



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE PIRAZINONAS TRICÍCLICAS POR MEDIO DE UNA REACCIÓN  
DE UGI**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. NORBERTO GONZÁLEZ MOJICA

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. NOVIEMBRE 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**SÍNTESIS DE PIRAZINONAS TRICÍCLICAS POR MEDIO DE UNA REACCIÓN  
DE UGI**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

**Q. NORBERTO GONZÁLEZ MOJICA**

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA



Ciudad universitaria CD. MX. Noviembre 2020

Este trabajo se realizó en el laboratorio 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, con el financiamiento del proyecto CONACyT No. 284976.

## **Agradecimientos**

AL Dr. Luis Demetrio por darme la oportunidad de formar parte del grupo de investigación y creer en mí para desarrollar el proyecto de investigación. Gracias Luis, por la confianza brindada y todo el apoyo para alcanzar la meta. El tiempo que estuve en el laboratorio aprendí muchas cosas sobre mí que me han permitido crecer como persona.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT, por financiar mis estudios de maestría (No. CVU 917797).

A los miembros del jurado: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, al Dr. Francisco Yuste López, al Dr. Eduardo González Zamora., al Dr. René Miranda Ruvalcaba y al Dr. José Gustavo Ávila Zarraga, por su retroalimentación, observaciones y aportaciones en la revisión de este trabajo.

A los técnicos académicos del instituto de química: Dra. Carmen García González, Q. Ma. De los Ángeles Peña, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar; por su capacitación y la asistencia técnica brindada.

A Pedro López Mendoza y Yoarhy Amador Sánchez, grandes mentores en el laboratorio gracias por su apoyo, consejos, y por compartir momentos inolvidables en el laboratorio.

A los compañeros, amigos y colegas del laboratorio 1-2 y 2-3, compartir conocimientos y pláticas con ustedes hicieron que este camino fuera más ameno.

A Claudia Elizabeth Mendoza Cruz, mi compañera de vida, la persona que nunca me deja caer y siempre ve lo mejor de mí. Gracias por ser todo en mi vida.

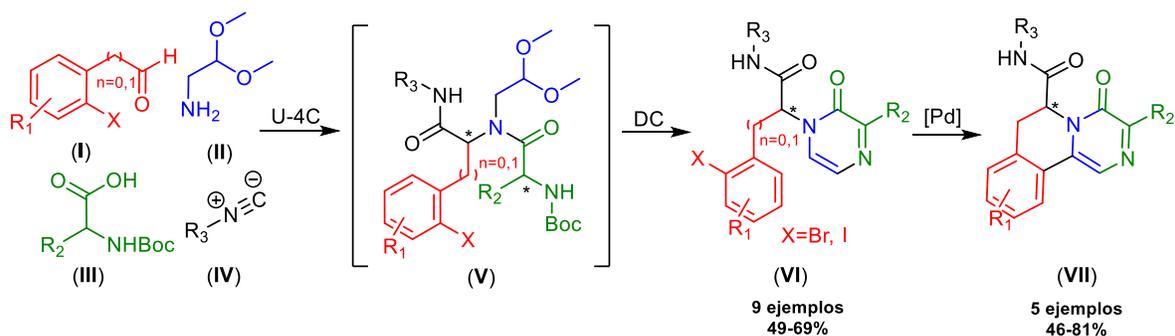
A mis padres y hermanas por la paciencia y confianza en este nuevo proyecto que emprendí, ustedes son mi sustento en cada decisión que tomo.

## Contenido

RESUMEN.....	2
Abreviaturas y acrónimos.....	3
1.0 Introducción .....	4
1.1 Pirazinonas .....	4
1.2 Síntesis de pirazinonas .....	5
1.3 Reacciones multicomponente.....	6
2.0 Antecedentes .....	8
2.1 Biosíntesis y ciclaciones.....	8
2.2 Pirazinonas y RMC .....	9
3.0 Planteamiento del problema.....	11
4.0 Objetivo general .....	12
5.0 Objetivos particulares.....	12
6.0 Discusión de resultados.....	12
6.1 Optimización de la reacción de Ugi. ....	13
6.2 Optimización de la desprotección/ciclación.....	15
6.3 Optimización de la reacción de acoplamiento.....	17
7.0 Conclusiones .....	21
8.0 Sección experimental .....	22
8.1 Procedimiento general I: síntesis de pirazinonas. ....	22
8.2 Procedimiento general II: síntesis de derivados de arilacetaldehídos. ....	22
8.3 Procedimiento general III: obtención de pirazinonas tricíclicas. ....	24
9.0 Referencias.....	25

## RESUMEN

En la última década las pirazinonas han tenido un impacto sobresaliente en el área de la química medicinal; especialmente en el diseño de nuevas moléculas biológicamente activas. En el presente trabajo se describe el desarrollo de un protocolo sintético: U-4C /desprotección-ciclación/acoplamiento tipo Heck, para la obtención de una serie de pirazinonas tricíclicas. El primer paso consiste en sintetizar un precursor acíclico (V) mediante la reacción cuatro componentes de Ugi, en la cual se emplean tres componentes bifuncionales, un haluro de benzaldehído o arilacetaldehído (I) el dimetilacetal del aminoacetaldehído (II) y aminoácidos *N*-boc protegidos (III). En el segundo paso, la desprotección de los grupos funcionales da origen a un precursor aminoaldehído que por medio de una ciclación oxidativa da lugar a una pirazinona (VI). En el tercer paso, el haluro de arilacetaldehído (I), permite realizar una reacción de acoplamiento intramolecular tipo Heck para obtener pirazinonas fusionadas (VII).



## Abreviaturas y acrónimos

<b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b>	acetato de paladio
<b>KOAc</b>	acetato de potasio
<b>MeCN</b>	acetonitrilo
<b>AcOH</b>	ácido acético
<b>HCl</b>	ácido clorhídrico
<b>TFA</b>	ácido trifluoroacético (acrónimo en inglés)
<b>DART</b>	análisis directo en tiempo real (acrónimo en inglés)
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	bicarbonato de sodio
<b>NaHMDS</b>	<i>bis</i> (trimetilsilil)amida de sodio
<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	carbonato de potasio
<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	carbonato de cesio
<b>NH<sub>4</sub>Cl</b>	cloruro de amonio
<b>NaCl</b>	cloruro de sodio
<b>J</b>	constante de acoplamiento
<b>CC</b>	cromatografía en columna
<b>DC</b>	desprotección/ciclación
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
<b>DMP</b>	Dess Martin Periodinano
<b>DDQ</b>	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetilformamida
<b>DMA</b>	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
<b>MnO<sub>2</sub></b>	dióxido de manganeso
<b>DCE</b>	1,2-dicloroetano
<b>EDC</b>	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
<b>EM</b>	espectrometría de masas
<b>EMAR</b>	espectrometría de masas de alta resolución
<b>g</b>	gramos
<b>h</b>	horas
<b>Mw</b>	irradiación por microondas
<b>MeOH</b>	metanol
<b>min</b>	minutos
<b>mL</b>	mililitros
<b>RMC</b>	reacciones multicomponente
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	resonancia magnética nuclear de hidrógeno
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	resonancia magnética nuclear de carbono
<b><i>m/z</i></b>	relación masa/carga
<b>t.a.</b>	temperatura ambiente.
<b>PCy<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub></b>	tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina
<b>FeCl<sub>3</sub></b>	tricloruro de hierro (III)
<b>THF</b>	tetrahidrofurano
<b>TFE</b>	2,2,2-trifluoroetanol
<b>U-4C</b>	reacción de Ugi cuatro componentes
<b>Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	sulfato de sodio

## 1.0 Introducción

### 1.1 Pirazinonas

Las pirazinonas, también conocidas como oxipirazinonas, son derivados oxidados del anillo de pirazina.<sup>1</sup> Dentro de este grupo de moléculas se incluyen: pirazinonas no tautoméricas (**1**) y tautoméricas (**2**), alcoxipirazinonas y *N*-óxidos de pirazinonas (Figura 1).<sup>1</sup> Las pirazinonas tipo **1** y **2** son las de mayor importancia biológica. La química de estos compuestos ha tenido un renovado auge en las últimas dos décadas. Esto después de que algunos derivados se han aislado como metabolitos secundarios de microorganismos y de esponjas marinas. El ejemplo más representativo es el ácido aspergílico (**3**) que fue aislado en 1943 de una cepa del hongo *Aspergillus Flavus*, el cual tiene un uso cotidiano como antibiótico y antifúngico.<sup>2</sup> A partir de esta fecha se han descubierto una variedad de nuevos integrantes de esta familia de productos naturales: por ejemplo la fevalina (**4**), conocida también como aeurosimina B<sup>3</sup> y que fue aislada de *Streptomyces sp*; la dragmacidina D (**5**), aislada de la esponja *Dragmacidon sp*;<sup>4</sup> la maremicina E (**6**) que se aisló de *Streptomyces sp*,<sup>5</sup> JBIR-56 y JBIR-57 de *Streptomyces sp*<sup>6</sup> y las nonazinonas provenientes de *mixobacterias*<sup>7</sup> (Figura 1).

Como se observa en la Figura 1, algunos productos naturales tienen una estructura compleja, en la cual el anillo de la pirazinona se encuentra inmerso. Es el caso de la dragmacidina D (**5**) y la maremicina E (**6**). La dragmacidina D ha recibido particular atención en el tratamiento contra el Parkinson y el Alzheimer.<sup>8</sup> Además, su síntesis total significó nuevos retos en el área de química orgánica. Esto por tratarse de un bisindol con un puente de pirazinona.<sup>8</sup> Por otro lado, también se tiene metabolitos con una estructura simple como la aeurosimina B (**4**). Estos productos naturales son péptidos no ribosomales que se consideran metabolitos secundarios. Además, son productos naturales muy diversos, con un amplio rango de actividad biológica. Un ejemplo muy conocido es la penicilina.<sup>9</sup> En lo que respecta a la aeurosimina B, se le ha relacionado con factores de virulencia de *Staphylococcus aureus*, por lo que la comprensión de su biosíntesis y sus propiedades fisicoquímicas, pueden llevar al descubrimiento de nuevos tratamientos para la prevención de padecimientos causados por este microorganismo.<sup>10</sup>

La cantidad de metabolitos de pirazinona descubiertos hasta ahora, ha provocado un interés creciente en la comunidad científica por este heterociclo, convirtiéndolo en un tema de gran importancia. Su mayor impacto es en el área de química medicinal, ya que se encontró que la pirazinona funciona como una plantilla para el desarrollo de nuevos fármacos. Esto debido a que permite diseñar e insertar grupos farmacóforos específicos para un sitio activo en una enzima. Otra propiedad que la hace relevante, es su capacidad para inducir conformaciones tales como la hoja  $\beta$ , mimetizando a los aminoácidos,<sup>11,12</sup> y manteniendo la secuencia aceptor-donador de enlace de hidrógeno. Así, el diseño molecular ha dado como resultado una diversidad de pirazinonas con diferentes aplicaciones. Al variar el tipo de sustituyente sobre el **C3**, por ejemplo, se obtienen los siguientes efectos:

- Las 3-anilino-pirazinonas (**7**) son inhibidores de la actividad de la transcriptasa, la cual es esencial en el proceso de replicación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>13</sup>
- Las 3-arilopirazinonas (**8**) son antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF1), y se utilizan para tratar condiciones neurológicas.<sup>14</sup>
- Las 3-alkilaminopirazinonas son inhibidoras de trombina, proteína que se encuentra relacionada con el desarrollo de la trombosis.<sup>15,16</sup>

Al probar diferentes grupos funcionales sobre el **N1** se encontraron:

- Inhibidoras del complejo VIIA del factor tisular (**9**), potencialmente útiles para las enfermedades cardiovasculares.<sup>17</sup>
- Inhibidoras de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (**10**).<sup>18</sup>

Otro tipo de patrón de sustituyentes que se han explorado son:

- Antivirales, en donde el anillo de pirazinona se asemeja a las bases nitrogenadas como uracilo y timina. La exploración en esta rama generó el favipiravir<sup>19</sup> (**11**) un agente antiviral de amplio espectro con actividad contra diversos virus de ARN. En Japón se aprobó su comercialización para el tratamiento de pacientes infectados con el virus de la influenza<sup>19</sup> y actualmente es un candidato líder para tratar el virus SARS-CoV-2.
- Biarilpirazinonas inhibidoras de la proteína quinasa, que a menudo son usadas en el tratamiento contra el cáncer.<sup>20</sup>

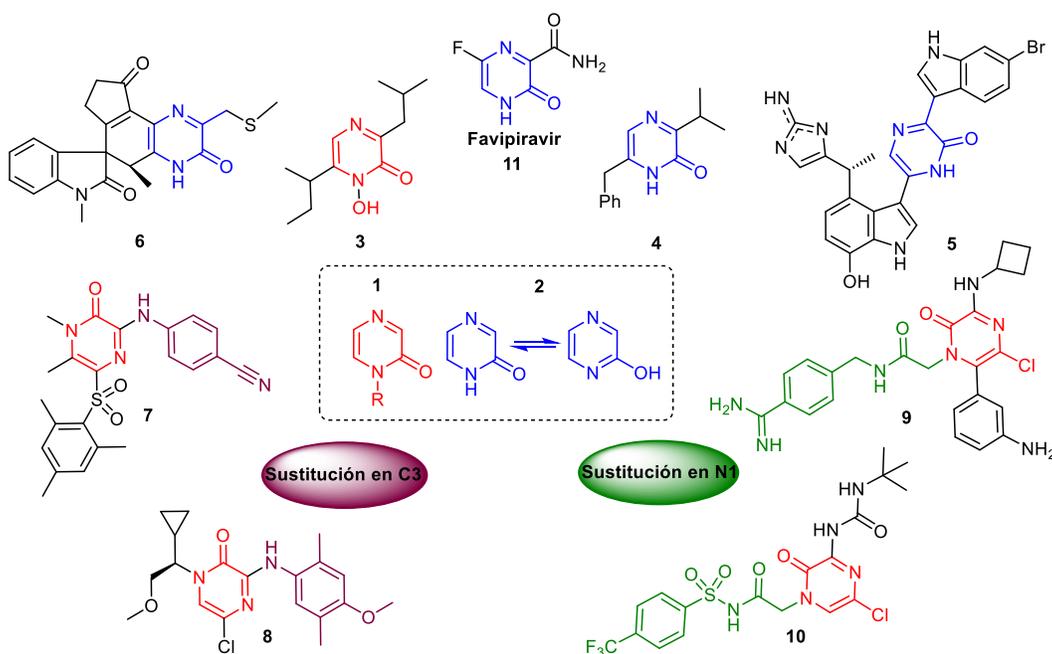


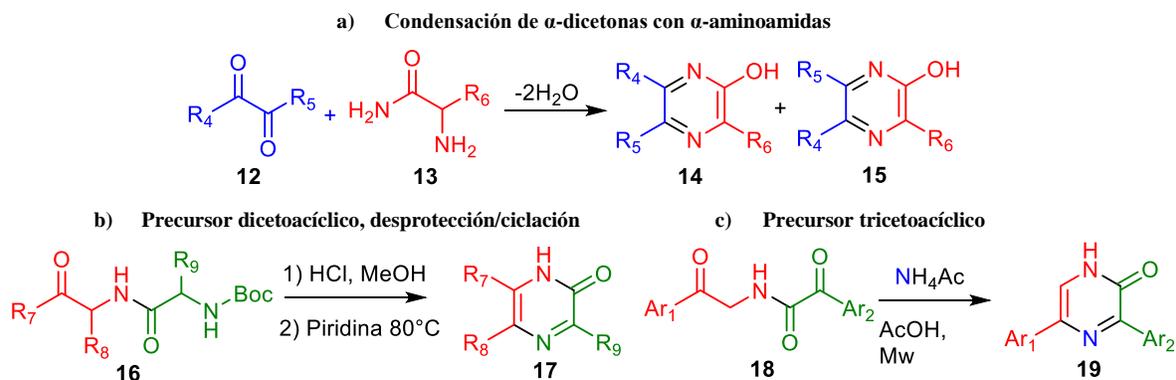
Figura 1. Productos naturales y sintéticos que contienen el anillo de pirazinona.

