



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**TESIS**

**SÍNTESIS DE 2-IMINO-3,4-DIHIDRO-(1*H*)-PIRIMIDINA VÍA UNA  
DESCIANACIÓN QUIMIOESPECÍFICA DEL *N*-CIANO Guanidina  
HETEROCÍCLICA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:**

**OSCAR RAFAEL ESPEJEL VENADO**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 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.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: Caballero Arroyo Yolanda  
**VOCAL:** Profesor: Saldívar y Osorio Lilita Virginia Raquel  
**SECRETARIO:** Profesor: Ríos Guerra Hulme  
**1er. SUPLENTE:** Profesor: Sánchez Mendoza Ana Adela  
**2° SUPLENTE:** Profesor: Gama Gonzales Silvia Citlalli

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD IXTAPALUCA & UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO-FESC1.**

### **ASESOR DEL TEMA:**

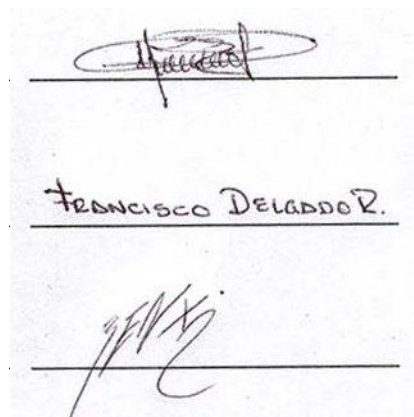
**DR. HULME RÍOS GUERRA**

### **SUPERVISOR TÉCNICO:**

**DR. JOSÉ FRANCISCO DELGADO REYES**

### **SUSTENTANTE:**

**OSCAR RAFAEL ESPEJEL VENADO**



The image shows three handwritten signatures on a document. The top signature is a cursive signature, likely of the supervisor. The middle signature is the printed name "FRANCISCO DELGADO R." with a horizontal line underneath. The bottom signature is another cursive signature, likely of the sustentante.

# ÍNDICE GENERAL

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>9</b>
2.1. Reacciones Multicomponentes.....	9
2.2. Reacción de Biginelli.....	11
2.2.1. Mecanismo de la reacción de Biginelli.....	12
2.2.2. Variantes estructurales en la reacción de Biginelli.....	16
2.2.3. Farmacología de los compuestos tipo Biginelli.....	17
2.3. Reactividad química de la cianamida.....	18
2.3.1. Reactividad del fragmento nitrilo en la cianamida.....	18
2.3.1.1. Adición nucleofílica.....	19
2.3.1.2. Adición de reactivos electrofílicos.....	21
2.3.1.3. Reacciones de cicloadición.....	22
2.3.1.4. Reacción de adición de grupo carbonilo.....	23
2.3.2. Reactividad del fragmento amino en la cianamida.....	27
2.3.3. Obtención de cianamidas cíclicas y cianoguanidinas cíclicas.....	28
2.3.4. Estrategias de rupturas de enlaces $N_{sp^2}-C_{sp}N$ .....	31
2.4. Métodos sintéticos para la preparación de DHPM con esqueleto de guanidina.....	36
2.5. Guanidinas y cianoguanidinas de importancia biológica.....	40
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>42</b>
3.1. Objetivo General.....	42
3.2. Objetivo Particulares.....	42

<b>4. DISEÑO EXPERIMENTAL Y METODOLOGÍA .....</b>	<b>44</b>
4.1. Información general.....	44
4.2. Síntesis del cianoimino-3,4-dihidro-(1 <i>H</i> )-pirimidina.....	45
4.3. Síntesis de las guanidinas heterocíclicas.....	45
4.4. Síntesis del acetato de 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidina 2(1 <i>H</i> )-iminonio.....	50
4.5. Síntesis del 2-( <i>N</i> -carbamoilamino)-1,4-dihidropirimidina. 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-2-( <i>N</i> -carbamoilamino)-1,4-dihidropirimidina.....	51
4.6. Síntesis del 2-aminodihidropirimidina.....	51
4.7. Síntesis del anhídrido fórmico de <i>N</i> -(5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-1,4-dihidropirimidin-2-il)carbamimídico.....	52
4.8. Cristalografía de rayos X.....	53
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIONES.....</b>	<b>55</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>72</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>75</b>
<b>8. ANEXO.....</b>	<b>82</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>2-CIDHPM</b>	<b>2-cianoimino-3,4-dihidro-(1<i>H</i>)-pirimidina</b>
<b>2-IDHPM</b>	<b>2-imino-3,4-dihidro-(1<i>H</i>)-pirimidina</b>
<b>°C</b>	<b>Grado Celsius</b>
<b>Boc</b>	<b>Di-<i>tert</i>-butil-dicarbonato</b>
<b><i>bs</i></b>	<b>Señal ancha</b>
<b>Cbz</b>	<b>Carbobenzoiloxi</b>
<b><i>d</i></b>	<b>Doble</b>
<b>DHPM</b>	<b>3,4-dihidropirimidin-2(1<i>H</i>)-ona</b>
<b>DMAP</b>	<b>4-dimetilaminopiridina</b>
<b>DME</b>	<b>Dimetoxietano</b>
<b>DMF</b>	<b>Dimetilformamida</b>
<b>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></b>	<b>Dimetilsulfóxido deuterado</b>
<b>DTBMP</b>	<b>2,6-<i>tert</i>-butil-4-metilpiridina</b>
<b>HFIP</b>	<b>Hexafluoroisopropanol</b>
<b>HMPA</b>	<b>Hexametilfosforamida</b>
<b>HRSM</b>	<b>Espectroscopia de masas de alta resolución</b>
<b>HSAB</b>	<b>Ácido-base duro-blando (Principio de Pearson)</b>
<b><i>J</i></b>	<b>Constante de acoplamiento</b>
<b><math>\delta</math></b>	<b>Desplazamiento químico</b>
<b>LDA</b>	<b>Diisopropilamiduro de Litio</b>
<b>LUMO</b>	<b>Orbital molecular más bajo desocupado</b>
<b><i>m</i></b>	<b>Múltiple</b>
<b>MEM</b>	<b>[(metoxietoxi)metoxi]</b>

<b>MHz</b>	<b>MegaHertz</b>
<b>MPa</b>	<b>MegaPascales</b>
<b>NBS</b>	<b><i>N</i>-bromosuccinimida</b>
<b>NEt<sub>3</sub></b>	<b><i>N,N,N'</i>-triethylamina</b>
<b>NMP</b>	<b><i>N</i>-metil-2-pirrolidona</b>
<b>PEG</b>	<b>Polietilenglicol</b>
<b>PTC</b>	<b>Catalizador de transferencia de fase</b>
<b>RMC</b>	<b>Reacciones multicomponentes</b>
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	<b>Resonancia Magnética Nuclear de Carbono</b>
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	<b>Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno</b>
<b>s</b>	<b>Simple</b>
<b>SEM</b>	<b>[(trimetilsilil)etoximetil]</b>
<b>S<sub>N</sub>1</b>	<b>Sustitución nucleofílica unimolecular</b>
<b><i>t</i>-BuLi</b>	<b><i>tert</i>-Butilitio</b>
<b>TBAF</b>	<b>Floururo de tetrabutilamonio</b>
<b>TCS/ZnCl<sub>2</sub></b>	<b>Tetraclorosilano soportado sobre cloruro de zinc</b>
<b>TFA</b>	<b>Ácido trifluoroacético</b>
<b>THF</b>	<b>Tetrahidrofurano</b>
<b>TLC</b>	<b>Cromatografía en capa fina</b>
<b>TMS</b>	<b>Tetrametilsilano</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

El grupo funcional guanidina se encuentra formando parte de la estructura molecular de una gran diversidad de productos naturales con importantes actividades biológicas, lo cual ha motivado su incorporación dentro de diversos diseños farmacológicos. Algunos agentes terapéuticos que contienen éste grupo funcional abarcan desde moléculas estructuralmente simples con actividad bactericida y antihipertensiva, hasta alcaloides marinos estructuralmente nuevos que contienen el fragmento guanidino dentro de una arquitectura policíclica compleja, relacionadas estructuralmente con el núcleo de la triazaacenaftaleno. Sin embargo, la síntesis de ésta clase de compuestos orgánicos representa un desafío particularmente interesante por su complejidad estructural. Por esta razón, las estrategias sintéticas disponibles utilizan reactivos guanidilantes protegidos por grupos electroattractores tipo uretano, no polares y fácilmente removibles, que simplifican el aislamiento y purificación.

Aun con la gran diversidad de reactivos guanidilantes y de estrategias sintéticas reportadas, la química preparativa de guanidina cíclica con esqueleto de 2-imino-5-carboxi-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina (aducto de Biginelli) ha sido, hasta ahora escasamente explorada, a pesar de su probada utilidad como bloque constructor, por ejemplo, en la preparación de moléculas con estructuras de triazaacenaftaleno. Al respecto, Overman *et. al.* han explorado la síntesis de éste sistema basándose en una doble reacción de Biginelli vía el aducto de Biginelli. Los métodos desarrollados para la preparación de éste aducto, requieren varias etapas de protección y desprotección. Además, estos protocolos presentan algunas desventajas como son: *i*). múltiples etapas sintéticas, *ii*). reactivos y condiciones de reacción especiales, *iii*). así como falta de una estrategia general para la preparación de los productos de Biginelli.

Por lo tanto, debido a la ausencia de un método general de síntesis para preparar sistemas heterocíclicos de seis miembros que contenga el fragmento

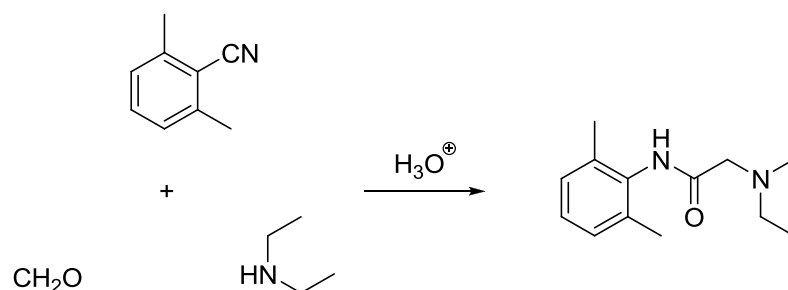


cíclico de guanidina, considerando su interés como un reactivo flexible para la preparación de guanidinas policíclicas más complejas con propiedades biológicas interesantes. En el presente trabajo explora la incorporación de la cianamida como agente guanidilante, basado en una modificación a la reacción de Biginelli para preparar el sistema heterocíclico de 2-imino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina. Al respecto, la nueva estrategia de síntesis estudiada busca preparar el compuesto objetivo, bajo condiciones de reacción prácticas y simples, sin recurrir a las complicaciones técnicas-experimentales y requerimientos de reactivos específicos implicados en la estrategia reportada por el grupo del Dr. Overman y colaboradores.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Reacciones multicomponentes

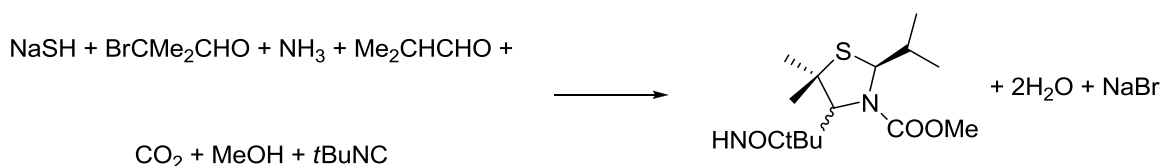
Las reacciones multicomponentes (RMC) son reacciones convergentes, en las cuales tres o más reactivos reaccionan para formar un producto, con la característica de que todos los reactivos integran la estructura del nuevo producto<sup>1</sup> (con la excepción de subproductos de condensación, tales como H<sub>2</sub>O, HCl, MeOH, etc.) (Esquema 1).<sup>2</sup> Esta clase de reacción se considera como una subclase de las reacciones domino, ya que utilizan todos los substratos bajo las mismas condiciones.<sup>3</sup>



**Esquema 1.** La síntesis de la xilocaina es un ejemplo de una RMC de tres componentes.

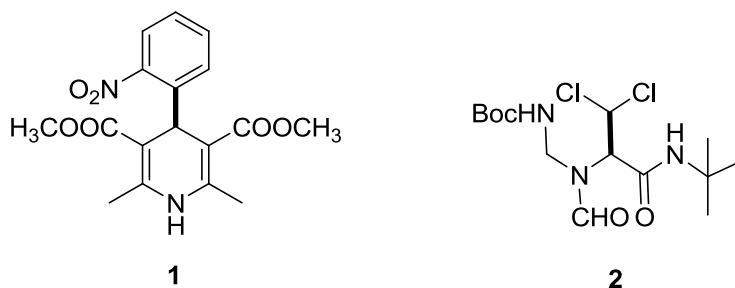
En las RMC el producto se forma vía una cascada de reacciones químicas elementales; en la que se establecen secuencias de reacciones en equilibrio, las cuales finalmente desplazan el equilibrio hacia un producto o conducen a una reacción irreversible para generar nuevos enlaces que formaran el producto,<sup>2</sup> de tal forma, que las RMC deben ser dirigidas en la dirección indicada para evitar que las reacciones en pre-equilibrio generen productos secundarios no deseados; claramente el producto final está influenciado por las condiciones de reacción como: disolvente, temperatura, catalizador, concentración, naturaleza de los reactivos y grupos funcionales; todas estas consideraciones son de particular importancia en el diseño y descubrimiento de nuevas RMC.<sup>4</sup>

En cuanto a importancia las RMC son trascendentes en distintas áreas de la química aplicada, su empleo se ha incrementado, puesto que permiten la síntesis de una gran variedad de productos estructuralmente diversos, con esfuerzos mínimos; contrariamente al método de síntesis tradicional para la preparación de moléculas estructuralmente complejas (estrategia de síntesis lineal).<sup>5</sup> Como ejemplo presentamos la reacción descrita en 1993 por Dömling y Ugi, la cual es una reacción de siete componentes que permite preparar compuestos con esqueleto tiazólico (Esquema 2) con un rendimiento mayor al 43%.<sup>6</sup>



**Esquema 2.** Síntesis de tiazol empleando una RMC de siete componentes.

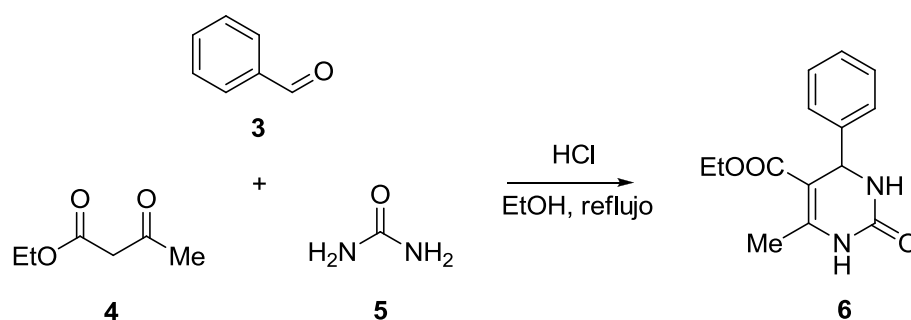
Una de las aplicaciones más prometedoras de las RMC, es en el descubrimiento de nuevos medicamentos, pues las RMC ofrecen numerosas ventajas en comparación con el enfoque clásico. Además es posible generar un gran número de compuestos estructuralmente simples y complejos con ciertas propiedades fisicoquímicas como lipofilicidad, solubilidad en agua, peso molecular y número de enlaces rotables, así como área superficial polar.<sup>7</sup> Ejemplos, de estas moléculas son la Nifedipina **1** y el Crixivan® **2** (Figura 1). A la gran diversidad de compuestos formados por RMC, se les han denominado librerías o quimiotecas moleculares (colección de compuestos orgánicos con pequeñas variaciones estructurales).<sup>8</sup>



**Figura 1.** La Nifedipina y Crixivan<sup>®</sup> son agentes antagonista de calcio e inhibidor de la proteasa del VIH, respectivamente.

## 2.2. Reacción de Biginelli

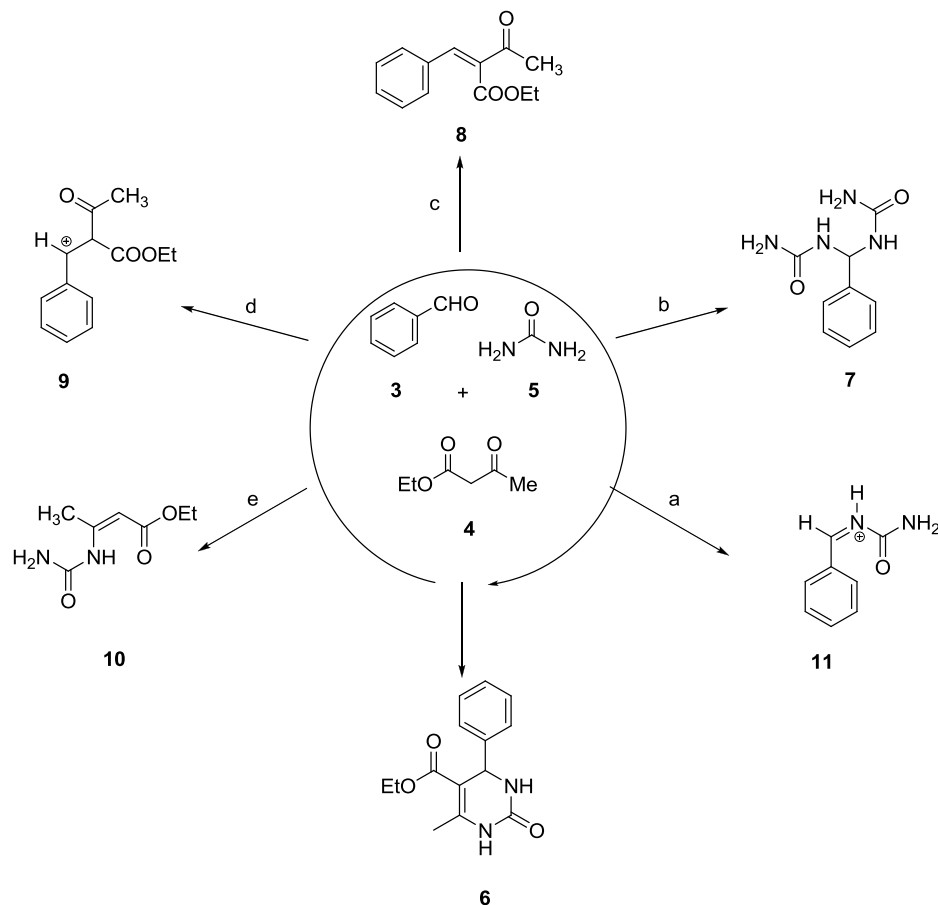
En 1893, el químico italiano Pietro Biginelli reportó la síntesis del 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (DHPM) **6** o compuestos de Biginelli, a través de la condensación de benzaldehído **3**, acetoacetato de etilo **4** y urea **5**, en solución alcohólica ácida (Esquema 3).<sup>9</sup> El potencial de la síntesis de este sistema heterocíclico ha sido ampliamente explorada mediante la variación de sus tres bloques constructores, permitiendo la obtención de un gran número de compuestos multifuncionales con núcleo de tipo dihidropirimidina de interés farmacéutico (ver sección 2.2.3).<sup>10</sup>



**Esquema 3.** Reacción clásica de Biginelli para la preparación de DHPM.

### 2.2.1. Mecanismo de la reacción de Biginelli

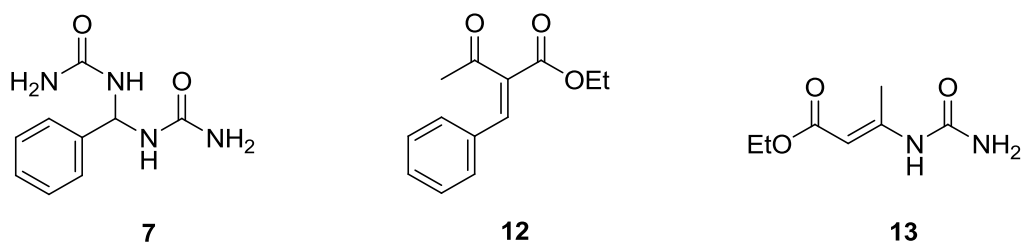
Para explicar la construcción del esqueleto de la DHPM en la reacción de Biginelli, distintos autores han propuesto diferentes mecanismos y en cada uno de ellos, los reactivos pueden proceder de diferentes maneras, generándose una gran variedad de intermediarios 7-11 (Esquema 4).



**Esquema 4.** Intermediarios reactivos propuestos en la obtención de la DHPM a) Kappe, catálisis ácida b) Folkers y Johnson, catálisis ácida c) Modificación de Atwal, catálisis básica d) Sweet y Fissekis, catálisis ácida e) Cepanec, catálisis ácida.

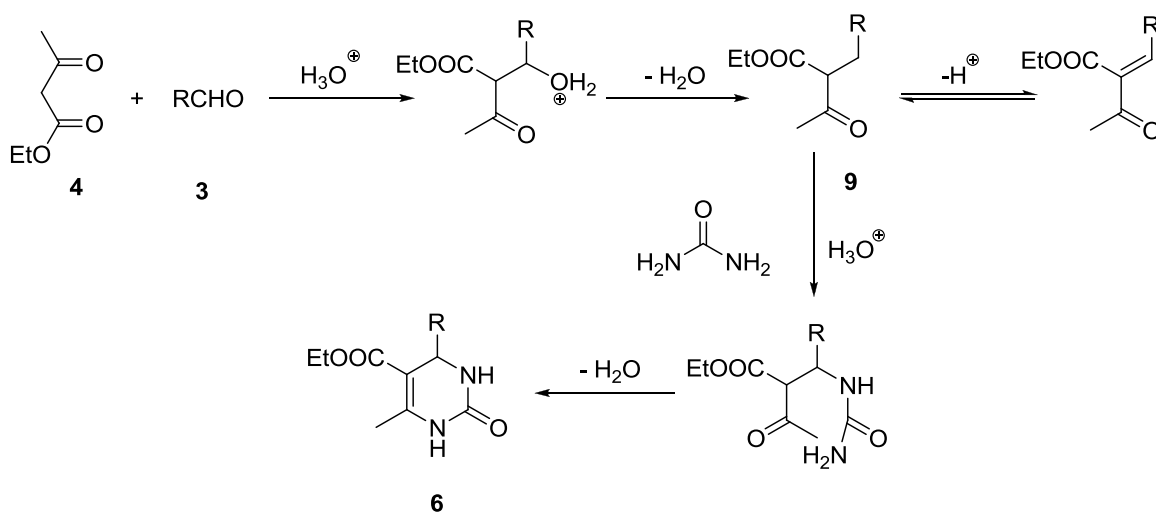
El primer intento por explicar el mecanismo fue dado a conocer por Folkers y Johnson, en 1933. Bajo condiciones ácidas, se propone la formación inicial del *N,N*-benzilidenobisurea mediante una reacción de condensación entre el aldehído

**3** con dos moléculas de urea **5**, seguido de una adición nucleofílica del compuesto 1,3-dicarbonílico **4**. En este mecanismo se postula la formación de los intermediarios **12**, **13** y **7** (1,1' (fenilmetanodil)diurea), éste último se transforma en el producto de la reacción de Biginelli. (Esquema 5).<sup>11</sup>



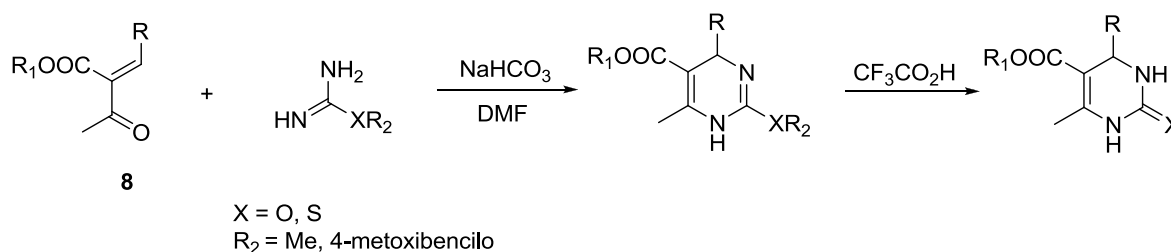
**Esquema 5.** Principales intermediarios reactivos propuestos por Folkers y Johnson para la formación del producto de Biginelli.

Posteriormente en 1973 Sweet y Fissekis sugieren un mecanismo alterno basado en la condensación del aldehído **3** con el compuesto 1,3-dicarbonílico **4**, bajo un esquema de condensación aldólica, seguida por un ataque nucleofílico de la molécula de urea **5**, a través del intermediario carbenio **9** (Esquema 6).<sup>12</sup>



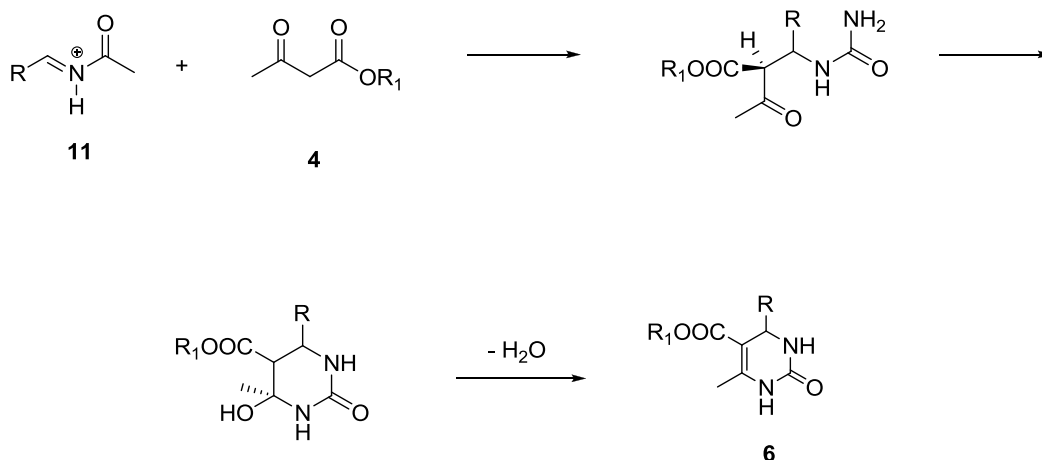
**Esquema 6.** Propuesta mecanística que explica la formación de 3,4-dihidropirimidinona vía una condensación aldólica.

En 1987 Atwal *et al.* dieron a conocer una propuesta mecanística que buscaba explicar el bajo rendimiento de la reacción de Biginelli, principalmente cuando se emplearon aldehídos alifáticos y aldehídos aromáticos con *orto*-sustituyentes. Este nuevo enfoque involucra dos etapas, la primera de estas implica la preparación de un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **8** vía condensación de Knoevenagel y el último proceso comprende la adición nucleofílica de la urea (catalizada por una base) al producto de Knoevenagel (Esquema 7).<sup>13</sup>



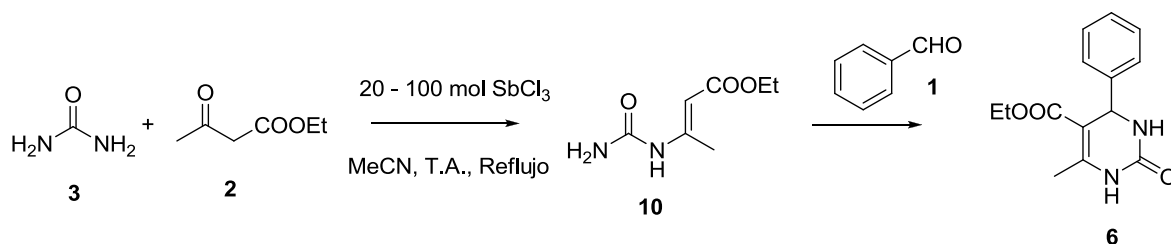
**Esquema 7.** Obtención del 3,4-dihidropirimidinona vía condensación de Knoevenagel.

A pesar de los esfuerzos anteriores, la propuesta mecanística mejor aceptada la da a conocer O. Kappe en 1998, misma que se argumenta bajo un esquema espectroscópico (RMN <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C). En la etapa inicial se postula un ataque nucleofílico de la urea al grupo carbonilo del aldehído bajo condiciones ácidas, resultando en la formación del intermediario *N*-aciliminonio **11**. En el siguiente paso los compuestos con metileno activo se adicionan a **11** en una reacción tipo Michael (Esquema 8).<sup>14</sup>



**Esquema 8.** Propuesta de la formación de la 3,4-dihidropirimidinona a través del intermediario *N*-aciliminonio.

Sin embargo, recientemente Cepanec *et. al.*; en su trabajo con tricloruro de antimonio (un ácido de Lewis típico), encontró que bajo estas condiciones la reacción procede vía un intermediario ureido **10** y no vía el intermediario iminonio propuesto anteriormente por Kappe (Esquema 9).<sup>15</sup>



**Esquema 9.** Formación del 3,4-dihidropirimidinina vía un intermediario 3-ureido.

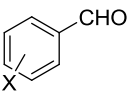
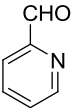
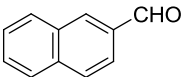
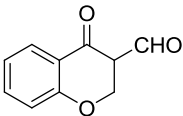
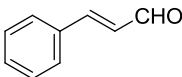
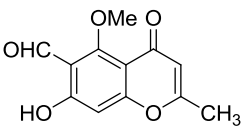

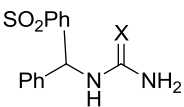


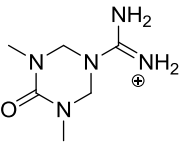
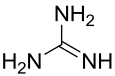
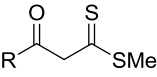
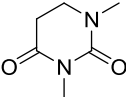
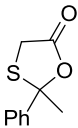
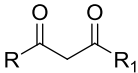
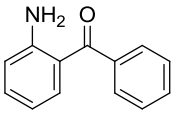
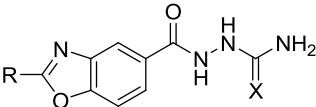
A pesar de la gran diversidad de planteamientos y continua investigación del mecanismo de la reacción de Biginelli, la propuesta más aceptada es el mecanismo de Kappe.



## 2.2.2. Variantes estructurales en la reacción de Biginelli

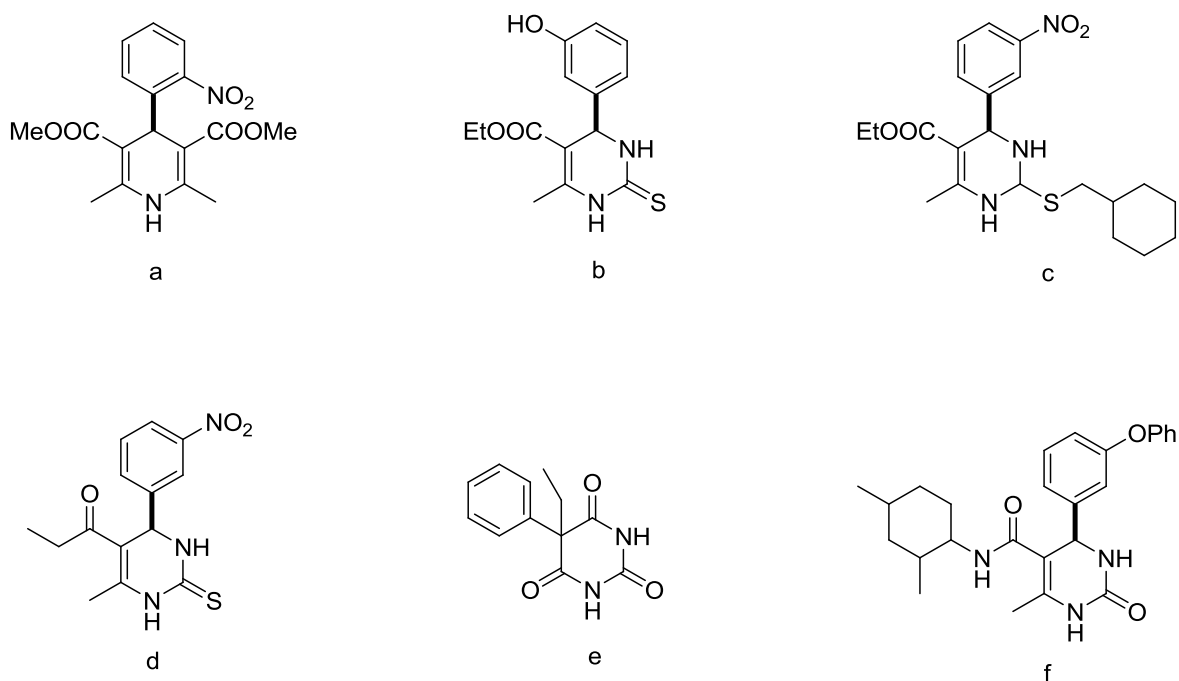
La diversidad estructural de los reactivos empleados en la reacción de Biginelli ha permitido sintetizar una gama de compuestos con un espectro de actividades biológicas únicas. En el grupo de los aldehídos encontramos: aldehídos aromáticos, heterocíclicos y alifáticos. A su vez las variantes de la urea, el componente más limitado estructuralmente, son: tiourea, guanidina, urea enlazada a resinas, así como ureas *N*-mono/disustituidas. Mientras en la familia de compuestos 1,3-dicarbonílicos, se han incorporado diversos metilenos activos (Tabla 1).<sup>16</sup>

**Tabla 1.** Bloques constructores comunes incorporados en la reacción de Biginelli.

				
X = Cl, Br, CH <sub>3</sub> CF <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , etc				
				
		X = O, S	R = H, Me, Ph, Bn	R = H, Me, Ph
				
		R = fenilo sustituido		
				
R = Me, Ph, CH <sub>2</sub> Br, CF <sub>3</sub> R <sub>1</sub> = Me, OMe, Et <sub>2</sub> N, EtS		X = O, S		

### 2.2.3. Farmacología de los compuestos de Biginelli

Las variaciones en cualquiera de los tres bloques de construcción: compuestos 1,3-dicarbonílicos, ureas y aldehídos producen una gran diversidad de dihidropirimidinas estructuralmente diferentes. La exploración biológica de estas moléculas vía manipulación molecular muestran actividades como: antivirales, antitumorales, antiinflamatorios, antibacteriales, antifúngicos y antituberculosos (Figura 2).<sup>16</sup>



**Figura 2.** Compuestos de dihidropirimidinas de interés farmacéutico: a) Nifedipina, bloqueador de canales de calcio, b) (*S*)-monastrol, compuesto con actividad antitumoral c) antihipertensivo d) compuesto con actividad antioxidante e) fenobarbital antiepiléptico f) compuesto con actividad antituberculoso.

### 2.3. Reactividad química de la cianamida

La cianamida **14** y sus derivados *N*-acilcianamida **15** contienen un átomo de nitrógeno  $sp^2$  o  $sp^3$  directamente enlazado a un grupo funcional nitrilo (Figura 3) que les confieren propiedades reactivas únicas como bloques constructores en la síntesis orgánica.<sup>17</sup>



**Figura 3.** Cianamidas estructuralmente diferentes.

La reactividad de la cianamida se origina de las características químicas tanto del grupo amino como la del nitrilo.<sup>18</sup> Estructuralmente las cianamidas son nitrilos *N*-sustituídos y como tal poseen algunas propiedades de los nitrilos, *e.g.* su capacidad de llevar a cabo reacciones de cicloadición. La presencia del grupo amino en la cianamida lo hace electrónicamente y químicamente diferente a los nitrilos. Estas diferencias se deben a: *i*) la conjugación del par de electrones sin compartir de la función amina con el grupo nitrilo y *ii*) la existencia de una relación tautomérica entre la cianamida y las carboimidias, siendo la cianamida la forma más estable y que predomina en solución.<sup>19</sup>

#### 2.3.1. Reactividad del fragmento nitrilo en la cianamida

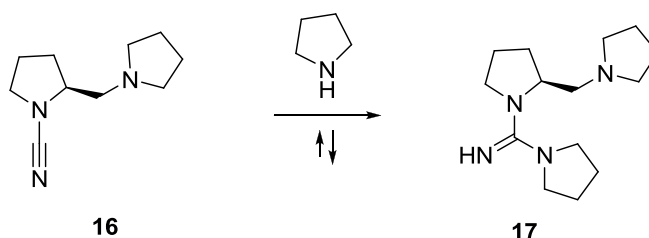
Las reacciones en las que participa el grupo nitrilo son variadas y versátiles y en algunos casos ocurren de manera específica.<sup>20</sup> Estas reacciones abarcan desde reacciones de adición, cicloadición, ciclotrimerización, hasta la formación de complejos. Estudios teóricos han demostrado que la presencia del átomo de nitrógeno electronegativo del grupo amino aumenta considerablemente la electrofilicidad sobre el átomo de carbono del grupo nitrilo.<sup>21</sup> Esta diferenciación de

la reactividad amínica permite que las adiciones nucleofílicas que experimente la cianamida ocurran preferentemente sobre éste centro.<sup>17</sup>

### 2.3.1.1. Adición nucleofílica

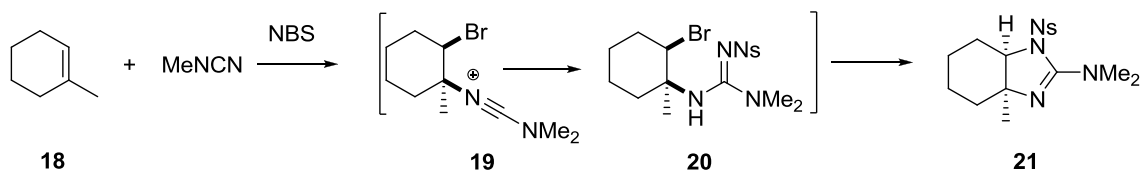
La reacción de adición nucleofílica es poco común en contraste con la reacción de adición electrofílica que puede experimentar la cianamida y por lo general requiere del empleo de un catalizador, e.g. ácidos o bases.<sup>18</sup>

Al respecto, las aminas, una clase de agente nucleofílico de capacidad nucleofílica moderada, no son capaces de llevar a cabo la adición nucleofílica por si solas a menos que se empleen catalizadores como los hidroclouros de aminas y los metales alcalinos.<sup>18</sup> Esta estrategia ha permitido la preparación de guanidinas quirales **17** partir de compuestos enantiopuros **16** (Esquema 10).<sup>22</sup>



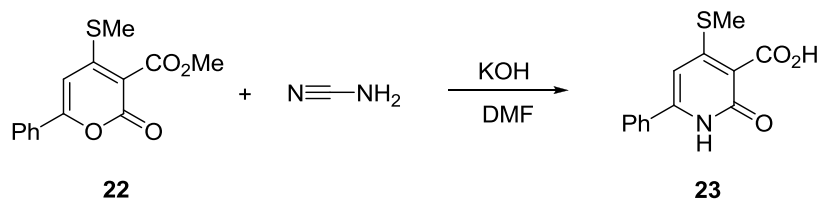
**Esquema 10.** Síntesis de compuestos guanidínicos quirales a través de una reacción de adición nucleofílica, a partir de la adición de pirrolidina en hexafluoroisopropanol como medio de reacción.

Esta reacción también ha mostrado su aplicabilidad en la síntesis de guanidinas cíclicas a través de la reacción entre una olefina, una cianamida y una sulfonamida en presencia de *N*-bromosuccinimida (Esquema 11).<sup>23</sup> La bromoaminación del ciclohexeno **18** con *N*-bromosuccinimida y la cianamida conduce al catión **19**. La adición nucleofílica subsecuente de la amina al carbón electrofílico de la cianamida promueve la formación de la guanidina **20**, la cual experimenta una reacción de ciclación para formar el compuesto **21**, en una solo etapa.



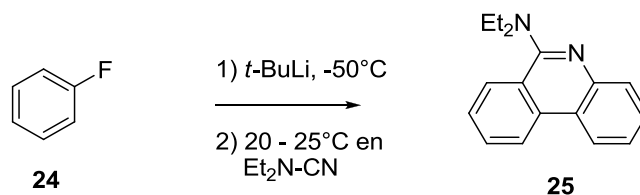
**Esquema 11.** Síntesis de guanidina cíclica promovida por *N*-bromosuccinimida

Por su parte los carbaniones, son otra clase de agentes nucleofílicos capaces de promover la reacciones de adición intra o intermolecular a la cianamida.<sup>24</sup> Al respecto, Pratap y Farhanullah dieron a conocer la síntesis regioselectiva de la 1,2 dihidro-2-oxipiridina altamente substituida, teniendo como paso clave la adición intramolecular de una especie carbanionica a la cianamida.<sup>25</sup> La adición nucleofílica de la cianamida a la mayoría de los derivados piran-2-onas **22** genera un carbanión, el cual, se adiciona al grupo nitrilo, tras una posterior descarboxilación e hidrólisis del grupo imino y éster forman la oxipiridina **23** (Esquema 12).



