



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE PIPERAZINOHIDROISOQUINOLINAS A  
TRAVÉS DE UN PROTOCOLO UGI/PICTET-SPENGLER**

Tesis

**PRESENTA**

**Carlos Bryan De Jesús Flores**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**QUÍMICO**

**Director de Tesis**

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez



**Ciudad Universitaria, CD.MX. 2018**



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: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

**VOCAL:** Profesor: Dr. José Alfredo Vázquez Martínez

**SECRETARIO:** Profesor: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

**1er. SUPLENTE:** Profesor: Dr. José Norberto Farfan García

**2° SUPLENTE:** Profesor: Dr. Luis Ángel Polindara García

**ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO 2-3 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM, BAJO LA  
ASESORÍA DEL DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ.**

**ASESOR DEL TEMA:**

---

**Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez**

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

---

**Estefanía Icelo Ávila**

**SUSTENTANTE:**

---

**Carlos Bryan De Jesús Flores**

## Contenido

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Antecedentes.....	3
3.1.Oxidación de alcoholes.....	3
3.1.1. Reacción de Swern.....	3
3.1.2. Reacción de Dess-Martin.....	4
3.1.3. Reacción de Parikh-Doering.....	4
3.2.Reacciones de multicomponentes.....	5
3.2.1. Reacción de Passerini.....	6
3.2.2. Reacción de Ugi.....	7
3.2.3. Post-condensaciones en reacciones de Passerini y de Ugi.....	9
3.3.Reacción de Pictet-Spengler.....	9
3.4.Las piperazinohidroisoquinolinas.....	11
3.4.1. Metodologías reportadas para la obtención de piperazinohidroisoquinolinas.....	12
4. Planteamiento del proyecto .....	15
5. Objetivos.....	16
6. Resultados y discusión.....	17
7. Conclusiones.....	27
8. Procedimiento experimental.....	28
9. Bibliografía.....	38

## Abreviaturas

<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>Anh.</b>	Anhidro
<b>cm<sup>-1</sup></b>	Centímetros <sup>-1</sup>
<b>CFC</b>	Cromatografía flash en columna
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Diclorometano
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DMP</b>	Dess Martin Periodinano
<b>DEPT</b>	Aumento sin distorsión por la transferencia de polarización
<b>DIPEA</b>	Diisopropiletilamina
<b>EM</b>	Espectrometría de masas
<b>Equiv.</b>	Equivalente
<b>FAB</b>	Bombardeo con átomos acelerados
<b>g</b>	Gramo
<b>HSQC</b>	Coherencia heteronuclear cuántica simple
<b>h</b>	Hora
<b>Hex</b>	Hexano
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IBX</b>	Ácido 2-yodoxibenzóico
<b>IR</b>	Espectro de infrarrojo
<b>J</b>	Constante de acoplamiento
<b>KBr</b>	Bromuro de potasio
<b>MeOH</b>	Metanol

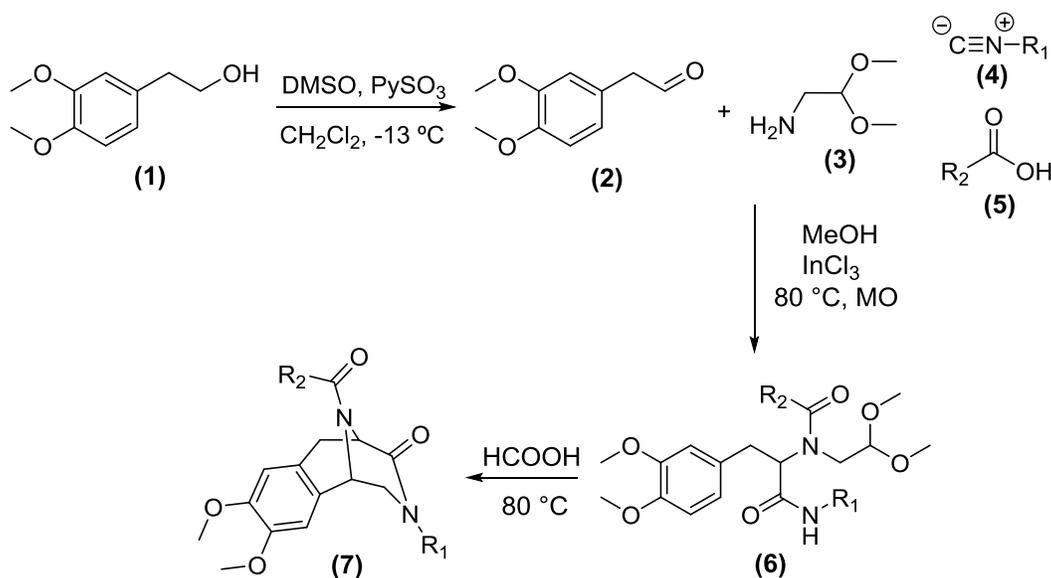
<b>min</b>	Minuto
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mmol</b>	Milimol
<b>MO</b>	Microondas
<b>Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	Sulfato de sodio
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Resonancia Magnética Nuclear de protón
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético

## 1. Resumen.

Las piperazinohidroisoquinolinas son una familia de alcaloides dentro de las cuales se encuentran moléculas tales como; las renieramicinas, la jorumicina y las saframincinas, entre otras. La trabectedina (ecteinascidina 743) pertenece a esta familia y se ha descubierto que contribuye de una manera positiva al tratamiento contra el cáncer de ovario<sup>1</sup>. Sin embargo; en general, las rutas para sintetizar este tipo de compuestos son largas y costosas. Por esta razón se buscan desarrollar metodologías alternativas eficientes y prácticas para la síntesis de derivados de este tipo de poliheterociclos, con igual o mejor perfil farmacológico.

Una de las ventajas de las reacciones de multicomponentes es que dan acceso a moléculas complejas de manera práctica y eficiente. Esto debido a que son procesos que generan enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo de manera eficiente, a partir de materias primas de fácil acceso.

En este trabajo, se describe una ruta sintética para la generación de piperazinohidroisoquinolinas a partir del 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol (**1**), el cual fue sometido a una oxidación de Parikh-Doering, para posteriormente incluir el fenilacetaldehído resultante **2**, en una reacción de multicomponentes de Ugi. En esta reacción se utilizó el dimetilacetal del aminoacetaldehído (**3**) como substrato clave. Después de la reacción de multicomponentes, el aducto se sometió a un tratamiento con ácido fórmico a 80 °C, para así llevar a cabo una reacción tipo Pictet-Spengler, y producir el triciclo derivado de una piperazinohidroisoquinolina **7** (Esquema 1).



Esquema 1. Metodología general

## 2. Introducción

En el campo de la química, se ha definido como “síntesis ideal” a reacciones que cumplieran con los siguientes criterios: A) Llevarse a cabo en un solo paso, B) Partir de materias primas de fácil acceso, C) Obtener 100% de rendimiento, D) Que sea viable económicamente, F) Amigable con el medio ambiente, entre otras cosas.<sup>2</sup>

Dentro de la química orgánica sintética, las reacciones de multicomponentes tienen una gran importancia, debido a que presentan cercanía con los criterios de síntesis ideal. A partir del año 2000 se ha registrado un crecimiento exponencial en las publicaciones por año, referentes a reacciones de multicomponentes (RMC's).<sup>3</sup>

La reacción cuatro componentes de Ugi (Ugi-4CR) en particular, involucra cuatro reactivos, con cuatro funcionalidades distintas: un aldehído o cetona, un ácido carboxílico, una amina y un isonitrilo. Cuando estos sustratos se mezclan, se genera un producto conocido como aducto de Ugi. Mediante el uso de este proceso se pueden generar moléculas de importancia farmacológica, tal como el crivivan que inhibe la proteasa del VIH.<sup>4</sup> Así mismo, las Ugi-4CR también se han utilizado para la síntesis de productos naturales, por ejemplo, la furanomicina (Antibiótico)<sup>5</sup> y la demetildisidenina (Antihipertensivo).<sup>6</sup> Recientemente, en nuestro grupo de trabajo se desarrolló una metodología para la síntesis de una serie de piperazinohidroisoquinolinas utilizando una reacción de multicomponentes de Ugi. En este caso, se utilizó como materias primas principales, la *N*-Boc-3-(3,4-dimetoxifenil) alanina y el dimetilacetal del aminoacetaldehído.<sup>7</sup>

El estudio de las piperazinohidroisoquinolinas es de interés debido a sus actividades biológicas tales como: antitumoral y antimicrobiana. Actualmente, se cuenta con muy pocas metodologías prácticas para la obtención de este tipo de compuestos, ya que las existentes son procedimientos largos y se utilizan materias primas de difícil acceso.<sup>8</sup>

En el presente trabajo se desarrolló una forma alternativa de sintetizar derivados de piperazinohidroisoquinolinas de una forma sencilla y práctica, utilizando la reacción de multicomponentes Ugi y una reacción de Pictet-Spengler.

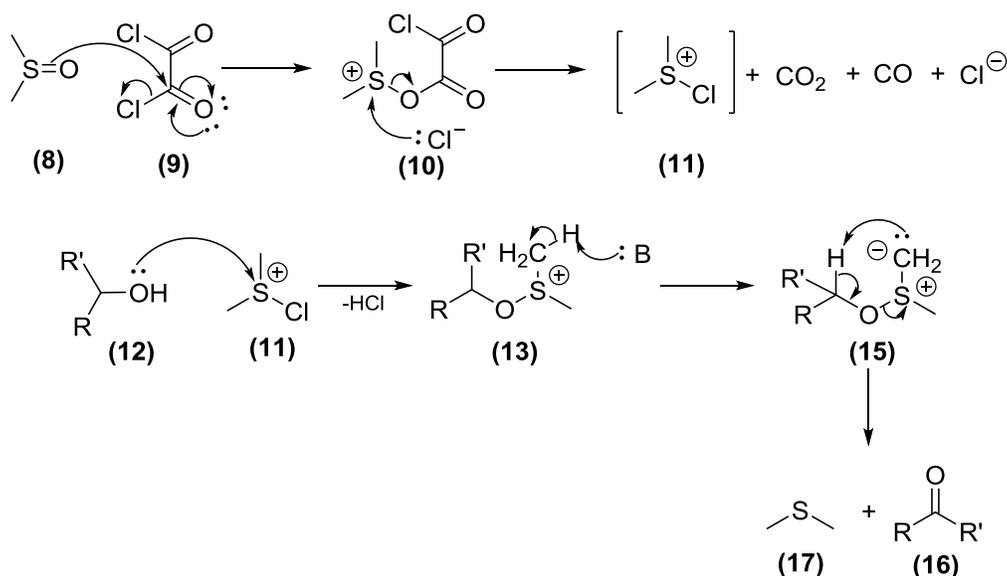
### 3. Antecedentes

#### 3.1. Oxidación de alcoholes

La oxidación de alcoholes para la obtención de compuestos carbonílicos (aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos) es un tema de estudio muy importante dentro de la química sintética. En algunas ocasiones, este proceso representa un problema cuando se requiere de una oxidación selectiva o controlada. A continuación, se describen algunos métodos de oxidación de alcoholes a los correspondientes aldehídos.

##### 3.1.1. Reacción de Swern

La reacción de Swern consiste en la oxidación de un alcohol primario al aldehído y de un alcohol secundario a la cetona correspondiente. Se lleva a cabo en condiciones anhidras empleando como reactivos: trietilamina, cloruro de oxalilo, DMSO y diclorometano como disolvente.<sup>9</sup> El responsable de la oxidación en esta reacción es el ion clorodimetilsulfonio (**11**), el cual es generado cuando el DMSO (**8**) reacciona con el cloruro de oxalilo (**9**). El siguiente paso en el mecanismo de reacción, consiste en un ataque nucleofílico al ion clorodimetilsulfonio por el alcohol, que al liberar una molécula de cloruro de hidrógeno genera la especie **13**. Después de una desprotonación y una reacción intramolecular se generará el aldehído o cetona correspondiente **16** y sulfuro de dimetilo (**17**) (Esquema 2). Debido a que la especie oxidante se descompone con mucha facilidad, el proceso se debe realizar bajo condiciones anhidras y a una temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ .



Esquema 2. Mecanismo de reacción de Swern

### 3.1.2. Reacción de Dess-Martin

En 1983, se sintetizó por primera vez el reactivo de Dess-Martin (DMP) (Ilustración 1), haciendo reaccionar ácido *o*-yodoxibenzoico y anhídrido acético.<sup>10</sup> Este compuesto hipervalente de yodo, hace posible la oxidación de alcoholes a sus aldehídos o cetonas correspondientes. Esto sin necesidad de recurrir a condiciones drásticas, ya que la oxidación se lleva a cabo generalmente en cloroformo o diclorometano, a temperatura ambiente y el tiempo de reacción es aproximadamente una hora.

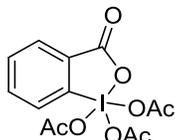
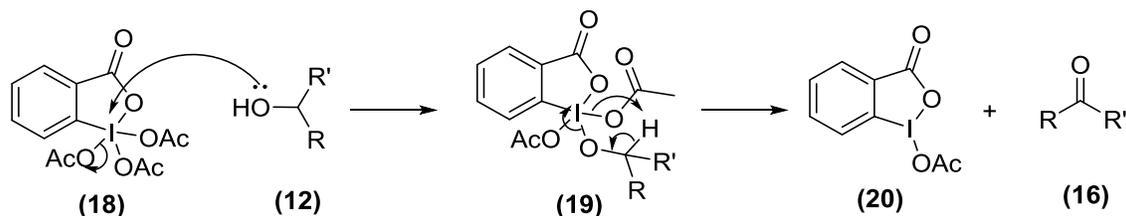


Ilustración 1. Estructura del DMP

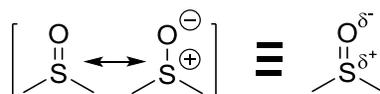
Bajo estas condiciones se tiene un alto control del nivel de oxidación sobre el alcohol, evitando la sobreoxidación al ácido carboxílico. El mecanismo de esta reacción comienza con el ataque nucleofílico del alcohol al yodo del DMP, formando así el intermediario **19**. Posteriormente, a través de una reacción intermolecular se genera el aldehído o cetona deseado (Esquema 3).



