

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE QUIMICA**



**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO**

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE DIHIDROPIRIMIDINONAS.**

Trabajo Especial de Grado  
presentado ante la ilustre  
Universidad Central de Venezuela  
por el Br. Ariana Stephania Ascanio  
Muñoz para optar al título de  
Licenciada en Química

Caracas, Septiembre 2019.

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE QUIMICA**



**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO**

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE DIHIDROPIRIMIDINONAS.**

Presentado por:

Br. Ariana S. Ascanio M.

C.I: 21.337.350

Tutor:

Dr. Gustavo Cabrera

Caracas, Septiembre 2019.

Yo, Profesor Gustavo Cabrera, Investigador del Laboratorio de Productos Naturales de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela

Certifico que, el presente Trabajo especial de grado, titulado:

### **SÍNTESIS DE DERIVADOS DE DIHIDROPIRIMIDINONAS.**

Que presenta la Br. Ariana Stephania Ascanio Muñoz, para aspirar al título de Licenciada en Química, se realizó en el Laboratorio de Productos Naturales, de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela, bajo mi dirección, durante los años 2017 a 2019, con esta fecha autorizo su presentación.

Caracas, Septiembre del 2019



Dr. Gustavo Cabrera

(Tutor)

Los abajo firmantes asignados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del Trabajo Especial de Grado titulado: "SÍNTESIS DE DERIVADOS DE DIHIDROPIRIMIDINONAS". Presentado por el Br. Ariana S Ascanio M, certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por nuestra Magna Casa de Estudios para optar por el título de Licenciado en Química.



---

Dr. Gustavo Cabrera

(Tutor)



---

Dr. Manuel Fermín

(Jurado)



---

Dr. Jairo Bermúdez

(Jurado)

## **Dedicatoria**

A la Universidad Central de Venezuela, a mi familia y amigos que me apoyaron durante toda mi carrera.

## **Agradecimientos**

Gracias a mi familia por su apoyo incondicional, por estar pendiente de mí en cada oportunidad que me tuve que quedar en el laboratorio realizando tesis. Por escucharme hablar de los problemas que tuve para completar este proyecto aunque no entendieran de lo que estaba hablando y por estar siempre ahí para mí.

A Lourdes, José y Mafer, que estuvieron en cada crisis existencial que tuve durante ese periodo, por hacerme reír, por hacerme olvidar un por ratos las cosas malas, por sugerir alternativas para los problemas encontrados en el desarrollo del trabajo especial de grado y escucharme siempre, Gracias.

A mi tutor el Dr. Gustavo Cabrera, por tenerme toda la paciencia del mundo, aconsejarme, apoyarme en cada paso del proyecto, Gracias.

Gracias a mis amigos de la carrera, por impulsarme a superarme y seguir adelante, por esos momentos de relajo aunque tuviese muchas cosas por hacer.

Gracias a la Universidad Central de Venezuela, por permitirme aprender tanto en este recinto.

Gracias

## Resumen

En el presente trabajo de investigación se reporta la síntesis de una serie de derivados de dihidropirimidinonas (DHPMs). La síntesis de dichos derivados se llevó a cabo en tres etapas. La primera fue la síntesis de cinco núcleos de DHPMs, mediante la reacción de Biginelli, con rendimientos entre 60-80%. La segunda etapa fue la hidrólisis del éster etílico en la posición 5, con lo que se obtuvo el ácido correspondiente, para finalmente llevar a cabo una reducción con diborano para obtener el alcohol. De las 5 DHPMs sintetizadas sólo fue posible obtener el producto de la hidrólisis de la 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo, con un rendimiento del 67%. Mientras que el alcohol se obtuvo con un rendimiento del 44%.

A fin de explicar los resultados experimentales obtenidos, se llevó a cabo un estudio de modelado molecular usando como programa de cálculo Gaussian 09. Se determinaron las cargas de Mullikan y orbitales naturales de enlace (NBO por sus siglas en inglés). A partir de estos resultados se determinó que en la mayoría de las DHPMs C-6 es el centro más electrofílico, lo que permite justificar los resultados obtenidos.

**Palabras claves:** Dihidropirimidinonas, Hidrólisis, Reducción, Ciclo Condensación

## **Índice general**

1.- Introducción	15
2.-Fundamentos teóricos:	17
2.1.- Reacción de Biginelli.	17
2.1.1-Mecanismo propuesto por Sweet.	18
2.1.2.- Mecanismo propuesto por Kappe.	20
2.2.- Dihidropirimidinonas	21
2.2.- Actividad biológica de las dihidropirimidinonas DHPMs.	21
2.2.1 Actividad biológica como agentes moduladores de canales de calcio.	21
2.2.2 Actividad anticancerígena.	23
2.2.3 Actividad bacterial	25
2.2.4.-Actividad antioxidante.	26
2.3 Modificación estructural	28
2.4- Ésteres	29
2.4.1.-Hidrólisis ácida de los ésteres.	30
2.5.- Ácidos Carboxílicos	32
2.6.-Reducción de ácidos carboxílicos con diborano.	32
2.7 Alcoholes	34
3.-Antecedentes	34
4.-Objetivos	42
5.-Metodología experimental	43
5.1.- Preparación de los reactivos que se utilizaron	46

5.2.- Síntesis de los derivados de dihidropirimidinona DHPMs	46
5.2.1.- Síntesis de los compuestos de la serie Ax.	46
5.2.2.- Hidrólisis del éster de los compuestos de la serie (Ax)	49
5.2.3.- Reducción del ácido carboxílico de los compuestos de la serie (Bx) con diborano	51.
6.-Resultados y discusiones	53
6.1.- Síntesis de los compuestos (Ax).	53
6.2.- Síntesis de los compuestos (Bx).	63
6.3.- Síntesis de los compuestos (Cx).	76
7.- Conclusiones	79
8.-Recomendaciones	80
9.-Bibliografía	81
10.- Anexos	83

## ABREVIATURAS

### SIGNIFICADO

#### SIGLAS

AAC <sub>1</sub>	Hidrólisis ácida con una ruptura acílica unimolecular.
AAC <sub>2</sub>	Hidrólisis ácida con una ruptura acílica bimolecular.
BH <sub>3</sub>	Borano.
C5	Carbono ubicado en la posición 5.
DHPMs	Dihidropirimidinonas.
Et-	Grupo etilo.
EtO-	Grupo etoxi.
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético, por sus siglas en inglés, ethylenediaminetetraaceticacid.
i-Pr	Grupo isopropilo.
IC <sub>50</sub>	Concentración inhibitoria 50%, por sus siglas en inglés, inhibitory concentration 50%
RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear del isotopo hidrogeno-uno.
RMN- <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear del isotopo Carbono-trece.
ROS	Especies de reactivo de oxígeno, por sus siglas en inglés, reactive oxygen species.
Me-	Grupo metilo
MeO-	Grupo metoxi.
NBO	Orbital natural de enlace, por sus siglas en ingles Natural bond orbital.
N-3	Nitrógeno ubicado en la posición 3.
THF	Tetrahidrofurano.
CCF	Cromatografía de capa fina.

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Pág</b>
<b>Figura N° 1:</b> Estructura básica de las dihidropirimidinonas DHPMs.....	16
<b>Figura N° 2:</b> <i>Diagrama general de la reacción de Biginelli</i> .....	17
<b>Figura N°3:</b> <i>Mecanismo de reacción propuesto por Sweet para la formación de una DHPMs</i> .....	19
<b>Figura N°4:</b> <i>Mecanismo de reacción propuesto por Kappe para la formación de una DHPMs</i> .....	20
<b>Figura N° 5:</b> Estructura de dihidropirimidinonas DHPMs usadas por <i>Rovnyak</i> .....	22
<b>Figura N° 6:</b> Estructura del Monastrol.....	24
<b>Figura N° 7:</b> Estructura del Piperastrol.....	25
<b>Figura N° 8:</b> Estructura del Nittractina.....	26
<b>Figura N° 9:</b> Estructuras de los compuestos 3b y 4b mencionados por Stefani y colaboradores.....	28
<b>Figura N° 10:</b> Estructuras del compuesto 3d mencionado por Stefani y colaboradores.....	28
<b>Figura N° 11:</b> Nomenclatura de ésteres.....	29
<b>Figura N°12:</b> Reacción general de la hidrólisis de ésteres en medio ácido.....	30
<b>Figura N° 13:</b> Mecanismo de reacción de la hidrólisis de ésteres en medio ácido AA <sub>2</sub> .....	30

<b>Figura N° 14:</b> Mecanismo AAc <sub>1</sub> de reacción de la hidrolisis de esteres en medio ácido.....	31
<b>Figura N° 15:</b> Estructuras de resonancia del ión acilo en las dihidropirimidinonas.....	32
<b>Figura N°16:</b> Reacción general de la reducción de ácidos carboxílicos.....	33
<b>Figura N° 17:</b> Selectividad del diborano en ácidos carboxílicos sobre acetonas.....	33
<b>Figura N° 18:</b> Mecanismo de la reacción de reducción de ácidos carboxílicos con diborano.....	33
<b>Figura N° 19:</b> Reacción de Biginelli usando un nuevo acido como catalizador.....	35
<b>Figura N° 20:</b> Reacción de Biginelli usando acetato de manganeso (III) en acetonitrilo.....	39
<b>Figura N° 21:</b> Mecanismo Reacción, usando acetato de manganeso (III) en acetonitrilo.....	41
<b>Figura N°22:</b> Esquema del proceso experimental.....	43
<b>Figura N° 23:</b> Montaje para la reducción del ácido carboxílico con diborano.....	52
<b>Figura N°24:</b> Síntesis de los compuestos de la serie Ax .....	53
<b>Figura N°25:</b> UV-VIS DHPMs.....	63
<b>Figura N° 26:</b> Hidrolisis del éster de las DHPMs.....	63

<b>Figura N° 27:</b> Geometría molecular optimizada para AB.....	66
<b>Figura N° 28:</b> Geometría molecular optimizada para AV.....	67
<b>Figura N° 29:</b> UV-VIS del compuesto BB y AB.....	73
<b>Figura N° 30:</b> Denominación de los carbonos de interés de las DHPMs.....	76

## INDICE DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla N° 1:</b> Efecto de los sustituyentes en la actividad biológica <i>in vitro</i> .....	23
<b>Tabla N° 2:</b> Rendimientos y tiempos de reacción, con respecto a la variación del derivado de Benzaldehído. ....	36
<b>Tabla N° 3:</b> <i>Rendimientos, tiempos de reacción, con respecto a la variación del ácido como catalizador</i> .....	37
<b>Tabla N° 4:</b> Rendimientos de la biblioteca de 48 compuestos, usando VCl <sub>3</sub> como catalizador. ....	38
<b>Tabla N° 5:</b> Rendimientos de dihidropirimidinonas, usando cantidades catalíticas de acetato de manganeso (III) en el acetonitrilo .....	40
<b>Tabla N° 6:</b> Nombre y estructura de los derivados de benzaldehído a usar.....	45
<b>Tabla N° 7:</b> Gramos y mililitros de los reactivos empleados para la síntesis de los compuestos de la serie Ax.....	47
<b>Tabla N° 8:</b> Derivados de DHPMs obtenidos por medio de la reacción Biginelli.....	48
<b>Tabla N° 9:</b> Gramos y mililitros de los reactivos empleados para la síntesis de los compuestos de la serie Bx.....	50
<b>Tabla N° 10:</b> <i>Gramos y mililitros de los reactivos empleados para la síntesis de los compuestos de la serie Cx</i> .....	52
<b>Tabla N° 11:</b> Derivados de DHPMs obtenidos por medio de la reacción Biginelli.....	54
<b>Tabla N° 12:</b> Derivados de DHPMs obtenidos por medio de la reacción Biginelli.....	56

<b>Tabla Nº 13:</b> Asignación de la bandas de los espectro de IR para las diferentes DHMPs (AN).....	57
<b>Tabla Nº 14:</b> Asignación de la bandas de los espectro de IR para las diferentes DHMPs (AV).....	59
<b>Tabla Nº 15:</b> Asignación de la bandas de los espectro de IR para las diferentes DHMPs (AB).....	60
<b>Tabla Nº 16:</b> Asignación de la bandas de los espectro de IR para las diferentes DHMPs (AH).....	61
<b>Tabla Nº 17:</b> Asignación de la bandas de los espectro de IR para las diferentes DHMPs (AA).....	62
<b>Tabla Nº 18:</b> Asignación de la bandas de los espectro de IR la mezcla de reacción obtenida de la serie Bx.....	65
<b>Tabla Nº 19:</b> Asignación de la bandas de los espectro de IR el compuesto denominado como BB obtenido de la serie Bx.....	69
<b>Tabla Nº 20:</b> Cálculos de las cargas de Mulliken.....	72
<b>Tabla Nº 21:</b> Cálculos para los orbitales naturales de enlace.....	74
<b>Tabla Nº 22:</b> Tiempo de reacción y rendimiento obtenido para el compuesto CB...	75
<b>Tabla Nº 23:</b> Asignacion de las bandas de los espectros de infrarrojo para (CB)....	77

## 1. Introducción

La síntesis orgánica implica el desarrollo de un proceso creativo, que se fundamenta en un estudio organizado de las diferentes reacciones orgánicas, mecanismos de reacción, condiciones experimentales, (reactivos, temperatura, utilización de catalizadores), entre otras<sup>1</sup>. Todo esto con el propósito de llevar a cabo una serie de transformaciones que permitan producir un determinado compuesto.

Uno de los mayores logros de la síntesis orgánica ha sido la posibilidad, no sólo de la obtención de nuevos y mejores fármacos muchos más efectivos y con menor riesgo de toxicidad humana, sino que además, gracias a las distintas modificaciones estructurales que pueden realizarse en compuestos conocidos se ha podido, en algunos casos, mejorar su actividad y/o disminuir su toxicidad<sup>2</sup>. También ha permitido la síntesis de compuestos análogos a los que poseen una actividad determinada, lo que proporciona la posibilidad de obtener moléculas biológicamente activas, para la preparación de sustancias terapéuticas.

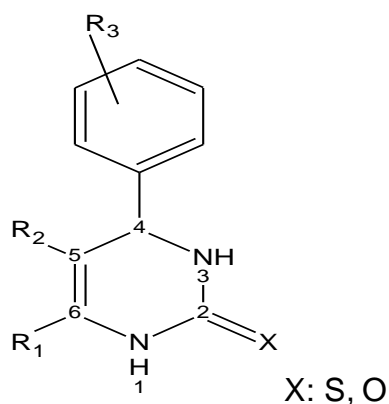
Una de las familias de compuestos que en los recientes años ha mostrado un marcado interés en el campo de la química y la farmacología, por sus propiedades biológicas, siendo su acción para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares la más reconocida, la constituyen las dihidropirimidinonas (DHPMs). Estas fueron sintetizadas por primera vez en 1891, por el químico italiano Pietro Biginelli. Además de sus propiedades antihipertensivas<sup>3</sup>, en los últimos años diversos investigadores han centrado su atención en derivados de dihidropirimidinonas, ya que diversos estudios señalan que algunos de estos compuestos poseen propiedades antibacterianas, antitumorales, antivirales y antiinflamatorias<sup>3</sup>. Dichas características han promovido investigaciones científicas para determinar la actividad biológica así como propiciar el

estudio y desarrollo de derivados de dihidropirimidinonas sintéticos, con el propósito de ser empleados como posibles agentes medicinales.

En vista de las múltiples propiedades biológicas mostradas por las dihidropirimidinonas, el presente trabajo de investigación forma parte de un proyecto que tiene como objetivo en la síntesis y modificación estructural de derivados de dihidropirimidinonas con el fin de generar una serie de compuestos a los que posteriormente se les realizarán ensayos biológicos y estudios de modelaje molecular.

Específicamente, en el presente trabajo de investigación se plantea la síntesis de dihidropirimidinonas mediante la reacción de Biginelli. Una vez obtenido el producto de interés, se propone la hidrólisis ácida del éster para la formación de un ácido carboxílico y su posterior reducción a un alcohol.

A continuación se presenta la estructura de la dihidropirimidinona.

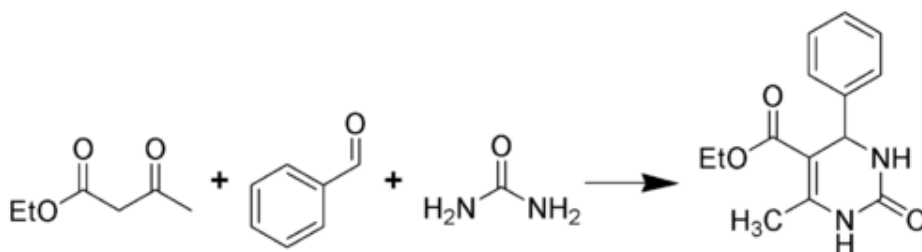


**Figura N° 1:** Estructura básica de las dihidropirimidinonas DHPMs.

## 2. Fundamentos teóricos:

### 2.1 Reacción de Biginelli

La reacción de Biginelli, hace honor al químico italiano Pietro Biginelli<sup>1</sup>, quien en 1891 reportó por primera vez en la literatura científica la obtención de dihidropirimidinonas (compuestos derivados de pirimidina), esto a través de una reacción multicomponente, la cual se efectúa en un proceso de un solo paso o también conocida como “one-pot”. Para la síntesis de estos derivados de pirimidina, Biginelli hizo reaccionar en un solo paso de un aldehído, un beta-cetoéster y urea en presencia de un catalizador ácido. A continuación se muestra el esquema general de la reacción de Biginelli.



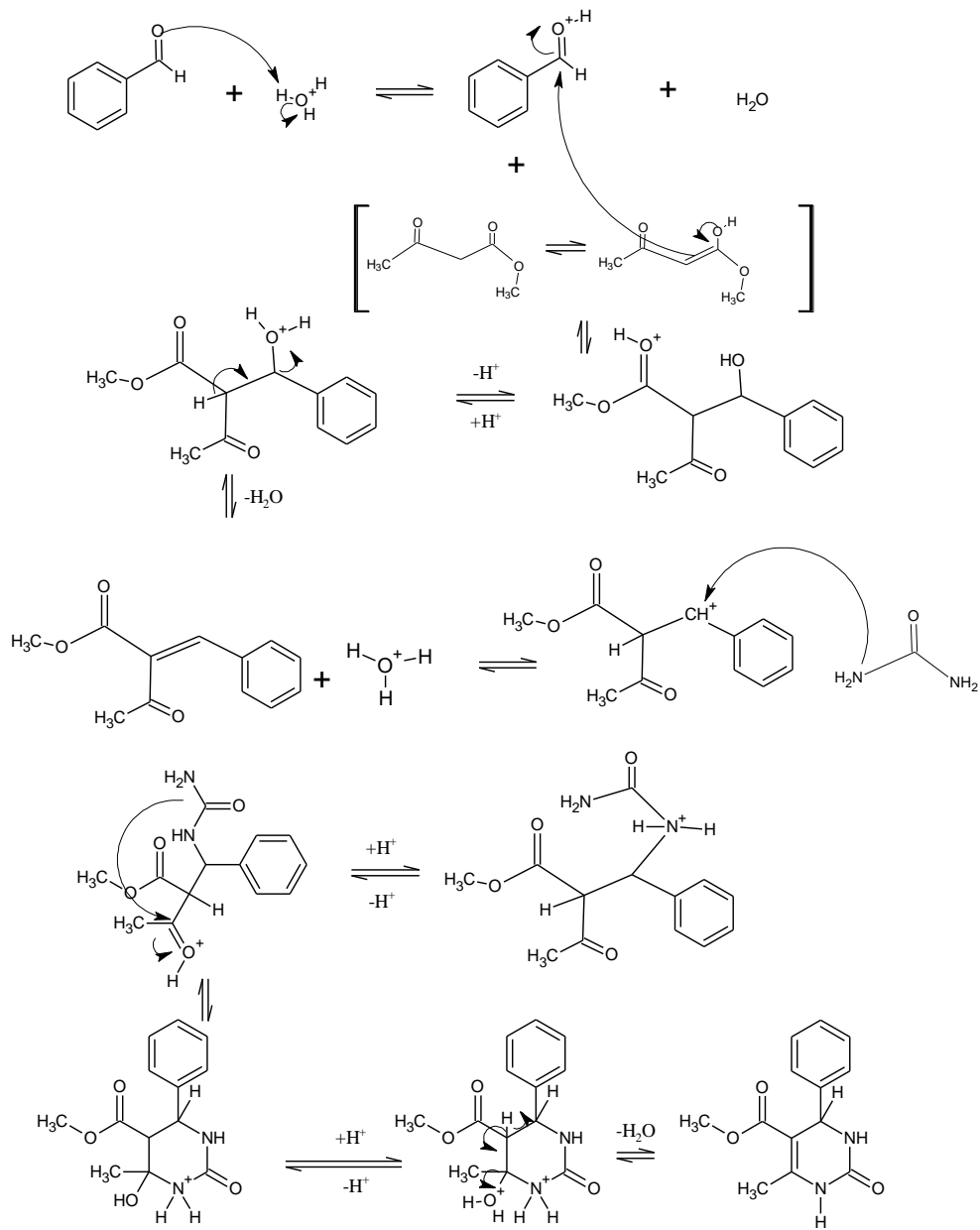
**Figura N° 2:** Diagrama general de la reacción de Biginelli<sup>1</sup>.

