



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

TEMA DE TESIS

**“NUEVA RUTA DE SÍNTESIS DE LAS 4-PIPERIDIN-1-IL-
PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINAS”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JACINTO EDUARDO MENDOZA PÉREZ



TUTOR: M. en C. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET AÑO: 2006



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.

Jurado asignado:

Presidente	Dr. Luís Ángel Maldonado Graniel	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Norberto Farfán García	Facultad de Química, UNAM
Secretario	Dra. Guadalupe Bárbara Gordillo Román	CINVESTAV, IPN
Primer suplente	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	FES-Cuautitlán, UNAM
Segundo suplente	Dr. Héctor García Ortega	Facultad de Química, UNAM

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 201 Edif. B.
Departamento de Química Orgánica
Facultad de Química.
UNAM.

M. en C. José Manuel Méndez

Stivalet

Q. Jacinto Eduardo Mendoza

Pérez.

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM, por darme la oportunidad de obtener el conocimiento necesario para un mejor desarrollo personal y así contribuir al mejoramiento de esta sociedad mexicana.

Al CONACYT por la beca otorgada durante mis estudios de Maestría.

Al M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, M. en C. Blas Flores Pérez, M. en C. Margarita Romero Ávila, por brindarme su amistad y sus conocimientos. Gracias.

Al H. Jurado, por haber revisado, corregido y contribuido a este trabajo.

A los miembros de la USAI: Q. Marisela Gutiérrez por la realización de los espectros de infrarrojo, M. en C. Rosa Isela del Villar, M. en C. Víctor Arrolló por sus consejos en RMN ^1H y ^{13}C , Q. Georgina Duarte por los espectros de masas de baja y alta resolución.

A mi mamá y papá, Pili y Jacinto, por todo su amor, apoyo, confianza, pero sobre todo por ser mis amigos durante todo este tiempo. Los amo.

A mi hermano por brindarme su amistad y apoyo durante estos años.

A mis abuelos, todos mis tíos y tías por que siempre me han apoyado.

A mis primos, Paulina, Claudia, Adrián, Mari Toña, Memo, Pamela y Jorge, por su amistad, todas sus atenciones, consejos y platicas que sostenemos espero no se acaben.

A todas las personas del gran laboratorio 201, gracias por su convivencia.

A todos mis amigos Abigail López, Adriana Cigala, Ángel Cruz, Areli, Armando Cortés, Betzabe Zamora, Liliana Argaez, Cristina Jiménez, Daniel Méndez, Erika Castillo, Jesús Rodríguez, Jorge Torres, Martha Escárcega, Martha Menes, Norma Castillo,

Norma Esperón, Paúl Reyes, Roberto Cruz, Roxana Noriega, Ruth Oropeza, Sandra Castañon, Tania Segura, de quines recibí su apoyo desinteresado y plena amistad. Gracias por hacer mi estancia inolvidable y placentera.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1. Reacciones tipo Dominó	2
2.2. Enaminonitrilos	7
2.2.1. Síntesis de los β -Enaminonitrilos	7
2.2.2. Reacciones de los β -Enaminonitrilos	10
2.3. Pirimidinas	13
2.3.1. Síntesis de pirimidinas	14
2.3.2. Síntesis de pirimidinas a partir de β -Enaminonitrilos	18
2.3.3. Síntesis de piranopirimidinas	19
2.3.4. Pirimidinas de importancia farmacológica e industrial	23
3. Objetivos	26
Ruta Sintética Propuesta	27
4. Discusión de resultados	29
4.1. Pirano β -Enaminonitrilos cíclicos	29
4.2. 4-Cloropirano[2,3-d]pirimidinas sustituidas	43
4.3. 4-[Piperidin-1-il]-5-Arilo[2,3-d]pirimidinas sustituidas	52
5. Desarrollo experimental	61
5.1. Equipos y reactivos	61
5.2. Síntesis de productos	62
5.2.1. Síntesis de los pirano β -Enaminonitrilos cíclicos	62
5.2.2. Síntesis de las 4-Cloropirano[2,3-d]pirimidinas sustituidas	66
5.2.3. Síntesis de las 4-[Piperidin-1-il]-5-Arilo[2,3-d]pirimidinas sustituidas	70
6. Conclusiones	74
7. Referencias	75
8. Anexo	77

1 INTRODUCCIÓN

La química orgánica es muy extensa, formando parte de ella diversos tipos de compuestos. Entre otros están los β -enaminonitrilos, los cuales han sido estudiados desde hace tiempo por varios grupos de investigación, puesto que son reactivos versátiles y tienen un gran potencial como intermediarios, en especial para la obtención de diversos compuestos heterocíclicos.

Por otra parte, las pirimidinas son compuestos heterocíclicos de gran importancia, puesto que muchos de sus derivados se encuentran presentes en los sistemas vivos, y son de considerable importancia biológica, por lo cual han recibido una especial atención en la industria farmacéutica. Otras aplicaciones importantes de este tipo de compuestos son como herbicidas, agroquímicos, reveladores fotográficos e inhibidores enzimáticos.

Nuestro grupo de investigación se encuentra explorando las posibilidades sintéticas de diferentes enaminonitrilos heterocíclicos de 6 miembros para la obtención de pirano[2,3-d]pirimidinas, compuestos con posible actividad fisiológica.

Debido al gran potencial que tienen los β -enaminonitrilos como intermediarios, es necesario contar con rutas cortas para su obtención, por lo que nos pareció interesante sintetizarlos mediante una reacción Dominó.

En el tercer capítulo de este trabajo se exponen brevemente las aplicaciones y el comportamiento químico, tanto de las piranopirimidinas como de los β -enaminonitrilos. En el cuarto capítulo se muestra la discusión de resultados, está apoyada en los espectros de IR, RMN ^1H , ^{13}C y E M de cada uno de los compuestos sintetizados. En el capítulo quinto se expone la metodología seguida para la síntesis de las pirano[2,3-d]pirimidinas y finalmente en el sexto capítulo se formulan las conclusiones de este trabajo realizado.

Los productos finales se estudiarán posteriormente con el fin de investigar su actividad farmacológica. Por lo tanto, este trabajo sólo se enfoca en el desarrollo de una ruta sintética de nuevas pirano[2,3-d]pirimidinas.

2. ANTECEDENTES

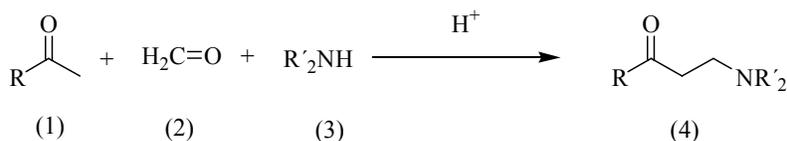
2.1. REACCIONES TIPO DOMINÓ

Desde hace algunas décadas, los investigadores que se dedican a la síntesis de compuestos orgánicos han desarrollado varios procedimientos altamente selectivos para la preparación de moléculas complejas, con una excelente regio, diastero y enantioselectividad.

El procedimiento usual para la síntesis de compuestos orgánicos es la formación de enlaces, etapa por etapa, para construir la molécula objetivo. Sin embargo, estas síntesis podrían ser mucho más eficientes si se formaran varios enlaces secuencialmente sin la necesidad de aislar los intermediarios, cambiar las condiciones de reacción, ni la ulterior adición de otros reactivos. Este tipo de reacciones pueden minimizar el gasto de disolventes y reactivos, favoreciendo la producción al mejorar los rendimientos y reduciendo los desechos contaminantes.

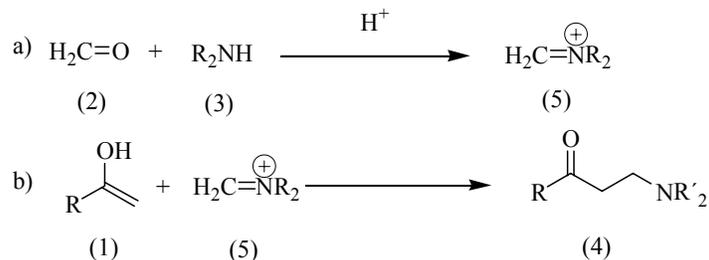
A este tipo de transformaciones se les denomina reacciones tipo Dominó. El nombre de las reacciones Dominó fue dado por el juego de Dominó, en donde las piezas son colocadas en fila y al caer la primera las siguientes van cayendo una tras otra en forma de cascada. La utilidad de una reacción tipo Dominó está relacionada en primer lugar por el número de enlaces que son formados en una secuencia, en segundo lugar por el aumento de la complejidad estructural y en tercer lugar por que su aplicación sea general.

La reacción de Mannich es una transformación en donde se forman dos enlaces sencillos y se lleva a cabo combinando una cetona, un aldehído (generalmente formaldehído) y una amina secundaria bajo catálisis ácida:



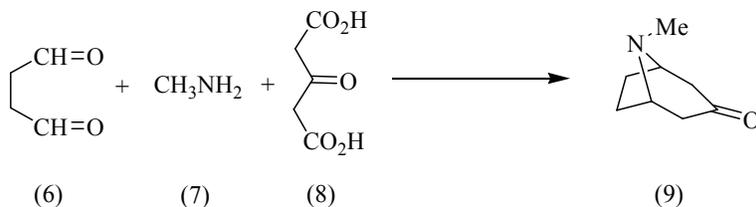
Esquema 1. Reacción de Mannich.

Mecanísticamente la β -aminocetona se forma en dos etapas. En la primera se forma una sal de iminio entre la amina secundaria y el formaldehído y en la segunda el enol de la cetona es alquilado por ese electrófilo.



Esquema 2.

Esta es probablemente la primera reacción tipo Dominó que se informó y ha sido extensamente utilizada en química orgánica y en particular en el campo de los alcaloides como se ilustra en la síntesis de la tropinona por Robinson.

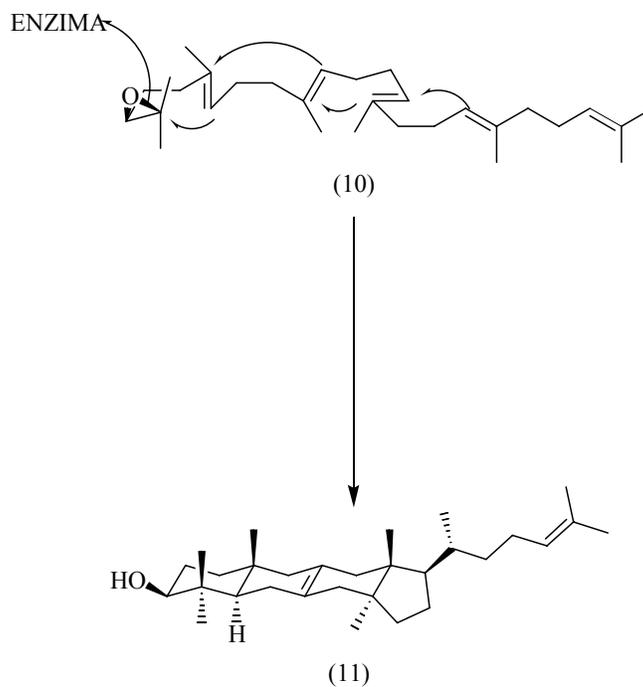


Esquema 3. Obtención de tropinona bicíclica.

Esta síntesis involucra una doble reacción de Mannich por lo que en el proceso se forman 4 uniones sencillas.

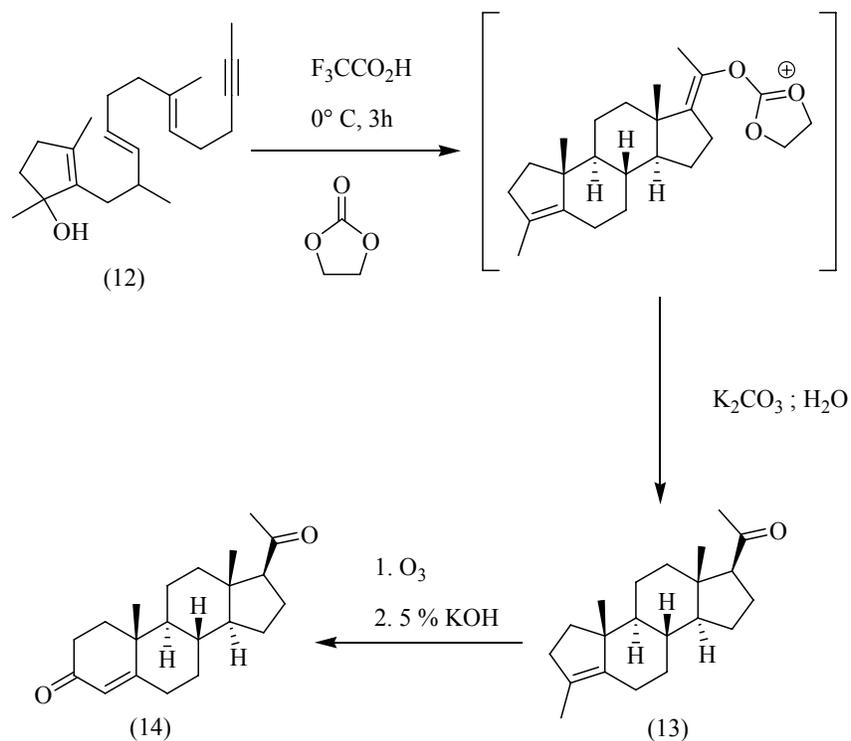
Es importante señalar que la formación de más de un enlace durante una reacción no necesariamente implica que ocurre por un proceso tipo Dominó. Así por ejemplo la reacción de Diles-Alder o las cicloadiciones bipolares 1,3 no pertenecen a esta tipo de transformaciones aunque se forman dos enlaces sencillos en cada caso.

Dada la característica de las reacciones tipo Dominó éstas son poco comunes en la naturaleza aunque un buen ejemplo de éstas se encuentra en la biosíntesis de los triterpenos tetacíclicos y los esteroides a partir del epóxido de escualeno (10), el cual se transforma con una alta selectividad en lanosterol (11), con la formación de cuatro enlaces C-C y seis centros estereogénicos^{1,2}.



Esquema 4. Biosíntesis del lanosterol por una reacción tipo Dominó.

Basándose en este esquema Johnson pudo sintetizar elegantemente la progesterona.^{1, 3} Así la ciclización tipo dominó del trieno monocíclico (12), catalizada con ácido, condujo a la formación del compuesto tetracíclico (13), el cual se convirtió posteriormente en progesterona (14).



Esquema 5. Método de obtención de la progesterona.

En los últimos años se han desarrollado reacciones en secuencia a las que se han llamado de tipo Dominó, pero puesto que muchas de ellas no cumplen con la definición, se tratará de dar un concepto adecuado para estas reacciones.

Una reacción Dominó es un proceso de transformación que involucra la formación de dos o más enlaces (usualmente enlaces C-C), que se llevan a cabo bajo las mismas condiciones de reacción sin necesidad de adicionar reactivos o catalizadores adicionales, en donde la reacción subsecuente resulta como consecuencia de la funcionalidad formada en el paso previo.

Un sustrato con varios grupos funcionales, sobre el que se realiza una transformación en cada uno de éstos, no es una reacción Dominó como tampoco lo es la formación de un intermediario, tal como un carbocatión o un carbanión. Por otra parte, la formación de un dieno por medio de una reacción retro Diels-Alder, seguida de una cicloadición si puede ser considerada como una reacción tipo Dominó. Resulta conveniente clasificar los diferentes tipos de reacciones Dominó, de manera que permitan una mejor comprensión de la existencia de estas reacciones.

Esta clasificación se basa en los mecanismos de reacción involucrados en las diferentes etapas, puesto que el primer paso puede involucrar una transformación de tipo catiónica, aniónica, de radicales libres, pericíclica, fotoquímica, enzimática, Knoevenagel o de metal de transición entre otras, las etapas posteriores podrán seguir el mismo tipo de reacción o cualquier otro.

Tabla1. Clasificación de las reacciones tipo Dominó.

FOTOQUÍMICA	RADICALES LIBRES
PERICÍCLICA	ANIÓNICA
CATIÓNICA	KNOEVENAGEL
ENZIMÁTICA	METAL DE TRANSICIÓN

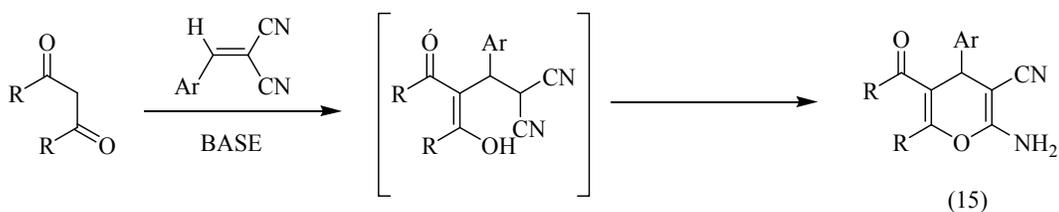
Si la serie de transformaciones se llevan a cabo por el mismo mecanismo, estamos hablando de una reacción homo-dominó, o bien, si en la secuencia de reacciones se observan diferentes mecanismos, ésta se denomina hetero-dominó¹.

2.2. ENAMINONITRILOS

Debido a su importancia y gran versatilidad en síntesis orgánica, la química de los β -enaminonitrilos se ha incrementado su estudio desde hace varios años. Éstos han demostrado que los enaminonitrilos son buenos intermediarios para la obtención de varios compuestos heterocíclicos como las piridinas, piridonas y pirimidinas.

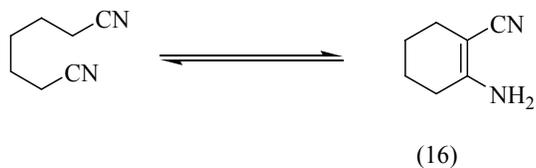
2.2.1. SÍNTESIS DE β -ENAMINONITRILOS

Un método general muy conocido para la obtención de β -enaminonitrilos cíclicos es por medio de una adición de Michael del carbanión de un compuesto 1,3 dicarbonílico⁵ sobre un arilidenmalononitrilo, como se muestra en el esquema 6.



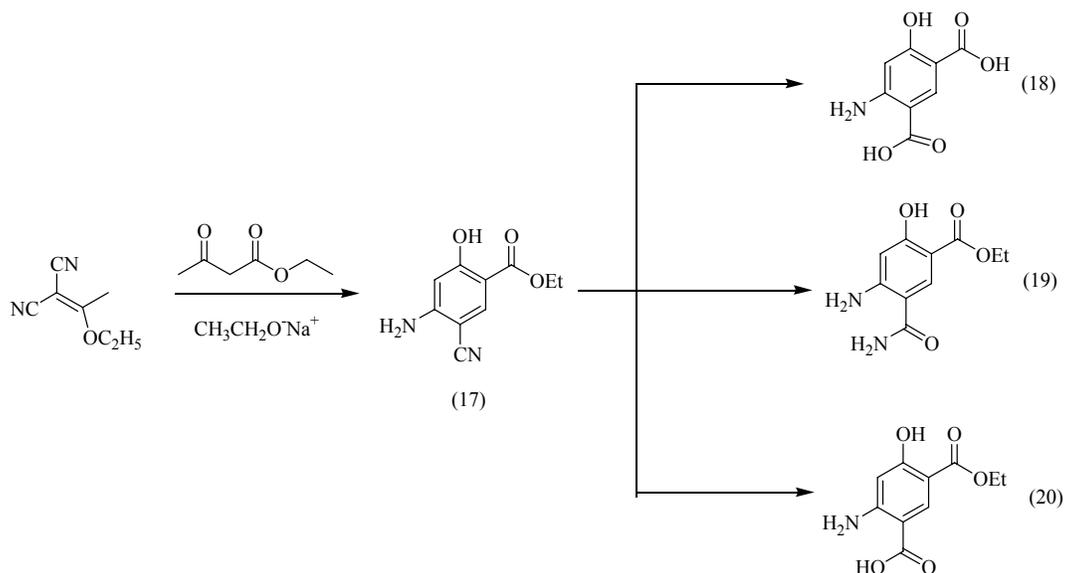
Esquema 6. Método de síntesis de enaminonitrilos.

Otro método muy conocido para la síntesis de los enaminonitrilos cíclicos, es la reacción de Thorpe-Ziegler, que consiste en la ciclización intramolecular de los α,ϵ -dinitrilos⁶.



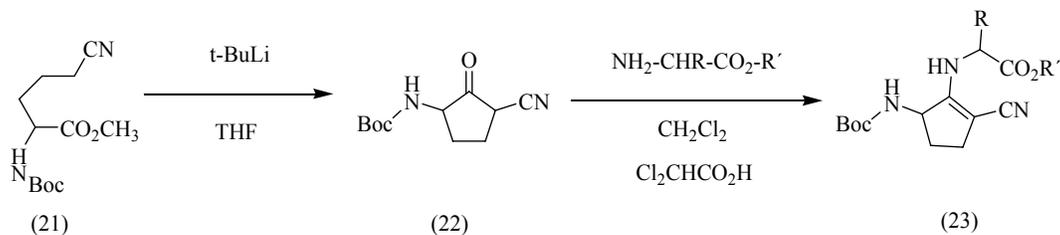
Esquema 7. Síntesis de β -enaminonitrilos.

Por otro lado, Junek y colaboradores⁷ obtuvieron enamionitrilos aromáticos del tipo (17), al tratar el etoximetilmalononitrilo con acetoacetato de etilo; la posterior hidrólisis de (17) condujo a los productos (18), (19) y (20).



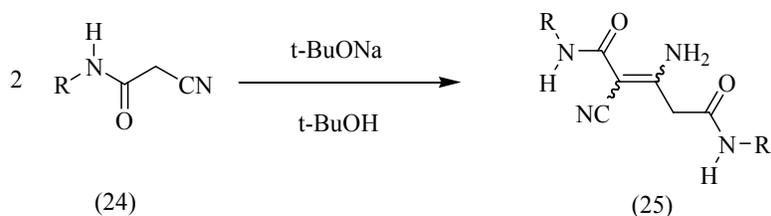
Esquema 8.

En 1987 Kemp y Carter⁸ llevaron a cabo la síntesis de β -enamionitrilos a partir de 2-amino-5-cianopentanoato de metilo y 2 equivalentes de t-BuLi, bajo las condiciones que se muestran en el esquema 9.



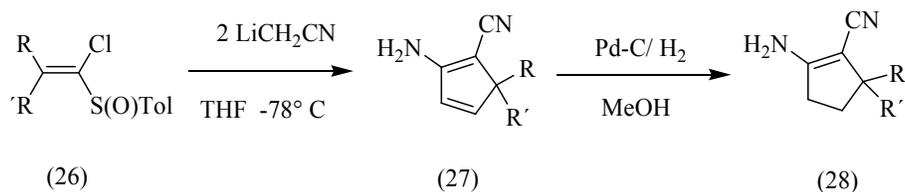
Esquema 9. Síntesis de β -enamionitrilos

Otro método utilizado para la formación de los enaminonitrilos, fué mediante el tratamiento con *ter*-butóxido de sodio de *N*-alquil- α -cianoacetamidas⁹.



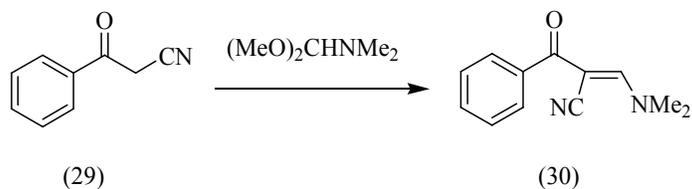
Esquema 10. Síntesis de β -enaminonitrilos a partir de *N*-alquil- α -cianoacetamidas.

En 1999 Satoh y Ota¹⁰ desarrollaron un nuevo método de síntesis para la obtención de β -enaminonitrilos, a partir de α -clorovinil-*p*-tolilsulfóxido, bajo las condiciones que se muestran en el esquema (11). Dependiendo del tipo de sustituyentes, los rendimientos variaron entre 77-97 %.



Esquema 11. Síntesis de ciclopentadienil enaminonitrilos.

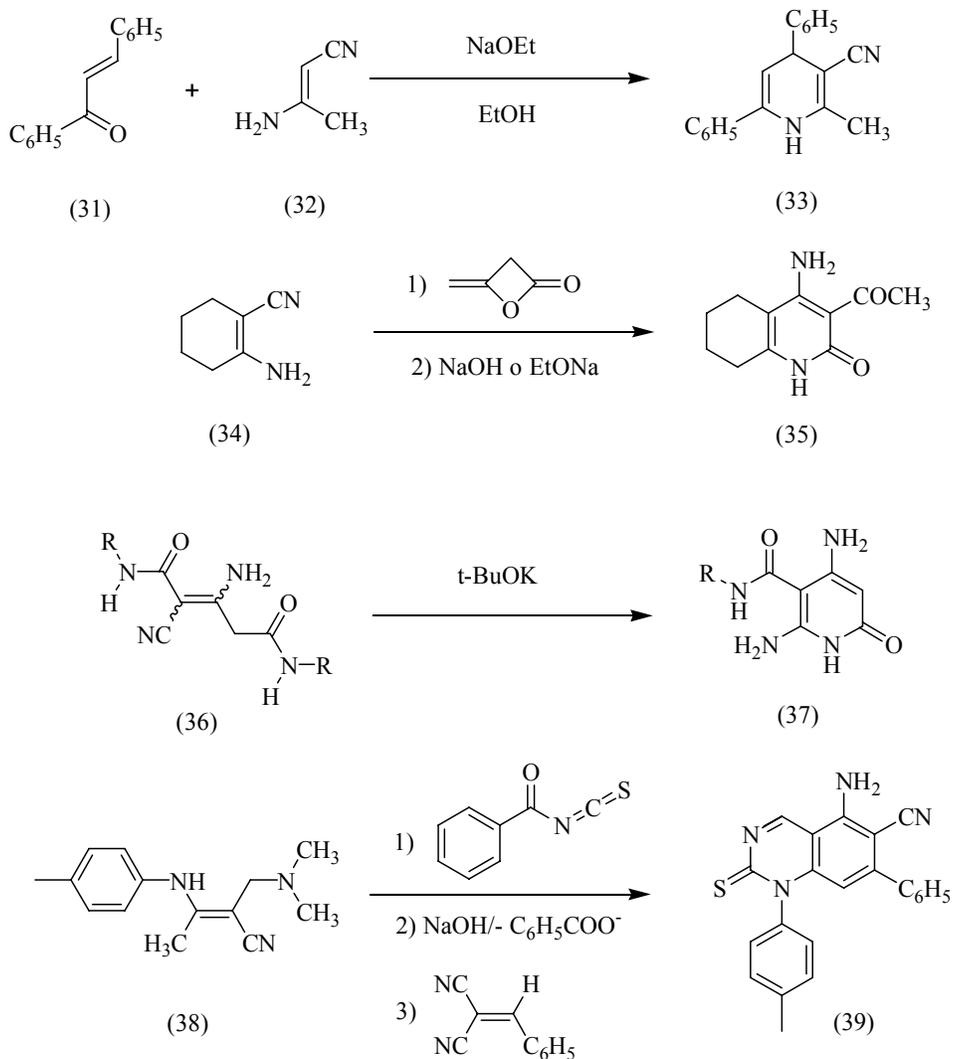
Un método más para la síntesis de los enaminonitrilos, fue descrito por Mohamed y colaboradores¹¹ en el año 2000. Ellos trataron un aroílacetonitrilo con el dimetilacetal de la dimetilformamida (DMF-DMA), en xileno, a reflujo.



