



Universidad de Jaén

Facultad de Ciencias
Experimentales

SÍNTESIS MULTICOMPONENTE DE BIGINELLI DE DIHIDROPIRIMIDINONAS CON APLICACIÓN BIOMÉDICA

Autor: Cristina Prieto Quesada

Grado: Química

Fecha: 24/06/2025



CREA

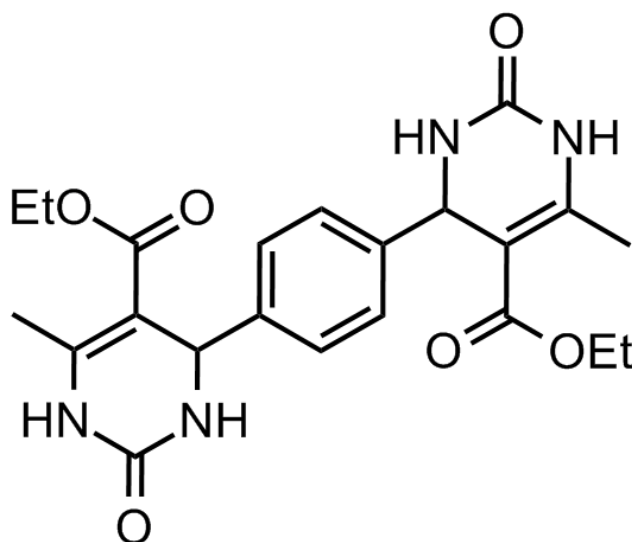


Universidad de Jaén



Trabajo Fin de Grado

SÍNTESIS MULTICOMPONENTE DE BIGINELLI DE DIHIDROPIRIMIDINONAS CON APLICACIÓN BIOMÉDICA



Alumno/a: Cristina Prieto Quesada
Jaén, Junio, 2025

Contenido

1. RESUMEN/ABSTRACT.	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES.....	4
3.1. Mecanismos propuestos.	5
3.2. Catálisis ácida a la reacción Biginelli.	9
3.3. Actividad biológica.....	11
4. OBJETIVOS.	13
5. MATERIALES Y MÉTODOS.	14
5.1. Procedimiento.....	14
5.1.1. Reactivos empleados.	14
5.2. Purificación de los reactivos.....	14
5.2.1. Purificación del benzaldehído.	14
5.2.2. Purificación del acetoacetato de etilo.....	15
5.2.3. Purificación del etilenglicol.....	16
5.2.4. Purificación del bisulfato de potasio.	16
5.3. Técnicas cromatográficas.	17
5.3.1. Cromatografía en capa fina (CCF).	17
5.3.2. Cromatografía en columna flash (CC-flash).	17
5.3.3. Cromatografía de gases (CG).	17
5.4. Técnicas de caracterización.....	18
5.4.1. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).	18
5.4.2. Espectrometría de masas (MS).....	18
6. SÍNTESIS REALIZADAS.....	19
6.1. Síntesis de 4-fenil-6-metil-2-(oxo/tioxo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo con bisulfato de potasio como catalizador a reflujo de disolvente alcohólico. <i>Método general</i>	19
6.2. Síntesis de 4,4'-(1,4-fenilen)bis(6-metil-2(oxo/tioxo))-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo.	24
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	27
7.1. Síntesis de 4-fenil-6-metil-2-(oxo/tioxo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo con bisulfato de potasio como catalizador a reflujo de disolvente alcohólico. <i>Método general</i>	27
7.2. Síntesis de 4,4'-(1,4-fenilen)bis(6-metil-2(oxo/tioxo))-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo.	40
8. CONCLUSIONES.....	47

9. BIBLIOGRAFÍA.....	48
----------------------	----

1. RESUMEN/ABSTRACT.

El presente Trabajo de Fin de Grado (TFG) aborda la síntesis de los compuestos heterocíclicos 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (**1**), 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-tionea (**2**) y algunos derivados diméricos de los anteriores, comúnmente conocidos como compuestos de Biginelli.

La síntesis de estos compuestos se llevó a cabo empleando el método clásico de reflujo en disolvente alcohólico y el uso de bisulfato de potasio como catalizador ácido. Aunque se llevan a cabo diversas experiencias, variando los reactivos de partida en función de la molécula de Biginelli objetivo, se exploran diferentes condiciones de reacción, particularmente el tipo de disolvente alcohólico: etilenglicol y etanol.

La finalidad de este trabajo es evaluar la eficacia de ésta bien conocida reacción de cicloadición multicomponente "one-pot" con este catalizador, barato, accesible y fácilmente removible; el bisulfato de potasio en estos dos disolventes. Esta evaluación nos permitirá validar la eficacia de la metodología y extender su utilidad a la preparación de otros derivados de las dihidropirimidinonas de Biginelli.

In this Final Degree Project (TFG) is addressed the synthesis of the heterocyclic compounds 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (**1**), 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione (**2**) and some dimeric derivatives of the above, commonly known as Biginelli's compounds.

The syntheses of these compounds were carried out using the classic reflux method in an alcoholic solvent and potassium bisulfate as an acid catalyst. Although various experiments were conducted, with starting reagents varying depending on the target Biginelli molecule, different reaction conditions were explored, particularly the type of alcoholic solvent: ethylene glycol and ethanol.

The purpose of this work is to evaluate the effectiveness of this well-known "one-pot" multicomponent cycloaddition reaction with this cheap, available, and easy to remove catalyst, potassium bisulfate in these two solvents. This evaluation will allow us to validate the methodology's efficiency and extend its utility to the preparation of other Biginelli dihydropyrimidinone derivatives.

2. INTRODUCCIÓN

Los compuestos orgánicos heterocíclicos son uno de los grupos de compuestos más importantes y predominantes de la Química Orgánica moderna. No en vano, más del 55% de las publicaciones científicas de la Química Orgánica se dedican a este tópico. Es por ello que la inmensa mayoría de los currículum de los estudios universitarios de Química enfatizan la gran importancia práctica que esta rama de la Química Orgánica tiene para la vida y la sociedad, y especialmente para la medicina y la agricultura.

Los compuestos heterocíclicos son compuestos hidrocarbonados cíclicos en los que al menos un átomo de Carbono del ciclo ha sido reemplazado por un heteroátomo; esto es, por Nitrógeno, Oxígeno, Azufre, Fósforo, Boro o Silicio, si bien los más frecuentes son los que incluyen a los tres primeros.

El químico ruso Nicolai Beketov, en una comparación muy poética pero no exenta de acierto, comentó que los compuestos heterocíclicos eran como “anillos de joyería con piedras preciosas engarzadas”. Así, los átomos de Carbono forman el engaste del anillo molecular, mientras que la joya es el heteroátomo, que a su vez, es el que le confiere al heterociclo sus propiedades distintivas y valiosas [Pozharskii, A.F., et al, 1997].

Los compuestos heterocíclicos además de ser importantes por su abundancia, lo son por sus peculiares características químicas y biológicas. De hecho, son muy abundantes entre los productos naturales, tanto entre los metabolitos primarios (azúcares, ácidos nucleicos, vitaminas, hormonas), como entre los secundarios. Así mismo, son muy frecuentes entre compuestos sintéticos de alto valor añadido para diferentes sectores industriales.

Es notable también, la enorme variedad de propiedades biológicas de gran interés como agentes terapéuticos [T. Eicher y S.Haupmann, 1995].

De la enorme variedad estructural de los compuestos heterocíclicos, cobra especial interés el anillo de pirimidinona, un ciclo de 6 miembros, con 2 átomos de Nitrógeno en posiciones 1 y 3 y un Carbono carbonílico en C-2. En especial las 3,4-dihidropirimidinonas (DHPMs), cuyas variadas y prominentes actividades biológicas, como la antitumoral, antibacteriana, antiviral, antiinflamatoria, antihipertensiva,

adrenérgica, bloqueadora de los canales del Ca,... entre otras, han destacado en la literatura científica de la química médica de los últimos 40 años [Kappe, 2000; Chandravarkar, A., Aneja, T., Anilkumar, G., 2023]. Especialmente, las síntesis de nuevos derivados de DHPMs y de nuevas estrategias sintéticas con las que alcanzarlos.

En este sentido la contribución a la preparación de estos compuestos inspirada por Pietro Biginelli (1893) utilizando la vía de la reacción multicomponente (MCRs), entre un aldehído, la urea y un β -ceto éster, es una de las más elegantes a la vez que eficaces de la química orgánica sintética [Moorthy, 2016; Sandhu, 2012].

Sobre la idea de la preparación de DHPMs con el esquema de la reacción multicomponente de Biginelli, se ha promovido el uso de multitud de catalizadores ácidos y disolventes.

Tras el estudio detallado de la eficacia de muchos de estos catalizadores empleados, nos llamó la atención lo poco estudiado que estaba el uso de un catalizador sencillo y barato como el KHSO_4 , en comparación con la larga lista de sustancias mucho más sofisticadas, tóxicas, de incómodo manejo y caras que aparecen en bibliografía [Sandhu, 2012].

En el presente Trabajo de Fin de Grado, y tras estudios previos en los que se analizó la eficacia de diversos ácidos sulfónicos, nos proponemos abundar en la viabilidad de esta sal ácida de potasio del ácido sulfúrico, como catalizador en reacciones multicomponente de Biginelli para obtener 1,3-dihidropirimidinonas y derivados.

3. ANTECEDENTES.

El químico italiano Pietro Biginelli, que desarrolló su labor docente e investigadora en las Universidades de Florencia y Roma, logró en el año 1893, un avance significativo en la síntesis de compuestos heterocíclicos, vía reacciones multicomponentes (MCRs).

Como se muestra en el **Esquema 1**, Biginelli llevó a cabo una condensación catalizada por ácido, en este caso ácido clorhídrico, empleando benzaldehído (**6**), acetoacetato de etilo (**7**) y urea (**8**) como reactivos, en metanol como disolvente. La mezcla se calentó a reflujo durante horas y, tras el enfriamiento, precipitó completamente el compuesto identificado como 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (**1**) (DHPM) [P.Biginelli, 1891].

Las 3,4-dihidropirimidonas (DHPMs) constituyen una interesante familia de compuestos orgánicos heterocíclicos con nitrógenos, caracterizados por poseer un amplio abanico de actividades biológicas y terapéuticas. Destaca la actividad antitumoral, antibacteriana, antiviral, antiinflamatoria, antihipertensiva, antagonistas del receptor adrenérgico, bloqueadores de calcio,...[Kappe, 2000].

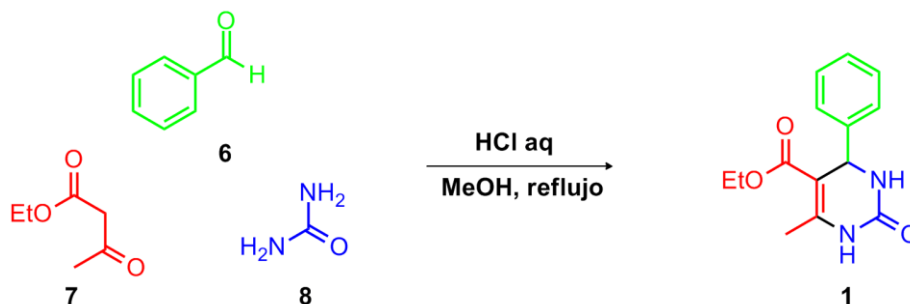
Esta amplia variedad de utilidades convirtió a las DHPMs en derivados muy prometedores para la industria farmacéutica, y en una tarea obligada, y de gran interés en la que profundizar.

De entre las diversas estrategias, encontradas en la bibliografía, con la que abordar la síntesis del núcleo de dihidropirimidona, las reacciones multicomponentes (MCRs), implicando la participación simultánea de 3 o más reactivos, en un sólo matraz, son por el ahorro energético y atómico, sin duda las más elegantes, en comparación con las síntesis lineales.

Estas reacciones multicomponentes (MCRs), también conocidas como “en cascada”, reacciones “dominio” o “one-pot”, han causado fascinación a los químicos orgánicos durante el siglo XX, y aún hoy.

En este sentido, el planteamiento de Biginelli, de usar un aldehído, un β -ceto éster y una urea, resultó especialmente exitoso. Además, este planteamiento seguía siendo exitoso con toda una batería de análogos funcionales de estos 3 compuestos.

En su mayoría, igualmente accesibles; así como catalizadores ácidos en disolventes próticos.



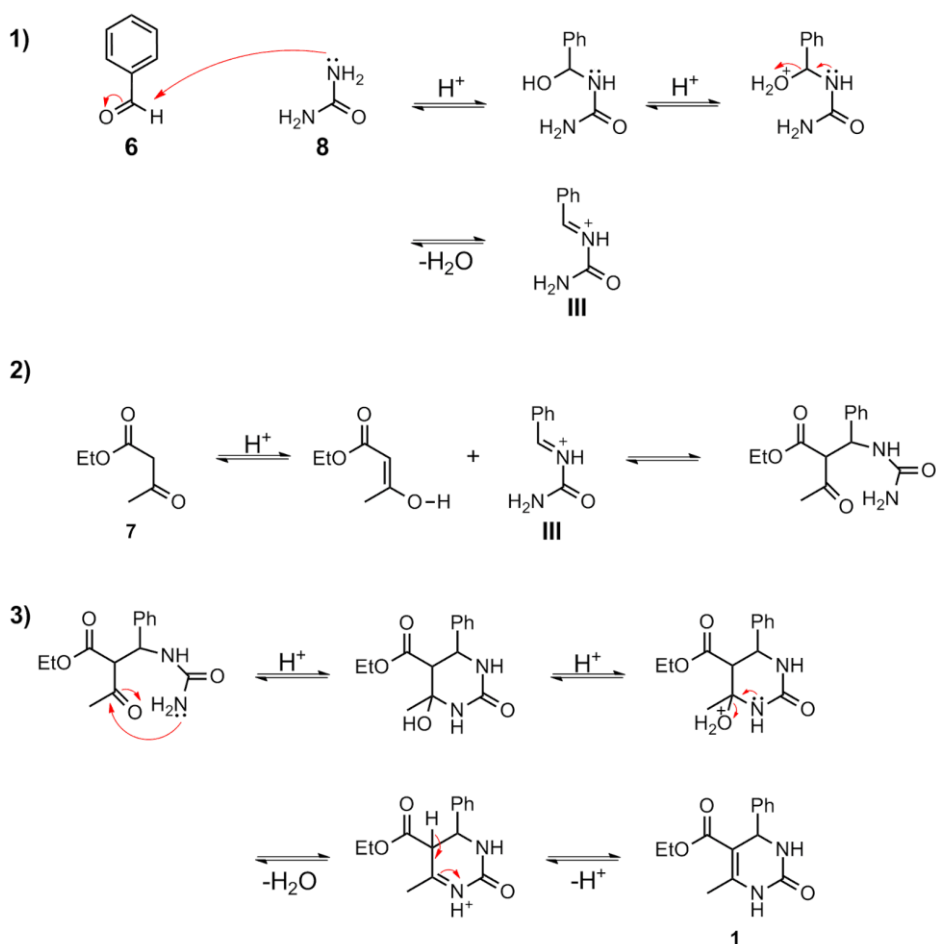
Esquema 1. Reacción clásica de Biginelli para obtener 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona.

3.1. Mecanismos propuestos.

El mecanismo de la reacción de ciclocondensación multicomponente de Biginelli ha sido objeto de estudio por parte de numerosos grupos de investigación. Esta transformación puede clasificarse como un α -amidoalquilación, o de forma más precisa, como una α -ureidoalquilación [C.O. Kappe y A. Stadler, 2004].

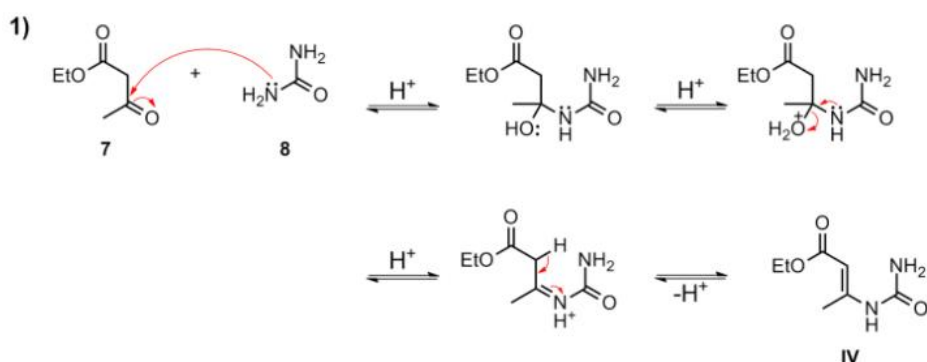
Dado que se trata de una reacción en la que participan un aldehído, un compuesto 1,3-dicarbonílico y una urea (tiourea o guanidina) cabe considerar diversos mecanismos posibles para explicar el curso de la reacción. Pocos artículos son tan clasificadores a la hora de explicar estos mecanismos, vía catálisis ácida de Brönsted como el de Morokuma y Col [Puripat M., 2015].

