

**UNIVERSIDAD:** Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Exactas. Centro de Investigaciones y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco" (CINDECA) – CONICET y Laboratorio de Estudios de Compuestos Orgánicos (LADECOR), Departamento de Química.

**NÚCLEO DISCIPLINARIO:** Ciencia e Ingeniería de Materiales.

**TÍTULO DEL TRABAJO:**  $P_2W_{18}O_{62}H_6 \cdot 24H_2O$  UN EFICIENTE CATALIZADOR DE ESTRUCTURA TIPO WELLS-DAWSON PARA LA PREPARACIÓN DE DIHIDROPIRIMIDINONAS EN AUSENCIA DE SOLVENTE.

**AUTORES:** Sathicq A. G., Romanelli G.P., Autino J.C., Baronetti G. y Thomas Horacio.

**E-MAIL DE LOS AUTORES:** agsathicq@quimica.unlp.edu.ar, gpr@quimica.unlp.edu.ar, jautino@quimica.unlp.edu.ar, [baronetti@qi.uba.ar](mailto:baronetti@qi.uba.ar), cindeca@quimica.unlp.edu.ar

**PALABRAS CLAVES:** Dihidropirimidinonas, Wells-Dawson.

**PALAVRAS-CHAVES:** Dihidropirimidinonas, Wells-Dawson.

## INTRODUCCION

El método más difundido para la síntesis de dihidropirimidinonas es la reacción de Biginelli, que fue informada por primera vez en 1893. La reacción consiste en la condensación, en un solo paso, en condiciones de catálisis ácida, de un aldehído, un  $\beta$ -cetoéster y urea o tiourea.

El método original empleaba catalizadores ácidos como el ácido clorhídrico o sulfúrico. En tales condiciones los rendimientos eran poco satisfactorios, entre un 20% y un 50% y los tiempos de reacción prolongados [1].

En los últimos años el estudio de esta reacción ha cobrado gran impulso e interés debido a las propiedades terapéuticas y farmacológicas encontradas en las dihidropirimidinonas. Muchas de ellas presentan actividad como antitumorales, antivirales, antibacterianos y antiinflamatorios [2]. Los 4-arilderivados de pirimidonas son también, bloqueadores de canales de calcio, agentes antihipertensivos y  $1\alpha$ -antagonistas [2,3].

Además de ácidos convencionales, también se han utilizado como catalizadores diferentes ácidos de Lewis como por ejemplo  $VCl_3$ ,  $InBr_3$ ,  $ZrCl_4$  [4-6], y recientemente se han empleado catalizadores reutilizables como Nafión-H, Amberlist-15, KSF clay [7].

Desde hace algunos años se desarrolla en nuestro laboratorio líneas de investigación relacionadas con el empleo de sólidos ácidos como catalizadores, entre ellos los heteropolioxoaniones. La utilización de heteropolioxoaniones y de compuestos de tipo polioxometalato es un campo en catálisis de gran importancia y constante crecimiento [8,9].

Los heteropolioxometalatos están constituidos básicamente por una red compuesta de octaedros de metal-oxígeno, que rodean a un átomo central de coordinación variable. Estos compuestos sólidos poseen una fuerte acidez Brønsted, mayor que sólidos ácidos convencionales tales como  $SiO_2-Al_2O_3$ , zeolitas HX y HY [10].

En el presente trabajo informamos un procedimiento para la obtención de 3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-onas, en ausencia de solvente, utilizando como catalizador al ácido de Wells-Dawson:  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$ .

## PARTE EXPERIMENTAL

**Preparación del catalizador:** el ácido de Dawson se preparó de acuerdo al método propuesto por Dreschel, a partir de la mezcla de isómeros  $\alpha/\beta$  de la sal potásica  $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$ . Esta sal se sintetizó a partir de  $H_3PO_4$  y  $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$  en una relación de 4:1 ácido /sal y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 8 hs. La sal se precipita con KCl, luego se purifica por recristalización y se enfría toda la noche a 278 K. El producto obtenido que es una mezcla de isómeros  $\alpha/\beta$  se filtra, lava y seca al vacío durante 8 horas. Dicha sal