Esquema 3. Mecanismo de reacción de Dess-Martin

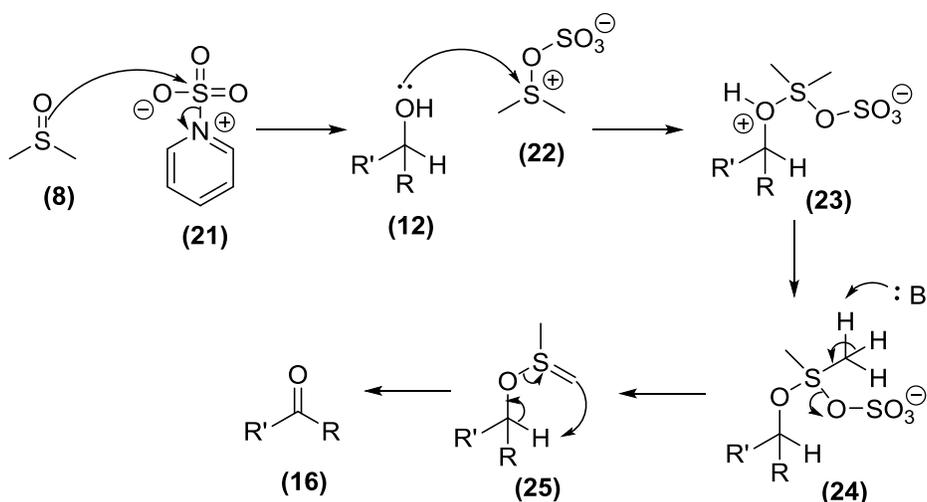
### 3.1.3. Reacción de Parikh-Doering

En 1967 Jekishan Parikh y William Doering, observaron que la presencia de iones dimetilsulfoxonio era la clave en muchas reacciones para efectuar oxidaciones de alcoholes a aldehídos. Partiendo de esta idea, estos investigadores desarrollaron un método de oxidación de alcoholes, que involucra como reactivos; DMSO, el complejo de piridina-trióxido de azufre y trietilamina.<sup>11</sup> En la actualidad, la reacción de Parikh-Doering ha sufrido modificaciones para su optimización, de acuerdo al sustrato, variando la temperatura, la base (amina) y el tiempo de reacción.



Esquema 4. Estructuras de resonancia para el DMSO

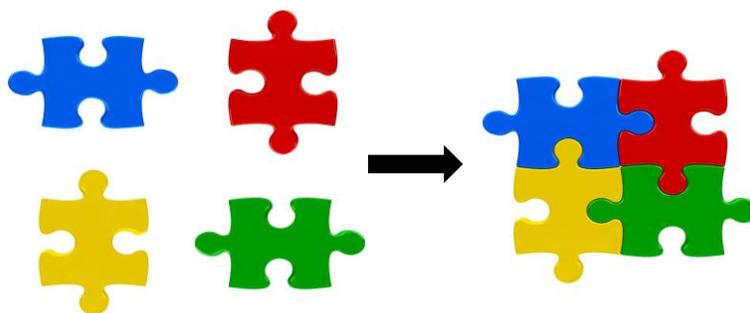
El DMSO presenta dos estructuras resonantes (Esquema 4), lo cual permite ver que hay una carga parcial negativa sobre el oxígeno. Este efecto favorece un ataque nucleofílico al trióxido de azufre generando el complejo **22**. Posteriormente, el aducto formado sufre un ataque del alcohol, produciendo el zwitterión **23**. Por último, la base desprotona al metilo del ion sulfoxonio con la subsecuente ruptura del enlace oxígeno-azufre, para formar el intermediario **25**, que mediante una desprotonación pericíclica, da lugar a la formación del aldehído o la cetona **16** (Esquema 5).



Esquema 5. Mecanismo de reacción de Parickh-Doering

### 3.2. Reacciones de Multicomponentes

En una reacción de multicomponentes participan tres o más reactivos para formar un solo producto, que contiene la mayor parte de los átomos de los componentes iniciales (Esquema 6). En estos procesos normalmente se forman varios enlaces C-C y C-heteroátomo, aumentando drásticamente la complejidad estructural en una sola etapa de reacción.

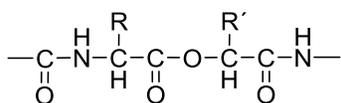


Esquema 6. Reacción de multicomponentes

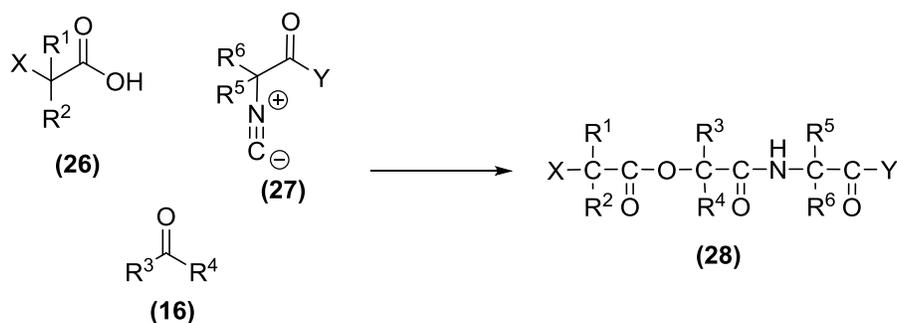
Las reacciones de multicomponentes son de gran utilidad, ya que cambiando uno de los reactivos involucrados se puede sintetizar familias de moléculas y expandir así el “universo químico” con gran facilidad.

### 3.2.1. Reacción de Passerini

Dentro de las reacciones de multicomponentes se encuentra la reacción de Passerini, la cual involucra como reactivos: un aldehído o cetona, un isonitrilo y un ácido carboxílico.<sup>12</sup> Cuando se lleva a cabo esta reacción, se generan como producto  $\alpha$ -aciloxiamidas, las cuales son importantes en el campo de la química medicinal y en la preparación de productos naturales. Un ejemplo de ello es la síntesis de depsipéptidos tipo **28**, un grupo de compuestos de gran importancia por su actividad como antitumorales, y que tienen una estructura peptídica que incluye grupos éster alternados (Esquema 7, 8).<sup>13</sup>

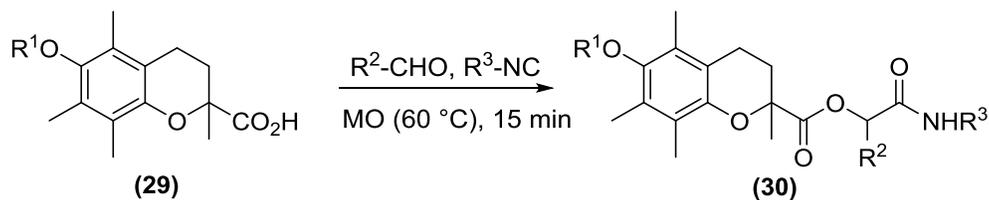


Esquema 7. Estructura de depsipéptidos



Esquema 8. Obtención de depsipéptidos

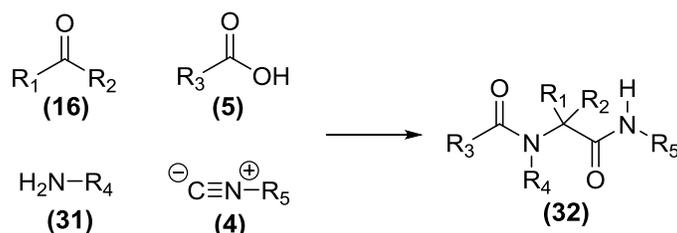
Un ejemplo del uso de una reacción de Passerini, es la síntesis de derivados de tocoferol **30** presentada en el Esquema 9, la cual se llevó a cabo sin disolvente y generó productos con propiedades que podrían contribuir al tratamiento contra el cáncer.<sup>14</sup>



Esquema 9. Obtención de derivados de tocoferol

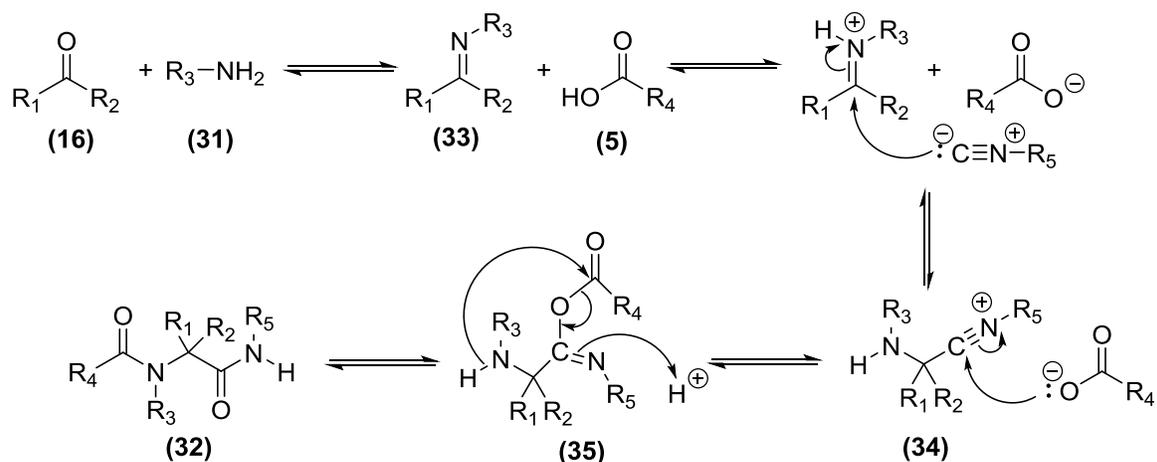
### 3.2.2. Reacción de Ugi

La reacción de Ugi (Ugi-4CR) es quizás la más relevante dentro de los procesos multicomponente. En este proceso participan como reactivos, una amina **31**, un compuesto carbonílico **16** (cetona o aldehído), un isonitrilo **4** y un ácido carboxílico **5** (Esquema 10), para formar una acilamido amida **32**, conocida como aducto de Ugi.<sup>15</sup>



Esquema 10. Reacción de Ugi

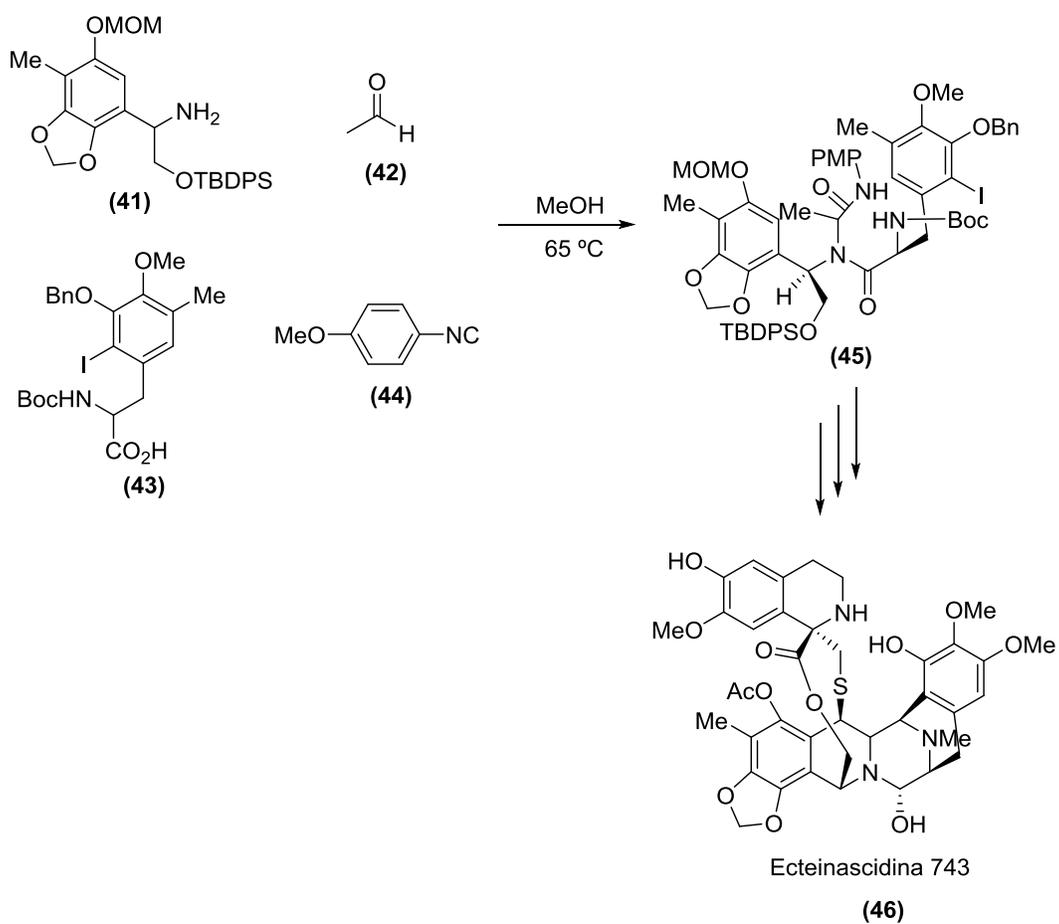
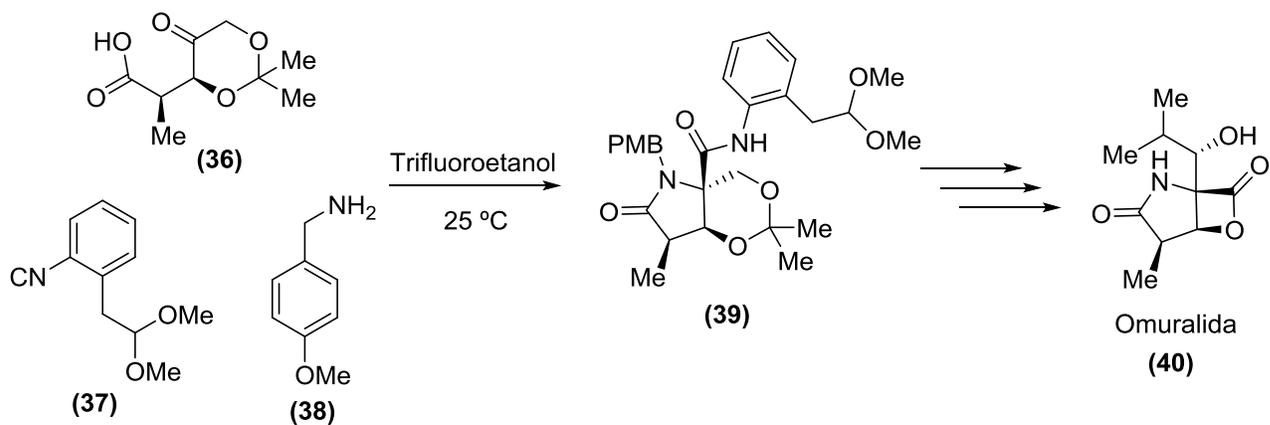
El mecanismo de esta reacción inicia con la formación de la imina **33** por la condensación del aldehído con la amina. Posteriormente, una adición del isonitrilo a la imina genera el ion nitrilio **34**, que reacciona con el carboxilato para generar el intermediario **35**, el cual mediante un reareglo (conocido como reareglo de Mumm) genera el aducto final **32** (Esquema 11).