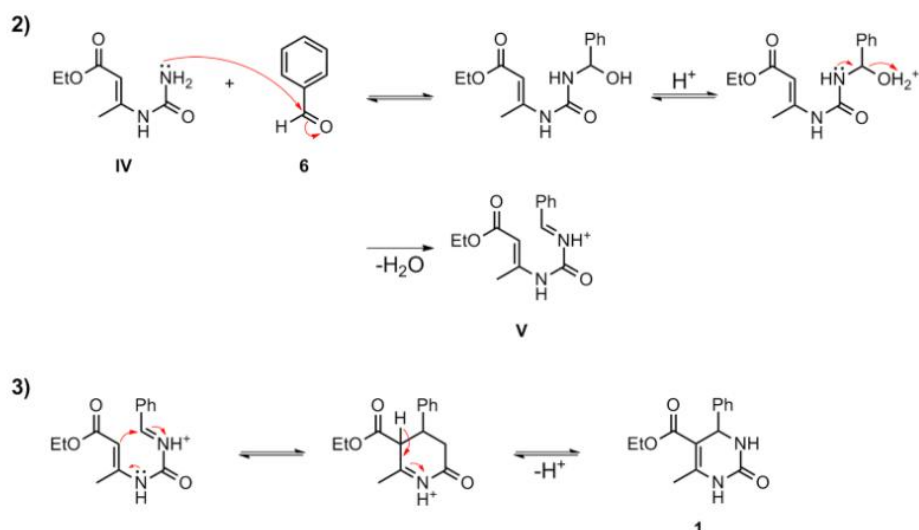
Ruta A: También llamada *la ruta del iminio*, en esta vía el proceso se inicia con la condensación entre el aldehído (**6**) y la urea (**8**), lo que da lugar a la formación del ion iminio de la N-bencilidenurea (**III**). A continuación, tiene lugar una adición nucleofílica vía enol derivado del compuesto 1,3-dicarbonílico (**7**) a la posición bencílica del ion iminio (**III**). Finalmente, se produce la ciclación mediante otro ataque del segundo átomo de nitrógeno de la urea al carbonilo de la metil cetona.



Esquema 2. Mecanismo Ruta A.

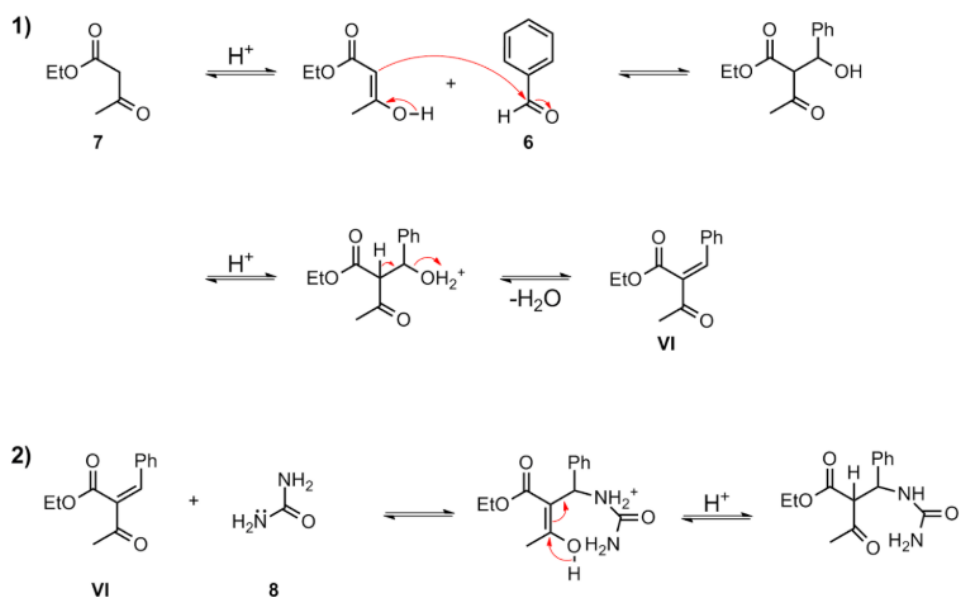
Ruta B: También llamada *la ruta de la enamina*, esta alternativa comienza con la condensación entre la urea (8) y el grupo carbonilo del compuesto 1,3-dicarbonílico (7), generando el intermedio de enamina, el 3-ureido crotonato de etilo (IV). Posteriormente, el otro nitrógeno de la urea ataca al benzaldehído (6), dando lugar al intermedio 3-bencilureido but-2-enoato de etilo (V), que finalmente experimenta ciclación para cerrar el anillo.

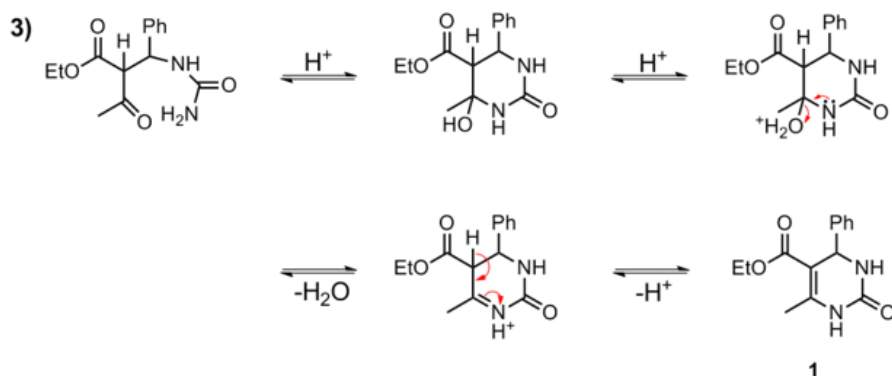




Esquema 3. Mecanismo Ruta B.

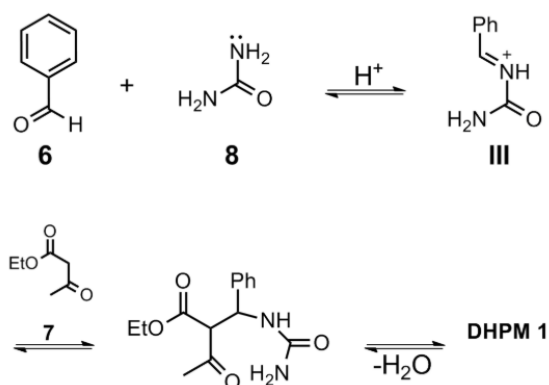
Ruta C: También conocida como *la ruta Knoevenagel-Michael*, aquí el mecanismo se inicia mediante una condensación tipo Knoevenagel entre el compuesto 1,3-dicarbonílico (7) y el aldehído (6), lo que da lugar al intermedio 2-benciliden-3-oxobutanoato de etilo (VI). Seguidamente, la urea (8) actúa como nucleófilo y ataca la posición β (bencílica) del intermedio VI en una reacción tipo Michael (adición conjugada). El ciclo se cierra cuando el segundo nitrógeno de la urea ataca al carbonilo de la metil cetona.





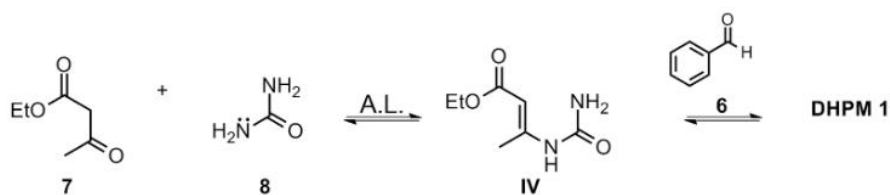
Esquema 4. Mecanismo Ruta C.

En 1997, Kappe confirmó experimentalmente el mecanismo propuesto para la **ruta A** mediante una reacción en dos etapas. En primer lugar, llevó a cabo la condensación entre benzaldehído (**6**) y urea (**8**) en medio ácido, sin la presencia del compuesto 1,3-dicarbonílico (**7**). Mediante espectroscopía de RMN, logró identificar la base conjugada desprotonada del intermedio N-bencilidenurea (**III**). En una segunda etapa, introdujo el compuesto 1,3-dicarbonílico (**7**), que reaccionó con el intermedio anteriormente generado mediante un ataque nucleofílico desde su forma enólica, siguiendo un mecanismo de adición conjugada tipo Michael [Kappe,1997].



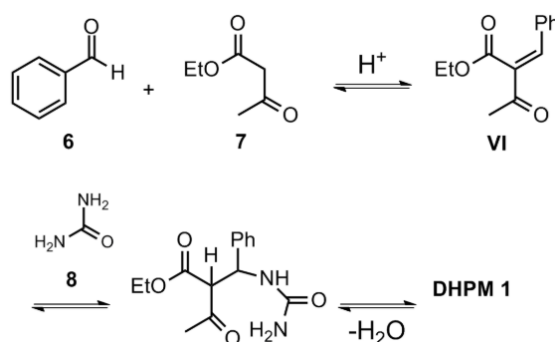
Esquema 5. Ruta A en dos pasos de Kappe.

En 2007, Capanec, proporcionó evidencia experimental a favor de la **ruta B**, llevando a cabo la adición en dos pasos. En el primero, puso a reaccionar acetoacetato de etilo (**7**) con urea (**8**) en presencia de un catalizador ácido de Lewis, lo que produjo a la formación del intermedio 3-ureidoacetoacetato de etilo (**IV**). En el segundo paso, la adición de benzaldehído (**6**) permitió completar la ciclocondensación y obtener el producto final [Capanec, 2007].



Esquema 6. Ruta B en dos pasos de Cepanec.

En 1973, Sweet y Fissekis aportaron evidencia experimental sobre la viabilidad de la **ruta C**. Para ello, llevaron a cabo la reacción entre benzaldehído (**6**) y acetoacetato de etilo (**7**) en un medio ácido, omitiendo inicialmente la adición de urea (**8**). Como resultado, lograron aislar el intermedio 2-benciliden-3-oxobutanoato de etilo (**VI**). Posteriormente, al incorporar urea en las mismas condiciones ácidas, se completó la reacción de ciclo-condensación. Dando a lugar, como producto final, DHPM objetivo [Sweet y Fissekis, 1973].



Esquema 7. Ruta C en dos pasos de Sweet y Fissekis.

Debido a la importante variedad de propiedades biológicas de la estructura de DHPMs, se ha publicado mucho al respecto de cómo mejorar los rendimientos de la ciclocondensación de Biginelli. En este sentido se han realizado muchas pruebas con diferentes catalizadores ácidos y disolventes de reacción [Sandhu, 2012].

3.2. Catálisis ácida a la reacción Biginelli.

En los últimos años, se han publicado numerosos artículos enfocados en los distintos catalizadores que se han experimentado a la reacción Biginelli, con la finalidad de mejorar el rendimiento y las condiciones de dicha reacción.

Entre ellos cabe destacar los ácidos de Brönsted, como HCl utilizado en la reacción clásica, ácidos próticos como H₂SO₄, ácido p-toluenosulfónico, HBF₄, entre muchos otros.

Incluso, los ácidos de Lewis han aportado información para futuras investigaciones, como los haluros, triflatos u otras sales de Li, Mg, Zn...

En el presente trabajo, se hace mención especial al KHSO₄ como catalizador principal. A pesar de ser un ácido de Brönsted (los catalizadores más investigados), resulta ser poco mencionado en los distintos artículos de investigación. El uso de KHSO₄ en la reacción de Biginelli, es un catalizador activo tanto para compuestos 3,4-dihidropirimidonas (DHPMs) como compuestos bifuncionales que incluyen dos unidades de dihidropirimidonas [Sandhu, 2012; Shujiang Tu ,2003].

Catalizadores	Fórmula	Acidez (pKa)
Ácido tetrafluorobórico	HBF ₄	-6.9
Ácido clorhídrico	HCl	-6.2
Ácido clorosulfónico	HSO ₃ Cl	-5.9
Ácido sulfúrico (H 1)	H ₂ SO ₄	-3.0
Ácido sulfúrico (H 2)	H ₂ SO ₄	+1.92
Ácido <i>p</i> -toluensulfónico	CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃ H	-2.8
Bisulfato de potasio	KHSO ₄	+1.9
Ácido fosfórico (H 1)	H ₃ PO ₄	+2.15
Ácido fosfórico (H 2)	H ₃ PO ₄	+7.21
Ácido fosfórico (H 3)	H ₃ PO ₄	+12.34

Tabla 1. Datos recogidos de pKa de diferentes catalizadores ácidos.

3.3. Actividad biológica.

1. **Son moduladores/bloqueadores de los canales de calcio.** Los canales de calcio son proteínas integradas en la membrana celular y representan la principal vía de entrada de iones de Ca^{2+} al interior de la célula. Estos iones desempeñan un papel crucial en funciones fisiológicas como la contracción muscular, la secreción de hormonas y la liberación de neurotransmisores. Por ello, los canales de calcio constituyen una diana farmacológica de gran relevancia en terapias existentes y en la investigación de nuevos agentes terapéuticos [de Fátima et al., 2015; Suresh et al., 2012].

2. **Son antagonistas del receptor adrenérgico α_1 .** Los receptores adrenérgicos α_1 se localizan en la membrana plasmática y regulan procesos como la vasoconstricción. Al bloquear esta acción, dichos compuestos pueden generar efectos beneficiosos como la reducción de la presión arterial o la disminución del agrandamiento prostáticos, entre otros [de Fátima et al., 2015; Suresh et al., 2012].

3. **Son inhibidores mitóticos o antimitóticos.** Son comúnmente empleados en terapias oncológicas debido a su capacidad de interrumpir la proliferación celular acelerada asociada a la metástasis [de Fátima et al., 2015; Suresh et al., 2012].

4. **Son supresores de la replicación del virus de la hepatitis B (VHB).** Esta propiedad es especialmente relevante dado que la infección crónica por este virus puede derivar en enfermedades hepáticas graves como la cirrosis o el carcinoma hepatocelular [de Fátima et al., 2015; Suresh et al., 2012].

5. **Presenta actividad antiinflamatoria.** El proceso de inflamación puede definirse por cinco etapas que pueden presentarse o no al mismo tiempo, denominadas dolor, calor, enrojecimiento, inflamación y finalmente, disminución de la función. Comprenden una reacción corporal defensiva ante la invasión de un cuerpo extraño. Los aductos de Biginelli han sido muy estudiados por su posible efecto como compuestos antiinflamatorios [de Fátima et al., 2015; Suresh et al., 2012].

6. **Presenta actividad antibacteriana.** Los compuestos de Biginelli que presenta esta actividad, sobre todo aquellos que contienen un grupo nitro o flúor en posición *para*, son realmente útiles en los casos de resistencia a otros antibióticos, como ocurre con la infección bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa*. De hecho, el

problema de las bacterias que presentan resistencia a otros antibióticos es uno de los desafíos que genera mayor tensión en los servicios de salud pública [de Fátima et al., 2015; Suresh et al., 2012].

