



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

“SÍNTESIS DE DIHIDROPIRIMIDINA VÍA UNA ESTRATEGIA
MULTICOMPONENTE TIPO 4-CR”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO

PRESENTA
ROBERTO OCAMPO CONDE

ASESORES:

DR. HULME RÍOS GUERRA

DR. JOSÉ FRANCISCO DELGADO REYES

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos la: Tesis

Síntesis de Dihidropirimidina vía una estrategia multicomponente tipo 4-CR

Que presenta el pasante: Roberto Ocampo Conde
Con número de cuenta: 098333572 para obtener el Título de: Químico

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de junio de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M.C. Gilberto Atilano Amaya Ventura	
VOCAL	M.C. Ruben Sanabria Tzintzun	
SECRETARIO	Dr. Hulme Rios Guerra	
1er. SUPLENTE	M.C. Gabriel Arturo Arroyo Razo	
2do. SUPLENTE	Q. María de las Mercedes Montemayor García	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

HHA/pm

El trabajo de investigación experimental para esta Tesis se realizó en el Laboratorio No.103 perteneciente a la sección de Estudios de Posgrado e Investigación, en la Escuela Superior de Medicina (ESM) del Instituto Politécnico Nacional, bajo la asesoría del Dr. Hulme Ríos Guerra y del Dr. José Francisco Delgado Reyes.

CON GRATITUD A:

La Universidad Nacional Autónoma de México, por haberme brindado un lugar de estudio, de sabiduría y por los conocimientos que adquirí a través del paso por sus aulas desde la Escuela Nacional Preparatoria Plantel No3. Justo Sierra, hasta la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1.

El Dr. Hulme Ríos Guerra, a quien agradezco sinceramente por haberme permitido realizar la estancia de investigación y otorgarme la oportunidad de desarrollar mi trabajo de tesis a su lado, compartiendo su conocimiento, talento y experiencia profesional, así como la paciencia y dedicación que me brindó más allá de su amistad.

El Dr. José Francisco Delgado Reyes por facilitar el uso de las instalaciones del laboratorio, así como sus opiniones, consejos y experiencia para el desarrollo de esta investigación.

El M.C. Rubén Sanabria Tzintzun por su ayuda, por cada consejo, palabra de aliento y apoyo durante mi formación académica así como en el ámbito personal.

A los miembros del jurado que han realizado la revisión de la tesis con aportaciones valiosas para la mejora del trabajo:

M.C. Gilberto Atilano Amaya Ventura

M.V. Rubén Sanabria Tzintzun

Dr. Hulme Ríos Guerra

Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo

Q. María de las Mercedes Montemayor García

DEDICADO A

Dios por haberme permitido concluir esta etapa de mi vida, esperando me permita ampliarla mucho más.

La Universidad Nacional Autónoma de México, ENP No. 3 Justo Sierra, FESC-UNAM Campo 1, por el lugar privilegiado que me brindaron para mi formación académica y humana.

Mis Padres, Sergio Ocampo y Guillermina Conde quienes con todo su amor, tiempo, apoyo y esfuerzo me apoyaron siempre y por quienes esto es posible.

A mis hermanos Sergio R. Ocampo y Georgina Ocampo que me han apoyado en toda mi vida con su amor y cariño.

Stephanie J. Torres S. por su amor, paciencia y comprensión en mi vida profesional y personal. También por ser mi inspiración, motivo y gran amor.

Mis amigos; J. Jesús Nolasco, por ser un gran amigo, colega y apoyo invaluable dentro y fuera de la Universidad y Alberto Téllez por ser más que un amigo en todo momento.

Mis compañeros de la FESC-UNAM: Betel Pacheco, Darío Carbajal, Israel Posadas, César Aguilar, Juan M. Bravo, Martha Mendoza, amigos Químicos e I.Qs. 30, 31, 32 y 33.

Las personas importantes en mi vida: Ing. Saúl Delgado., MVZ. Ricardo Arriaga, Sra. Jacqueline Torres, por su consejo, ayuda y apoyo.

Mi familia entera, abuelos[†], tíos, primos, sobrinos y sin olvidar a Reinaldo[†] y Leks.

“Una estructura conocida, pero aún no sintetizada es para el químico lo que para otros hombres puede representar una montaña todavía no escalada, un mar no surcado, un campo nunca cultivado o un planeta aún no alcanzado”.¹

¹ Woodward Robert Burns, *Art and Science in the Synthesis of Organic Compounds: Retrospect and Prospect.* In *Pointers and Pathways in Research*, ed. Maeve O'Connor. Bombay: CIBA of India, **1963**.

ÍNDICE

Abreviaturas	iii
Resumen	v
Introducción.	1
Capítulo I. Antecedentes.	7
1.1. Metodologías sintéticas aplicadas a la Química Orgánica.	8
1.2. Estrategias para la síntesis de derivados de Pirimidina.	12
1.3. Reacciones multicomponente (RMC).	16
1.4. Estrategias de Modificación de reacciones multicomponentes.	21
1.5. Reacciones multicomponentes asimétricas	35
1.6. Síntesis de moléculas de interés medicinal vía estrategias RMC.	38
1.7. Esquemas de innovación de reacciones multicomponente.	40
1.8. Ácidos de Brønsted-Løwry empleados como catalizadores en procesos RMC.	45
1.9. Síntesis de dihidropirimidina y sus análogos nitrogenados.	47
1.10. Bloques constructores comunes en la síntesis de dihidropirimidinas en metodologías RMC.	51
1.11. Cianamida y aminoguanidina como bloques constructores en la síntesis de pirimidina.	56

1.12. Esquemas MC tipo 4-CR usadas en la síntesis de dihidropirimidina.	61
Capítulo II. Bases del Proyecto.	65
2.1. Planteamiento del problema.	66
2.2. Hipótesis.	66
2.3. Objetivos generales y Particulares.	67
Capítulo III. Resultados y Discusiones.	68
3.1. Análisis y discusión de resultados.	69
3.2. Conclusiones	86
Capítulo IV. Parte Experimental.	87
4.1. Metodología experimental.	88
Bibliografía	90
Anexo	99

ABREVIATURAS

4-CR	Reacción multicomponente de cuatro componentes.
7CR	Reacción multicomponente de 7 componentes.
ATP	Trifosfato de adenosina.
B-3CR	Reacción multicomponente de Biginelli.
CBD	Divergencia basada en condiciones.
CIDHPM's	Cianodihidropirimidinas.
DHPM's	Dihidropirimidinas.
DHP	Dihidropiridinas.
DOS	Síntesis orientada a la diversidad.
EWG	Grupo aceptor de electrones.
h	horas.
H ₂ O	Agua.
HCl	Ácido clorhídrico.
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons.
HWE/aza-DA	Horner-Wadsworth-Emmons-aza-Diels-Alder.
IR	Infrarrojo.
MCR	Reacción multicomponente.
MCR2	Combinación de RMC.
MeOH	Metanol.
min	Minutos.

mL	Mililitros.
mmol	Milimoles.
Mob	Molécula objetivo.
MRS	Secuencias de Reacción Modular.
MW	Microondas.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
RMC	Reacción multicomponente.
OTf	Trifluorometanosulfonato.
PAS	Presión arterial sistólica.
ppm	Partes por millón.
RMCA	Reacciones Multicomponentes Asimétricas.
SRR	Reemplazo de un solo reactante.
TMS	Trimetilsilil.
Ugi-4CR	Reacción multicomponente de 4 componentes de Ugi.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.

RESUMEN

Las reacciones multicomponente, entre ellas la de cuatro componentes (4-CR), son de interés dentro de la química orgánica para la síntesis de compuestos estructuralmente complejos. Estas reacciones permiten reducir el tiempo de reacción, evitan la derivatización, aumenta el rendimiento y además presentan un impacto ecológico menor.

El presente trabajo explora la síntesis y caracterización de la 6-dihidropirimidin-2,4-(1*H*, 3*H*)-diona funcionalizado, así como la obtención de la 3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-2-onas, basado en un esquema de sustitución de reactantes vía una reacción multicomponente tipo 4-CR. Para la preparación de la dihidropirimidindiona, se estudió una reacción modificada de Biginelli que sustituye los componentes β -dicarbonílico (acetoacetato de etilo) y la urea o tiourea (de la reacción clásica), por el ácido de Meldrum y la cianamida, respectivamente. Mientras que para la preparación de la dihidropirimidinona se utilizó el método de remplazo de un solo reactante, sustituyendo la urea por la cianamida. Estas reacciones se promovieron usando ácidos orgánicos de Brønsted-Løwry como catalizador y medio de reacción, evitando así el uso de ácidos minerales y solventes polares.

Los rendimientos obtenidos para estos compuestos resultaron ser buenos, toda vez que el aislamiento es bastante simple, por lo que no requieren de procesos de purificación adicional.

INTRODUCCIÓN

La reacción Multicomponente de tres componentes de Biginelli (B-3CR) se ha posicionado entre las estrategias sintéticas ampliamente usadas en la construcción de sistemas heterocíclicos de 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas/tionas estructuralmente simples que presentan interés Biológico, v.g. la (\pm) Emmacina **1**, con actividad inhibidora de la enzima dihidrofolato reductasa.²⁻³ Su interés en la síntesis orgánica reviste aun mayor trascendencia si se considera que los aductos de Biginelli han demostrado su versatilidad e importancia como bloque constructor para acceder a alcaloides marinos naturales con arquitectura molecular compleja, e.g. betzalidina **2** (Figura 1). El único ejemplo de esta reacción es la reacción doble de Biginelli, desarrollada por el grupo de trabajo del Dr. Overman de la universidad de California USA.

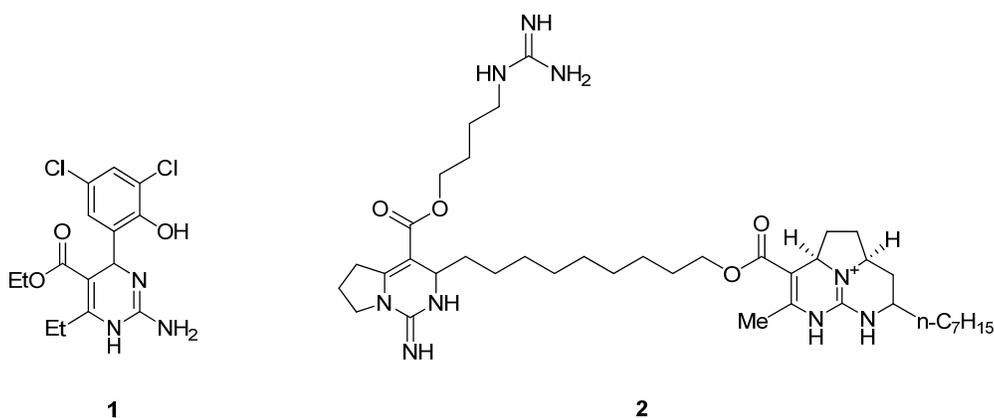


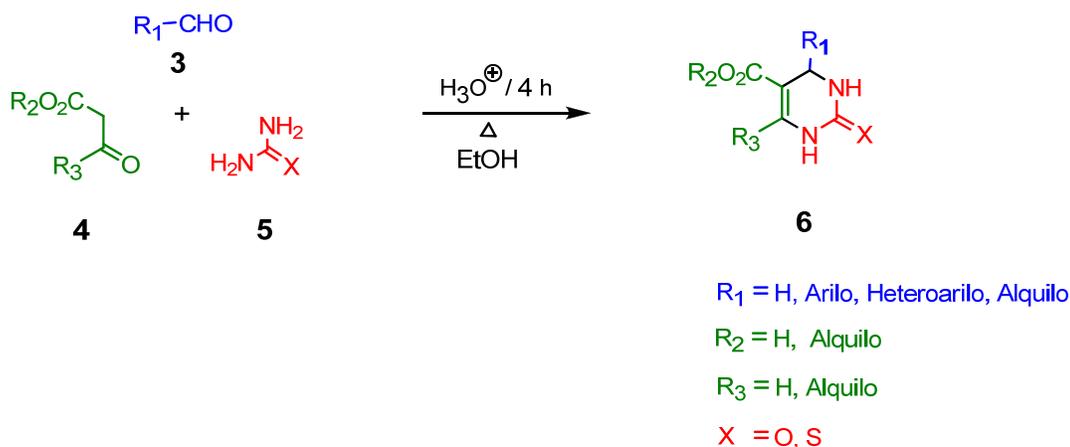
Figura 1. La B-3CR permite sintetizar moléculas con arquitectura molecular simple **1** y compleja **2**.

² Hügel H. M. *Molecules*, **2009**, *14*, 4936.

³ El-Fattah O. A. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, **2010**, *4*, 27.

Interesantemente, a pesar de alcanzar niveles de complejidad estructural a través de esta estrategia, el protocolo original dado a conocer por Biginelli hace más de un siglo, no ha experimentado modificaciones importantes.

Esta estrategia sintética emplea como bloques constructores simples arenocarbaldehído **3**, β-dicarbonílico **4** y urea o tiourea **5**, catalizada por ácidos inorgánicos de Brønsted-Løwry disueltos en un disolvente polar (Esquema 1).⁴ Al respecto, de los tres sustratos ampliamente usados en ésta reacción, este último componente es el que enfrenta la mayor restricción en términos de diversidad estructural permitida (Figura 2),⁵ lo cual ha limitado fuertemente la diversidad y complejidad estructural de esta clase moléculas.



Esquema 1. Bloques constructores y condiciones de reacción general de una B-3CR.

A pesar de la limitada variación estructural debido al uso casi exclusivo de la urea, los trabajos que se han venido desarrollando desde que se dio a conocer esta reacción aún la continúan incorporando casi exclusivamente como el principal bloque

⁴ Biginelli P. *Gazz. Chim. Ital.*, **1893**, 23, 360.

⁵ Zhu J., Bienayme H. *Multicomponent Reactions*, Ed. WILEY-VCH, Weinheim **2005**.

constructor. Lo anterior contrasta ampliamente con la exploración de nuevos sistemas catalíticos y métodos alternos de activación eficientes que se han reportado con respecto a esta misma reacción.⁶

Las pocas variaciones investigadas hasta ahora, involucran el uso de alquilureas simples monosustituida que generalmente reaccionan en una forma regioespecífica, para generar buenos rendimientos de dihidropirimidinas (DHPMs) *N*1-sustituidas. Las tioureas sustituidas siguen la misma reglas generales que la urea, aunque se requieren tiempos de reacción prolongada para obtener una buena transformación. A pesar de esto, los rendimientos generalmente son más bajos cuando se comparan con los correspondientes derivados de urea.

⁶ Vdovina S. V., Mamedov V. A. *Russian Chemical Reviews*, **2008**, 77, 1017.

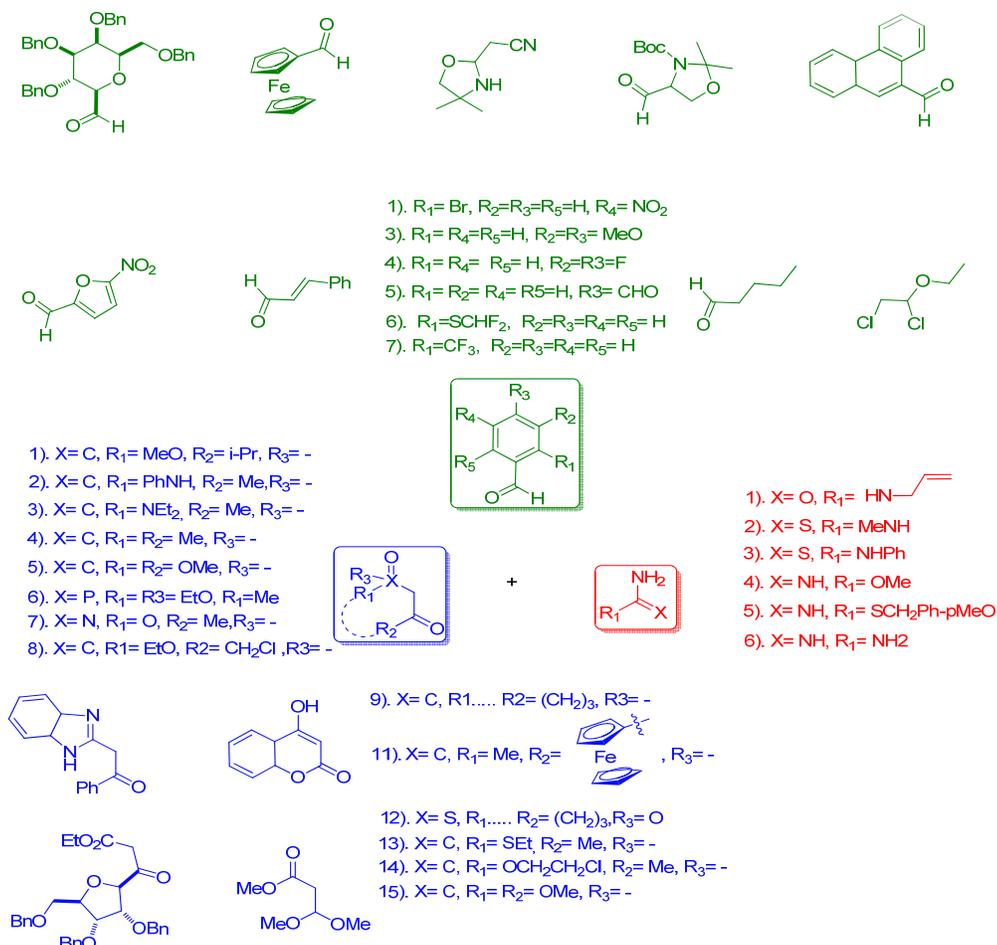


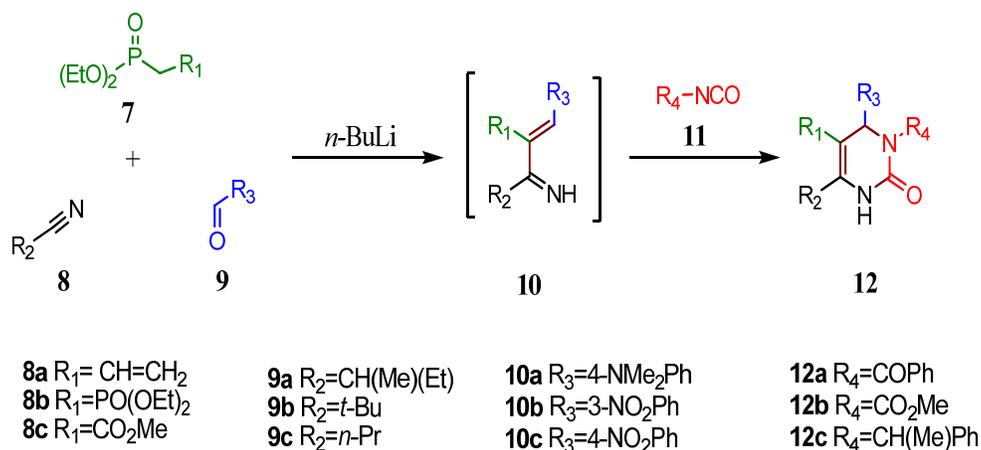
Figura 2. Bloques constructores tipo urea, arenocarbaldehído y β -dicarbonílicos típicos usados en la reacción de Biginelli.

Como resultado, la síntesis dirigida a desarrollar estrategias de reacción alternos y el uso de nuevos sustratos para proveer de diversidad estructural a los productos Biginelli usando el método de reacción multicomponente, representa un área hasta ahora escasamente explorado.

En este sentido, recientemente Orru⁷⁻⁸ reportó la síntesis de dihidropirimidinonas basado en una reacción de cuatro componentes que involucra fosfonatos **7**, nitrilos **8**,

⁷ Vugts D. J., Orru R. V. A. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 7178.

aldehídos **9** e iso(tio)cianatos **11** (Esquema 2). La trascendencia de esta síntesis de Horner-Wadsworth-Emmons-aza-Diels-Alder (HWE/aza-DA 4CR), con respecto a la reacción B-3CR, responde a la funcionalización eficiente del átomo N-3 de la dihidropirimidina **12**. En contraste con el método B-3CR que requiere de manipulaciones sintéticas adicionales para preparar la dihidropirimidinona N-3 funcionalizada biológicamente relevante. Sin embargo, su principal inconveniente es la falta de simplicidad operacional, así como la complicación durante el aislamiento y purificación de los productos. Por la importancia biológica que representa este sistema heterocíclico de seis miembros, es imprescindible el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis multicomponente orientado a métodos que les dote de diversidad estructural puesto que reviste un especial interés en el área farmacológica.



Esquema 2. Reacción Multicomponente de HWE/aza-DA 4CR para la síntesis de dihidropirimidinona N-3 funcionalizada.

⁸ Scheffelaar R., Paravidino M., Znabet A., Orru R. V. A. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 723.

Por estas razones, en el presente trabajo se busca explorar algunas metodologías multicomponente alternas enfocadas a la explotación de las estrategias de diseño racional que permitan la incorporación de los ácidos orgánicos de Brønsted-Løwry comunes que funcionen como disolvente y catalizador, buscando ventajas adicionales sobre los ácidos minerales comúnmente empleados en la preparación de pirimidinas con diferente arquitectura estructural. Esta estrategia pudiera representar una buena opción sintética para preparar dihidropirimidinas funcionalizadas sobre el átomo N-3, difícil de obtener en un solo proceso, funcionalizar el C-2 o construir nuevas estructuras heterocíclicas empleando condiciones metodológicas simples.

CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES

1.1. Metodologías sintéticas aplicadas a la Química Orgánica.

Las estrategias sintéticas aplicadas a la síntesis orgánica han evolucionado en tres grandes vertientes que permiten la preparación de moléculas de cualquier nivel de complejidad estructural. Según su forma secuencial estas se clasifican como síntesis:

- lineal
- convergente
- divergente y
- retrosíntesis.

Una síntesis lineal involucra un número determinado de etapas secuenciales de reacciones estratégicas que permiten construir la estructura molecular de interés. A menudo esta es una estrategia apropiada para formar estructuras con bajo nivel de complejidad estructural. En este protocolo, el producto de una etapa anterior es el sustrato sintético para la siguiente etapa (Figura 3). Conforme avanza la síntesis se produce una pérdida sustancial de intermediarios.

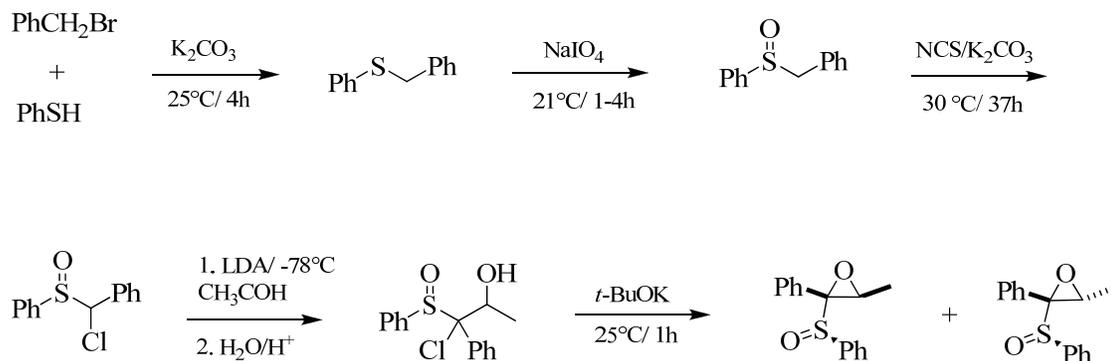


Figura 3. Preparación de epóxido vía un esquema de síntesis lineal.

Para moléculas más complejas a veces es pertinente recurrir a una síntesis convergente. En esta estrategia los bloques constructores que integran a la molécula objetivo se sintetizan de forma independiente; el producto se obtiene por condensación de los fragmentos preparados de forma independiente (Figura 4).

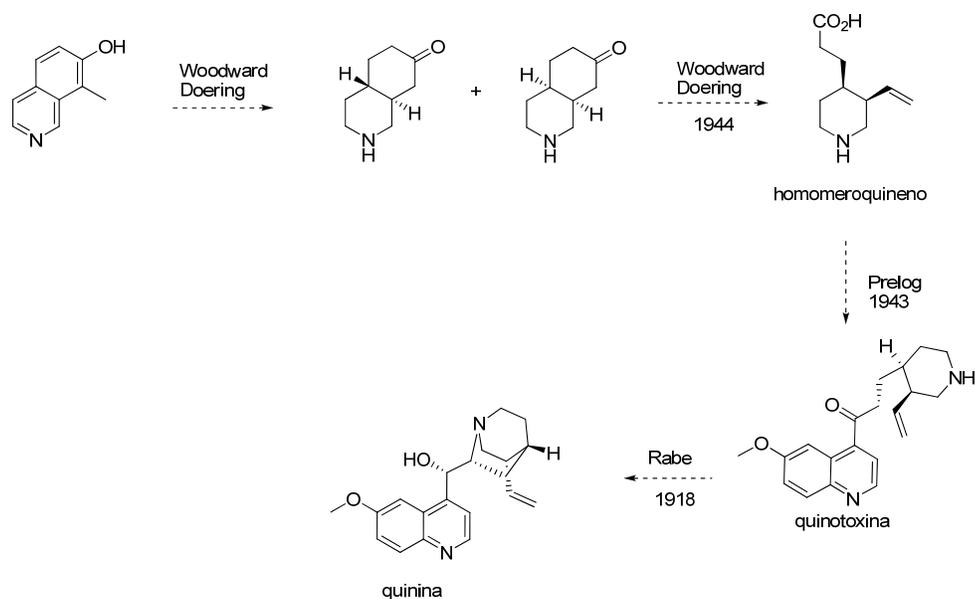
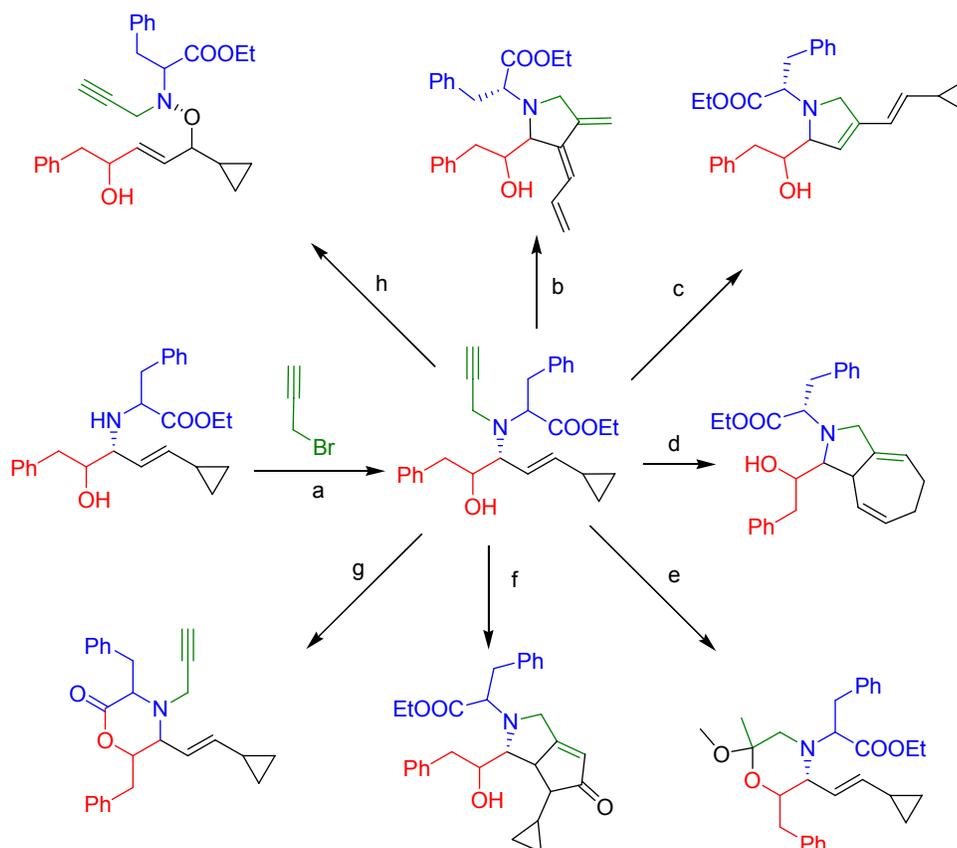


Figura 4. Síntesis total de la Quinina a través de una síntesis convergente.⁹

Una alternativa a la síntesis convergente o la lineal es la llamada síntesis divergente que es una estrategia de síntesis la cual tiene como objetivo generar una base de datos de compuestos químicos, primeramente reaccionando una molécula con un conjunto de reactivos. La siguiente generación de compuestos se desarrollara por reacciones subsecuentes con cada compuesto. Esta metodología rápidamente se ramifica a un gran número de nuevas moléculas.

⁹ Stork G., et al., *JACS*, **2001**,123, 3239.

Otra estrategia de síntesis divergente se inicia a partir de una molécula como un núcleo central a partir del cual se adicionan generaciones sucesivas de bloques constructores (Figura 5).¹⁰



Reactivos y Condiciones de Reacción: (a). Bromuro de propargilo, NaHCO₃, *N,N*-dimetilformamida, 70 °C; (b) [Pd(PPh₃)₂ (OAc)₂] (10 mol%), benceno, 80°C; (c) Hoveyda-Grubbs catálisis segunda-generación (10 mol%), CH₂Cl₂, reflujo; (d) [CpRu(CH₃CN)₃PF₆] (10 mol%), acetona, RT; (e) NaAuCl₄ (10 mol%), MeOH, RT; (f) [(CO₂CO)₈], trimetilamina *N*-óxido, NH₄Cl, benceno, RT; (g) NaH, tolueno, RT; (h) mCPBA, THF, -78 → 0 °C.

Figura 5. Síntesis divergente de Dendrímeros

A su vez, para la síntesis de un compuesto de cualquier nivel de complejidad estructural podemos aplicar la estrategia de análisis retrosintético. El primer paso para realizar el análisis retrosintético es el conocimiento estructural de la molécula

¹⁰ Naoya K., Muncipinto G., Schreiber S. L. *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, 45, 22, 3635.

objetivo, referido concretamente a: Grupos funcionales presentes, enlaces e insaturaciones y estereoquímica (Figura 6). Es decir considerando la molécula objetivo, se establecieron las reglas que permiten desconectarla en fragmentos más pequeños indicando qué enlaces se rompen, de esta forma pueden obtenerse componentes más pequeños y manejables, que luego al unirlos dan lugar a una síntesis planificada.

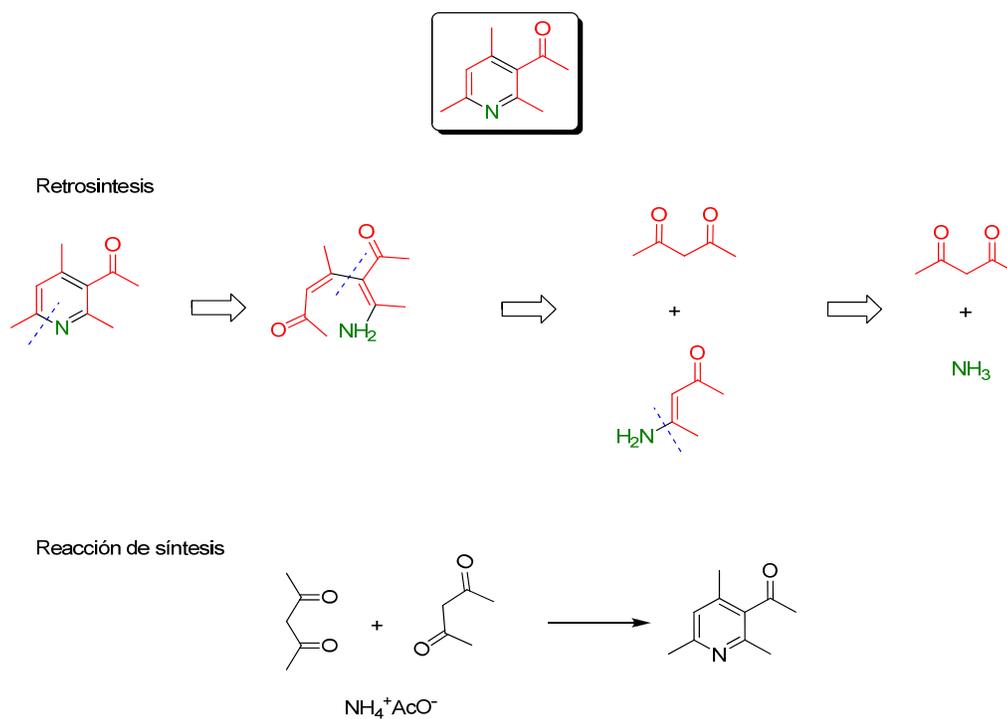


Figura 6. Análisis retrosintético de la 3-acetil-2,4,6-trimetilpiridina.

1.2. Estrategias para la síntesis de derivados de pirimidina.

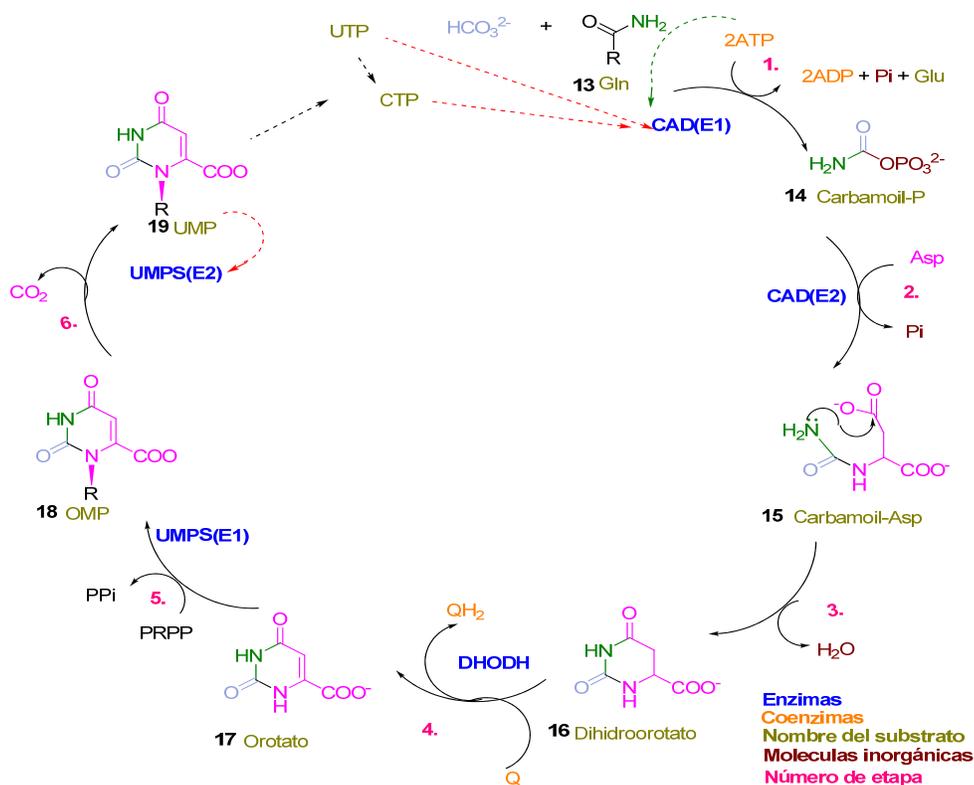
Los azaheterociclos constituyen una clase muy importante de compuestos. En particular, los derivados de pirimidina incluyen un largo número de productos naturales, farmacéuticos y materiales funcionales.¹¹ Si bien el desarrollo de importantes metodologías para la síntesis de pirimidinas goza de una rica historia, el descubrimiento de nuevas estrategias para la síntesis de pirimidinas sigue siendo una zona muy dinámica de investigación química.¹²

En la naturaleza, el anillo de pirimidina se biosintetiza a partir de glutamina, bicarbonato y aspartato. Estos reactivos se biotransforman en Orotato **17**, precursor de biosíntesis de ribonucleótidos, en cuatro reacciones enzimáticas. El fosfato de carbamoilo sintetasa II, transforma a glutamina, ATP y bicarbonato a fosfato de carbamoilo. Una condensación posterior del fosfato de carbamoilo con aspartato se cataliza por el aspartato transcarbamilasa, formando el aspartato de carbamoilo. La dihidroorotasa promueve la deshidratación, seguida de la oxidación con dihidroorotato deshidrogenasa que ofrece el precursor ribonucleótido, Orotato **18** (Esquema 3).¹³

¹¹ Undheim, K., T. Benneche, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", Vol. 6, Pergamon, Oxford, **1996**.

¹² Matthew D. Hill, Movassaghi M. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 6836.

¹³ Lagoja I. M. *Chem. Biodiversity*, **2005**, *2*, 1.



Esquema 3. Biosíntesis del Orotato, una pirimidina (Síntesis de Uridina Monofosfato [UMP]).

Por su parte, la primera síntesis del primer derivado de pirimidina, el aloxano **20**, fue reportado por Brugnatelli hace 193 años mediante un proceso de degradación oxidativa del ácido úrico por ácido nítrico (Figura 7)¹⁴.

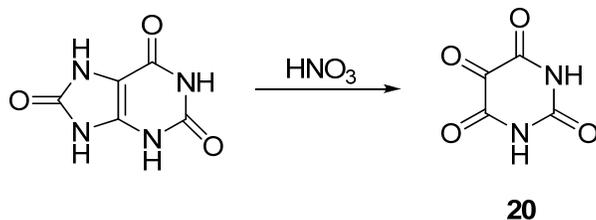


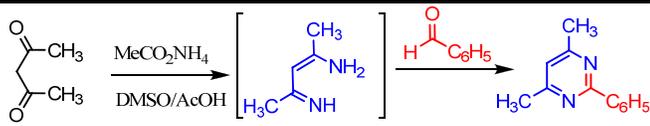
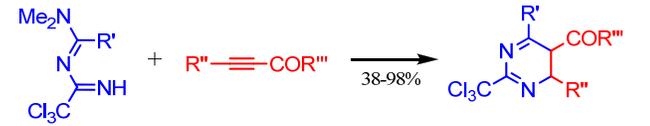
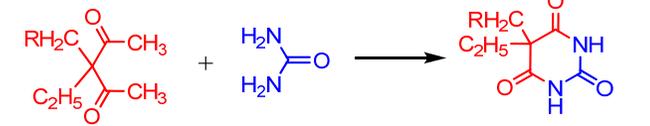
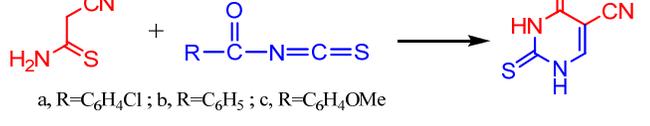
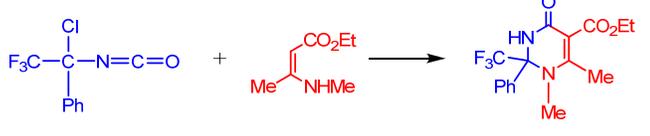
Figura 7. Síntesis de Aloxano a partir de ácido úrico.