**Esquema 12.** Síntesis de oxipiridina, a partir de una adición intramolecular del carbanión a la cianamida.

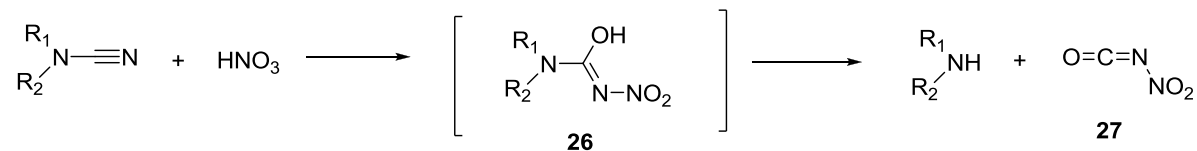
Un segundo ejemplo, que demuestra la utilización de carbaniones fue reportado por Pawlas, en el cual, mediante un procedimiento único, el flurobenzeno **24** y la dietilcianamida generan el 6-aminofenantridino **25** por el simple tratamiento con *tert*-butilitio (Esquema 13).<sup>26</sup>



**Esquema 13.** Síntesis del 6-aminofenantridino a partir de una cianamida en un solo paso.

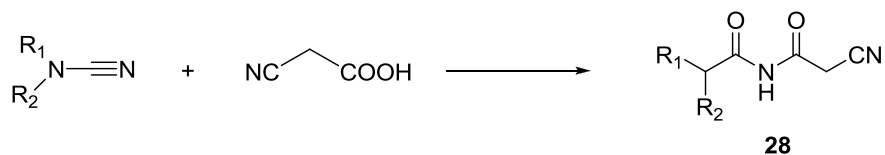
### 2.3.1.2. Adición de reactivos electrofílicos

Las reacciones electrofílicas incluyen la adición de ácidos minerales al enlace  $\pi$  del  $C\equiv N$  con la consecuente ruptura del enlace N-CN heteroatómico. Las aminas secundarias han sido preparadas a partir del tratamiento de la cianamida disustituida con ácido nítrico. La explicación del proceso se explica considerando el ataque inicial del catión nitronio formado, *in situ*, al nitrógeno del grupo ciano, seguido de una hidratación. El intermediario enólico inestable resultante **26** que es inestable, se descompone en la correspondiente amina e isocianato de nitrilo **27** (Esquema 14).<sup>27</sup>



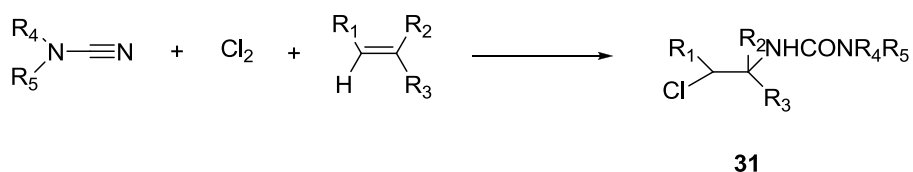
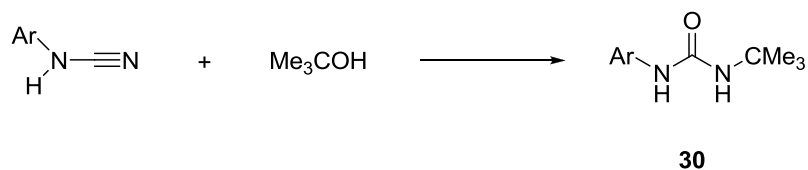
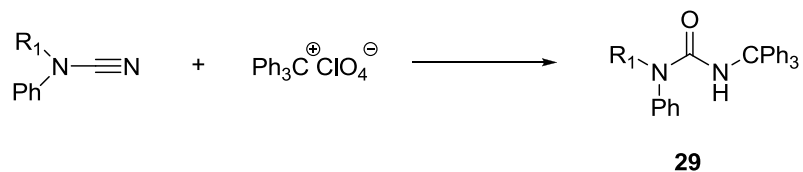
**Esquema 14.** Preparación de aminas a partir de la reacción de cianamidas con ácidos inorgánicos.

En contraste, las reacciones de adición de ácidos orgánicos, se conocen reportes de la utilización del ácido cianoacético, con una cianamida sustituida para preparar el *N*-alquilo o *N,N'*-dialquilo- *N'*-cianoacetilurea **28** correspondiente (Esquema 15).<sup>28</sup>



**Esquema 15.** Adición de ácidos orgánicos a cianamidas disustituidas.

Por su parte, los iones carbenios formados *in situ* a partir de sustratos alcohólicos u olefínicos; funciona como electrófilo en la reacción con la cianamida, e.g. la obtención de ureas *N,N'*-sustituidas **29**<sup>29</sup> y **30**<sup>30</sup> a partir de alcoholes y el compuesto *N*-(β-haloalquilo) –*N,N'*-dialquilurea **31**<sup>31</sup> a partir de olefinas (Esquema 16).



**Esquema 16.** Generación de ureas sustituidas a partir de la reacción de cianamida y carbocationes derivados de alcoholes y olefinas.

### 2.3.1.3. Reacciones de Cicloadiciones

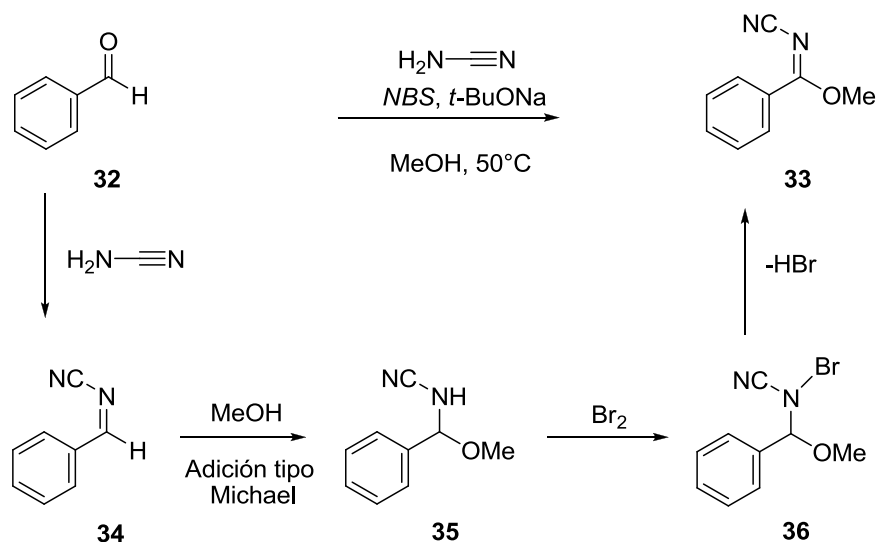
Las reacciones de cicloadición en la cianamida son debidas a la presencia de grupo nitrilo.<sup>20</sup> Las principales reacciones en las que participa la cianamida son:

reacciones de ciclotrimerización, cicloadición [2+2+2], cicloadición [2+2], cicloadición [3+2] y cicloadición [4+2] y éstas dependen del tipo de catalizador.<sup>32</sup>

### 2.3.1.4. Reacciones de adición de grupo carbonilo

La reacción de los compuestos carbonílicos con la cianamida establece el potencial de este proceso para la síntesis de compuestos estructuralmente simples y con esqueleto policíclico de mayor complejidad que poseen átomos de nitrógeno.

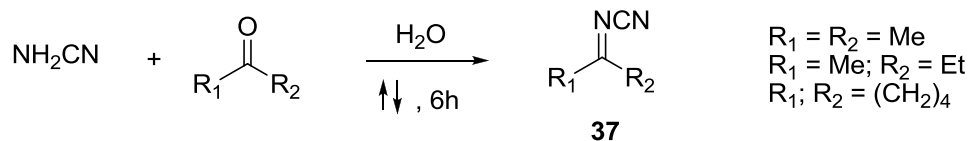
Al respecto, la obtención del cianoimidato **33** se lleva a cabo a partir de un aldehído aromático **32**, *tert*-butóxido de sodio y *N*-bromosuccinimida, a través de una reacción de condensación (Esquema 17).<sup>33</sup> En el transcurso de esta reacción se postula que el cianoimino **34** producto de la condensación inicial entre el aldehído y la cianamida experimentan una reacción de adición tipo Michael con el alcohol para formar la cianamida **35**, que previo tratamiento con bromo forma la haloamina **36**, que después de la eliminación del bromuro de hidrógeno forma el cianoimidato **33** correspondiente.



**Esquema 17.** Obtención de cianoimidato a partir de un aldehído aromático y cianamida.

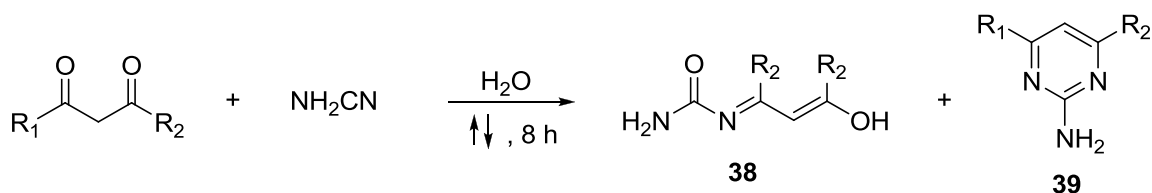


En general, en la reacción de condensación entre grupos carbonílicos de aldehído o cetona y cianamida, se forman compuestos cianoimino **37** con rendimientos moderados (Esquema 18).<sup>34</sup>



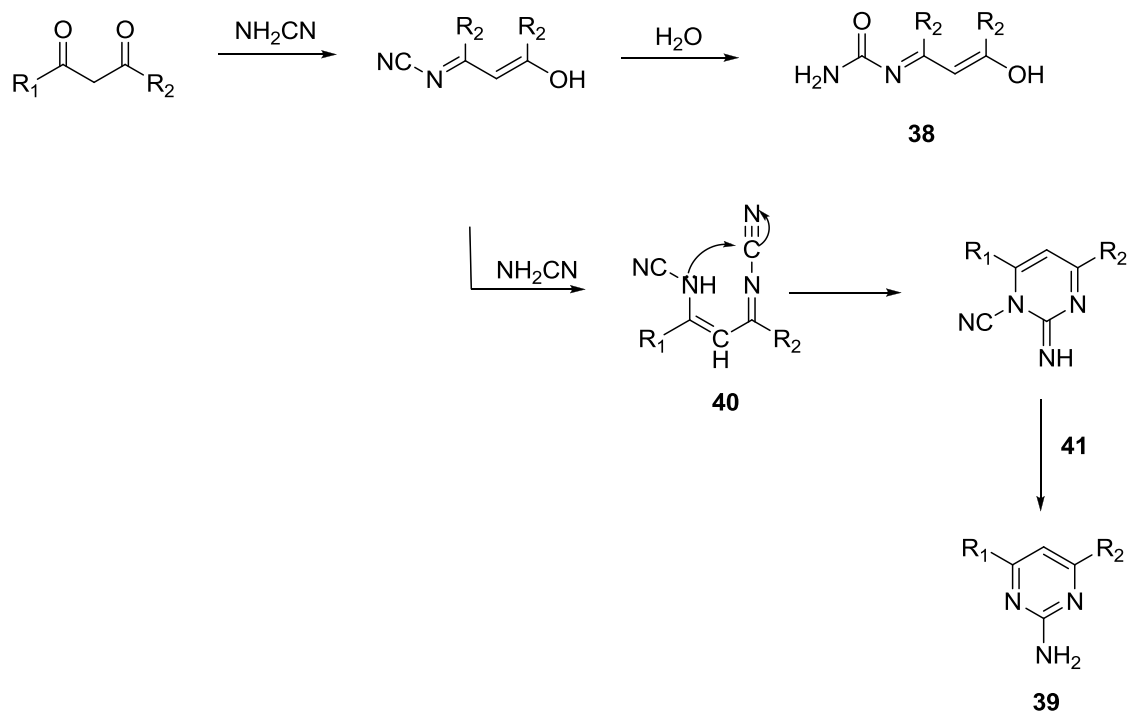
**Esquema 18.** Preparación de cianoimino a partir de una cetona y la cianamida.

La preparación del 4[(aminocarbonil)imino]-2-penten-2-ol **38** y la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina **39** es otro ejemplo de este tipo de reacción, los cuales se forman a partir de un componente β-dicarbonílico y cianamida en ausencia de catalizador (Esquema 19).



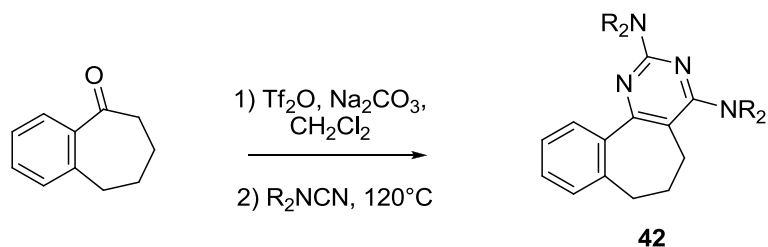
**Esquema 19.** Reacción de Miller entre la cianamida y la 2,4-pentanodiona para formar estructuras más elaborados.

El mecanismo propuesto por Miller postula la reacción de condensación inicial entre la cianamida y el compuesto carbonílico para formar cianoimino como producto. Según Miller, este intermediario reacciona con la cianamida para formar la especie **40**, que finalmente sufre una reacción intramolecular nucleofílica para formar el intermediario **41**, el cual se hidroliza para ensamblar el producto heterocíclico aromático **39** (Esquema 20).<sup>35</sup>



**Esquema 20.** Mecanismo de reacción propuesto por Miller para la preparación de pirimidinas a partir de un sustrato  $\alpha$ -dicarbonílico y cianamida.

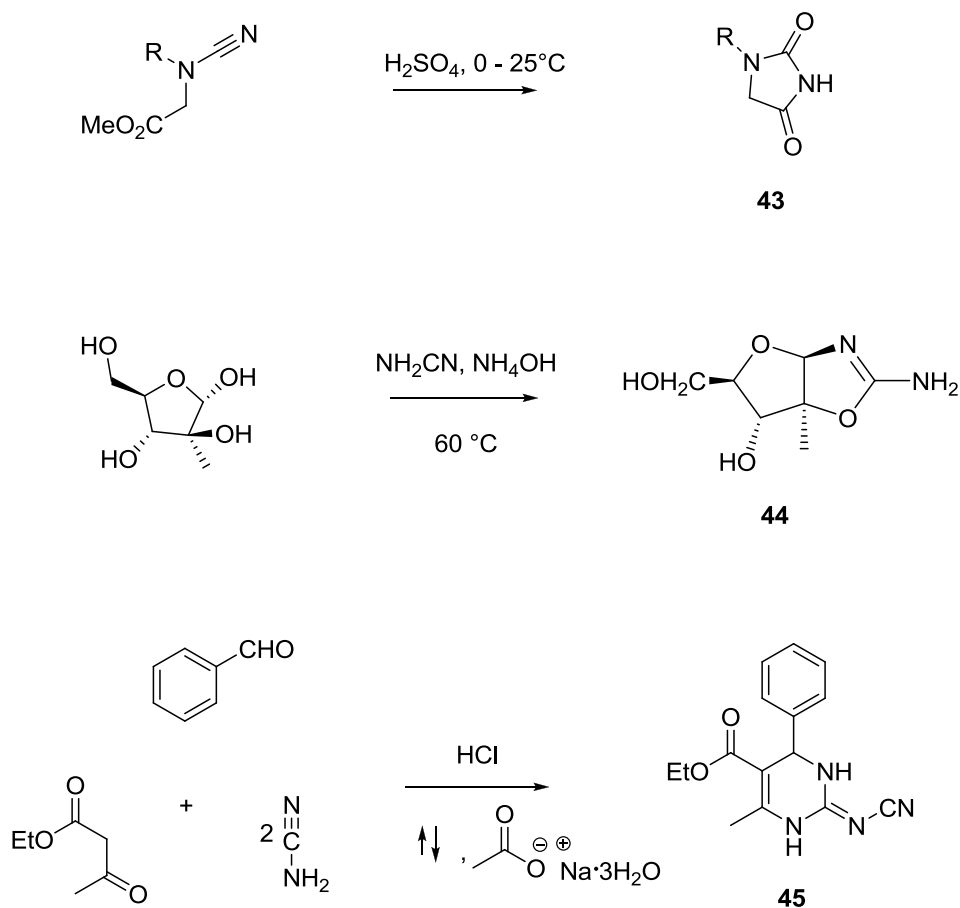
A su vez, la síntesis de sistemas pirimidínicos más complejos también ha sido posible usando otros protocolos alternos, e.g. la benzocicloheptapiridina **42** (Esquema 21).<sup>36</sup>



**Esquema 21.** Síntesis de benzocicloheptarina empleando una cianamida sustituida.

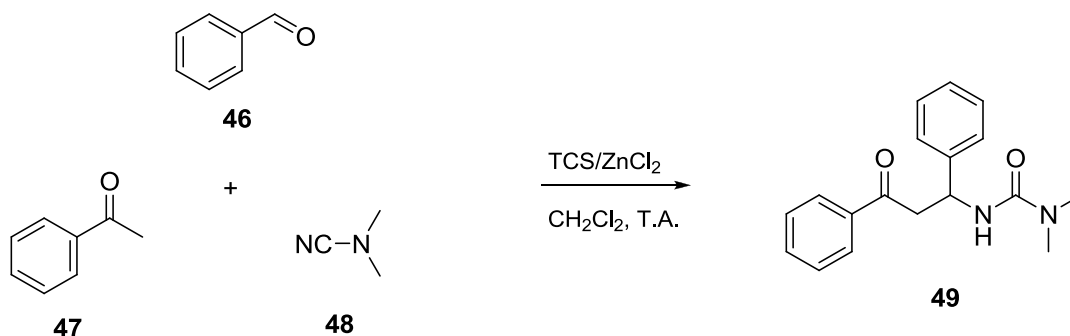
La cianamida también ha sido empleada para construir otros sistemas heterocíclicos como lo demuestra la preparación de la hidantoinas **43**,<sup>37</sup> la oxazolina **44**,<sup>38</sup> y la cianoimino pirimidina **45**,<sup>39</sup> a partir de *N*-ciano-*N*-

alquilaminoacetato, arabinosa y benzaldehído/compuesto 1,3-dicarbonílico, respectivamente. (Esquema 22).



**Esquema 22.** Síntesis de diversos sistemas heterocíclicos mediante el uso de cianamida y grupos carbonilo

La cianamida también ha encontrado aplicaciones en la preparación de derivados acíclicos. Estos se obtienen a partir de la reacción entre un carbonilo de aldehído y cetona con hidrógenos activos en posición  $\alpha$  a través de una reacción 3-CR, por ejemplo: la síntesis de la 1,1-dimetil-3-(3-oxo-1,3-difenilpropil)urea **49** ocurre por la reacción entre el benzaldehído **46**, la acetofenona **47** y la dimetilcianamida **48**, usando TCS/ZnCl<sub>2</sub> y cloruro de metileno como disolvente (Esquema 23).<sup>40</sup>

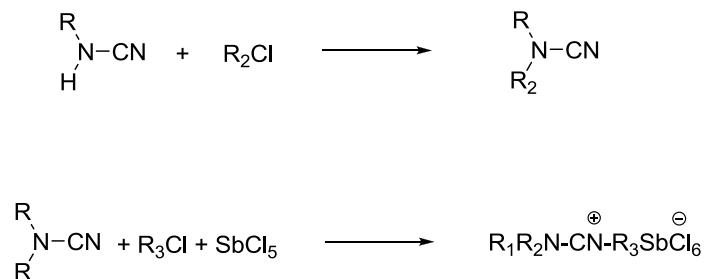


**Esquema 23.** Síntesis multicomponente de la 1,1-dimetil-3-(3-oxo-1,3-difenilpropil)urea.

### 2.3.2. Reactividad del fragmento amino en la cianamida

Las reacciones que experimenta el grupo NH<sub>2</sub> de la cianamida son comunes a las reacciones que sufren las aminas con bajo poder nucleofílico. Este comportamiento se ha explicado tomando en cuenta el efecto de conjugación presente entre los electrones  $sp^2$  sin compartir del nitrógeno con el tripe enlace del grupo C≡N.<sup>19</sup> El efecto de deslocalización provoca que las cianamidas se protonen preferentemente sobre el átomo de nitrógeno del grupo C≡N como resultado de su mayor carácter básico.<sup>41</sup> Para demostrar el menor pKa de los hidrógenos de la amina, Singh *et al.* prepararon sales tipo ArN(Na)C≡N a partir de una cianamida mono arilsustituida, la formación de esta sal demuestra el menor carácter básico de este centro.<sup>18</sup>

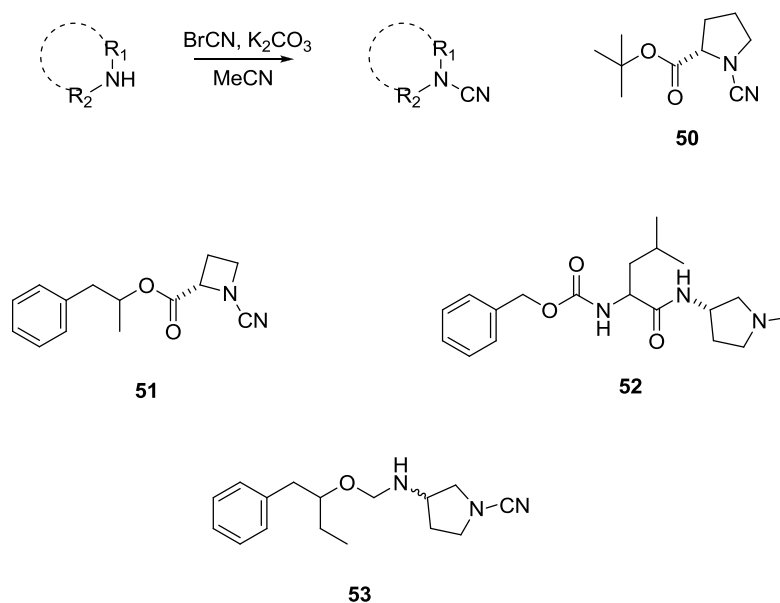
Sin embargo, este no es el único factor que altera la reactividad de la cianamida, se ha demostrado que este comportamiento depende de la presencia y naturaleza de los sustituyentes presentes en la amina. Al respecto, la cianamida monosustituida se alquila selectivamente sobre el átomo de nitrógeno del grupo amino, mientras que para las aminas disustituidas la reacción de alquilación se lleva a cabo sobre el grupo nitrilo (Esquema 24).<sup>18</sup>



**Esquema 24.** La quimiosselectividad de la cianamida en las reacciones de alquilación depende del grado y naturaleza de sustitución de los sustituyentes del grupo amino.

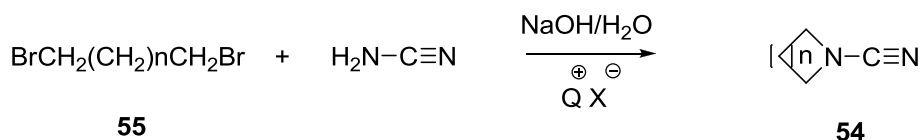
### 2.3.3. Obtención de cianamidas cíclicas y cianguanidinas cíclicas

Entre las reacciones reportadas para la preparación de cianamidas cíclicas encontramos el método utilizado para la síntesis de inhibidores de catepsina K dada a conocer por Deaton *et al.* En este método se promueve la formación de las cianamidas cíclicas **50**, **51**, **52** y **53** a través de la reacción de las aminas cíclicas con bromuro de cianógeno correspondientes (Esquema 25).<sup>42</sup>



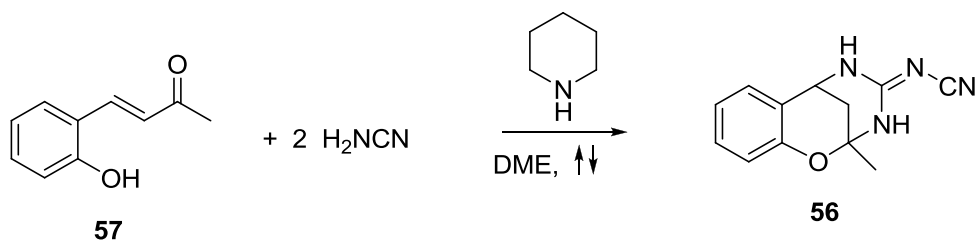
**Esquema 25.** Ejemplos de obtención de cianamidas cíclicas basados en aminas como sustrato inicial.

Por su parte Jonczyk *et al.* dieron a conocer un método alternativo para preparar cianamidas cíclicas **54** vía una doble reacción de alquilación de la cianamida con dihaloalcanos **55**. La alquilación normalmente procede calentando éste último con una sal cuaternaria de amonio, el procedimiento ofrece ventajas debido a su simplicidad, sin embargo su rendimiento es bajo (Esquema 26).<sup>43</sup>



**Esquema 26.** Obtención de cianamidas cíclicas vía una doble reacción de alquilación de cianamida con dihaloalcanos.

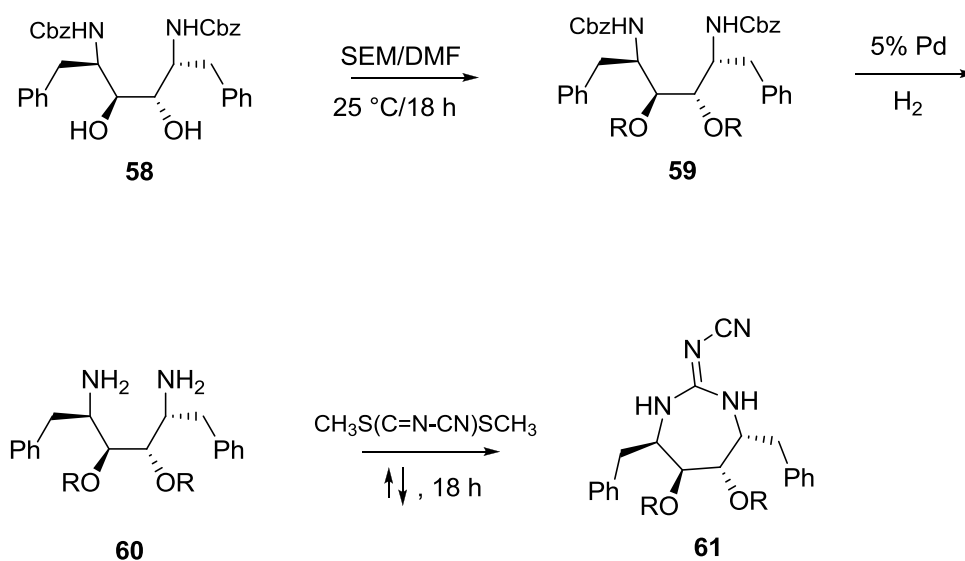
Las metodologías o estrategias sintéticas aplicadas en la preparación de las cianoguanidinas cíclicas son muy diversas y requieren de múltiples etapas de reacción. La preparación de la benzoxadiazocina **56**<sup>44</sup> se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento de Svetlik,<sup>45</sup> el cual implica de una condensación de Claisen-Schmidt inicial, seguido del tratamiento con dos equivalentes de cianamida y piperidina (catalizador) bajo condiciones de reflujo en 1,2-dimetoxietano (Esquema 27).



**Esquema 27.** Preparación de cianoguanidinas cíclica con actividad inhibidora de la enzima acetilcolinesterasa.

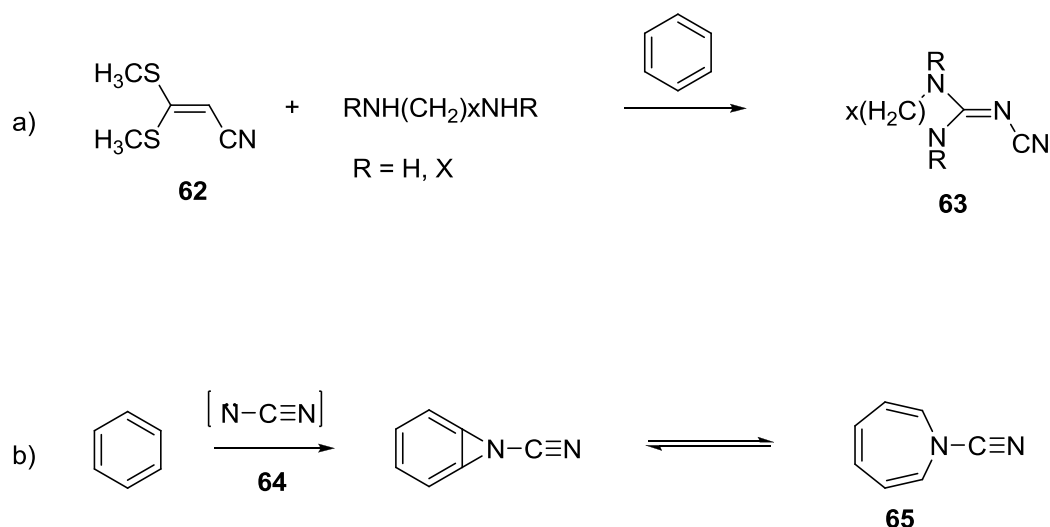
Por su parte Jadhav *et al* reportaron una metodología distinta para la síntesis de cianoguanidinas cíclica con actividad anti-HIV. Su estrategia involucra

una química de protección de alcoholes. Inicialmente, el sustrato **58** se trata con agentes protectores de grupos OH para formar el producto protegido **59**, el cual experimenta una reacción de hidrogenación catalítica para formar el intermediario clave **60**, sobre el cual se induce la reacción de ciclación mediante la reacción con el *N*-cianoditioiminocarbonato de dimetilo que finalmente conduce a la formación del *N*-cianoguanidina cíclico **61** (Esquema 28).<sup>46</sup>



**Esquema 28.** Síntesis de cianoguanidinas cíclica

Otros procedimientos alternos a la síntesis de *N*-cianoguanidina y cianamida cíclica son los reportados por Baltzer & McCartney y Anastassions *et al.* respectivamente. El primero emplea un cianoimidotiocarbonato **62** que reacciona con una amina primaria para formar la *N*-cianoguanidina cíclica **63**; este tipo de compuestos son interesantes debido a que algunos análogos acíclicos han sido empleados como potentes agentes antimalaria e hipotensivos (Esquema 29).<sup>47</sup> El segundo, emplea un cianonitreno **64**, el cual, es capaz de adicionarse a un sistema aromático que posteriormente experimenta una reacción de isomerización para formar la cianamida cíclica **65** (Esquema 29).<sup>48</sup>



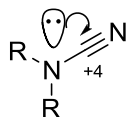
**Esquema 29.** a) Síntesis de *N*-cianoguanidina cíclica. b). Formación de cianamidas cíclicas mediante el uso de cianonitreno.

#### 2.3.4. Estrategias de rupturas de enlaces $N_{sp^2}-C_{sp}N$

La cianamida se puede concebir como sustituta de un grupo protector de aminas. La ruptura del enlace N-CN de la cianamida no es una cuestión simple, debido a que:

- el  $C_{sp}$  de la función CN se encuentra en su estado de oxidación más alto (+4).
- que el par de electrones sin compartir del  $N_{sp^2}$  intervienen en el efecto de conjugación con el enlace  $\pi$  del CN.

El resultado es un sistema con un alto grado de estabilidad molecular (Figura 4).<sup>49</sup> Sin embargo, se han dado a conocer diversos métodos de ruptura que comprenden catalizadores específicos ácidos y bases inorgánicas fuertes de Brønsted-Lowry.

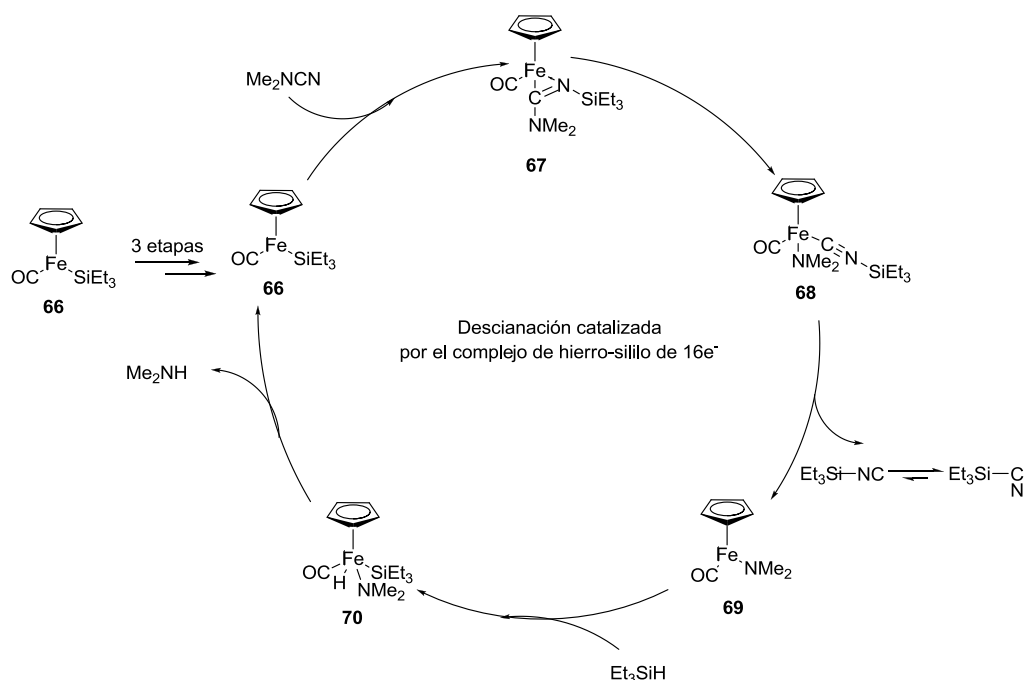


**Figura 4.** Mecanismo de Push-Pull para la cianamida



Una de las estrategias químicas más recientes para la ruptura del enlace N-CN incluye el uso de catalizadores organometálicos. El proceso consiste en una descianación catalizada a través de un complejo metálico de transición cíclico. Las condiciones requieren el uso de una cantidad equimolar de una *N,N'*-dicianamida y el complejo hierro-sililo ( $\text{Cp}(\text{CO})\text{Fe}(\text{SiEt}_3)$ ) de  $16e^-$ , el cual es irradiado a 400 W empleando una lámpara de mercurio a temperatura ambiente y como disolvente tolueno por 12 horas.

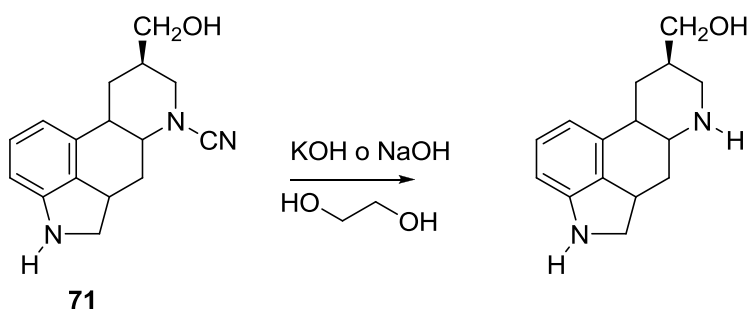
El mecanismo propuesto para esta reacción catalítica involucra el uso del complejo hierro-sililo de  $16e^-$  **65** que reacciona con la dimetilcianamida para generar un intermediario *N*-sililado  $\eta^2$ -amidino **66**, seguido de la escisión del enlace  $\pi$  N-CN para formar **67**, que posterior disociación del silil-isocianuro forma el complejo hierro-sililo amido de  $16e^-$  **68**. Éste último reacciona con  $\text{Et}_3\text{SiH}$  para producir **69**, la eliminación reductiva de  $\text{Me}_2\text{NH}$  regenera **65** para completar el ciclo catalítico (Esquema 30).<sup>50</sup>



**Esquema 30.** Mecanismo de reacción del ciclo catalítico propuesto para la ruptura del enlace N-CN de cianamidas.

Otra de las pocas reacciones conocidas para romper el enlace N-CN, es un proceso añejo usado ampliamente en la degradación de Von Braun para la *N*-dealquilación de alcaloides.<sup>51</sup> Típicamente las reacciones reportadas para estos casos emplean ácidos de Brønsted-Lowry inorgánicos en solución acuosa o mezclados con disolventes de baja polaridad, pero generalmente este tipo de sistemas pueden llegar a degradar el producto.<sup>52</sup> Otras reacciones emplean métodos básicos con una solución de hidróxido de sodio, pero ésta tiende a originar reacciones incompletas.<sup>53</sup>

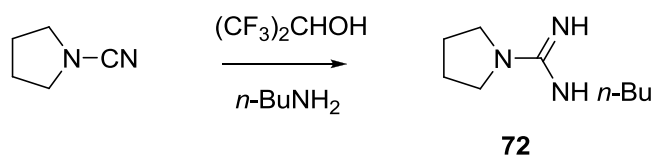
En un intento por evitar este inconveniente con las cianamidas disustituidas **71**, Misner propone el uso de NaOH o KOH en etilenglicol. Su metodología consiste en llevar la reacción a una temperatura mayor de 120 °C, usando 2 equivalentes de hidróxido de sodio y tiempo de reacción variable. La ventaja de este protocolo es el fácil acceso a los reactivos y su viabilidad económica, además de que se puede adaptar a cualquier escala. Sin embargo, el punto crítico del proceso resulta la elección del disolvente, si bien este investigador reporta el uso de propilenglicol, glicerol o ciclohexanol, los mejores rendimientos se obtienen empleando el etilenglicol (Esquema 31).<sup>54</sup>



**Esquema 31.** Descianación de cianamidas cíclica empleando bases fuertes.

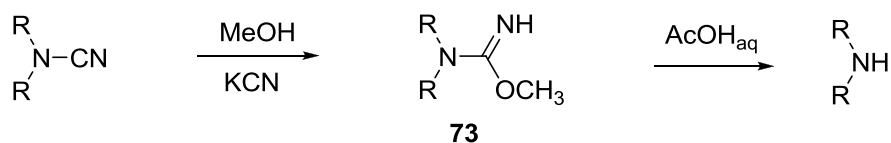
Usando el mismo enfoque metodológico dado a conocer por Von Braun, donde el tratamiento de cianamidas con aminas nucleofílicas generan la función guanidina en condiciones fuertemente ácidas, Snider *et al.* encontraron que el uso

de disolventes fluorados forman guanidinas **72** bajo condiciones de reacción menos rigurosas (Esquema 32).<sup>55</sup>



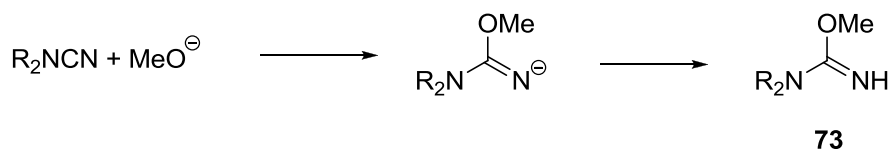
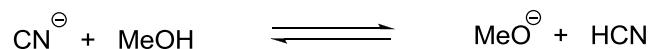
**Esquema 32.** Preparación de guanidina en solventes fluorados

A su vez, una de las pocas reacciones que involucran el empleo de ácidos orgánicos suaves de Brønsted-Lowry ha sido reportada por Donetti, en un intento por sintetizar aminas secundarias a partir de cianamidas sustituidas, usando ácido acético y KCN en metanol (Esquema 33).



**Esquema 33.** Preparación de aminas secundarias a partir de cianamida.

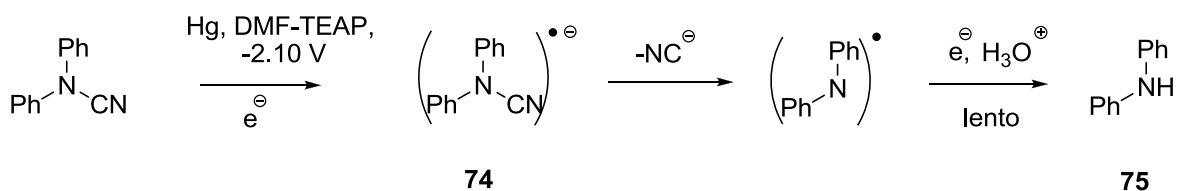
El paso clave en esta reacción implica la formación del intermediario *O*-metilisourea **73**, que se obtiene a través de la reacción de la cianamida con cianuro de potasio empleando metanol como medio de reacción. En la práctica, este intermediario puede ser aislado, purificado e hidrolizado en pasos subsecuentes o directamente al producto crudo. Posteriormente este intermediario aislable se somete a condiciones de reflujo usando una solución acuosa de ácido acético, que finalmente lo transforma a una amina secundaria.<sup>56</sup> La formación de las *O*-isoureas pueden ser consideradas como una reacción de adición del metanol a la función ciano catalizada por base. La función del cianuro de potasio en este proceso es proveer la formación de **73**, vía una reacción de adición nucleofílica inicial (Esquema 34).<sup>57</sup>



**Esquema 34.** Mecanismo para la obtención del intermediario O-metilisourea reportada por Donetti.

Después de una amplia revisión en la literatura química, se encontró que las aminas también se pueden preparar a partir de cianamidas usando otros ácidos como: HCl, ácido oxálico,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y TsOH.<sup>58</sup>

Además, también se ha explorado métodos electroquímicos, para romper el enlace C-N en dos etapas. La primera etapa corresponde a una reacción de transferencia de un solo electrón, que cinéticamente limita el proceso, para formar el radical anión **74** que posteriormente sufre otra transferencia lenta de electrón para formar la correspondiente amina **75** (Esquema 35).<sup>59</sup>

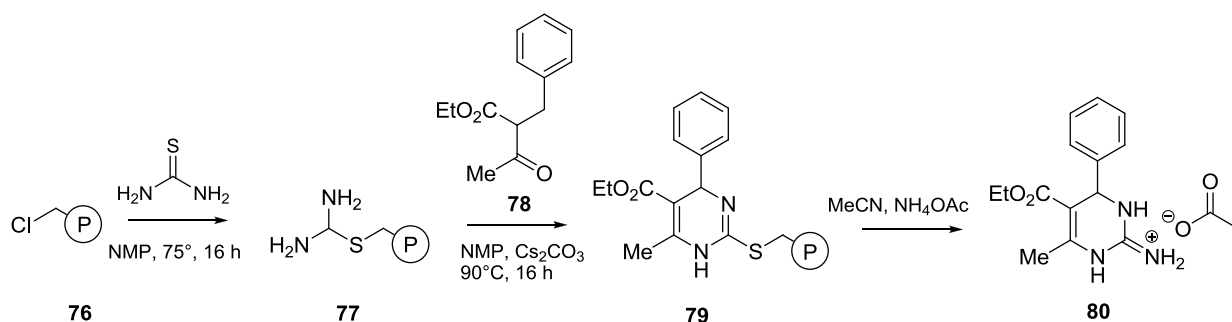


**Esquema 35.** Reacción de descianación por transferencia de electrones usando potencial eléctrico.

## 2.5. Métodos sintéticos para la preparación de DHPM con esqueleto de guanidina

Las metodologías sintéticas para la preparación de guanidinas cíclicas con esqueleto del 2-imino-5-carboxi-3,4-dihidropirimidina son hasta ahora escasamente investigadas.

En el 2000 O. Kappe dió a conocer un protocolo en fase sólida basado en una modificación de la reacción de Biginelli.<sup>60</sup> Este incorpora el empleo de una resina de cloruro de 4-(benziloxi)-benzilo **76** (un equivalente de la resina Wang), con un exceso de tiourea en *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) a 75°C, para formar una sal de tiouronio **77** unido a una resina,<sup>61</sup> su condensación posterior con una enona **78** (1.5–2.5 eq.) a 90°C en NMP durante 16 h en la presencia de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 eq.) conduce a la formación de la 1,4-dihidropirimidina **79** enlazado a la resina. El tratamiento de este con un exceso de NH<sub>4</sub>OAc en dioxano/MeCN, bajo condiciones de reflujo durante 8 h, libera el sistema heterocíclico **80** como su sal de acetato con un rendimiento del 62% (Esquema 36).



