



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

**Síntesis de nuevos sistemas heterocíclicos
de 2-Cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas,
vía una reacción multicomponente**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Q U Í M I C A

P R E S E N T A:

Ma. Asunción Pastén Loredo

ASESOR: M.C. HULME RÍOS GUERRA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

	Página
Resumen	<i>i</i>
Productos sintetizados	<i>iii</i>
Glosario	<i>v</i>
Capítulo 1: Introducción	1
Capítulo 2: Antecedentes	
2.1. Reacciones multicomponentes	6
2.2. Reacciones de ciclación multicomponentes	11
2.2.1 Reacciones de síntesis de anillos de seis miembros mediante el acoplamiento de cuatro componentes	
2.2.1.1. Reacciones de acoplamiento multicomponente tipo A+B+B+B	12
2.2.1.2. Reacciones de acoplamiento multicomponente tipo A+B+B+C	14
2.2.1.3. Reacciones de acoplamiento multicomponente tipo A+B+C+C	15
2.2.1.4. Reacciones de acoplamiento multicomponente tipo A+B+C+D	20
2.3. Métodos para la obtención de sistemas anulares de seis miembros	
2.3.1. Métodos de síntesis de dihidropirimidinas (DHPMs)	22
2.3.1.1 Síntesis de Biginelli	22
2.3.1.2 Síntesis de Atwal	25
2.3.1.3. Síntesis de Shutalev	27

2.3.2. Métodos de síntesis de 2-Aminodihidropirimidinas (ADHPMs)	
2.3.2.1. Síntesis de Milcent	28
2.3.2.2. Síntesis de Kappe	30
2.3.2.3. Síntesis de Hidetsura	30
2.3.3. Métodos de síntesis de 2-Cianoiminodihidropirimidinas (CIDHPMs) y análogos acíclicos	
2.3.3.1 Síntesis Shutalev	31
2.3.3.2. Síntesis de 2-Cianoiminopirimidinas acíclicas	33
2.4. Reactividad del grupo cianamida	34
2.5. Compuestos de importancia biológica, estructuralmente análogos a las DHPMs y las CIDHPMs	39

Capítulo 3. Bases del proyecto

3.1. Planteamiento del problema	44
3.2. Hipótesis	47
3.3. Objetivos	49

Capítulo 4: Síntesis de 4-aril-2-cianoimino-3,4-dihidro-1H- pirimidina-5- carboxilato de etilo

4.1. Síntesis Química	
4.1.1. Análisis retrosintético del sistema cíclico de 2-Cianoimino-3,4- dihidro- 1H-pirimidinas	51
4.1.2. Síntesis de 2-Cianoimino-3,4-dihidro-1H-pirimidinas	56

4.1.3. Caracterización estructural de las 2-Cianoimino-3,4-dihidro-1 <i>H</i> - pirimidinas	63
4.2. Conclusiones	82
 Capítulo 5: Sección experimental	
 5.1. Química	
5.1.1. Procedimientos generales	86
5.1.2. Síntesis de 4-aril-2-cianoimino-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirimidina-5- carboxilato de etilo: método general de síntesis	87
5.1.2.1. Síntesis de 2-Cianoimino-4-fenil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirimidina-5- carboxilato de etilo (72a):	88
5.1.2.2. Síntesis de 2-Cianoimino-4-piperonil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> - pirimidina-5-carboxilato de etilo (72b)	89
5.1.2.3. Síntesis 2-Cianoimino-4-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> - pirimidina-5-carboxilato de etilo (72c)	90
5.1.2.4. Síntesis de 2-Cianoimino-4-(4-piridinil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> - pirimidina-5-carboxilato de etilo (72d)	91
5.1.2.5. Síntesis 2-Cianoimino-4-(2-tienil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirimidina- 5-carboxilato de etilo (72e)	92
5.1.2.6. Síntesis de 2-Cianoimino-4-(2-furanil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> - pirimidina-5-carboxilato de etilo (72f)	93
5.1.2.7. Síntesis de 2-Cianoimino-4-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> - pirimidina-5-carboxilato de etilo (72g)	94

5.1.2.8. Síntesis de 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirimidina-5-carboxilato de etilo (72h)	95
5.1.2.9. Síntesis de 2-Cianoimino-4-[4-(2-cianoimino-6-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirimidin-4-il)fenil]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirimidina-5-carboxilato de etilo (73a)	96
5.1.2.10. Síntesis de 2-Cianoimino-4-[3-(2-cianoimino-6-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirimidin-4-il)fenil]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirimidina-5-carboxilato de etilo (73b)	97
5.1.2.11. Síntesis del [5-Oxo-4-fenil-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1 <i>H</i>)-iliden]cianamida (74a)	98
5.1.2.12 Síntesis del [4-(4-nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1 <i>H</i>)-iliden]cianamida (74b)	99
5.1.2.13 Síntesis del [4-(2-Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1 <i>H</i>)-iliden]cianamida (74c)	100

Anexo de espectros (RMN, IR, MS)

- 2-Cianoimino-4-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (Espectro 1-5)
- 2-Cianoimino-4-(piperonil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (Espectro 6-10)
- 2-Cianoimino-4-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (Espectro 11-15)

- 2-Cianoimino-4-(4-piridinil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (Espectro 16-20)
- 2-Cianoimino-4-(2-tienil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (Espectro 21-25)
- 2-Cianoimino-4-(2-furanil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (Espectro 26-30)
- 2-Cianoimino-4-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (Espectro 31-35)
- 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (Espectro 46-50)
- 2-Cianoimino-4-[4-(2-cianoimino-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-4-il) fenil]-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (Espectro 61-65)
- 2-Cianoimino-4-[3-(2-cianoimino-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-4-il)fenil]-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo.(Espectro 66-70)
- [5-Oxo-4-fenil- 3,4,5,6,7,8- hexahidroquinazolin-2- (1*H*) -iliden] cianamida (Espectro 71-75)
- [4-(4-Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8- hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida (Espectro 76-80)
- [4-(2-Nitrofenil)-5-oxo-3, 4, 5, 6, 7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida (Espectro 81-86)

Dedico este esfuerzo:

A mis padres:

por su ejemplo y sacrificio que me llevaron
siempre por el camino correcto.

A mis hermanos:

por todos estos años de compañía
y felicidad.

A mis sobrinos:

por darle esa magia a mi vida.

Agradecimientos.

A mis amigas (os):

Edith y fam, Anni y fam., Antonio, Karen y fam., Víctor, Denisse, Richard, Marci, Gil, Gustavo, Israel, Leonel, José Alfredo, Delfino, Fernando, Rodolfo, Teresa, Pablo, Paul, Mario, Juan, Keb, Bernardo, Javier, Rodrigo, César, Yolanda, Joel, Lina, Karla, Iván, David, Claudio, Adán, Alex, José Luis, Verónica, Susanita, Juanita, Selene, Julio, J. Manuel, Oscar, Josefina, José, Violeta, Ensueño, Thomás, Lizbeth, Benjamín, Darío, Iván, Ara, Loyola, Lule, Juanito y fam., Luci y fam., Santiago, Sofía, Nicté y fam, Bruno, Alejandra, Diego, Emiliano. Ricardo. Wendy. Rigoberto. Miriam. Luz. Judith. Elizabeth

Gracias:

A Edith por ser mi amiga, por todos los momentos y las conversaciones que hemos tenido, por brindarme tu amistad incondicional y por tener ese gran corazón, nunca cambies.

A Anni V. por ser tan alegre y buena amiga.

A Karen P. por compartir ideales, momentos divertidos y de gran amistad.



A Mateo P. por enseñarme a caminar con determinación y alegría, por escucharme y creer en mi.

A Lucía P. por tu apoyo y calidad humana.

A Cris P. por compartir momentos felices.

A Víctor. D. que a pesar de todos estos años de conocernos sigas siendo mi amigo y por conservar esa sencillez que te hace tan especial.

A Richard B. que siempre tuviste un carácter especial y alegre.

A Antonio O. por tu amistad sin condiciones y el apoyo que siempre tuve de ti como un buen amigo.

A Leo por tu alegría, amistad, e inteligencia.

A todos por abrirme las puertas de su casa y de su corazón.

A mi asesor:

M.C. Hulme Ríos Guerra por su valiosa guía, por caminar a mi lado y brindarme su apoyo, dedicación y paciencia.

A mis sinodales:

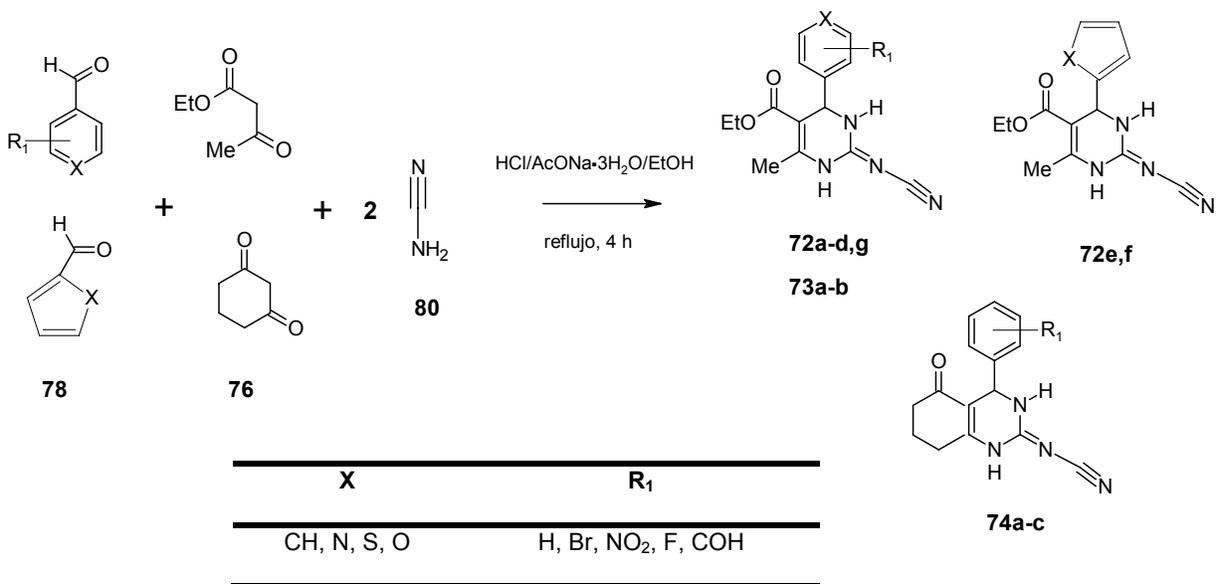
por sus valiosos consejos.

A mis Profesores y a la FESC:

por sus conocimientos y los gratos recuerdos de una vida que siempre llevaré conmigo.

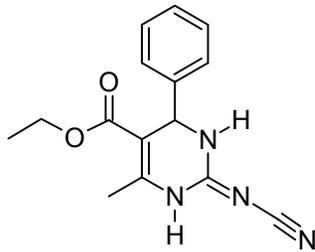
RESUMEN

En este trabajo de tesis se presentan y se discuten los resultados derivados del estudio de una metodología de síntesis *ad hoc* para la obtención de sistemas heterocíclicos nuevos con núcleos de 2-Cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas (CIDHPMs), empleando por primera vez una ruta de síntesis basada en una reacción de cuatro componentes (4CR) del tipo A+B+B+C a partir de una mezcla de aril aldehídos, aldehídos heterocíclicos, aril dialdehídos, β -cetoésteres, β -dicetonas y cianamida bajo condiciones débilmente ácidas (pH=5-6): las condiciones empleadas en este protocolo de reacción resultaron apropiadas para la síntesis de las *mono*-2-Cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas **72a-h**, las *bis*-2-Cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas **73a-b** y las [5-Oxo-4-fenil-3, 4, 5, 6, 7, 8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamidas **74a-c**; esto como consecuencia de la variación del aldehído aromático o el β -dicarbonilo, respectivamente. La síntesis de los productos mencionados se representan de manera apropiada bajo el siguiente esquema de reacción:

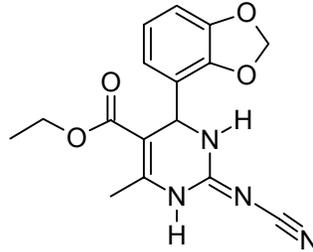


Esta reacción multicomponente implica un proceso de alta formación de enlaces sin generación de productos secundarios, además de que procede bajo condiciones de temperatura moderada (78 °C) con tiempo de reacción corto (4 h), rendimiento variable (20-68 %), el producto se aísla y se purifica fácilmente del crudo de reacción. Al margen de estos resultados, es importante resaltar que además del valor que *per se* representa el desarrollo de este nuevo método conveniente de síntesis, su aplicación en la síntesis de las CIDHPMs (compuestos con actividad biológica potencial por su analogía estructural con las 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas/tionas o las cianoguanidinas y guanidinas de importancia bioquímica y farmacológica), lo convierte en una propuesta sintética interesante que ofrece una alternativa eficiente para la síntesis de nuevos compuestos farmacológicamente bioactivos. Por lo tanto, este trabajo de tesis representa una contribución al campo de la química de las RMCs.

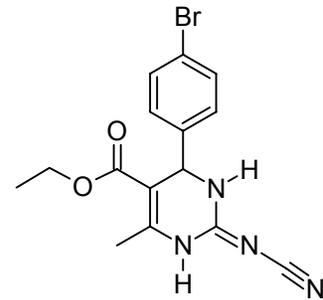
PRODUCTOS SINTETIZADOS



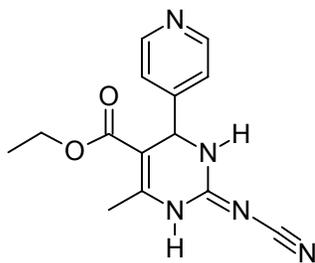
72a



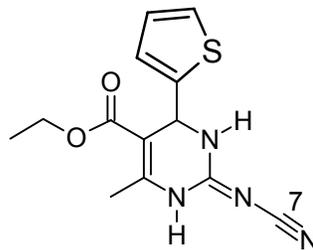
72b



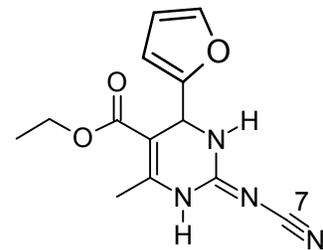
72c



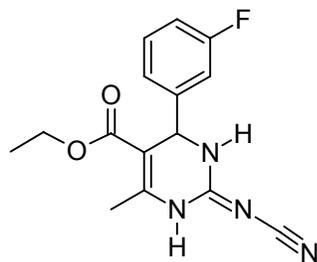
72d



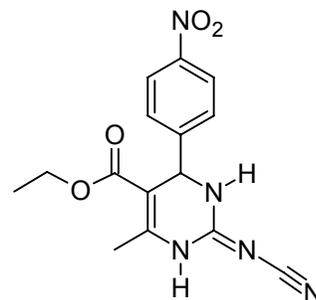
72e



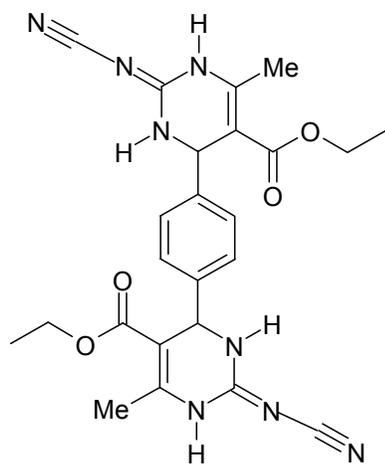
72f



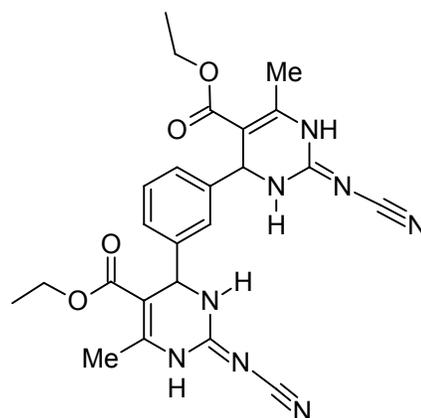
72g



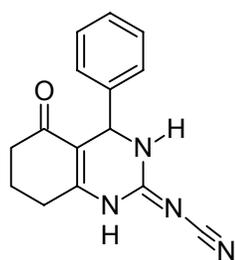
72h



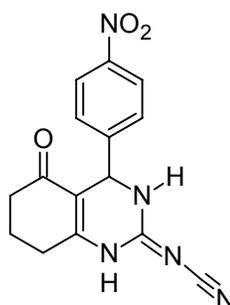
73a



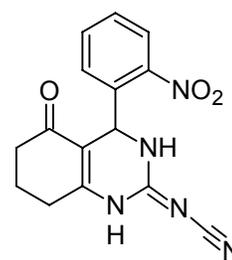
73b



74a



74b



74c

GLOSARIO

ACIDHPMs	Aminocianoiminodihidropirimidinas
ADHPMs	Aminodihidropirimidinas
ATP	Trifosfato de adenosina
BCC	Bloqueadores del canal de calcio
B-3CR	Reacción de Biginelli de tres componentes
ccf	Cromatografía en capa fina
CIDHPMs	Cianoiminodihidropirimidinas
cGMP	Monofosfato de guanosina cíclico
CNM	Cianamida
COSY	Correlation spectroscopy
4-CR	Reacción de cuatro componentes
DHPs	Dihidropiridinas
DHPMs	Dihidropirimidinas
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DEPT	Distortionless enhancement polarization transfer
DMSO-D₆	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
IE	Impacto electrónico
EIMS	Espectrometría de Masas por impacto electrónico
EM	Espectrometría de masas
GMP	Monofosfato de guanosina
gHMBC	Gradient heteronuclear multiple bond correlation
H-4CR	Reacción de Hantzsch de cuatro componentes

HETCOR	Heteronuclear Correlation
HR	High resolution
HRMS	High resolution mass spectroscopy
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
IR	Espectroscopía infrarojo
M-3CR	Reacción de Mannich de tres componentes
MIMI-RC	Reacción de ciclación Michael-Michael
MIMIMI-RC	Reacción de ciclación Michael-Michael-Michael
NOE	Nuclear overhauser effect
NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
NPY	Antagonista neuropéptido Y
<i>p</i>-TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
RMCIs	Reacciones multicomponentes de isocianidas
RMCs	Reacciones multicomponentes
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN-1D	Resonancia magnética nuclear monodimensional
RMN-2D	Resonancia magnética nuclear bidimensional
S-3CR	Reacción de Strecker de tres componentes
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
VIH	Virus de inmunodeficiencia humano
VTB	Bromuro de viniltrifenilfosfonio

CAPÍTULO 1

Introducción

Las RMCs son procesos que normalmente involucran tres o más reactantes para generar un producto que incorpora la mayoría de los reactivos en su estructura molecular. Entre estas reacciones encontramos: la reacción de Mannich, Ugi, Biginelli, Hantzsch, Passerini, Strecker, etc.,¹ los cuales son métodos eficientes, ampliamente utilizados y reconocidos en el área de la síntesis orgánica para preparar moléculas estructuralmente complejas o intermediarios aislables útiles como síntones mediante rutas de síntesis prácticas y simples, lo que contribuye a mantener un interés elevado por estos métodos de síntesis, además de impulsar el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas.

La síntesis de las 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas/tionas, una reacción de tres componentes del tipo A+B+C conocida como la reacción de Biginelli (B-3CR), ilustra en buena medida la importancia y trascendencia de este tipo de reacciones dentro del campo de la química medicinal, debido que los compuestos heterocíclicos y derivados sintetizados a través de esta estrategia forman una clase interesante de moléculas con aplicación farmacológica como potentes bloqueadores del canal de Ca⁺², agentes antihipertensivos, antagonistas α_{1a} adrenérgicos y antagonistas neuropéptido Y.

¹Nicolaou, K.C.; Añico, R.; Hartwing, W.; *Handbook of combinatorial chemistry*. 1998, 2, pp, 685-705

Sin embargo, la síntesis de nuevos sistemas estructuralmente análogos y estratégicamente funcionalizados no siempre resulta fácil de lograr, por lo que se han tenido que implementar nuevas metodologías y/o recurrir a estrategias de síntesis convencionales como la lineal o la convergente, para tal fin.² En este sentido, existe un particular interés en el desarrollo de métodos eficientes y prácticos que permitan la obtención de núcleos de dihidropirimidinas apropiadamente sustituidos.

Por otra parte, y en relación a lo anterior, se han reportado sistemas con estructuras de 2-imino ó 2-cianoguanidinas que resultan interesantes para la química medicinal, debido a que estos compuestos que presentan estas funcionalidades forman una clase interesante de moléculas de importancia bioquímica y farmacológica,^{3, 4} e.g. el pinacidilo **1**, el floccalin **2** (agentes para el tratamiento de hipertensión que activan los canales de potasio dependientes de ATP, K_{ATP});^{5, 6} la cimetidina **3** (agente histaminérgico H_2)⁷ y la batzelladina **4** (agente que inhibe la unión de HIV gp-120 a CD_4).⁸

²Dhanaplan, N.; Shou, W. M.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4764-4777.

³Delgado, A.C.; Minguillón, C.; Juglar, J.; *Introducción a la Química Terapéutica*. **2004**, 2ª edición, pp.286-289, 316-355.

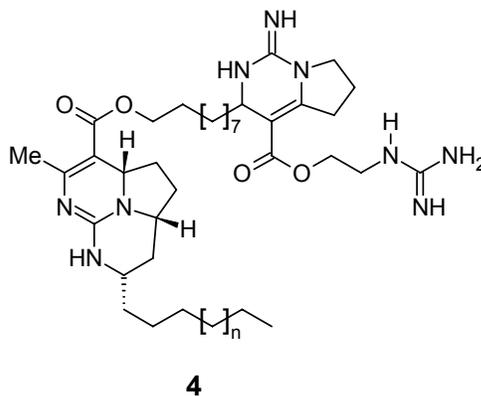
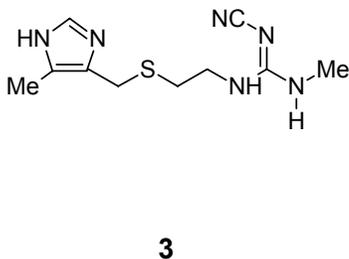
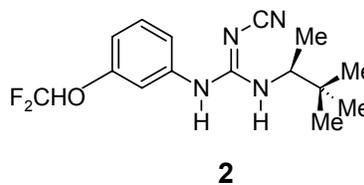
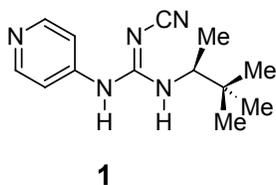
⁴Katritzky, A.R.; Rogovoy, B.V.; *Arkivoc*; **2005**, (iv), 49-87.

⁵Manley, P.W.; Quas, U.; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2327-2340.; Robertson, D. W.; Steinberg, M.I.; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1529-1541.

⁶Yagupolski, L.M.; Antepohl, W.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5266-5271.

⁷Ganellin, R.; *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 913-919.

⁸Snider, B.B.; Chen, J.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6977-6980.



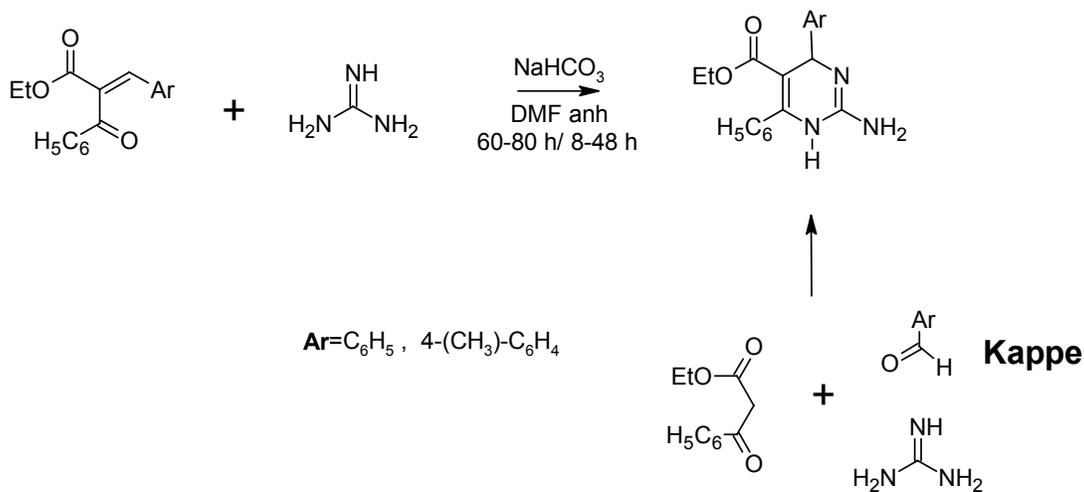
Por las razones anteriormente expuestas, existe un amplio interés por parte de los químicos en investigar nuevas estrategias de síntesis que permitan obtener nuevos compuestos híbridos que incorporen estas dos partes farmacofóricas dentro de su estructura molecular para mejorar sus propiedades fisicoquímicas y/o bioactivas. Al respecto, existe un particular interés en la construcción de DHPMs funcionalizadas en el C-2 con las cianoguanidinas, ya que estos sistemas pueden ser intermediarios apropiados para la obtención de una clase nueva de compuestos como la dihidropirimidinahidroguanidina de interés biológico. Sin embargo, las estrategias de síntesis disponibles que permitan la funcionalización del sistema dihidropirimidínico en C-2 con el grupo de la cianoguanidina, son poco comunes o en otros casos, complicados y laboriosos.

En este sentido, hasta donde tenemos conocimiento, sólo se han reportado tres métodos: dos para la preparación de las 2-iminopirimidinas y uno para la obtención de 2-cianoiminodihidropirimidinas C-4 alifáticas, éste último obtenido

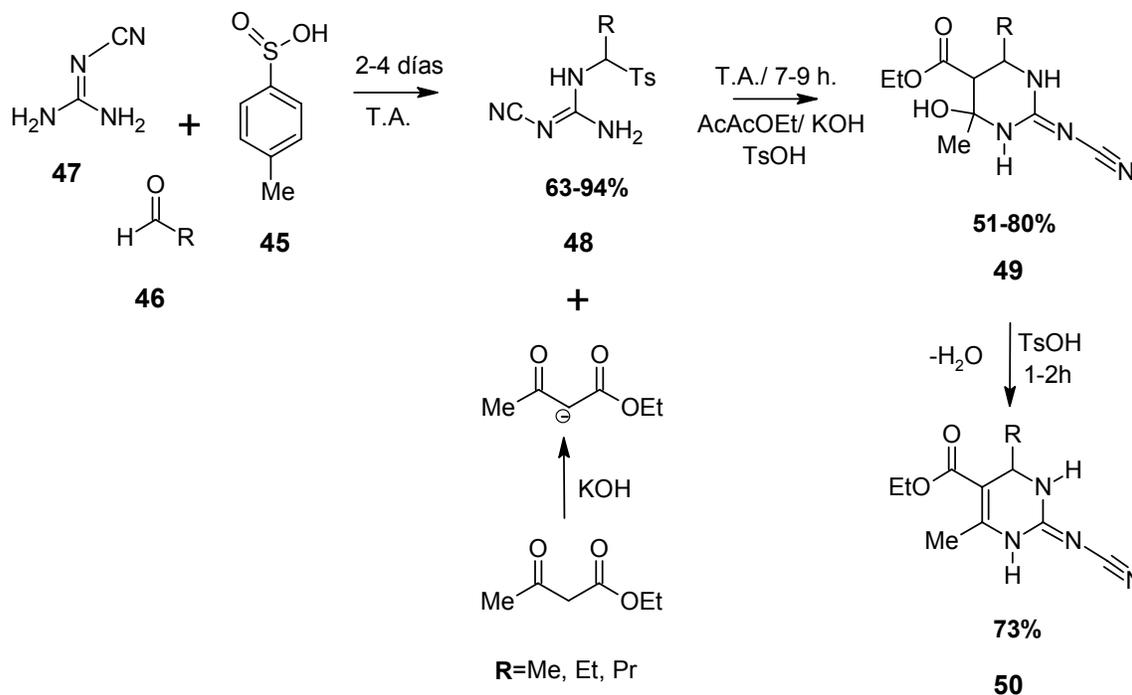
a través de un método de síntesis convergente (Esquema 1).⁹

Esquema 1

Milcent



Shutalev



⁹ a). Milcent. R.; Malanda. J.C.; *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 329-336. b). Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201-7204. c). Shutalev, A.D. *Fourth International Electronic Conference Synthetic Organic Chemistry ECSO-4*, **2000**, 1-30.

Lo anterior ha llevado a la investigación de métodos nuevos más simples que contribuyan, por una parte a mantener el interés por estas moléculas de importancia farmacobiológica y por otra, al desarrollo de metodologías nuevas de síntesis para los derivados de DHPMs modificadas y sus análogos.

Por lo tanto, en este trabajo de tesis se plantea como objetivo investigar una estrategia de síntesis nueva para la formación de sistemas heterocíclicos de 4-aril-sustituidos-2-Cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas a través de una reacción de cuatro componentes (4-CR) del tipo A+B+B+C, empleando una mezcla de aril aldehídos, aldehídos heterocíclicos, aril dialdehídos, β -cetoésteres, β -dicetonas y cianamida bajo condiciones débilmente ácidas. A su vez, también se pretende que esta reacción muticomponente se pueda generalizar para la obtención de una amplia variedad de CIDHPMs útiles como intermediarios en la formación de sistemas heterocíclicos condensados complejos de interés químico y biológico.

CAPÍTULO 2

Antecedentes

2.1. Reacciones multicomponentes

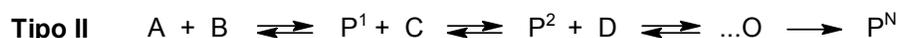
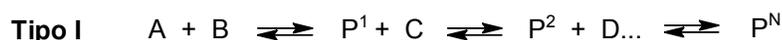
La síntesis orgánicas han alcanzado un estado de avance donde no sólo se busca generar la formación eficiente de nuevos enlaces a través de una reacción química, sino que también, es deseable promover reacciones específicas o quimio-, regio-, estéreo- o enantioselectivas, con rendimientos altos, además de procesos de aislamiento y purificación fácil. Lo anterior ha conducido a la optimización de las reacciones y variables sintéticas (e.g. tiempos, costos, rendimientos globales, simplicidad de reacción y seguridad) que buscan una reacción química “ideal”, que cumpla con criterios de síntesis de productos en el menor número de pasos posibles, rendimientos totales excelentes y reactivos compatibles con el medio ambiente.

Sin embargo, en la síntesis de moléculas complejas se emplean rutas sintéticas divergentes evitando en lo posible la síntesis lineal porque la complejidad preparativa aumenta en proporción al número de pasos del proceso sintético. Esto se refleja en múltiples etapas de aislamiento y operaciones de purificación (cristalización, extracción, destilación, cromatografía, etc.), que dan como resultado rendimientos bajos.

En consecuencia, es deseable sintetizar estos tipos de compuestos empleando una reacción multicomponente. Éstas son transformaciones de una sola etapa que se aproximan a la definición de una síntesis “ideal”, las cuales son fundamentalmente diferentes de las reacciones químicas tradicionales que se llevan a cabo a través de una secuencia de reacciones que involucran uno ó dos reactivos.

Las RMCs¹⁰ son generalmente reacciones de condensación que involucran tres ó más reactivos (de naturaleza química igual o diferente) donde la mayoría pueden ser incorporados en el producto final. En estas reacciones, los reactivos no reaccionan simultáneamente en una sola etapa, sino más bien en una secuencia de pasos elementales. En general, la RMC es una secuencia de pasos de una reacción bimolecular, ésta procede de acuerdo a la reacción de ciclación principal, esto es, cada paso de la reacción es prerequisite para la siguiente etapa.

Al respecto se distinguen tres tipos ideales de RMCs: ¹¹



¹⁰Dömling, A.; Ugi, I. *Angew.Chem. Int. Ed.*; **2000**, 39, 3168-3210.

¹¹Weber, L.; Illgen, A. *Synlett*, **1999**, No 3, 366-374.

Las reacciones del tipo I, son aquellas cuyos reactivos intermediarios y productos se encuentran en un equilibrio dinámico, se establecen diferentes estados de equilibrio y se generan rendimientos variables de 0-100%. En la mayor parte de los casos los productos se obtienen en forma de mezclas con los intermediarios y/o materiales de inicio y presentan dificultades para su aislamiento y purificación; además, como la reacción con frecuencia es incompleta, la generación de productos secundarios originan mayores impurezas. Sin embargo, las del tipo I se convierten virtualmente en el tipo II si el producto se retira en el equilibrio.

Por otra parte, en las reacciones del tipo II, las reacciones de inicio están en equilibrio. Sin embargo, las reacciones intermedias y finales son irreversibles, lo que origina que el equilibrio final esté desplazado hacia los productos. Tales pasos irreversibles son, e.g. el resultado de las reacciones fuertemente exotérmicas, tal como la conversión de $C^{II} \rightarrow C^{IV}$ en las isocianidas, donde se puede dar una reacción de ciclación o una aromatización.

A su vez, las reacciones del tipo III, son secuencias de reacciones elementales irreversibles, éstas rara vez suceden en la química preparativa, presentándose con frecuencia en las reacciones bioquímicas. Muchas de estas reacciones son de hecho reacciones irreversibles parciales, debido a las circunstancias termodinámicas o a la combinación de reacciones endotérmicas con exotérmicas. Estas reacciones se aceleran enzimáticamente y en su mayoría son reacciones altamente selectivas.

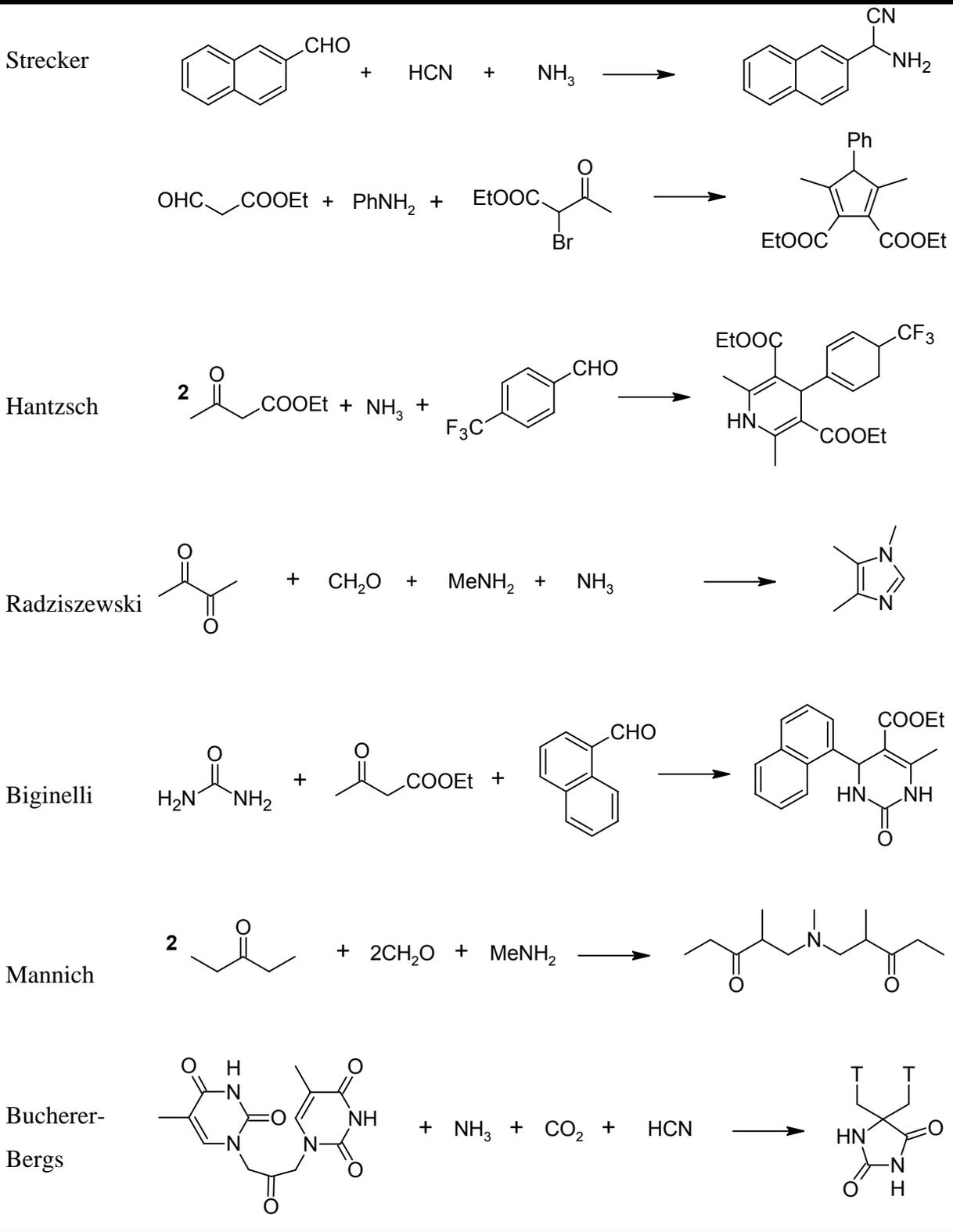
Sin embargo, se debe considerar que la clasificación de estas RMCs no entran en esta clasificación ya que son idealizadas.

La química de las RMCs se reconocen como reacciones por nombre entre ellas tenemos las reacciones de Strecker, Hantzsch, Radziszewski, Biginelli, Mannich, Bucherer-Bergs, etc. (Tabla 1).¹²

Una clase importante de RMCs la conforman las reacciones multicomponentes de isocianidas (RMCI)¹⁰ de gran utilidad en la síntesis de moléculas aisladas de productos naturales, particularmente de especies marinas que presentan efectos como antibióticos, fungicidas y antineoplásicos. En consecuencia, el descubrimiento y desarrollo de nuevas RMCs son recibidas con un interés creciente en los grupos de investigación farmacéutica para el descubrimiento y diseño de nuevos compuestos, por lo que la utilización de RMCs sin duda ha propiciado un cambio muy importante dentro de la concepción de la química orgánica.

¹² a) Dömling, A.; Ugi, I.; Hörl, H. *Endeavour*, **1994**, *18*, 115-123. . b) Radziszewski, B. *Ber. Dtsch Chem. Ges.* **1882**, *15*, 1499. c) Bon, R. S.; Vliet, B. V.; Sprenkels, N. E.; Schmitz, R. F.; Kanter, F. J. J.; Stevens, C. V.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542-3553. d) Hantzsch, A.; *Just. Lieb. Ann. Chem.* **1882**, *1*, 215. e) Bucherer, T.; Barsch, H.; *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 151. f) Kubik, S.; Meisner, R. S.; Rebek, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *36*, 6635. g) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386. h) Rossen, K.; Pye, P. J.; Di Michele, L. M.; Volante, K.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823. i) Bienayme, H.; Bouzid, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *38*, 2735.

Tabla 1. RMCs típicas reconocidas mediante reacciones por nombre.



2.2. Reacciones de Ciclación Multicomponentes

La formación de enlaces carbono-carbono es una de las operaciones fundamentales en química orgánica. Formar dos enlaces carbono-carbono en un matraz de reacción es la base de las reacciones orgánicas empleadas con más frecuencia. Formar de tres a seis enlaces en un sistema de reacción, claramente representa un desafío debido a la multiplicidad de vías de reacción disponibles para moléculas polifuncionales, reactivos y para diversas moléculas monofuncionales dentro del mismo sistema de reacción. Sin embargo, lograrlo proporciona un método rápido y eficiente para transformar moléculas simples en compuestos estructuralmente complejos. A través de los años, se han desarrollado diferentes procedimientos que permiten formar de tres a seis enlaces en un solo proceso de una manera eficiente, estos son generalmente característicos en reacciones de ciclación basadas en RMCs.

Estas reacciones se clasifican desde el punto de vista sintético, en base a las siguientes consideraciones:

- i)* Número y naturaleza de los componentes reactivos que participan en la reacción (e.g. $A+B+B$ vs $A+B+C$).
- ii)* El tamaño del nuevo anillo y el número de átomos involucrados en cada una de la unidades independientes que se unen para formar este nuevo anillo (e.g. $2+2+2=$ anillo de seis miembros).
- iii)* Número de nuevos enlaces formados, y

iv) Los tipos de reacciones involucrados en la formación de los nuevos enlaces.

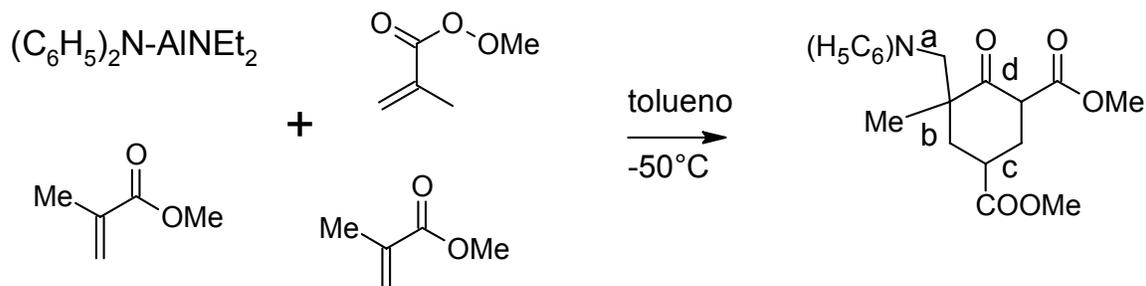
En base a estos criterios y por su simplicidad, las reacciones consideradas a continuación serán abordadas en función del número y naturaleza de los sistemas acoplantes involucrados, destacando aquellas reacciones cíclicas heteronucleares que generan sistemas anulares de seis miembros, debido al tipo de sistema sintetizado en el presente trabajo.

2.2.1. Reacciones de síntesis de anillos de seis miembros mediante acoplamientos de cuatro componentes

2.2.1.1. Reacciones de acoplamiento multicomponente tipo A+B+B+B

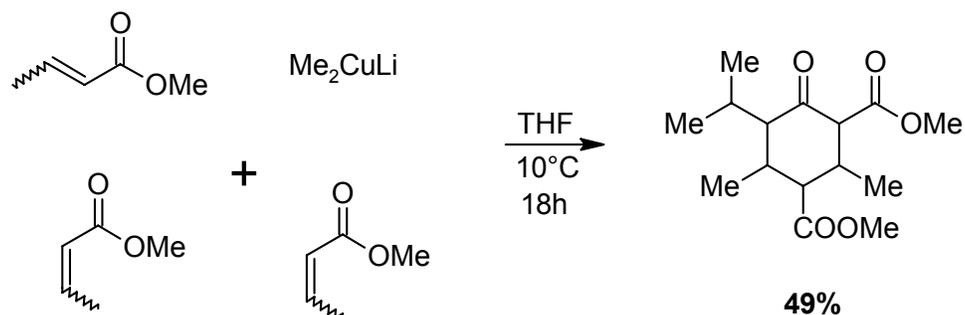
En 1967, se reportó una reacción de polimerización promovida por una mezcla de cantidades equimolares de metilacrilato y $\text{Et}_2\text{NAlPh}_2$ en tolueno a -50°C , mediante esta reacción se obtuvo un trímero cíclico (Esquema 2).

Esquema 2



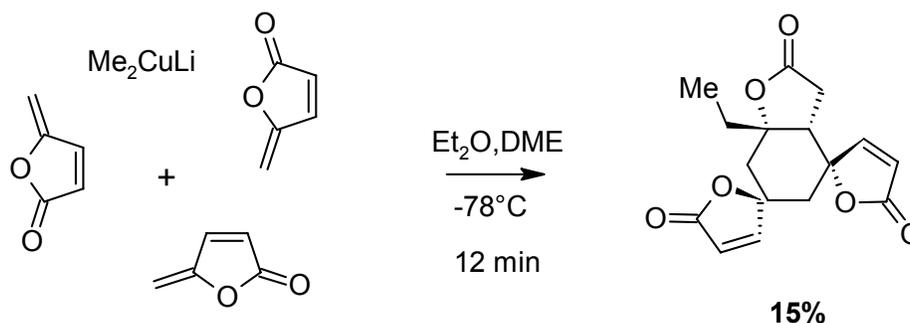
Posteriormente en 1977, Ullenius reportó un trabajo análogo, empleando un exceso de dimetilcobrelitio en THF a 10 °C para promover la ciclotrimerización del metilcrotonato (Esquema 3).¹³

Esquema 3



Años después, en 1985 Font publicó otro trabajo semejante, en el que da a conocer la ciclotrimerización de la protoanemonina, con un γ -metilenobutenólido. La reacción inicia con malonato y un diorganocuprolitio, que finalmente termina con una adición intramolecular 1,6- tipo Michael (Esquema 4).¹⁴

Esquema 4



¹³Olsson, T.; Rahman, M. T.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, 75-78.

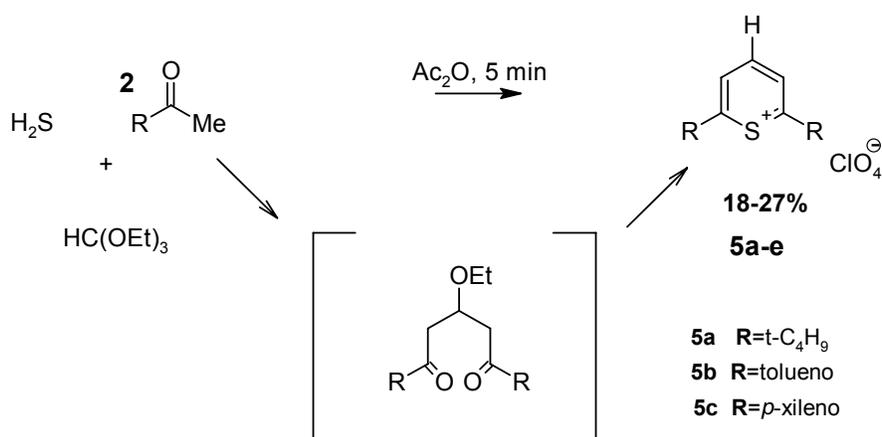
¹⁴Cf.; Thanupran, C.; Thebtaranoth, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2295-2298

Estas tres reacciones de ciclación anular consecutiva tipo Michael-Michael-Michael (MIMIMI-4RC) muestran claramente que la reacción de polimerización promovida por un aceptor de Michael,¹⁵ bajo condiciones apropiadas, pueden ser reguladas y detenidas en la etapa de ciclación anular tipo 1,6.

2.2.1.2. Reacciones de acoplamiento multicomponente tipo A+B+B+C

Empleando este esquema de reacción se dió la obtención de sales de tiopirilio-2,6-disustituidas **5**, mediante el empleo de dos equivalentes de metilcetona, con un exceso de trietil O-formiato en medio ácido bajo flujo de sulfuro de hidrógeno (Esquema 5).¹⁶

Esquema 5

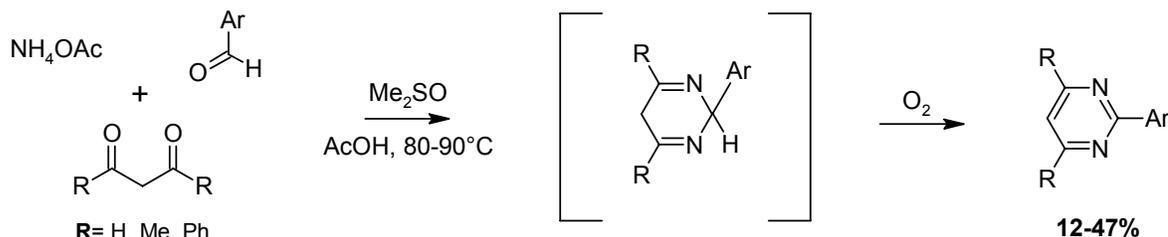


¹⁵Webster, O. W.; Hertler W.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5706-5708.

¹⁶Doddi, G.; Ercolani, G. *Synthesis*, **1985**, 780-789.

De manera semejante, Weis reportó la obtención de pirimidinas empleando este esquema de síntesis. El proceso mecanístico implicado supone la formación de la 1,4-dihidropirimidina en la primera etapa de la reacción, posteriormente ésta se oxida *in situ* a la correspondiente pirimidina. La reacción tiene lugar con compuestos β -dicarbonílicos, aldehídos y sales de amonio bajo condiciones oxidantes en medio ácido (Esquema 6).¹⁷

Esquema 6



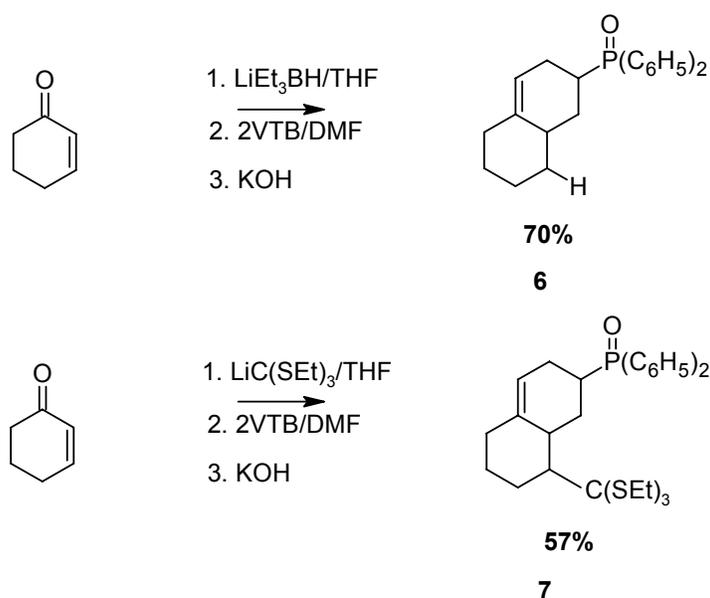
2.2.1.3. Reacciones de acoplamiento multicomponente tipo A+B+C+C

Las RMCs que implican el acoplamiento controlado de cuatro componentes bajo un esquema de proceso único son más exigentes, exactos y potencialmente más útiles dentro del área de la síntesis química. Entre las reacciones de interés reportadas para este método, se encuentra la obtención eficiente de ciclohexanos y sistemas aromáticos funcionalizados con rendimientos excelentes. Así, en la reacción que se muestra en el esquema 7 para la obtención del compuesto **6**, el ión enolato que se forma a bajas temperaturas (-78 °C) a partir de la 2-

¹⁷Weis, A. L.; Rosenbach, V. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1453-1454

Ciclohexanona, por la adición conjugada del Trietilborohidruro de litio y de un carbón nucleófilo estabilizado, reacciona bajo condiciones diluidas con dos equivalentes del Bromuro de viniltrifenilfosfonio (VTB) para formar un sistema carbocíclico de ciclohexano, vía una secuencia de reacción tipo MIMIMI-4RC, seguido de una condensación terminal irreversible tipo 1,6-Wittig (Esquema 7).¹⁸

Esquema 7

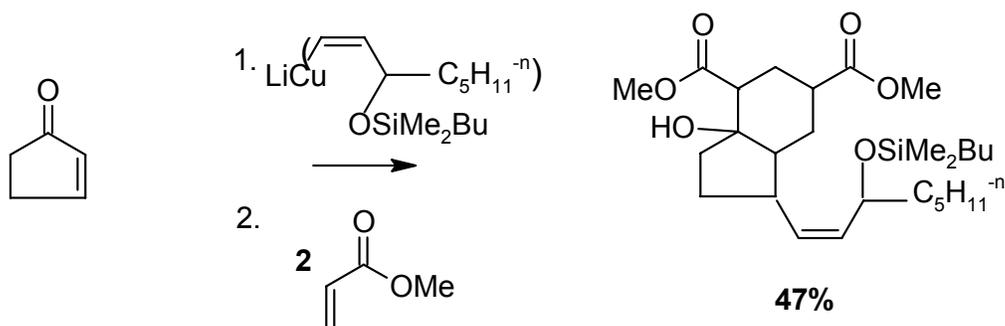


Bajo un esquema de síntesis semejante, se da la obtención del compuesto **7**, el Tris(etiltilio)metillitio se añade a la 2-Ciclohexanona para generar un ión enolato intermediario que reacciona con dos equivalentes de VTB bajo condiciones diluidas para dar una ciclación, después se trata con hidróxido de potasio (para convertir la sal fosfonio, inicialmente formada, en una más fácil de aislar como óxido fosfonio). Esta reacción de unión de cuatro componentes tiene un rendimiento promedio del 83% por cada nuevo enlace C-C formado.

¹⁸Posner, G.H.; *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831-844

En 1979, los laboratorios Syntex reportan una reacción de 4-CR, donde la condensación de cuatro componentes conducen a un proceso de ciclación anular tipo 1,6-aldólica. A pesar de la reversibilidad de las condensaciones aldólicas intramoleculares bajo condiciones apróticas básicas, el aducto ciclohexanol sintetizado se aisló con rendimientos del 47% (Esquema 8).¹⁹

Esquema 8



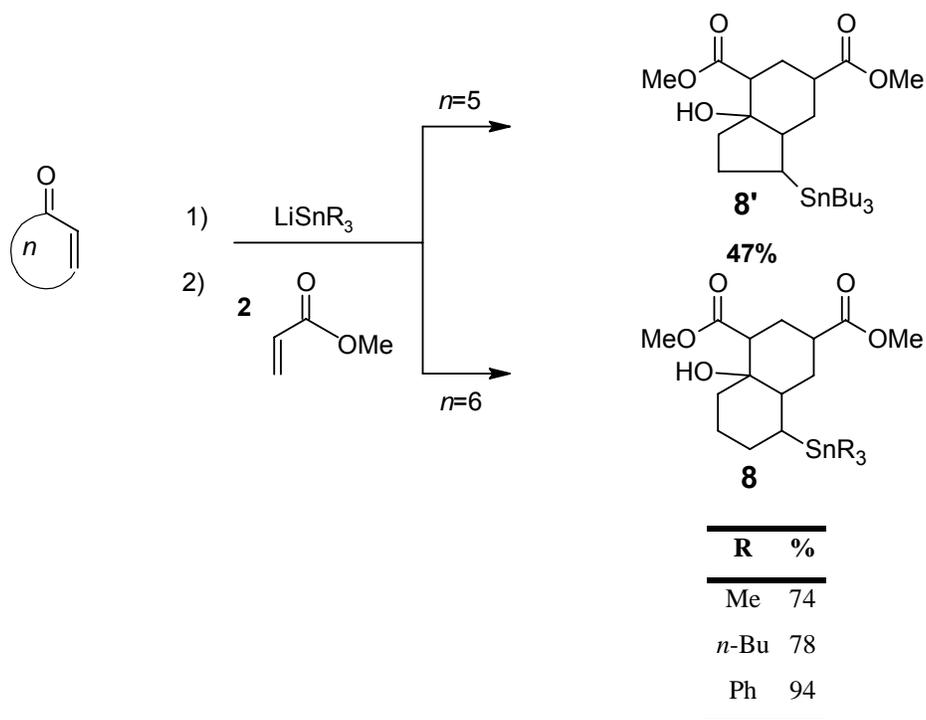
Estas reacciones convergentes de ciclación tipo MIMIMI-4RC, por su importancia sintética se han desarrollado de manera eficiente con altos rendimientos. Bajo este esquema de síntesis, los procesos de ciclación (Esquema 9) no requieren de condiciones diluidas y los productos de éste, las γ -hidroxiestaño²⁰ **8** y **8'**, pueden experimentar procesos de fragmentación oxidativa para generar aductos cíclicos *trans* o *cis*-cetonas etilénicas expandidas del tipo $n+4$ (Esquema 10). En este caso en particular, el agente oxidante empleado para formar el *trans*-ciclodecenona **9** altamente funcionalizado en un 60% a partir de **8**, fue el tetraacetato de plomo; de este mismo modo se puede obtener el *cis*-ciclodecenona **9'** con rendimiento comparable (56%).²¹

¹⁹Davis, R., Untch, K. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3755-3759.

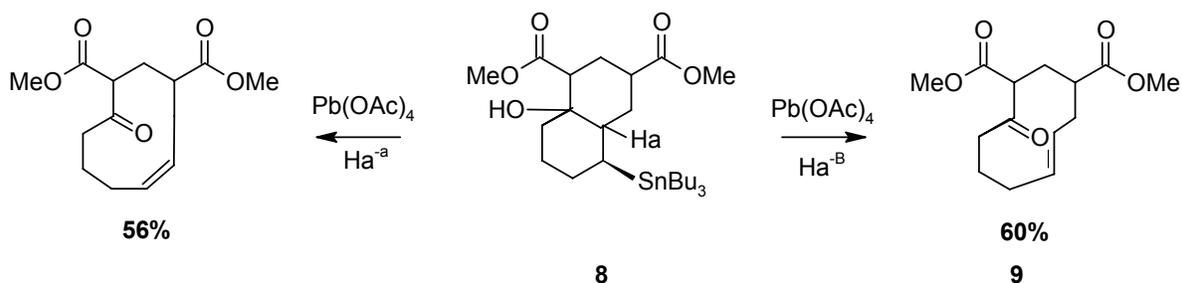
²⁰Cf. Still, W.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4436-4438.