¹⁴ Brugnatelli G. "Giornale di fisica, chimica, et storia Naturale (Pavia) década seconda", 1818, 1, 117.

Desde entonces para acceder a un gran número de derivados de pirimidina multifuncionalizadas, se ha ampliado considerablemente la variación de los tres bloques constructores; así se han generado nuevas síntesis para los derivados de pirimidinas haciendo en ellas contribuciones de amplia importancia.

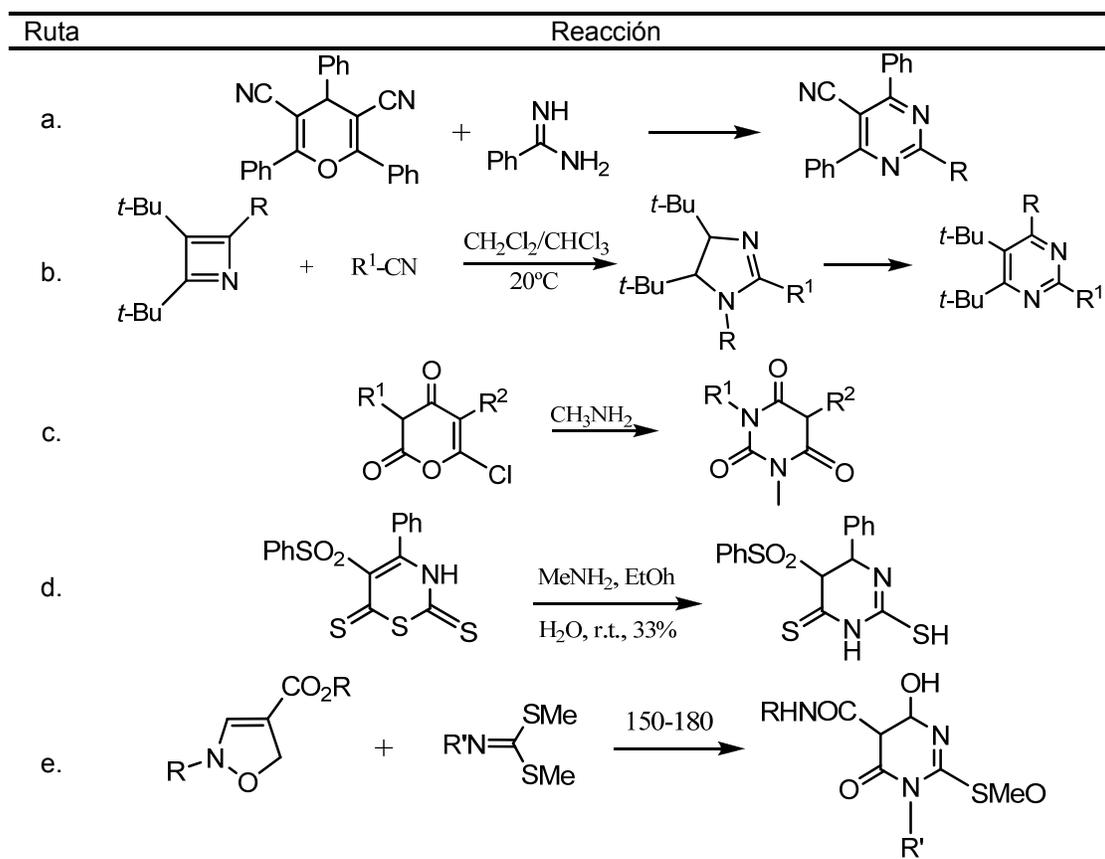
Normalmente la pirimidina no sirve como sustrato para la preparación de derivados de pirimidina o pirimidinas sustituidas. Estos compuestos se preparan a través de cinco clases de bloques constructores (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos de bloques constructores para la síntesis de derivados de Pirimidina.

Tipo	BC*	Fragmento	Reacción
I		N-C-C-C-N y C-	
II		N-C-N-C y C-C	
III		C-C-C y N- C-N	
IV		C-C-C-N y C-N	
V		N-C-C y C- N-C	

Como estrategia adicional para la obtención de derivados de pirimidina encontramos las cinco rutas de síntesis de pirimidinas basadas en la transformación de anillos (Tabla 2) de: a). pirano, b). aceto, c). 1,3-oxacina y oxazola, d). 1,3-tiazina, y e). isoxazola.

a. . **Tabla 2.** Rutas para la transformación de anillos de pirimidinas.



1.3. Reacciones multicomponente (RMC).

Las síntesis de compuestos orgánicos han alcanzado un alto nivel de sofisticación y excelencia. Lo cual permite que difícilmente un producto estructuralmente complejo no pueda ser sintetizado aplicando estrategias que involucran síntesis divergentes o convergentes.¹⁵ Sin embargo, durante los procesos de síntesis, no solo se busca generar la formación eficiente de nuevos enlaces sino que también es deseable un control regio- y quimio selectivo, así como un control estereoquímico; y reducir en lo posible el número de etapas involucradas en el proceso.

Por estas razones, no existe una estrategia sintética que pueda considerarse como una “reacción ideal” para la síntesis de moléculas estructuralmente complejas. Por ello, para acelerar la síntesis de estos compuestos, se han desarrollado métodos más apropiados. Siendo la reacción multicomponente (RMC) una de las estrategias más eficientes, para alcanzar dicho objetivo.

Una reacción multicomponente se define como una reacción donde tres o más compuestos reaccionan en un solo paso para formar un solo producto que contiene esencialmente todos los átomos de los materiales iniciales (con excepción de los productos de condensación, tales como H₂O, HCl o CH₃OH). Debido a que la colisión de tres o más moléculas independientes es poco probable, las RMC típicamente involucran un número de sub-reacciones. En muchos casos la mayoría de los pasos intermedios son reacciones en equilibrio y solo el paso final es un proceso irreversible, como la formación de enlaces C-C o una transposición (Figura 8).¹⁶

¹⁵ Woodward B., Cava M.P., Ollis W.D., Hunger H., Daeniker H. U., Schenker K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 4749.

¹⁶ Domling A., Ugi I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3168.

Esta reacción incorpora en la estructura del producto todos los sustratos (más de dos) en una sola etapa.¹⁶ Característica que lo asemeja por mucho a una “síntesis ideal”¹⁷ (Esquema 4): *i*). economía atómica, *ii*). selectividad intrínseca subyacente a las reacciones, *iii*). procedimientos y equipo simples, *iv*). tiempo y ahorro de energía, así como un bajo impacto al medio ambiente. Estos factores han llevado a un esfuerzo considerable para diseñar e implementar RMC de importancia académica e industrial.¹⁸

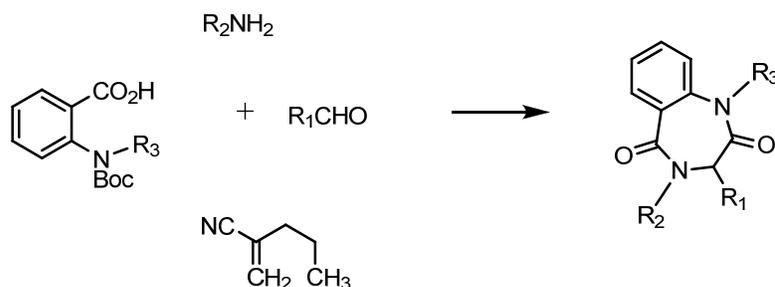


Figura 8. Reacción multicomponente de Ugi de 4C usando metodología de ciclación Ugi/De-BOC.

El resultado de una RMC a menudo depende fundamentalmente de la naturaleza de los disolventes, catalizadores, las concentraciones y el exceso de los reactivos utilizados, por lo que la optimización de las condiciones de reacción ideal es más exigente cuando se compara con los esquemas de reacción secuencial.

En las síntesis multi-etapas, la complejidad de la preparación previa se incrementa en proporción al número de pasos en una primera aproximación. Esto se refleja en

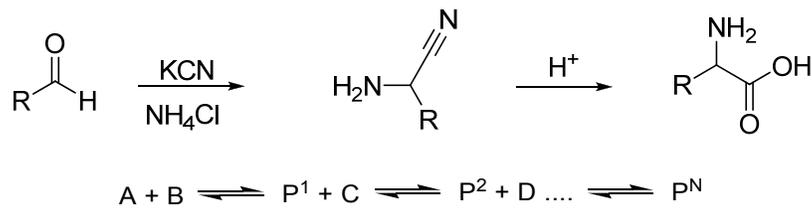
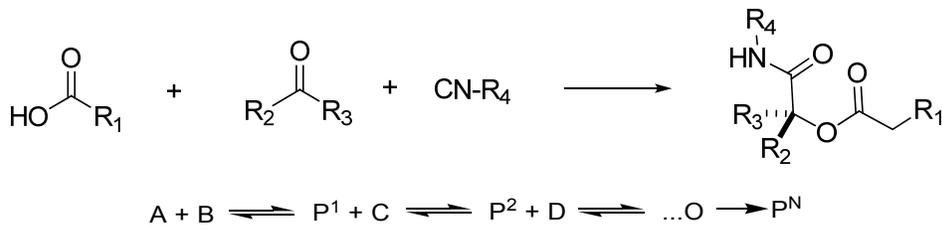
¹⁷ Wender P. A., S.T. Handy, D.L. Wright, *Chem. Ind.*, **1997**, 765.

¹⁸ Gerencsér J., Dormán, G., Darvas, F. *QSAR Comb. Sci.*, **2006**, 439.

las diversas etapas de aislamiento y purificación, tales como cristalización, extracción, destilación o cromatografía.

En las RMC, los reactivos no reaccionan de manera concertada, sino en una secuencia de procesos. Donde cada paso de la reacción es prerequisite para la siguiente etapa. Al respecto, se reconocen tres tipos de RMC (Esquema 4).

Esquema 4. Tipos de Reacciones Multicomponente.

Tipo	Esquema general de la reacción
<p>I</p>	 <p style="text-align: center;"> $A + B \rightleftharpoons P^1 + C \rightleftharpoons P^2 + D \dots \rightleftharpoons P^N$ </p>
<p>II</p>	 <p style="text-align: center;"> $A + B \rightleftharpoons P^1 + C \rightleftharpoons P^2 + D \rightleftharpoons \dots O \rightarrow P^N$ </p>
<p>III</p>	<p style="text-align: center;"> $A + B \longrightarrow P^1 + C \longrightarrow P^2 + D \longrightarrow \dots O \longrightarrow P^N$ </p>

La RMC tipo I es aquella cuyos reactivos, intermediarios y productos se encuentran en un equilibrio dinámico, por lo que se establecen diferentes estados de equilibrio y se generan rendimientos variables de 0-100%. En la mayoría de los casos, los productos están mezclados con los intermediarios y/o los reactivos, presentando dificultades para su aislamiento y, por lo tanto, para su purificación, además como la

reacción es incompleta genera productos secundarios originando impurezas. No obstante, este tipo de RMC pasa a una reacción de tipo II cuando el producto se retira en el equilibrio.

En las RMC tipo II los reactivos se encuentran en equilibrio, sin embargo, las reacciones intermedias y las finales son irreversibles, lo que origina que el equilibrio final se desplace hacia los productos.

La RMC de tipo III son secuencias de reacciones irreversibles, estas raras veces se presentan en la química preparativa, presentándose frecuentemente en las reacciones bioquímicas, las cuales son reacciones irreversibles parciales debido a las circunstancias termodinámicas o a la combinación de reacciones endotérmicas con exotérmicas. Son catalizadas enzimáticamente y en su mayoría son reacciones altamente selectivas. Es importante señalar que la clasificación anteriormente descrita es solo una idealización de los tipos de RMC que pueden existir y que muchas reacciones no pueden ser consideradas dentro de un tipo específico. La “síntesis ideal” debería llevar al producto deseado en el menor número de pasos posibles, con buenos rendimientos generales mediante el uso de reactivos compatibles con el medio ambiente (Figura 9).¹⁹

¹⁹ Wender P. A., Handy S.T., Wright D.L. Chem. Ind., **1997**, 765.

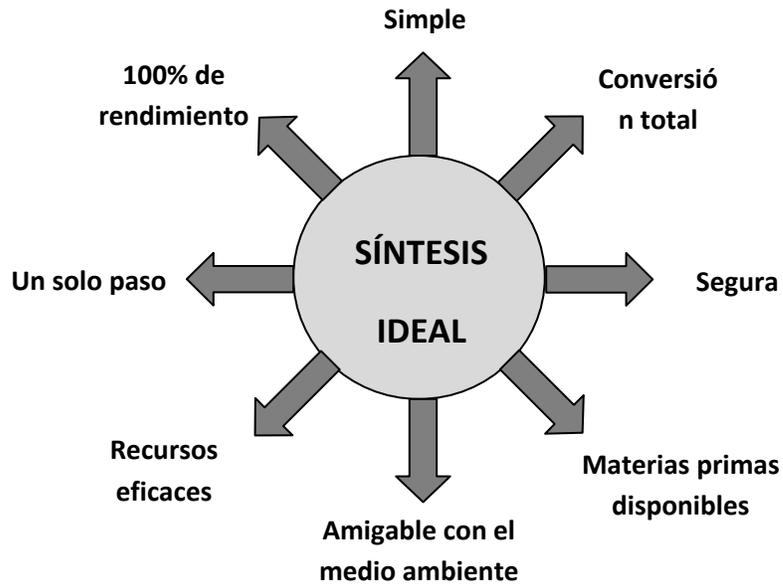


Figura 9. Síntesis química ideal (adaptada de Wender)

1.4. Estrategias de modificación de reacciones multicomponentes.

Las reacciones multicomponente han incrementado su popularidad como herramientas para la generación rápida de bibliotecas de pequeñas moléculas.

A diferencia de la diversidad molecular, que puede ser fácilmente cuantificable en las bases de las propiedades estructurales y fisicoquímicas, la complejidad molecular es una propiedad menos tangible que es muy difícil de cuantificar. Esto involucra no tan solo el número y tipo de átomos en la molécula, sino también su conectividad.

La reacción multicomponente más antigua que se conoce es la reacción de aminas de Strecker que emplea aldehídos y cianuro para obtener α -aminonitrilos.²⁰ Otras RMC fueron descubiertas, tanto por Biginelli²¹ y Ugi²² los cuales vieron un renacimiento durante la era de la química combinatoria.

El reconocimiento a las aplicaciones de las RMC ha ido creciendo, debido al decrecimiento de la química combinatoria. Consecuentemente, el diseño y descubrimiento de nuevas RMC es vital para acrecentar la diversidad estructural en el campo de las colecciones moleculares. Recientemente, los mayores temas concernientes al uso de las RMC como herramientas en la química biológica son: 1) limitada diversidad estructural y 2) pobre estereo-control.

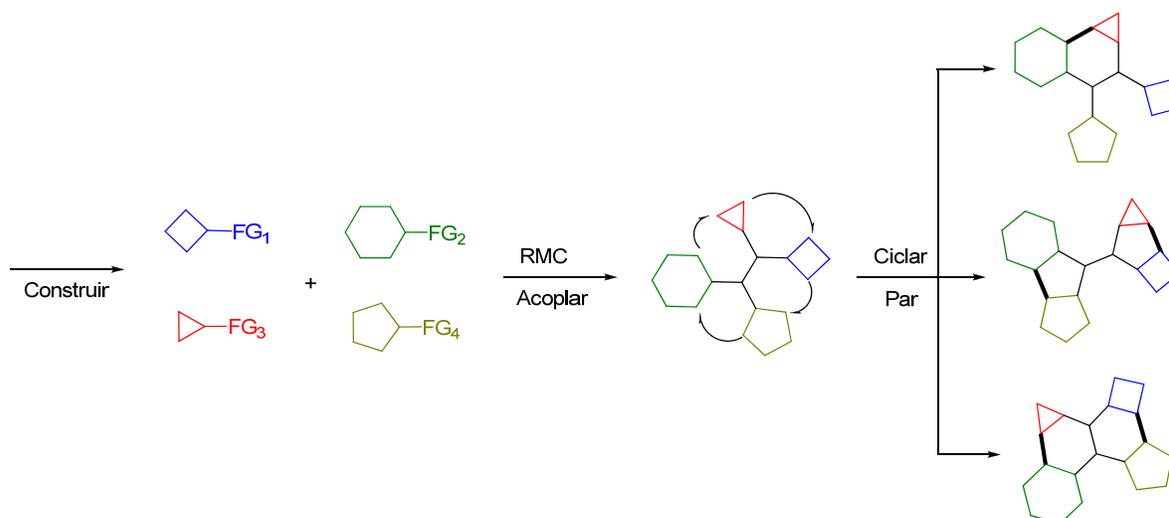
Una estrategia efectiva para incrementar la diversidad estructural, sin recurrir al desarrollo de nuevas RMC, es la combinación de RMC conocida con la generación-compleja de reacciones, en particular reacciones de ciclación. Para alcanzar una

²⁰ Strecker A. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75, 27.

²¹ Biginelli P. *Gazz. Chim. Ital.*, **1893**, 23, 360.

²² Ugi I., Meyr R., Fetzer U., Steinbrecker C. *Angew. Chem.*, **1959**, 71, 386.

variación significativa de las estructuras resultantes, se ha usado la estrategia conocida como construir/aparear/emparejar (Esquema 5).

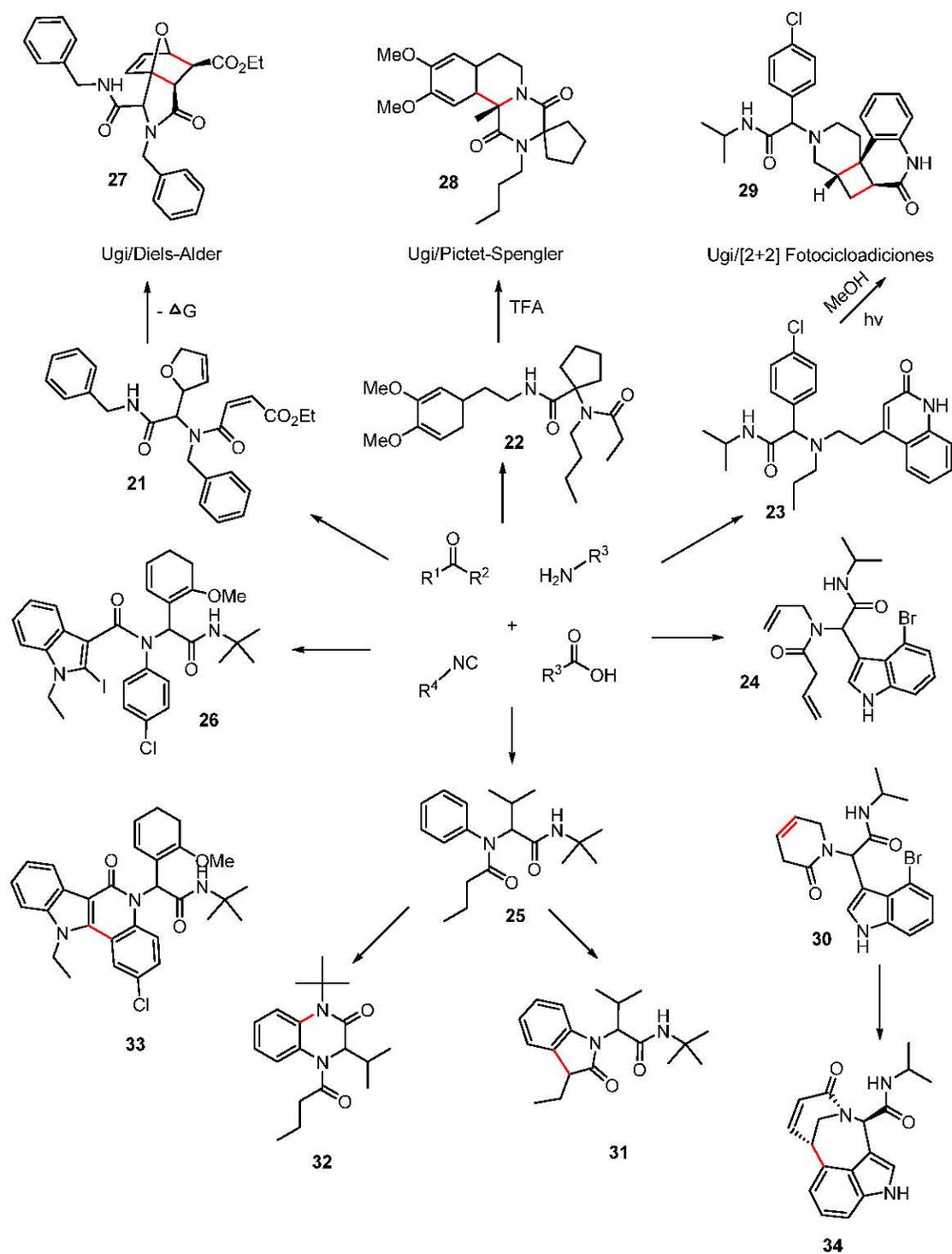


Esquema 5. Generación de diversas estructuras por la combinación de RMC con reacciones de ciclación de acuerdo a la estrategia construir/aparear/emparejar.²³⁻²⁴

Como un ejemplo en la aproximación de la eficiencia, el Esquema 6 resume el uso de la reacción de 4CR de Ugi en la fase de acoplamiento para preparar los compuestos **21-26**, después de que son usadas un número dado de reacciones de ciclación (incluyendo cicloadiciones y reacciones de emparejamiento cruzado catalizadas con paladio) en la fase de emparejamiento para lograr un amplio intervalo de heterociclos de nitrógeno.

²³ Sunderhaus J. D, Martin S. F. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1300.

²⁴ Nielsen T. E., Schreiber S. L. *Angew. Chem.*, **2008**, *120*, 52.



Esquema 6. Introducción de la diversidad estructural por la reacción Ugi-4CR (acoplamiento) seguido de ciclación (conexión). Los enlaces nuevos formados en las reacciones de emparejamiento se indican en rojo.

A pesar que los ejemplos anteriores demuestran el potencial de las estrategias de ciclación post-RMC para incrementar la diversidad y complejidad molecular, las aproximaciones más directas para esclarecer el tema de la limitada diversidad de estructuras es el diseño racional de nuevas reacciones multicomponentes.

Para el diseño de nuevas reacciones multicomponente se presentan cuatro estrategias (Figura 10). Entre estas figuran: **a)** el remplazo de un solo reactante (SRR por sus siglas en inglés Single Reactant Replacement); **b)** la secuencias de reacción modular (MRS por sus siglas en inglés Modular Reaction sequences); **c)** la divergencia basadas en condiciones (CBD por sus siglas en inglés Condition-based divergence), y **d)** la combinación de RMC (MCR2).

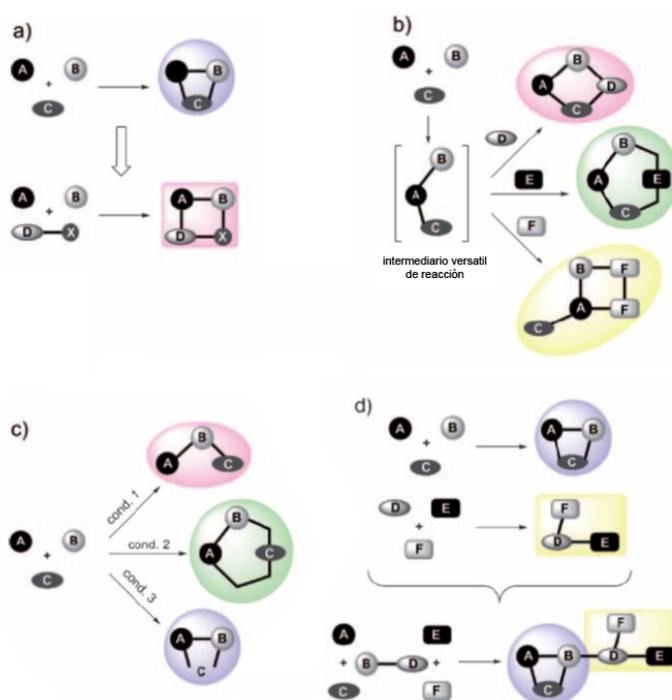


Figura 10: Diseño de estrategias para el desarrollo de nuevas reacciones multicomponente.

a) *El reemplazo de un solo reactante*

La frase reemplazo de un solo reactante fue acuñada primeramente por Ganem²⁵ e involucra el desarrollo de nuevas RMC por asistencia sistemática de los mecanismos o el papel funcional de cada componente en una RMC conocida. Esto involucra el reemplazo de un reactante (C) con un reactante diferente (D-X) que muestra el mismo modo de reactividad esencial para la condensación multicomponente con A y B. Con la incorporación de reactividad adicional o funcional dentro de D, la RMC resultante puede ser dirigida a un diferente producto estructural.

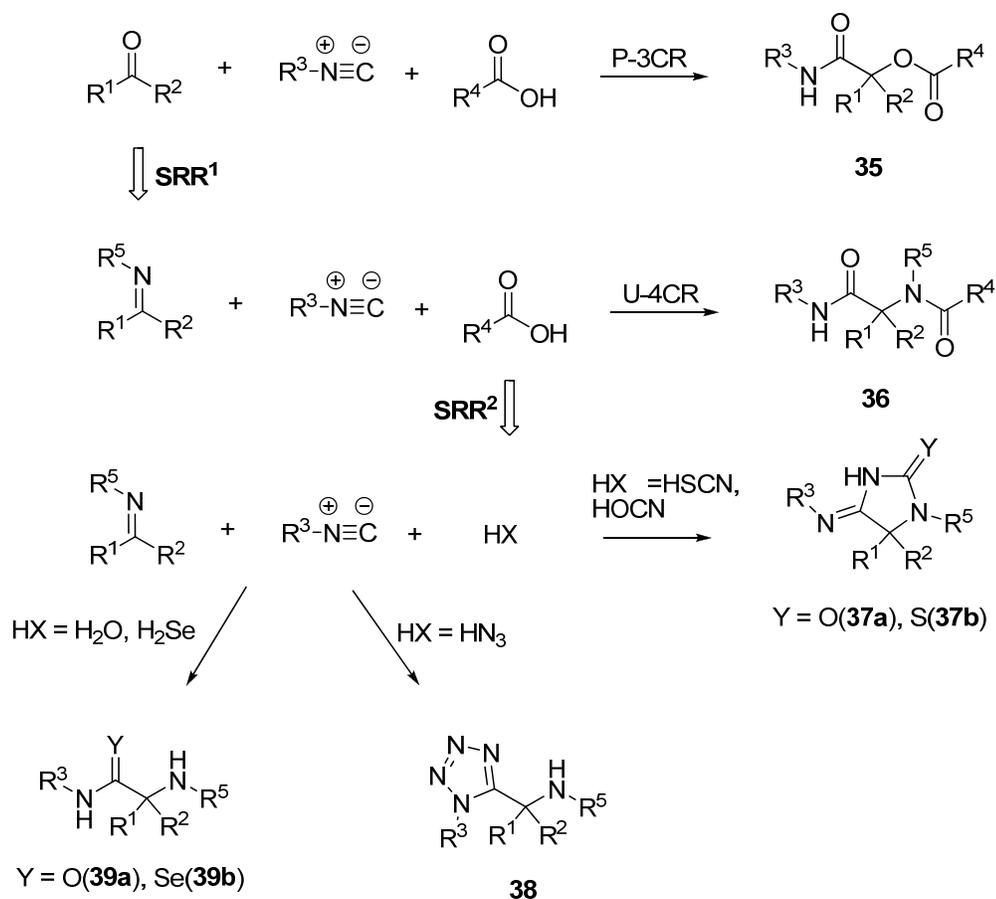
Uno de los primeros ejemplos de SRR fue reportado por Ugi, quien reemplazó el componente carbonílico utilizado en la reacción de Passerini 3CR^{26 27} por la imina, la cual deriva en la reacción de Ugi (Esquema 7).²⁸ Ugi también sustituyó el ácido carboxílico por otros componentes ácidos para generar una variedad de compuestos estructuralmente diferentes.

²⁵ Ganem B. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 463.

²⁶ Passerini M., Simone L. *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, 126.

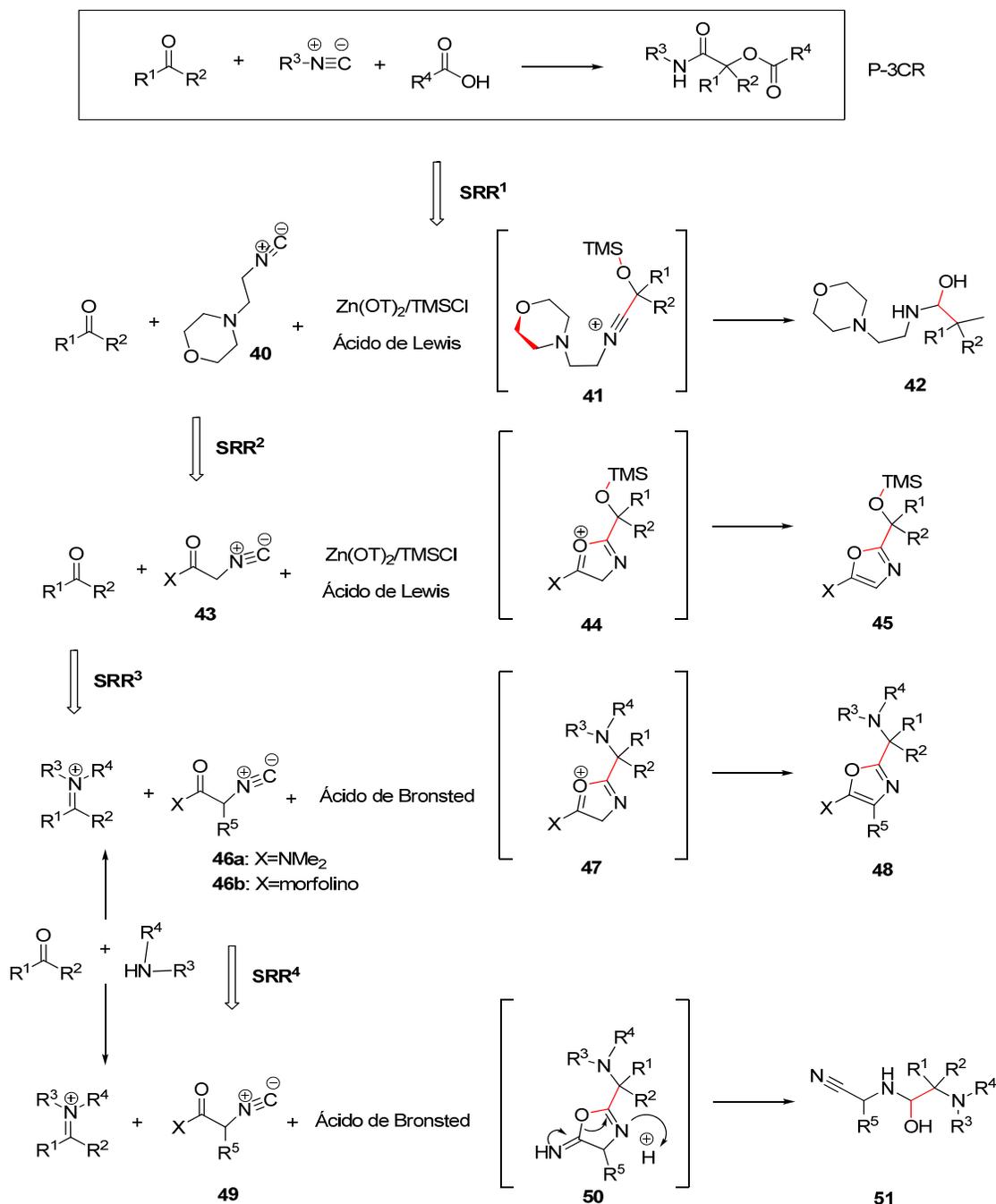
²⁷ Banfi L., R. Riva, *Org. React.*, **2005**, 65, 1.

²⁸ Marcaccini S., Torroba T. *Nat. Protoc.*, **2007**, 2, 632.



Esquema 7. SRR secuencial de la reacción Passerini a la de Ugi (SRR¹) a las variaciones de Ugi (SRR²).

En un aproximamiento relacionado, Xia y Ganem, cambiaron el ácido carboxílico en la reacción de Passerini por un ácido de Lewis (TMSOTf) para activar el componente carbonilo. La reacción de varios aldehídos y cetonas, morfolinoetil isocianuro **40** y Zn (OTf)₂/TMSCl (que forma TMSOTf *in situ*) resulta en la formación de α-hidroxiámidas **43** (Esquema 8).



Esquema 8. Los cuatro reemplazos sucesivos de un solo reactivos resultan en cuatro nuevas estructuras. Los enlaces nuevos creados en cada reacción se indican en rojo. OTf = trifluorometanosulfonato, TMS = trimetilsilil.

Además la SRR se puede lograr por el reemplazo del aldehído o cetona con una imina, lo cual resulta en la formación de diaminoxazoles **37** (catalizada por ácido de Brønsted-Løwry).²⁹

b) La secuencias de Reacción Modular.

Una segunda estrategia para el descubrimiento de nuevas RMC involucra la secuencia de reacción modular (MRS por sus siglas en el idioma inglés Modular Reaction Sequences). Este acercamiento está relacionado con las SRR, pero involucra una variedad de intermediarios de reacción que se generan a partir de sustratos A, B y C por una RMC inicial.³⁰ Un caso atractivo es el uso del 1-azadieno **48** como intermediario para obtener diversidad estructural. El 1-azadieno se genera *in situ* a partir de un fosfonato, un nitrilo y un aldehído por una 3CR involucrando una reacción Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) (Esquema 9).

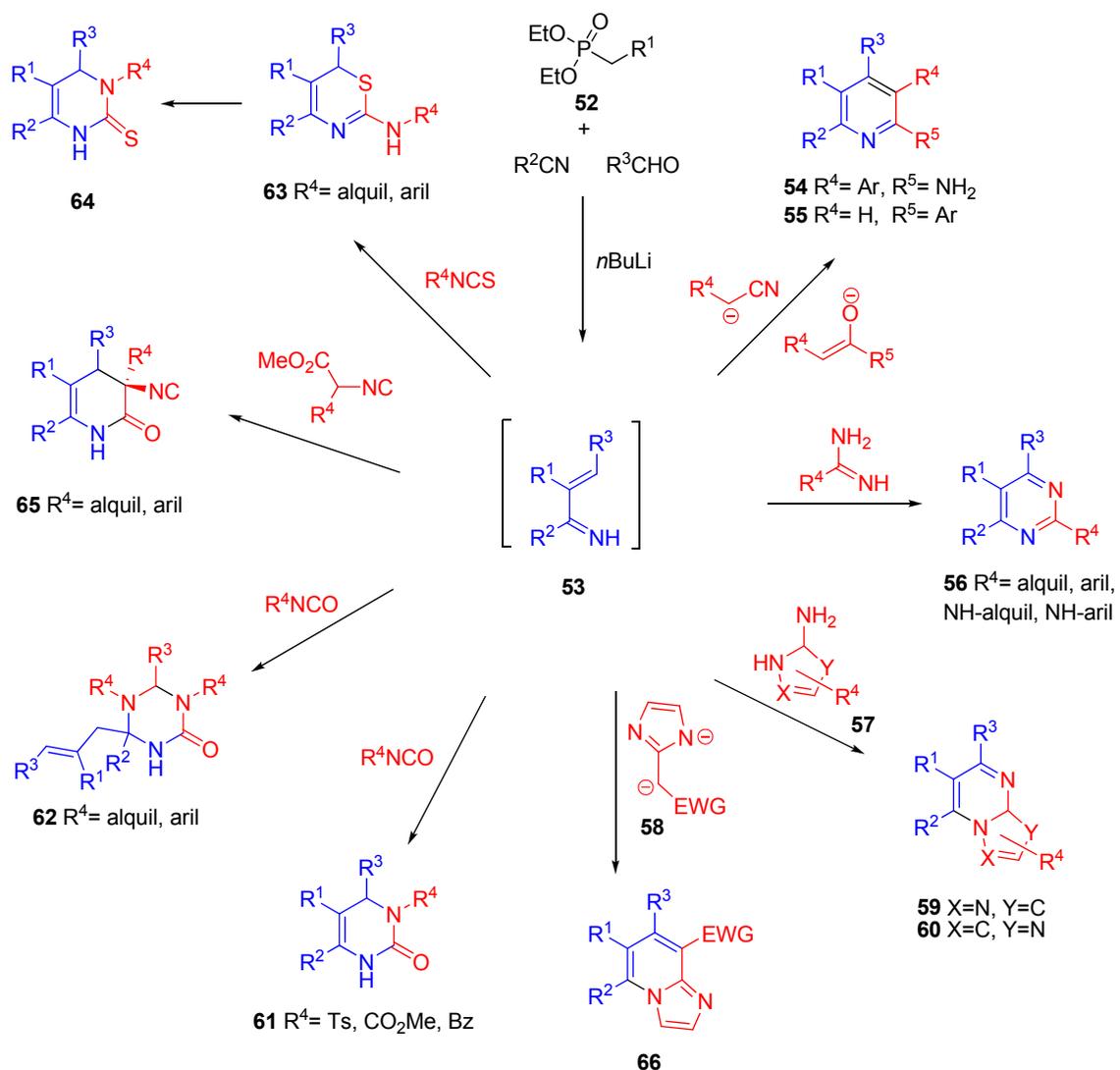
En 1995, Kiselyov reportó la primer RMC que involucra el 1-azadieno, a través de esta reacción con sales de sodio o de potasio de α -arilacetoneitrilos para formar 2-aminopiridinas **54**.³¹ Diez años más tarde, Kiselyov reportó una ampliación de su trabajo inicial, cuando trató el 1-azadieno **53** con amidinas ($R^4 =$ alquil, aril) y guanidinas ($R^4 =$ NHR) para formar pirimidinas polisustituidas **56** en un rendimiento del 22-73%. Esta RMC posee un sustrato de alcance alto, desde todos los componentes que se pudieran variar.³²

²⁹ Sun X., Janvier P., Zhao G., Bienayme H., Zhu J. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 877.