**Esquema 36.** Síntesis del 2-imino-5-carboxi-3,4-dihidropirimidina mediante el uso de una sal de tiouronio enlazado a una resina **77**

Resulta importante mencionar que no existe reportado una investigación más amplia del proceso, los investigadores que lo reportan solo mencionan la obtención del producto **80**. En contraste Overman *et al.* dan a conocer otras

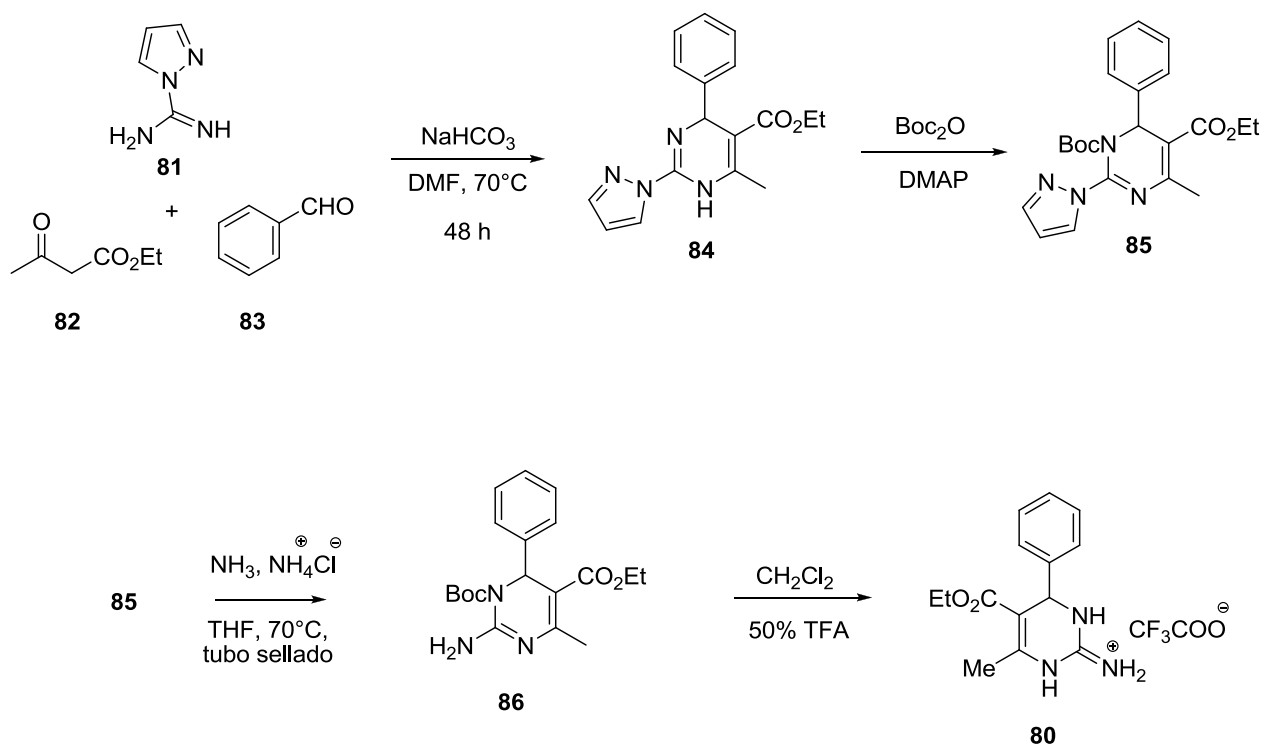
propuestas sintéticas más ampliamente investigadas. Estos métodos también están basados en una modificación a la reacción de Biginelli.<sup>62</sup>

- i) El primer procedimiento sintético requiere de un pirazolocarboximida **81**, un  $\beta$ -cetoester **82**, y un aldehído **83**, en una secuencia sintética que involucra cuatro etapas.
- ii) La segunda estrategia de síntesis requiere de una guanidinotriazona protegida, un  $\beta$ -cetoester, y un aldehído, en una secuencia sintética que involucra dos etapas.

A continuación estas metodologías se abordan más ampliamente.

- i) Síntesis de la 2-imino-5-carboxi-3,4-dihidropirimidina Vía Aminolisis.

Para la síntesis de 2-imino-5-carboxi-3,4-dihidropirimidinas mediante este método Overman utilizó como reactivo un pirazolocarboxamida **81** como agente guanilidante. La reacción de Biginelli se llevó a cabo empleando DMF a 70 °C obteniéndose un rendimiento del 58 al 73%. El aducto de Biginelli **84** fue sometido a una reacción de aminolisis, según el protocolo reportado por Atwal<sup>63</sup> (El producto **84** se disolvió en THF, se enfrió a 0°C, y se saturó con amoniaco mediante burbujeó de amonio durante 15 min., la solución resultante se calentó a 70°C en un tubo sellado). Overman *et al.* describen que la reacción de aminolisis es muy lenta, por lo cual en su intento por mejorar significativamente este proceso protege el N-3 con *Boc*. Para la protección se emplearon condiciones estándar (DMAP,  $\text{Boc}_2\text{O}$ ), el intermediario **85** se obtuvo en rendimientos del 70 al 90%. Éste se expone a una reacción de aminolisis para formar el compuesto **86**, que posteriormente se trata con TFA 50% en diclorometano a temperatura ambiente durante una hora de reacción para liberar al grupo protector del producto **80**, 2-imino-5-carboxi-3,4-dihidropirimidina, con rendimientos del 70 a 95% (Esquema 37).

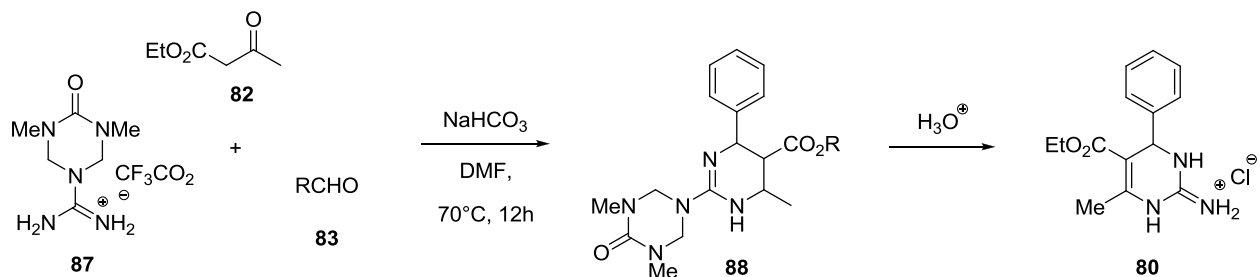


**Esquema 37.** Síntesis propuesta por Overman para la preparación del 2-imino-5-carboxi-3,4-dihidropirimidina

- ii) Síntesis de la 2-imino-5-carboxi-3,4-dihidropirimidina vía protección de grupos funcionales.

La primera etapa implica la síntesis de la 3,5-dimetil-4-oxo-[1,3,5]-triazinano-1-carboxamidina **87**, requerido como reactivo de reemplazo de la urea en esta reacción modificada de Biginelli.<sup>63</sup> La reacción se promueve usando un  $\beta$ -cetoéster **82**, un aldehído **83** y el reactivo **87** (Esquema 38) a  $70^\circ\text{C}$  durante 12 h en un buffer de bicarbonato de sodio para obtener buen rendimiento (68-86%) del aducto de Biginelli **88**. Para eliminar el grupo triazona y formar el grupo guanidina se emplea condiciones ácidas fuertes (HCl 6N a  $60^\circ\text{C}$  por 24 h en un tubo sellado). El 2-imino-5-carboxi-3,4-dihidropirimidina **80** se prepara en dos pasos, con un rendimiento del 53–76 %. Una de las desventajas de este método es que limita el uso de substratos que se pueden emplear debido a las condiciones ácidas

muy fuertes que se requieren para eliminar el grupo triazona del producto de la reacción de Biginelli.

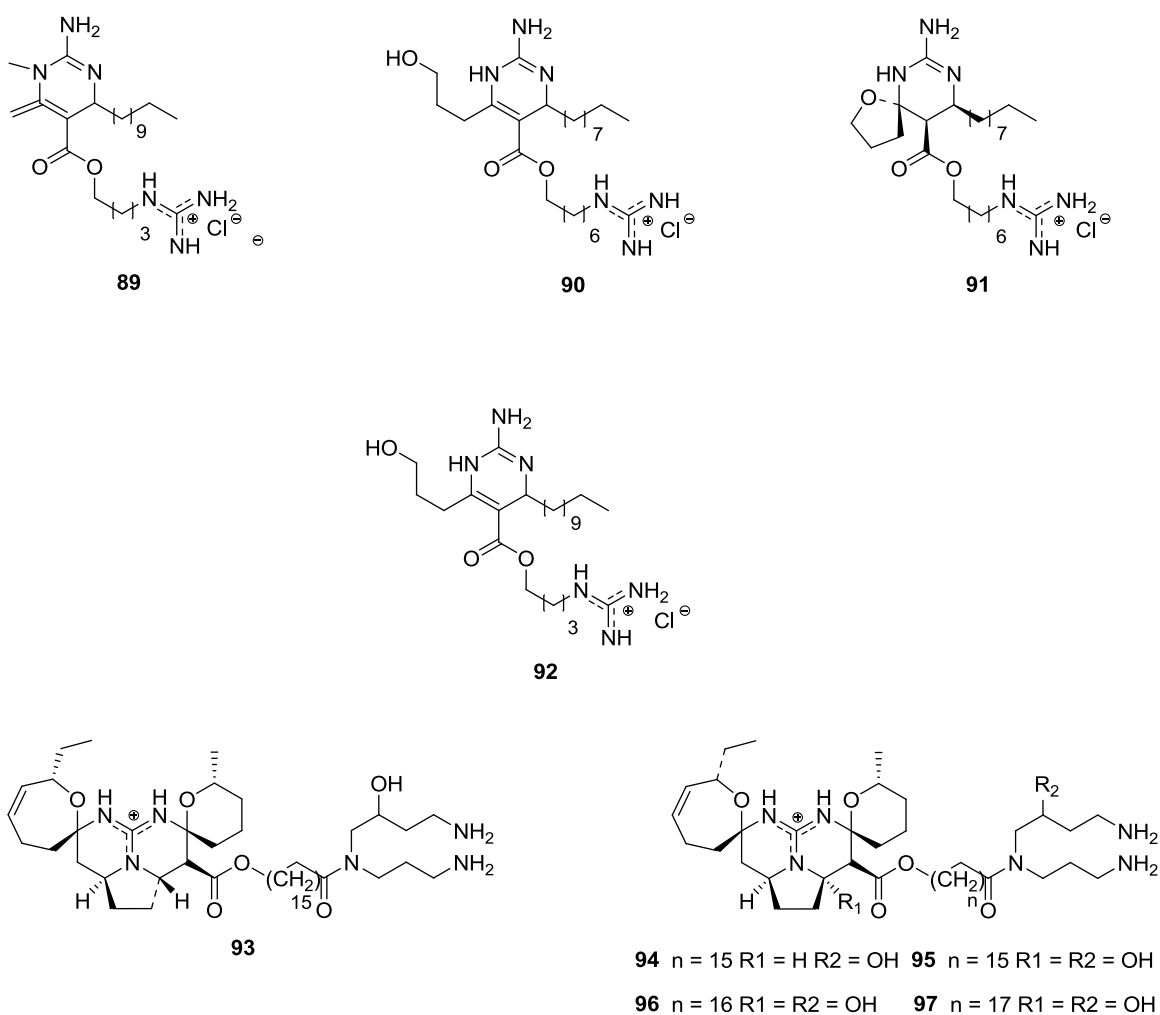


**Esquema 38.** Síntesis de 2-imino-5-carboxi-3,4-dihidropirimidina, una metodología alterna propuesta por Overman.



## 2.6. Guanidinas y cianoguanidinas de importancia biológica

Las crambescidinas y las crambescinas son una familia de compuestos con estructura heterocíclica muy compleja. Se extraen de la esponja marina *Crambe crambe* en el mar mediterráneo.<sup>64</sup> Estos compuestos exhiben actividades biológicas como antibacterisida y citóxica. Diversos autores han reportado que el extracto de *C. crambe* está compuesto de una mezcla compleja de alcaloides como las crambescinas **89-92** y crambescidinas **93-97** (Figura 5).<sup>65</sup>

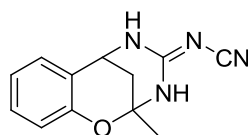


**Figura 5.** Ejemplos de alcaloides de estructura complejas obtenidos de *Crambe crambe*.

Por su parte, dentro de las guanidinas de origen sintético tenemos los siguientes compuestos estructuralmente más simples que han sido reportados por diversos autores.

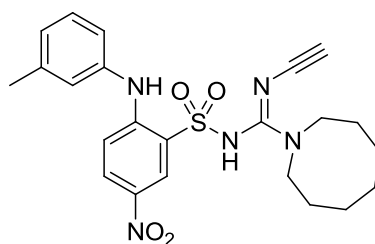
B. L. Finkelstein *et al.* desarrollaron la cianoguanidina **98** la cual presenta actividad contra la chicharrita del maíz (*Peegrinus maidis*), chicharrita café (*Nilaparvata lugens*), y el saltamontes de hoja (*Nephotettix cincticeps*). El mecanismo de acción de este agente se da a través de la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa con una IC<sub>50</sub> comparable los compuestos organofosforados.

44



**98**

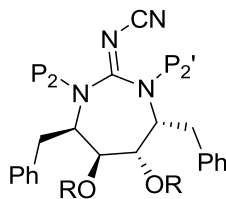
A su vez, Dogné *et al.* sintetizaron la *N*'-[2-(3'-metilfenilamino)-5-nitro-bencenosulfonil]-*N*-ciano-*N*'*N*'-hexametilenguanidina **99**, a través de uso de cadenas de sulfonilcianoguanidina y nitrobenzeno, éste compuesto muestra una alta actividad como antagonista de los receptores TXA<sub>2</sub>, lo que evita la agregación plaquetaria mediante la inducción de ácido araquidónico. Asimismo, este compuesto también presenta actividad como inhibidor de TXB<sub>2</sub> a una concentración de 1μM lo cual sugiere su actividad como inhibidor de la tromboxano sintasa.<sup>66</sup>



**99**

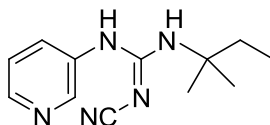
Por su parte, Jadhav *et al* dieron a conocer la síntesis de la cianoguanidinas cíclica **100**, que interactúan con residuos de Ile50/Ile50' (sitio activo) para formar

enlaces de hidrógeno que desactivan la proteasa del HIV-1, que se encarga del procesamiento transcripcional de los genes *gag* y *gag-pol* esenciales en el proceso de replicación viral.<sup>46</sup>



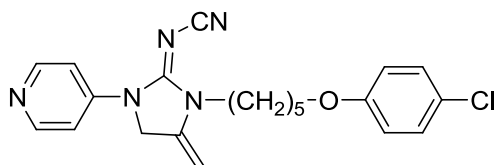
100

El canal de potasio regulado por ATP ( $K_{ATP}$ ), se encuentra presente en diferentes tejidos, por ejemplo musculo, endotelio, corazón y en células  $\beta$ -pancreáticas. Los activadores del canal  $K_{ATP}$  han sido desarrollados para el tratamiento de la hipertensión, asma y daño isquémico. La cianoguanidina **101** actúa como potente activador de canales  $K_{ATP}$  ocasionando la vasodilatación y la inhibición de la secreción de insulina en células beta de páncreas.<sup>67</sup>



101

Finalmente, la cianoguanidina BRP-DC-2 **102** inhibe de manera importante la proliferación de células tumorales en células de carcinoma pulmonar, también se reconoce que suprime la proliferación tumoral y la expresión de oncogenes, incluso induce apoptosis en histocultivos de tumores pulmonares en ensayos *ex vivo*.<sup>68</sup>



102

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo General

Desarrollar una metodología sintética para la preparación del 2-amino-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidina a través de una estrategia de descianación quimioespecífica

#### 3.2. Objetivos Particulares

- Sintetizar el 2-ciano-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidina a través una reacción multicomponente.
- Explorar la síntesis del sistema 2-imino-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidina a partir del 2-ciano-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidina propuesto como bloque constructor.
- Valorar la capacidad de los ácidos orgánicos de Brønsted-Lowry para provocar la ruptura quimioespecífica del enlace *N*-CN.
- Llevar a cabo la caracterización de las moléculas objetivo, empleando métodos espectroscópicos (RMN <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C y MS), analíticos (análisis elemental) y espectroscopia de rayos X.

## 4. DISEÑO EXPERIMENTAL Y METODOLOGÍA.

### 4.1. Información General.

Todos los reactivos y disolventes fueron de origen comercial (Sigma-Aldrich) y se usaron sin ningún tratamiento previo (Tabla 2).

**Tabla 2.** Reactivos químicos utilizados en la parte experimental.

Reactivo	[Conc.]	Fuente	Pureza
Acetoacetato de etilo	99%	Sigma-Aldrich	g. a.
Ácido acético	≥99.0%	Sigma-Aldrich	g. a.
Ácido Clorhídrico	37%	Sigma-Aldrich	g. a.
Ácido Fórmico	~ 98.0%	Sigma-Aldrich	g. a.
Ácido trifluoroacético	99.5%	Sigma-Aldrich	g. a.
Carbonato de sodio	≥99.5%	Sigma-Aldrich	g. a.
Benzaldehído	≥99.5%	Sigma-Aldrich	g. a.
TLC	---	Placas Kieselgel 60F254	---

El seguimiento de las reacciones por cromatografía de capa fina fue realizada en placas preelaboradas Kieselgel 60F254; los puntos fueron revelados empleando luz UV (254 y 366 nm) o en su defecto I<sub>2</sub>.

Los puntos de fusión se determinaron usando un equipo Fisher-Johns.

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de los compuestos fueron obtenidos en un equipo Varian 3000 MHz usando DMSO-d<sub>6</sub> o CDCl<sub>3</sub> como disolvente. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresa en ppm relativos al tetrametilsilano empleado como referencia. El valor de *J* se expresa en Hertz, y los patrones de acoplamiento se designan como se muestra a continuación: *s*, simple; *d*, doble; *t*, triple; *m*, multiple; *bs*, señal ancha.

La espectroscopia de masa (MS) y la espectroscopia de masas de alta resolución (HRSM) se obtuvieron en un espectrómetro Mstation JMS-700. El análisis elemental fue realizado usando un equipo Elemental Vario EL III.

En la siguiente tabla (Tabla3) se presentan los equipos y materiales empleados en la parte experimental, especificando la marca y características de los mismos.

**Tabla 3.** Equipos empleados para las determinaciones experimentales.

<b>Equipo</b>	<b>Marca</b>	<b>Especificación</b>
Punto de fusión	Fisher-Johns	----
RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$	Varian	3000 MHz
Espectroscopia de Masas	Mstation JMS-700	----
Análisis Elemental	Elemental Vario EL III	----
Rayos-X	Oxford Diffraction Xcalibur difractometer	----

#### 4.2 Síntesis del cianoimino-3,4-dihidro-(1H)-pirimidina (104a-j).

La síntesis de las cianoimino-3,4-dihidro-(1H)-pirimidina (**104a-j**) se llevó a cabo según el protocolo previamente reportado por Hulme *et al.*<sup>39</sup>

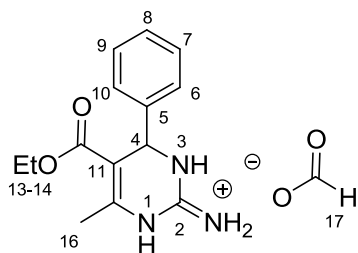
#### 4.3. Síntesis de las guanidinas heterocíclicas (103a-j).

**Método A.** En un matraz de 10 mL adaptado con un agitador magnético y refrigerante se coloca 1 mmol del 2-cianoimino-3,4-dihidro-1H-pirimidina **104a-j** correspondiente, previa adición de 5 mL de ácido fórmico como disolvente. El sistema se mantiene en reflujo durante 24h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez consumido el reactivo, el crudo de reacción se vertió en 10 mL de agua fría ajustando el sistema a pH 3-4 con una solución de

carbonato de sodio. El precipitado se lava con 20 mL de H<sub>2</sub>O, se filtra al vacío y se seca. El producto se obtiene con alta pureza por lo que no se requirió de purificaciones adicionales.

**Método B.** Siguiendo el método A, el tratamiento del 2-ureido-1,4-dihidropirimidina (1 mmol) con ácido fórmico produjo la guanidina cíclica con rendimiento cuantitativo.

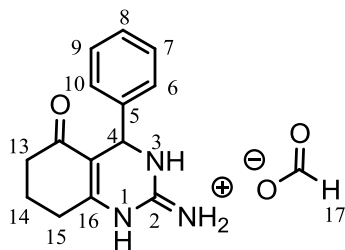
Los resultados de los métodos A y B para los compuestos **103a-j** se presentan a continuación, para cada uno de éstos compuestos se determinó rendimiento, pf, RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y HRMS.



**Formiato de 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-immonio (103a).**

El compuesto **103a** fue obtenido con rendimiento del 90%; pf 155-158 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 1.09 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H, H-14), 2.31 (s, 3H, H-16), 4.02 (q, *J* = 7.20 Hz, 2H, H-13), 5.33 (s, 1H, H-4),

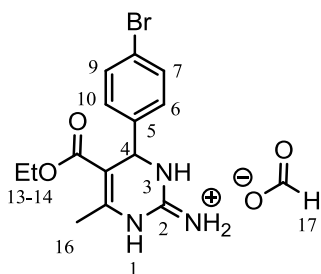
7.12-7.30 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 8.05 (bs, 2H, =NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 8.37 (s, 1H, H-17), 10.02 (bs, 1H, NH-3), 11.62 (bs, 1H, NH-1); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 14.0, 17.7, 53.3, 60.3, 103.1, 126.5, 128.3, 128.9, 141.9, 143.9, 152.0, 164.8, 170.1; HRMS (EI<sup>+</sup>) Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 260.1399; Encontrado, 260.1402; Anal. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>•H<sub>2</sub>O: C, 55.72; H, 6.55; N, 13.00; Encontrado: C, 54.51; H, 6.13; N, 12.18.



**Formiato de 5-oxo-4-fenil-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2(1H)-iminio (103b).**

El compuesto **103b** fue obtenido con rendimiento del 89%; pf 126-130 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 1.69-2.00 (m, 2H, H-14), 2.15-2.30 (m,

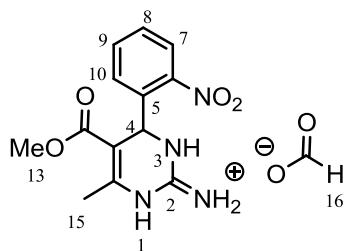
2H, H-15), 4.14 (bs, 2H, H-13), 5.29 (s, 1H, H-4), 7.20-7.36 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 8.33 (s, 1H, H-17), 8.78 (bs, 2H, =NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 20.7, 27.2, 36.4, 49.9, 109.1, 126.3, 127.4, 128.5, 143.8, 153.5, 156.6, 167.2, 193.2; HRMS (EI+) Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, 242.1293; Encontrado, 242.1278. Anal. calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O: C, 50.13; H, 7.01; N, 11.69; Encontrado: C, 50.63; H, 6.09; N, 11.18.



**Formiato de 4-(4-bromofenil)-5-(etoxicarbonil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-imono**

**(103c).** El compuesto **103c** fue obtenido con rendimiento del 99%; pf 170-173 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 1.08 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H, H-14), 2.31 (s, 3H, H-16), 3.99 (q, *J* = 7.20 Hz, 2H,

H-13), 5.28 (s, 1H, H-4), 7.20 (d, *J* = 8.10 Hz, 2H, H-6, H, H-10), 7.54 (d, *J* = 8.10 Hz, 2H, H-7, H, H-9), 8.35 (s, 1H, H-17), 9.48 (bs, 1H, NH-3); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 14.0, 17.8, 51.5, 59.6, 100.5, 120.9, 128.7, 131.6, 142.8, 147.7, 152.5, 164.8, 167.7; HRMS (FAB+) Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 338.0504; Encontrado, 338.0506.

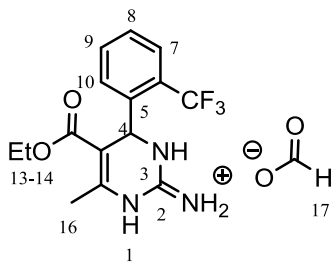


**Formiato de 5-(metoxicarbonil)-6-metil-4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-imono**

**(103d).** El compuesto **103d** fue obtenido con rendimiento del 99%; pf 172-174 °C (dec); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 2.35 (s, 3H, H-15), 3.40 (s, 3H, H-13), 5.82 (s, 1H, H-4), 6.52 (bs, 2H, =NH<sub>2</sub><sup>+</sup>),

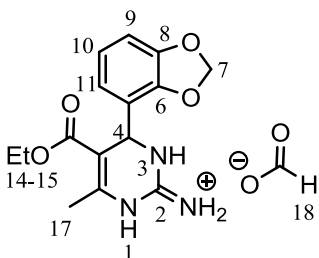
7.50-7.60 (m, 2H, H-8, H-10), 7.62-7.80 (m, 2H, H-9), 7.88 (d, *J* = 8.4, 1H, H-7), 8.31 (s, 1H, H-16), 9.44 (bs, 1H, NH-3); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 17.8, 47.5, 51.0, 99.6, 124.1, 129.2, 129.4, 134.4, 137.4, 147.5, 148.7, 152.3, 164.8, 166.0; HRMS (FAB+) Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, 291.1093; Encontrado, 291.1090.





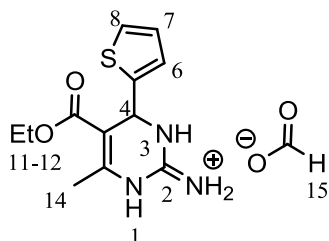
**Formiato de 4-(2-trifluorometilfenil)-5-(etoxicarbonil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-imono (103e).**

El compuesto **103e** fue obtenido con rendimiento del 80%; pf 153-156 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-14), 2.47 (s, 3H, H-16), 3.97 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-13), 5.81 (s, 1H, H-4), 7.36-7.46 (m, 2H, H-8, H-9), 7.48-7.60 (m, 1H, H-10), 7.62-7.67 (m, 1H, H-7), 8.33 (s, 1H, H-17), 8.85 (bs, 2H, =NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 12.31 (bs, 1H, NH-1); δ RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 13.6, 17.4, 49.2, 60.3, 101.6, 122.3 (<sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 273.7 Hz), 126.2 (<sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 5.6 Hz), 127.2 (<sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 30.8 Hz), 133.2, 139.9, 145.9, 151.6, 164.2, 169.7; HRMS (FAB+) Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 328.1273; Encontrado, 328.1276.



**Formiato de 4-(benzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-5-(etoxicarbonil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-imono (103f).**

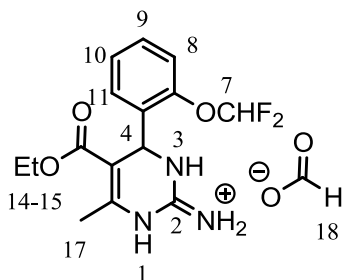
El compuesto **103f** fue obtenido con rendimiento del 91%; pf 181-184 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-15), 2.32 (s, 3H, H-17), 4.01 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-14), 5.23 (s, 1H, H-4), 6.00 (s, 2H, H-7), 6.45-7.00 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 8.36 (s, 1H, H-18), 9.38 (bs, 3H, NH); δ RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 14.0, 17.8, 51.7, 59.5, 101.0, 106.8, 108.2, 119.6, 137.3, 146.7, 147.4, 152.3, 164.9, 167.9; HRMS (EI+) Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, 304.1297; Encontrado, 304.1297; Anal. calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 52.31; H, 5.76; N, 11.44; Encontrado: C, 52.69; H, 5.14; N, 10.98.



**Formiato de 4-(tien-2-il)-5-(etoxicarbonil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-imono (103g).**

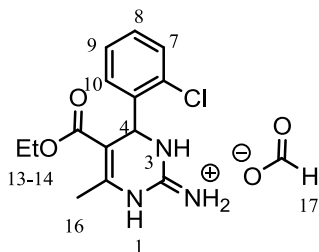
El compuesto **103g** fue obtenido con rendimiento del 85%; pf 118-122 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-12), 2.18 (s, 3H,

H-14), 4.00 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-11), 5.48 (s, 1H, H-4), 6.86 (d,  $J = 3.3$ , 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 6.91 (t,  $J = 4.5$ , 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.30 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.40 (s, 1H, NH-3), 8.43 (s, 1H, H-15), 8.64 (s, 1H, H, NH-1);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS):  $\delta$  14.4, 22.3, 48.1, 58.5, 98.2, 122.9, 124.3, 126.4, 150.5, 155.1, 160.9, 165.7, 167.4; HRMS (EI+) Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+$ , 266.0963; Encontrado, 266.0920.



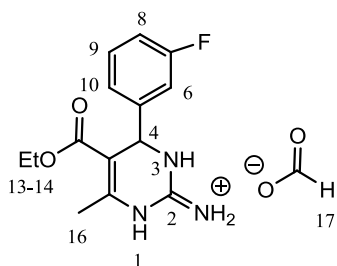
**Formiato de 4-[2-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-imonoio (103h).**

El compuesto **103h** fue obtenido con rendimiento del 84%; pf 93-96 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz; DMSO- $d_6$ /TMS):  $\delta$  1.00 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H-15), 2.34 (s, 3H, H-17), 3.92 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H, H-14), 5.61 (s, 1H, H-4), 7.14-7.45 (m, 4H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.2 (t,  $^2J_{\text{HF}} = 73.9$  Hz, 1H, H-7), 8.33 (s, 1H, H-18), 9.10 (bs, 2H, = $\text{NH}_2^+$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS):  $\delta$  13.8, 17.7, 47.2, 59.4, 99.3, 116.7 (t,  $^1J_{\text{CF}} = 255.1$  Hz), 117.9, 125.5, 129.0, 129.6, 133.4, 147.8, 148.4, 152.0, 164.6, 168.0; HRMS (EI+) Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3^+$ , 326.1316; Encontrado, 326.1341.



**Formiato de 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(2-clorofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-imonoio (103i).**

El compuesto **103i** fue obtenido con rendimiento del 41%; pf 202-205 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz; DMSO- $d_6$ /TMS):  $\delta$  0.95 (t,  $J = 7.20$  Hz, 3H, H-14), 2.27 (s, 3H, H-16), 3.80 (q,  $J = 7.20$  Hz, 2H, H-13), 5.62 (s, 1H, H-4), 6.39 (s, 2H), 7.20-7.38 (m, 3H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.72 (bs, 1H, NH), 8.44 (s, 1H, H-17); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS):  $\delta$  14.1, 23.2, 49.7, 58.1, 95.3, 127.6, 128.7, 128.8, 129.1, 131.1, 142.6, 154.8, 165.7, 166.5; HRMS (EI+) Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_2^+$ , 294.1009; Encontrado, 294.1001.

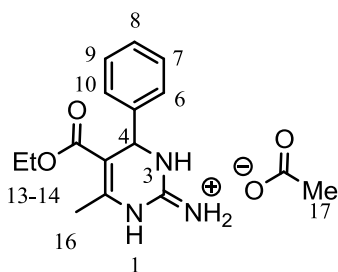


**Formiato de 4-(3-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-imonio (103j).**

El compuesto **103j** fue obtenido con rendimiento del 99%; pf 154-156 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 1.09 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-14), 2.33 (s, 3H, H-16), 4.0 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-13), 5.36 (s, 1H, H-4), 6.98-7.19 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.35-7.49 (m, 1H, H-6), 8.35 (s, 1H, H-17), 9.15 (bs, 2H, =NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); δ RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 14.0, 17.8, 51.6, 59.7, 100.8, 113.3 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 21.5 Hz), 114.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 21.5 Hz), 122.4, 130.9 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 7.9 Hz), 146.0 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 5.7 Hz), 147.5, 152.1, 162.2 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 242.7 Hz), 164.7, 168.1; HRMS (FAB+) Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 278.1305; Encontrado, 278.1308.

**4.4. Síntesis del acetato de 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidina-2(1H)-imonio (103k).**

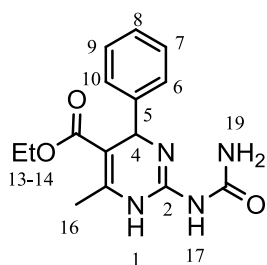
A continuación se presenta el procedimiento representativo para la preparación del acetato de 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidina-2(1H)-imonio **103k**: 1 mmol del 2-cianoimino-3,4-dihidro-1H-pirimidina disuelto en 5 mL de MeCO<sub>2</sub>H se mantiene en reflujo durante 24 horas. El producto crudo se procesó de acuerdo con el método A, descrito anteriormente.



El compuesto **103k** fue obtenido con rendimiento del 48%; pf 184-188 °C (dec); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 1.09 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H, H-14), 1.69 (s, 3H, H-16), 2.28 (s, 3H, H-17), 3.98 (q, *J* = 7.20 Hz, 2H, H-13), 4.60 (bs, 2H, NH), 5.22 (s, 1H, H-4), 7.20-7.34 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 9.47 (bs, 2H, =NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 14.1, 18.5, 24.2, 51.9, 59.2, 100.0, 126.3, 127.4, 128.5, 144.3, 149.7, 153.4, 165.2, 175.7; HRMS (FAB+) Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 260.1399; Encontrado, 260.1402.

#### 4.5. Síntesis del 2-(*N*-carbamoilamino)-1,4-dihidropirimidina. 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-2-(*N*-carbamoilamino)-1,4-dihidropirimidina (**109**).

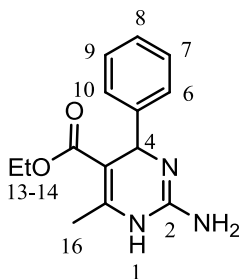
A continuación se presenta el procedimiento para la preparación del 2-(*N*-carbamoilamino)-1,4-dihidropirimidina.5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-2-(*N*-carbamoilamino)-1,4-dihidropirimidina **109**: La 2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina (1.02 mmol) correspondiente, se disolvió en 15 mL de HCl concentrado (37%), se mantuvo en agitación durante 5 min. La mezcla se enfrió en hielo y se diluyó con 10 mL de agua. Posteriormente se trata con una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 15% hasta alcanzar un pH 5-6. El sólido insoluble resultante se filtra al vacío y se lava con 10 mL de agua fría, una vez seco se obtuvo un sólido granular de color amarillo claro.



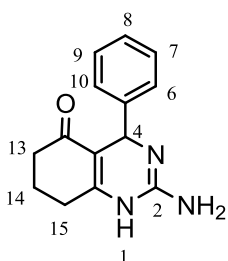
El compuesto **109** fue obtenido con rendimiento del 88%; pf 167-170 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 1.07 (t, *J* = 6.80 Hz, 3H, H-14), 2.35 (s, 3H, H-16), 4.01 (q, *J* = 6.80 Hz, 2H, H-13), 5.61 (s, 1H, H-4), 7.31-7.40 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.64 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 10.69 (bs, 1H, NH-1), 11.55 (bs, 1H, NH-17); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 14.2, 17.7, 52.8, 61.0, 104.8, 127.2, 129.1, 129.4, 141.4, 143.3, 148.5, 153.7, 164.6; HRMS (EI+) Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 302.1379; Encontrado, 302.1379; Anal. calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>OCl: C, 44.02; H, 5.42; N, 13.69.53; encontrado: C, 44.67; H, 5.14; N, 13.12.

#### 4.6. Síntesis del 2-aminodihidropirimidina (**113a-b**).

Siguiendo el método A o B antes descritos, la base libre **113a-b** se obtuvo ajustando la mezcla de reacción a un valor de pH~10 con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Los productos fueron aislados de acuerdo al método A, previamente descrito.



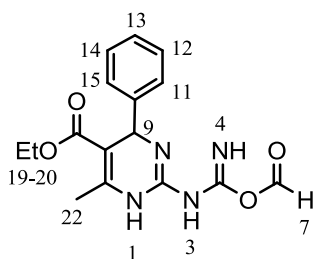
**2-amino-5-etoxicarbonil-4-fenil-6-metil-1,4-dihidropirimidina (113a).** El compuesto **113a** fue obtenido con rendimiento del 89%; pf 123-126 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-14), 2.27 (s, 3H, H-16), 3.76 (bs, 2H, NH-2), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-13), 5.36 (s, 1H, H-4), 6.27 (s, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 9.54 (bs, 1H, NH-1); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 14.1, 19.2, 52.3, 59.1, 100.2, 126.2, 127.3, 128.4, 144.7, 152.4, 162.9, 165.3; HRMS (EI+) Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 259.1302; Encontrado, 259.1308.



**2-amino-4-fenil-4,6,7,8-tetrahidroquinazolin-5(1H)-ona (113b).** El compuesto **113b** fue obtenido con rendimiento del 88%; pf 132-135 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 1.65-1.90 (m, 2H, H-14), 2.10-2.20 (m, 2H, H-15), 2.28-2.37 (m, 2H, H-13), 5.27 (s, 1H, H-4), 6.52 (s, 2H, NH-2), 7.10-7.36 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.49 (s, 1H, NH-1); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 21.4, 31.4, 36.7, 50.3, 108.0, 126.2, 126.8, 128.1, 146.2, 156.4, 166.8, 192.1; HRMS (EI+) Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O, 241.1215; Encontrado, 241.1213; Anal. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: C, 69.69; H, 6.27; N, 17.41; Encontrado: C, 66.19; H, 6.50; N, 16.75.

#### 4.7. Síntesis del anhídrido fórmico *N*-(5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-1,4-dihidropirimidin-2-il)carbamimídico (116).

El procedimiento para la síntesis del Anhídrido fórmico *N*-(5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-1,4-dihidropirimidin-2-il)carbamimidico, consistió en agregar 1 mmol del 2-cianoimino-3,4-dihidro-1*H*-pirimidina correspondiente, disuelto en 5 mL de HCO<sub>2</sub>H. Se mantuvo bajo condiciones de reflujo durante 20 min. El crudo de reacción se procesó siguiendo el procedimiento descrito en el método A.



**Anhidro fórmico *N*-(5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-1,4-dihidropirimidin-2-il)carbamimidico (116).**

El compuesto **116** fue obtenido con rendimiento del 95%; pf 142-145 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 1.08 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H, H-20), 2.28 (s, 3H, H-22), 4.00 (q, *J* = 7.20 Hz, 2H, H-19), 5.38 (s, 1H, H-9), 6.33 (s, 2H, NH-1, NH-3), 7.04 (bs, 1H, NH-4), 7.04-7.42 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 8.24 (s, 1H, H-7); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 14.6, 19.1, 52.4, 59.3, 100.4, 126.4, 127.5, 128.5, 144.6, 149.2, 152.3, 162.7, 164.4, 165.3; HRMS (EI+) Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 330.1328; Encontrado, 330.1330. Anal. calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>•CHO<sub>2</sub>H: C, 54.25; H, 5.36; N, 14.89; Encontrado: C, 54.92; H, 5.86; N, 15.50.

#### 4.8. Cristalografía de rayos X.

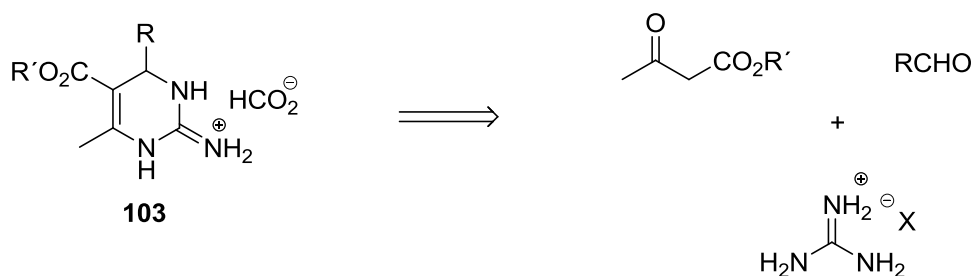
Se obtuvo un monocristal por evaporación de una solución concentrada de **109** en MeOH. La medición cristalográfica se determinó usando radiación Mo K $\alpha$  (monocromador cristal de grafito  $\lambda$  = 71073 Å) a temperatura ambiente. Se monitorearon periódicamente mediante tres reflexiones estándar, durante el cual no se observaron cambio alguno durante la colecta de datos. Los parámetros de la unidad de celda se obtuvieron por refinamiento de mínimos cuadrados de 26 reflexiones en el intervalo de 2° < 2 $\theta$  < 20°. Las intensidades se corrigieron por efectos de Lorentz y polarización. No se aplicaron ninguna corrección por absorción. Se introdujeron los factores de temperaturas anisotrópicas para todos los átomos distintos a hidrógeno.

Los átomos de hidrógeno se colocaron en posición idealizada y su coordinación atómica refinada. Durante el refinamiento se usaron las unidades de peso. Los detalles de los datos y refinamiento para estos cristales están enlistados en archivo CIF, el cual incluye la distancia de enlace y el ángulo, coordinaciones atómicas y parámetros térmicos anisotrópicos. La estructura se resolvió usando

los programas SHELXTL, SHELX97, o SIR92. En todos los casos los diagramas se obtuvieron con PLANTON y ORTEP-3.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIONES

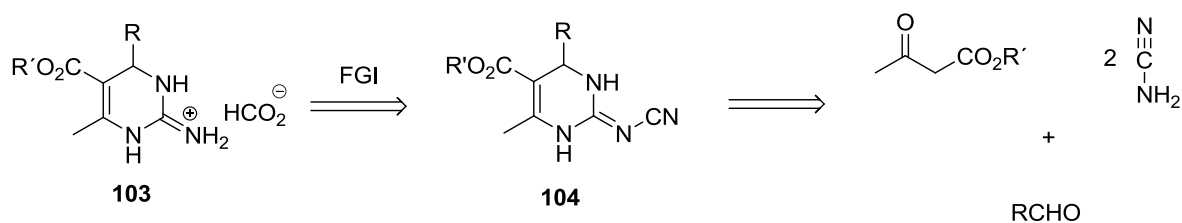
Los protocolos reportados hasta ahora para la síntesis del esqueleto del 2-imino-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidina adolecen de la falta de generalidad y simplicidad de reacción, además que el aislamiento y purificación del producto por los métodos químicos convencionales se dificulta debido al carácter fuertemente básico del fragmento guanidino. El interés en esta clase de estructuras se debe a su reciente postulación como bloque constructor para la preparación de compuestos nitrogenados cíclicos de seis miembros estructuralmente más elaborados y difíciles de obtener. Desde una perspectiva retrosintética, la preparación de este esqueleto debería ser simple usando las condiciones de la reacción multicomponente de Biginelli (3B-RMC) y reemplazando la urea por guanidina (Esquema 39). Sin embargo, investigaciones recientes demuestran que la reacción de la guanidina con el β-acetoacetato (R' = Me) y el aril aldehído bajo un esquema multicomponente tipo 3B-RCM no es viable, aun cuando la guanidina ha sido empleada exitosamente en la reacción de Biginelli cuando el grupo R del compuesto β-dicarbonílico es grupo etilo.<sup>16</sup>



**Esquema 39.** El análisis retrosintético sugiere que la síntesis del 2-imino-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidina es factible a través de una mezcla de guanidina con el β-acetoacetato (R'=Me) y el aril aldehído bajo un esquema 3B-RCM.

