



## Síntesis y actividad antimicrobiana de derivados de pirimidinas análogos de uracilo

Rubén Martins<sup>1</sup>, Jaime Charris<sup>2</sup>, Jesús Romero<sup>2</sup>, Antonieta Taddei<sup>3</sup>,  
Michael Mijares<sup>4</sup>, Gricela Lobo<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>) Escuela de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela

<sup>2</sup>) Unidad de Síntesis de Medicamentos, Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela.

<sup>3</sup>) Departamento de Biología Celular, Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela.

<sup>4</sup>) Instituto de Inmunología "Dr. Nicolás E. Bianco", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

(\*) [gricela.lobo@ucv.ve](mailto:gricela.lobo@ucv.ve); [gricelalobo@gmail.com](mailto:gricelalobo@gmail.com)

Recibido: 18/09/2015

Revisado: 02/02/2016

Aceptado: 15/02/2016

### Resumen

Se reporta la síntesis de una serie de derivados de 6-amino-5-(arilmetilideno)-pirimidina-2,4-dionas **2a-l**, análogas de uracilo. Esta involucra una reacción de ciclocondensación entre los derivados de (*E*)-2-ciano-3-fenil acrilato de etilo **1a-l** y urea asistida por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. **1a-l** fueron obtenidos por condensación de aldehídos aromáticos con cianoacetato de etilo en presencia de una cantidad catalítica de KOH. Todos los compuestos fueron caracterizados por el análisis de los datos espectroscópicos de IR, RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C. También se reportan los resultados de la actividad antimicrobiana *in vitro* de todos los compuestos sintetizados contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y la levadura *Candida tropicalis*.

**Palabras claves:** pirimidina; actividad antimicrobiana: (*E*)-2-ciano-3-fenil acrilato de etilo

### Abstract

The synthesis of a series of 6-amino-5-(arylmethylideno)-pyrimidine-2,4-diones derivatives uracil analogues **2a-l** is reported. This involves a cyclocondensation reaction between Ethyl-(*E*)-2-cyan-3-phenylacrylate derivatives **1a-l** and urea assisted by K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. **1a-l** were obtained by condensation of aromatic aldehydes with ethyl cyanoacetate in the presence of a catalytic amount of KOH. All compounds were characterized by spectroscopic data analysis of IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR. The results of the *in vitro* antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida tropicalis* yeast of all the compounds synthesized are also reported.

**Keywords:** Pyrimidine; Antimicrobial activity, Ethyl-(*E*)-2-cyan-3-phenylacrylate

### Introducción

Químicamente, las pirimidinas son anillos de 6 miembros con dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 3. Existen tres derivados importantes que forman parte de los ácidos nucleicos, citosina, uracilo y timina (figura 1). La citosina posee un grupo carbonilo en el carbono 2 mientras que uracilo y timina lo poseen dos, en los carbonos 2 y 4. La timina y la citosina forman parte del ADN y el uracilo está presente en el ARN. Los derivados de pirimidinas ocupan un lugar importante en la química medicinal debido a la gran diversidad de propiedades farmacológicas que poseen, entre las que se incluyen, actividad antitumoral<sup>1-4</sup>; antiviral<sup>5</sup>; anticancerígena<sup>6</sup>; antibacterial<sup>7</sup>; antiinflamatoria<sup>8</sup>; anticonvulsivante<sup>9,10</sup>; antifúngica<sup>11</sup> y antimicrobiana<sup>12-14</sup>. Los derivados de pirimidinas con actividad antimicrobiana, están relacionados con la habilidad de

inhibir enzimas involucradas en la biosíntesis del ADN tales como dihidrofolato reductasa (DHFR) del microorganismo invasor<sup>15</sup>.

Las enfermedades fúngicas y bacterianas originan la mayor morbilidad en cualquier especialidad médica y frecuentemente también la mortalidad en pacientes immuno-

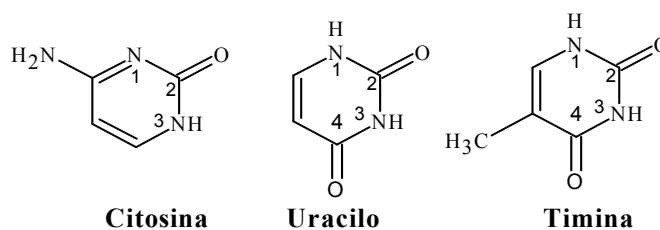
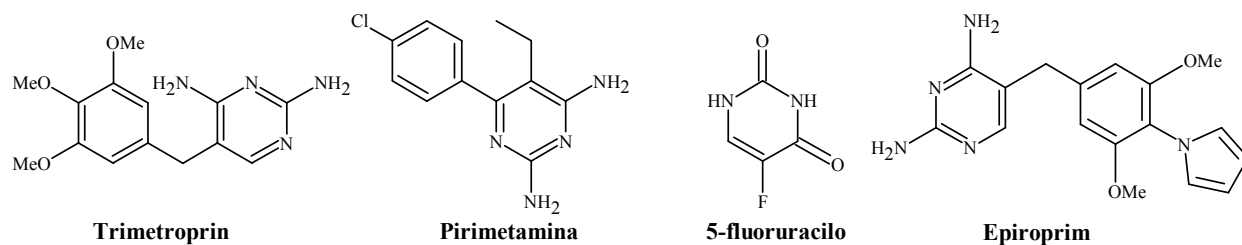


Fig. 1: Derivados de pirimidinas presentes en los ácido nucleicos.

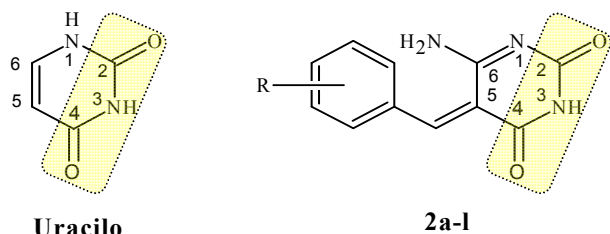


**Fig. 2:** Derivados de pirimidinas inhibidoras de DHFR.

suprimidos<sup>16</sup>. Un alto porcentaje de infecciones hospitalarias se debe a bacterias gram positivas resistentes, como por ejemplo *Staphylococcus aureus*<sup>17-19</sup>. En Venezuela, se han reportado cifras alarmantes de cepas resistentes a múltiples drogas de *Staphylococcus aureus*<sup>20</sup>.

La resistencia a los antimicrobianos disponibles permite que las infecciones por microorganismos resistentes que no responden a los tratamientos habituales, prolonga la enfermedad y aumenta el riesgo de muerte, y pone en peligro el control de las enfermedades infecciosas. La resistencia reduce la eficacia del tratamiento, y los enfermos continúan infectados por más tiempo, hecho que a su vez propicia la propagación de los microorganismos resistentes a otras personas<sup>21</sup>. Entre los antimicrobianos derivados de pirimidinas inhibidores de DHFR se encuentran el trimetoprin; la pirimetamina; 5-fluoruracilo y epiroprim<sup>22</sup> (figura 2).

Como parte de un proyecto para la síntesis de compuestos heterociclos y evaluación de su actividad biológica, previamente hemos reportado la síntesis y actividad antimicrobiana de derivados de pirimidinas análogas de citosina<sup>23,24</sup>. En este artículo presentamos los resultados de la síntesis y actividad antimicrobiana de una serie de derivados de pirimidinas análogas de uracilo **2a-l** (figura 3). En estas nuevas estructuras, se introduce el grupo arilmetilideno en la posición 5 y un grupo amino en la posición 6 del uracilo.



**Fig. 3:** Cambios estructurales realizados en las posiciones C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub> del uracilo.