³⁰ Zhu J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 7, 1133.

³¹ Kiselyov A. S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 9297.

³² Kiselyov A. S. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1663.



Esquema 9. Reacción de secuencia modular que involucra el 1-azadieno en una RMC. En cada reacción los componentes diferenciales se resaltan en rojo. EWG= Grupo sustractor de electrones (electron-withdrawing group por sus siglas en inglés).

Las dihidropirimidonas **61** son las que más frecuentemente se forman por el ataque nucleofílico del átomo de nitrógeno del 1-azadieno sobre el isocianato (con sustituyentes electrón atractores), seguidos por una reacción de ciclación. Curiosamente, el uso de isotiocyanatos como el cuarto componente resulta en la

formación de 2-aminotiazinas **60**, que vía la transposición de Dimroth genera dihidropirimidin-2-tionas **64**.³³

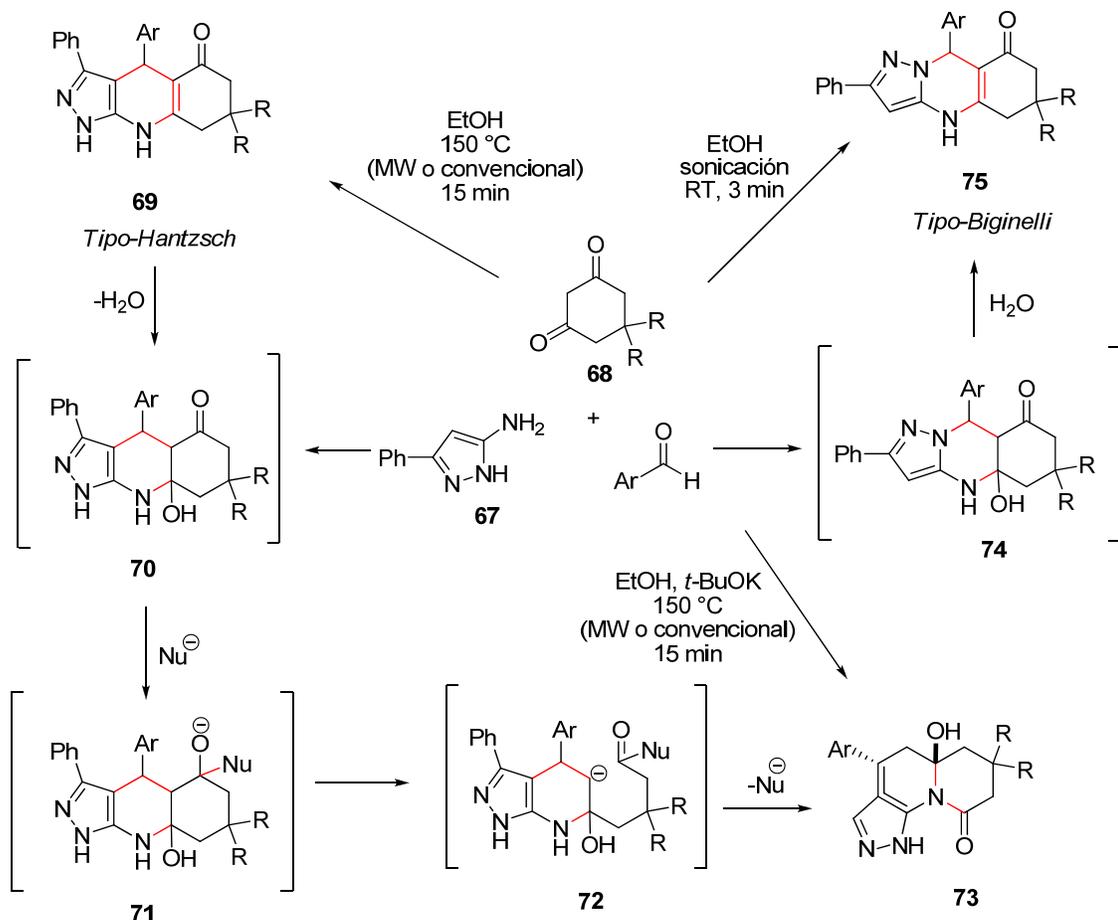
c) Divergencia de basada en condiciones (DBC).

La DBC en RMC genera múltiples estructuras moleculares a partir de los mismos reactivos bajo condiciones diferentes. Por ejemplo, el uso de catalizadores específicos, disolventes, o aditivos pueden dirigir el curso de la reacción a través de diferentes vertientes que producen diferentes estructuras.

Ciertamente esto no es posible para todas las RMC. Por consiguiente, optimizar las DBC no es algo sencillo, lo cual se refleja en el número limitado de ejemplos reportados. En 2008, Chebanov³⁴. reporto un ejemplo excelente de divergencia basada en condiciones mediante la reacción multicomponente de 5-aminopirazol **75** (Esquema 10), 1,3-dicetonas cíclicas **72** y aldehídos aromáticos (Esquema 11), logrando dirigir la reacción a la obtención de tres diferentes estructuras (**77**, **81** y **83**) con el cambio de las condiciones de la reacción. Por medio de calentamiento convencional (reflujo en etanol) se obtuvo una mezcla de **86** y **92**. Sin embargo, el calentamiento a 150°C en un sistema sellado (calentamiento por microondas o convencional) en presencia de trietilamina, condujo a la formación exclusiva del producto de Hantzsch **86** con un rendimiento del 70-91%. Este hallazgo indica que el producto de Hantzsch, probablemente es el producto más favorecido termodinámicamente en esta transformación.

³³ Glasnov T. N., Vugts D. J., Koningstein M. M., Desai B., W. Fabian M. F., Orru R. V. A., Kappe C. O. *QSAR Comb. Sci.*, **2006**, 25, 509.

³⁴ Chebanov V. A., Saraev V. E., Desenko S. M., Chernenko V. N., Knyazeva I. V., Groth U., Glasnov T. N., Kappe C. O. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5110.



Esquema 10. Diversidad estructural basadas en la modificación de las condiciones de reacción via una RMC de tres componentes. Los nuevos enlaces formados en cada reacción se indican en rojo. MW = irradiación de microondas.

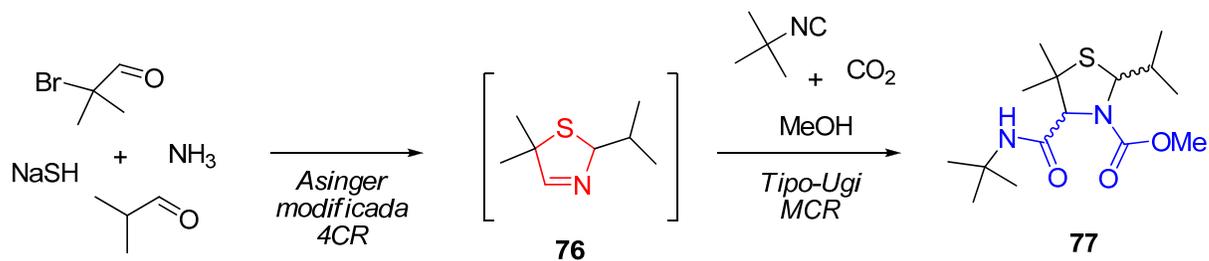
d) Combinación de RMC.

La combinación de RMC es la cuarta estrategia para el diseño racional de nuevas RMC que combinen dos (o más) diferentes tipos de RMC en un proceso de un solo paso. La presencia de grupos reactivos ortogonales en el producto de la primera RMC, presentes en una de las entradas, permite la combinación con la segunda RMC.^{35 36} Variando sucesivamente la RMC se obtendrán diversas estructuras

³⁵ Zhu J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 7, 1133.

(complejas), lo cual hace de esta reacción una excelente estrategia para su aplicación en la síntesis orientada a la diversidad (Diversity-oriented synthesis por sus siglas en inglés).

La combinación de RMC en una sola etapa fue explorada inicialmente por Dömling y Ugi quienes desarrollaron una reacción de siete componentes (7CR) por medio de la combinación de un solo paso de la reacción de Asinger 4CR³⁷ y la reacción de Ugi 4CR³⁸. En esta 7CR, la mezcla de α o β halo aldehído, NaSH/NaOH, NH₃, aldehído, isocianida, CO₂, y alcohol primario (como solvente) genera eficientemente tiazolidina **77** (Esquema 11).



Esquema 11. Combinación de la reacción modificada de Assinger 4CR y una RMC tipo Ugi para formar tiazolidina.

Sin embargo, los reactivos NaSH/NaOH, NH₃ y CO₂, son componentes invariables en esta reacción, lo cual limita significativamente la diversidad y por lo tanto el alcance de esta RMC. Otro ejemplo de esta clase también fue dado a conocer por Ugi *et al.*,

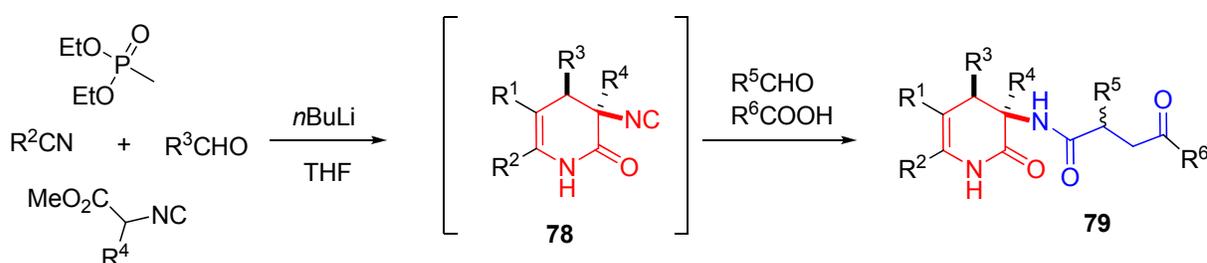
³⁶ Dömling A., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2000**, 4, 318.

³⁷ Asinger F., Thiel M. *Angew. Chem.*, **1958**, 70, 667.

³⁸ Dömling A., Ugi I. *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 634.

esta involucra la combinación de una reacción de cuatro componentes-cinco centros de Ugi (U-5C-4CR) con una de Passerini 3CR.³⁹

En 2003, Portlock reportó la combinación de la reacción de Petasis 3CR y de Ugi 4CR.⁴⁰ En 2009, Orru demostró que la 4CR para la preparación de isociano de dihidropiridonas **78** (Esquema 12) puede ser combinado en un solo paso con la reacción de Passerini 3CR para formar depsipeptidos **79** (Esquema 12).



Esquema 12. Combinación de la reacción de 4C por isocianodihidropiridonas y la P-3CR. La principal estructura del andamiaje de la RMC se muestra en rojo y el andamiaje secundario en azul.

En 2009, Orru demostró que la combinación de RMC puede ser usada para lograr diversos andamios complejos (Esquema 13).⁴¹ La estrategia se basa en la reacción 3CR de isocianoesteres o amidas, aldehídos o cetonas y aminas para dar 2-imidazolininas⁴² o *N*-(cianometil)amidas.⁴³ Ambas reacciones muestran extraordinarios grupos funcionales y compatibilidad con solventes. Por la incorporación de un

³⁹ Ugi I., Demharter A., Hrl W., Schmid T. *Tetrahedron*, **1996**, 52,11657.

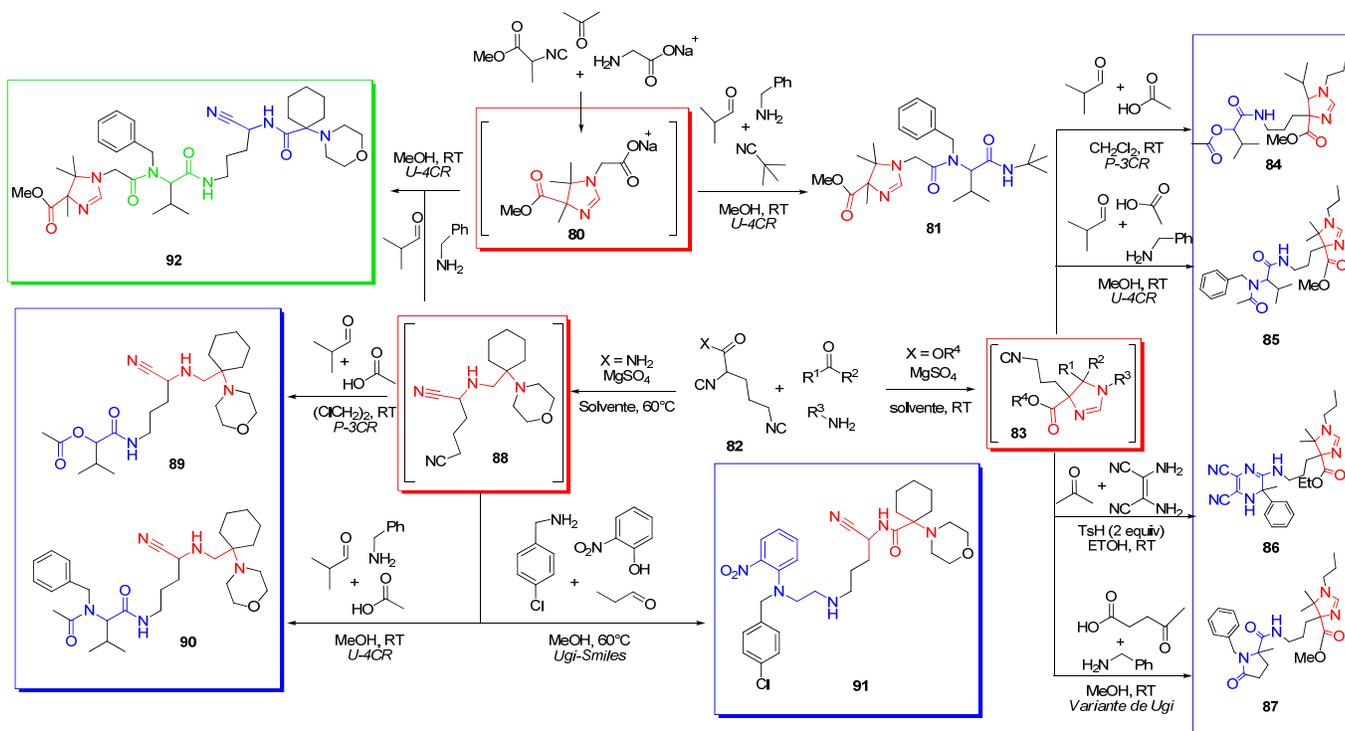
⁴⁰ Portlock D. E., Ostaszewski R., Naskar D., West L. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 603.

⁴¹ Elders N., Van der Born D., Hendrickx L. J. D., Timmer B. J. J., Krause A., Janssen E., De Kanter F. J. J., Ruijter E., Orru R. V. A. *Angew. Chem.*, **2009**, 121, 5970.

⁴² Elders N., Schmitz R. F., De Kanter F. J. J., Ruijter E., Groen M. B., Orru R. V. A. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6135.

⁴³ Elders N., Ruijter E., Kanter F. J. J. De, Janssen E., Lutz M., Spek A. L., Orru R. V. A. *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 6096.

segundo grupo reactivo ortogonal en uno de los reactivos, estas RMC pueden ser acopladas a varias RMC secundarias.



Esquema 13. Combinación de RMC basadas en RMC de 2-imidazolina y N-(cianometil)amida. La principal estructura de la RMC se muestra en rojo, las estructuras secundarios en azul, y las estructuras terciarios en verde. Los principales intermediarios de la RMC se señalan en recuadros rojos, los productos de la doble RMC (RMC²) en recuadros azules y los productos de la triple RMC (RMC³) en recuadros verdes.

1.5. Reacciones multicomponentes asimétricas.

Las Reacciones Multicomponentes Asimétricas (RMCA) Involucran la preparación de compuestos quirales mediante la reacción de tres o más reactivos adicionados simultáneamente. Esta clase de adición y su modo de reacción presenta algunas ventajas sobre las estrategias clásicas de reacción divergentes, como son: la reducción de costos, el tiempo y la energía, así como bajo impacto al medio ambiente. Todas estas ventajas, junto con el alto nivel de estereoselectividad alcanzado en algunas de estas reacciones, han obligado a los químicos industriales y académicos a adoptar esta nueva estrategia de síntesis, o al menos que se considere como una opción viable.

Aunque la síntesis asimétrica se considera a veces como una sub-disciplina de la química orgánica, en realidad actualmente este campo trasciende cualquier clasificación estrecha y penetra en esencia a toda la química.⁴⁴ Por supuesto, la preparación de compuestos quirales impacta en gran medida en la química de productos farmacéuticos y agrícolas debido al posible comportamiento distinto de ambos enantiómeros.⁴⁵ Como resultado de la creciente presión económica y ecológica sobre estas industrias, los químicos hoy en día fijan sus intereses en las nuevas estrategias sintéticas para la obtención de objetivos quirales.

La maximización de la eficiencia en la producción sintética de grandes colecciones de moléculas quirales, han llevado a los químicos sintéticos a utilizar ampliamente la

⁴⁴ Helmchen G., Hoffmann R.W., Mulzer J. *Thieme*, Stuttgart, **1996**, 2, 791.

⁴⁵ Mori K. *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 102.

síntesis automatizada en paralelo⁴⁶ o la química combinatoria.⁴⁷ Sin embargo, en casi todos los casos la estrategia para producir un compuesto (o biblioteca) ha sido divergente,⁴⁸ es decir que sólo dos reactivos reaccionan en cada paso de la síntesis. Como contraste a esta estrategia multi-etapas, está emergiendo un nuevo concepto para la síntesis de bibliotecas moleculares u objetivos con una alta eficiencia química. Las reacciones multicomponentes son responsables de esta mayor eficiencia,⁴⁸ no sólo por los aspectos intrínsecos de la reacción, tal como una economía atómica superior,⁴⁹ selectividad y menor nivel de subproductos, sino también por aspectos extrínsecos del proceso de la reacción, tales como procedimientos y equipo más sencillos,⁵⁰ costos más bajos, menor tiempo y energía, así como criterios ecológicos más amigables.

Las RMC se deben diferenciar de otros procesos químicos de un solo paso como las reacciones dominó,⁵¹ tándem,⁵² en cascada,⁵³ o cadena⁵⁴ y en general de todos aquellos procesos que implican la reacción entre dos reactivos para producir un intermediario que es capturado por la adición sucesiva de un nuevo reactivo (reacciones secuenciales de componentes).⁵⁵

⁴⁶ Kirschning A., Monenschein H., Wittenberg R. *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, 670.

⁴⁷ Czarnik A.W. *Chemtracts*, **1995**, *8*, 13.

⁴⁸ Bienaymé H., Hulme C., Oddon G., Schmitt P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321.

⁴⁹ Trost B. M. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285.

⁵⁰ Mitchell M. C., Spikmans V., Manz A., de Mello A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2001**, *1*, 514.

⁵¹ Tietze L.F., Beifuss U. *Angew. Chem.*, **1993**, *105*, 137.

⁵² Ho T. L. *Tandem Organic Reaction*, Wiley, New York, **1992**.

⁵³ Hoffmann H. M. R. *Angew. Chem.*, **1992**, *104*, 1361.

⁵⁴ Nakashita Y., Hesse M. *Angew. Chem.*, **1981**, *93*, 1077.

⁵⁵ Hayes J. F., Shipman M., Twin H. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 935.

1.5.1 Reacciones multicomponentes basadas en la adición nucleofílica de Iminas

1.5.1.1. Reacción de Biginelli para la síntesis de dihidropirimidina.

La síntesis de dihidropirimidina de Biginelli,⁵⁶ descrita por primera vez en 1891, consiste en la condensación de urea con un aldehído y un 1,3-cetoéster (Figura 11). El mecanismo generalmente aceptado implica, en primer lugar, la condensación de urea con el aldehído para producir un intermedio iminio, que posteriormente es atrapado vía una reacción de tipo aldólica con el enol derivado del cetoéster.

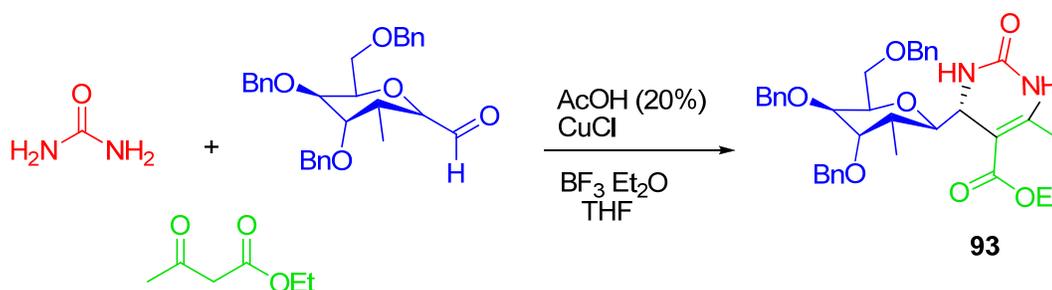


Figura 11. RMC Diastereoselectiva de Biginelli

⁵⁶ Biginelli P. *Gazz. Chim. Ital.*, **1891**, 21, 497.

1.6. Síntesis de moléculas de interés terapéutico vía estrategias RMC.

El concepto de “estructuras medicinales privilegiadas”, originalmente introducido por los investigadores de Merck en el trayecto de su trabajo con benzodiazepinas, ha surgido recientemente como uno de los principios guía de los descubrimientos en la historia moderna de los medicamentos.^{57,58} Se trata de la utilización de marcos moleculares con inherente potencial para la actividad biológica. A través de las modificaciones de grupos funcionales, estas estructuras son capaces de proporcionar ligandos para un número diverso en condiciones biológicamente funcionales y estructuralmente como receptores.

El desarrollo de metodologías sintéticas novedosas para facilitar la compilación de compuestos basados en estructuras privilegiadas es un área de intensa investigación. Un enfoque directo para abordar este desafío consiste en el desarrollo de RMC. A pesar de que existen muchos métodos, incluyendo las RMC, para la síntesis de los bloques constructores moleculares, las características superiores de los procesos multicomponentes garantizan su exploración futura para preparar la compilación de estos compuestos.

Por ejemplo, las reacciones multicomponente de Ugi⁵⁹, Hantzsch⁶⁰ y Biginelli⁶¹, son los métodos de elección para preparar bloques constructores de benzodiazepinidiona, 1,4-dihidropiridina, y dihidropirimidina, respectivamente (Esquema 14).

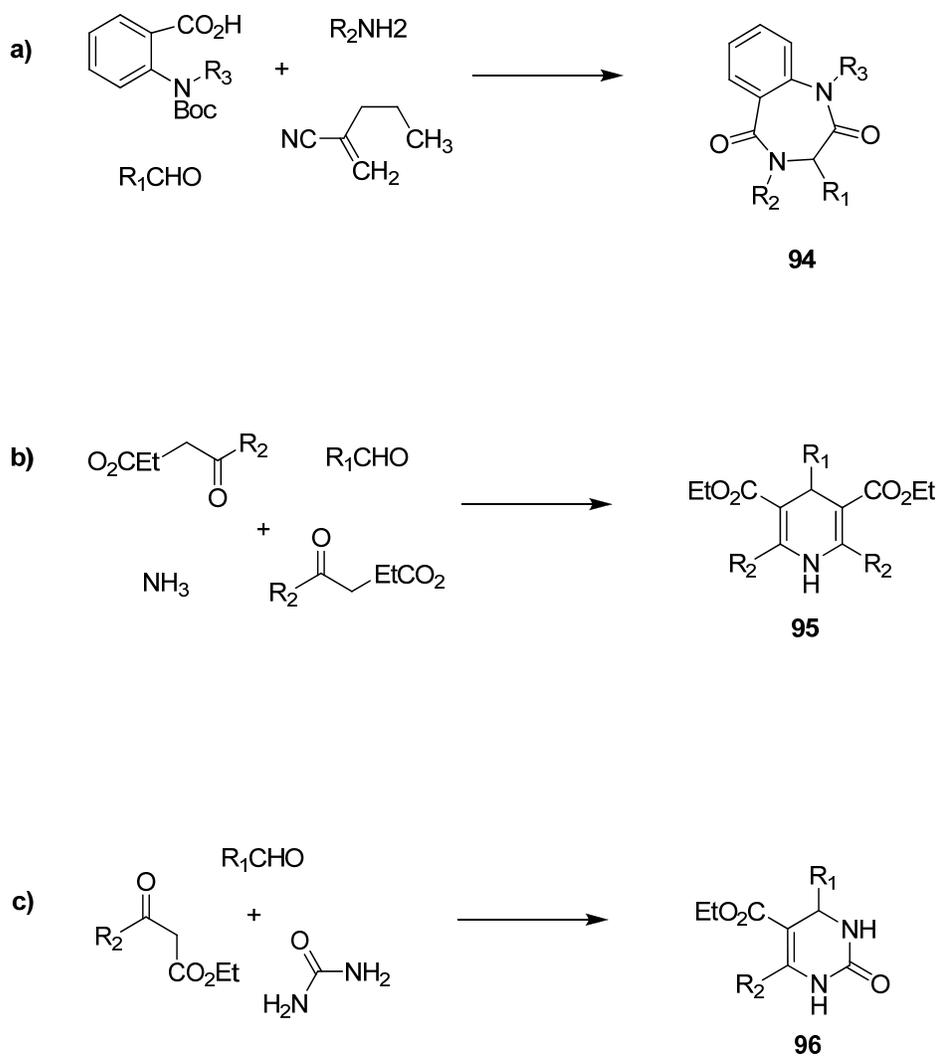
⁵⁷ Evans, B. E., et al. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 2235.

⁵⁸ Patchett, A. A., Nargund R. P. *Annu. Rep. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 289.

⁵⁹ Hulme, C., Gore V. *Curr. Med. Chem.*, **2003**, *10*, 51. b) Ugi I., Heck S. *Comb. Chem. High Throughput Screening*, **2001**, *4*, 1.

⁶⁰ Orru R. V. A., de Greef M. *Synthesis*, **2003**, 1471.

⁶¹ Kappe C. O. *QSAR Comb. Sci.*, **2003**, *22*, 630.



Esquema 14. Preparación de estructuras privilegiadas mediante el uso de RMC's: a) Ugi deBoc/metodología de ciclación; b) Síntesis de Hantzsch; c) Síntesis de Biginelli.

1.7. Esquemas de innovación de reacciones multicomponente.

Las RMC proporcionan un nuevo enfoque hacia la síntesis eficiente de los diversos compuestos y la generación de bibliotecas de compuestos. Adicionalmente, las RMC's a menudo han demostrado mayores rendimientos de productos que la química clásica.⁶²

En los últimos años, se han descubierto una gran variedad de nuevas RMC's, las cuales han sido aplicadas a la síntesis de moléculas biológicamente activas.⁶³

La baja diversidad de las bibliotecas combinatorias tradicionales, tanto en términos biológicos y químicos, ha llevado al concepto de "síntesis orientada a la diversidad", desarrollado por Stuart Schreiber⁶⁴. Usando esta técnica, estructuras complejas comparables a los productos naturales, llevan a desarrollar bibliotecas de hasta dos millones de compuestos, que se han generado en menos pasos de los que antes era posible (Esquema 15)⁶⁵. Del mismo modo, muchas de las grandes empresas farmacéuticas en biotecnología ahora están trabajando para explotar la química de las RMC's para generar una gran diversidad química. Los químicos orgánicos trabajan para obtener un mejor control de los resultados de las RMC's con la introducción de nuevos catalizadores y condiciones de reacción⁶⁶.

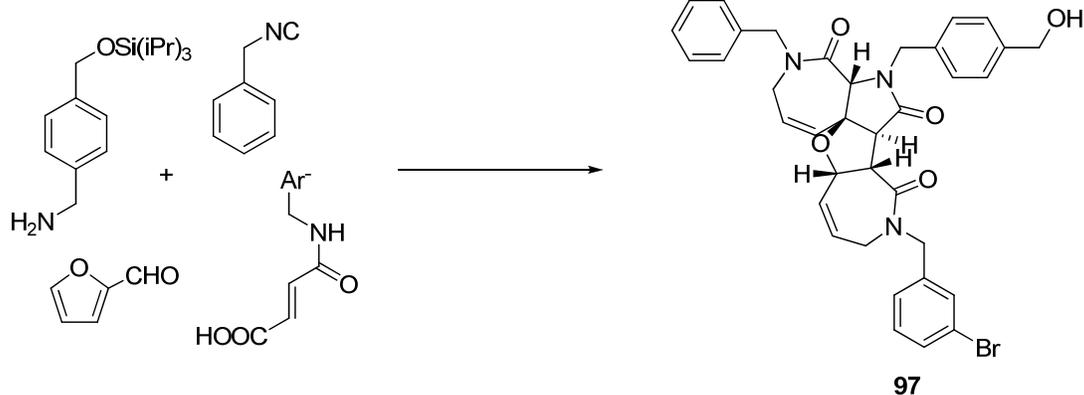
⁶² Weber L., et al. *Synlett.*, **1999**, 3, 366.

⁶³ Tietze L.F. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 115.

⁶⁴ Schreiber S.L. *Science*, **2000**, 287, 1964.

⁶⁵ Lee D., et al. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 709.

⁶⁶ Grigg R. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 65.



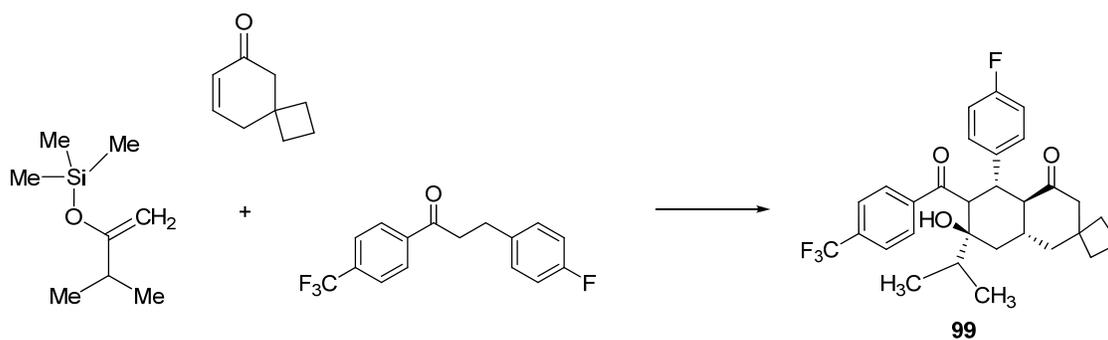
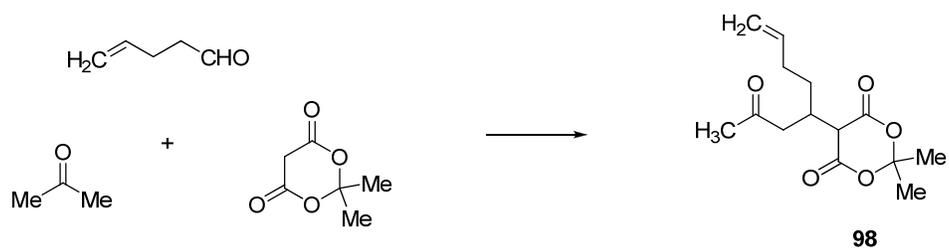
Esquema 15. Esquema de síntesis de generación diversa usando una reacción multicomponente para formar moléculas estructuralmente elaboradas análogas a los productos naturales.

Mediante el análisis reciente de las características estructurales de los fármacos terapéuticos comerciales y los productos naturales, se encontró que estos últimos tienden a presentar menos enlaces donadores de hidrógenos y menos átomos de nitrógeno, sin embargo menor número de átomos de oxígeno por molécula⁶⁷. El descubrimiento de las nuevas RMC's sigue claramente esta idea, la exploración de métodos para construir tales esquemas de reacción que no contengan moléculas de nitrógeno^{68, 69} para llegar a la nueva estructura química (Esquema 16).

⁶⁷ Lee M-L., Schneider G. *J. Comb. Chem.*, **2001**, 3, 284.

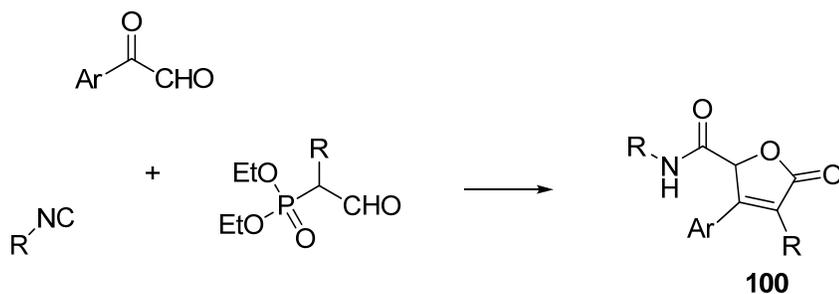
⁶⁸ Paulsen H., et al. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 3373.

⁶⁹ List B., et al. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 573.



Esquema 16. Síntesis por derivados de α carba-acetalización y un intermediario para una proteína inhibidora de ester colesterol transferaza.

Así mismo los butenolidos presentes en diversos productos utilizan estrategias RMC (Esquema 17) para su síntesis.⁷⁰



Esquema 17 La síntesis de butenolides vía la reacción de Ugi.

⁷⁰ Beck B., et al. *Org. Lett.*, **2001**, 3 (18), 2875.

Varias RMC's que usan el mismo reactivo, ofrecen la oportunidad de generar andamios químicos en diferentes rutas de síntesis mediante la reutilización de los mismos bloques de construcción. Este concepto de la variación de la reacción en lugar de las materias primas permite la variación simultánea del andamio químico y sus sustituyentes en la misma biblioteca química.

Por ejemplo, es posible sintetizar una variedad de diferentes estructuras químicas básicas utilizando diferentes combinaciones de tan sólo nueve reactivos (Figura 12). Este enfoque orientado a la diversidad es similar a construir un crucigrama multi-dimensional en el que una letra (es decir, material químico de partida) tiene un papel diferente en un contexto diferente (es decir, la reacción química).

Por ejemplo, con sólo nueve materiales de partida debería ser posible la construcción de 27 estructuras diferentes usando solamente reacciones de tres componentes, cada uno del $3 \times 3 \times 3$ del material de partida. En esta "Química tipo cubo de Rubik" participarán en al menos tres diferentes RMC's. Este crucigrama químico 3D se propuso en la primera Conferencia Internacional sobre Reacciones Multicomponentes, Química Combinatoria y Afines (Munich, Alemania, 4-6 de octubre de 2000; <http://www.mcr2000.org>).

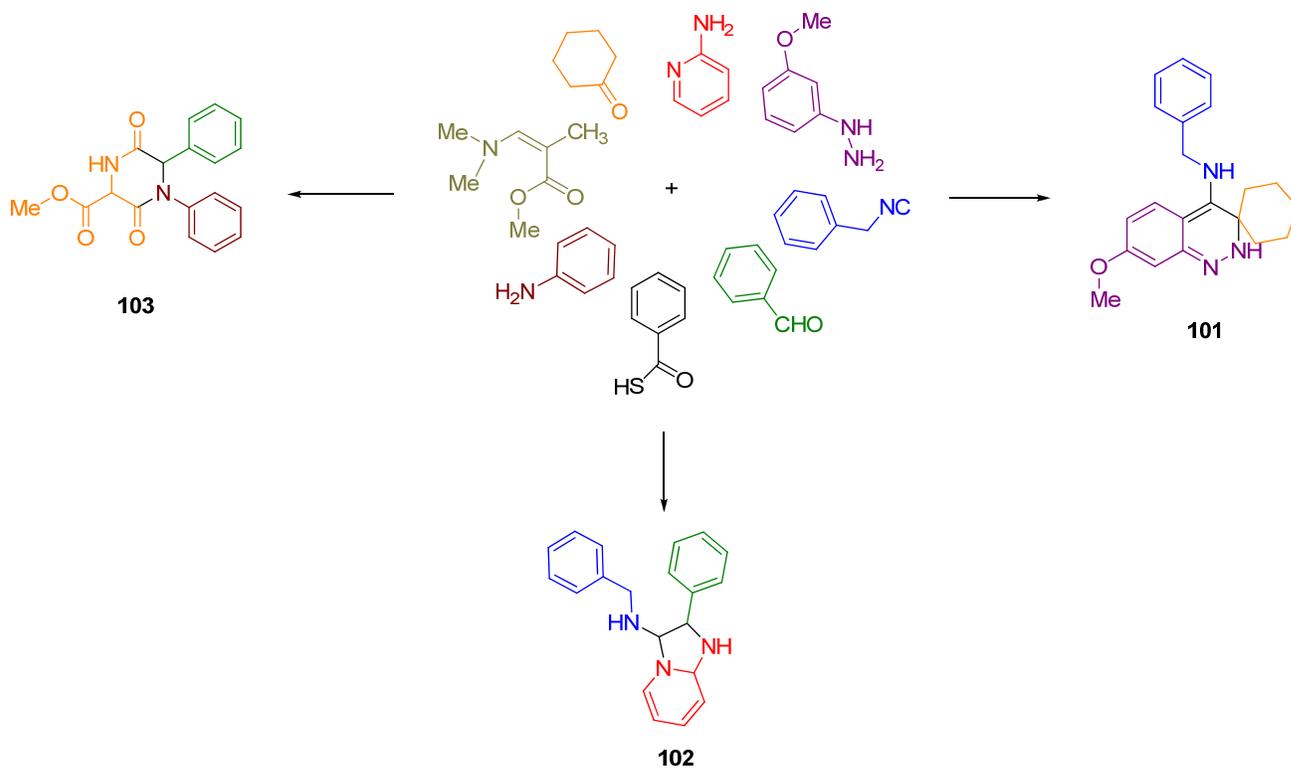


Figura 12. Principio de la reacción química combinatoria orientada a la diversidad.

1.8. Ácidos de Brønsted-Lowry empleados como catalizadores en procesos RMC.

La reacción de Biginelli ha experimentado diversas modificaciones a sus condiciones experimentales originales. Estas variaciones fueron necesarias, considerando que la síntesis original presentaba limitaciones, tales como períodos prolongados de reflujo, el uso de ácido clorhídrico concentrado, además de bajos rendimientos cuando se usaron como sustratos aldehídos alifáticos.⁷¹

En los últimos años se ha reportado el uso de diversos ácidos de Brønsted-Lowry y Lewis como catalizadores para esta reacción.⁷² Además, una gran variedad de sustancias de naturaleza no ácidas, como líquidos iónicos,⁷³ grafito⁷⁴ e incluso levadura⁷⁵ han sido reportados como catalizadores de la reacción Biginelli y/o RMC.

