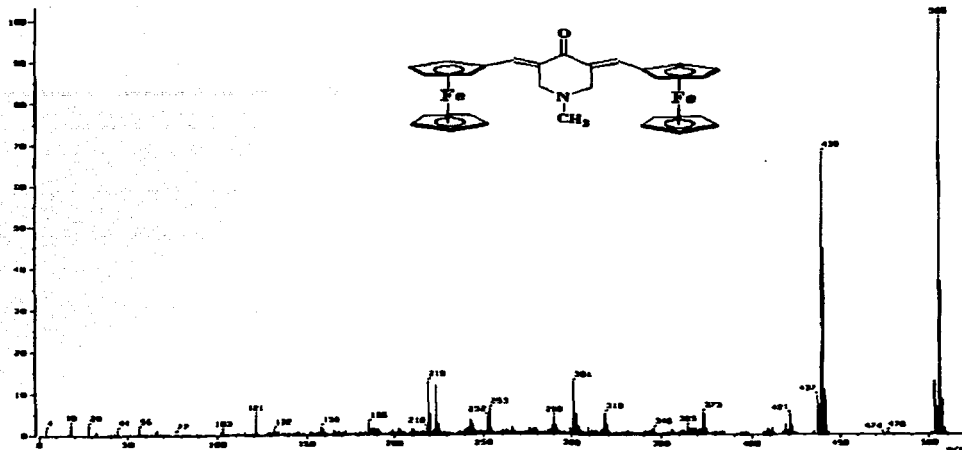


Apéndice 19. Compuesto 64. RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

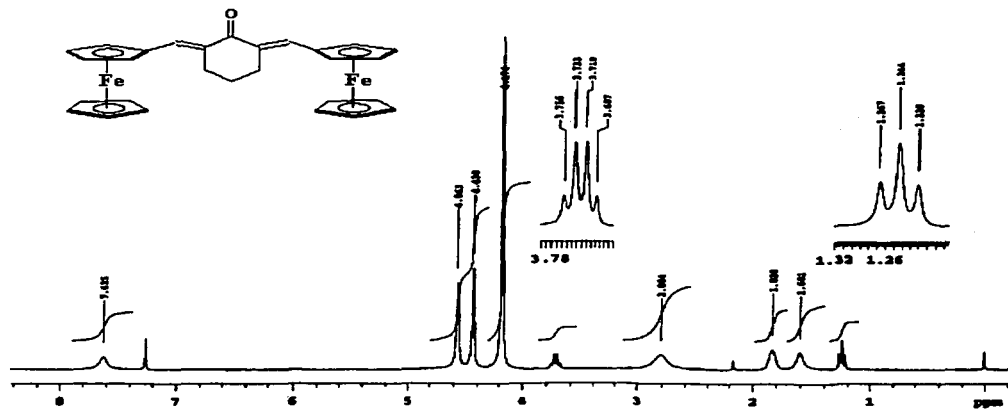


Apéndice 20. Compuesto 64. RMN <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

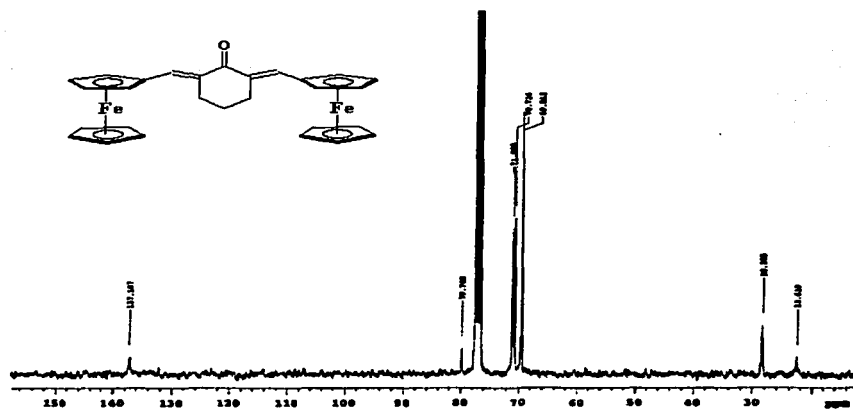


Apéndice 21. Compuesto 64. EM  $\text{IE}^+$ .

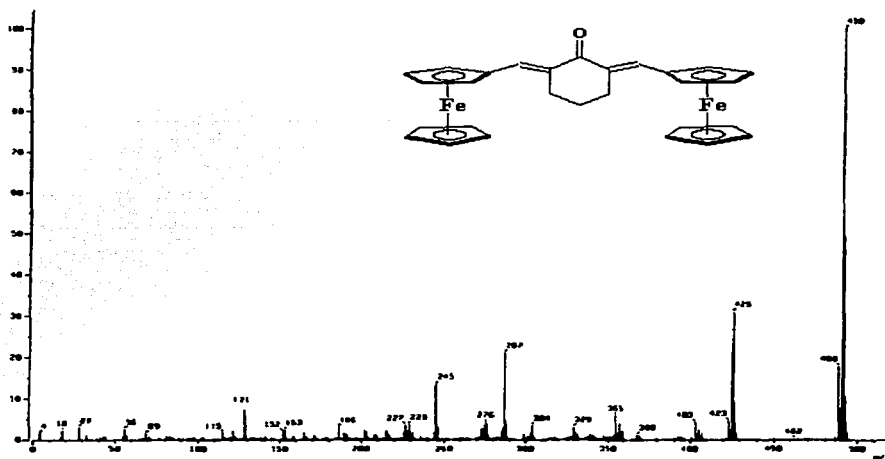


Apéndice 22. Compuesto 65. RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