Esquema 12. Obtención de 3-aryl-2-(*N,N*-dimetilaminometileno)-3-oxopropanonitrilos.

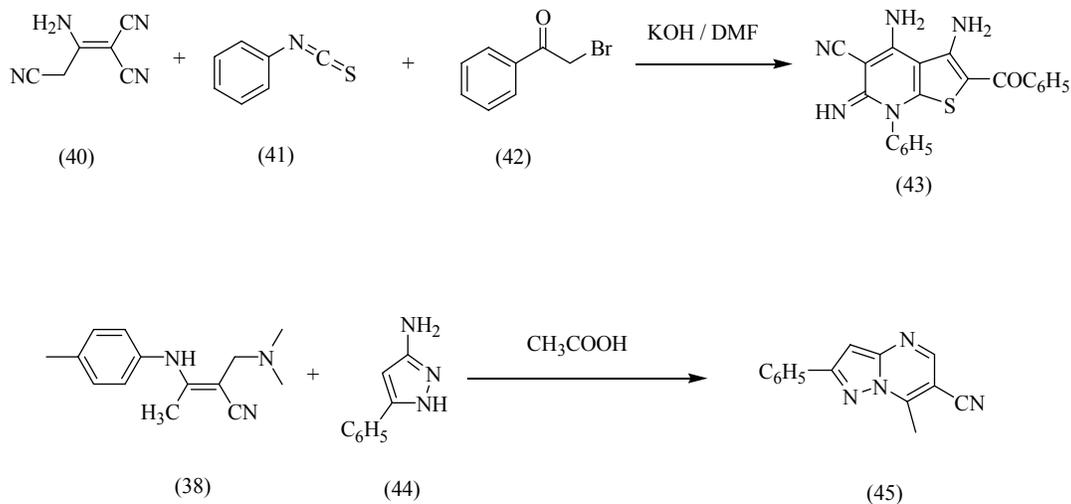
2.2.2. REACCIONES DE β -ENAMINONITRILOS

Como ya se había mencionado anteriormente, los enamionitrilos son utilizados para la formación de heterociclos, como son los derivados de piridinas (33)^{5,9,12,13}, piridonas (35)^{5,12,14,15} y (37)⁹ y pirimidinas (39)^{5,16}.



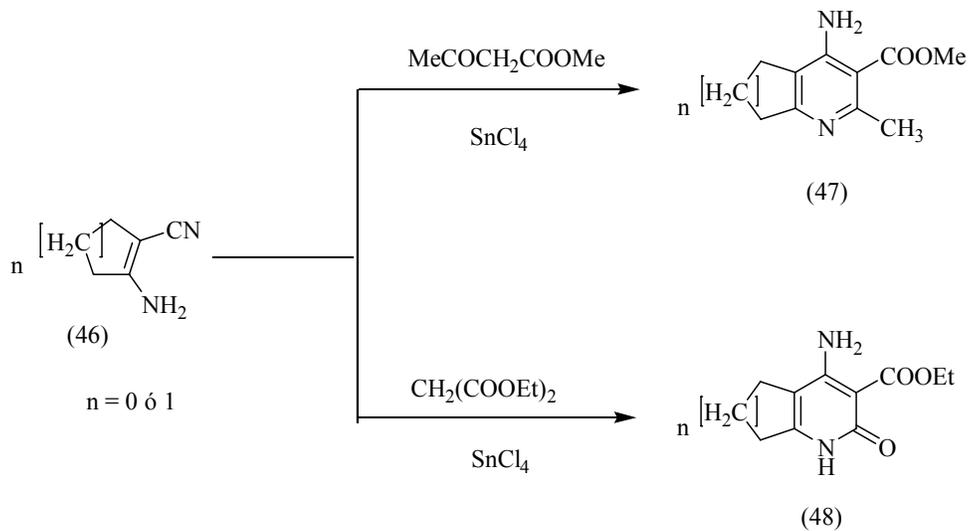
Esquema 13. Obtención de diversos heterociclos.

Los enamionitrilos también forman sistemas heterocíclicos más complejos, tales como las tienopiridinas^{17,18} (43), y las pirazolopirimidinas¹⁹ (45) que se muestran en el esquema siguiente.



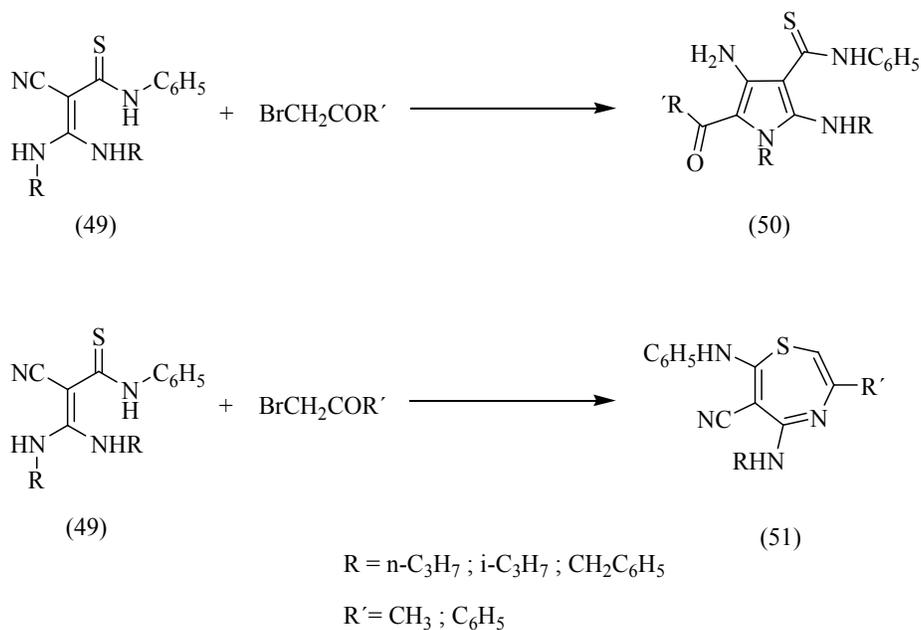
Esquema 14. Obtención de tienopiridinas y pirazolopirimidinas.

El tratamiento de β -enamionitrilos cíclicos, con cloruro de estaño (IV) en presencia de β -cetoésteres o malonatos²⁰, conduce a piridinas o 2-piridonas, como se muestra en el esquema (15).



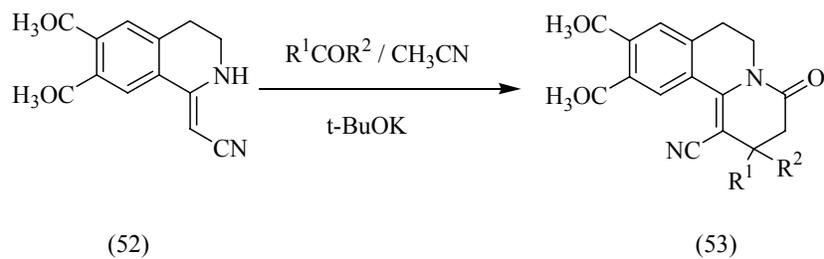
Esquema 15. Síntesis de derivados de la 4-aminopiridina.

Una metodología para la síntesis de pirroles y derivados de 2-ciano-1,4-tiazepinas, es a partir de enaminonitrilos, como las 3-amino-3-(alquil ó arilamino)propentioamidas, ²¹ α -bromocetonas permite obtener los respectivos heterociclos como se muestra en el esquema 16.



Esquema 16. Síntesis de heterociclos a partir de enaminonitrilos.

También se han utilizado los β -enaminonitrilos en la síntesis de lactamas cíclicas de seis miembros. Los enaminonitrilos fueron tratados con cetonas alifáticas y aromáticas, empleando acetonitrilo y una base como el ter-butóxido de potasio²².



Esquema 17. Obtención de dihidroisoquinolinas-lactamas.

Como se ha demostrado, los enamionitrilos participan en una amplia gama de reacciones, entre las que destacan la síntesis de heterociclos como las pirimidinas, de las cuales a continuación se detallan algunas propiedades físicas y químicas.

2.3. PIRIMIDINAS

Las diazinas son los compuestos heterocíclicos que resultan, al sustituir dos átomos de carbono por dos átomos de nitrógeno en un anillo aromático de seis miembros. Los sistemas de anillos de diazina derivados del benceno y naftaleno tienen todos nombres comunes los cuales son: piridazina (54), pirimidina (55), pirazina (56), cinolina (57), ftalazina (58), quinazolina (59) y quinoxalina (60), la estructura de estos compuestos se muestra en la figura 1.

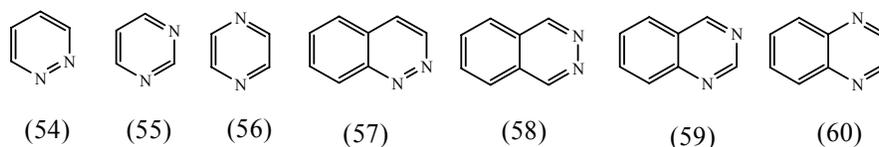


Figura 1. Diazinas.

Todos los compuestos anteriormente mencionados pueden considerarse como aromáticos, aunque a diferencia del benceno, estos sistemas están perturbados por la presencia de dos átomos electronegativos de nitrógeno. La electronegatividad causa que la densidad electrónica se localice en los heteroátomos. La química de este tipo de compuestos es afectada por este cambio en la polarización, razón por la que se les conoce como compuestos heterocíclicos aromáticos π -deficientes.

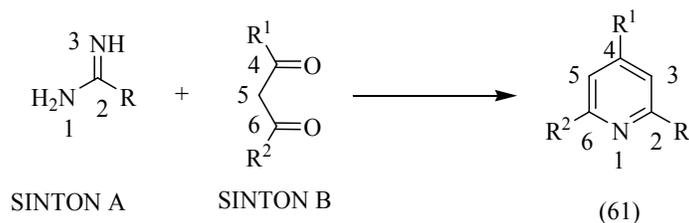
Por otra parte, la pirimidina es el compuesto 1,3-diazina (o meta diazina), heterociclo de gran importancia porque muchos de sus derivados participan en varios procesos biológicos de los sistemas vivos.

Las propiedades físicas generales²³ del anillo de pirimidina son modificadas considerablemente por la presencia de sustituyentes. En general, las pirimidinas que tienen sustituyentes alquilo, arilo, alcoxilo o halógenos son líquidos o sólidos con puntos de fusión bajo, y son más solubles en disolventes orgánicos que en acuosos. La introducción de grupos polares causa un marcado incremento en el punto de fusión y disminuye la solubilidad en disolventes orgánicos. Los grupos amino, hidroxilo y mercapto, incrementan su solubilidad en agua, pero la polisustitución en ellas provoca que disminuya la solubilidad en todos los disolventes.

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

2.3.1. SÍNTESIS DE PIRIMIDINAS

La principal síntesis de pirimidinas²⁴, consiste en la reacción entre un sintón A que proporcione el fragmento triatómico N1-C2-N3, y un sintón B que proporcione el fragmento triatómico C4-C5-C6, por ejemplo:



Esquema 18. Obtención de pirimidinas sustituidas.

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

Tabla 2. Sintones A y B que pueden emplearse en la síntesis de pirimidinas.

A	B
<p style="text-align: center;">Amidinas Guanidinas Ureas Tioureas</p>	<p style="text-align: center;">β-dialdehídos Malonaldehídos α-sustituidos β-aldehídocetonas Acroleínas β-dicetonas β-aldehídoésteres β-cetoésteres β-diésteres β-cetonitrilos β-dinitrilos (malononitrilos)</p>

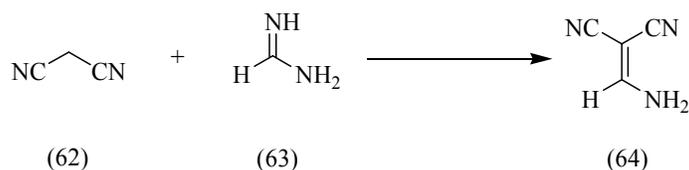
Por razones de estabilidad y viabilidad, para que estas reacciones se puedan efectuar, muchos de los sintones B señalados han sido reemplazados por diversos equivalentes. De hecho, las β-aldehídocetonas y los β-cetonitrilos no se utilizan como tales, porque no son viables, no son estables o dan otros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

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

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

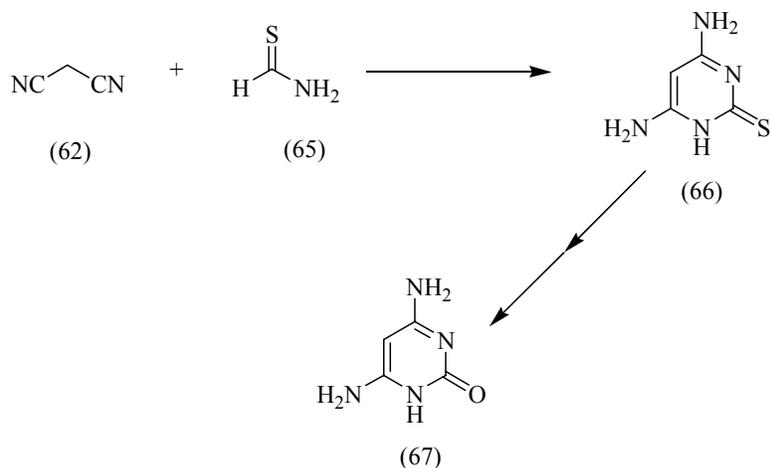
Cabe señalar que de la reacción de los sintones A con los β -aldehídoésteres, se han obtenido importantes productos tales como el uracilo, timina, isocitosina y tiouracilo; también la reacción con los β -diésteres es trascendente, pues de ésta se han obtenido los barbituratos de manera directa o indirecta,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

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



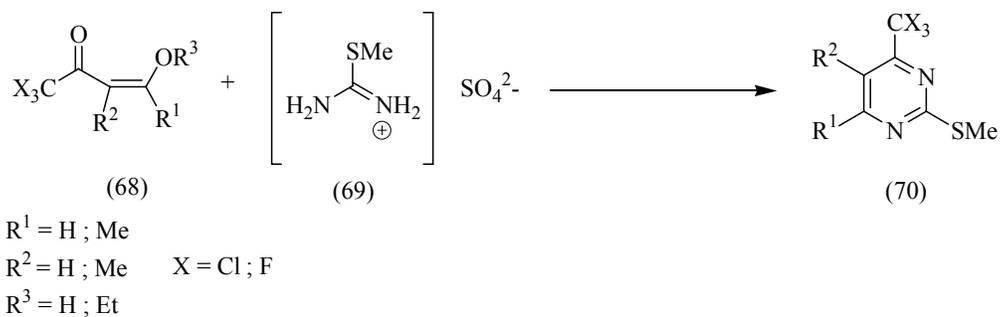
Esquema 19. Síntesis de α -aminometilidenmalononitrilo.

Al tratar el malononitrilo, o sus derivados α -monoalquilados, con urea, N-alquilureas o S-alquiltioureas no se han podido aislar pirimidinas, por lo cual ha sido necesario usar rutas indirectas para su obtención. Por ejemplo, la 4,6-diamino-1H-2-pirimidinona (67), la cual se obtuvo mediante la S-alquilación e hidrólisis de la pirimidintiona correspondiente (66), la cual se sintetizó a partir del malononitrilo y la tiourea.



Esquema 20.

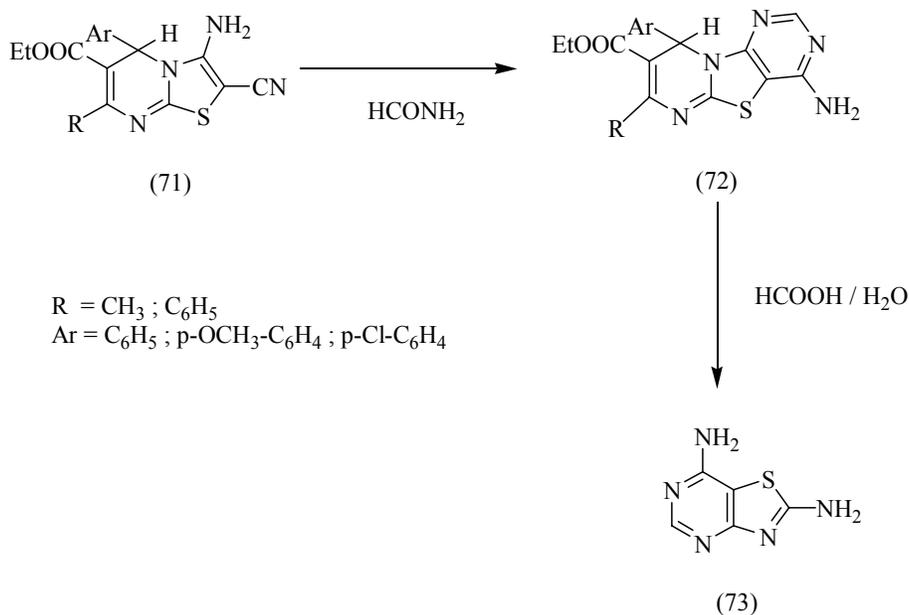
Otra metodología para la síntesis de pirimidinas fue a partir de 4-trihalometil-3-alquen-2-ona con sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea, utilizando una mezcla de disolventes como agua/piridina o metanol/agua/piridina²⁵, obteniéndose rendimientos que oscilan entre el 14 y 94 %, dependiendo de la posición del sustituyente.



Esquema 21. Síntesis de 4-trihalometil-2-metilpirimidinas.

2.3.2. SÍNTESIS DE PIRIMIDINAS A PARTIR DE β -ENAMINONITRILOS

Una de las síntesis de tiazolopirimidinas, es a partir de los enaminonitrilos y formamida en ácido fórmico, todo esto con calentamiento a reflujo. Al cabo de 10 horas se obtuvo el compuesto deseado²⁶.

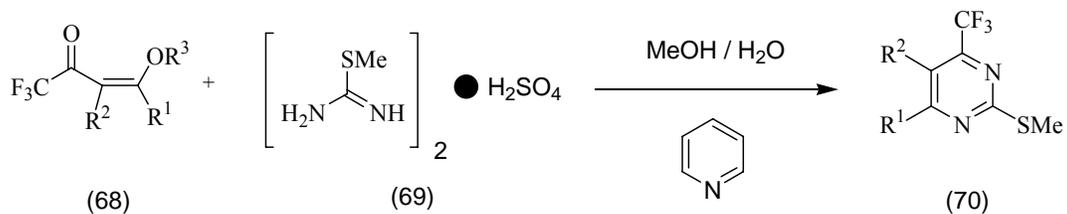


Esquema 22. Obtención de la 2,7-Diaminotiazolo[4,5-d]pirimidina.

Ciertos enaminonitrilos reaccionan con isocianatos de arilo o bencilo para dar lugar a aductos que ciclizan a 6-oxopirimidinas o a 2-oxopirimidinas, según su patrón de sustitución¹⁶.

También se han obtenido pirrolo[2,3-d]pirimidinas a partir de β -enaminonitrilos derivados de pirrol. Así mismo, se han sintetizado aminotieno[2,3-d:4,5-d]dipirimidinas y aminotieno [2,3-b]pirimidinas a partir de β -enaminonitrilos derivados de tiofeno¹⁸.

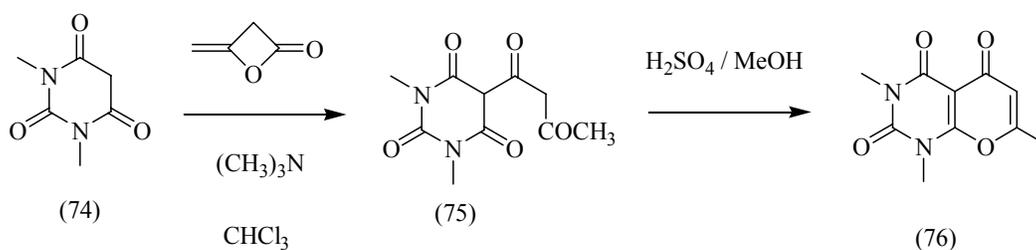
Por otro lado, las 4-trifluorometil-2-metiltiopirimidinas (70) se han preparado a partir de la ciclocondensación de las trifluorocetonas (68) con sulfato de 2-metil-2-tiopseoudourea²⁵.



Esquema 23.

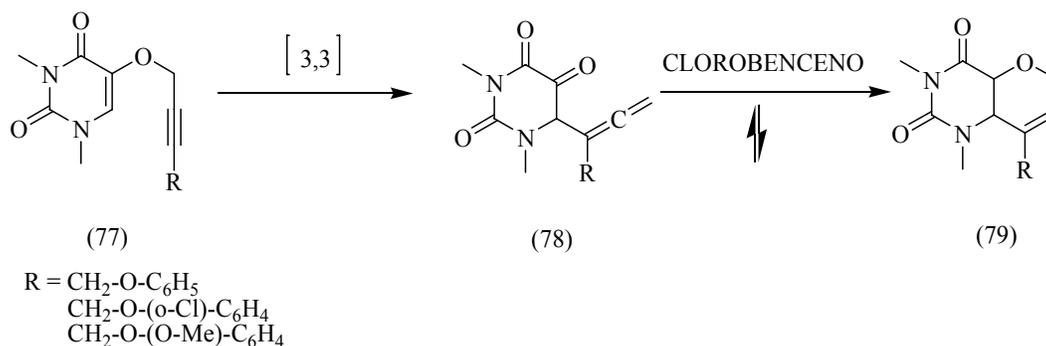
2.3.3. SÍNTESIS DE PIRANOPIRIMIDINAS

En 1973 se llevó a cabo la obtención de piranopirimidinas a través de dos pasos de reacción, a partir del ácido 1,3-dimetilbarbitúrico y la dicetena, obteniéndose inicialmente el ácido 1,3-dimetil-5-acetoacetilbarbitúrico, cuya ciclización en medio ácido produjo 1,3,7-trimetil-2,4,5-trioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirano [2,3-d]pirimidina.²⁷



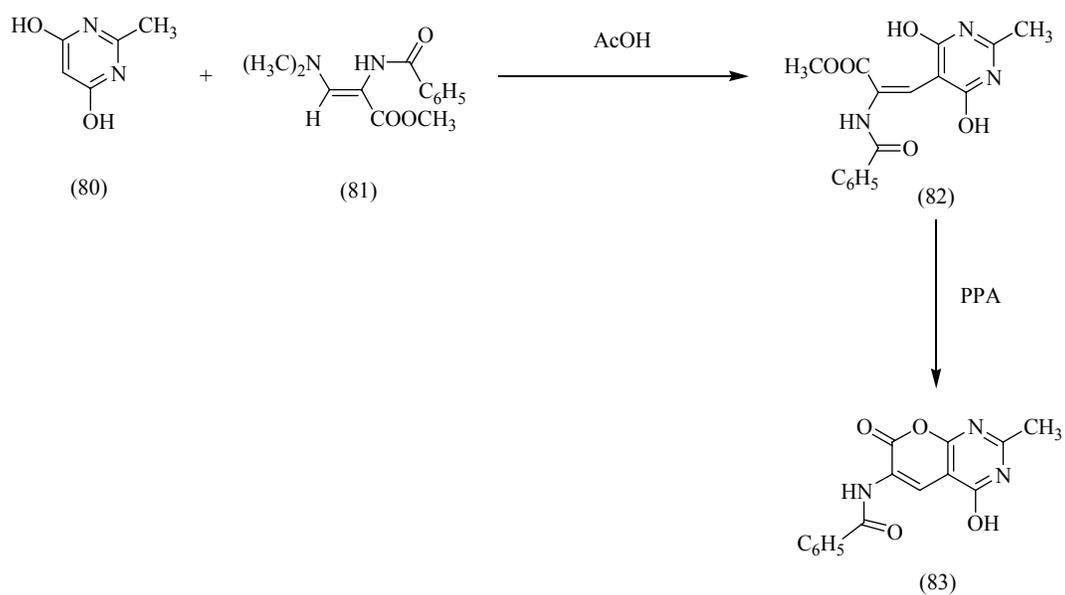
Esquema 24. Síntesis de piranopirimidinas sustituidas.

Los compuestos de tipo (79) fueron sintetizados regioselectivamente por medio de una transposición sigmatrópica [3s,3s] de los sustratos del tipo pirimidin-2,4-dionas (77).²⁸



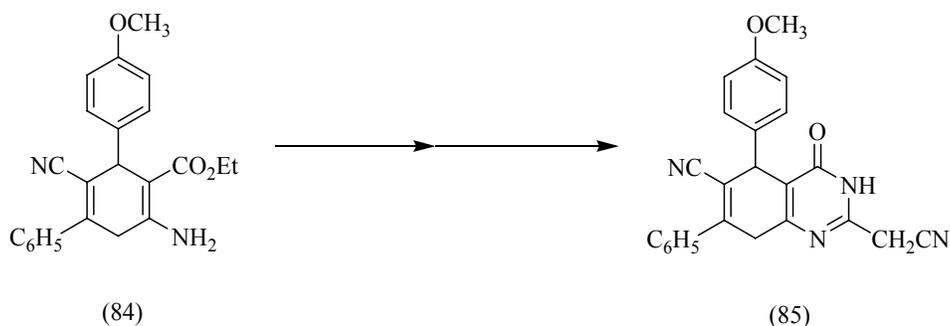
Esquema 25. Síntesis de derivados de 6*H*-pirano[3,2-*e*]pirimidinas.

A partir de la 4,6-dihidroxi-2-metilpirimidina (80) se obtuvo un intermediario (82) que en ácido polifosfórico generó un derivado de la 7*H*-pirano-[2,3-*d*]pirimidin-7-ona (83).²⁹



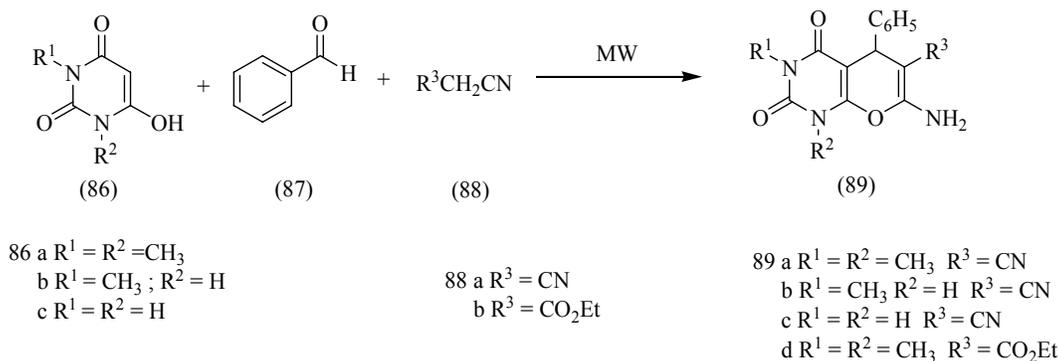
Esquema 26. Obtención de 7*H*-pirano[2,3-*d*]pirimidin-7-ona.

