



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE PIRAZINONAS FUSIONADAS UTILIZANDO  
REACCIONES DE UGI**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. YOARHY ALEJANDRO AMADOR SÁNCHEZ

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA

MÉXICO, D.F., ENERO 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE PIRAZINONAS FUSIONADAS UTILIZANDO  
REACCIONES DE UGI**

**TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Q. YOARHY ALEJANDRO AMADOR SÁNCHEZ**



Jurado asignado:

Presidente	Dr. Noé Zúñiga Villarreal
Vocal	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez
Vocal	Dr. René Miranda Ruvalcaba
Vocal	Dr. Jesús Armando Luján Montelongo
Secretario	Dra. Susana Porcel García

Sitio donde se desarrolló el tema:

Departamento de Química Orgánica. Laboratorio 1-2. Instituto de Química U.N.A.M.

Asesor:

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Sustentante:

Q. Yoarhy Alejandro Amador Sánchez

Los resultados de este trabajo fueron presentados en el 50° Congreso Mexicano de Química, 34° Congreso Nacional de Educación Química de la Sociedad Química de México con el trabajo intitulado “**Síntesis de piperazinonas tricíclicas fusionadas empleando reacciones de multicomponentes**”, celebrado en la ciudad de Querétaro, Querétaro, México del 7 al 10 de octubre del 2015.

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México U.N.A.M., bajo la dirección del Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez y con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con número de proyecto **167092**, además de una beca otorgada de estudios de maestría (**308263**).

## AGRADECIMIENTOS

*A la Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto de Química por brindarme una excelente formación académica.*

*Al Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez por permitirme formar parte de su grupo de investigación, por el tiempo y dedicación que puso en mi, por la dirección de mi tesis.*

*Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca de maestría otorgada con número 308263.*

*A mi jurado designado: Dr. Noé Zúñiga Villarreal, Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, Dr. René Miranda Ruvalcaba, Dr. Jesús Armando Luján Montelongo y Dra. Susana Porcel García por su tiempo, comentarios y valiosas correcciones.*

*A Elizabeth Huerta Salazar, María de los Ángeles Peña, Beatriz Quiroz García, Simón Hernández Ortega, María del Rocío Patiño Maya, María del Carmen García González, Francisco Javier Pérez Flores, y Luis Velasco Ibarra por su ayuda para la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear, infrarrojo, masas y difracción de Rayos-X de monocristal.*

*Al Q. Pedro López Mendoza y al M. en C. Mario Alfredo García Carrillo por todo lo que me enseñaron en el laboratorio, por la paciencia y los atinados comentarios y observaciones de mi trabajo, por siempre estar allí cuando los necesitaba de antemano gracias.*

*A mis padres Alejandro Amador Olvera y María Gregoria Inocencia Sánchez Domínguez. A mis hermanos Ana, Lessia, Ilse, Eilhyn, Bryan y Alan. A mi sobrina Amaya, por todo el apoyo incondicional que me han brindado, sin ellos, no hubiera llegado a ser la persona que en este momento soy. Los quiero mucho.*

*A América Hernández Fidel, por siempre estar conmigo compartiendo mis alegrías, tristezas, éxitos y fracasos, por todo el amor y apoyo incondicional. Te amo.*

*A mis compañeros de laboratorio y amigos Guadalupe Anaya, Viridiana Velázquez, Sergio Fonseca, Hugo García, Luis García, Miguel Sánchez, David Contreras, Eduardo Hernández y Raul Gómez, por convivir conmigo dentro y fuera del laboratorio.*

*A Dios por todo lo que tengo y por lo que me toca vivir.*

---

---

# ÍNDICE

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS .....	1
RESUMEN .....	3
ANTECEDENTES .....	4
1.1.    2(1 <i>H</i> )-PIRAZINONA .....	4
1.2.    SÍNTESIS DE PIRAZINONAS .....	5
1.3.    REACCIONES DE MULTICOMPONENTES .....	7
1.4.    REACCIÓN DE PASSERINI .....	9
1.5.    REACCIÓN DE UGI .....	11
1.6.    REACCIONES DE UGI Y SU DIVERSIDAD ESTRUCTURAL .....	12
1.7.    SECUENCIA UGI-HECK .....	15
2.    PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17
3.    OBJETIVOS .....	19
3.1.    OBJETIVO GENERAL .....	19
3.2.    OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
4.    RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	19
4.1.    SÍNTESIS DE ADUCTOS DE UGI .....	19
4.2.    SÍNTESIS DE PIRAZINONAS .....	21
4.3.    SÍNTESIS DE PIRAZINONAS TRICÍCLICAS FUSIONADAS .....	23
5.    CONCLUSIONES .....	28
6.    PARTE EXPERIMENTAL .....	29
6.1.    PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE ADUCTOS DE UGI .....	30
7.    PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE PIRAZINONAS .....	43
8.    USO DE JOHNPHOSAU(MECN)SBF <sub>6</sub> CON EL FIN DE CICLAR ADUCTOS DE UGI PROVENIENTES DE BENZALDEHÍDOS .....	55
9.    PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE PIRAZINONAS TRICÍCLICAS FUSIONADAS .....	56
10.   REFERENCIAS .....	69
11.   ANEXOS .....	70
11.1.   ALGUNOS EJEMPLOS DE CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS. 70	
11.1.1. ADUCTO DE UGI 151 .....	70
11.1.2. PIRAZINONA 162 .....	72
11.1.3. PIRAZINONA TRICÍCLICA FUSIONADA 174 .....	74
11.1.4. PIRAZINONA TRICÍCLICA FUSIONADA 179 .....	77

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

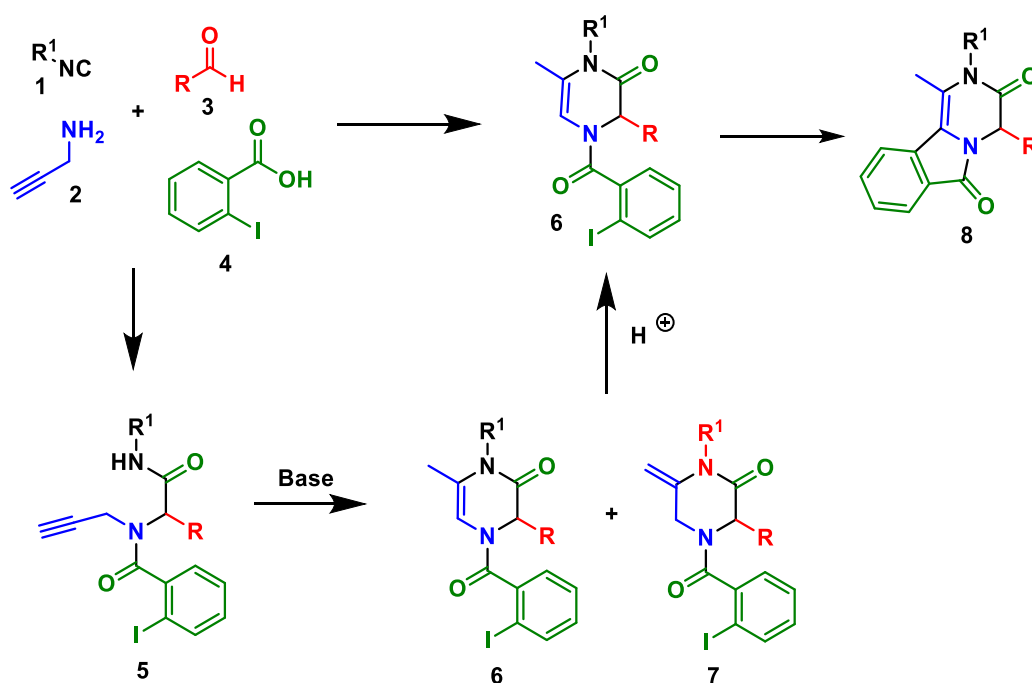
<b>Ac</b>	Acilo
<b>br</b>	Señal ancha
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
<b>cm<sup>-1</sup></b>	Centímetros <sup>-1</sup>
<b>Cy</b>	Ciclohexano
<b>d</b>	Señal doble
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>dd</b>	Señal doble de doble
<b>ddd</b>	Señal doble de doble de doble
<b>ddt</b>	Señal doble de doble de triple
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
<b>DMA</b>	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
<b>DMAP</b>	4-Dimetilaminopiridina
<b>DME</b>	Dimetoxietano
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
<b>DMI</b>	<i>N,N</i> -Dimetilimidazolidinona
<b>dq</b>	Señal doble de cuádruple
<b>dt</b>	Señal doble de triple
<b>dtd</b>	Señal doble de triple de doble
<b>Et</b>	Etilo
<b>EtO</b>	Etóxido
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	Trietilamina
<b>h</b>	Horas
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>IDT</b>	Inhibición directa de la trombina
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamiento
<b>JohnPhos</b>	2-Bifenilil[bis(2-metil-2-propanil)]fosfina
<b>m</b>	Señal múltiple
<b><i>m</i>CPBA</b>	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzónico
<b>Me</b>	Metilo



<b>MeCN</b>	Acetonitrilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MHz</b>	MegaHertz
<b>min</b>	Minutos
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mmol</b>	Milimol
<b>MW</b>	Microondas
<b>OMe</b>	Metóxido
<b>OPh</b>	Fenóxido
<b>P-3CR</b>	Reacción de tres componentes de Passerini
<b><i>p</i>-TsOH</b>	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
<b>Ph</b>	Fenilo
<b>p. f.</b>	Punto de fusión
<b>P. M.</b>	Peso molecular
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>RMN de <sup>13</sup>C</b>	Resonancia Magnética Nuclear de <sup>13</sup> C
<b>RMN de <sup>1</sup>H</b>	Resonancia Magnética Nuclear de protón
<b>s</b>	Señal simple
<b>t</b>	Señal triple
<b>t. a.</b>	Temperatura ambiente
<b>TBAB</b>	Bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
<b>td</b>	señal triple de doble
<b>TEA</b>	Trietilamina
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>TMSA</b>	Trimetilsililacetileno
<b>v</b>	Frecuencia
<b>δ</b>	Desplazamiento químico
<b>q</b>	Señal cuádruple
<b>U-4CR</b>	Reacción de cuatro componentes de Ugi.

## RESUMEN

En las últimas tres décadas, el núcleo de pirazinona ha sido ampliamente estudiado en la química medicinal y ha servido como modelo para la construcción de moléculas biológicamente activas. Es por esto que en este trabajo se describe la síntesis de pirazinonas tricíclicas fusionadas a partir de aductos de una reacción de multicomponentes de Ugi. El primer paso fue la preparación de los aductos **5** utilizando distintos isonitrilos, aldehídos, propargilamina (reactivo clave para la síntesis) y ácido 2-iodobenzoico. Al tratar **5** con una mezcla de KOH/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> reaccionó intramolecularmente para formar las pirazinonas **6** y **7**. Posteriormente, se realizó una reacción de isomerización con ácido *p*-toluensulfónico de la mezcla de regioisómeros, propiciando que únicamente se aislara la pirazinona **6**, que mediante una reacción de Heck generó los productos de acoplamiento fusionados **8**.

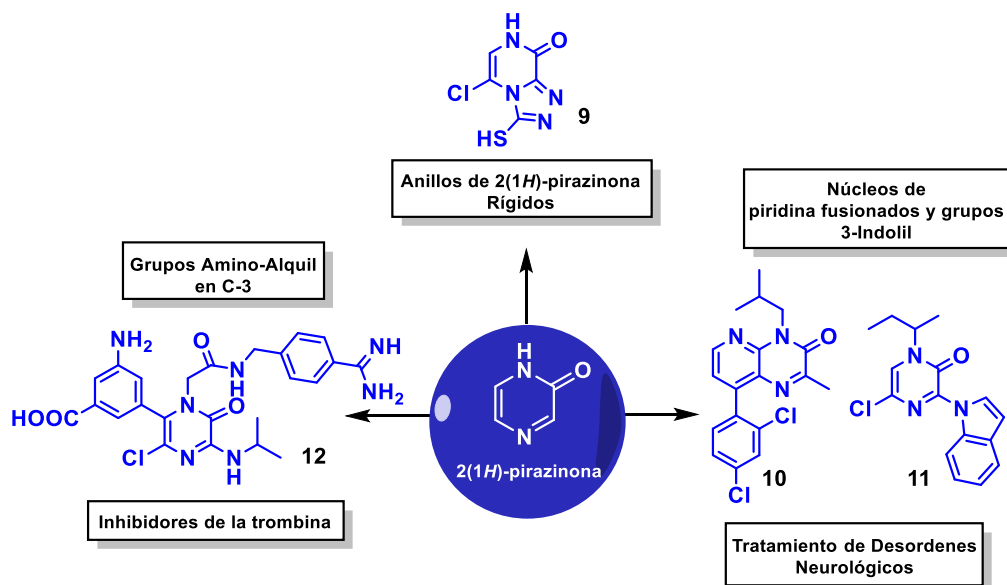


*Esquema 1. Ruta sintética para la síntesis de pirazinonas tricíclicas fusionadas*

# 1. ANTECEDENTES

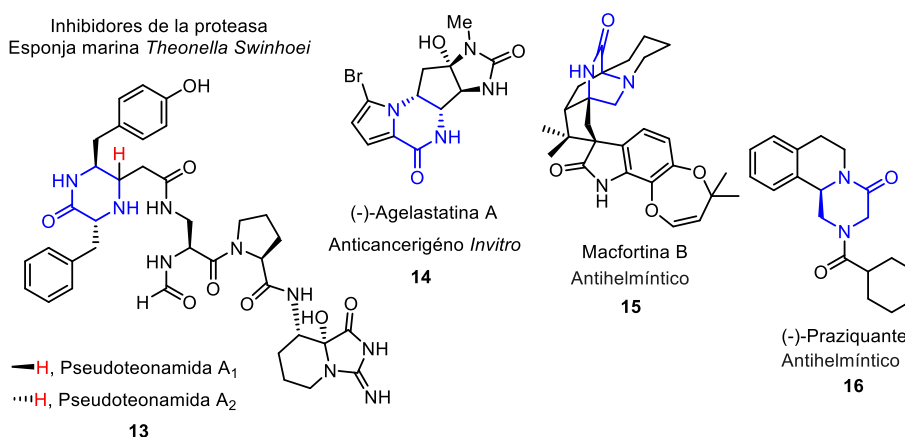
## 1.1. 2(1H)-PIRAZINONA

La búsqueda de sustancias biológicamente activas a través de la construcción de bibliotecas de moléculas con diversidad estructural, ha sido siempre uno de los objetivos de la química medicinal. Particularmente, el núcleo de 2(1H)-pirazinona ha servido como un modelo para la construcción de una variedad de moléculas importantes por sus propiedades biológicas (**Figura 1**). Los núcleos de 2(1H)-pirazinona con sustituciones en diversas posiciones en el anillo tienen propiedades químicas totalmente diferentes.<sup>1</sup> Por ejemplo, los grupos alquil-amino en la posición C-3 (**12**) muestran propiedades de inhibición directa de la trombina (IDT).<sup>2</sup> Así mismo, los núcleos con sustituyentes del tipo indolilo en posición C-3 (**11**) y con piridinas fusionadas (**10**) en las posiciones 5 y 6 han mostrado actividad contra desórdenes neurológicos.<sup>3</sup> Collins y colaboradores,<sup>4</sup> en 2012 propusieron que estructuras rígidas en el núcleo de 2(1H)-pirazinona (**9**) con anillos fusionados, aumentan la actividad antiproliferativa de la proteasa.



*Figura 1. 2(1H)-pirazinonas biológicamente activas.*

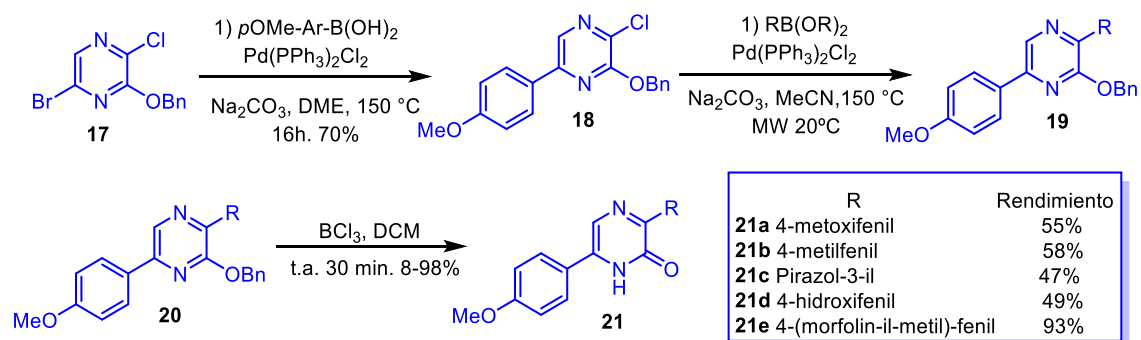
Se han reportado productos naturales que contienen en su estructura el núcleo de pirazinona.<sup>5</sup> Por ejemplo, las pseudoteonamidas A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> (**13**) aisladas de esponja marina han presentado propiedades inhibitorias de la serin-proteasa,<sup>6</sup> la (-)agelastatina A (**14**) presenta propiedades anticancerígenas,<sup>7</sup> así mismo la macfortina B (**15**) y el (-)-praziquantel (**16**), tienen propiedades antihelmínticas<sup>8,9</sup> (**Figura 2**). Como consecuencia, un gran número de metodologías se han desarrollado para la preparación de estos heterociclos,<sup>10</sup> los cuales tradicionalmente parten de una amina primaria con sustratos doblemente activados.



**Figura 2.** Estructuras que contienen el núcleo 2-oxo-pirazinona.

## 1.2. SÍNTESIS DE PIRAZINONAS

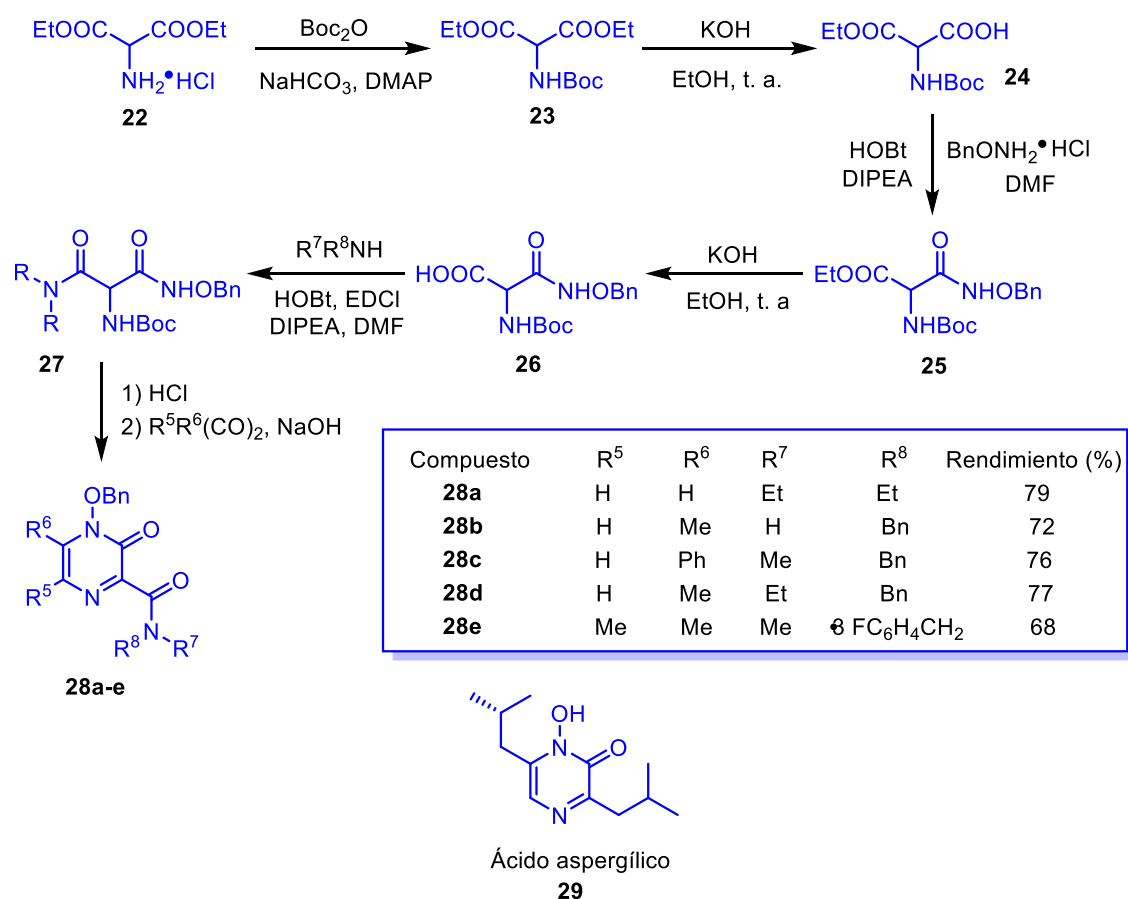
Collins y colaboradores<sup>4</sup> encontraron que los núcleos de 3,5 y 3,6-2(1*H*)-pirazinona disustituidos **21**, tienen los rasgos estéricos y electrónicos adecuados para interactuar de manera efectiva con el sitio de unión de proteínas como las cinasas, inhibiendo la respuesta biológica de las mismas. La síntesis de estos núcleos se logró a partir de 2,5-dihalo-3-benciloxi pirazinas (**Esquema 2**).



**Esquema 2.** Síntesis del núcleo de 2(1*H*)-pirazinonas 3,6 disustituidas descrito por Collins.

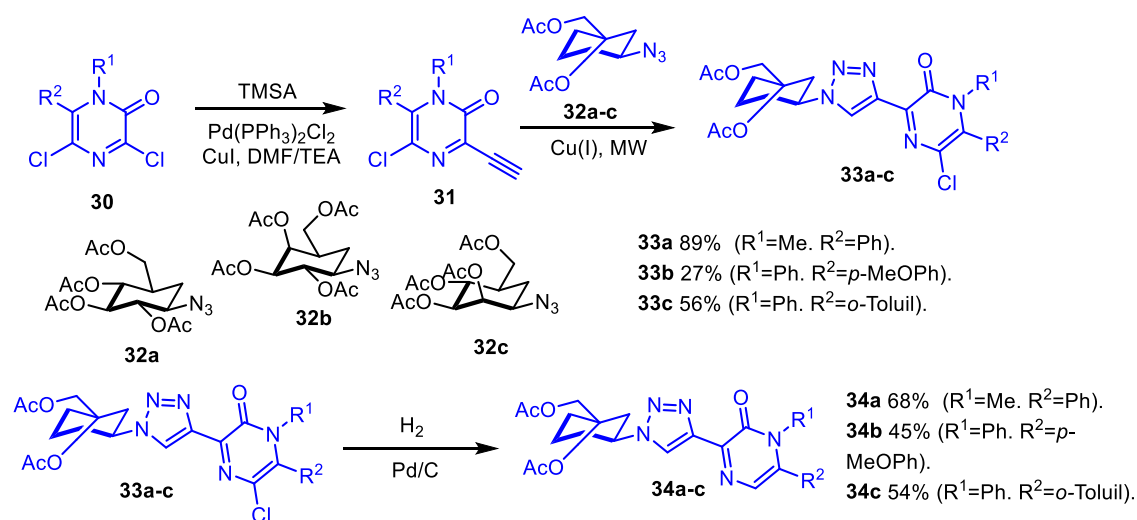
La síntesis de estos núcleos, no sólo está limitada al uso de la pirazina como materia prima, también se puede lograr a partir de un malonato. Por ejemplo, De Borggraeve y colaboradores<sup>11</sup> en 2014 sintetizaron una biblioteca de 1-benciloxi-3-alkilpirazin-2(1*H*)-onas, las cuales son precursores del ácido aspergílico **29**, una molécula con actividad antibiótica.<sup>12</sup>

La síntesis comenzó con el uso del correspondiente NHBoc malonato **23** (Esquema 3), que bajo tratamiento con hidróxido de potasio en etanol, resultó en la generación del aminoácido N-Boc protegido **24**. El acoplamiento de este ácido con *o*-bencilhidroxilamina y posterior hidrólisis del éster **25**, generó el ácido **26**. El acoplamiento posterior con diferentes aminas, en una mezcla de HOBt/EDCI/DIPEA/DMF generó las correspondientes amidas **27**. Finalmente, la desprotección del grupo Boc permitió obtener las 2(1*H*)-pirazinonas **28a-e** con buenos rendimientos químicos, por condensación con diferentes 1,2-dicetonas.



Esquema 3. 2(1*H*)-Pirazinonas sintetizadas por De Borggraeve.

Por otro lado, el núcleo de 2(1*H*)-pirazinona se ha funcionalizado con diferentes sustituyentes con reconocida actividad biológica (**Esquema 4**). Por ejemplo, el grupo de Van der Eycken en 2004 funcionalizó monosacáridos y disacáridos con pirazinonas, utilizando 1,2,3-triazoles en un proceso de tipo “click”.<sup>13</sup> En este trabajo se partió de la pirazinona **30**, a la cual se le realizó un acoplamiento cruzado tipo Sonogashira con trimetilsililacetileno (TMSA), utilizando Pd(II) como catalizador y Cu(I) como aditivo, en una mezcla de disolventes DMF/TEA (trietilamina). Mediante esta reacción, se obtuvieron las alquiniilpirazinonas **31**, que cuando se hicieron reaccionar con las β-glicosilazidas **32a-c** empleando microondas y utilizando Cu(I) como catalizador, generaron los correspondientes 1,2,3-triazoles. El tratamiento con H<sub>2</sub> y Pd/C, eliminó el átomo de cloro del anillo para generar una pequeña biblioteca de los conjugados **34a-c**.

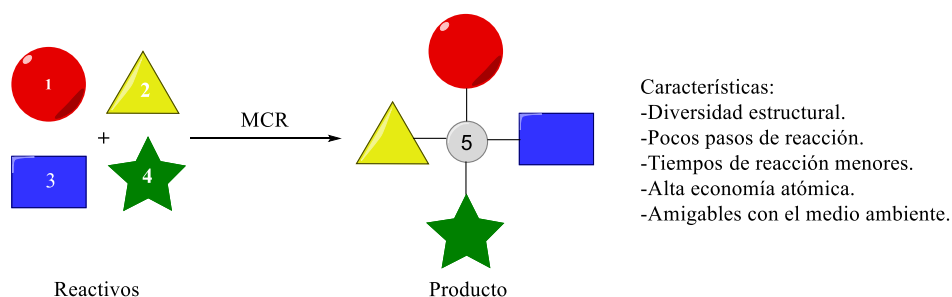


**Esquema 4.** Funcionalización de 2(1*H*)-Pirazinonas con 1,2,3-triazoles.

Cabe señalar que la síntesis y funcionalización del núcleo de pirazinona normalmente involucra varios pasos de reacción, en los cuales se utilizan condiciones que a veces no son amigables con el medio ambiente, carecen del concepto de economía atómica y generan bajos rendimientos.

### 1.3. REACCIONES DE MULTICOMPONENTES

La “síntesis ideal”<sup>14</sup> es aquella en la cual se tienen que cumplir ciertos requisitos como: el uso de materias primas simples y asequibles, rendimientos de reacción de 100% con economía atómica perfecta y procesos del tipo “one-pot”, con el fin de evitar largos procesos en la preparación y purificación del producto final. Sin embargo, en la práctica es difícil cumplir con todas estas características, aunque se ha trabajado en esta dirección. En los últimos 150 años las reacciones de multicomponentes han emergido como una herramienta sintética importante dentro de la síntesis orgánica, ya que permiten obtener, en un menor número de pasos, moléculas con una alta complejidad estructural. Comúnmente, en estas reacciones participan tres o más componentes los cuales, forman un único producto con una alta economía atómica (**Figura 3**).

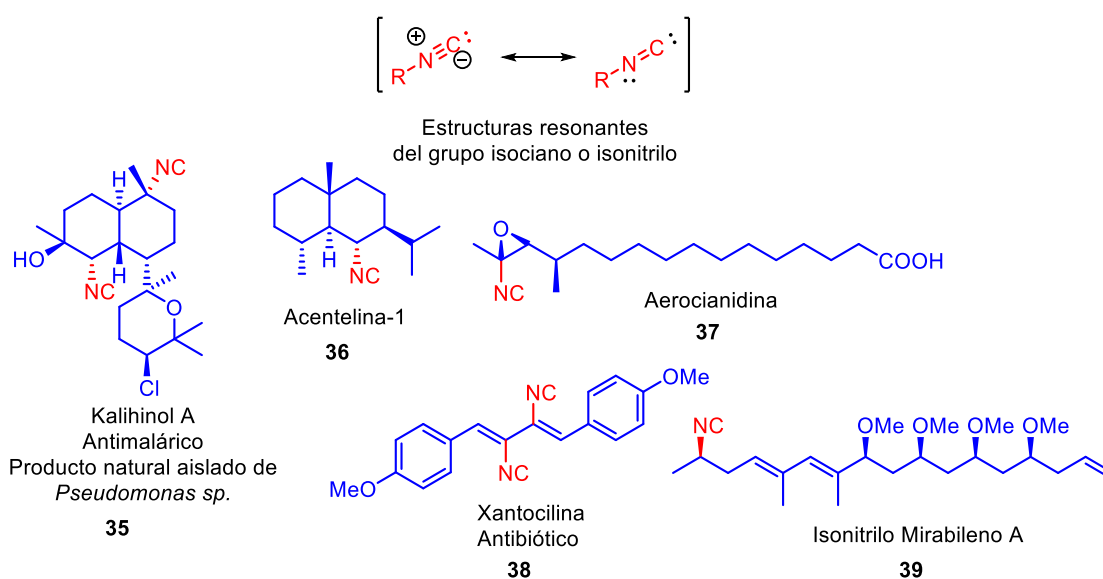


**Figura 3.** Reacciones de Multicomponentes.

La química de multicomponentes clásica comenzó en el año de 1838 con la síntesis de  $\alpha$ -aminonitrilos de Strecker<sup>15</sup>, la cual involucró la reacción de un aldehído, amoniaco acuoso y ácido cianhídrico. Posteriormente, Hantzsch,<sup>16,18</sup> Radziszewski<sup>17</sup> y Biginelli<sup>19</sup> describieron la síntesis de los primeros heterociclos nitrogenados como las 1,4-dihidropiridinas, los imidazoles, pirroles y 1,2,3,4-tetrahidropirimidinas entre los años 1882 y 1889. La reacción de Bucherer-Bergs,<sup>21</sup> Mannich<sup>20</sup> y su variación intramolecular denominada Pictet-Spengler<sup>22</sup> constituyen otros ejemplos de reacciones de esta naturaleza.

