



Universidad de Jaén

Facultad de Ciencias
Experimentales

SÍNTESIS MULTICOMPONENTE DE DIHIDROPIRIMIDINONAS DE BIGINELLI CON APLICACIÓN BIOMÉDICA

Autor: Enrique Amaya Piris

Grado: Química

Fecha: 05/06/2024



CREA

ÍNDICE

<u>1.</u>	<u>RESUMEN/ABSTRACT</u>	3
<u>2.</u>	<u>INTRODUCCIÓN</u>	4
<u>3.1.</u>	<u>Mecanismos Propuestos</u>	7
<u>3.2.</u>	<u>Actividad Biológica</u>	14
<u>4.</u>	<u>OBJETIVOS</u>	16
<u>5.</u>	<u>MATERIALES Y MÉTODOS</u>	17
<u>5.1.</u>	<u>Procedimiento y técnicas generales</u>	17
<u>5.1.1.</u>	<u>Reactivos empleados</u>	17
<u>5.2.</u>	<u>Purificación de reactivos</u>	18
<u>5.2.1.</u>	<u>Purificación del Benzaldehído</u>	18
<u>5.2.2.</u>	<u>Purificación de Acetoacetato de etilo</u>	19
<u>5.2.3.</u>	<u>Purificación del ácido metanosulfónico</u>	20
<u>5.2.4.</u>	<u>Purificación del ácido <i>p</i>-toluensulfónico</u>	20
<u>5.2.5.</u>	<u>Purificación del ácido sulfúrico.</u>	21
<u>5.2.6.</u>	<u>Purificación del ácido clorosulfónico.</u>	22
<u>5.2.7.</u>	<u>Purificación del ácido fluorsulfónico.</u>	23
<u>5.3.</u>	<u>Técnicas cromatográficas</u>	24
<u>5.3.1.</u>	<u>Cromatografía en Capa Fina (CCF)</u>	24
<u>5.3.2.</u>	<u>Cromatografía en Columna <i>flash</i> (CC-<i>flash</i>)</u>	24
<u>5.3.3.</u>	<u>Cromatografía de Gases (CG)</u>	24
<u>5.4.</u>	<u>Técnicas de caracterización</u>	25
<u>5.4.1.</u>	<u>Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)</u>	25
<u>5.5.</u>	<u>Instrumentación para la síntesis</u>	25
<u>5.5.1.</u>	<u>Microondas (<i>MW</i>)</u>	25
<u>6.</u>	<u>SÍNTESIS REALIZADAS</u>	26

<u>6.1. Síntesis clásica del 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinina-5-carboxilato de etilo con ácido sulfónico como catalizador en reflujo (1)</u>	26
<u>6.2. Síntesis de 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (2) empleando irradiación por MW.</u>	28
<u>7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	31
<u>7.1. Síntesis de la 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinina-5-carboxilato de etilo usando como catalizador el ácido metanosulfónico.</u>	31
<u>7.2. Síntesis de la 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinina-5-carboxilato de etilo usando como catalizador el ácido <i>p</i>-toluensulfónico.</u>	37
<u>7.3. Síntesis de la 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinina-5-carboxilato de etilo usando como catalizador H₂SO₄.</u>	39
<u>8. CONCLUSIONES</u>	46
<u>9. BIBLIOGRAFÍA</u>	49

1. RESUMEN/ABSTRACT

En el presente Trabajo de Fin de Grado (TFG) se profundiza en la síntesis de la 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinina-5-carboxilato de etilo (DHMP 1) también conocida como compuesto de Biginelli.

Para la síntesis de este compuesto se ha procedido mediante dos métodos diferentes ya conocidos; el método clásico donde se emplea reflujo de EtOH y mediante el empleo de irradiación por microondas. Ambos trabajando bajo los mismos reactivos de partida, tiempo e irradiaciones en el caso del uso de microondas, diferenciándose en el uso de catalizadores ácidos sulfónicos ordenados por fortaleza y en las cantidades entre el método convencional y el MW.

La finalidad de este trabajo, así como de estas síntesis con diferentes ácidos Brønsted sulfónicos como catalizadores es encontrar si existe una relación entre la fortaleza del medio ácido con el que se cataliza la reacción y el rendimiento de la ciclocondensación de Biginelli, así como seguir arrojando luz sobre el uso de la técnica de irradiación por microondas en estas reacciones.

This Final Degree Project (TFG) delves into the synthesis of 4-phenyl-6-methyl - 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidynine-5-ethyl carboxylate (DHMP1), also knows as Biginelli's compound.

For the synthesis of this compound, two different already known methods have been used; the classic method where EtOH reflux is used and by using microwave irradiation. Both working under the same starting reagents, time and irradiation in the case of the use of microwaves, differing in the use of sulfonic acid catalysts ordered by strength and in the quantities between the conventional method and the MW.

The purpose of this work is to find if there is a correlation between the strength of the acid medium with which the reaction is catalyzed and the yield of Biginelli cyclocondensation, as well as to continue shedding light on the use of the microwave irradiation technique in these reactions.

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 [Joule, J.A. y Mills, K, 2010].

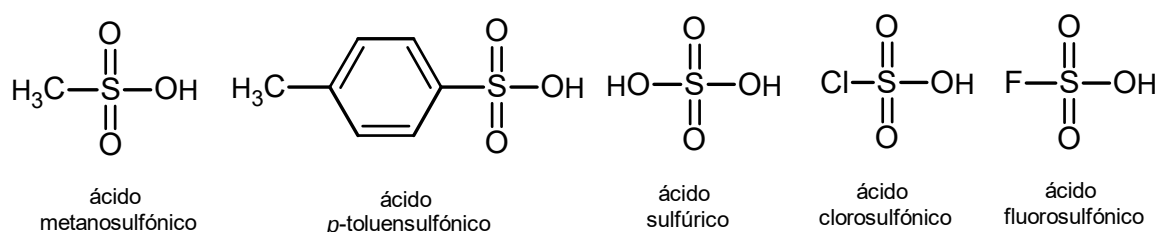
Los compuestos heterocíclicos además de ser importantes por su abundancia, lo son por sus peculiares características químicas y biológicas. Y es que, estos compuestos son muy abundantes entre los productos naturales, tanto entre los metabolitos primarios (azúcares, ácidos nucleicos, vitaminas, hormonas), 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 [Pozharskii, A.F., Soldatenkov, A.T., Katritzky, A.R., 1997].

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].

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, Hablamos entonces de pirimidinonas. Ya en los años 30 del XX se patentó su potente actividad como protector de la lana [Sandhu, S y Sandhu, J, 2012].

En este sentido la contribución a la preparación de estos compuestos realizada por Pietro Biginelli (1893) utilizando la vía de la reacción multicomponente (MCRs) es una de las más elegantes a la par que eficaces de la química orgánica sintética [Kappe, 1993; Chandravarkar, A., Aneja, T., Anilkumar, G., 2023].

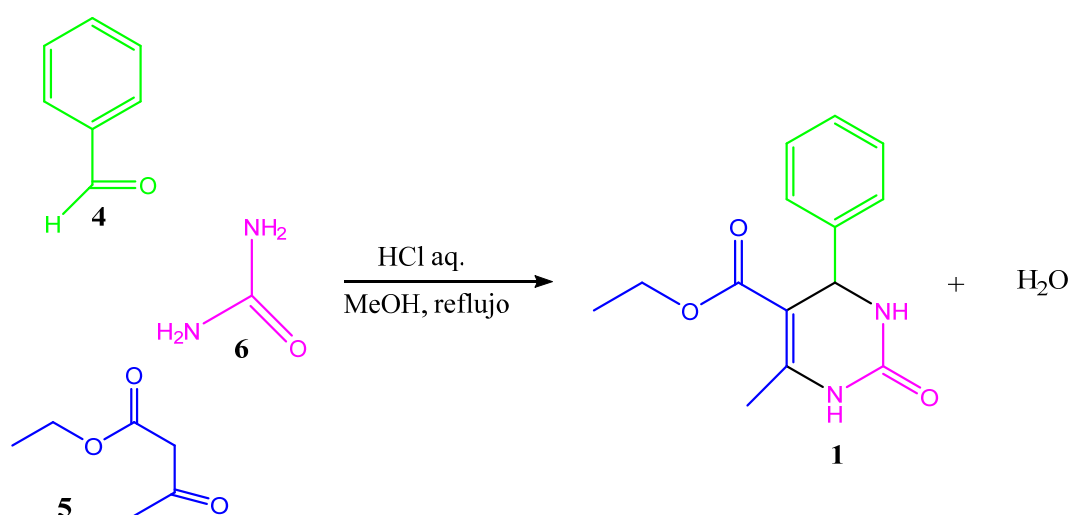
También cabe destacar el uso de los ácidos sulfónicos ya que estos son con la fórmula general $R-S(=O)_2-OH$, donde R es un grupo orgánico de alquilo o arilo, o un halógeno. Las aplicaciones de los ácidos sulfónicos, de fortaleza variable, es muy amplia; incluyen desde el uso como componentes de colorantes, detergentes, surfactantes y fármacos antibacterianos, hasta el uso como simple catalizador ácido, para toda clase de electrociclaciones. Se suma así un aspecto interesante e intrigante en el uso en esta última aplicación ya que, suma a la química de los Compuestos Heterocíclicos un amplio camino en el desarrollo de nuevos fármacos, así como de actividad biológica. Siendo alguno de los utilizados en este Trabajo de Fin de Grado de los más importantes, como:



3. ANTECEDENTES

Pietro Biginelli (1860-1937) fue un químico italiano que trabajó a lo largo de su vida en reacciones multicomponentes (MCRs), entre ellas, destacó especialmente la realizada entre urea, acetoacetato de etilo y benzaldehído.

En el *Esquema 1* se muestra la condensación realizada en un medio prótico con aldehído, en este caso benzaldehído (**4**), un β -cetoéster, acetoacetato de etilo (**5**) y la urea (**6**) en metanol. Esta mezcla se mantiene a reflujo durante 5 horas. Obteniendo como producto final el sólido 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (DHPM) [P.Biginelli, 1891].



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

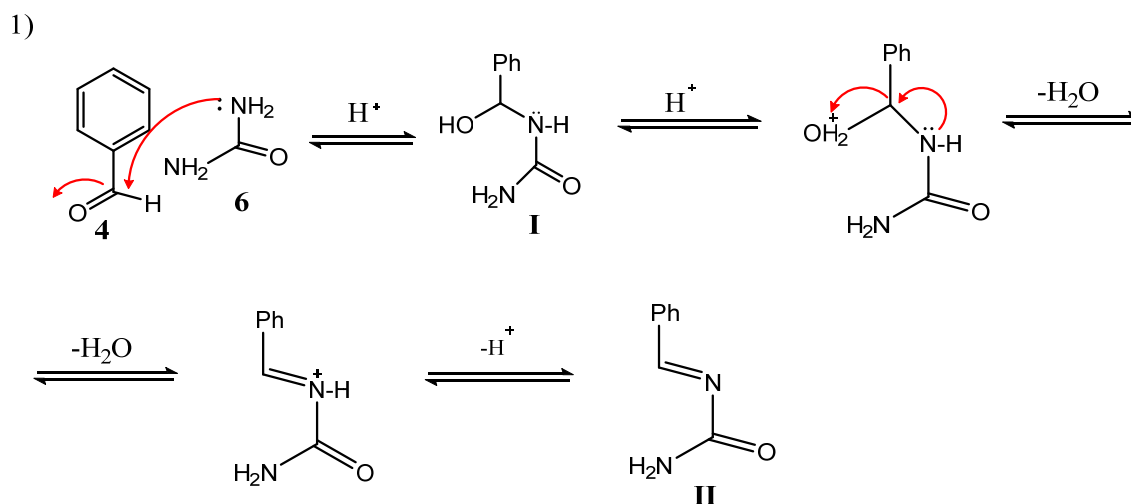
Las dihidropirimidinonas (DHPM) son de gran utilidad en el sector y la industria farmacológica ya que este tipo de productos poseen múltiple actividad biológica en el tratamiento de diferentes enfermedades contra el cáncer. [Palacios and Ximena, 2021].