potásica fue tratada con éter y con HCl concentrado (37%), el cual es agregado en pequeñas alícuotas mientras se agita vigorosamente. El ácido obtenido forma un compuesto de adición con el éter. Esta fase oleosa se separa de la solución, concentrándola luego bajo campana mediante una corriente de aire seco. La solución remanente fue colocada en un desecador a vacío hasta la cristalización. El sólido obtenido se caracterizó mediante  $^{31}\text{P}$ -RMN, utilizando  $\text{PO}_4\text{H}_3$  85% como referencia externa y fue determinado en un equipo Bruker MSL 300 a temperatura ambiente. Asimismo, se obtuvo el espectro infrarrojo del ácido sólido en un equipo FTIR Bruker IFS 66.

**Procedimiento general de preparación de 3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-onas:** los reactivos; el aldehído, acetoacetato de etilo y la urea (tiourea), en relación molar (1:1:1.5) respectivamente, junto con 1% en moles de  $\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\text{H}_6\cdot 24\text{H}_2\text{O}$ , se mezclan íntimamente y se calientan a 80 °C por 1,5 h. (controles por CCD). El producto crudo se lava con 10 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada fría para eliminar el catalizador, se seca en tambor de vacío a 50 °C hasta peso constante y se recrystaliza. Los productos de la reacción fueron caracterizados mediante la determinación de sus puntos de fusión y comportamiento cromatográfico e identificados por técnicas espectroscópicas ( $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN). A continuación se indican las constantes físicas y los espectros de una de las pirimidinonas obtenidas.

#### **4-(4-Clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo.**

Rendimiento: 85%, Punto de Fusión: 212-213°C, lit. 214-215°C.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  = 1.08 (t, 3H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.95 (q, 2H, J = 7 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 5.13 (d, 1H, J = 2.8 Hz, H-4), 7.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.37 (d, 2H, J = 8.5 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.77 (s ancho, 1H, NH), 9.24 (s ancho, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  = 14.0, 17.7, 53.3, 59.2, 98.8, 128.1, 128.3, 131.7, 143.7, 148.5, 151.8, 165.1.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

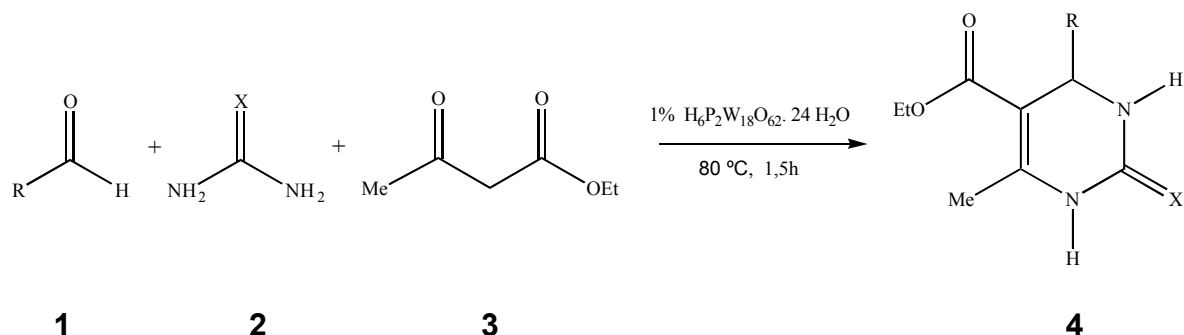
El espectro de  $^{31}\text{P}$ -NMR del ácido de Wells Dawson sólido  $\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$  mostró una señal a -12.8 ppm. El espectro IR del ácido de Wells-Dawson mostró las bandas fuertes características a 1091, 963, 911 y 778  $\text{cm}^{-1}$ . La asignación de estas bandas se analizó en detalle en un trabajo previo [15] correspondiendo la banda a 1091  $\text{cm}^{-1}$  a la frecuencia de estiramiento del enlace P-O en  $\text{PO}_4$ , la banda a 963  $\text{cm}^{-1}$  a los enlaces terminales W=O mientras que las bandas a 911 y 778  $\text{cm}^{-1}$  se asignaron a los puentes W-O-W. Mediante ambas técnicas se confirmó la satisfactoria síntesis del ácido de Wells-Dawson.

