



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis de piranopirimidinas 4-sustituidas

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B ALEJANDRO FAJARDO GUERRERO



TUTOR: M. en C. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET
AÑO: 2007



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: Dr. Rafael Castillo Bocanegra

Vocal: Dra. Guadalupe Bárbara Gordillo Román

Secretario: M. en C. Jorge Ricardo Cárdenas Román

Primer suplente: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Segundo suplente: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 201, Edificio B

Departamento de Química Orgánica

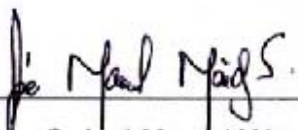
Facultad de Química

UNAM.

Éste trabajo fue presentado en el siguiente congreso:

3ra Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, celebrado del 15 al 16

de marzo del año en curso en la ciudad de Pachuca Hidalgo, México.


M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
TUTOR


Q.F.B. Alejandro Fajardo Guerrero
SUSTENTANTE

Agradecimientos

Al M. en C. José Manuel Méndez Stivalet por todo el apoyo que me brindó durante éste tiempo.

Al M. en C. Blas Flores Pérez por su valiosa colaboración y aportaciones durante el desarrollo de ésta tesis.

A la M. en C. Margarita Romero Ávila por los conocimientos y la ayuda durante todo éste tiempo.

Al CONACYT por el financiamiento económico y al PAPIIT IN206306 por el apoyo para la realización de esta tesis.

Índice

Introducción	1
--------------------	---

Capítulo 1. Pirimidinas

1.1 Pirimidinas.....	3
1.2 Síntesis de pirimidinas.....	4
1.3 Propiedades biológicas y aplicaciones de las pirimidinas.....	8

Capítulo 2. Piranopirimidinas

2.1 Reacciones tipo Dominó.....	13
2.2 Clasificación de las reacciones tipo Dominó.....	16
2.2.1 Reacción Dominó-Catiónica.....	17
2.2.2 Reacción Dominó-Aniónica.....	18
2.2.3 Reacción Dominó-Radicálica.....	19
2.2.4 Reacción Dominó-Pericíclica.....	20
2.2.5 Reacción Dominó-Catalizada por metales de transición.....	21
2.2.6 Reacción Dominó-Enzimática.....	22
2.3 Enaminonitrilos	
2.3.1 Síntesis de enaminonitrilos.....	24
2.4 Síntesis de piranopirimidinas y compuestos relacionados.....	26
2.5 Aplicaciones biológicas de piranopirimidinas	31

Capítulo 3. Objetivos

3.1 Objetivos.....	35
--------------------	----

Capítulo 4. Resultados

4.1 Método general para la síntesis de β -enaminonitrilos cíclicos.....	37
4.2 Método general para la síntesis de 4-cloropiranopirimidinas.....	39
4.3 Método general para la síntesis de 4-aminopiranopirimidinas.....	41

Capítulo 5. Análisis de resultados

5.1 Análisis de resultados.....	45
---------------------------------	----

Capítulo 6. Conclusiones

6.1 Conclusiones.....	67
-----------------------	----

Capítulo 7. Equipo

7.1 Equipo utilizado en la caracterización espectroscópica	69
--	----

Apéndice

A.1 Datos espectroscópicos de β -enaminonitrilos cíclicos.....	71
A.2 Datos espectroscópicos de 4-cloropiranopirimidinas.....	75
A.3 Datos espectroscópicos de 4-aminopiranopirimidinas.....	79
A.4 Espectro de RMN ^1H de enaminonitrilo.....	86
A.5 Espectro de RMN ^{13}C de enaminonitrilo.....	86
A.6 Espectro de IR de enaminonitrilo.....	87
A.7 Espectrometría de masas de enaminonitrilo.....	87
A.8 Espectro de RMN ^1H de 4-cloropiranopirimidina.....	88
A.9 Espectro de RMN ^{13}C de 4-cloropiranopirimidina.....	88
A.10 Espectro de IR de 4-cloropiranopirimidina	89
A.11 Espectrometría de masas de 4-cloropiranopirimidina.....	89
A.12 Espectro de RMN ^1H de 4-morfolinopiranopirimidina.....	90
A.13 Espectro de RMN ^{13}C de 4-morfolinopiranopirimidina.....	90
A.14 Espectro de IR de 4-morfolinopiranopirimidina	91
A.15 Espectrometría de masas de 4-morfolinocloropiranopirimidina.....	91
A.16 Espectro de RMN ^1H de 4-etilendiaminopiranopirimidina	92
A.17 Espectro de RMN ^{13}C de 4-etilendiaminopiranopirimidina.....	92
A.18 Espectrometría de masas de 4-etilendiaminopiranopirimidina	93

Referencias.....	94
------------------	----

Introducción

Las pirimidinas pertenecen a un sistema heterocíclico muy difundido en la naturaleza. Se encuentran presentes en las bases pirimídicas como el uracilo, la timina y la citocina; así como en algunos otros compuestos sintéticos como yodouridina y el AZT, empleados en la terapia del cáncer.

El presente trabajo se centra en el diseño de una metodología útil para la síntesis de piranopirimidinas 4-sustituídas. Mediante el uso de una reacción tipo dominó se logró obtener el enamionitrilo que posteriormente nos permitió llegar a la formación de la 4-cloropiranopirimidina empleando una reacción tipo Vilsmeier. La posterior reacción de sustitución en la posición cuatro sobre los productos clorados con diversas aminas permitió acceder, de una forma sencilla, a la síntesis de varias piranopirimidinas 4-sustituídas.

Una reacción tipo dominó es aquella donde los intermediarios para el paso posterior en una reacción se van formando de manera consecutiva, como en el juego de dominó. La mezcla entre un aldehído aromático, una dicetona y malononitrilo, en condiciones básicas, nos permitió la obtención de los enamionitrilos. Los rendimientos para la síntesis de estos compuestos oscilan entre 80 y 90%. El empleo de un sustituyente electroattractor en la parte aromática favorece la formación de los enamionitrilos, en tanto que el uso de un sustituyentes electrodonador la desfavorece.

La obtención de las 4-cloropiranopirimidinas se llevó a cabo al tratar los enamionitrilos en las condiciones de la reacción de Vilsmeier, es decir, oxiclورو de fósforo (POCl_3) y *N*-metilformanilida en dicloroetano, y la posterior adición de cloruro de hidrógeno. El tratamiento de las cloropiranopirimidinas con aminas (morfolina o etilendiamina) condujo a las aminopiranopirimidinas con rendimientos arriba del 80%.

La presente metodología nos permitió obtener rendimientos altos en todas las etapas de la síntesis, por lo cual constituye una herramienta útil para la obtención de este tipo de sistemas heterocíclicos.

Capítulo 1

Pirimidinas

1.1 Pirimidinas

Las diazinas (Figura 1) son compuestos heterocíclicos, constituidos por un anillo de seis o más átomos, dos de los cuales son nitrógeno. Este tipo de compuestos poseen algunas propiedades generales, por ejemplo, son coloridos y solubles en agua. Por otra parte, poseen puntos de ebullición que oscilan entre los 120 y los 220°C.

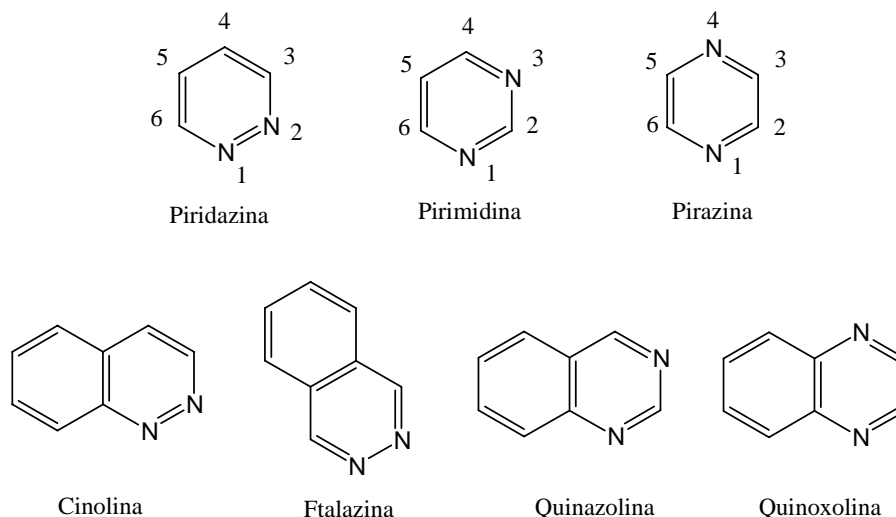


Figura 1. Diazinas.

Dentro del grupo de las diazinas, las pirimidinas se encuentran más difundidas en la naturaleza que las piridazinas, pirazinas y benzoderivados. Como se puede observar en la Figura 1, las pirimidinas contienen un sistema heterocíclico de seis miembros con dos átomos de nitrógeno situados en posición 1,3. Cada átomo de nitrógeno posee un par electrónico no compartido en un orbital híbrido sp^2 en el plano perpendicular al anillo aromático (Figura 2).

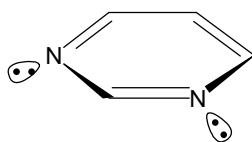


Figura 2. Pirimidina.

Este tipo de sistemas heterocíclicos se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, en las bases pirimídicas: uracilo, timina y citosina, que son moléculas constituyentes de los ácidos nucleicos (Figura 3).

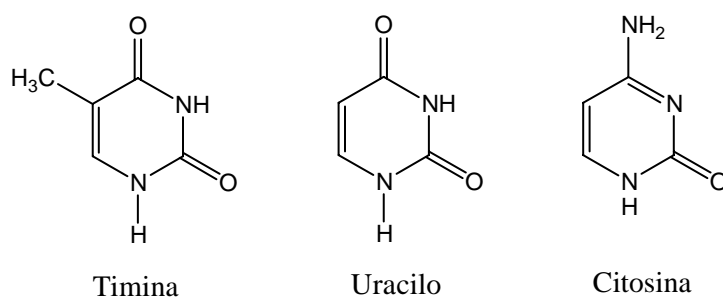


Figura 3. Bases pirimídicas.

Algunas de las reacciones que pueden llevarse a cabo en este tipo de sistemas son: *N*-alquilación, *N*-oxidación, halogenación en la posición 5, alquilación *vía* reacción de Chichibabin, entre otras.

1.2 Síntesis de pirimidinas

Existen en la literatura distintas metodologías para llevar a cabo la síntesis de pirimidinas, la más común involucra la combinación de un compuesto 1,3-dicarbonílico con un fragmento N-C-N, como urea,¹ tiourea,² amidina³ o guanidina (Figura 4).^{4, 5}

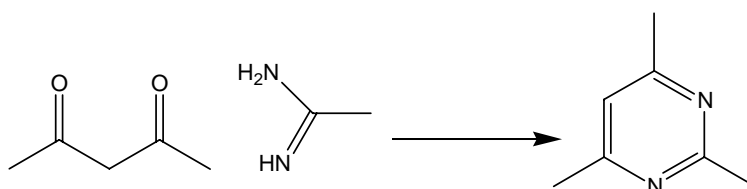


Figura 4. Esquema general para la formación del anillo pirimidínico.

La elección del fragmento N-C-N permite la síntesis de pirimidinas con distintos sustituyentes en la posición dos. El compuesto dicarbonílico puede generarse *in situ*, por ejemplo, empleando ácido formilacético (por descarboxilación del ácido málico) o bien, empleando un sintón (1,1,3,3-tetrametoxipropano para el malonodialdehído) o un nitrilo, que puede servir como un grupo carbonilo equivalente. De esta manera se pueden conseguir distintas funcionalidades dentro del sistema heterocíclico (Figura 5).

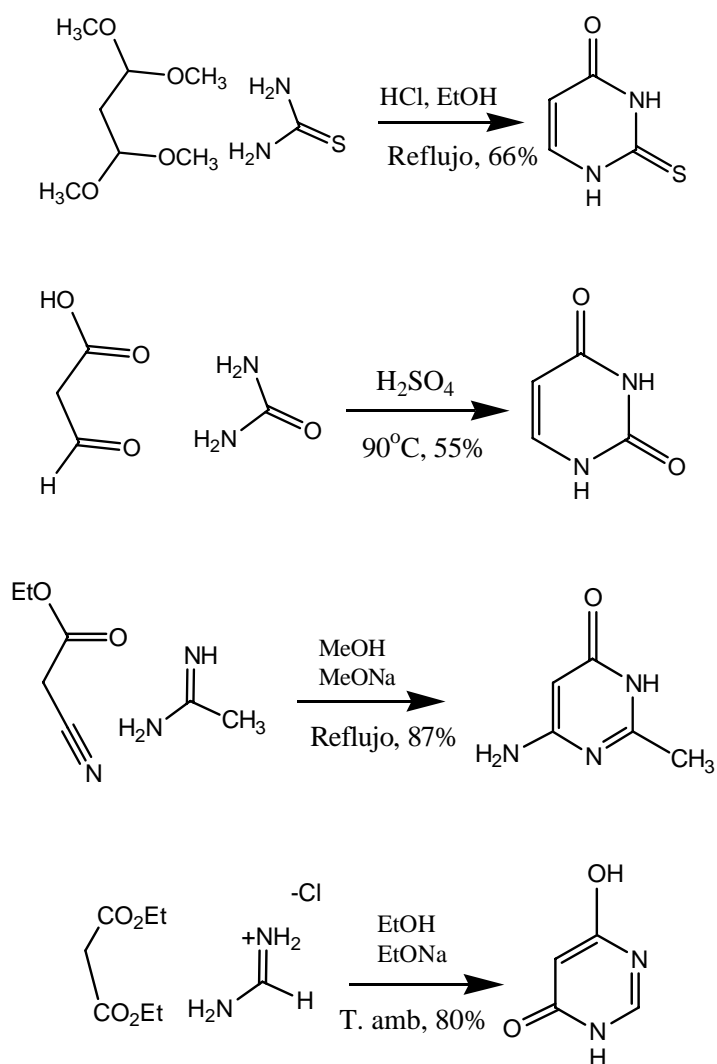


Figura 5. Ejemplos de síntesis de pirimidinas empleando un compuesto 1,3-dicarbonílico y un fragmento N-C-N.

Otra estrategia para la preparación de pirimidinas, es el uso de cicloadiciones de 1,3,5-triazinas con un alqueno, con la pérdida de ácido cianhídrico. Una aplicación de esta ruta, se puede observar en la preparación de piridazinas a partir de tetrazinas, *vía* una reacción aza-Diels-Alder (Figura 6).⁶

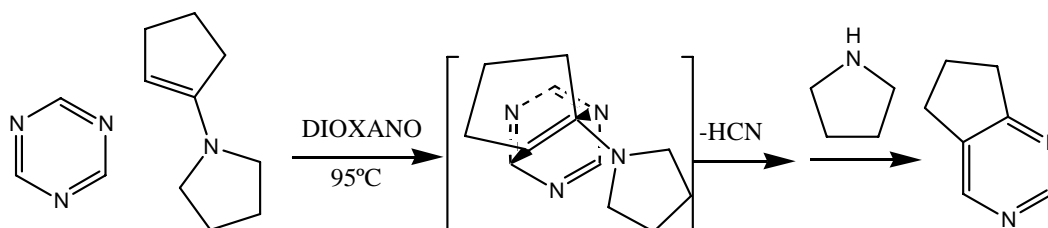


Figura 6. Síntesis de pirimidinas *vía* cicloadiciones.

Una metodología más que existe para la síntesis de estos heterociclos, consiste en la adición de una amina primaria y un isocianato. La amina primaria se adiciona al carbono del grupo isocianato para formar una imida, después se lleva a cabo una condensación intramolecular con pérdida de etanol. Esta síntesis puede ser aplicada con buenos resultados a la construcción de nucleósidos, como los uracilos, con el uso de 3-etoxiacrililisocianatos y aminas primarias (Figura 7).⁷

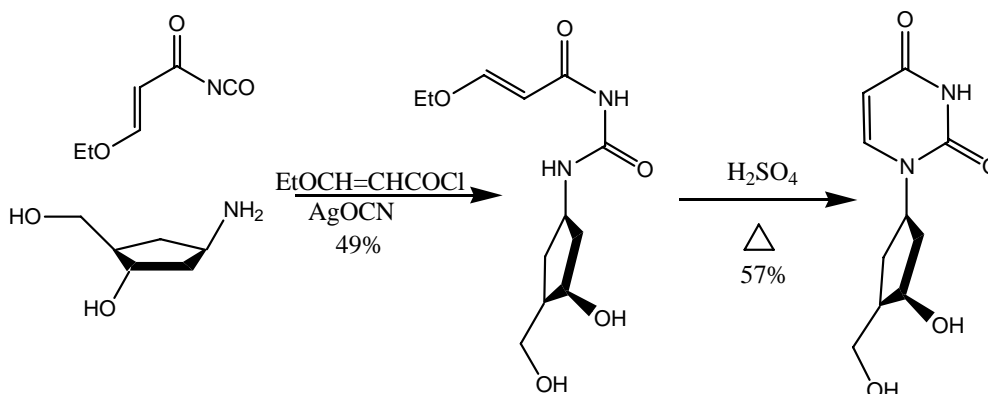


Figura 7. Síntesis de nucleósidos mediante el empleo de isocianatos.

El método descrito por Cocco y colaboradores, permite la obtención de hidrazinopirimidinas. Esta metodología se basa en el uso de compuestos metilmetilencianamidas y aminopropenonitrilos en condiciones básicas (Figura 8).⁸

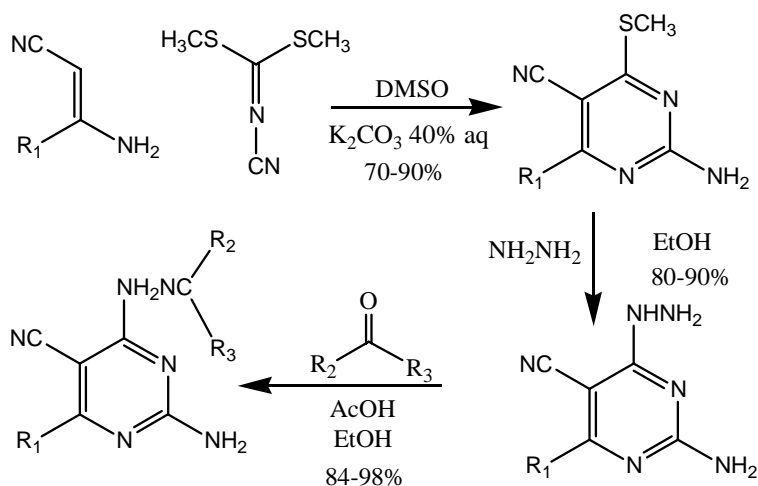


Figura 8. Síntesis de hidrazinopirimidinas.

El anhídrido triflico Tf_2O $[(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}]$, también se ha utilizado como reactivo en la condensación de cetonas con nitrilos, con el fin de obtener pirimidinas. Sin embargo, mediante esta metodología se obtiene una mezcla de isómeros (Figura 9).⁹ La obtención de uno u otro isómero está determinada por las características de las cadenas alquílicas R_1 y R_2 de la cetona.

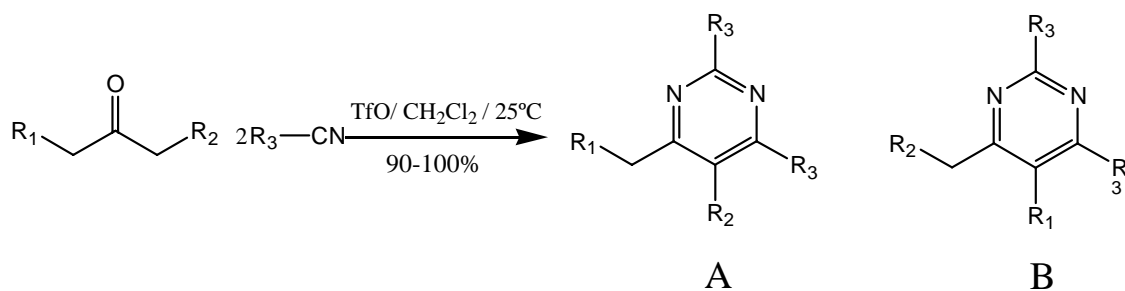


Figura 9. Síntesis de pirimidinas catalizada por anhídrido triflico.

La presencia de H en R_1 favorece la formación regioselectiva de la pirimidina A, en tanto que la presencia de CH_3 en R_1 y el aumento en la longitud de la cadena de R_2 , promueve la formación de B. La explicación de este comportamiento se debe a que una vez formado el carbocatión (Figura 10), existen dos posibilidades del ataque por parte del alqueno. Dependiendo de la longitud de las cadenas unidas a la cetona y de la estabilidad del intermediario, se favorece la formación de uno u otro compuesto.

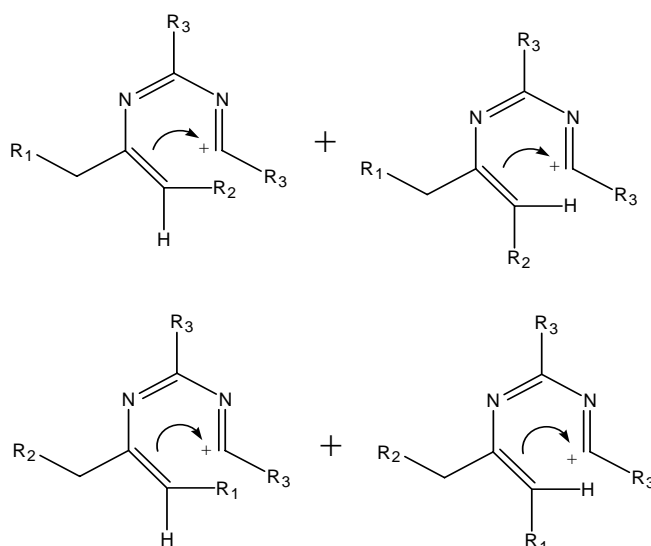


Figura 10. Intermediarios clave en la ciclación.

Actualmente se han reportado otras metodologías para la formación del anillo pirimidínico, teniendo como base los métodos descritos anteriormente. La aplicación de estas técnicas se ha empleado en la obtención de pirimidinas acopladas a azúcares.¹⁰ Uno de estos procedimientos consiste en hacer reaccionar un aminonitrilo con formamidina en etanol y catálisis ácida (Figura 11).

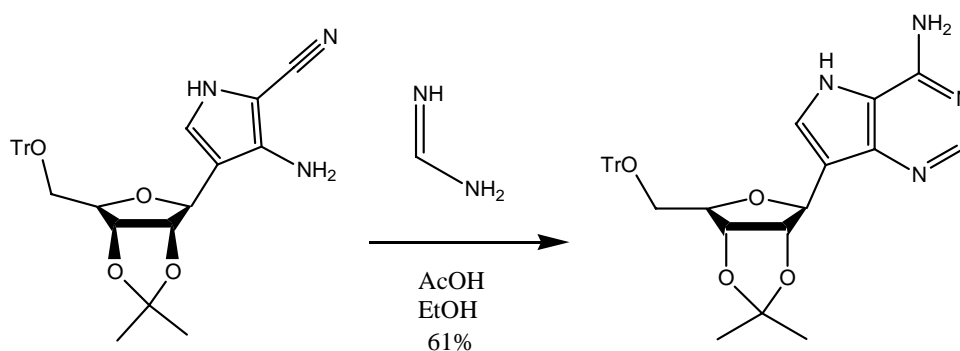
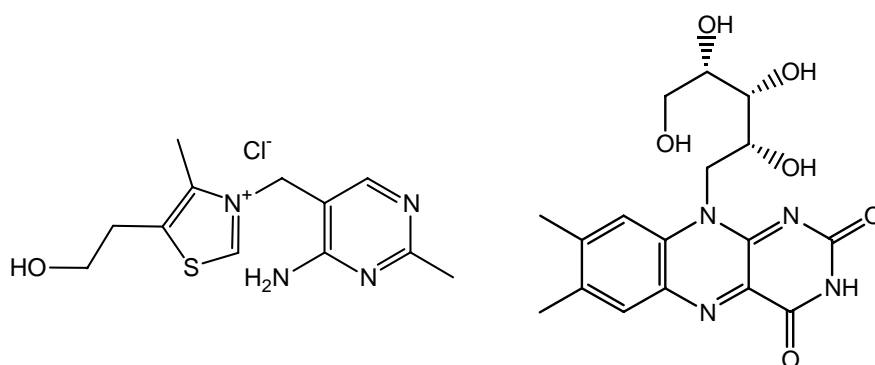


Figura 11. Síntesis de pirimidinas acopladas a azúcares.

1.4 Propiedades biológicas y aplicaciones de pirimidinas

Existe una gran diversidad de compuestos pirimidínicos y derivados de los mismos que poseen importancia biológica o farmacéutica. Entre las más importantes se encuentran las bases pirimídicas constituyentes del ADN y el ARN. Los nucleótidos (compuestos formados por un azúcar, ribosa o desoxirribosa, grupo fosfato y la base pirimídica) timina y citosina que constituyen las bases nitrogenadas del DNA, en tanto el uracilo forma parte del RNA.

Existen también otros compuestos que se sintetizan de forma natural en algunas plantas y poseen importancia biológica. Un ejemplo de ello lo constituye la vitamina B₁ (tiamina) y la vitamina B₂ (riboflavina). La primera, previene el beriberi (los síntomas característicos de esta enfermedad son calambres musculares, embotamiento de las extremidades, atrofia muscular, edema y trastornos circulatorios en todo el cuerpo) la segunda, previene la inflamación de la córnea, úlceras y fisuras en las comisuras de la boca (Figura 12).



Tiamina

Riboflavina

Figura 12. Vitaminas que presentan un anillo pirimidínico.

Debido a la importancia que presentan los compuestos pirimídicos de origen natural, se han sintetizado numerosos compuestos que poseen un núcleo de este tipo. Algunas moléculas con actividad antiviral han sido desarrolladas como análogos de pirimidinas (Figura 13).

Así también, el desarrollo de distintos nucleósidos derivados de la pirrolo[2,3-d]pirimidina,¹¹ se han probado contra el virus de la hepatitis C, obteniéndose actividad a concentraciones efectivas bajas (7 μ M).

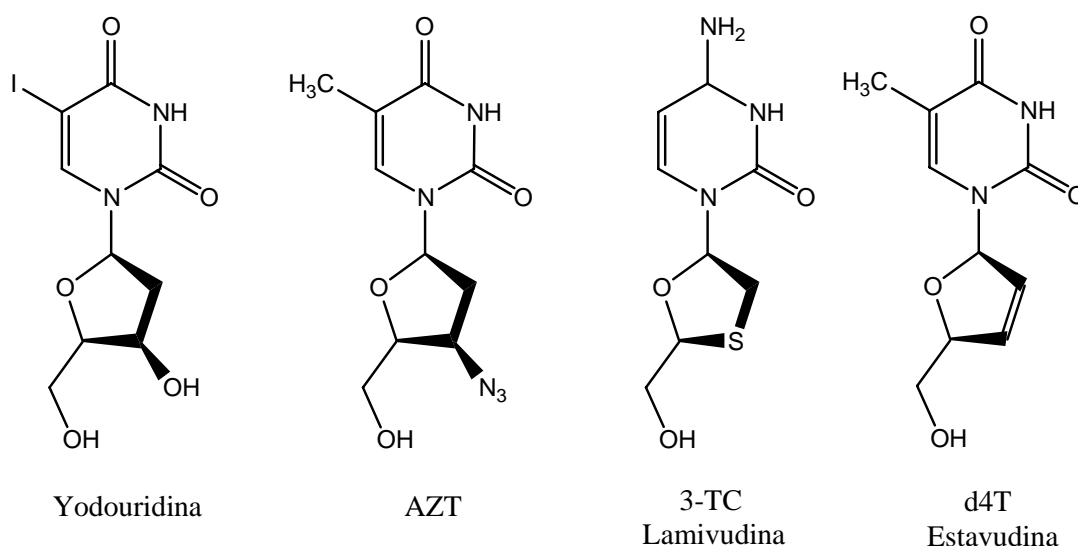


Figura 13. Fármacos antivirales empleados en el tratamiento del VIH.

Actualmente, con el resurgimiento de enfermedades emergentes causadas por microorganismo resistentes a múltiples fármacos, que antiguamente se creían erradicados, el uso de las pirimidinas¹² y compuestos heterociclos relacionados,¹³ ha cobrado una gran importancia en la esfera de la salud pública (Figura 14). Enfermedades como la tuberculosis, causada por *Microbacterium tuberculosis*, es un claro ejemplo de esta problemática. El parásito es de lento crecimiento intracelular que necesita las células del hospedero, macrófagos y células epiteliales para poder desarrollarse. Se ha estimado que un tercio de la población mundial esta infectada con *M. tuberculosis*, el cual permanece latente en el organismo. En 1993 la WHO (World Health Organization), declaró a la tuberculosis como una emergencia global. Pirimidinas con distintas funcionalidades presentan actividad biológica, abriendo con esto nuevas aplicaciones para estos sistemas (Figura 14).

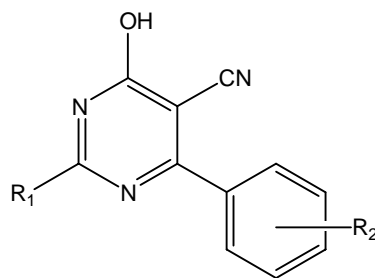


Figura 14. Pirimidinas con actividad biológica en contra de *M. tuberculosis*.

Otra aplicación es su uso en el tratamiento de enfermedades tropicales, como la leishmaniasis.¹⁴ Estos compuestos han demostrado ser activos en promastigotes, fase infectiva del protozoo que provoca esta enfermedad. Con valores de dosis letal media que oscilan entre 35 y 25 $\mu\text{g/ml}$.

En el aspecto neurológico, las pirimidinas sustituidas en la posición 4 también han sido estudiadas.¹⁵ La sustitución en dicha posición promueve la afinidad de estos compuestos con receptores del GABA (ácido gamaaminobutírico), (Figura 15).

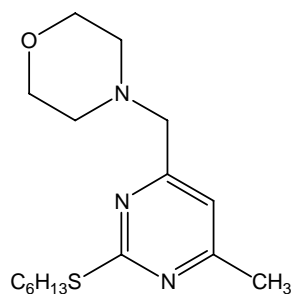


Figura 15. Pirimidina con afinidad a receptores del GABA.

Los metabolitos de la 5-lipooxigenasa y el ácido araquidónico están implicados en una diversidad de enfermedades, incluyendo el asma y algunas otras patologías. Los compuestos derivados de las pirazolopirimidinhidrazonas,⁸ han sido utilizados como grupo farmacofórico en inhibidores eficaces de la lipooxigenasa y, además, estos compuestos poseen actividad antitumoral contra 20 distintas líneas celulares, entre las que se encuentra leucemia, cáncer de colon, ovarios, melanoma, etc.

No obstante, el principal uso de las pirimidinas es como antibióticos, antipiréticos, analgésicos¹⁶ y contra el virus de la influenza,¹⁷ antifúngicos y antitumorales.^{10, 18} Li. *et. al.*¹⁹ recientemente sintetizaron moléculas que poseen un componente pirimidínico con propiedades de reconocimiento molecular; a través de la coordinación con un metal. La unión de este tipo de moléculas con el nitrógeno terminal de algunos aminoácidos, permite tener un marcaje molecular para proteínas (Figura 16).

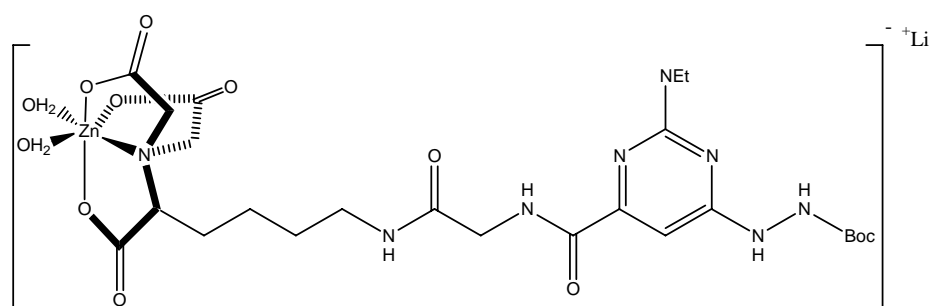


Figura 16. Complejo de pirimidina NTA-Zn(II).

Capítulo 2

Piranopirimidinas

2.1 Reacciones tipo dominó

En la última década se han desarrollado una gran cantidad de procedimientos para la formación de compuestos con alta regio, quimio, diastereo y enantioselectividad. Uno de estos procedimientos es la síntesis de la palitoxina (Figura 17), compuesto que presenta 64 centros estereogénicos, y que puede presentar más de 10^{19} estereoisómeros distintos.²⁰ En el proceso de síntesis de nuevos compuestos orgánicos, se recurre de forma ordinaria a transformaciones sucesivas, es decir, a la construcción de la molécula paso a paso. No obstante, resulta conveniente tener metodologías en las cuales la formación de los compuestos buscados puedan lograrse en el menor número de pasos o, en su defecto, en un sólo paso.