Así mismo, el uso de ácidos de Lewis o Brønsted como catalizadores quirales en la RMC ha resultado en la obtención de productos con buena enantioselectividad. Recientemente, Chen y colaboradores describieron por primera vez el uso de ácido fosfórico estructuralmente basados en una forma enantioméricamente pura de (*R,R*)-1,1-bi-2-naftol (Figura 13a).⁷⁶ Los organo-catalizadores (ácidos de Brønsted-Lowry) empleados por el grupo de trabajo de Chen fueron eficientes para la preparación enantioselectiva de dihidropirimidinonas (40-86% y ee: 88-97%). Wang y sus colegas describieron la obtención de dihidropirimidinonas con una alta tasa enantioselectiva

⁷¹ Kulkarni M. G., Chavhan S. W., Shinde M. P., Gaikwad D. D., Borhade A. S., Dhondge A. P., Shaikh Y. B., Ningdale V. B., Desai M. P., Birhade D. R. *Journal of Organic Chemistry*, **2009**, *5*, 1.

⁷² Kolosov M. A., Orlov, V. D., Beloborodov D. A., Dotsenko V. V. *Molecular Diversity*, **2009**, *13*, 5.

⁷³ Peng, J., Deng, Y. *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 5917.

⁷⁴ Zhang Y. Q., Wang C., Li G. S., Li J. C., Liu H. M., Wu Q. H. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **2005**, *25*, 1265.

⁷⁵ Kumar A., Maurya R. A. *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 4569.

⁷⁶ Chen X. H., Xu X. Y., Liu H., Cun L. F., Gong L. Z. *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, *128*, 14802.

(51-96% y ee: 67-99%) empleando como catalizador una amina quiral derivada de tiourea (Figura 13b).⁷⁷

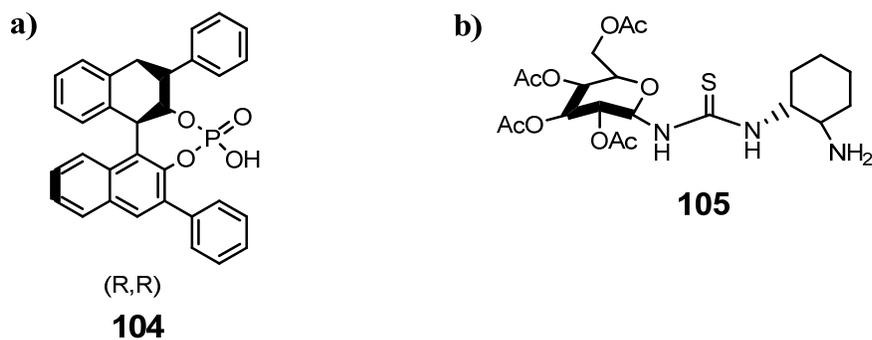


Figura 13. Estructura de catalizadores empleados por Chen y colaboradores, y Wang y colaboradores.

⁷⁷ Wang Y., Yang H., Yu J., Miao Z., Chen R. *Advanced Synthesis and Catalyst*, **2009**, 351, 3057.

1.9. Síntesis de dihidropirimidina y sus análogos nitrogenados.

Las dihidropirimidinas son de considerable interés en la industria y en el campo académico debido a sus actividades biológicas como bloqueadores de los canales de calcio, antihipertensivos y anticancerígeno,⁷⁸ volviendo importante la síntesis de este núcleo heterocíclico así como las modificaciones de la reacción de Biginelli.⁷⁹

En los últimos años, el interés se ha centrado también en los aza-análogos de dihidropirimidinas (Figura 14), que muestran un perfil farmacológico muy similar a los moduladores clásicos de canales de calcio dihidropiridínicos.⁸⁰

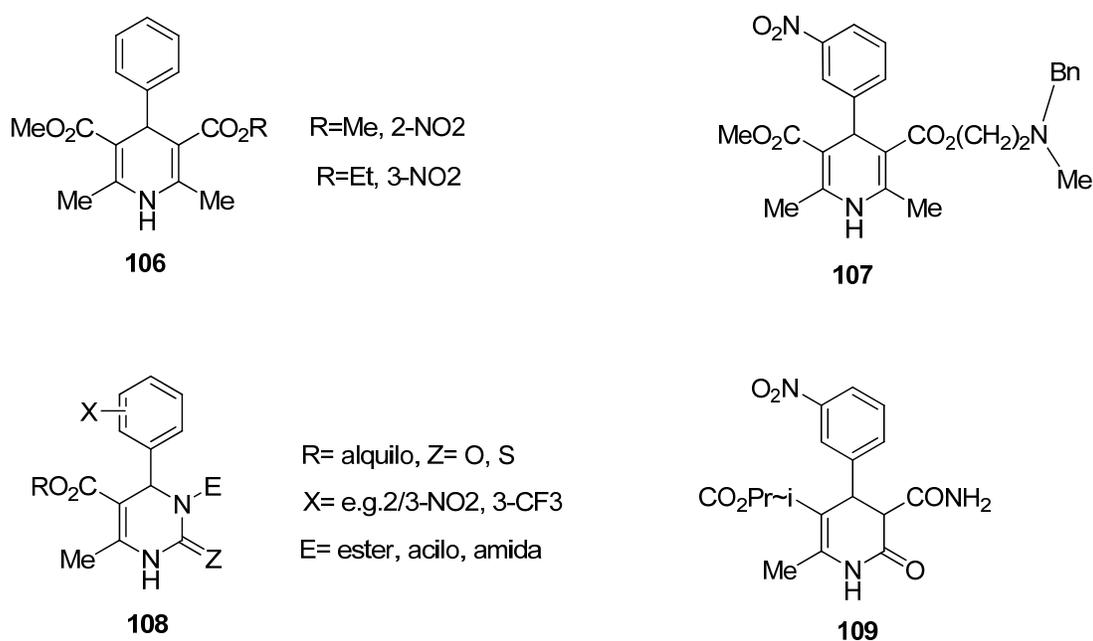


Figura 14. Dihidropirimidinas con actividad biológica.

⁷⁸ Kappe C. O. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6937.

⁷⁹ Biginelli P. *Gazz. Chim. Ital.*, **1893**, 23, 360.

⁸⁰ Cho H., Ueda M., Shima K., Mizuno A., Hayashimatsu M., Ohnaka Y., Takeuchi Y., Hamaguchi M., Aisaka K., Hidaka T., Kawai M., Takeda M., Ishihara T., Funahashi K., Satoh F., Morita M., Noguchi T. *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 2399.

Así pues se han desarrollado varios compuestos-guías (por ejemplo, SQ 32,926 (**109**)), que son superiores en potencia y duración de la actividad anti-hipertensiva con respecto a los medicamentos DHP clásicos, y se comparan favorablemente con los análogos de segunda generación, tales como la amlodipina y nicardipina.⁸¹ Estos derivados que por su naturaleza están inseparablemente unidos a la dihidropirimidina asimétrica son potentes moduladores del canal de calcio, es por esto que también han sido ampliamente estudiados para extender las relaciones existentes entre actividad-estructura y para obtener una mayor comprensión de las interacciones moleculares a nivel del receptor.⁸²

Mientras las dihidropiridinas tipo nifedipina **106-108**, generalmente son preparados via la de síntesis Hantzsch,⁸³ los aza análogos de tipo 4 se pueden preparar a través de la síntesis de dihidropirimidina de Biginelli (Esquema 18).⁸⁴ Esta condensación simple de un solo paso, fue la primera reacción reportada en 1893 por Pietro Biginelli. En las siguientes décadas la reacción original de ciclocondensación ha sido extendida ampliamente para incluir las variaciones en los tres componentes, permitiendo el acceso a un gran número de derivados multifuncionalizados de dihidropirimidina.

Desde la aparición del artículo de Biginelli, el interés en esta reacción y las DHPMs se ha incrementado rápidamente, habiéndose reportado recientemente varios procedimientos que se han mejorado la preparación de las DHPM's ("Compuestos

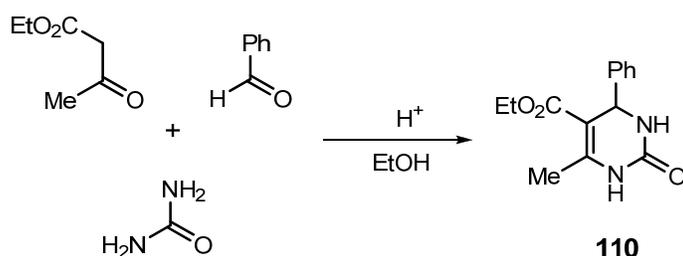
⁸¹ Atwal K. S., Swanson B. N., Unger S. E., Floyd D. M., Moreland S., Hedberg A., O'Reilly B. C. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 806.

⁸² Rovnyak G. C., Kimball S. D., Beyer B., Cucinotta G., DiMarco J. D., Gougoutas J., Hedberg A., Malley M., McCarthy J. P., Zhang R., Moreland S. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 119.

⁸³ Sausins A., Duburs G. *Heterocycles*, **1988**, *27*, 269.

⁸⁴ Kappe C. O. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6937.

Biginelli"),⁸⁵ incluyendo diversas modificaciones en fase sólida adecuadas para la química combinatoria.⁸⁶ Además, varios alcaloides marinos con interesantes actividades biológicas que contienen el núcleo dihidropirimidina-5-carboxilato han sido aislados o sintetizados en los últimos años.



Esquema 18. Síntesis de Biginelli para la síntesis de dihidropirimidinas.

Los aductos de Biginelli poseen un núcleo básico de dihidropirimidinona y en las últimas décadas, el interés por la reacción ha aumentado dramáticamente desde DHPM's y sus derivados que presentan propiedades prometedoras, como actividades antiproliferativa, antibacterianas y fungicidas,⁸⁷ anti-inflamatorios,⁸⁸ antioxidantes,⁸⁹ además de la capacidad para modular los canales de calcio.⁹⁰ La

⁸⁵ O'Reilly B. C., Atwal K. S. *Heterocycles*, **1987**, 26, 1185.

⁸⁶ Wipf P., Cunningham A. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7819.

⁸⁷ Ashok M., Holla B. S., Kumari N. S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2007**, 42, 380.

⁸⁸ Kappe C. O. *Accounts of Chemical Research*, **2000**, 33, 879.

⁸⁹ Stefani H. A., Oliveira C. B., Almeida R. B., Pereira C. M. P., Braga R. C., Cella, Borges R., Savegnago V. C., Nogueira L. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, 41, 513.

⁹⁰ Atwal K. S., Rovnyak G. C., Kinball S. D., Floyd D. M., Moreland S., Swanson B. N., Gougoutas J. Z., Schwartz J., Smillie K. M., Mallay M. F. *Journal Medicinal Chemistry*, **1990**, 33, 2629.

Figura 15 muestra la estructura de algunas dihidropirimidinonas y análogos que se destacan respecto a sus actividades biológicas.⁹¹

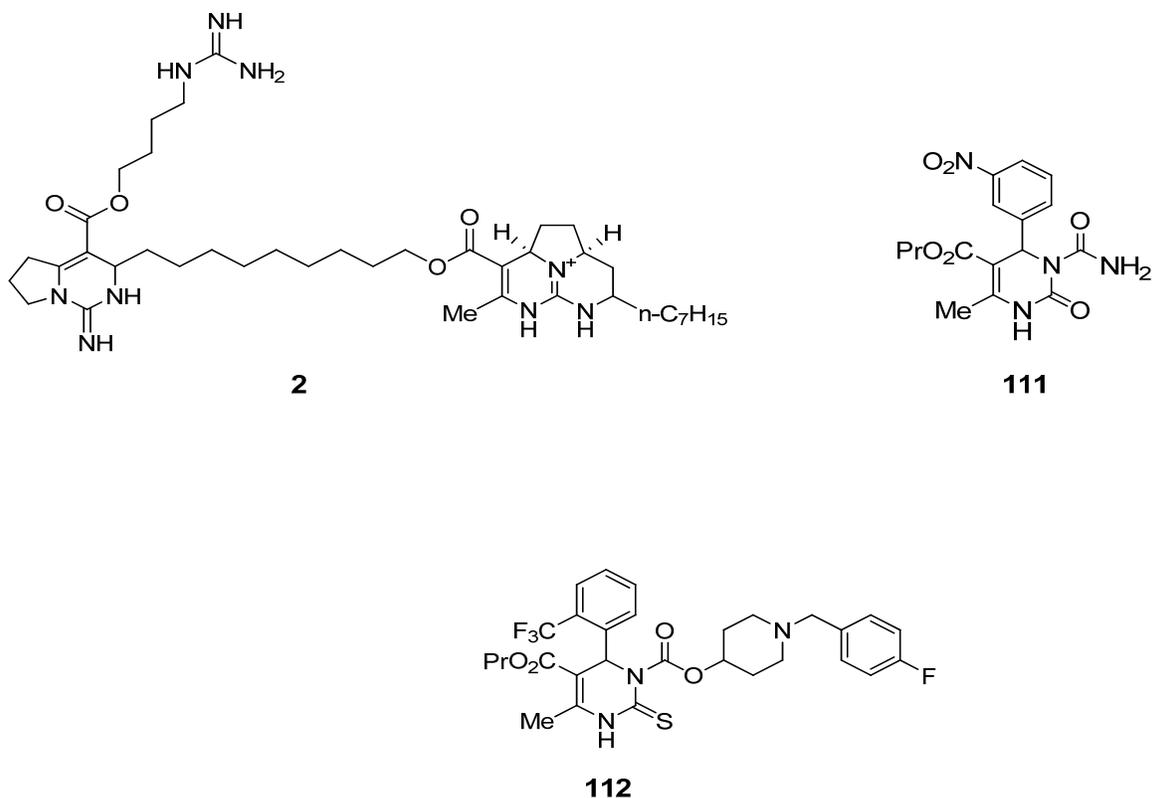


Figura 15. Estructura de algunos análogos de Biginelli con actividades biológicas prometedoras, Batzeladina B (Anti VIH) **2**, SQ 32926 (Anti-hipertensivo) **111** y SQ 32547 **112** (Anti-hipertensivo).

⁹¹ Daniel Leite Da Silva, *Reação de Biginelli: uso de ácidos p-sulfônico-calix[n]arenos como catalisadores na síntese de 3,4-dihidropirimidinonas de interesse biológico*, Belo Horizonte, 2011.

1.10. Bloques constructores comunes en la síntesis de dihidropirimidinas en el campo de la RMC.

La síntesis orientada a la diversidad (DOS), es un área importante en las disciplinas de la síntesis orgánica y la bioquímica.⁹² El objetivo central de la DOS es la creación de bibliotecas de moléculas, estructural y estereoquímicamente diferentes para su evaluación en sistemas biológicos, con un amplio espectro de diversidad química (Figura 16).

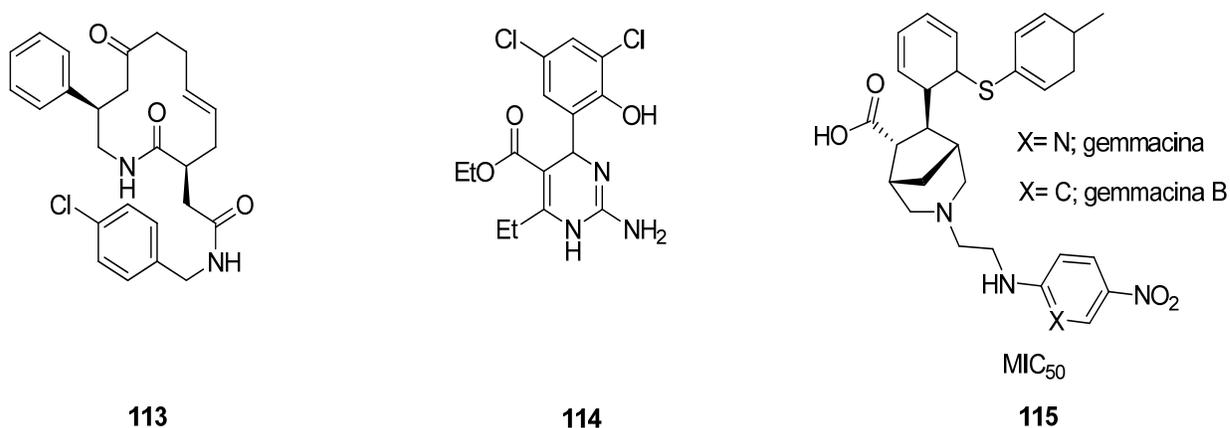


Figura 16. a) Robotnikin **113** (inhibidor de paso de la proteína del erizo de tierra), b) Emmacina **114** y MIC₅₀ **115** (inhibidores de bacterias resistentes a múltiples medicamentos).

Tienen especial interés los compuestos que poseen esqueletos moleculares propios de los productos naturales y moléculas con aplicación terapéutica.⁹³ Lo anterior, considerando que la gran mayoría de los productos naturales y compuestos farmacológicos poseen subunidades heterocíclicas.

⁹² Burke M. D., Schreiber S. L. *Angew Chem.*, **2004**, *116*, 48.

⁹³ Horton D. A., Bourne G. T., Smythe M. L. *Chem Rev.*, **2003**, *103*, 893.

Por lo tanto, la capacidad de poder sintetizar diversos compuestos heterocíclicos de manera más eficiente es fundamental para el desarrollo bio-tecnológico.

Relacionado con el protocolo anterior, una de las estrategias más prometedoras para la síntesis y generación de compilaciones moleculares, involucra a las moléculas de DOS por la secuencia de reacciones multicomponente con transformaciones posteriores, de las cuales podemos aplicar ciclaciones y re-funcionalizaciones. Ello permite obtener una nueva forma de compuestos moleculares las cuales producen un aumento en su complejidad y diversidad.⁹⁴ Este proceso de RMC llamado secuenciación posterior con ciclaciones, se conoce comúnmente como construcción-pareja-par estrategia de DOS.⁹⁵

Lo ideal sería que la RMC fuese lo suficientemente versátil para que en cada entrada la RMC pueda incorporar una amplia gama de funcionalidades y sustituyentes. Usando la táctica de emparejamiento de grupos funcionales.⁹⁶ Esto comprende los procesos y re-funcionalizaciones⁹⁷ en las estructuras heterocíclicas que se tienen como objetivo. Así pues el aducto de RMC es entonces el anillo que de manera selectiva lleva a la formación de transformados heterocíclicos.

En más de un siglo de estudio de la reacción de Biginelli, sólo se han reportadas pequeñas variaciones estructurales en los tres bloques constructores.⁹⁸ Solo

⁹⁴ Zhu J., Bienaymé H. *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH, Weinheim: **2005**.

⁹⁵ Nielsen T. E., Schreiber S. L. *Angew Chem.*, **2008**, *120*, 52.

⁹⁶ Comer E., Rohan E., Deng L., Porco J. A. Jr. *Org Lett.*, **2007**, *9*, 2123.

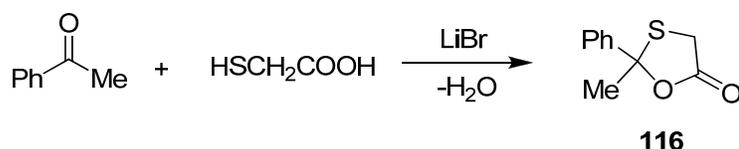
⁹⁷ Sunderhaus J. D., Dockendorff C., Martin S. F. *Org Lett.*, **2007**, *9*, 4223.

⁹⁸ a) Kappe C. O. *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 879. b) Dallinger D., Stadler A., Kappe C. O. *Pure Appl. Chem.*, **2004**, *76*, 1017.

recientemente se ha reportado una variación estructural importante donde la urea se reemplaza por la guanidina.⁹⁹

Sin embargo, hasta donde se sabe, no ha habido una variación estructural sustancial en el bloque constructor de metileno activo; esto podría resultar en una nueva versión de la reacción Biginelli para la síntesis de DHPM's multifuncionalizadas.

Para el caso se presenta el primer ejemplo de la reacción Biginelli empleando 2-metil-2-fenil-1,3-oxatolan-5-ona, un agente mercaptoacetilante recientemente reportado **116** (Esquema 19)¹⁰⁰ como una nueva variante estructural del bloque constructor de metileno activo, sin protección con aldosas, como un componente aldehído biorrenovable.



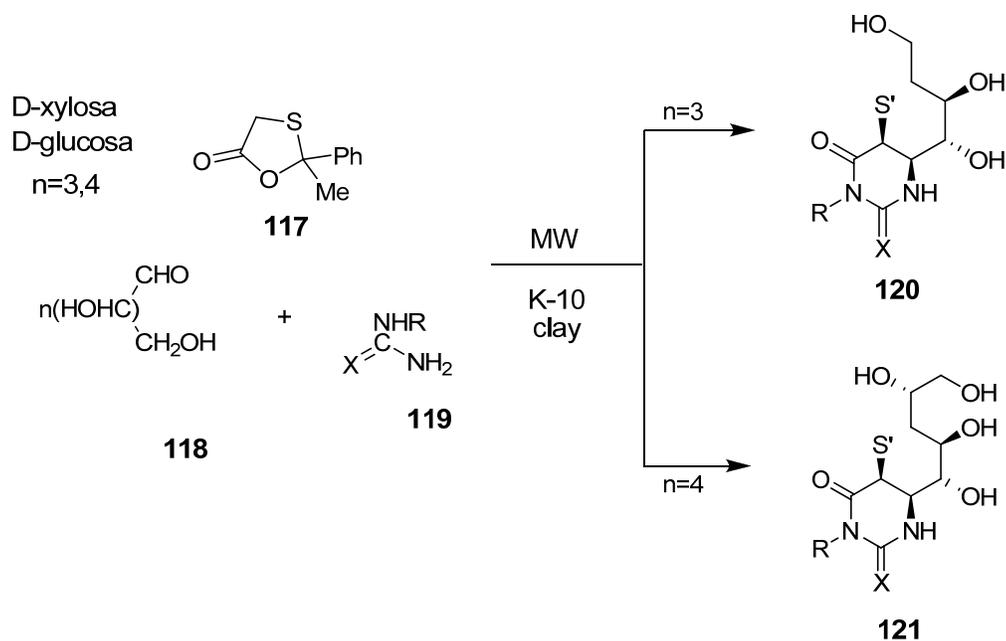
Esquema 19. Formación del agente de transferencia mercaptoacetil 2-metil-2-fenil-1,3-oxatolan-5-ona.

Este protocolo ha permitido la síntesis de dihidropirimidinas multifuncionalizadas de tioazúcar-anuladas **120** y **121**, mediante el empleo de microondas de una mezcla libre de solvente de 2-metil-2-fenil-1,3-oxatolan-5-ona **117** con aldosa **118**, urea/tiourea **119** y una nanoarcilla, Montorillonita K-10 (tamaño de la partícula 32.7

⁹⁹ Nilson B. L., Overman L. E. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7706.

¹⁰⁰ Yadav L. D. S., Yadav S., Rai V. K. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10013.

nm), a 90 °C de 9 a 13 minutos en un reactor de microondas CEM Discover (Esquema 20).



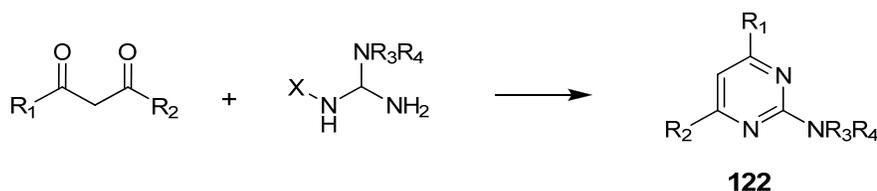
Esquema 20. Síntesis de dihidropirimidinas multifuncionalizadas de tioazúcar-anillada **120** y **121**.

Por otra parte la condensación de dos fragmentos de tres átomos de N-C-N y C-C-C es el método más ampliamente utilizado para la preparación de pirimidinas. La versatilidad de esta síntesis se debe al fácil acceso de ambos bloques constructores. Teniendo en cuenta aquí un método y una variación, primero con el Método 1: Reacción de β -dicetonas con derivados de amidina, y el Método 2: Reacción de β -dicetonas con derivados de Amidina.

El caso de nuestra interés involucra el Método 1: la reacción de β -dicetonas con derivados de amidina; donde encontramos que la acetilacetona reacciona con

carbonato de guanidina dentro de condiciones básicas para dar 4, 6-dimetilpirimidin-2-amina **122** con un rendimiento del 62% (Esquema 21).¹⁰¹ Esta reacción también ha sido usada para la síntesis de varios 6-(trifluorometil)- y 6-fenil-pirimidin-2-amina **122**¹⁰²⁻¹⁰³.

Esquema 21. Pirimidinas obtenidas por condensación de β -dicetonas con guanidinas sustituidas.



R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	X	Condiciones	(%)
Me	Me	NH ₂	0.5H ₂ CO ₃	K ₂ CO ₃ , H ₂ O, rt, 480h	62
Me	Ph	NHMe	—	BuOH, $\uparrow\downarrow$, 17h	55
Me	Ph	NHPh	—	BuOH, $\uparrow\downarrow$, 3h	73
CF ₃	Me	NH ₂	0.5H ₂ SO ₄	Na, <i>i</i> PrOH, 82 °C	90
CF ₃	Me	NMe ₂	0.5H ₂ SO ₄	Na, <i>i</i> PrOH, 82 °C	75
CF ₃	Me	NHEt	HCl	Na, <i>i</i> PrOH, 82 °C	82
CF ₃	Ph	NH ₂	0.5H ₂ SO ₄	Na, <i>i</i> PrOH, 82 °C	70
CF ₃	Ph	NMe ₂	0.5H ₂ SO ₄	Na, <i>i</i> PrOH, 82 °C	54

¹⁰¹ Haley C. A. C., Maitland P. J. *Chem. Soc.*, **1951**, 3155.

¹⁰² Wendelin W., Scherzman K., Schweiger K., Fuchsgruber A. *Monatsh. Chem.*, **1983**, 114, 1371.

¹⁰³ Kucerovy A., Mattner P. G., Hathaway J. S., Repic O. *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 913.

1.11. Cianamida y aminoguanidina como bloques constructores en la síntesis de pirimidina.

Los resultados reportados por muchos laboratorios en la última década¹⁰⁴ dejan claro que todos los monómeros biológicos necesarios podrían haberse formado en la Tierra primitiva. Por "monómeros biológicos" nos referimos a compuestos como los aminoácidos, los azúcares simples y las purinas. No hay duda de que tales compuestos se han formado en la tierra bajo la atmósfera primitiva (compuesta principalmente de CH₄, NH₃, N₂, H₂O y H₂).

Así pues podemos considerar a la cianamida **123** como un candidato a ser un precursor primitivo y que probablemente estaba presente en la tierra primitiva, un compuesto que se hidroliza relativamente lento, y que es un tautómero de carbodiimida **124** (Figura 17).¹⁰⁵

La cianamida, NH₂CN, se utiliza ampliamente en la agricultura y la producción de fármacos y otros compuestos orgánicos. La molécula tiene un grupo nitrilo unido a un grupo amino. Aunque es similar en estructura al cianuro de hidrógeno, no es tan tóxico. A los derivados de este compuesto también se les conoce como cianamidas, el más común es la cianamida de calcio (CaCN₂).

¹⁰⁴ Miller S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 2351.

¹⁰⁵ Gary S., Richard M. L., Melvin C. *Cyanamide: A possible key compound in chemical evolution*, Lawrence Radiation Laboratory, and Department of Chemistry, University of California, Berkeley, **1964**.

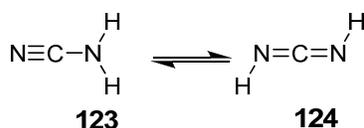


Figura 17. Cianamida **123** y su tautómero carbodiimida **124**.

Teniendo en cuenta lo anterior, las cianamidas son bloques constructores convenientes para la síntesis de varios compuestos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos. La conjugación entre los iones del par electrónico en el átomo de nitrógeno amino y el triple enlace $\text{C} \equiv \text{N}$, incrementa la densidad en el átomo de nitrógeno del ciano.

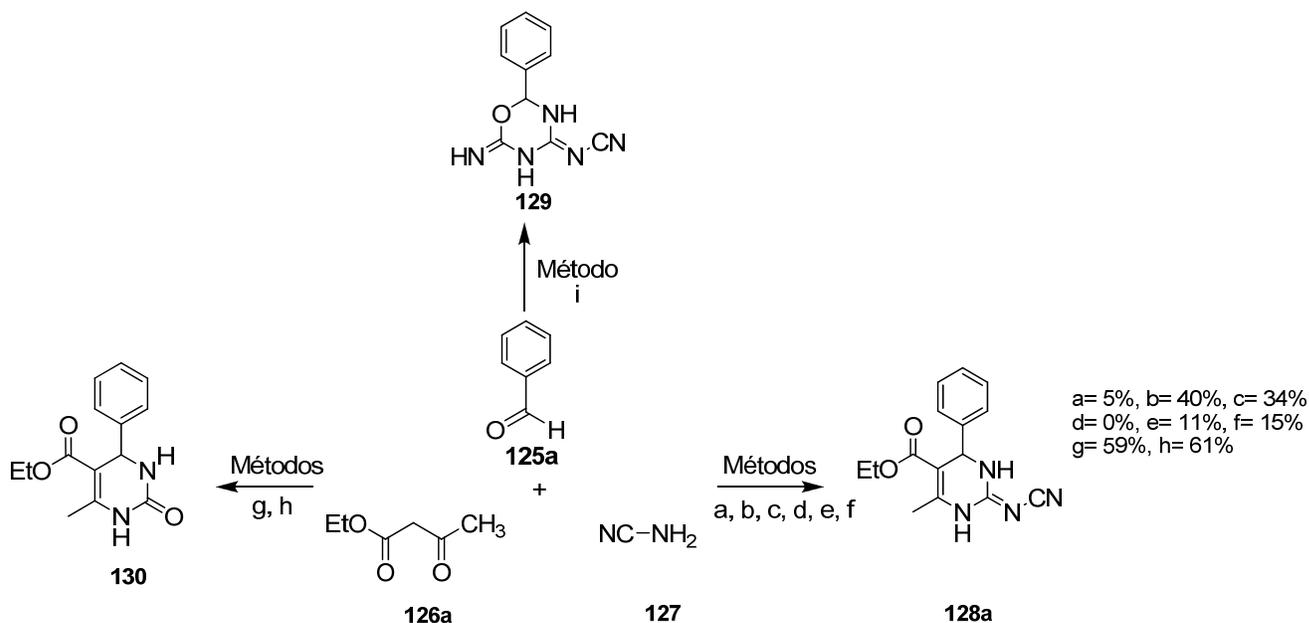
Recientemente Hulme *et al.* reportó el uso de cianamida como bloque constructor para la síntesis de 4-aryl-2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina vía una reacción multicomponente. La síntesis de aril-CIDHPM se logró a través de una reacción de cuatro componentes tipo-Biginelli mediante el reemplazo de la urea por 2 equivalentes de cianamida (Esquema 22).¹⁰⁶

Es importante mencionar que en este protocolo ha explorado, el uso de cianamida como un precursor de nuevos bloques constructores tipo-urea para la obtención compuestos Biginelli, mientras que la mayoría de las reacciones Biginelli reportadas

¹⁰⁶ Hulme R., Zamora O. D. P., Mota E. J., Pastén M. A., Contreras-Rojas R., Miranda R., Valencia-Hernández I., Correa-Basurto J., Trujillo-Ferrara J., Delgado F. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 3372.

previamente implican el uso de la urea, tiourea, isourea o guanidina como bloques constructores.¹⁰⁷

Por lo tanto, la aplicación de este enfoque para preparar aril-CIDHPM's, sus alcances y limitaciones a través de la variación sistemática de areno o heteroarenecarbaldehidos y componentes 1,3-dicetona, y la influencia de la naturaleza de catalizador en la ausencia o presencia de disolventes nos dan una aproximación diferente para la síntesis de DHPM's utilizando cianamida como bloque constructor.



Reactivos y condiciones: (a). HCl/EtOH; (b). HCl/AcONa/EtOH; (c). AcOH/EtOH; (d). AcONa/EtOH; (e). AcOH/AcONa/HCl, pH 5; (f). HCl/AcONa/H₂O; (g). TsOH/NH₄Cl/EtOH; (h). AlCl₃/EtOH; (i). HCl/AcONa.¹⁰⁸

Esquema 22. Síntesis de los compuestos **128a**, **129**, y **130** a través del protocolo 4-CR utilizando diversas condiciones de reacción.

¹⁰⁷ Milcent R., Malanda J. C. *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, 34, 329.

¹⁰⁸ Hulme R., Zamora O. D. P., Mota E. J., Pastén M. A., Contreras-Rojas R., Miranda R., Valencia-Hernández I., Correa-Basurto J., Trujillo-Ferrara J., Delgado F. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 3372.

Entonces así como podemos encontrar a la cianamida como un bloque constructor ideal para la síntesis de pirimidina así también podemos valernos de la aminoguanidina (Figura 18). Respecto a la aminoguanidina, también conocida como Pimagedina, se puede mencionar que es un fármaco en investigación para el tratamiento de la nefropatía diabética.¹⁰⁹ Se ha observado su actividad como un inhibidor de la oxidasa diamina y sintetasa de óxido nítrico, actuando para reducir los niveles de productos avanzados de glicación a través de la interacción con el 3-deoxyglucosona. La aminoguanidina y sus derivados también están siendo desarrollados para ser utilizadas como precursores para la síntesis de materiales energéticos basados en tetrazol y medicamentos.¹¹⁰

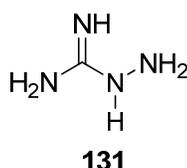


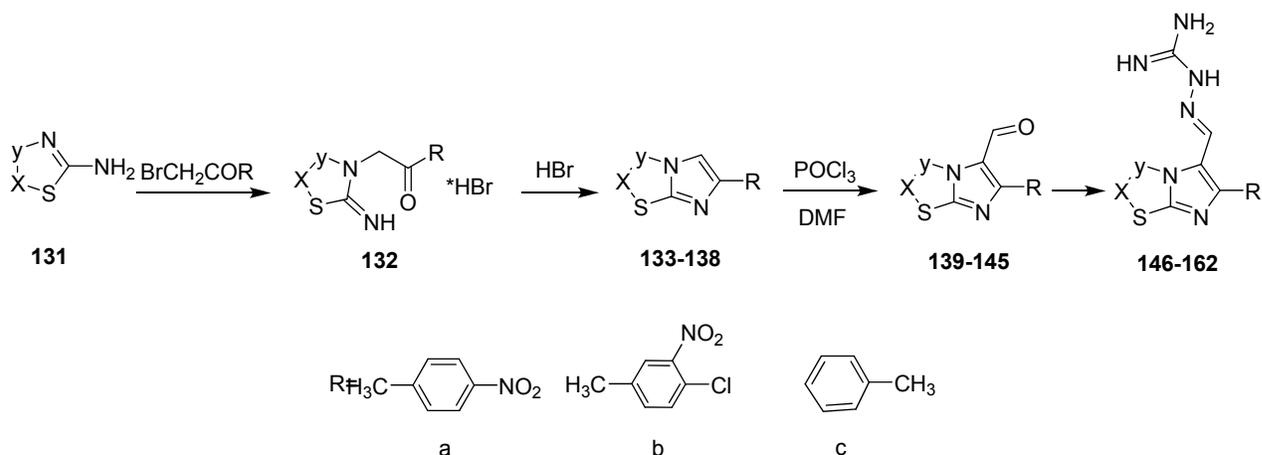
Figura 18. Aminoguanidina conocida como Pimagedina.

Se han desarrollado síntesis de pirimidinas utilizando a la aminoguanidina como bloque constructor. Aldo sintetizó compuestos con actividad antitumoral anti cancerígena tipo Diimidazol[1,2-*a*:1,2-*c*]pirimidina. Sintetizó primeramente los andamios primarios para llegar a la síntesis de la pirimidina funcionalizada. Es decir la guanilhidrazona **175-191** (Esquema 23) fue preparada por la reacción de aminoguanidina con los aldehídos apropiados. Los aldehídos iniciales se obtuvieron por medio de la reacción de Vilsmeier con el correspondiente imidazol[2,1-*b*]tiazoles

¹⁰⁹ Kline Bolton W, Emaad Abdel-Rahman, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **2002**, 11, 565.

¹¹⁰ Purchase Jr, Claude Forsey et al. "Tetrazole-substituted urea acat inhibitors", U.S. Patent Number 5,362,744.

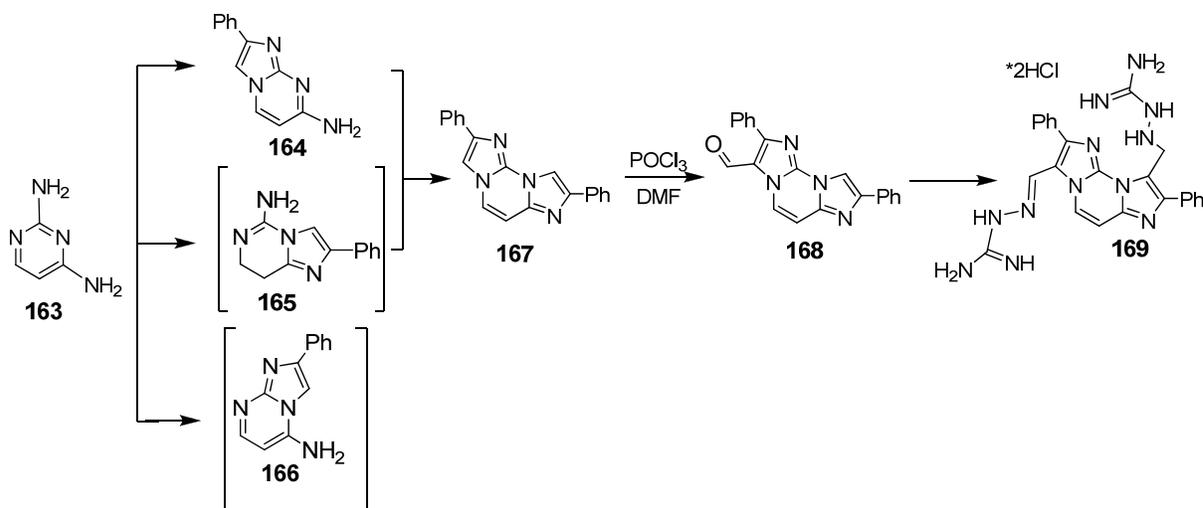
133-138, preparados a partir de 2-aminotiazol **131**. Los dos compuestos intermediarios se aislaron y se usaron en los pasos subsecuentes sin purificación previa.



Esquema 23. Síntesis de guanilhidrazona **146-162**.