## 1.2 Síntesis de pirazinonas

La obtención de pirazinonas puede abordarse a partir de dos enfoques diferentes. El primero es partir de precursores acíclicos, es decir formar el anillo desde cero. El segundo, es a partir de un derivado de pirazinona. Ambos se han utilizado para obtener productos biológicamente activos. Sin embargo, la estrategia de formar el anillo ha sido más estudiada, ya que de esta manera se tiene mayor diversidad en los sustituyentes.

Dentro de las síntesis clásicas se encuentra la condensación de  $\alpha$ -dicetonas con  $\alpha$ -aminoamidas (Esquema 1a). Esta metodología es de poco alcance ya que si los sustituyentes no son iguales se producen mezclas de regioisómeros.<sup>21</sup> Otra estrategia es generar un precursor dicetona o tricetona acíclico. La condensación para formar el anillo se puede realizar de dos maneras; mediante un protocolo de desprotección/ciclación (DC) de una dicetoamida,<sup>22</sup> (Esquema 1b); o condensando una

fuente de nitrógeno con los carbonilos 1,5 (Esquema 1c).<sup>23</sup> Ambas metodologías coinciden que el precursor acíclico (**16**) y (**18**) proviene de la acilación de una  $\alpha$ -aminocetona (Esquema 1). Más adelante esta idea se retomará en el contexto de las reacciones multicomponente, en donde se extiende su alcance de manera importante.



Esquema 1. Síntesis clásicas de pirazinonas.

### 1.3 Reacciones multicomponente

En los últimos años, la academia y la industria farmacéutica han dedicado sus esfuerzos en desarrollar estrategias sintéticas sostenibles. Entre estos procedimientos se encuentran las reacciones multicomponentes (RMC), que generalmente ofrecen una alta complejidad molecular y economía atómica.<sup>24</sup> Hoy en día es muy conocido que las RMC son una herramienta muy útil para la formación de heterociclos.<sup>25, 26</sup>

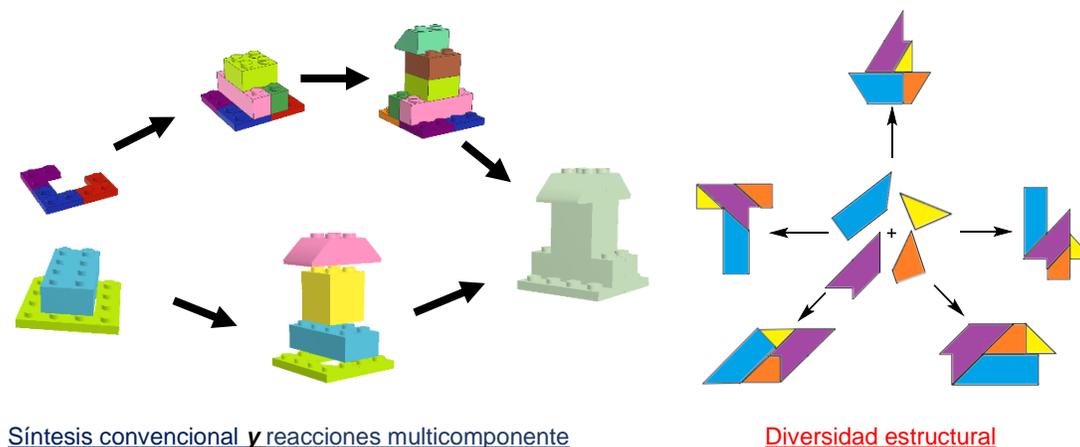


Figura 2. Analogías de las principales características de una reacción multicomponente.

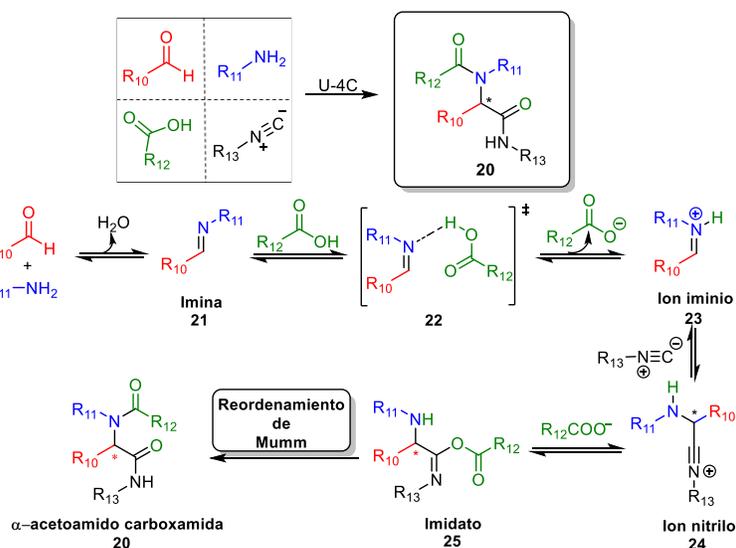
En una reacción multicomponente, tres o más sustratos se combinan en una sola etapa para dar lugar a un producto final, que integra fragmentos estructurales de todas las materias de partida.<sup>27</sup> A diferencia de una síntesis convencional de múltiples etapas, las RMC permiten crear rutas sintéticas más cortas para una molécula objetivo.<sup>27,28</sup> Esto se ejemplifica en la Figura 2, que representa la manera de construir una estructura usando bloques Lego. Podemos elegir dos caminos, colocar pieza a pieza, lo que implica contar con muchos bloques y un mayor tiempo; o usar bloques específicos que se puedan unir de manera casi simultánea y así simplificar el proceso. Un proceso multicomponente trae

beneficios, como la disminución de insumos que se requieren en una síntesis, lo que se ve reflejado en un impacto ambiental aceptable.<sup>29</sup>

Otra característica que destaca de las RMC es el alto grado de diversidad estructural que se puede alcanzar, lo que facilita explorar de manera más eficiente el espacio químico. Esto a través de generar colecciones de pequeñas moléculas orgánicas,<sup>30</sup> logradas a través de dos tipos de estrategia: a) intercambiando los componentes entre aquellos que tienen la misma reactividad, pero diferente naturaleza,<sup>31</sup> y b) mediante combinación de diferentes reacciones con la RMC.<sup>30,31</sup> Esto se representa en la Figura 2 usando una analogía con el Tangram, en el cual, dadas un cierto número de piezas, es posible generar diferentes siluetas de figuras.

A lo largo de la historia se han descubierto un gran número de reacciones multicomponente. Sin duda, la más famosa y versátil es una basada en isonitrilos y que fue descubierta por Ivar Ugi en 1959.<sup>32</sup> La reacción clásica de Ugi emplea cuatro componentes (U-4C), los cuales son: un aldehído, una amina, un isonitrilo y un ácido carboxílico. Estos componentes se transforman para dar lugar a un producto que se conoce con varios nombres: aducto de Ugi, *bis*-amida, derivado peptídico y  $\alpha$ -acetoamido carboxamida (**20**). (Esquema 2)

A 61 años de haber sido descubierta esta reacción, se han realizado numerosos tipos de estudios y se le ha encontrado aplicación en múltiples áreas de la química.<sup>33</sup> Su mecanismo fue tema de debate por algún tiempo; sin embargo, los estudios realizados por espectrometría de masas<sup>34</sup> y cálculos computacionales<sup>35</sup> elucidaron un mecanismo que ha sido el más aceptado por la comunidad científica. El primer paso elemental se da entre el aldehído y la amina para formar una imina (**21**), con la pérdida de una molécula de agua. Posteriormente, la imina es protonada por el ácido carboxílico, generando el ion iminio **23**. Esta especie es atrapada en un paso subsiguiente por el isonitrilo para formar el ion nitrilo **24**, el cual, por la adición del carboxilato, da lugar a un intermediario conocido como imidato (**25**). Como último paso tenemos un reordenamiento de Mumm, que consiste en la transferencia de un grupo acilo, que conduce a un aducto de Ugi estable (**20**) (Esquema 2).

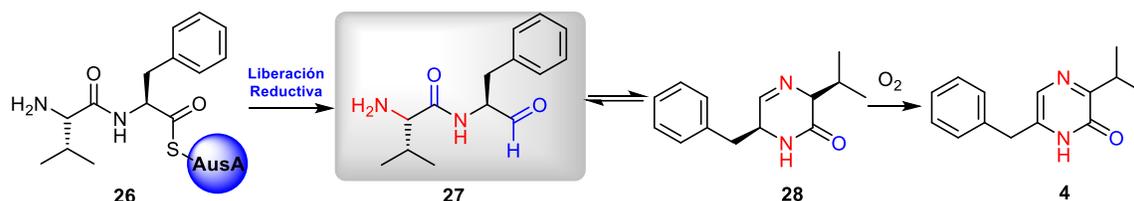


Esquema 2. Mecanismo de la reacción de Ugi.

## 2.0 Antecedentes

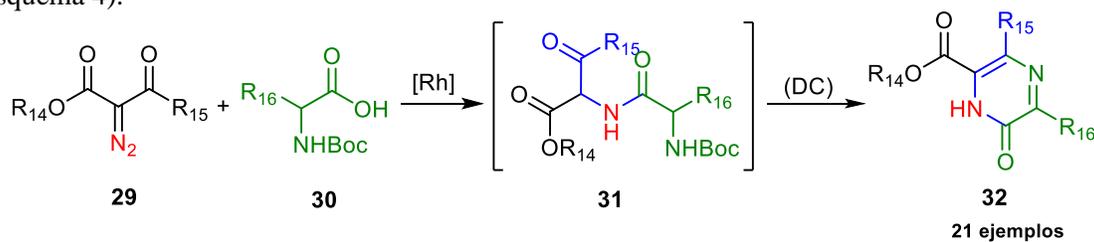
### 2.1 Biosíntesis y ciclaciones

Una parte fundamental en el aislamiento de un producto natural es conocer la ruta por la cual es formado, ya que esta puede proporcionar información relevante de la molécula. Las aeurosiminas (**4**) son en sí un anillo de pirazinona sustituido, por lo que es posible afirmar que este heterociclo existe de forma natural. Su biosíntesis empieza con un dipéptido sobre la proteína AusA (**26**) (Esquema 3). Dicha proteína tiene propiedades reductoras, por lo que libera un dipeptidil aldehído (**27**) que existe en equilibrio con su imina cíclica (**28**). La dihidropirazinona en presencia de oxígeno se oxida espontánea e irreversiblemente a la pirazinona **4**.<sup>36,37</sup> En ensayos celulares el dipeptidil aldehído tiene cierta estabilidad en medios biológicos y actividad contra catepsinas.<sup>38</sup>



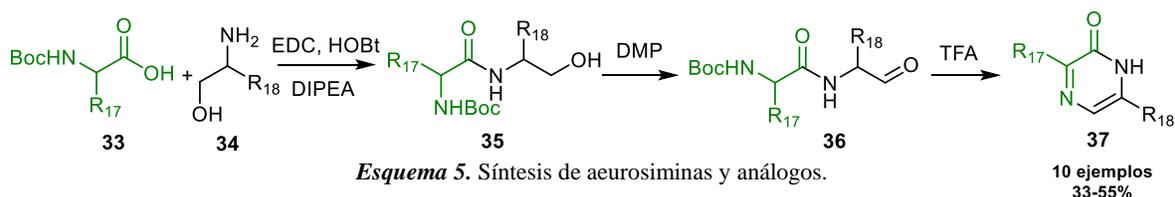
Esquema 3. Biosíntesis de aeurosiminas.

Como se puede observar, esta secuencia sintética ya se había mencionado como un método de síntesis de pirazinonas en la sección anterior. Por tanto, los compuestos clave para la obtención de una serie de pirazinonas, son los intermediarios amino aldehído de tipo **27**. Por ejemplo, un caso interesante fue descrito para la obtención del precursor acíclico **31**, el cual se llevó a cabo mediante una inserción N-H catalizada por rodio, de  $\alpha$ -aminoácidos *N*-boc protegidos a  $\alpha$ -diazob- $\beta$ -cetoesteres (**29**)<sup>39</sup> (Esquema 4).



Esquema 4. Obtención de precursores acíclicos por medio de inserción N-H sobre  $\alpha$ -diazob- $\beta$ -cetoesteres.