²¹Posner, G.H.; Asirvatham, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 663-666.

Esquema 9

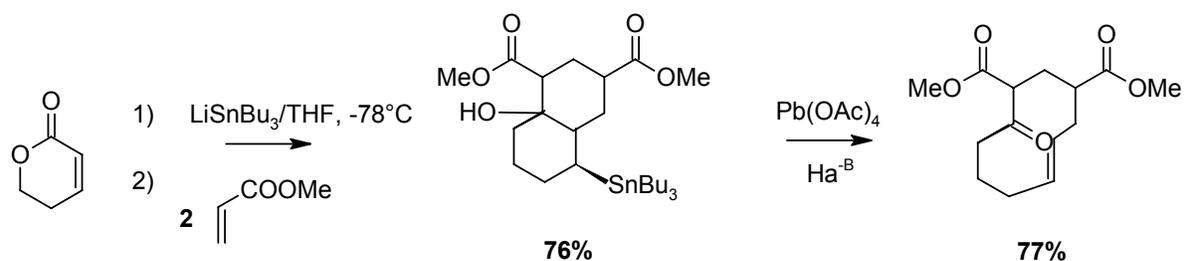


Esquema 10



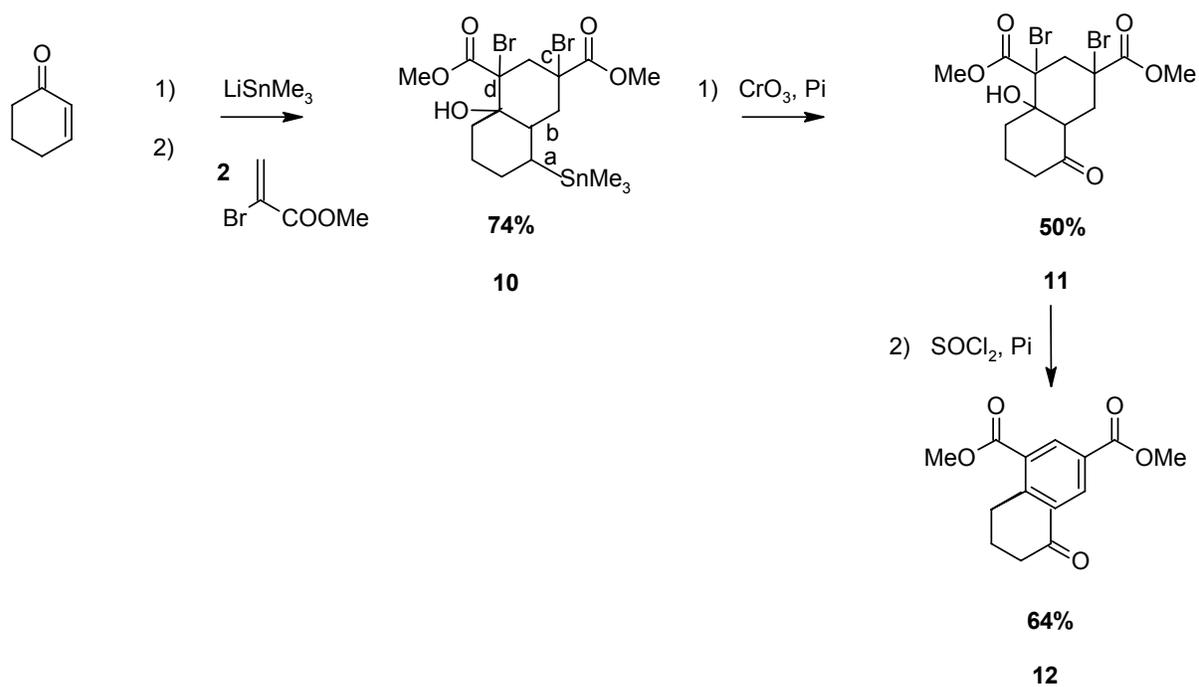
Esta conversión eficiente de la ciclohexanona mediante dos pasos en un sistema ciclodecano polifuncionalizado, puede ser aplicado en sesquiterpenos. Esta misma reacción tipo 1,6-aldólica Michael-Michael-Michael se puede aplicar a una lactona α,β -insaturada para generar un producto de ciclación, que luego experimente una ruptura oxidativa para dar la expansión del anillo de forma $n+4$, hacia la obtención de un macrólido insaturado (Esquema 11).

Esquema 11



Finalmente, utilizando dos equivalentes de 2-bromoacrilato como el tercero y cuarto componente en este proceso de 4-CR, se obtiene un ciclohexanol ricamente polisustituido, el cual experimenta una oxidación y luego una triple eliminación para formar un producto *m*-disustituido benzanulado (Esquema 12).²¹

Esquema 12



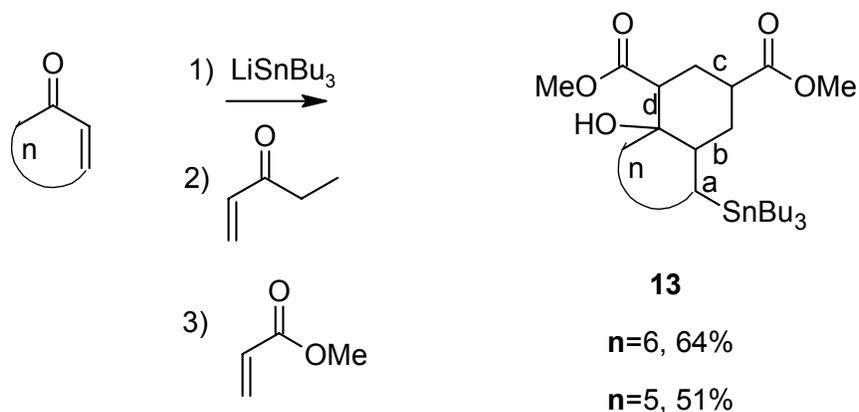
La oxidación del dibromo- γ -hidroxiestaño **10** empleando trióxido de cromo genera el dibromo- β -hidroxicetona **11** con rendimientos del 50%, el cual se deshidrata con una doble deshidrobromación con cloruro de tionilo/piridina a 0 °C en condiciones de reflujo durante 1h para formar una cetona aromática **12** con 64% de rendimiento. Esta reacción, es una manera fácil de transformar el ciclohexano en un sistema regioespecífico aromático tetrasustituido conduciendo a un modelo de sustitución 1,3,5-tricarbonilo.²¹

2.2.1.4. Reacciones de acoplamiento multicomponente tipo A+B+C+D

Una evidencia clara de que las reacciones de una sola etapa con adiciones múltiples pueden ser controladas en una reacción tipo Michael bajo condiciones apróticas fuertemente básicas, involucra el acoplamiento secuencial de tres diferentes aceptores de Michael electrofílicos iniciado por un donador Michael nucleofílico. Debido a la presencia de diferentes especies electrofílicas en el sistema de reacción, es altamente probable que ésta proceda mediante numerosas vías posibles de reacción indeseables, que involucran la unión de dos moléculas del mismo aceptor Michael. Sin embargo, se pueden llevar a cabo reacciones MIMIMI-4RC de cuatro componentes diferentes A+B+C+D (Esquema 13), si la reacción tiene lugar en THF a -78 °C. En este esquema de síntesis, dos moléculas diferentes de cetonas α,β -insaturadas y un éster α,β -insaturado se unen a través de enlaces covalentes vía una reacción de ciclación 1,6-aldólica terminal con un rendimiento total de 51-64%. Esta reacción representa un gran desafío químico importante al formar enlaces entre cuatro componentes diferentes de manera controlada.

En esta síntesis la 2-ciclohexanona reacciona secuencialmente con tri-*n*-butillitio, vinileticetona y el acrilato de metilo para generar un producto de ciclación **13** con un rendimiento promedio del 86% por cada nuevo enlace formado. Estos resultados demuestran el gran potencial de estos procesos de formación de enlaces a través de las RMCs.²¹

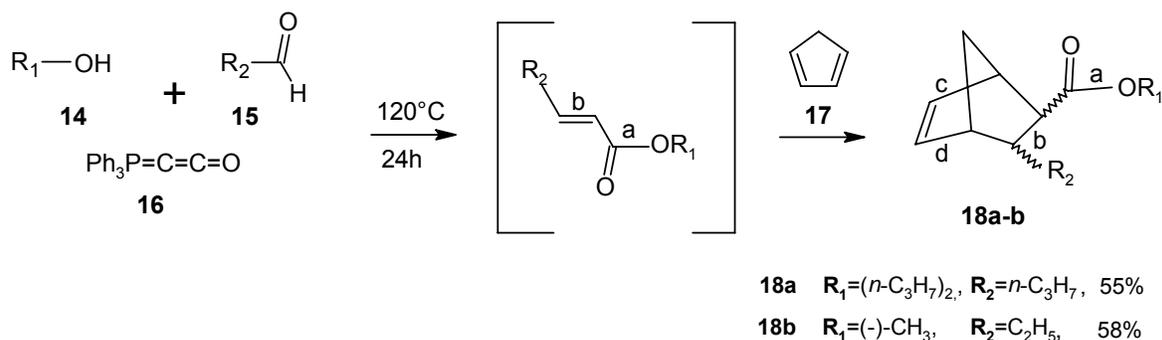
Esquema 13



Por otra parte, Bestmann y Schobert reportan un proceso general para la formación de cuatro enlaces, vía una reacción de adición consecutiva de cetonas y reacciones Diels-Alder y Wittig (Esquema 14).²²

²²Bestmann, H. J.; Schobert R.; *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 790-791.

Esquema 14



La clave en este proceso es el fácil acceso al cetonilidenotrifenílfosforano, los cuatro componentes se mezclan desde el inicio de la reacción, de este modo se muestra una extraordinaria selectividad de cada reactivo. En esta síntesis la

reacción se promueve empleando un alcohol **14**, un aldehído **15**, un cetoenilidenotrifenílfosforano **16** y el ciclopentadieno como componente dienófilo **17**, para generar los derivados biciclo[2.2.1]heptano **18** que se obtienen como mezclas diastoméricas **18a**, 77:23; **18b**, 80:20.

2.3. Métodos para la obtención de sistemas anulares de seis miembros

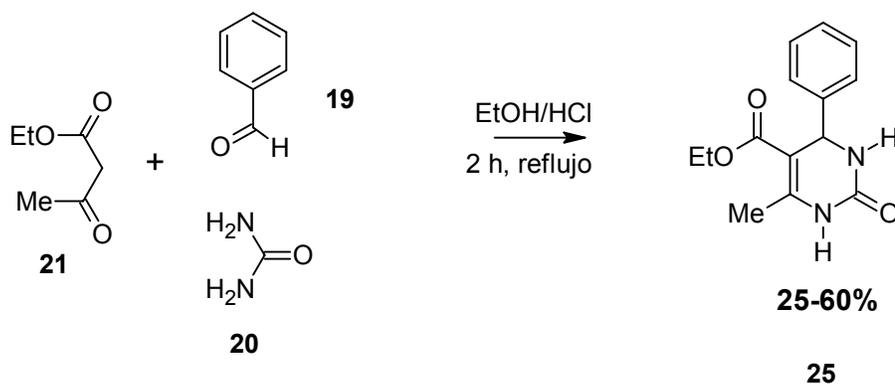
2.3.1. Métodos de síntesis de dihidropirimidinas (DHPMs)

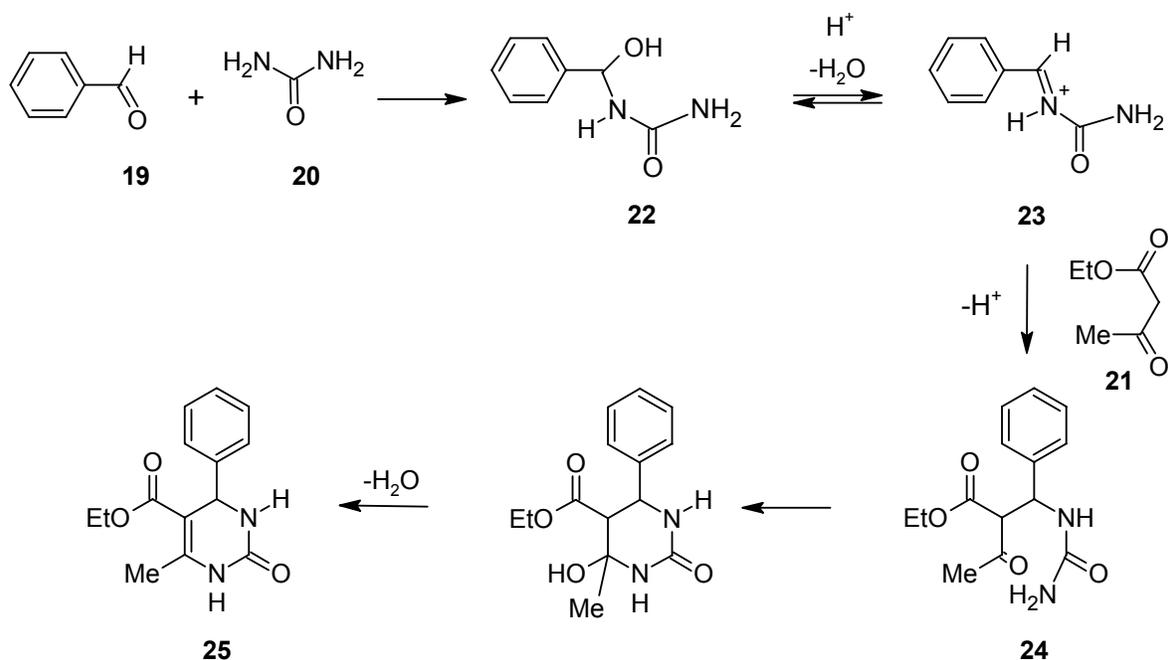
2.3.1.1. Síntesis de Biginelli

En 1893, P. Biginelli reportó la primera síntesis eficiente de 3,4-dihidropirimidinas-2-(1*H*)-onas,²³ basada en una reacción de ciclocondensación de un aldehído aromático **19**, urea **20** y acetoacetato de etilo **21**, con rendimientos moderados de 25-60%, siendo ésta una de sus principales desventajas (Esquema 15).

²³Kappe, O. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201-7204.

Esquema 15

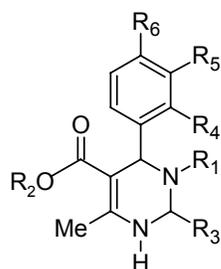




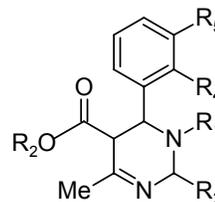
El mecanismo de esta reacción implica la formación del ión *N*-acilimino del tipo **23** como intermediario, mediante la condensación inicial del aldehído **19** y la urea **20**. La reacción del ión imino **23** con el β-cetoéster **21** produce un ureido de cadena abierta **24**, del cual posteriormente genera la dihidropirimidina **25**, con la correspondiente eliminación de una molécula de agua, vía una reacción de ciclación intramolecular.

El interés de estos compuestos ha incrementado rápidamente y el ámbito de la reacción de condensación original ha sido ampliamente investigada mediante la variación de sus tres componentes, así como sus métodos y condiciones de reacción que permitan su obtención.

En los últimos años esta reacción de ciclocondensación ha sido estudiada para incluir importantes variaciones en el anillo heterocíclico, permitiendo la obtención de un gran número de derivados de DHPMs multifuncionalizadas, Tabla 2.

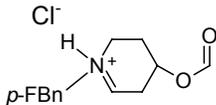
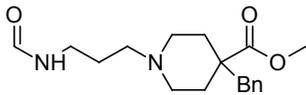
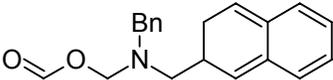


26a-d



27a

Tabla 2. Dihidropirimidinas y análogos apropiadamente funcionalizadas

Compuesto (R/S)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
26a (R) ²⁴	CO ₂ Et	<i>i</i> -Pr	=S	H	NO ₂	H
26b (R) ²⁵	CONH ₂	<i>i</i> -Pr	=O	H	NO ₂	H
26c (R) ²⁶		<i>i</i> -Pr	=S	CF ₃	H	H
26d (R) ²⁷		Me	=O	H	H	NO ₂
27a ²⁸		<i>i</i> -Pr	Me	NO ₂	H	H

²⁴Atwal, K. S.; Rovnyac, G. C. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2629-2635.

²⁵Atwal, K.S.; Swanson, B. N. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806-811.

²⁶Atwal, K. S.; Rovnyac, G. C. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254-3263.

²⁷Hidetsura, C.; Maseru, U. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2399-2406.

²⁸Dhanapalan, N.; Shou, W. M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4764-4777.

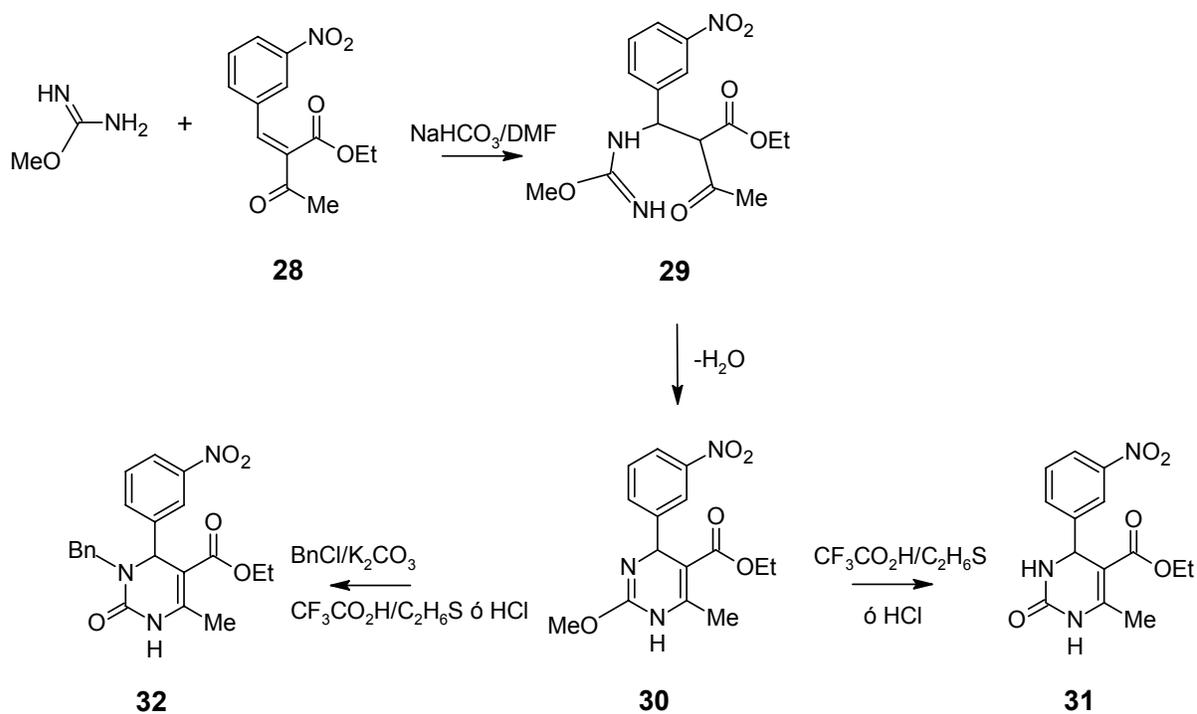
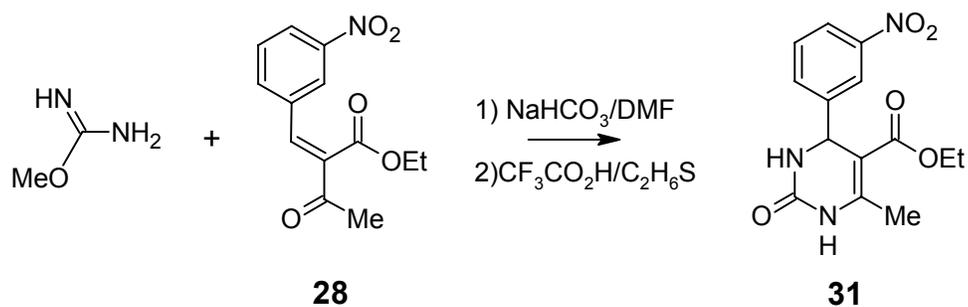
2.3.1.2. Síntesis de Atwal

Las estrategias de síntesis de los núcleos de las DHPMs han ido variando desde la clásica reacción de Biginelli, abarcando reacciones de síntesis en fase sólida, química combinatoria, además de síntesis mediadas por ésteres polifosfatos, así como, el empleo de eterato de trifluoruro de boro, hasta reacciones que involucran procesos de más de una etapa, reportados por K. Atwal,²⁴ que genera rendimientos aceptables (Esquema 16), aunque carece de la simplicidad de la

reacción de Biginelli, este método alternativo permite la funcionalización selectiva del átomo de nitrógeno *N*-3, la cual de otra forma resultaría difícil de lograr **32**.

Esquema 16

REACCIÓN GENERAL



En esta reacción, un α -bencilideno- β -cetoéster **28** se condensa con una urea convenientemente protegida o un derivado de la tiourea en presencia de bicarbonato de sodio, esta reacción probablemente procede a través de un producto de adición 1,4 tipo Michael pasando por el intermediario **29**, que experimenta una reacción de ciclación intermolecular con eliminación de agua para generar las 1,4-dihidropirimidinas **30**. Posteriormente se lleva a cabo una desprotección con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético/etanotiol generando un compuesto de Biginelli **31**, con alto rendimiento. Aunque este método carece de la simplicidad de B-3CR, su confiabilidad y aplicabilidad lo convierte en una alternativa importante.

2.3.1.3. Síntesis de Shutalev

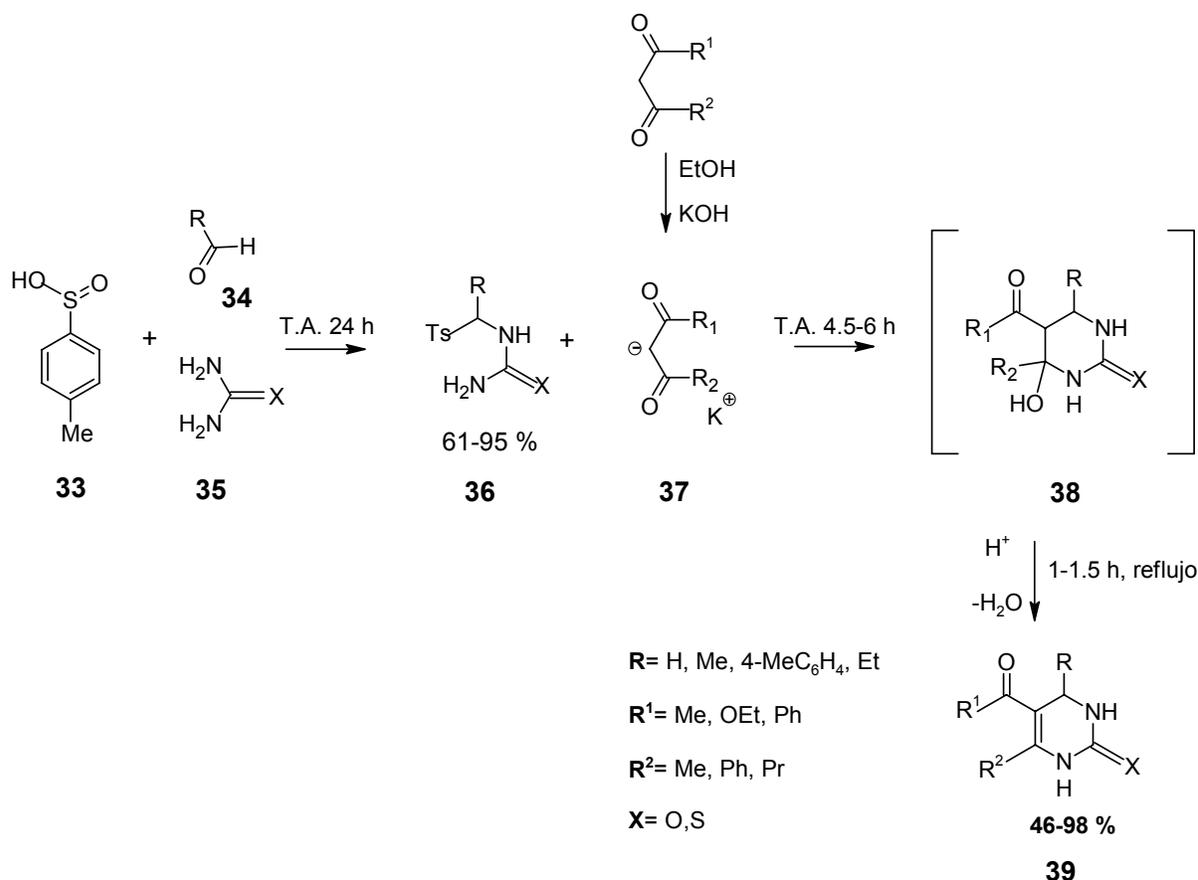
Recientemente Shutalev *et.al.* dan a conocer un método nuevo para la obtención de compuestos del tipo de las DHPMs.⁸ Esta estrategia vía un método de síntesis convergente se basa en la reacción de una tiourea/urea *N*- α -sustituido **36** preparada a partir de un aldehído aromático o alifático **34**, tiourea/urea **35** y ácido *p*-toluensulfínico **33**; con enolatos de sodio de un β -oxoéster o 1,3-dicarbonilos **37**, seguido por una deshidratación catalizada por ácido del 5-acil-4-hidroxioxahidropirimidina-2-urea/tiona **38** (Esquema 17).²⁹

Este método es muy flexible y proporciona la posibilidad de preparar un gran número de compuestos con diversos sustituyentes en el anillo de la pirimidina, con

rendimientos del 46 a 98%. La importancia de estas moléculas se debe a su potencial farmacológico reconocido, como poderosos bloqueadores del canal de calcio tipo L (específicamente en la subunidad α_1), así como, agentes para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, arritmias cardíacas entre otros.

²⁹Shutalev, A.D.; Sivova, N.V. <http://www.ch.iv.ac.uk/ectoc/echet98/pub/053/index.htm>. **2002**.

Esquema 17



2.3.2. Métodos de síntesis de 2-aminodihidropirimidinas (ADHPMs)

2.3.2.1. Síntesis de Milcent

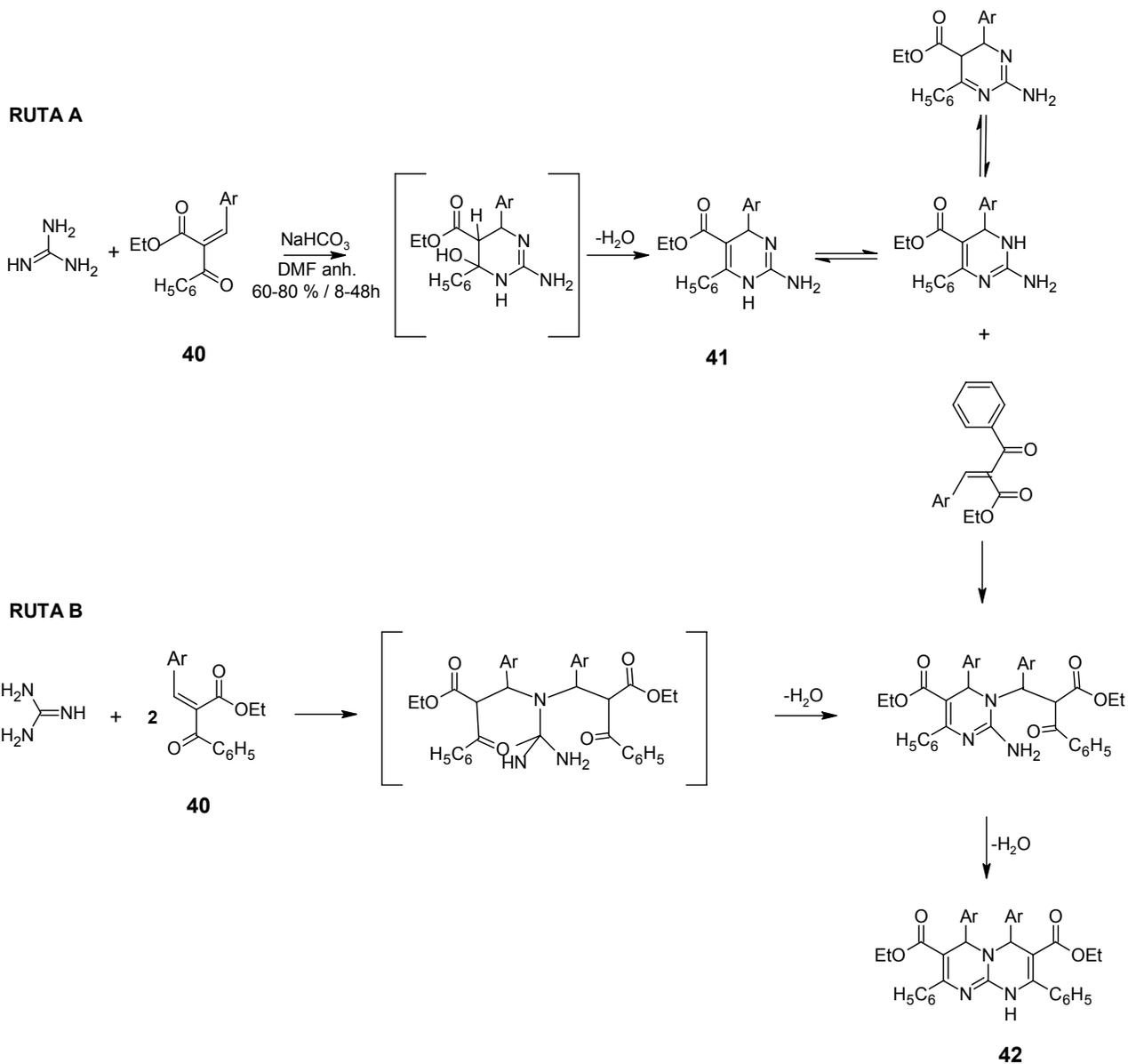
En 1997 Milcent,³⁰ reportó la síntesis de la 2-Amino-4,6-diaril-5-etoxicarbonil-1,4-dihidropirimidina **41** a partir del 3-aryl-2-benzoilpropanatos de etilo **40** con guanidina en Dimetilformamida anhidra en presencia de NaHCO₃ y con tiempos de reacción de 8-48 h, sin embargo, el rendimiento total obtenido fue relativamente bajo (40%).

³⁰Milcent. R.; Malanda. J.C.; *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 329-336.

La razón de este rendimiento moderado se explica considerando que también ocurre una reacción competitiva alterna que genera como subproducto al 2,4,6,8-

tetraril-3,7-etoxidicarbonil-4,6-dihidro-1*H*-pirimido[1,2*a*]pirimidina **42** (Esquema 18, ruta A).

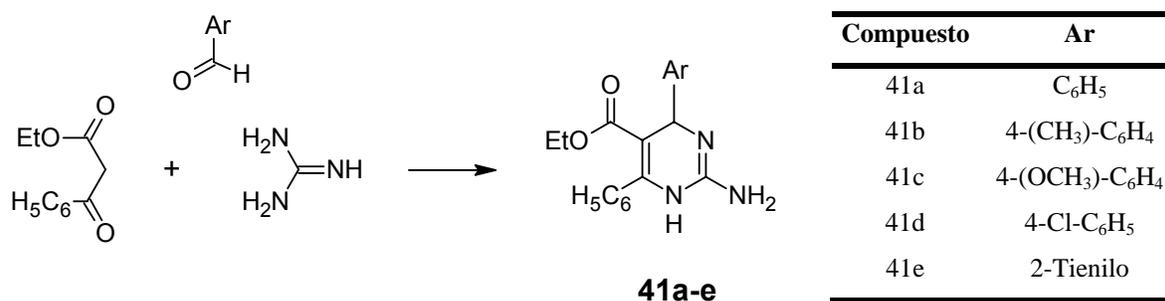
Esquema 18



2.3.2.2. Síntesis de Kappe

El sistema de 2,4,6,8-tetraril-3,7-etoxidicarbonil-4,6-dihidro-1*H*-pirimido[1,2*a*]pirimidina **42**, de acuerdo a Kappe *et.al.*,³¹ provienen de una reacción de ciclocondensación tipo Michael entre dos moléculas de éster **40** y guanidina (Esquema 18, ruta B), por lo que su formación se puede evitar si se inicia directamente de arilaldehídos, benzoilacetato de etilo y guanidina. Esta reacción vía tres componentes, permite obtener los derivados de **41a-e** en 3h (Esquema 19), con rendimientos mayores (75-90%) sin la formación del compuesto **42**.

Esquema 19



2.3.2.3. Síntesis de Hidetsura

Hidetsura *et. al.* reporta la obtención de 1,4-dihidropirimidinas **44** a partir de amidinas y compuestos carbonílicos α,β -insaturados.³² Esta síntesis se logra a partir de la 4-aryl-5-etoxicarbonil-6-hidroxi-2,6-dimetil-1,4,5,6-tetradihidropirimidina **43**, la cual se obtiene a partir de una mezcla inicial de 2-Acetil-3-aryl-2-

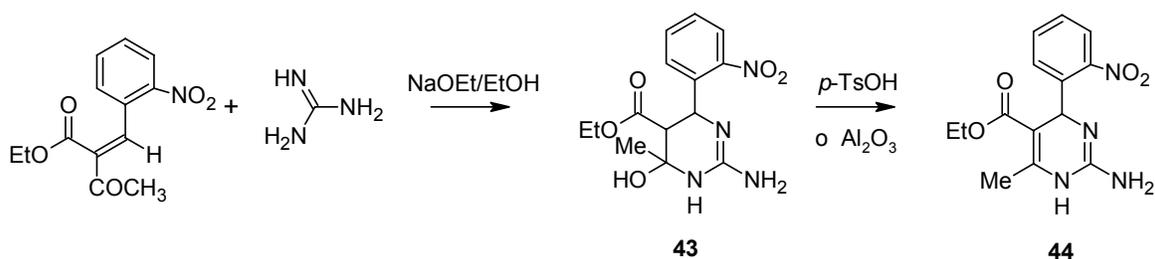
³¹Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201-7204.

³²Hidetsura, C.; Shima K.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4227-4230.

propanoato de etilo con 1.1 eq de clorhidrato de acetamidina en presencia de 1 eq de NaOEt a temperatura ambiente por 1h. Normalmente, el crudo de reacción **43** se emplea para la subsecuente reacción de deshidratación, que se lleva a cabo

con 2 eq de *p*-TsOH bajo reflujo en benceno por 1.5h o empleando Al₂O₃ pulverizada a 120 °C por 30 min para obtener el compuesto 5-alcóxicarbonil-4-aryl-2,6-dimetil-1,4-dihidropirimidina **44** (Esquema 20).

Esquema 20



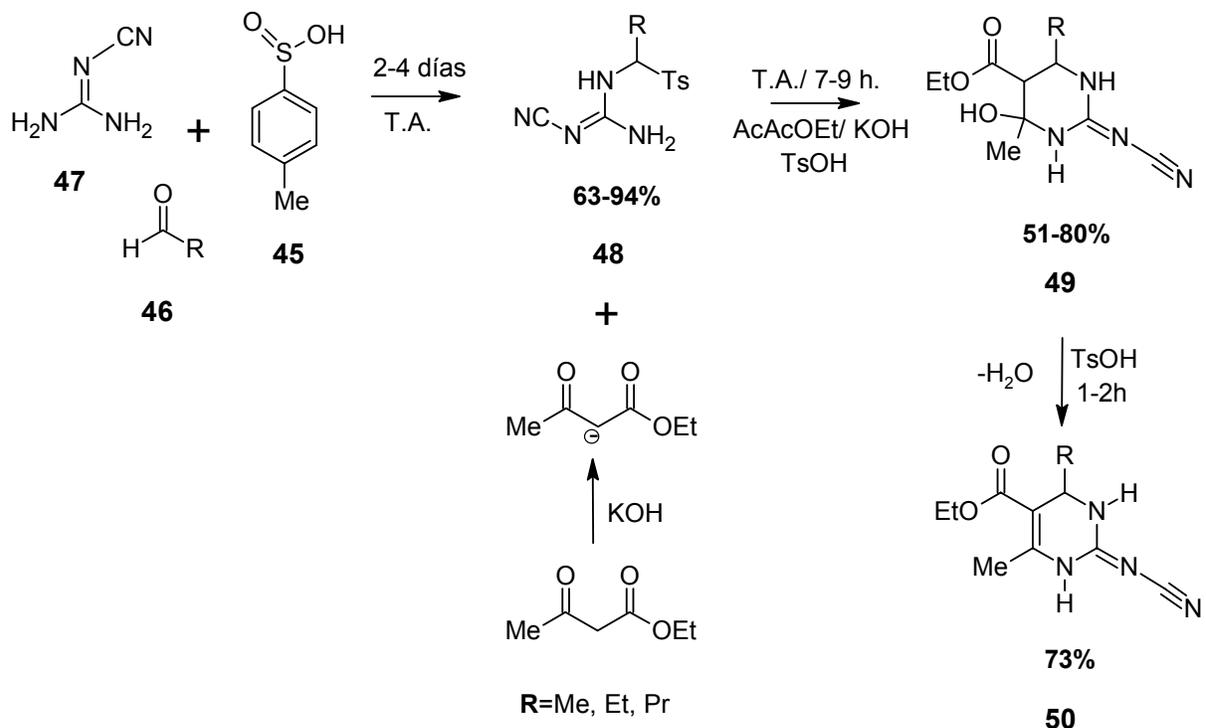
2.3.3. Métodos de síntesis de 2-Cianoiminodihidropirimidinas (CIDHPMs) y análogos acíclicos

2.3.3.1. Síntesis de Shutalev

Recientemente, Shutalev informó de la obtención de sistemas heteocíclicos con núcleos de CIDHPMs basado en una síntesis convergente,⁸ análoga a la síntesis de DHPMs (*vide supra*), preparando inicialmente la *N*-tosilcianoguanidina **48**, a partir de un aldehído alifático **46**, *N*-cianoguanidina **47** y ácido *p*-toluensulfínico **45**, que después de su aislamiento y purificación reacciona con el enolato de potasio formado a partir de compuestos 1,3 dicarbonilo o β-cetoéster, dando lugar a la formación de la CIDHPM **49** en rendimientos de 72-91%, la cual se deshidrata

posteriormente mediante la adición de TsOH, para obtener el 4-alkil-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina **50** (Esquema 21).

Esquema 21

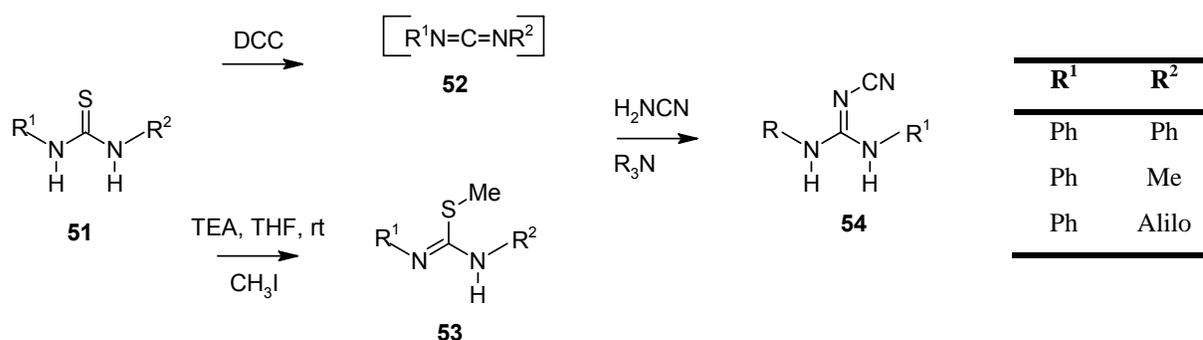


Es importante resaltar que ésta, es la única reacción reportada hasta ahora para la preparación de los sistemas heterocíclicos de C-4-alifáticos-CIDHPMs, aunque en la literatura química se han informado diversos métodos para la obtención de la función cianoiminoguanidina en sistemas acíclicos.

2.3.3.2. Síntesis de 2-Cianoiminopirimidinas acíclicas

En esta síntesis,³³ la tiourea **51** es la parte funcional que se transforma en los correspondientes análogos de cianoguanidina mediante la transformación de **51** por tratamiento con Diciclohexilcarbodiimida (DCC), o Ioduro de metilo para generar una carbodiimida **52** o un metiltioéter **53**; posteriormente, estos intermediarios experimentan una reacción de adición mediada por la cianamida en presencia de una amina terciaria para generar la cianoguanidina **54** correspondiente (Esquema 22).

Esquema 22

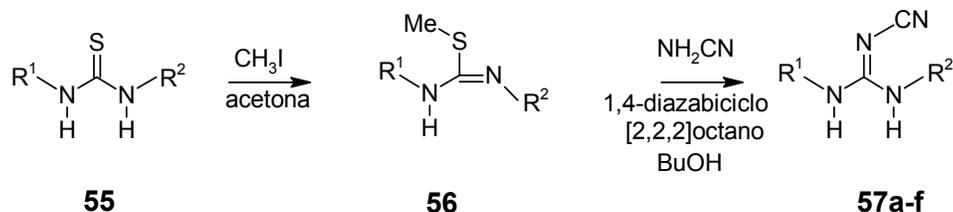


Por otra parte, las cianiguanidinas del tipo **57a-f** se obtienen con rendimientos altos mediante la reacción de la metil isotiourea **56** con cianamida bajo condiciones de reflujo en presencia de 1,4-diazabicyclo [2, 2,2] octano (Esquema 23).³⁴

³³Lynch, J. K.; Huang, P.; Bai, H. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1-7.

³⁴Reiter, L. N.; Bright, K. E.; Bryant, R. A. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1423-1429.

Esquema 23

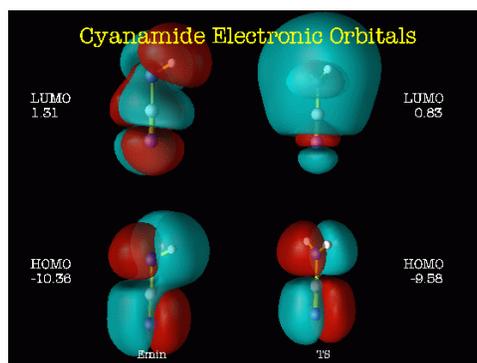


Compuesto	R ¹	R ²	%
57a	Ph	Ph	68
57b	Ph	Me	70
57c	Ph	Alil	77
57d	Ph	<i>c</i> -Hexilo	77
57e	<i>c</i> -Hexilo	Me	73
57f	<i>c</i> -Hexilo	Alilo	76

2.4. Reactividad del grupo cianamida

La cianamida se obtuvo por primera vez por Bineau A. en 1838,³⁵ mediante la reacción de amonio con cloro cianógeno. Esta molécula bifuncional es susceptible de reaccionar como un nucleófilo en el grupo amino o como un electrófilo en el grupo ciano (Figura 1).

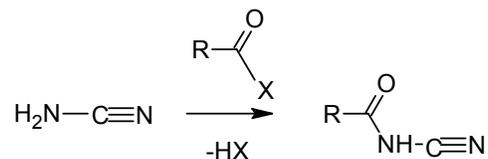
Figura 1



³⁵Cyanamida Newsletter, 2002. 3, 1-7, w.w.w.finechemicals.de/Service/PDFcyanamide_newsletter-2.pdf.

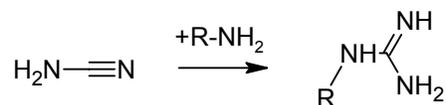
En virtud de estas propiedades, la cianamida puede ser fácilmente acilada con cloruros de ácido o ésteres carboxílicos para formar *N*-cianoamidas (Esquema 24).

Esquema 24

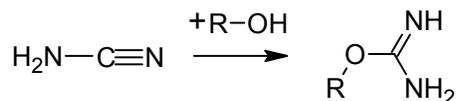


La cianamida también experimenta reacciones de adición nucleofílica con aminas para formar guanidinas (Esquema 25), o con alcoholes formando O-alquilisoureas (Esquema 26).

Esquema 25

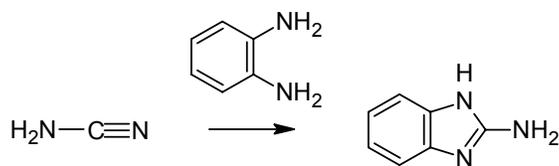


Esquema 26

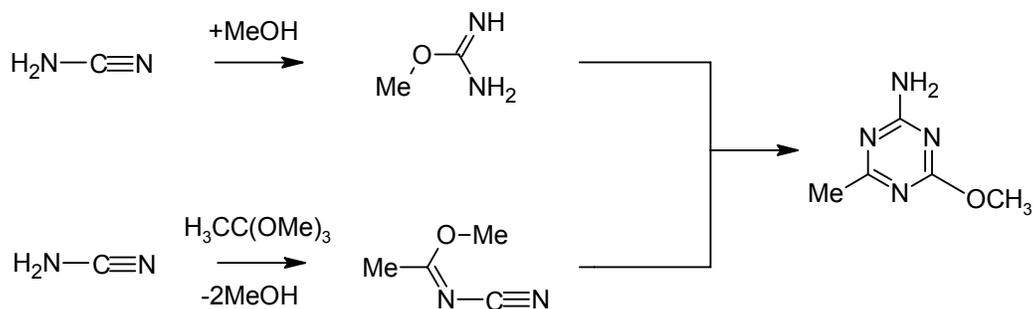


Empleando reactivos y condiciones de reacción apropiadas, la cianamida forma sistemas heterocíclicos, por ejemplo, imidazoles, oxazoles, benzimidazoles (Esquema 27) y pirimidinas, purinas y 1, 3, 5-triazinas (Esquema 28).

Esquema 27

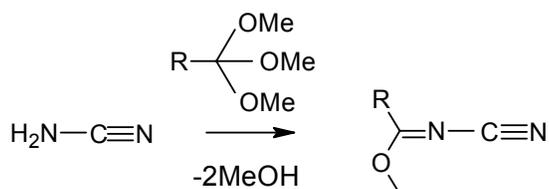


Esquema 28



Estas reacciones son de gran importancia industrial para la síntesis farmacéutica, por ejemplo, estimulantes para el crecimiento del pelo (minoxidil), antihelmínticos (benzimidazol), antihistamínicos H_2 (cimetidina), fungicidas (carbendazima), herbicidas (sulfonilureas, amitrole, hexazinona) y suplementos dietéticos (creapure).

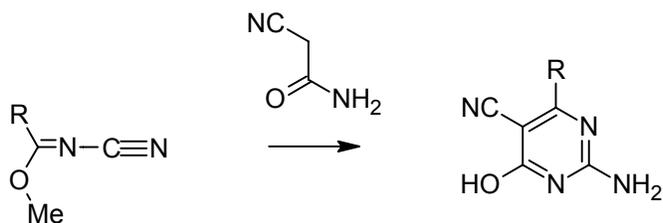
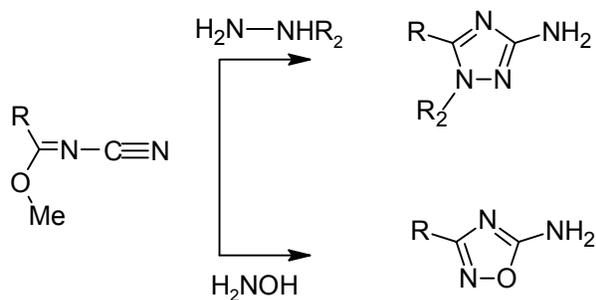
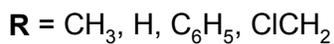
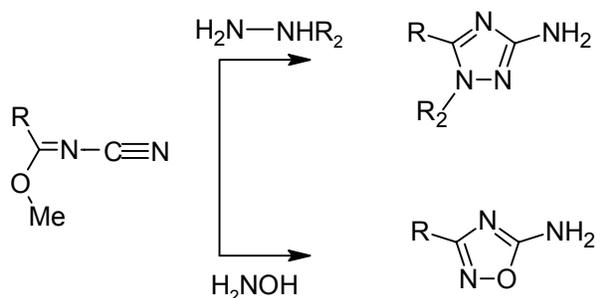
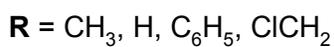
Esquema 29



Por otra parte, los *N*-cianoimidatos descritos por primera vez por Huffman y Schaefer en 1963 (Esquema 29), debido a sus dos centros electrofílicos, son

sintones convenientes para la formación de diversos sistemas heterocíclicos mediante la reacción con dinucleófilos apropiados (Esquema 30).

Esquema 30

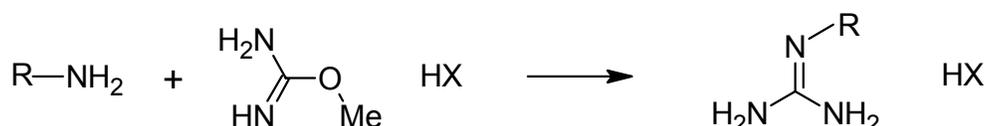


La cianamida es un agente versátil para la amidinación proporcionando contraiones libres en las sales formadas de guanidina. Sin embargo, tienen baja

reactividad hacia aminas. Por razones estéricas, las sales *O*-alquilisourea reaccionan preferentemente con grupos amino primarios dependiendo del grupo alquilo. Los grupos alquilo terminales pueden ser selectivamente convertidos hacia guanidinas sin afectar grupos secundarios o cadenas medias de grupos amino primarios.

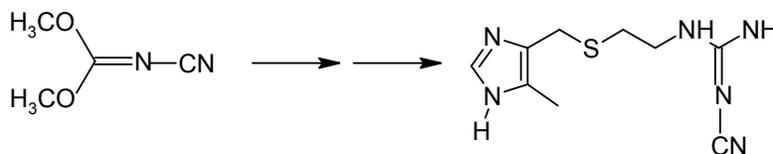
Los *N*-amidinoheterocíclicos y las sales de *O*-alquilisourea pueden ser fácilmente convertidos en derivados *N*-acilados, e.g. compuestos *N*-alcoxicarbonil, *N*-acil o *N*-sulfonil. Estos pueden reaccionar con aminas formando la correspondiente guanidina *N*-sustituida. Esta reacción puede ser utilizada para formar guanidinas *N*-protegidas para la síntesis de compuestos péptidos-relacionados e.g. la amidinación de aminas primarias con sulfato *O*-metilisourea (Esquema 31):

Esquema 31



Las cianoguanidinas o heterocíclicos sustituidos con grupos amino o cianoimino son comúnmente moléculas activas fisiológicamente, por ejemplo, la cimetidina (Esquema 32).

Esquema 32



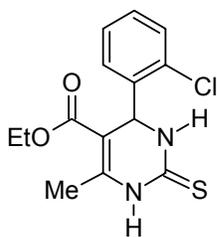
Cimetidina

2.5. Compuestos de importancia biológica, estructuralmente análogos a las DHPMs y las CIDHPMs.

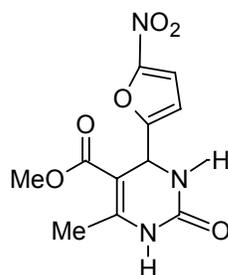
Los compuestos con estructura de DHPM presentan un campo amplio de actividad biológica. En 1930 el compuesto **58** se patentó como agente protector de la lana contra la polilla. Posteriormente, el interés se centró en la actividad viral de los compuestos de Biginelli, destacándose el desarrollo de nitractina **59**, que tiene actividad contra el virus del grupo tracoma y una modesta actividad antibacterial. La dihidropirimidina **60** y algunos análogos son investigados por su actividad contra el carcinoma y agentes antitumorales. Así mismo, la pirimidina-5-carboxiamida **61** se reporta con actividad anticarcinogénica, una serie de estos derivados tienen actividad anti-inflamatoria, analgésica, así como actividad inhibitoria en la segregación plaquetaria en sangre, e.g. la 1,4 dihidropirimidina **62** se utiliza como un factor antagonista en la actividad plaquetaria (Figura 2).³⁶

³⁶Kappe, O. C. *Tetrahedron*. **1993**, *49*, 6937-6963.

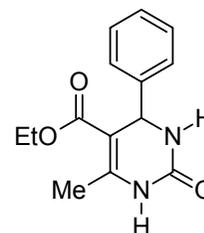
Figura 2



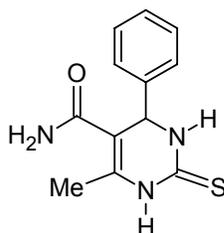
58



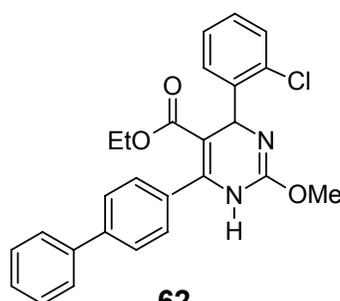
59



60



61

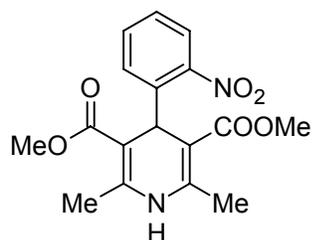


62

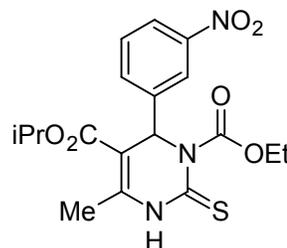
No obstante, el mayor interés en los compuestos de DHPMs se debe en gran medida a su potencial actividad antihipertensiva. Lo anterior se debe a que son aza-análogos de las DHPs empleadas fundamentalmente en la medicina cardiovascular y de gran utilidad para el estudio de la estructura del canal de calcio y sus funciones.

El compuesto prototipo de esta familia es la nifedipina **63** un importante bloqueador del canal de calcio tipo-L ampliamente estudiado. Sin embargo, este compuesto presenta propiedades y efectos secundarios no deseables, lo cual ha originado la investigación de nuevas estructuras que contengan propiedades óptimas. Las investigaciones al respecto, han conducido a la preparación y evaluación farmacológica de derivados de dihidropirimidinas (e.g. **64**) que

presenten actividad como potentes bloqueadores del canal de calcio, además de tener una actividad antihipertensiva de larga duración.³⁷

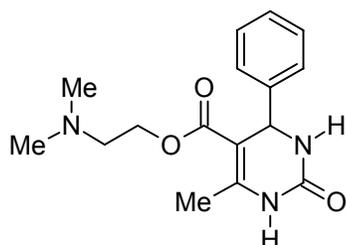


63

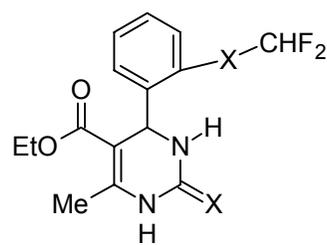


64

Razón por lo que desde 1986, el número de publicaciones y el trato evidente de la actividad cardiovascular de las dihidropirimidinas ha crecido rápidamente, debido a que simples modificaciones del anillo aromático proporcionan sustancias con una actividad cardiovascular aceptable (e.g. **58**, **65**, **66**).



65



66

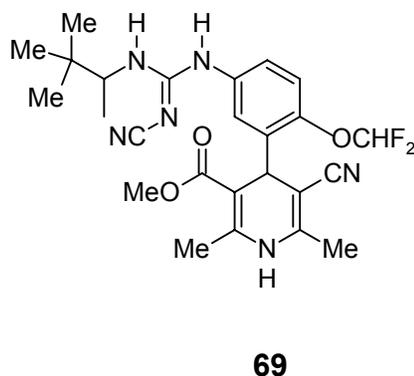
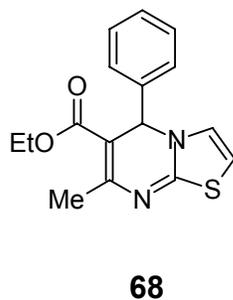
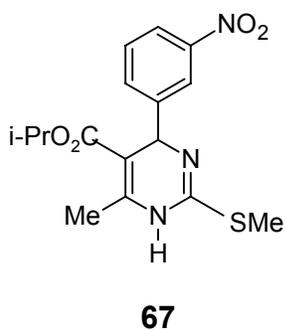
X = O, S

En este sentido, es importante mencionar al *S*-alquil-1,4-dihidropirimidina **67** (un potente bloqueador del canal de calcio) y la dihidropirimidina bicíclica **68** es

empleada en el tratamiento de la hipertensión por sus propiedades vasorelajantes.³⁶

Por otra parte, se ha observado un efecto farmacológico similar en compuestos con estructuras de cianoguanidinas, sin embargo, estos compuestos median su efecto cardiovascular a través de los canales de potasio sensibles a ATP e.g. **1 y 2** (*vide supra*).