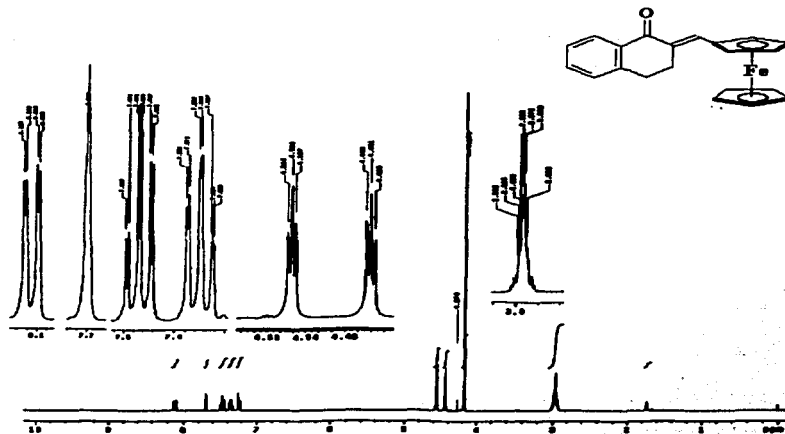


Apéndice 23. Compuesto 65. RMN  $^{13}\text{C}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

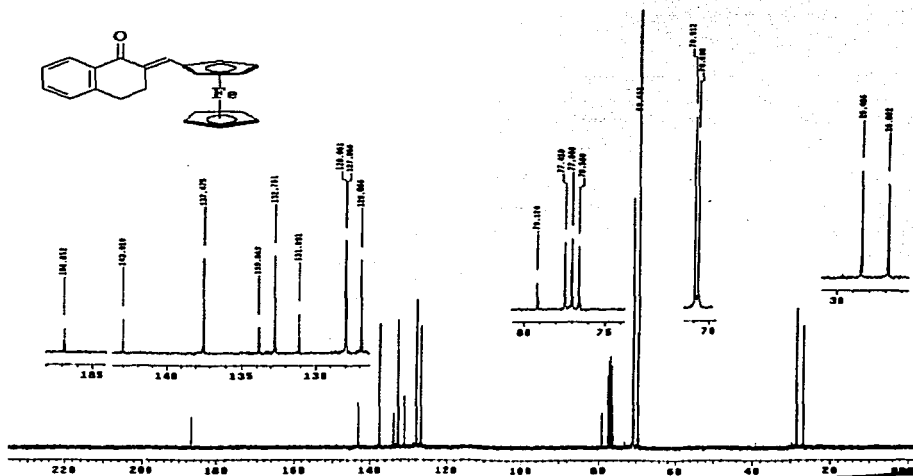


Apéndice 24. Compuesto 65. EM IE<sup>+</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

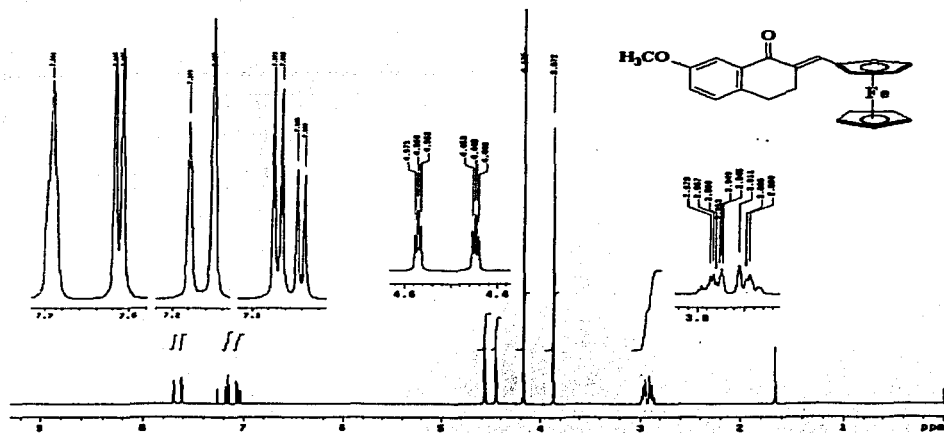


Apéndice 25. Compuesto 66. RMN  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

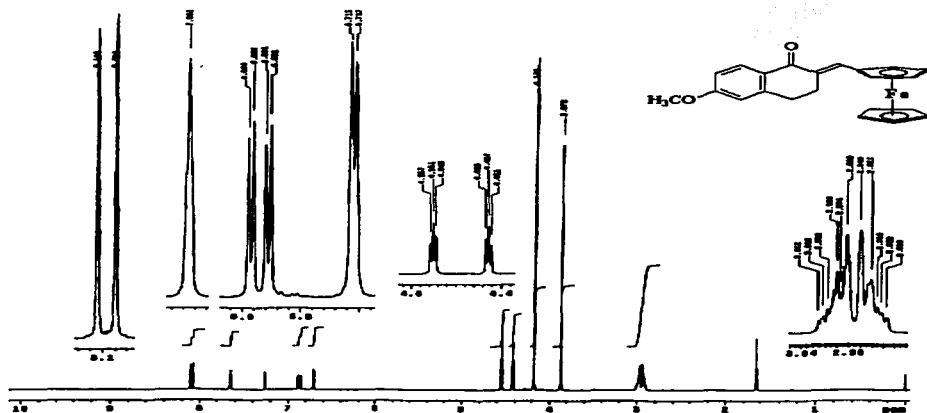


Apéndice 26. Compuesto 66. RMN  $^{13}\text{C}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