## GRUPO FUNCIONAL ISONITRILO

Desde 1921 el grupo funcional isociano o isonitrilo (**Figura 4**) se ha utilizado como un eslabón esencial en varias reacciones de multicomponentes. Son compuestos que contienen un grupo funcional muy interesante, el cual está formado por un carbono divalente que en reacciones exotérmicas se oxida fácilmente a C(IV).<sup>23</sup> Su valencia, estructura y reactividad inusual, ha sido el objeto de estudio por más de un siglo. La mayoría de ellos poseen un olor desagradable y una ligera toxicidad.<sup>27</sup>

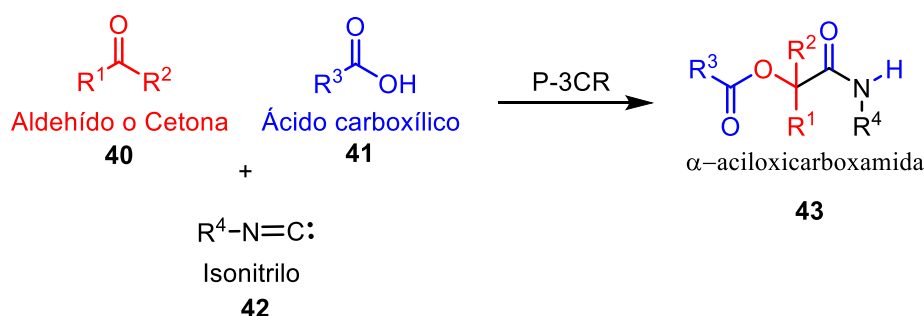


**Figura 4.** Productos naturales que contienen el grupo funcional isociano o isonitrilo.

En la naturaleza existen distintos productos naturales que contienen el grupo funcional isonitrilo. Por ejemplo, la aerocianidina (**37**), el isonitrilo mirabileno (**39**), la acentelina-1(**36**) y la xantocilina (**38**), contienen este grupo funcional en su estructura. Adicionalmente, se puede mencionar al Kalihinol A (**35**) que presenta propiedades antimaláricas.<sup>28</sup> En la literatura se encuentra descrito el uso de isonitrilos en reacciones de multicomponentes, por ejemplo, en las reacciones de Passerini (P-3CR)<sup>24</sup> y Ugi (U-4CR)<sup>25</sup> el isonitrilo juega un papel fundamental debido a su naturaleza dual de nucleófilo y electrófilo. En los últimos 20 años, la reacción de Ugi de cuatro componentes (U-4CR) ha sido la más estudiada debido a la capacidad que tiene para generar aductos multifuncionales en condiciones suaves de reacción.

#### 1.4. REACCIÓN DE PASSERINI

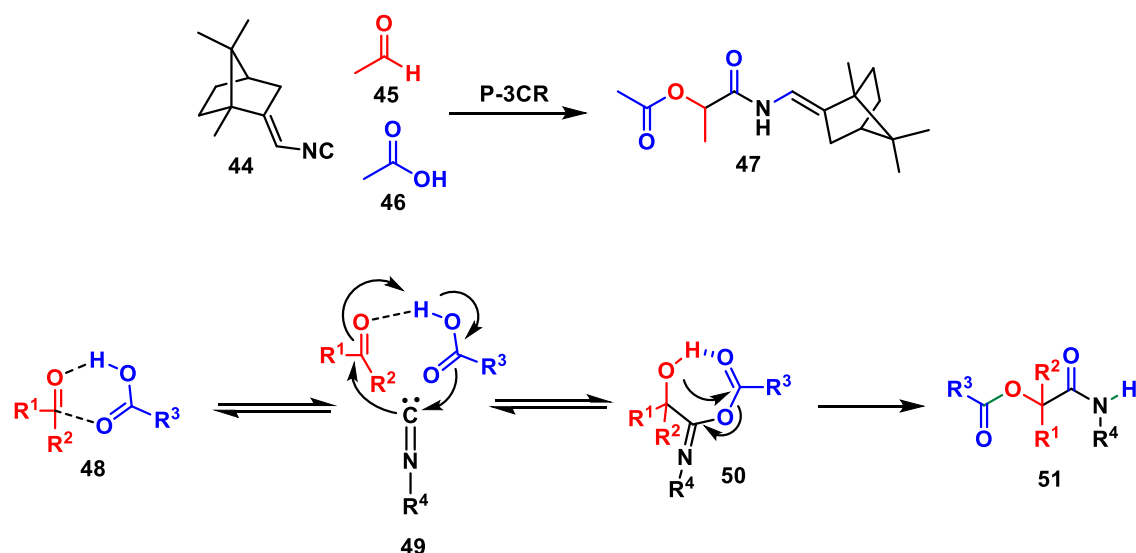
A la reacción entre un ácido carboxílico, un compuesto carbonílico y un isonitrilo se le conoce como reacción de Passerini,<sup>24</sup> la cual permite obtener  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas **43**, en un solo paso de reacción (**Esquema 5**).



*Esquema 5. Reacción de Passerini (P-3CR).*

En la literatura se encuentran descritos un gran número de ejemplos de síntesis de  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas mediante la reacción de Passerini. Un ejemplo representativo del valor sintético que tiene esta reacción, se muestra en el **Esquema 6** con la síntesis de la  $\alpha$ -aciloxicarboxamida bicíclica **47** a partir del isonitrilo vinílico **44**. El mecanismo de reacción más aceptado consiste en la formación del aducto **48** proveniente de la unión del ácido carboxílico con el compuesto carbonílico, el cual experimenta una  $\alpha$ -adición del isonitrilo y genera el intermediario **50**. Debido a su inestabilidad, este no puede ser aislado y rápidamente se reordena hacia el producto **51**. La presencia del ácido carboxílico en esta reacción es fundamental, debido que al coordinarse con el grupo carbonilo facilita la adición del grupo isonitrilo.

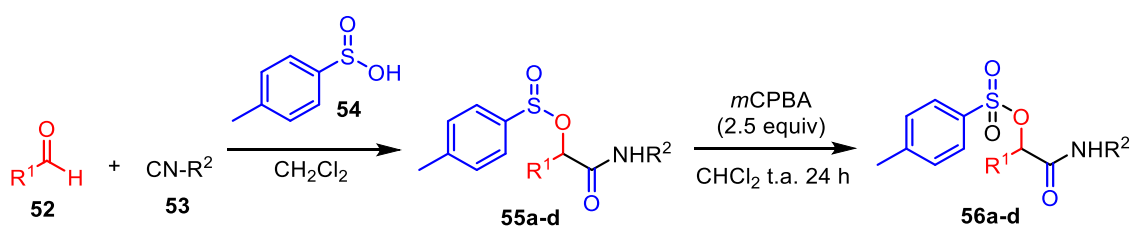




**Esquema 6.** Mecanismo de la reacción de Passerini (P-3CR).

Un ejemplo en donde se sustituye el ácido carboxílico fue descrito por el grupo de Soeta y Ukaji<sup>26</sup> quienes usaron ácidos sulfínicos con el fin de obtener  $\alpha$ -(sulfoniloxi)amidas (**55a-d**), las cuales son precursores de  $\alpha$ -aminoácidos. En esta reacción, se utilizó 1 equivalente del aldehído, 1 equivalente del isonitrilo y 2 equivalentes de ácido 4-(toluil)sulfínico en DCM por 24 horas (**Tabla 1**). En una etapa subsecuente, se empleó *m*CPBA para llevar a cabo la oxidación y generar los sulfonatos correspondientes **56a-d**. Cuando la reacción se llevó a cabo en un proceso *one-pot*, los rendimientos obtenidos fueron del 69, 73, 75 y 57%, respectivamente para **56a-d**. Cabe destacar que éste fue el primer ejemplo del uso de ácido sulfínico en una reacción de Passerini.

**Tabla 1.**  $\alpha$ -(sulfoniloxi)amidas sintetizadas por Soeta y Ukaji.



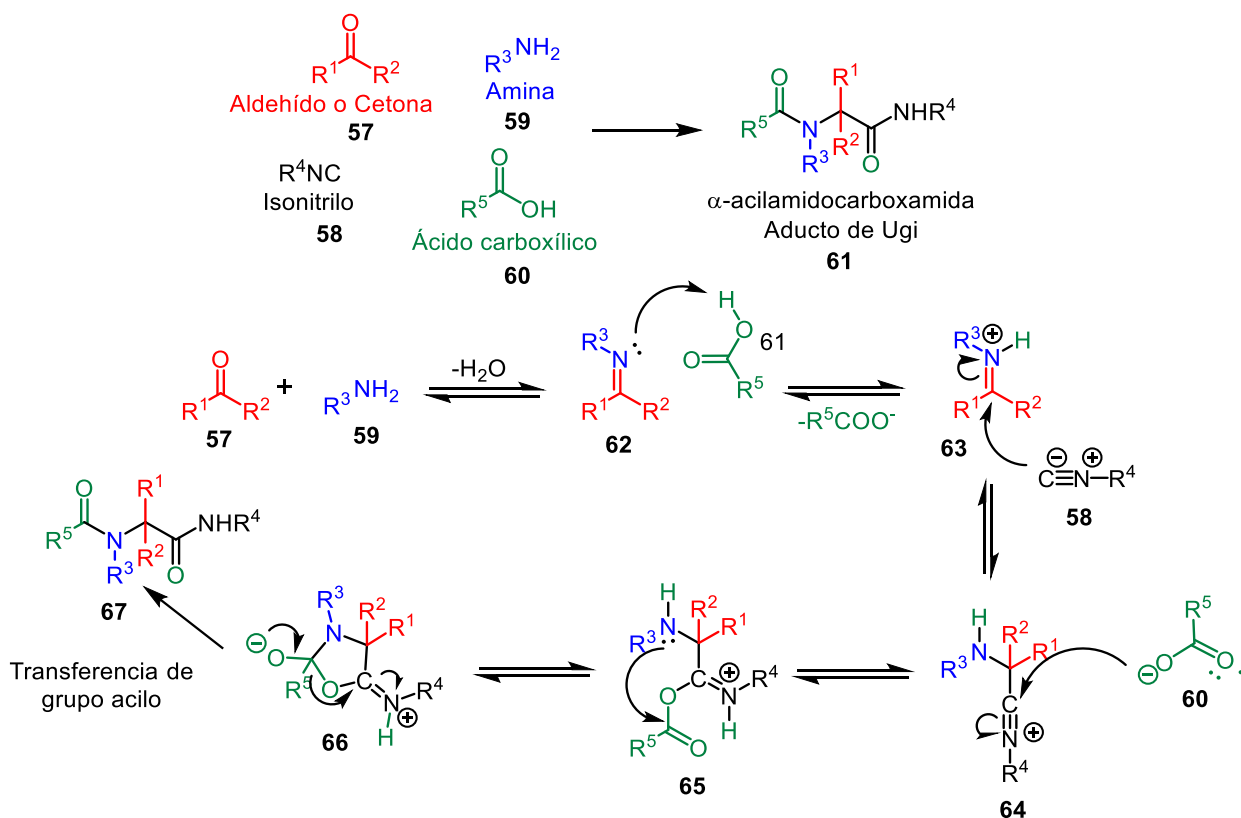
Experimento	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend. 55a-d	Rend. 56a-d
1	BnCH <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	87%	88%
2	Cy	<i>t</i> -Bu	94%	85%
3	BnCH <sub>2</sub>	<i>t</i> -Oct	90%	95%
4	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	90%	87%

## 1.5. REACCIÓN DE UGI

En una reacción típica de Ugi-4CR participan una amina, un aldehído o cetona, un isonitrilo y un ácido carboxílico para generar una  $\alpha$ -acilamidocarboxamida mejor conocida como aducto de Ugi (**61**, Esquema 7).<sup>27</sup>

Como se puede observar en el mecanismo de reacción, en todo el proceso existe una alta economía atómica, puesto que todos los átomos de los reactivos aparecen en el producto, a excepción de una molécula de agua producida en la formación de la imina intermediaria. Los aductos de Ugi incluyen en su estructura cuatro sustituyentes, todos ellos provenientes de cada uno de los componentes iniciales. Sintéticamente, esta característica es de importancia fundamental ya que cada uno de estos sustituyentes puede ser un vector para transformaciones sucesivas.

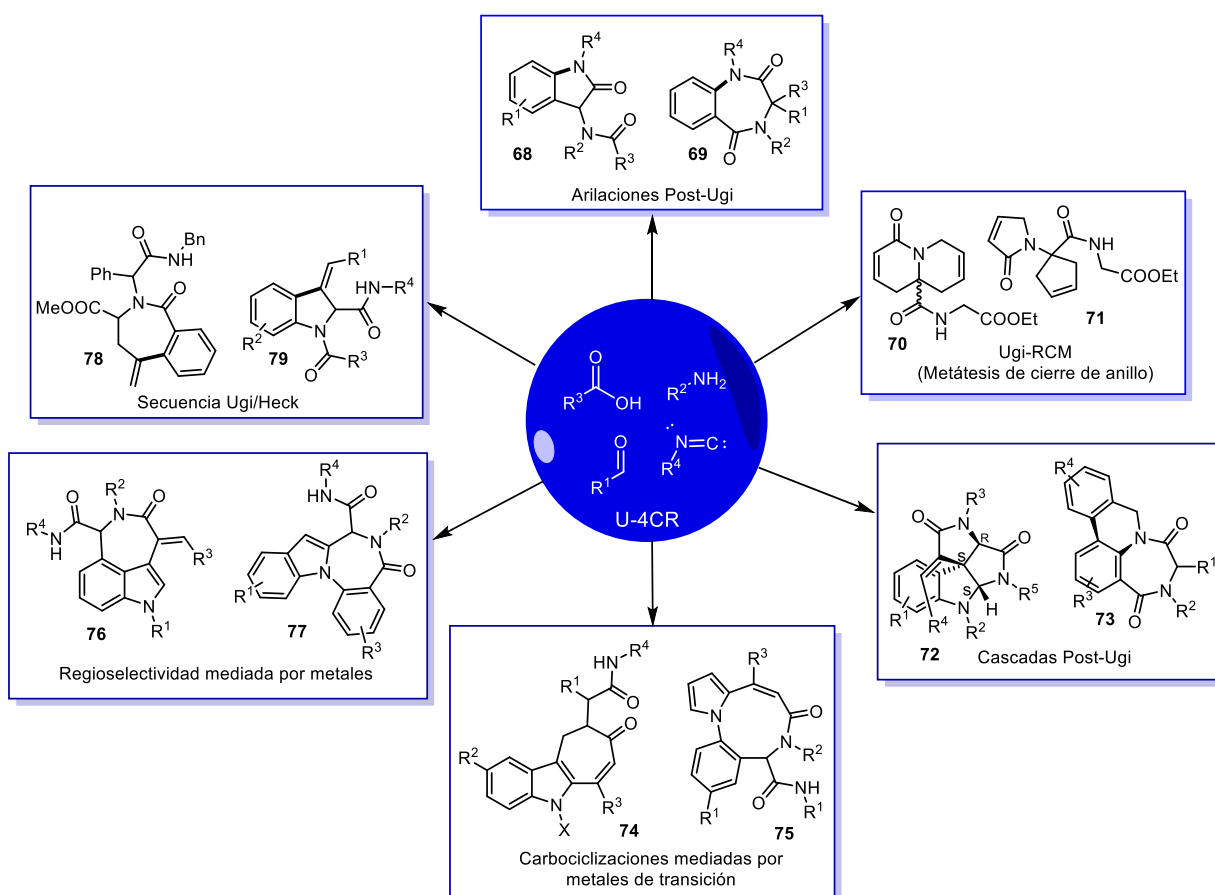
En el mecanismo de reacción se puede notar en el primer paso la condensación del compuesto carbonílico con la amina para formar una imina **62**, la cual se activa con el ácido presente en la reacción para formar un ion iminio **63**. Este proceso de activación puede ser llevado a cabo mediante un ácido de Lewis como  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{InCl}_3$  y  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ .<sup>29</sup> Una vez que se produce la activación del grupo imina, se lleva a cabo la adición del isonitrilo **58** seguida de la adición de otra molécula del ácido carboxílico **60** para generar el intermediario **65**, que experimenta un proceso conocido como reordenamiento de Mumm,<sup>30</sup> el cual genera el aducto de Ugi a través del intermediario cíclico **66**.



Esquema 7. Mecanismo de la reacción de Ugi (U-4CR).

## 1.6. REACCIONES DE UGI Y SU DIVERSIDAD ESTRUCTURAL

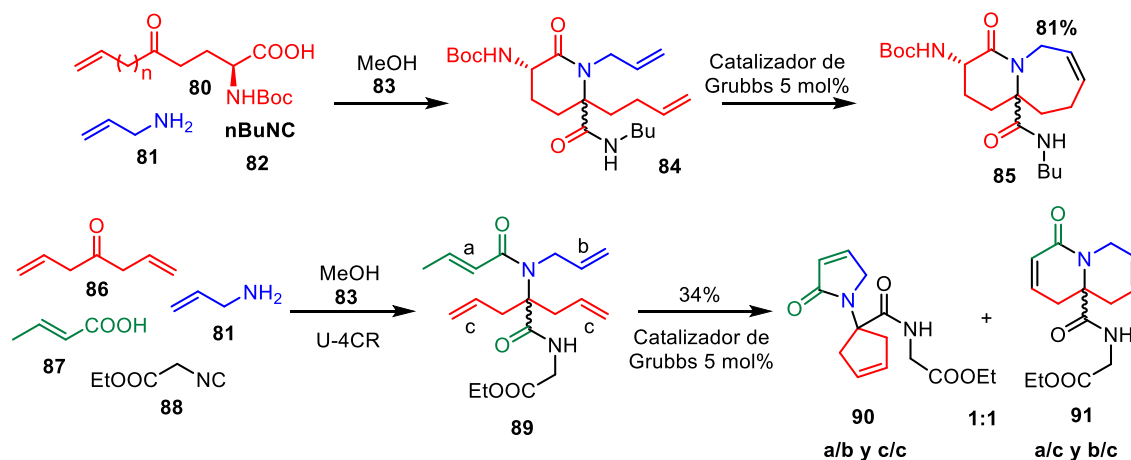
La reacción de Ugi-4CR puede generar aductos multifuncionales con amplia aplicación sintética, si estos se utilizan en procesos de “post-condensación”. Dependiendo de los grupos funcionales que se introduzcan en cada uno de los componentes, se puede llegar a núcleos heterocíclicos con importancia farmacológica en tan sólo dos o tres pasos de reacción. Muchas post-transformaciones se han descrito en la literatura, por ejemplo secuencias del tipo “Ugi-Click” con el fin de obtener 1,2,3-triazoles, “Ugi-Arilaciones”, “Ugi-RCM” (metátesis de cierre de anillo por sus siglas en inglés, ring closing metathesis), “reacciones en cascada Post-Ugi”, “carbociclaciones de Ugi mediadas por metales”, así como secuencias “Ugi/Heck” entre otras (**Figura 5**).



**Figura 5.** Post-transformaciones en la reacción de Ugi-4CR.

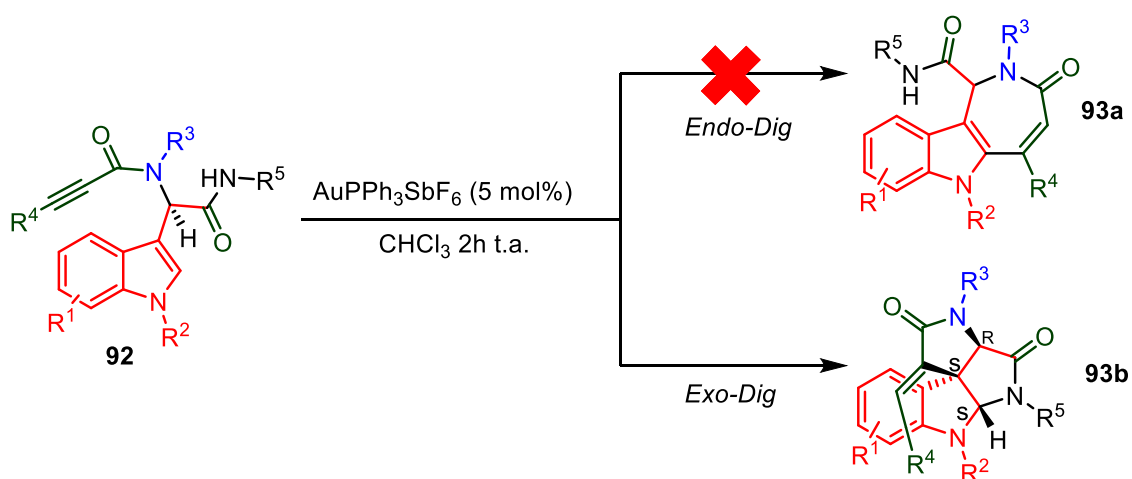
La reacción Ugi-RCM (metátesis de cierre de anillo por sus siglas en inglés, ring closing metathesis) se ha convertido en una herramienta sintética importante para la síntesis de sistemas bicíclicos y macrociclos de tamaño mediano. Por ejemplo, Krelaus y Westermann<sup>31</sup> en 2004 sintetizaron lactamas bicíclicas partiendo de compuestos carbonílicos bifuncionales (**80** y **86**), alilamina e isonitrilos funcionalizados. Estos aductos (**84** y **89**) resultaron ideales para construir los sistemas bicíclicos funcionalizados

**85, 90 y 91.** Los autores utilizaron un catalizador de Grubbs ( $[\text{Ru}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2]=\text{CHPh}$ ) al 5% mol para llevar a cabo la reacción (**Esquema 8**).



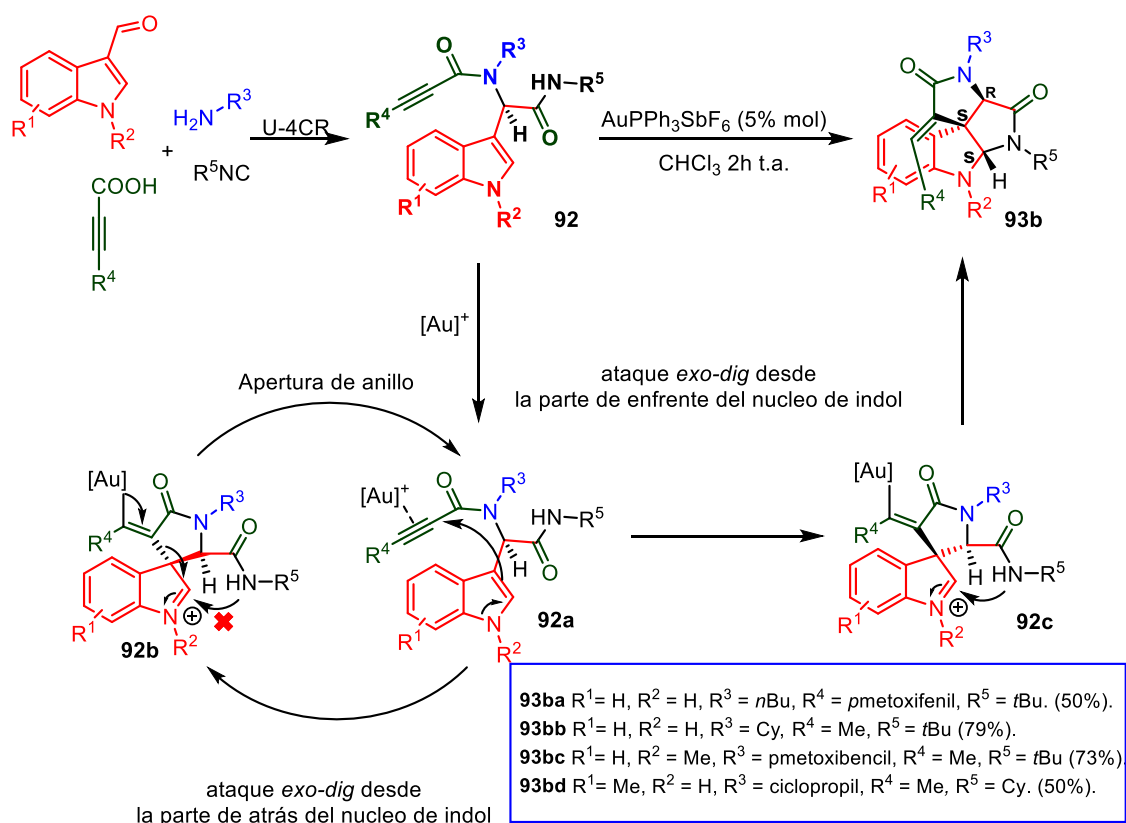
**Esquema 8.** Sistemas bicíclicos fusionados sintetizados por Krelaus y Westermann.

Existen alcaloides que contienen en su estructura un núcleo de indolina y generalmente estos poseen propiedades citotóxicas e insecticidas. El grupo de Van der Eycken<sup>32</sup> en 2012 reportó la síntesis de espiroindolinas a partir del aducto de Ugi **93**. Este trabajo se basó en que las sales de Au(I) catalizan las carbociclizaciones y heteroanulaciones mediante la activación efectiva de un enlace triple  $\text{C}\equiv\text{C}$ . De esta manera, la ciclación dominó catalizada por  $\text{AuPPh}_3\text{SbF}_6$  de **92** generó espiroindolinas policíclicas de manera diastereoselectiva por una ciclación *exo-digonal* **93b** (**Esquema 9**).



**Esquema 9.** Reacción en cascada catalizada por Au(I) reportada por Van der Eycken.

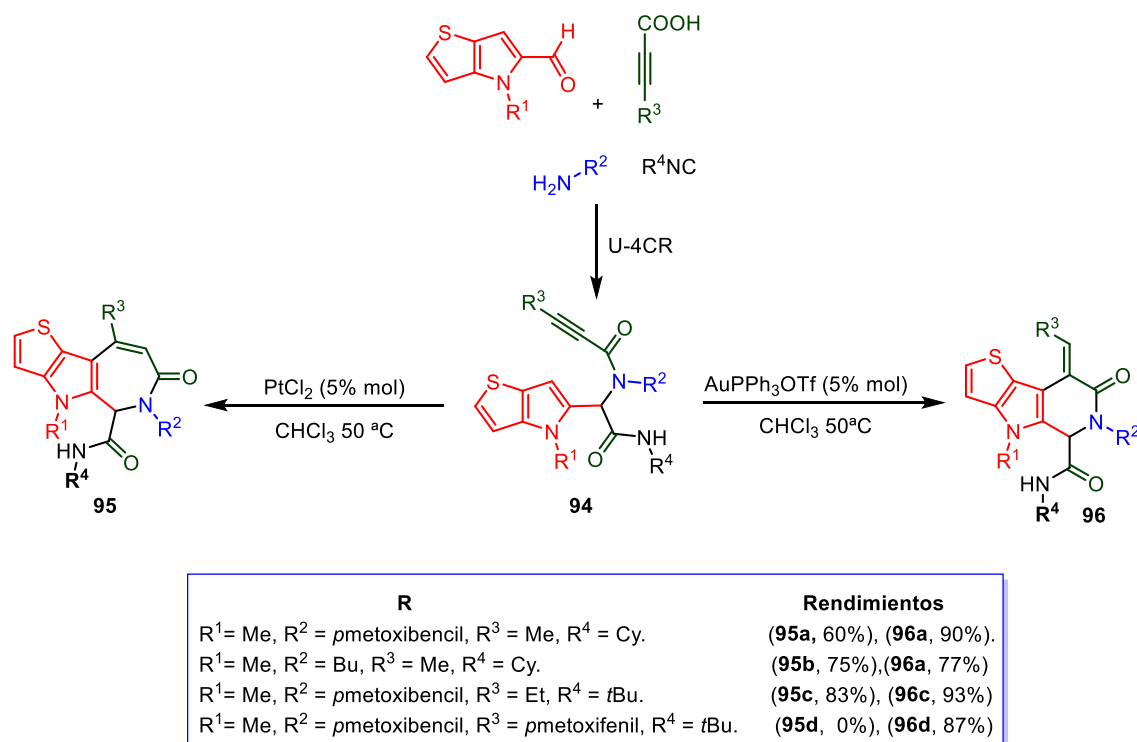
Cabe destacar que este trabajo representa el primer ejemplo descrito en la literatura para construir espiroindolinas con diversidad estructural y estereoquímica definida (**93b**), mediante una reacción de heteroanulación/ciclación catalizada por Au(I) (**Esquema 10**).



**Esquema 10.** Mecanismos y rendimientos de reacción de espiroindolinas sintetizadas por Van der Eycken.

Mecanicamente, el Au(I) se coordina a la ligadura triple y genera el aducto **92a**, el cual experimenta la adición del sistema aromático necesariamente por la parte frontal del núcleo de indol, ya que cuando sucede por la parte posterior el impedimento estérico favorece la reacción de reapertura de anillo, regenerando el producto **92a**.