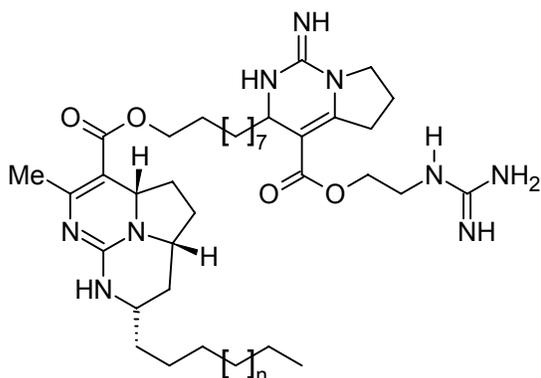
El conocimiento de mecanismos por los cuales esta clase de compuestos ejerce su acción biológica ha originado la síntesis de compuestos híbridos como **69** que combina los elementos estructurales de **2** y la DHP, buscando así que estos nuevos compuestos presenten una actividad dual: a) como modulador o bloqueador de los canales de calcio y b) activador de los canales de potasio dependientes de ATP.⁶



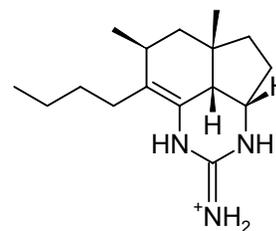
³⁷Kappe O.; Uray, G; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 26, 5473-5480.

Finalmente, en los últimos años se han aislado productos naturales con una gran variedad de compuestos heterocíclicos relacionados con las guanidinas que tienen

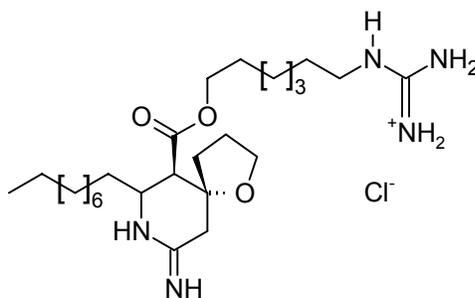
una actividad biológica interesante; entre estos alcaloides representativos se encuentran: la batzelladina (**4**), la ptilocaulina (**70**) y la crambescina (**71**).



4



70



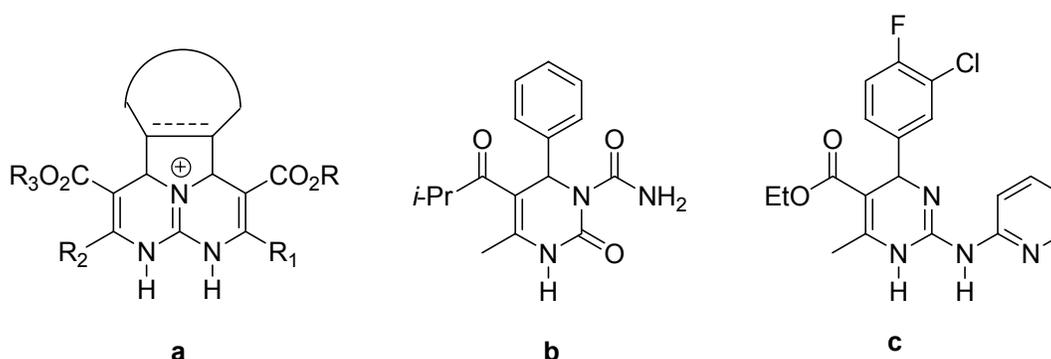
71

CAPÍTULO 3

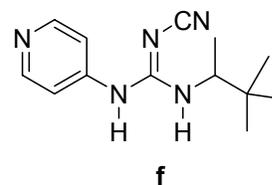
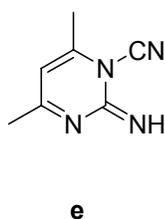
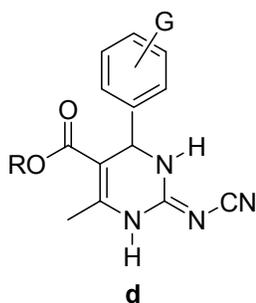
Bases del proyecto

3.1. Planteamiento del problema

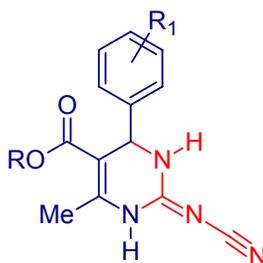
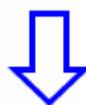
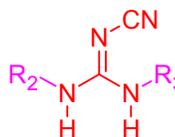
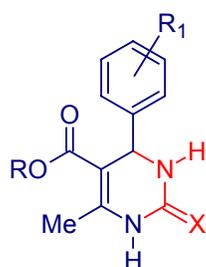
En los últimos años, la síntesis de compuestos heterocíclicos con núcleos de 3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-2-onas/tionas conocidos como ésteres de Biginelli, se han sintetizado utilizando estrategias que incluyen reacciones divergentes, lineales y multicomponentes que han permitido obtener un gran número de derivados de dihidropirimidinas altamente funcionalizadas de interés farmacológico, por ejemplo, el hexahidrotriazacenaftalenos (**a**), el SQ 32926 (**b**) y el HAP-1 (**c**).



Por otra parte, los compuestos con estructura de 4-*aryl*-sustituido-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas (**d**) presentan una similitud estructural con los compuestos de Biginelli y a su vez, comparten una relación estructural con moléculas de la clase de *N*-cianoguanidina, la cual se encuentra presente en compuestos con importante aplicación biológica como la *N*-cianoiminopirimidina (**e**), un agente antimicótico potencial, el pinacidilo (**f**), un activador del canal de K_{ATP} y otros compuestos que contienen la funcionalidad cianoimino los cuales se han encontrado en productos farmacológicamente activos.



Las moléculas con el sistema 4-aryl-sustituido-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina, estructuralmente se pueden considerar como compuestos híbridos nuevos que incorporan en su estructura los elementos farmacofóricos de un modulador del canal de calcio y un posible modulador del canal de potasio, derivados respectivamente de la 4-aryl-sustituido-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina y la cianoguanidina:



Por las propiedades biológicas que pudieran presentar estas nuevas estructuras su síntesis se considera importante. Sin embargo, hasta el momento no se conoce

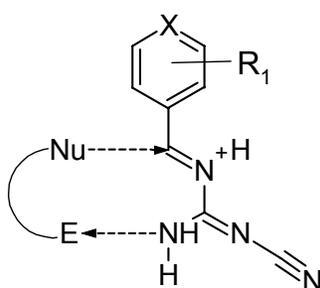
una estrategia general de síntesis que permita la formación de estos compuestos. El único método conocido para la obtención de compuestos análogos del tipo de 4-alifático-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina es una estrategia de síntesis divergente. Este método presenta inconvenientes en cuanto al número de etapas implicadas durante el proceso de síntesis, condiciones especiales de reacción, tiempos de reacción largos y múltiples etapas de purificación que reducen considerablemente la eficacia de la reacción y los rendimientos de estos compuestos.

Por lo tanto, el objetivo principal de este trabajo de tesis es investigar un nuevo planteamiento sintético, que conduzca a la síntesis de compuestos nuevos con estructura de 4-aril-sustituido-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas de una manera simple, práctica y eficiente.

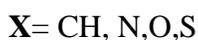
3.2. Hipótesis

La reactividad química bifuncional de la cianamida le permite reaccionar como una especie nucleofílica y/o electrofílica bajo condiciones apropiadas de reacción. Esta molécula pequeña bajo condiciones básicas y en presencia de otros agentes electrofílicos puede llevar a cabo reacciones de adición nucleofílica y si las condiciones de temperatura no son controladas puede experimentar procesos de dimerización para formar cianoguanidinas. En este sentido, también se sabe que la cianoguanidina puede presentar adiciones nucleofílicas bajo condiciones fuertemente ácidas en presencia de aril aminas para formar aril guanidinas funcionalizadas.

En base, con lo mencionado la química de la cianamida permite postular la posible formación *in situ* de las *N*-cianoguanidinas- α -aril-sustituidas **Ila**, a través de una reacción multicomponente, mediante la condensación inicial de una mol de un aril aldehído y dos moles de cianamida bajo condiciones ácidas:



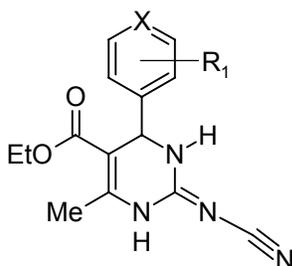
Ila



La formación de esta entidad supone la presencia de un aceptor tipo Michael, que puede experimentar una adición nucleofílica por parte de una especie química

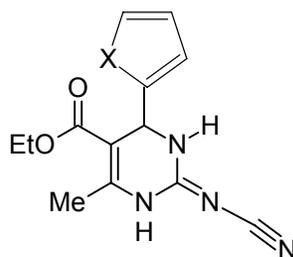
apropiadamente funcionalizada (por ejemplo un compuesto 1,3-dicarbonilo) para generar un aducto que a su vez sea susceptible de sufrir una reacción de ciclocondensación. Si este planteamiento químico resulta apropiado, entonces el desarrollo de una metodología general basada en una reacción de cuatro componentes del tipo A+B+B+C, resultaría factible para la síntesis de sistemas moleculares heterocíclicos con estructura de 4-aryl-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas (**72a-h**, **73a-b**, **74a-c**).

Por lo tanto, la síntesis de compuestos con estructura de 4-aryl-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas, se puede llevar acabo mediante una reacción multicomponente utilizando una mezcla de aril aldehídos, aldehídos heterocíclicos, aril dialdehídos, β-cetoésteres, β-dicetonas y cianamida bajo condiciones ácidas.

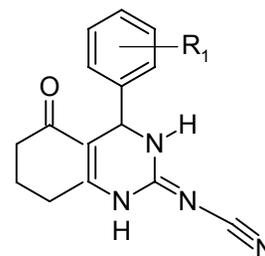


72a-d,g,h

73a-b



72e-f



74a-c

3.3. Objetivos:

Objetivo general:

- Llevar a cabo la síntesis de compuestos heterocíclicos de la clase 4-aril-2-cianoimino-3, 4-dihidro-1*H*-pirimidinas, empleando una nueva estrategia de síntesis basada en la reactividad química de la cianamida vía una RMC del tipo A+B+B+C.

Objetivos particulares:

- Proponer una metodología y los reactivos *ad hoc* para la obtención de las CIDHPMs; utilizando un protocolo basado en una reacción multicomponente del tipo 4-CR.
- Investigar las diversas variables de reacción (tiempo, temperatura, pH, relación molar) que permitan la obtención de los productos de interés, buscando generar el mejor rendimiento posible.
- Estudiar la capacidad y efectividad de diversos sistemas catalíticos para promover de manera eficiente la reacción.
- Investigar los alcances y las limitaciones del método de síntesis propuesto, mediante la sustitución de los aril aldehídos por aldehídos heterocíclicos y aril dialdehídos, igualmente el intercambio de compuestos β -cetoésteres por β -dicetonas para la obtención de una serie homóloga de las CIDHPMs.

- Llevar a cabo la caracterización estructural de las moléculas sintetizadas, empleando métodos espectroscópicos comunes: Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Espectroscopia en el Infrarojo (IR) y Espectrometría de Masas (EM).

CAPÍTULO 4

Síntesis de 4-aril-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo

4.1. Síntesis Química

4.1.1. Análisis retrosintético del sistema cíclico de 2-Cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas

En base a los conceptos del análisis retrosintético, el núcleo de dihidropirimidina de la molécula 4-aril-sustituido-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina **72** puede ser desconectada como se muestra en la Figura 3, método I. La primera aproximación coherente de desconexión para este sistema resulta apropiado en el enlace C6-N1 del fragmento pirimidínico de la estructura **72** (1, 6-dx), ésta lleva a la identificación del fragmento **75**, que posteriormente se desconecta en el enlace α , β del carbonilo, lo que permite reconocer un sistema 1, 3-dicarbonílico acíclico **76** y el 2-Cianoarildienilmetilenoguanidina **77**. Este último, después de su desconexión en el enlace imino (C=N) conduce a un aldehído aromático **78** y la cianoguanidina **79**.

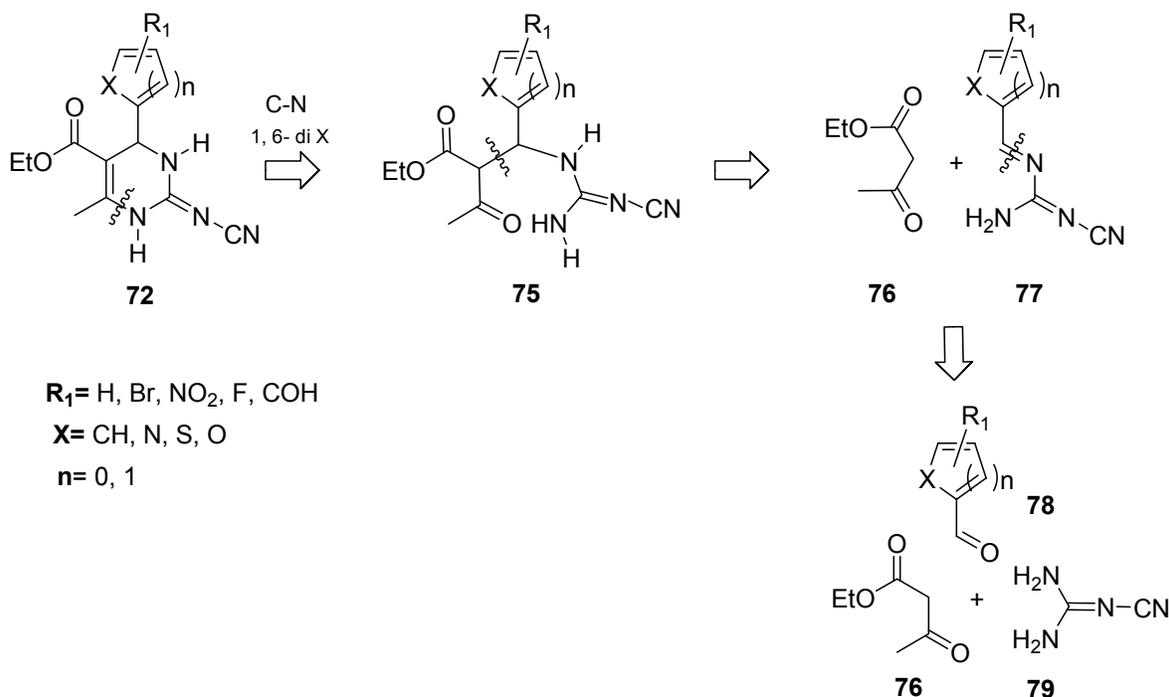


Figura 3. Desconexión del sistema de 4-aryl-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas; método I.

El resultado del análisis retrosintético nos llevó a proponer en una primera aproximación, llevar a cabo la síntesis del sistema de 4-aryl-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina a partir de una mezcla de un aril aldehído, 1,3-dicarbonilo y cianoguanidina, empleando las condiciones análogas a la reacción de Biginelli, una reacción de tres componentes (B-3CR, Figura 4, síntesis I). Sin embargo, este protocolo multicomponente no resultó apropiado para la obtención de sistemas de 2-Cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina, recuperándose el compuesto **79** en estado puro al término de la reacción.

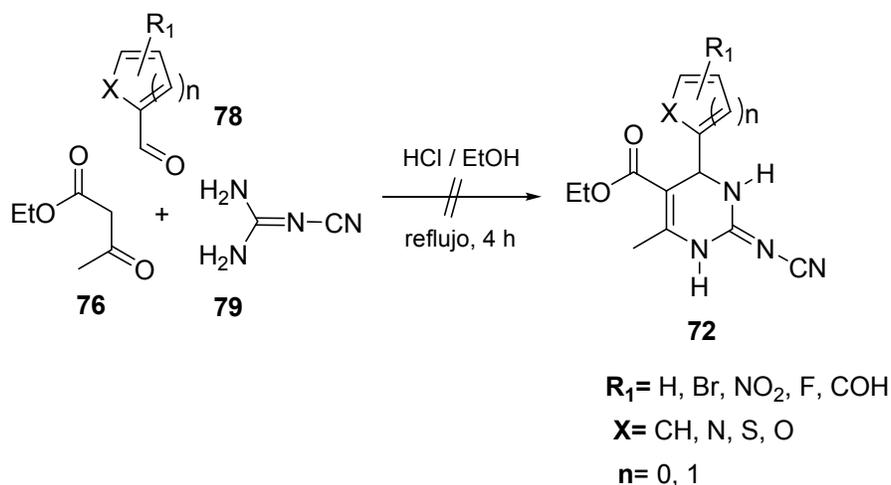


Figura 4. Propuesta de síntesis para las 4-aryl-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina, bajo condiciones de reacción típicas de Biginelli, síntesis I.

Este resultado un tanto desafortunado, nos permitió replantear nuestra estrategia inicial de síntesis e investigar una ruta alterna para la obtención de los compuestos de interés. En el nuevo planteamiento retrosintético, también se consideró apropiado llevar a cabo la dx 1-6 inicial y posteriormente proponer una doble desconexión del fragmento **77** a través de los dos enlaces imino (C=N), lo que permite reconocer, además de los sistemas **76** y **78** previamente identificados, a la cianamida **80** (Figura 5, método II).

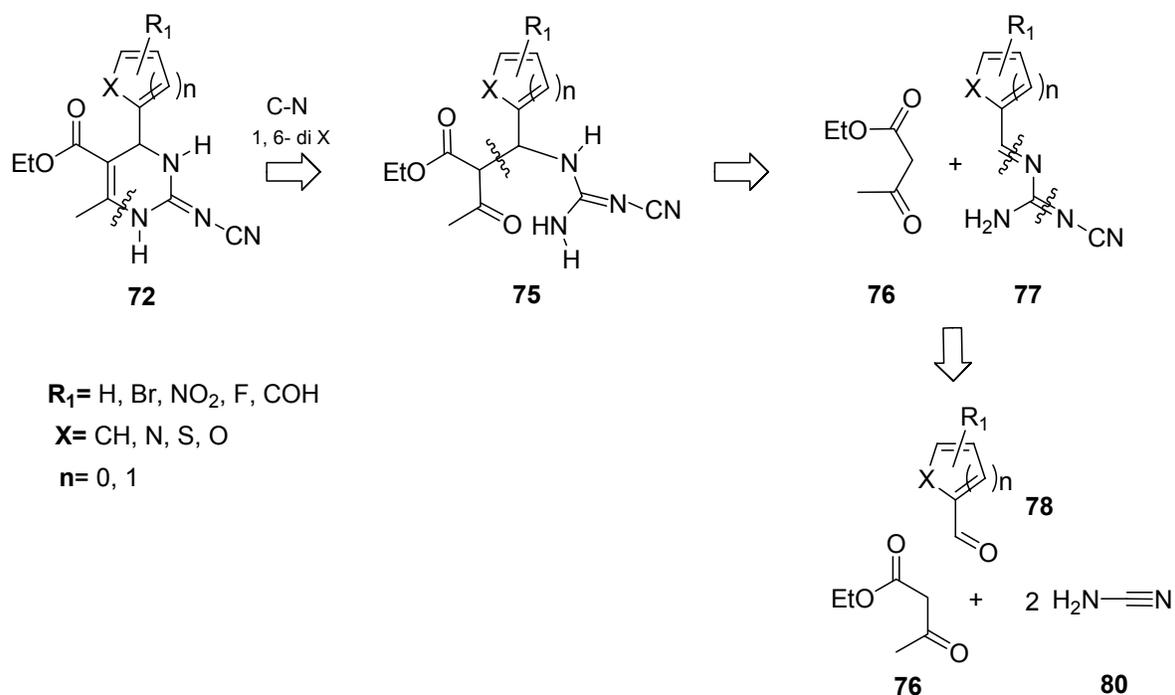
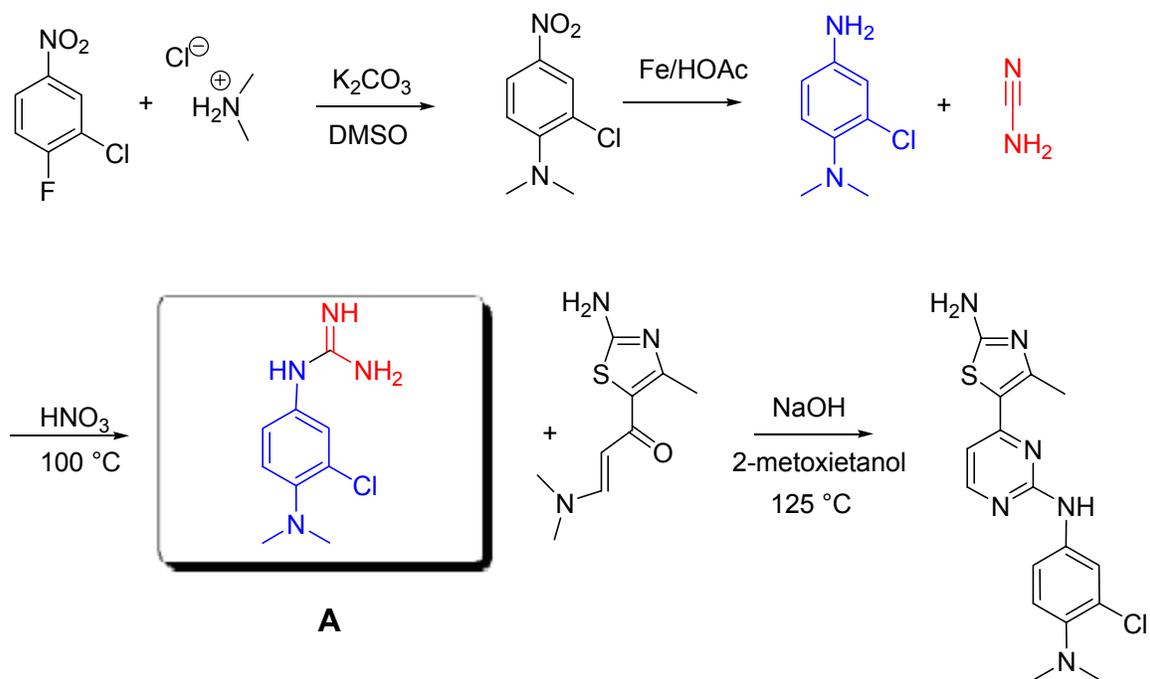


Figura 5. Análisis retrosintético del sistema de 4-*aril*-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas; método II.

Esta nueva estrategia de síntesis resulta interesante desde el punto de vista químico considerando la naturaleza reactiva de la cianamida. Trabajos recientes demuestran que bajo condiciones fuertemente ácidas la cianamida puede experimentar reacciones de adición nucleofílica con agentes nucleofílicos apropiados. La reactividad química de esta molécula bidentada (nucleófilo o electrófilo) se ejemplifica de manera apropiada en la obtención de la 4-*N,N*-dimetilamino-3-clorofenilguanidino (**A**) y sus análogos, intermediarios en la síntesis de 2-Fenilamino-4-(tiazol-5-il) pirimidinas, obtenidas de la reacción de la 4-*N,N*-dimetilamino-3-cloroanilina con cianamida. La secuencia de las reacciones que ilustra esta síntesis es la siguiente:



Como consecuencia de los argumentos anteriores, la propuesta de síntesis para la obtención de las CIDHPMDs, vía una reacción multicomponente, a partir de una mezcla de un aril aldehído, 1,3-dicarbonilo y cianamida, empleándose condiciones ácidas es químicamente probable (Figura 6, síntesis II)

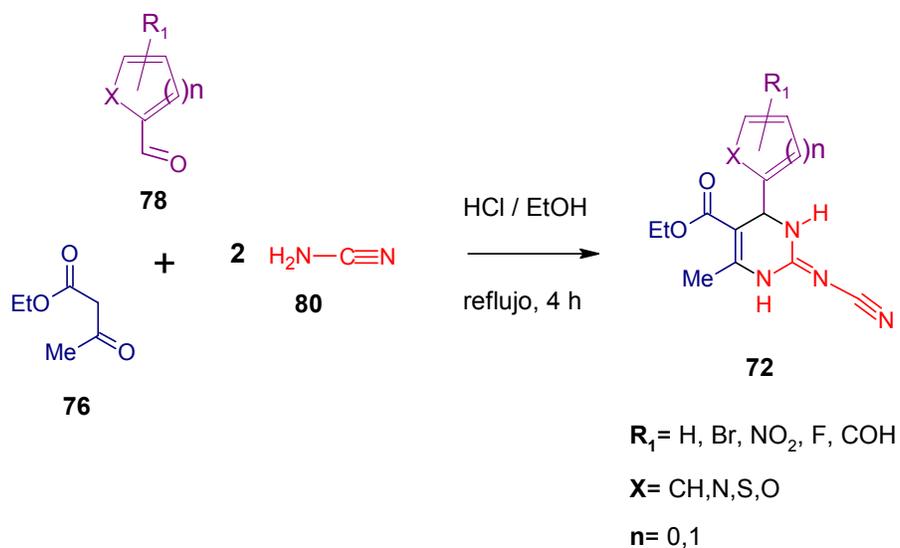
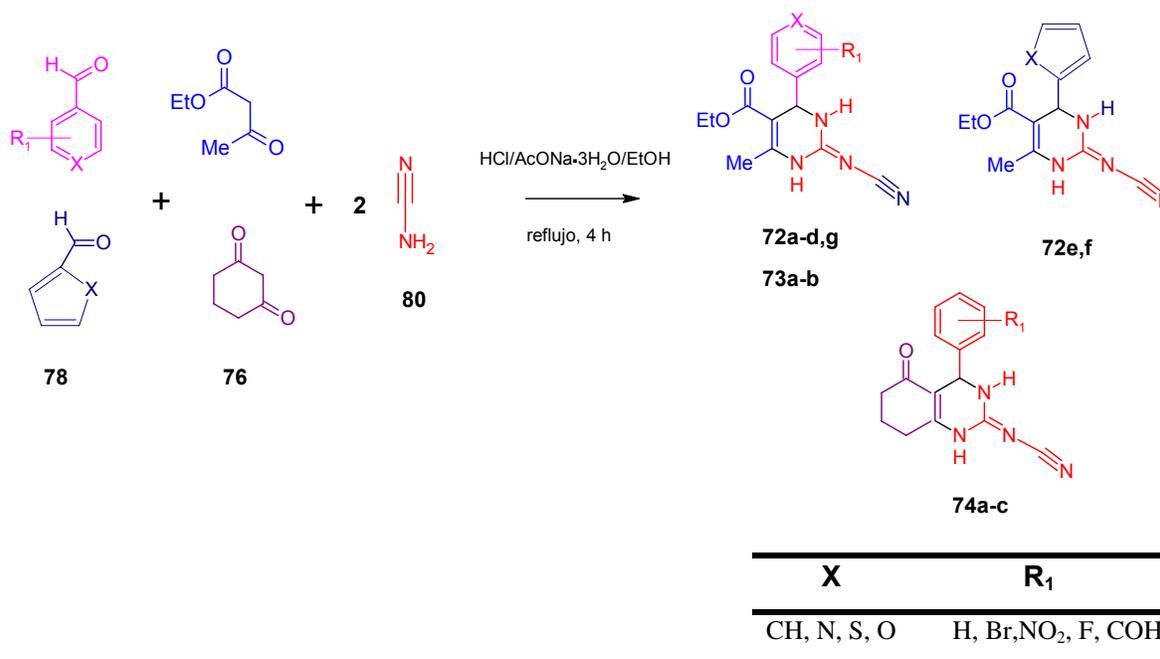


Figura 6.- Propuesta para la obtención de 4-aryl-2-cianoimino-3,4-dihidro-1H-pirimidina empleando las condiciones de una RMC-4CR, síntesis II.

4.1.2. Síntesis de 2-Cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas

La obtención del núcleo de 2-Cianoimino 3,4-dihidro-1*H*-pirimidina, presente en los compuestos **72**, **73** y **74** (Esquema 33), se llevó a cabo empleando una reacción de cuatro componentes; a partir de una mezcla de β -cetoéster o β -dicetona **76**, aril aldehídos, aldehídos heterocíclicos o aril dialdehídos **78** y cianamida **80**, según el caso. Las relaciones molares y condiciones empleadas en este protocolo para la obtención de estos sistemas heterocíclicos nuevos fueron: 1:1:2 del β -cetoéster, aldehído aromático y cianamida respectivamente, con etanol como solvente bajo condiciones débilmente ácidas (pH=5-6), utilizándose cantidades catalíticas de ácido clorhídrico en presencia de acetato de sodio trihidratado. La reacción se llevó a cabo agitando la mezcla de sustratos bajo condiciones de reflujo durante 4 h (previo seguimiento de la reacción por ccf). Transcurrido el tiempo, el disolvente se eliminó del crudo de reacción mediante un concentrado inicial y posterior filtración para obtener los productos como sustancia sólida que se purificaron por recristalización de etanol. Mediante variaciones apropiadas de los reactivos **76** y **78**, se obtuvieron moléculas análogas con estructura de 2-Cianoimino-4-[4-(2-cianoimino-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-4-il)fenil]-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-bifuncionales (**73a-b**) y [5-Oxo-4-fenil-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida (**74a-c**, Esquema 33),

Esquema 33



Una característica importante de este método es la versatilidad y la tolerancia para variar dos de los cuatro sustratos, aunque la naturaleza del reactivo empleado ejerce un efecto considerable en el rendimiento total de la reacción: el β-cetoéster por una dicetona cíclica y el aldehído aromático fenílico por el aldehído aromático heterocíclico. A pesar de esto, la posibilidad de emplear sustratos diferentes hace de este protocolo una reacción multicomponente de variabilidad moderada.

El rendimiento total obtenido para compuestos **72-74**, varía desde 20 a 68% (figura 7). El rendimiento más alto bajo las condiciones de esta nueva reacción multicomponente de las 4-aryl-CIDHPMs obtenido corresponde al aril aldehído que posee los sustituyentes R₁ con naturaleza electronatractor y etil acetato (**72h**), pero cuando se emplea la 1,3-ciclohexanodiona el rendimiento del

correspondiente 4-aryl-CIDHPMs es bajo (**74b**). Los rendimientos son parecidos cuando se utiliza un sustrato estéricamente demandante como el isoftalaldehído (**73b**). Por su parte, con el uso de aldehídos alifáticos no se obtienen rendimientos importantes, sólo se generan trasas del producto deseado (datos no mostrados). Para los compuestos **72h** y **74b** los rendimientos obtenidos, es el resultado de la diferencia de reactividad que presentan los sustratos 1,3-dicarbonílicos cíclicos y acíclicos como consecuencia del contenido enólico presente en el sistema de reacción. El acetato de etilo se enoliza más fácilmente que la 1,3-ciclohexanodiona, debido a que el primero se estabiliza por un enlace de hidrógeno intramolecular muy favorable a través de un anillo de seis miembro.

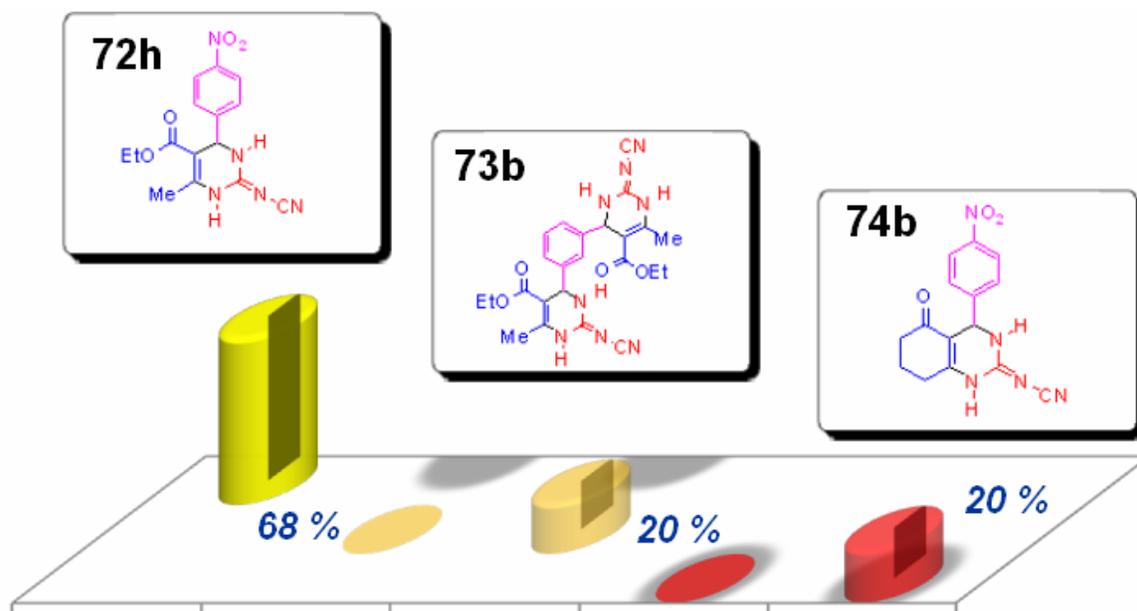


Figura 7. Comparación de rendimientos de las CIDHPMs, obtenidos con sustratos diferentes.

Otra particularidad de esta reacción, es la tolerancia a los aldehídos sensibles a ácidos, como el furfural (**72f**), así como grupos funcionales como el acetal que se encuentra presente en el piperonal (**72b**). Además, de que los aldehídos que tienen sustituyentes electrodonadores (**72c**) o electroattractores (**72h**) no influyen de manera determinante en los rendimientos finales. Los rendimientos obtenidos bajo este nuevo esquema de síntesis con diferentes aldehídos aromáticos, se muestran en la figura 8. Estos resultados demuestran que la preparación de los sistemas heterocíclicos de seis miembros de la clase de las CIDHPMs se pueden preparar a través de una estrategia nueva de reacción de ciclocondensación basada en una RMC 4-CR, del tipo A+B+B+C (Figura 6, síntesis II, *vide supra*).

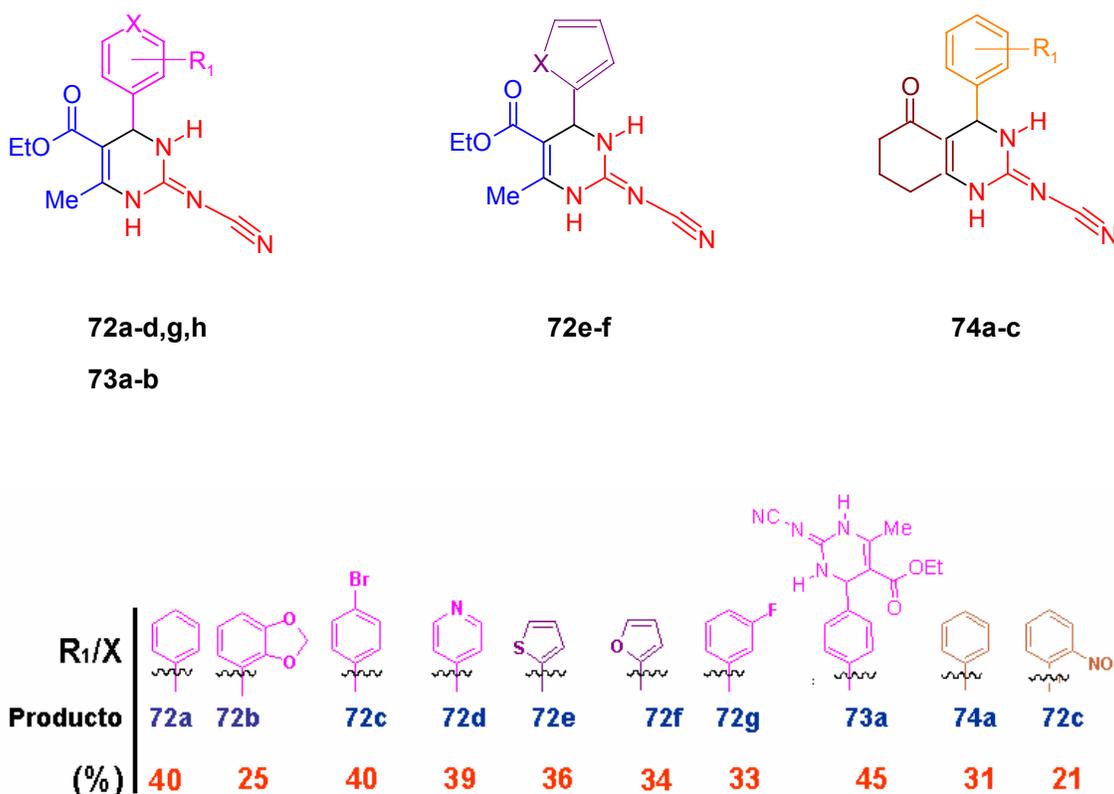
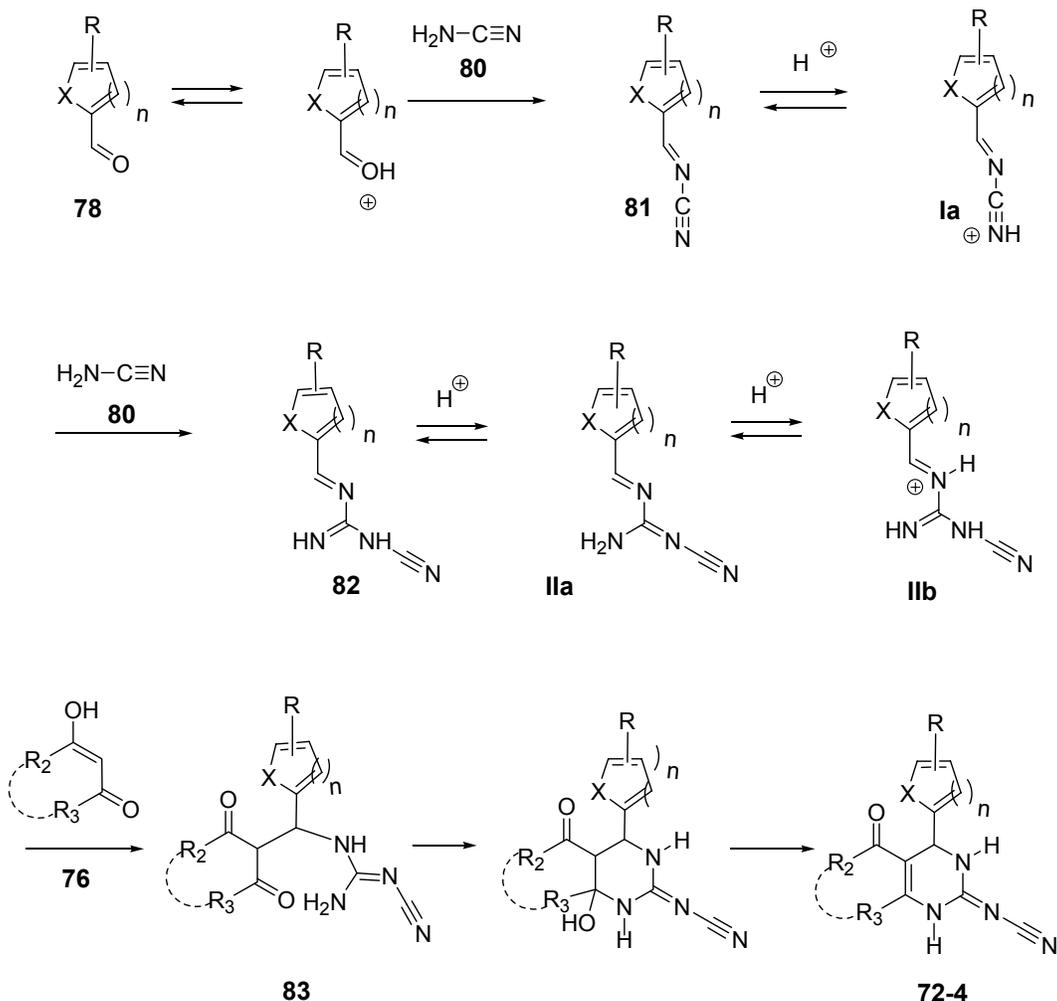


Figura 8. Rendimientos de las CIDHPMs obtenidos mediante la estrategia de MCR-4CR.

Por su parte, el mecanismo propuesto para la formación de las 4-aryl-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas **72-74** vía una reacción de cuatro componentes se muestra en el esquema 34. En esta propuesta mecanística se postula la formación de la *N*-cianoguanidina aromática **82** como el intermediario clave en esta reacción de ciclocondensación. La adición nucleofílica inicial de la cianamida al arilaldehído puede llevar a la formación del intermediario arilcianoimino **81**, el cual se encuentra en equilibrio con el intermediario **Ia**; este último experimenta una adición nucleofílica por parte de una segunda molécula de cianamida para formar el compuesto **82**, el cual puede estar en equilibrio con **Ila** y **Ilb**. El catión intermediario **Ilb**, ahora puede sufrir un ataque nucleofílico por el β-cetoéster **76**, probablemente bajo su forma enólica para formar el compuesto **83**. La ciclación de **83** lleva a la formación de las CIDHPMs **72-4** correspondientes.

Esquema 34



El mecanismo propuesto, por una parte, asume la presencia de la cianamida como el agente nucleófilo débil a un pH =5-6, como resultado de su pKa= 11.38 y por otra parte, excluye la hidrólisis de la cianamida para formar la urea, conociendo que esto ocurre a un pH<8. Esta última consideración es consistente con los experimentos de RMN ¹³C, particularmente, la señal de ¹³C de la cianamida que aparece en 116.56 ppm permanece sin cambio, de otra forma si la hidrólisis

estuviera ocurriendo la aparición gradual de la señal de carbono del ureido de la urea se estaría observando en 164.75 ppm.

Por otra parte, la presencia de la forma enólica que favorece el ataque conjugado al aceptor tipo Michael **Ila** o al intermediario carbocatión **Ilb**, para finalmente formar el aril-CIDHPMs (Figura 9). En relación a lo anterior, la postulación de **Ilb** puede explicar la falta de reactividad observado con los aldehídos alifáticos. Comparado con los aldehídos aromáticos, los aldehídos alifáticos son menos eficientes en estabilizar el carbocatión **Ilb**, el cual finalmente resulta en una reacción de ciclocondensación menos eficiente para generar los CIDHPMs alifáticas correspondientes.

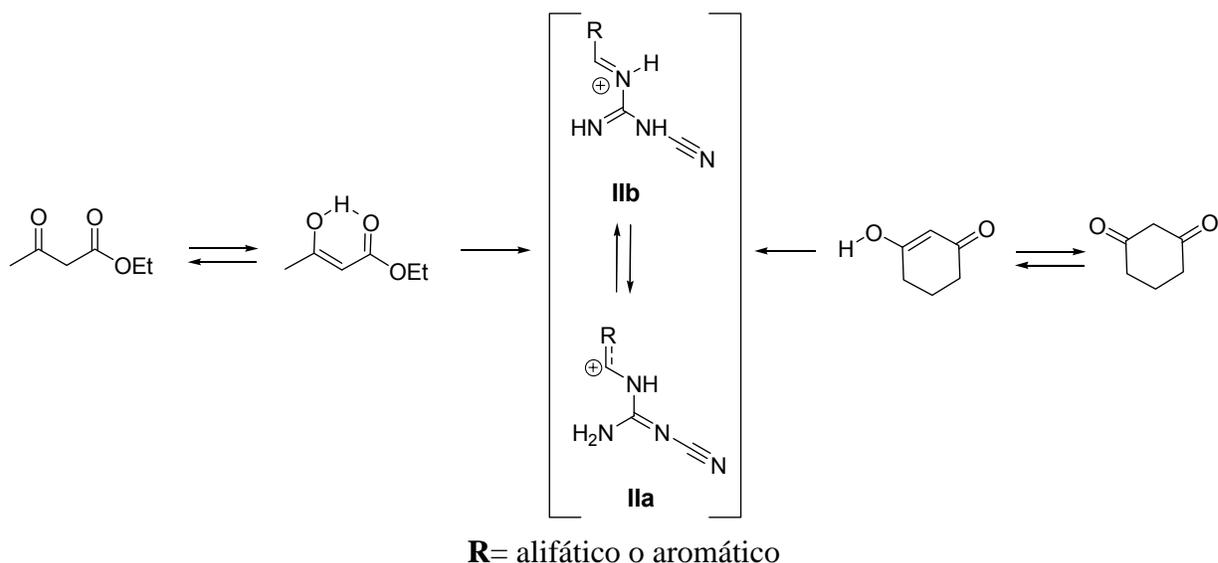


Figura 9. Intermediarios clave para la obtención de las CIDHPMs

Al respecto, es apropiado mencionar que la estrategia de síntesis empleada para la obtención de estos compuestos se estudió por primera vez durante el desarrollo de este trabajo de tesis. El método resultó ser general y apropiado para la

obtención de sistemas heterocícllos de seis miembros, por la simplicidad de las condiciones de reacción, así como, la facilidad de aislamiento y purificación.

En consecuencia, el desarrollo de esta nueva estrategia, así como, los datos físicos y espectroscópicos generados a partir de estas estructuras son una aportación importante a la síntesis química de sistemas heterocíclicos de la clase de 4-aril-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina.

4.1.3. Caracterización estructural de las 2-Cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas

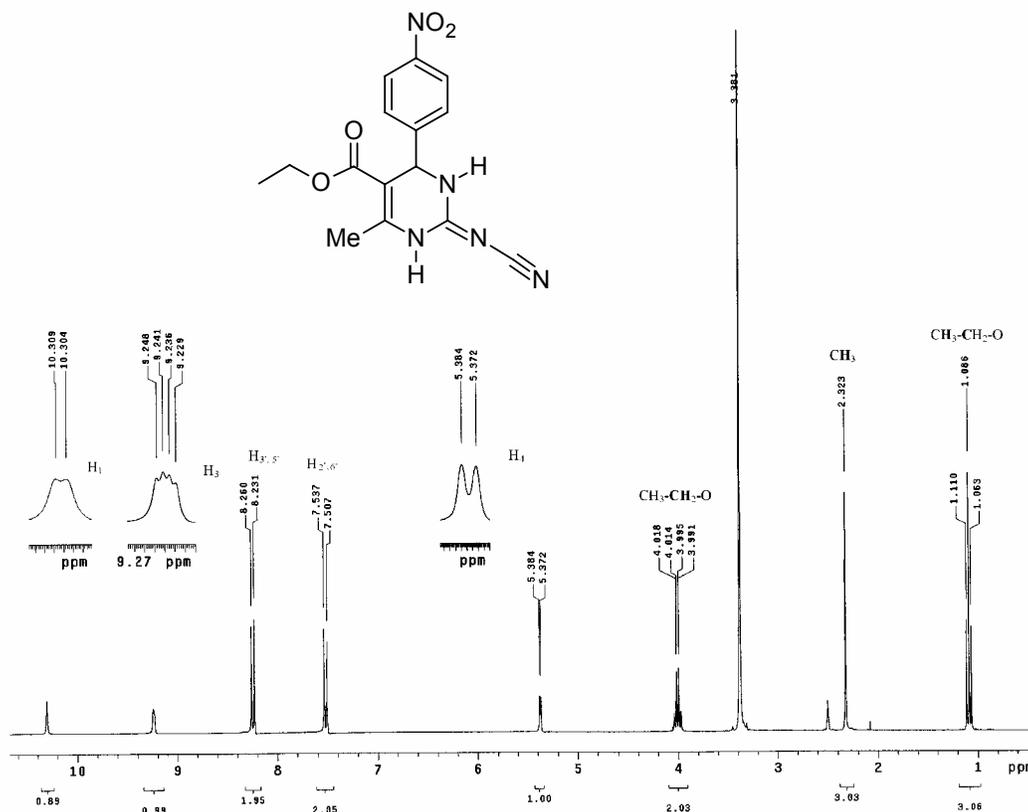
La confirmación del esqueleto heterocíclico de las 2-Cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas se estableció en base a los datos espectroscópicos obtenidos de las técnicas de:

- Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C , DEPT gHMBC, HETCOR y COSY
- Espectrometría de masas por EI y HR
- Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (IR)

A continuación y de manera representativa se discuten los datos espectroscópicos de RMN para la determinación estructural del 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo **72h** (tomado como compuesto modelo), mediante la asignación de los espectros de RMN-1D (^1H , ^{13}C y NOE) y RMN-2D

(¹H-¹H COSY, DEPT, HETCOR, gHMBC), con la ayuda del espectro de IR y de MS.

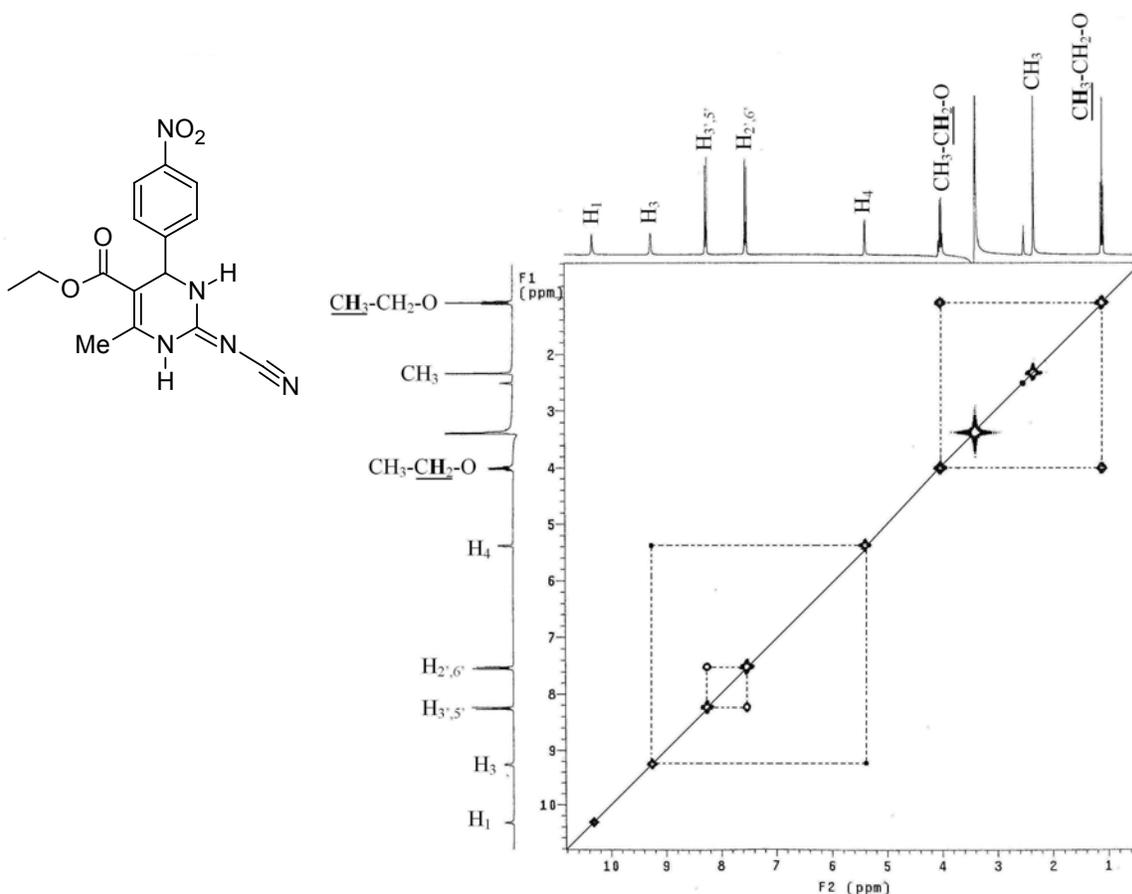
El espectro de RMN de ¹H del compuesto **72h** (Espectro 1) muestra las siguientes características: dos señales de hidrógeno intercambiable con agua deuterado centrados a δ 10.30 y 9.23 ppm; y que integran para un hidrógeno cada uno. La señal a campo bajo corresponde a un protón que aparece como una señal doble ($^4J_{1,3} = 1.4$ Hz) el cual se asignó al NH-1, mientras que la señal a campo más alto que se presenta como un doble de doble ($^3J_{3,4} = 3.6$ y $^4J_{3,1} = 1.4$ Hz) se asignó a NH-3. La magnitud de $^4J_{1,3} = 1.4$ Hz es consistente con un acoplamiento de largo alcance entre NH-1 y NH-3 en una disposición en W, mientras que $^3J_{3,4} = 3.6$ Hz corresponde al acoplamiento del NH-3 con el protón metínico en C-4, centrado a δ 5.37 ppm el cual se observa como un doblete con $^3J_{4,3} = 3.6$ Hz e integra para un hidrógeno.



Espectro 1: RMN ^1H a 300 MHz en DMSO- D_6 del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo **72h**.

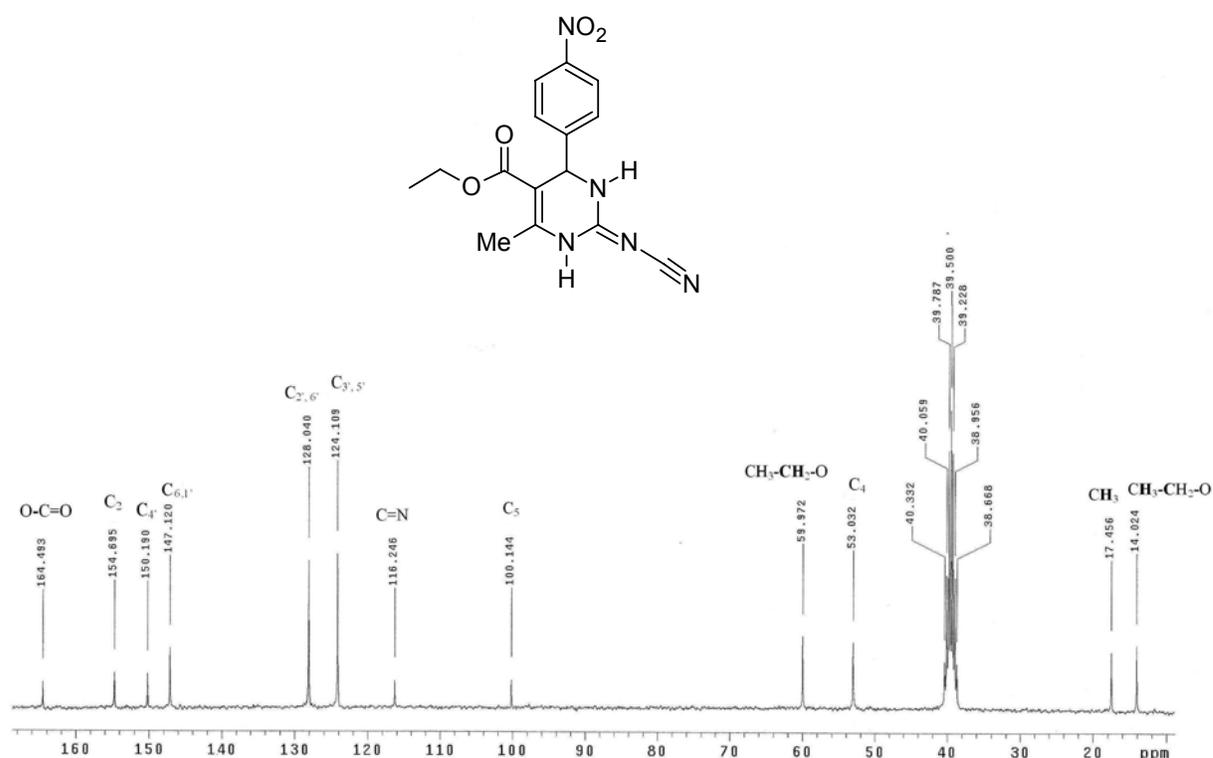
Este sistema de tres espines evidencia la presencia de un fragmento [(CH-4)(NH-3)(X)(NH-1)] del sistema heterocíclico propuesto. A su vez, en la región aromática del espectro de RMN ^1H , se observa un sistema de dos espines asignables a cuatro hidrógenos fenílicos (4H-Ar), los cuales aparecen como señales dobles con δ 8.23 y 7.53 ppm con $^3J=8.7$ Hz que integran para dos hidrógenos cada uno y a juzgar por las constantes de acoplamiento se encuentran en una disposición *orto*. A campo más alto se observa una señal cuadruple centrada a δ 4.00 ppm con $^3J=7.0$ Hz, y que forma parte de un sistema AX; que integra para dos protones

asignada al metileno base de oxígeno, (O=C-OCH₂CH₃); mientras que a δ 1.08 ppm, se observa una señal triple con $^3J=7.0$ Hz que integra para tres hidrógenos con lo que se identificó como el metilo del fragmento (O=C-OCH₂CH₃). En este espectro también se observa en 2.32 ppm otra señal simple que corresponde a tres hidrógenos asignables a un metilo unido al C-6. Asu vez, el experimento de RMN COSY ¹H-¹H (Espectro 2) claramente indica la presencia de tres correlaciones, las cuales son consistentes con los fragmentos antes expuestos, [(CH-4)(NH-), Ar-H y CH₂CH₃], y que apoyan de manera apropiada la estructura del compuesto **72h**.