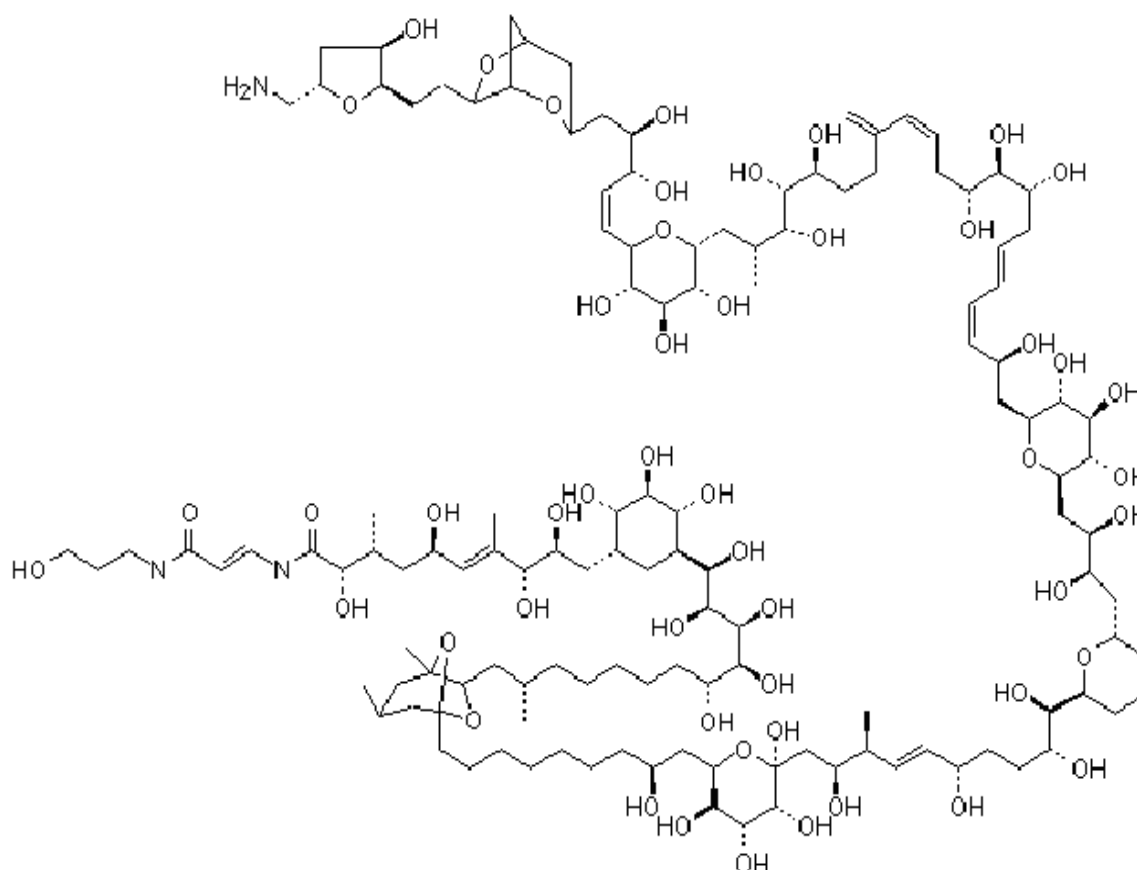


Figura 17. Palitoxina.

La reacción tipo dominó se define como el proceso que involucra la formación de uno o más enlaces, típicamente enlaces carbono-carbono, el cual tiene lugar bajo las mismas condiciones de reacción, sin la adición de otro reactivo o catalizador, en donde

las subsecuentes reacciones permiten la formación de la funcionalidad que proporcionará la materia para el siguiente paso.²⁰ Es decir, el sustrato inicial va experimentando una serie consecutiva de transformaciones químicas, que ocurren en el mismo matraz y bajo las condiciones iniciales de reacción, de tal manera que de forma secuencial se van originando los intermediarios que permitirán llegar al producto final. Es de notar el hecho de que un sustrato con diferentes funcionalidades que reaccionan bajo las mismas condiciones, no es una reacción tipo dominó.

La importancia capital de las reacciones tipo dominó radica en la consecución del proceso de formación de la molécula de interés, aunque poseen otras ventajas que permiten considerarlas herramientas rentables en la síntesis. Por una parte, permiten una disminución en la generación de residuos, al evitar los pasos de purificación de intermediarios, así como también la disminución de reactivos, disolventes y de la energía involucrada.

Las reacciones tipo dominó son menos frecuentes en la naturaleza, en comparación con los ejemplos que se conocen realizados en el laboratorio, esto debido a que se necesitan sistemas multienzimáticos para la transformación de los sustratos. No obstante, un ejemplo digno de citarse es la biosíntesis de ácidos grasos partiendo del acetato y la malonil-SCoA (Figura 18).

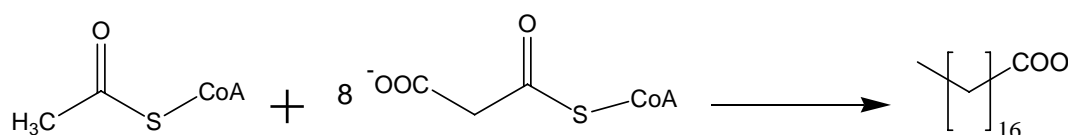


Figura 18. Biosíntesis de ácidos grasos.

Otro ejemplo interesante es la biosíntesis de esteroides a partir del epóxido de escualeno, el cual es transformado selectivamente a lanosterol, con la formación de cuatro enlaces C-C y seis centros estereogénicos (Figura 19).²¹

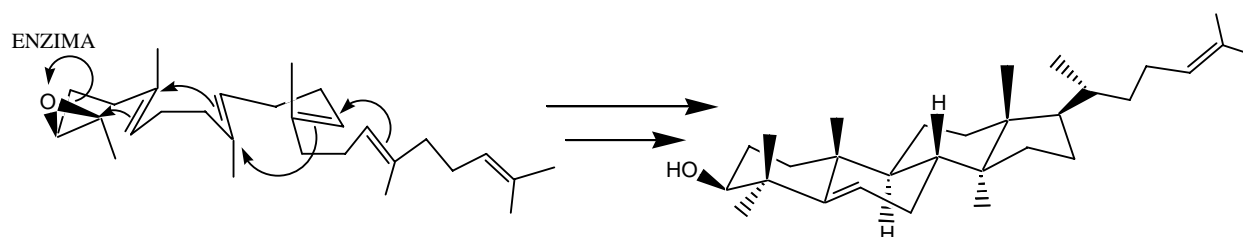


Figura 19. Biosíntesis de lanosterol a partir del epóxido de escualeno.

La reacción de Mannich es presumiblemente, la primera reacción tipo dominó descrita en la literatura. La versión típica de esta reacción involucra tres reactivos: un aldehído (generalmente formaldehído) una cetona y una amina secundaria. El resultado final es la formación de cuatro enlaces, que se forman de manera secuencial para el caso de la Tropinona (Figura 20).²²

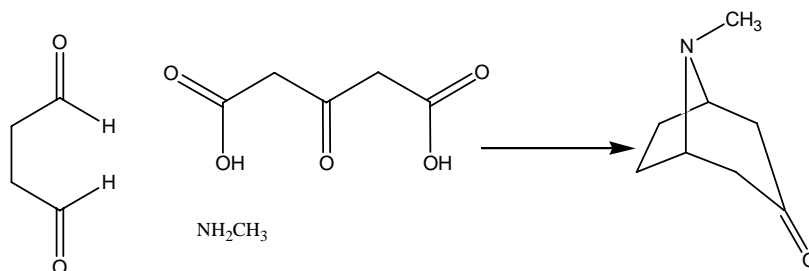


Figura 20. Reacción de Mannich, síntesis de Tropinona.

Tradicionalmente, la reacción de Mannich involucra medio ácido como catalizador, de esta manera, el primer paso en dicha reacción es la protonación del carbonilo del grupo aldehído (Figura 21); promoviéndose así, que el carbono del carbonilo se torne más electrofílico y de esta manera el ataque nucleofílico de la amina sobre este carbono se favorezca.

La deshidratación genera una sal de iminio, que es el intermediario clave para la formación del compuesto final. El último paso en este proceso es el ataque del carbono α de la cetona sobre la sal de imonio. El efecto de estas dos reacciones consecutivas produce un nuevo compuesto, donde el resultado final es la formación de dos enlaces, uno C-C y uno C-N.

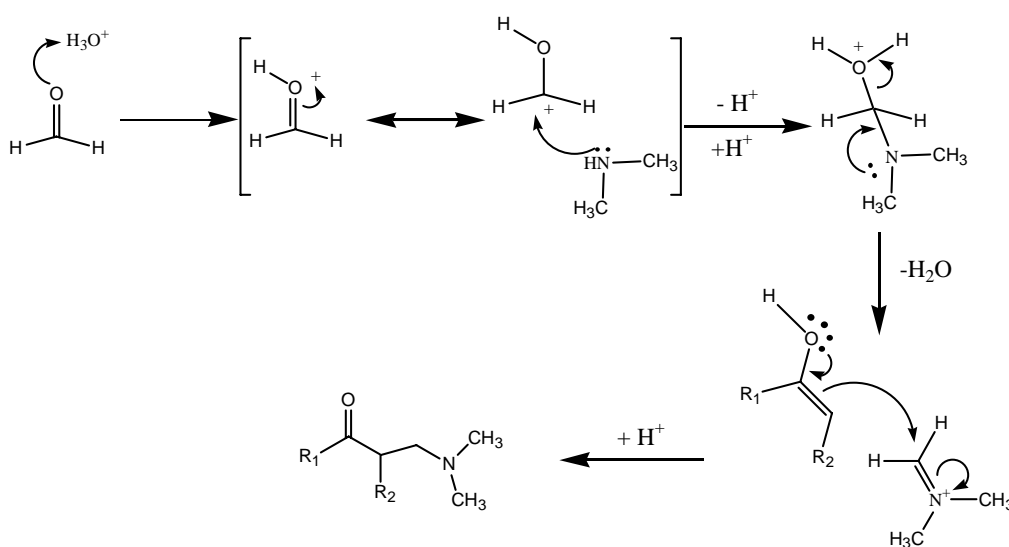


Figura 21. Mecanismo de la reacción de Mannich.

Otro ejemplo importante es la síntesis de la progesterona mediante la ciclización de un trieno, catalizada con medio ácido, en presencia de la dioxolanona, para formar el correspondiente tetraciclo (Figura 22).²³ Los pasos consecutivos de la reacción ya no corresponden a lo que sería una reacción tipo dominó, solamente la formación que involucra al tetraciclo constituye una verdadera reacción tipo dominó.

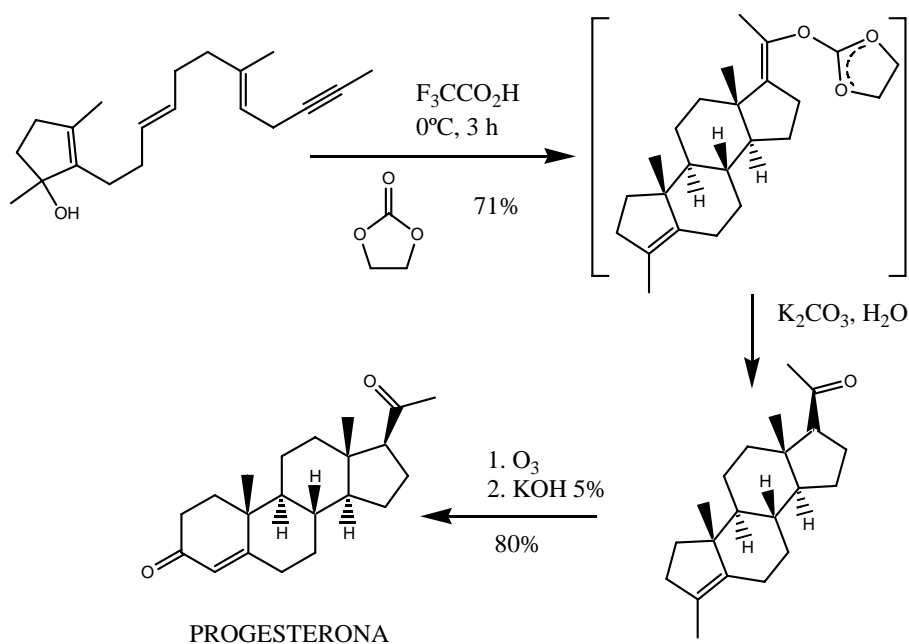


Figura 22. Síntesis de progesterona.

2.2 Clasificación de las reacciones tipo dominó

En los últimos años ha habido un aumento en el desarrollo de nuevas reacciones tipo dominó. A fin de tener un mejor entendimiento de dichos procesos y poder emplearlos de manera útil, se han establecido sistemas de clasificación de las reacciones tipo dominó. Uno de estos sistemas está basado en función del mecanismo que opera en las distintas etapas de la reacción.²⁰

Dependiendo del mecanismo involucrado en el primer paso, la reacción puede ser: catiónica, aniónica, radicalica, pericíclica, fotoquímica, carbenoide, catalizada por metales de transición y de tipo óxido-reducción. Esta clasificación puede utilizarse para determinar el proceso en un eventual segundo y tercer paso, y así describir integralmente a estos sistemas. Cuando un mismo mecanismo opera a lo largo de

distintos pasos de una reacción tipo dominó, se le llama *homo-dominó* y si el mecanismo operante es distinto se le llama *hetero-dominó*.

Tabla 1. Clasificación de las reacciones tipo *homo-dominó* en función del mecanismo que opera en el primer, segundo y tercer paso.

Tipo	Primer paso	Segundo paso	Tercer paso
A	Catiónica	Catiónica	Catiónica
B	Aniónica	Aniónica	Aniónica
C	Radicálica	Radicálica	Radicálica
D	Pericíclica	Pericíclica	Pericíclica
E	Fotoquímica	Fotoquímica	Fotoquímica
F	Carbenoide	Carbenoide	Carbenoide
G	Catalizado por metales de transición	Catalizado por metales de transición	Catalizado por metales de transición
H	Óxido/Reducción	Óxido/Reducción	Óxido/Reducción

2.2.1 Reacción Dominó-Catiónica

Este tipo de reacción se caracteriza porque el mecanismo transcurre a través de especies de tipo catiónico. De manera general, este tipo de procesos son catalizados en medio ácido.²⁴⁻²⁷

Una aplicación novedosa de esta tecnología, es la condensación de polienos para la síntesis del triterpeno soforadiol.²⁴ Otro ejemplo importante lo constituye la síntesis de la eteromicina (Figura 23).²⁸

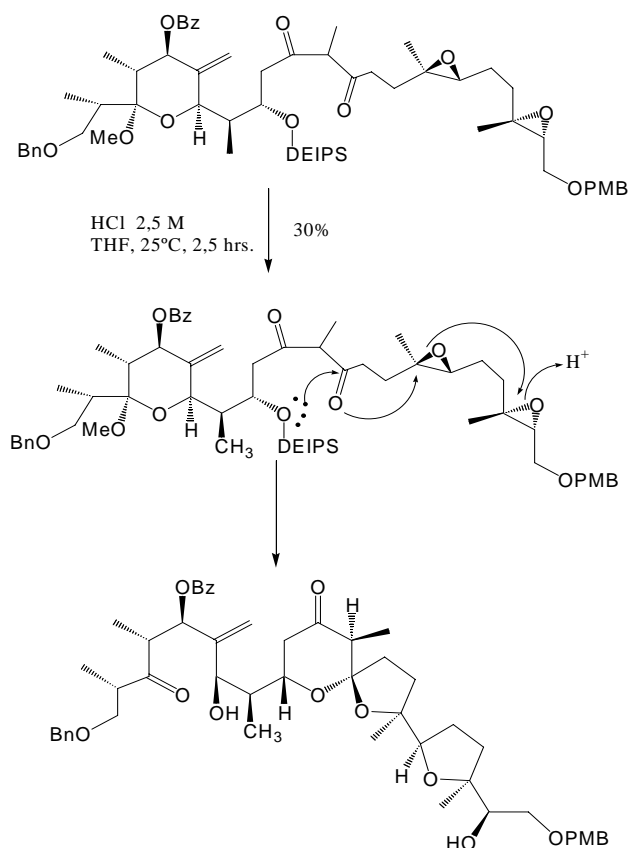


Figura 23. Síntesis de eteromicina.

2.2.2 Reacción Dominó-Aniónica

Las reacciones tipo *homo-dominó* aniónicas son las más reportadas en la literatura, especialmente las que ocurren por combinación de dos adiciones de Michael. El esqueleto de muchos productos naturales, como el escualeno y el alcohol de pachulí, pueden obtenerse fácilmente empleando este tipo de proceso.²⁹

En contraposición a las reacciones de tipo catiónicas, las reacciones aniónicas involucran el uso de una base para la generación de especies aniónicas, como los carbaniones o los enolatos. Ejemplo de esto es el uso de una base fuerte, como la LHMDS, que permite la formación del enolato, que al ser tratado con formaldehído gaseoso conduce a la formación del triciclo[5.3.1.0] undecano en buen rendimiento (Figura 24).

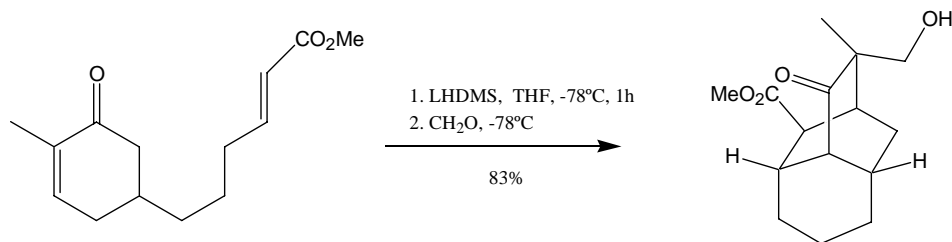


Figura 24. Síntesis del tricicloundecano.

También se ha empleado esta metodología en la síntesis de otros compuestos heterocíclicos como pirroles^{30,31} (Figura 25) y sales de quinolinio³² sustituidas, que poseen importancia como materias primas para la síntesis de compuestos biológicamente activos.

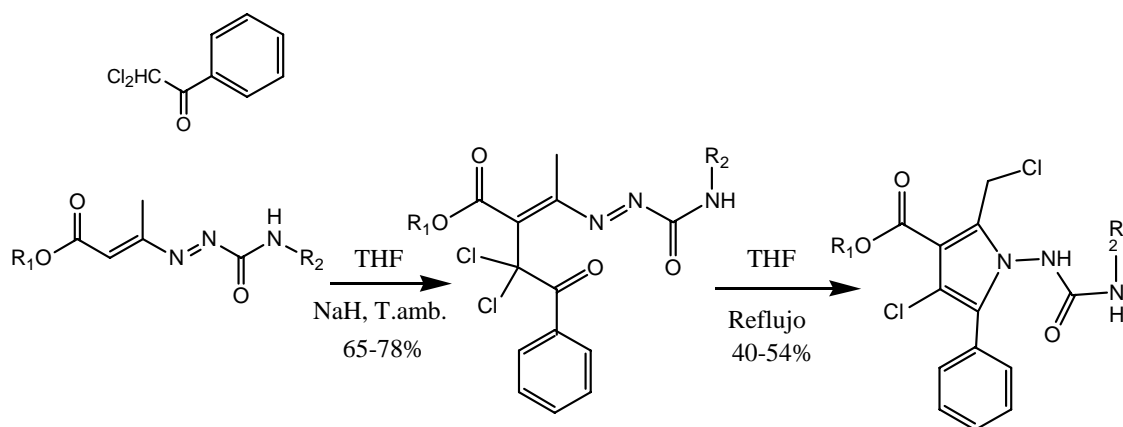


Figura 25. Síntesis de pirroles 1,2,3,4,5 sustituidos.

2.2.3 Reacción Dominó-Radicálica

De forma similar a las reacciones tipo dominó-aniónicas, la combinación de diversas reacciones de tipo radical ha sido recientemente utilizada en la síntesis de compuestos policíclicos. Sin embargo, en muchos casos las reacciones intramoleculares han tenido una mayor difusión, por ejemplo en la síntesis de progesterona.³³ También se ha empleado este tipo de reacciones en la preparación de esqueletos de taxanos partiendo de compuestos tipo yododieno (Figura 26).³⁴

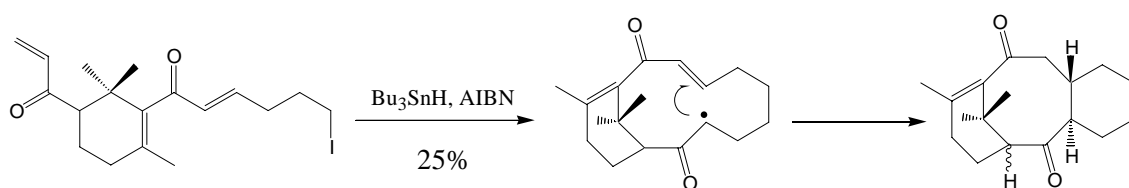


Figura 26. Taxano.

El primer paso consiste en la formación del radical, a través del iniciador y el hidruro de tributilestaño. Se produce la deshalogenación, con formación del radical libre sobre el carbono unido al yodo. Este radical reacciona de forma intramolecular con el alqueno, obteniéndose el intermediario radical bicíclico, que finalmente reacciona con el doble enlace adyacente a él, dando el esqueleto del taxano. En particular, las reacciones homo-radicales han mostrado ser una herramienta muy útil en la síntesis de moléculas complejas.

2.2.4 Reacción Dominó-Pericíclica

Las reacciones pericíclicas como las Diels-Alder, ene o electrocíclicas son transformaciones extremadamente útiles. De hecho, la combinación de dos o más reacciones pericíclicas permite ampliar la aplicación de este tipo de metodologías. Un ejemplo interesante lo constituye la síntesis del pagodano,³⁵ mediante una reacción Diels-Alder, teniendo como material de partida al anhídrido maleico y un tetraeno (Figura 27).

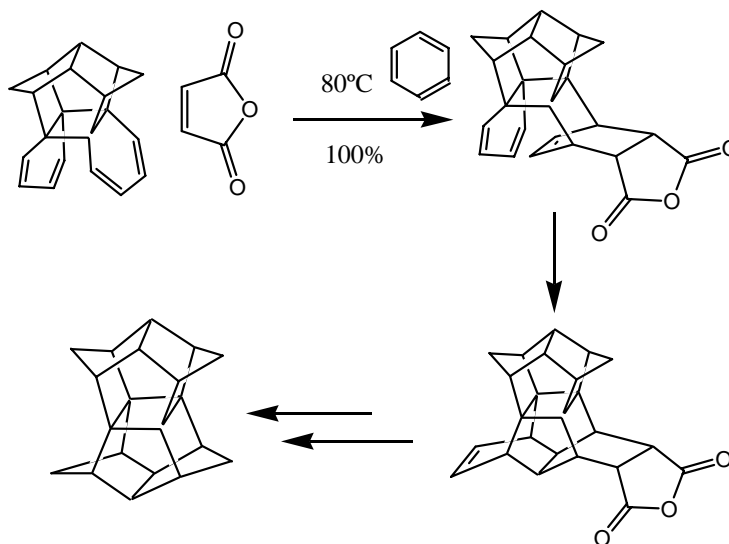


Figura 27. Síntesis del pagodano.

La combinación de reacciones Diels-Alder con cicloadiciones dipolares 1,3, es un procedimiento que da buenos resultados en la síntesis de pirrolizidinas (Figura 28),³⁶ que son importantes estructuralmente como intermediarios en la síntesis de alcaloides con actividad biológica.

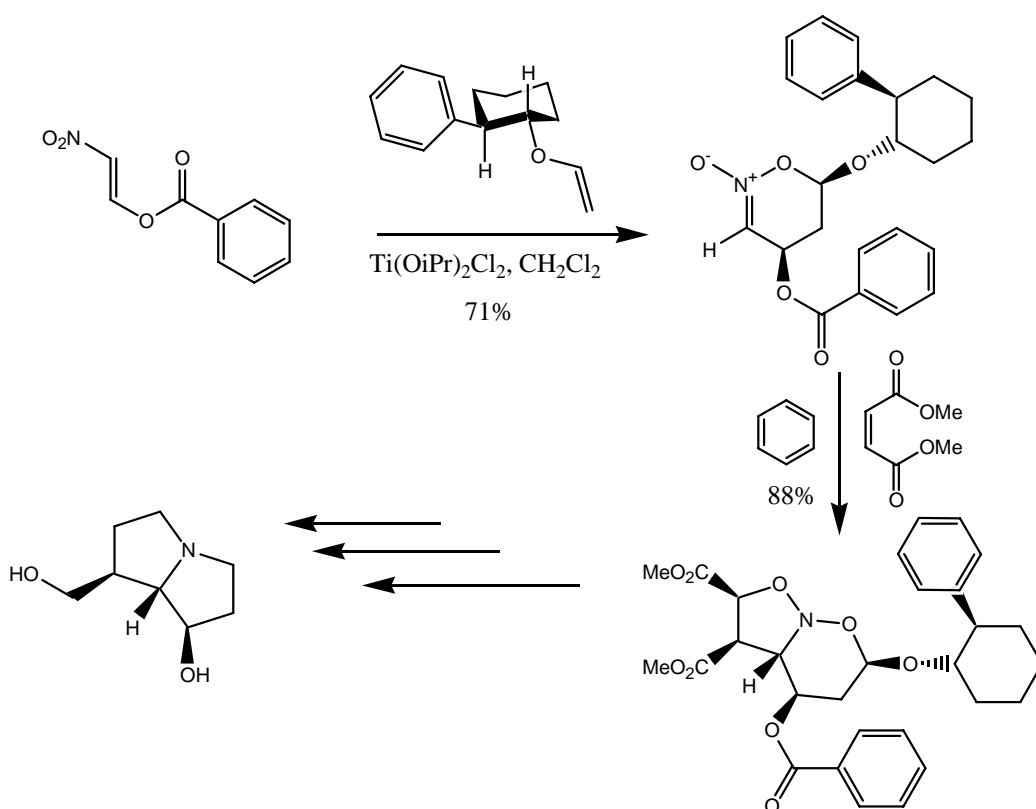
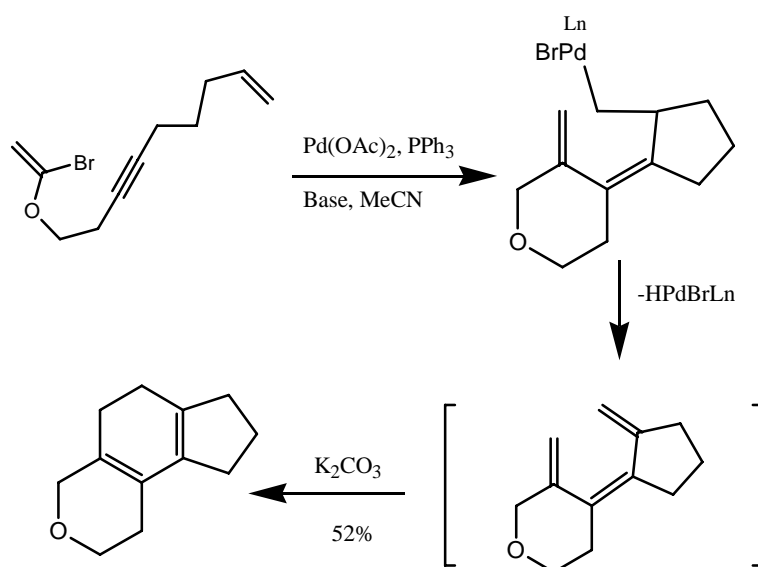


Figura 28. Síntesis de pirrolizidinas.

2.2.5 Reacción Dominó-Catalizada por metales de transición

Las transformaciones orgánicas empleando metales de transición como catalizadores, han cobrado gran importancia en la última década. El uso de metales como el Ni, Cu, Zn, Pd, etc., comúnmente se han empleado para realizar transformaciones en la química convencional. La aplicación de los metales de transición a las reacciones tipo dominó ha empezado a cobrar importancia por las ventajas que provee. Ejemplo de este tipo de reacciones son la síntesis de dienilos,³⁷ mediante el uso de Ni, y la ciclación de alquenos mediante el uso de diacetato de paladio en condiciones básicas (Figura 29).³⁸

a)



b)

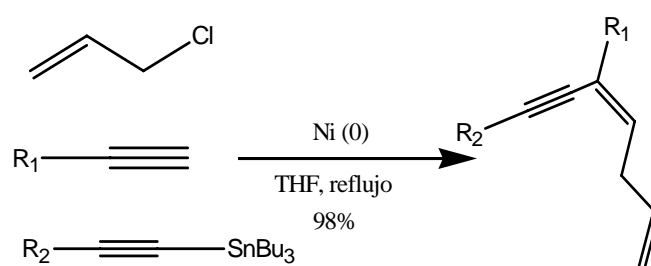


Figura 29. Ejemplos de reacciones tipo dominó catalizadas por metales de transición.

2.2.6 Reacción Dominó-Enzimática

Una nueva e interesante aplicación en las reacciones tipo dominó es el uso de sistemas multienzimáticos. Actualmente, se han usado enzimas para catalizar diversos tipos de reacciones. Entre las enzimas que se han empleado se cuentan la RAMA; 1,6-difosfatoaldolasa; DERA, 2-desoxiribosa-5-fosfatoaldolasa; tirosinasa, etc.³⁹ El uso de fenoles, *meta* y *para* sustituidos, etoxieteno y la tirosinasa, permite la obtención de sistemas bicíclicos [2.2.2]octanos (Figura 30).

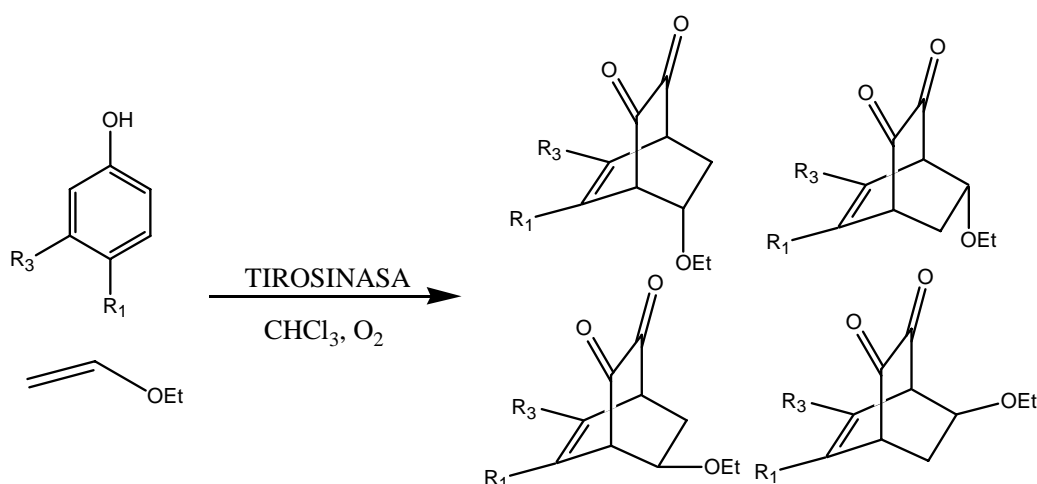


Figura 30. Síntesis de biciclos [2.2.2]octanos mediante el uso de la enzima tirosinasa.

2.3 Enaminonitrilos

Los enaminonitrilos son compuestos muy versátiles empleados como intermediarios en la síntesis de sistemas heterocíclicos (Figura 31).

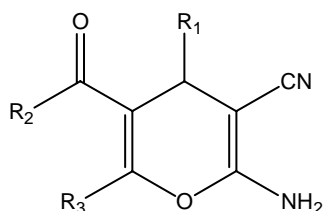


Figura 31. Ejemplo de un Enaminonitrilo

No obstante que existe una amplia gama de procedimientos para la síntesis de enaminonitrilos, las reacciones de multicomponentes resultan la herramienta idónea en la síntesis de este tipo de compuestos (por las ventajas intrínsecas que poseen: ser productivas, convergentes y en la mayoría de los casos proveer magníficos rendimientos). Por otra parte, también los requerimientos actuales precisan de metodologías sintéticas que faciliten la creación de una gran cantidad de moléculas, con el fin de obtener una amplia variedad de compuestos que sean biológicamente activos o que posean propiedades que les provean valor industrial.

2.3.1 Síntesis de enamionitrilos

Existen diferentes metodologías reportadas para la síntesis de este tipo de sistemas. Un método tradicionalmente empleado consiste en el uso de un compuesto 1,3-dicarbonílico y un compuesto derivado del malononitrilo, empleando catálisis básica. De esta manera la reacción transcurre *vía* adición de Michael, donde la base abstrae el protón en posición α al carbonilo, permitiendo con esto la generación del anión correspondiente.

Posteriormente, la adición 1,4 y la ciclación de la molécula, para formar el heterociclo, es favorecida por la deshidratación de la molécula y la formación de un anillo de seis miembros (Figura 32).

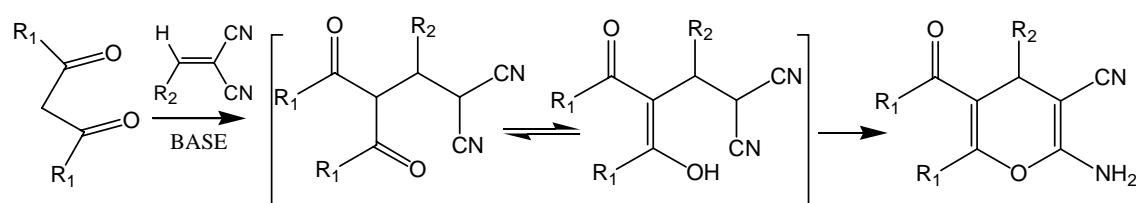


Figura 32. Síntesis *vía* adición de Michael, a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos.