Algunas DHPMs con marcada actividad farmacológica son las siguientes:

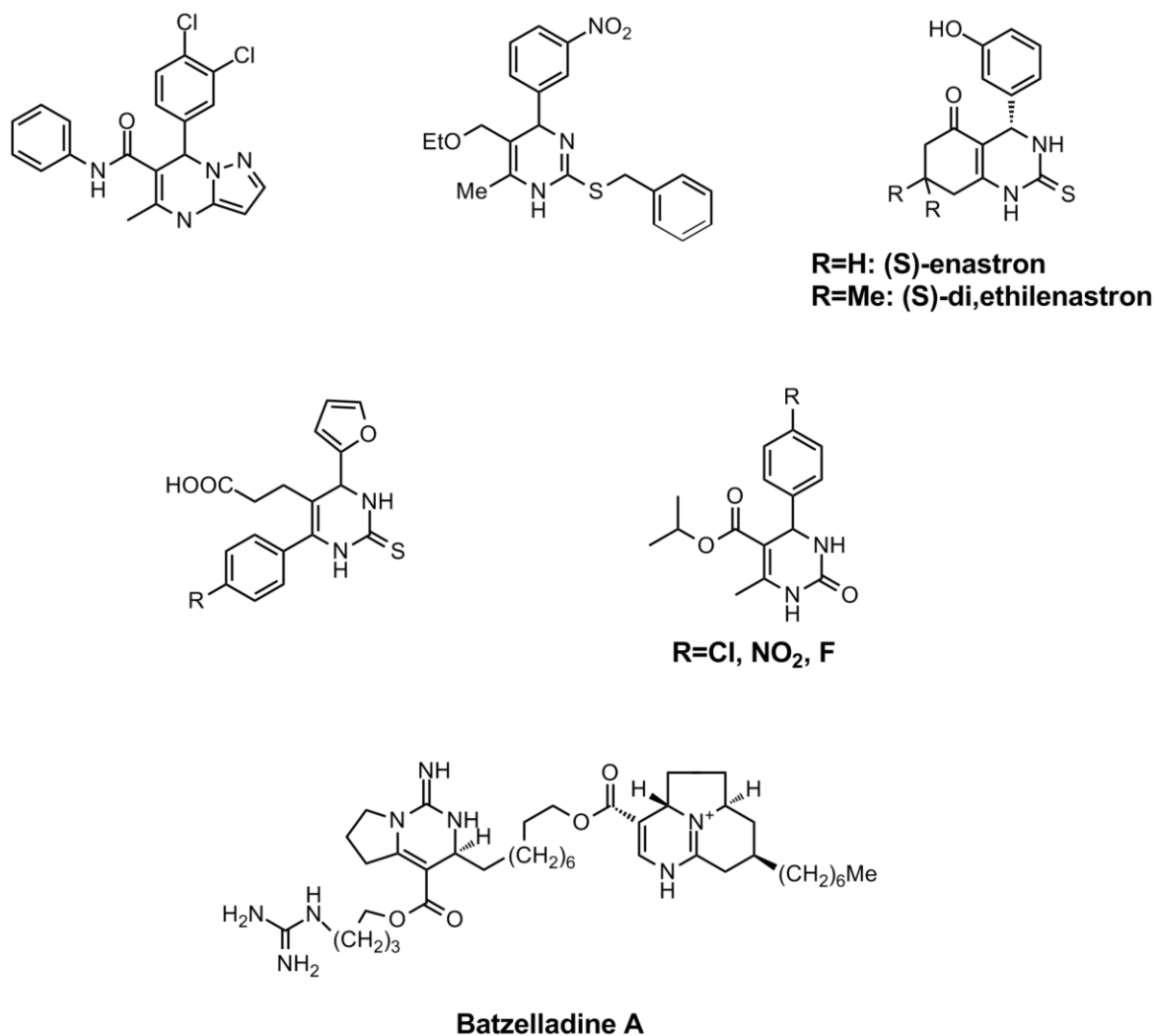
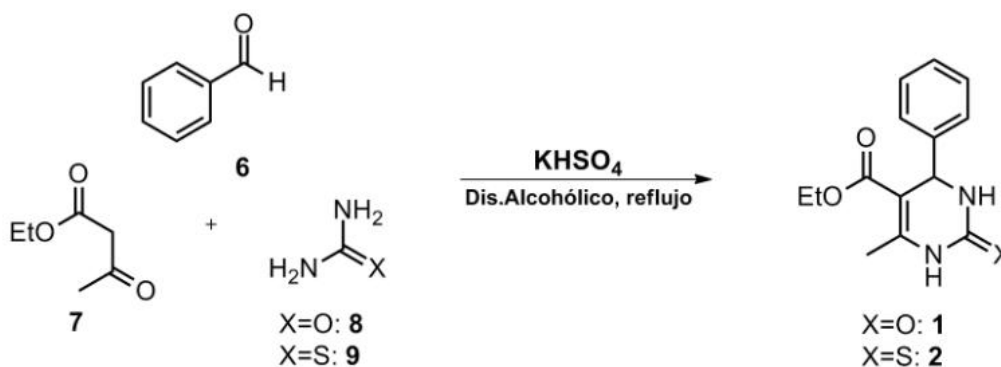


Figura 1. Compuestos de Biginelli con actividad biológica referenciada.

4. OBJETIVOS.

El presente Trabajo Fin de Grado se ha propuesto los siguientes objetivos:

1. Desarrollar las competencias sobre uso y manejo de las técnicas experimentales y de determinación estructural, así como el desarrollo de destrezas relacionadas con el manejo de las operaciones básicas habituales de un laboratorio de síntesis orgánica.
2. De una forma más concreta, se pretende que la alumna se familiarice con las reacciones multicomponente de compuestos heterocíclicos, en especial la preparación de 3,4-dihidropirimidin-2(H)-onas (DHPMs), también conocida como síntesis de Biginelli.
3. Además, en este trabajo se pretende ahondar en el potencial de un catalizador ácido, el bisulfato de potasio (KHSO_4) poco referenciado en la literatura.



Esquema 8. Esquema general de la reacción de Biginelli desarrollado en este TFG.

5. MATERIALES Y MÉTODOS.

5.1. Procedimiento.

5.1.1. Reactivos empleados.

Nombre	Fórmula molecular	Nº CAS	Suministrador	Pureza (%)
Benzaldehído	C ₇ H ₆ O	100-52-7	Sigma-Aldrich	98
Acetoacetato de etilo	C ₆ H ₁₀ O ₃	141-97-9	Sigma-Aldrich	98
Urea	NH ₂ CONH ₂	57-13-6	Panreac	98.5
Tiourea	SC(NH ₂) ₂	62-56-6	Panreac	98
Etilenglicol	C ₂ H ₆ O ₂	107-21-1	Panreac	99.5
Etanol absoluto	C ₂ H ₅ OH	64-17-5	Merck	100
Bisulfato de potasio	KHSO ₄	7646-93-7	Panreac	95
Tereftaldehído	C ₈ H ₆ O ₂	623-27-8	Sigma-Aldrich	99

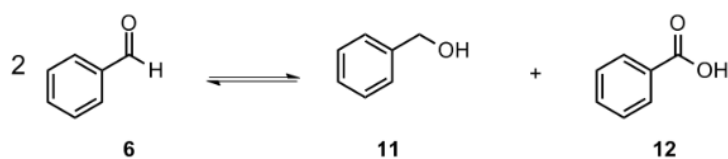
Tabla 2. Reactivos empleados.

5.2. Purificación de los reactivos.

Mediante el cromatógrafo de gases (CG), se comprobó la pureza de los reactivos orgánicos y los disolventes a utilizar. Además, el bisulfato de potasio cuya ficha presentaba ya un grado de pureza medio, fue también sometido a proceso de purificación.

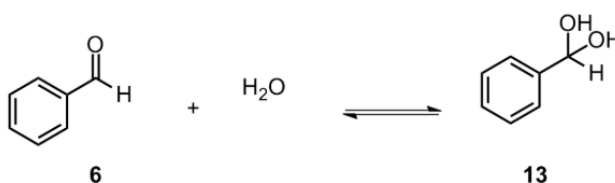
5.2.1. Purificación del benzaldehído.

El benzaldehído (**6**) es un compuesto inestable, que se oxida y reduce fácilmente; dos moles de benzaldehído dismutan al correspondiente alcohol bencílico (**11**) y ácido benzoico (**12**).



Esquema 9. Dismutación del benzaldehído

La presencia de agua produce la formación del fenilmetanodiol (**13**).

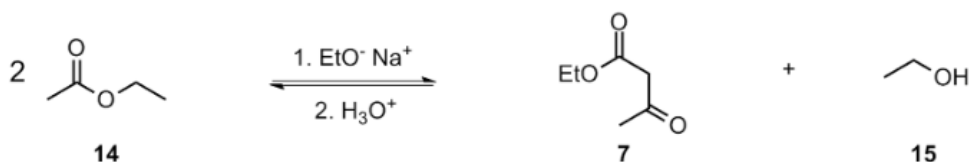


Esquema 10. Formación del fenilmetanodiol por hidratación del benzaldehído.

Para la purificación de éste se siguió el siguiente procedimiento; 50 mL de benzaldehído comercial se someten a una destilación a presión reducida. La primera fracción que se obtiene en la destilación a una T de 107 °C y 109.96 mmHg posee según CG una pureza de 99.9% en Benzaldehído. Una vez recogido el producto se almacena en un frasco de vidrio ambarado, limpio y seco con CaCl_2 para eliminar posibles trazas de H_2O y bajo atmósfera de Argón [Armarego *et al.*, 2003].

5.2.2. Purificación del acetoacetato de etilo.

El acetoacetato de etilo (**7**) presenta como impurezas más comunes H_2O , EtOH y AcOH que provienen de su síntesis.



Esquema 11. Formación del acetoacetato de etilo.

Para la purificación del compuesto, se siguió el siguiente procedimiento; primero se introdujeron 50 mL de acetoacetato de etilo comercial en un embudo de decantación, realizando un lavado del mismo con una disolución acuosa de

bicarbonato de sodio al 10% (p/v) (2×25 mL). Posteriormente, se eliminó la fase acuosa y la fase orgánica resultante se lavó con salmuera, también en dos fracciones de 25 mL. La fase orgánica obtenida se transfirió a un matraz Erlenmeyer, donde se trató con sulfato de sodio anhidro para eliminar posibles restos de agua. A continuación, se procedió a la filtración para retirar el sulfato de sodio hidratado ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$). El disolvente se sometió a una destilación a presión reducida. A una temperatura de 35°C y una presión de 51 mmHg, se comenzó a recoger un destilado correspondiente a etanol. Una vez separado el etanol, se observó un incremento brusco de la temperatura hasta los 80°C (manteniéndose la presión 51 mmHg), lo cual indicó el inicio de la destilación del acetoacetato de etilo, que se recolectó en un matraz limpio. Finalmente, el producto purificado se transfirió a un frasco ámbar, se sometió a venteo con una corriente de gas inerte (Ar) y se cerró con un septum, almacenando posteriormente en refrigeración [Armarego et al., 2003].

5.2.3. Purificación del etilenglicol.

El etilenglicol es una sustancia muy higroscópica, por lo que acumulaba una cantidad importante de agua.

Para la purificación de éste hemos seguido el siguiente procedimiento; en un aparato de destilación en continuo con CaSO_4 se disponen 250 mL de etilenglicol comercial y se mantiene refluendo 24 horas. Pasado este tiempo se dispone el aparato para recoger el destilado, el cual se saca del matraz colector con jeringa de vidrio y se almacena en un frasco limpio y seco, bajo atmósfera de Ar [Armarego et al., 2003].

5.2.4. Purificación del bisulfato de potasio.

El bisulfato de potasio suele presentar ciertas impurezas como el H_2O , K_2SO_4 , y hasta H_2SO_4 .

Para la purificación de esta sal ácida, se utilizó una pistola de secado de Abderhalden¹. Se pesan 2 g de bisulfato de potasio comercial en un vaso de precipitados y 2 g de CaCl_2 en otro vaso. Se introducen ambos en la pistola de secado.

¹ <https://www.chemistryworld.com/opinion/abderhaldens-drying-pistol/3004898.article>.

La parte interna del cilindro de la pistola de secado estará conectado a una bomba de vacío y la parte externa se le conectará a un matraz de fondo redondo, el cual contiene tolueno a reflujo (110 °C). Transcurridas 2 h de presión reducida de 14 mmHg y temperatura de 110 °C (ebullición del tolueno), se apaga la calefacción, se deja enfriar a t.a. y se libera el vacío lentamente. Finalmente, el compuesto se transfirió a un vial limpio y seco.

5.3. Técnicas cromatográficas.

5.3.1. Cromatografía en capa fina (CCF).

Esta técnica se ha utilizado como un método rápido y cualitativo para hacer el seguimiento de todas las reacciones químicas abordadas. Se utilizaron cromatofolios comerciales Merck 60 F254 de 0.25 mm de espesor y como eluyentes, acetato de etilo, además de mezclas, hexano-acetato de etilo en diferentes proporciones. El revelado de las placas se realizó con lámpara de luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm).

5.3.2. Cromatografía en columna flash (CC-flash).

Se utilizó gel de sílice tipo *flash* Scharlau 0.040-0.063 mm compactado en columna de vidrio. La fase móvil fue acetato de etilo, aunque también se usaron mezclas de hexano-acetato de etilo (6:4). En función del peso de crudo cromatografiado, el diámetro de la columna, la masa de gel de sílice, el volumen total utilizado así como el volumen típico por fracción, se seleccionaron siguiendo el método de Still, Kahn y Mitra [Still et al., 1978].

5.3.3. Cromatografía de gases (CG).

Se utilizó para identificar la pureza que presentaban los reactivos comerciales y productos obtenidos y para el seguimiento cualitativo y cuantitativo de todas las reacciones químicas desarrolladas. El cromatógrafo de gases Varian CP-3800 está equipado con una columna capilar (30 m $\times$ 25 $\times$ 0.25 μ m) de metilsilicona (CP-Sil 8 CB), detector de ionización de llama (FID) a 250 °C y He como gas portador.

5.4. Técnicas de caracterización.

5.4.1. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

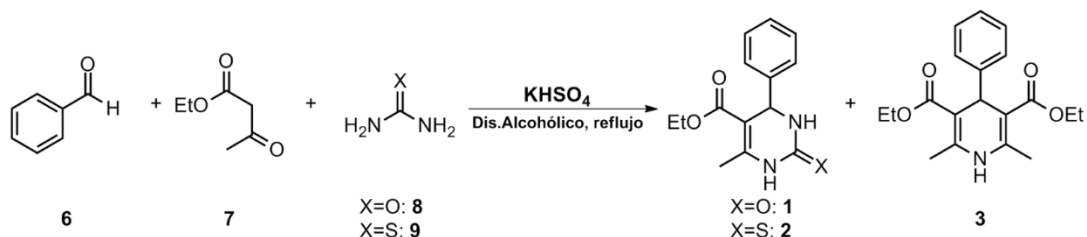
Se realizaron espectros monodimensionales RMN-¹H, RMN-¹³C DEPT-135 en un espectrómetro Bruker DPX 400, usando DMSO-d⁶ y CDCl₃ como disolventes deuterados. Como referencia interna para DMSO, se usó 2.5 ppm, quintuplete en RMN-¹H y 39.52 ppm en RMN-¹³C y para el CDCl₃, se usó tetrametilsilano (TMS) a 0.0 ppm en RMN-¹H y 70.00 ppm en RMN-¹³C.

5.4.2. Espectrometría de masas (MS).

Se utilizó un espectrómetro de masas Thermo, modelo DQS II, unido a un cromatógrafo de gases Trace GC Ultra de la misma casa. El analizador de iones fue cuadrupolar, la fuente de iones de tipo impacto electrónico (70 eV), el rango de masas 10-1050 uma y la velocidad máxima de barrido de hasta 11000 uma.

6. SÍNTESIS REALIZADAS.

6.1. Síntesis de 4-fenil-6-metil-2-(oxo/tioxo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo con bisulfato de potasio como catalizador a reflujo de disolvente alcohólico. *Método general.*



En un matraz de fondo redondo de 100 mL de boca 29/32 se pesa urea/tiourea (**8 / 9**) (**Tabla 3**) y seguidamente se añaden benzaldehído (**6**) (0.3 mL, 3 mmol) y acetoacetato de etilo (**7**) (0.38 mL, 3 mmol). A continuación, una vez añadido los tres reactivos, adicionamos KHSO₄ (0.075 g, 0.55 mmol). Por último, incorporamos el disolvente alcohólico correspondiente (**Tabla 3**) y un agitador magnético para facilitar que todos los componentes de la reacción se integren correctamente. Se prepara una placa calefactora-agitadora y un refrigerante serpentín, con el que la reacción se someterá a la temperatura de ebullición del disolvente seleccionado (**Tabla 4**), usando un baño de aceite y un termómetro para poder controlar la temperatura.

Transcurrido el tiempo (**Tabla 4**), se detiene la agitación y el reflujo. Se observa la aparición de un precipitado blanco. El crudo de la reacción se vierte sobre 50 mL de hielo picado en un vaso de precipitados. Seguidamente se realiza una filtración a vacío con un matraz kitasato y una placa filtrante del número 4. El precipitado blanco amarillento obtenido se lava con EtOH absoluto frío. Puesto que las aguas alcohólicas de lavado que se obtienen, presentan un color similar, se trasvasan a un embudo de decantación de 500 mL y se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 25 mL) y salmuera (12 mL). La fase orgánica recogida se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra con un filtro de pliegues, se recoge sobre un matraz de Erlenmeyer y se lleva al rotavapor.

El precipitado obtenido fue sometido a CCF y CG, que revelaban la presencia de dos productos mayoritarios con diferentes tiempos de retención (t_1 : 27.423 min (con urea), t_2 : 29.292 (con tiourea), t_3 : 28.184 min). De esta manera se realiza una cromatografía en columna flash (CC-flash). Para el procedimiento de la columna se

rellena con sílica gel que actuará como fase estacionaria y como eluyente se usa acetato de etilo. Para la preparación de la muestra en columna se prepara en un matraz Erlenmeyer acetato de etilo, sílica gel y la muestra, y se lleva al rotavapor pero para evitar en el caso de que salte la muestra, se incorpora un rompe espumas, de esta manera el disolvente se evapora y la muestra se mezcla con la sílica gel sin perder producto. Una vez que la muestra esté completamente seca se incorpora en la columna, y se recoge fracciones con un volumen de 5 mL.

Tras purificar ambos productos, se somete a espectroscopía de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , para confirmar las estructuras propuestas para ambos compuestos.

Experiencias		Cantidades	Disolvente alcohólico	Volumen de disolvente (mL)
1	Urea	0.22 g, 3.6 mmol	Etilenglicol	10
2	Urea	0.22 g, 3.6 mmol	Etanol	6
3	Tiourea	0.18 g, 2.45 mmol	Etilenglicol	4.5
4	Tiourea	0.18 g, 2.45 mmol	Etanol	4.5

Tabla 3. Reactivos y disolventes usados en distintas experiencias.

Experiencias	T (°C)	Tiempo (h)	m (g)	Rto % (1 / 2) (CG)
1	200	72	0.255	76
2	80	8	0.348	94.6
3	200	10	0.189	75
4	80	14	0.279	93

Tabla 4. Datos recogidos en distintas experiencias.

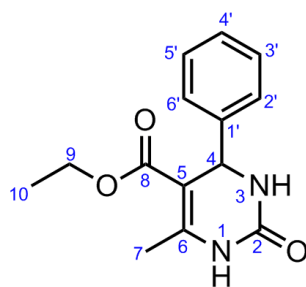


Figura 2. 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**1**).