De acuerdo a lo anterior, en el esquema podemos observar la permanencia de la aminoguanidina como bloque constructor en el producto **146-162**, lo cual servirá para la posterior síntesis del producto final **169** (Esquema 24).¹¹¹

¹¹¹ Aldo A., Massimiliano G., Alberto L., Alessandra L., Rita M., Mirella R., Gianluca G., Vida G. *Anticancer Research*, **2004**, *24*, 203.



Esquema 24. Síntesis del compuesto **169**.

1.12. Esquemas MC tipo 4-CR usadas en la síntesis de dihidropirimidina.

Las RMC's son estrategias poderosas para la síntesis rápida de diversas, moléculas orgánicas complejas de potencial interés farmacológico¹¹². Esta metodología permite generar una diversidad de complejidad molecular por la formación simple de nuevos enlaces covalentes en una transformación concertada.¹¹³ A pesar de que se encuentran disponibles un número impresionante de informes sobre la reacción Biginelli tipo 3-CR, para mejorar las condiciones de reacción y el rendimiento del producto junto con las variaciones en los tres reactivos, su aplicación más allá del límite de tres componentes no ha sido ampliamente explorado.

¹¹² Domling A., Ugi I. *Angew. Chem., Int., Ed.* **2000**, 39, 3168.

¹¹³ Weber L., Lllgen K., Almstetter M. *Synlett.*, **1999**, 366.

En las siguientes figuras (19-23) se muestra una revisión de los esquemas RMC tipo 4-CR investigadas por diferentes investigadores encaminadas a la síntesis de dihidropirimidina.

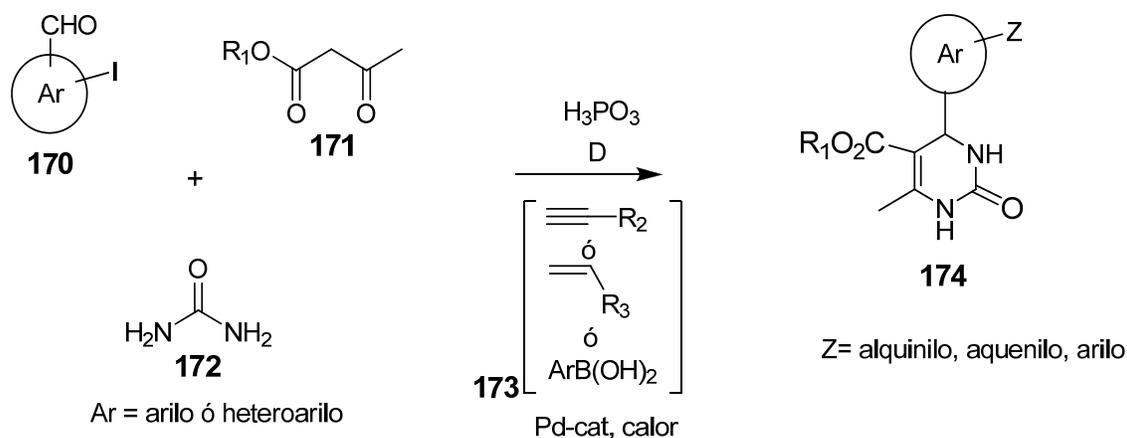


Figura 19. RMC utilizando Biginelli seguido por Pd-catalizado enlace C-C formando reacción en conjunto.¹¹⁴

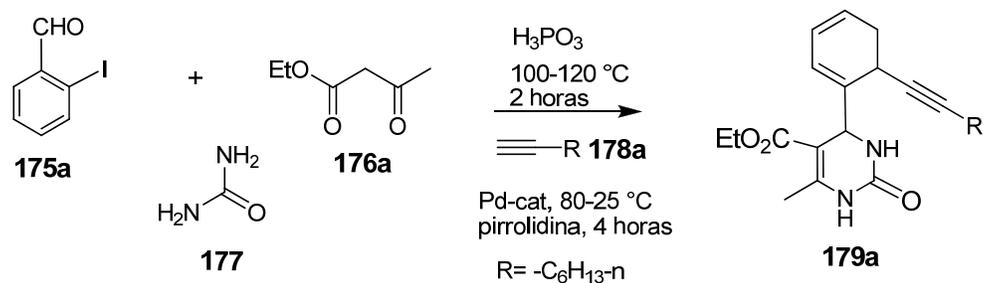


Figura 20. Reacción de o-iodobenzaldehído **175a**, b-cetoéster **176a**, urea **177** y terminal alquino **179a**.

¹¹⁴ Mahesh K. P., Siva K. K., Srinivas R. P., Pradeep K. M., Mukkanti K., Manojit P. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 1187.

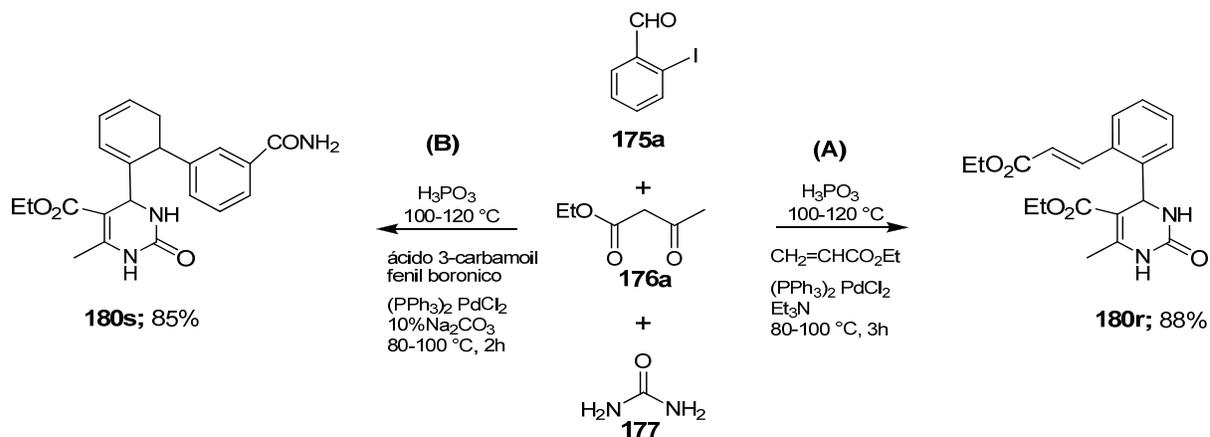


Figura 21. RMC incluyendo Biginelli-Heck (A) y Biginelli-Suzuki reacción (B).

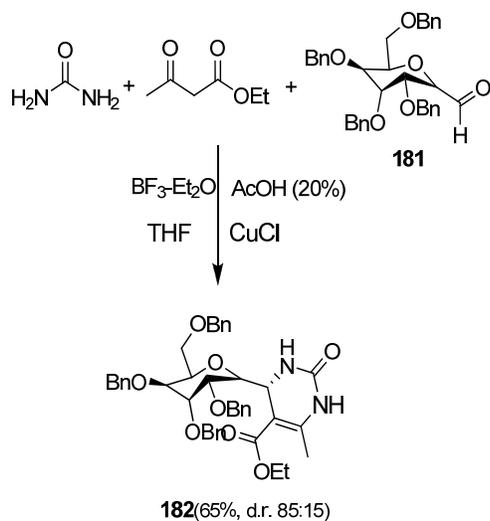


Figura 22. RMC Biginelli diastereo-selectiva.¹¹⁵

¹¹⁵ Dondoni A., Massi A., Sabbatini S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4495.

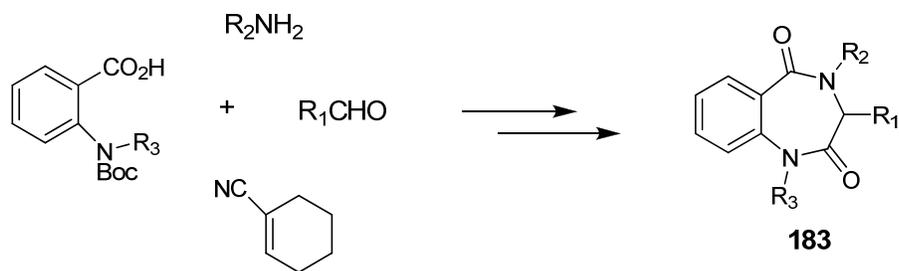


Figura 23. Metodología de ciclación de Ugi deBoc.¹¹⁶

¹¹⁶ Ugi I., Heck S., *Comb. Chem. High Throughput Screening*, **2001**, *4*, 1.

CAPÍTULO 2

BASES DEL PROYECTO

2.1. Planteamiento del problema.

La reacción de Biginelli incorpora como elementos constructores simples un arenocarbaldehído, un β -dicarbonílico y una urea o tiourea catalizada por ácidos inorgánicos en un medio polar. De los tres sustratos usados en esta reacción, el último componente es el que impone una mayor restricción en términos de diversidad estructural a los aductos de Biginelli. Como resultado, y por su importancia biológica, es altamente deseable encontrar métodos de síntesis alternos que puedan dotar de diversidad estructural a los productos Biginelli.

En un intento por alcanzar este objetivo, en este trabajo se busca preparar dihidropirimidinas estructuralmente modificado a través de estrategias multicomponentes vía el método de remplazo de sustituyentes. Con esta metodología se pretende sintetizar nuevas compuestos estructuralmente distintos a los aductos de Biginelli.

2.2. Hipótesis.

La cianamida y la 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona podrán incorporarse como reactivos de remplazo de la urea y el 1,3-dicarbonílico, respectivamente, en condiciones de ácidos orgánicos de Brønsted-Løwry libres de disolvente, en la

reacción de Biginelli. Esta modificación permitirá la preparación de nuevos compuestos estructuralmente diferentes a los productos clásicos de Biginelli.

2.3. Objetivos generales y particulares.

2.3.1. Objetivos generales.

Explorar una nueva metodología multicomponente tipo 4CR para la construcción de moléculas con núcleo de dihidropirimidina.

2.3.2. Objetivos particulares.

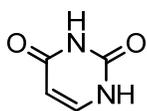
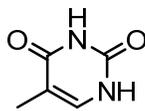
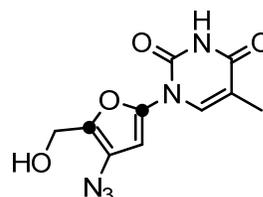
- Estudiar una reacción multicomponente tipo 4-CRM para la síntesis de sistemas de dihidropirimidina, usando el método de remplazo de sustituyentes.
- Investigar la capacidad de ácidos orgánicos de Brønsted-Løwry como catalizadores para llevar a cabo la preparación de dihidropirimidina.
- Investigar la factibilidad de incorporar la cianamida y 2,2 dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona como bloques constructores para sintetizar 3,4-dihidro-1*H*-pirimidin-2-ona bajo un esquema RMC 4CR.
- Determinar los atributos estructurales de las nuevas moléculas de síntesis, empleando para ello métodos espectroscópicos de análisis (e. g. RMN, IR).

CAPÍTULO 3

RESULTADOS Y DISCUSIONES

3.1. Análisis y discusión de resultados.

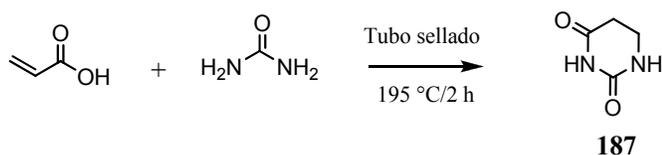
El 5,6-dihidrouracilo, una pirimidina-2,4-diona, es una clase de compuesto con aplicación clínica y sumamente importante en el campo de la Bioquímica y la Química Medicinal. Esta pequeña molécula heterocíclica, con propiedades bioactivas, forma parte de los nucleótidos de RNA y DNA bajo la forma de uracilo **184** y timina **185**, respectivamente. Su importancia le ha valido especial interés en la industria farmacéutica por sus propiedades como agentes anti-inflamatorios, antagonistas de receptores dopaminérgicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y agentes anti-epilépticos. Un caso particular de esta estructura lo conforma la zidovudina (AZT) **186**, que se emplea con fines terapéuticos como agente anti-VIH. A su vez, esta estructura molecular también forma parte de la arquitectura molecular de compuestos con actividad fungicida y herbicida.

**184****185****186**

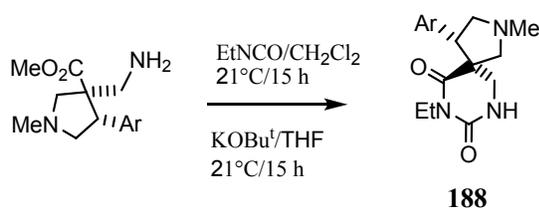
La estrategia de síntesis del esqueleto de 5,6-dihidrouracilo requiere de la condensación de ácidos α,β -insaturados con urea o hidrogenación de derivados de uracilos (Figura 24). A su vez, la condensación de β -amino ácidos con isocianatos y subsecuente ciclación de los ácidos β -ureidopropiónicos es una ruta sintética común para la preparación de sus homólogos *N*-sustituidos. Por su parte, la condensación

de un ácido α,β -insaturado con urea en etileno glicol parece ser el procedimiento directo que solo requiere una sola etapa para la preparación del 5,6-dihidrouracilo, aunque el rendimiento generalmente es pobre (8-45 %). Este bajo rendimiento se vuelve crítico, cuando se emplea ácido fosfórico y pirofosfórico.

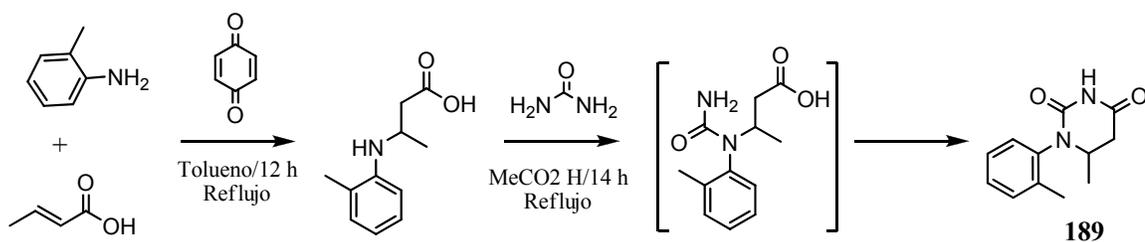
a).



b).



c).



d).

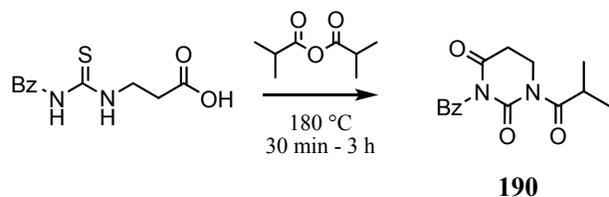


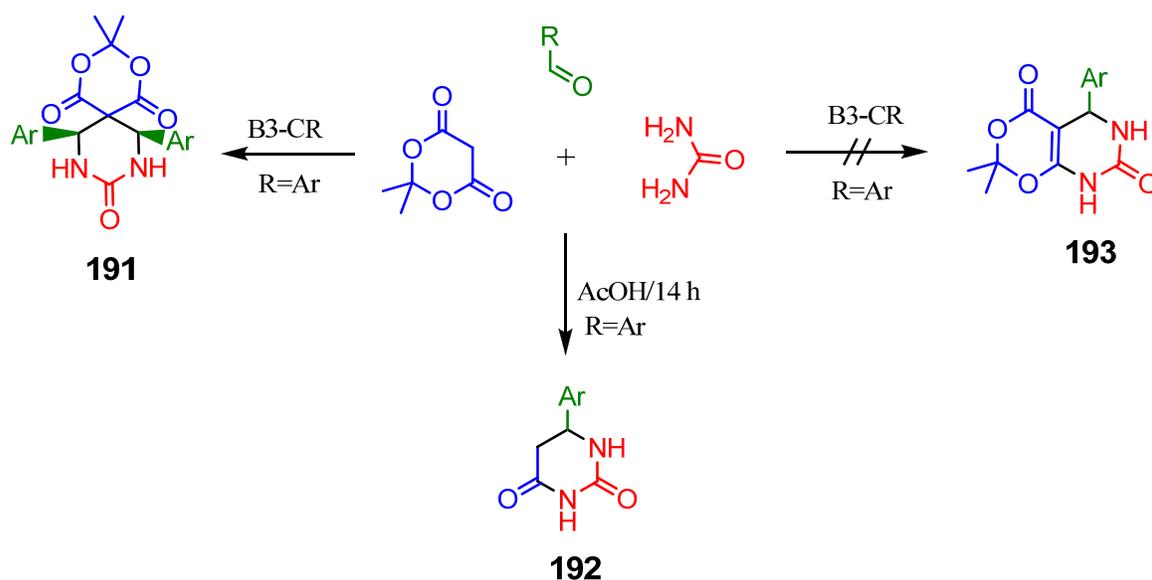
Figura 24. Diferentes estrategias para la preparación del esqueleto de pirimidina-2,4-diona.

En un intento por llevar a cabo la preparación de este sistema heterocíclico por otros métodos, se han explorado algunas estrategias de síntesis multicomponente. Recientemente se ha descrito en la literatura química que cuando el ácido de Meldrum reemplaza al acetoacetato de etilo en la reacción B3-CR, éste puede fungir como un sintón C¹ o d², dependiendo de las condiciones de reacción establecida y el uso de un ácido de Brønsted-Lowry de naturaleza inorgánica u orgánica. En el primer caso, el anillo 1,3-dioxano resiste las condiciones de reacción establecidas para la construcción de sistemas heterocíclicos. Se sabe que de la reacción de tres componentes, análogo a la reacción de Biginelli usando benzaldehído, ácido de Meldrum y urea, se forma el compuesto spiro-pirimidina **191** en lugar del producto esperado con estructura base de 2,2-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-[1,3]dioxino[4,5-*d*]pirimidina-4,7(8*H*)-diona **193** (Esquema 25). Así mismo, también se ha descrito la preparación de estos tipos de sistemas cuando se emplea un ácido de Lewis como el NiCl₂ o CoCl₂.¹¹⁷ Sin embargo, de la sustitución de estos ácidos inorgánicos por un ácido orgánico suave como el AcOH, el cual corresponde al segundo caso y que es el único trabajo que se conoce, se obtiene un esqueleto con estructura de pirimidina-2,4-diona **192** (Esquema 25) bajo las condiciones de la reacción de Biginelli. Lo anterior son ejemplos de métodos multicomponente que se ajustan al criterio de DCB.

Es interesante resaltar que el ácido de Meldrum es un reactivo con propiedades químicas excepcionales, presenta alta acidez (pK_a 4.83) con un anillo estructuralmente plano y rígido lo cual lo convierte en un bloque constructor versátil

¹¹⁷ Narsaiah A. V., Nagaiah K. *Indian J. Chem., Sect. B* **2004**, 43, 2482.

dentro de la química orgánica preparativa. Además, posee cierta inestabilidad térmica a altas temperaturas, lo que provoca que experimente una reacción pericíclica que eventualmente conduce a la formación de acetona, dióxido de carbono y a la formación de una cetena altamente reactiva; además de sufrir reacciones de acilación y alquilación que le permite servir como precursor sintético en la síntesis de diversos grupos funcionales. Sin duda estas propiedades lo convierten en un reactivo versátil en la síntesis química de moléculas orgánicas estructuralmente complejas, diversas clases de productos naturales, agentes farmacológicamente activos y aminoácidos inusuales.¹¹⁸

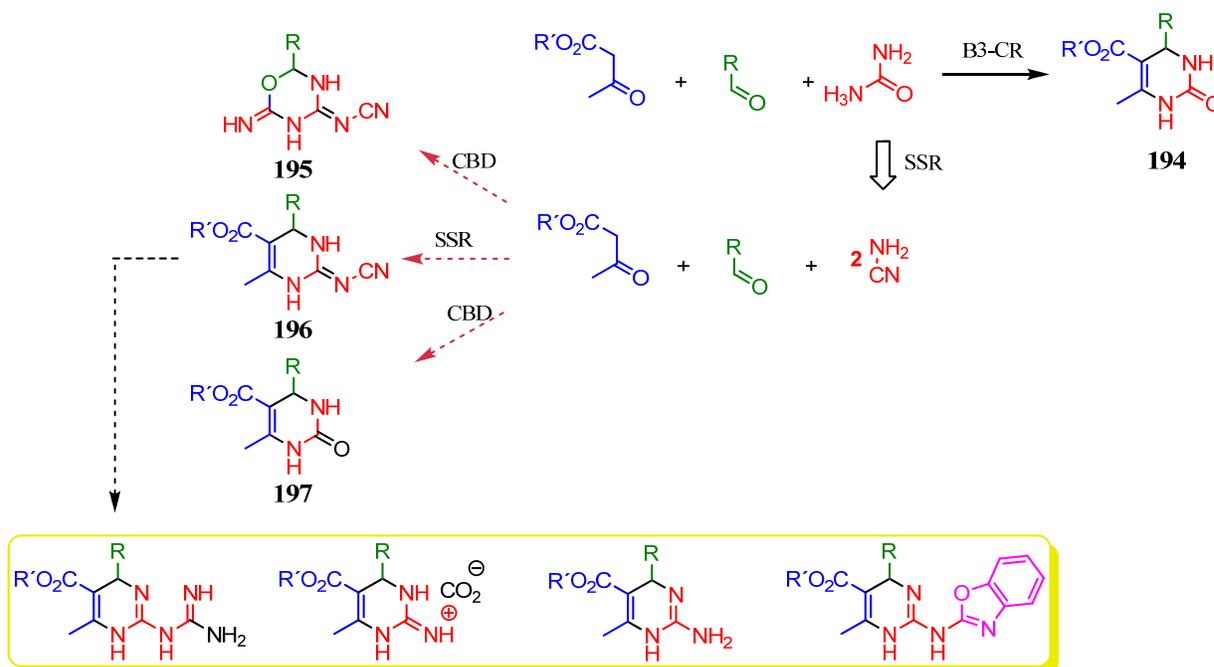


Esquema 25. Síntesis de dihidropirimidinas

Estrechamente relacionado a esta última reacción, se encuentran las aplicaciones de la química preparativa de la cianamida y su potencial utilidad como sintón d_N^0 o a^1 en

¹¹⁸ Gerencse'r J., Dorma'n G., Darvas F. *QSAR Comb. Sci.*, **2006**, 25, 439.

la reacción de Biginelli con el ácido de Meldrum. Al respecto, las primeras exploraciones conducentes a la síntesis de sistemas heterocíclicos estructuralmente simples, describen un esquema de reacción de cuatro componentes usando una estrategia de diseño RSS y el método de DBC dentro del contexto de la reacción de Biginelli (Esquema 26). Estas estrategias han permitido acceder a nuevos productos de Biginelli con posibles aplicaciones como precursor sintético, además de su interés biológico, que en otros casos resultan complicadas de preparar.



Esquema 26. Estructuras moleculares diversas preparadas a partir del método multicomponente usando la estrategia de remplazo de sustituyentes.

Continuando con el esquema de modificación de reacciones multicomponente, en este trabajo se exploran las estrategias DCB y RSS para el diseño racional de

nuevas reacciones multicomponente que busca introducir métodos alternos de preparación, además de la variabilidad estructural en el esqueleto de la dihidropirimidina.

La reacción que se explora aborda una estrategia de diseño racional tipo RSS, en donde se reemplaza el compuesto β -dicarbonílico y la urea/tiourea (tradicionalmente usada en la reacción clásica de Biginelli) por el ácido de Meldrum y la cianamida (Figura 25), respectivamente. A la vez que se estudia el efecto que ejerce la sustitución y la naturaleza química del ácido empleado.

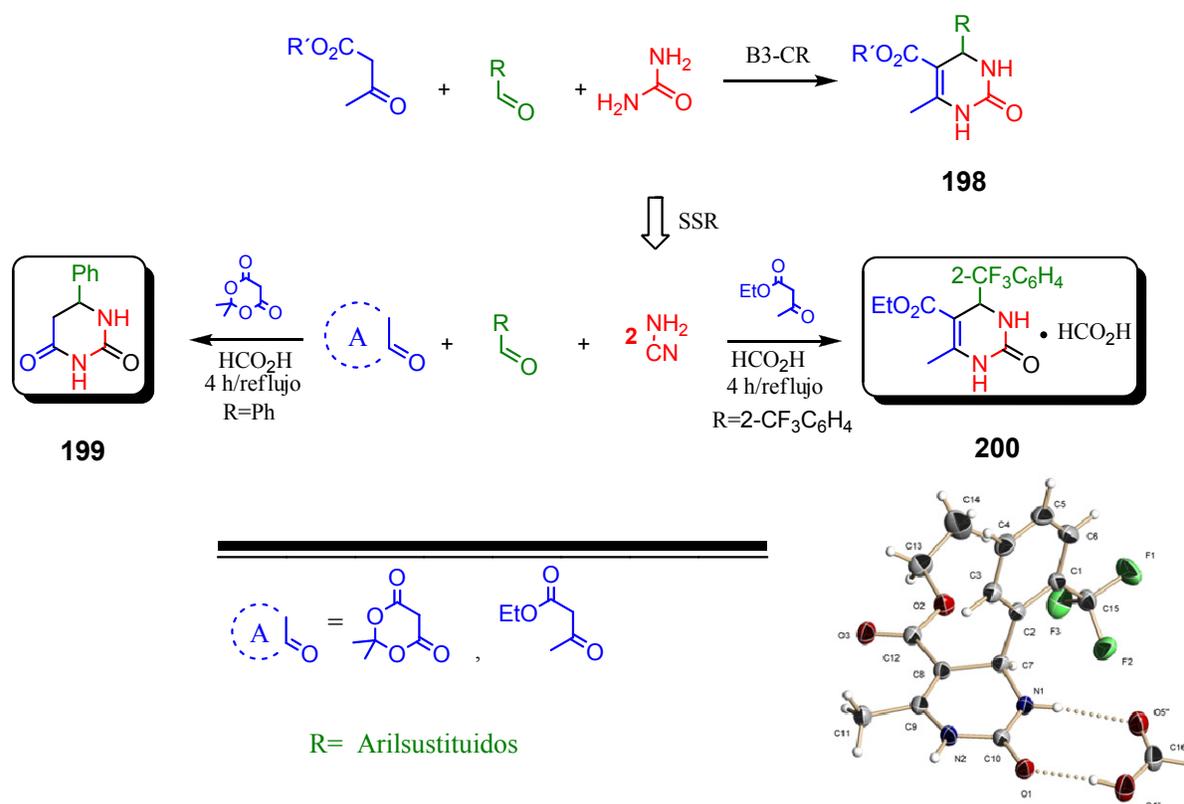


Figura 25. Modificación de la reacción de Biginelli aplicando una estrategia de diseño racional de remplazo de sustituyentes.

Bajo el esquema de remplazo de sustituyentes, se exploran dos reacciones modelos que incorporan los siguientes reactivos: *i*). arenocarbaldehído, acetoacetato de etilo y cianamida, y *ii*). arenocarbaldehído, ácido de Meldrum y cianamida.

En el primer caso, se hizo reaccionar una mezcla de α,α,α -trifluorotolualdehído (5 mmol), acetato de etilo (5 mmol) y cianamida sólida (10 mmol) en 5 mL de ácido fórmico en condiciones de reflujo durante 4 h. El compuesto aislado fue el producto Biginelli en su forma de co-cristal (Figura 25), el cual fue confirmado posteriormente por su estructura de Rayos-X. El análisis de la estructura cristalina **200** mostró que el fragmento N2-C10-N1-C7-C8-C9 determina la formación de un heterociclo de seis miembros (aducto de Biginelli), sustituido en 4 de sus posiciones (C7, C8, C9 y C10). El compuesto cristalizó en un sistema P 21/*n*, que deja ver la presencia de los enlaces C-N, C-N y C=O.

En esta reacción el ácido fórmico cumple doble función como catalizador y medio de reacción. Este resultado contrasta con el producto aislado, el 2-cianoimino-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona **196** (Esquema 26), que se obtuvo en un medio etanólico acidificado con HCl.

Se postula que el mecanismo de esta reacción es vía una RMC 4C (Figura 26), el cual resulta distinto al mecanismo aceptado para la reacción clásica de Biginelli. Al respecto, se considera que la reacción inicial surge entre la reacción de condensación del aldehído y la cianamida para formar la *N*-[2-(trifluorometil)bencilideno]cianamida **201**, a través de una reacción de adición nucleofílica característica del grupo carbonilo. Subsecuentemente, este intermediario reacciona con el acetoacetato de etilo en su forma de enolato para generar el 2-{cianamido[2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-oxobutanoato de metilo **202**, el cual adiciona de forma concertada una molécula de ácido fórmico sobre el fragmento cianamida para formar el anhídrido carbamimídico fórmico **203**. Este adiciona otra molécula de ácido fórmico para formar el complejo **204**, que se descompone vía un estado de transición de seis miembros al producto ureido, ácido fórmico y monóxido de carbono. El ataque quimioselectivo del ácido fórmico sobre el carbono -C=O del

formato en vez del carbono C=NH carbamídico de **203** está de acuerdo con sus diferencias en estabilidades termodinámicas. Finalmente el derivado ureido experimenta una reacción de anulación tipo *6-exo-dig*, el producto de esta ciclación finalmente se deshidrata para formar el producto objetivo **206**.

La formación del ureido **205** se podría explicar a partir de la hidratación directa del fragmento cianamida del compuesto **202**, excluyendo los estados **203-204**, sin embargo, recientemente nuestro grupo de trabajo ha demostrado el aislamiento y caracterización de un producto carbamimídico derivado de la reacción entre el ácido fórmico y una cianamidas cíclicas en la síntesis de 2-Imino-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidina.

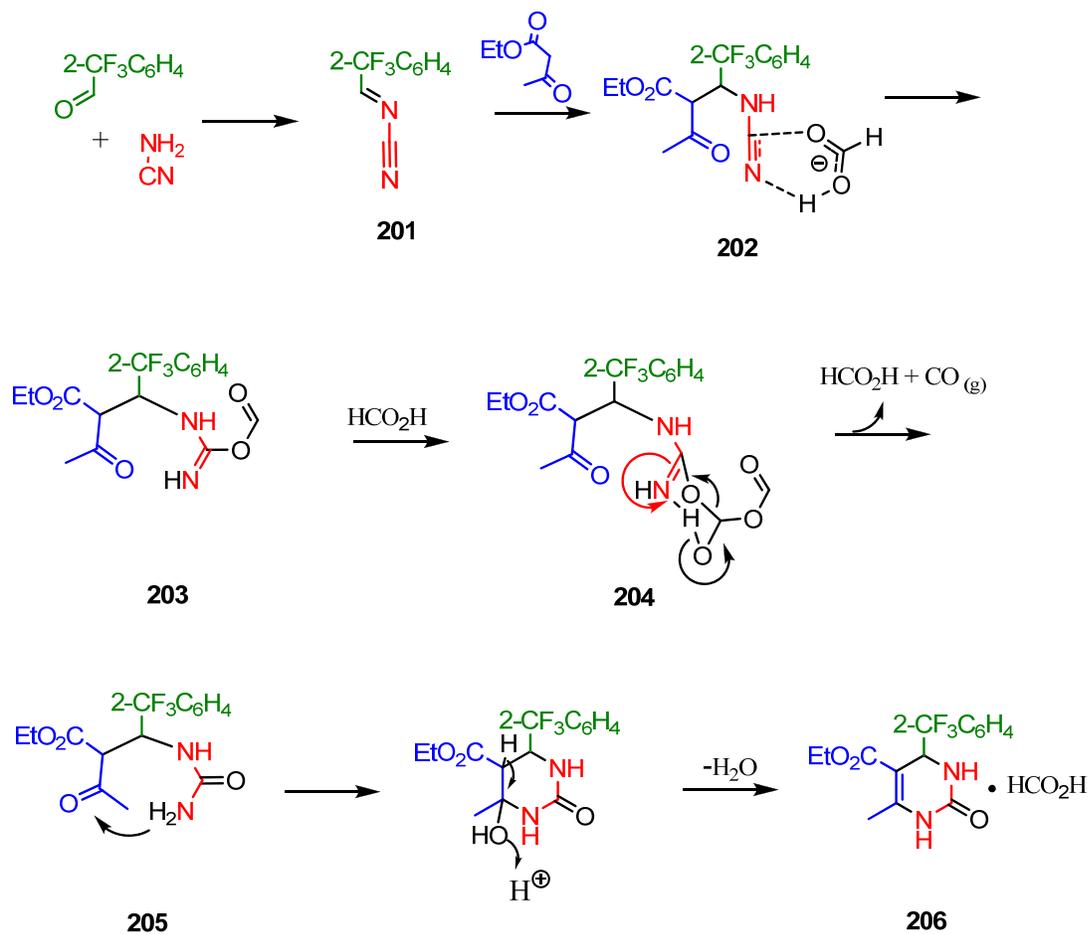
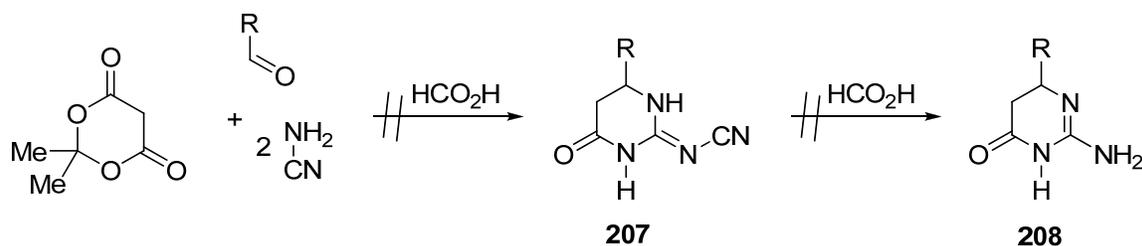


Figura 26. Mecanismo propuesto para la formación de la 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona en su forma de co-cristal.

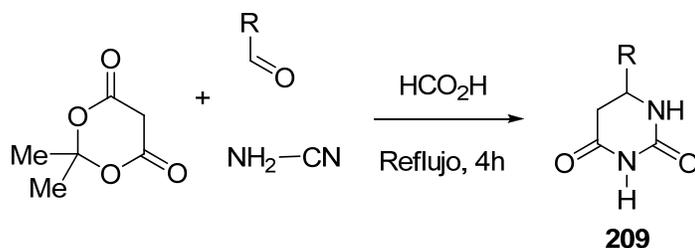
Una vez establecida que la cianamida y el ácido fórmico funcionan adecuadamente para obtener el producto Biginelli en su forma de co-cristal, se introdujo el cambio del acetoacetato de etilo por el ácido de Meldrum con la finalidad de obtener 2-amino-5,6-dihidropirimidin-4(3H)-ona **208** en una sola etapa (Esquema 32), que comprende el segundo caso previamente mencionado.



Esquema 32. Propuesta de síntesis de **208**, en una sola etapa vía una reacción multicomponente.

En un intento por preparar el compuesto **208**, se hizo reaccionar 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol ácido de Meldrum y 2 mmol de cianamida en 5 ml de HCO₂H. La mezcla resultante se mantuvo en reflujo durante 4 h. Sin embargo, no se detectaron evidencias de la formación de **208**. Sin embargo, se detectó la formación del 6-dihidropirimidin-2,4-(1*H*, 3*H*)-diona **209** (Esquema 33), el cual se aisló, se purificó y se cristalizó, para obtener un precipitado sólido color blanco, con punto de fusión de 198°C, el cual difiere con el valor de 187°C previamente reportado.¹¹⁹

¹¹⁹ CSID:208998, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.208998.html>



Esquema 33. Preparación de 6-dihidropirimidin-2,4-(1*H*, 3*H*)-diona empleando un esquema multicomponente de doble sustitución de rescatante.

Sin embargo, el espectro de RMN de ^1H (Figura 27) correspondiente al compuesto **209** exhibe un patrón de señales característico para el esqueleto propuesto. A campo bajo se observa una señal ancha centrada a 9.93 ppm, que integra para un hidrógeno y que fue asignada al $N\text{-H}_3$. La siguiente señal simple a campo más bajo, 8.02 ppm, que también integra para un hidrógeno se asignó para el $N\text{-H}_1$; mientras que los cinco hidrógenos del anillo aromático (Ar) aparecen como una señal múltiple en la región de 7.28-7.38 ppm. A campo más alto aparece una señal ancha traslapada centrada a δ 4.67 ppm que fue asignado al H_6 . Por su parte, los hidrógenos metilenos se observan como una señal *dd*, a δ 2.84 ppm y δ 2.61 ppm, con un valor de constante de acoplamiento de $J=5.8$ y 16.2 Hz y $J=6.6$ y 16.2 Hz.

A su vez, en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 28) de este compuesto, se observan los siguientes desplazamientos químicos (δ): 169.2 (C-4), 153.9 (C-2), 141.2 (C-7), 128.6 (Ar), 127.7 (Ar), 126.1 (Ar), 50.1 (C-6), 40.3 (C-5) ppm, que corresponden a la estructura que se postula.

Por su parte, en el espectro de IR (Figura 29), se evidencia la presencia de los siguientes fragmentos y grupos funcionales: a 3087 cm^{-1} atribuido al sistema

aromático (7), a 2912 cm^{-1} para el CH (6), a 1738 cm^{-1} para el C=O (2), a 1697 cm^{-1} para el C=O (4), a 1458 cm^{-1} para el CH₂ (5), a 1217 cm^{-1} para el NH (3) y a 1034 cm^{-1} para el NH (1).

Los datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C (Figuras 27 y 28 respectivamente), concuerdan con los datos previamente reportados por Baltrushis en su trabajo de síntesis de 1-aril-6-metildihidropirimidionas.¹²⁰ La comparación de los datos espectroscópicos de RMN de ^{13}C (Figura 28) de 6-dihidropirimidin-2,4-(1*H*, 3*H*)-diona reportado por Baltrushis¹⁴⁷ con los obtenidos en este trabajo (δ encontrado vs reportado) nos permiten asumir que se trata del mismo compuesto: 169.9 ppm vs 170.0 ppm (C-4), 153.9 ppm vs 151.3 (C-2), 50.1 ppm vs 50.0 ppm (C-6).

¹²⁰ *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1990**, 8, 1096.