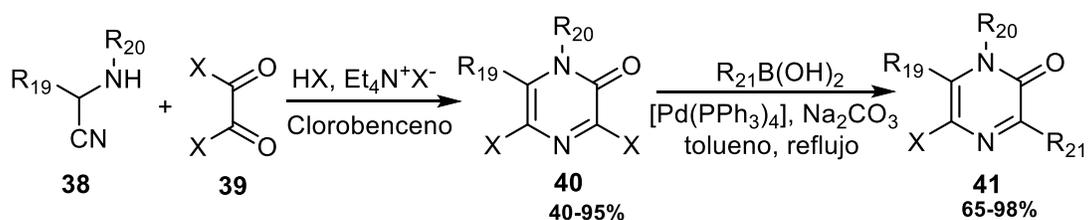
La biosíntesis muestra que las aeurosiminas provienen de la condensación de dos aminoácidos, un aporte importante ya que los  $\alpha$ -aminoácidos son muy diversos y de fácil acceso. La primera síntesis de aeurosiminas y análogos **37** se realizó a partir del dipeptidil aldehído **36**, en una estrategia inspirada en la biosíntesis.<sup>40</sup> Este se obtuvo mediante la oxidación de Dess-Martin del precursor alcohólico **35**, el cual se preparó al acoplar el  $\alpha$ -aminoácido *N*-boc protegido con el aminoalcohol **34**<sup>39</sup> (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de aeurosiminas y análogos.

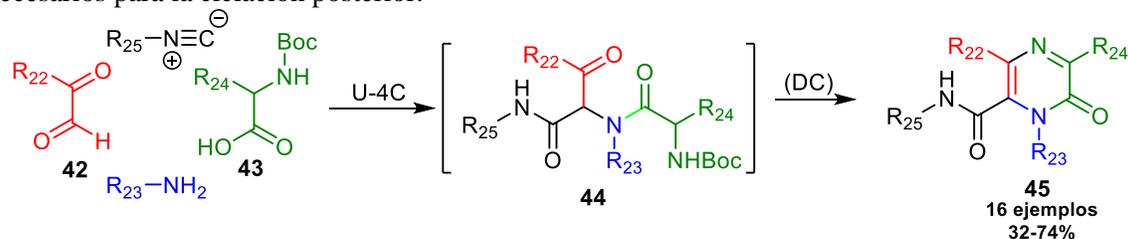
## 2.2 Pirazinonas y RMC

En 1982, el grupo de investigación de Hoornaert<sup>41</sup> desarrolló la metodología que hasta el momento ha sido una de las más empleadas y eficientes para la obtención de pirazinonas. La reacción utiliza el producto de una reacción de Strecker, un  $\alpha$ -aminonitrilo (**38**), el cual es tratado con un haluro de oxalilo (**39**) para dar lugar a una 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinona (**40**), (Esquema 6). La presencia de halógenos en el heterociclo, permite una funcionalización secuencial para obtener moléculas más complejas (**41**). De Borggraeve *et al.* en el 2006, publicó un artículo en donde resume las reacciones más relevantes sobre la 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinona.<sup>42</sup> Esto permitió generar las primeras colecciones de pirazinonas; sin embargo, a pesar de su versatilidad y eficiencia, cuenta con algunas limitaciones. Este método requiere de condiciones fuertemente ácidas que no son compatibles con grupos funcionales sensibles. El aminonitrilo implica la manipulación de fuentes peligrosas de cianuro y la funcionalización del núcleo heterocíclico a menudo implica varios pasos. De manera que, en busca de métodos sintéticos alternativos se empezaron a explorar algunas reacciones multicomponente.



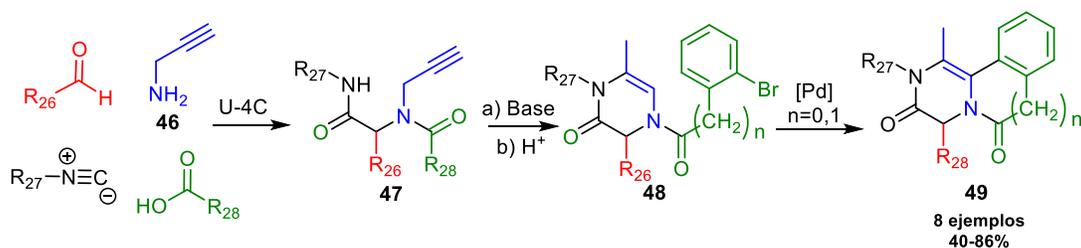
Esquema 6. Reacción de Hoornaert para la obtención de 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinona.

La reacción más estudiada para este propósito ha sido la de Ugi. En el año 2013, Sotelo y colaboradores plantearon una secuencia Ugi/desprotección/ciclación, para generar el intermediario aminocetona **44** que daría lugar a pirazinonas altamente sustituidas tipo **45**.<sup>43</sup> Para lograr este objetivo, se emplearon precursores bifuncionales como el glioxal **42** y aminoácidos *N*-boc protegidos (**43**)<sup>43</sup> (Esquema 7). Como se puede observar, estos reactivos traen consigo el carbonilo y la amina necesarios para la ciclación posterior.



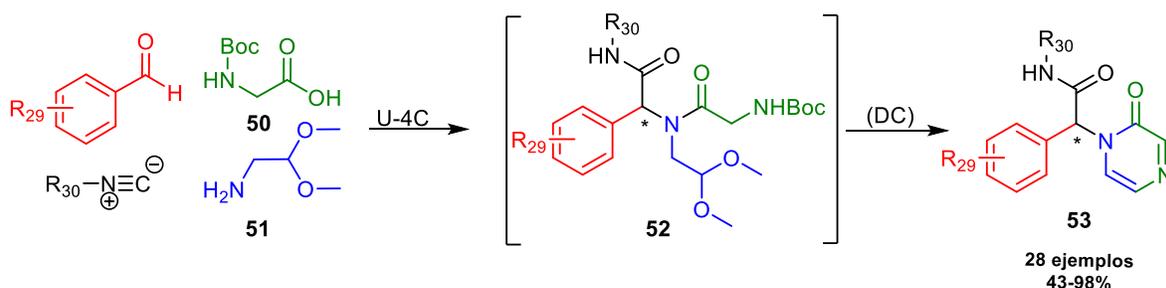
Esquema 7. Obtención de pirazinonas por RMC.

Nuestro grupo de investigación también ha explorado otro tipo de estrategias para obtener el anillo de pirazinona. Una de ellas fue el protocolo Ugi /cicloisomerización de alenamidas. El componente clave de la reacción de Ugi en esta estrategia fue la propargilamina (**46**), la ciclación posterior fue promovida por un medio básico que genera un intermediario alenamida. El producto de ciclación es una mezcla de isómeros *endo-exo*, que, bajo un tratamiento ácido, el producto *exo* se isomerizó para dar lugar a las correspondiente 3,4-dihidropirazinonas **48**.<sup>44</sup> Otro aporte relevante del trabajo, fue la obtención de pirazinonas fusionadas por medio de una reacción de Heck (**49**)<sup>44</sup> (Esquema 8).



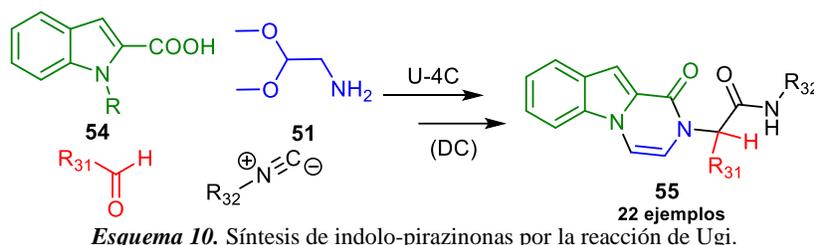
**Esquema 8.** Síntesis de pirazinonas por el protocolo Ugi /cicloisomerización de alenamidas.

En otro trabajo, modificando los componentes bifuncionales en la reacción de Ugi y siguiendo el mismo protocolo desprotección/ciclación se obtuvieron pirazinonas con un patrón de sustitución diferente al reportado por Sotelo. En lugar de usar derivados glioxálicos se empleó el dimetilacetal del aminoacetaldehído **51**.<sup>45</sup> En este caso, la amina fue el componente bifuncional y el acetal en la molécula es el equivalente sintético del aldehído necesario para la ciclación. Este trabajo se limitó a usar glicina **50** como aminoácido *N*-boc protegido. Las nuevas pirazinonas no tienen sustituyentes sobre el anillo y se encontró que tienen propiedades antiinflamatorias<sup>45</sup> (Esquema 9).



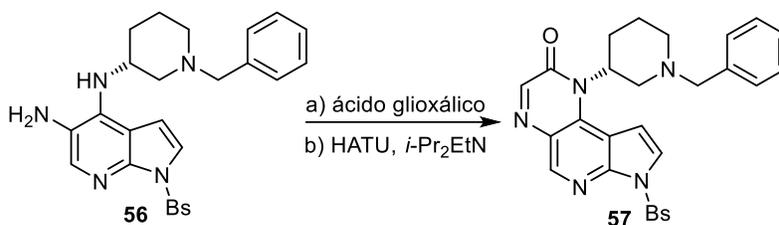
**Esquema 9.** Síntesis de pirazinonas usando el dimetilacetal del aminoacetaldehído.

En otro estudio, Chauhan y colaboradores encontraron que no sólo la amina puede funcionar como nucleófilo para la ciclación, un heterociclo como el indol puede desempeñar ese papel. Así, modificando el componente ácido de la reacción de Ugi por 2-carboxindol (**54**) con la subsecuente desprotección/ciclación se obtuvieron las indolo-pirazinonas **55**<sup>46</sup>(Esquema 10).



**Esquema 10.** Síntesis de indolo-pirazinonas por la reacción de Ugi.

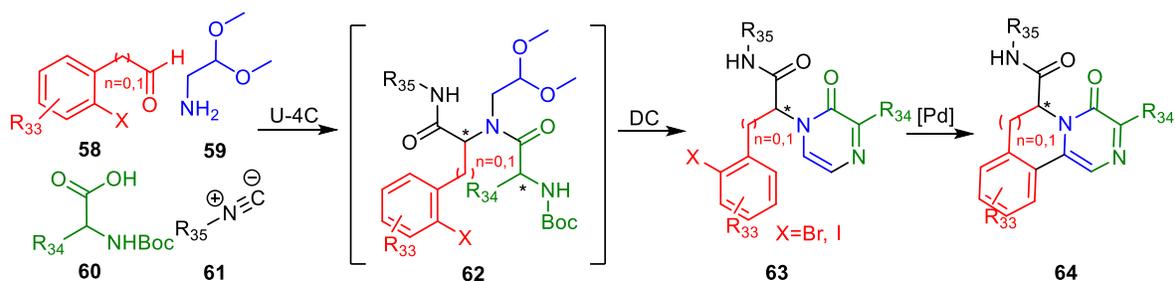
Por otro lado, en la naturaleza, las moléculas bicíclicas, tricíclicas y policíclicas han mostrado tener propiedades fisicoquímicas y biológicas muy importantes. La pirazinona no es la excepción, en el 2012 se describió una patente sobre pirazinonas tricíclicas con la propiedad de inhibir la proteína quinasa Janus.<sup>47</sup> Estos inhibidores tienen aplicación terapéutica en el tratamiento de cáncer y enfermedades inflamatorias. La síntesis consiste en 6 pasos, la formación de la pirazinona parte de la ortodiamina **56** y ácido glioxálico.<sup>47</sup> Este proceso se da en dos pasos, la formación de la imina seguido de una amidación (Esquema 11).



Esquema 11 Síntesis de pirazinonas tricíclicas.

### 3.0 Planteamiento del problema

A lo largo de la historia las pirazinonas han destacado por las interesantes propiedades biológicas y fisicoquímicas que exhiben sus derivados. Muchos de estos compuestos son líderes en el desarrollo de nuevos fármacos, por lo que ha tenido un gran impacto en el área de química medicinal. Actualmente, se cuenta con diferentes metodologías para obtener pirazinonas con distinto grado de sustitución y con gran diversidad de grupos funcionales; sin embargo, poco se ha explorado sobre el tema de pirazinonas policíclicas. Los reportes que se tienen dejan entrever que se trata de compuestos relevantes, por lo que, para profundizar y ampliar en este campo, se hace necesario buscar estrategias sintéticas alternativas que generen nuevos derivados. En este contexto, en el presente trabajo se pensó en el desarrollo de un protocolo práctico para la síntesis de pirazinonas tricíclicas, como una extensión al trabajo desarrollado anteriormente en nuestro laboratorio. Así, conociendo que mediante una secuencia U-4C/desprotección-ciclación (DC) se puede llegar a pirazinonas de tipo **63** en solo dos etapas de reacción (Esquema 12), se planteó el uso de aldehídos de tipo **58** que permitieran un acoplamiento tipo Heck posterior, para llegar a una serie de sistemas tricíclicos fusionados (**64**). Entonces, la reacción inicial utilizaría *N*-boc-glicina y el dimetilacetal del aminoacetaldehído (**59**) como componentes bifuncionales. Para ampliar el alcance de la metodología se planteó también el uso de otro tipo de aminoácidos *N*-boc protegidos (**60**). Para la etapa de oxidación se pensó en el estudio de diferentes tipos de agentes oxidantes, con el objeto de optimizar dicho proceso. Como se puede ver en el Esquema 12, para obtener las pirazinonas tricíclicas (**64**) es necesario un acoplamiento intramoleculare tipo Heck, para lo cual se incorpora un halógeno de arilo en el componente aldehídico (**58**) de la reacción de Ugi, teniendo así tres componentes bifuncionales.



Esquema 12. Secuencia de reacciones para la obtención de pirazinonas tricíclicas.

#### 4.0 Objetivo general

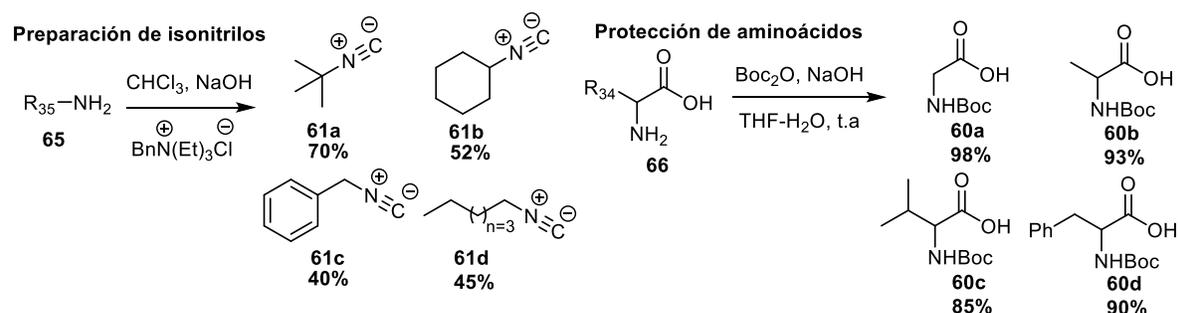
Implementar la secuencia de reacciones U-4C/desprotección/ciclación/acoplamiento tipo Heck para la síntesis de pirazinonas tricíclicas.

