



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

*SÍNTESIS DE DIHIDROPIRAZINONAS USANDO UNA
REACCIÓN DE MULTICOMPONENTES*

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA DE ALIMENTOS

PRESENTA

ESTEFANÍA ICELO AVILA



MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Dr. Manuel Jiménez Estrada

VOCAL: Profesor: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

SECRETARIO: Profesor: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

1er. SUPLENTE: Profesor: Dr. José Alfredo Vázquez Martínez

2° SUPLENTE: Profesor: Dr. Roxana Isela Noriega Navarro

Este trabajo se realizó en el laboratorio 2-3 de Instituto de Química, UNAM, bajo la asesoría del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

SUSTENTANTE:

Estefanía Icelo Ávila

Este trabajo de licenciatura se realizó en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez con el apoyo financiero de CONACYT Proyecto: 167092 y la beca de licenciatura otorgada con número de registro 23315.

CONTENIDO

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. ANTECEDENTES.....	3
3.1 Reacciones de multicomponentes.....	3
3.1.1 Reacción de Strecker.....	4
3.1.2 Reacción de Hantzsch.....	5
3.1.3 Reacción de Biginelli.....	6
3.1.4 Reacción de Mannich.....	7
3.1.5 Reacción de Bucherer-Bergs.....	7
3.2 Isonitrilos en las reacciones de multicomponentes.....	7
3.2.1 Reacción de Passerini.....	12
3.2.2 Reacción de Ugi.....	13
3.3 Control de la estereoquímica de la reacción de Ugi.....	14
3.4 Post-condensaciones y aplicaciones de las reacciones de Ugi.....	16
3.5 Irradiación de microondas en síntesis orgánica.....	18
3.6 Generalidades de las pirazinas.....	20
3.6.1 Metodologías sintéticas para la construcción de pirazinas.....	22
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
5. OBJETIVOS.....	28
5.1 Objetivo general.....	28
5.2 Objetivos particulares.....	28
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	29
6.1 Síntesis de aductos de Ugi.....	29
6.2 Cicloisomerización de aductos de Ugi propargílicos.....	31
6.3 Mecanismo propuesto para la formación de dihidropirazinonas.....	38
6.4 Obtención de aductos de Ugi y dihidropirazinonas con la metodología propuesta ..	40
6.5 Alcances de la metodología para la síntesis de dihidropirazinonas.....	42
6.6 Pruebas de citotoxicidad de las dihidropirazinonas sintetizadas.....	44
7. CONCLUSIONES.....	46
8. PARTE EXPERIMENTAL.....	47
8.1 Metodología general.....	47
8.2 Procedimientos experimentales y datos espectroscópicos.....	48

8.2.1 Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi con aldehídos alifáticos ..	48
8.2.2 Datos espectroscópicos de los aductos de Ugi con aldehídos alifáticos	48
8.2.3 Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi con benzaldehídos	59
8.2.4 Datos espectroscópicos de los aductos de Ugi con benzaldehídos	59
8.2.5 Procedimiento general para la síntesis de las dihidropirazinonas	61
8.2.6 Datos espectroscópicos de las dihidropirazinonas	61
9. ANEXO	74
9.1 Espectros RMN ¹ H, ¹³ C, IR y EM aducto de Ugi.....	74
9.2 Espectros de RMN ¹ H, ¹³ C, IR y EM dihidropirazinona	76
9.3 Espectros de RMN ¹ H mezcla isomérica de las dihidropirazinonas.....	78
9.4 Espectro de RMN ¹ H y ¹³ C dihidropirazinona 100 sustituyente benzoílo	80
9.5 Espectros de RMN ¹ H a diferentes temperaturas dihidropirazinona 84	81
10. BIBLIOGRAFÍA	83

ABREVIATURAS

<i>Abreviación</i>	<i>Nombre Químico</i>
AcOEt	Acetato de etilo
anh.	Anhidro
Ar	Grupo arilo
CDCl₃	Cloroformo deuterado
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DCC	N,N-Dimetilformamida dimetil acetal
DMSO	Dimetilsulfóxido
DOS	Síntesis orientada a la diversidad
eq	Equivalente
EM	Espectrometría de masas
exp.	Experimento
g	Gramo
° C	Grados Celsius
h	Horas
Hz	Hertz
HOBT	Hidroxibenzotriazol
IE	Impacto electrónico
InCl₃	Tricloruro de indio
IR	Irradiación de infrarrojo
IMCR's	Reacciones de multicomponentes a base de isonitrilos
J	Constante de Acoplamiento
M	Concentración molar
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MCR	Reacción de multicomponente
MCR'S	Reacciones de multicomponentes
min	Minutos
MHz	Mega Hertz

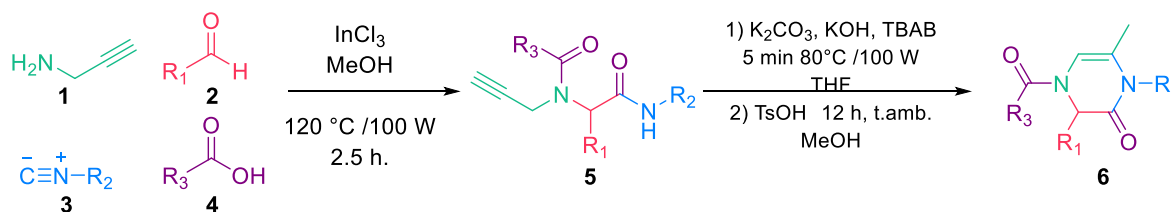
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MW	Microondas
MWI	Irradiación de microondas
NIS	N-iodosuccinimida
pH	Potencial de hidrógeno
ppm	Partes por millón
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
t. amb	Temperatura ambiente
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
<i>t</i>-buOK	Tertbutóxido de potasio
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
U-4CR	Reacción de Ugi de cuatro componentes
UV	Ultravioleta
W	Watt
δ	Desplazamiento químico

1. RESUMEN

Las pirazinas y sus derivados se encuentran entre los sistemas heterocíclicos que más se han utilizado en química medicinal. De hecho, un buen número de compuestos bioactivos, sintéticos y naturales se basan en este motivo estructural.

Por otro lado, la reacción de Ugi es un proceso que acopla cuatro componentes (U-4CR): un ácido carboxílico, una cetona o aldehído, una amina y un isonitrilo. En este proceso se construyen dos enlaces peptídicos y el producto puede ser utilizado como base estructural para llevar a cabo reacciones posteriores o de post-condensación. La aplicación de este protocolo ha conducido a la preparación de un gran número de compuestos peptídicos altamente funcionalizados.^{1,2}

En este trabajo se desarrolló una metodología para la síntesis de dihidropirazinonas sustituidas utilizando una secuencia de tres etapas de reacción: una reacción de multicomponentes de Ugi empleando propargilamina como reactivo clave e InCl_3 como catalizador; una reacción de cicloisomerización *5-endo* en medio básico y finalmente una reacción de isomerización en medio ácido, para generar la doble ligadura *endo*. Con la metodología desarrollada se prepararon 21 nuevas dihidropirazinonas en buenos rendimientos. La reacción de cicloisomerización resultó eficiente sólo en aductos de Ugi preparados utilizando aldehídos alifáticos. Las dihidropirazinonas y los aductos de Ugi fueron caracterizados mediante las técnicas de: espectroscopia de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear de protón y carbono, y espectrometría de masas.



Esquema 1. Reacción general de la síntesis de dihidropirazinonas.

2. INTRODUCCIÓN

Con el aumento de la presión económica en la industria farmacéutica y agroquímica, y la aparición del monitoreo de alto rendimiento, conocido por sus siglas HTS (high throughput screening)³ de moléculas candidatas a fármacos, los químicos orgánicos sintéticos se enfrentan a un desafío muy importante: la construcción de colecciones de moléculas con elevada diversidad estructural mediante una “síntesis ideal”.⁴ La “síntesis ideal” de una molécula específica, es una visión idealista en la cual el objetivo sería obtener la sustancia en cuestión; en una sola etapa sintética, sin la producción de subproductos y en un rendimiento del 100%, con el mínimo consumo de energía y una elevada “economía atómica”. El concepto de economía atómica se refiere a la necesidad de que el producto incluya en su estructura, el mayor número de átomos presentes en los materiales de partida.⁴³ Además, tendría que ser sencilla, segura y económicamente aceptable. En general, todo en el marco de la filosofía de la Química Sustentable o “Química Verde”.

La combinación de reacciones de multicomponentes con métodos novedosos, tienen una amplia contribución en la Química Combinatoria⁵; que diseñan secuencias sintéticas para preparar colecciones de moléculas, que difieren solamente en su patrón de sustitución manteniendo la misma estructura. Este tipo de reacciones han aportado también a la Síntesis Orientada a la Diversidad estructural (DOS);⁶ que está destinada a diseñar una sola secuencia sintética para construir familias de moléculas con estructuras diferentes.

Sin duda el uso de irradiación de microondas,^{7,8} es uno de los métodos novedosos para llevar a cabo el calentamiento de ciertas reacciones, ya que estas se llevan a cabo en tiempos más cortos y en mejores rendimientos comparado con el uso de calentamiento convencional. Otro elemento que favorece las reacciones de multicomponentes es el uso de catalizadores para favorecer el tiempo de reacción, rendimiento y estereoselectividad.⁹

Todo esto ha logrado ampliar el espacio químico, obteniendo una extensa biblioteca de compuestos funcionalizados. Además de que los compuestos heterocíclicos que

se han sintetizado por medio de esta reacción son parte de la estructura de productos naturales, que contienen como núcleo principal piperazinas, dicetopiperazinas, dihidropirazinonas, imidazoles y pirrores,² por mencionar algunos.

En el presente trabajo se plantea la síntesis de heterociclos del tipo dihidropirazinona utilizando una reacción de multicomponentes de Ugi asistido por irradiación de microondas en presencia de un catalizador, tricloruro de indio (InCl₃).

3. ANTECEDENTES

3.1 Reacciones de multicomponentes

Las reacciones de multicomponentes (conocidas como MCR's, por sus siglas en inglés "multi-component reactions") son definidas como reacciones donde más de dos reactivos reaccionan entre sí para formar un solo producto, de tal manera que la gran mayoría de los átomos presentes en los reactivos de partida, se encontraran en el producto final.²

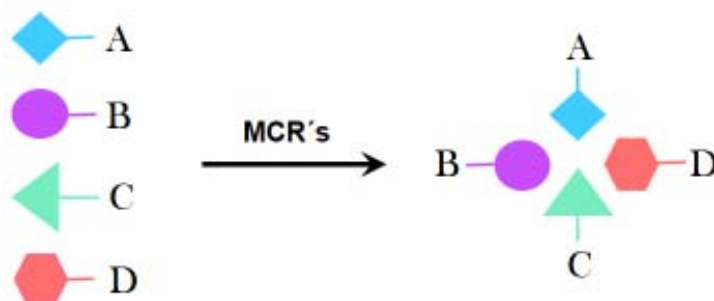


Figura 1. Reacciones de Multicomponentes (MCR's)

Las MCR's son procesos que permiten la formación de múltiples enlaces en una sola etapa de reacción, de manera regioselectiva y quimioselectiva. En algunos casos estos procesos cumplen ciertos criterios de la "síntesis ideal". Por ejemplo, parten de materias primas disponibles en el mercado o que puedan ser preparadas fácilmente, son operacionalmente sencillas, tienen una alta economía atómica y de

rendimiento, y son ecológicamente amigables. Lo anterior disminuye el tiempo y el costo del proceso. Por estos beneficios los químicos orgánicos han utilizado las MCR's para preparar un gran número de moléculas de complejidad variada.

Para las MCR's existe una clasificación basada en su mecanismo (**Tabla 1**). Las MCR's donde los reactivos, intermediarios y productos están en equilibrio son de tipo I. En estas reacciones el rendimiento depende del equilibrio en que prevalezca la reacción, por lo cual los rendimientos pueden encontrarse entre cero y cien por ciento. En la mayoría de los casos, los productos se aíslan junto con alguno o todos los intermedios y/o reactivos.

Las MCR's donde las primeras etapas de reacción están en equilibrio y la última es irreversible, pertenecen al tipo II. Las reacciones de este tipo son en las que mejores rendimientos se obtienen. Dado que el último paso es irreversible el equilibrio total siempre se desplazará hacia los productos.

Por último, las MCR's de tipo III son secuencias de reacciones irreversibles. Por lo general estas reacciones son poco comunes y corresponde más a las reacciones bioquímicas que catalizan las enzimas, teniendo una alta selectividad y cantidades insignificantes de subproductos.¹⁰

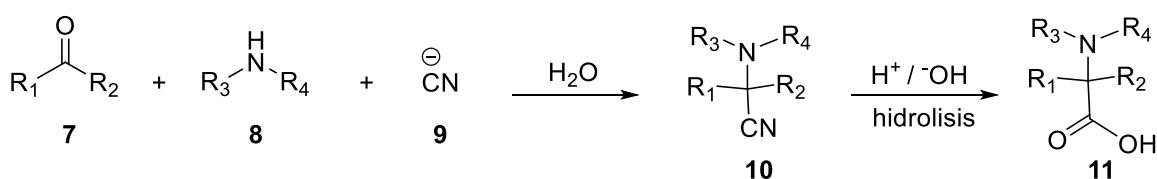
Tipo de MCR's	Ecuación general
I	$A + B \rightleftharpoons C \dots O \rightleftharpoons P$
II	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots O \rightarrow P$
III	$A \rightarrow B + C \rightarrow D \dots O \rightarrow P$

Tabla 1. Tipos básicos de MCR's.

3.1.1 Reacción de Strecker

La historia de las MCR's se extiende a casi un siglo y medio con la preparación de un α -aminoácido por Adolph Strecker en 1850.¹¹ Strecker intentó sintetizar ácido láctico mediante el tratamiento de acetaldehído con amoníaco acuoso y cianuro de

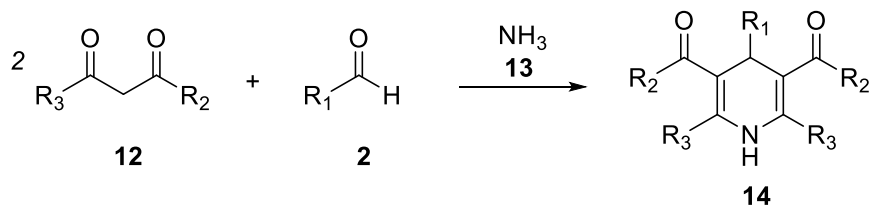
hidrógeno seguido de una hidrólisis. Para su sorpresa, no aisló el ácido láctico deseado, si no que obtuvo alanina, un α -aminoácido. Este se había formado a través del α -aminonitrilo intermediario (**10**) mediante su hidrólisis al ácido carboxílico (**11**).¹² Esta contribución fue esencial para la química de multicomponentes y representa la primera reacción de tres componentes de tipo I. En la reacción general de Strecker utiliza como reactivos; cetonas o aldehídos (**7**), aminas primarias o secundarias (**8**) y una fuente de cianuro (**9**), para la formación de α -aminonitrilos (**10**). Se puede realizar la hidrólisis de **10** para generar los correspondientes α -aminoácidos (**11**, **Esquema 2**).



Esquema 2. Reacción general de Strecker.

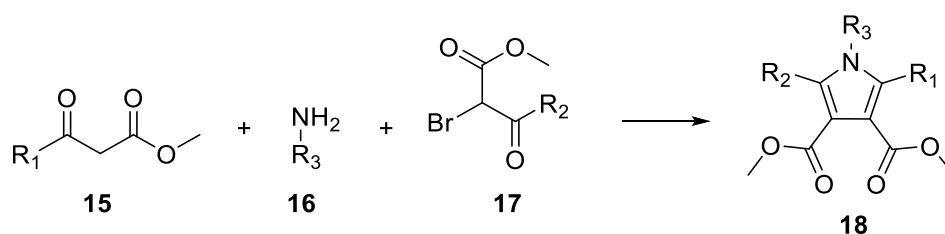
3.1.2 Reacción de Hantzsch

Arthur Rudolph Hantzsch en 1882, continuó con el avance en la química de multicomponentes, obteniendo 1,4-dihidropiridinas simétricas (**14**), mediante la reacción de dos moles de acetoacetato de etilo (**12**), con un mol de acetaldehído **2** y amoniaco **13** (**Esquema 3**).¹³ La reacción de Hantzsch es también una reacción de multicomponentes de tipo I.



Esquema 3. Reacción general de dihidropiridinas de Hantzsch.

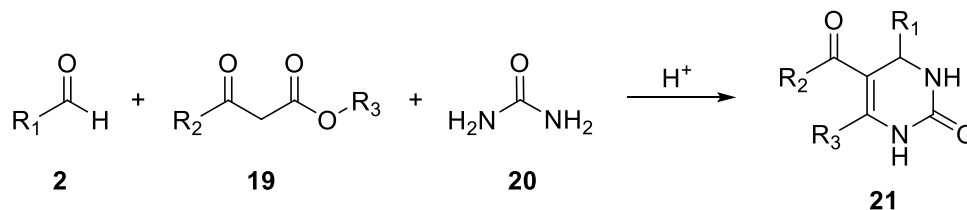
Hantzsch también contribuyó a la química de multicomponentes con la síntesis de pirroles sustituidos (**18**),¹⁴ está a través de la reacción de β -cetoésteres (**15**) con α -halocetonas (**17**) en presencia de amoníaco o de aminas primarias (**16**, **Esquema 4**).



Esquema 4. Reacción general de dihidropiridinas de Hantzsch.

3.1.3 Reacción de Biginelli

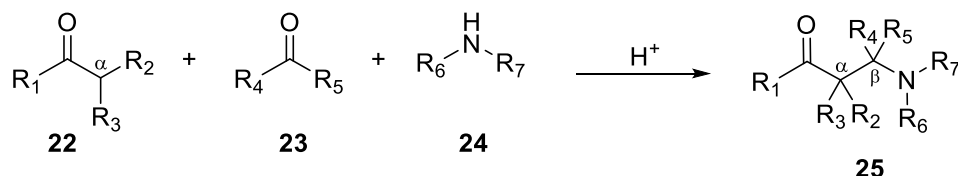
Pietro Biginelli en 1893, describió la preparación de 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas (**21**)¹⁵ por medio de una reacción de condensación entre tres componentes; un aldehído (**2**), un β -cetoéster (**19**) y urea (**20**, **Esquema 5**). La importancia de la reacción de Biginelli no fue reconocida en su totalidad hasta principios del año 1990, cuando la creciente demanda de compuestos biológicamente activos, hizo atractiva a estas reacciones para la construcción de colecciones de derivados de dihidropirimidinonas.¹⁶



Esquema 5. Reacción general de Biginelli.

3.1.4 Reacción de Mannich

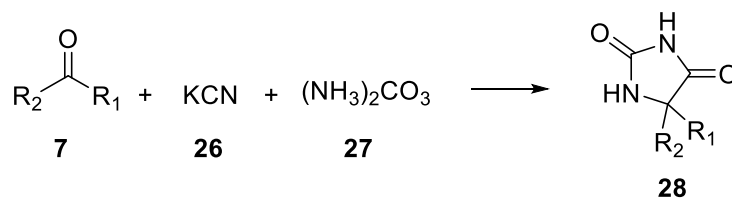
Carl Mannich en 1912, descubrió la reacción de condensación de tres componentes, entre un compuesto con un hidrógeno ácido (por lo general un aldehído o cetona) (**22**), un aldehído no enolizable (**23**) y una amina primaria o secundaria (o amoniaco) (**24**), en presencia de catálisis ácida. El producto obtenido es un compuesto β -aminocarbonílico **25**, conocido como base de Mannich (**Esquema 6**).¹⁷



Esquema 6. Reacción general de Mannich.

3.1.5 Reacción de Bucherer-Bergs

Bucherer y Bergs en 1929, describieron una reacción de tres componentes para la síntesis de hidantoínas **28**. Esta reacción *one-pot* emplea un aldehído o cetona (**7**), cianuro de potasio y carbonato de amonio (**Esquema 7**), que pueden ser transformadas fácilmente en α -aminoácidos por medio de una hidrólisis.¹⁸



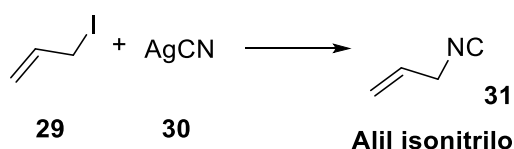
Esquema 7. Reacción de Bucherer-Bergs.

3.2 Isonitrilos en las reacciones de multicomponentes

Las reacciones que implican isonitrilos representan una parte fundamental de la química de multicomponentes. El potencial que estos reactivos tienen para el desarrollo de MCR's se debe a la diversidad de procesos que despliegan la

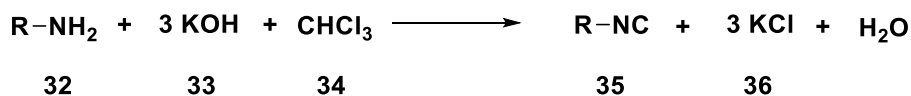
formación de enlaces carbono-carbono, a su tolerancia frente a diferentes grupos funcionales y a sus altos niveles de quimio-, regio- y estereoselectividad.² Estos procesos se denominan genéricamente reacciones de multicomponentes a base de isonitrilos (IMCR's por sus siglas en inglés: Isocyanide based Multicomponent Reactions). En la industria farmacéutica este tipo de metodologías se han utilizado para la preparación de antibióticos peptídicos y otros importantes compuestos biológicamente activos.

La química de los isonitrilos comenzó en 1859, cuando Lieke puso a reaccionar yoduro de alilo y cianuro de plata, recuperando un líquido con olor penetrante y desagradable. Lieke creyó haber sintetizado cianuro de alilo, pero al intentar hidrolizar el líquido, comprendió que estaba en un error, ya que la hidrólisis había generado una formamida, en lugar del ácido carboxílico esperado. El producto aislado en realidad se trataba del alil isonitrilo (**31, Esquema 8**).¹⁹ Sin embargo, no fue sino hasta ocho años más tarde y gracias al trabajo de Gautier,²⁰ que se descubrió la relación isomérica que tienen los nitrilos con los isonitrilos de olor desagradable.



Esquema 8. Síntesis del primer isonitrilo.

Casi simultáneamente, a finales de 1860, Hofmann sintetizó isonitrilos a partir de aminas primarias (**32**), hidróxido de potasio y cloroformo (**Esquema 9**), siendo esta, una de las formas clásicas para preparar este tipo de compuestos hasta nuestros días.²¹



Esquema 9. Síntesis de isonitrilos desarrollada por Hofmann.

Durante todo un siglo a partir de su descubrimiento, sólo doce isonitrilos se sintetizaron y puesto que tenían un olor muy desagradable, su química fue poco estudiada. Las reacciones más interesantes en este periodo fueron la síntesis de tetrazoles derivados de ácido hidrazoico e isonitrilos, publicado por Oliveri-Mandala y Alagna en 1910, y la introducción e investigación que desarrollo Passerini en 1921, quien logró sintetizar α -aciloxiamidas por medio de una de la dos MCR's más importantes del último siglo.²²

Rothe descubrió el primer isonitrilo natural en 1950, la xantocilina (**Figura 2**), que aisló de la esponja marina *Penicillium notatum* y que posteriormente fue utilizado como antibiótico.²³ De las especies de origen marino se continuó aislando cientos de productos naturales que contiene en su estructura el grupo funcional isonitrilo. En 1960 se descubrió el potencial de los isonitrilos como posibles agentes para la protección de cultivos; debido a su actividad antibiótica, acaricida, fungicida o insecticida de baja toxicidad simultánea para animales de sangre caliente.²

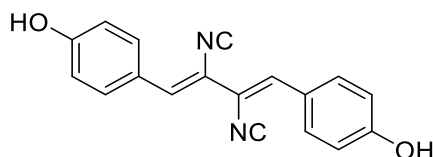
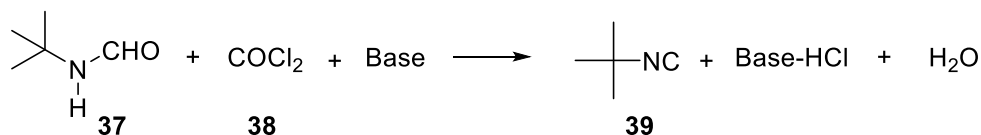


Figura 2. Xantocilina.

La nueva era de la química de los isonitrilos comenzó en 1958 cuando Ugi introdujo un nuevo método para la preparación de isonitrilos mediante la deshidratación de *N*-formilamidas (**37**) en condiciones básicas y utilizando POCl_3 , fosgeno o difosgeno. La versatilidad de este método permitió la obtención de una gran variedad de isonitrilos (**Esquema 10**).²⁴



Esquema 10. Síntesis de isonitrilos desarrollada por Ugi.

Con la introducción de esta nueva síntesis de isonitrilos y tras la publicación en 1959¹ de la reacción de Ugi de cuatro componentes, estos reactivos adquirieron mayor relevancia. El interés por mejorar la reacción de deshidratación de formamidas aumentó paulatinamente.² Actualmente, se han utilizado tecnologías como es el uso de radiación de microondas, así como la aplicación de otros agentes de deshidratación²⁵ o la preparación de isonitrilos con una doble funcionalidad que tienen aromas agradables.²⁶ Recientemente, se aisló el primer isonitrilo de origen vegetal, la Isocalexin A (**Figura 3**) que fue extraída de los colonabos (*Brassica napus L. ssp.rapifera*) y presentó actividad antifúngica.²⁷

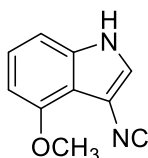
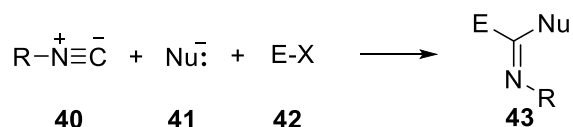


Figura 3. Isocalexin A.

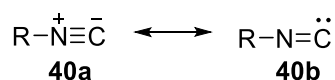
En general, los isonitrilos son clasificados como pobres electrófilos y nucleófilos, que normalmente son inertes frente a los alquenos, alquinos, halogenuros de alquilo, aminas, alcoholes, agua y otros grupos funcionales, bajo condiciones normales. Sin embargo, la habilidad de los isonitrilos para comportarse como nucleófilos y electrófilos bajo ciertas condiciones, los hace un grupo funcional muy atractivo en la síntesis orgánica.

Los isonitrilos a diferencia de la mayoría de los otros grupos funcionales, contienen un átomo de carbono divalente con un par de electrones libre, similar a la molécula de monóxido de carbono y los carbenos. Su propiedad sintética más importante es que el mismo carbono del isonitrilo (**40**) puede reaccionar con nucleófilos (**41**) y electrófilos (**42**, α -adición), para formar un α -aducto (**43**, **Esquema 11**).²⁸ En el proceso de α -adición el carbono divalente C^{II} se oxida a carbono tetravalente C^{IV}. Con esta oxidación se amplía el número de sustituyentes en el átomo de carbono, logrando crear moléculas diversas y complejas.^{4,24}



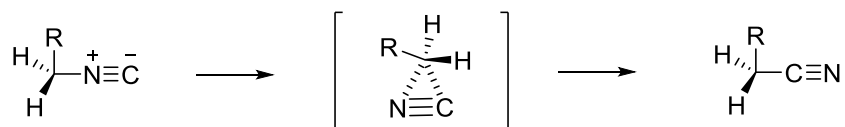
Esquema 11. Adición α de isonitrilos.

La reactividad se puede explicar mediante su estructura electrónica representada mediante las formas canónicas **40a** y **40b** (**Esquema 12**). Un estudio realizado por Kessler en 1950 explica la estabilidad de los isonitrilos comparada con la del monóxido de carbono y los carbenos, donde demostró que la distancia de enlace C-N es de 1.158 Å, correspondiente a una distancia de un triple enlace y un ángulo entre los enlaces C-N-C cercano a 180°, con esto se demostró que la estructura de tipo 40a contribuye más que la estructura de tipo 40b.²⁹



Esquema 12. Estructura electrónica de los isonitrilos

Una de las reacciones que experimentan los isonitrilos, es el reordenamiento a nitrilo a altas temperaturas (200 a 250 °C, **Esquema 13**), el cual fue descubierto por Weith en 1873³⁰ y estudiado por Hofmann en 1968 mediante cálculos teóricos. Esta reacción ha sido empleada como un método para la transformación estereoselectiva de aminas a sus correspondientes nitrilos.



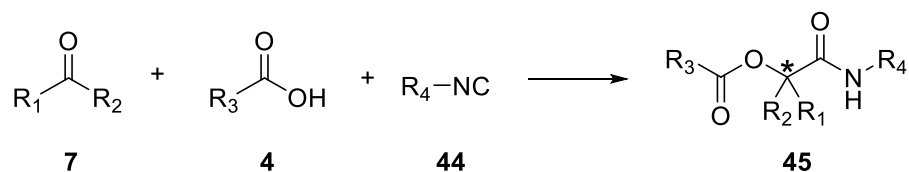
Esquema 13. Reordenamiento de isonitrilo a nitrilo.

La mayor ventaja en la participación de los isonitrilos en las MCR's, es su baja reactividad con aldehídos, cetonas e iminas, ya que necesitan de otro componente que convierta la imina o el compuesto carbonílico en un derivado más reactivo. A pesar de que se hidrolizan en presencia de ácidos fuertes, los isonitrilos son estable

en medio ácido moderado y en general en medio básico.²² Las IMCR's se refieren a las más conocidas reacciones clásicas de Passerini y Ugi.