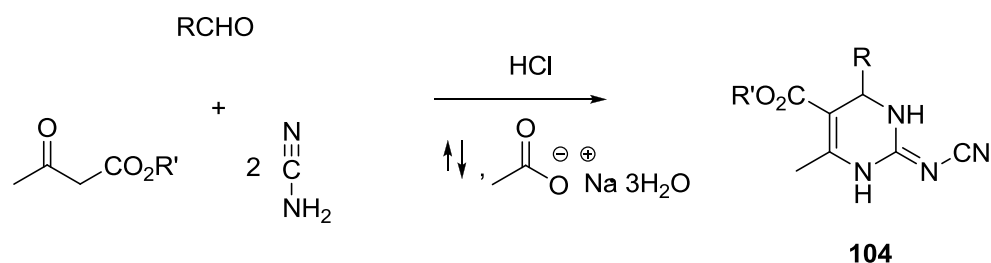
Ante éste inconveniente, postulamos que **103a** se podría preparar a través de una *N*-descianación quimioespecífica del 2-ciano-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidina **104** (Esquema 40).





**Esquema 40.** Se prevé que la preparación del compuesto **103a** se puede lograr a través de una ruptura quimioespecífica del enlace N-CN del sustrato **104**.

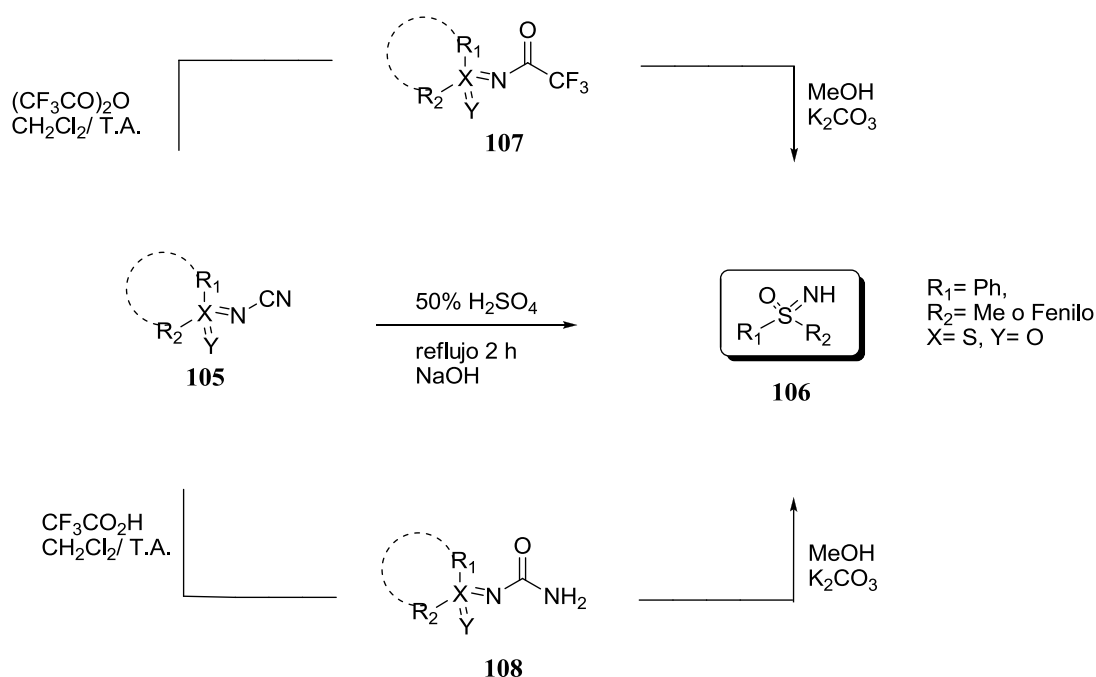
El precursor sintético **104** puede ser rápidamente preparado a través de una reacción multicomponente derivado de una modificación de la reacción de Biginelli. En esta reacción se presenta una modificación sustancial: el remplazamiento de la urea por cianamida precursor de la guanidina *in situ* (Esquema 41) usando un buffer de ácido acético/acetato de sodio



**Esquema 41.** Síntesis del precursor sintético **104** empleando una reacción multicomponente

A pesar de que la *N*-descianación quimioespecífica no ha sido ampliamente explorada, se tiene conocimiento que Stoss *et al.* han reportado la transformación de las *N*-cianosulfoximinas **105** a las *NH*-sulfoiminas **106** correspondiente, usando  $H_2SO_4$ .<sup>69</sup> Además otros grupos de investigadores han estudiado esta reacción, empleando ácidos orgánicos y sus derivados, e. g. ácido trifluoroacético y anhídrido trifluoroacético (Esquema 42). Considerando estos resultados es plausible que

algunos ácidos minerales y carboxílicos con un  $pK_a < 2$  pueden adicionarse al enlace  $\pi_{sp}$  del fragmento *N*-cianoimino para formar los intermediarios estables: *N*-trifluoroacetilsulfoximino **107** y *N*-carbamoil sulfoximino **108**, que en condiciones de hidrolisis básica generan los derivados *NH*, correspondiente. Considerando esta reactividad, se asumió que el fragmento *N*-cianoguanidilo encubre un grupo guanidina capaz de ser expuesto en un procedimiento similar; aunque para lograr dicho objetivo se deben explorar ácidos con un  $pK_a > 3$  e incluir el estudio de substratos sensibles a ácidos.

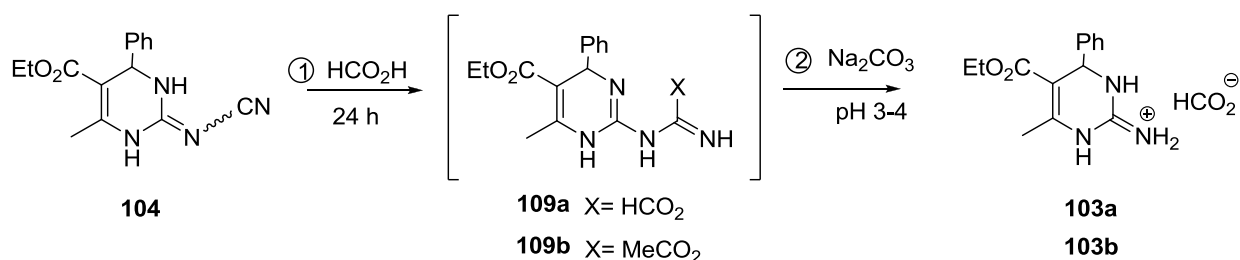


**Esquema 42.** Reacción de *N*-descianación de *N*-cianosulfoximinas para la obtención de *NH*-sulfoiminas usando ácidos minerales y orgánicos.

A partir de la breve exposición anterior, resulta evidente que para la ruptura del enlace  $N-CN$ , el empleo de ácidos minerales u orgánicos de Brønsted-Lowry representa una de las opciones metodológicas y económicas más viables. La sencillez de este análisis nos condujo a plantear el estudio de algunos ácidos orgánicos tipo Brønsted-Lowry con propiedades fisicoquímicas parecidas usando

una reacción modelo (Tabla 4). Sin embargo en esta investigación también se consideró el estudio de un ácido mineral fuerte, e.g. HCl, en un intento por evaluar y exponer las ventajas y limitaciones químicas del proceso.

**Tabla 4.** Valoración de ácidos de Brønsted-Lowry potencialmente aptos para inducir la ruptura del enlace N-CN. El compuesto **104** se empleó como reacción modelo.

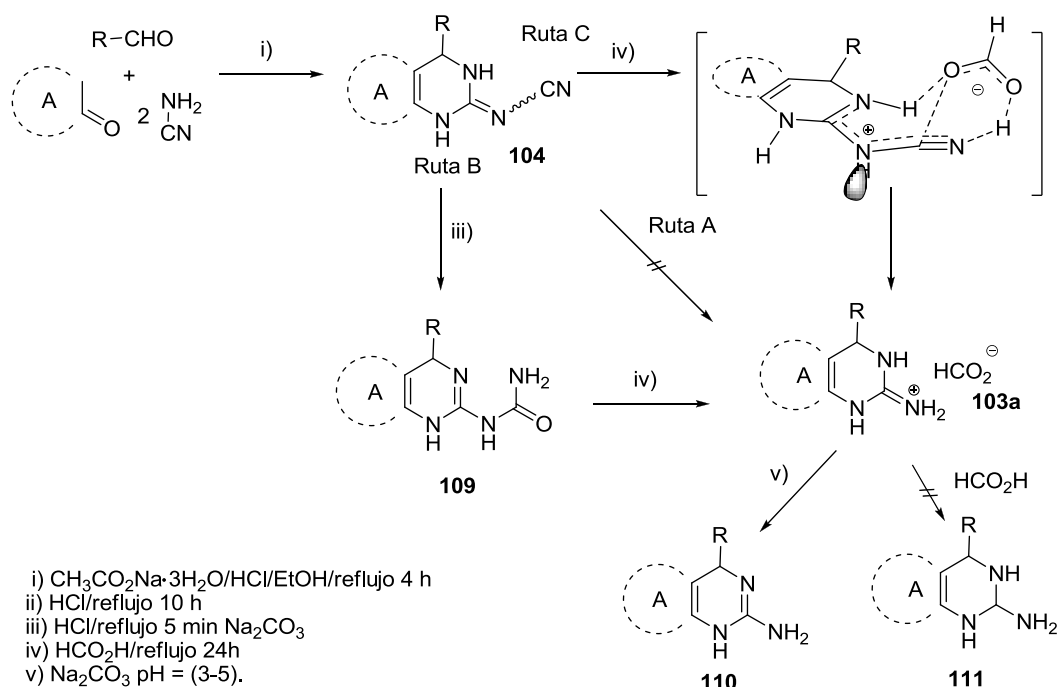


Entrada	Ácido	$\eta^b$			rendimiento (%) <sup>c</sup>	
		AH	A <sup>-</sup>	pK <sub>a</sub>	109a/109b	103a/103b
1	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	6.2176	3.1907	-0.25	---	np <sup>d</sup>
2	HCO <sub>2</sub> H	6.1520	2.4231	3.74	95	90
3	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	5.6779	2.0505	4.76	50	48
4	HCl	5.2243	---	-8.0	---	np <sup>d</sup>

<sup>a</sup> En todos los casos las condiciones de reacciones empleadas fueron las mismas, diferenciándose estas únicamente por la naturaleza de los agentes catalíticos empleados: En un matraz de 10mL se coloca 1 mmol del compuesto **106** y 5 mL del ácido correspondiente. Esta mezcla se mantiene bajo condiciones de reflujo durante 24 h, posteriormente a este proceso, el crudo de reacción se enfría y se diluye con 10 mL de agua, para ser tratado con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta alcanzar un pH ~3-5. <sup>b</sup>Ácido (AH) y base (A<sup>-</sup>) durezas globales. <sup>c</sup>Rendimientos aislado. <sup>d</sup>Sin producto.

De acuerdo con resultados preliminares, el análisis espectroscópico del crudo de reacción no evidenció la formación del compuesto **103a** cuando el sustrato **104** se hizo reaccionar con 5 mL de HCl 12 N (Esquema 43, Ruta A). Contrario al resultado esperado, se detectó la presencia de una mezcla compleja

de componentes posiblemente resultado de las reacciones secundarias o reacciones de descomposición debido a las condiciones fuertemente ácidas. El resultado obtenido, contrasta con el trabajo publicado por Durant *et al.* concerniente a la *N*-descianación de la cimetidina usando HCl 12 N en condiciones de reflujo durante 10 h<sup>70</sup>

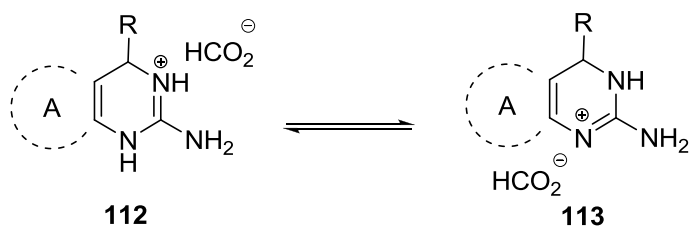


**Esquema 43.** Exploración de diversas estrategias sintéticas para la obtención del **103a**.

En un intento por explorar en mayor detalle el alcance y la versatilidad química de este método para la síntesis del producto de Biginelli, se consideró el variable tiempo como un factor determinante en el curso de la reacción. Del crudo de reacción obtenido después de la reacción del compuesto **103a** con HCl durante 5 min, en condiciones de reflujo y posterior tratamiento con una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 15%, se pudo aislar en forma pura al 5-etoxicarbonil-6-metil-2-(*N*-carbamoilamino)-1,4-dihidropirimidina **109** con un rendimiento del 88% (Esquema 43, Ruta B). El tratamiento posterior de **109** con ácido fórmico a una temperatura de  $\sim 101^\circ\text{C}$  durante 24 h, condujo a la preparación de la DHPM como sal de

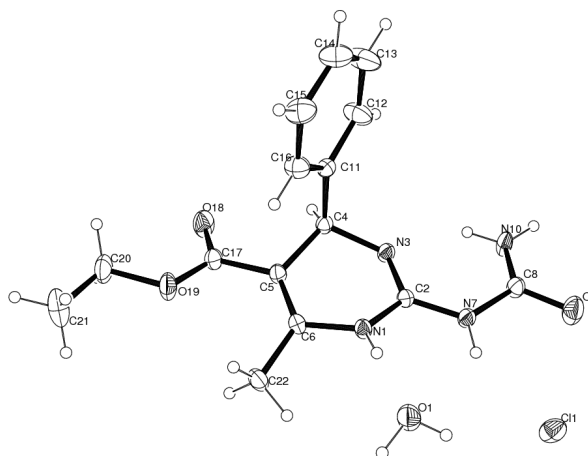
formiato **103a**, el cual se aisló con un rendimiento del 90% y alta pureza, lo cual descartó la utilización de proceso de purificación química convencional.<sup>71</sup>

Los atributos estructurales de los compuestos **109** y **103a** se dedujeron satisfactoriamente empleando herramientas de análisis elemental y espectroscópicos (RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C y HRMS). Complementariamente, se obtuvo un monocristal del compuesto **109**, y su consecuente análisis de difracción de rayo-X confirmó la estructura química propuesta con las herramientas espectroscópicas iniciales (Figura 6). Al respecto, la presencia del núcleo de la estructura **103a** en su forma tautomérica 2- $\pi_{\text{exo}}$ -iminonio quedó soportada por la presencia de la señal característica asignada al grupo iminonio a  $\delta$ 152.0 ppm en el espectro de RMN <sup>13</sup>C (Figura 8). Toda vez que éste también se pudo correlacionar con la presencia de tres señales d RMN <sup>1</sup>H intercambiables con agua deuterada localizadas a  $\delta$  11.62, 10.02 y 8.05 ppm asignadas a los hidrógenos *NH*-1, *NH*-3 y =*NH*<sub>2</sub><sup>+</sup> del fragmento guanidinonio cíclico, respectivamente (Figura 7). A su vez, estas evidencias conducen a excluir la formación de las otras dos formas tautoméricas posibles: 1*H* (**112**) y 3*H* (**113**) (Esquema 44). Desafortunadamente, la condición de reacción fuertemente ácido usada para la preparación de la 2-(*N*-carbamoilamino)-1,4-dihidropirimidina resultó problemático e inapropiado cuando se emplearon sustratos sensible a ácido. Consecuentemente, no promovemos más el uso de este protocolo.

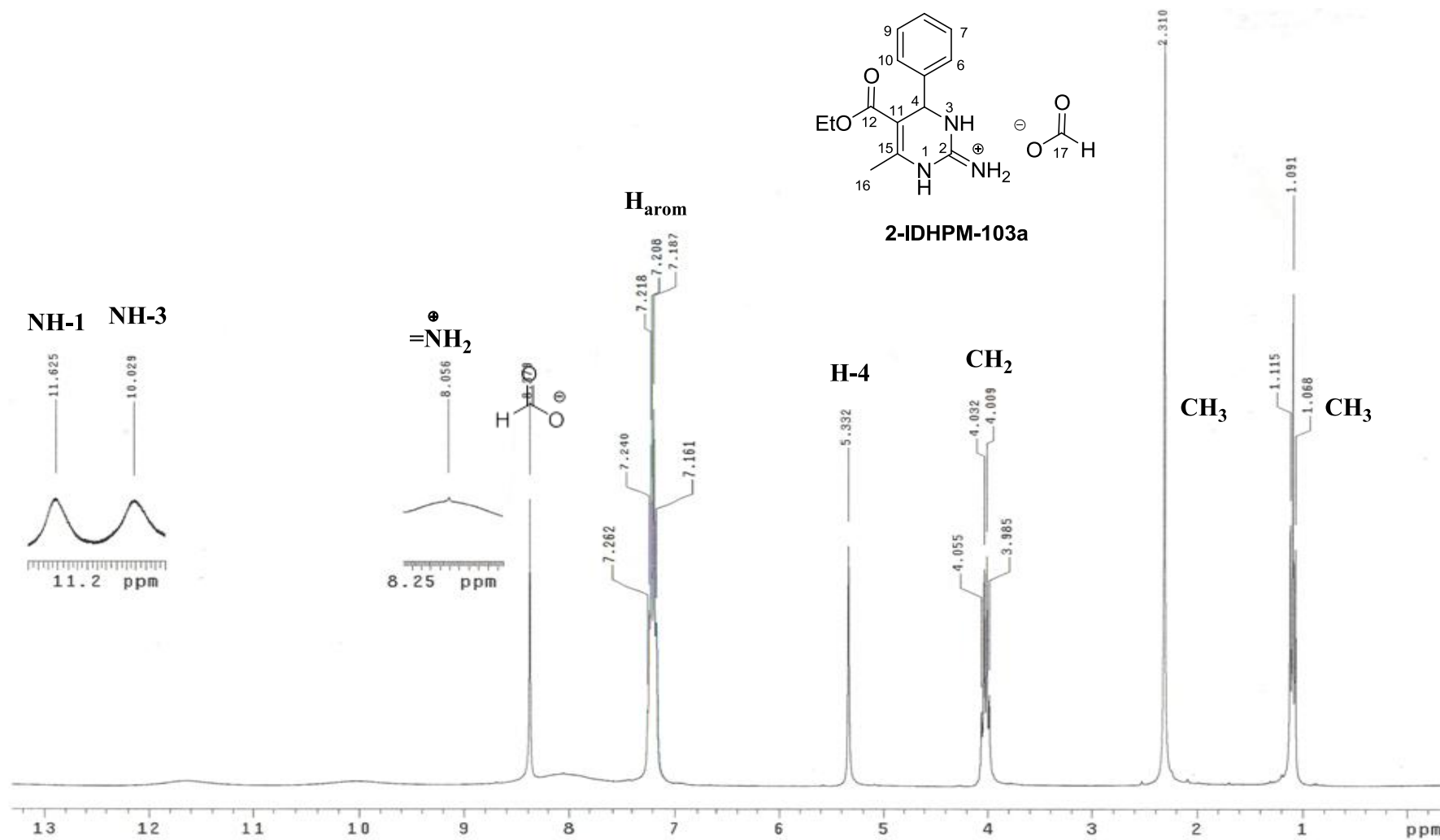


**Esquema 44** Formas tautoméricas excluidas en la preparación de **103**.

El análisis de la estructura cristalina **109** mostró que el fragmento N1-C2-N3-C4-C5-C6 determina la formación de un heterociclo de seis miembros (aducto de Biginelli), sustituido en cuatro de sus posiciones (C2, C4, C5 y C6), en la posición C2, el nitrilo se convierte en el grupo carbamoilo debido al efecto del HCl. El compuesto **109** cristalizó en un sistema monoclinico con grupo espacial  $P 2_1/c$ , donde podemos ver claramente los dos tipos de enlace, C-N y C=N. La menor distancia de enlace y que por tanto sugiere un enlace más corto corresponde para C(2)=N(3) 1.267 (3) Å, un valor muy cercano a lo reportado por Volmajer para compuestos similares con distancias de 1.260(2) y 1.2884(4) Å, mientras que la distancia para C(2)-N(1) y C(2)-N(7) son de 1.363(4) y 1.420(3) Å respectivamente, indicando que se trata definitivamente de enlaces sencillos (Figura 6).



**Figura 6.** Estructura cristalográfica para el intermediario **109**



**Figura 7.** Espectro de RMN para 2-IDHPM las señales a 11.62, 10.02 y 8.05 ppm son atribuibles a NH-1, NH-3 y  $=\text{NH}_2^+$ , respectivamente.

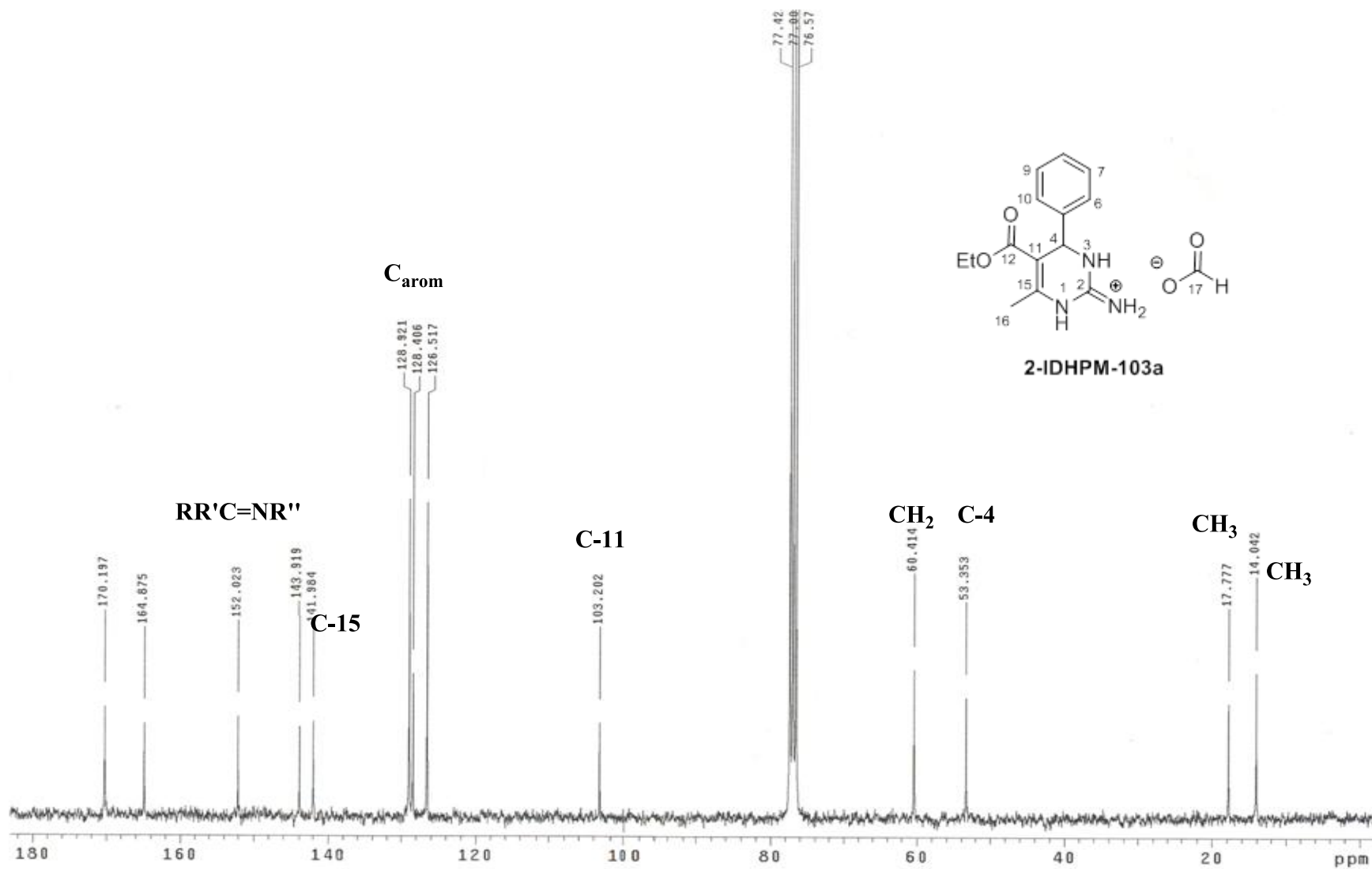
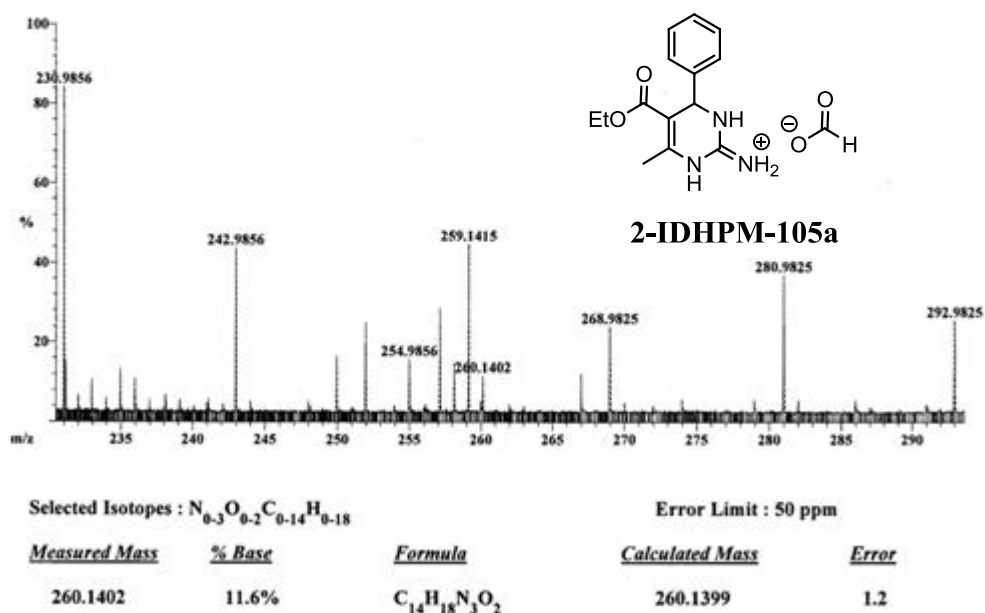


Figura 8. Espectro de RMN para 2-IDHPM las señal a 152.0 ppm corresponde al grupo iminonio .



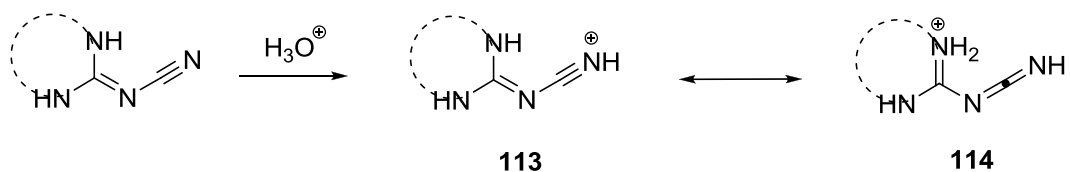
File: H5 Date Run: 02-22-2011 (Time Run: 18:03:17)  
 Sample: H5  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

Scan: 53-61 R.T.: .65  
 Base: m/z 219; 1.9%FS TIC: 1064754 #Ions: 1501



**Figura 9.** Espectro de masas, la presencia de la masa de 260.1399 indica la presencia del catión 2-IDHPM.

A partir de un análisis cuidadoso de estos resultados postulamos que bajo las condiciones ácidas el átomo de nitrógeno  $N_{sp}$  de la función ciano se comporta como el centro más básico del fragmento  $N$ -cianoguanidino, por lo que su protonación inicial conduciría a la formación de la especie azononio con la consecuente mayor reactividad del átomo de carbono  $C_{sp}$  para experimentar reacciones de adición nucleofílica. A su vez, se postula también que la especie protonada se comporta como una carbodiimida enmascarada (Esquema 45), susceptible de experimentar reacciones con ácidos orgánicos de Brønsted-Lowry en similitud con la preparación de amidas o ésteres<sup>72</sup>



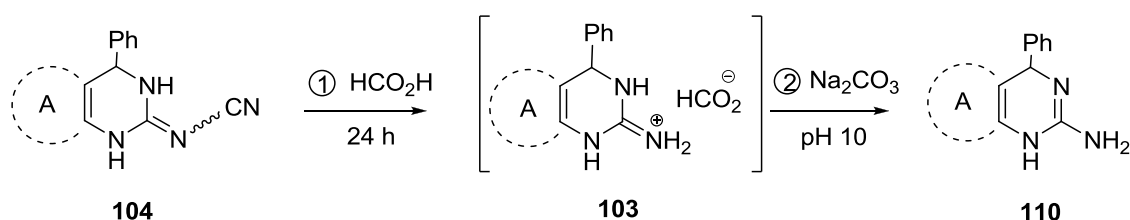
**Esquema 45.** Híbridos de resonancia (**113** y **114**) propuesto para la cianamida en condiciones ácida.

Los argumentos anteriores nos condujeron a proponer la ruptura del enlace *N-CN* del fragmento *N*-cianoguanidino cíclico del compuesto **103a**, utilizando ácidos orgánicos débiles de Brønsted-Lowry en un solo procedimiento y sin disolvente orgánico. Contrario a la reactividad reportada para la ruptura del enlace *C-CN* de nitrilos,<sup>73</sup> el tratamiento del compuesto **103a** con ácido fórmico durante 24 h en un intervalo de temperatura de ~101 a 180°C, demostró ser un agente químico conveniente y eficaz para promover la ruptura del enlace  $\pi$  *N-CN*. En esta reacción la escisión del enlace *N-CN* ocurre de una forma quimioespecífica, lo cual permitió formar el tautómero 2- $\pi$ exo-iminonio como único producto en su forma de sal de formiato con un rendimiento del 90% (Esquema 43, vía C). Es interesante resaltar, que bajo estas condiciones no se observó el producto de reducción **111**, considerando que el ácido fórmico ha sido sistemáticamente empleado como agente reductor particularmente en la transformación química de enaminas a iminas, presumiblemente a través de la transferencia de hidruros activo a una especie iminonio (Esquema 43).<sup>74</sup>

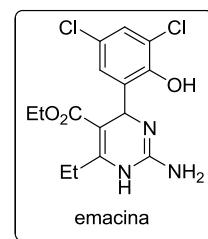
Las condiciones implementadas en esta reacción vienen a demostrar que el ácido fórmico no siempre actuara como un agente reductor, mientras que a su vez puede reaccionar de forma selectiva para provocar la *N*-descianación eficiente de sistemas heterocíclicos *N*-cianoiminoguanidino. En esta reacción, se observó que la ruptura del enlace *N-CN* fue limpia, sin reacciones secundarias que pudieran llevar a la formación de subproductos que pudieran complicar el proceso de aislamiento y purificación del compuesto de interés. El producto de reacción se aislado con alta pureza espectroscópica mediante precipitación, después de su

tratamiento con una solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a un intervalo de pH 3–4. Sí, en cambio, se alcanzan condiciones básicas (pH ~ 10) se aísla la forma libre del compuesto **110** con excelentes rendimientos (Tabla 5). Esta base libre, la cual solo se puede sintetizar a través de una modificación a la reacción de Biginelli, ha sido identificada como un agente farmacológico con actividad bactericida importante, por ejemplo, la ( $\pm$ ) Emacina, recientemente identificada por un método de síntesis orientada a la diversidad, exhibe una potente actividad antibacteriana contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina.<sup>75</sup>

**Tabla 5.** Síntesis representativa de **110a-b**. La estructura de la emacina se incluye solo para propósito de comparación estructural.



Entrada	Precursor	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	<b>104a</b>	<b>110a</b>	89
2	<b>104b</b>	<b>110b</b>	88

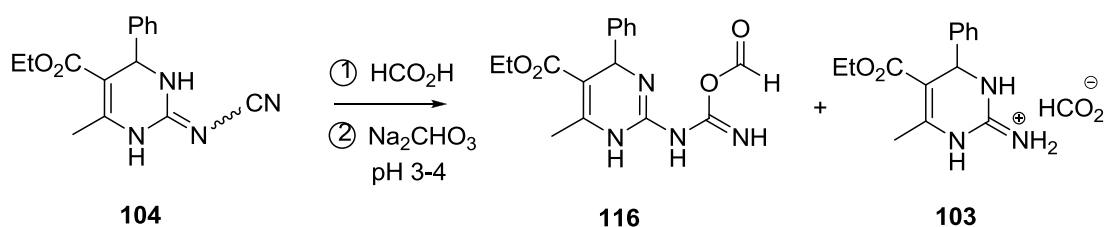


<sup>a</sup> Rendimiento del aislamiento total.

En un intento por profundizar el entendimiento de esta reacción, se trató de establecer mediante RMN  $^1\text{H}$  si el intermediario **103a** tiene su origen común en **109** como es el caso de la reacción de hidratación inicial observado con el

tratamiento con HCl, o si procede de un intermedio distinto. Al respecto los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , obtenidos a diferentes tiempos de reacción no evidenciaron la formación *in situ* del intermediario **109**. Sin embargo se demostró la formación inicial de otro intermediario reactivo aislable identificado como O-acilisourea **116** (Tabla 6). Su atributo estructural se confirmó por las siguientes señales exhibidas en RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ : (i) tres señales simples a  $\delta$  8.24 ppm, 7.04 y 6.33 ppm, y (ii) dos señales localizadas a  $\delta$  162.7 (-NHC=NHO-) y 165.3 ppm (HCO<sub>2</sub>-) asignables al fragmento del formiato *NH*-azaenol y el ión formiato, respectivamente. Mientras que tiempos de reacción más prolongados dieron origen a una mezcla compleja de **116** y **103a** que finalmente condujeron a la formación de **103a**, como producto único.

**Tabla 6.** Relación de producto **116/103** obtenidos a diferentes tiempos de reacción mediante RMN  $^1\text{H}$ .



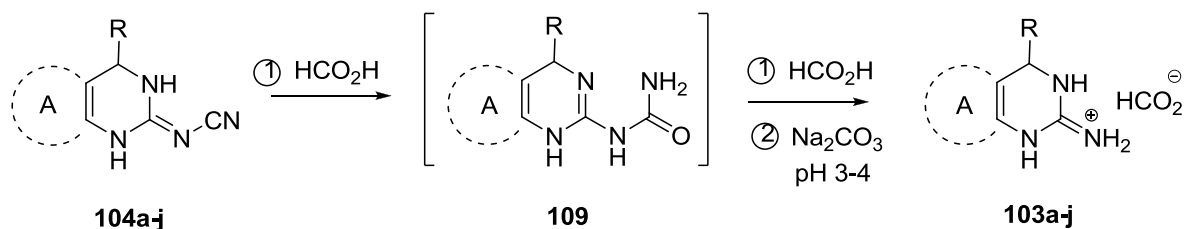
Entrada	Tiempo	ir <sup>a</sup>	
		<b>116</b>	<b>103</b>
1	20 min	1.0	0.0
2	2 h	1.0	0.25
3	4 h	1.0	1.0
4	16 h	0.06	1.0
5	24 h	0.0	1.0

<sup>a</sup> Relación integral determinada por RMN

Para explorar la generalidad y versatilidad de este nuevo proceso se estudiaron otros substratos de 2-CIDHPM (**103b-j**) que poseen sustituyentes de naturaleza electro-donador o electro-atractor enlazado en las posiciones *orto*-, *meta*- y *para*- del anillo aromático unido al C-4 del sistema heterocíclico. Los rendimientos obtenidos fueron de buenos a excelentes, excepto en el caso de **103i**

(Tabla 5, entrada 9), independientemente de la naturaleza electrónica y estérica de los sustituyentes. Es importante resaltar que los heteroareno-carbaldehídos sensibles a ácido, difíciles de preparar por otros de los métodos experimentales anteriormente descritos, también dieron buenos rendimientos (Tabla 5, entrada 6 y 7). La función exacta que desempeña el ácido fórmico, un ácido débil de Brønsted-Lowry en esta reacción aún no queda claro, pero sin duda su efecto parece ser significativo, dado que cuando la reacción se promueve en presencia de un ácido ligeramente más débil como el ácido acético, se obtiene un rendimiento bajo del producto correspondiente: acetato de 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidina-2-(1*H*)-iminio **103k**. Mientras que los intentos para romper el enlace *N-CN* con el ácido trifluoroacético, un ácido orgánico más fuerte que los dos primeros; el resultado no fue alentador (Tabla 7).

**Tabla 7.** Preparación de una serie de 2-CIDPM **104a-j** usando ácido fórmico como agente reductor.



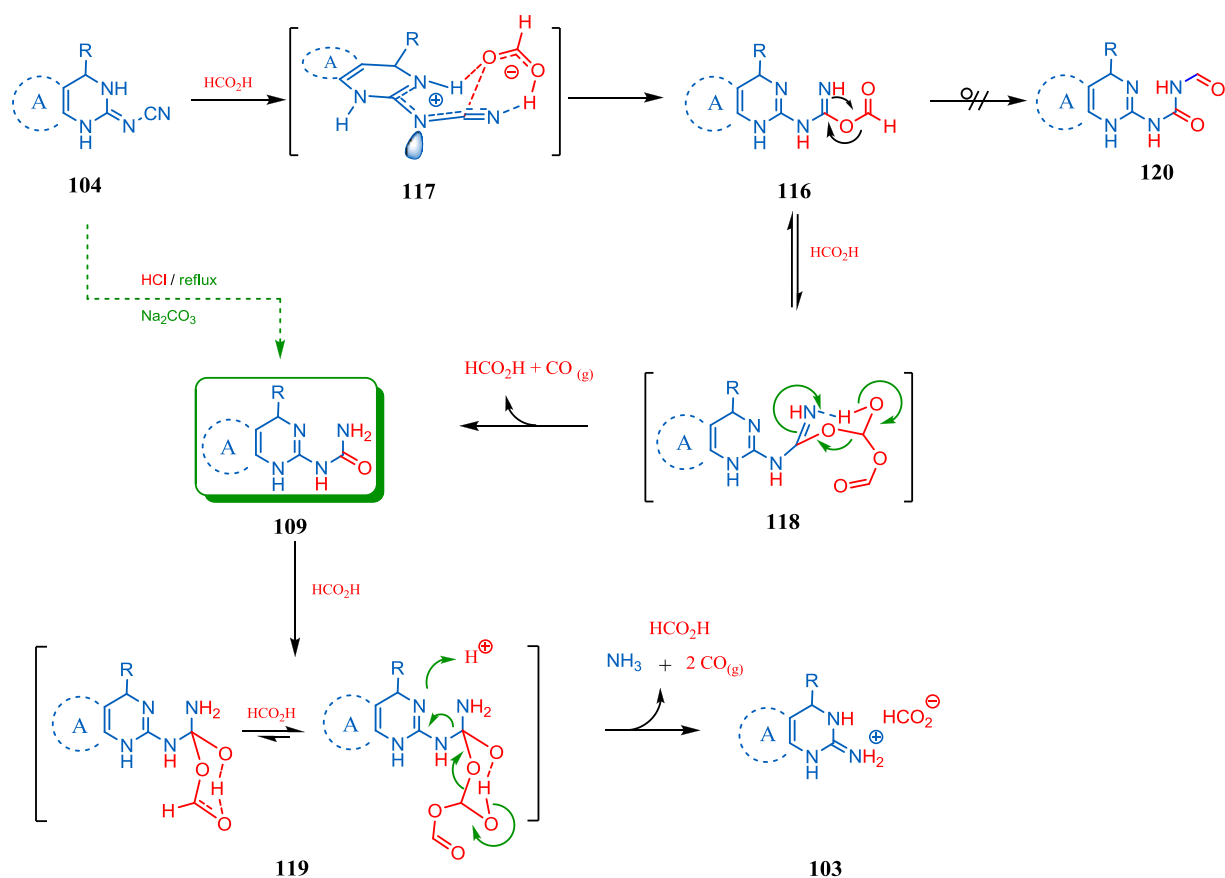
Entrada	Precursor	Producto	(%) <sup>a</sup>
1	<p style="text-align: center;"><b>104a</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>103a</b></p>	90
2	<p style="text-align: center;"><b>104b</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>103b</b></p>	89

3	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OCC</chem> <b>104c</b>	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OCC</chem> <b>103c</b>	99
4	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OC</chem> <b>104d</b>	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OC</chem> <b>103d</b>	99
5	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(F)(F)F</chem> <b>104e</b>	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(F)(F)F</chem> <b>103e</b>	80
6	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem> <b>104f</b>	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem> <b>103f</b>	91
7	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem> <b>104g</b>	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem> <b>103g</b>	85
8	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(F)F</chem> <b>104h</b>	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(F)F</chem> <b>103h</b>	84
9	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2Cl</chem> <b>104i</b>	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2Cl</chem> <b>103i</b>	41
10	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2F</chem> <b>104j</b>	 <chem>CC1=C(C)N(C#N)C(C1)C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2F</chem> <b>103j</b>	99

<sup>a</sup>Rendimiento total aislado.

En un intento por explicar la reacción química anterior, los resultados se racionalizaron dentro del marco mecanístico tipo push-pull, junto con el principio de Pearson de ácidos y bases duros y blando así como de la teoría funcional de la

densidad.<sup>76</sup> Los datos teóricos (ver Anexo) predicen: i) un efecto deslocalizado de la polarización  $\pi$  a través del fragmento *N*-cianoguanidino en la molécula de 2-CIDHPM,<sup>77</sup> y ii) un aumento en el carácter nucleofílico del nitrógeno terminal de grupo funcional  $\pi$ -heteroatómico. Como resultado, una vez que este grupo experimenta un ataque electrofílico, el LUMO del carbono se hace de mayor energía y más reactivo (el carbenio incrementa su dureza) lo que facilita el ataque de un agente nucleofílico de dureza apropiada. Consecuentemente, los resultados de la tabla 4 se postula que la dureza global del agente nucleofílico desempeña una función determinante en la reactividad química del fragmento *N*- $C\equiv N$ .



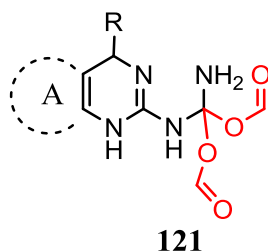
**Esquema 46.** Mecanismo propuesto para la conversión de **104** en **103a** mediante la utilización de ácido fórmico.

Los argumentos experimentales y las postulaciones teóricas presentadas anteriormente, sugieren un probable mecanismo en multietapas, (Esquema 46), que sin ser concluyente, se basan en: *i*) evidencia espectroscópica y *ii*) el supuesto de que el fragmento *N*-heterocíclico cianoguanidilo cíclico se comporta como un sustituto de carbodiimida.