Diversos derivados de piranopirimidintionas y otras piranopirimidinas (85), se han sintetizado a partir de aminociano-6-fenil-4*H*-piranos sustituidos del tipo (84).³⁰



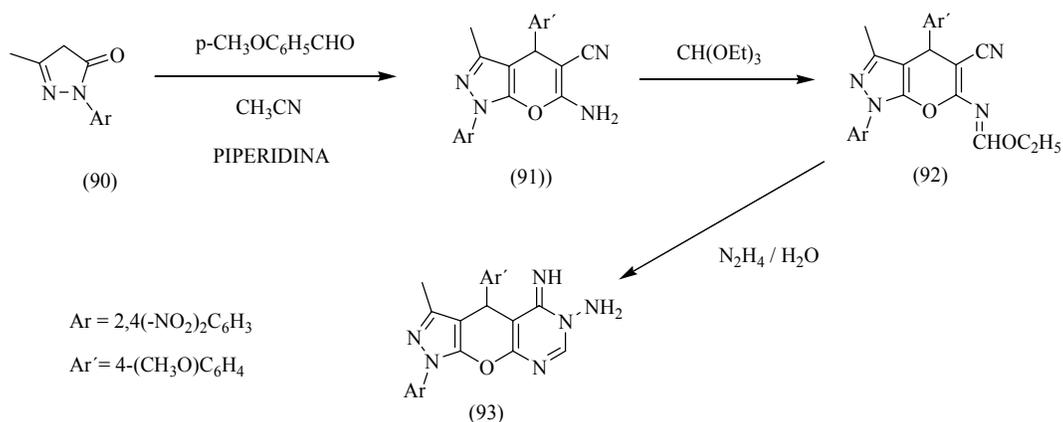
Esquema 27.

Más recientemente se ha empleado la energía de radiación de microondas,³¹ para la síntesis de pirano[2,3-*d*]pirimidonas de acuerdo al esquema 28.



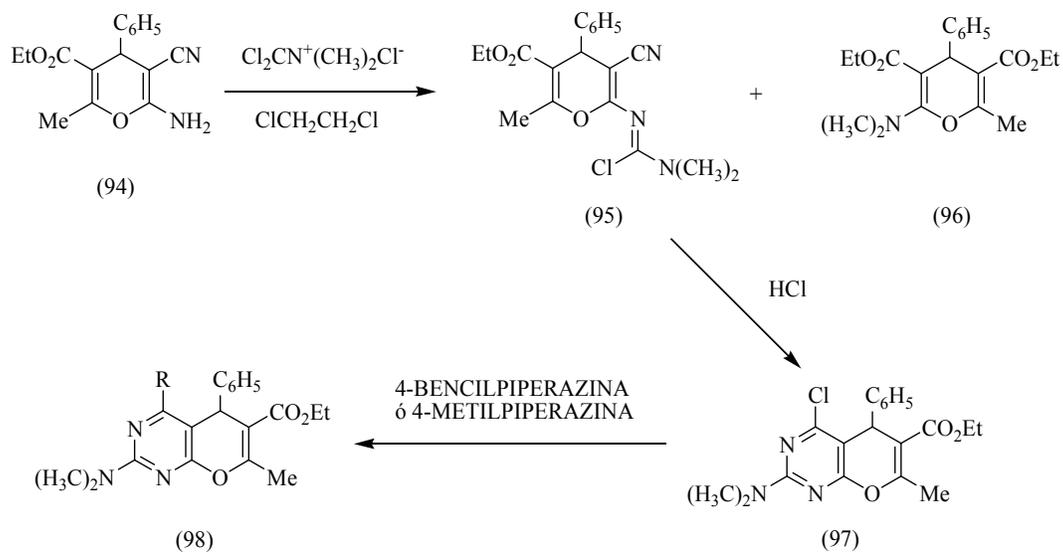
Esquema 28. Síntesis de piranopirimidonas.

También se ha llevado a cabo una síntesis de piranopirimidinas a través de la utilización de β - enamionitrilos de acuerdo a la metodología empleada por Hosni³² y colaboradores. En este método se parte de la 2-(2,4-dinitrofenil)-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona, que por una reacción tipo Dominó con malononitrilo, *p*-metoxibenzaldehído y piperidina en cantidades catalíticas, produce el correspondiente pirano[2,3-*c*]pirazol (91), Este intermediario se hizo reaccionar con el ortoformiato de trietilo para obtener (92) y este último reaccionó con hidrato de hidrazina para obtener la pirazolopiranopirimidina (93).



Esquema 29. Obtención de dihidropirazolopirano pirimidina.

Finalmente, es importante mencionar la obtención de las pirano[2,3-d]pirimidinas (98) a partir de los enaminonitrilos derivados del pirano (94) y del cloruro de N,N-dimetilendiclorometiliminio³³.



Esquema 30. Síntesis de derivados de pirano[2,3-d]pirimidinas.

2.3.4. PIRIMIDINAS DE IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA E INDUSTRIAL

Las pirimidinas son de gran importancia en la industria farmacéutica ya que presentan actividades fisiológicas diversas como antibióticos, antiinflamatorios, antibacterianos, analgésicos, antitumorales, anticancerígenos, antivirales, sedantes, agentes antimaláricos e inhibidores enzimáticos. También se han utilizado en la industria de la agroquímica. A continuación se citan algunos ejemplos de pirimidinas con actividad fisiológica de interés.

Algunos derivados de la 3,4-dimetilpirano[2,3-c]pirazol-6-ona (99), los ácidos 1-sustituidos-4-metil-6-oxopirano[2,3-c]pirazol-3-acéticos (100) y otras pirimidinas (101) presentan propiedades analgésicas, sedantes y antiinflamatorias^{34,35} respectivamente.

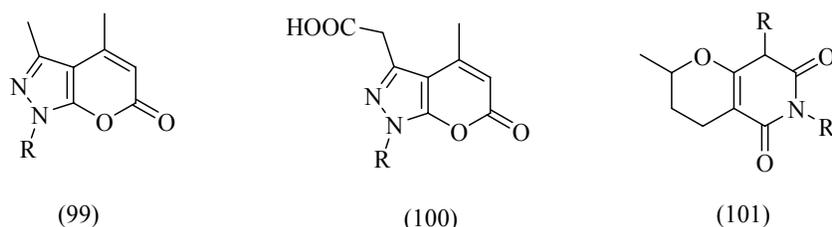
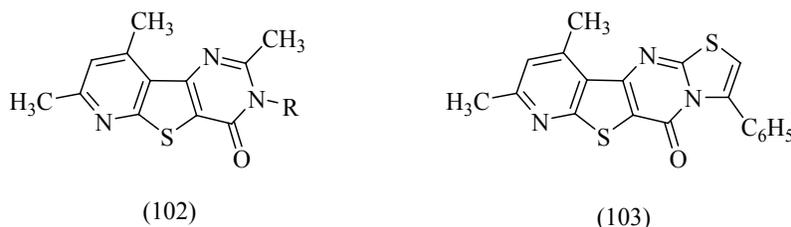


Figura 2.

En particular, las tienopirimidinas son evaluadas farmacológicamente y usadas como analgésicos, antiinflamatorios o agentes antimicrobianos³⁶, algunos ejemplos de éstas se presentan en la figura 3.



R = H ; C₆H₅

Figura 3. Pirimidinas con actividades antiinflamatorias y antimicrobianas.

Derivados de la 6-dimetilamino-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidina³⁷ (104) y de la 2-anilino-4-[1H-pirrol-3-il]pirimidina³⁸ (105), son utilizados como inhibidores de algunas enzimas del cuerpo humano.

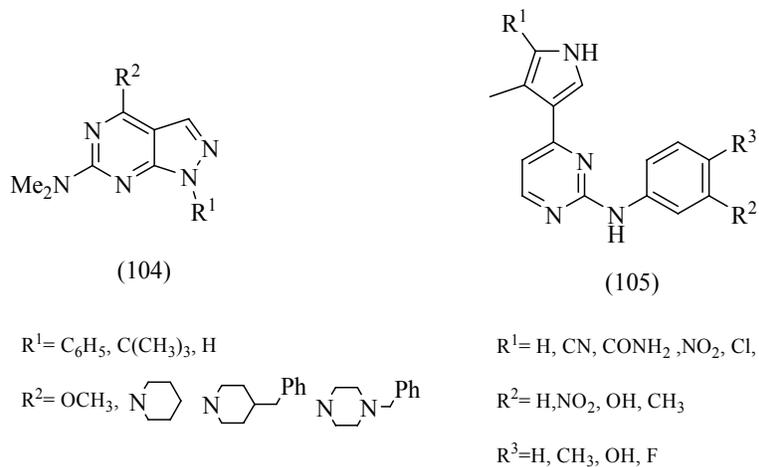


Figura 4. Pirimidinas con actividad inhibidora de enzimas.

Por otro lado, también algunas 2,4-diamino-5-ciano-6-[2-(fosfonometoxi)etoxi]pirimidinas presentan actividad antiviral.³⁹ Sus estructuras se muestran en la figura 5.

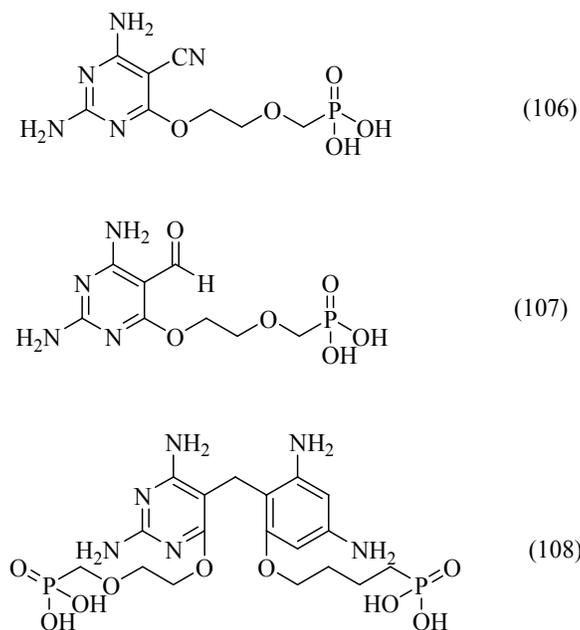


Figura 5. Pirimidinas con actividad antivirales.

Otras pirimidinas con actividad antimicrobiana son los derivados de 14*H*-nafto-[2,1-*b*]pirano-[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidinas⁴⁰ (109) y (110).

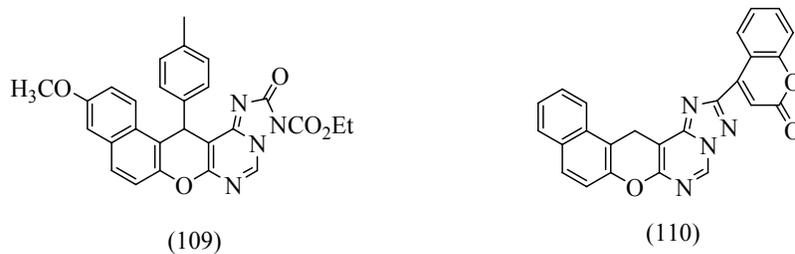


Figura 6. Pirimidinas con actividad antimicrobiana.

Finalmente, la 5-deazaflavina⁴¹ (111) ha sido estudiada extensivamente en sistemas enzimáticos y ha sido tomado como modelo en algunas reacciones del tipo enzimático.

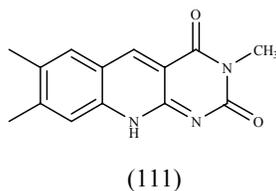


Figura 7. 5-deazaflavina.

3. OBJETIVOS

Las pirimidinas presentan propiedades físicas, químicas y biológicas de gran interés. Por ello, consideramos importante sintetizar derivados de este tipo, como lo son las piranopirimidinas, y por esta razón, en la presente investigación nos fijamos los objetivos siguientes.

OBJETIVO GENERAL:

- Obtener nuevas piranopirimidinas a partir de enamionitrilos heterocíclicos de 6 miembros a cortando la ruta sintética, mediante la estrategia de reacciones tipo Dominó.

Objetivos específicos:

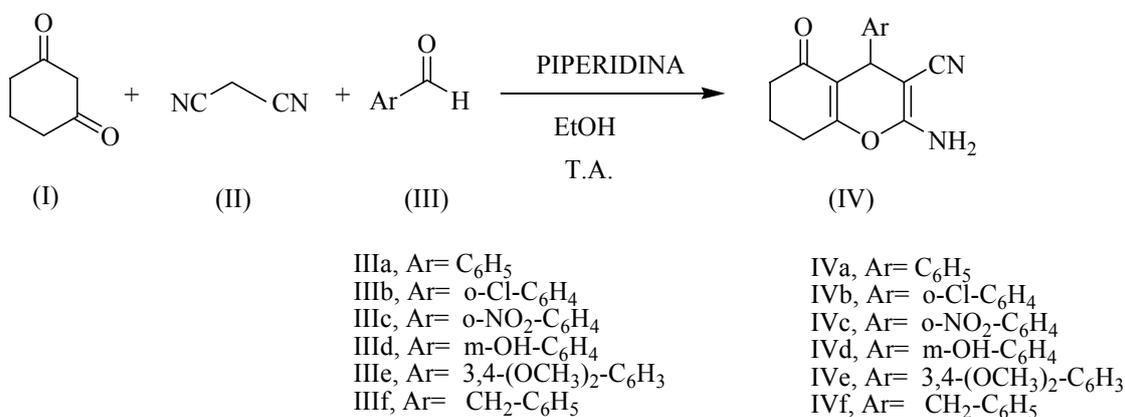
- Llevar a cabo la obtención de los enamionitrilos por una reacción Dominó en un solo paso.
- Estudiar el efecto que los sustituyentes tienen en la obtención de los enamionitrilos heterocíclicos.
- Así como estudiar el efecto de los sustituyentes en las piranopirimidinas.

RUTA SINTÉTICA PROPUESTA

Desde hace algunos años, nuestro grupo de trabajo ha tenido el interés de sintetizar compuestos heterocíclicos, teniendo como filosofía de trabajo que el método tenga el menor número de pasos posibles, que se base en reacciones sencillas, que sea versátil y se obtengan mejores rendimientos a los ya descritos en la literatura.

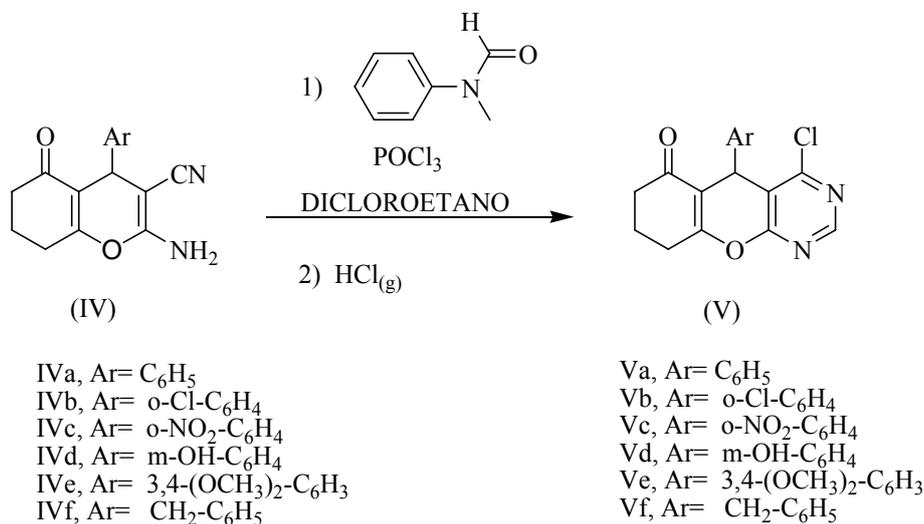
Eso nos llevó al desarrollo de un método de síntesis para obtener pirano[2,3-d]pirimidinas, compuestos que ofrecen una alta posibilidad de tener actividad farmacológica.

Dado que piranos que contengan la funcionalidad de β -enaminonitrilo son intermediarios potenciales en la síntesis de las pirano[2,3-d]pirimidinas, se buscó una ruta de síntesis corta para su obtención. La ruta elegida fue una reacción tipo Dominó, en la que la 1,3-ciclohexanodiona (I) reacciona con el malononitrilo (II) y un aldehído (III), en presencia de piperidina como catalizador, y etanol como disolvente, para dar lugar al pirano enaminonitrilo correspondiente (IV).



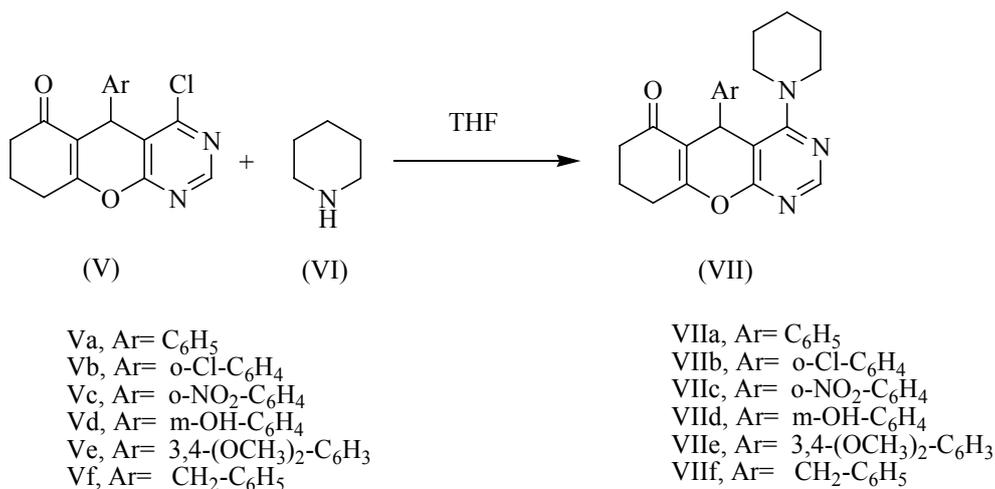
Esquema 31. Reacción tipo Dominó.

La construcción del anillo de pirimidinas sobre los piranoenaminonitrilos (IV) se hizo a través de una reacción tipo Vilsmeier-Haack con N-metilformanilida y POCl₃ en 1,2 dicloroetano, seguido de tratamiento con HCl (g), obteniéndose las correspondientes cloro pirano[2,3-d]pirimidinas sustituidas (V).



Esquema 32. Reacción tipo Vilsmeier-Haack.

Finalmente, se llevó a cabo una reacción de sustitución nucleofílica aromática entre las cloro pirano[2,3-d]pirimidinas sustituidas (V) y la piperidina (VI), empleando como disolvente THF, para obtener como producto final las piperidino pirano[2,3-d]pirimidinas sustituidas (VII).

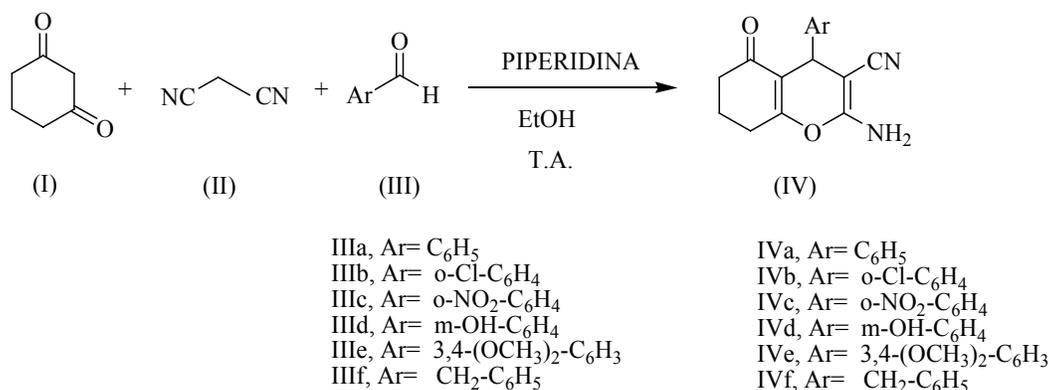


Esquema 33. Reacción de sustitución nucleofílica aromática.

4 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

4.1. PIRANO β -ENAMINONITRILOS CÍCLICOS (IV).

Las reacciones tipo Dominó son una herramienta de gran utilidad, puesto que permiten la formación de nuevos enlaces C-C y son suficientemente rápidas y los productos de reacción son estables. Como se mencionó en la sección de objetivos, el presente trabajo de investigación se inició con la síntesis de las materias primas para la obtención de las pirano[2,3-d]pirimidinas, mediante una reacción Dominó, bien para la síntesis de los compuestos (IV a, b, c, d, e y f), se emplearon la 1,3-ciclohexanodiona y el aldehído correspondiente en cantidades equimolares. La reacción se realizó en etanol, empleando como catalizador piperidina (esquema 31).



Esquema 31. Obtención de los pirano β -enaminonitrilos cíclicos.

El progreso de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y al término de la misma se observó la formación de un precipitado, el cual se filtró y se recristalizó de etanol. Los compuestos se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas tradicionales en química orgánica (IR, RMN ¹H, ¹³C y E M) donde se observaron las señales esperadas para cada uno de los compuestos obtenidos.

En los espectros de IR, todos los productos presentaron las bandas de elongación N-H asimétrica y simétrica características de una amina primaria entre 3500-3300 y 3316-3143 cm^{-1} aproximadamente, así como la señal del nitrilo, la cual aparece cerca de los 2190 cm^{-1} .

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

También muestran una banda importante alrededor de los 1209 cm^{-1} , que probablemente se deba al estiramiento asimétrico de los enlaces C-O-C, así como bandas entre 1004-1000 cm^{-1} , las cuales corresponden al estiramiento simétrico de dicho enlace.

En el caso del producto IVb este mostró la banda de flexión característica del enlace C-Cl en 749 cm^{-1} .

En el espectro del enamionitrilo IVc, se aprecia la señal correspondiente a la elongación asimétrica del grupo nitro en 1530 cm^{-1} , además de que presenta bandas de baja intensidad en la región de 897-538 cm^{-1} , entre las cuales se encuentran las señales de flexión C-N y de balance O-C-N.

En el espectro del producto IVd, las señales de estiramiento de N-H del grupo amino se encuentran traslapadas con una banda ancha de intensidad media que va de los 3500-3186 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento del enlace O-H del fenol.

En los espectros de RMN ^1H se observan señales simples, las cuales se encontraban entre 5.90 y 7.00 ppm dependiendo del compuesto en particular correspondientes a los hidrógenos del grupo amino, que intercambian con agua deuterada.

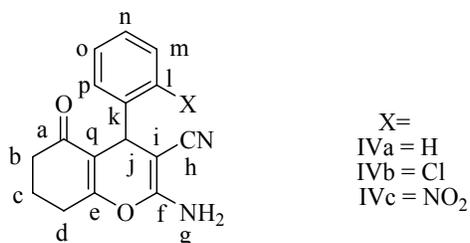


Figura 8.

Los hidrógenos (H_b) que se encuentran en posición α al grupo carbonilo, se encuentran desplazados a un campo entre 2.20-2.60 ppm, debido a la electronegatividad del oxígeno del carbonilo. Los hidrógenos (H_c) en posición β al grupo carbonilo, son los que presentan un desplazamiento químico a campo más alto (1.70-2.00 ppm aproximadamente) debido a su relativa lejanía de los átomos electronegativos.

Los hidrógenos (H_d) en posición γ al grupo carbonilo, son del tipo alílico y muestran un desplazamiento químico cercano a 2.20 ppm, debido a la doble ligadura vecina.

En la mayoría de los espectros de RMN ^1H de estos compuestos las señales de los hidrógenos de los metilenos presentan una multiplicidad indefinida lo que indica que dichos hidrógenos se encuentran acoplados entre sí de hecho es posible encontrar constantes de acoplamiento de entre 4.50 y 6.30 Hz.

Para los compuestos IVa-e el hidrógeno (H_j) que se encuentra en el carbono que tiene al grupo Ar, exhibe una señal simple a campo bajo (entre 4.1-5.1 ppm), debido a que es bencílico y doblemente alílico. Por su parte el compuesto IVf muestra esa señal como un td con un desplazamiento químico de 3.50 ppm. Su desplazamiento a mayor campo se debió a que ha dejado de ser bencílico conservando solo su carácter doblemente alílico.

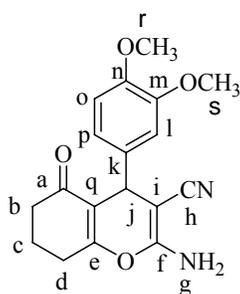
También observamos que el desplazamiento químico de este hidrógeno va de campos bajos a altos dependiendo del sustituyente, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 3. Comportamiento del sustituyente sobre el desplazamiento químico del hidrógeno (H_j).

COMPUESTO	ELECTRODONADOR	NEUTRO	ELECTROATRACTOR	δ ppm
IV a		H		4.28
IV b			Cl	4.70
IV c			NO ₂	5.11
IV d	OH			4.22
IV e	OCH ₃			4.14
IV f	CH ₂ C ₆ H ₅			3.55

Como se puede notar en la tabla anterior, si el sustituyente arilo tiene un grupo electroattractor el desplazamiento químico del hidrógeno se observa a campo bajo respecto al fenilo, mientras que si tiene un electrodonador el desplazamiento químico se observa a campo alto.

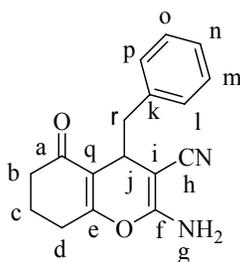
En todos los casos, las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos se presentaron cerca de 7 ppm en forma de señales simples, dobles, triples, cuádruples o multipletes. Los desplazamientos químicos de dichos hidrógenos se diferenciaron de acuerdo a su relativa cercanía con los átomos electronegativos presentes en los sustituyentes de arilo, a los átomos de oxígeno y de nitrógeno pertenecientes al carbonilo y al nitrilo, respectivamente, y en algunos casos por las constantes de acoplamiento con los hidrógenos del anillo y sus sustituyentes.



IVe

Figura 9.

En el espectro de RMN ^1H del enaminonitrilo IVe se observan en 3.70-3.71 ppm, las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos metoxilo.



IVf

Figura 10.

En el caso del espectro RMN ^1H IVf, además de las señales anteriormente mencionadas, se observan las correspondientes a los hidrógenos diasterotópicos del metileno bencílico (H_r). Dichas señales se observan como dos dobles de dobles, cuyos máximos se encuentran en 2.67 y 2.72 ppm, respectivamente. Los hidrógenos se distinguen entre sí porque uno de ellos (el que se encuentra desplazado a campo más bajo) adicional se encuentra espacialmente más cerca del carbonilo que el otro hidrógeno. El desdoblamiento se debe a que los hidrógenos se encuentran acoplados al hidrógeno del carbono vecino (H_j), con una constante de acoplamiento entre 3.3 y 3.6 Hz. La señal para (H_j) se observa como una señal triple de doblete en 3.57 ppm, el cual es un campo relativamente alto debido a su lejanía con respecto al anillo aromático.

La interpretación de los espectros de RMN ^{13}C se menciona a continuación:

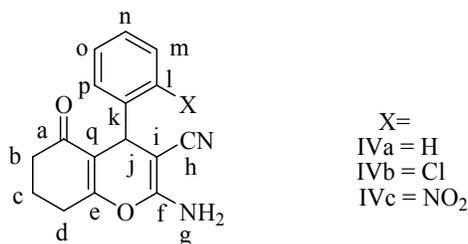


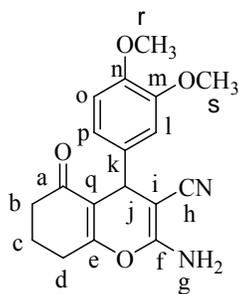
Figura 8.