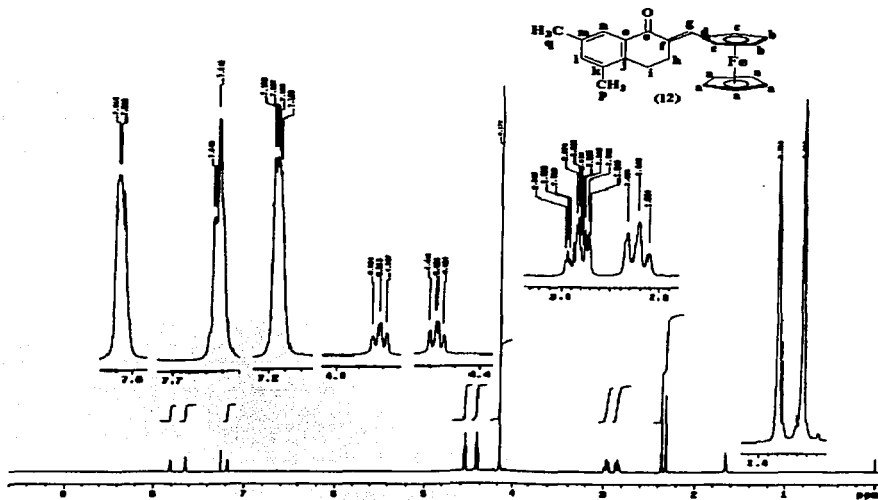
Apéndice 27. Compuesto 67. RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.



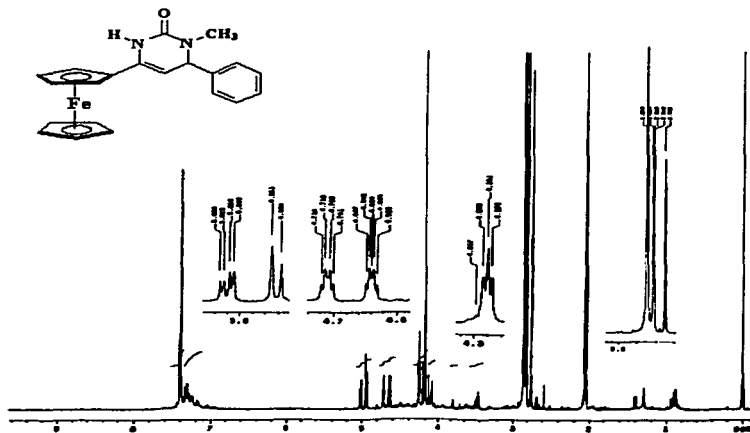
Apéndice 28. Compuesto 68. RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



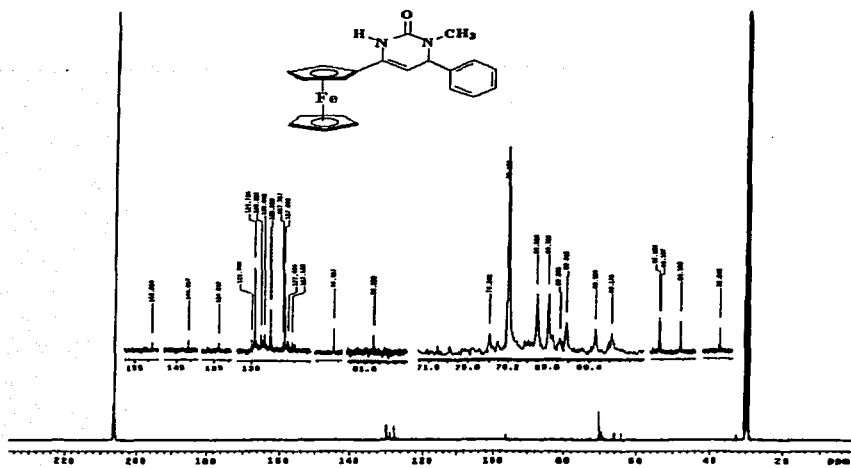


Apéndice 29. Compuesto 69. RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.