Recientemente, Shu-Jiang Tu y colaboradores han empleado este proceso usando una condensación de la dicetona y un alquilidenmalononitrilo, con rendimientos que van del 86 al 96%.⁴⁰

Se han reportado otras metodologías, utilizando distintas estrategias.⁴¹ Una de ellas, que destaca por su sencillez, consiste en la ciclación intramolecular de α,ϵ -dinitrilos. Este procedimiento es conocido también como la síntesis de Torphe-Ziegler para enamionitrilos (Figura 33).⁴²

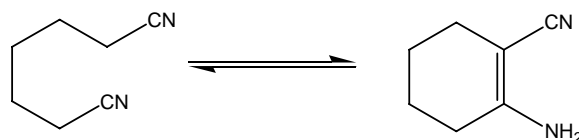
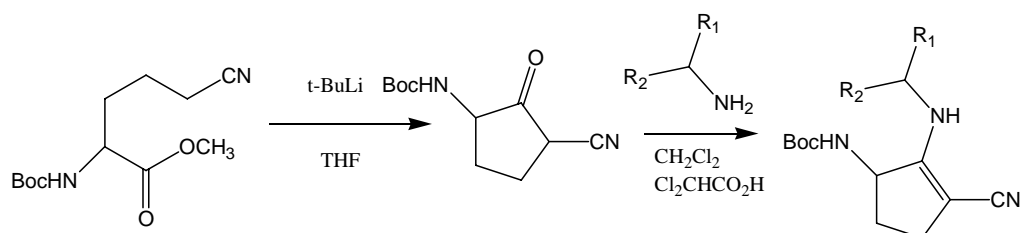


Figura 33 . Síntesis de enamionitrilos de Torphe-Ziegler.

Otra síntesis que presenta cierta analogía con el método de Torphe-Ziegler, es la síntesis de Kemp y Carter.⁴³ La similitud que presenta con la técnica anterior consiste en

la ciclación intramolecular del 2-amino-5-cianopentanoato de metilo, teniendo como fundamento la adición del carbono α al nitrilo sobre el carbonilo del éster, con la eliminación de metanol. No obstante, en este caso el producto obtenido no es el enamionitrilo. Para la obtención del producto final es necesario realizar otro paso, aunque esta síntesis tiene la ventaja de ser más versátil que el anterior (Figura 34).



Figuras 34. Síntesis de enamionitrilos *N*-sustituídos de Kemp-Carter.

Por otro lado, la síntesis reportada por Satoh-Ota permite la obtención de β -enamionitrilos empleando como materia de partida α -clorovinil-*p*-tolilsulfóxido (Figura 35), mediante la adición de dos equivalentes del compuesto litiado del acetonitrilo, a baja temperatura, se obtiene el ciclopentadienamionitrilo, que después de una reducción produce el enamionitrilo.⁴⁴ Los rendimientos oscilan entre 77 y 97% dependiendo del tipo de sustituyentes.

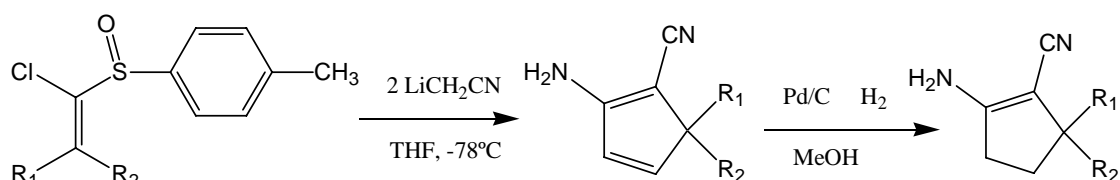


Figura 35. Síntesis de enamionitrilos cíclicos de Satoh-Ota.

Más recientemente, Mohamed y su grupo publicaron una nueva metodología para la síntesis de enamionitrilos no cíclicos.⁴⁵ Consiste en tratar un aroílacetonitrilo con el dimetilacetal de la dimetilformamida, bajo condiciones de reflujo en xileno (Figura 36).

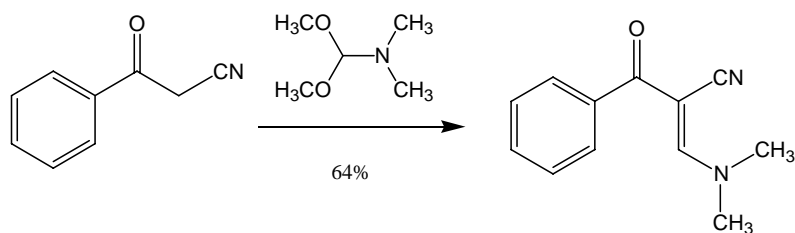


Figura 36. Síntesis de Mohamed para aroíloxopropanonitrilos.

Una alternativa más para la formación de enamionitrilos de tipo aromático, es la síntesis de Junek⁴⁶ Esta técnica se basa en hacer reaccionar etoximetilenmalononitrilo con acetoacetato de etilo, en medio básico (Figura 37).

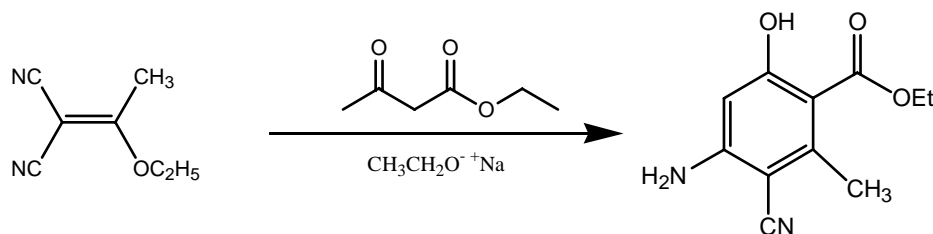


Figura 37. Síntesis de enamionitrilo por el método de Junek.

2.4 Síntesis de piranopirimidinas y compuestos relacionados

Se han reportado distintos procedimientos para la síntesis de las piranopirimidinas. La primera fue reportada en 1973, en este caso la metodología empleada involucra al ácido 1,3-dimetilbarbitúrico y una dicetena como materias primas. El intermediario obtenido de la condensación de estos reactivos reacciona, en medio ácido, para promover la formación del ciclo con pérdida de una molécula de metanol (Figura 38).⁴⁷

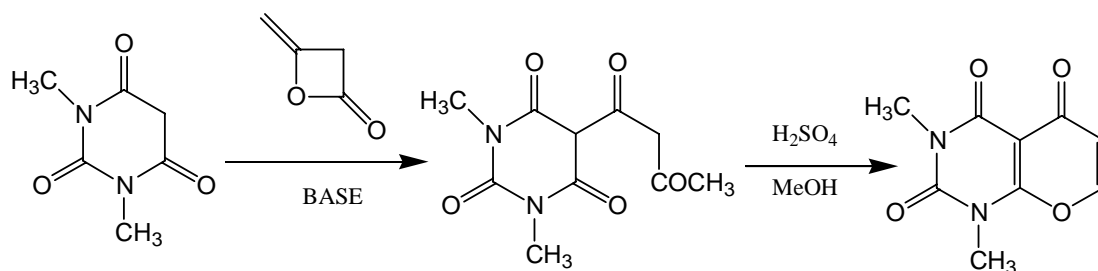


Figura 38. Síntesis de piranopirimidinas mediante dicetenas.

En años recientes se han publicado una serie de estrategias sintéticas para la elaboración de compuestos piranopirimidínicos y otros estructuralmente relacionados a estos heterociclos, como pirazolopirimidinas.⁴⁸ El-Assier y colaboradores, en el año de 2004, publicaron una serie de transformaciones con las cuales se puede acceder a una variedad de compuestos a través de distintas materias primas y caminos (Figura 39).

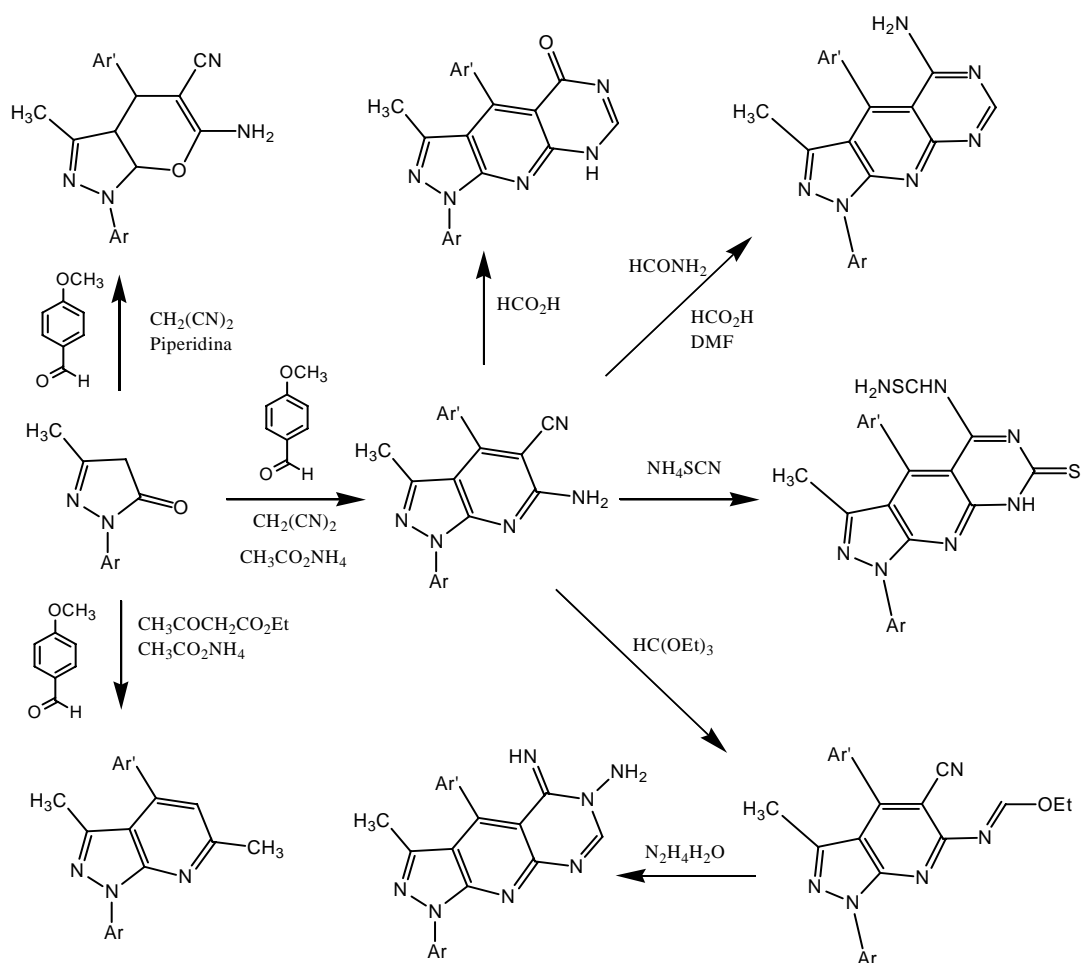


Figura 39. Síntesis de pirimidinas, pirazolopiridinas y piranopirazol derivados.

Como puede apreciarse, teniendo como punto de partida la pirazolona, pueden obtenerse tres distintos productos, de la reacción con *p*-metoxibenzaldehído, dependiendo de la base que se emplee y si se usa malononitrilo o acetoacetato de etilo. Un punto importante de resaltar en esta metodología, es el hecho de que se logra la síntesis de varios derivados pirilopirimidínicos a partir de una misma molécula mediante reacciones sencillas.

Para la construcción del anillo pirimidínico se ven, en este caso, cuatro posibilidades, dependiendo de la molécula con la que se haga reaccionar al intermediario pirazolpiridinaminonitrilo, se obtiene una diferente funcionalización sobre el anillo pirimidínico. De esta manera puede usarse ácido fórmico, una mezcla de ácido fórmico/DMF/formamida, tiocianato de amonio y ortoformiato de trietilo.⁴⁹ De manera general, la fuerza motriz en el mecanismo implicado para la formación del tercer anillo

heterocíclico, es la pérdida de una molécula de agua, en el primer caso, así como la formación del anillo de seis miembros y, en el segundo caso, la aromatización del sistema.

Dentro de la síntesis de las piridopirimidinas, bajo el mismo principio de condensación-ciclización, se han empleado distintos reactivos. Un ejemplo de esto es el empleo de las sales de fluoruro de potasio sobre alúmina ($\text{KF-Al}_2\text{O}_3$), como base.⁵⁰ Partiendo de benzaldehídos, malononitrilo y la 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina catalizado con $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$, se obtiene el derivado de la pirido[2,3-*d*]pirimidina (Figura 40). Una vez que se llevó a cabo la condensación tipo Knoevenagel entre el aldehído y el malononitrilo, la sal del fluoruro activa la pirimidina por abstracción del protón del grupo hidróxilo, facilitando así la adición de Michael.

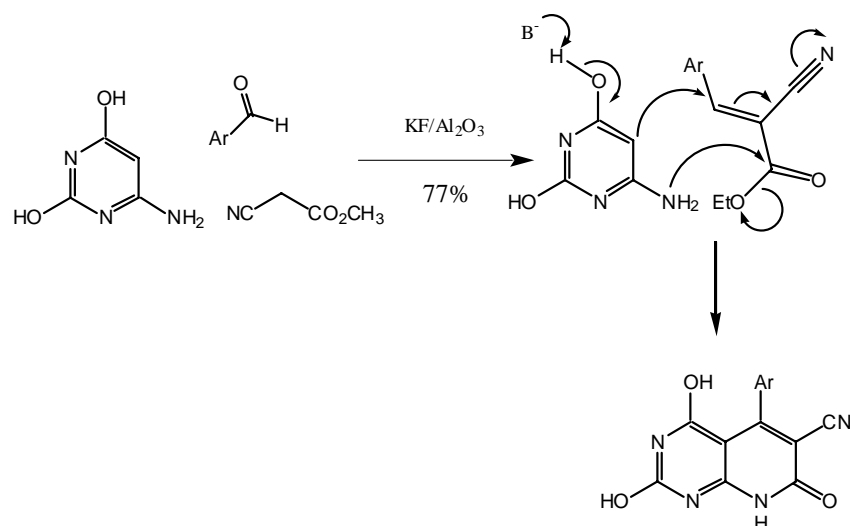


Figura 40. Síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidina mediante el uso de $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$.

Bajo esta misma ruta, pero con el uso de isotiocyanatos, Hassanien y colaboradores publicaron en 1999 una metodología en la cual hacen reaccionar fenilisotiocianato con el tiofenaminoéster, produciéndose la correspondiente *N*-fenilpirimidina (Figura 41).⁵¹

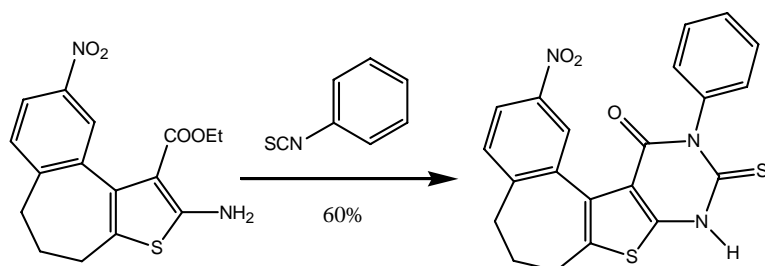


Figura 41. Síntesis de pirimidinas mediante fenilisotiocyanatos.

Algunos análogos pirimidínicos, que además cuentan con otros anillos heterocíclicos han sido sintetizados recientemente.^{52,53} Un ejemplo de esto son las cumarinopirano pirimidinas. Este tipo de compuestos posee propiedades farmacológicas importantes y se pueden preparar mediante dos reacciones. El primero consiste en la condensación de la 4-hidroxycumarina y del 2-bencilidenmalononitrilo en piperidina, empleando etanol como disolvente. Este intermediario pirano[3,2-c]cumarínico, se somete a un segundo paso, que consiste en la *N*-acetilación con la subsecuente ciclocondensación en anhídrido acético (Ac_2O) a reflujo (Figura 42).

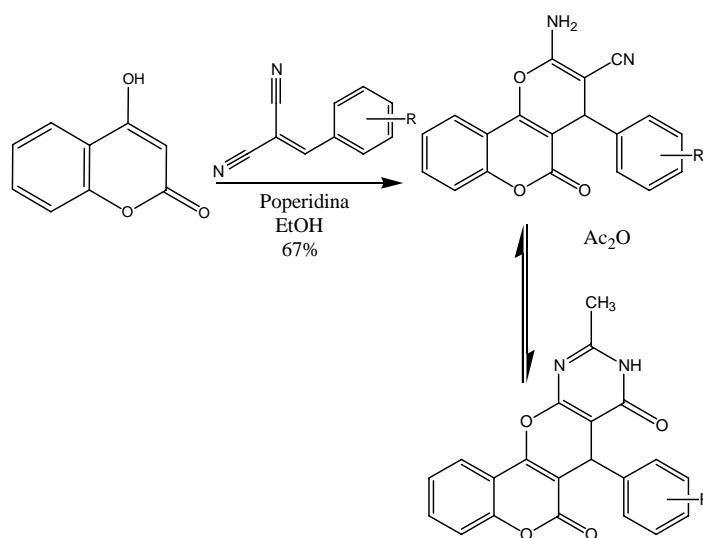


Figura 42. Piranopirimidincumarinas.

Otra síntesis que permite la formación de piranopirimidinas, es la reportada por Al-Tthebeiti, en la cual se parte de una cetona en la posición 5 de la metilpirazolina y una cicloalcanona, en presencia de acetato de sodio lo que da lugar a la formación del derivado cicloalquilideno. La reacción de este intermedio con malononitrilo forma el pirano-derivado, el cual se cicla con anhídrido acético en piridina,⁵⁴ produciendo finalmente la espiropirazolopiranopirimidinas.⁵⁵

También es posible obtener análogos de piranopirimidinas empleando reacciones tipo hetero Diels-Alder.⁵⁶ Un ejemplo, es la reacción del indol con el ácido de Meldrum (2,2-dimetildihidropirimidin-4,6-diona) en presencia de cantidades catalíticas de piperidina en etanol. La ciclización del compuesto formado, se realiza simplemente con calentamiento a reflujo (Figura 43).

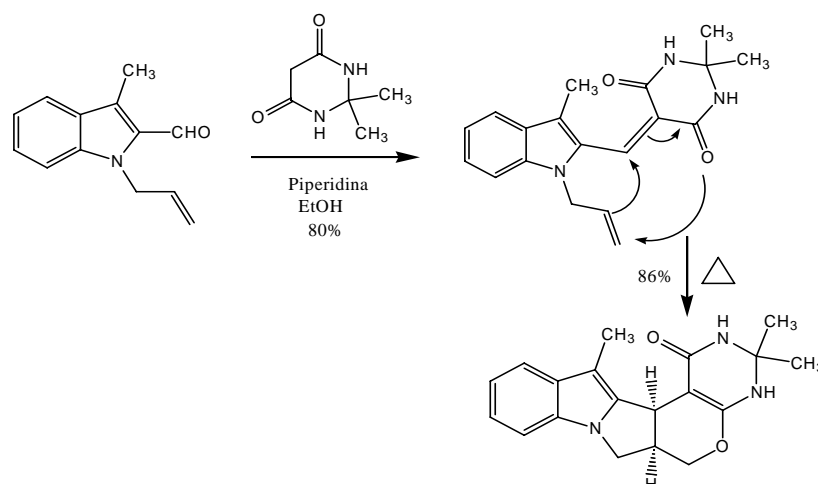


Figura 43. Síntesis de análogos de piranopirimidinas vía reacción hetero Diels-Alder.

Otro ejemplo de esta metodología es la formación de tetrahidropirido[2',3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidina/quinazolina, vía condensación de Grieco, de tres componentes, en presencia de cloruro de hierro (III) como catalizador. La secuencia de reacciones involucra, primero, la formación del diazadieno *in situ*, posteriormente, se produce la adición regioselectiva del alqueno a través de una reacción tipo aza-Diels-Alder (Figura 44).⁵⁷ Existen otras formas de obtener anillos de pirimidinas fusionados con triazoles⁵⁸ e imidazol.⁵⁹

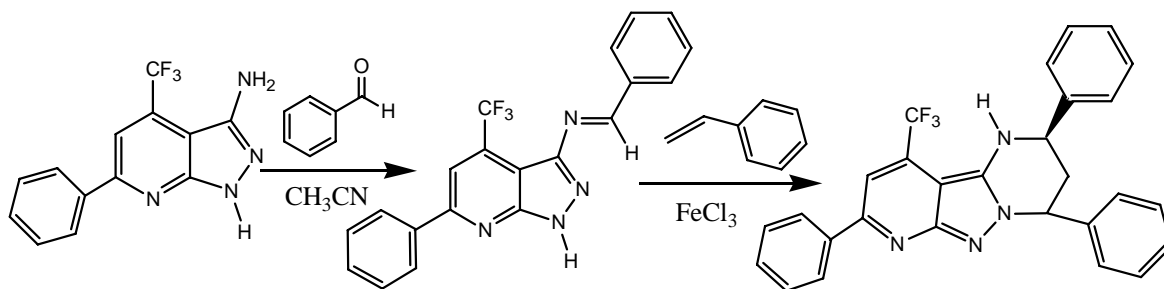


Figura 44. Condensación de Grieco de tres componentes, usando tricloruro de hierro como catalizador en la síntesis de pirimidinas.

El empleo de las microondas para la síntesis de compuestos ha tenido un gran desarrollo en años recientes. Algunas metodologías emplean esta técnica para la formación de compuestos pirimidínicos. Dos procedimientos planteados por Devi, involucran el uso de radiación de microondas; en ambos casos, el material de partida es un derivado del ácido barbitúrico; pero en un caso la reacción es *vía* condensación con un aldehído y un alquilnitrilo y;⁶⁰ en el otro caso, la reacción procede *vía* cicloadición

[4+2].⁶¹ Hay otras técnicas, que también incorporan el uso de la radiación⁶² y parten de un arilaminoesteres (Figura 45).⁶³

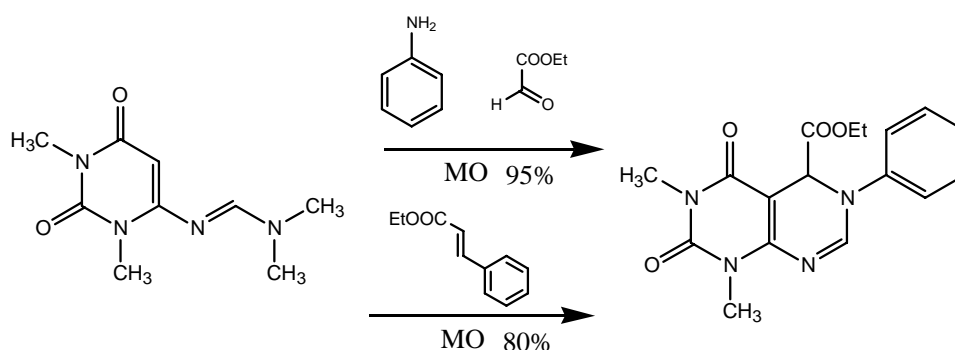


Figura 45. Empleo de microondas para la síntesis de piranopirimidinas.

2.5 Aplicaciones biológicas de piranopirimidinas

Los compuestos tipo pirano[2,3,*d*], pirido[2,3,*d*] y pirimido[2,3,*d*]pirimidinas son sistemas anulares y pueden circunscribirse dentro de una clase de uracilos, que recibieron gran atención en la década pasada y que ahora están resurgiendo por la amplia gama de propiedades biológicas que presentan.

Una gran cantidad de compuestos antirretrovirales se han empleado en el tratamiento de enfermedades infecciosas. En el último simposio “NEW TARGETS: INTEGRASE, RNA INTERFERENCE” se presentaron distintos compuestos que se encuentran en fase I, de tipo piranopirimidinas (PDPs por sus siglas en inglés), susceptibles de emplearse como fármacos en el tratamiento de VIH. La actividad de estos compuestos es vía de inhibición una enzima denominada integrasa, con la cual se evita la replicación de los virus.

Otro tipo de moléculas, las pirazolpirimidonas (Figura 46), poseen diversas propiedades, entre las que pueden mencionarse: herbicidas, fungicidas, analgésicos, antipiréticos e inhibidores de la agregación plaquetaria.^{10, 64}

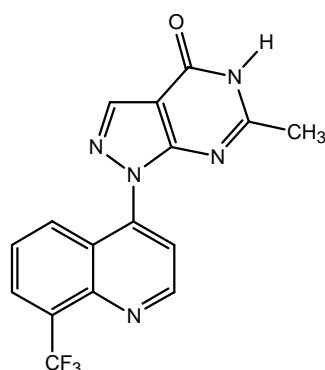


Figura 46. Pirazolpirimidona.

Otras moléculas, como el Zaleplon (Figura 47) y distintos análogos, poseen importancia farmacológica.⁵⁹ Se propone que estos compuestos actúan sobre receptores benzodiazepínicos, subtipo BZ₁ y ω_2 , localizados en áreas del cerebro involucradas en la sedación. A diferencia de las benzodiazepinas, que no se unen selectivamente en estos sitios, las imidazopirimidinas poseen mayor selectividad, lo que se traduce en un aumento en su relación seguridad/eficacia.

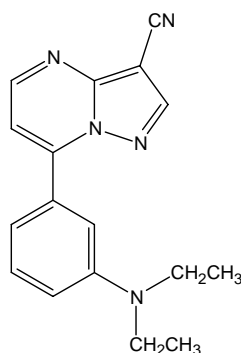


Figura 47. Zaleplon.

Un tipo de pirimidina 2,4-diamino sustituida, denotada como BW301U (Figura 48),⁶⁵ fue contrastada contra metotrexato y el metoprine, dos fármacos conocidos que poseen actividad antitumoral. Las líneas celulares que se utilizaron para el análisis fueron la W256, S180 y L1210. Los resultados obtenidos con el fármaco fueron, respecto a la primera línea celular, 2.3 veces más efectivo que el metotrexato y 4 veces más que la metoprina. Con la línea S180 y L 1210 las dosis efectivas son prácticamente las mismas entre el metotrexato y el BW301U; sin embargo, en la línea celular L 1210, el compuesto de prueba fue 10 veces más efectivo que la metoprina.

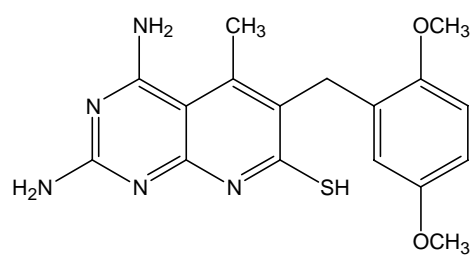


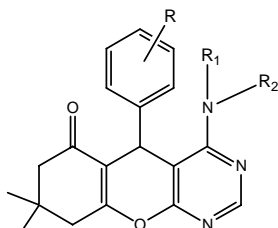
Figura 48. Compuesto con actividad antitumoral BW301U.

Capítulo 3

Objetivos

Objetivos generales

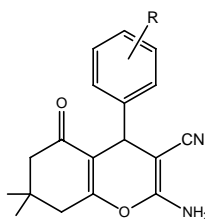
- Sintetizar ocho piranopirimidinas 4-sustituidas.



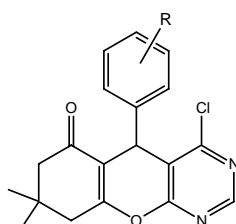
- Caracterizar los productos obtenidos por los métodos espectroscópicos tradicionales (resonancia magnética nuclear de hidrógeno, **RMN ¹H**; resonancia magnética nuclear de carbono, **RMN ¹³C**; espectrofotometría de infrarrojo, **IR**) y por espectrometría de masas, **EM**.

Objetivos particulares

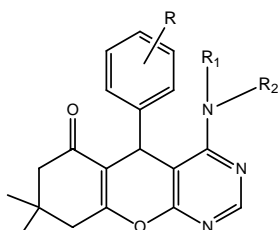
- Sintetizar, *vía* una reacción dominó, cinco diferentes enaminonitrilos cíclicos.



- Sintetizar, a partir de los enaminonitrilos cíclicos obtenidos, las correspondientes 4-cloropiranopirimidinas.



- Sintetizar los 4-amino-derivados, de las 4-cloropiranopirimidinas, por sustitución del cloro por aminas (morfolina o etilendiamina).



Capítulo 4

Resultados

5.1 Método general para la síntesis de β -enaminonitrilos cíclicos

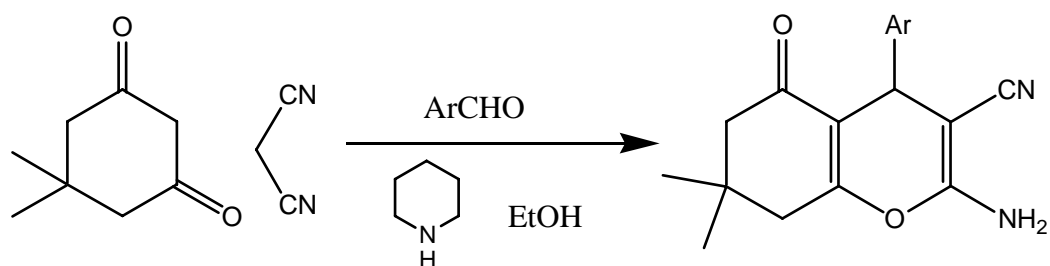


Figura 49. Esquema general para la síntesis de enaminonitrilos.

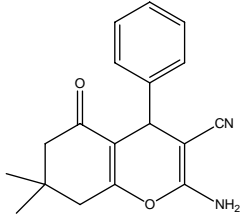
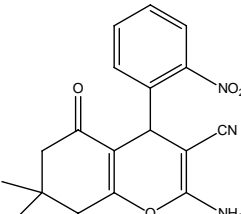
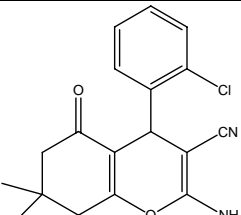
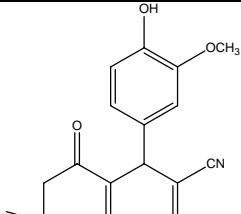
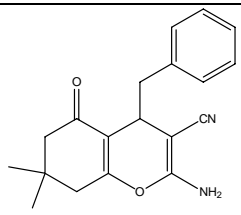
Tabla 2. Aldehídos empleados en la síntesis de enaminonitrilos.

Aldehído	Nombre	Estructura
Aldehído 1	Benzaldehído	
Aldehído 2	2-Nitrobenzaldehído	
Aldehído 3	2-Clorobenzaldehído	
Aldehído 4	4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehído	
Aldehído 5	Fenilacetaldehído	

En un matraz Erlenmeyer de 50 mL se disolvieron 0.0143 mol de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona en 8 mL de etanol. Posteriormente se adicionó 0.0143 mol de malononitrilo y finalmente se colocaron 0.0143 mol del aldehído correspondiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación hasta la disolución total de las materias primas; entonces, se añadieron 900 μ L de piperidina. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por distintos intervalos de tiempo*. El sólido formado se filtró al vacío y se lavó con etanol frío. El producto final se recrystalizó de etanol.

*El tiempo de reacción y rendimientos se enlista en la Tabla 3.

Tabla 3. β -enaminonitrilos cíclicos

β -Enaminonitrilos cíclicos			
Compuesto	Tiempo de Reacción	Aspecto físico	Rendimiento
 <p>1</p>	20 min.	Sólido blanco	83%
 <p>2</p>	24 hrs.	Sólido amarillo	84%
 <p>3</p>	2 hrs.	Sólido blanco	75%
 <p>4</p>	57 min.	Sólido blanco	80%
 <p>5</p>	18 hrs.	Sólido blanco	82%

Para todos los enaminonitrilos sintetizados a los 5 min. se comienza a observar precipitado.

5.2 Método general para la síntesis de 4-cloropiranopirimidinas

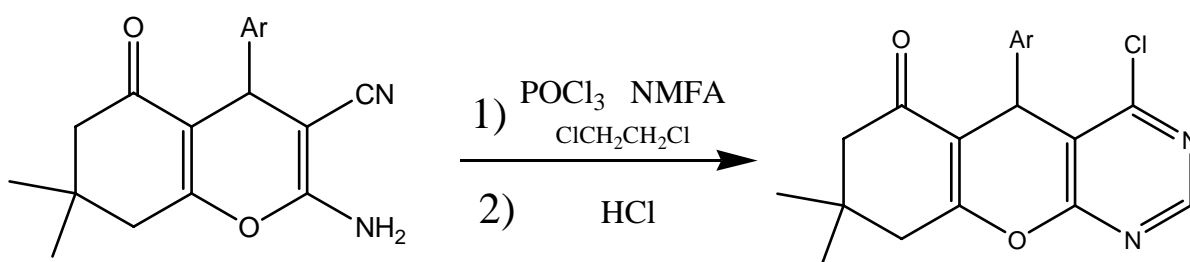
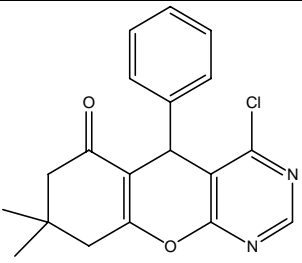
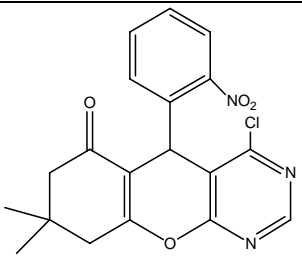
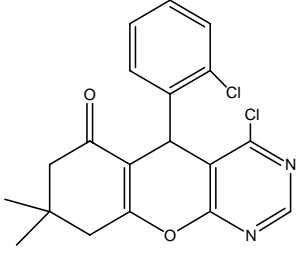
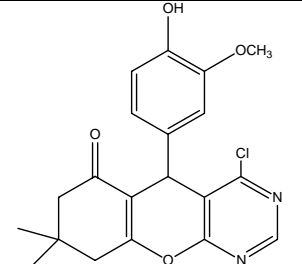
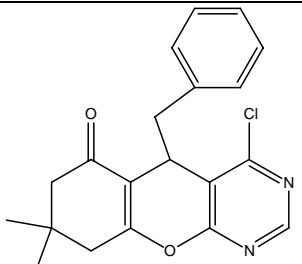


Figura 50. Esquema general para la síntesis de 4-cloropiranopirimidinas.