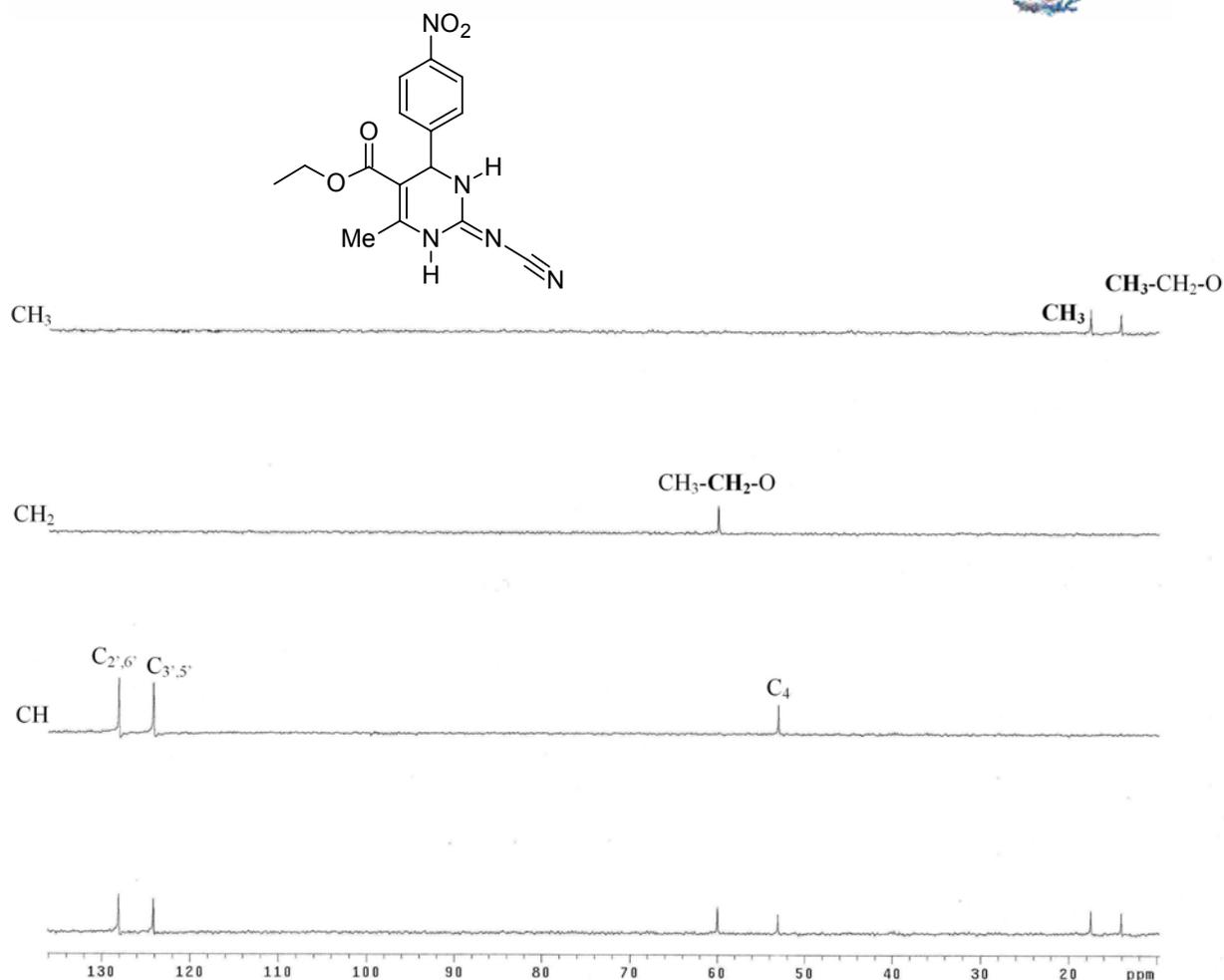
Espectro 2: RMN COSY ¹H-¹H a 300 MHz en DMSO-D₆ del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo **72h**.

Por su parte, en el espectro de RMN ^{13}C (Espectro 3) se observan 12 átomos de carbono, los cuales en base al experimento DEPT (Espectro 4) se identificaron como: dos CH_3 (14.0, 17.4 ppm), un CH_2 (59.9 ppm), tres CH (53.0, 124.1, 128.0 ppm) y seis carbonos cuaternarios (100.1, 116.2, 147.1, 150.1, 154.6, 164.4 ppm). Sin embargo, la estructura del compuesto contiene 15 átomos de carbono, lo cual sugiere que existen átomos de carbonos equivalentes (como es el caso de los señales aromáticas que aparecen a 124.1 y 128.0 ppm, así como, la señal a 147.1 pmm).



Espectro 3: RMN ^{13}C a 75 MHz en DMSO- d_6 del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo **72h**.

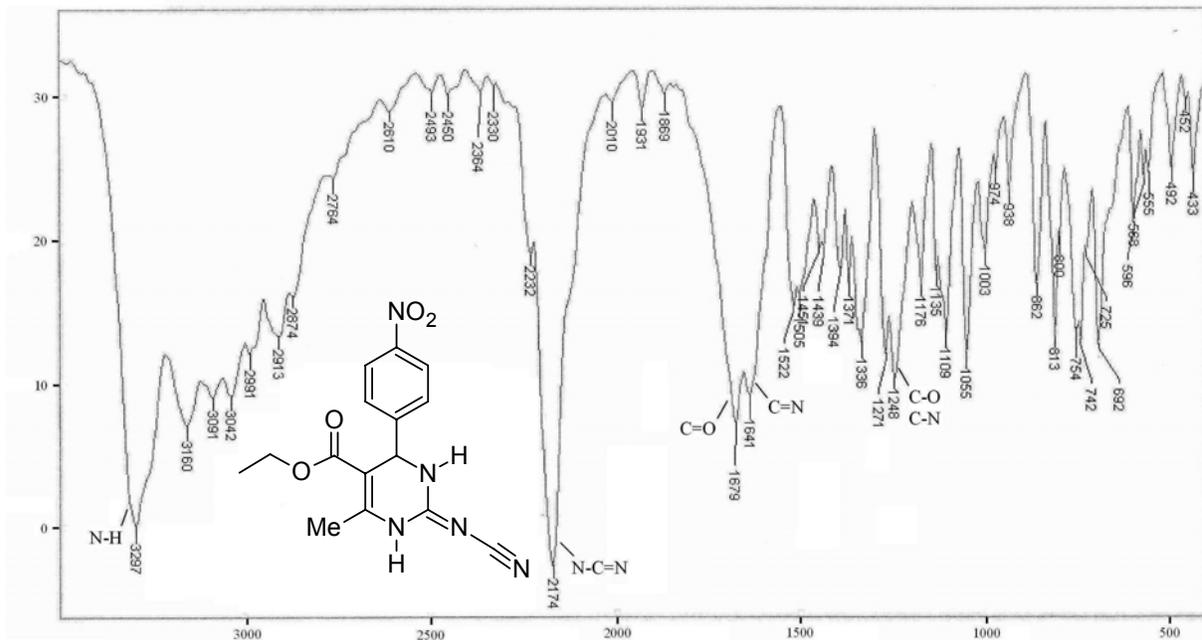
En relación a estas señales, las que se observan en 14.0 ppm y 17.4 ppm son carbonos sp^3 que se asignaron a dos grupos metilo. El primero a campo más alto corresponde al carbono del metilo del fragmento etoxicarbonilo ($O=C-OCH_2CH_3$) y el segundo a campo más bajo al metilo (CH_3) unido al carbono sp^2 (C-6), el cual aparece en 147.1 ppm y que se considera sobrepuesto con la señal del C-1' del núcleo aromático. Por su parte, las señales que se observan en 53.0, 59.9, 100.1, 116.2 y 154.6 ppm fueron asignadas para un carbono metínico (C-4), un metileno base de oxígeno ($O=C-OCH_2CH_3$), al carbono C-5, a un carbono de nitrilo ($=N-CN$) e imino ($C=N$), respectivamente. En este sentido, las señales que aparecen en 53.0, 154.6 y 116.2 ppm son consistentes con la presencia de un fragmento cianoimino como parte del C-2 del sistema $[(CH-4)(NH-3)(=C-CN)(NH-1)]$. A su vez, las señales que aparecen en 124.1, 128.0, 147.1, 150.1 ppm son características de carbonos sp^2 , los cuales confirman la presencia de un fragmento aromático. La señal restante que se encuentra a 164.4 ppm se asignó para el carbono del carbonilo del grupo éster, ($O=C-OCH_2CH_3$).



Espectro 4: Experimento DEPT en DMSO-d₆ del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo **72h**.

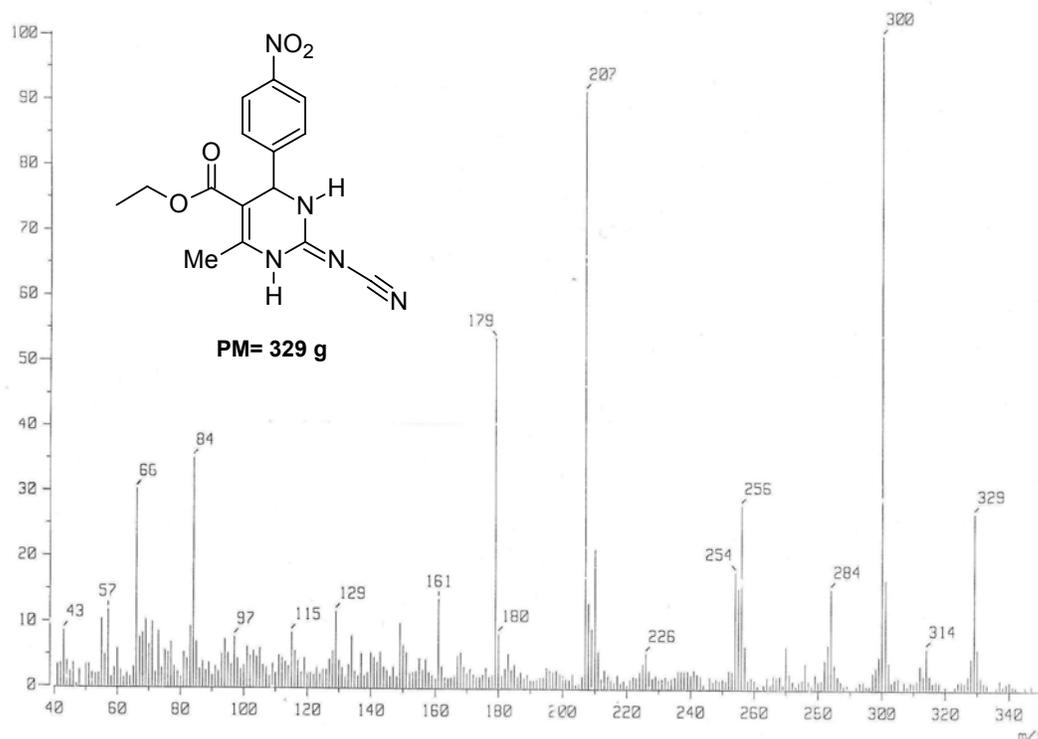
Los fragmentos propuestos mediante las diferentes técnicas de RMN coinciden de manera apropiada con el espectro en el IR del compuesto **72h** (Espectro 5).

En él, se observan las siguientes absorciones: 1641 cm⁻¹, 1679 cm⁻¹ y 2174 cm⁻¹ estas vibraciones son asignadas a los grupos imino (C=N), carbonilo (C=O) y ciano (C≡N) respectivamente. Además, en la región de 3297 y 3160 cm⁻¹ se observa una banda de estiramiento asignado al fragmento NH.



Espectro 5: Espectro de espectroscopia en el infrarrojo del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo **72h**.

Finalmente, el espectro de masas obtenido para este compuesto (Espectro 6), empleando la técnica de impacto electrónico a 70 eV, se observó un fragmento de relación m/z 329 (28 % ar), que es consistente con el peso molecular del compuesto en estudio. De manera complementaria también se obtuvo un espectro de alta resolución, el cual demuestra de una manera más exacta que la fórmula molecular que presenta este compuesto es de 329.1127; calculado para $C_{15}H_{15}O_4N_5$.



Espectro 6: Espectro de Masas obtenido mediante impacto electrónico a 70 eV del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo **72h**.

Teóricamente, el 2-Cianoimino-6-metil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo **72-A** puede existir en las formas tautoméricas de 2-Cianoimino-6-metil-4-(4-nitrofenil)-1,6-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo **72-B** o 2-Cianoimino-6-metil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo **72-C** (Figura 10). Sin embargo, en el espectro de RMN ^1H , se observa una señal doble en 5.37 ppm, con $^3J_{4,3}=3.6$ Hz (acoplado a H-3), que corresponde al hidrógeno metínico, H-4, además de una señal doble de doble que aparece en 9.23 ppm, con $^3J_{3,4}=3.6$ Hz y $^3J_{3,1}=1.4$ Hz, atribuido al H-3; siendo esta última

constante de acoplamiento consistente con un acoplamiento a larga distancia entre el H-1 y H-3 en una disposición en W. En consecuencia, y acorde a estas evidencias, se descartan las formas tautoméricas, **72-B** y **72-C**.

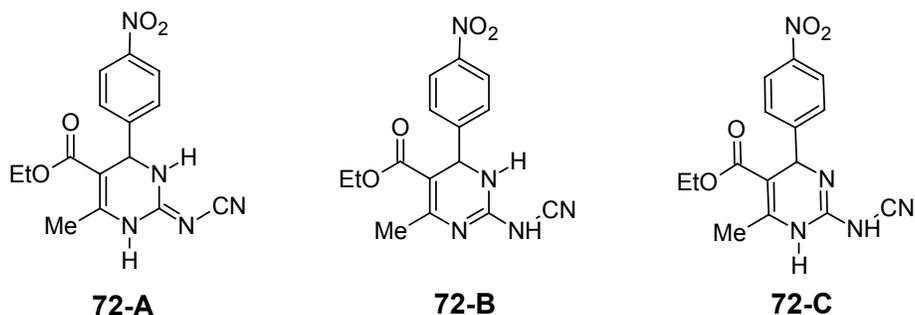
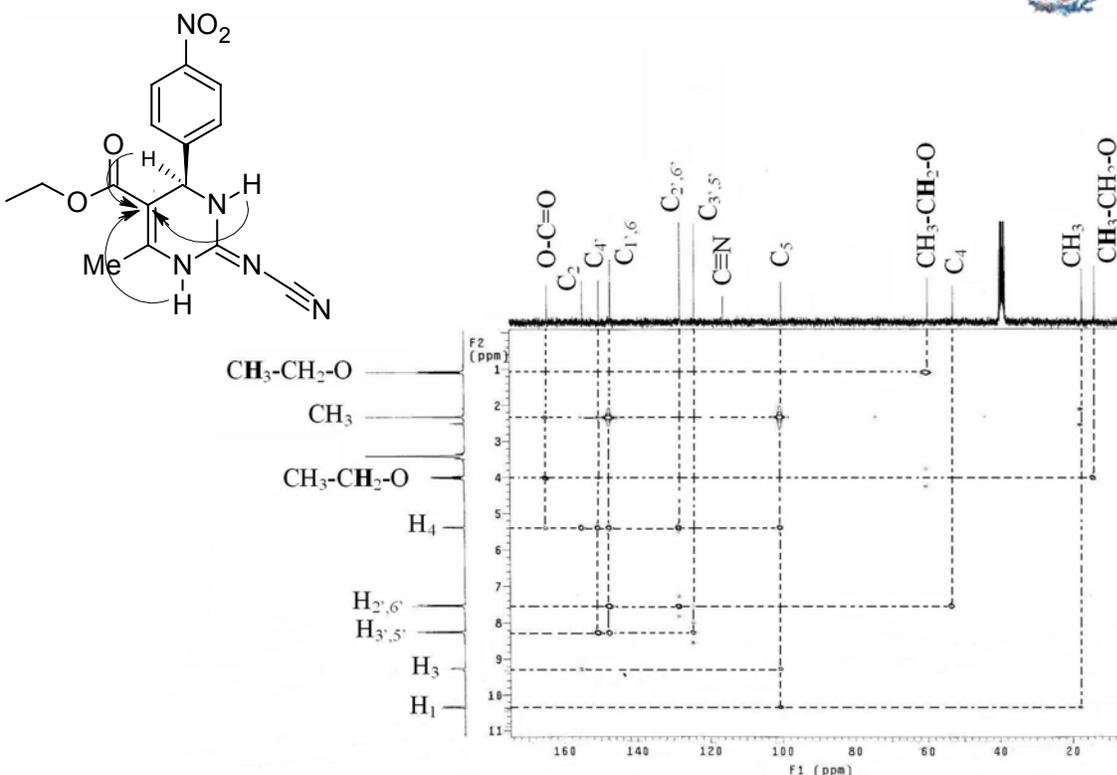


Figure 10. Formas tautoméricas posibles para el 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo.

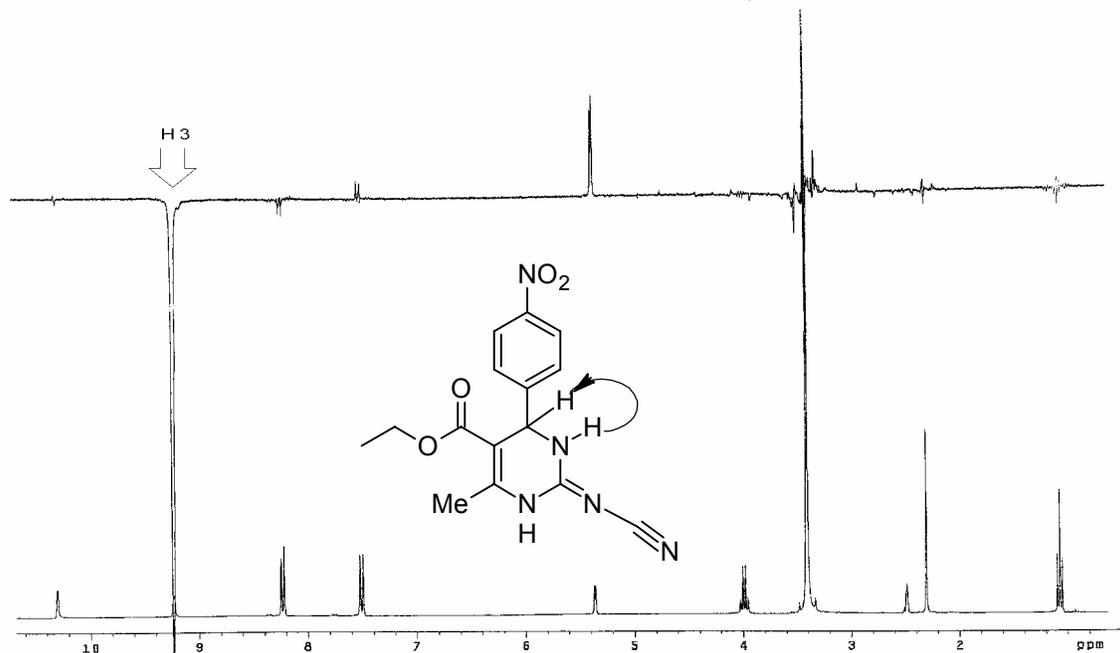
En este sentido, para confirmar las conectividades establecidas, así como la configuración relativa en el C-4, los experimentos gHMBC y NOE fueron concluyentes. El espectro de gHMBC (Espectro 7), muestra cuatro correlaciones de largo alcance ^{13}C -H entre el átomo de carbono C-5 en 100.1 ppm y los hidrógenos que aparecen en 10.30 ppm (H-1), 9.24 ppm (H-3), 2.32 ppm (MeC-6) y 5.37ppm (H-4), estos datos espectroscópicos ofrecen una evidencia clara de la presencia del núcleo **72-A**.

Es importante mencionar que este último protón muestra una correlación con el carbono terciario localizado en $\delta_{\text{C}4}$ 53.7 en el experimento HETCOR, el cual a su vez muestra una correlación con NH-3 en el experimento COSY, el cual es consistente con la señal doble que se observa en el espectro de ^1H NMR (*vide supra*).

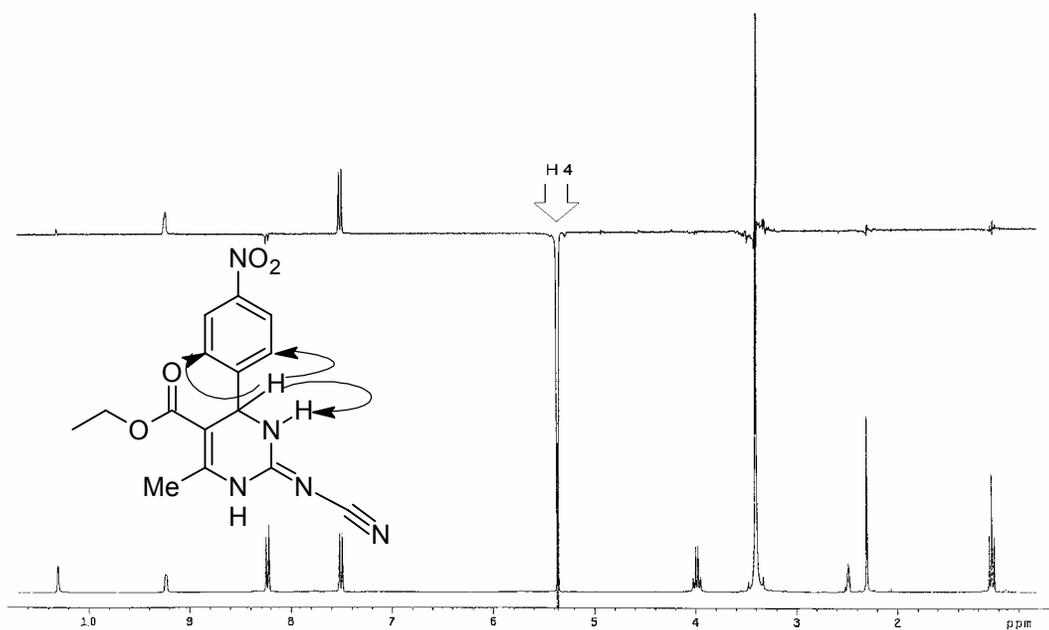


Espectro 7.- Experimento gHMBC para el compuesto 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo **72h**.

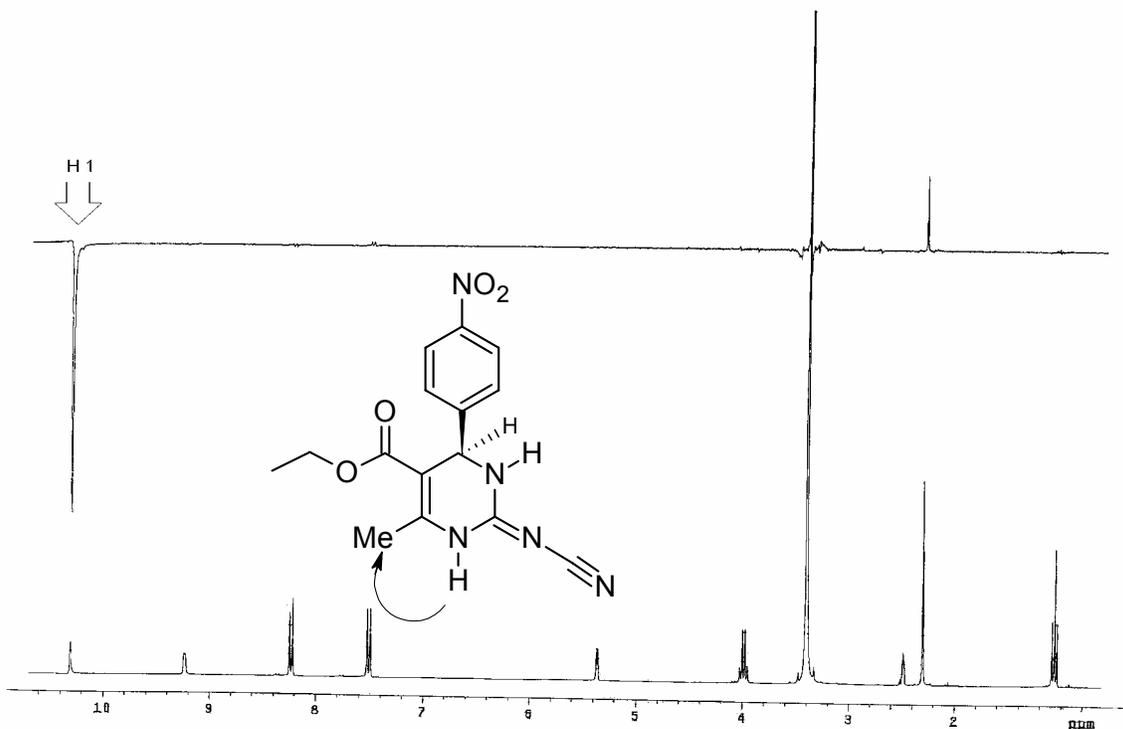
Por otra parte, la asignación de la configuración relativa en el carbono C-4 estuvo basado en los experimentos NOE; la señal del protón H-4 (5.37 ppm) y los protones aromáticos H-2' y H-6' (7.53-7.50 ppm) se incrementaron cuando el protón NH-3 (9.23 ppm) fue irradiado (Espectro 8). Por su parte, cuando la irradiación se realiza sobre H-4 (5.37 ppm), se observa que este presenta una relación espacial con H-3 y con los protones aromáticos H-2' y H-6' (Espectro 9); mientras que la señal de los protones CH₃ (2.32 ppm) también experimenta un incremento cuando el fenómeno de irradiación se realiza sobre el protón NH-1 (Espectro 10).



Espectro 8.- Experimento NOE del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo **72h**, con irradiación sobre {H-3}



Espectro 9.- Experimento NOE del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo **72h**, con irradiación sobre {H-4}



Espectro 10.- Experimento NOE del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo **72h**, con irradiación sobre {NH-1}

Las correaciones de gHMBC y asignaciones de NOE seleccionadas que permiten una asignación espectral completa se muestran en la tabla 3:

Para confirmar las estructuras de los compuestos restantes **72a-g**, **73a-b** y **74a-c**, se requirió de un análisis semejante para la asignación de la totalidad de las señales exhibidas en los espectros correspondientes de RMN, IR y EMHR. Para mayor objetividad, los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de las señales encontradas en los espectros correspondientes de RMN de ^1H y ^{13}C de estos compuestos se encuentran resumidas en las tablas 4-10.

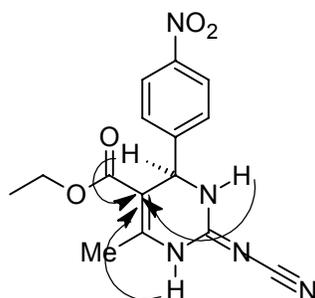
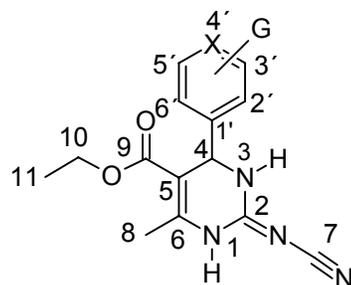
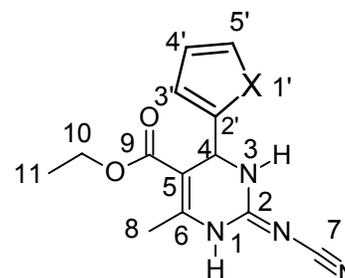


Tabla 3. Correlaciones de gHMBC y NOEs observadas para 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo **72h**.

{H}(δ)	NOEs (δ) detectadas	Correlación gHMBC (δ_c)
1 (10.2)	Me-C6 (2.32)	C-2 (154.6), C-6 (147.1)
3 (9.2)	H-4 (5.37)	C-2 (154.6), C-4 (53.0) C-5 (101.1)
4 (5.2)	H-3 (9.24), Ar-2 (8.26), Ar-3 (7.52)	CO ₂ (164.4), C-2 (154.6), Ar-2 (124.1), Ar-6(124.1), C-5(101.1)
Me-C6 (2.3)	H-1 (10.30)	C-5 (101.1), C-6 (147.1)



72 a,b,c,d,g,h

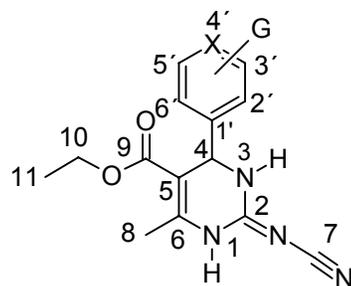


72 e,f

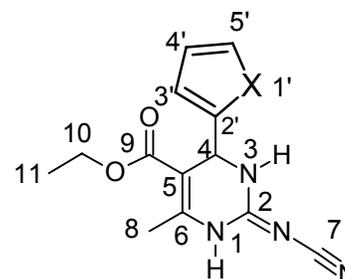
Tabla 4. Desplazamiento químico (ppm) ^1H RMN y constante de acoplamiento (Hz) de **72a-h**

Compuestos	H-1	H-3	H-4	H-8	H-10	H-11	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	X	G
72a	10.16 s	9.14 s	5.25 s	2.30 s	4.01 q, $J=7.0$	1.09 t, $J=7.0$	7.23-7.40m	7.23-7.40m	7.23-7.40m	7.23-7.40m,	7.23-7.40m	-	H
72b	10.15s	9.08s	5.17 s	2.30 s	4.01 q, $J=7.0$	1.09 t, $J=7.0$	*	*	6.68-6.90 m	6.68-6.90 m	6.68-6.90 m	-	H
72c	10.07 bs	9.17 bs	5.23 s	2.30 s	4.10 q, $J=7.0$	1.08 t, $J=7.0$	7.19d, $J=8.$	7.57d, $J=8$	-----	7.57d, $J=8$	7.19d, $J=8.$	-	4'-Br
72d	10.3s	9.24s	5.26 s	2.30 s	4.10 q, $J=7.0$	1.10 t, $J=7.0$	8.57d, $J=4.8$	7.23d, $J=4.8$	-----	7.23d, $J=4.8$	8.57d, $J=4.8$	N	H
72e	10.31 s	9.31 s	5.52 s	2.28 s	4.08 q, $J=7.0$	1.15 t, $J=7.0$	-----	6.92d, $J=3.6$	6.97 dd, 1H, $J=4.8, 3.6$	7.42d, $J=4.5$	-----	S	-----
72f	10.22 s	9.15d $J=2.7$	5.30d $J=2.7$	2.25 s	4.08 q, $J=7.0$	1.12 t, $J=7.0$	-----	6.16d, $J=3.3$	6.37 dd, $J=3.3, 1.8$	7.58 dd, $J=1.8, 0.6$	-----	O	-----
72g	9.33 bs	9.33 bs	5.27 s	2.30 s	4.10 q, $J=7.2$	1.08 t, $J=7.2$	-----	-----	-----	-----	-----	-	3'-F
72h	10.3d $J=1.5$	9.23d $J=3.0$	5.37 d $J=3.6$	2.32 s	4.0 m, $J=7.0$	1.08 t, $J=7.0$	7.53d, $J=8.7$	8.24d, $J=8.7$	-----	8.24d, $J=8.7$	7.53d, $J=8.7$	-----	4'-NO ₂

* 2',3'-O; 6.00 s



72 a,b,c,d,g,h

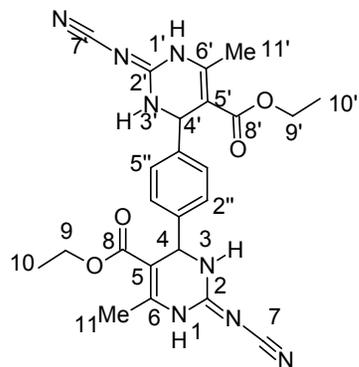


72 e,f

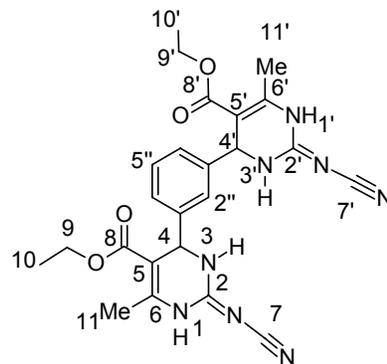
Tabla 5. Desplazamiento químico (ppm) ^{13}C RMN de **72a-h**.

Compuestos	C-2	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	X	G
72a	154.8	53.2	101.2	143.2	116.5	17.3	164.7	59.7	14.0	146.0	126.4	128.6	127.8	128.6	126.4	-	H
72b	154.6	52.9	101.1	146.1	116.5	17.3	164.7	59.7	14.0	137.0	147.4*	146.9*	108.2	119.7	106.8	-	H
72c	154.6	52.8	100.6	142.5	116.3	17.3	164.5	59.8	14.0	146.4	128.7	131.6	121.0	131.6	128.7	-	4'-Br
72d	154.9	52.3	99.9	147.2	116.2	17.4	164.5	59.9	14.0	151.1	121.4	150.2	-----	150.2	121.4	N	H
72e	155.0	48.5	101.7	146.5	116.3	17.2	164.4	59.9	14.1	-----	146.7	125.5	127.0	124.3	-----	S	----
72f	155.3	47.0	98.8	147.0	116.3	17.3	164.4	59.8	14.1	-----	154.2	106.4	110.5	142.8	-----	O	----
72g	154.7	52.8	100.5	146.7	116.3	17.3	164.5	59.8	14.0	145.9	114.7 [†]	163.7 [‡]	113,3 [‡]	130.8 [Ⓟ]	122.4	-	3'-F
72h	154.6	53.0	100.1	147.1	116.2	17.4	164.4	59.9	14.0	147.1	128.0	124.1	150.1	124.1	128.0	-	4'-NO ₂

^{*}2',3'-o; 101.2; [†] $^1J_{\text{CF}} = 275.0$ Hz; [‡] $^2J_{\text{CF}} = 20.4$ Hz; [‡] $^2J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz; [Ⓟ] $^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Hz.



73a



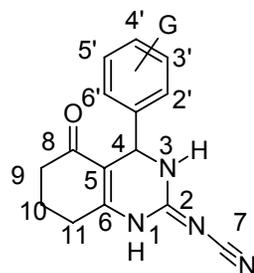
73b

Tabla 6. Desplazamiento químico (ppm) ^1H RMN y constante de acoplamiento (Hz) de **73a-b**

Compuestos	H-1/ H-1'	H-3/ H-3'	H-4/ H-4'	H-9/ H-9'	H-10	H-10'	H-11H-11'	H-2''	H-3''	H-4''	H-5''	H-6''
73a	10.13 s	9.08 s	5.23 s	4.01 q, $J=7.20$	1.08 t, $J=7.20$	1.09 t, $J=7.20$	2.29 s	7.23 s	7.23 s	-----	7.23 s	7.23 s
73b	10.15 s	9.12 s	5.23 s	3.99 q, $J=7.20$	1.05 t, $J=7.20$	1.09 t, $J=7.20$	2.29 s	7.11	-----	7.18 dd, $J=7.8,$ 2.1	7.37 t, $J=7.8,$ 2.1	7.18 dd, $J=7.8,$ 2.1

Tabla 7. Desplazamiento químico (ppm) ^{13}C RMN y constante de acoplamiento (Hz) de **73a-b**

Compuestos	C2/C2'	C4/C4'	C5/C5'	C6/C6'	C7/C7'	C8/C8'	C9/C9'	C10/C10'	C11/C11'	C1''	C2''	C3''	C4''	C5''	C6''
73a	155.4	53.7	101.7	146.7	117.0	165.3	60.4	14.6	18.0	143.5	127.4	127.4	143.5	127.4	127.4
73b	154.7/ 154.8	53.27/ 53.21	101.0/ 101.1	146.1	116.4	164.5	59.7/ 59.6	14.06/ 14.00	17.2	143.7	124.5	143.6	126.1	128.9	126.0



74a-c

Tabla 8. Desplazamiento químico (ppm) ^1H RMN y constante de acoplamiento (Hz) de **74a-h**

Compuestos	H-1	H-3	H-4	H-9	H-10	H-11	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	G
74a	10.46s	9.12 d, $J=3.6$	5.26 d, $J=3.6$	2.20- 2.40, m	1.72- 206, m	2.45- 2.65, m	7.19- 7.36, m	7.19- 7.36, m	7.19-7.36, m	7.19-7.36, m	7.19-7.36, m	H
74b	10.59s	9.22, s	5.39, s	2.10- 2.40, m	1.65- 205, m	2.45- 2.70, m	7.51 d, $J=9.0$	8.21 d, $J=8.7$	-----	8.21 d, $J=8.7$	7.51 d, $J=9.0$	4'-NO ₂
74c	10.56 s	9.13 s	6.01, s	2.05- 2.35, m	1.65- 2.0, m	2.41- 2.65, m		7.88 dd, $J=8.4,$ 1.2	7.49 dd $J=1.2, 7.8$	7.71 td, $J=1.2, 7.5$	7.53 dd, $J=1.5, 7.5$	2'-NO ₂

Tabla 9. Desplazamiento químico (ppm) ^1H RMN y constante de acoplamiento (Hz) de **74a-h**

Compuestos	C-2	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	G
74a	154.7	50.9	109.5	152.1	116.2	193.6	36.2	20.4	25.4	143.0	128.6	126.4	127.7	126.4	128.6	H
74b	154.6	50.9	108.5	152.8	115.9	193.5	36.1	20.3	25.5	146.9	127.9	123.9	150.0	123.9	127.9	4'-NO ₂
74c	153.9	47.5	108.5	152.4	115.7	193.4	36.0	20.4	25.4	147.8	137.2	124.1	129.0	133.8	129.7	2'-NO ₂



Tabla 10. Ión molecular y composición elemental determinado por EM (EI 70 eV) y HRMS respectivamente, para los compuestos sintetizados (**72a-h, 73a-b,74a-c**).

Compuestos	Composición elemental (Fórmula Molecular)	Observado $M^+(m/z)$	Estimado (m/z)	Error (ppm)
72a	$C_{15}H_{16}O_2N_4$	284.1282	284.3131	+3.1
72b	$C_{16}H_{16}O_4N_4$	328.1177	328.3226	+1.7
72c	$C_{15}H_{15}O_2N_4Br$	362.0381	363.2092	+1.8
72d	$C_{14}H_{15}O_2N_5$	285.1215	285.3012	-3.7
72e	$C_{13}H_{14}O_2N_4S$	290.0840	290.3408	+0.9
72f	$C_{13}H_{14}O_3N_4$	274.1052	274.2752	-5.0
72g	$C_{15}H_{15}O_2N_4F$	302.1197	302.3036	+5.9
72h	$C_{15}H_{15}O_4N_5$	329.1127	329.3107	-4.4
73a	$C_{24}H_{26}O_4N_8$	490.2079	490.5144	+0.5
73b	$C_{24}H_{26}O_4N_8$	490.2069	490.5144	-1.6
74a	$C_{15}H_{14}ON_4$	266.1173	266.2978	+1.9
74b	$C_{15}H_{13}O_3N_5$	311.1006	311.2954	-3.9
74c	$C_{15}H_{14}O_3N_5$	312.1100	311.2954	+1.0

4.2. Conclusiones

La reactividad química de la cianamida, frente a los aldehídos aromáticos carboxilícos o heterocíclicos y sistemas 1,3-dicarbonílicos lineales o cíclicos en condiciones débilmente ácidas, así como en solventes próticos y condiciones de temperaturas de reacción moderada permitió inferir los siguientes resultados.

1. Que bajo las condiciones de la reacción multicomponente estudiada, la cianamida se comporta químicamente como una especie con capacidad nucleofílica, para llevar a cabo reacciones de adición con una entidad electrofílica apropiada. A su vez, tomando en cuenta el potencial electrofílico de esta molécula es congruente suponer que pudo haber experimentado una reacción de hidrólisis (considerando que la reacción no se llevó a cabo bajo condiciones anhidras) lo cual conduciría a la formación de urea *in situ*, que posiblemente llevaría a la obtención de los ésteres de Bigilleni. Sin embargo, esta reacción de hidrólisis se excluye, considerando que el único producto obtenido fue la 4-aril-sustituido-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas.

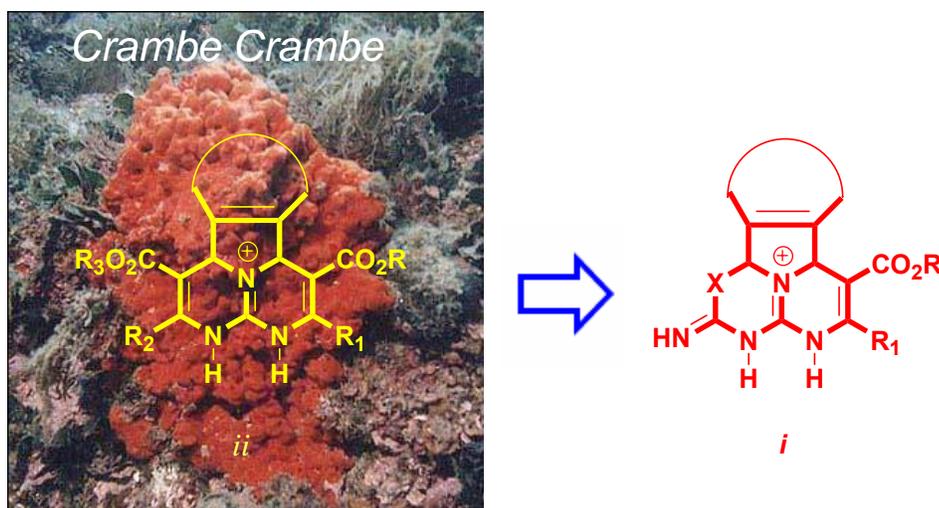
Este resultado demuestra que la obtención de sistemas heterocíclicos del tipo de la dihidropirimidina resulta apropiado a través de una reacción de cuatro componentes; bajo condiciones de reflujo en etanol durante 4h; con rendimientos variables (20-68 %). Esta resolución es congruente en función de la naturaleza de los sustituyente presentes en el anillo aromático del aldehído y al tipo de compuesto 1,3-dicarbonilo empleado.

2. Además, de las 4-aril-sustituido-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas también se obtuvieron los compuestos heterocíclicos de 2-Cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas bifuncionales y las [5-Oxo-4-fenil-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida, a partir de la variación del correspondiente aldehído y/o especies 1,3-dicarbonílicos cíclicos, según el caso todas ellas pudieron ser caracterizadas satisfactoriamente. Esta posibilidad de utilizar diferentes sustratos, demuestra que esta reacción multicomponente es una reacción de variabilidad moderada.

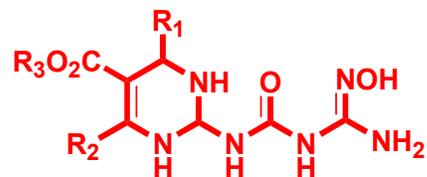
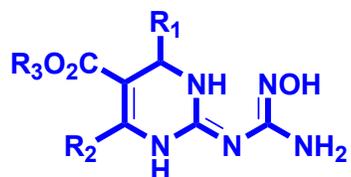
3. El proceso de aislamiento, separación y purificación de los productos fue simple y práctico. El método resultó ser apropiado para grupos o entidades químicas sensibles a condiciones ácidas, además de la versatilidad de la reacción tanto con aldehídos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos y con sistemas 1,3-dicarbonílicos acíclicos y cíclicos.

4. La ruta de síntesis estudiada para los compuestos de 4-aril-sustituido-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas, representa una contribución nueva a la síntesis química, de manera particular a la química medicinal considerando el interés e importancia que pudieran representar estas moléculas por su similitud estructural con compuestos de DHPMs y/o DHPs con actividad terapéutica comprobada.

Los resultados obtenidos permiten proponer y explorar nuevas investigaciones de síntesis. Por ejemplo, emplear aldehídos alifáticos convenientemente funcionalizados en sustitución de los aldehídos aromáticos como fuentes electrofílicas para obtener los correspondientes derivados alifáticos que bien pueden llevar a la obtención de compuestos más elaborados (*i*) análogos a los productos naturales de hexahidrotriazaacenaftalenos (*ii*):



Por otra parte, esta reacción multicomponente puede llevar a explorar la obtención de nuevos derivados de 3,4-dihidro-1*H*-pirimidinas convenientemente sustituidas en C-2 mediante la incorporación inicial de especies nucleofílicas apropiadas en el seno de la reacción o a través de las transformaciones químicas adecuadas del grupo ciano que conduzcan a la incorporación de funcionalidades de interés biológico, como la hidroxiguanidina; que bien vale la pena por la gran diversidad de compuestos de interés farmacológico que pudieran generar, por ejemplo:



Finalmente, por la naturaleza e importancia de los compuestos que se generan es probable la colaboración académica con otros grupos especializados se pueda contribuir al conocimiento de la relación estructura actividad de estas nuevas moléculas estructuralmente relacionadas con las DHPs, DHPMs y cianoguanidinas.

CAPÍTULO 5

Sección experimental

5.1. Química

5.1.1. Procedimientos generales

Los reactivos utilizados en todas las reacciones fueron: acetoacetato de etilo, cianamida 50% wt sol. en H₂O, HCl, AcONa·3H₂O, etanol al 96%, éstas proceden de fuentes comerciales (Aldrich), del mejor grado posible y no se sometieron a purificación previa.

El seguimiento de las reacciones, así como la determinación de sus respectivas purezas, se llevaron a cabo por cromatografía en capa fina (ccf) empleando sílica gel activa al UV (Kieselgel 60 F₂₅₄), las placas se visualizaron utilizando luz de 254 nm de longitud de onda y/o revelado con yodo, según el caso. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jhones. Los espectros en el IR se realizaron en un equipo Nicolet en soporte de KBr. Los EM fueron obtenidos en un espectrómetro de masas de alta resolución Varian modelo Saturn 4D, empleando como técnicas de ionización el impacto electrónico a 70 ev.

Los espectros RMN ¹H, ¹³C, DEPT, COSY, HETCOR y gHMBC se obtuvieron en un espectrómetro Mercury-300 MHz BB, empleando dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) como disolvente. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) de

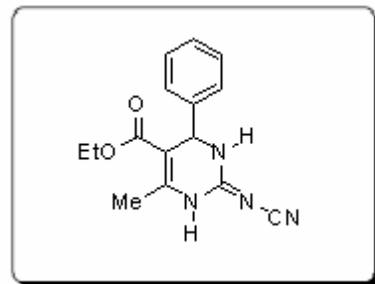
los núcleos se expresan en ppm, tomando como referencia interna el tetrametilsilano (TMS), y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. La multiplicidad de las señales en RMN ^1H , se distinguen con las siguientes notaciones: s (simple), d (doble) t (triple) q (cuádruple), m (múltiple) y br (ancha).

5.1.2. Síntesis de 4-aril-2-cianoimino-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo: método general de síntesis

En un matraz de bola, provisto con agitación magnética, se adicionan 24 mmol del arilaldehído correspondiente, 24 mmol de acetoacetato de etilo (AcOEt), 48 mmol de cianamida (CNM, 50% en agua), 24 mmol de acetato de sodio trihidratado ($\text{AcONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$), ácido clorhídrico (HCl, cantidades catalíticas), disueltos en 20 mL de etanol (EtOH). La suspensión se mantiene bajo reflujo durante 4 h, al término del cual el crudo de reacción se concentra y se filtra, obteniéndose un material sólido que se purificó lavándolo con etanol caliente.

5.1.2.1. Síntesis de 2-Cianoimino-4-fenil-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo (72a):

Siguiendo el método general de reacción (pág. 87) se hacen reaccionar 24 mmol de Benzaldehído, 24 mmol de AcOEt, 48 mmol de CNM (50% en agua), 24 mmol de AcONa·3H₂O, HCl, en 20 mL de EtOH.



Punto de Fusión (°C):

259-262

Rendimiento (%):

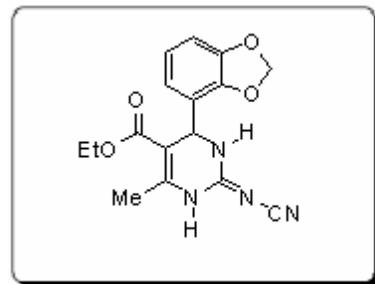
40

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆/TMS):	δ 1.09 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.01 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H), 9.14 (s, 1H), 10.16 (s, 1H).
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆/TMS):	δ 14.0 (OCH ₂ CH ₃), 17.3 (CH ₃), 53.2 (C-4), 59.7 (OCH ₂ CH ₃), 101.2 (C-5), 116.5 (C=N), 126.4 (C-2',6'), 127.9 (C-4'), 128.7 (C-3', 5'), 143.2 (C-6), 146.0 (C-1') 154.8 (C-2), 164.75 (C=O ₂).
IR (KBr):	1640 (C=N), 1670 (C=O), 2177 (C≡N) y 3314 cm ⁻¹ (NH).
MS:	<i>m/z</i> 284
HRMS (EI, 70 eV):	Encontrado: 284.1282; calculado para C ₁₅ H ₁₆ O ₂ N ₄ : 284.3131.

5.1.2.2. Síntesis de 2-Cianoimino-4-piperonil-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo (72b):

Siguiendo el método general de reacción (pág. 87) se hacen reaccionar 24 mmol de Piperonal, 24 mmol de AcOEt, 48 mmol de CNM (50% en agua), 24 mmol de AcONa·3H₂O, HCl, en 20 mL de EtOH.



Punto de Fusión (°C):

242-244

Rendimiento (%):

25

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆/TMS): δ 1.09 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.01 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.68-6.90 (m, 3H), 9.08 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆/TMS): δ 14.0 (OCH₂CH₃), 17.3 (CH₃), 52.9 (C-4), 59.7 (OCH₂CH₃), 101.1 (C-5), 106.8(C-6'), 108.2 (C-4'), 116.5 (C≡N), 119.7 (C-5'), 137.0 (C-1'), 146.1 (C-6), 146.9 (C-3'), 147.4 (C-2'), 154.6 (C-2), 164.7 (C=O₂).

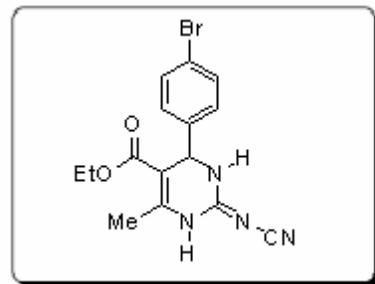
IR (KBr): 1641 (C=O), 1636 (C=N), 2176 (C≡N) y 3312 cm⁻¹ (NH).

MS: *m/z* 328

HRMS (EI, 70 eV): Encontrado: 328.1177; calculado para C₁₆H₁₆O₄N₄: 328.3226.

5.1.2.3. Síntesis de 2-Cianoimino-4-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo (72c):

Siguiendo el método general de reacción (pág. 87) se hacen reaccionar 24 mmol de 4-Bromobenzaldehído, 24 mmol de AcOEt, 48 mmol de CNM (50% en agua), 24 mmol de AcONa·3H₂O, HCl, en 20 mL de EtOH.



Punto de Fusión (°C):

264-266

Rendimiento (%):

40

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆/TMS): δ 1.08 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.10 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8 Hz, 2H), 9.17 (bs, 1H), 10.07 (bs, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆/TMS): δ 14.0 (OCH₂CH₃), 17.3 (CH₃), 52.8 (C-4), 59.8 (OCH₂CH₃), 100.6 (C-5), 116.3 (C=N), 121.0 (C-4'), 128.7 (C-2', C-6'), 131.6 (C-3', C-5'), 142.5 (C-6), 146.4 (C-1'), 154.6 (C-2), 164.5 (C=O₂).

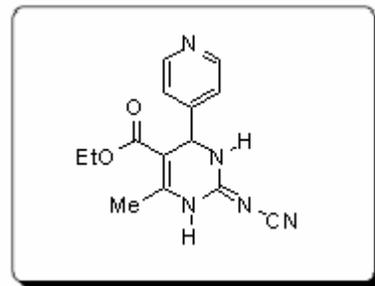
IR (KBr): 1639 (C=N), 1669 (C=O), 2177 (C≡N) y 3313 cm⁻¹ (NH).

MS: *m/z* 362

HRMS (EI, 70 eV): Encontrado: 362.0381; calculado para C₁₅H₁₅O₂N₄Br: 363.2092.

5.1.2.4. Síntesis de 2-Cianoimino-4-(4-piridinil)-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo (72d):

Siguiendo el método general de reacción (pág. 87) se hacen reaccionar 24 mmol de 4-Piridinacarboxaldehído, 24 mmol de AcOEt, 48 mmol de CNM (50% en agua), 24 mmol de AcONa·3H₂O, HCl, en 20 mL de EtOH.



Punto de Fusión (°C):

249-252

Rendimiento (%):

39

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆/TMS): δ 1.10 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.10 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 8.57 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 9.24 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆/TMS): δ 14.0 (OCH₂CH₃), 17.4 (CH₃), 52.3 (C-4), 59.9 (OCH₂CH₃), 99.9 (C-5), 116.2 (C=N), 121.4 (C-2',C-6'), 147.2 (C-6), 150.2 (C-3',C-5'), 151.1 (C-1'), 154.9 (C-2), 164.5 (C=O₂).

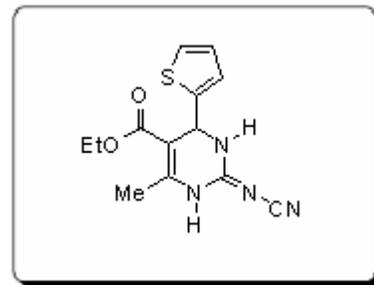
IR (KBr): 1637 (C=N), 1672 (C=O), 2176 (C≡N) y 3289 cm⁻¹ (NH).

MS: *m/z* 285

HRMS (EI, 70 eV): Encontrado: 285.1215; calculado para C₁₄H₁₅O₂N₅: 285.3012.

5.1.2.5. Síntesis 2-Cianoimino-4-(2-tienil)-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo.(72e)

Siguiendo el método general de reacción (pág. 87) se hacen reaccionar 24 mmol de 2-Tiofenocarboxaldehído, 24 mmol de AcOEt, 48 mmol de CNM (50% en agua), 24 mmol de AcONa·3H₂O, HCl, en 20 mL de EtOH.



Punto de Fusión (°C):

255-257

Rendimiento (%):

36

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆/TMS): δ 1.15 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.08(q, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=3.6, 1H), 6.97 (dd, 1H, *J*=4.8, 3.6 Hz'), 7.42 (d, *J*=4.5Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆/TMS): δ 14.1 (OCH₂CH₃), 17.2 (CH₃), 48.5 (C-4), 59.9 (OCH₂CH₃), 101.7 (C-5), 116.3 (C=N), 124.3 (C-5'), 125.5 (C-3'), 127.0 (C-4'), 146.5 (C-6), 146.7 (C-2'), 155.0 (C-2), 164.4 (C=O₂).

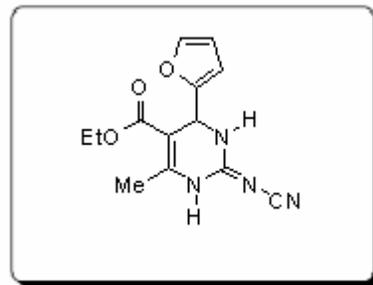
IR (KBr): 1640 (C=N), 1668 (C=O), 2178 (C≡N) y 3301 cm⁻¹ (NH).

MS: *m/z* 290

HRMS (EI, 70 eV): Encontrado: 290.0840; calculado para C₁₃H₁₄O₂N₄S: 290.3408.

5.1.2.6. Síntesis de 2-Cianoimino-4-(2-furanil)-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo (72f):

Siguiendo el método general de reacción (pág. 87) se hacen reaccionar 24 mmol de 2-Furaldehído, 24 mmol de AcOEt, 48 mmol de CNM (50% en agua), 24 mmol de AcONa·3H₂O, HCl, en 20 mL de EtOH.



Punto de Fusión (°C):

243-245

Rendimiento (%):

34

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆/TMS): δ 1.12 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.08 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.30 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 6.16 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J*=3.3, 1.8, 1H), 7.58 (dd, *J*=1.8, 0.6 Hz, 1H), 9.15 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 10.22 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆/TMS): δ 14.1 (OCH₂CH₃), 17.3 (CH₃), 47.0 (C-4), 59.8 (OCH₂CH₃), 98.8 (C-5), 106.4 (C-3'), 110.5 (C-4'), 116.3 (C=N), 142.8 (C-5'), 147.0 (C-6), 154.2 (C-2'), 155.3 (C-2), 164.4 (C=O₂).

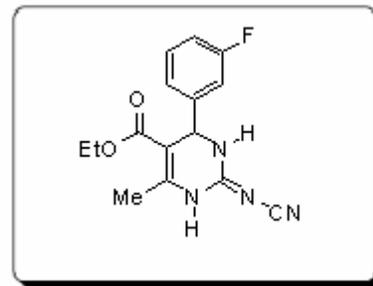
IR (KBr): 1641 (C=N), 1667 (C=O), 2180 (C≡N) y 3300 cm⁻¹ (NH).

MS: *m/z* 274

HRMS (EI, 70 eV): Encontrado: 274.1052; calculado para C₁₃H₁₄O₃N₄: 274.2752.

5.1.2.7. Síntesis de 2-Cianoimino-4-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo (72g):

Siguiendo el método general de reacción (pág. 87) se hacen reaccionar 24 mmol de 3-Fluorobenzaldehído, 24 mmol de AcOEt, 48 mmol de CNM (50% en agua), 24 mmol de AcONa·3H₂O, HCl, en 20 mL de EtOH.