En base a estas premisas, se postula que el enlace  $\pi$  C $\equiv$ N del fragmento cianoguanidilo de la molécula **104** reacciona con el ácido fórmico a través de un mecanismo de reacción de adición asistida, mostrada como el “complejo colibrí” **117**, para generar el *O*-acilisourea **116**, un intermediario clave, aislado del crudo de reacción. Presumiblemente, este intermediario reacciona bajo un esquema quimioselectivo con otra molécula de ácido fórmico para formar el ureido **109**, pasando a través de una especie de seis-miembros **118**. El ureido **109** reacciona con más ácido fórmico, pasando a través de un complejo **119** para finalmente generar como producto final la molécula **103** como su sal estable de formiato. El ataque que experimenta el carbono del formiato -C=O en lugar del carbono carbamidico -C=NH explica la formación transitoria de la especie **108**. Esta reacción quimioselectiva se puede explicar tomando en cuenta las diferencias en la estabilidad termodinámica de estos fragmentos. Es importante resaltar que, aunque la *O*-acilisourea **116** es capaz de experimentar una reacción de transposición para formar la *N*-acilurea **120** que es su forma más estable, esta no se observó bajo las condiciones de reacción estudiada.

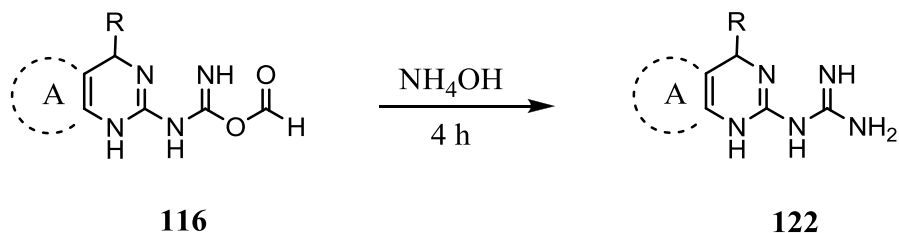
Debido a la moderada reactividad de **116**, es posible sugerir una ruta de transformación alterna. El ácido fórmico por sí mismo o agua pueden reaccionar con **116** para generar **121** o **119**, respectivamente, el cual pudiera transformarse a **103** a través de un proceso cíclico. Esta reacción de sustitución nucleofílica parece suficientemente lenta para ser importante bajo las condiciones de reacción real (como quedo establecida por los estudios de RMN <sup>1</sup>H) pero ésta representa la principal reacción en presencia de una especie nucleofílica (Figura 10).





**Figura 10.** Propuesta de un intermediario alternativo.

Por ejemplo, se pudo preparar la bisguanidina **122** mediante la reacción de **116** con hidróxido de amonio (Esquema 47).<sup>78</sup> Otros estudios experimentales podrían ser necesarios para corroborar o descartar uno u otro mecanismo.



**Esquema 47.** Preparación alterna de otros intermediarios partiendo del mecanismo de reacción

Este nuevo esquema de reacción, intrínsecamente diferente a la reacción de Biginelli, podría permitir la síntesis eficiente de dihidropirimidinas con patrones estructurales más diversificado. Además, supone un nuevo procedimiento sintético atractivo para la síntesis de bibliotecas moleculares con estructuras cíclicas más elaboradas de guanidina de interés académico o farmacológico.

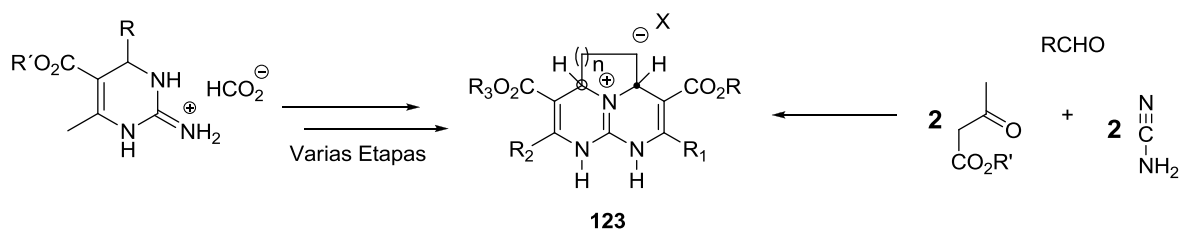
## 6. CONCLUSIONES

Esta reacción constituye el primer protocolo que emplea ácido fórmico para llevar a cabo la ruptura quimioespecífica de un enlace *N-CN* para la preparación del 2-amino-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidina partiendo de la reacción multicomponente del 2-ciano-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidina. La simplicidad operativa y buen rendimiento químico, combinado con la reducción de las etapas sintéticas, baja carga ecológica y economía atómica, convierte a esta estrategia sintética en una herramienta altamente atractiva y prometedora para el desarrollo de nuevos productos Biginelli de interés biológico. Además, este método se presenta como un nuevo protocolo de síntesis de productos de Biginelli viables como bloques constructores que pudieran facilitar vías de síntesis alternas para acceder a moléculas con un alto nivel de complejidad estructural a partir de sustratos simples y fácilmente disponibles.

## NUEVAS PERSPECTIVAS

Las reacciones multicomponente han encontrado amplias aplicaciones en la síntesis de compuesto bioactivos estructuralmente complejos. Actualmente uno de los métodos sintéticos para ensamblar la estructura de la crambescina **123** requiere de la 2-imino-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidina como su sal de cloruro como bloque constructor. Sin embargo la preparación de éste último no es simple y los métodos conocidos son pocos y complicados.

Ante este panorama, la estrategia reportada en este trabajo de investigación puede ofrecer una nueva alternativa sintética de la cual se puedan construir nuevos compuestos con arquitectura más compleja. Al respecto prevemos que una modificación de las condiciones de esta reacción y el uso de los reactivos apropiados, permitirá sintetizar moléculas estructuralmente elaboradas de alto peso molecular, usando una modalidad multicomponente. Así mismo, esta estrategia permitirá dotar de una mayor diversidad estructural a la estructura de DHPMs, las cuales podrán ser estudiadas como nuevos agentes con actividad biológica.



## 7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Dömling A. & Ugi I. (2000). Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew. Chem. Intl. Ed*, 39(18), 3168-3210.
2. Orru, V. A., Ruijter, E. & Scheffelaar, R. (2011). Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity. *Angew. Chem. Intl. Ed.*, 50(28), 6234 – 6246.
3. Lutz, F. T., Brasche G. & Kersten, M. (2006). *Domino Reaction in organic synthesis*. Göttingen: Wiley – WHC.
4. Zhu, J., Bienayme, H. & Dömling, A. (2005). *Multicomponent Reactions*. Weinheim: Wiley – VCH.
5. Ugi, I. & Steinbrückner, C. (1961). Isonitrile Chemistry. *Chem. Ber*, 94, 734.
6. Dömling, A. & Ugi, I. (1993). The Seven-Component Reaction. *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl*, 32(4), 563–564.
7. Hulme, C. & Gore, V. (2003). Multi-component reactions: emerging chemistry in drug discovery “from xylocain to crixivan”. *Curr. Med. Chem.* 10(1), 51-80.
8. García–Gonzales, M. del C. (2009). *Síntesis de heterociclos mediante reacciones multicomponentes*. (Tesis inédita de doctorado). UAM. México.
9. Biginelli, P. (1891). Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. *Ber. Dtsch Chem. Ges.*, 24(1).
10. Kappe, C. O. (2000). *Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis*. New tricks from an old dog. *Acc. Chem. Res*, 33(3). 879-888
11. Folkers, K. & Johnson, T. B. (1933). Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction. *J. Am. Chem. Soc*, 55(9), 3784-3791.
12. Sweet, F. & Fissekis, J. D. (1973). On the Synthesis of 3,4-Dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the Mechanism of the Biginelli Reaction. *J. Am. Chem. Soc*, 95(26), 8741-8749.
13. Atwal, K. S., O'Reilly, B. C., Gougoutas, J. Z. & Malley, M. F. (1987). Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-2-thioxo-5-pyrimidinecarboxylic Acid Esters. *Heterocycles*, 26(5), 1189-1192.
14. Kappe, C. O. (1997). A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate. *J. Org. Chem*, 62(21), 7201-7204.

15. Cepanec, I., Litvic, M., Filipan-Litvic, M. & Grüngold, I. (2007). Antimony(III) chloride-catalysed Biginelli reaction: a versatile method for the synthesis of dihydropyrimidinones through a different reaction mechanism. *Tetrahedron*, 63(48), 11822-11827.
16. Sandhu, S. J; (2012). Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. *ARKIVOC*, 1, 66-133.
17. Larraufie, M. H., Maestri, G., Malacria, M. Olliver, C., Fensterbank, L. & Lacote, E. (2012). Iron(III) catalysed synthesis of unsymmetrical di and trisubstituted ureas – a variation of classical Ritter reaction. *Organic&Biomolecular Chemistry*, 2012, 10(13), 2528-2533.
18. Nekrasov, D. D. (2004). Synthesis and chemical transformations of mono- and disubstituted cyanamides. *Russ. J. Org. Chem*, 40(10), 1387-1402.
19. Davies, M. & Jones, W. J. (1958). The infra-red spectrum and structure of cyanamide and dimethylcyanamide. *Trans. Faraday Soc.*, 54, 1454-1463.
20. Witanowski, M., Stefaniak, L., Januszewski, H. & Peksa, S. (1972). 2,7-aryl-9-substituted fluorenes and 9-substituted fluorene oligomers and polymers. *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Chim.*, 20, 921-942.
21. Oballa, R. M., Truchon, J. F., Bayly, C. I., Chauret, N., Day, S., Crane, S. & Berthelette, C. (2007). A generally applicable method for assessing the electrophilicity and reactivity of diverse nitrile-containing compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 17(4), 998-1002.
22. a) Chen, C. Y., Lin, H. C., Huang, Y. Y., Chen, K. L., Huang, J. J., Yeh, M. Y. & Wong, F. F. (2010). 'One-flask' transformation of isocyanates and isothiocyanates to guanidines hydrochloride by using sodium bis(trimethylsilyl)amide. *Tetrahedron*, 66(10), 1892-1897. b) Köhn, U., Klopffleisch, M., Gorls, H. & Anders, E. (2006). Synthesis of hindered chiral guanidine bases starting from (S)-(N,N-dialkylaminomethyl)pyrrolidines and BrCN. *Tetrahedron: Asymmetry*, 17(5), 811-818.
23. Zhou, L., Chen, J., Zhou, J. & Yeung, Y.-Y. (2011). N-Bromosuccinimide Promoted One-Pot Synthesis of Guanidine: Scope and Mechanism *Org. Lett*, 13(21), 5804-5807.
24. Snider, B. B. & Duvall, J. R. (2005). Synthesis of jenamidines A1/A2. *Org. Lett*, 7(20), 4519-4522.
25. Pratap, R. F., Farhanullah, A., Raghunandan, R., Maulik, P. R. & Ram, V. J. (2003). Synthesis of Aminonicotinonitriles and Diaminopyridines through Base-

- Catalyzed Ring Transformation of 2*H*-Pyran-2-ones. *J. Org. Chem*, 68(7), 2983-2985.
26. Pawlas, J. & Begtrup, M. (2002). A One-Pot Access to 6-Substituted Phenanthridines from Fluoroarenes and Nitriles via 1,2-Arynes. *Org. Lett*, 4(16), 2687-2690.
  27. Lebedev, V.N., Biryukova, T.N. & Egorova, M.E. (1981). Study of the reactivity of dialkylcyanamides. *Tr. Mosk. Inst. Neftekhim. Gaz. Promst.*, 158(23), p. 97-101.
  28. Rappoport, Z. & Baum, F. (1970). *The Chemistry of the Cyano Group*, New York: Intersci.
  29. Martin, D. & Weise, A. (1967). Cyansäureester, XII. Tritylierung von Cyanverbindungen in Dimethylsulfoxid. *Justus Liebigs Ann. Chem*, 702(1), 86-93.
  30. Anatol, J. & Berecoechea, J. (1975). A New Procedure for the Preparation of Substituted Ureas, Acylureas, and Sulfonylureas. *Synthesis*, 1975(2), 111-113.
  - Beger, J., Gunther, K. & Vogel, J. (1969). Dreikomponentenreaktionen. I. Halogenierung von Olefinen in Gegenwart organischer Cyanverbindungen. *J. Prakt. Chem*, 311(1), 15-35.
  31. Beger, J., Gunther, K. & Vogel, J. (1969). Dreikomponentenreaktionen. I. Halogenierung von Olefinen in Gegenwart organischer Cyanverbindungen. *J. Prakt. Chem*, 311(1), 15-35.
  32. Dornan, P., Rowley, C. N., Priem, J., Barry, S. T., Burchell, T. J., Woo, T. K. & Richeson, D. S. (2008). Atom efficient cyclotrimerization of dimethylcyanamide catalyzed by aluminium amide: a combined experimental and theoretical investigation. *Chem. Commun*, 2008(31), 3645-3647.
  33. Yin, P., Ma, W. B., Chen, Y., Huang, W. C., Deng, Y. & He, L. (2009) Highly Efficient Cyanoimidation of Aldehydes. *Org. Lett*, 11(23), 5482-5485.
  34. Brigl, P. (1912). Ringschlüsse mit Hilfe von Cyanamid. I. Cyanamid und Acetessigester *Chem. Ber*, 45(2), 1557-1563.
  35. Audrey Miller. (1984). A novel reaction of cyanamide with 1,3-diketones. *J. Org. Chem*, 49(21), 4072-4074.
  36. Herrera, A., Martinez-Alvarez, R., Chioua, R., Benabdelouahab, F. & Chioua, M. (2004). Two simple and different approaches to the synthesis of new 2,4-dialkylamino substituted 6,7-dihydro-5*H*-benzocyclohepta[1,2-*d*]pyrimidines. *Tetrahedron*, 60(25), 5475-5479.

37. Kumar, V., Kaushik, M. P. & Mazumdar, A. (2008). An Efficient Approach for the Synthesis of N-1 Substituted Hydantoins. *Eur. J. Org. Chem*, 2008(11) 1910-1916.
38. a) Hrebabecky, H., Holy, A. & De Clercq, E. (1990). Synthesis of 3'-azido-2',3'-dideoxy-6-methyluridine, 2',3'-dideoxy-6-methyluridine and 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydro-6-methyluridine. *Collect. Czech. Chem. Commun*, 55(7), 1801–1811. b) Jenkinson, S. F., Jones, N. A., Moussa, A., Stewart, A. J., Heinz, T. & Fleet, G. W. J. (2007). Anomeric stereospecific synthesis of 2'-C-methyl  $\beta$ -nucleosides; the Holy reaction of cyanamide with 2-C-methyl-D-arabinose. *Tetrahedron Lett*, 48(25), 4441-4444.
39. Hulme, R., Zamora, O. D. P., Mota, E. J., Pasten, M. A., Contreras-Rojas, R., Miranda, R., Valencia-Hernandez, I., Correa-Basurto, J., Trujillo-Ferrara, J. & Delgado, F. (2008). Cyanamide: a convenient building block to synthesize 4-aryl-2-cyanoimino-3,4-dihydro-1H-pyrimidine systems via a multicomponent reaction. *Tetrahedron*, 64(15), 3372-3380.
40. Khatab, T. K., Khairy A. M., El-Bayouki, W. & Basyouni, M. (2011). An efficient synthesis of  $\beta$ -acylureas via a three-component, one-pot synthesis using TCS/ZnCl<sub>2</sub>. *Tetrahedron Lett*, 52(13) 1448–1451.
41. Koroleva, E. V., Ignatovich, Zh. V., Ignatovich, S. V. & Gusak, K. N. (2011). Formation of pyrimidin-2-yl cyanamide and 2-aminopyrimidine in the reaction of aniline derivatives with cyanamide and dimethylamino-1-pyridyl-2-propenone *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47(8), 1222-1226.
42. Deaton, N. (2005). Novel and potent cyclic cyanamide-based cathepsin K inhibitors *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 15(7), 1815–1819.
43. Jonczyk, A., Ochal, Z. & Makosza, M. (1978). Reactions of Organic Anions; LXXXV<sup>1</sup>. Catalytic Two-Phase Alkylation of Cyanamide. *Synthesis*, 1978(12). 882-883.
44. Finkelstein, L. (2002). Tricyclic cyanoguanidines: synthesis, site of action and insecticidal activity of a novel class of reversible acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medical Chemistry*, 10(3). 599 – 613.
45. Svetlik, J., Turecek, F. & Hanus, V. (1988). Formation of oxygen-bridged heterocycles in the hantzsch synthesis with 4-(2-hydroxyphenyl)but-3-en-2-one. *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 1(7). 2053-2058.
46. Lam, Y. S., Ru, Y., Jadhav K. P., Aldrich P. E., DeLucca G. V., Eyermann, C. J., Chang, C., Emmett, G., Edward, R., Holler, W. F. D., Liangzhu, L., Confalone, P.

- N., McHugh, R. J., Qi, H., M. David. & Hodge, N. (1996). Cyclic HIV Protease Inhibitors: Synthesis, Conformational Analysis, P2/P2' Structure-Activity Relationship, and Molecular Recognition of Cyclic Ureas. *J. Med. Chem*, 39(18), 3514-3525.
47. Katritzky, A. R. & Rogovoy B. V. (2005). Recent developments in guanylate agents. *ARKIVOC*, 2005 (iv), 49-87.
48. Anastassions, A.G., Simmons, H.E. & Marsch, E.D. (1967). Cyanonitrene. Reaction with saturated hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc*, 89(13). 3177-3184.
49. McCall, W. S. (2007). *The Use of Chiral Dihydropyridones in the Development of Novel Synthetic Methodology*. (Tesis inédita de doctorado). Raleigh, North Carolina
50. Fukumoto, K., Tsukuru Oya, T., Itazaki, M. & Nakazawa H. (2009). N-CN Bond Cleavage of Cyanamides by a Transition-Metal Complex. *J. Am. Chem. Soc*, 131(1). 38-39.
51. Vliet, E. B. (1941). Dialquilcianamidas. *Organic Syntheses Coll*, 1, 201-202.
52. Hoffman, A. J. & Nichols, D. E. (1985). Synthesis and LSD-like discriminative stimulus properties in a series of N(6)-alkyl norlysergic acid N,N-diethylamide derivatives. *J. Med. Chem*, 28(9), 1252-1255.
53. Robinson, J. R. (1954). Diphenylcyanamide derivatives: ii. 4,4'-dimethoxydiphenylcyanamide. *Can. J. Chem*, 32(9), 901-905.
54. Jerry W. Misner. (1987). An improved method for the decyanation of N,N-disubstituted cyanamides. *J. Org. Chem*, 54(14). 3166-3168.
55. Snider, B. & O'Hare, S. (2001). Synthesis of the hindered N,N,N'-trisubstituted guanidine moiety of martinelline and martinellie acid. *Tetrahedron Lett*, 42(13), 2455-2458.
56. Donetti, A., Omodei, S. & Mantegani, A. (1969). Secondary amines from cyanamides a new method for removing the-CN group. *Tetrahedron Lett*, 10(39). 3327-3329.
57. R. L, Pearson, D. E. & Gordon, M. (1972). Reaction of phenylmagnesium bromide with acetonitrile. *J. Org. Chem*, 37(21). 3369-3370.
58. Mazzocchiu, P. H. & Kim, C. K. (1982). Synthesis and pharmacological activity of 6-aryl-2-azabicyclo[4.2.1]nonanes. *J. Med. Chem*, 25(12), 1473-1476.



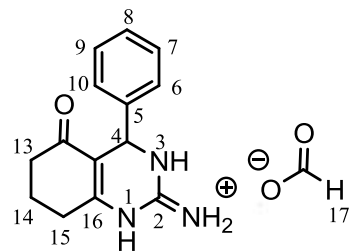
59. Cariou, M. & Jaques, S. (1991). Comparison of chemical and electrochemical reduction of cyanamides: an example of cathodic decyanation. *Can. J. Chem*, **69(5)**, 861-864.
60. a) Wipf, P., Y Studer, A.; Jeger, P. & Curran, D. P. (1997). Fluorous Synthesis: Fluorous Protocols for the Ugi and Biginelli Multicomponent Condensations. *J. Org. Chem*, **62(9)**, 2917-2924. b) Studer, A., Ferrito, R., Kim, S.Y., Jeger, P., Wipf, P. & Curran, D. P. (1997). Fluorous synthesis: a fluorous-phase strategy for improving separation efficiency in organic synthesis. *Science*, **275 (5301)**, 823-826. c) Kappe O. C. (2000). Highly versatile solid phase synthesis of biofunctional 4-aryl-3,4-dihydropyrimidines using resin-bound isothiourea building blocks and multidirectional resin cleavage. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **10(1)**, 49-51.
61. Dodd, D. S. & Wallace, O. B. (1998). Solid-phase synthesis of *N,N* substituted guanidines. *Tetrahedron Lett*, **39(32)**, 5701-5704.
62. Nilsson L. B.; Overman L. E. (2006). Concise Synthesis of Guanidine-Containing Heterocycles Using the Biginelli Reaction. *J. Org. Chem.*, **71(20)**, 7706-7711.
63. Atwal, K. S., Rovnyak G. C. & O'Really, B. C. (1987). Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-2-oxo-5-pyrimidinecarboxylic Acid Esters: The Biginelli Condensation Revisited. *Heterocycles*, **26(5)**, 1185 – 1188.
64. Becerro M. A., Uriz M. J. & Turon X. (1994). Trends in space occupation by the encrusting sponge *Crambe crambe*: variation in shape as a function of size and environment. *Mar. Biol*, **121(2)**, 301-307.
65. a) Burkholder, P. R. & Ruetzler K. (1969). Antimicrobial Activity of some Marine Sponges. *Nature*, **222**, 983-984. b) Amade P., C. Charroin C., Baby C. & Vacelet, J. (1987). Antimicrobial activities of marine sponges from the Mediterranean. *Sea. Mar. Biol*, **94(2)**, 271-275.
66. Dogne J-M., Wouters, J., Stephanie, R., Michaux, C., Pochet L., Durant, F., Delarge, J. & Masereel, B. (2001). Design, synthesis and biological evaluation of a sulfonylcyanoguanidine as thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonist and thromboxane synthase inhibitor. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2001. **53(5)**, 669 – 680.
67. Sajida, A., Higdon, N. R., Hester, J. B. & Meisheri, K. D. (1998). Coronary Vasorelaxation by Nitroglycerin: Involvement of Plasmalemmal Calcium-Activated K<sup>+</sup> Channels and Intracellular Ca<sup>++</sup> Stores. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **284(1)**, 838-846.

68. Shun-Lai, L., Huang Chai-Hsin. & Wu, Y-Y. (2011). Antitumor effect of BPR-DC-2, a novel synthetic cyclic cyanoguanidine derivative, involving the inhibition of MDR-1 expression and down-regulation of p-AKT and PARP-1 in lung cancer. *Invest New Drugs*. 2011. 29(2). 195–206.
69. Stoss, P. & Satzinger, G. (1973). N-cyan-diphenyl-sulfoximid. *Tetrahedron Lett*, 14(4) 267-268
70. Wan, Z., Chauncey, D. M., Pu, J. Y. & Zhang, T. Y. (2006). Practical Method for Transforming Alkynes into  $\alpha$ -Diketones. *J. Org. Chem*, 71(2), 826-828.
71. Becke, F., Fleig, H. & Passler, P. (1971). Eine allgemeine Methode zur Herstellung von Carbonsäureamiden aus den entsprechenden Nitrilen, II *Liebigs Ann. Chem*, 749(1), 198-201.
72. a). Wyatt, E. E., Warren R. J. D., Galloway, G. L., Welch, T. M., Loiseleur, O., Plowright, A. T. & Spring, D. R. (2008). Identification of an anti-MRSA dihydrofolate reductase inhibitor from a diversity-oriented synthesis. *Chem. Commun*, 40(1). 4962-4964. b). Warren R. J. D., Galloway, A. B., Welch, M. & Spring, D. R. (200). The discovery of antibacterial agents using diversity-oriented synthesis. *Chem. Commun*. 18(1), 2446–2462.
73. a). Smith, M. B. (1994). *Organic Synthesis*, New York: McGraw-Hill. b). Gibson, H. W. (1969). Chemistry of formic acid and its simple derivatives. *Chem. Rev*, 69(5), 673-692.
74. Pearson, R. G. (2005). Chemical hardness and density functional theory. *J. Chem. Sci*, 117(5). 369–377.
75. Benassia, R., Bertarina, C., Hilfertb, L., Kempterb, G., Kleinpeterb, E., Spindlerb, J., Taddeia, F. & Thomas, S. (2000). Exocyclic push–pull conjugated compounds. Part 3. An experimental NMR and theoretical MO ab initio study of the structure, the electronic properties and barriers to rotation about the exocyclic partial double bond in 2-exo-methylene- and 2-cyanoimino-quinazolines and -benzodiazepines. *Journal of Molecular Structure*, 520(1-3), 273–294.
76. SHELXTL, v. 5.10; Bruker AXS, Inc. Madison, WI, 1998.
77. SHELX97, *Programs for Crystal Structure Analysis*, Release 97-2; Institut für Anorganische Chemie der Universität: D-3400 Göttingen, Germany.
78. Farrugia, L. J. (1999). WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. *J. Appl. Crystallogr*, 32, 837-838.

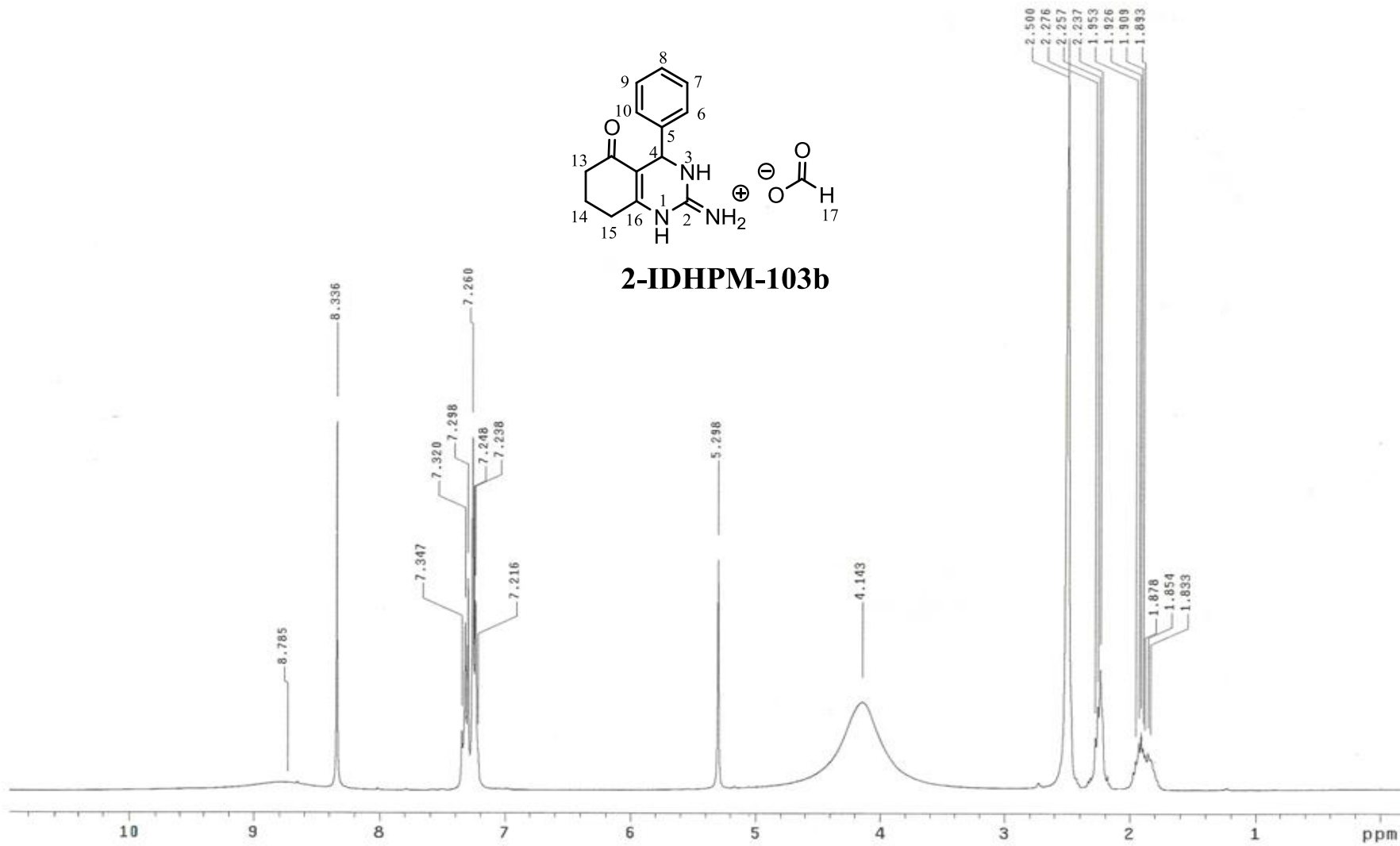
## 8. ANEXOS.

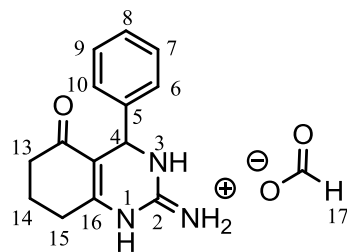
### Tabla de contenido

Espectro RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ para <b>2-IDHPM (103b-j y 103k)</b>	83 a 102
Espectro RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ para <b>109</b>	103 a 104
Espectro RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ para <b>110a-b</b>	105 a 108
Espectro RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ para <b>116</b>	109 a 110
Cristalografía del rayos X para el compuesto <b>107</b>	111 a 112
Espectro de Masa para el 2-IDHPM ( <b>103b-j y 103k</b> )	113 a 122
Espectro de Masa para el 2-IDHPM <b>110a</b>	123
Espectro de Masa para el 2-IDHPM <b>110b</b>	124
Espectro de Masa para el 2-IDHPM <b>116</b>	125
Análisis Elemental de <b>116</b>	126