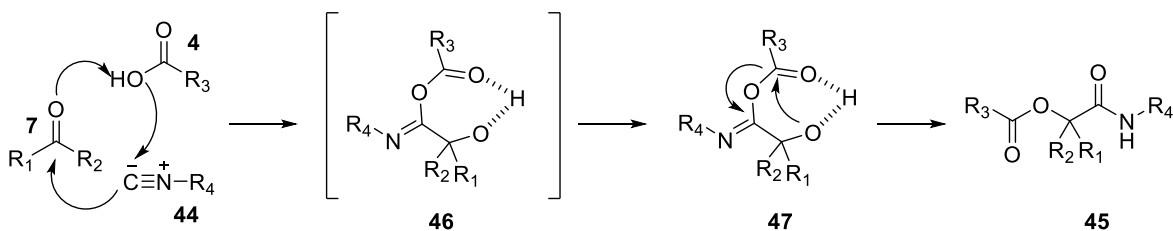
3.2.1 Reacción de Passerini

Mario Passerini en 1921, descubrió la primera reacción de multicomponentes empleando isonitrilos. La reacción implica tres componentes que involucran la condensación entre un ácido carboxílico (**4**), un compuesto carbonílico (**7**) (aldehído o cetona) y un isonitrilo (**44**), dando lugar a α -aciloxiamidas (**45**) como producto final. Cuando el compuesto carbonílico es proquiral, se forma un nuevo centro estereogénico (**Esquema 14**). La reacción se lleva a cabo a altas concentraciones de las materias primas, en disolventes apróticos, generalmente en diclorometano, a temperatura ambiente o menor.³¹



Esquema 14. Reacción general de Passerini.

El mecanismo concertado es el más comúnmente aceptado al ser congruente con un estudio cinético, en el cual no se detectan especies iónicas. Esto también es consistente con el tipo de disolvente que se usa. La reacción comienza con la formación de un puente de hidrógeno entre el componente carbonílico (**7**) y el ácido carboxílico (**4**). Luego, una α -adición del carbonilo y del oxígeno nucleófilico del ácido carboxílico, sobre el carbono del isonitrilo, generando un intermediario cíclico no aislable **46**. Por último, una transferencia de acilo intramolécula (**47**) da lugar al producto de Passerini (**45**, **Esquema 15**).

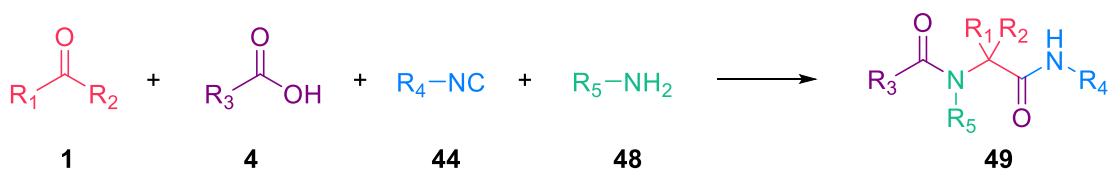


Esquema 15. Mecanismo concertado de la reacción de Passerini.

3.2.2 Reacción de Ugi

Ivar Ugi en 1959, describió una reacción de cuatro componentes (U-4CR), la cual ha resultado ser una reacción ampliamente utilizada con numerosas aplicaciones. Este proceso permite obtener en un sólo paso de reacción, compuestos altamente funcionalizados,^{1,32,33,34} incluyendo nuevos fármacos y algunos productos naturales.³⁵

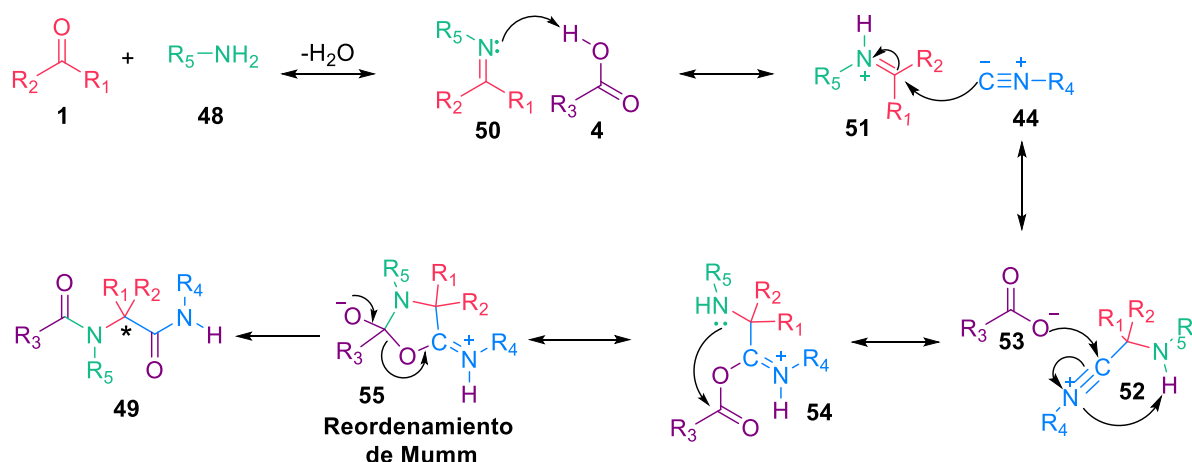
La reacción de Ugi utiliza los mismos componentes que la reacción de Passerini, un ácido carboxílico (**4**), un compuesto carbonílico (**7**) (aldehído o cetona) y un isonitrilo (**44**), pero incorpora una amina (**48**). Estos componentes se combinan para producir un único producto de condensación, las α -aciloaminoamidas (**49**, **Esquema 16**).



Esquema 16. Reacción de general de Ugi.

El mecanismo comienza en la formación de la imina entre la amina **48** y el compuesto carbonílico **7**, perdiendo una molécula de agua. La transferencia de un protón del ácido carboxílico activa a la imina **50**. Así el isonitrilo **44** lleva a cabo una adición nucleófila al ion iminio **51**. Una segunda adición nucleófila se lleva a cabo con el anión de ácido carboxílico **53** y el ion nitrilio **52**. Posteriormente, el carbonilo presente en el ion **54**, experimenta una adición nucleófila por el nitrógeno de la amina, generando un anillo de cinco miembros transitorio **55**. El paso final es un

reordenamiento de Mumm con la transferencia del grupo acilo (R_4) del oxígeno al nitrógeno, generando el aducto de Ugi **49** (**Esquema 17**). Este tipo de acilación intramolecular fue descrita por primera vez en 1910 por Mumm. Todos los pasos elementales de esta secuencia de reacciones son equilibrios; sin embargo, el último paso, el reordenamiento a la α -acilaminoamida, es irreversible.^{12,35,36}

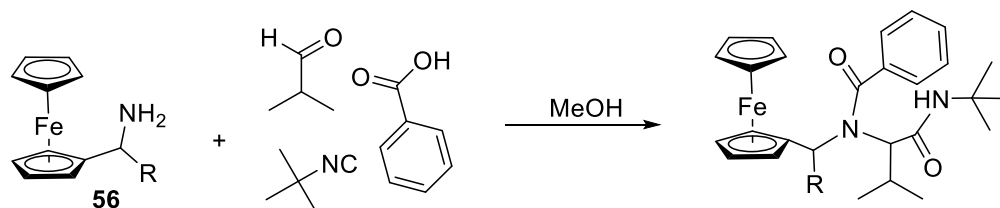


Esquema 17. Mecanismo para la formación de aductos de Ugi.

3.3 Control de la estereoquímica de la reacción de Ugi

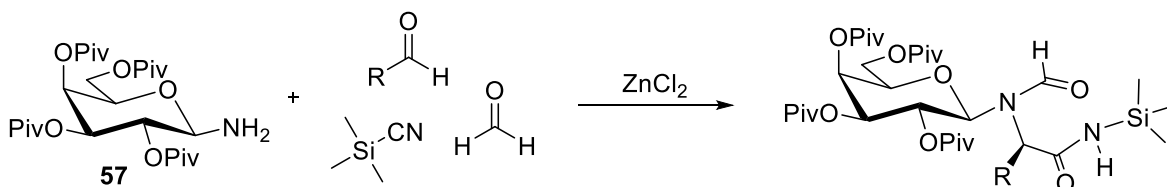
En la reacción de Ugi se obtienen α -acilaminoamidas en las que se forma un nuevo centro estereogénico, dando una mezcla racémica. La estereoquímica es uno de los puntos importantes en la industria farmacéutica, ya que en la mayoría de las moléculas sólo un estereoisómero tiene la actividad biológica esperada. Como consecuencia se han intentado diferentes estrategias para controlar la configuración absoluta en la reacción de Ugi. Sin embargo, aunque se han utilizado catalizadores, sustratos o auxiliares quirales, no se ha podido llegar a obtener una solución general. El uso de isonitrilos, ácidos carboxílicos o compuestos carbonílicos quirales, generalmente no han mostrado tener una gran influencia en la estereoquímica de la reacción, aunque en algunos casos específicos si se ha obtenido la inducción diastereoselectiva con el uso de determinadas aminas quirales.³⁴

Un ejemplo interesante fue el uso en 1969, de las ferrocenil-alquilaminas quirales (**56**), que se introdujeron para la preparación de derivados de α -aminoácidos en una reacción estereoselectiva de Ugi (**Esquema 18**).³⁷



Esquema 18. Reacción de Ugi con ferrocenil-alquilaminas quirales.

Kunz y colaboradores en 1988, estudiaron la estereoselectividad de la U-4CR utilizando como auxiliar quiral la 2,3,4,5-tetra-O-pivaloil- β -D-galactopiranosilamina **57**, en presencia de un ácido de Lewis como catalizador (ZnCl_2) (no se observó reacción alguna sin el uso de este catalizador). La estereoquímica observada fue atribuida a la geometría preferencial de la imina que se generaba por la reacción entre el aldehído y la glicosilamina **57**. La presencia del ácido de Lewis refuerza esta geometría, posiblemente mediante la coordinación del zinc con el nitrógeno de la imina y el oxígeno del carbonilo del pivaloilo. Además el ácido de Lewis favorece el ataque directo del isonitrilo. Los inconvenientes que esta metodología presenta son, que la remoción del auxiliar quiral requiere condiciones que a menudo no soporta el acilo del aducto de Ugi, además de que los derivados de la D-galactosa no son fáciles de obtener (**Esquema 19**).^{38,39}



Esquema 19. Uso de glicosilaminas en la reacción de Ugi.

Algunos años más tarde Ugi comenzó a buscar un derivado de glicosilamina que permitiera la estereoselectividad en las U-4CR's y la eliminación selectiva

subsiguiente del auxiliar quiral, del producto. Después de probar muchos componentes de glicosilamina en la U-4CR, encontró que la α -amino-5-desoxi-5-tio-2,3,4-tri-O-isobutanoilo- β -D-xylopiranosa (**Figura 4**) y su enantiómero cumplen todos los requisitos de una U-4CR estereoselectiva.^{40,41}

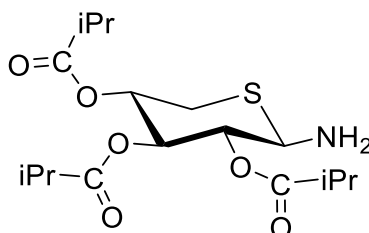
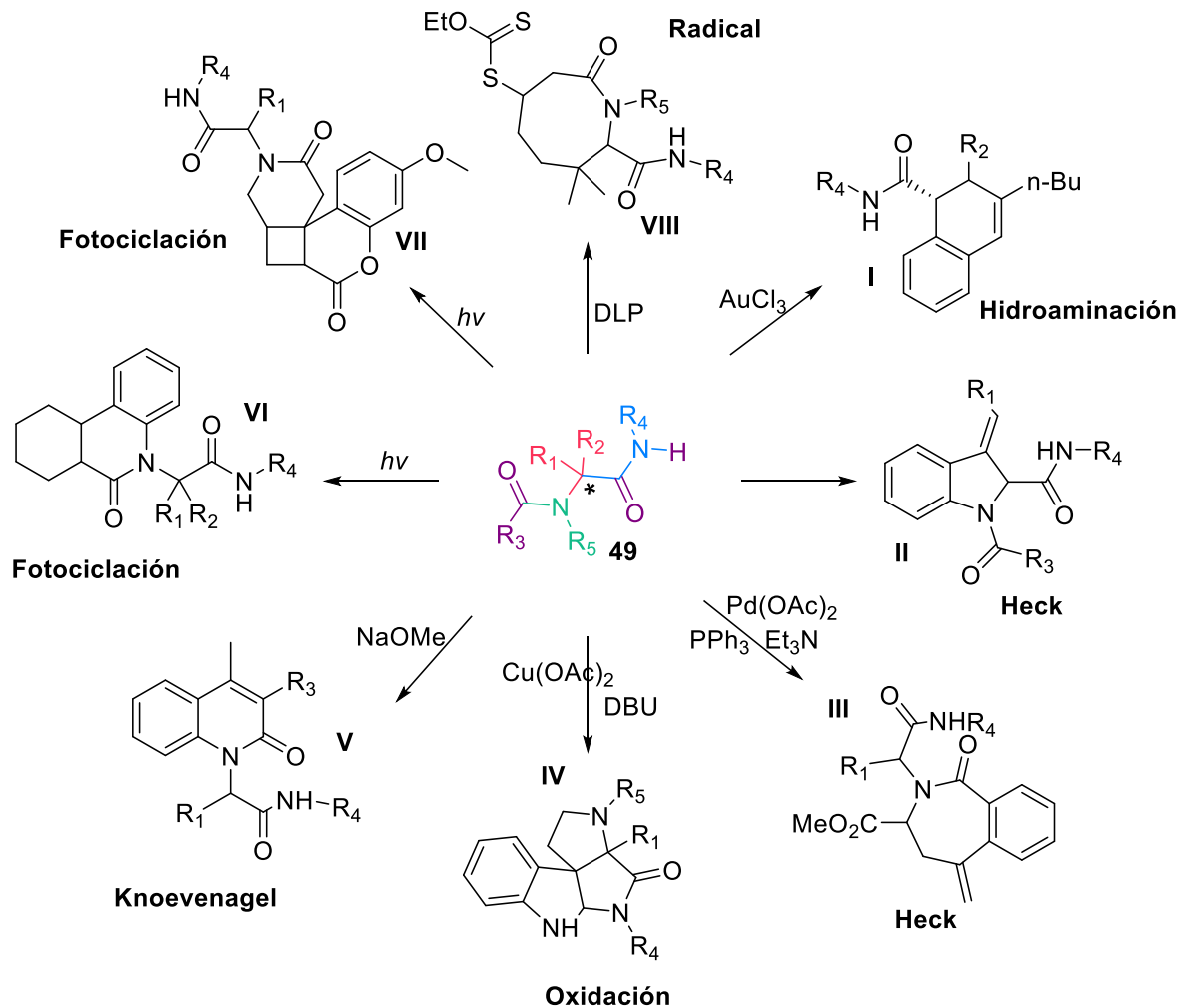


Figura 4. Glicosilamina usada en la reacción de Ugi

3.4 Post-condensaciones y aplicaciones de las reacciones de Ugi

La reacción de Ugi ha sido explorada ampliamente y se han descrito muchas aplicaciones hasta la fecha. La facilidad con la que se lleva a cabo la reacción la hacen una herramienta muy atractiva para la síntesis de moléculas con mayor complejidad.²

Las post-condensaciones sobre aductos de Ugi (fragmentos peptídicos), han permitido el acceso a una serie de compuestos heterocíclicos funcionalizados,⁴² además del descubrimiento de nuevas reacciones. Por ejemplo, se han empleado catalizadores de oro (Au) para la obtención de dihidroisoquinolinas **I**⁴⁴ y el uso de paladio (Pd) que ha permitido el acceso a indolinas **II**⁴⁵ y benzodiazepinonas **III**⁴⁶ vía un protocolo Ugi/Heck. El cobre (Cu) también se ha utilizado como catalizador en un proceso oxidativo para la post-condensaciones de aductos de Ugi para la obtención de espiroindolinas **IV**.⁴⁷ Torroba mediante una reacción de Ugi/Knoevenagel desarrolló una metodología para la síntesis de quinolinonas **V**.⁴⁸ Posteriormente, los procesos fotoquímicos fueron incluidos para obtener dihidroquinolinonas tricíclicas **VI**⁴⁹ y tetracíclicos **VII**.⁵⁰ De igual manera El Kaïm, Miranda y colaboradores reportaron la combinación de Ugi/xantatos para la síntesis de lactamas de ocho miembros⁵¹ (**Esquema 20**).



Esquema 20. Post-condensaciones de los aductos de Ugi.

Mediante estrategias similares se han logrado sintetizar el crixivan, un fármaco inhibidor de la proteasa del VIH que tiene como estructura principal una piperazina, o la nifedipina que ayuda a bloquear los canales de calcio.^{33,52,53} Adicionalmente, la furanomicina que es un potente antibiótico aislado de *S. Threomycticus*, fue también sintetizado mediante una estrategia de U-4CR,⁵⁴ al igual que los productos naturales, demetildisidenina que se usa para combatir la hipertensión y la ecteinascidina que es un potente agente anticancerígeno⁵⁵ (**Figura 5**).

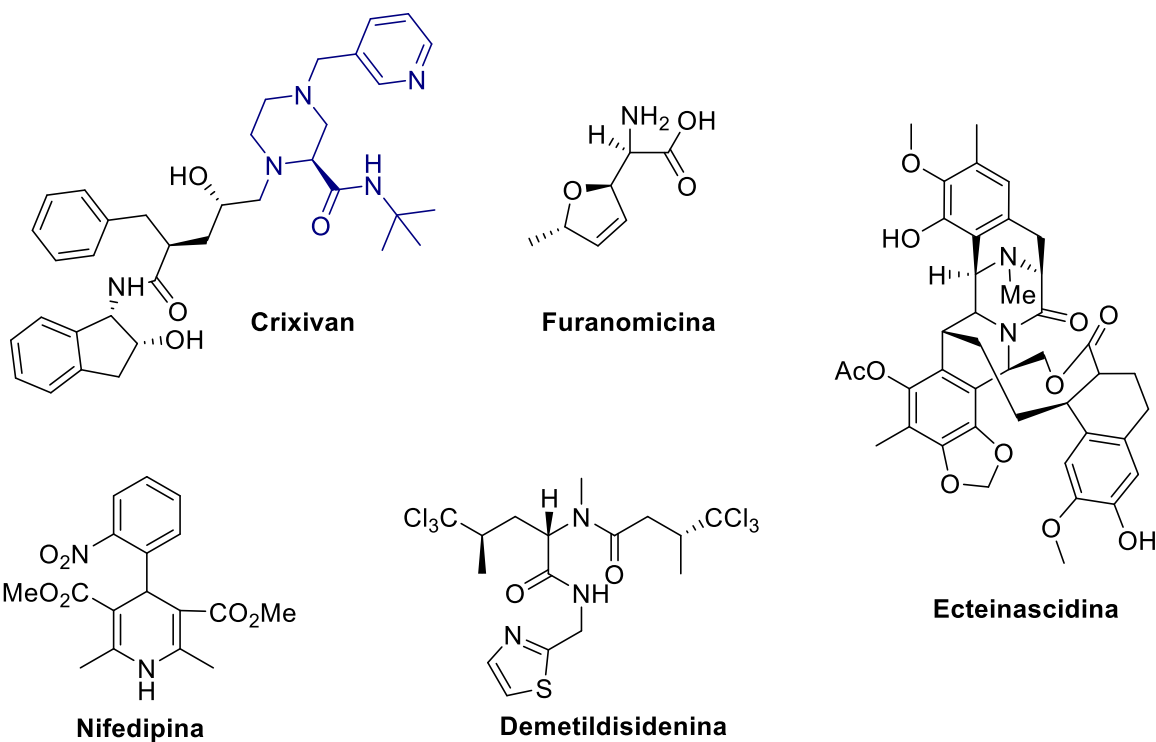


Figura 5. Compuestos obtenidos mediante U-4CR.

3.5 Irradiación de microondas en síntesis orgánica

En los últimos años, se ha demostrado que el uso de irradiación de microondas (MWI) puede acelerar de manera excepcional diversos procesos, incluyendo algunos que no se habían podido optimizar utilizando técnicas tradicionales.

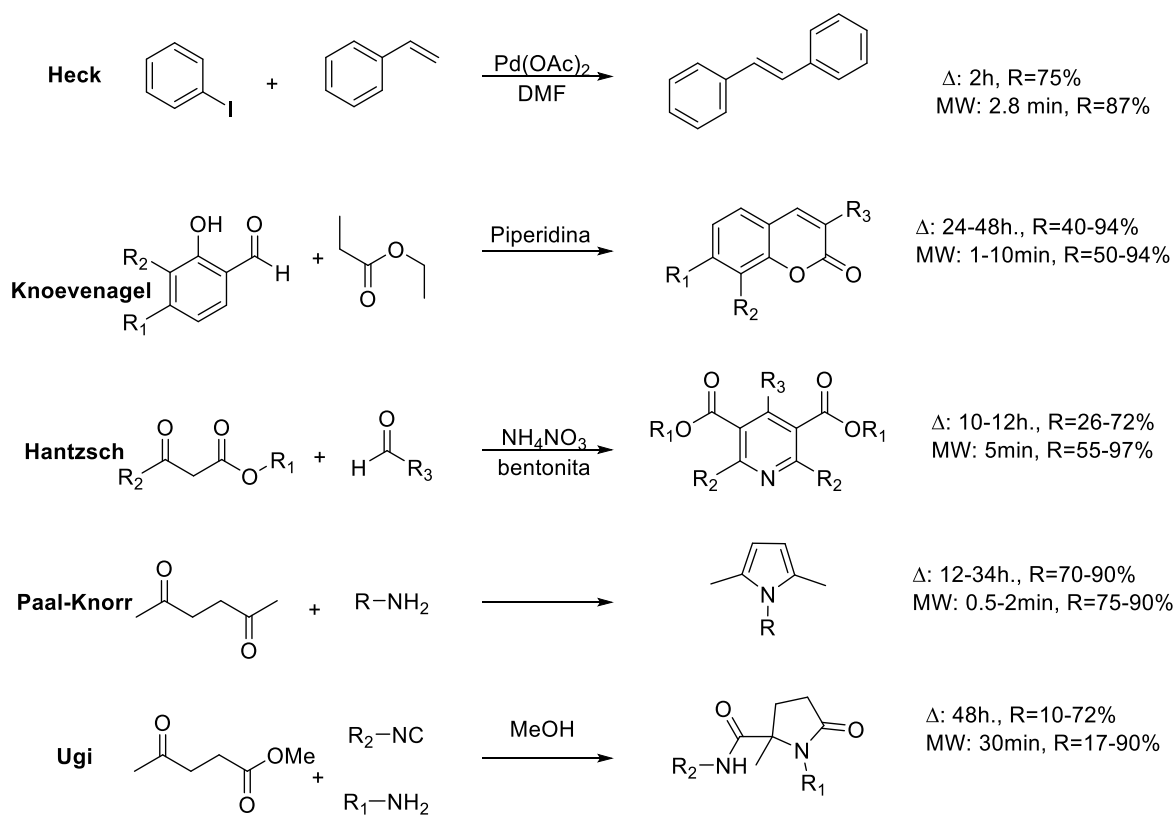
Las microondas (MW) son un tipo de radiación electromagnética de baja frecuencia que se ubican entre la región del infrarrojo y de las ondas de radio. Las microondas son radiaciones de baja energía, por lo que tienen una gran variedad de aplicaciones. Este tipo de ondas electromagnéticas interactúan con las moléculas solo a nivel rotacional, provocando un aumento en la temperatura de manera más eficiente que con calentamiento convencional.

Hoy en día, un gran esfuerzo en la investigación en diversos campos de la ciencia y la industria se han enfocado en la disminución al máximo en el consumo de energía. Los primeros trabajos en la utilización de MWI como fuente de calefacción

eficiente, se remontan a la década de 1940. Sin embargo, no fue sino hasta los años 1970 y 1980 que entró en uso común en química inorgánica y analítica, para el análisis de diversos objetos, secado y deshidratación de las muestras o la síntesis de materiales inorgánicos.⁵⁶

Una de las primeras aplicaciones de MWI en síntesis orgánica fue descrita por Gedye⁵⁷ y Giguere⁵⁸ quienes observaron una reducción significativa en el tiempo requerido en una serie de reacciones químicas clásicas bajo MWI, en comparación con el uso de calentamiento convencional.

Desde 1986 se ha incrementado exponencialmente el número de publicaciones en donde se describen metodologías sintéticas asistidas con microondas. Reacciones clásicas como el acoplamiento de Heck,⁵⁹ la condensación de Knoevenagel,⁶⁰ la reacción de Hantzsch,⁶¹ la síntesis de Paal-Knorr⁶² y la reacción de Ugi⁶³ han sido optimizadas empleando MWI como fuente de calentamiento (**Esquema 21**).



Esquema 21. Reacciones clásicas asistidas por MWI.

Otros logros de la síntesis orgánica asistida por MWI son, la síntesis libre de disolventes, las reacciones sobre soportes sólidos, la síntesis bajo condiciones de catálisis de transferencia de fase, la preparación de compuestos heterocíclicos y reacciones de cicloadición.⁵⁶

3.6 Generalidades de las pirazinas

Los derivados de las piperazinas son compuestos cíclicos que consisten en un anillo de seis miembros, cuatro carbonos y dos nitrógenos en posiciones opuestas (**Figura 6**). Se encuentran.⁶⁴

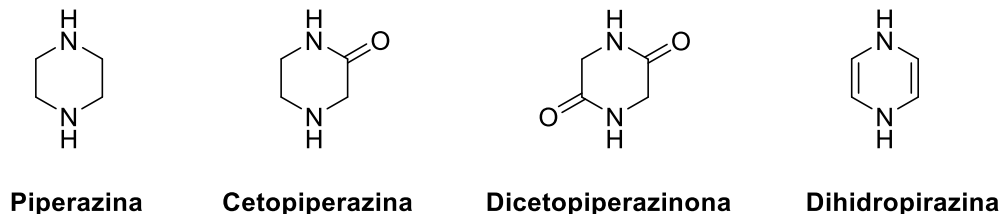


Figura 6. Derivados de piperazina.

Ejemplos de derivados de cetopiperazinas con importante actividad farmacológica son; el alcaloide schischkiniin que tiene propiedades anticancerígenas y antioxidantes,⁶⁵ el praziquantel que es un antihelmíntico antiparasitario de amplio espectro,⁶⁶ el glivec que es un fármaco con actividad anticancerígena⁶⁷ o el alcaloide hamacantina B que tiene actividad antimicrobiana significativa.⁶⁸ Así como la (-)-agelastatina A que es un alcaloide que exhibe citotoxicidad potente y podría desempeñar un papel en la prevención de la enfermedad de Alzheimer y la inhibición de la apoptosis neuronal después de un accidente cerebrovascular (**Figura 7**).⁶⁹

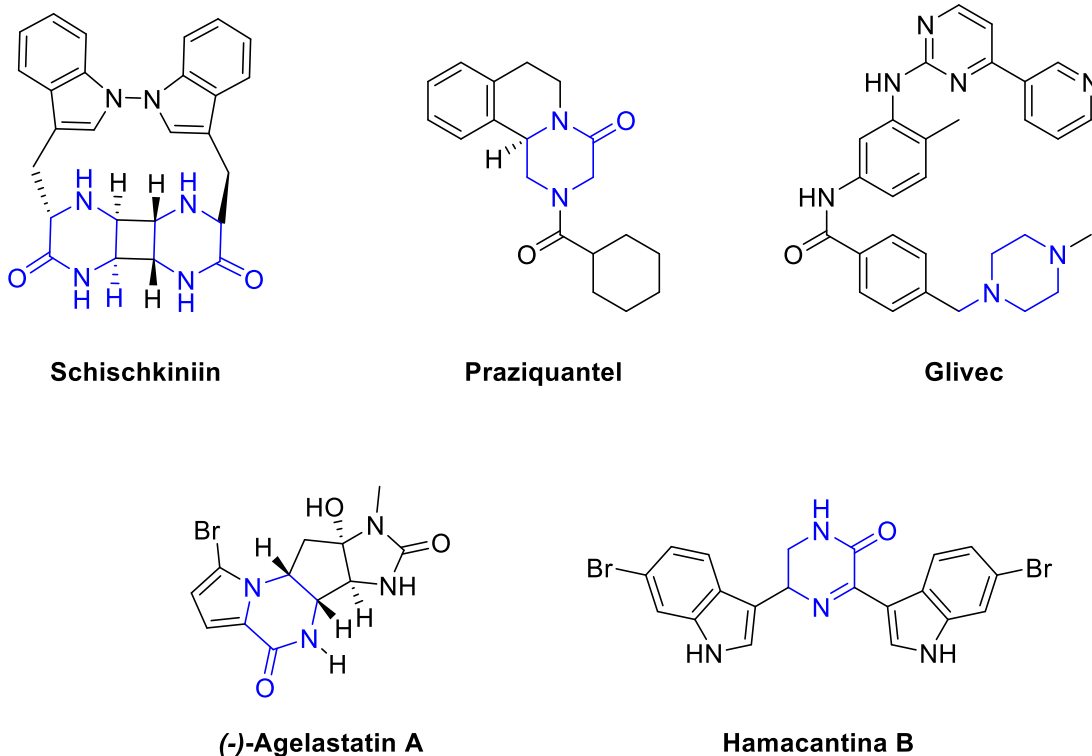


Figura 7. Compuestos bioactivos derivados de la piperazina.