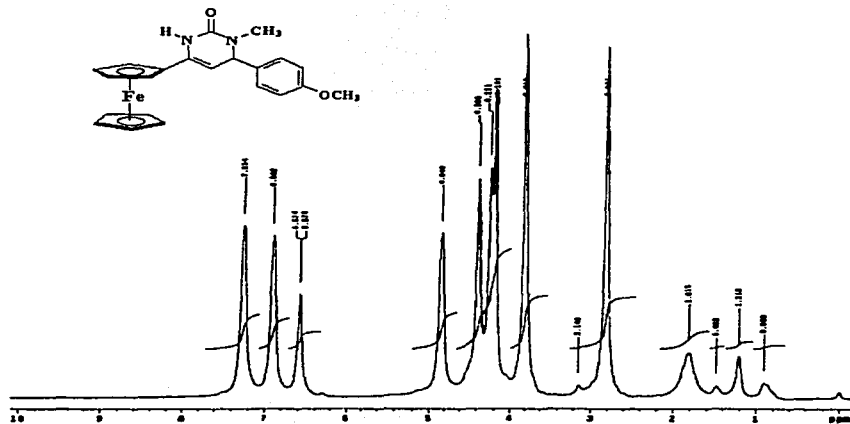


Apéndice 30. Compuesto 70. RMN  $^1\text{H}$ , Acetona-d, 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

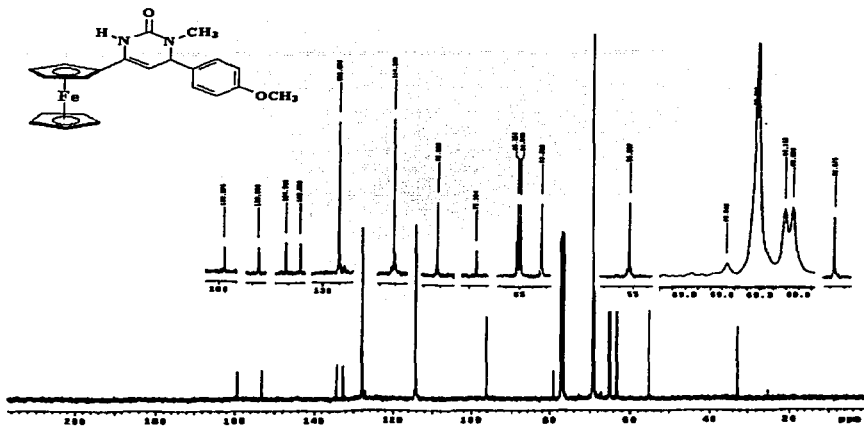


Apéndice 31. Compuesto 70. Acetona-d,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.

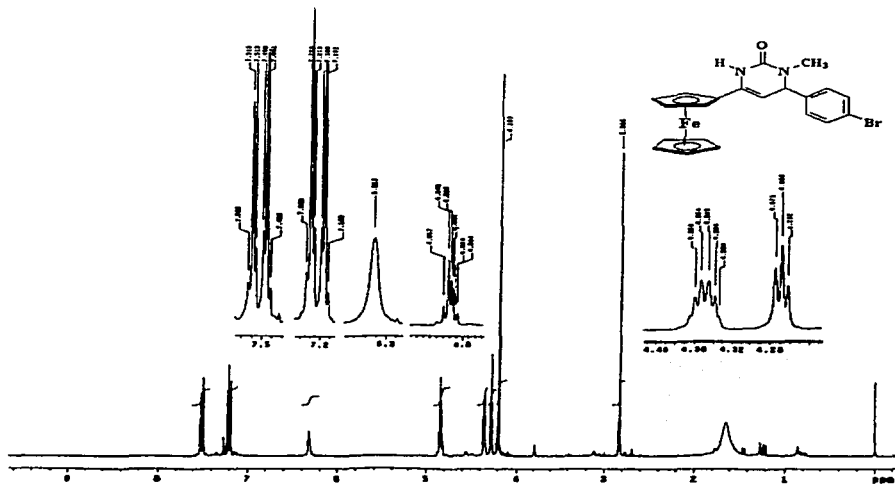


Apéndice 32. Compuesto 71. RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



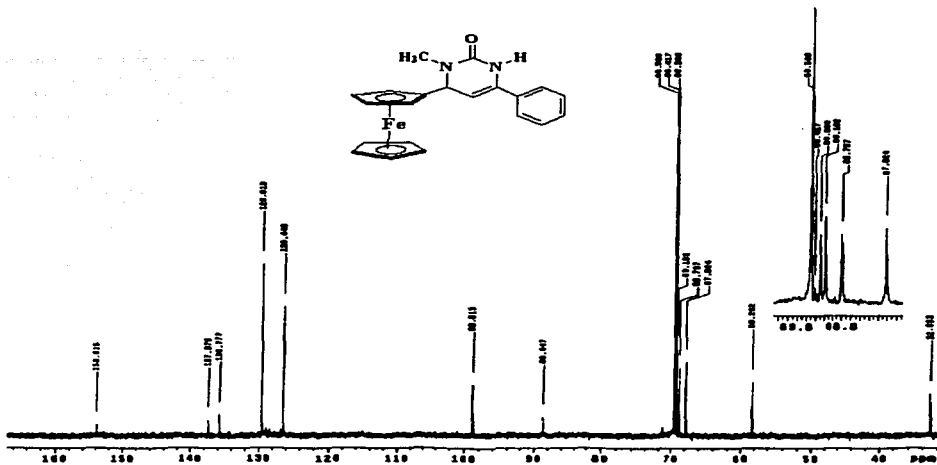
Apéndice 33. Compuesto 71. RMN  $^{13}\text{C}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.