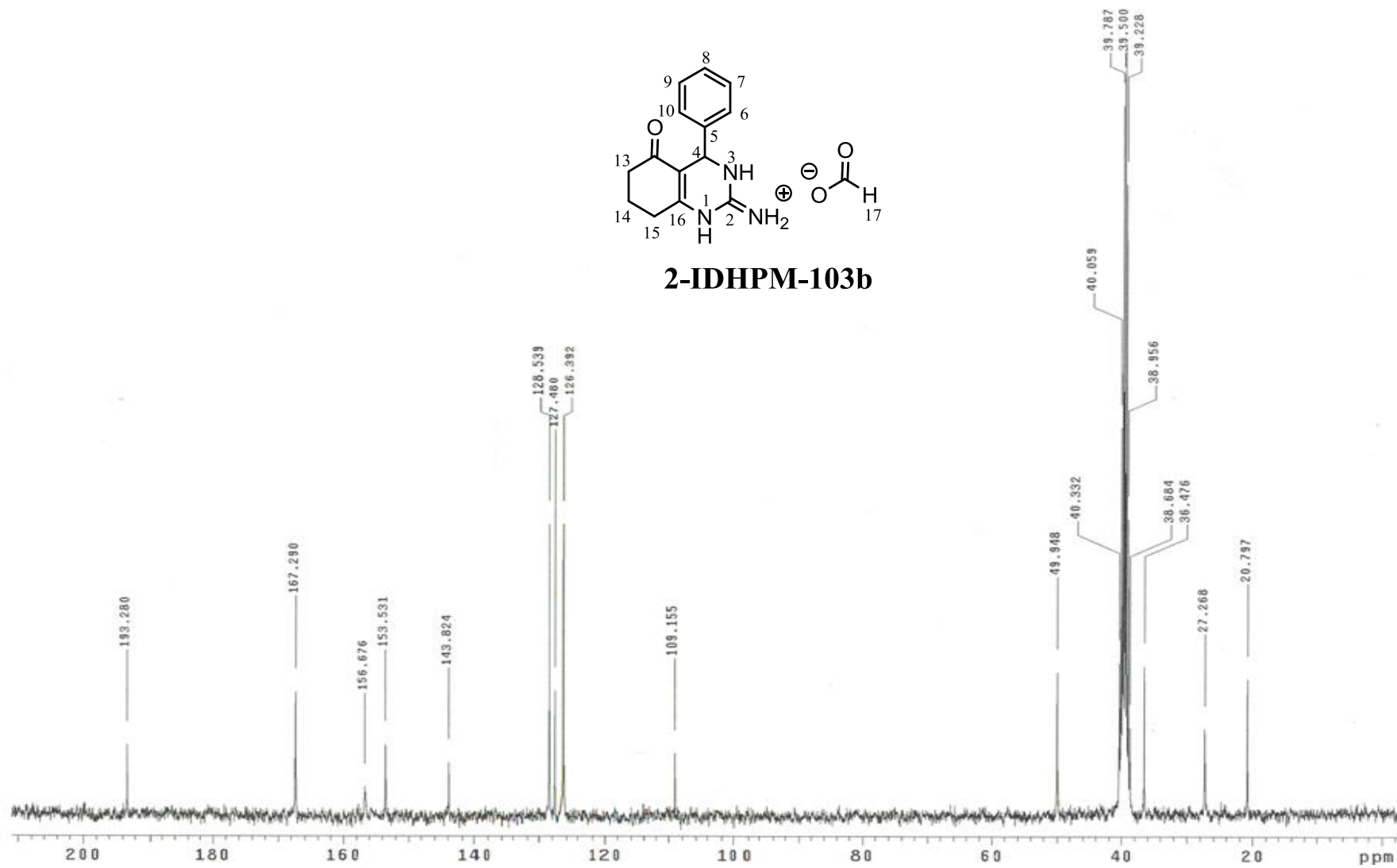


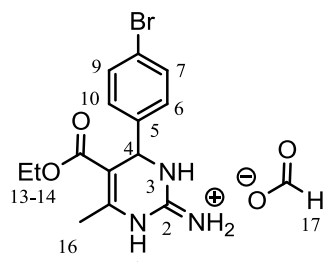
**2-IDHPM-103b**



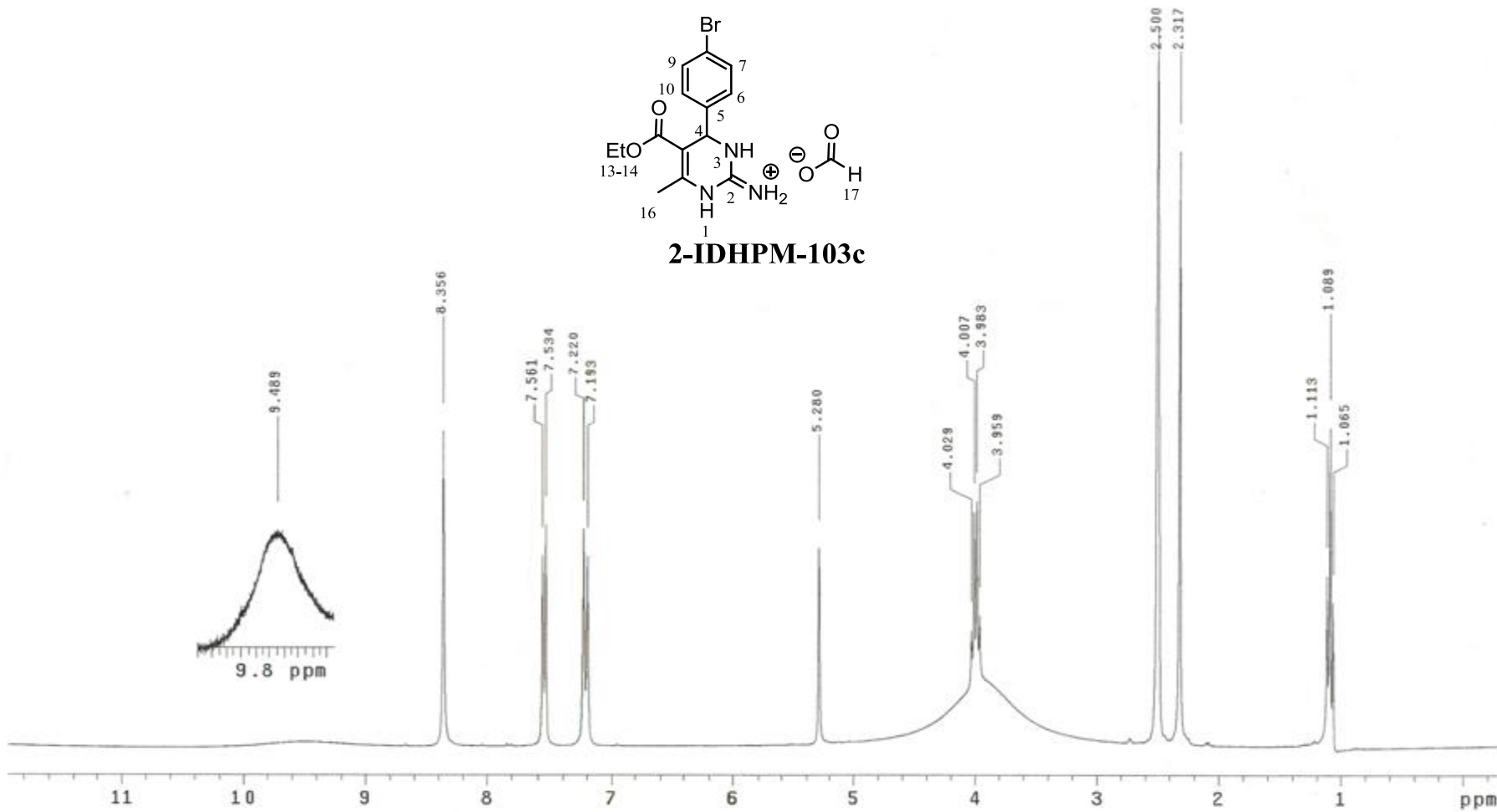


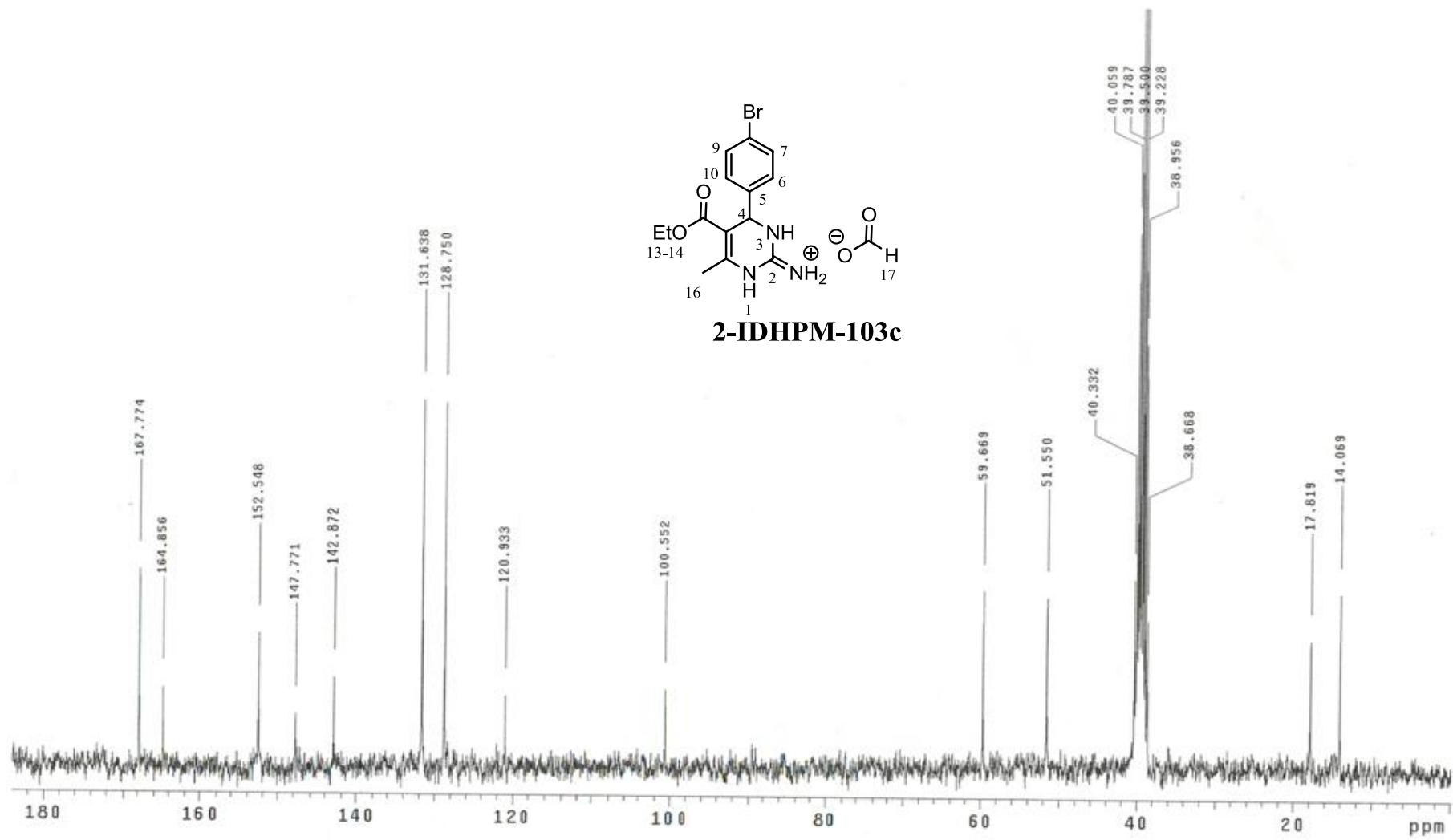
**2-IDHPM-103b**

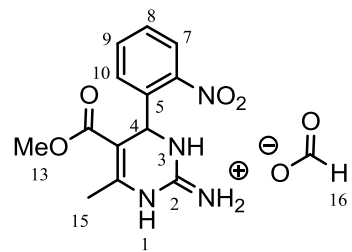




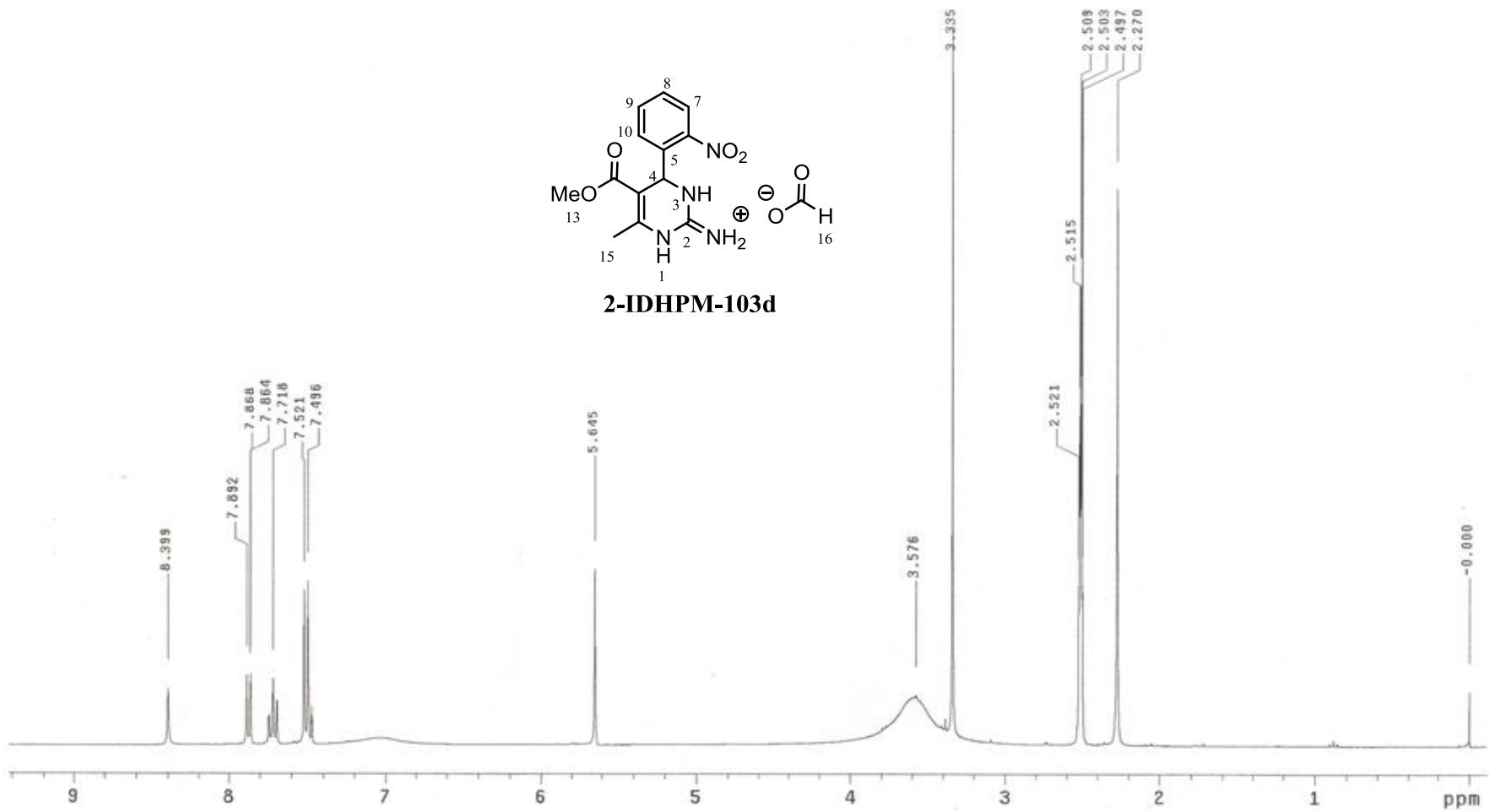
**2-IDHPM-103c**



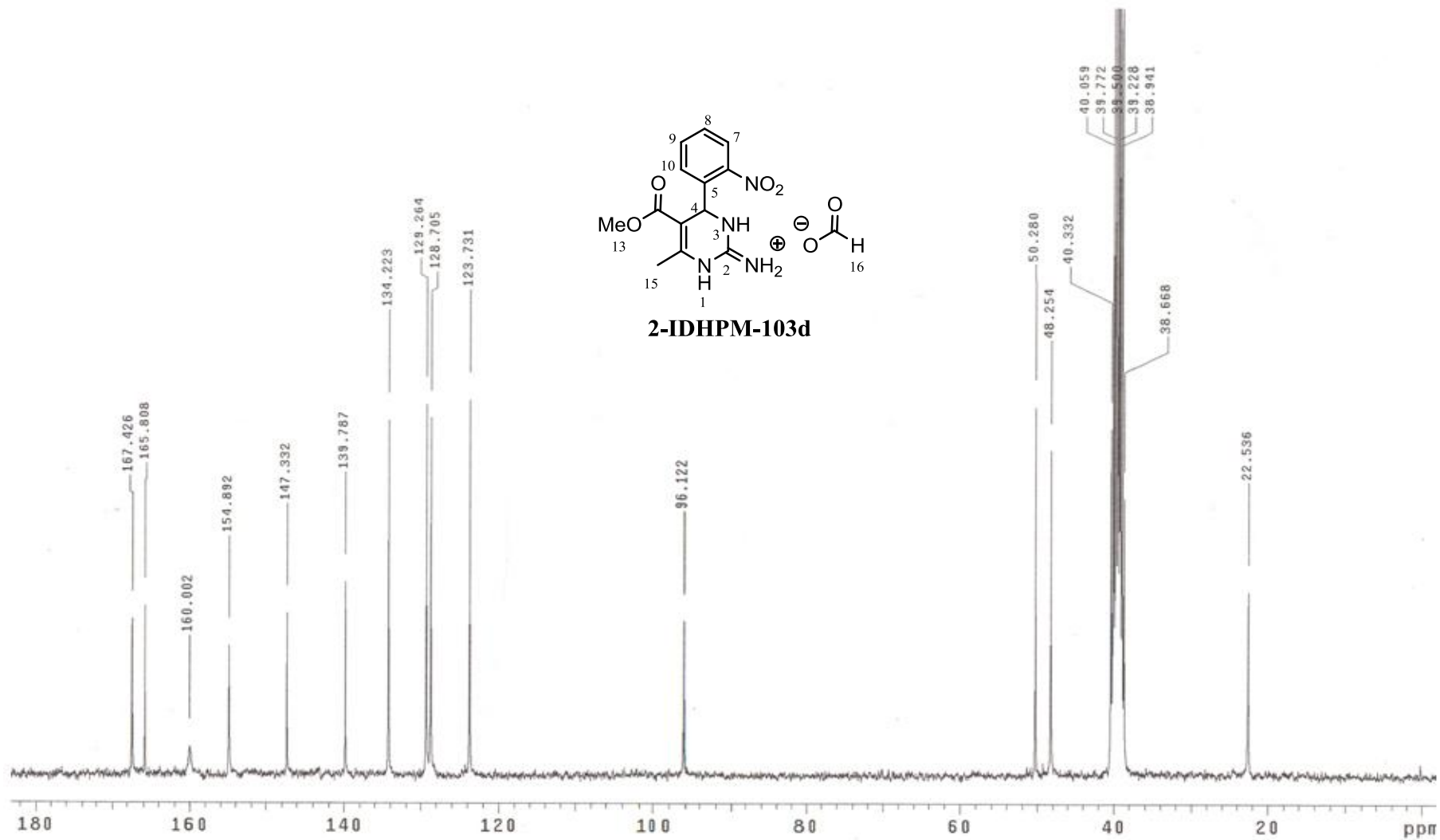


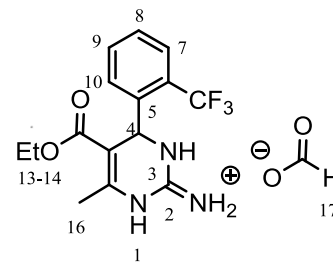


**2-IDHPM-103d**

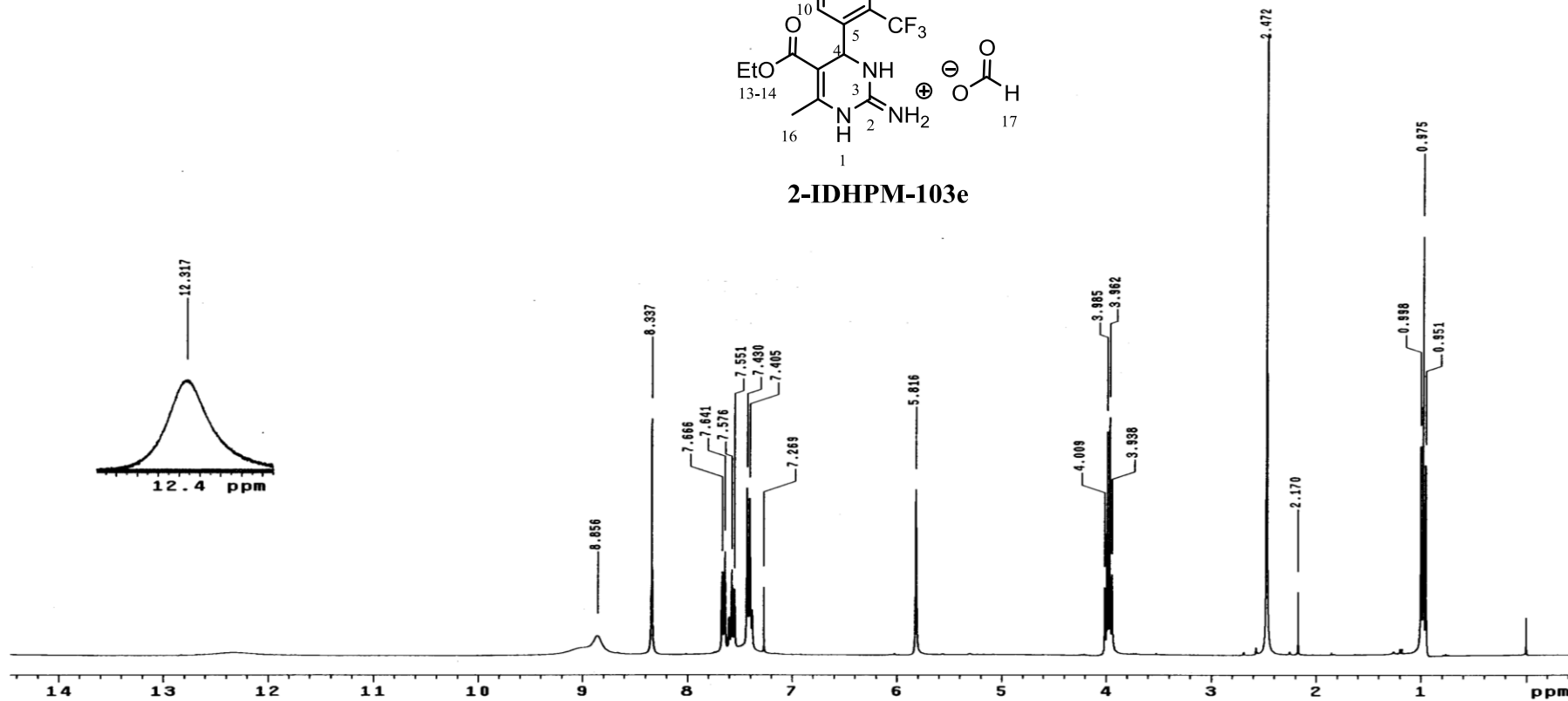


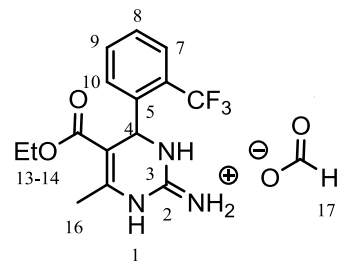




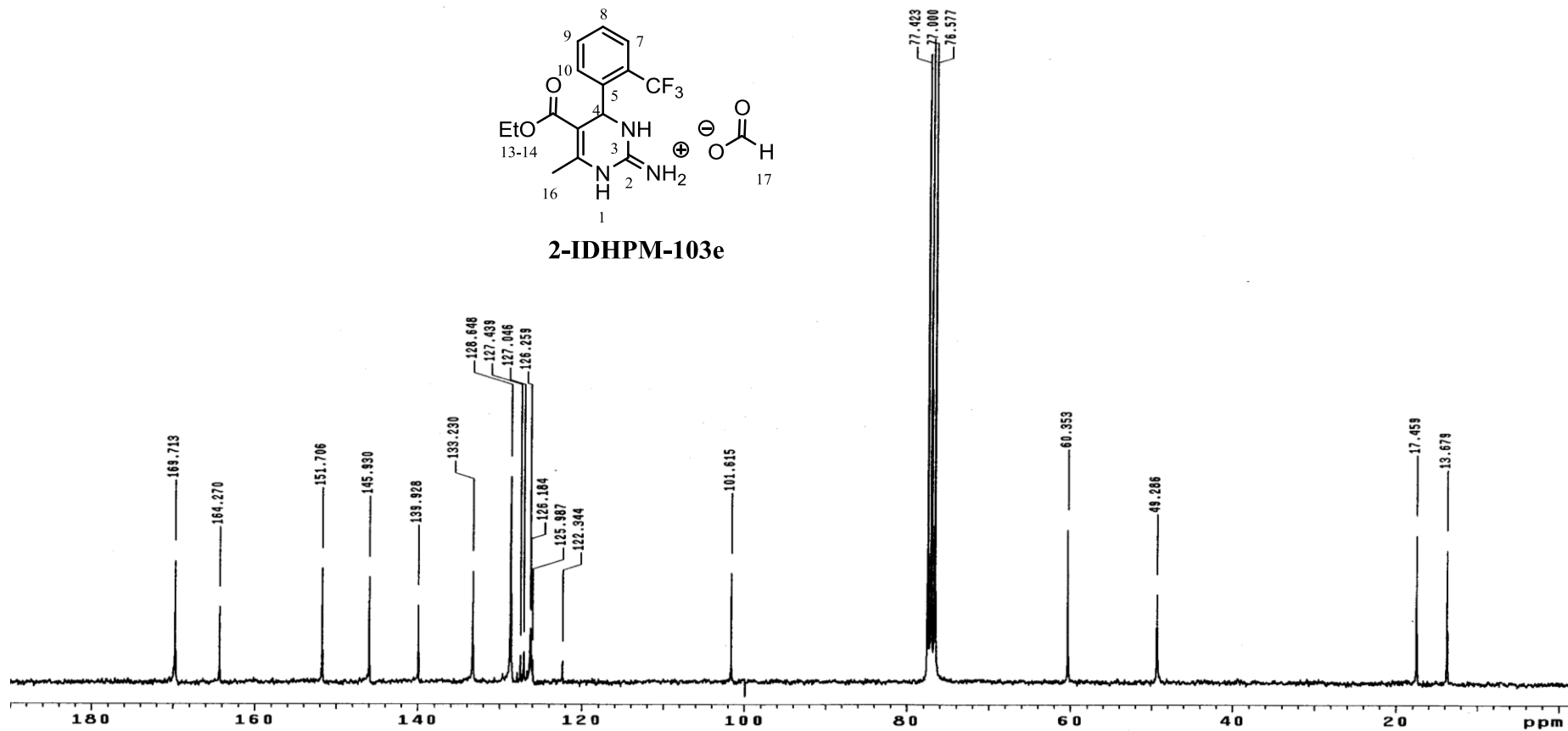


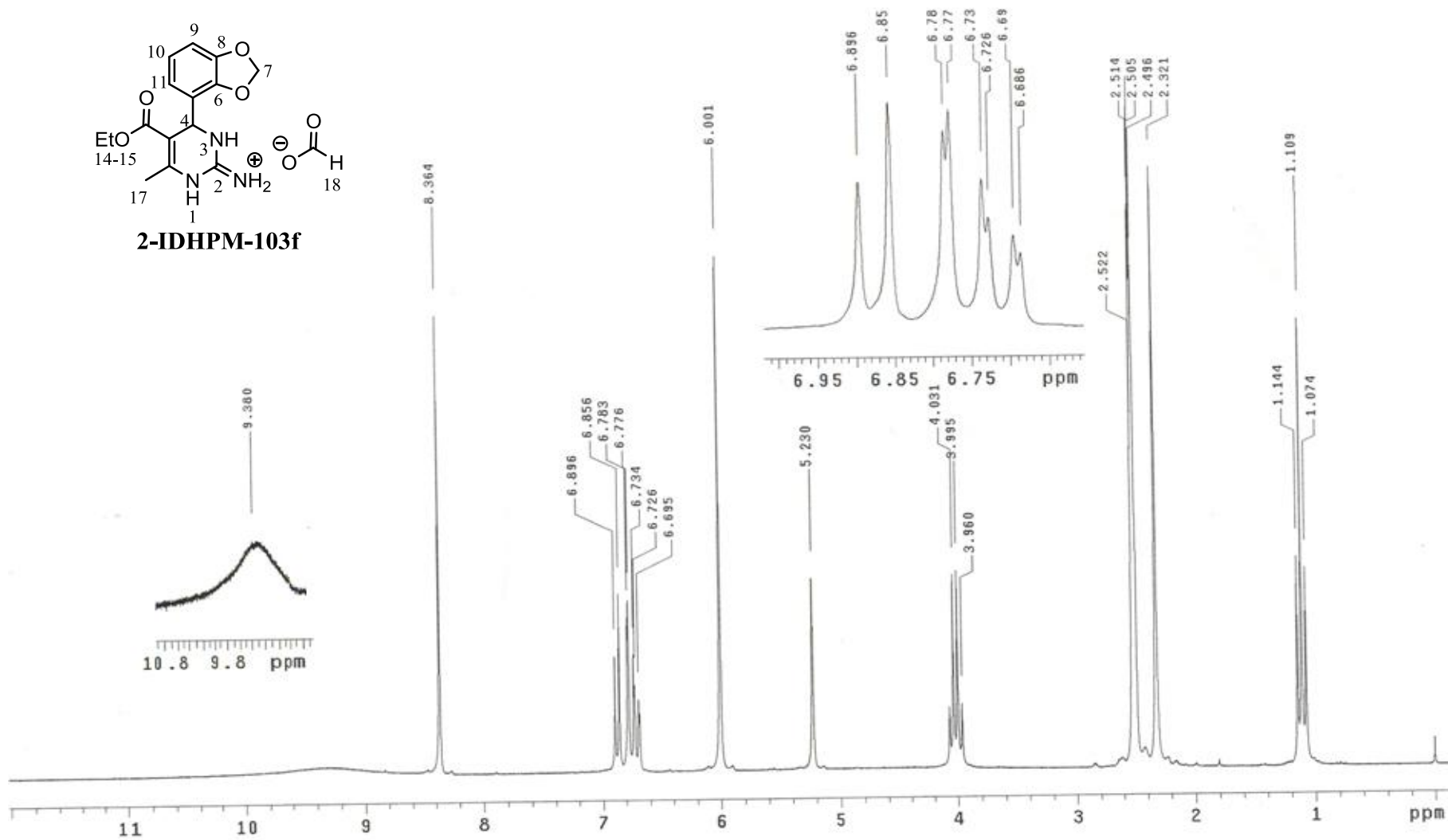
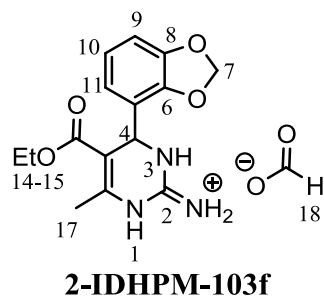
**2-IDHPM-103e**

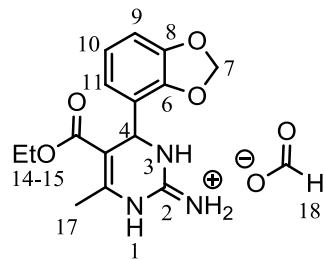




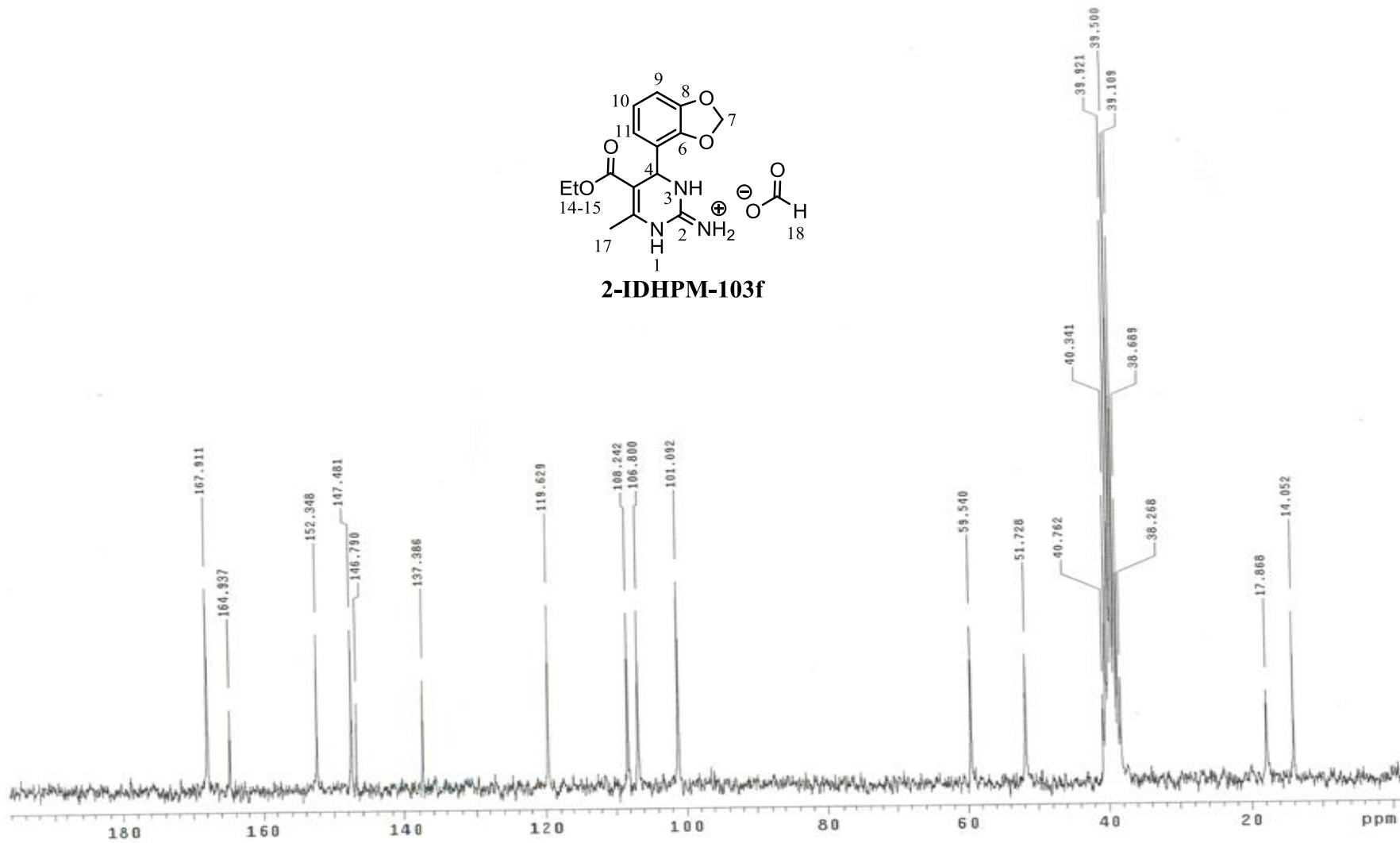
**2-IDHPM-103e**

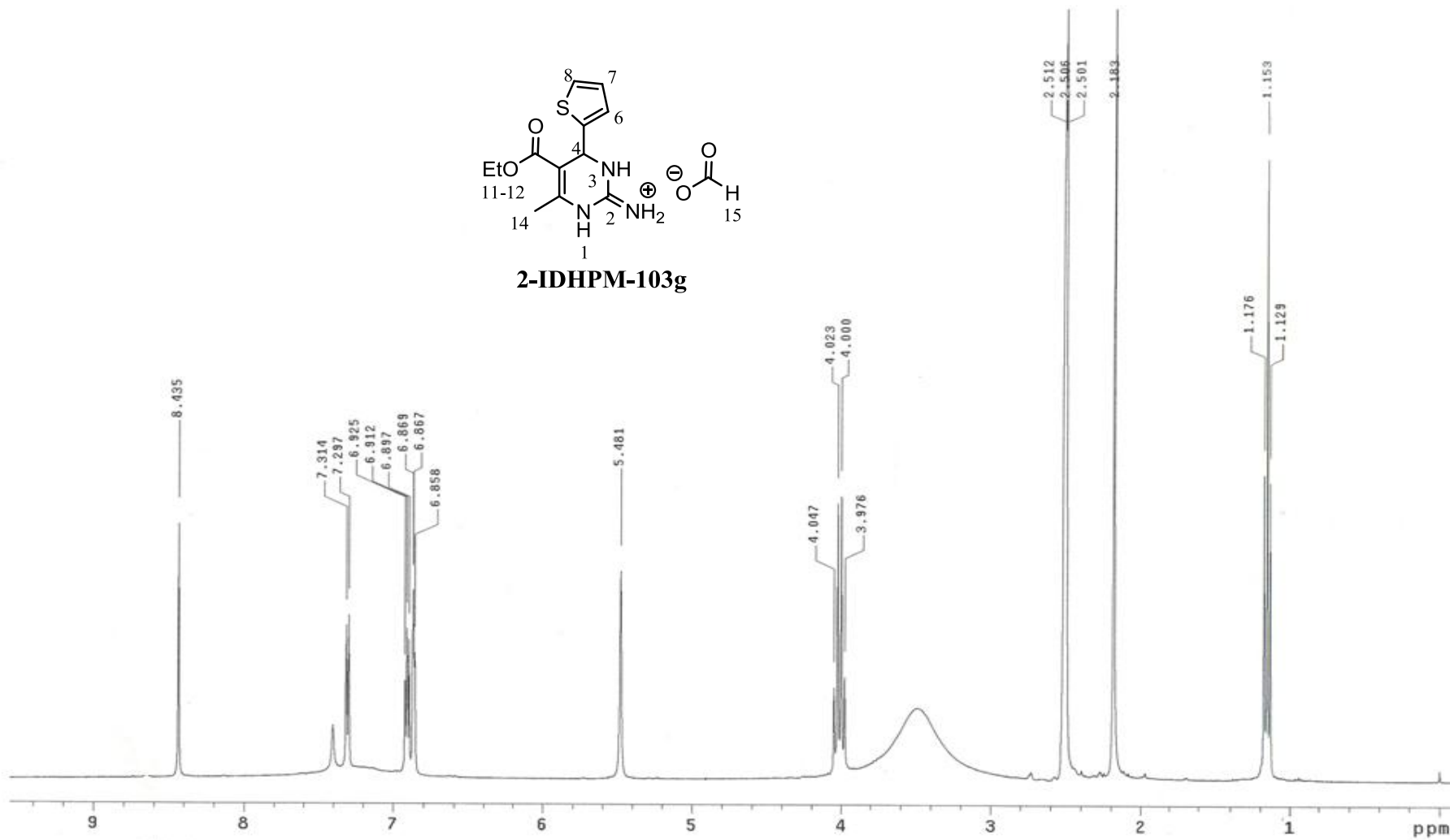
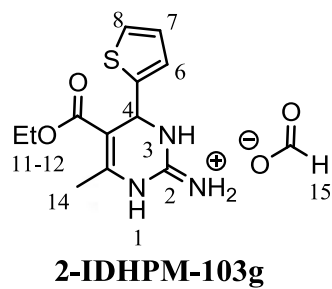


