



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

SÍNTESIS DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS CON APLICACIÓN BIOMÉDICA

Alumno/a: Graciela Durán Gumpert

Junio, 2023

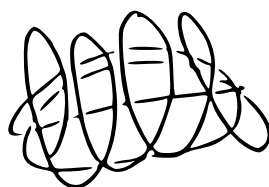


**UNIVERSIDAD
DE JAÉN**



Trabajo Fin de Grado

SÍNTESIS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS HETEROCÍCLICOS CON APLICACIÓN BIOMÉDICA.



Alumno: Graciela Durán Gumpert
Jaén, Junio, 2023

ÍNDICE

1.	RESUMEN/ ABSTRACT	1
2.	INTRODUCCIÓN.....	2
3.	ANTECEDENTES	4
3.1.	Mecanismos propuestos.....	4
3.2.	Actividad Biológica.....	10
4.	OBJETIVOS	12
5.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
5.1.	Procedimiento y técnicas generales	13
5.2.	Purificación de los reactivos.....	13
5.3.	Técnicas Cromatográficas.....	16
5.4.	Técnicas de caracterización.....	17
5.5.	Instrumentación para la síntesis	17
6.	SÍNTESIS REALIZADAS.	18
6.1.	Síntesis clásica de 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1).	18
6.2.	Síntesis de 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1) empleando MW.	20
6.3.	Síntesis clásica de 4-fenil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (2).	21
6.4.	Síntesis de 4-fenil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (2) empleando MW.	23
6.5.	Síntesis clásica de 4-fenil-2-imino-6-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (3') (o su 2-amino tautómero 3').	24
6.6.	Síntesis de 2-amino-4-metil-6-fenil-1,6-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo empleando MW (3').	26

7.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	27
7.1.	4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1).	27
7.2.	4-fenil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (2)...	33
7.3.	Síntesis de 4-fenil-2-imino-6-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (3) (o su tautómero 3').....	38
8.	CONCLUSIONES.....	43
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	44

1. RESUMEN/ ABSTRACT

En el presente Trabajo de Fin de Grado (TFG) se profundiza en la síntesis de 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas (**1**), 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-tionas (**2**) y 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-iminas (**3**) (DHPMs), también conocidos como compuestos de Biginelli.

Para la síntesis de estos compuestos se ha procedido mediante dos métodos diferentes ya conocidos; el método clásico donde se emplea reflujo y mediante el empleo de irradiación por microondas. Ambos trabajan bajo los mismos reactivos y medio ácido, pero se diferencian en las condiciones de trabajo notándose el tiempo empleado y la cantidad de reactivos utilizados.

La intención de la comparación de estos dos métodos es confirmar que el empleo de irradiación por microondas es un método más ventajoso respecto del método clásico en lo que a rendimientos se refiere además de las ya sabidas ventajas ecológicas y de sostenibilidad.

In this Final Degree Project (TFG) we delve into the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones (**1**), 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thiones (**2**) and 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-imines (**3**) (DHPMs), also known as Biginelli compounds.

For the synthesis of these compounds, it has been carried out by using two different methods already known, the classical method where reflux is used and by using microwave irradiation. Both work under the same reagents and acid medium, but they differ in the working conditions, noting the time spent and the amount of reagents used.

The intention of the comparison of these two methods is to confirm that the use of microwave irradiation is a more advantageous method compared to the classical method in terms of yields, in addition to the already known ecological and sustainability advantages.

2. INTRODUCCIÓN

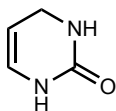
De los algo más de 20 millones de compuestos orgánicos conocidos, en torno a la mitad, son o contienen sistemas heterocíclicos. Los compuestos heterocíclicos son compuestos orgánicos cíclicos que contiene al menos un átomo distinto de carbono e hidrógeno, un heteroátomo, formando parte del anillo. Estos heteroátomos pueden ser Nitrógeno, Oxígeno, Azufre, Fósforo, Boro o Silicio, si bien los heterociclos más frecuentes son los que incluyen Nitrógeno, Oxígeno y Azufre. Los heterociclos pueden ser de naturaleza aromática o no.

Los compuestos heterocíclicos además de ser importantes por su abundancia, lo son por sus peculiares características químicas y biológicas. Y es que, estos compuestos 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 industrias como la farmacéutica, agrícola, alimentaria, textil y otras. Y es que, de nuevo se puede afirmar, que más del cincuenta por ciento de los compuestos sintetizados en Química Orgánica, son compuestos heterocíclicos. La gran diversidad estructural de estos compuestos ofrece también una enorme variedad de propiedades biológicas de gran interés como agentes terapéuticos [T. Eicher y S. Hauptmann, 1995].

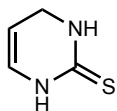
Parafraseando al Dr. Francisco Giral, químico farmacéutico hispano-mexicano, padre de la química farmacéutica en habla hispana; los compuestos orgánicos heterocíclicos son los sillares de la Química Médica.

Por tanto, uno de los aspectos más interesantes y prácticos de la Química de los Compuestos Heterocíclicos, es el diseño y preparación de nuevos derivados para su evaluación biológica, con la finalidad de contribuir al desarrollo de nuevos fármacos.

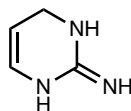
De la enorme variedad de compuestos heterocíclicos uno de los más interesantes es la pirimidina, un anillo de 6 miembros con dos átomos de N, en posiciones 1 y 3. Y más interesantes son aquellas pirimidinas que contienen en posición C-2 una cetona, una tiona, o una imina. Hablamos entonces de pirimidinonas, pirimidintionas y pirimidiniminas.



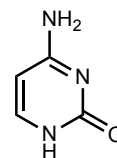
Dihidropirimidinona



Dihidropirimidintiona



Dihidropirimidina



Citosina

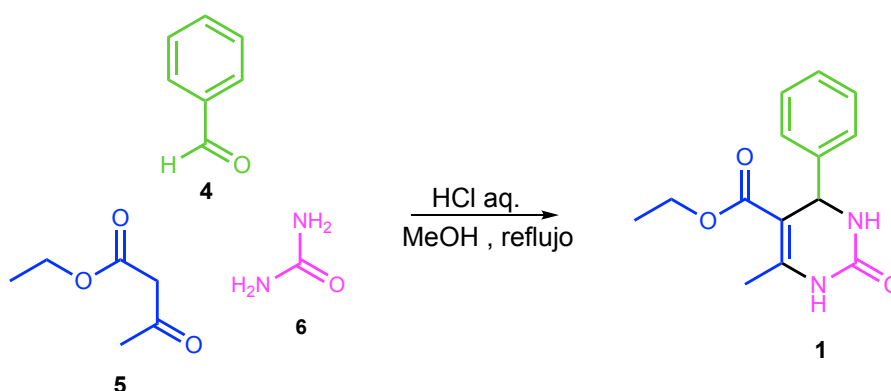
Basta decir que la citosina, una de las cinco bases nitrogenadas que forman parte de los ácidos nucleicos pertenece a esta familia.

Las síntesis de este tipo de compuestos siguen siendo, por la singularidad estructural de los mismos y por la interesante actividad biológica y terapéutica de dichos derivados, una tarea imprescindible en el estudio de la Química de los Compuestos Heterocíclicos.

3. ANTECEDENTES

En 1893, el químico italiano Pietro Biginelli, que desarrollo su carrera académica e investigadora en la Universidad de Florencia y en Roma, marcó un hito en la historia de la síntesis de compuestos heterocíclicos.

En el **esquema 1** se observa la condensación que realizó, catalizada por ácido, en este caso ácido clorhídrico, benzaldehído (**4**), acetoacetato de etilo (**5**) y urea (**6**) en metanol, calentando la mezcla a reflujo durante unas horas. Tras enfriar el crudo obtuvo un producto sólido cristalino, 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (**1**) [P.Biginelli, 1891].



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

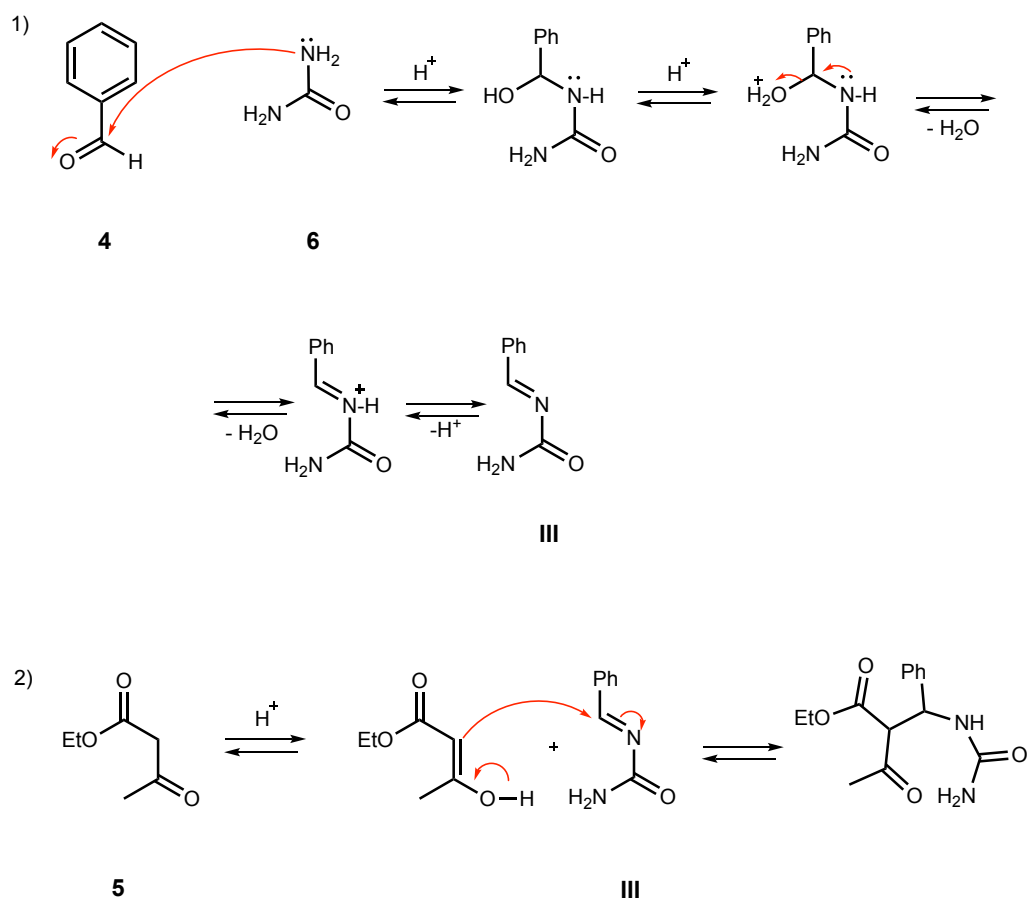
3.1. Mecanismos propuestos

El mecanismo de la reacción de Biginelli ha sido investigado por numerosos grupos. La reacción se puede considerar también como una α -amidoalquilación o más específicamente como una α -ureidoalquilación [C. Oliver Kappe and Alexander Stadler, 2004].

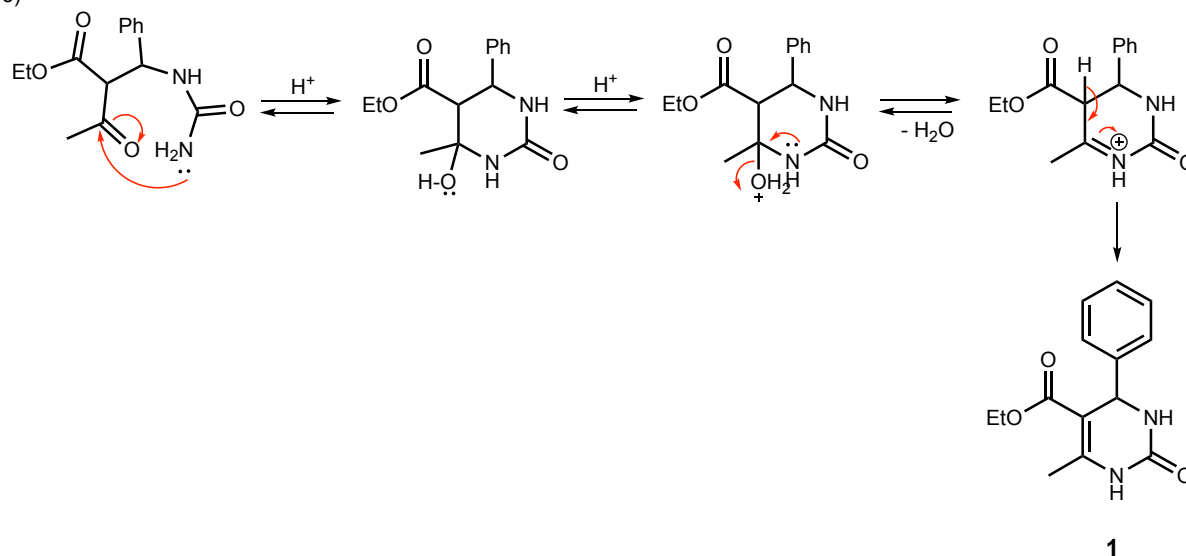
Teniendo en cuenta que la reacción de ciclocondensación de Biginelli es una reacción multicomponente donde se involucra a un aldehído, a un compuesto 1,3-

dicarbonílico y una urea, tiourea o guanidina, cabe plantearse el mecanismo de reacción siguiendo diferentes caminos:

Ruta A. Condensación del aldehído (**4**) con la urea (**6**) para formar N-bencilidenurea (**III**) y seguidamente adición nucleofílica vía enol del compuesto 1,3-dicarbonílico (**5**) a la posición bencílica de la N-bencilidenurea (**III**), y anulación final por ataque del otro nitrógeno de la urea al carbonilo de la metil cetona.