En un matraz bola de 50 mL se colocaron 0.379 mL (0.679 mmol) de oxiclورو de fósforo (POCl₃), 0.502 mL (0.679 mmol) de N-metilformanilida (NMFA) y 12 mL de 1,2-dicloroetano, bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó la mezcla de reacción con calentamiento a reflujo por 30 minutos. Posteriormente se agregaron 3.397 mmol del enamionitrilo cíclico suspendido en 18 mL de 1,2-dicloroetano, la reacción se mantuvo con calentamiento a reflujo por 60 min. Posteriormente se burbujeó cloruro de hidrógeno (HCl) por 45 min. Transcurrido este lapso de tiempo, se retiró el calentamiento y se dejó la reacción a temperatura ambiente con agitación por 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto obtenido es un aceite que se purificó por cromatografía flash, utilizando un gradiente de Hexano:Acetato de etilo. Se obtuvo un sólido de color blanco.

Tabla 4. 4-Cloropiranopirimidinas

4-Cloropiranopirimidinas			
Compuesto	Tiempo de reacción	Aspecto físico	Rendimiento
 <p>6</p>	18 hrs.	Sólido blanco	84 %
 <p>7</p>	18 hrs.	Sólido blanco	93%
 <p>8</p>	18 hrs.	Sólido blanco	89%
 <p>9</p>	18 hrs.	Sólido blanco	90%
 <p>10</p>	18 hrs.	Sólido blanco	87%

5.3 Método general para la síntesis de 4-aminopirano pirimidinas.

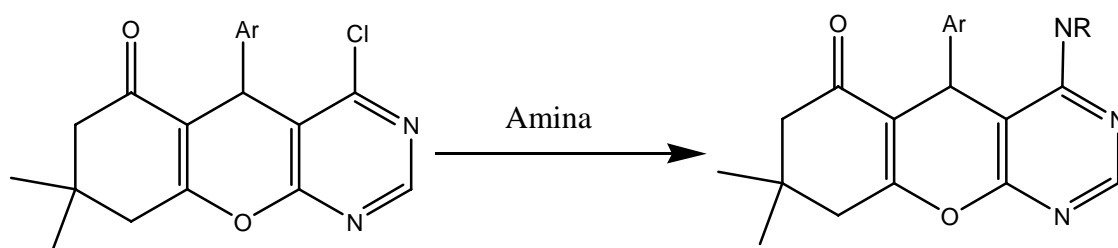
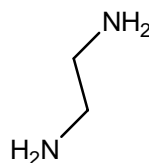
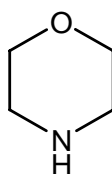


Figura 51. Esquema general para la síntesis de 4-aminopirano pirimidinas.

AMINAS UTILIZADAS



En un matraz bola de 50 mL se disolvieron 0.294 mmol de la 4-cloropirano pirimidina correspondiente, en 1 mL de la amina (Morfolina o Etilendiamina). Se dejó la mezcla de reacción con calentamiento a 40°C por 10 min., la reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina. Posteriormente se evaporó toda la amina presente y se purificó por cromatografía flash. Se obtuvo un sólido de color blanco. El sólido obtenido se recristalizó de etanol.

Tabla 5. 4-Morfolinopiranopirimidinas

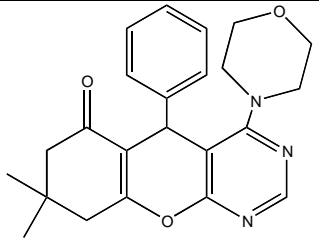
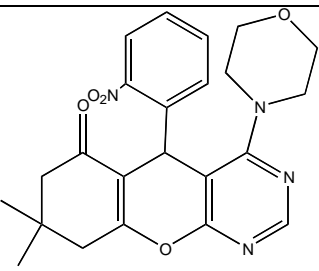
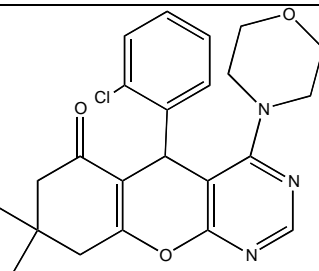
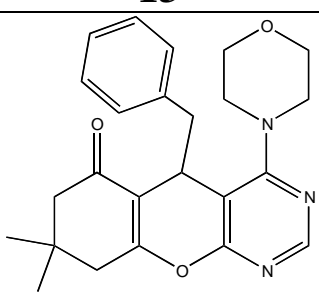
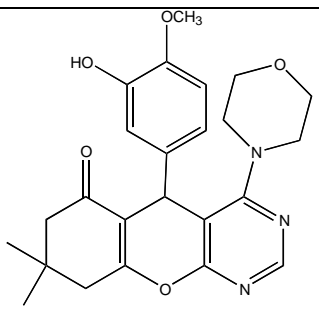
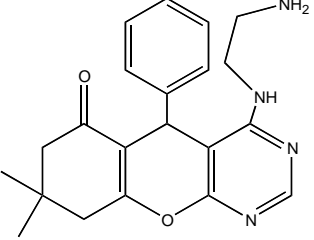
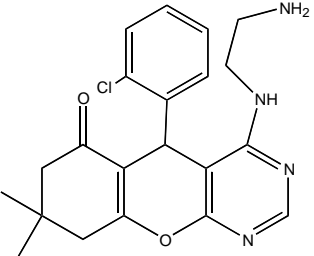
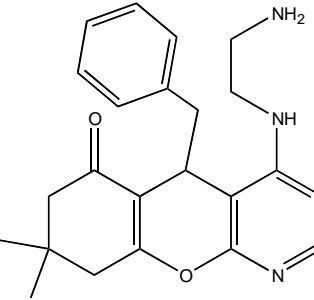
4-Morfolinopiranopirimidinas			
Compuesto	Tiempo de reacción	Aspecto físico	Rendimiento
 <p>11</p>	10 min.	Sólido blanco	92 %
 <p>12</p>	10 min.	Sólido blanco	96 %
 <p>13</p>	10 min.	Sólido blanco	90%
 <p>14</p>	10 min.	Sólido blanco	93%
 <p>15</p>	10 min.	Sólido blanco	94%

Tabla 6. 4-Etilendiaminopiranopirimidinas

4-Etilendiaminopiranopirimidinas			
Compuesto	Tiempo de reacción	Aspecto físico	Rendimiento
 <p>16</p>	10 min.	Sólido blanco	90%
 <p>17</p>	10 min.	Sólido blanco	89%
 <p>18</p>	10 min.	Sólido blanco	92%

Capítulo 5

Análisis de Resultados

Las reacciones tipo dominó, son procedimientos muy útiles en la síntesis de compuestos. Presentan algunas ventajas como: la disminución en el número de pasos, disminución en el uso de disolventes y material en general, con lo cual también se abate el costo, además de representar un beneficio para la naturaleza, por la disminución de sustancias químicas de deshecho. En la tabla 3 se presentan los resultados de la síntesis de los β -enaminonitrilos cíclicos, todos ellos realizados en un paso, a través de una reacción tipo dominó.

La reacción transcurre, primero, con la generación del anión del malononitrilo, catalizado por la piperidina. Una vez formado el anión, se produce el ataque nucleofílico del anión del malononitrilo sobre el aldehído aromático. El resultado de esta adición es la formación de un intermediario alcóxido. La sucesiva protonación del grupo alcóxido forma un buen grupo saliente. La eliminación del protón en posición α al oxígeno favorece la deshidratación de la molécula, y con esto se forma el arilidenmalononitrilo (Figura 52).

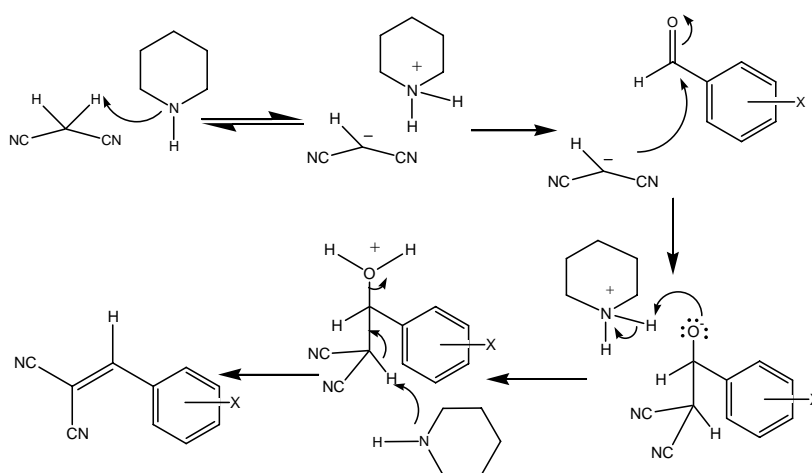


Figura 52. Formación del arilidenmalononitrilo.

Por otra parte, la piperidina abstrae uno de los protones ácidos, α a los dos grupos carbonilos de la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexendiona. Una vez que se forma el anión de la dicetona, se produce la adición tipo Michael de este compuesto sobre el arilidenmalononitrilo. Posteriormente, se produce la protonación del carbono α a los nitrilos.

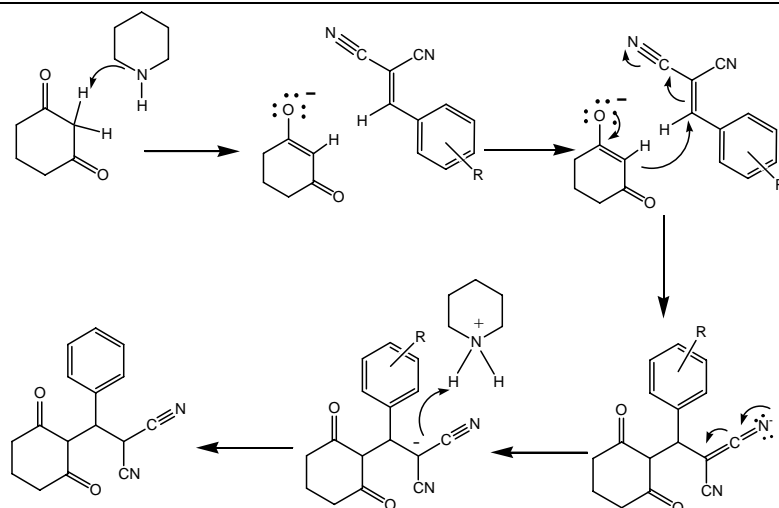


Figura 53. Condensación entre la dicetona y el arilidenmalononitrilo.

Al proponer un equilibrio ceto-enólico de uno de los grupos carbonilos, la densidad de carga sobre el oxígeno permite que se lleve a cabo el ataque sobre uno de los grupos nitrilo. De esta manera, se da la formación de un anillo de seis miembros. El grupo nitrilo, que fue atacado por el oxígeno, se protona y con el equilibrio amina-enamina, se forma finalmente el β -enaminonitrilo cíclico (Figura 54).

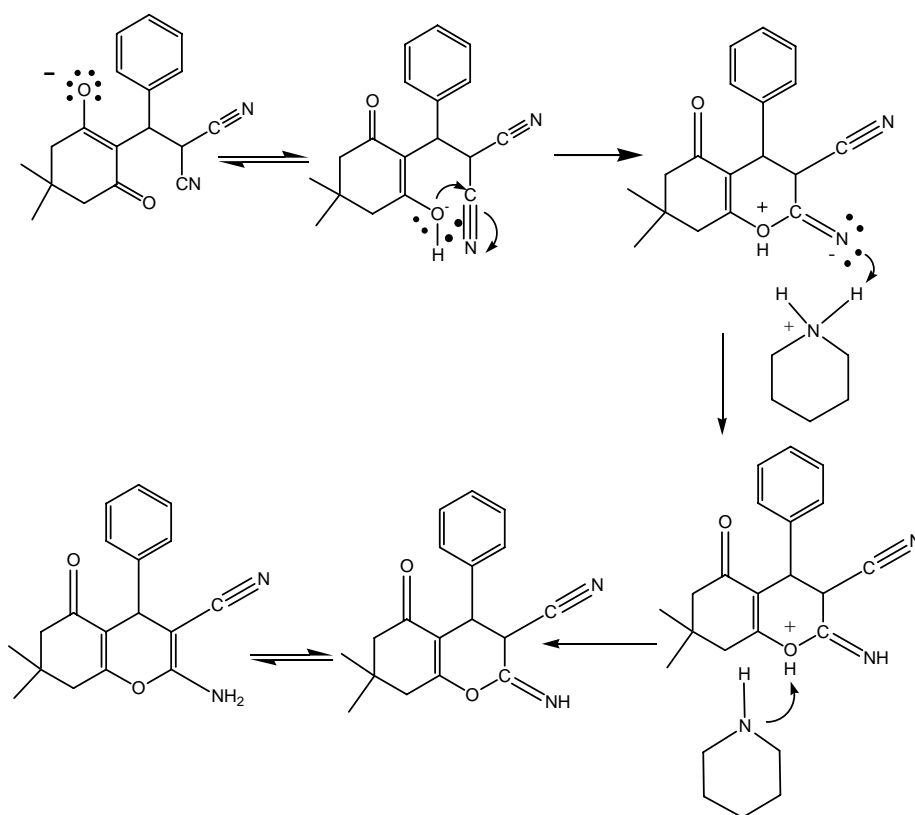


Figura 54. Formación del β -enaminonitrilo.

Los rendimientos de los enamionitrilos obtenidos (compuestos 1-5) presentan una variación, que oscila entre el 75 y el 84%, que está en función del patrón de sustitución del anillo aromático. Para el caso de los compuestos 2-clorobenzaldehído y 2-nitrobenzaldehído, donde se tienen grupos electroattractores, se obtuvieron rendimientos mayores. Sin embargo, cuando no se presenta ningún sustituyente en el anillo aromático los rendimientos también son buenos.

De lo anterior puede decirse que el rendimiento de los β -enamionitrilos cíclicos, donde el aldehído posee un grupo atractor de electrones, en la posición *orto* al carbonilo del aldehído, es mayor a aquellos donde el grupo es de carácter donador. Esto se explica por medio del efecto resonante, que protege electrónicamente al carbono vinílico, haciéndolo menos susceptible de ser atacado por el anión de la dicetona (Figura 55).

Este es un paso fundamental en la síntesis de los enamionitrilos. Como puede verse en el mecanismo de reacción propuesto, la formación del arilidenmalononitrilo, intermediario clave para la condensación y para la formación del heterociclo. Aunque la presencia de sustituyentes electrodonadores en posición *meta* y *para*, permitiría pensar que no se llevaría a cabo la formación del pirano, los rendimientos observados indican que la sustitución en posiciones *para* y *meta* no poseen tanta importancia en comparación con la sustitución en posición *orto*.

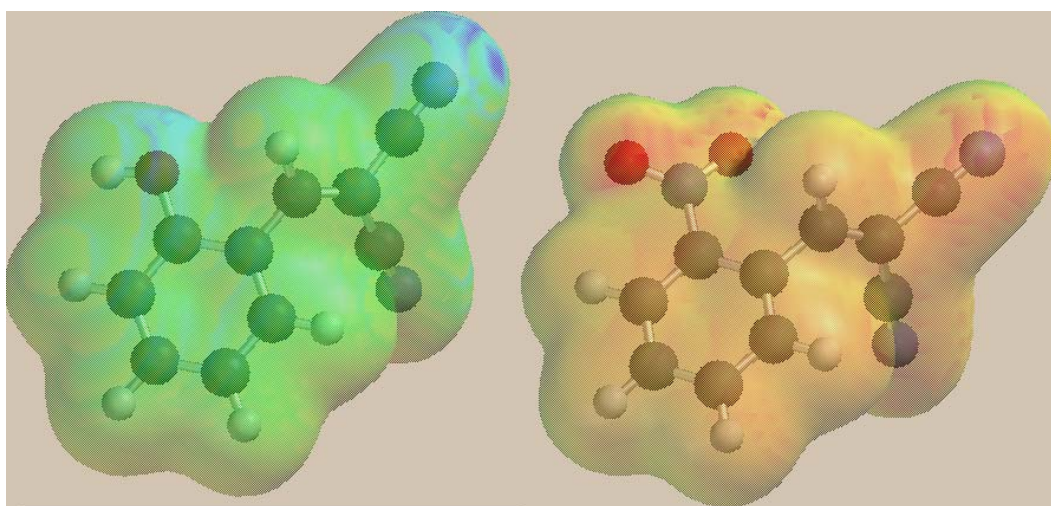


Figura 55. Mapa de potencial electrostático del arilidenmalononitrilo del
a) 2-hidroxibenzaldehído y b) 2-nitrobenzaldehído.

La formación de las piranopirimidinas se produce vía una reacción, tipo Vilsmeier, y la posterior formación del ciclo, con la aromatización del heterociclo. La primer parte de la reacción es la formación del intermediario clorometilen-metil-fenil-amonio. El intermediario es atacado por grupo amino del β -enaminonitrilo. Se produce la pérdida del cloruro, con la formación de la sal de amonio. El ataque del anión cloro sobre el carbono del grupo nitrilo, permite que la densidad electrónica se concentre sobre el átomo de nitrógeno, y se produzca la formación del ciclo. La aromatización del aminonitrilo se lleva a cabo por la pérdida del protón del grupo amino (Figura 56).

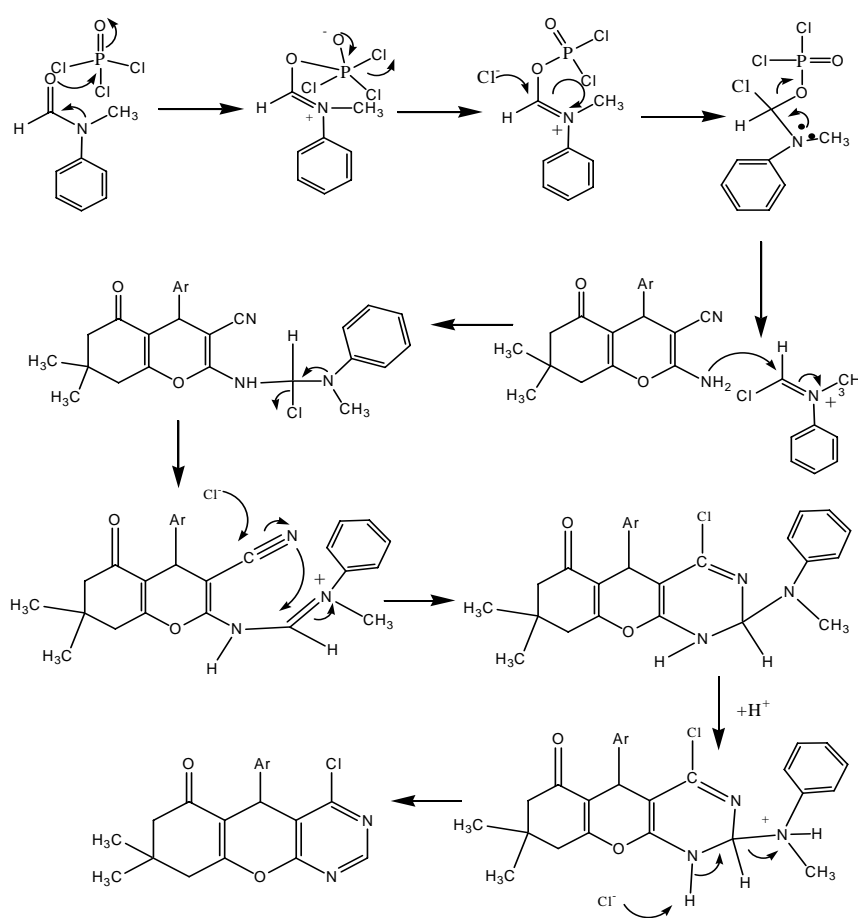


Figura 56. Formación de las cloropiranopirimidinas.

Los rendimientos para la formación de las cloropiranopirimidinas, Tabla 4, no presentan ninguna tendencia clara. Esto indica, que independientemente de las características que posean los grupos sobre la parte aromática del anillo la formación de la piranopirimidina se lleva a cabo.

La posterior sustitución con las aminas: morfolina y etilendiamina, se produce mediante un proceso de adición-eliminación. En el primer paso el nitrógeno de la amina, se adiciona sobre la posición 4 de la piranopirimidina, formando el intermediario tetraédrico (Figura 57). La deslocalización de los electrones, soportados por el nitrógeno de la posición 3, favorece la adición de la amina. La pérdida de cloruro, produciéndose la aromatización del anillo.

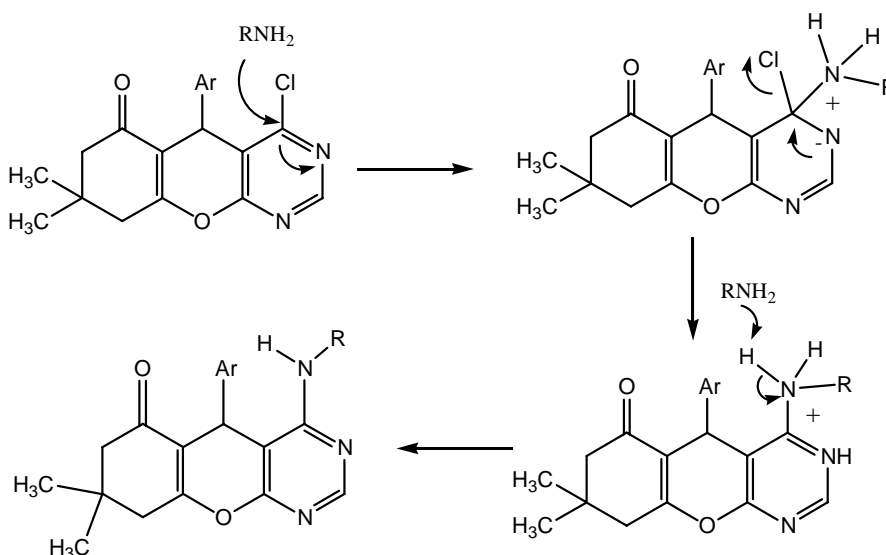


Figura 57. Formación de la aminopirano pirimidina.

Los rendimientos de las pirimidinas sustituidas, Tabla 5 y 6, no presentan una tendencia clara.

En la espectroscopia de infrarrojo (IR) todos los enaminonitrilos cíclicos presentan señales que son propias de este sistema heterocíclico. Primero, alrededor de 3323 cm^{-1} y 3194 cm^{-1} se encuentran bandas características, para alargamientos asimétricos y simétricos del enlace N-H, para una amina de tipo primaria. Posteriormente, en 2960 cm^{-1} se encuentra la banda que indica el alargamiento del enlace C-H, de los metilos y metilenos en la molécula (Figura 58).

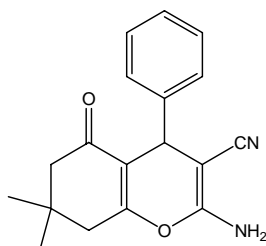


Figura 58. Enaminonitrilo cíclico.

Tabla 7. Señales de espectroscopia de infrarrojo (IR) de los grupos funcionales característicos de los compuestos sintetizados.

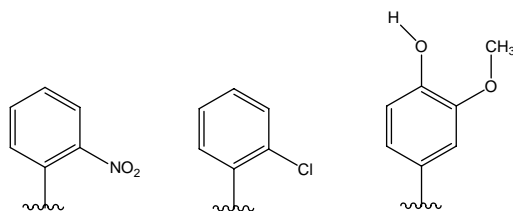
Compuesto	Sustituyente		NH ₂	C≡N	C=O	C=C	C=N	OH	Cl	NO ₂
	Aldehído	Amina								
1	benzaldehído	--	3393 3323	2199	1670	1603	--	--	--	--
2	2-nitrobenzaldehído	--	3471 3332	2192	1687	1596	--	--	--	1525
3	2-clorobenzaldehído	--	3393 3198	2196	1681	1602	--	--	750	--
4	4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehído	--	3402 3194	2192	1679	1604	--	3497	--	--
5	fenilacetaldehído	--	3376 3326	2193	1680	1604	--	--	--	--
6	benzaldehído	--	--	--	1660	1574	1537	--	796	--
7	2-nitrobenzaldehído	--	--	--	1657	1579	1540	--	789	1527
8	2-clorobenzaldehído	--	--	--	1660	1575	1539	--	785	--
9	4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehído	--	--	--	1655	1577	1539	3379	797	--
10	fenilacetaldehído	--	--	--	1650	1576	1540	--	701	--
11	benzaldehído	Morfolina	--	--	1660	1573	1536	--	--	--
12	2-nitrobenzaldehído	Morfolina	--	--	1658	1576	1535	--	--	1528
13	2-clorobenzaldehído	Morfolina	--	--	1655	1578	1546	--	751	--
14	4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehído	Morfolina	--	--	1658	1575	1536	3387	--	--
15	fenilacetaldehído	Morfolina	--	--	1657	1577	1548	--	--	--
16	benzaldehído	Etilendiamina	--	--	1638	1579	1513	--	--	--
17	2-clorobenzaldehído	Etilendiamina	3418	--	1656	1582	1510	--	765	--
18	fenilacetaldehído	Etilendiamina	3363	--	1653	1579	1511	--	--	--

Alrededor de 2190 y 1660 cm⁻¹ se presentan dos bandas que indican el alargamiento del enlace de los grupos nitrilo y al carbonilo de enona, respectivamente. Estas dos bandas son importantes debido a que la primera indica la presencia del grupo nitrilo, proveniente del malononitrilo, y la segunda la presencia de un carbonilo, procedente de la dicetona.

Además, se presentan otras bandas intensas en 1603 cm⁻¹, 1213 y 1036 cm⁻¹; estas bandas corresponden al alargamiento del enlace C=C de tipo aromático, la primera y para el alargamiento asimétrico del enlace C-O-C, respectivamente.

Con respecto al sustituyente aromático, se observan las bandas para el alargamiento del grupo nitro en 1525 cm⁻¹ y para el cloro en 750 cm⁻¹, aproximadamente. En el caso del grupo hidroxilo del 4-hidroxi-3metoxibenzaldehído no se observa una banda ancha

alrededor de 3600 cm^{-1} , sino una banda delgada alrededor de 3497 cm^{-1} , esto es debido a que la intensidad de la señal de la amina impide apreciar la señal del OH.

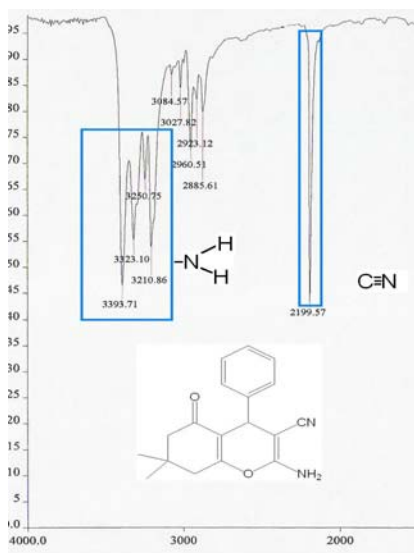


Compuesto 2 Compuesto 3 Compuesto 4

Figura 59. Sustituyentes aromáticos de los enamionitrilos.

El análisis de los espectros de IR de un enamionitrilo cíclico y la correspondiente 4-cloropirano pirimidina, nos permite observar los cambios en las señales que se aprecian (Figura 60). Las dos señales principales que desaparecen corresponden al grupo amino primario, alrededor de $3310\text{-}3393\text{ cm}^{-1}$, y el grupo nitrilo, 2199 cm^{-1} . El grupo amino y el nitrilo reaccionan para formar la pirano pirimidina, es decir, de tener enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ y NH_2 se pasa a dos enlaces $\text{N}=\text{C}$. De esta manera, al formarse la pirimidina aparece una banda alrededor de 1537 cm^{-1} y una adicional en 780 , aproximadamente, que corresponde al enlace C-Cl.

a)



b)

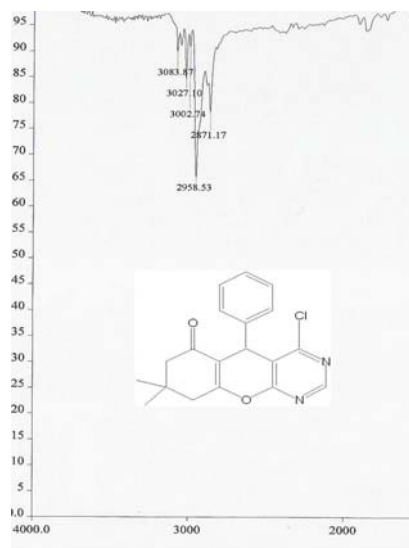
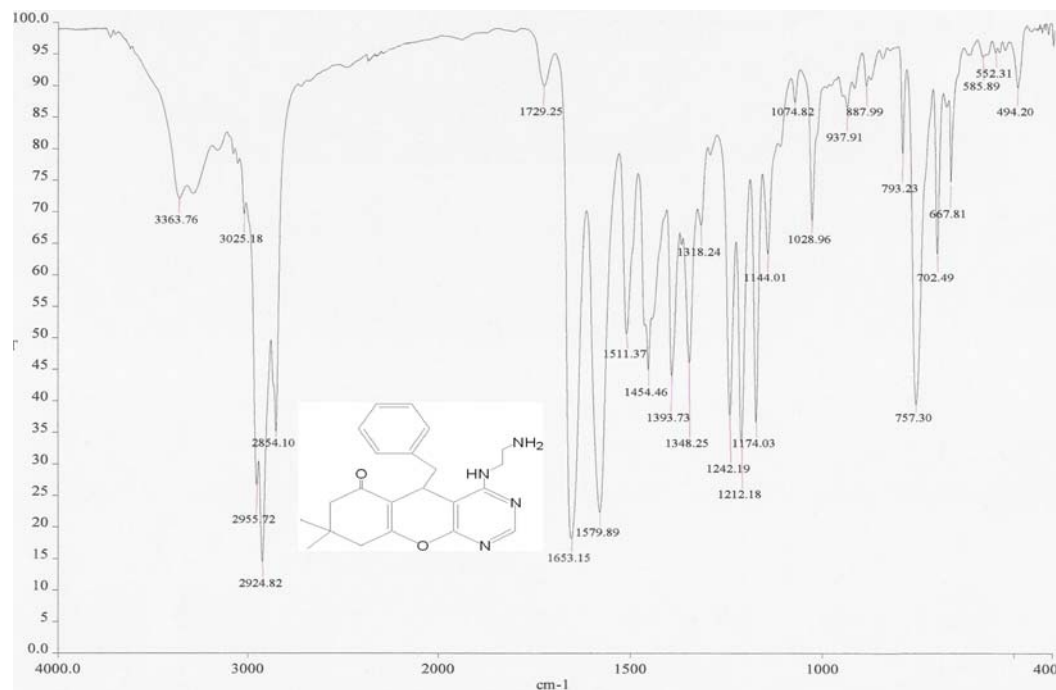


Figura 60. Espectros de IR a) Enamionitrilo cíclico y b) Cloropirano pirimidina; ambos con el grupo fenilo como sustituyente.

La sustitución de la morfolina y la etilendiamina en la posición 4 de la 4-pirano pirimidina no presenta ningún cambio significativo, aunque la banda

perteneciente al enlace C-Cl se deja de apreciar en todos los casos, salvo en el caso donde el cloro forma parte del sustituyente aromático. En el caso de la sustitución con etilendiamina, la zona entre 3100 y 3500 cm^{-1} aumenta, por efecto de la amina primaria libre del sustituyente (Figura 61).

a) Compuesto 18



b) Compuesto 13

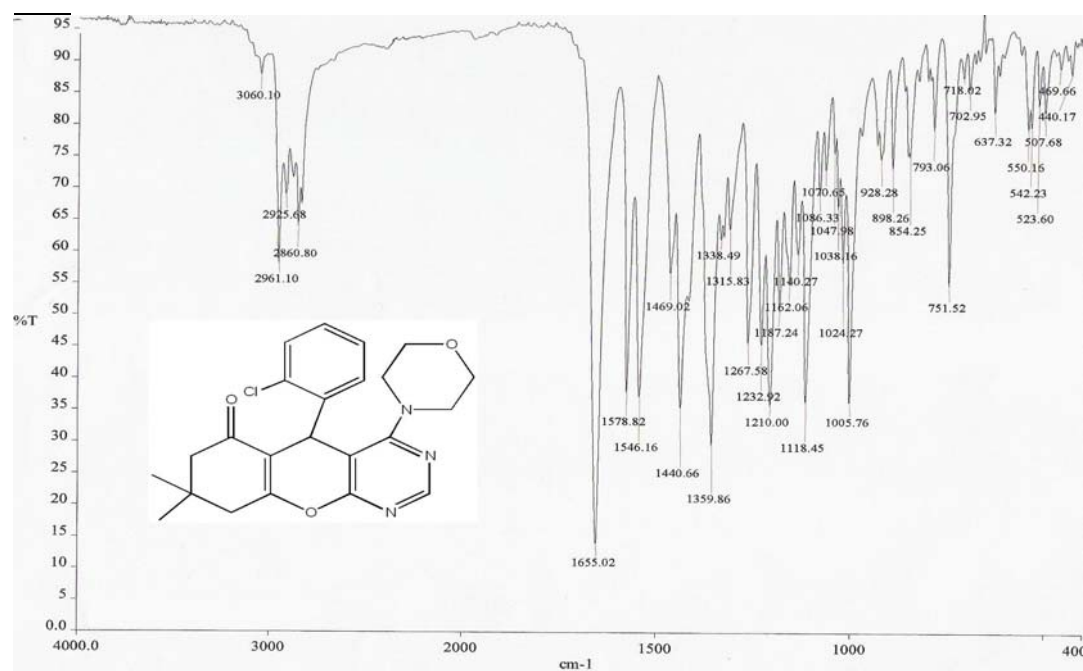


Figura 61. Espectro de IR con a) Compuesto 18, etilendiamina como amina sustituyente y b) Compuesto 13, morfolina como amina sustituyente

En el análisis de espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H), para el aminonitrilo con fenilo como sustituyente, se observa: dos señales singulete a campo alto, en 1.10 y 1.02 ppm. Estas dos señales corresponde al grupo gemdimetilo (Figura 62).