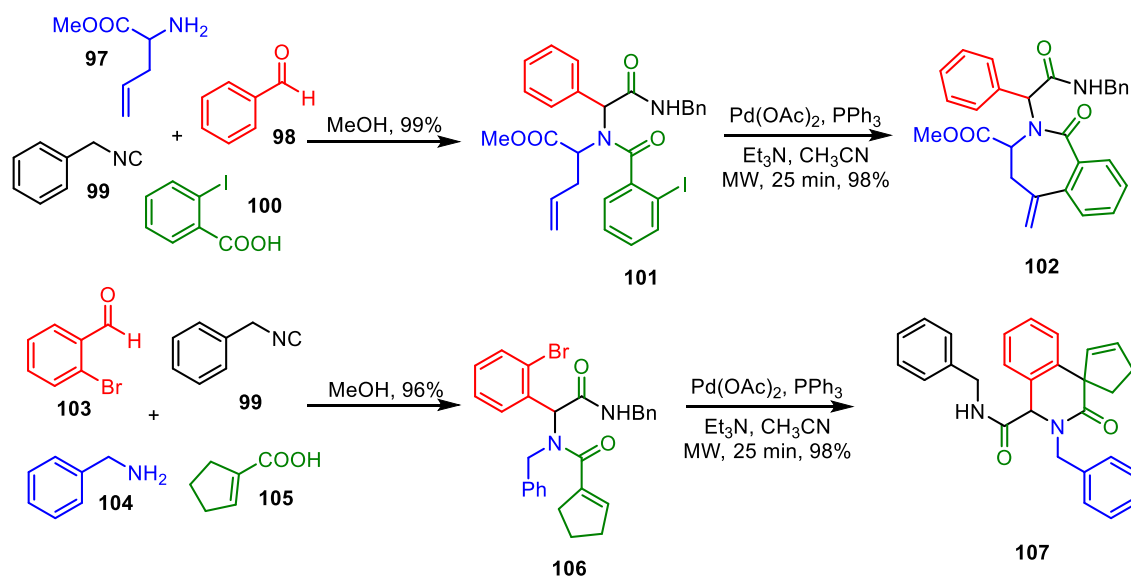
El mismo grupo de investigación<sup>33</sup> describió la síntesis de pirrolopiridinonas y pirroloazepinonas mediante una hidroarilación intramolecular regioselectiva de los aductos de Ugi **94** (Esquema 11). Para la síntesis de anillos de seis y siete miembros fusionados con pirrol, se emplearon catalizadores de Au(I) o Pt(II), respectivamente. Se sabe que estos metales de transición se coordinan eficientemente con la nube de electrones  $\pi$  de la ligadura triple, haciéndola más electrofílica y provocando el ataque del anillo de pirrol hacia la misma. Cuando el AuPPh<sub>3</sub>OTf al 5% mol es el catalizador, el ataque nucleofílico ocurre de manera 6-*exo-digonal* para formar las correspondientes pirrolopiridinonas (**96**). Cuando se usó PtCl<sub>2</sub> como catalizador, el ataque ocurrió de manera 7-*endo-dig* para formar pirroloazepinonas (**95**) (Esquema 11).



*Esquema 11. Regioselectividad mediada por Au(I) y Pt(II).*

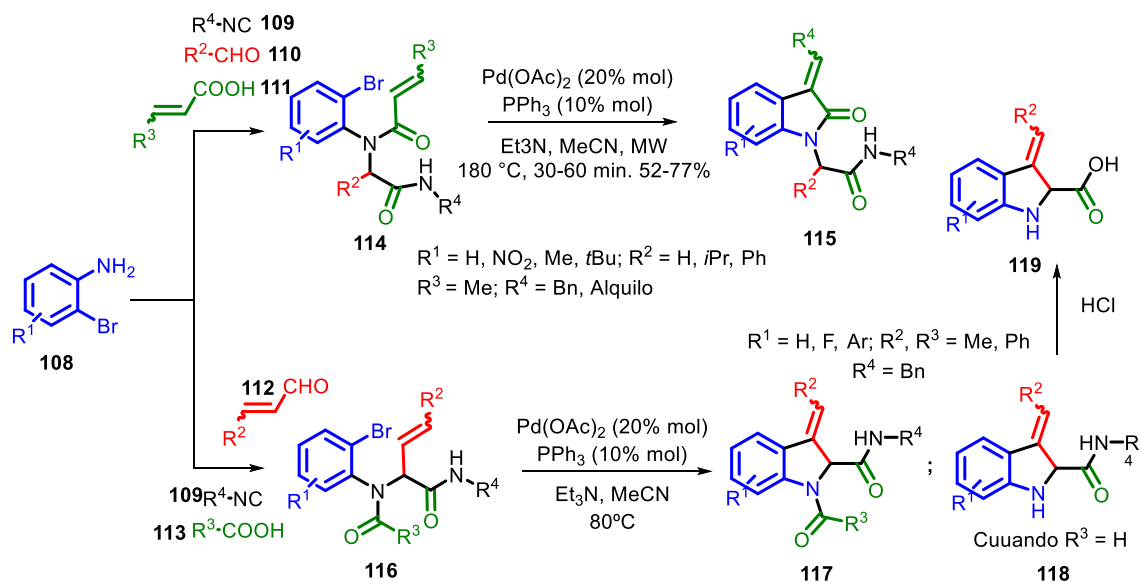
## 1.7. SECUENCIA UGI-HECK

La secuencia Ugi-Heck es considerada una herramienta muy útil para la síntesis de núcleos farmacológicos importantes. La reacción de Heck es uno de los métodos más versátiles para formar enlaces C-C mediante el acoplamiento de haluros de arilo con olefinas. Un ejemplo de ello fue descrito por Gracias y colaboradores,<sup>34</sup> quienes sintetizaron anillos de seis y siete miembros (**102** y **107**) a partir de los aductos de Ugi **101** y **106**, utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> y PPh<sub>3</sub> como catalizador y ligante respectivamente, bajo irradiación por microondas (**Esquema 12**).



**Esquema 12.** Secuencia Ugi-Heck empleada por Gracias.

Otro ejemplo de esta secuencia lo describió Kalinski y colaboradores<sup>35</sup> quienes utilizaron una secuencia Ugi-Heck en un proceso *one-pot* para la síntesis de ácidos carboxílicos tipo **119**, y de las amidas **117** y **118** partiendo de 2-bromoanilinas, aldehídos acrílicos y ácidos carboxílicos, tanto aromáticos como alifáticos. La reacción de Ugi se realizó en metanol a temperatura ambiente durante 48 h. Posteriormente, se sustituyó el disolvente por acetonitrilo y se añadió la fuente de Pd(II) en un 20% mol.

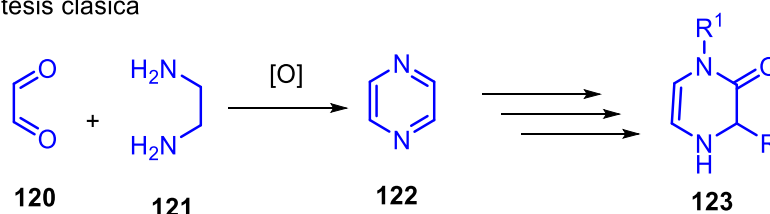


**Esquema 13.** Síntesis de heterociclos mediante secuencias Ugi-Heck *one-pot*.

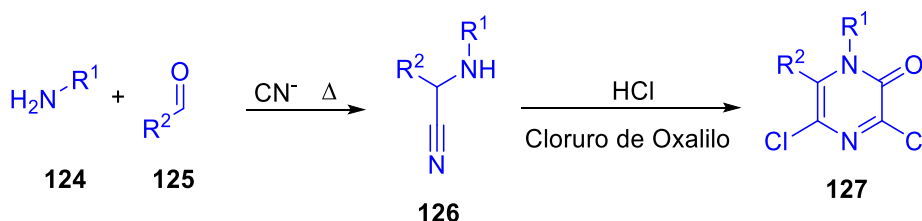
## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Uno de los objetivos de la síntesis orgánica es la construcción planificada de una molécula objetivo. Preferencialmente, se busca que las moléculas a sintetizar tengan alguna aplicación. Tradicionalmente, el núcleo de pirazinona **123** se construye mediante la reacción de una amina con sustratos doblemente activados (compuestos dicarbonílicos). Para obtener diversidad estructural utilizando estos procesos, normalmente se involucran varios pasos de reacción que pueden implicar purificación de intermediarios. Otra estrategia consiste en partir de la pirazina o derivados sustituidos de esta y supone etapas de funcionalización del sistema aromático seguido de etapas de óxido-reducción. En otra aproximación, la preparación de derivados de **123** es mediante el uso de una reacción multicomponentes utilizando una amina, aldehído, cloruro de oxalilo y HCl<sup>36</sup> (**Esquema 14**).

Síntesis clásica



Síntesis multicomponente

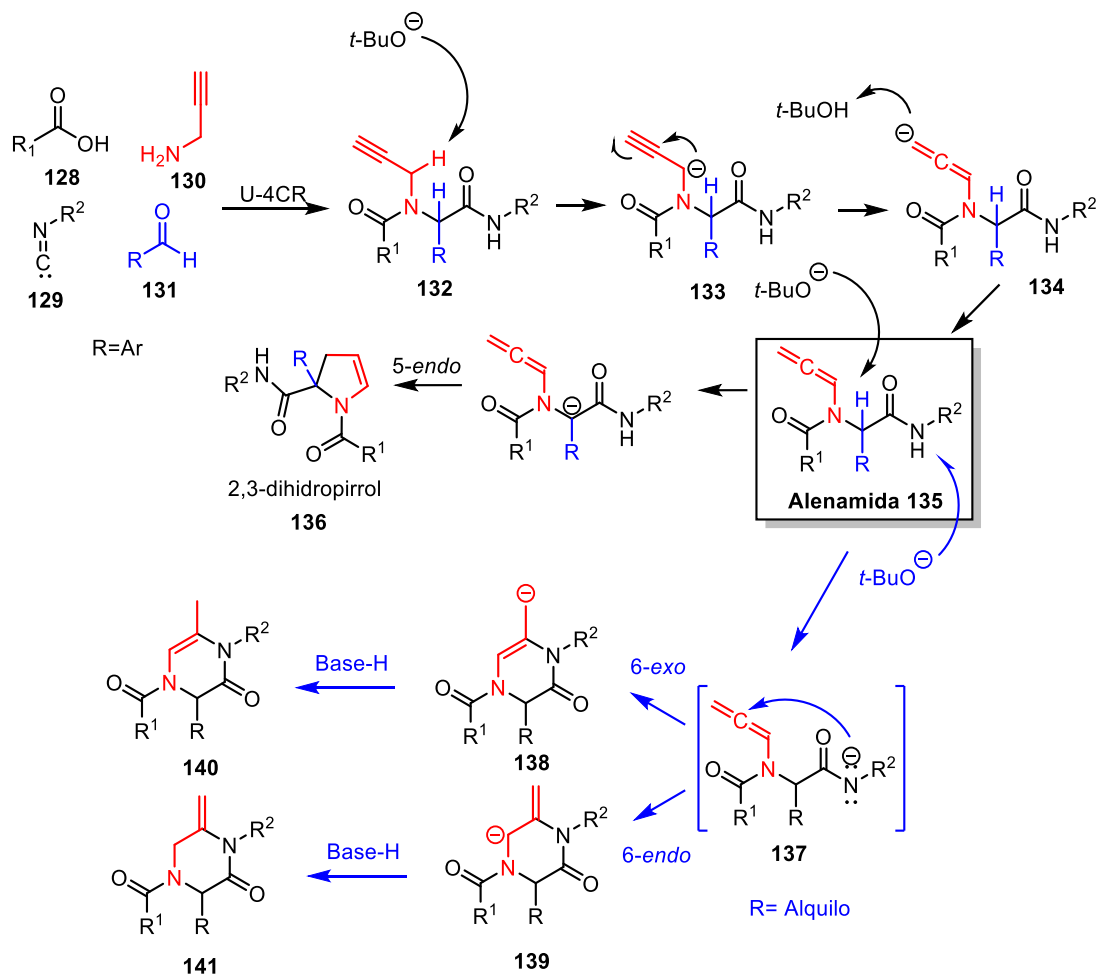


**Esquema 14.** Síntesis clásica y multicomponente del núcleo de 2-(1H)-pirazinona.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una síntesis de 2,3-dihidropirroles **136** vía una reacción de U-4CR.<sup>37</sup> En este proceso, se plantea la formación de la alenamida **135** a partir del aducto de Ugi propargílico **132**, a través de una isomerización. Se supone que la alenamida experimenta una ciclación formal 5-*endo* por parte del anión formado por la desprotonación del carbono alfa al grupo carbonilo. La metodología funcionó solo con aldehídos aromáticos y la justificación a esta observación fue 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. Posteriormente, también en nuestro grupo de investigación se pensó que el proceso se podría dirigir hacia la formación del anión-alenamida **135**, esto si se utilizaban aldehídos alifáticos. En principio, en este caso la acidez del protón alfa al carbonilo en el aducto de Ugi disminuye, provocando que solo se forme el anión **137** favoreciendo una ciclación 6-*exo/endo* y generando las correspondientes pirazinonas (**Esquema 15**). En los primeros experimentos se observó que este proceso se favorece utilizando bromuro de

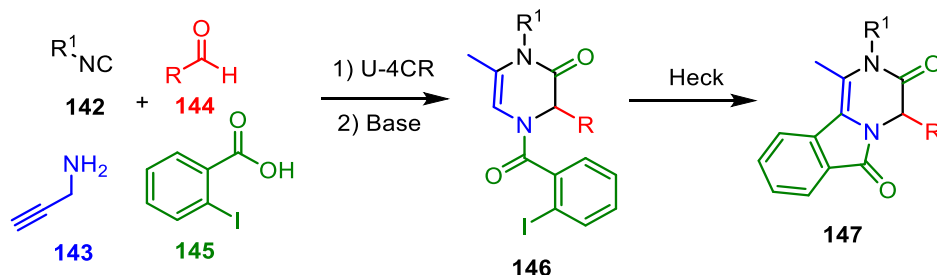


tributilamonio (TBAB) como catalizador de transferencia de fase, una mezcla de bases KOH/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 equiv/4 equiv), en THF 0.1 M y bajo irradiación de microondas.



**Esquema 15.** Síntesis de 2,3-dihidropirroles (5-endo) y pirazinonas (6-endo/exo).

Con base en lo anterior, en el presente trabajo se planteó la posibilidad de preparar pirazinonas fusionadas del tipo 147. Para esto, el primer paso sería la preparación de aductos de Ugi 146 (derivados de propargilamina, aldehídos alifáticos y ácido *o*-iodobenzóico), que mediante una reacción de Heck generarían los productos de acoplamiento fusionados 147 (Esquema 16).



**Esquema 16.** Metodología Ugi- Heck para la síntesis de pirazinonas.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una metodología para la síntesis de pirazinonas fusionadas mediante una secuencia de reacciones Ugi-Heck asistida por microondas.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Encontrar las condiciones de reacción óptimas para la síntesis de aductos de Ugi utilizando diferentes isonitrilos, aldehídos alifáticos, propargilamina y ácido *o*-iodobenzoico.
2. Sintetizar pirazinonas endocíclicas mediante una reacción de cicloisomerización en medio básico.
3. Encontrar las condiciones óptimas para llevar a cabo el acoplamiento de Heck para generar las pirazinonas fusionadas.
4. Sintetizar una biblioteca de pirazinonas tricíclicas utilizando las condiciones óptimas de reacción.
5. Caracterizar los compuestos obtenidos mediante técnicas como: RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia IR, espectrometría de masas y cuando sea posible por difracción de Rayos-X de monocristal.

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1. SÍNTESIS DE ADUCTOS DE UGI

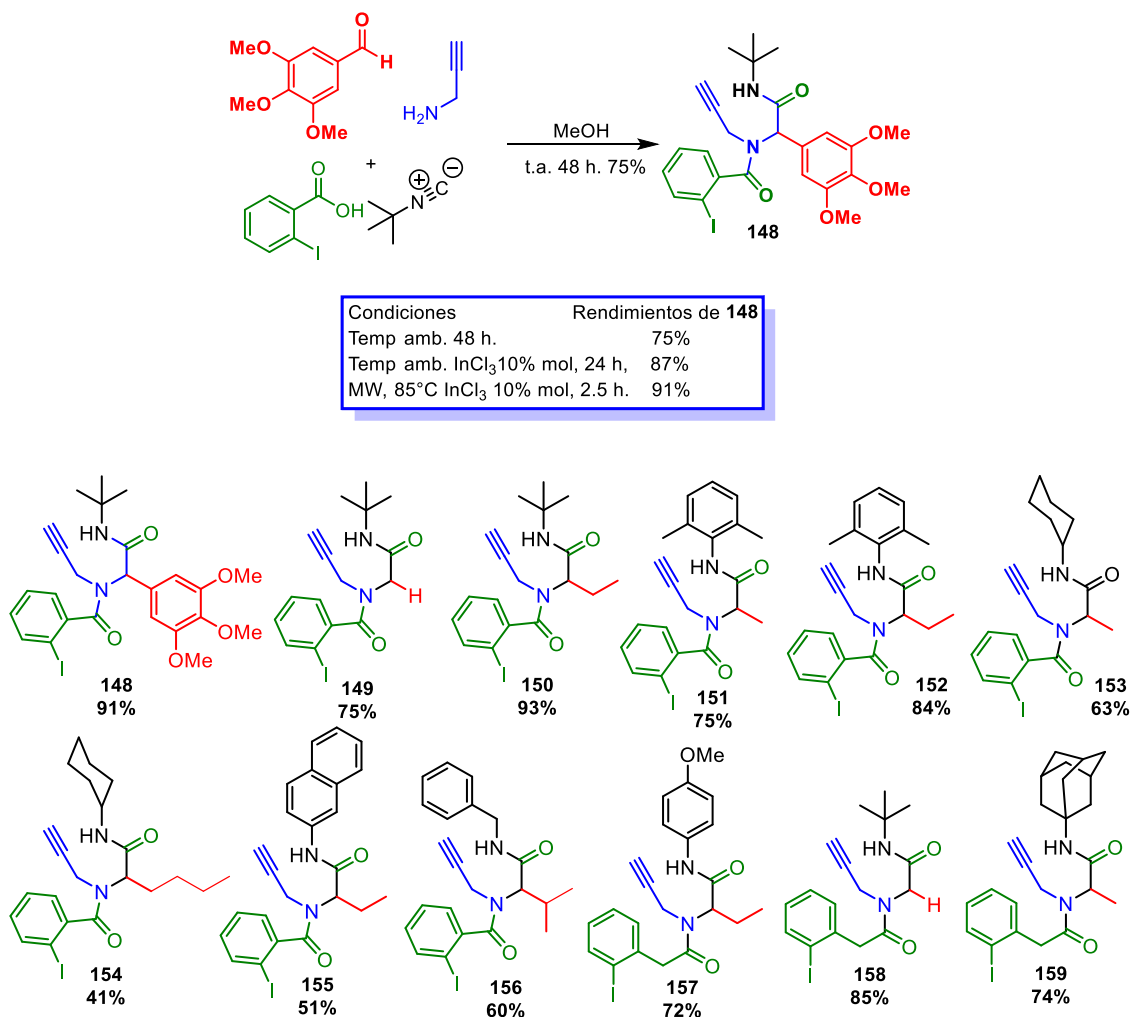
La primer parte de este proyecto de investigación, consistió en encontrar las condiciones ideales para llegar a la síntesis de aductos de Ugi utilizando diferentes isonitrilos, aldehídos alifáticos, propargilamina y ácido *o*-iodobenzoico. En un primer ensayo la síntesis del aducto **148** se realizó usando las condiciones clásicas para este tipo de reacciones. Se utilizó una mezcla equimolar de propargilamina, ácido *o*-iodobenzoico y *tert*-butilisonitrilo en MeOH y al cabo de 48 horas se obtuvo el producto **148** en un 75% de rendimiento.

Se trató de mejorar el rendimiento de esta metodología utilizando  $\text{InCl}_3$  como catalizador. Existen reportes en la literatura que describen que el uso de  $\text{InCl}_3$  como ácido de Lewis en una reacción de Ugi, aumenta la electrofilicidad de la imina intermediaria formada facilitando la adición del isonitrilo.<sup>38</sup> De esta manera, cuando se usa 15% mol de  $\text{InCl}_3$  al cabo de 24 horas las materias primas habían desaparecido por completo, formando el producto con un rendimiento del 87%.

También se sabe que el uso de irradiación por microondas en las reacciones orgánicas puede mejorar los tiempos de reacción y los rendimientos.<sup>39,40</sup> Con base en esto, la misma mezcla equimolar anteriormente descrita se sometió a calentamiento por microondas a 85

°C durante 2.5 horas. Satisfactoriamente, bajo estas condiciones se obtuvo el compuesto **148** con un 91% de rendimiento. Utilizando las condiciones optimizadas, se procedió a evaluar el alcance de la metodología. Para esto, se sintetizaron y caracterizaron los compuestos **148-159** (Tabla 2).

**Tabla 2.** Síntesis y rendimientos de reacción de los compuestos 148-159.

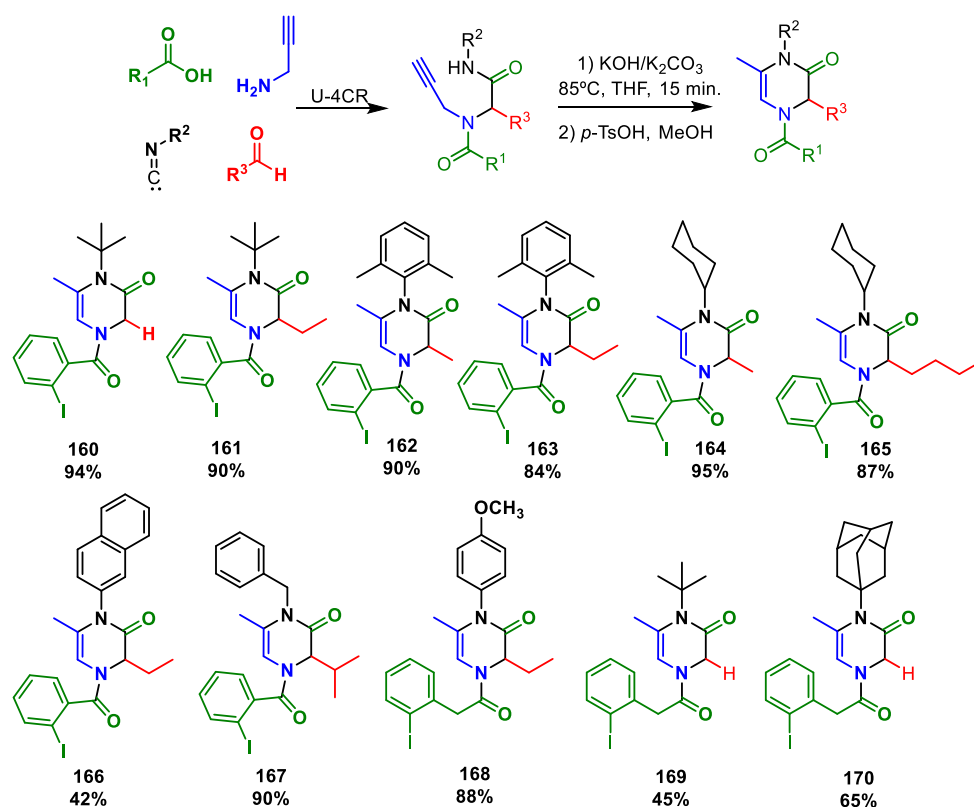


Se utilizaron distintos isonitrilos como; el *tert*-butilisonitrilo (**148-150** y **158**), bencilisonitrilo (**156**), 2,6-dimetilfenilisonitrilo (**151** y **152**), ciclohexilisonitrilo (**153** y **154**), adamantilisonitrilo (**159**) naftilisonitrilo (**155**) y 4-metoxifenilisonitrilo (**157**), con aldehídos alifáticos principalmente. Como se puede notar en la **Tabla 2** los rendimientos van de buenos a excelentes. Cabe mencionar que cuando se usó ciclohexilisonitrilo y naftilisonitrilo (**Compuestos 154** y **155**), los rendimientos de reacción fueron bajos, comparados con los aductos en los cuales se utilizó *tert*-butilisonitrilo y 2,6-dimetilfenilisonitrilo. Probablemente, esta tendencia sea el resultado de efectos estéricos que existen en los sustituyentes provenientes del isonitrilo y el aldehído. Todos los aductos anteriores fueron purificados por cromatografía flash y se caracterizaron por técnicas de RMN, IR y espectrometría de masas.

## 4.2. SÍNTESIS DE PIRAZINONAS

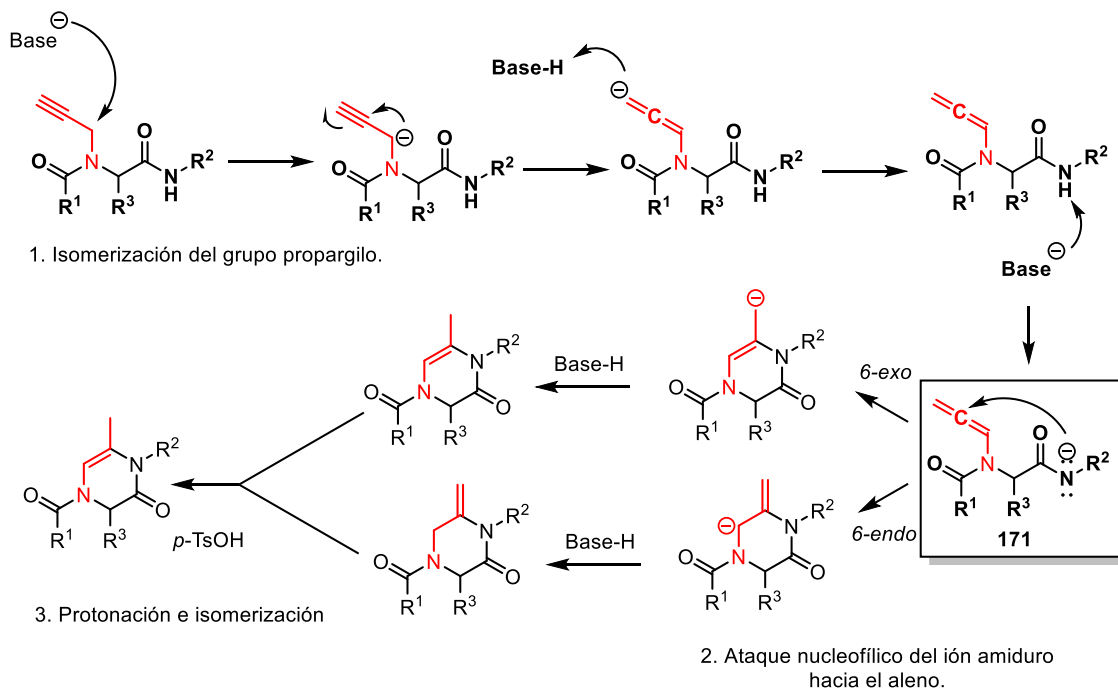
Continuando con el trabajo de investigación, se prosiguió con la preparación del núcleo de pirazinona mediante una ciclación 6-*exo* asistida por microondas.<sup>40</sup> Para esto, se colocó en un vial para microondas 1 equivalente del aducto de Ugi, 0.3 equivalentes de bromuro de tributilamonio (TBAB) como catalizador de transferencia de fase, una mezcla de bases KOH/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 equiv/4 equiv), en THF 0.1 M. Al cabo de 15 min de reacción, se observó la formación de dos nuevos productos mediante cromatografía en capa fina, los cuales fueron identificados como los regioisómeros *endo/exo* de la doble ligadura en el anillo de pirazinona. Para facilitar el trabajo de la reacción, el THF se evaporó a presión reducida y se incorporó al medio de reacción 0.5 equivalentes de ácido *p*-toluensulfónico en MeOH, esto para inducir la isomerización del enlace doble y obtener únicamente el isómero *endo*. Bajo estas condiciones, se logró obtener una serie de pirazinonas sustituidas (**160-170**) en rendimientos de reacción buenos (**Tabla 3**). Cabe mencionar que todos los productos sintetizados se purificaron por cromatografía flash y se caracterizaron mediante técnicas como RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, espectrometría de masas e IR.

**Tabla 3.** Pirazinonas sintetizadas y rendimientos de reacción.



El mecanismo que se propone para la formación de las pirazinonas inicia con la isomerización de la ligadura triple, promovida por una base para formar la alenamida **171**. Posteriormente, la desprotonación y el ataque de la amida hacia la alenamida, ocasiona una cicloisomerización que genera los dos posibles regioisómeros (*endo/exo*). Después,

el tratamiento ácido de la mezcla de regioisómeros *endo/exo* conduce a la formación únicamente del regioisómero *endo* termodinámicamente más estable. Cabe mencionar que este regioisómero es esencial para la siguiente etapa del proyecto (**Esquema 17**).

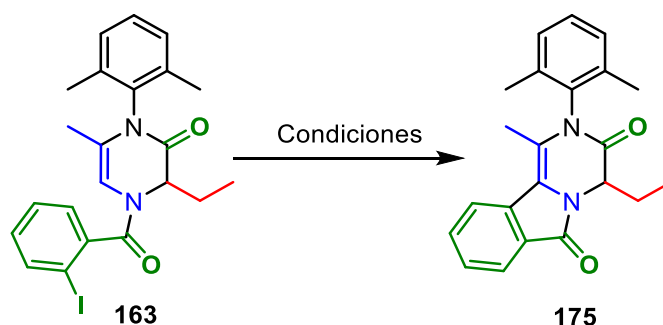


**Esquema 17.** Plausible mecanismo de reacción para la síntesis de pirazinonas.

### 4.3. SÍNTESIS DE PIRAZINONAS TRICÍCLICAS FUSIONADAS

La siguiente parte del proyecto consistió en encontrar las condiciones óptimas para la síntesis de pirazinonas tricíclicas mediante una reacción de Heck intramolecular. Para esto, se realizó un estudio tomando la reacción de la pirazinona **163** como modelo. Así, en un vial para microondas se colocó 1 equivalente de la pirazinona correspondiente, con 2.5 equivalentes de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  disueltos en tolueno. Posteriormente, se agregó el catalizador de Pd(II) con el ligante correspondiente. La mezcla de reacción se burbujeó por una hora con Ar y se colocó en el equipo de microondas. Los resultados se muestran en la **Tabla 4**.