En los espectros puede observarse que las señales de los carbonos con hibridación sp^3 (C_c , C_d , C_j y C_b) se encuentran desplazados a campo alto, aunque entre ellos, las señales de los carbonos C_d y C_b (ceranos a átomos electronegativos) aparecen en campos más bajos (26 a 37 ppm, respectivamente), que la señal del carbono C_c (se observa alrededor de 19 ppm), que se encuentra más protegido porque está relativamente alejado de átomos electronegativos y dobles enlaces. Con respecto a la señal del carbono C_j , ésta también aparece desplazada a campo bajo (alrededor de 33 ppm) debido a su cercanía con el anillo aromático y a su carácter doblemente alílico.

Por su parte las señales de los carbonos con hibridación sp^2 se presentan en campos bajos, debido a la desprotección generada por el doble enlace. Esto se presenta en las señales de los carbonos cuaternarios C_i y C_q (que se observan alrededor de 56- 61 ppm y 112-115 ppm, respectivamente) y las señales de los carbonos aromáticos (se aprecian entre 111 y 158 ppm). Los carbonos C_e y C_f , además de tener hibridación sp^2 son vecinos a átomos electronegativos, lo que ocasiona que se encuentren más desprotegidos y presentan señales a campos aun más bajos entre 158 y 165 ppm.

Como era de esperar, la señal del carbono C_a es la que se encuentra desplazada hacia campo más bajo 195 y 196 ppm, porque este carbono se encuentra doblemente enlazado a un átomo electronegativo, lo que ocasiona que esté más desprotegido.

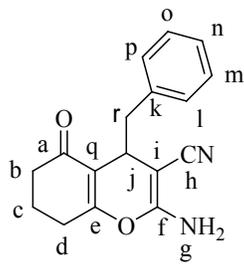
De igual manera, la señal del carbono sp del nitrilo también se encuentra desplazada a un campo relativamente bajo (alrededor de 119 ppm), debido a la desprotección ocasionada por el triple enlace que forma con el nitrógeno.



IVe

Figura 9.

En el espectro de RMN ^{13}C de IVe, además de las señales indicadas anteriormente, se puede ver la señal en 55.47 ppm que corresponde a los carbonos de los grupos metoxilo que están como sustituyentes en el anillo.



IVf

Figura 10.

A su vez, en el espectro del enamionitrilo IVf, es posible apreciar la señal del metileno del grupo bencilo C_r en 39.97 ppm.

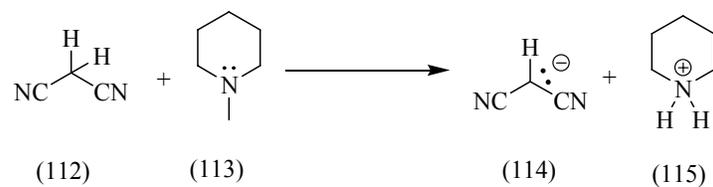
Con respecto a Espectrometría de Masas, se observa que la relación m/z del ion molecular corresponde de manera exacta con el peso calculado para las estructuras de los productos obtenidos.

El pico base para el producto Ivb es de 189 (m/z), que se propone a la pérdida del fragmento C_6H_4-Cl .

El pico base para el compuesto Ive es de 295 (m/z), se piensa en la pérdida de un grupo metoxilo.

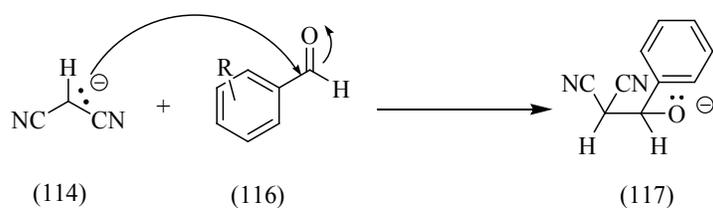
El posible mecanismo de reacción para la obtención de los piranoenamionitrilos (IV) se indica a continuación.

El primer paso sería la generación del anión del malononitrilo, lo cual se logra con una base débil como lo es la piperidina.



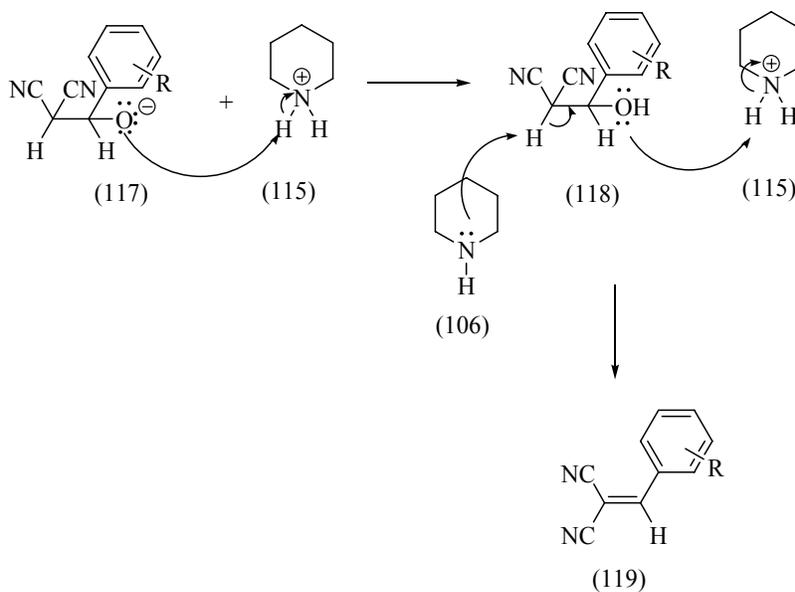
Esquema. 34. Generación del anión del malononitrilo.

Una vez generado el anión (114) este atacará al carbonilo del aldehído para generar el alcóxido intermediario (117).



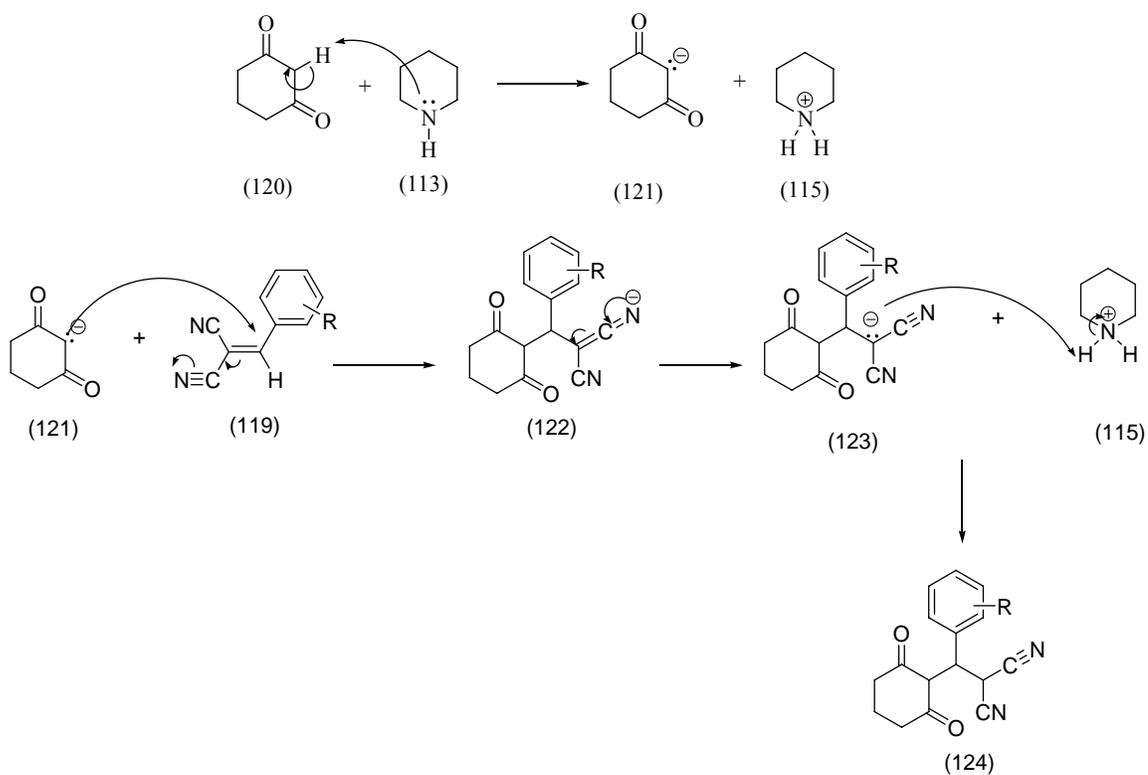
Esquema 35. Formación del alcóxido.

El intermediario (117) extrae un protón del catión piperidinio para generar al intermediario (118) que por una deshidratación produce el arilidenmalononitrilo (119).



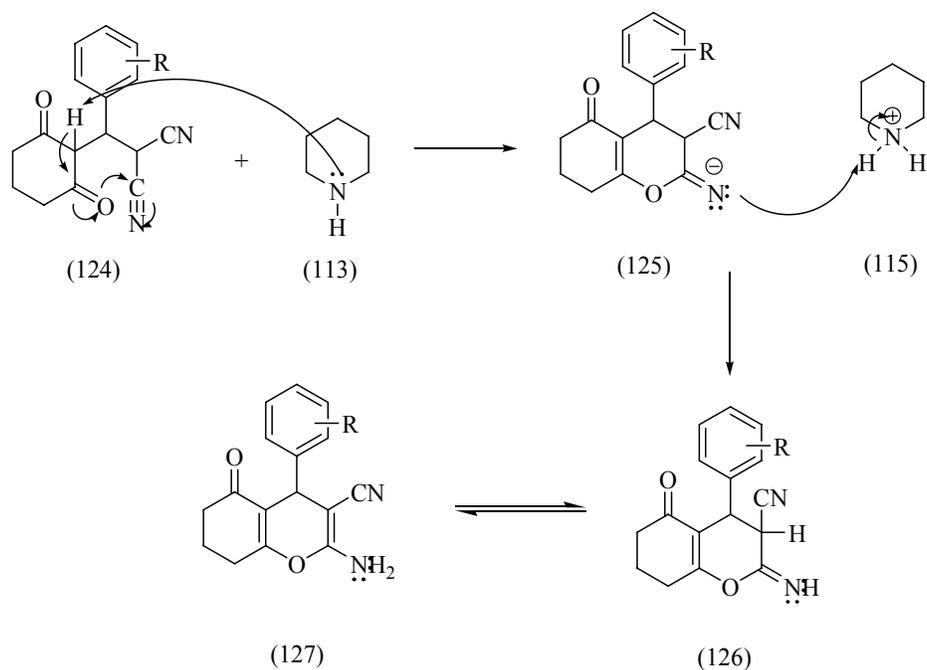
Esquema 36. Obtención del arilidenmalononitrilo.

Por otro lado, la piperidina extrae un protón a la 1,3-ciclohexanodiona para generar el anión (121) que se adiciona en forma conjugada al arilidenmalononitrilo (119) para formar el anión (123), para posteriormente poder generar el intermediario (124).



Esquema 37.

Finalmente el intermediario (124) reacciona con la piperidina para llevar a cabo la ciclización y formar el pirano (127).



Esquema 38. Obtención del pirano β -enaminonitrilo.

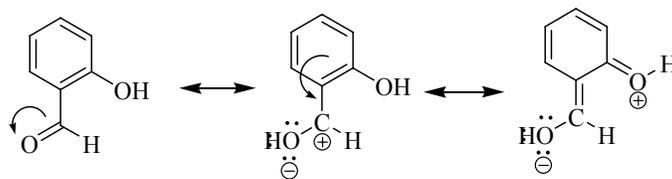
Los aldehídos utilizados en la síntesis de los pirano enaminonitrilos IV se eligieron con la finalidad de estudiar la influencia que cada sustituyente tendría sobre la formación del producto, con base en el mecanismo de reacción propuesto. Por ello los aldehídos se eligidos poseen diferentes grupos electrodonadores o electroattractores (fuertes, débiles, moderados) aunque por supuesto estabamos limitados a la disponibilidad en el laboratorio. De este modo, podemos clasificar a los sustituyentes Ar según la naturaleza de los grupos que contienen (tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de los sustituyentes Ar de acuerdo a la naturaleza electrodonadora o electroattractora.

R	ELECTRODONADORES			ELECTROATRACTORES		NEUTRO
	Fuerte	Moderado	Débil	Fuerte	Débil	
a						H
b					Cl	
c				NO ₂		
d	OH					
e		O-CH ₃				
f			CH ₂ -C ₆ H ₅			

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

En primera instancia, los grupos electrodonadores que se encuentran en posición *orto* o *para* con respecto al grupo aldehído, estabilizan por resonancia la carga positiva sobre el carbono del carbonilo como se muestra en el esquema 32, haciéndolo menos reactivo y menos susceptible al ataque nucleofílico por parte del carbanión del malononitrilo.



Esquema 39. Efectos resonantes en el o-hidroxibenzaldehído.

Por otro lado, los grupos electroattractores en posición *meta* en el anillo aromático disminuirán, por efecto inductivo, la densidad de carga en el carbono del carbonilo, incrementando la electrofilia según muestra el esquema 33.

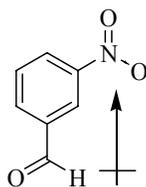


Figura 11. Efecto inductivo.

Una vez que se forma el arilidenmalononitrilo intermediario, éste actúa como aceptor de Michael frente al carbanión que forma la ciclohexanodiona. Por lo que, un grupo electrodonador en el anillo bencénico hará que la reactividad del arilidenmalononitrilo disminuya frente al ataque nucleofílico del anión de la ciclohexanodiona en la adición 1,4 de Micheal.

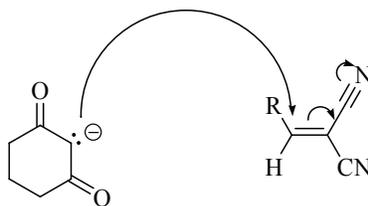


Figura 12.

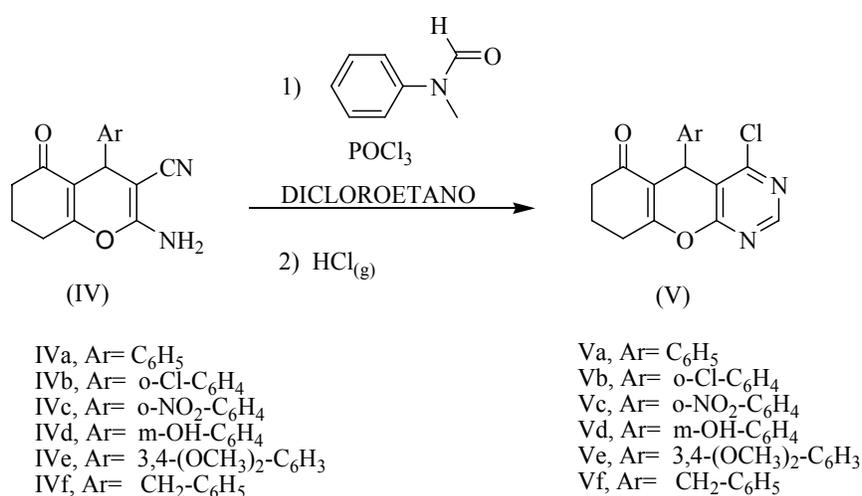
Analizando los resultados obtenidos, se puede observar que en general el rendimiento de los enamionitrilos disminuye conforme se incrementa el carácter electrodonador de los grupos contenidos en el sustituyente Ar, tabla 5.

Tabla 5. Relación entre la naturaleza del sustituyente Ar y el rendimiento de la reacción para la obtención de enamionitrilos.

COMPUESTO	GRUPO	RENDIMIENTO %	NATURALEZA DE Ar
IVc	NO ₂	96	Electroatractor fuerte
IVa	H	90	Neutro
IVb	Cl	89	Electroatractor débil
IVf	CH ₂ -C ₆ H ₅	87	Electrodonador débil
IVe	O-CH ₃	47	Electrodonador moderado
IVd	OH	35	Electrodonador fuerte

4.2 4-CLOROPIRANO[2,3-d]PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS

En el capítulo de antecedentes se mencionó que existen diferentes metodologías para la síntesis de pirano[2,3-d]pirimidinas, una de las cuales es a partir de los pirano enamionitrilos. Por lo tanto para la síntesis de las pirimidinas que nos interesaban se decidió utilizar el método que procede a través de las 4-cloropirano-[2,3-d]pirimidinas ya que esta metodología ofrecía mayores rendimientos y generaba menos subproductos. El método de síntesis se presenta en el esquema siguiente.



Esquema 32. Síntesis de 4-cloropirano-[2,3-d]pirimidinas por una reacción tipo Vilsmeier-Haack.

Desde el punto de vista experimental se colocaron el dicloroetano y la N-metilformanilida, y el POCl_3 . Posteriormente se adicionó el enamionitrilo (IV) y entonces se burbujeó $\text{HCl}_{(g)}$. Una vez concluida la reacción se aisló el producto crudo y se purificó por cromatografía en columna.

Los compuestos se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas convencionales en química orgánica (IR, RMN ^1H , ^{13}C y E M) donde se observaron las señales esperadas para cada uno de los compuestos obtenidos.

En los espectros de IR, todos los productos presentan en alrededor de 2954 cm^{-1} una banda de elongación H-C-H asimétrica, y en aproximadamente 1655 cm^{-1} se observa una banda que corresponde al grupo C=O, traslapada con la banda correspondiente a la doble ligadura.

Además, muestran una banda de intensidad importante alrededor de los 1590 cm^{-1} , que probablemente se deba al estrechamiento asimétrico de los enlaces C-N-C y otras bandas alrededor de 1232 y 1000 cm^{-1} , las cuales corresponden a los estiramientos asimétrico y simétrico del enlace C-O-C del pirano respectivamente.

En el espectro del producto Vc, se aprecia la elongación asimétrica del grupo nitro en 1530 cm^{-1} .

En el espectro de la 4-cloropirano[2,3-d]pirimidina Vd, se aprecia una banda ancha de intensidad media en 3247 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento del enlace O-H del fenol.

En el compuesto Ve, se presentan las bandas en 1463 y 1382 cm^{-1} , correspondientes a las flexiones del grupo CH_3 .

En los espectros de RMN ^1H , a campo mas bajo se encuentra entre 8.60 y 8.70 ppm el hidrógeno del metino H_g , cuyo desplazamiento químico se debé a que en las posiciones β a él hay dos átomos de nitrógeno.

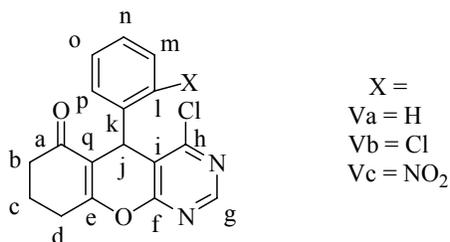


Figura 13

Los hidrógenos (H_b) que están en posición α con respecto al carbonilo, se encuentran desplazados a un campo entre 2.60-2.70 ppm, debido a la electronegatividad del oxígeno del carbonilo. Los hidrógenos que se encuentran en posición β con respecto al carbonilo (H_c), son los que presentan un desplazamiento químico a campo mas alto (1.80-2.00 ppm aproximadamente) debido a su relativa lejanía de los átomos electronegativos.

Los hidrógenos (H_d) que se encuentran en posición γ con respecto al carbonilo, muestran un desplazamiento químico cercano a 2.30 ppm, debido a la cercanía del oxígeno del anillo de pirano de la molécula y a que son alílicos.

Puede observarse que en la mayoría de los espectros las señales de los hidrógenos de los metilenos presentan una multiplicidad indefinida, que indica que los hidrógenos de los diferentes metilenos se encuentran acoplados entre sí, pudiendo encontrarse constantes de acoplamiento entre 3.70 y 6.90 Hz.

El hidrógeno (H_j) que se encuentra inmediato al grupo Ar, exhibe una señal simple a campo bajo (entre 4.90-5.90 ppm), debido a la cercanía del anillo aromático (excepto el caso del producto Vf que está en 4.30 ppm y es una señal triple), así como también a la cercanía de los sistemas π correspondientes a los enlaces dobles del anillo de dihidropirano.

También observamos que el desplazamiento químico de este hidrógeno varía dependiendo del sustituyente, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 6. Comportamiento del sustituyente sobre el desplazamiento químico del hidrógeno (H_j).

COMPUESTO	ELECTRODONADOR	NEUTRO	ELECTROATRACTOR	δ ppm
V a		H		5.02
V b			Cl	5.30
V c			NO ₂	5.98
V d	OH			4.95
V e	O-CH ₃			4.97
V f	CH ₂ -C ₆ H ₅			4.31

Como se puede observar en la tabla anterior si el sustituyente tiene un grupo electroatractor el desplazamiento químico del hidrógeno se observa a campo bajo, mientras que si tiene un electrodonador el desplazamiento químico se observa a campo alto.

En todos los casos, las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos se presentaron cerca de 7 ppm en forma de señales simples, dobles, triples o cuádruples. Algunos se muestran como múltiple. Los desplazamientos de dichos hidrógenos se diferenciaron de acuerdo a su relativa cercanía con los átomos electronegativos presentes en los sustituyentes, así como también a su relativa cercanía espacial con los átomos de oxígeno y de nitrógeno, correspondientes al carbonilo y al nitrilo, respectivamente, y en algunos casos por las constantes de acoplamiento correspondientes.

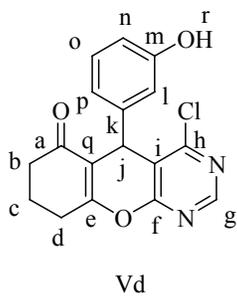


Figura 14.

Para el compuesto Vd, se observa el hidrógeno del grupo hidroxilo en 9.38 ppm, señal que intercambia al adicionar agua deuterada.

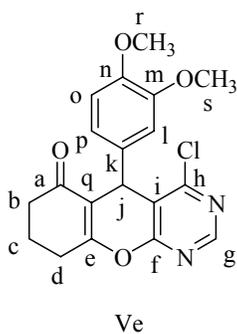
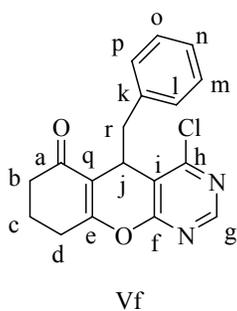


Figura 15.

En el espectro del compuesto Ve se observan en 3.67-3.69 ppm, las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos metoxilo.



Esquema 16.

En el espectro de RMN ^1H del compuesto Vf, además de las señales anteriormente mencionadas, se observan las correspondientes a los hidrógenos diastereotópicos del metileno (H_r) bencílico. La multiplicidad de dichas señales es la de señales dobles de dobles, en 2.80 y 3.02 ppm, y los hidrógenos se distinguen entre sí porque el que se encuentra desplazado a campo mas bajo está espacialmente más cerca del carbonilo que el otro hidrógeno. El desdoblamiento se debe a que los hidrógenos diastereotópicos se encuentran acoplados también al hidrógeno del carbono vecino (H_j), con constantes de acoplamiento de 3.90 y 4.50 Hz. El hidrógeno (H_j) se observa como una señal triple en 4.30 ppm, el cual es un campo relativamente alto debido a que ahora esta unido a un metileno.

Con respecto los espectros de RMN ^{13}C de las 4-cloropirano[2,3-d]pirimidinas sintetizadas, se observan las siguientes señales.

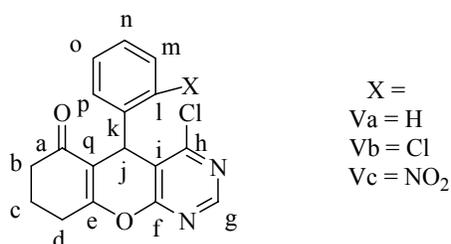


Figura 13

Todos los carbonos con hibridación sp^3 (C_c , C_d , C_j y C_b) se encuentran desplazados a un campo alto, aunque entre ellos, las señales de los carbonos C_d y C_b (cercanos a átomos electronegativos) aparecen en campos más bajos (26 a 36 ppm respectivamente). La señal del carbono C_c es la que se encuentra a campo más alto (se observa en alrededor de 19 ppm), debido a que se encuentra en un ambiente más protegido, puesto que está relativamente alejado de átomos electronegativos y dobles enlaces. Con respecto a la señal del carbono C_j , ésta también aparece desplazada a un campo bajo (alrededor de 35 ppm) debido a que es alílico y doblemente bencílico. Cabe mencionar que cuando el anillo bencílico tiene un grupo electroattractor fuerte, como lo es el nitro, este carbono se desplaza a 31.38 ppm, mientras que si presenta el bencilo como sustituyente este carbono se desplaza a 30.83 ppm.

Por otro lado, las señales de los carbonos con hibridación sp^2 se presentan en campos bajos, debido a la desprotección generada por los sistemas aromáticos o a los dobles enlaces. Esto se presenta en las señales de los carbonos C_q y C_i que se observan en alrededor de 111- 115 ppm y 115-116 ppm respectivamente y las señales de los carbonos aromáticos se aprecian entre 112 y 157 ppm. Los carbonos C_e y C_f , además de tener hibridación sp^2 , están vecinos a átomos electronegativos, lo que ocasiona que se encuentren más desprotegidos y presentan señales a campos aun más bajos entre 160 y 166 ppm.

La señal del carbono C_g en el anillo de la pirimidina, se observa a campo muy bajo, porque se encuentra entre dos átomos de nitrógeno, (156 – 157 ppm).

Como es de esperarse, la señal del carbono C_a es la que se encuentra desplazada hacia campo más bajo entre 195 y 196 ppm, por que este carbono se encuentra doblemente enlazado al oxígeno, lo que ocasiona que esté más desprotegido.

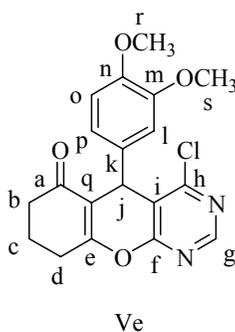
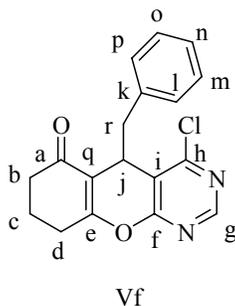


Figura 15.

En el espectro de RMN ^{13}C de Ve, además de las señales indicadas anteriormente, se puede ver las señales en 55.39 y 55.50 ppm que corresponden a los carbonos de los grupos metoxilo que están como sustituyentes en el anillo.



Esquema 16.

En el espectro de la piranopirimidina Vf, es posible apreciar la señal del metileno del grupo bencilo C_r en 38.07 ppm.

En Espectrometría de Masas, en todos los casos el ion molecular de las 4-cloropirano[2,3-d]pirimidinas (V) coincide con el peso molecular esperado para cada compuesto.

El pico base para el compuesto Vb está en 311 (m/z), lo cual indica la pérdida de un átomo de cloro.

El pico base de los productos Vd y Vf, corresponde a la pérdida de los fragmentos hidroxifenil y bencilo, respectivamente.