## Parte experimental

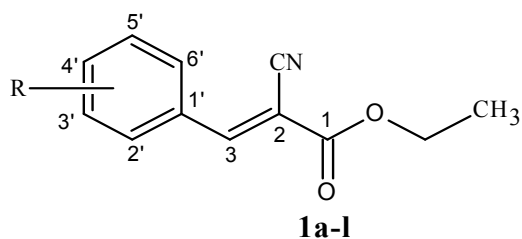
### Caracterización general

Los puntos de fusión de los sólidos obtenidos fueron determinados en un aparato Fisher Johns y están sin corregir. Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron usando pastillas de KBr, en un espectrofotómetro Shimadzu 470, las absorciones más importantes son señaladas y designadas en cm<sup>-1</sup>. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C fueron obtenidos en un

espectrómetro JEOL 270 MHz. El desplazamiento químico ( $\delta$ ) está reportado en ppm con relación al CHCl<sub>3</sub> o DMSO residual interno y las señales se representan como singlete (*s*), singlete ancho (*sa*), doblete (*d*), doblete de dobletes (*dd*), triplete (*t*), cuarteto (*c*), multiplete (*m*), constante de acoplamiento (*J*) y valor de la constante de acoplamiento en Hertz (Hz). Los reactivos cianoacetato de etilo y los diferentes aldehídos aromáticos fueron adquiridos de Aldrich Chemical Co. El carbonato de potasio, la urea y el alcohol absoluto fueron obtenidos de Riedel-de Haën.

### Síntesis de los derivados (E)-2-ciano-3-fenilacrilato de etilo (**1a-l**)

A una solución de cianoacetato de etilo (10 mmoles) y el benzaldehído correspondiente (10 mmoles), en etanol anhidro (25 mL), se le añadió una cantidad catalítica de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente hasta la aparición de un sólido, que indicó la formación del producto (30 m-24 h). El sólido formado se filtró y lavó con agua destilada, se dejó secar al aire y luego se recrystalizó en etanol. Los cristales formados se filtraron y secaron en una estufa al vacío. El análisis de los datos espectroscópicos de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C fueron consistentes con las estructuras esperadas para los productos **1a-l** (figura 4).



**Fig. 4:** Estructura y esquema de asignación de los datos de RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C de los intermediarios **1a-l**.

(E)-2-ciano-4-nitrocinaurato de etilo **1a**. Cristales anaranjados. Rto: 55 %; P.f: 172 °C, reportado: 170-171 °C<sup>27</sup>. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2988 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2220 (C≡N); 1715 (C=O); 1594 (CH-Ar); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)  $\delta$ : 1,41 (*t*, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,39 (*c*, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 8,13 (*dd*, 2H, *J*=8,1 y 1,9 Hz, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>); 8,17 (*s*, 1H, H<sub>3</sub>); 8,29 (*dd*, 2H, *J*=8,1 y 1,98 Hz, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>);. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 69 MHz)  $\delta$ : 14,1(CH<sub>3</sub>); 63,3 (CH<sub>2</sub>); 107,6 (C<sub>2</sub>); 114,5 (CN); 124,2 (C<sub>2'</sub>, C<sub>6'</sub>); 131,5 (C<sub>3'</sub>, C<sub>5'</sub>); 137,01 (C<sub>1'</sub>), 149,9 (C<sub>4'</sub>); 151,6 (C<sub>3</sub>); 161,4 (C=O).

(E)-2-ciano-4-fluorcinaurato de etilo **1b**. Cristales blancos Rto: 91 %. P.f: 78-80 °C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2996 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

2220 (C≡N); 1717 (OC=O); 1600 (CH-Ar). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 1,38 (*t*, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,35 (*c*, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,18 (*td*, 2H, *J*=8,8; 8,3 y 1,8 Hz, F, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 8,01 (*td*, 2H, *J*=8,8; 6,2 y 1,8 Hz, F, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8,19 (*s*, 1H, H<sub>3</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 69 MHz) δ: 14,1 (CH<sub>3</sub>); 62,7 (CH<sub>2</sub>); 102,9 (C<sub>2</sub>); 115,3 (CN); 116,9 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 128,0 (C<sub>1</sub>); 133,5 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 153,3 (C<sub>3</sub>); 163,5 (C<sub>4</sub>); 167,5 (C=O).

(*E*)-2-ciano-4-clorocinamato de etilo **1c**. Sólido verde. Rto: 96 %. P.f: 88 °C, reportado: 89-90 °C<sup>27</sup>. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2996 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2216 (C≡N); 1715 (C=O); 1600 (CH-Ar). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 1,36 (*t*, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,36 (*c*, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,48 (*dd*, 2H, *J*=8,4 y 2,2 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7,94 (*dd*, 2H, *J*=8,4 y 2,2 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8,19 (*s*, 1H, H<sub>3</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 69 MHz), δ: 14,1 (CH<sub>3</sub>); 62,8 (CH<sub>2</sub>); 103,7 (C<sub>2</sub>); 115,2 (CN); 129,7 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 130,0 (C<sub>1</sub>); 132,2 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 139,5 (C<sub>4</sub>); 153,3 (C<sub>3</sub>); 162,2 (C=O).

(*E*)-2-ciano-3,4-diclorocinamato de etilo **1d**. Cristales verdes. Rto: 97 %. P.f: 120-122 °C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2980 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2216 (C≡N); 1715 (OC=O); 1606 (CH-Ar). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 1,38 (*t*, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,39 (*c*, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,58 (*d*, 1H, *J*=8,4 Hz, H<sub>5</sub>); 7,98 (*dd*, 1H, *J*=10,1 y 2,2 Hz, H<sub>6</sub>); 7,9 (*d*, 1H, *J*=1,9 Hz, H<sub>2</sub>); 8,13 (*s*, 1H, H<sub>3</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 69 MHz), δ: 14,1 (CH<sub>3</sub>); 63,3 (CH<sub>2</sub>); 107,6 (C<sub>2</sub>); 114,4 (CN); 123,0 (C<sub>5</sub>); 125,9 (C<sub>6</sub>); 128,0 (C<sub>2</sub>); 129,9 (C<sub>1</sub>); 132,0 (C<sub>3</sub>); 137,0 (C<sub>4</sub>); 152,0 (C<sub>3</sub>); 161,7 (C=O).

(*E*)-2-ciano-4-bromocinamato de etilo **1e**. Cristales amarillos. Rto: 95 %. P.f: 86-88 °C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2984 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2208 (C≡N); 1715 (OC=O); 1608 (Ar). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 1,38 (*t*, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,36 (*c*, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,65 (*dd*, 2H, *J*=8,3 y 1,7 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7,84 (*dd*, 2H, *J*=8,4 y 1,7 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8,17 (*s*, 1H, H<sub>3</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 69 MHz), δ: 14,2 (CH<sub>3</sub>); 62,4 (CH<sub>2</sub>); 99,6 (C<sub>2</sub>); 112,1 (CN); 124,8 (C<sub>1</sub>); 127,7 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 132,7 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 149,5 (C<sub>4</sub>); 154,5 (C<sub>3</sub>); 163,1 (C=O).

(*E*)-2-ciano-cinamato de etilo **1f**. Cristales verdes. Rto: 98 %. P.f: 51 °C, reportado: 49-50 °C<sup>27</sup>. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2992 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2208 (C≡N); 1715 (OC=O); 1606 (Ar). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 1,38 (*t*, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,36 (*c*, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,52 (*m*, 3H, H-Ar); 7,97 (*dd*, 2H, *J*=7,6 y 1,9 Hz, H-Ar); 8,24 (*s*, 1H, H<sub>3</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 69 MHz), δ: 14,2 (CH<sub>3</sub>); 62,7 (CH<sub>2</sub>); 103,4 (C<sub>2</sub>); 115,4 (CN); 131,1 (C-Ar); 131,1 (C-Ar); 131,7 (C-Ar); 133,2 (C-Ar); 154,9 (C<sub>3</sub>); 162,5 (C=O).