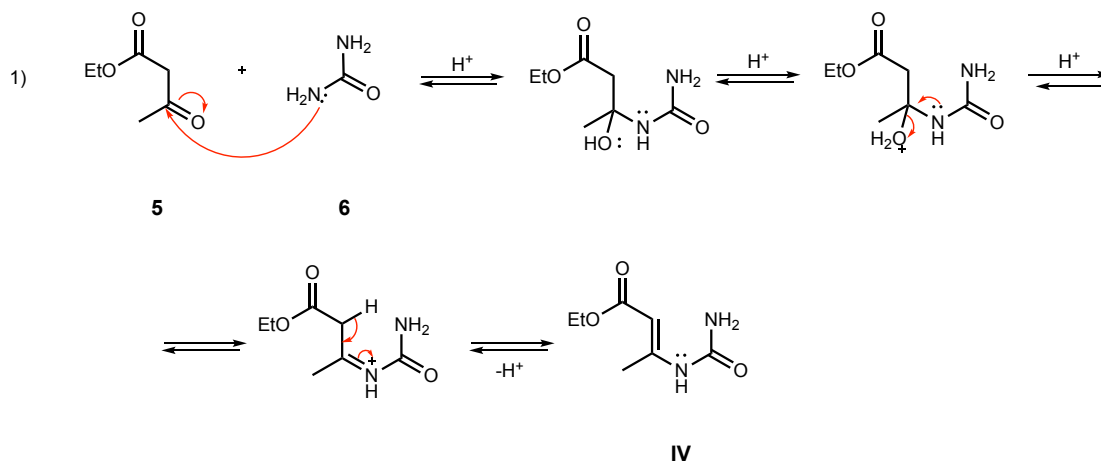


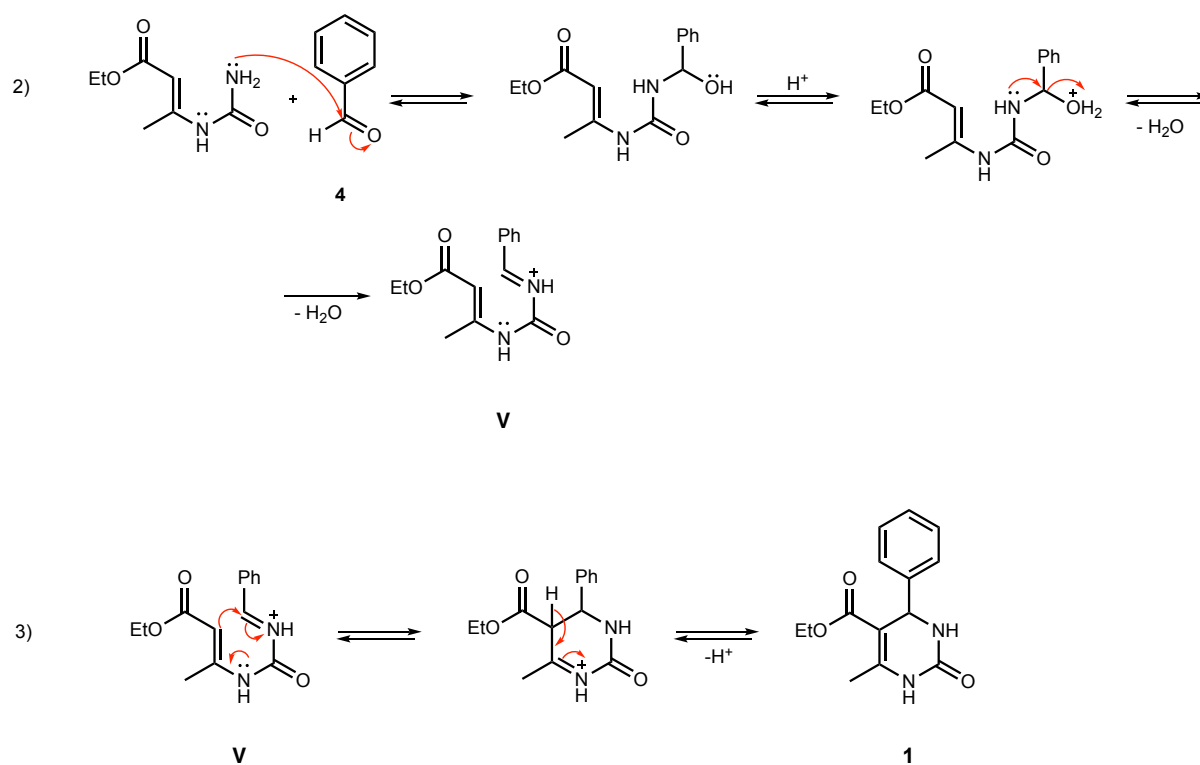
3)



Esquema 2. Mecanismo Ruta A

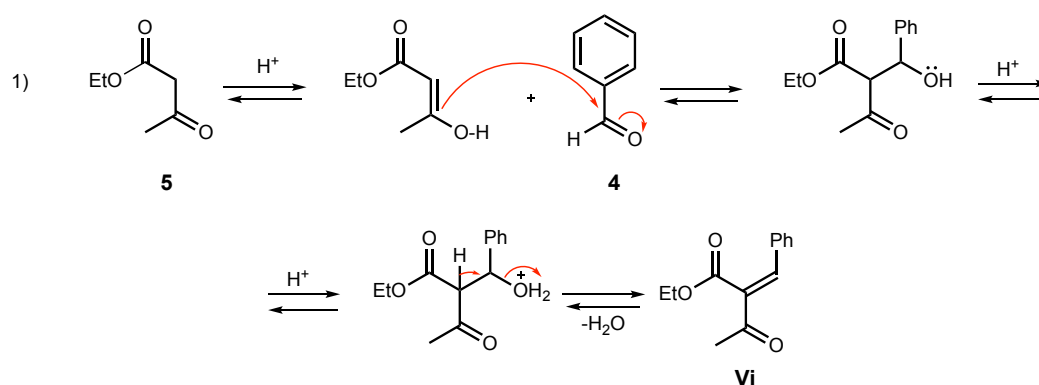
Ruta B. Condensación de la urea (**6**) con el carbonilo del compuesto 1,3-dicarbonílico (**5**) hasta formar el intermedio 3-ureidocrotonato de etilo (**IV**), después ataque del otro nitrógeno de la urea con el benzaldehído (**4**) y ciclación final del 3-bencilureido carbonato de etilo (**V**).

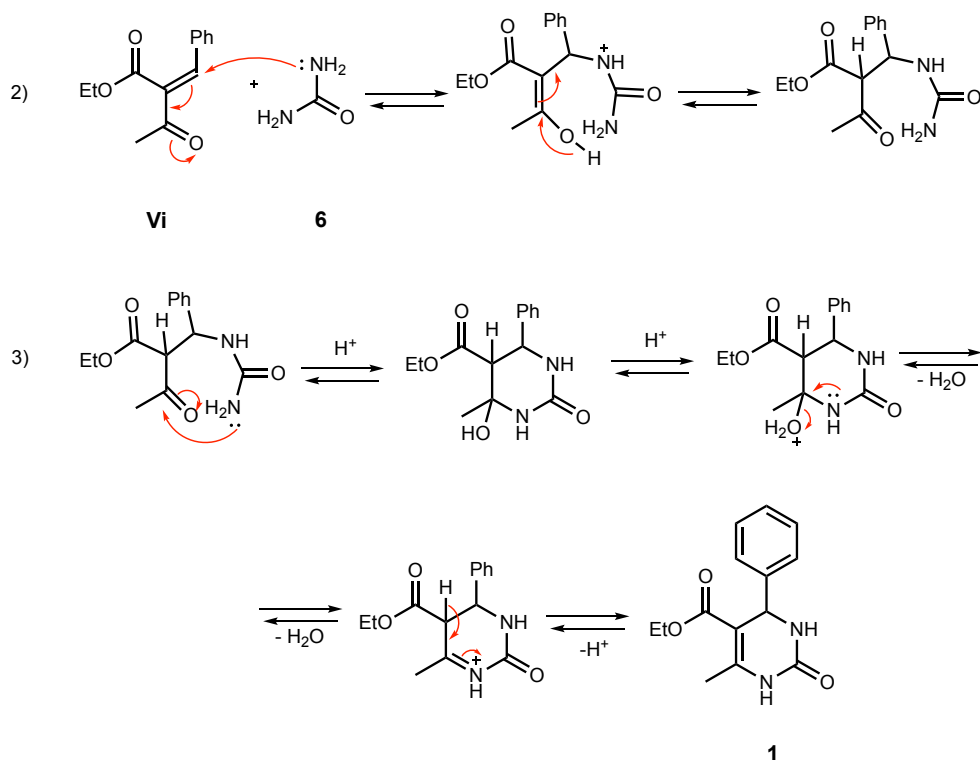




Esquema 3. Mecanismo Ruta B

Ruta C. Condensación del compuesto 1,3-dicarbonílico (**5**) con el aldehído (**4**) vía condensación aldólica, hasta el intermedio 2-benciliden-3-oxobutanoato de etilo (**VI**). Después, un ataque nucleofílico tipo Michael de la urea (**6**) a la posición β (bencílica) del intermedio **VI**, seguido de un segundo ataque del otro nitrógeno de la urea al carbonilo de la metil cetona.

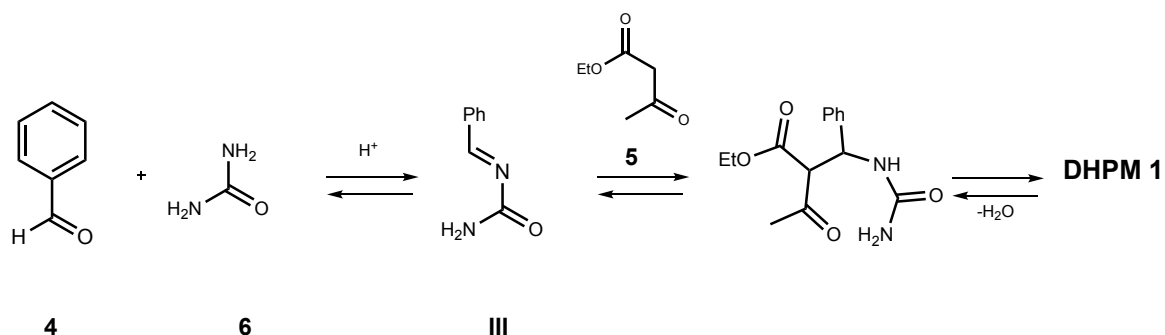




Esquema 4. Mecanismo Ruta C

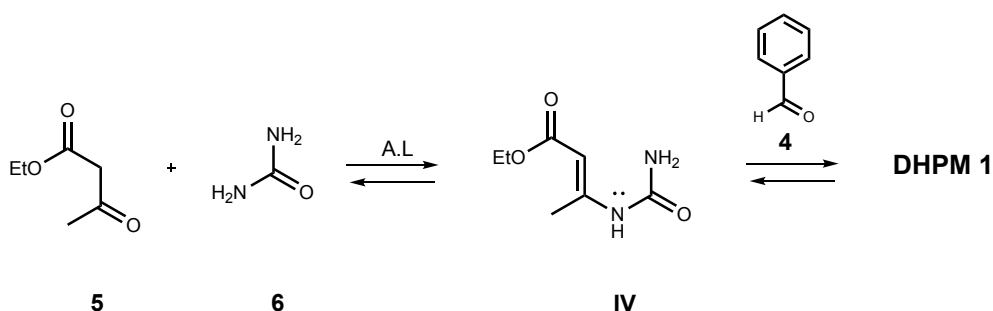
Estas tres rutas fueron corroboradas experimentalmente, haciendo la reacción en dos pasos y aislando los intermedios **III**, **IV**, **V** y **VI**.

En 1997, Kappe demostró, también experimentalmente el mecanismo de la **ruta A**, realizando la reacción en dos pasos. Primero puso a reaccionar benzaldehído (**4**) con urea (**6**), sin adicionar (**5**), en condiciones ácidas y detectó por RMN el intermedio N-bencilidenurea (**III**). En un segundo paso, adicionó sobre éste, el compuesto 1,3-dicarbonílico **5**, que hizo un ataque, desde su forma enólica, en modo de adición de Michael [Kappe, 1997].



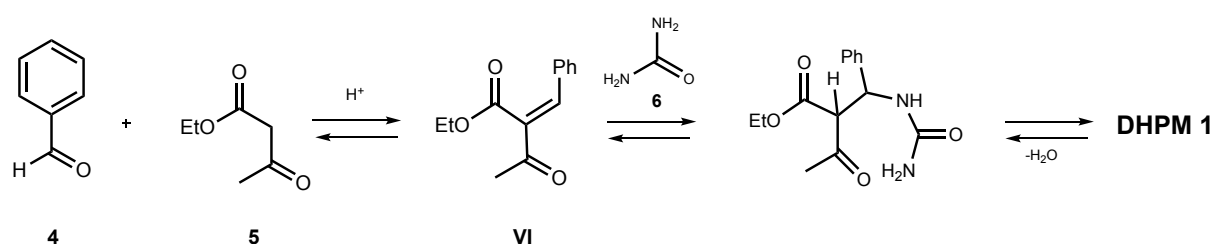
Esquema 5. Ruta A en dos pasos

En 2007, Cepanec demostró la **ruta B**, realizando la reacción de Biginelli en dos pasos, poniendo primero a reaccionar acetoacetato de etilo (**5**) con urea (**6**), en medio ácido de Lewis y obteniendo el intermedio de reacción 3-ureidoacetoacetato de etilo (**IV**), al cual en un segundo paso culminaba la ciclocondensación al adicionarle el benzaldehído (**4**) [Cepanec, 2007].



Esquema 6. Ruta B en dos pasos.

En 1973, Sweet y Fissekis demostraron la **ruta C**; pusieron a reaccionar benzaldehído (**4**) con acetoacetato de etilo (**5**) en medio ácido (sin adicionar de entrada la urea (**6**)) y llegaron a aislar el intermedio 2-benciliden-3-oxobutanoato de etilo (**VI**), al cual cuando le adicionaba urea en medio ácido concluía hasta la DHPM buscada [Sweet y Fissekis, 1973].



Esquema 7. Ruta C en dos pasos.