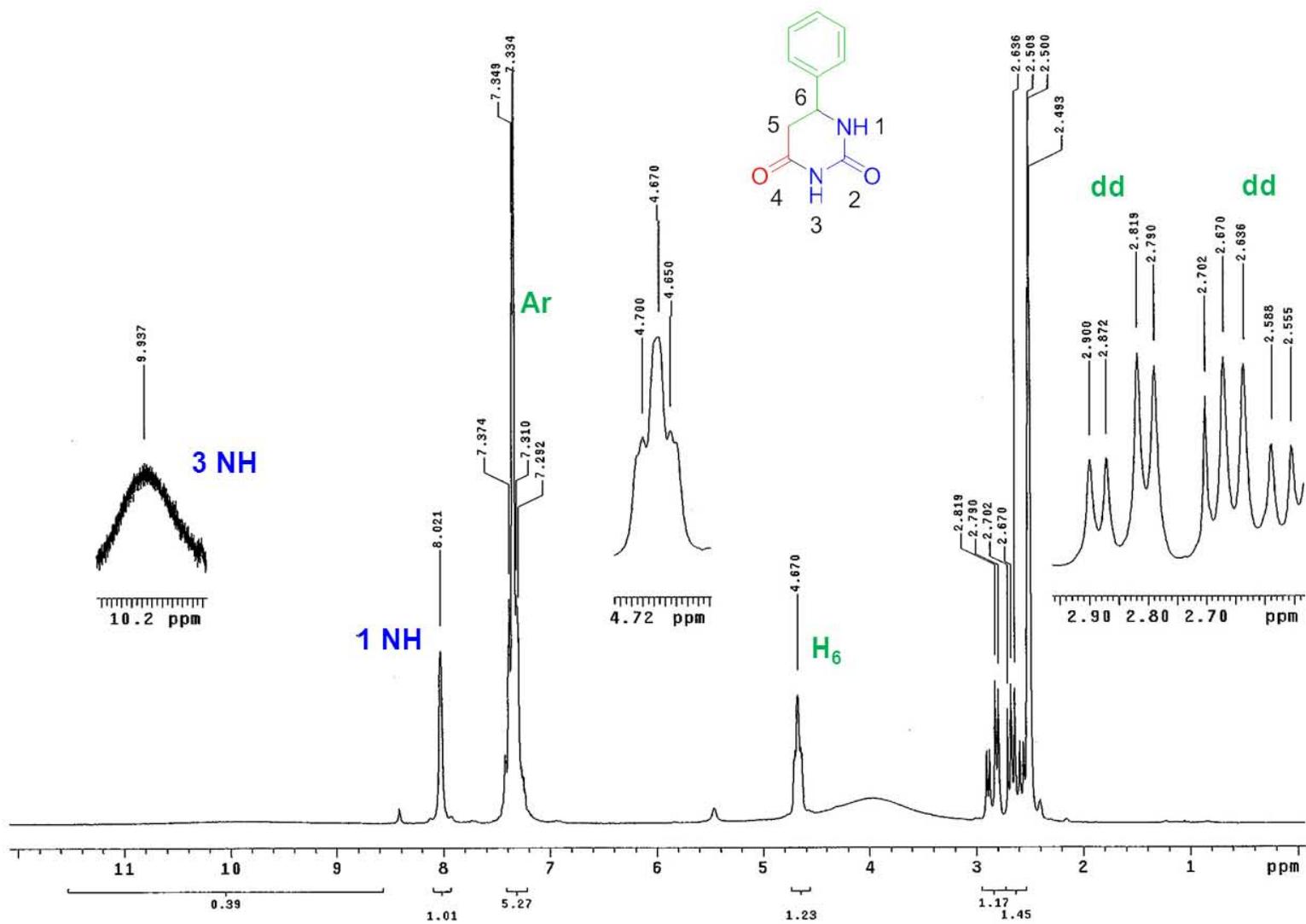


Figura 27. Espectro RMN (1) H¹ de 6-fenildihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 200 Mhz en DMSO

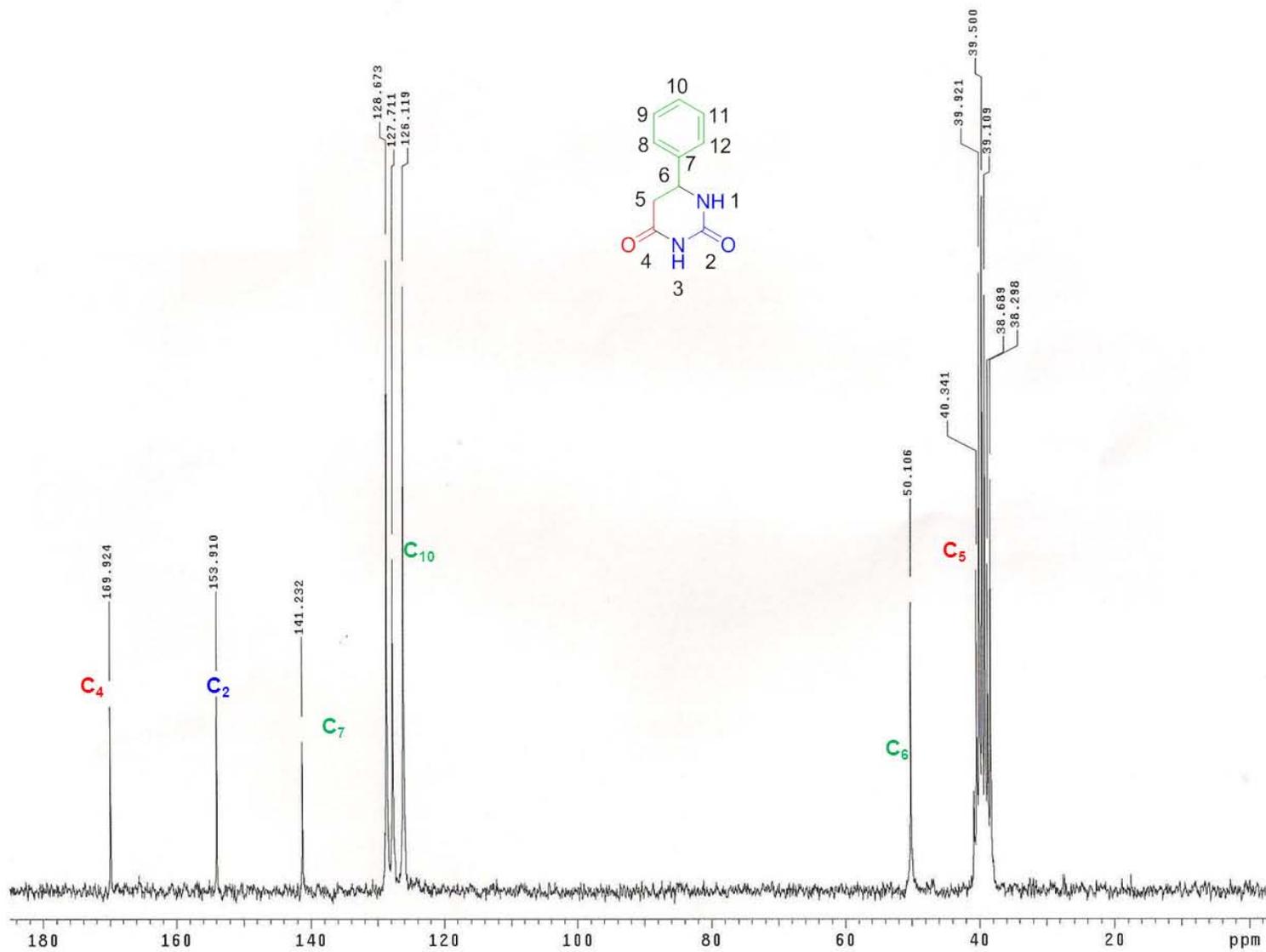


Figura 28. Espectro RMN (2) C^{13} de 6-fenildihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 50 Mhz en DMSO

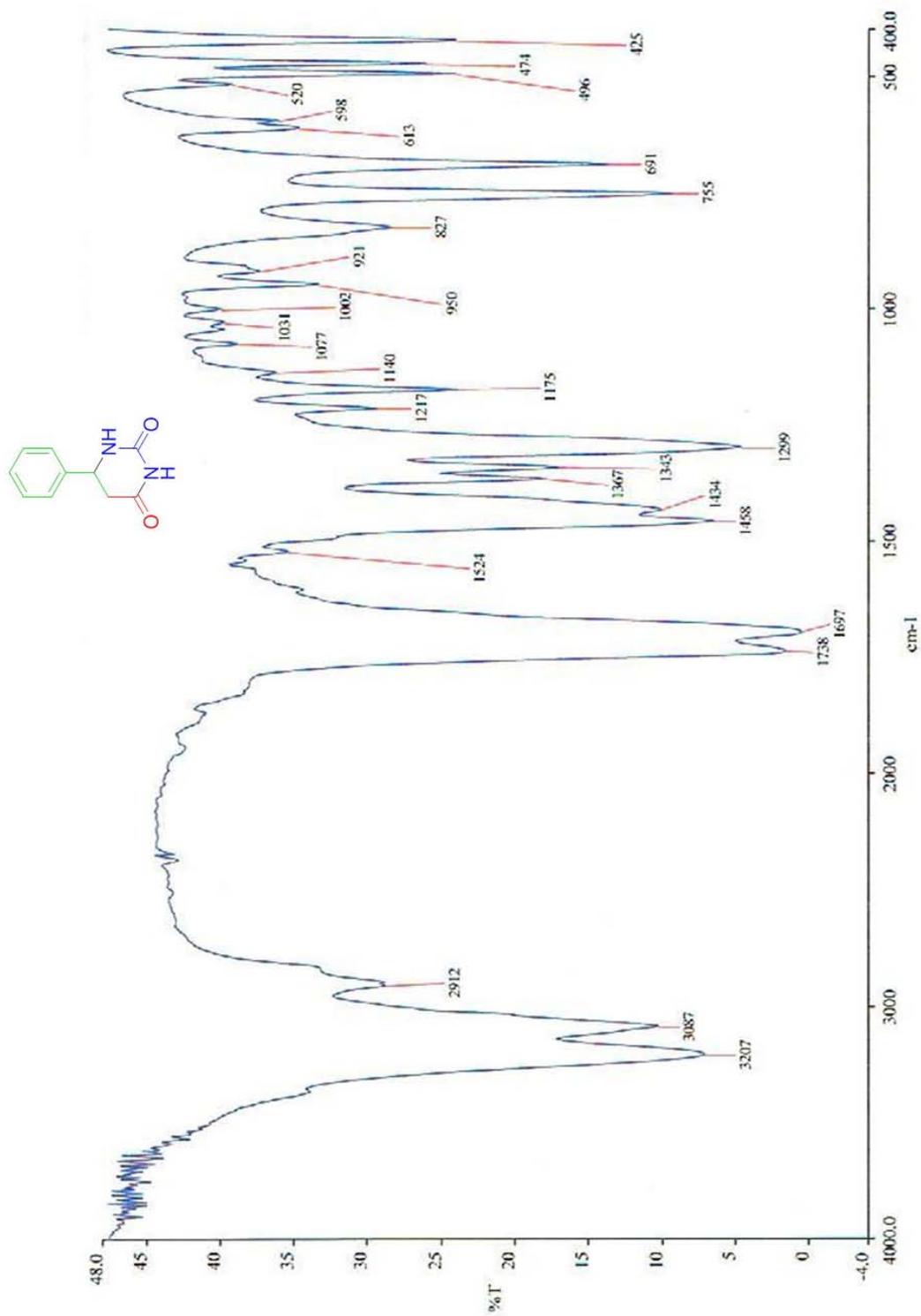
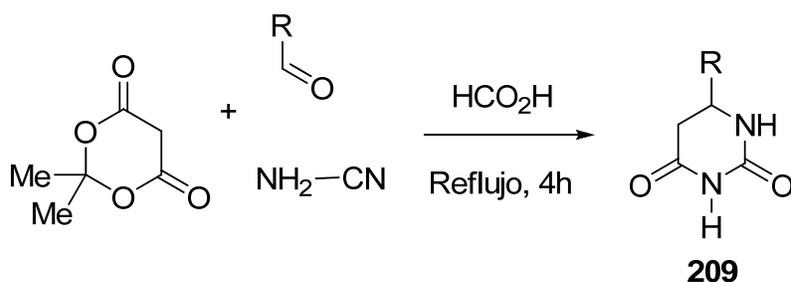


Figura 29. Espectro IR (1) 6-fenilidihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Para explorar el alcance de esta reacción modificada de cuatro componentes se evaluaron una serie de aldehído (Esquema 34) con patrones de sustitución diferentes, en la que se incluyen grupos electrón a tractores y electrón donadores.

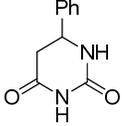
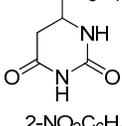
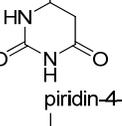
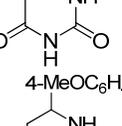
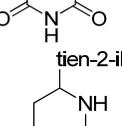
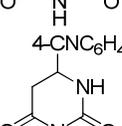
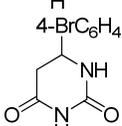
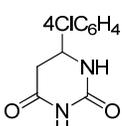
Esquema 34: Reacción general planteada para la RMC 4CR y sus variantes.



R= Ph- (**209a**), *p*-ClC₆H₄- (**209b**), *o*-NO₂C₆H₄- (**209c**), Piridin-4-il- (**209d**), *p*-OMeC₆H₄- (**209e**), Tien-2-il-(**209f**), 4-CNC₆H₄- (**209g**).

Se encontró que los benzaldehídos con sustituyentes electroattractores proporcionan rendimientos moderados. La reacción que se describe, hasta donde sabemos, es uno de los pocos ejemplos donde la cianamida desempeña una función importante. Al obtener y comparar los puntos de fusión reportados con los datos físicos de los productos obtenidos (Tabla 3) se observa una desviación de unos pocos grados, sin embargo, basados en los datos espectroscópicos deducimos que se tratan de los mismos compuestos.

TABLA 3. Comparación de los puntos de fusión de los compuestos preparados con los reportados.

Entrada	R'	Producto	pf (°C)	[%] ^a	Referencia
1	C ₆ H ₅ COH		198-203	75.9	[187.89] ¹²¹
2	4-ClC ₆ H ₄ COH		256-260	67.54	[225.31] ¹²²
3	2-NO ₂ C ₆ H ₄ COH		211-216	61.29	nr ^b
4	Piridin-4-ilo-COH		< 300	70.80	[243.14] ¹²²
5	4-MeOC ₆ H ₄ COH		227-231	71.66	[228.89] ¹²²
6	Tien-2-ilo-COH		173-178	76.41	[174.36] ¹²²
7	4-CNC ₆ H ₄ COH		286-291	64.81	[300.8] ¹²²
8	4-BrC ₆ H ₄ COH		258-260	69.75	[255.19] ¹²²
9	4-ClC ₆ H ₄ COH		220-224	66.23	[225.31] ¹²²

^aRendimiento total.; ^bNo reportado.

¹²¹ CSID:208998, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.208998.html>

¹²² <http://www.chemspider.com/>

3.2. Conclusiones.

Se encontró que el esqueleto de la 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona y dihidropirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona se pueden acceder a través de una reacción tipo MCR 4C, usando una metodología modificada a la reacción clásica de Biginelli. Esta, reacción según el caso, incorpora entre sus componentes al ácido de Meldrum, un arenoaldehídos, un componente β -dicarbonílico y la cianamida, promovidos en un medio ácido de Brønsted-Lowry, como catalizador y disolvente.

Este resultado plantea una metodología alterna de síntesis, que reduce de manera importante la generación de residuos, además de que proporciona un mejor aprovechamiento de los sustratos (rendimientos mayores al 70%), mientras que la metodología resulta ser muy simple sin ningún tipo de complicaciones metodológicas.

CAPÍTULO 4

PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Metodología experimental.

Materiales y reactivos.

Todos los reactivos se utilizaron a partir de su presentación comercial, sin purificación previa.

El progreso de las reacción se sigue por cromatografía en capa fina, visualizando la mezcla mediante luz ultravioleta con una lámpara UV marca UVP modelo UVGL-25 con rangos de 254 / 365 nm, Iodo o reactivos reveladores específicos a nitrógeno.

Metodología

Preparación de la 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona

En un matraz de 50 ml se adiciona el α,α,α -trifluorotolualdehído (5 mmol), el acetoacetato de etilo (5 mmol), cianamida sólida (10 mmol) y 5 mL de ácido fórmico. Esta mezcla se refluja durante 4 h. Posterior a este proceso, el crudo de reacción se enfría a temperatura ambiente, observándose la formación de un precipitado sólido de color amarillo. El sólido insoluble resultante se lava con 5 mL de acetato de etilo frío y se seca para obtener un sólido en forma de agujas de color ligeramente amarillo.

Preparación de 6-dihidropirimidin-2,4-(1H, 3H)-diona

En un matraz de 50 ml se mezcla el arenocarbaldehído (5 mmol) correspondiente, el ácido de Meldrum (5 mmol), la cianamida (10 mmol) y el ácido fórmico (5 mL) y se refluxa durante 5 h. Una vez agotado los reactivos, el exceso de solvente se elimina en el rotavapor y se recoge el producto.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Woodward Robert Burns, *Art and Science in the Synthesis of Organic Compounds: Retrospect and Prospect.* In *Pointers and Pathways in Research*, ed. Maeve O'Connor. Bombay: CIBA of India, **1963**.
2. Hügel H. M. *Molecules*, **2009**, *14*, 4936.
3. El-Fattah O. A. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, **2010**, *4*, 27.
4. Biginelli P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
5. Zhu J., Bienayme H. *Multicomponent Reactions*, Ed. WILEY-VCH, Weinheim **2005**.
6. Vdovina S. V., Mamedov V. A. *Russian Chemical Reviews*, **2008**, *77*, 1017.
7. Vugts D. J., Orru R. V. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7178.
8. Scheffelaar R., Paravidino M., Znabet A., Orru R. V. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 723.
9. Stork G., Niu D.; Fujimoto A.; Koft E. R.; Balkovec J. M.; Tata J. R., Dake, G. *R. J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3239.
10. Naoya K., Muncipinto G., Schreiber S. L. *Angewandte Chemie International Edition*, **2006**, *45*, 22, 3635.
11. Undheim, K., T. Benneche, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", Vol. 6, Pergamon, Oxford, **1996**.
12. Matthew D. Hill, Movassaghi M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6836.
13. Lagoja I. M. *Chem. Biodiversity*, **2005**, *2*, 1.
14. Brugnatelli G. "Giornale di fisica, chimica, et storia Naturale (Pavia) década seconda", **1818**, *1*, 117.

15. Woodward B., Cava M.P., Ollis W.D., Hunger H., Daeniker H. U., Schenker K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749.
16. Domling A., Ugi I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
17. Wender P. A., S.T. Handy, D.L. Wright, *Chem. Ind.* **1997**, 765.
18. Gerencse'r J., Dorma'n, G., Darvas, F. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 439.
19. Wender P. A., Handy S.T., Wright D.L. *Chem. Ind.* **1997**, 765.
20. Strecker A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.
21. Biginelli P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.
22. Ugi I., Meyr R., Fetzer U., Steinbrecker C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.
23. Sunderhaus J. D, Martin S. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1300.
24. Nielsen T. E., Schreiber S. L. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 52.
25. Ganem B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 463.
26. Passerini M., Simone L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126.
27. Banfi L., R. Riva, *Org. React.* **2005**, 65, 1.
28. Marcaccini S., Torroba T. *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 632.
29. Sun X., Janvier P., Zhao G., Bienayme H., Zhu J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 877.
30. Zhu J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 7, 1133.
31. Kiselyov A. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9297.
32. Kiselyov A. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1663.
33. Glasnov T. N., Vugts D. J., Koningstein M. M., Desai B., W. Fabian M. F., Orru R. V. A., Kappe C. O. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 509.
34. Chebanov V. A., Saraev V. E., Desenko S. M., Chernenko V. N., Knyazeva I. V., Groth U., Glasnov T. N., Kappe C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5110.
35. Zhu J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 7, 1133.

36. Dömling A., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 318.
37. Asinger F., Thiel M. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 667.
38. Dömling A., Ugi I. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 634.
39. Ugi I., Demharter A., Hrl W., Schmid T. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11657.
40. Portlock D. E., Ostaszewski R., Naskar D., West L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 603.
41. Elders N., Van der Born D., Hendrickx L. J. D., Timmer B. J. J., Krause A., Janssen E., De Kanter F. J. J., Ruijter E., Orru R. V. A. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5970.
42. Elders N., Schmitz R. F., De Kanter F. J. J., Ruijter E., Groen M. B., Orru R. V. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6135.
43. Elders N., Ruijter E., Kanter F. J. J. De, Janssen E., Lutz M., Spek A. L., Orru R. V. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6096.
44. Helmchen G., Hoffmann R.W., Mulzer J. *Thieme*, Stuttgart, **1996**, *2*, 791.
45. Mori K. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 102.
46. Kirschning A., Monenschein H., Wittenberg R. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670.
47. Czarnik A.W. *Chemtracts*, **1995**, *8*, 13.
48. Bienaymé H., Hulme C., Oddon G., Schmitt P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321.
49. Trost B. M. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285.
50. Mitchell M. C., Spikmans V., Manz A., de Mello A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, *1*, 514.
51. Tietze L.F., Beifuss U. *Angew. Chem.*, **1993**, *105*, 137.
52. Ho T. L. *Tandem Organic Reaction*, Wiley, New York, **1992**.
53. Hoffmann H. M. R. *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1361.

54. Nakashita Y., Hesse M. *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 1077.
55. Hayes J. F., Shipman M., Twin H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 935.
56. Biginelli P. *Gazz. Chim. Ital.* **1891**, *21*, 497.
57. Evans, B. E., Rittle K. E. , Bock M. G. , DiPardo R. M. , Freidinger R. M. , Whitter W. L. , Lundell G. F. , Veber D. F. , Anderson P. S., *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235.
58. Patchett, A. A., Nargund R. P. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2000**, *35*, 289.
59. Hulme, C., Gore V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51. b) Ugi I., Heck S. *Comb. Chem. High Throughput Screening*, **2001**, *4*, 1.
60. Orru R. V. A., de Greef M. *Synthesis*, **2003**, 1471.
61. Kappe C. O. *QSAR Comb. Sci.*, **2003**, *22*, 630.
62. Weber L., Illgen K., Almstetter.M., *Synlett.* **1999**, *3*, 366.
63. Tietze L.F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
64. Schreiber S.L. *Science*, **2000**, *287*, 1964.
65. Lee D., Sello J. K., Schreiber S. L., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709.
66. Grigg R. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 65.
67. Lee M-L., Schneider G. *J. Comb. Chem.*, **2001**, *3*, 284.
68. Paulsen H., Antons S., Brandes A., Logers M., Miiller S. N., Naab P., Schmeck C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 3373.
69. List B., Pojarliev P., Castello C., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573.
70. Beck B., Magnin-Lachaux M., Herdtweck E., Dömling A., *Org. Lett.* **2001**, *3* (18), 2875.

71. Kulkarni M. G., Chavhan S. W., Shinde M. P., Gaikwad D. D., Borhade A. S., Dhondge A. P., Shaikh Y. B., Ningdale V. B., Desai M. P., Birkhade D. R. *Journal of Organic Chemistry*, **2009**, 5, 1.
72. Kolosov M. A., Orlov, V. D., Beloborodov D. A., Dotsenko V. V. *Molecular Diversity*, **2009**, 13, 5.
73. Peng, J., Deng, Y. *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 5917.
74. Zhang Y. Q., Wang C., Li G. S., Li J. C., Liu H. M., Wu Q. H. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **2005**, 25, 1265.
75. Kumar A., Maurya R. A. *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 4569.
76. Chen X. H., Xu X. Y., Liu H., Cun L. F., Gong L. Z. *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, 14802.
77. Wang Y., Yang H., Yu J., Miao Z., Chen R. *Advanced Synthesis and Catalyst*, **2009**, 351, 3057.
78. Kappe C. O. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6937.
79. Biginelli P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.
80. Cho H., Ueda M., Shima K., Mizuno A., Hayashimatsu M., Ohnaka Y., Takeuchi Y., Hamaguchi M., Aisaka K., Hidaka T., Kawai M., Takeda M., Ishihara T., Funahashi K., Satah F., Morita M., Noguchi T. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2399.
81. Atwal K. S., Swanson B. N., Unger S. E., Floyd D. M., Moreland S., Hedberg A., O'Reilly B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806.
82. Rovnyak G. C., Kimball S. D., Beyer B., Cucinotta G., DiMarco J. D., Gougoutas J., Hedberg A., Malley M., McCarthy J. P., Zhang R., Moreland S. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 119.

83. Sausins A., Duburs G. *Heterocycles*, **1988**, 27, 269.
84. Kappe C. O. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6937.
85. O'Reilly B. C., Atwal K. S. *Heterocycles*, **1987**, 26, 1185.
86. Wipf P., Cunningham A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7819.
87. Ashok M., Holla B. S., Kumari N. S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2007**, 42, 380.
88. Kappe C. O. *Accounts of Chemical Research*, **2000**, 33, 879.
89. Stefani H. A., Oliveira C. B., Almeida R. B., Pereira C. M. P., Braga R. C., Cella, Borges R., Savegnago V. C., Nogueira L. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, 41, 513.
90. Atwal K. S., Rovnyak G. C., Kinball S. D., Floyd D. M., Moreland S., Swanson B. N., Gougoutas J. Z., Schwartz J., Smillie K. M., Mallay M. F. *Journal Medicinal Chemistry*, **1990**, 33, 2629.
91. Daniel Leite Da Silva, *Reação de Biginelli: uso de ácidos p-sulfônico-calix[n]arenos como catalisadores na síntese de 3,4-diidropirimidinonas de interesse biológico*, Belo Horizonte, **2011**.
92. Burke M. D., Schreiber S. L. *Angew Chem.* **2004**, 116, 48.
93. Horton D. A., Bourne G. T., Smythe M. L. *Chem Rev.* **2003**, 103, 893.
94. Zhu J., Bienaymé H. *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH, Weinheim: **2005**.
95. Nielsen T. E., Schreiber S. L. *Angew Chem.*, **2008**, 120, 52.
96. Comer E., Rohan E., Deng L., Porco J. A. Jr. *Org Lett.* **2007**, 9, 2123.
97. Sunderhaus J. D., Dockendorff C., Martin S. F. *Org Lett.* **2007**, 9, 4223.
98. a)Kappe C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879. b) Dallinger D., Stadler A., Kappe C. O. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1017.

99. Nilson B. L., Overman L. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7706.
100. Yadav L. D. S., Yadav S., Rai V. K. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10013.
101. Haley C. A. C., Maitland P. J. *Chem. Soc.* **1951**, 3155.
102. Wendelin W., Scherzmann K., Schweiger K., Fuchsgruber A. *Monatsh. Chem.* **1983**, *114*, 1371.
103. Kucerovy A., Mattner P. G., Hathaway J. S., Repic O. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 913.
104. Miller S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2351.
105. Gary S., Richard M. L., Melvin C. *Cyanamide: A possible key compound in chemical evolution, Lawrence Radiation Laboratory, and Department of Chemistry, University of California, Berkeley*, **1964**.
106. Hulme R., Zamora O. D. P., Mota E. J., Pastén M. A., Contreras-Rojas R., Miranda R., Valencia-Hernández I., Correa-Basurto J., Trujillo-Ferrara J., Delgado F. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3372.
107. Milcent R., Malanda J. C. *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 329.
108. Hulme R., Zamora O. D. P., Mota E. J., Pastén M. A., Contreras-Rojas R., Miranda R., Valencia-Hernández I., Correa-Basurto J., Trujillo-Ferrara J., Delgado F. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3372.
109. Kline Bolton W, Emaad Abdel-Rahman, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **2002**, *11*, 565.
110. Purchase Jr, Claude Forsey , White Andrew D., "Tetrazole-substituted urea acat inhibitors", U.S. Patent Number 5,362,744.
111. Aldo A., Massimiliano G., Alberto L., Alessandra L., Rita M., Mirella R., Gianluca G., Vida G. *Anticancer Research*, **2004**, *24*, 203.

112. Domling A., Ugi I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
113. Weber L., Lllgen K., Almstetter M. *Synlett.* **1999**, 366.
114. Mahesh K. P., Siva K. K., Srinivas R. P., Pradeep K. M., Mukkanti K., Manojit P. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 1187.
115. Dondoni A., Massi A., Sabbatini S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4495.
116. Ugi I., Heck S., *Comb. Chem. High Throughput Screening*, **2001**, 4, 1.
117. Narsaiah A. V., Nagaiah K. *Indian J. Chem. Secc. B*, **2004**, 43, 2482.
118. Gerencse'r J., Dorma'n G., Darvas F. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 439.
119. CSID:208998, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.208998.html>
120. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1990**, 8, 1096.
121. CSID:208998, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.208998.html>
122. <http://www.chemspider.com/>

ANEXO

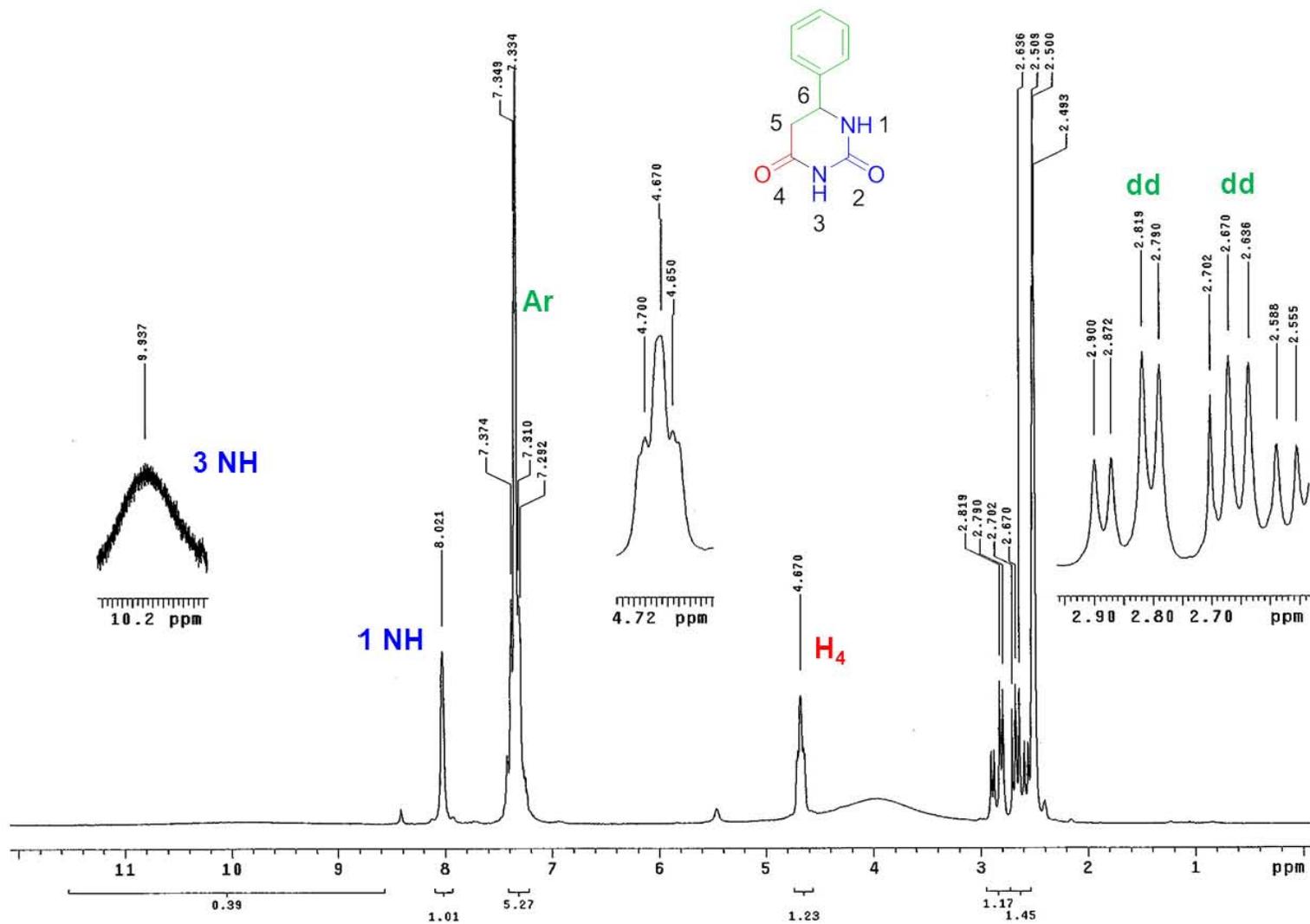


Figura 27. Espectro RMN (1) H¹ de 6-fenildihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 200 Mhz en DMSO

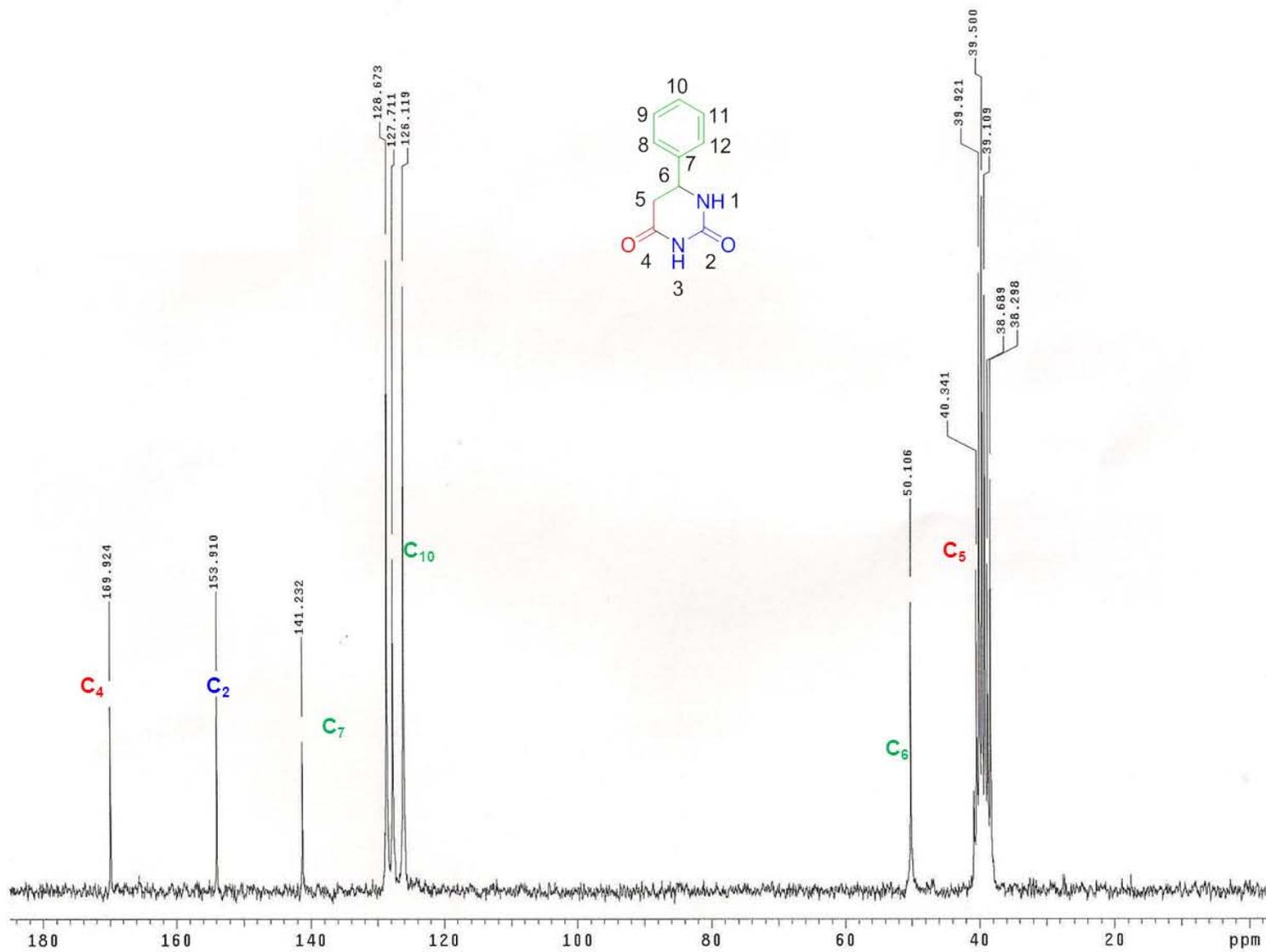


Figura 28. Espectro RMN (^{13}C) de 6-fenildihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 50 Mhz en DMSO

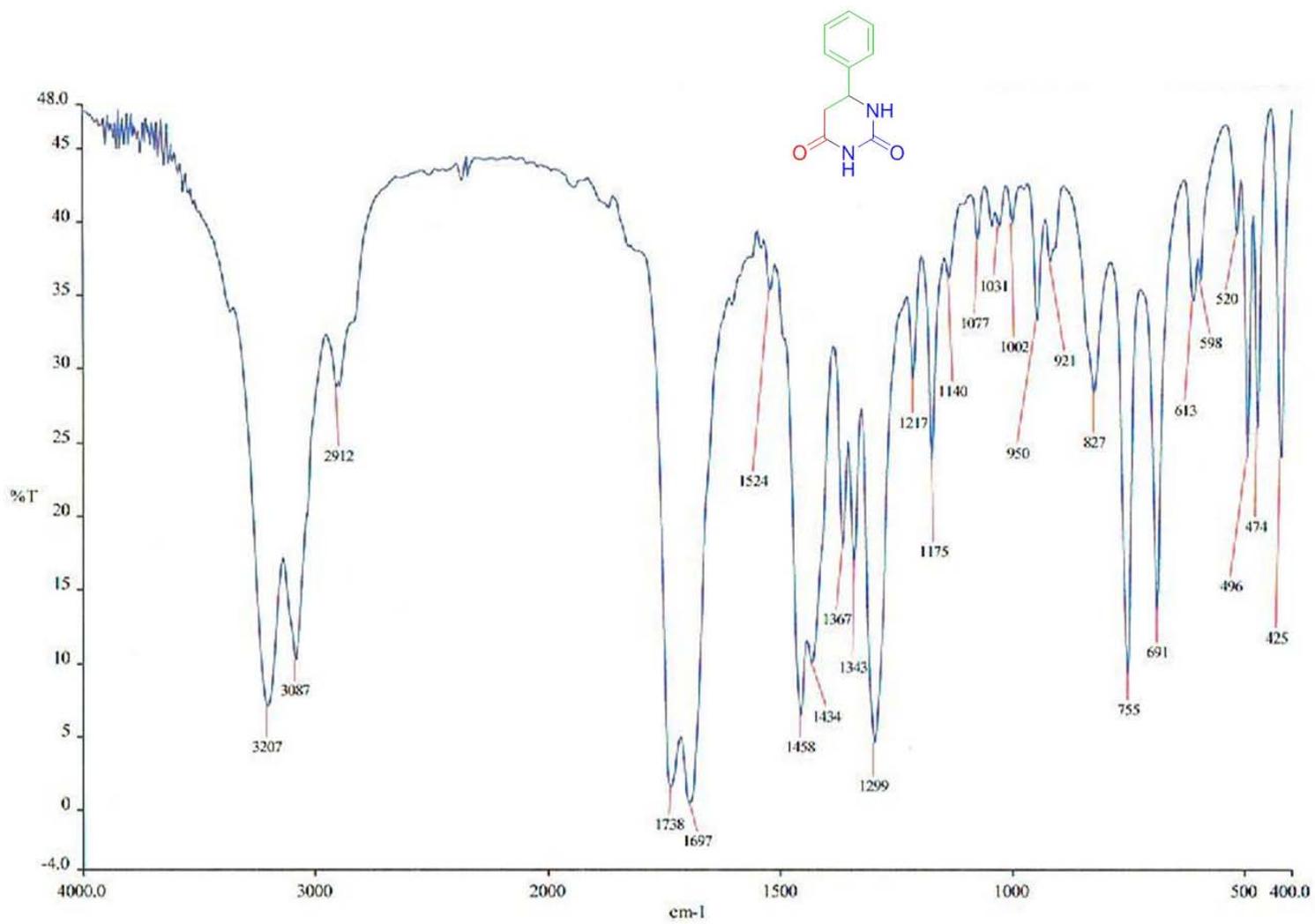


Figura 29. Espectro IR (1) 6-fenildihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