(*E*)-2-ciano-4-metilcinamato de etilo **1g**. Cristales verdes. Rto: 99 %. P.f: 92 °C, reportado: 90-92 °C<sup>27</sup>. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3000 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2208 (C≡N); 1718 (OC=O); 1594 (CH-Ar). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 1,38 (*t*, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,42 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,38 (*c*, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,29 (*dd*, 2H, *J*=8,2 y 2,7 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7,89 (*dd*, 2H, *J*=8,2 y 2,7 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8,20 (*s*, 1H, =CH, H<sub>3</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 69 MHz), δ: 14,2 (CH<sub>3</sub>); 21,8 (Ar-CH<sub>3</sub>); 62,6 (CH<sub>2</sub>); 101,7 (C<sub>2</sub>); 115,7 (C≡N); 129,1

(C<sub>1</sub>); 130,1 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 131,3 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 144,6 (C<sub>4</sub>); 155,0 (C<sub>3</sub>); 162,3 (C=O).

(*E*)-2-ciano-4-metoxicinamato de etilo **1h**. Sólido blanco. Rto: 94 %. P.f: 80 °C, reportado: 79-81 °C<sup>27</sup>. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2988 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2208 (C≡N); 1712 (OC=O); 1584 (CH-Ar). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 1,38 (*t*, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,88 (*s*, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,37 (*c*, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,98 (*dd*, 2H, *J*=8,91 y 2,00 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7,99 (*dd*, 2H, *J*=8,64 y 1,73 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8,16(*s*, 1H, H<sub>3</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 69 MHz), δ: 14,21 (CH<sub>3</sub>); 55,63 (OCH<sub>3</sub>); 62,42 (CH<sub>2</sub>); 99,75(C<sub>2</sub>); 114,85 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 116,17 (C≡N); 124,54 (C<sub>1</sub>); 133,63 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 154,30 (C<sub>3</sub>); 163,14 (C=O); 163,87 (C<sub>4</sub>).

(*E*)-2-ciano-3,4-dimetoxicinamato de etilo **1i**. Sólido beige. Rto: 93 %. P.f: 150-152 °C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2976 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2216 (C≡N); 1710 (C=O); 1600 (Ar). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 1,38 (*t*, 3H, , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,95 (*s*, 6H, 2OCH<sub>3</sub>); 4,37 (*c*, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,93 (*d*, 1H, *J*=8,6 Hz, H<sub>5</sub>); 7,46 (*dd*, 1H, *J*=10,6 y 2,2 Hz, H<sub>6</sub>); 7,78 (*d*, 1H, *J*=2,2 Hz, H<sub>2</sub>); 8,14 (*s*, 1H, H, H<sub>3</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 69 MHz), δ: 14,17 (CH<sub>3</sub>); 56,0 (CH<sub>2</sub>); 62,9 (2OCH<sub>3</sub>); 103,9 (C<sub>2</sub>); 115,3 (CN); 128,3 (C<sub>1</sub>); 130,4 (C<sub>5</sub>); 132,2 (C<sub>6</sub>); 132,7 (C<sub>2</sub>); 147,0 (C<sub>3</sub>); 151,0 (C<sub>3</sub>); 153,4 (C<sub>4</sub>); 162,2 (C=O).

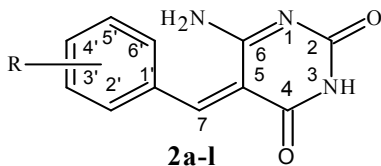
(*E*)-2-ciano-3,4,5-trimetoxicinamato de etilo **1j**. Cristales amarillos. Rto: 85 %. P.f: 48 °C, reportado: 46-48 °C<sup>27</sup>. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2976 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2208 (C≡N); 1731 (C=O); 1600 (CH-Ar). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 1,38 (*t*, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,90 (*s*, 6H, 2OCH<sub>3</sub>); 3,94 (*s*, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,38 (*c*, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,28 (*s*, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8,13 (*s*, 1H, H<sub>3</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 69 MHz), δ: 14,2 (CH<sub>3</sub>); 56,4 (CH<sub>2</sub>); 61,1 (OCH<sub>3</sub>); 62,7 (2OCH<sub>3</sub>); 101,5 (C<sub>2</sub>); 108,8 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 115,9 (CN); 126,6 (C<sub>1</sub>); 143,0 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 153,4 (C<sub>3</sub>); 154,8 (C<sub>4</sub>); 162,8 (C=O).

(*E*)-2-ciano-4-metilaminocinamato de etilo **1k**. Cristales anaranjados. Rto: 96 % P.f: 140-142 °C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2984 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2208 (C≡N); 1727 (OC=O); 1600 (CH-Ar). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 1,38 (*t*, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,09 (*s*, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4,31(*c*, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,72 (*dd*, 2H, *J*=8,9 y 2,7 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7,93 (*dd*, 2H, *J*=8,7 y 2,7 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8,06 (*s*, 1H, H<sub>3</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 69 MHz), δ: 14,3 (CH<sub>3</sub>); 39,6 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 56,4 (CH<sub>3</sub>); 101,5 (C<sub>2</sub>); 112,2 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 116,0 (CN); 126,6 (C<sub>1</sub>); 143,0 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 154,4 (C<sub>3</sub>); 155,0 (C<sub>4</sub>); 162,8 (C=O).

(*E*)-2-ciano-4-hidroxicinamato de etilo **1l**. Sólido marrón. Rto: 90 %. P.f: 170 °C, reportado: 169-171 °C<sup>27</sup>. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3640 (OH); 2992 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2224 (C≡N); 1729 (C=O); 1600 (CH-Ar). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 1,38 (*t*, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,35 (*c*, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,25 (*ba*, 1H, OH); 6,96 (*dd*, 2H, *J*=8,9 y 2,2 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7,96(*dd*, 2H, *J*=8,9 y 2,2 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8,18 (*s*, 1H, H<sub>3</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 69 MHz), δ: 14,2 (CH<sub>3</sub>); 62,6 (CH<sub>2</sub>); 99,4 (C<sub>2</sub>); 116,2 (CN); 116,5 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 124,5 (C<sub>1</sub>); 133,9 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 154,8 (C<sub>3</sub>); 160,8 (C<sub>4</sub>); 163,1(C=O).

*Síntesis de los derivados de 6-amino-5-arilmetilideno-pirimidina-2,4-dionas análogas de uracilo 2a-l.*

Una solución de urea (78 mg, 1,20 mmoles), carbonato de potasio (170 mg, 1,20 mmoles) en etanol anhidro (10 mL) fue calentada a la temperatura de reflujo hasta la formación de una solución traslúcida. Luego se agregó cuidadosamente el respectivo derivado **1a-l** (0,6 mmoles) disuelto en etanol (5mL). La mezcla de reacción se dejó agitando bajo reflujo hasta la formación de una sal. El solvente se eliminó a presión reducida. Al residuo resultante se le agregó agua (5 mL). Cualquier sobrenadante se eliminó filtrando a gravedad. Al filtrado se le añadió HCl al 10 % gota a gota hasta pH neutro. El sólido formado se filtró y recristalizó en DMF/etanol caliente. El análisis de los datos espectroscópicos de IR, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron consistentes con las estructuras de las pirimidinas esperadas **2a-l** (figura 5).



**Fig. 5:** Estructura y esquema de asignación de los datos de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de las pirimidinas **2a-l**.