Uno de los compuestos que se derivan de la piperazina, es la 3,4-dihidropirazin-2-(1H)-ona o también llamada Δ^5 -2-oxopiperazina.⁷⁰ El núcleo de las dihidropirazinonas está presente en estructuras peptidomiméticas que en los últimos años han sido estudiadas como un atractivo marco molecular con importantes propiedades biológicas. Algunos derivados presentan actividad como antagonistas del receptor de bradiquinina, Geranil geranilo I (GGTasa-I) e inhibidores de la farnesil transferasa (FTasa) (**Figura 8**). Además, hay numerosos compuestos bioactivos que incorporan el esqueleto Δ^5 -2-oxopiperazina (**Figura 8**).^{71,72}

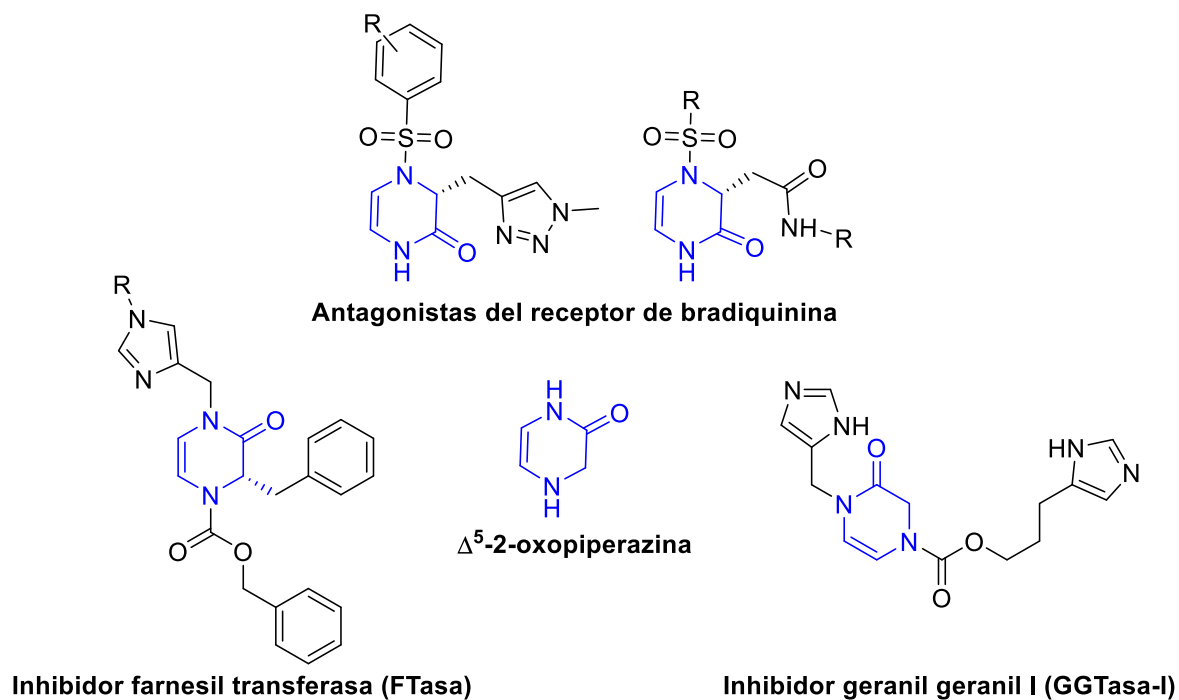


Figura 8. Pequeñas moléculas bioactivas con dihidropirazinonas.

3.6.1 Metodologías sintéticas para la construcción de pirazinas

Conociendo que las piperazinas son de gran importancia para el diseño de compuestos con mejores propiedades, se han desarrollado un gran número de metodologías utilizando IMCR's para la construcción de este heterociclo. Así, en la **Figura 9** se representan quince diferentes piperazinas que pueden ser obtenidas mediante IMCR's.^{64,73}

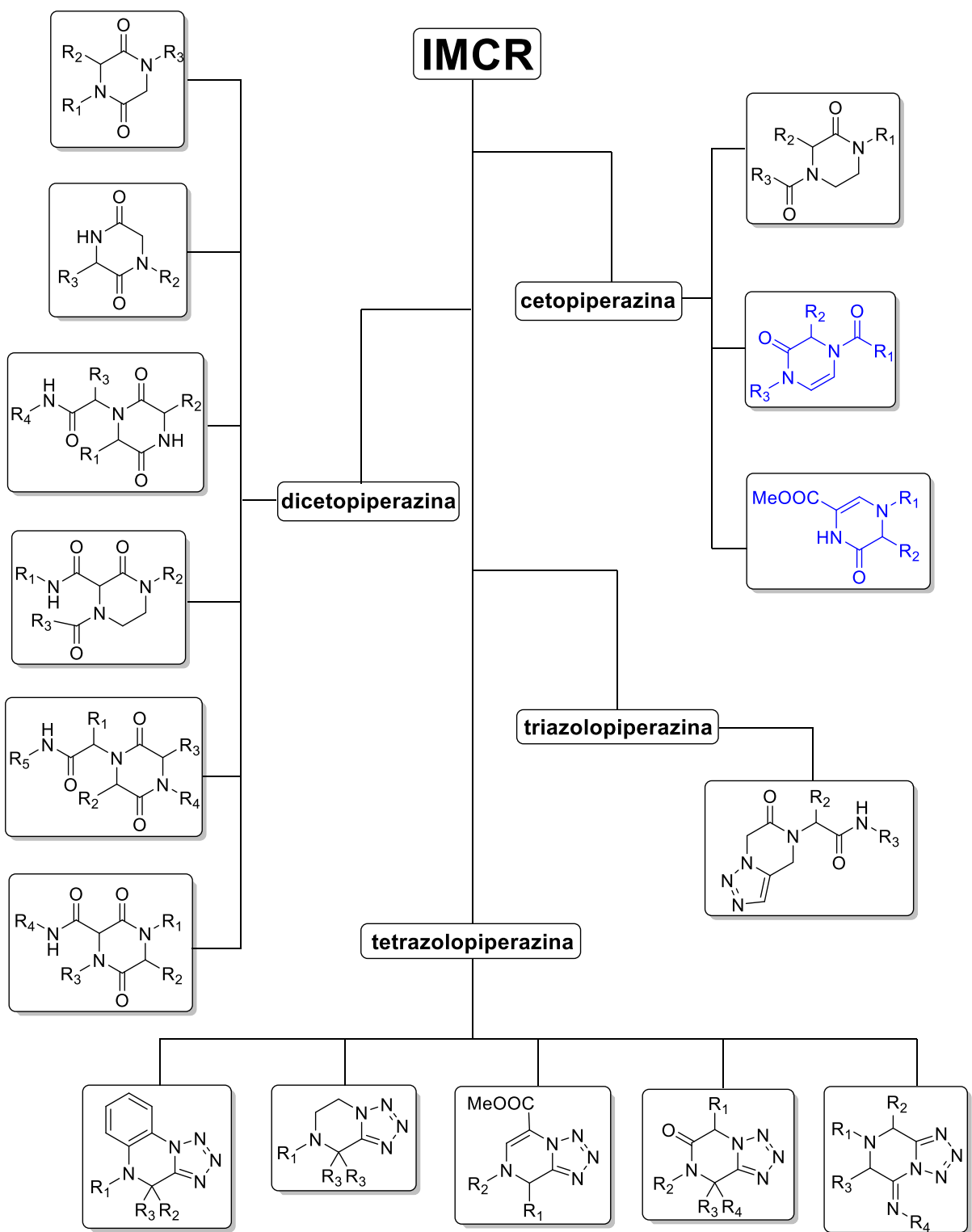
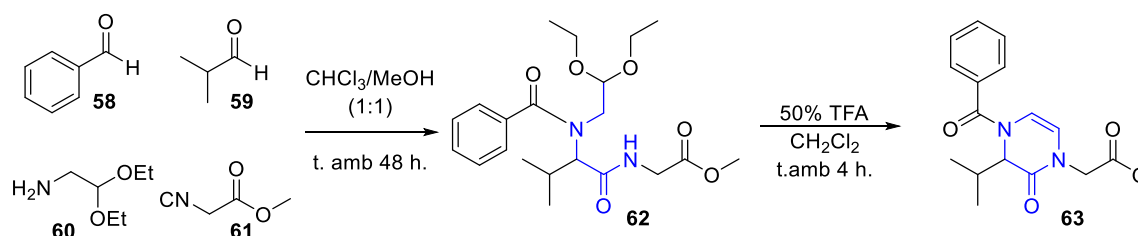


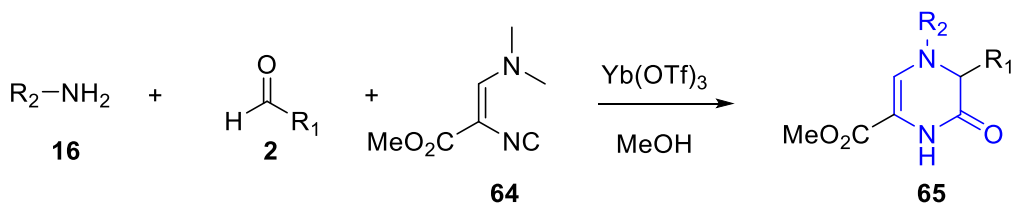
Figura 9. Derivados de Piperazinas por IMCR's.

Específicamente, la síntesis de dihidropirazinonas ha sido poco estudiada y solo se han logrado pocas síntesis para su construcción. Una de estas fue descrita por Cheng y colaboradores quienes a través de una reacción de Ugi y vía la condensación de un ion *N*-aciliminio lograron sintetizar dihidropirazinonas (**63**, **Esquema 22**).⁷⁴



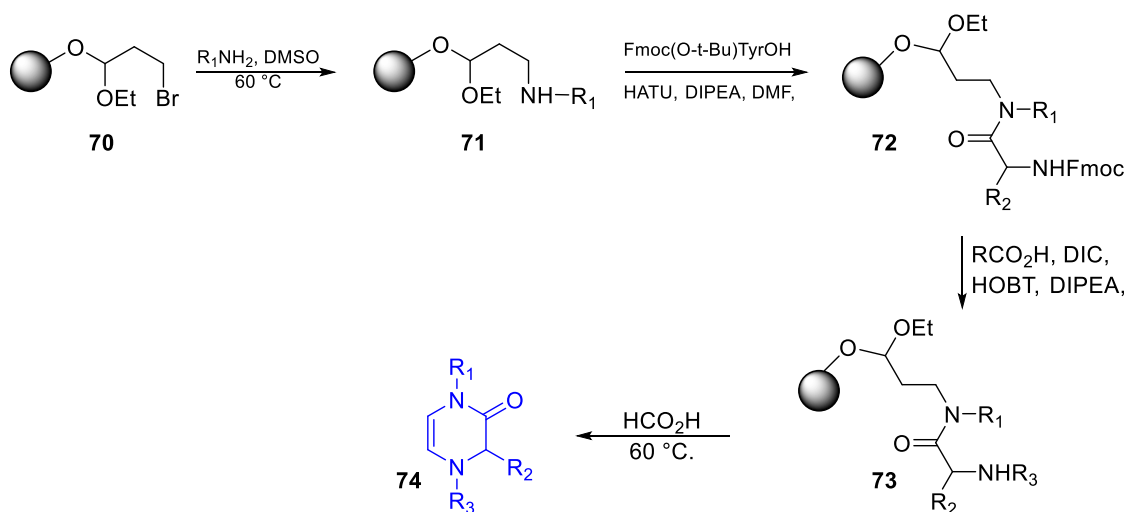
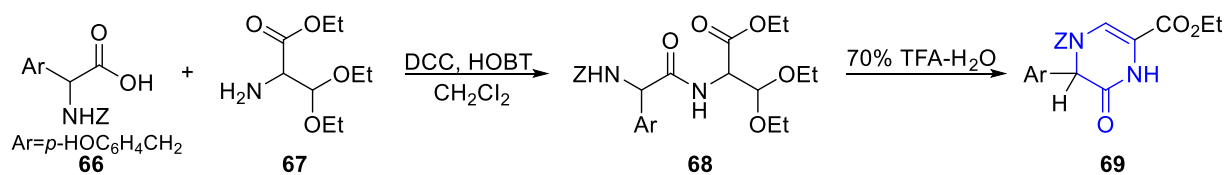
Esquema 22. Síntesis de dihidropirazinona vía condensación ion *N*-aciliminio.

Usando una variante de la reacción de Ugi catalizada por trifluorometanesulfonato de terbio ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$), Illgen y colaboradores, lograron sintetizar las dihidropirazinonas **65** aunque sólo en bajos rendimientos (**Esquema 23**).⁷⁵



Esquema 23. Síntesis de dihidropirazinona vía un catalizador.

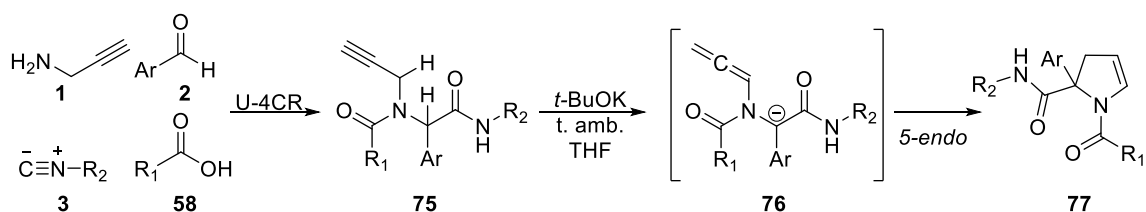
También se han conseguido sintetizar dihidropirazinonas sin el uso de reacciones de multicomponentes. Por ejemplo, las piperazin-2-onas quirales **69** fueron sintetizadas como modelo peptidomimético. El proceso parte del acoplamiento del 2-amino-3,3-dietoxipropionato de etilo **67** con la *L*-tirosina *N*-protegida **66** seguido de una hidrólisis ácida.⁷⁶ La estrategia se implementó también en fase sólida a través de la ciclación del ion *N*-aciliminio consiguiendo la construcción de la dihidropirazinona **74** en cuatro pasos de reacción (**Esquema 24**).⁷¹



Esquema 24. Síntesis de dihidropirazinonas.

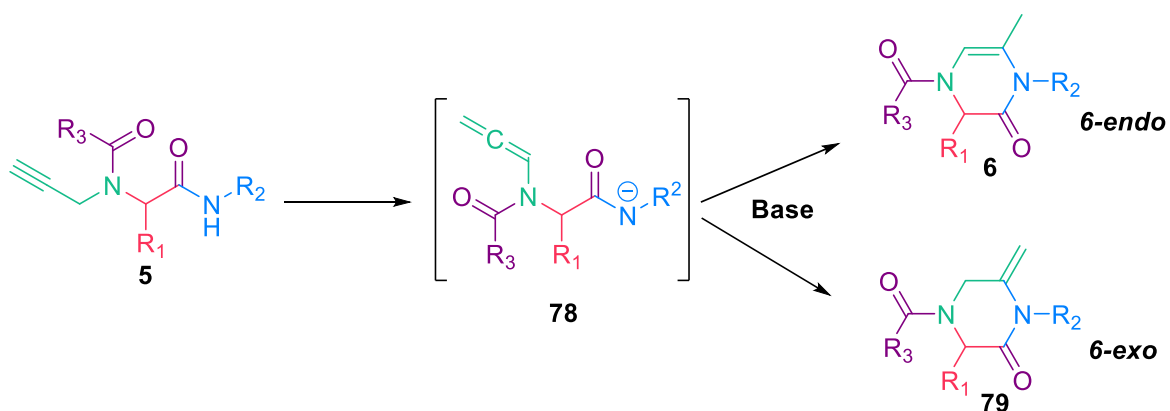
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una metodología para la preparación de 2,3-dihidropirroles utilizando una reacción de U-4CR.⁷⁷ En este proceso se planteó la formación de un anión-alenamida **76** a partir del aducto propargílico de Ugi **75**, a través de una isomerización y desprotonación en medio básico (**Esquema 25**). Se supone que la formación de los 2,3-dihidropirroles (**77**) es mediante una cicloisomerización (*5-endo*) del anión formado por la desprotonación del carbono alfa al grupo carbonilo, sobre la alenamida. Es importante mencionar que la metodología funciona sólo con aldehídos aromáticos y la justificación a esta observación es que la presencia del anillo aromático en el aducto de Ugi, hace más ácido al hidrógeno alfa al carbonilo, permitiendo su abstracción por el t-BuOK, utilizado como base.



Esquema 25. Cicloisomerización de aducto propargílico de Ugi hacia los de 2,3-dihidropirroles.

En el presente trabajo se planteó que, utilizando los mismo aductos propargílicos de Ugi, pero derivados de aldehídos alifáticos, el proceso se podría dirigir hacia la formación del anión-alenamida (**78**, **Esquema 26**). En principio, en este caso la acidez del protón alfa al carbonilo disminuye, provocando que sólo se forme el anión **78**, que podría favorecer una ciclación 6-*exo/endo* y generar las correspondientes pirazinonas.



Esquema 26. Cicloisomerización de aducto propargílico de Ugi hacia las dihidropirazinonas.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Desarrollar una metodología para la preparación de dihidropirazinonas mediante una cicloisomerización en medio básico de aductos de Ugi derivados de propargílamina y aldehídos alifáticos.

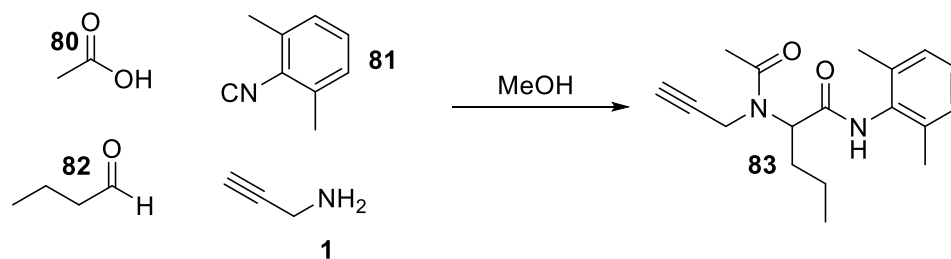
5.2 Objetivos particulares

- Optimizar un método para sintetizar aductos propargílicos de Ugi con aldehídos alifáticos.
- Estandarizar las condiciones de cicloisomerización para la construcción de dihidropirazinonas a partir de los aductos propargílicos de Ugi.
- Estandarizar una reacción de isomerización para obtener el isómero más estable de la cicloisomerización.
- Utilizando las condiciones óptimas para la secuencia Ugi/cicloisomerización, preparar una colección de dihidropirazinonas con diferentes sustituyentes.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Síntesis de aductos de Ugi

Para optimizar las condiciones de la reacción de Ugi se escogieron al butiraldehído (**82**), al ácido acético (**80**) y al 2,6-dimetilfenilisonitrilo (**81**), estos tres componentes en conjunto con propargilamina **1**, en metanol como disolvente (**Esquema 27**). El primer experimento se realizó a temperatura ambiente durante 72 horas, obteniendo sólo un rendimiento de 13% del aducto esperado (**83**), por lo que fue necesario llevar a cabo un estudio de optimización de esta reacción y los resultados más relevantes se muestran en la **Tabla 2**. En todos los experimentos se utilizaron cantidades equimolares de cada uno de los componentes, excepto el aldehído que su cantidad varió según lo reportado en la **Tabla 2**.



Esquema 27. Reacción de Ugi utilizada para optimizar las condiciones de reacción.

Exp.	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Catalizador (InCl ₃)	Aldehído (eq.)	Rendimiento (%)	Irradiación Microondas
1	72	25	No	1	13	No
2	36	Reflujo	No	1	Trazas	No
3	72	25	Si	2	40	No
4	2	120	No	1	3	Si
5	2:30	120	No	2	30	Si
6	2:30	120	Si	3	56	Si

Tabla 2. Optimización de las condiciones de la reacción de Ugi

Cuando la reacción se llevó a cabo a reflujo en metanol por 36 horas sólo se observaron trazas del producto esperado (experimento 2). La adición de InCl_3 como ácido de Lewis, a temperatura ambiente tuvo un efecto positivo y el producto se obtuvo en 40% de rendimiento (experimento 3). La reacción no funcionó muy bien cuando se usó calentamiento por microondas en ausencia del ácido de Lewis (experimento 4). En el experimento 5 se utilizó irradiación de microondas y 2 equivalentes del aldehído, durante 2 horas y media, sólo se observó un 30% de rendimiento. Las mejores condiciones (experimento 5) para la preparación del aducto propargílico de Ugi **83** fue usando irradiación de microondas a $120\text{ }^\circ\text{C}$ / 100 W, por 2 horas y media, añadiendo una cantidad catalítica de tricloruro de indio (InCl_3) en metanol, utilizando propargilamina **1** (0.23 mL, 3.63 mmol), ácido acético **80** (0.21 mL, 3.63 mmol), 2,6-dimetilfenilisonitrilo **81** (0.48 g, 3.63 mmol) y butiraldehído **82** (0.98 mL, 10.89 mmol). Bajo estas condiciones, se logró obtener el producto (**83**, **Esquema 27**) en un aceptable **56%** de rendimiento.

El rendimiento de la reacción de Ugi se favorece al utilizar como catalizador tricloruro de indio (InCl_3), que tiene baja toxicidad y es fácil de manejar. Este ácido de Lewis se coordina al átomo del oxígeno del aldehído aumentando su carácter electrófilico y facilitando la adición nucleófila de la amina. Posteriormente, el mismo catalizador también favorece la adición nucleófila del isonitrilo a la imina, esto por la coordinación con el par de electrones libre del nitrógeno imínico.⁷⁸

El uso de irradiación de microondas permite (en tubo sellado) alcanzar una temperatura mayor a la del punto de ebullición del disolvente, aumentando la velocidad de reacción.⁷⁹ En la irradiación de microondas se utiliza la propiedad de algunas moléculas para transformar la energía electromagnética en calor. La radiación electromagnética provoca la rotación de los dipolos dentro del líquido, lo que causa que las moléculas se alineen y luego se relajen en el campo oscilante de la radiación electromagnética. Cuando la energía de la rotación de esos dipolos se disipa, se produce el calentamiento. Mediante esta técnica el calentamiento se produce desde el interior del disolvente y no por transferencia desde las paredes del matraz, como en un calentamiento convencional. Además, de esta manera la

temperatura se mantiene constante, reduciendo en la mayoría de los casos el tiempo de reacción y los subproductos, aumentando los rendimientos en nuestro caso de los aductos de Ugi.

La estructura del aducto propargílico **83** se determinó mediante espectroscopias de RMN de ^1H y ^{13}C , IR y espectrometría de masas de alta resolución ESI $^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) (**Anexo 9.1**). Al igual que el resto de los aductos propargílicos de Ugi sintetizados con la misma metodología.

Cuando el aducto propargílico de Ugi **83** se recrystalizó de hexano:acetona se obtuvieron cristales apropiados y su estructura se confirmó por difracción de rayos X (**Figura 10**).

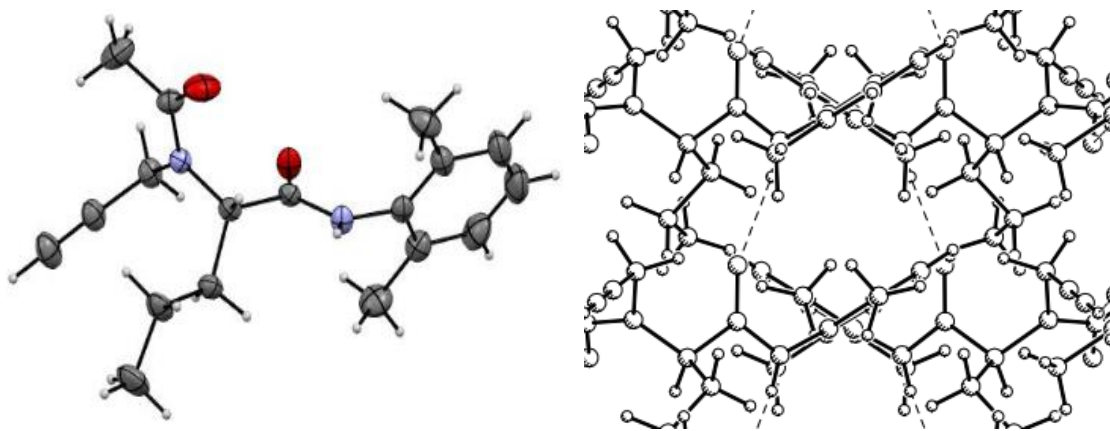
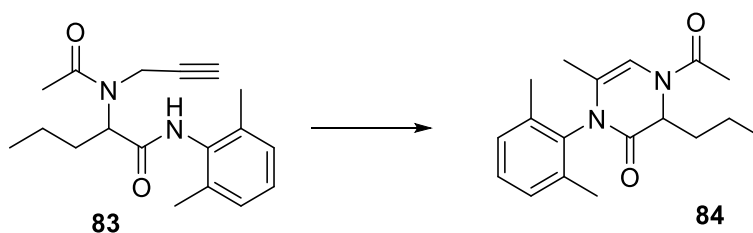


Figura 10. Estructura del aducto propargílico de Ugi **83** por difracción de rayos X.

6.2 Cicloisomerización de aductos propargílicos de Ugi

Una vez obtenido el aducto de Ugi **83**, se llevaron a cabo diferentes experimentos para lograr la formación de la dihidropirazinona **84** (**Esquema 28**). Es importante señalar que en nuestro caso se utilizaron sólo aldehídos alifáticos, lo cual evitaría en principio, la ciclación al 2,3-dihidropirrol observado previamente por Polindara y Miranda, quienes utilizaron sólo benzaldehídos. Con el cambio de aldehídos se

esperaba que el protón del nitrógeno de la amida fuera más ácido y por lo tanto la reacción generará la dihidropirazinona (**84**, Esquema 28).

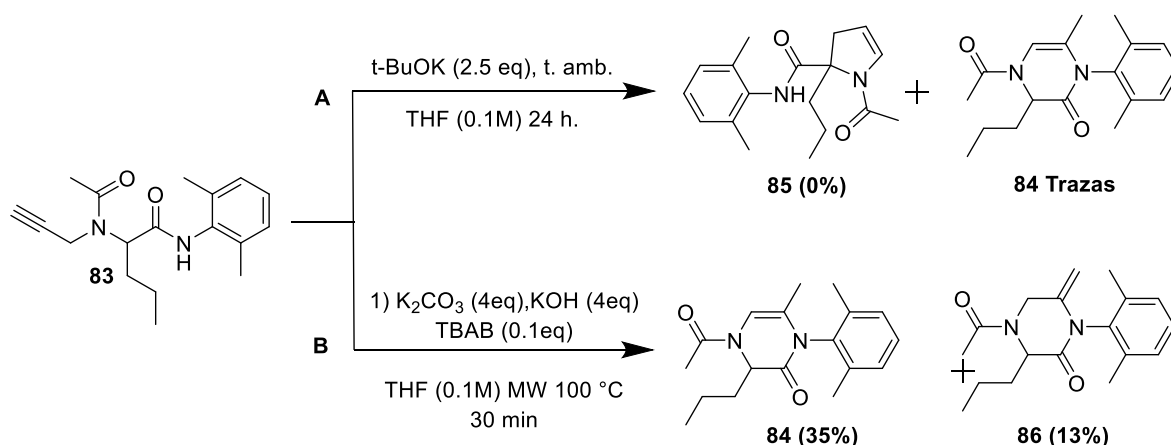


Esquema 28. Formación de dihidropirazinonas.

Se realizó un primer experimento, empleando *tert*-butóxido de potasio en THF anhidro, a temperatura ambiente **A** (Esquema 29). Como se esperaba, bajo estas condiciones no se observó la formación del 2,3-dihidropirrol descrito por Polindara y Miranda,⁷⁷ con lo cual se demostró que la acidez del protón del centro estereogénico, ha bajado dificultado su abstracción. No obstante, al paso de 24 horas de reacción se formaron cuatro productos, de los cuales tres se identificaron como productos de fragmentación del aducto de Ugi. El otro producto se identificó por medio de las espectroscopias de RMN de ¹H y ¹³C, y espectrometría de masas IE, como la 4-acetil-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-3-propil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona **84** que era el producto deseado (Anexo 9.2). Desafortunadamente, la cantidad obtenida fue mínima. Posteriormente, se variaron los equivalentes de *tert*-butóxido de potasio y el tiempo de reacción, pero la reacción continuaba formando los cuatro productos y no se lograba obtener un buen rendimiento del producto deseado.

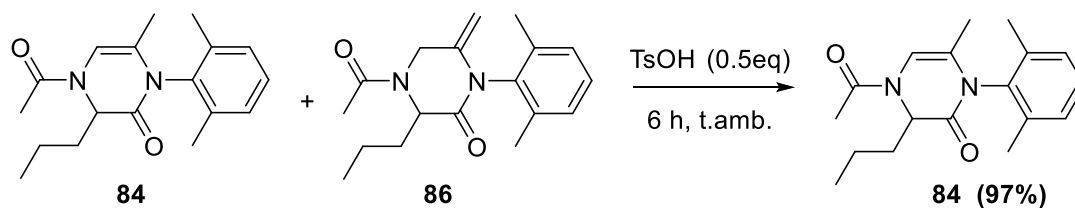
Finalmente, en el experimento **B** (Esquema 29) se ensayaron las condiciones descritas por Dariusz Bogdal en 1999, para la *N*-alquilación de amidas y lactamas, asistida por irradiación de microondas sin disolvente.⁸⁰ Las condiciones consistieron en colocar al aducto de Ugi propargílico **83** (0.100 g, 0.33 mmol), en presencia de hidróxido de potasio (0.074 g, 1.33 mmol), carbonato de potasio (0.18g, 1.33 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como agente de transferencia de fase (0.032 g, 0.099 mL), en THF (3.33 mL) y bajo irradiación de microondas a 100 °C/100 W por

30 min. De esta reacción se aislaron dos productos que se separaron por cromatografía flash en columna y se identificaron (por medio de espectroscopias de RMN de ^1H , **Anexo 9.3**) como una mezcla de los regioisómeros *endo/exo* de las olefinas **84** y **86**, en un rendimiento de **35%** y **13%** respectivamente.



Esquema 29. Experimentos realizados para la obtención de dihidropirazinonas.