3.1. Mecanismos Propuestos

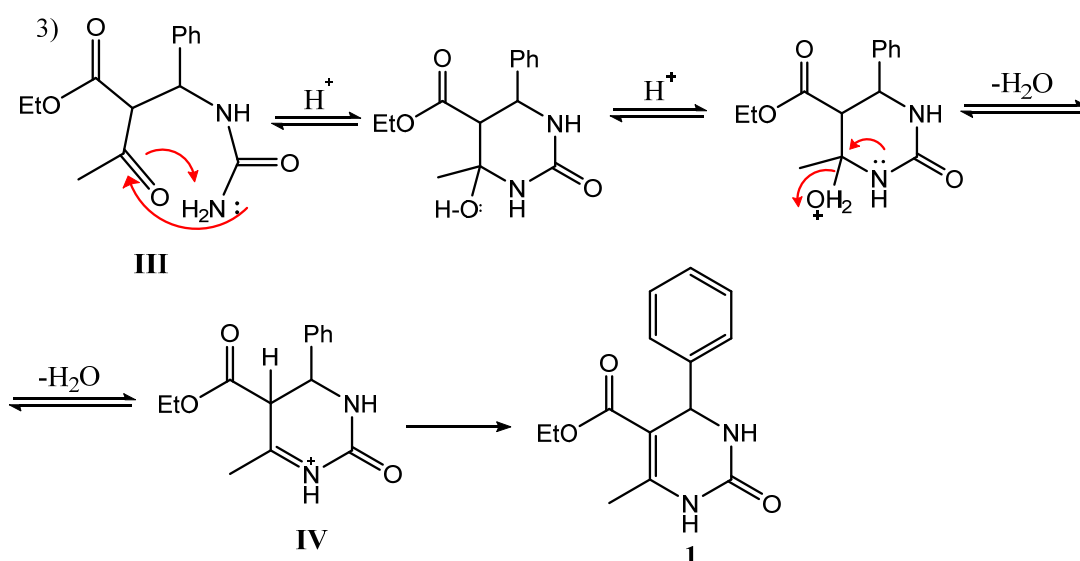
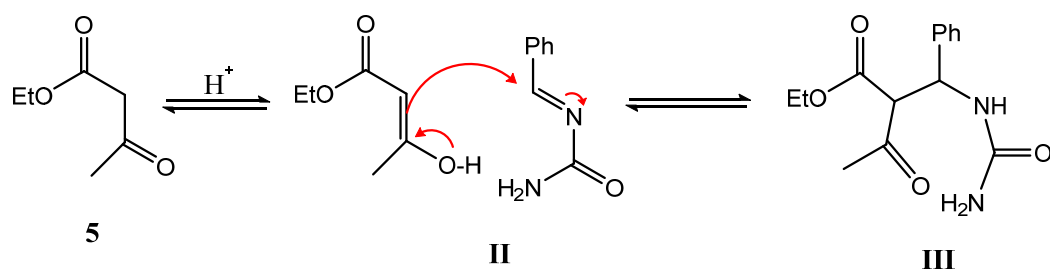
Durante el paso de los años la reacción de Biginelli ha sido investigada y utilizada para numerosos estudios biomédicos además de suponer un hito en la síntesis orgánica de las reacciones multicomponente.

La reacción se ha considerado en muchas ocasiones como una α -ureidoalquilación. [C. Oliver Kappe y Alexander Stadler, 2004]. Esta ciclocondensación es una reacción multicomponente donde interviene un aldehído, a un compuesto 1,3-dicarbonílico junto con urea (tiourea o guanidina), se puede plantear el mecanismo de dicha reacción siguiendo diferentes caminos:

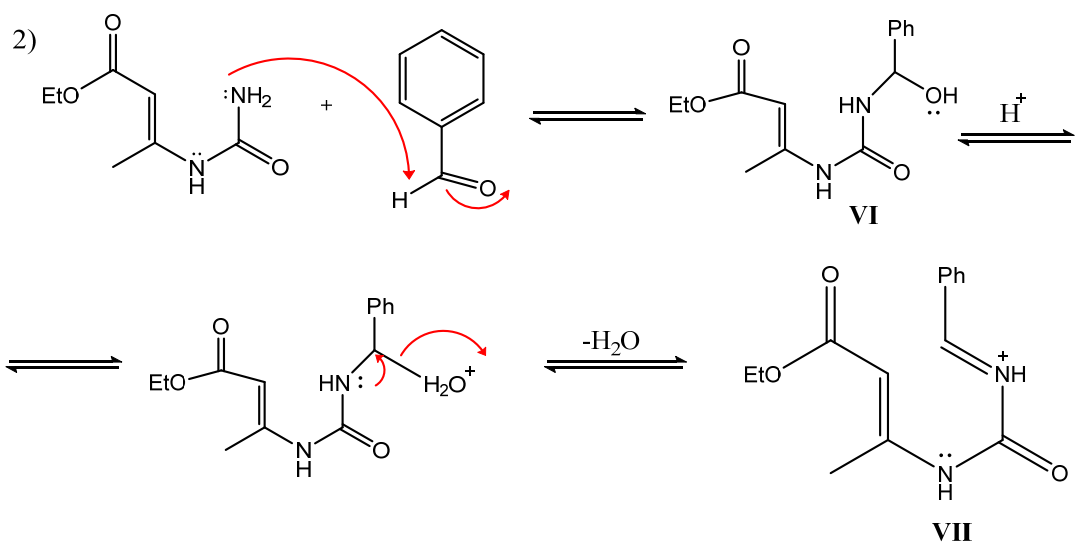
Ruta A. Condensación del aldehído (**4**) con la urea (**6**) para formar N-bencilidenurea (**II**) con la correspondiente perdida de H_2O y seguidamente adición nucleofílica vía enol del compuesto 1,3-dicarbonílico (**5**) a la posición bencílica de la N-bencilidenurea (**III**), y anulación final por ataque del otro nitrógeno de la urea al carbonilo de la metil cetona provocando la perdida de una segunda molécula de H_2O .



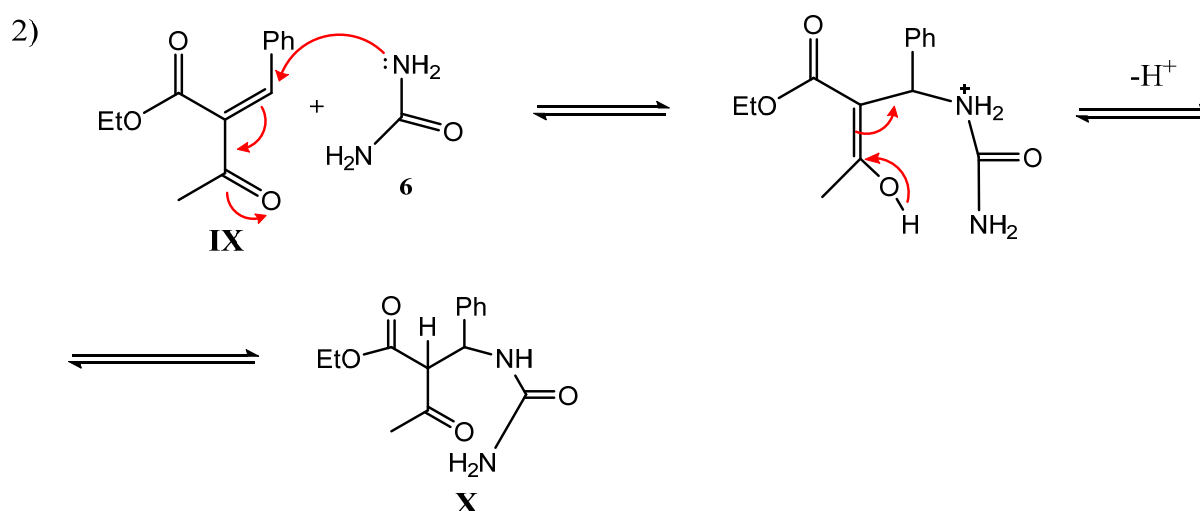
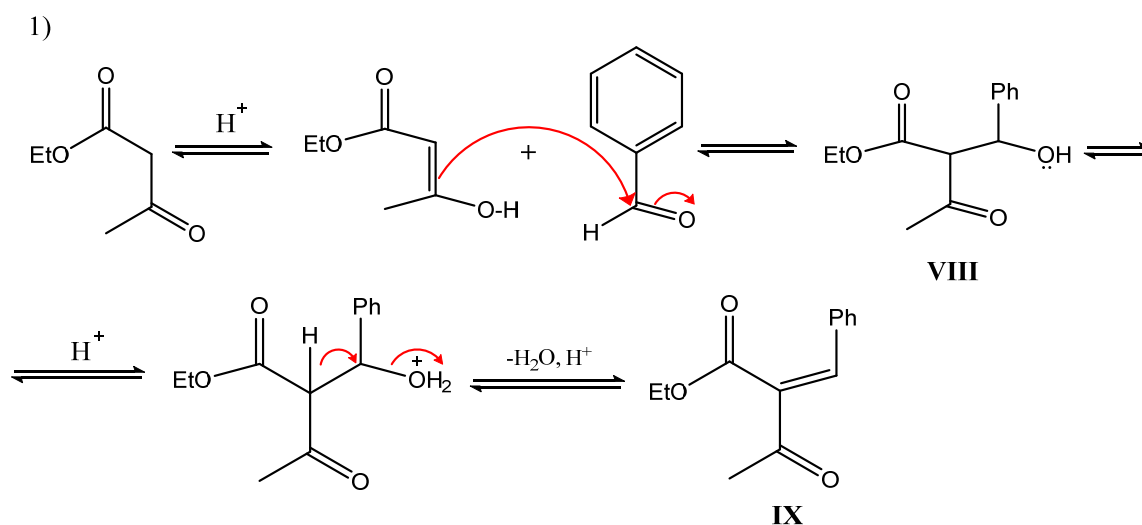
2)



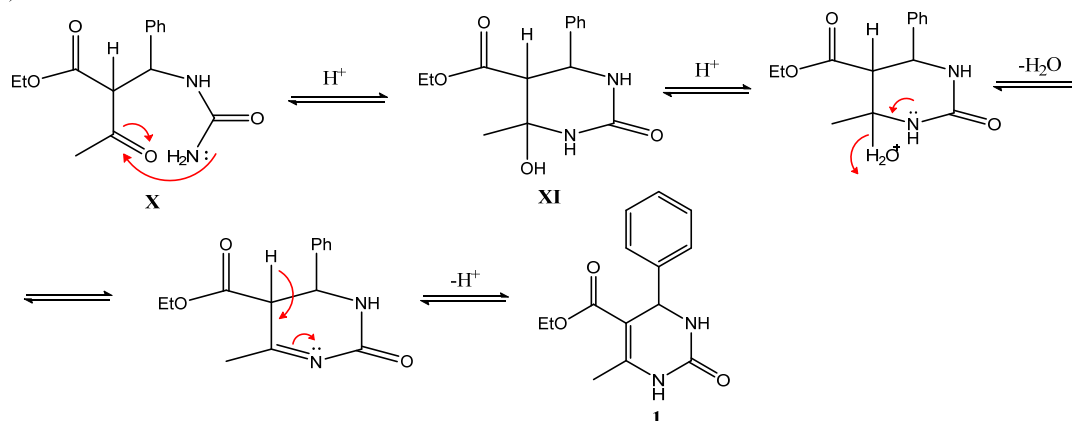
Ruta B. Condensación de la urea (**6**) con el carbonilo del compuesto β -cetoéster (**5**) hasta formar el intermedio 3-ureidocrotonato de etilo (**V**), después ataque del otro nitrógeno del ureido (**V**) al benzaldehído (**4**) hasta el ureido (**VI**) con su correspondiente deshidratación y ciclación final del 3-bencilureido carbonato de etilo (**VII**).