**6-amino-5-[(4'-nitrofenil)metilideno]pirimidina-2,4-diona (2a):** Cristales rojos. Rto: 90 %. P.f: 130-134 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3750, 3675 ( $\text{NH}_2$ ); 3265 (NH); 1715 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_2$ ); 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_4$ ); 1600 (CH-Ar), 1504 ( $\text{C}=\text{C}$ ). RMN- $^1\text{H}$  (DMSO $_d_6$ , 270 MHz)  $\delta$ : 5,39 (*s*, 2H  $\text{NH}_2$ , intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ); 6,92 (*dd*, 2H,  $J=8,1$  y 1,9 Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,35 (*dd*, 2H,  $J=8,0$  y 1,9 Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 8,30 (*s*, 1H,  $\text{H}_7$ ); 10,12 (*sa*, 1H, NH, intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  (DMSO $_d_6$ , 69 MHz)  $\delta$ : 116,3 ( $\text{C}_5$ ); 126,6 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 129,0 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ); 139,0 ( $\text{C}_1$ ); 148,8 ( $\text{C}_4$ ); 150,9 ( $\text{C}_7$ ); 161,0 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 162,0 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 166,0 ( $\text{C}_6$ ).

**6-amino-5-[(4'-fluorfenil)metilideno]pirimidina-2,4-diona (2b):** Sólido amarillo. Rto: 88 %. P.f: 258 °C desc. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3536, 3461 ( $\text{NH}_2$ ); 3265 (NH); 1721 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_2$ ); 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_4$ ); 1593 (CH-Ar); 1510 ( $\text{C}=\text{C}$ ). RMN- $^1\text{H}$ , (DMSO $_d_6$ , 270 MHz)  $\delta$ : 5,77 (*s*, 2H,  $\text{NH}_2$ , intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ); 7,41 (*ddd*, 2H,  $J=8,8$  y 6,2, 1,9 Hz, 1F,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,60 (*ddd*, 2H,  $J=8,8$ , 8,3 y 1,9 Hz, 1F,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,61 (*s*, 1H,  $\text{H}_7$ ); 7,89-8,07 (*ba*, 1H, NH, intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$ , (69 MHz, DMSO $_d_6$ ,  $\delta$ : 115,9 ( $\text{C}_5$ ); 116,5 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ); 131,5 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 131,6 ( $\text{C}_1$ ); 145,2 ( $\text{C}_7$ ); 160,3 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_2$ ); 161,7 ( $\text{C}_4$ ); 164,9 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_4$ ); 166,2 ( $\text{C}_6$ ).

**6-amino-5-[(4'-clorofenil)metilideno]pirimidina-2,4-diona (2c):** Sólido blanco. Rto: 87 %. P.f: 240 °C desc. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3536, 3461 ( $\text{NH}_2$ ); 3265 (NH), 1792 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_2$ ); 1685 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_4$ ) 1600(CH-Ar); 1510 ( $\text{C}=\text{C}$ ). RMN- $^1\text{H}$ , (DMSO $_d_6$ , 270 MHz)  $\delta$ : 5,77 (*s*, 2H,  $\text{NH}_2$  intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ); 7,35 (*dd*, 2H,  $J=8,1$  y 2,0 Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 8,08 (*dd*, 2H,  $J=8,1$  Hz y 2,0 Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 8,34 (*s*, 1H,  $\text{H}_7$ ); 8,99 (*ba*, 1H, NH, intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$ , (69 MHz, DMSO $_d_6$ )  $\delta$ : 117,0 ( $\text{C}_5$ ); 125,3 ( $\text{C}_1$ );

130,0 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ); 132,0 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 134,0 ( $\text{C}_4$ ); 145,0 ( $\text{C}_7$ ); 160,4 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 162,0 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 166,4 ( $\text{C}_6$ ).

**6-amino-5-[(3',4'-diclorofenil)metilideno]pirimidina-2,4-diona (2d):** Sólido blanco. Rto: 85 %. P.f: 172-174 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3744, 3644 ( $\text{NH}_2$ ); 3287 (NH); 1715 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_2$ ); 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_4$ ); 1575 (CH-Ar); 1510 ( $\text{C}=\text{C}$ ). RMN- $^1\text{H}$ , (DMSO $_d_6$ , 270 MHz)  $\delta$ : 5,22 (*s*, 2H,  $\text{NH}_2$ , intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ); 7,55 (*dd*, 1H,  $J=8,1$  y 2,0 Hz,  $\text{H}_6$ ); 7,77 (*d*, 1H,  $J=2,0$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,98 (*d*, 1H,  $J=8,4$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 8,04 (*s*, 1H,  $\text{H}_7$ ); 9,89 (*sa*, 1H, NH, intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$ , (69 MHz, DMSO $_d_6$ )  $\delta$ : 116,2 ( $\text{C}_5$ ); 124,00 ( $\text{C}_1$ ); 131,0 ( $\text{C}_6$ ); 131,5 ( $\text{C}_2$ ); 131,6 ( $\text{C}_5$ ); 135,0 ( $\text{C}_3$ ); 135,50 ( $\text{C}_4$ ); 146,0 ( $\text{C}_7$ ); 160,0 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 164,9 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 166,3 ( $\text{C}_6$ ).

**6-amino-5-[(4'-bromofenil)metilideno]pirimidina-2,4-diona (2e):** Sólido amarillo. Rto: 87 %. P.f: 206-210 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3744, 3638 ( $\text{NH}_2$ ); 3265 (NH); 1715 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_2$ ); 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_4$ ); 1578 (CH-Ar); 1510 ( $\text{C}=\text{C}$ ). RMN- $^1\text{H}$ , (DMSO $_d_6$ , 270 MHz)  $\delta$ : 5,75 (*s*, 2H,  $\text{NH}_2$ , intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ); 7,57 (*dd*, 2H,  $J=8,10$  y 2,2 Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,98 (*dd*, 2H,  $J=8,1$  y 2,2 Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 8,57 (*s*, 1H,  $\text{H}_7$ ); 9,72 (*ba*, 1H, NH, intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$ , (69 MHz, DMSO $_d_6$ )  $\delta$ : 117,0 ( $\text{C}_5$ ); 125,0 ( $\text{C}_1$ ); 128,0 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ); 129,0 ( $\text{C}_4$ ); 130,0 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 150,0 ( $\text{C}_7$ ); 158,0 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 162,1 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 166,0 ( $\text{C}_6$ ).

**6-amino-5-(bencilideno)pirimidina-2,4-diona (2f):** Sólido beige. Rto: 80 %. P.f: 162-164 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3800, 3750 ( $\text{NH}_2$ ); 3265 (NH); 1715 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_2$ ); 1682 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_4$ ) 1600 (CH-Ar); 1510 ( $\text{C}=\text{C}$ ). RMN- $^1\text{H}$ , (DMSO $_d_6$ , 270 MHz)  $\delta$ : 4,72 (*s*, 2H,  $\text{NH}_2$ , intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ); 7,55 (*m*, 3H, H-Ar); 7,93 (*m*, 2H, H-Ar); 8,22 (*s*, 1H,  $\text{H}_7$ ); 13,00 (*s*, 1H, NH, intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$ , (69 MHz, DMSO $_d_6$ )  $\delta$ : 117,0 ( $\text{C}_5$ ); 128,0 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ); 129,2 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 131,1 ( $\text{C}_1$ ); 133,2 ( $\text{C}_4$ ); 145,2 ( $\text{C}_7$ ); 159,0 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 163,1 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 165,2 ( $\text{C}_6$ ).