Tabla 5. Resultados de RMN de ^1H y ^{13}C en DMSO- d_6 para el compuesto.

Posición	^1H δ/ppm (J/Hz)	^{13}C δ/ppm
1	9.18 (s, 1H)	-
2	-	152.21 (*)
3	7.73 (d, $J_{3-4} = 4.0$ Hz, 1H)	-
4	5.14 (d, $J_{4-3} = 4.0$ Hz, 1H)	54.01
5	-	99.32 (*)
6	-	148.43 (*)
7	2.07 (s, 3H)	17.84
8	-	165.41 (*)
9	3.97 (q, $J_{9-10} = 7.0$ Hz, 2H)	59.27
10	1.08 (t, $J_{10-9} = 7.0$ Hz, 3H)	14.13
1'	-	144.91 (*)
2'	7.29 - 7.31 (m, 2H)	126.30
3'	7.20 - 7.24 (m, 2H)	126.23
4'	7.73 (t, 1H)	128.47
5'	7.20 - 7.24 (m, 2H)	126.23
6'	7.29 - 7.31 (m, 2H)	126.30

(*)Carbonos cuaternarios.

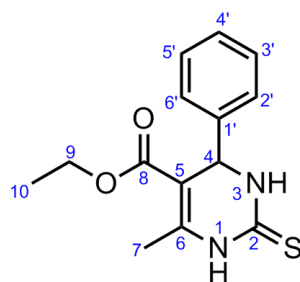


Figura 3. 4-fenil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**2**).

Tabla 6. Resultados de RMN de ^1H y ^{13}C en DMSO-d_6 para el compuesto.

Posición	^1H δ/ppm (J/Hz)	^{13}C δ/ppm
1	10.32 (s,1H)	-
2	-	174.30 (*)
3	9.64 (d, J_{3-4} = 3.5 Hz,1H)	-
4	5.16 (d, J_{4-3} = 3.5 Hz,1H)	54.13
5	-	100.81 (*)
6	-	145.14 (*)
7	2.28 (s, 3H)	17.25
8	-	165.25 (*)
9	3.99 (q, J_{9-10} = 7.0 Hz, 2H)	59.73
10	1.08 (t, J_{10-9} = 7.0 Hz, 3H)	14.09
1'	-	143.56(*)
2'	7.19–7.36 (m, 5H)	127.82
3'	7.19–7.36 (m, 5H)	128.68
4'	7.19–7.36 (m, 5H)	126.49
5'	7.19–7.36 (m, 5H)	128.68
6'	7.19–7.36 (m, 5H)	127.82

(*)Carbonos cuaternarios

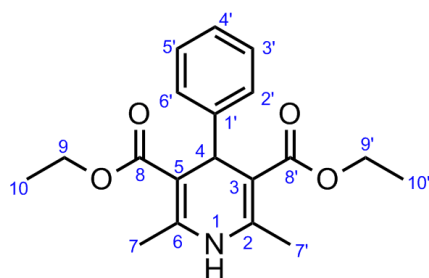


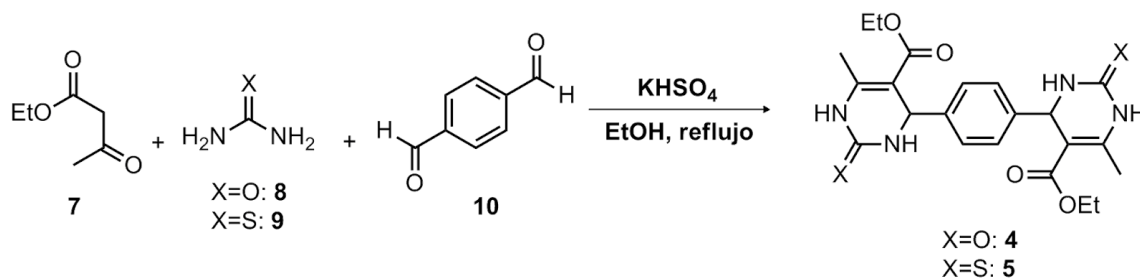
Figura 4. 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílate de dietilo (**3**).

Tabla 7. Resultados de RMN de ^1H y ^{13}C en DMSO-d_6 para el compuesto **3**.

Posición	^1H δ/ppm (J/Hz)	^{13}C δ/ppm
1	8.80 (s,1H)	-
2	-	148.17 (*)
3	-	101.84(*)
4	4.85 (s,1H)	40.13
5	-	101.84(*)
6	-	148.17 (*)
7 y 7'	2.25 (s, 6H)	18.23
8 y 8'	-	166.95 (*)
9 y 9'	3.97 (q, $J_{9-10} = 7.0$ Hz, 4H)	58.99
10 y 10'	1.12 (t, $J_{10-9} = 7.0$ Hz, 6H)	14.17
1'	-	145.35(*)
2'	7.09 – 7.19 (m, 5H)	127.85
3'	7.09 – 7.19 (m, 5H)	127.35
4'	7.09 – 7.19 (m, 5H)	125.85
5'	7.09 – 7.19 (m, 5H)	127.35
6'	7.09 – 7.19 (m, 5H)	127.85

(*)Carbonos cuaternarios

6.2. Síntesis de 4,4'-(1,4-fenilen)bis(6-metil-2(oxo/tioxo))-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo.



En un matraz de fondo redondo de 100 mL de boca 29/32 se adiciona urea/tiourea (**8** / **9**) (0.12 g / 0.15 g, 2 mmol), tereftaldehído (**10**) (0.135 g, 1 mmol), seguidamente se añade el acetoacetato de etilo (**7**) (0.26 mL, 2 mmol). Una vez añadidos los tres reactivos, adicionamos KHSO_4 (0.082 g, 0.6 mmol). Por último, incorporamos Etanol (7 mL) y un agitador magnético para facilitar que todos los componentes de la reacción se integren correctamente.

Se prepara una placa calefactora-agitadora y un refrigerante serpentín, donde la reacción se someterá a reflujo de Etanol, para lo que se usará un baño de aceite.

Transcurrido el tiempo indicado (**Tabla 8**), se detiene la agitación y el reflujo. El crudo de la reacción se vierte a un vaso de precipitado con hielo picado. Seguidamente se realiza una filtración a vacío con un matraz kitasato y una placa filtrante del número 4. Se obtiene un precipitado blanco, el cual se lava con EtOH absoluto frío. Las aguas madres que se obtienen, presentan cierta turbidez, por lo que se trasvasan a un embudo de decantación de 500 mL y se realiza una extracción con CH_2Cl_2 (2 × 25 mL) y salmuera (12 mL), por último, agitamos y se extrae la fase orgánica en cada caso en un matraz Erlenmeyer de 100 mL. La fase orgánica recogida se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra con un filtro de pliegues y se recoge sobre un matraz de Erlenmeyer de 50 mL y se lleva al rotavapor.

Se obtienen cristales, los cuales son sometidos a CCF, revelan un compuesto principal.

Tras comprobar su pureza, se somete a espectroscopía de RMN^{-1}H , RMN^{-13}C y DEPT-135 que confirmó la estructura del compuesto **4/5**.

Experiencia	Temperatura (°C)	tiempo (h)	masa obtenida (g)	Rto %
1	120	4	0.198	44.8
2	120	10	0.173	46.3

Tabla 8. Datos recogidos en distintas experiencias.

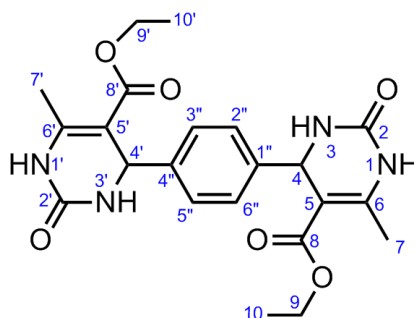


Figura 5. 4,4'-(1,4-fenilen)bis(6-metil-2-oxo-1,2,3,4- tetrahidropirimidin-5-carboxilato de dietilo (**4**).

Tabla 9. Resultados de RMN de ^1H y ^{13}C en DMSO- d_6 para el compuesto **4**.

Posición	^1H δ/ppm (J/Hz)	^{13}C δ/ppm
1 y 1'	9.18 (s, 2H)	-
2 y 2'	-	152.12 (*)
3 y 3'	7.70 (s, 2H)	-
4 y 4'	5.10 (d, $J_{4-3}= 4 \text{ Hz}$, 2H)	53.73
5 y 5'	-	99.24 (*)
6 y 6'	-	148.31 (*)
7 y 7'	2.23 (s, 6H)	17.81
8 y 8'	-	165.32 (*)
9 y 9'	3.97 (q, $J_{9-10}= 8.0 \text{ Hz}$, 4H)	59.23
10 y 10'	1.09 (t, $J_{10-9}= 8.0 \text{ Hz}$, 6H)	14.08
1''	-	143.93 (*)
2''	7.18 (s, 4H)	126.32
3''	7.18 (s, 4H)	126.32
4''	-	126.32
5''	7.18 (s, 4H)	126.32
6''	7.18 (s, 4H)	126.32

(*)Carbonos cuaternarios

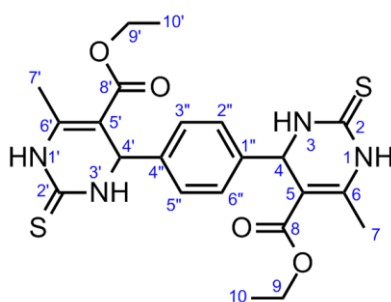


Figura 6. 4,4'-(1,4-fenilen)bis(6-metil-2-tioxo-1,2,3,4- tetrahidropirimidin-5-carboxilato de dietilo (**5**).

Tabla 10. Resultados de RMN de ^1H y ^{13}C en DMSO-d_6 para el compuesto **5**.

Posición	^1H δ/ppm (J/Hz)	^{13}C δ/ppm
1 y 1'	9.60 (s,1H)	-
2 y 2'	-	174.23 (*)
3 y 3'	10.31 (s, 1H)	-
4 y 4'	5.12 (d, $J_{4-3}= 4 \text{ Hz}$, 2H)	53.80
5 y 5'	-	100.62 (*)
6 y 6'	-	143.03 (*)
7 y 7'	2.26 (s, 6H)	17.18
8 y 8'	-	165.10 (*)
9 y 9'	3.99 (q, $J_{9-10}= 8.0 \text{ Hz}$, 4H)	59.64
10 y 10'	1.08 (t, $J_{10-9}= 8.0 \text{ Hz}$, 6H)	14.02
1''	-	130.01(*)
2''	7.17 (s, 4H)	126.66
3''	7.17 (s, 4H)	126.66
4''	-	130.01(*)
5''	7.17 (s, 4H)	126.66
6''	7.17 (s, 4H)	126.66

(*)Carbonos cuaternarios

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En congruencia con lo expuesto en el desarrollo de este TFG, se ha estudiado la síntesis de los compuestos heterocíclicos 3,4-dihidropirimidin-2(*H*)-onas, así como algunos derivados diméricos de estas dihidropirimidinonas, utilizando bisulfato de potasio como catalizador ácido de Brönsted.

Un impedimento en la síntesis del compuesto de Biginelli, ha sido el uso de etilenglicol como disolvente alcohólico, debido a la aparición de un subproducto que compite con la obtención de la DHPM objetivo.

La preparación del compuesto 3,4-dihidropirimidin-2(*H*)-ona de Biginelli, se ha realizado mediante el método clásico de reflujo ensayando la viabilidad de este barato y accesible bisulfato de potasio como catalizador, en dos disolventes alcohólicos: etilenglicol y etanol. De esta manera, se ha podido evaluar el rendimiento de la reacción y la pureza del producto obtenido.

7.1. Síntesis de 4-fenil-6-metil-2-(oxo/tioxo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo con bisulfato de potasio como catalizador a reflujo de disolvente alcohólico. *Método general.*

Para la elaboración de la síntesis de los productos **1** y **2** hemos seguido el procedimiento descrito en el apartado **6.1**. Iniciando la reacción con benzaldehído (**6**), acetoacetato de etilo (**7**) y la urea (**8**) o tiourea (**9**), empleando como catalizador KHSO₄. Se obtuvieron los resultados que se resumen en la **tabla 11**.

Experiencias	Disolvente alcohólico	Rento. DHPM (%)
1	Etilenglicol	32.6
2	Etanol	44.6
3	Etilenglicol	34.2
4	Etanol	50.5

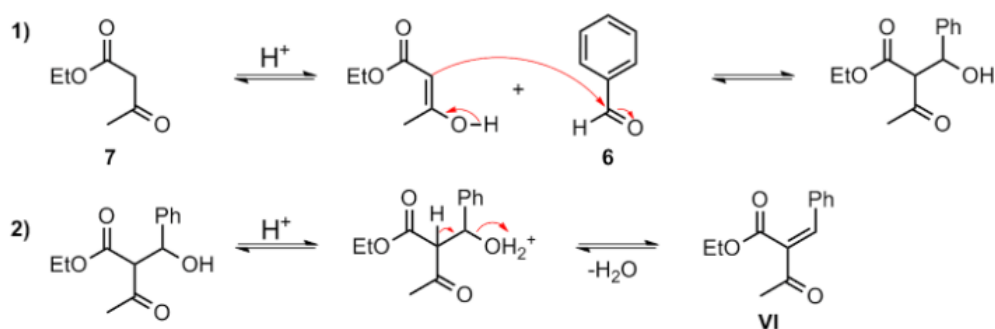
Tabla 11. Datos obtenidos en la síntesis de los compuestos **1** y **2**.

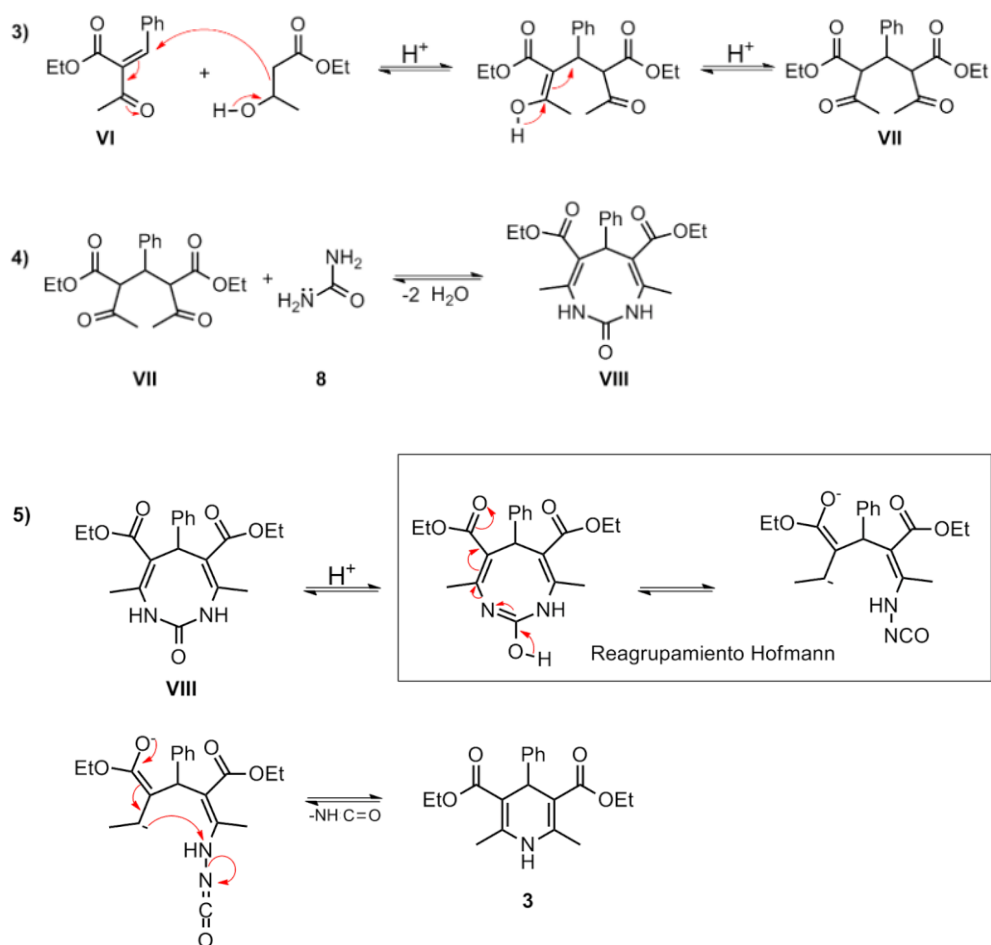
En cuanto a la metodología empleada se tomó como referencia la propuesta por Shujiang Tu [Shujiang Tu, 2003], que describe el uso de un tiempo de reacción de

entre 0.5-2 horas y unas cantidades de entre 3-3.6 mmol de reactivos y 0.75 mmol de KHSO₄ y el uso de etilenglicol como disolvente. Describe un rendimiento del 95%.

En las experiencias 1 y 3, realizadas con etilenglicol como disolvente, el seguimiento realizado con CG revela la aparición dos productos mayoritarios, teniendo en cuenta el contenido de la carbamida (urea o tiourea) que presenta las distintas experiencias; compuesto **1**, t_1 : 27.423 min (con urea), compuesto **2**, t_2 : 29.292 (con tiourea), y compuesto **3**, t_3 : 28.184 min. Además, la monitorización de estas reacciones mediante CG mostró que cuanto mayor era el tiempo de reflujo, mayor era el contenido del producto **3**, hasta un cierto tiempo en que las proporciones de **1/3** ó **2/3** parecen estabilizarse.