Posteriormente, para evitar la mezcla de regioisómeros *endo/exo* se llevó a cabo una reacción de isomerización sobre el crudo de la cicloisomerización, después de extraerla con una solución saturada de cloruro de sodio. Esta reacción se llevó a cabo utilizando ácido *p*-toluensulfónico (0.032 g, 0.17 mmol) en MeOH (3.33 mL) por 6 horas (**Esquema 30**). Después de este tratamiento y de la purificación por cromatografía en columna, únicamente fue aislada la dihidropirazinona *endo*-cíclica **84**. Es de notar que este isómero resulta ser el termodinámicamente más estable por su conjugación con al menos uno de los nitrogénos de los grupos amida del anillo. Este mismo proceso de isomerización se intentó llevar a cabo utilizando gel de sílice, sin embargo el proceso resultó ser más lento y el tratamiento de la reacción se tornó más complicado.



Esquema 30. Reacción de isomerización de la mezcla endo/exo.

Una vez identificado que el producto de la cicloisomerización se podía obtener bajo las condiciones **B** (**Esquema 29**), se decidió llevar a cabo un estudio de optimización de las condiciones (**Tabla 3**). A temperatura ambiente, variando la cantidad del catalizador de transferencia de fase, por 72 horas, sólo se obtuvo 45 y 54% de rendimiento del producto deseado (experimento 1 y 2). Bajo calentamiento convencional a 60 °C, se observó sólo un 39 % de rendimiento (experimento 3), mientras que a 70 °C por 36 horas la reacción mejoro notoriamente (experimento 4). El uso de calentamiento con microondas por 10 minutos y solo 0.1 equivalente de TBAB, generó un rendimiento muy bajo (experimento 5). Sorprendentemente, cuando la reacción se calentó sólo 5 minutos a 80 °C con microondas y se aumentó la cantidad de TBAB a 0.3 equivalentes, la reacción generó un rendimiento de 97% después del tratamiento con ácido para la isomerización (experimento 6). Hasta este momento se habían utilizado cuatro equivalentes de K_2CO_3 y KOH , por lo que se llevó a cabo un experimento para corroborar que esta cantidad fuera la adecuada. Sin embargo, cuando solo se usaron dos equivalentes de ambas bases el rendimiento bajo a 87% (experimento 7). La ausencia de K_2CO_3 resultó en un decremento sustancial de la eficiencia (experimento 8). Teniendo en consideración que la reacción de isomerización *exo-endo* se lleva a cabo en metanol, se pensó que si se usaba éste en la cicloisomerización, no sería necesario el cambio de disolvente al final del proceso. Desafortunadamente, cuando se utilizó metanol en la cicloisomerización, esta sólo generó 46% de la dihidropirazinona (experimento 9).

Exp.	Tiempo	Temperatura (°C)	K ₂ CO ₃ (eq.)	KOH (eq.)	TBAB (eq.)	Rendimiento (% <i>endo</i>) ¹
1	72 h	Ambiente	4	4	0.1	45
2	72 h	Ambiente	4	4	0.3	54
3	1 h	60	4	4	0.1	39
4	36 h	70	4	4	0.3	76
5	10 min	100 / 100 W ²	4	4	0.1	41
6	5 min	80 / 100 W ²	4	4	0.3	97
7	5 min	80 / 100 W ²	2	2	0.3	87
8	5 min	80 / 100 W ²	-	4	0.3	61
9	5 min	80 / 100 W ²	4	4	0.3	46 ³

¹ Rendimientos del producto *endo* cíclico

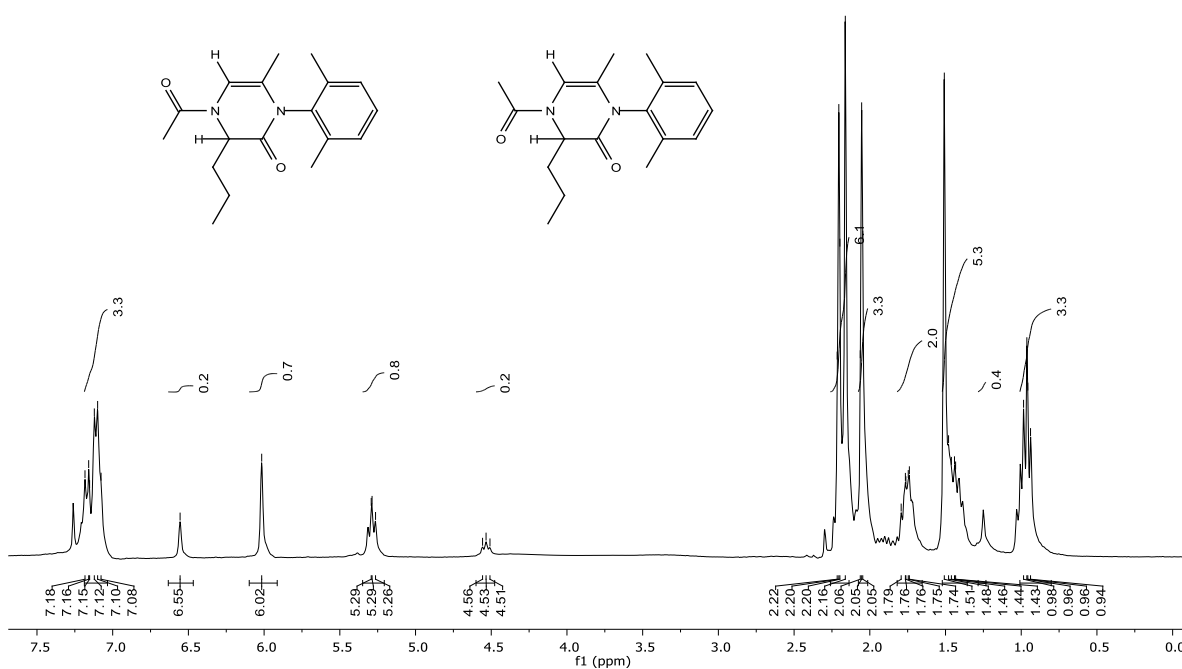
² Se utilizó irradiación de microondas

³ Se utilizó como disolvente metanol

Tabla 3. Optimización de la ciclación del aducto de Ugi.

El producto de cicloisomerización **84** fue caracterizado mediante su espectroscopia de RMN ¹H, espectro que se muestra en la **Figura 11**. Es importante notar que las señales en el espectro aparecen más complejas de lo que se esperaría, seguramente por la presencia de rótameros en la parte de la amida. Se observa una señal múltiple en 0.98–0.94 ppm que integra para tres protones que fueron asignados a los del metilo de la cadena alifática. En 1.51–1.43 ppm de igual forma se observa una señal múltiple que integra para cinco protones, tres de ellos asignados al metilo del doble enlace y los dos restantes pertenecientes a un metileno de la cadena alifática. En 1.76–1.79 ppm se observa otra señal múltiple asignada a los dos protones del otro metileno de la cadena alifática. En 2.05 ppm se observó una señal simple asignada a los tres protones del metilo de la acetamida. También se observan los hidrógenos de los metilos del anillo aromático asignados a las señal simples en 2.22 y 2.16 ppm. Se asignaron los tres protones del anillo aromático, en la señal múltiple 7.18–7.08. Las señales triples en 4.53 (t, *J* = 7.3 Hz) ppm y 5.29 (t, *J* = 7.4 Hz) ppm se asignaron a los dos protones α al carbonilo de la

mezcla de rótameros. Las señales simples en 6.55 ppm y 6.02 ppm fueron asignadas a los dos protones vinílicos de las mezcla de rótameros, estas últimas señales se observan a dos diferentes desplazamientos por el efecto de rotación del acetilo, creando un entorno diferente para cada posición en que se encuentran. En el espectro de RMN ^{13}C se pudieron observar los diferentes desplazamientos que tienen los rótameros en las tres señales asignadas a los carbonos de los carbonilos en 168.44, 165.86 y 164.98 ppm, dos de ellas pertenecientes a los carbonos en las distintas posiciones del acetilo. Esto se confirmó al sintetizar una dihidropirazinona derivada de ácido benzoico, en lugar de ácido acético en donde los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C no mostraron las señales de los rótameros (**Anexo 9.4**). Además de que se realizaron los experimentos de RMN de ^1H a tres temperaturas diferentes 40, 60 y 80 °C, donde se observó que el aumento de la temperatura genera sólo señales para un sólo rótamero (**Anexo 9.5**).



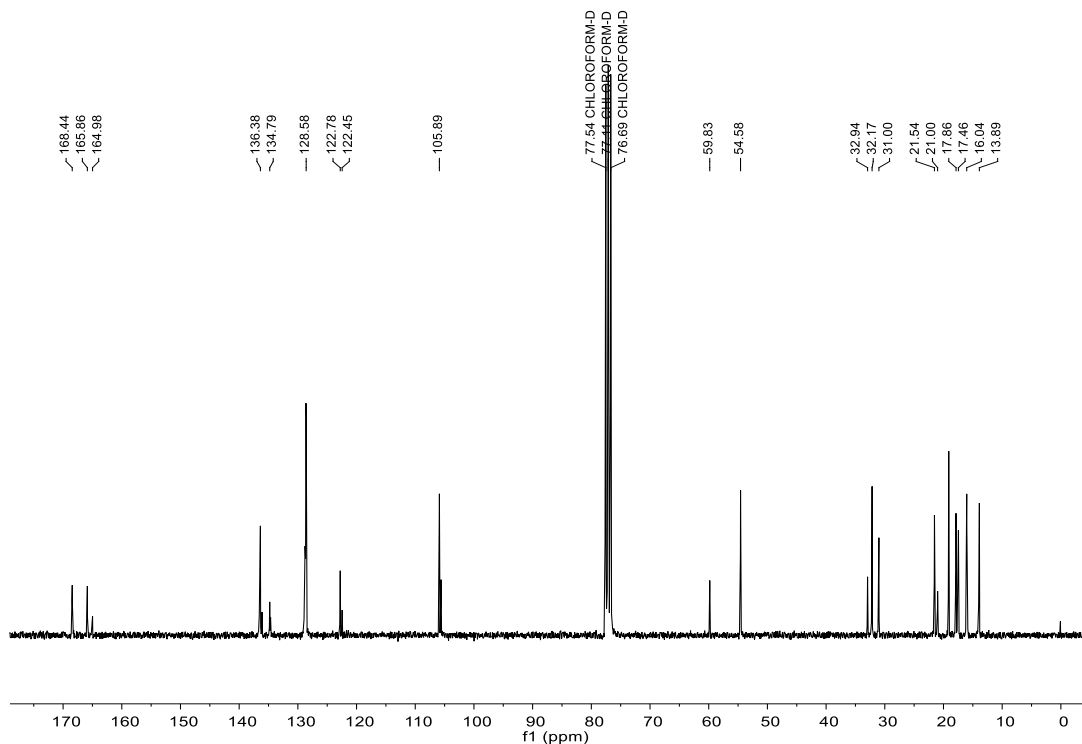


Figura 11. Espectro de RMN ^1H y ^{13}C del producto de cicloisomerización **84**.

En el espectro de **IR** se encontraron las señales de los diversos grupos funcionales; carbonilo, amidas, aromáticos y alquenos. La espectrometría de masas de alta resolución **EMAR** (ESI^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+$) mostró un ion molecular de 301.19127 g/mol con un peso molecular calculado del producto deseado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2 = [\text{M}+1]$ 301.19160 g/mol (**Anexo 9.2**).

De igual forma que el aducto de Ugi propargílico **83**, el producto de la cicloisomerización **84** fue recristalizado en hexano:acetona para obtener cristales útiles para difracción de rayos X con lo que se confirmó la estructura del núcleo de la dihidropirazinona (**Figura 12**).

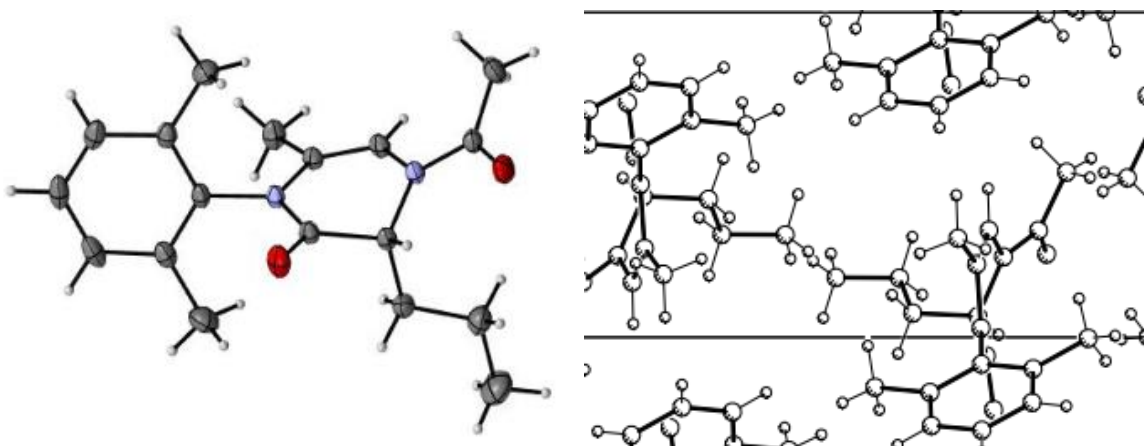
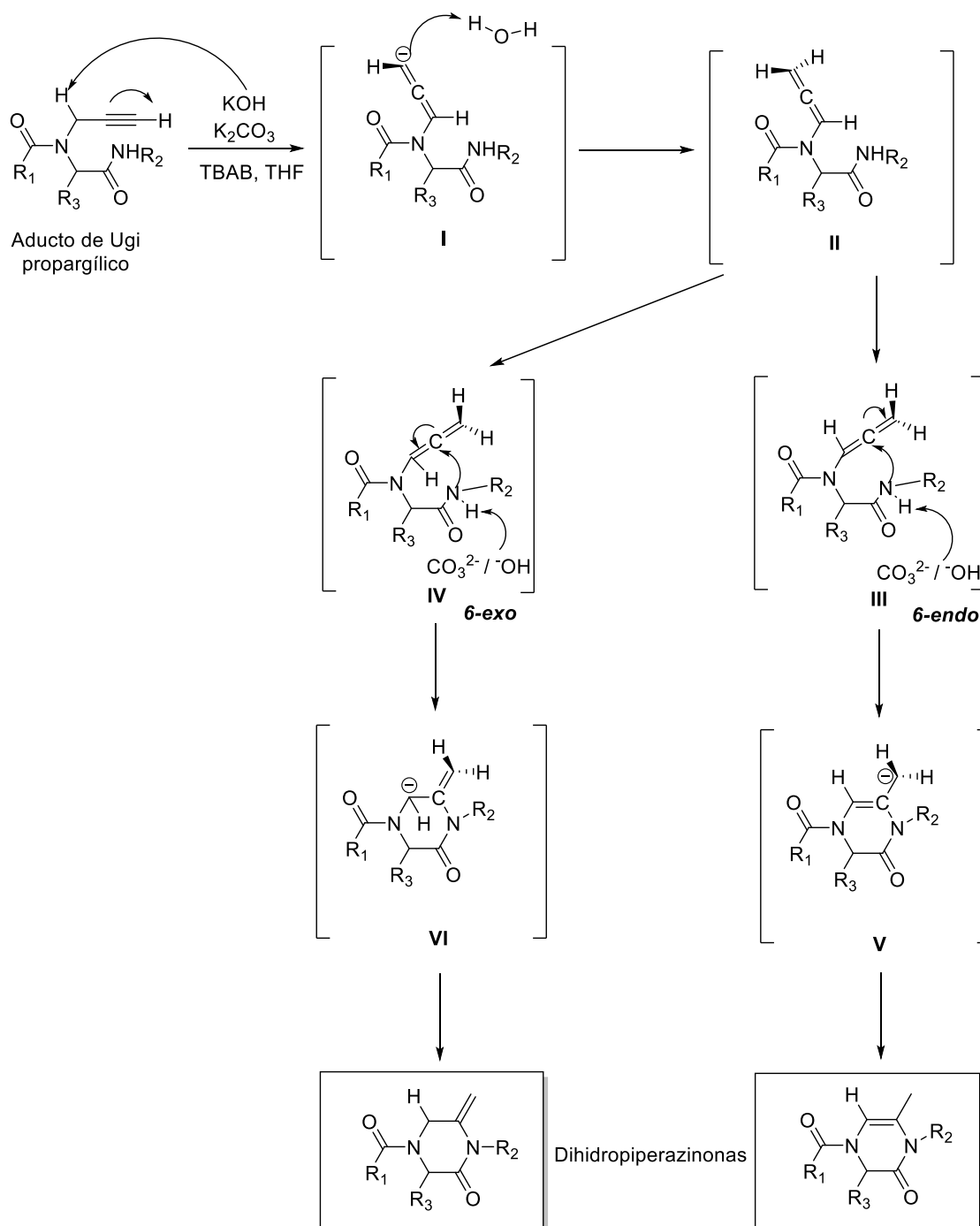


Figura 12. Estructura de la dihidropirazinona 84 por difracción de rayos X.

6.3 Mecanismo propuesto para la formación de dihidropirazinonas

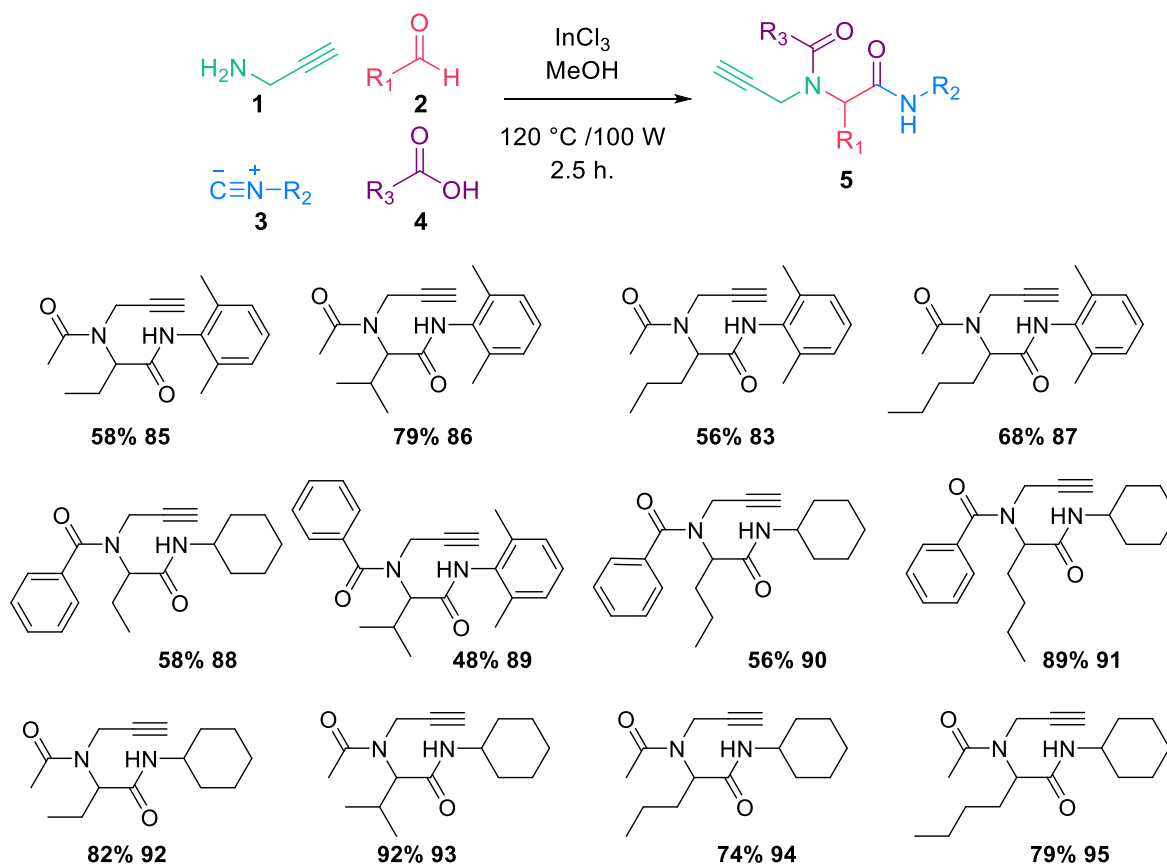
El mecanismo propuesto para la formación de las dihidropirazinonas, comienza con la formación de una alenamida (**II**), vía un proceso de isomerización del aducto de Ugi propargílico por acción de las bases. De esta manera, la base abstrae un protón para generar un anión alénico (**I**), el cual se protona por interacción con la base protonada, generada en el mismo proceso. Posteriormente, se abstrae el protón de la amida (**III**, **IV**) por acción de otra molécula de base, llevándose a cabo un ataque intramoléculas *6-exo* ó *6-endo* por parte del nitrógeno sobre el carbono alénico intermedio con hibridación sp . De esta manera se genera la mezcla de isómeros *endo* y *exo* de los anillos de 6 miembros (**V**, **VI**). El agente de transferencia de fases bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) facilita la interacción de la base en la fase orgánica (**Esquema 31**).



Esquema 31. Mecanismo propuesto para la formación de las dihidropirazinonas.

6.4 Obtención de aductos de Ugi y dihidropirazinonas con la metodología propuesta

Con la metodología ya estandarizada se sintetizaron aductos propargílicos de Ugi con diferentes aldehídos alifáticos para demostrar el alcance de la metodología y probar que la metodología es reproducible. Estos aldehídos fueron; propionaldehído, isobutiraldehído y valeraldehído. Para aumentar el alcance también se utilizaron diferentes isonitrilos y ácidos carboxílicos. Los aductos de Ugi sintetizados por esta metodología en general resultaron con rendimientos aceptables (**Figura 13**).



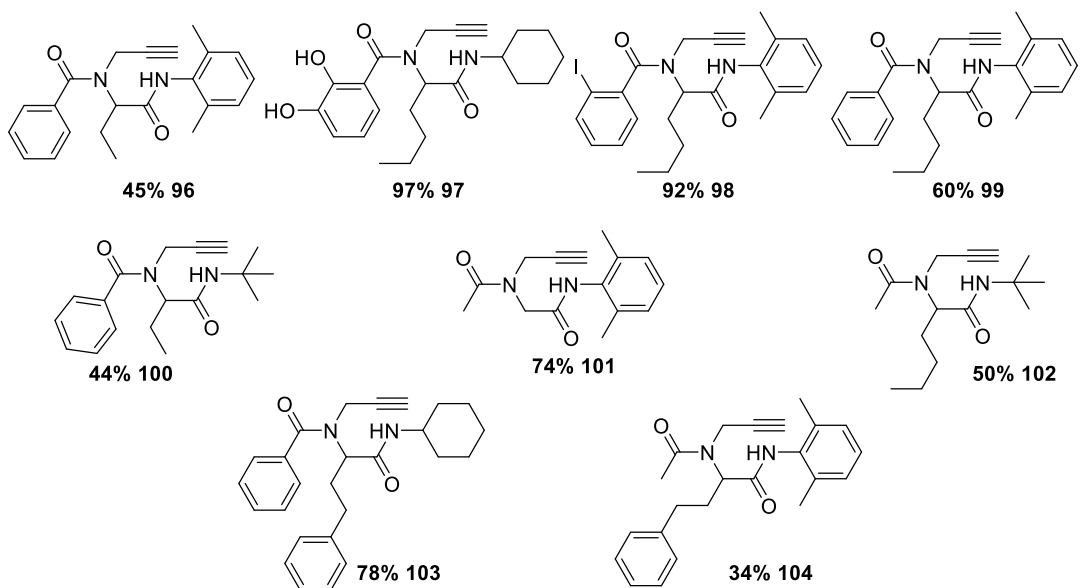
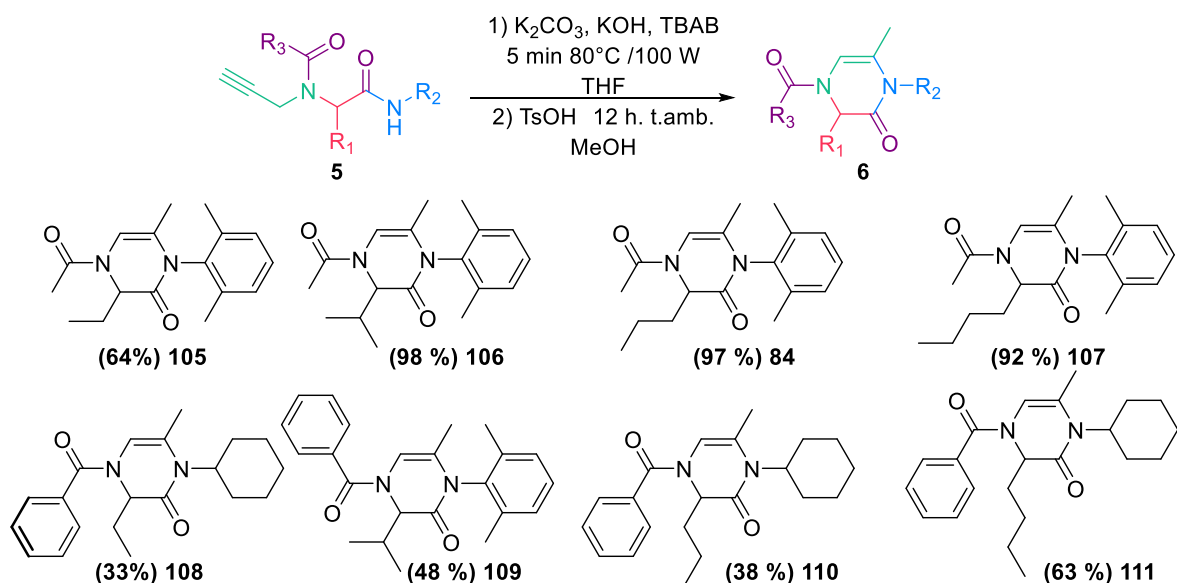


Figura 13. Aductos propargílicos de Ugi sintetizados con la metodología estandarizada.

Con las condiciones de reacción óptimas para la síntesis de las dihidropirazinonas, se llevó a cabo la cicloisomerización de los aductos propargílicos de Ugi **83** y **85-104**. De esta manera se obtuvieron las dihidropirazinonas **84** y **105-124**, en buenos rendimientos (**Figura 14**). Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar ácido acético debido probablemente al bajo impedimento estérico que el grupo metilo provee en el movimiento de rotación requerido para llevarse a cabo la adición y que podría justificar de alguna manera los bajos rendimientos en el caso del grupo arilo.



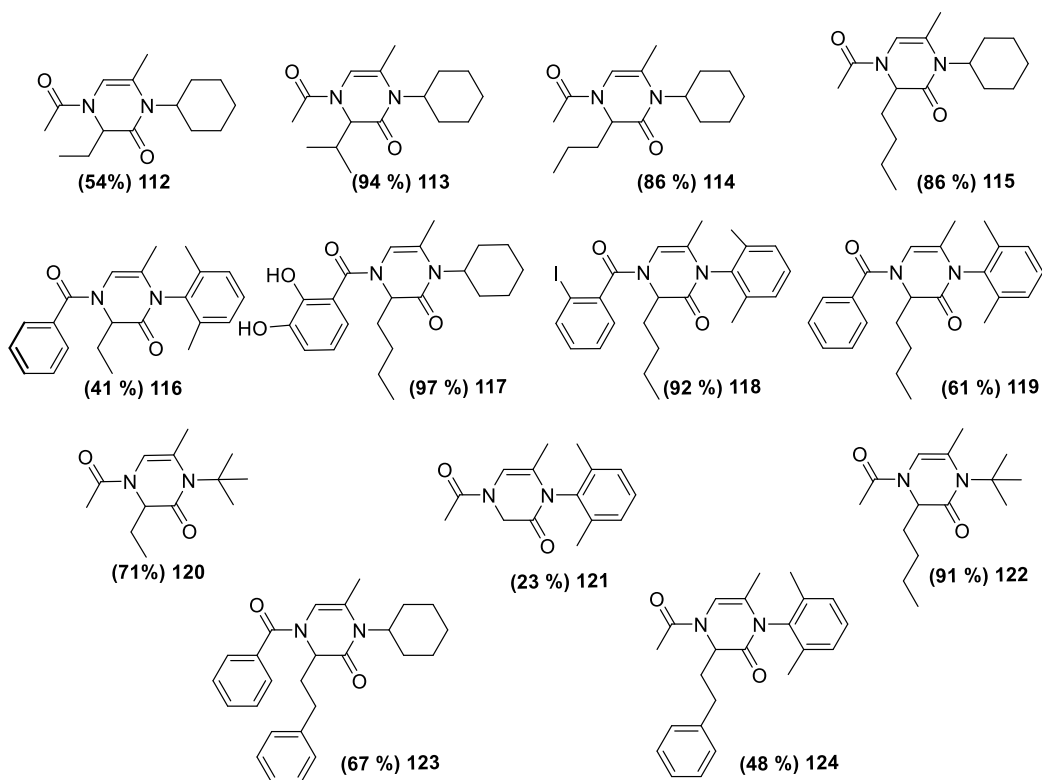


Figura 14. Dihidropirazinonas obtenidas por cicloisomerización de aductos propargílicos de Ugi.

6.5 Alcances de la metodología para la síntesis de dihidropirazinonas

Para extender la metodología de la síntesis de las dihidropirazinonas, se sintetizaron aductos de Ugi de tipo propargílico, utilizando benzaldehídos con diversos sustituyentes; 3,4,5-metoxibenzaldehído (electrodonador) **125** y 4-clorobenzaldehído (electrotractor) **126** y **127**, similares a los sintetizados por Polindara y Miranda,⁷⁷ anteriormente (**Figura 15**).