A pesar de que Biginelli sintetizó estos compuestos en 1891, no fue sino hasta años después cuando las dihidropirimidinonas toman gran relevancia debido a la cantidad de actividades biológicas presentadas, dentro de las cuales destacan propiedades antiinflamatorias, antivirales, antibacteriales, entre otras. Dichos descubrimientos aumentaron el interés en estos derivados para un posible uso en la industria farmacéutica<sup>4</sup>; siendo sus propiedades vasodilatadoras<sup>5</sup> las más estudiadas ya que pueden ser utilizados como bloqueadores de los canales de calcio y antihipertensivos<sup>6</sup>.

Muchos investigadores han enfocado sus estudios en esta reacción, debido a los bajos rendimientos, estaban en un rango que no superaba el 10%, y al largo tiempo de reacción, alrededor de 17 horas. Ante este hecho, se utilizaron otras condiciones de reacción, incluso se reportó el uso de levadura como catalizador. No sólo se investigó el uso de otros catalizadores para mejorar el rendimiento de la reacción, sino que también se estudió su mecanismo, resaltando los mecanismos propuestos por Sweet y Kappe.

### **2.1.1 Mecanismo propuesto por Sweet**

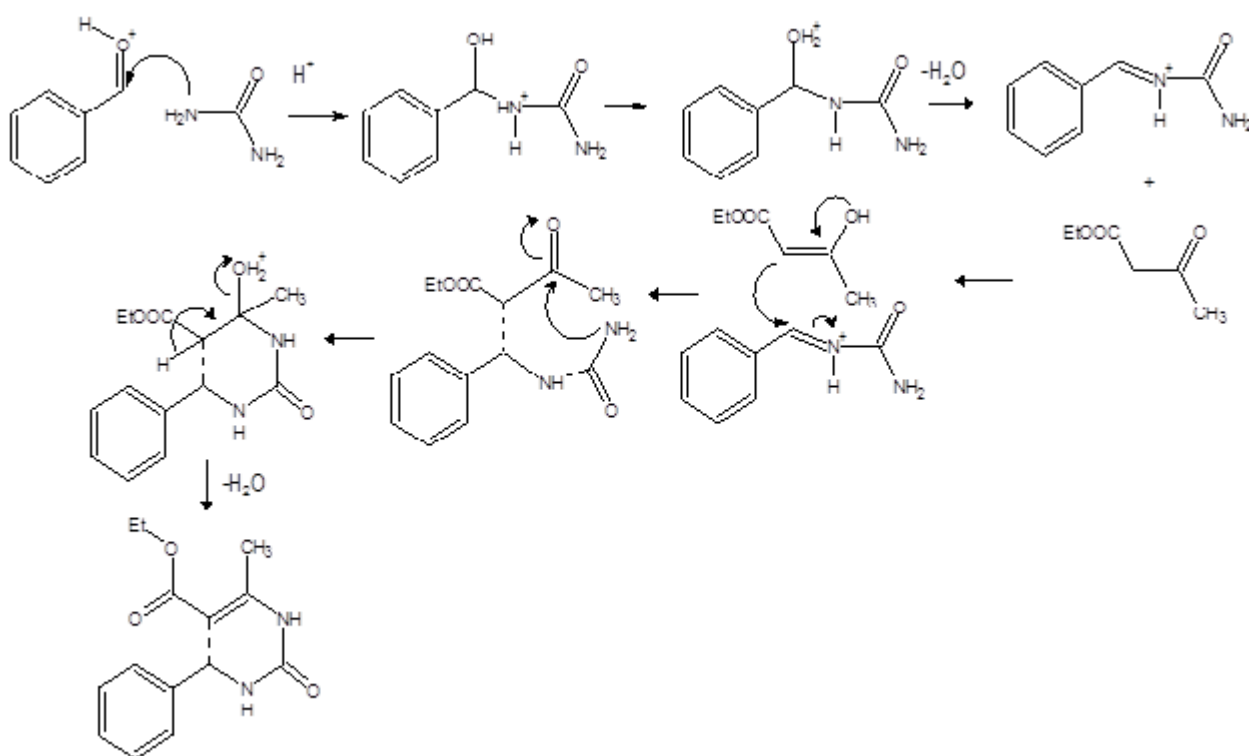
En 1973 Sweet<sup>3</sup> postuló un mecanismo de reacción en el que el primer paso era la condensación aldólica en medio ácido entre el aldehído y el beta-ceto éster, posteriormente se eliminaba agua para generar un sistema  $\alpha,\beta$ -conjugado. La protonación del doble enlace propuesta por el investigador Sweet es anti-Markownikoff, con la formación de un carbocatión, seguido por la adición nucleofílica de la urea. Luego, el segundo átomo de nitrógeno ataca al carbonilo de la cetona, seguido por la deshidratación para formar la dihidropirimidina. Figura N°3.



**Figura N° 3:** Mecanismo de reacción propuesto por Sweet para la formación de una DHPMs<sup>3</sup>.

### 2.1.2 Mecanismo propuesto por Kappe

Posteriormente, en 1997 Kappe y colaboradores<sup>7</sup>, presentaron otro mecanismo, el cual fue investigado usando espectroscopia de RMN-1H y RMN-13C. La ciclo condensación de Biginelli, involucra la formación del ión intermediario N-aciliminio producto de la reacción entre el derivado de urea o tiourea, con el aldehído aromático. Posteriormente, se genera un centro quiral como resultado de la condensación del ión N-aciliminio con el correspondiente enol del β-cetoéster. Luego, ocurre una ciclación, para generar la 6-hidroxipirimidina, la cual elimina agua, catalizada por el medio ácido, para producir la correspondiente dihidropirimidinona. Figura N°4



**Figura N° 4:** Mecanismo de reacción propuesto por Kappe para la formación de una DHPMs<sup>7</sup>.

En diversos estudios las dihidropirimidinonas han mostrado ser capaces de reducir la presión sanguínea, evitando trastornos en la salud como enfermedades cardíacas y derrames cerebrales. También demostraron otras facultades como antagonista de calcio, antibacterial, anticancerígeno, antiviral, entre otras que detallaremos más adelante.

## **2.2 Actividad biológica de las dihidropirimidinonas (DHPMs)**

Las dihidropirimidinonas se dieron a conocer a través de la reacción de Biginelli, que no sólo impactó por el hecho de que la reacción se realizaba en un proceso de un solo paso, sino por la amplia gama de actividad biológica que presentan.

Así, en diversos estudios las dihidropirimidinonas han mostrado ser capaces de reducir la presión sanguínea, evitando trastornos en la salud como enfermedades cardíacas y derrames cerebrales. También demostraron otras facultades como antagonista de calcio, antibacterial, anticancerígeno, antiviral, entre otras que detallaremos más adelante.

### **2.2.1 Actividad biológica como agentes moduladores de canales de calcio**

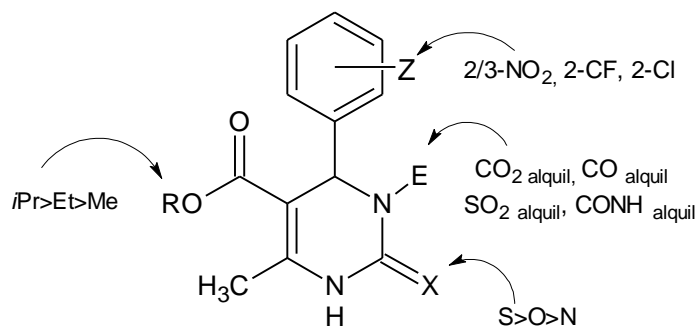
Entre los años 1980 y 1995, se investigó a profundidad la actividad de estas DHPMs como agentes moduladores de canales de calcio. Para entender cómo funcionan estos compuestos como agentes moduladores o bloqueadores de canales de calcio, es necesario conocer acerca de este tipo de agentes <sup>5 6</sup>.

Los bloqueadores de canales de calcio, también conocidos como antagonistas de calcio, actúan obstruyendo la corriente de calcio hacia el interior de la célula, afectando las células donde la corriente de calcio es significativa.

Se sabe que, el ion calcio interviene en el control de una gran cantidad de procesos, entre estos, se tiene que la entrada de calcio dentro de las células musculares cardíacas produce su contracción. Así, si se bloquea este proceso se logra que el corazón se contraiga con menos fuerza y que las arterias (incluidas las arterias coronarias) se

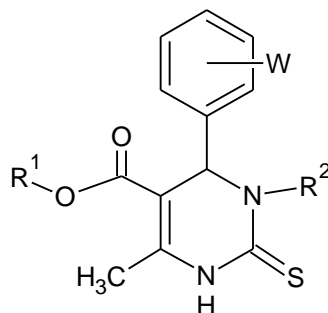
relajen y ejerzan menos presión sobre la sangre que tienen en su interior. A ese nivel la función del ión calcio puede modularse mediante el diseño de fármacos que actúen como bloqueadores selectivos de los canales que regulan su flujo a través de la membrana celular.


En 1992 Rovnyak y colaboradores<sup>5</sup>, estudiaron una serie de dihidropirimidinas, que contenían un grupo unido a C-5 o N-3 del anillo heterocíclico, como bloqueadores de canales de calcio que pudieran tener actividad biológica como potentes agentes antihipertensivos. En ese estudio se encontró que la sustitución en orto y/o meta (con cloro, nitro o trifluorometilo) en el anillo aromático era esencial para la actividad *in vitro* (Tabla N°1) y que el grupo éster también fue un importante para la actividad *in vitro*, el siguiente orden: isopropilo > etilo > metilo. Además, para esta serie de dihidropirimidina como bloqueadores de los canales de calcio, se encontró que en la posición 3 del anillo de dihidropirimidina un sustituyente (alquilo, acilo, carbamato, sulfonilo,) era requisito estricto para la actividad biológica. Así como la importancia del heteroátomo asociado al carbono 2, donde la actividad biológica aumentaba con el tamaño del heteroátomo, proponiendo el siguiente orden S > O > N. Estos resultados los llevaron a establecer una relación estructura-actividad para dihidropirimidinas como bloqueadores de los canales de calcio (Figura 5)<sup>5</sup>



**Figura N° 5:** Estructura de dihidropirimidinonas DHPMs usadas por Rovnyak<sup>5</sup>.

**Tabla N° 1:** Efecto de los sustituyentes en la actividad biológica como vasodilatadores *in vitro*.

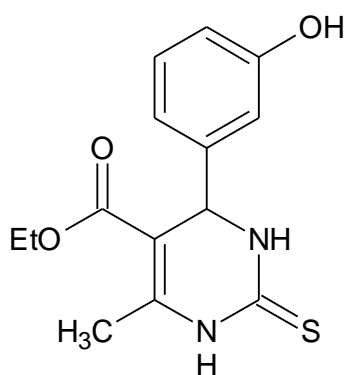


No	W	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (nM) Vasodilatador
1	3-NO <sub>2</sub>	Et	CO <sub>2</sub> Et	17
2	3-NO <sub>2</sub>	Et	H	> 1000
3	2-CF <sub>3</sub>	Et	CO <sub>2</sub> Et	41
4	2-CF <sub>3</sub>	Et	CO <sub>2</sub> -i-Pr	50
5 <sup>a</sup>	2-CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)Bn	CO <sub>2</sub> Et	22
5 <sup>b</sup>	3-NO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)Bn	CO <sub>2</sub> Et	34
6 <sup>a</sup>	2-CF <sub>3</sub>	Et	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)Bn	23
6b	3-NO <sub>2</sub>	Et	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)Bn	29
6c	2-CF <sub>3</sub>	Et		9

<sup>a</sup> Ensayos *in vitro* vasorelajante; concentración requerida para inhibir la contracción de las aortas en conejos, con un intervalo de confianza de 50%. <sup>b</sup> Efecto antihipertensivo en la rata espontáneamente hipertensa *in vivo*; max/ la disminución porcentual (f5%) en la presión arterial durante el período de tiempo de 0-6 / 6-18-h después de la administración del medicamento a 135, 45, 15 y 5 pmoles / kg, PO (n = 6).

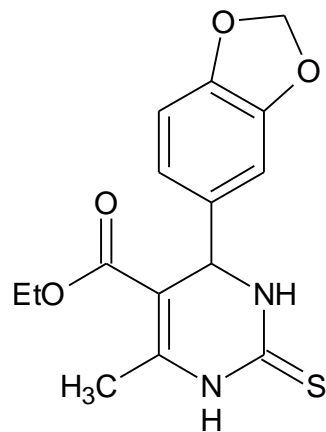
## 2.2.2 Actividad anticancerígena

En 1999 Mayer y colaboradores<sup>8</sup>, identificaron el compuesto denominado monastrol (Figura 6), como un derivado de DHPMs, estructuralmente sencillo, el cual es una molécula permeable a la célula. A través de diversos ensayos se estableció que el monastrol, es una molécula capaz de bloquear la mitosis, específicamente por la inhibición de la actividad motora de la quinesina Eg5, una proteína involucrada en la formación de la bipolaridad del husomicótico. Por esta razón, ha sido considerado como un precursor para el desarrollo de nuevas drogas anticancerígenas. Basados en la síntesis de análogos del monastrol, se encontró que el piperastrol (figura 7), posee un potencial efecto anticancerígeno. Obtuvieron los siguientes resultados en las siguientes una serie de células cancerígenas: MCF-3 (mama)  $IC_{50} = 1,9 \mu\text{g mL}^{-1}$ , 786-0 (riñón)  $IC_{50} = 2,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ , HT-29 (colon)  $IC_{50} = 2,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ , UACC-62 (melanoma)  $IC_{50} = 6,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ , y OVCARO3 ovario  $IC_{50} = 6,6 \mu\text{g mL}^{-1}$ .



Monastrol

**Figura N° 6:** Estructura del 4- (3-hidroxifenil) -6-metil-2-sulfanilideno-3,4-dihidro-1H-pirimidina-5-carboxilato de etilo (Monastrol)<sup>8</sup>.



Piperastrol

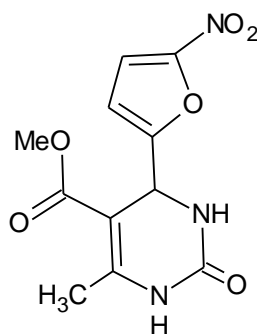
**Figura N° 7:** Estructura del Piperastrol

### 2.2.3 Actividad antibacterial

El interés respecto a la actividad antibacterial para los compuestos de Biginelli, surgió a partir de la síntesis de la nitractina (Figura 9), que tiene una excelente actividad contra la tracoma<sup>9 10</sup>. La tracoma es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Chlamydia trachomatis*. La infección causa un endurecimiento de la superficie interna de los párpados. Esta aspereza puede provocar dolor en los ojos, ruptura de la superficie externa o córnea de los ojos y ceguera eventual<sup>11</sup>. Las infecciones repetidas de tracoma no tratadas pueden dar lugar a una forma de ceguera permanente cuando los párpados se vuelven hacia adentro. El hallazgo de que la nitractina pudiera contrarrestar a la bacteria que produce el tracoma fue de gran importancia, ya que esta bacteria, infecta a aproximadamente 80 millones de personas a nivel mundial, en donde más del 60% de esta población infectada son niños<sup>11</sup>. También se ha reportado que aproximadamente 1,2 millones de personas han quedado totalmente ciegas producto de esta bacteria y

actualmente se encuentran en riesgo 120 millones de personas de contraer el bacteria en todo el mundo<sup>11</sup>.

En el ensayo <sup>10</sup> se examinó el efecto de una dosis intramuscular única de nitractina de 10 mg suspendido en aceite de arachis. Fue administrada a las 4 y a las 48 horas después de la infección con la bacteria en una cepa de ratones. Se encontró que la nitractina protegió a los ratones casi en un 100 por ciento<sup>9</sup>.



Nitractina (Antibacterial)

**Figura N° 8:** Estructura del Nitractina<sup>10</sup>.

### 2.2.1.3 Actividad antioxidante

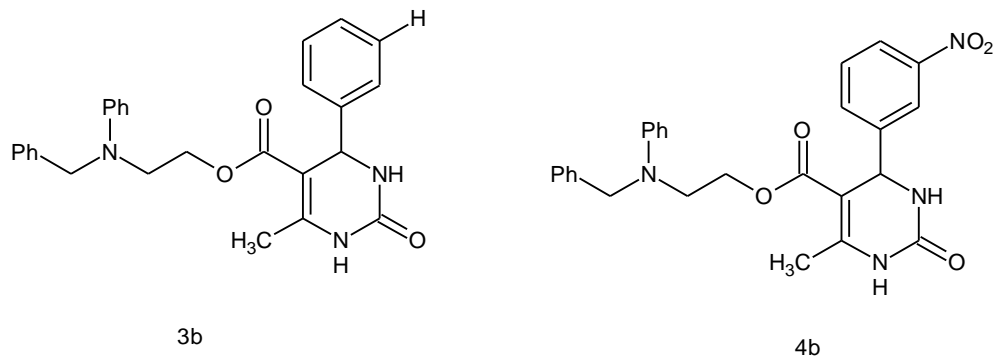
En diversos estudios se ha concluido que las dihidropirimidinonas presentan un comportamiento antioxidante<sup>12</sup>, al poseer en su estructura grupos que eliminan o inhiben otras reacciones de oxidación. Recordemos, que un antioxidante es una molécula que permite prevenir o retardar la oxidación de otras moléculas.

Desde hace algunos años atrás, la industria farmacéutica presta gran atención al uso de antioxidantes, esto con miras al tratamiento de accidentes cerebrovasculares y enfermedades neurodegenerativas, dado que se presume que estas enfermedades ocurren por el estrés oxidativo<sup>13</sup>. Los antioxidantes también son utilizados en ingredientes de suplementos dietéticos, ya que se cree, que el consumo de estos, puede ayudar a

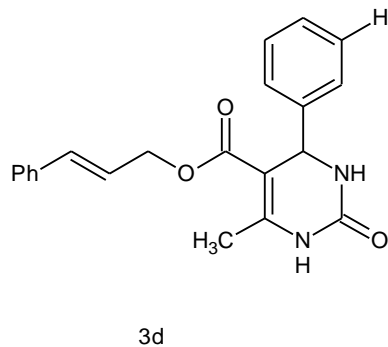
prevenir enfermedades como el cáncer y cardiopatía isquémica. Estos no solo presentan actividad biológica aplicada a la medicina, sino que también tiene aplicaciones industriales, tales como, conservantes de alimentos y cosméticos.

En 2006 Stefani y colaboradores<sup>12</sup>, desarrollaron un protocolo sintético para la reacción de Biginelli en la preparación de nuevas dihidropirimidinonas, bajo irradiación ultrasónica en presencia de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , con rendimientos desde 65% hasta 90% y tiempos de reacción entre 2 y 5 horas. Algunos de los compuestos sintetizados fueron probados *in vitro* para la determinación de su actividad antioxidante. Todos los compuestos seleccionados mostraron cierta actividad antioxidante. Los compuestos análogos 3b y 4b exhibieron una fuerte actividad contra la peroxidación de lípidos inducida por  $\text{FeCl}_2 + \text{EDTA}$ , mientras que los compuestos 3b y 3d fueron los más potentes en la reducción niveles de ROS, en donde las concentraciones efectivas se encontraron entre 100-400  $\mu\text{M}$ . Del estudio comparativo se concluyó que teniendo un grupo nitro en el anillo aromático sistema 4b, este presentó el mejor resultado contra la peroxidación de lípidos en comparación con el sistema 3b, otros resultados los compuestos análogos 3b y 4b exhibieron la mejor actividad antioxidante, determinando que la presencia de un grupo amino en el cadena lateral donde se encuentra el grupo éster tiene una influencia importante en el actividad antioxidante de estos compuestos.