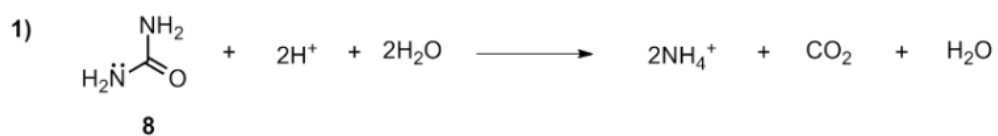
El uso de etilenglicol como disolvente ha demostrado ser menos eficiente, no solo por los mediocres rendimientos de DHPM obtenidos, siempre inferiores al 35%, sino también por la aparición de un tercer producto no deseado y no referenciado por Shujiang Tu. Dado que la estructura propuesta para el compuesto **3**, en base a RMN-¹H y -¹³C, y espectrometría de Masas, siendo esta última la que reveló un pico de ion molecular (M^+) a 329.1623 m/z , no arroja dudas, sí que supone un reto justificar su presencia y el mecanismo de su formación. Pensamos que la formación de **3** se debe a una cierta incapacidad de las condiciones de reacción para que el intermediario **VI**, resultado de la reacción de un benzaldehído **6** y un acetoacetato de etilo **7**, continúen la ciclo condensación con la urea **8** (o tiourea **9**) hasta la DHPM (**1** ó **2**). En su lugar este intermediario **VI**, vuelve a reaccionar con otro mol de acetoacetato de etilo **7** para formar, presumiblemente, el intermediario **VII**. Este intermediario **VII**, debe entonces reaccionar finalmente con la urea (o la tiourea) para formar un intermedio de 3,6-dihidro-1,3-diazocin-2(1*H*)-ona/tiona **VIII**. El cual, mediante una transposición Hofmann [Li, J.J, 2006], con eliminación de isocianato rindiera la 1,4-dihidropiridina **3** (**Esquema 12**).



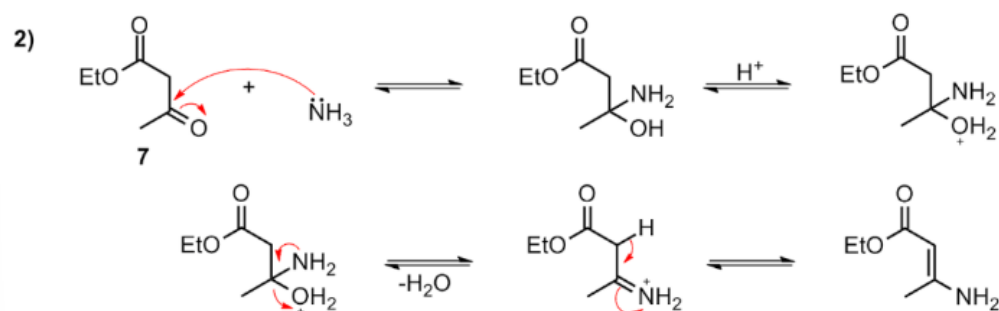


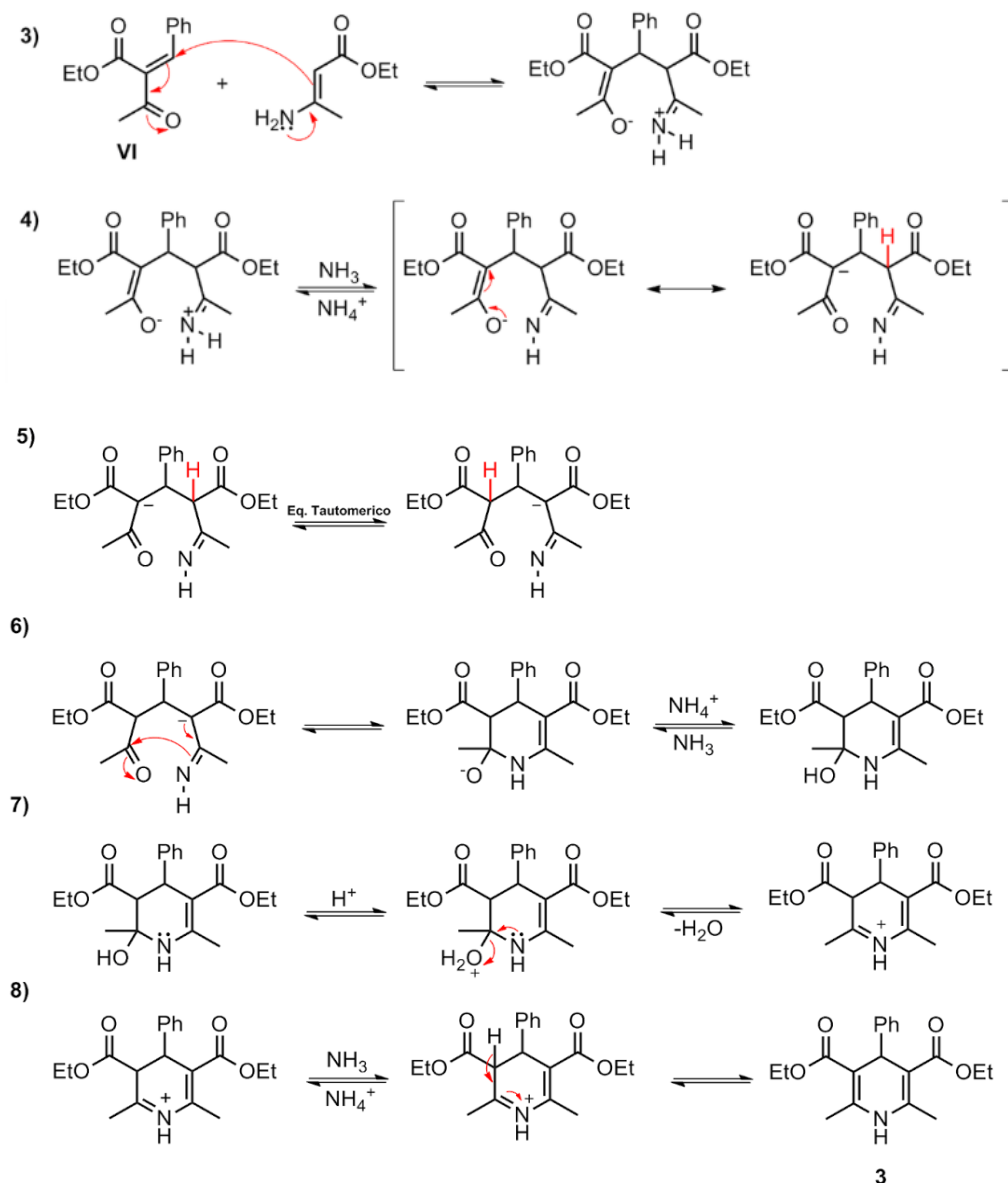
Esquema 12. Propuesta de mecanismo de formación de **3** con transposición Hofmann.

Otra posibilidad para justificar la aparición de la 1,4-dihidropiridina **3** alternativa a la anterior puede ser la reacción de Hantzsch (**Esquema 14**). Esta última hipótesis precisa considerar la hidrólisis previa de la urea (**Esquema 13**), un proceso que se facilita en el medio ácido de la reacción y que conduce a la liberación de NH_3



Esquema 13. Hidrólisis de la urea en medio ácido.





Esquema 14. Propuesta de mecanismo de formación de **3** con reacción de Hantzsch.

En cambio, las experiencias realizadas a reflujo de EtOH (Experiencia 2, con urea y Experiencia 4, con tiourea), mostraron un único producto de reacción prácticamente puro, compuesto **1**, (t_1 : 27.423 min) con urea, y compuesto **2** (t_2 : 29.292 min) con tiourea, en el chequeo de los crudos de reacción en CG, y sin presencia de la 1,4-dihidropiridina **3**.

Podemos concluir, que la elección del disolvente alcohólico es de relevancia con este catalizador (KHSO_4), evidenciándose en los rendimientos obtenidos, además de la obtención de productos no deseados, de esta manera se ve afectada la pureza del producto y la eficiencia del proceso.

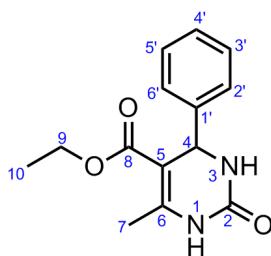


Figura 7. 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**1**).

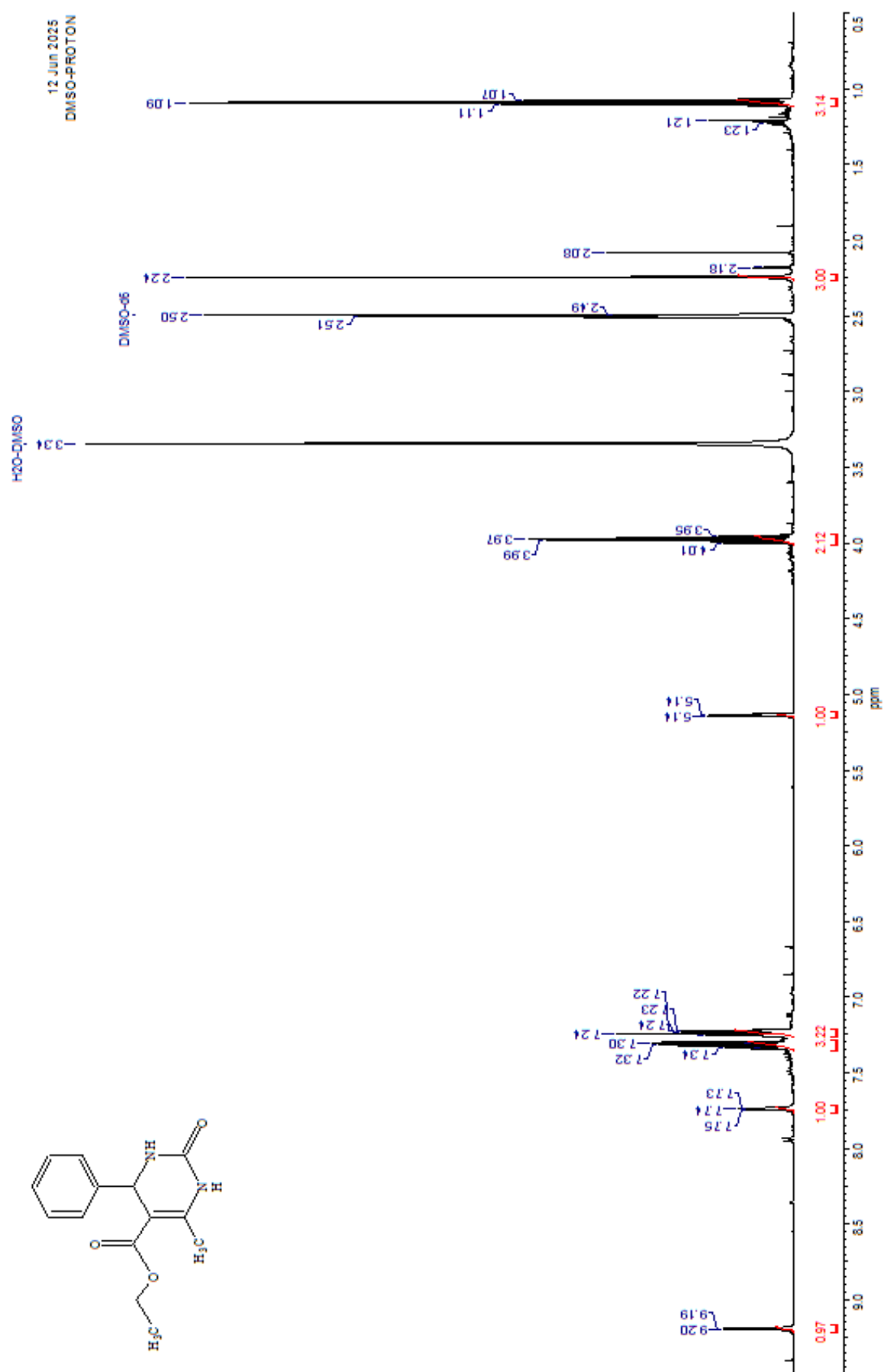
Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C del producto **1** confirma el consumo completo de los reactivos de partida: benzaldehído (**6**), acetoacetato (**7**), y urea (**8**), ya que las señales características de estos no se observan en el espectro del producto.

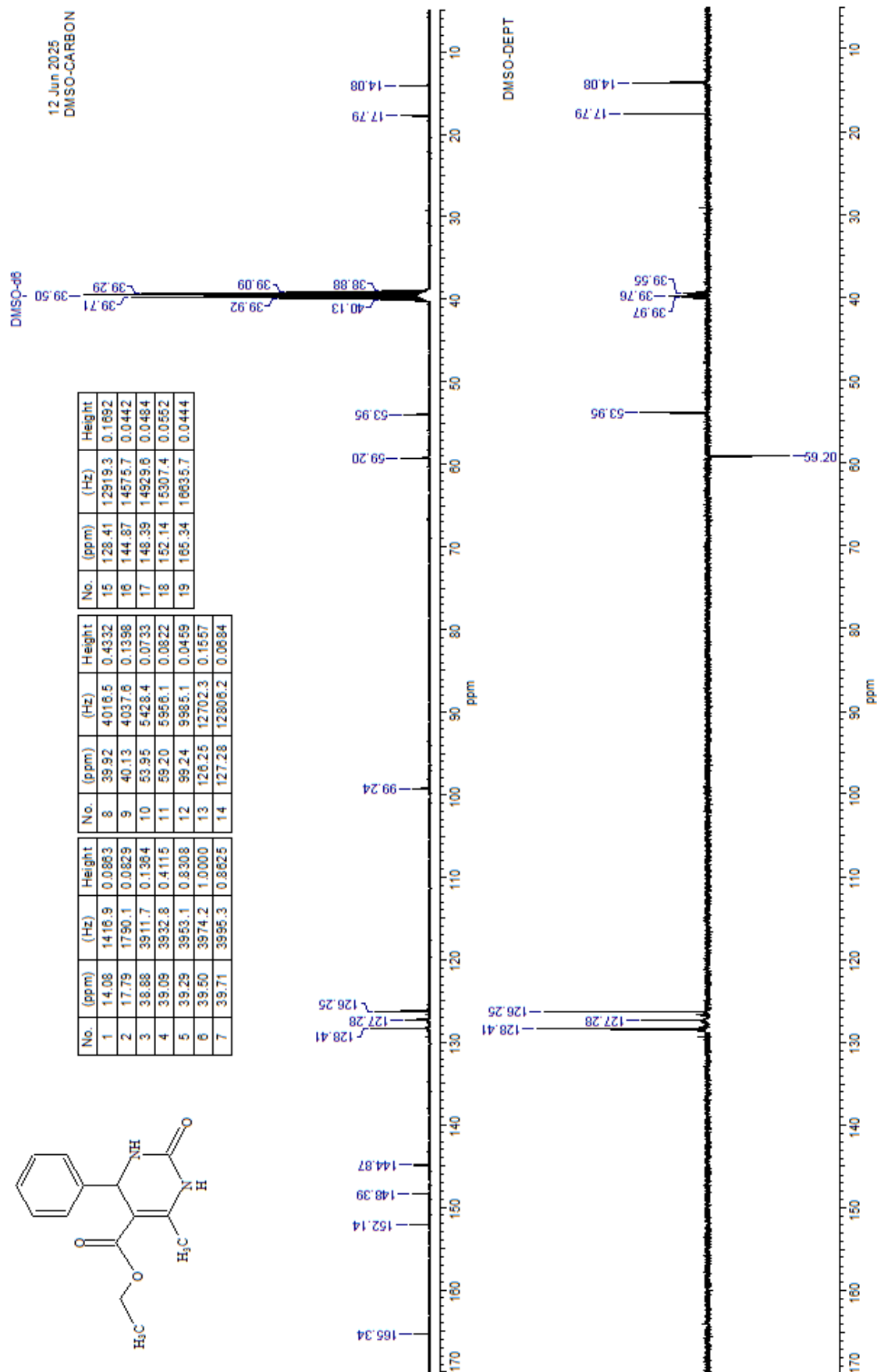
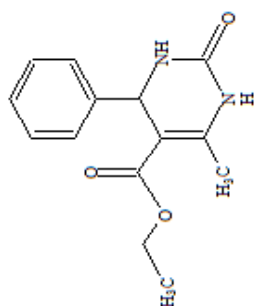
Asimismo, el benzaldehído (**6**), que originalmente exhibe una señal como un singlete a 10.30 ppm debido al H aldehídico [Patel et al., 2019] y señales de RMN- ^{13}C a 136.7 ppm correspondiente C-aldehídico y a 192.0 ppm que pertenece C-aromático unido al aldehído [Andersson et al., 1984]. En el producto **1** el protón bencílico del C-4 resuena a δ 5.14 como un doblete, debido al acoplamiento con el H del N-3.