Por otro lado, desde la llegada de la técnica de microondas, a finales de la década de los 80 del siglo pasado, han sido muchas las reacciones reensayadas con esta técnica asistida [Langa et al., 1996].

La irradiación por microondas ha mejorado la velocidad de muchas reacciones orgánicas, ha disminuido volúmenes de disolventes de reacción, ha reducido costes y energía necesaria, lo que ha hecho que muchas reacciones sean mucho más sostenibles [Wathey et al., 2002].

3.2. Actividad Biológica

El interés de estos azaheterociclos (DHPMs), compuestos que se encuentran en la naturaleza, está en su marcado perfil farmacológico. Entre las principales aplicaciones biomédicas se encuentran:

1. Son **moduladores/bloqueadores de los canales de calcio**. Los canales de calcio son proteínas de membrana, encargados de ser la principal vía de entrada de Ca^{2+} a la célula. El Ca^{2+} en las células, controla la contracción muscular, la secreción endocrina o la liberación de neurotransmisores. Los canales de Ca^{2+} constituyen un punto de acción farmacológica importante para múltiples tratamientos y en el desarrollo de nuevos fármacos [de Fátima et al., 2015; Suresh et al., 2012].

2. Son **antagonistas del receptor androgénico α_1** . Los receptores androgénicos α_1 ($\text{AR}\alpha_1$) son receptores presentes en la membrana plasmática de ciertas células, y que se encargan de regular la vasoconstricción. Al ser antagonista frente a la acción vasoconstrictora, producen efectos como reducir la hipertensión o la hipertrófia prostática, entre otras [de Fátima et al., 2015; Suresh et al., 2012].

3. Son **inhibidores mitóticos o antimitóticos**, ampliamente utilizados en el tratamiento contra el cáncer, ya que interrumpen la metástasis producida por división mitótica (mitosis) continua [de Fátima et al., 2015; Suresh et al., 2012].

4. Son **supresores de la replicación del virus de la hepatitis B (VHB)**. Como es sabido, la cronificación de la hepatitis B produce daño hepático (cirrosis carcinoma hepático). Pueden por tanto, comportarse como antivirales [de Fátima et al., 2015; Suresh et al., 2012].

5. Presentan **actividad antibacteriana**, especialmente útil en los casos de resistencia a otros antibióticos como ocurre con la infección bacteriana por *Staphylococcus aureus*. Este hecho, las bacterias resistentes a otros antibióticos, es uno de los problemas que introduce más estrés en servicios de salud pública [de Fátima et al., 2015; Suresh et al., 2012].

Algunas DHPMs con marcada actividad farmacológica son las siguientes:

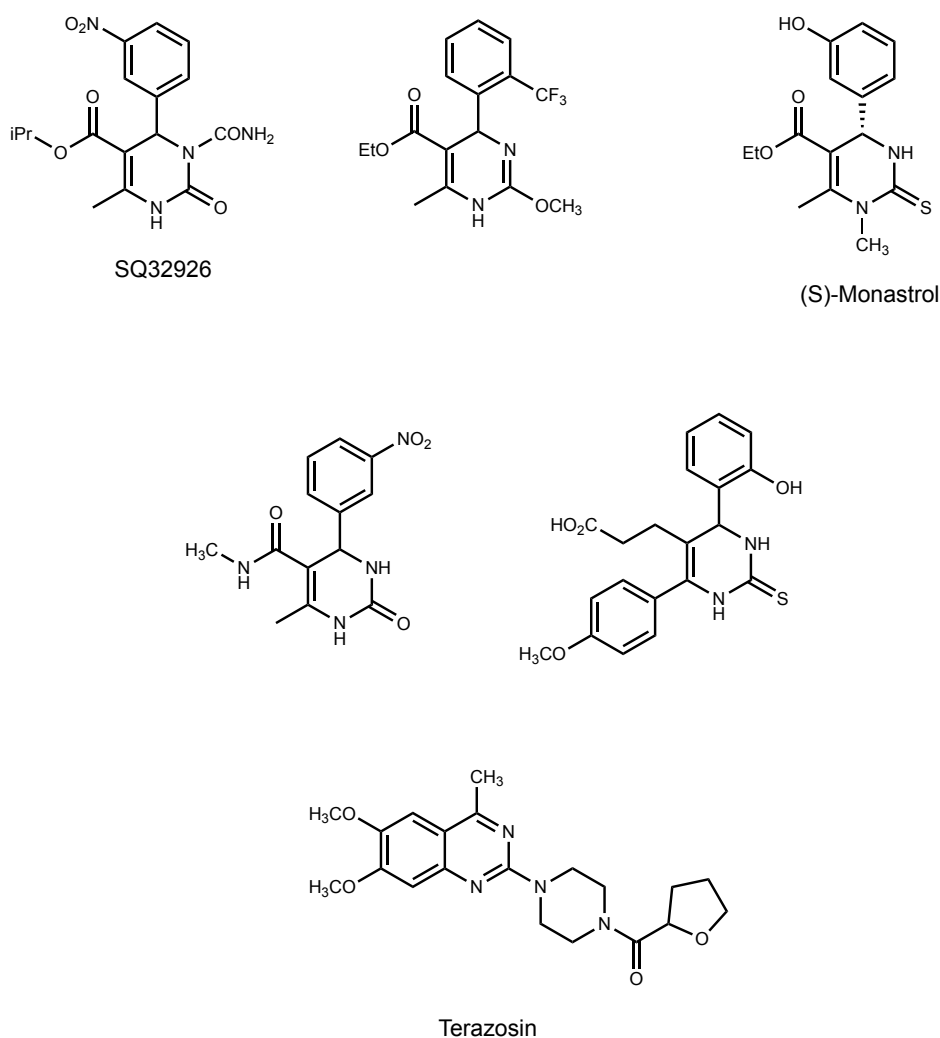
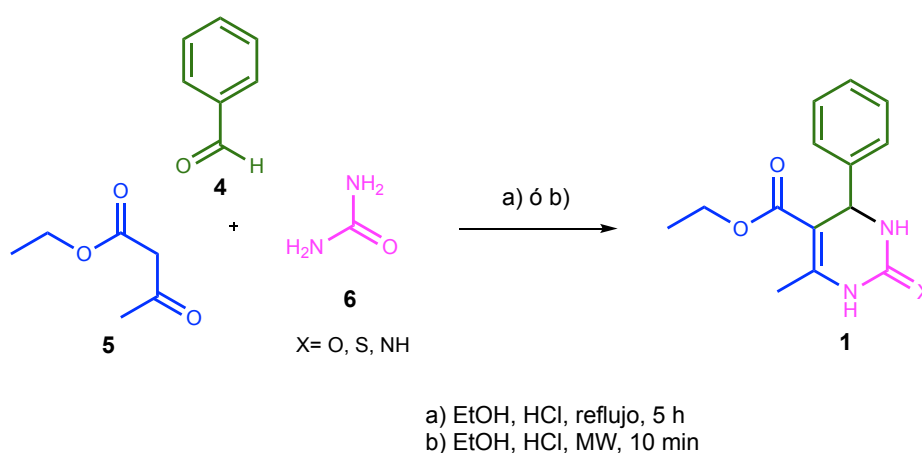


Figura 1. Compuestos de Biginelli con actividad biológica referenciada.

4. OBJETIVOS

El presente TFG se ha marcado los siguientes objetivos:

1. Desarrollar competencias en la alumna firmante sobre la utilización de técnicas experimentales y de determinación estructural, así como el manejo de las operaciones básicas más usuales de un laboratorio de síntesis orgánica.
2. De una manera más específica, se pretende que la alumna profundice en el conocimiento de la síntesis y reactividad de los compuestos heterocíclicos, concretamente las 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas/tionas/iminas (DHPMs), también conocidas como compuestos de Biginelli.
3. Además, este trabajo pretende deducir si la reacción de la obtención de derivados de 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas/tionas/iminas de Biginelli es más eficiente mediante el método clásico, o a través del uso de irradiación por microondas



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

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Procedimiento y técnicas generales

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
Guanidina clorhidrato	CH ₅ N ₃ ·HCl	50-01-1	Sigma-Aldrich	98
Etol absoluto	C ₂ H ₅ OH	64-17-5	Merck	100
Ácido clorhídrico	HCl	7647-01-0	Sigma-Aldrich	37
Carbonato de sodio	NaHCO ₃	144-55-8	Scharlau	100
Cloruro de amonio	NH ₄ Cl	12125-02	Sigma-Aldrich	99.5

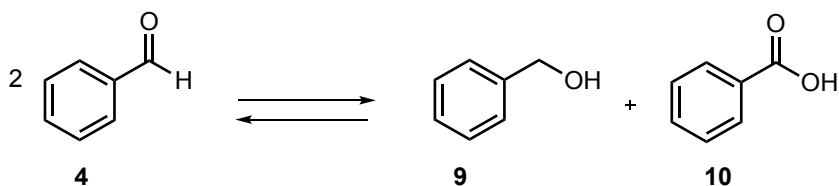
Tabla 1. Reactivos empleados

5.2. Purificación de los reactivos

Mediante el empleo del cromatógrafo de gases (CG), se detectó que el benzaldehído, el acetoacetato de etilo y la guanidina clorhidrato no se encontraban con un grado óptimo de pureza, por lo que se llevó a cabo la purificación de estos mediante diferentes procesos.

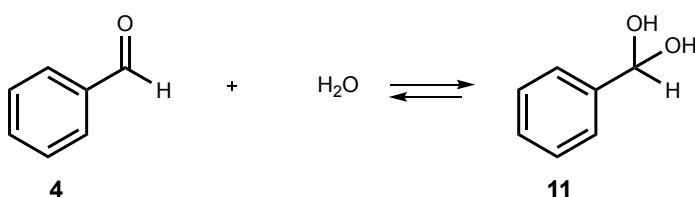
5.2.1. Purificación del Benzaldehído

El benzaldehído (**4**) es un compuesto inestable, que se oxida y reduce fácilmente, se produce la dismutación de dos moles de benzaldehído al correspondiente alcohol bencílico (**9**) y ácido benzoico (**10**) siguiendo el **esquema 9**.



Esquema 9. Dismutación del Benzaldehído

Además, la presencia de agua produce la formación del fenilmetanodiol (**11**).

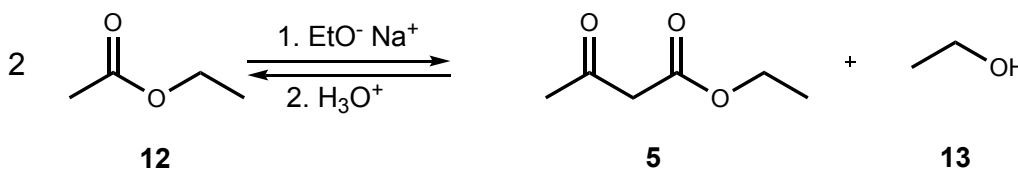


Esquema 10. Formación del fenilmetanodiol, por hidratación del benzaldehído

Para la purificación de éste hemos seguido el siguiente procedimiento [Armarego et al., 2003]; 50 mL de benzaldehído se someten a una destilación a vacío. La primera fracción que se obtiene en la destilación a una T de 70 °C y 50 mmHg es el benzaldehído. Una vez recogido se almacena en un frasco ámbar, limpio y seco, con CaCl₂ para eliminar las posibles trazas de H₂O. Almacenamos en el frigorífico.

5.2.2. Purificación de Acetoacetato de etilo

El acetoacetato de etilo presenta como impurezas más comunes H₂O, EtOH y AcOH que provienen de su síntesis como se observa en el **esquema 11**.



Esquema 11. Formación del acetoacetato de etilo

Para la purificación de éste hemos seguido el siguiente procedimiento [Armarego *et al.*, 2003]; En un embudo de decantación introducimos 50 mL de acetoacetato de etilo y lavamos con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 10% (p/v) (2 × 25 mL). Eliminamos la fase acuosa y la fase orgánica la lavamos con salmuera (2 × 25 mL). Finalmente, la fase orgánica se trasvasa a un matraz erlenmeyer y se le añade Na₂SO₄ anhidro para eliminar los restos acuosos, y se filtra con un filtro de pliegues para retirar el Na₂SO₄ • 10 H₂O y llevamos a destilación a presión reducida. A 35 °C y 51 mmHg de temperatura y presión, comenzamos a obtener un destilado que se corresponde con el EtOH, una vez recogido éste, observamos un aumento brusco de temperatura (T= 80 °C y P = 51 mmHg) que indica que empieza a destilar el acetoacetato de etilo y lo recogemos en un matraz diferente. Éste se transvasa a una botella ámbar, se desplaza el aire con gas inerte (Ar) y se cierra con septum. Almacenamos en el frigorífico.

5.2.3. Purificación de Guanidina clorhidrato

La guanidina clorhidrato es un reactivo higroscópico y se carbonata fácilmente.

Para la purificación de éste hemos seguido el siguiente procedimiento [Armarego, *et al.*, 2003]; En un vaso de precipitado de 100 mL se dispone guanidina clorhidrato (5 g) y le añadimos 50 mL de MeOH. Con ayuda de una placa agitadora y calefactora se somete a una vigorosa agitación magnética a 40 °C hasta conseguir la solvatación total de la guanidina. Lo llevamos al frigorífico a -10 °C aprox. durante 30

min. Transcurrido ese tiempo se observa la aparición de un precipitado cristalino que se filtra con ayuda de una placa filtrante número 4 y se lavan los cristales con MeOH frío. Los cristales se transvasan a una placa Petri y se lleva a un desecador de vacío durante 5 horas a 50 °C. Para almacenarlo lo trasvasamos a un tarro ámbar, limpio y seco, se añade gas inerte para desplazar el aire que pueda contener y se cierra bien.

5.3. Técnicas Cromatográficas

5.3.1. Cromatografía en Capa Fina (CCF)

Esta técnica se ha utilizado como un método rápido para hacer el seguimiento de todas las reacciones químicas realizadas. Se utilizaron cromatofolios comerciales Merck 60 F254 de 0.25 mm de espesor y como eluyentes, mezclas de cloroformo-metanol, diclorometano-acetona y hexano-acetato de etilo en diferentes proporciones. El revelado de las placas se llevó a cabo mediante lámpara de luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm), mediante inmersión en solución de ácido fosfomolibdico en etanol al 10% y mediante inmersión en atmósfera de yodo sublimado en un tanque cerrado.