Esquema 11. Mecanismo de la reacción de Ugi

Una de las razones por la que la reacción de Ugi-4CR es de las más importantes, es que mediante este proceso se obtienen aductos altamente funcionalizados, que pueden transformarse a través de procesos de post-condensación, para generar moléculas de mayor complejidad, en muy pocos pasos de reacción. Por ejemplo, mediante esta estrategia se prepararon los productos naturales omuralida (**40**),<sup>16</sup> un inhibidor de proteasas, y la ecteinascidina 743 (**46**), un potente anticancerígeno (Esquema 12).<sup>17</sup> Como se puede

observar en el esquema, la Ugi-4CR sirvió para ensamblar una buena parte del esqueleto e introducir grupos funcionales clave en reacciones sucesivas.

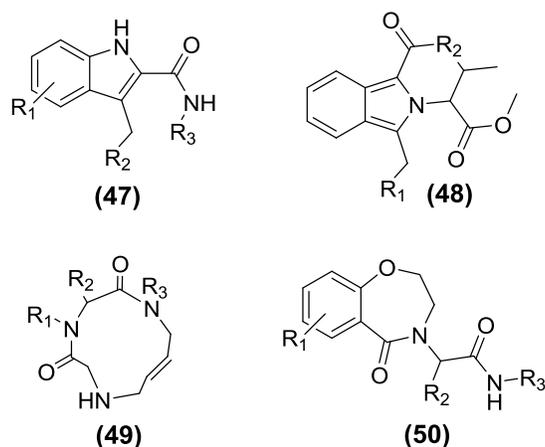


Esquema 12. Reacción de Ugi en síntesis total

### 3.2.3. Post-condensación de los aductos multicomponente

La reacción multicomponente de Ugi y Passerini, como ya se ha mencionado, facilitan la síntesis de moléculas complejas. Sin embargo, se requiere de reacciones posteriores (post-condensaciones) para enriquecer la funcionalidad de los productos y llegar a compuestos más elaborados. Para poder realizar reacciones de post-condensación se deben utilizar sustratos con grupos funcionales, que no interfieran en la reacción de multicomponentes o grupos protectores en aquellos que representen un problema.

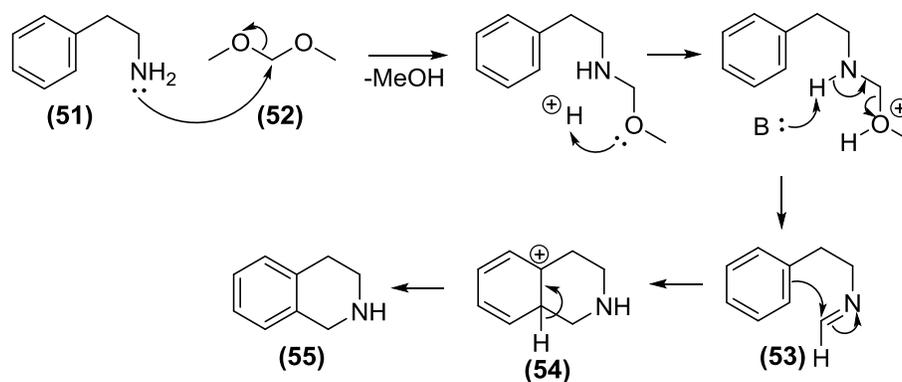
Mediante esta aproximación se han logrado desarrollar, por ejemplo, metodologías para la síntesis de índoles y sus derivados **47** (Ugi/Heck),<sup>18</sup> dihidroisóndoles **48** (Ugi/hidroaminación),<sup>19</sup> macrociclos **49** (Ugi/RCM),<sup>20</sup> dihidrobenzoxazepinonas **50** (Ugi/Mitsunobu),<sup>21</sup> entre otros (Esquema 13).



Esquema 13. Productos de postcondensaciones

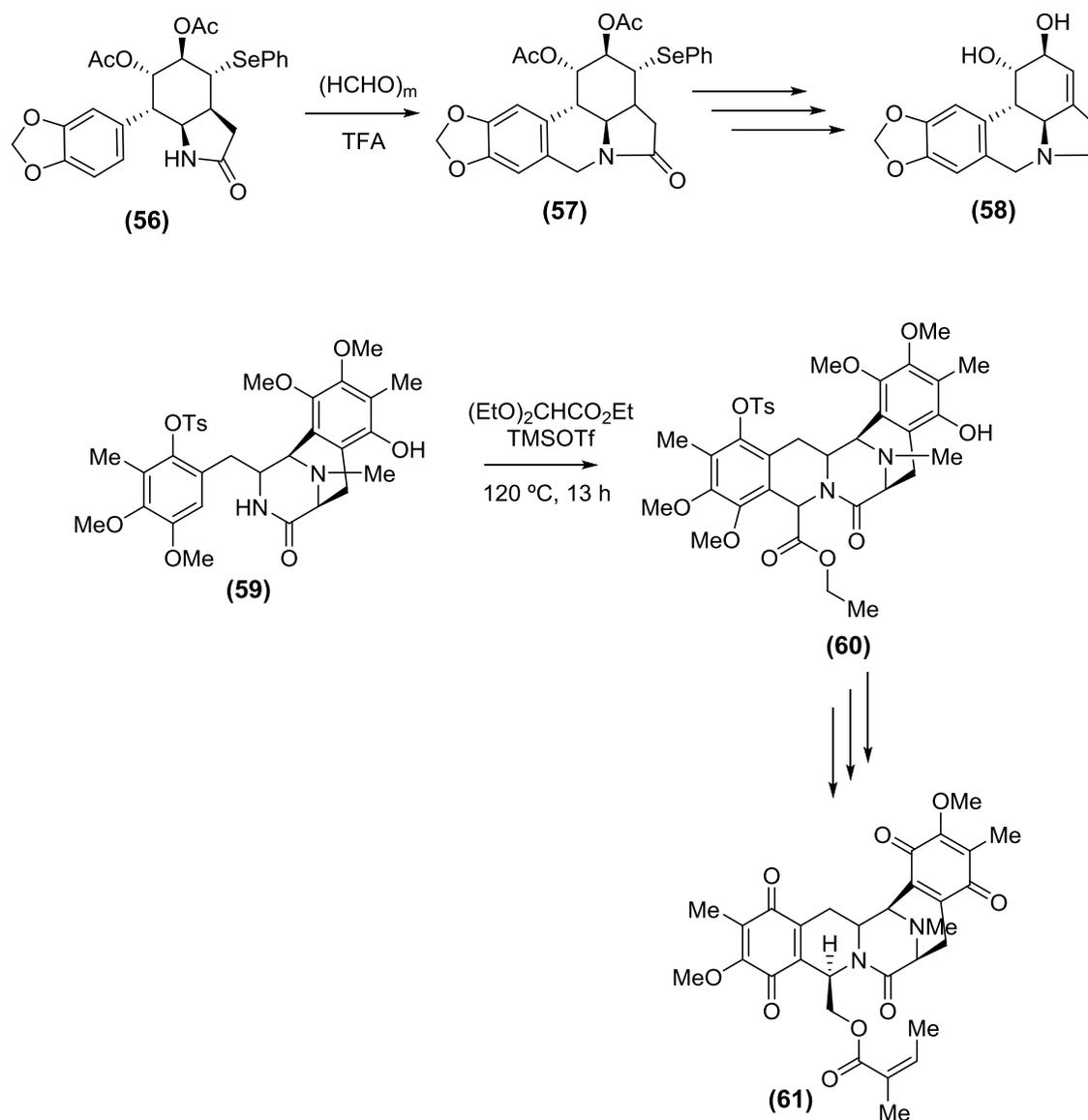
### 3.3. Reacción de Pictet-Spengler

La reacción de Pictet-Spengler fue descubierta en 1911 por Amé Pictet y Theodor Spengler, al realizar la condensación de la fenetilamina (**51**) con dimetoximetano (**52**), para producir la tetrahidroisoquinolina **55** (Esquema 14).<sup>22</sup>



#### Esquema 14. Síntesis de tetrahidroisoquinolina

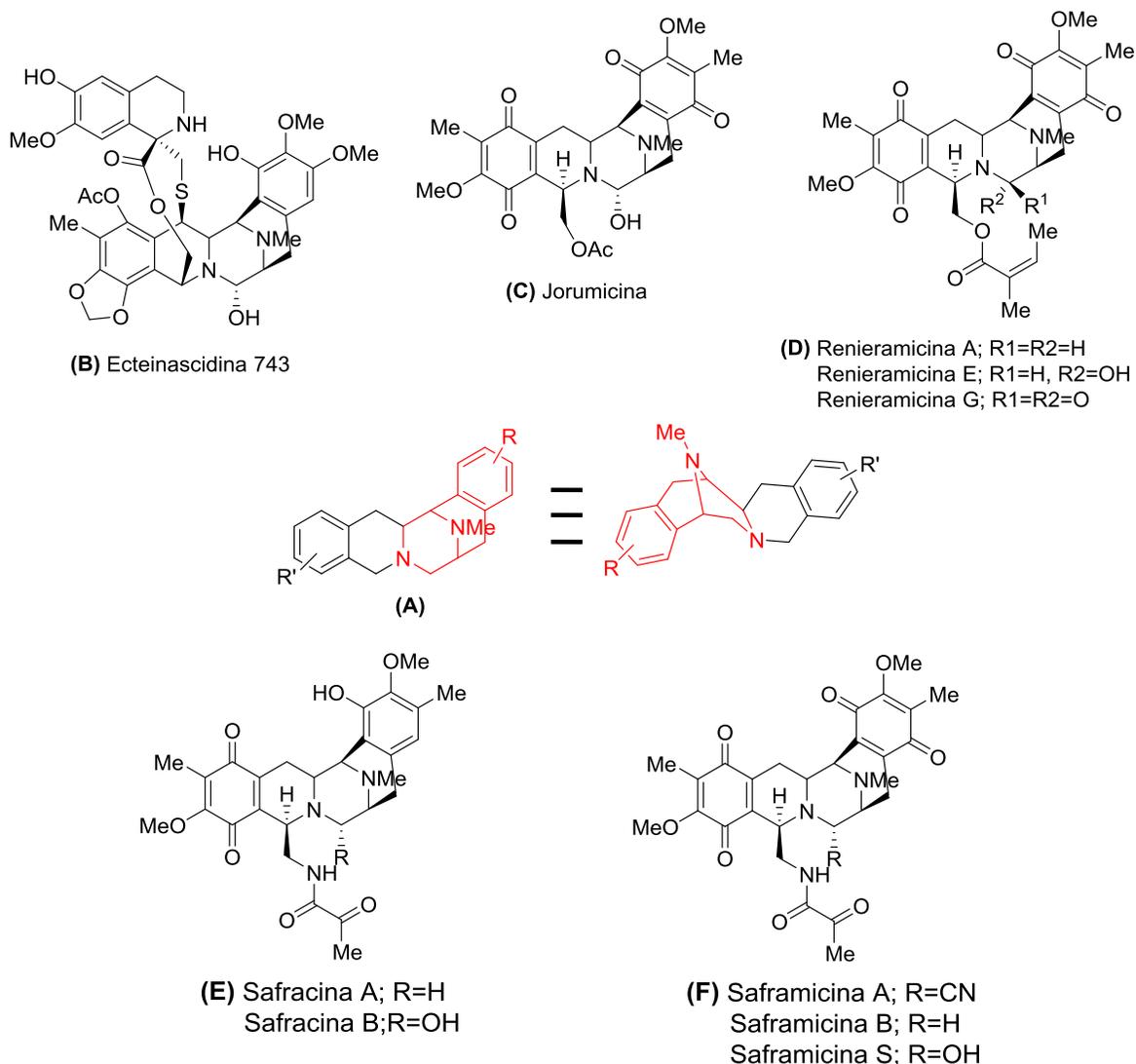
El proceso se basa en la generación de una imina y el posterior ataque nucleofílico del anillo aromático a la posición  $\alpha$ . A través del tiempo, esta reacción ha permitido la síntesis de una variedad de alcaloides indólicos naturales y fármacos para el tratamiento del cáncer, malaria y enfermedades cardiovasculares, tales como la licorina (**58**),<sup>23</sup> o la renieramicina G (**61**), antitumorales ambos (Esquema 15).<sup>24</sup>