**Tabla 4.** Búsqueda de condiciones de reacción óptimas para la síntesis de pirazinonas vía una reacción de acoplamiento carbono-carbono.

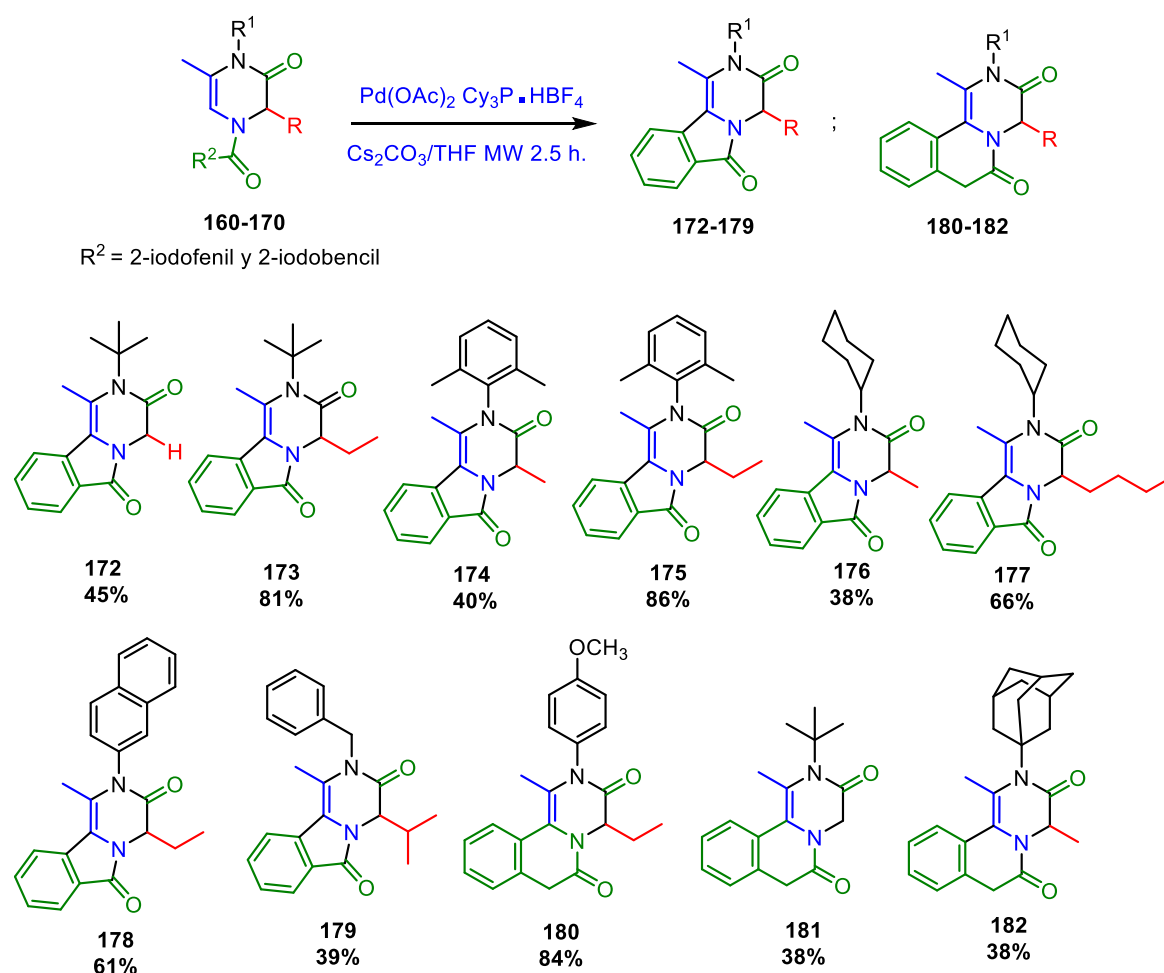


Exp.	Catalizador	Ligante	Equiv. (cat/lig)	Disolvente	Rendimiento (%)
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PPh}_3$	0.1/0.2	Tolueno	10
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PPh}_3$	0.2/0.4	Tolueno	30
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	-	0.2/-	Tolueno	34
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{Cy}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$	0.2/0.4	Tolueno	86
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{Cy}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$	0.2/0.4	DMA	32

Como se puede observar, en el caso del experimento 1, el uso de acetato de paladio y la trifenilfosfina en relación 1 a 2 dio un rendimiento de reacción del 10% del producto de ciclación. En el experimento 2 se notó que al duplicar los equivalentes del catalizador y el ligante, el rendimiento se triplicaba en relación al primer experimento. Cuando se utilizaron solo 0.2 equivalentes de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , el rendimiento tuvo una ligera mejora con respecto al experimento 2. En los experimentos 4 y 5, cuando se usó el  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  en combinación con  $\text{Cy}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ , el rendimiento aumentó drásticamente (86%) utilizando tolueno como disolvente en lugar de la DMA. De esta manera, las condiciones en el experimento 4 se tomaron como las óptimas en la síntesis de las pirazinonas tricíclicas.

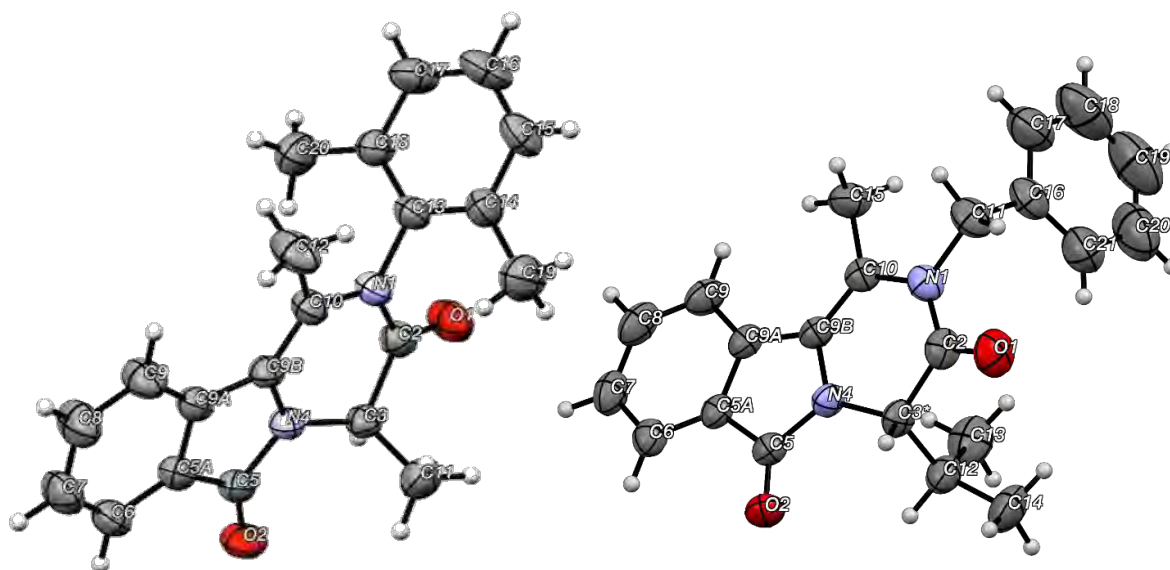
Bajo estas condiciones, se prepararon una serie de compuestos a partir de las correspondientes pirazinonas. Todas las reacciones se desoxigenaron por una hora con Ar y al terminar, se irradiaron por 2.5 horas a una temperatura de 135 °C. Todos los productos se purificaron mediante cromatografía flash y se caracterizaron mediante técnicas como RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas e IR. (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Pirazinonas tricíclicas sintetizadas mediante reacciones de Heck.



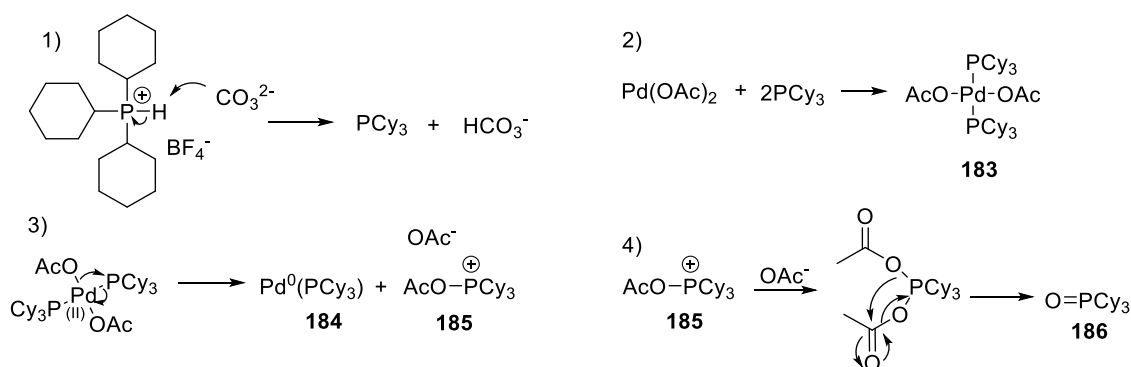
Como se puede notar en la **Tabla 5**, los rendimientos de reacción más altos se registraron cuando se usó el aducto de Ugi proveniente del 2,6-difenilisonitrilo (**175**), *tert*-butilisonitrilo (**173**) y el *p*-metoxifenilisonitrilo (**180**). Es interesante notar que en los compuestos **172** y **181** en los cuales se forman anillos de cinco y seis miembros utilizando el mismo isonitrilo, sin sustituyentes en el anillo de pirazinona los rendimientos son bajos.

Por otro lado, en el caso de los compuestos **174** y **179** se lograron obtener cristales adecuados para su estudio mediante difracción de Rayos-X de monocristal, con lo que se confirmó la formación de las pirazinonas tricíclicas.



**Figura 6.** Estructuras de Rayos-X de los compuestos **174** y **179**.

El plausible mecanismo por el cual las pirazinonas se forman, comienza mediante la adición de dos moles de  $\text{PCy}_3$  al  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  formando un complejo plano cuadrado de  $\text{Pd}(\text{II})$  **183**. Posteriormente, el ataque del ión acetato hacia el átomo de fósforo en los respectivos ligandos provoca la reducción del paladio en el complejo **183** para formar la especie de paladio cerovalente<sup>41</sup> **184** el cual, es necesario en la siguiente fase del mecanismo de reacción. Cabe mencionar que el compuesto **185** es oxidado al respectivo óxido de triciclohexilfosfina **186** por acción del ion acetato<sup>42</sup> (**Esquema 18**).

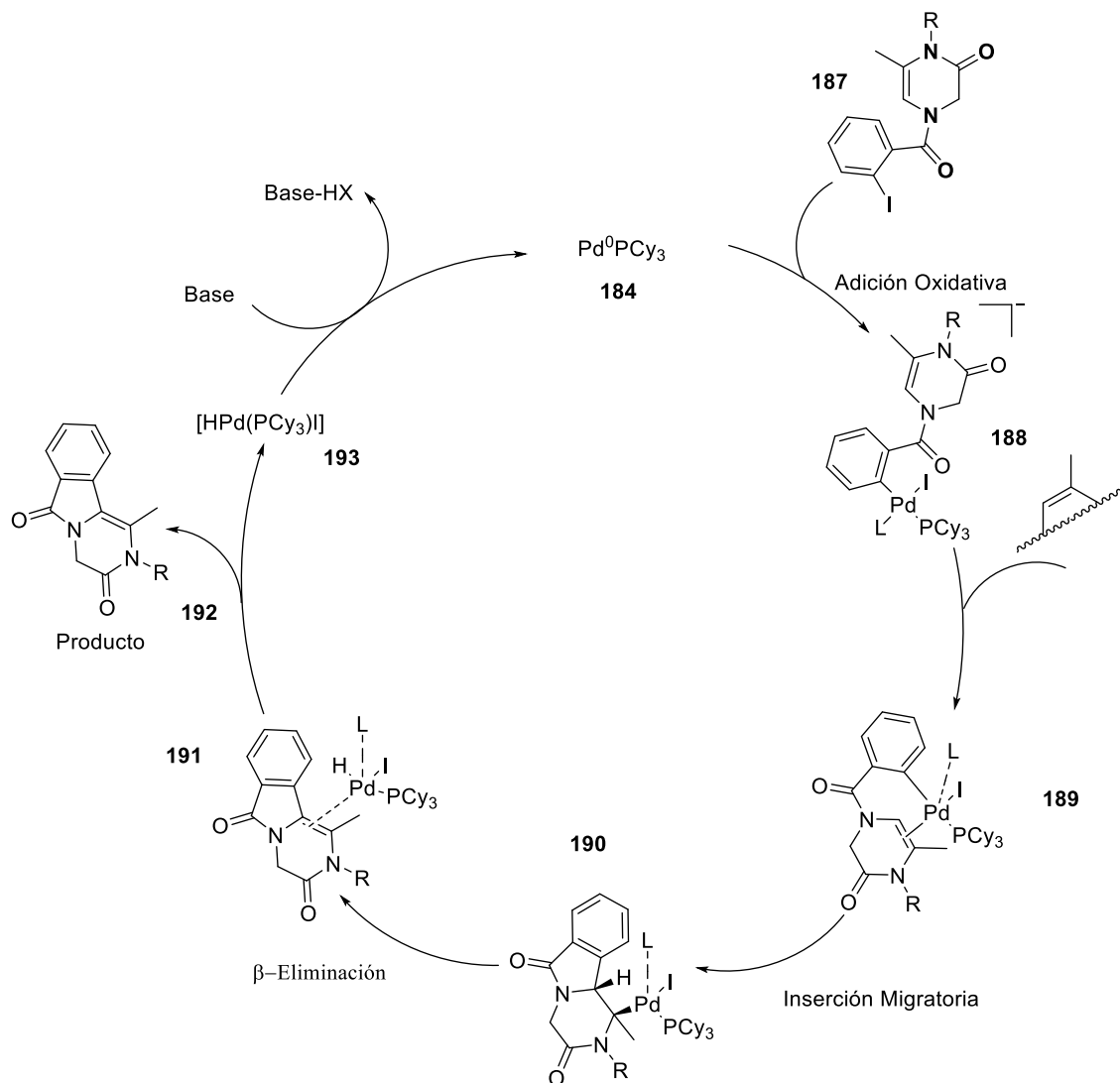


**Esquema 18.** Preactivación del catalizador empleado en la reacción de Heck.

Posteriormente la especie cerovalente de paladio **184** cataliza la reacción de Heck intramolecular para formar los productos finales como se muestra en el **Esquema 19**. En el primer paso, ocurre una adición oxidativa del compuesto **187** al complejo plano cuadrado de  $\text{Pd}(0)$  **184** para formar el compuesto **188**. Posteriormente, ocurre una



inserción migratoria y una  $\beta$ -eliminación de **190** liberando el producto deseado **192**. El catalizador **184** se regenera por acción de la base.



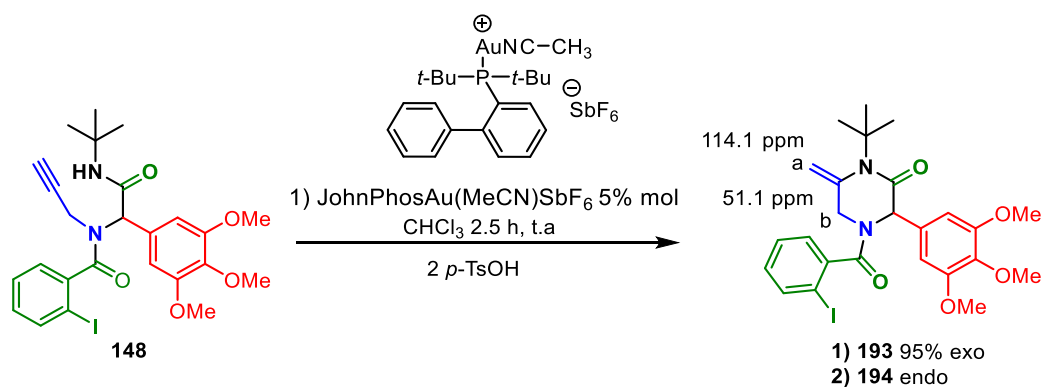
**Esquema 19.** Ciclo catalítico de la reacción de Heck intramolecular.

El alcance del método descrito en este trabajo, en una primera instancia se limita al uso de aldehídos alifáticos ya que cuando se utiliza benzaldehído la reacción deriva en la obtención de dihidropirroles (Ver **Esquema 15**). Con base en esto, se planteó la posibilidad de buscar condiciones de reacción que permitieran la preparación de pirazinonas utilizando derivados de benzaldehído. Para esto, se pensó en la química de las sales de  $\text{Au}(\text{I})$  para la ciclación del triple enlace del aducto de Ugi, aunque también se hizo un estudio de otro tipo de bases. Para este fin, se utilizó la siguiente reacción modelo:

**Tabla 6.** Búsqueda de condiciones de reacción óptimas para la síntesis de pirazinonas provenientes de benzaldehídos.

Exp.	Disolvente	Base	Catalizador (% mol)	Rendimiento
1	THF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /KOH	-	NR
2	THF	DBU	-	NR
3	MeCN	NaH	-	NR
4	THF	BuLi	-	Trazas
5	MeCN	-	PdCl <sub>2</sub> 10%	NR
6	MeCN	-	AuCl <sub>3</sub> 10%	Trazas
7	MeOH	-	InBr <sub>3</sub> 10%	NR
8	CHCl <sub>3</sub>	-	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub> 5%	95% exo ( <b>193</b> )

Como se puede notar, las reacciones fueron desfavorables. Cuando se utilizaron bases como DBU, NaH y BuLi en disolventes como THF y MeCN. El uso de ácidos de Lewis, como PdCl<sub>2</sub>, AuCl<sub>3</sub> e InBr<sub>3</sub> tampoco rindió la formación del producto esperado. En contraste, cuando se utilizó un 5% mol de JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> en CHCl<sub>3</sub> como disolvente (Experimento 8) se observó la formación de la pirazinona en un excelente rendimiento de 95%. Mediante resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H se corroboró la formación exclusiva del alqueno exocíclico debido a que el experimento DEPT 135 mostró dos señales negativas en 114.1 y 51.1 ppm correspondientes a los carbonos **a** y **b** respectivamente. Cabe mencionar que al compuesto **193** se le realizó exitosamente un tratamiento ácido para formar el alqueno endocíclico **194**. Con este resultado, se abre la posibilidad de construir otra biblioteca de pirazinonas fusionadas derivadas de benzaldehído, extendiendo el alcance de la presente metodología. Este trabajo quedó pendiente y como una perspectiva importante.



*Esquema 20. Síntesis de 193 utilizando JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub>.*

## 5. CONCLUSIONES.

1. Se desarrolló una metodología eficiente para la síntesis de pirazinonas tricíclicas fusionadas mediante una secuencia de reacciones Ugi/Heck.
2. Se lograron obtener 12 productos finales en buenos rendimientos de reacción en su mayoría
3. La metodología se logró expandir al uso de un aldehído aromático, anteriormente no considerado por la posibilidad de formar el dihidropirrol correspondiente.
4. Se realizó la caracterización de los compuestos obtenidos mediante técnicas como: RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, IR, espectrometría de masa, análisis elemental y en algunos casos, por difracción de Rayos X de monocristal.
5. La reacción de multicomponentes de Ugi seguida de la reacción de Heck intramolecular demuestra que es una herramienta eficiente para la síntesis de núcleos nitrogenados altamente funcionalizados.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL.

Todos los reactivos iniciales se adquirieron de Sigma-Aldrich. Los disolventes empleados en las reacciones se usaron sin purificar, excepto aquellos empleados para la cristalización que fueron grado espectroscópico.

En la síntesis de los compuestos que se describen en esta trabajo, se utilizó un equipo Biotage® Initiator Microwave System cuando fue necesario utilizar irradiación por microondas.

Los compuestos preparados que se describen en esta tesis, fueron caracterizados por las diferentes técnicas espectroscópicas como son: Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia de Infrarrojo y espectrometría de masas de baja y alta resolución.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear fueron obtenidos en el espectrómetro JEOL ECLIPSE de 300 MHz utilizando  $\text{CHCl}_3$ -*d* como disolvente. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) se presentan en partes por millón (ppm) y son relativas a  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ , para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , las constantes de acoplamiento (*J*) se describen en Hz., para definir la multiplicidad se utilizaron las abreviaturas: s = señal simple. d = señal doble. t = señal triple. q = señal cuádruple. m = señal múltiple. br = señal ancha, dd = señal doble de doble. ddd = señal doble de doble de doble. dt = señal doble de triple. qd = señal cuádruple de doble. td = triple de doble.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrómetro FT-NR Nicolet Magna 750, utilizando las técnicas de disolución en  $\text{CHCl}_3$  y pastilla de KBr y los valores se expresan en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Fisher-Johns en cubreobjetos los datos no están corregidos.

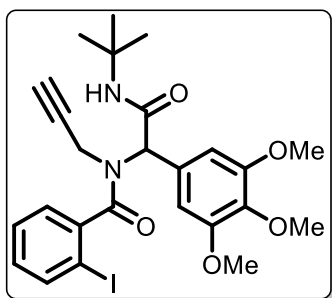
Los espectros de masas y masas exactas fueron llevados a cabo en un espectrómetro de masas JEOL JMS-AX505HA de alta y baja resolución mediante la técnica de ionización DART.

Las estructuras de Rayos-X se determinaron utilizando un difractorómetro Bruker AXS con detector de área usando una irradiación de Mo- $\text{K}\alpha$  que es (0.71078)

## **6.1. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE ADUCTOS DE UGI.**

En un vial para microondas, se colocó 1 equivalente del aldehído correspondiente y 1 equivalente de la amina propargílica disueltos en MeOH 0.1 M. Posteriormente, se agregó 15% mol de  $\text{InCl}_3$  como catalizador. Después de media hora, se colocó 1 equivalente de ácido 2-iodobenzóico y 1 equivalente del isonitrilo correspondiente. La mezcla de reacción se colocó en el equipo de microondas por 2.5 horas con un preagitamiento de 10 segundos a una temperatura de 85 °C. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en placa fina con lo que se observó la formación del producto. Al término de la reacción, el disolvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía flash.

**6.1.1. SÍNTESIS DE N-(2-(*tert*-BUTILAMINO)-2-OXO-1-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)ETIL)-2-iodo-N-(PROP-2-IN-1-IL)BENZAMIDA (148).**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, colocando 0.116 mL (1.81 mmol) de amina propargílica y 0.356 g (1.81 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en MeOH. Posteriormente se agregó 15% mol de  $\text{InCl}_3$ , 0.448 g (1.81 mmol) de ácido-2-iodobenzoico y 0.22 mL (1.81 mmol) de *tert*-butilisocianuro obteniendo 0.553 g (91 % rendimiento) de un sólido color amarillo claro con punto de fusión de 219-221°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (1/1), R.F.= 0.5.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ :**

7.87 (dd,  $J = 13.5, 8.0$  Hz, 1H), 7.47–7.06 (m, 3H), 6.82 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 2.12–1.99 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.38 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ :**

171.1, 168.1, 153.2, 141.1, 139.5, 139.2, 130.5, 129.6, 128.0, 107.2, 92.3, 70.9, 66.9, 60.8, 56.1, 52.0, 51.7, 37.1, 33.3, 28.6, 14.1.

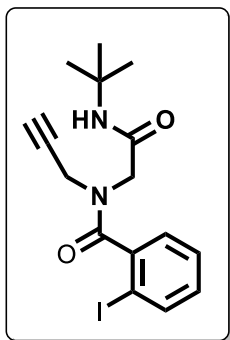
**IR (Película):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3295 (C-H alquino), 3061, 2962, 2925 (C-H  $\text{sp}^3$ ), 2120, 1664 (C=O amida aromática), 761 (*o*-sustitución).

**EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)**

565 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 566 (30)  $[\text{M}+2\text{H}]$ , Masa Exacta: 565.12038 (Exp.) 565.11994 (Calc.)  $^{12}\text{C}_{25}^{1}\text{H}_{30}^{127}\text{I}_1^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_5$ , diferencia de masa: (ppm) 0.78, número de insaturación: 11.5.

**6.1.2. SÍNTESIS DE *N*-(2-(*TERT*-BUTILAMINO)-2-OXOETIL)-2-iodo-*N*-(PROP-2-IN-1-IL)BENZAMIDA (149).**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, colocando 0.116 mL (1.81 mmol) de amina propargílica y 0.055 g (1.81 mmol) de paraformaldehído en MeOH. Posteriormente se agregó 15% mol de  $\text{InCl}_3$ , 0.448 g (1.81 mmol) de ácido-2-iodo-benzoico y 0.22 mL (1.81 mmol) de *tert*-butilisonitrilo obteniendo 0.553 g (75 % rendimiento) de un sólido color amarillo con punto de fusión de 94-97°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (75/25), R.F.= 0.2.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ :**

7.91–7.80 (m, 1H), 7.51-7.23 (m, 2H), 7.21–7.05 (m, 1H), 4.71–4.26 (m, 2H), 4.12-3.86 (m, 2H), 2.43–2.25 (m, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.31 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ :**

170.8, 166.9, 166.2, 140.8, 140.5, 139.2, 139.2, 130.9, 130.6, 128.5, 128.2, 127.53, 127.3, 92.3, 73.9, 73.3, 51.8, 51.6, 49.7, 39.9, 35.4, 28.8, 28.6.

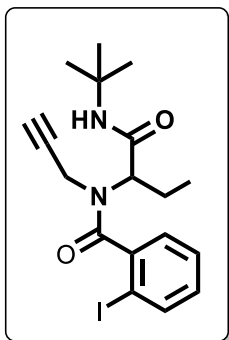
**IR (Película):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3306 (C-H alquino), 2969, 2929, 2873 (C-H  $\text{sp}^3$ ), 2120 ( $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ), 1680 (C=O amida aromática), 1634 (C=O), 751 (*o*-sustitución).

**EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)**

399 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 400 (25)  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ , 797, 798 (20)  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ . Masa Exacta: 399.05694 (Exp.) 399.05694 (Calc.)  $^{12}\text{C}_{16}^1\text{H}_{20}^{127}\text{I}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$ , diferencia de masa: (mmu) 0.69, número de insaturación: 7.5.

**6.1.3. SÍNTESIS DE *N*-(1-(*TERT*-BUTILAMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-iodo-*N*-(PROP-2-IN-1-IL)BENZAMIDA (150).**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, colocando 0.115 mL (1.81 mmol) de amina propargílica y 0.120 mL (1.81 mmol) de propionaldehído en MeOH. Posteriormente se agregó 15% mol de  $\text{InCl}_3$ , 0.448 g (1.81 mmol) de ácido-2-iodobenzoico y 0.22 mL (1.81 mmol) de *tert*-butilisocianuro obteniendo 0.722 g (93 % rendimiento) de un sólido color blanco con punto de fusión de 150-153°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.5.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ :

7.85 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.20-7.05 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 2H), 2.03-1.84 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.32 (s, 1H), 1.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ :

171.7, 168.6, 141.2, 139.1, 130.6, 128.1, 92.5, 79.2, 72.5, 59.1, 51.50, 35.4, 28.8, 28.6, 21.5, 10.9.

IR (Película):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

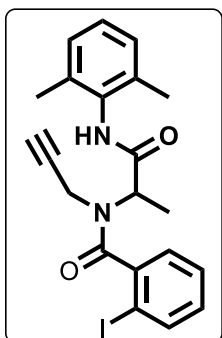
3308 (C-H sp), 2968, 2933, 2876 (C-H  $\text{sp}^3$ ), 2118 (-C $\equiv$ C-), 1674 (C=O amida aromática), 1632 (amida), 750 (*o*-sustitución).

EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)

354, 427 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 428 (25)  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ . Masa exacta: 427.08749 (Exp.) 427.08824 (Cal.)  $^{12}\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{I}_1^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$ , diferencia de masa (mmu): -0.75, número de insaturación: 7.5.



### 6.1.4. SÍNTESIS DE *N*-(1-((2,6-DIMETILFENIL)AMINO)-1-OXOPROPAN-2-IL)-2-iodo-*N*-(PROP-2-IN-1-IL)BENZAMIDA (151).



De acuerdo con el procedimiento general la reacción se llevó a cabo colocando 0.116 mL (1.81 mmol) de amina propargílica y 0.100 mL (1.81 mmol) de acetaldehído en MeOH. Posteriormente se agregó 15% mol de  $\text{InCl}_3$ , 0.448 g (1.81 mmol) de ácido 2-iodobenzóico y 0.214 g (1.81 mmol) de 2,6-dimetilfenilisonitrilo obteniendo 0.370 g (75% de rendimiento) de un aceite de color amarillo el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (6/4), R.F.= 0.8.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ :

7.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.50–7.39 (m, 2H), 7.20–7.06 (m, 4H), 3.47–3.30 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.77 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.33–1.20 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ :

169.1, 139.2, 135.2, 130.9, 128.4, 128.2, 127.2, 92.5, 37.03, 18.79.

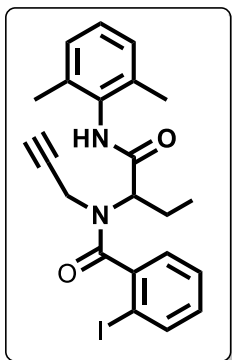
IR (Película):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3293 (C-H sp), 2119 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1648 (C=O amida aromática), 1632 (C=O amida) 767, 751 (o-sustitución).

EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)

340, 341, 461 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 462 (25)  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ , 505, 519, 520, 921, 922 (25)  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ . Masa exacta: 461.07264 (Exp.) 461.07259 (Cal.)  $^{12}\text{C}_{21}^{1}\text{H}_{22}^{127}\text{I}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$ , diferencia de masa (mmu): 0.04, número de insaturación: 11.5.

**6.1.5. SÍNTESIS DE N-(1-((2,6-DIMETILFENIL)AMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-iodo-N-(PROP-2-IN-1-IL)BENZAMIDA (152).**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general colocando 0.22 mL (3.62 mmol) de amina propargílica y 0.24 mL de propionaldehído (3.62 mmol) en MeOH. Posteriormente se agregó 15% mol de  $\text{InCl}_3$ , 0.895 g (3.62 mmol) de ácido 2-iodobenzóico y 0.438 g (3.62 mmol) de 2,6-dimetilfenilisonitrilo obteniendo, 1.372 g (80% de rendimiento) de un polvo color blanco con punto de fusión de 73-76°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.4.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ :

7.86 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.44 (td,  $J = 7.5$ , 0.9 Hz, 1H), 7.17–7.11 (m, 2H), 7.08 (d,  $J = 3.1$  Hz, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.25–2.12 (m, 4H), 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ :

172.0, 168.8, 168.3, 163.1, 139.9, 138.1, 135.0, 133.9, 130.8, 130.1, 128.1, 127.18, 123.2, 92.4, 85.9, 63.2, 51.5, 18.9, 11.3.

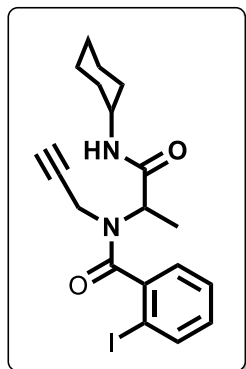
IR (Película):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3293 (C-H sp), 2119 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1627 (ancha), (C=O amida aromática y alifática), 751 (o-sustitución).

EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)

145, 162, 323, 475 (25)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 636.  
Masa exacta: 475.08819 (Exp.) 475.08824 (Calc.)  $^{12}\text{C}_{22}^{1}\text{H}_{23}^{127}\text{I}_1^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$ , diferencia de masa (mmu): -0.05, número de insaturación: 11.5.

**6.1.6. SÍNTESIS DE N-(1-(CICLOHEXILAMINO)-1-OXOPROPAN-2-IL)-2-iodo-N-(PROP-2-IN-1-IL)BENZAMIDA (153).**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general colocando 0.116 mL (1.81 mmol) de amina propargílica y 0.100 mL (1.81 mmol) de acetaldehído en MeOH. Posteriormente se agregó 15% mol de  $\text{InCl}_3$ , 0.448 g (1.81 mmol) de ácido 2-iodobenzóico y 0.197 g (1.81 mmol) de ciclohexilisonitrilo obteniendo, 0.460 g (63% de rendimiento), como un aceite amarillo el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (6/4), R.F.= 0.5.

**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ :**

7.85 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.49-7.31 (m, 2H), 7.26-7.07 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.20, (br, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.95-3.62 (m, 2H), 2.21 (br, 1H), 1.99-1.87 (m, 3H), 1.78-1.61 (m, 3H), 1.47-1.01 (m, 5H).

**$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ :**

171.3, 169.1, 141.0, 139.4, 139.1, 130.7, 128.2, 126.8, 92.4, 72.8, 58.3, 52.9, 49.2, 48.6, 35.8, 33.0, 32.7, 25.4, 24.8, 14.5.

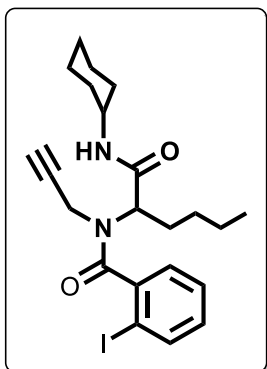
**IR (Película):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3306 (C-H sp), 2117 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1632 (ancha), (C=O amida aromática y alifática).

**EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)**

190, 340, 341, 439 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 440 (25)  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ . Masa exacta: 439.08857 (Exp.) 439.08824 (Calc.)  $^{12}\text{C}_9^{1}\text{H}_{24}^{127}\text{I}_1^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$ , diferencia de masa (mmu): 0.32, número de insaturación: 8.5.

**6.1.7. SÍNTESIS DE N-(1-(CICLOHEXILAMINO)-1-OXOHEXAN-2-IL)-2-  
IODO-N-(PROP-2-IN-1-IL)BENZAMIDA (154).**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general colocando 0.174 mL (2.72 mmol) de amina propargílica y 0.289 mL (2.72 mmol) de valeraldehído en MeOH. Posteriormente se agregó 15% mol de  $\text{InCl}_3$ , 0.674 g (2.72 mmol) de ácido 2-iodobenzóico y 0.335 mL (2.72 mmol) de ciclohexilisonitrilo obteniendo, 0.480 g (42% de rendimiento), como un aceite color amarillo el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.4.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ :**

7.85 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.25 (m, 2H), 7.18-7.06 (m, 1H), 3.87-3.64 (m, 4H), 2.23-1.77 (m, 6H), 1.77-1.52 (m, 3H), 1.52-1.06 (m, 10H), 1.03-0.82 (m, 4H).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ :**

171.5, 141.2, 139.0, 130.6, 128.1, 127.9, 92.4, 72.3, 67.8, 57.1, 48.5, 35.6, 32.9, 28.4, 28.1, 25.5, 25.4, 24.7, 22.3, 22.3, 13.9.

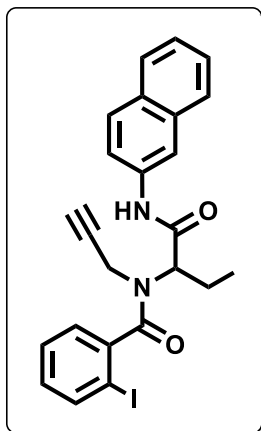
**IR (Película):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3307 (C-H sp), 2117 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1630 (ancha), (C=O amida aromática y alifática).

**EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)**

382, 481 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 482 (25)  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ , 961 (30)  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ . Masa exacta: 481.13425 (Exp.) 481.13519 (Calc.)  $^{12}\text{C}_{22}^{1}\text{H}_{30}^{127}\text{I}_1^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$ , diferencia de masa (mmu): -0.94, número de insaturación: 8.5.

**6.1.8. SÍNTESIS DE 2-iodo-N-(3-METIL-1-(NAFTALEN-2-ILAMINO)--1-OXOBUTAN-2-IL)-N-(PROP-2-IN-1-IL)BENZAMIDA (155).**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general colocando 0.08 mL (1.27 mmol) de amina propargílica y 0.09 mL (1.27 mmol) de propinaldehído en MeOH, posteriormente se agregó 15% mol de  $\text{InCl}_3$ , 0.314 g (1.27 mmol) de ácido 2-iodobenzóico y 0.194 g (1.27 mmol) de naftilisonitrilo obteniendo, 0.292 g (51% de rendimiento), de un sólido color café con punto de fusión de 115-118°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.6.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ :**

8.27 (s, 1H), 7.84-7.60 (m, 5H), 7.52-7.28 (m, 4H), 7.10 (ddd,  $J = 8.3, 6.1, 3.1$  Hz, 2H), 2.69-1.17 (m, 4H), 1.24, (td,  $J = 7.2, 0.4$  Hz, 1H) 1.14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ :**

172.4, 139.2, 133.7, 130.8, 130.5, 128.5, 128.2, 127.6, 127.4, 126.3, 124.8, 120.1, 116.7, 92.3, 72.9, 60.3, 59.4, 35.7, 21.2, 20.9, 14.1, 11.0.

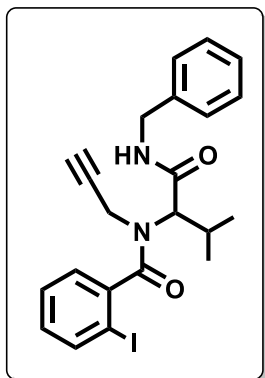
**IR (Película):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3296 (C-H sp), 2055, 2968, 2876, 2119 (C  $\equiv$  C), 1688, 1627 (C=O amida aromática y alifática).

**EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)**

354, 355, 497 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 498 (25)  $[\text{M}+2\text{H}]^+$  993  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ . Masa exacta: 497.07175 (Exp.) 475.07259 (Calc.)  $^{12}\text{C}_{24}^{1}\text{H}_{22}^{127}\text{I}_1^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$ , diferencia de masa (mmu): -0.84, número de insaturación: 14.5.

**6.1.9. SÍNTESIS DE N-(1-(BENCILAMINO)-3-METIL-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-iodo-N-(PROP-2-IN-1-IL)BENZAMIDA (156).**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general colocando 0.174 mL (2.72 mmol) de amina propargílica y 0.248 mL (2.72 mmol) de isobutiraldehído, posteriormente se agregó 15% mol de  $\text{InCl}_3$ , 0.674 g (2.72 mmol) de ácido 2-iodobenzóico y 0.33 mL (2.72 mmol) de bencilisonitrilo obteniendo, 0.700 g (60% de rendimiento), de un sólido cristalino color amarillo el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (6/4), R.F.= 0.8 con punto de fusión de 115-118°C.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ :**

7.83–7.68 (m, 2H), 7.54 (b, 1H), 7.42–7.18 (m, 6H), 7.16–6.92 (m, 1H), 4.67–4.53 (m, 1H), 4.54–4.20 (m, 2H), 2.48 (b, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.26–0.74 (m, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ :**

171.7, 168.9, 141.3, 138.7, 138.1, 130.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.0, 92.3, 79.2, 72.1, 62.6, 43.0, 35.0, 27.0, 19.6.

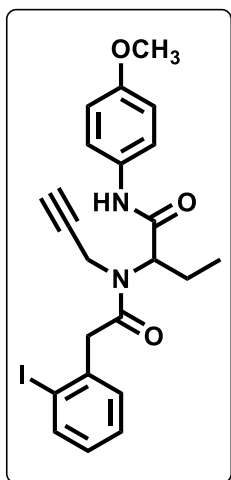
**IR (Película):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3303 (C-H sp), 1670 (C=O amida aromática), 1629 (C=O amida alifática), 699 (Benceno mono sustituido), 770 (*o*-sustitución).

**EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)**

368, 475 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 476 (25)  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ , 527, 949 (20)  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ . Masa exacta: 475.08897 (Exp.) 475.08824 (Calc.)  $^{12}\text{C}_{22}^{1}\text{H}_{24}^{127}\text{I}_1^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$ , diferencia de masa (mmu): 0.73, número de insaturación: 11.5.

### 6.1.10. SÍNTESIS DE 2-(2-(2-iodofenil)-N-(PROP-2-IN-1-ILO)ACETAMIDO)-N-(4 METOXIFENIL)BUTANAMIDA (157).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general colocando 0.08 mL (1.27 mmol) de amina propargílica y 0.09 mL (1.27 mmol) de propinaldehído en MeOH. Posteriormente se agregó 15% mol de  $\text{InCl}_3$ , 0.312 g (1.27 mmol) de ácido 2-iodofenilacético y 169 mg (1.27 mmol) de 4-metoxifenilisonitrilo obteniendo 0.450 g (72% de rendimiento), de un sólido color amarillo con punto de fusión de 127-130°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.5.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ :

8.14 (s, 1H), 7.83 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.32–7.20 (m, 3H), 6.96 (td,  $J = 7.9, 2.1$  Hz, 1H), 6.85–6.77 (m, 3H), 5.02 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.25 (qd,  $J = 19.1, 2.5$  Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.37 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.20–1.77 (m, 1H), 1.01 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ :

172.0, 168.1, 156.3, 139.3, 138.4, 130.8, 130.6, 128.9, 128.5, 121.7, 114.0, 101.2, 78.8, 77.4, 73.2, 59.4, 55.4, 45.8, 34.2, 21.2, 10.9.

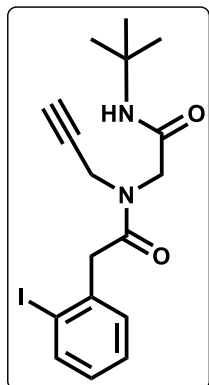
IR (Película):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3294 (C-H sp), 3137, 3062, 119 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1639 (ancha), (C=O amida aromática y alifática).

EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)

368, 369, 491 (15)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 981 (15)  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ . Masa exacta: 491.08333 (Exp.) 491.08316 (Calc.)  $^{12}\text{C}_{22}^{1}\text{H}_{24}^{127}\text{I}_1^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_3$ , diferencia de masa (mmu): 0.17, número de insaturación: 11.5.

6.1.11. SÍNTESIS DE *N*-(2-(TERT-BUTILAMINO)-2-OXOETIL)-2-(2-*o*-IODOFENIL)-*N*-(PROP-2-IN-1-IL)ACETAMIDA (158).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general colocando 0.11 mL (1.81 mmol) de amina propargílica y 0.054 g (1.81 mmol) de paraformaldehído en MeOH. Posteriormente se agregó 15% mol de  $\text{InCl}_3$ , 0.445 g (1.81 mmol) de ácido 2-iodofenilacético y 0.2 mL (1.81 mmol) de tertbutilisonitrilo obteniendo, 0.600 g (85% de rendimiento), de un sólido color blanco con punto de fusión de 119-121°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (6/4), R.F.= 0.4.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ :

7.80 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.39–7.18 (m, 3H), 6.93 (q,  $J = 7.8, 6.8$  Hz, 2H), 6.53 (s, 3H), 6.32 (s, 3H), 4.25 (d,  $J = 23.8$  Hz, 2H), 4.04–3.90 (m, 3H), 3.74 (s, 1H), 2.40 (d,  $J = 41.6$  Hz, 1H), 1.31 (d,  $J = 5.4$  Hz, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ :

170.0, 167.1, 166.3, 138.8, 138.7, 138.0, 137.7, 130.0, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 101.0, 100.9, 78.4, 73.6, 72.6, 59.9, 51.1, 50.8, 50.6, 44.9, 38.7, 36.0, 28.3, 20.6, 13.8.

IR (Película):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

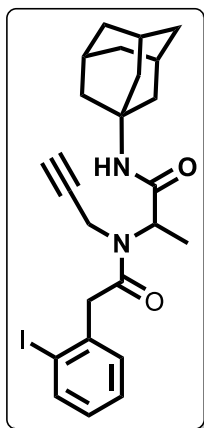
3293 (C-H sp), 1682 (C=O amida aromática), 1639 (C=O amida alifática), 745 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)

340, 413 (100)  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ , 414, 825 (40)  $[\text{2M}+\text{H}]^+$ , 826 (20)  $[\text{2M}+2\text{H}]^+$ . Masa exacta: 413.07209 (Exp.) 413.07259 (Calc.)  $^{12}\text{C}_{17}^1\text{H}_{22}^{127}\text{I}_1^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$ , diferencia de masa (mmu): -0.50, número de insaturación: 7.5.



**6.1.12. SÍNTESIS DE *N*-((3*S*,5*S*,7*S*)-ADAMANTAN-1-IL)-2-(2-(2-*I*ODOFENIL)-*N*-(PROP-2-IN-1-IL)ACETAMIDO)PROPANAMIDA (159).**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general colocando 0.04 mL (0.62 mmol) de amina propargílica y 0.04 mL (0.62 mmol) de acetaldehído en MeOH. Posteriormente se agregó 15% mol de  $\text{InCl}_3$ , 0.152 g (0.62 mmol) de ácido 2-iodofenilacético y 0.100 g (0.62 mmol) de adamantilisonitrilo obteniendo, 0.215 g (74% de rendimiento), de un sólido color amarillo blanco con punto de fusión de 140-143°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (6/4), R.F.= 0.4.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ :**

7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.36–7.22 (m, 2H), 6.97 (td,  $J = 7.9, 1.9$  Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.07 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.21–3.83 (m, 4H), 2.39 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.94 (d,  $J = 2.2$  Hz, 9H), 1.65 (s, 8H), 1.41 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.30–1.20 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ :**

170.8, 169.5, 139.2, 138.4, 130.3, 128.7, 128.3, 101.1, 79.3, 72.9, 52.8, 51.7, 45.7, 41.3, 36.1, 33.8, 29.2, 14.0, 13.8.

**IR (Película):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3254 (C-H sp), 1672 (C=O amida aromática), 1623 (C=O amida alifática) 1442, 1411, 1361, 1342, 1309 (C-H  $\text{sp}^3$ ).

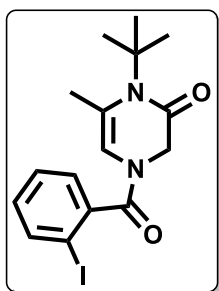
**EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)**

354, 505 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 506 (28)  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ . Masa exacta: 505.13569 (Exp.) 505.13519 (Calc.)  $^{12}\text{C}_{24}^{1}\text{H}_{30}^{127}\text{I}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$ , diferencia de masa (mmu): 0.49, número de insaturación: 10.5.

## 7. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE PIRAZINONAS.

En un vial para microondas, se colocó 1 equivalente del aducto de Ugi, 0,3 equivalentes de TBAB (Bromuro de tetrabutilamonio), 4 equivalentes de  $K_2CO_3$  y KOH como mezcla de bases en THF (0.1M) como disolvente. La mezcla de reacción se colocó en el reactor de microondas por 15 minutos con un preagitamiento de 10 segundos a una temperatura de 85 °C, seleccionando el nivel de absorción de radiación bajo. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en placa fina con lo que se observó la formación del producto. Posteriormente, se le realizaron 3 extracciones con una mezcla de salmuera y AcOEt (1:1), la fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se agregó MeOH al crudo de reacción (1M) y se agregaron 0.5 equivalentes de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH). Al cabo 12 horas, se observó por TLC la desaparición de uno de los isómeros (exo) y la formación de otro (endo). Todos los productos se purificaron por cromatografía flash y se evaporaron a presión reducida, también se caracterizaron por técnicas como RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$ , infrarrojo y espectrometría de masas de baja y alta resolución.

### 7.1.1. SÍNTESIS DE 1-(*TERT*-BUTIL)-4-(2-IODOBENZOIL)-6-METIL-3,4-DIHIDROPIRAZIN-2(1*H*)-ONA (160).



De acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de pirazinonas, en un vial para microondas se colocó 0.100 g (0.25 mmol) del aducto de Ugi **149**, 0.056 g de KOH (1.00 mmol), 0.138 g (1.00 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.024 g (0.075 mmol) de TBAB (Bromuro de tetrabutilamonio) en 2.5 mL (0.1M) de THF. Después de 15 minutos y de haber realizado las extracciones, el AcOEt se evaporó a presión reducida y el crudo se colocó en MeOH (3.33 mL). Posteriormente a la mezcla de reacción de agregaron 0.5 equivalentes de ácido *p*-toluensulfónico, al cabo de 12 horas se obtuvo 0.093 g (94 % de rendimiento), de un aceite color amarillo el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.5.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:

7.87 (ddd, *J* = 8.5, 3.8, 0.9 Hz, 1H), 7.50–7.34 (m, 1H), 7.29–7.07 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.48–5.28 (m, 1H), 4.14–3.99 (m, 2H), 3.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.41–3.11 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:

169.9, 166.3, 139.3, 131.1, 130.4, 129.0, 128.6, 128.2, 128.0, 125.2, 109.5, 92.4, 70.6, 57.5, 51.7, 48.4, 28.7, 21.4.

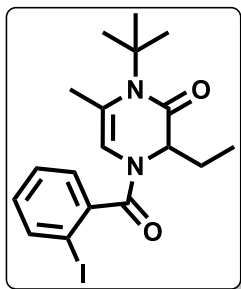
IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

3311 (C-H sp), 1645 (C=O amida aromática y C=O amida alifática, 768 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

399 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 400 (20) [M+2H]<sup>+</sup>. Masa exacta: 399.05699 (Exp.) 399.05694 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>16</sub><sup>1</sup>H<sub>20</sub><sup>127</sup>I<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (ppm): 0.13, número de insaturación: 7.5.

### 7.1.2. SÍNTESIS DE 1-(*TERT*-BUTIL)-4-(2-IODOBENZOIL)-6-METIL-3,4-DIHIDROPIRAZIN-2(1*H*)-ONA (161).



De acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de pirazinonas, en un vial para microondas se colocó 0.100 g (0.23 mmol) del aducto de Ugi **150**, 0.052 g (0.94 mmol) de KOH, 0.130 g (0.94 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.022 g (0.07 mmol) de TBAB (Bromuro de tetrabutilamonio) en 2.3 mL (0.1M) de THF. Después de 15 minutos y de haber realizado las extracciones, el AcOEt se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se colocó en MeOH (3.50 mL). Posteriormente a la mezcla de reacción de agregaron 0.5 equivalentes (0.020 g) de ácido *p*-toluensulfónico, al cabo de 12 horas se obtuvo 0.089 g (90 % de rendimiento) de un aceite color amarillo el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.4.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:

7.90–7.80 (m, 1H), 7.46–7.36 (m, 1H), 7.23–7.07 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.09 (ddd, *J* = 8.7, 5.4, 1.4 Hz, 1H), 2.21–2.09 (m, 1H), 1.98–1.94 (m, 3H), 1.93–1.65 (m, 2H), 1.58 (s, *J* = 4.8 Hz, 9H), 1.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:

172.4, 168.2, 139.3, 130.7, 128.3, 127.6, 113.8, 92.7, 60.3, 58.9, 30.3, 23.7, 19.8, 10.7.

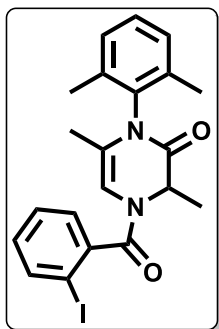
IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

3307 (C-H sp), 1671 (C=O amida aromática), 1652 (C=O amida alifática), 743 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

123, 371, 427 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 428 (20) [M+2H]<sup>+</sup>, 459, 853, 854 (60) [2M+2H]<sup>+</sup>. Masa exacta: 427.08839 (Exp.) 427.08824 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>18</sub><sup>1</sup>H<sub>24</sub><sup>127</sup>I<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (ppm): 0.15, número de insaturación: 7.5.

### 7.1.3. SÍNTESIS DE 1-(2,6-DIMETILFENIL)-4-(2-IODOBENZOIL)-3,6-DIMETIL-3,4-DIHDROPIRAZIN-2(1H)-ONA (162).



De acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de pirazinonas, en un vial para microondas se colocó 0.100 g (0.217 mmol) del aducto de Ugi **151**, 0.049 g (0.87 mmol) de KOH, 0.119 g (0.87 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.021 g (0.065 mmol) de TBAB (Bromuro de tetrabutilamonio) en 2.0 mL (0.1M) de THF. Después de 15 minutos y de haber realizado las extracciones, el AcOEt se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se colocó en MeOH (1 mL). Posteriormente a la mezcla de reacción de agregaron 0.5 equivalentes (0.018 g) de ácido *p*-toluensulfónico, al cabo de 12 horas se obtuvo 0.073 g (75 % de rendimiento) de un sólido color amarillo con punto de fusión de 198-201°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.3.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:

7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51–7.39 (m, 2H), 7.23–7.07 (m, 4H), 5.55 (s, 1H), 5.49 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:

167.5, 165.7, 139.4, 136.2, 134.5, 130.9, 128.7, 128.5, 127.7, 127.1, 121.5, 92.7, 60.3, 51.3, 29.6, 17.6, 16.0, 14.1.

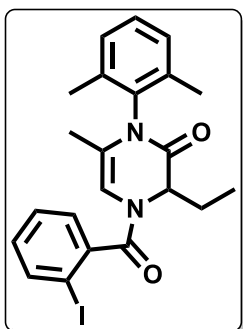
IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

3271 (C-H sp), 1676 (C=O amida aromática), 1652 (C=O amida alifática), 746 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

460 (15) [M]<sup>+</sup>, 461 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 462 (20) [M+2H]<sup>+</sup>, 921, 922 (30) [2M+2H]<sup>+</sup>, 923. Masa exacta: 461.07276 (Exp.) 461.07259 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>21</sub><sup>1</sup>H<sub>22</sub><sup>127</sup>I<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (mmu): 0.35, número de insaturación: 11.5.

### 7.1.4. SÍNTESIS DE 1-(2,6-DIMETILFENIL)-3-ETIL-4-(2- IODOBENZOIL)-6-METIL-3,4-DIHDROPIRAZIN-2(1H)-ONA (163).



De acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de pirazinonas, en un vial para microondas se colocó 0.077 g (0.16 mmol) del aducto de Ugi **152**, 0.016 g (0.64 mmol) de KOH, 0.088 g (0.64 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.015 g (0.16 mmol) de TBAB (Bromuro de tetrabutilamonio) en 2.0 mL (0.1M) de THF. Después de 15 minutos y de haber realizado las extracciones, el AcOEt se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se colocó en MeOH (3.33 mL). Posteriormente a la mezcla de reacción de agregaron 0.5 equivalentes (0.014 g) de ácido *p*-toluensulfónico, al cabo de 12 horas se obtuvo 0.069 g (84 % de rendimiento) de un sólido color amarillo con punto de fusión de 142-145°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.5.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ:

7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48–7.40 (m, 2H), 7.23–7.08 (m, 4H), 5.57 (s, 1H), 5.41–5.31 (m, 1H), 2.38–1.75 (m, 8H), 2.10–1.78 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.29–1.13 (m, 2H), 0.96–0.85 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ:

168.0, 165.1, 139.5, 136.7, 136.1, 136.0, 134.6, 134.5, 130.9, 130.8, 130.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.7, 125.1, 122.2, 104.4, 92.5, 61.0, 56.4, 29.6, 24.4, 18.3, 17.8, 16.1, 15.9, 10.5, 10.2.

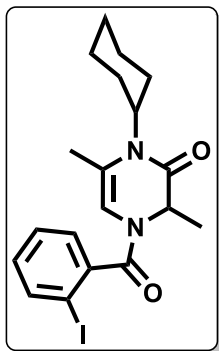
IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

1663 (C=O amida conjugada), 1644 (C=O amida conjugada), 762 (R<sub>2</sub>C=CRH), 728 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

474 (15) [M]<sup>+</sup>, 475 (75) [M+H]<sup>+</sup>, 476 (15) [M+2H]<sup>+</sup>, 547, 949 (100) [2M]<sup>+</sup>, 950 (45) [2M+H]<sup>+</sup>, 951 (10) [2M+2H]. Masa exacta: 475.08900 (Exp.) 475.08824 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>22</sub><sup>1</sup>H<sub>24</sub><sup>127</sup>I<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (mmu): 0.75, número de insaturación: 11.5.

### 7.1.5. SÍNTESIS DE 1-CICLOHEXIL-4-(2-IODOBENZOIL)-3,6-DIMETIL-3,4-DIHIDROPIRAZIN-2(1H)-ONA (164).



De acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de pirazinonas, en un vial para microondas se colocó 0.100 g (0.23 mmol) del aducto de Ugi **153**, 0.051 g (0.912 mmol) de KOH, 0.126 g (0.912 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.022 g (0.068 mmol) de TBAB (Bromuro de tetrabutilamonio) en 2.0 mL (0.1M) de THF. Después de 15 minutos y de haber realizado las extracciones, el AcOEt se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se colocó en MeOH (2.0 mL). Posteriormente a la mezcla de reacción de agregaron 0.5 equivalentes (0.014 g) de ácido *p*-toluensulfónico, al cabo de 12 horas se obtuvo 0.094 g (95 % de rendimiento) de un aceite color naranja el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (6/4), R.F.= 0.8.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ:

7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17–7.09 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.18 (qd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.85 (br, 4H), 1.85 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.29–1.14 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ:

167.4, 166.5, 139.3, 137.6, 130.8, 129.4, 128.4, 128.1, 128.0, 127.3, 120.1, 106.1, 56.8, 52.0, 29.7, 26.6, 26.4, 25.2, 17.3, 17.2, 15.2.

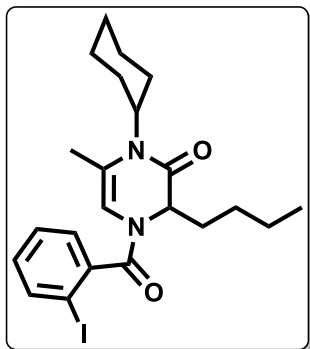
IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

2927, 2852 (C-H<sub>sp3</sub>), 1668 (C=O amida conjugada), 1650 (C=O amida alifática), 743 (R<sub>2</sub>C=CRH), 728 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

438 (42) [M]<sup>+</sup>, 439 (85) [M+H]<sup>+</sup>, 440 (15) [M+2H]<sup>+</sup>, 496, 497, 498, 877 (100) [2M+H]<sup>+</sup>, 878 (45) (2M+2H). Masa exacta: 439.08712 (Exp.) 439.08824 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>22</sub><sup>1</sup>H<sub>24</sub><sup>127</sup>I<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (mmu): 1.12, número de insaturación: 8.5.