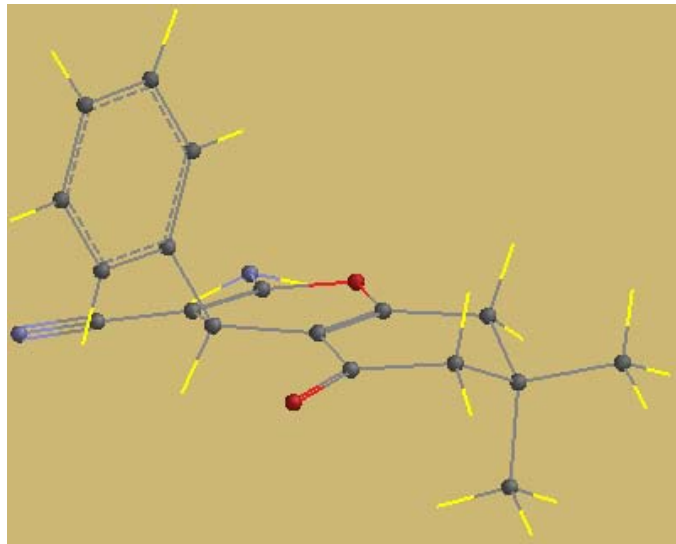


Figura 62. Enaminonitrilo

Para los grupos metilo, si la molécula fuera plana, se esperaría que fuera una sola señal, sin embargo, como los carbonos provenientes de la dicetona presentan hibridación sp^3 , uno de los grupos metilo se encuentra pseudo ecuatorial y otro pseudo axial. Por esta razón no son equivalentes y presentan dos señales distintas. (Figura 63)

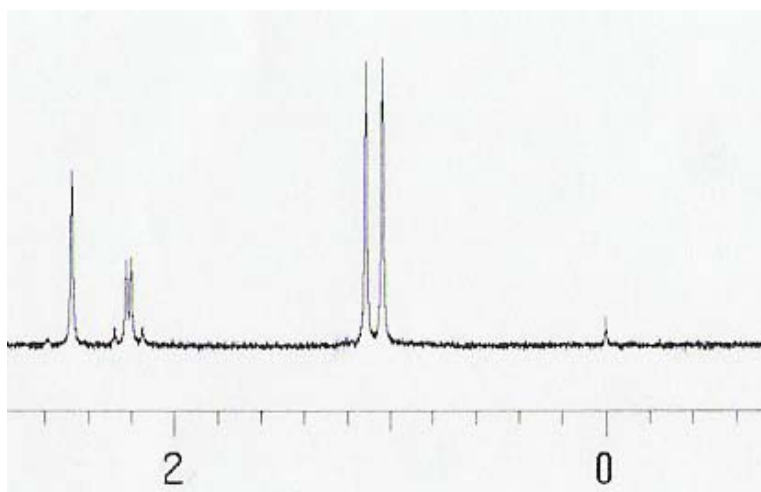


Figura 63. Espectro de RMN ^1H de la parte carbocíclica del Compuesto 1.

En 2.24 y 2.15 ppm observa una señal, sistema AB con una constante de acoplamiento $J=16.5$ Hz, que integra para dos protones y que corresponde a los

hidrógenos del metileno de la posición 6 del enamionitrilo (Figura 64). Estos dos protones no son equivalentes por la conformación que se presenta en esta parte la molécula. Esta señal es similar en todos los espectros de los enamionitrilos.

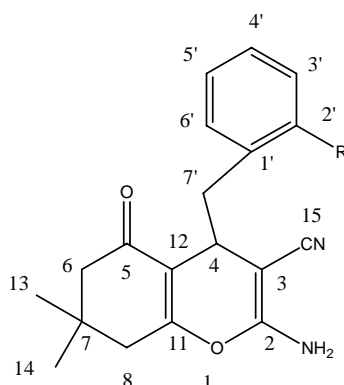


Figura 64. Numeración para los enamionitrilos.

En 2.46 ppm se presenta una señal como singulete, a campo bajo, que integra para dos protones. Esta señal corresponde a los hidrógenos del CH₂, de la posición 8 del enamionitrilo. El metino base aparece en todos los casos alrededor de 4 ppm. Sin embargo, la funcionalidad del anillo aromático, afecta el desplazamiento de este protón (Tabla 8). Considerando al compuesto con fenilo como base, la presencia de grupos electrodonadores, compuestos 4 y 5, favorecen la protección del protón del metino, haciendo que la señal se desplace a campo alto, con respecto de la señal del aminonitrilo con fenilo. Cuando el sustituyente aromático tiene un grupo electroatractor, compuestos 2 y 3, la señal se ve desprotegida y, por lo tanto, hay un desplazamiento del singulete hacia campo bajo.

Desplazado a campo bajo se presenta otra señal como singulete que integra para dos protones, cerca de 5.69 ppm, correspondiente a los protones del grupo amino (NH₂). El desplazamiento de esta señal también es muy similar en todos los enamionitrilos.

Tabla 8. Desplazamiento químico del metino.

Sustituyente aromático	Desplazamiento químico (ppm)
fenilo	4.33
2-nitrofenilo	4.67
2-clorofenilo	4.58
4-hidroxi-3-metoxifenilo	4.07
bencilo	3.71

En el intervalo de 7.16-7.26 ppm se aprecia una señal multiplete, que integra para 5 protones. Esta señal corresponde a los protones del sustituyente aromático.

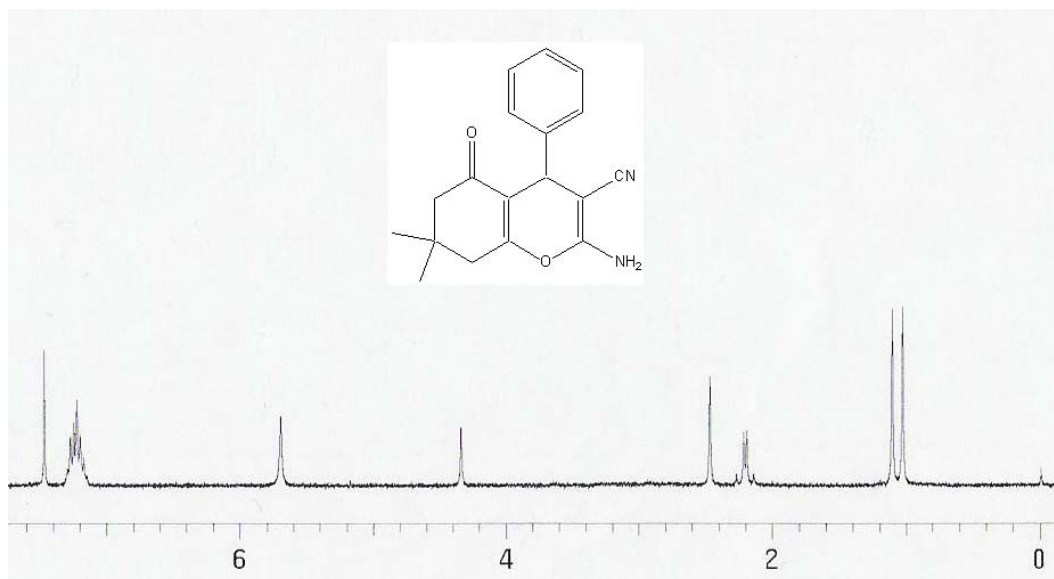


Figura 65. Resonancia magnética nuclear de protón RMN ^1H .

En el espectro de RMN ^1H , con el grupo 2-nitrofenilo como sustituyente aromático, se observa una señal *ddd* en 7.34 ppm, con constantes de acoplamiento $J=7.5$, $J=7.5$ y $J=1.5$ Hz, asignada para el protón 4'. Otra señal *ddd* se observa en 7.51 ppm y presenta constantes de acoplamiento $J_1=7.5$ y $J_2=1.5$ Hz, dicha señal corresponde al protón 5'. A campo bajo se encuentra la señal *dd* en 7.80 ppm, correspondiente al protón 3' y con constantes de acoplamiento de $J=6.9$ y $J=1.5$ Hz (Figura 66).

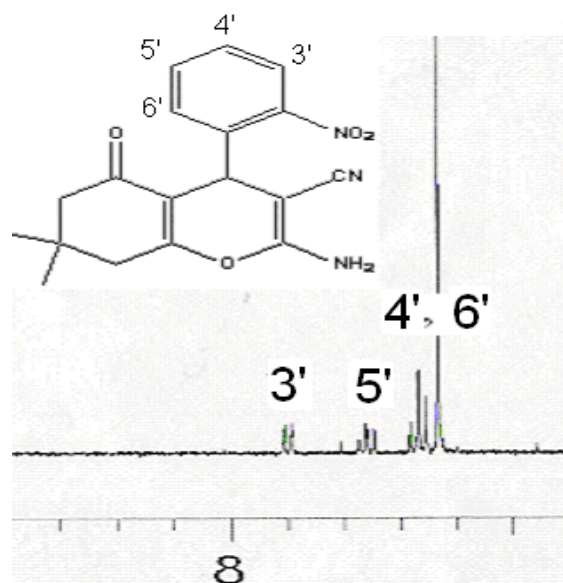


Figura 66. RMN ^1H para el enaminonitrilo con sustituyente 2-nitrofenilo en el sistema aromático.

Existen algunas señales que son características en algunos enamionitrilos (Figura 64). En el caso de los sustituyentes bencilo y 4-hidroxi-3-metoxifenilo, existen señales extras a las que se presentan en los otros casos. Para el compuesto 5, cuyo sustituyente aromático es el grupo bencilo, los protones diastereotópicos de la posición 7' se encuentran como dos señales *dd*, la primera en 3.01 ppm, con $J=13.7$ y $J=4.5$ Hz, y la segunda en 3.14 ppm con constantes de acoplamiento de $J=13.7$ y $J=4.4$ Hz. También cabe mencionar, que el protón del metino base, posición 10 de la 4-cloropirano pirimidina, cambia de un singulete a triplete en 4.49 ppm y $J=4.2$ Hz, debido a la interacción de este hidrógeno con los dos hidrógenos bencílicos. Para el compuesto, cuyo sustituyente aromático es el 4-hidroxi-3-metoxifenilo, se tiene una señal desplazada a campo alto (3,71 ppm), correspondiente a un metilo, del grupo metoxilo, además de esta señal se presenta otra como singulete, en 8.81 ppm, que corresponde al hidrógeno del grupo hidroxilo.

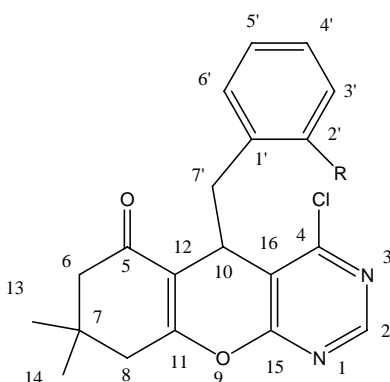


Figura 67. Numeración para la 4-cloropirano pirimidina.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón de las 4-cloropirano pirimidinas, presentan varias similitudes con su correspondiente enamionitrilo. Para estos compuestos se siguen observando las dos señales a campo alto, debidas a los metilos. Las señales para el sistema AB (2.30 y 2.23 ppm) y el singulete (5.18 ppm), pertenecientes a los metilenos 6 y 8, respectivamente (Figura 67). La constante de acoplamiento de la señal de 6 es muy similar a la del enamionitrilo, $J=16$ Hz. El protón metínico se ve ligeramente desplazado a campo alto (0.88 ppm). Este mismo comportamiento se expresa en las otras pirano pirimidinas).

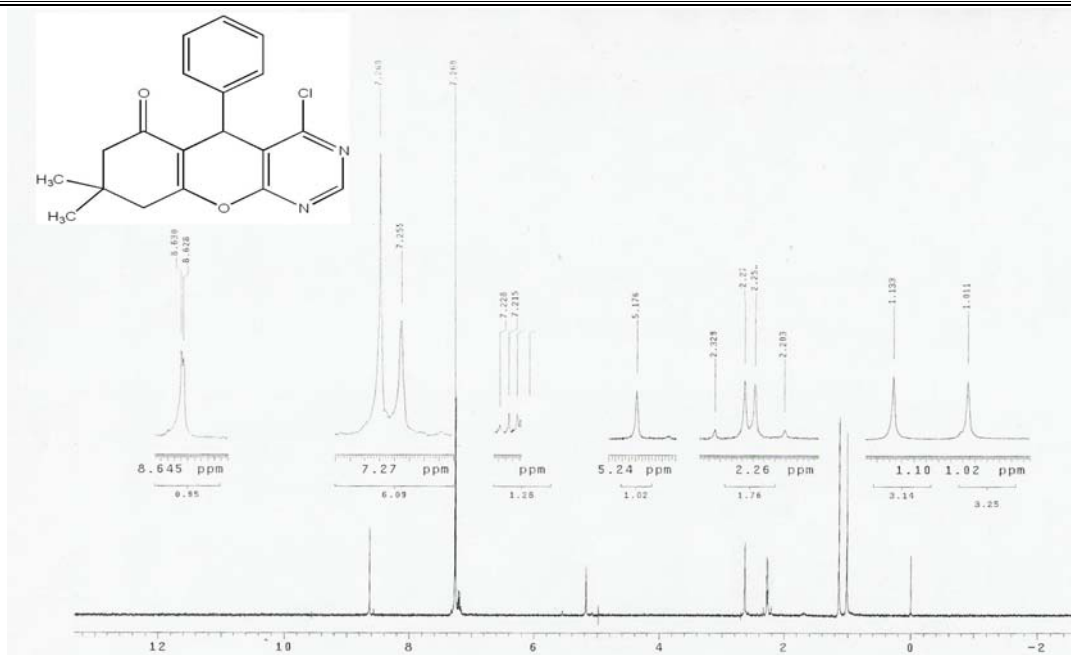


Figura 68. Espectro RMN ^1H de 4-cloropirano pirimidina.

En lo referente a la parte aromática de las 4-cloropirano pirimidinas, el compuesto con fenilo como sustituyente aromático, presenta una señal multiplete de 7.15 a 7.23 ppm (Figura 68). En los casos de las pirano pirimidinas sustituidas con grupos 2-nitro, 2-cloro, 4-hidroxi-3-metoxifenilo, las señales se separan por efecto del grupo sustituyente en el anillo aromático.

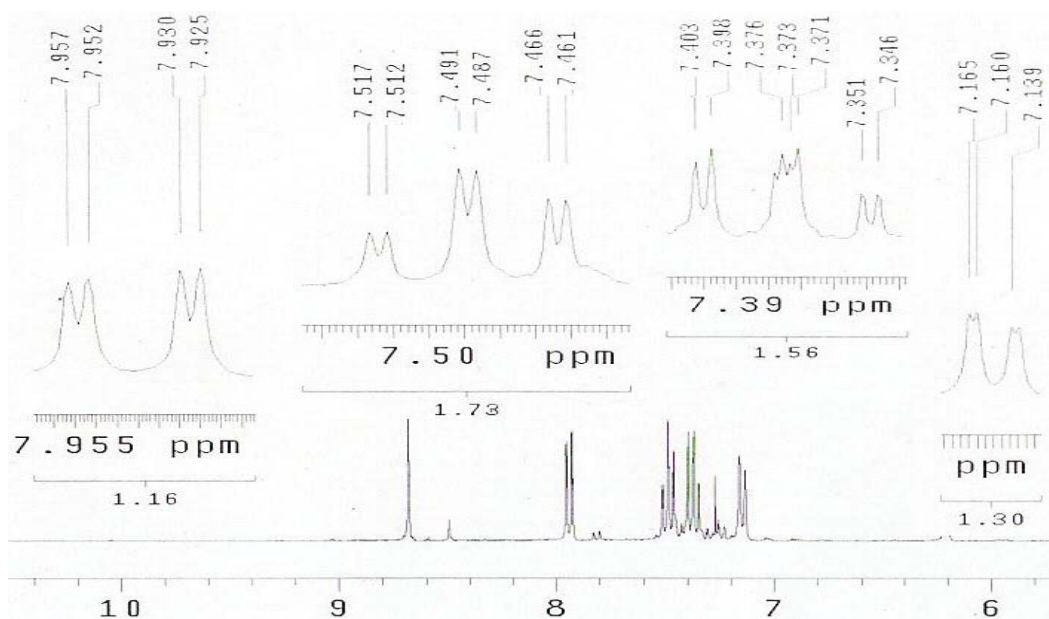


Figura 69. Parte aromática del compuesto 7, con el grupo 2-nitrofenilo como sustituyente.

En el espectro de ^1H RMN de la 4-cloropirano pirimidina con el 2-nitrofenilo como sustituyente aromático (Compuesto 7), se presenta una señal como *dd* en 7.14 ppm y con $J=7$ y $J=1.5$ Hz, correspondiente al protón 6'; en 7.37 ppm se observa una señal *ddd*, con constantes de acoplamiento $J=7.5$, $J=7.5$ y $J=1.5$ Hz, esta señal corresponde al protón 4'. A campo bajo, 7.49 ppm se tiene otra señal *ddd*, para el protón marcado como 5', con constantes de acoplamiento igual a $J=7.7$, $J=7.7$ y $J=1.5$ Hz. Una señal *dd* en 7.94 ppm se tiene para el protón 3', con constante de acoplamiento de $J=8.1$ y $J=1.5$ Hz (Figura 69).

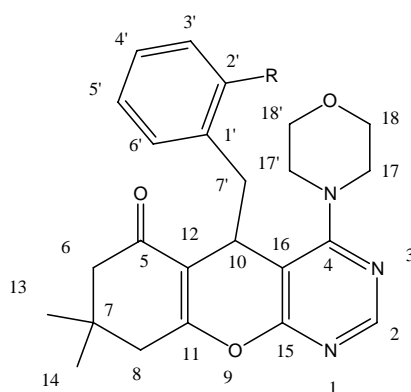


Figura 70. Numeración para la estructura de la 4-Morfolinpirano pirimidina.

Otra señal que se presenta en todas las pirano pirimidinas, es el singulete alrededor de 8.3 ppm. Esta señal, es importante porque nos indica la formación de la pirimidina. El protón que integra para esta señal corresponde al carbono que se adiciona al aminonitrilo, al llevarse a cabo la reacción Vilsmeier-Haack, denotado como 2 (Figura 70). En los compuestos sintetizados, el desplazamiento de este protón es prácticamente el mismo.

Una vez sintetizadas las 4-cloropirimidinas, se realizó la sustitución del átomo de cloro por un grupo amino. En términos generales, la parte carbocíclica y heterocíclica permanece sin cambio considerable. Las señales que no sufren variación son las siguientes: los dos singuletes de los metilos; la señal para el sistema AB y el singulete para los metilenos de la parte carbocíclica, el singulete metínico, el multiplete para los sistemas del anillo aromático y la señal de metileno, en la posición 2 de la 4-cloropirano pirimidina, que se presenta alrededor de 8.31 ppm.

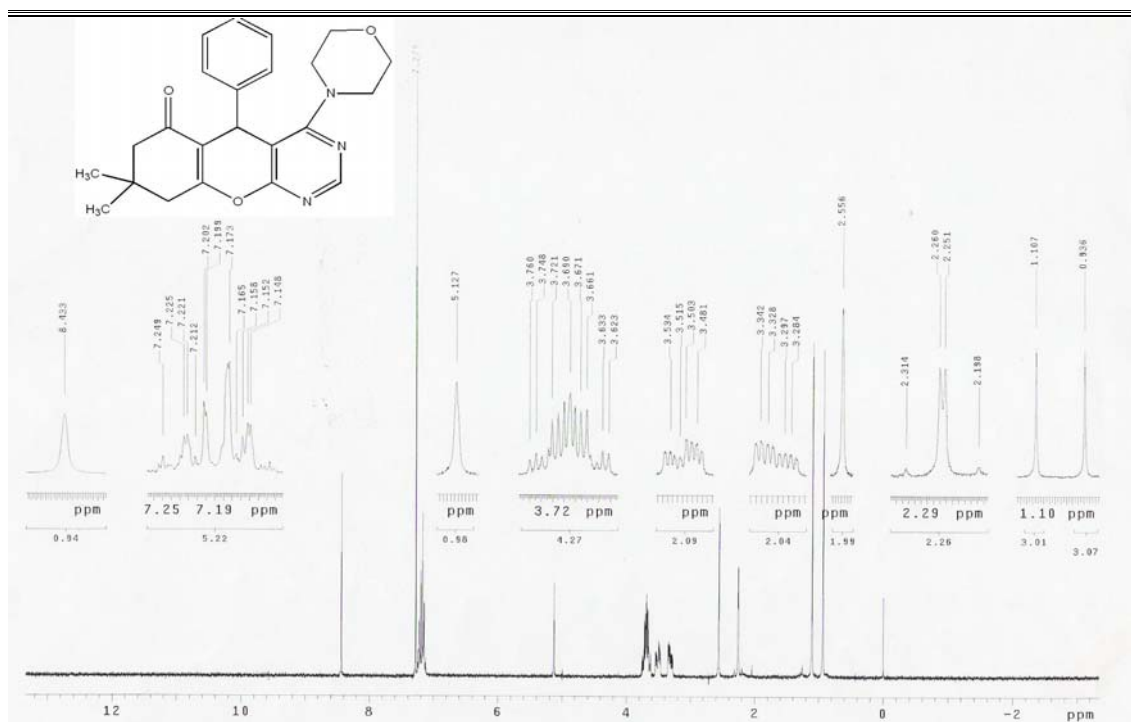


Figura 71. Espectro RMN ^1H de 4-morfolinpiranopirimidina.

En todos los casos aparecen dos señales nuevas, correspondientes a los hidrógenos de los metilenos de la morfolina. La primera señal la constituyen dos multipletes, en 3.28-3.34 ppm y en 3.48-3.53 ppm, representan a los hidrógenos adyacentes al nitrógeno. La otra señal se presenta como un multiplete entre 3.62-3.76 ppm, y ésta corresponde a los metilenos unidos al oxígeno de la morfolina. Sin embargo, cuando se presenta un sustituyente en el anillo aromático, las señales que corresponden a los metilenos (17 y 17') más cercanos al nitrógeno se separan ligeramente, dejando a la señal que representa a los cuatro protones de metileno, adyacentes al oxígeno, entre estos dos multipletes. Especialmente la morfolina presenta giro libre, al igual que el sustituyente aromático, con ello, los metilenos de la morfolina interaccionan con el sustituyente del anillo aromático, favoreciendo con ello el desplazamiento de las señales, en un caso a campo alto y en otro a campo bajo (Figura 71 y 72).

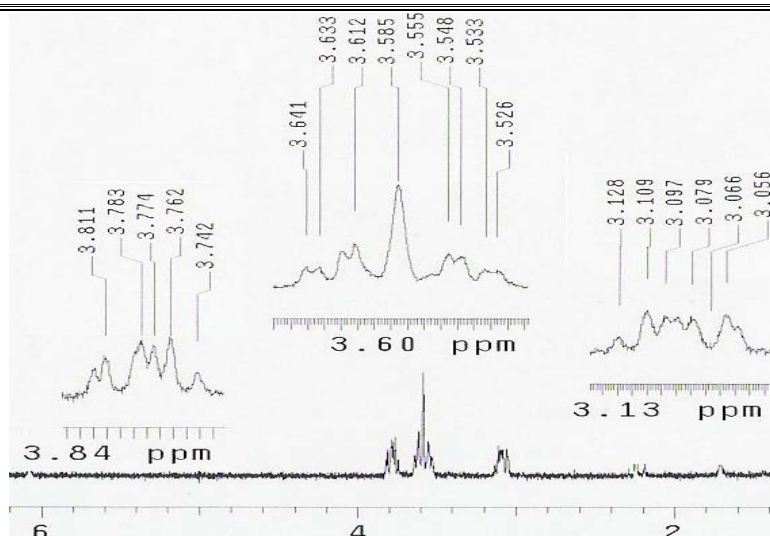


Figura 72. Espectro de RMN ^1H del compuesto 11 donde se aprecia el efecto del sustituyente en el desplazamiento de los protones de la morfolina.

Para los compuestos sintetizados, donde la etilendiamina es el sustituyente, se tiene un conglomerado de señales similares a las ya descritas. Las particularidades que en este caso se observan son los protones de las aminas en 2.22 ppm y 3.49-3.54 ppm, y de los metilenos de la etilendiamina en 3.28-3.41 ppm y 3.59-3.61 ppm (Figura 73).

En la Tabla 9 se observa que hay un desplazamiento visible de las señales del metino del aminonitrilo a la piranopirimidina. Ahora bien, cuando se sustituye el cloro de la posición 4 de la 4-cloropiranopirimidina por la morfolina, la variación en los desplazamientos químicos no presenta una diferencia significativa. De la misma manera, al sustituir el cloro por la etilendiamina, no se observa un desplazamiento notable.

Tabla 9. Efectos del sustituyente sobre los protones la posición 10 y 2 de la 4-cloropiranopirimidina (Figura 67).

Sustituyente aromático	Cloropiranopirimidina		Morfolinpiranopirimidina		Etilendiaminpiranopirimidina	
	Protón de 10	Protón de 2	Protón de 10	Protón de 2	Protón de 10	Protón de 2
fenilo	5.176	8.630	5.127	8.433	5.816	7.947
2-nitrofenilo	6.209	8.682	6.080	8.496	-----	-----
2-clorofenilo	5.402	8.623	5.407	8.623	5.480	8.323
4-hidroxi-3-metoxifenilo	5.091	8.627	5.050	8.431	-----	-----
bencilo	4.494	8.571	4.289	8.347	5.265	8.243

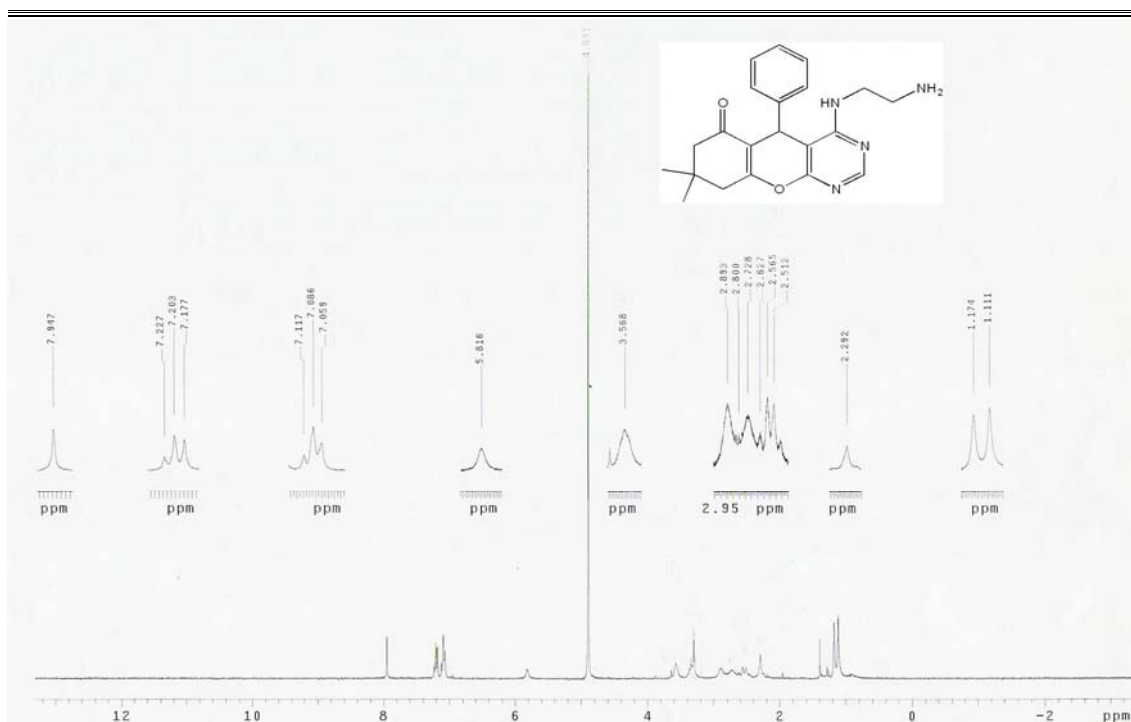


Figura 73. Espectro RMN ^1H de 4-etilendiaminpiranopirimidina

Para el análisis de la resonancia magnética nuclear de carbono 13, se tomó al compuesto 1 como base para la denominación de los carbonos y su correlación con los desplazamientos químicos (Figura 64, 67 y 70).

En el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono trece (RMN ^{13}C) se observa para los metilos, denotados como 13 y 14, señales a campo alto, alrededor de 27 y 28 ppm. Posteriormente, se observan a 31 ppm la señal correspondiente al carbono de la posición 7; en 35 ppm la señal para el carbono de la posición 4 para el enamionitrilo o la posición 10 para la 4-cloropirano-pirimidina; en 40 y 50 ppm las señales correspondientes para los carbonos de metileno de las posiciones 8 y 6, respectivamente. Para el caso de los compuestos 2 y 5 se presentan una señal adicional en cada caso. Para el compuesto, 2 una señal en 39.45 y para el compuesto 5 una en 55.71 ppm, pertenecientes a un CH_2 y a un CH_3 del grupo metoxilo, en cada caso.

Se aprecia una señal alrededor de 60 ppm, que corresponde al carbono unido al grupo ciano (C-CN). De la misma forma se puede notar que existen otras señales características para los carbonos del anillo aromático: alrededor de 112 ppm para el carbono (C=C) de la posición 12 del enamionitrilo; en 118 ppm para el carbono del grupo nitrilo (C≡N); en 157 ppm para el carbono unido a oxígeno (C-O) de la posición 11; en 162 ppm para el carbono de la posición 2, donde esta unida la amina (C-NH₂) y en 195 ppm el carbono correspondiente al carbono de cetona (Figura 74).

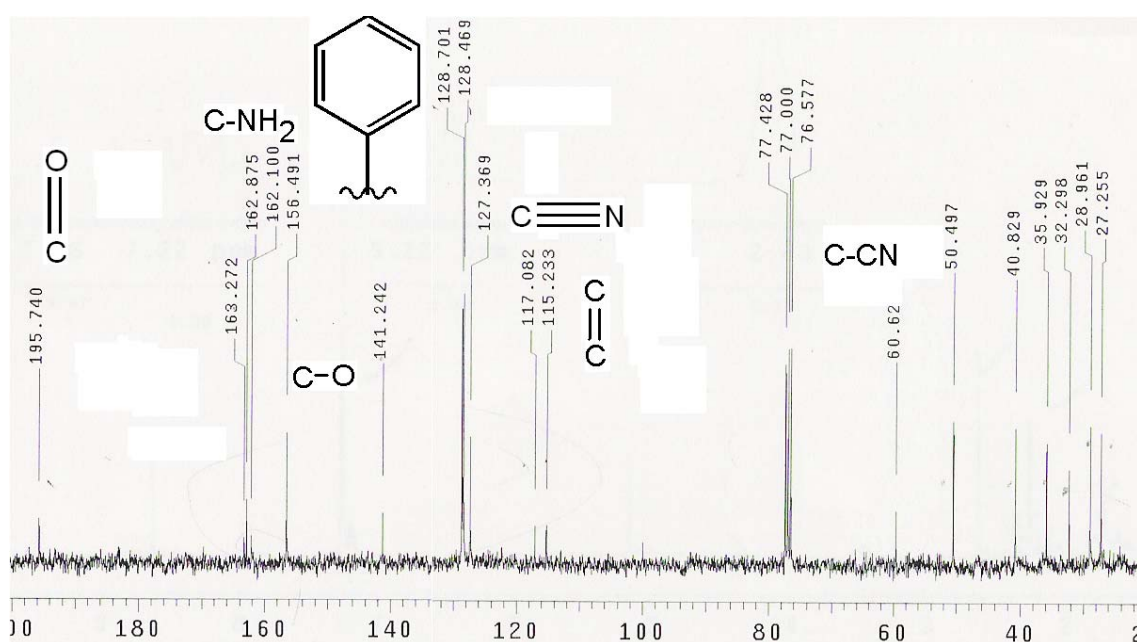
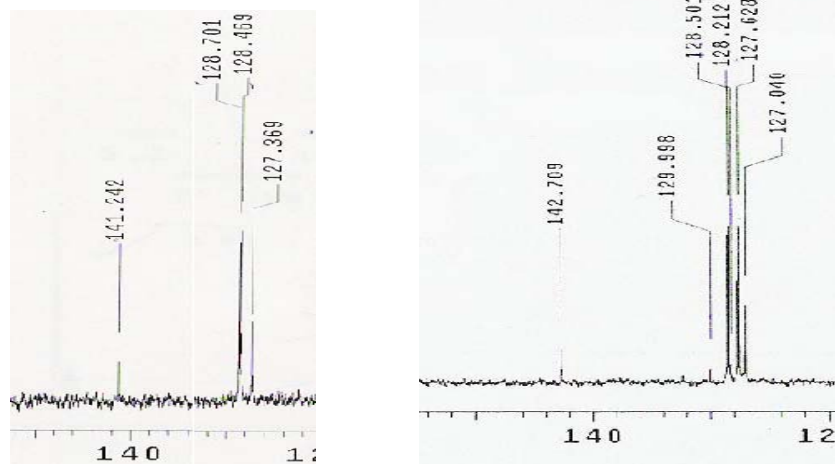


Figura 74. Señales características del anillo heterocíclico RMN ¹³C del compuesto 1.