**Esquema 15. Reacción de Pictet-Spengler en la síntesis total de licorina y renieramicina G**

### 3.4. Las piperazinohidroisoquinolinas

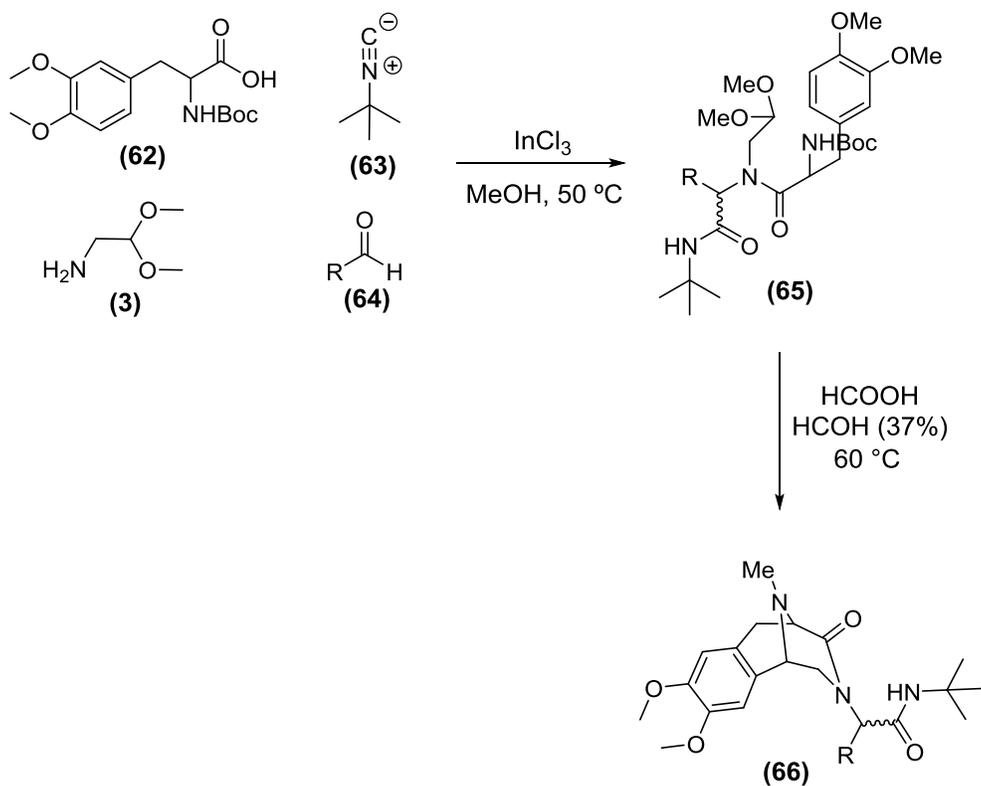
Las piperazinohidroisoquinolinas (**A**), son una familia de alcaloides con una estructura base pentacíclica (Esquema 16). La mayoría de estas moléculas han sido extraídas de algunos moluscos. Por ejemplo, la familia de las ecteinascidinas proviene de la especie *Ecteinascidia turbinata*, encontrada principalmente en el mar del caribe.<sup>1</sup> Su importancia se basa en su potente actividad para el tratamiento contra el cáncer. Los compuestos más destacados de esta familia son la ecteinascidina 743 (**B**), la jorumicina (**C**), las renieramicinas (**D**), las safracinas (**E**) y las saframincinas (**F**).<sup>25</sup>



## Esquema 16. Estructura de piperazinohidroisoquinolinas

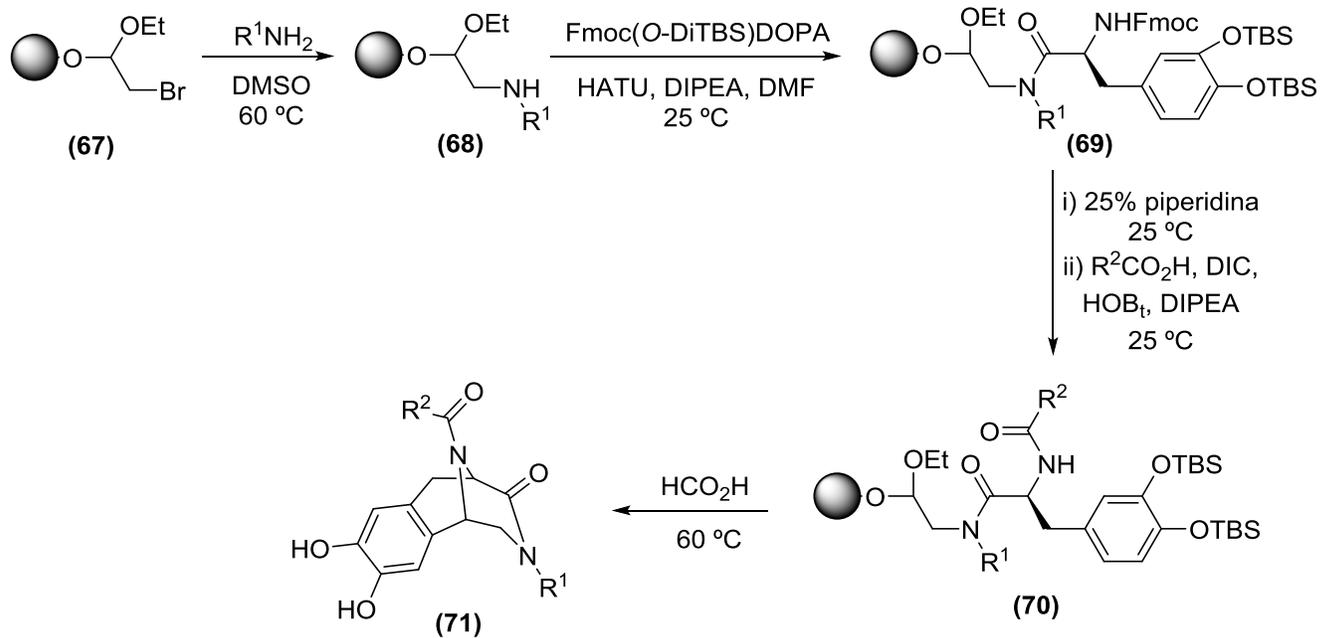
### 3.4.1. Metodologías reportadas para la obtención de piperazinohidroisoquinolinas

Actualmente, se han descrito dos rutas sintéticas afines a este trabajo, para la obtención de piperazinohidroisoquinolinas y sus derivados. Una de ellas, desarrollada en nuestro grupo de trabajo, consistió en llevar a cabo una reacción de multicomponentes de Ugi, utilizando como materias primas: la *N*-Boc-3-(3,4-dimetoxifenil)alanina (**62**), el *tert*-butilisonitrilo (**63**), el dimetilacetal del aminoacetaldehído (**3**) y distintos aldehídos **64**. Una vez sintetizado el aducto de Ugi **65**, se sometió a un tratamiento con ácido fórmico a 60 °C y una disolución de formaldehído, para llevar a cabo una reacción de Pictet-Spengler y una metilación reductiva (Esquema 17).<sup>7</sup> Este método permite llegar fácilmente a la estructura base de los compuestos de interés.



### Esquema 17. Síntesis de Piperazinohidroisoquinolinas (1)

Por otro lado, también se ha descrito una metodología para acceder a estas estructuras mediante un procedimiento en fase sólida, partiendo de una del bromoacetal **67**, anclado a una resina polimérica. El proceso implica aminaciones para generar los aminoacetales correspondientes **68**, y una posterior condensación con un derivado de la 3-(3,4-dimetoxifenil)alanina, para producir el péptido **69**. Con este sustrato, se realizaron experimentos para la obtención de amidas con distintos ácidos carboxílicos, para finalmente, realizar una reacción de Pictet-Spengler y obtener los derivados de piperazinohidroisoquinolinas **71** (Esquema 18).<sup>8</sup> Mediante esta metodología se prepararon una amplia gama de análogos, los cuales presentaron diferentes actividades biológicas; no obstante, se trata de una ruta relativamente costosa.



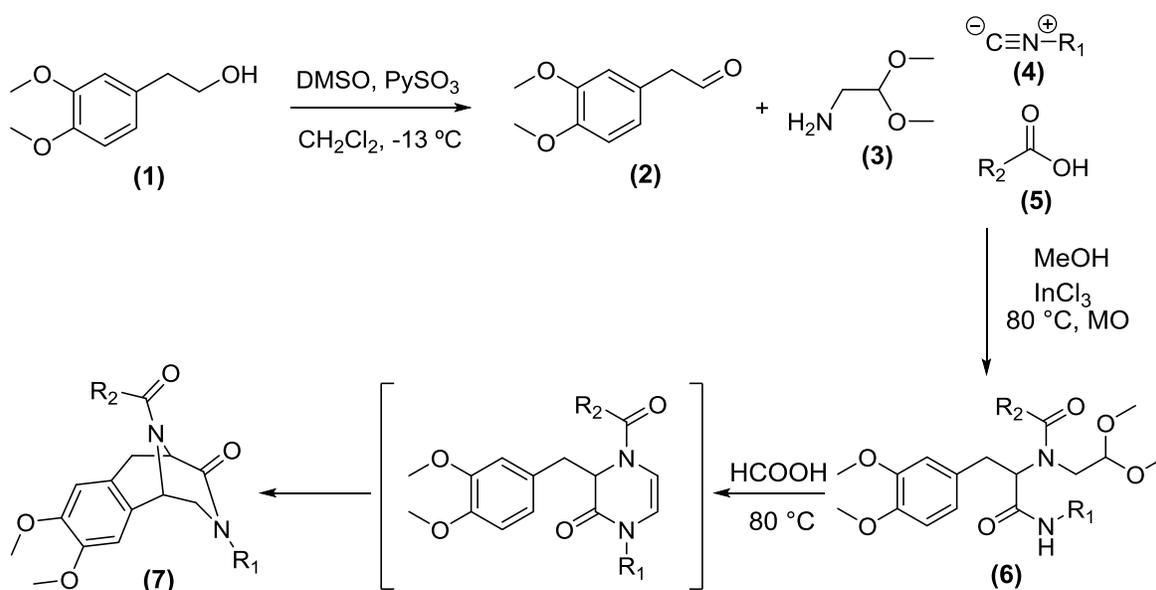
### Esquema 18. Síntesis de piperazinohidroisoquinolinas (2)

De igual manera, se han desarrollado síntesis totales para cada uno de los compuestos ya mencionados; sin embargo, estos procedimientos son específicos para cada molécula y no es fácil explorar el entorno químico.

#### 4. Planteamiento del Proyecto

Debido a la gran importancia farmacológica que poseen los derivados de las piperazinohidroisoquinolinas, es de importancia fundamental el desarrollo de nuevas rutas sintéticas que conduzcan a su preparación. Estas metodologías serán mucho más atractivas, si mediante ellas se pueden obtener bibliotecas completas de este tipo de estructuras, de manera práctica y eficiente. Esto en base a que es bien conocido que la extracción de los productos naturales de las fuentes marinas, no resulta un procedimiento sustentable. Frente a esta problemática, en este trabajo se plantea una metodología para la obtención de la estructura base de este tipo de alcaloides.

Así, para este trabajo se pensó en el desarrollo de una metodología para la generación de piperazinohidroisoquinolinas de tipo **7**, a partir del 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol (**1**). El protocolo implica una oxidación para obtener el fenilacetaldehído (**2**) e incluirlo en una reacción de cuatro componentes de Ugi. Esto tomando en cuenta que este tipo de aldehídos no son estables y generalmente se preparan al momento de su uso. Para la reacción de Ugi se planteó utilizar el dimetilacetal del aminoacetaldehído (**3**) como sustrato clave. De esta manera, si el aducto de Ugi **6** se somete a un tratamiento con ácido fórmico a 80 °C, se llevará a cabo en primer lugar, la desprotección del dimetilacetal, seguido de una reacción tipo Pictet-Spengler, para producir el triciclo derivado de una piperazinohidroisoquinolina **7**. En principio, esta metodología se podría extrapolar para la producción de varios análogos, cambiando los sustituyentes en el anillo de benceno del alcohol, el grupo del isonitrilo y del ácido carboxílico.



Esquema 19. Planteamiento del proyecto

## 5. Objetivos

### 5.1. Objetivo general

Sintetizar derivados de piperazinohidroisoquinolinas mediante un protocolo Ugi/Pictet-Spengler.

### 5.2. Objetivos particulares

- Buscar las mejores condiciones para llevar a cabo la oxidación del 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol, para usarlo en una reacción de Ugi.
- Buscar las mejores condiciones para llevar a cabo una reacción de Ugi en presencia de 2-(3,4-dimetoxifenil)acetaldehído.
- Buscar las mejores condiciones para llevar a cabo una reacción de Pictet-Spengler a partir del aducto de Ugi para producir derivados de piperazinohidroisoquinolinas.
- Caracterizar las materias primas, intermediarios y productos de las reacciones de Ugi y Pictet-Spengler mediante las distintas técnicas de análisis (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y EM).

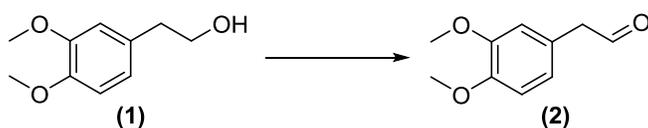
## 6. Resultados y discusión

### 6.1. Oxidación del 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol (**1**) al aldehído correspondiente

Sabiendo que los fenilacetaldehídos son extremadamente inestables, debido a que sus hidrógenos son muy ácidos y promueven rápidamente la polimerización, se pensó desde el principio, que para que se pudieran utilizar en una reacción de multicomponentes, éste debía ser preparado al momento de utilizarse. Con base en esto, como primer objetivo se buscaron las mejores condiciones para llevar a cabo la oxidación del 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol.

De esta manera, para la obtención del 2-(3,4-dimetoxifenil)acetaldehído (**2**, Esquema 20), inicialmente se exploró una reacción de Swern. Sin embargo, bajo estas condiciones solamente se observó un rendimiento del 7% del aldehído deseado (Tabla 1). Al observar estos resultados, se procedió a buscar alternativas de condiciones más suaves, ya que bajo las condiciones de la reacción de Swern el aldehído se descomponía rápidamente. Para el siguiente experimento se decidió utilizar IBX como oxidante a temperatura ambiente. Sin embargo, bajo estas condiciones el rendimiento fue solo de apenas el 10%. Cuando la reacción se realizó a 70 °C sin disolvente, no se observó formación de producto, o bien se descompuso rápidamente (Tabla 1).