### 7.1.6. SÍNTESIS DE 3-BUTIL-1-CICLOHEXIL-4-(2-IODOBENZOIL)-6-METIL-3,4-DIHIDROPIRAZIN-2(1H)-ONA (165).



De acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de pirazinonas, en un vial para microondas se colocó 0.100 g (0.23 mmol) del aducto de Ugi **154**, 0.051 g (0.912 mmol) de KOH, 0.126 g (0.912 mmol) de  $K_2CO_3$ , 0.022 g (0.068 mmol) de TBAB (Bromuro de tetrabutilamonio) en 2.0 mL de THF (0.1M). Después de 15 minutos y de haber realizado las extracciones, el AcOEt se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se colocó en MeOH (2.0 mL). Posteriormente a la mezcla de reacción de agregaron 0.5 equivalentes (0.014 g) de ácido *p*-toluensulfónico, al cabo de 12 horas se obtuvo 0.094 g (95 % de rendimiento) de un aceite color naranja el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.8.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ :

7.84 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.41 (td,  $J = 7.5$ , 1.2 Hz, 1H), 7.25–7.08 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.11 (ddd,  $J = 8.3$ , 6.7, 1.7 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.34 (br, 2H), 2.11–1.98 (m, 1H), 1.91–1.66 (m, 5H), 1.47–1.06 (m, 9H), 1.02–0.75 (m, 4H).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$ :

166.9, 139.3, 130.7, 128.3, 56.7, 55.9, 29.8, 29.7, 27.6, 26.6, 26.4, 25.2, 22.5, 17.1, 13.9.

IR (Película):  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):

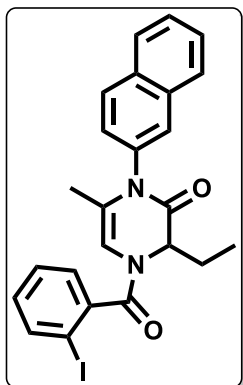
2927, 2852 ( $C-H_{sp^3}$ ), 1668 ( $C=O$  amida conjugada), 1650 ( $C=O$  amida alifática), 743 ( $R_2C=CRH$ ), 728 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)

481 (100)  $[M+H]^+$ , 482 (20)  $[M+2H]^+$ , 961 (20)  $[2M+H]^+$ . Masa exacta: 481.13475 (Exp.) 481.13519 (Calc.)  $^{12}C_{22}^{1}H_{30}^{127}I_1^{14}N_2^{16}O_2$ , diferencia de masa (mmu): -0.45, número de insaturación: 8.5.



### 7.1.7. SÍNTESIS DE 3-ETIL-4-(2-IODOBENZOIL)-6-METIL-1-(NAFTALEN-2-IL)-3,4-DIHIDROPIRAZIN-2(1H)-ONA (166).



De acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de pirazinonas, en un vial para microondas se colocó 0.200 g (0.40 mmol) del aducto de Ugi **155**, 0.084 g (1.61 mmol) de KOH, 0.221 g (1.61 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.039 g (0.120 mmol) de TBAB (Bromuro de tetrabutilamonio) en 4.0 mL (0.1M) de THF. Después de 15 minutos y de haber realizado las extracciones, el AcOEt se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se colocó en MeOH (4.0 mL). Posteriormente a la mezcla de reacción de agregaron 0.5 equivalentes (0.040 g) de ácido *p*-toluensulfónico, al cabo de 12 horas se obtuvo 0.084 g (42 % de rendimiento) de sólido color naranja con punto de fusión de 175-178°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.6.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:

7.97–7.77 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.58–7.37 (m, 3H), 7.37–7.06 (m, 3H), 7.19–7.08 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.38 (ddd, *J* = 8.1, 6.6, 1.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.31–1.15 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:

168.1, 166.4, 139.4, 133.3, 132.7, 130.9, 129.2, 128.4, 127.9, 127.7, 126.7, 126.6, 60.3, 56.5, 23.8, 21.0, 17.0, 14.1, 10.2.

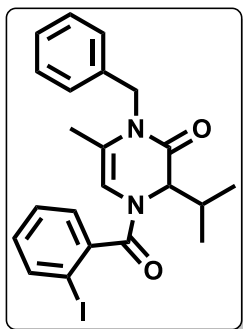
IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

3056, 2970, 2929 (C-H<sub>sp3</sub>), 1692 (C=O amida conjugada), 1675 (C=O amida alifática), 780 (R<sub>2</sub>C=CRH), 746 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

497 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 498 (50) [M+2H]<sup>+</sup>, 499, 993, 994 (50) [2M+H]<sup>+</sup>. Masa exacta: 497.07259 (Exp.) 497.07259 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>24</sub><sup>1</sup>H<sub>22</sub><sup>127</sup>I<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (mmu): -0.01, número de insaturación: 14.5.

### 7.1.8. SÍNTESIS DE 1-BENCIL-4-(2-IODOBENZOIL)-3-ISOPROPIL-6-METIL-3,4-DIHIDROPIRAZIN-2(1H)-ONA (167).



De acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de pirazinonas, en un vial para microondas se colocó 0.200 g (0.42 mmol) del aducto de Ugi **156**, 0.094 g (1.68 mmol) de KOH, 0.232 g (1.68 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.041 g (0.126 mmol) de TBAB (Bromuro de tetrabutilamonio) en 4.4 mL (0.1M) de THF. Después de 15 minutos y de haber realizado las extracciones, el AcOEt se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se colocó en MeOH (4.0 mL). Posteriormente a la mezcla de reacción de agregaron 0.5 equivalentes (0.040 g) de ácido *p*-toluensulfónico, al cabo de 12 horas se obtuvo 0.180 g (90 % de rendimiento) de un sólido de color amarillo con punto de fusión 164-166°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (6/4), R.F.= 0.8.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:

7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94–6.96 (m, 8H), 5.41 (s, 1H), 5.24 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H) 5.10 (dd, *J* = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 4.62–4.37 (m, 1H), 2.25–1.22 (m, 2H), 1.26 (s, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:

165.6, 139.3, 137.3, 130.7, 128.6, 128.2, 127.3, 70.4, 60.2, 44.8, 29.7, 29.6, 29.48, 19.0, 16.1.

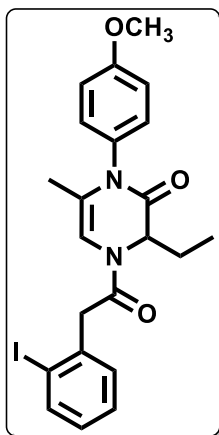
IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

2927, 2852 (C-H<sub>sp3</sub>), 1668 (C=O amida conjugada), 1650 (C=O amida alifática), 743 (R<sub>2</sub>C=CRH), 728 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

475 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 476 (45) [M+2H]<sup>+</sup>, 950 (49) [2M+H]<sup>+</sup>. Masa exacta: 475.08824 (Exp.) 475.08824 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>22</sub><sup>1</sup>H<sub>24</sub><sup>127</sup>I<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (ppm): -1.92, número de insaturación: 11.5.

**7.1.9. SÍNTESIS DE 3-ETIL-4-(2-(2-iodofenil)acetil)-1-(4-metoxifenil)-6-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ONA (168).**



De acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de pirazinonas, en un vial para microondas se colocó 0.100 g (0.20 mmol) del aducto de Ugi **157**, 0.046 g (0.81 mmol) de KOH, 0.112 g (0.816 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.020 g (0.061 mmol) de TBAB (Bromuro de tetrabutilamonio) en 2.0 mL (0.1M) de THF. Después de 15 minutos y de haber realizado las extracciones, el AcOEt se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se colocó en MeOH (4.0 mL). Posteriormente a la mezcla de reacción de agregaron 0.5 equivalentes (0.020 g) de ácido *p*-toluensulfónico, al cabo de 12 horas se obtuvo 0.087 g (88 % de rendimiento) de un sólido de color café con punto de fusión 124-126 °C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.4.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:**

7.89–7.84 (m, 1H), 7.38–7.27 (m, 3H), 7.07–6.90 (m, 4H), 6.09-6.04 (m, 1H), 5.33–5.17 (m, 1H), 4.02–3.76 (m, 6H), 2.08–1.69 (m, 3H), 1.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:**

168.1, 167.3, 159.3, 139.4, 137.9, 130.2, 129.3, 128.9, 128.6, 124.1, 114.5, 105.3, 101.1, 60.4, 56.3, 55.4, 45.6, 23.5, 17.0, 14.2, 10.2.

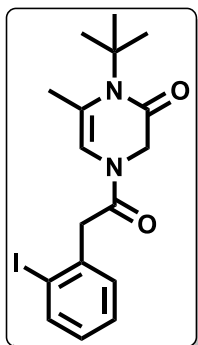
**IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):**

2965, 2930 (C-H<sub>sp3</sub>), 1678 (C=O amida conjugada y alifática), 1243 (OCH<sub>3</sub>), 759 (R<sub>2</sub>C=CRH), 738 (*o*-sustitución aromática).

**EM-DART M/Z (%A.R.)**

491 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 492 (20) [M+2H]<sup>+</sup>, 981 (15) [2M] Masa exacta: 491.08383 (Exp.) 491.08316 (Calc.)  
<sup>12</sup>C<sub>22</sub><sup>1</sup>H<sub>24</sub><sup>127</sup>I<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>3</sub>, diferencia de masa (mmu): 0.67, número de insaturación: 11.5.

### 7.1.10. SÍNTESIS DE 1-(TERT-BUTIL)-4-(2-(2-iodofenil)ACETIL)-6-METIL-3,4-DIHIDROPIRAZIN-2(1H)-ONA (169).



De acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de pirazinonas, en un vial para microondas se colocó 0.200 g (0.48 mmol) del aducto de Ugi **158**, 0.109 g (1.94 mmol) de KOH, 0.269 g (1.94 mmol) de  $K_2CO_3$ , 0.047 g (0.145 mmol) de TBAB (Bromuro de tetrabutilamonio) en 4.8 mL de THF (0.1M). Después de 15 minutos y de haber realizado las extracciones, el AcOEt se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se colocó en MeOH (4.0 mL). Posteriormente a la mezcla de reacción de agregaron 0.5 equivalentes (0.045 g) de ácido *p*-toluensulfónico, al cabo de 12 horas se obtuvo 0.073 g (45 % de rendimiento) de un aceite transparente el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (6/4), R.F.= 0.5.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ :

7.96–7.83 (m, 1H), 7.47–7.30 (m, 1H), 7.20–7.00 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.24–4.02 (m, 3H), 4.00–3.78 (m, 1H), 2.08–1.88 (m, 4H), 1.40–1.18 (m, 9H).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$ :

170.2, 167.8, 151.4, 139.0, 136.9, 136.6, 130.6, 129.7, 128.1, 99.5, 60.3, 55.39, 51.3, 47.6, 44.0, 28.6, 28.5, 20.9, 14.2, 14.1.

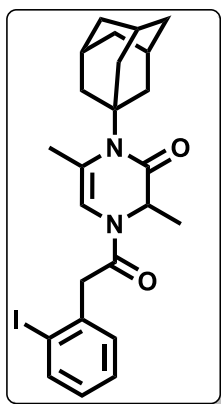
IR (Película):  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):

3309, 3076, 2968, 2921 ( $C-H_{sp^3}$ ), 1669 ( $C=O$  amida conjugada y alifática), 752 ( $R_2C=CRH$ ), 717 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART  $M/Z$  (%A.R.)

413 (100)  $[M+H]^+$ , 414 (20)  $[M+2H]^+$ , 825, 826 (15)  $[2M+H]^+$ . Masa exacta: 413.07252 (Exp.) 413.07259 (Calc.)  $^{12}C_{24}^{1}H_{30}^{127}I_1^{14}N_2^{16}O_2$ , diferencia de masa (mmu): -0.08, número de insaturación: 7.5.

### 7.1.11. SÍNTESIS DE 1-((3S,5S,7S)-ADAMANTAN-1-IL)-4-(2-(2- IODOFENIL)ACETIL)-3,6-DIMETIL-3,4-DIHIDROPIRAZIN- 2(1H)-ONA (170).



De acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de pirazinonas, en un vial para microondas se colocó 0.166 g (0.33 mmol) del aducto de Ugi **159**, 0.073 g (1.3 mmol) de KOH, 0.181 g (1.3 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.032 g (0.098 mmol) de TBAB (Bromuro de tetrabutilamonio) en 4.0 mL de THF (0.1M). Después de 15 minutos y de haber realizado las extracciones, el AcOEt se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se colocó en MeOH (4.0 mL). Posteriormente a la mezcla de reacción de agregaron 0.5 equivalentes (0.032 g) de ácido *p*-toluensulfónico, al cabo de 12 horas se obtuvo 0.107 g (65 % de rendimiento) de un sólido de color blanco con punto de fusión de 143-145°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.2.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:

7.91 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (tt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.21–6.99 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.82–4.66 (m, 1H), 4.27–3.89 (m, 2H), 2.13–1.71 (m, 12H), 1.64 (m, 5H), 1.50 – 1.16 (m, 6H),

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:

170.2, 170.1, 169.6, 151.4, 151.3, 139.0, 139.0, 137.0, 136.8, 130.7, 130.5, 129.7, 129.6, 128.1, 128.0, 99.7, 99.4, 60.3, 51.8, 51.6, 51.1, 51.0, 50.5, 41.4, 41.3, 36.29, 36.2, 29.3, 15.2, 14.3, 14.2, 14.0

IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

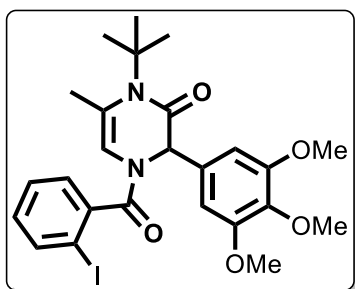
2908, 2850 (C-H<sub>sp3</sub>), 1660 (C=O amida conjugada y alifática), 753 (R<sub>2</sub>C=CRH), 664 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

505 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 506 (25) [M+2H]<sup>+</sup>. Masa exacta: 505.13519 (Exp.) 505.13519 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>24</sub><sup>1</sup>H<sub>30</sub><sup>127</sup>I<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (mmu): -0.09, número de insaturación: 10.5.

## 8. USO DE JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> CON EL FIN DE CICLAR ADUCTOS DE UGI PROVENIENTES DE BENZALDEHÍDOS.

### 8.1. SÍNTESIS DE 1-(*TERT*-BUTIL)-4-(2-IODOBENZOIL)-6-METIL-3-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-3,4-DIHIIDROPIRAZIN-2(1*H*)-ONA (194).



Para la síntesis, en una primera instancia se colocó en un matraz 0.100 g (1 equiv. 0.1775 mmol) del aducto de Ugi **148**, con 0.0065 g (5% mol, 0.0088 mmol) de JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> utilizando CHCl<sub>3</sub> como disolvente. La reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina y al cabo de dos horas y media de reacción se formó un nuevo compuesto en un rendimiento del 95% (**193**). Después de haber realizado

tres extracciones con AcOEt y salmuera, el AcOEt se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se colocó en MeOH (4.0 mL), Posteriormente se le realizó al compuesto **193** un tratado ácido con 0.017 g (0.088 mmol) de *p*-TsOH para formar exclusivamente el isómero endocíclico, al cabo de 12 horas se obtuvo 0.092 g (92 % de rendimiento) de un sólido de color blanco con punto de fusión de 184-186°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (6/4), R.F.= 0.5.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:

7.95–7.75 (m, 1H), 7.51–7.32 (m, 1H), 7.310–7.07 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.99–3.71 (m, 9H), 2.05 (s, 3H), 1.48–1.18 (m, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:

169.9, 167.7, 153.0, 140.7, 139.2, 133.0, 130.8, 128.2, 127.6, 119.4, 114.1, 107.5, 92.7, 60.8, 60.0, 58.08, 55.91, 51.90, 51.1, 30.8, 28.9, 14.1.

IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

2908, 2850 (C-H<sub>sp3</sub>), 1690, 1631 (C=O amida conjugada y alifática), 767 (R<sub>2</sub>C=CRH), 673 (*o*-sustitución aromática).

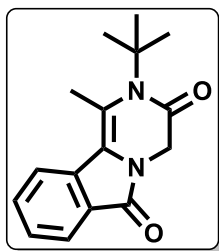
EM-DART M/Z (%A.R.)

565 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 566 [M+2H]<sup>+</sup>. Masa exacta: 565.11883 (Exp.) 565.11994 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>25</sub><sup>1</sup>H<sub>30</sub><sup>127</sup>I<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>5</sub>, diferencia de masa (mmu): -1.97, número de insaturación: 11.5.

## 9. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE PIRAZINONAS TRICÍCLICAS FUSIONADAS.

En un vial para microondas se colocó 1 equivalente de la pirazinona correspondiente en tolueno seco 0.1M. Posteriormente a la solución se le agregó Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador (0.2 equiv.), Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> (0.4 equiv.) como ligante y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5 equiv.) como base. La mezcla de reacción se desoxigenó burbujeando argón por un lapso de 1 hora, después, la reacción se colocó en el microondas por 2.5 horas con un preagitamiento de 10 segundos a una temperatura de 135°C, seleccionando el nivel de absorción de radiación bajo. El avance de la misma se siguió por cromatografía en placa fina con lo que se observó la formación del producto. Al crudo se le realizó 3 extracciones con una mezcla de salmuera y AcOEt (1:1), la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente a presión reducida. Todos los productos se purificaron por cromatografía flash y se evaporaron a presión reducida, también se caracterizaron por técnicas como RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, infrarrojo y espectrometría de masas de baja y alta resolución.

### 9.1.1. SÍNTESIS DE 2-(*TERT*-BUTIL)-1-METILPIRAZINO[2,1-A]ISOINDOL-3,6(2*H*,4*H*)-DIONA (172).



De acuerdo con el procedimiento general la reacción se llevó a cabo colocando en un vial para microondas .150 g (0.376 mmol) de la pirazinona **160** disueltos en 4 mL de tolueno seco. Posteriormente se le agregó 0.016 g (0.075 mmol, 20% mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, 0.055 g (0.150 mmol, 40% mol) de Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> como ligante y 0.306 g (0.94 mmol, 2.5 equiv.) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base obteniendo 0.045 g (45% de rendimiento) de un aceite color amarillo blanco el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.4.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:

7.95–7.79 (m, 1H), 7.66–7.37 (m, 3H),  
4.44–4.04 (m, 1H), 3.99–3.72 (m, 1H),  
3.58 (s, 3H), 1.42–1.16 (m, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:

168.4, 167.8, 153.3, 152.6, 146.2, 132.8,  
131.9, 131.1, 128.4, 128.2, 127.0, 123.97,  
123.5, 123.1, 123.0, 101.2, 98.4, 61.4,  
60.3, 56.7, 56.4, 54.1, 52.4, 51.3, 46.2,  
45.1, 29.6, 28.6, 28.6.

IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

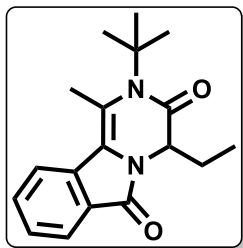
2968, 2929, (C-H<sub>sp3</sub>), 1666 (C=O amida  
conjugada y alifática), 754 (*o*-sustitución  
aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

235, 261, 271 (20) [M+H]<sup>+</sup>, 273. Masa  
exacta: 271.14552 (Exp.), 271.14465  
(Calc.) <sup>12</sup>C<sub>16</sub><sup>1</sup>H<sub>19</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de  
masa (mmu): 0.86, número de  
insaturación: 8.5.



### 9.1.2. SÍNTESIS DE 2-(*TERT*-BUTIL)-4-ETIL-1-METILPIRAZINO[2,1-A]ISOINDOLE-3,6(2*H*,4*H*)-DIONA (173).



De acuerdo con el procedimiento general la reacción se llevó a cabo colocando en un vial para microondas .030 g (0.07 mmol) de la pirazinona **161** disueltos en 2 mL de tolueno seco. Posteriormente se le agregó 0.004 g (0.014 mmol, 20% mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, 0.010 g (0.028 mmol, 40% mol) de Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> como ligante y 0.057 g (0.17 mmol, 2.5 equiv.) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base obteniendo 0.020 g (81% de rendimiento) como un aceite color amarillo el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (6/4), R.F.= 0.8.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:

7.92–7.88 (m, 1H), 7.64–7.59 (m, 2H), 7.48–7.41 (m, 1H), 4.82 (dd, *J* = 5.6, 4.1 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.18–2.13 (m, 1H), 2.03–1.90 (m, 1H), 1.66 (s, 9H), 0.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:

170.5, 167.1, 134.8, 131.9, 127.7, 124.0, 121.9, 119.8, 61.2, 59.3, 30.6, 30.3, 24.5, 20.2, 9.1.

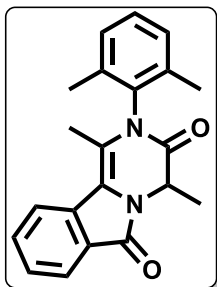
IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

2970, 2933, 2876, (C-H<sub>sp3</sub>), 1676 (C=O amida conjugada y alifática), 762 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

243, 260, 278, 299 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 300 (20) [M+2H]<sup>+</sup>, 315, 427, 576, 597, 598 (15) [2M+H]<sup>+</sup>. Masa exacta: 299.17652 (Exp.), 299.17595 (Calc.)  
<sup>12</sup>C<sub>18</sub><sup>1</sup>H<sub>23</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (mmu): 0.57, número de insaturación: 8.5.

### 9.1.3. SÍNTESIS DE 2-(2,6-DIMETILFENIL)-1,4-DIMETILPIRAZINO[2,1-A]ISOINDOL-3,6(2H,4H)-DIONA (174).



De acuerdo con el procedimiento general la reacción se llevó a cabo colocando en un vial para microondas .030 g (0.07 mmol) de la pirazinona **162** disueltos en 2 mL de tolueno seco. Posteriormente se le agregó 0.004 g (0.014 mmol, 20% mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, 0.010 g (0.028 mmol, 40% mol) de Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> como ligante y 0.057 g (0.17 mmol, 2.5 equiv.) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base obteniendo 0.010 g (40 % de rendimiento) de un sólido color amarillo con punto de fusión de 200-203°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.5.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:

7.95 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.78–7.67 (m, 1H), 7.60 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32–7.12 (m, 3H), 5.22 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:

165.9, 165.4, 136.4, 136.2, 134.6, 134.4, 131.7, 129.4, 129.0, 128.8, 128.6, 127.5, 123.9, 123.8, 121.3, 118.6, 115.5, 51.4, 17.7, 14.3.

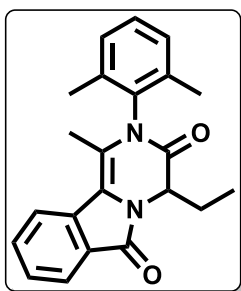
IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

2985, 2920, 2853, (C-H<sub>sp3</sub>), 1697, 1679 (C=O amida conjugada), 758 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

333 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 334 (25) [M+2H]<sup>+</sup>, 665, 666 (40) [2M+H]<sup>+</sup>, 667 (15) [2M+2H]<sup>+</sup>. Masa exacta: 333.16043 (Exp.), 333.16030 (Calc.)  
<sup>12</sup>C<sub>21</sub><sup>1</sup>H<sub>21</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (mmu): 0.12, número de insaturación: 12.5.

### 9.1.4. SÍNTESIS DE 2-(2,6-DIMETILFENIL)-4-ETIL-1-METILPIRAZINO[2,1-A]ISOINDOL-3,6(2H,4H) DIONA (175).



De acuerdo con el procedimiento general la reacción se llevó a cabo colocando en un vial para microondas 0.033 g (0.070 mmol) de la pirazinona **163** disueltos en 2 mL de tolueno seco. Posteriormente se le agregó 0.004 g (0.014 mmol, 20% mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, 0.010 g (0.028 mmol, 40% mol) de Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> como ligante y 0.057 g de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.17 mmol, 2.5 equiv.) como base obteniendo 0.010 g (40 % de rendimiento) de un sólido color naranja con punto de fusión de 64-66°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (6/4), R.F.= 0.5.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ:

7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48–7.40 (m, 2H), 7.23–7.08 (m, 4H), 5.57 (s, 1H), 5.41–5.31 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.10–1.78 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.29–1.13 (m, 2H), 0.96–0.85 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ:

168.0, 165.1, 139.5, 136.7, 136.1, 136.0, 134.6, 134.5, 130.9, 130.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 122.2, 104.4, 92.5, 61.0, 56.4, 29.6, 24.4, 17.8, 16.1, 15.9, 10.5, 10.2.

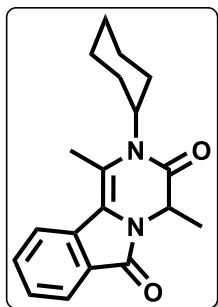
IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

2961, 2920, 2851, (C-H<sub>sp3</sub>), 1678 (ancha, C=O amida), 760 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

346, 347 [M+H]<sup>+</sup>, 348 [M+2H]<sup>+</sup>, 419, 693, 694 [2M+H]<sup>+</sup>, 695 [2M+2H]<sup>+</sup>. Masa exacta: 347.17544 (Exp.), 347.17595 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>22</sub><sup>1</sup>H<sub>23</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (mmu): -0.51, número de insaturación: 12.5.

### 9.1.5. SÍNTESIS DE 2-CICLOHEXIL-1,4-DIMETILPIRAZINO[2,1-A]ISOINDOL-3,6(2H,4H)-DIONA (176).



De acuerdo con el procedimiento general la reacción se llevó a cabo colocando en un vial para microondas 0.067 g de la pirazinona **164** (0.15 mmol) disueltos en 2 mL de tolueno seco. Posteriormente se agregó 0.007 g (0.030 mmol, 20% mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, 0.022 g (0.060 mmol, 40% mol) de Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> como ligante y 0.125 g (0.38 mmol, 2.5 equiv.) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base obteniendo 0.018 g (38 % de rendimiento) como un sólido color amarillo con punto de fusión de 118-121°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.8.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ:

7.89 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 4.94 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.87–3.69 (m, 2H), 2.54–2.43 (m, 6H), 1.95–1.80 (m, 4H), 1.76–1.61 (m, 6H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.36–1.16 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ:

167.6, 165.6, 134.6, 131.7, 129.4, 127.4, 123.9, 121.3, 119.8, 116.1, 77.3, 77.0, 76.7, 57.9, 51.8, 29.7, 29.4, 26.6, 26.5, 25.1, 17.3, 15.4.

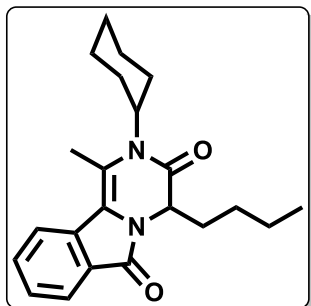
IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

2961, 2920, 2851, (C-H<sub>sp3</sub>), 1678 (ancha, C=O amida), 760 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

89, 311 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 312 (20) [M+2H]<sup>+</sup>, 621 (15) [2M+H]<sup>+</sup>. Masa exacta: 311.17607 (Exp.), 311.17595 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>19</sub><sup>1</sup>H<sub>23</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (mmu): 0.12, número de insaturación: 9.5.

### 9.1.6. SÍNTESIS DE 4-BUTIL-2-CICLOHEXIL-1-METILPIRAZINO[2,1-A]ISOINDOL-3,6(2H,4H)-DIONA (177).



De acuerdo con el procedimiento general la reacción se llevó a cabo colocando en un vial para microondas 0.170 g (0.35 mmol) de la pirazinona **165** disueltos en 4 mL de tolueno seco. Posteriormente se le agregó 0.015 g (0.071 mmol, 20% mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, 0.052 g (0.142 mmol, 40% mol) de Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> como ligante y 0.288 g (0.88 mmol, 2.5 equiv.) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base obteniendo 0.082 g (66 % de rendimiento) como un aceite color café el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.6.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ:

7.93–7.86 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62–7.52 (m, 1H), 7.48–7.37 (m, 1H). 4.89 (dd, *J* = 6.4, 5.1 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.17–1.43 (m, 4H), 1.42–1.09 (m, 7H), 0.97–0.69 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ:

166.8, 165.3, 134.3, 131.5, 129.2, 127.3, 123.8, 121.2, 119.8, 116.9, 57.9, 55.7, 31.9, 30.9, 29.7, 29.3, 26.6, 26.5, 26.5, 25.1, 22.3, 15.4, 13.8.

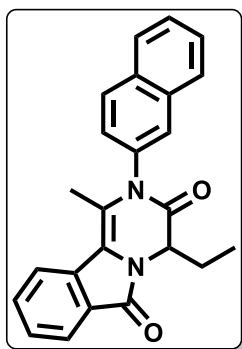
IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

2932, 2857, (C-H<sub>sp3</sub>), 1683 (ancha, C=O amida), 758 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

343, 353 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 354 (28) [M+2H]<sup>+</sup>, 355. Masa exacta: 353.22255 (Exp.), 353.22290 (Calc.)  
<sup>12</sup>C<sub>22</sub><sup>1</sup>H<sub>29</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (mmu): -0.35, número de insaturación: 9.5.

### 9.1.7. SÍNTESIS DEL 4-ETIL-1-METIL-2-(NAFTALEN-2-IL)PIRAZINO[2,1-A]ISOINDOL-3,6(2H,4H)-DIONA (178).



De acuerdo con el procedimiento general la reacción se llevó a cabo colocando en un vial para microondas 0.070 g (0.141 mmol) de la pirazinona **166** disueltos en 2 mL de tolueno seco. Posteriormente se le agregó 0.006 g (0.030 mmol, 20% mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, 0.021 g (0.056 mmol, 40% mol) de Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> como ligante y 0.116 g (0.35 mmol, 2.5 equiv.) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base obteniendo 0.020 g (39 % de rendimiento) como un sólido color amarillo con punto de fusión de 157-159°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3),

R.F. = 0.5.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:

8.02–7.79 (m, 3H), 7.77–7.65 (m, 2H), 7.63–7.51 (m, 4H), 7.47 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.36–7.20 (m, 1H), 5.20 (dd, *J* = 6.0, 4.4 Hz, 1H), 2.24–2.06 (m, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13–0.93 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:

166.7, 134.2, 133.4, 133.0, 131.7, 129.8, 129.6, 129.3, 128.1, 128.0, 128.0, 127.8, 127.6, 127.1, 126.9, 126.6, 126.3, 123.9, 121.2, 119.1, 60.3, 56.4, 25.7, 21.0, 16.0, 14.2, 8.8.