Por otra parte, las señales correspondientes a la parte aromática aparece alrededor de 120 y 130 ppm, y existe variación en el patrón del espectro, dependiendo de la sustitución que posee el anillo aromático. De esta manera, el compuesto uno, cuyo sustituyente aromático es un fenilo, presenta cuatro señales; en tanto que el compuesto tres, cuyo sustituyente aromático es el 2-nitro, presenta seis señales. (Figura 75).

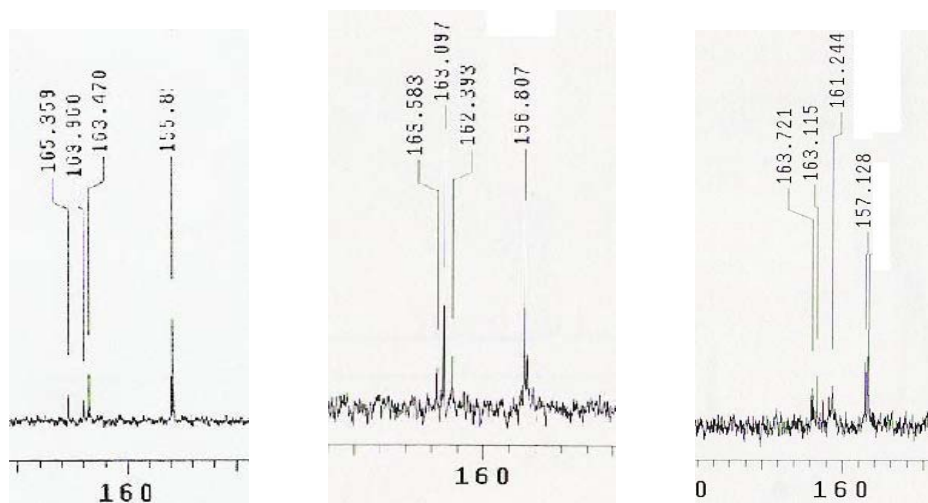


a) Fenilo

b) 2-Nitro

Figura 75. Comparación de la parte aromática de los enaminonitrilos cíclicos a) Fenilo y b) *o*-Nitro.

Las sucesivas transformaciones de los enaminonitrilos se observan en la RMN ^{13}C a través de los cambios en los desplazamientos químicos de los distintos carbonos. Una vez obtenida la 4-cloropiranoimidina, la señal correspondiente al carbono que tiene unido al grupo nitrilo en 60 ppm desaparece y en su lugar se presenta otra señal, alrededor de 160 ppm. El cambio, en la funcionalidad que presenta este carbono, por la adición del cloro, provoca que se desplace a campos bajos. De manera general, se aprecia que los desplazamientos para los compuestos 4-cloropirimidinicos, se encuentran alrededor de 160 ppm con una variación de 1-2 ppm (Figura 76).



a) 4-Cloro

b) 4-Morfolina

c) 4-Etilendiamina

Figura 76. Señal del enlace a) C-Cl, b) C-N en la morfolina y c) C-N en la etilendiamina.

Cuando se hace la sustitución del cloro de la posición 4 de la pirimidina por la amina, el desplazamiento químico solo varía ligeramente de 2 a 3 ppm. Por otro lado, con la adición de la amina en esta posición, en los compuestos sustituidos, se observan dos señales más, que corresponden a los metilenos de la morfolina y de la etilendiamina.

La espectrometría de masas, por la técnica de bombardeo rápido de átomos, (FAB⁺) por sus siglas en inglés, corrobora la presencia de los compuestos sintetizados (Tabla 10).

Tabla 10. Presentación de los resultados de la espectrometría de masas mediante la técnica de FAB⁺ (Fast Atom Bombard).

Compuesto	Peso molecular (g/mol)	Ión Molecular (m/z)
1	294	295 [M+1] ⁺
2	339	340 [M+1] ⁺
3	329	329 [M] ⁺ , 331 [M] ⁺
4	340	339 [M-1] ⁺ , 340 [M] ⁺ , 341 [M+1] ⁺
5	308	309 [M+1] ⁺
6	341	341 [M] ⁺ , 343 [M+2] ⁺
7	386	386 [M] ⁺ , 388 [M+2] ⁺
8	375	375 [M] ⁺ , 377 [M+2] ⁺
9	386	386 [M] ⁺ , 387 [M+2] ⁺
10	355	355 [M] ⁺ , 357 [M+2] ⁺
11	392	392 [M] ⁺
12	437	437 [M] ⁺
13	426	426 [M] ⁺ , 428 [M+2] ⁺
14	437	437 [M] ⁺ , 438 [M+1] ⁺
15	406	406 [M] ⁺
16	364	364 [M] ⁺
17	398,89	398[M] ⁺ , 400[M+2] ⁺
18	379	379 [M] ⁺

En todos los compuestos se presenta el ión molecular, exceptuando los compuestos 1 y 2, donde se tiene el ión $[M+1]^+$, correspondiente a la adición de un protón. En el caso de los compuestos 4, 9 y 18 se observa tanto el ión $[M+1]^+$ como el $[M-1]^+$. En las moléculas que poseen cloro (3, 6, 7, 8, 9, 10, 13 y 18) en el espectro de masas se aprecia la contribución isotópica debido a la presencia de este halógeno (Figura 77). En la figura 77 se aprecia el ión molecular de la 4-cloroiranopirimidina con fenilo como sustituyente en la parte aromática, con una relación de masa/carga de 341 m/z. No obstante, se presenta otra señal con una relación 343 m/z, con aparentemente un tercio de la abundancia de la señal de 343 m/z, esto se explica por la presencia del cloro que posee ^{35}Cl y ^{37}Cl con una proporción de 3:1. Por dicha razón en los compuestos que presentan cloro en su estructura puede apreciarse este patrón.

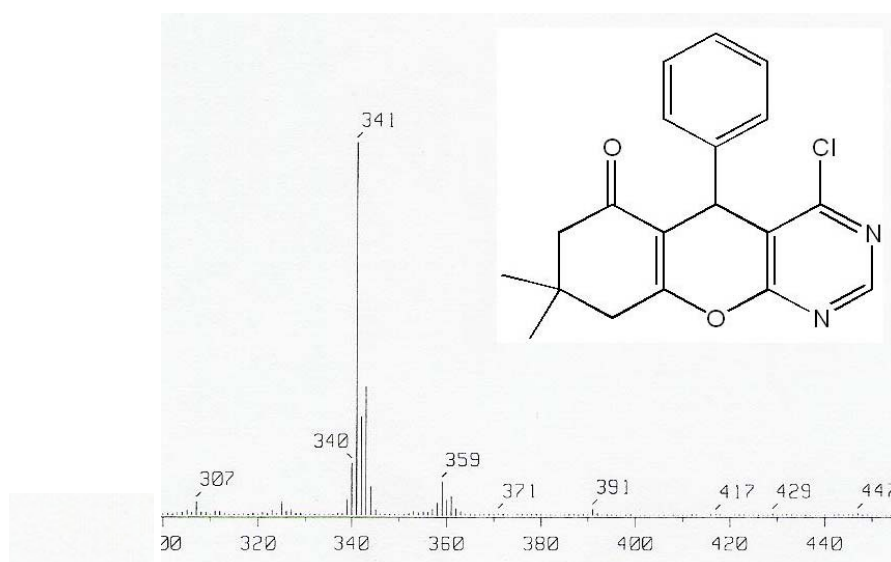


Figura 77. Espectro de FAB⁺ que muestra el efecto isotópico debido al cloro.

Capítulo 6

Conclusiones

-
-
- Se sintetizaron cinco enamionitrilos distintos con buenos rendimientos.
 - La presencia de grupos electroattractores en posición *orto* favorece la formación de los enamionitrilos.
 - La formación de las piranopirimidinas es independientemente de las características electrodonadoras o electroattractoras de los sustituyentes sobre el anillo aromático.
 - Se obtuvieron las 4-cloropiranopirimidinas de cada uno de los enamionitrilos, empleando una nueva metodología. Se logró obtener dos derivados de cada una de las 4-cloropiranopirimidinas, a partir de la sustitución del cloro en la posición 4, por la adición de una amina, morfolina y etilendiamina.
 - La presente metodología para la síntesis de piranopirimidinas-4-sustituidas es una herramienta valiosa. Primero, porque permite la generación de bibliotecas de compuestos con buenos rendimientos; y segundo, porque los compuestos generados con esta metodología son susceptibles de presentar actividad biológica.
 - Se caracterizaron todos los compuestos obtenidos por técnicas espectroscópicas: Resonancia Magnética Nuclear de Protón **RMN ¹H**, Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 **RMN ¹³C**, Espectrometría de Masas y espectroscopia de infrarrojo.



Capítulo 7

Equipo empleado en la caracterización espectroscópica

7.1 Equipo utilizado

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FTIR 1605. Las determinaciones se realizaron en película o en pastilla de bromuro de potasio. Las unidades se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de RMN se realizaron en un espectrómetro Variant Unity Inova 300, empleando una frecuencia de 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C , utilizando como referencia interna TMS. Como disolventes se emplearon: CDCl_3 , DMSO-d_6 o $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$. Los desplazamientos químicos (δ) de las señales están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz (Hz).

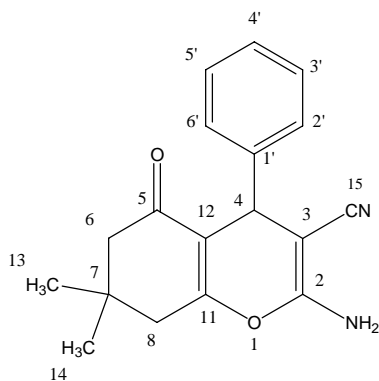
Los espectros de masas fueron realizados en un espectrómetro JEOL-JMS SX 102 de doble sector de geometría inversa, la técnica empleada fue el bombardeo con átomos rápidos, FAB (Fast Atom Bombardment). Se utilizó alcohol nitrobenílico como matriz. Para cada determinación se presenta la relación (m/z) del ión molecular (M^+).

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna flash, utilizando gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh) y por cromatografía en placa preparativa utilizando placas de vidrio de 20 X 20 cm cubiertas de gel de sílice 60 GF-284 Merck como adsorbente y como revelador una lámpara de luz ultravioleta (UVSL-25).

El seguimiento de las reacciones se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando placas de aluminio de 5 X 2 cm, cubiertas con gel de sílice como adsorbente y como revelador una lámpara de luz ultravioleta.

Apéndice

A.1 Datos espectroscópicos de los enaminonitrilos cíclicos



COMPUESTO 1

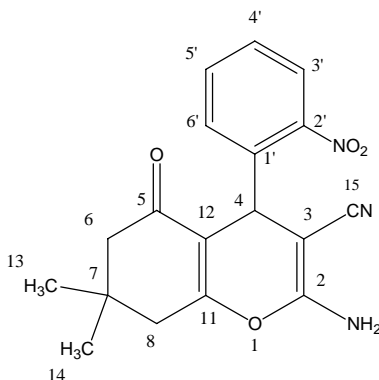
C₁₈H₁₈N₂O₂.

IR (cm⁻¹): 3393, 3323 (NH₂); 2960, 2885 (CH₃); 2199 (CN); 1679 (C=O α,β-insat); 1660 (NH₂); 1603 (C=C Ar); 1370 (C-O-C); 1159, 1139 (CH₃ gem); 1213, 1036 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): H₁₃ 1.02 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1.10 (s, CH₃, 3H); H₆ 2.24 y 2.15 (sistema AB, CH₂, 2H, J=16.5); H₈ 2.46 (s, CH₂, 2H); H₄ 4.33 (s, CH, 1H); H_{NH2} 5.69 (s, NH₂, 2H); H_{2'-6'} 7.16-7.26 (m, Ar, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): C₁₃ 27.04 (CH₃); C₁₄ 28.36 (CH₃); C₇ 31.61 (C); C₄ 35.12 (CH); C₈ 40.10 (CH₂); C₆ 50.10 (CH₂); C₃ 60.01 (C-CN); C₁₂ 113.27 (C=C); C₁₅ 119.06 (C≡N); C_{4'} 126.34 (Ar); C_{3',5'} 126.96 (Ar); C_{2',6'} 127.90 (Ar); C_{1'} 143.37 (Ar_{ipso}); C₁₁ 157.84 (C-O); C₂ 161.47 (C-NH₂); C₅ 195.52 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 295 [M+1]⁺



COMPUESTO 2

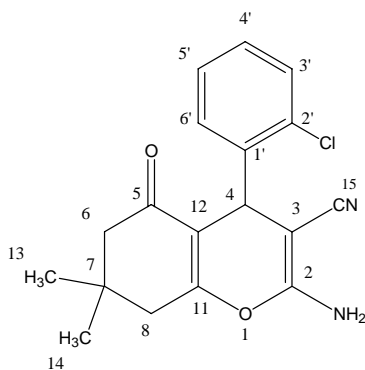
C₁₈H₁₇N₃O₄.

IR (cm⁻¹): 3471, 3332 (NH₂); 2958, 2870 (CH₃); 2192 (CN); 1687 (C=O α,β-insat); 1663 (NH₂) 1596 (C=C Ar); 1525 (NO₂); 1364 (C-O-C); 1160, 1143 (CH₃ gem); 1214, 1041 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): H₁₃ 0.99 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1.09 (s, CH₃, 3H); H₆ 2.12 y 2.20 (sistema AB, CH₂, 2H, J=16.5); H₈ 2.48 (d, CH₂, 2H, J=1.5); H₄ 4.67 (s, CH, 1H); H_{NH2} 5.19 (s, NH₂, 2H); H_{4'} 7.33 (ddd, Ar, 2H, J=7.5, J=7.5, J=1.5); H_{5'} 7.52 (ddd, Ar, 1H, J₁=7.7, J=7.7, J=1.4); H_{3'} 7.80 (dd, Ar, 1H, J=8.3 J=1.4).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): C₁₃ 27.18 (CH₃); C₁₄ 28.44 (CH₃); C₇ 30.03 (C); C₄ 31.84 (CH); C₈ 40.13 (CH₂); C₆ 49.84 (CH₂); C₃ 59.83 (C-CN); C₁₂ 112.90 (C=C); C₁₅ 118.08 (C≡N); C_{3'} 123.67 (Ar); C_{4'} 127.37 (Ar); C_{6'} 130.08 (Ar); C_{1'} 132.45 (Ar_{ipso}); C_{5'} 138.02 (Ar); C_{2'} 149.28 (Ar-NO₂); C₁₁ 158.56 (C-O); C₂ 161.83 (C-NH₂); C₅ 195.53 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 340 [M+1]⁺



COMPUESTO 3

C₁₈H₁₇N₂O₂Cl.

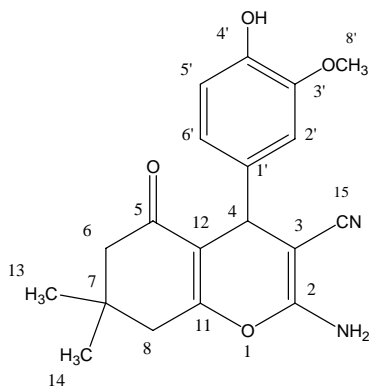
IR (cm⁻¹): 3393, 3329 (NH₂); 2960, 2874 (CH₃); 2196 (CN); 1681 (C=O α,β-insat); 1602 (C=C Ar); 1368 (C-O-C); 1159, 1142 (CH₃ gem); 1214, 1037 (C-O-C); 750 (Cl).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): H₁₃ 1.07 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1.11 (s, CH₃, 3H); H₆ 2.21 y 2.25 (sistema AB, CH₂, 2H, J=16.2); H₈ 2.45 (s, CH₂, 2H); H₄ 4.58 (s, CH, 1H); H_{NH2} 4.88 (s, NH₂, 2H); H_{3'-6'} 7.17-7.37 (m, Ar, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): C₁₃ 27.65 (CH₃); C₁₄ 28.85 (CH₃); C₇ 32.07 (C); C₄ 33.74 (CH); C₈ 40.56 (CH₂); C₆ 50.50 (CH₂); C₃ 60.19 (C-CN); C₁₂ 112.58 (C=C); C₁₅

118.45 (C≡N); C_{4'} 127.00 (Ar); C_{6'} 128.39 (Ar); C_{5'} 130.23 (Ar); C_{2'} 130.48 (Ar-Cl); C_{3'} 133.21 (Ar); C_{1'} 138.63 (Ar_{ipso}); C₁₁ 157.83 (C-O); C₂ 161.32 (C-NH₂); C₅ 195.84 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 329 [M]⁺



COMPUESTO 4

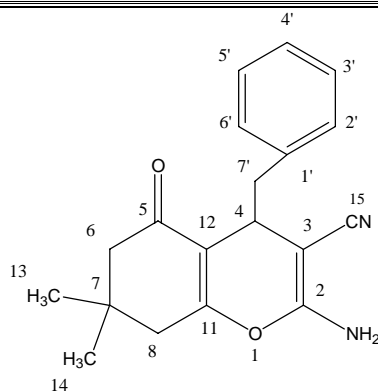
C₁₉H₂₀N₂O₄.

IR (cm⁻¹): 3497 (OH); 3402, 3323 (NH₂); 2960, 2843 (CH₃); 2192 (CN); 1679 (C=O α,β -insat); 1655 (NH₂); 1604 (C=C Ar); 1515 (OH); 1366 (C-O-C); 1160, 1149 (CH₃ gem); 1215, 1035 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): H₁₃ 0,97 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1,04 (s, CH₃, 3H); H₆ 2,10 y 2,26 (sistema AB, CH₂, 2H, J=15); H₈ 2,46 (s, CH₂, 2H); H_{8'} 3,71 (s, OCH₃, 3H); H₄ 4,07 (s, CH, 1H); H_{5'} 6,53 (s, Ar, 1H); H_{2'} 6,648 (s, Ar, 1H); H_{6'} 6,93 (s, Ar, 1H); H_{OH} 8,91 (s, OH, 1H).

RMN ¹³C (DMSO, δ ppm): C₁₃ 26.74 (CH₃); C₁₄ 28.67 (CH₃); C₇ 31.89 (C); C₄ 35.13 (CH); C₈ 40.06 (CH₂); C₆ 50.18 (CH₂); C_{8'} 55.71 (OCH₃); C₃ 58.94 (C-CN); C₁₂ 111.50 (C=C); C_{2'} 113.14 (Ar); C_{5'} 115.49 (Ar); C₁₅ 119.52 (C≡N); C_{6'} 120.05 (Ar); C_{1'} 136.00 (Ar ipso); C_{4'} 145.35 (Ar); C_{3'} 147.40 (Ar); C₁₁ 158.51 (C-O); C₂ 162.41 (C-NH₂); C₅ 196.18 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 340 [M]⁺



COMPUESTO 5

C₁₉H₂₀N₂O₂.

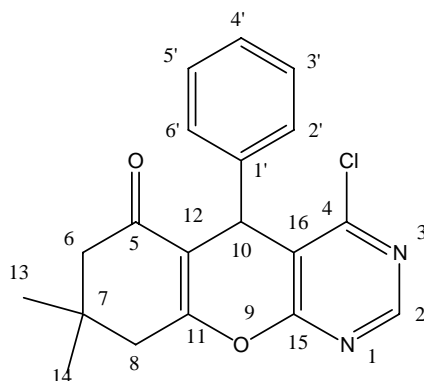
IR (cm⁻¹): 3376, 3326 (NH₂); 2962, 2880 (CH₃); 2193 (CN); 1680 (C=O α,β -insat); 1650 (NH₂); 1604 (C=C Ar); 1387 (C-O-C); 1160, 1143 (CH₃ gem); 1212, 1037 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): H₁₃ 1.01 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1.05 (s, CH₃, 3H); H₆ 2.31 y 2.32 (sistema AB, CH₂, 2H, J=18); H₈ 2.29 (s, CH₂, 2H); H₇ 3.01 y 3.14 (dd, CH₂, 2H, J=13.7, J=4.5); H₄ 3.71 (s, CH, 1H); H_{NH2} 4.55 (s, NH₂, 2H); H_{2',6'} 7.02-7.04 (m, Ar, 2H); H_{3',4',5'} 7.21-7.27 (m, Ar, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): C₁₃ 28.18 (CH₃); C₁₄ 28.42 (CH₃); C₇ 31.16 (CH₂); C₇ 31.93 (C); C₄ 39.45 (CH); C₈ 40.39 (CH₂); C₆ 50.86 (CH₂); C₃ 60.03 (C-CN); C₁₂ 112.60 (C=C); C₁₅ 119.12 (C \equiv N); C_{4'} 126.40 (Ar); C_{3',5'} 127.82 (Ar); C_{2',6'} 129.98 (Ar); C_{1'} 137.41 (Ar_{ipso}); C₁₁ 159.01 (C-O); C₂ 163.00 (C-NH₂); C₅ 196.84 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 309 [M+1]⁺

A.2 4-Cloropiranopirimidinas



COMPUESTO 6

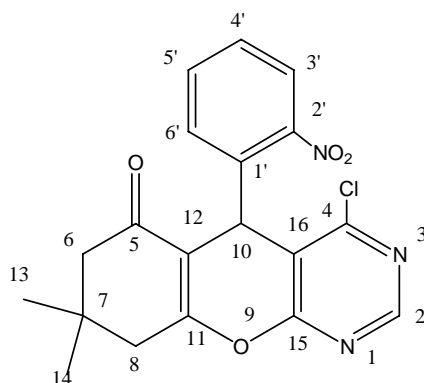
$C_{19}H_{17}ClN_2O_2$

IR (cm^{-1}): 2959, 2871 (CH_3/CH_2); 1660 ($C=O$ α,β -insat); 1574 ($C=C$ Ar); 1537 ($C=N$); 1355 ($C-O-C$); 1160, 1115 (CH_3 gem); 1233, 1027 ($C-O-C$); 796 (Cl); 756, 696 (Ar orto).

RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): H_{13} 1.01 (s, CH_3 , 3H); H_{14} 1.13 (s, CH_3 , 3H); H_6 2.23 y 2.30 (sistema AB, CH_2 , 2H, $J=16$); H_8 2.64 (s, CH_2 , 2H); H_{10} 5.18 (s, CH, 1H); $H_{2'-6'}$ 7.19-7.22 (m, Ar, 5H); H_2 8.63 (s, CH, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, δ ppm): C_{13} 27.29 (CH_3); C_{14} 28.88 (CH_3); C_7 32.31 (C); C_{10} 35.94 (CH); C_8 40.84 (CH_2); C_6 50.53 (CH_2); C_{12} 115.25 ($C=C$); C_{16} 117.07 ($C=C$); $C_{4'}$ 127.37 (Ar); $C_{3',5'}$ 128.48 (Ar); $C_{2',6'}$ 128.72 (Ar); $C_{1'}$ 141.28 (Ar_{ipso}); C_2 156.52 (C-H); C_4 160.65 (C-Cl); C_{11} 162.82 ($C=C$); C_5 195.63 ($C=O$).

EM FAB $^+$ (m/z): 341[M] $^+$



COMPUESTO 7

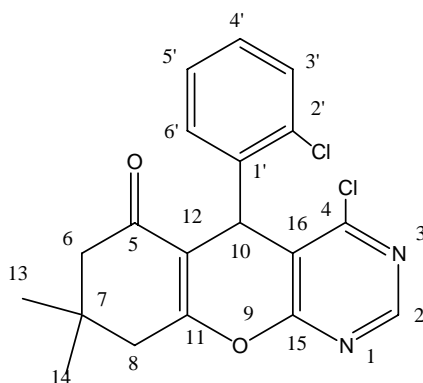
C₁₉H₁₆ClN₃O₄

IR (cm⁻¹): 2953 (CH₃/CH₂); 1657 (C=O α,β-insat); 1579 (C=C Ar); 1540 (C=N); 1527 (NO₂); 1352 (C-O-C); 1159, 1141 (CH₃_{gem}); 1239, 1029 (C-O-C); 789 (Cl); 747, 708 (Ar orto).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): H₁₃ 0.95 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1.11 (s, CH₃, 3H); H₆ 2.17 y 2.26 (sistema AB, CH₂, 2H, J=16.5); H₁₁ 2.60 (s, CH₂, 2H); H₁₀ 6.21 (s, CH, 1H); H_{6'} 7.15 (dd, Ar, 1H, J=7.2, J=1.5); H_{4'} 7.37 (ddd, Ar, 1H, J=8.1, J=7.9, J=1.5); H_{5'} 7.49 (ddd, Ar, 1H, J=7.7, J=7.7, J=1.4); H_{3'} 7.94 (dd, Ar, 1H, J=8.1, J=1.5); H₂ 8.68 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): C₁₃ 27.33 (CH₃); C₁₄ 28.74 (CH₃); C₇ 32.15 (C); C₁₀ 35.84 (CH); C₈ 40.92 (CH₂); C₆ 50.34 (CH₂); C₁₂ 114.26 (C=C); C₁₆ 115.67 (C=C); C_{3'} 125.13 (Ar); C_{4'} 128.35 (Ar); C_{6'} 131.63 (Ar); C_{5'} 132.91 (Ar); C_{1'} 135.90 (Ar_{ipso}); C_{2'} 148.91 (Ar-NO₂); C₂ 157.22 (C-H); C₄ 160.97 (C-Cl); C₁₁ 163.82 (C=C); C₅ 195.81 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 386 [M]⁺



COMPUESTO 8

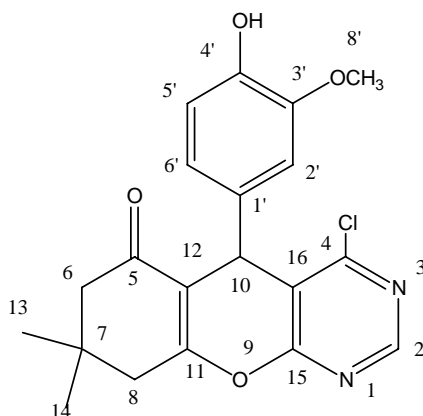
C₁₉H₁₆Cl₂N₂O₂

IR (cm⁻¹): 2955 (CH₂/CH₃); 1660 (C=O α,β-insat); 1575 (C=C Ar); 1539 (C=N); 1353 (C-O-C); 1159, 1141 (CH₃_{gem}); 1235, 1037 (C-O-C); 785 (Cl); 754, 718 (Ar orto).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): H₁₃ 1.05 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1.14 (s, CH₃, 3H); H₆ 2.22 y 2.34 (sistema AB, CH₂, 2H, J=16.5); H₁₁ 2.62 (s, CH₂, 2H); H₁₀ 5.40 (s, CH, 1H); H_{3'-5'} 7.15-7.29 (m, Ar, 3H); H_{6'} 7.50 (dd, Ar, 1H, J=7.5 J=1.5); H₂ 8.62 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): C₁₃ 27.28 (CH₃); C₁₄ 29.00 (CH₃); C₇ 32.10 (C); C₁₀ 35.96 (CH); C₈ 40.84 (CH₂); C₆ 50.53 (CH₂); C₁₂ 112.67 (C=C); C₁₆ 115.47 (C=C); C_{4',5'} 126.51 (Ar); C_{3'} 128.94 (Ar); C_{6'} 130.51 (Ar); C_{2'} 134.03 (Ar-Cl); C_{1'} 137.22 (Ar_{ipso}); C₂ 156.79 (C-H); C₄ 161.89 (C-Cl); C₁₁ 163.56 (C=C); C₅ 195.81 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 375 [M]⁺



COMPUESTO 9

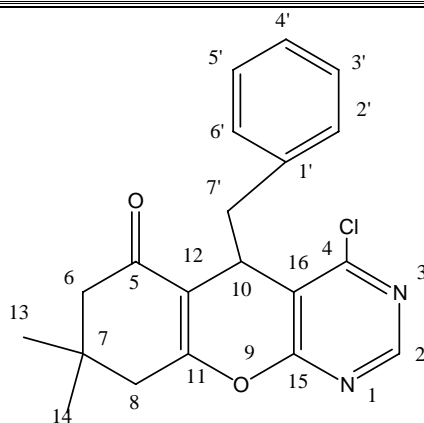
C₂₀H₁₉ClN₂O₄

IR (cm⁻¹): 3379 (OH); 2957 (CH₂/CH₃); 2869 (OCH₃); 1655 (C=O α,β-insat); 1577 (C=C Ar); 1539 (C=N); 1352 (C-O-C); 1161, 1128 (CH₃ gem); 1233, 1037 (C-O-C); 797 (Cl); 775, 758, 719 (Ar trisust).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δppm): H₁₃ 1.03 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1.14 (s, CH₃, 3H); H₆ 2.27 (s, CH₂, 2H); H₈ 2.62 (s, CH₂, 2H); H_{8'} 3.87 (s, CH₃, 3H); H₁₀ 5.09 (s, CH, 1H); H_{5'} 6.56 (d, Ar, 1H, J=6,3); H_{2'} 6.77 (d, Ar, 1H, J=8,1); H_{6'} 7.90 (s, Ar, 1H); H₂ 8.63 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): C₁₃ 26.38 (CH₃); C₁₄ 28.49 (CH₃); C₇ 31.92 (C); C₁₀ 34.93 (CH); C₈ 40.34 (CH₂); C₆ 49.89 (CH₂); C_{8'} 55.63 (OCH₃); C₁₂ 112.93 (C=C); C₁₆ 115.36 (C=C); C_{2'} 116.95 (Ar); C_{5',6'} 120.81 (Ar); C_{1'} 132.71 (Ar_{ipso}); C_{4'} 145.70 (C-OH); C_{3'} 144.15 (C-OCH₃); C₂ 156.53 (C-H); C₄ 160.69 (C-Cl); C₁₁ 162.86 (C=C); C₅ 195.40 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 386 [M]⁺



COMPUESTO 10

C₂₀H₁₉ClN₂O₂

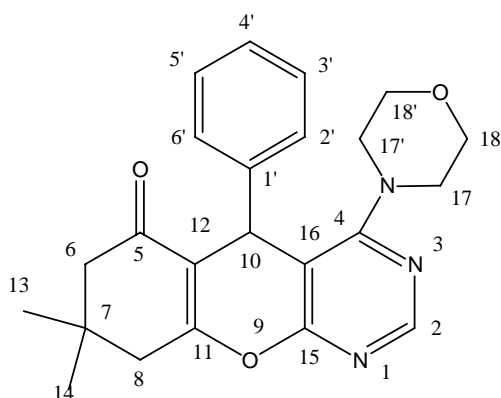
IR (cm⁻¹): 2918 (CH₂/CH₃); 1650 (C=O α,β-insat); 1578 (C=C Ar); 1540 (C=N); 1347 (C-O-C); 1160, 1114 (CH₃ gem); 1212, 1037 (C-O-C); 754 (Cl).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): H₁₃ 1.08 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1.14 (s, CH₃, 3H); H₆ 2.10 y 2.22 (sistema AB, CH₂, 2H, J=16.5); H₈ 2.37 (s, CH₂, 2H); H₇ 3.00 y 3.10 (dd, CH₂, 2H, J=13.7, J=4.7); H₁₀ 4.49 (t, CH₂, 2H, J= 4.2); H_{2',5'} 7.09-7.17 (m, Ar, 5H), H₂ 8.57 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): C₁₃ 28.26 (CH₃); C₁₄ 28.62 (CH₃); C₇ 31.49 (C); C₁₀ 32.16 (CH); C_{7'} 38.80 (CH₂); C₈ 40.65 (CH₂); C₆ 50.83 (CH₂); C₁₂ 101.93 (C=C); C₁₆ 116.06 (C=C); C_{4'} 126.99 (Ar); C_{2',6'} 128.08 (Ar); C_{3',5'} 129.53 (Ar); C_{1'} 136.34 (Ar_{ipso}); C₂ 156.35 (C-H); C₄ 160.75 (C-Cl); C₁₁ 164.89 (C=C); C₅ 196.38 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 355 [M]⁺

A.3 4-Aminopirano pirimidinas



COMPUESTO 11

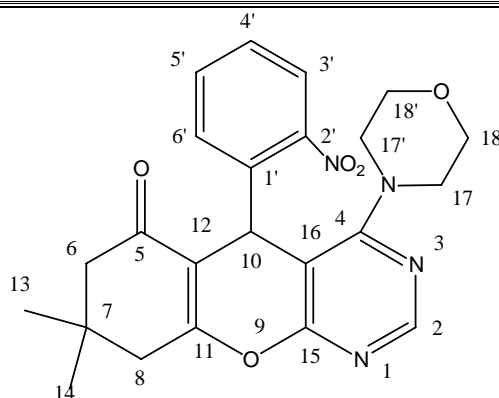
$C_{23}H_{25}N_3O_3$

IR (cm⁻¹): 2921, 2716 (CH₂/CH₃); 1660 (C=O α,β-insat); 1573 (C=C Ar); 1536 (C=N); 1352 (NR₃); 1352 (C-O-C); 1188,1147 (CH₃ gem); 1228, 1036 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): H₁₃ 0.94 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1.11 (s, CH₃, 3H); H₆ 2.22 y 2.28 (sistema AB, CH₂, 2H, J=15.9); H₈ 2.56 (s, CH₂, 2H); H₁₇ 3.28-3.34 (m, CH₂, 2H); H_{17'} 3.48-3.53 (m, CH₂, 2H); H_{18-18'} 3.62-3.76 (m, CH₂, 4H); H₁₀ 5.13 (s, CH, 1H); H_{2'-6'} 7.15-7.25 (m, Ar, 5H); H₂ 8.433 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): C₁₃ 27.97 (CH₃); C₁₄ 28.63 (CH₃); C₇ 29.64 (C); C₁₀ 32.13 (CH); C₈ 39.61 (CH₂); C_{17,17'} 40.91 (CH₂); C₆ 50.82 (CH₂); C_{18,18'} 66.4 (CH₂); C₁₂ 103.66 (C=C); C₁₆ 115.18 (C=C); C_{4'} 127.04 (Ar); C_{5'} 127.62 (Ar); C_{3'} 128.21 (Ar); C_{2'} 128.50 (Ar); C_{6'} 129.99 (Ar); C_{1'} 142.70 (Ar_{ipso}); C_{2'} 155.82 (C-H); C₁₁ 163.47 (C=C); C₄ 162.82 (C-N); C₁₅ 165.35 (Ar); C₅ 196.13 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 392 [M+1]⁺