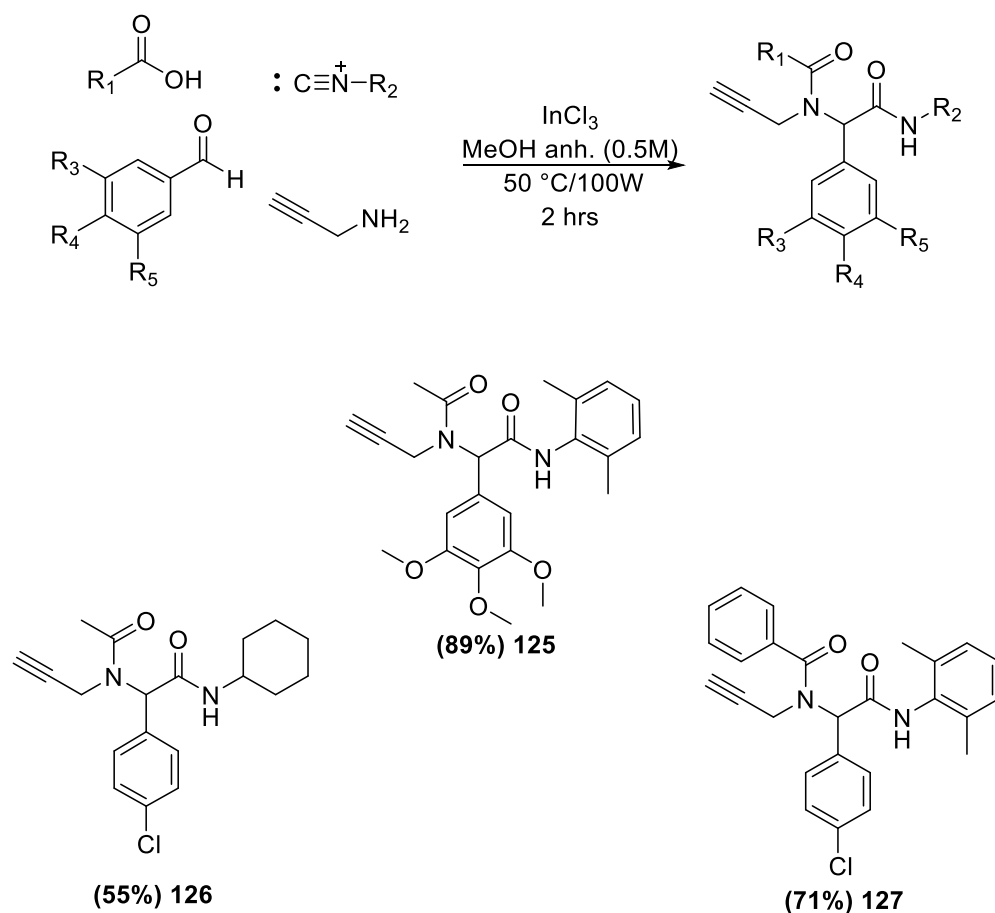


Figura 15. Aductos propargílicos de Ugi con diversos benzaldehídos

Una vez obtenidos los aductos propargílicos de Ugi, se sometieron a las condiciones de cicloisomerización, para investigar si se obtenían las correspondientes dihidropirazinonas. Para los aductos propargílicos de Ugi con benzaldehídos con el sustituyente electroattractor **126** y **127**, al término de la reacción se observaron en CCF dos productos con una diferencia significativa de Rfs. estos dos productos se aislaron y se caracterizaron por espectroscopías de RMN de ^1H , IR y espectrometría de masas IE ($[\text{M}+\text{H}]^+$). En las dos reacciones, se obtuvieron en mayor proporción los dihidropirroles **131** y **133** reportados anteriormente. En menor proporción se aislaron las dihidropirazinonas **130** y **132** deseadas (**Figura 16**).

De manera similar, en el caso del aducto propargílico de Ugi **125**, de igual forma se aislaron dos productos, de los cuales se obtuvieron las espectroscopías de RMN de

^1H , IR y espectrometría de masas IE ($[\text{M}+\text{H}]^+$), uno de ellos fue identificado como la dihidropirazinona **128** con un rendimiento del 8%. El otro producto con rendimiento del 20% se identificó como el dihidropirrol **129** (**Figura 16**).

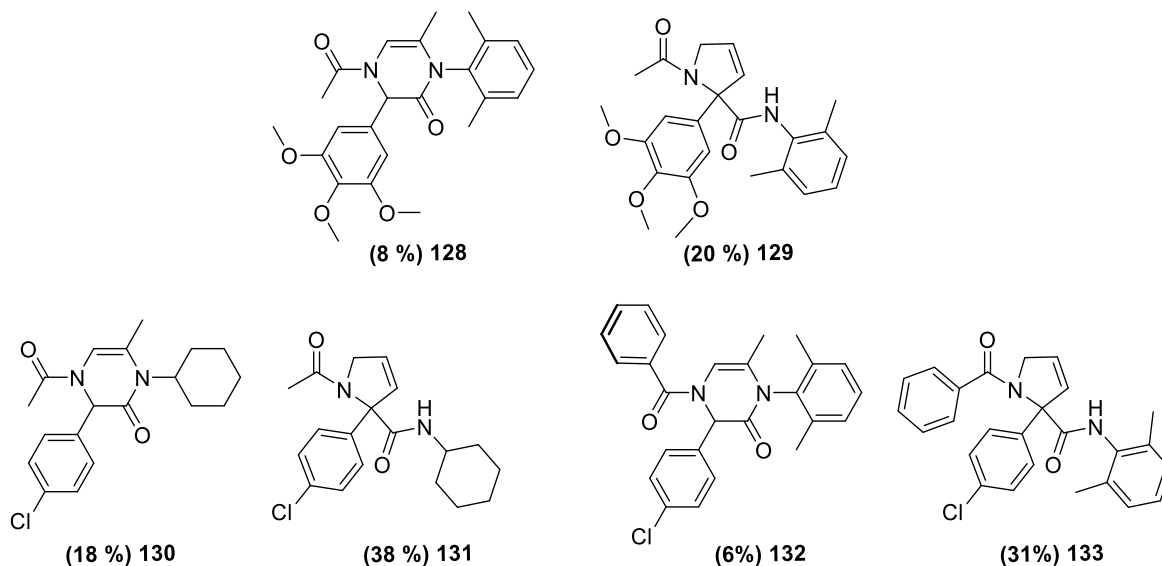


Figura 16. Cicloisomerización de aducto propargílico de Ugi obteniendo dos productos.

Con lo antes observado, se puede decir que la metodología está limitada al uso exclusivo de aldehídos alifáticos, ya que cuando se usan aductos de Ugi derivados de benzaldehídos se genera en mayor cantidad el dihidropirrol o algún otro subproducto, afectando el rendimiento de la reacción.

6.6 Pruebas de citotoxicidad de las dihidropirazinonas sintetizadas

Tomando en cuenta las actividad anticancerígena de algunos productos naturales con núcleos de dihidropirazinona, se realizaron pruebas de citotoxicidad en líneas celulares cancerosas humanas (concentración de 50 μM /vehículo DMSO) de las dihidropirazinonas. En la **tabla 4** se observa que sólo las dihidropirazinonas **111** (**Figura 17**), tiene actividad citotóxica significativa; sin embargo, no se aprecia

selectividad a alguna de las líneas celulares empleadas. Las demás dihidropirazinonas mostraron una actividad citotóxica baja.

Dihidropirazinonas	Glía de sistema nervioso central	Próstata	Leucemia	Colón	Mama
84	0.36	37.99	13.27	4.84	7.25
105	NC	19.97	NC	4.88	3.64
106	3.37	32.96	NC	3.59	5.39
107	6.33	33.96	9.01	7.94	9.62
109	23.09	66.92	52	47.48	21.86
111	96.13	100	88.67	100	91.55
113	14.45	32.74	31.61	NC	29.98
115	11.22	32.96	26.54	6.65	16.87

Tabla 4. Porcentaje de inhibición de crecimiento por la línea celular de citotoxicidad.

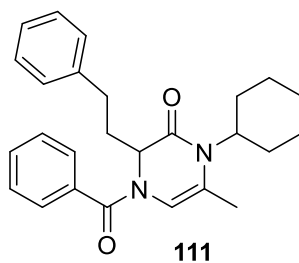


Figura 17. Dihidropirazinona con actividad citotóxica significativa.

7. CONCLUSIONES

- Se optimizaron las condiciones para llevar a cabo una reacción de multicomponentes de Ugi (U-4CR) con propargilamina y aldehídos alifáticos, utilizando irradiación de microondas (MWI) e InCl_3 en cantidades catalíticas.
- Con la metodología desarrollada se prepararon 21 nuevos aductos propargílicos de Ugi.
- De igual manera se logró desarrollar una metodología asistida por irradiación de microondas (MWI) para llevar a cabo la cicloisomerización de los aductos propargílicos de Ugi y obtener las dihidropirazinonas.
- Con la metodología optimizada, se construyeron 21 nuevas dihidropirazinonas.
- Mediante la preparación de aductos propargílicos de Ugi derivados de benzaldehídos, se demostró que la metodología está limitada al uso exclusivo de aldehídos alifáticos, ya que cuando se usan aductos de Ugi derivados de benzaldehídos se genera en mayor cantidad el dihidropirrol descrito anteriormente.⁷⁷
- Tanto los aductos de Ugi como las dihidropirazinonas se caracterizaron mediante sus espectroscopias de Infrarrojo (IR) y Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN ^1H) y Carbono 13 (RMN ^{13}C), y Espectrometría de Masa (EM).
- Se realizaron pruebas citotóxicas en líneas celulares cancerosas humanas. Teniendo como resultado que sólo una de las dihidropirazinonas **111** tiene actividad citotóxica significativa; sin embargo, no se aprecia selectividad a alguna de las líneas celulares empleadas.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Metodología general

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron a 75 MHz y 300 MHz respectivamente en un equipo Jeol Eclipse, se usó cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) está dadas en Hertz (Hz). Se emplea la siguiente terminología para describir la multiplicidad de las señales: s = señal simple, d = señal doble, t = señal triple, q = señal cuádruple, m = señal múltiple, dd = señal doble de doble, ddd = señal doble de doble de doble, td = señal triple dobleteada, tdd = señal triple de doble de dobles, dt = señal doble tripleteada, qd = señal cuádruple dobleteada.

Las espectrometrías de masas (EM) fueron registrados en un espectrómetro Jeol JMS-AX-505 HA de baja resolución por la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV y por la técnica FAB^+ en un espectrómetro Jeol- SX-102 A para las muestras de alta resolución.

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron realizados en un espectrofotómetro FT-IR Tensor 27 Bruker, empleando la técnica de pastilla de KBr. El análisis de rayos-X fue hecho en un difractómetro Bruker Smart Apex (con detector CCD).

Las reacciones realizadas con irradiación de microondas (MWI) fueron llevadas a cabo en un Microwave Biotage® Iniciador, usando un sistema de tubo sellado. Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de sílice gel 60 (ALUGRAM® SIL G/UV) reveladas con luz ultravioleta (254 nm) usando una lámpara de UV Mineral Light, revelador de vainillina y/o revelador de ácido fosfomolibdico. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash por columna (CCF) utilizando sílice gel (230-400 ASTM) como fase estacionaria. Los puntos de fusión fueron determinados en un Fisher-Jones.

Los reactivos de partida utilizados fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y usados sin previa purificación (sólo los aldehídos adquiridos en años anteriores se purificaron por destilación fraccionada). Los disolventes CH₂Cl₂, MeOH, Hexano, AcOEt y acetona fueron destilados; solo el THF utilizado fue anhidro adquirido por Sigma-Aldrich.

8.2 Procedimientos experimentales y datos espectroscópicos

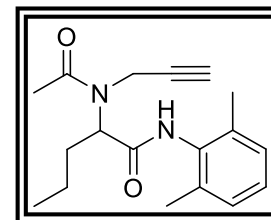
8.2.1 Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi con aldehídos alifáticos

En un vial de 10-20 mL para MW con una barra de agitación, se agregó propargilamina **1** (0.23 mL, 3.63 mmol), ácido acético **80** (0.21 mL, 3.63 mmol), 2,6-dimetilfenilisonitrilo **81** (0.48 g, 3.63 mmol), butiraldehído (0.98 mL, 10.89 mmol) **82** y tricloruro de indio (InCl₃), en cantidades catalíticas en MeOH como disolvente (7.26 mL) y se colocó en el equipo de microondas a 120 °C / 100 W por 2.5 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía flash en columna, obteniendo el aducto propargílico de Ugi **83** en 56% de rendimiento. (Los aductos de Ugi con aldehídos alifáticos se sintetizaron siguiendo la misma metodología).

8.2.2 Datos espectroscópicos de los aductos de Ugi con aldehídos alifáticos

***N*-(2,6-dimetilfenil)-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)pentanamida **83** .**

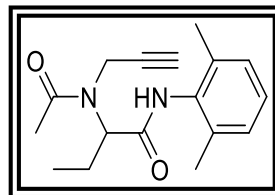
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 3:7) con un rendimiento del 56%, como un sólido blanco. **P.f.** 149-152 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.58 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 5.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.31 – 4.00 (m, 2H), 2.30 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 2.15 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.83 (dq, J = 14.1, 7.3 Hz,



1H), 1.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 0.99 (td, J = 7.3, 2.4 Hz, 4H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.38, 168.96, 135.08, 133.57, 128.24, 127.29, 79.16, 72.84, 56.83, 34.84, 30.25, 22.04, 19.72, 18.48, 13.95. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm⁻¹: 3231.33, 3031.02, 2961.41, 2931.68, 2116.05, 1634.64, 1528.41, 1464.71, 1424.15, 1376.62, 767.26 y 695.54. (**EMAR** (ESI⁺, [M+H]⁺)) calculado para C₁₈H₂₅N₂O₂: [M+1] 301.19132g/mol, encontrado 301.19160 g/mol.

***N*-(2,6-dimetilfenil)-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)butanamida 85.**

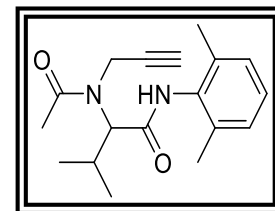
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 3:7) con un rendimiento del 58%, como un sólido amarillo. **P.f.** 133-135 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.91 (s, 1H), 7.06–7.00 (m, 3H), 5.05 (t, J = 7.6



Hz, 1H), 4.29–3.99 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (d, J = 1.1 Hz, 6H), 1.92–1.80 (m, 2H), 1.05–0.98 (t, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.41, 169.07, 135.16, 133.68, 128.19, 127.28, 79.30, 77.63, 77.21, 76.79, 72.87, 58.48, 34.81, 21.99, 21.79, 18.45, 11.00. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm⁻¹: 3238.56, 3027.46, 2964.68, 2930.94, 2116.97, 1642.23, 1528.58, 1464.65, 1423.08, 1379.50, 766.54 y 696.90. (**EMAR** (ESI⁺, [M+H]⁺)) calculado para C₁₇H₂₃N₂O₂: [M+1] 287.17595 g/mol, encontrado 287.17584 g/mol.

***N*-(2,6-dimetilfenil)-3-metil-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)butanamida 86.**

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 1:1) con un rendimiento del 79%, como un sólido amarillo. **P.f.** 132-134 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.82 (s, 1H), 7.03 (q, J = 4.9 Hz, 3H), 4.75 (d, J

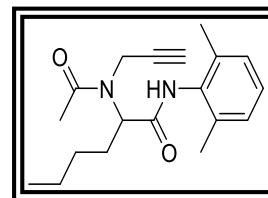


= 11.2 Hz, 1H), 4.21 (ddd, J = 112.7, 19.0, 2.5 Hz, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 2.28 (s, 4H), 2.14 (s, 6H), 1.03 (dd, J = 27.2, 6.5 Hz, 6H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.65, 168.58, 135.16, 133.64, 128.21, 127.32, 79.04, 77.60, 77.18, 76.75, 73.04, 34.71, 26.57, 22.07, 19.69, 19.41, 18.56. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm⁻¹: 3311.98, 3232.48, 2967.32, 2921.45, 1351.35, 1629.25, 1519.68, 1458.19, 1425.88, 1371.80, 738.29

y 676.92. (EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺) calculado para C₁₈H₂₅N₂O₂: [M+1] 301.19160g/mol, encontrado 301.19110 g/mol.

***N*-(2,6-dimetilfenil)-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)hexanamida 87.**

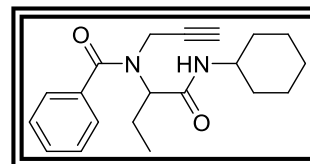
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 3:7) con un rendimiento del 68%, como un sólido amarillo. P.f. 106-109 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.74 (s, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 3H), 5.12 (t, J = 7.6



Hz, 1H), 4.30 – 4.02 (m, 2H), 2.29 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 2.14 (s, 6H), 1.99 – 1.56 (m, 2H), 1.40 – 1.20 (m, 4H), 0.92 (t, J = 6.5 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.35, 169.12, 135.14, 133.66, 128.20, 127.27, 79.26, 77.60, 77.18, 76.75, 72.81, 56.93, 53.53, 34.78, 28.52, 28.08, 22.54, 22.00, 18.45, 14.04. IR (Pastilla KBr) λ/cm⁻¹: 3248.47, 3030.53, 2955.50, 2932.87, 2113.04, 1633.41, 1529.23, 146462, 1418.33, 1378.21, 765.42 y 692.96. (EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺) calculado para C₁₉H₂₇N₂O₂: [M+1] 315.20725 g/mol, encontrado 315.20751 g/mol.

***N*-(1-(ciclohexilamino)-1-oxobutan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida 88.**

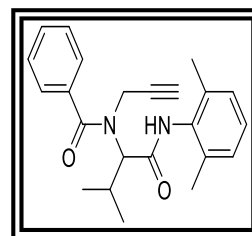
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 58%, como un sólido blanco. P.f. 102-105 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.52 (s, 2H), 7.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 6.60 (s,



1H), 4.72 (s, 1H), 4.17 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 2.33 – 1.99 (m, 4H), 1.90 – 1.71 (m, 4H), 1.71 – 1.48 (m, 5H), 1.22 (ddd, J = 41.3, 16.1, 8.9 Hz, 6H), 0.96 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 173.26, 169.39, 135.43, 130.47, 128.62, 127.06, 80.15, 77.63, 77.21, 76.78, 72.70, 60.12, 48.06, 37.16, 32.92, 32.80, 25.54, 24.72, 21.86, 11.10. IR (Pastilla KBr) λ/cm⁻¹: 3267.32, 3212.92, 3081.69, 2931.21, 2854.29, 2116.27, 1662.90, 1625.93, 1560.17, 1448.25, 1407.11, 1352.24, 732.28 y 699.10. (EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺) calculado para C₂₀H₂₇N₂O₂: [M+1] 327.20725 g/mol, encontrado 327.20696 g/mol.

***N*-(1-((2,6-dimetilfenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2il)-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida 89.**

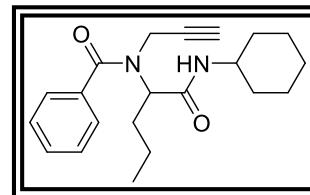
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 1:1) con un rendimiento del 48%, como cristales. **P.f.** 172-175 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.48 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 7.08 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 4.17 (dd, J = 104.2, 18.3 Hz, 2H), 2.83



(s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 173.84, 168.66, 135.23, 135.17, 133.92, 130.98, 128.77, 128.29, 127.38, 127.29, 79.52, 77.63, 77.21, 76.79, 73.38, 38.63, 26.68, 20.03, 18.71. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3284.92, 3196.10, 2966.15, 2867.15, 1615.86, 1517.26, 1444.98, 1416.18, 1384.72, 768.78 y 694.33. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₅H₁₉N₂O₂: [M+1] 259.14465 g/mol, encontrado 259.14505g/mol.

***N*-ciclohexil-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)pentanamida 90.**

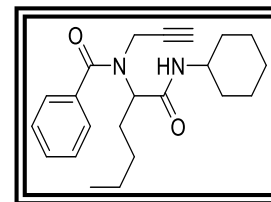
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 56% como sólido amarillo. **P.f.** 130-135 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 173.36,



169.61, 135.36, 132.78, 130.52, 129.99, 128.62, 128.28, 127.09, 77.63, 77.20, 76.78, 58.41, 48.11, 37.18, 32.89, 32.80, 30.58, 25.55, 24.74, 19.78, 13.85. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3299.01, 3234.91, 3065.85, 2930.76, 2855.12, 2115.28, 1661.14, 1618.79, 1549.08, 1494.91, 1447.06, 1388.92, 758.90, 713.92 y 660.07. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₂₁H₂₉N₂O₂: [M+1] 341.22290 g/mol, encontrado 341.22261 g/mol.

***N*-(1-(ciclohexilamino)-1oxohexan-2il)-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida 91.**

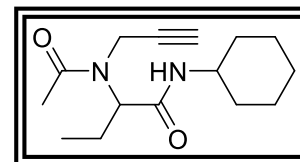
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 89% sólido blanco. **P.f.** 100-102 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.47 (d, J = 36.7 Hz, 5H), 6.59 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.16



(d, J = 17.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.74 (d, J = 55.8 Hz, 6H), 1.33 – 1.20 (m, 5H), 0.88 (s, 5H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 173.04, 169.54, 135.52, 130.29, 128.49, 126.97, 80.30, 77.82, 77.39, 76.96, 72.60, 58.15, 47.97, 36.86, 32.72, 32.63, 32.42, 28.54, 25.45, 24.73, 22.42, 13.98. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3315.24, 3227.21, 2929.09, 2854.93, 2114.73, 1621.27, 1544.11, 1446.35, 1417.36, 1379.13, 781.33 y 698.36. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₂₂H₃₁N₂O₂: [M+1] 355.23855 g/mol, encontrado 355.23850 g/mol.

***N*-(ciclohexil)-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)butanamida 92.**

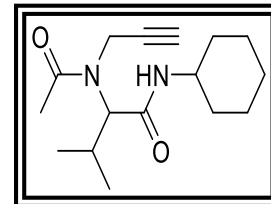
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 1:1) con un rendimiento del 82% como un sólido blanco. **P.f.** 104-106 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 6.31 (s, 1H), 4.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.28 –



3.85 (m, 2H), 3.60 (qdt, J = 11.3, 7.8, 4.3 Hz, 1H), 2.23 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.96 – 1.43 (m, 8H), 1.23 – 0.97 (m, 5H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 171.96, 169.57, 79.57, 77.68, 77.26, 76.83, 72.44, 57.94, 48.13, 34.41, 32.87, 32.69, 25.51, 24.76, 22.02, 10.77, 10.77. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3267.79, 3223.36, 2970.078, 2932.83, 2112.71, 1638.10, 1553.57, 1470.72, 1420.32, 1388.91, 742.59 y 689.82. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₅H₂₅N₂O₂: [M+1] 265.1960 g/mol, encontrado 265.19162 g/mol.

***N*-(ciclohexil)-3-metil-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)butanamida 93.**

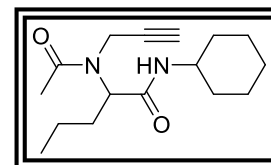
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 1:1) con un rendimiento del 92% como cristales. **P.f.** 124-126 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃)



δ /ppm: 6.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.55 – 4.34 (m, 2H), 3.97 (dd, $J = 18.9, 2.5$ Hz, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 1H), 2.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 5H), 1.82 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 1.66 – 1.49 (m, 3H), 1.10 (ddd, $J = 10.5, 3.6, 1.8$ Hz, 5H), 0.90 (dd, $J = 8.0, 6.5$ Hz, 7H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 172.20, 169.15, 79.40, 77.59, 77.17, 76.75, 72.47, 62.77, 48.09, 34.44, 32.92, 32.63, 27.01, 25.54, 24.76, 22.10, 19.50. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3224.73, 3224.73, 2960.63, 2930.16, 2113.34, 1622.86, 1548.84, 1466.13, 1423.56, 1387.82, 743.53 y 694.78. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₆H₂₇N₂O₂: [M+1] 279.20651 g/mol, encontrado 279.20725 g/mol.

***N*-(ciclohexil)-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)pentanamida 94.**

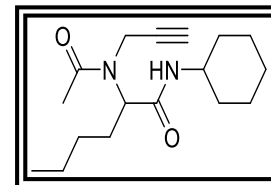
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 3:7) con un rendimiento del 74% como un sólido amarillo. **P.f.** 122-124 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃)



δ /ppm: 5.95 (s, 1H), 4.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.35 – 3.91 (m, 3H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 2.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H), 2.22 – 2.08 (m, 5H), 1.64 (d, $J = 10.2$ Hz, 12H), 1.39 – 1.05 (m, 12H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 172.04, 169.70, 79.45, 77.69, 77.27, 76.84, 72.44, 56.20, 48.19, 34.43, 32.84, 32.67, 30.71, 25.49, 24.86, 24.77, 22.04, 19.46, 13.80. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3268.02, 3206.82, 2928.85, 2855.40, 2111.11, 1639.53, 1556.12, 1447.66, 1421.87, 1388.01, 700.62 y 645.09. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₆H₂₇N₂O₂: [M+1] 279.20725 g/mol, encontrado 279.20699 g/mol.

***N*-(ciclohexil)-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)hexanamida 95.**

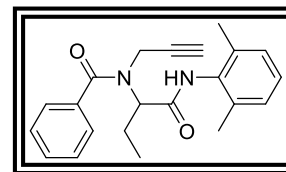
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 1:1) con un rendimiento del 79% como cristales. **P.f.** 136-138 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm:



6.07 (s, 1H), 4.98 – 4.79 (m, 1H), 4.25 – 3.92 (m, 2H), 3.81 – 3.58 (m, 1H), 2.24 (d, J = 9.8 Hz, 4H), 1.93 – 1.53 (m, 7H), 1.33 – 1.03 (m, 9H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.00, 169.66, 79.50, 77.58, 77.16, 76.74, 72.40, 56.54, 48.16, 34.41, 32.91, 32.75, 28.34, 28.23, 25.53, 24.76, 22.48, 22.06, 13.97. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3277.49, 3207.29, 2957.02, 2930.71, 2114.04, 1639.58, 1558.09, 1469.13, 1424.07, 1387.47, 724.93 y 646.64. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₇H₂₉N₂O₂: [M+1] 293.22290 g/mol, encontrado 293.22216 g/mol.

***N*-(1-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida 96.**

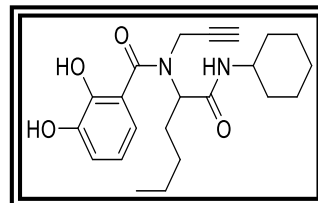
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 45% como cristales blancos. **P.f.** 140-142 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.28 (s, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.52 – 7.41



(m, 3H), 7.17 – 7.04 (m, 3H), 4.96 – 4.92 (m, 1H), 4.27 – 3.97 (m, 2H), 2.36 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.21 (s, 8H), 1.15 – 1.10 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 173.53, 168.96, 135.20, 133.84, 132.87, 130.86, 130.01, 128.72, 128.66, 128.31, 128.25, 128.19, 127.29, 80.15, 77.68, 77.26, 76.83, 73.27, 60.88, 37.79, 22.11, 18.62, 18.57, 11.29. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3224.62, 3031.40, 2963.72, 2933.76, 2874.66, 2113.85, 1637.87, 1601.61, 1529.58, 1468.71, 1441.88, 1375.68, 766.74, 720.36 y 699.45. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₂₂H₂₅N₂O₂: [M+1] 349.19160 g/mol, encontrado 349.19040 g/mol.

***N*-1-(ciclohexilanimino)-1-oxohexan-2-il)-2,3-dihidroxi-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida 97.**

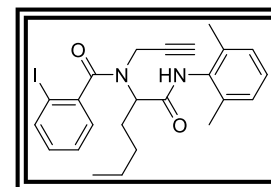
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 97% como sólido blanco. **P.f.** 115-117 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.44 (dd, *J* = 13.1, 6.7 Hz, 0H), 7.16 (d, *J* =



24.8 Hz, 0H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 – 6.74 (m, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 18.2 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.17 (s, 0H), 2.07 – 1.85 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.44 – 1.06 (m, 11H), 0.90 (t, *J* = 6.5 Hz, 5H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 170.61, 169.03, 145.16, 141.34, 123.25, 120.42, 118.73, 117.01, 79.42, 78.03, 77.75, 77.60, 77.26, 77.17, 76.85, 48.43, 40.15, 32.53, 32.49, 28.29, 25.37, 24.83, 22.25, 13.88. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3358.41, 3128.77, 2927.84, 2857.17, 1641.44, 1608.91, 1538.40, 1450.94, 1177.66, 682.63. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₂₂H₃₁N₂O₂: [M+1] 387.22838 g/mol, encontrado 387.22779 g/mol.

***N*-1-(tert-butilanimino)-1-oxobutan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida 98.**

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 92% como sólido blanco. **P.f.** 160-162 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.84 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.32 (m, 2H), 7.20 – 6.99



(m, 4H), 5.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.12 – 3.94 (m, 1H), 2.34 – 1.96 (m, 9H), 1.64 – 1.47 (m, 3H), 0.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 13C NMR (76 MHz, CHLOROFORM-D) δ 172.07, 168.73, 141.23, 139.37, 135.26, 133.80, 130.88, 128.31, 128.21, 127.19, 93.45, 92.55, 79.25, 73.06, 71.61, 64.23, 58.52, 36.81, 33.79, 30.32, 28.83, 22.61, 19.04, 14.18. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3248.87, 2954.99, 2926.78, 2862.73, 2120.04, 1734.47, 1623.86, 1586.18, 1468.85, 1327.75, 732.29, 632.04. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₂₄H₂₈I₁N₂O₂: [M+1] 503.11954 g/mol, encontrado 503.11831 g/mol.