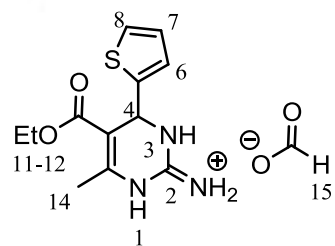




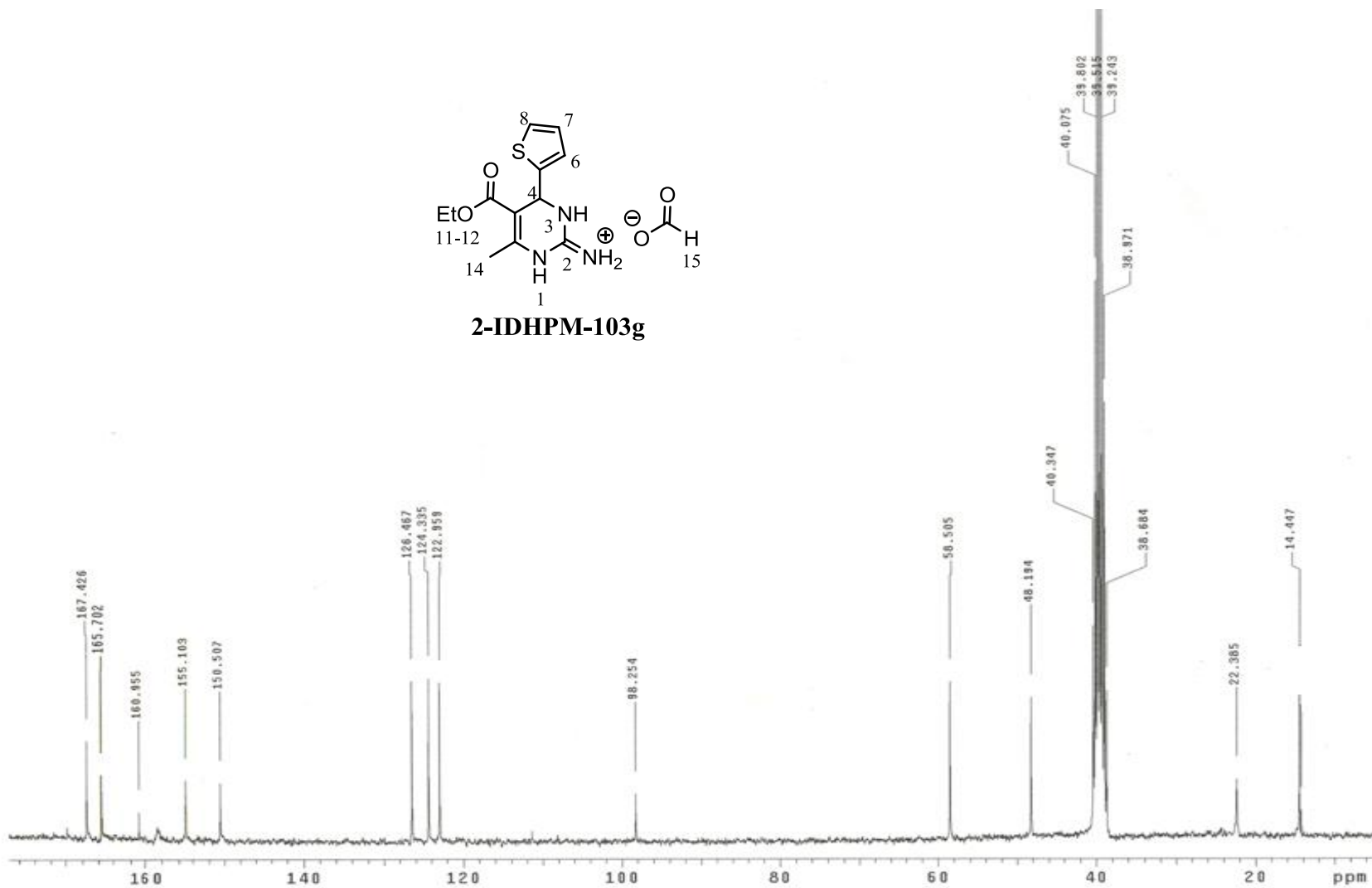
**2-IDHPM-103f**

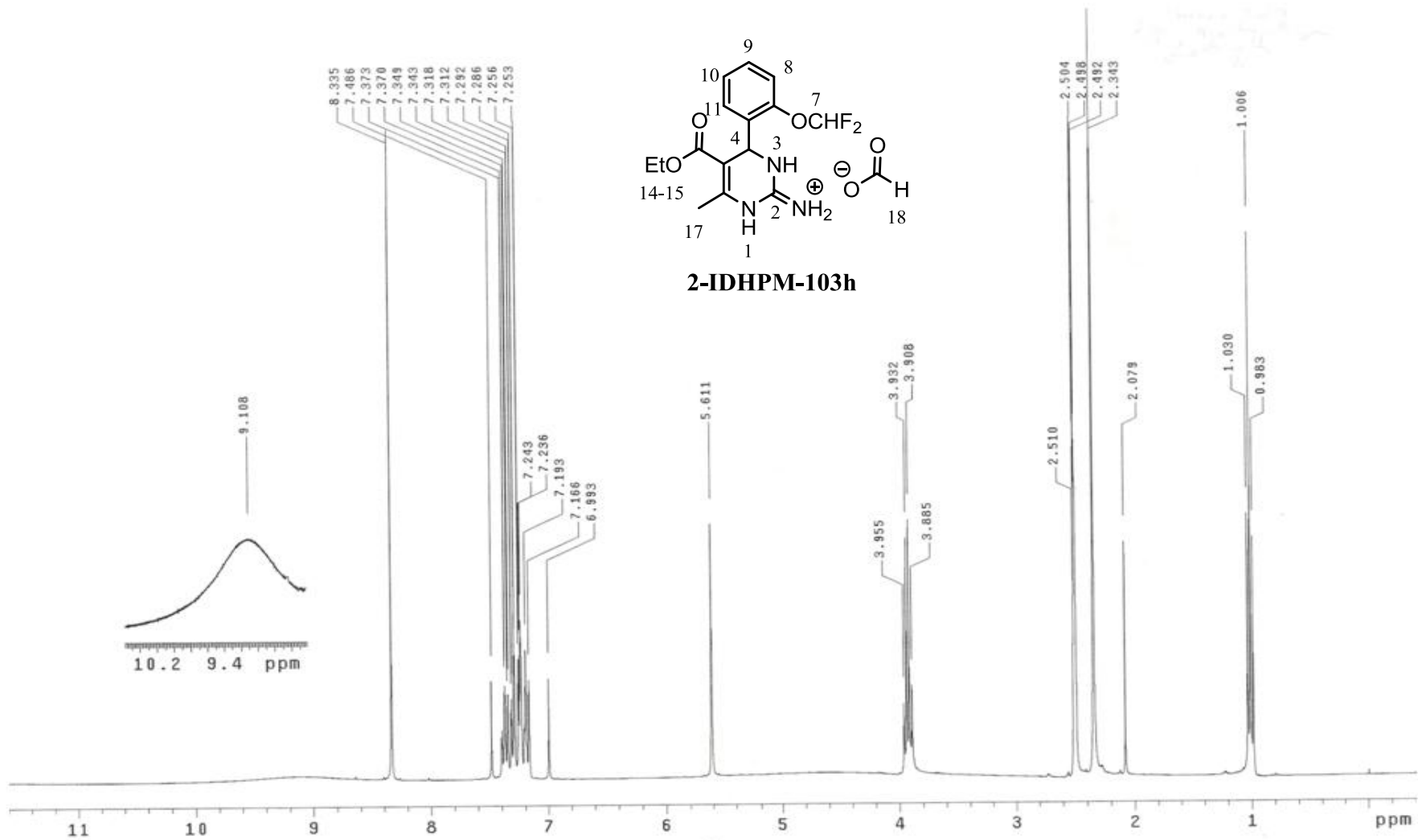




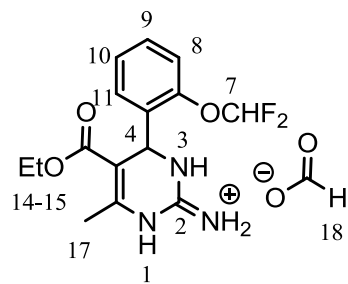


**2-IDHPM-103g**

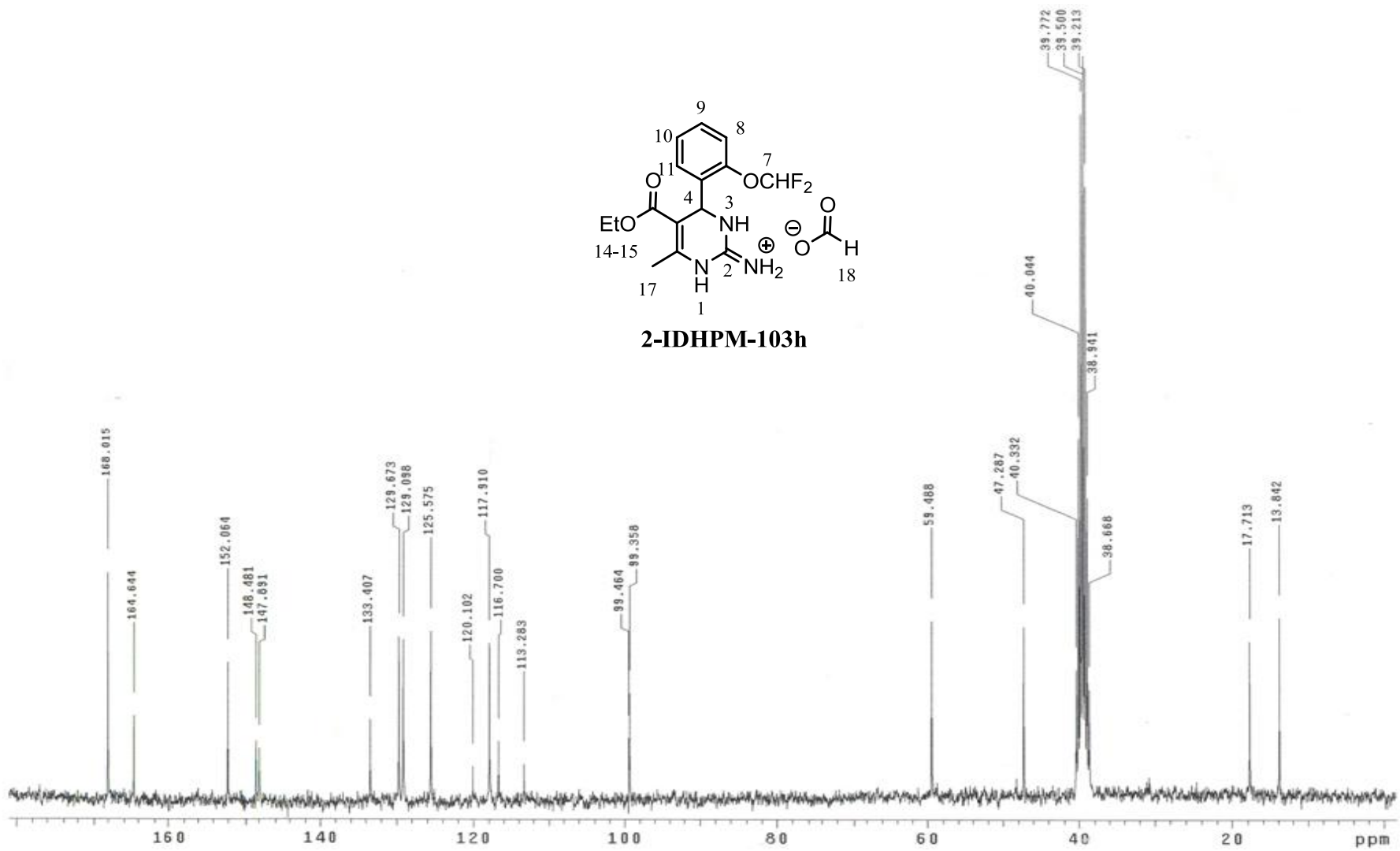


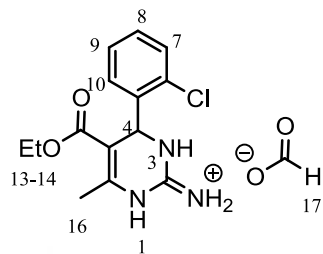




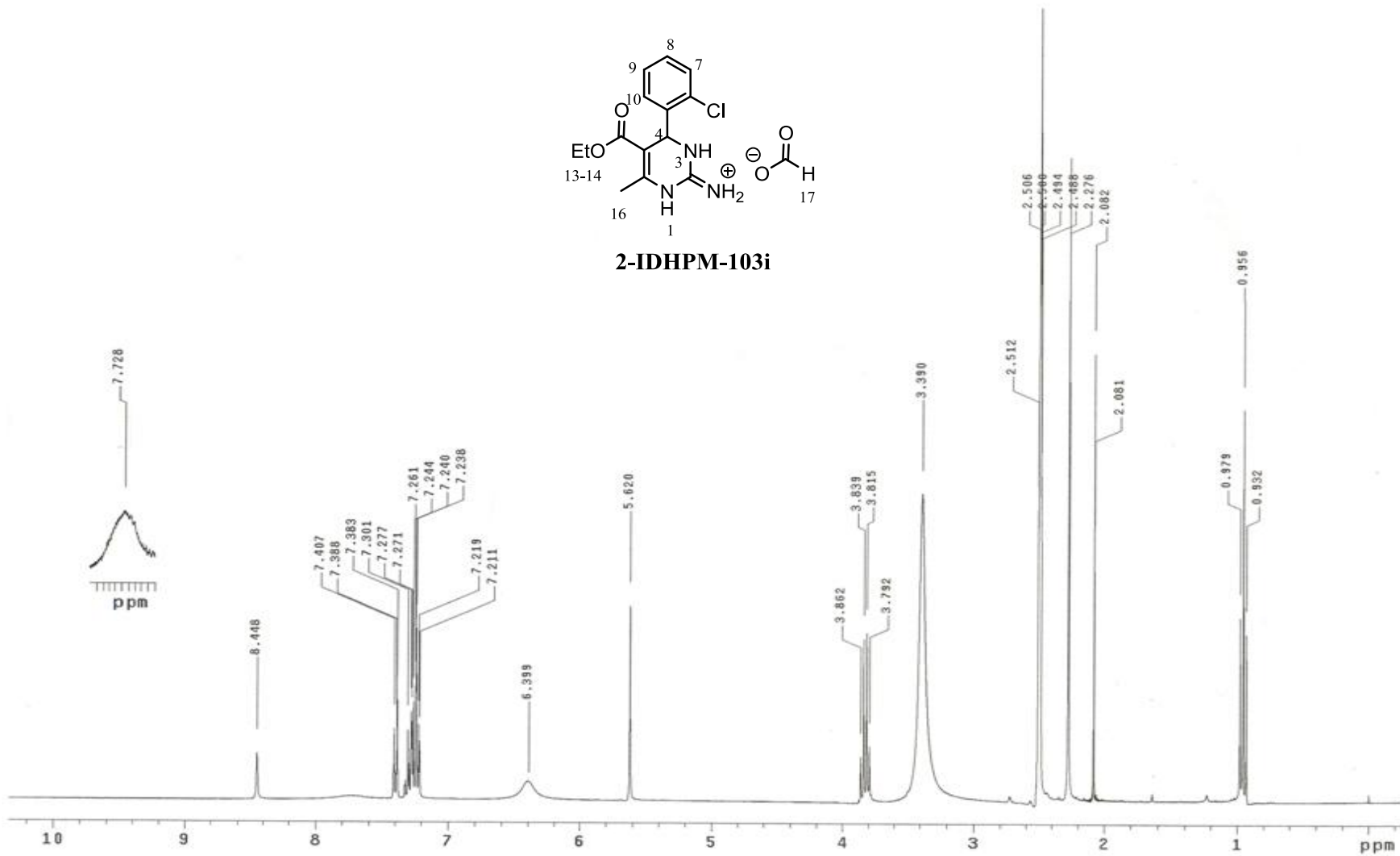


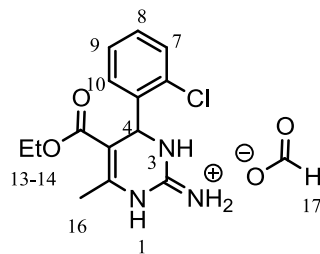
**2-IDHPM-103h**



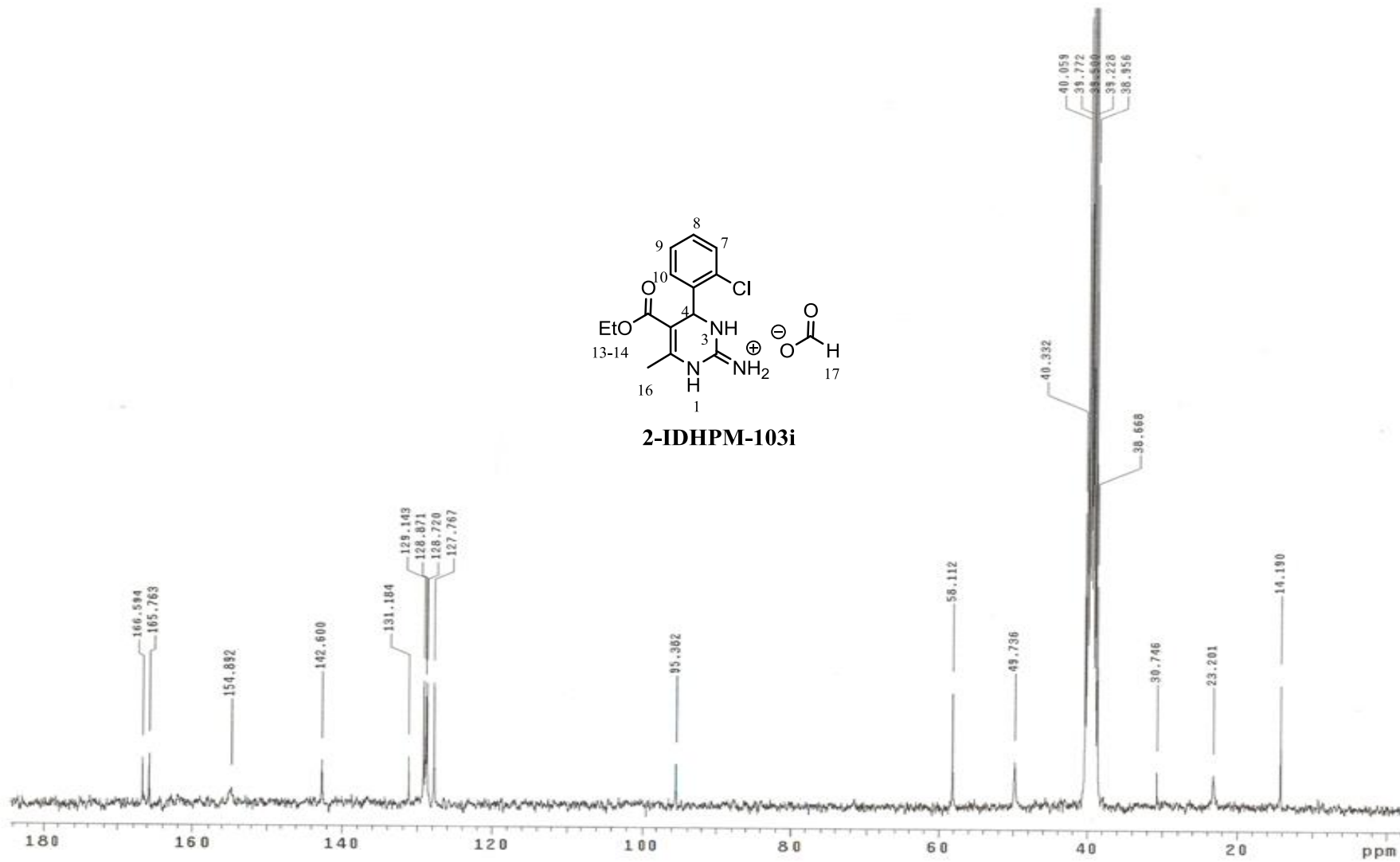


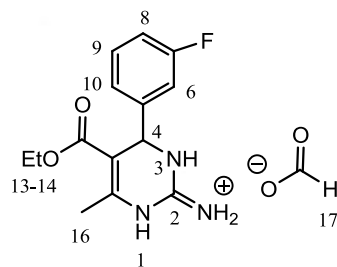
**2-IDHPM-103i**



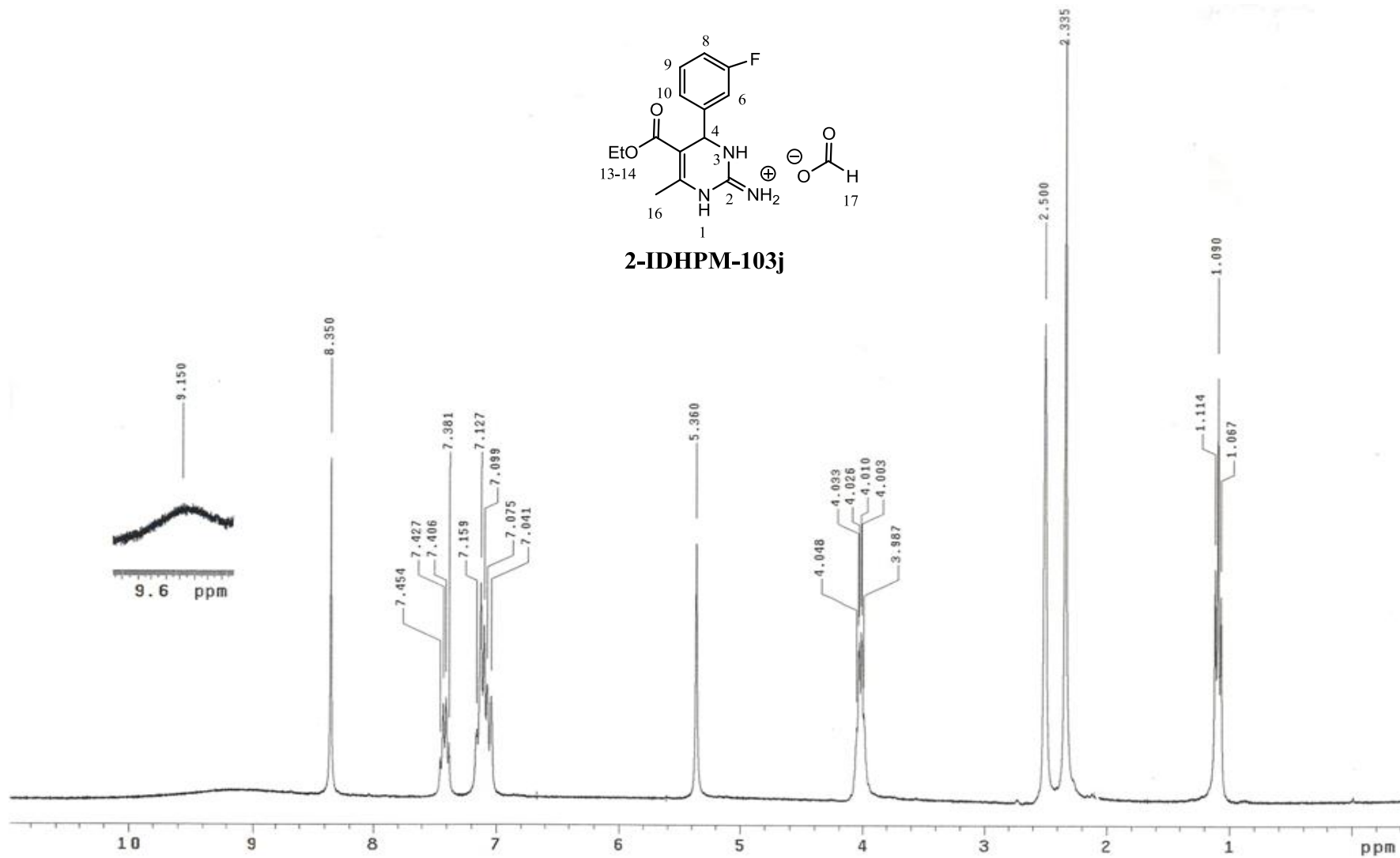


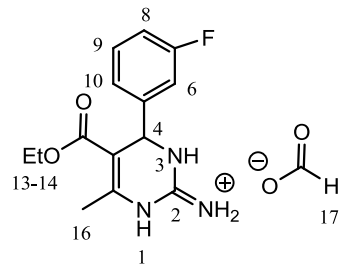
**2-IDHPM-103i**



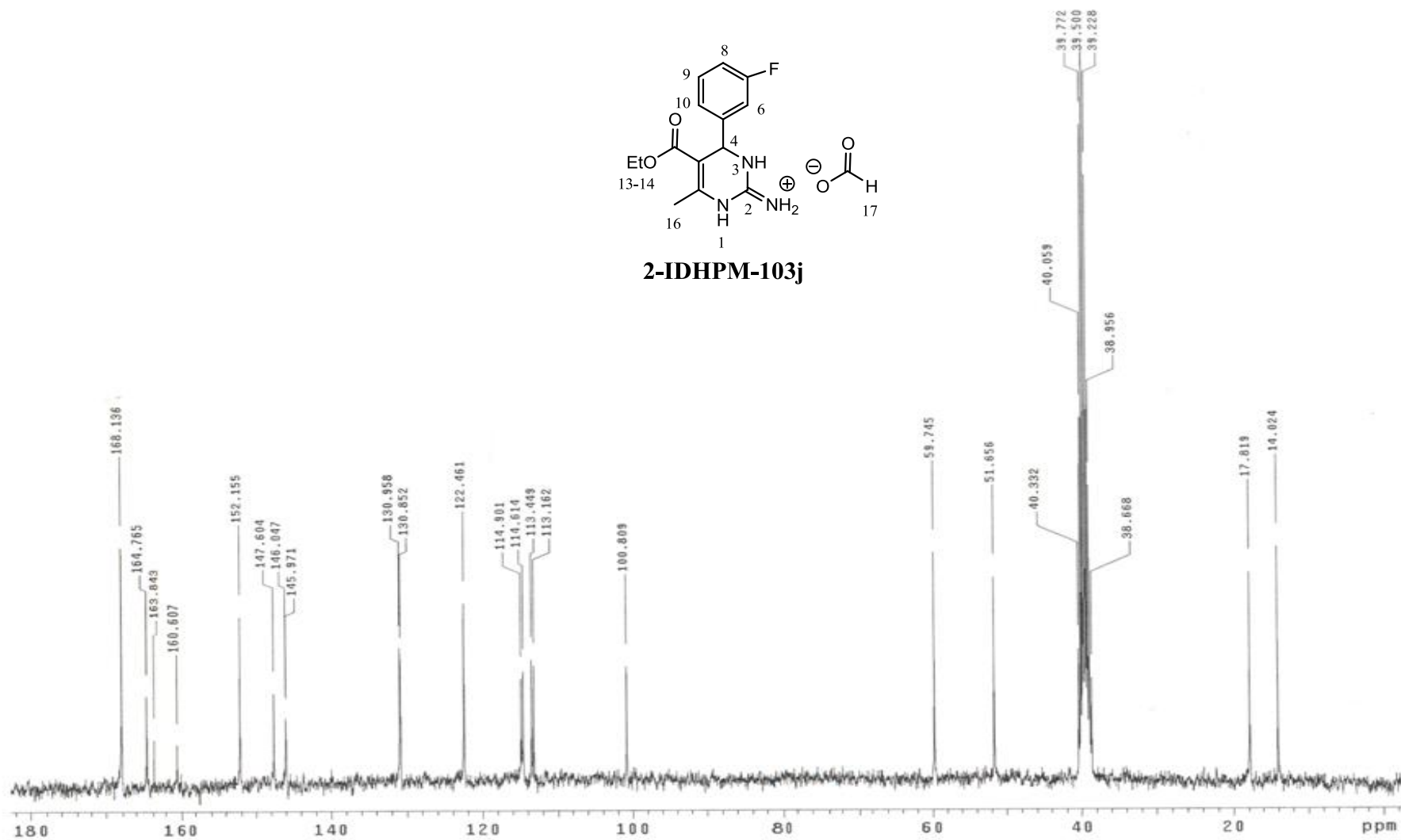


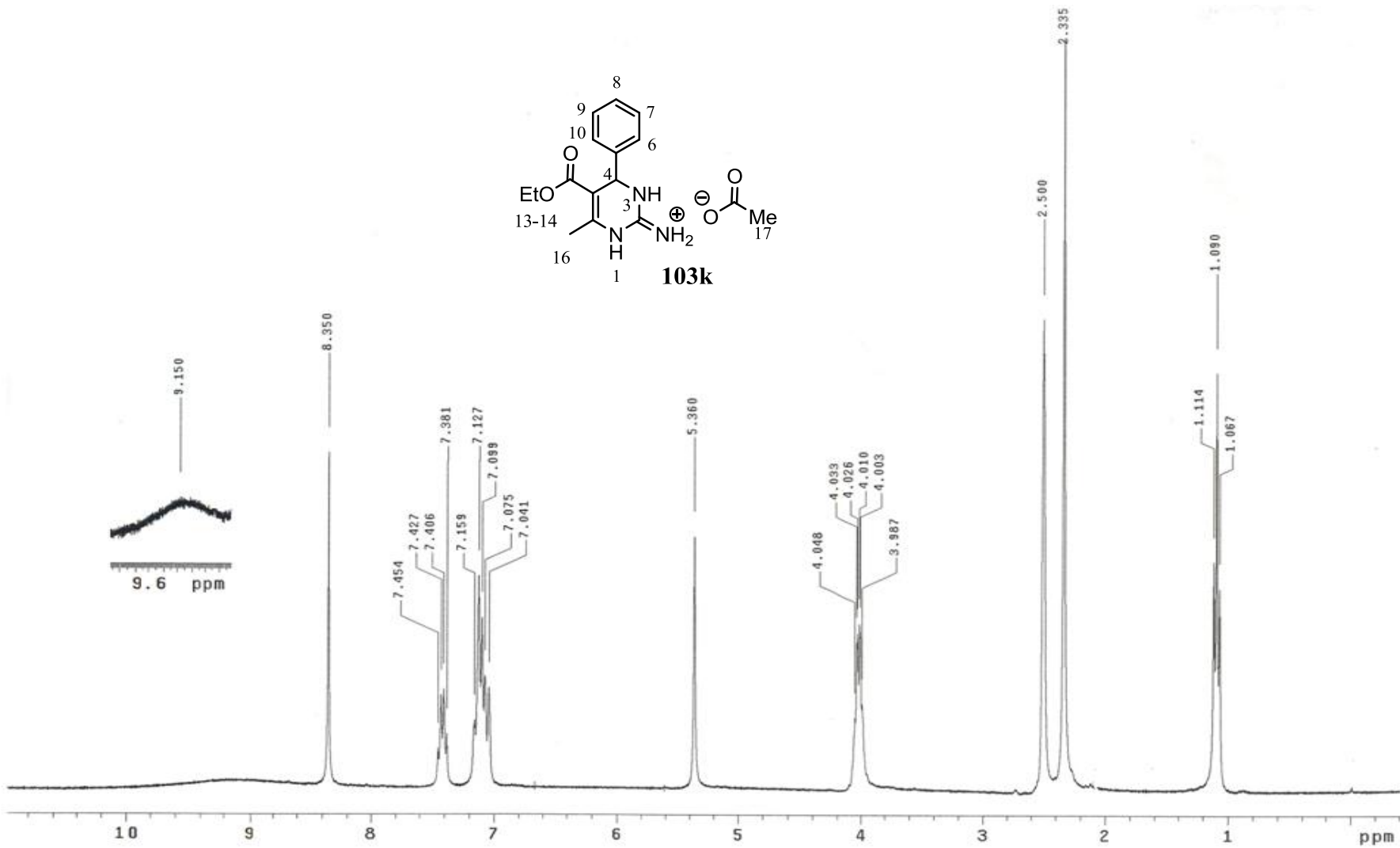
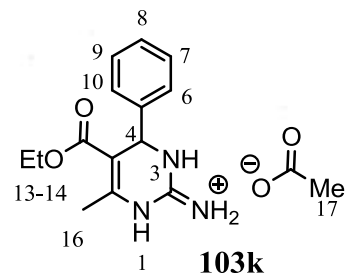
**2-IDHPM-103j**

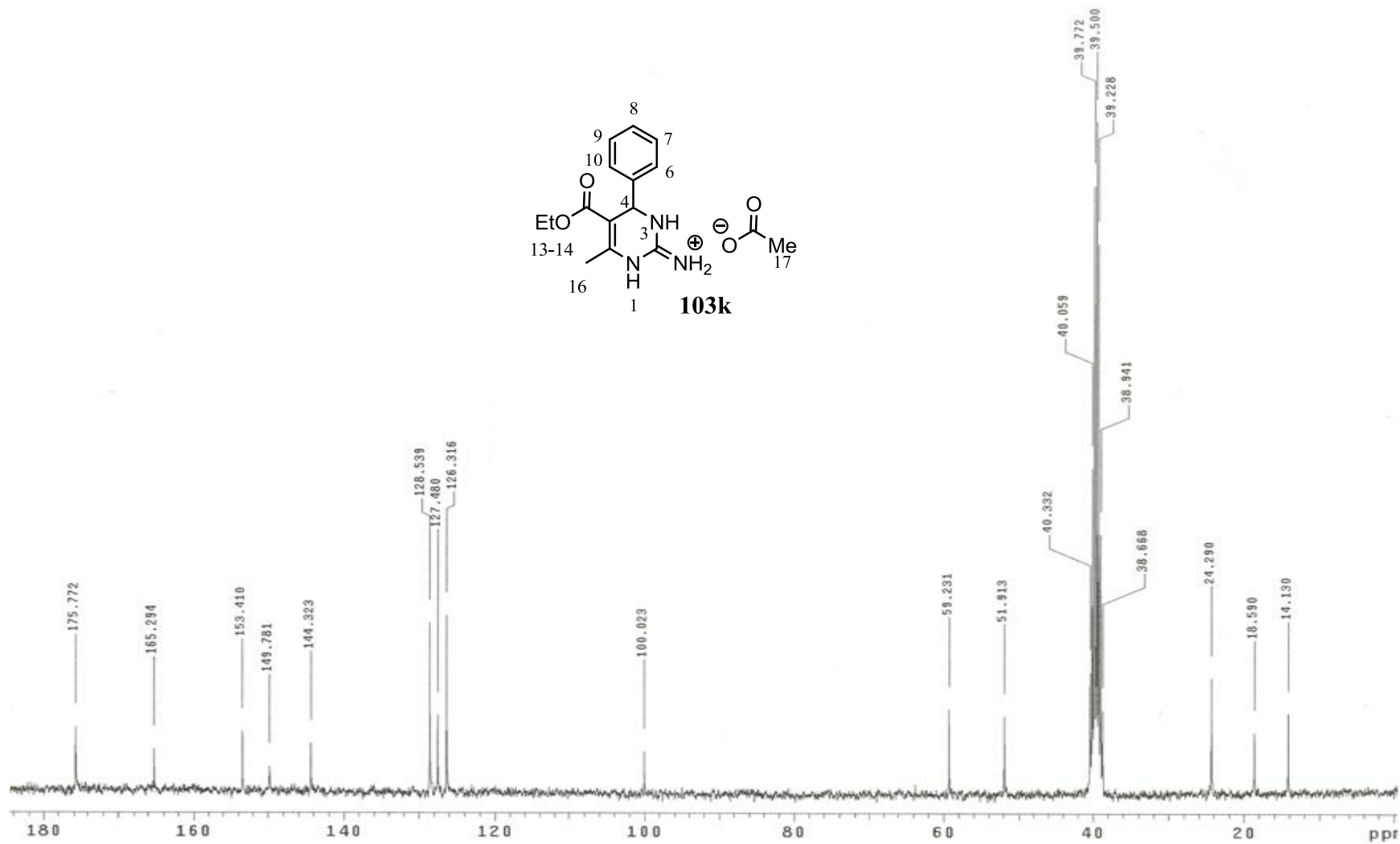
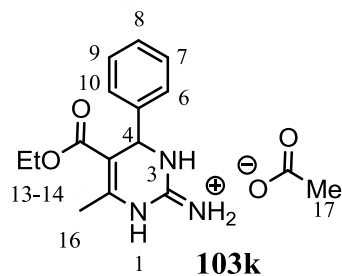


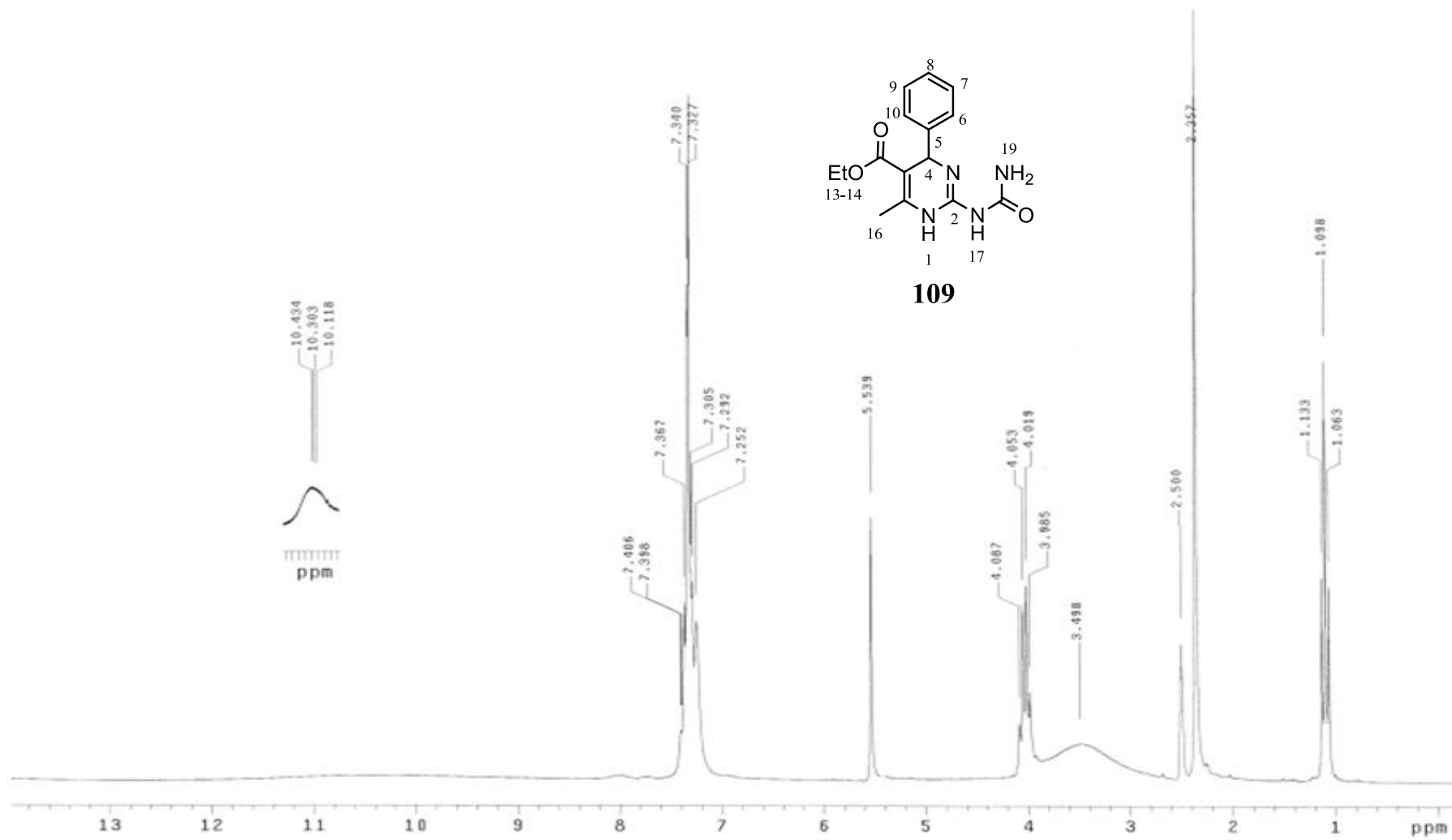


**2-IDHPM-103j**

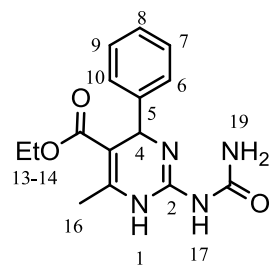




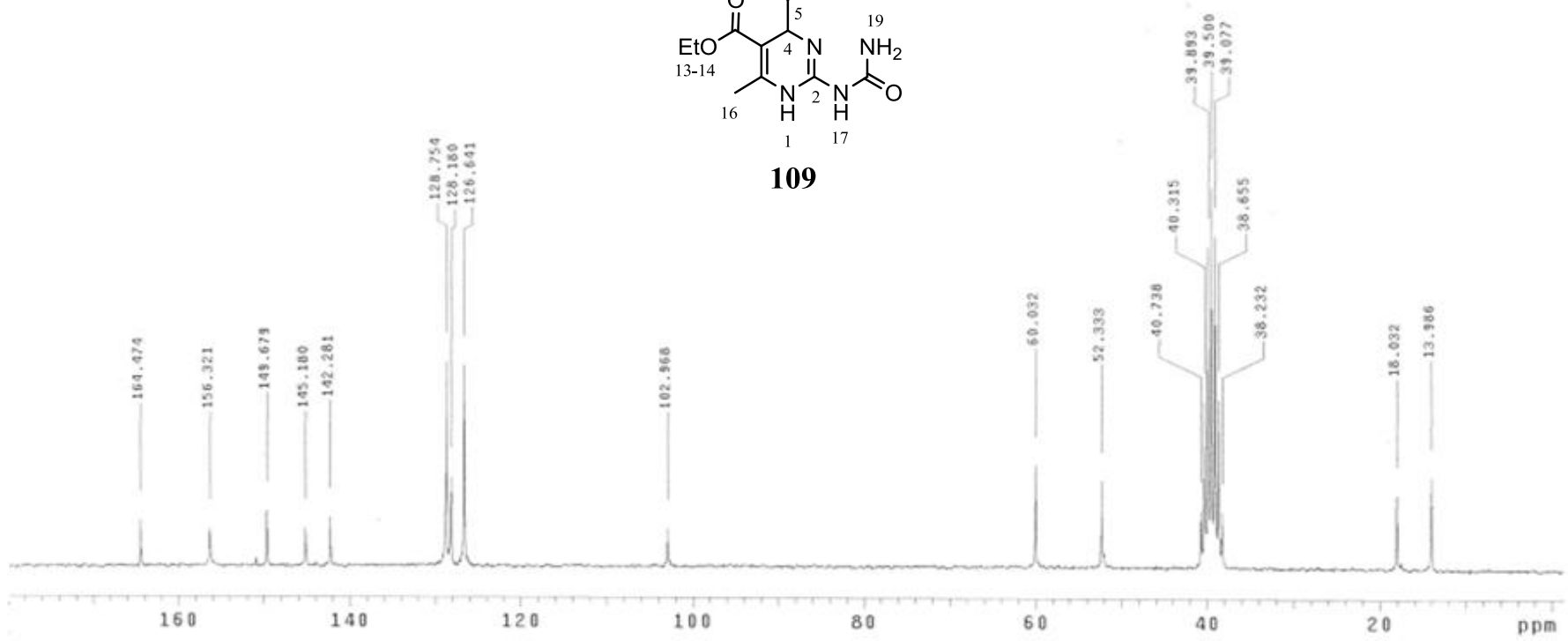


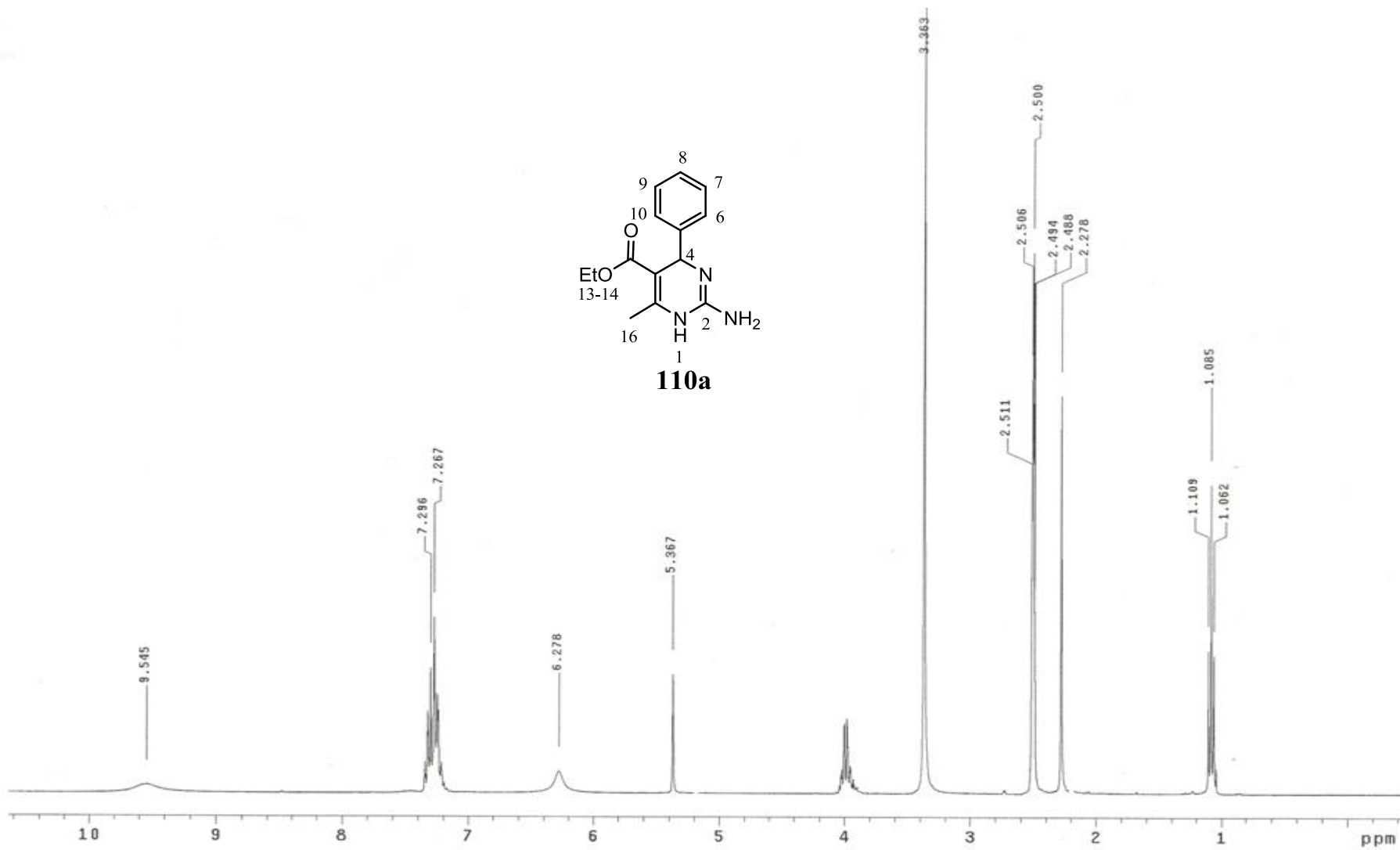


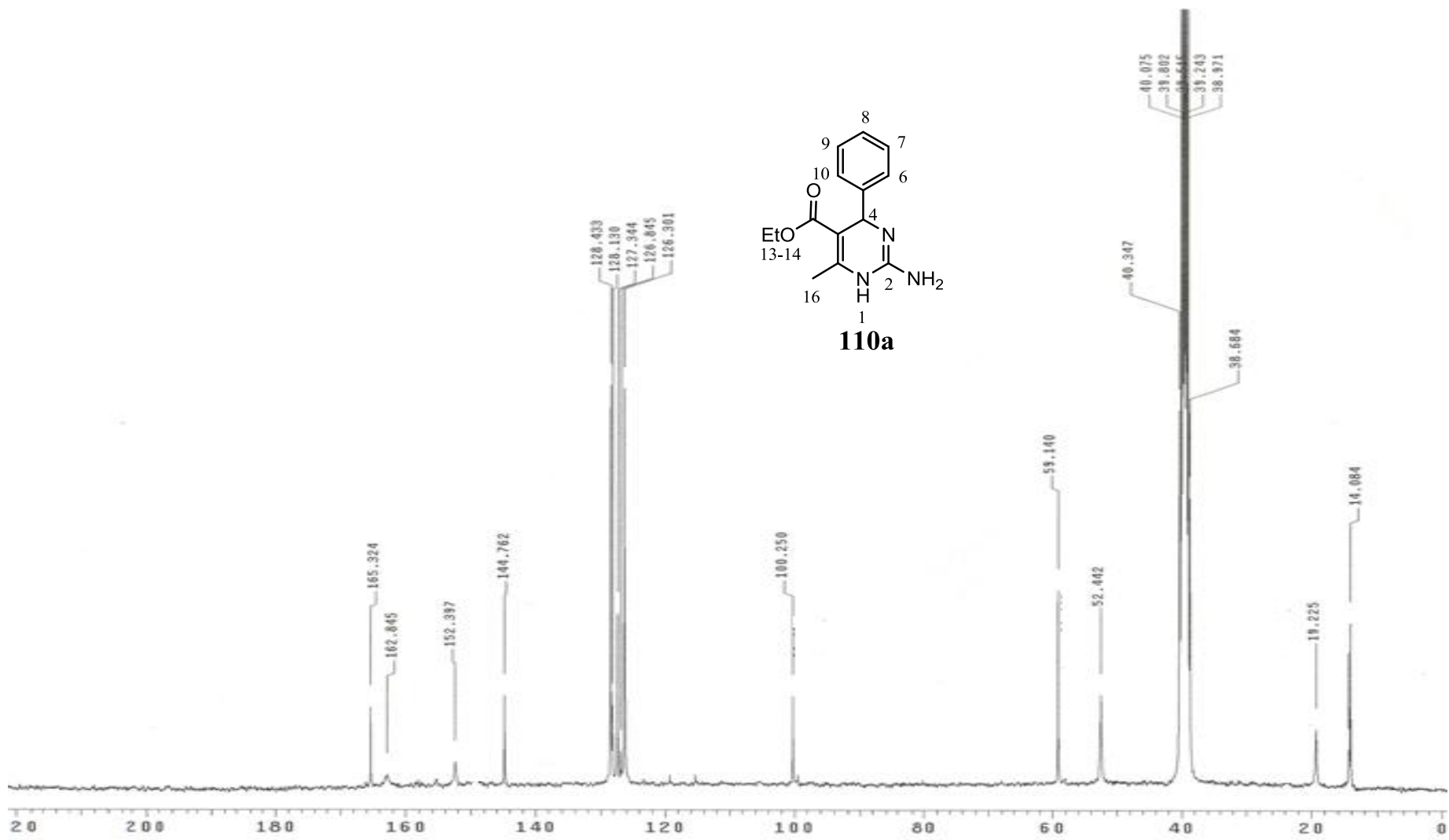


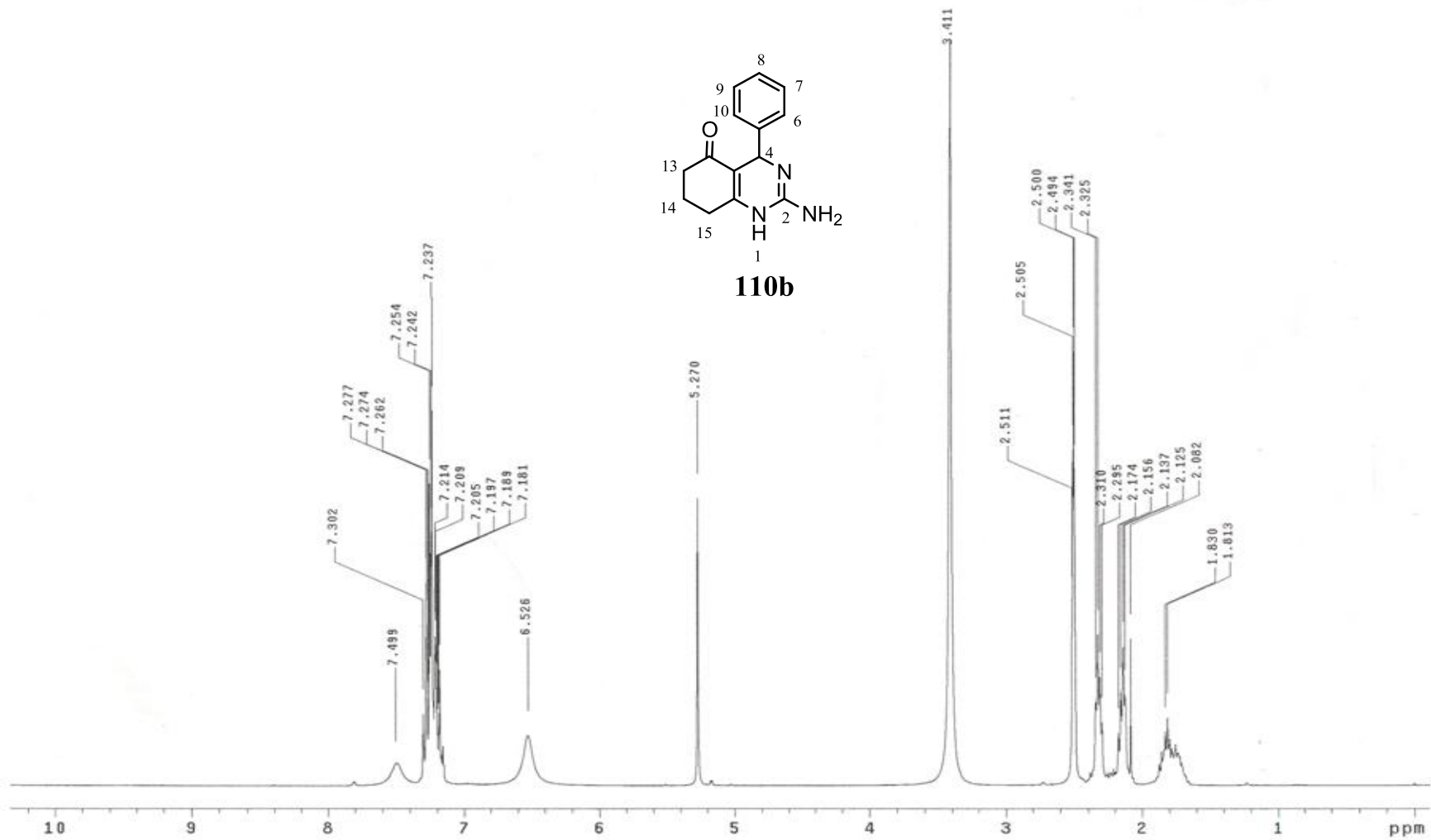
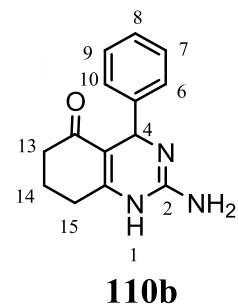


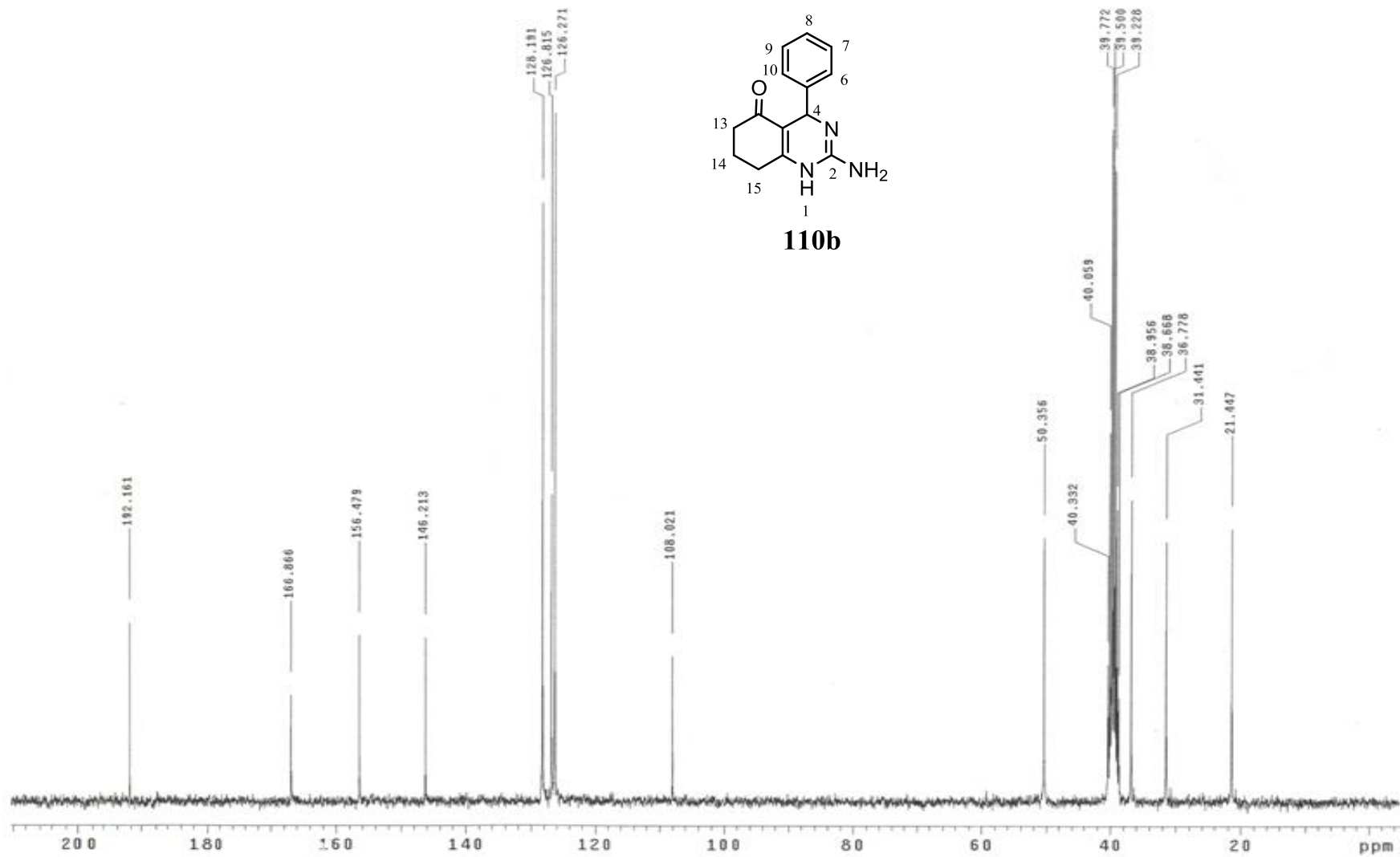
**109**

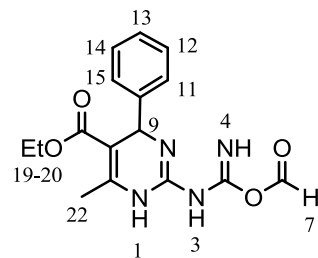




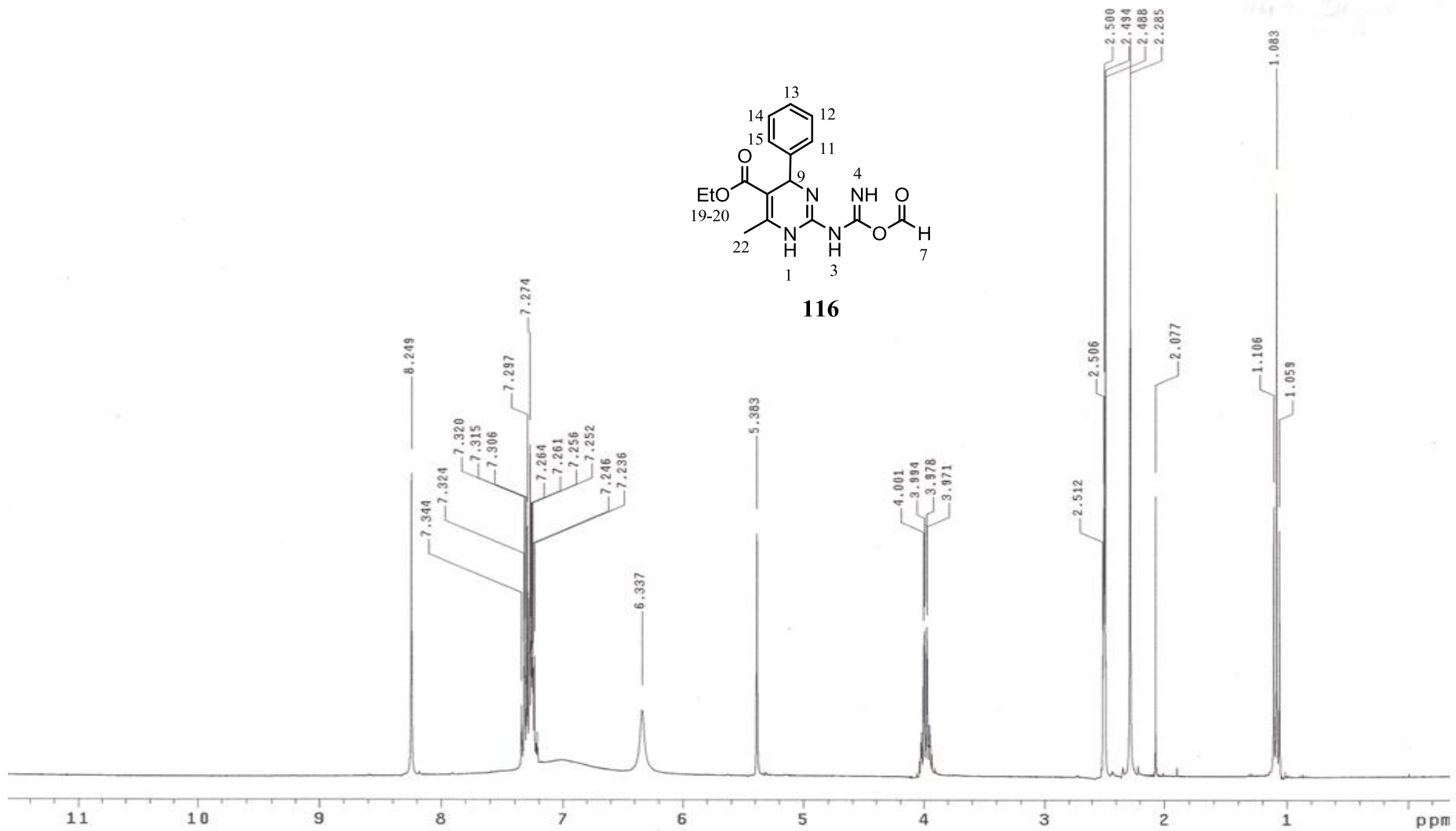


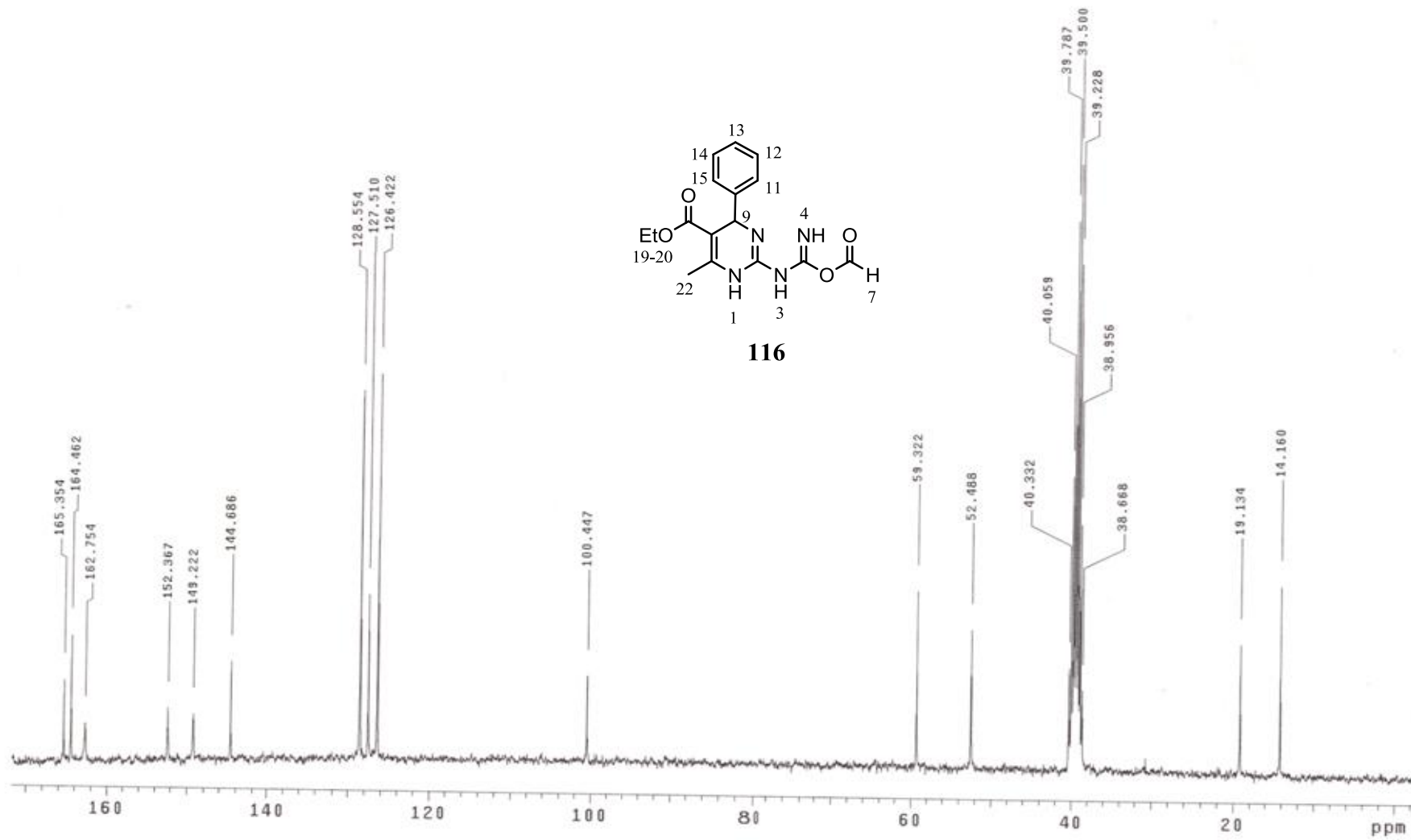


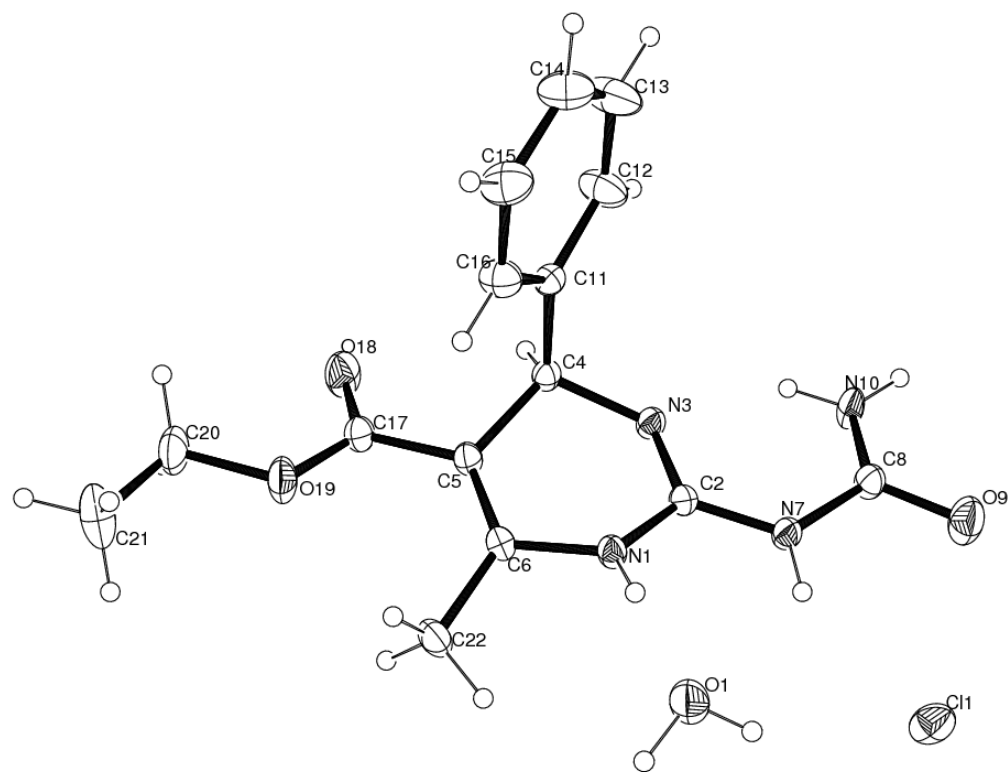




**116**







Estructura de Rayos-X para el compuesto **109**.



**Table 6.** Datos de Cristalografía para el compuesto **109**.

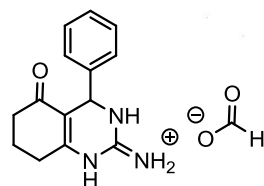
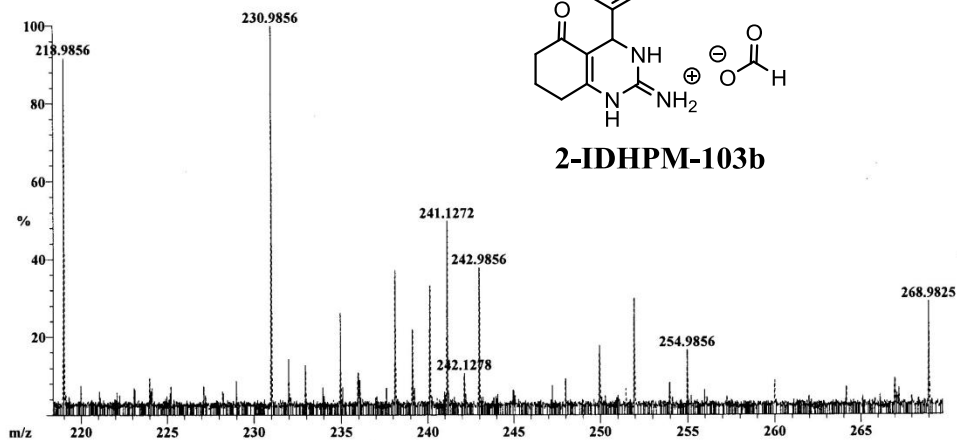
Identification code	<b>109</b>
Empirical formula	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> C <sub>1</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
Formula weight	355.7972
Temperature	292(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group	'P 1 21/c 1'
Unit cell dimensions	a = 13.2210(2) Å, α = 90°.
b = 8.8019(2) Å	β = 108.191(2)°.
c = 15.6247(3) Å	γ = 90°.
Volume	1727.37(6) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.368 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.248 mm <sup>-1</sup>
F(000)	748
Crystal size	0.56 x 0.37 x 0.16 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	2.74 to 32.52°.
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 19, -12 ≤ k ≤ 12, -22 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	14594
Independent reflections	5651 [R(int) = 0.0160]
Completeness to theta	= 27.50°, 99.5 %
Max. and min. transmission	0.9614 and 0.8736
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	5651/0/227
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.077
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0495, wR2 = 0.1473
R indices (all data)	R1 = 0.0674, wR2 = 0.1555
Largest diff. peak and hole	0.733 and -0.309 e.Å <sup>-3</sup>

File: H2 Date Run: 02-22-2011 (Time Run: 15:59:25)  
 Sample: H-2  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

Scan: 130  
 Base: m/z 231; 2.6%FS TIC: 1456896

R.T.: 1.49

#Ions: 1355



2-IDHPM-103b

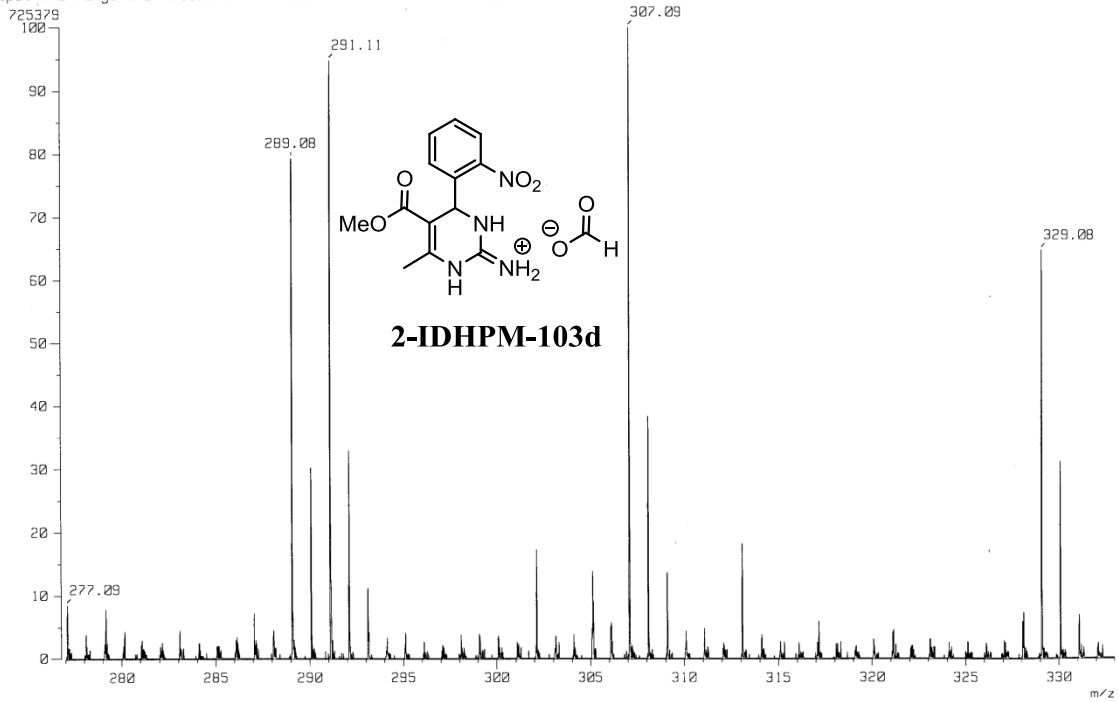
Selected Isotopes : N<sub>0-3</sub>O<sub>0-1</sub>C<sub>0-14</sub>H<sub>0-16</sub>

Error Limit : 50 ppm

<u>Measured Mass</u>	<u>% Base</u>	<u>Formula</u>	<u>Calculated Mass</u>	<u>Error</u>
242.1278	10.7%	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> O	242.1293	-6.4



[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Hulme-Rios-Guerra-FES-C05  
Sample: 42-STE-2507  
Note :  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion [EF-Linear]  
RT : 8.74 min Scan# : 25  
BP : m/z 307.0865 Int. : 69.18  
Output m/z range : 277.0000 to 333.0000 Cut Level : 0.00 %



[ Mass Spectrum ]

Data : Dr-Hulme-Rios-Guerra-FES-C05  
Sample: 43-STE-2508

Note :

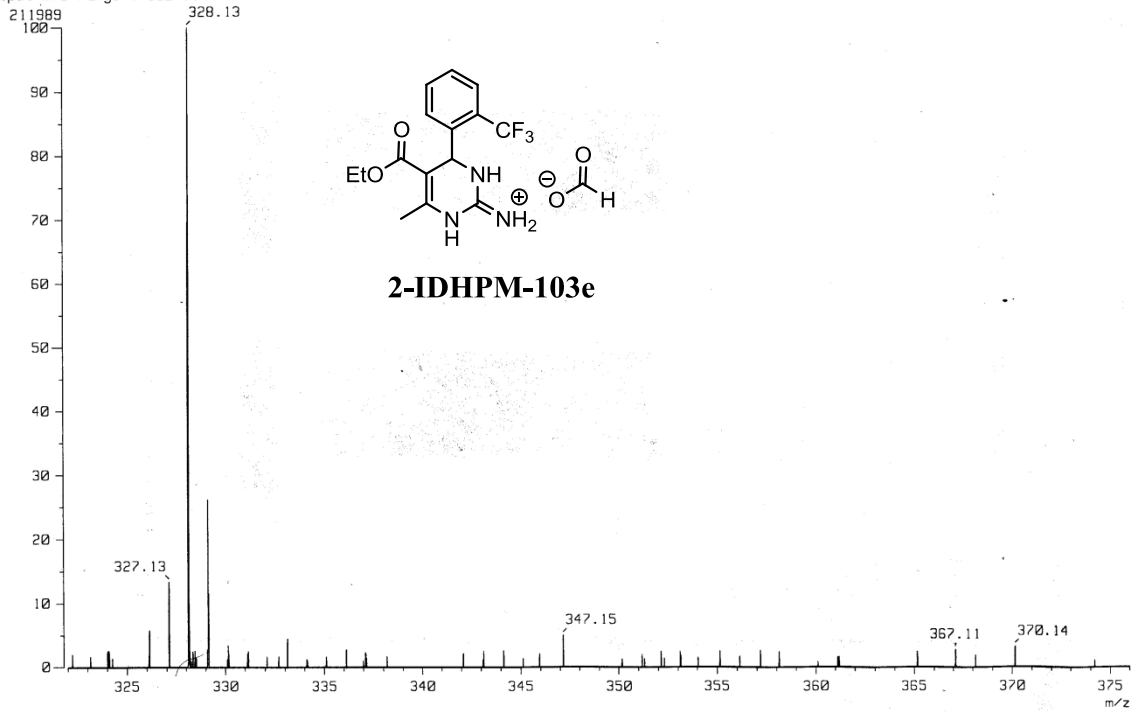
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+

Spectrum Type : Normal Ion [EF-Linear]

RT : 3.47 min Scan# : (11,13)

BP : m/z 328.1276 Int. : 6.74

Output m/z range : 322.0000 to 376.0000 Cut Level : 0.00 %

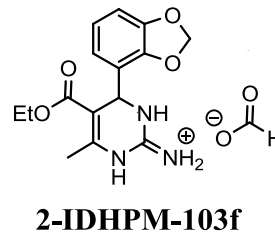
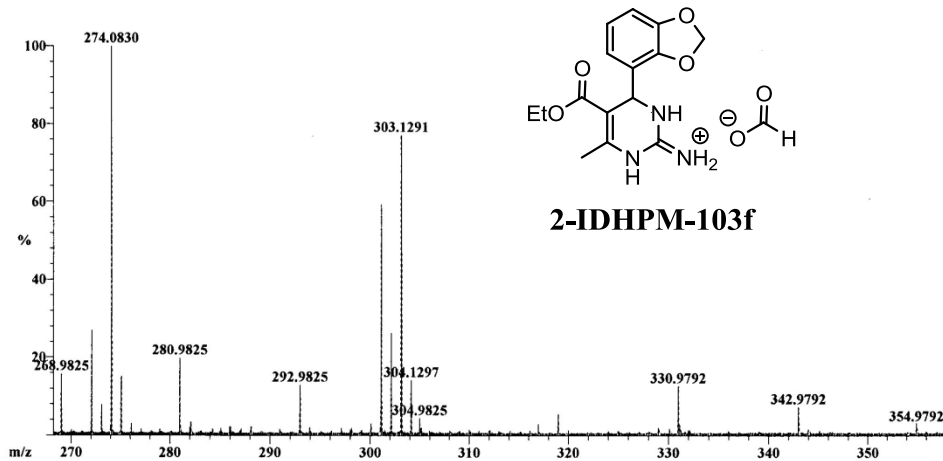


File: 3 Date Run: 01-12-2011 (Time Run: 16:48:54)  
 Sample: 3  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

Scan: 56-58  
 Base: m/z 274; 11.6%FS TIC: 1658853

R.T.: .57

#Ions: 1182



Selected Isotopes : N<sub>0-3</sub>O<sub>0-4</sub>C<sub>0-15</sub>H<sub>0-18</sub>

Error Limit : 20 ppm

<u>Measured Mass</u>	<u>% Base</u>	<u>Formula</u>	<u>Calculated Mass</u>	<u>Error</u>
304.1297	14.2%	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	304.1297	-0.1

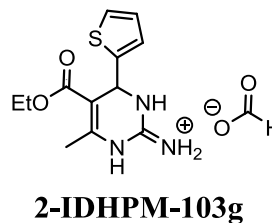
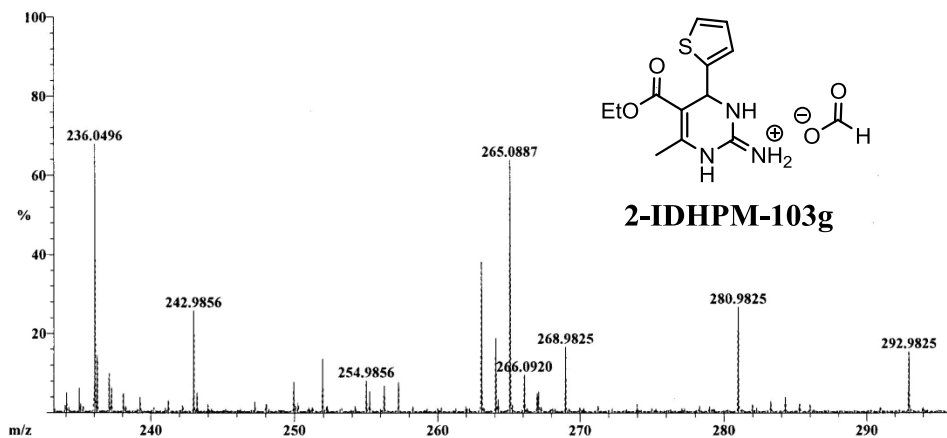
File: H-1 Date Run: 11-24-2010 (Time Run: 12:07:49)  
 Sample: H-1  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

Scan: 31-41

R.T.: .42

Base: m/z 218; 12.2%FS TIC: 1687362

#Ions: 1066

Selected Isotopes : N<sub>0-3</sub>O<sub>0-2</sub>C<sub>0-12</sub>H<sub>0-16</sub>S<sub>0-1</sub>

Error Limit : 20 ppm

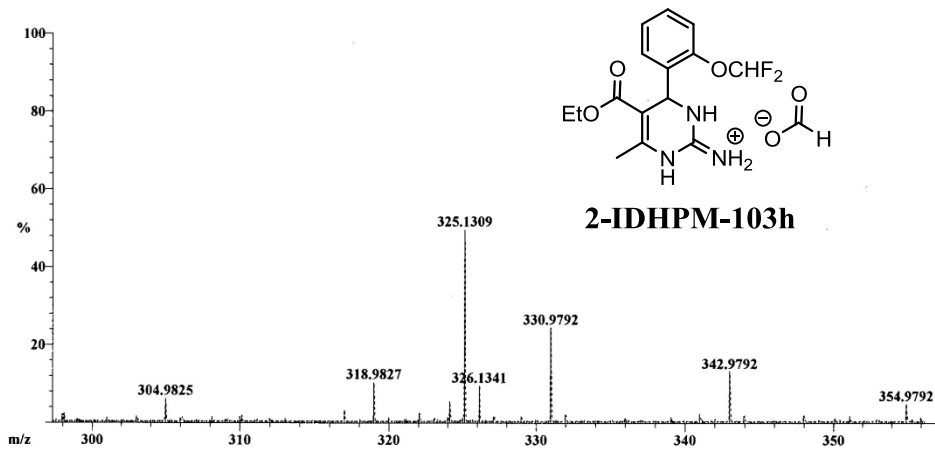
<u>Measured Mass</u>	<u>% Base</u>	<u>Formula</u>	<u>Calculated Mass</u>	<u>Error</u>
266.0920	9.6%	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	266.0963	0.8

File: H-2 Date Run: 11-24-2010 (Time Run: 12:35:39)  
 Sample: H-2  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

Scan: 80  
 Base: m/z 296; 9.6%FS TIC: 908128

R.T.: .93

#Ions: 740



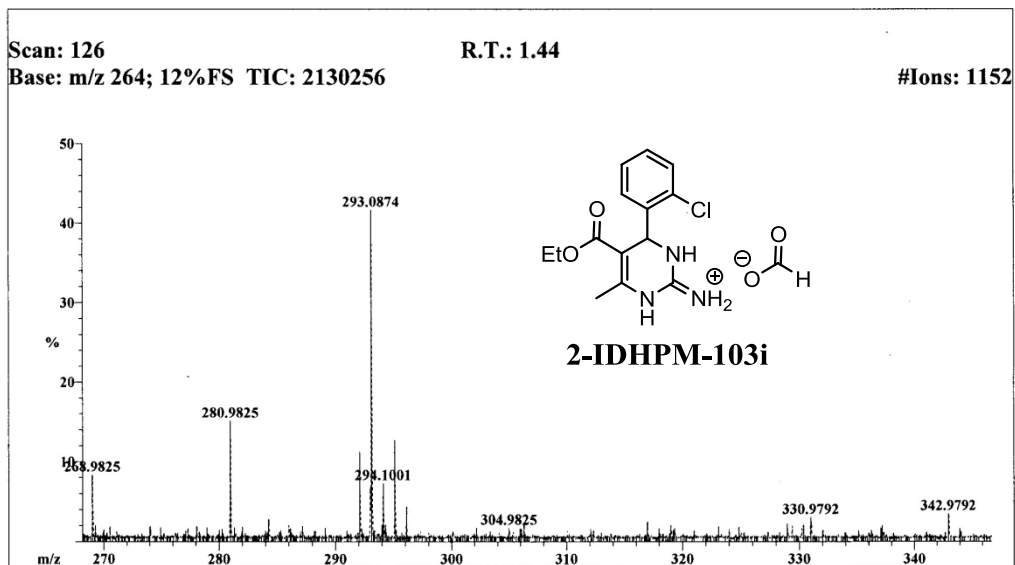
Selected Isotopes : N<sub>0-3</sub> O<sub>0-3</sub> C<sub>0-15</sub> H<sub>0-18</sub> F<sub>0-2</sub>

Error Limit : 20 ppm

<u>Measured Mass</u>	<u>% Base</u>	<u>Formula</u>	<u>Calculated Mass</u>	<u>Error</u>
326.1341	9.6%	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> F <sub>2</sub>	326.1316	7.6



File: A-P2 Date Run: 12-17-2010 (Time Run: 14:32:14)  
 Sample: A  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

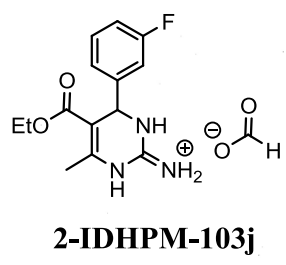
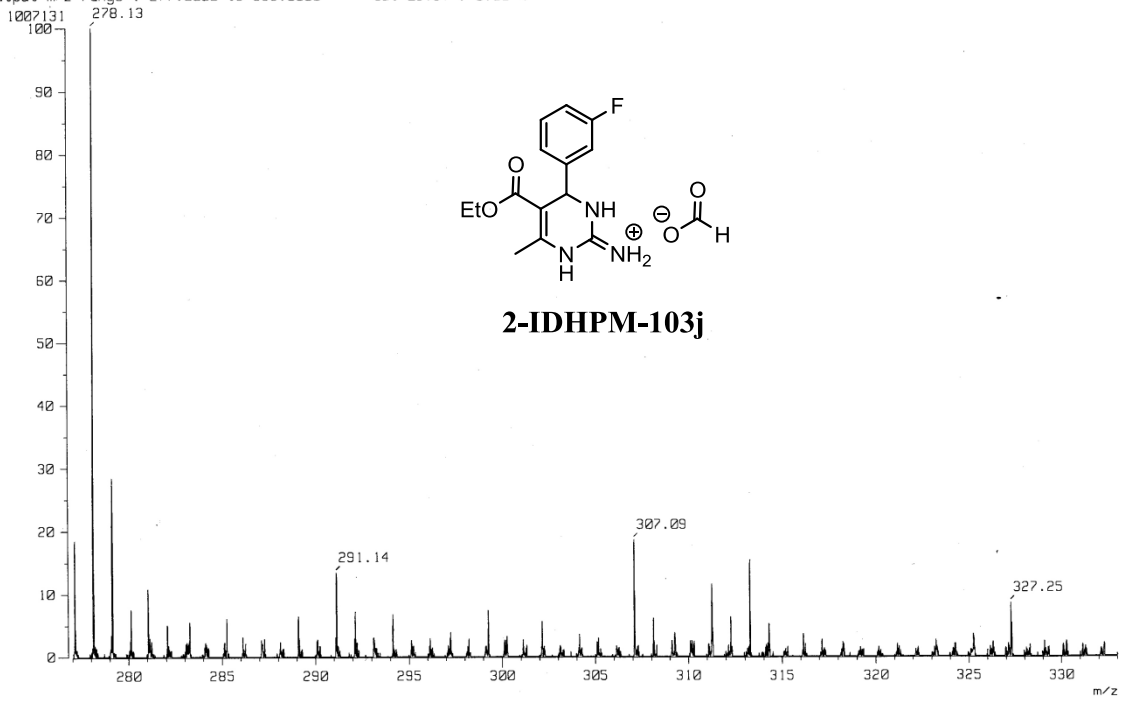


Selected Isotopes : N<sub>0-3</sub> O<sub>0-2</sub> Cl<sub>0-1</sub> H<sub>0-17</sub> C<sub>0-14</sub>

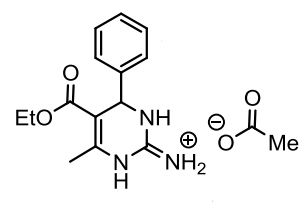
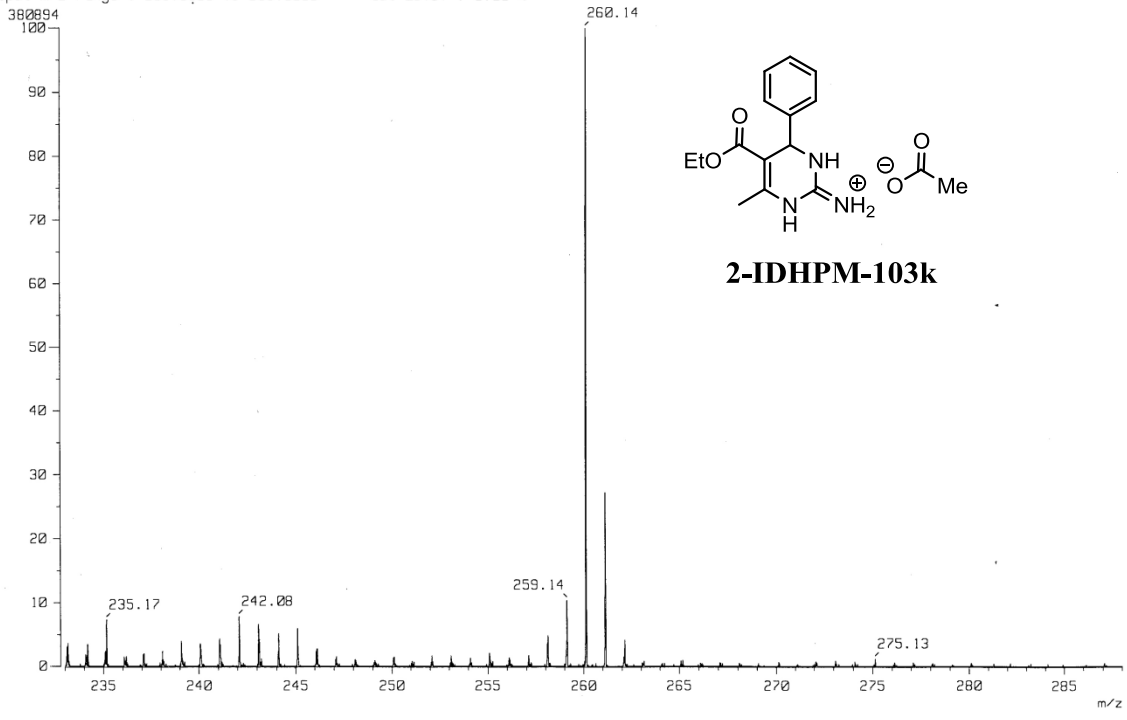
Error Limit : 50 ppm

<u>Measured Mass</u>	<u>% Base</u>	<u>Formula</u>	<u>Calculated Mass</u>	<u>Error</u>
294.1001	7.3%	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl	294.1009	-2.8

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Huilme-Rios-Guerra-FES-C05  
Sample: 44-STE-2509  
Note :  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion [EF-Linear]  
RT : 6.19 min Scan# : 18  
BP : m/z 278.1308 Int. : 96.05  
Output m/z range : 277.0000 to 333.0000 Cut Level : 0.00 %



[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Huilme-Rios-Guerra-FES-C06  
Sample: 46-STE-2511  
Note :  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion [EF-Linear]  
RT : 0.41 min Scan# : (1,3)  
BP : m/z 260.1402 Int. : 12.11  
Output m/z range : 233.0000 to 288.0000 Cut Level : 0.00 %



**2-IDHPM-103k**

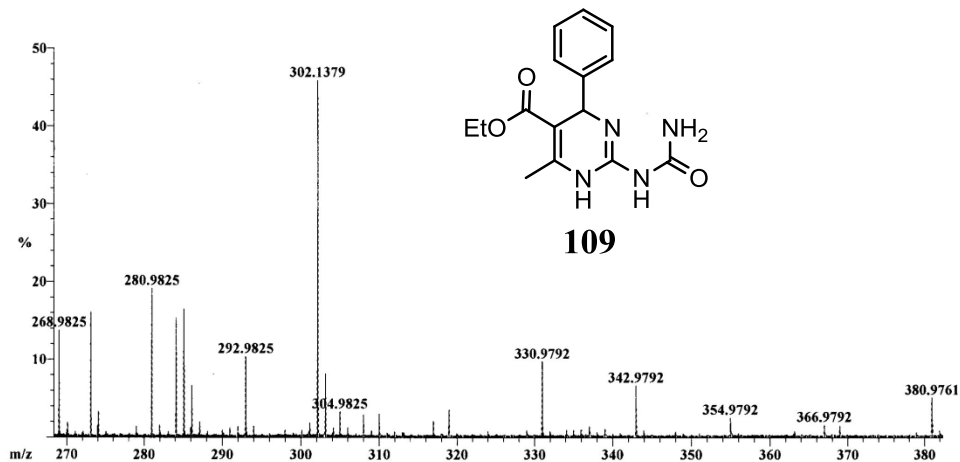
File: H-4 Date Run: 12-17-2010 (Time Run: 18:25:04)  
 Sample: H-4  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

Scan: 113-117

R.T.: 1.33

Base: m/z 259; 20.6%FS TIC: 1579298

#Ions: 1196

Selected Isotopes : N<sub>0-4</sub> O<sub>0-4</sub> C<sub>0-16</sub> H<sub>0-18</sub>

Error Limit : 20 ppm

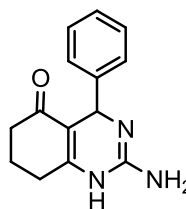
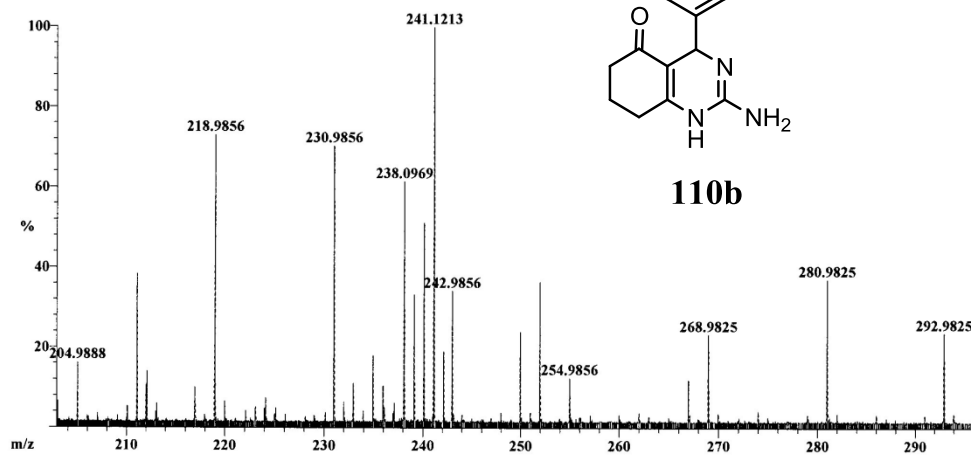
<u>Measured Mass</u>	<u>% Base</u>	<u>Formula</u>	<u>Calculated Mass</u>	<u>Error</u>
302.1379	45.9%	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	302.1379	0.0

File: R-1 Date Run: 01-12-2011 (Time Run: 18:17:25)  
 Sample: 1  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

Scan: 131-134  
 Base: m/z 241; 3.9%FS TIC: 1362548

R.T.: 1.51

#Ions: 1545

**110b**Selected Isotopes : N<sub>0-3</sub>O<sub>0-1</sub>C<sub>0-14</sub>H<sub>0-15</sub>

Error Limit : 20 ppm

<u>Measured Mass</u>	<u>% Base</u>	<u>Formula</u>	<u>Calculated Mass</u>	<u>Error</u>
241.1213	100.0%	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	241.1215	-0.9

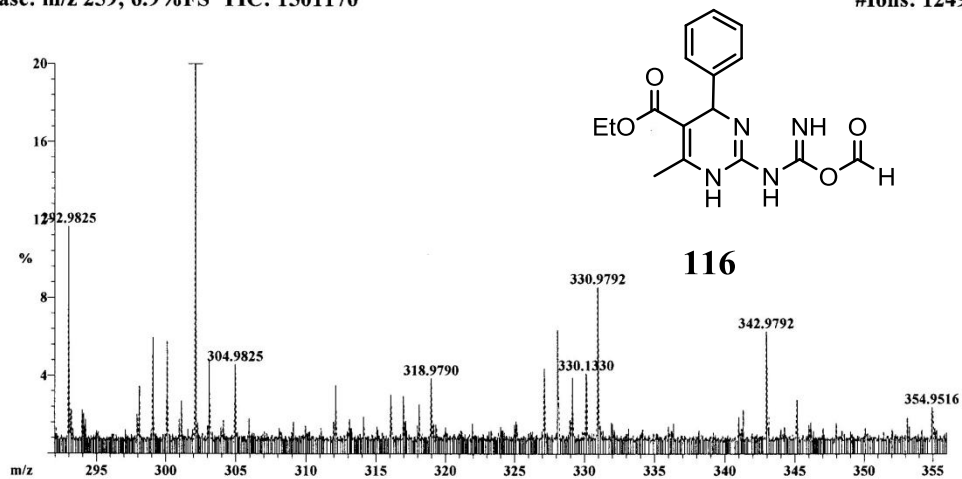
File: 19aP2 Date Run: 03-09-2011 (Time Run: 17:05:41)  
 Sample: 19a  
 Instrument: JEOL GCmate  
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

Scan: 19-21

R.T.: .2

Base: m/z 259; 6.9%FS TIC: 1501170

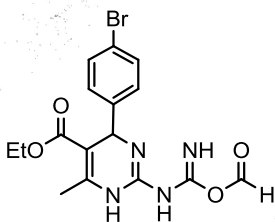
#Ions: 1249

Selected Isotopes : N<sub>0-4</sub>O<sub>0-4</sub>C<sub>0-16</sub>H<sub>0-18</sub>

Error Limit : 80 ppm

<u>Measured Mass</u>	<u>% Base</u>	<u>Formula</u>	<u>Calculated Mass</u>	<u>Error</u>
330.1330	4.1%	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	330.1328	0.6

No. Name	Weight [mg]	Date	Time	Info	O2 C/N Ratio	User1	User2	Content [%]	Peak Area	Daily Factor
14 CABM-Ph	3.9340	31.03.11	11:51		1 3.543	0.000	0.000	N: 15.50 C: 54.92 H: 5.863	11795 29308 7517	1.9353 1.9852 2.7945
15 CIC14-2NH2	3.6480	31.03.11	12:01		1 4.098	0.000	0.000	N: 16.15 C: 66.19 H: 6.501	11391 32752 7729	1.9353 1.9852 2.7945
16 CABM-BrPh	2.4480	31.03.11	12:10		1 3.714	0.000	0.000	N: 11.95 C: 44.38 H: 4.356	5565 14740 3475	1.9353 1.9852 2.7945
17 DIOXICH2	2.2870	31.03.11	12:20		1 4.798	0.000	0.000	N: 10.98 C: 52.69 H: 5.138	4756 16350 3829	1.9353 1.9852 2.7945



**116c (CABM-BrPh)**

Anal. Calcd paa C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Br·CHO<sub>2</sub>H: C, 44.85; H, 4.21; N, 12.31.  
Encontrado: C, 44.38; H, 4.35; N, 11.95.