En cuanto al acetoacetato de etilo (**7**), las señales correspondientes a los H del metilo α -carbonilo se muestran a 2.25 ppm como un singlete y los H del metileno situados entre los dos grupos electrón atrayente, se presentan como un singlete a δ 3.41. En el producto **1**, el metileno activo de **7** se convierte en un carbono cuaternario (C-5), no visible en RMN- ^1H , mientras que el metilo correspondiente al C-7 aparece a 2.07 ppm como un singlete.

Por otro lado, la urea (**8**) presenta dos aminas primarias equivalentes en RMN- ^1H a 6 ppm como un singlete con una integración de 4H, y en RMN- ^{13}C un carbono carbonilo a 165.41 ppm. En el producto **1**, las aminas pasan a ser secundarias (-NH) y sus protones (H de N-1 y N-3) dejan de ser equivalentes. El H de N-1 resuena a δ 9.18, mientras que el de N-3 lo hace a δ 7.73.

Finalmente, en el espectro de RMN- ^{13}C de **1**, se observa que el carbono aldehídico del benzaldehído original se convierte en el C-4, resonando a 54.01 ppm. Asimismo, el carbono bencílico adyacente al aldehído pasa a ser C-1', a 144.91 ppm, mientras que el resto de carbonos bencílicos, C-2', C-3', C-4', C-5' y C-6' resuenan entre 126.23–126.47 ppm. En lo que respecta al metilo α -carbonilo del acetoacetato de etilo (**7**), se asigna al C-7 en el producto **1** a δ 17.84, mientras que el $-\text{CH}_2-$ del acetoacetato de etilo (**7**), corresponde al C-5 del producto **1** resuena a δ 99.32.





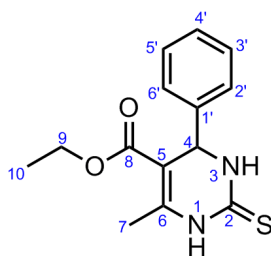
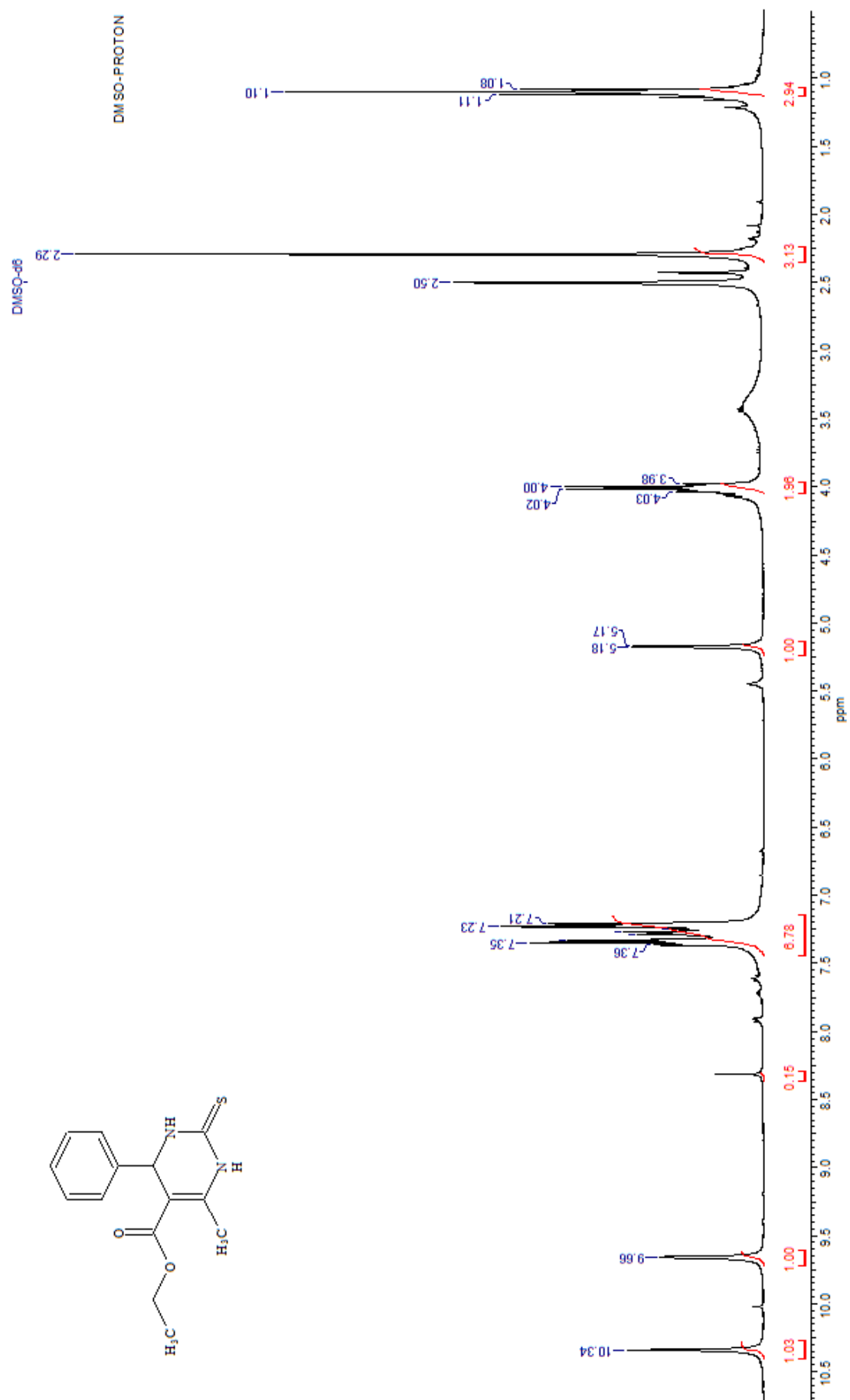
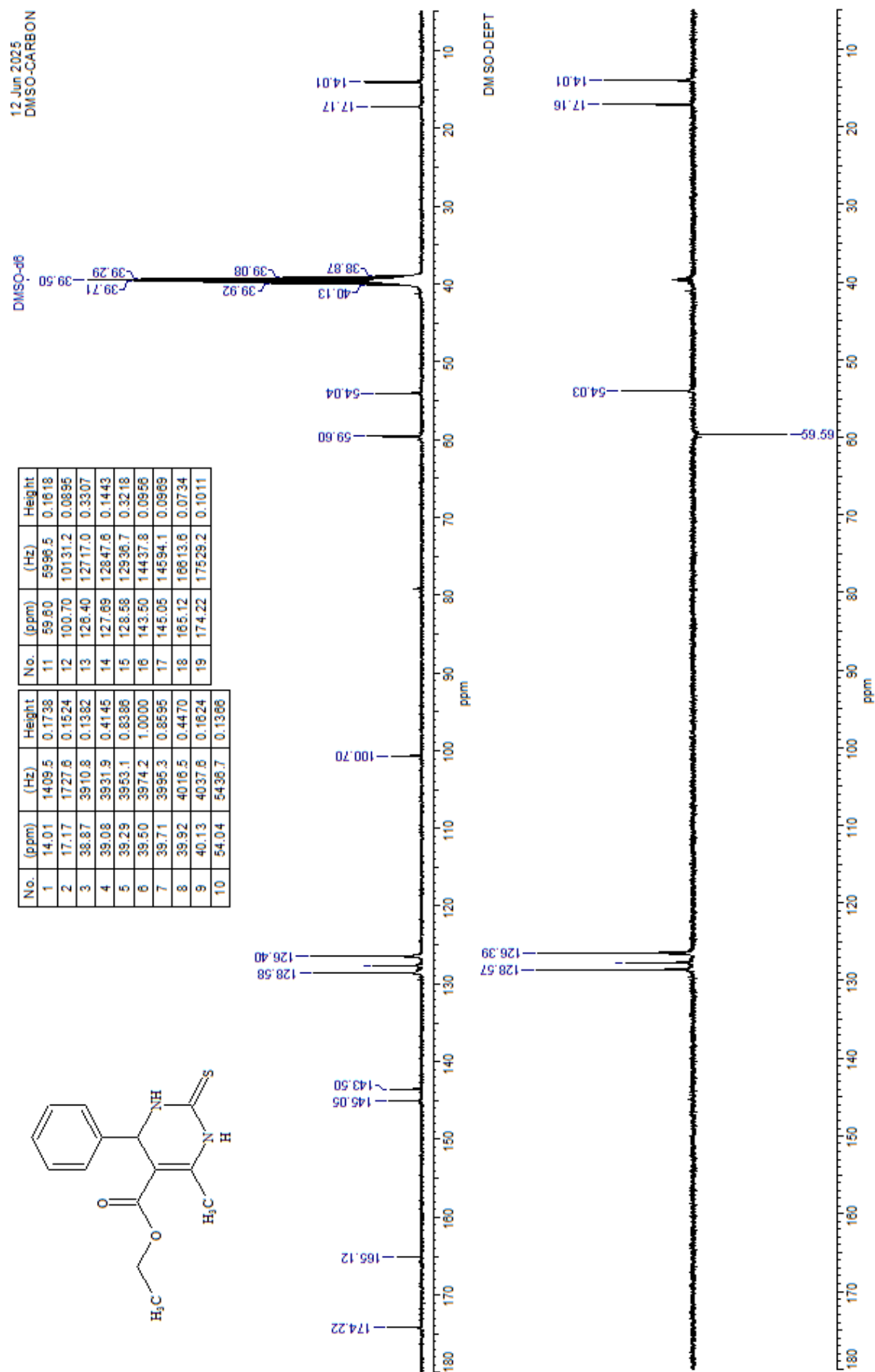


Figura 8. 4-fenil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**2**).

En el producto **2**, el espectro de RMN-¹H se caracteriza por un doblete a 5.16 ppm atribuido al metino bencílico C-4. Comparativamente, la tiourea (**9**) presenta una señal única a 6.95 ppm (singlete, 4H) en RMN-¹H y a 183.1 ppm en RMN-¹³C [Patel et al., 2019]. La formación del producto **2** induce cambios significativos en los desplazamientos químicos de los protones de las aminas, que pasan de ser primarios en la tiourea a secundarios. Así, el protón de N-1 del producto **2** resuena como un singlete a 10.32 ppm y el de N-3 a 9.64 ppm.

Respecto al RMN-¹³C, el C cuaternario aldehídico del benzaldehído, a 136 ppm, se transforma en C-4 terciario que resuena a δ 54.13. El carbono aromático adyacente del benzaldehído (**6**), que resonaba a δ 192.1 debido al efecto del grupo electrón atrayente, pasa a ser el C-1' del compuesto **2**, resonando a 143.56 ppm, mientras que el resto de carbonos bencílicos, C-2', C-3', C-4', C-5' y C-6' resuenan entre 126.49-128.68 ppm. El C cuaternario característico de la tiourea (**9**) se muestra a 183.1 ppm, corresponde al C-2 cuaternario el cual aparece a δ 174.30. Finalmente, el metileno del acetoacetato de etilo (**7**) con una señal a 50 ppm, corresponde al C-5 cuaternario a δ 100.81. El metilo del acetoacetato de etilo (**7**) que exhibía un δ 30.3, se asigna al C-7 cuaternario que resuena a 17.25, y el carbonilo, presenta una señal de 200.4 ppm, corresponde a C-6 cuaternario a δ 145.14.





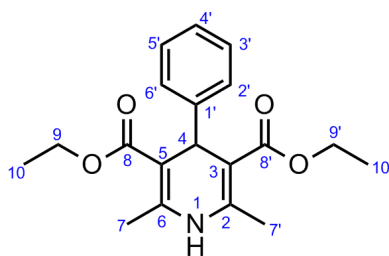


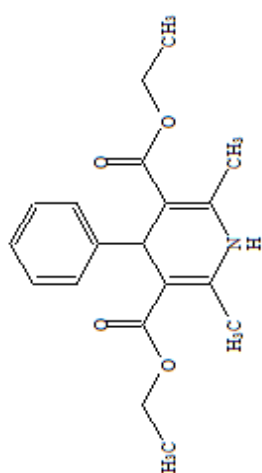
Figura 9. 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo (**3**).

En el espectro de RMN- ^1H , el protón bencílico C-4, adquirido por el reactivo benzaldehído (**6**), resuena a 4.85 ppm como un singlete.

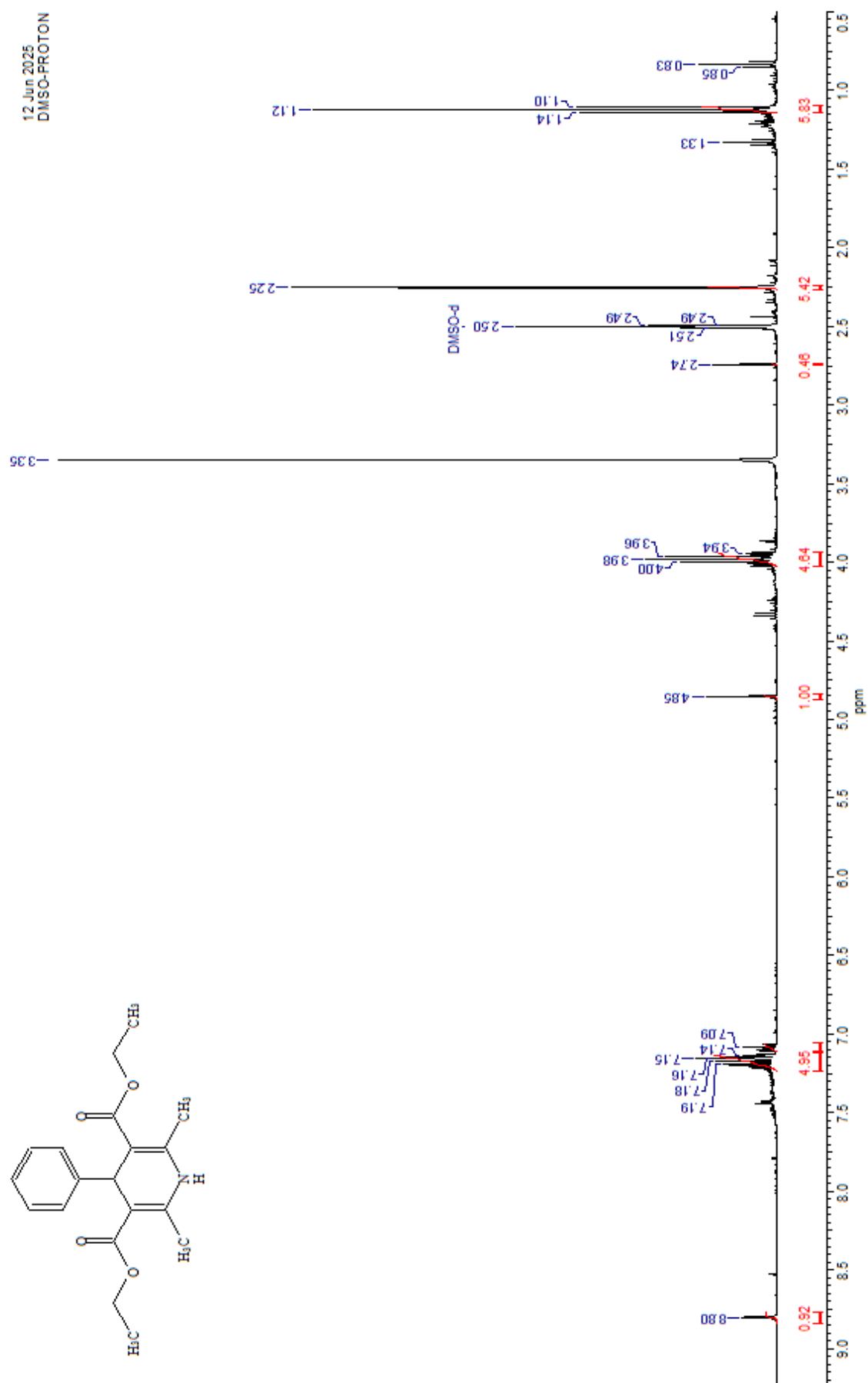
En el producto **3**, presenta la unión de dos metilenos, por parte del acetoacetato de etilo (**7**), adquiere la identidad de dos carbonos cuaternarios (C-3 y C-5), los cuales no se manifiestan en el espectro de RMN- ^1H . Sin embargo, el metilo correspondiente al C-7 y 7' aparece a 2.25 ppm como un singlete con una integración de 6H, esto se debe a que el producto **3** presenta un plano de simetría.