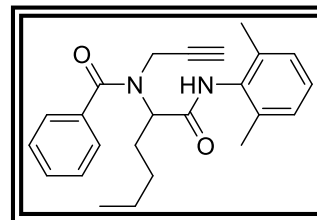
***N*-(1-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-oxohexan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida 99.**

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 60% como aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm:

8.48 (s, 1H), 7.55 – 7.37 (m, 5H), 7.04 (q, J = 7.9, 6.5 Hz, 3H), 5.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.30 – 3.94 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.24 – 2.01 (m, 8H), 1.65 – 1.15 (m, 4H), 0.96 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm:

173.54, 169.07, 135.24, 135.11, 133.93, 130.76, 128.64, 128.51, 128.21, 127.21, 80.27, 77.79, 77.36, 76.94, 73.14, 59.06, 37.54, 28.74, 28.56, 22.56, 18.58, 14.13. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} :

3248.77, 3018.80, 2956.49, 2927.86, 2864.16, 2118.50, 1623.51, 1499.57, 1470.46, 1441.51, 1407.19, 1376.44, 763.55, 720.79 y 698.39 (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₂₄H₂₉N₂O₂: [M+1] 377.22290 g/mol, encontrado 377.22324 g/mol.



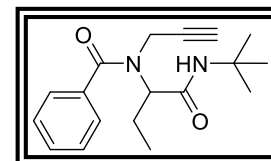
***N*-(1-(tert-butilanimo)-1-oxobutan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida 100.**

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 44% como cristales café. **P.f.** 105-108 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm:

8.07 – 7.89 (m, 1H), 7.63 – 7.27 (m, 6H), 6.54 (s, 0H), 4.64 (s, 0H), 4.15 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 0.92 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm:

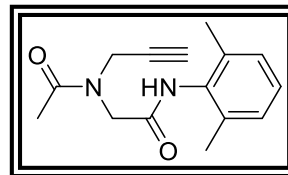
173.31, 169.73, 135.42, 132.93, 130.54, 129.97, 128.61, 128.30, 127.02, 99.99, 80.17, 72.89, 60.64, 51.42, 37.20, 28.73, 21.85, 11.10. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} :

2977.98, 2907.91, 2736.63, 2537.69, 2202.96, 1631.55, 1523.22, 1574.05, 718.53, 464.04. (**EM (DART, [M+H]⁺)** encontrado 301 g/mol.



***N*-(2,6-dimetilfenil)-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)acetamida 101.**

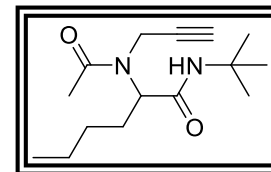
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 74% como un sólido blanco. **P.f.** 138-141°C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.93 (s, 1H), 7.04 (qd, J = 10.5, 8.9, 4.7 Hz,



3H), 4.29 – 4.15 (m, 4H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (d, J = 5.6 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 171.70, 171.24, 167.54, 166.72, 135.40, 133.54, 128.32, 128.19, 127.63, 127.41, 77.62, 77.19, 76.77, 73.80, 73.32, 50.35, 39.92, 36.17, 21.59, 21.29, 18.53, 18.43. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3221.95, 3019.84, 2983.06, 2925.01, 2117.01, 1650.50, 1591.26, 1515.47, 1466.98, 1427.52, 1389.44, 775.91 y 721.54. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₅H₁₉N₂O₂: [M+1] 259.14465 g/mol, encontrado 259.14505 g/mol.

***N*-(1-(tert-butil)-2-(*N*-(prop-2-in-il)acetamida)hexanamida) 102.**

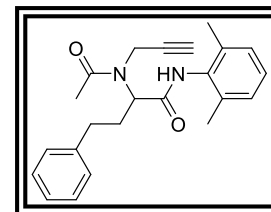
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 50% como sólido blanco. **P.f.** 147-149 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 5.88 (s, 1H), 4.81 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.26 – 3.90 (m,



2H), 2.25 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H), 1.35 – 1.22 (m, 13H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.02, 169.86, 79.52, 77.54, 77.11, 76.69, 72.45, 57.08, 51.31, 34.30, 28.70, 28.35, 28.07, 22.52, 22.08, 13.99. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3318.38, 3208.95, 2937.85, 2862.47, 2112.57, 1633.51, 1547.35, 1466.03, 1420.18, 1214.64, 724.06. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₅H₂₇N₂O₂: [M+1] 267.20725 g/mol, encontrado 267.20757 g/mol.

***N*-(2,6-dimetilfenil)-4-fenil-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)butanamida 104.**

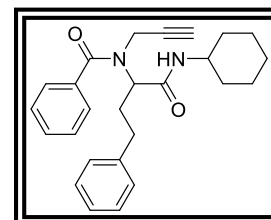
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 34% como un sólido blanco. **P.f.** 129-133°C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃)



δ /ppm: 7.82 (s, 1H), 7.34 – 7.20 (m, 5H), 7.06 (q, J = 4.9 Hz, 3H), 5.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.28 – 4.04 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 8H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 172.46, 168.83, 141.10, 135.12, 133.61, 128.63, 128.57, 128.29, 127.37, 126.31, 79.28, 77.63, 77.20, 76.78, 73.22, 56.69, 34.96, 32.69, 30.28, 22.06, 18.55. **IR** (Pastilla KBr) λ /cm⁻¹: 3309.54, 3250.97, 3216.49, 3034.32, 2958.99, 2858.41, 2114.04, 1644.29, 1531.40, 1464.62, 1419.60, 1373.37, 726.90 y 694.05 (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₆H₂₇N₂O₂: [M+1] 363.20725 g/mol, encontrado 363.20625 g/mol.

***N*-(1-(ciclohexilamino)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida 103.**

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 2:8) con un rendimiento del 78% como sólido amarillo. **P.f.** 124-125 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.59 (s, 2H), 7.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 7.20 (dq,



J = 14.4, 8.1, 7.1 Hz, 6H), 6.63 (s, 1H), 4.90 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 2H), 3.99– 3.91 (m, 1H), 3.76 (tq, J = 9.8, 4.9, 4.4 Hz, 1H), 2.84 – 2.65 (m, 2H), 2.50 – 2.30 (m, 4H), 2.13 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.68 (dt, J = 14.6, 5.1 Hz, 4H), 1.37 – 1.13 (m, 8H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 173.44, 169.23, 141.19, 135.30, 130.65, 128.69, 128.56, 127.17, 126.22, 80.23, 77.68, 77.26, 76.83, 73.08, 58.07, 48.14, 37.24, 32.85, 30.99, 30.27, 25.58, 24.76. **IR** (Pastilla KBr) λ /cm⁻¹: 3314.08, 3239.45, 3061.81, 3026.71, 2928.71, 2853.59, 2112.73, 1666.86, 1609.14, 1574.25, 1544.28, 1412.66, 751.26 y 694.19. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₂₆H₃₁N₂O₂: [M+1] 403.23855 g/mol, encontrado 403.23851 g/mol.

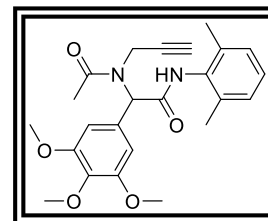
8.2.3 Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi con benzaldehídos

En un vial de 10 mL-20 mL para MW con una barra de agitación, se agregó propargilamina (**1**) (0.17 mL, 2.72 mmol), ácido acético (**80**) (0.16 mL, 2.72 mmol), ciclohexilisonitrilo (0.39 mL, 2.72 mmol), *p*-clorobenzaldehído (0.38 g, 2.72 mL) y tricloruro de indio en cantidades catalíticas, en MeOH (5.45 mL). El vial se colocó en el equipo de microondas a 50 °C/100 W por 2 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash, obteniendo el aducto propargílico de Ugi **126** en 55% de rendimiento. **(Los aductos de Ugi con benzaldehídos se sintetizaron siguiendo la misma metodología).**

8.2.4 Datos espectroscópicos de los aductos de Ugi con benzaldehídos

***N*-(2,6-dimetilfenil)-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-acetamida **125**.**

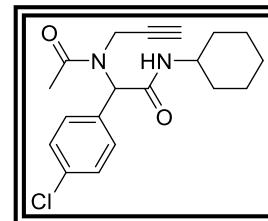
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 89% como sólido blanco. **P.f.** 198-200 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.64 (s, 1H), 7.09 – 6.96 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.10 (q, J = 18.9 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 7.7 Hz, 9H), 2.28 (s,



3H), 2.19 (s, 6H), 2.11 (s, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.09, 168.19, 153.52, 138.44, 135.39, 133.40, 129.68, 128.25, 127.48, 106.94, 79.65, 77.61, 77.19, 76.76, 72.08, 61.20, 60.98, 56.27, 36.06, 22.26, 18.66. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3236.96, 3039.39, 3001.83, 2935.67, 1644.78, 1591.47, 1462.42, 1420.40, 1373.43, 764.35 y 659.32. **(EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₅H₁₉N₂O₂: [M+1] 425.20765 g/mol, encontrado 425.20765 g/mol.

2-(4-clorofenil)-N-(ciclohexil)-2-(N-(prop-2-in-1-il)acetamino)acetamida 126.

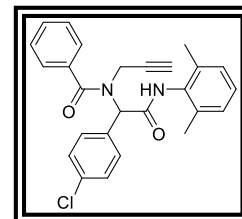
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 55% como sólido blanco. **P.f.** 184-186 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.28 (s, 4H), 6.17 (s, 1H), 4.30 – 3.92 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 2.24 (s, 4H), 1.61 (ddd, J = 24.8, 13.8, 6.0 Hz, 4H), 1.35 –



1.02 (m, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 171.96, 168.18, 134.57, 133.57, 130.80, 129.01, 79.31, 77.56, 77.14, 76.71, 72.07, 59.52, 48.75, 36.04, 32.93, 32.83, 25.53, 24.86, 24.81, 22.19, 22.19. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3266.85, 3232.56, 3090.93, 2931.72, 1641.72, 1562.40, 1445.83, 1419.92, 1371.99, 768.89 y 698.05. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₁₉H₂₄N₂O₂: [M+1] 347.15263 g/mol, encontrado 347.15192 g/mol.

N-(1-(4-clorofenil)-2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxoetil)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida 127.

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 71% como sólido amarillo. **P.f.** 145-147 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.09 – 8.01 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (t, J = 10.2 Hz, 5H), 7.42 (q, J = 9.2, 8.4 Hz, 7H), 7.05 (q, J = 5.3 Hz, 3H), 6.12 (s, 1H),



4.34 – 4.02 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.05 (s, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.91, 167.87, 135.50, 135.08, 134.86, 133.43, 132.75, 131.40, 130.82, 130.17, 129.13, 128.71, 128.47, 128.31, 127.51, 127.32, 79.34, 77.61, 77.18, 76.76, 72.74, 62.66, 38.68, 18.70. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3308.78, 3285.64, 3046.59, 2935.79. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₂₆H₂₄ClN₂O₂: [M+1] 431.15263 g/mol, encontrado 431.15133 g/mol.

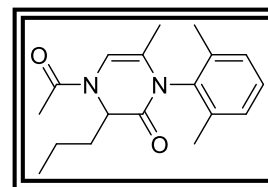
8.2.5 Procedimiento general para la síntesis de las dihidropirazinonas

En un vial de 2 mL-5 mL para MW con una barra de agitación, se agregó el aducto de Ugi **83** (0.100 g, 0.33 mmol), hidróxido de potasio (0.074 g, 1.33 mmol), carbonato de potasio (0.18g, 1.33 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0.032 g, 0.099 mL) en THF (3.33 mL) y se colocó en el equipo de microondas a 100 W/120 °C, por 5 minutos. La reacción se extrajo con solución de NaCl y AcOEt, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Posteriormente, en un matraz balón con un agitador y la mezcla de los isómeros, se agregó ácido *p*-toluensulfónico (0.032 g, 0.17 mmol) en MeOH (3.33 mL) y se agitó hasta observar un sólo producto en CCF. La reacción se extrajo con AcOEt y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica combinada se secaron sobre sulfato de sodio y el producto se purificó por cromatografía flash en columna, obteniendo la dihidropirazinona **84** con un rendimiento de 97%. **(Todas las dihidropirazinonas se sintetizaron siguiendo la misma metodología).**

8.2.6 Datos espectroscópicos de las dihidropirazinonas

4-acetil-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-3-propil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona **84**.

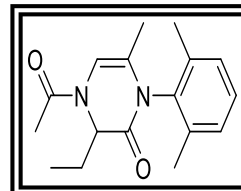
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 3:7) con un rendimiento del 97% como cristales. **P.f.** 136-137 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.19 – 7.04 (m, 3H), 6.56 (s, 0H), 6.02 (s, 1H), 5.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 0H), 2.23 – 2.13 (m, 6H), 2.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.76 (td, *J* = 9.3, 8.8, 5.8 Hz, 2H), 1.54 – 1.36 (m, 5H), 1.27 – 1.22 (m, 0H), 1.04 – 0.90 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 167.70, 165.13, 164.24, 135.64, 133.91, 128.00, 122.04, 121.71, 105.15, 76.81, 76.38, 76.37, 75.95, 59.08, 53.84, 32.19, 31.42, 30.26, 20.79, 20.26, 18.36, 17.12, 16.71, 15.30, 13.14. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm⁻¹: 3108.21, 2927.97, 2852.24, 1732.59, 1644.58, 1448.60, 1404.91, 1380.06,



978.15, 897.57 y 808.72. (EMAR (ESI^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+$)) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: $[\text{M}+1]$ 301.19160g/mol, encontrado 301.19127 g/mol.

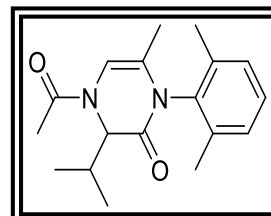
4-acetil-1-(2,6-dimetilfenil)-3-metil-6-metil-3-propil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 105.

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 3:7) con un rendimiento del 64% como cristales amarillos. **P.f.** 163-165 °C; **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.21 – 7.05 (m, 3H), 6.56 (s, 0H), 6.02 (s, 1H), 5.29 – 5.15 (m, 1H), 4.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 0H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.84 (dddd, $J = 28.0, 15.1, 7.7, 4.7$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.03 (dt, $J = 21.2, 7.4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 168.52, 165.73, 136.37, 134.79, 128.87, 128.74, 128.60, 122.62, 105.93, 105.56, 77.57, 77.14, 76.72, 61.15, 56.01, 24.11, 23.53, 21.53, 21.04, 17.87, 17.57, 17.47, 16.03, 15.87, 10.36. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3092.99, 2923.85, 2853.87, 1656.31, 1437.29, 1405.17, 1379.47, 971.25, 875.24 y 804.14. (EMAR (ESI^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+$)) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: $[\text{M}+1]$ 287.1795 g/mol, encontrado 287.17611 g/mol.



4-acetil-1-(2,6-dimetilfenil)-3-isopropil-6-metil-3-propil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 106.

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 3:7) con un rendimiento del 98% como cristales. **P.f.** 182-184 °C; **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.09 (dd, $J = 16.0, 7.9$ Hz, 3H), 6.54 (s, 0H), 6.05 (s, 1H), 4.93 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.2$ Hz, 0H), 2.16 (d, $J = 3.8$ Hz, 6H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.99 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.22 (s, 1H), 1.12 (dd, $J = 11.7, 6.7$ Hz, 3H), 0.94 (dd, $J = 19.8, 6.8$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 168.90, 164.91, 136.39, 136.31, 134.93, 128.78, 128.66, 128.61, 128.58, 123.67, 106.66, 106.36, 77.70, 77.28, 76.85, 65.82, 60.20, 28.97, 21.47, 19.44, 19.25, 17.98, 17.34, 15.83. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3097.85, 2922.12,

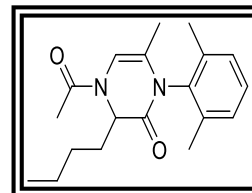


2853.011663.03, 1437.33, 1403.04, 1380.22, 975.80, 879.25 y 815.66.

(EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)) calculado para C₁₈H₂₅N₂O₂: [M+1] 301.19160g/mol, encontrado 301.19194 g/mol.

4-acetil-3-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 107.

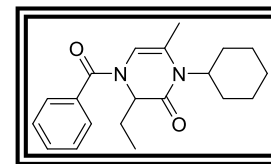
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 3:7) con un rendimiento del 92% como sólido blanco. P.f. 97-99 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm:



7.23 – 7.06 (m, 3H), 6.55 (s, 0H), 6.02 (s, 1H), 5.33 – 5.22 (m, 1H), 4.52 (t, J = 6.9 Hz, 0H), 2.23 – 2.12 (m, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (ddd, J = 13.1, 7.3, 4.9 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.39 – 1.22 (m, 4H), 0.90 (t, J = 8.3 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 168.46, 168.32, 165.83, 164.98, 136.35, 134.78, 128.84, 128.73, 128.68, 128.60, 128.57, 122.74, 105.93, 105.57, 77.64, 77.22, 76.79, 59.94, 54.73, 30.56, 29.78, 27.80, 22.57, 22.48, 21.51, 20.98, 17.84, 17.81, 17.42, 15.99, 15.86, 13.99, 13.95. IR (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3093.33, 2924.06, 2856.21, 1662.53, 1435.06, 1403.58, 1383.28, 961.82, 851.82 y 807.36. (EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)) calculado para C₁₉H₂₇N₂O₂: [M+1] 315.20725 g/mol, encontrado 315.20738 g/mol.

4-benzoil-1-ciclohexil-3-etil-6-metil-3,4-dihidropirazon-2-(1H)-ona 108.

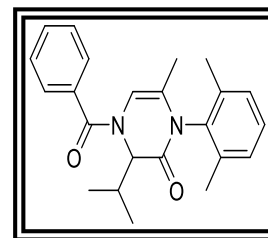
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 33% como un aceite amarillo; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.64 –



7.38 (m, 5H), 5.67 (s, 1H), 5.00 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 1H), 2.50 – 2.22 (m, 2H), 1.79 (d, J = 73.4 Hz, 10H), 1.24 (d, J = 9.9 Hz, 15H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 167.92, 167.14, 134.46, 130.85, 128.71, 128.35, 121.94, 108.92, 77.60, 77.18, 76.75, 57.77, 56.71, 30.00, 29.88, 26.68, 26.53, 25.29, 23.13, 17.08, 10.23. IR (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 2926.65, 2852.73, 1668.30, 1647.65, 1450.86, 1379.12, 838.34 716.72 y 699.03. (EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)) calculado para C₂₀H₂₇N₂O₂: [M+1] 327.20725 g/mol, encontrado 327.20732 g/mol.

4-benzoil-1-(2,6-dimetilfenil)-3-isopropil-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona
109.

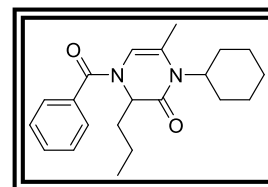
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 1:1) con un rendimiento del 48% como cristales amarillos. **P.f.** 166-168 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm 7.61 – 7.40 (m, 5H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 6.88 (s, 0H), 5.89 (s, 1H), 5.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 10.2 Hz, 0H),



2.20 (d, J = 8.9 Hz, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 168.63, 164.78, 136.43, 136.18, 135.00, 134.86, 130.86, 128.99, 128.75, 128.70, 128.52, 128.40, 122.50, 108.44, 77.55, 77.13, 76.71, 61.25, 29.01, 19.67, 19.31, 17.99, 17.68, 15.67. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3106.93, 2927.49, 2873.66, 1652.62, 1442.55, 1395.77, 1372.62, 968.15, 862.83 y 826.86. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₂₃H₂₇N₂O₂: [M+1] 363.20725 g/mol, encontrado 363.20686 g/mol.

4-benzoil-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 110.

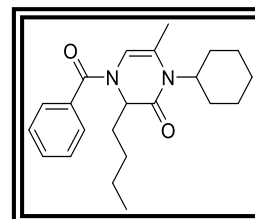
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 38% como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (q, J = 6.5 Hz, 3H), 6.48 (s, 0H), 5.63 (s,



1H), 5.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 0H), 3.67 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.44 – 2.21 (m, 2H), 1.85 (d, J = 26.1 Hz, 4H), 1.73 – 1.56 (m, 5H), 1.54 – 1.38 (m, 2H), 1.32 – 1.13 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 167.83, 167.29, 134.47, 130.84, 128.71, 128.33, 122.05, 108.90, 77.59, 77.17, 76.74, 56.69, 56.48, 31.90, 30.00, 29.87, 26.68, 26.52, 25.29, 19.04, 17.08, 14.04. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 2928.17, 2855.25, 1665.82, 1642.38, 1449.32, 1377.99, 786.31, 715.54 y 699.00. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₂₁H₂₉N₂O₂: [M+1] 341.22290 g/mol, encontrado 341.22232 g/mol.

4-benzoil-3-butil-1-ciclohexil-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 111.

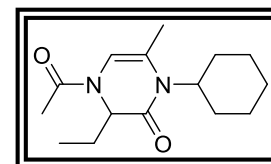
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 63% como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.52 – 7.38 (m, 6H), 5.64 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.02 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 15.8, 8.4 Hz, 1H), 2.47 – 2.16 (m, 2H), 2.06 – 1.76



(m, 5H), 1.62 (d, J = 13.0 Hz, 6H), 1.42 – 1.06 (m, 10H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 167.82, 167.30, 134.48, 130.83, 128.71, 128.33, 127.39, 122.06, 108.90, 77.59, 77.17, 76.74, 56.69, 56.62, 30.02, 29.87, 29.75, 29.48, 27.77, 26.68, 26.53, 25.30, 22.61, 17.08, 14.01. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3107.28, 2928.30, 2849.58, 1648.47, 1447.54, 1405.44, 1382.93, 979.97, 894.20 y 800.37. (**EM (DART, [M+H]⁺)** encontrado 355.1757 g/mol.

4-acetil-1-ciclohexil-3-etil-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 112.

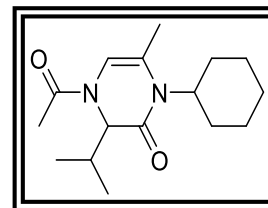
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 3:7) con un rendimiento del 54% como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 6.31 – 6.21 (m, 0H), 5.77 (s, 1H), 4.95 – 4.84 (m, 1H), 4.18 (t, J = 7.3



Hz, 0H), 3.59 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.37 – 2.21 (m, 3H), 2.10 (d, J = 2.1 Hz, 5H), 1.96 (s, 4H), 1.79 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.60 (dt, J = 14.3, 7.5 Hz, 8H), 1.31 – 1.09 (m, 6H), 0.98 – 0.81 (m, 5H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 168.25, 167.44, 166.44, 123.26, 106.85, 106.31, 77.60, 77.17, 76.75, 61.63, 56.74, 56.55, 29.78, 29.69, 29.63, 26.64, 26.58, 26.50, 26.47, 25.24, 23.84, 23.35, 21.30, 20.75, 17.21, 17.12, 10.03. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3306.73, 2925.75, 2853.67, 1725.26, 1641.69, 1374.19 y 728.08. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₁₅H₂₅N₂O₂: [M+1] 265.19160 g/mol, encontrado 265.19166 g/mol.

4-acetil-1-ciclohexil-3-isopropil-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 113.

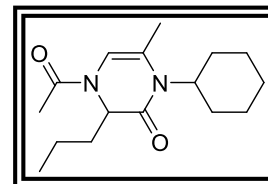
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 1:1) con un rendimiento del 94% como sólido blanco. **P.f.** 102-104 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 6.26 (s, 0H), 5.79 (s, 1H), 4.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.86



(d, J = 9.5 Hz, 0H), 3.59 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 2.10 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.87 – 1.71 (m, 3H), 1.58 (td, J = 8.4, 7.9, 3.5 Hz, 3H), 1.28 – 1.15 (m, 3H), 1.02 – 0.80 (m, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 168.59, 166.28, 165.33, 123.76, 107.35, 66.30, 56.62, 29.74, 29.58, 26.56, 26.51, 26.45, 25.21, 21.25, 21.25, 20.87, 19.49, 19.37, 18.70, 18.70, 18.64, 17.07, 17.06. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3107.28, 2928.30, 2849.58, 1648.47, 1447.54, 1405.44, 1382.93, 979.97, 894.20 y 800.37. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₁₆H₂₇N₂O₂: [M+1] 279.20725 g/mol, encontrado 279.20701 g/mol.

4-acetil-1-ciclohexil-6-metil-3-propil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 114.

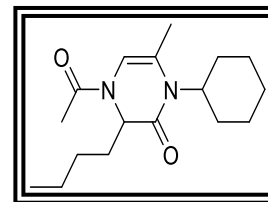
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 3:7) con un rendimiento del 86% como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 6.24 (s, 0H), 5.76 (s, 1H), 4.96 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.9 Hz,



0H), 3.68 – 3.52 (m, 1H), 2.28 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.54 (dd, J = 22.8, 15.7 Hz, 6H), 1.39 – 1.10 (m, 8H), 0.90 (dt, J = 14.2, 7.3 Hz, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 168.15, 167.64, 123.36, 106.82, 100.01, 77.52, 77.10, 76.68, 60.40, 56.77, 55.25, 32.16, 29.82, 29.68, 26.69, 26.63, 26.54, 25.28, 21.36, 18.86, 17.27, 13.94. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3267.80, 3207.39, 2928.25, 2854.86, 1642.42, 1448.15, 1379.66, 749.99, 720.85 y 610.78. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₁₆H₂₇N₂O₂: [M+1] 279.20725 g/mol, encontrado 279.20703 g/mol.

4-acetil-3-butil-1-ciclohexil-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 115.

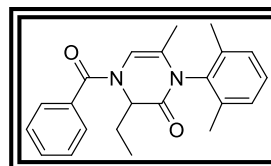
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 86% como cristales amarillos. **P.f.** 94-95 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃)



δ /ppm: 6.22 (s, 0H), 5.75 (s, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 1H), 4.20 (t, J = 6.8 Hz, 0H), 3.59 (td, J = 11.9, 10.1, 5.9 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.57 (ddd, J = 12.3, 6.0, 3.0 Hz, 6H), 1.24 – 1.07 (m, 9H), 0.87 – 0.82 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 168.16, 167.61, 166.52, 123.41, 106.79, 106.31, 77.58, 77.16, 76.74, 60.52, 56.71, 55.37, 29.80, 29.76, 29.71, 27.58, 26.64, 26.49, 25.25, 22.49, 21.32, 17.21, 13.94. **IR** (Pastilla KBr) λ /cm⁻¹: 3108.13, 2928.42, 2854.08, 1644.11, 1448.69, 1404.71, 1378.81, 979.69, 895.05 y 808.35. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₂₂H₂₅N₂O₂: [M+1] 293.22290 g/mol, encontrado 293.22298 g/mol.

4-benzoil-1-(2,6-dimetilfenil)-3-etil-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 116.

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 41% como sólido amarillo. **P.f.** 110-114 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm: δ 7.57 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 4H),

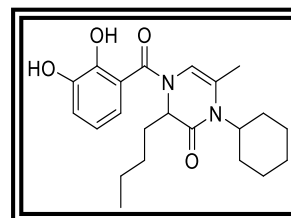


7.24 – 7.10 (m, 3H), 5.46 – 5.15 (m, 1H), 4.17 (s, 0H), 3.72 (s, 0H), 2.31 – 1.82 (m, 9H), 1.44 (s, 1H), 1.16 – 0.91 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 168.35, 165.46, 159.93, 136.46, 136.14, 134.59, 134.36, 131.00, 129.27, 129.00, 128.80, 128.67, 128.52, 122.15, 121.47, 107.97, 57.25, 26.69, 23.28, 17.87, 15.81, 10.55. **IR** (Pastilla KBr) λ /cm⁻¹: 3307.27, 3092.41, 2965.04, 1668.25, 1641.97, 1444.73, 1378.73, 826.56, 781.97, 727.45 y 698.87. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₂₂H₂₅N₂O₂: [M+1] 349.19160 g/mol, encontrado 349.19142 g/mol.

3-butil-1-ciclohexil-4-(2,3-dihidroxi-benzoil)-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 117.

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 97% como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm:

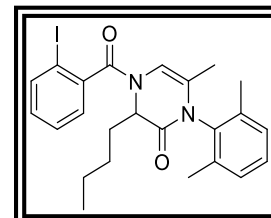
7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 6.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.58 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.33 (td, J = 13.8, 11.2, 4.3 Hz, 11H), 0.88 (q, J = 5.6, 4.6 Hz, 6H). **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3159.92, 2950.87, 2927.84, 2857.17, 1641.44, 1608.91, 1538.40, 1450.94, 1177.66, 711.31 y 682.63 (EM (DART, [M+H]⁺) encontrado 387 g/mol.



3-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-4-(2-iodobenzoil)-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 118.

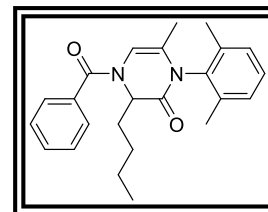
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 92% como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm:

7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.05 (m, 5H), 6.70 (s, 0H), 5.55 (s, 1H), 5.41 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 7.1 Hz, 0H), 2.16 (d, J = 6.2 Hz, 9H), 1.58 (s, 2H), 1.48 – 1.33 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 168.05, 165.32, 139.63, 136.28, 136.18, 134.81, 130.96, 128.99, 128.82, 128.64, 128.52, 122.50, 104.49, 92.60, 77.64, 77.22, 76.80, 55.28, 27.98, 22.58, 17.89, 16.05, 14.11. **IR** Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3051.00, 2954.30, 2924.70, 2857.96, 1674.79, 1647.21, 1431.32, 1325.53, 732.67 y 638.93. (EM (DART, [M+H]⁺) encontrado 503 g/mol.



4-benzoil-3-butil-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 119.

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 61% como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.56 (s, 2H), 7.46 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.13 (d, J =



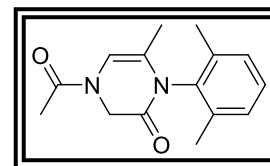
7.1 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.18 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 1.56 – 1.38 (m, 6H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 168.23, 165.55, 136.45, 134.85, 130.98, 128.79, 128.67, 128.51, 121.54, 107.96, 77.54, 77.11, 76.69, 56.05, 29.59, 28.00, 22.63, 17.87, 17.65, 15.83, 14.06. **IR**

(Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3060.94, 2954.74, 2921.86, 2855.41, 1674.95, 1644.90, 1444.71, 1376.43, 1323.20, 827.01, 771.96, 716.60 y 697.88.