Punto de Fusión (°C):

270-272

Rendimiento (%):

33

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆/TMS): δ 1.08 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.10 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8 Hz, 2H), 9.33 (bs, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆/TMS): δ 14.0 (OCH₂CH₃), 17.3 (CH₃), 52.8 (C-4), 59.8 (OCH₂CH₃), 100.5 (C-5), 113.3 (C-4'), (²*J*_{CF}= 21.6 Hz), 114.7 (C-2'), (²*J*_{CF}= 20.4 Hz), 116.3 (C=N), 122.4 (C-6'), 130.8 (C-5'); (³*J*_{CF}= 7.9 Hz), 145.9 (C-1'), 146.7 (C-6), 154.7 (C-2), 163.7 (C-3'); (¹*J*_{CF}= 275.0 Hz), 164.5 (C=O₂).

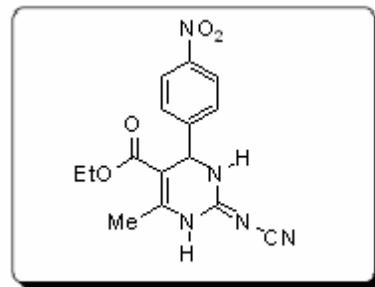
IR (KBr): 1640 (C=N), 1667 (C=O), 2178 (C≡N) y 3314 cm⁻¹ (NH).

MS: *m/z* 302

HRMS (EI, 70 eV): Encontrado: 302.1197; calculado para C₁₅H₁₅O₂N₄F: 302.3036.

5.1.2.8. Síntesis de 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo (72h):

Siguiendo el método general de reacción (pág. 87) se hacen reaccionar 24 mmol de 4-Nitrobenzaldehído, 24 mmol de AcOEt, 48 mmol de CNM (50% en agua), 24 mmol de AcONa·3H₂O, HCl, en 20 mL de EtOH.



Punto de Fusión (°C):

263-265

Rendimiento (%):

68

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆/TMS): δ 1.08 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.0 (m, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.37(d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 8.24 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 9.23 (dd, *J*=3.0, 2.1 Hz, 1H), 10.31 (d, *J*=1.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆/TMS): δ 14.0 (OCH₂CH₃), 17.4 (CH₃), 53.0 (C-4), 59.9 (OCH₂CH₃), 100.1 (C-5), 116.2 (C=N), 124.1(C-3',C-5'), 128.0 (C-2',C-6'), 147.1 (C-6,C-1'), 150.1 (C-4'), 154.6 (C-2), 164.4 (C=O₂).

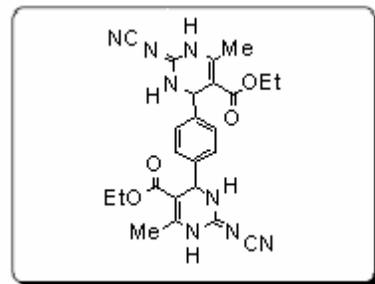
IR (KBr): 1641 (C=N), 1679 (C=O), 2174 (C≡N) y 3297 cm⁻¹ (NH).

MS: *m/z* 329

HRMS (EI, 70 eV): Encontrado: 329.1127; calculado para C₁₅H₁₅O₄N₅: 329.3107.

5.1.2.9 Síntesis de 2-Cianoimino-4-[4-(2-cianoimino-6-metil-3,4-dihidro-1H-pirimidin-4-il)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo (73a):

Siguiendo el método general de reacción (pág. 87) se hacen reaccionar 24 mmol de Tereftaldehído, 48 mmol de AcOEt, 96 mmol de CNM (50% en agua), 56 mmol de AcONa·3H₂O, HCl, en 20 mL de EtOH.



Punto de Fusión (°C):

300-305

Rendimiento (%):

45

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆/TMS): δ 1.08 (t, *J*=7.20 Hz, 3H), 1.09 (t, *J*=7.20 Hz, 3H), 2.29 (s, 6H), 4.01 (q, *J*=7.20 Hz, 4H), 5.23 (s, 2H), 7.23 (s, 4H), 9.08 (s, 2H), 10.13 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆/TMS): δ 14.6 (C10/C10'), 18.0 (C-11,C-11'), 53.7 (C-4,C-4'), 60.4 (C-9,C-9'), 101.7 (C-5,C-5'), 117.0 (C-7,C-7'), 127.4 (C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 143.5 (C-1'',C-4''), 146.7 (C-6,C-6'), 155.4 (C-2,C-2'), 165.3 (C-8,C-8').

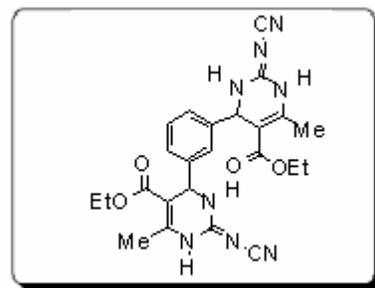
IR (KBr): 1531 (C=N), 1685 (C=O), 2184 (C≡N) y 3209 cm⁻¹ (NH).

MS: *m/z* 490

HRMS (EI, 70 eV): Encontrado: 490.2079; calculado para C₂₄H₂₆O₄N₈: 490.5144.

5.1.2.10. Síntesis de 2-Cianoimino-4-[3-(2-cianoimino-6-metil-3,4-dihidro-1H-pirimidin-4-il)fenil]-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo (73b):

Siguiendo el método general de reacción (pág. 87) se hacen reaccionar 24 mmol de Isofteraldehído, 48 mmol de AcOEt, 96 mmol de CNM (50% en agua), 56 mmol de AcONa·3H₂O, HCl, en 20 mL de EtOH.



Punto de Fusión (°C):

315-320

Rendimiento (%):

20

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆/TMS): δ 1.05 (t, *J*=7.20 Hz, 3H), 1.09 (t, *J*=7.20 Hz, 3H), 2.29 (s, 6H), 3.99 (q, *J*=7.20 Hz, 4H), 5.23 (s, 2H), 7.23 (s, 4H), 9.12 (s, 2H), 10.15 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆/TMS): δ 14.0 (C10/C10'), 17.2 (C-11,,C-11'), 53.2 (C-4,C-4'), 59.7 (C-9,C-9'), 101.1 (C-5,C-5'), 116.4 (C-7,C-7'), 124.5 (C-2''), 126.0 (C-4'',C-6''), 128.9 (C-5''), 143.7 (C-1'',C-3''), 146.1 (C-6,,C-6'), 154.8 (C-2,C-2'), 164.5 (C-8,,C-8').

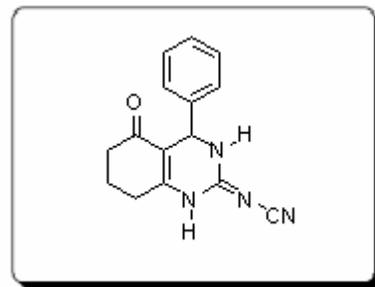
IR (KBr): 1508 (C=N), 1640 (C=O), 2183 (C≡N) y 3312 cm⁻¹ (NH).

MS: *m/z* 490

HRMS (EI, 70 eV): Encontrado: 490.2069; calculado para C₂₄H₂₆O₄N₈: 490.5144

5.1.2.11. Síntesis de [5-Oxo-4-fenil-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1H)-iliden]cianamide (74a):

Siguiendo el método general de reacción (pág. 87) se hacen reaccionar 24 mmol de Benzaldehído, 24 mmol de 1,3-Ciclohexanodiona, 48 mmol de CNM (50% en agua), 24 mmol de AcONa·3H₂O, HCl, en 20 mL de EtOH.



Punto de Fusión (°C):

300

Rendimiento (%):

31

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆/TMS): δ 1.72-2.06 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 2H), 5.26 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.19-7.36 (m, 5H), 9.12 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 10.46 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆/TMS): δ 20.4 (C-10), 25.4 (C-11), 36.2 (C-9), 50.9 (C-4), 109.5 (C-5), 116.2 (C-7), 126.4 (C-3',C-5'), 127.7 (C-4'), 128.6 (C-2',C-6'), 143.0 (C-1'), 152.1 (C-6), 154.7 (C-2), 193.6 (C-8).

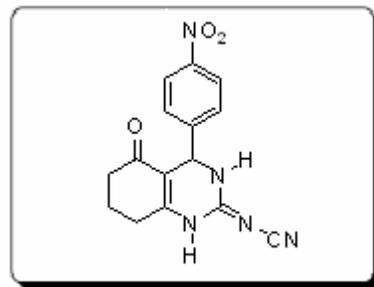
IR (KBr): 1641 (C=N), 1645 (C=O), 2180 (C≡N) y 3306 cm⁻¹ (NH).

MS: *m/z* 266

HRMS (EI, 70 eV): Encontrado: 266.1173; calculado para C₁₅H₁₄ON₄: 266.2978.

5.1.2.12. Síntesis del [4-(4-Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1H)-iliden]cianamida (74b):

Siguiendo el método general de reacción (pág. 87) se hacen reaccionar 24 mmol de 4-Nitrobenzaldehído, 24 mmol de 1,3-Ciclohexanodiona, 48 mmol de CNM (50% en agua), 24 mmol de AcONa·3H₂O, HCl, en 20 mL de EtOH.



Punto de Fusión (°C):

300

Rendimiento (%):

20

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆/TMS): δ 1.65-2.05 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 2H), 2.45-2.70 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 8.21 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 9.22 (s, 1H); 10.59 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆/TMS): δ 20.3 (C-10), 25.5 (C-11), 36.1 (C-9), 50.9 (C-4), 108.5 (C-5), 115.9 (C-7), 123.9 (C-3',C-5'), 127.9 (C-2',C-6'), 146.9 (C-1'), 150.0 (C-4'), 152.8 (C-6), 154.6 (C-2), 193.5 (C-8).

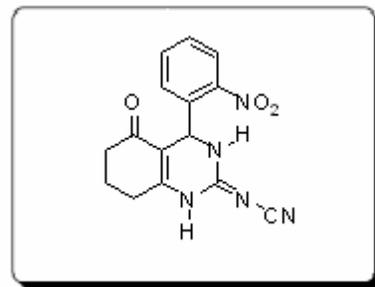
IR (KBr): 1640 (C=N), 1671 (C=O), 2179 (C≡N) y 3305 cm⁻¹ (NH).

MS: *m/z* 311

HRMS (EI, 70 eV): Encontrado: 311.1006; calculado para C₁₅H₁₃O₃N₅: 311.2954.

5.1.2.13. Síntesis del [4-(2-Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1H)-iliden]cianamida (74c):

Siguiendo el método general de reacción (pág. 87) se hacen reaccionar 24 mmol de 2-Nitrobenzaldehído, 24 mmol de 1,3-Ciclohexanodiona, 48 mmol de CNM (50% en agua), 24 mmol de AcONa·3H₂O, HCl, en 20 mL de EtOH.



Punto de Fusión (°C):

270-275

Rendimiento (%):

21

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆/TMS): δ 1.65-2.0 (m, 2H), 2.05-2.35 (m, 2H), 2.41-2.65 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.19-7.36 (m, 5H), 9.13 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

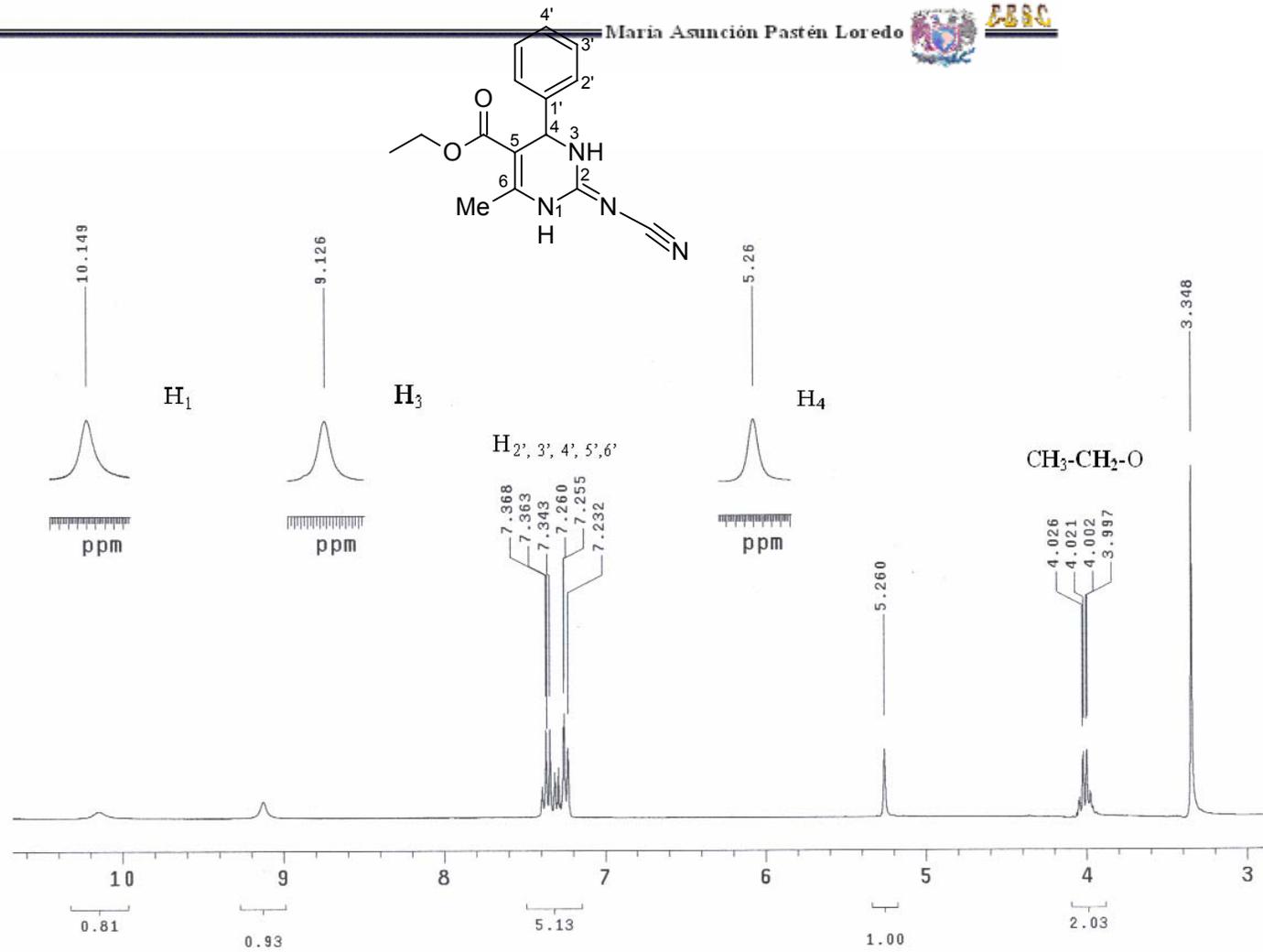
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆/TMS): δ 20.4 (C-10), 25.4 (C-11), 36.0 (C-9), 47.5 (C-4), 108.5 (C-5), 115.7 (C-7), 124.1 (C-3'), 129.0 (C-4'), 129.7 (C-6'), 133.8 (C-5'), 137.2 (C-2'), 147.8 (C-1'), 152.4 (C-6), 153.9 (C-2), 193.4 (C-8).

IR (KBr): 1629 (C=N), 1693 (C=O), 2181 (C≡N) y 3197 cm⁻¹ (NH).

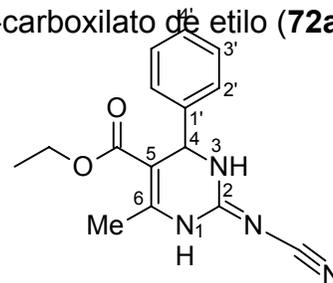
MS: *m/z* 312

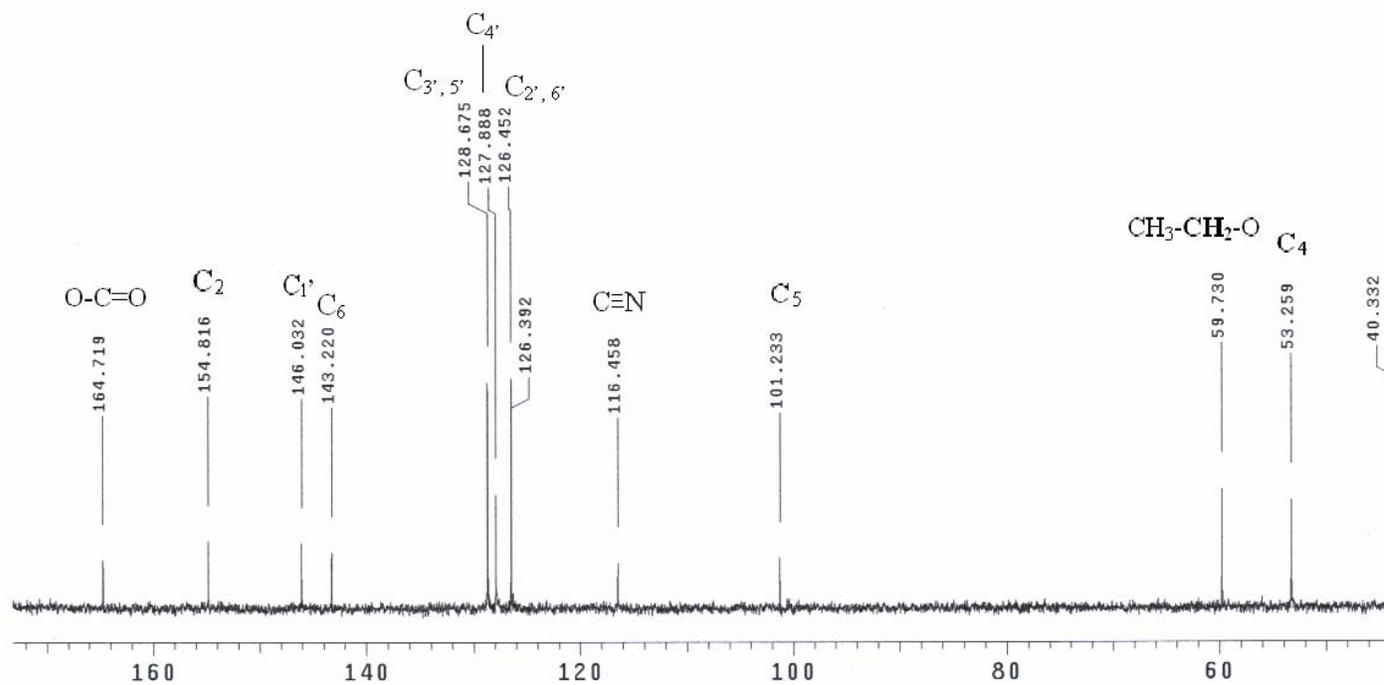
HRMS (EI, 70 eV): Encontrado: 312.1100; calculado para C₁₅H₁₄O₃N₅: 311.2954.

ANEXO DE ESPECTROS

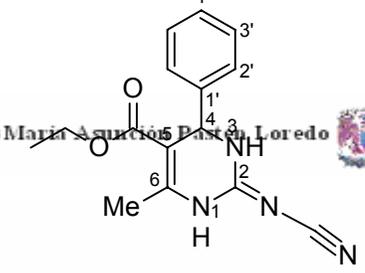


ESPECTRO 1: Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz en DMSO-d₆ del compuesto 2-Cianoimino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72a**).





ESPECTRO 2: Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz en DMSO-d₆ del compuesto 2-Cianoimino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72a**).



CH₃

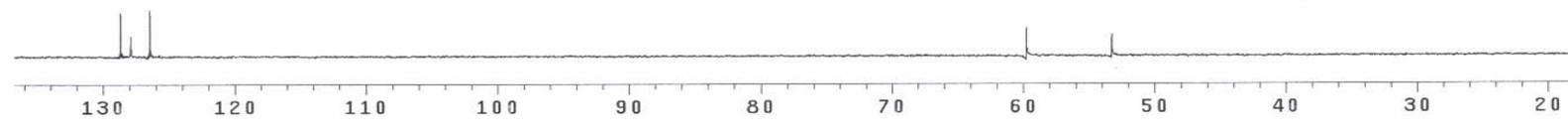
CH₂

CH

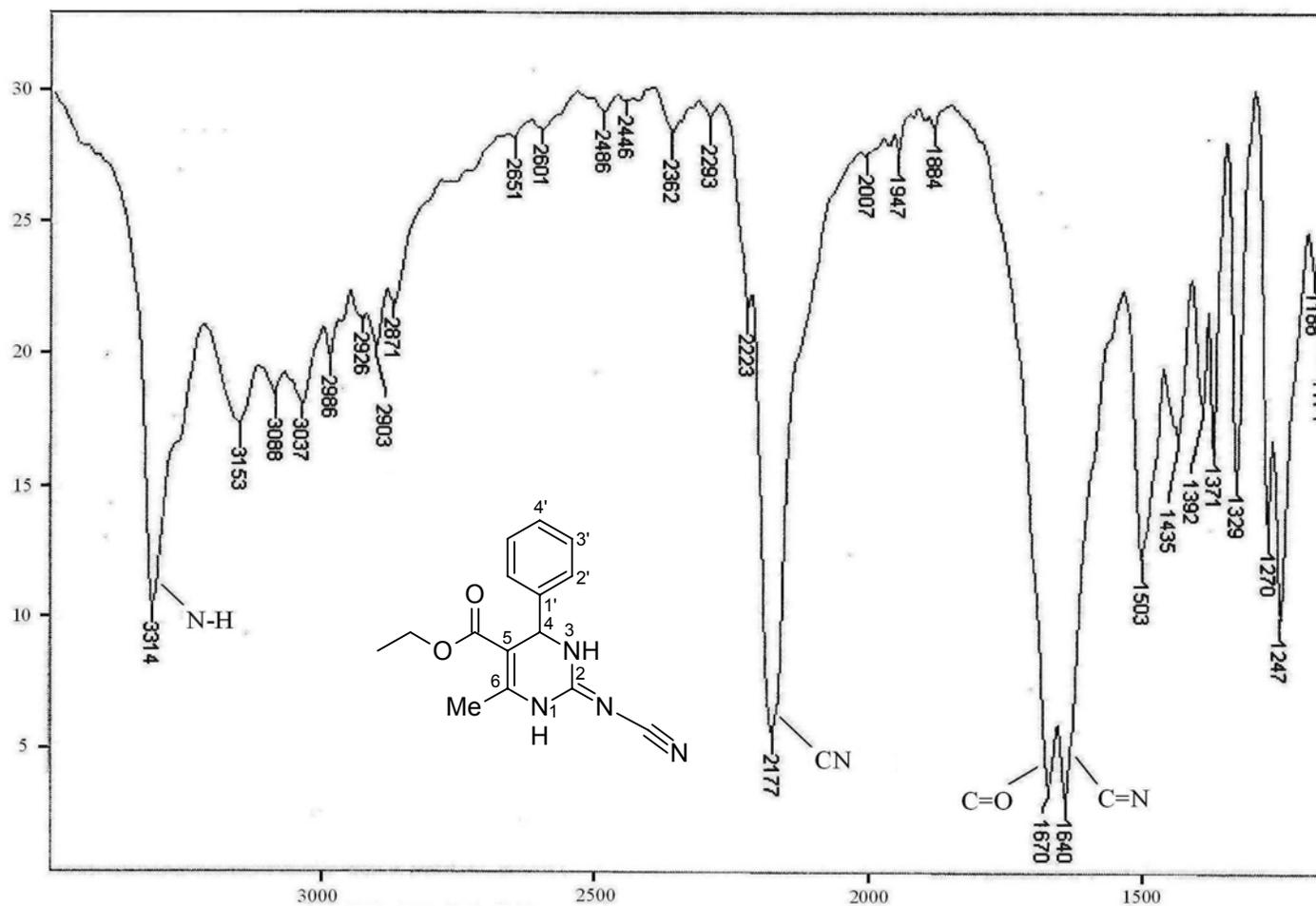
CH₃-CH₂-O

C_{3', 5'} C_{4'} C_{2', 6'}

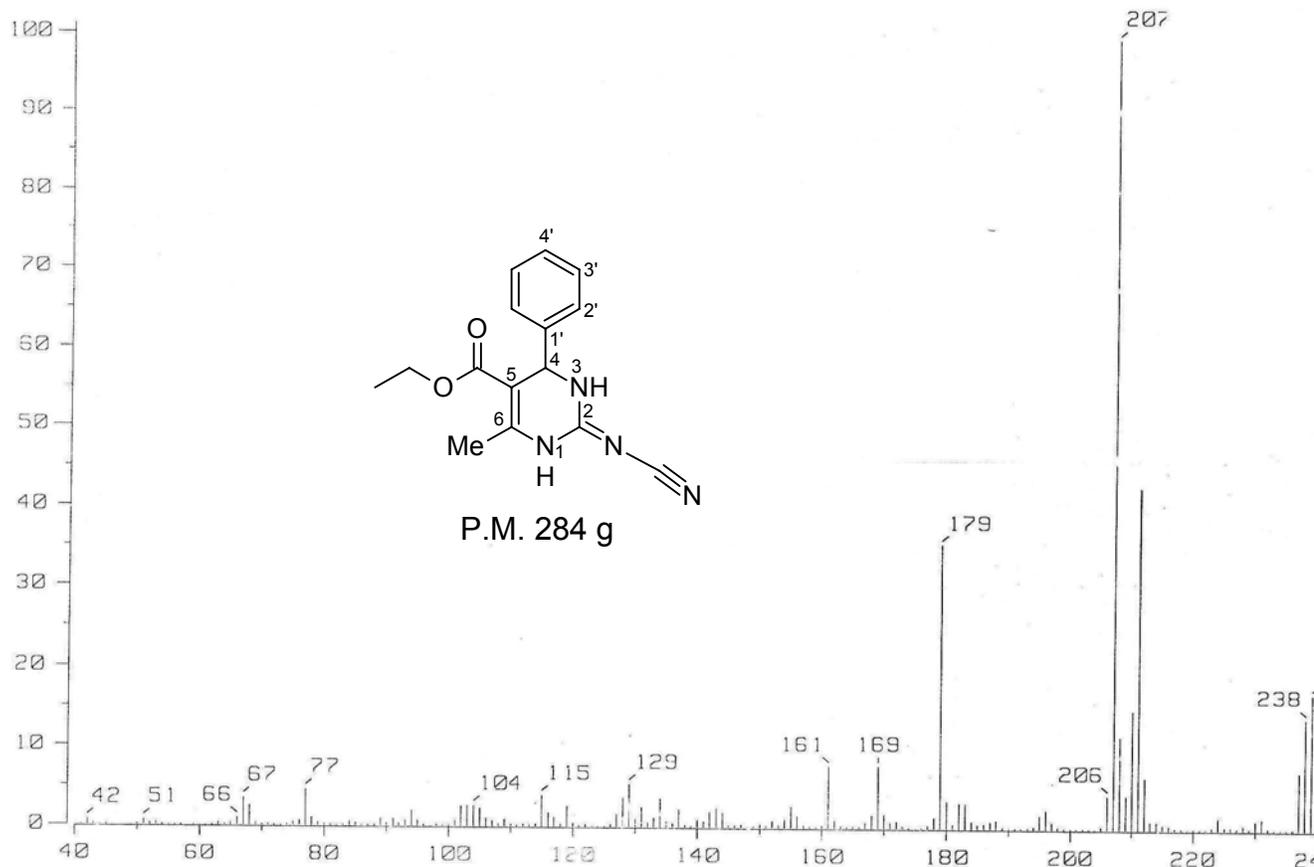
C₄



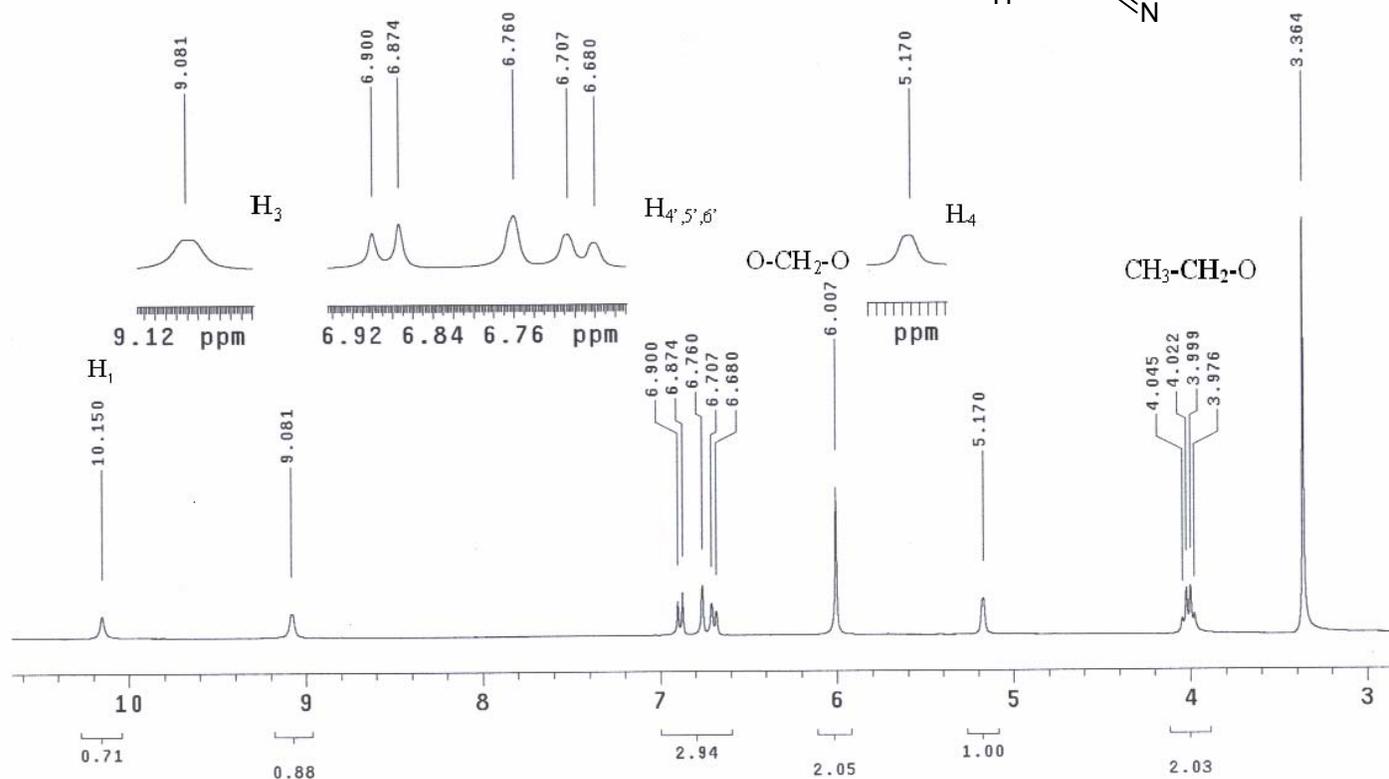
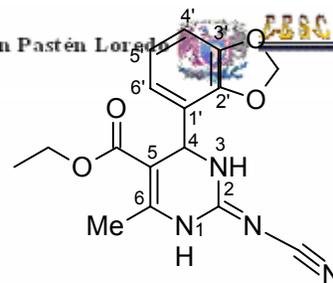
ESPECTRO 3: Espectro DEPT del compuesto 2-Cianoimino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72a**).



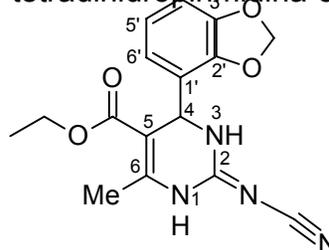
ESPECTRO 4: Espectro de IR del compuesto 2-Cianoimino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72a**).

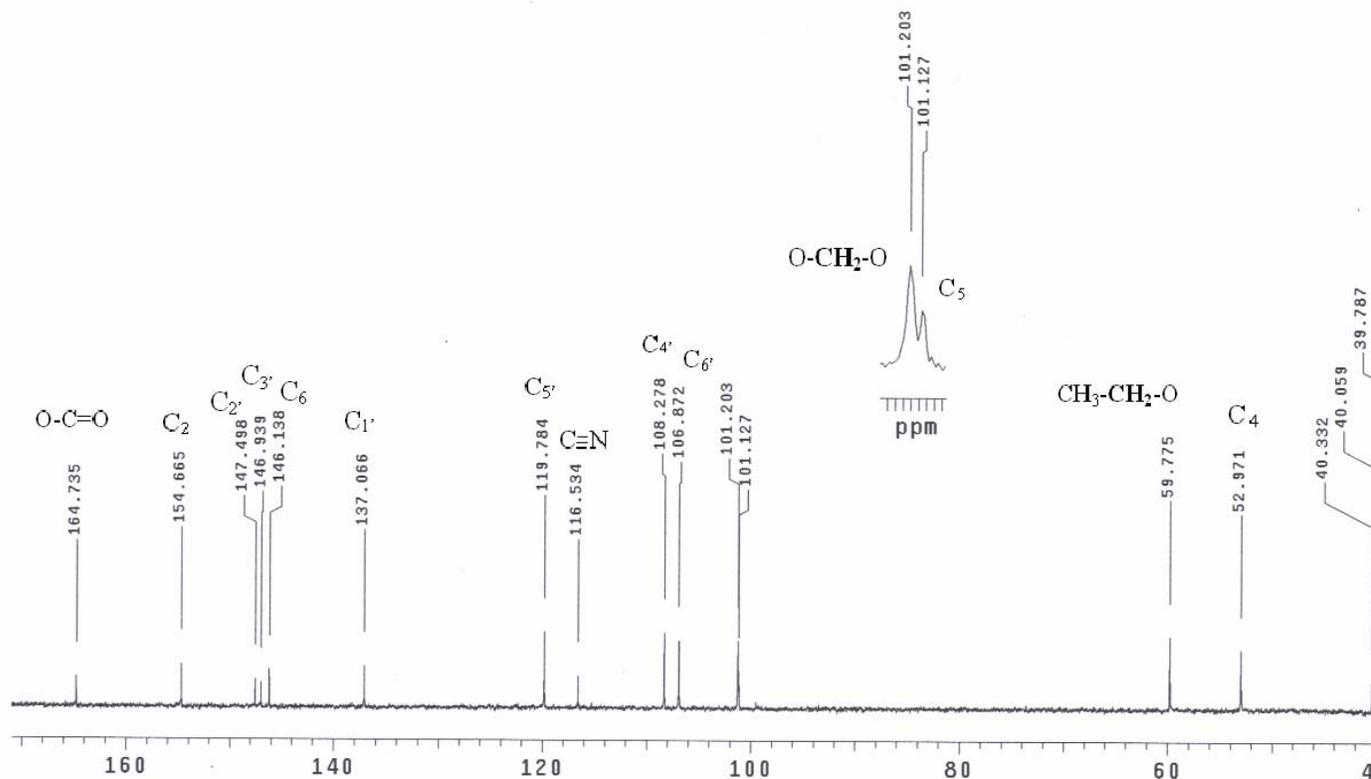


ESPECTRO 5: Espectro de Masas obtenido por I.E. del compuesto 2-Cianoimino-4-fenil-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72a**).

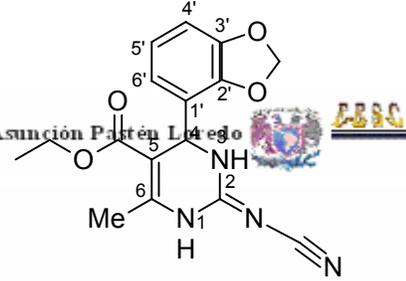


ESPECTRO 6: Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz en DMSO-d₆ del compuesto 2-Cianoimino-4-piperonil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72b**).





ESPECTRO 7: Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz en DMSO- d_6 del compuesto 2-Cianoimino-4-piperonil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72b**).



CH₃

CH₂

O-CH₂-O

CH₃-CH₂-O

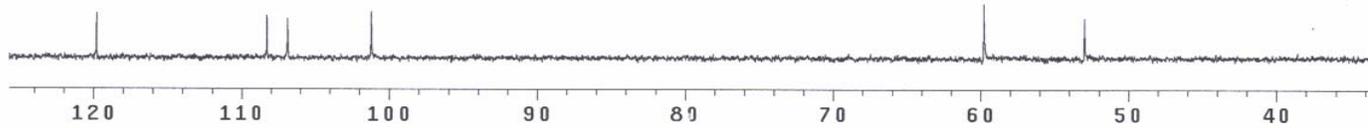
CH

C_{5'}

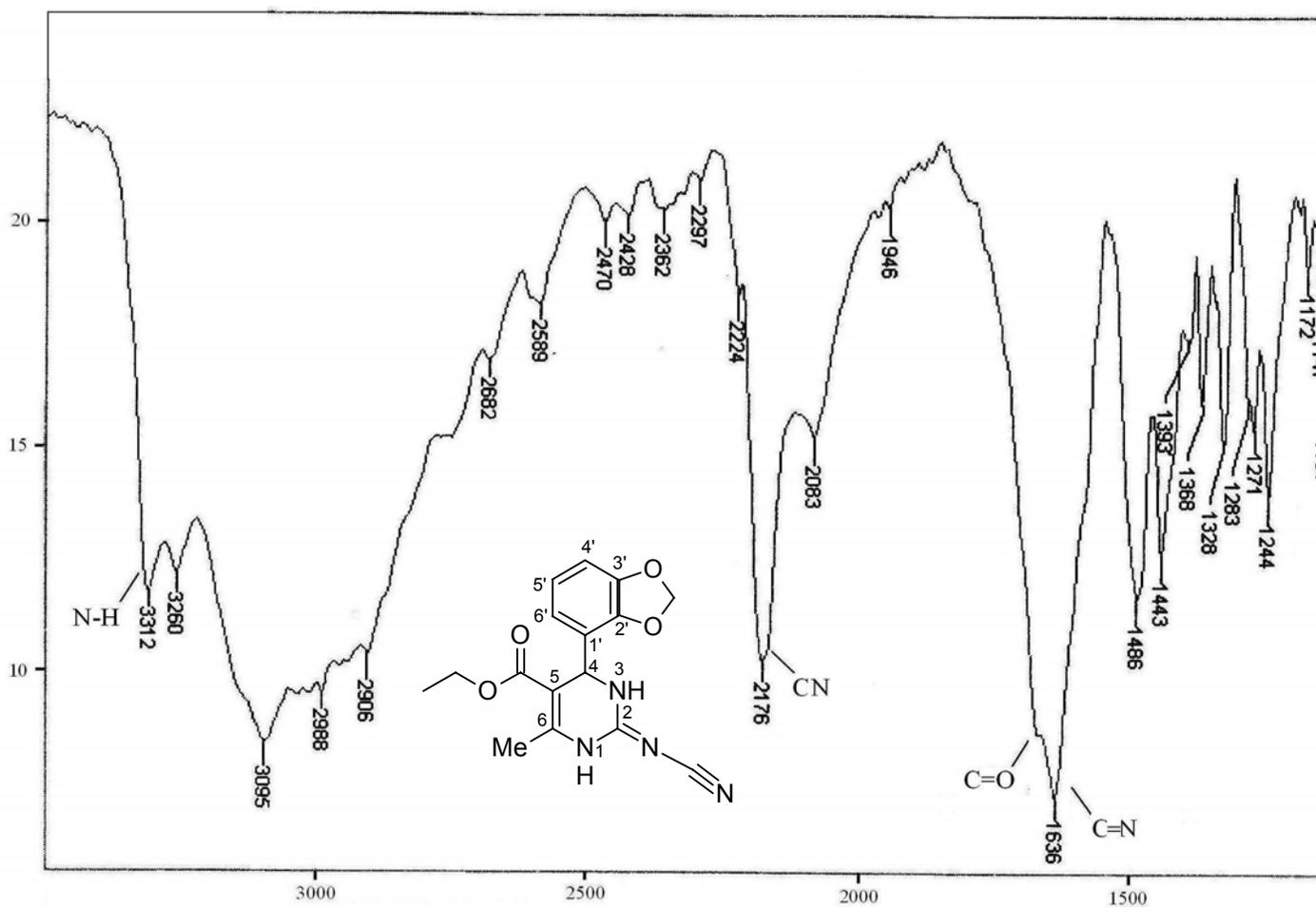
C_{4'}, C_{6'}

C₅

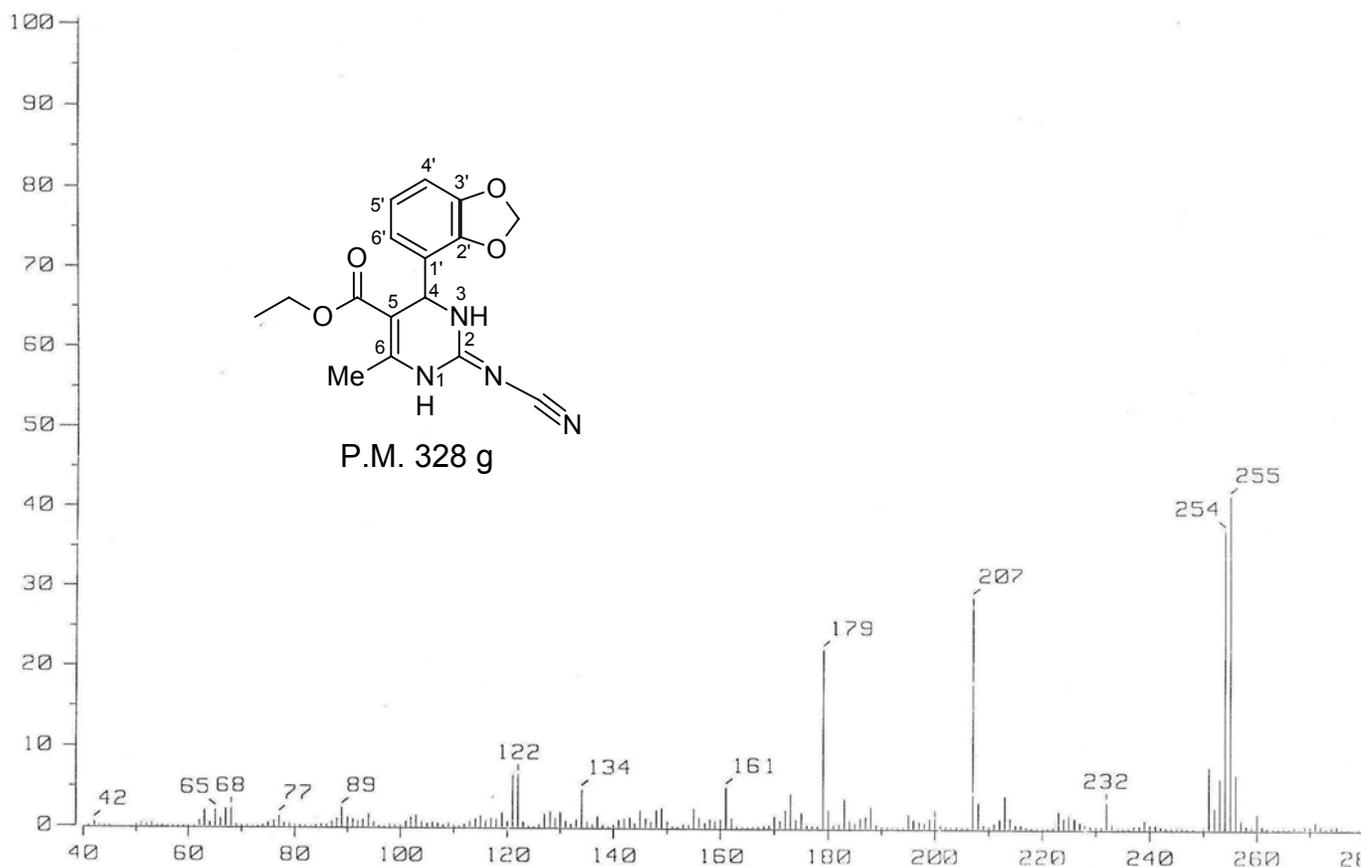
C₄



ESPECTRO 8: Espectro DEPT del compuesto 2-Cianoimino-4-piperonil-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72b**).

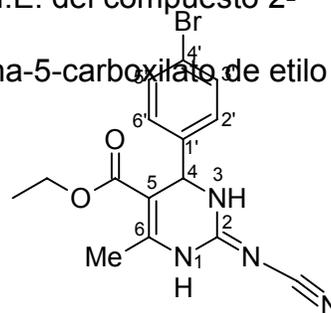


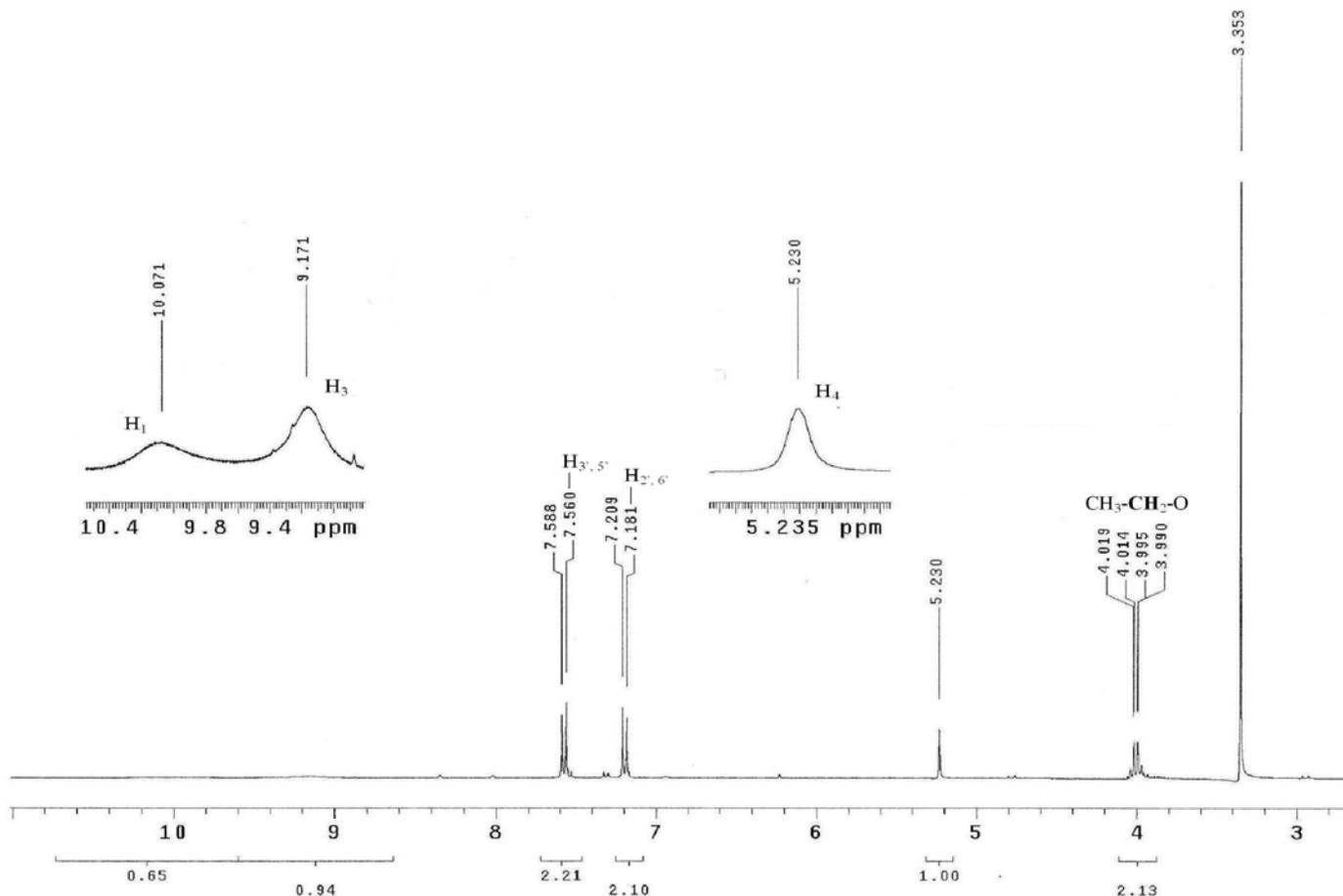
ESPECTRO 9: Espectro de IR del compuesto 2-Cianoimino-4-piperonil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72b**).



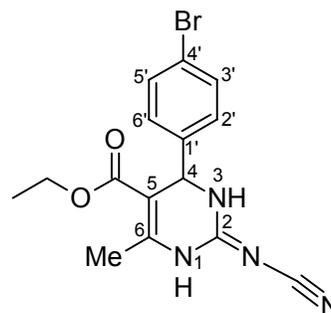
ESPECTRO 10: Espectro de Masas obtenido por I.E. del compuesto 2-

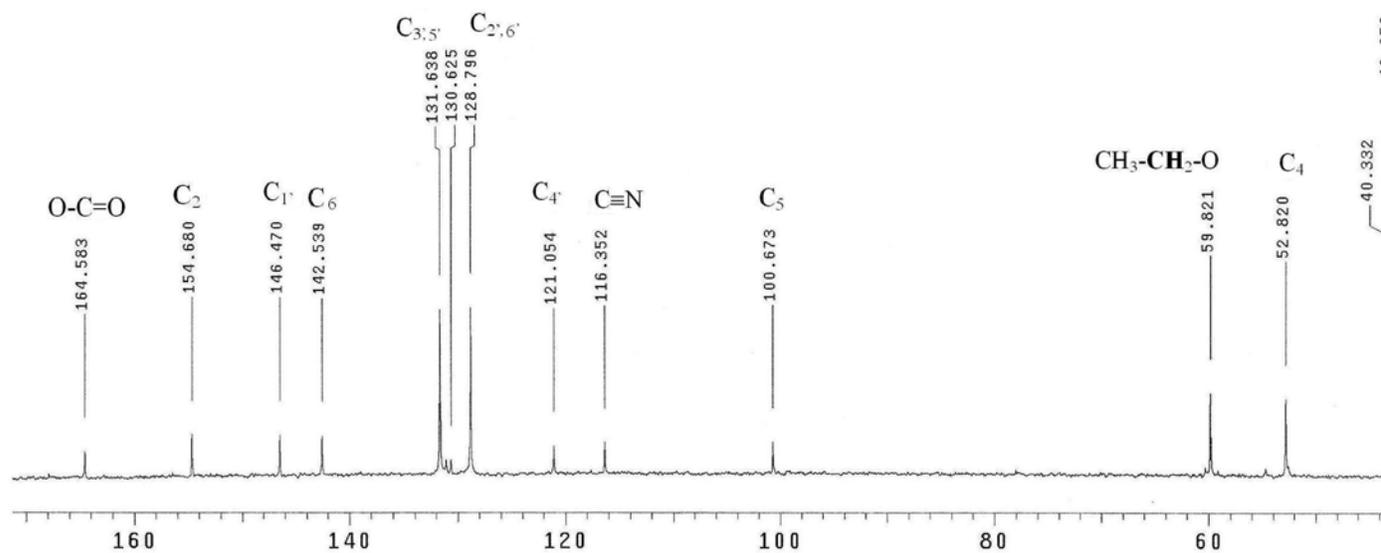
Cianoimino-4-piperonil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72b**).



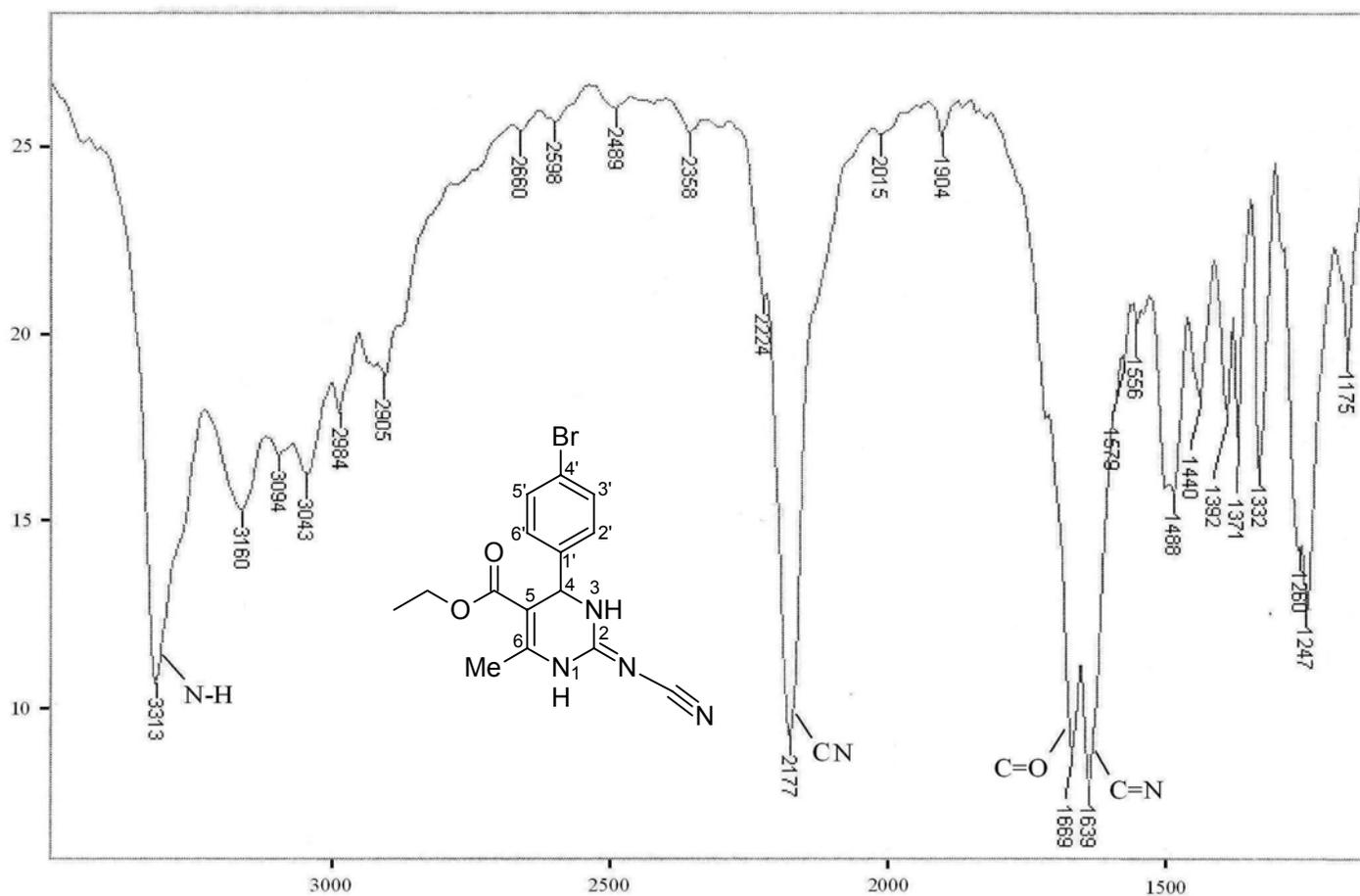


ESPECTRO 11: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en DMSO- d_6 del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-bromofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72c**).

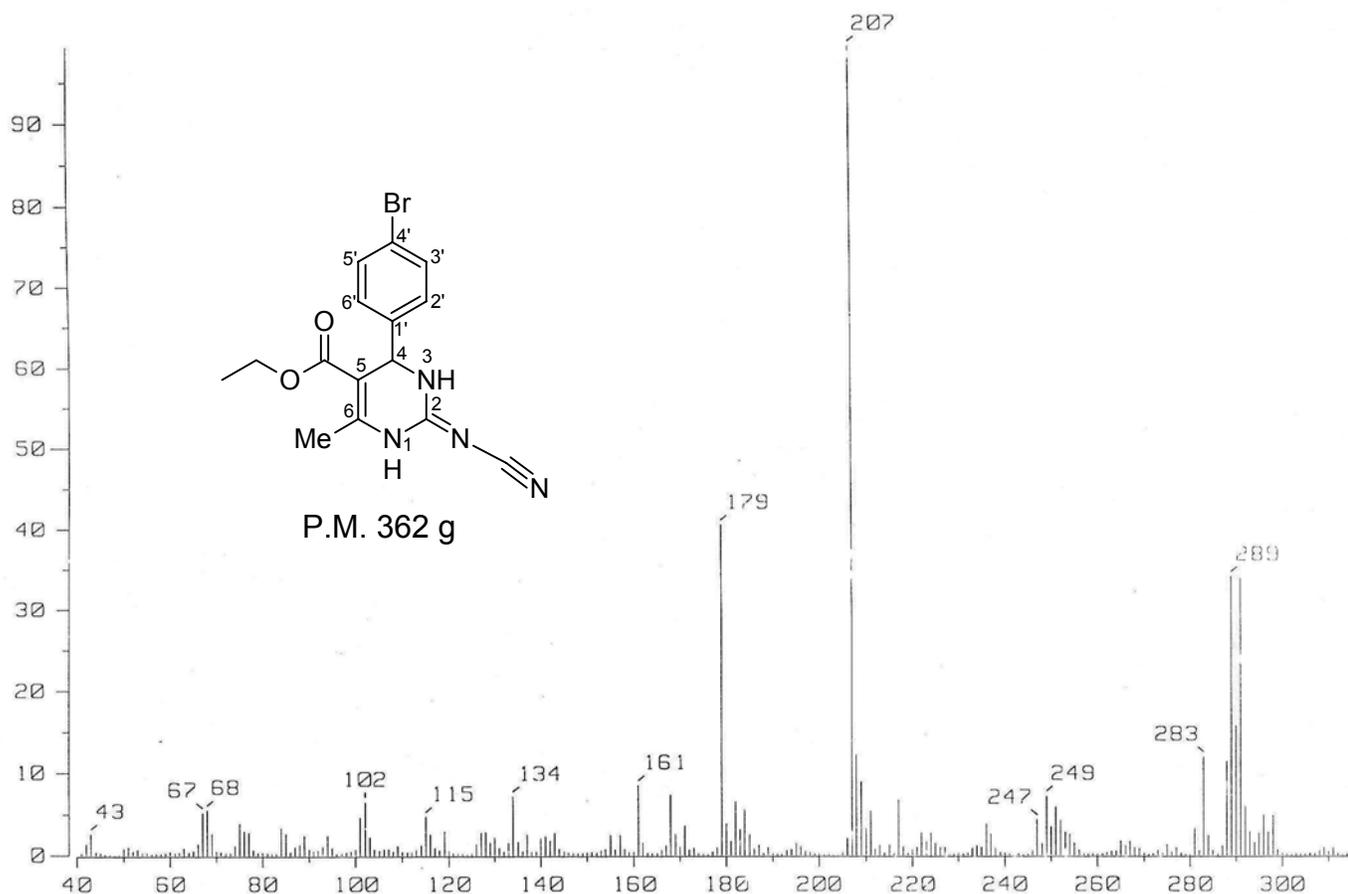




ESPECTRO 12: Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz en DMSO-d₆ del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-bromofenil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72c**).