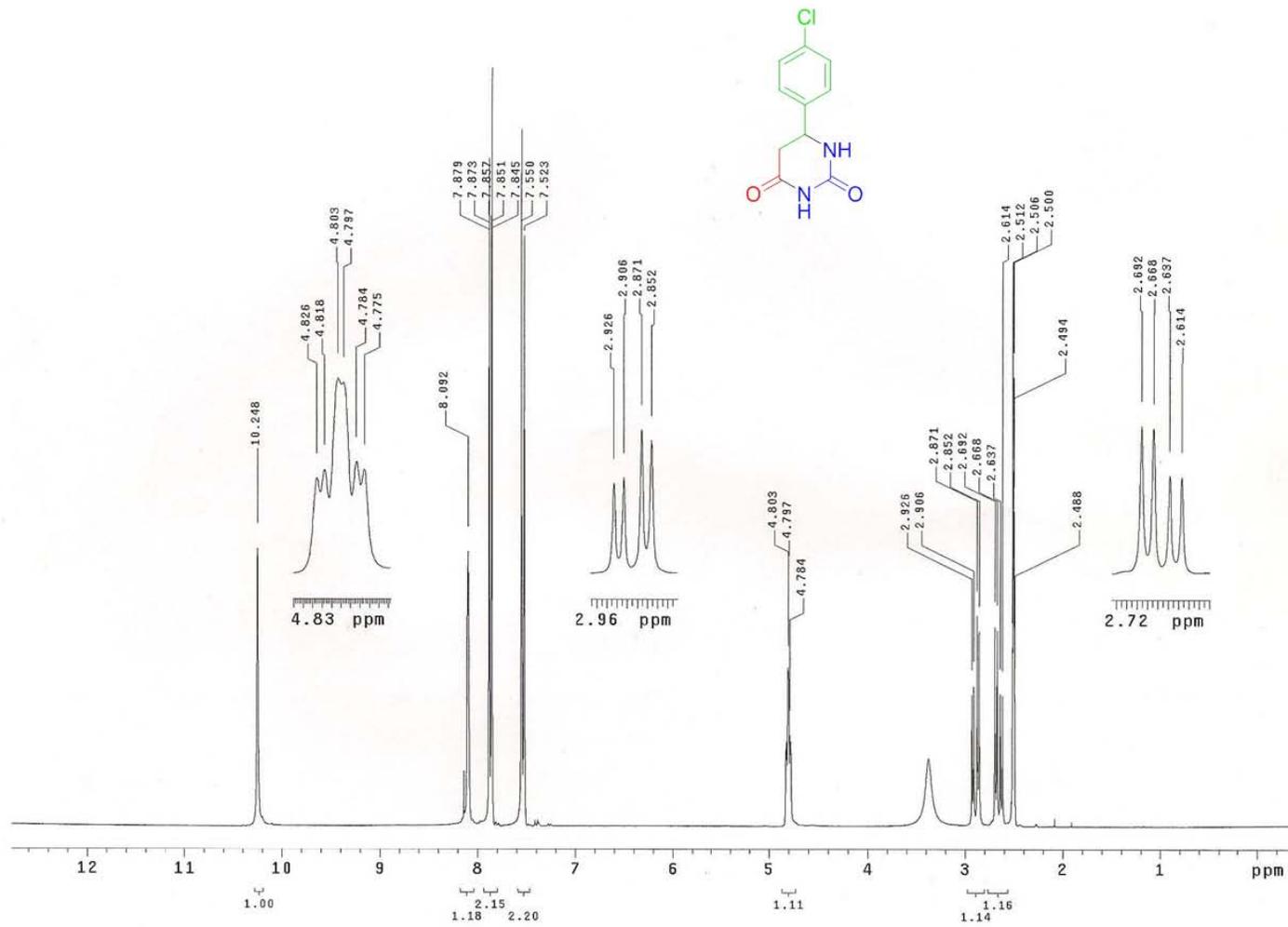


Figura 30. Espectro RMN (3) de H¹ de 6-(4-clorofenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 300 Mhz en DMSO

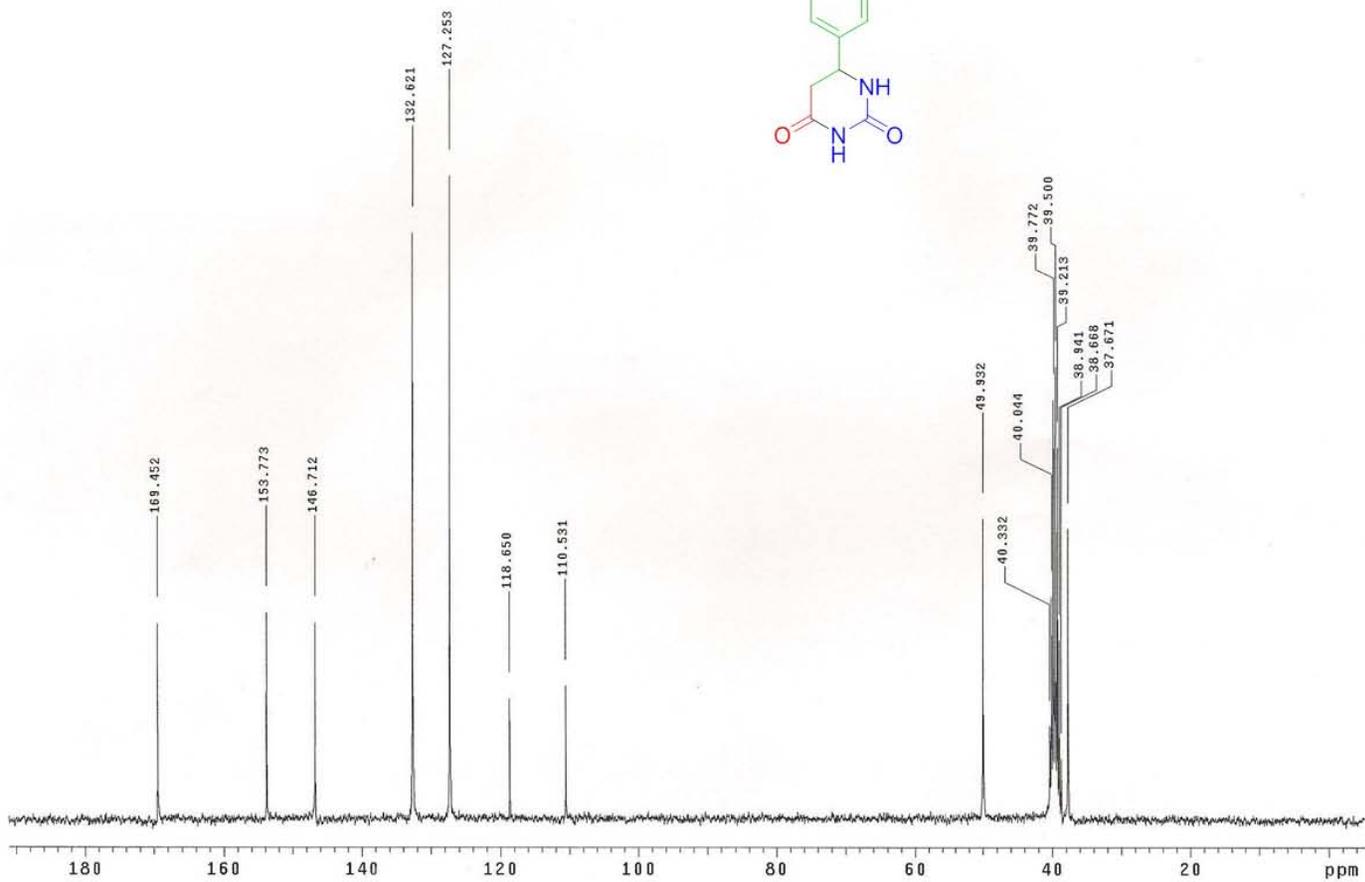
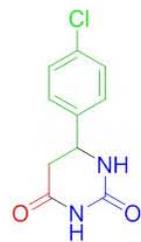


Figura 31. Espectro RMN (4) C¹³ de 6-(4-clorofenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 300 Mhz en DMSO

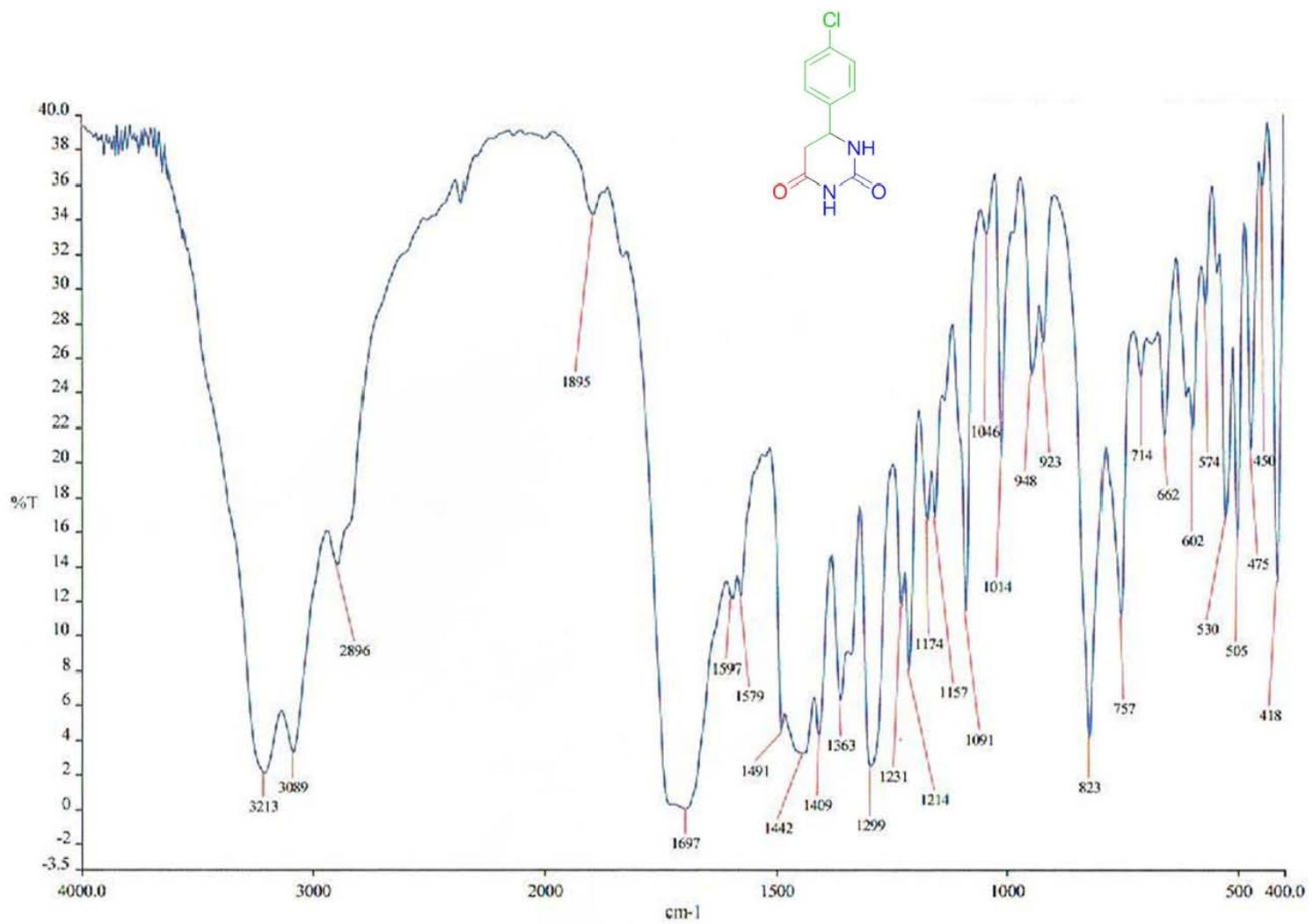


Figura 32. Espectro IR (2) de 6-(clorofenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

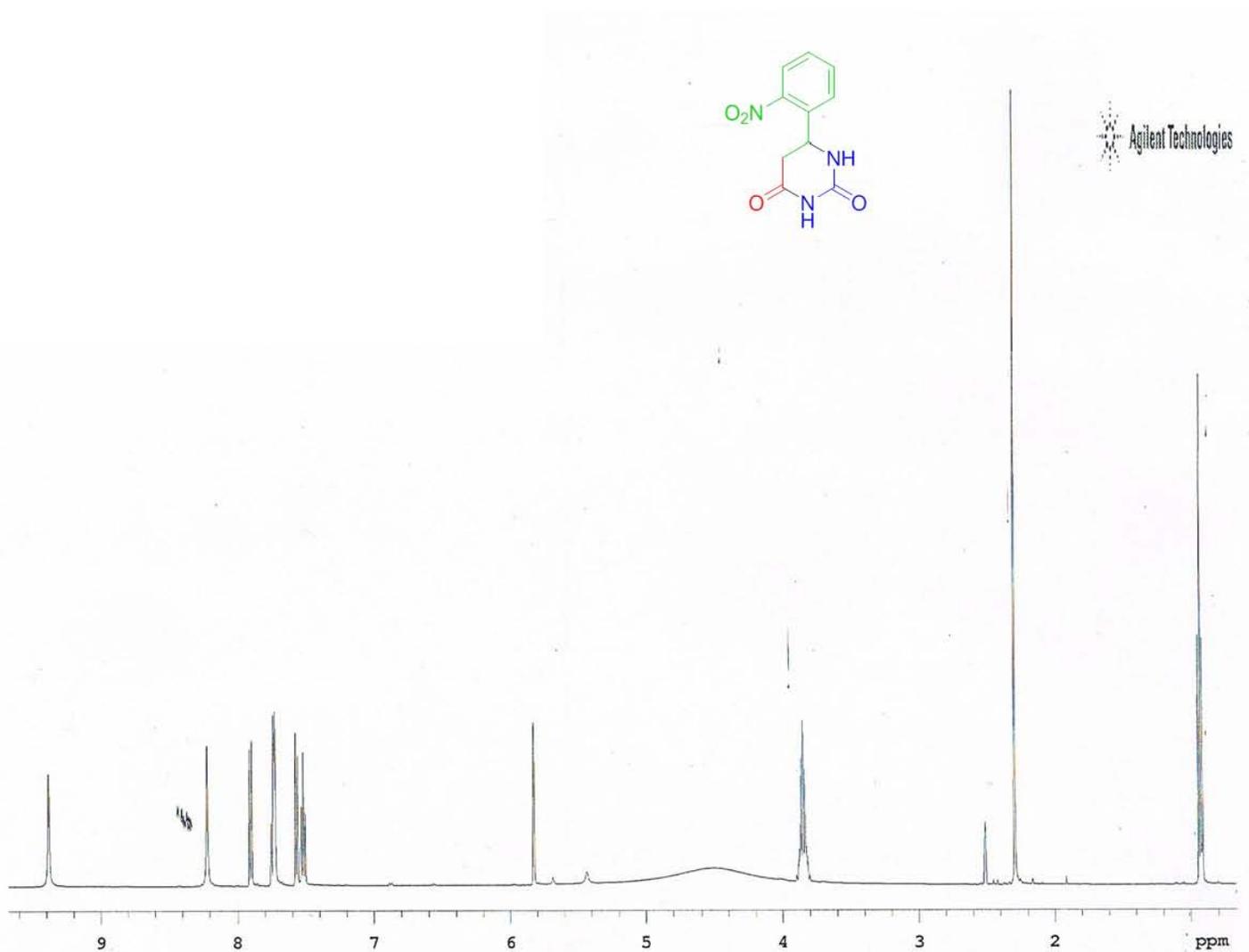


Figura 32. Espectro RMN (5) H¹ de 6-(2-nitrofenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 200 Mhz en DMSO

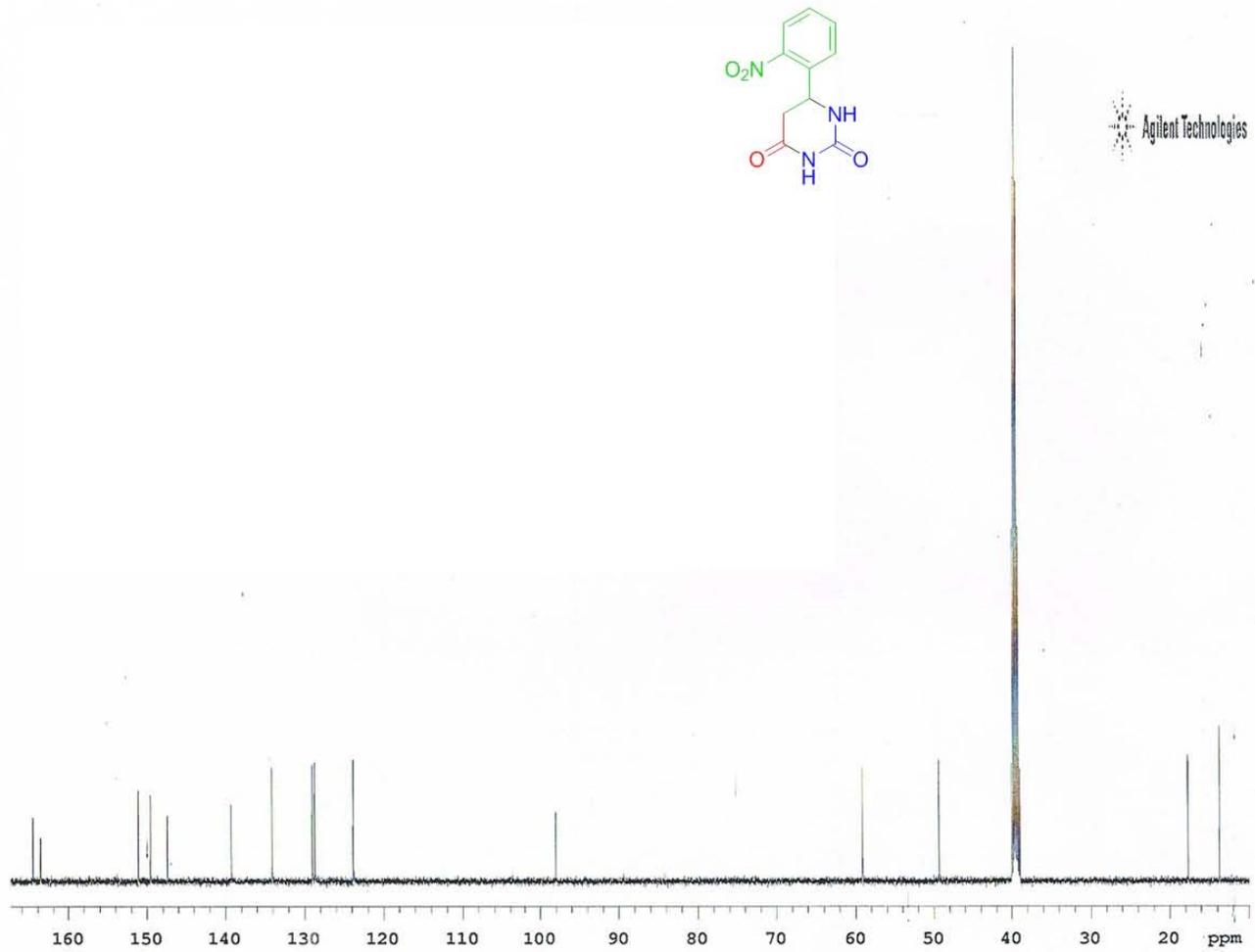


Figura 33. Espectro RMN (6) C¹³ de 6-(2-nitrofenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 75 Mhz en DMSO

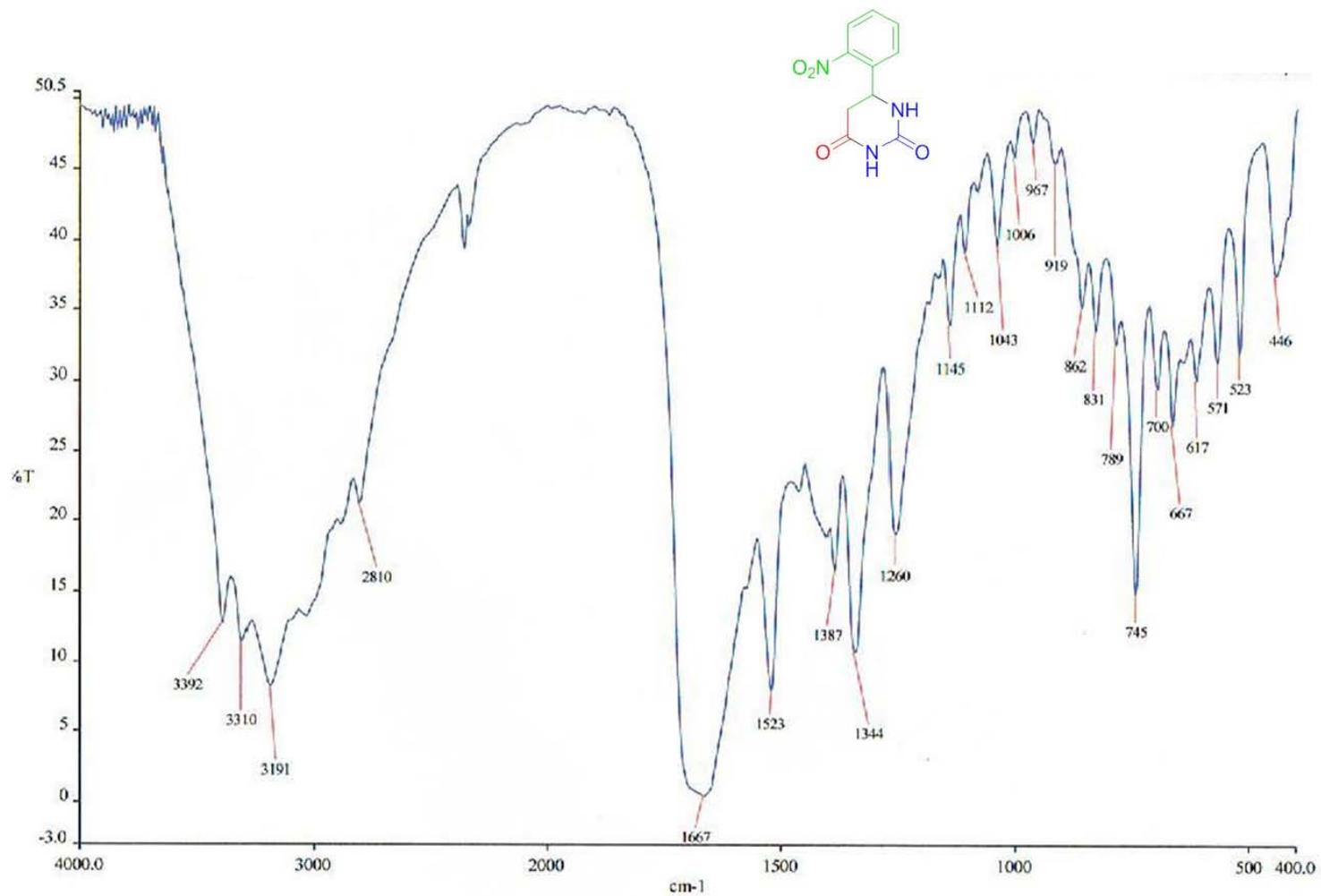


Figura 34. Espectro IR (3-(6-(2-nitrofenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

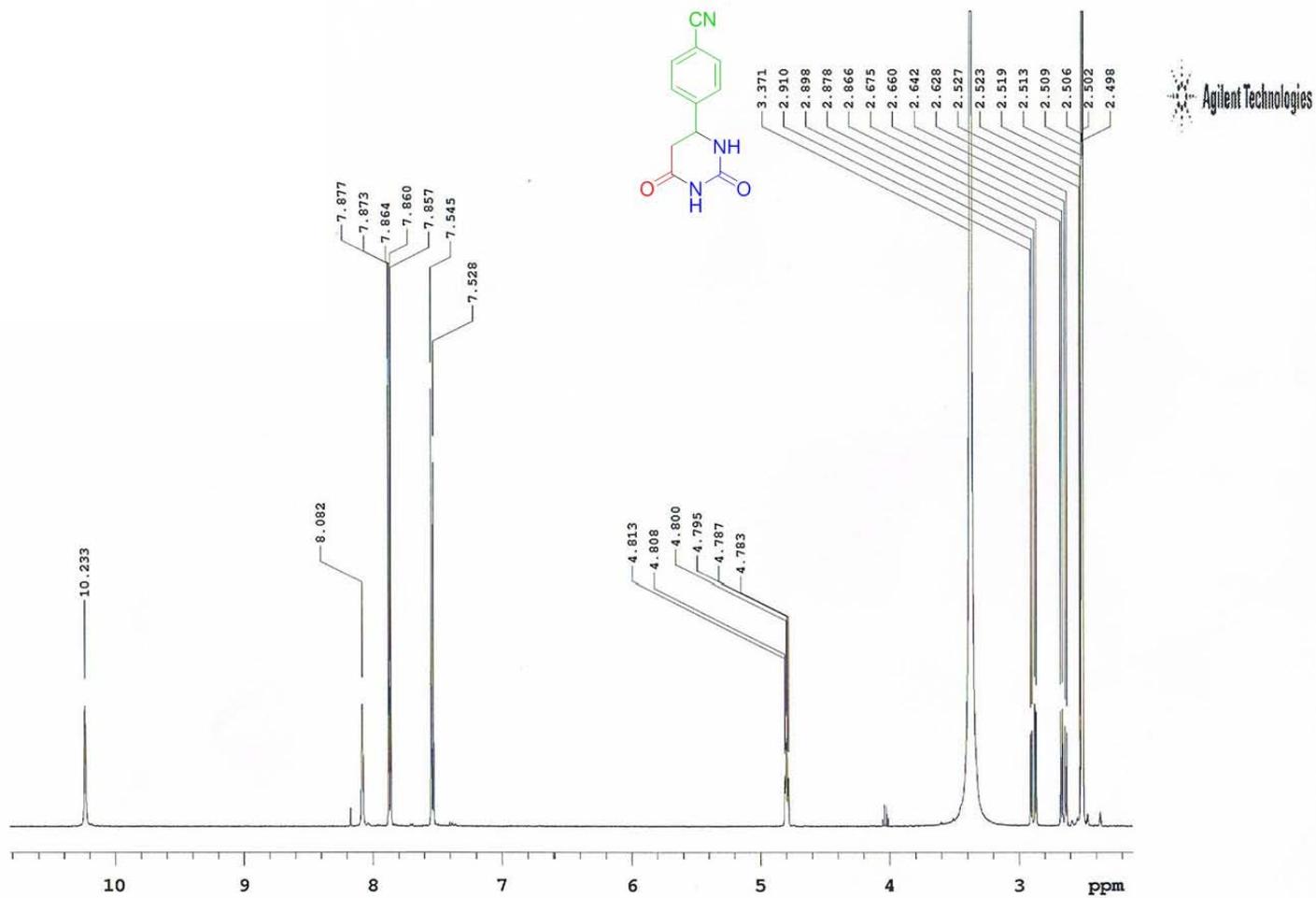


Figura 35. Espectro RMN (7) H¹ de 4-(2,6-dioxohexahidropirimidin-4-il)benzonitrilo, a 500 Mhz en DMSO

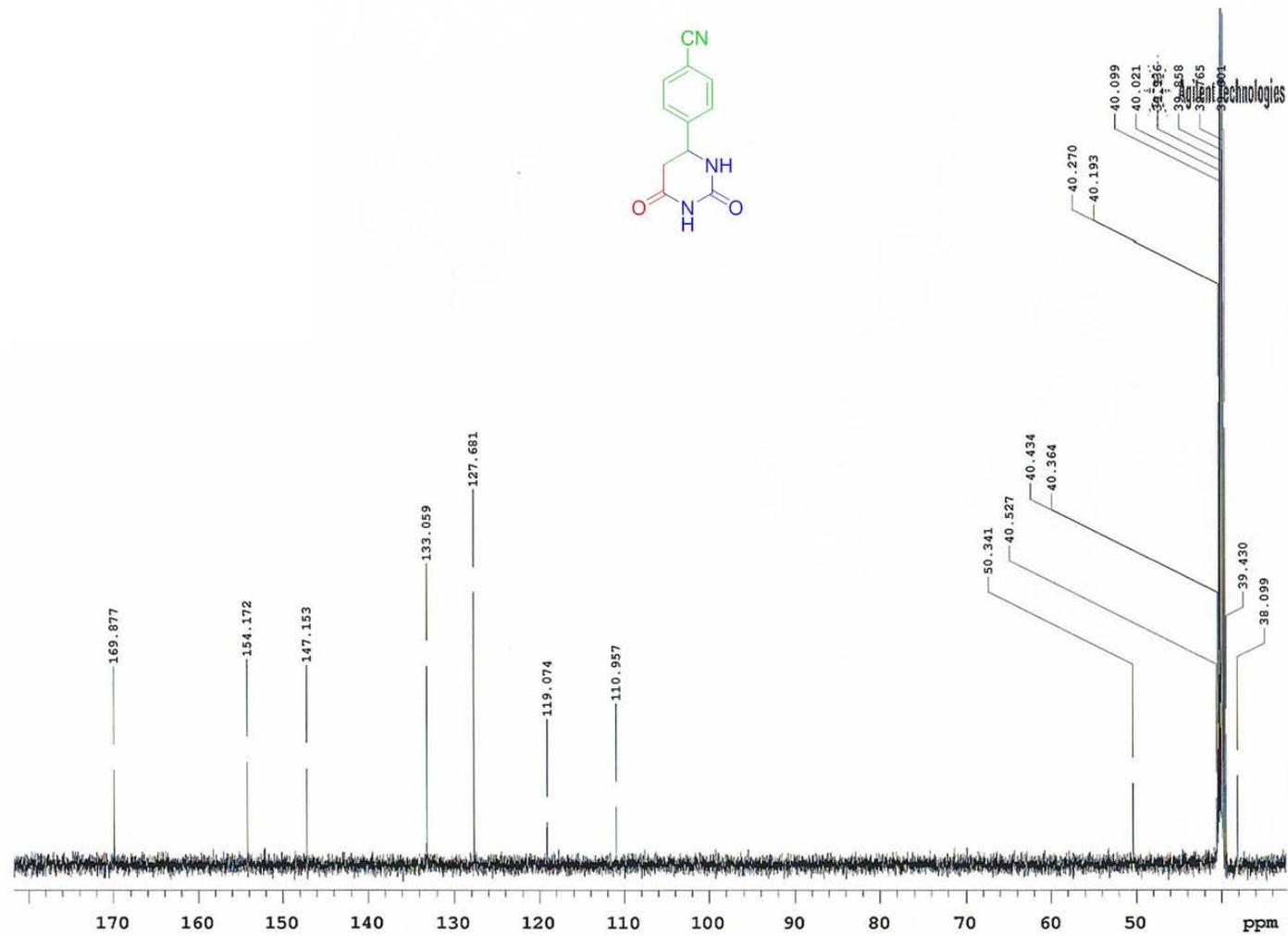


Figura 36. Espectro RMN (8) C^{13} de 4-(2,6-dioxohexahidropirimidin-4-il)benzonitrilo, a 500 Mhz en DMSO

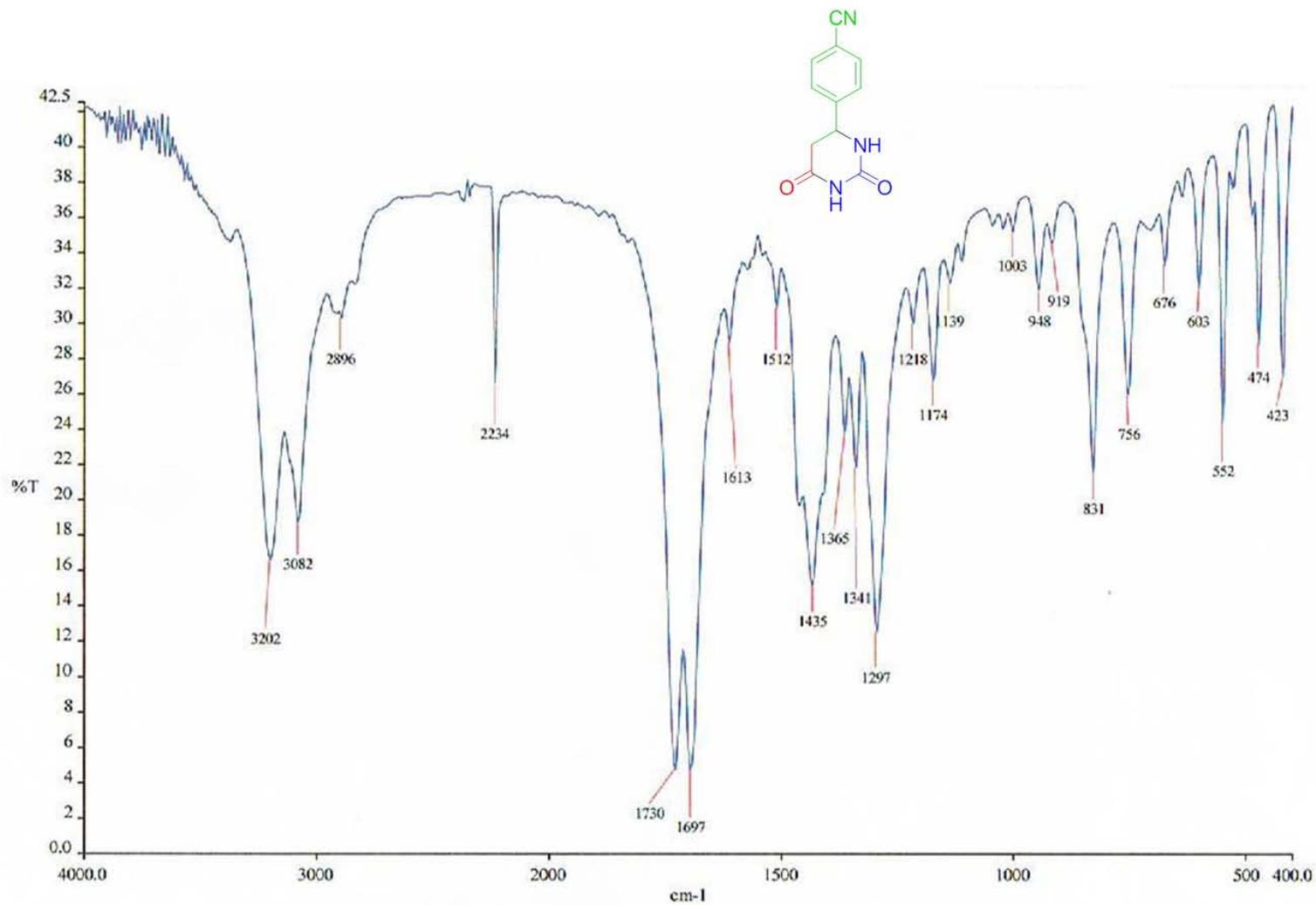


Figura 37. Espectro IR (4) 4-(2,6-dioxohexadihidropirimidin-4-il)benzonitrilo

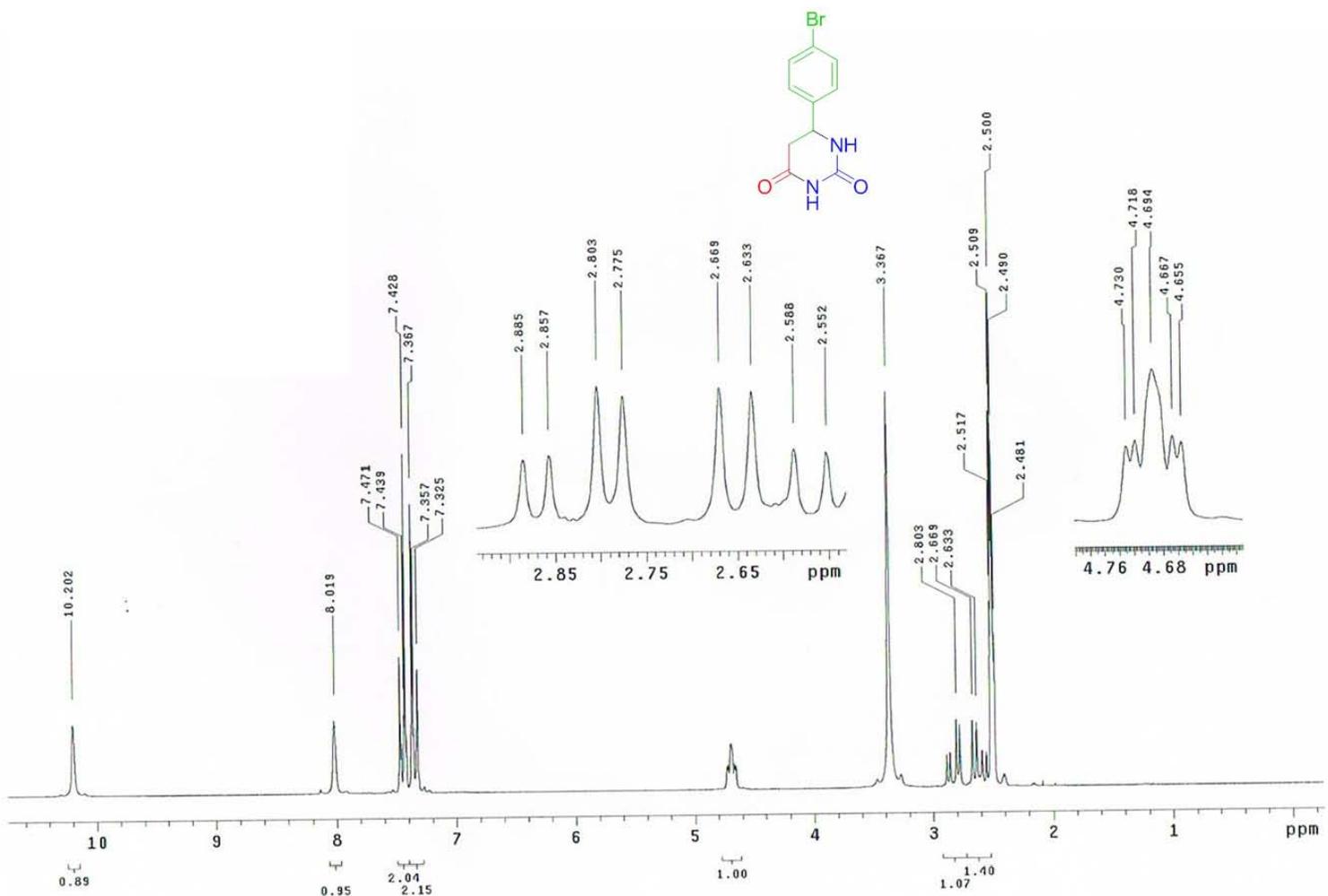


Figura 38. Espectro RMN (9) H¹ de 6-(4-bromofenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 200 Mhz en DMSO