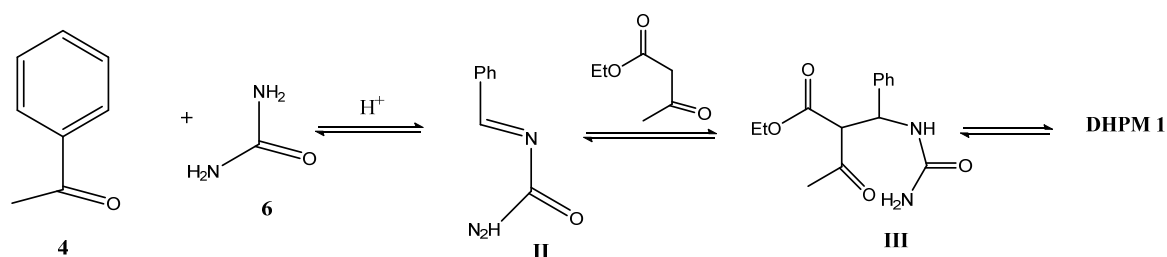
Ruta C. Condensación del compuesto 1,3-dicarbonílico (**5**) con el aldehído (**4**) vía condensación aldólica, hasta el intermedio **VII**, el cual deshidrata hasta el 2-bencilden-3-oxobutirato (**IX**). Después, un ataque nucleofílico tipo Michael de la urea (**6**) a la posición β (bencílica) del intermedio **IX** hasta **X**, seguido de un segundo ataque del nitrógeno libre de la urea al carbonilo de la metilcetona hasta la dihidropirimidinina **XI**, y deshidratación junto con su correspondiente reacomodo electrónico hasta **1**.



3)

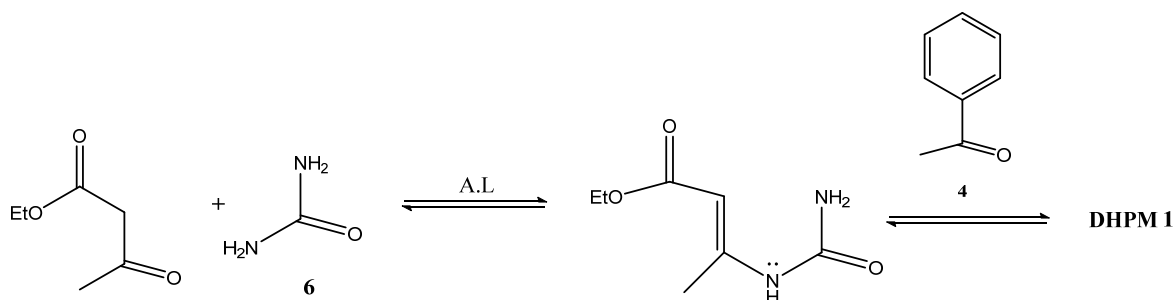


Estas tres rutas fueron corroboradas experimentalmente, haciendo la reacción en dos pasos y aislando La mayoría de los intermedios como **II**, **III**, **V**, **IX** y **X**. En 1997, Kappe demostró, experimentalmente el mecanismo de la **ruta A**, realizando la reacción en dos pasos. Primero puso a reaccionar benzaldehído (**4**) con urea (**6**), sin adicionar (**5**), en condiciones ácidas y detectó por RMN el intermedio N-bencilidenurea (**II**). En un segundo paso, adicionó sobre éste, el β -cetoéster **5**, que hizo un ataque, desde su forma enólica, en modo de adición de Michael, hasta **III** que cicla y deshidrata cómodamente hasta DHPM. [Kappe, 1997]



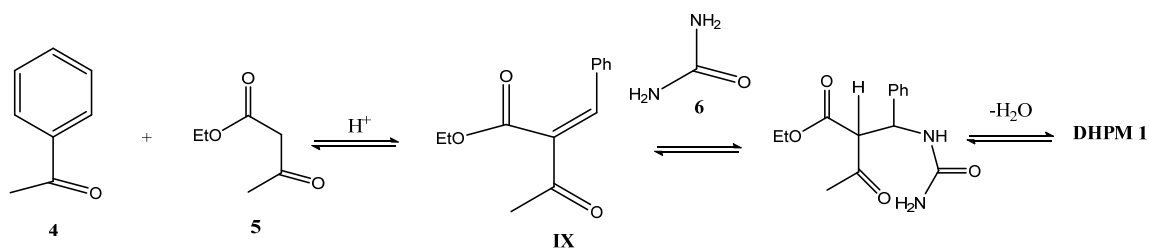
Esquema 2. Ruta A en dos pasos

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 (**V**), al cual en un segundo paso culminaba la ciclocondensación al adicionarle el benzaldehído (**4**) [Cepanec, 2007].



Esquema 3. 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 (**IX**), al cual cuando le adicionaba urea en medio ácido concluía hasta la DHPM buscada [Sweet y Fissekis, 1973].



Esquema 4. Ruta C en dos pasos.

La incorporación de la técnica de microondas a finales de los años 80 del pasado siglo a los laboratorios de química, hizo que se volvieran a ensayar muchas reacciones buscando “el efecto microondas” con la esperanza de mejorar rendimientos, acortar

tiempos de reacción, disminuir volumen de disolventes y quien sabe si descubrir mecanismos y productos finales nuevos.

Esta técnica se basa en irradiar los compuestos que queremos que reaccionen a una frecuencia de 2.45 GHz correspondiéndose a ésta, una longitud de onda de 12.24 cm y una energía de 1.6×10^{-3} eV. Esta energía no produce en si la reacción química, sino que provoca el calentamiento acelerado del medio que, conjuntamente con el aumento de presión que se genera al ser reacciones a v cte, produce finalmente que los reactivos superen rápidamente la energía de activación necesaria para pasar a productos.

Este proceso ha mejorado muchos aspectos de las reacciones como: la velocidad de éstas, disminución del uso de disolventes en la reacción, disminución de los costes y energía haciendo que ganen en sostenibilidad de muchas reacciones químicas. No obstante, como comprobaremos más adelante en este TFG con algunos catalizadores ácidos, la técnica del microondas no llega a ser más ventajosa que el procedimiento clásico.

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:

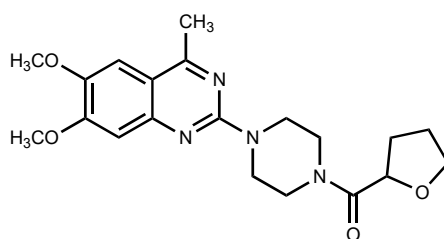
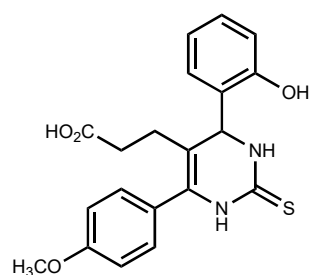
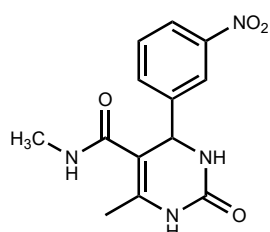
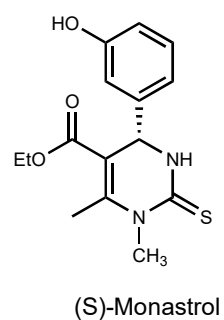
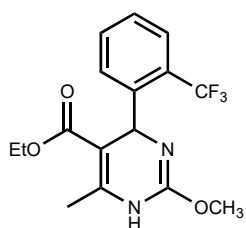
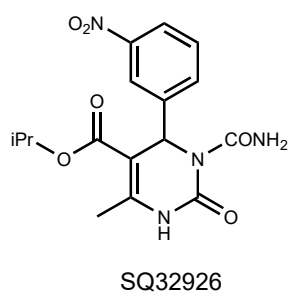
1. Son **moduladores/bloqueadores de los canales de calcio**. Los canales de calcio son proteínas de membrana, encargados de ser la principal vía de entrada de Ca^{2+} a la célula. El Ca^{2+} en las células, controla la contracción muscular, la secreción endocrina o la liberación de neurotransmisores. 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 hipertrofia 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].

Algunas DHPMs con marcada actividad farmacológica son las siguientes:



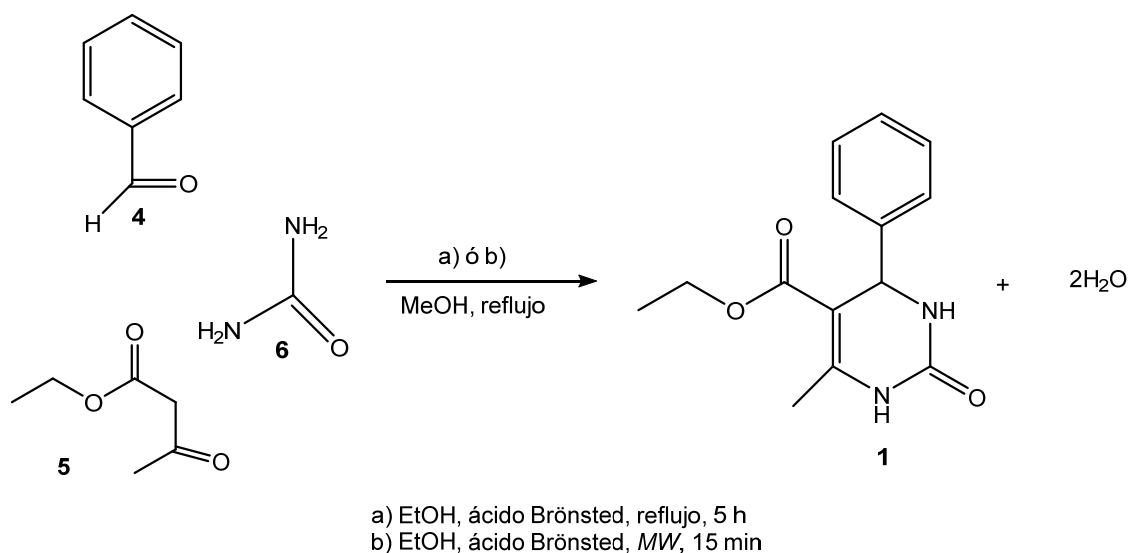
Terazosin

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 (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 de Biginelli, utilizando una tabla de ácidos sulfónicos ordenado por fortaleza, pudiendo así dar una explicación sobre la influencia de los ácidos Brønsted, en este caso los sulfónicos en el rendimiento de la reacción además de ver cuál es más eficiente mediante el método clásico, o a través del uso de irradiación por microondas