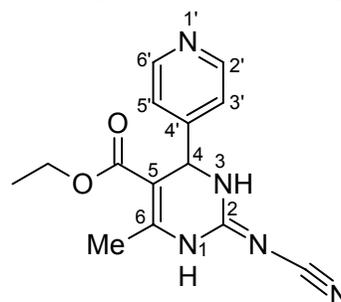
ESPECTRO 14: Espectro de IR del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-bromofenil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72c**).

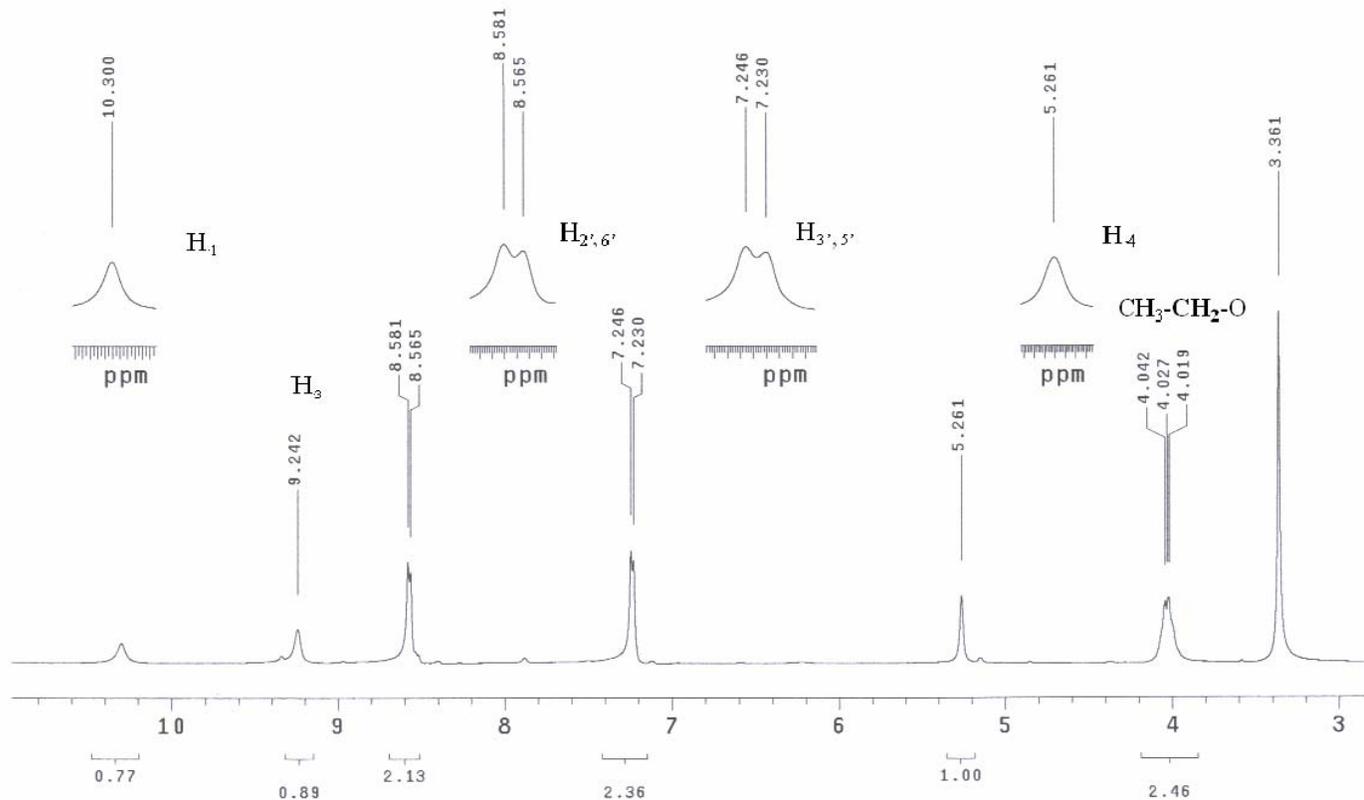


ESPECTRO 15: Espectro de Masas obtenido por I.E. del compuesto 2-

Cianoimino-4-(4-bromofenil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

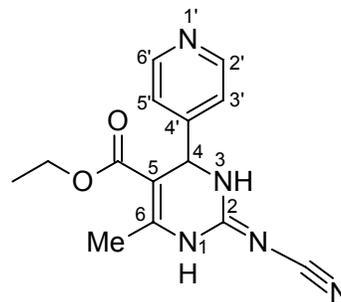
(72c).

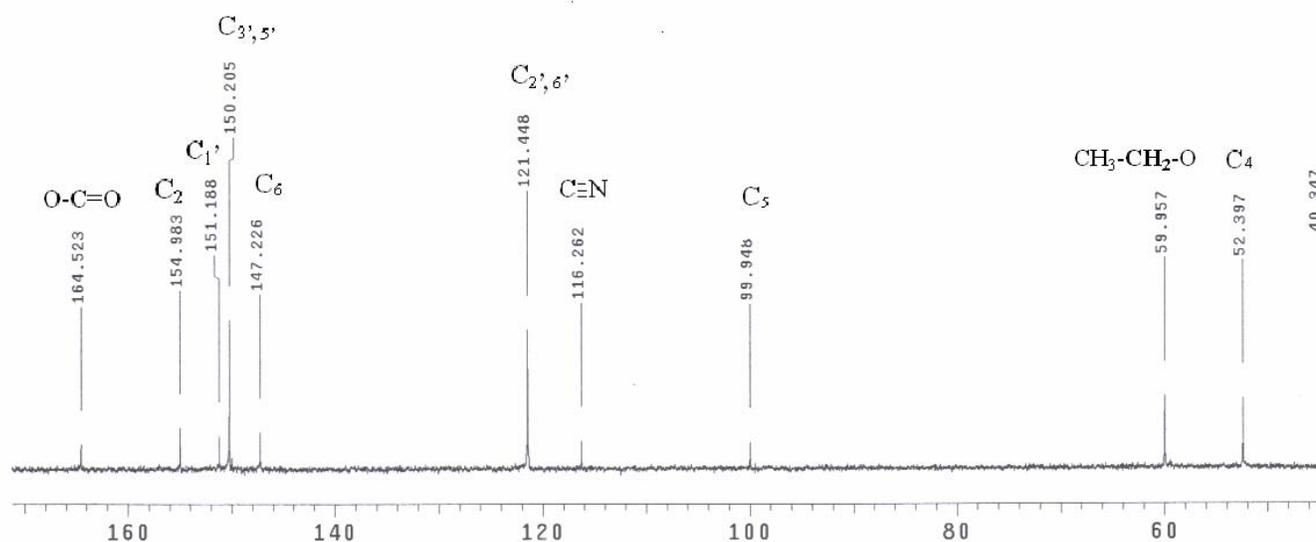




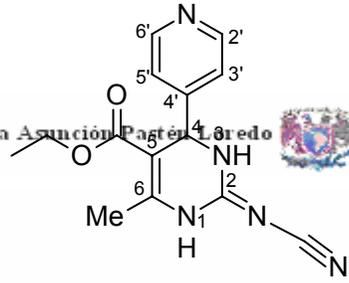
ESPECTRO 16: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en DMSO-d_6 del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-piridinil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

(72d).

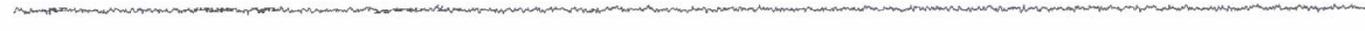




ESPECTRO 17: Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz en DMSO- d_6 del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-piridinil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (72d).



CH₃



CH₂

CH₃-CH₂-O

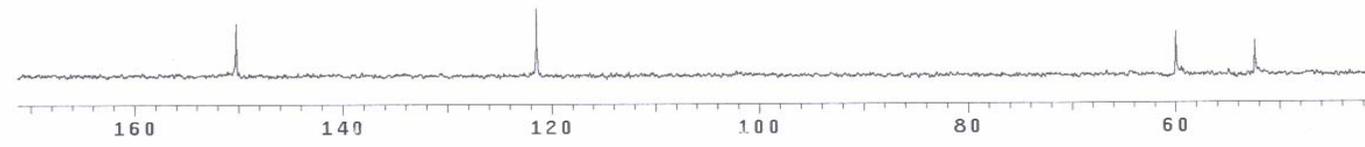
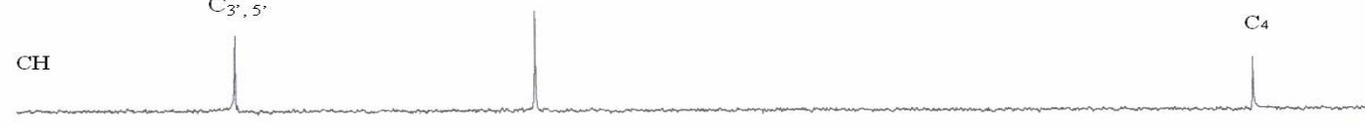


CH

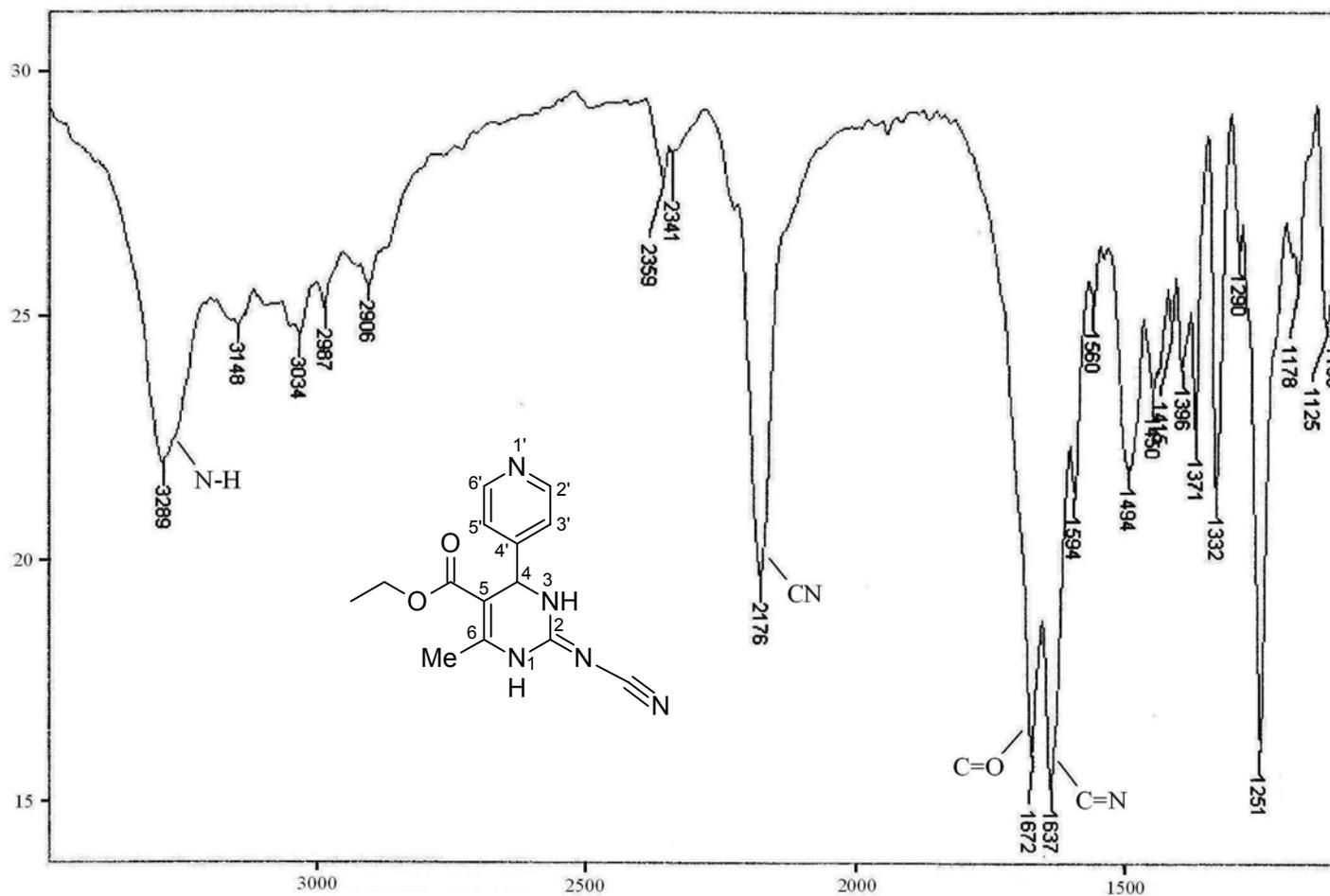
C_{3', 5'}

C_{2', 6'}

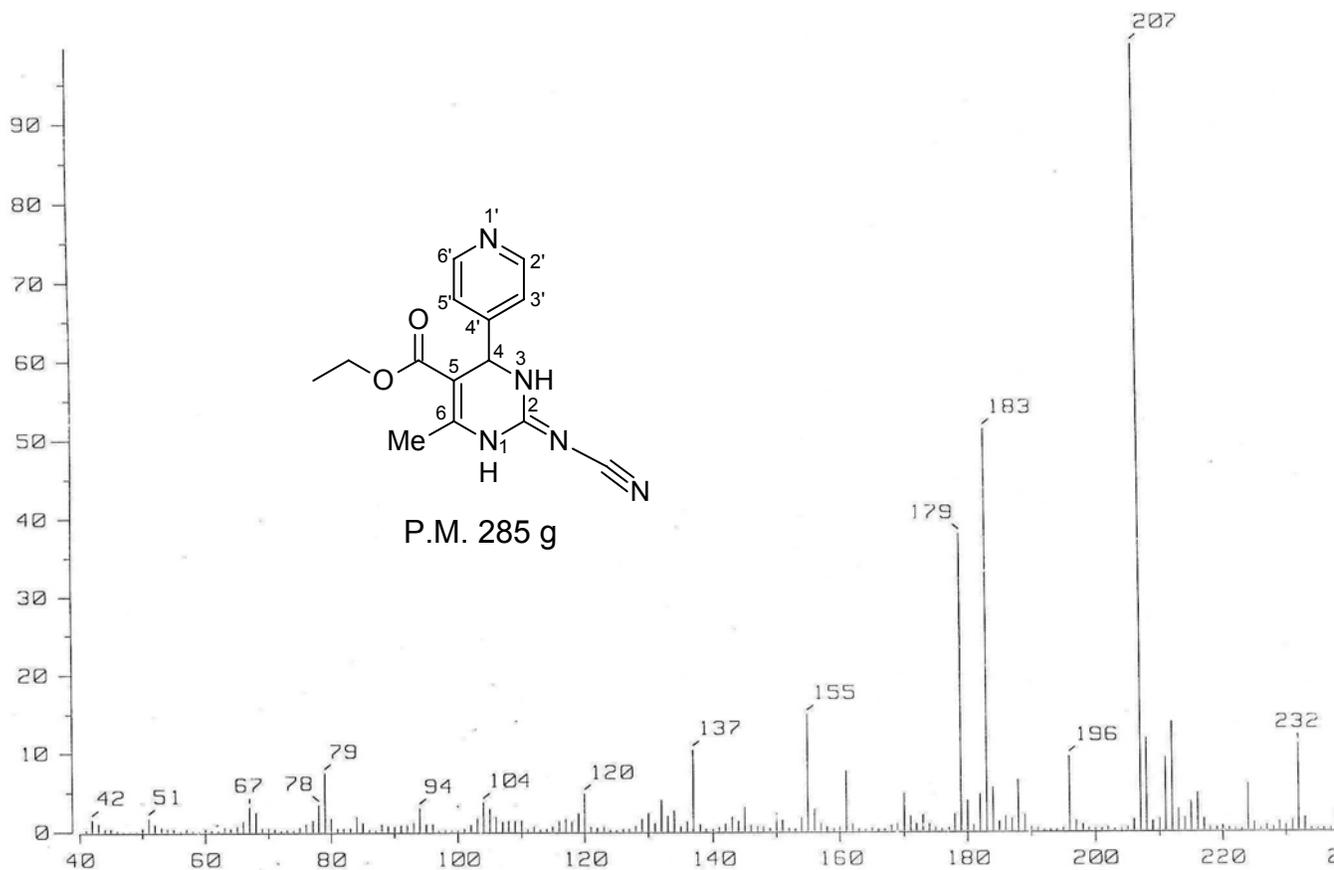
C₄



ESPECTRO 18: Espectro DEPT del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-piridinil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72d**).

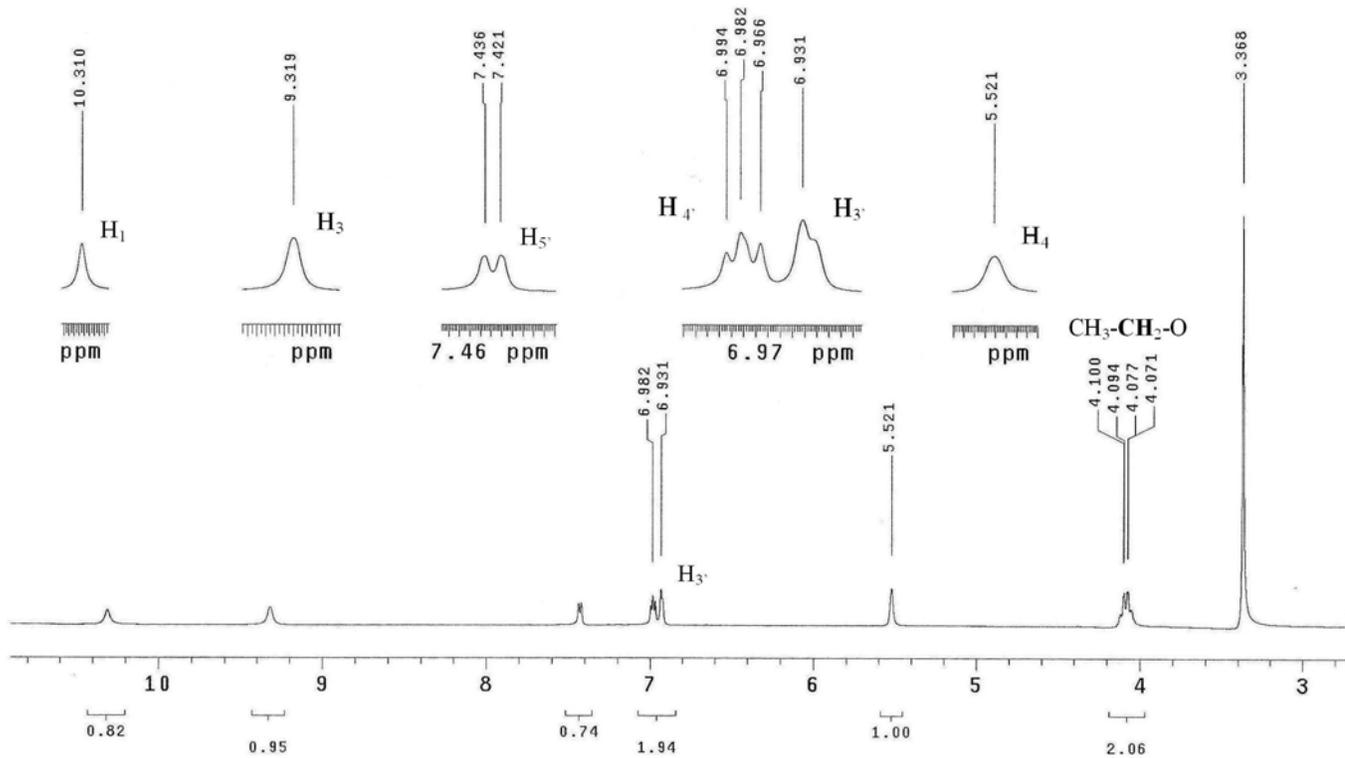
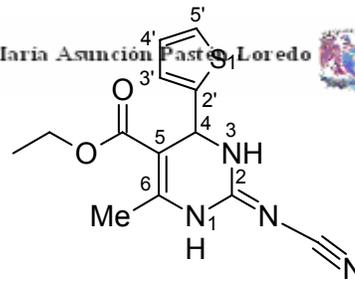


ESPECTRO 19: Espectro de IR del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-piridinil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72d**).



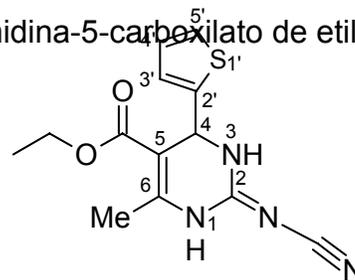
ESPECTRO 20: Espectro de Masas obtenido por I.E. del compuesto 2-

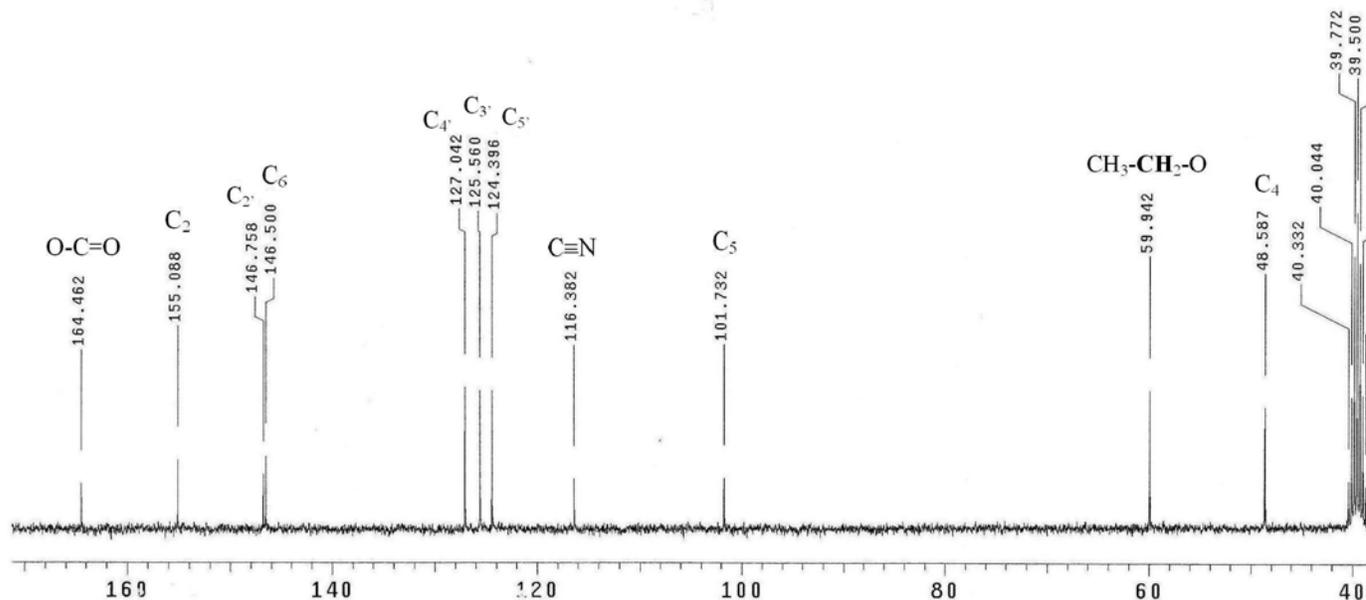
Cianoimino-4-(4-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72d**).



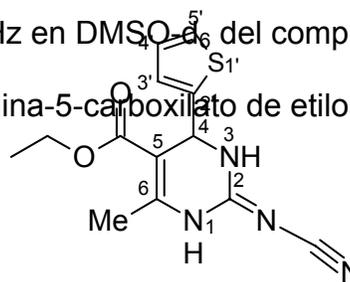
ESPECTRO 21: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en DMSO-d_6 del compuesto

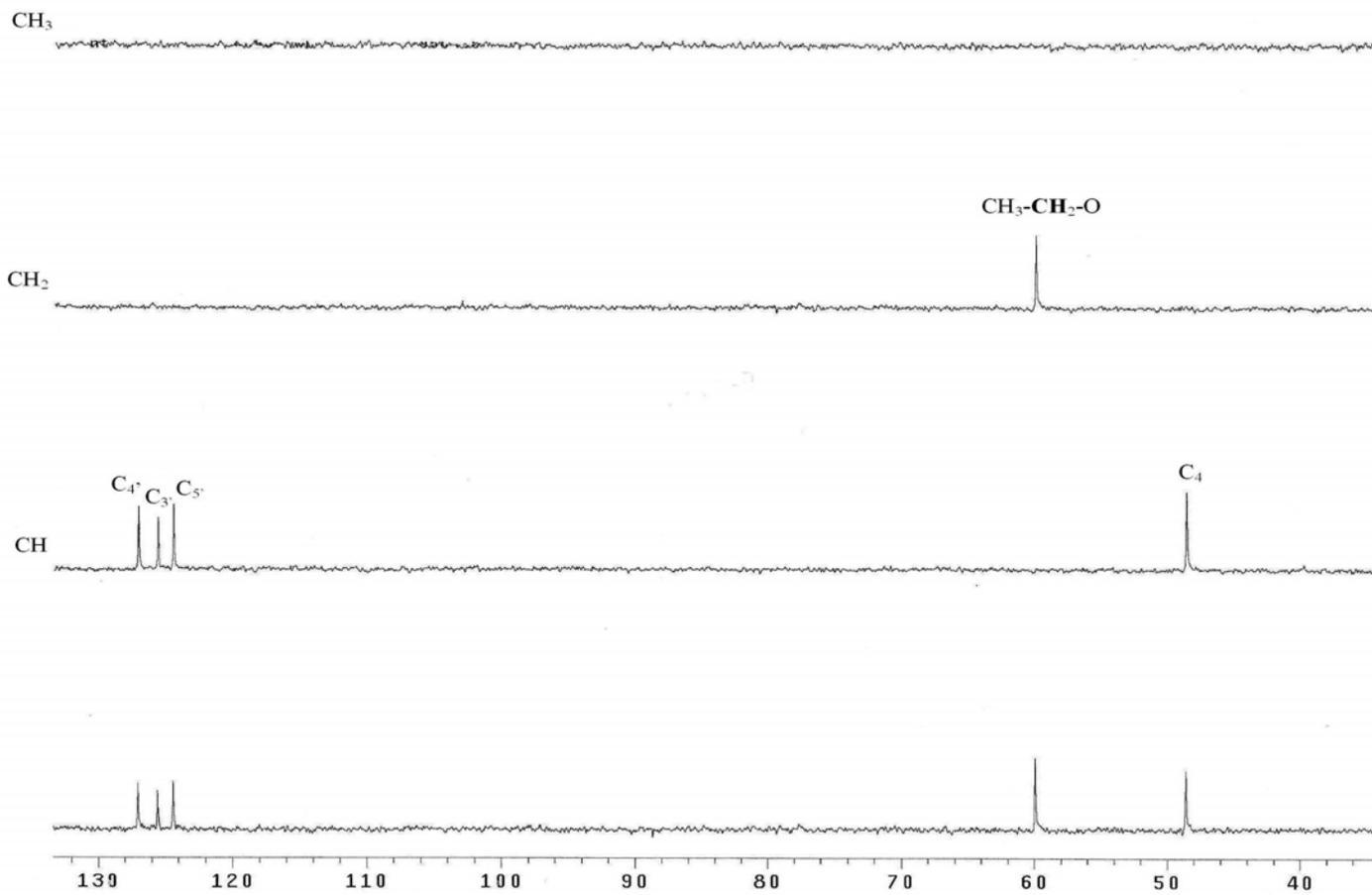
2-Cianoimino-4-(2-tienil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72e**).



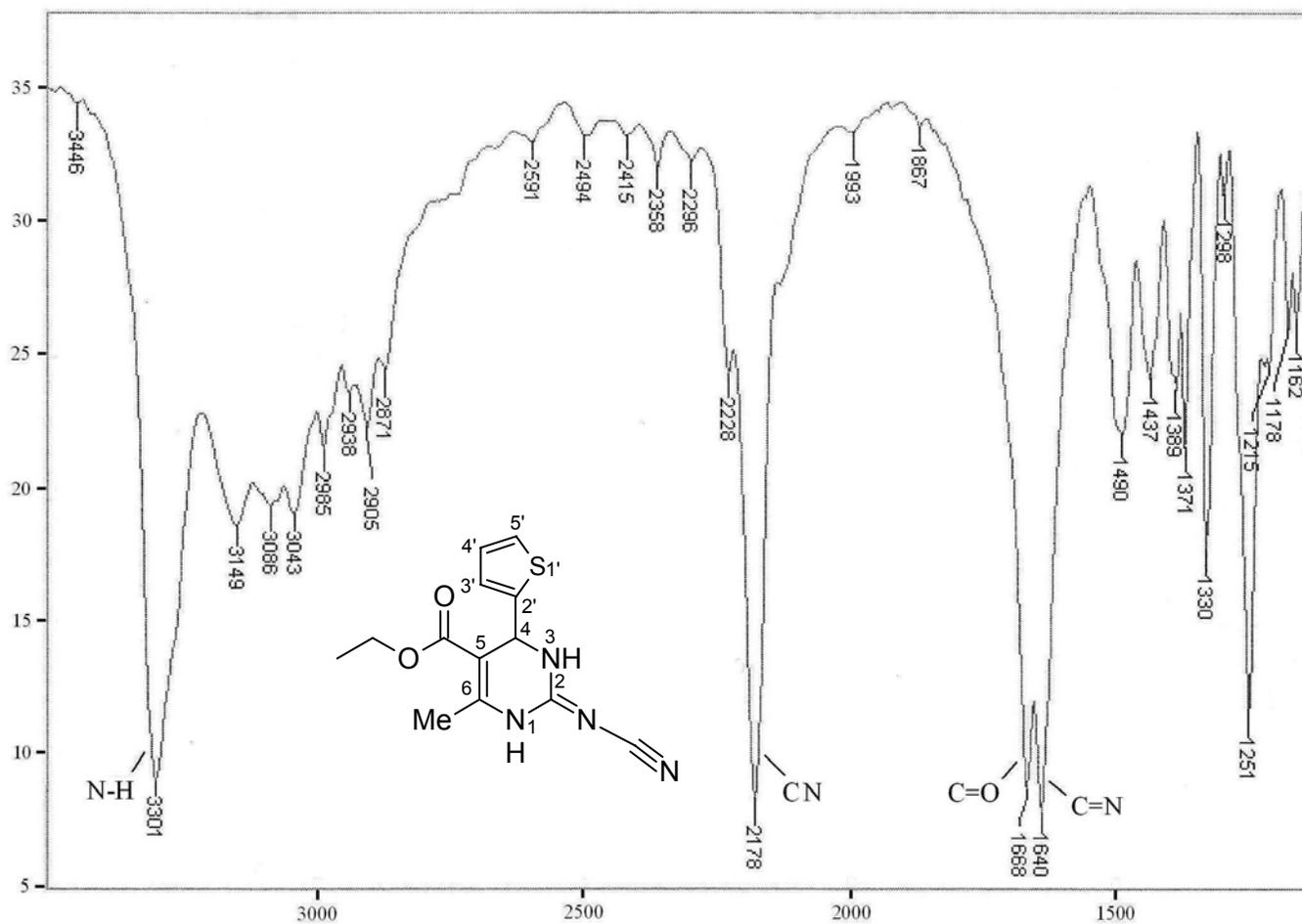


ESPECTRO 22: Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz en $\text{DMSO}-d_6$ del compuesto 2-Cianoimino-4-(2-tienil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72e**).

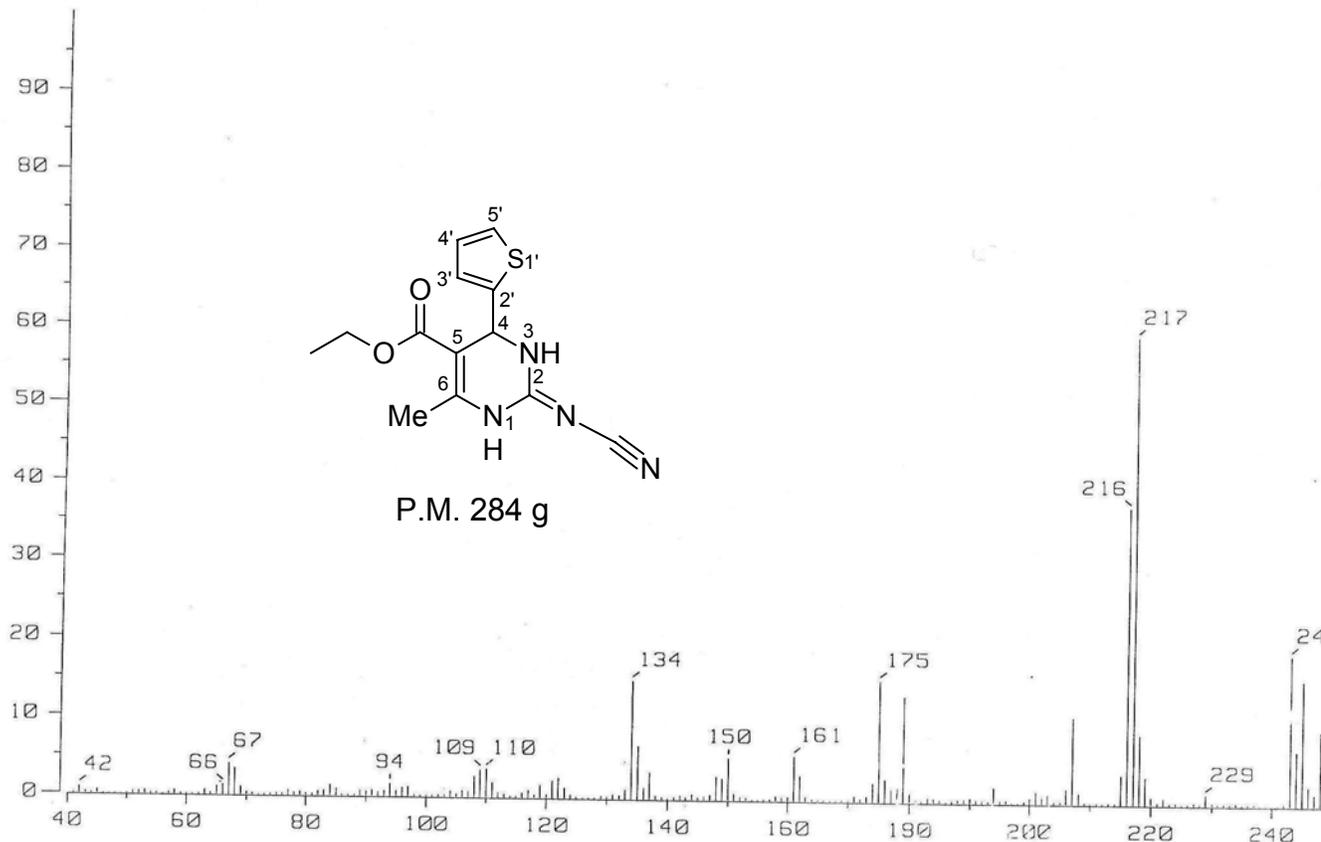




ESPECTRO 23: Espectro DEPT del compuesto 2-Cianoimino-4-(2-tienil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**74e**).

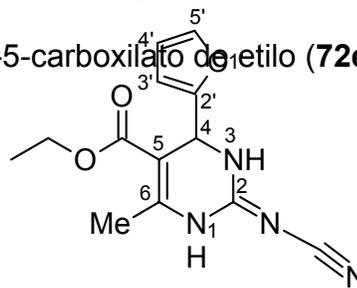


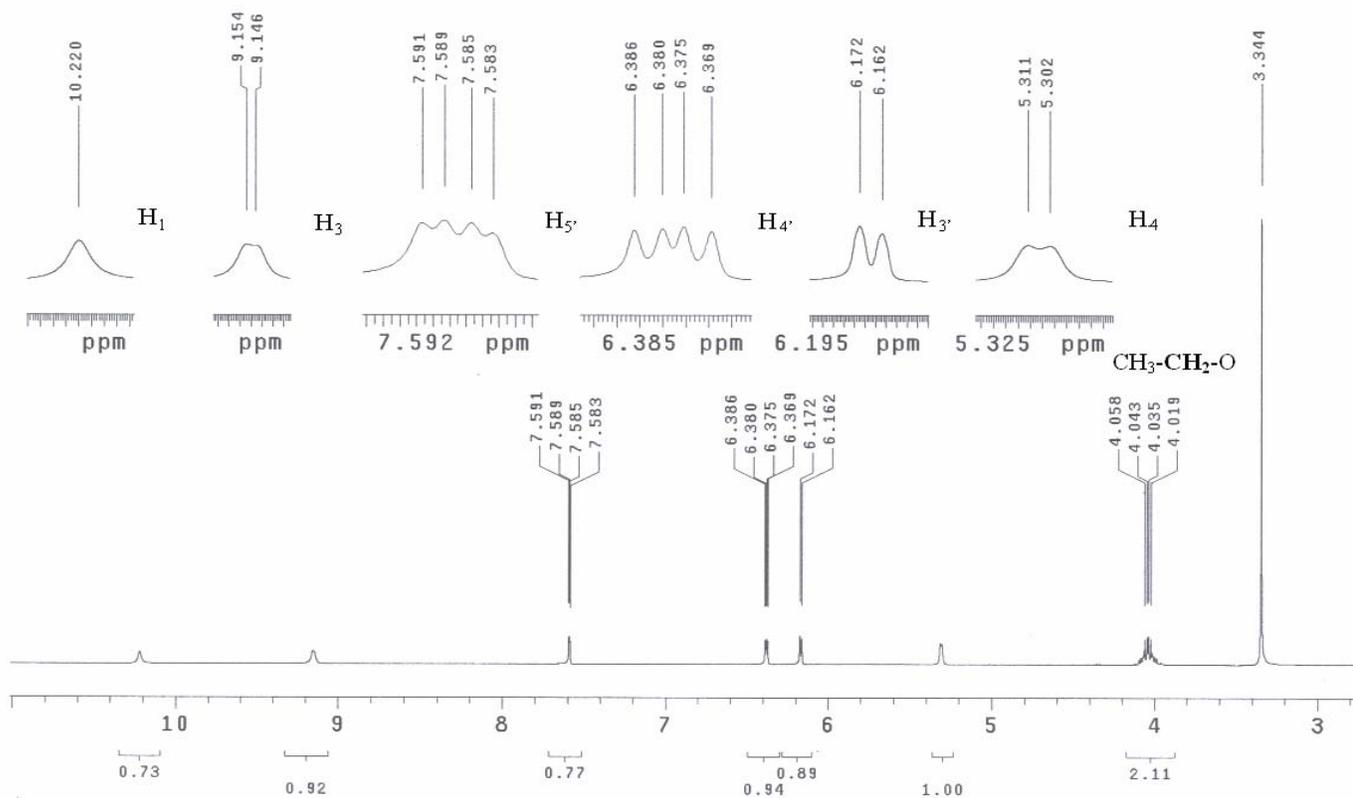
ESPECTRO 24: Espectro de IR del compuesto 2-Cianoimino-4-(2-tienil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**74e**).



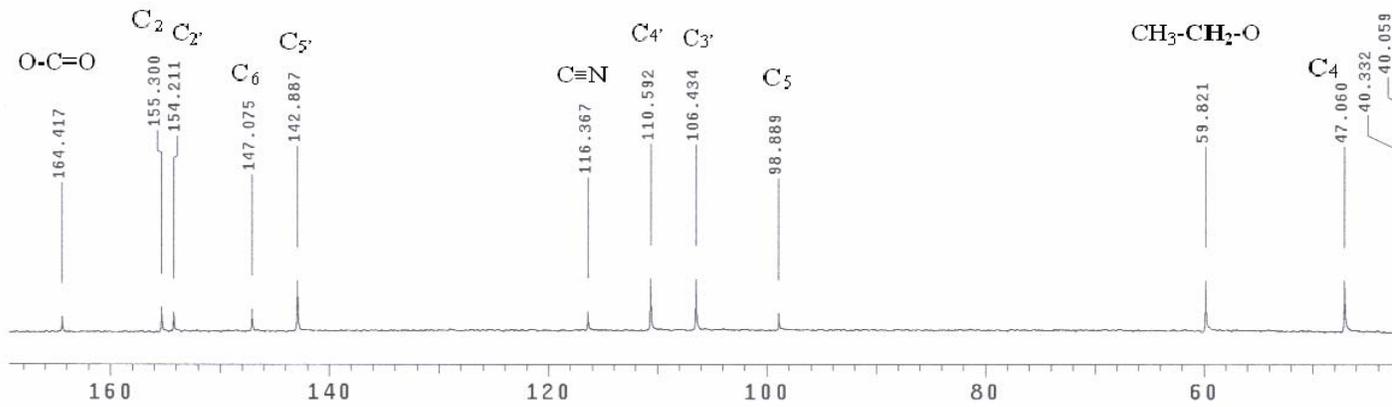
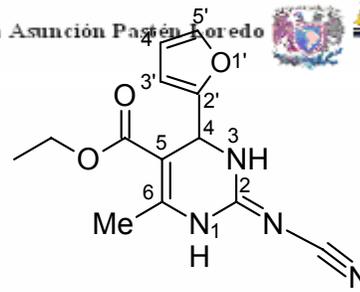
ESPECTRO 25: Espectro de Masas obtenido por I.E. del compuesto 2-

Cianoimino-4-(2-tienil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72e**).

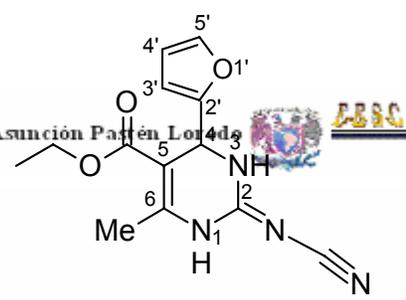




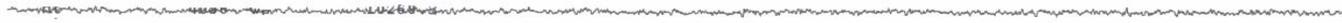
ESPECTRO 26: Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz en DMSO-d₆ del compuesto 2-Cianoimino-4-(2-furanil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72f**).



ESPECTRO 27: Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz en DMSO- d_6 del compuesto 2-Cianoimino-4-(2-furanyl)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72f**).



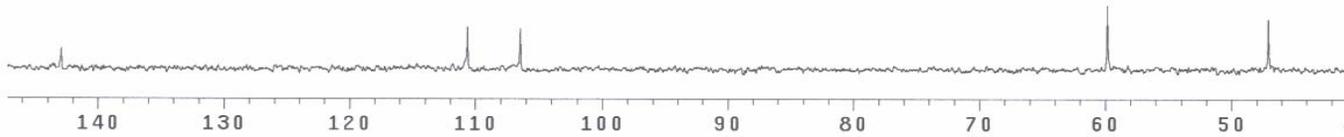
CH₃



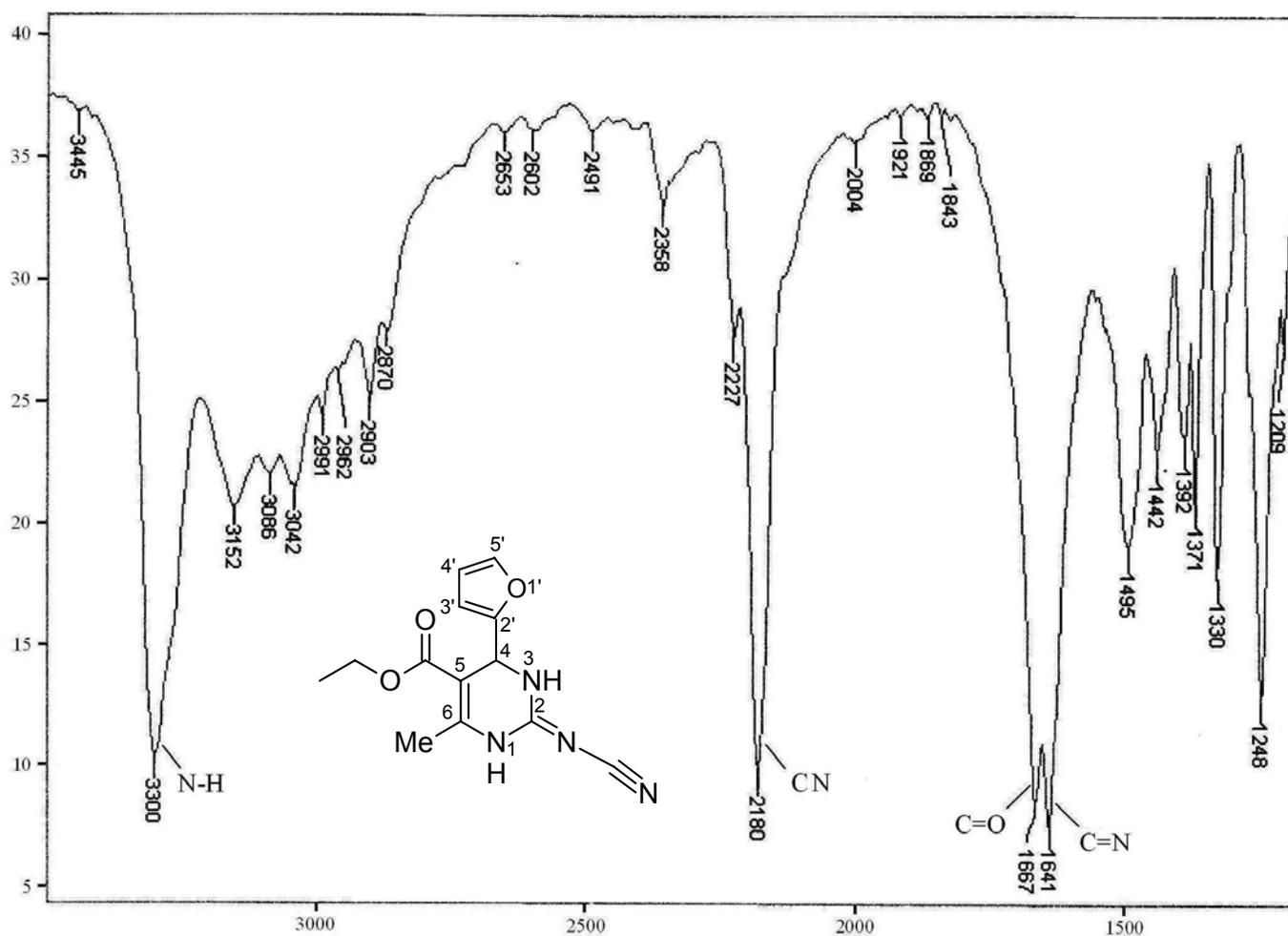
CH₂



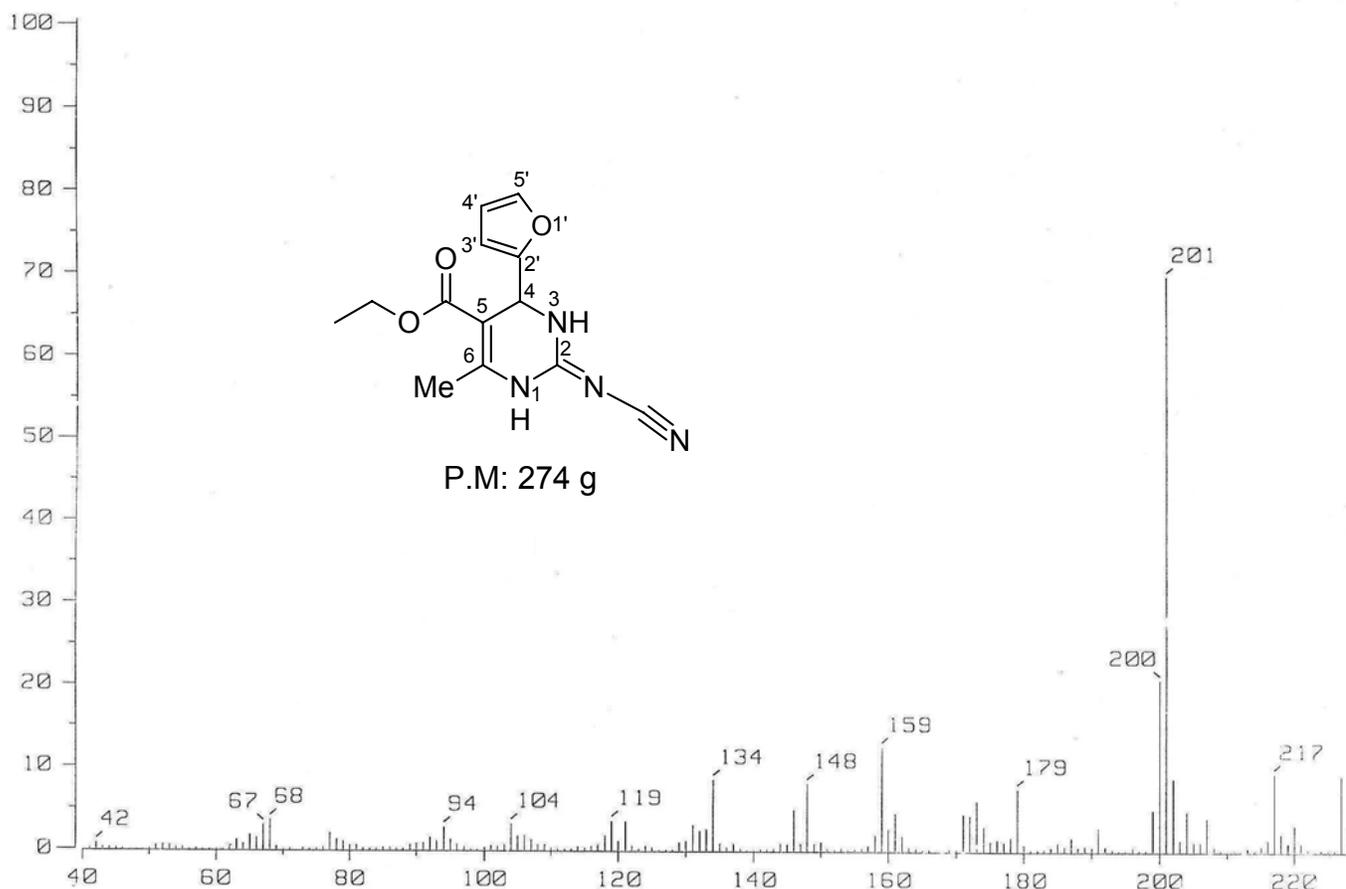
CH



ESPECTRO 28: Espectro DEPT del compuesto 2-Cianoimino-4-(2-furanil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72f**).

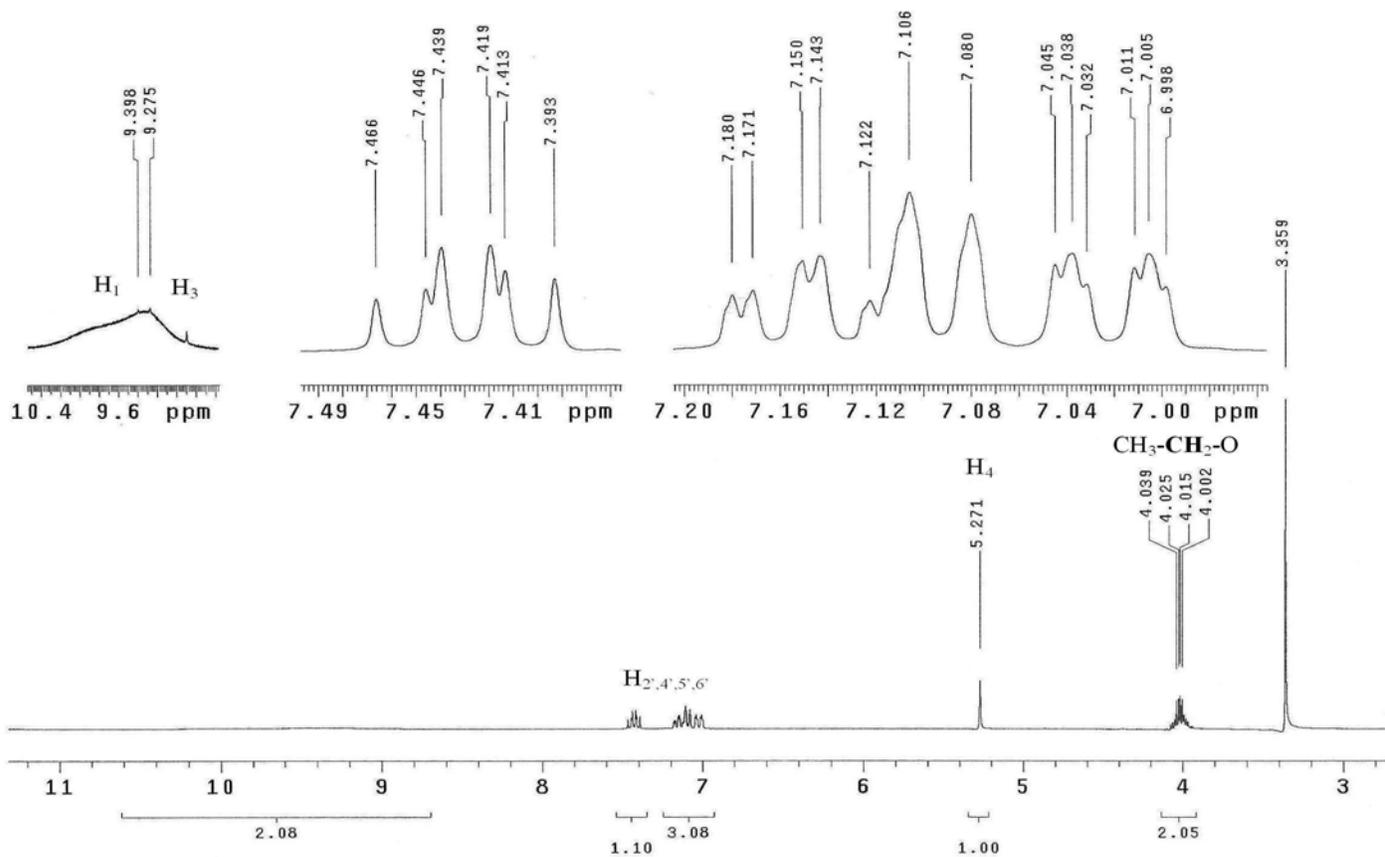


ESPECTRO 29: Espectro de IR del compuesto 2-Cianoimino-4-(2-furanil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72f**).

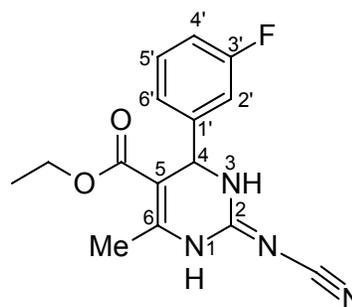


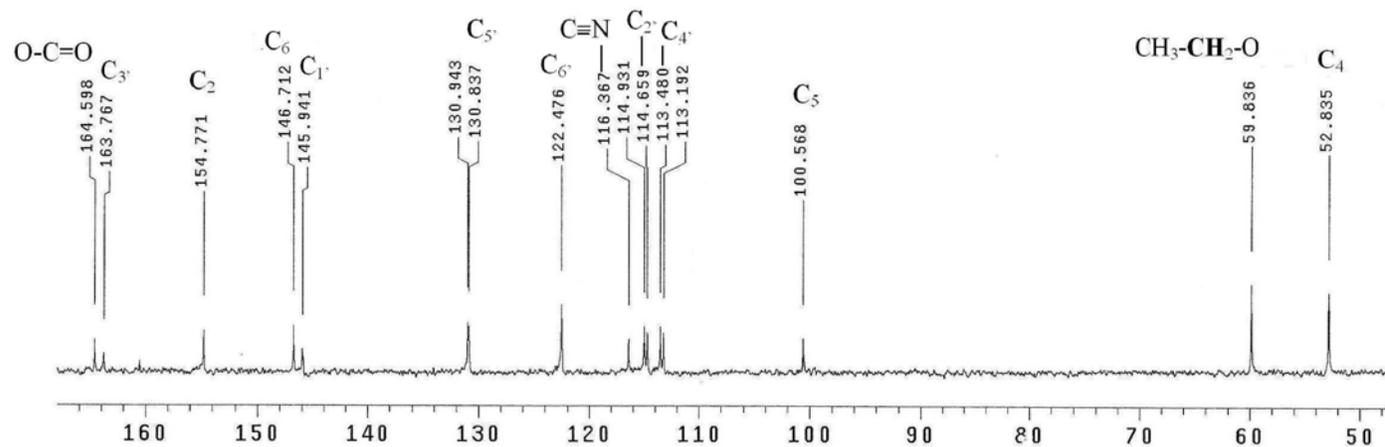
ESPECTRO 30: Espectro de Masas obtenido por I.E. del compuesto 2-

Cianoimino-4-(2-furanil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72f**).