En el presente trabajo se describe un procedimiento de síntesis general y práctico para la ciclocondensación de Biginelli, utilizando un ácido con estructura de tipo Wells-Dawson:  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$ , como catalizador y en ausencia de solvente. Reportamos nuestras investigaciones preliminares concernientes a la síntesis directa de 3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-onas. En la misma no solo se conserva la simplicidad de la reacción realizada, en una sola etapa, de la síntesis de Biginelli, sino también se obtienen excelentes rendimientos de las dihidropirimidonas, y es de remarcar que al prescindir de solvente la reacción se vuelve mucho más limpia, no observándose formación de productos secundarios.

La reacción se estudió para aldehídos aromáticos, con grupos sustituyentes de diferente naturaleza. Los mejores resultados se obtienen calentando la mezcla de reacción durante 1,5 horas, en baño de siliconas a 80 °C en presencia de un 1% de catalizador de Wells-Dawson. Completada la reacción (controles por cromatografía en capa delgada), los productos fueron aislados por simple filtración, luego del lavado con agua para eliminar el catalizador.

En el Esquema 1 se muestra la secuencia de la reacción y en la Tabla 1 se indican los resultados obtenidos en las diferentes experiencias, y los rendimientos de dihidropirimidonas obtenidas.

**Esquema 1: Síntesis de Dihidropirimidinonas, catalizada por  $P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$**



**X = O, S**

**Tabla 1: Síntesis tipo Biginelli. Ejemplos resueltos utilizando catálisis por  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$**

| Experimento | R  | X | Rendimiento % (4) |
|-------------|--|---|-------------------|
| 1           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                          | O | 83                |
| 2           | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                     | O | 85                |
| 3           | 2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                     | O | 90                |
| 4           | 3-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                     | O | 88                |
| 5           | 4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                     | O | 97                |
| 6           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH-                     | O | 95                |
| 7           | 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -       | O | 84                |
| 8           | 1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -                       | O | 91                |
| 9           | 3,4-(OCH <sub>2</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> - | O | 96                |
| 10          | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                     | S | 99                |
| 11          | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                          | S | 99                |

**CONCLUSIONES**

En síntesis, el uso de un catalizador de estructura del tipo Wells-Dawson,  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$ , provee un simple y efectivo método para la preparación de dihidropirimidinonas. Los razonables tiempos de reacción, un simple *work-up* de los productos, excelentes rendimientos, y su alta selectividad, hacen de dicho método un protocolo atractivo para la síntesis de los compuestos especificados. Además el uso de dicho catalizador en muy pequeña cantidad y la ausencia de solvente hacen de la técnica una alternativa limpia y útil, apropiada en Química Fina.

Estudios complementarios se realizan en nuestro laboratorio, con el objeto de sintetizar nuevos compuestos, empleando otros aldehidos, β-cetoésteres o cetonas ciclicas y ureas o tioureas sustituidas. Además se analiza la posibilidad de realización de la reacción en condiciones de catálisis heterogénea empleando diferentes catalizadores soportados.

## REFERENCIAS

- [1] P. Biginelli. *Gazz. Chim. Ital.* 23 (1893) 360.
- [2] C. O. Kappe. *Eur. J. Med. Chem.* 35 (2000) 1043.
- [3] M. Yarim. *Il Farmaco* 54 (1999) 359.
- [4] G. Sabiyha *Tetrahedron Letters* 44 (2003) 6497.
- [5] Nan-Yan Fu. *Tetrahedron* 58 (2002) 4801.
- [6] Ch. Venkateshwar Reddy. *Tetrahedron Letters* 43 (2002) 2657.
- [7] A. Kumar Mitra, K. Banereje. *Synlett* 10 (2003) 1509.
- [8] Y. Ono, in *Perspectives in Catalysis*, J.M. Thomas and K.I.Zamaraev, Eds.; Blackwell, London (1992) 431.
- [9] Y. Izumi, K. Urabe, M. Onaka, *Zeolite, Clay and Heteropolyacid in Organic Reactions*, p. 99. Kodanska/VCH, Tokio, 1992.
- [10] I. Kozhevnikov. *Chem. Rev.* 98 (1998) 171.