(**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₂₄H₂₉N₂O₂: [M+1] 377.22290 /mol, encontrado 377.22278 g/mol.

4-acetil-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-3,4-dihidropirazin-2-(1H)-ona 121.

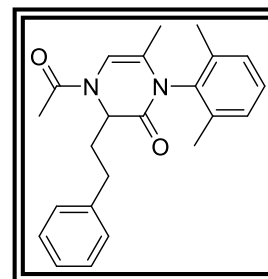
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 1:1) con un rendimiento del 23% como un aceite; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.17 – 7.04 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 3.49 – 3.17 (m, 1H), 2.17 (d, J = 1.0 Hz, 9H),



1.25 (s, 6H). **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3221.95, 2985.06, 2927.01, 2119.01, 1651.50, 1591.26, 1515.47, 1466.98, 1427.52, 1389.44 y 721.54. (**EM (DART, [M+H]⁺)**) encontrado 259.1152 g/mol.

4-acetil-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-3-fenil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 124.

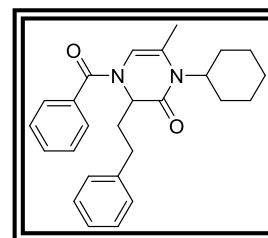
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 48% como un sólido amarillo. **P.f.** 135-136 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.42 – 7.25 (m, 5H), 7.22 – 7.10 (m, 3H), 6.63 (s, 0H), 6.01 (s, 1H), 5.43 (dd, J = 8.7, 6.2 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 7.5 Hz, 0H), 2.94 – 2.66 (m, 2H), 2.26 – 2.16 (m, 6H), 2.14 – 2.03 (m,



5H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (s, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 168.60, 165.49, 141.21, 136.34, 134.70, 128.96, 128.85, 128.79, 128.69, 128.64, 128.52, 128.45, 126.62, 126.16, 122.88, 105.93, 77.58, 77.15, 76.73, 58.75, 54.83, 33.02, 32.26, 31.76, 31.69, 21.54, 17.99, 17.47, 16.04. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm⁻¹: 3088.21, 3027.23, 2921.99, 2852.91, 1659.81, 1448.93, 1383.97, 1344.58, 809.54, 771.61, 711.86 y 696.05. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₂₃H₂₇N₂O₂: [M+1] 363.20725 g/mol, encontrado 363.20696 g/mol.

4-benzoil-1-ciclohexil-6-metil-3-pentil-3,4-dihidropirazin-2-(1H)-ona 123.

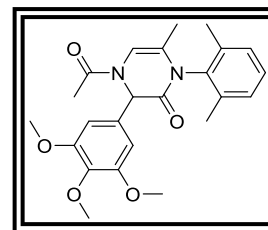
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 67% como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (s, 5H), 7.21 (s, 4H), 5.65 (s, 1H), 5.31 – 5.06 (m, 1H), 3.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 7.7 Hz, 2H),



1.91 (s, 3H), 1.66 (s, 2H), 1.24 (d, J = 9.2 Hz, 6H). **IR** (Pastilla KBr) λ/cm⁻¹: 3306.40, 3061.38, 326.93, 2930.71, 2854.78, 1667.26, 1645.83, 1450.17, 1380.06, 788.01, 717.31 y 699.11. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₂₆H₃₁N₂O₂: [M+1] 403.23855 g/mol, encontrado 403.23847 g/mol.

4-acetil-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 128.

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 8% como aceite café. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.86 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 4H), 3.90 (d, J = 9.0 Hz, 9H), 2.08 (d, J = 3.7 Hz, 6H), 1.90 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 1.62 (s,

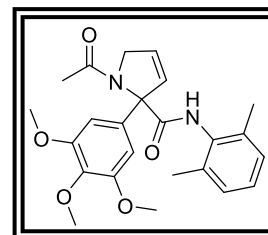


3H), 1.25 (s, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 207.05, 201.22, 152.77, 136.61, 135.80, 134.18, 131.73, 129.52, 129.21, 123.27, 106.14, 95.36, 77.55, 60.94, 56.24, 30.99, 29.77, 17.72, 17.10. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm⁻¹: 2998.86, 2924.79, 2847.21,

1653.21, 1457.36, 1411.76, 1337.25, 1124.16 y 752.43. (**EM (DART, [M+H]⁺)** encontrado 423.1438 g/mol.

1-acetil-N-(2,6-dimetilfenil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 129.

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 3:7) con un rendimiento del 20% como aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.24-6.97 (m, 4H), 6.73-6.62 (m, 2H), 6.26 (d, *J* = 31.0 Hz, 0H), 5.68 (s, 0H), 3.86 ? 3.77 (m, 11H), 2.19-2.05 (m, 6H), 1.55-1.38 (m, 2H).

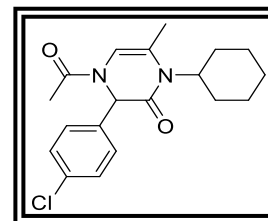


RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 207.05, 201.22, 152.77, 136.61, 135.80, 134.18, 131.73, 129.52, 129.21, 123.27, 106.14, 60.94, 56.24, 30.99, 29.77, 17.72, 17.10.

IR (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 2938.69, 2836.89, 1673.27, 1458.88, 1419.40, 1326.78, 1126.29 y 753.07. (**EM (DART, [M+H]⁺)** encontrado 425.1504 g/mol.

4-acetil-3-(4-clorofenil)-1-ciclohexil-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 130.

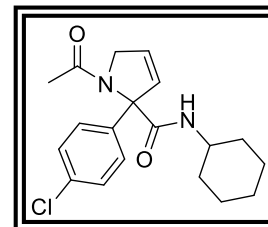
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 18% como aceite amarillos. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.49 (dd, *J* = 4.4, 2.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 4.6, 2.3 Hz, 1H), 4.30 – 4.03 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.67 – 1.56 (m, 6H), 1.24 (q, *J* = 6.0, 3.8 Hz, 6H), 0.89 (dt, *J* = 25.2, 7.2 Hz, 4H).



RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 170.55, 170.14, 137.98, 128.67, 127.27, 121.45, 80.49, 77.55, 57.02, 55.02, 48.45, 32.60, 25.65, 24.63, 24.56, 23.99. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3289.37, 3266.38, 3101.33, 3054.16, 2928.40, 2854.28, 1666.78, 1626.30, 1491.20, 1448.62, 1398.76, 1093.31 y 709.95. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₁₉H₂₄ClN₂O₂: [M+1] 347.15263 g/mol, encontrado 347.15211 g/mol.

1-acetil-2-(4-clorofenil)-N-ciclohexil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 131.

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 38% como aceite amarillos. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.13 (s, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.13 (s, 2H), 5.98 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.90 – 5.75 (m, 1H), 4.48 (q, J = 2.2 Hz, 2H), 3.79 (dq, J = 9.4,

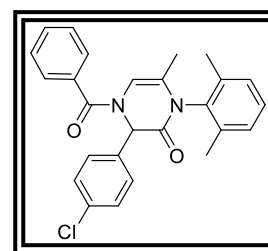


5.5, 3.9 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.69 – 1.52 (m, 4H), 1.33 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 7.8 Hz, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 170.54, 170.13, 137.98, 135.00, 133.46, 128.67, 127.26, 121.44, 80.49, 77.55, 77.12, 76.70, 57.02, 48.46, 32.60, 32.47, 25.65, 24.63, 24.56, 24.00. **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3233.10, 3197.77, 3046.00, 2922.82, 2852.42, 1660.27, 1443.85, 1400.86, 1120.56 y 690.68.

(**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₁₉H₂₄ClN₂O₂: [M+1] 347.15263 g/mol, encontrado 347.15261 g/mol.

4-benzoil-3-(4-clorofenil)-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 132.

Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 6 % como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 14.4, 7.1 Hz, 10H), 7.31-7.10 (m, 6H), 4.07 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.22-1.87 (m, 12H),



1.25 (s, 1H). **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3061.66, 2919.04, 2850.90, 1680.18, 1634.84, 1473.06, 1343.06, 1296.45, 836.12, 773.83 y 699.39. (**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₂₆H₂₄ClN₂O₂: [M+1] 431.15263 g/mol, encontrado 431.15313 g/mol.

1-benzoil-2-(4-clorofenil-N-(2,6-dimetilfenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 133.

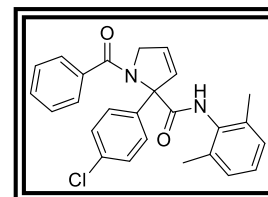
Este compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3) con un rendimiento del 31 % como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm:

9.36 (s, 1H), 7.46 (s, 8H), 7.42 – 7.35 (m, 6H), 7.07 (s, 3H), 6.13

(d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 15.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 11H),

2.16 (s, 11H), 1.25 (s, 11H). **IR** (Pastilla KBr) λ/cm^{-1} : 3300.90, 3061.38, 2920.06, 2851.81, 1645.84, 1486.05, 1445.11, 1379.00, 770.73, 718.94 y 697.75.

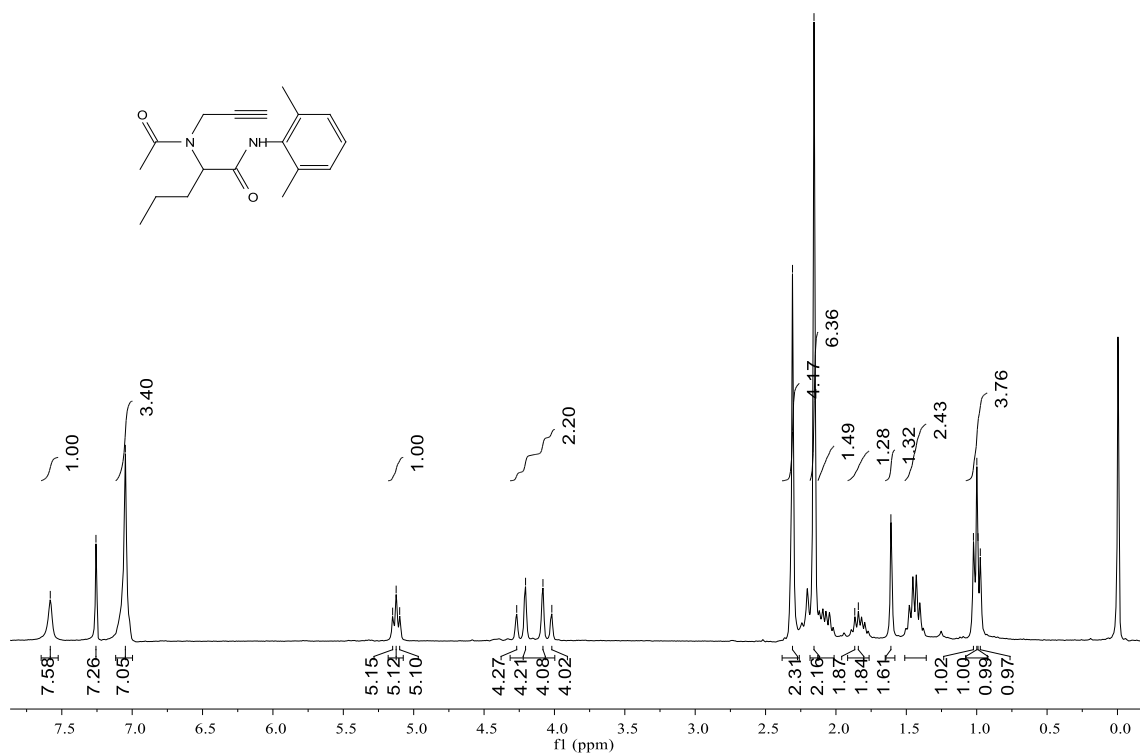
(**EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)**) calculado para C₂₆H₂₄Cl₁N₂O₂: [M+1] 431.15263 g/mol, encontrado 431.15285 g.

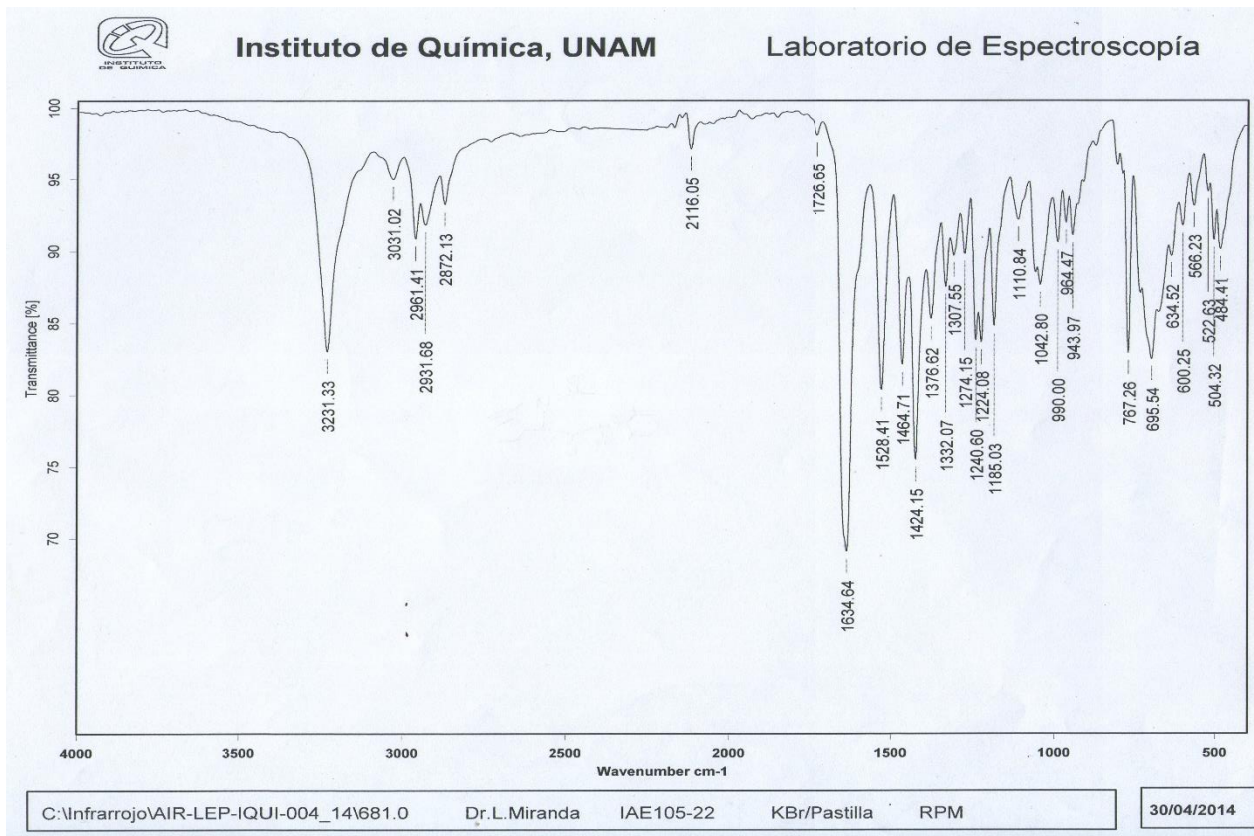
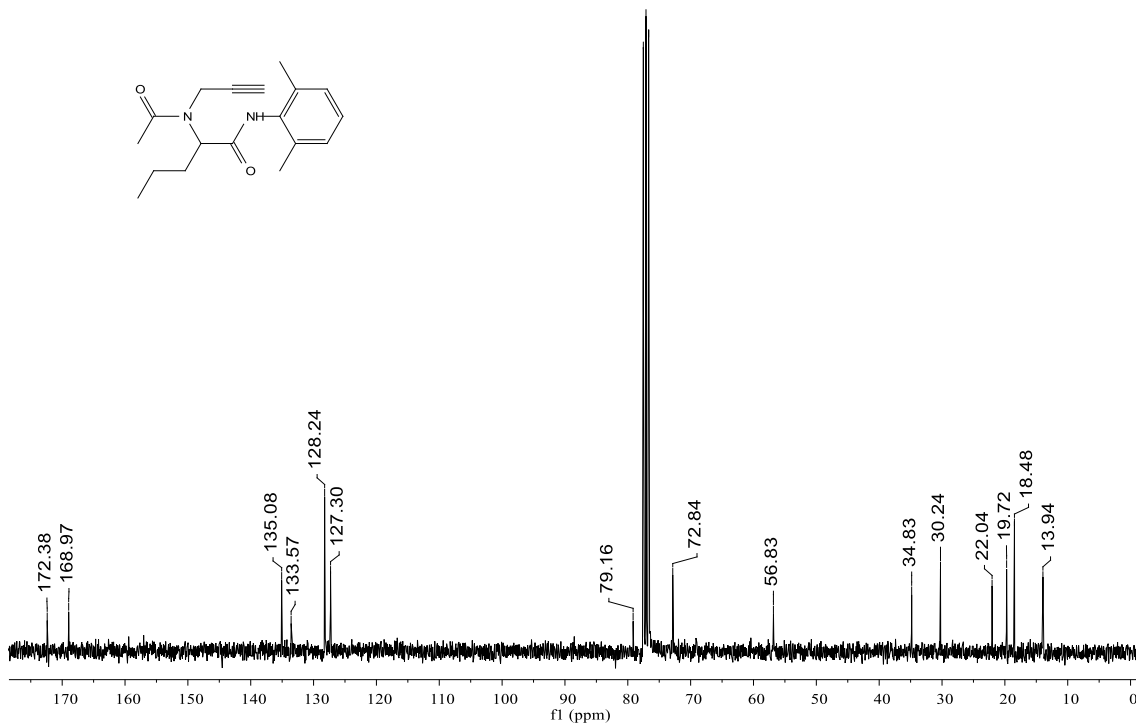
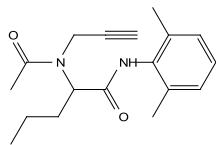


9. ANEXO

9.1 Espectros RMN ^1H , ^{13}C , IR y EM aducto de Ugi

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)pentanamida 83.



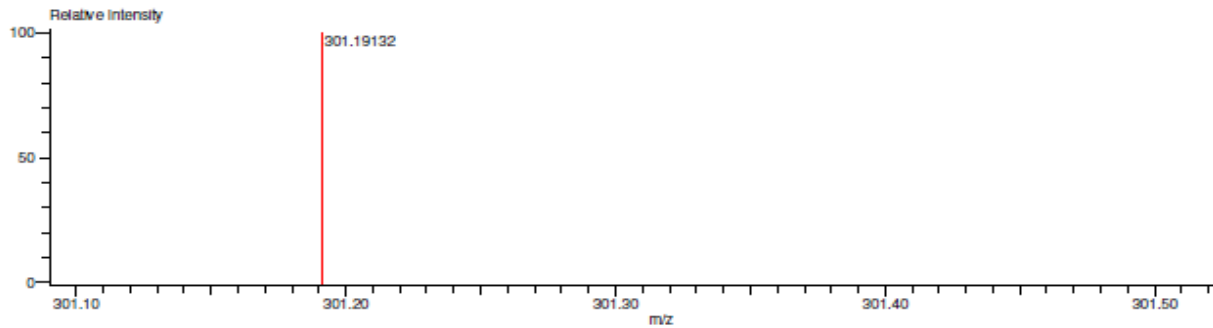


Data: 874 IAE-105-22
 Sample Name: Dr Miranda Luis
 Description:
 Ionization Mode: ESI+
 History: Determine m/z [Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average[MS[1] 0.2...

Acquired: 4/24/2014 6:32:03 PM
 Operator: AccuTOF
 Mass Calibration data: Cal_Peg_600
 Created: 9/23/2014 11:30:28 AM
 Created by: AccuTOF

Charge number: 1
 Element: ¹²C: 0 .. 50, ¹H: 0 .. 120, ¹⁴N: 0 .. 3, ¹⁶O: 0 .. 4
 Tolerance: 2.50 (mmu)

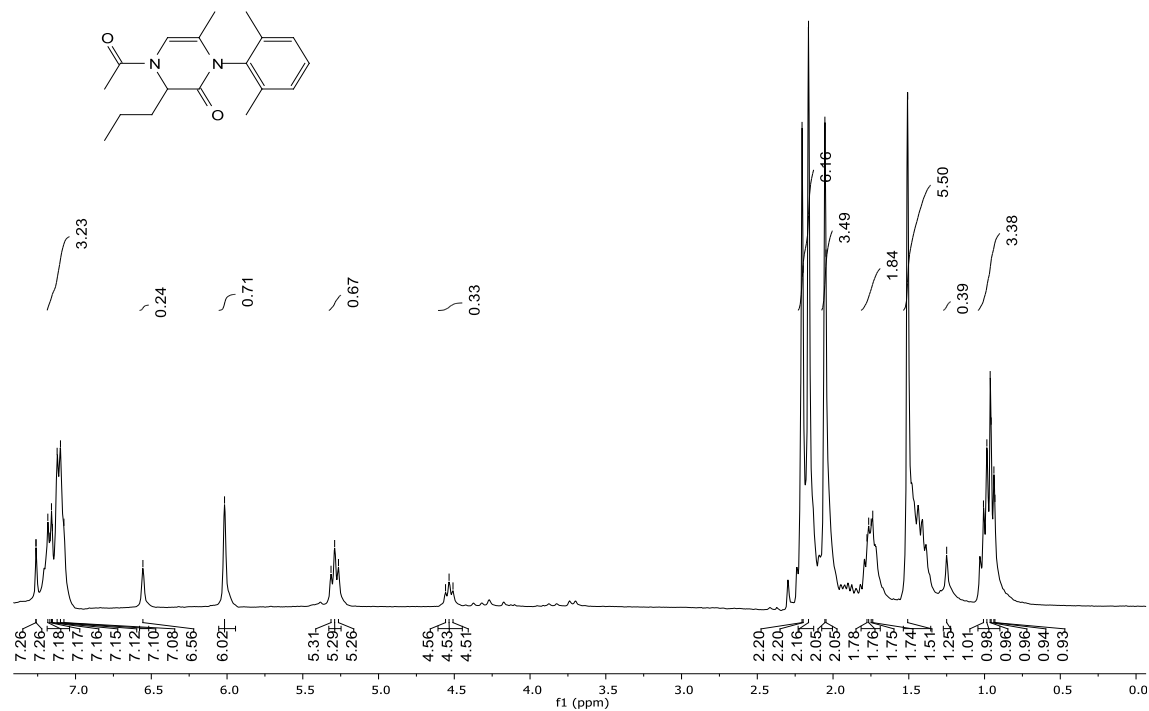
Unsaturation Number: 2.0 .. 14.0 (Fraction: .5)

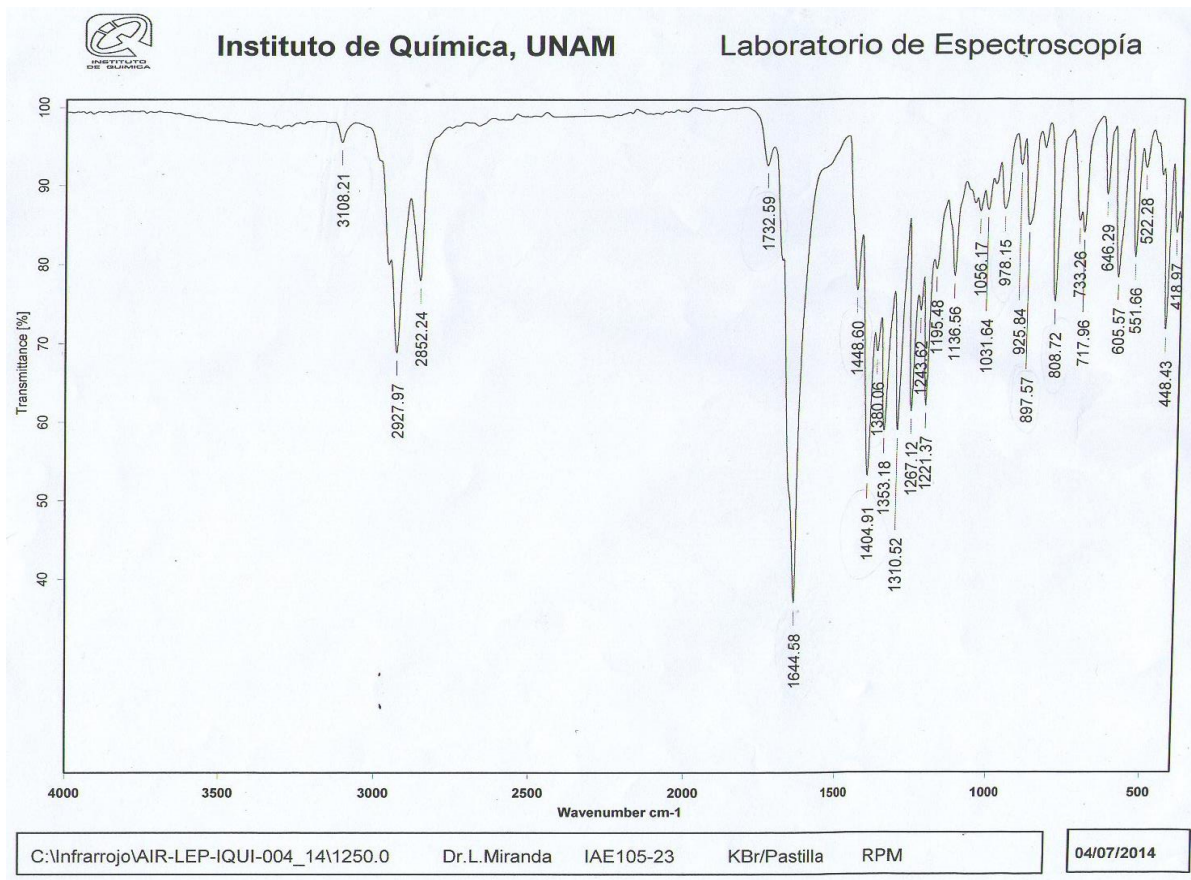
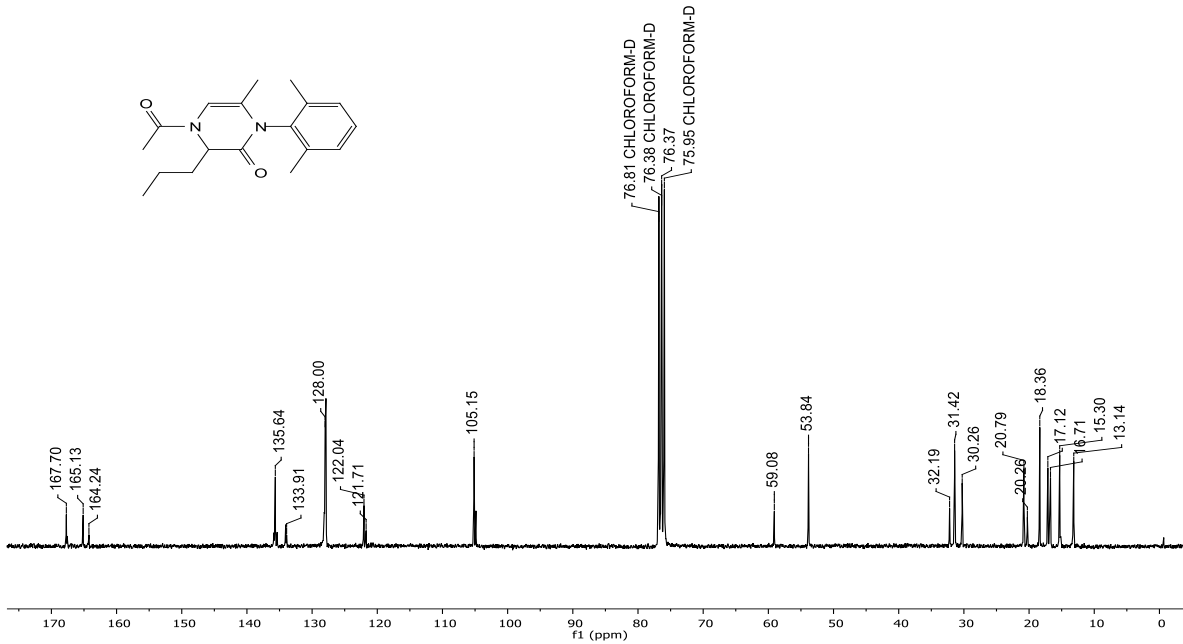


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Possible Formula	Unsaturation Number
301.19132	261858.81	301.19160	-0.28	¹² C ₁₈ ¹ H ₂₅ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₂	7.5

9.2 Espectros de RMN ¹H, ¹³C, IR y EM dihidropirazinona

4-acetil-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-3-propil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona 84.

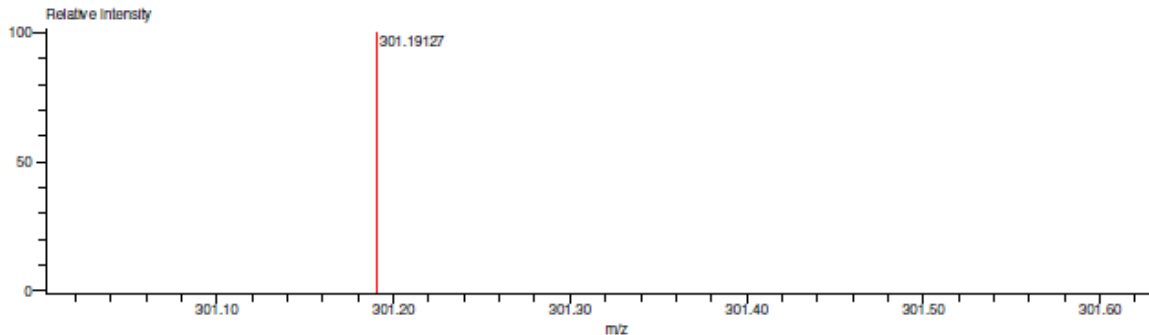




Data:1582 IAE105-23
 Sample Name:Dr Miranda Luis
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average[MS[1] 0.6...