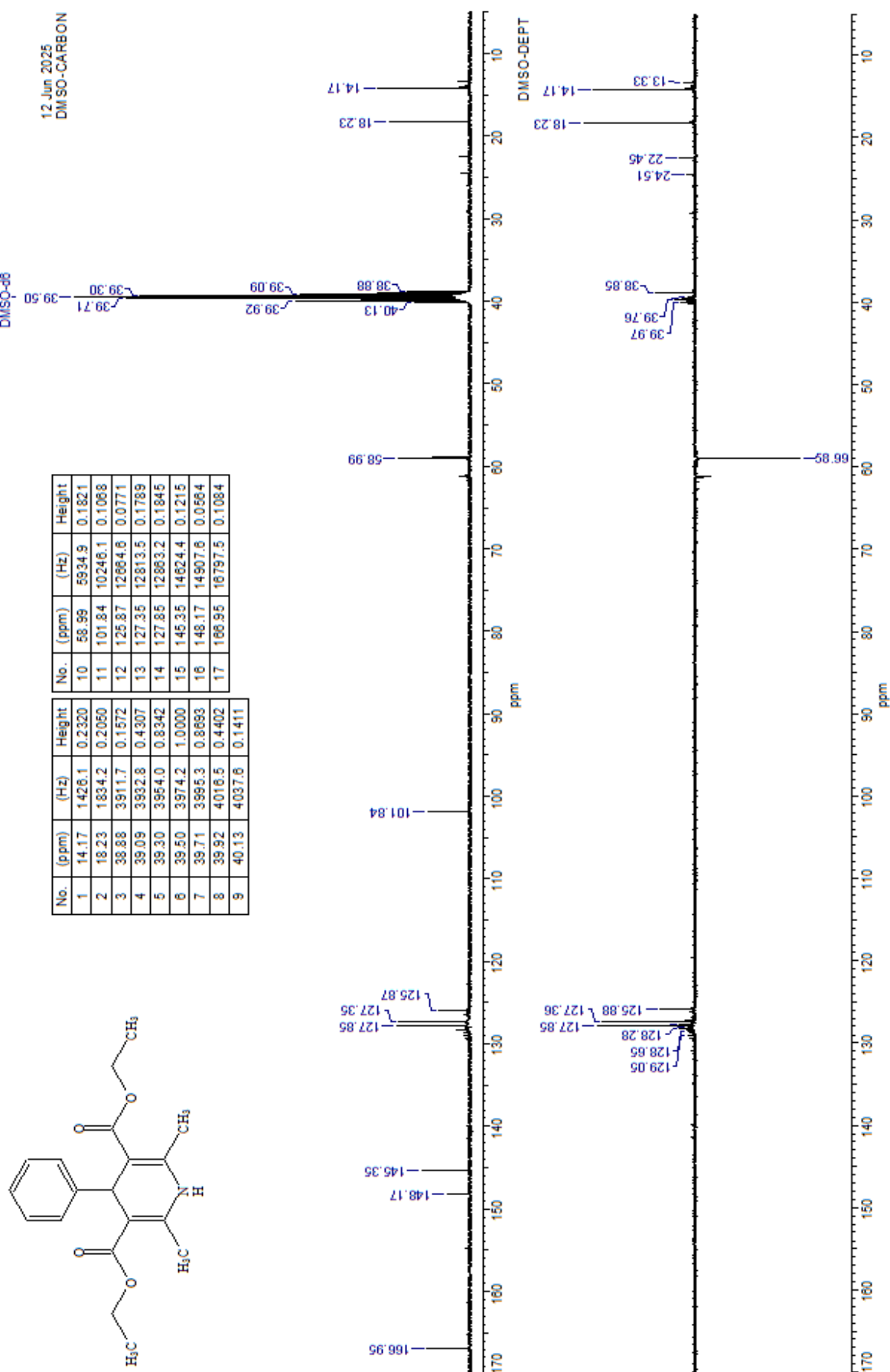
Por otro lado, la urea (**8**) o tiourea (**9**), que originalmente presenta dos aminas primarias, en el espectro de RMN- ^1H se muestra únicamente una amina secundaria, N-1, la cual resuena a 8.80 como un singlete.

Asimismo, en el espectro de RMN- ^{13}C del producto **3**, se muestra el carbono aldehídico, proporcionado por el benzaldehído (**6**), pasa a ser C-4 a 40.13 ppm. Por otro lado, el carbono aromático adyacente pasa a ser C-1' a δ 145.35, mientras que el resto de carbonos bencénicos, C-2', C-3', C-4', C-5' y C-6' resuenan entre 125.85-127.35 ppm. Respecto al metilo α -carbonilo del acetoacetato de etilo (**7**), se asigna al C-7 y C-7' a 18.23 ppm, mientras que el metileno de acetoacetato de etilo (**7**), corresponde al C-3 y C-5, como carbonos cuaternarios, resonando a δ 101.84 y por último, los carbonilos pasan a C-2 y C-6 cuaternarios a 148.17 ppm.



12 Jun 2025
DMSO-PROTON





7.2. Síntesis de 4,4'-(1,4-fenilen)bis(6-metil-2(oxo/tioxo))-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo.

Para la síntesis de los productos **4** y **5** hemos seguido el procedimiento descrito anteriormente. Iniciando la reacción con acetoacetato de etilo (**7**), la urea (**8**) (o tiourea **9**) y con tereftaldehído (**10**). Empleamos KHSO₄ como catalizador y EtOH como disolvente alcohólico. Los resultados obtenidos se resumen en la **tabla 12**.

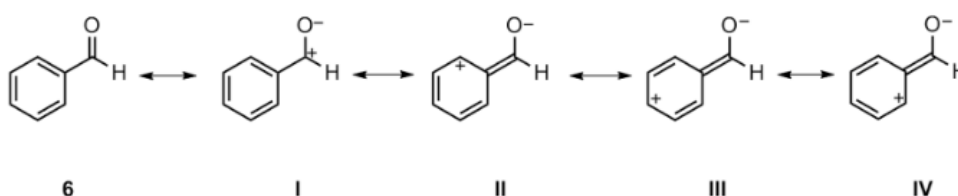
Experiencias	Rendimiento de 4/5 (%)
1	44.8
2	46.3

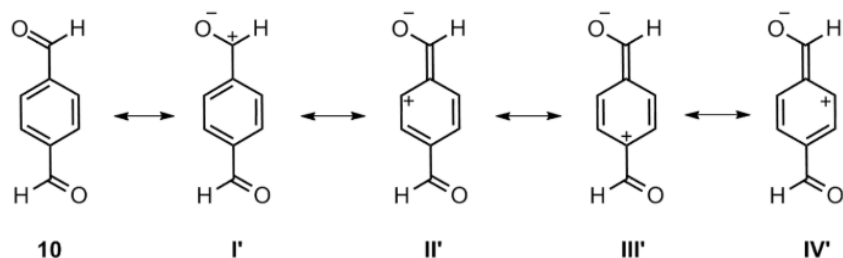
Tabla 12. Datos obtenidos en la síntesis de los compuestos **4** y **5**.

La metodología empleada se tomó como referencia la propuesta por Shujiang Tu [Shujiang Tu, 2003], descrita anteriormente (página 30).

La decisión de utilizar EtOH en lugar de Etilenglicol se fundamentó en los resultados previos, que demostraban como con este último, el rendimiento en el producto de cicloadición buscado era bajo y se daban reacciones competitivas no deseadas.

El tereftaldehído (**10**) fue un reactivo clave en la síntesis de los productos **4** y **5**. Dado que posee dos grupos carboxaldehído en posición *para* en su anillo, exhibe una reactividad peculiar, esto es; la reactividad de ambos grupos formilo no es idéntica a lo largo de la síntesis. Cabe pensar que el primer ataque debe estar menos favorecido que el segundo y menos favorecido que cuando se usaba benzaldehído (**Esquema 15**). Se observa como la forma resonante **III'** al situar la carga positiva sobre el C bencénico que soporta al segundo grupo formilo es menos estable que la **III**.





Esquema 15. Resonancia de los reactivos benzaldehído y tereftaldehído.

Podemos concluir que el tiempo de reacción utilizado en las experiencias realizadas, no influyó significativamente en los resultados, dada la similitud que presentan los rendimientos obtenidos. Asimismo, se alcanzó en un estado puro los compuestos **4** y **5**.

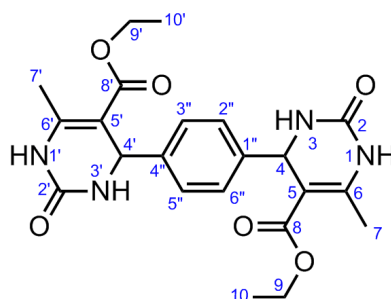


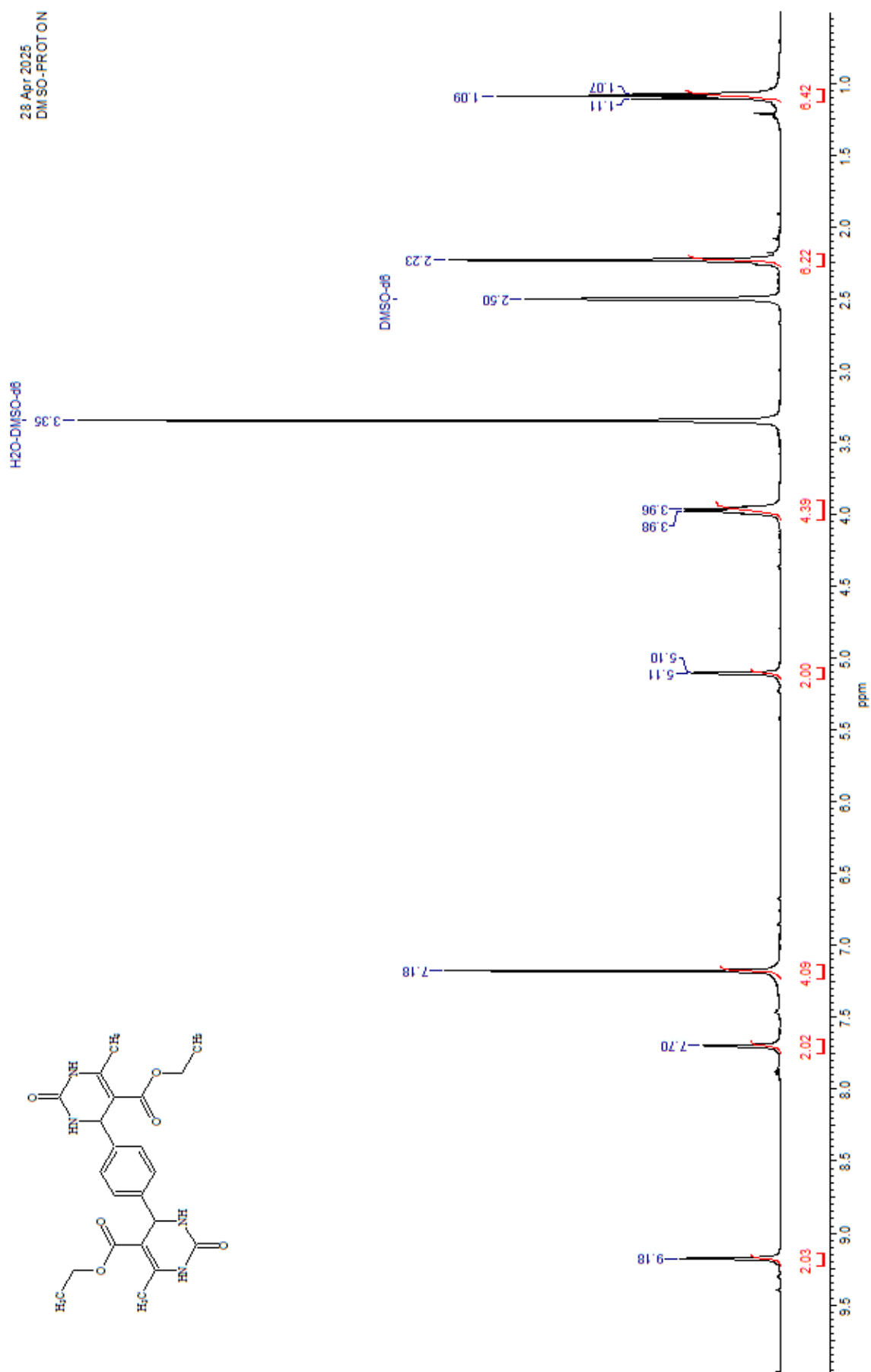
Figura 10. 4,4'-(1,4-fenilen)bis(6-metil-2-oxo-1,2,3,4- tetrahidropirimidin-5-carboxilato de dietilo (**4**).

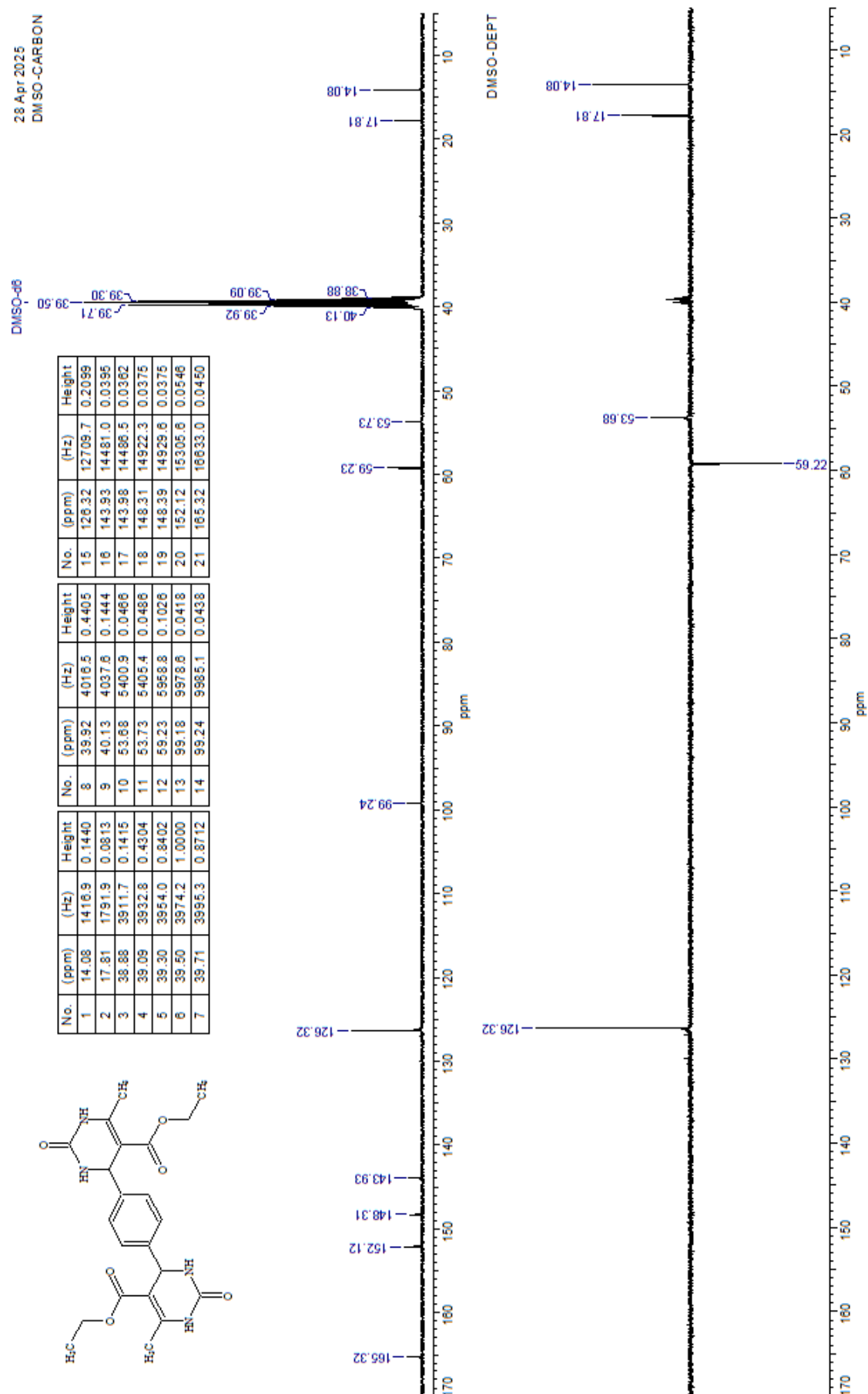
En el espectro de RMN- ^1H del producto **4**, los protones bencílicos C-4 y C-4', proporcionados por el reactivo tereftaldehído (**10**), se muestra un doblete a 5.10 ppm.

Los metilos, adquiridos por el acetoacetato de etilo (**7**), corresponde al C-7 y C-7' a 2.23 ppm el cual se muestra como un singlete. Por otro lado, las aminas, obtenidas de la urea (**8**), los H de N-1 y N-1' resuenan a 9.18 ppm, mientras que los H de N-3 y N-3' lo hace a 7.70 ppm.

Finalmente, en el espectro de RMN- ^{13}C , muestra a 53.73 ppm, correspondiente a C-4 y C-4'. Los carbonos aromáticos adyacentes del tereftaldehído (**10**), se muestran como C-1'' a 143.93 ppm y como C-4'' a 126.32 ppm, mientras que el resto de carbonos bencílicos, C-2'', C-3'', C-5'' y C-6'' resuenan a 126.32 ppm. El carbono cuaternario característico de urea (**8**) resuena a 152.12 ppm correspondiente a C-2 y C-2'. Asimismo, el metileno del acetoacetato de etilo (**7**) C-5 y C-5' se muestra como una señal a 99.24 ppm. Finalmente, los metilos del acetoacetato de etilo (**7**) asignados como C-7 y C-7' resuenan a 17.81 ppm y los carbonilos, pasan a C-6 y C-6' cuaternarios a 148.31 ppm.