COMPUESTO 12

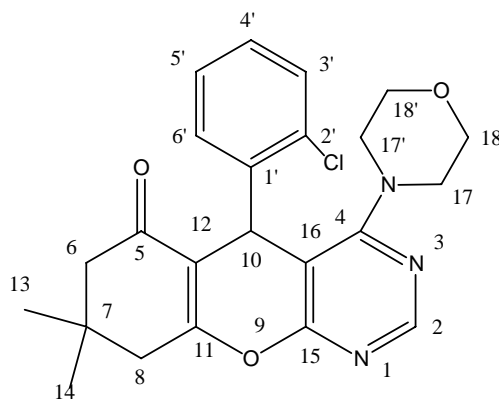
C₂₃H₂₄N₄O₅

IR (cm⁻¹): 2957, 2852 (CH₂/CH₃); 1658 (C=O α,β-insat); 1576 (C=C Ar); 1576 (C=C Ar); 1535 (C=N); 1535 (NO₂); 1358 (C-O-C); 1170, 1142 (CH₃ gem); 1209, 1067 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): H₁₃ 0.95 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1.12 (s, CH₃, 3H); H₆ 2.22 y 2.29 (sistema AB, CH₂, 2H, J=16.2); H₈ 2.60 (s, CH₂, 2H); H₁₇ 3.06-3.11 (m, CH₂, 2H); H_{18,18'} 3.54-3.64 (m, CH₂, 4H); H_{17'} 3.74-3.81 (m, CH₂, 2H); H₁₀ 6.08 (s, CH, 1H); H_{6'} 7.12 (dd, Ar, 1H, J=7.8, J=1.2); H_{4'} 7.34 (dd, Ar, 1H, J=7.2, J=1.5); H_{5'} 7.44 (ddd, Ar, 1H, J=7.7, J=7.7, J=1.4); H_{3'} 7.83 (dd, Ar, 1H, J=7.9, J=1.4); H₂ 8.50 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): C₁₃ 27.80 (CH₃); C₁₄ 28.88 (CH₃); C₇ 30.36 (C); C₁₀ 32.25 (CH); C₈ 40.78 (CH₂); C_{17,17'} 48.59 (CH₂); C₆ 50.75 (CH₂); C_{18,18'} 66.43 (CH₂); C₁₂ 101.49 (C=C); C₁₆ 113.91 (C=C); C_{3'} 126.64 (Ar); C_{4'} 127.97 (Ar); C_{5',6'} 129.29 (Ar); C_{1'} 137.54 (Ar_{ipso}); C₂ 155.14 (C-H); C₁₁ 164.62 (C=C); C₄ 164.85 (C-N); C₁₅ 165.35 (C=C); C₅ 196.56 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 437 [M+1]⁺



COMPUESTO 13

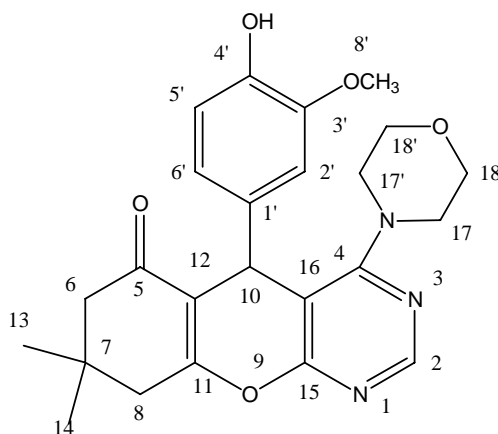
C₂₃H₂₄ClN₃O₃

IR (cm⁻¹): 2961, 2860 (CH₂); 1655 (C=O α,β -insat); 1578 (C=C Ar); 1546 (C=N); 1359 (NR₃); 1358 (C-O-C); 1162, 1140 (CH₃ gem); 1210, 1070 (C-O-C); 751 (Cl).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): H₁₃ 1.02 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1.13 (s, CH₃, 3H); H₆ 2.36 y 2.61 (sistema AB, CH₂, 2H, J=17.1); H₈ 2.60 (s, CH₂, 2H); H₁₇ 3.04-3.10 (m, CH₂, 2H); H_{18,18'} 3.53-3.65 (m, CH₂, 4H); H_{17'} 3.81-3.87 (m, CH₂, 2H); H₁₀ 5.41 (s, CH, 1H); H_{4'} 7.10 (d, Ar, 1H, J=7.6); H_{6'} 7.14 (ddd, Ar, 1H, J=7.6, J=7.6, J=1.8); H_{5'} 7.23 (ddd, Ar, 1H, J=7.6, J=7.6, J=1.7); H_{3'} 7.24 (dd, Ar, 1H, J=7.5 J=2.1); H₂ 8.62 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): C₁₃ 27.27 (CH₃); C₁₄ 29.00 (CH₃); C₇ 32.09 (C); C₁₀ 33.68 (CH); C₈ 40,95 (CH₂); C_{17,17'} 49.42 (CH₂); C₆ 50.59 (CH₂); C_{18,18'} 66.35 (CH₂); C₁₂ 103.84 (C=C); C₁₆ 113.15 (C=C); C_{6'} 126.31 (Ar); C_{5'} 128.42 (Ar); C_{4'} 130.41 (Ar); C_{3'} 132.28 (Ar); C_{2'} 132.28 (Ar-Cl); C_{1'} 138.92 (Ar_{ipso}); C₂ 155.87 (C-H); C₁₁ 163.71 (C=C); C₄ 163.81 (C-N); C₁₅ 166.46 (C=C); C₅ 195.81 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 426 [M]⁺



COMPUESTO 14

C₂₄H₂₇N₃O₅

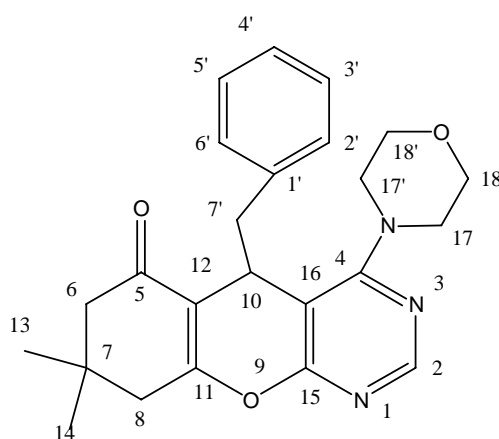
IR (cm⁻¹): 3387 (OH); 2956, 2923 (CH₂); 1658 (C=O α,β -insat); 1575 (C=C Ar); 1536 (C=N); 1361 (NR₃); 1361 (C-O-C); 1176 (CH₃ gem); 1232, 1066 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): H_n 0.99 (s, CH₃, 3H); H_o 1.13 (s, CH₃, 3H); H_k 2.22 y 2.39 (sistema AB, CH₂, 2H, J=25.5); H₁₇ 3.28-3.32 (m, CH₂, 4H); H_{17'} 3.59-3.65 (m, CH₂,

4H); H_{18,18'} 3.78-3.89 (m, CH₂/OCH₃, 7H); H₁₀ 4.93 (s, CH, 1H); H_{OH} 5.57 (s, OH, 1H); H_{2',6'} 6.56 (m, Ar, 2H); H_{5'} 6.80 (m, Ar, 1H); H₂ 8.42 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): C₁₃ 29.09 (CH₃); C₁₄ 29.67 (CH₃); C₇ 31.89 (C); C₁₀ 33.79 (CH); C₈ 40.98 (CH₂); C_{17,17'} 49.00 (CH₂); C₆ 50.71 (CH₂); C_{8'} 55.91 (OCH₃); C_{18,18'} 66.66 (CH₂); C₁₂ 110.39 (C=C); C₁₆ 114.41 (C=C); C_{2'} 115.48 (Ar); C_{5',6'} 120.20 (Ar); C_{1'} 134.89 (Ar_{ipso}); C_{4'} 144.55 (C-OH); C_{3'} 146.39 (C-OCH₃); C₂ 155.74 (C-H); C₄ 163.50 (C=C); C₁₅ 164.00 (C=C); C₅ 196.42 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 437 [M+1]⁺



COMPUESTO 15

C₂₄H₂₇N₃O₃

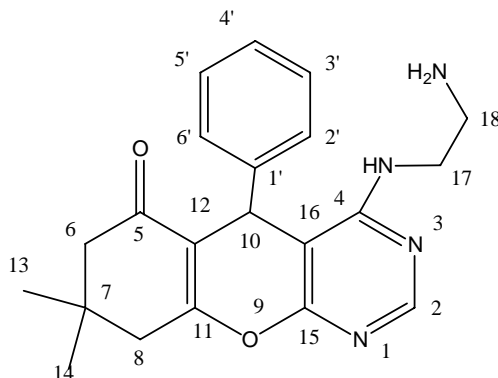
IR (cm⁻¹): 2960, 2851 (CH₂); 1657 (C=O α,β-insat); 1577 (C=C Ar); 1548 (C=N); 1363 (NR₃); 1363 (C-O-C); 1138, 1116 (CH₃ gem); 1228, 1027 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): H₁₃ 1.12 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1.13 (s, CH₃, 3H); H₈ 2.58 (d, CH₂, 2H, J=20.4); H₆ 2.53 (s, CH₂, 2H); H₁₇ 2.58-2.60 (m, CH₂, 2H); H₁₈ 2.93-3.04 (m, CH₂, 2H); H_{17'} 3.51-3.57 (m, CH₂, 2H); H_{18'} 3.69-3.71 (m, CH₂, 2H); H₁₀ 4.29 (m, CH₂, 1H); H_{2'-6'} 7.15-7.17 (m, 5H, Ar), H₂ 8.347 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): C₁₃ 27.39 (CH₃); C₁₄ 28.18 (CH₃); C₇ 29.85 (C); C₁₀ 31.90 (CH); C_{7'} 38.66 (CH₂); C₈ 40.32 (CH₂); C_{17,17'} 48.26 (CH₂); C_{6'} 50.14 (CH₂); C_{18,18'} 65.81 (CH₂); C₁₂ 105.10 (C=C); C₁₆ 112.74 (C=C); C_{4'} 126.34 (Ar); C_{3',5'} 127.73

(Ar); C_{2',6'} 129.16 (Ar); C_p 137.35 (Ar_{ipso}); C₂ 154.98 (C-H); C₁₁ 163.75 (C=C); C₄ 164.20 (C-N); C₁₅ 164.73 (C=C); C₅ 196.00 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 406 [M]⁺



COMPUESTO 16

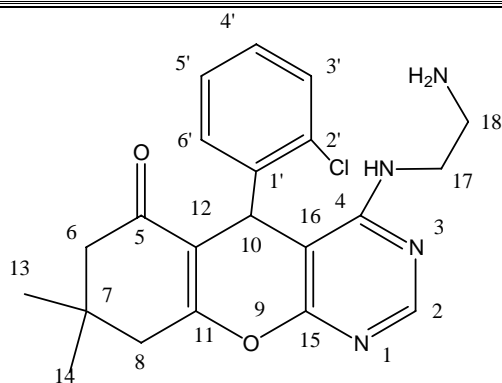
C₂₁H₂₄N₄O₂

IR (cm⁻¹): 3472 (NH₂); 2954 (CH₂); 1638 (C=O α,β -insat); 1579 (C=C Ar); 1513 (C=N); 1332 (NR₃); 1032 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): H₁₃ 1,10 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1,16 (s, CH₃, 3H); H 2,22 (s, NH₂, 2H); H₈ 2.51 y 2.69 (sistema AB, CH₂, 2H, J=15.9); H₆ 3,21 (m, CH₂, 2H); H₁₇ 3,28-3,34 (s, CH₂, 2H); H 3,47-3,54 (m, NH₂, 1H); H₁₈ 3,60-3,62 (m, CH₂, 2H); H₁₀ 5,81 (s, CH, 1H); H_{2'-6'} 7,02-7.23 (m, Ar, 5H); H₂ 7,89 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): C₁₃ 27,56 (CH₃); C₁₄ 29,26 (CH₃); C₇ 32,46 (C); C₁₀ 33,80 (CH); C₈ 41,10 (CH₂); C₁₇ 42,75 (CH₂); C₆ 50,79 (CH₂); C₁₈ 60,62 (CH₂); C₁₂ 99,93 (C=C); C₁₆ 115,25 (C=C); C_{4'} 127,64 (Ar); C_{3',5'} 128,37 (Ar); C_{2',6'} 128,75 (Ar); C_{1'} 141,55 (Ar_{ipso}); C₂ 156,79 (C-H); C₁₁ 161,24 (C=C); C₄ 163,11 (C-N); C₁₅ 163,72 (C=C); C₅ 195,91 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 364 [M]⁺



COMPUESTO 17

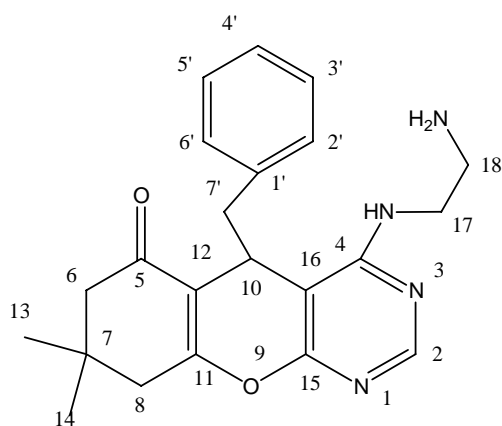
C₂₁H₂₃ClN₄O₂

IR (cm⁻¹): 3418 (NH₂); 2956 (CH₂); 1656 (C=O α,β-insat); 1582 (C=C Ar); 1510 (C=N); 1374 (NR₃); 1211, 1031 (C-O-C); 765 (Cl).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): H₁₃ 0.95 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1.06 (s, CH₃, 3H); H₈ 2.30 y 2.42 (sistema AB, CH₂, 2H, J=15.7); H_{6,17} 2.56-2.67 (m, CH₂,NH₂, 6H,); H_{NH2} 2.99-3.13 (m, NH₂, 1H); H₁₈ 3.27-3.40 (m, CH₂, 2H); H₁₀ 5,18 (s, CH, 1H); H_{3',5'} 7,15-7.33 (m, Ar, 3H); H_{6'} 7.65-7.74 (m, Ar, 1H); H₂ 8.18 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): C₁₃ 27,96 (CH₃); C₁₄ 28,38 (CH₃); C₇ 30,61 (C); C₁₀ 32,23 (CH); C₈ 40,89 (CH₂); C₁₇ 44,60 (CH₂); C₆ 49,92 (CH₂); C₁₈ 54,11 (CH₂); C₁₂ 95,81 (C=C); C₁₆ 113,91 (C=C); C_{4',5'} 123,64 (Ar); C_{3'} 128,17 (Ar); C_{6'} 130,44 (Ar); C_{2'} 133,28 (Ar-Cl); C_{1'} 136,75 (Ar_{ipso}); C₂ 150,10 (C-H); C₁₁ 157,37 (C=C); C₄ 161,58 (C-N); C₁₅ 163,75 (C=C); C₅ 196,22 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 399 [M]⁺



COMPUESTO 18

C₂₂H₂₆N₄O₂

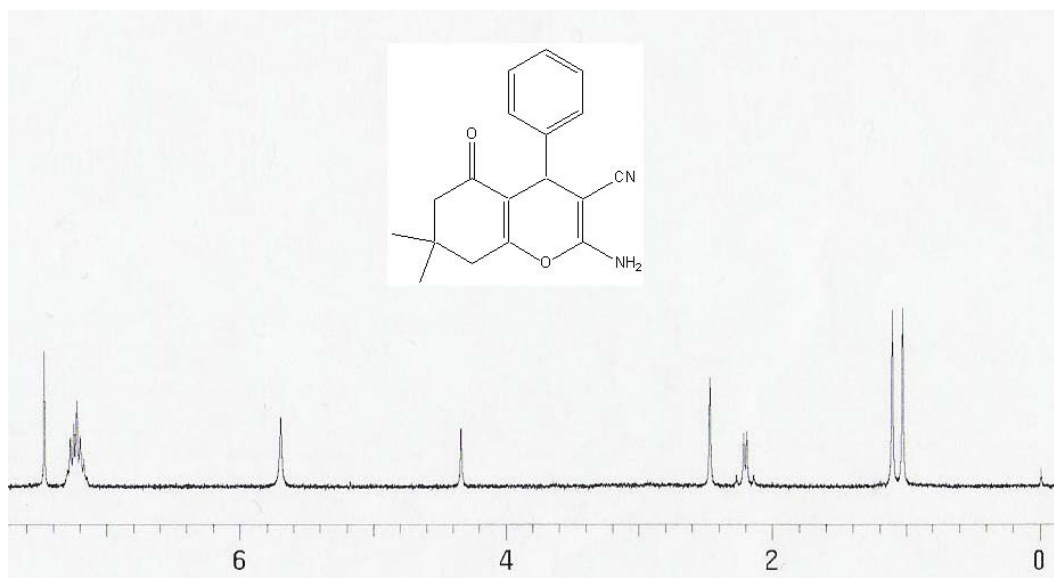
IR (cm⁻¹): 3363, 3025 (NH₂); 2955,2824, (CH₃/CH₂); 1653 (C=O α,β-insat); 1579 (C=C Ar); 1511 (C=N); 1348 (NR₃); 1318 (C-O-C); 1144 (CH₃_{gem}); 1242, 1028 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): H₁₃ 1,10 (s, CH₃, 3H); H₁₄ 1,25 (s, CH₃, 3H); H_{NH} 2,02 (s, NH₂, 2H); H₈ 2.19 (d, CH₂, 2H, J=3,6); H₆ 2,88 (s, CH₂, 2H); H_{NH} 2,93 (s, NH, 1H); H₁₇ 2,98-3,03 (dd, CH₂, 2H, J=6,6, J=3,3); H₇ 3,20-3,27 (m, CH₂, 2H); H₁₈ 4,02-4,05 (m, CH₂, 2H); H₁₀ 5,27 (s, CH₂, 1H); H_{3',5'} 6,87-6,89 (m, Ar, 2H); H_{2',6'} 7,18-7,20 (m, Ar, 2H); H₂ 8,24 (s, CH, 1H).

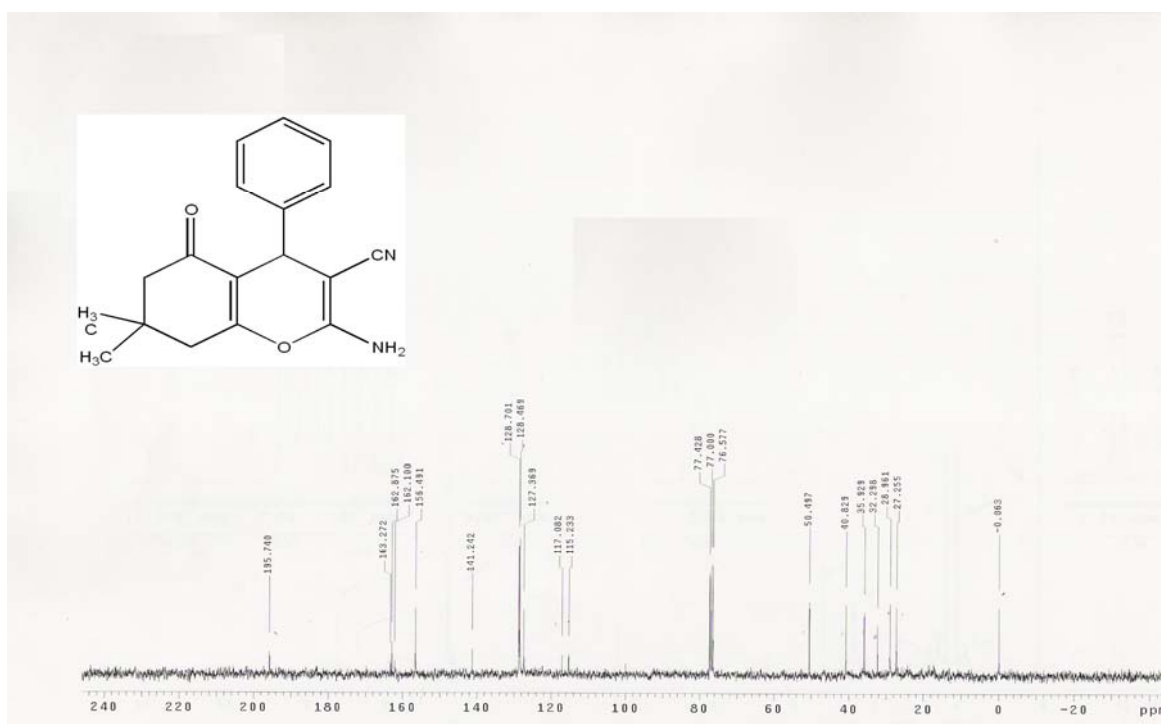
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): C₁₃ 27,97 (CH₃); C₁₄ 28,63 (CH₃); C₇ 29,08 (C); C₁₀ 29,64 (CH); C₁₇ 39,61 (CH₂); C₈ 40,91 (CH₂); C_{7'} 43,65 (CH₂); C₆ 50,82 (CH₂) ; C₁₈ 54,65 (CH₂); C₁₂ 97,05 (C=C); C₁₆ 113,23 (C=C); C_{4'} 126,78 (Ar); C_{3',5'} 128,22 (Ar); C_{2',6'} 129,41 (Ar); C_{1'} 137,81 (Ar_{ipso}); C₂ 156,31 (C-H); C₁₁ 161,44 (C=C); C₄ 162,08 (C-N); C₁₅ 162,08 (C=C); C₅ 196,38 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 379 [M]⁺

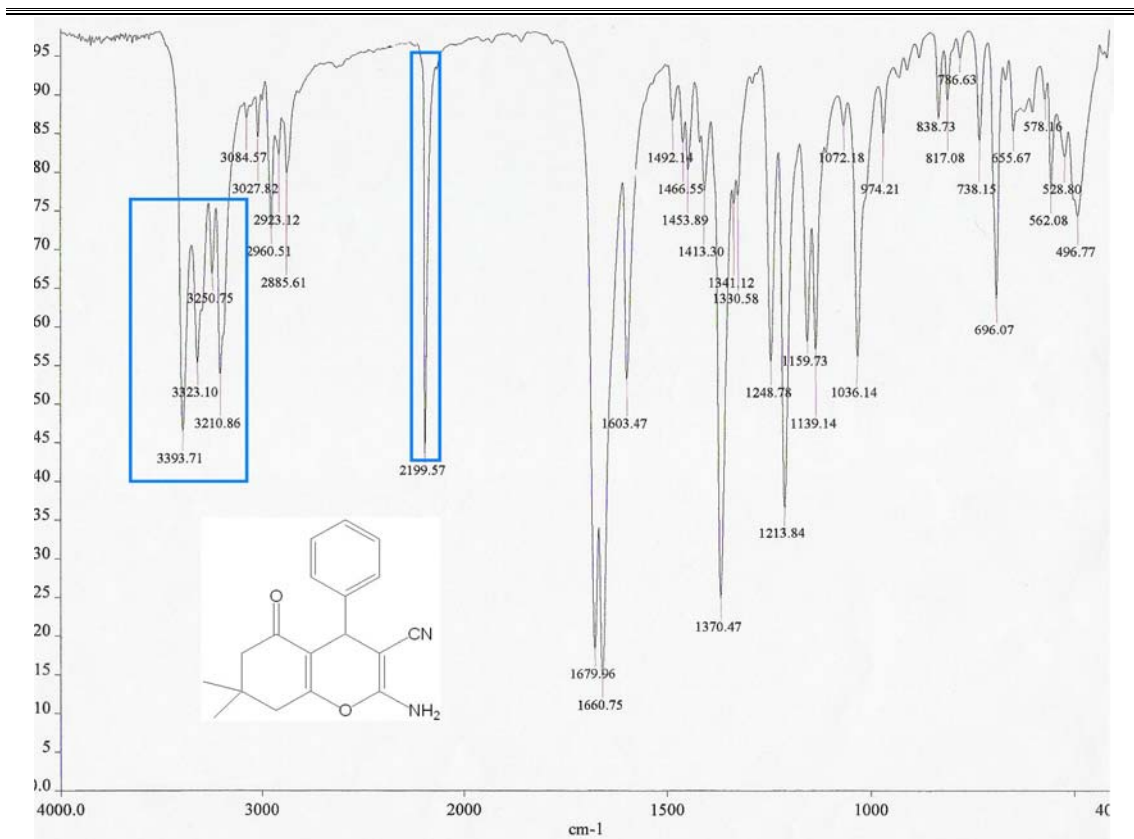
Anexo A.2



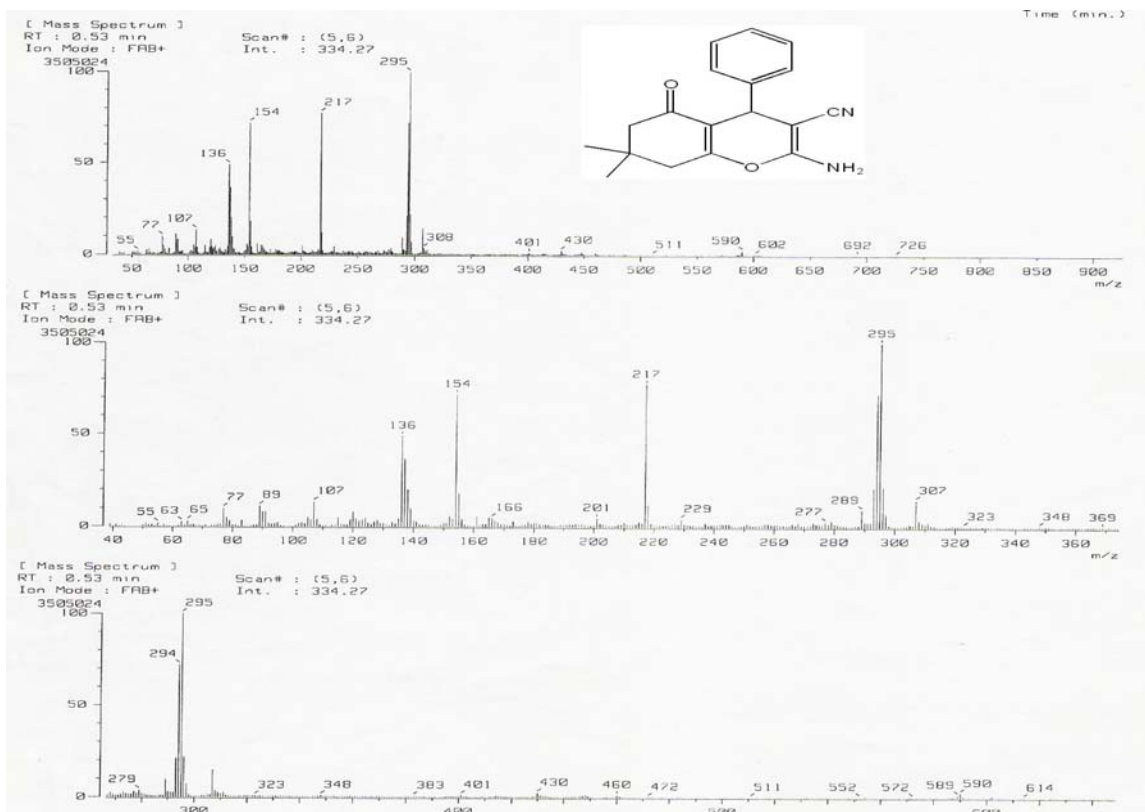
Espectro 1. RMN ^1H del compuesto 1.



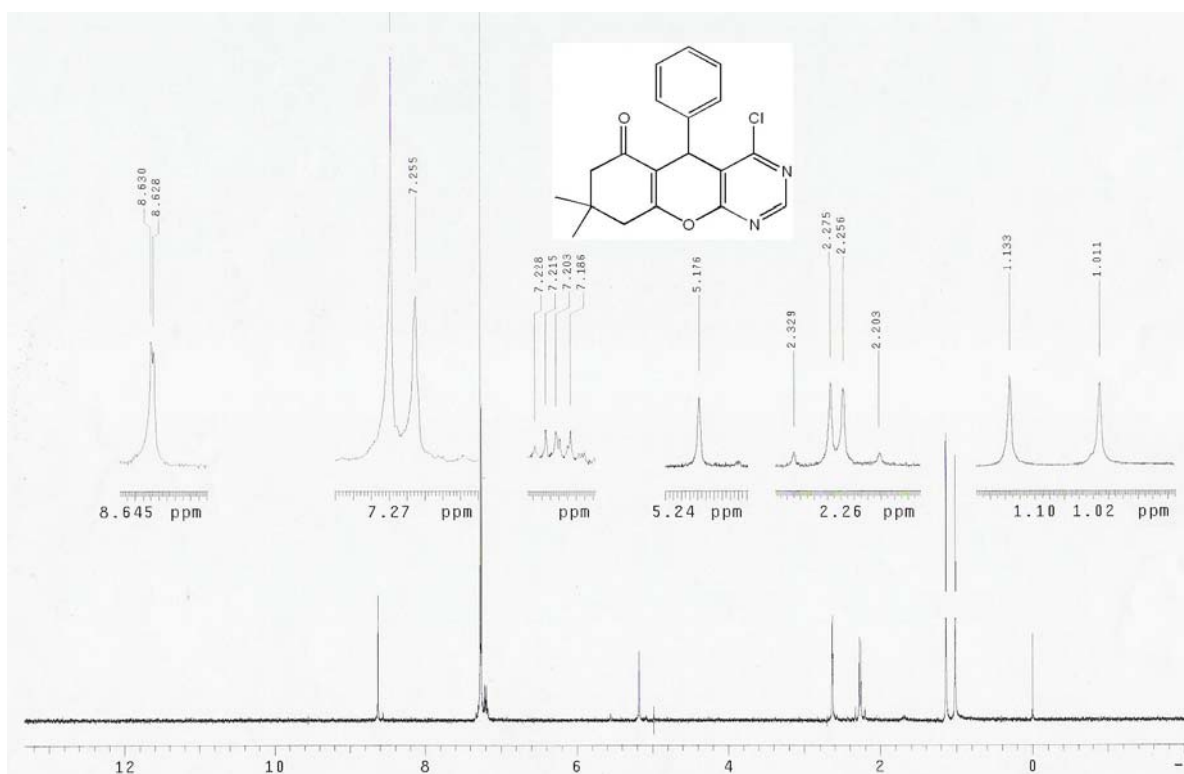
Espectro 2. RMN ^{13}C del compuesto 1.



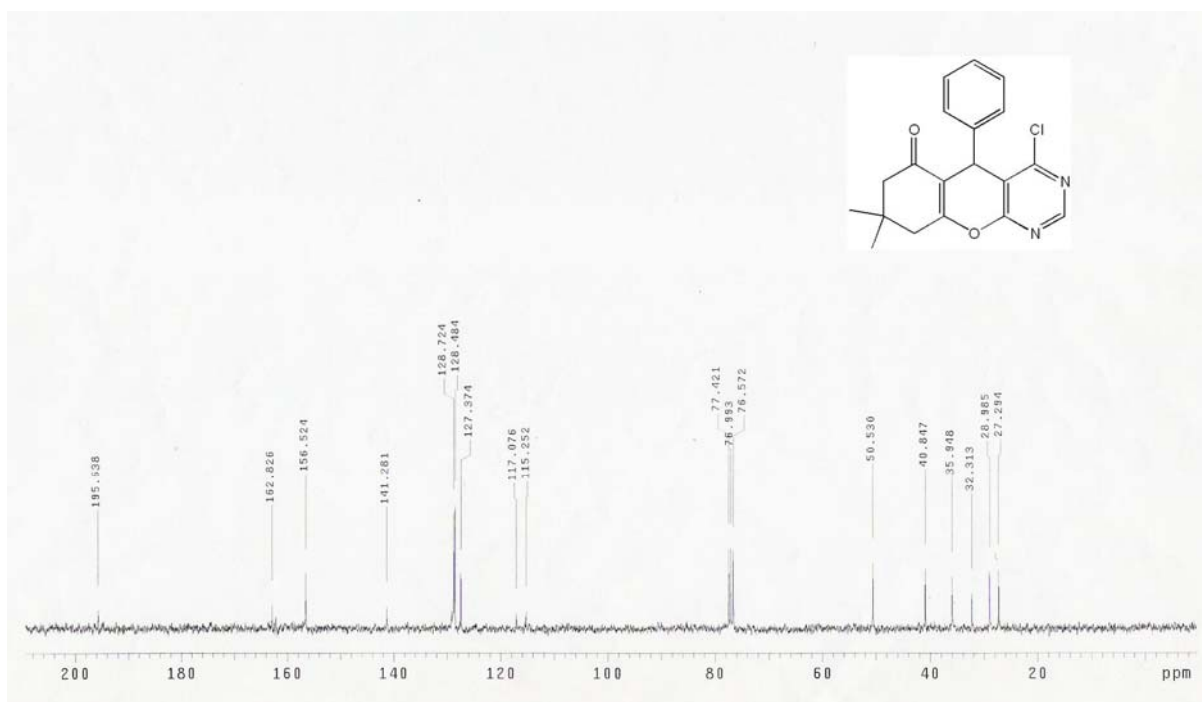
Espectro 3. IR del compuesto 1.