#### 5.0 Objetivos particulares

- Preparar los sustratos bifuncionales y materias primas necesarias para llevar a cabo la reacción de Ugi.
- Evaluar y optimizar la reacción de Ugi al modificar el aminoácido *N*-boc protegido.
- Evaluar y optimizar distintos tipos de agentes oxidantes en el proceso de desprotección/ciclación para la síntesis de pirazinonas.
- Determinar las condiciones óptimas para llevar a cabo el acoplamiento intramolecular para la obtención de las pirazinonas tricíclicas.

#### 6.0 Discusión de resultados

El dimetilacetal del aminoacetaldehído, así como algunos isonitrilos y aminoácidos *N*-boc protegidos son compuestos de fácil acceso y algunos se encuentran disponibles comercialmente. Los que no se tenían en el laboratorio, se prepararon adaptando metodologías clásicas. El grupo amino se protegió utilizando el anhídrido boc<sub>2</sub>O en un sistema acuoso y NaOH como base.<sup>48</sup> Los isonitrilos necesarios se prepararon mediante una reacción modificada de la carbilamina de Hoffman con un agente de transferencia de fase<sup>49</sup> (Esquema 13).

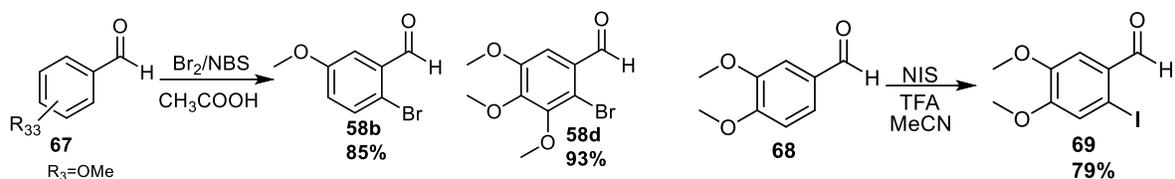


Esquema 13. Preparación clásica de isonitrilos y  $\alpha$ -aminoácidos *N*-boc protegidos.

El componente aldehídico tiene una estructura más elaborada ya que este desempeña varias funciones importantes en el protocolo reacciones; por ejemplo:

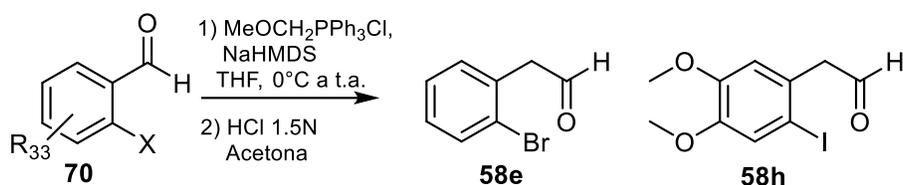
- El tamaño del anillo de la reacción de acoplamiento depende del número de carbonos en el aldehído, es posible formar anillos de cinco o seis miembros si se usan derivados de benzaldehídos (**58a**) o arilacetaldehídos (**58e**), respectivamente.
- Al introducir en el anillo grupos electrodonadores y electroattractores es posible mediar los efectos electrónicos.

La estructura base de este componente es un anillo aromático multisustituído (**58**). Los benzaldehídos (**67**) son compuestos muy comunes y aquellos que tienen algún grupo electrodonador se pueden halogenar fácilmente vía sustitución electrofílica aromática. Con esta estrategia fue posible obtener derivados de *o*-bromobenzaldehídos con grupos electrodonadores.<sup>50</sup> Por ejemplo, los compuestos **58b**, **58d** y **69** se obtuvieron en un rendimiento de 85%, 93% y 79% respectivamente (Esquema 14).



Esquema 14. Halogenación de benzaldehídos activados.

Por otro lado, los derivados de arilacetaldehído (**58e,h**) son compuestos inestables debido a la acidez de los hidrógenos alfa al carbonilo, por lo que, para evitar descomposición, se prepararon al momento de su uso. La metodología empleada fue la homologación de benzaldehídos usando el reactivo de Wittig cloruro de (metoximetil) trifenilfosfonio, según procedimientos ya reportados<sup>51,52</sup> (Esquema 15). Se hace uso del crudo de reacción sin mayor purificación.



Esquema 15. Preparación de aril acetaldehidos.

### 6.1 Optimización de la reacción de Ugi.

Una vez preparados los aldehídos e isocianuros se procedió a evaluar la reacción multicomponente. Para llevar a cabo la optimización se emplearon como sustratos modelos: *N*-boc-glicina **60a**, *o*-bromobenzaldehído **58a** y *tert*-butilisonitrilo **61a** y los resultados se observan en la Tabla 1.

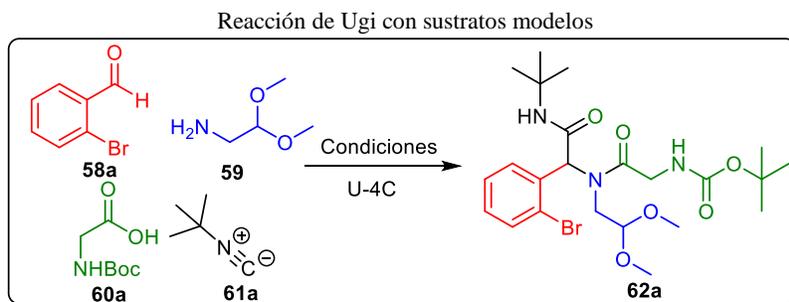
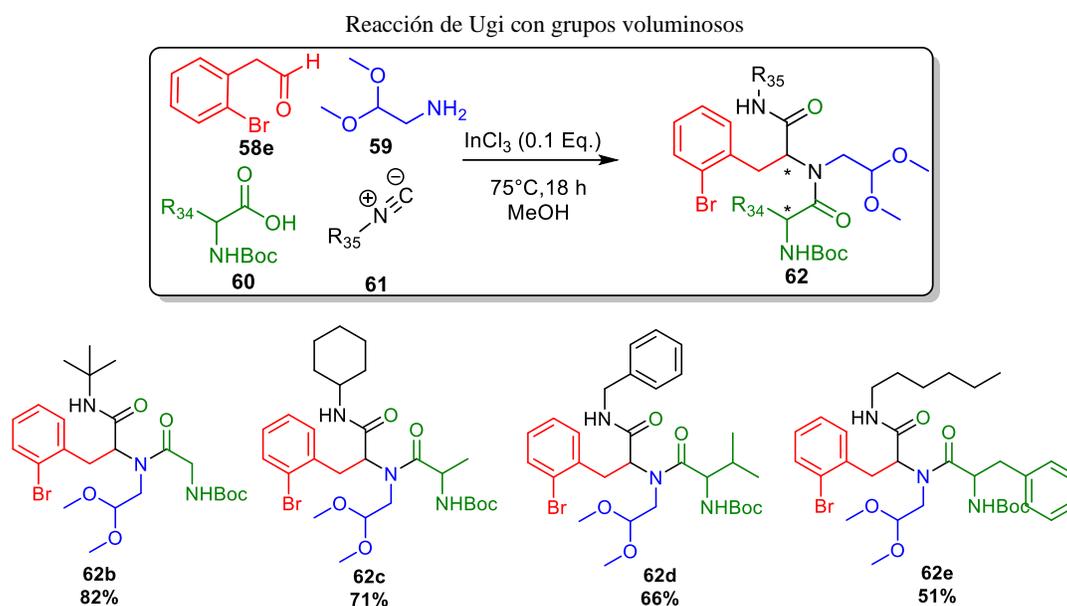


Tabla 1. Condiciones de la reacción de Ugi

Entrada	Disolvente	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Microondas (Watts)	Aditivo	Rendimiento (%)
1	MeOH	48	t.a.	----	----	56
2	MeOH	4	50	0-30	----	69
3	TFE	36	t.a	----	----	60
4	MeOH	18	75	----	InCl <sub>3</sub> (0.1 Eq.)	85

En el experimento 1 se probaron las condiciones clásicas, utilizando metanol como disolvente a temperatura ambiente, por 48 h dando lugar al aducto de Ugi **62a** en un rendimiento del 56%. Para aumentar la formación del aducto, en el experimento 2 la reacción se sometió a calentamiento utilizando microondas con lo cual se obtuvo un rendimiento de 69%. Para la entrada 3 se cambió el disolvente a TFE, sin embargo, no hubo un cambio considerable. En el experimento 4 se elevó la temperatura a 75 °C y se utilizó  $\text{InCl}_3$  como aditivo, alcanzando un mejor rendimiento de 85%. Este aditivo es un ácido de Lewis y es muy conocida su capacidad para coordinarse con el átomo de oxígeno,<sup>53</sup> lo que provoca que el aldehído se vuelva más electrofílico y facilita la formación de la imina. De esta manera el equilibrio se va desplazando hacia el aducto de Ugi. Al notar que la reacción de Ugi procedió de manera satisfactoria, se continuó estudiando si el comportamiento de la reacción era sensible al creciente impedimento estérico causado por los sustituyentes de los aminoácidos *N*-boc protegidos e isonitrilos. Así, se utilizaron de manera aleatoria cuatro tipos de aminoácidos e isonitrilos con grupos voluminosos que se muestran a continuación (Esquema 16).



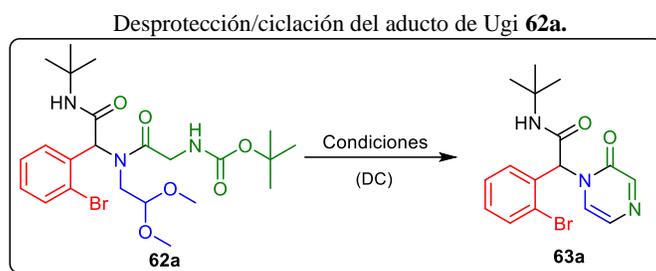
**Esquema 16** Influencia del tamaño de los grupos funcionales de aminoácidos e isonitrilos.

Se observa una disminución del rendimiento conforme aumenta el tamaño de la cadena lateral del aminoácido. El aducto derivado de la glicina **62b** se obtuvo en un rendimiento del 82%, mientras que el de la fenilalanina **62e** disminuyó hasta el 51%. Por otro lado, hay una menor influencia en el rendimiento por los grupos voluminosos del isonitrilo. Por ejemplo, el grupo bencilo es introducido tanto por la fenilalanina y el bencilisonitrilo, sin embargo, con bencilisonitrilo se obtuvo un mayor rendimiento.

A excepción del aducto donde se emplea glicina, el rendimiento obtenido corresponde a una mezcla de diastereoisómeros. Esto se detectó por RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ . No fue necesario determinar la proporción de ambos isómeros ya que el estereocentro que provoca la mezcla se pierde en el paso de oxidación. Es decir, ambos diastereoisómeros generan la misma pirazinona. De igual manera, los experimentos mostrados sólo sirvieron de apoyo para conocer el comportamiento de la reacción de Ugi, ya que el proceso para obtener las pirazinonas se realizó sin la necesidad de aislar los aductos de Ugi.

## 6.2 Optimización de la desprotección/ciclación.

La inspección de reactivos y condiciones para remover el grupo boc ya había sido realizada y se sabía que el ácido fórmico tiene la acidez adecuada para realizar la desprotección sin provocar que el aducto de Ugi se degrade.<sup>45</sup> Una de las características que destacan en la metodología, es el uso de una mezcla de cloroformo/ácido fórmico enriquecida en oxígeno a 65 °C empleando microondas.<sup>45</sup> Dichas condiciones se probaron en el aducto de Ugi **62a**, aislando la pirazinona **63a** en un rendimiento de solo 28 %. Con el objetivo de aumentar el rendimiento, se hicieron algunas adecuaciones a este protocolo utilizando como reacción modelo la síntesis de **63a** (Tabla 2).



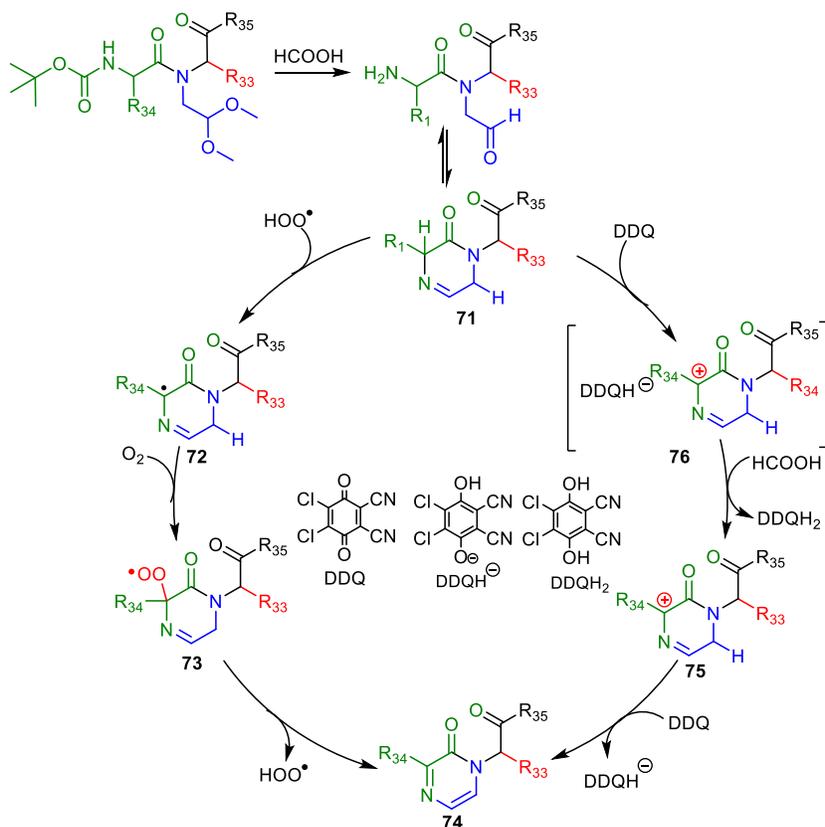
**Tabla 2.** Condiciones para la desprotección/ciclación.