**6-amino-5-[(4'-metilfenil)metilideno]pirimidina-2,4-diona (2g):** Cristales verdes. Rto. 90 %. P.f: 202-204 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3530, 3445 ( $\text{NH}_2$ ) 3294 (NH); 1715 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_2$ ); 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_4$ ); 1586 (CH-Ar); 1510 ( $\text{C}=\text{C}$ ). RMN- $^1\text{H}$ , (DMSO $_d_6$ , 270 MHz)  $\delta$ : 2,42 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5,71 (*s*, 2H,  $\text{NH}_2$ , intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ); 7,20 (*dd*, 2H,  $J=10,5$  y 1,98 Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 8,13 (*dd*, 2H,  $J=10,5$  y 1,9 Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 8,57 (*s*, 1H,  $\text{H}_7$ ); 9,88 (*s*, 1H, NH, intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$ , (69 MHz, DMSO $_d_6$ )  $\delta$ : 21,8 ( $\text{CH}_3$ ); 117,0 ( $\text{C}_5$ ); 127,7 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ); 129,0 ( $\text{C}_1$ ); 130,7 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 142,0 ( $\text{C}_4$ ); 149,5 ( $\text{C}_7$ ); 158,0 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_2$ ); 162,1 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_4$ ); 165,9 ( $\text{C}_6$ ).

**6-amino-5-[(4'-metoxifenil)metilideno]pirimidina-2,4-diona (2h):** Sólido beige. Rto. 85 %. P.f: 160 °C desc. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3880, 3780 ( $\text{NH}_2$ ) 3264 (NH); 1715 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_2$ ); 1688 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_4$ ); 1584 (CH-Ar); 1510 ( $\text{C}=\text{C}$ ). RMN- $^1\text{H}$ , (DMSO $_d_6$ , 270 MHz)  $\delta$ : 3,84 (*s*, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,43 (*s*, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6,60 (*dd*, 2H,  $J=8,4$  y 1,9 Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,70 (*dd*, 2H,  $J=8,4$  y 1,9 Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,79 (*s*, 1H,  $\text{H}_7$ ); 9,89 (*sa*, 1H, NH). RMN- $^{13}\text{C}$ , (69 MHz, DMSO $_d_6$ )  $\delta$ : 55,6 ( $\text{OCH}_3$ ); 114,9 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ); 116,2 ( $\text{C}_5$ );

124,5 (C<sub>1</sub>); 133,6 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 139,9 (C<sub>4</sub>); 148,0 (CH=); 163,1 (C=O, C<sub>2</sub>); 163,8 (C=O, C<sub>4</sub>); 165,0 (C<sub>6</sub>).

**6-amino-5-[(3',4'-dimetoxifenil)metilideno]pirimidina-2,4-diona (2i)**: Sólido amarillo. Rto. 60 %. P.f: 170-172 °C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3680, 3581 (NH<sub>2</sub>) 3270 (NH); 1715 (C=O, C<sub>2</sub>); 1682 (C=O, C<sub>4</sub>); 1584 (CH-Ar); 1510 (C=C). RMN-<sup>1</sup>H, (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> 270 MHz) δ: 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5,78 (s, 2H, NH<sub>2</sub> intercambia con D<sub>2</sub>O); 7,08 (dd, 1H, J=7,4 y 1,2 Hz, H<sub>6</sub>); 7,11 (s, 1H, H<sub>7</sub>); 7,13-7,15 (m, 2H, H-Ar); 7,94 (s, 1H, NH intercambia con D<sub>2</sub>O). RMN-<sup>13</sup>C, (69 MHz, DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 56,1 (OCH<sub>3</sub>); 56,2 (OCH<sub>3</sub>); 116,2 (C<sub>5</sub>); 126,5 (C<sub>1</sub>); 128,2 (C<sub>6</sub>); 133,6 (C<sub>2</sub>); 146,7 (C<sub>7</sub>); 148,8 (C<sub>3</sub>); 150,9 (C<sub>4</sub>); 160,99 (C=O, C<sub>2</sub>); 161,81(C=O, C<sub>4</sub>); 166,43 (C<sub>6</sub>).

**6-amino-5-[(3',4',5'-trimetoxifenil)metilideno]pirimidina-2,4-diona (2j)**: Sólido Blanco. Rto. 50 %. P.f: 166 °C desc. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3562, 3462 (NH<sub>2</sub>); 3265 (NH); 1715 (C=O, C<sub>2</sub>); 1680 C=O, C<sub>4</sub>); 1588 (CH-Ar); 1510 (C=C). RMN-<sup>1</sup>H, (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> 270 MHz) δ: 3,94 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>); 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5,78 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,64 (s, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8,39 (s, 1H, H<sub>7</sub>); 9,88 (s, 1H, NH). RMN-<sup>13</sup>C, (69 MHz, DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 61,1; (2OCH<sub>3</sub>); 62,6 (OCH<sub>3</sub>); 108,8 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 117,1 (C<sub>5</sub>); 132,0 (C<sub>1</sub>); 145,1 (C<sub>7</sub>); 153,0 (C-Ar); 154,8 (C-Ar); 158,0 (C<sub>4</sub>); 160,0 (C=O, C<sub>2</sub>) 162,7 (C=O, C<sub>4</sub>); 166,0 (C<sub>6</sub>).

**6-amino-5-[(4'-dimetilaminofenil)metilideno]pirimidin-2,4-diona (2k)**: Cristales anaranjados. Rto: 90 %. P.f: 216-218 °C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3565,3465 (NH<sub>2</sub>); 3294 (NH); 1715 (C=O, C<sub>2</sub>); 1688 (C=O, C<sub>4</sub>); 1606 (CH-Ar); 1510 (C=C). RMN-<sup>1</sup>H, (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> 270 MHz) δ: 3,06 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5,65 (s, 3H, NH<sub>2</sub>, intercambio con D<sub>2</sub>O); 7,00 (dd, 2H, J=8,6 y 1,7 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7,55 (dd, 2H, J=8,9 y 1,9 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8,46 (s, 1H, H<sub>7</sub>); 9,60 (ba, 1H, NH, intercambio con D<sub>2</sub>O). RMN-<sup>13</sup>C, (69 MHz, DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 40,2 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 111,8 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 116,01 (C<sub>5</sub>); 120,0 (C<sub>1</sub>); 133,9 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 145,0 (CH=); 152,0 (C<sub>4</sub>); 158,0 (C=O C<sub>2</sub>); 165,0 (C=O, C<sub>4</sub>); 168,0 (C<sub>6</sub>).

**6-amino-5-[(4'-hidroxifenil)metilideno]pirimidin-2,4-diona (2l)**: Cristales marrones Rto: 89 %. P.f: 250-254 °C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3780-3400 (OH, NH<sub>2</sub>, NH); 1715 (C=O, C<sub>2</sub>); 1670 (C=O, C<sub>4</sub>); 1590 (CH-Ar); 1510 (C=C). RMN-<sup>1</sup>H, (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> 270 MHz) δ: 5,25 (s, 3H, OH, NH<sub>2</sub>, intercambio con D<sub>2</sub>O); 6,91 (dd, 2H, J=8,6 y 2,2 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7,35 (dd, 2H, J=8,9 y 2,2 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8,29 (s, 1H, H<sub>7</sub>); 10,12 (ba, 1H, NH, intercambio con D<sub>2</sub>O). RMN-<sup>13</sup>C, (69 MHz, DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 112,0 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 116,9 (C<sub>5</sub>); 120,0 (C<sub>1</sub>); 134,0 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 145,0 (C<sub>7</sub>); 158,0 (C=O, C<sub>2</sub>); 160,0 (C<sub>4</sub>); 162,9 (C=O, C<sub>4</sub>); 165,9 (C<sub>6</sub>).

#### Actividad antimicrobiana

Todos los compuestos sintetizados **2a-l** fueron evaluados para determinar su actividad antimicrobiana utilizando el método de difusión sobre placas de agar<sup>25</sup>. Los ensayos *in vitro* se realizaron contra los microorganismos Gram-positivos: *Staphylococcus aureus* (American Type Culture Collection) [ATCC] 25923) y *Bacillus cereus*, (ATCC 14579) y los

microorganismos Gram- negativos: *Escherichia coli* (ATCC 35218) y *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) y la levadura *Candida tropicalis* (Micoteca Lorenzo De Montemayor (USB [MLDM] 372).