28 Apr 2025
DMSO-PROTON





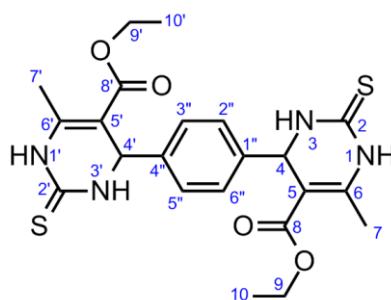


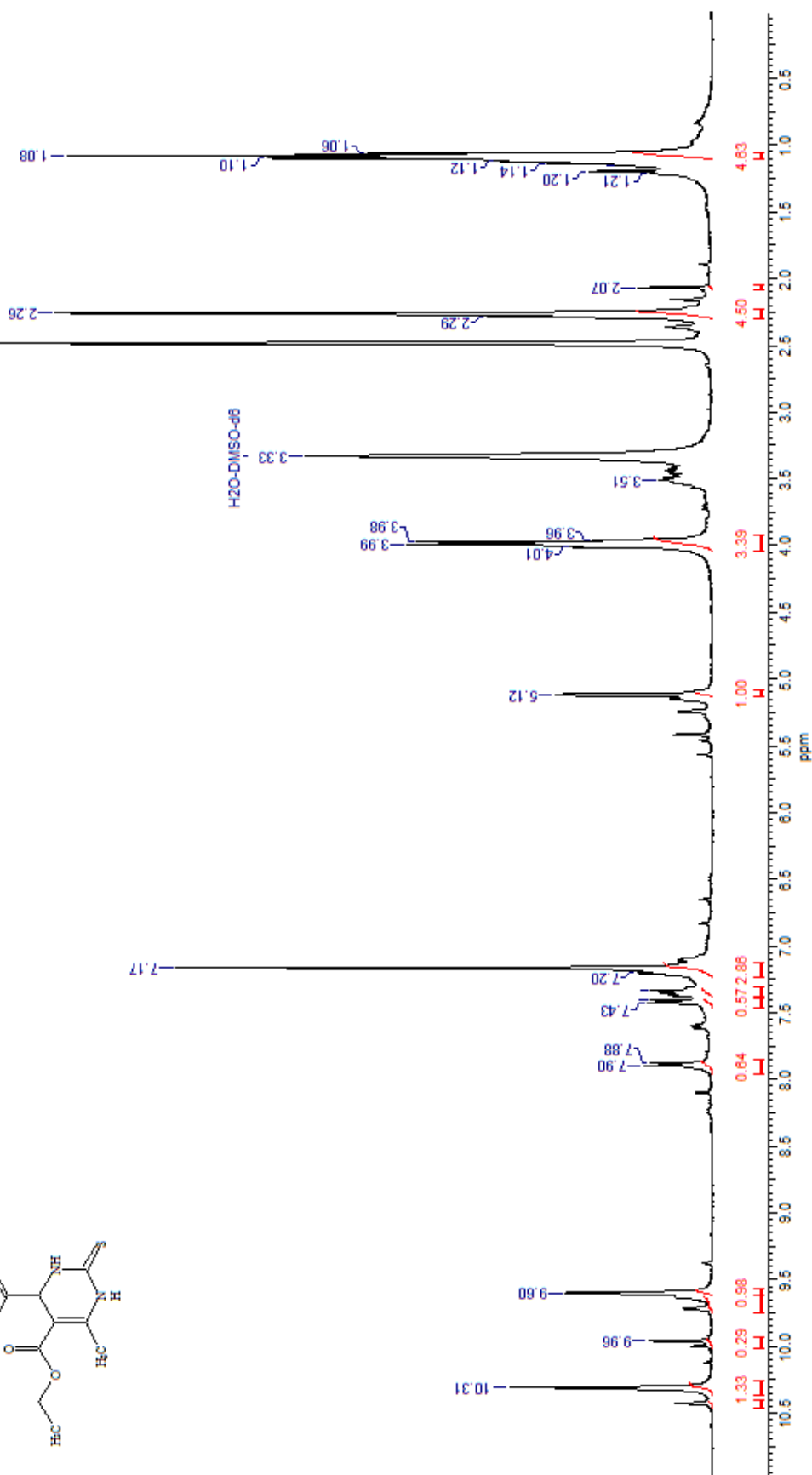
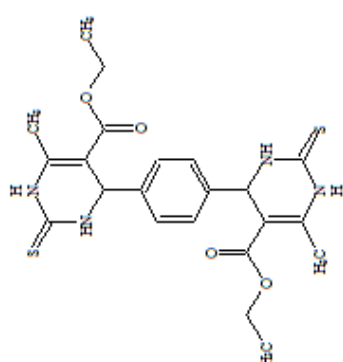
Figura 11. 4,4'-(1,4-fenilen)bis(6-metil-2-tioxo-1,2,3,4- tetrahidropirimidin-5-carboxilato de dietilo (**5**).

El espectro de RMN- ^1H del producto **5**, reveló un doblete a 5.12 ppm asignado a los protones bencílicos C-4 y C-4', cuya presencia se atribuye al tereftaldehído (**10**). Los protones metílicos (C-7 y C-7'), procedentes del acetoacetato de etilo (**7**), se observan como un singlete a 2.26 ppm. Respecto a los protones de las aminas, procedentes de la tiourea (**9**), se identificaron a 9.60 ppm para los protones de N-1 y N-1', mientras que los protones de N-3 y N-3' a 10.31 ppm.

Complementariamente, el espectro de RMN- ^{13}C reveló una señal 53.80 ppm correspondiente a C-4 y C-4'. En cuanto a los carbonos aromáticos derivados del tereftaldehído (**10**), C-1'' y C-4'' se muestran a 130.01 ppm, mientras que el resto, C-2'', C-3'', C-5'' y C-6'' resuenan a 126.66 ppm. El carbono cuaternario característico de la tiourea (**9**), correspondiente a C-2 y C-2', resonó a 174.23. Además, el carbono metileno, C-5 y C-5', del acetoacetato de etilo (**7**) se mostró a 100.62. Asimismo, los metilos C-7 y C-7' se observaron a 17.18 ppm y los carbonos cuaternarios C-6 y C-6' a 143.03 ppm.

13 Jun 2025
DMSO-PROTON

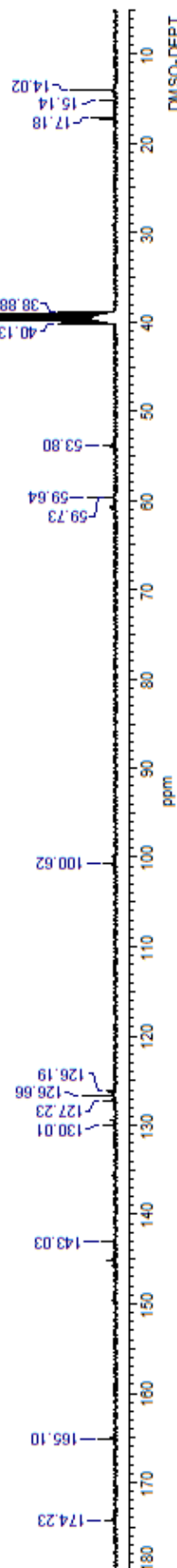
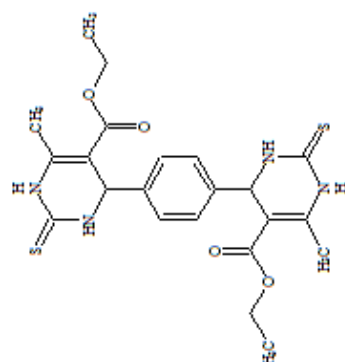
DMSO-d6



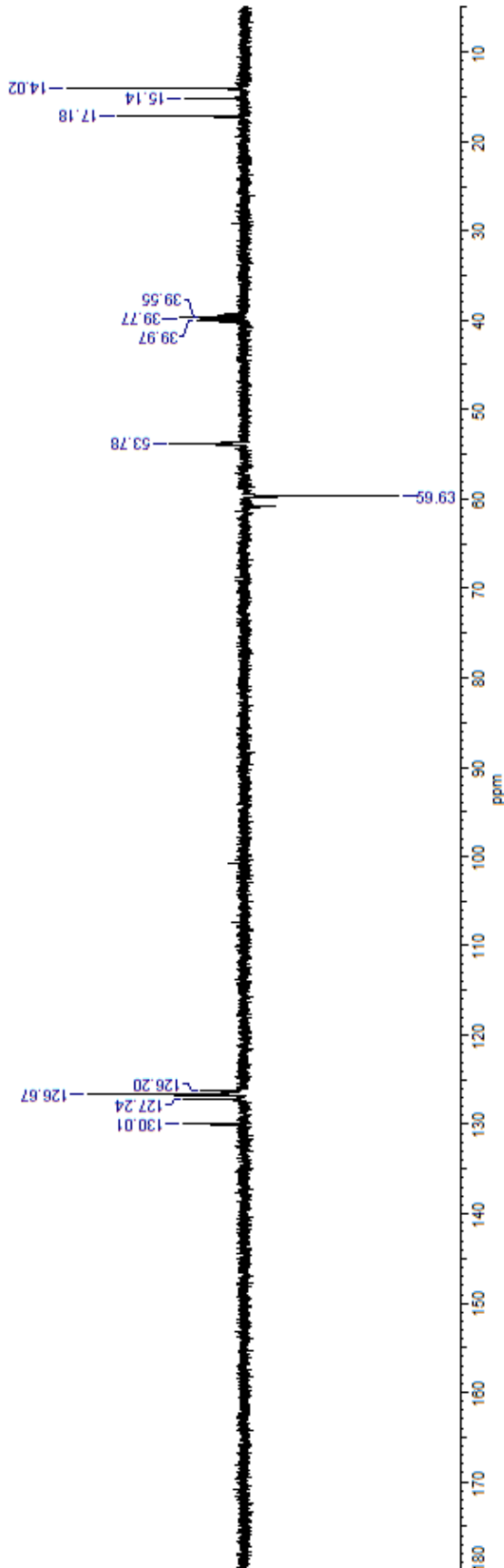
13 Jun 2025
DMSO-CARBON

DMSO-d6

No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height
1	14.02	1410.5	0.1117	9	39.92	4016.5	0.4400	17	126.66	12743.7	0.0829
2	15.14	1523.5	0.0412	10	40.13	4037.6	0.1453	18	127.23	12800.7	0.0309
3	17.18	1728.5	0.0602	11	53.80	5412.8	0.0318	19	130.01	13081.0	0.0313
4	38.88	3911.7	0.1434	12	59.84	6000.2	0.0701	20	143.03	14390.9	0.0343
5	39.09	3932.8	0.4201	13	59.73	6009.4	0.0201	21	165.10	16610.9	0.0436
6	39.29	3953.1	0.8328	14	100.68	10119.3	0.0249	22	174.23	17530.1	0.0271
7	39.50	3974.2	1.0000	15	100.62	10123.9	0.0279				
8	39.71	3995.4	0.8641	16	126.19	12696.8	0.0230				



DMSO-DEPT



8. CONCLUSIONES.

1. La reacción de ciclocondensación multicomponente de Biginelli entre benzaldehído, acetoacetato de etilo y urea, en medio ácido de Brönsted de KHSO_4 para obtener 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**1**) transcurre a reflujo de etilenglicol con un rendimiento de 32.6% y a reflujo de EtOH con un rendimiento de 44.6%.
2. La reacción de ciclocondensación multicomponente de Biginelli entre benzaldehído, acetoacetato de etilo y tiourea, en medio ácido de Brönsted de KHSO_4 para obtener 4-fenil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**2**) transcurre a reflujo de etilenglicol con un rendimiento de 34.2% y a reflujo de EtOH con un rendimiento de 50.5%.
3. La reacción de ciclocondensación multicomponente de Biginelli entre tereftaldehído, acetoacetato de etilo y urea, en medio ácido de Brönsted de KHSO_4 para obtener 4,4'-(1,4-fenilen)bis(6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de dietilo (**4**)). transcurre a reflujo de EtOH con un rendimiento de 44.8%.
4. La reacción de ciclocondensación multicomponente de Biginelli entre tereftaldehído, acetoacetato de etilo y tiourea, en medio ácido de Brönsted de KHSO_4 para obtener 4,4'-(1,4-fenilen)bis(6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de dietilo (**5**)). transcurre a reflujo de EtOH con un rendimiento de 46.3%.

Por tanto y en conclusión; en el presente TFG se muestra un método de preparar dihidropirimidinonas de Biginelli, ecológico, barato y de baja toxicidad, basado en el uso del catalizador KHSO_4 , demostrando que no es necesaria una acidez tan alta como la del HCl o los ácidos sulfónicos para obtener la ciclocondensación objetivo (ver **Tabla 1**). Así mismo se constata que el uso del etilenglicol, a priori un disolvente más polar y que solvata mejor a una sal ácida como el bisulfato de potasio que el Etanol, no es una mejor alternativa dado que promueve la formación de derivados alternativos como las 1,4-dihidopiridinas, 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidopiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo (**3**).

9. BIBLIOGRAFÍA.

Andersson, S., Carter, R. E., & Drakenberg, T. (1984). 1, 3, 5-Trineopentylbenzene and related 1, 3, 5-trialkylbenzenes containing groups with both steric and conjugative effects. ^1H NMR band shape and ^{13}C spin lattice relaxation time measurements and force field calculations. *Acta chemica Scandinavica. Series B. Organic chemistry and biochemistry*, 38(7), 579-596.

Armarego, W. L. F., & Chai, C. L. (2003). Purification of laboratory chemicals. 2003. Reed Educational and Professional Publishing Ltd.

Biginelli, P. (1891). Intorno ad uramidi aldeidiche dell'etere acetilacetico. *Gazz. Chim. Ital*, 21, 497-500.

Chandravarkar, A., Aneeka, T., & Anilkumar, G. (2023). Advances in Biginelli reaction: A comprehensive review. *Journal Of Heterocyclic Chemistry*, 61(1), 5-28.

Cepanec, I., Litvić, M., Filipan-Litvić, M., & Grüngold, I. (2007). Antimony(III) chloride-catalysed Biginelli reaction: a versatile method for the synthesis of dihydropyrimidinones through a different reaction mechanism. *Tetrahedron*, 63(48), 11822-11827.

Cheng, Q., Wang, Q., Xu, X., Ruan, M., Yao, H., Yang, X. (2010) Solvent-Free Synthesis of Monastrol Derivatives Catalyzed by NaHSO_4 . *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 47, 624-628.

de Fatima, A., Braga, T. C., Neto, L. D. S., Terra, B. S., Oliveira, B. G., da Silva, D. L., & Modolo, L. V. (2015). A mini-review on Biginelli adducts with notable pharmacological properties. *Journal of advanced research*, 6(3), 363-373.

Eicher T. y Hauptmann, S. (1995) The Chemistry of Heterocycles. Structure, Reactions, Syntheses and Aplications. Ed. Thieme. New York.

Kappe, C. O. (1997). A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an N-Acyliminium ion intermediate¹. *The Journal of organic chemistry*, 62(21), 7201-7204.

Kappe, C. O. (2000). Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type—a literature survey. *European journal of medicinal chemistry*, 35(12), 1043-1052.

Kappe, C. O., & Stadler, A. (2004). The Biginelli Dihydropyrimidine. *Synthesis Organic reactions*, 63, 1-116.

Li, J. J. (2006). Name reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications. Springer Science & Business Media.

Nagarajaiah, H., Mukhopadhyay, A., & Moorthy, J. N. (2016). Biginelli reaction: an overview. *Tetrahedron Letters*, 57(47), 5135-5149.

Patel, A. R., Patel, G., & Banerjee, S. (2019). Visible Light-Emitting Diode Light-Driven CuO. 9FeO. 1@ RCAC-Catalyzed Highly Selective Aerobic Oxidation of Alcohols and Oxidative Azo-Coupling of Anilines: Tandem One Pot Oxidation–Condensation to Imidazoles and Imines. *ACS omega*, 4(27), 22445-22455.

Pozharskii, A. F., Soldatenkov, A. T., & Katritzky, A. R. (1997). Heterocycles in Life and Society. An Introduction to Heterocyclic Chemistry and Biochemistry and the Role of Heterocycles in Science, Technology, Medicine and Agriculture. Ed. Wiley.

Puripat, M., Ramozzi, R., Hatanaka, M., Parasuk, W., Parasuk, V., Morokuma, K. (2015). The Biginelli Reaction Is a Urea-Catalyzed Organocatalytic Multicomponent Reaction. *The Journal Of Organic Chemistry*, 80(14), 6959-6967.

Still, W. C., Kahn, M., & Mitra, A. (1978). Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *The Journal of Organic Chemistry*, 43(14), 2923-2925.

Suresh, Sandhu, J. S. (2012). Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. *ARKIVOC*, 66-133.

Sweet, F., & Fissekis, J. D. (1973). Synthesis of 3, 4-dihydro-2 (1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 95(26), 8741-8749.

Tu, S., Fang, F., Zhu, S., Li, T., Zhang, X., & Zhuang, Q. **(2004)**. A New Biginelli Reaction Procedure Using Potassium Hydrogen Sulfate as the Promoter for an Efficient Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one. *Synlett*, 3, 537-539.

Zhang, W., Chen, J., Du, X., **(2024)** Desing, Synthesis of Novel Pyrimidine Derivatives Containing Alkenyl Moieties with Herbicidal Activities. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 0: 1-8.