Entrada	Disolvente	O <sub>2</sub> (30 min)	Oxidante	Tiempo (h)	HCOOH (mL)	Rendimiento (%)
1	CHCl <sub>3</sub>	Sí	----	3.0	1.3	28
2	MeCN	Sí	----	2.0	0.2	39
3	DCE	Sí	----	2.5	1.0	31
4	MeNO <sub>2</sub>	Sí	----	3.0	0.5	15
5	MeCN	----	DDQ (1.0 Eq)	2.5	0.2	40
6	MeCN	----	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (0.5 mL)	3.5	1.0	----
7	MeCN	----	MnO <sub>2</sub> (1.0 Eq)	3.0	1.0	----
8	MeCN	----	DDQ (1.5 Eq)	2.0	0.2	44
9	MeCN	----	DDQ (2.0 Eq)	2.0	0.2	49
10	MeCN	-----	DDQ (2.5 Eq)	2.0	0.2	54
11	MeCN	----	DDQ(0.15 Eq) FeCl <sub>3</sub> (3.0 Eq)	3.0	0.5	----
<b>12</b>	<b>MeCN</b>	<b>Sí</b>	<b>DDQ (0.8 Eq)</b>	<b>2.0</b>	<b>0.2</b>	<b>62</b>

En los primeros experimentos (Tabla 2, entradas 1-4), se evaluó diferentes disolventes, típicos en reacciones de aromatización. Los disolventes que se evaluaron fueron; el 1,2-dicloroetano (entrada 3), el acetonitrilo (entrada 2) y el nitrometano (entrada 4). Sin embargo, ninguno de estos disolventes provocó un cambio significativo en el rendimiento, pero sí hubo una mejora en la técnica. Observamos que cuando la reacción se lleva cabo en acetonitrilo, la miscibilidad con el ácido fórmico es mucho mejor que la observada con el 1,2-dicloroetano, lo que permite usar una mínima cantidad de este ácido. Posteriormente, en los experimentos del 5-7 se probaron otro tipo de oxidantes, diferentes al oxígeno, entre los cuales se encuentra la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (entrada 5), peróxido de hidrógeno (entrada 6) y dióxido de manganeso (entrada 7). En las entradas 6 y 7 el aducto de Ugi se degradó y no fue posible aislar ningún producto. En el experimento 5, con un

equivalente de DDQ se obtuvo la pirazinona con un rendimiento similar a la oxidación aeróbica. En las entradas 8-10 se fueron incrementando los equivalentes de DDQ, observando una mejora en el rendimiento, hasta alcanzar el más alto con 2.5 equivalentes en el experimento 10. Esto representa dos desventajas frente al oxígeno: el costo y el impacto ambiental. Este problema se intentó solucionar empleando sistemas catalíticos de DDQ.<sup>54</sup> En el experimento 8 se utilizó FeCl<sub>3</sub> para regenerar la DDQ, sin embargo, bajo estas condiciones la reacción no procedió. La diferencia en potenciales entre el oxígeno y la DDQ no permite crear un sistema catalítico. Sin embargo, en el experimento 12 se emplearon ambos el oxígeno con una cantidad menor de DDQ (0.8 equivalentes). Se encontró que la sinergia entre ambos oxidantes dio como resultado un mejor rendimiento de 62%.

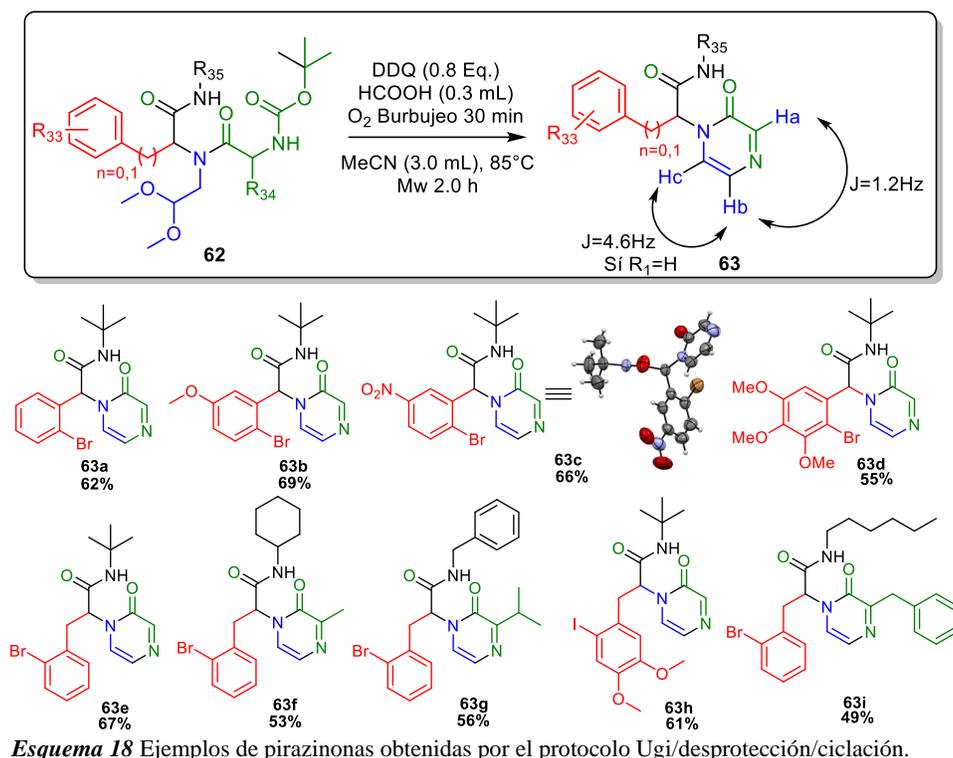
El mecanismo de reacción que se propone comienza con la desprotección catalizada por el ácido fórmico del carbamato y el acetal. El aldehído y la amina libre condensan para formar una imina cíclica (**71**), la cual se oxida por el oxígeno o la DDQ a la pirazinona. La oxidación aeróbica espontánea de la dihidropirazinona actualmente es desconocida, aunque se han documentado oxidaciones similares para formar otros heterociclos.<sup>55</sup> La reacción podría ocurrir vía radicales por una ruptura térmica o una transferencia de átomo de hidrógeno mediada por el oxígeno, lo cual daría lugar a un radical que es posible situarlo en el C-3 o en el C-6. Se hizo una propuesta colocándolo en el C-6,<sup>45</sup> sin embargo, según estudios, este radical estaría más estabilizado por efecto captodativo<sup>56</sup> en el C-3 (**72**). Posteriormente, este radical puede reaccionar con el oxígeno triplete para generar un peroxiradical (**73**), que seguido de un proceso de eliminación daría lugar a la pirazinona **74** (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo propuesto para la desprotección/ciclación.

El sistema de oxidación DDQ/ácido se ha empleado para realizar diferentes tipos de reacciones, una de las más destacadas es la oxidación de diarilmetanos.<sup>57</sup> La DDQ es un reactivo muy común para llevar a cabo deshidrogenaciones y el mecanismo por el que actúa ha sido muy estudiado.<sup>54</sup> Con base en estos estudios se hizo una propuesta mecanística. La dihidropirazinona **71** realiza una transferencia de ion hidruro a la DDQ, formando el complejo de hidroquinona **76**, en condiciones normales en el complejo se realizaría la transferencia de protón de la hidropirazinona a la DDQH<sup>-</sup>. Sin embargo, los ácidos se caracterizan por realizar transferencias de protones más rápidamente; así que, en este caso el ácido fórmico lleva a cabo este proceso para dar lugar a la dihidroquinona (DDQH<sub>2</sub>) **76**. Por tanto, se requiere de un segundo equivalente de DDQ para la transferencia de protón, de esta manera se realiza la aromatización y se forma la pirazinona.

Una vez optimizado el proceso de desprotección/ciclación se procedió a extender la reacción a los aductos de Ugi obtenidos anteriormente. Estas reacciones procedieron en rendimientos de regulares a buenos (**63a-i**). Las estructuras se caracterizaron por RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C. Además de las señales típicas de los grupos funcionales de las moléculas, la constante de acoplamiento de los hidrógenos de la pirazinona fue suficiente evidencia para confirmar la estructura de los productos (Esquema 18). Su masa molecular se estableció correlacionando el valor de *m/z* correspondiente al ion molecular adquirido por espectrometría de masas, empleando la técnica de ionización de análisis en tiempo real (DART). Se obtuvo el cristal de la molécula **63c**, con el cual fue factible hacer un análisis de difracción de rayos x, lo que permitió confirmar la estructura de las pirazinonas.

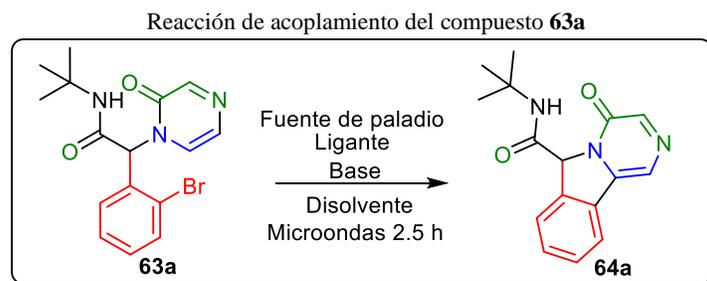


### 6.3 Optimización de la reacción de acoplamiento

Las reacciones de acoplamiento se caracterizan por su sensibilidad a las condiciones que se someten. En la actualidad existen muchos reactivos y formas de realizarlas. Con base en esto, se llevó a cabo una revisión de las fuentes típicas de paladio, tipos de ligantes, además de bases y disolventes

comunes en el acoplamiento intramolecular entre dos arilos.<sup>58</sup> Con la información encontrada se utilizó la pirazinona **63a** como ejemplo para formar el triciclo **64a** (Tabla 3.)

El experimento 1 consistió en utilizar únicamente acetato de paladio. Sin embargo, después del tiempo de reacción sólo se recuperó la materia prima. Para la entrada 2 se adicionó trifenilfosfina como ligante y carbonato de cesio como base, con estos aditivos se aisló por primera vez un producto en un rendimiento muy bajo. Aunado a esto la remoción del óxido de fosfina complicó la purificación y caracterización del producto. Para solventar este problema se buscó otra fuente de paladio y en la entrada 3 se utilizó el tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0). Esta vez hubo un aumento del 10% en rendimiento, pero por debajo de lo esperado. Otro tipo de fosfinas pueden ser más adecuadas para esta transformación, por lo que en el experimento 4 se utilizó la sal de tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina obteniendo un rendimiento del 41%.



**Tabla 3.** Condiciones para la reacción de acoplamiento intramolecular.

Entrada	Fuente de Paladio	Ligante	Base	Disolvente	Temperatura (°)	Rendimiento (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5%	---	---	DMF	120	----
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10%	Pφ <sub>3</sub> (20%)	Cs(CO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 1.3 Eq	DMF	110	20
3	Pd(Pφ <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 10%	----	Cs(CO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 1.5 Eq	DMF	120	34
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10%	PCy <sub>3</sub> HBF <sub>4</sub> 20%	Cs(CO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2.5 Eq	tolueno	120	41
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10%	PCy <sub>3</sub> HBF <sub>4</sub> 20%	Cs(CO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2.5 Eq	DFM	120	43
6	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10%	PCy <sub>3</sub> HBF <sub>4</sub> 20%	K <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2.5 Eq	DMA	120	52
7	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10%	PCy <sub>3</sub> HBF <sub>4</sub> 20%	CH <sub>3</sub> COOK 2.5 Eq	DMA	120	38
8	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10%	PCy <sub>3</sub> HBF <sub>4</sub> 20%	K <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2.5 Eq	DMF	120	45

Finalmente, para las entradas 5-8 se modificó la base y el disolvente buscando una mejor relación de solubilidad. De acuerdo con Fagnou<sup>59</sup> el mejor sistema para la sal de tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina es carbonato de potasio y DMA. Este sistema se probó en el experimento 6 obteniendo el rendimiento más alto del 52%. Adicionalmente, se comparó con acetato de potasio (entrada 7) y DMF (entrada 8), obteniendo en ambos casos un rendimiento menor al 52%.

Es importante mencionar que en la caracterización preliminar del producto aislado se afirmaba que éste era el triciclo ya que destacaban las señales de RMN características del *tert*-butilo y la pirazinona. Posteriormente, en un análisis más detallado, se compararon las señales de la pirazinona con las del triciclo y se descubrió una anomalía en la señal del **C-7** que es puente del anillo de cinco miembros (Figura 3). En la pirazinona, esta señal aparece en 61.88 ppm en RMN  $^{13}\text{C}$  con la intensidad característica de un CH, su respectivo hidrógeno **H-7a** se encuentra en 6.66 ppm como un singulete en RMN  $^1\text{H}$ . Este desplazamiento químico se encuentra influenciado por el grupo fenilo, la pirazinona y el carbonilo. Se esperaba que esta señal no tuviera un cambio significativo después del acoplamiento. Sin embargo, en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del triciclo no hay señal aparente en la proximidad a 61.88 ppm. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  sólo fue posible confirmar el **H-10a** de la pirazinona, el resto de las señales en la región 6.0-8.5 ppm no era claro a quien correspondían, además la respectiva integración (7H) no coincidía con el número de hidrógenos de la región mencionada (8H). Posteriormente se realizó un experimento bidimensional de correlación heteronuclear (HSQC) para encontrar la relación **C-7/H-7a**. Para sorpresa nuestra la correlación **C-7/H-7a** que se encontró en la pirazinona no aparecía en el aparente triciclo. Esto llevó a pensar que se había formado un producto lateral, pero la masa molecular considerada mediante el pico  $m/z$  asignado al ion molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , tuvo un valor de 284.13946, la cual coincidía con la del triciclo esperado cuyo valor es 284.13990.