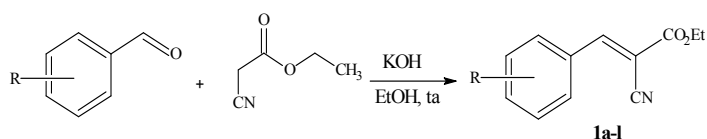
*Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* y *Candida tropicalis* fueron incubados a 30 °C, mientras que *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* fueron incubados a 37 °C. Como controles positivos se utilizaron los antibióticos comerciales amikacina (**AN**) (30mcg); ampicilina/sulbactam (**SAM**) (20 mcg); ofloxacina (**O**) (5 mcg); tilmicosina (**TIL**) (15 mcg); (300 UI) y como control negativo se empleó la mezcla de solventes (**S**) utilizada para solubilizar las muestras (DMSO/Me<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O 25:25:50). Se preparó una suspensión de cada compuesto en la mezcla de solventes (C=2-3 mg/mL, 5 μL). 0,1 mL de los cultivos microbianos crecidos en placas LB preparado en el laboratorio<sup>26</sup> y ajustados en solución salina (0,85% v/v) a la concentración correspondiente al Standard de McFarland N° 0.5, fueron sembrados en superficie en agar Mueller-Hinton (Merck 1.05437). En el caso de *Candida tropicalis* se utilizó una placa de YPD para la evaluación, ya que las levaduras crecen mejor en este medio. Sobre el césped microbiano se colocaron los discos de papel de filtro con las diferentes muestras y los controles. Las suspensiones fueron colocadas en discos de papel absorbente (Ø = 5 mm). Como controles positivos se emplearon antibióticos comerciales, 0,1 mL de los cultivos microbianos crecidos en placas LB preparado en el laboratorio<sup>26</sup>, y ajustados en solución salina (0,85% v/v) a la concentración correspondiente al Standard de McFarland N° 1, fueron sembrados en superficie en agar Mueller-Hinton (Merck 1.05437). Sobre el césped bacteriano se colocaron los discos de papel de filtro con las diferentes muestras. La zona de inhibición de cada compuesto evaluado se midió en mm.

## Discusión de resultados

### Química

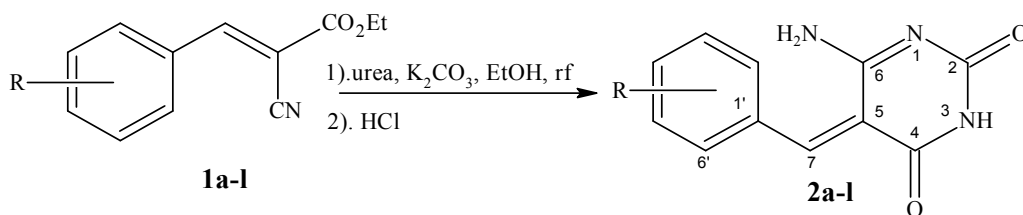
La estrategia de síntesis para la obtención de los derivados de pirimidinas análogos de uracilo **2a-l**, se fundamentó en un proceso de síntesis lineal de dos pasos. Dicha estrategia permitió la preparación de 12 derivados y el procedimiento es clave para la síntesis de heterociclos nuevos. En el primer paso, para preparar los intermediarios (*E*)-2-ciano fenilacrilatos de etilo **1a-l**, existe varios procedimientos reportados en la literatura mediante el uso de catalizadores costosos, piridina o piperidina<sup>27-30</sup>. Ahora bien, los derivados **1a-l** se obtuvieron en altos rendimientos mediante la reacción de condensación *Knoevenagel* entre cianoacetato de etilo con diferentes benzaldehidos en cantidades equimolares utilizando etanol como solvente y una cantidad catalítica de KOH a temperatura ambiente (esquema 1). Los datos espectrales de IR, RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **1a-l** fueron suficientes para confirmar su estructura. El IR muestra bandas de absorción entre 2988-3000 cm<sup>-1</sup> atribuidas al grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; a 2224 cm<sup>-1</sup> que es característica del grupo

$\text{C}\equiv\text{N}$ ; entre  $1717\text{-}1715\text{ cm}^{-1}$  indica la presencia del grupo  $\text{C}=\text{O}$  de éster y entre  $1600\text{-}1594\text{ cm}^{-1}$  corresponde a las vibraciones  $\text{C-H}$  de anillo aromático. En el  $\text{RMN-}^1\text{H}$  además de mostrar todas las señales correspondientes a los patrones de sustitución en el anillo aromático, mostraron un singlete común para todos los derivados que integró para un protón con un desplazamiento químico alrededor de  $8,24\text{-}8,06\text{ ppm}$  asignado al protón  $\text{H}_3$ . Entre  $1,41\text{-}1,38$  y  $4,38\text{-}4,31\text{ ppm}$  aparecen el triplete y el cuarteto de los grupos metilo y metileno, respectivamente, característicos del grupo etoxi ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) común en todos los derivados. En  $\text{RMN}^{13}\text{C}$ , se detectan el grupo metilo entre  $14,8\text{-}14,1\text{ ppm}$ ; el metileno entre  $62,9\text{-}56,4$ ; el carbono del nitrilo entre  $116,1\text{-}112,1\text{ ppm}$ ; el  $\text{C}_2$  a  $99,6\text{-}107,6\text{ ppm}$ ;  $\text{C}_3$  entre  $151,0\text{-}155,0\text{ ppm}$  y el grupo  $\text{C}=\text{O}$  entre  $167,5\text{-}161,5\text{ ppm}$ .



**Esquema 1.** Síntesis de derivados de (*E*)-2-cianocinnamatos (**1a-l**)

La segunda etapa de la síntesis consistió en hacer reaccionar los derivados **1a-l** con urea utilizando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base en etanol a reflujo para obtener los derivados de pirimidinas **2a-l** (Esquema 2). Las evidencias espectroscópicas confirman la estructura esperada en cada caso. En el IR se observan las dos bandas de absorción del enlace  $\text{H-N}$  característico del grupo  $\text{NH}_2$  en la posición  $\text{C}_6$  (la primera aparecen entre  $3880\text{-}3530\text{ cm}^{-1}$  y la segunda entre  $3750\text{-}3461\text{ cm}^{-1}$ ). La banda correspondiente al grupo  $-\text{N-H}-$  en la posición  $\text{N}_3$  del núcleo de pirimidina aparece entre  $3294\text{-}3256\text{ cm}^{-1}$ . Dos bandas que aparecen entre  $1792\text{-}1715\text{ cm}^{-1}$  y  $1688\text{-}1670\text{ cm}^{-1}$  son atribuidas al grupo  $\text{C}=\text{O}$  en las posiciones  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_4$  respectivamente. Es importante resaltar que las bandas del grupo  $\text{C}\equiv\text{N}$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  desaparecieron. En los espectros de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  desaparecen tanto el cuarteto como el triplete característicos de los grupos metilo y metileno del éster de partida, indicando que efectivamente se llevó a cabo el ataque nucleofílico al carbonilo acílico induciendo la salida del grupo  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  y adición al carbono del grupo nitrilo. Se observa un singlete ancho que integra para dos protones a  $5,27\text{-}5,78\text{ ppm}$  que son asignados al grupo  $\text{NH}_2$  y una banda ancha que integra para un protón a  $13,00\text{-}7,94\text{ ppm}$  es asignado al grupo  $\text{NH}$ . El intercambio de los protones en los grupos  $-\text{NH}_2$  y  $-\text{HN}-$  con  $\text{D}_2\text{O}$ , causó que sus señales desaparecieran como era de