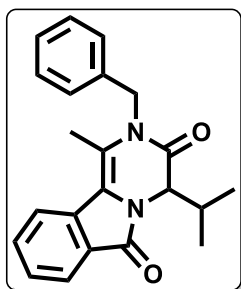
IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

2969, 2932, 2875, (C-H<sub>sp3</sub>), 1687 (ancha, C=O amida), 758 (*o*-sustitución aromática).

EM-DART *M/Z* (%A.R.)

368, 369 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 370 (50) [M+2H]<sup>+</sup>, 385, 386, 737, 738 (85) [2M+H]<sup>+</sup>, 739, 740 (20) [2M+2H]<sup>+</sup>. Masa exacta: 369.15952 (Exp.), 369.16030 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>22</sub><sup>1</sup>H<sub>23</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (mmu): -0.78, número de insaturación: 15.5.

**9.1.8. SÍNTESIS DEL 2-BENCIL-4-ISOPROPIL-1-METILPIRAZINO[2,1-A]ISOINDOL-3,6(2H,4H)-DIONA (179).**



De acuerdo con el procedimiento general la reacción se llevó a cabo colocando en un vial para microondas 0.170 g (0.35 mmol) de la pirazinona **167** disueltos en 4 mL de tolueno seco. Posteriormente se le agregó 0.016 g (0.071 mmol, 20% mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, 0.052 g (0.142 mmol, 40% mol) de Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> como ligante y 0.291 g (0.89 mmol, 2.5 equiv.) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base obteniendo 0.075 g (61 % de rendimiento) como un sólido color amarillo con punto de fusión de 201-204°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.3.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:**

7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.48–7.07 (m, 6H), 5.24 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.03–4.89 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.31–1.20 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:**

165.5, 165.3, 137.1, 134.0, 131.6, 129.0, 128.8, 127.4, 126.4, 123.9, 121.1, 119.5, 117.3, 99.8, 60.1, 45.6, 33.2, 19.6, 17.8, 14.6.

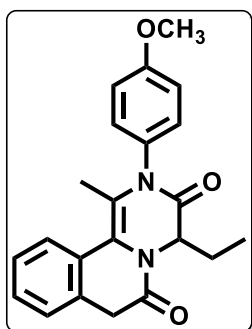
**IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):**

2964, 2931, (C-H<sub>sp3</sub>), 1681 (ancha, C=O amida), 759 (*o*-sustitución aromática).

**EM-DART *M/Z* (%A.R.)**

346, 347 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 348 (20) [M+2H]<sup>+</sup>, 401, 693, 694 (20) [2M+H]<sup>+</sup>.  
Masa exacta: 347.17519 (Exp.), 347.17595 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>22</sub><sup>1</sup>H<sub>23</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>, diferencia de masa (mmu): -0.76, número de insaturación: 12.5.

**9.1.9. SÍNTESIS DE 4-ETIL-2-(4-METOXIFENIL)-1-METIL-2,7-DIHIDRO-6H-PIRAZINO[2,1-A]ISOQUINOLINA-3,6(4H)-DIONA (180).**



De acuerdo con el procedimiento general la reacción se llevó a cabo colocando en un vial para microondas 0.058 g (0.118 mmol) de la pirazinona **168** disueltos en 2 mL de tolueno seco. Posteriormente se le agregó 0.005 g (0.023 mmol, 20% mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, 0.017 g (0.142 mmol, 40% mol) de Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> como ligante y 0.096 g (0.29 mmol, 2.5 equiv.) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base obteniendo 0.036 g (84 % de rendimiento) como un sólido color anaranjado con punto de fusión de 167-170°C el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.4.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:**

7.47–7.39 (m, 2H), 7.33–7.23 (m, 6H), 5.33 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81–3.59 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.94–1.68 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.30–1.18 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:**

168.1, 167.7, 159.4, 132.2, 130.8, 129.8, 127.6, 126.4, 125.8, 122.8, 115.3, 114.7, 55.5, 55.1, 39.6, 29.7, 23.2, 16.0, 9.7.

**IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):**

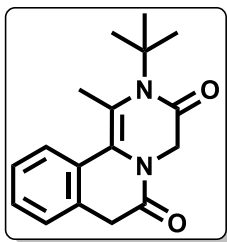
2955, 2918, 2850, (C-H<sub>sp3</sub>), 1689, 1671 (ancha, C=O amida), 1246 (C-O), 758 (*o*-sustitución aromática).

**EM-DART *M/Z* (%A.R.)**

362, 363 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 364 (20) [M+2H]<sup>+</sup>, 725, 726 (30) [2M+H]<sup>+</sup>, 727 (10) [2M+2H]<sup>+</sup>. Masa exacta: 363.17058 (Exp.), 363.17087 (Calc.)  
<sup>12</sup>C<sub>22</sub><sup>1</sup>H<sub>23</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>3</sub>, diferencia de masa (mmu): -0.28, número de insaturación: 12.5.



### 9.1.10. SÍNTESIS DE 2-(*TERT*-BUTIL)-1-METIL-2,7-DIHIDRO-6*H*-PIRAZINO[2,1-*A*]ISOQUINOLIN-3,6(4*H*)-DIONA (181).



De acuerdo con el procedimiento general la reacción se llevó a cabo colocando en un vial para microondas 0.069 g (0.167 mmol) de la pirazinona **169** disueltos en 2 mL de tolueno seco. Posteriormente se le agregó 0.007 g (0.033 mmol, 20% mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, 0.025 g (0.067 mmol, 40% mol) de Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> como ligante y 0.137 g (0.29 mmol, 2.5 equiv.) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base obteniendo 0.018 g (38 % de rendimiento) de un aceite de color café oscuro el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (1/1), R.F.= 0.2.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:

7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.03–6.93 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

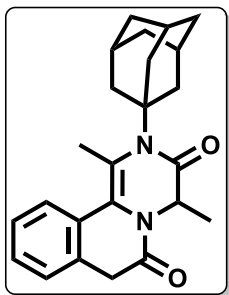
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:

169.98, 167.60, 139.68, 137.94, 130.82, 129.13, 128.78, 101.07, 60.32, 51.32, 48.08, 44.13, 28.64, 20.98, 14.13.

IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):

2965, 2929, 2853, (C-H<sub>sp3</sub>), 1667 (ancha, C=O amida), 751 (*o*-sustitución aromática).

**9.1.11. SÍNTESIS DE 2-((3S,5S,7S)-ADAMANTAN-1-IL)-1,4-DIMETIL-2,7-DIHIDRO-6H-PIRAZINO[2,1-A]ISOQUINOLIN-3,6(4H)-DIONA (182).**



De acuerdo con el procedimiento general la reacción se llevó a cabo colocando en un vial para microondas 0.076 g de la pirazinona **170** (0.150 mmol) disueltos en 2.5 mL de tolueno seco. Posteriormente se le agregó 0.007 g (0.030 mmol, 20% mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, 0.022 g de Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> (0.060 mmol, 40% mol) como ligante y 0.122 g de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.376 mmol, 2.5 equiv.) como base obteniendo 0.024 g (41 % de rendimiento) de un aceite color amarillo el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (7/3), R.F.= 0.8.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:**

7.34–7.11 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.35–1.14 (m, 8H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93–0.70 (m, 7H).

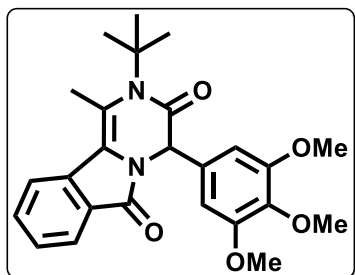
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:**

129.14, 129.07, 128.46, 128.28, 127.79, 61.22, 53.07, 52.25, 51.99, 51.42, 50.95, 41.52, 36.29, 36.19, 29.38, 14.67, 14.30.

**IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):**

2908, 2851, (C-H<sub>sp3</sub>), 1673 (ancha, C=O amida), 752 (*o*-sustitución aromática).

**9.1.12. SÍNTESIS DE 2-(TERT-BUTIL)-1-METIL-4-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)PIRAZINO[2,1-A]ISOINDOL-3,6(2H,4H)-DIONA (195).**



De acuerdo con el procedimiento general la reacción se llevó a cabo colocando en un vial para microondas 0.044 g (0.080 mmol) de la pirazinona **194** disueltos en 2 mL de tolueno seco. Posteriormente se le agregó 0.0035 g (0.016 mmol, 20% mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, 0.011 g (0.031 mmol, 40% mol) de Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> como ligante y 0.064 g (0.20 mmol, 2.5 equiv.) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base obteniendo 0.015 g (49 % de rendimiento) de un aceite color amarillo el cual, se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (1/1), R.F.= 0.4.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:**

8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:**

167.9, 166.6, 153.2, 152.7, 143.0, 135.6, 132.0, 129.4, 129.0, 128.1, 126.0, 123.75, 123.7, 120.4, 117.1, 107.3, 61.3, 60.8, 57.9, 56.1, 51.7, 29.7, 28.7, 16.8.

**IR (Película): ν (cm<sup>-1</sup>):**

2961, 2923, 2852, (C-H<sub>sp3</sub>), 1665 (ancha, C=O amida), 1249 (C-O).

**EM-DART *M/Z* (%A.R.)**

437 [M+1H]<sup>+</sup>, 439 [M+2H]<sup>+</sup>, 873, 874[2M+1H]<sup>+</sup>, 875 [2M+2H]<sup>+</sup>. Masa exacta: 437.20694 (Exp.), 437.20765 (Calc.) <sup>12</sup>C<sub>25</sub><sup>1</sup>H<sub>29</sub><sup>14</sup>N<sub>2</sub><sup>16</sup>O<sub>5</sub>, diferencia de masa (mmu): -0.70, número de insaturación: 12.5.

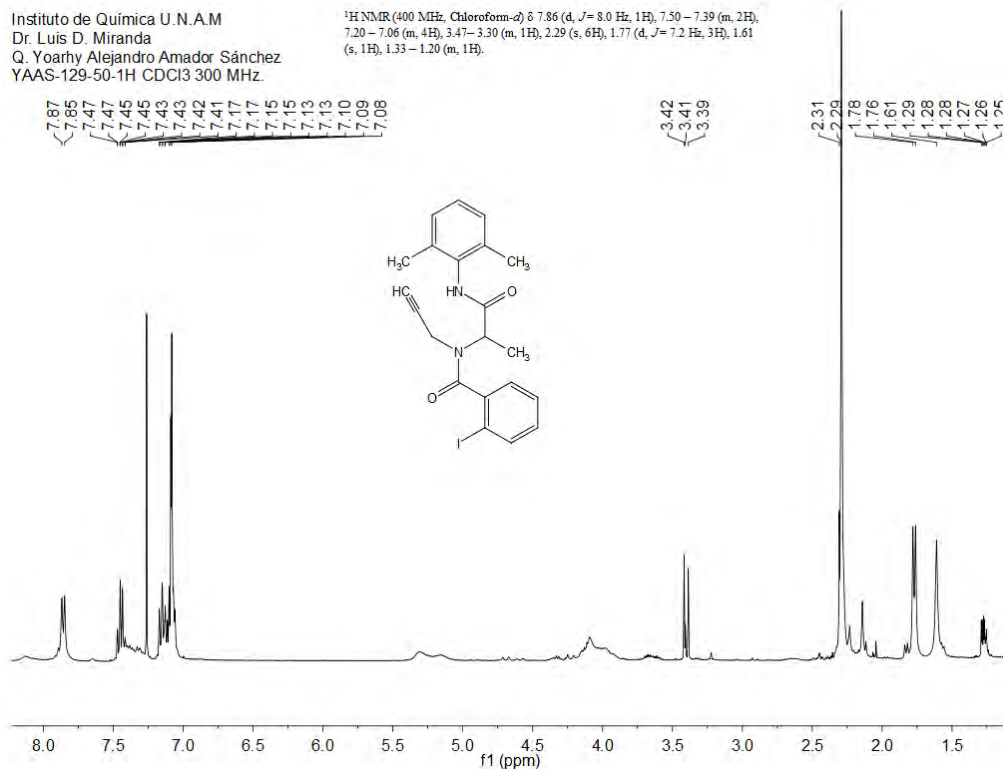
## 10. REFERENCIAS

1. Van der Eycken, E.; Appukkuttan, P.; Kaval, N. *Topics in Heterocyclic Chemistry: Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles.*; Ed Springer, 2006; Vol. 1; pp 267-304.
2. Sanderson, P.; Lyle, T.; Dorsey, B.; Varsolona, R. US 97/06744, March 10, 1999.
3. Sielecki-Dzurdz, Y.M.; Arvanitis A.G.; Dzierba C.D.; International Patent 04/031189, April 15, 2004.
4. Caldwell, J. J.; Veillard, N.; Collins, I. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 9713-9728.
5. De Risi, C.; Pelà, M.; Pollini, G. P.; Trapella, C.; Zanirato, V. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2010**, 21, 255-274.
6. Nakao, Y.; Masuda, A.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (11), 2425-2431.
7. D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Debitus, C.; Ribes, O.; Pusset, J.; Leroy, S.; Pietra, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1305.
8. Lee, B. H.; et al. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, 2, 779.
9. Roszkowski, P.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2006**, 17, 1415-1419.
10. Davis, F. A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 621-623. Trost, B. M.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6054-6055. Dickson, D. P.; Wardrop, D. *J. Org. Lett.* **2009**, 11, 1341-1344.
11. Mai, A. H.; Pawar, S.; De Borggraeve, W. M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4664-4666.
12. Hogg, R. W.; Biswas, C. S.; Broquist, H. P. *J. Bacteriol.* **1965**, 90, 1265-1270.
13. Ermolat'ev, D.; Dehaen, W.; Van der Eycken, E. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, 23, 915-918.
14. Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.* **1997**, 765.
15. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.
16. Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.
17. Radziszewski, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 1499.
18. Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.
19. Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317, 2962.
20. Mannich, C.; Kroschl, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.
21. Bergs, A. DE-B 566, 094, **1929**; Bucherer, T.; Barsch, A. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 151.
22. Pictet, A.; Spengler, T. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* **1911**, 44 (3), 2030-2036.
23. Nef, U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267.
24. Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126.
25. Ugi, I. R. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702.
26. Soeta, T.; Matsuzaki, S.; Ukaji, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3688-3694.
27. Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89.
28. Miyaoka, H.; Shimomura, M.; Kimura, H.; Yamada, Y. *Tetrahedron*. **1998**, 54, 13467-13474.
29. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210.
30. Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 887.
31. Krelaus, R.; Westermann, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (31), 5987-5990.
32. Modha, S. G.; Kumar, A.; Vachhani, D. D.; Jacobs, J.; Sharma, S. K.; Parmar, V. S.; Van Meervelt, L.; Van der Eycken, E. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9572-9575.
33. Modha, S. G.; Kumar, A.; Vachhani, D. D.; Sharma, S. K.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10916-10918.
34. Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 417-420.
35. Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Schmidt, J.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W.; Hoffmann, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4683-4686.
36. Gising, J.; Örtqvist, P.; Sandströma, A.; Larhed, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 2809-2815.
37. Polindara-García, L. A.; Miranda, L. D. *Org. Lett.* **2012**, 14, 21, 5408-5411.
38. Singh, M. S.; Raghuvanshi, K. *Tetrahedron*. **2012**, 68 (42), 8683-8697.
39. Gawande, M. B.; Shelke, S. N.; Zboril, R.; Varma, R. S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1338-1348.
40. Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1088-1094.
41. Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, 11, 3009-3013.
42. Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, 14, 1818-1826.

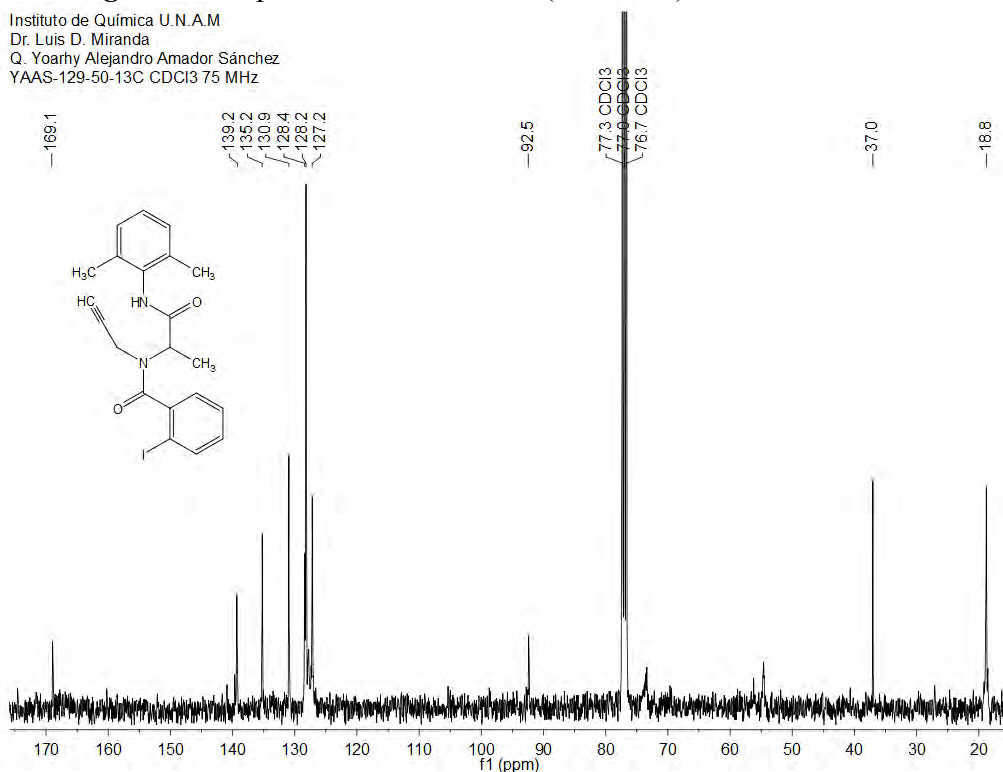
## 11. ANEXOS.

### 11.1. ALGUNOS EJEMPLOS DE CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS.

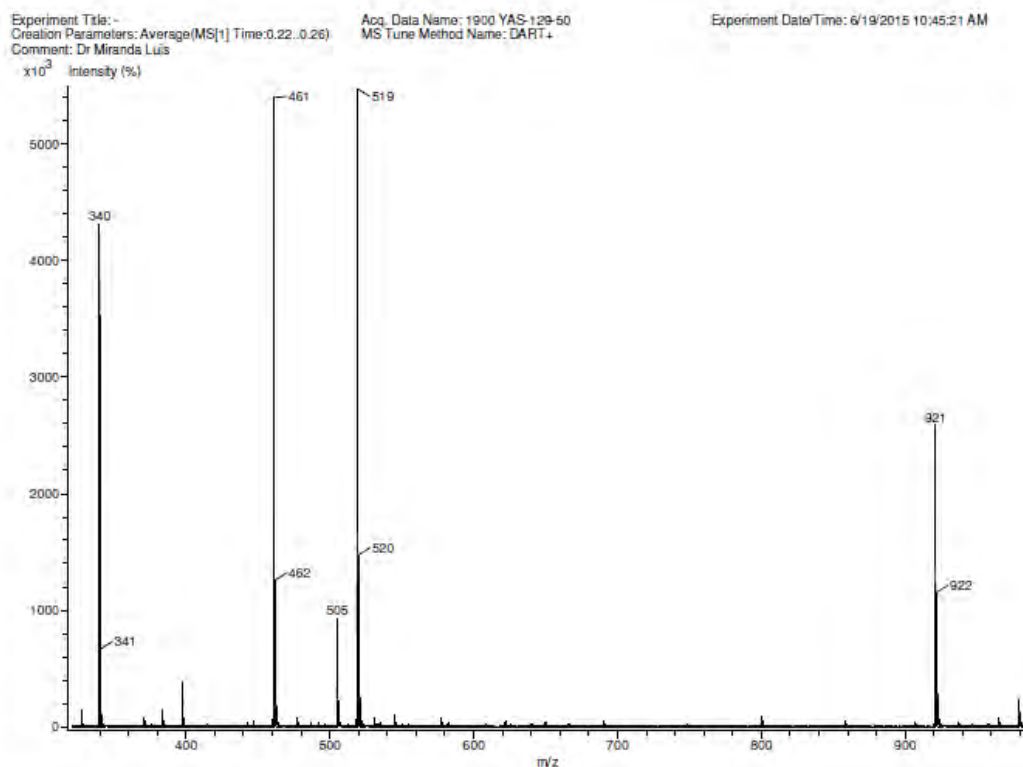
#### 11.1.1. ADUCTO DE UGI 151.



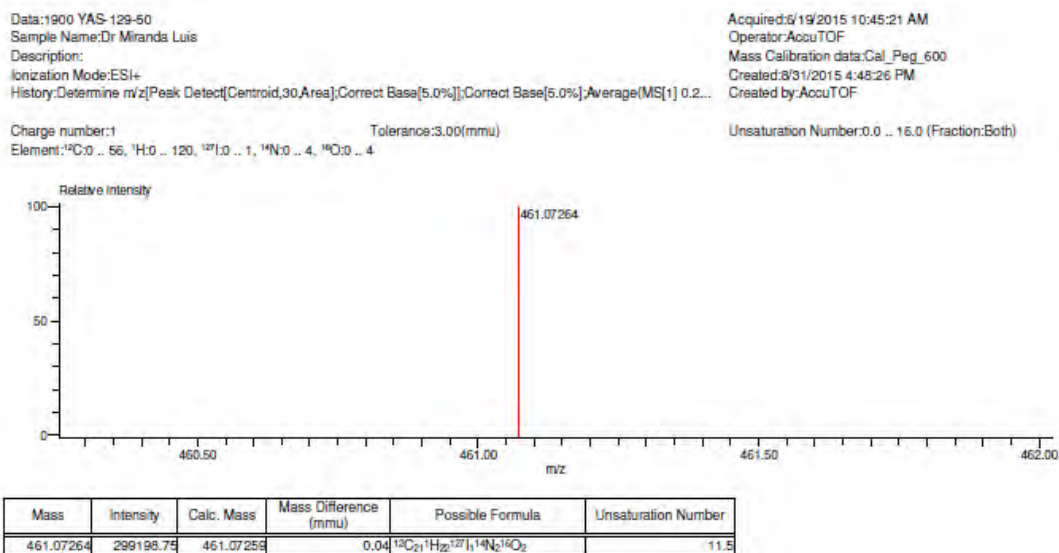
**Figura 7.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz) en CHCl<sub>3</sub>-*d* de 151.



**Figura 8.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz) en CHCl<sub>3</sub>-*d* de 151.



**Figura 9.** Espectro de masas de baja resolución utilizando DART<sup>+</sup> de **151**.



**Figura 10.** Espectro de masas de alta resolución de **151** sobre el pico 461 m/z utilizando DART<sup>+</sup>.

## 11.1.2. PIRAZINONA 162.

Instituto de Química U.N.A.M.  
Dr. Luis D. Miranda  
Q. Yoarhy Alejandro Amador Sánchez

YAAS-129-56-1H, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz

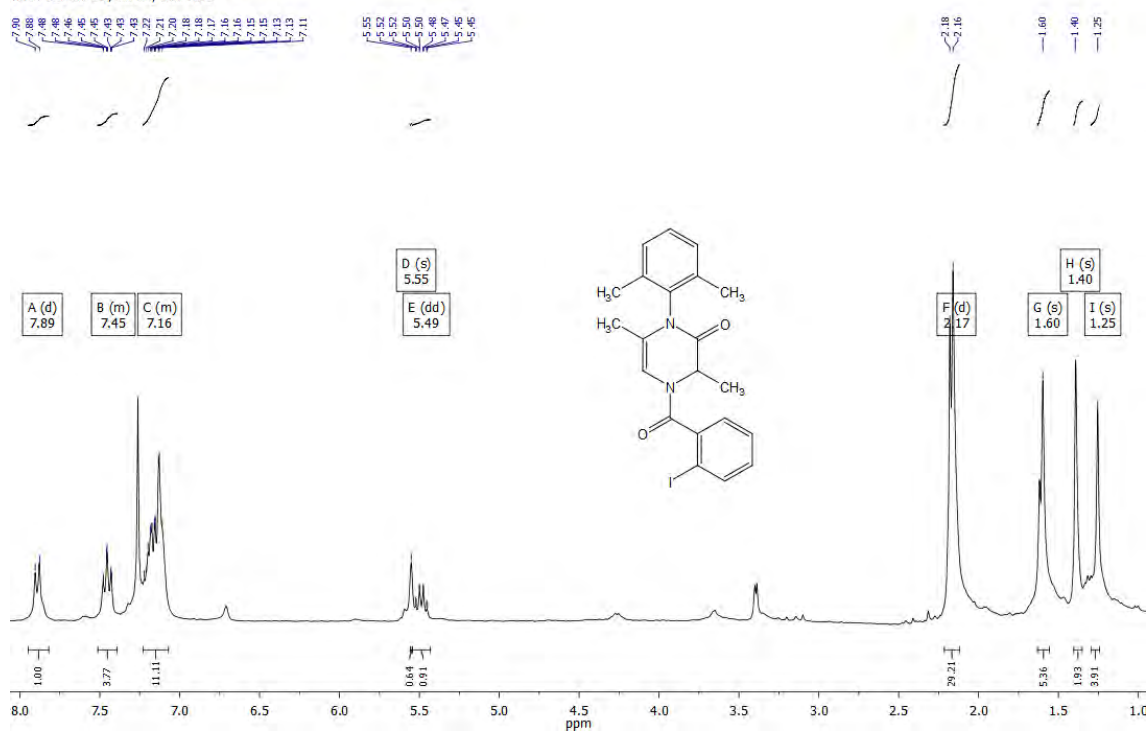


Figura 11. . Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz) en CHCl<sub>3</sub>-d de 162.

Instituto de Química U.N.A.M.  
Dr. Luis D. Miranda  
Q. Yoarhy Alejandro Amador Sánchez

YAAS-129-56-13C 75 MHz CDCl<sub>3</sub>

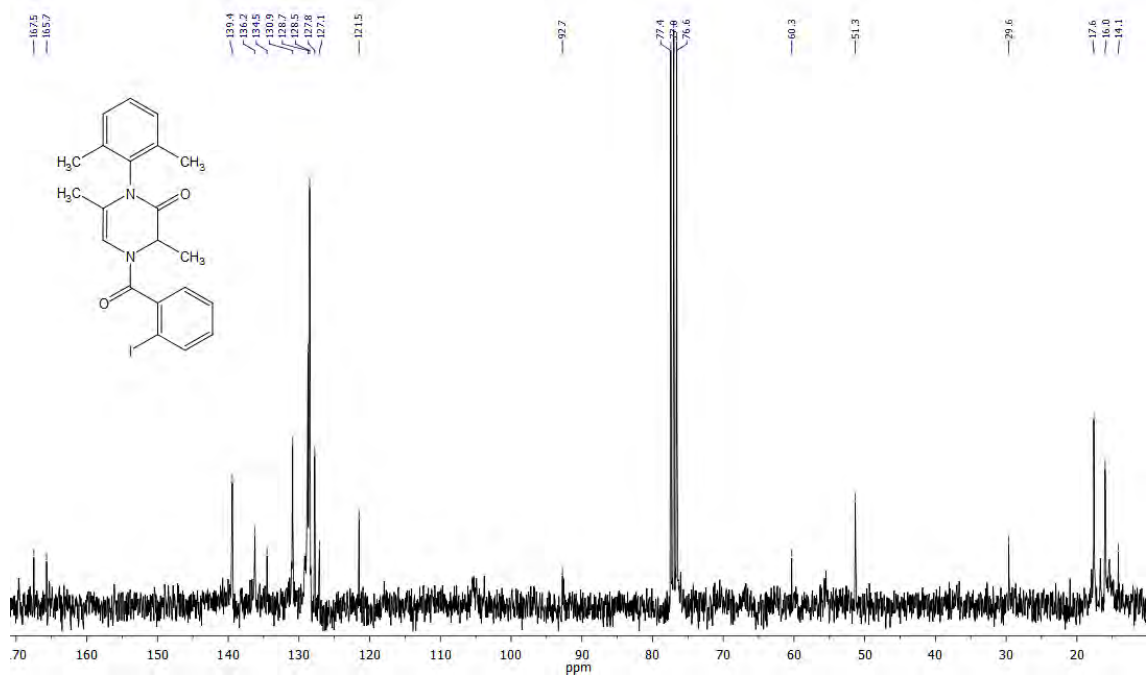


Figura 12. . Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz) en CHCl<sub>3</sub>-d de 162.