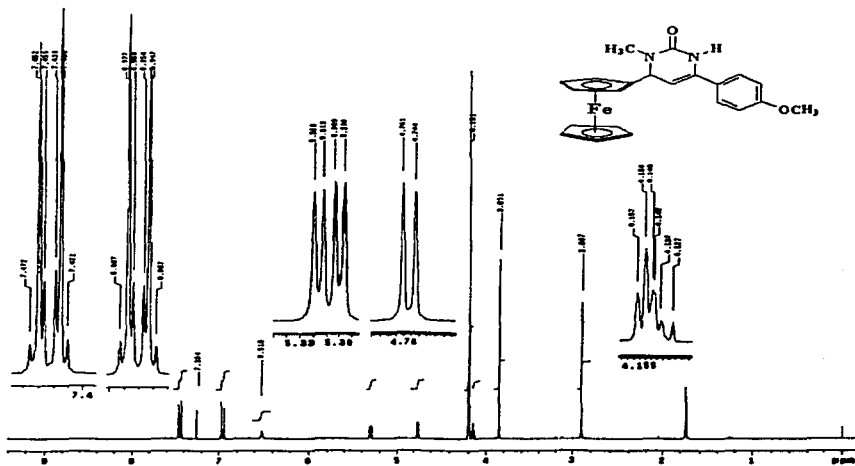
Apéndice 34. Compuesto 72. RMN  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



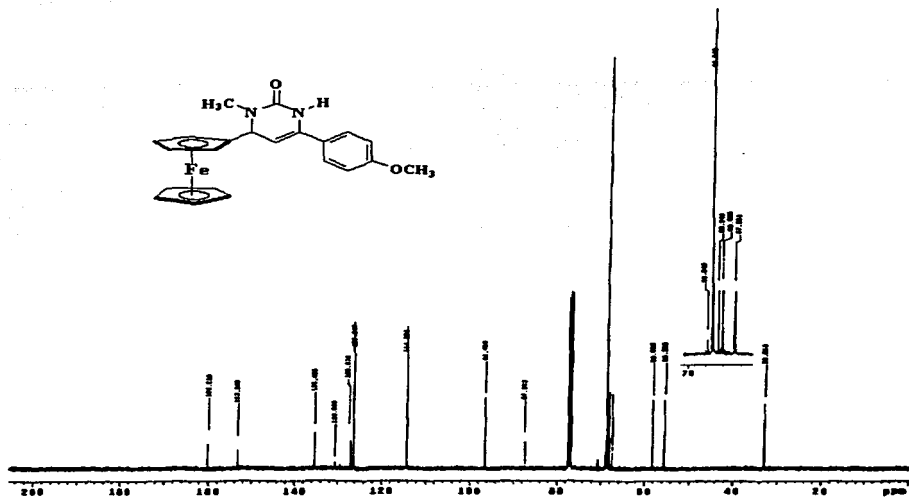


Apéndice 37. Compuesto 73. RMN  $^{13}\text{C}$ , Acetona-d, 300 MHz.

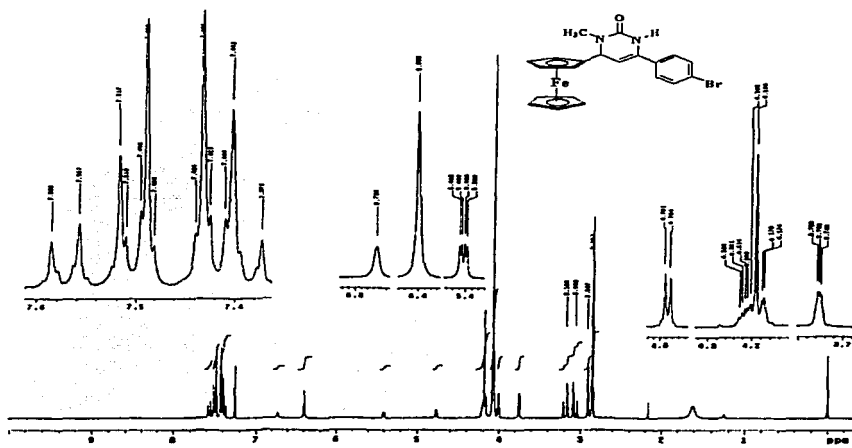


Apéndice 38. Compuesto 74. RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.

TESIS CON  
**DATA DE ORIGEN**



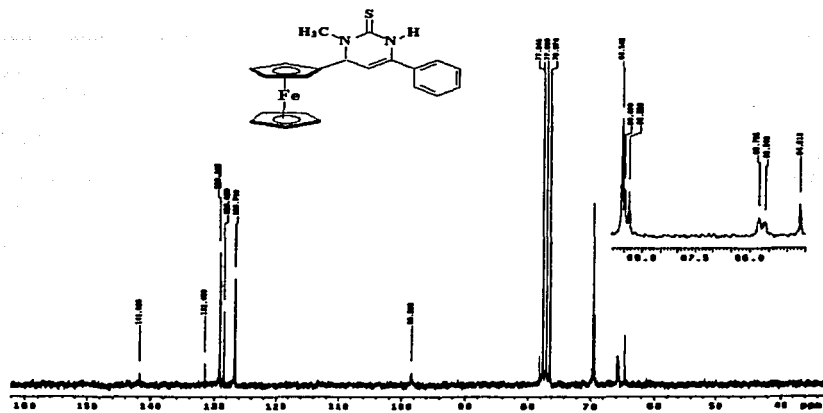
Apéndice 39. Compuesto 74. RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.