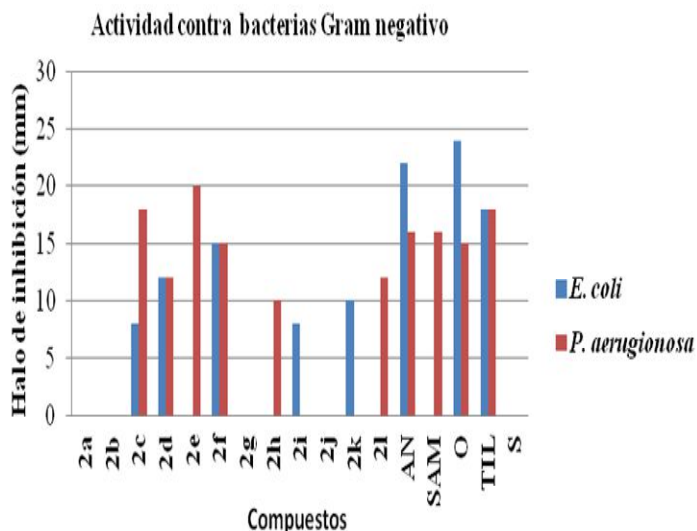


**Esquema 2.** Síntesis de derivados de pirimidinas análogos de uracilo (**2a-l**).

esperar. Por otra parte, el protón olefínico  $\text{H}_7$  del grupo arilmetileno aparece como singlete a  $7,11\text{-}8,46\text{ ppm}$ . El espectro de  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  normal en conjunto con los espectros bidimensionales como HETCOR y DEPT- $135^\circ$ , permitieron asignar de forma positiva el desplazamiento químico de  $\text{C}_5$  a  $112,1\text{-}117,1\text{ ppm}$ ;  $\text{C}_6$  a  $165,0\text{-}168,0\text{ ppm}$  de la pirimidina. Los picos a  $158,0\text{-}163,1\text{ ppm}$  y a  $161,1\text{-}165,0\text{ ppm}$ , corresponden a los grupos carbonilo en  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_4$ , respectivamente. El mecanismo de reacción propuesto para la formación de los derivados **2a-l** es análogo al propuesto en el trabajo previamente publicado<sup>23</sup>.

#### Actividad antimicrobiana

Los resultados de la actividad antimicrobiana de los compuestos **2a-l** son presentados en la tabla 1. Contra la bacteria *E. coli*, mostraron actividad los compuestos **2c-d**, **2f**, **2i** y **2k** y de estos el más activo fue el compuesto **2f**. Contra *P. aeruginosa*, mostraron actividad los compuestos **2c-f**, **2h** y **2l**, siendo los más activos **2c** y **2e** con actividades superiores a todos los antibióticos utilizados como controles positivos (figura 6).



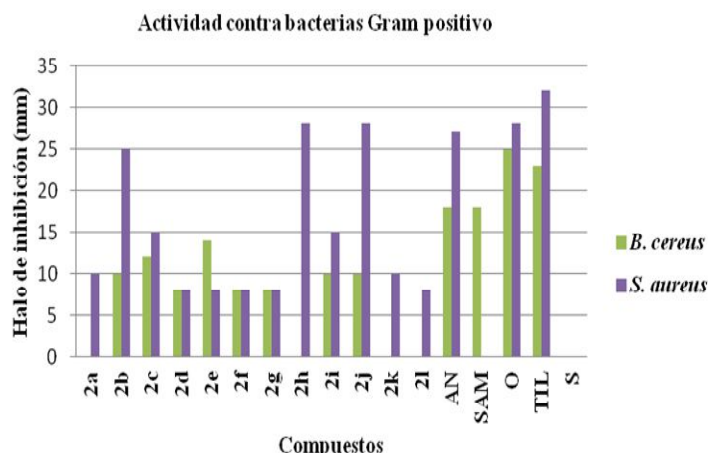
**Fig. 6:** Actividad Antibacterial contra Gram negativo de **2a-l**.

Contra las bacterias *B. cereus*, mostraron actividad los compuestos **2b-g**, **2i** y **2j** mientras que todos los compuestos sintetizados fueron activos, contra *S. aureus*, de estos los más activos fueron **2b**, **2h** y **2j** presentando valores de actividad comparables a la amikacina y la ofloxacina (figura 7).

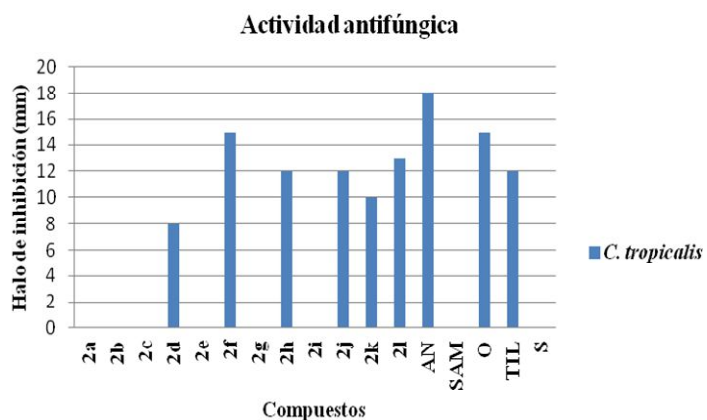
**Tabla 1:** Actividad Antimicrobiana de los de derivados 2a-l

Compuesto	Bacterias Gram negativas		Bacterias Gram positivas		Levadura
	Halo de inhibición en mm				
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. cereus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. tropicalis</i>
2a	-	-	-	10	-
2b	-	-	10	25	-
2c	8	18	12	15	-
2d	12	12	8	8	8
2e	-	20	14	8	-
2f	15	15	8	8	15
2g	-	-	8	8	-
2h	-	10	-	28	12
2i	8	-	10	15	-
2j	-	-	10	28	12
2k	10	-	-	10	10
2l	-	12	-	8	13
AN	22	16	18	27	18
SAM	-	16	18	-	-
O	24	15	25	28	15
TIL	18	18	23	32	12
S	-	-	-	-	-

(-) = No inhibición, AN: amikacina, SAM: ampicilina/sulbactam. O: ofloxacina. TIL: tilmicosina. S: mezcla de solvente.

**Fig. 7:** Actividad Antibacterial contra Gram positivo de 2a-l.

Seis compuestos fueron activos contra *C. tropicalis* y de estos 2f mostró valor de actividad exhibido por ofloxacina, 2h, 2j y 2l valores comparables a tilmicosina (figura 8).

**Fig. 8:** Actividad antifúngica 2a-l.

## Conclusiones

Se lograron sintetizar 12 derivados nuevos de pirimidinas en dos pasos de reacción. El método de síntesis representa un gran potencial de aplicación para la síntesis de una gran variedad de pirimidinas con potencial actividad biológica. Se obtuvieron compuestos cuya actividad contra la bacteria oportunista Gram negativa *P. aeruginosa* resistente a la mayoría de los antibióticos comerciales es importante. Todos los compuestos obtenidos fueron activos contra *S. aureus*, este hecho es bien interesante ya que se trata de un microorganismo Gram positivo responsable de un alto porcentaje de infecciones hospitalarias, además de ser resistente a diversos antibióticos.

## Agradecimientos

Se agradece el Instituto de Investigaciones Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela (Proyecto IIF: 02/2014). Al CDCH-UCV (Proyecto PG-06-8827-2013/1 y 2013/2).