Posteriormente, la oxidación del alcohol **1** se llevó a cabo utilizando el reactivo de Dess-Martin. Satisfactoriamente, bajo estas condiciones el rendimiento de **2** fue de 60%. Posteriormente, se realizó una reacción de Parikh-Doering, obteniéndose el aldehído deseado en un rendimiento de 65%, un poco superior al anterior. Para los estudios posteriores, se decidió utilizar estas últimas condiciones, debido a que los reactivos son de menor costo. Las condiciones detalladas del estudio de optimización, se encuentran descritas en la Tabla 1.



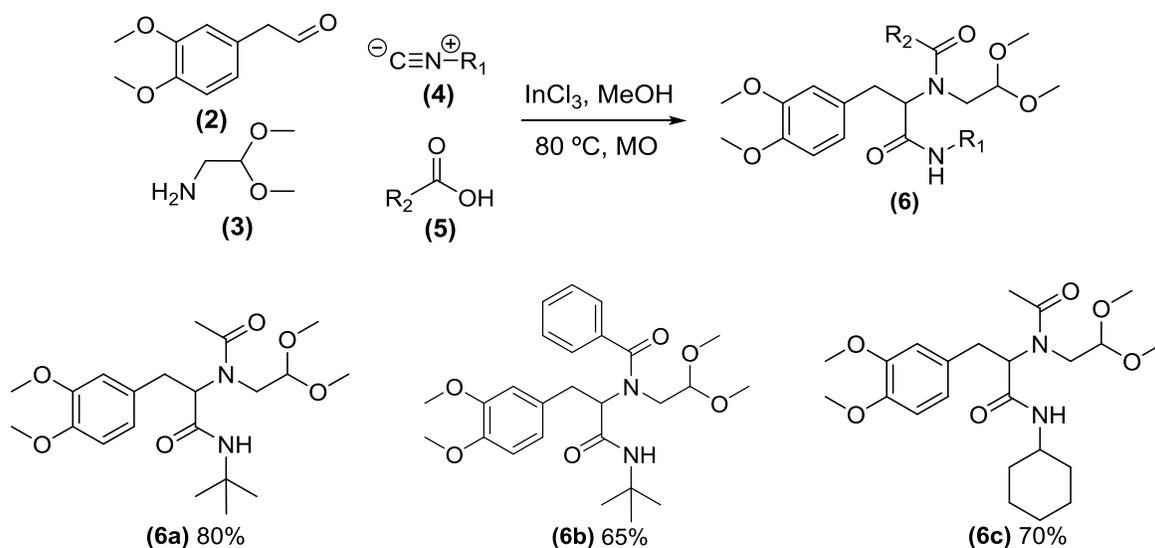
Esquema 20. Oxidación de 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol

**Tabla 1. Optimización para la oxidación**

<b>Reacción de Swern (4 Horas, -78 °C)</b>					
Alcohol	DMSO	Trietilamina	Cloruro de oxalilo	Diclorometano	Rendimiento
1 Equiv.	3 Equiv.	5 Equiv.	1.5 Equiv.	Disolvente	7 %
<b>Oxidación con IBX (4 Horas)</b>					
Alcohol	IBX	TBAB	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	Temp.	Rendimiento
1 Equiv.	3 Equiv.	0.5 Equiv.	0.25 M	25 °C	10 %
1 Equiv.	1.5 Equiv.	Sin disolvente	Sin disolvente	70 °C	-
<b>Reacción de Parikh-Doering (30 minutos, -10 °C)</b>					
Alcohol	SO <sub>3</sub> Py	DIPEA	DMSO	Diclorometano	Rendimiento
1 Equiv.	3 Equiv.	2.5 Equiv.	12.5 mL	12.5 mL	65 %
<b>Oxidación con DMP (2 Horas, 25 °C)</b>					
Alcohol	DMP		Disolvente		Rendimiento
1 Equiv.	1 Equiv.		Diclorometano		60 %

## 6.2. Síntesis de aductos de Ugi

Ya con el 2-(3,4-dimetoxifenil)acetaldehído sintetizado, se procedió a buscar las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción de cuatro componentes de Ugi. Para esto, se utilizó el dimetilacetal del aminoacetaldehído (**3**), ácido acético o benzoico y *tert*-butilisonitrilo o ciclohexilisonitrilo (Esquema 21). Con esta combinación de componentes, se lograron preparar tres aductos de Ugi. De acuerdo a condiciones anteriormente utilizadas en nuestro grupo de trabajo, se utilizó metanol como disolvente, a una temperatura de 80 °C bajo irradiación de microondas, para obtener así, rendimientos aceptables para los tres compuestos sintetizados.

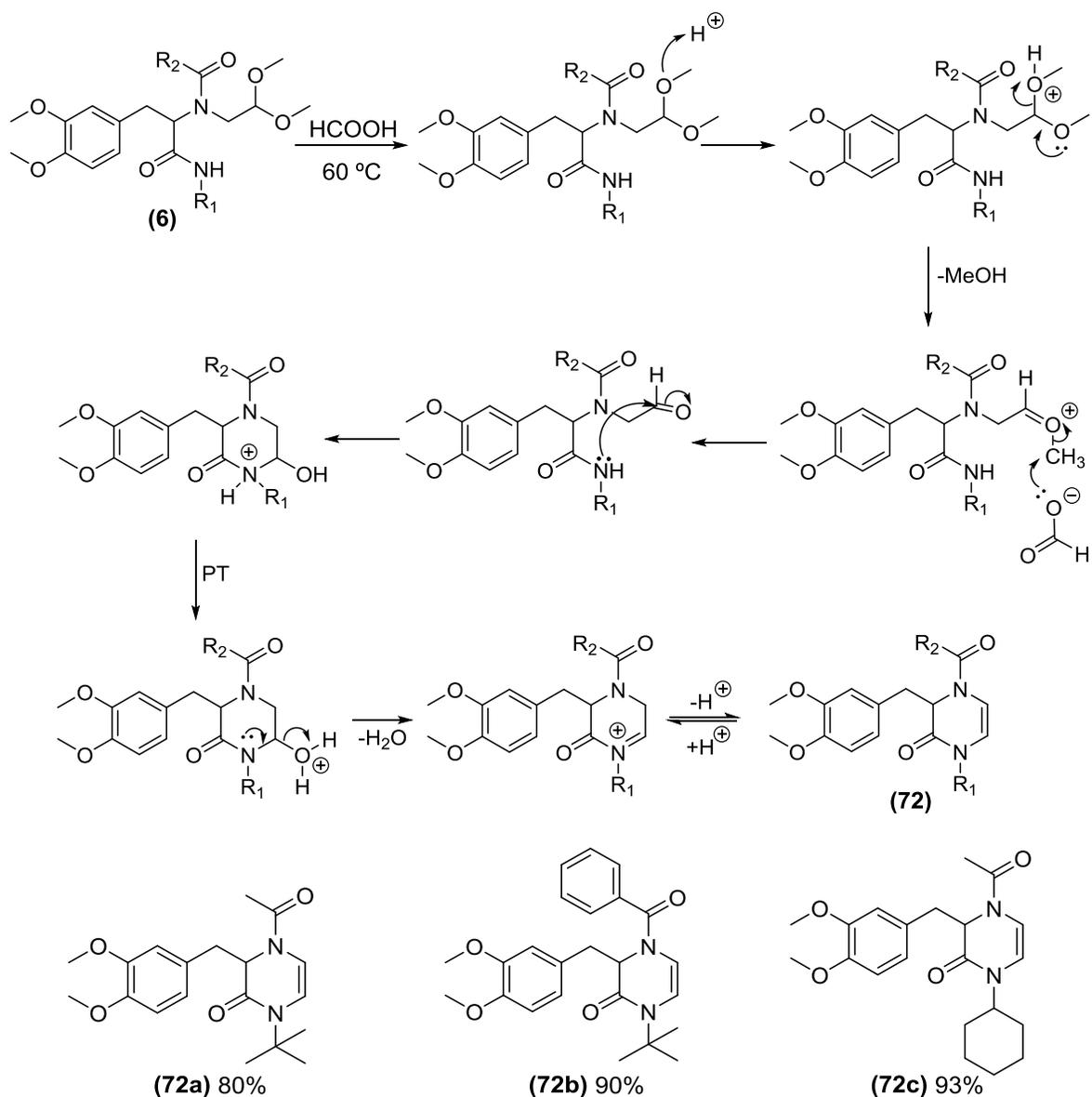


**Esquema 21. Síntesis de aductos de Ugi**

Un factor que influyó en el rendimiento de las reacciones de multicomponentes, aparentemente fue el impedimento estérico que presentan los sustratos involucrados. En este caso, se observa una diferencia mínima entre los rendimientos obtenidos, siendo el más alto cuando se utilizó el de ácido acético y *tert*-butilisonitrilo.

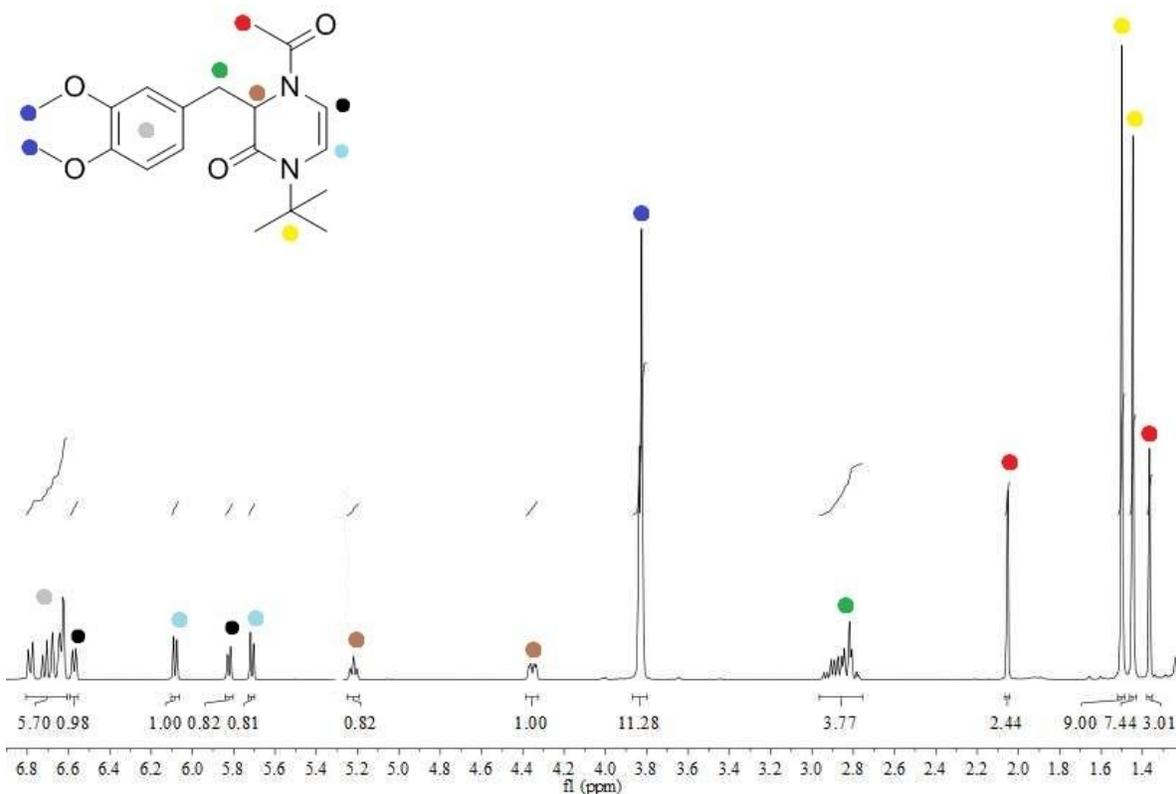
### 6.3. Obtención de derivados de piperazinohidroisoquinolinas

Una vez obtenidos los aductos de Ugi, el primer planteamiento fue llevar a cabo la obtención de las dihidropirazinonas por desprotección del aldehído. Se pensaba que, bajo condiciones ácidas, se podría también inducir la reacción de Pictet-Spengler *in-situ*. De esta manera, la reacción se llevó a cabo utilizando ácido fórmico a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , por aproximadamente 4 horas, como ya se había reportado con anterioridad.<sup>7,8</sup> Sin embargo, bajo estas condiciones solo se generaron las dihidropirazinonas **72** en buenos rendimientos (Esquema 22).



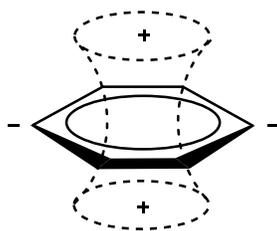
### Esquema 22. Obtención de dihidropirazinonas

El sistema de dihidropirazinona se identificó con base en que en su espectro de RMN <sup>1</sup>H (Ilustración 2), se observan las señales dobles correspondientes al doble enlace de la enamida, estas en 6.57 ppm, 6.08 ppm, 5.83 ppm y 5.71 ppm. Las señales se duplican debido a la presencia de rotámeros en la amida exocíclica en proporción 5:4 aproximadamente.