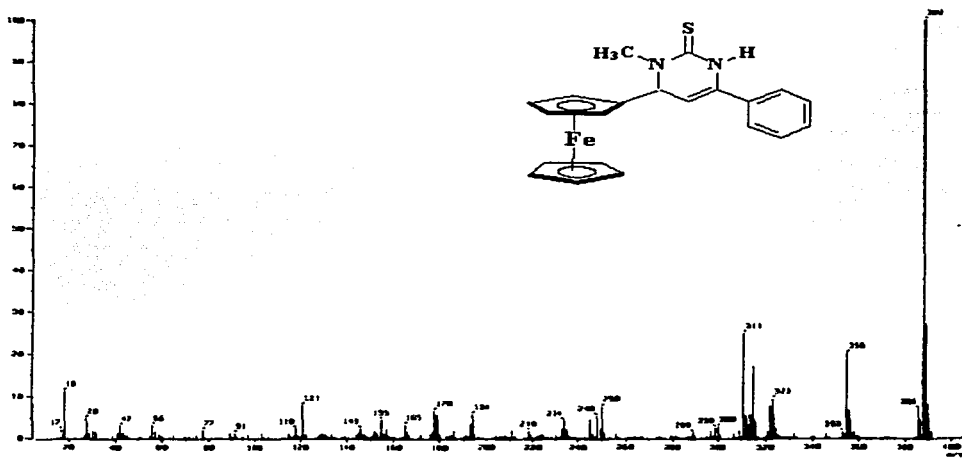
Apéndice 40. Compuesto 75. RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





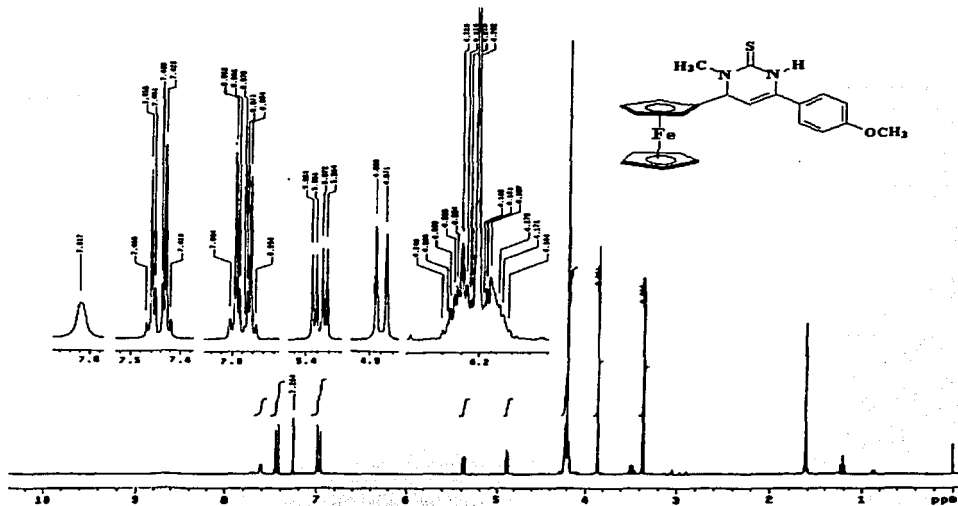
Apéndice 43. Compuesto 76. RMN  $^{13}\text{C}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.



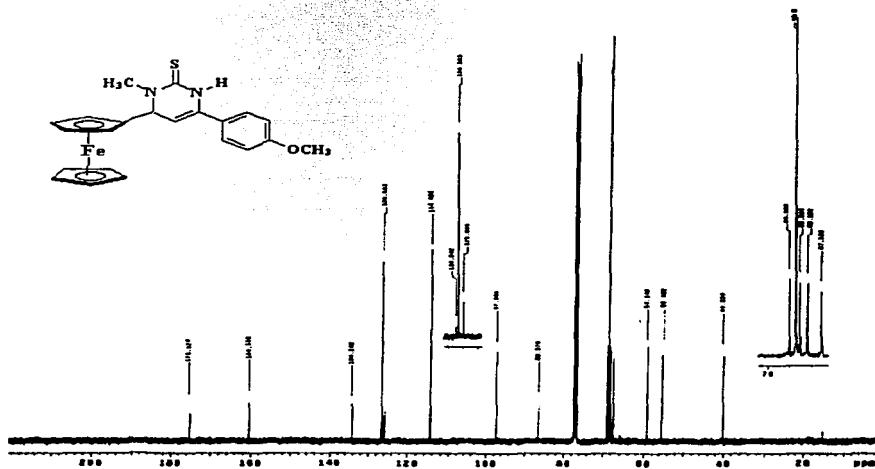
Apéndice 44. Compuesto 76. EM IE<sup>+</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