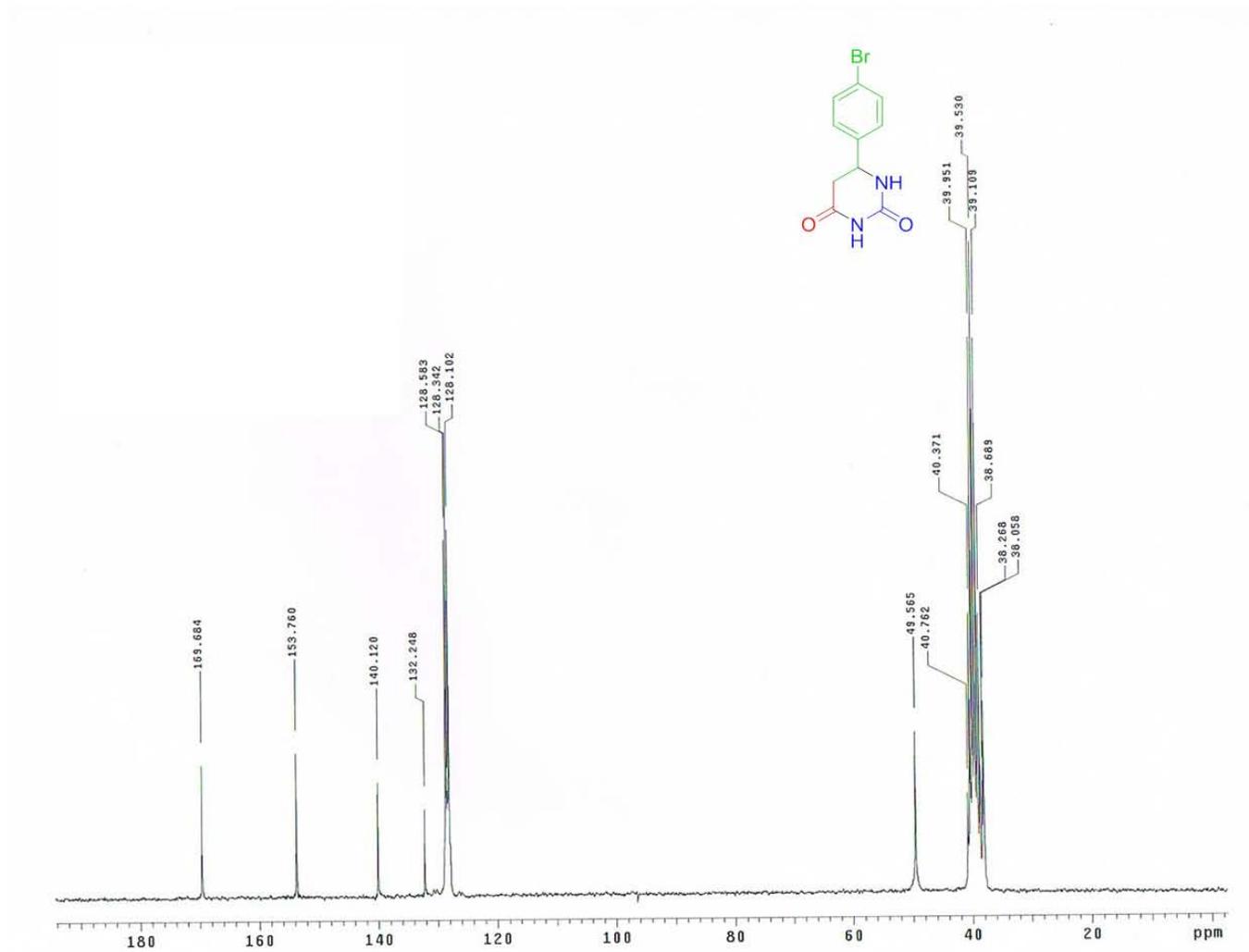


Figura 39. Espectro RMN (10) C¹³ de 6-(4-bromofenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 50 Mhz en DMSO

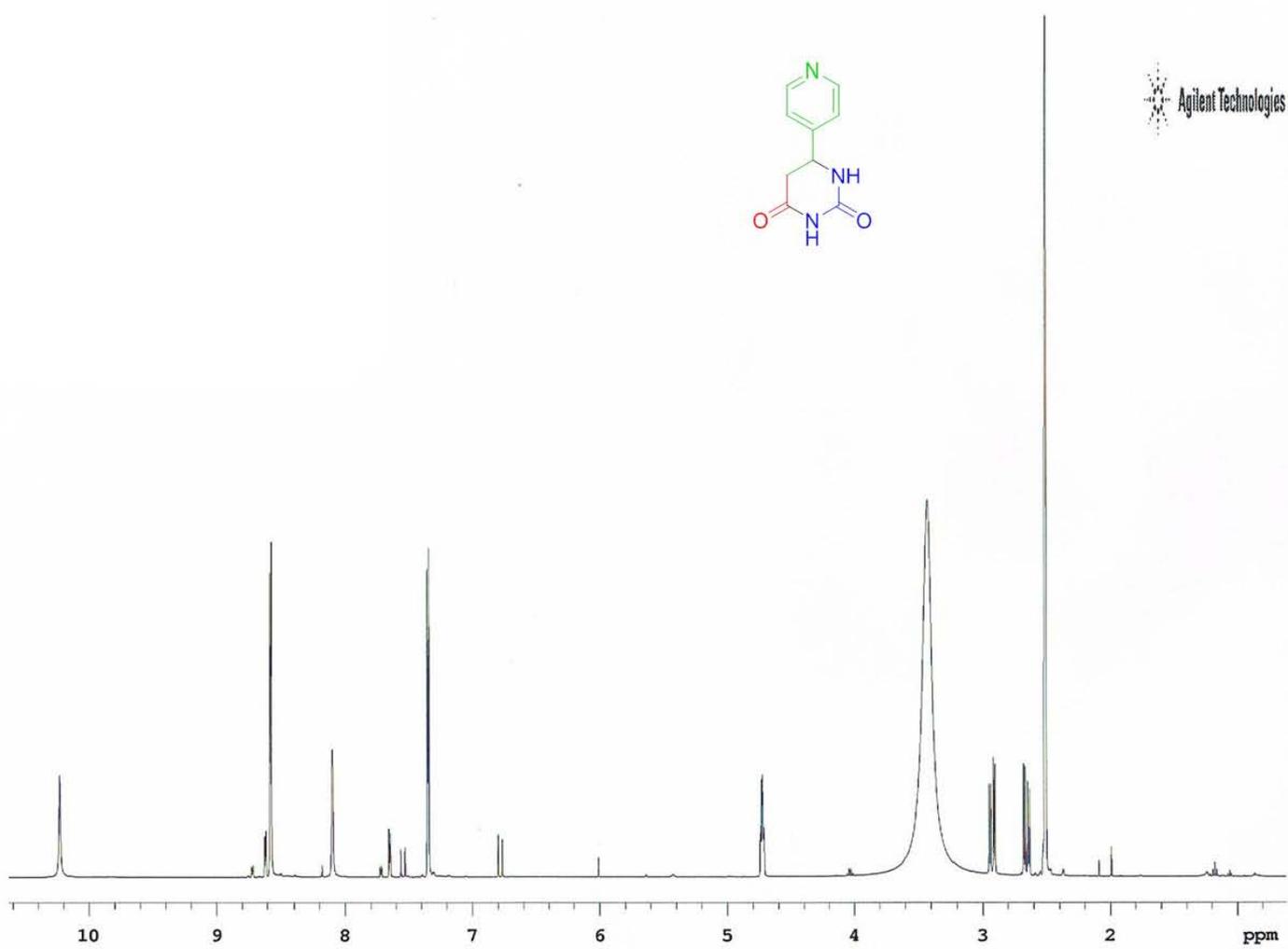


Figura 40. Espectro RMN (11) H¹ de 6-(piridin-4-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 500 Mhz en DMSO

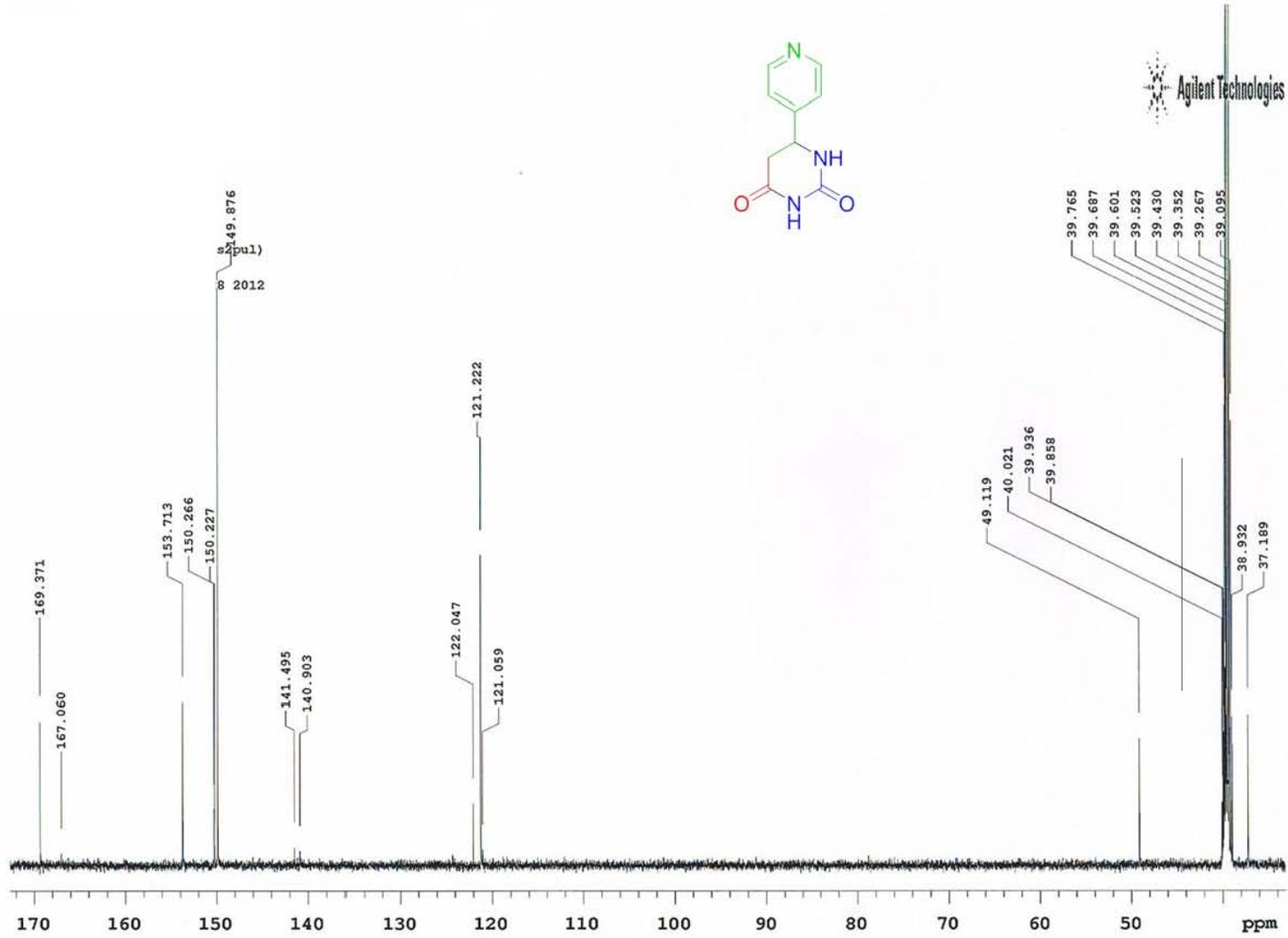


Figura 41. Espectro RMN (12) C¹³ de 6-(piridin-4-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 500 Mhz en DMSO

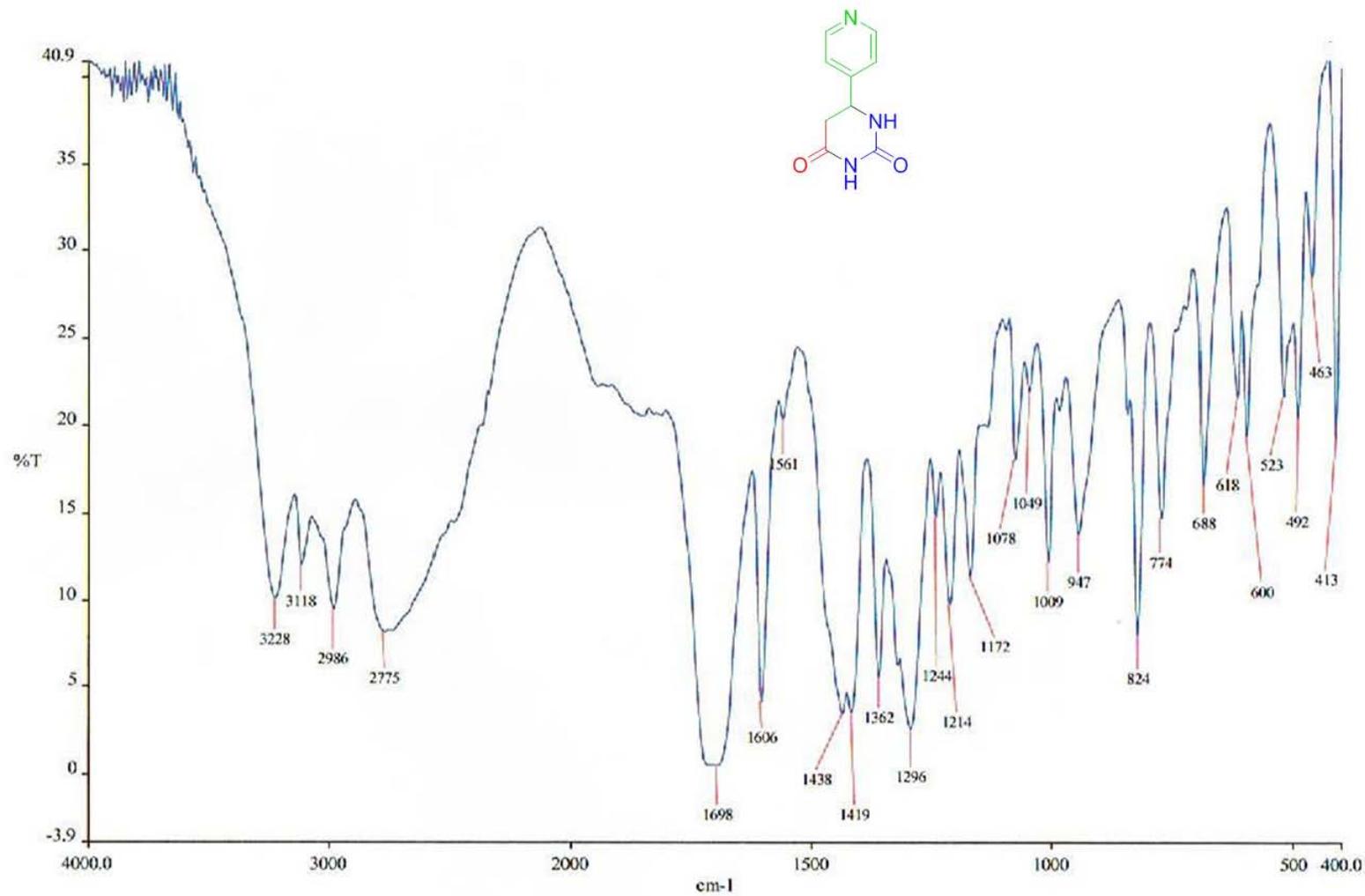


Figura 42. Espectro IR (5S)-6-(piridin-4-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

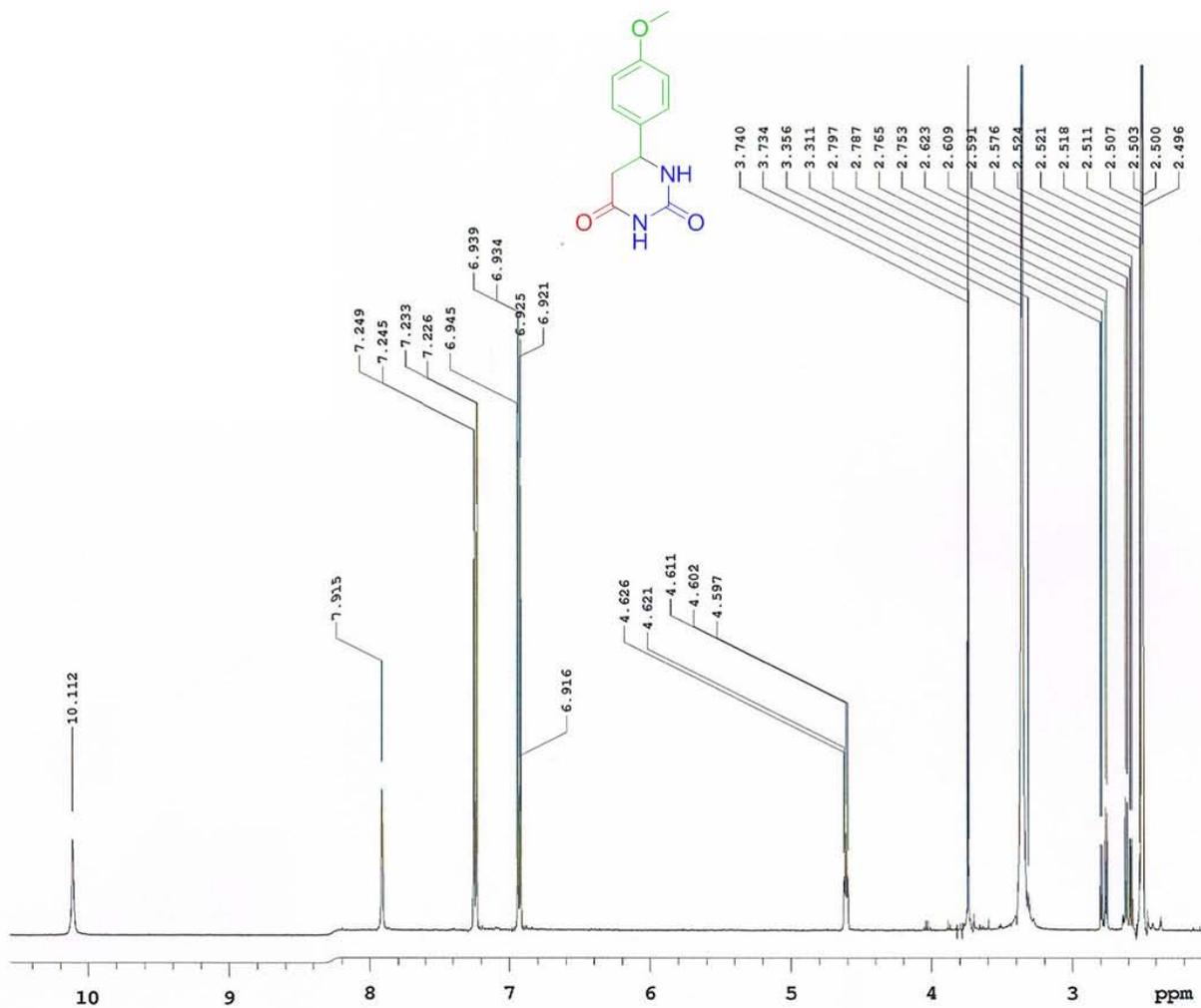


Figura 43. Espectro RMN (13) H¹ de 6-(4-metoxifenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 500 Mhz en DMSO

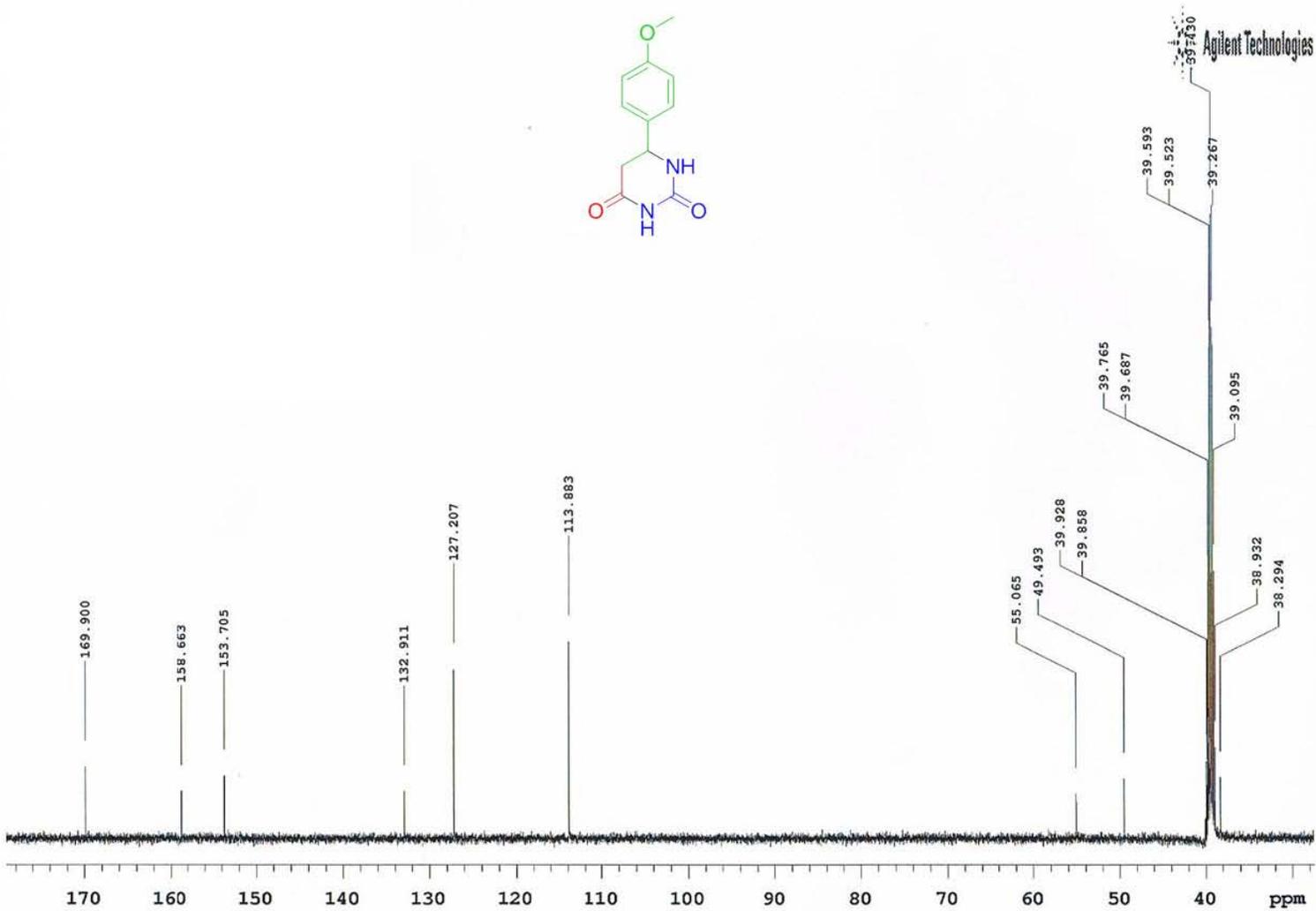
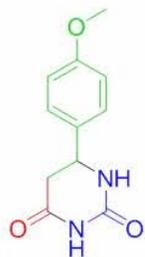


Figura 44. Espectro RMN (14) C¹³ de 6-(4-metoxifenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 500 Mhz en DMSO

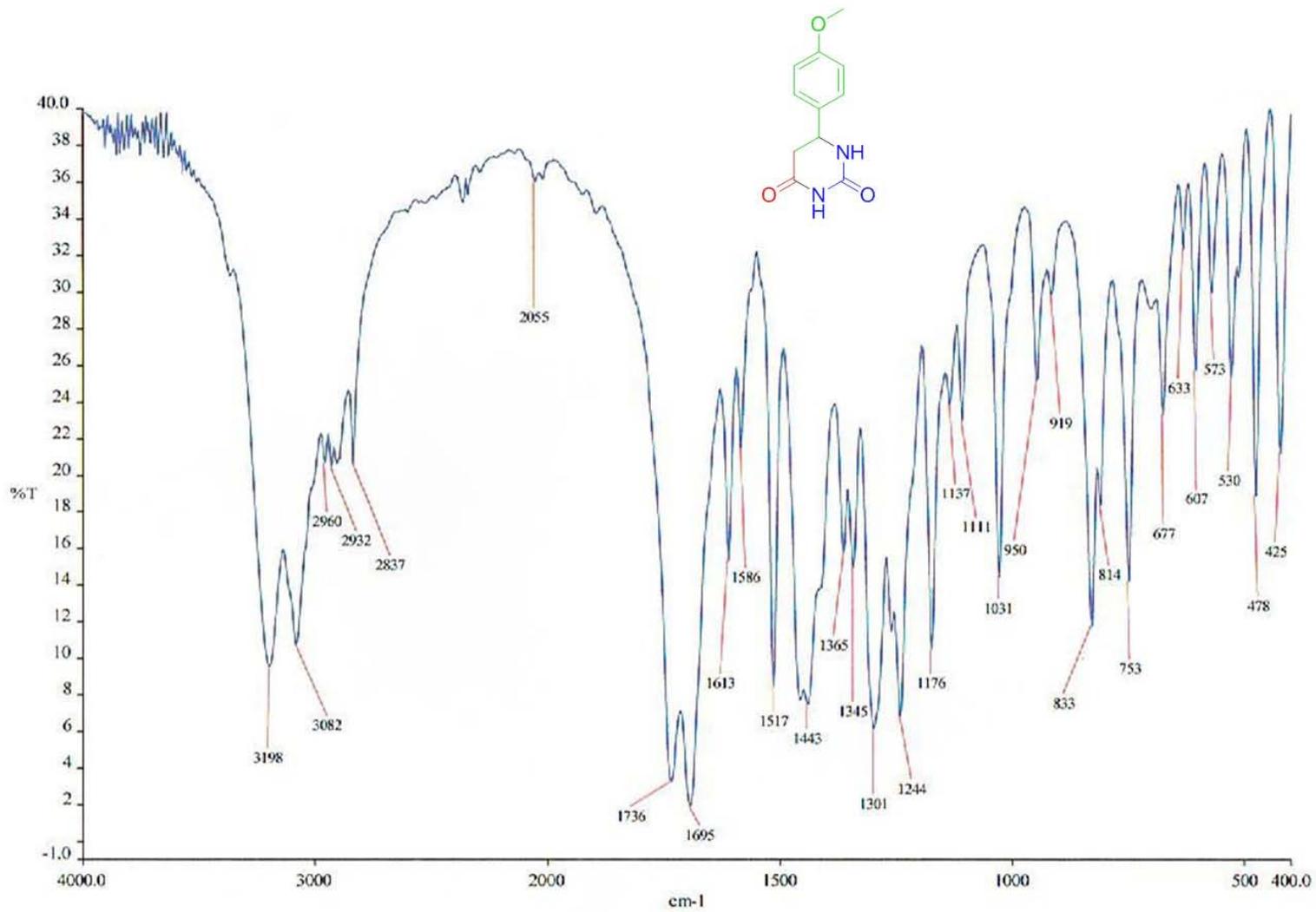


Figura 45. Espectro IR (6) 6-(4-metoxifenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

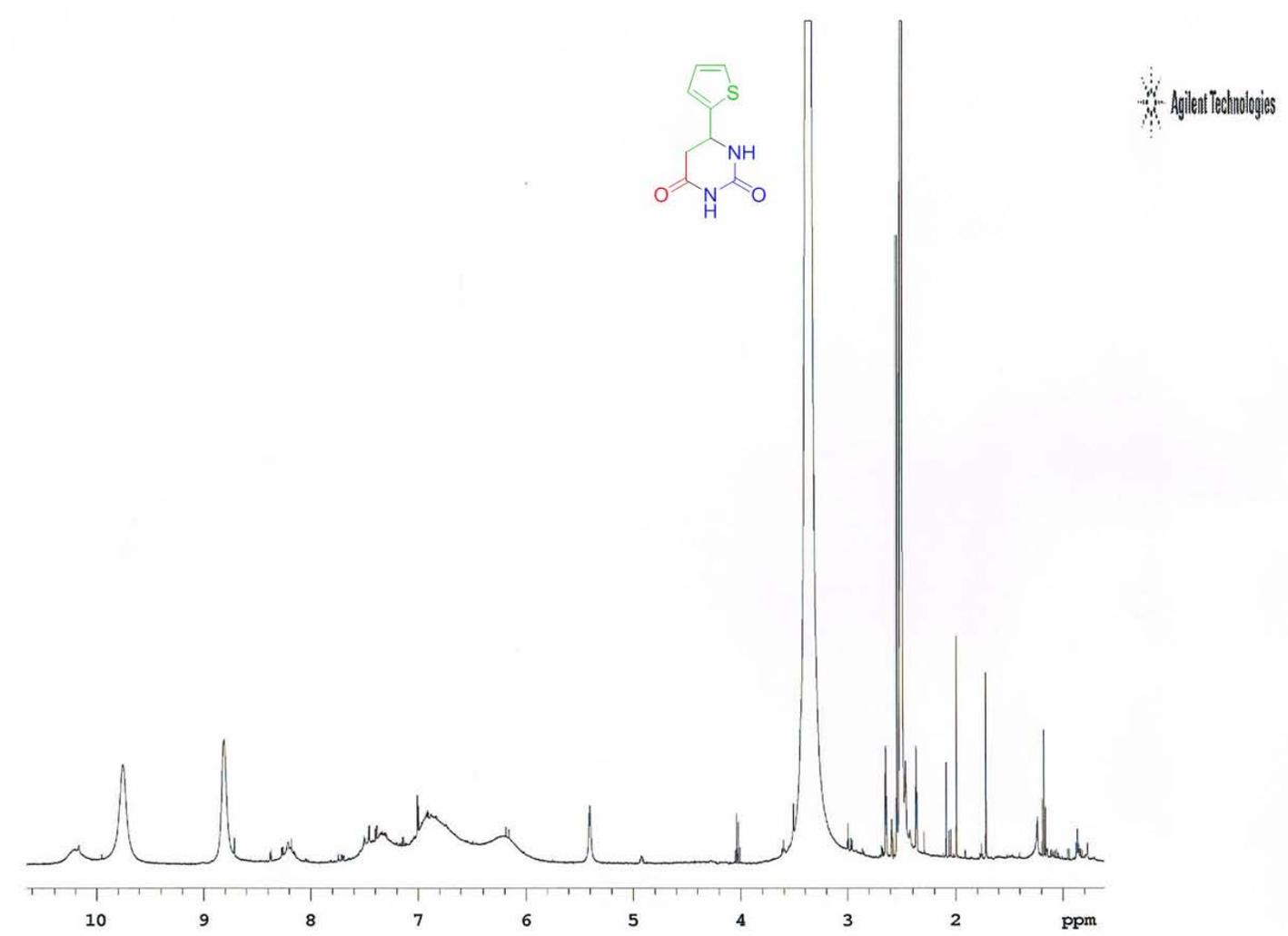


Figura 46. Espectro RMN (15) H¹ de 6-(ciclopenta-1,3-dienil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, a 500 Mhz en DMSO

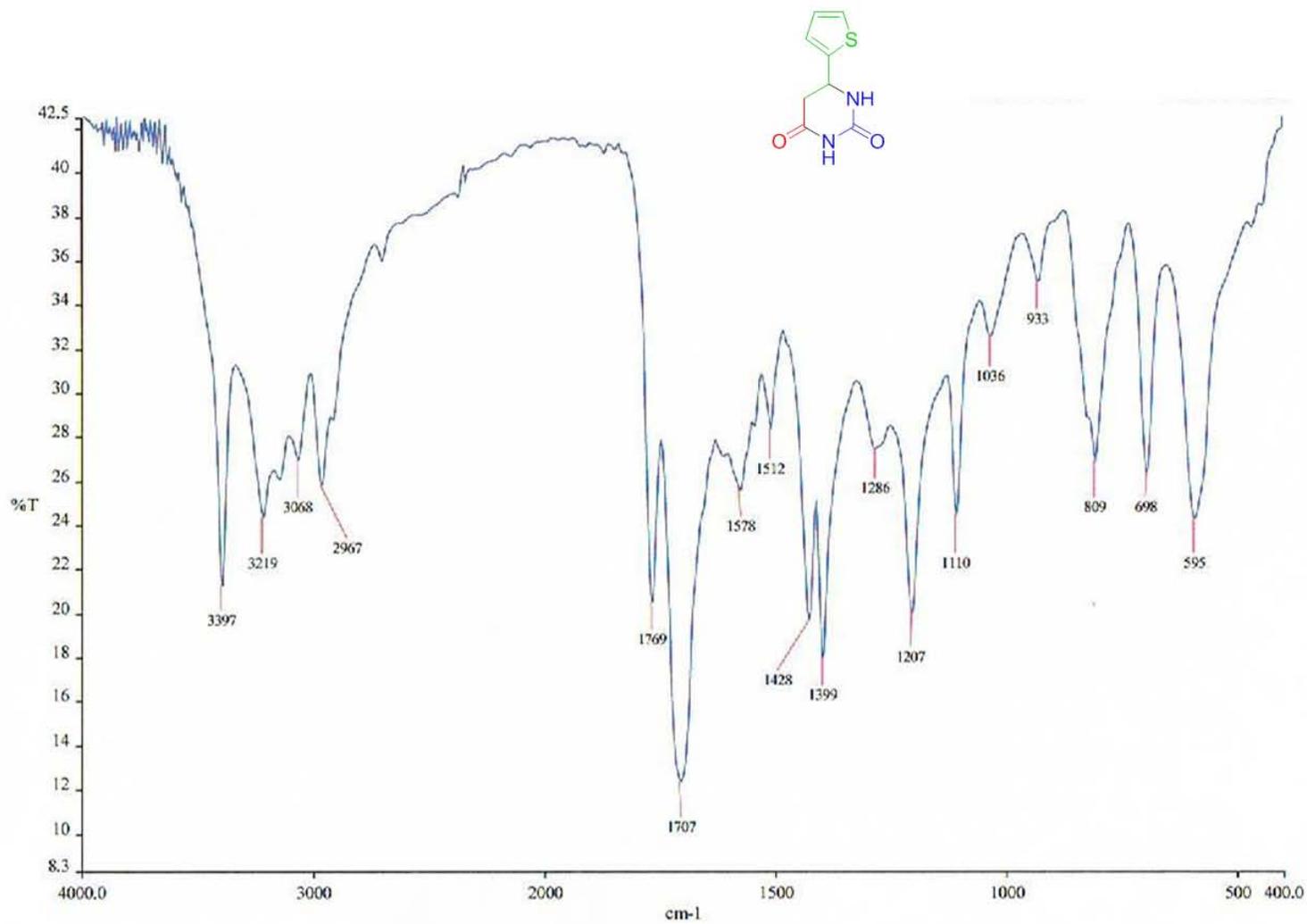


Figura 47. Espectro IR (7) 6-(ciclopenta-1,3-dienil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Datos de cristalografía

checkCIF/PLATON report

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: ljeannm

Bond precision:	C-C = 0.0026 Å	Wavelength=0.71073	
Cell:	a=8.0073 (10)	b=18.393 (2)	c=11.9658 (15)
	alpha=90	beta=97.865 (2)	gamma=90
Temperature:	293 K		
	Calculated	Reported	
Volume	1745.7 (4)	1745.7 (4)	
Space group	P 21/n	P2(1)/n	
Hall group	-P 2yn	?	
Moiety formula	C15 H15 F3 N2 O3, C H2 O2	C15 H15 F3 N2 O3, C H2 O2	
Sum formula	C16 H17 F3 N2 O5	C16 H17 F3 N2 O5	
Mr	374.32	374.32	
Dx, g cm-3	1.424	1.424	
Z	4	4	
Mu (mm-1)	0.126	0.126	
F000	776.0	776.0	
F000'	776.56		
h, k, lmax	9, 21, 14	9, 21, 14	
Nref	3068	3068	
Tmin, Tmax	0.934, 0.960	0.935, 0.961	
Tmin'	0.934		

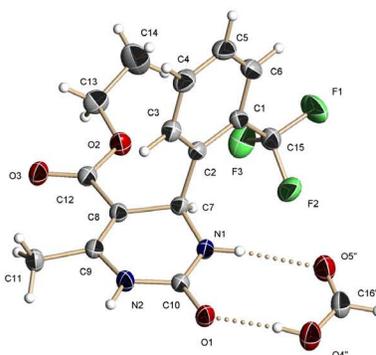
Correction method= MULTI-SCAN

Data completeness= 1.000 Theta(max)= 25.000

R(reflections)= 0.0443(2590) wR2(reflections)= 0.1284(3068)

S = 1.056

Npar= 248



200