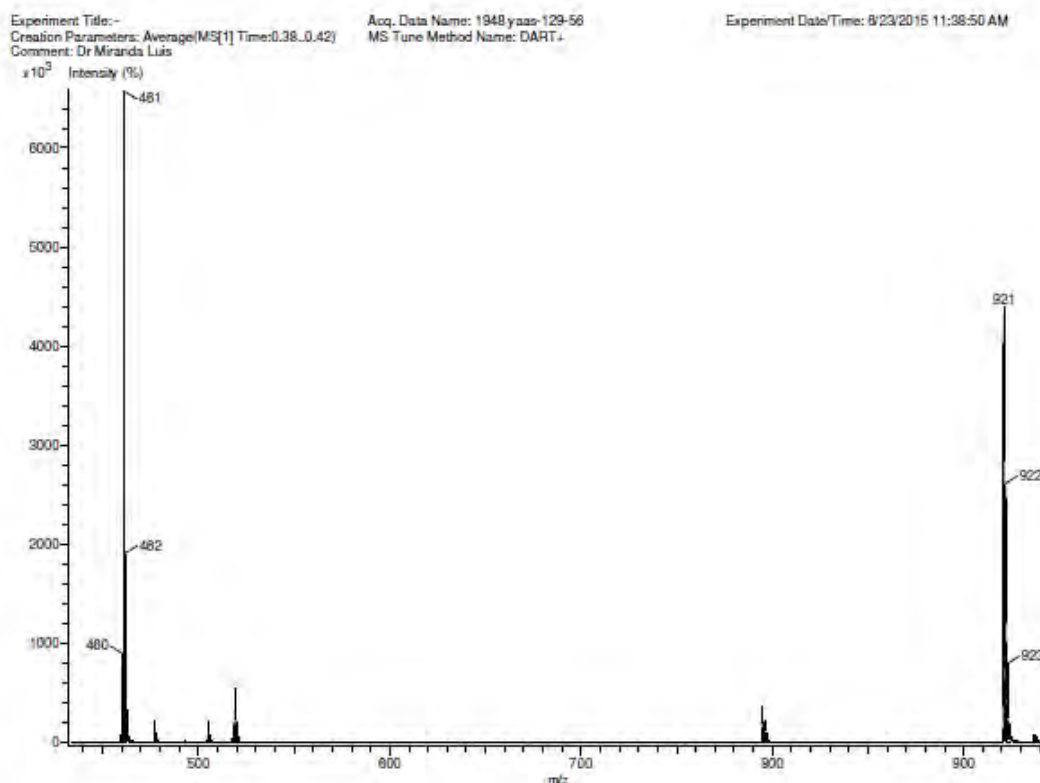


Figura 13. . Espectro de masas de baja resolución utilizando DART<sup>+</sup> de 162.

Data:1948 yaas-129-56  
 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] 0.4...  
 Acquired:8/23/2015 11:38:50 AM  
 Operator:AccuTOF  
 Mass Calibration data:Cal\_Peg\_600  
 Created:8/3/2015 1:27:59 PM  
 Created by:AccuTOF

Charge number:1  
 Tolerance:2.00(mmu)  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 56, <sup>1</sup>H:0 .. 120, <sup>15</sup>N:0 .. 1, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 3  
 Unsaturation Number:0.0 .. 20.0 (Fraction:.5)

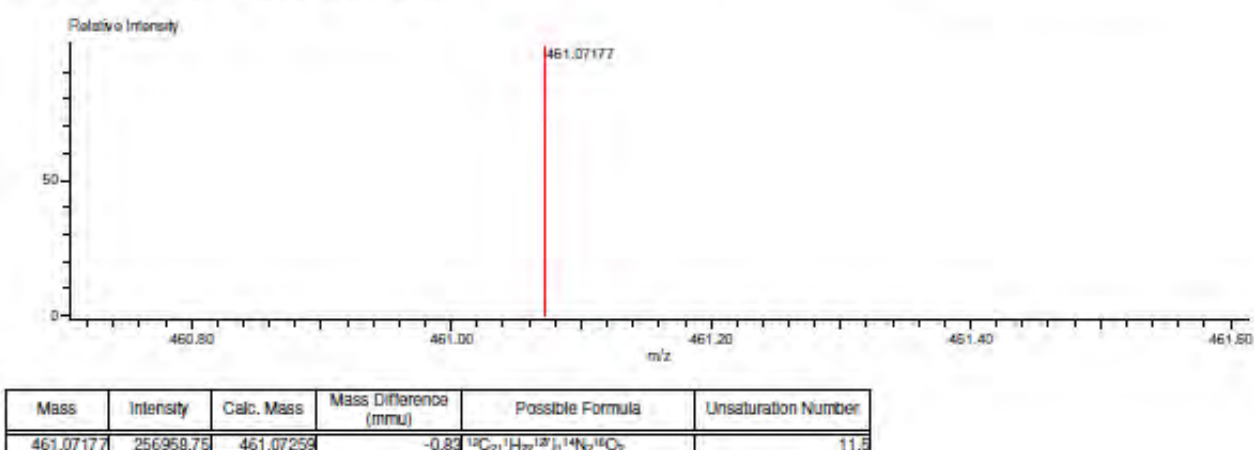
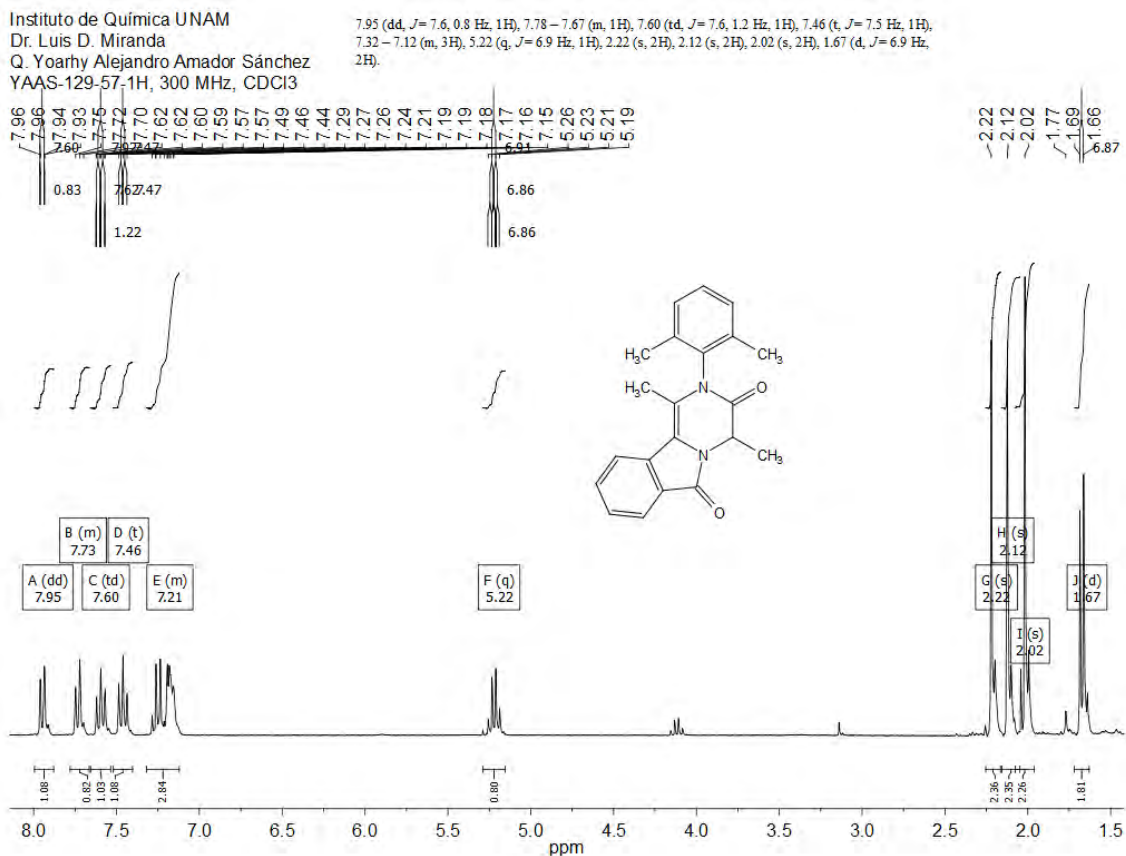


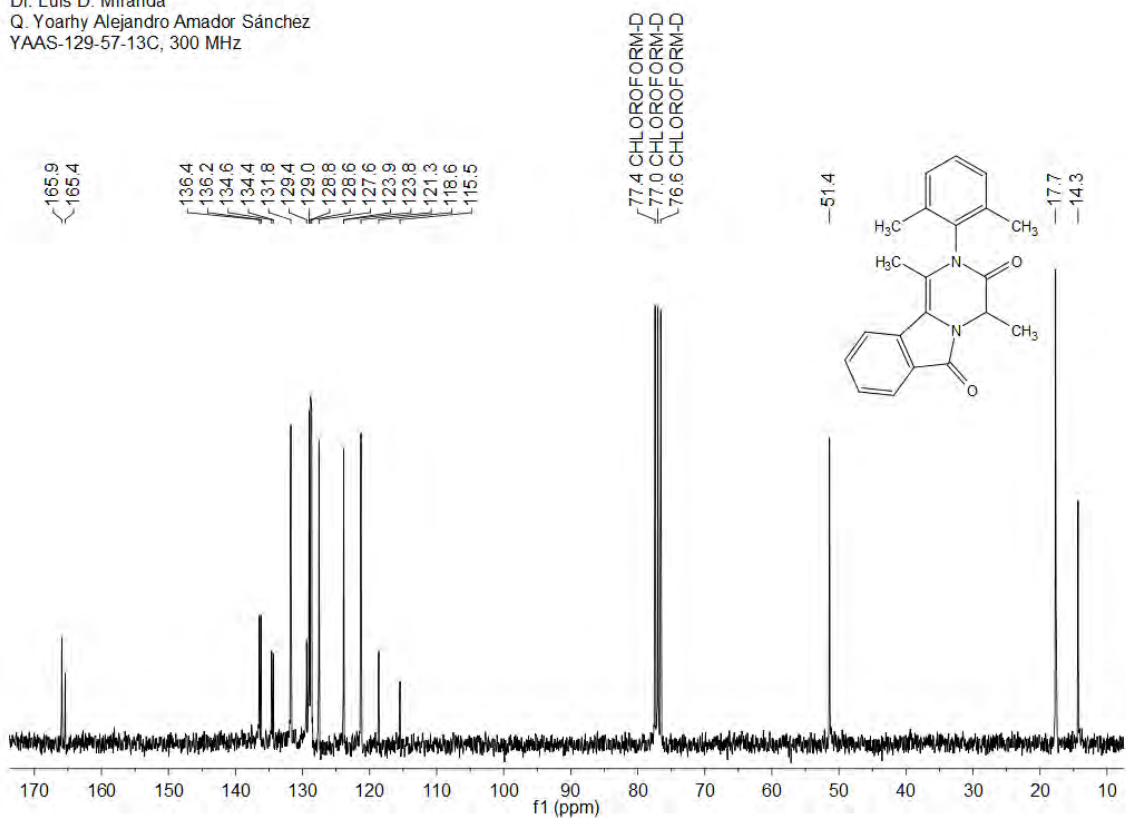
Figura 14. Espectro de masas de alta resolución de 162 sobre el pico 461  $m/z$  utilizando DART<sup>+</sup>.

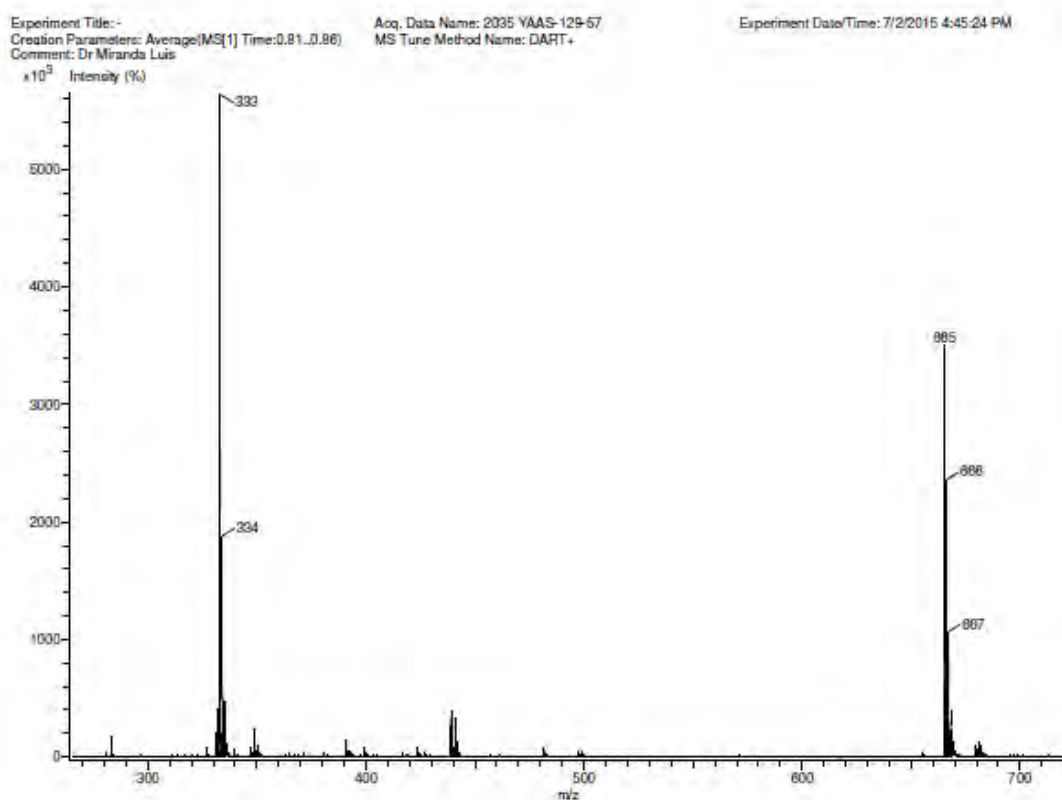


## 11.1.3. PIRAZINONA TRICÍCLICA FUSIONADA 174.

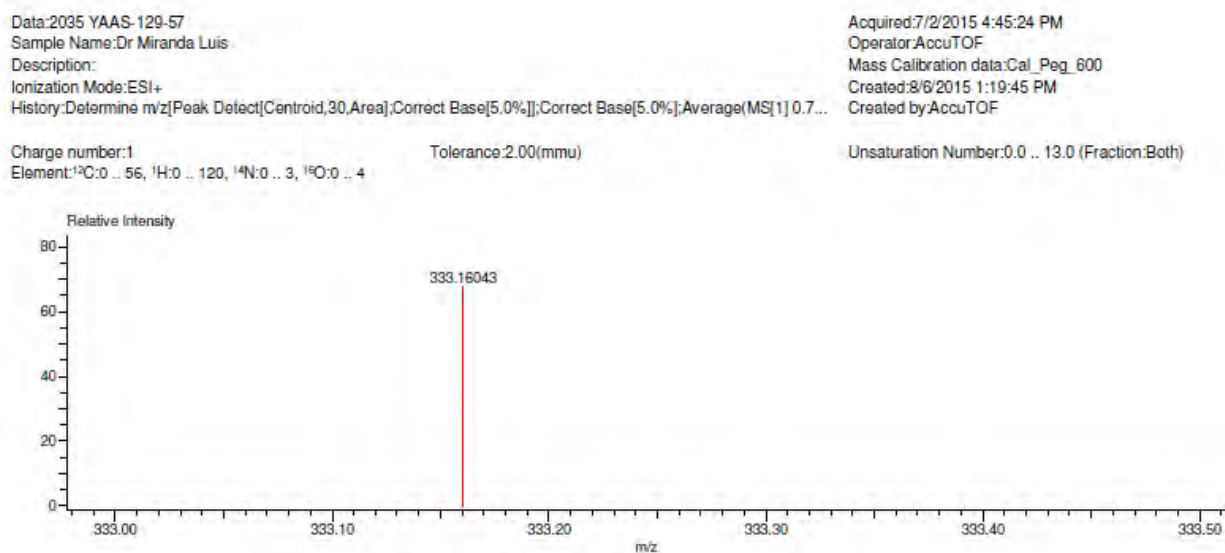


Instituto de Química UNAM  
Dr. Luis D. Miranda  
Q. Yoarhy Alejandro Amador Sánchez  
YAAS-129-57-13C, 300 MHz



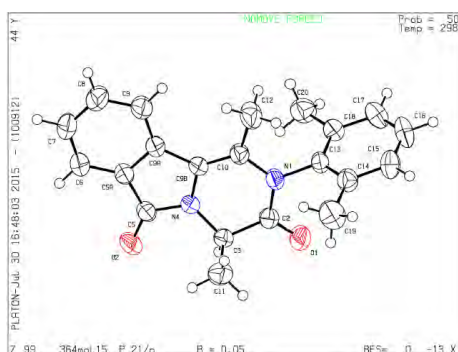


**Figura 17.** Espectro de masas de baja resolución utilizando DART<sup>+</sup> de **174**.



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Possible Formula	Unsaturation Number
333.16043	83021.56	333.16030	0.12	<sup>12</sup> C <sub>21</sub> <sup>1</sup> H <sub>21</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>2</sub>	12.5

**Figura 18.** Espectro de masas de alta resolución de **174** sobre el pico 333 m/z utilizando DART<sup>+</sup>.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **YAAS-129-57**.

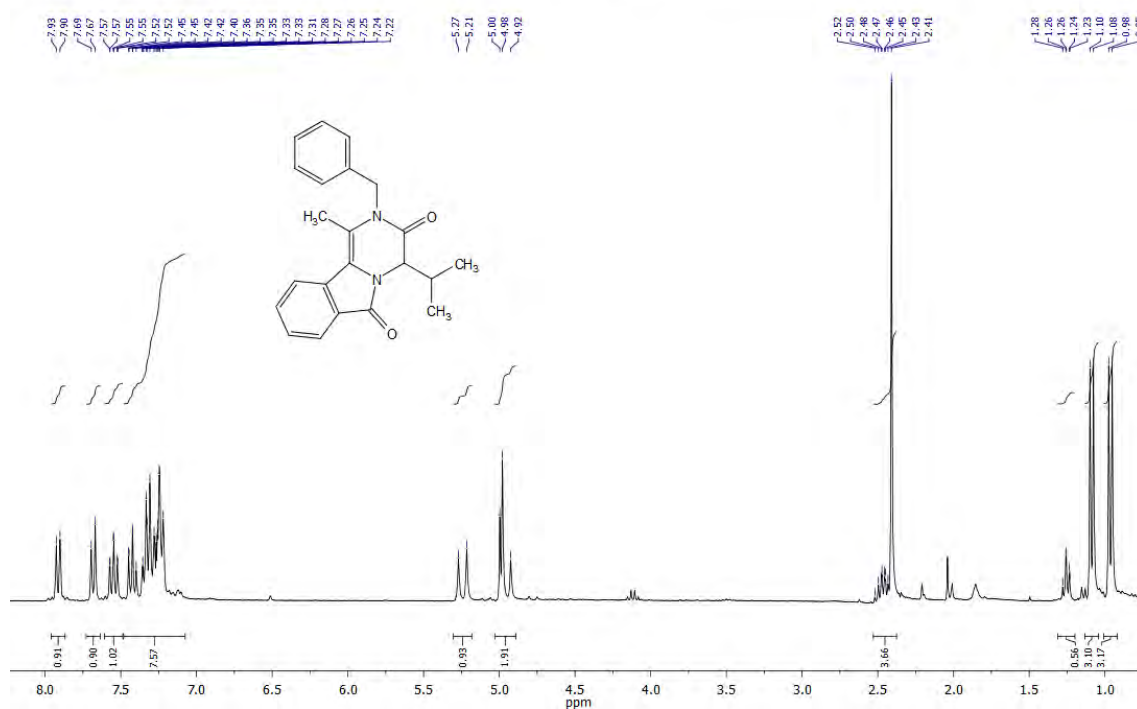
Identification code	364MGL15	
Empirical formula	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
Formula weight	332.39	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 <sub>1</sub> /n	
Unit cell dimensions	a = 8.2348(7) Å	α = 90°.
	b = 26.914(2) Å	β = 108.859(2)°.
	c = 8.2642(7) Å	γ = 90°.
Volume	1733.3(3) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.274 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.083 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	704	
Crystal size	0.360 x 0.280 x 0.200 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.712 to 25.319°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -32 ≤ k ≤ 31, -9 ≤ l ≤ 9	
Reflections collected	19869	
Independent reflections	3138 [R(int) = 0.0826]	
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3138 / 0 / 231	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.070	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0532, wR2 = 0.1406	
R indices (all data)	R1 = 0.0664, wR2 = 0.1508	
Extinction coefficient	0.018(3)	
Largest diff. peak and hole	0.250 and -0.209 e.Å <sup>-3</sup>	

**Tabla 7. Datos cristalográficos de 174**

## 11.1.4. PIRAZINONA TRICÍCLICA FUSIONADA 179.

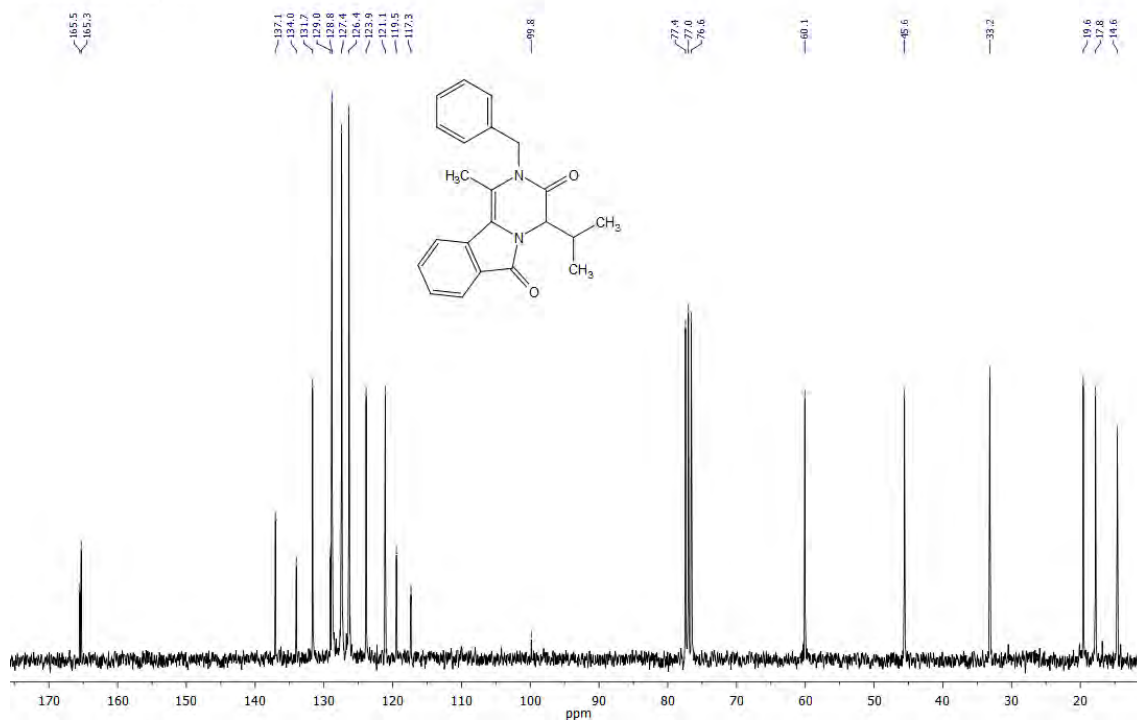
Instituto de Química U.N.A.M.  
Dr. Luis D. Miranda  
Q. Yoarhy Alejandro Amador Sánchez  
YAAS-129-70-1H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H NMR (301 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.07 (m, 6H), 5.24 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.03 – 4.89 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.31 – 1.20 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

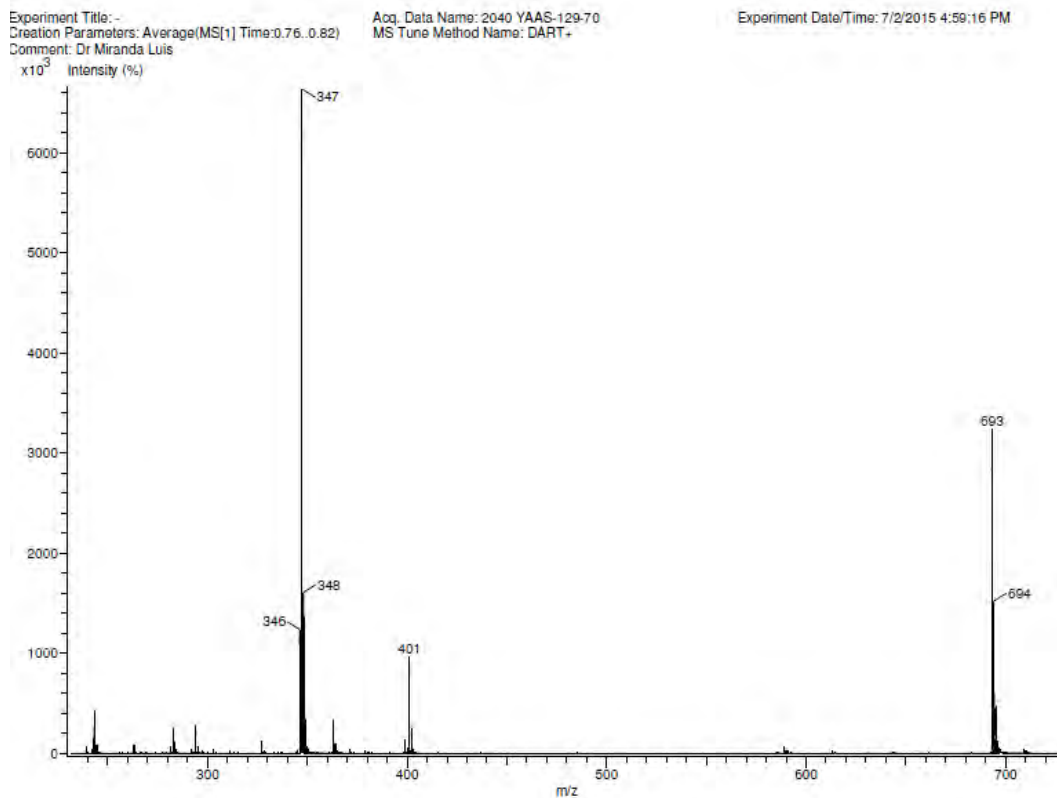


**Figura 19.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz) en CHCl<sub>3</sub>-*d* de 179.

Instituto de Química U.N.A.M.  
Dr. Luis D. Miranda  
Q. Yoarhy Alejandro Amador Sánchez  
YAAS-129-70-13C 75MHz CDCl<sub>3</sub>



**Figura 20.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz) en CHCl<sub>3</sub>-*d* de 179.



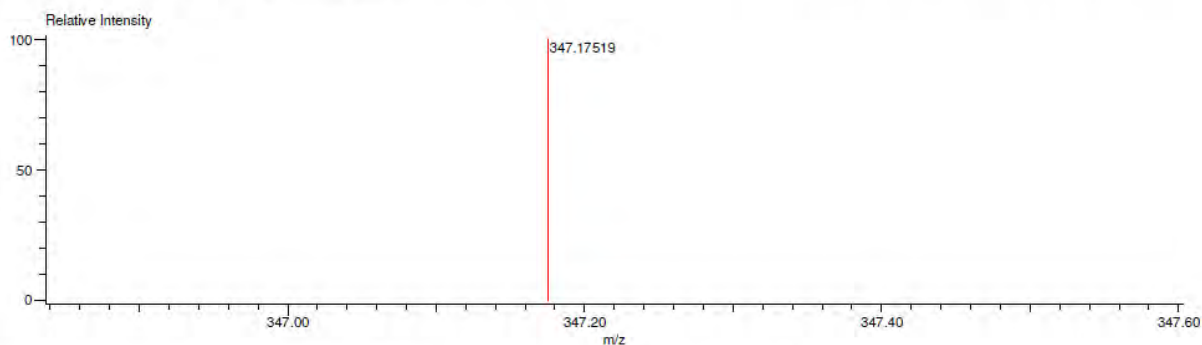
**Figura 21.** Espectro de masas de baja resolución utilizando DART<sup>+</sup> de 179.

Data:2040 YAAS-129-70  
 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] 0.7...

Acquired:7/2/2015 4:59:16 PM  
 Operator:AccuTOF  
 Mass Calibration data:Cal\_Peg\_600  
 Created:8/6/2015 4:50:21 PM  
 Created by:AccuTOF

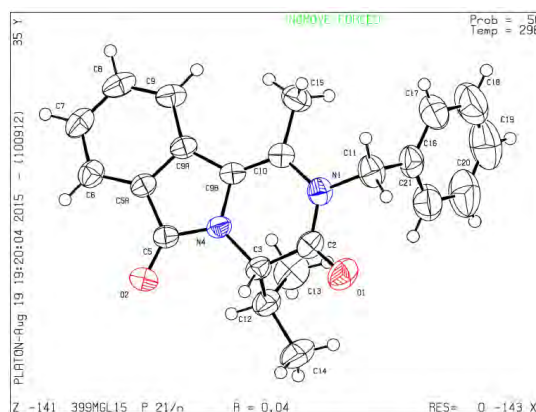
Charge number:1  
 Tolerance:2.00(mmu)  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 56, <sup>1</sup>H:0 .. 120, <sup>17</sup>O:0 .. 1, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 4

Unsaturacion Number:0.0 .. 13.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Possible Formula	Unsaturacion Number
347.17519	368344.76	347.17595	-0.76	<sup>12</sup> C <sub>22</sub> <sup>1</sup> H <sub>23</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>2</sub>	12.5

**Figura 22.** Espectro de masas de alta resolución de 179 sobre el pico 347 m/z utilizando DART<sup>+</sup>.

Table 7. Crystal data and structure refinement for **YAAS-129-70**.

Identification code	399MGL15	
Empirical formula	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
Formula weight	346.41	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 <sub>1</sub> /n	
Unit cell dimensions	a = 14.0741(5) Å	α = 90°.
b = 8.4735(3) Å	β = 115.0190(10)°.	
c = 16.5267(6) Å	γ = 90°.	
Volume	1785.99(11) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.288 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.083 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	736	
Crystal size	0.256 x 0.176 x 0.087 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.497 to 25.390°.	
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -10 ≤ k ≤ 8, -19 ≤ l ≤ 19	
Reflections collected	13978	
Independent reflections	3275 [R(int) = 0.0317]	
Completeness to theta = 25.242°	99.6 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3275 / 0 / 238	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.040	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0409, wR2 = 0.1019	
R indices (all data)	R1 = 0.0499, wR2 = 0.1081	
Largest diff. peak and hole	0.139 and -0.151 e.Å <sup>-3</sup>	

**Tabla 8. Datos cristalográficos de 179.**