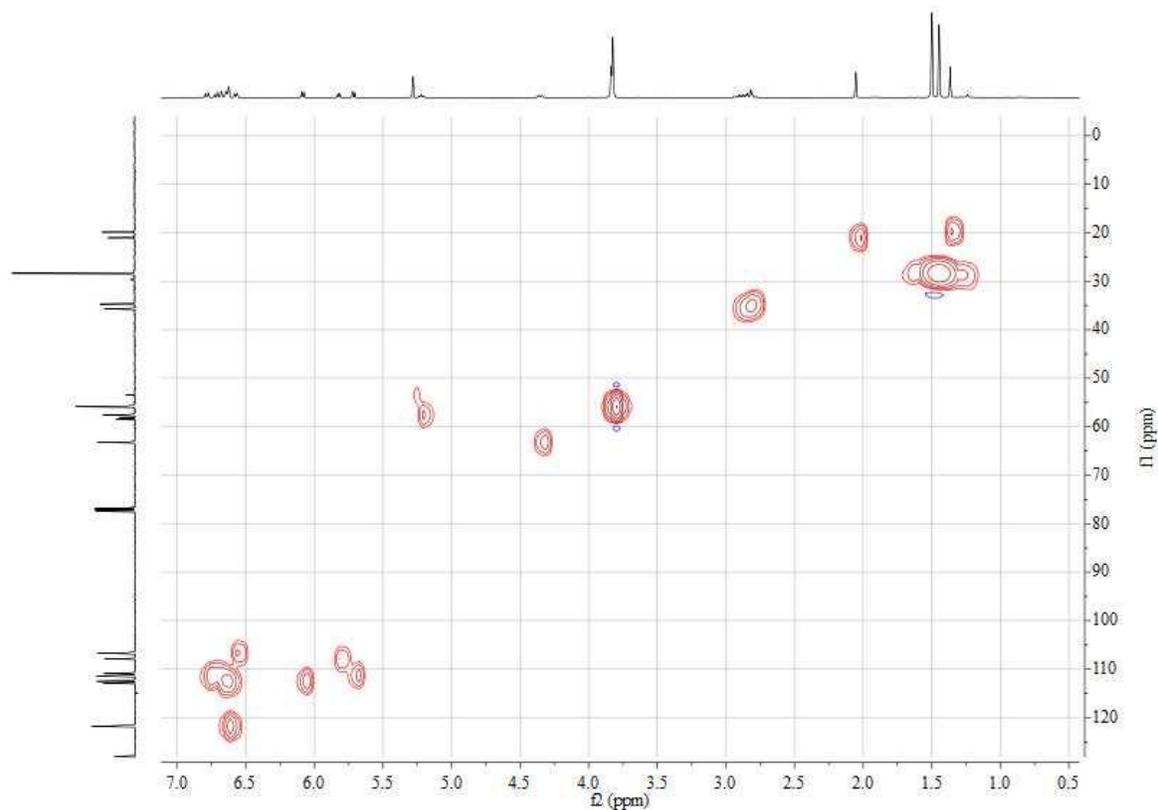


**Ilustración 2.  $^1\text{H}$  RMN dihidropirazinona (72a)**

La señal simple observada a 1.36 ppm, a pesar de encontrarse a campo alto, se asignó al grupo metilo de la acetamida, de uno de los rotámeros. Se llegó a esta conclusión con base a que al realizar un experimento HSQC (Ilustración 4) se observó claramente que esta señal correlaciona con un carbono correspondiente a un grupo metilo en la acetamida. En principio el anillo aromático vecino posee zonas de apantallamiento, por debajo y arriba del plano, y desapantallamiento en el plano (Ilustración 3). Aparentemente, el metilo de uno de los rotámeros se ve afectado por este efecto, llevando así sus protones a un campo alto.

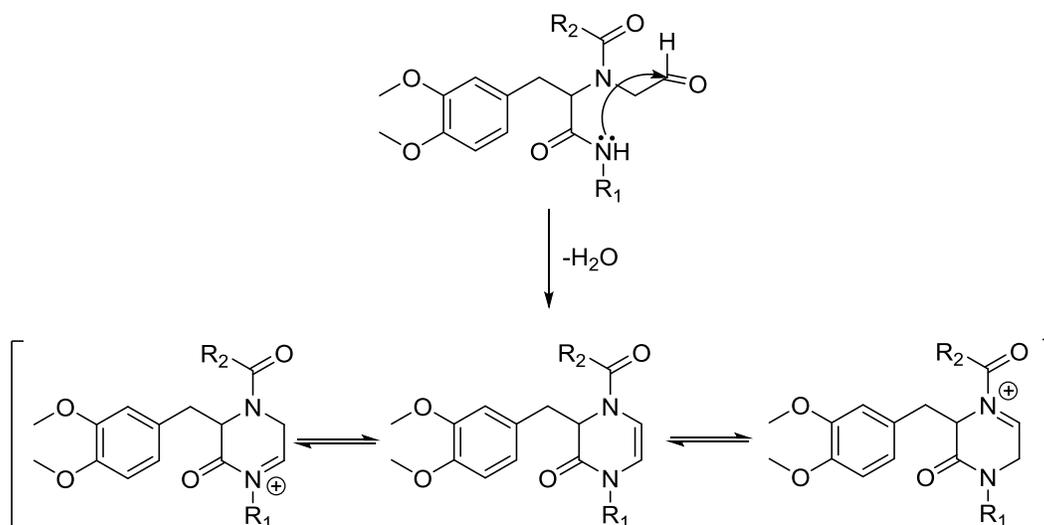


**Ilustración 3. Zonas de apantallamiento en el benceno**

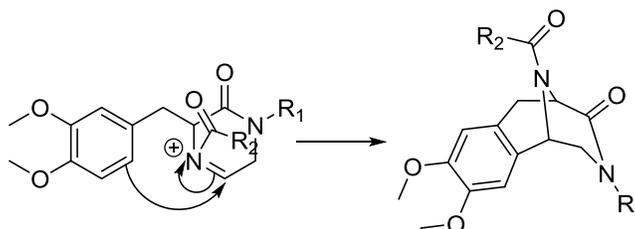


**Ilustración 4. HSQC de dihidropirazinona (72a)**

Bajo las condiciones ácidas del experimento, aparentemente el equilibrio tautomérico del iminio (producido después de la desprotección del aldehído y posterior cierre de anillo nucleofílico), hacia la enamida (Esquema 23) no permite que el iminio tenga una vida media muy larga, lo que no facilita su atrapamiento por el sistema aromático (Esquema 24). Por tal motivo no fue observado el producto tricíclico deseado bajo estas condiciones.

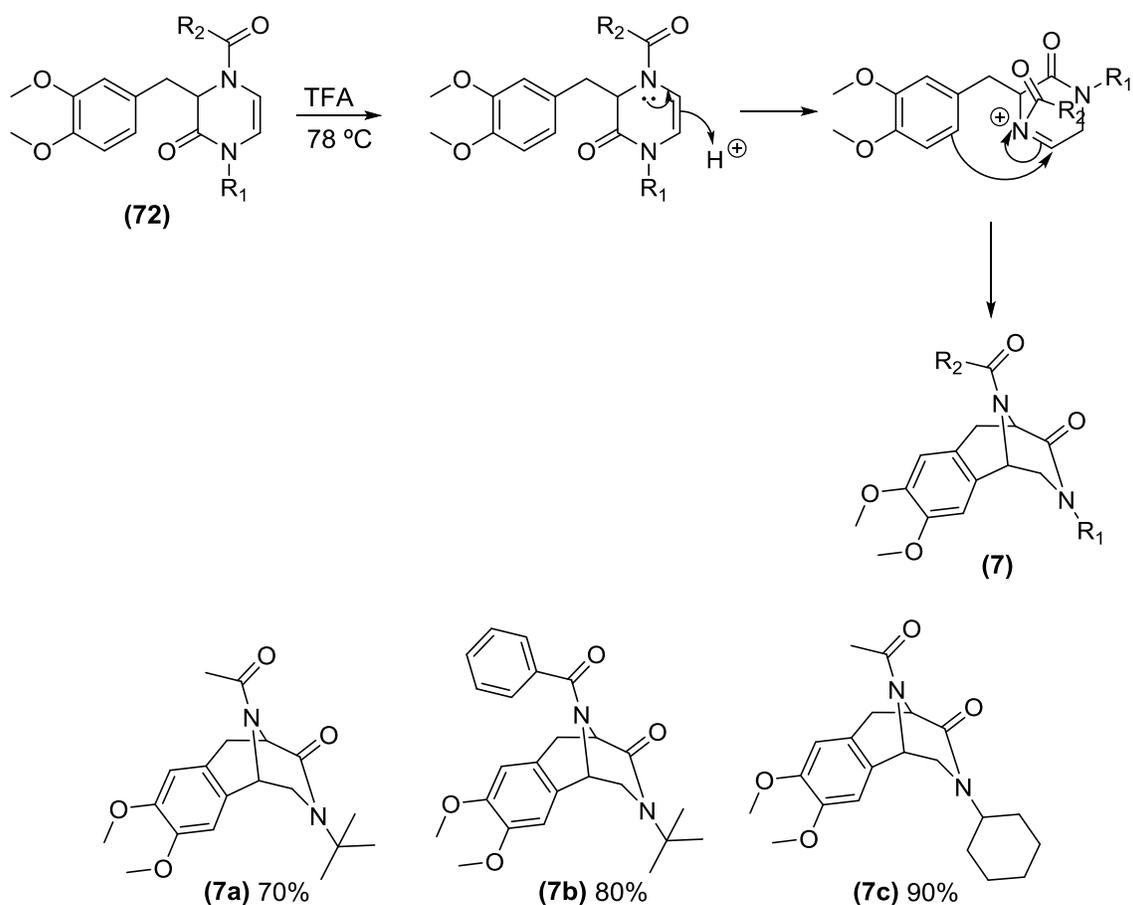


**Esquema 23. Tautomería de dihidropirazinona**



**Esquema 24. Ciclación vía Pictet-Spengler**

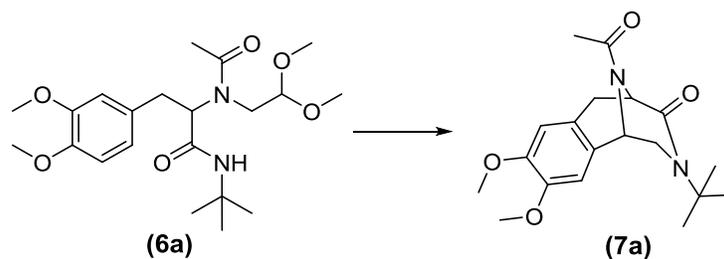
Con base a los resultados observados, se pensó en utilizar un ácido más fuerte que promoviera la protonación de la enamida hacia el aciliminio tautomérico. De esta manera, el siguiente experimento se llevó a cabo utilizando ácido trifluoroacético sin disolvente, con la expectativa de inducir la formación de las piperazinohidroisoquinolinas a partir de las dihidropirazinonas. La reacción se llevó a cabo calentando los productos **72a-c** a 78 °C por 3 horas, obteniendo los triciclos deseados **7a-c** en buenos rendimientos (Esquema 25).



### Esquema 25. Obtención de derivados de piperazinohidroisoquinolinas

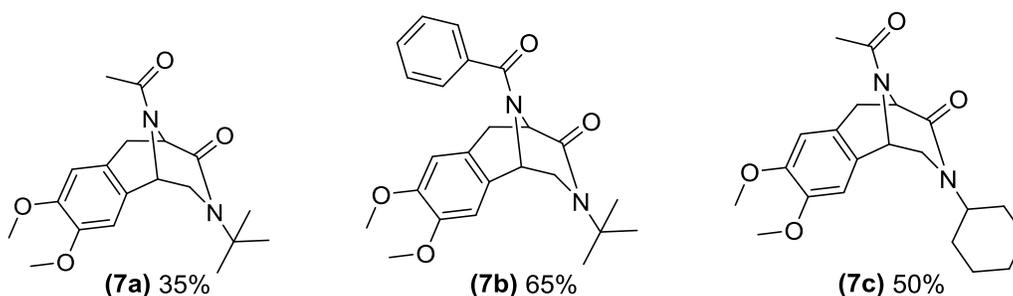
A pesar de que, hasta ese momento, ya se había cumplido con la obtención de los triciclos deseados, nuestro objetivo inicial era que ambos procesos se realizaran en un solo paso. De esta manera se llevó a cabo un procedimiento de optimización para el ensamble directo de la piperazinohidroisoquinolina **7a**, a partir del aducto de Ugi **6a** (Tabla 2). Como se puede observar en la Tabla 2, cuando se utilizó ácido trifluoroacético directamente, el producto deseado se obtuvo solamente en 5% de rendimiento (Experimento 1). El uso de una mezcla de TFA y diclorometano no rindió la formación del producto **7a**, aún después de tres días a temperatura ambiente (Experimento 2). El uso de ácido fórmico como disolvente a temperatura ambiente, tampoco generó el triciclo deseado. En contraste, cuando esta mezcla se calentó a 80 °C la piperazinohidroisoquinolina **7a** se obtuvo en 35% de rendimiento (Experimento 5). Sin embargo, cuando la temperatura y el tiempo se aumentaron aún más (a 100 °C), el rendimiento decreció considerablemente (Experimento 4).

**Tabla 2. Optimización de reacción Pictet-Spengler**



Experimento	Reactivo	Condiciones	Rendimiento
1	TFA	78 °C, 4 horas	5%
2	TFA/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25 °C, 3 días	-
3	Ácido fórmico	25 °C, 12 horas	-
4	Ácido fórmico	100 °C, 24 horas	15%
5	Ácido fórmico	80 °C, 12 horas	35%

De esta manera, se tomaron como condiciones óptimas las del experimento 5. Satisfactoriamente, bajo estas condiciones, se pudieron obtener directamente las tres piperazinohidroisoquinolinas **7a-c**, en rendimientos de moderados a buenos, a partir de los aductos de Ugi previamente preparados (Esquema 26).



**Esquema 26. Piperazinohidroisoquinolinas sintetizadas.**

Para corroborar que se hubieran obtenido los derivados de piperazinohidroisoquinolina, se realizaron experimentos DEPT de RMN (Ilustración 5), observando el desplazamiento a campo alto de la señal del carbono **A**, el cual ya no está en un carbono de doble enlace, y la presencia de un nuevo metileno correspondiente a la señal generada por el carbono marcado como **B**. Adicionalmente, la desaparición de las señales para los hidrógenos vinílicos que aparecían en la dihidropirazinona, fue una clave para corroborar que se había obtenido el producto deseado (ilustración 6).