Analizando los resultados obtenidos, se puede observar que en general el rendimiento de las 4-cloropirano[2,3-d]pirimidinas disminuye conforme se incrementa el carácter electrodonador de los sustituyentes (tabla 7).

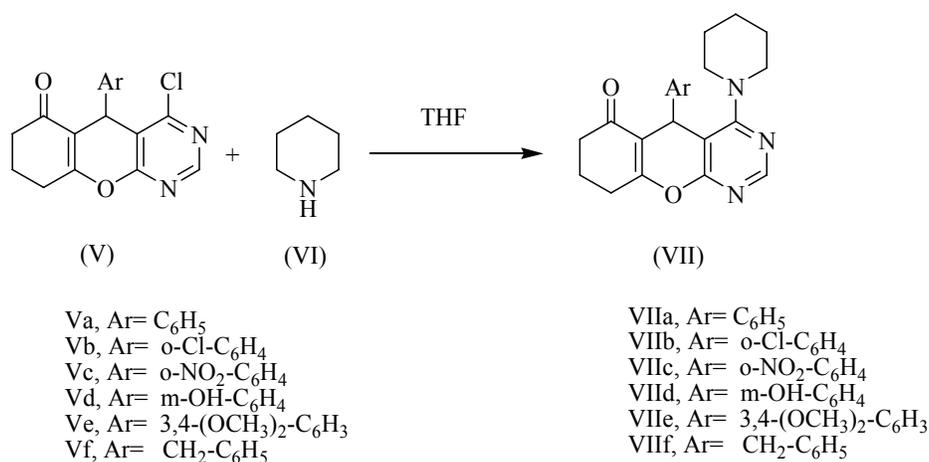
Tabla 7. Relación entre la naturaleza del sustituyente Ar y el rendimiento de la reacción para la obtención de las 4-cloropirano[2,3-d]pirimidinas.

COMPUESTO	GRUPO	RENDIMIENTO %	NATURALEZA DE Ar
Vb	Cl	74	Electroatractor débil
Vc	NO ₂	64	Electroatractor fuerte
Vf	CH ₂ -C ₆ H ₅	56	Electrodonador débil
Va	H	50	Neutro
Ve	O-CH ₃	42	Electrodonador moderado
Vd	OH	22	Electrodonador fuerte

En este caso los valores de rendimientos no sigue realmente una tendencia o correlación como en el caso de formación de enamionitrilos, y esto podría ser porque los mecanismos de reacción son diferentes y los sustituyentes aromáticos y el grupo bencilo no están unidos directamente al sistema conjugado del β-enaminonitrilo participante en la reacción de Vielsmeier-Haack. Sin embargo, lo que sí se puede decir es que de manera general cuando se tienen los sustituyentes electrodonadores la reacción no tiene muy buenos rendimientos. Por ejemplo, cuando Ar= *m*-C₆H₄-OH que es un electrodonador fuerte el rendimiento es del 22 % siendo el más bajo de toda la serie. Por otra parte cuando tenemos un electrodonador débil (Ar= *o*-C₆H₄-Cl) el rendimiento es del 74 %.

4.3. 4-[PIPERIDIN-1-IL]-5-ARILPIRANO[2,3-d]PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS.

A partir de las 4-cloropirano[2,3-d]pirimidinas totalmente caracterizadas, se sintetizaron las 4-[piperidin-1-il]-5-arilpirano[2,3-d]pirimidinas a través de una reacción de sustitución nucleofílica aromática, como lo muestra el esquema siguiente:



Esquema 33. Reacción de sustitución nucleofílica.

Para la síntesis de las 4-[piperidin-1-il]-5-arilpirano[2,3-d]pirimidinas, se disolvieron la materia prima (V) en THF, y posteriormente se adicionaron 4 eqv. de piperidina. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo por 1 hora y después de evaporar el disolvente el producto crudo se purificó por cromatografía en placa preparativa.

Los compuestos se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas tradicionales en química orgánica (IR, RMN ¹H, ¹³C y E M) donde se observaron las señales esperadas para cada uno de los compuestos obtenidos.

En los espectros de IR, todos los productos presentan dos bandas de elongación H-C-H asimétrica y simétrica, alrededor de 2935 y 2852 cm^{-1} respectivamente. En 1655 cm^{-1} se observa la banda que corresponde a la elongación de C=O, traslapada con la correspondiente a la doble ligadura.

Todos los compuestos muestran una banda de intensidad importante alrededor de 1576 cm^{-1} , que probablemente se deba al estrechamiento asimétrico de los enlaces C-N-C, otras en aproximadamente 1364 cm^{-1} , la cual corresponde al estiramiento de la amina terciaria y en 1231 cm^{-1} , las cuales corresponden al estiramiento asimétrico del enlace C-O-C del pirano.

El producto VIIb mostró la banda de estrechamiento característica del enlace C-Cl en 748 cm^{-1} .

En el espectro del producto VIIc, se aprecian la elongación asimétrica del grupo nitro en 1532 cm^{-1} .

En el espectro del compuesto VIId, se aprecia una banda ancha de intensidad media en 3252 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento del enlace O-H del fenol.

En los espectros de RMN ^1H , el singulete que se encuentran entre 8.30 y 8.40 ppm aproximadamente corresponde al hidrógeno del metino H_g . Esto es debido a que en posición β a este átomo de hidrógeno, se encuentran dos átomos electronegativos, como son los nitrógenos.

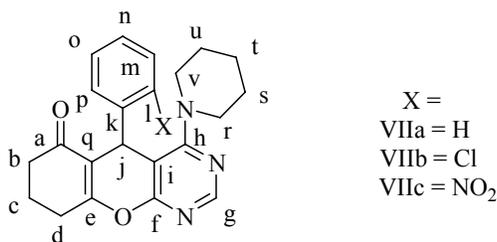


Figura 17

Los hidrógenos (H_b) que se encuentran en posición α con respecto al carbonilo, se encuentran desplazados a un campo entre 2.50-2.80 ppm, debido a la electronegatividad del oxígeno del carbonilo. Los hidrógenos (H_c) que se encuentran en posición β con respecto al carbonilo, son los que presentan un desplazamiento químico a campo mas alto (1.80-2.10 ppm aproximadamente) debido a su relativa lejanía de los átomos electronegativos.

Los hidrógenos (H_d) que se encuentran en posición γ con respecto al carbonilo, muestran un desplazamiento químico entre 2.30 y 2.40 ppm, debido a la cercanía del oxígeno del pirano y además son alílicos.

Puede observarse que en la mayoría de los espectros las señales de los hidrógenos de los metilenos presentan una multiplicidad indefinida que indica que los hidrógenos de los diferentes metilenos se encuentran acoplados entre sí, y de hecho es posible encontrar constantes de acoplamiento de 4.50 y 6.30 Hz.

El hidrógeno (H_j) que se encuentra inmediato al grupo Ar, exhibe una señal simple a campo bajo entre 5.10-6.00 ppm, debido a la cercanía del anillo aromático (excepto el caso del producto VIIf que está en 4.30 ppm y es una señal cuadruple), así como también a la cercanía de los sistemas π correspondientes a los enlaces dobles del anillo de dihidropirano y de la pirimidina.

También se observa que el desplazamiento químico de este hidrógeno va de campos bajos a altos dependiendo del sustituyente, como se muestra en la siguiente tabla.

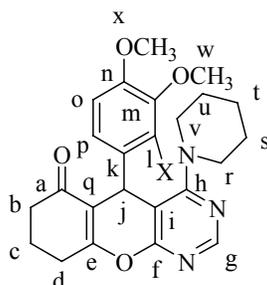
Tabla 8. Comportamiento del sustituyente sobre el desplazamiento químico del hidrógeno (H_j).

COMPUESTO	ELECTRODONADOR	NEUTRO	ELECTROATRACTOR	δ ppm
VII a		H		5.18
VII b			Cl	5.46
VII c			NO ₂	6.00
VII d	OH			5.16
VII e	O-CH ₃			5.16
VII f	CH ₂ -C ₆ H ₅			4.37

Como se puede observar en la tabla anterior si el sustituyente tiene un grupo electroatractor el desplazamiento químico del hidrógeno se observa a campo bajo, mientras que si tiene un electrodonador el desplazamiento químico se observa a campo alto.

En todos los casos, las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos se presentaron cerca de 7 ppm en forma de señales simples, dobles, triples o cuádruples, aunque algunos se muestran como múltiples. Los desplazamientos de dichos hidrógenos se diferenciaron de acuerdo a su relativa cercanía con los átomos electronegativos presentes en los sustituyentes de Ar, así como también a su relativa cercanía espacial con los átomos de oxígeno y de nitrógeno, correspondientes al carbonilo y al nitrilo respectivamente y en algunos casos por las constantes de acoplamiento de los hidrógenos del anillo.

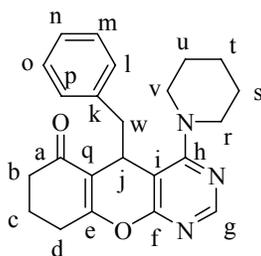
Los hidrógenos del anillo de piperidina se encuentran formando dos grupos de señales. Los hidrógenos $H_{s,t,u}$ tienen un desplazamiento químico a campo alto, aproximadamente entre 1.30-1.70 ppm. En cuanto a los hidrógenos por su posición α a un átomo de nitrógeno, $H_{r,v}$ se encuentran a campos más bajos alrededor de 3.00 a 3.50 ppm.



VIIe

Figura 18

En el espectro de RMN 1H del compuesto VIIe se observan en 3.81-3.82 ppm, las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos metoxilo.



VIIIf

Figura 19.

El espectro del VIII f presenta, además de las señales anteriormente mencionadas, las correspondientes a los hidrógenos del metileno (H_w) bencílico. Dichas señales se observan como dos señales dobles de dobles, se encuentra en 2.89 ppm. El desdoblamiento se debe a que los hidrógenos son diastereotópicos y se encuentran acoplados al hidrógeno del carbono vecino (H_j), con constantes de acoplamiento de 3.60 y 4.30 Hz. Dichos acoplamientos se observan como una señal cuadruple en 4.37 ppm, el cual es un campo relativamente alto debido a su lejanía con respecto al anillo aromático.

Los espectros de RMN ^{13}C muestran las siguientes señales para los compuestos 4-[piperidin-1-il]-5-arilpirano[2,3-d]pirimidinas (VII).

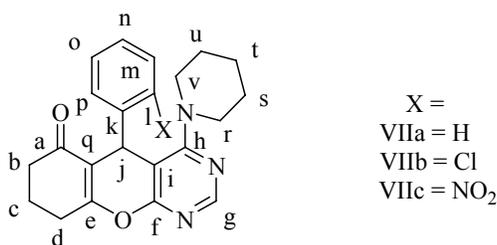


Figura 17

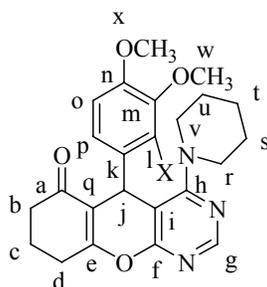
Las señales de los carbonos con hibridación sp^3 (C_c , C_d , C_j y C_b) se encuentran desplazadas a un campo alto, aunque entre ellos, las señales de los carbonos C_d y C_b (cerca de átomos electronegativos) aparecen en campos más bajos (27 a 36 ppm respectivamente), que la señal del carbono C_c (se observa alrededor de 20 ppm), debido a que este último se encuentra más protegido, ya está relativamente alejado de átomos electronegativos y dobles enlaces. Con respecto a la señal del carbono C_j , ésta también aparece desplazada a un campo bajo (alrededor de 33 ppm) debido a que es bencílico y doblemente alílico.

Con respecto a los átomos de carbono del anillo de piperidina, encontramos a campos altos los marcados como C_t y $C_{s,u}$ en aproximadamente 24-25 ppm. Finalmente se encuentra a los átomos de carbono en posición α con respecto al átomo de nitrógeno con un desplazamiento químico de 49 ppm ($C_{r,v}$).

En cambio, las señales de los carbonos con hibridación sp^2 se presentan en campos bajos, debido a la desprotección generada por el doble enlace. Las señales de los carbonos cuaternarios C_q y C_i se observan alrededor de 114- 121 ppm y 101-114 ppm respectivamente y las señales de los carbonos aromáticos se aprecian entre 110 y 157 ppm. Los carbonos C_e y C_f , además de tener hibridación sp^2 son vecinos a átomos electronegativos, lo que ocasiona que se encuentren más desprotegidos y presentan señales a campo aun más bajo entre 163 y 164 ppm.

El carbono C_g del anillo de la pirimidina, se observa a campo bajo, (154 y 155 ppm) debido a que se encuentra entre dos átomos de nitrógeno.

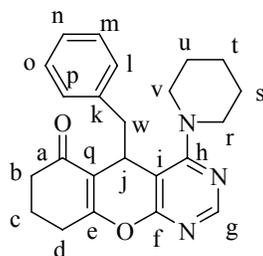
Como es de esperarse, la señal del carbono C_a del carbonilo es la que se encuentra desplazada hacia campo más bajo (195 y 196 ppm), ya que este carbono se encuentra doblemente enlazado a un átomo de oxígeno, lo que ocasiona que esté más desprotegido.



VIIe

Figura 18

En el espectro del VIIe, además de las señales indicadas anteriormente, se pueden ver las señales en 55.67 y 55.77 ppm que corresponden a los carbonos de los grupos metoxilo que están como sustituyentes en el anillo.



VIIIf

Figura 19.

En el espectro de la pirimidina VIIIf, es posible apreciar la señal del metileno del grupo bencilo C_w en 40.04 ppm.

En los espectros de masas lo que se puede observar rápidamente es que las moléculas son muy estables, puesto que el ion molecular en la mayoría de los casos es el pico base. Todos los iones moleculares coinciden con el peso molecular esperado para los productos.

Analizando los resultados obtenidos, podemos observar que en general el rendimiento de las 4-[piperidin-1-il]-5-arylpirano[2,3-d]pirimidinas aumenta cuando se tiene un sustituyente electrodonador dentro de los grupos Ar y cuando tenemos un electroattractor disminuye el rendimiento de estos compuestos (tabla 9).

Tabla 9. Relación entre la naturaleza del sustituyente Ar y el rendimiento de la reacción para la obtención de las 4-[piperidin-1-il]-5-arylpirano[2,3-d]pirimidinas.

COMPUESTO	GRUPO	RENDIMIENTO %	NATURALEZA DE Ar
VII f	CH ₂ -C ₆ H ₅	97	Electrodonador débil
VII e	O-CH ₃	97	Electrodonador moderado
VII d	OH	97	Electrodonador fuerte
VII a	H	92	Neutro
VII c	NO ₂	91	Electroatractor fuerte
VII b	Cl	89	Electroatractor débil

Aunque no sigue una tendencia como en el caso de los enamionitrilos, de manera general podemos decir que cuando se tienen sustituyentes electrodonadores la reacción tiene muy buenos rendimientos, y aunque cuando se tiene electroattractores el rendimiento baja un poco, sigue siendo una buena metodología para la obtención de este tipo de compuestos.

5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

5.1 EQUIPOS

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

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

Los espectros de masas fueron realizados en un espectrómetro JEOL-JMS SX 102 de doble sector de geometría inversa, la técnica de ionización empleada fue el impacto electrónico, y para cada determinación se da el valor (m/z) del ion molecular (M^+), el pico base (100 %) y los iones fragmento. La introducción de la muestra se hizo directamente a 20°C y se llevó hasta 300°C con una velocidad de calentamiento de 16°C por minuto. La cámara de ionización se lleva a una temperatura de 300°C .

Para el caso de muestras no volátiles o térmicamente inestables, se utilizó la técnica de bombardeo con átomos rápidos FAB^+ (Fast Atom Bombardment), empleando el mismo instrumento a temperatura ambiente. En esta técnica el analito se soporta en una matriz (alcohol 3-nitrobencílico) y así, la muestra y se bombardean con un haz de átomos rápidos de Ar y Xe para resorber los iones y fragmentos de ambos, los de la matriz produjeron una señal de fondo. Mediante esta técnica se obtienen iones pseudomoleculares, en este caso $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

La pureza de los productos, así como el seguimiento del avance de las reacciones se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando placas de aluminio de 5 X 2 cm, cubiertas con gel de sílice como adsorbente y como revelador una lámpara de luz ultravioleta.

IVa: IR (cm⁻¹) 3322, 3170 (NH₂); 2919 (CH₂); 2191 (CN); 1682 (C=O); 1652 (C=C); 1368 (NH₂); 1209, 1000 (C-O-C).

RMN ¹H (Acetona-d₆, δ ppm) H_c 1.90-2.00 (m, CH₂, 2H); H_d 2.27-2.32 (m, CH₂, 2H); H_b 2.62-2.67 (m, CH₂, 2H); H_j 4.28 (s, CH, 1H); H_g 6.2 (s, NH₂, 2H); H_{p,l} 7.15-7.18 (m, Ph, 5H, J = 8.4, J = 1.8); H_{o,m} 7.19-7.22 (m, Ph, 5H, J = 8.1, J = 1.8); H_n 7.25-7.28 (m, Ph, 5H, J = 8.4, J = 1.8).

RMN ¹³C (Acetona-d₆, δ ppm) C_c 19.79 (CH₂); C_d 26.45 (CH₂); C_j 35.42 (CH); C_b 36.31 (CH₂); C_i 58.20 (C-CN); C_q 113.77 (C=C); C_h 119.75 (CN); C_n 126.51 (Ph); C_{o,m} 127.10 (Ph); C_{p,l} 128.31 (Ph); C_k 144.77 (Ph *ipso*); C_e 158.46 (C=C); C_f 164.46 (C=C); C_a 195.84 (C=O).

E M F A B⁺ : 267 [M+1]⁺.

IVb: IR (cm⁻¹) 3325, 3176 (NH₂); 2933 (CH₂); 2188 (CN); 1681 (C=O); 1663 (C=C); 1367 (NH₂); 1209, 1000 (C-O-C); 749 (Cl).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm) H_c 1.85-2.00 (m, CH₂, 2H); H_d 2.15-2.34 (m, CH₂, 2H); H_b 2.61 (m, CH₂, H); H_j 4.71 (s, CH, 1H); H_g 7.02 (s, NH₂, 2H); H_{n,o,p} 7.18-7.28 (m, Ph, 3H, J = 7.2, J = 6.9, J = 3, J = 2.1, J = 1.5); H_m 7.34-7.37 (m, Ph, 1H, J = 7.8, J = 1.5).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) C_c 19.81 (CH₂); C_d 26.46 (CH₂); C_j 32.68 (CH); C_b 36.28 (CH₂); C_i 56.87 (C-CN); C_q 112.87 (C=C); C_h 119.23 (CN); C_n 127.49 (Ph); C_o 128.09 (Ph); C_m 129.31 (Ph); C_p 129.80 (Ph); C_l 132.08 (Ph-Cl); C_k 141.73 (Ph *ipso*); C_e 158.52 (C=C); C_f 165.05 (C=C); C_a 195.65 (C=O).

E M E I⁺ : 300 [M⁺]; P. B. 189 [-Ph-Cl]⁺.

IVc: IR (cm⁻¹) 3337, 3146 (NH₂); 2931 (CH₂); 2195 (CN); 1684 (C=O); 1661 (C=C); 1530 (NO₂); 1366 (NH₂); 1209, 1004 (C-O-C).

RMN ¹H (Acetona-d₆, δ ppm) H_c 1.74-1.98 (m, CH₂, 2H); H_d 2.16-2.29 (m, CH₂, 2H); H_b 2.62-2.66 (m, CH₂, 2H); H_j 5.11 (s, CH, 1H); H_g 6.37 (s, NH₂, 2H); H_{n,o} 7.38-7.47 (qd, Ph, 2H, J = 8.1, J = 1.5); H_p 7.59-7.64 (td, Ph, 1H, J = 8.4, J = 1.5); H_m 7.78-7.82 (dd, Ph, 1H, J = 8.1, J = 1.5).

IVc RMN ¹³C (Acetona-d₆, δ ppm) C_c 20.83 (CH₂); C_d 27.40 (CH₂); C_j 31.37 (CH); C_b 36.92 (CH₂); C_i 57.56 (C-CN); C_q 114.79 (C=C); C_h 119.05 (CN); C_m 124.56 (Ph); C_n 128.48 (Ph); C_p 131.51 (Ph); C_o 133.83 (Ph); C_k 140.13 (Ph *ipso*); C_l 150.50 (Ph-NO₂); C_e 159.95 (C=C); C_f 165.16 (C=C); C_a 195.84 (C=O).

E. M. FAB⁺ : 312 [M+1]⁺.

IVd: IR (cm⁻¹) 3500-3186 (OH); 3376, 3186 (NH₂); 2955 (CH₂); 2193 (CN); 1680 (C=O); 1650 (C=C); 1368 (NH₂); 1209, 1001 (C-O-C).

RMN ¹H (Acetona-d₆, δ ppm) H_c 1.92-1.98 (m, CH₂, 2H); H_d 2.28-2.33 (m, CH₂, 2H); H_b 2.61-2.65 (m, CH₂, 2H); H_j 4.22 (s, CH, 1H); H_g 6.20 (s, NH₂, 2H); H_l 6.61-6.62 (dd, Ph, 3H, J = 8.1, J = 0.9); H_n 6.64-6.66 (dd, Ph, 3H, J = 8.1, J = 1.2); H_p 6.69-6.71 (m, Ph, 3H, J = 6, J = 2.4); H_o 7.04-7.09 (m, Ph, 1H).

RMN ¹³C (Acetona-d₆, δ ppm) C_c 20.90 (CH₂); C_d 27.40 (CH₂); C_j 36.45 (CH); C_b 37.30 (CH₂); C_i 61.57 (C-CN); C_n 114.44 (Ph); C_q 115.23 (C=C); C_l 115.49 (Ph); C_h 119.37 (CN); C_p 119.53 (Ph); C_o 130.04 (Ph); C_k 147.09 (Ph *ipso*); C_m 158.23 (Ph-OH); C_e 159.46 (C=C); C_f 164.73 (C=C); C_a 196.13 (C=O).

E M FAB⁺: 283 [M+1]⁺.

IVe: IR (cm⁻¹) 3397, 3316 (NH₂); 2952 (CH₃); 2830 (CH₂); 2193 (CN); 1678 (C=O); 1656 (C=C); 1459 (CH₃); 1369 (NH₂); 1209, 1002 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm) H_c 1.84-1.99 (m, CH₂, 2H); H_d 2.21-2.30 (q, CH₂, 2H); H_b 2.57-2.60 (m, CH₂, 2H); H_{r,s} 3.70-3.71 (d, OCH₃, 6H); H_j 4.14 (s, CH, 1H); H_p 6.62-6.66 (dd, Ph, 1H, J=8.4, J= 2.1); H_l 6.71-6.72 (d, Ph, 1H, J = 8.1); H_o 6.83-6.86 (d, Ph, 1H, J=8.4); H_g 6.97 (s, NH₂, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) C_c 19.86 (CH₂); C_d 26.48 (CH₂); C_j 34.88 (CH); C_b 36.40 (CH₂); C_{r,s} 55.47 (CH₃) C_i 58.38 (C-CN); C_l 111.18 (Ph); C_o 111.87 (Ph); C_q 113.93 (C=C); C_h 118.98 (CN); C_p 119.89 (Ph); C_k 137.37 (Ph *ipso*); C_m 147.55 (Ph-OCH₃); C_n 148.45 (Ph-OCH₃); C_e 158.42 (C=C) C_f 164.73 (C=C); C_a 195.92 (C=O).

E M E I⁺: 326 [M⁺] P. B. 295 [-OCH₃]⁺.

IVf: IR (cm^{-1}) 3337, 3143 (NH_2); 2929 (CH_2); 2195 (CN); 1683 (C=O); 1661 (C=C); 1366 (NH_2); 1209, 1004 (C-O-C).

RMN ^1H (Acetona- d_6 , δ ppm) H_c 1.84-1.99 (m, CH_2 , 2H); H_d 2.14-2.17 (t, CH_2 , 2H); H_b 2.29-2.44 (m, CH_2 , 2H); H_r 2.67-2.72 (dd, CH_2 , 2H); H_j 3.55-3.58 (td, CH, 1H); H_g 5.98 (s, NH_2 , 2H); $\text{H}_{l,p}$ 6.96-6.99 (dd, Ph, 2H, $J = 7.8, J = 1.5$); $\text{H}_{m,n,o}$ 7.17-7.25 (m, Ph, 3H).

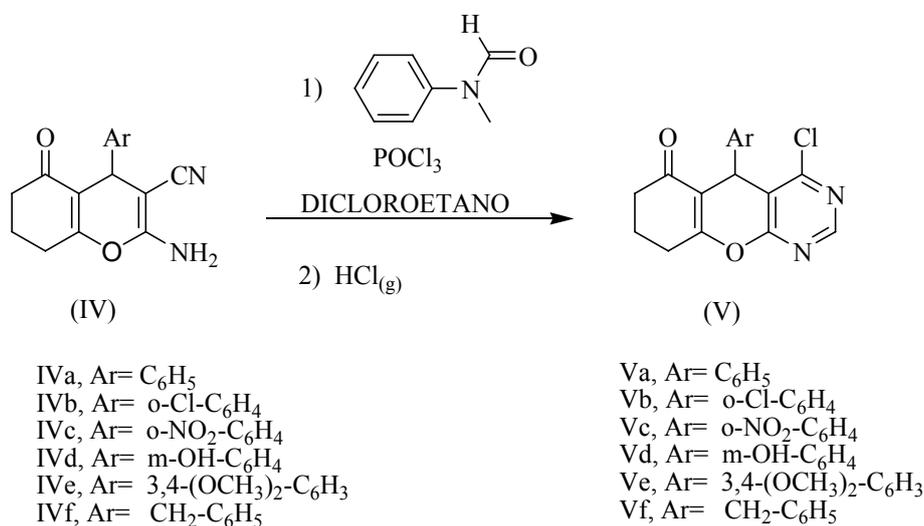
RMN ^{13}C (Acetona- d_6 , δ ppm) C_c 20.92 (CH_2); C_d 27.30 (CH_2); C_j 32.30 (CH); C_b 37.43 (CH_2); C_r 39.97 (CH_2 -Ph); C_i 58.03 (C-CN); C_q 113.74 (C=C); C_h 119.80 (CN); C_n 127.02 (Ph); $\text{C}_{m,o}$ 128.39 (Ph); $\text{C}_{l,p}$ 130.88 (Ph); C_k 138.43 (Ph *ipso*); C_e 160.67 (C=C); C_f 165.74 (C=C); C_a 196.89 (C=O).

EMFAB $^+$: 281 $[\text{M}+1]^+$.

Tabla 10. Rendimiento y algunas propiedades físicas de los pirano β -enaminonitrilos cíclicos.

COMPUESTO	FÓRMULA	PM	COLOR	RENDIMIENTO	PUNTO DE FUSION $^{\circ}\text{C}$
		(g/mol)		%	
IVa	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$	266	BLANCO	90	224-226
IVb	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$	300.5	BLANCO	89	194-196
IVc	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_3$	311	HUESO	96	194-196
IVd	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$	282	OCRE	35	200-204
IVe	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$	326	AMARILLO	47	192-194
IVf	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$	280	BLANCO	87	184-186

5.2.2 SÍNTESIS DE LAS 4-CLOROPIRANO[2,3-d]PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS



Esquema 32. Reacción tipo Vilsmeier-Haack.