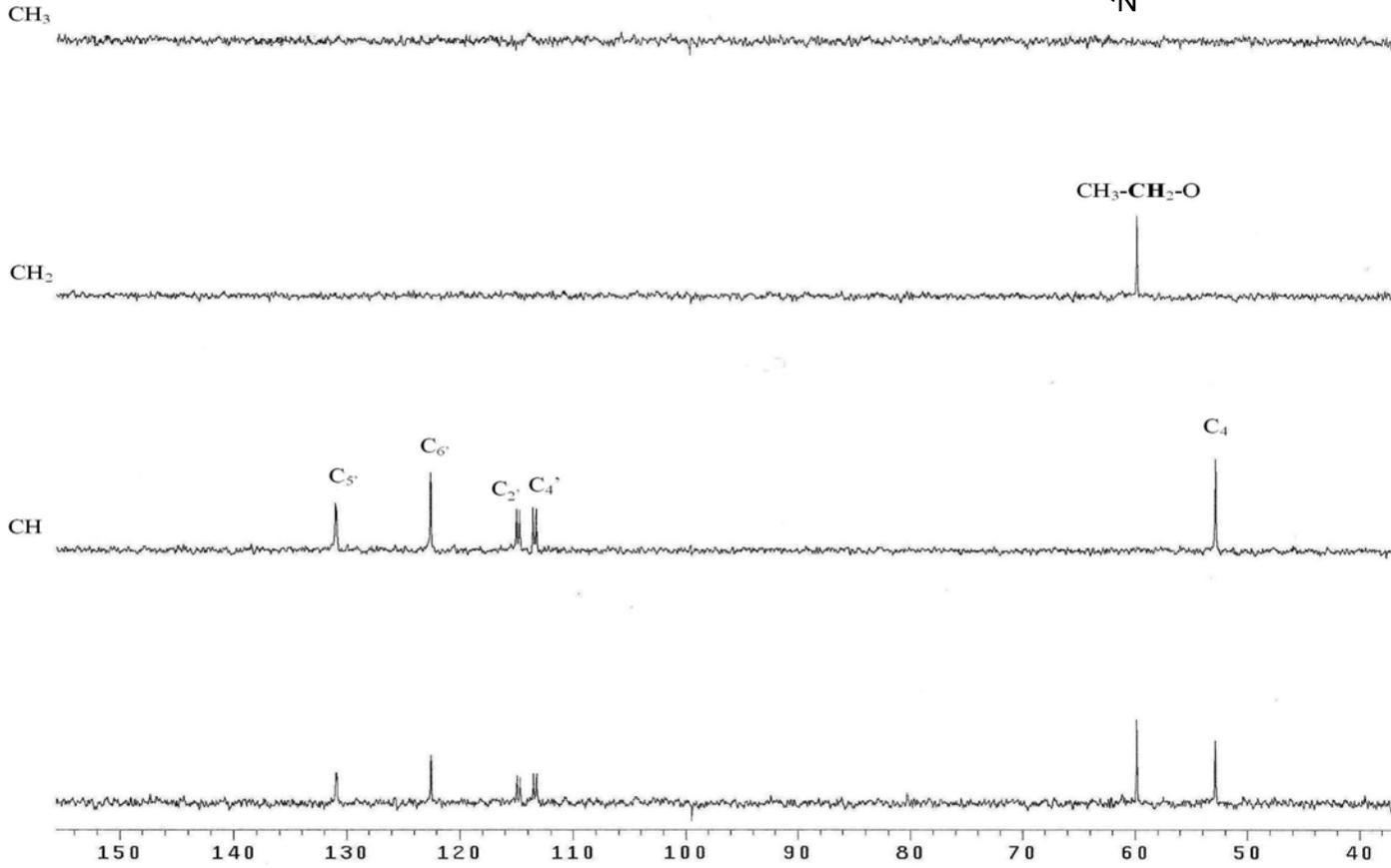
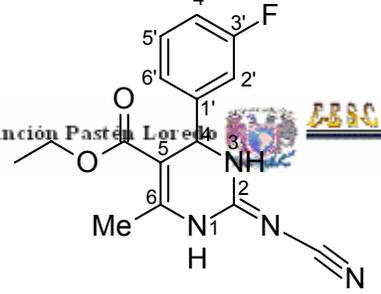


ESPECTRO 31: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en DMSO-d_6 del compuesto 2-Cianoimino-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (72g).

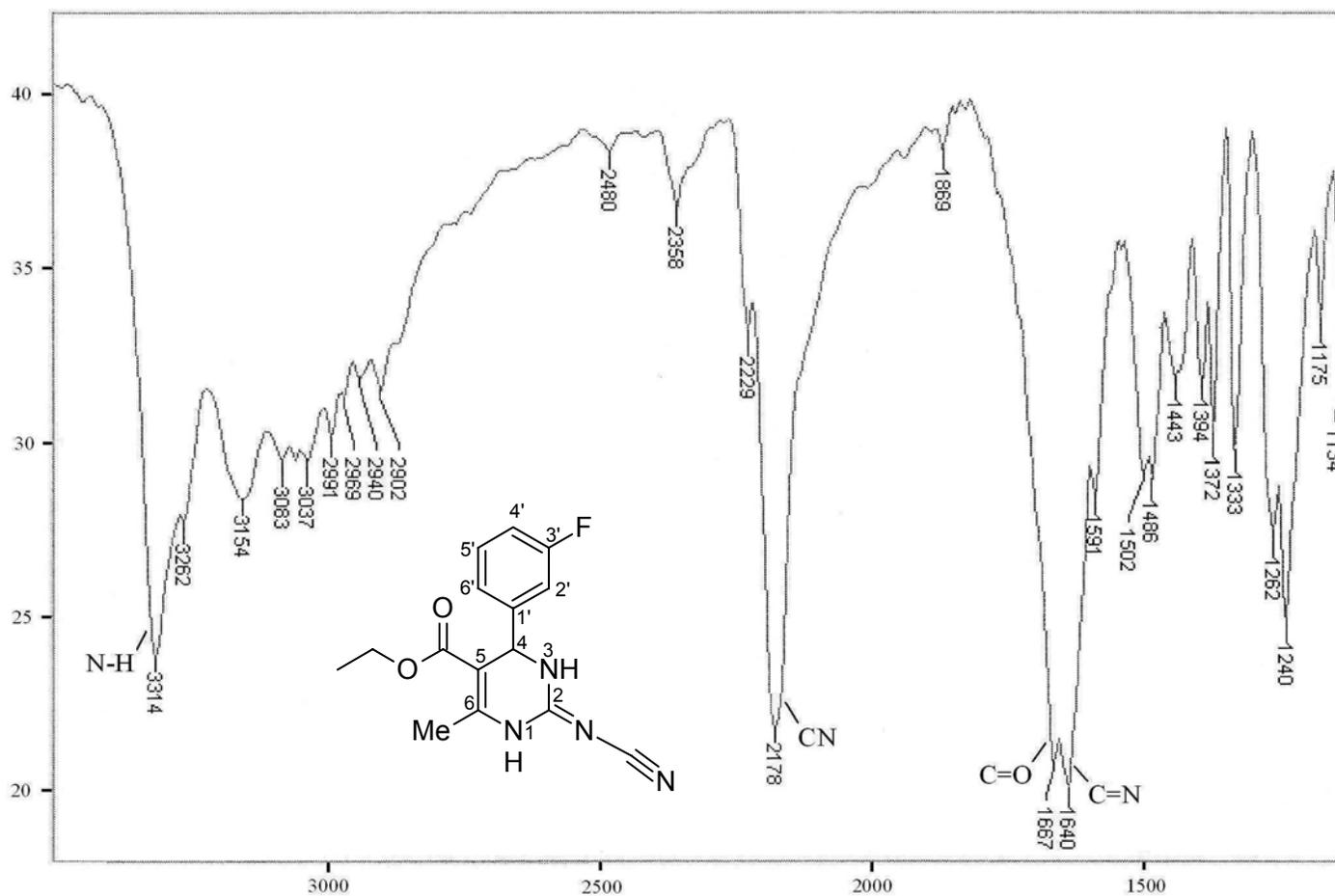




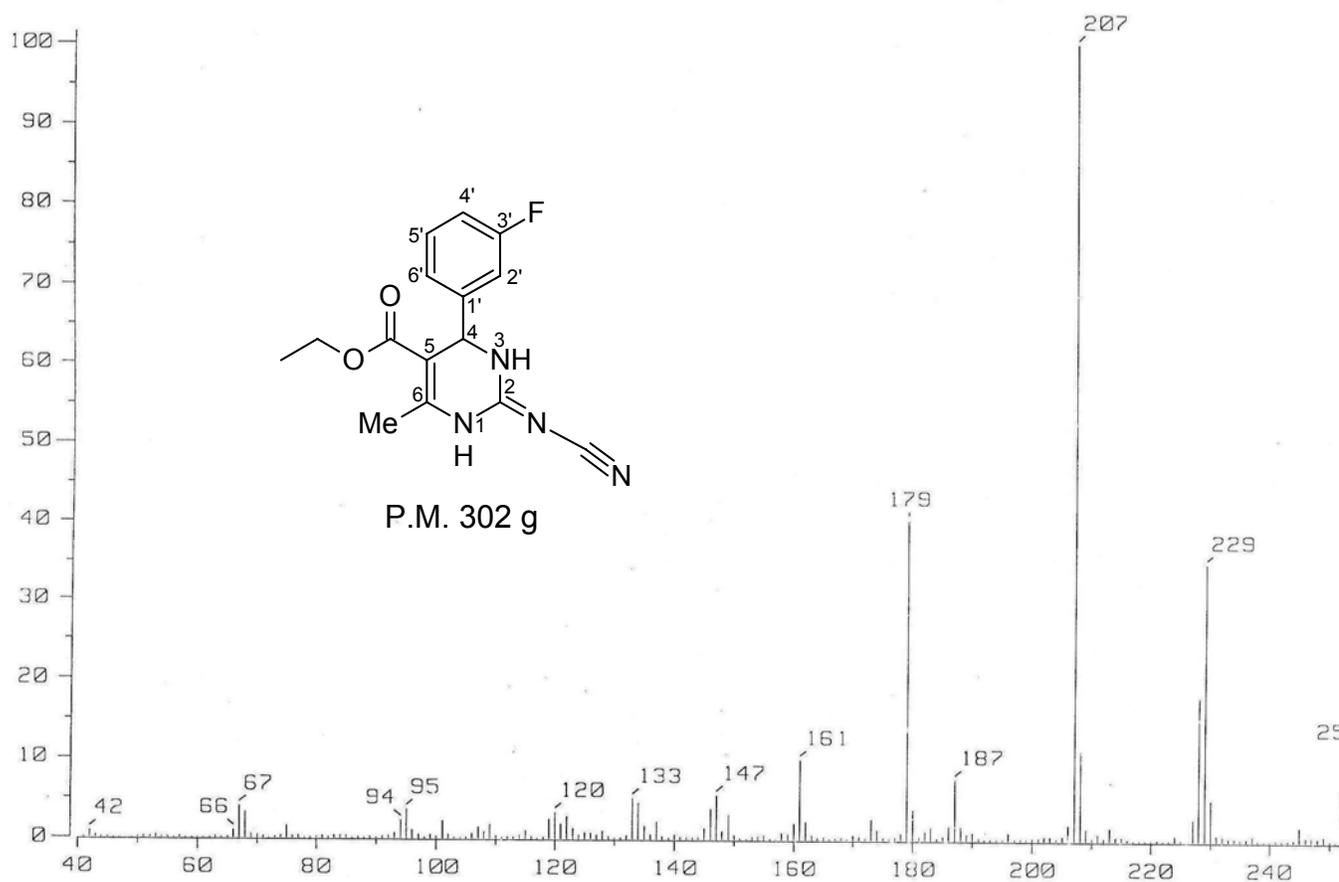
ESPECTRO 32: Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz en DMSO- d_6 del compuesto 2-Cianoimino-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (74g).



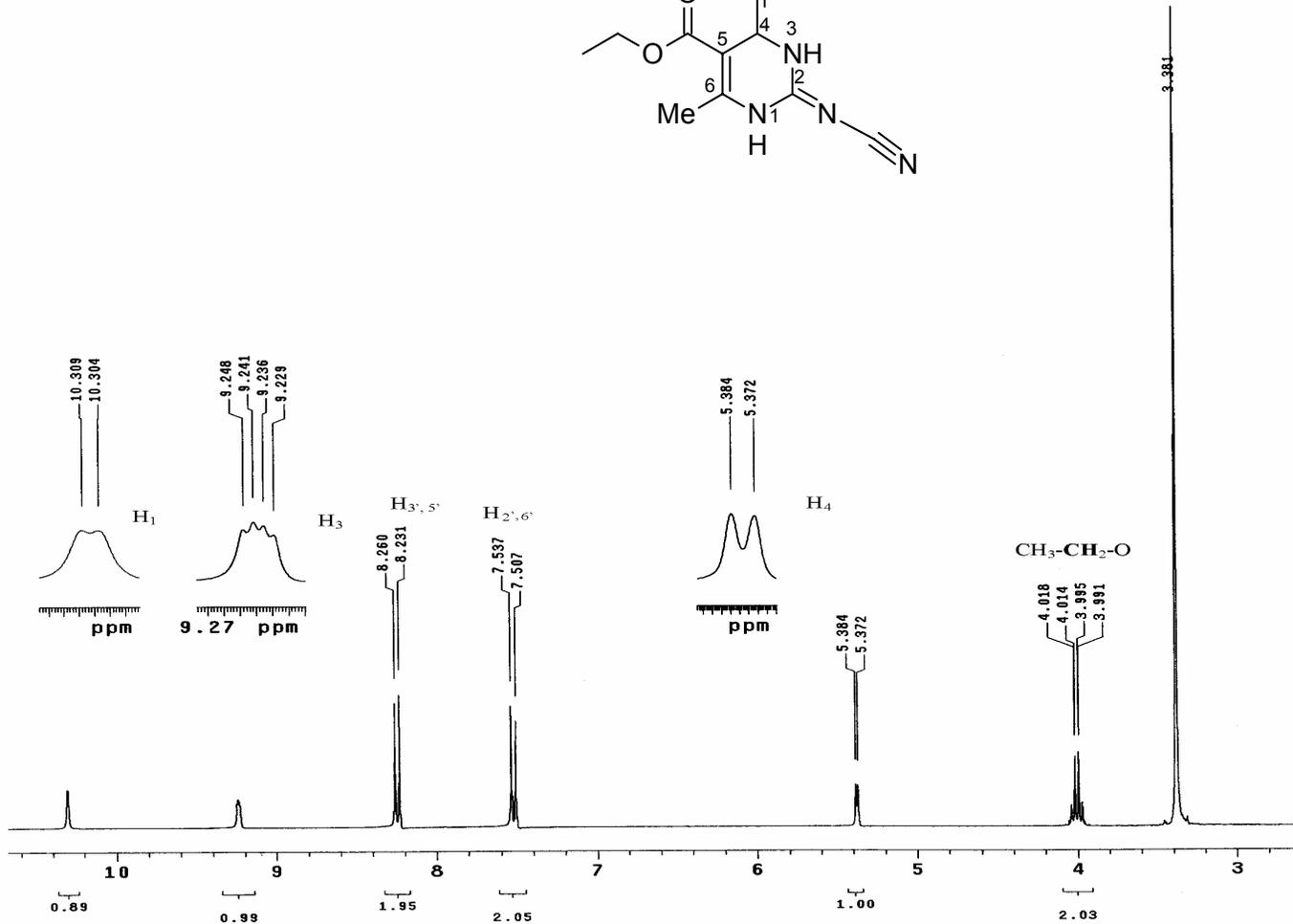
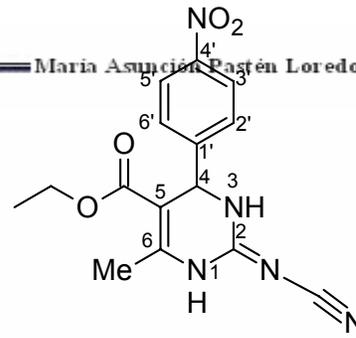
ESPECTRO 33: Espectro DEPT del compuesto 2-Cianoimino-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72g**).



ESPECTRO 34: Espectro de IR del compuesto 2-Cianoimino-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72g**).



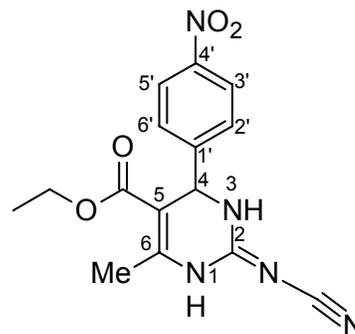
ESPECTRO 35: Espectro de Masas obtenido por I.E. del compuesto 2-
 Cianoimino-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo
 (72g).

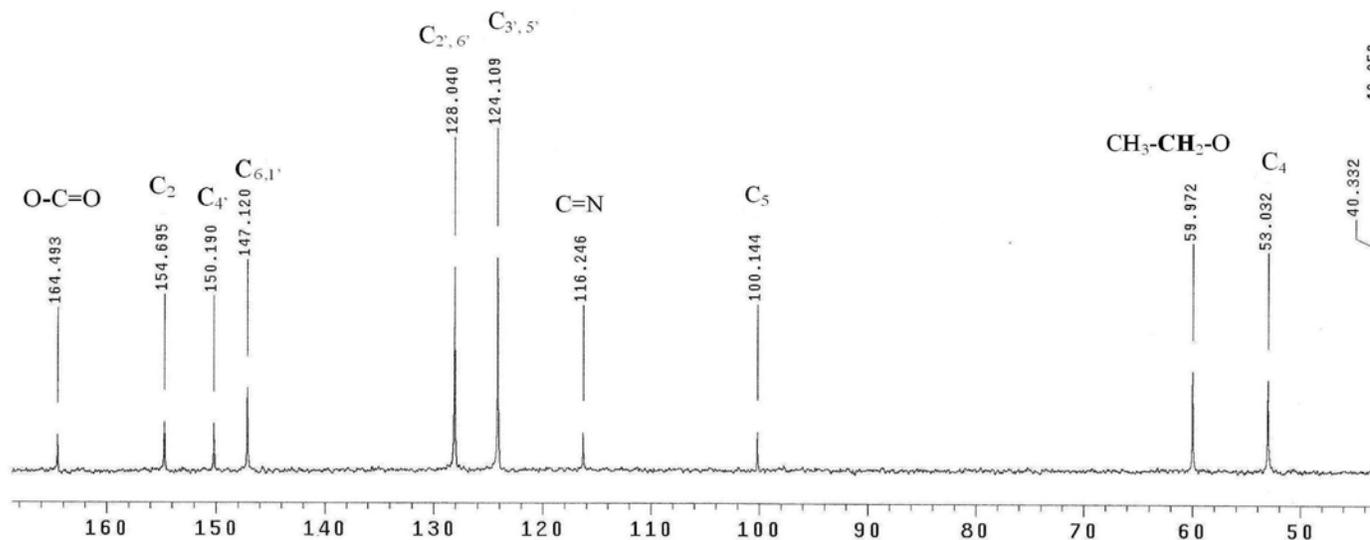


ESPECTRO 36: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en DMSO-d_6 del compuesto

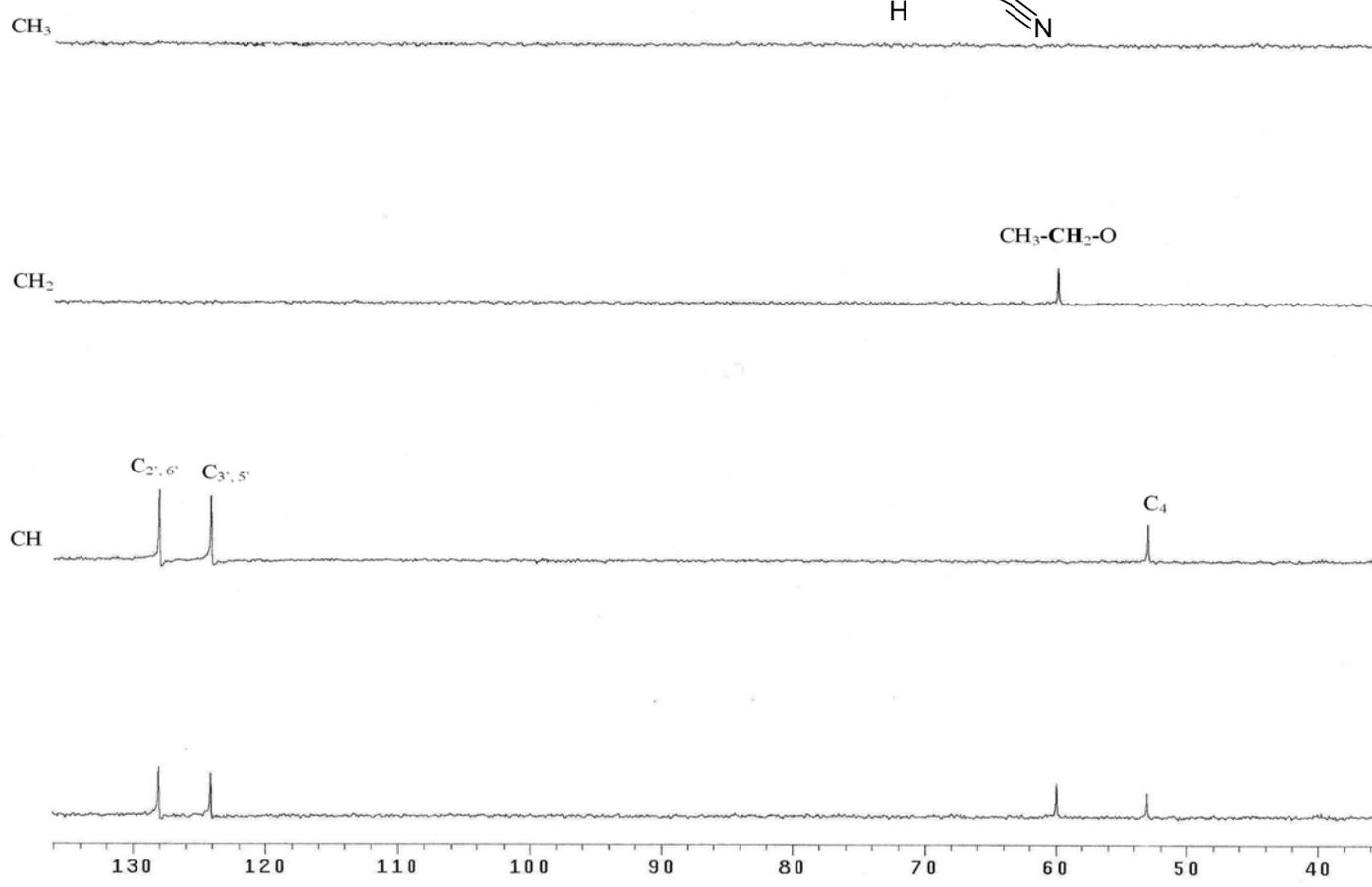
2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo

(72h).

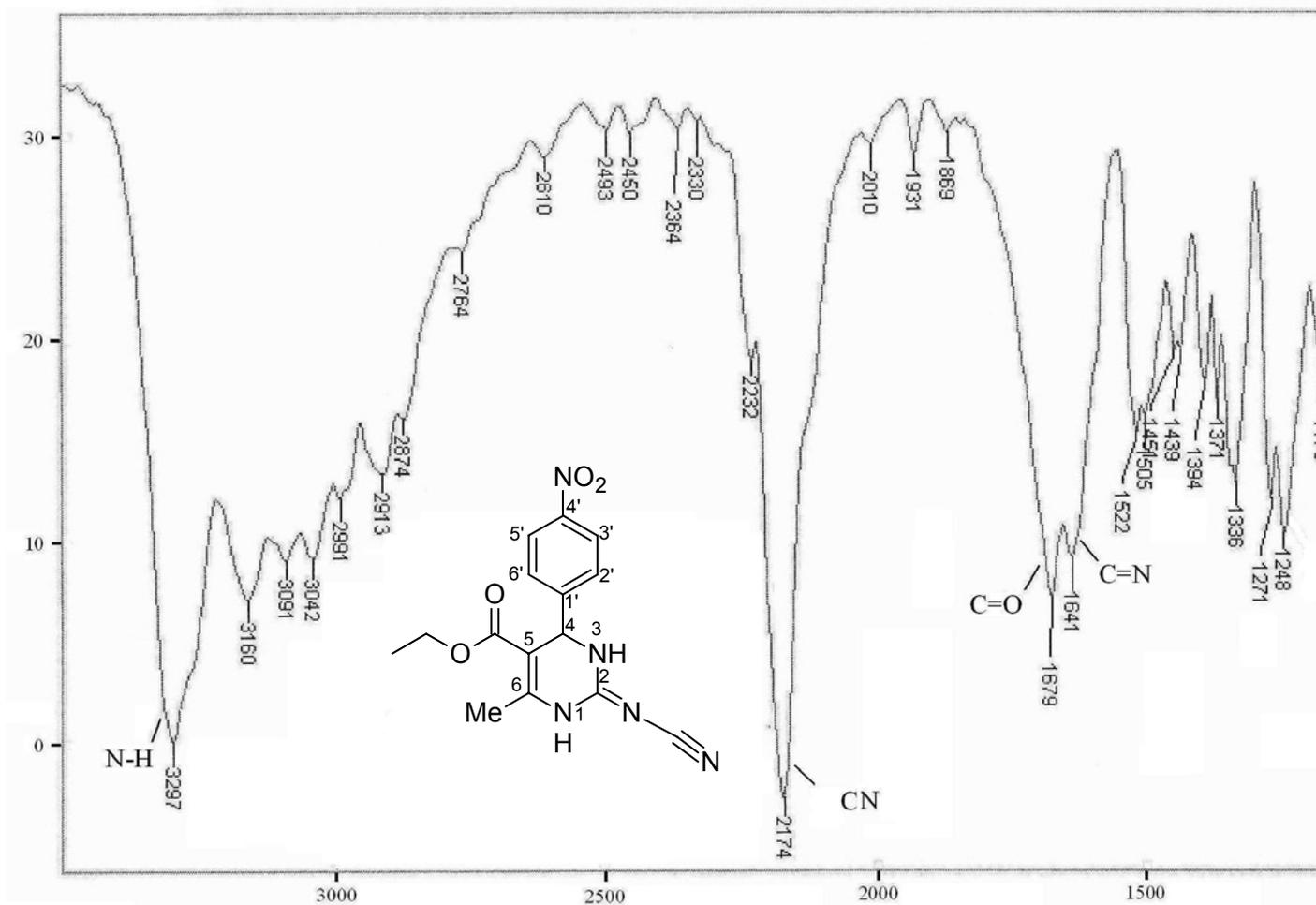




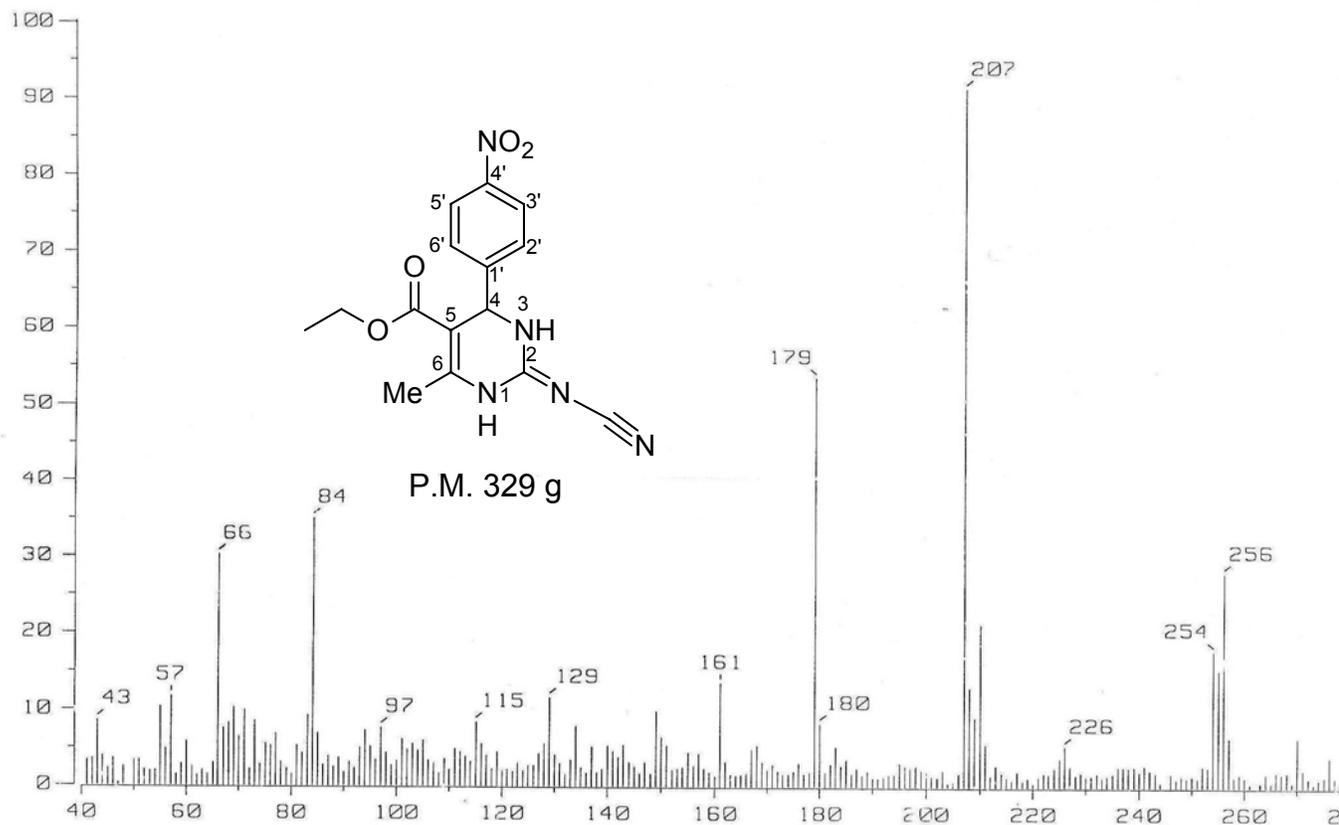
ESPECTRO 37: Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz en DMSO- d_6 del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (72h).



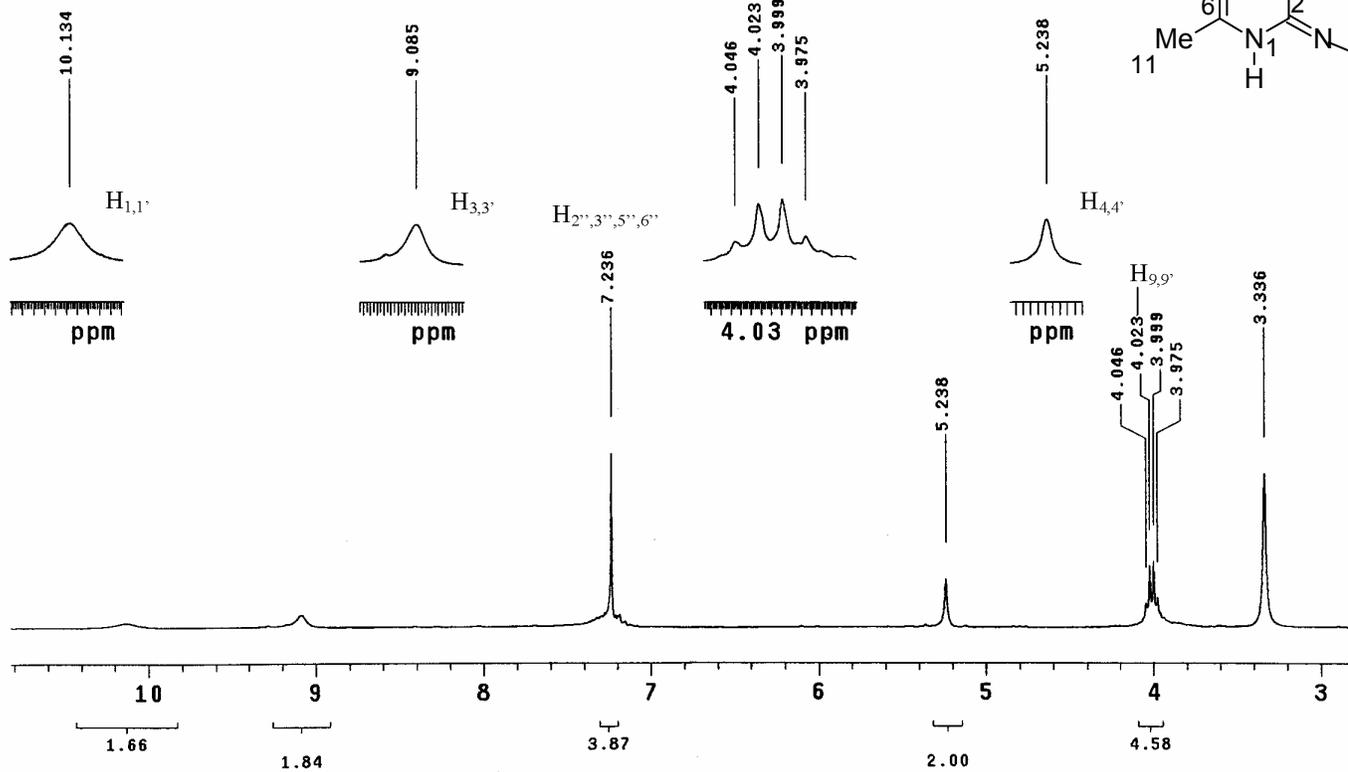
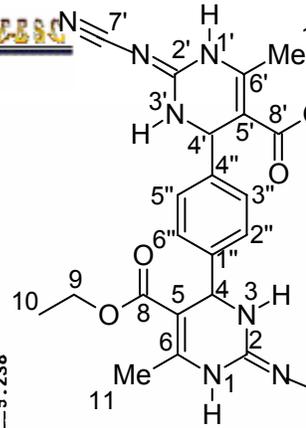
ESPECTRO 38: Espectro DEPT del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72h**).



ESPECTRO 39: Espectro de IR del compuesto 2-Cianoimino-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetradihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**72h**).



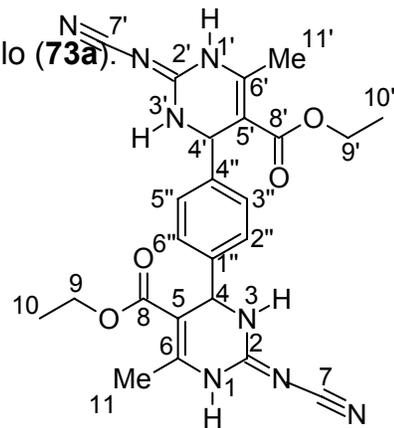
ESPECTRO 40: Espectro de Masas obtenido por I.E. del compuesto 2-Cyanoimino-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (72h).

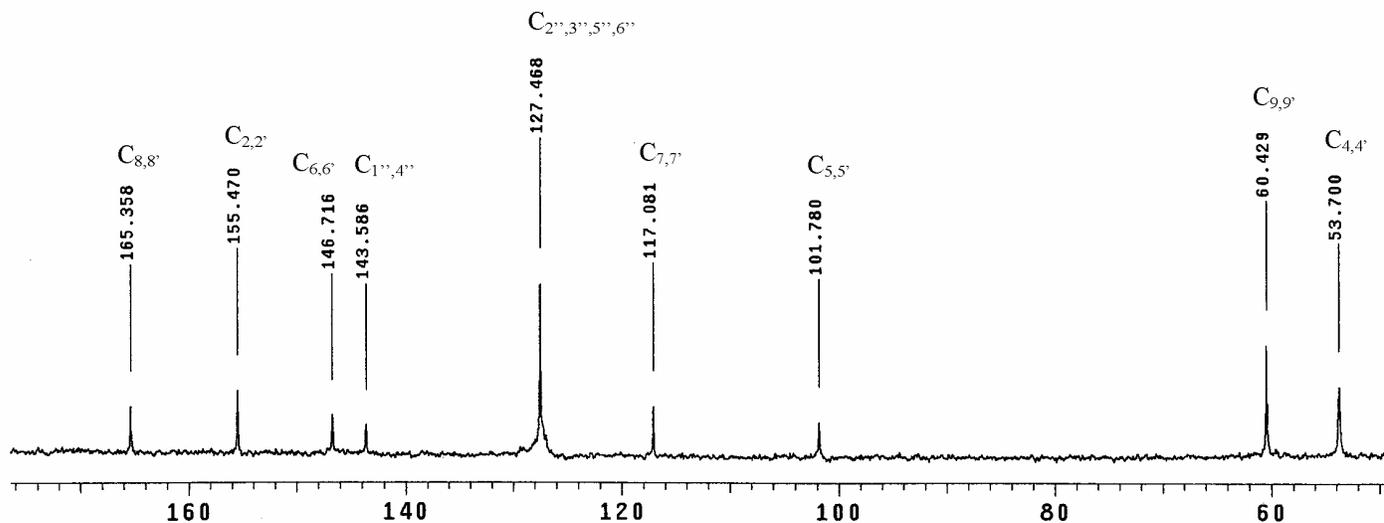


ESPECTRO 41: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en DMSO-d_6 del compuesto

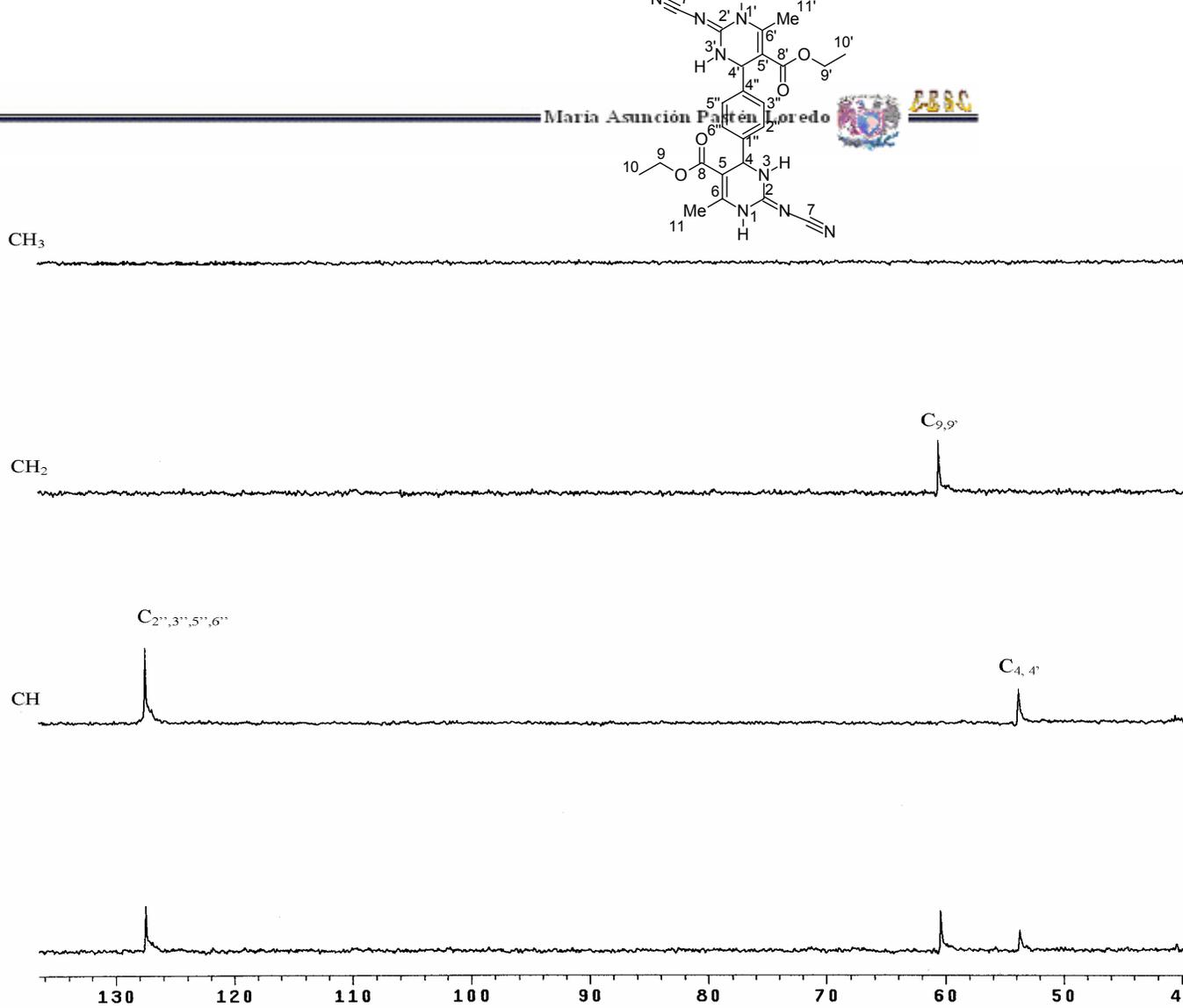
2-Cianoimino-4-[4-(2-cianoimino-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-1H-pirimidin-4-

il)-fenil]-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo (**73a**).

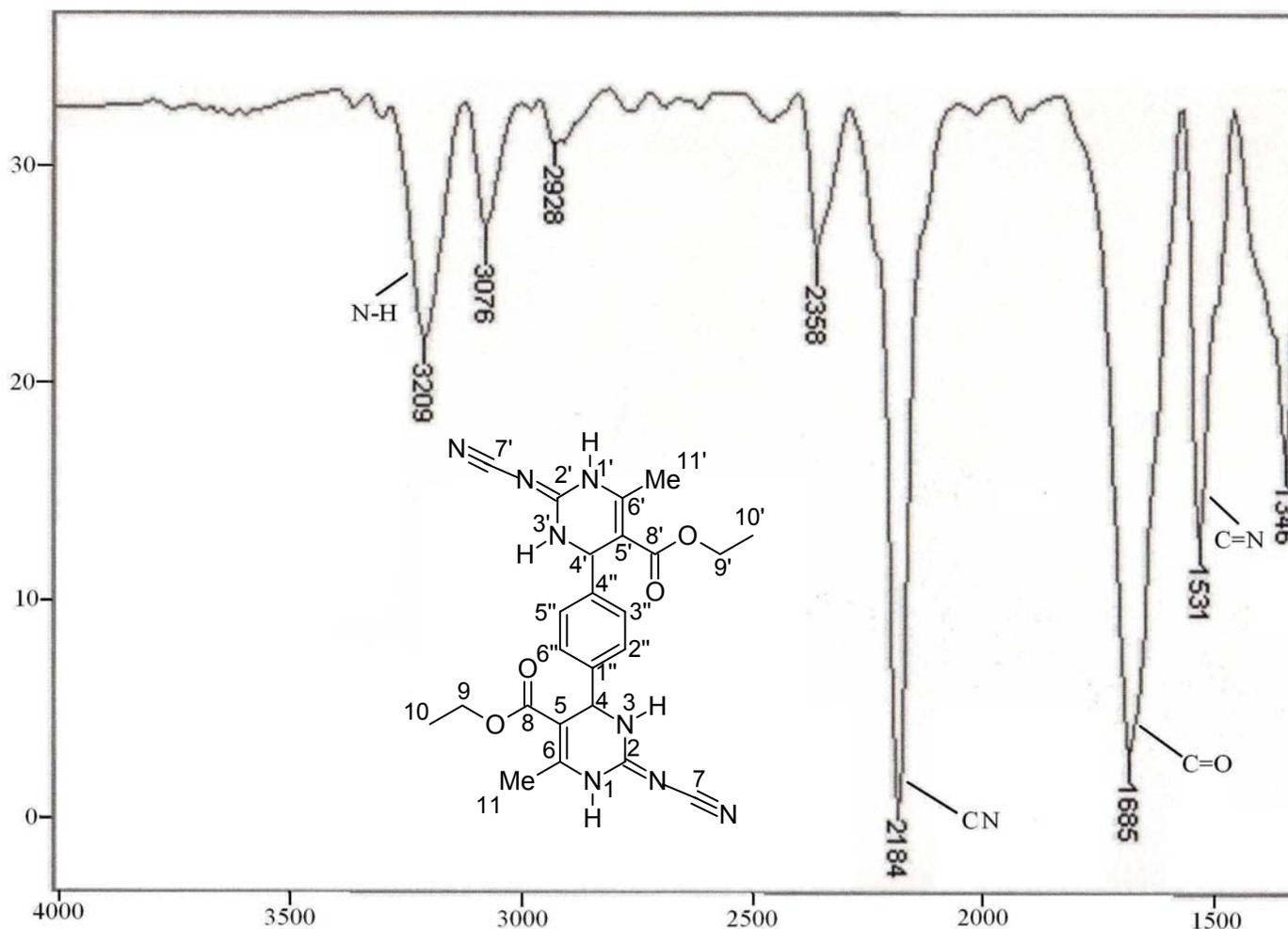




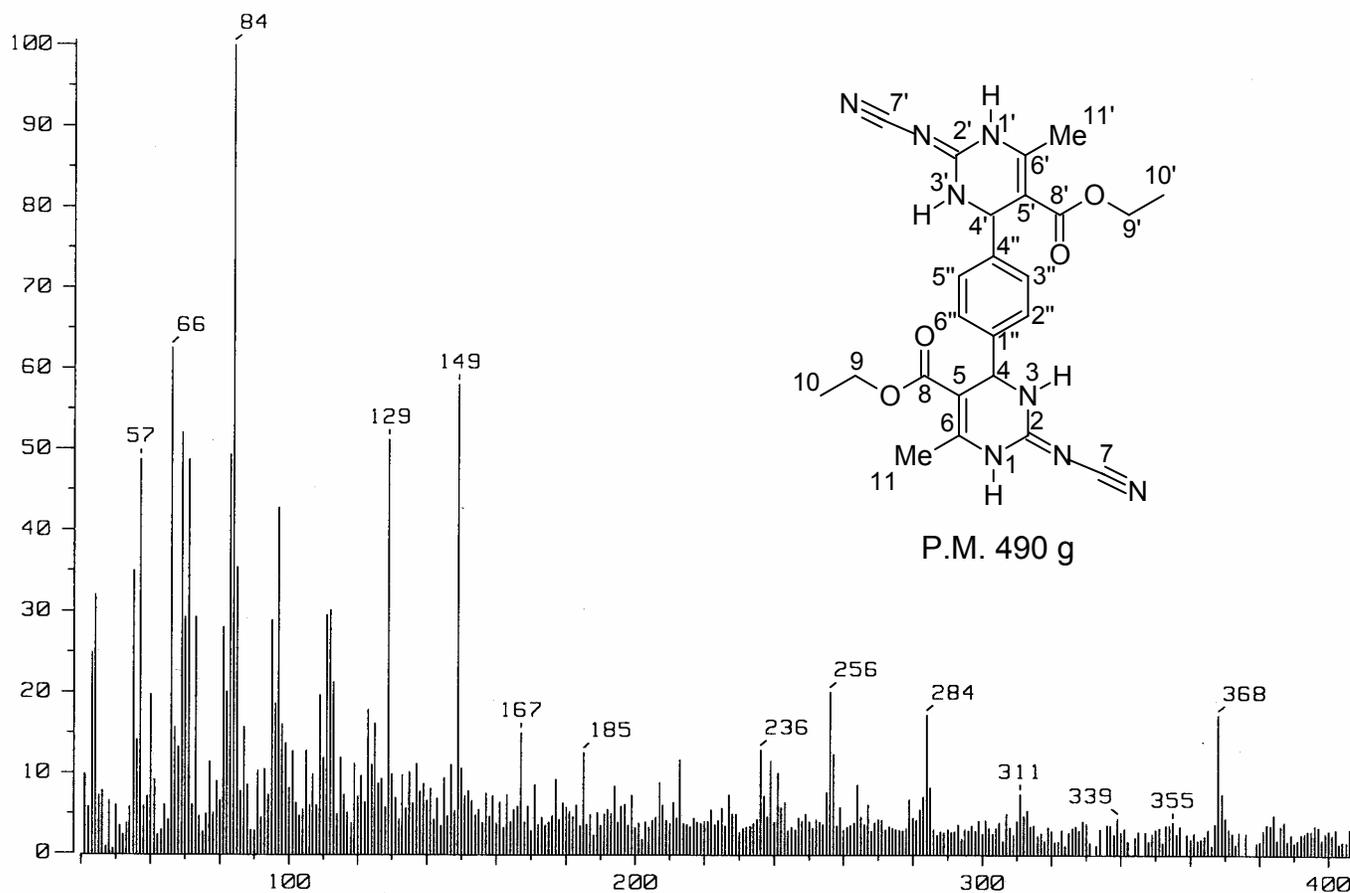
ESPECTRO 42: Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz en DMSO- d_6 del compuesto 2-Cianoimino-4-[4-(2-cianoimino-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (**73a**).



ESPECTRO 43: Espectro DEPT del compuesto 2-Cianoimino-4-[4-(2-cianoimino-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (**73a**).

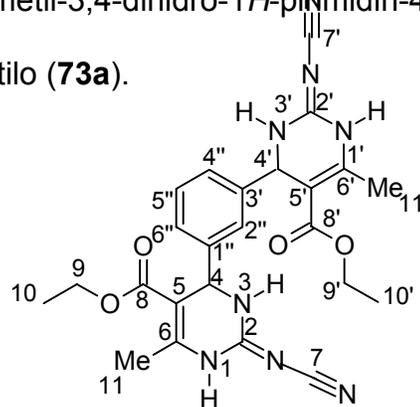


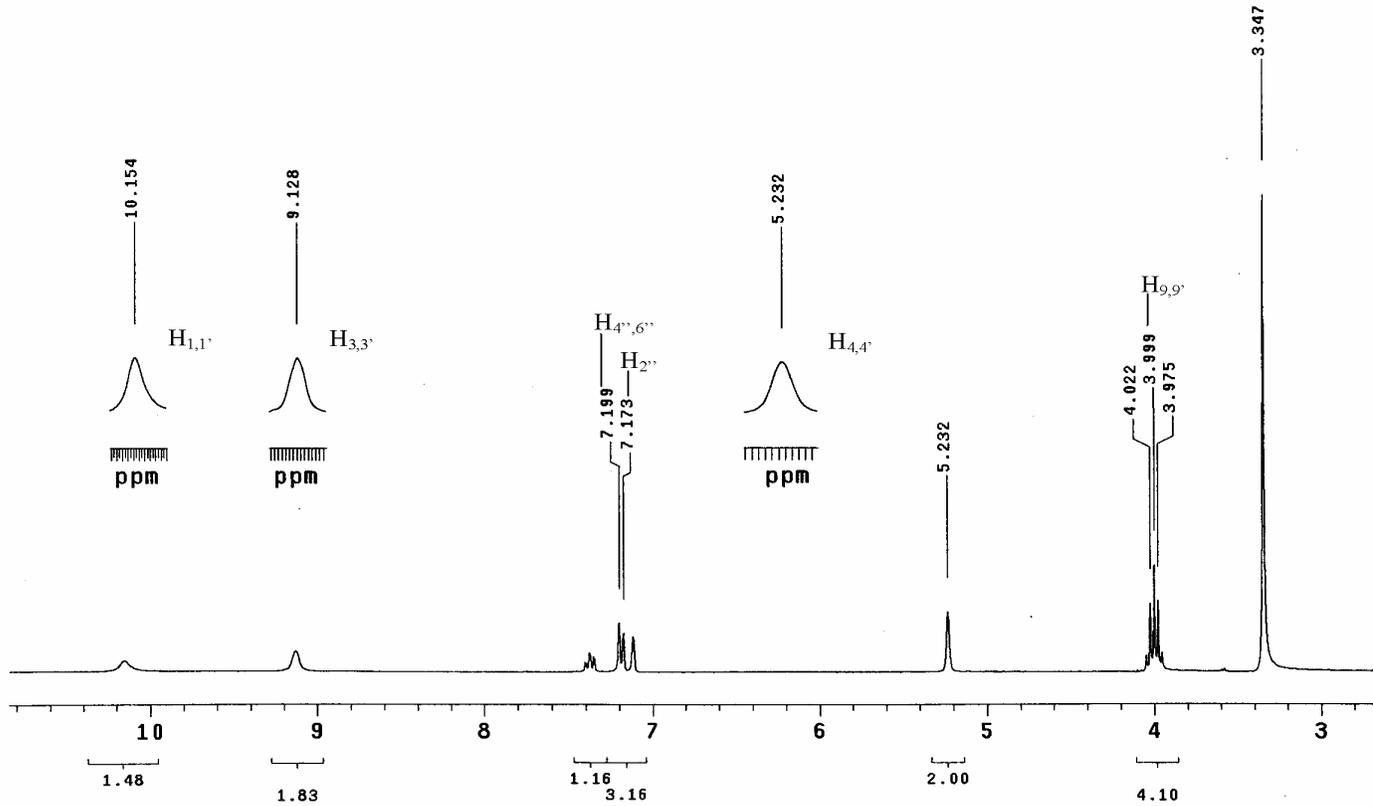
ESPECTRO 44: Espectro de IR del compuesto 2-Cianoimino-4-[4-(2-cianoimino-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (**73a**).



ESPECTRO 45: Espectro de Masas obtenido por I.E. del compuesto 2-

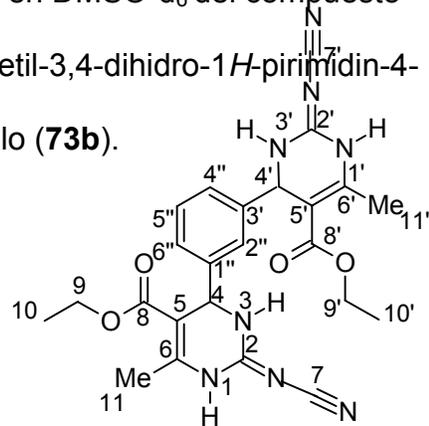
Cianoimino-4-[4-(2-cianoimino-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (**73a**).