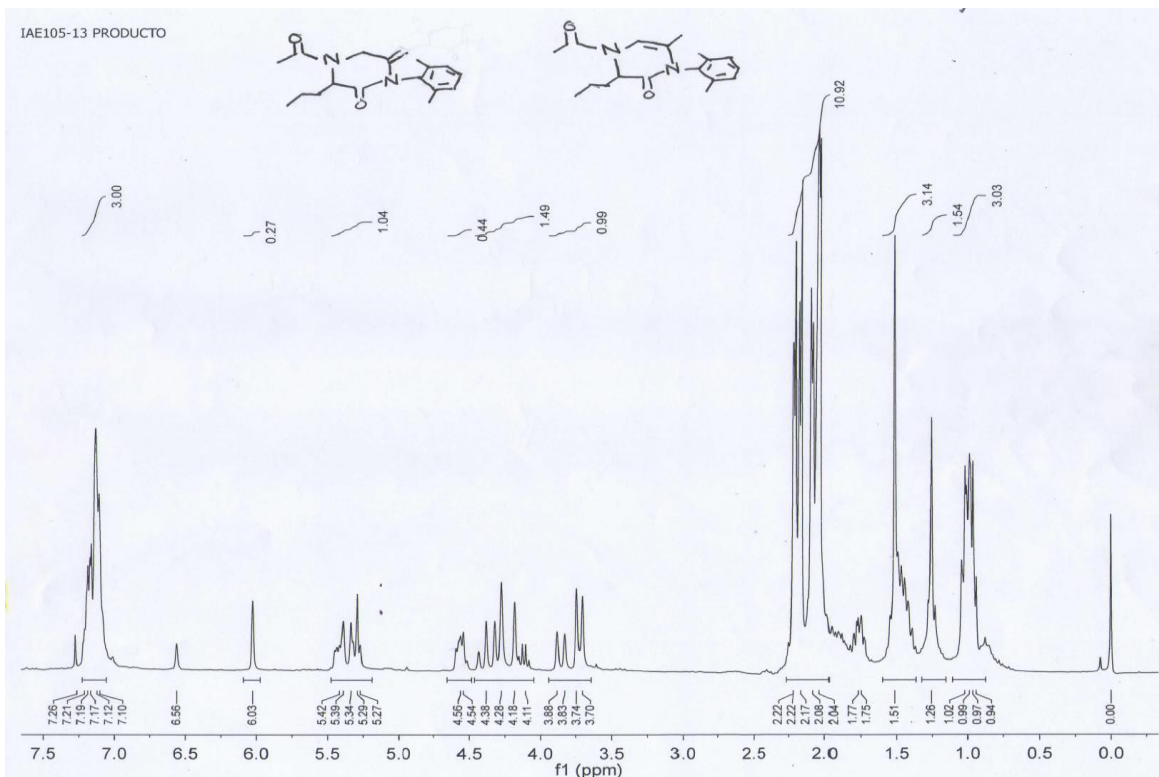
Acquired:7/2/2014 8:35:34 AM
 Operator:AccuTOF
 Mass Calibration data:Cal_Peg_600
 Created:9/11/2014 6:00:26 PM
 Created by:

Charge number:1 Tolerance:2.50(mmu) Unsaturation Number:2.0 .. 16.0 (Fraction:Both)
 Element:¹²C:0 .. 50, ¹H:0 .. 120, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁶O:0 .. 4

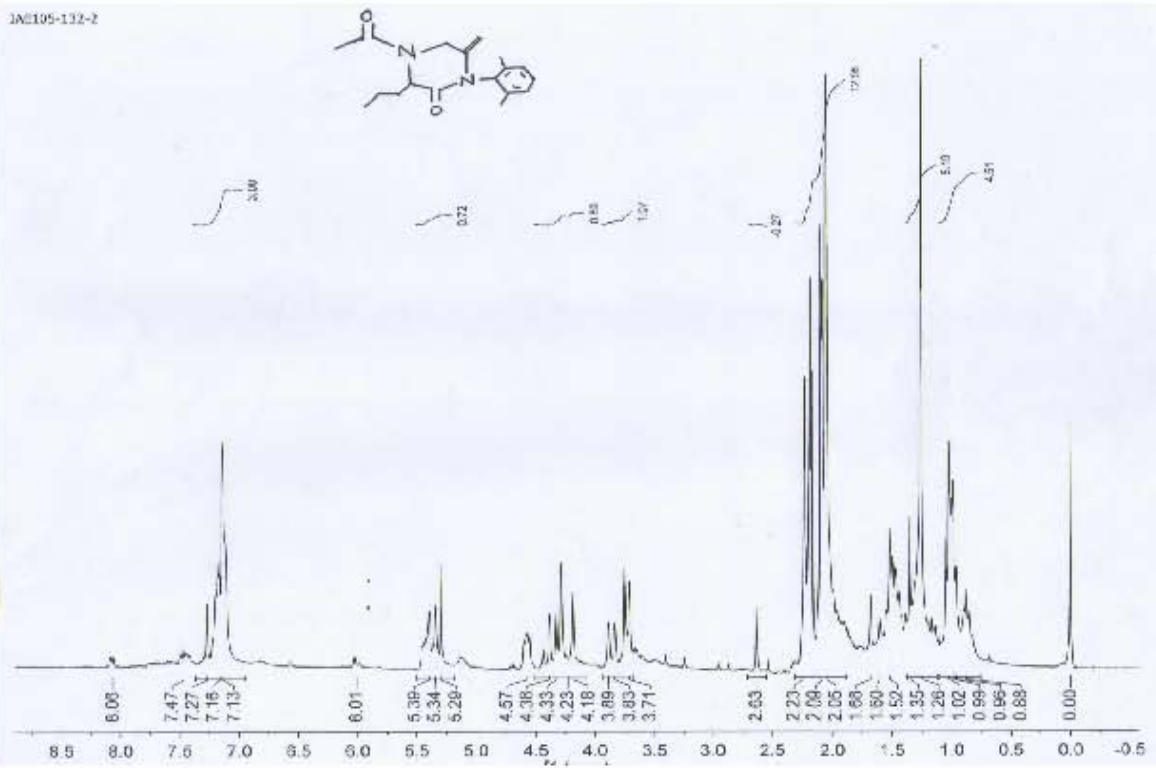


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Possible Formula	Unsaturation Number
301.19127	867742.08	301.19160	-0.33	¹² C ₁₉ ¹ H ₂₅ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₂	7.5

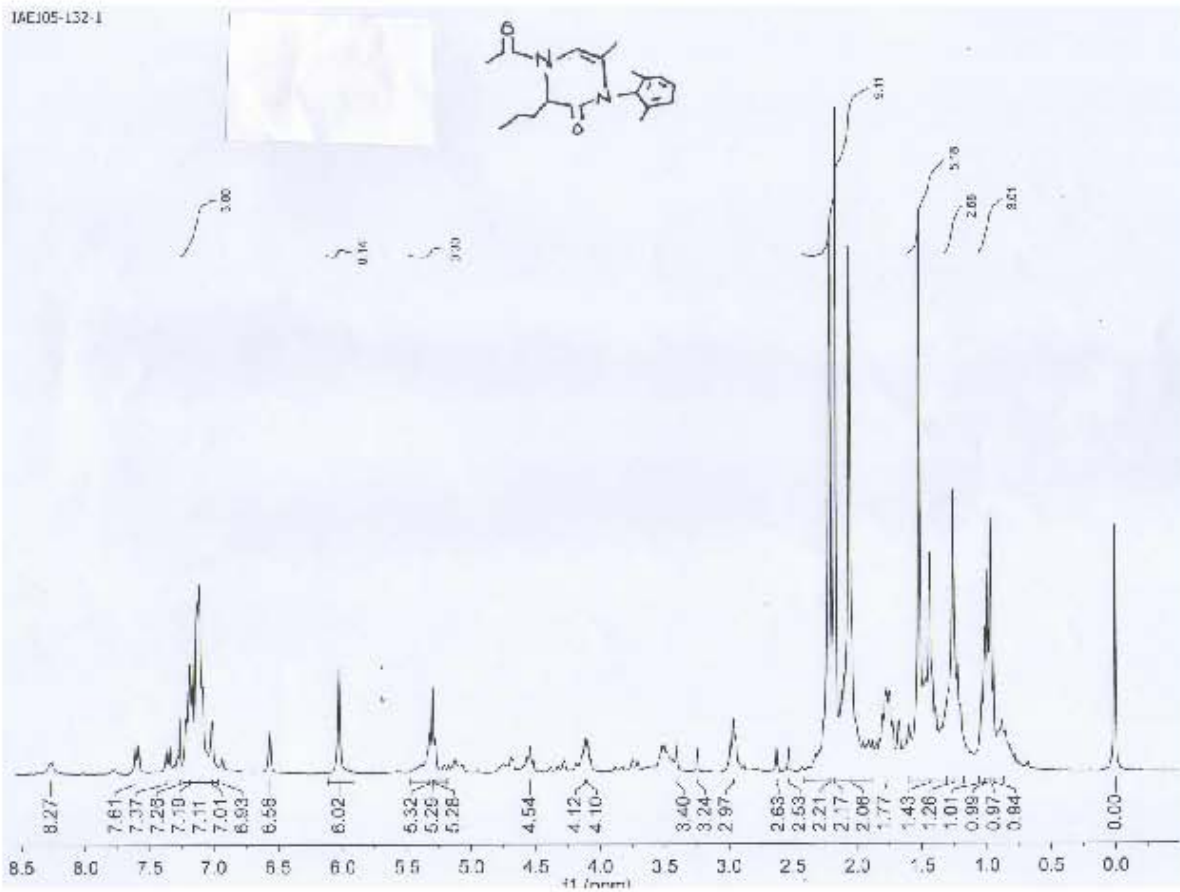
9.3 Espectros de RMN ¹H mezcla isomérica de las dihidropirazinonas



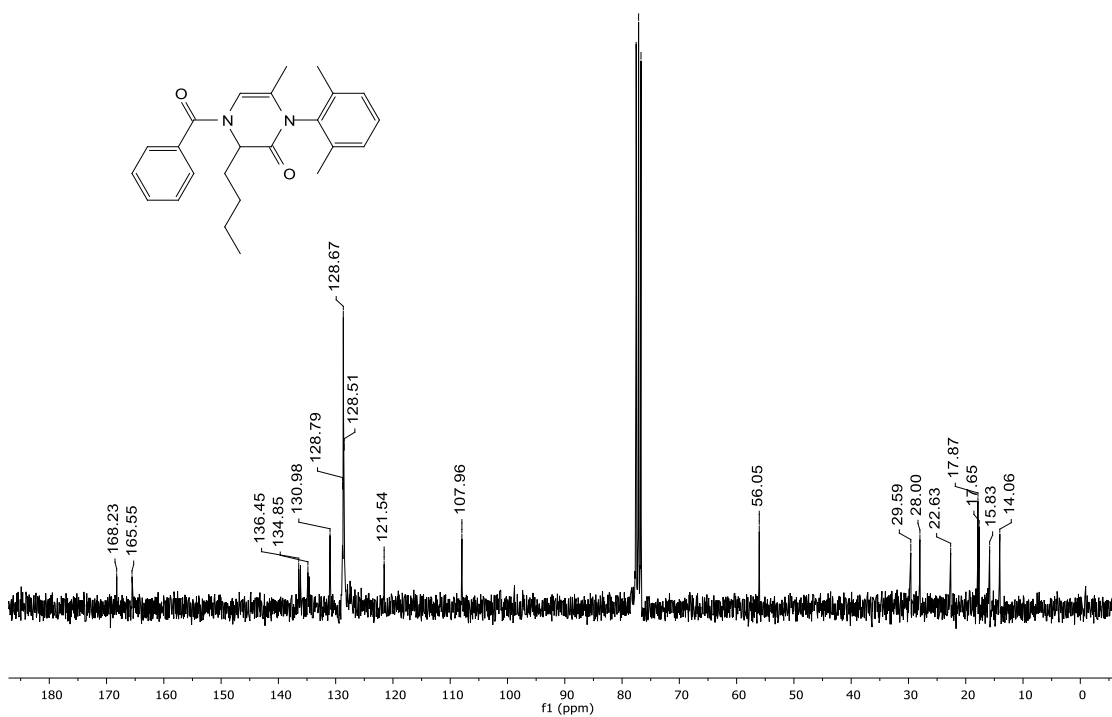
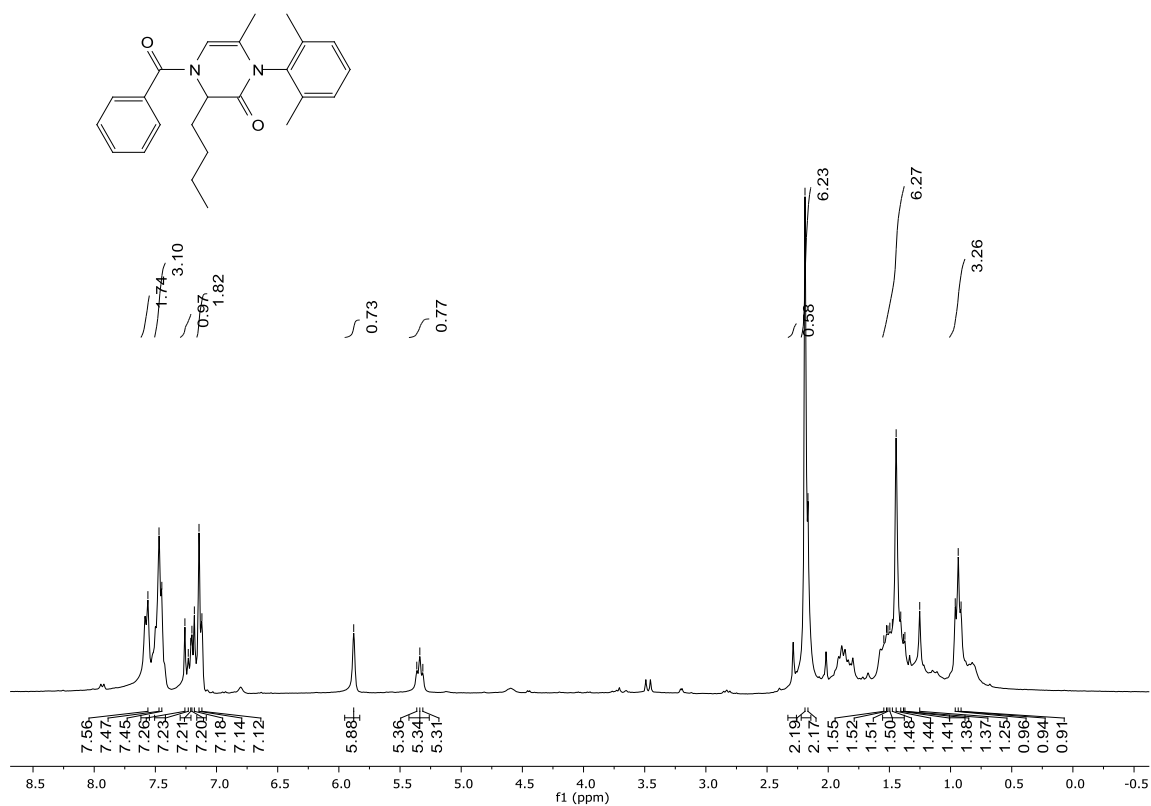
1AE105-132-2



1AE105-132-1

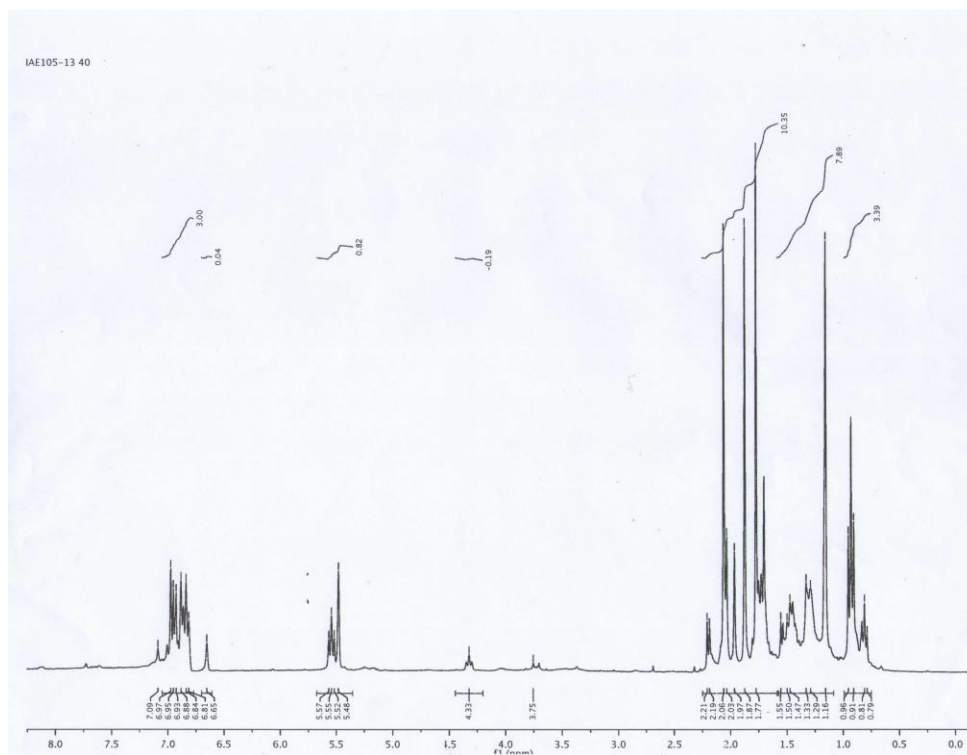


9.4 Espectro de RMN ^1H y ^{13}C dihidropirazinona 100 sustituyente benzoilo

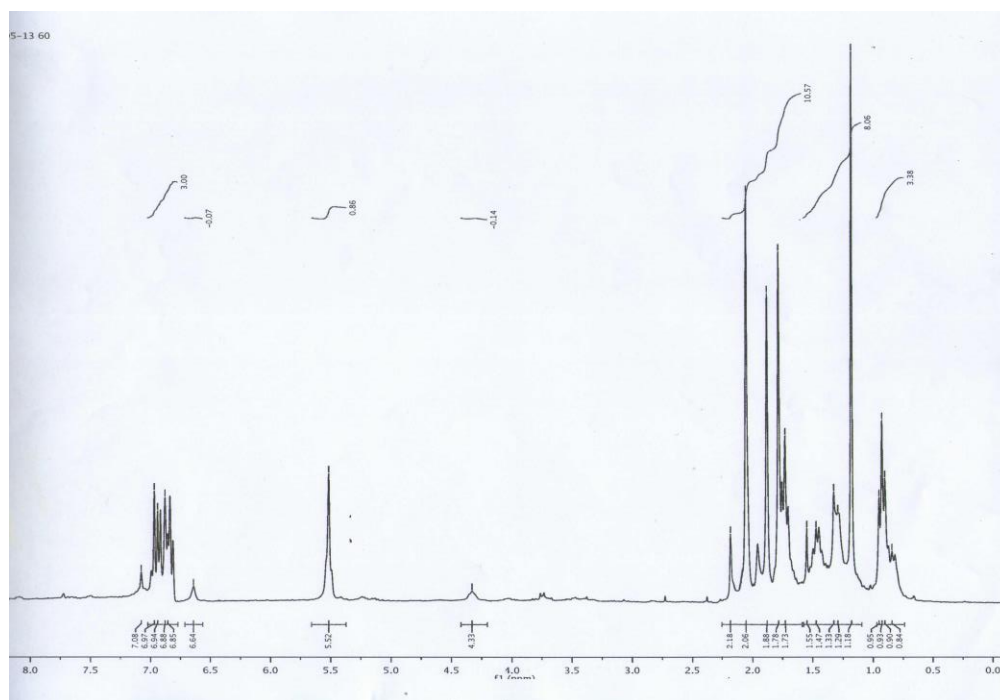


9.5 Espectros de RMN ^1H a diferentes temperaturas dihidropirazinona 84

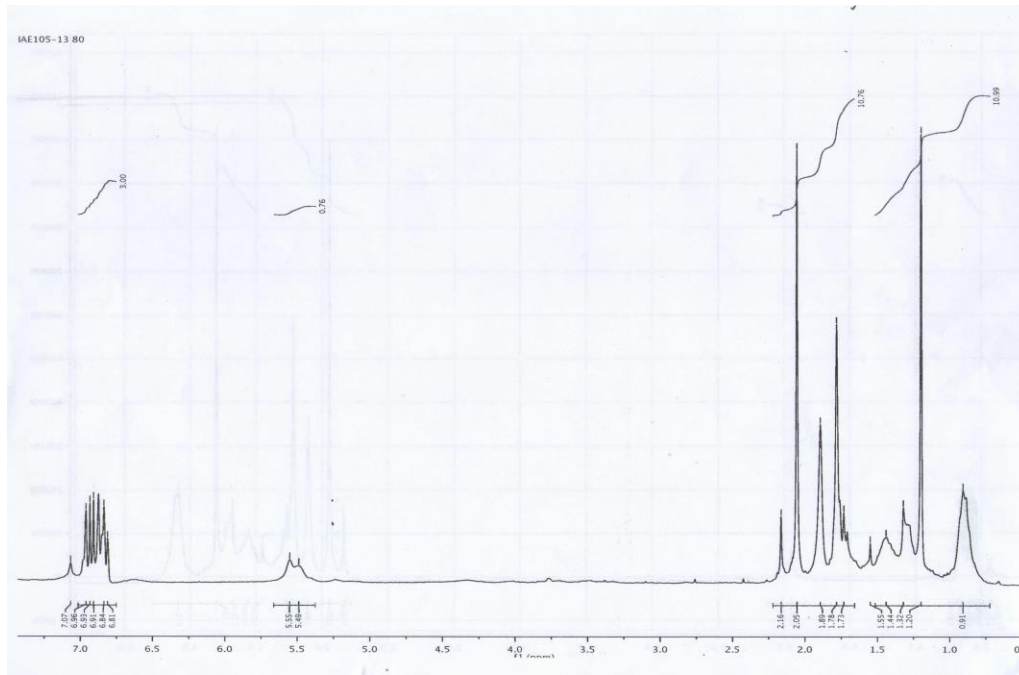
40 °C



60 °C



80 °C



10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Angew. Chemie*. **1960**, 72, 267–268.
- (2) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17–89.
- (3) Furlán, R.; Mata, E. *Ciência Hoje* **2011**, 21 (124), 39–45.
- (4) Bienayme, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P. *Chemistry*. **2000**, 6 (18), 3321–3329.
- (5) Willi, B.; Eduard, F.; *Combinatorial chemistry: a practical approach*. Willey-VCH, **2002**.
- (6) Burke, M. D., Schreiber, S. L. **2003**. “A Planning Strategy for Diversity-Oriented Synthesis” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 46-58.
- (7) Jacob, J. *Int. J. Chem.* **2012**, 4 (6), 29.
- (8) Romanova, N. N.; Gravis, A. G.; Zyk, N. V. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, 74 (11), 969.
- (9) Singh, M. S.; Raghuvanshi, K. *Tetrahedron* **2012**, 68 (42), 8683–8697.
- (10) Dömling, a; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39 (18), 3168–3210.
- (11) Strecker, A.; *Justus Liebigs. Ann. Chem.* **1850**, 75, 27–45.
- (12) Kürti, L., Czakó, B. **2005**. *Elsevier Inc. Strategic Application of Named in Organic Synthesis*. 462.
- (13) Hantzsch, A.; *Justus Liebigs Ann.Chem.* **1882**, 215, 1-82
- (14) Hantzsch, A. *Ber.* 1890, 23, 1474.
- (15) Biginelli, P. *Gazzeta Chim. Ital.* 1893, 23, 360–416.
- (16) Pramanik, T.; Pathan, A. H. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2014**, 5, 444–449.
- (17) Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1912**, 250, 647–667.
- (18) Bucherer, H. T.; Fischbeck, H. T. *J. Pr. Chem.* **1934**, 140.
- (19) Ugi, I. *Isonitrile Chemistry*. *Academic Press*, New York, **1971**.
- (20) Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 142, 289.
- (21) Hofmann, A. W. *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, 3, 63.
- (22) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, 8 (1), 53–66.
- (23) Rothe, W., *Pharmazie*, **1950**, 5, 190.
- (24) Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chemie* **1958**, 70, 702–703.

- (25) Porcheddu, A.; Giacomelli G.; Salaris M. J. *Org. Chem.* **2005**, 70, 6, 2361-2363.
- (26) Pirrung, M. C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (36), 11772–11773.
- (27) Pedras, M. S. C.; Yaya, E. E. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 3613-3616.
- (28) Gilley, C. B.; Buller, M. J.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3631–3634.
- (29) Kessler, M.; Ring, H.; Trambarulo, R.; Gordy, W. *Phys.Rev.* **1950**, 79, 54-56.
- (30) Weith, W. *Chem. Ber.* **1873**, 6, 210–214.
- (31) Passerini M. W. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181-189.
- (32) Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chemie* **1958**, 70, 702–703.
- (33) Zhu, J.; Bienaymé, H, Eds. **2005**. Wiley-VCH: Weinheim, *Multicomponent Reactions*.
- (34) Veiderma, M. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.*, **2007**, 2006, 98–102.
- (35) Chéron, N.; Ramozzi, R.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. J. *Org. Chem.* **2012**, 77 (3), 1361–1366.
- (36) O. Mumm, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 887.
- (37) Marquarding, D.; Hoffmann, P.; Heitzer, H.; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1969–1971.
- (38) Kunz, H.; Pfrengle, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 651–652.
- (39) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5487–5494.
- (40) Kunz, H.; Pfrengle, W.; Rück, K.; Sager, W. *Synthesis (Stuttg)*. **1991**, 1039–1042
- (41) Ross, G.; Ugi, I. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1934–1939.
- (42) Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1300–1308.
- (43) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, **1998**.
- (44) Kadzimirsz, D.; Hildebrandt, d.; Merz, K.; Dyker, G. *Chem. Commun.* **2006**, 661.
- (45) Kalinski, C.; Umkeher, M.; Schmidt, J.; Ross, G.; Kold, J.; Burdack, C.; Hiller, W.; Hoffman. S. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4683.
- (46) Salcedo, A.; Neuville, L.; Rondot, C.; Retailleau, P., Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 857- 860.

- (47) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Le Goff, X.-F.; Menes-Arzate, M.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8145.
- (48) Marcaccini S, Pepino R, Pozo MC, Basurto S, García-Valverde M, Torroba T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3999–4001.
- (49) Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J. E.; Henry, R. F.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3549.
- (50) Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J. E.; Henry, R. F.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1299.
- (51) El Kaïm, L.; Grimau, L.; Miranda, L. D.; View, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8259.
- (52) Ohtaka, K.; Kajiwara, M. J. Label Compd. *Radiopharm.* **2003**, 46, 1177–1179.
- (53) Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron. Lett.* **1998**, 39, 6823–6826.
- (54) Semple, J. E.; Wang, P. C.; Lysenko, Z.; Joullié, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7505.
- (55) Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6552.
- (56) Kubrakova, I. V. *Russ. Chem. Rev.*, **2002**, 71, 283-294
- (57) Gedye. R.; Smith. F.; Westaway. K.; Ali. H.; Baldisera. L.; Laberge. L.; Rousell. J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.
- (58) Giguere, R. G.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Mojetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 4945.
- (59) Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9582
- (60) Bodgal, D. J. *Chem. Res.* **1998**, 468. 32.
- (61) Cotteril, I. C.; Usiatinski, A. Y.; Arnold, J. M.; Clark, D. S.; Dordick, J. S.; Michels, P. C.; Khmel'nitsky, Y. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1117. 33.
- (62) Dansk, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3957. 34.
- (63) Tye, H.; Whittaker, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3184.
- (64) Domling, a; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112 (6), 3083–3135.
- (65) Wang, C., Sperry J. *Tetrahedron.* **2014**. 70, 3430-3439.
- (66) Kim, J. H.; Lee, Y. S.; Park, H.; Kim, C. S. *Tetrahedron.* **1998**, 54, 7395.

- (67) De Risi, C.; Pelà, M.; Pollini, G. P.; Trapella, C.; Zanirato, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21 (3), 255–274.
- (68) Jiang, B. **2002**, *J. Org. Chem.* 67 (4), 1396–1398.
- (69) Davis, F. a; Deng, J. *Org. Lett.* **2005**, 7 (4), 621–623.
- (70) Mc Naught A. D.; Smith P. A. S. *Nomenclature of Heterocyclic Compounds*.
- (71) Lee, S.-C.; Park, S. B. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9 (5), 828–835.
- (72) Kim, J.; Lee, W. S.; Koo, J.; Lee, J.; Park, S. B. *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16 (1), 24–32.
- (73) Dömling, A.; Huang, Y. *Synthesis (Stuttg.)*. **2010**, No. 17, 2859–2883.
- (74) Jie-Fei, C., Chen M., Arrhenius, T., Nadzan, A. *Tetrahedron Letters*. **2002**, 43, 6293–6295.
- (75) Illgen, K.; Nerdinger, S.; Fuchs, T.; Friedrich, C.; Weber, L.; Herdtweck, E. *Synlett* **2004**, 53.
- (76) Dimaiio, J.; Belleau, B. J. *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1989**, 2, 1687–1689.
- (77) Polindara, L., Miranda, L. *Organic Letters*. **2012**. 21, 5408-5411.
- (78) Singh, M. S.; Raghuvanshi, K. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 8683–8697.
- (79) Mohanram I., Meshram J., Shaikh A., Kandpal B. *Synthetic Communications*. **2013**. 43, 3322–3328.
- (80) Dariusz B. *Molecules*. **1999**. 4, 333-337