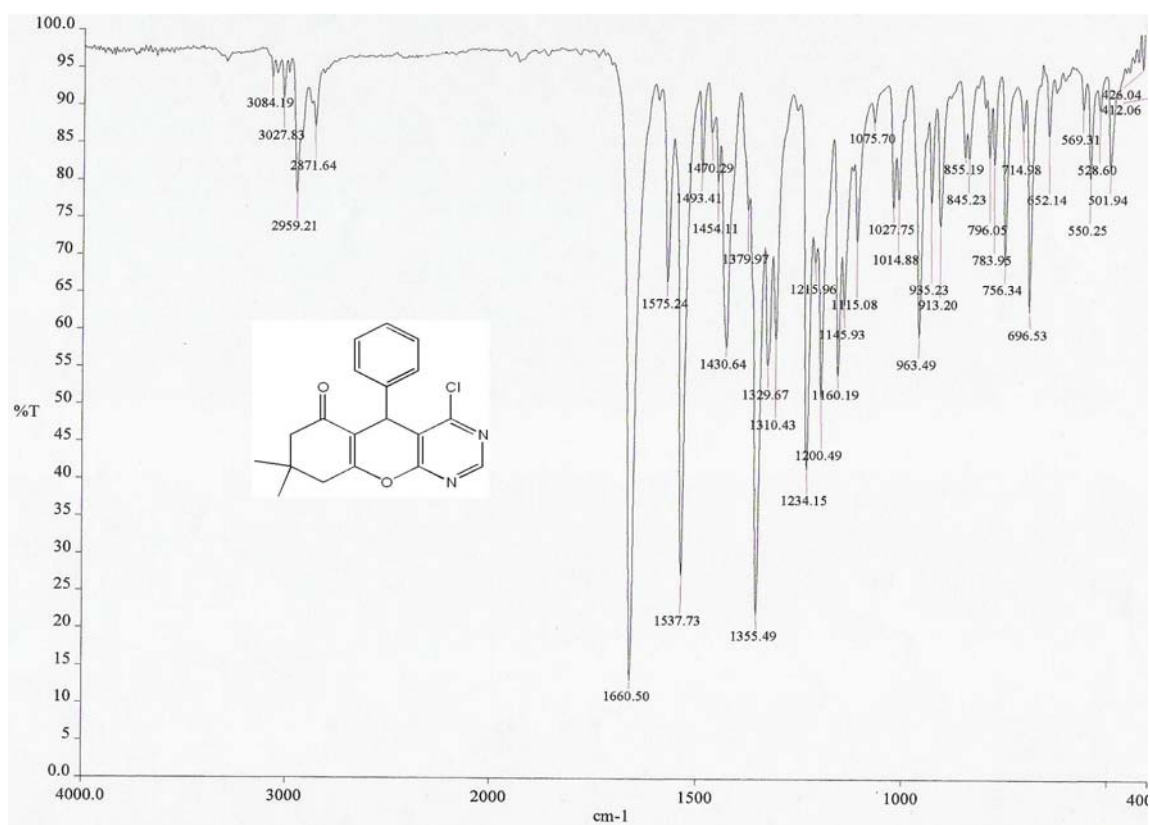
Espectro 4. Espectrometría de masas del compuesto 1.



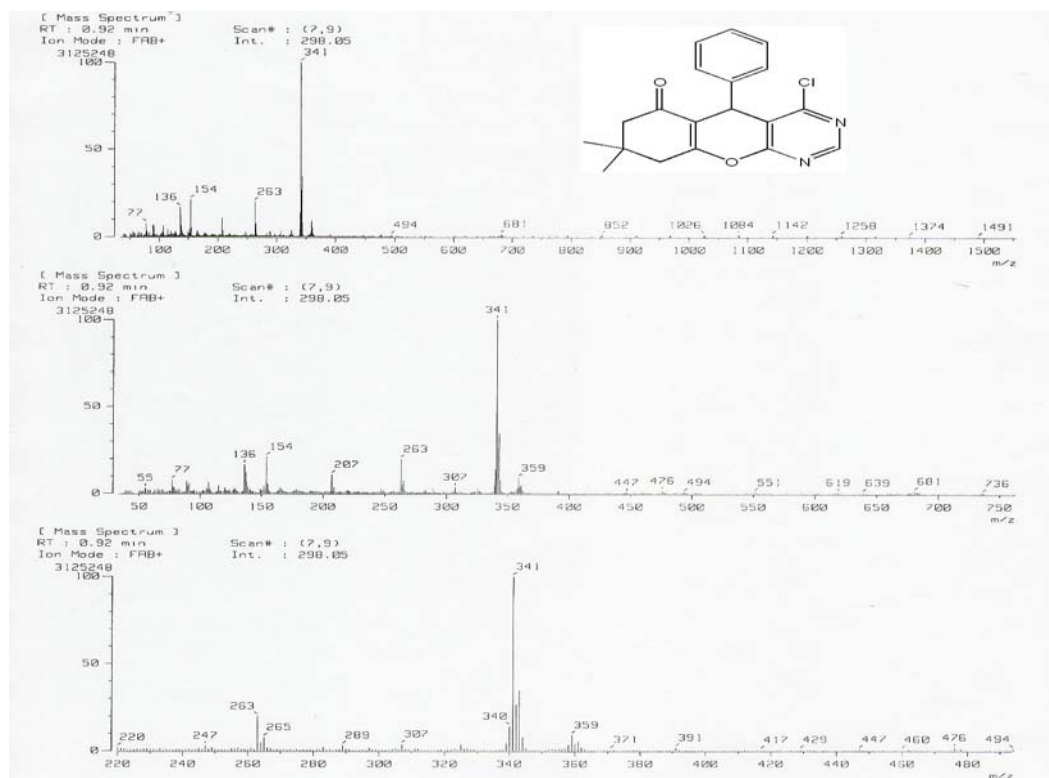
Espectro 5. RMN ^1H del compuesto del compuesto 6.



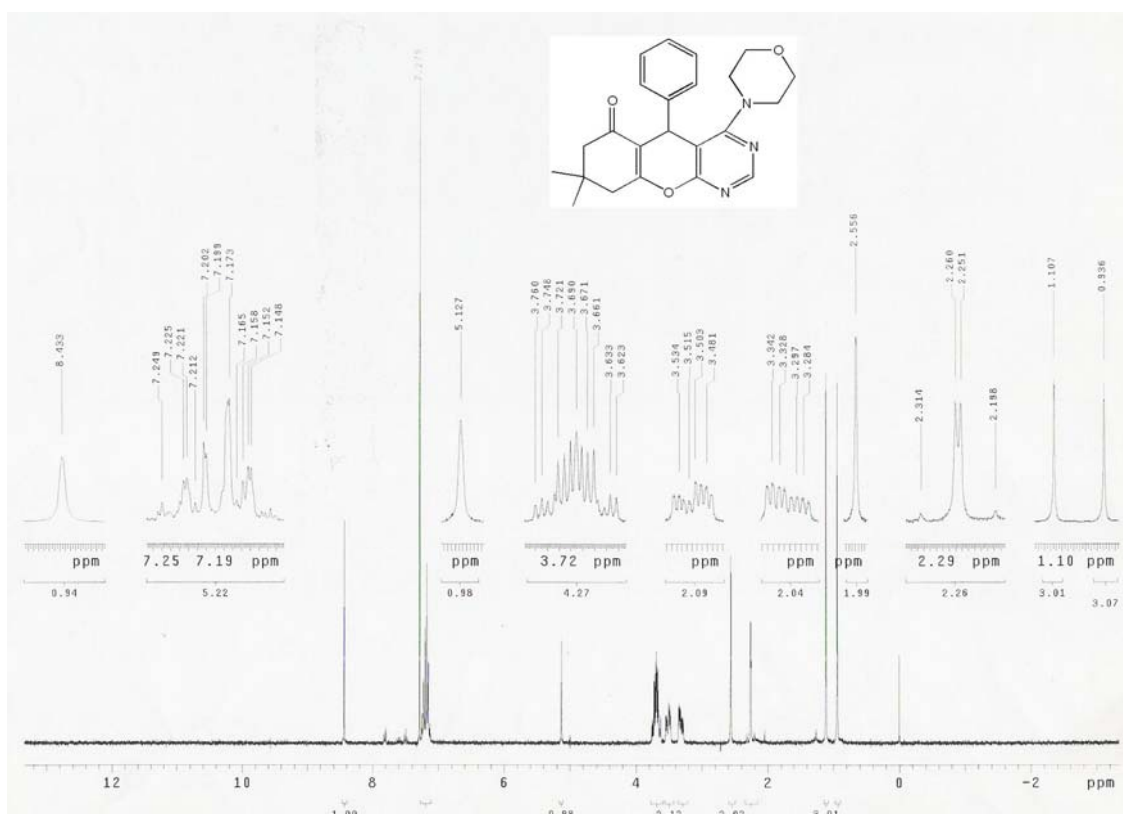
Espectro 6. RMN ^{13}C del compuesto 6.



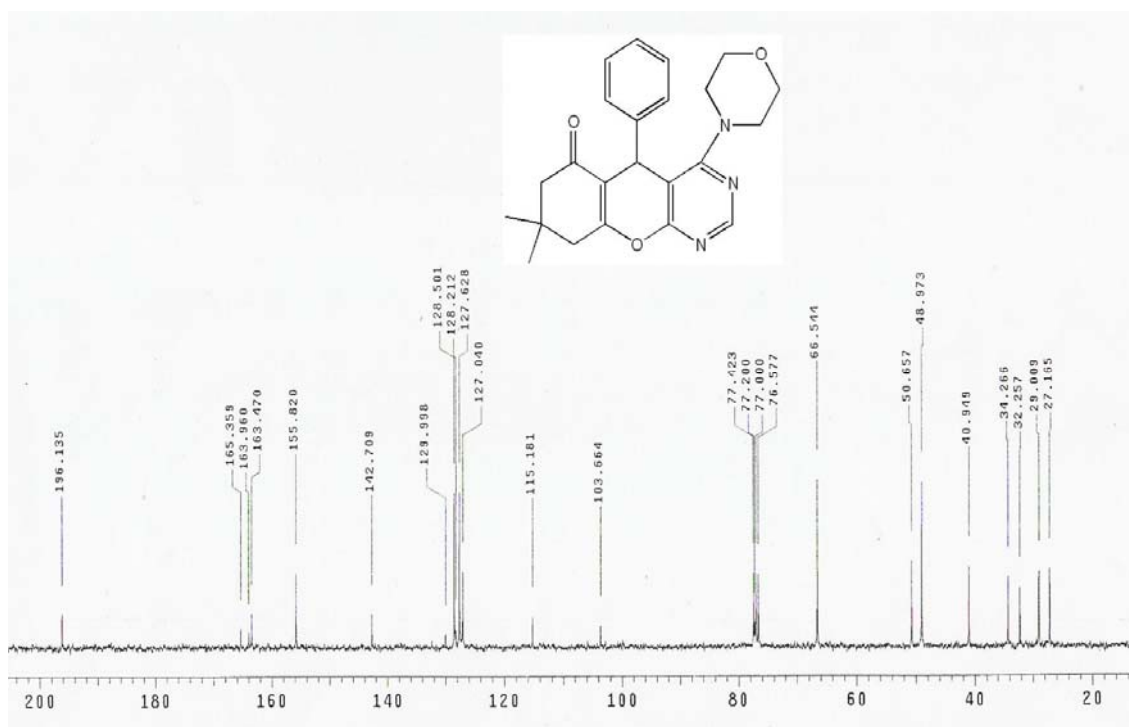
Espectro 7. IR del compuesto 6.



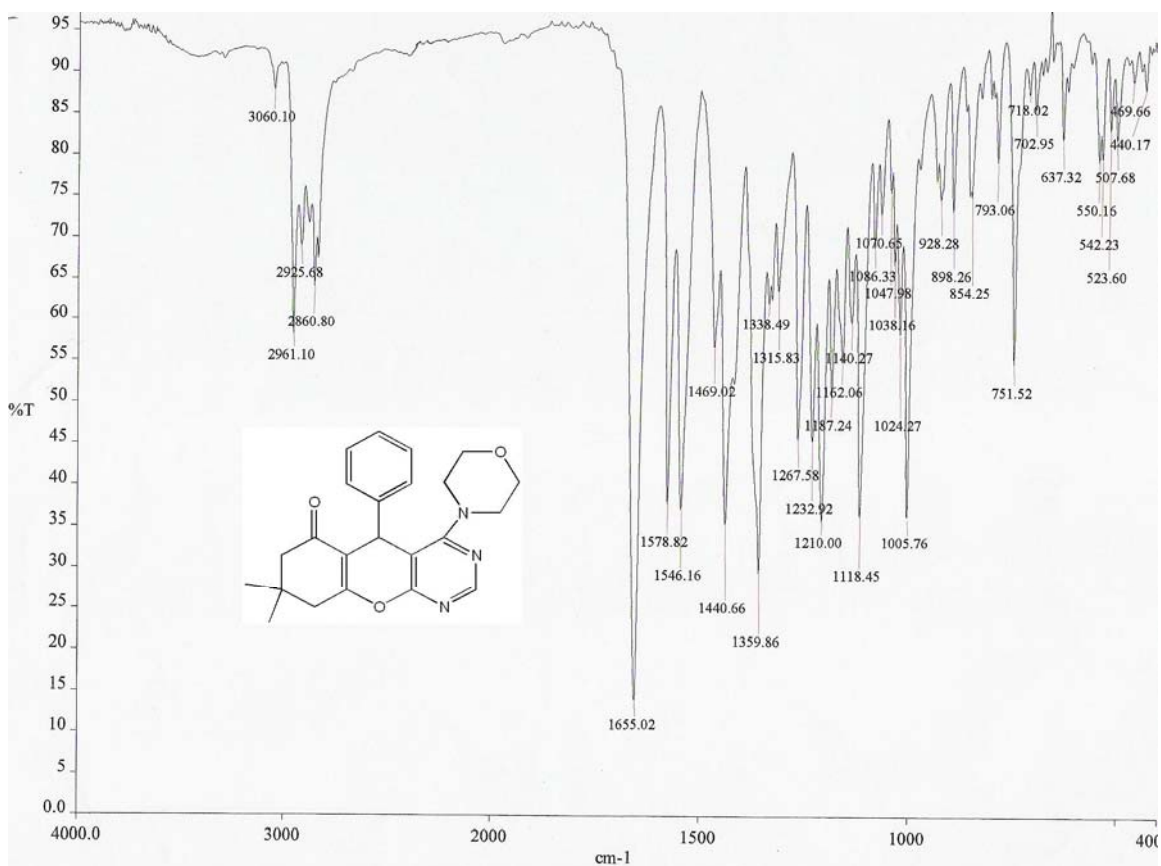
Espectro 8. Espectrometría de masas del compuesto 6.



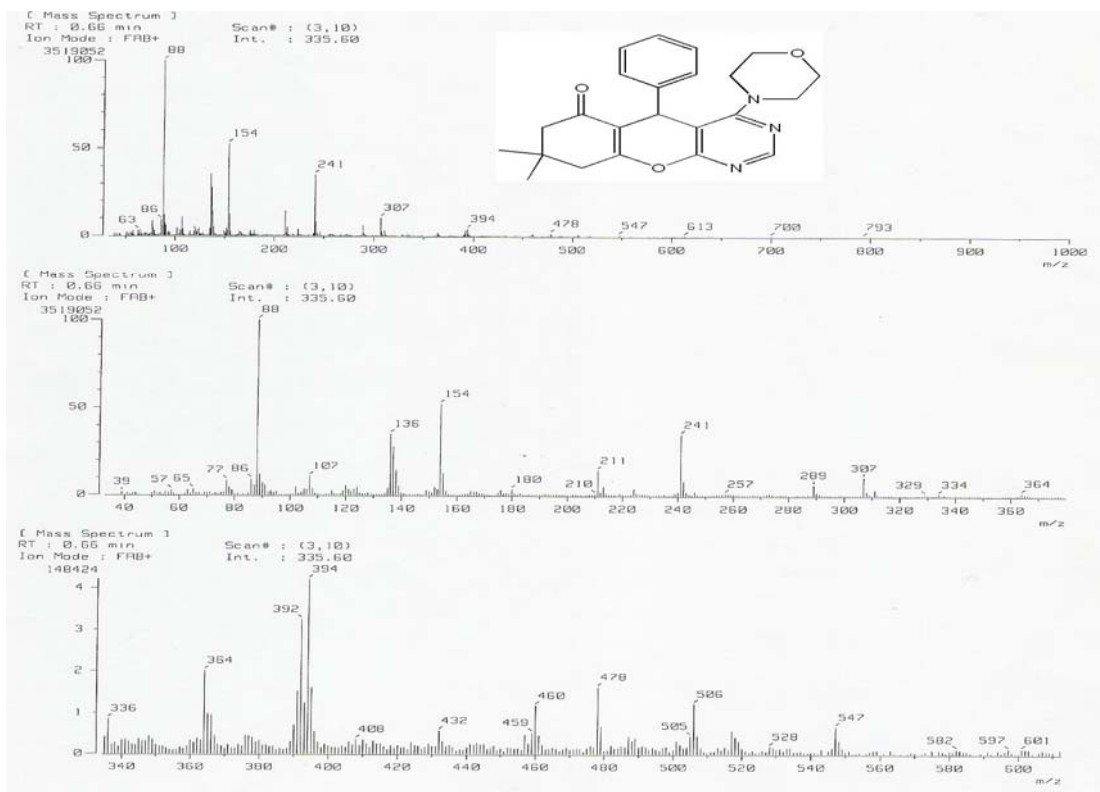
Espectro 9. RMN ^1H del compuesto del compuesto 13.



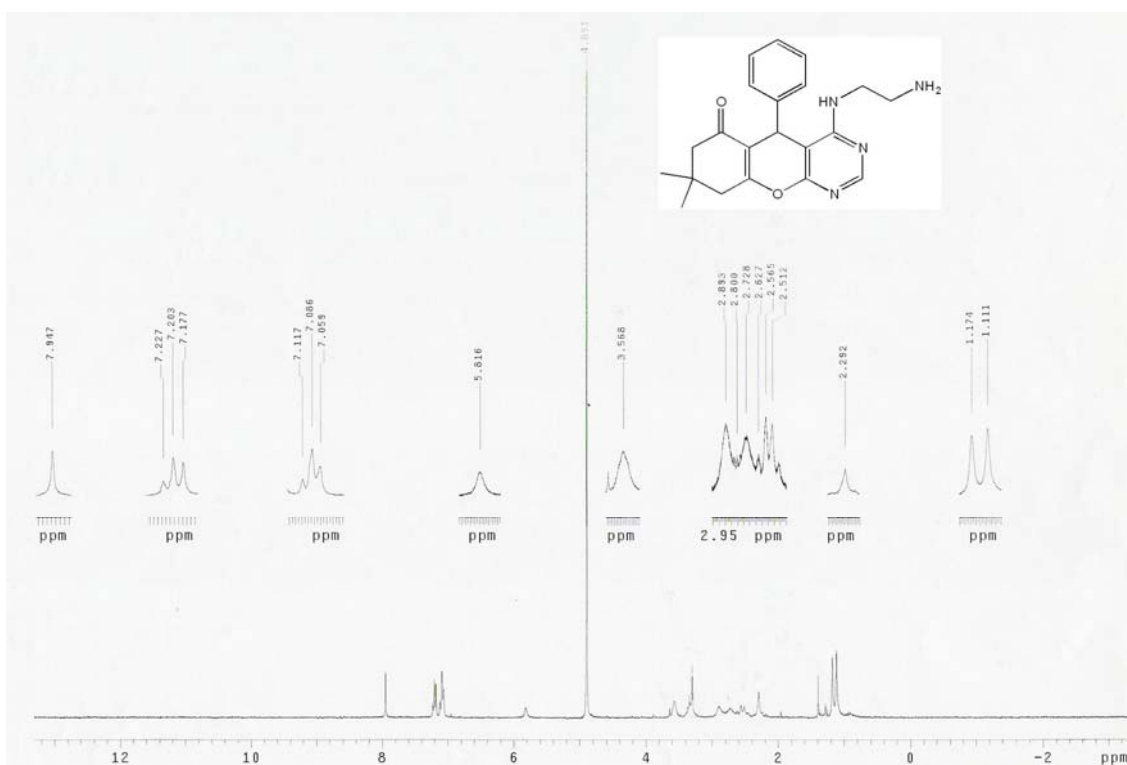
Espectro 10. RMN ^{13}C del compuesto 13.



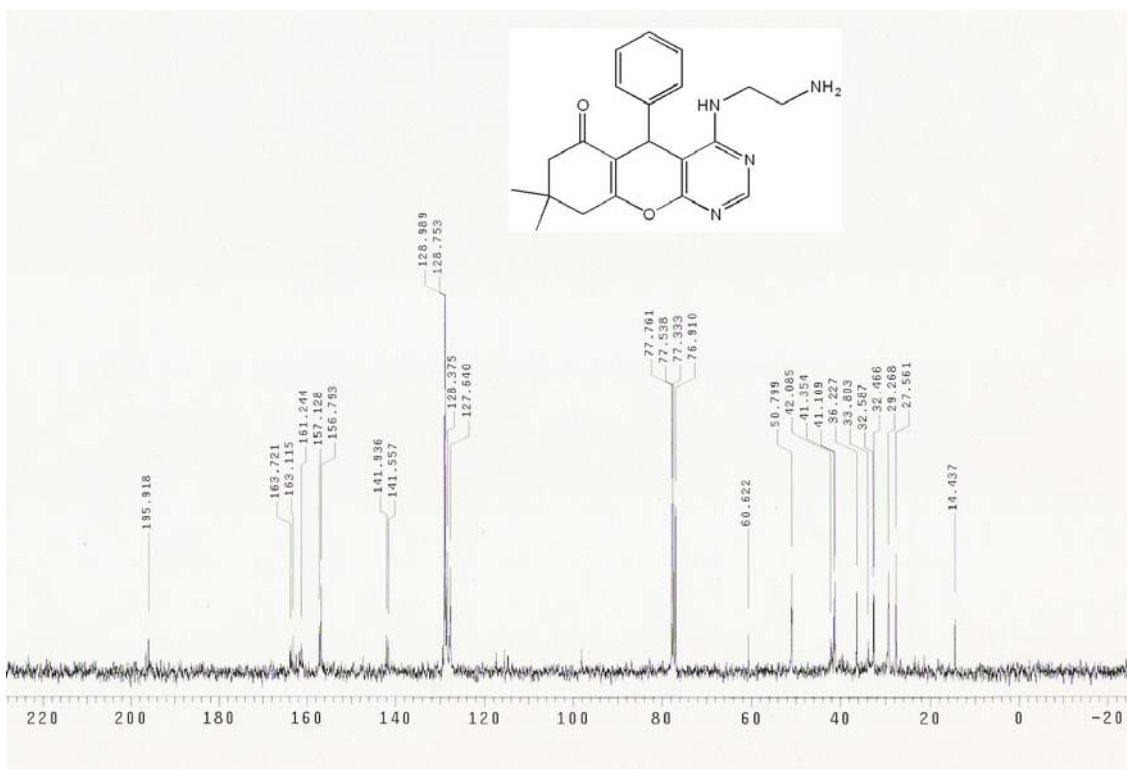
Espectro 11. IR del compuesto 13.



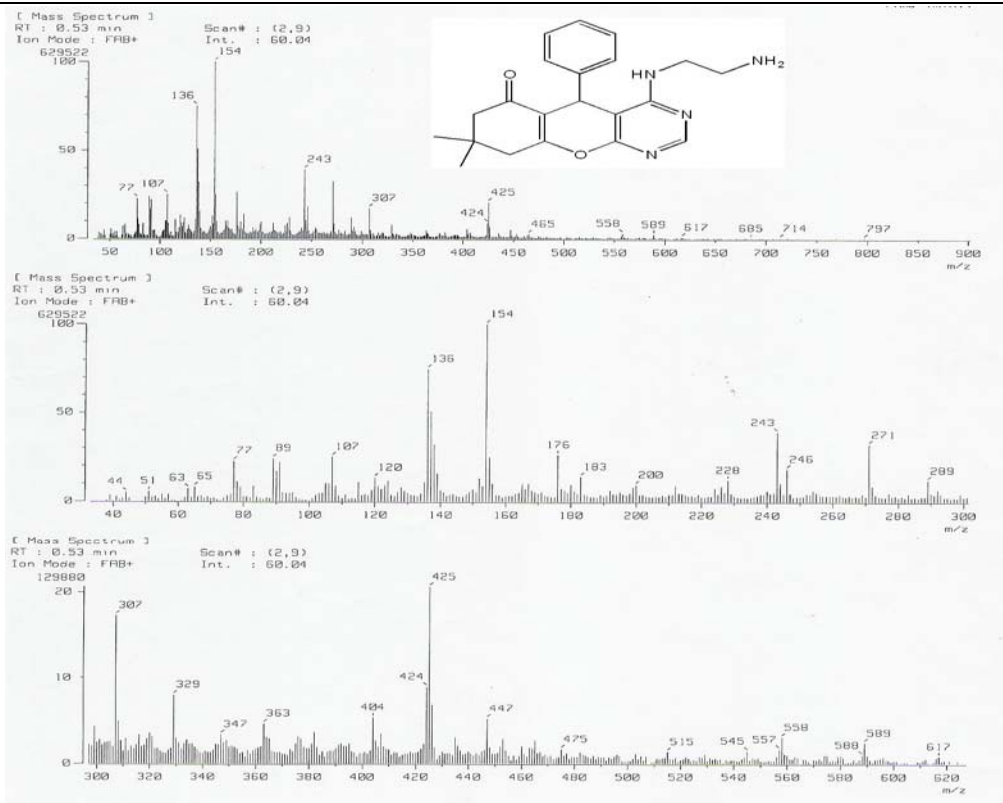
Espectro 12. Espectrometría de masas del compuesto 13.



Espectro 13. RMN ^1H del compuesto del compuesto 18.



Espectro 14. RMN ^{13}C del compuesto 18.



Espectro 15. Espectrometría de masas del compuesto 18.

Referencias

- ¹ Sherman, W. R.; Taylor, E. C. *Org. Synth. Coll. Vol. IV*. **1963**, 247.
- ² Foster, H. M.; Zinder, H. R. *Org. Synth., Coll. Vol. IV*. **1963**, 638.
- ³ Kenner, G. et. al. *J. Chem. Soc.* **1943**, 338.
- ⁴ Burgess, D. M. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 97.
- ⁵ Van Allan, J. A. *Org. Synth. Coll. Vol. IV*. **1963**, 245.
- ⁶ Boger, D. L.; Schumacher, J.; M. D.; Patel, M.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2673.
- ⁷ Hronowski, L. J. J.; Szarek, W. A. *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 2787.
- ⁸ Cocco, M. T.; Congiu, C.; Lilliu, V.; Onnis, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 366–372.
- ⁹ Herrera, A. Martínez-Álvarez, R.; Chioua, M.; Chioua, R.; Sánchez, A. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 10053–10058.
- ¹⁰ Rao, J. R.; Schinazi, R. F.; Chua, C. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 839–846.
- ¹¹ Varaprasad, C. V. N. S.; Ramasamy, K. S.; Girardet, J. L.; Gunic, E.; Lai, V.; Zhong, W.; An, H.; Hong, Z. *Bioorg. Chem.* In press.
- ¹² Desai, B.; Sureja, D.; Naliapara, Y.; Shaha, A.; Saxenab, A. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1993–1998.
- ¹³ Kumar, A.; Sinhab, S.; Chauhana, P. M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 667–669.
- ¹⁴ Naveen, C.; Susmita, P.; Ramesh; Suryawanshi, S. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 779-785.
- ¹⁵ Verron, J.; Malherbe, P.; Prinssen, E.; Thomas, A.W.; Nock, N.; Masciadri, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 377–380.
- ¹⁶ Bruno, O.; Brullo, C.; Schenone, S.; Ranise, A.; Bondavalli, F.; Barocelli, E.; Tognolini, M.; Magnanini, F.; Ballabeni, V. *Tetrahedron*. **2006**, 23, 456-458.
- ¹⁷ Sun, C.; Zhang, X.; Huang, H.; Zhou, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8574–8581.
- ¹⁸ Baraldi, P. G.; Pavani, M. G.; Nuñez, M. C.; Brigidi, P.; Vitali, B.; Gambaric, R.; Romagnoli, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 449–456.
- ¹⁹ Li, X.; Miltschitzky, S.; Grauer, A.; Michlov, V.; König, B. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 12191–12196
- ²⁰ Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.
- ²¹ Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Liu, D. R.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1524.
- ²² Tramontini, M., *Synt.*, **1973**, 7137.
- ²³ Jonson, W. S. *Ang. Chem. Ed. Int. Eng.* **1976**, 88, 33.
- ²⁴ Fish, P. V.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2324.
- ²⁷ Beifuss, U.; Ledderhouse, S. *Synlett.* **1995**, 938.
- ²⁸ Koert, U. *Synthesis.* **1995**, 115.
- ²⁹ Ihara, M.; Makita, K.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6008.
- ³⁰ Attanasi, O. A.; Ballini, R.; De Crescentini, L.; Filippone, P.; Mantellini, F. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9653-9657.
- ³¹ Arcadi, A.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F.; Rossi, E. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 443-446.
- ³² Westerwelle, U.; Keuper, R.; Risch, N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2263.
- ³³ Takashi, T.; Katouda, W.; Sakamoto, Y.; Tomida, S.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2273.
- ³⁴ Hitchcock, S. A.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4843.

- ³⁵ Fesserner, W-D.; Sedelmeier, G.; Spurr, P. R.; Rihs, G.; Prinzbach, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4626-4628.
- ³⁶ Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *J. Org. Chem.* **1994**, 116, 5672.
- ³⁷ Ikeda, S.-I. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 511-519.
- ³⁸ Meijere, A.; Zezschwitz, P.; Bräse, S. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 413-422.
- ³⁹ Müller, G. H.; Lang, A.; Seithel, D. R.; Waldmann, H. *J. Chem. Eur.* **1998**, 12, 2513-2522.
- ⁴⁰ Shu-Jiang, T.; Yuan, G.; Cheng, G.; Daqing, S.; Zaisheng, L. *Synthetic Comm.* **2002**, 32, 2137-2141.
- ⁴¹ Gao, Y.; Tu, S.; Li, T.; Zhang, X.; Zhu, S.; Fang, F.; Shi, D. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1295-1299.
- ⁴² Taylor, E. C.; Mc Killop, A. "The chemistry of cyclic enamionitriles and α -anamionitriles". Interscience. USA. 1970.
- ⁴³ Kemp, D. S.; Carter, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4641.
- ⁴⁴ Satoh, T.; Ota, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2977.
- ⁴⁵ Mohamed, A. Z.; Abd Alha, M.; Aldel-Aziz, H. *J. Chem. Res.* **2000**, 5, 13-16.
- ⁴⁶ Junek, H.; Schmidt, H. W. *Lieb. Ann. Chem.* **1979**, 12, 2005.
- ⁴⁷ Shoji, N.; Kondo, Y.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 21, 4013.
- ⁴⁸ El Assiery, S. A.; Sayed, G. H.; Fouda, A. *Acta Pharm.* **2004**, 54, 143-150.
- ⁴⁹ Tu, S.; Gao, Y.; Shi, D.; Guo, C.; Lu, Z. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2137-2140.
- ⁵⁰ Wang, X. S.; Shi, D. Q.; Tu, S. J.; Wei, X. Y.; Zong, Z. M. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1921-1927.
- ⁵¹ Hassanien, A.; Zahran, M. A.; El-Gaby, M. S. A.; Ghorab, M. M. *J. Ind. Chem. Soc.* **1999**, 76, 350-354.
- ⁵² El-Agrody, A. M. *et. al. J. Chem. Res.* **2000**, 1, 26-27.
- ⁵³ Al-Haiza, M. A.; Mostafa, M. S.; El-Kady, M. Y. *Molecules.* **2003**, 8, 275-286.
- ⁵⁴ Al-Thebeiti. *Afinidad.* **2000**, 57, 365 – 370.
- ⁵⁵ Al-Thebeiti. *Heterocycles.* **2000**, 53, 621.
- ⁵⁶ Borah, H. N.; Deb, M. L.; Boruah, R. C.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3391-3393.
- ⁵⁷ Kanth, S. R.; Reddy, G. V.; Maitraie, D.; Narsaiah, B.; Rao, P. S.; Kumar, K. R.; Sridhar B. *J. Fluor. Chem.* **2006**, 127, 1211–1221.
- ⁵⁸ Hafidh, A.; Lacar, B. *J. Soc. Alger. Chim.* **2002**, 12, 89-97.
- ⁵⁹ Mustazza, C.; Del Giudice, M. R.; Borioni, A.; Gatta, F. *Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 1119-1123.
- ⁶⁰ Devi, I.; Borah, H. H.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2405-2408.
- ⁶¹ Devi, I.; Kumar, B. S. D.; Bhuya, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8307-8310.
- ⁶² El Ashry, E.S.; Kassem, A. A. *Arkc.* **2006**, IX, 1-16.
- ⁶³ Prajapati, D. P.; Gohain, M.; Thakur, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3537–3540.
- ⁶⁴ Shivarama, B.; Mahalinga, M.; Karthikeyan, M. S.; Akberali, P. M.; Shetty, N. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2040–2047.
- ⁶⁵ Grivsky, E. M.; Lee, S.; Rigel, C. W.; Duch, D. S.; Nicol, C. A. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 327-329.