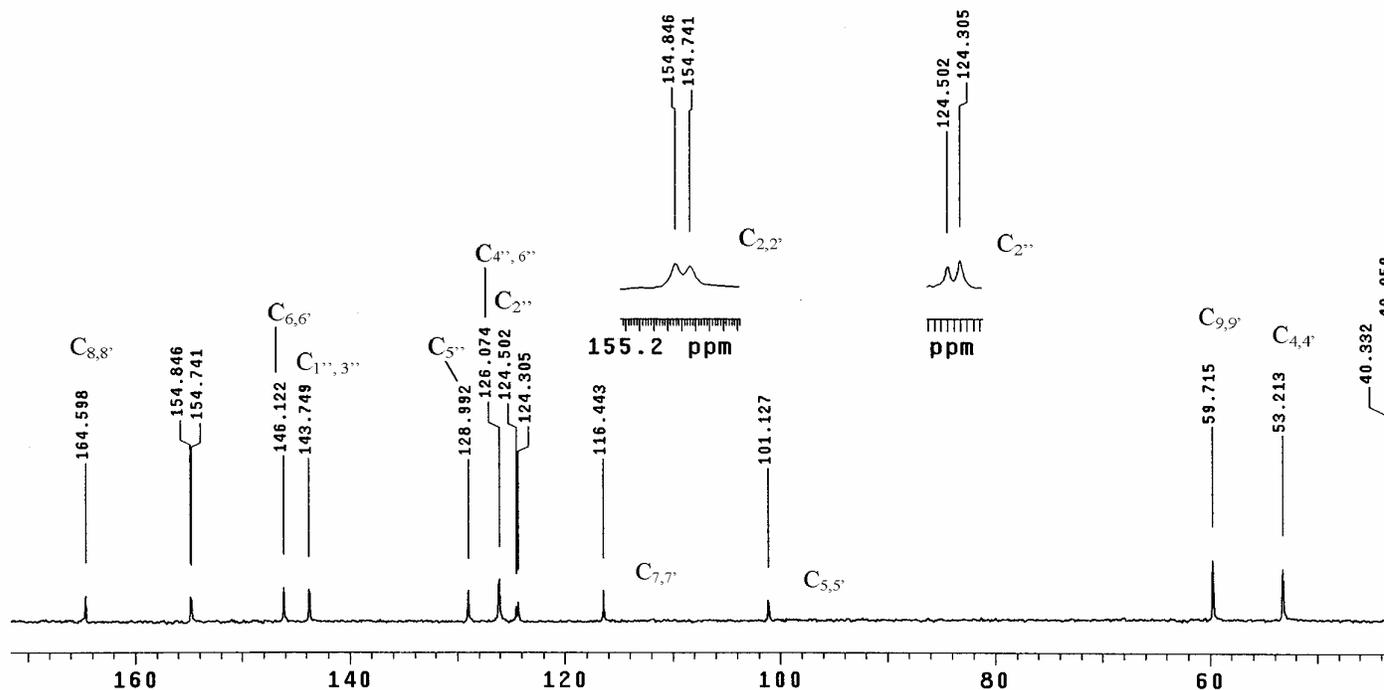




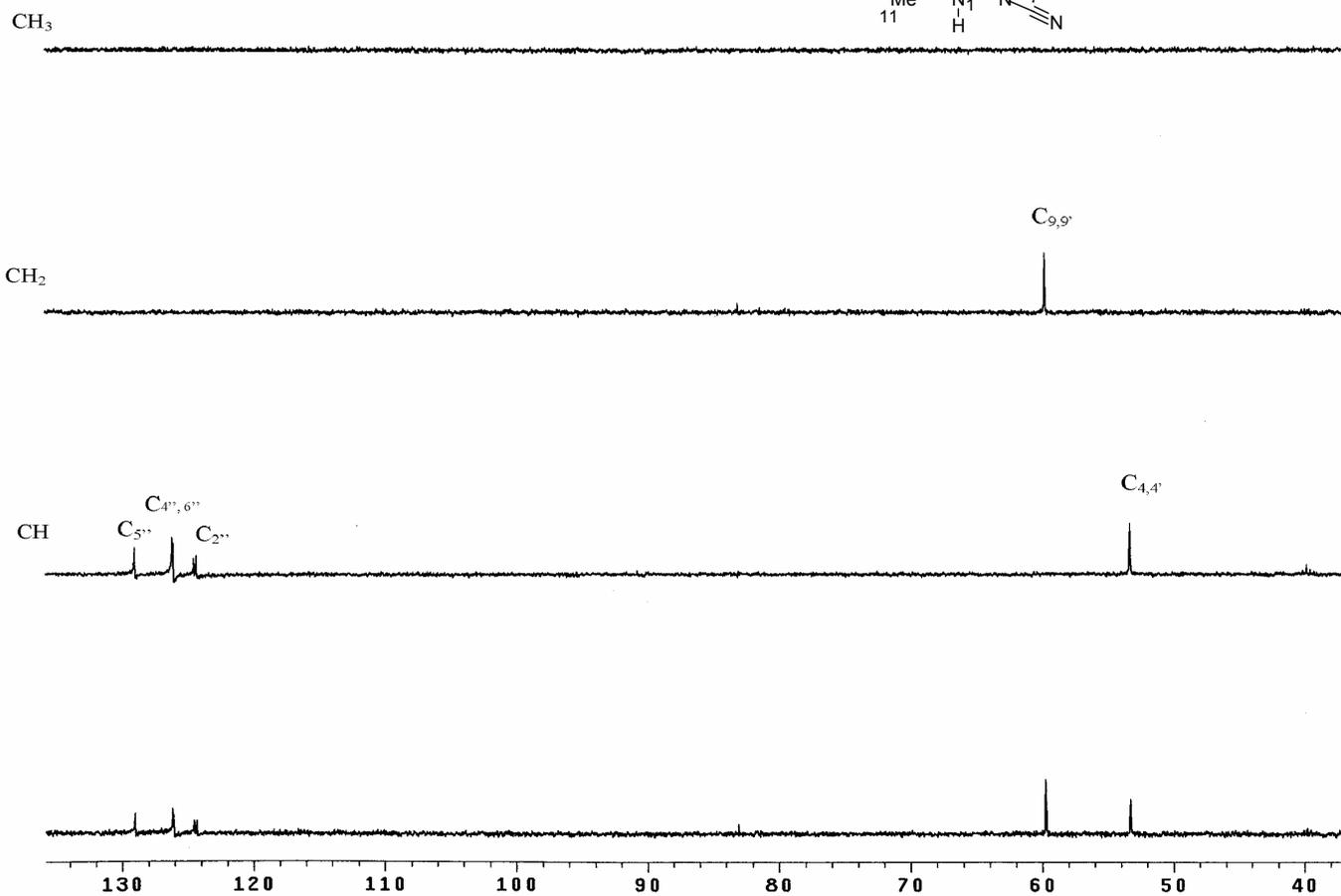
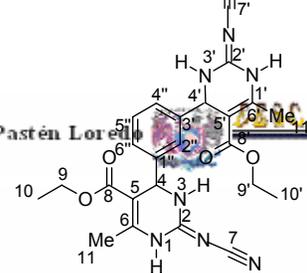
ESPECTRO 46: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en DMSO-d_6 del compuesto

2-Cianoimino-4-[3-(2-cianoimino-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (**73b**).

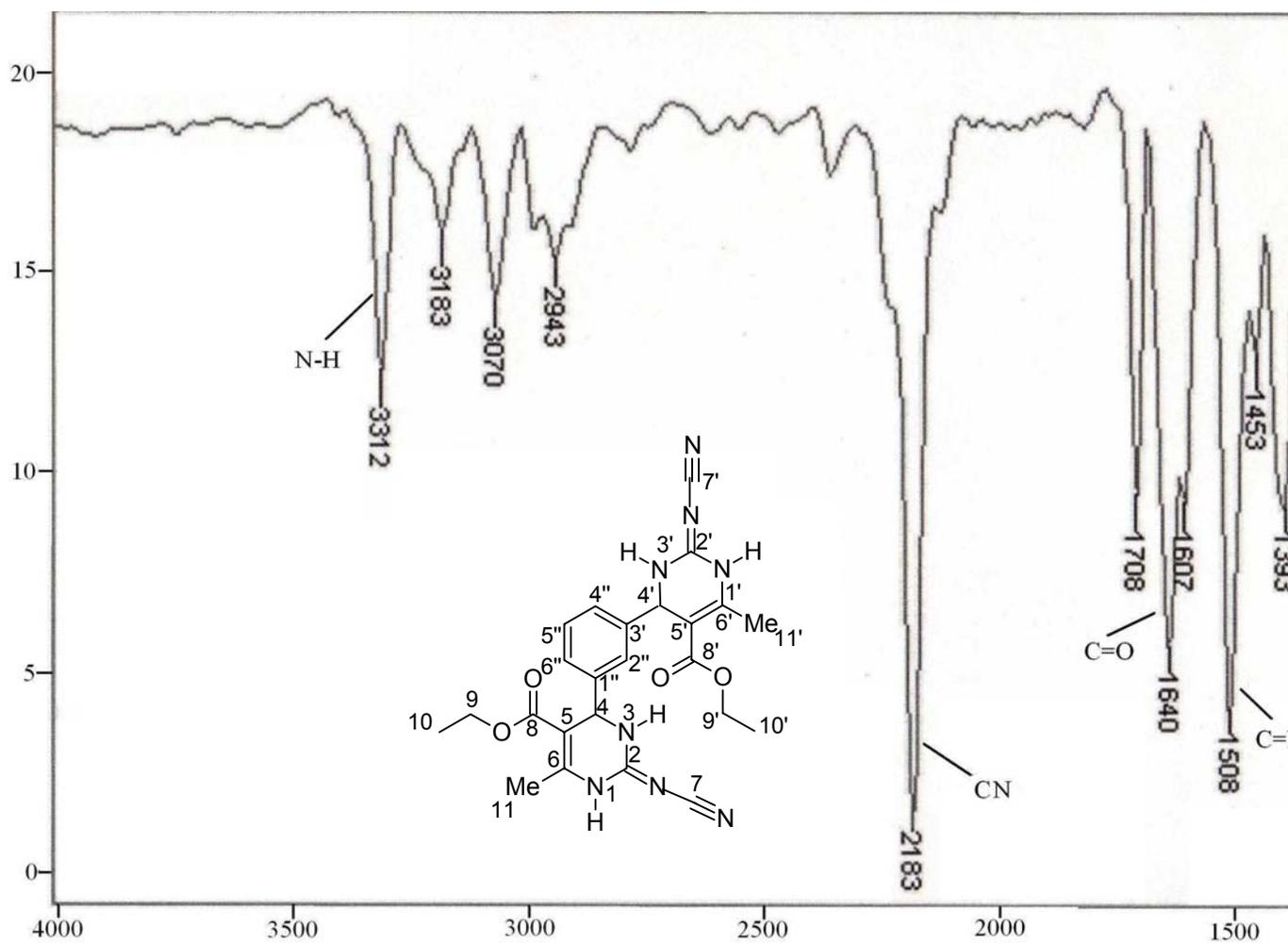




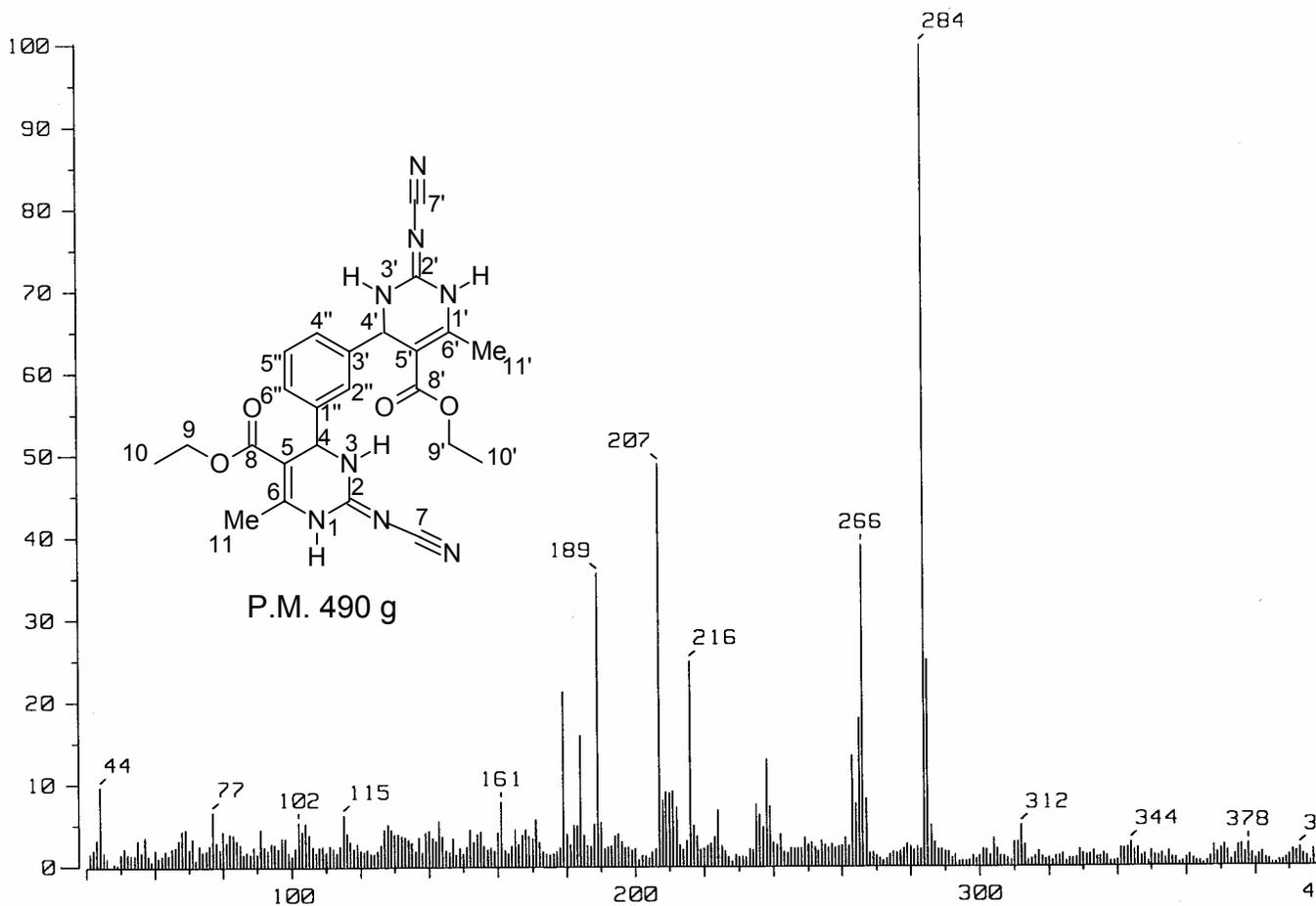
ESPECTRO 47: Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz en DMSO- d_6 del compuesto 2-Cianoimino-4-[3-(2-cianoimino-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (**73b**).



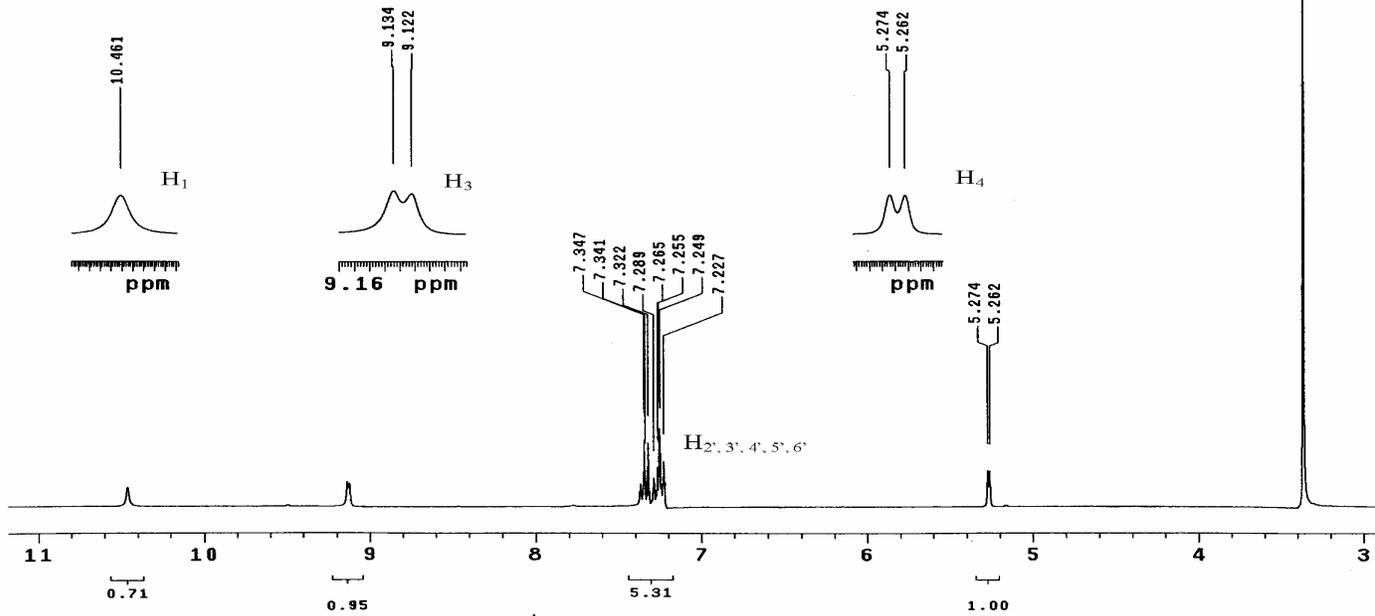
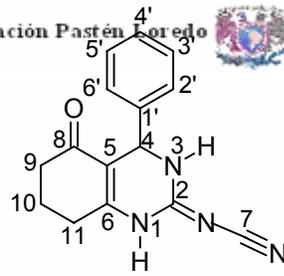
ESPECTRO 48: Espectro DEPT del compuesto 2-Cianoimino-4-[3-(2-cianoimino-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (**73b**).



ESPECTRO 49: Espectro de IR del compuesto 2-Cianoimino-4-[3-(2-cianoimino-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-1H-pirimidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo (**73b**).

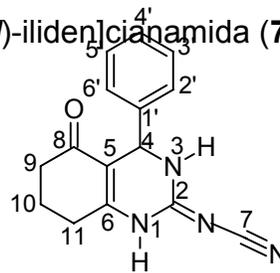


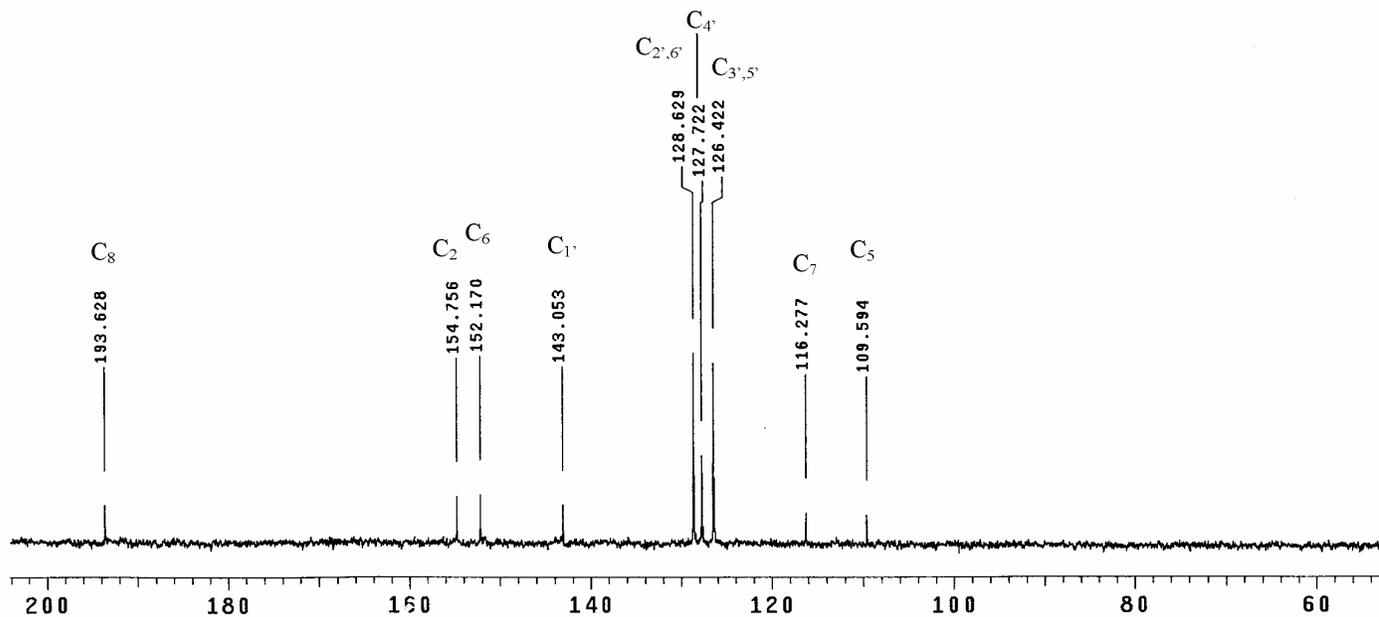
ESPECTRO 50: Espectro de Masas obtenido por I.E. del compuesto 2-Cianoimino-4-[3-(2-cianoimino-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato de etilo (**73b**).



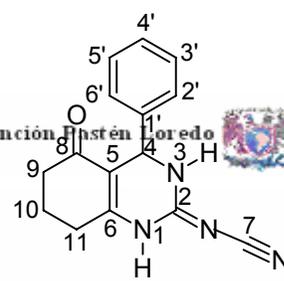
ESPECTRO 51: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en DMSO-d_6 del compuesto

[5-Oxo-4-fenil-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1H)-iliden]cianamida (**74a**).

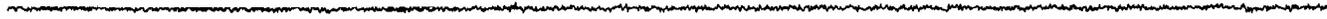




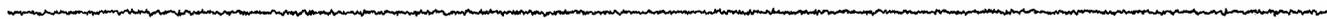
ESPECTRO 52: Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz en DMSO- d_6 del compuesto [5-Oxo-4-fenil-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida (**74a**).



CH₃

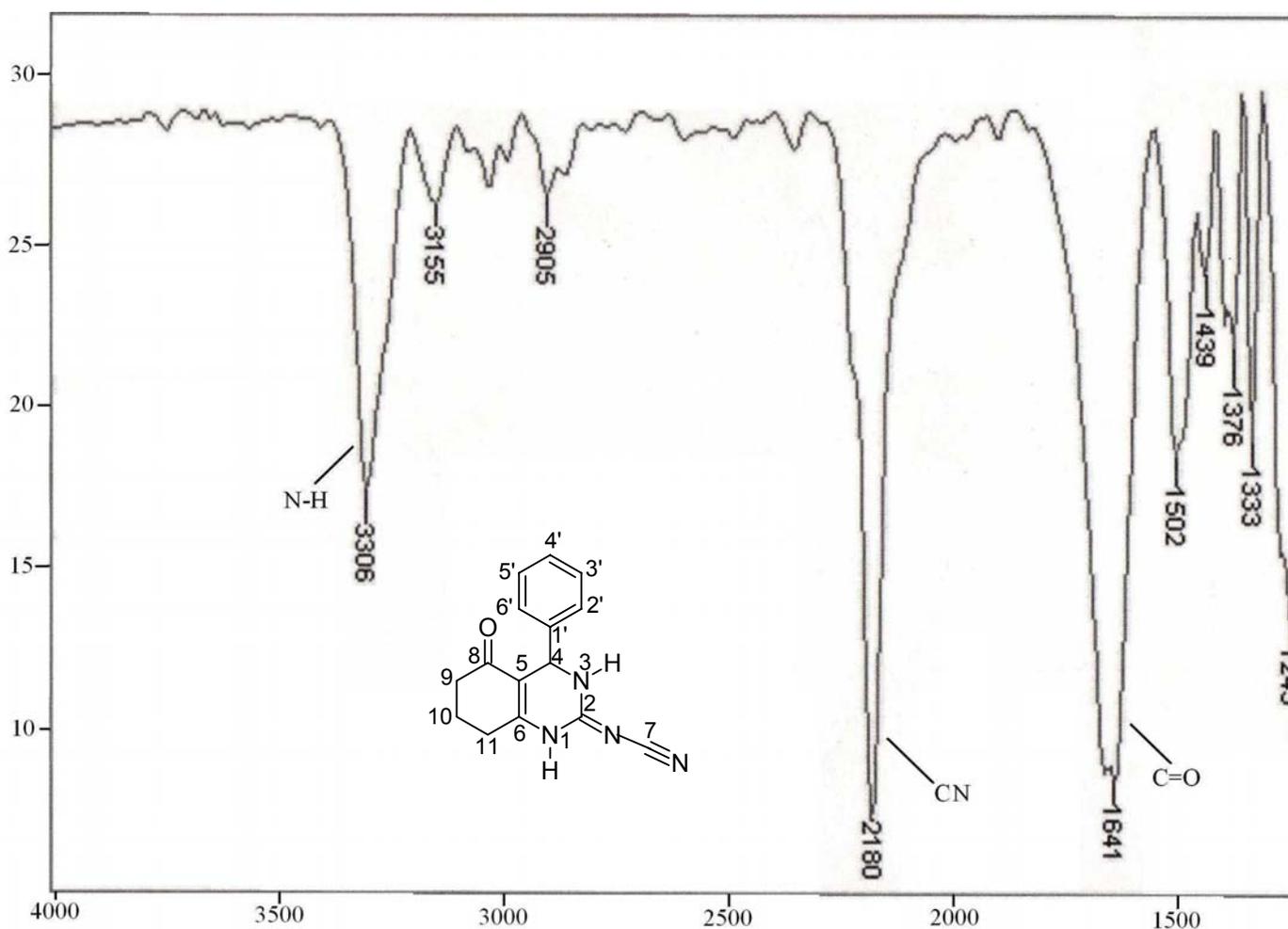


CH₂

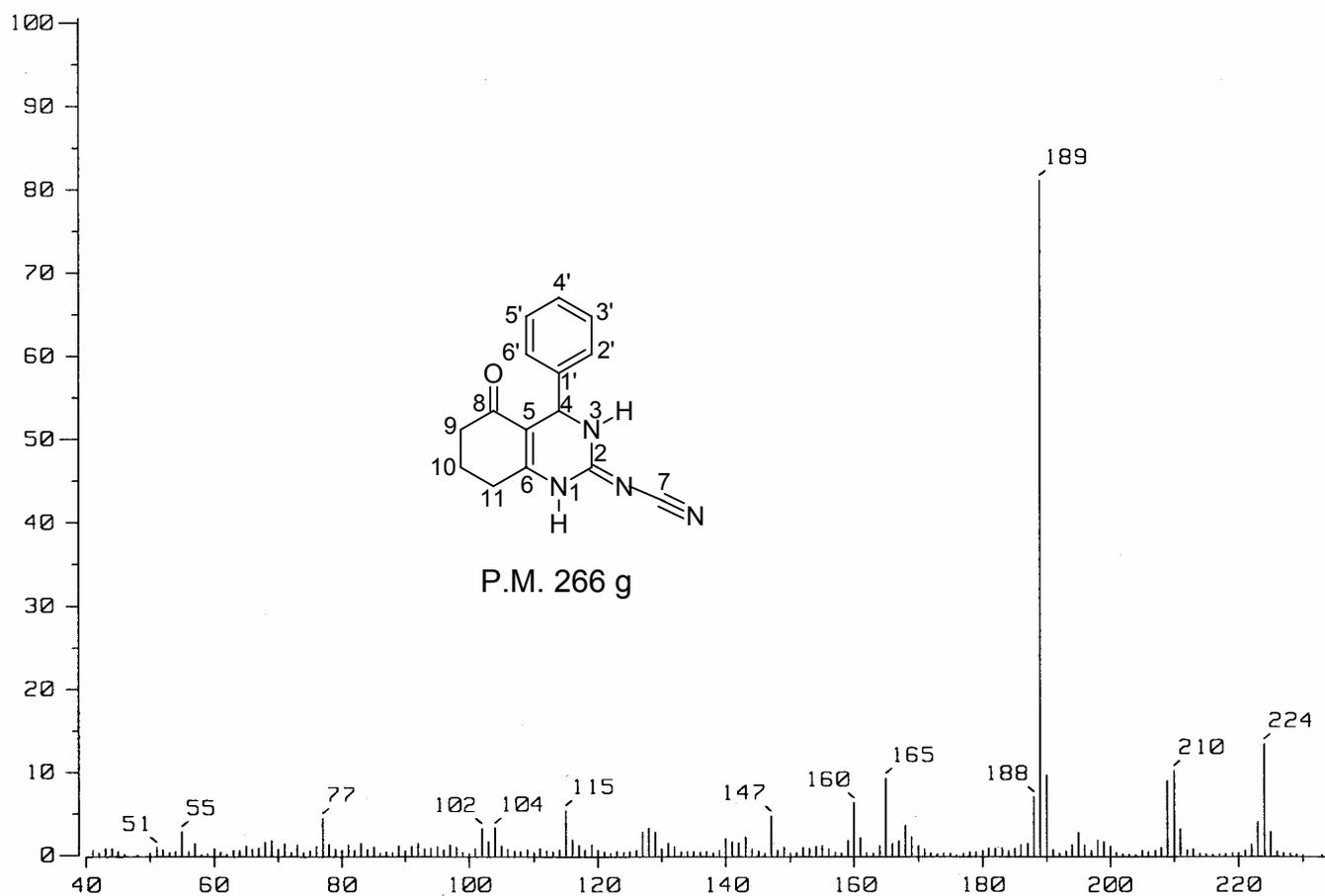


130 120 110 100 90 80 70 60 50

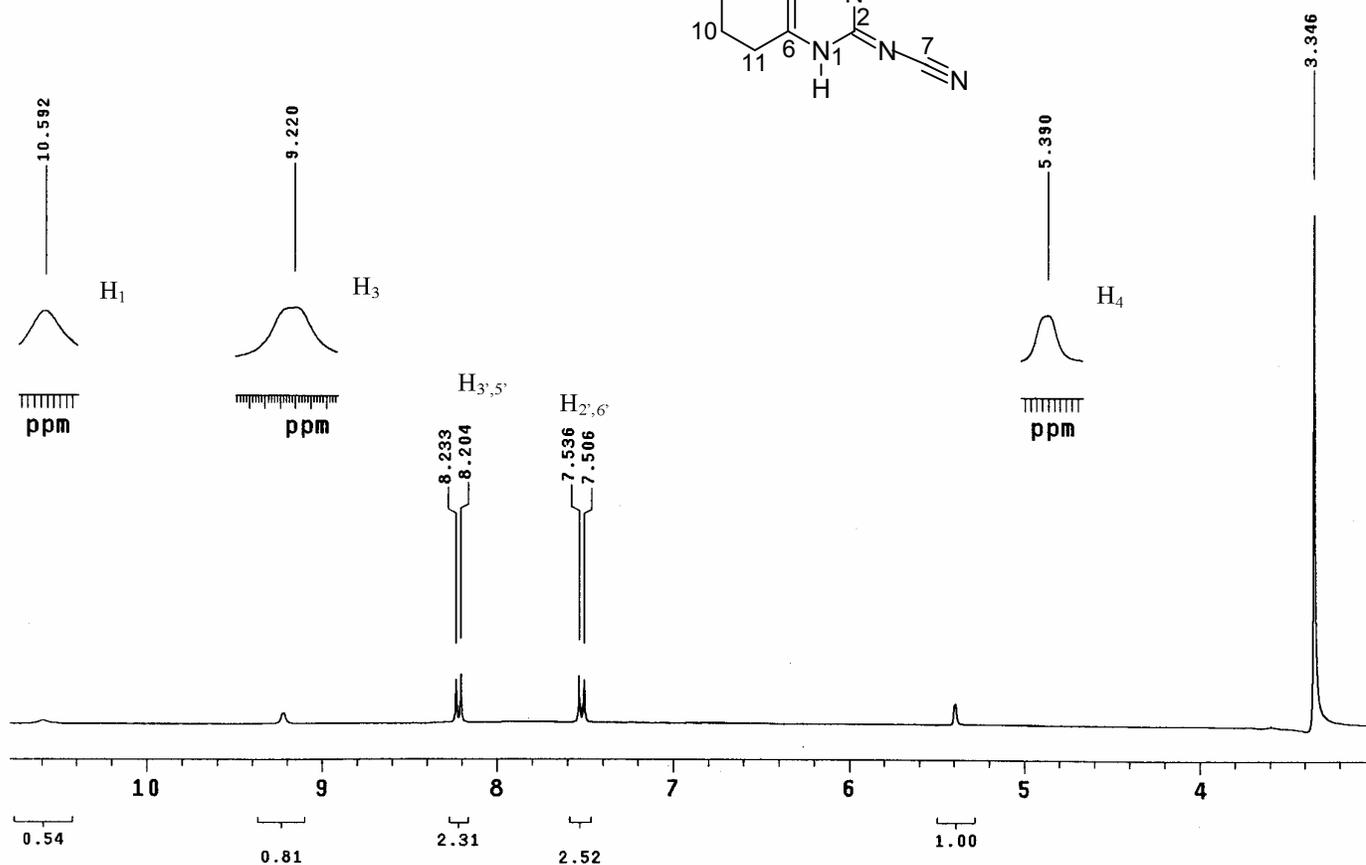
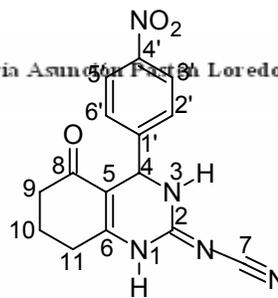
ESPECTRO 53: Espectro DEPT del compuesto [5-Oxo-4-fenil-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1H)-iliden]cianamida (**74a**).



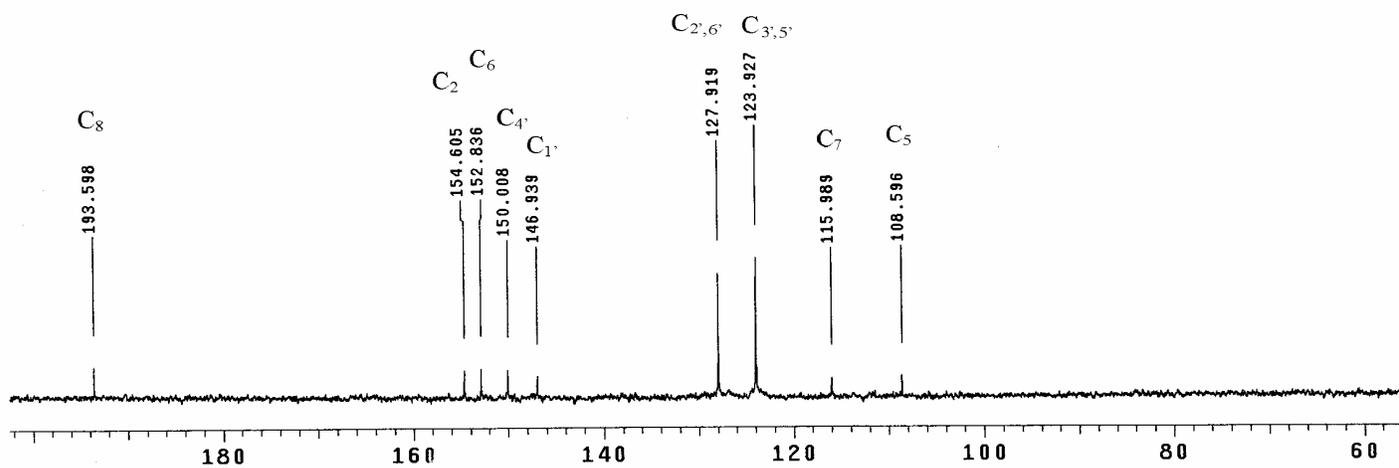
ESPECTRO 54: Espectro de IR del compuesto [5-Oxo-4-fenil-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida (**74a**).



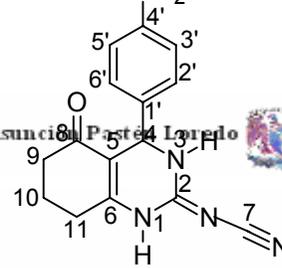
ESPECTRO 55: Espectro de Masas obtenido por I.E. del compuesto [5-Oxo-4-fenil-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida (**74a**).



ESPECTRO 56: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en DMSO-d_6 del compuesto [4-(4-Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1H)-iliden] cianamida (56h).



ESPECTRO 57: Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz en DMSO- d_6 del compuesto [4-(4-Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida (**74b**).

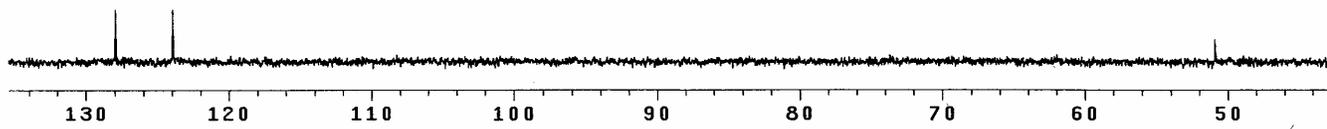


CH₃

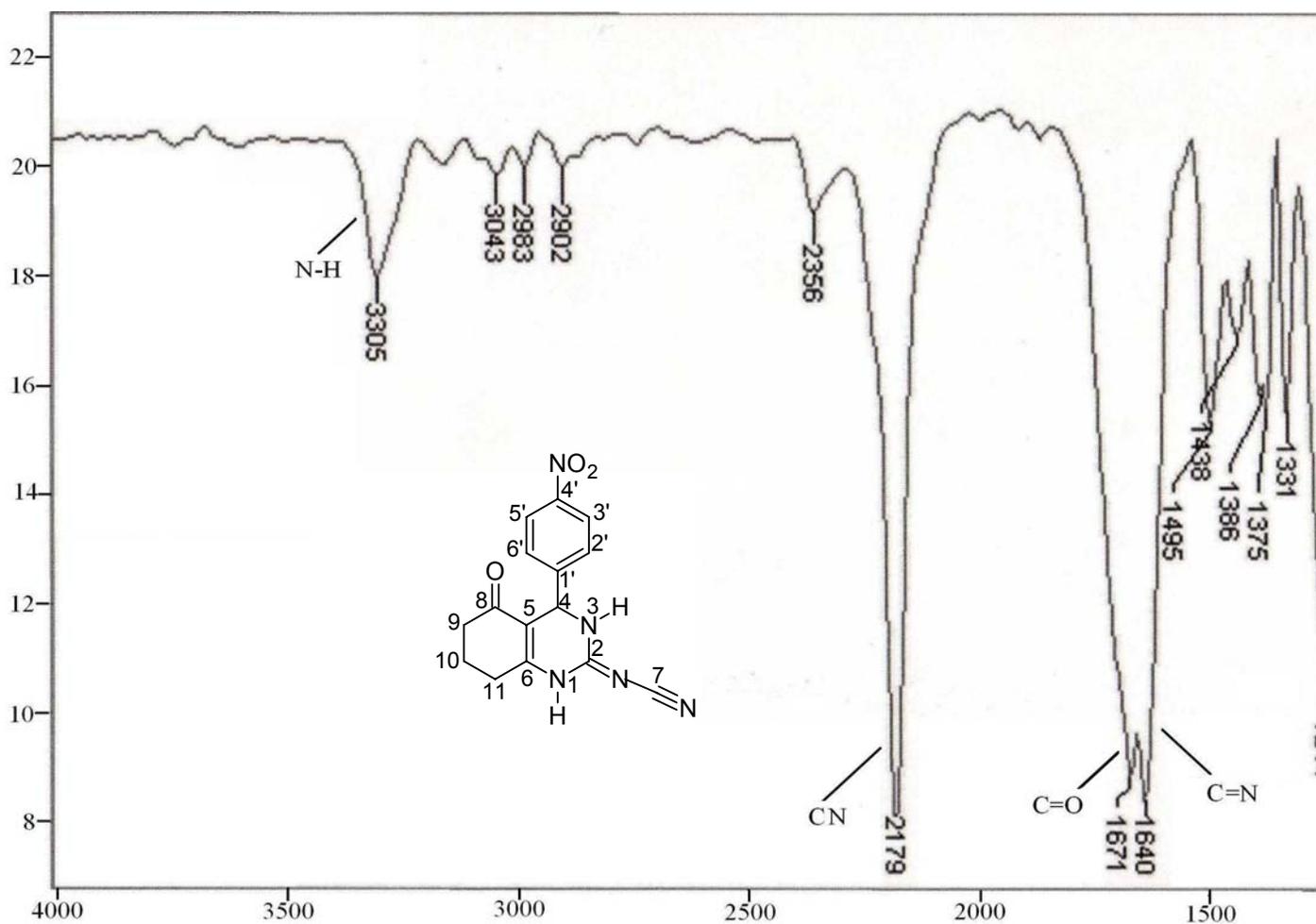
CH₂

CH
C_{2,6'} C_{3,5'}

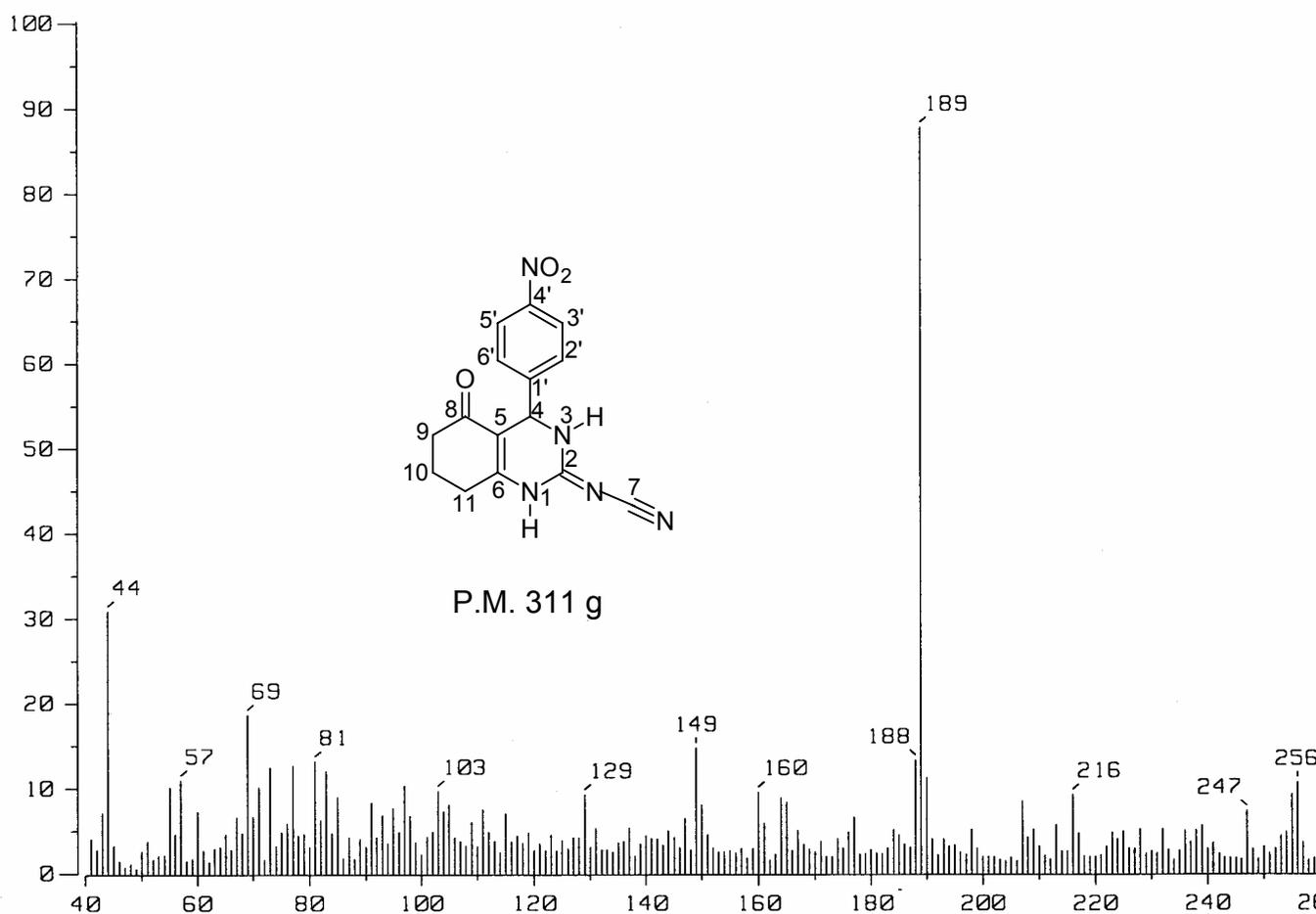
C₄



ESPECTRO 58: Espectro DEPT del compuesto [4-(4-Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida (**74b**).

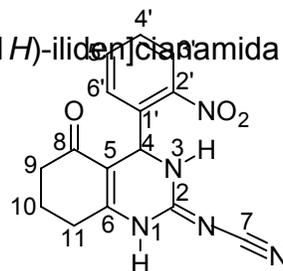


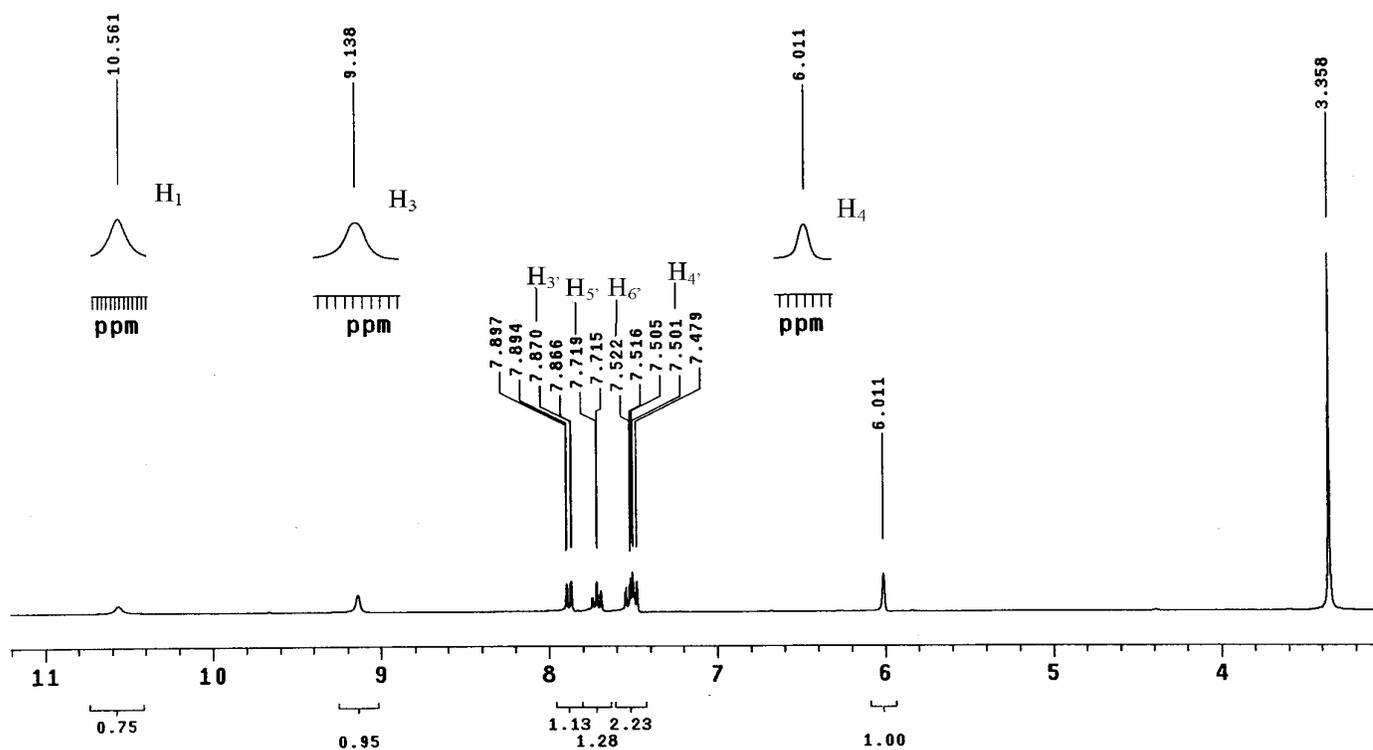
ESPECTRO 59: Espectro de IR del compuesto [4-(4-Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida (**74b**).



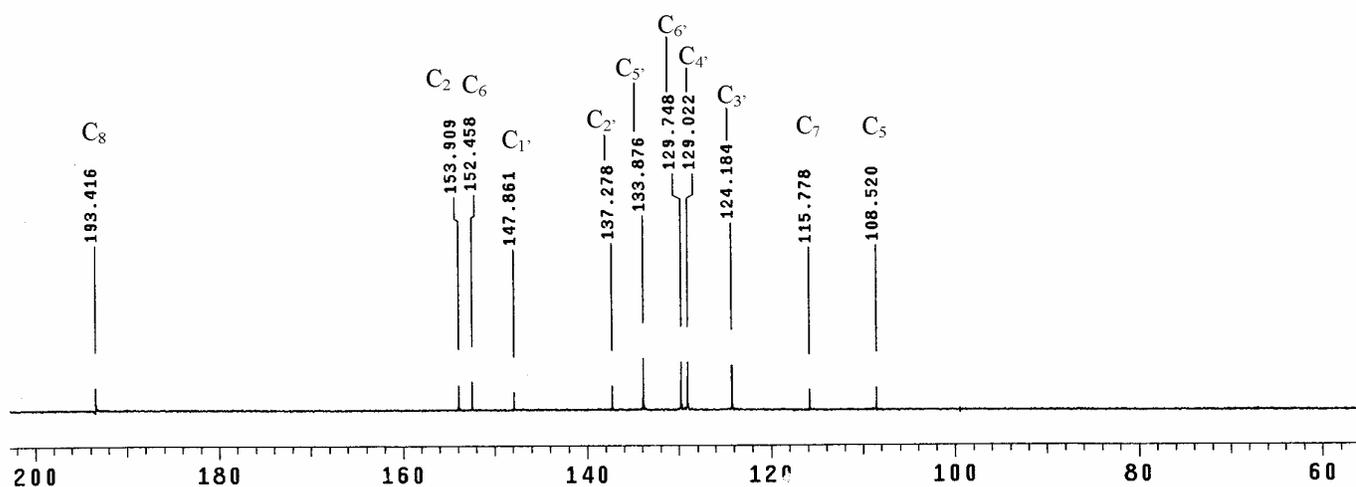
ESPECTRO 60: Espectro de Masas obtenido por I.E. del compuesto [4-(4-

Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida (**74b**).





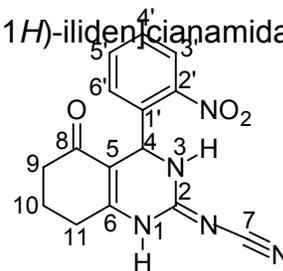
ESPECTRO 61: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en DMSO-d_6 del compuesto [4-(2-Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida (74c).



ESPECTRO 62: Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz en DMSO- d_6 del compuesto

[4-(2-Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1H)-ilidencianamida

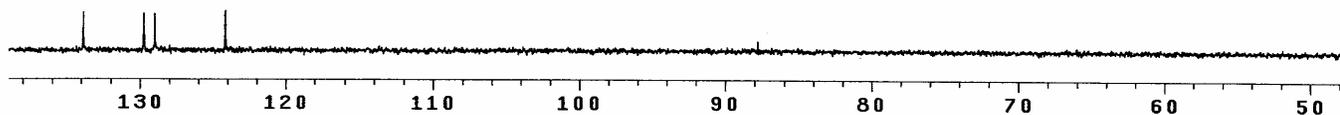
(74c).



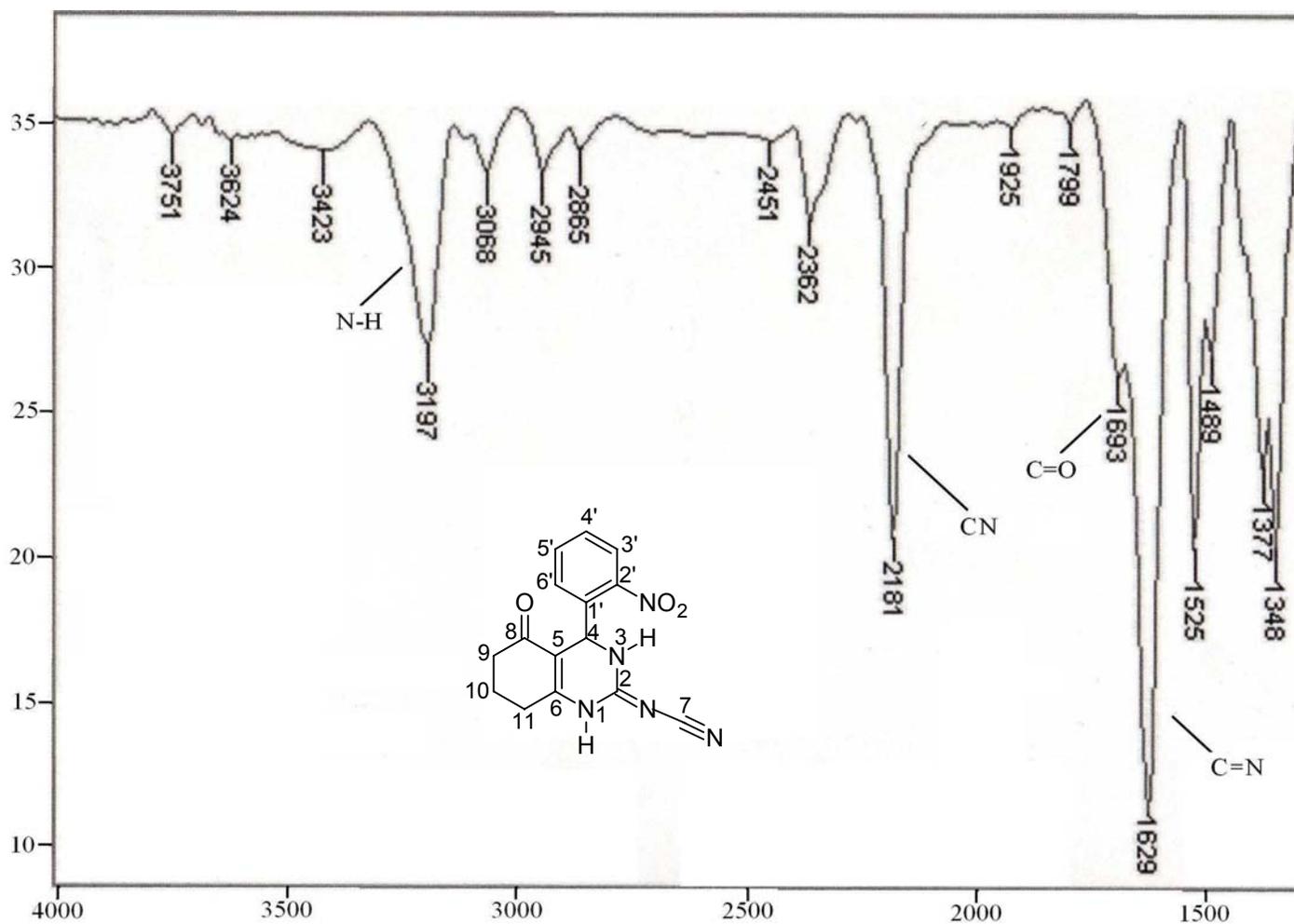
CH₃

CH₂

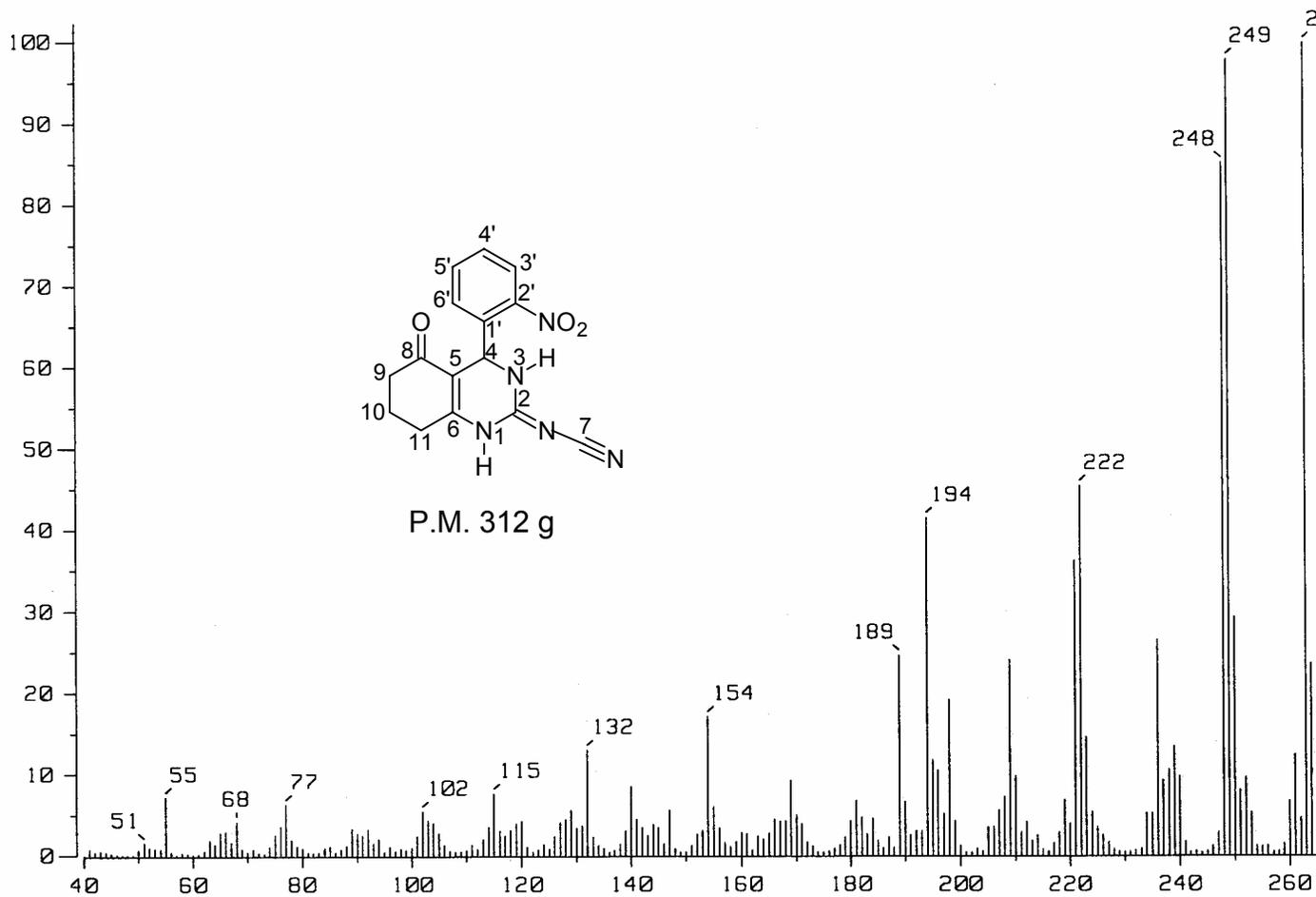
CH
 C_{5'} C_{6'}
 C_{4'} C_{3'}



ESPECTRO 63: Espectro DEPT del compuesto [4-(2-Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida (**74c**).



ESPECTRO 64: Espectro de IR del compuesto [4-(2-Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden] cianamida (**74c**).



ESPECTRO 65: Espectro de Masas obtenido por I.E. del compuesto [4-(2-Nitrofenil)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-(1*H*)-iliden]cianamida (**74c**).