Procedimiento gfeneral:

En un matraz bola (100 mL) de 2 bocas se colocaron 5 mL de dicloroetano, 3.12 a 4.32 mmol de N-metilformanilida, 3.12 a 4.32 mmol de POCl_3 . El número de moles usado varía dependiendo del tipo de sustituyente en el anillo aromático. La mezcla se calentó a reflujo durante 35 min., se adicionó 1 g de la materia prima (IV) disuelta en 10-15 mL de dicloroetano y se continuó el calentamiento a reflujo por 60 min. más. Posteriormente se burbujeó $\text{HCl}_{(g)}$ a la mezcla de reacción por 45 min., se dejó llegar la reacción a temperatura ambiente y se mantuvo agitando por 16 horas. Se evaporó el disolvente y se procedió a su purificación por cromatografía en columna.

A continuación se muestran los datos de IR, RMN ¹H, ¹³C y E.M., y en la tabla 11 los rendimientos y las propiedades físicas de los productos.

Va: IR (cm⁻¹) 2957 (CH₂); 1672 (C=O); 1652 (C=C); 1576 (C=N); 1233, 999 (C-O-C); 785 (Cl).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm) H_c 1.84-2.01 (m, CH₂, 2H); H_d 2.26-2.35 (m, CH₂, 2H); H_b 2.71-2.79 (m, CH₂, 2H); H_j 5.02 (s, CH, 1H); H_{p,l} 7.14-7.21 (m, Ph, 5H, J = 3.9, J = 2.1, J = 1.5); H_n 7.22-7.24 (t, Ph, 5H, J = 4.2, J = 2.1); H_{o,m} 7.26-7.29 (m, Ph, 5H, J = 4.2, J = 1.8); H_g 8.73 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) C_c 19.68 (CH₂); C_d 26.56 (CH₂); C_j 35.56 (CH); C_b 36.18 (CH₂); C_q 115.24 (C=C); C_i 116.62 (C=C); C_n 127.10 (Ph); C_{o,m} 128.41 (Ph); C_{p,l} 128.57 (Ph); C_k 141.92 (Ph *ipso*); C_g 156.88 (CH); C_h 160.65 (C-Cl); C_e 162.90 (C=C); C_f 165.10 (C=C); C_a 195.84 (C=O).

E M F A B⁺ : 313 [M+1]⁺.

Vb: IR (cm⁻¹) 2961 (CH₂); 1655 (C=C); 1573 (C=N); 1237, 998 (C-O-C); 774 (Cl); 748 (Cl).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm) H_c 1.80-2.01 (m, CH₂, 2H); H_d 2.31 (m, CH₂, 2H); H_b 2.71-2.77 (m, CH₂, 2H); H_j 5.30 (s, CH, 1H); H_o 7.20-7.23 (dd, Ph, 4H, J = 7.8, J = 5.4, J = 2.4); H_n 7.25-7.29 (dd, Ph, 4H, J = 7.2, J = 5.4); H_p 7.31-7.35 (dd, Ph, 4H, J = 9.3); H_m 7.40-7.43 (dd, Ph, 4H, J = 7.2, J = 1.8); H_g 8.72 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) C_c 19.66 (CH₂); C_d 26.61 (CH₂); C_j 35.05 (CH); C_b 36.28 (CH₂); C_q 113.28 (C=C); C_i 115.45 (C=C); C_o 126.96 (Ph); C_n 128.97 (Ph); C_m 129.91 (Ph); C_p 132.9 (Ph); C_l 133.67 (Ph-Cl); C_k 138.09 (Ph *ipso*); C_g 157.04 (CH); C_h 160.54 (C-Cl); C_e 163.12 (C=C); C_f 165.36 (C=C); C_a 195.39 (C=O).

E M E I⁺: 347 [M⁺] P. B. 311 [-Cl]⁺

Vc: IR (cm⁻¹) 2954 (CH₂); 1659 (C=C); 1575 (C=N); 1533 (NO₂); 1233, 1000 (C-O-C); 782.57 (Cl).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm) H_c 1.83-1.98 (m, CH₂, 2H); H_d 2.18-2.29 (m, CH₂, 2H); H_b 2.68-2.72 (t, CH₂, 2H); H_j 5.98 (s, CH, 1H); H_p 7.24-7.27 (dd, Ph, 4H, J = 7.8, J = 1.2); H_n 7.25-7.29 (dd, Ph, 4H, J = 7.2, J = 5.4); H_n 7.42-7.47 (td, Ph, 4H, J = 8.7, J = 8.1, J = 1.2); H_o 7.55-7.60 (td, Ph, 4H, J = 8.4, J = 7.8, J = 1.2); H_m 7.89-7.92 (dd, Ph, 4H, J = 8.1, J = 1.2); H_g 8.78 (ds, CH, 1H).

Vc RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) C_c 19.53 (CH₂); C_d 26.67 (CH₂); C_j 31.38 (CH); C_b 36.07 (CH₂); C_q 114.246 (C=C); C_i 115.67 (C=C); C_m 124.25 (Ph); C_n 128.43 (Ph); C_p 132.00 (Ph); C_o 133.57 (Ph); C_k 135.99 (Ph *ipso*); C_l 148.91 (Ph-NO₂); C_g 157.36 (CH); C_h 160.97 (C-Cl); C_e 163.22 (C=C); C_f 165.06 (C=C); C_a 195.95 (C=O).

E M E I⁺: 357 [M⁺].

Vd: IR (cm⁻¹).3246 (OH); 2957 (CH₂); 1642 (C=C); 1588 (C=N); 1232, 1001 (C-O-C); 789 (Cl).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm) H_c 1.83-2.01 (m, CH₂, 2H); H_d 2.31-2.36 (t, CH₂, 2H); H_b 2.70-2.78 (m, CH₂, 2H); H_j 4.95 (s, CH, 1H); H_l 6.55-6.56 (m, Ph, 3H, J = 2.7, J = 1.2); H_{n,p} 6.58-6.61 (m, Ph, 3H, J = 7.5, J = 8.7, J = 1.2); H_o 7.01-7.06 (t, Ph, 1H, J = 8.1, J = 8.4); H_g 8.74 (s, CH, 1H); H_r 9.38 (s, OH, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) C_c 19.70 (CH₂); C_d 26.57 (CH₂); C_j 35.29 (CH); C_b 36.21 (CH₂); C_q 114.17 (C=C); C_n 115.44 (Ph); C_i 116.68 (C=C); C_l 119.04 (Ph); C_o 129.43 (Ph); C_k 143.16 (Ph *ipso*); C_g 156.81 (CH); C_m 157.29 (Ph-OH); C_h 160.60 (C-Cl); C_e 162.99 (C=C); C_f 165.05 (C=C); C_a 195.57 (C=O).

E M E I⁺: (m/z): 328 [M⁺] P. B. 235 [-Ph-OH]⁺

Ve: IR (cm⁻¹) 2954 (CH₂); 1658 (C=C); 1575 (C=N); 1463, 1382 (CH₃); 1232, 998 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm) H_c 1.86-2.04 (m, CH₂, 2H); H_d 2.31-2.35 (m, CH₂, 2H); H_b 2.71-2.80 (m, CH₂, 2H); H_{r,s} 3.67-3.69 (d, CH₃, 6H); H_j 4.97 (s, CH, 1H); H_p 6.60-6.63 (dd, Ph, 1H, J = 8.1, J = 2.1); H_{l,o} 6.80-6.83 (m, Ph, 2H, J = 8.4, J = 1.8); H_g 8.73 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) C_c 19.73 (CH₂); C_d 26.53 (CH₂); C_j 34.93 (CH); C_b 36.23 (CH₂); C_r 55.39 (O-CH₃); C_s 55.50 (O-CH₃); C_q 111.75 (C=C); C_l 112.55 (Ph); C_o 115.37 (Ph); C_i 116.74 (C=C); C_p 120.437 (Ph); C_k 143.16 (Ph *ipso*); C_{m,n} 148.27 (Ph-OCH₃); C_h 156.69 (C-Cl); C_e 160.67 (C=C); C_f 164.90 (C=C); C_a 195.69 (C=O).

E M E I⁺: (m/z): 372 [M⁺]⁺.

Vf: IR (cm^{-1}) 2931 (CH_2); 1656 ($\text{C}=\text{C}$); 1544 ($\text{C}=\text{N}$); 1240, 1002 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$); 785 (Cl).

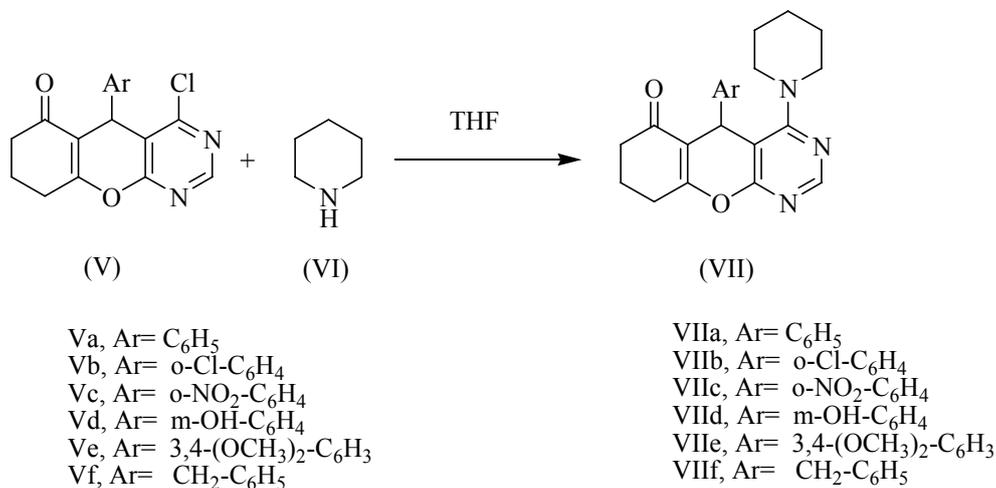
RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) H_c 1.99-2.05 (m, CH_2 , 2H); $\text{H}_{b,d}$ 2.2-2.6 (m, CH_2 , 4H); H_f 2.80-3.02 (dd, CH_2 , 2H); H_j 4.95-4.32 (t, CH, 1H); $\text{H}_{l,p}$ 6.60-6.63 (dd, Ph, 2H, $J = 7.8$, $J = 7.5$, $J = 1.5$); $\text{H}_{o,m}$ 7.10-7.13 (m, Ph, 3H, $J = 8.7$, $J = 1.5$, $J = 3$); H_n 7.13-7.18 (m, Ph, 3H, $J = 7.5$, $J = 2.4$); H_g 8.65 (s, CH, 1H). **RMN ^{13}C** ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) C_c 19.78 (CH_2); C_d 26.34 (CH_2); C_j 30.83 (CH); C_b 36.28 (CH_2); C_r 38.07 (CH_2 -Ph) C_q 112.59 ($\text{C}=\text{C}$); C_i 115.20 ($\text{C}=\text{C}$); C_n 126.73 (Ph); $\text{C}_{l,p}$ 127.78 (Ph,); $\text{C}_{m,o}$ 129.53 (Ph); C_k 135.97 (Ph *ipso*); C_g 156.66 (CH); C_h 159.82 ($\text{C}-\text{Cl}$); C_e 163.73 ($\text{C}=\text{C}$); C_f 166.56 ($\text{C}=\text{C}$); C_a 196.01 ($\text{C}=\text{O}$).

EMEI $^+$: (m/z): 326 [M^+] P. B. 235 [$-\text{CH}_2\text{-Ph}^+$]

Tabla 11. Rendimientos y algunas propiedades físicas de las 4-cloropirano [2,3-d]pirimidinas sustituidas.

COMPUESTO	FÓRMULA	PM	COLOR	RENDIMIENTO	PUNTO DE FUSION ° C
		(g/mol)		%	
Va	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$	312.5	CAFÉ CLARO	50	168-170
Vb	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2$	347	INCOLORO	74	192-194
Vc	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_3\text{Cl}$	357.5	CAFÉ CLARO	64	224-228
Vd	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$	328.5	AMARILLO	22	268-272
Ve	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$	372.5	AMARILLO	42	192-194
Vf	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$	326.5	INCOLORO	56	164-166

5.2.3 SÍNTESIS DE LAS 4-[PIPERIDIN-1-IL]-5-ARILPIRANO [2,3-d]PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS



Esquema 33. Reacción de sustitución nucleofílica.

Procedimiento general:

En un matraz bola de 50 mL se disolvieron 0.1 g de materia prima (V) en 3.2 mL de THF seco y con agitación se adicionaron 4 eqv. de piperidina. Se calentó a reflujo por 60 min. observándose la formación de un precipitado blanco. Se enfrió, se filtró y al filtrado se le eliminaron los compuestos volátiles, a presión reducida obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía en capa fina.

A continuación se muestran los datos de IR, RMN ¹H, ¹³C y E M, y en la tabla 12 los rendimientos y las propiedades físicas de los compuestos.

VIIa: IR (cm⁻¹) 2936, 2852 (CH₂); 1656 (C=C); 1576 (C=N); 1364 (amina terciaria); 1231 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) H_{s,t,u} 1.54-1.68 (m, CH₂, 6H); H_c 1.88-2.11 (m, CH₂, 2H); H_d 2.32-2.50 (m, CH₂, 2H); H_b 2.59-2.79 (m, CH₂, 2H); H_{r,v} 3.24-3.45 (m, CH₂, 4H); H_j 5.18 (s, CH, 1H); H_{p,l} 7.14-7.21 (m, Ph, 5H, J= 6, J = 2.7, J = 2.4); H_n 7.16-7.19 (m, Ph, 5H, J = 6.6, J = 2.1); H_{o,m} 7.20-7.24 (m, Ph, J= 5H, J = 6.9, J = 3.0, J = 2.1); H_g 8.39 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) C_c 20.04 (CH₂); C_t 24.14 (CH₂); C_{s,u} 25.71 (CH₂); C_d 27.31 (CH₂); C_j 34.17 (CH); C_b 36.73 (CH₂); C_{r,v} 49.89 (CH₂); C_i 102.84 (C=C); C_q 116.59 (C=C); C_n 126.79 (Ph.); C_{o,m} 127.49 (Ph); C_{p,l} 128.36 (Ph); C_k 143.27 (Ph *ipso*); C_g 155.41 (CH); C_e 163.75 (C=C); C_h 165.30 (C-N); C_a 195.84 (C=O).

E M E I⁺: (m/z) : 361 [M]⁺.

VIIb: IR (cm⁻¹) 2935, 2854 (CH₂); 1656 (C=C); 1576 (C=N); 1364 (amina terciaria); 1233, 1039 (C-O-C); 747 (Cl).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) H_{s,t,u} 1.48-1.80 (m, CH₂, 6H); H_c 1.89-2.16 (m, CH₂, 2H); H_d 2.32-2.47 (m, CH₂, 2H); H_b 2.69-2.84 (m, CH₂, 2H); H_{r,v} 3.06-3.55 (m, CH₂, 4H); H_j 5.457 (s, CH, 1H); H_p 7.06-7.12 (td, Ph, 2H, J= 6, J = 2.4, J = 1.8, J= 0.9); H_o 7.12-7.17 (td, Ph, 2H, J = 6.3, J = 2.1, J = 1.8, J = 0.9); H_n 7.20-7.23 (dd, Ph, 1H, J = 7.2, J = 2.1, J = 1.5); H_m 7.32-7.35 (dd, Ph, 1H, J = 7.5, J = 1.8); H_g 8.39 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) C_c 20.17 (CH₂); C_t 24.00 (CH₂); C_{s,u} 25.70 (CH₂); C_d 27.36 (CH₂); C_j 33.95 (CH); C_b 36.81 (CH₂); C_{r,v} 50.39 (CH₂); C_i 114.49 (C=C); C_q 121.63 (C=C); C_o 126.34 (Ph.); C_n 128.44 (Ph); C_m 130.44 (Ph); C_p 132.36 (Ph); C_l 132.96 (Ph-Cl); C_k 139.05 (Ph *ipso*); C_g 154.69 (CH); C_f 165.38 (C=C); C_a 195.84 (C=O).

E M E I⁺: (m/z) : 395 [M]⁺.

VIIc: IR (cm⁻¹) 2938, 2855 (CH₂); 1655 (C=C); 1576 (C=N); 1532 (NO₂); 1361 (amina terciaria); 1235 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) H_{s,t,u} 1.36-1.78 (m, CH₂, 6H); H_c 1.90-2.09 (m, CH₂, 2H); H_d 2.41 (m, CH₂, 2H); H_b 2.64-2.89 (m, CH₂, 2H); H_{r,v} 3.06-3.57 (m, CH₂, 4H); H_j 6.01 (s, CH, 1H); H_p 7.12-7.15 (dd, Ph, 1H, J = 8.1, J = 7.5, J = 1.5); H_n 7.38-7.44 (td, Ph, 1H, J = 7.8, J = 7.5, J = 1.5); H_m 7.72-7.75 (d, Ph, 1H, J = 8.1, J = 1.5); H_g 8.40 (s, CH, 1H).

VIIIc RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) C_c 20.05 (CH_2); C_t 24.91 (CH_2); $\text{C}_{s,u}$ 25.51 (CH_2); C_d 27.46 (CH_2); C_j 30.02 (CH); C_b 36.67 (CH_2); $\text{C}_{r,v}$ 50.51 (CH_2); C_i 101.94 ($\text{C}=\text{C}$); C_q 115.33 ($\text{C}=\text{C}$); C_m 124.60 (Ph); C_n 127.77 (Ph); $\text{C}_{p,l}$ 130.55 (Ph); C_o 132.59 (Ph); C_k 136.90 (Ph_{ipso}); C_l 148.99 (Ph-NO_2); C_g 155.46 (CH); C_e 163.31 ($\text{C}=\text{C}$); C_h 165.62 (C-N); C_f 166.51 ($\text{C}=\text{C}$); C_a 195.84 ($\text{C}=\text{O}$).

EME I $^+$: (m/z) : 406 $[\text{M}]^+$ P. B. 290 $[-\text{NO}_2 - \text{C}_5\text{H}_{10}]^+$

VIII d: IR (cm^{-1}) 3252 (OH); 2936, 2853 (CH_2); 1656 ($\text{C}=\text{C}$); 1580 ($\text{C}=\text{N}$); 1364 (amina terciaria); 1231 (C-O-C).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) $\text{H}_{s,t,u}$ 1.57 (s, CH_2 , 6H); H_c 1.99-2.05 (m, CH_2 , 2H); H_d 2.32-2.50 (m, CH_2 , 2H); H_b 2.65 (s, CH_2 , 2H); $\text{H}_{r,v}$ 3.35-3.50 (dd, CH_2 , 4H); H_j 5.16 (s, CH, 1H); $\text{H}_{l,m,n}$ 6.69-6.81 (dd, Ph, 3H, $J = 7.5, J = 6.6$); $\text{H}_{o,p}$ 7.07-7.12 (t, Ph, 1H, $J = 8.1, J = 7.8$); H_g 8.31 (s, CH, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) C_c 19.93 (CH_2); C_t 24.15 (CH_2); $\text{C}_{s,u}$ 25.73 (CH_2); C_d 27.25 (CH_2); C_j 33.87 (CH); C_b 36.70 (CH_2); $\text{C}_{r,v}$ 49.74 (CH_2); C_i 102.50 ($\text{C}=\text{C}$); C_l 114.41 (Ph); C_q 116.79 ($\text{C}=\text{C}$); C_p 118.62 (Ph); C_o 129.40 (Ph); C_k 144.65 (Ph_{ipso}); C_g 155.22 (CH); C_m 157.65 (Ph-OH); C_e 163.86 ($\text{C}=\text{C}$); C_h 165.35 (C-N); C_f 165.50 ($\text{C}=\text{C}$); C_a 196.36 ($\text{C}=\text{O}$).

EME I $^+$: (m/z) : 377 $[\text{M}+1]^+$.

VIII e: IR (cm^{-1}) 2935, 2836 (CH_2); 1656 ($\text{C}=\text{C}$); 1577 ($\text{C}=\text{N}$); 1364 (amina terciaria); 1231, 1026 (C-O-C).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) $\text{H}_{s,t,u}$ 1.61 (s, CH_2 , 6H); H_c 1.90-2.08 (m, CH_2 , 2H); H_d 2.34-2.50 (m, CH_2 , 2H); H_b 2.65-2.78 (s, CH_2 , 2H); $\text{H}_{r,v}$ 3.31-3.46 (m, CH_2 , 4H); $\text{H}_{w,x}$ 3.81-3.82 (d, CH_3 , 6H); H_j 5.16 (s, CH, 1H); H_l 6.58-6.62 (dd, Ph, 1H, $J = 8.4, J = 2.1$); H_m 6.69-6.72 (d, Ph, 1H, $J = 8.4$); H_p 6.83-6.84 (d, Ph, 1H, $J = 2.1$); H_g 8.40 (s, CH, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) C_c 20.07 (CH_2); C_t 24.16 (CH_2); $\text{C}_{s,u}$ 25.83 (CH_2); C_d 27.30 (CH_2); C_j 33.68 (CH); C_b 36.77 (CH_2); $\text{C}_{r,v}$ 49.88 (CH_2); $\text{C}_{w,x}$ 55.67, 55.77 (CH_3); C_i 102.77 ($\text{C}=\text{C}$); C_l 110.99 (Ph); C_o 111.07 (Ph); C_q 116.84 ($\text{C}=\text{C}$); C_p 119.27 (Ph); C_k 136.07 (Ph_{ipso}); C_n 147.76 (Ph-OCH_3); C_m 148.66 (Ph-OCH_3); C_g 155.27 (CH); C_e 163.79 ($\text{C}=\text{C}$); C_h 165.23 (C-N); C_f 165.37 ($\text{C}=\text{C}$); C_a 196.36 ($\text{C}=\text{O}$).

EME I $^+$: (m/z) : 421 $[\text{M}+1]^+$.

VIIIf: IR (cm⁻¹) 3026 (Ph); 2933, 2851 (CH₂); 1655 (C=C); 1578 (C=N); 1369 (amina Terciaria); 1227 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) H_{s,t,u} 1.63 (m, CH₂, 6H); H_c 2.04 (m, CH₂, 2H); H_{d,b} 2.50-2.52 (m, CH₂, 4H); H_w 2.89 (dd, CH₂, 2H); H_{r,v} 3.15-3.50(m, CH₂, 4H); H_j 4.35-4.38 (q, CH, 1H); H_{l,p} 6.60-6.63 (m, Ph, 2H, J= 7.2, J = 2.1, J= 1.2, J= 0.9); H_{m,o} 7.11-7.13 (m, Ph, 3H, J=5.7, J=1.2, J= 0.9); H_n 7.13-7.15 (m, Ph, 3H, J=6.3, J=2.4); H_g 8.31 (s, CH, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) C_c 20.27 (CH₂); C_t 24.01 (CH₂); C_{s,u} 25.54 (CH₂); C_d 26.97 (CH₂); C_j 30.07 (CH); C_b 36.68 (CH₂); C_w 40.04 (CH₂); C_{r,v} 49.66 (CH₂); C_i 101.00 (C=C); C_q 114.36 (C=C); C_n 126.36 (Ph); C_p 127.55 (Ph); C_l 127.76 (Ph); C_o 129.23 (Ph); C_m 129.41 (Ph); C_k 137.21 (Ph *ipso*); C_g 154.88 (CH); C_e 164.00 (C=C); C_h 165.65 (C-N); C_f 166.36 (C=C); C_a 196.53 (C=O).

EMFAB⁺ : 376 [M+1]⁺.

Tabla 12. Rendimientos y algunas propiedades físicas de las 4-[piperidin-1-il]-5-arilpirano[2,3-d]pirimidinas sustituidas.

COMPUESTO	FÓRMULA	PM (g/mol)	COLOR	RENDIMIENTO %	PUNTO DE FUSION ° C
VIIa	C ₂₂ H ₂₃ O ₂ N ₃	361	AMARILLO	92	Aceite
VIIb	C ₂₂ H ₂₂ O ₂ N ₃ Cl	395.5	CAFÉ-ROJIZO	89	Aceite
VIIc	C ₂₂ H ₂₂ O ₄ N ₄	406	ROJO	91	190-192
VIIId	C ₂₂ H ₂₃ O ₃ N ₃	377	CAFÉ-ROJIZO	97	Aceite
VIIe	C ₂₄ H ₂₇ O ₄ N ₃	421	NARANJA	97	Aceite
VIIIf	C ₂₃ H ₂₅ O ₂ N ₃	375	CREMA	97	148-150

6. CONCLUSIONES

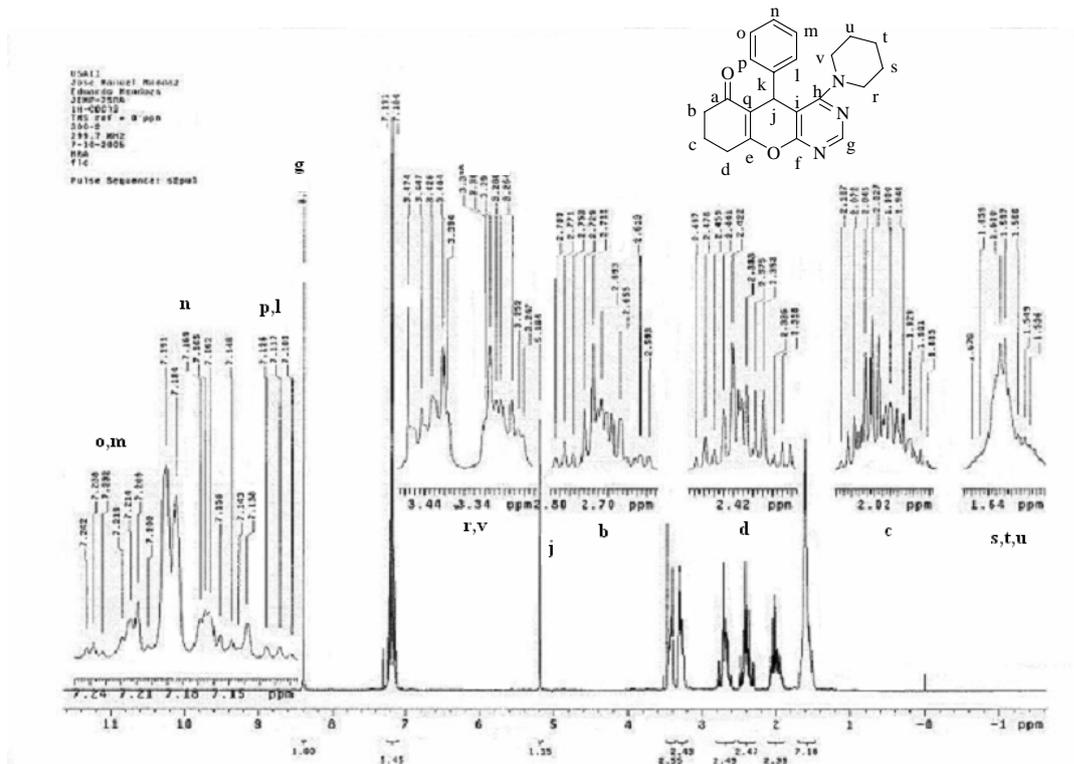
1. Se sintetizaron seis β -enaminonitrilos cíclicos a partir de malononitrilo, 1,3-ciclohexanodiona y diferentes aldehídos, utilizando la piperidina como catalizador, a través de una reacción tipo Dominó. Los productos fueron identificados por IR, E M, RMN ^1H y ^{13}C .
2. Se realizó la síntesis de seis 4-cloropirano[2,3-d]pirimidinas a partir de los enaminonitrilos cíclicos, mediante una reacción de Vilsmeier-Haack.
3. A partir de las 4-cloropirano[2,3-d]pirimidinas y mediante una reacción de sustitución nucleofílica se obtuvieron los compuestos 4-[piperidin-1-il]-5-arilpirano[2,3-d]pirimidinas, los cuales fueron identificados por IR, E M, RMN ^1H y ^{13}C .
4. La naturaleza y fuerza electrodonadora o electroattractora de los grupos sustituyentes en el arilo es determinante en el rendimiento de la reacción, tanto en la obtención de los compuestos intermediarios, como en la formación de los productos finales.
5. En general, los sustituyentes arilo contienen grupos electroattractores favorecen la formación de los enaminonitrilos IV y de las pirano[2,3-d]pirimidinas V, lo que se refleja en el rendimiento. Cuanto mayor es la fuerza electroattractora, el efecto sobre el rendimiento es más notorio.
6. Por el contrario, en los productos finales las piperidinilpirano[2,3-d]pirimidinas VII, los sustituyentes arilo que contienen grupos electrodonadores favorecen la formación de estos, observándose rendimientos altos. Cuando se tienen grupos electroattractores, se observa una disminución moderada del rendimiento.