5.3.2. Cromatografía en Columna *flash* (CC-*flash*)

Se utilizó gel de sílice tipo *flash*, Scharlau 60 0.040-0.063 mm compactado en columna de vidrio. La fase móvil fue una mezcla de diclorometano-acetona (8:2). El diámetro de la columna fue 3 cm [Still et al., 1978].

5.3.3. Cromatografía de Gases (CG)

Se utilizó para ver la pureza de los reactivos y productos obtenidos y para el seguimiento de todas las reacciones químicas ensayadas. El cromatógrafo de gases *Varian* CP-3800 está equipado con una columna capilar (30 m $\times$ 0.25 $\times$ 0.25 μ m) de

metilsilicona (CP-Sil 8 CB) y detector de ionización de llama (FID) a 250 °C. El gas portador es He.

5.4. Técnicas de caracterización

5.4.1. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Se realizaron espectros monodimensionales RMN-¹H, RMN-¹³C y DEPT-135 en un espectrómetro Bruker DPX 400, usando DMSO-d⁶ como disolvente deuterado. Como referencia interna se usó para el DMSO, 2.5 ppm, quintuplete en RMN-¹H y 39.52 ppm en RMN-¹³C.

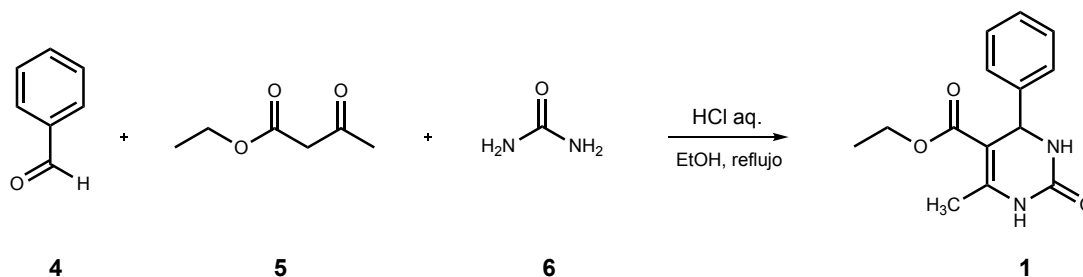
5.5. Instrumentación para la síntesis

5.5.1. Microondas (*MW*)

Se llevó a cabo utilizando un reactor *MW* focalizado CEM Discover y CEM Discover SP con sensor de temperatura por infrarrojo y de presión con agitación magnética y sistema de refrigeración incluidos.

6. SÍNTESIS REALIZADAS.

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



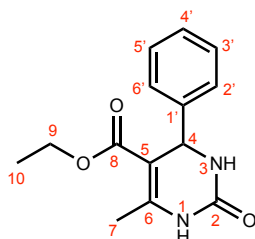
En un matraz de fondo redondo de 100 mL de boca 29/32 se adiciona urea (**6**) (1.0 g, 16,63 mmol, 1.1 equiv.), EtOH absoluto (10 mL), una vez disuelta toda la urea con ayuda de un agitador magnético, se añade benzaldehído (**4**) (1.53 mL, 15.11 mmol, 1 equiv.). Posteriormente, se añade lentamente el acetoacetato de etilo (**5**) (2.11 mL, 16.63 mmol, 1.1 equiv.). Una vez que tenemos en el matraz los tres reactivos añadimos HCl_{aq} 37% (1 mL).

Tras 5 h de agitación magnética y reflujo en baño de aceite el crudo de reacción se deja enfriar durante 10 min. Se filtra con ayuda de una placa filtrante del número 4, y el precipitado de color blanco se lava con abundante EtOH frío.

Se obtiene 1.481 g de crudo, que es sometido a CCF y CG, donde en este último se observa una abundancia de 98% de la molécula **1** con un $t_r = 27.589$ min.

El producto obtenido se purifica mediante recrystalización siguiendo el siguiente procedimiento: En un vaso de precipitado de 100 mL añadimos el crudo de reacción anterior, 50 mL de EtOH y una punta de espátula de carbón activo. Se lleva a ebullición con ayuda de una placa calefactora y una vez alcanzada la ebullición del EtOH la mayor parte del precipitado inicial se ha disuelto. Se retira de la placa calefactora y se filtra con ayuda de un filtro de pliegues, sobre un matraz erlenmeyer. El matraz se deja enfriar durante 10 min y se lleva al frigorífico durante 30 min. Transcurrido ese tiempo, filtramos el crudo de reacción recrystalizado con ayuda de un embudo *Büchner* y dejamos secar nuestro producto al aire.

Se obtiene 1.202 g de cristales, que tras comprobar su pureza por CG, fue sometido a espectroscopía de RMN- ^1H y ^{13}C que confirmó la estructura del compuesto 1.



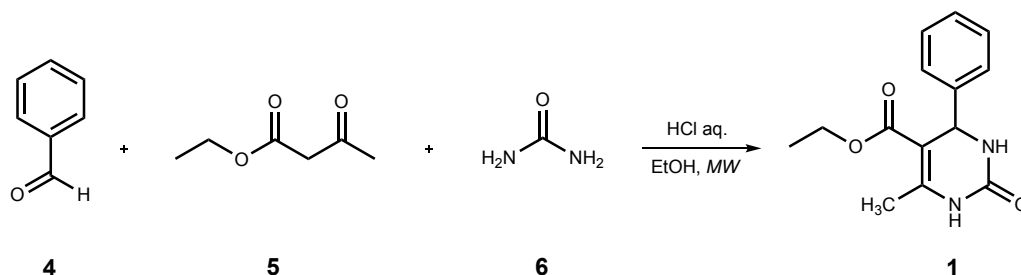
4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1)

Posición	^1H δ/ppm (J/Hz)	^{13}C δ/ppm
1	9.18 (s, 1H)	-
2	-	152.21 (*)
3	7.73 (d, $J_{3-4} = 4$ Hz, 1H)	-
4	5.14 (d, $J_{4-3} = 4$ 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

(*) Los carbonos marcados corresponden a carbonos cuaternarios

Tabla 2. Resultados de RMN de ^1H y ^{13}C en DMSO-d_6 para el compuesto 1.

6.2. Síntesis de 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1) empleando MW.



En un tubo de microondas se añade urea (**6**) (0.45 g, 7.49 mmol, 1.5 equiv.), EtOH absoluto (3 mL), benzaldehído (**4**) (0.46 mL, 4.55 mmol, 1 equiv.), acetoacetato de etilo (**5**) (0.63 mL, 4.97 mmol, 1.1 equiv.) y por último HCl_{aq} 37% (0.3 mL). El tubo se lleva al reactor de microondas con las siguientes condiciones;

Tiempo (min)	5
Temperatura (°C)	180
Presión (PSI)	300
Potencia límite (W)	150

Se aplica esta irradiación 3 veces seguidas. Se obtuvo 1.254 g de crudo de reacción que se somete a CG donde en este último se obtiene un rendimiento de **1** (t_r = 27.589 min) del 98%.

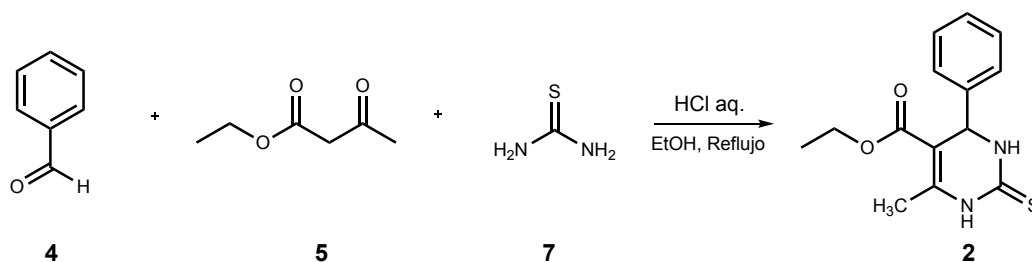
Se llevó a cabo su purificación mediante el empleo de una cromatografía en columna- *flash* con las siguientes condiciones:

Diámetro de la columna (cm)	3
Volumen total de eluyente (mL)	500
Volumen de fracción típica (mL)	25
Altura de SiO₂ (cm)	16
Disolvente empleado	DCM: acetona (8:2)

Introducimos el crudo a cromatografiar en forma de papilla con SiO₂ (3.14 g) y acetona (3 mL) en un matraz de fondo redondo y lo llevamos al rotavapor hasta obtener una mezcla del crudo con sílica seco. Tras realizar la reunión de las fracciones

adecuadas, según CCF se consiguió reunir 0.264 g del producto de condensación **1** puro según CG.

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

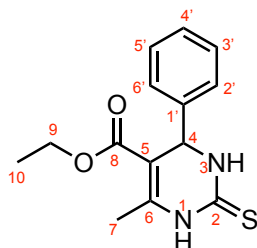


En un matraz de fondo redondo de 100 mL de boca 29/32 se adiciona tiourea (**7**) (0.5 g, 6.57 mmol, 1.1 equiv.), EtOH absoluto (5 mL) y una vez disuelta la tiourea en el EtOH se añade benzaldehído (**4**) (0.60 mL, 5.97 mmol, 1 equiv.), acetoacetato de etilo (**5**) (0.83 mL, 6.57 mmol, 1.1 equiv.) y por último HCl_{aq} 37% (0.5 mL). La mezcla de reacción se pone a refluxo durante 5 h con agitación magnética en un baño de aceite .

Pasado ese tiempo, el crudo de reacción se deja enfriar durante 10 min y se filtra con ayuda de una placa filtrante del número 4. Se lava el precipitado obtenido de color blanco con EtOH absoluto frío. Se obtienen 0.719 g de crudo de reacción. Tras CG se observa un rendimiento de 97% min que presuponemos que es el producto de condensación buscado **2** ($t_r = 20.53$ min).

El producto obtenido se purifica mediante recristalización siguiendo el siguiente procedimiento: En un vaso de precipitado de 100 mL añadimos el crudo de reacción, 50 mL de EtOH absoluto y un poco de carbón activo, se lleva a ebullición con ayuda de una placa calefactora y observamos que todo el precipitado de nuestro producto se ha disuelto, se retira de la placa calefactora y se filtra con un filtro de pliegues sobre un matraz erlenmeyer de 100 mL. Se deja enfriar a temperatura ambiente durante 10 min y después se lleva al frigorífico durante 30 min. Transcurrido el tiempo, filtramos el precipitado con ayuda de un embudo *Büchner* a vacío y dejamos secar el producto al aire.

Se obtiene 0.559 g (2.03 mmol) de un producto puro que se lleva a RMN para confirmar su estructura de 4-fenil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroirimidina-5-carboxilato de etilo (**2**).



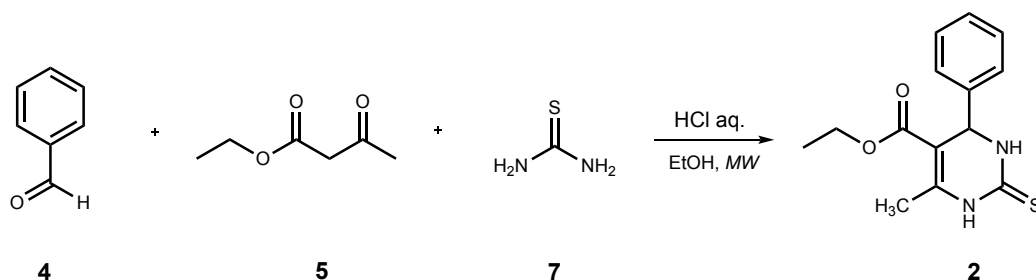
4-fenil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroirimidina-5-carboxilato de etilo (**2**)

Posición	¹ H 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

(*) Los carbonos marcados se corresponden a carbonos cuaternarios

Tabla 3. Resultados de RMN en DMSO-d⁶ para el compuesto **2**.

6.4. Síntesis de 4-fenil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**2**) empleando *MW*.



En un tubo apto para microondas con agitador magnético añadimos tiourea (**7**) (0.41 g, 5.37 mmol, 1.5 equiv.), EtOH absoluto (2 mL), benzaldehído (**4**) (0.36 mL, 3.58 mmol, 1 equiv.), acetoacetato de etilo (**5**) (0.50 mL, 3.93 mmol, 1.1 equiv.) y por último HCl_{aq} 37 % (0.3 mL).

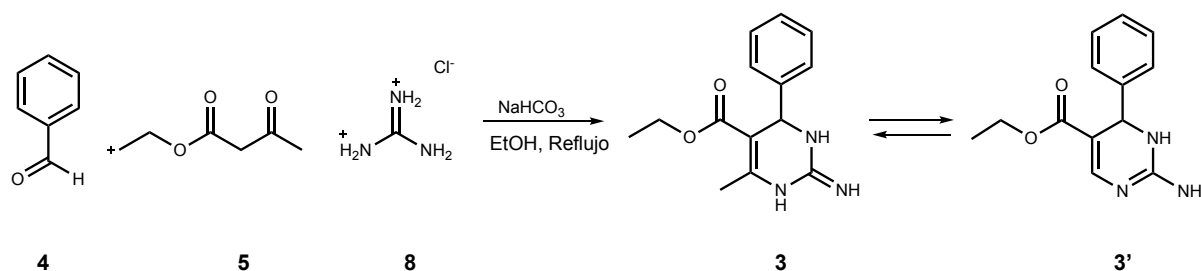
El método que vamos a usar en microondas tiene las siguientes condiciones;

Tiempo (minutos)	5
Temperatura (°C)	190
Presión (PSI)	250
Potencia límite (W)	150

La mezcla de reacción se puso bajo estas condiciones de trabajo tres veces. El crudo de reacción se somete a CCF y a CG donde en este último se obtiene un rendimiento del 65% a un t_r = 20.53 min. El crudo de reacción obtenido se trasvasa a un matraz erlenmeyer de 50 mL arrastrando con EtOH absoluto, empieza a precipitar a temperatura ambiente conforme va pasando el tiempo. El producto de condensación buscado empieza a precipitar a temperatura ambiente, no obstante, lo llevamos al frigorífico (-10 °C) durante 30 min. Una vez transcurrido este tiempo se observa que se ha terminado de formar un precipitado de color blanco en el matraz. Se filtra con ayuda de una placa filtrante número 4, y se lava el precipitado con EtOH.

Se obtienen 77 mg de precipitado que según CG, es 4-fenil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**2**), ya obtenido antes, con un rendimiento de 65%.

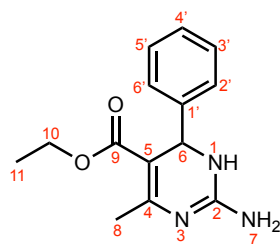
6.5. Síntesis clásica de 4-fenil-2-imino-6-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (3') (o su 2-amino tautómero 3').



En un matraz de fondo redondo de 100 mL de boca 29/32, se adiciona guanidina clorhidrato (**8**) (1 g, 10.47 mmol, 2.0 equiv.), EtOH absoluto (10 mL), benzaldehído (**4**) (0.53 mL, 5.24 mmol, 1.0 equiv.), acetoacetato de etilo (**5**) (0.73 mL, 5.76 mmol, 1.1 equiv.) y NaHCO₃ (1.76 g, 20.94 mmol, 4.0 equiv.). Con ayuda de una placa calefactora y agitación magnética constante se pone a reflujo durante 5 horas.

Transcurrido ese tiempo, el crudo de reacción se somete a CCF y a CG donde se observa la presencia de un compuesto mayoritario (96 %) a $t_r = 24.754$ min. Posteriormente, se vierte el crudo de reacción sobre un vaso de precipitado que contiene una disolución acuosa de NH₄Cl (0.44 M, 3,5 g) (150 mL) y se observa que empieza a formarse un precipitado de color amarillo. Añadimos al vaso de precipitado HCCl₃ (20 mL) y observamos que comienza a disolverse el precipitado formado previamente. Transvasamos todo a un embudo de decantación de 500 mL y agitamos. Este proceso de extracción con HCCl₃ se realiza 3 veces más (3 × 15 mL) extrayendo en cada caso la fase orgánica sobre un matraz erlenmeyer de 100 mL. La fase orgánica recogida se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra con un filtro de pliegues, se recoge sobre un matraz de fondo redondo y se lleva al rotavapor.

Se obtienen 400 mg de un sólido amarillo pálido que se llevó al cromatógrafo de gases revelando éste la presencia de un solo compuesto de $t_r = 24.754$ min. que se llevó a espectroscopía de RMN-¹H y ¹³C.



2-amino-4-metil-6-fenil-1,6-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

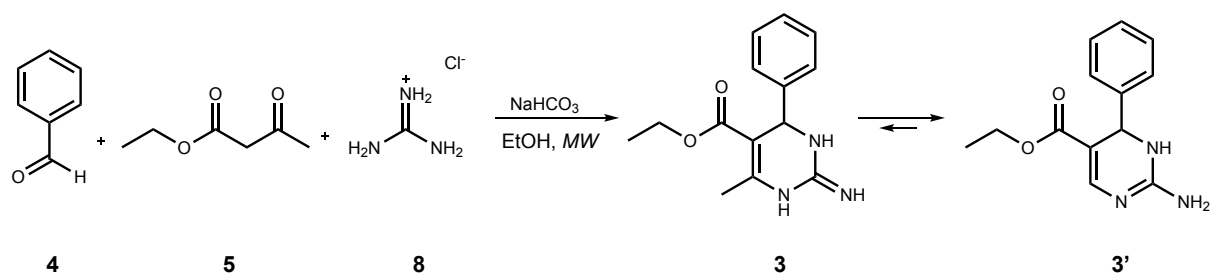
Posición	¹ H δ/ppm (J/Hz)	¹³ C δ/ppm
1	3.35–3.37 (sa, 1H)	-
2	-	159.68 (*)
3	-	-
4	-	155.05 (*)
5	-	97.65 (*)
6	5.19 (s, 1H)	52.74
7	3.35–3.58 (m, 1H) *	-
8	2.19 (s, 3H)	23.16
9	-	166.19 (*)
10	3.91 (q, J ₁₀₋₁₁ = 7 Hz, 2H)	58.36
11	1.06 (q, J ₁₁₋₁₀ = 7 Hz, 3H)	14.38
1'	-	146.50 (*)
2'	7.18–7.30 (m, 5H)	126.35
3'	7.18–7.30 (m, 5H)	128.32
4'	7.18–7.30 (m, 5H)	127.10
5'	7.18–7.30 (m, 5H)	128.32
6'	7.18–7.30 (m, 5H)	126.35

(*) Los carbonos marcados corresponden a carbonos cuaternarios

* El hidrógeno sobre N-1 se encuentra desplazado y no se aprecia bien en el espectro de RMN ya que los hidrógenos que corresponden a amina, en este caso amina secundaria pueden variar su desplazamiento.

Tabla 4. Resultados de RMN en DMSO-d⁶ para el compuesto 3'

6.6. Síntesis de 2-amino-4-metil-6-fenil-1,6-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo empleando MW (3').



En un tubo apto para microondas con un imán introducido previamente disponemos guanidina clorhidrado (**6**) (0.085 g, 0.89 mmol, 2.02 equiv.), EtOH absoluto (0.85 mL), benzaldehído (**4**) (0.045 mL, 0.44 mmol, 1 equiv.), acetoacetato de etilo (**5**) (0.062 mL, 0.49 mmol, 1.1 equiv.) y por último NaHCO_3 (0.15 g, 1.78 mmol, 4 equiv.).

En este caso vamos a usar un método en *MW* donde la presión se va a ajustar a la temperatura que necesitamos, por lo que solo fijamos la temperatura de trabajo y el tiempo que se muestra;

Temperatura (°C)	190
Tiempo (min)	5
Potencia Máxima (W)	200

Irradiada la mezcla de reacción 3 veces, el crudo de reacción se somete a CCF y CG donde en este último se obtiene un rendimiento del 85% del compuesto **3'** a un $t_r = 24.754$ min. Posteriormente, se vierte sobre una disolución de NH_4Cl (0.44 M, en 15 mL de H_2O destilada), se observa que se empieza a formar un precipitado de color amarillo. Esta disolución se transvasa a un embudo de decantación de 50 mL y se lava con cloroformo (5 mL) esta operación se realiza tres veces (3×5 mL). Se reúnen todas las fases orgánicas y se lava con 20 mL de salmuera. A la fase orgánica se le añade Na_2SO_4 anhidro, se filtra con ayuda de un filtro de pliegues y se recoge sobre un matraz al que posteriormente llevaremos a sequedad en rotavapor.

Se obtienen 1.017 gramos (3.93 mmol) de producto **3'** obtenido anteriormente.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

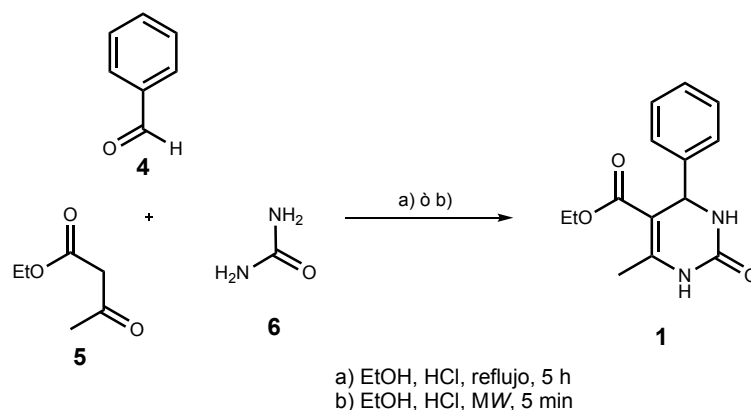
Tal y como se indica en el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado, se ha estudiado el proceso de síntesis de compuestos heterocíclicos, concretamente, de derivados de 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-ona (**1**), 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-tiona (**2**) y 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-imina (**3**) (o en realidad su tautómero 2-amino **3'**), también conocidos como compuestos de Biginelli.

Un inconveniente en la síntesis clásica de los compuestos de Biginelli, que utilizan EtOH como disolvente y HCl como catalizador, ha sido los bajos rendimientos encontrados al utilizar aldehídos o derivados de urea estéricamente más impedidos. Estos problemas se han superado gracias al desarrollo de condiciones de reacción y protocolos mejorados mediante el uso de irradiación por microondas [Kappe, 2000].

Para llevar a cabo la síntesis de estas tres moléculas hemos probado dos métodos ya conocidos, el método clásico donde se emplea reflujo durante 5 h y a través del empleo del microondas, para así ahorrar tiempo, disolventes, energía y hacerlo más sostenible ecológicamente.

7.1. 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**1**).

Para llevar a cabo la síntesis del producto **1** hemos seguido el procedimiento que se muestra en el **esquema 12**. Poniendo a reaccionar benzaldehído (**4**), acetoacetato de etilo (**5**) y urea (**6**) en un medio ácido catalítico HCl_{aq} 37%, hemos obtenido los resultados recogidos en la **tabla 5**.



Esquema 12. Reacción general para obtener el compuesto 1.

	Tiempo	Rendimiento de DHPM (%)
Método convencional	5 h	86.3
Empleo MW	15 min	98

Tabla 5. Datos obtenidos en la síntesis del compuesto 1.

Para el método convencional hemos obtenido 1.481 g de crudo de reacción tras las 5 horas de reflujo, que tras realizarle CG hemos obtenido un rendimiento del 86.3% a un $t_r = 27.589$ min.

Este procedimiento experimental se ha comparado con el procedimiento descrito por Kappe [C. O. Kappe and A. Stadler, 2004], donde se utilizó un menor tiempo de reflujo (3 h) y han obtenido un rendimiento en el producto buscado del 88.4%.

Podemos concluir que el tiempo de reacción a reflujo 3 ó 5 h no es demasiado relevante, pues los rendimientos son muy similares.

Hay consenso en la literatura, en que en el caso de reacciones lentas o en las que se precisa alcanzar elevadas energías de activación, es conveniente el empleo de MW. Además el uso del EtOH como disolvente en el método clásico ensayado, facilita la comparación, pues también es un disolvente óptimo para MW.

Nivel de Absorción en MW	Disolventes
Alto	DMSO; EtOH; MeOH; ácido fórmico; propanoles; etilenglicol
Medio	Agua, butanoles; DMF, metiletil cetona, Acetonitrilo; acetona; HMPA
Bajo	Diclorometano; cloroformo; 1,4-dioxano; tetracloruro de carbono; THF; hexano; benceno; tolueno; acetato de etilo; piridina

Tabla 6. Relación entre polaridad del disolvente y nivel de absorción de MW [Carballido, 2007]

Respecto al uso del *MW* en comparación con el método convencional podemos deducir que ambos métodos proporcionan rendimientos altos casi similares por lo que, no podríamos distinguir cuál de los dos métodos es mejor respecto al otro, pero si podemos afirmar que el método de *MW* emplea menor tiempo de reacción (15 min), y menor cantidad de reactivos y disolventes, el crudo de reacción se obtiene con un rendimiento del 98%.

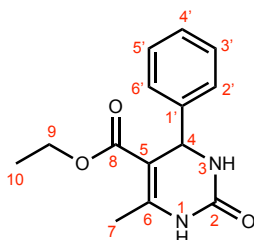


Figura 2. 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**1**)

Los reactivos de partida, benzaldehído (**4**), acetoacetato de etilo (**5**) y urea (**6**) tienen señales características en sus espectro RMN-¹H y ¹³C que no encontramos en el espectro RMN obtenido del producto **1**, así podemos corroborar que estos se han consumido. El benzaldehído (**4**) presenta una señal característica (RMN-¹H) debido al H aldehídico que resuena como un singlete a 10.03 ppm, [Patel et al., 2019] y de RMN-¹³C a 136.7 el C- aldehídico y a 192.0 ppm el C-aromático unido al aldehído [Andersson et al., 1984]. En el producto **1**, el H-bencílico C-4 resuena a 5.14 ppm como un doblete, por acoplamiento con H de N-3. En el caso del acetoacetato (**5**),

tenemos una señal correspondiente a los H del metilo α -carbonilo (2.25 ppm, singlete) y a los H del metileno situado entre los dos grupos electrón atrayentes (3.41 ppm, singlete). El metileno correspondiente al del C-5 del producto de condensación que ha pasado a ser un carbono cuaternario y que no aparece en RMN- ^1H y el metilo del C-7 que ahora resuena a 2.07 ppm, singlete, este metilo se ve influenciado por un doble enlace adyacente a él que modifica ligeramente el desplazamiento químico.

En el caso de la urea (**6**) tenemos dos aminas primarias ($-\text{NH}_2$) equivalentes, que en el espectro de RMN- ^1H se revelan a 6 ppm (singlete que integra por 4H) y respecto al RMN- ^{13}C tenemos una señal a 165.41 ppm correspondiente al carbono CO. Ahora en el producto de condensación, estas aminas se convierten en secundarias ($-\text{NH}$) y se corresponden con los H de N-1 y N-3 en el compuesto **1**. Los H de estas aminas en el producto **1** ya no son equivalentes por lo que el H de N-1 resuena a 9.19 ppm, tiene un desapantallamiento debido al doble enlace que presenta adyacente a él modificando así su desplazamiento químico hacia un campo bajo y el H correspondiente a N-3 resuena a 7.13 ppm.

Respecto al RMN- ^{13}C decir que el C-aldehídico del benzaldehído pasa a ser el C-4 en el producto de condensación que resuena a 54.01 ppm y es coherente con un metino bencílico, α -nitrogenado, y el C bencílico adyacente al aldehído para a ser C-1' que resuena a 144.91 ppm.

El metilo α -carbonilo procedente del acetoacetato de etilo (**5**) que resuena a 30.3 ppm pasa a ser el metilo correspondiente al C-7 en el compuesto **1** y resuena a 17.84 ppm, mientras que el metileno que posee dos carbonilos en los C α adyacentes de **5** que resuena a 50.0 ppm, ahora en **1** pasa a ser el C-5 cuaternario, y resuena a 165.41 ppm.

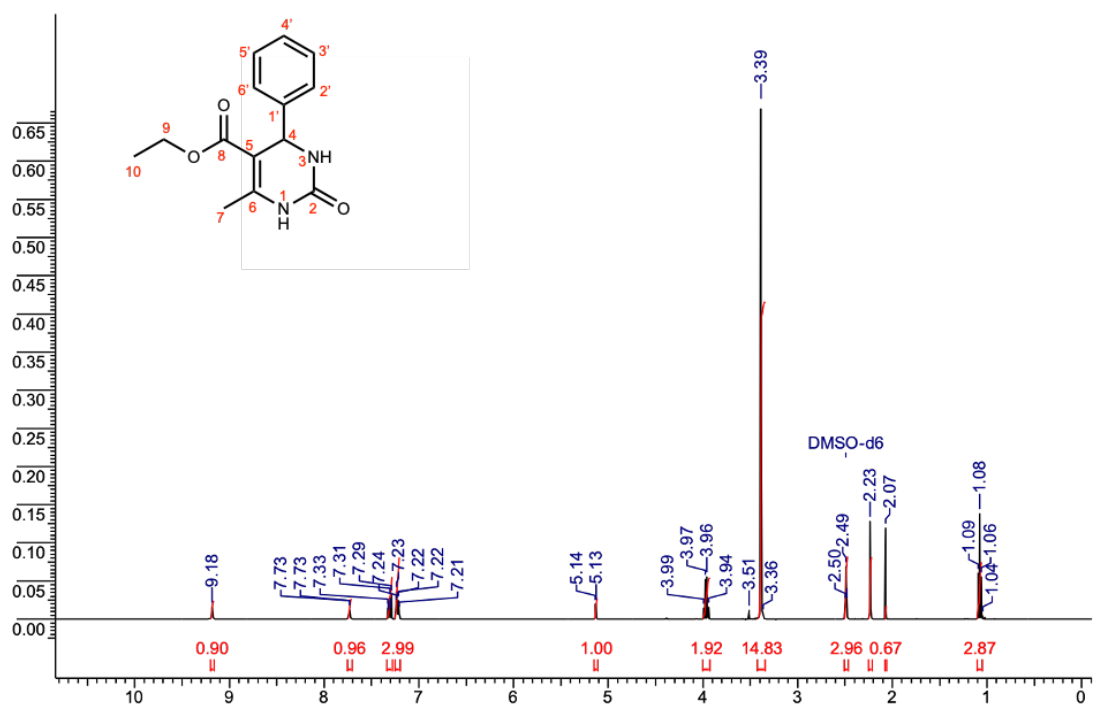


Figura 3. Espectro RMN-¹H para el compuesto 1.

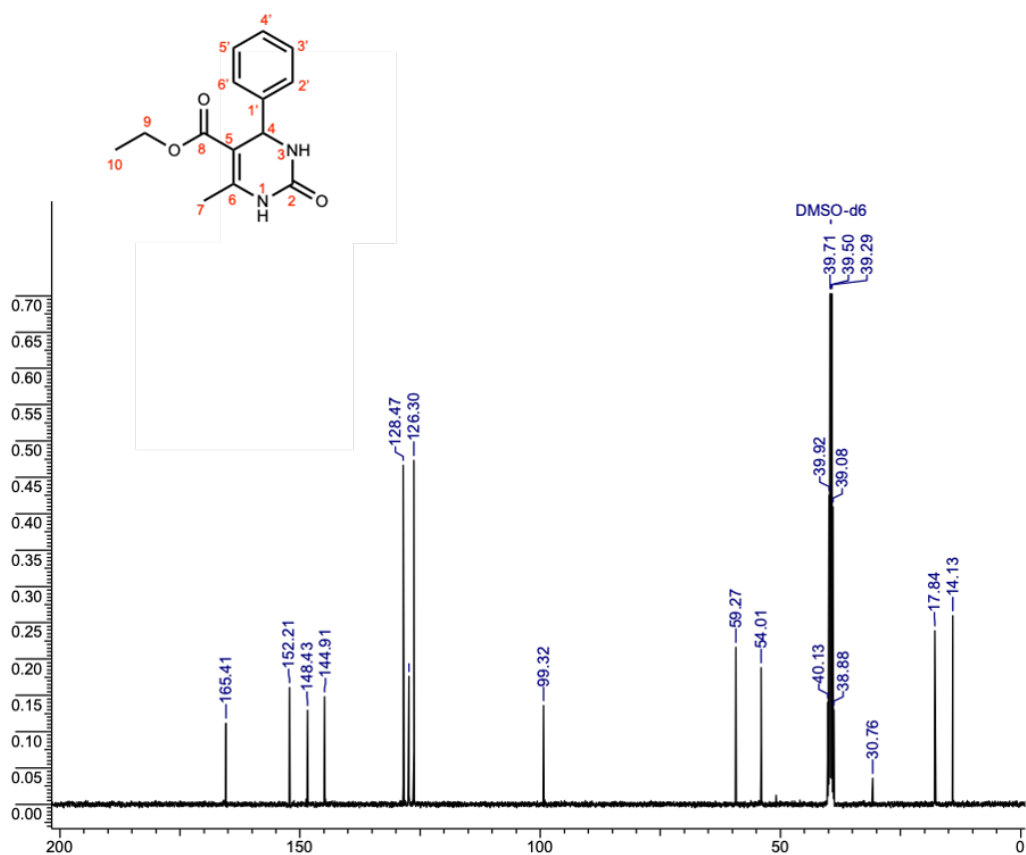


Figura 4. Espectro RMN-¹³C para el compuesto 1.

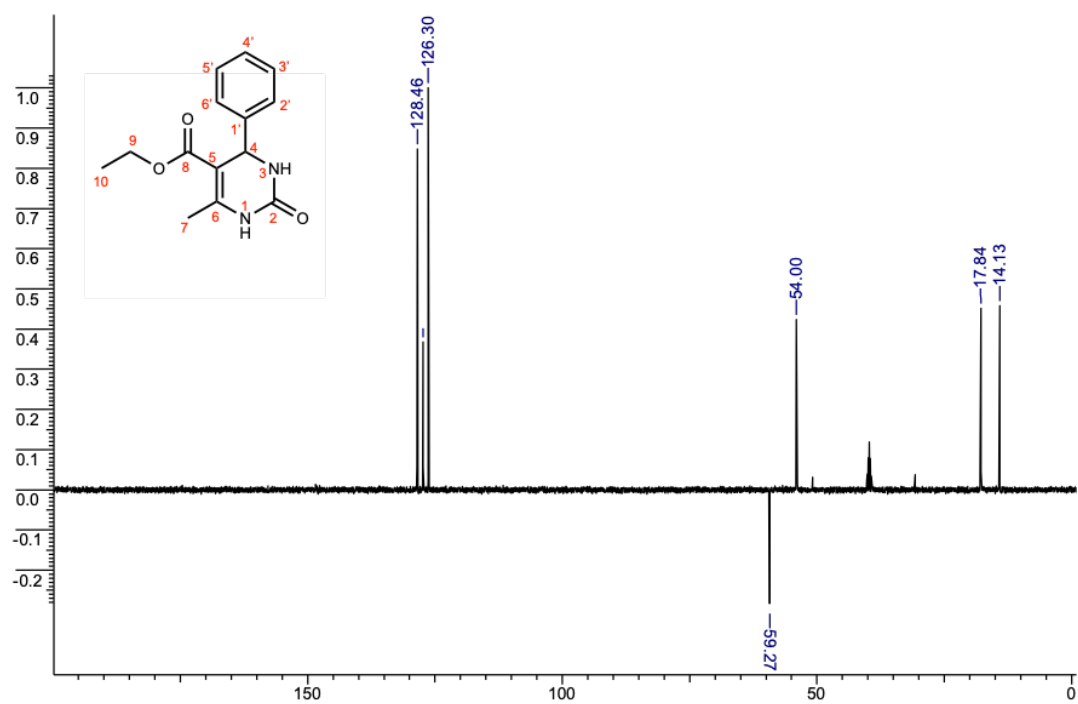
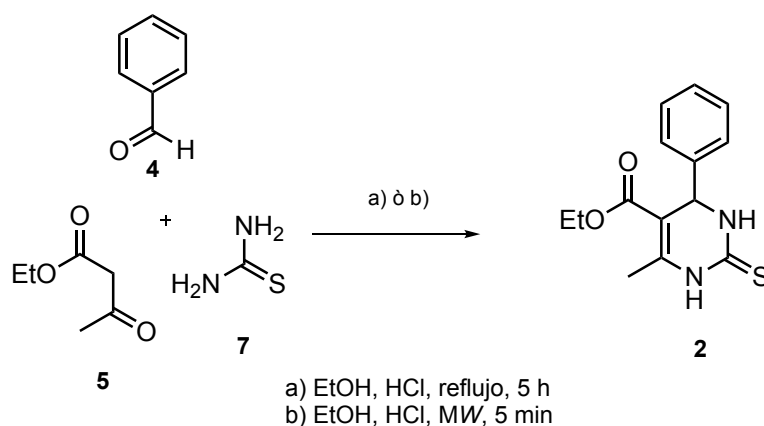


Figura 5. Espectro DEPT-135 para el compuesto 1.

7.2. 4-fenil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (2).

Para llevar a cabo la síntesis del producto **2** se ha puesto a reaccionar benzaldehído (**4**), acetoacetato de etilo (**5**) y tiourea (**7**), en un medio ácido catalítico proporcionado por HCl_{aq} 37%, según el **esquema 13**. Los resultados obtenidos se han recogido en la **tabla 10**.



Esquema 13. Reacción general para obtener el producto **2**.

	Tiempo	Rendimiento del DHPM (%)
Método convencional	5 h	97
Empleo MW	15 min	65

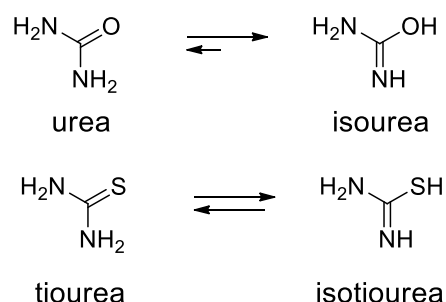
Tabla 6. Datos obtenidos en la síntesis del compuesto **2**.

La urea es el componente estructuralmente más restringido en esta reacción, actúa como nucleófilo a través de los pares de electrones sin compartir de los N. La tiourea presenta las mismas reglas de sustitución que la urea, aunque ésta requiere más tiempo de reacción para lograr buenos rendimientos. Cuando empleamos tiourea en esta reacción los rendimientos son más bajos respecto a los que se obtienen con urea [C. O. Kappe and A. Stadler, 2004].

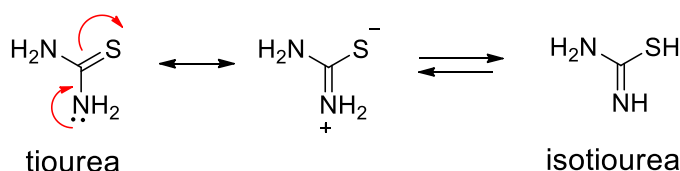
Contrastado con la bibliografía y los datos obtenidos experimentalmente, podemos corroborar que obtenemos rendimientos mayores cuando utilizamos urea (**6**) que cuando utilizamos tiourea (**7**) para la síntesis del esqueleto de DHPMs. El

tiempo de reflujo vuelve a tener un papel fundamental y en este caso se necesitan mayores tiempos de reflujo.

La menor nucleofilia de los N de la tiourea frente a los de la urea está relacionada con la extensión del equilibrio tautomérico tiourea/isotiourea frente a la extensión del equilibrio tautomérico urea/isourea.



La pequeña diferencia de electronegatividad entre el S y el C ($\Delta E = 0.03$) hace que ese enlace ($\text{C}=\text{S}$) sea débil y el carácter de doble enlace entre C y N sea alto. Mucho más que con la urea donde la diferencia de electronegatividad entre O y C ($\Delta E = 0.89$) es alta, convirtiendo a este enlace $\text{C}=\text{O}$ en fuerte, haciendo que el carácter π de los enlaces CN sea menor. Este equilibrio tautomérico más extendido hacia la forma iso de la tiourea que hacia la forma iso de la urea, hace menos disponibles los pares de electrones sin compartir de los N de las aminas de la tiourea que de los de la urea. Lo cual se traduce en una menor reactividad de la tiourea para la ciclocondensación de Biginelli, que con la urea.



Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C presentan ligeras modificaciones cuando pasamos de derivados de DHPMs con urea a los de tiourea, sobre todo en los átomos

adyacentes se modifican los desplazamientos químicos de las señales. Los factores que influyen en estas modificaciones son la electronegatividad y el efecto anisotrópico. En el compuesto **2**, es muy característico el doblete que resuena a 5.16 ppm correspondiente al metino bencílico C-4. La tiourea (**7**) en RMN-¹H presenta una única señal a 6.95 ppm, s, 4H y en ¹³-C presenta una señal a 183.1 ppm [Patel et al., 2019]. Tal y como podemos observar en el espectro RMN-¹H obtenido para el producto de condensación **2**, ya se pueden diferenciar los H pertenecientes a las aminas, que han pasado de ser aminas primarias en la tiourea (**7**) a aminas secundarias en el compuesto de ciclación **2** y al tener un entorno químico diferente afecta al desplazamiento químico, por lo que resuenan de manera diferente. El H de N-1 del compuesto **2**, resuena a 9.64 ppm como un singlete y el H de N-3 resuena a 10.32 ppm. Esta diferencia se debe a que se ve influenciado por la presencia del anillo aromático. En cuanto al RMN-¹³C el carbono cuaternario aldehídico del benzaldehído que resuena a 136.0 ppm pasa a ser el C-4 terciario en el compuesto **2** que resuena a 54.13 ppm y el carbono aromático contiguo pasa a ser el C-1' en el compuesto **2** que resuena a 143.56 ppm tiene un desplazamiento químico a campo más bajo que en el benzaldehído (192.1 ppm), ya que el compuesto **2** no se encuentra directamente unido a un aldehído) que es un grupo electrón atrayente (GEA).

El carbono cuaternario característico de la tiourea (**7**) resuena a 183.1 ppm y en el compuesto **2** se corresponde con el carbono cuaternario C-2 que resuena a 174.30 ppm. El metileno que se encuentra entre los dos carbonilos característicos del acetoacetato de etilo (**5**) resuena a 50.0 ppm, y en el compuesto **2** pasa a ser el C-5 cuaternario (100.81 ppm).

El metilo que resuena a 30.3 ppm en el acetoacetato de etilo (**7**) ahora es el metilo del C-7 del compuesto **2**, que resuena a 17.25 ppm. El carbonilo del acetoacetato de etilo que resuena a 200.4 ppm pasa a ser el C-6 cuaternario en el compuesto **2** (145.14 ppm).

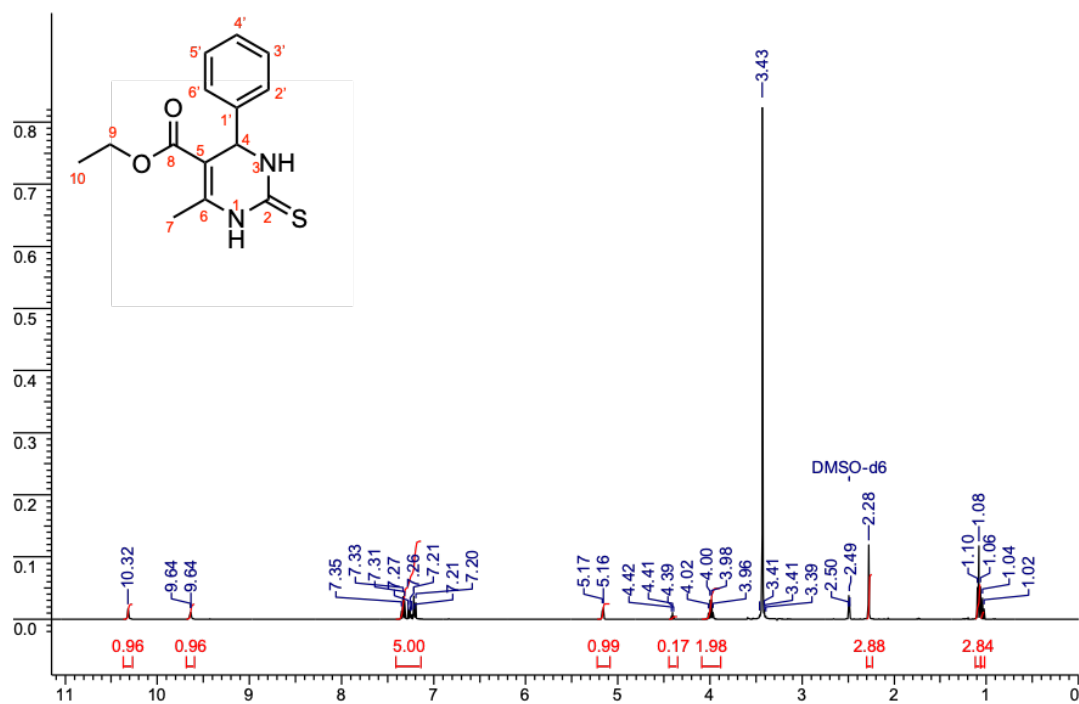


Figura 6. Espectro RMN-¹H para el compuesto 2.

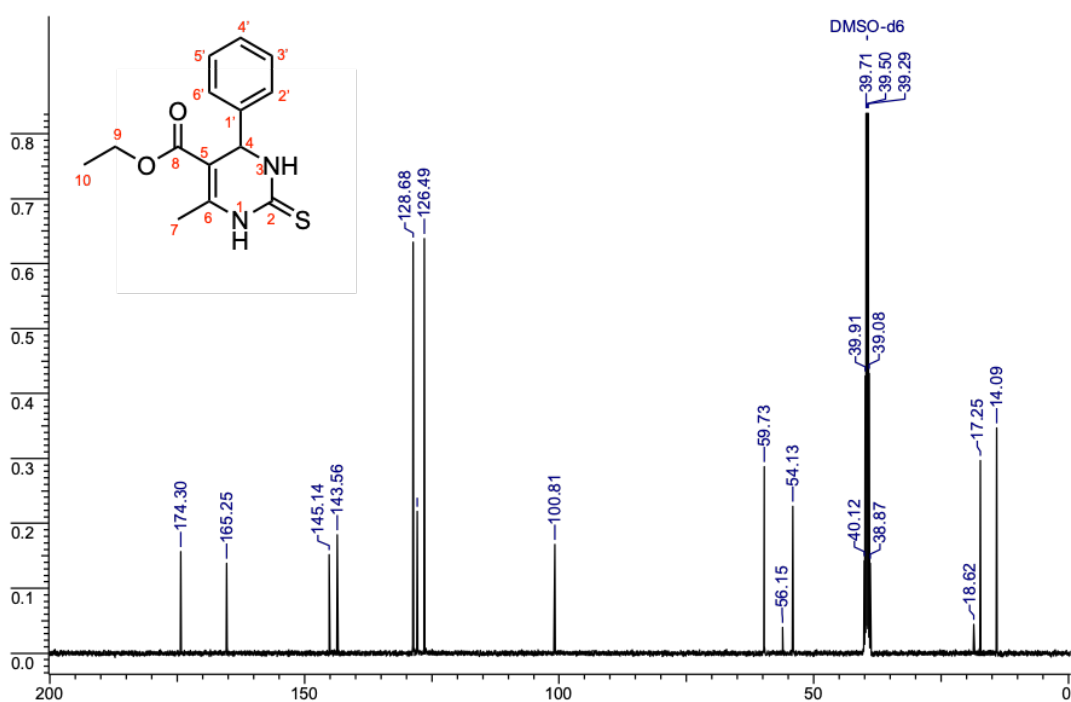


Figura 7. Espectro RMN-¹³C para el compuesto 2.

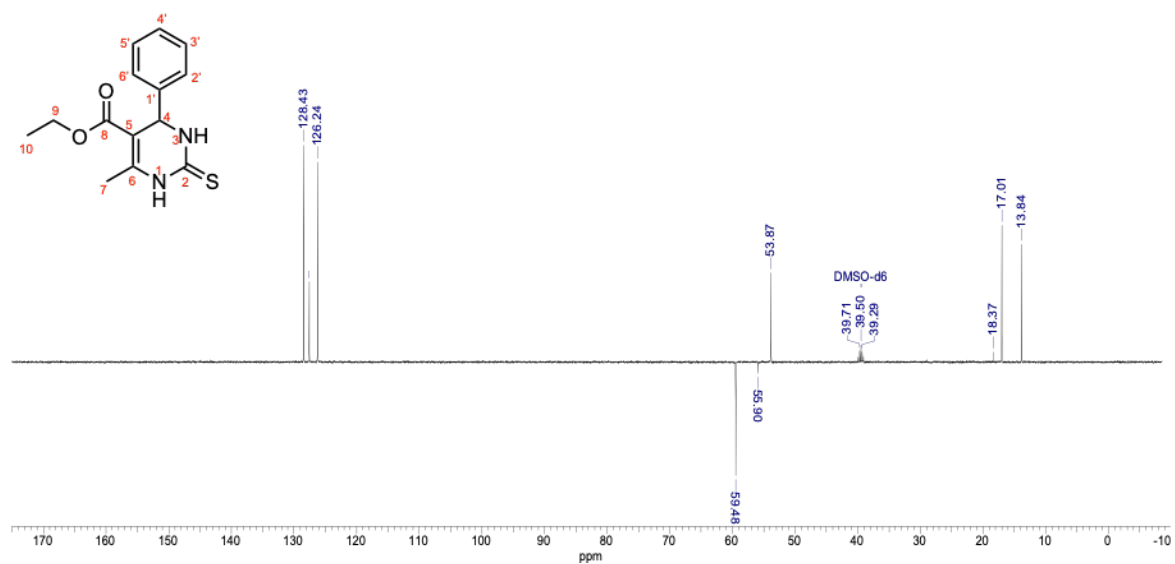
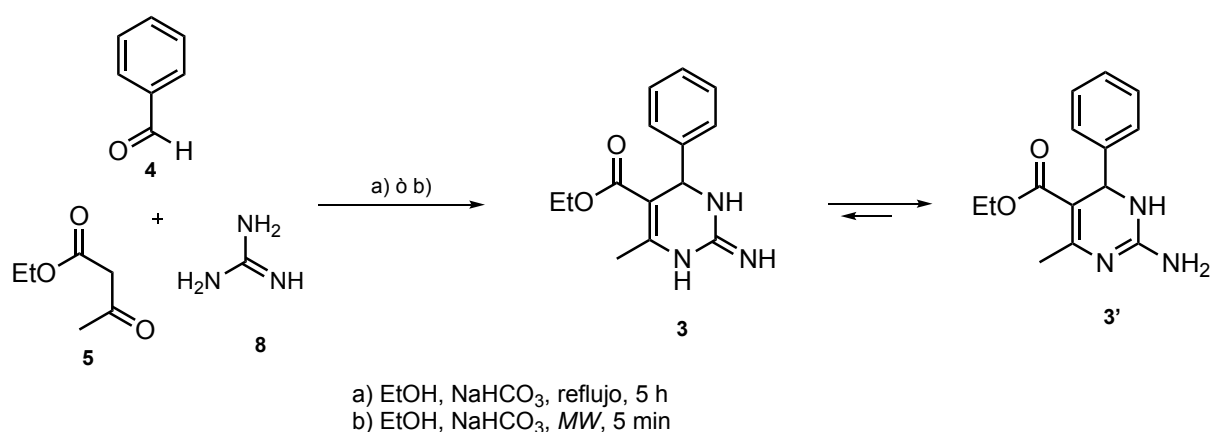


Figura 8. Espectro DEPT-135 para el compuesto 2.

7.3. Síntesis de 4-fenil-2-imino-6-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (3) (o su tautómero 3').

Para llevar a cabo la síntesis del producto **3'** hemos seguido el procedimiento poniendo a reaccionar benzaldehído (**4**), acetoacetato de etilo (**5**) y guanidina clorhidrato (**8**) en un medio básico catalítico proporcionado por NaHCO₃, hemos obtenido los resultados recogidos en la **tabla 18**.



Esquema14. Reacción general para obtener el compuesto **3'**.

	Tiempo	Rendimiento (%)
Método convencional	5 h	96
Empleo MW	15 min	85

Tabla 7. Datos obtenidos para el compuesto **3'**

Los compuestos que contienen la unidad guanidina han desarrollado numerosas aplicaciones debido a las aplicaciones de esta molécula.

El grupo guanidina se encuentra en muchos productos naturales, especialmente de origen marino [Blunt et al., 2017; S. Ebada et al., 2011] y en compuestos bioactivos [Berlinck et al., 2005; Greenhill et al., 1993].

La amplia gama de propiedades biológicas proviene de que este grupo y el catión correspondiente (guanidinio) pueden establecer fuertes interacciones no covalentes con los receptores diana [Felluga et al., 2018].

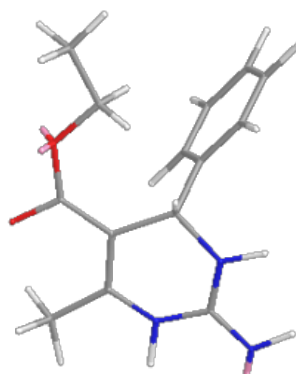
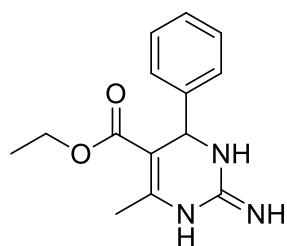
En 1997, Milcent, describió la síntesis de una serie de DHPMs utilizando guanidina con unos rendimientos de hasta el 42%, estos rendimientos se vieron limitados por la formación de aductos dobles de Biginelli que contaminaban el producto [Milcent et al., 1977].

En 2001, Kappe y sus colaboradores describieron la primera reacción de Biginelli de tres componentes con clorhidrato de guanidina para dar las correspondientes DHPMs [Kappe et al., 2003].

En 2018, Felluga hizo varias pruebas para conseguir optimizar la reacción mediante *MW*, y llegó a la conclusión de que la reacción iba mejor a temperaturas relativamente bajas o con tiempos de reacción menores, para evitar la descomposición del producto [Felluga et al., 2018]. Obtuvieron un rendimiento del 70% cuando aumentaron la cantidad de guanidina clorhidrato en 2.0 mmol respecto al resto, ya que no se producía la formación del aducto ni la descomposición del producto.

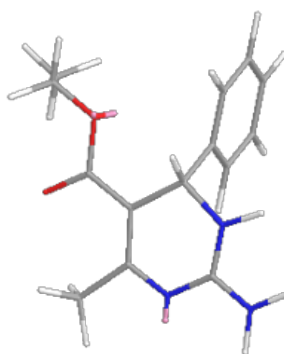
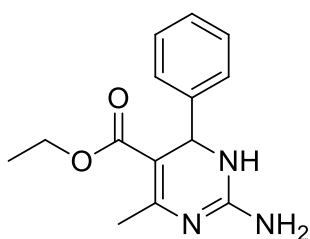
Comparando la referencia con nuestros datos obtenidos mediante el empleo de *MW* podemos concluir en que hemos trabajado bajo condiciones óptimas ya que hemos obtenido el producto esperado con un rendimiento del 85%.

El producto de condensación **3** se encuentra en forma de su tautómero enamínico **3'**, debido a que **3'** es una estructura más estable. Una sencilla minimización de energía (MM2) de **3** y **3'** realizada con Chem Bio 3D Ultra, arroja las siguientes modelizaciones, con unos cálculos de Energías totales como las que se muestran:



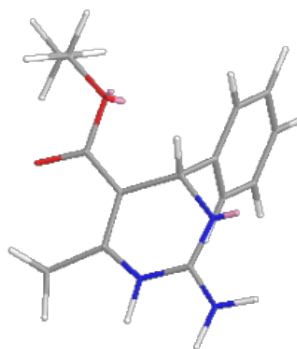
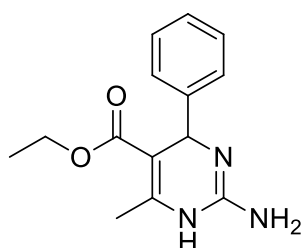
Total Energy:

26.6152 kcal/mol



Total Energy:

10.6913 kcal/mol



Total Energy:

14.0915 kcal/mol

Además el espectro de RMN- ^1H y ^{13}C es concluyente con la estructura enamínica **3'**.

La guanidina clorhidrato (**8**) presenta una señal en RMN- ^1H característica a 7.25 ppm, singlete correspondiente a los H de las aminas. Respecto al RMN- ^{13}C presenta una única señal a 160.0 ppm correspondiente al C cuaternario. El H correspondiente

a N-1 en el compuesto **3'** resuena de manera poco clara en la zona de 3.3–3.8 ppm junto a los H de la amina.

El H del C-6 resuena como un singlete a 5.19 ppm.

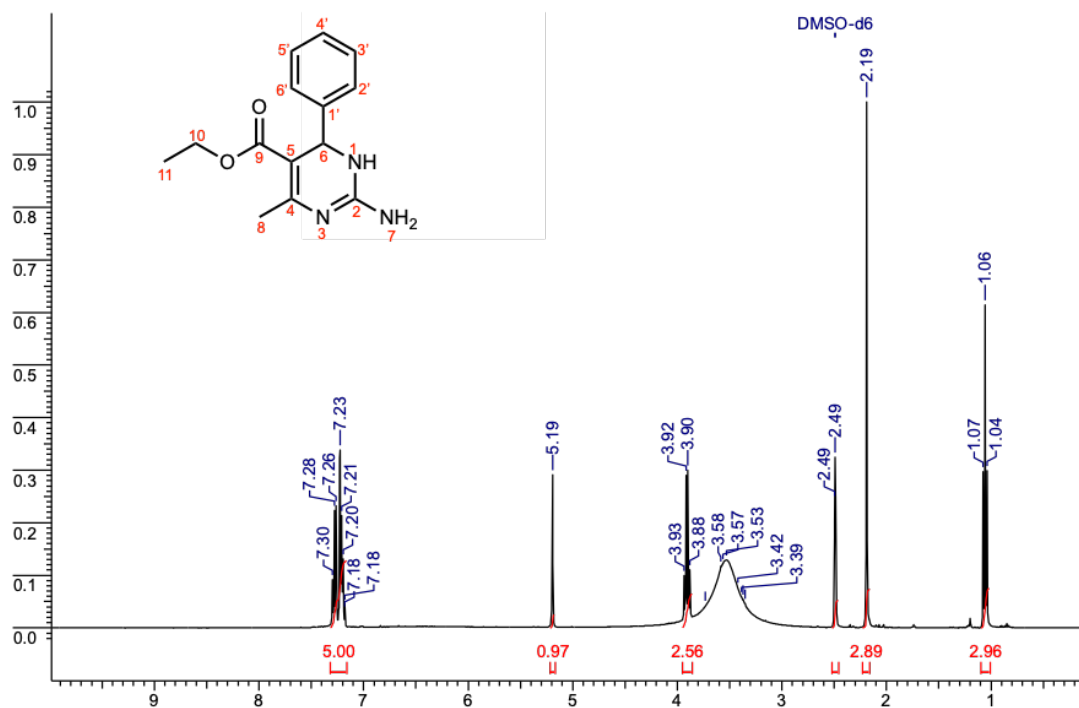


Figura 9. Espectro RMN-¹H para el compuesto **3'**.

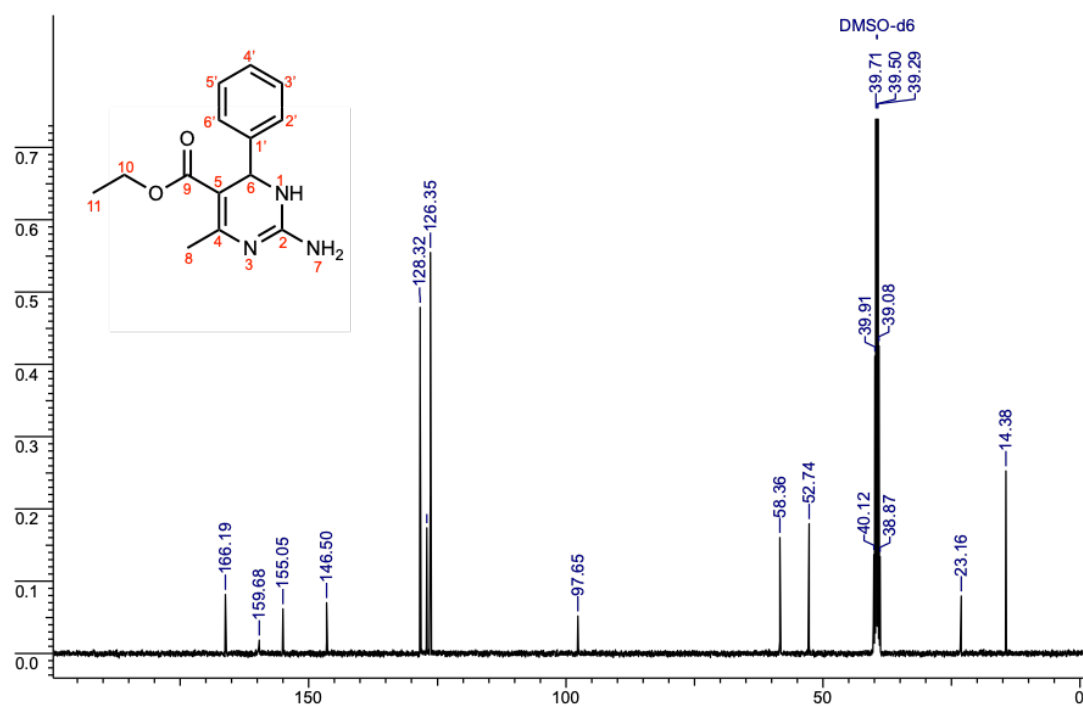


Figura 10. Espectro RMN- ^{13}C para el compuesto 3'.

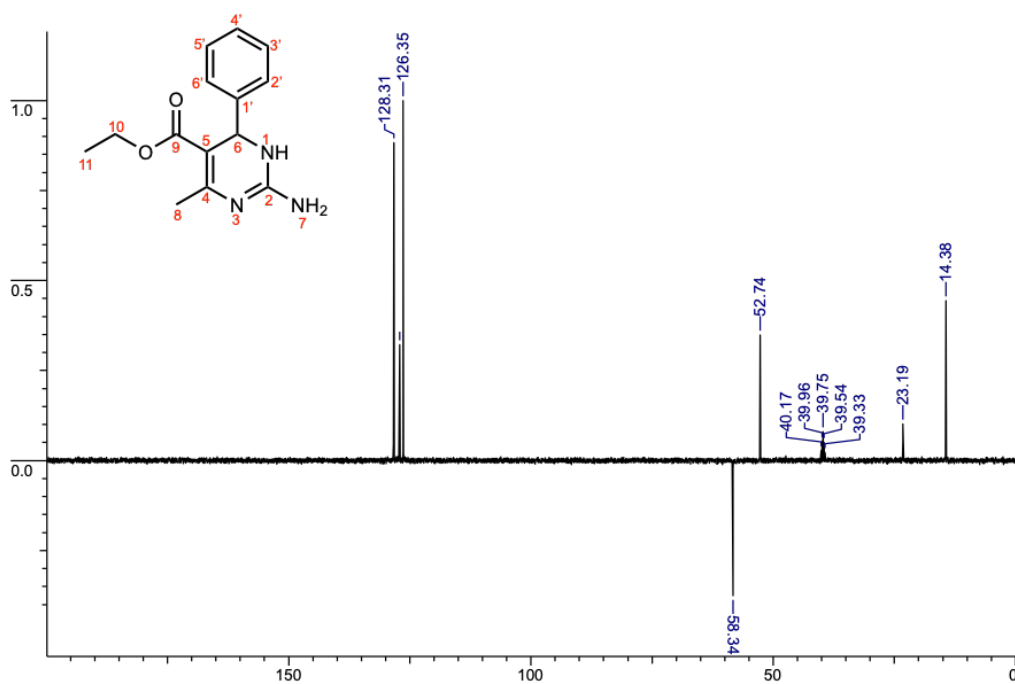


Figura 11. Espectro DEPT-135 para el compuesto 3'.

8. CONCLUSIONES

1. La reacción de ciclocondensación multicomponente “one-pot” entre benzaldehído, acetoacetato de etilo y urea, en medio ácido de Brönsted de HCl, para obtener 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**1**), transcurre a reflujo de Etanol con buen rendimiento (86.3%) y por irradiación con microondas con excelente rendimiento (98%).

2. La reacción de ciclocondensación multicomponente “one-pot” entre benzaldehído, acetoacetato de etilo y tiourea, en medio ácido de Brönsted de HCl, para obtener 4-fenil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**2**), transcurre a reflujo de Etanol con excelente rendimiento (97%) y por irradiación con microondas con un rendimiento solo aceptable (65%).

3. La reacción de ciclocondensación multicomponente “one-pot” entre benzaldehído, acetoacetato de etilo y guanidina clorhidrato, en medio básico de NaHCO_3 , para obtener 2-amino-4-metil-6-fenil-1,6-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo, transcurre a reflujo de Etanol con excelente rendimiento (96%) y por irradiación con microondas con un rendimiento muy bueno (85%).

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 ¹³C 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.

Badolato, M., Aiello, F., & Neamati, N. RSC Adv. 2018, 8, 20894.

Banerjee, S. (2020). Modern Strategies for Synthesis of Functionalized Biomolecules. *Current Organic Chemistry*, 24(22), 2525-2526.

Berlinck, R. G., & Kossuga, M. H. (2005). Natural guanidine derivatives. *Natural Product Reports*, 22(4), 516-550.

Berlinck, R. G., Burtoloso, A. C. B., & Kossuga, M. H. (2008). The chemistry and biology of organic guanidine derivatives. *Natural Product Reports*, 25(5), 919-954.

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

Blunt, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H., & Prinsep, M. R. (2017). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 34(3), 235-294.

Carballido Reboredo, M. R. (2008). *Síntesis asistida por microondas de compuestos de interés biológico e industrial: haloarenos, fulvenos, tricloropirrolidonas, azoles y flavonoides. Modelado de espectros de absorción electrónica de flavonoides*. Univ Santiago de Compostela.

Dallinger, D., Stadler, A., & Kappe, C. O. (2004). Solid-and solution-phase synthesis of bioactive dihydropyrimidines. *Pure and Applied Chemistry*, 76(5), 1017-1024.

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 Applications. Ed. Thieme. New York.

Eynde, J. J. V., Hecq, N., Kataeva, O., & Kappe, C. O. (2001). Microwave-mediated regioselective synthesis of novel pyrimido [1, 2-a] pyrimidines under solvent-free conditions. *Tetrahedron*, 57(9), 1785-1791

Vanden Eynde, J. J., Labuche, N., Van Haverbeke, Y., & Tietze, L. (2003). Polymer-assisted synthesis of ethyl 2-amino-4, 6-diarylpyrimidine-5-carboxylates.

Felluga, F., Benedetti, F., Berti, F., Drioli, S., & Regini, G. (2018). Efficient Biginelli synthesis of 2-aminodihydropyrimidines under microwave irradiation. *Synlett*, 29(08), 1047-1054.

Greenhill, J. V., & Lue, P. (1993). 5 amidines and guanidines in medicinal chemistry. *Progress in medicinal chemistry*, 30, 203-326

Halldin, C., & Långström, B. (1984). Synthesis of [11 C]-labelled aldehydes. *Acta chemica Scandinavica. Series B. Organic chemistry and biochemistry*, 38.

Kappe, C. O. (1993). 100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. *Tetrahedron*, 49(32), 6937-6963.

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.

- Langa, F., de la Cruz, P., de la Hoz, A., Díaz-Ortiz, A., & Díez-Barra, E. (1997). Microwave irradiation: more than just a method for accelerating reactions. *Contemporary organic synthesis*, 4(5), 373-386
- Le, C. C., Wismer, M. K., Shi, Z. C., Zhang, R., Conway, D. V., Li, G., ... & MacMillan, D. W. (2017). A general small-scale reactor to enable standardization and acceleration of photocatalytic reactions. *ACS central science*, 3(6), 647-653.
- 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 Cu₂O/9FeO₄@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.
- Pastre, J. C., Browne, D. L., O'Brien, M., & Ley, S. V. (2013). Scaling up of continuous flow processes with gases using a tube-in-tube reactor: Inline titrations and fanetizole synthesis with ammonia. *Organic Process Research & Development*, 17(9), 1183-1191.
- Perrin, D. D., Armarego, W. L., & Perrin, D. R. (1966). Purification of laboratory chemicals.
- S Ebada, S., & Proksch, P. (2011). Chemical and pharmacological significance of natural guanidines from marine invertebrates. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 11(3), 225-246.
- 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.
- Sandhu, J. S. (2012). Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. *ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry*.
- Suresh, J. S., Saini, D., & Kumar, J. S. (2012). Sandhu. *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.

Vanden Eynde, J. J., Labuche, N., Van Haverbeke, Y., & Tietze, L. (2003). Polymer-assisted synthesis of ethyl 2-amino-4, 6-diarylpyrimidine-5-carboxylates.

Wathey, B., Tierney, J., Lidström, P., & Westman, J. (2002). The impact of microwave-assisted organic chemistry on drug discovery. *Drug discovery today*, 7(6), 373-3