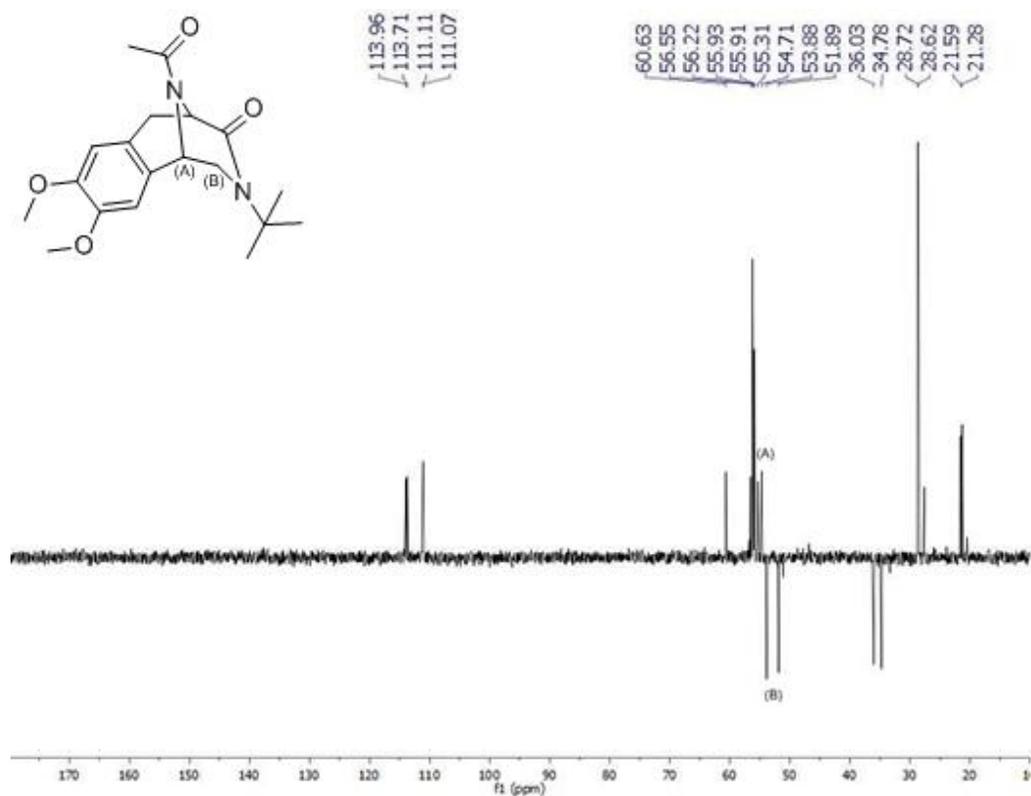


Ilustración 5. DEPT de producto 7a

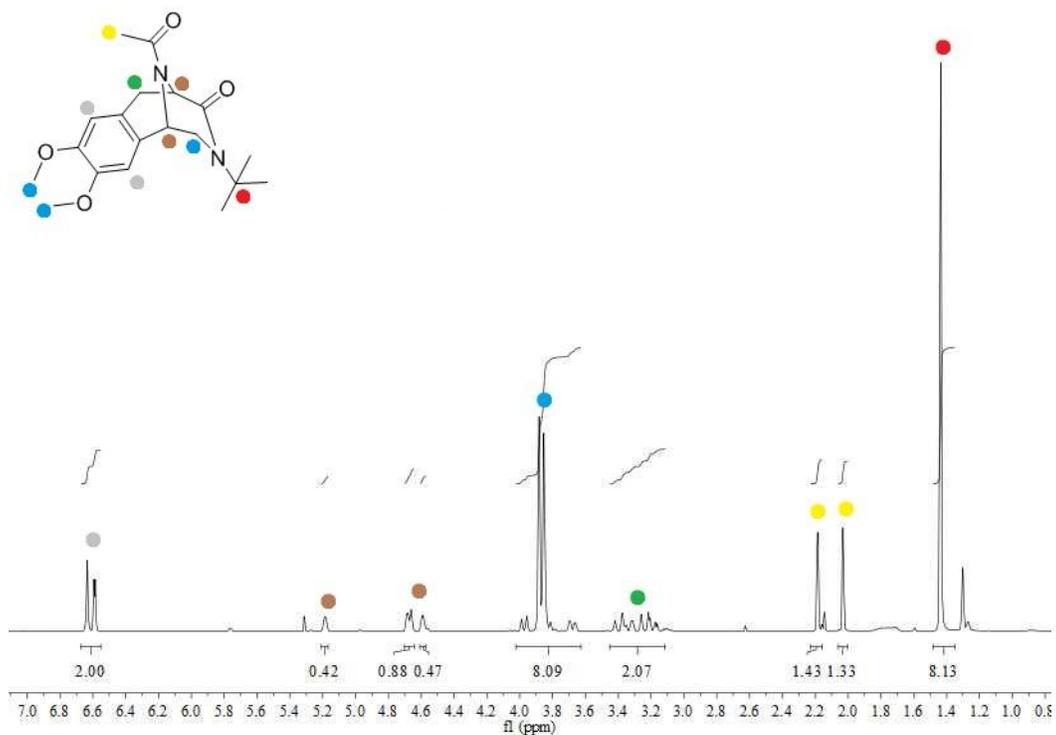


Ilustración 6. Espectro RMN  $^1\text{H}$  de piperazinohidroisoquinolina 7a

## 7. Conclusiones

- Se determinaron las condiciones óptimas para la oxidación del 2(3,4-dimetoxifenil)etanol, utilizando como reactivos: el complejo de trióxido de azufre-piridina, diisopropiletilamina en DMSO. Bajo estas condiciones se logró obtener el aldehído correspondiente con un rendimiento del 65%, utilizando reactivos de bajo costo y un tiempo de reacción corto.
- Se incorporó el 2(3,4-dimetoxifenil)acetaldehído en un reacción de multicomponentes de Ugi, empleando como sustrato clave el dimetilacetal del aminoacetaldehído y  $\text{InCl}_3$  como catalizador, irradiando con microondas. Con este protocolo se lograron obtener tres distintos aductos de Ugi, cambiando el ácido carboxílico y el isonitrilo.
- Ya obtenidos los aductos de Ugi, se sometieron a un tratamiento con ácido fórmico a 60 °C, obteniéndose tres nuevas dihidropirazinonas, las cuales por su estructura podrían tener actividad biológica.
- Las dihidropirazinonas fueron transformadas a tres nuevos derivados de piperazinohidroisoquinolinas, a través de una reacción tipo Pictet-Spengler utilizando ácido trifluoroacético, a reflujo.
- Se consiguió optimizar una reacción para llegar a los tres derivados de piperazinohidroisoquinolinas de manera directa, a partir de los aductos de Ugi correspondientes, utilizando ácido fórmico sin disolvente, a 80 °C durante 12 horas. Con esto se logró desarrollar una metodología práctica, para la preparación de este tipo de poliheterociclos puenteados, la cual se puede modular cambiando más de un componente en la reacción multicomponente inicial.
- Todos los intermediarios y productos que incluye el protocolo fueron caracterizados mediante las distintas técnicas de análisis (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y EM).

## 8. Procedimiento experimental

### 8.1. Metodología general

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron a 400 MHz en un equipo Bruker Avance, como disolvente se utilizó cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz). Para describir las multiplicidades se utiliza: 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 DART<sup>+</sup> para las muestras de alta y baja resolución.

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron realizados en un espectrofotómetro FT-IR tensor 27 Bruker, empleando la técnica de pastilla de KBr, se indican solo las señales representativas.

Las reacciones realizadas con irradiación de microondas fueron llevadas a cabo en un Microwave Biotage<sup>®</sup> iniciador, usando un sistema de tubo sellado. Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de sílice gel 60 (ALUGRAM<sup>®</sup> SIL) G/UV) reveladas con luz ultravioleta usando una lámpara de UV Mineral Light, revelador de vainillina. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash por columna (CFC) utilizando sílice gel (230-400 ASTM) como fase estacionaria.

Los reactivos de partida fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y usados sin previa purificación. Los disolventes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH, Hexano, AcOEt y acetona fueron destilados; El THF y el DMSO fueron adquiridos en Sigma-Aldrich.

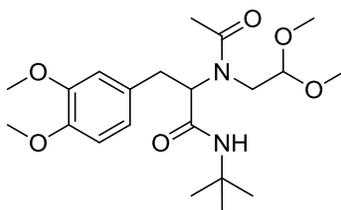
## 8.2. Metodologías

### Obtención del 2-(3,4-dimetoxifenil) acetaldehído

En un matraz bola de 10 mL se colocó el 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol (500 mg, 2.7 mmol) en 3 mL de una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMSO 1:1 y la DIPEA (1.19 mL, 6.8 mmol). Por otra parte, en un matraz bola de 25 mL se colocó el complejo de trióxido de azufre-piridina (1.31 g, 8.2 mmol) en 10 mL de una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMSO 1:1. En un baño frío a -13 °C se adicionó la mezcla del alcohol a la disolución de complejo de trióxido de azufre-piridina y se agitó durante 30 minutos. Se realizaron extracciones con acetato de etilo y agua, para después colectar las fases orgánicas y concentrar. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hex/AcOEt 7:3) obteniendo un rendimiento del 65% (0.3220 g).

### Obtención de aductos de Ugi

En un vial de 10 mL para MO se mezcló; el aminoacetaldehído dimetilacetal (0.12 mL, 1.1 mmol), el 2-(3,4-dimetoxifenil)acetaldehído (0.2 g, 1.1 mmol), el *tert*-butilisonitrilo (0.12 mL, 1.1 mmol), el ácido acético (0.06 mL, 1.1 mmol) y 10 mol% de InCl<sub>3</sub> (0.024 g, 0.11 mmol), utilizando metanol como disolvente. La mezcla se sometió a radiación de microondas durante una hora, a 80 °C. Al terminó, se evaporó el disolvente y el producto se purificó por cromatografía flash en columna (Hex/AcOEt 1:1).



### N-(*tert*-butil)-2-(N-(2,2-dimetoxietil)acetamido)-3-(3,4-dimetoxifenil)propanamida

Partiendo de 200 mg de 2-(3,4-dimetoxifenil)acetaldehído

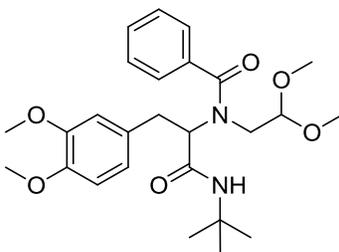
Aceite amarillo con rendimiento del 80% (0.3589 g)

**RMN <sup>1</sup>H** (δ/ppm) 6.78-6.61 (m, 4H), 4.4 (s, 1H), 3.85-3.75 (m, 6H), 3.5-2.7 (m, 8H),  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.15-1.9 (m, 3H), 1.35-1.2 (m, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C** (δ/ppm) 172.7, 172.2, 169.6, 169.4, 149.1, 148.8, 147.8, 147.6, 130.6, 130.5,  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 121.2, 121.0, 112.2, 112.1, 111.4, 111.2, 103.6, 102.7, 67.0, 63.2,  
55.9, 55.8, 55.8, 55.7, 55.6, 55.5, 55.1, 54.6, 51.1, 50.8, 50.5, 50.0,  
35.7, 33.8, 28.6, 28.5, 22.6, 22.4

**IR** (Pastilla KBr) 3360, 2960, 2917, 2831, 1644, 1514, 1360, 1223, 1122, 1072  
 $\lambda/\text{cm}^{-1}$

**EM** (DART/[M+H]<sup>+</sup>) 411 g/mol



**N-(1-(terbutilamino)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-N-(2,2-dimetoxietil)benzamida**

Partiendo de 200 mg de 2-(3,4-dimetoxifenil)acetaldehído

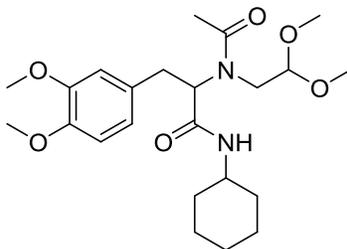
Aceite amarillo con rendimiento del 65% (0.3351 g)

**RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$ /ppm) 7.5-6.2 (m, 9H), 5.25 (s, 1H), 4.60-4.4 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 6H),  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.60-2.90 (m, 10H), 1.5-1.3 (m, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C** ( $\delta$ /ppm) 174.4, 173.0, 169.7, 168.8, 149.0, 147.9, 136.2, 135.2, 132.9, 130.8,  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 130.3, 129.9, 129.8, 128.3, 128.2, 126.9, 121.3, 119.3, 112.3, 111.7,  
111.2, 111.0, 110.4, 102.3, 67.6, 65.0, 57.4, 55.9, 55.8, 55.6, 54.8,  
54.4, 51.7, 50.9, 47.8, 35.0, 33.5, 28.7

**IR** (Pastilla KBr) 3339, 3065, 2969, 2933, 2839, 1651, 1507, 1374, 1267, 1224, 1072  
 $\lambda/\text{cm}^{-1}$

**EM** (DART/[M+H]<sup>+</sup>) 473.2692 g/mol



**N-ciclohexil-2-(N-(2,2-dimetoxietil)acetamido)-3-(3,4-dimetoxifenil)propanamida**

Partiendo de 200 mg de 2-(3,4-dimetoxifenil)acetaldehído

Aceite amarillo con rendimiento del 70% (0.3348 g)

**RMN <sup>1</sup>H** (δ/ppm) 6.80-6.60 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 4.36 (t, J=5, 1H), 3.85-3.75 (m, 6H),  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.55-2.7 (m, 10H), 2.1-1.0 (m, 13H)

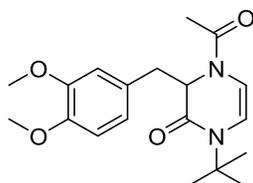
**RMN <sup>13</sup>C** (δ/ppm) 172.7, 172.3, 169.6, 169.2, 149.1, 148.9, 147.9, 147.6, 130.6, 130.4,  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 121.1, 121.0, 112.2, 112.1, 111.4, 111.3, 103.5, 102.7, 66.5, 63.0,  
55.9, 55.8, 55.8, 55.7, 55.5, 55.5, 54.7, 50.8, 48.5, 48.0, 35.9, 33.7,  
33.0, 32.9, 32.8, 32.7, 25.5, 25.5, 25.0, 24.9, 24.6, 24.5, 22.6, 22.3

**IR** (Pastilla KBr) 3324, 2917, 2860, 1637, 1514, 1259, 1072  
λ/cm<sup>-1</sup>

**EM** (DART/[M+H]<sup>+</sup>) 437.2637 g/mol

## Obtención de dihidropirazinonas

En un matraz bola de 10 mL se colocó el aducto **6a** (50 mg, 0.12 mmol) y se añadieron lentamente 4 mL de ácido fórmico, con agitación. Se colocó un refrigerante y se llevó a 60 °C durante 4 horas. Al finalizar el tiempo de reacción, se realizó un lavado con agua, se extrajo con acetato de etilo y se neutralizó con bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida y el producto se purificó con una mezcla hexano/AcOEt.

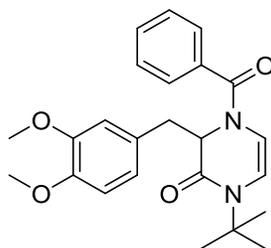


### 4-acetil-1-(terbutil)-3-(3,4-dimetoxibenzil)-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona

Partiendo de 50 mg de **6a**

Aceite amarillo con rendimiento de 80% (0.0334 g)

<b>RMN <sup>1</sup>H</b> (δ/ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	6.78 (dd, J=8.52, 1.50, 1H), 6.72 (dd, J=8.13, 1.64, 1H), 6.68 (d, J=1.70, 1H), 6.63 (m, 3H), 6.57 (dd, J=6.36, 1.40, 1H), 6.08 (dd, J=6.36, 1.14, 1H), 5.82 (dd, J=6.15, 1.40, 1H), 5.71 (dd, J=6.15, 0.87, 1H), 5.22 (t, J=6.50, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 12H), 2.96-2.76 (m, 4H), 2.05 (m, 3H), 1.50 (m, 9H), 1.45 (m, 9H), 1.37 (m, 3H)
<b>RMN <sup>13</sup>C</b> (δ/ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	168.9, 167.7, 165.6, 165.3, 149.2, 148.5, 148.4, 147.9, 128.8, 128.0, 121.8, 121.7, 112.9, 112.5, 112.4, 111.4, 111.3, 110.8, 107.8, 106.7, 63.2, 58.5, 57.5, 55.9, 55.9, 55.8, 53.4, 35.7, 34.7, 28.5, 20.4, 21.1, 19.9
<b>IR</b> (Pastilla KBr) λ/cm <sup>-1</sup>	2920, 2851, 1648, 1506, 1358, 1253, 1204
<b>EM</b> (DART/[M+H] <sup>+</sup> )	347 g/mol



**4-benzoyl-1-(terbutil)-3-(3,4-dimetoxibenzil)-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona**

Partiendo de 50 mg de **6b**

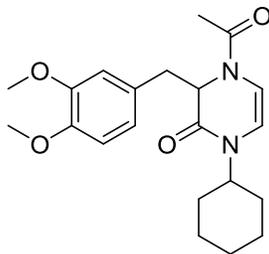
Aceite amarillo con rendimiento de 90% (0.0430 g)

**RMN <sup>1</sup>H** (δ/ppm) 7.4-7.2 (m, 5H), 6.8-6.6 (m, 3H), 6.28 (dd, J= 92.9, 8.1, 1H), 5.63 (dd, J=41.7, 5.8, 1H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 6H), 2.96 (ddd, J=40.3, 13.6, 6.7, 1H), 2.80-2.50 (m, 1H), 1.50-1.35 (d, J=22.3, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C** (δ/ppm) 167.8, 165.4, 148.6, 134.1, 130.7, 129.9, 128.8, 128.3, 128.3, 128.1, 127.0, 121.9, 113.5, 113.0, 112.2, 111.2, 110.9, 110.3, 109.6, 106.9, 63.3, 58.6, 58.3, 56.0, 55.8, 55.6, 35.4, 34.8, 29.7, 28.6

**IR** (Pastilla KBr) 2917, 2838, 1665, 1644, 1507, 1366, 1223, 1129  
λ/cm<sup>-1</sup>

**EM** (DART/[M+H]<sup>+</sup>) 409.2205 g/mol



**4-acetil-1-ciclohexil-3-(3,4-dimetoxibenzil)-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona**

Partiendo de 50 mg de **6c**

Aceite amarillo con rendimiento de 93% (0.0398 g)

**RMN <sup>1</sup>H** (δ/ppm) 6.76-6.52 (m, 4H), 5.85-5.80 (m, 1H), 5.31 (t, J=6.2, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 6H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.05-1.10 (m 13H)

**RMN <sup>13</sup>C** (δ/ppm) 170.3, 169.6, 165.7, 165.4, 148.5, 148.1, 147.2, 146.8, 131.0, 130.3, 122.5, 122.2, 122.0, 121.8, 121.7, 121.6, 113.0, 112.6, 111.4, 111.1, 56.0, 56.0, 55.9, 55.8, 55.5, 55.0, 52.3, 51.9, 36.0, 35.1, 31.5, 30.6, 29.8, 29.1, 25.6, 25.4, 21.3, 20.1

**IR** (Pastilla KBr) 2925, 2860, 1651, 1507, 1252  
λ/cm<sup>-1</sup>

**EM** (DART/[M+H]<sup>+</sup>) 373.2146 g/mol

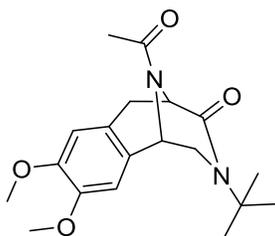
## Obtención de derivados de piperazinohidroisoquinolinas

### (a) Desde la dihidropirazinona

En un matraz bola de 10 mL se colocó la dihidropirazinona **72a** (50 mg, 0.14 mmol) y se añadieron lentamente 5 mL de TFA. Se colocó un refrigerante y con agitación la mezcla se llevó a temperatura de reflujo durante 3 horas. Al finalizar el tiempo de reacción, se realizó un lavado con agua, se extrajo con acetato de etilo y se neutralizó con bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida y el producto se purificó con una mezcla hexano/AcOEt.

### (b) Desde el aducto de Ugi

En un matraz bola de 10 mL se colocó el aducto **6a** (50 mg, 0.12 mmol) y se añadieron lentamente 4 mL de ácido fórmico con agitación. Se colocó un refrigerante, la mezcla se llevó a 80 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 12 horas con agitación constante. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Al finalizar el tiempo de reacción, se realizó un lavado con agua, se extrajo con acetato de etilo y se neutralizó con bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida y el producto se purificó con una mezcla hexano/AcOEt.



### 11-acetil-3-(terbutil)-8,9-dimetoxi-2,3,5,6-tetrahidro-1,5-epiminobenzo[d]azocin-4(1H)-ona

Partiendo de: (a) 50 mg de **72a** y (b) 50 mg de **6a**

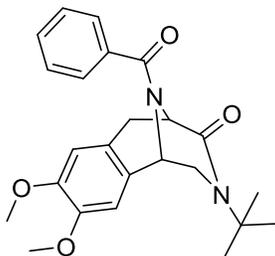
Aceite amarillo con rendimiento de (a) 70% (0.0350 g), (b) 35% (0.0149 g)

**RMN <sup>1</sup>H** (δ/ppm) 6.63 (m, 2H), 6.59 (d, J=3.06, 2H), 5.19 (m, 1H), 4.70-4.64 (m, 2H), (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.59 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 14H), 3.45-3.11 (m, 4H), 2.18 (m, 3 H), 2.03 (m, 3H), 1.44 (m, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C** (δ/ppm) 169.4, 169.2, 168.9, 168.3, 149.1, 149.0, 147.2, 146.9, 130.2, 129.3, (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 127.6, 125.9, 113.2, 127.6, 125.9, 114.0, 113.7, 111.1, 111.1, 60.6, 58.1, 57.9, 56.6, 56.2, 55.9, 55.9, 55.9, 55.3, 54.7, 53.9, 51.9, 36.0, 34.8, 28.7, 28.6, 21.6, 21.3

**IR** (Pastilla KBr) 2918, 2853, 1644, 1522, 1360, 1245, 1209  
 $\lambda/\text{cm}^{-1}$

**EM** (DART/[M+H]<sup>+</sup>) 347.1972 g/mol



**11-benzoil-3-(terbutil)-8,9-dimetoxi-2,3,5,6-tetrahidro-1,5-epiminobenzo[d]azocin-4(1H)-ona**

Partiendo de: (a) 50 mg de **72b** y (b) 50 mg de **6b**

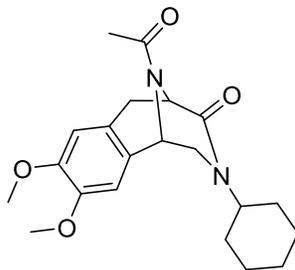
Aceite amarillo con rendimiento de (a) 80% (0.0398 g), (b) 65% (0.0279 g)

**RMN** <sup>1</sup>H ( $\delta/\text{ppm}$ ) 7.56-7.23 (m, 4H), 6.96-6.43 (m, 3H), 4.82 (dd, J=7.1, 3.8, 1H), 4.69-4.58 (m, 1H), 4.11-3.53 (m, 8H), 3.38-3.08 (m, 2H), 1.19 (s, 9H)  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**RMN** <sup>13</sup>C ( $\delta/\text{ppm}$ ) 171.4, 170.0, 168.5, 167.0, 148.9, 148.3, 147.2, 146.7, 135.6, 130.4, 130.0, 128.7, 128.4, 127.0, 126.5, 126.0, 114.0, 113.7, 111.1, 111.0, 60.8, 60.4, 58.1, 57.9, 56.3, 56.1, 55.9, 54.5, 52.4, 36.5, 34.3, 28.7, 27.7  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**IR** (Pastilla KBr) 2996, 2852, 1608, 1514, 1370, 1259, 1230  
 $\lambda/\text{cm}^{-1}$

**EM** (DART/[M+H]<sup>+</sup>) 409.2171 g/mol



**11-acetil-3-ciclohexil-8,9-dimetoxi-2,3,5,6-tetrahidro-1,5-epiminobenzo[d]azocin-4(1H)-ona**

Partiendo de: (a) 50 mg de **72c** y (b) 50 mg de **6c**

Aceite amarillo con rendimiento de (a) 90% (0.0445 g), (b) 50% (0.0215 g)

**RMN <sup>1</sup>H** (δ/ppm) 6.80-6.55 (m, 2H), 5.01-4.91 (m, 1H), 4.72-4.59 (m, 1H), 4.48-4.06 (m, 2H), 3.87-3.73 (m, 6H), 3.45 (dd, J=39.0, 13.7, 1H), 3.16-2.98 (m, 1H), 2.10-0.96 (m, 13H)

**RMN <sup>13</sup>C** (δ/ppm) 170.7, 170.0, 169.3, 167.7, 148.3, 148.1, 147.6, 146.1, 128.2, 127.5, 126.2, 125.2, 113.9, 113.7, 111.3, 109.0, 56.4, 56.2, 56.0, 55.9, 55.8, 55.0, 53.9, 52.9, 52.6, 52.4, 48.4, 46.5, 36.0, 34.8, 33.4, 31.3, 29.5, 28.7, 25.7, 25.5, 25.4, 25.2, 21.0, 20.7

**IR** (Pastilla KBr) 2925, 2846, 1622, 1514, 1245  
λ/cm<sup>-1</sup>

**EM** (DART/[M+H]<sup>+</sup>) 373.2156 g/mol

## Bibliografía

- (1) Valoti, G.; Nicoletti, M. I.; Pellegrino, A.; Jimeno, J.; Hendriks, H. *Clin. Cancer Res.* **1998**, *4*, 1977–1983.
- (2) Wender, P. A.; Miller, B. L. *Nature.* **2009**, pp 197–201.
- (3) Bienayme, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6* (18), 3321–3329.
- (4) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10* (1), 51–80.
- (5) Semple, J. E.; Wang, P. C.; Lysenko, Z.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (25), 7505–7510.
- (6) E. de Laszlo, S.; G. Williard, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 199–203.
- (7) Cano-Herrera, M.-A.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (47), 10770–10772.
- (8) Lee, S. C.; Park, S. B. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8* (1), 50–57.
- (9) Ireland, R. E.; Norbeck, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (12), 2198–2200.
- (10) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (22), 4155–4156.
- (11) Parikh, J. R.; Doering, W. von E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (21), 5505–5507.
- (12) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181–189.
- (13) Fetzer, U.; Ugi, I. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *659*, 184–189.
- (14) Ingold, M.; Dapuelto, R.; Victoria, S.; Galliusi, G.; Batthyány, C.; Bollati-Fogolín, M.; Tejedor, D.; García-Tellado, F.; Padrón, J. M.; Porcal, W.; López, G. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**.
- (15) Ugi, I.; Steinbruckner. *C. Angew. Chemie.* **1960**, *72*, 267–268.
- (16) Gilley, C. B.; Buller, M. J.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9* (18), 3631–3634.
- (17) Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552–6554.
- (18) Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Schmidt, J.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W.; Hoffmann, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (27), 4683–4686.
- (19) Kadzimirsz, D.; Hildebrandt, D.; Merz, K.; Dyker, G. *Chem. Commun.* **2006**, 661.
- (20) Oikawa, M.; Naito, S.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (27), 4763–4767.
- (21) Banfi, L.; Guanti, A. B. G.; Lecinska, P.; Riva, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4* (22), 4236.
- (22) Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030–2036.

- (23) Shin, H. S.; Jung, Y. G.; Cho, H. K.; Park, Y. G.; Cho, C. G. *Org. Lett.* **2014**, *16* (21), 5718–5720.
- (24) Yokoya, M.; Shinada-Fujino, K.; Yoshida, S.; Mimura, M.; Takada, H.; Saito, N. *Tetrahedron* **2012**, *68* (22), 4166–4181.
- (25) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (5), 1669–1730.