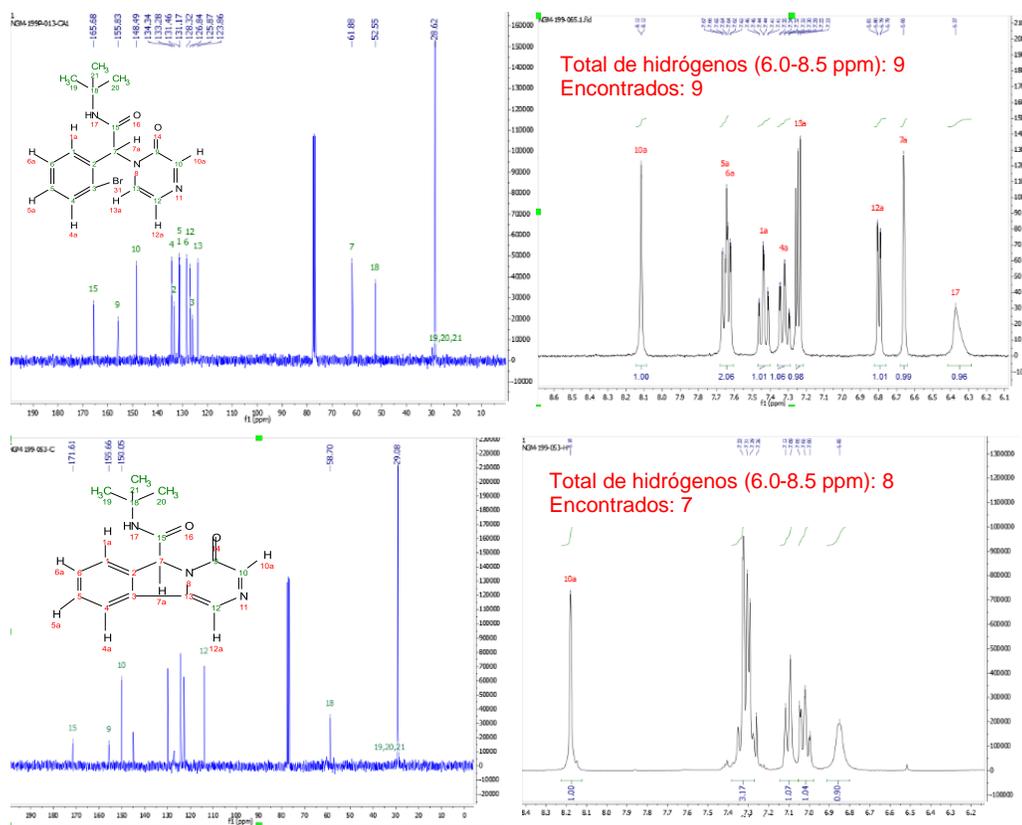
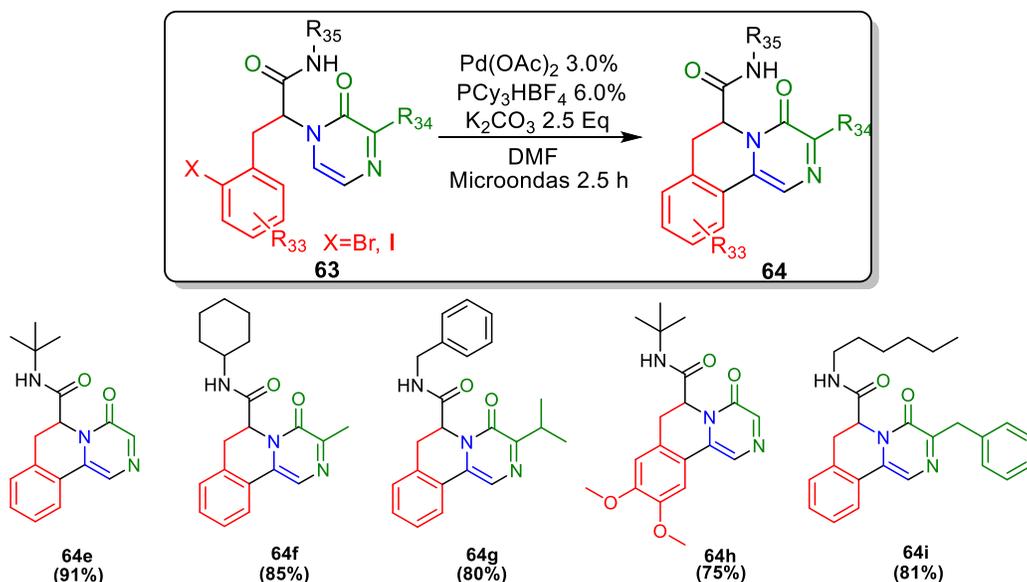


Figura 3. Comparación del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la pirazinona y el triciclo.

Sin tener la certeza del fenómeno observado, se recurrió como solución rápida a generar un ejemplo cuyas señales fueran diferenciadas en RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ . La pirazinona **63d** tenía las características buscadas, por lo que se sometió a las condiciones optimizadas de acoplamiento. Sin embargo, los

resultados obtenidos no fueron los esperados, el producto de esta reacción correspondía a la deshalohidrogenación, es decir al producto reducido. La respectiva integración y la masa establecida por la correlación con el valor de  $m/z$  con el ion molecular coincidían con las del compuesto. Es posible que la naturaleza electrónica de la molécula haya influido para dar lugar al producto de reducción. Es conocido que el rendimiento de las reacciones de acoplamiento depende del paso de adición oxidativa.<sup>60</sup> La esfera de coordinación de metal es rica en electrones, por lo que tiene una baja interacción cuando el sustrato también lo es.<sup>60</sup> Aparentemente, la adición oxidativa si ocurre, sin embargo, la conformación para interactuar con el anillo de pirazinona, en el intermediario no es adecuada y se forma solamente el producto de reducción. Aunque los motivos por los que el producto no se forma no son muy claros, hasta este momento.

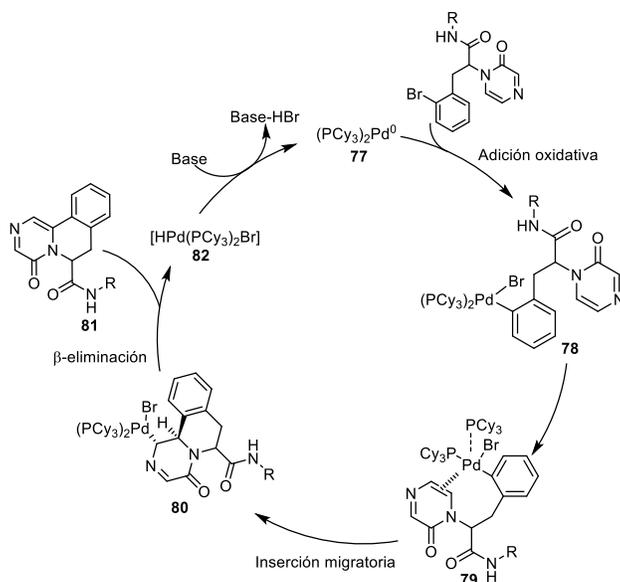
Hasta no tener información complementaria, como una resonancia bidimensional (NOESY y HMBC), no se continuó realizando acoplamientos para anillos de cinco miembros. Esto fue motivo para realizar las pruebas y formar el triciclo de anillos de seis miembros. Los resultados fueron contrastantes y muy satisfactorios, los triciclos se obtuvieron con un alto rendimiento. Incluso se encontró que la cantidad de acetato de paladio requerida era de tan solo 3%. La estructura de los compuestos fue confirmada por RMN <sup>13</sup>C y RMN <sup>1</sup>H, y su masa molecular se estableció correlacionando el valor de  $m/z$  correspondiente al ion molecular adquirido por EM empleando la técnica de ionización de análisis en tiempo real (DART). Al perder un hidrógeno el anillo de la pirazinona se pierden los acoplamientos observados en la pirazinona y son señales que se distinguen en la sección aromática. Para disminuir el producto de reducción con halogenuros de arilo ricos en electrones, se buscó la alternativa de usar un halogenuro más reactivo, por ejemplo, el yodo. Gracias a este procedimiento la pirazinona **63h** dio lugar al producto **64h** en un buen rendimiento (Esquema 19).



El mecanismo de acoplamiento intramolecular entre dos arilos ha sido muy estudiado, y se puede concluir que depende en gran medida del sustrato, metal de transición, disolvente, base y ligando utilizado.<sup>58</sup> Con la información disponible es posible realizar una propuesta de cómo se obtiene el triciclo. Antes de que el paladio entre en el ciclo catalítico suceden varias reacciones de activación. La fosfina se libera de la sal de fosfonio por medio de una reacción ácido-base con el carbonato de

potasio. La fosfina libre reduce el estado de oxidación del paladio de (II) a (0), formándose el respectivo óxido de fosfina y el compuesto de coordinación de paladio (**77**). Como ocurre en la mayoría de acoplamientos hay una adición oxidativa de la especie cerovalente de paladio al halogenuro de arilo (**78**). Es posible que la arilación de la pirazinona siga un mecanismo tipo Heck, después de la adición oxidativa ocurre una inserción migratoria (**79**) seguido de una  $\beta$ -eliminación de hidruro (**80**) para dar lugar a la pirazinona tricíclica. (Esquema 20).

Desafortunadamente, debido a la emergencia sanitaria no fue posible continuar y concluir el trabajo de mejor manera.



**Esquema 20** Mecanismo propuesto de la reacción de acoplamiento intramolecular de la pirazinona

## 7.0 Conclusiones

-Se desarrolló un protocolo basado en la reacción multicomponente de Ugi para proporcionar nuevos derivados de pirazinonas fusionadas.

-Por medio de la secuencia Ugi/desprotección/ciclación/acoplamiento se obtuvieron cinco ejemplos de pirazinonas tricíclicas en un buen rendimiento, destacando el alcance en la diversidad de grupos funcionales.

-Se generó una nueva metodología para la desprotección/ciclación empleando la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona como un agente oxidante alternativo o en sinergia a la oxidación aeróbica, lo que permitió sintetizar nueve pirazinonas en rendimientos de regulares a buenos.

-Fue posible implementar el uso de aminoácidos distintos a la glicina para generar pirazinonas sustituidas en el C-6.

-La exploración para obtener pirazinonas fusionadas con un anillo de cinco miembros dio lugar a subproductos en un bajo rendimiento. Uno de ellos fue caracterizado como el producto de deshalohidrogenación. Por otro lado, la evidencia recabada no fue suficiente para elucidar la estructura del posible triciclo, pero se continuará con estudios especializados para confirmar el compuesto.

## 8.0 Sección experimental

### 8.1 Procedimiento general I: síntesis de pirazinonas.

En un vial de 20 mL, una mezcla del dimetilacetal del aminoacetaldehído (1.8 mmol, 1.2 equiv), el correspondiente aldehído (benzaldehído o arilacetaldehído) (1.5 mmol, 1.0 equiv) y una cantidad catalítica de  $\text{InCl}_3$  (0.15 mmol, 0.1 equiv) en metanol (10 mL) se agitó por 30 min. a temperatura ambiente. Posteriormente, el aminoácido protegido (1.5 mmol, 1.0 equiv) y el isonitrilo (1.5 mmol, 1.0 equiv) se agregaron secuencialmente cada diez minutos. El vial fue sellado y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C por 15 h. El disolvente se evaporó y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (30 mL). Se realizó un lavado con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  al 10% (25 mL),  $\text{NaHCO}_3$  al 10% (20 mL) y una solución saturada de  $\text{NaCl}$  (40 mL). La fase orgánica se colectó y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Posteriormente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción resultante se usó sin mayor purificación. En un vial para microondas, a una mezcla del crudo de reacción y DDQ (0.8 equiv) disueltos en acetonitrilo (3 mL) se le burbujeó oxígeno por 20 min. En seguida se adicionó el ácido fórmico (0.3 mL) y el vial se selló y se agitó 5 min. a temperatura ambiente. La mezcla fue irradiada por 2.5 h a 85 °C en un reactor de microondas CEM. La mezcla se enfrió y se diluyó con  $\text{AcOEt}$  (15 mL). Secuencialmente, la fase orgánica se lavó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  al 10% (30 mL) y una solución saturada de  $\text{NaCl}$  (20 mL). La fase orgánica se colectó y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo fue purificado por CC (hex/ $\text{AcOEt}$ ), para obtener las correspondientes pirazinonas **63a-i**.

### 8.2 Procedimiento general II: síntesis de derivados de arilacetaldehídos.

A una solución en tolueno (0.25 M) de la sal de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (1.6 equiv) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota  $\text{NaHMDS}$  1.0 M en tolueno (1.8 equiv). Posteriormente, se dejó llegar a temperatura ambiente la solución por 1 h. Posteriormente, se volvió enfriar la solución a 0 °C y se agregó lentamente el correspondiente benzaldehído (0.3 M en tolueno, 1.0 equiv) y se dejó en agitación por 6 h a temperatura ambiente. A continuación, se inactivó la reacción con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se realizó una extracción con éter etílico (2x20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de éter de enol resultante se usó sin mayor purificación. El crudo de éter de enol se disolvió en 9 mL de THF y se agregó 3 volúmenes de  $\text{HCl}$  1.5 N. La solución se reflujo por 4.5 h, posteriormente se inactivó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se llevó a cabo una extracción con éter etílico (2x20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de arilacetaldehído se usó sin mayor purificación para la síntesis de pirazinonas, de acuerdo al **procedimiento general I**.

#### 2-(2-Bromofenil)-*N*-(*tert*-butil)-2-(2-oxopirazin-1(2*H*)-il)acetamida (**63a**)

Siguiendo el **procedimiento general I**, partiendo de *o*-bromobenzaldehído (0.17 mL, 1.5 mmol), el dimetilacetal del aminoacetaldehído (0.19 mL, 1.8 mmol), *tert*-butilisonitrilo (0.17 mL, 1.5 mmol) y *N*-boc-glicina (262.77 mg, 1.5 mmol). CC (60:40 Hex: $\text{AcOEt}$ ). Sólido blanco (338.7 mg, 62% de rendimiento, -dos pasos-). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm): 8.12 (d,  $J=1.1$ , 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.44 (ddd,  $J=7.63$ , 7.59, 1.24, 1H), 7.32 (ddd,  $J=7.61$ , 7.60, 1.61, 1H), 7.24 (d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J=4.6$ , 1.1, 1H). 6.66 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 1.37 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta$  ppm): 165.65, 155.80, 148.46, 134.31, 133.24, 131.43, 131.14, 128.29, 126.81, 125.84, 123.83, 61.84, 52.52, 28.59. EM-(DART) $^+$ :  $m/z$  364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EMAR-(DART) $^+$ :  $m/z$  teórico para  $^{12}\text{C}_{16}^{1}\text{H}_{19}^{79}\text{Br}_1^{14}\text{N}_3^{16}\text{O}_2$ : 364.06606  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; experimental: 364.06660; error: 1.47 (ppm); insaturaciones: 8.5.

#### 2-(2-Bromo-5-metoxifenil)-*N*-(*tert*-butil)-2-(2-oxopirazin-1(2*H*)-il)acetamida (**63b**)

Siguiendo el **procedimiento general I**, partiendo de 2-bromo-5-metoxibenzaldehído (322.5 mg, 1.5 mmol), el dimetilacetal del aminoacetaldehído (0.19 mL, 1.8 mmol), *tert*-butilisonitrilo (0.17 mL, 1.5 mmol) y *N*-boc-glicina (262.77 mg, 1.5 mmol). CC (1:1 Hex: $\text{AcOEt}$ ). Sólido blanco (408 mg, 69% de rendimiento, -dos pasos-). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm): 8.10 (d,  $J=1.1$ , 1H), 7.51 (d,  $J=8.8$ , 1H), 7.25 (d,  $J=4.6$ , 1H), 7.19 (d,  $J=3.0$ , 1H), 6.93-6.80 (m, 2H), 6.62 (s, 1H). 6.48 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,

$\delta$  ppm): 165.70, 159.53, 155.82, 148.44, 134.81, 133.99, 126.87, 123.85, 116.89, 115.78, 61.94, 55.75, 52.51, 28.60. EM-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  396 [M+H]<sup>+</sup>; EMAR-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  teórico para <sup>12</sup>C<sub>17</sub><sup>1</sup>H<sub>21</sub><sup>81</sup>Br<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>3</sub>: 396.07458; experimental: 396.07567; error: 2.76 (ppm); insaturaciones:8.5.

### 2-(2-Bromo-5-nitrofenil)-*N*-(*tert*-butil)-2-(2-oxopirazin-1(2*H*)-il)acetamida (63c)

Siguiendo el **procedimiento general I**, partiendo de 2-bromo-5-nitrobenzaldehído (345 mg, 1.5 mmol), el dimetilacetal del aminoacetaldehído (0.19 mL, 1.8 mmol), *tert*-butilisonitrilo (0.17 mL, 1.5 mmol) y *N*-boc-glicina (262.77 mg, 1.5 mmol). CC (40:60 Hex:AcOEt). Sólido blanco (405.1 mg, 66% de rendimiento, -dos pasos-). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm): 8.45 (d,  $J$ = 2.6, 1H), 8.17 (dd,  $J$ = 8.7, 2.6, 1H), 8.12 (d,  $J$ = 1.1, 1H), 7.85 (d,  $J$ = 8.7, 1H), 7.35 (d,  $J$ = 4.6, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (dd,  $J$ = 4.6, 1.1, 1H), 6.93 (s, 1H), 1.39 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz,  $\delta$  ppm): 164.68, 155.60, 148.60, 147.68, 136.06, 135.24, 132.60, 126.69, 125.72, 124.55, 60.82, 52.81, 28.59. EM-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  409 [M+H]<sup>+</sup>; EMAR-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  teórico para <sup>12</sup>C<sub>16</sub><sup>1</sup>H<sub>18</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>4</sub><sup>16</sup>O<sub>4</sub>: 409.05114 [M+H]<sup>+</sup>; experimental: 409.05162; error: 1.16 (ppm); insaturaciones:9.5.

### 2-(2-Bromo-3,4,5-trimetoxifenil)-*N*-(*tert*-butil)-2-(2-oxopirazin-1(2*H*)-il)acetamida (63d)

Siguiendo el **procedimiento general I**, partiendo de 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzaldehído (412.6 mg, 1.5 mmol), el dimetilacetal del aminoacetaldehído (0.19 mL, 1.8 mmol), *tert*-butilisonitrilo (0.17 mL, 1.5 mmol) y *N*-boc-glicina (262.77 mg, 1.5 mmol). CC (1:1 Hex:AcOEt). Sólido blanco (374.8 mg, 55% de rendimiento, -dos pasos-). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm): 8.12 (d,  $J$ = 1.1, 1H), 7.26 (d,  $J$ = 4.5, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (dd,  $J$ = 4.6, 1.1, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz,  $\delta$  ppm): 165.98, 155.84, 153.29, 152.04, 148.46, 144.36, 127.96, 126.73, 123.87, 112.66, 109.91, 62.12, 61.27, 61.21, 56.34, 52.52, 28.58. EM-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  456 [M+H]<sup>+</sup>; EMAR-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  teórico para <sup>12</sup>C<sub>19</sub><sup>1</sup>H<sub>25</sub><sup>81</sup>Br<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>5</sub>: 456.09571 [M+H]<sup>+</sup>; experimental: 456.09680. error: 2.38 (ppm); insaturaciones:8.5.

### 3-(2-Bromofenil)-*N*-(*tert*-butil)-2-(2-oxopirazin-1(2*H*)-il)propanamida (63e)

Siguiendo el **procedimiento general I**, partiendo del crudo 2-(2-bromofenil)acetaldehído, el dimetilacetal del aminoacetaldehído (0.19 mL, 1.8 mmol), *tert*-butilisonitrilo (0.17 mL, 1.5 mmol) y *N*-boc-glicina (262.77 mg, 1.5 mmol). CC (60:40 Hex:AcOEt). Sólido amarillo (380.1 mg, 67% de rendimiento, -cuatro pasos-). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm): 8.02 (d,  $J$ = 1.1, 1H), 7.64 (dd,  $J$ = 4.6, 1.1, 1H), 7.52 (d,  $J$ = 7.7, 1H), 7.40 (d,  $J$ = 4.6, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.69 (dd,  $J$ = 8.8, 6.8, 1H), 3.50 (dd,  $J$ = 13.5, 8.8, 1H), 3.23 (dd,  $J$ = 13.5, 6.8, 1H), 1.21 (s, 8H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz,  $\delta$  ppm): 166.49, 155.70, 148.76, 134.86, 133.27, 131.61, 129.29, 127.75, 125.79, 125.08, 124.42, 56.47, 52.05, 37.69, 28.55. EM-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  378 [M+H]<sup>+</sup>; EMAR-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  teórico para <sup>12</sup>C<sub>17</sub><sup>1</sup>H<sub>21</sub><sup>81</sup>Br<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>: 378.08171[M+H]<sup>+</sup>; experimental: 378.08168; error: -0.09 (ppm); insaturaciones:8.5.

### 3-(2-Bromofenil)-*N*-ciclohexil-2-(3-metil-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)propanamida (63f)

Siguiendo el **procedimiento general I**, partiendo del crudo 2-(2-bromofenil)acetaldehído, el dimetilacetal del aminoacetaldehído (0.19 mL, 1.8 mmol), ciclohexilisonitrilo (0.18 mL, 1.5 mmol) y *N*-boc-alanina (283.8 mg, 1.5 mmol). CC (1:1 Hex:AcOEt). Sólido amarillo (332.3 mg, 53% de rendimiento, -cuatro pasos-). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm): 7.57 (dd,  $J$ = 13.6, 4.6, 1H), 7.49 (d,  $J$ = 8.5, 1H), 7.26 (d,  $J$ = 4.6, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.59 (dd,  $J$ = 19.2, 7.9, 1H), 5.85 – 5.64 (m, 1H), 3.72 – 3.41 (m, 2H), 3.21 (dd,  $J$ = 13.3, 6.5, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.37 – 1.15 (m, 2H), 1.16 – 0.76 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz,  $\delta$  ppm): 166.57, 157.51, 155.83, 135.01, 133.19, 131.66, 129.21, 127.72, 125.04, 123.86, 123.15, 56.43, 48.88, 37.54, 32.71, 32.55, 25.44, 24.78, 21.28. EM-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  420 [M+H]<sup>+</sup>; EMAR-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  teórica para <sup>12</sup>C<sub>20</sub><sup>1</sup>H<sub>25</sub><sup>81</sup>Br<sub>1</sub><sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>: 420.11097[M+H]<sup>+</sup>; experimental: 420.10717; error: 9.05 (ppm); insaturaciones:9.5.

### *N*-Bencil-3-(2-bromofenil)-2-(3-isopropil-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)propanamida (63g)

Siguiendo el **procedimiento general I**, partiendo del crudo 2-(2-bromofenil)acetaldehído, el dimetilacetal del aminoacetaldehído (0.19 mL, 1.8 mmol), bencilisonitrilo (0.18 mL, 1.5 mmol) y *N*-boc-valina (381.6 mg, 1.5 mmol). CC (60:40 Hex:AcOEt). Sólido amarillo (332.3 mg, 56% de rendimiento, -cuatro pasos-). RMN <sup>1</sup>H

(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 4.6, 1H), 7.23-7.21 (m, 3H), 7.14-7.05 (m, 4H), 7.04-7.00 (m, 2H), 5.89 (t,  $J$  = 7.8, 1H), 4.40 (dd,  $J$  = 15.0, 6.0, 1H), 4.30 (dd,  $J$  = 15.0, 5.8, 1H), 3.60 (dd,  $J$  = 13.6, 7.8, 1H), 3.27 (dd,  $J$  = 13.6, 7.6, 1H), 3.24-3.15(m,1H), 1.09 (d,  $J$  = 6.8, 3H), 1.05 (d,  $J$  = 6.8, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 167.70, 164.63, 155.10, 137.46, 134.98, 133.20, 131.57, 129.13, 128.73, 127.74, 127.60, 127.45, 125.08, 123.29, 56.59, 43.72, 37.24, 30.84, 20.02. EM-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  456 [M+H]<sup>+</sup>; EMAR-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  teórico para <sup>12</sup>C<sub>23</sub><sup>1</sup>H<sub>25</sub><sup>81</sup>Br<sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>: 456.11097[M+H]<sup>+</sup>; experimental: 456.11195; error: 2.14 (ppm); insaturaciones: 8.5.

### 3-(2-Iodo-4,5-dimetoxifenil)-*N*-(*tert*-butil)-2-(2-oxopirazin-1(2*H*)-il)propanamida (63h)

Siguiendo el **procedimiento general I**, partiendo del crudo 2-(2-iodo-4,5-dimetoxifenil)acetaldehído, el dimetilacetal del aminoacetaldehído (0.19 mL, 1.8 mmol), *tert*-butilisonitrilo (0.17 mL, 1.5 mmol) y *N*-boc-glicina (262.7 mg, 1.5 mmol). CC (70:30 hex:AcOEt). Sólido amarillo (359.1 mg, 61% de rendimiento, -cuatro pasos-). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm): 8.08 (d,  $J$  = 1.1, 1H), 7.58 (dd,  $J$  = 4.6, 1.1, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 4.6, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.54 (dd,  $J$  = 8.8, 6.6, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (dd,  $J$  = 13.6, 8.8, 1H), 3.08 (dd,  $J$  = 13.6, 6.6, 1H), 1.24 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz,  $\delta$  ppm): 166.57, 157.51, 155.83, 135.01, 133.19, 131.66, 129.21, 127.72, 125.04, 123.86, 123.15, 56.43, 48.88, 37.54, 32.71, 32.55, 25.44, 24.78, 21.28. EM-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  486 [M+H]<sup>+</sup>; EMAR-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  teórico para <sup>12</sup>C<sub>19</sub><sup>1</sup>H<sub>25</sub><sup>127</sup>I<sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>4</sub>: 486.08897[M+H]<sup>+</sup>; experimental: 486.08988; error: 1.9 (ppm); insaturaciones: 12.5.

### 2-(3-Bencil-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-3-(2-bromofenil)-*N*-hexilpropanamida (63i)

Siguiendo el **procedimiento general I**, partiendo del crudo 2-(2-bromofenil)acetaldehído, el dimetilacetal del aminoacetaldehído (0.19 mL, 1.8 mmol), *n*-hexilisonitrilo (0.17 mL, 1.5 mmol) y *N*-boc-fenilalanina (397.9 mg, 1.5 mmol). CC (70:30 Hex:AcOEt). Sólido amarillo (364.5.1 mg, 49% de rendimiento, -cuatro pasos-). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 4.6, 1H), 7.31 – 7.16 (m, 5H), 7.12-7.06 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 5.75 (t,  $J$  = 7.7, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.56 (dd,  $J$  = 13.7, 8.1, 1H), 3.27 (dd,  $J$  = 13.7, 7.4, 1H), 3.20 – 3.01 (m, 1H), 1.42 – 1.02 (m, 8H), 0.87 (t,  $J$  = 7.0, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 167.35, 158.85, 155.55, 137.32, 134.92, 133.17, 131.40, 129.37, 129.15, 128.50, 127.72, 126.62, 124.23, 123.40, 56.84, 40.08, 39.88, 37.08, 31.40, 29.15, 26.42, 22.58, 14.10. EM-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  498 [M+H]<sup>+</sup>; EMAR-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  teórico para <sup>12</sup>C<sub>26</sub><sup>1</sup>H<sub>31</sub><sup>81</sup>Br<sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>: 498.15792[M+H]<sup>+</sup>; experimental: 498.15891; error: 2.0 (ppm); insaturaciones: 12.5.

### 8.3 Procedimiento general III: obtención de pirazinonas tricíclicas.

A una disolución en DMF (0.1 M) de la pirazinona correspondiente **63a-i** (0.25 mmol, 1.0 equiv), se adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> triturado (2.5 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.03 equiv) y PCy<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub> (0.06 equiv). La mezcla se desoxigena con argón y se calentó a 120°C por 2 h bajo irradiación de microondas en un reactor CEM. La mezcla se enfrió y se diluyó con tolueno (7.5 mL), se filtró sobre celita. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y el residuo fue purificado por CC (hex/AcOEt) para obtener las pirazinonas tricíclicas **64e-i**.

### *N*-(*tert*-Butil)-4-oxo-6,7-dihidro-4*H*-pirazino[2,1-*a*]isoquinolina-6-carboxamida (64e)

Utilizando el **procedimiento general III**, a partir de la pirazinona **63e** (94.5 mg, 0.25 mmol). CC (30:70 hex/AcOEt). Sólido amarillo claro (67.6 mg, 91% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm): 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.60 (dd,  $J$  = 6.2, 1.7, 1H), 3.50 (dd,  $J$  = 16.1, 1.7, 1H), 3.15 (dd,  $J$  = 16.1, 6.2, 1H), 1.17 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz,  $\delta$  ppm): 166.36, 156.11, 146.41, 134.78, 133.86, 131.62, 128.95, 127.89, 125.60, 124.87, 121.63, 51.95, 51.64, 29.55, 28.59. EM-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  298 [M+H]<sup>+</sup>; EMAR-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  teórico para <sup>12</sup>C<sub>17</sub><sup>1</sup>H<sub>20</sub><sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>: 298.15555[M+H]<sup>+</sup>; experimental: 298.15567; error: 0.40 (ppm); insaturaciones: 9.5.

### *N*-Ciclohexil-3-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4*H*-pirazino[2,1-*a*]isoquinolina-6-carboxamida (64f)

Utilizando el **procedimiento general III**, a partir de la pirazinona **63f** (104.5 mg, 0.25 mmol). CC (40:60 hex/AcOEt). Sólido amarillo claro (71.7 mg, 85% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm): 7.80 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.46 – 7.22 (m, 3H), 6.47 (d,  $J$  = 6.4, 1H), 5.67 (d,  $J$  = 6.0, 1H), 3.60 – 3.39 (m, 2H), 3.14 (dd,  $J$  = 16.0, 6.0, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.29 – 1.05 (m, 5H), 1.01 – 0.84 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C

(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz,  $\delta$  ppm): 166.72, 155.47, 133.17, 132.98, 130.92, 128.88, 127.81, 126.13, 124.42, 120.16, 51.87, 48.53, 32.68, 32.57, 29.80, 25.48, 24.62, 21.08. EM-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  338 [M+H]<sup>+</sup>; EMAR-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  teórico para <sup>12</sup>C<sub>20</sub><sup>1</sup>H<sub>24</sub><sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>2</sub>: 338.18685[M+H]<sup>+</sup>; experimental: 338.18670; error: -0.45 (ppm); insaturaciones:10.5.

#### **N-Bencil-3-isopropil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolina-6-carboxamida (64g)**

Utilizando el **procedimiento general III**, a partir de la pirazinona **63g** (113.5 mg, 0.25 mmol). CC (1:1 hex/AcOet). Sólido amarillo claro (74.6 mg, 80% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 7.87 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.49 – 7.29 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 3H), 6.96-6.93 (m, 3H), 5.79 (dd,  $J$ = 6.1, 1.5, 1H), 4.26 (d,  $J$ = 5.8, 2H), 3.63 – 3.38 (m, 2H), 3.18 (dd,  $J$ = 16.0, 6.1, 1H), 1.26 (d,  $J$ = 12.8, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 167.79, 162.61, 155.16, 137.75, 132.99, 132.47, 130.91, 128.98, 128.68, 127.94, 127.40, 127.16, 126.34, 124.51, 120.24, 51.87, 43.42, 30.98, 29.86, 20.28, 20.15.

#### **N-(tert-Butil)-9,10-dimetoxi-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolina-6-carboxamida (64h)**

Utilizando el **procedimiento general III**, a partir de la pirazinona **63h** (121.2 mg, 0.25 mmol). CC (30:70 hex/AcOet). Sólido amarillo claro (67.0 mg, 75% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm): 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.02 – 4.94 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.41 (d,  $J$ = 16.1, 1H), 3.10 (dd,  $J$ = 16.1, 6.2, 2H), 1.18 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz,  $\delta$  ppm): 167.47, 156.63, 155.60, 137.47, 131.10, 129.50, 128.94, 128.60, 127.82, 126.75, 125.91, 124.50, 120.47, 51.79, 40.25, 39.65, 31.38, 29.49, 29.18, 26.35, 22.56, 14.08. EM-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  358 [M+H]<sup>+</sup>; EMAR-(DART)<sup>+</sup>:  $m/z$  teórico para <sup>12</sup>C<sub>19</sub><sup>1</sup>H<sub>24</sub><sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>4</sub>: 358.17668[M+H]<sup>+</sup>; experimental: 358.17619; error:-1.36 (ppm); insaturaciones:9.5.

#### **3-Bencil-N-hexil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolina-6-carboxamida (64i)**

Utilizando el **procedimiento general III**, a partir de la pirazinona **63i** (124.1 mg, 0.25 mmol). CC (1:1 hex/AcOet). Sólido amarillo claro (84.1 mg, 81% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 7.86 (s, 1H), 7.66 (d,  $J$ = 7.9, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.68 (d,  $J$ = 5.0, 1H), 4.21 (d,  $J$ = 9.2, 2H), 3.52 (d,  $J$ = 16.0, 1H), 3.12 (dd,  $J$ = 16.0, 6.2, 1H), 3.07-2.95 (m, 2H), 1.42 – 1.03 (m, 8H), 0.83 (t,  $J$ = 7.1, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 167.47, 156.63, 155.60, 137.47, 131.10, 129.50, 128.94, 128.60, 127.82, 126.75, 125.91, 124.50, 120.47, 51.79, 40.25, 39.65, 31.38, 29.49, 29.18, 26.35, 22.56, 14.08.

## **9.0 Referencias**

- (1) Taylor, C. E.; Wipf, P. *Oxyprazines*. En. *The pyrazines supplement 1*. Wiley & Sons: New York, **2002**; Vol.58, 191-240 pp.
- (2) White, E. C.; Hill, J. H. *J. Bacteriol.* **1943**, *45*, 433-442.
- (3) Alvarez, M. E.; White, C. B.; Gregory, J.; Kydd, G. C.; Harrys, A.; Sun, H. H.; Gillum, A. M.; Cooper, R. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1165–1167.
- (4) Wright, A. E.; Pomponi, S. A.; Cross, S. S.; McCarthy, P. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4772-4775.
- (5) Tang, Y.-Q.; Sattler, I.; Thiericke, R.; Grabley, S.; Feng, X.-Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 261-267.
- (6) Motohashi, K.; Inaba, K.; Fuse, S.; Doi, T.; Izumikawa, M.; Khan, S. T.; Takagi, M.; Takahashi, T.; Shin-ya, K. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74* (7), 1630–1635.
- (7) Jansen, R.; Sood, S.; Mohr, K. I.; Kunze, B.; Irschik, H.; Stadler, M.; Müller, R. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2545–2552.
- (8) Mandal, D.; Yamaguchi, A. D.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (49), 19660–19663.
- (9) Fischbach, M. A.; Walsh, C. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (8), 3468–3496.
- (10) Wyatt, M. A.; Wang, W.; Roux, C. M.; Beasley, F. C.; Heinrichs, D. E.; Dunman, P. M.; Magarvey, N. A. *Science*. **2010**, *329*, 294–296.
- (11) De Borggraeve, W. M.; Rombouts, F. J. R.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5693-5695.
- (12) De Borggraeve, W. M.; Verbist, B. M. P.; Rombouts, F. J. R.; Pawar, V. G.; Smets, W. J.; Kamoune, L.; Alen, J.; Van der Eycken, E. V.; Compennolle, F.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron*. **2004**, *60* (50), 11597–11612.

- (13) Heeres, J.; De Jonge, M. R.; Koymans, L. M. H.; Daeyaert, F. F. D.; Vinkers, M.; Van Aken, K. J. A.; Arnold, E.; Das, K.; Kilonda, A.; Hoornaert, G. J.; Compennolle, F.; Cegla, M.; Azzam, R. A.; Andries, K.; de Béthune, M.-P.; Azijn, H.; Pauwels, R.; Lewi, P. J.; Janssen, P. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (6), 1910–1918.
- (14) Hartz, R. A.; Ahuja, V. T.; Arvanitis, A. G.; Rafalski, M.; Yue, E. W.; Denhart, D. J.; Schmitz, W. D.; Ditta, J. L.; Deskus, J. A.; Brenner, A. B.; Hobbs, F. W.; Payne, J.; Lelas, S.; Li, Y.-W.; Molski, T. F.; Mattson, G. K.; Peng, Y.; Wong, H.; Grace, J. E.; Lentz, K. A.; Qian-Cutrone, J.; Zhuo, X.; Shu, Y.-Z.; Lodge, N. J.; Zaczek, R.; Combs, A. P.; Olson, R. E.; Bronson, J. J.; Mattson, R. J.; Macor, J. E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (14), 4173–4191.
- (15) Sanderson, P. E. J.; Lyle, T. A.; Cutrona, K. J.; Dyer, D. L.; Dorsey, B. D.; McDonough, C. M.; Naylor-Olsen, A. M.; Chen, I.-W.; Chen, Z.; Cook, J. J.; Cooper, C. M.; Gardell, S. J.; Hare, T. R.; Krueger, J. A.; Lewis, S. D.; Lin, J. H.; Lucas, B. J.; Lyle, E. A.; Lynch, J. J.; Stranieri, M. T.; Vastag, K.; Yan, Y.; Shafer, J. A.; Vacca, J. P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (23), 4466–4474.
- (16) Burgey, C. S.; Robinson, K. A.; Lyle, T. A.; Sanderson, P. E. J.; Lewis, S. D.; Lucas, B. J.; Krueger, J. A.; Singh, R.; Miller-Stein, C.; White, R. B.; Wong, B.; Lyle, E. A.; Williams, P. D.; Coburn, C. A.; Dorsey, B. D.; Barrow, J. C.; Stranieri, M. T.; Holahan, M. A.; Sitko, G. R.; Cook, J. J.; McMasters, D. R.; McDonough, C. M.; Sanders, W. M.; Wallace, A. A.; Clayton, F. C.; Bohn, D.; Leonard, Y. M.; Detwiler, T. J.; Lynch, J. J.; Yan, Y.; Chen, Z.; Kuo, L.; Gardell, S. J.; Shafer, J. A.; Vacca, J. P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (4), 461–473.
- (17) Parlow, J. J.; Case, B. L.; Dice, T. A.; Fenton, R. L.; Hayes, M. J.; Jones, D. E.; Neumann, W. L.; Wood, R. S.; Lachance, R. M.; Girard, T. J.; Nicholson, N. S.; Clare, M.; Stegeman, R. A.; Stevens, A. M.; Stallings, W. C.; Kurumbail, R. G.; South, M. S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (19), 4050–4062.
- (18) Örtqvist, P.; Gising, J.; Ehrenberg, A. E.; Vema, A.; Borg, A.; Karlén, A.; Larhed, M.; Danielson, U. H.; Sandström, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (17), 6512–6525.
- (19) Furuta, Y.; Gowen, B. B.; Takahashi, K.; Shiraki, K.; Smee, D. F.; Barnard, D. L. *Antiviral Res.* **2013**, *100* (2), 446–454.
- (20) Horbert, R.; Pinchuk, B.; Johannes, E.; Schlosser, J.; Schmidt, D.; Cappel, D.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Peifer, C. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (1), 170–182.
- (21) Karmas, G.; Spoerri, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (6), 1580–1584.
- (22) Mier, P.; Adam, I.; Orain, D. *Synlett.* **2004**, *11*, 2031–2033.
- (23) Peifer, C.; Schmidt, D.; Horbert, R.; Johannes, E.; Schlosser, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4067–4072.
- (24) Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. *Endeavour.* **1994**, *18* (3), 115–122.
- (25) Jiang, B.; Rajale, T.; Wever, W.; Tu, S.-J.; Li, G. *Chem.-Asian. J.* **2010**, *5* (11), 2318–2335.
- (26) Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15* (6), 1300–1308.
- (27) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210.
- (28) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem.-Eur. J.* **2000**, *6* (18), 3321–3329.
- (29) General Introduction to MCRs: Past, Present, and Future y Discovery of MCRs En. Zhu J, Qian W, Wang M-X. *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*. Alemania: Wiley-VCH; **2014**. 1–36 pp.
- (30) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (1), 46–58.
- (31) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules.* **2003**, *8*, 53–66.
- (32) Ugi, I.; Mey, R.; Fetzter, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71* (11), 373–388.
- (33) Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D. *ACS Omega.* **2020**, *5* (2), 972–979.
- (34) Medeiros, G. A.; da Silva, W. A.; Bataglioni, G. A.; Ferreira, D. A. C.; de Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (3), 338–340.
- (35) Chéron, N.; Ramozzi, R.; Kaïm, L. E.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (3), 1361–1366.
- (36) Zimmermann, M.; Fischbach, M. A. *Chemistry & Biology.* **2010**, *17* (9), 925–930.
- (37) Wilson, D. J.; Shi, C.; Teitelbaum, A. M.; Gulick, A. M.; Aldrich, C. C. *Biochemistry.* **2013**, *52* (5), 926–937.
- (38) Guo, C.-J.; Chang, F.-Y.; Wyche, T. P.; Backus, K. M.; Acker, T. M.; Funabashi, M.; Taketani, M.; Donia, M. S.; Nayfach, S.; Pollard, K. S.; Craik, C. S.; Cravatt, B. F.; Clardy, J.; Voigt, C. A.; Fischbach, M. A. *Cell.* **2017**, *168* (3), 517–526.
- (39) Matsushita, H.; Lee, S.-H.; Yoshida, K.; Clapham, B.; Koch, G.; Zimmermann, J.; Janda, K. D. *Org. Lett.* **2004**, *6* (24), 4627–4629.
- (40) Ramesh, R.; Bovino, M. T.; Zeng, Y.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (6), 3647–3651.

- (41) Hoornaert, G.; Pollers-Wieërs, C.; Vekemans, J. J. *Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 919–923.
- (42) De Borggraeve, W. M.; Pawar, V. G. *Synthesis*. **2006**, *17*, 2799–2814.
- (43) Azuaje, J.; El Maatougui, A.; Pérez-Rubio, J. M.; Coelho, A.; Fernández, F.; Sotelo, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (9), 4402–4409.
- (44) Icelo-Ávila, E.; Amador-Sánchez, Y. A.; Polindara-García, L. A.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (2), 360–372.
- (45) Hernández-Vázquez, E.; Chávez-Riveros, A.; Nieto-Camacho, A.; Miranda, L. D. *Chem. Med. Chem.* **2019**, *14*, 132–146.
- (46) Purohit, P.; Pandey, A. K.; Kumar, B.; Chauhan, P. M. S. *RSC Adv.* **2016**, *6* (25), 21165–21186.
- (47) Hurley, C.; Kulagowsky, J.; Maxey, R.; Ward, S.; Zak, M. Tricyclic pyrazinone compounds, compositions and methods of use thereof as janus kinase inhibitors. WO/2012/085176. 1-151 pp.
- (48) Carbamates. Kocieński P.J. En Protecting groups. 3rd edition. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; **2005**. 504-511 pp.
- (49) Gokel, W. G.; Widera, P. R.; Weber, P. W. *Org. Synth.* **1976**, *55*, 96.
- (50) Van Damme, J.; van den Berg, O.; Brancart, J.; Van Assche, G.; Du Prez, F. *Tetrahedron*. **2019**, *75* (7), 912–920.
- (51) Reddy, R. S.; Prasad, P. K.; Ahuja, B. B.; Sudalai, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (10), 5045–5050.
- (52) Tietze, L. F.; Hungerland, T. *Synlett*. **2012**, *23*, 2516–2520.
- (53) Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2004**, *6* (19), 3281–3284.
- (54) Wendlandt, A. E.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (49), 14638–14658.
- (55) Kumar, P. M.; Kumar, K. S.; Mohakhud, P. K.; Mukkanti, K.; Kapavarapu, R.; Parsa, K. V. L.; Pal, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (3), 431–433.
- (56) Merenyi, R.; Janousek, Z.; Heinz G., V. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148–154.
- (57) Shen, Z.; Sun, N.; Hu, B.; Mo, W.; Xinquan Hu; Zhao, W.; Li, M.; Hu, Z.; Ma, J. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 6733–6739.
- (58) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (1), 174–238.
- (59) Campeau, L.C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (2), 581–590.
- (60) Campeau, L.C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (30), 9186–9187.