7. REFERENCIAS

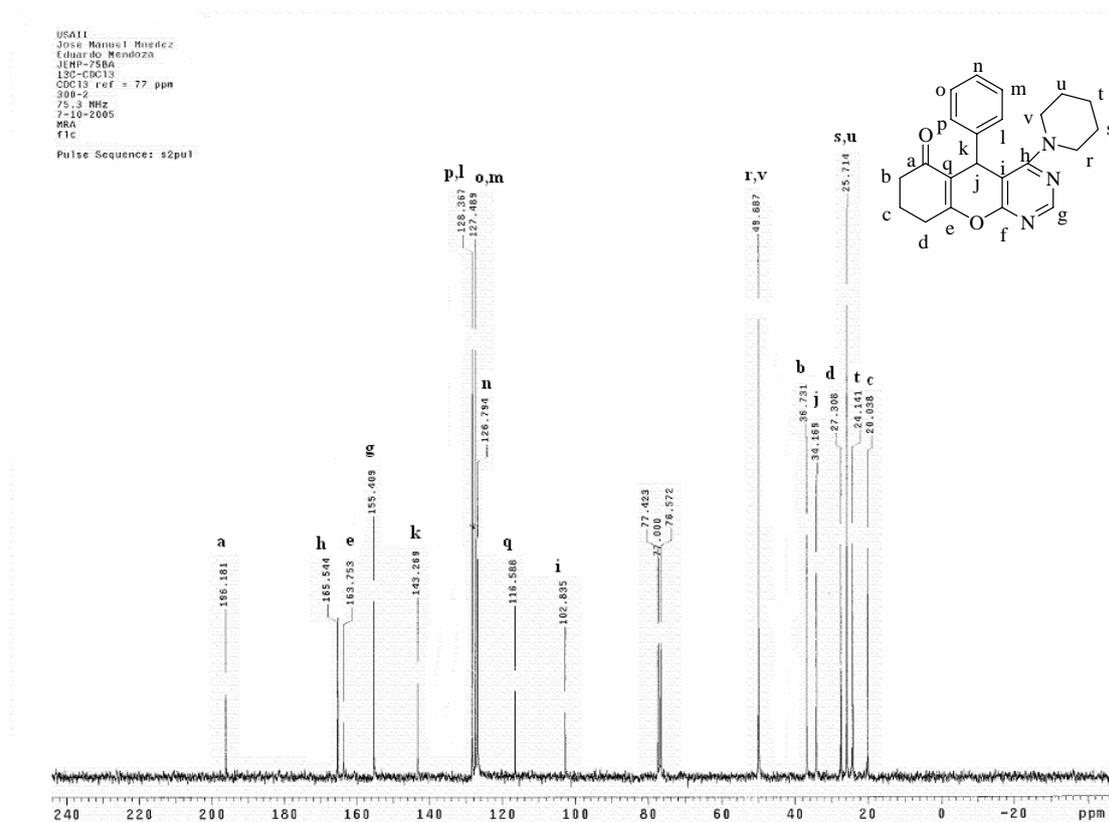
1. Tietze L. F., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 115.
2. Corey E. J., Russe W. E., Ortiz De Montellano P. R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 4750.
3. Johnson W. S., *Angew. Chem.*, **1976**, 88, 33.
4. Tramontini M., *Synthesis*, **1973**, 703.
5. Zayed S. E., Elmaged E.I., Metwally S. A., Elnagdi M. H., *Collet. Czech. Chem. Commum.*, **1991**, 56, 2175.
6. Taylor E. C., Mc Killop A., "The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and α -Aminonitriles". Ed. Interscience. New York. 1970.
7. Junek H., Schmidt H. W., *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, [12], 2005.
8. Kemp D. S., Carter J. S., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 4641.
9. Migeon H., Fradet A., Marechal E., *Bull. Soc. Chim. France*, **1995**, 132, 967.
10. Satoh T., Ota H., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2977.
11. Mahamed A. Z., Abd Alha M., Aldel-Aziz H. E., *J. Chem. Research.*, **2000**, [5], 13.
12. Veronese A. C., Callegari R., Marelli C. F., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 12277.
13. Robinson J. M., Brent L. W., Chau C., Floyd K. A., Gillman S., Mc Mahan N. L., Magda D. J., Motyeka T. J., Park M. J., Roberts A. L., Seally L. A., Simpson S. L., Smith R. R., Zalesny K. N., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 7352.
14. Cocco M, T., Congiu C., Maccioni A., Onnis V., *Synthesis.*, **1992**, 371.
15. Chowdhury A. K., Sarkar M., Choudhury S. R., Mahalanabis K. K., *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 4322.
16. Cocco M, T., Congiu C., Maccioni A., Onnis V., *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, 31, 329.
17. Mohareb R. M., *Gazzetta Chimica Italiana.*, **1992**, 122, p. 147.
18. Wamhoff H., *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 38, p. 300.
19. Erian A. W., Sherif S. M., Alassar A. A., Elkholy Y. M., *Tetrahedron.*, **1994**, 50, p. 1877.
20. Veronece A. C., Callegari R., Admed Ali S. S., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3485.

21. Cocco M, T., Congiu C., Onnis V, *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, 32, 1679.
22. Nemes P., Baláz B., Toth G., Scheiber P., *Synlett*, **2000**, 1327.
23. Hurt D. T., “An Introduction to the Chemistry and Biochemistry of Pyrimidines, Purines and Pteridines”, Ed. John Wiley. London, **1980**.
24. Brown D. J., Evans R. F., Cowden W. B., Fenn M. D., “The Pyrimidines”, “Heterocyclic Compounds” Vol. 52, Ed. Wiley Interscience. New York, **1994**.
25. Madruga C., Clerici E., Martins M. A., Zanatta N., *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, 32, 735.
26. Sherif M. S., Youssef M. M., Mobarak K. M., Abdel-Fattah A. S. M., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 9561.
27. Shoji N., Kondo Y., Takemoto T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, 21, 2639.
28. Majundar K. C., Das U., *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 4013.
29. Ornik B., Cadez Z., Stanovik B., Tisler M., *J. Heterocyclic Chem.*, **1990**, 27, 1021.
30. Elmorsy S. S., Kandeel E. M., Habib O. M. O., Eltantawy N. A., *Indian Heterocyclic Chem.*, **1993**, 3, 15.
31. Devi L., Kumar B. S. D., Bhuyan P. J., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8307.
32. Hosi S. G., Abdullah E. A. S., Founda A., *Acta Pharm.*, **2004**, 54, 143.
33. Quintela J. M., Peinador C., Moreira M., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 5901.
34. Kuo S. C., Huang L. J., Nakamura H., *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 539.
35. Senda S. F., Izumi H., *Japan. Patent. 6824, 193. Chem Abstr.*, **1969**, 70, 78001r.
36. Bakhite E. A., Radwan S. M., Kamal E. D. A., *J. Chin. Chem. Soc.*, **2000**, 47, 1105.
37. Quintela J. M., Peinador C., González L., Devesa I., Ferrándiz M. L., Alcaraz M. J., Riguera R., *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **2003**, 11, 863.
38. Wang S., Word G., Meades C., Griffiths G., Midgley C., Mc Nae I., Mc Innes C., Anderson S., Jackson N., Mezna M., Yuill R., Walkinshaw M., Fiseher P., *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **2004**, 14, 4237.
39. Hockova D., Holý A., Masojidkova M., Andrei G., Snoeck R., De Clereq E., Balzarini J., *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **2004**, 12, 3197.
40. Eid F. A., Abd E. W., El-Hag A. G. A., Khafagy M. M., *Acta Pharm.*, **2004**, 54, 13.
41. Naya S. I. Miyagawa M., Nitta M., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 4919.

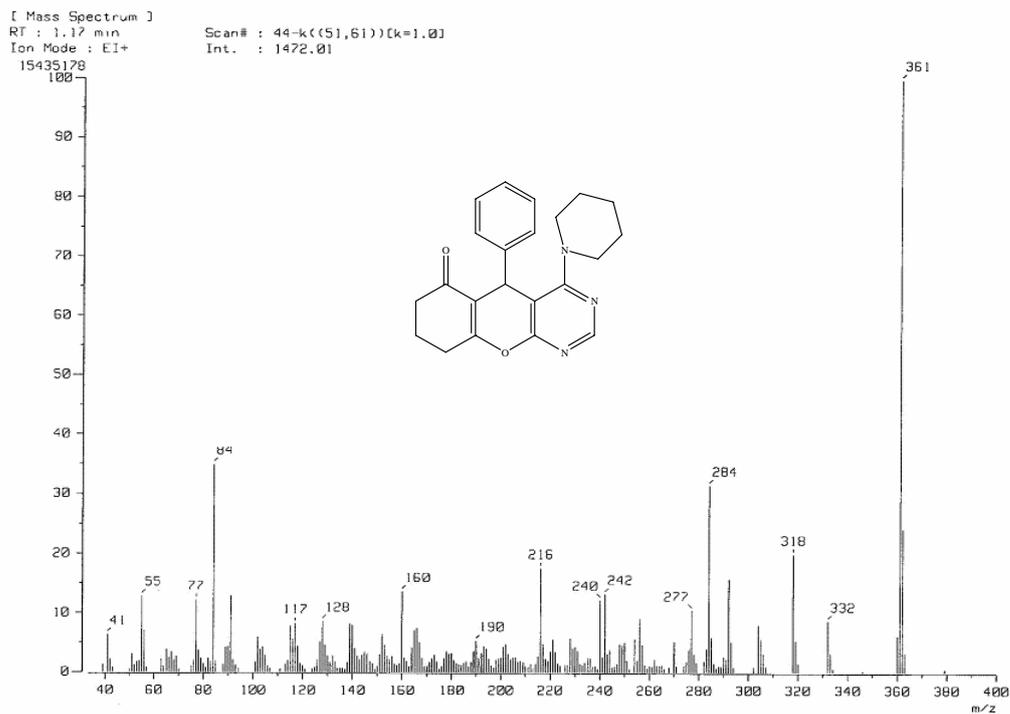
ANEXO



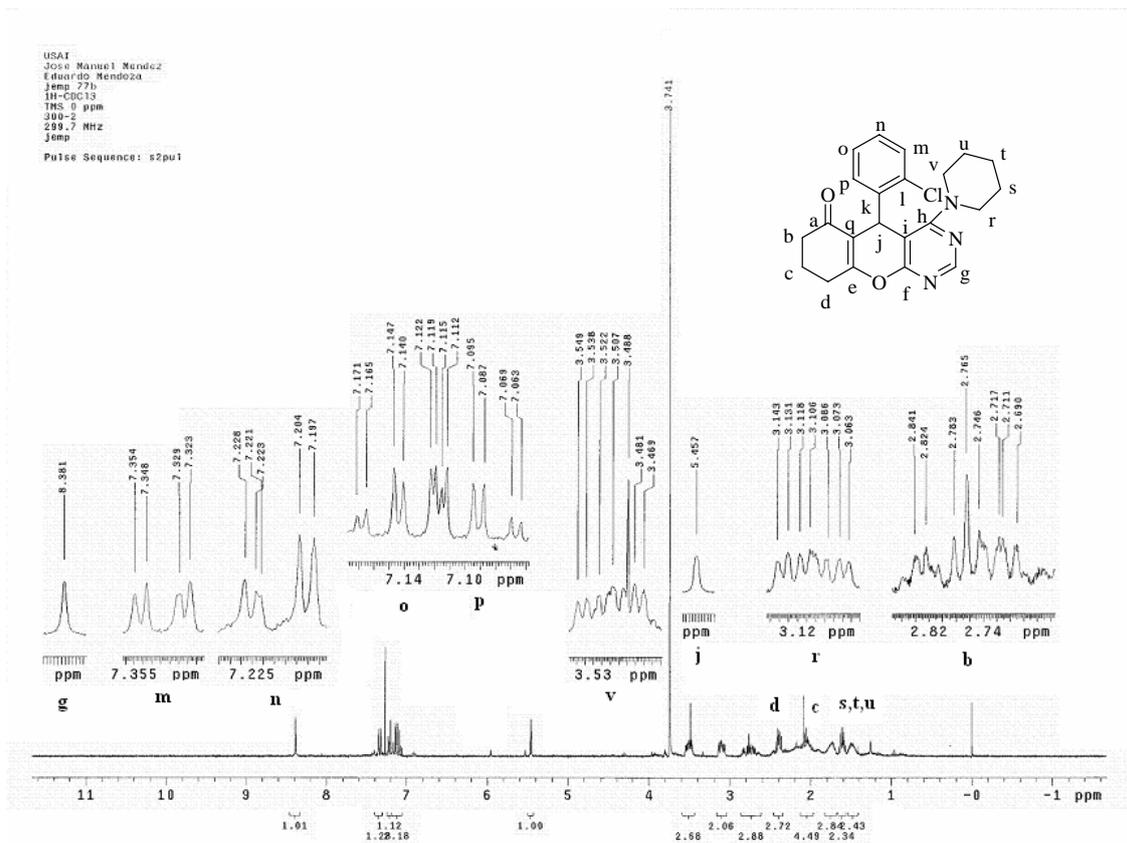
ESPECTRO 1. 4-[PIPERIDIN-1-IL]-5-ARILPIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA. RMN ^1H CDCl_3 , 300 MHz.



ESPECTRO 2. 4-[PIPERIDIN-1-IL]-5-ARIL-PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA. RMN ^{13}C CDCl_3 , 75 MHz.

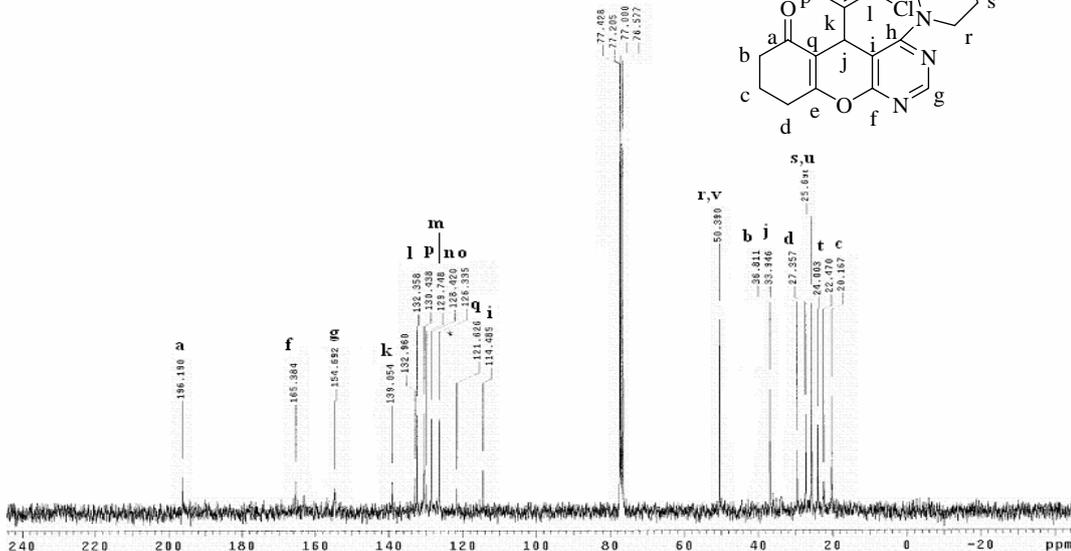
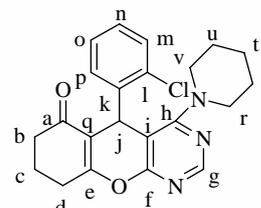


ESPECTRO 3. 4-[PIPERIDIN-1-IL]-5-ARILPIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA. E.M. E.I.⁺



ESPECTRO 4. 4-[PIPERIDIN-1-I]-5-[ARIL(o-CLORO)]PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA. RMN ¹H CDCl₃, 300 MHz.

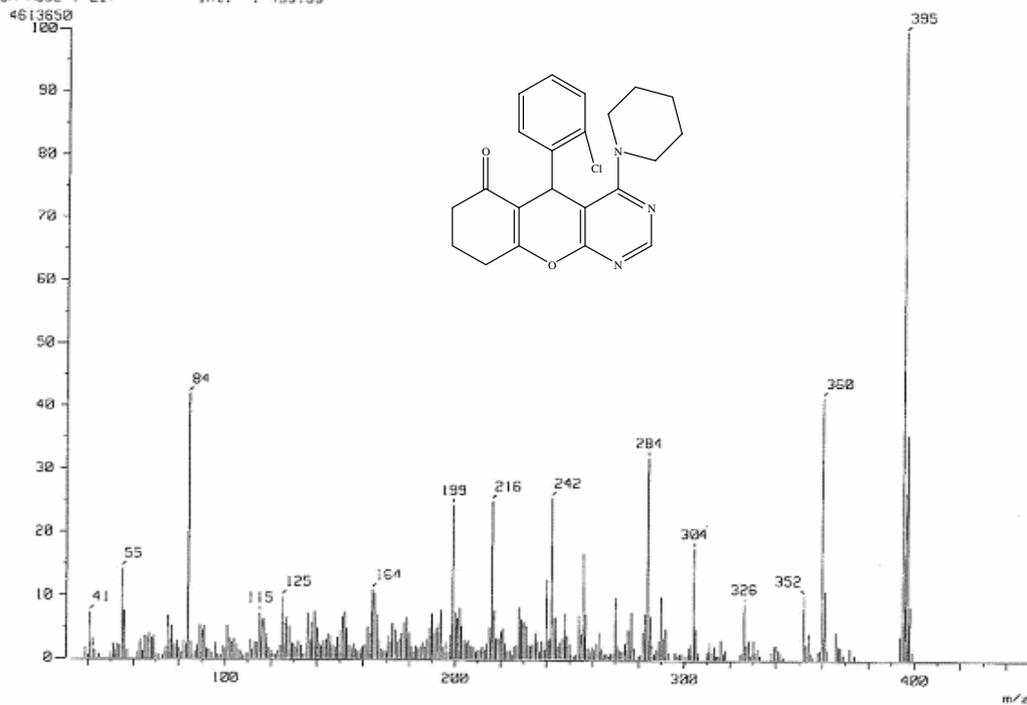
USAC
 José Manuel Mendez
 Eduardo Mendoza
 JEMP-77
 13C-CDCl3
 CDCl3 Ref 77 ppm
 300-2
 75.3 MHz
 870
 04-10-05
 Pulse Sequence: s2pu1



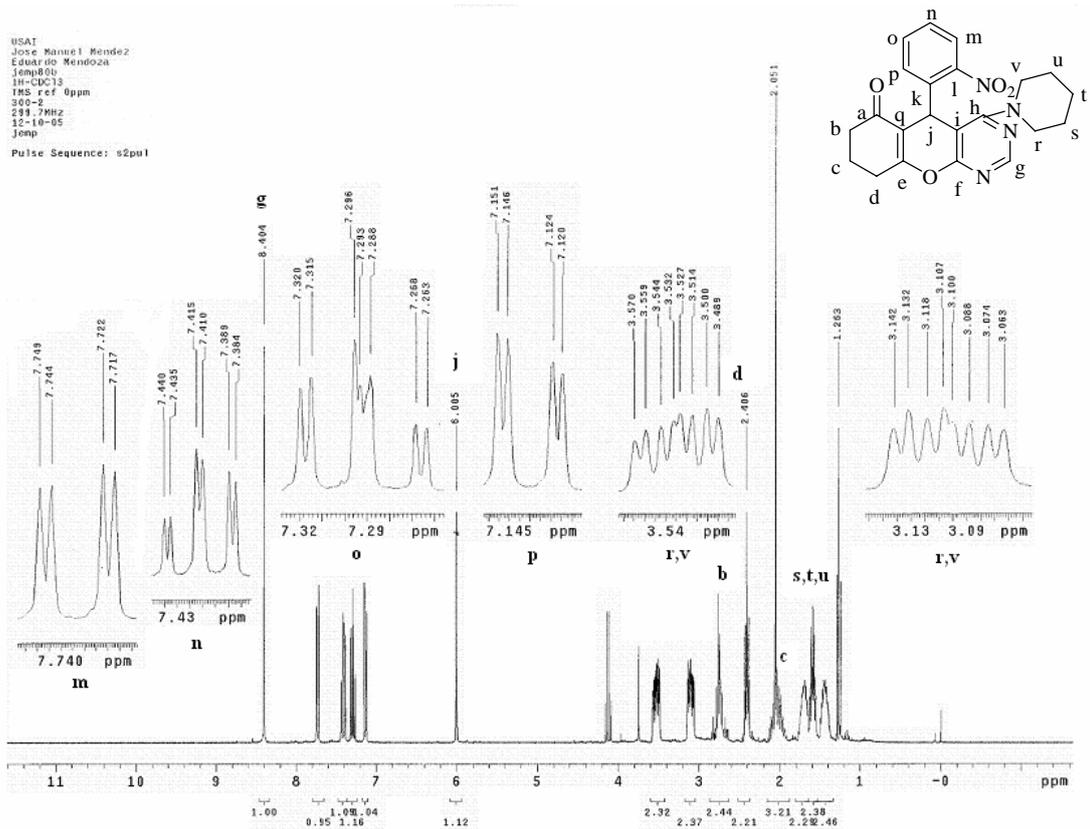
ESPECTRO 5 4-[PIPERIDIN-1-IL]-5-[ARIL(*o*-CLORO)]PIRANO[2,3-*d*]PIRIMIDINA. RMN ¹³ C CDCl₃, 75 MHz.

[Mass Spectrum]
 RT : 0.98 min
 Ion Mode : EI+

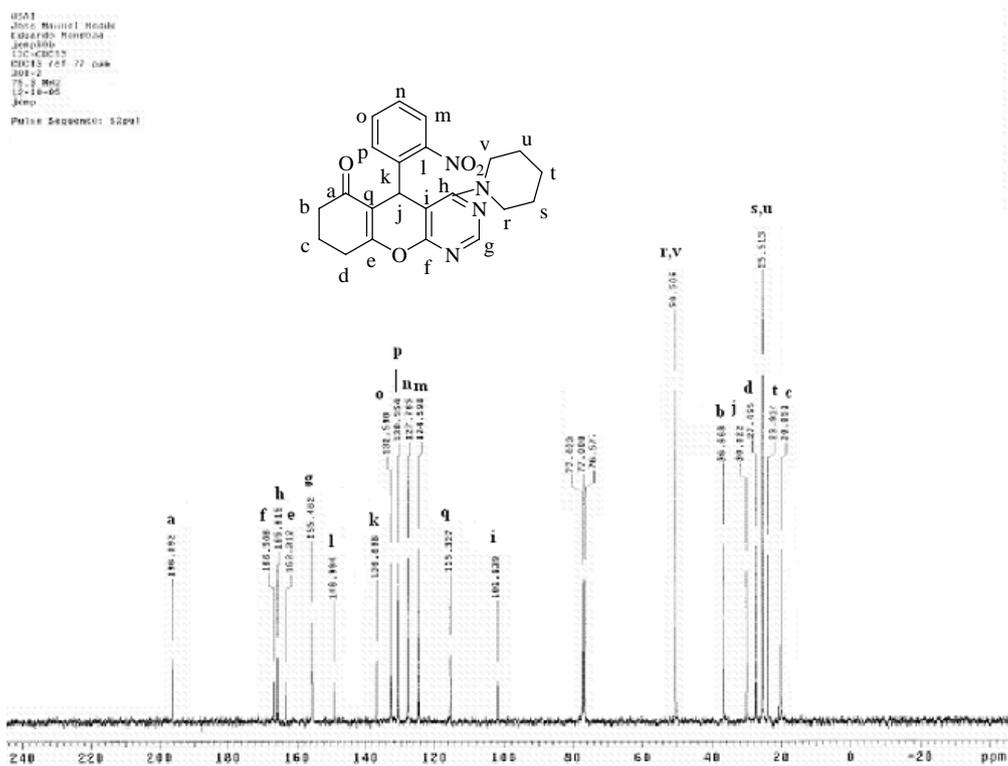
Scan# : (35,39)-k((59,66))(k=1..0)
 Int. : 439.59



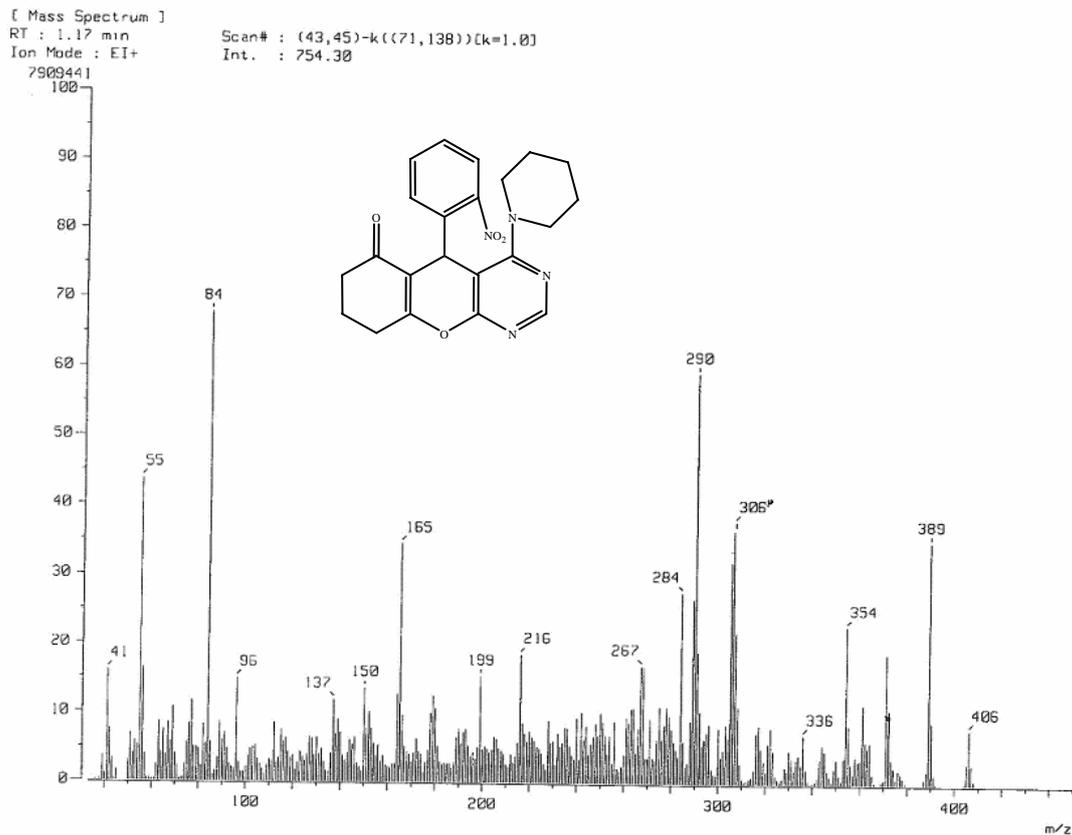
ESPECTRO 6. 4-[PIPERIDIN-1-IL]-5-[ARIL(*o*-CLORO)]PIRANO[2,3-*d*]PIRIMIDINA. E M E I⁺.



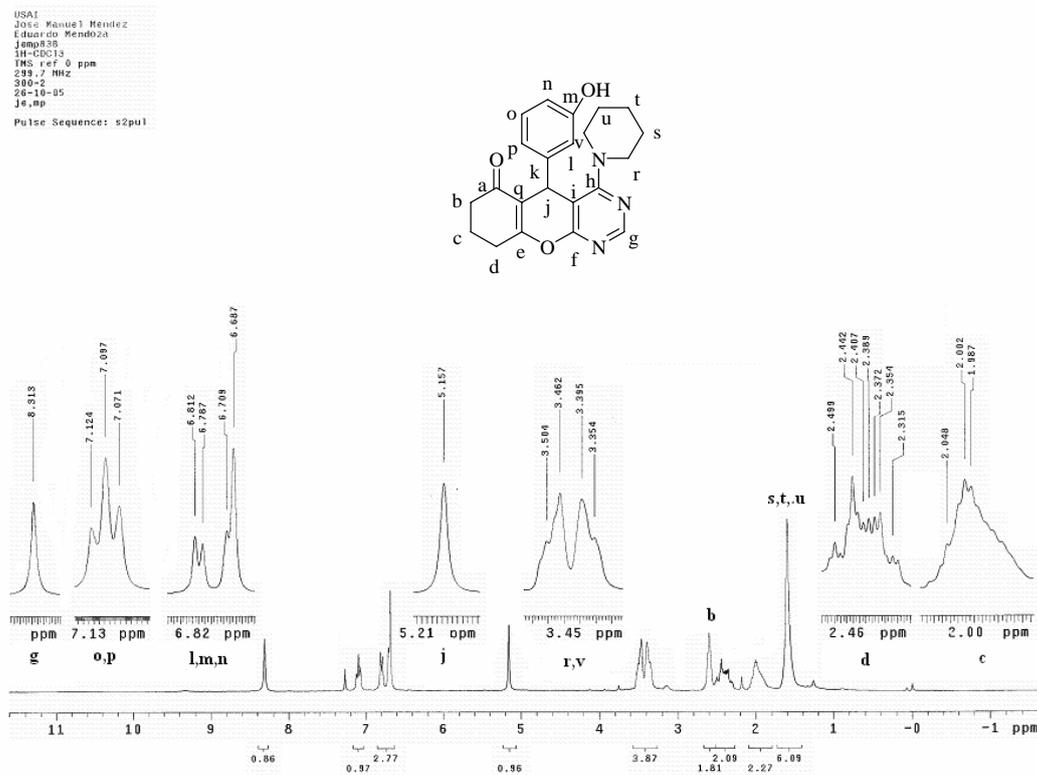
ESPECTRO 7. 4-[PIPERIDIN-1-I]-5-[ARIL(*o*-NITRO)]PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA RMN ^1H CDCl_3 , 300 MHz.



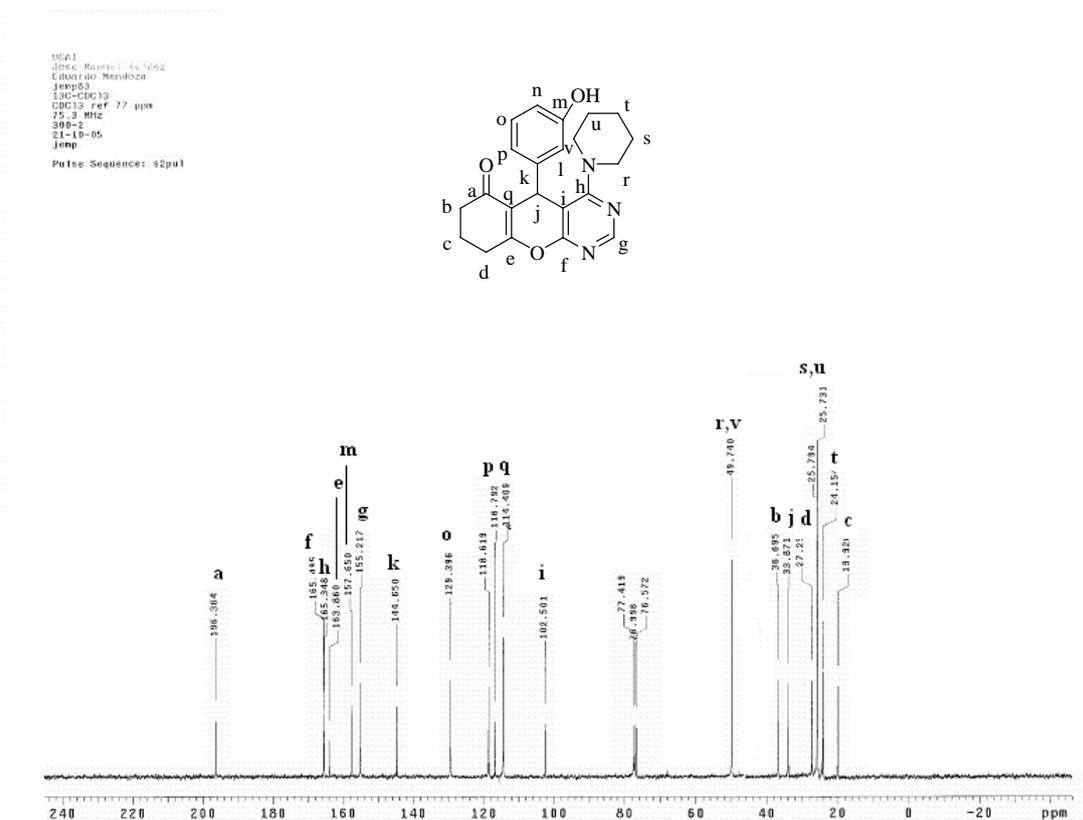
ESPECTRO 8. 4-[PIPERIDIN-1-I]-5-[ARIL(*o*-NITRO)]PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA RMN ^{13}C CDCl_3 , 75 MHz.



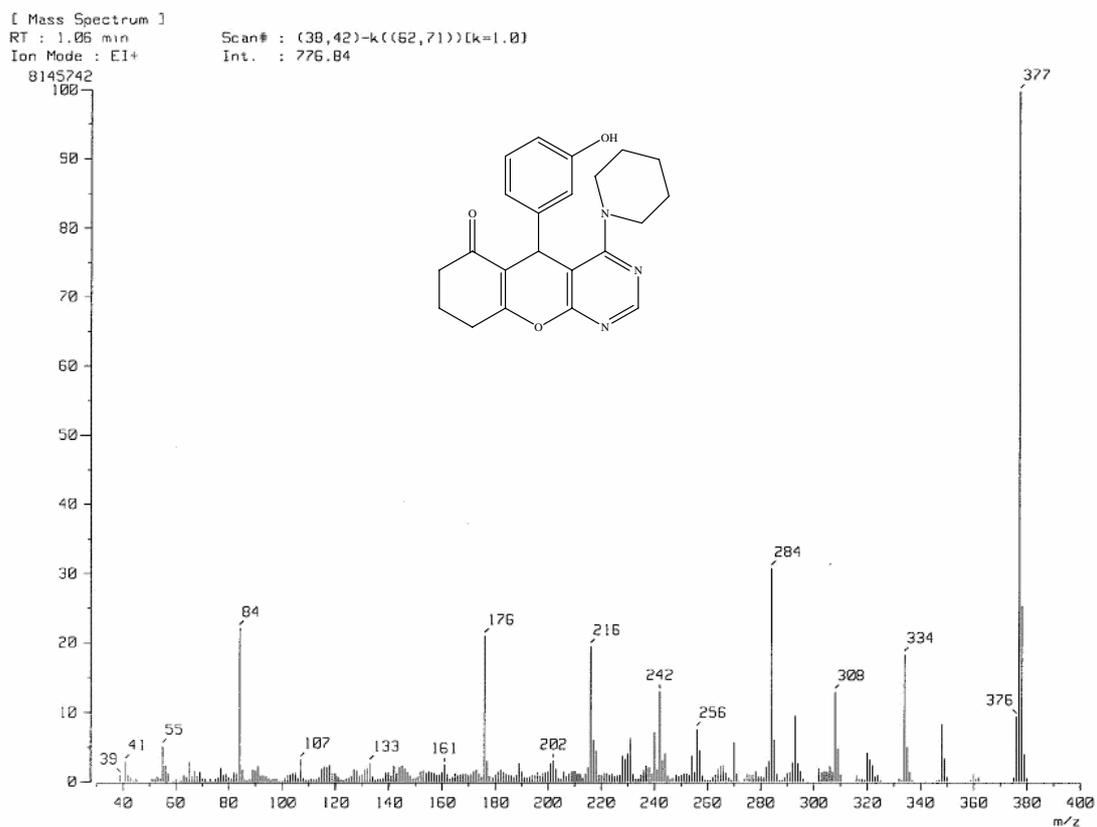
ESPECTRO 9. 4-[PIPERIDIN-1-I]-5-[ARIL(*o*-NITRO)]PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA. E.M. E.I.⁺



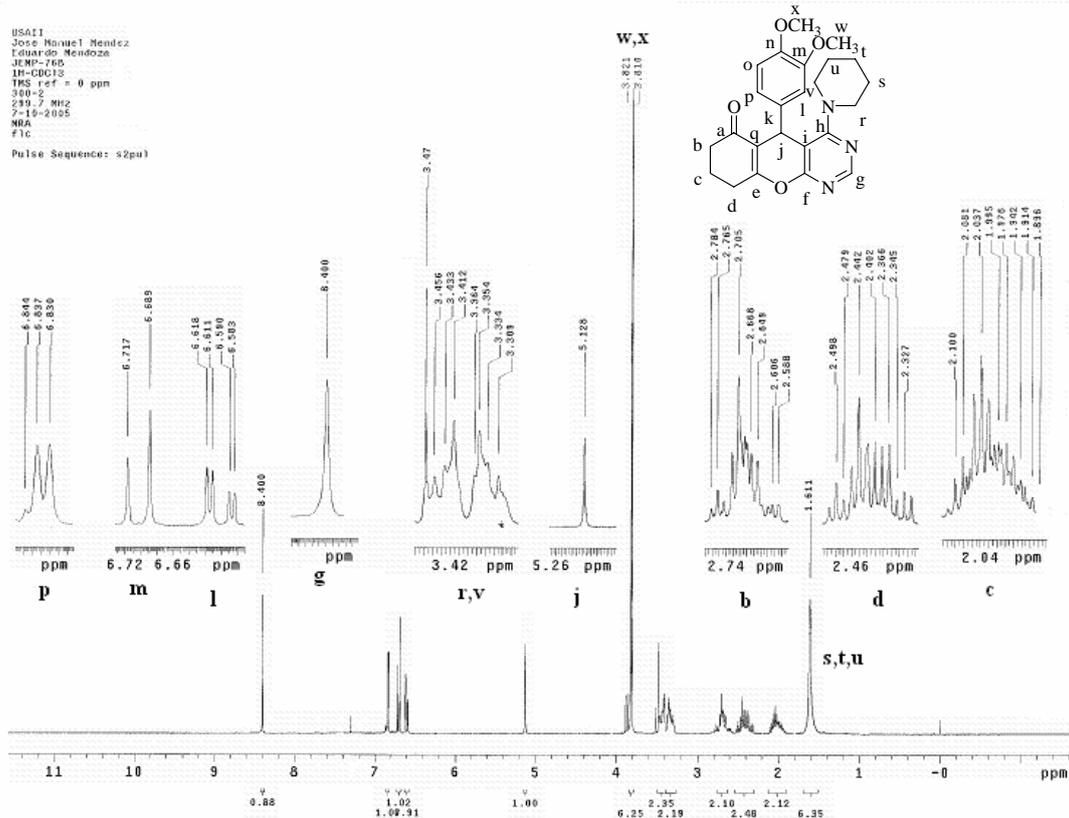
ESPECTRO 10. 4-[PIPERIDIN-1-I]-5-[ARIL(*m*-HIDROXI)]PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA RMN ¹H CDCl₃, 300 MHz.



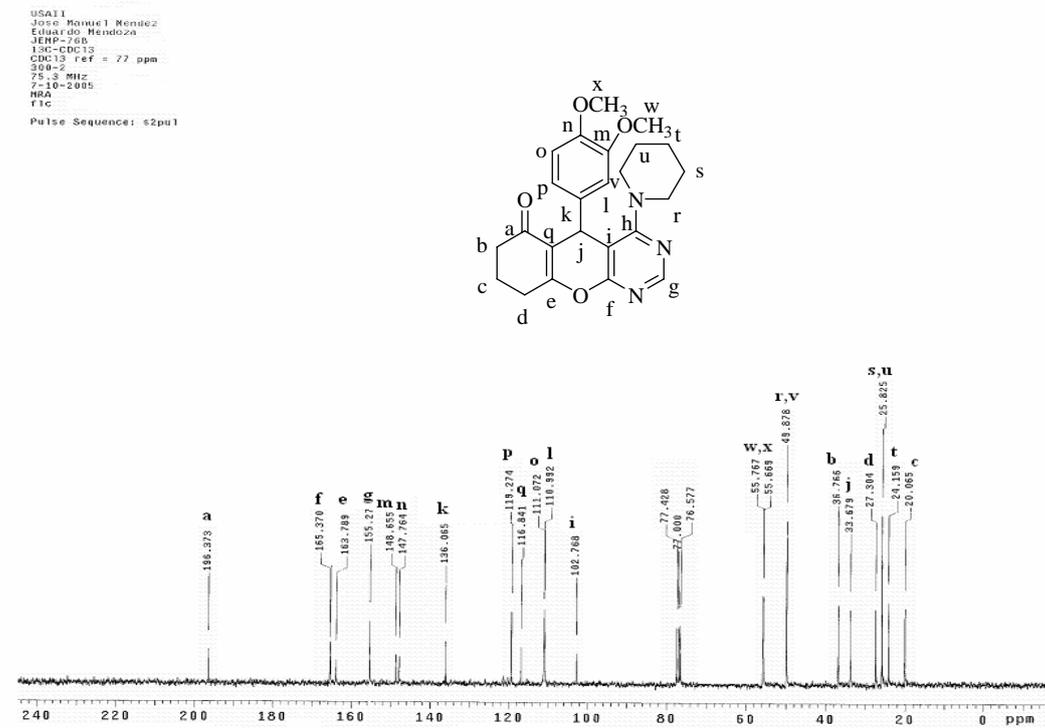
ESPECTRO 11. 4-[PIPERIDIN-1-IL]-5-[ARIL(*m*-HIDROXI)]PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA RMN ¹³C CDCl₃, 75 MHz.



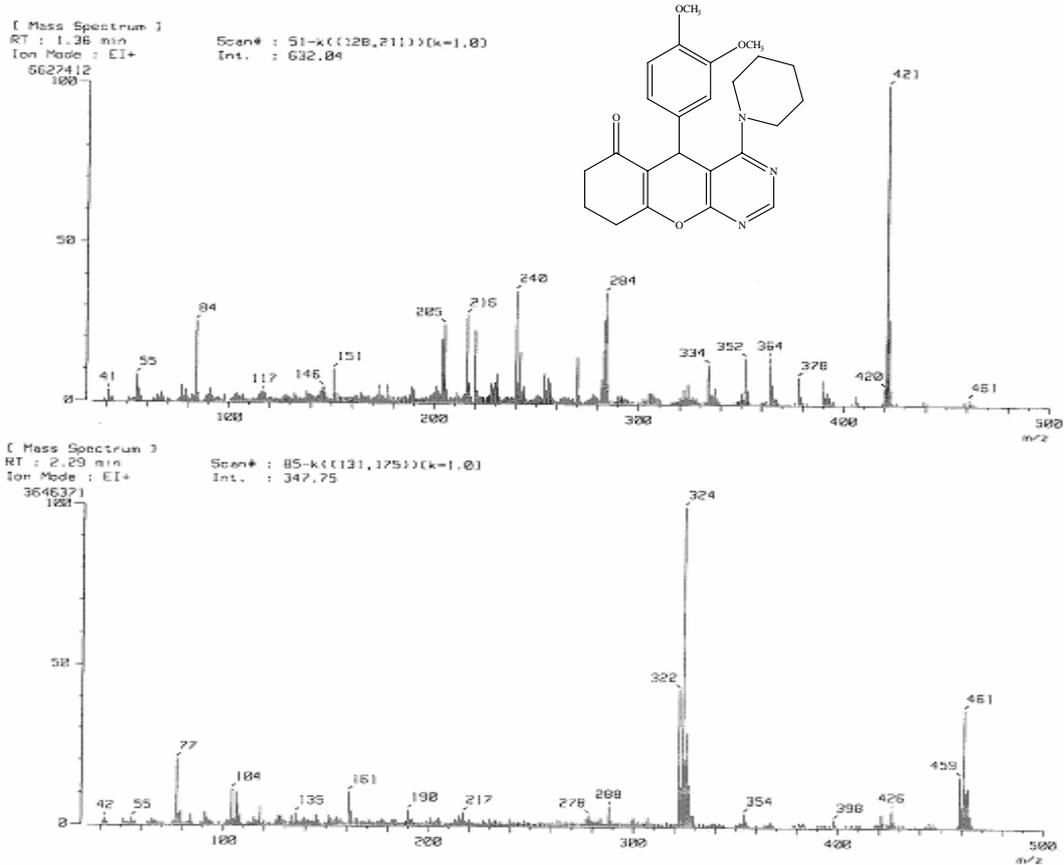
ESPECTRO 12. 4-[PIPERIDIN-1-IL]-5-[ARIL(*m*-HIDROXI)]PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA. E.M. EI.⁺



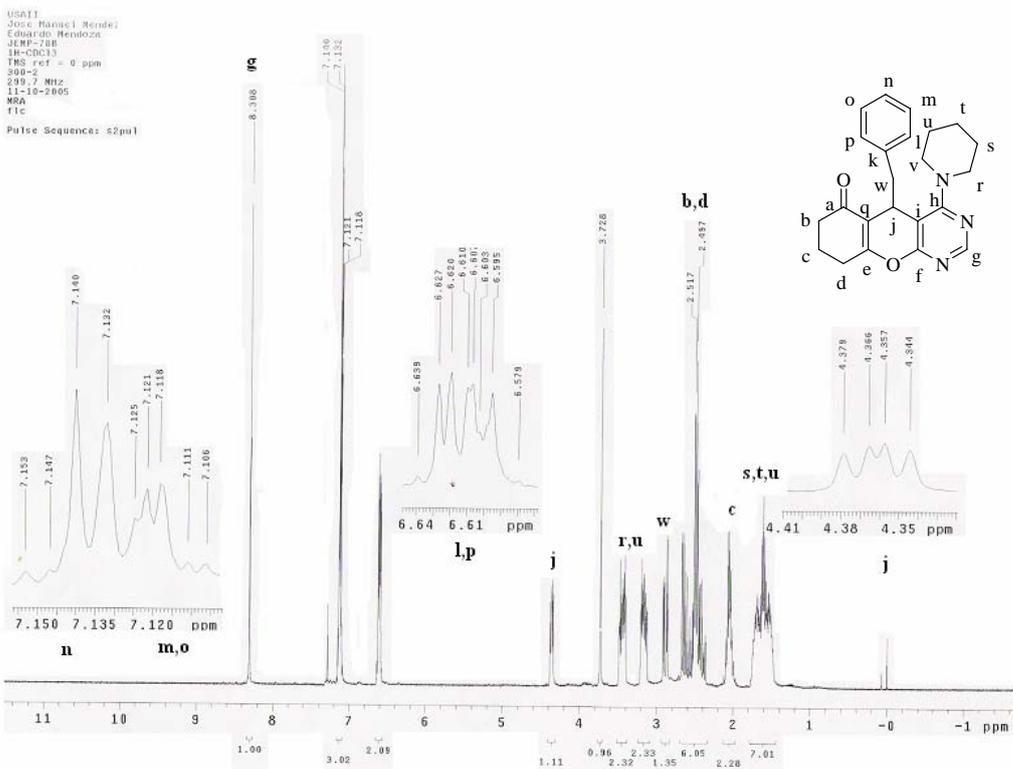
ESPECTRO 13. 4-[PIPERIDIN-1-I]-5-[ARIL(3,4-METOXI)]PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA RMN ¹H CDCl₃, 300 MHz.



ESPECTRO 14. 4-[PIPERIDIN-1-I]-5-[ARIL(3,4-METOXI)]PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA RMN ¹³C CDCl₃, 75 MHz.

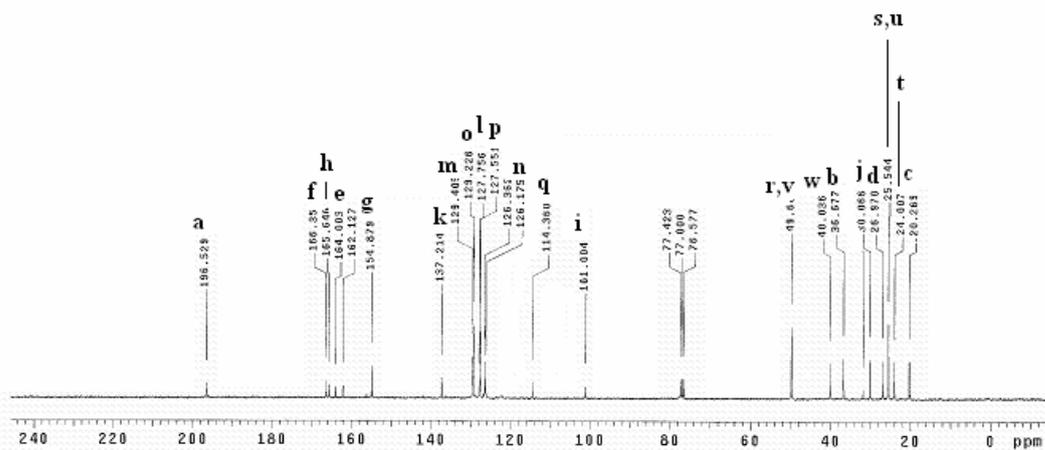
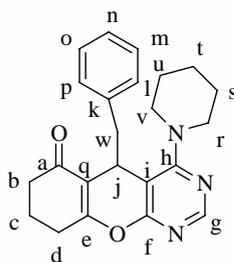


ESPECTRO 15. 4-[PIPERIDIN-1-IL]-5-[ARIL(3,4-METOXI)]PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA E.M. E.I.⁺

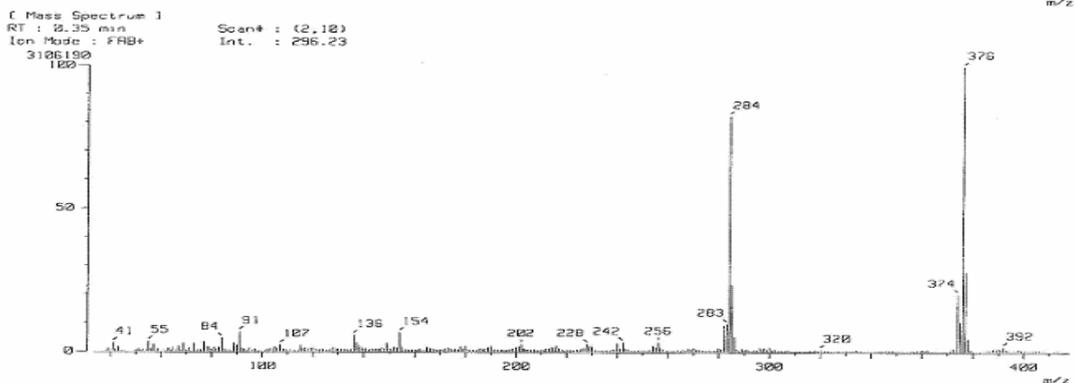
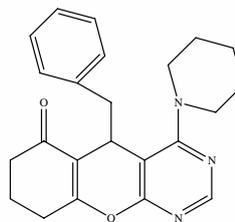
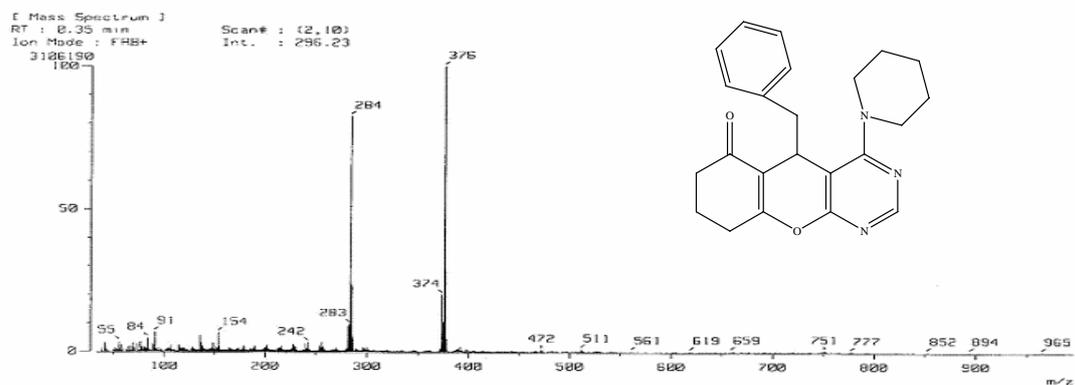


ESPECTRO 16. 4-[PIPERIDIN-1-IL]-5-[BECIL]PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA RMN ¹H CDC₃, 300 MHz.

US41
 Jose Manuel Mendez
 jump78
 CDC13 ref 77 ppm
 75.3 MHz
 300-2
 7-10-05
 jump
 Pulse Sequence: s2pul



ESPECTRO 17. 4-[PIPERIDIN-1-I]-5-[BECIL]PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA. RMN ¹³C CDCl₃, 75 MHz.



ESPECTRO 18. 4-[PIPERIDIN-1-I]-5-[BECIL]PIRANO[2,3-d]PIRIMIDINA E.M. FAB⁺