## Referencias

1. N Zhang, S Ayril-Kaloustian, T Nguyen, R Hernandez, C Beyerb. 2-Cyanoaminopyrimidines as a class of antitumor agents that promote tubulin polymerization. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, **17(11)**, 3003-3005 (2007).
2. N Mohamed, M Talaat El-Saidi, Y Ali, M Elnagdi. Utility of 6-amino-2-thiouracil as a precursor for the synthesis of bioactive pyrimidine derivatives. **Bioorg. Med. Chem.**, **15**, 6227-6235 (2007).
3. E Rakib, S Abourichaa, A Hanniouia, N Benchat, L Ait M'barekc and A Zyadc. Synthesis and in vitro Cytotoxicity

- Studies of Novel Triazolo[4,3-b]pyridazinones. **J. Iranian Chem. Soc.**, **3(3)**, 272-276 (2006).
4. P Baraldi, M Pavani, M Nuñez, P Brigidi, B Vitali, R Gambari, R Romagnoli. Antimicrobial and Antitumor Activity of N-Heteroimine-1,2,3- dithiazoles and Their Transformation in Triazolo-, Imidazo-, and Pyrazolo-pyrimidines. **Bioorg Med. Chem.**, **10** 449–456 (2002).
  5. A Kamel, B Munson. Collisionally-Induced Dissociation of Substituted Pyrimidine Antiviral Agents: Mechanisms of Ion Formation Using Gas Phase Hydrogen/Deuterium Exchange and Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. **J. Am. Soc Mass Spectr.**, **18**, 1477-1492 (2007).
  6. N Hang, S Ayrál-Kaloustian, T Nguyen, J Afragola, R Hernandez, J Lucas, J Gibbons, C Beyer. Synthesis and SAR of [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyrimidines, a Class of Anticancer Agents with a Unique Mechanism of Tubulin Inhibition. **J. Med. Chem.**, **50**, 319-327 (2007).
  7. O Prakash, R Kumar, R Kumar, P Tyagi, R Kuhad. Organiodine(III) mediated synthesis of 3,9-diaryl- and 3,9-difuryl-bis-1,2,4-triazolo[4,3-a][4,3-c]pyrimidines as antibacterial agents. **Euro. J. Med. Chem.**, **42**, 868-872 (2007).
  8. S Sondhi, S Jain, M Dinodia, R Shuklab, R Raghbir. S Sondhi, S Jain, M Dinodia, R Shuklab, R Raghbir. **Bioorg. Med. Chem.**, **15**, 3334-3344 (2007).
  9. M Shaquiquzzaman, S Khan, M Amir, M Alam. Synthesis, anti-convulsant and neurotoxicity evaluation of some new pyrimidine-5-carbonitrile derivatives. **Saudi Pharm. J.**, **20(2)**, 149-164 (2012).
  10. D Premnath, M Indiraleka. Design and synthesis, antiepileptic evaluation of 5-substituted pyrimidine derivatives. **Asian J. Med. and Anal. Chem.**, **1(1)**, 27-32 (2014).
  11. J McChesney, M Gonzales-Sierra. Antifungal Activity of Some Substituted Pyrimidines. **Pharm. Res.**, **2(3)**, 146-147 (1985). DOI: 10.1023/A:1016323702665.
  12. I Mangalagiu, M Ungureanu M, G Mangalagiu, G Grosu, M Petrovanu. Antimicrobial activity of some derivatives of pyrimidine. **Ann. Pharm Fr.**, **56(4)**, 181-183 (1998).
  13. L Cordies, L Machado, M Hamilton. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. **Acta Médica**, **8(1)**, 13-27 (1998).
  14. A Eid, A El-Wahab, G Ali, M Khafagy. Synthesis and antimicrobial evaluation of naphtho[2,1-b]pyrano[2,3-d] pyrimidine and pyrano[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c] pyrimidine derivatives. **Acta Pharm.**, **54** 13–26 (2004).
  15. J Paulsen, J Liu, D Bolstad, A Smith, N priestley, D Wright, A Anderson. *In vitro* biological activity and structural analysis of 2,4-diamino-5-(2'-arylpropargyl)pyrimidine inhibitors of *Candida albicans*. **Bioorg. Med. Chem.**, **17(14)**, 4866-4862 (2009).
  16. OMS. El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo.  
Disponible en:  
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>
  17. D Chu, J Plattner, L Chu, J Plattner and L Katz. 1996. New Directions in Antibacterial Research. **J. Med. Chem.**, **39**, 3853-3874 (1996).
  18. A Vallano, D Rodríguez, M Barcelo, A López, A Cano, B Viñado. Sensibilidad antimicrobiana de los uropatógenos y los resultados del tratamiento antibiótico de las infecciones urinarias en atención primaria. **Enferm. Infec. Microbiol. Clin.**, **24**, 418-425 (2006).
  19. A Pulido, O Baniandrés, M Ceballos, M Mendoza, M Campo. Infecciones cutáneas causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de adquisición comunitaria: características clínico-microbiológicas en 11 pacientes. **Actas Dermosifiliogr.**, **105(2)**, 150-158 (2013). DOI: 10.1016/j.ad.2013.09.002.
  20. L Toledo, E Piña, A Paz Montes, E Torres. Determinación de la resistencia a meticilina y eritromicina de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en un hospital del estado Zulia. **Rev. Soc. Ven. Microbiol.**, **32(2)**, 88-94 (2012).
  21. OMS. Resistencia a los antimicrobianos. Nota descriptiva N° 194. Mayo 2013.  
Disponible en:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
  22. W Brumfitt, J Hamilton-Miller. Reassessment of the rationale for the combinations of sulphonamides with diamino-pyrimidines. **J. Chemother.**, **5**, 465-469, (1993).
  23. G Lobo, J Charris, A Taddei, M Monasterios, M Valderrama, J Romero, K Chávez. Síntesis y Actividad Antimicrobiana de Derivados de 4,6-aminopirimidinas análogos de citosina. **Avances en Química**, **7(2)**, 119-128 (2012).
  24. G Lobo *et al.* 4,6-Diamino-5-(3,4-dochloro-benzylidene) pyrimidin-2(5H)-one. **Molbank M693**, 2010. Doi: 10.3390/M693.
  25. A Janssen, J Scheffer, A Baerheim. Antimicrobial Activity of Essential Oils: A 1976-1986 Review. Aspects of Tests Methods. **Planta Medica**, **53**, 395-398 (1987).
  26. J Sambrook, E Fritsch, T Maniatis. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Vol. 3, Appendix A, pp A.1. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd. Edition, New York (1989).
  27. J Yadav, B Reddy, A Basak, B Visali, A Narsaiah, K Nagaiah. Phosphane-Catalyzed Knoevenagel Condensation: A Facile Synthesis of  $\alpha$ -Cyanoacrylates and  $\alpha$ -Cyanoacrylonitriles. **Eur. J. Org. Chem.**, 546-551 (2004).
  28. K Ebitani, K Motokura, K Mori, T Mizugaki, K Kaneda. Reconstructed Hydrotalcite as a Highly Active Heterogeneous Base Catalyst for Carbon-Carbon Bond Formations in the Presence of Water. **J. Org. Chem.**, **71**, 5440-5447 (2006).
  29. C Su, Z Chen, Q Zhen. The ionic liquid 1-butyl-3-methylimidazonium tetrafluoroborate [bmim]BF<sub>4</sub> was used for ethylene-diammonium diacetate (EDDA)-catalyzed Knoevenagel condensation between aldehydes or ketones with active methylene compounds. Catalyst and solvent can be recycled. **Synthesis**, 555-559 (2003).
  30. J Augustine, Y Naik, A Mandal, N Chowdappa, V Praveen. *gem*-Dibromomethylarenes: A Convenient Substitute for Noncommercial Aldehydes in the *Knoevenagel-Doebner* Reaction for the Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carboxylic Acids. **J. Org. Chem.**, **72**, 9854-9856 (2007).