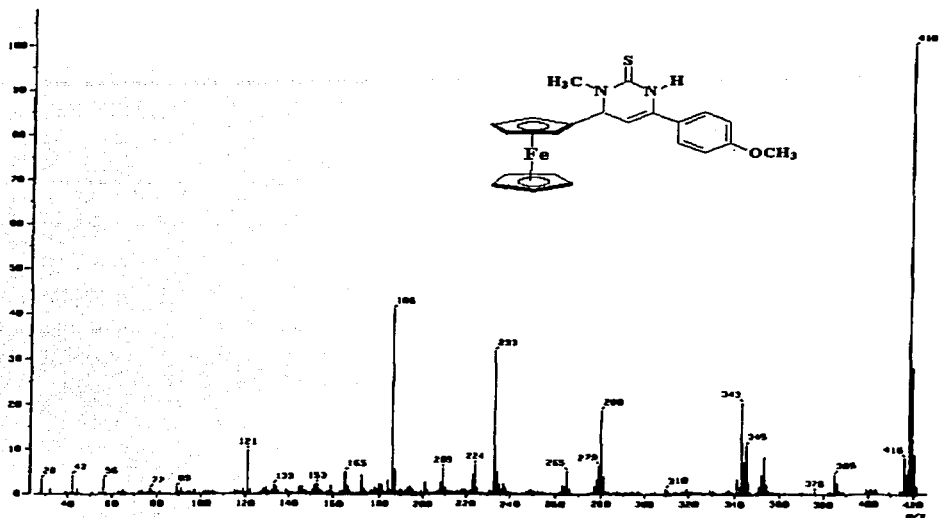


Apéndice 45. Compuesto 77. RMN  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

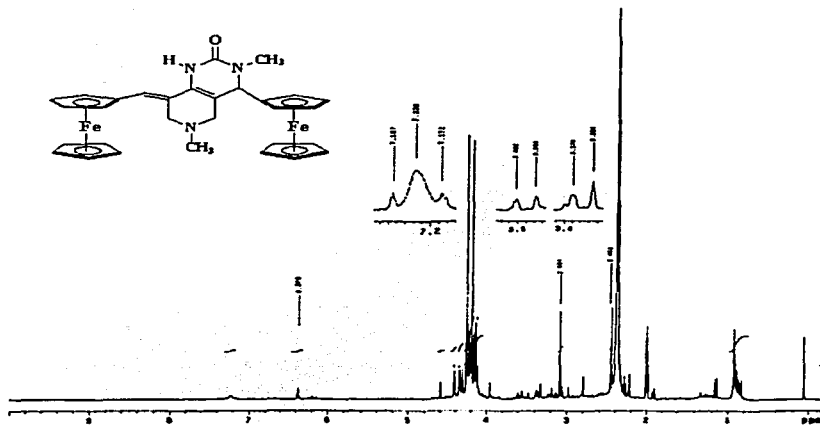


Apéndice 46. Compuesto 77. RMN  $^{13}\text{C}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Apéndice 47. Compuesto 77. EM IE<sup>+</sup>.

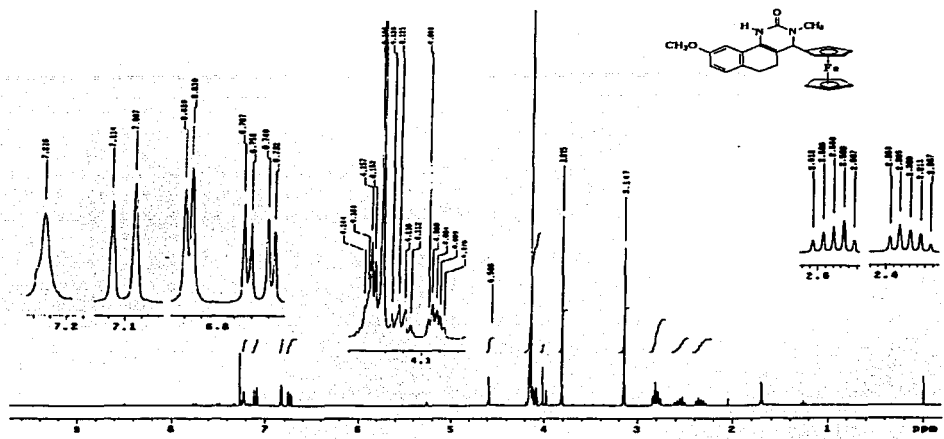


Apéndice 48. Compuesto 78. RMN <sup>1</sup>H, Acetonitrilo, 300 MHz.

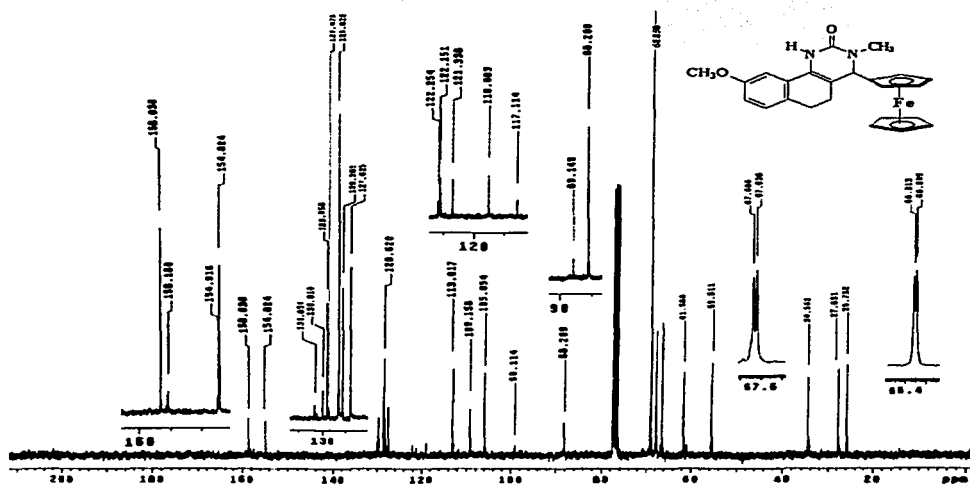
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