La actividad antioxidante de este sistema de anillo nunca se había reportado en la literatura, hasta 2006. En las condiciones patológicas puede ocurrir una sobreproducción o disminución del eliminador de especies reactivas de oxígeno (ROS). De hecho, sobreproducción de ROS ha estado relacionado con la causa y / o progresión de una variedad de enfermedades humanas, incluida la diabetes y diversas enfermedades neurodegenerativas<sup>13</sup>. Por todo lo expuesto, existe un interés natural a compuestos antioxidantes sintéticos que pudieran retrasar potencialmente el desarrollo de estas enfermedades, el interés y estudio ha crecido considerablemente en la comunidad científica en las últimas décadas.



**Figura N° 9:** Estructuras de los compuestos 3b y 4b mencionados por Stefani y colaboradores.<sup>12</sup>



**Figura N° 10:** Estructuras del compuesto 3d mencionado por Stefani y colaboradores<sup>12</sup>.

### 2.3 Modificación estructural

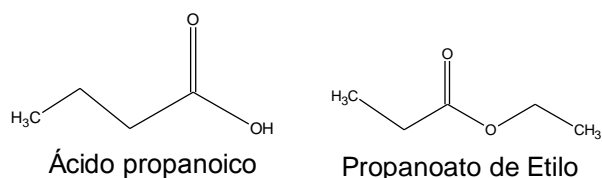
La proliferación de múltiples enfermedades, bien sea por la resistencia que han desarrollado los diferentes agentes que las causan o por la aparición de nuevas patologías, genera una revisión y un estudio constante sobre las moléculas químicas y

su actividad biológica, esto con la finalidad de ampliar la gama de sustancias que pueden utilizadas como agentes medicinales. Es por ello que con el pasar de los años, estudios demostraron que, con la modificación de la estructura de compuestos biológicamente activos, se podía observar una variabilidad en actividades biológicas, desde poseer otras características biológicas hasta no poseer actividad alguna. Esto también llegó a ser de gran interés para la industria farmacéutica, debido a que, se podía trabajar con “plantillas” de compuestos ya sintetizados que presentaban actividad biológica para modificarlos estructuralmente, teniendo una mayor probabilidad de que los compuestos modificados, presentaran actividad biológica.<sup>3</sup>

Debido a que en este proyecto se propone la hidrólisis del éster en la posición 5 de los derivados de dihidropirimidinonas, para una posterior reducción del ácido carboxílico a un alcohol, se presenta una breve revisión sobre la química de los ésteres, ácidos carboxílicos y alcoholes.

## 2.4 Ésteres

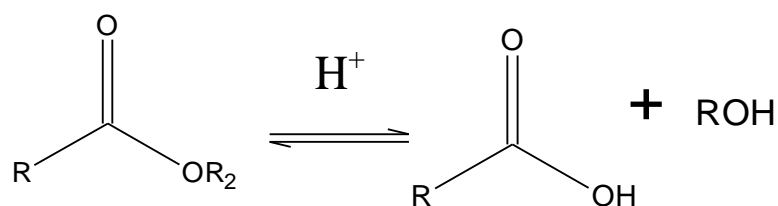
Los ésteres son productos de la condensación de ácidos carboxílicos con alcoholes y se nombran como sales del ácido del que provienen. La nomenclatura IUPAC cambia la terminación -oico del ácido por -oato, terminando con el nombre del grupo alquilo unido al oxígeno<sup>14</sup>. Como se muestra a continuación:



**Figura N° 11:** Nomenclatura de los ésteres.

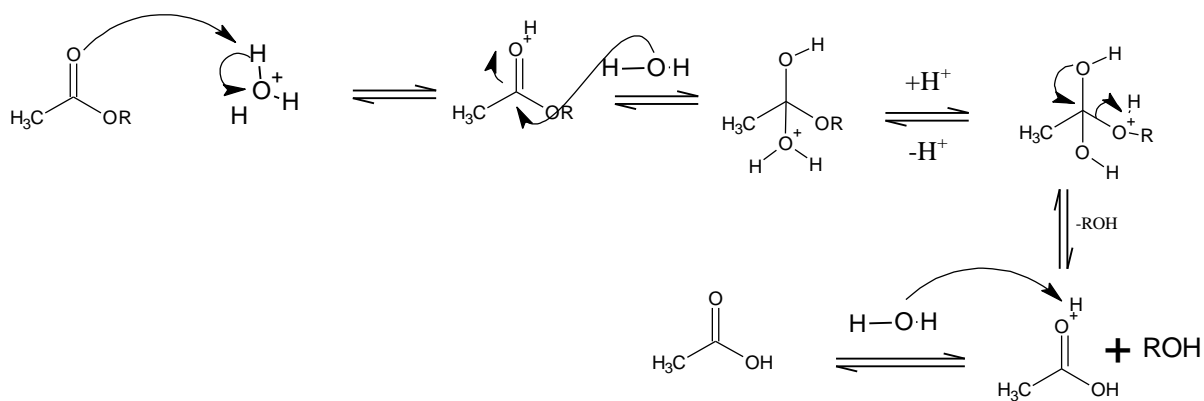
### 2.3.1.1 Hidrólisis ácida de los ésteres

Los ésteres pueden ser hidrolizados bajo condiciones ácidas o básicas, para generar un ácido carboxílico y un alcohol.



**Figura N° 12:** Reacción general de hidrólisis de ésteres en medio ácido.

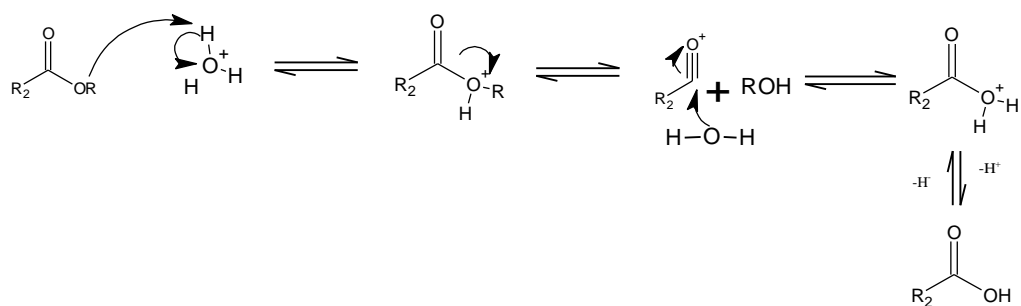
Uno de los mecanismos propuestos en medio ácido se muestra a continuación. Esta hidrólisis ácida con una ruptura acílica bimolecular, es conocida como AAc<sub>2</sub>. Este es el mecanismo más común en la hidrólisis ácida de ésteres.



**Figura N° 13:** Mecanismo AAc<sub>2</sub> de reacción de hidrólisis de ésteres en medio ácido.

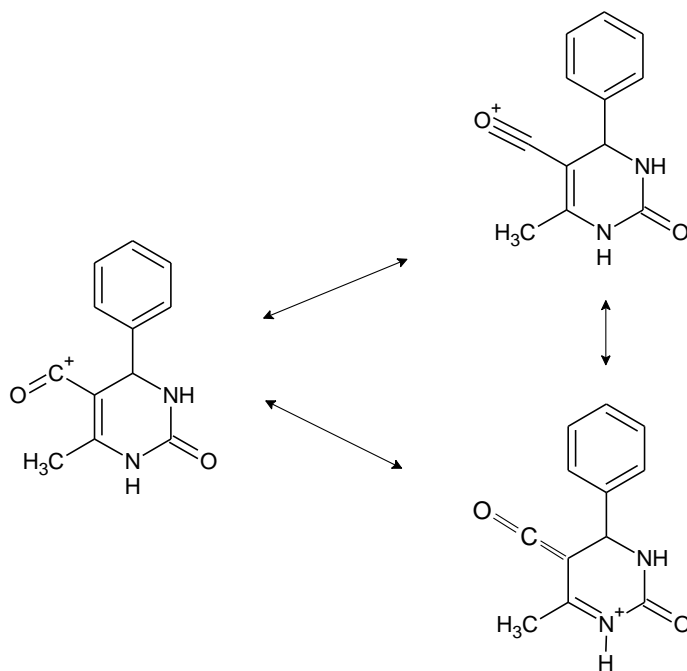
Sin embargo, en aquellos casos en los que el carbono carbonílico del éster se encuentra impedido estéricamente para un ataque nucleofílico por parte de una molécula de agua se ha encontrado que la hidrólisis sigue otro mecanismo de reacción, por lo que

R<sub>2</sub> debe estabilizar la formación del ión acilo ya sea por efecto de resonancia o inductivo. En este caso, el paso lento, después de la protonación del éster, es la ruptura del enlace C-O para formar el ión acilo. Esta hidrólisis ácida con una ruptura acílica unimolecular, es conocida como AAC<sub>1</sub>.



**Figura N° 14:** Mecanismo AAC<sub>1</sub> de reacción de la hidrólisis de ésteres en medio ácido.

En el caso de las dihidropirimidinonas, la hidrólisis del éster debería seguir, fundamentalmente, un mecanismo AAC<sub>1</sub>. El intermediario formado (ión acilo) se encontraría estabilizado por la deslocalización del par de electrones del Nitrógeno (N<sub>1</sub>).



**Figura N° 15:** Estructuras de resonancia del ión acilo en las dihidropirimidinonas.

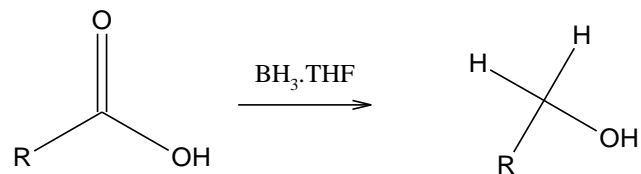
### 2.4.1 Ácidos Carboxílicos

Los **ácidos carboxílicos** constituyen un grupo de compuestos, que poseen un grupo funcional llamado **grupo carboxilo** o **grupo carboxi** ( $-\text{COOH}$ ). En el grupo funcional carboxilo coinciden sobre el mismo carbono un grupo hidroxilo ( $-\text{OH}$ ) y carbonilo ( $-\text{C}=\text{O}$ ).

#### 2.3.2.1 Reducción de ácidos carboxílicos con diborano

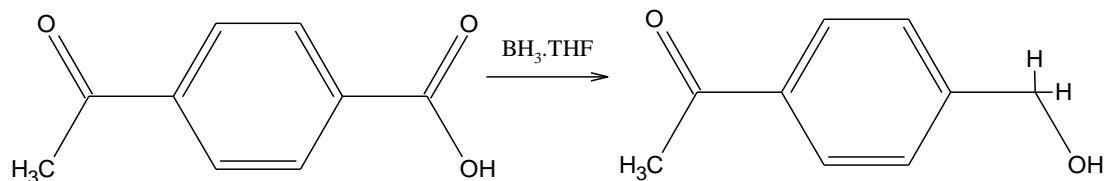
La reducción con diborano es un método altamente utilizado debido a la alta selectividad que tiene.<sup>15</sup>

La reacción se da al colocar el ácido carboxílico, con diborano en THF.



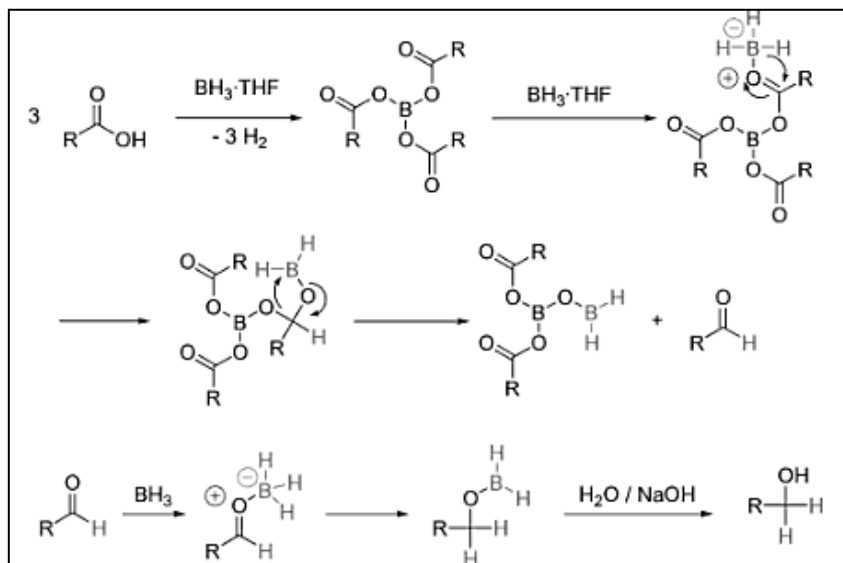
**Figura N° 16:** Reacción general de la reducción de ácidos carboxílicos.

Esta reacción es preferida como método de reducción de ácidos carboxílicos, debido a que el diborano, reacciona selectivamente con el carboxilo del ácido, y no con otro grupo carboxilo presente <sup>16</sup>.



**Figura N° 17:** Selectividad del diborano en ácidos carboxílicos sobre cetonas<sup>15</sup>.

Mecanismo de reacción:



**Figura N° 18:** Mecanismo de reacción de reducción de ácidos carboxílicos con diborano<sup>15</sup>.

## 2.4.2 Alcoholes

Se denomina alcohol a aquellos compuestos químicos orgánicos que contienen un grupo hidroxilo en sustitución de un átomo de hidrógeno, de un alcano, enlazado de forma covalente a un átomo de carbono, grupo carbinol.

Si contienen varios grupos hidroxilos se denominan **polialcoholes**. Los alcoholes pueden ser primarios, secundarios o terciarios.

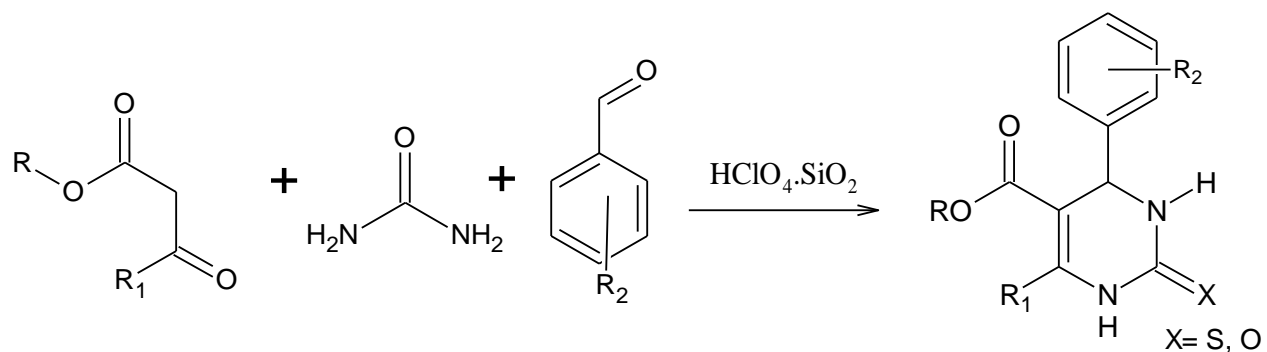
Los alcoholes forman una amplia clase de diversos compuestos: son muy comunes en la naturaleza y a menudo tienen funciones importantes en los organismos. Los alcoholes son compuestos que pueden llegar a jugar un papel importante en la síntesis orgánica, al tener una serie de propiedades químicas únicas. El aporte de este proyecto se presenta con la síntesis de hidroxidihidropirimidinonas, compuestos de los cuales no se ha reportado sus síntesis. Al formar las hidroxidihidropirimidinonas se permite la apertura a una serie de modificaciones estructurales, como el de acoplar otras moléculas, esterificación, entre otros.

## 3 Antecedentes

En 2011 Narahari y colaboradores<sup>16</sup>, reportaron por primera vez la síntesis de una serie de dihidropirimidinonas, usando con éxito un nuevo catalizador compuesto por sílice con 5% de ácido perclórico, siendo éste un catalizador suave y eficiente para la síntesis.

Este catalizador (ácido) es poco contaminante y puede ser aplicado a la preparación en gran escala. Las reacciones en superficie sólida están ganando mucho interés en la química orgánica, esto debido a lo simple que es llevar a cabo la reacción, además de que el soporte sólido puede ser reutilizado. De esta manera, lograron






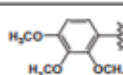



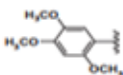


sintetizar 4-aryl-dihidropirimidina-2 (1H)-ona, usando un aldehído aromático, urea y un beta-ceto éster, en presencia de sílice con ácido perclórico al 5% como catalizador.



**Figura N° 19:** Reacción de Biginelli usando un nuevo ácido como catalizador<sup>16</sup>.

En la Tabla N°2 se observan los resultados obtenidos por Narahari y colaboradores<sup>16</sup>, durante la síntesis de las dihidropirimidinonas.

**Tabla N° 2:** Rendimientos y tiempos de reacción, con respecto a la variación del derivado de Benzaldehído.

Entrada	R-Ar	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Tiempo(h)	Rendimiento(%)
1		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	1,5	89
2		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	1,25	91
3		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	S	1,5	87
4		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	S	3	80
5		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	1,25	84
6		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	1,5	91
7		CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	1,5	90
8		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	1,5	85
9		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	1,5	91
10		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	S	3	88
11		CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	1,5	83
12		CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	1,5	89

En 2006 Yang y colaboradores<sup>17</sup> sintetizaron dihidropirimidinonas, por medio de la reacción de Biginelli, ellos probaron el uso de diferentes ácidos como catalizadores de la reacción, desarrollando una manera económica, no compleja de realizar la catálisis y con rendimientos entre 72-92%. Inicialmente procedieron a optimizar las condiciones de reacción. La reacción modelo seleccionada para la optimización, fue con benzaldehído, acetoacetato de etilo y urea.

El mejor resultado que obtuvieron se logró llevando la reacción en relaciones 1:1:1,5 mol de aldehído, 1,3-dicarbonilo y urea a 90° C, con 10% del catalizador ácido.

A continuación se muestra en la Tabla N°3 los resultados obtenidos por Yang.



















**Tabla N° 3:** Rendimientos y tiempos de reacción, con respecto a la variación del ácido como catalizador.

<b>Catalizador (10% mol)</b>	<b>Rendimiento (%)</b>
Ácido cloroacético	92
Ácido acético	80
Ácido fosfotúngstico	87
Ácido fosfomolibdico	80
Sulfato ácido de potasio	78
Ácido trifluoracético	72
Ácido bromoacético	80
Ácido tricloroacético	71
Acido <i>p</i> -toluensulfónico	88

En 2003 Sabitha y su grupo de investigadores<sup>18</sup>, estudiaron la condensación de tres componentes, un aldehído, un beta - cetoéster y urea (tiourea) en presencia de Tricloruro de Vanadio (VCl<sub>3</sub>) en cantidades catalíticas, para la síntesis de dihidropirimidinonas. Obteniendo como resultado la síntesis paralela de una biblioteca de 48 miembros de dihidropirimidinonas de forma rápida, eficiente y con rendimientos entre 65-96%. El cloruro de vanadio (III) es un catalizador relativamente inexplorado en síntesis orgánica. La reacción se completó en 2 horas en acetonitrilo a temperatura de reflujo.

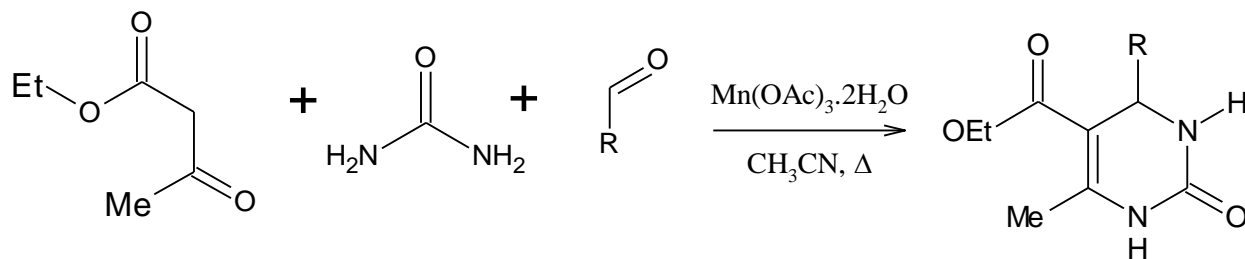
En la tabla N°4 se aprecian los resultados generados por Sabitha y colaboradores.

**Tabla Nº 4:** Rendimientos de la biblioteca de 48 compuestos de Biginelli, usando VCb como catalizador.

Aldehído Beto-cetoester											4
	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>	<b>i</b>	<b>j</b>	
	1aA(96) 1aB(82)	1bA(80)	1eA(90)	1dA(90) 1dB(85)	1eA(87)	1fA(88)	1gA(92) 1gB(86)	1hA(92)	1iA(85)	1jA(87)	<b>A</b> 
	1kA(92) 1kB(85)	1lA(88)	1mA(65)	1nA(87) 1nB(80)	1eA(85)	1pA(86)	1qA(90)	1rA(86)	1gA(82)	1tA(80)	<b>B</b> 
	1uA(85) 1uB(80)	1vA(88)	1wA(86) 1wB(82)	1xA(82)		1yA(80)	1zA(82)	1aaA(85)			
	1abA(80)	1acA(85)				1aeA(85)	1afA(82)	1agA(88)			
	1ahA(90)		1aiA(85)	1ajA(82)				1akA(86)			
	1alA(86)		1amA(82)			1anA(75)	1aoA(85)				

- Los rendimientos se muestran entre paréntesis.

En 2001 Kumer y colaboradores<sup>19</sup>, presentaron un método simple pero efectivo de la modificación de la reacción de Biginelli que produce altos rendimientos de las dihidropirimidinonas deseadas, mientras se preserva la estrategia original de un solo paso (one pot). La reacción de benzaldehído, acetoacetato de etilo y urea en presencia de cantidades catalíticas de acetato de manganeso (III) en el acetonitrilo a temperatura de reflujo, dio como resultado la formación de dihidropirimidinona con un rendimiento de 96%.



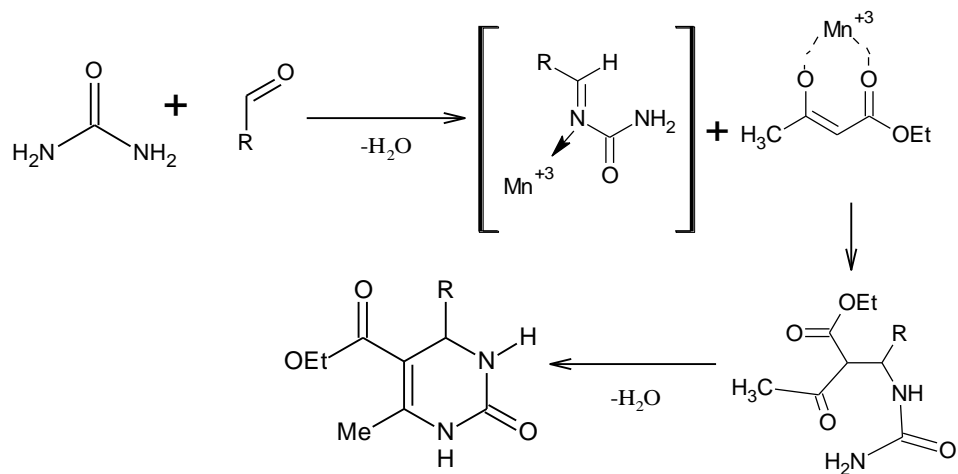
**Figura N° 20:** Reacción de Biginelli usando acetato de manganeso (III) en acetonitrilo<sup>19</sup>.

De manera similar, varios aldehídos aromáticos reaccionaron bajo las mismas condiciones, en las que el derivado de benzaldehído, acetoacetato de etilo y urea fueron mezclados en relaciones estequiométricas, con 15mL de dihidrato de acetato de manganeso (III) como catalizador, para dar las dihidropirimidinonas correspondientes. Bajo estas condiciones, los rendimientos aumentaron significativamente, hasta 75-96% (Tabla 5), para el clásico método de Biginelli, y el tiempo de reacción se acortó de 18h a 2-4 h.

**Tabla N° 5:** Rendimientos de dihidropirimidinonas, usando cantidades catalíticas de acetato de manganeso (III) en el acetonitrilo.

DHPMs	SUBSTRATO (R)	TIEMPO (h)	RENDIMIENTO (%)
4a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.0	96
4b	4-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3.5	78
4c	3-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4.0	75
4d	2,4-(OMe) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3.0	82
4e	3,4-(OMe) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3.5	94
4f	4-(OH)-3-(OMe)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4.0	76
4g	3-(OH)-4-(OMe)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3.0	85
4h	2-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.5	76
4i	2-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4.0	77
4j	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4.0	79

Kumar y colaboradores<sup>19</sup> proponen el siguiente mecanismo cuando se emplea el acetato de manganeso (III). La reacción procede a través del intermedio de acilimina (formado *in situ* por la reacción del aldehído con urea), estabilizado por el ion manganeso, y la subsiguiente adición del enolato del beta cetoéster a la acilimina, seguido de ciclación y deshidratación, dando los derivados dihidropirimidinas correspondientes.



**Figura N° 21:** Mecanismo de reacción, usando acetato de manganeso (III) en acetonitrilo<sup>19</sup>.

## 4 Objetivos

### Objetivo general:

- Sintetizar una serie de derivados de dihidropirimidinonas, como intermediarios claves para la síntesis de compuestos con interés biológico.

### Objetivos específicos:

- Sintetizar cinco derivados de dihidropirimidinonas por medio de la reacción de Biginelli a partir de los siguientes aldehídos: benzaldehído, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (vainillina), *p*-nitrobenzaldehído, *p*-hidroxibenzaldehído y *p*-metoxibenzaldehído, con urea y acetoacetato de etilo.
- Realizar la hidrólisis en medio ácido del grupo éster, ubicado en la posición cinco de las DHPMs.
- Sintetizar 5-hidroximetil-DHPMs, por medio de una reducción selectiva del grupo ácido ubicado en la posición cinco de las DHPMs, con diborano.
- Caracterizar e identificar los derivados de DHPMs sintetizados, mediante métodos espectroscópicos.

## 5 Metodología experimental

Para este proyecto se planteó realizar la síntesis de derivados de dihidropirimidinonas bajo el siguiente esquema.

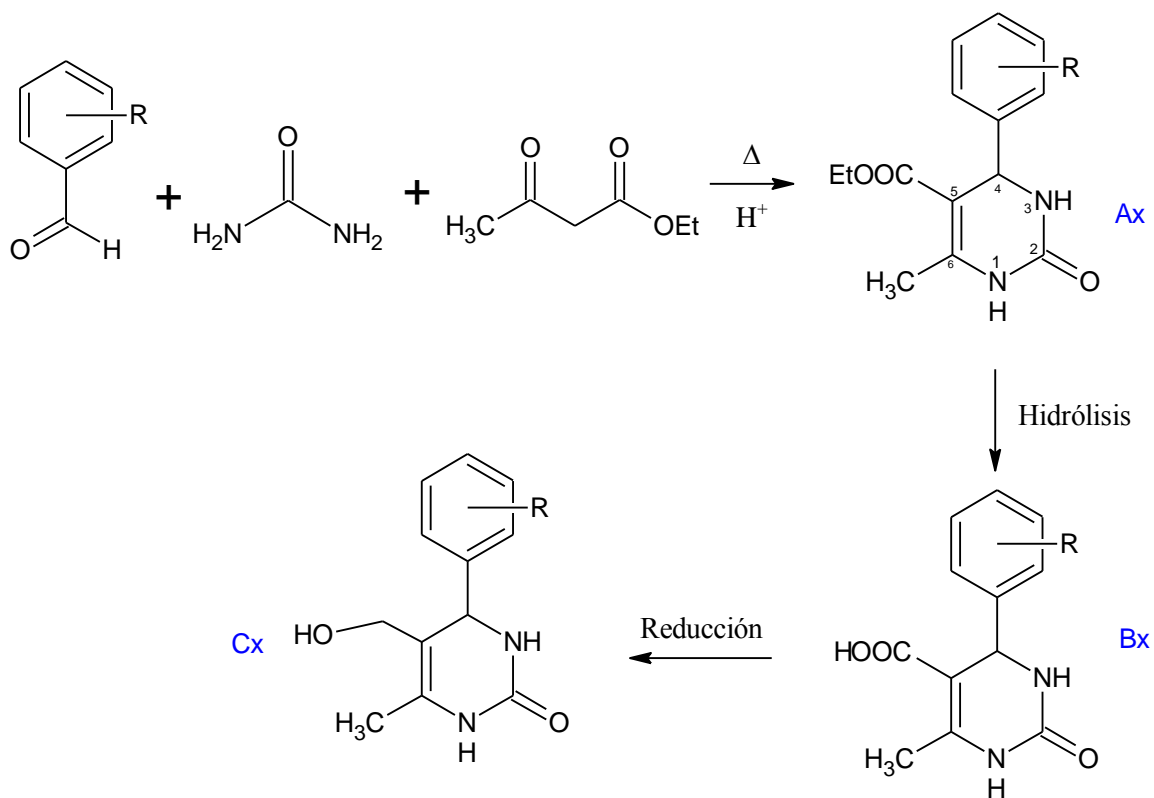


Figura N° 22: Esquema del proceso experimental propuesto.

## Leyenda

Los derivados de DHPMs se denotaran con las siguientes siglas:

**AA:** 4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo.

**AB:** 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo

**AN:** 6-metil-4- (4-nitrofenil) -2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo.

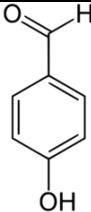
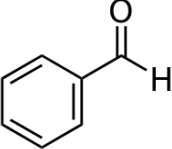
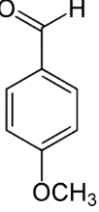
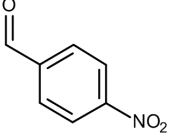
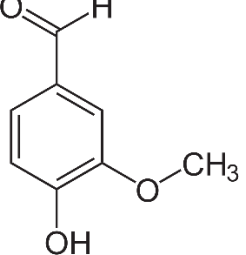
**AV:** 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo.

**AH:** 4-(4-hidroxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo.

**BB:** ácido 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico-

**CB:** 5-(hidroximetil)-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona.

**Tabla Nº 6:** Nombre y estructura de los derivados de benzaldehído que se emplearon en el proyecto.

Derivados de benzaldehído que se utilizaron	Estructura de los derivados de benzaldehído
<i>p</i> -hidroxibenzaldehído	
Benzaldehído	
<i>p</i> -metoxibenzaldehído (Anisaldehído)	
<i>p</i> -nitrobenzaldehído	
4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (Vainillina)	

## **5.1 Preparación de los reactivos que se utilizaron.**

- Los derivados líquidos de benzaldehído se destilaron previamente y los derivados sólidos se recrystalizaron.
- Los solventes empleados para la purificación fueron destilados previo a su uso.
- El acetoacetato de etilo se destiló.
- Los espectros de infrarrojo fueron registrados en un espectrómetro Nicolet iS5 operado en transformada de Fourier, empleando un accesorio de reflectancia total atenuada (ATR) o en pastillas de KBr.
- Los espectros de absorción UV-Vis fueron registrados en un espectrofotómetro doble haz Perkin-Elmer Lambda 25, empleando etanol como solvente para las muestras.
- Para la cromatografía de capa fina (CCF) se utilizó como adsorbente sílica gel Merck DC-60F54, capa de 0,2 mm de espesor en placas de aluminio, reveladas bajo una lámpara UV de onda corta o cámara de yodo.

## **5.2 Síntesis de los derivados de dihidropirimidinonas**

### **5.2.1 Síntesis de los compuestos de la serie Ax.**

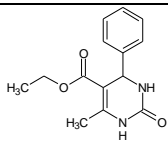
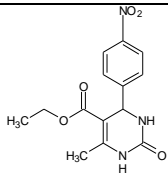
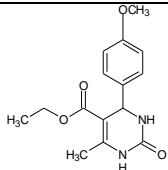
#### **Procedimiento general**

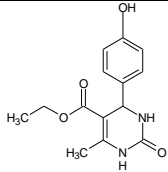
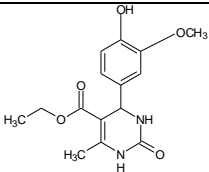
En un balón de una boca provisto de un condensador se colocaron acetoacetato de etilo, urea, y el benzaldehído correspondiente en una relación molar 1:1,2:1, respectivamente. Posteriormente, se adicionó ácido cloroacético concentrado un 10% de la cantidad molar. La mezcla se calentó cuidadosamente y con agitación hasta una

temperatura de 90 °C. El curso de la reacción fue seguido por cromatografía de capa fina (CCF), hasta la desaparición del aldehído de partida. Una vez finalizada la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente, el producto final se filtró, para su posterior purificación, mediante recristalización.

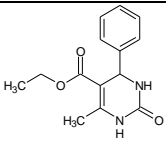
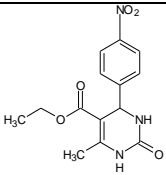
En este procedimiento se obtuvieron los compuestos de la serie (Ax).

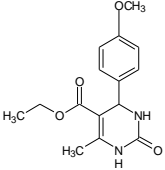
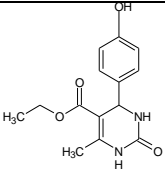
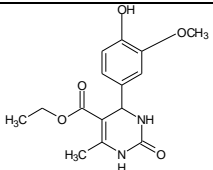
**Tabla N° 7:** Gramos y mililitros de los reactivos empleados para la síntesis de los compuestos de la serie Ax.

Aldehído	Acetoacetato de etilo	Úrea	Ácido cloroacético	DHPMs
<b>Benzaldehído</b> (0,4±0,1)mL $3,817 \times 10^{-3}$ mol	(0,4±0,1)mL $3,817 \times 10^{-3}$ mol	(0,27024± 0,00001)g $4,58 \times 10^{-3}$ mol	(0,03607± 0,00001)g $3,817 \times 10^{-5}$ mol	 (AB)
<b><i>p</i>-nitrobenzaldehído</b> (0,49346± 0,00001)g $3,268 \times 10^{-3}$ mol	(0,5±0,1)mL $3,268 \times 10^{-3}$ mol	(0,23241± 0,00001)g $3,9216 \times 10^{-3}$ mol	(0,03088± 0,00001)g $3,268 \times 10^{-5}$ mol	 (AN)
<b><i>p</i>-metoxibenzaldehído</b> (0,4mL±0,1) $3,426 \times 10^{-3}$ mol	(0,5±0,1)mL $3,4267 \times 10^{-3}$ mol	(0,24265± 0,00001)g $4,112 \times 10^{-3}$ mol	(0,03238± 0,00001)g $3,426 \times 10^{-5}$ mol	 (AA)

<p><b><i>p</i>-hidroxibenzaldehído</b></p> <p>(0,43888± 0,00001)g 3,597x10<sup>-3</sup>mol</p>	<p>(0,5±0,1)mL 3,597x10<sup>-3</sup>mol</p>	<p>(0,25473± 0,00001)g 4,316x10<sup>-3</sup>mol</p>	<p>(0,03399± 0,00001)g 3,597x10<sup>-5</sup>mol</p>	 <p>(AH)</p>
<p><b>4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído</b></p> <p>(0,49351± 0,00001)g 3,247x10<sup>-3</sup>mol</p>	<p>(0,4±0,1)mL 3,247x10<sup>-3</sup>mol</p>	<p>(0,22992± 0,00001)g 3,896x10<sup>-3</sup>mol</p>	<p>(0,03071± 0,00001)g 3,247x10<sup>-5</sup>mol</p>	 <p>(AV)</p>

**Tabla N° 8:** Derivados de DHPMs obtenidos por medio de la reacción Biginelli

DHPMs	Tiempo de reacción (h)	Solvente de recristalización	Punto de fusión (°C)	Punto de fusión reportado <sup>17</sup> (°C)	% Rendimiento
 <p>(AB)</p>	4	Etanol-Agua	200-202	198-200	63
 <p>(AN)</p>	3	Etanol- Cloroformo	204-206	206-208	54

 <b>(AA)</b>	5	Metanol-Agua	201-202	201-202	65
 <b>(AH)</b>	6	Metanol- Agua	228-229	227-228	80
 <b>(AV)</b>	6	Metanol-Agua	234-235	230-232	70

## 5.2.2 Hidrólisis del éster de los compuestos de la serie (Ax)

### Procedimiento general

-Se colocaron a reaccionar el derivado DHPMs (Ax) con hidróxido de sodio al 5% en relación 1-2,5 respectivamente. Esta mezcla se calentó hasta la temperatura de reflujo y con agitación constante, durante 10 horas. El curso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina (CCF), una vez finalizada la reacción se dejó enfriar la mezcla, hasta llegar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó y el producto final se filtró para su posterior purificación, mediante recristalización.

En este procedimiento se obtuvieron los compuestos de la serie (Bx)

**Tabla N° 9:** Gramos y mililitros de los reactivos empleados para la síntesis de los compuestos de la serie Bx.

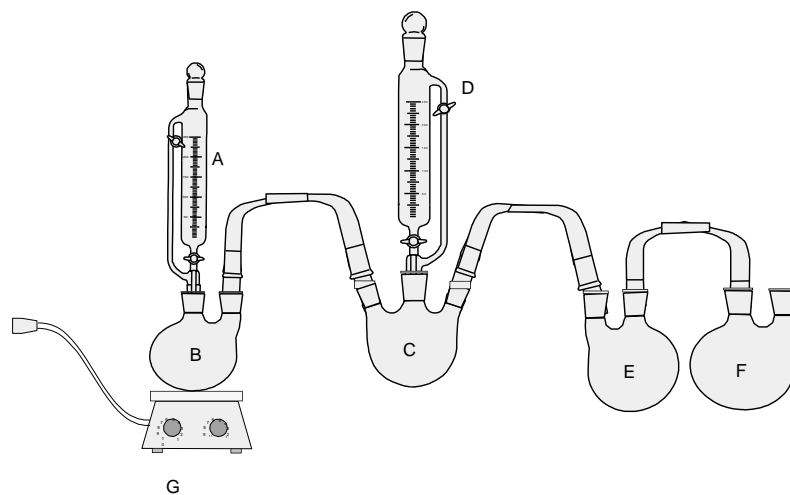
<b>DHPMs</b> ± 0,00001g	<b>Hidróxido de sodio</b> ± 0,1mL
<b>AB</b> 0,13087g 4,9x10 <sup>-4</sup> mol	2mL 2,5x10 <sup>-3</sup> mol
<b>AN</b> 0,14994g 4,9x10 <sup>-4</sup> mol	2mL 2,5x10 <sup>-3</sup> mol
<b>AH</b> 0,13622g 4,9x10 <sup>-4</sup> mol	2mL 2,5x10 <sup>-3</sup> mol
<b>AA</b> 0,14308g 4,9x10 <sup>-4</sup> mol	2mL 2,5x10 <sup>-3</sup> mol
<b>AV</b> 0,15092g 4,9x10 <sup>-4</sup> mol	2mL 2,5x10 <sup>-3</sup> mol

### **5.2.3 Reducción del ácido carboxílico de los compuestos de la serie (Bx) con diborano**

#### **Procedimiento general**

-En el balón de dos bocas (B) (ver figuran N°23) se añadió bicarbonato de sodio. Con el embudo de adición (A) se agregó gota a gota ácido acético al 20 %, el dióxido de carbono generado en (B) se hizo pasar por todo el sistema. El balón generador de diborano (C), contenía borohidruro de sodio en exceso, a través del embudo de adición (D) se hizo gotear lentamente eterato de trifluoruro de boro sobre el borohidruro de sodio con constante agitación. El gas producido (diborano) se hizo burbujear a través de un tubo de vidrio, en una solución del derivado del ácido de DHPMs disuelto en una mezcla dioxano/tetrahidrofurano en un tercer balón (E), durante 10 horas. Finalmente el diborano sin reaccionar se disolvió en una trampa de peróxido de hidrógeno (F). Una vez terminada la generación de diborano en el balón (E), se dejó reposar el alquilborano durante un periodo de una (1) hora, para añadir una solución de NaOH 5% gota a gota y peróxido de hidrógeno al 30% con agitación durante un (1) día para completar la oxidación del exceso del agente reductor. Se separó la capa acuosa de la capa orgánica y se secó. Se realizó CCF para determinar la generación del producto, la purificación del producto se realizó mediante recristalización.

En este procedimiento se obtuvieron los compuestos de la serie (Cx)



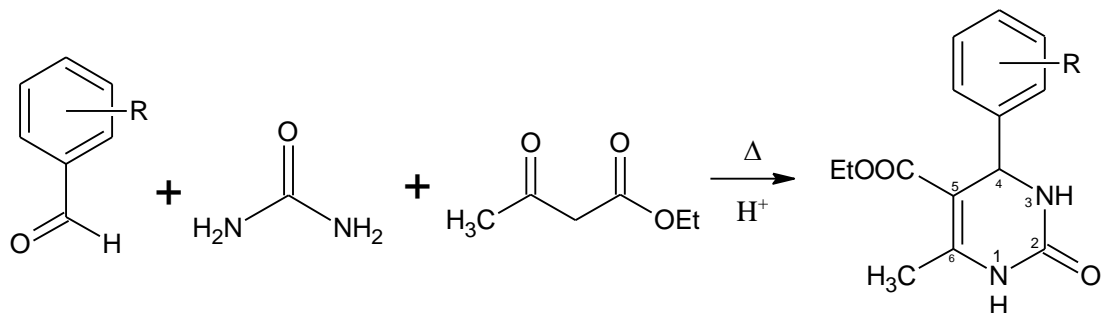
**Figura N° 23:** Montaje para la reducción del ácido carboxílico con diborano.

**Tabla N° 10:** Gramos y mililitros de los reactivos empleados para la síntesis de los compuestos de la serie Cx.

<b>BB</b>	<b>Boro hidruro de sodio</b>
± 0,00001g	± 0,00001g
0,60550g $2,599 \times 10^{-3}$ mol	0,43255g $2,5 \times 10^{-3}$ mol

## 6.- Resultados y discusiones.

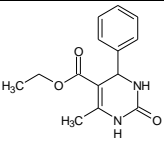
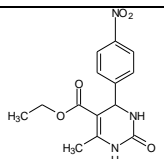
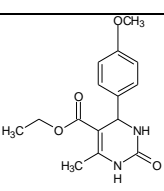
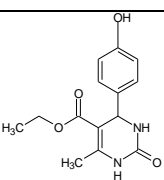
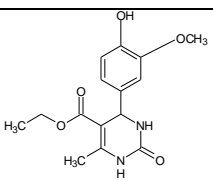
### 6.1.- Síntesis de los compuestos (Ax).



**Figura N° 24:** Síntesis de los compuestos de la serie Ax.

A continuación se presenta la Tabla N° 11, en donde se especifican tiempos de reacción, solventes de recristalización, punto de fusión y % de rendimiento.

**Tabla N° 11:** Derivados de DHPMs obtenidos por medio de la reacción Biginelli.

DHPMs	Tiempo de reacción (h) <sup>a</sup>	Punto de fusión (°C)	Punto de fusión (°C) reportado <sup>17</sup>	Rendimiento <sup>b</sup> (%)
 <p>(AB)</p>	4	200-202	198-200	63
 <p>(AN)</p>	3	204-206	206-208	54
 <p>(AA)</p>	5	201-202	201-202	70
 <p>(AH)</p>	6	228-229	227-228	80
 <p>(AV)</p>	6	234-235	230-232	70

<sup>a</sup> Se tomó como tiempo de reacción al momento cuando desaparece el punto del derivado del benzaldehído en CCF.

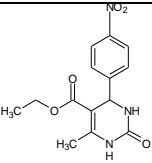
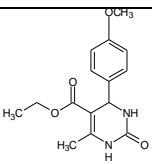
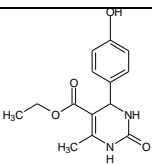
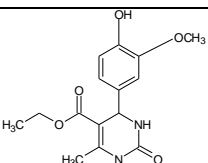
<sup>b</sup> Después de recrystalizar

En la Tabla N° 11 se observa que los tiempos de reacción, considerando la desaparición del derivado de benzaldehído, indican que la misma se ve favorecida por grupos atradores de electrones. Aunque el mecanismo de esta reacción no ha sido totalmente establecido, en una de las propuestas que tiene mayor soporte experimental, el paso clave es el ataque nucleofílico de la urea al aldehído aromático. Kappe y col<sup>7</sup>. proponen que el paso determinante es el paso de la adición y que los pasos siguientes: deshidratación y la adición del segundo equivalente de la urea para formar el intermediario N-aciliminio son rápidos (Figura N°4).

Es importante considerar que la variación en los rendimientos se atribuye a las dificultades para realizar la recristalización, básicamente atribuibles a problemas de solubilidad.

A fin de estudiar la influencia del tiempo de reacción se decidió repetir la síntesis pero aumentando el mismo. En este caso, no se consideró como criterio la desaparición del aldehído aromático. No se observó un aumento considerable en el rendimiento de la reacción, tanto para los sustituyentes atractor de electrones y dadores de electrones. Tabla N°12. Sin embargo, se podría considerar que al aumentar el tiempo de suministro de calor, se verían favorecidos procesos como las deshidrataciones.

**Tabla N° 12:** Derivados de DHPMs obtenidos por medio de la reacción Biginelli

DHPMs	Tiempo de reacción (h)	Punto de fusión (°C)	Punto de fusión (°C) reportado <sup>17</sup>	Rendimiento <sup>a</sup> (%)
 <p>(AN)</p>	6	204-206	206-208	58
 <p>(AA)</p>	6	201-202	201-202	71
 <p>(AH)</p>	6	228-229	227-228	78
 <p>(AV)</p>	6	234-235	230-232	70

<sup>a</sup> Después de recristalizar

La identificación de los compuestos de la serie Ax se realizó mediante la determinación de sus puntos de fusión, así como de sus espectros de infrarrojo y UV-VIS.

En todos los espectros de infrarrojo se observan señales similares para las distintas DHPMs. La banda ubicada en  $3238\text{ cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento del enlace N-H; Las señales en  $3120\text{ cm}^{-1}$  y en  $2986\text{ cm}^{-1}$  se asignan a las vibraciones de tensión C-H (aromático) y C-H (alifático), respectivamente. En  $1730\text{ cm}^{-1}$  una banda intensa y aguda, asignada a la vibración de tensión del doble enlace C=O, desplazamiento típico de los carbonilos de imidas cíclicas. En  $1700\text{ cm}^{-1}$  una banda aguda e intensa asignada al grupo carbonilo del éster que se encuentra desplazada de su valor promedio debido a la conjugación. La señal correspondiente al estiramiento simétrico del doble enlace C=C en  $1647\text{ cm}^{-1}$ . En  $1522\text{ cm}^{-1}$  y  $1349\text{ cm}^{-1}$  aparecen dos bandas intensas y agudas asignadas a las tensiones asimétricas y simétricas del enlace N-O. También se distinguen las vibraciones del enlace C-O-C asimétrico y C-O-C simétricos ubicadas respectivamente entre  $1222\text{ cm}^{-1}$  y  $1096\text{ cm}^{-1}$ . La banda en  $3367\text{ cm}^{-1}$ , corresponde a humedad.

**Tabla N° 13:** Asignación de la bandas de los espectro de IR para las diferentes DHMPs (AN)

$\nu(\text{cm}^{-1})$	Tipo de banda	Asignación	Observaciones
3238	Medio ancha	N-H	_____
3120	Medio ancha-medio intensa	C(Sp <sup>2</sup> )-H	Enlace C-H característico de anillos aromáticos
2986	Ancha- Medio intensa	C(Sp <sup>3</sup> )-H	_____
1730	Aguda- Intensa	C=O	Característico de imidias ciclicas
1700	Aguda-Intensa	C=O	Característico de ésteres conjugados
1647	Aguda-Intensa	C=C	
1349	Aguda-Intensa	N-O	Nitro compuestos aromáticos
1222	Aguda-Intensa	C-O-C	Característico de ésteres
1096	Aguda-Intensa	C-O-C	Característico de ésteres

**Tabla N° 14:** Asignación de la bandas de los espectro de IR para las diferentes DHMPs (AV)

$\nu(\text{cm}^{-1})$	Tipo de banda	Asignación	Observaciones
3244	Ancha-medio intensa	N-H	_____
3120	Medio ancha-medio intensa	C(Sp <sup>2</sup> )-H	Enlace C-H característico de anillos aromáticos
2974	Ancha- Medio intensa	C(Sp <sup>3</sup> )-H	_____
1700	Aguda- Intensa	C=O	Característico de imidias ciclicas
1647	Aguda-Intensa	C=C	_____
1223	Aguda-Intensa	C-O-C	Característico de ésteres
1093	Aguda-Intensa	C-O-C	Característico de ésteres

**Tabla N° 15:** Asignación de la bandas de los espectro de IR para las diferentes DHMPs (AB)

$\nu(\text{cm}^{-1})$	Tipo de banda	Asignación	Observaciones
3244	Ancha-medio intensa	N-H	_____
3116	Medio ancha-medio intensa	C(Sp <sup>2</sup> )-H	Enlace C-H característico de anillos aromáticos
2979	Ancha- Medio intensa	C(Sp <sup>3</sup> )-H	_____
1725	Aguda- Intensa	C=O	Característico de ésteres
1701	Aguda- Intensa	C=O	Característico de imidaz cíclicas
1648	Aguda-Intensa	C=C	
1222	Aguda-Intensa	C-O-C	Característico de ésteres
1096	Aguda-Intensa	C-O-C	Característico de ésteres

**Tabla N° 16:** Asignación de la bandas de los espectro de IR para las diferentes DHMPs (AH)

$\nu(\text{cm}^{-1})$	Tipo de banda	Asignación	Observaciones
3289	Ancha-Intensa	O-H	
3122	Medio ancha-medio intensa	C(Sp <sup>2</sup> )-H	Enlace C-H característico de anillos aromáticos
2983	Ancha- Medio intensa	C(Sp <sup>3</sup> )-H	—
1691	Aguda- Intensa	C=O	Característico de ésteres
1641	Aguda- Intensa	C=O	Característico de imidas ciclicas
1612	Aguda-Intensa	C=C	
1230	Aguda-Intensa	C-O-C	Característico de ésteres
1102	Aguda-Intensa	C-O-C	Característico de ésteres

**Tabla N° 17:** Asignación de la bandas de los espectro de IR para las diferentes DHMPs (AA)

$\nu(\text{cm}^{-1})$	Tipo de banda	Asignación	Observaciones
3243	Ancha-Intensa	N-H	_____
3112	Medio ancha-medio intensa	C(Sp <sup>2</sup> )-H	Enlace C-H característico de anillos aromáticos
2983	Ancha- Medio intensa	C(Sp <sup>3</sup> )-H	_____
1724	Aguda- Intensa	C=O	Característico de ésteres conjugados
1705	Aguda- Intensa	C=O	Característico de imidas ciclicas
1612	Aguda-Intensa	C=C	
1230	Aguda-Intensa	C-O	Característico de ésteres
1102	Aguda-Intensa	C-O	Característico de ésteres

En los espectros UV-Vis de las DHPMs (Figura 24) se pueden apreciar dos bandas, una entre 200-230 nm y la segunda banda entre 270-300 nm, la primera banda de menor longitud de onda se asigna a la transición  $\pi\pi^*$  comunes para compuestos insaturados con heteroátomos presentes en la molécula, como es en el caso de todos los derivados de DHPMs. La segunda banda se atribuye a una transición  $\pi\pi^*$  común para cromóforos como carbonilos, dobles enlaces y compuestos nitrados, al ser tan ancha la banda se asume que estas transiciones se encuentran solapadas. Con respecto a la

diferencia observada para el espectro de la DHPMs AN, el desplazamiento batocrómico y su intensidad son atribuidos a la presencia del grupo  $-\text{NO}_2$ .

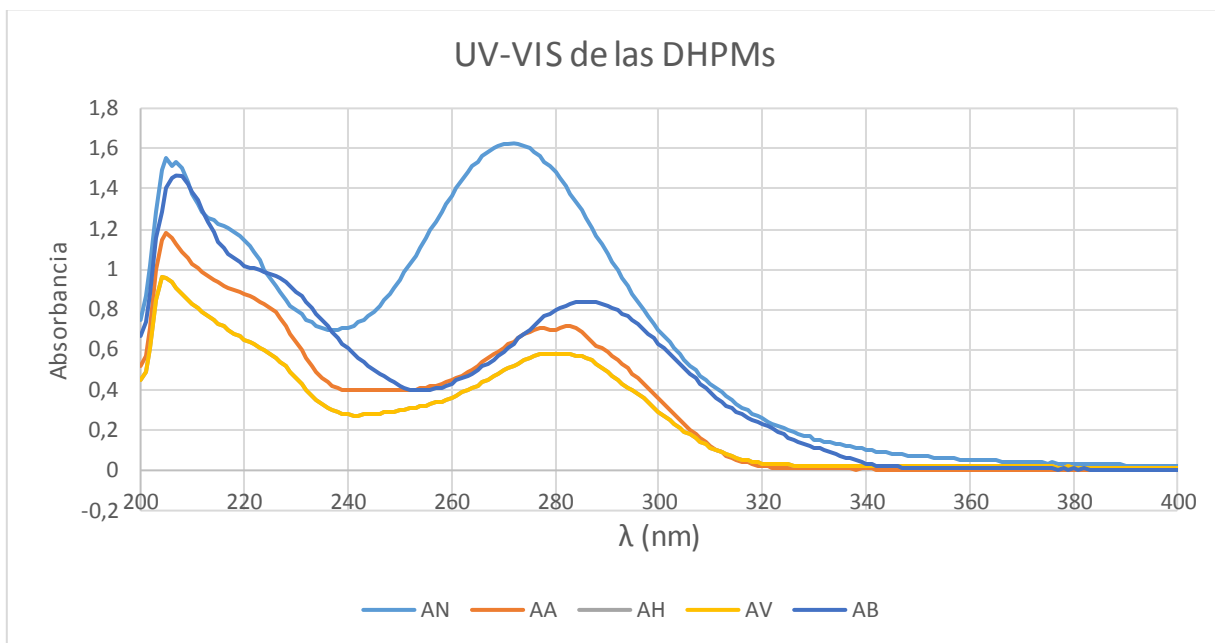


Figura N° 25: UV-VIS DHPMs.

### 6.2.- Síntesis de los compuestos (Bx).

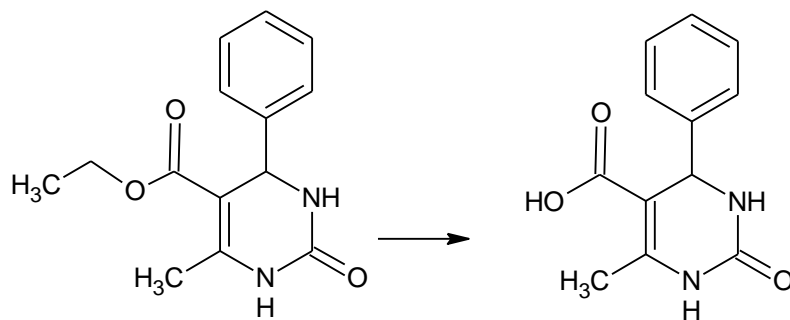


Figura N° 26: Hidrolisis del éster de las DHPMs.

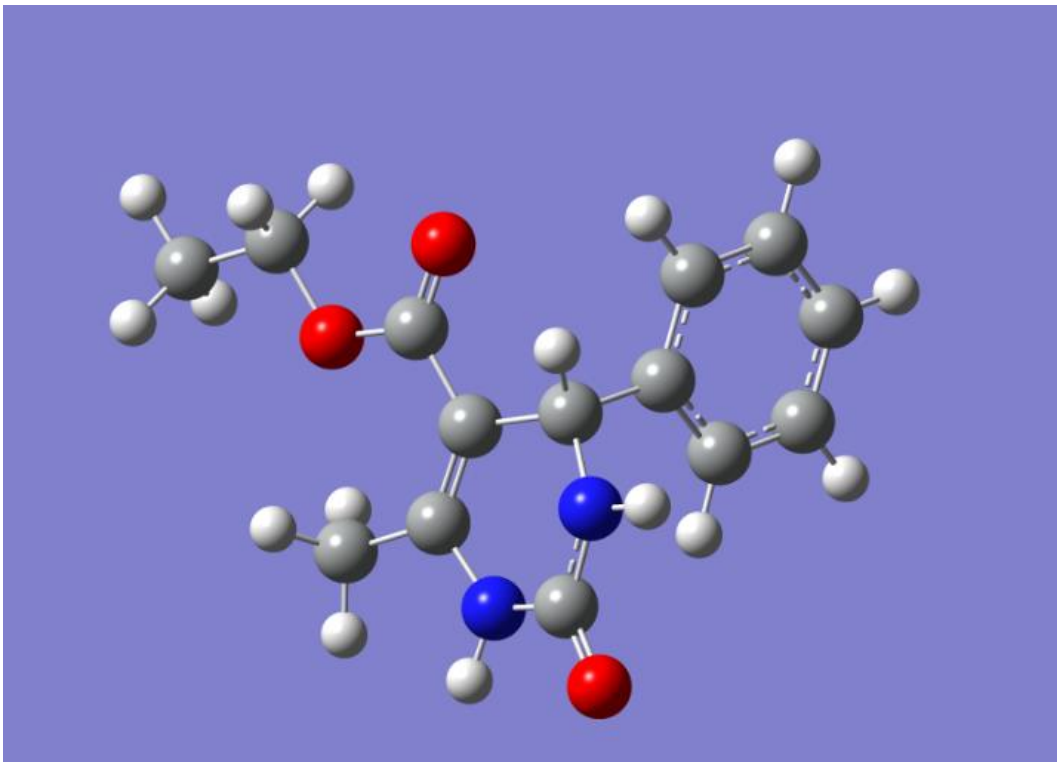
El próximo paso planteado en la secuencia sintética, fue la hidrólisis del éster. La literatura encontrada sobre este tipo de reacción en las DHPMs es escasa por lo que los primeros ensayos se realizaron en medio ácido. Además, viendo la estructura de los compuestos a hidrolizar, encontramos que el carbonilo del éster podría encontrarse impedido estéricamente para sufrir un ataque nucleofílico. Por lo que se pensó que una posible vía de hidrólisis sería un mecanismo AAc<sub>1</sub>. Para ello, se utilizó la 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (DHPMs **AB**), solubilizada en una mezcla cloroformo / DMSO (0,5:5) HCl (30%) y calentada a temperatura de reflujo. El curso de la reacción se siguió por CCF. La cromatografía de capa fina mostró muy rápidamente que la DHPMs empleada se descomponía. Se repitió el experimento y esta vez al realizar la CCF, también se sembró el benzaldehído. Se encontró que uno de los productos de descomposición tenía el mismo R<sub>f</sub> que el aldehído aromático. Por tal razón se decidió disminuir la concentración de HCl al 10% y al 5%, sin embargo, el efecto fue el mismo. Estos resultados sugieren que en condiciones ácidas y en presencia de agua la reacción para la formación de la DHPMs podría ser, en alguna extensión, reversible.

En espectro de IR a la mezcla de reacción se observan unas bandas poco intensas en 2976 cm<sup>-1</sup> y 2864 cm<sup>-1</sup>, que podrían asignarse a las bandas de tensión del enlace C-H del carbonilo. En 1685 cm<sup>-1</sup> una banda intensa que podría asignarse a la tensión del doble enlace C=O del aldehído y en 1597 cm<sup>-1</sup> y 1449 cm<sup>-1</sup> la tensión de los dobles enlaces C=C.

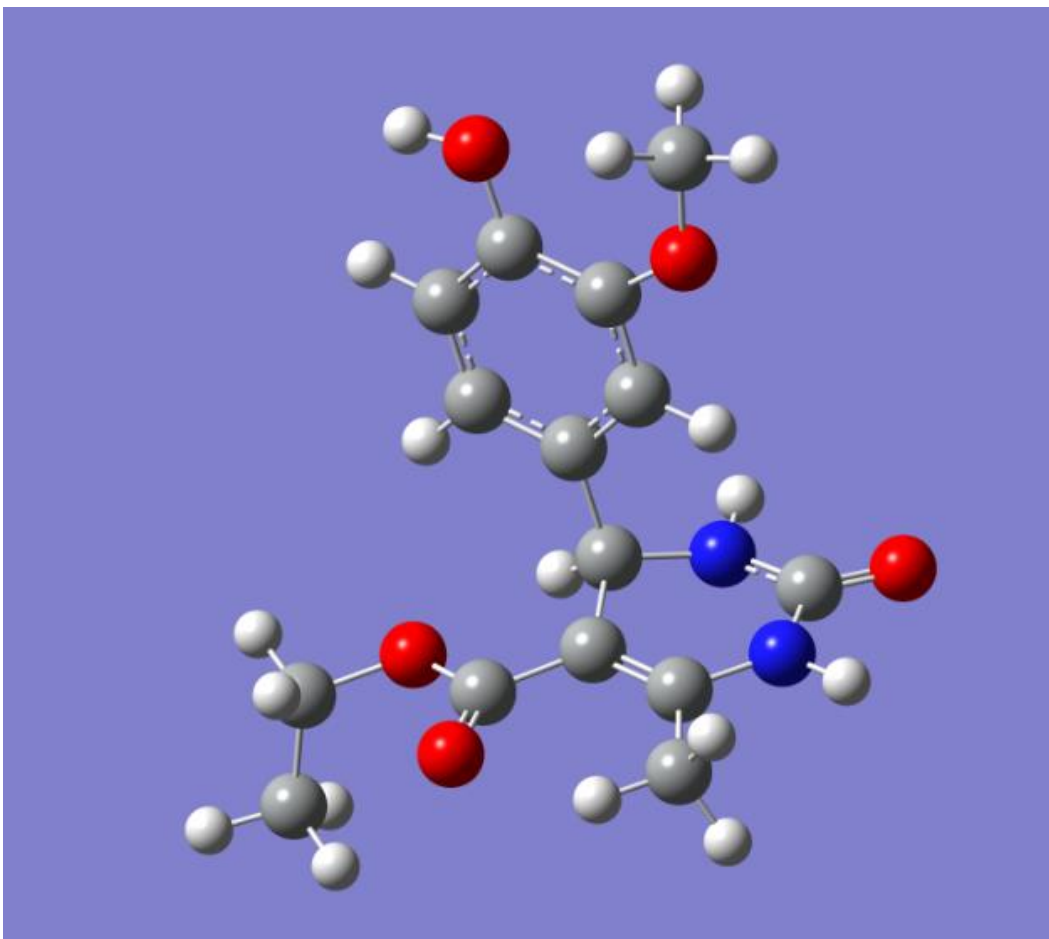
**Tabla N° 18:** Asignación de la bandas de los espectro de IR para la mezcla de reacción obtenida de la serie Bx.

$\nu(\text{cm}^{-1})$	Tipo de banda	Asignación	Observaciones
2976-2864	Poco intensa	C-H	Característico para aldehídos (Bandas de Fermi)
1685	Intensa	C=O	Característico de aldehídos
1597-1449	Ancha- Medio intensa	C=C	—

Para comprobar cuán impedido estericamente se encontraba el grupo carbonilo se decidió modelar las DHPMs a fin de optimizar la geometría molecular, utilizando el nivel de teoría DFT B3LYP y la base 6-311G++(d,p) del programa implementado por Gaussian09. Figuras 27 y 28.



**Figura N° 27:** Geometría molecular optimizada para AB.



**Figura N° 28: Geometría molecular optimizada para AV.**

En ambas figuras se observa que el anillo de seis miembros se encuentra perpendicular al resto del sistema, por lo que no genera el impedimento estérico que originalmente se pensaba. Por tal razón, el próximo paso fue intentar realizar la hidrólisis en medio básico.

Se emplearon las mismas condiciones, sólo que esta vez se utilizó  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y al 10%. En ambos casos, el resultado fue similar, la descomposición de la DHPMs.

Aunque en este caso también se recuperó el aldehído no se dispone de alguna otra evidencia que permita proponer un mecanismo para la obtención de dicho producto. Estos resultados sugieren que la formación de la DHPMs es una reacción reversible, en la cual se pierden dos moléculas de agua. Por tal motivo, se decidió ensayar una nueva hidrólisis básica, en la que se disminuyera la cantidad de agua añadida, para ello se utilizó NaOH sólido y la DHPMs fue disuelta en una mezcla diclorometano / etanol (p.a., 99,8%) a temperatura ambiente<sup>20</sup>. El curso de la reacción se siguió por CCF. Después de una semana, se seguía observando material de partida, por lo que se descartó este método.

Se llevaron a cabo nuevos intentos modificando la concentración de NaOH. Se empleó NaOH al 15% y al 10%, en ambos casos se observó, en CCF, la descomposición de la DHPMs. Sin embargo, cuando se empleó NaOH al 5%, el resultado fue diferente. La descomposición de la DHPMs parecía ser más lenta y era posible observar en la CCF un nuevo punto diferente al aldehído aromático. Finalmente, después de varios ensayos en los que se modificó la relación DHPMs-NaOH (1:2,5), se obtuvo el ácido correspondiente.

Una vez obtenidas estas condiciones experimentales se procedió a realizar el procedimiento sobre las otras 4 DHPMs (AA-AN-AH-AV) donde no se logró obtener el ácido correspondiente sino el producto de descomposición.

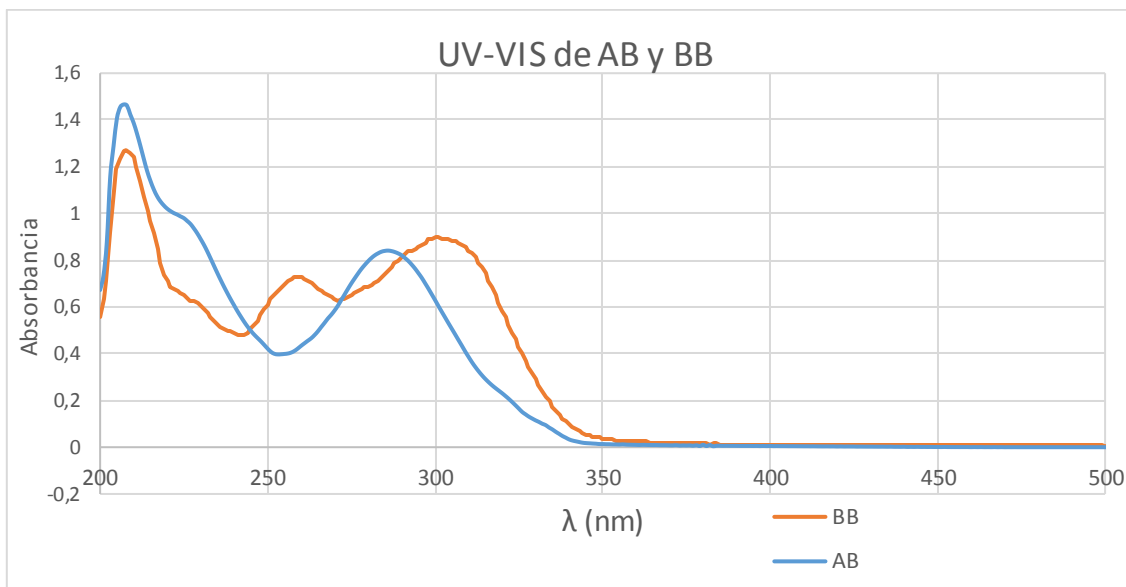
La identificación del compuesto de la serie Bx se realizó mediante espectroscopia de infrarrojo y UV-VIS. En la espectroscopia de infrarrojo se observan dos bandas características de los ácidos carboxílicos, La primera a una longitud de onda ubicada en  $3404\text{ cm}^{-1}$  asignada al estiramiento del enlace O-H, como también el estiramiento del enlace C=O ubicado en  $1686\text{ cm}^{-1}$ , mostrando una longitud de onda menor que la de los valores típicos de los ácidos carboxílicos, ya que se encuentra conjugado y además a una longitud de onda menor del enlace C=O característico de ésteres que se encuentra aproximadamente en  $1730\text{ cm}^{-1}$ , confirmando la desaparición del grupo éster y la aparición del grupo ácido.

**Tabla N° 19:** Asignación de la bandas de los espectro de IR el compuesto denominado como BB obtenido de la serie Bx

$\nu(\text{cm}^{-1})$	Tipo de banda	Asignación	Observaciones
3404	Ancha- medio intensa	O-H	
3227	Medio ancha-medio intensa	C(Sp <sup>2</sup> )-H	Enlace C-H característico de anillos aromáticos
3027	Ancha- Medio intensa	C(Sp <sup>3</sup> )-H	—
1686	Aguda- Intensa	C=O	Banda característica de bandas C=O en ácidos
1600	Aguda-Intensa	C=C	

En el espectros UV-Vis del ácido carboxílico de la DHPMs (Figura 29) se pueden apreciar tres bandas, una entre 200-230 nm, la segunda banda entre 250-260 nm y la tercera banda entre 290-330, la primera banda de menor longitud de onda se adjudica a la transición  $n\pi^*$  comunes para compuestos insaturados con heteroátomos presentes en la molécula. Para la segunda banda se atribuye a una transición  $\pi\pi^*$  común para cromóforos como carbonilos, y para la tercera banda de igual manera es una transición de tipo  $\pi\pi^*$  perteneciente a dobles enlaces de compuestos, en comparación con el espectro de **AB** donde la segunda banda tiene una gran amplitud correspondida al solapamiento de las transiciones pertenecientes a dobles enlaces de compuestos aromáticos y a grupos carbonilos, en el espectro de **BB** se observa un desdoblamiento de dicha banda debido a la deslocalización del doble enlace al carbono carbonílico al

encontrarse más electrofílico permitiendo la deslocalización del enlace. Pasando a ser una transición permitida.



**Figura N° 29:** UV-VIS del compuesto BB y AB.

Para tratar de encontrar una explicación a este comportamiento se procedió a realizar cálculos computacionales para determinar la distribución de cargas en los átomos de las moléculas sintetizadas. Se determinaron las cargas de Müllikan y los orbitales naturales de enlace (NBO, por sus siglas en inglés) para determinar cuáles eran los sitios más susceptibles para ser atacados por nucleófilos y electrófilos.

Las cargas de Mulliken son, por supuesto, la forma más rápida para obtener las cargas atómicas. Sin embargo, este método tiende, en el mejor de los casos, a dar resultados cualitativos. La razón de esto, ya que no hay manera de definir los límites de un átomo no podemos definir una carga atómica de manera exacta. Sin embargo esta es una herramienta muy útil en el análisis de la reactividad, propiedades químicas y el cálculo de parámetros efectivos en el cálculo de constantes de fuerzas.

Los NBOs se pueden considerar como un paso intermedio en la transformación de orbitales atómicos (AO) a orbitales moleculares (MO):



AO: Orbitales atómicos

NAO: Orbitales atómicos naturales

NHO: Orbitales atómicos híbridos

NBO: Orbitales naturales de enlace

NLMO: Orbitales moleculares naturales semilocalizados

MO: Orbitales moleculares

Los NBOs tienen un carácter de máxima ocupación, en regiones localizadas en uno y dos centros de la molécula. De modo que incluyen el máximo posible de densidad electrónica, idealmente con un valor cercano a 2.00. Esto hace que se correspondan a la función de onda de la estructura de Lewis más exacta posible.

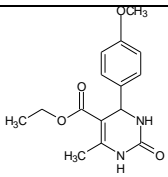
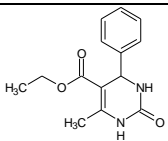
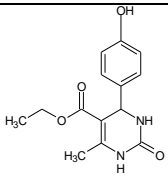
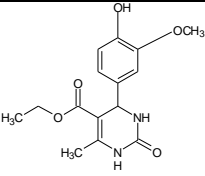
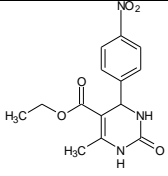
Las cargas NBO son mucho más confiables, ya que operan en la densidad de electrones.

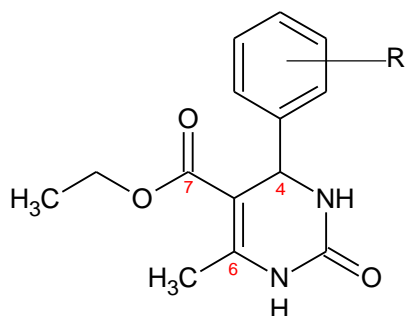
Los orbitales atómicos naturales localizados se pueden usar para describir la densidad de electrones calculada. Por lo tanto, se considera la polarización de los enlaces.

Obviamente, este método solo funciona muy bien para los sistemas, que en realidad pueden ser descritos por una estructura de Lewis. Sin embargo, generalmente ofrecen una buena imagen cualitativa.

A continuación se muestra un resumen de las distribuciones de carga calculadas:

**Tabla Nº 20:** Cálculos de las cargas de Mulliken.

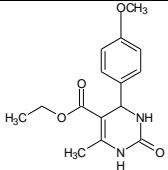
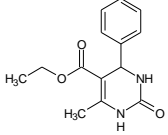
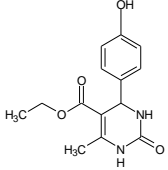
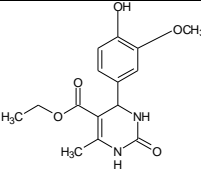
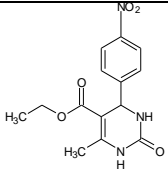
	<b>DHPMs</b>	<b>Carbono</b>	<b>Carga de Mulliken</b>
	AA	C7	-1.090.079
		C6	0.414688
		C4	-0,031786
	AB	C7	-1.090.079
		C6	0.414688
		C4	0,316991
	AH	C7	-0.772334
		C6	0.326364
		C4	0,161256
	AV	C7	-0.610990
		C6	-0.116209
		C4	0,285076
	AN	C7	-0.232261
		C6	0.345437
		C4	0,27546



**Figura N° 29:** Denominación de los carbonos de interés de las DHPMs.

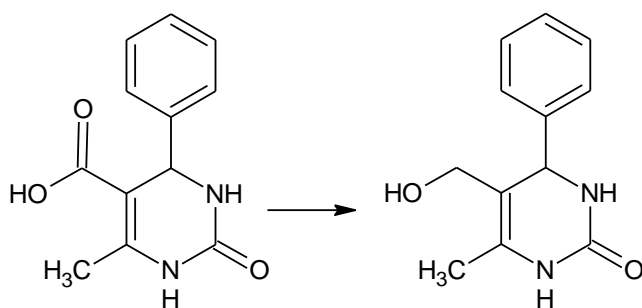
En la Tabla N°20 se encuentran las cargas de Mulliken para los carbonos C4, C6 y C7. En todos los casos, sobre C7 se encuentra una densidad de carga negativa, lo que hace a este átomo poco susceptible a un ataque nucleofílico, por el contrario, también en todos los casos, la densidad sobre C6 es menor que uno pero positiva. Esto indica que este átomo de carbono es más susceptible para ser atacado por un nucleófilo. Esto concuerda con el hecho de que el sistema C6-C5-C7 puede ser visto como un sistema  $\alpha,\beta$ -conjugado. Considerando las dificultades encontradas para llevar a cabo la hidrólisis y que uno de los productos de la descomposición de las DHPMs era el aldehído, se determinó la densidad de carga en C-4. En casi todos los casos, es menor que uno pero positiva, lo que podría explicar porque se obtiene el aldehído.

**Tabla N° 21:** Cálculos para los orbitales naturales de enlace.

	DHPMs	Enlace	Orbitales naturales de enlace / Carácter de enlace
	AA	C5-C7	s( 31.59%); p( 68.36%)
	AB	C5-C7	s( 37.79%); p( 62.16%)
	AH	C5-C7	s( 31.92%); p( 68.03%)
	AV	C5-C7	s( 31.53%); p( 68.42%)
	AN	C5-C7	s( 32.10%); p( 67.85%)

Al determinar el orden de enlace natural entre C5-C7 se observa que dicho enlace posee características de doble enlace. En teoría un carbono con hibridación  $sp^3$  tiene s(25%); p(75%) y un carbono con hibridación  $sp^2$  tiene s(33,33%); p(66,66%). En el caso de las DHPMs estudiadas encontramos valores de s(31%-32%) y p(62%-68%). Esto apoya el argumento de que el doble enlace C6-C5 se encuentra deslocalizado hacia el carbonilo del éster, lo que disminuye su carácter electrofílico.

### 6.3.- Síntesis de los compuestos (Cx).



**Figura N° 30:** Reducción del ácido carboxílico con diborano.

La síntesis del compuesto C se logró con éxito empleando la metodología experimental planteada con un rendimiento del 44%, el compuesto fue purificado por recristalización con metanol y para su caracterización se utilizó espectroscopía de infrarrojo y Uv-Vis.

**Tabla N° 22:** Tiempo de reacción y rendimiento obtenido para el compuesto CB.

DHPMs	Tiempo de reacción (h)	Punto de fusión (°C)	Punto de fusión (°C) reportado <sup>17</sup>	Rendimiento (%)
(CB)	14	298	-	44

En el espectro de infrarrojo se puede observar la desaparición de la banda asignada a el enlace C=O característico de ácidos carboxílicos, lográndose observar una doble señal aproximadamente en  $1627\text{ cm}^{-1}$  asignada a la vibración del enlace C=O característicos en urea, además de señales características de alcoholes, como lo es la señal de vibración para el enlace O-H en  $3228\text{ cm}^{-1}$ , también se observan señales para los enlaces de tipo C(sp<sup>2</sup>)-H y C(sp<sup>3</sup>)-H ubicados en  $2929$  y  $2852\text{ cm}^{-1}$ .

**Tabla N° 23:** Asignación de las bandas de los espectros de infrarrojo para (CB).

$\lambda(\text{cm}^{-1})$	Tipo de banda	Asignación	Observaciones
3228	Ancha- intensa	O-H	Característicos de alcoholes
2929	Medio ancha-medio intensa	C(Sp <sup>2</sup> )-H	Enlace C-H característico de anillos aromáticos
2852	Aguda- Medio intensa	C(Sp <sup>3</sup> )-H	—
1627	Aguda- Medio intensa	C=O	Banda característica de bandas C=O en Urea, se observa una doble banda
1557	Aguda-Intensa	N-C	NHC=O

En el espectros UV-Vis del 5-hidroximetil-DHPMs (Figura 31) se puede apreciar la desaparición de la banda perteneciente a la transición  $\pi\pi^*$  asociada al carbonilo, lo cual

podiera indicar que la transformación del ácido al alcohol se logró con éxito, se observa una banda intensa entre 240- 300  $\text{cm}^{-1}$  presente en las transiciones  $\pi\pi^*$  asociadas a dobles enlaces de anillos aromáticos.

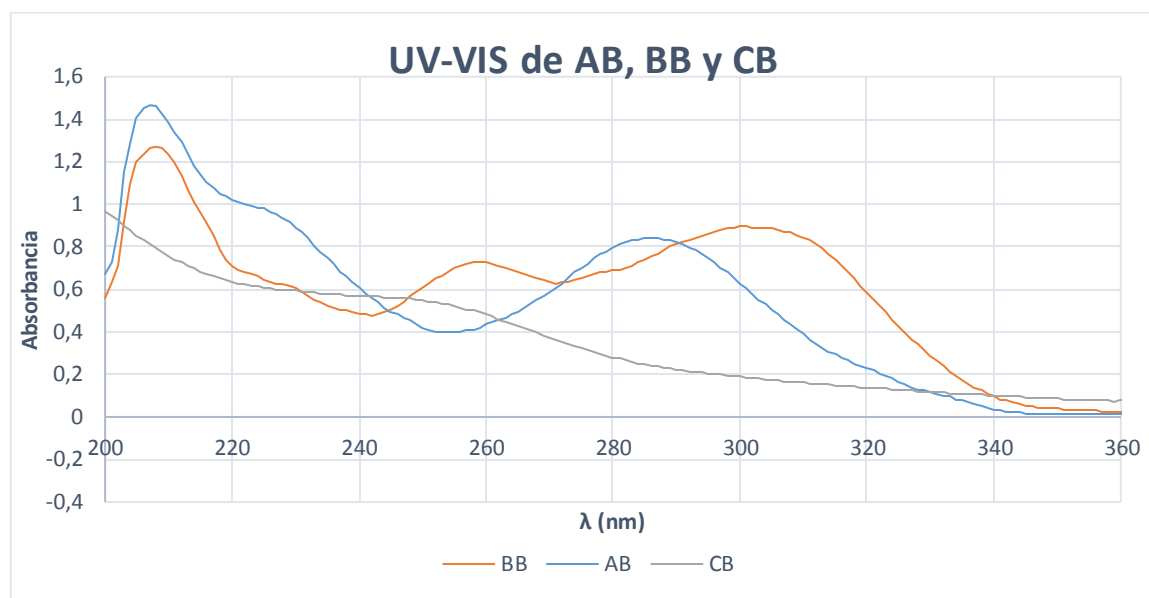


Figura N° 31: UV-VIS AB, BB y CB.

## 7.-Conclusiones

- Se logró realizar las síntesis de los 6 derivados de DHPMs planteados a través de la metodología planteada, con porcentajes de rendimiento entre 60-80%.
- La síntesis del **ácido 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico**, se logró por medio de una hidrólisis del éster en condiciones básicas, con un rendimiento de 67%.
- No se logró la síntesis de los derivados de **ácido 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico** con la metodología experimental planteada, debido a la poca reactividad del carbono carbonílico del éster.
- Se atribuye la poca reactividad del carbono carbonílico del éster a la densidad de carga negativa sobre este carbono, demostrada a través de cálculos computacionales.
- La síntesis del **5-(hidroximetil)-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona**, a través de la metodología planteada se logró con un rendimiento de 44%.
- La química computacional es una excelente herramienta para la comprensión de la reactividad química.
- Se caracterizaron los compuestos sintetizados por espectroscopia de infrarrojo y UV-Vis.

## **8. – Recomendaciones**

- Sintetizar una serie más amplia de derivados de DHPMs con diferentes sustituyentes a fin de realizar un estudio más completo sobre la hidrólisis de este tipo de compuestos.
- Caracterizar los compuestos sintetizados mediante espectroscopia de RMN y espectrometría de masas.
- Realizar la reducción del éster con hidruro de aluminio y litio para la obtención de las 5-hidroximetil-DHPMs.

## 9.-Bibliografía

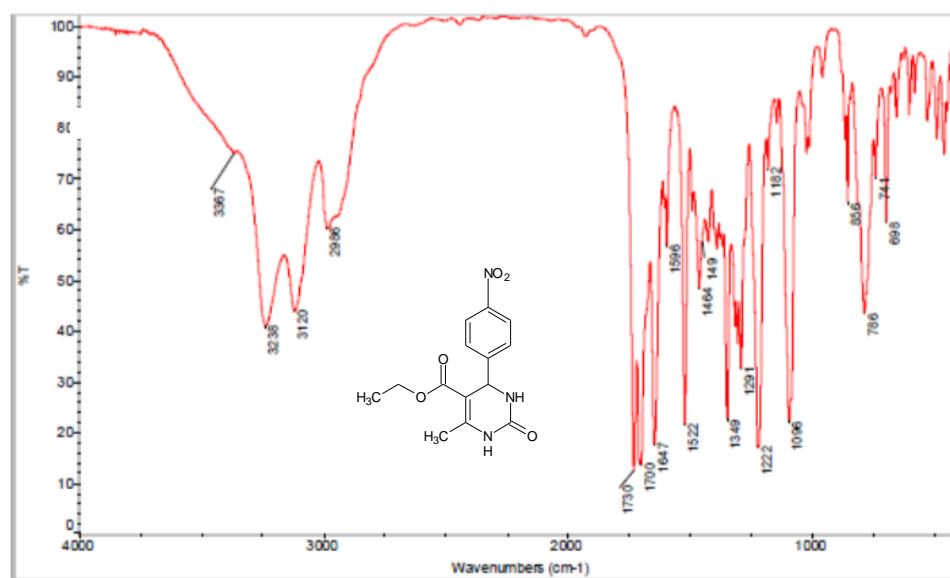
1. Zerong Wang. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents. *JohnWiley Sons, Inc* 379–386 (1893).
2. Ba, A. K., Qureshi, O. & Juurlink, D. N. before and after the introduction of long-acting oxycodone. **181**, 891–896 (2009).
3. Kappe, C. O. 100 Years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. *Tetrahedron Lett.* **49**, 6937–6963 (1993).
4. H., D. W. M. A. E. Studies on the Chemotherapy of Experimental Virus Infections. The Effect of Certain Pyrimidine Derivatives on Experimental Murine Poliomyelitis. *Biochem. Res. Found.* 422–431 (1994).
5. Rovnyak, G. C. *et al.* Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers. 4. Basic 3-Substituted-4-aryl-1,4-dihydropyrimidine-5-carboxylic Acid Esters. Potent Antihypertensive Agents. *J. Med. Chem* **35**, 3254–3263 (1992).
6. Atwal, K. S. *et al.* Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers . 3 Acid Esters as Orally Effective Antihypertensive Agents. *J. Med. Chem* **34**, 806–811 (1991).
7. Kappe, C. O. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis . Support for an N -Acyliminium Ion. *J. Org. Chem* **1**, 7819–7822 (1997).
8. Mayer, T. U., Sugihara, G. & May, R. M. Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen. **971**, (2012).
9. Hurst, E. W. Experimental chemotherapy of infection with agents of the psittacosis-lymphogranuloma-trachoma group. *Ann. New York Acad. Sci.* 275–286 (2006).
10. Westox Hurst and R. Hull. Two New Synthetic Substances Active against Viruses of the Psittacosis-Lymphogranuloma- Trachoma Group. *J. hlcicina1 Pharm. Chem.* **2**, 215–229 (1961).
11. Fenwick, A. The global burden of neglected tropical diseases. *Public Health* **126**, 233–236 (2012).
12. Stefani, H. A. *et al.* Dihydropyrimidin- ( 2 H ) -ones obtained by ultrasound irradiation : a new class of potential antioxidant agents. *J. Med. Chem* **41**, 513–518 (2006).

13. Haddad, J. J. Pharmaco-redox regulation of cytokine-related pathways: from receptor signaling to pharmacogenomics. *John. Radic. Biol. Med.* **33**, 907–926 (2002).
14. Klein, D. *Organic Chemistry*. (John Wiley & Sons, 2002).
15. Pacheco L, D. *Bioquímica estructural y aplicada a la medicina*. Instituto Politécnico Nacional,(2001)
16. Reddy, S., Reddy, B., Gudaparthi, O. & Mukkanti, K. Synthesis of dihydropyrimidinones via Biginelli multi-component reaction. *Tetrahedron Lett.* **53**, 1543–1545 (2012).
17. Yu, Y., Liu, D., Liu, C. & Luo, G. One-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 ( 1 H ) -ones using chloroacetic acid as catalyst. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17**, 3508–3510 (2007).
18. Sabitha, G., Reddy, G. S. K. K., Reddy, K. B. & Yadav, J. S. Vanadium ( III ) chloride catalyzed Biginelli condensation: solution phase library generation of dihydropyrimidin- ( 2 H ) -ones. *Tetrahedron Lett.* **44**, 6497–6499 (2003).
19. Kumar, K. A., Kasthuraiah, M., Reddy, C. S. & Reddy, C. D. One pot, condensation reaction: an efficient synthesis of 4-aryl-substituted 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones. *Tetrahedron Lett.* **42**, 7873–7875 (2001).
20. Theodorou, V., Skobridis, K., Tzakos, G. & Ragoussis, V. A simple method for the alkaline hydrolysis of esters. **48**, 8230–8233 (2007).

## 10.- Anexos

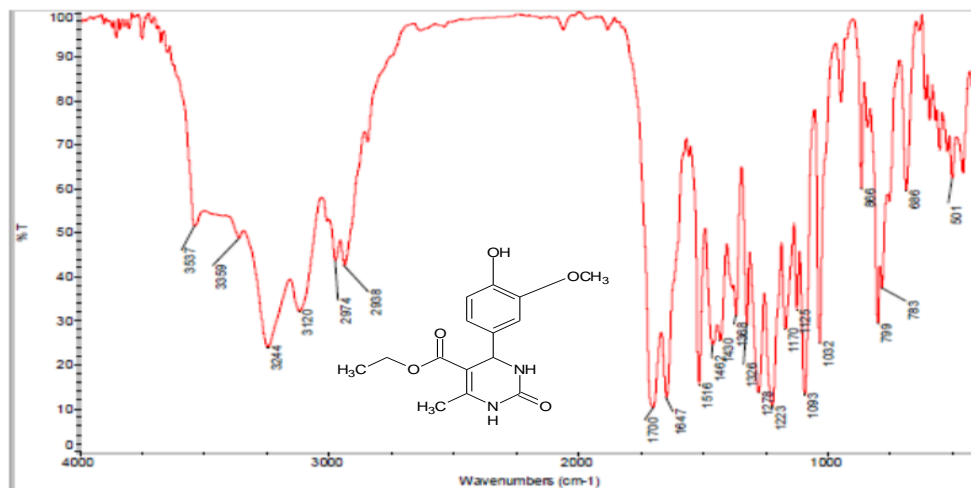
### Espectros de Infrarrojo

AN1



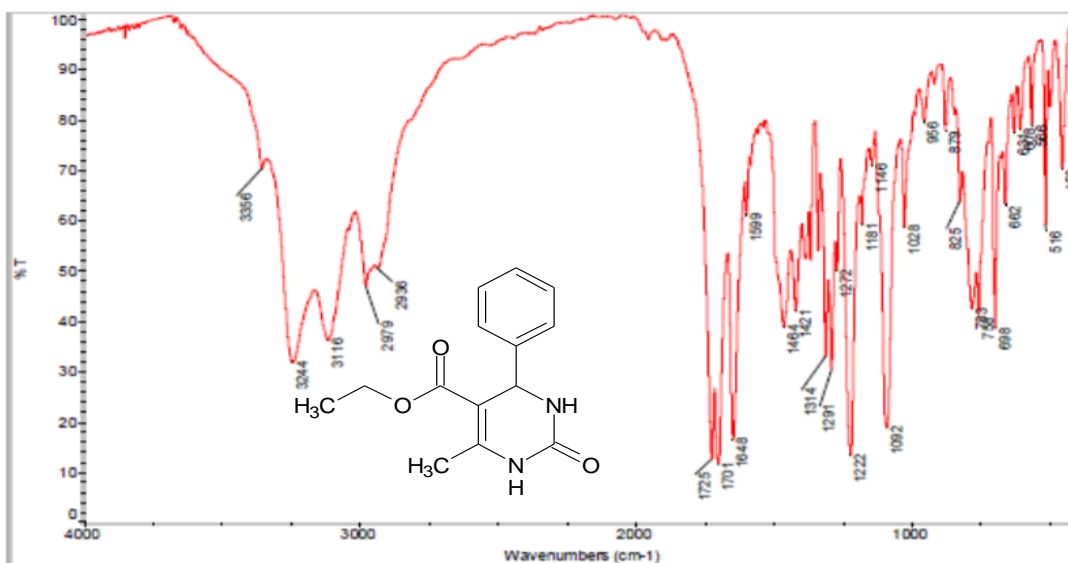
Espectro de infrarrojo para (AN).

AV



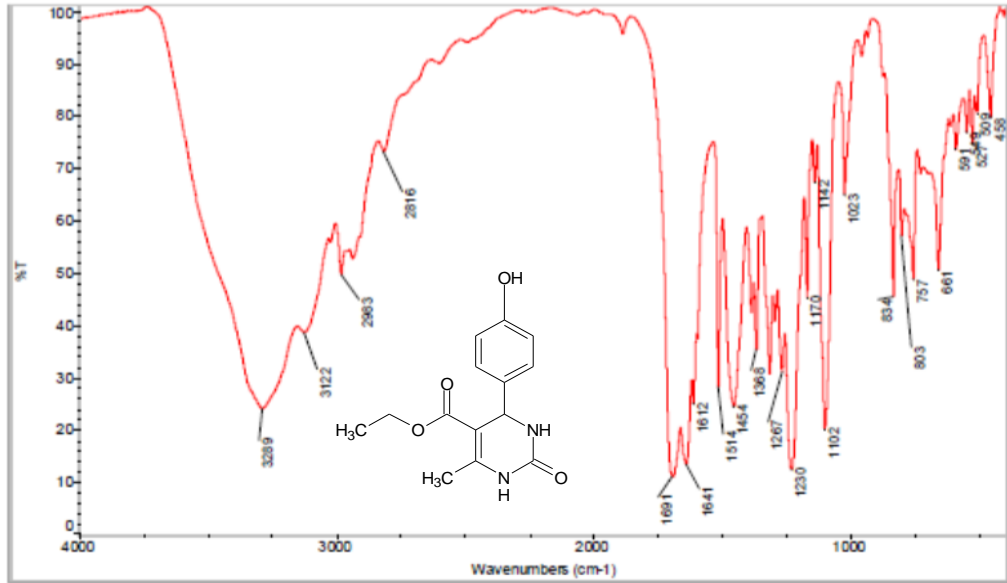
Espectro de infrarrojo para (AV).

AB



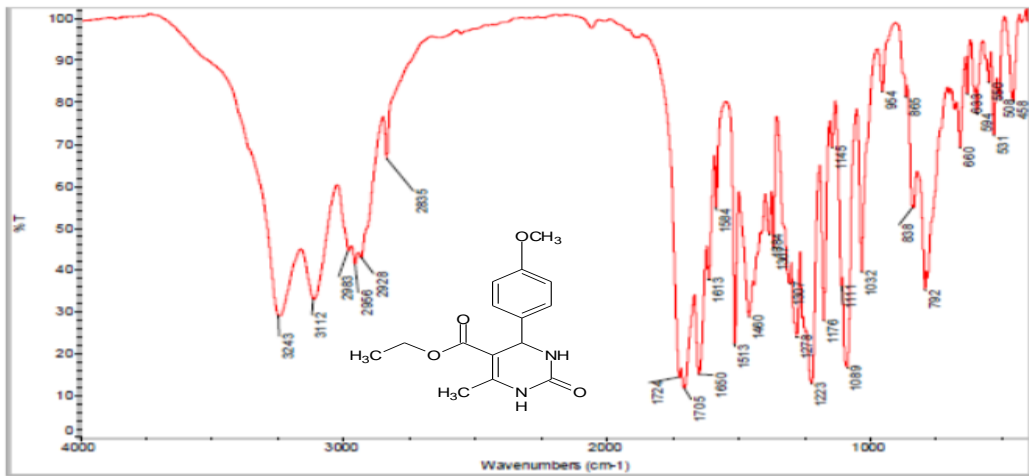
Espectro de infrarrojo para (AB).

AH

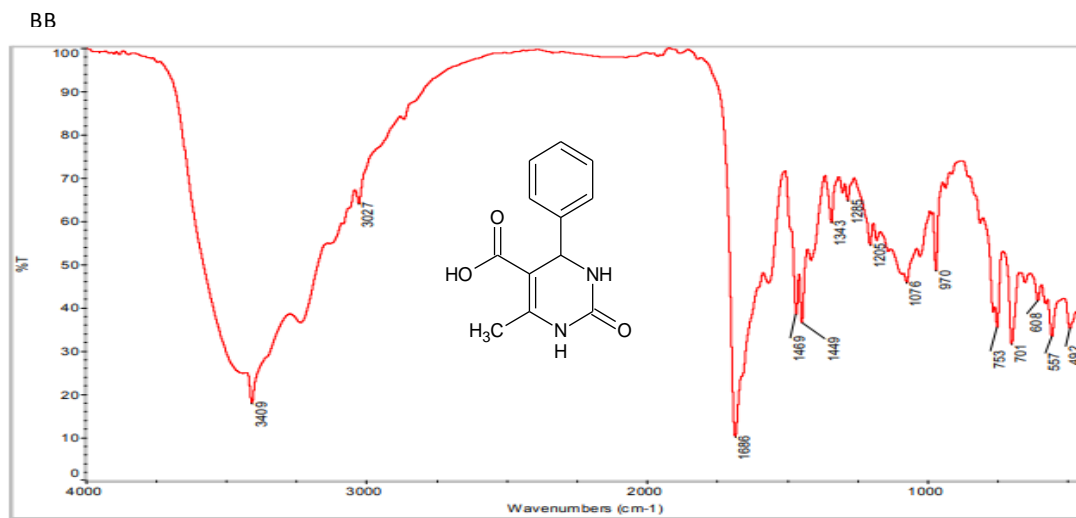


**Espectro de infrarrojo para (AH).**

AA

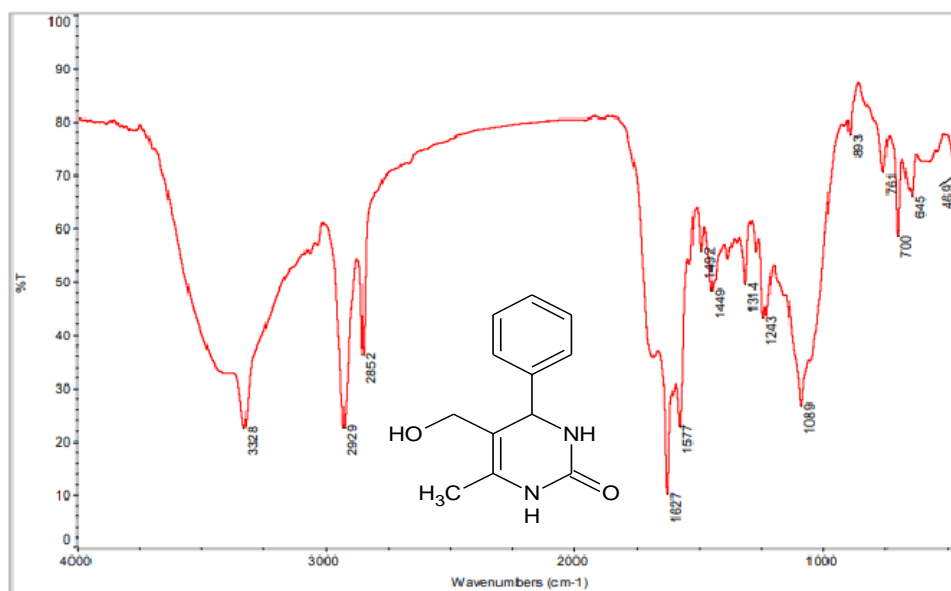


**Espectro de infrarrojo para (AA).**

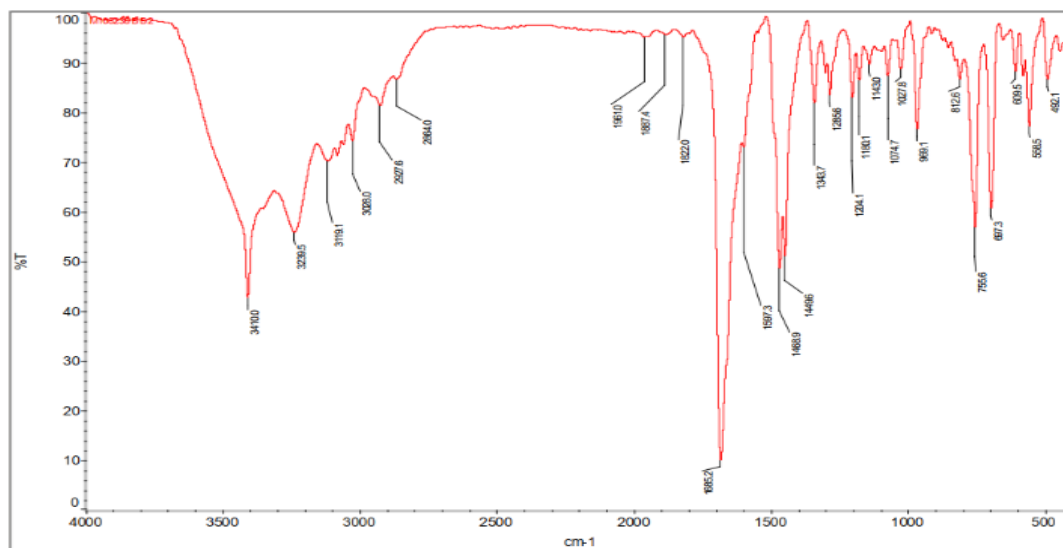


**Espectro de infrarrojo para (BB).**

CB

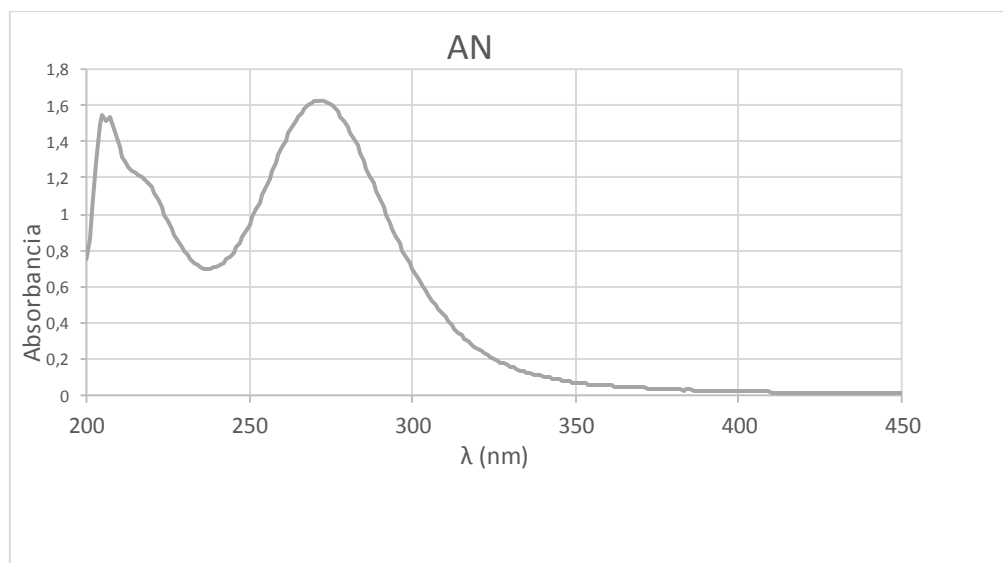


**Espectro de infrarrojo para (CB).**

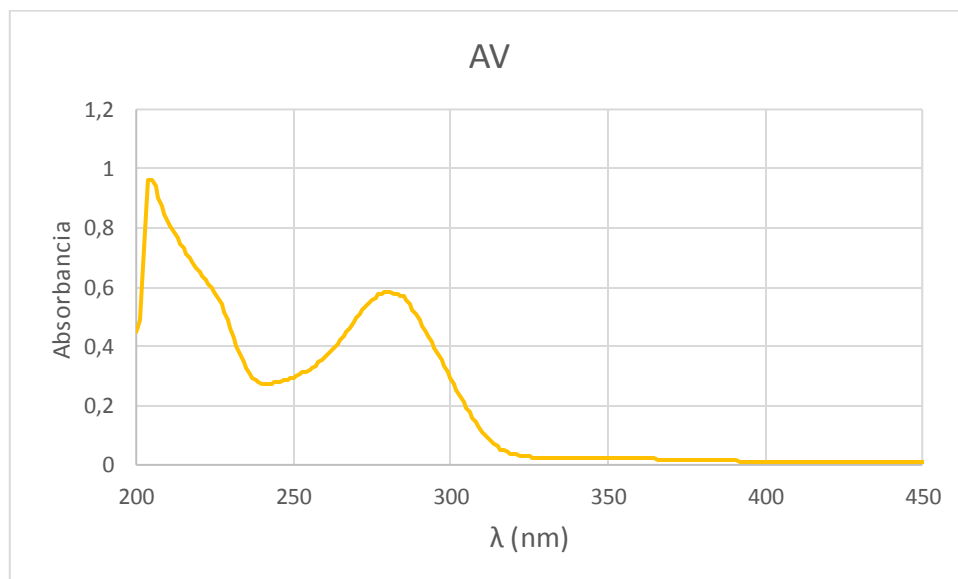


**Espectro de infrarrojo para de la mezcla de la reacción Bx.**

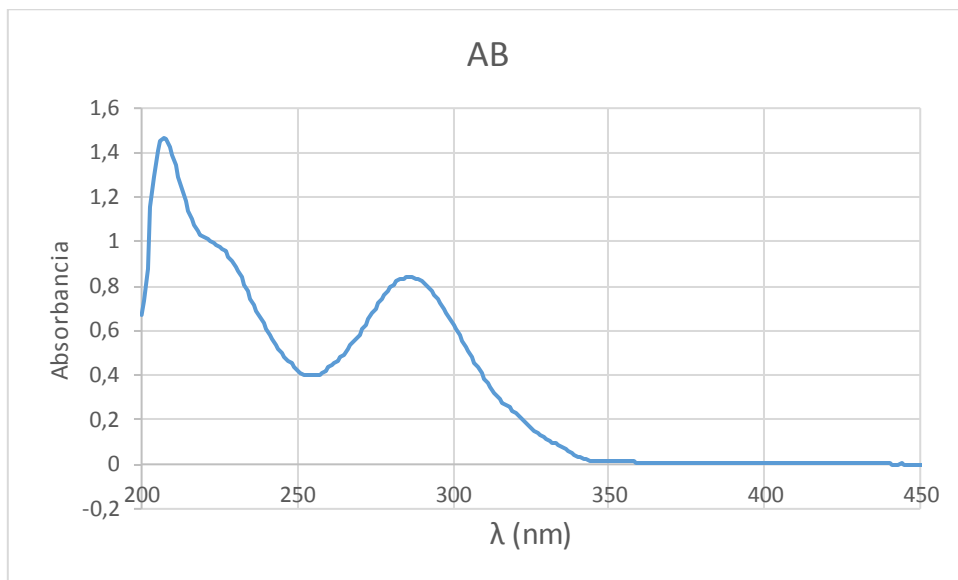
## Espectros de UV-VIS.



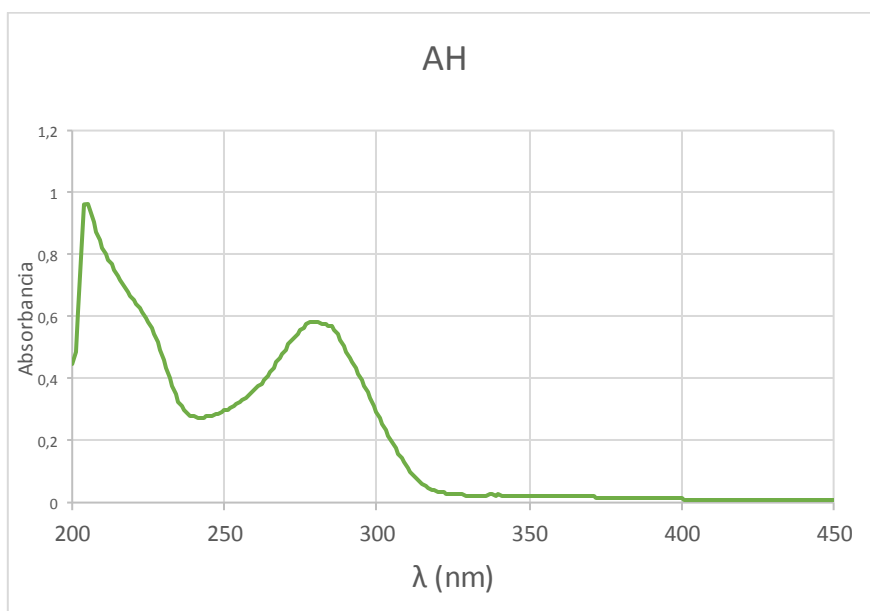
Espectro de UV-VIS para (AN).



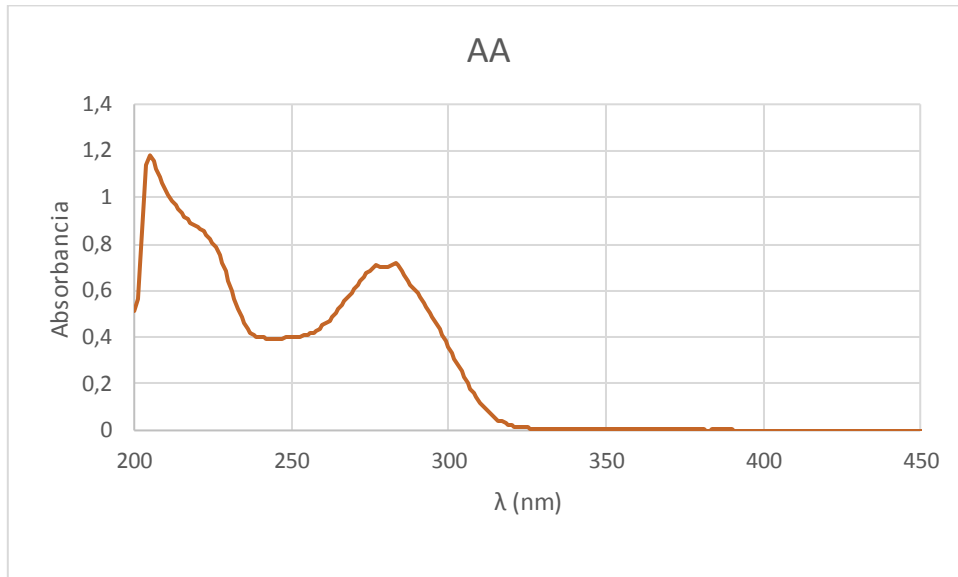
Espectro de UV-VIS para (AV).



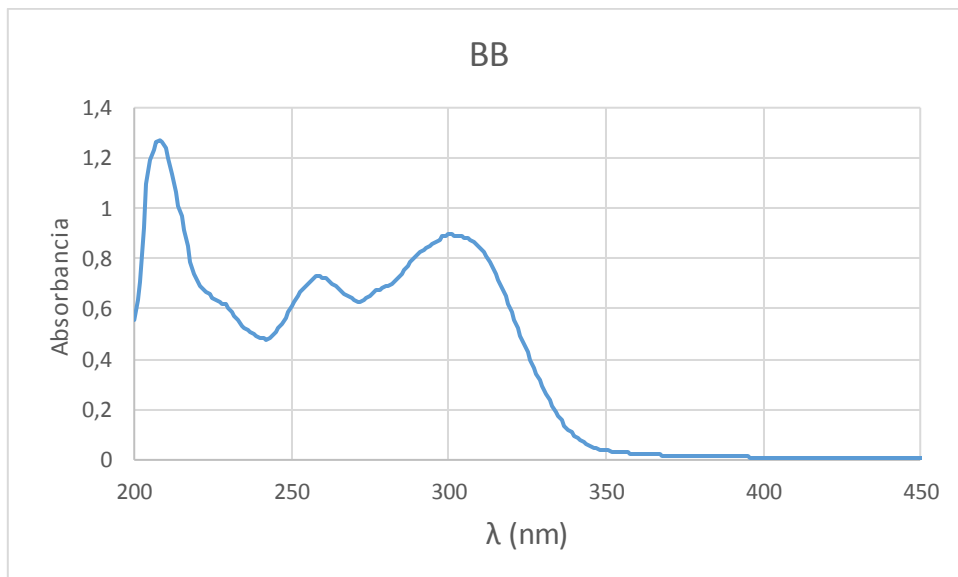
**Espectro de UV-VIS para (AB).**



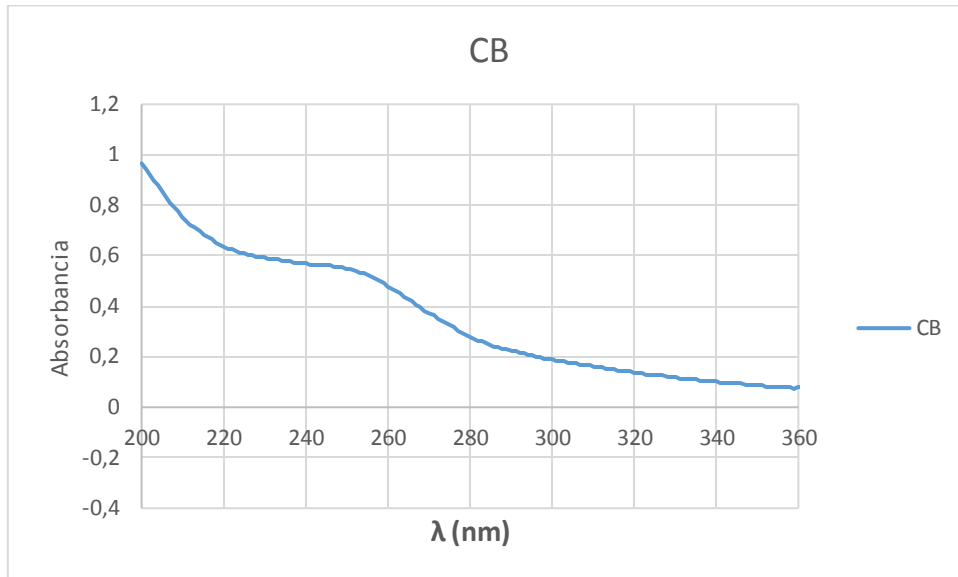
**Espectro de UV-VIS para (AH).**



**Espectro de UV-VIS para (AA).**



**Espectro de UV-VIS para (BB).**



**Espectro de UV-VIS para (CB).**

**ANEXO II. Resultados de los cálculos computacionales para las cargas de Mulliken y los NBO.**

**AA**

<b>Carbono</b>	<b>Carga de Mulliken</b>	<b>Enlace</b>	<b>NBO/carácter de enlace</b>
6	0.414688	N3-C2	s( 34.79%)-p(65.15%)-d(0.06%)
5	0.700776	N1-C2	s( 30.76%)-p(69.11%)-d(0.12%)
7	-1.090.079	C6-N1	s( 26.60%)-p(73.29%)-d(0.11%)
2	0.161567	C5-C7	s( 31.59%)-p( 68.36%)-d(0.05%)

**AB**

<b>Carbono</b>	<b>Carga de Mulliken</b>	<b>Enlace</b>	<b>NBO/carácter de enlace</b>
6	0.414688	N3-C2	s( 35.45%)-p( 64.49%)-d(0.06%)
5	0.700776	N1-C2	s( 33.61%)-p(66.34%)-d(0.05%)
7	-1.090.079	C6-N1	s( 26.57%)-p( 73.32%)-d(0.11%)
		C5-C7	s( 37.79%)-p( 62.16%)-d(0.04%)

**AH**

<b>Carbono</b>	<b>Carga de Mulliken</b>	<b>Enlace</b>	<b>NBO/carácter de enlace</b>
6	0.326364	N3-C2	s( 26.81%)-p(73.13%)-d( 0.06%)
5	0.421035	N1-C2	s( 32.89%)-p( 67.07%)-d( 0.05%)
7	-0.772334	C6-N1	s( 27.39%)-p( 72.50%)-d(0.11%)
2	0.092680	C5-C7	s( 31.92%)-p( 68.03%)-d( 0.05%)

**AN**

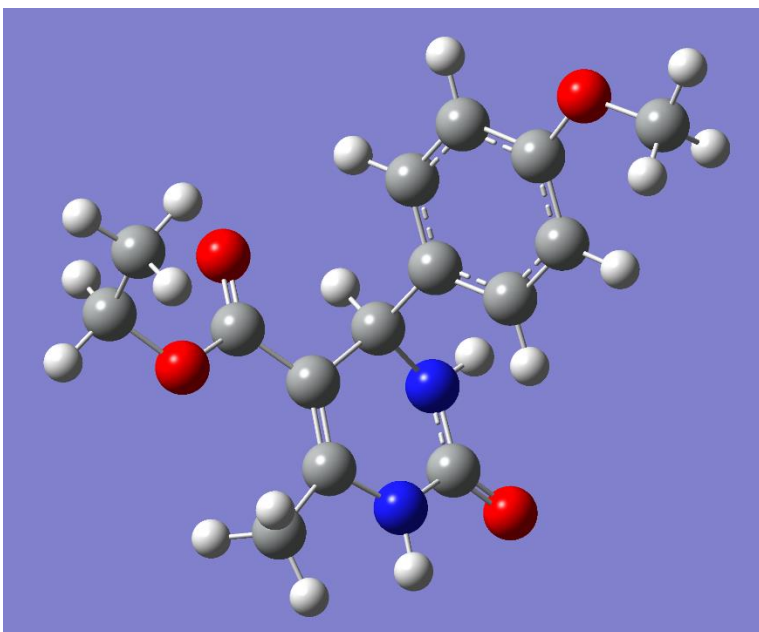
<b>Carbono</b>	<b>Carga de Mulliken</b>	<b>Enlace</b>	<b>NBO/carácter de enlace</b>
6	0.345437	N3-C2	s( 32.29%)-p( 67.65%)-d( 0.06%)
5	-0.090858	N1-C2	s( 32.78%)p-( 67.17%)-d( 0.05%)
7	-0.232261	C6-N1	s( 27.41%)-p( 72.48%)-d( 0.11%)
2	0.074310	C5-C7	s( 32.10%)-p( 67.85%)-d(0.05%)

**AV**

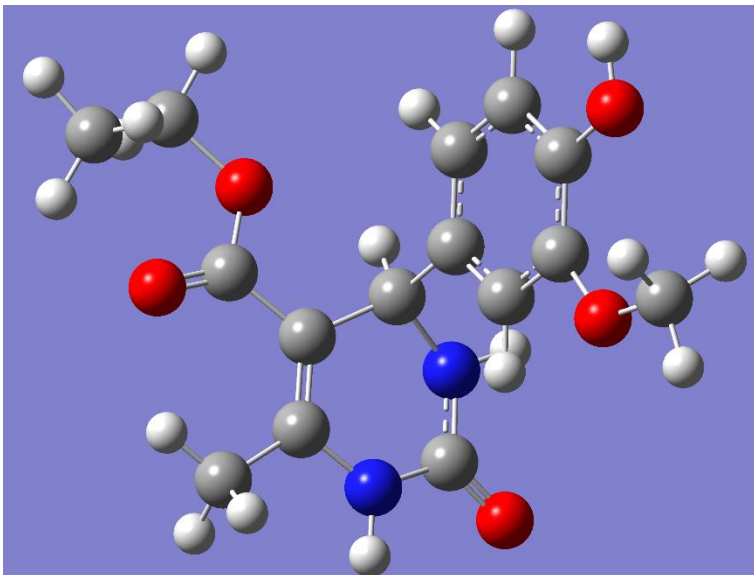
<b>Carbono</b>	<b>Carga de Mulliken</b>	<b>Enlace</b>	<b>NBO/carácter de enlace</b>
6	-0.116209	N3-C2	s( 34.17%)-p( 65.72%)-d( 0.11%)
5	0.103694	N1-C2	s( 30.80%)-p( 69.07%)-d( 0.12%)
7	-0.610990	C6-N1	s( 26.21%)-p( 73.68%)-d( 0.11%)
2	0.089996	C5-C7	s( 31.53%)-p( 68.42%)-d( 0.05%)

**Geometría molecular optimizada para las moléculas AA, AN, AB, AH, AV.**

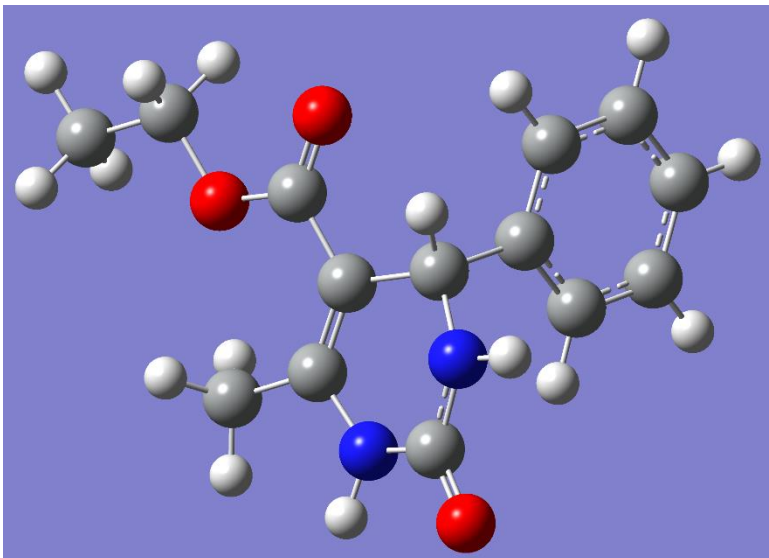
**AA**



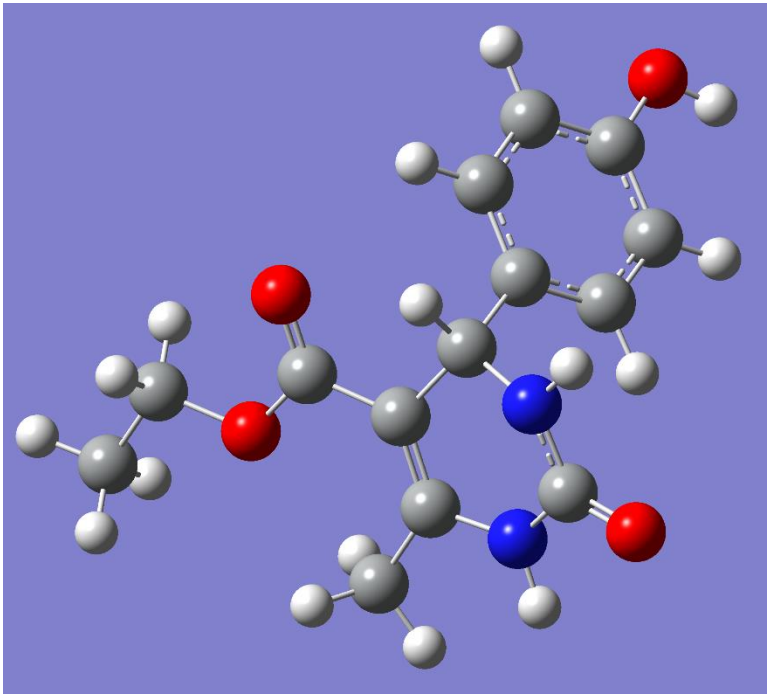
**AN**



**AB**



**AH**



**AV**