Esquema 5. 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

Tabla 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	Thermo Scientific	98
Urea	NH ₂ CONH ₂	57-13-6	Panreac	98.5
Etanol absoluto	C ₂ H ₅ OH	64-17-5	Merck	100
Diclorometano	CH ₂ Cl ₂	75-09-2	VWR	98
Ácido metanosulfónico	CH ₃ SO ₃ H	75-75-2	Sigma-Aldrich	98
Ácido <i>p</i> -toluensulfónico	CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃ H	6192-52-5	Panreac	98
Ácido sulfúrico	H ₂ SO ₄	7664-93-9	Panreac	99
Ácido clorosulfónico	ClSO ₃ H	7790-94-5	Sigma-Aldrich	99
Ácido fluorosulfónico	FSO ₃ H	7789-21-1	Sigma-Aldrich	98

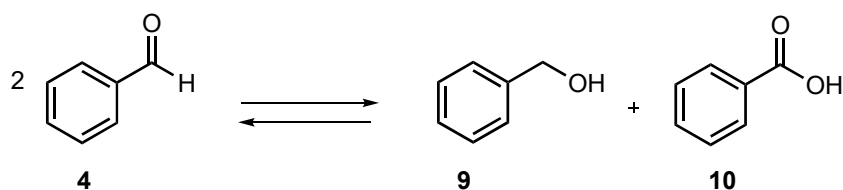
5.2. Purificación de reactivos

En este TFG se han utilizado variedad de ácidos sulfónicos; uno alquilsulfónico, otro arilsulfónico, dos halosulfónicos y el ácido sulfúrico, los cuales tienen procesos de purificación, para su óptima utilización como reactivos y/o catalizadores, específicos.

Todos estos tratamientos serán explicados a continuación.

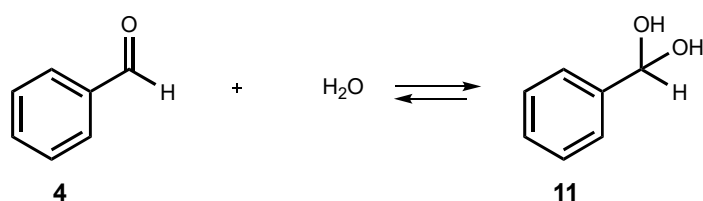
5.2.1. Purificación del Benzaldehído

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 6. Dismutación del Benzaldehído

Además, la presencia de agua produce la formación del fenilmetanodiol (**11**) Esquema 10.



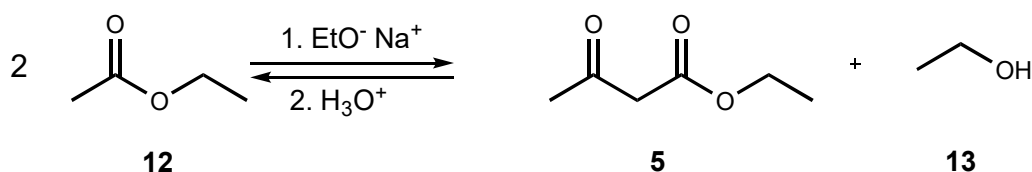
Esquema 7. Formación del fenilmetanodiol, por hidratación del benzaldehído

Para la purificación de éste, hemos seguido el siguiente procedimiento [Armarego et al., 2003]; 50 mL de benzaldehído se someten a una destilación a presión reducida.

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 ambarado, 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.



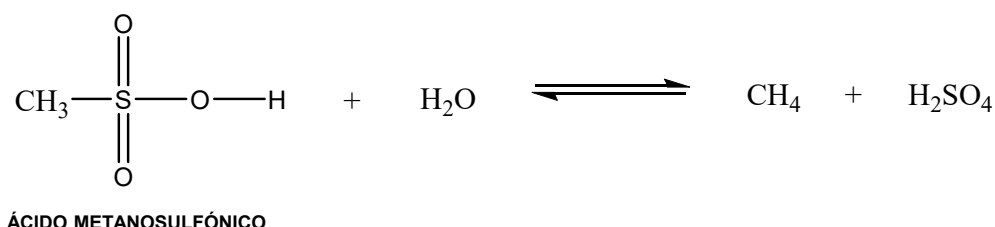
Esquema 8. Formación del acetoacetato de etilo

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. El filtrado se lleva 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 del ácido metanosulfónico

El ácido metanosulfónico, (MSA) ($M_r = 96.1$, CAS: 75-75-2, $d = 1.489 \text{ g/mL}$, p.f.: 18°C , p.e. = $167^\circ\text{C}/10 \text{ mmHg}$, $pK_a = -1.9$), es un ácido orgánico fuerte, soluble en H_2O , alcoholes y otros disolventes orgánicos. Es líquido en condiciones normales de laboratorio y se utiliza ampliamente, en síntesis.

Es higroscópico y, como otros ácidos sulfónicos, tiende a reaccionar con el H_2O y formar ácido sulfúrico.



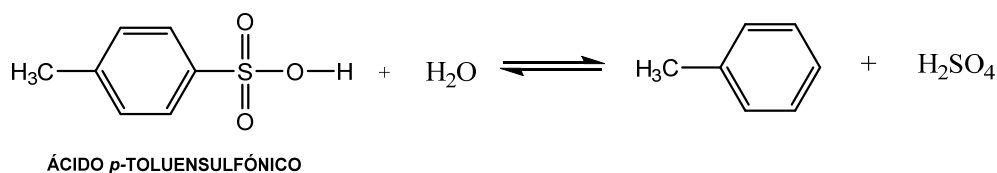
Si el bote de ácido metanosulfónico, lleva abierto un tiempo, se puede purificar agitando 10 mL de la muestra comercial con 0.4 g de P_2O_5 y calentando el matraz a 100°C durante media h. Seguidamente se retira el P_2O_5 por filtración y se destila a presión reducida [Armarego, *et al.*, 2003]. No obstante, si el bote lleva abierto poco tiempo o se abre por primera vez, en atmosfera inerte, se puede usar directamente.

5.2.4. Purificación del ácido *p*-toluensulfónico

El ácido *p*-toluensulfónico (TsOH), $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$, ($M_r = 172.2$, anhidro, 190.22 monohidrato, CAS: 104-15-4, $d = 1.24 \text{ g/mL}$ p.f.: 104.5°C , p.e.: 140°C , $pK_a = -2.8$, en agua, $pK_a = 8.5$, en acetonitrilo) es un ácido orgánico fuerte ($pK_a = -2.8$, en agua), soluble en H_2O y alcoholes, así como otros disolventes orgánicos, que tiene la ventaja de ser sólido en condiciones normales, lo cual lo convierte en un compuesto ampliamente usado en síntesis orgánica como catalizador ácido.

Presenta el inconveniente de ser higroscópico, incluso es estable como mono hidrato, pasando de sólido blanco, como compuesto anhidro, a sólido rosado como ácido monohidratado.

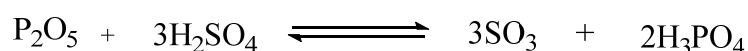
No obstante, su avidez por absorber agua del ambiente hace que el ácido *p*-toluensulfónico se acabe descomponiendo en tolueno y ácido sulfúrico.



Por ello es imprescindible someter al compuesto a desecación térmica a vacío [Armarego, *et al.*, 2003]. En nuestro caso se trató el sólido rosado en pistola a vacío, a 12 mmHg y 80°C (reflujo de AcOEt) durante 2 h, hasta sólido blanco.

5.2.5. Purificación del ácido sulfúrico.

El ácido sulfúrico, H₂SO₄ (98% riq., M_r= 98.1, CAS: 7664-93-9, d= 1.8 g/mL, p.f.: 10.3°C, p.e.: 337°C, pK_{a1}= -2.8, pK_{a2}= 1.99, Entalpía de Gillespie¹ H₀ = -12.0), es un ácido mineral, líquido, viscoso y soluble en H₂O y alcoholes. Es muy higroscópico y concentrado es altamente corrosivo. Es capaz de deshidratar casi cualquier material, excepto el P₂O₅, que no se deshidrata con H₂SO₄, sino que lo deshidrata a él.



Para purificar y concentrar (hasta el 98%) el ácido sulfúrico, si la botella comercial lleva mucho tiempo abierta o el ácido muestra un aspecto coloreado, se puede someter a destilación simple. Las posibles impurezas orgánicas, son oxidadas

¹ Entalpía de Gillespie: valor que se asigna para medir la fortaleza de los superácidos [Superacid Chemistry. G.A. Olah, 2009]

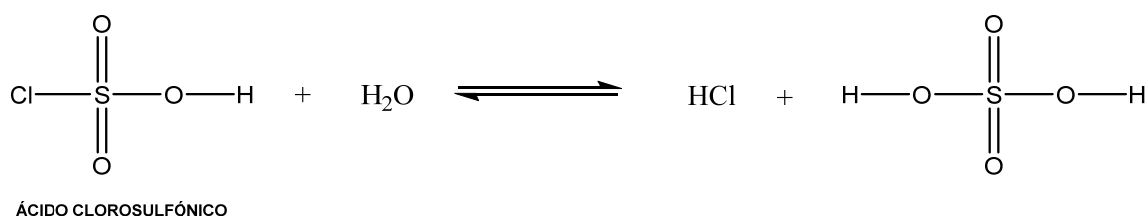
completamente hasta CO₂ (g) y H₂O, cuando se empieza a calentar. Las primeras fracciones son de H₂O y de H₂SO₄ en concentraciones bajas. Una vez retirada la mayoría del agua, destilará el azeótropo H₂SO₄– H₂O del 98%.

En la destilación es conveniente utilizar detrás del condensador y antes del matraz de recepción del destilado, una pieza acodada con oliva, con salida a una trampa (frasco lavador) con disolución de NaOH (aq) para atrapar los vapores de H₂SO₄ y SO₂ [Armarego, *et al.*, 2003].

5.2.6. Purificación del ácido clorosulfónico.

El ácido clorosulfónico (CSA) (M_r= 116.5, CAS: 7790-94-5, d= 1.753 g/mL, p.f.: -80°C, p.e.: 151°C/750 mmHg; 74°C/19 mmHg, pK_a= -5.9, Entalpía de Gillespie H_o = -13.8) es un ácido mineral, incoloro o ligeramente beige, higroscópico y lacrimógeno.

En H₂O sufre hidrólisis de forma explosiva, como la mayoría de los ácidos sulfónicos.



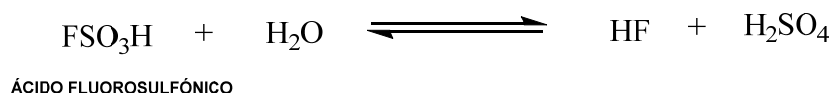
Es soluble en disolventes halogenados como CHCl₃, CH₂Cl₂, y se puede destilar debido a que se suele acumular cantidades variables de HCl (0 – 0.5%), SO₃ (0 – 2%), H₂SO₄ (0.2 – 2%).

La destilación es preferible hacerla a presión reducida de no más de 20-30 mmHg, para evitar su parcial descomposición [Chlorosulfonic acid. A versatile reagent. *R.J. Cremllyn*. 2002].

5.2.7. Purificación del ácido fluorsulfónico.

El ácido fluorosulfónico (FSA), ($M_r = 100.06$, CAS: 7789-21-1, $d = 1.743 \text{ g/mL}$, p.f.: -89°C , p.e.: 1627°C , $pK_a = -10.0$, Entalpía de Gillespie $H_o = -15.1$). Es un ácido inorgánico fuerte, incoloro (a veces amarillo pálido), corrosivo y fumante. Líquido en condiciones normales. Es soluble en disolventes orgánicos polares como nitrobenzeno, ácido acético, AcOEt y poco soluble en disolventes apolares como, *n*-hexano o tolueno, donde su acidez es considerable ($H_o = -15.1$, frente a -12 del H_2SO_4).

Como el resto de los ácidos sulfónicos se hidroliza de forma violenta a fluoruro de hidrogeno y ácido sulfúrico.



El enlace F-S es más fuerte que el equivalente con Cl en el ClSO_3H , por lo que la degradación por hidrólisis es un proceso más lento.

Conviene sustituir el material de vidrio común por el de teflón y guardarlo en botes de teflón o aluminio.

Las principales impurezas del FSO_3H , son HF, SO_3 y H_2SO_4 . Se puede purificar por destilación a presión reducida, y bajo condiciones anhidras; utilizando vidrio normal. En este caso se usó directamente el comercial por ser nuevo.

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 *n*-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.

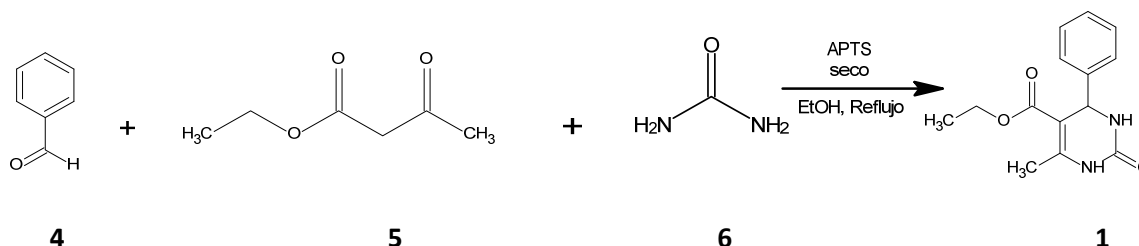
5.5. Instrumentación para la síntesis

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 del 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinina-5-carboxillato de etilo con ácido sulfónico como catalizador en reflujo (1)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL de boca 29/32 se adiciona urea (**6**) (1.0 g, 16.63 mmol, 1.09 equiv.), EtOH absoluto (9 mL) y una vez disuelta toda la urea con ayuda de un agitador magnético, se añade benzaldehído (**4**) (1.53 mL, 15.11 mmol, 1.0 equiv.). Posteriormente, se añade lentamente el acetoacetato de etilo (**5**) (2 mL, 16.63 mmol, 1.03 equiv.). Una vez que tenemos en el matraz los tres reactivos añadimos el ácido sulfónico catalizador correspondiente (0.38 equiv.). La mezcla de la reacción se pone a reflujo con agitación magnética en un baño de aceite durante 5h.

Pasado el tiempo antes referido, se detiene la agitación, el reflujo y el matraz se lleva al frigorífico, al enfriarse se observa un abundante precipitado amarillo. Éste se filtra con ayuda de una placa filtrante de número 4. El precipitado se lava con abundante EtOH absoluto frío, observando que las aguas madres obtienen un color amarillo verdoso y el producto final se convierte en un precipitado casi banco. Siendo éste testeado mediante CG, revelando que hay un compuesto mayoritario de $t_r = 27.5$ min que se corresponde con la DHPM **1**.

Aunque el CG reveló en todos los casos un pico muy mayoritario de $t_r = 27.5$ min la DHPM se purificó mediante recristalización siguiendo un procedimiento estándar:

En un vaso de precipitado de 100 mL añadimos el crudo de reacción anterior, 40 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.

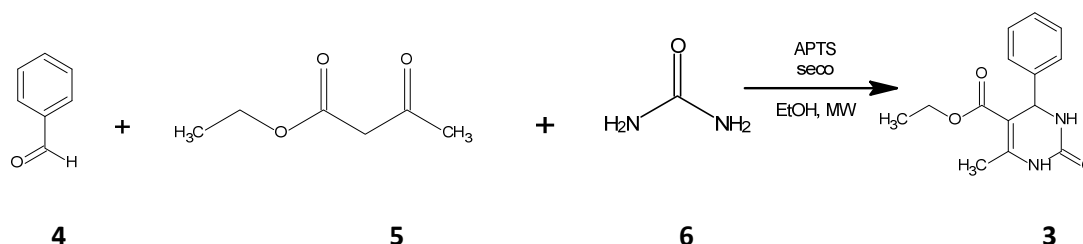
Una vez se ha enfriado completamente, se vuelve a filtrar a vacío y se lavan los cristales con etanol absoluto frío. Se deja secar. Este se lleva a CG volviendo a obtener el compuesto puro con un $t_r = 27.5$ min, comprobando así que el producto final era la dihidropirimidinona buscada **1**. Además, a parte se realiza una comprobación mediante cromatografía de capa fina (CCF) en las aguas madres de la primera fracción para asegurarnos de que no se pierde ahí una cantidad apreciable de DHMP **1**.

De la recrystalización se obtuvieron 1.902 – 2.515 (rango de menos a más gramos obtenidos según el ácido ensayado). Los resultados pormenorizados para cada uno de los ácidos sulfónicos utilizados como catalizador, se resume en la siguiente tabla:

Tabla 2. Rendimiento y fórmulas con los ácidos utilizados en reflujo

Ácido	Fórmula	Acidez (pKa)	Rto. Reflujo (%)
Ácido metanosulfónico	CH ₃ -SO ₃ H	-1.8	34.38%
Ácido <i>p</i> -toluensulfónico	CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃ H	-2.8	63.38%
Ácido Sulfúrico	H ₂ SO ₄	-3.0	77.42%
Ácido Clorosulfónico	ClSO ₃ H	-5.9	23.44%
Ácido Fluorosulfónico	FSO ₃ H	-10.0	69.68%

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



En un tubo de microondas equipado de imán para agitación magnética se añade urea (**6**) (0.33 g, 5.55 mmol; 1.09 equiv.), EtOH absoluto (3 mL), benzaldehído (**4**) (0.58 mL, 5.07 mmol, 1.0 equiv.), acetoacetato de etilo (**5**) (0.66 mL, 5.28 mmol, 1.04 equiv.) y por último el catalizador ácido sulfónico (1.93 mmol, 0.38 equiv.). El tubo se lleva a reactor de microondas con las siguientes condiciones

Tabla 3. Condiciones del microondas

Tiempo (min)	5
Temperatura (°C)	180

Se aplica irradiación 3 veces seguidas. En el microondas los reactivos son sometidos durante 5 min a 180°C cada vez, sin fijar una potencia para que el propio aparato regule la potencia que necesita proporcionar a las condiciones fijadas de temperatura.

Obteniéndose un rendimiento de reacción del 69.29- 2.78 %, dicha dihidropirimidinona **1** fue sometida al CG dando un resultado con un t_r = 27.5 min lo que indica que esta se encontraba en estado puro.

Este compuesto en estado puro fue sometido a espectroscopía de RMN- ^1H y ^{13}C que confirmó la estructura del compuesto **1**.

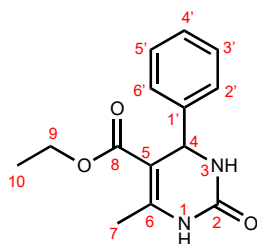


Figura 1. 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**1**)

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

Los resultados pormenorizados para cada uno de los ácidos sulfónicos utilizados como catalizador, se resume en la siguiente tabla:

Tabla 5. Rendimiento obtenido con microondas con los diferentes ácidos utilizados

Ácido sulfónico	Fórmula	Acidez (pKa)	Rto. MW (%)
Ácido metanosulfónico	$\text{CH}_3\text{-SO}_3\text{H}$	-1.8	47.24%
Ácido <i>p</i> -toluensulfónico	$\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{H}$	-2.8	69.9%
Ácido Sulfúrico	H_2SO_4	-3.0	16.92%
Ácido Clorosulfónico	ClSO_3H	-5.9	9.44%
Ácido Fluorosulfónico	FSO_3H	-10.0	2.78%

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

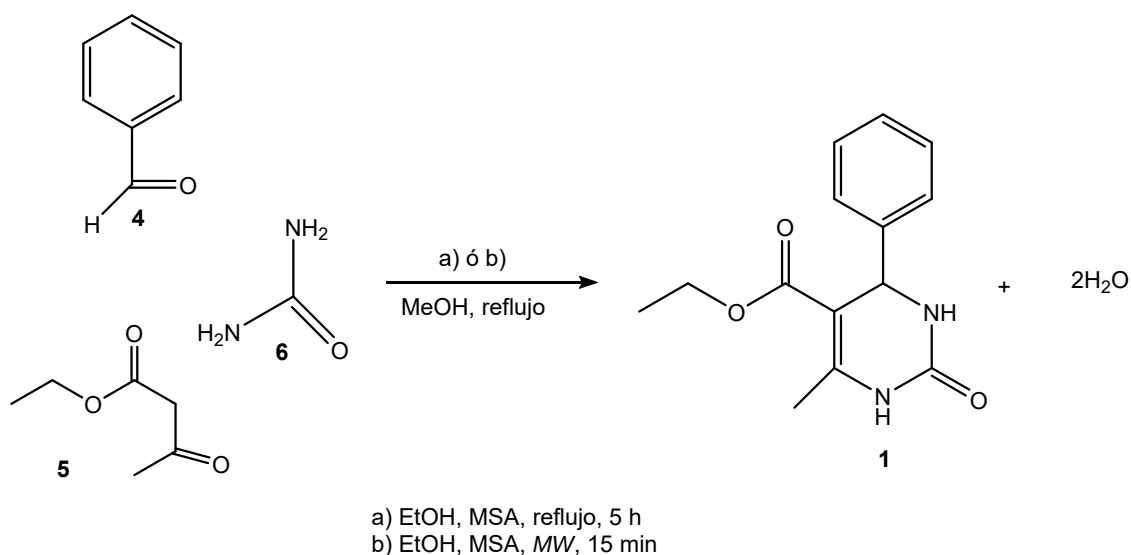
Tal y como se indica en el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado, se ha estudiado el proceso de síntesis del compuesto heterocíclico 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinina-5-carboxilato de etilo, o también conocido como compuesto de Biginelli utilizando como catalizadores diferentes tipos de ácidos sulfónicos Brönsted.

Un inconveniente observado en la síntesis del compuesto de Biginelli ha sido la disparidad de los resultados obtenidos entre el método de reflujo y microondas, tanto entre diferentes ácidos como en el uso del mismo por ambos métodos, ya que en contra de lo esperado el uso de microondas en algunos casos no ha mejorado el rendimiento, aun siendo desarrollados bajo los protocolos mejorados mediante el uso de irradiación de microondas [Kappe, 2000].

Para llevar a cabo la síntesis del compuesto de Biginelli se han realizado bajo dos métodos ya conocidos, el método clásico donde se emplea reflujo durante 5h y a través del empleo del microondas, para así ahorrar tiempo, disolventes, energía obteniendo un método más sostenible ecológicamente provocando una transición de estas síntesis a la nueva gran conocida "*green chemistry*", sin embargo, como hemos podido observar el microondas no es en general un método que aporte mejoras a la hora de utilizar ciertos ácidos sulfónicos como catalizadores.

7.1. Síntesis de la 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinina-5-carboxilato de etilo usando como catalizador el ácido metanosulfónico.

Para llevar a cabo la síntesis de la DHPM **1** hemos seguido el procedimiento que se muestra en el **esquema 19**. Poniendo a reaccionar urea (**6**) añadiendo EtOH para que esta se vaya disolviendo, a continuación, se añade el benzaldehído (**4**) junto con el acetoacetato de etilo (**5**) en un medio ácido catalítico, MSA, obteniendo los siguientes resultados en la **tabla 6**.



Esquema 19. Reacción general para obtener el compuesto **1**.

Tabla 6. Rendimientos obtenidos en la síntesis del compuesto **1** con $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$.

Ácido metanosulfónico	Tiempo	Rto de DHPM (%)
Método convencional (reflujo)	5 h	34.38
Método MW	15 min	47.24

Para el método convencional hemos obtenido 0.689 g de crudo de reacción tras las 5 horas de reflujo, obteniendo un rendimiento del 34.38%, que tras realizarle CG se ha observado que está en su estado puro saliendo a un $t_r = 27.5$ min.

Este procedimiento experimental se ha basado en el descrito por Tong-Shou [Tong-Shou, Huan-Xin, Chun-Yong, Xiao-Liu, y Tong-Shuang, 2004], donde se utilizó un tiempo de reflujo de entre 3-7 horas y unas cantidades de entre 2-3 mmol de productos y la misma cantidad de catalizador ácido obteniendo rendimientos entre 80-90%.

Podemos concluir que el tiempo de reacción a reflujo entre 3,5 o 7 horas no es demasiado relevante debido a que las cantidades que se utilizan son diferentes. De

modo que, extrapolando a nuestras proporciones, obtendríamos un rendimiento similar al anteriormente citado.

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.

Tabla 7. Relación entre polaridad del disolvente y nivel de absorción de MW [Carballido, 2007]

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

Respecto al uso del MW en comparación con el método convencional, los reactivos empleados en todas las síntesis se redujeron a la tercera parte. En estas circunstancias el rendimiento asciende al 47.24% aproximadamente un aumento de casi 13 puntos porcentuales de rendimiento. Por tanto, en este caso, MSA, podríamos afirmar que el uso del MW fuese una mejora significativa para la obtención de DHMP.

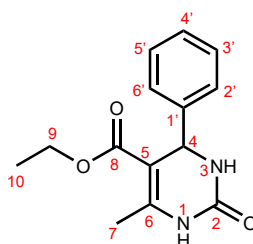


Figura 2. 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**1**)

Los reactivos de partida, benzaldehído (**4**), acetoacetato de etilo (**5**) y urea (**6**) tienen señales características en sus espectros RMN- ^1H y ^{13}C 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- ^{13}C 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 (amidas) primarias ($-\text{NH}_2$) equivalentes, que en el espectro de RMN- ^1H resuenan a 6 ppm (singlete que integra por 4H) y respecto al RMN- ^{13}C tenemos una señal a 165.41 ppm correspondiente al carbonilo. Ahora en el producto de condensación, estas aminas (amidas) 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 estos N (1 y 3) 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 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 $\text{C}\alpha$ 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.

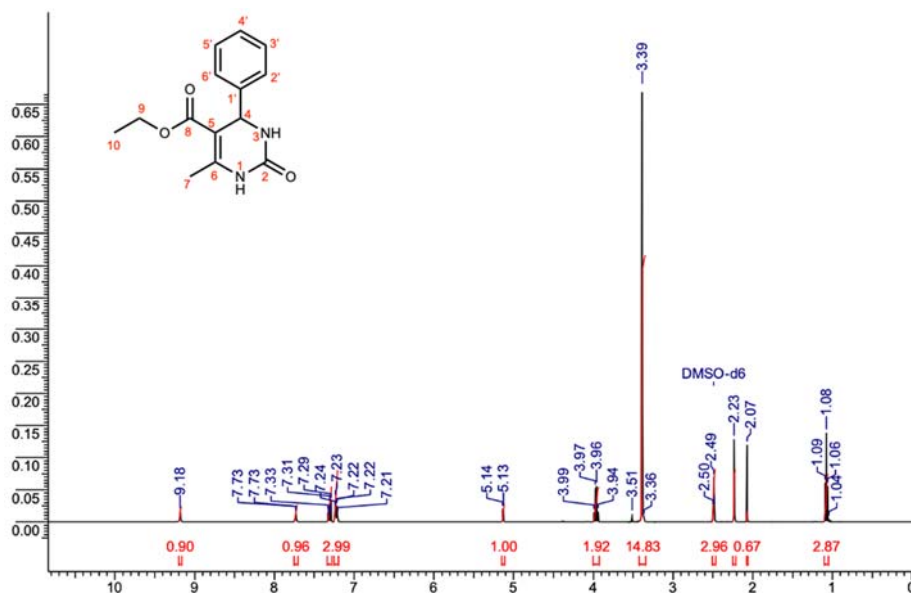


Figura 3. Espectro RMN-¹H para el compuesto **1**.

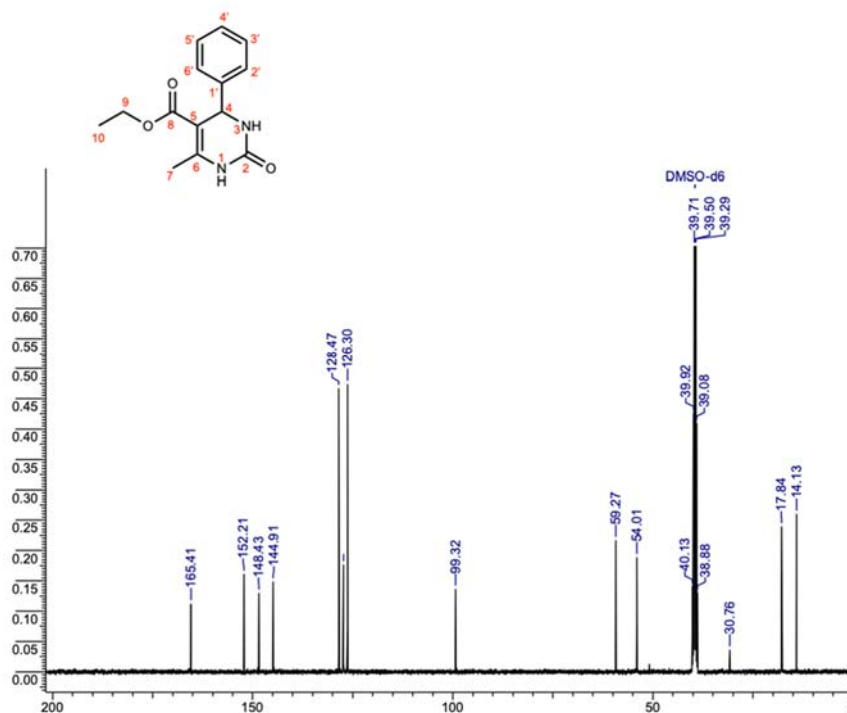


Figura 4. Espectro RMN-¹³C para el compuesto **1**.

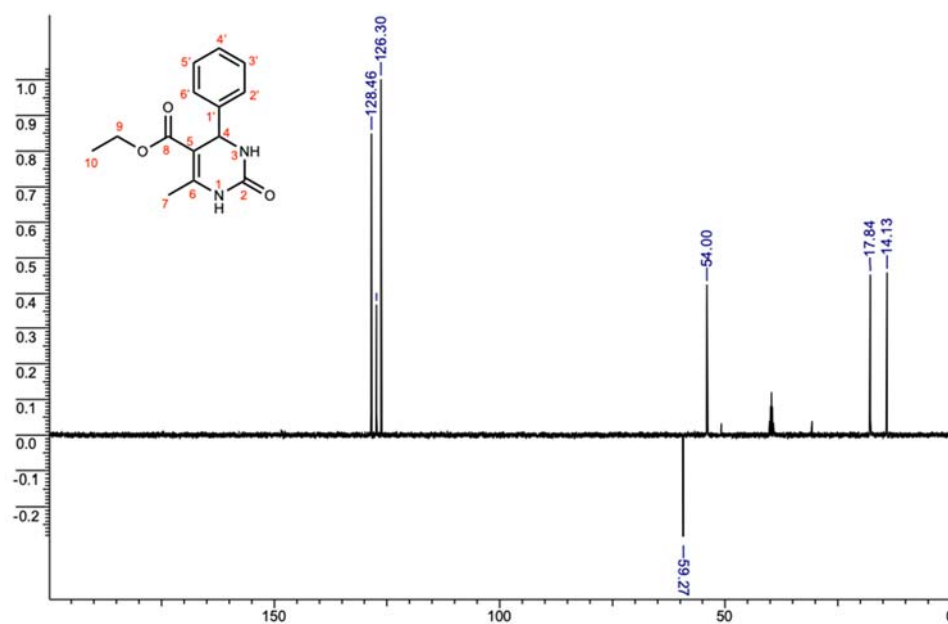
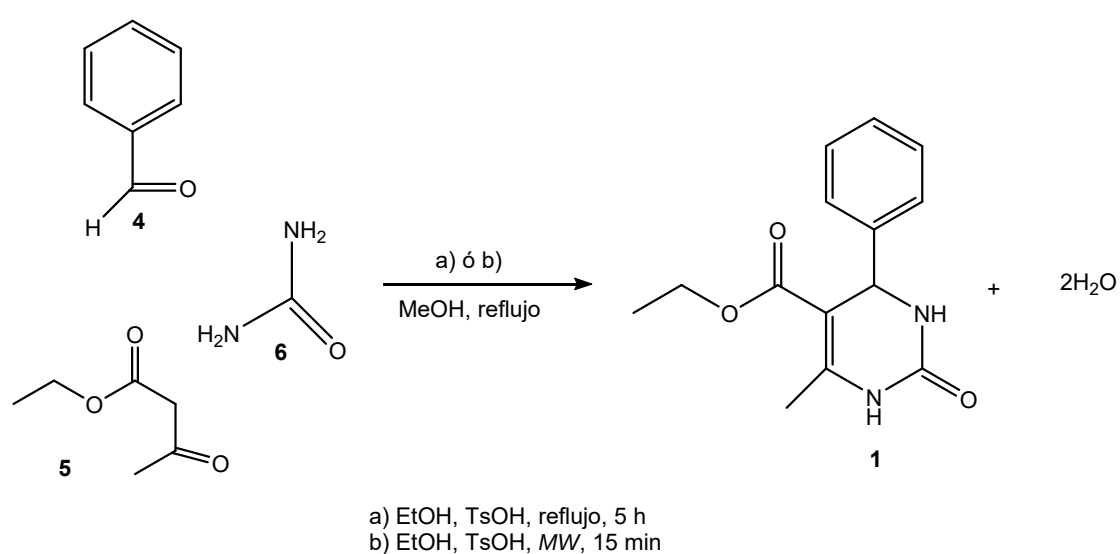


Figura 5. Espectro DEPT-135 para el compuesto 1.

7.2. Síntesis de la 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinina-5-carboxilato de etilo usando como catalizador el ácido *p*-toluensulfónico.

Para llevar a cabo la síntesis de la DHPM **1** hemos seguido el procedimiento que se muestra en el esquema 20. Poniendo a reaccionar urea (**6**) añadiendo EtOH para que esta se vaya disolviendo, a continuación, se añade el benzaldehído (**4**) junto con el acetoacetato de etilo (**5**) en un medio ácido catalítico, PTSA, obteniendo los siguientes resultados en la **tabla 7**.



Esquema 20. Reacción general para obtener el compuesto **1**.

Tabla 7. Rendimientos obtenidos en la síntesis del compuesto **1** con CH₃-C₆H₄-SO₃H.

Ácido <i>p</i> -toluensulfónico	Tiempo	Rto de DHPM (%)
Método convencional (reflujo)	5 h	63.38
Método MW	15 min	69.9

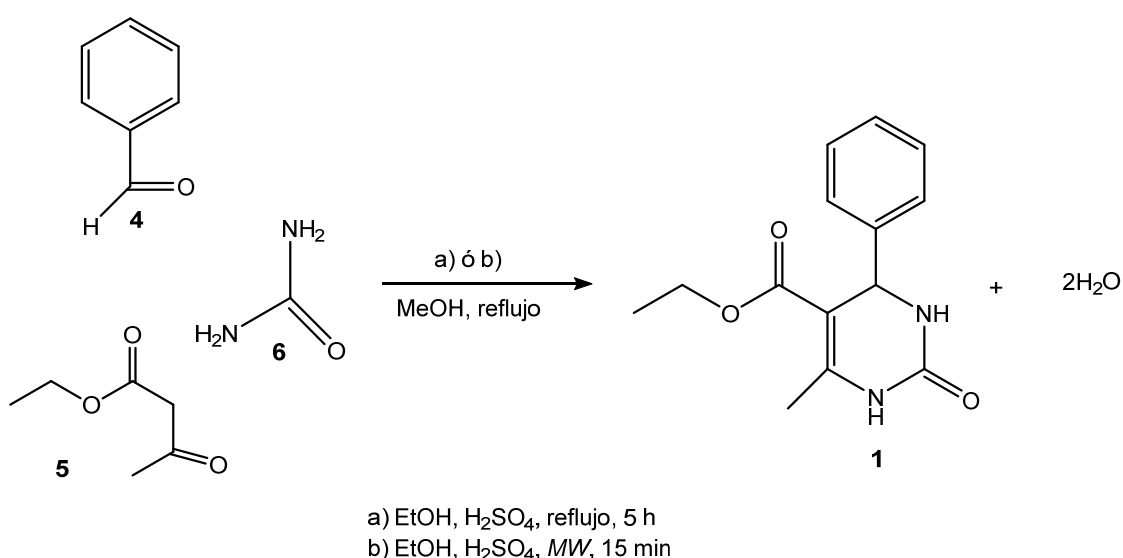
Para el método convencional hemos obtenido 2.515 g de crudo de reacción tras las 5 horas de reflujo, obteniendo un rendimiento del 63.38%, que tras realizarle CG se ha observado que está en su estado puro saliendo a un t_r = 27.5 min.

En cuanto a esta reacción utilizando como ácido *p*-toluensulfónico consultado con diferentes fuentes bibliográficas, estas utilizan este catalizador en la síntesis de compuestos farmacológicos como el monastrol o en estudio de actividad biológica donde obtienen rendimientos entre 54-80 %, concluyendo así nuestros rendimientos comparables con los obtenidos y dentro de dicho rango.

Respecto al uso de la irradiación por MW en comparación con el método convencional se obtuvo un rendimiento del 69.9%, por lo que el microondas mejora sensiblemente el rendimiento obtenido. Podríamos por tanto afirmar que, en este caso, el método microondas, en tanto que supone una alternativa más ecológica y económica porque ahorra disolvente, reactivos, catalizador y tiempo, es doblemente exitosa pues además mejora el rendimiento del método convencional.

7.3. Síntesis de la 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinina-5-carboxilato de etilo usando como catalizador H_2SO_4 .

Para llevar a cabo la síntesis de la DHPM **1** hemos seguido el procedimiento que se muestra en el esquema 21. Poniendo a reaccionar urea (**6**) añadiendo EtOH para que se vaya disolviendo, a continuación, se añade el benzaldehído (**4**) junto con el acetoacetato de etilo (**5**) en un medio ácido catalítico, H_2SO_4 , obteniendo los siguientes resultados en la tabla 8.



Esquema 21. Reacción general para obtener el compuesto **1**.

Tabla 8. Rendimientos obtenidos en la síntesis del compuesto **1** con H_2SO_4 .

Ácido sulfúrico	Tiempo	Rto de DHPM (%)
Método convencional (reflujo)	5 h	77.42
Método MW	15 min	16.92

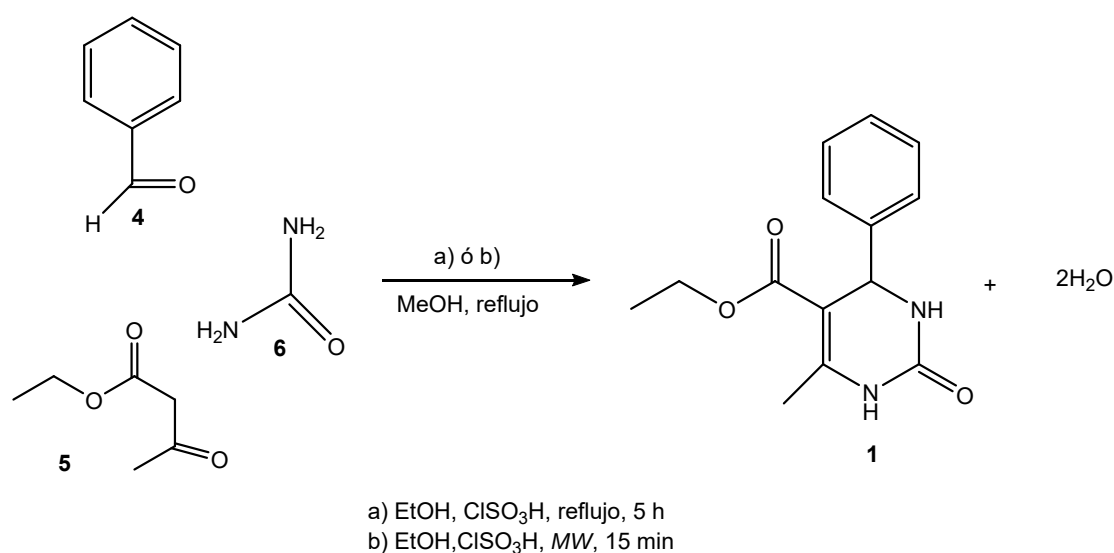
Para el método convencional hemos obtenido 1.535 g de crudo de reacción tras las 5 horas de reflujo, obteniendo un rendimiento del 77.42%, que tras realizarle CG se ha observado que está en su estado puro saliendo a un $t_r = 27.5$ min.

Este procedimiento experimental ha sido comparado con el procedimiento descrito por Kuam [Kuarm *et al.*, 2011], donde se utilizó el mismo procedimiento experimental con urea o tiourea, benzaldehído y acetoacetato de etilo.

Respecto al uso del MW el rendimiento obtenido en comparación al método convencional disminuye drásticamente, llegando a obtener un 16.92% en el mejor de los casos. Podemos concluir que, en este caso, el uso del MW no es una buena alternativa, pues lleva a perder en torno a 60 puntos porcentuales de rendimiento. En su lugar, el chequeo por CCF y CG del crudo de reacción revela polimerización, probablemente de alguno de los productos de partida.

7.4. Síntesis de la 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinina-5-carboxilato de etilo usando como catalizador ácido clorosulfónico.

Para llevar a cabo la síntesis de la DHPM **1** hemos seguido el procedimiento que se muestra en el esquema 22. Poniendo a reaccionar urea (**6**) añadiendo EtOH para que esta se vaya disolviendo, a continuación, se añade el benzaldehído (**4**) junto con el acetoacetato de etilo (**5**) en un medio ácido catalítico, ClSO₃H, obteniendo los siguientes resultados en la tabla 9.



Esquema 22. Reacción general para obtener el compuesto **1**.

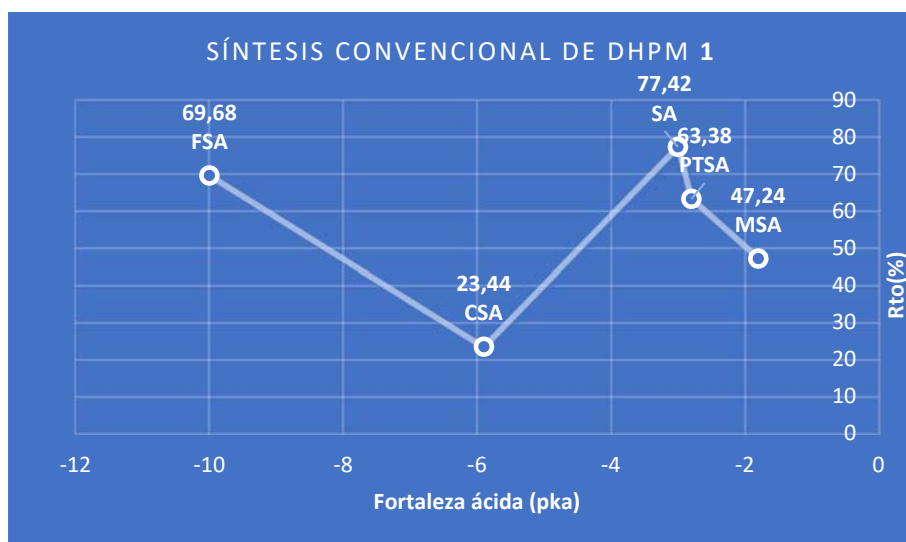
Tabla 9. Rendimientos obtenidos en la síntesis del compuesto **1** con ClSO₃H.

Ácido clorosulfónico	Tiempo	Rto de DHPM (%)
Método convencional (reflujo)	5 h	23.44
Método MW	15 min	9.44

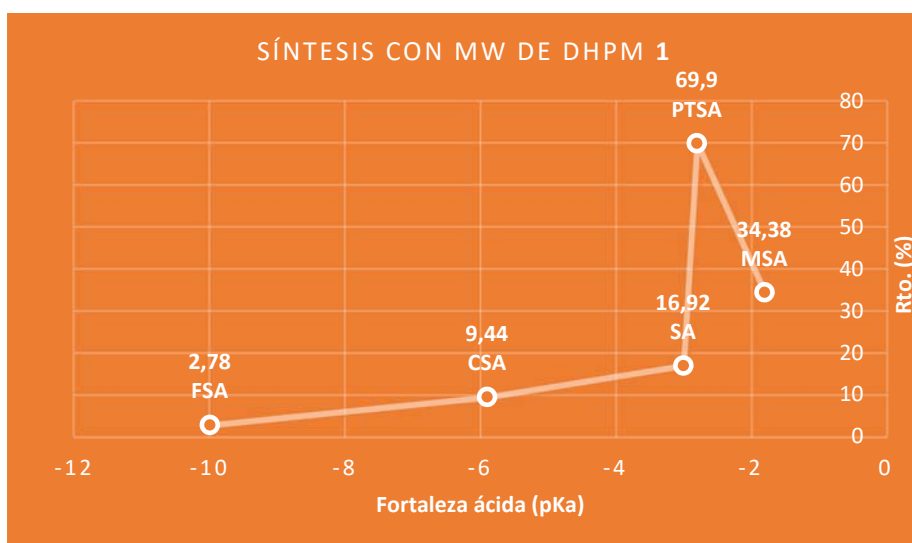
Para el método convencional hemos obtenido 1.030 g de crudo de reacción tras las 5 horas de reflujo, obteniendo un rendimiento del 23.44%, que tras realizarle CG se ha observado que está en su estado puro saliendo a un $t_r = 27.5$ min.

En cuanto al uso convencional hemos observado, comparando con el resto de catalizadores, una disminución drástica del rendimiento (gráfica 1), pudiendo ser esto debido a que las moléculas de H_2O que se van produciendo en los dos pasos de la ciclación multicomponente promueven la rápida hidrólisis del catalizador y por tanto su inactivación.

Gráfica 1. Rendimientos vs acidez, en la síntesis convencional del compuesto 1.



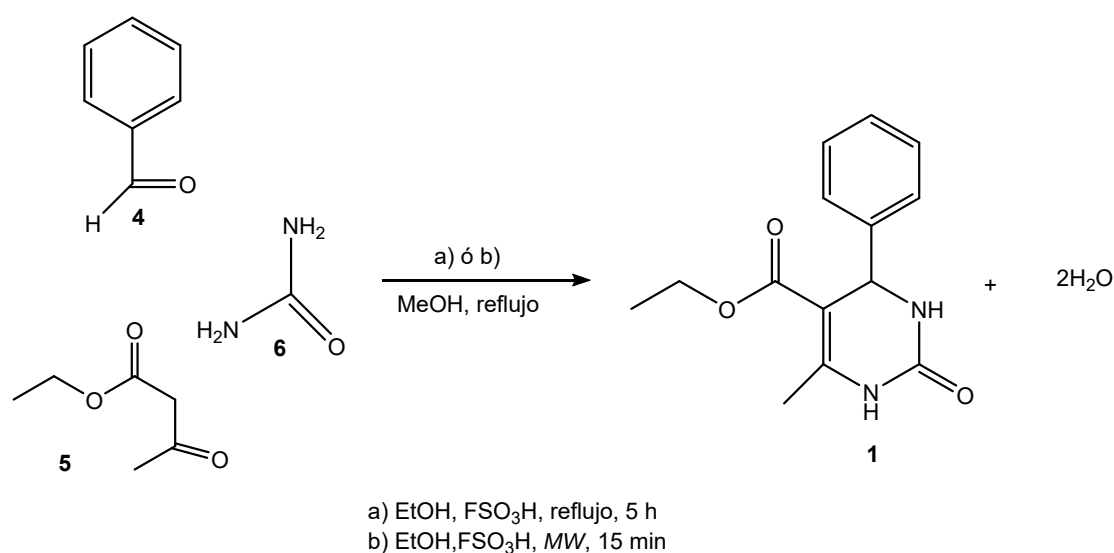
Gráfica 2. Rendimientos vs acidez, en la síntesis con MW del compuesto 1.



Respecto a la irradiación con MW en comparación con el método convencional se obtuvo un rendimiento del 9.44% por lo que en este caso el MW no hay mejora del rendimiento obtenido, podemos seguir afirmando que el uso de MW frente al reflujo es una técnica que en este tipo de reacciones en las que se utilizan como catalizadores ácidos Brönsted sulfónicos no mejora el rendimiento, provocando que éste sea mucho menor al del reflujo.

7.5. Síntesis de la 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinina-5-carboxilato de etilo usando como catalizador ácido fluorosulfónico.

Para llevar a cabo la síntesis de la DHPM **1** hemos seguido el procedimiento que se muestra en el esquema 23. Poniendo a reaccionar urea (**6**) añadiendo EtOH para que esta se vaya disolviendo, a continuación, se añade el benzaldehído (**4**) junto con el acetoacetato de etilo (**5**) en un medio ácido catalítico, H_2SO_4 , obteniendo los siguientes resultados en la tabla 10.



Esquema 23. Reacción general para obtener el compuesto **1**.

Tabla 10. Rendimientos obtenidos en la síntesis del compuesto **1** con FSO_3H .

Ácido fluorosulfónico	Tiempo	Rto de DHPM (%)
Método convencional (reflujo)	5 h	69.68
Método MW	15 min	2.78

Para el método convencional hemos obtenido 1.383 g de crudo de reacción tras las 5 horas de reflujo, obteniendo un rendimiento del 69.68%, que tras realizarle CG se ha observado que está en su estado puro saliendo a un $t_r = 27.5$ min.

En el caso del uso del ácido fluorosulfónico como catalizador por el método convencional se ha obtenido un rendimiento cerca del 70% lo cual nos indica que la reacción mediante este método da buenos resultados, lo cual también nos informa de la mayor estabilidad de fluorosulfónico frente al clorosulfónico.

Respecto al uso del MW no podemos concluir lo mismo debido a que obtenemos de nuevo un bajísimo 2.78%, una caída de más de 65 puntos porcentuales en el rendimiento. Esto nos permite concluir que el uso del MW en el caso de los ácidos de Brönsted sulfónicos fuertes no es una buena alternativa sintética para la preparación de dihidropirimidinonas de Biginelli.

Una explicación de este descenso se puede deber a que la imposibilidad de dejar en el matraz de reacción de vidrio el crudo con FSO_3H hicieron que quizá no se le dio tiempo suficiente a la precipitación de la DHPM **1**.

Otro aspecto a valorar son los 2 moles de H_2O que se forman por cada mol de producto de ciclocondensación deseado. Mientras en el método clásico de reflujo, la reacción se realiza a presión constante, sin limitaciones de volumen, en el método de MW la reacción transcurre a volumen constante, por lo que la aparición de esos moles de agua además de suponer una vía de hidrólisis de los ácidos sulfónicos puede ser un freno al desplazamiento del equilibrio hacia los productos, atendiendo al principio de Le Châtelier.

Además, parece claro que tanto el ClSO_3H como el FSO_3H en medio microondas favorecen más otro tipo de reacciones distintas a la catálisis ácida, como la sulfonación, cloro- y fluorosulfonación y halogenación de compuestos aromáticos.

8. CONCLUSIONES

1. La reacción de ciclocondensación multicomponente “one-pot” de Biginelli entre benzaldehído, acetoacatoato de etilo y urea, en medio ácido de Brönsted de MSA, para obtener 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**1**), transcurre a reflujo en Etanol con un rendimiento (47.24%) y por irradiación en microondas bajando el rendimiento (34.38%).
2. La reacción de ciclocondensación multicomponente “one-pot” de Biginelli entre benzaldehído, acetoacatoato de etilo y urea, en medio ácido de Brönsted de PTSA, para obtener 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**1**), transcurre a reflujo en Etanol con un rendimiento (63.38%) y por irradiación en microondas mejorando ligeramente el rendimiento (69.9%).
3. La reacción de ciclocondensación multicomponente “one-pot” de Biginelli entre benzaldehído, acetoacatoato de etilo y urea, en medio ácido de Brönsted de H₂SO₄, para obtener 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**1**), transcurre a reflujo en Etanol con un rendimiento (77.42%) y por irradiación en microondas descendiendo drásticamente el rendimiento (16.92%).
4. La reacción de ciclocondensación multicomponente “one-pot” de Biginelli entre benzaldehído, acetoacatoato de etilo y urea, en medio ácido de Brönsted de ClSO₃H, para obtener 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**1**), transcurre a reflujo en Etanol con un rendimiento bajo (23.44%) y por irradiación en microondas descendiendo el rendimiento (9.44%).

5. La reacción de ciclocondensación multicomponente “one-pot” de Biginelli entre benzaldehído, acetoacato de etilo y urea, en medio ácido de Brönsted de FSO_3H , para obtener 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (**1**), transcurre a reflujo en Etanol con un buen rendimiento (69.68%) y por irradiación en microondas descendiendo drásticamente el rendimiento (2.78%).

En conclusión, con todos los resultados obtenidos y comparando entre el método convencional y el uso de MW llegamos a que el uso de un método u otro solo en un caso (PTSA) es indiferente, ya que no varía en gran proporción el rendimiento obtenido, sin embargo, observamos como en el resto de los casos claramente el uso del reflujo es mucho más eficaz.

Estos resultados fueron en parte inesperados, debido a que en un principio se supuso que las reacciones mediante la irradiación por MW obtendrían un comportamiento en cuanto a rendimiento, similar o superior al método convencional.

Por tanto, ante la pregunta:

¿Es el MW siempre un buen procedimiento para, a la vez que se reduce disolventes y se acortan tiempos, aumentar rendimientos de las reacciones?

Experimentalmente en este Trabajo Fin de Grado se ha podido observar que no siempre es así; ciertamente, se ahorra en reactivos, disolventes y catalizadores, pero el aumento súbito de la temperatura del medio y la presión puede promover la descomposición de reactivos o aparición de productos no deseados

¿A qué se debe la gran disminución de los rendimientos en la reacción de Biginelli, cuando se usan algunos catalizadores ácidos sulfónicos?

Es bastante probable que la concentración estándar de ácido Brönsted utilizada para una reacción de Biginelli (1:0.38, Urea: ácido Brönsted), sea excesivamente alta en el caso de los ácidos sulfónicos de mayor fortaleza; sulfúrico, clorosulfónico y fluorosulfónico, es decir los que son considerados ya como superácidos [Olah, Surya Prakash, Molnár y Sommer, Superacid Chemistry, 2009]. Además, los disolventes alcohólicos fácilmente protonables y deshidratables, tampoco son los más adecuados

para usar con estos ácidos fuertes. Seguramente se habrían obtenidos mejores resultados, tanto a reflujo como con MW con estos ácidos más fuertes, ensayando otras concentraciones más bajas y otros disolventes, como Nitrometano o 2-Nitropropano.

9. BIBLIOGRAFÍA

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

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.

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

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.

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.

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

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

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

Joule, J.A. and Mills, K., (2010) Heterocyclic Chemistry. Ed. Wiley.

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.

Kuarm, B. S., Madhav, J. V., Laxmi, S. V., & Rajitha, B. (2011). Xanthan Sulfuric Acid: A New and Efficient Biosupported Solid Acid Catalyst for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones. *Synthetic Communications*, 42(8), 1211-1217

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

María, P. L. J. (2018). Síntesis de Monastrol y análogos, compuestos con potenciales actividades farmacológicas. Una revisión bibliográfica. Universidad de la Laguna.

Olah, G.A.; Surya Prakash, G.K., Molnár A. y Sommer, J., Superacid Chemistry, Second Edition, Wiley, 2009.

Perrin, D. D., Armarego, W. L., & Perrin, D. R. (1966). Purification of laboratory chemicals.

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

Tong-Shou, J., Huan-Xin, W., Chun-Yong, X., Xiao-Liu, L., & Tong-Shuang, L. (2004). An efficient one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-ones catalyzed by methanesulfonic acid (pp. 3–5). China.

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.

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

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.

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.

Wathey, B., Tierney, J., Lidström, P., & Westman, J. **(2002)**. The impact of microwave-assisted organic chemistry on drug discovery. *Drug discovery today*, 7(6), 373-379.