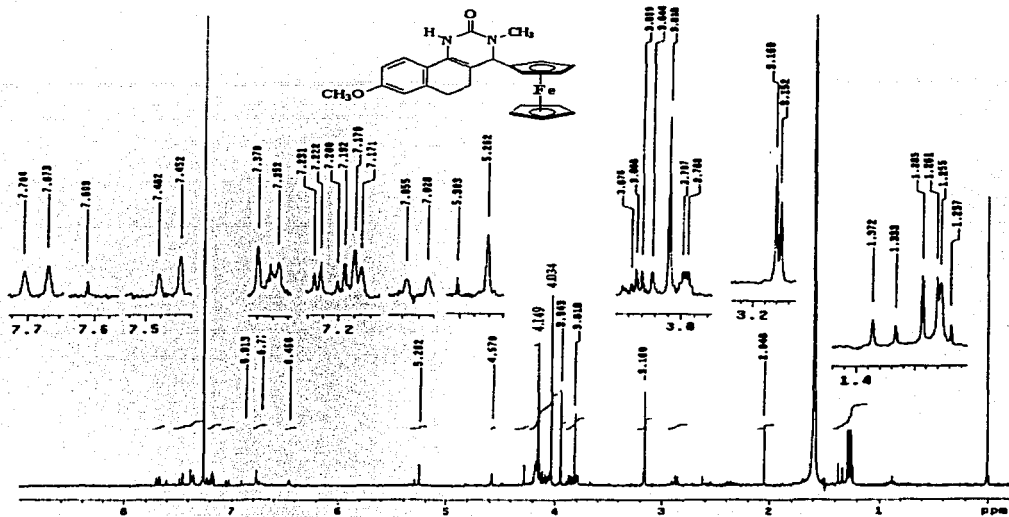


Apéndice 53. Compuesto 81. RMN  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

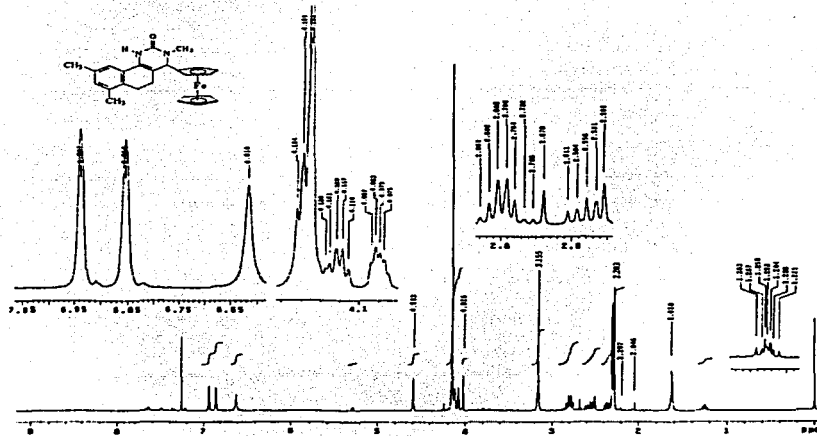


Apéndice 54. Compuesto 81. RMN  $^{13}\text{C}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

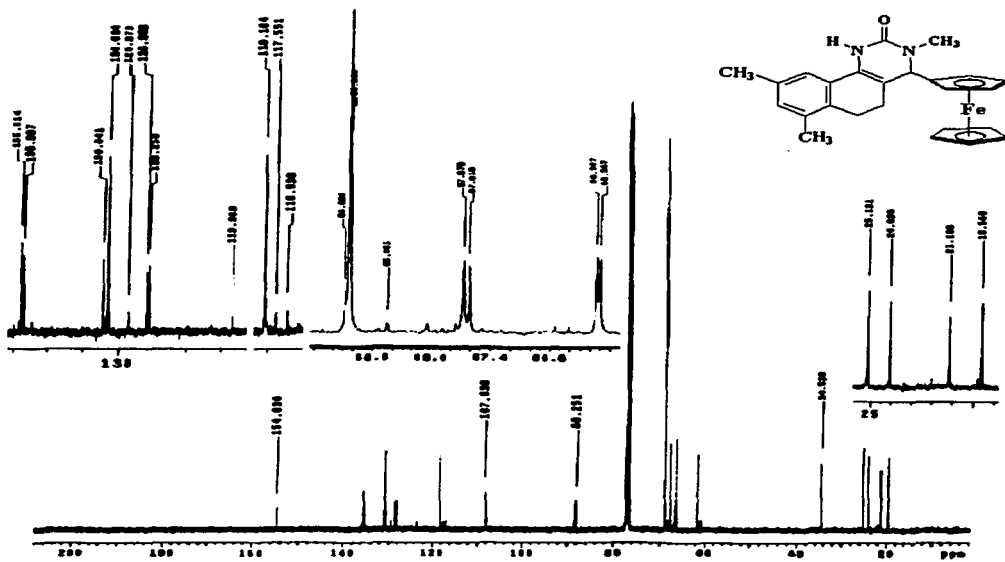


Apéndice 55. Compuesto 82. RMN  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.



Apéndice 56. Compuesto 83. RMN  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Apéndice 57. Compuesto 83. RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN