



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE PIRROLO [3,4-*b*]PIRIDINAS MEDIANTE REACCIONES DE MULTICOMPONENTES ASISTIDA POR MICROONDAS.

Tesis que presenta
I.Q. Jose Angel Zamudio Medina
Para obtener el grado de
Doctor en Ciencias (Química)

Jurado:

Presidente: Dr. José Norberto Farfán García

Secretario: Dr. Francisco Méndez Ruiz

Vocal: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Vocal: Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde

Vocal. Dr. Miguel Ángel García Sánchez

Director: Dr. Eduardo González Zamora

México, D.F. 3 Diciembre 2010

El presente trabajo se realizó en el Área de Química Inorgánica del Departamento de Química, de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, bajo la dirección del Dr. Eduardo González Zamora, y con el apoyo de la beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con número de registro 205977.

ESTE TRABAJO ESTA DEDICADO:

A mis padres: Consuelo Median Campos y Fernando Zamudio Malagon

Por el gran cariño, amor y apoyo que me dieron durante todo este tiempo y llegar a ser lo que soy, les agradezco de todo corazón, los quiero y los amo. Gracias

A mi hermana: Alejandra por lo buenos y malos días que hemos tenido.

A mi cuñada y sobrinos: Araceli y sobrinos Lucero y Erick por los buenos días que hemos tenido y sus buenos comentarios.

A Carmen: Por su gran apoyo desde el inicio de este doctorado hasta el termino del mismo y sobre todo por su amor y compañía.

A mi asesor: Dr. Eduardo González por su gran apoyo y enseñanza durante mi desarrollo de este doctorado.

A mis amigos de la UAM: Carmen, Sugueily, Vanessa, Verito, Bertita (†), Ponciano, Alejandro, Israel, Octavio, Oscar, Julio y Enrique.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Leticia Lomas un especial agradecimiento por el espacio otorgado.

Atilano Gutiérrez y Marco por el apoyo y consejos sobre la parte de resonancia magnética nuclear.

Dra. Ma. del Carmen García por su apoyo y comentarios en la realización de esta tesis.

Dra. Adriana Benavides por su experiencia y sus comentarios y el apoyo en la caracterización de algunos compuestos.

Dr. Mario Ordóñez por la parte de caracterización de algunos productos.

Conacyt por la beca 205977 y el financiamiento otorgado (proyecto 51346-Q, 52292-Q)

Publicaciones

1. Angel Zamudio-Medina, Ma. Carmen García-González, Juan Padilla, Eduardo González-Zamora. *Tetrahedron Lett*, **2010**, *51*, 4837-4839.

En redacción

- 1 Angel Zamudio-Medina, Ma. Carmen García-González, A. Gutiérrez-Carrillo and Eduardo González-Zamora. Synthesis of analogue of hexamethylenebisacetamide (HMBA) in a one-pot process.
- 2 Angel Zamudio Medina, Benavides Adriana, Eduardo González Zamora. Síntesis de piperazina y ftalimidinas y aza-análogos de falipamil.

Congresos

1. Jose Angel Zamudio Medina, Juan Padilla Noriega, Eduardo González Zamora. “Fácil acceso a análogos nitrogenados de la Neuvamina vía MCR de cuatro componentes ciclización por Radicales Libres asistida por microondas”. I Congreso Iberoamericano de Química, Bioquímica e Ingeniería Química; VII Congreso Internacional de Química e Ingeniería Química. Efectuado en la Ciudad de La Habana, Cuba, del 12 al 16 de Octubre del 2009.
2. Jose Angel Zamudio Medina, Eduardo González Zamora. “Síntesis de dimeros de pirrolo[3,4-b]piridina de cuatro componentes en un solo paso asistida por MW”. 6ª reunión de la academia de Química Orgánica en la Ciudad de Toluca los días 28, 29 y 30 de Abril del 2010.
3. Jose Angel Zamudio Medina, Benavides Adriana, Eduardo González Zamora. “Síntesis de aza-derivados de la ftalimida bajo un proceso “one-pot” de cinco componentes asistida por microondas”. 6ª reunión de la academia de Química Orgánica en la Ciudad de Toluca los días 28, 29 y 30 de Abril del 2010.

RESUMEN

En el presente trabajo se desarrolló una metodología para la síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridinas utilizando reacciones de multicomponentes a partir de aminas, aldehídos, isonitrilo y anhídrido maléico, usando como medio de calentamiento la radiación de Microondas, todo bajo un proceso “one-pot”. Se lograron sintetizar aza-análogos de la Nuevamina mediante una reacción de cuatro-componentes y ciclación via radicales libres. Adicionalmente mediante reacciones de cuatro y cinco componentes se sintetizaron análogos de la hexametenbisacetamida, falipamil, piperazina y ftalimidinas. Todas las síntesis se lograron en tiempos cortos de reacción con rendimientos que fueron de moderados a buenos.

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO 1 Introducción

Introducción	1
Isonitrilos	6
Microondas Reacciones de multicomponentes asistida por microondas	8
Objetivo General	16
Objetivos particulares	16

CAPÍTULO 2 Discusión y resultados

Aza-análogos de la Nuevamina	17
Benzazepinas	34
Análogos cíclicos de la Hexametenbisacetamida	43
Piperazina, Ftalimidinas y Aza-análogos de Falipamil	47
Conclusiones	56

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Parte experimental	58
Sección experimental del aza-análogo de la Nuevamina	59
Sección experimental de Pirrolo[3,4-b]piridinas	65
Sección experimental de análogos cíclicos de la Hexametenbisacetamida	72
Sección experimental Piperazina, Ftalimidinas y aza-análogos de Falipamil	76

PERSPECTIVAS	84
---------------------	----

BIBLOGRAFÍA	87
--------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ACHN	Azobis(ciclohexanocarbonitrilo)
AcOH	Ácido acético
AIBN	Azobis(isobutironitrilo)
°C	Grados Celsius
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
DMF	Dimetil formamida
EDC	1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida hidrociorada
eq	Equivalente
EMRS	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
δ	Desplazamiento químico
Hz	Hertz
HOBt	Hidroxibenzotriazol
mmol	Milimoles
m	Señal múltiple
[M⁺]	Ión molecular
MCR	Reacciones de multicomponentes
ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
s	Señal simple
sa	Señal simple ancha
t	Señal triple

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

En los últimos años en la Química, en particular en la química orgánica, ha surgido un nuevo enfoque “la síntesis ideal” (Figura 1). La síntesis ideal se considera como una reacción simple, de un solo paso, sin la formación de productos secundarios, que el rendimiento sea del 100%, si es posible con una disminución de disolvente, que sea segura, amigable al medio ambiente y que los reactivos sean fáciles de sintetizar o que sean comerciales. Otra cualidad que se desea en una síntesis, es que los enlaces se vayan formando en una cadena de acontecimientos y sin la necesidad de aislar los intermediarios. Las reacciones que cumplen con estos criterios son las reacciones “domino” cuya característica es la eficiencia con que forman los enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo en una sola operación sintética. Una reacción domino genera dos o más enlaces, sin la adición extra de reactivo o catalizador y bajo las mismas condiciones de reacción; es decir, el proceso construye una nueva reacción a partir de la funcionalización generada en la reacción anterior, (Esquema 1). Por su propia naturaleza, este tipo de procesos proporciona un ahorro evidente, tanto desde el punto de vista de la economía de la reacción, como del tiempo de trabajo en el laboratorio. Por otro lado en los últimos años se ha implementado el uso de fuentes alternativas de energía no convencionales como: radiación infrarroja, radiación de microondas, ultrasonido, entre otras. Desde el punto de vista de la construcción de librerías moleculares, estos procesos presentan como valor añadido el acceso, en forma modular, a un amplio espectro de estructuras químicas con relevancia tanto química como biológica [1,2].

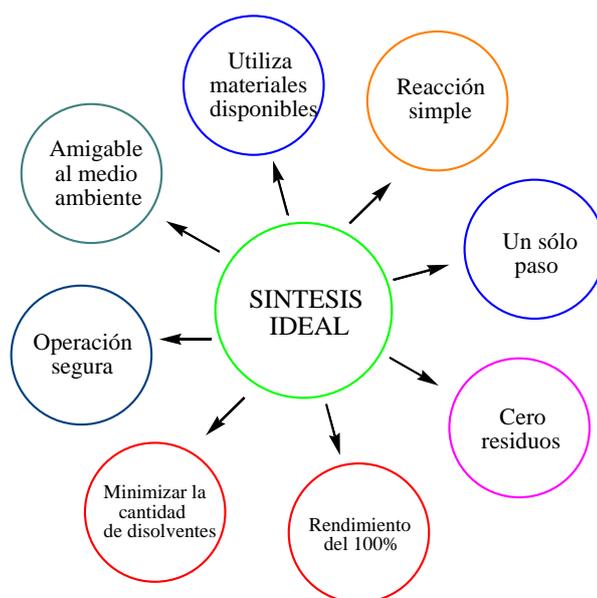
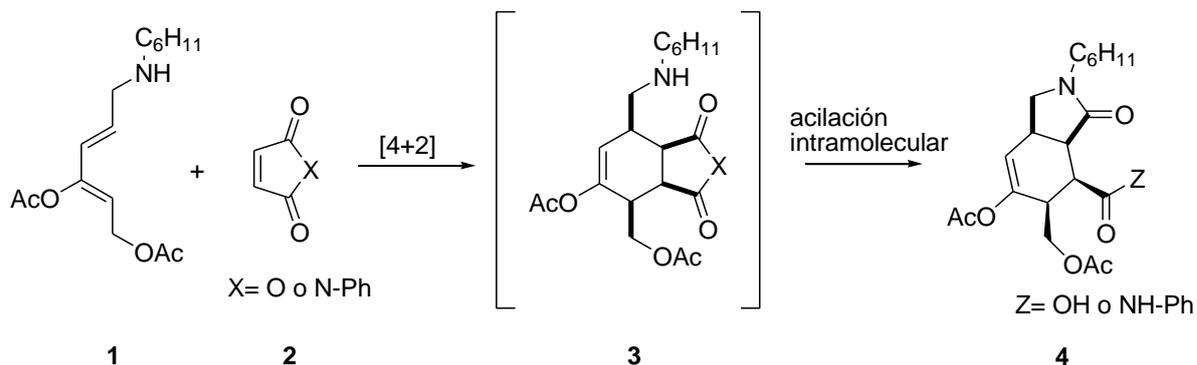


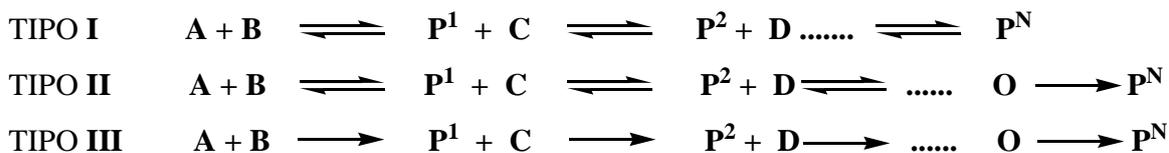
Figura 1



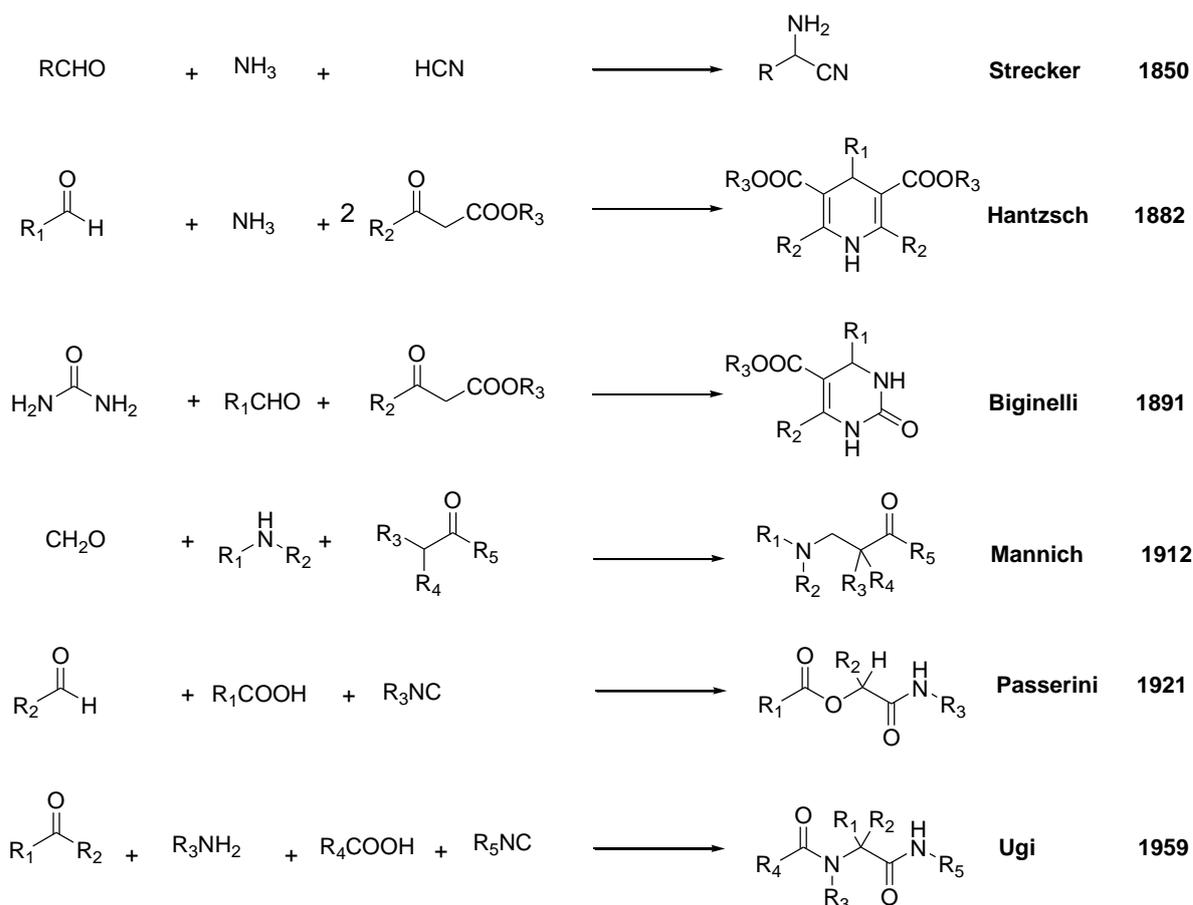
Esquema 1

Por otro lado existen otra clase de reacciones muy importantes, que en la actualidad se usan como herramienta para la obtención de moléculas con alta complejidad, estas son las reacciones de multicomponentes (MCR) por sus siglas en inglés “multicomponent reactions”. Las MCR se definen como aquellas reacciones en las que intervienen tres o más reactivos para formar un solo producto, en el cual se encuentran prácticamente todos los átomos de las materias de partida. En las MCR casi siempre se pierden pequeñas moléculas como agua, dióxido de carbono, amoníaco, etc. Las MCR son muy apreciadas por su economía atómica, altos rendimientos, procedimientos sencillos y su alta convergencia. Las MCR se pueden dividir en tres subclases, como se muestra en la Tabla 1 [3].

Tabla 1



Las MCR del tipo **I** son reacciones donde los reactivos de partida, los productos intermedios y los productos deseados, están en un equilibrio. Las MCR del tipo **II** son reacciones en donde se encuentran en equilibrio los productos con los reactivos de partida y cuyo último paso de la reacción es irreversible. Las reacciones de este tipo son ventajosas porque el equilibrio total es desplazado hacia el lado de los productos ya que el último paso irreversible. Las MCR del tipo **III** son secuencias de reacciones irreversibles, en realidad no son muy comunes este tipo de reacciones. Las reacciones de multicomponentes tienen una larga historia, comenzando con la síntesis de Strecker en 1850 [4]. La estrategia de las reacciones de multicomponentes, se ha utilizado con éxito, por ejemplo en la síntesis de Robinson del alcaloide tropinona o la síntesis de Hantzsch de 1,4-dihidropiridinas. Muchas de las reacciones de multicomponentes descritas en la literatura implican la reacción entre una amina y un aldehído que, *in situ*, forman las iminas correspondientes, que son los intermediarios para la adición del siguiente reactivo en un paso posterior. Estas reacciones de multicomponentes o “one-pot” o domino, eliminan la necesidad del llamado “work-up” o la purificación entre los pasos de cada reacción, haciendo la secuencia más ecológica, más rápida y muchos más económica. Las reacciones de multicomponentes más importantes hasta ahora conocidas se muestran en el Esquema 2.



Esquema 2

Se puede observar una gran similitud entre ellas, estos procesos aprovechan la reactividad del grupo carbonilo frente a diferentes aminas funcionalizadas. La síntesis de Stecker de α -aminonitrilos utiliza una amina, un aldehído y ácido cianhídrico para generar el α -aminonitrilo derivado, precursor directo de α -aminoácido correspondiente. La reacción de Hantzsch permite sintetizar dihidropiridinas y utiliza un aldehído, una amina y un derivado β -cetoéster. La reacción de Biginelli genera dihidropirimidinonas mediante la urea, aldehído y β -cetoésteres. La reacción de Mannich, quizás la más conocida de todo este conjunto de reacciones, genera derivados β -amino-cetónicos por reacción de aminas, formaldehído y cetonas. La reacción de Passerini de tres componentes esto a través de un aldehído, un ácido carboxílico y un isonitrilo genera α -aciloxi-amida. Por último, la reacción de Ugi de cuatro componentes, genera α -acilamino carboxamidas por reacción de un aldehído, una amina, un derivado de isonitrilo y un ácido carboxílico. Como se puede apreciar en las reacciones de Ugi y Passerini tienen en común en sus síntesis un isonitrilo, por lo tanto nosotros utilizamos estas metodologías para la obtención de moléculas, haciendo uso del isonitrilo.

Isonitrilos

Los isocianuros, también conocidos como isonitrilos, son una clase de compuestos que contienen un carbono divalente. Esta inusual estructura le confiere a los isonitrilos una reactividad que ha sido discutida por más de un siglo, actualmente la representación aceptada de la estructura del isonitrilo es como se muestra en la Figura 2 [5].

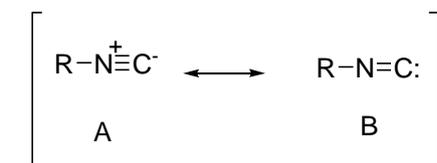


Figura 2

La mayoría de estos isonitrilos tienen actividad biológica como antibióticos, insecticidas o fungicidas (Figura 3). Además, muchos pueden aislarse de la naturaleza como N-formamidas. A estos se les puede considerar como precursores o productos de la hidrólisis de los isonitrilos [6, 7].

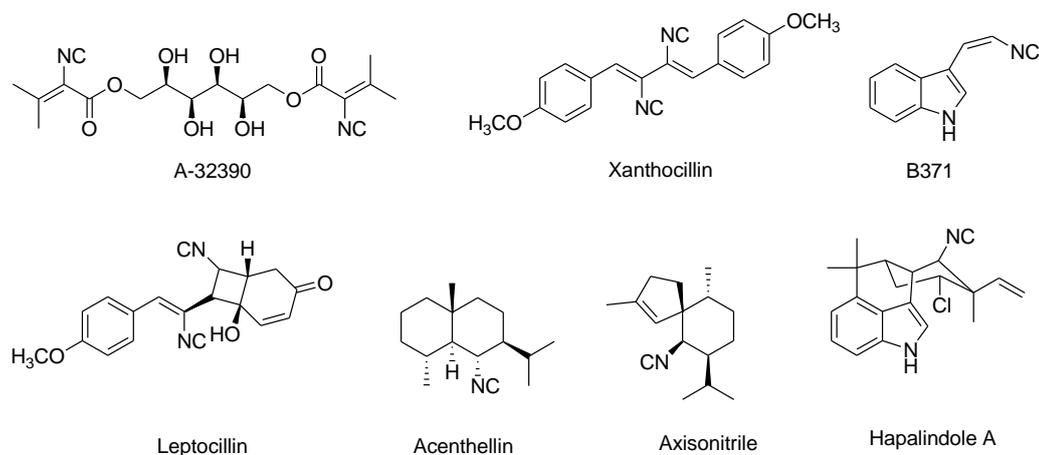
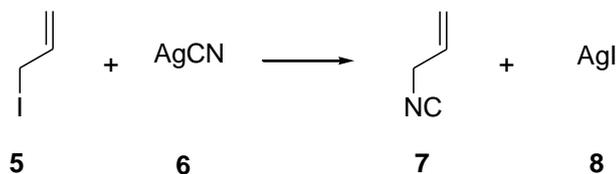


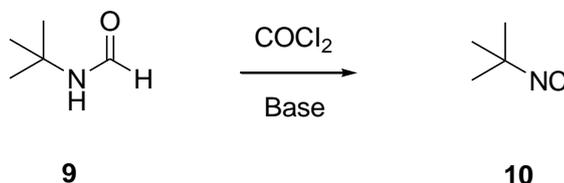
Figura 3

La primera síntesis de un isonitrilo se remonta a 1859, cuando Lieke estaba intentando sintetizar nitrilos por la reacción de yoduros de alquilo con cianuro de plata, (Esquema 3) [8], encontró líquidos con olor repugnante. Cuando intentó hidrolizar los líquidos resultantes, se sorprendió al recuperar formamida en lugar de los ácidos carboxílicos esperados, estas formamidas fueron el resultado de la hidrólisis de los isonitrilos. Por desgracia, Lieke tuvo que suspender sus experimentos debido a las quejas de sus vecinos sobre el desagradable olor de los compuestos que obtenía.

Se han reportado varios métodos para la síntesis de isonitrilos, sin embargo la mayoría se convierten en otros productos no deseados al momento de su purificación. Un método para la generación exclusiva de isonitrilos, implica la deshidratación de N-formamidas bajo condiciones básicas, este método fue reportado por Ugi en 1958 (Esquema 4) [9]. Esta metodología se sigue utilizando hasta nuestros días.



Esquema 3



Esquema 4

Es importante señalar que algunos isonitrilos son sólidos y no tienen olor, algunos son volátiles y tienen un olor repulsivo, por ejemplo un olor a alcachofas y fósforo al mismo tiempo [10]. Personas que han inhalado isonitrilos volátiles durante un período prolongado reportan la percepción sensorial del olor de heno y el aumento de la intensidad del sueño [11]. En la actualidad existen muchas reacciones de multicomponentes, llevadas a cabo en diferentes condiciones de reacción por ejemplo: temperatura ambiente, a reflujo etc., con rendimientos de bajos a excelentes, pero en la mayoría de estas reacciones se llevan a cabo en tiempos prolongados. En la actualidad la síntesis química asistida por microondas es una poderosa herramienta que, aplicada a un amplio rango de reacciones químicas, ha permitido llevar a cabo importantes contribuciones tales como: disminuir tiempos de reacción, obtener altos rendimientos, evitar la obtención de productos colaterales y reducir procesos de purificación. Estas propiedades de la química asistida con microondas han impulsado a muchos grupos de investigación a aplicar esta técnica de calentamiento dieléctrico en la optimización de procesos sintéticos cotidianos y en la preparación de nuevos compuestos.

Microondas

El uso de la radiación de microondas es un método alternativo para dar energía térmica a una reacción. Este modo de convertir energía *in-situ* es atractivo en la química, ya que su magnitud depende de las propiedades de las moléculas. Las principales aplicaciones pueden resumirse en:

- a) Digestión con microondas para el análisis elemental.
- b) Extracción asistida por microondas.
- c) Desorción de sólidos.
- d) Descontaminación y recuperación de suelos.
- e) Recuperación de petróleo.
- f) Reducción de emisiones de SO₂ y óxidos de nitrógeno.
- g) Aplicaciones en catálisis, síntesis de compuestos organometálicos y de coordinación, materiales cerámicos, inorgánica, orgánica y de polímeros.

Las microondas son una forma de energía electromagnética que se ubica en la zona de bajas frecuencias en el espectro electromagnético, localizada en la región de longitud de onda entre 1mm a 1m, 300-300,000 MHz (0.3-300 GHz), entre el infrarrojo y las ondas de radio (Figura 4). Por ser radiaciones de baja energía sólo afectan los movimientos moleculares, tales como la rotación molecular, pero no la estructura molecular. Las radiaciones de las microondas pueden ser reflejadas en el caso de los metales, transmitidas por materiales que no se calientan por efecto de esta radiación y absorbidas para el caso de los materiales o muestras que contienen moléculas con cierta polaridad.[12]

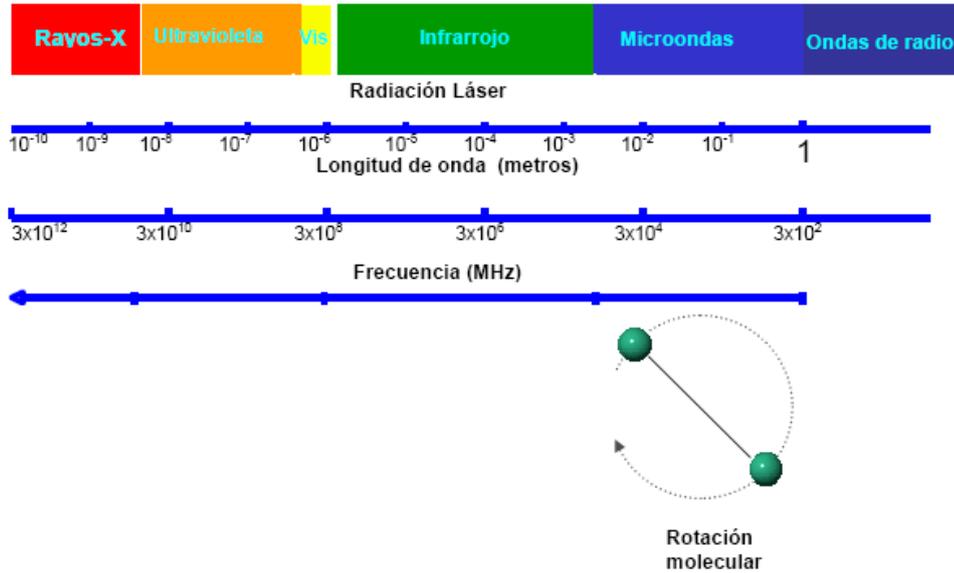


Figura 4

Con la radiación de microondas la transferencia de energía no se produce por convección o conducción como en el calentamiento convencional, sino por pérdidas dieléctricas. Una muestra al calentarse mediante microondas depende de sus propiedades dieléctricas, el factor de pérdida dieléctrica (ϵ'') y la constante dieléctrica (ϵ'). Su cociente $\frac{\epsilon''}{\epsilon'}$ es el llamado factor de disipación; valores grandes de este parámetro indican una buena susceptibilidad a la energía de microondas, como se aprecia en la Tabla 2. Como guía general compuestos con alta constante dieléctrica tienden a calentarse rápidamente, mientras que las sustancias poco polares o compuestos que no poseen momento dipolar y compuestos cristalinos altamente ordenados absorben pobremente la radiación de microondas.

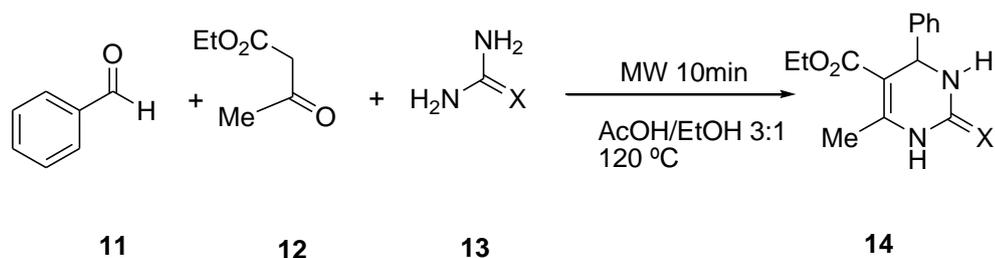
Tabla 2.

Disolvente	Pérdida dieléct. (ϵ'')	$\tan \delta$	Cte. dieléct. (ϵ_s)
DMSO	37.12	0.82	45.0
metanol	21.48	0.66	32.6
agua	9.89	0.12	80.4
DMF	6.07	0.16	37.7
acetonitrilo	2.32	0.06	2.2
THF	0.35	0.047	7.4
tolueno	0.09	0.04	2.4

El calentamiento directo y rápido por irradiación con microondas, ha permitido obtener productos deseados en un mínimo de tiempo respecto al requerido en condiciones convencionales. Esto hace que el uso de microondas sea una herramienta ideal para una rápida exploración y también una optimización de las condiciones de reacción, lo que permite un rápido progreso para la obtención de los productos deseados. Sin duda las reacciones químicas con calentamiento por microondas han despertado un gran interés en la química orgánica. La primera publicación sobre el uso de microondas en síntesis orgánica fue reportada por el grupo de Gedye en 1986 [13a]. A partir de esa fecha se han publicado más de 4000 artículos en este campo. A este tipo de reacciones se les conoce por sus siglas en inglés como MAOS (Microwave Assisted Organic Synthesis) [13b]. En la mayoría de los artículos en síntesis orgánica a través de microondas se ha observado una reducción en los tiempos de reacción, un aumento en los rendimientos, reducción de productos secundarios en comparación con las reacciones por calentamiento convencional.

1.4 Reacciones de multicomponentes asistida por microondas

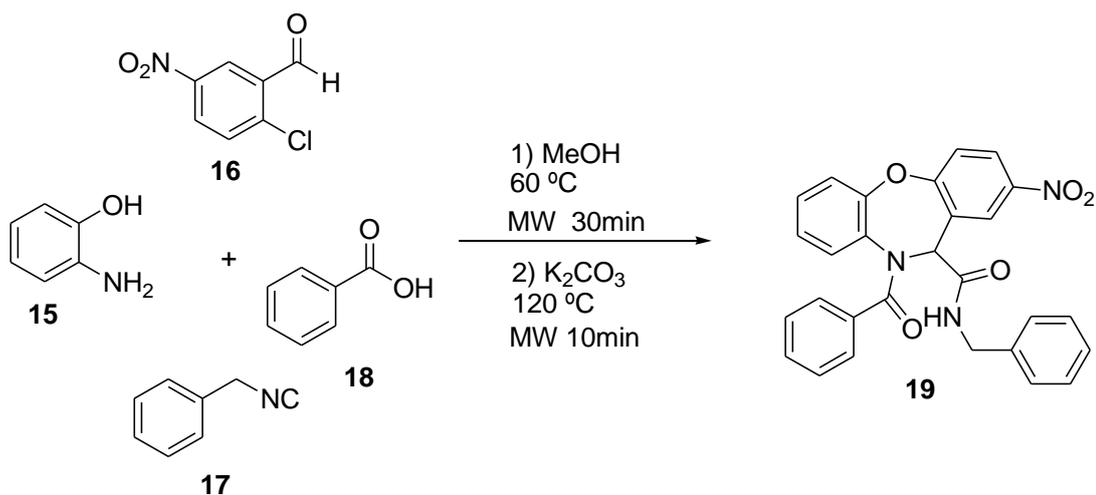
Las microondas en reacciones de multicomponentes han tenido una gran aceptación; por ejemplo: Algunas reacciones de Biginelli se han llevado a cabo bajo condiciones de microondas con y sin disolvente, (Esquema 5) [14]. Stadler y colaboradores reportaron una serie de 48 moléculas preparadas mediante una reacción de Biginelli asistida por microondas [15].



x = O, S

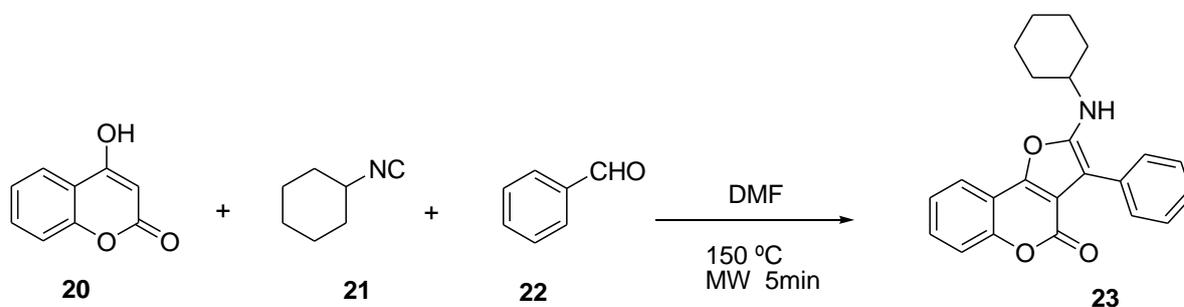
Esquema 5

Una reacción que permite una alta funcionalidad fue descrita por Wei-Min Dai y colaboradores para generar carboxamidas del tipo **19**, a través de una secuencia de dos reacciones; la primera, una reacción de Ugi y la segunda una reacción intramolecular de O-arilación, (Esquema 6) [16].



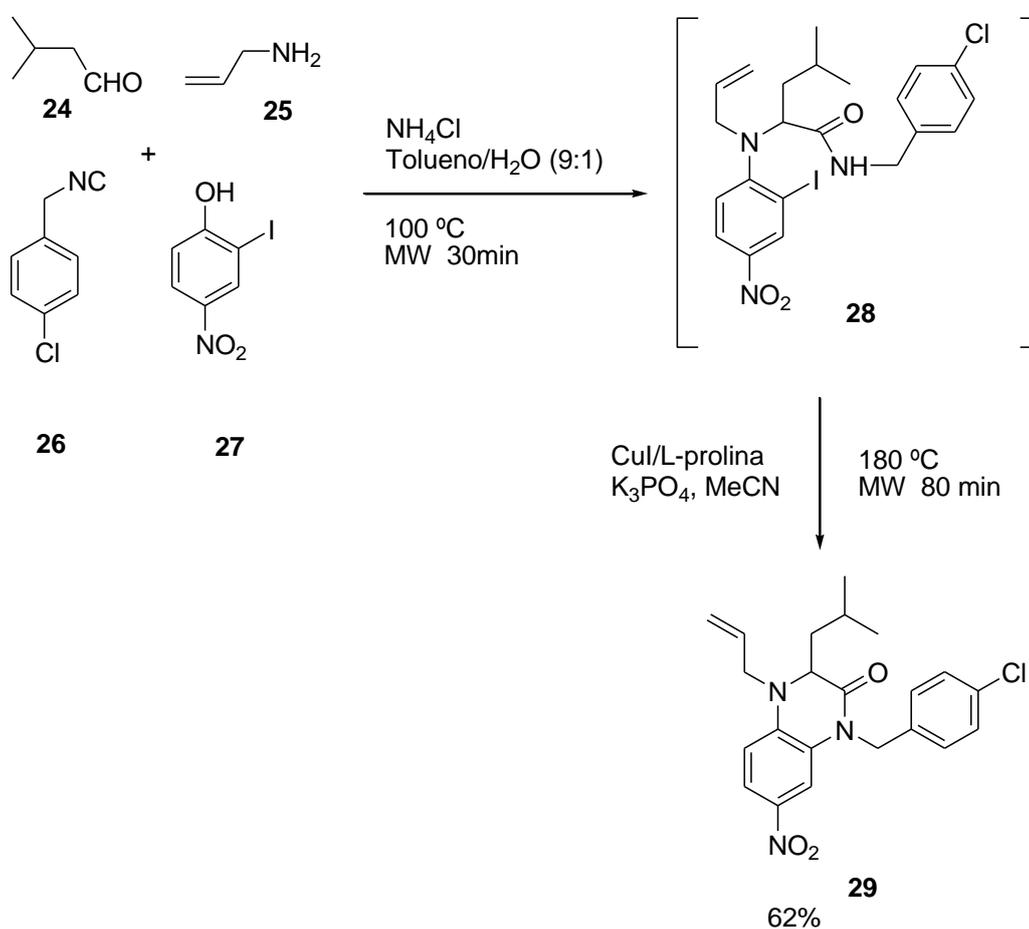
Esquema 6

Por su parte Jie Wu preparó una biblioteca de 144 productos de *furocoumarinas* utilizando una reacción de tres componentes entre isonitrilos, aril-aldehídos y 4-hidroxicoumarina. En esta reacciones se observó una reducción de tiempos de 24 hrs. a 5 min con excelentes rendimientos usando como disolvente DMF, (Esquema 7) [17].



Esquema 7

El grupo de El Kaïm obtuvo moléculas del tipo quinoxalina, a través de una reacción de Ugi-Smiles. Dichas moléculas están constituidas de aminas, aldehídos, isonitrilos y fenoles. En este proceso se lleva a cabo una ciclización intramolecular del tipo Ullman. Los rendimientos fueron alrededor del 62%, además el tiempo de reacción fue de 1.8 hrs, mucho menos del tiempo que toma con calentamiento convencional, que fue de 31 hrs. Este ahorro de tiempo fue en gran medida gracias al empleo de microondas, (Esquema 8) [18].



Esquema 8

Actualmente, existe un sin número de compuestos con actividad biológica entre las cuales se puede mencionar el esqueleto de la isoindolinona **30** o ftalimidinas y es una unidad básica en diversos productos naturales. Se sabe que los compuestos que contienen este tipo de unidades exhiben importante actividad farmacológica como antiviral, antileucémicos, anticancerígenos, antiulcéricos entre muchas otras [19]. Este tipo de unidades básicas se puede encontrar en compuestos como la *nuevamina* **31** del cuál fue el primer tipo de isoindoloquinolina de origen natural descrito otros tipos son la *chilenina* **32**, *lenoxamina* **33**, *magallasina* **34** y del tipo N-(tioalquil)ftalimidinas **35**. Este último es un compuesto que presenta actividad biológica como inhibidor del VIH-1 [20] (Figura 5). Otros tipos de compuestos que son de gran interés es el *falipamil* **36** el cual presenta actividad como bloqueador de los canales de calcio, el compuesto **37** como agente ansiolítico, [20] el compuesto **38** que presenta actividad como anestésico [21]. Los derivados del *ftalimidinas* **39** constituyen una clase importante de compuestos orgánicos que presentan una amplia variedad de actividades biológicas y en polímeros (Figura 6) [22]. Por otro lado, Zhu y colaboradores describieron a la estructura de *pirrolo[3,4-b]piridina* **40** como un aza-análogo de la isoindolinona **30**. Este tipo de estructura también se considera como un análogo cíclico de la nicotinamida **40a** [23a] estructura que se encuentra en la molécula hexametilenbisacetamida (HMBA) **41** [23b].

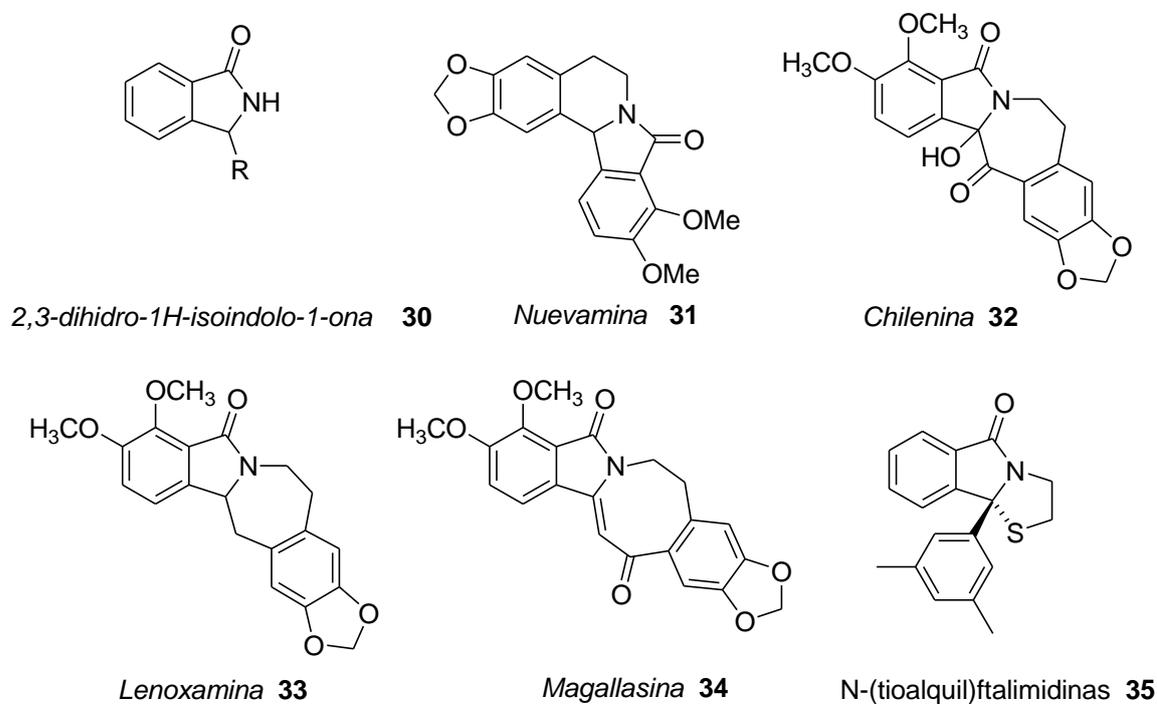


Figura 5

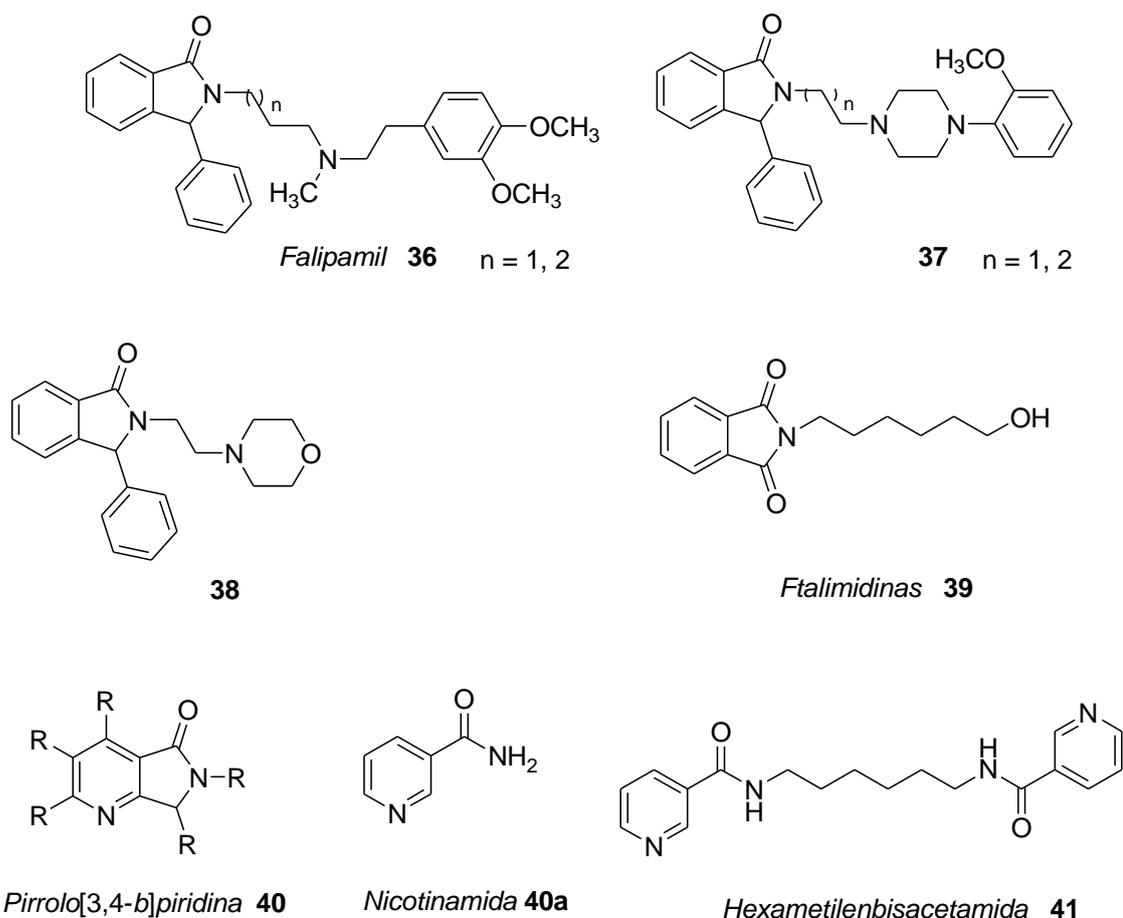


Figura 6

Por otro lado los alcaloides del tipo lactamas tetracíclicas como los *isoindolo[2,1-a]isoquinolina*, [24] *2-benzazepines* **42** [25] y *el citochalasin B* **43**, [26] son importantes por poseer un amplio potencial biológico. Esta última presenta actividad en el estudio de la división celular. Otro análogo es el alcaloide *Jamtine-N-oxide* **44**, [27] el cual es usado en la medicina popular en Pakistán y la India para el tratamiento de la diabetes. Los análogos de *2-benzazepines* presentan actividad biológica como analgésicos [28]. Dada la importancia de éstos se han descrito nuevos análogos como los alcaloides **45**, **46**, **47**, **48** y **49**, (Figura 7).

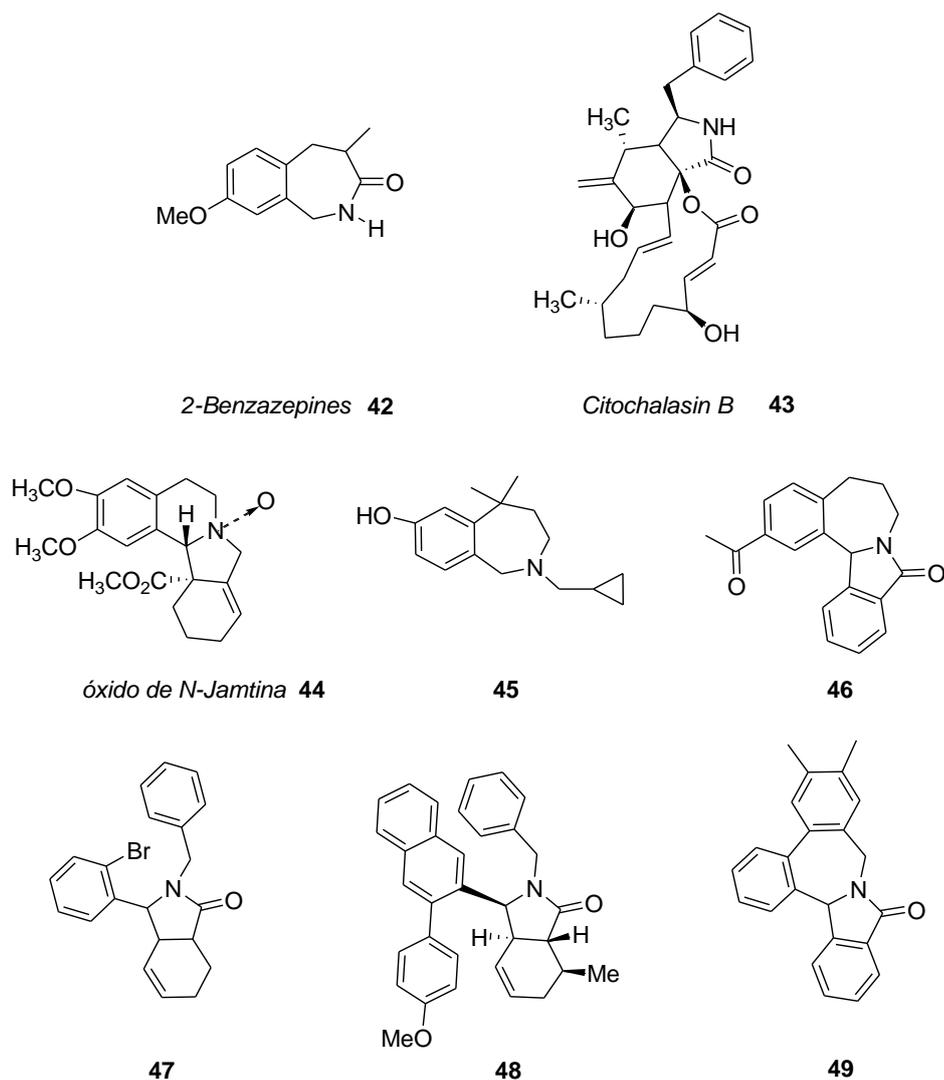


Figura 7

1.4 Objetivo general

Sintetizar moléculas que contengan en sus estructuras la unidad básica del aza-análogo de la isoindolinona también llamado “pirrolo[3,4-*b*]piridina” mediante reacciones de multicomponentes asistida por microondas.

1.5 Objetivos particulares

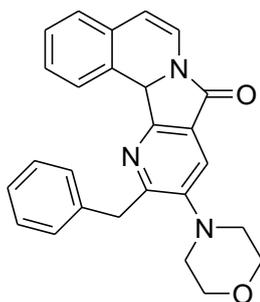
- Preparar aza-análogos de la *Nuevamina* **31**.
- Preparar aza-análogos de benzazepinas.
- Acceder a los análogos cíclicos de hexametenbisacetamida (HMBA) **41**.
- Sintetizar Piperazinas **37**, Ftalimidinas **39**, Pirrolopiridinas **38** y Aza-análogos de falipamil **36**.

CAPITULO 2

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

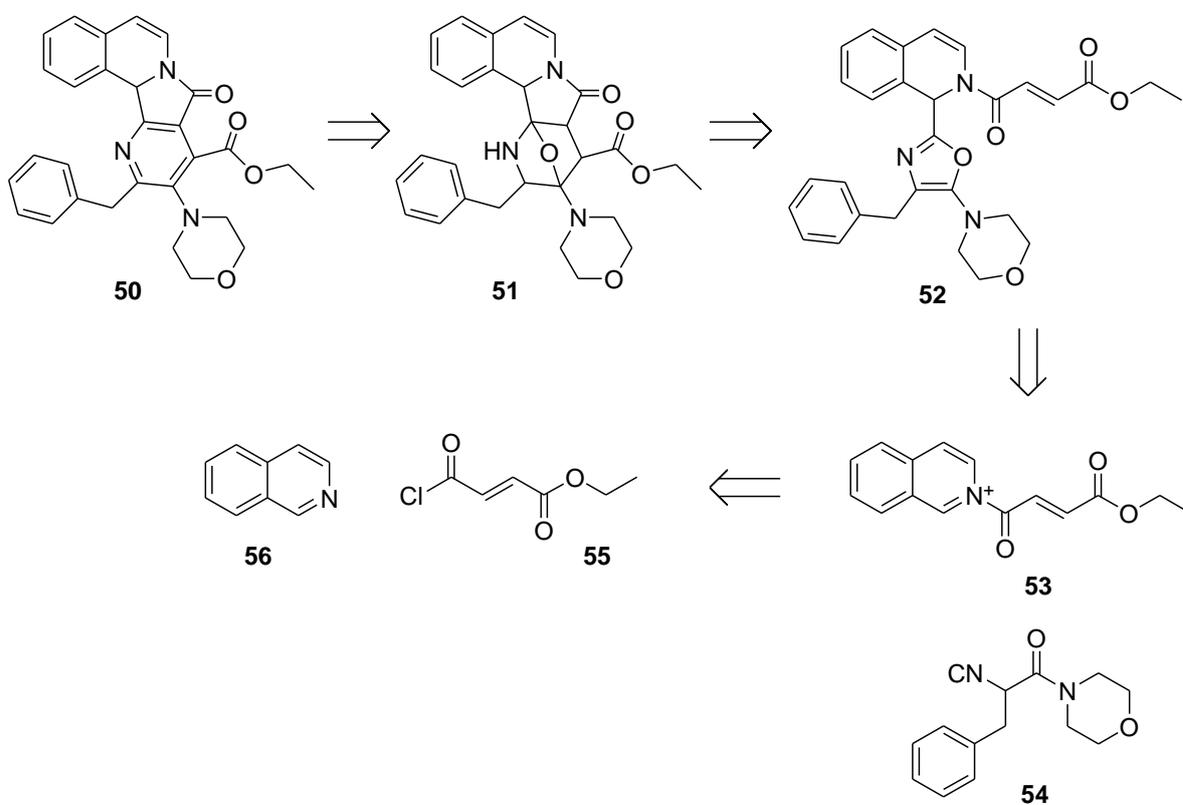
AZA-ANÁLOGOS DE LA NUEVAMINA

Tomando como base lo descrito en la literatura se propuso preparar aza-análogos de la *Nuevamina* **31**. El análisis retrosintético propuesto pretende obtener el compuesto **50** el cual se podría obtener de una aromatización del compuesto **51**, el cual proviene de una reacción del tipo Diels-Alder intramolecular en **52**, éste provendrá a su vez de la adición del isonitrilo **54** a la sal de la isoquinolina **53**. Por último la sal **53** se obtendrá de la reacción entre la isoquinolina **56** y el cloruro de ácido **55**, (Esquema 9).



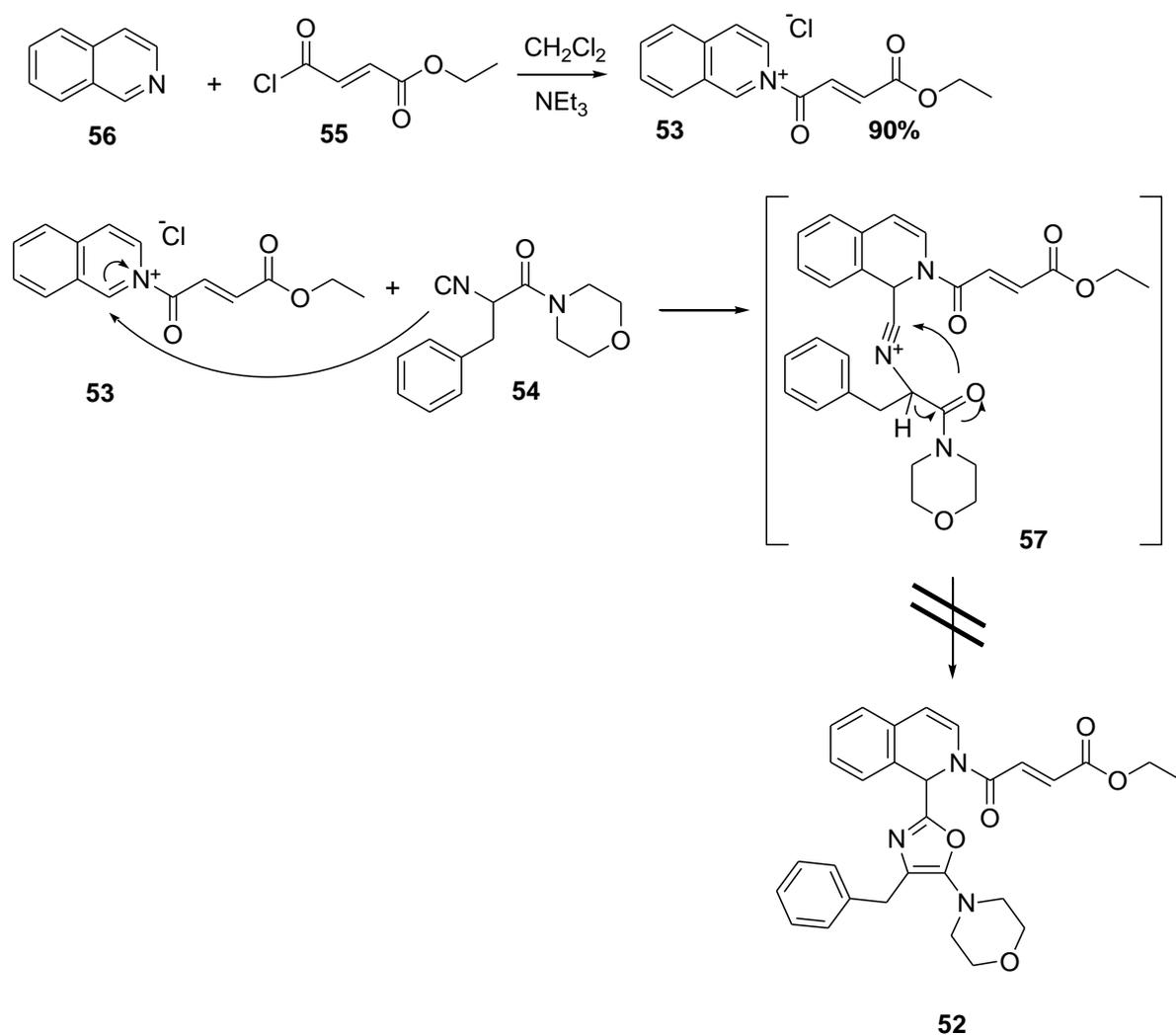
Aza-análogo de la Nuevamina

Análisis retrosintético

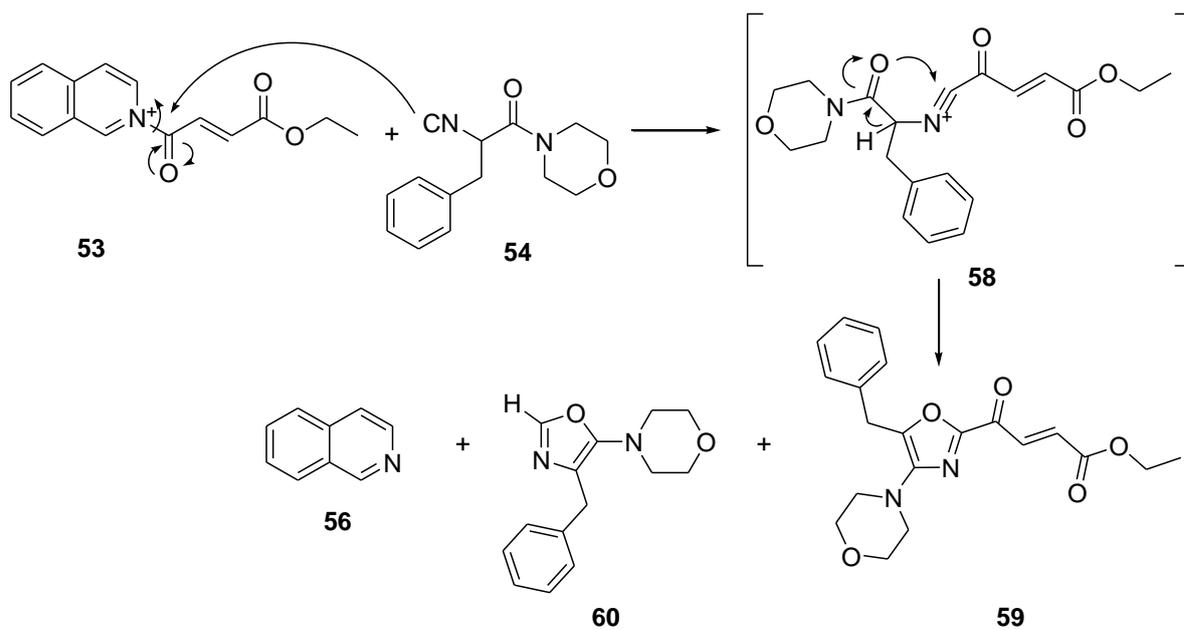


Esquema 9

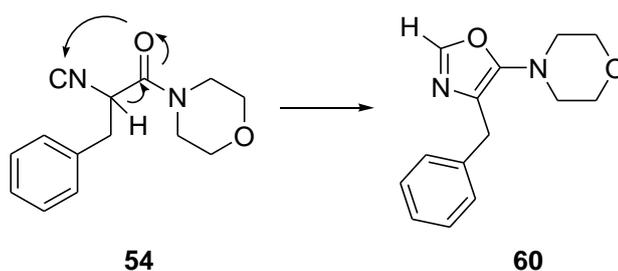
La síntesis de los aza-derivados de la *Nuevamina*, inició con la acilación de la isoquinolina **56**, en presencia del cloruro de ácido **55** [29a] y se obtuvo **53** con 90% de rendimiento. Posteriormente, se adicionó el isonitrilo **54**, con el propósito de obtener **52**, esto a través del intermediario **57**, donde se llevaría un rearrreglo del isonitrilo para la formación del oxazol **52**, desafortunadamente no se observó el producto esperado (Esquema 10). Se observó la formación de los productos **59** y **60** (Esquema 11). Esto se debió a que el isonitrilo se adicionó al carbonilo unido al nitrógeno del heterociclo y no al carbono de la isoquinolina generando el compuesto **59**. Además la formación del oxazol **60** fue resultado de una tautomerización cadena anillo del isonitrilo **54** como se observa en el (Esquema 12). Muy probablemente este resultado se obtuvo por la existencia de un equilibrio entre la formación de la sal y los reactivos de partida [29b].



Esquema 10

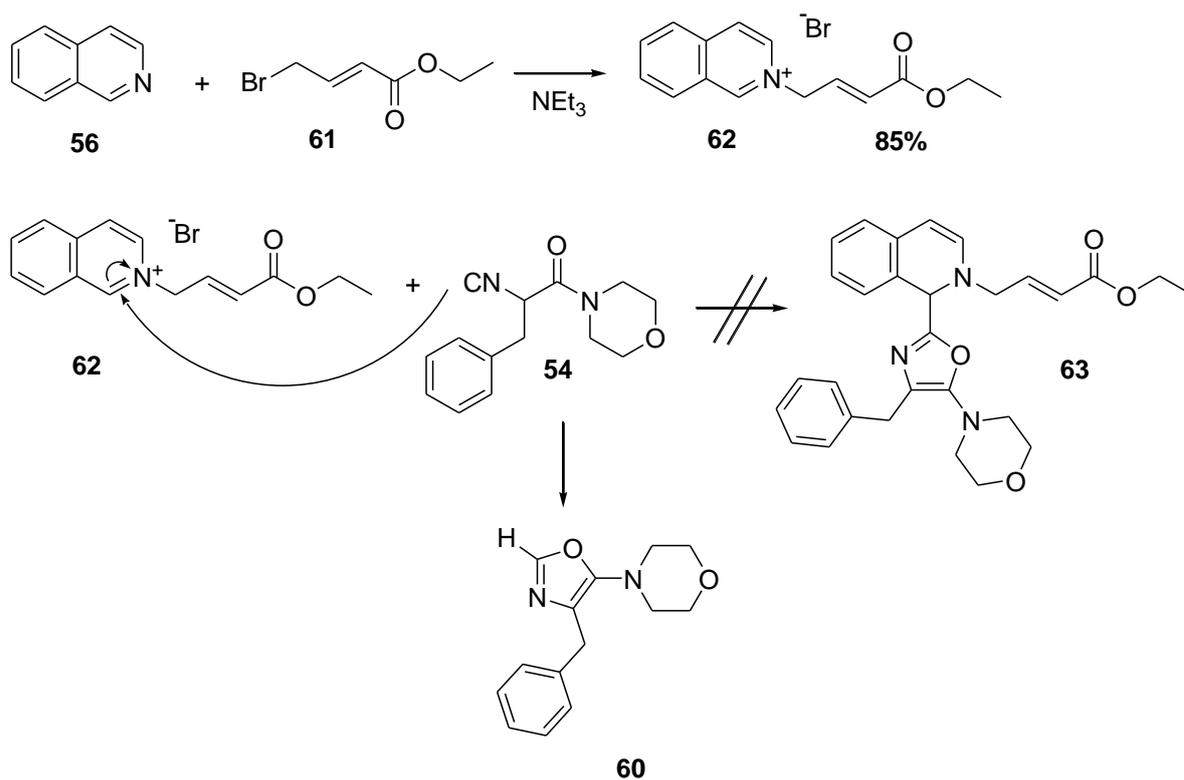


Esquema 11



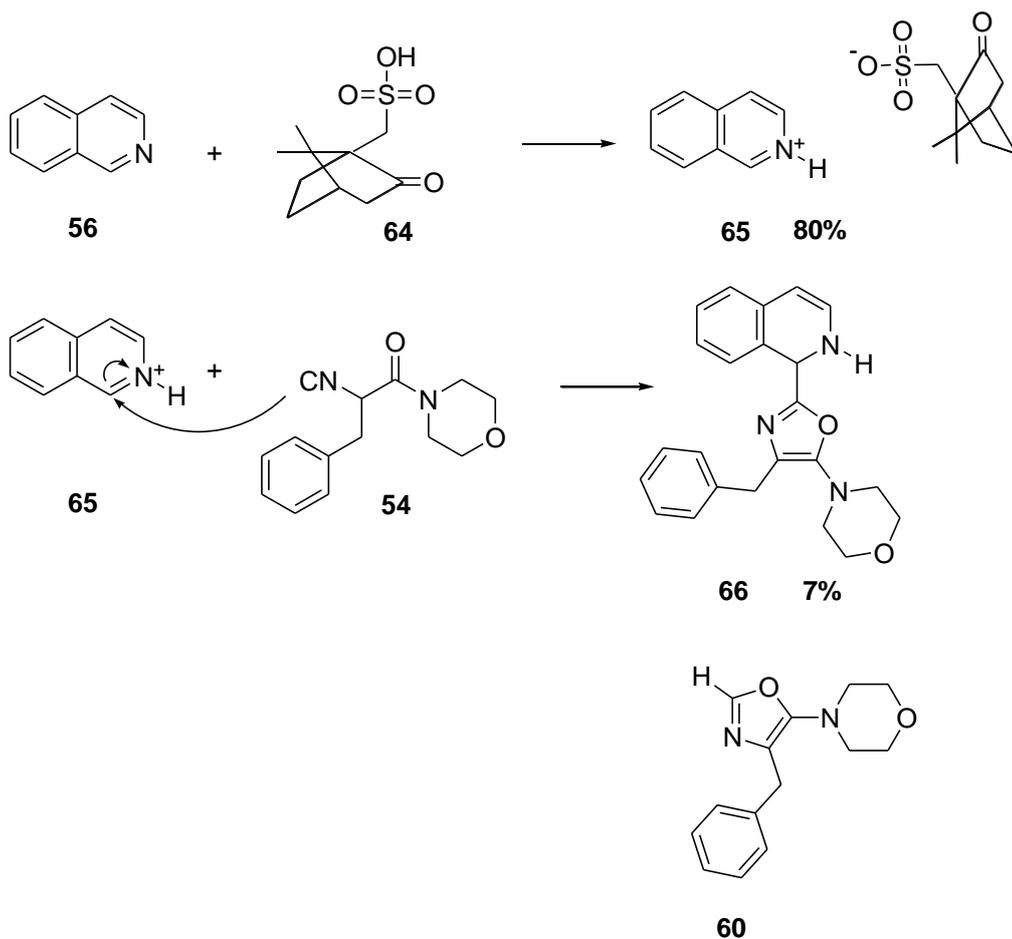
Esquema 12

Para continuar con nuestro propósito decidimos realizar una alquilación sobre la isoquinolina **56**, la cual se realizó en presencia del reactivo 4-etilbromocrotonato **61** para obtener **62** con 85% de rendimiento, posteriormente se adicionó el isonitrilo **54**, con la finalidad de acceder a **63**. Para esto se utilizaron varias condiciones de reacción sin embargo solo se observó la formación del oxazol **60**, (Esquema 13).



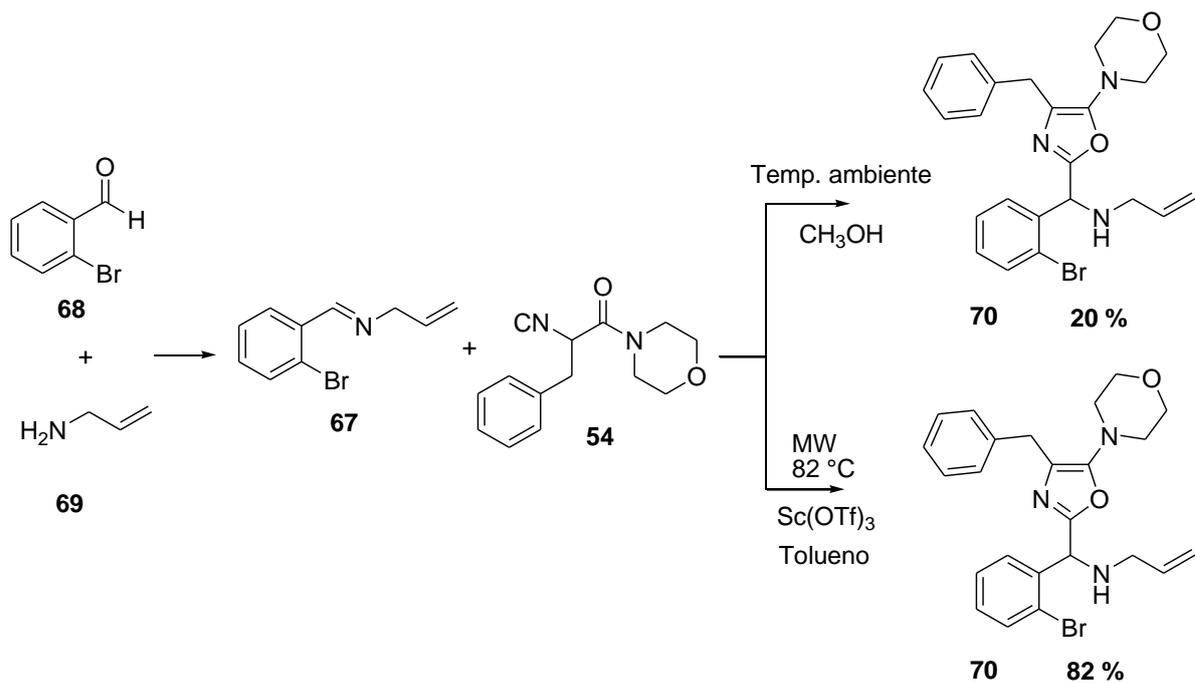
Esquema 13

Con la finalidad de lograr nuestro objetivo se decidió hacer uso de ácidos orgánicos para favorecer la adición del isonitrilo, [30] por lo cual se realizó la protonación de la isoquinolina **56** en presencia del ácido alcanforsulfónico **64**. Esta protonación permitió obtener **65** con un rendimiento del 80%. La adición del isonitrilo **54**, bajo diferentes condiciones de reacción permitió obtener el producto **66** en un 7% de rendimiento, desafortunadamente se observó nuevamente el oxazol **60** como producto mayoritario (Esquema 14).

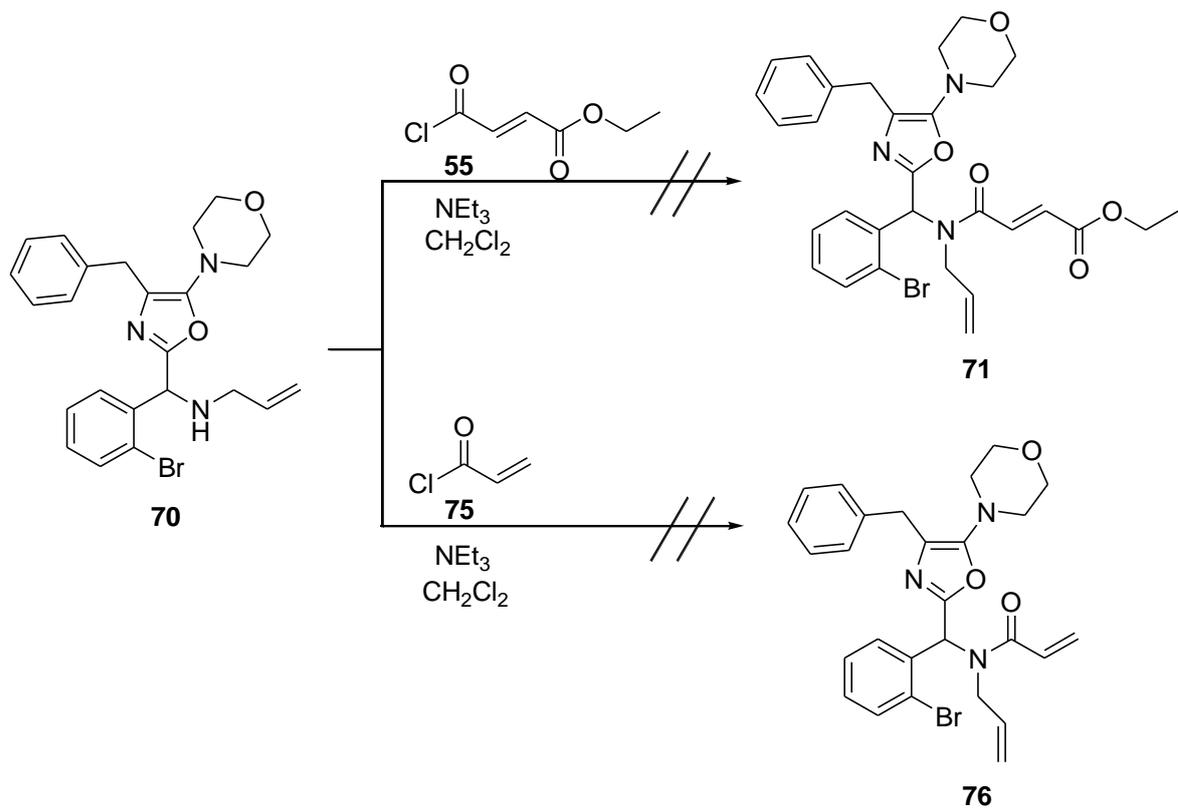


Esquema 14

Analizando los resultados de las reacciones antes mencionadas, optamos por otra ruta de síntesis[31] sin perder de vista el objetivo original y el uso de las reacciones de multicomponentes (MCR). La síntesis propuesta dió inicio con la formación de la imina **67**, a partir del aldehído **68** y la alilamina **69**. Posteriormente, la adición del isonitrilo **54** a temperatura ambiente, permitió la formación del oxazol **70** con un rendimiento del 20% en 48 hrs. Con este resultado se decidió hacer uso de microondas y diferentes catalizadores [32] para mejorar el rendimiento. Se realizó la misma reacción en tolueno a 82°C empleando Sc(OTf)₃ como catalizador y se obtuvo el producto **70** con un 82% de rendimiento (Esquema 15). Una vez obtenido el producto **70** se procedió a la acilación empleando el cloruro de ácido **55** para obtener el compuesto **71** una vez adicionado y posteriormente verificando por cromatografía de capa fina, se observaron un sin número de productos. Dado que el cloruro de ácido **55** no es comercial y es preparado justo antes de la reacción, se hizo una reacción de prueba con el cloruro de acilo comercial **75**, para obtener **76**, nuevamente se observó por cromatografía de capa fina la obtención de un sin número de productos (Esquema 16).

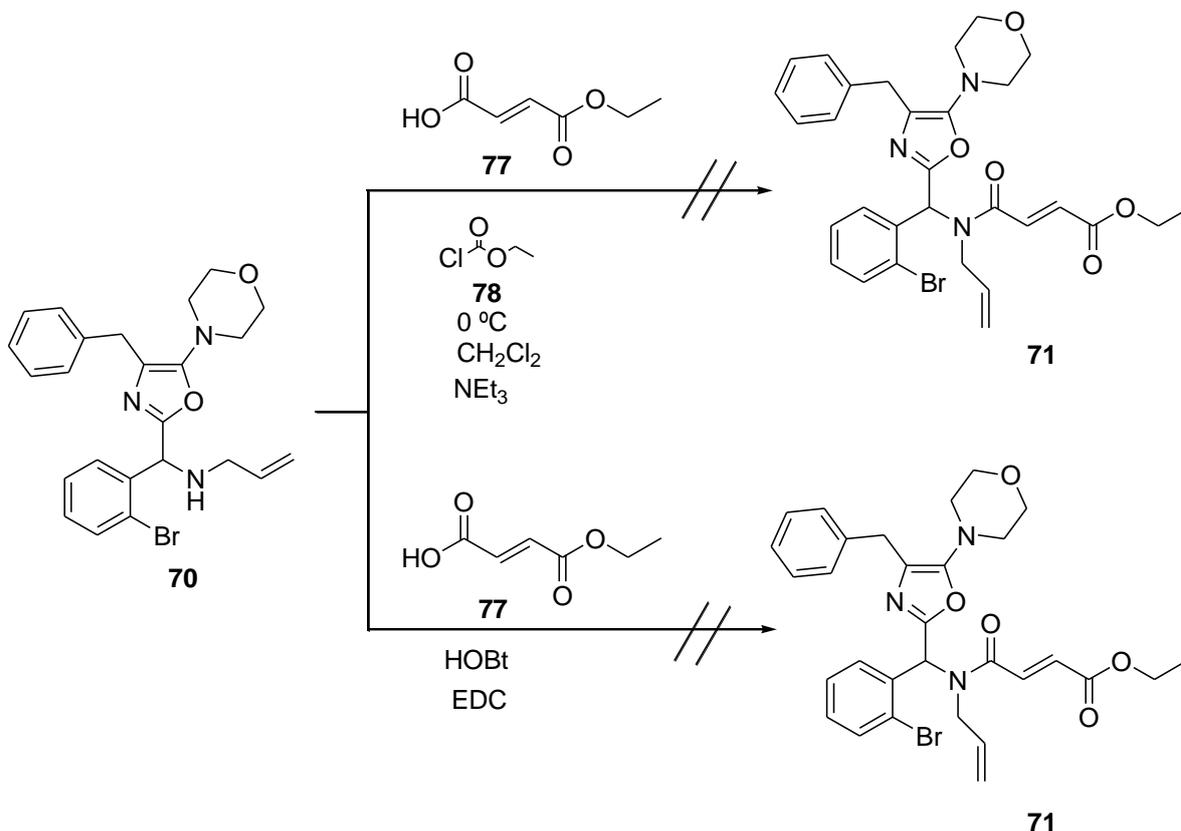


Esquema 15



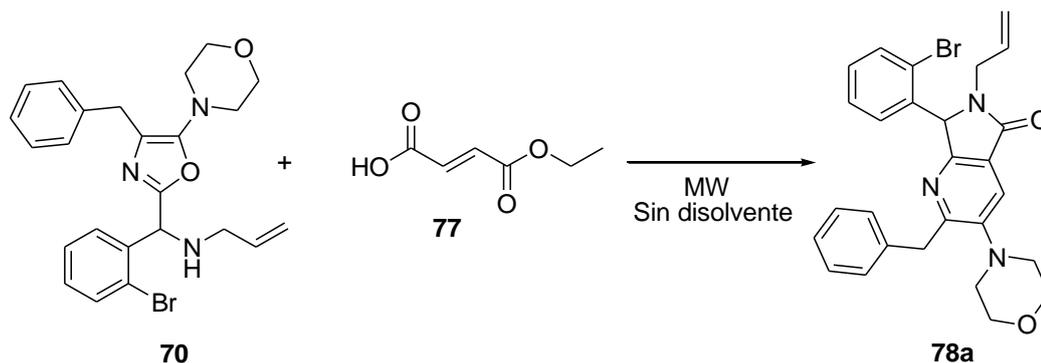
Esquema 16

Del resultado obtenido se decidió emplear cloroformiato de etilo **78** para lograr la reacción entre el producto **70** y el ácido carboxílico **77** pero nuevamente no se observó la formación del producto N-acilado **71**. Otra propuesta fue emplear agentes acoplantes como HOBt y EDC para lograr la obtención del compuesto **71**, desafortunadamente después de 5 días de reacción solo se observaron los materiales de partida, (Esquema 17).



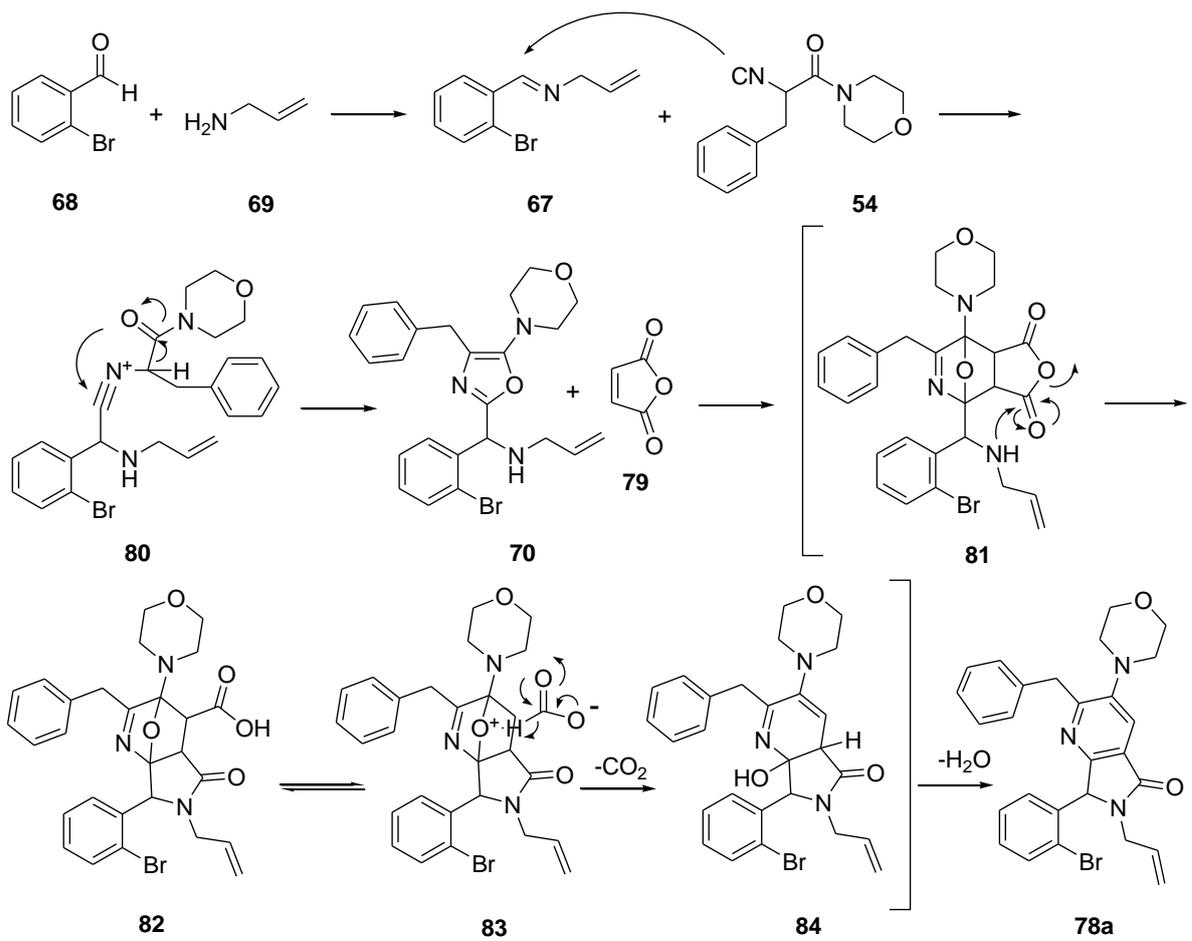
Esquema 17

Buscando otra forma de llevar a cabo esta reacción se encontró que el uso de microondas puede formar amidas [33] con aminas secundarias y ácidos carboxílicos, por lo cual se decidió hacer uso de esta metodología con el ácido carboxílico **77** y **70** sin disolvente. El resultado fue sorprendente a pesar que el rendimiento fue bajo, se encontró que se llevó a cabo la formación de la amida y no solamente eso, también la reacción de Diels-Alder y la aromatización, este resultado fue exitoso porque se ahorraron cuatro pasos de la síntesis; formación del cloruro de ácido, la acilación, la formación del compuesto oxa-punteado vía reacción de Diels-Alder y por último la aromatización. El rendimiento fue del 7%, la diferencia de esta reacción con respecto a la original fue la pérdida del grupo carboxilo del anillo de la piridina **78a** (Esquema 18).



Esquema 18

Una vez obtenido el compuesto **78a**, se realizó una secuencia en un proceso “one-pot” en microondas, cambiando el ácido carboxílico **77** por el anhídrido maléico **79**, con la finalidad de aumentar el rendimiento y obtener el compuesto esperado **78a**. La síntesis comenzó con la formación de la imina con el reactivo comercial 2-bromo benzaldehído **68** y la alilamina **69**, en presencia del catalizador $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, posteriormente la adición del isonitrilo **54** sobre la imina llevándose a cabo un rearrreglo permitió la formación del oxazol **70**, una vez observado por cromatografía de placa fina **70** se adicionó el anhídrido maléico **79**, llevándose a cabo una reacción intermolecular Diels-Alder entre **70** y **79** acompañado de un proceso domino que permite acceder a **78a**. El mecanismo propuesto es el siguiente: el dieno **70** reacciona con el dienófilo **79** bajo una reacción del tipo Diels-Alder [4+2], posteriormente el par de electrones del nitrógeno de la alilamina **81** ataca al grupo carbonilo para formar la lactama **82** que inmediatamente se lleva a cabo una descarboxilación para generar **84** y por último se forma un doble enlace por la pérdida de una molécula de agua para aromatizarse y obtener la piridina **78a** en un 73% de rendimiento, (Esquema 19). El espectro de RMN ^1H y RMN ^{13}C se muestra en la Figura 8 y 9 respectivamente.



Esquema 19

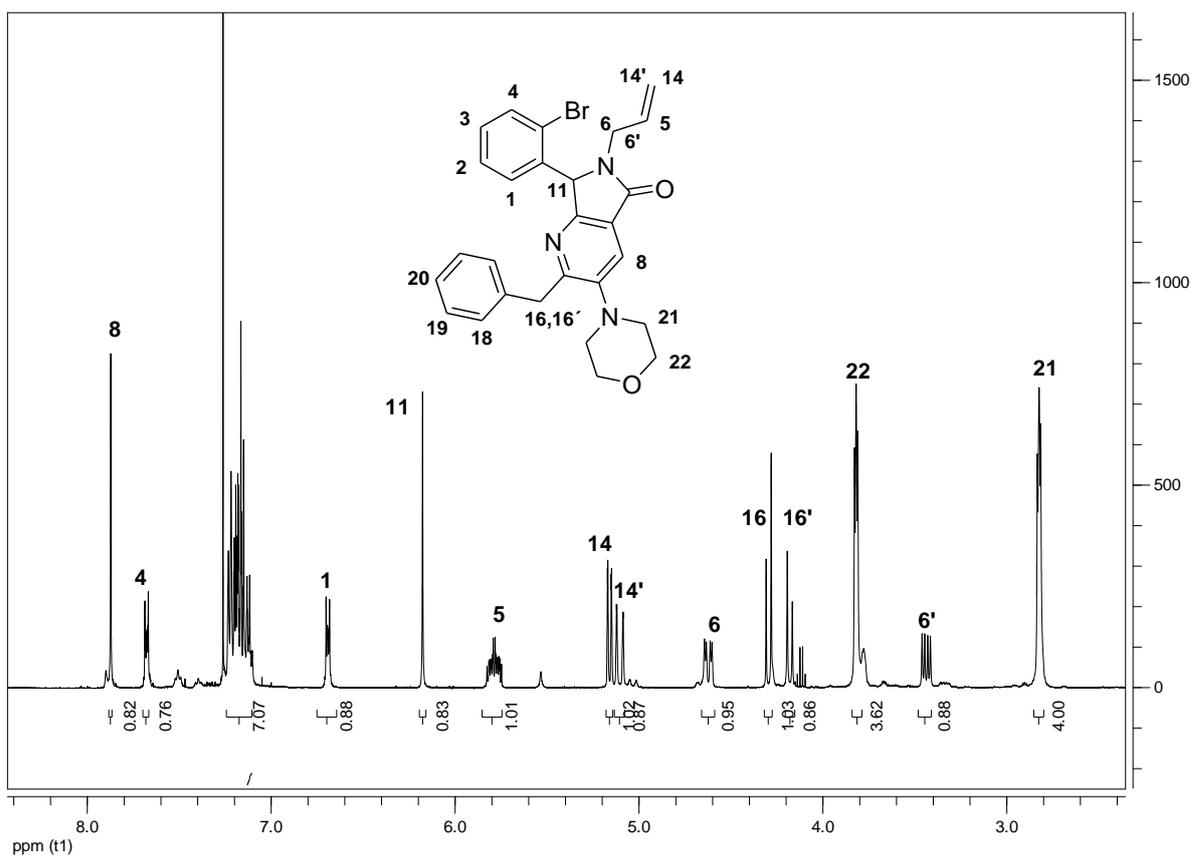


Figura 8

En la Figura 8 se puede observar el espectro de RMN ^1H del compuesto **78a**, en la zona de los alifáticos están los protones de la morfolina **21** y **22** como señales de multipletes en $\delta = 2.8$ y 3.8 ppm respectivamente. Los protones del metileno **6** y **6'** aparecen como señales dobles de dobles cada uno en $\delta = 3.4$ y 4.6 ppm respectivamente, los protones **16** y **16'** aparecen como señales dobles cada uno en $\delta = 4.1$ y 4.15 ppm respectivamente, para el protón vinílico **5** es una señal multiplete en $\delta = 5.8$ ppm, el protón **11** es una señal simple en $\delta = 6.2$ ppm. Un proton caracteristico es el protón de la piridina **8** que es una señal simple en $\delta = 7.9$ ppm.

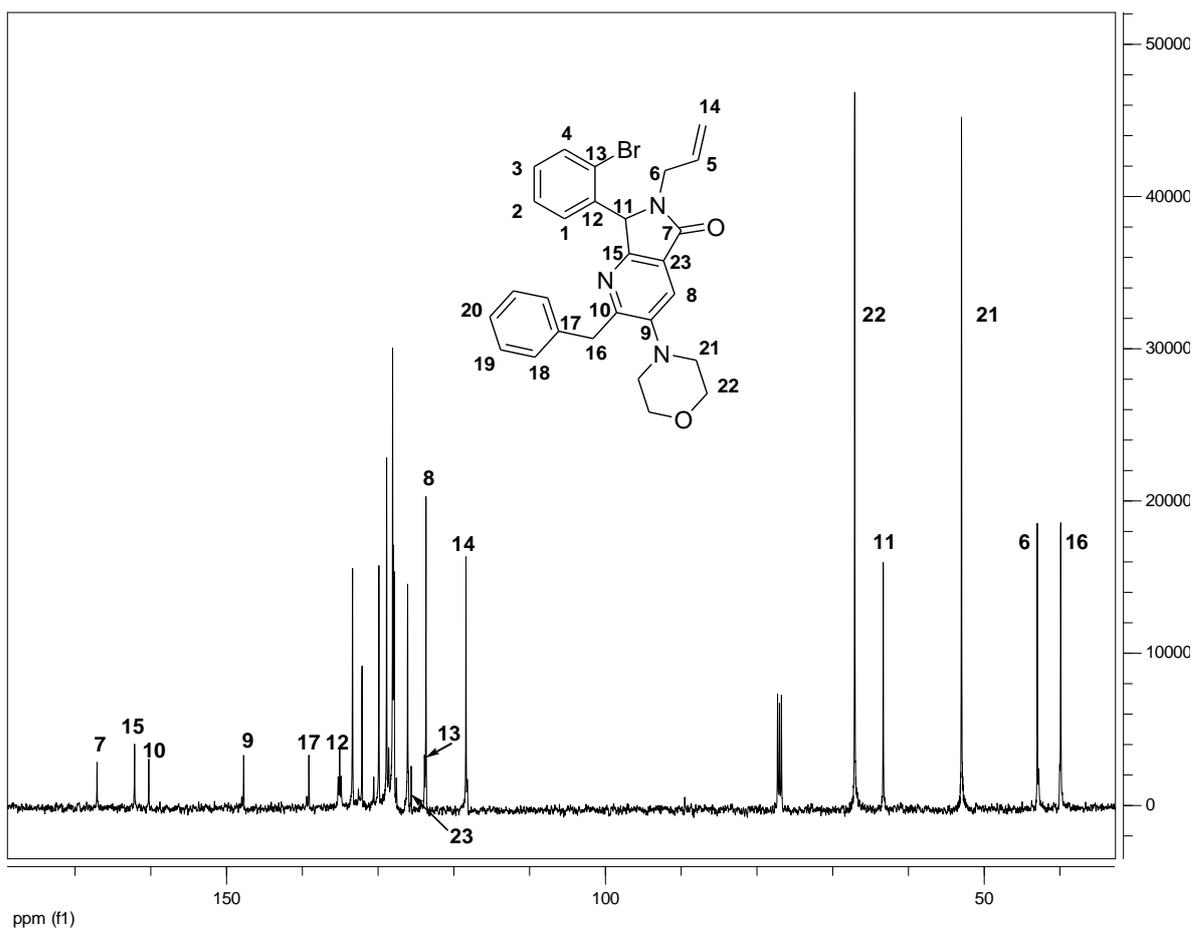


Figura 9

En la Figura 9 se observa el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **78a**, en la zona de los alifáticos las señales para el carbono **16** en $\delta = 40.0$, en seguida el carbono **6** en $\delta = 43$, los carbonos de la morfolina **21** y **22** en $\delta = 53.0$, 67.1 respectivamente, el carbono **11** en $\delta = 63.3$. El carbono vinílico **14** en $\delta = 118.4$ y el carbono de la piridina **8** se encuentra en $\delta = 123.7$ ppm.

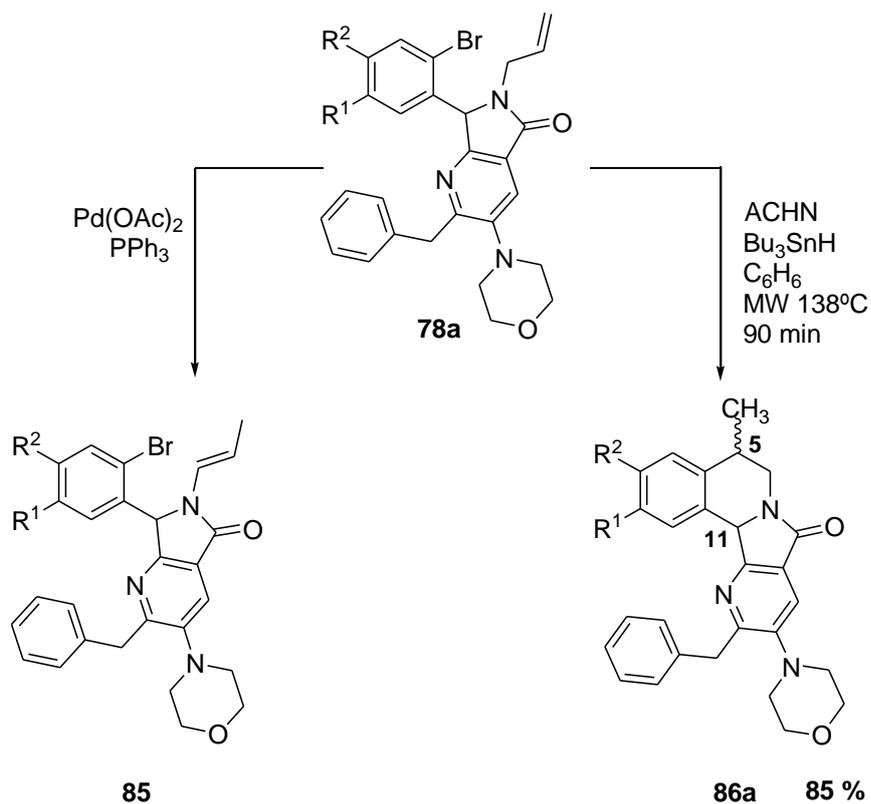
Una vez lograda la síntesis del precursor **78a** y establecido las condiciones de reacción se prepararon una serie de precursores de los aza-análogos empleando los aldehídos **68**, **68b** [34], **68c** [35], **68d** [36] en una reacción “one-pot”, (Tabla 3).

Tabla 3

Aldehído	R ¹	R ²	Precursor	Rendimiento
68	H	H	78a	73%
68b	OH	H	78b	30%
68c	OCH ₃	H	78c	80%
68d	OCH ₂ O		78d	84%

Como se observa en la (Tabla 3), se prepararon los precursores análogos en una sola etapa, el rendimiento más alto fue con el aldehído **68d** que permitió obtener el compuesto esperado con 84% de rendimiento. Para el caso del aldehído **68b** el rendimiento fue del 30%.

Una vez purificado y caracterizado el producto **78a**, se procedió a la ciclización mediante la reacción de Heck bajo condiciones clásicas [37] y también haciendo uso de microondas, desafortunadamente sólo se pudo observar el producto de isomerización, compuesto **85**, por lo que entonces se decidió hacer uso de una reacción de radicales libres.[38] Para esta reacción se utilizó 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (ACHN) y Bu₃SnH, después de un breve examen de parámetros de reacción, se obtuvo el producto esperado **86a** en un 85% de rendimiento, en forma de mezcla de estereoisómeros inseparables. De esta mezcla sólo se logró aislar el diastereoisómero mayoritario mediante cromatografía en placas preparativas, la ausencia de una interacción a larga distancia entre los protones H-11 y H-5 permitió proponer una estereoquímica (11S*, 5S*) para el compuesto aislado (Esquema 20). El espectro de RMN ¹H y RMN ¹³C se muestra en la Figura 10 y 11 respectivamente.



Esquema 20

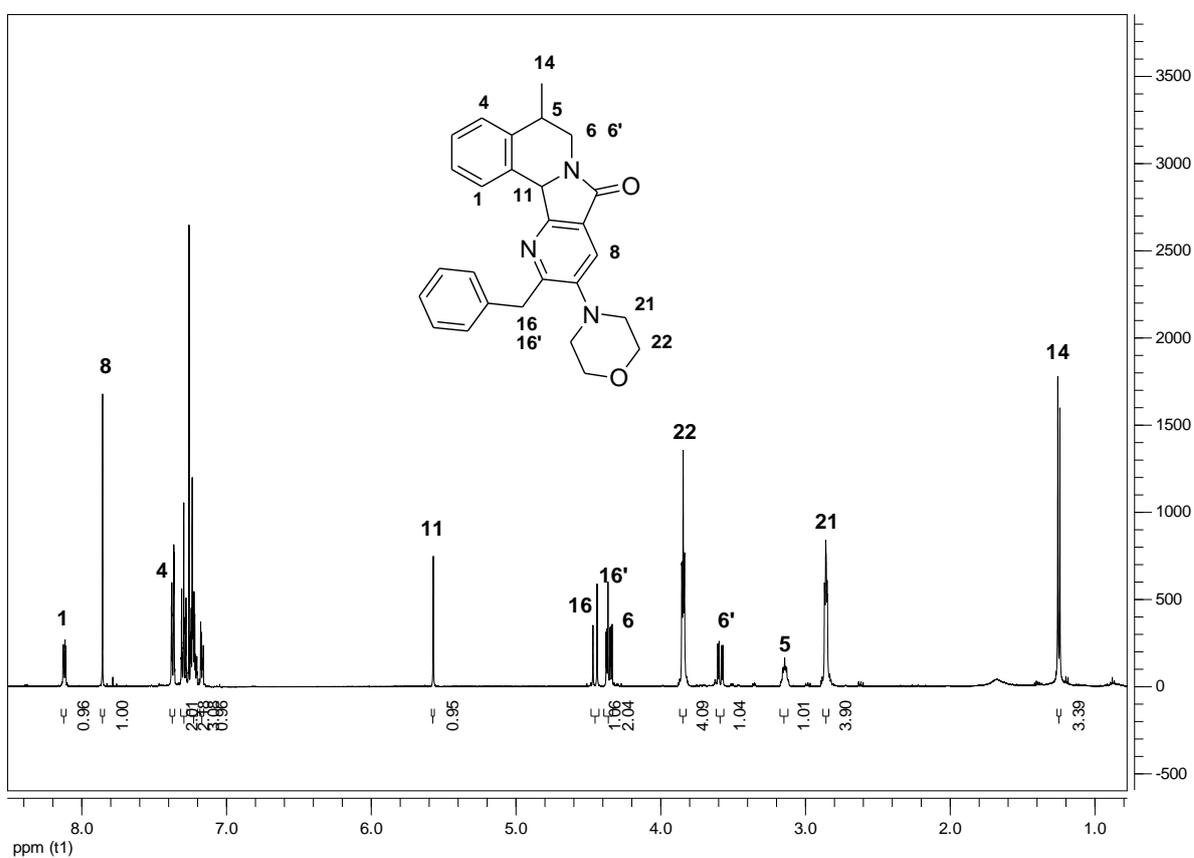


Figura 10

En el espectro de RMN ^1H se puede observar una señal doble para los protones **14** en $\delta = 1.2$ ppm, los protones de la morfolina **21** y **22** presentan señales múltiples $\delta = 2.8$ y 3.8 ppm respectivamente, el protón **5** es un multiplete en $\delta = 3.2$ ppm. Los protones **6** y **6'** se presentan en forma de doble de dobles en $\delta = 3.6$ y 4.38 ppm cada uno, los protones **16** y **16'** aparecen como señales dobles cada uno en $\delta = 4.4$ y 4.45 ppm respectivamente, para el protón **11** es una señal simple en $\delta = 5.6$ ppm, el protón de la piridina **8** es una señal simple en $\delta = 7.8$ ppm.

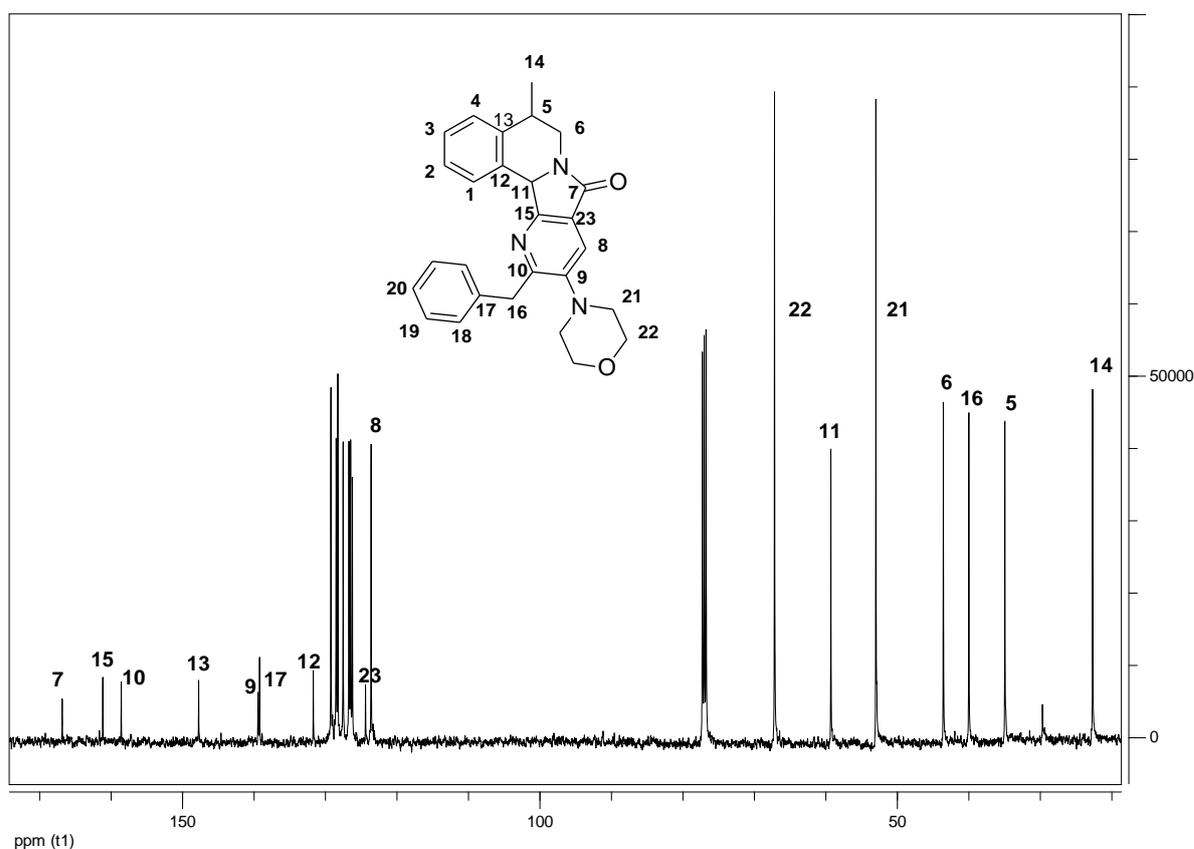


Figura 11

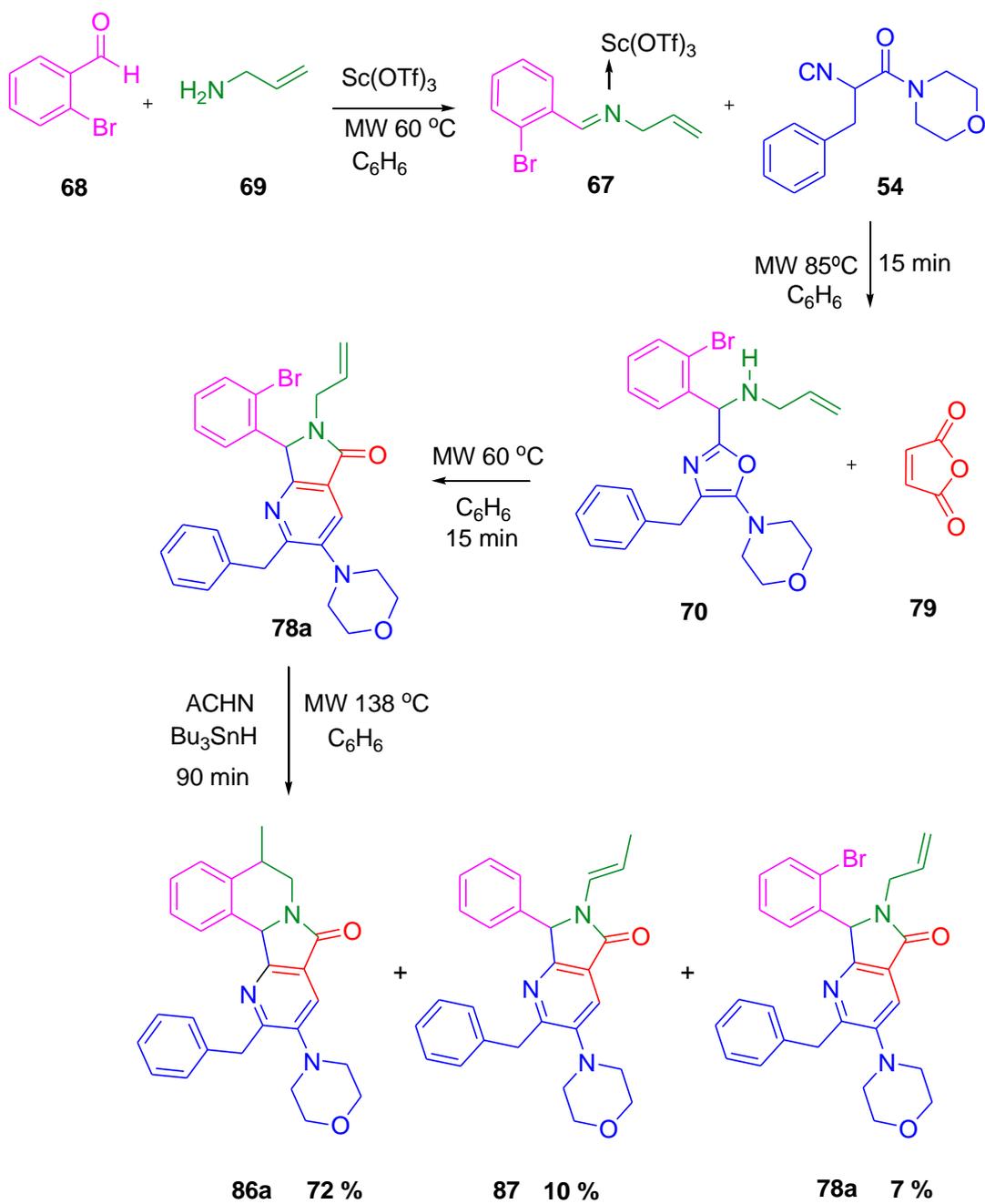
En la figura **11** se observa el espectro de RMN ^{13}C del aza-análogo **86a**, en la zona de los alifáticos las señales para el carbono **14** se encuentran en $\delta = 22.6$, los carbonos **21** y **22** de la morfolina presentan un desplazamiento de $\delta = 52.8$, 67.1 respectivamente, el carbono **16** se encuentra en $\delta = 39.9$. En la zona de los aromáticos se observa la señal del carbono de la piridina **8** en $\delta = 123.6$.

Una vez encontradas las condiciones de ciclización por radicales, se procedió a la obtención de los aza-análogos a partir de los precursores **78b**, **78c** y **78d**, (Tabla 4).

Tabla 4

Precursor	R¹	R²	Aza-análogo	Rendimiento
78a	H	H	86a	85%
78b	OH	H	86b	40%
78c	OCH ₃	H	86c	50%
78d	OCH ₂ O		86d	85%

Los mejores rendimientos fueron con los precursores **78a** y **78d** en 85% de rendimiento cada uno, **78c** con 50% y por último **77b** en un 40% de rendimiento. Cabe señalar que en todas estas reacciones se formó el compuesto esperado en forma de mezcla de diastereoisómeros, y solamente se logró aislar en forma pura el isómero mayoritario del producto **78d** mediante placas preparativas. Con las condiciones ya establecidas, se decidió hacer toda la secuencia bajo un proceso “*one-pot*” en el mismo vial de microondas, desde los reactivos de partida hasta la obtención del aza-análogo **86a**. Empleando el aldehído **68**, la amina **69**, el isonitrilo **54** y el anhídrido maléico **79**, se logró obtener el compuesto esperado **86a**, donde se pudo aislar un diastereoisómero mediante cromatografía en placas preparativas en un 72% de rendimiento, observándose el producto de isomerización **87** en 10% y el precursor abierto **78a** en 7% de rendimiento respectivamente. Toda la secuencia se obtuvo en aproximadamente 150 min como se muestra en el Esquema 21.



Esquema 21

BENZAZEPINAS

Las moléculas de *2-benzazepinas* presentan actividad biológica como analgésicos. Dada la importancia de éstos se han descrito la preparación de nuevos alcaloides **88**, **89**, **90** y **91** (Figura 12) [39]. En base a los antecedentes descritos planteamos preparar una serie benzazepinas **92**, haciendo uso de las reacciones de multicomponentes asistida por microondas, (Figura 13).

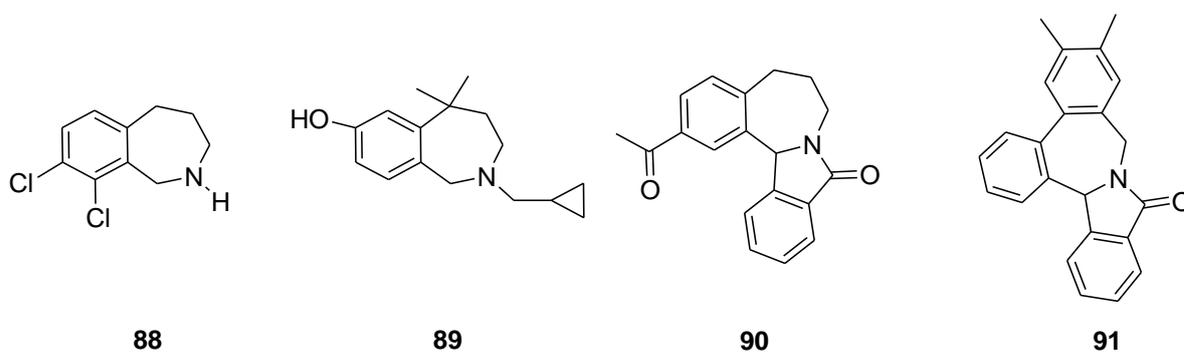


Figura 12

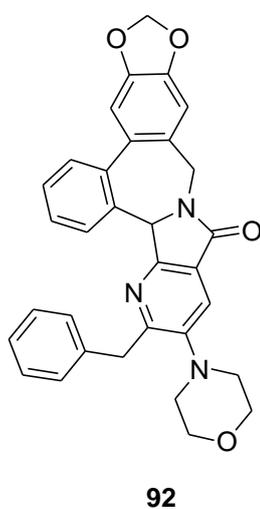
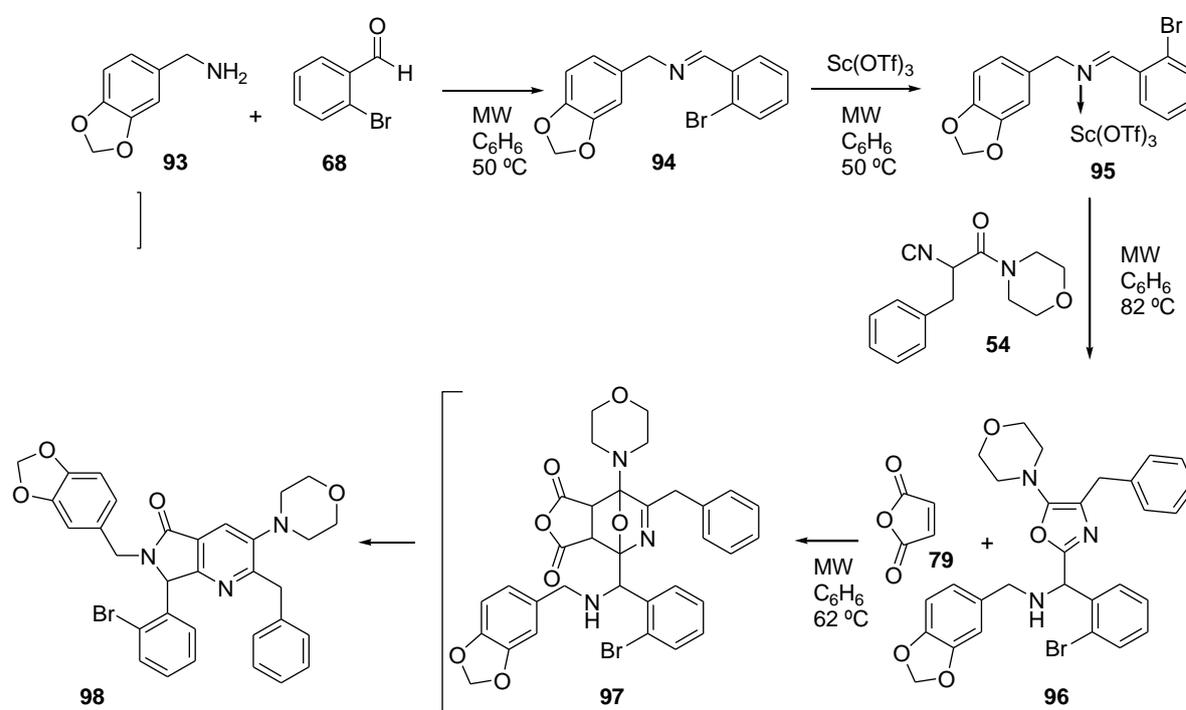


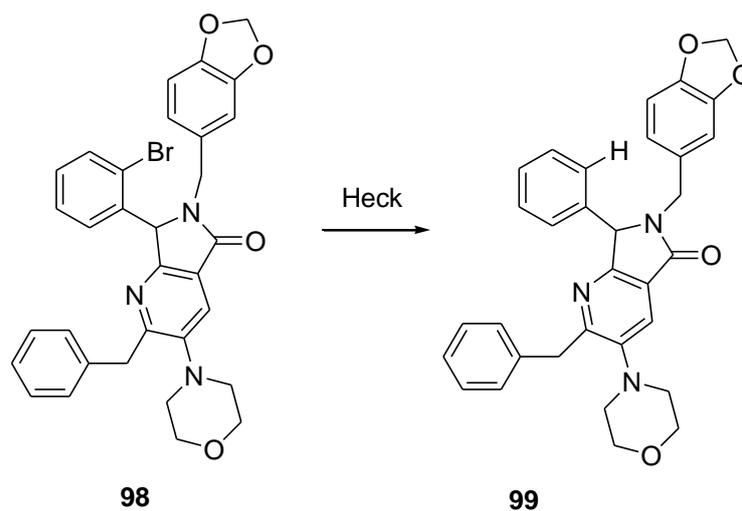
Figura 13

Haciendo uso de la metodología desarrollada en el capítulo anterior se intentó sintetizar *benzazepinas* haciendo uso de reacciones de multicomponentes y posteriormente de Heck o radicales libres. La síntesis comenzó con la pre-formación de la imina **94** esto a través de la condensación entre la bencilamina **93** y el 2-bromo benzaldehído **68**. La adición posterior del $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, fue con el propósito de que la imina sea más reactiva a la adición del isonitrilo. Una vez adicionado el isonitrilo **54**, se forma inmediatamente el oxazol **96**, enseguida la incorporación del anhídrido maléico **79**. Permite obtener la pirrolo[3,4-*b*]piridina **97** en 95% de rendimiento. Es importante mencionar que la síntesis se llevó a cabo en microondas en aproximadamente 45 min, (Esquema 22).



Esquema 22

Una vez obtenido el producto **98** se procedió a la ciclización, usando una reacción de Heck [40] y también haciendo algunas variaciones en las condiciones, como se muestra en la (Tabla 5), pero ninguna de ellas fue favorable, sólo se observó el producto de reducción **99** (Esquema 23).

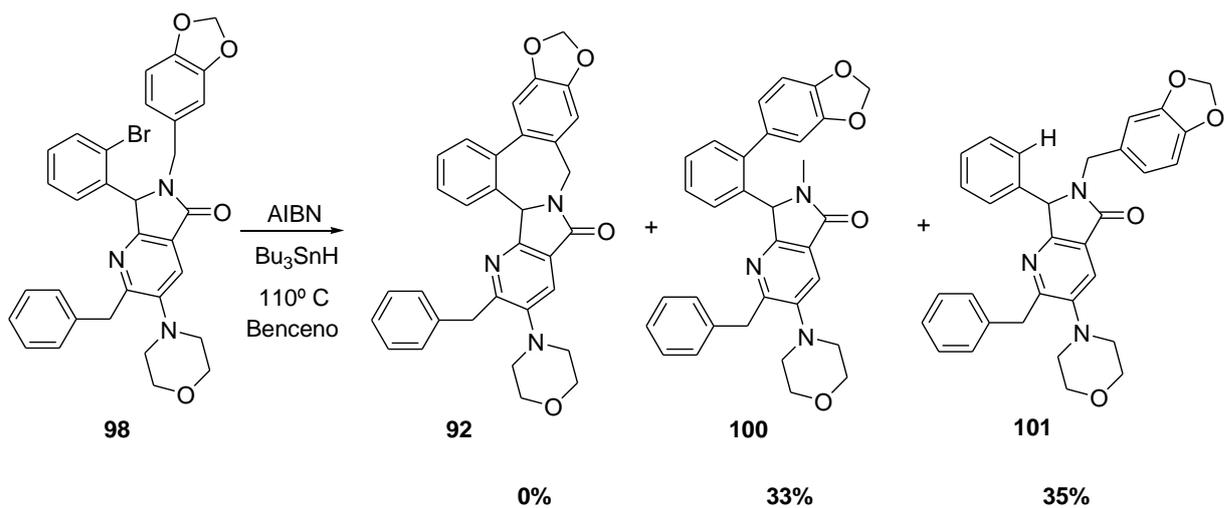


Esquema 23

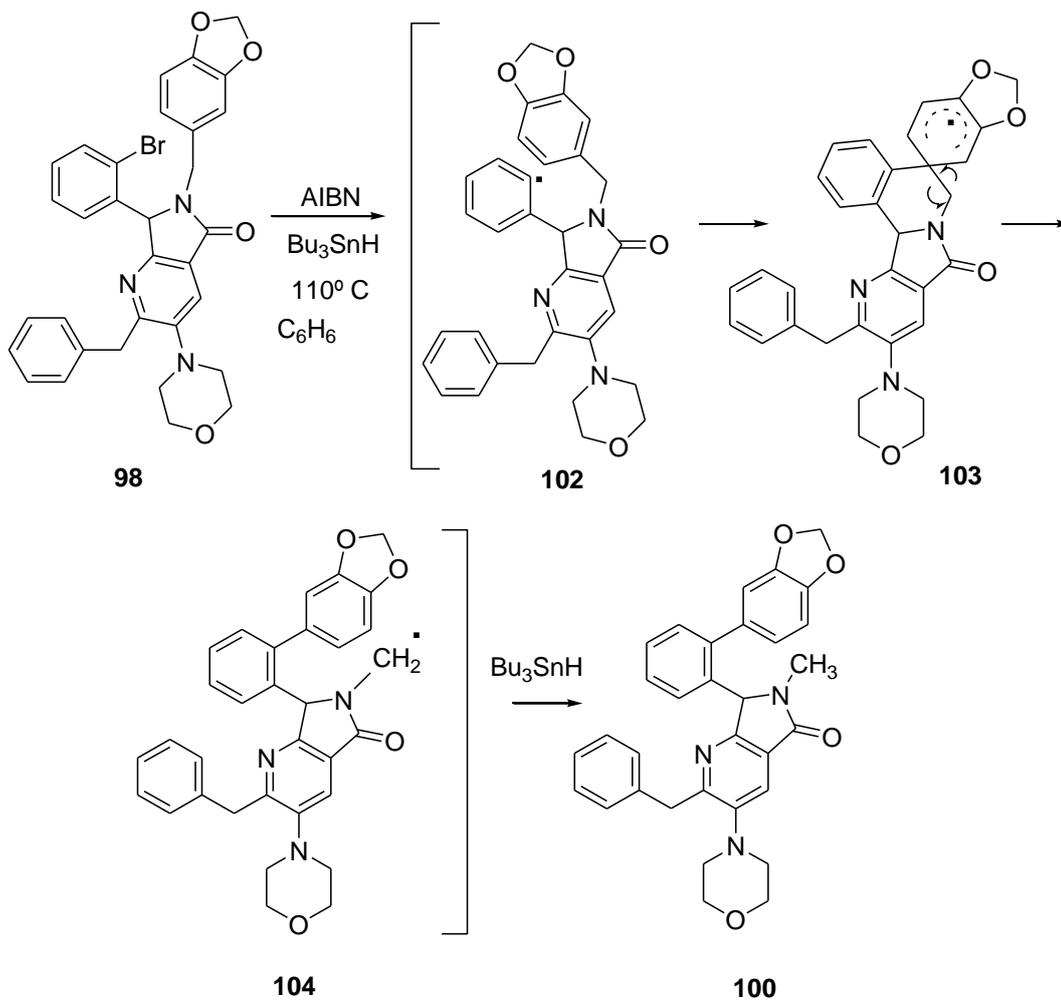
Tabla 5

Entrada	Calentamiento	Catalizador	Ligante	Disolvente	Base	Tiempo	Producto
1	Reflujo	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Benceno	K ₂ CO ₃	2 hrs	99 80%
2	Reflujo	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	AcOH	K ₂ CO ₃	36 hrs	98
3	Reflujo	Pd(PPh ₃) ₄		Benceno	Na ₂ CO ₃	48 hrs	98
4	Reflujo	Pd(PPh ₃) ₄		Benceno	LiCl	48 hrs	98
5	MW	Pd(PPh ₃) ₄		Benceno	Na ₂ CO ₃	30 min	99 70%
6	Reflujo	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Benceno	NaOAc	24 hrs	98

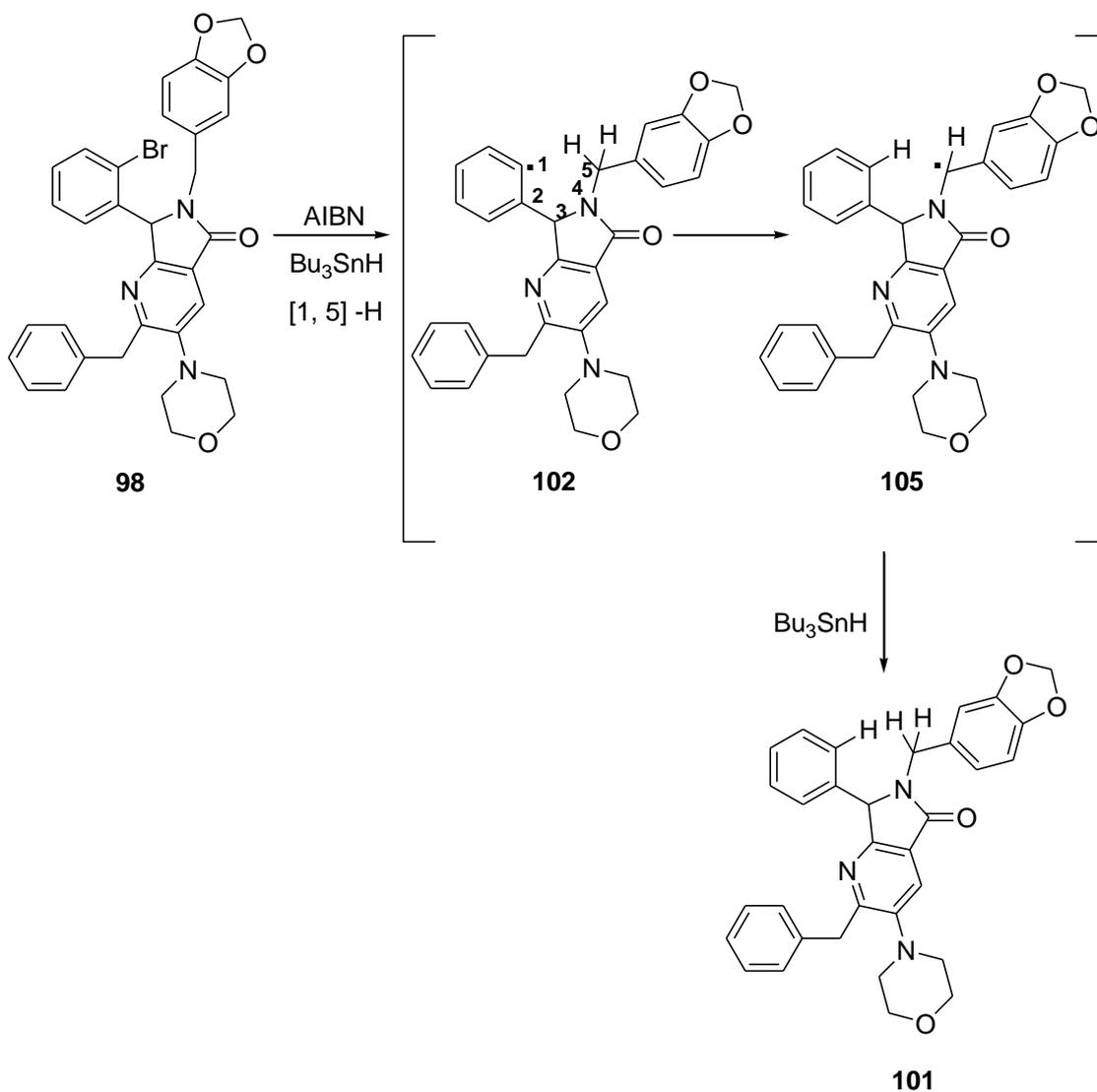
En base a estos resultados se decidió probar con radicales libres usando Bu₃SnH y AIBN, como se observa en el (Esquema 24), las condiciones empleadas no permitieron obtener el producto deseado **92**, solo se pudo observar el producto de transposición **100** en un 33% de rendimiento y el producto de reducción **101** en un 35% de rendimiento [41,42]. El mecanismo propuesto para el producto **100** es el siguiente: Cuando se forma el radical intermediario **102** en vez de reaccionar en la posición *orto* del bencilo se observó un ciclización del tipo *ipso* **103**, donde posteriormente existe un rompimiento del enlace unido a la amida formándose un nuevo radical **104** y finalmente este radical termina con la abstracción de un protón del Bu₃SnH formándose el metilo unido al nitrógeno (Esquema 25). Para el producto de reducción **101**, se obtiene de una transposición intramolecular del átomo de hidrogeno 1,5-H del grupo -CH₂- del bencilo como se observa en el Esquema 26.



Esquema 24

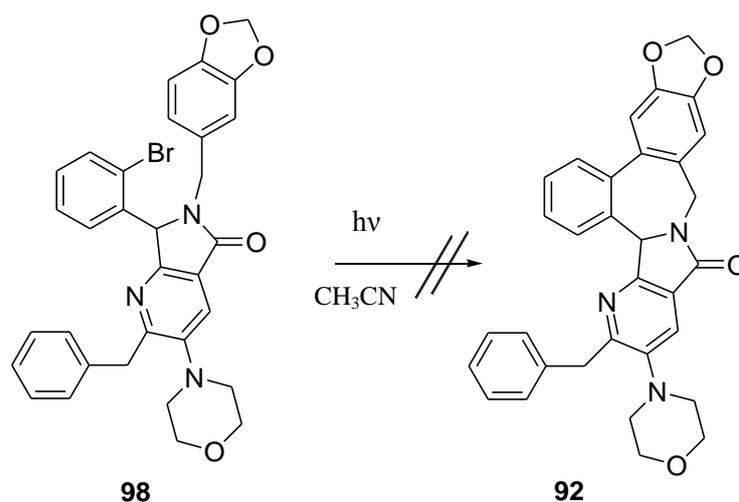


Esquema 25



Esquema 26

Con estos resultados se decidió probar con luz ultravioleta como fuente de radicales [43]. Para esto se utilizó una lámpara de 6 watts, y se irradió dejó durante 48 horas y al final no se logró obtener el producto esperado (Esquema 27).



Esquema 27

Debido a que la reacción no procedió de la forma esperada se optó por preparar una serie de moléculas del tipo pirrolo[3,4-*b*]piridinas (Figura 13). Zhu y colaboradores describieron la síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridinas **40** a través de una MCR de cuatro componentes, (Figura 14). Estos compuestos son especialmente importantes ya que presentan actividad biológica sobre el sistema nervioso central, como herbicidas, como agentes antidiabéticos, antibacteriales, inhibidores de la metaloproteasa y como analgésicos [44].

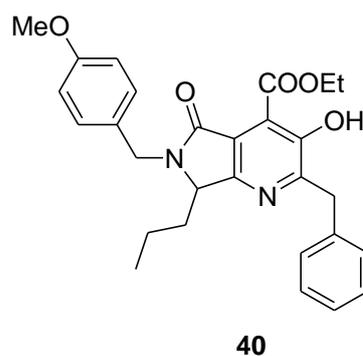


Figura 14

Se prepararon una serie de compuestos de pirrolo[3,4-*b*]piridinas bajo una secuencia “one-pot” con las siguientes condiciones de reacción: aldehído, amina, isonitrilo y anhídrido maléico como disolvente benceno. Los aldehídos (**68**, **104** a **110**) y las aminas (**93**, **111**, **112**) que se utilizaron se muestran en la Figura 15, los productos obtenidos se muestran en la (Figura 16).

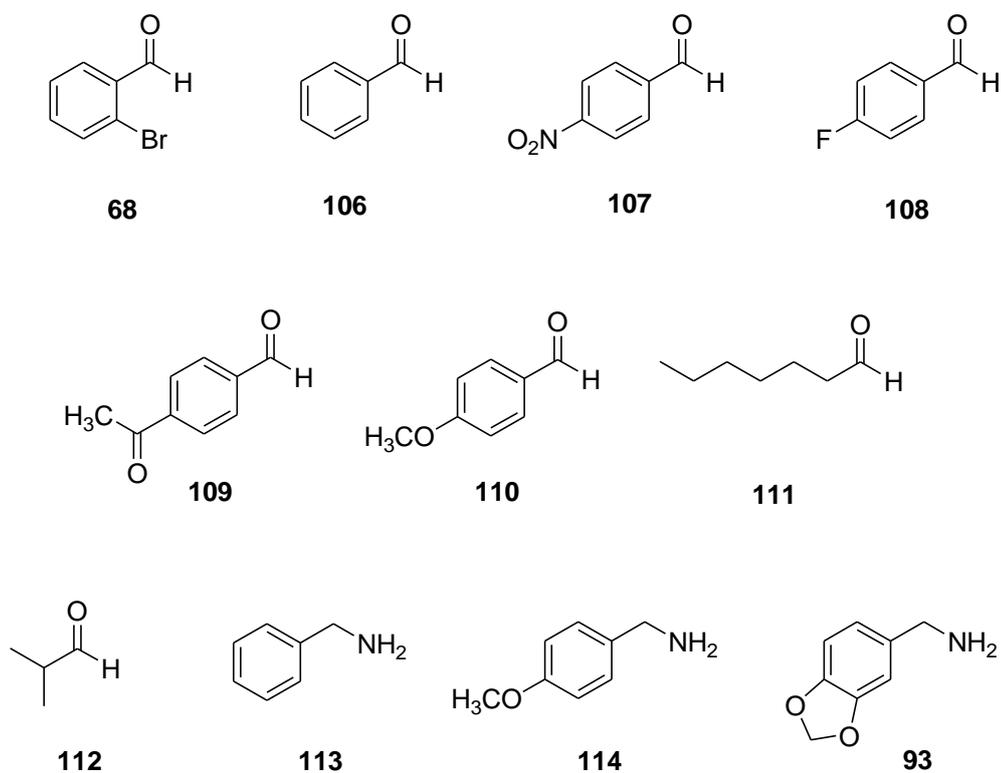


Figura 15

Serie de productos

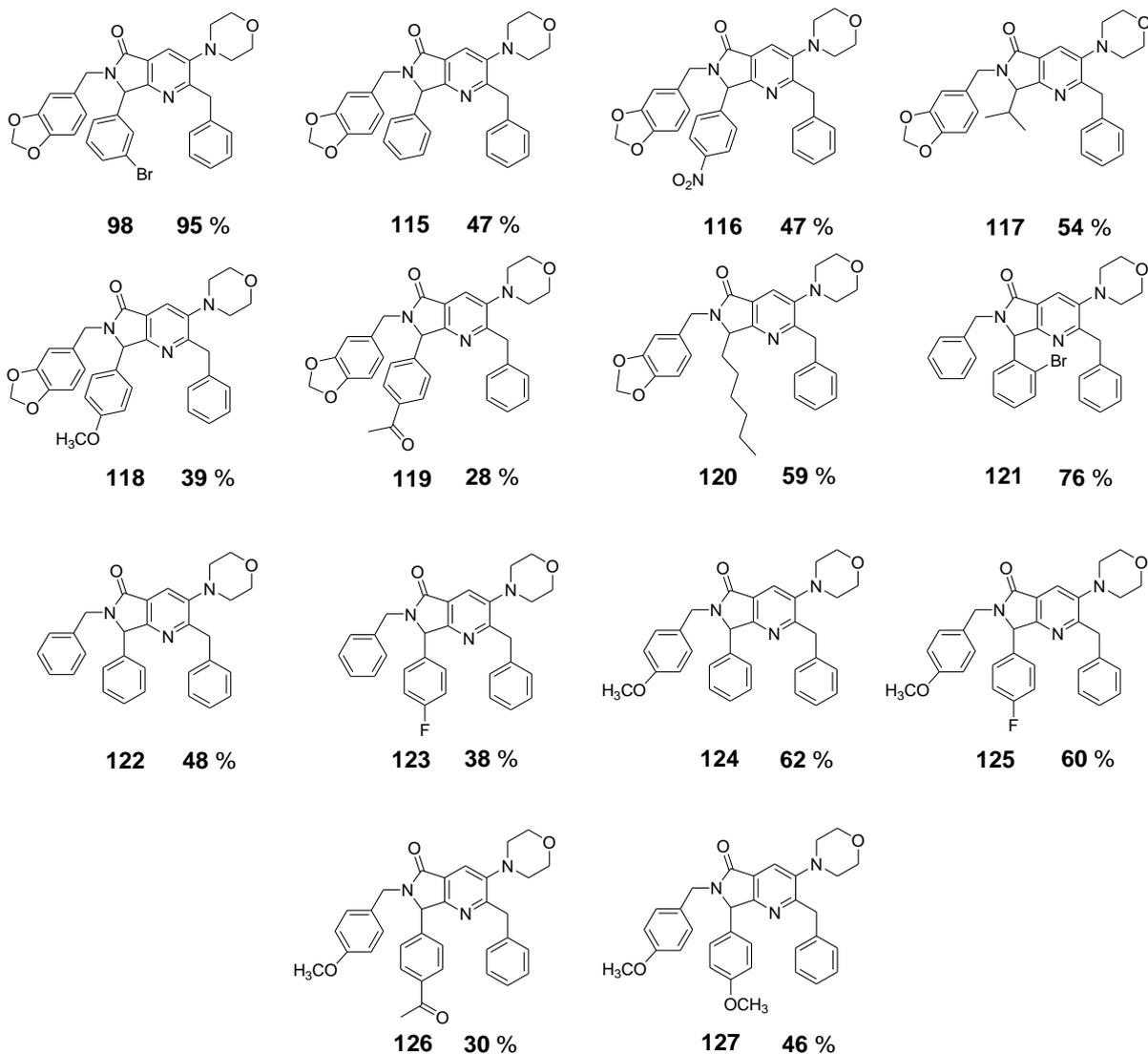


Figura 16

Las pirrolo[3,4-*b*]piridinas se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos. Los mejores resultados fueron con el 2-bromo benzaldehído con un 95% y 76% seguidos del benzaldehído. Los resultados son muy buenos para este tipo de moléculas ya que se obtienen de una forma rápida y la metodología es reproducible.

**ANÁLOGOS CÍCLICOS DEL
HEXAMETILENBISACETAMIDA (HMBA)**

En 1996 Zhang y colaboradores sintetizaron la molécula hexametenbisacetamida (HMBA) **41**. Este tipo de moléculas es de gran importancia biológica contra el cáncer de colon, melanoma y de los pulmones [45]. Observando la molécula HMBA, esta contiene en su estructura la *Nicotinamida* **128**, este tipo de esqueleto presenta una actividad biológica como anti-inflamatorio. Por otro lado los compuestos pirrolo[3,4-*b*]piridina **40**, se consideran análogos cíclicos de la *Nicotinamida* **128**, (Figura 17).

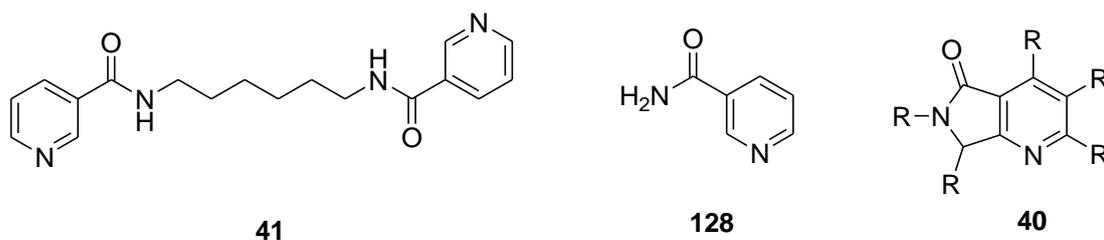


Figura 17

En base a su alta actividad biológica se planteó como objetivo sintetizar análogos cíclicos de hexametenbisacetamida **129** (HMBA) esto bajo la metodología desarrollada, empleando 1,6-hexanodiamina (Figura 18).

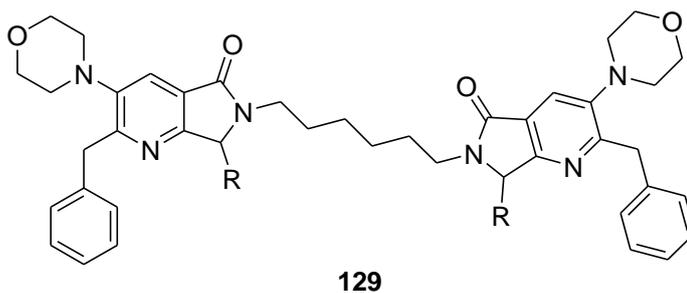
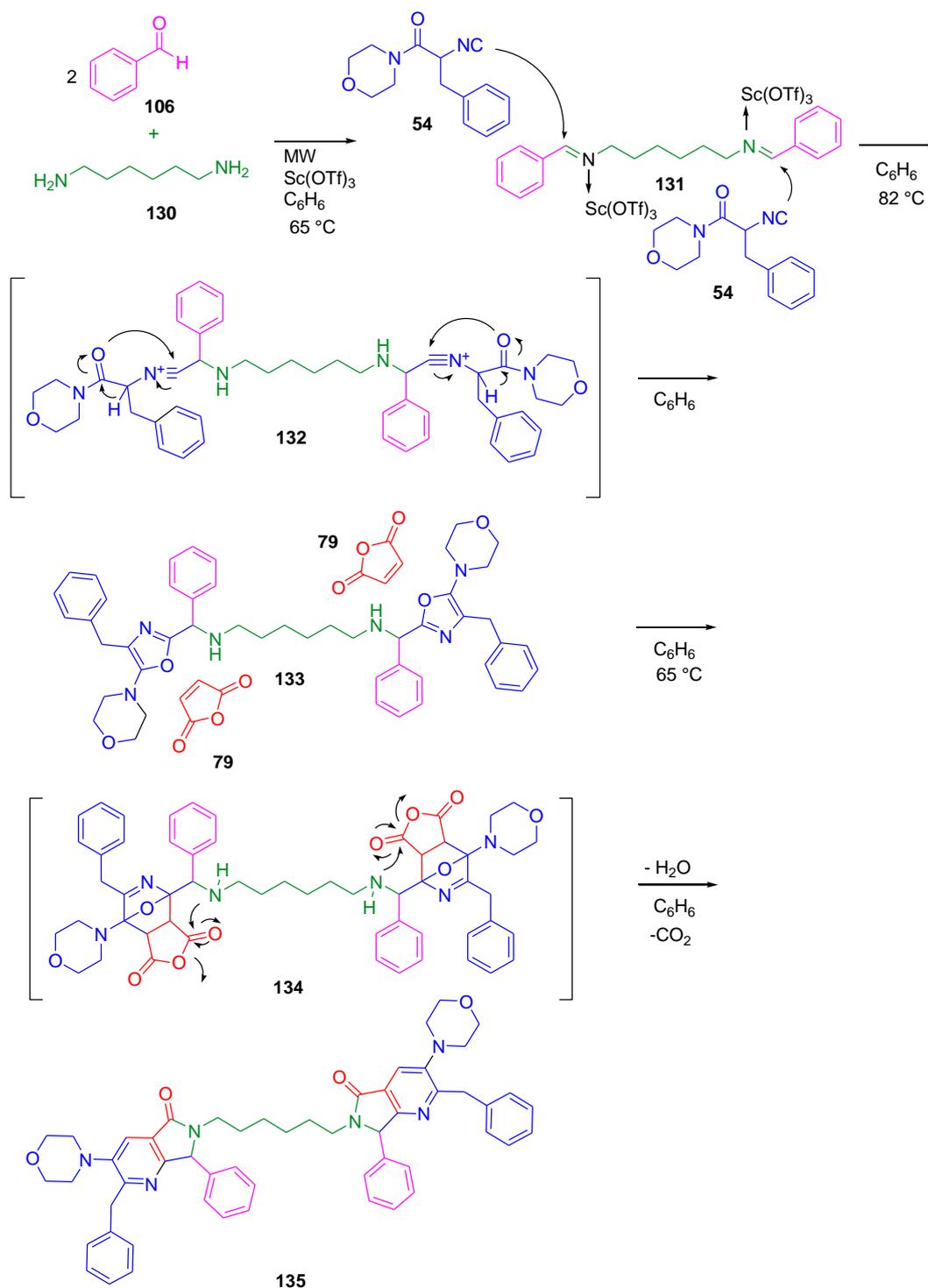


Figura 18

La síntesis de los análogos cíclicos de la hexametilénbisacetamida se hizo en aproximadamente 40 min a través de una reacción de MCR-4C, utilizando benzaldehído **106**, 1,6-hexanodiamina **130**, isonitrilo **54** y como cuarto componente el anhídrido maléico **79**, (Esquema 28).



Esquema 28

Una vez optimizada la reacción se procedió a la obtención de una serie de cinco moléculas con rendimientos de bajos a buenos, (Figura 19).

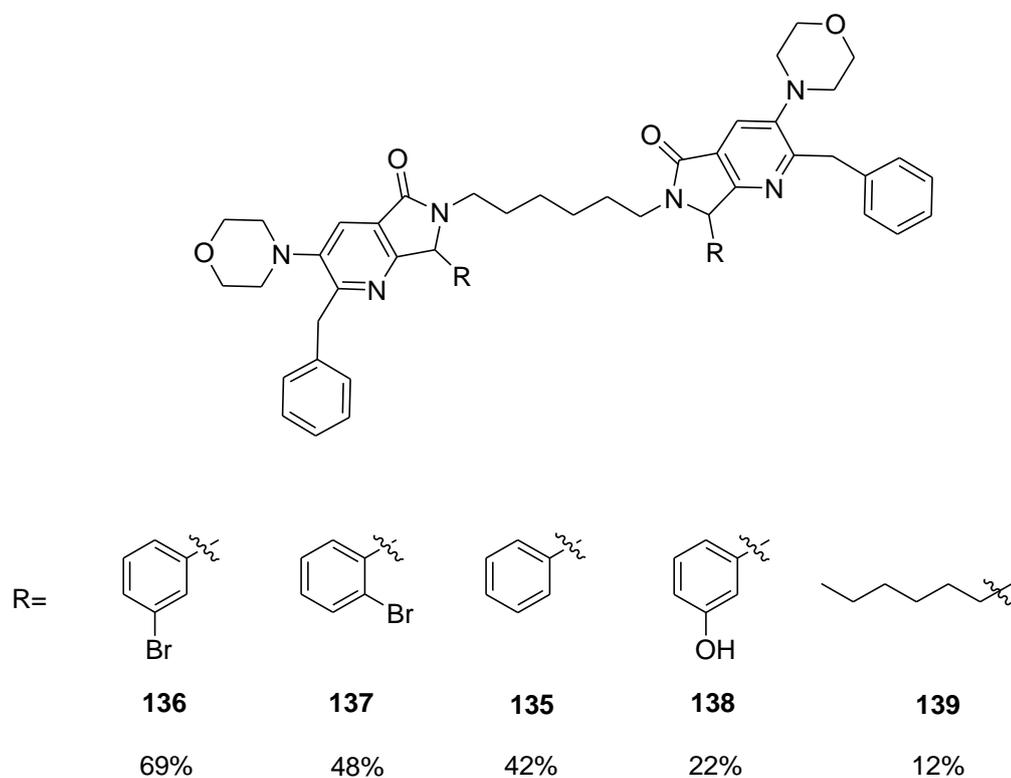


Figura 19

**PIPERAZINA, FTALIMIDINAS Y
AZA-ANÁLOGOS DE FALIPAMIL**

Otro tipo de compuestos que contienen la unidad básica de la isoindolinona, son el falipamil **36**, los compuestos **37**, **38** y **39**. La primera presenta actividad como bloqueador de los canales de calcio, la segunda como un agente ansiolítico[46], la tercera como anestésico [47] y la cuarta presenta una gran variedad de usos tanto biológicos como en polímeros[48] (Figura 20).

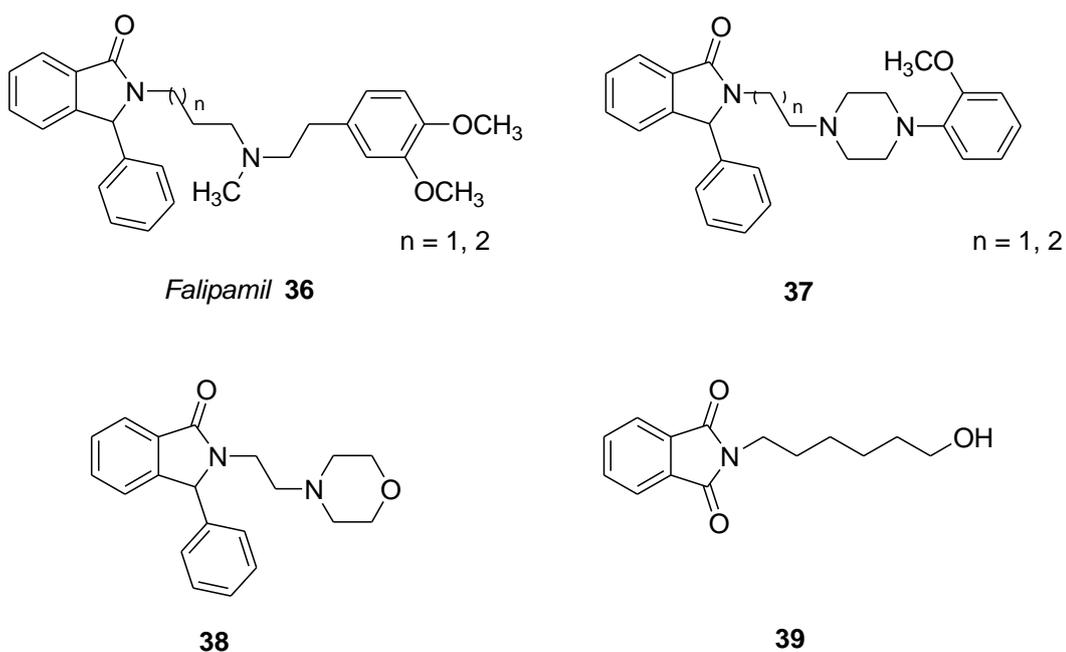
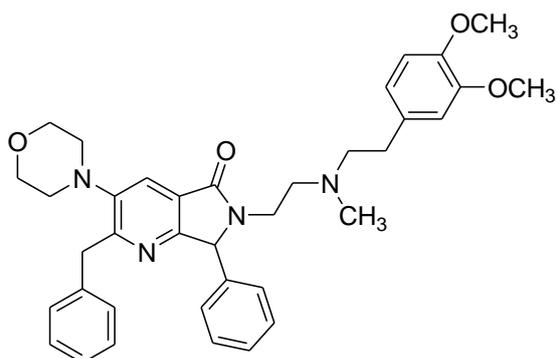
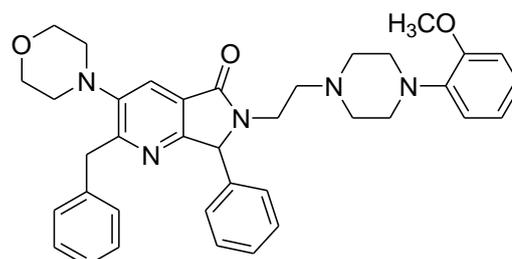


Figura 20

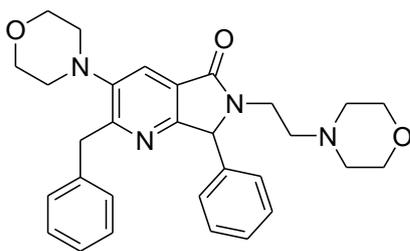
Haciendo uso de la metodología desarrollada y mediante reacciones de 4 y 5 componentes se sintetizaron una serie de moléculas piperazina, ftalimidinas, pirrolopiridinas y aza-análogos del falipamil (Figura 21).



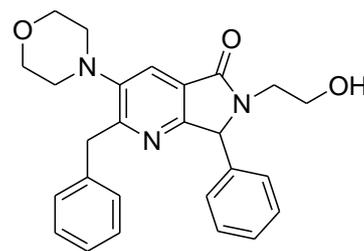
Aza-análogo del falipamil **140**



Aza-análogo de la piperazina **141**



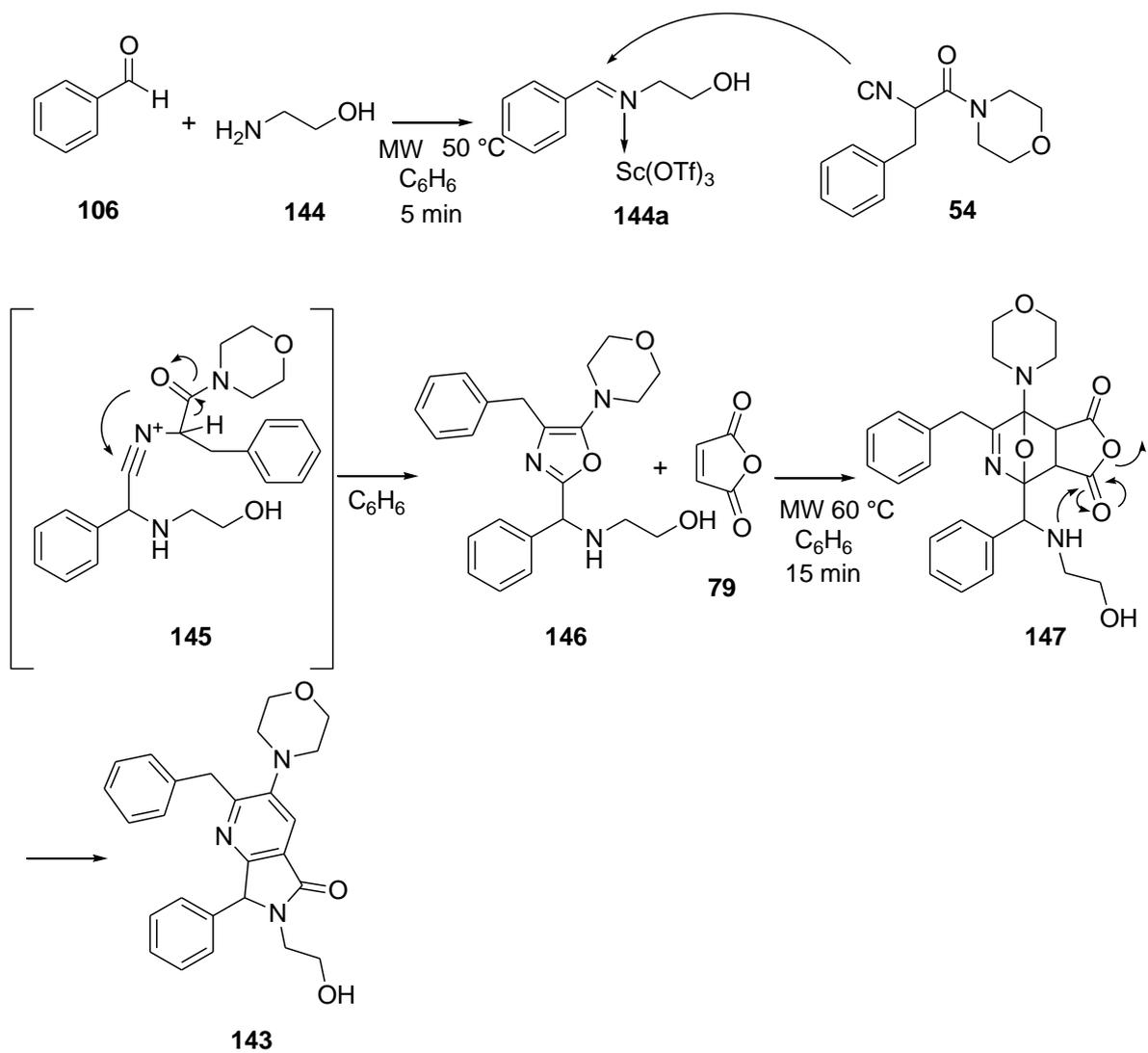
Aza-análogo del tipo pirrolopiridina **142**



Aza-análogo de la ftalimidina **143**

Figura 21

Para acceder a los aza-análogos de las ftalimidinas **143** se hizo uso de una reacción de cuatro componentes (MCR-4C). Se comenzó con la formación de la imina **144a** a partir del benzaldehído **106** y la etanolamina **144**. Posteriormente la adición del $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, se continuó con la adición del isonitrilo **54**, llevándose a cabo un rearrreglo del isonitrilo formándose el oxazol **146**, una vez observado por placa se adicionó el anhídrido maléico **79**, llevándose a cabo una reacción del tipo Diels-Alder [4+2] **147**, posteriormente una descarboxilación y aromatización para acceder a **143** en aproximadamente 40 min en 35% de rendimiento global (Esquema 29). Una vez optimizada la reacción se procedió a la obtención de dos nuevos productos **147** y **148** con 43% y 20% de rendimiento respectivamente (Figura 22).



Esquema 29

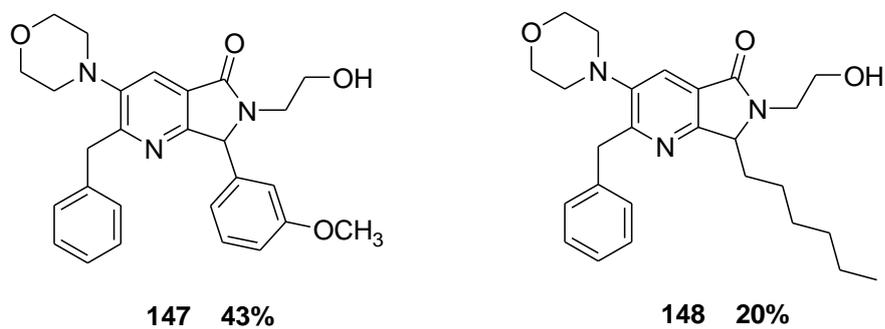
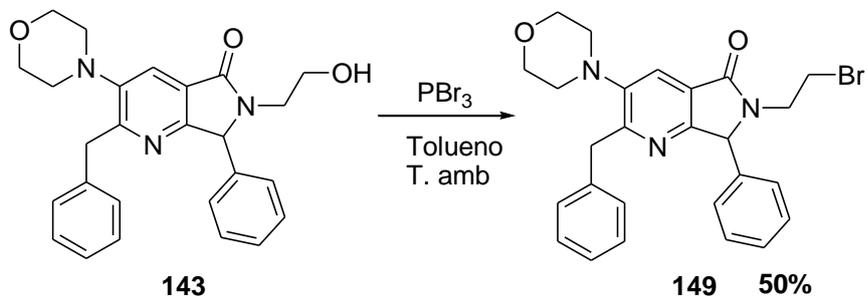


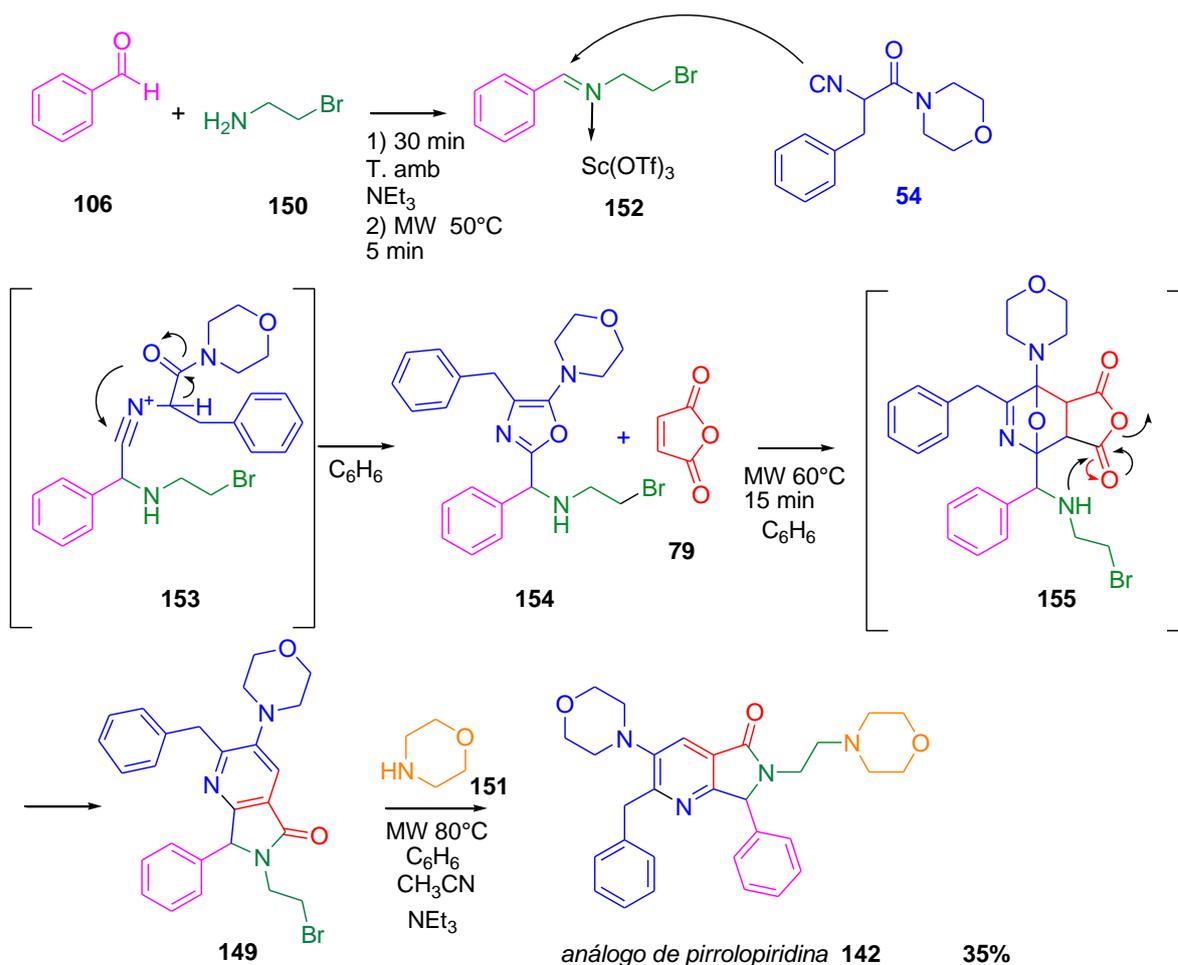
Figura 22

Posteriormente, para poder acceder al halogenuro **149** se bromó el alcohol **143** con PBr_3 obteniéndose **149** en 50% de rendimiento, (Esquema 30).



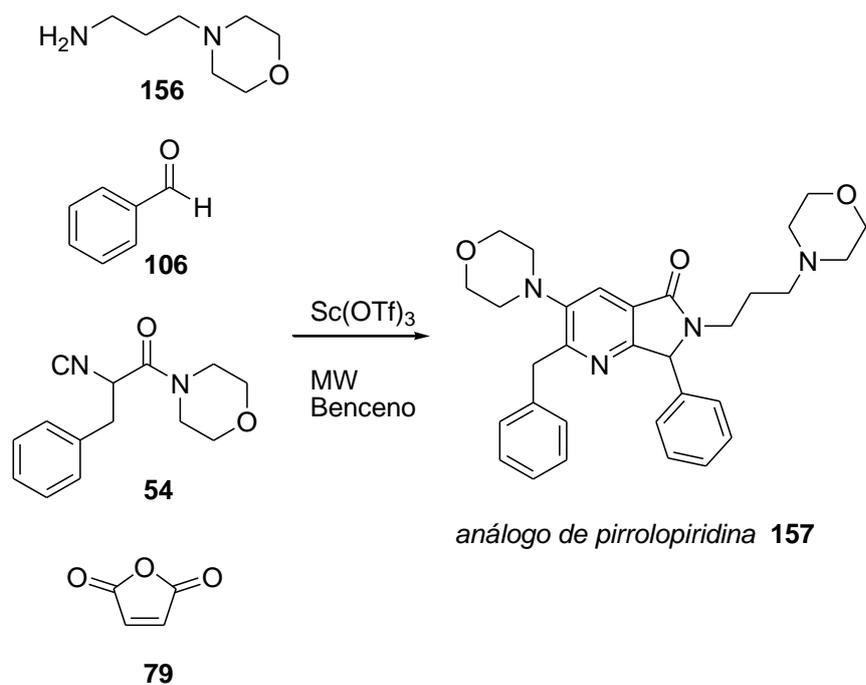
Esquema 30

En base a los rendimientos observados se decidió hacer uso de 2-bromoetilamina **150**, previamente preparada a partir de 2-bromoetilamina hidrobromada con trietilamina. Para llevar a cabo una reacción de *cinco* componentes con el aldehído **106**, isonitrilo **54**, anhídrido maléico **79** y como quinto componente la morfolina **151** llevándose a cabo en el mismo vial de microondas la obtención del producto **142**, en aproximadamente 90 min, con un 35% de rendimiento (Esquema 31). La secuencia se puede explicar por la formación de la imina **152**, entre el aldehído **106** y la amina **150**, posteriormente la adición del $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ continuando con la adición del isonitrilo **54** una vez adicionado se lleva un rearrreglo para la formación del oxazol **154**, enseguida con el anhídrido maléico **79** procede una reacción de Diels-Alder **155**, durante el mismo proceso existe una acilación, una descarboxilación, una aromatización. Una vez obtenido el producto **149** se realiza una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ entre el producto halogenado **149** y la morfolina **151** accediendo a **142**, todo en un proceso “one-pot”.



Esquema 31

Haciendo uso de la amina 3-morfolinopropilamina **156**, bajo una reacción de MCR-4C se obtuvo **157**, (Esquema 32). A diferencia del producto **142**, en este caso se extendió la cadena entre la morfolina y la lactama, a tres carbonos. Posteriormente bajo las mismas condiciones se prepararon cuatro nuevos productos, los rendimientos fueron buenos considerando la complejidad de la molécula, (Figura 23).



Esquema 32

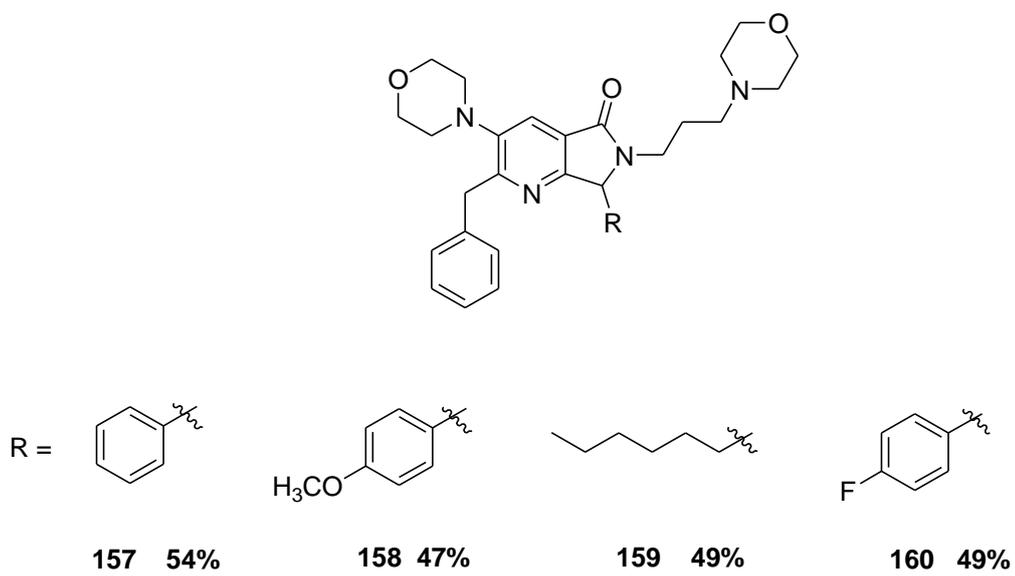
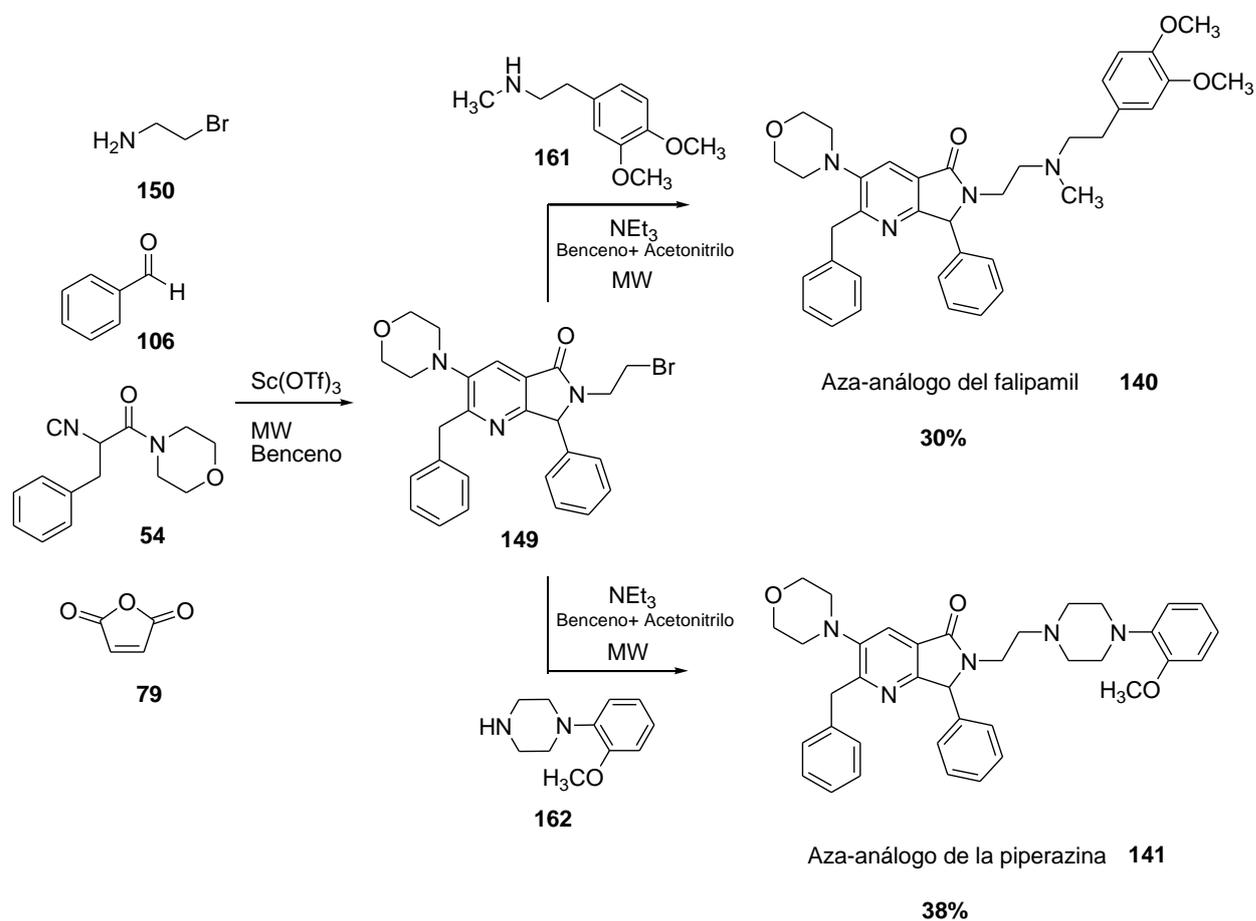


Figura 23

Por otro lado para preparar los compuestos de la piperazina y los aza-análogos del falipamil se utilizaron las aminas **162** y **161** respectivamente. Las dos secuencias se realizaron utilizando un proceso MCR-5C, (Esquema 33).



Esquema 33

Bajo estas condiciones se prepararon tres nuevos productos aza-análogos del falipamil, como se muestra en la (Figura 24) y tres de la piperazina, (Figura 25).

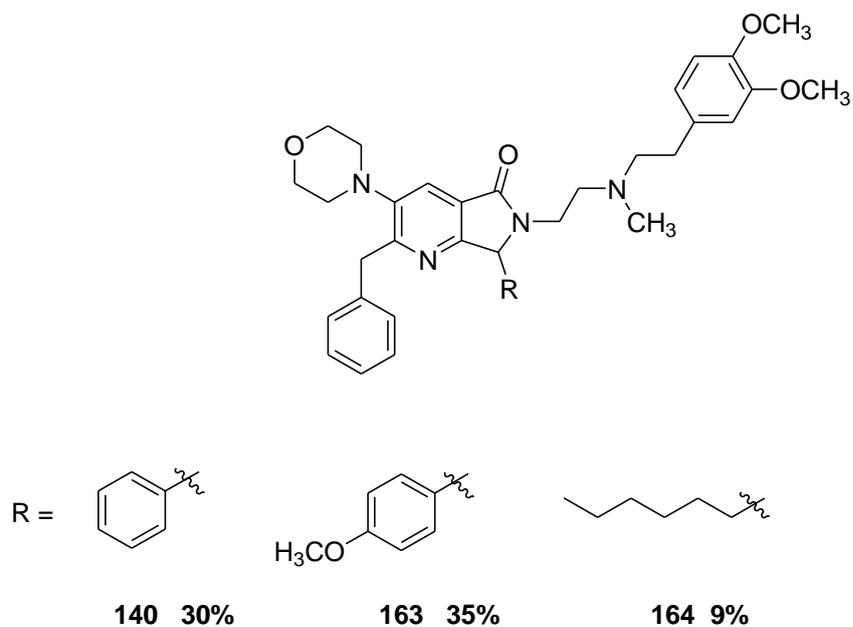


Figura 24

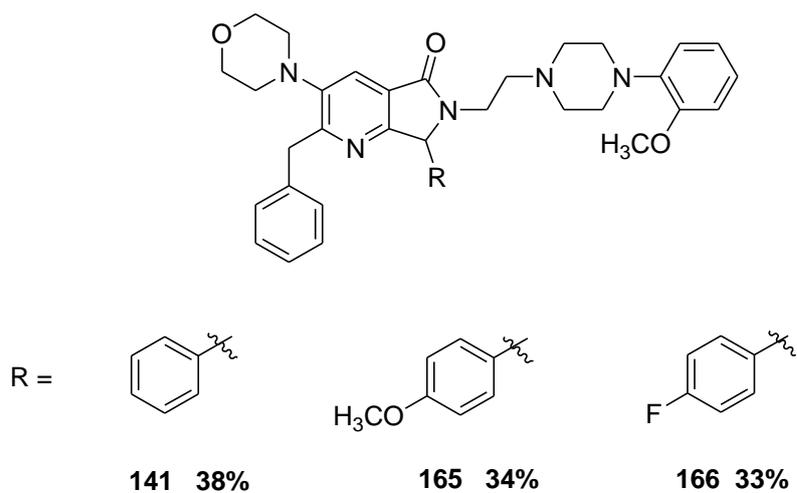


Figura 25

Los rendimientos obtenidos se consideran buenos dada la alta complejidad de las moléculas, ya que se están obteniendo de una reacción de cinco-componentes en un proceso “one-pot”, en tiempos relativamente cortos, eliminando los procesos de purificación en cada etapa, lo que implica la disminución de disolventes, sílica y sobre todo prescindiendo del uso de tiempos prolongados de purificación.

CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología basada en reacciones de multicomponentes asistida por microondas, para la formación del esqueleto pirrolo[3,4-*b*]piridina de forma rápida y eficiente.

Haciendo uso de una reacción de cuatro componentes, se accedió a una serie de productos del tipo pirrolo[3,4-*b*]piridina en aproximadamente 45 minutos.

Haciendo una reacción de cuatro-componentes y a la vez de la química de radicales libres se sintetizaron aza-análogos de la Nuevamina en un proceso “one-pot”.

Por otro lado, haciendo uso de una diamina en un proceso de cuatro-componentes se accedió a los análogos cíclicos de Hexametenbisacetamida con rendimientos buenos.

Se logró sintetizar piperazina, ftalimidinas y los aza-análogos del falipamil, bajo una reacción de cuatro y cinco componentes.

Con la metodología se demuestra que se pueden obtener compuestos de alta complejidad sin aislar los intermediarios bajo un proceso “one-pot”, y es adecuada para su uso en química combinatoria. Los resultados indican que es compatible con una amplia gama de aminas y aldehídos, como se muestra en el resumen de productos obtenidos en la Figura 26.

PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos fueron adquiridos de Aldrich. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrómetro FT-IR Perkin-Elmer GX, los datos se expresan en números de onda ν (cm^{-1}). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se determinaron en un espectrómetro Bruker AVANCE-III @500 MHz utilizando tetrametilsilano ($\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) como referencia interna y cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) son reportados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) son reportadas en Hertz (Hz). Para la asignación de las señales se utilizaron las siguientes abreviaturas; s = señal simple, sa = señal simple ancha, d = señal doble, dd = señal doble de doble, t = señal triple, m = señal múltiple. La purificación de los productos obtenidos de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía en columna flash utilizando silica gel Merck 60 (230-400 mm) y por placas preparativas utilizando silica gel MN G / UV sobre vidrios de 20x20 cm, empleando hexano / acetato de etilo como fase móvil. Para las reacciones de multicomponentes se empleó un horno monomodal “Discover™” CEM. mod. Discover System. Los análisis de masas de alta resolución (HRMS) se llevaron a cabo en un equipo JEOL MStation JMS-700 y en un JEOL GCmate.

Procedimiento general para los precursores de la Nuevamina (78a - 78d)

Se colocó la alilamina (1 eq) y el respectivo benzaldehído (0.9 eq) en un tubo de reacción de 10 mL sellado para microondas con agitador magnético y se dejó en agitación por 2 min a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó 1 mL de benceno, se colocó en el reactor de microondas y fue irradiado a una temperatura de 50 °C (potencia de 4 W) por 5 min, posteriormente al mismo tubo se le agregó $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.03 eq), y se colocó nuevamente en el reactor y fue irradiado a una temperatura de 50 °C (potencia de 4 W) por 5 min. Posteriormente se agregó el isonitrilo (1.2 eq) y fue irradiado nuevamente a una temperatura de 80 °C (potencia de 180 W) por 15 min, al término de ese tiempo se adicionó el anhídrido maléico (1.2 eq) y fue irradiado a una temperatura de 60 °C (potencia de 4W) por 15 min. Finalmente el disolvente fue removido y el producto se purificó en columna cromatográfica con silica gel usando hexano: acetato de etilo (2:1) como eluyente, obteniéndose un sólido amarillo en todos los casos.

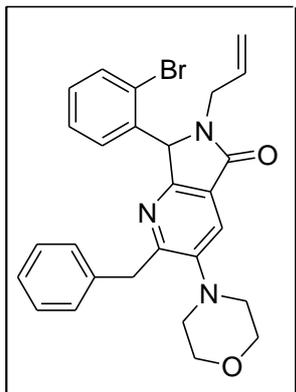
Procedimiento general para la síntesis de aza-análogos de la Nuevamina (86a - 86d)

Se colocó el precursor correspondiente (**78a – 78d**) (1 eq) en un tubo de reacción de 10 mL para microondas con agitador magnético, se agregó 1 mL de benceno. Posteriormente se adicionó en tres porciones con intervalo de 30 min el Bu_3SnH (4 eq) con ACHN (0.5 eq) y en cada porción se agregó 1 mL de benceno, la mezcla fue irradiada a una temperatura de 138 °C (potencia de 280 W). Finalmente, se evaporó el disolvente y fue purificado en placas preparativas (hexano / AcOEt, 1:1) obteniéndose una mezcla de estereoisómeros inseparables por cromatografía en columna correspondientes a los aza-análogos de la Nuevamina.

Proceso en una sola etapa “one-pot” de **86a**

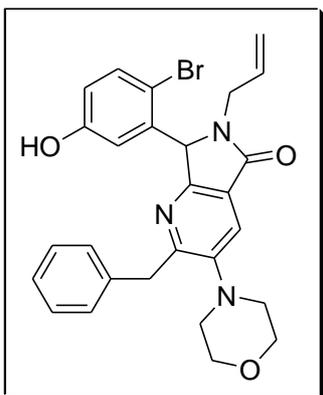
Se colocó la alilamina **69** (0.026 ml, 0.350 mmol) y el 2-bromo benzaldehído **68** (0.036 mL, 0.315 mmol) en un tubo de reacción de 10 mL sellado para microondas con agitador magnético, se dejó en agitación por 2 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó 1 mL de benceno, se colocó en el microondas y fue irradiado a una temperatura de 50 °C (potencia de 4 W) por 5 min. Posteriormente, al mismo tubo se agregó Sc(OTf)₃ (0.0051 g, 0.010 mmol), se colocó nuevamente y fue irradiado a una temperatura de 50 °C (potencia de 4 W) por 5 min. Al término de este tiempo se agregó el isonitrilo **54** (0.102 g, 0.420 mmol), la mezcla fue irradiada a una temperatura de 80 °C (potencia de 180 W) por 15 min, al término de este tiempo se adicionó el anhídrido maléico **79** (0.041 g, 0.420 mmol) y fue irradiado a una temperatura de 60 °C (potencia de 4W) por 15 min. Posteriormente se agregó en tres porciones de 30 min el Bu₃SnH (0.123 ml, 0.467 mmol) con ACHN (0.014 g, 0.058 mmol) consecutivamente y en cada porción se agregó 1 mL de benceno. La mezcla de reacción se irradió a una temperatura de 138 °C (potencia de 280 W). Al término de este tiempo el disolvente fue evaporado al vacío y el producto fue purificado en placas preparativas (hexano / AcOEt, 1:1) obteniendo un sólido amarillo correspondiente al aza-análogo de la Nuevamina **86a** en 79% de rendimiento.

6-Alil-2-benzil-7-(2-bromo-fenil)-3-morfolin-4-il-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (78a).



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 73% de rendimiento. P.f: 118-119 °C. IR (cm⁻¹): ν 1692, 1437, 1115, 1023, 922, 697. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 7.89 (s, 1H, Ar-H), 7.71 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.13-7.26 (m, 7H, Ar-H), 6.72 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.20 (s, 1H, -CH-N-C=O), 5.77-5.85 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂-), 5.19 (dd, J = 10.1, 1.0 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂-), 5.12 (dd, J = 17.0, 1.0 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂-), 4.65 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂-N-C=O), 4.31 (d, J = 13.7 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.20 (d, J = 13.7 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.84-3.86 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.47 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂-N-C=O), 2.84-2.85 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 167.1, 162.2, 160.3, 147.7, 139.2, 133.4, 132.2, 129.9, 129.9, 128.9, 128.1, 128.0, 127.9, 126.1, 125.6, 123.9, 123.7, 118.4, 67.1, 63.4, 53.0, 43.0, 39.9. HRMS: C₂₇H₂₇N₃O₂Br [M + H]⁺ calculado 504.1208, encontrado 504.1318.

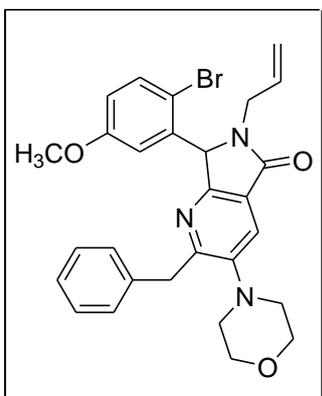
6-Alil-2-benzil-7-(2-bromo-4-hidroxi-fenil)-3-morfolin-4-il-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (78b).



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 30% de rendimiento. P.f: 92-93 °C. IR (cm⁻¹): ν 1666, 1441, 1113, 1024, 927, 732, 698. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 9.44 (s, 1H, OH), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.36-7.34 (s en m, 2H, Ar-H), 7.34 (m, 1H, Ar-H), 7.24-7.21 (m, 2H, Ar-H), 7.18-7.15 (m, 1H, Ar-H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.03 (s, 1H, -CH-N-C=O), 5.76-5.67 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂-), 5.17 (dd, J = 10.0, 0.9 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂-), 5.07 (dd, J = 17.0, 0.9 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂-), 4.62 (dd, J = 15.2, 4.9 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂-N-C=O), 4.34 (d, J = 13.8 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.15 (d, J = 13.8 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.78-3.69 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.40 (dd, J = 15.2, 7.5 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂-N-C=O), 2.58-2.54 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-N), 2.37-2.34 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 167.9, 161.6, 159.5, 157.1, 147.4, 138.4, 134.4, 134.3, 131.3, 129.0, 128.3, 126.4, 123.7, 122.1, 119.4, 118.8, 114.2, 113.8, 66.9, 63.5, 52.5, 43.1, 39.0.

HRMS: C₂₈H₂₈N₃O₃Br [M + H]⁺ calculado 519.1205, encontrado 519.1226.

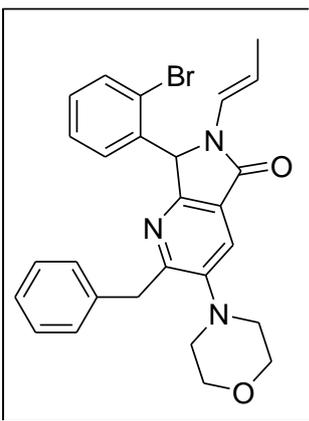
6-Alil-2-benzil-7-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-3-morfolin-4-il-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (78c).



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 80% de rendimiento. P.f: 95-97 °C. IR (cm⁻¹): ν 2842, 1694, 1441, 1112, 1015, 940, 701. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 7.89 (s, 1H, Ar-H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.24-7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.15-7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.11-7.13 (m, 1H, Ar-H), 6.78 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.13 (s, 1H, -CH-N-C=O), 5.75-5.83 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂-), 5.20 (dd, J = 10.1, 1.0 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂-), 5.12 (dd, J = 17.0, 1.0 Hz,

1H, CH₂=CH-CH₂-), 4.65 (dd, J = 15.4, 5.0, 1H, CH₂=CH-CH₂-N-C=O), 4.32 (d, J = 13.6 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.20 (d, J = 13.6 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.81-3.83 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.65 (s, 3H, -OCH₃), 3.48 (dd, J = 15.4, 7.2 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂-N-C=O), 2.81-2.83 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 167.1, 162.2, 160.2, 159.3, 147.8, 139.2, 136.0, 134.0, 132.1, 128.9, 128.1, 126.1, 123.8, 123.7, 118.5, 116.0, 115.8, 113.3, 67.1, 63.4, 55.4, 53.0, 43.0, 39.9. HRMS: C₂₈H₂₉N₃O₃Br [M + H]⁺ calculado 534.1314, encontrado 534.1395.

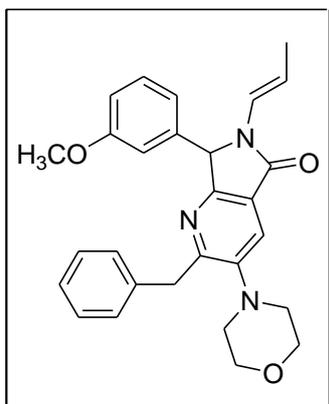
2-Benzil-7-(2-bromo-fenil-3-morfolin-4-yl-6-propenil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (85).



Este producto fue aislado como un sólido blanco. P.f: 80 °C. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 7.82 (s, 1H, Ar-H), 7.69 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.22-7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.11-7.17 (m, 5H, Ar-H), 7.04 (dd, J = 14.5, 1.6 Hz, 1H, CH₃-CH=CH-N-C=O), 6.74 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.28 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.82-4.89 (m, 1H, CH₃-CH=CH-N-C=O), 4.27 (d, J = 13.7 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.15 (d, J = 13.7 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.81-3.83 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.81-2.83 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 1.64 (dd, J = 6.7,

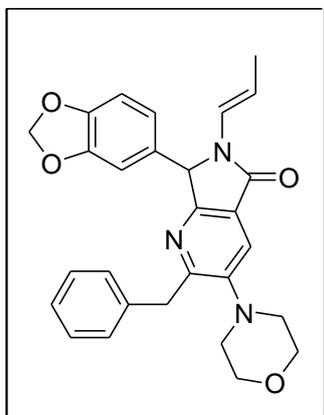
1.6 Hz, 3H, -CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 165.0, 162.6, 159.9, 147.7, 138.9, 135.2, 133.3, 129.5, 128.9, 128.0, 127.9, 126.6, 126.1, 124.4, 123.5, 122.6, 121.8, 109.7, 67.1, 62.9, 53.0, 39.8, 15.6. HRMS: C₂₇H₂₇N₃O₂Br [M + H]⁺ calculado 504.1208, encontrado 504.1209.

2-Benzil-7-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-3-morfolin-4-il-6-propenil-6,7-dihidro-pirrolol [3,4-b]piridin-5-ona (78c-1).



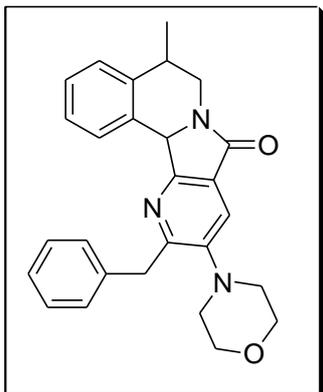
Este producto fue aislado como un sólido amarillo. P.f: 58 °C.
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 7.83 (s, 1H, Ar-H), 7.25-7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.14-7.17 (m, 5H, Ar-H), 7.06 (dd, *J* = 14.6, 1.6 Hz, 1H, CH₃-CH=CH-N-C=O), 6.84 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 0.8 Hz, 1H, Ar-H), 5.60 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.95-5.02 (m, 1H, CH₃-CH=CH-N-C=O), 4.27 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.20 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.78-3.80 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.77 (s, 3H, -OCH₃), 2.75-2.84 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 1.66 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 3H, -CH₃). HRMS: C₂₈H₃₀N₃O₃ [M +H]⁺ calculado 456.2209, encontrado 456.2209.

7-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-benzil-3-morfolin-4-il-6-propenil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (78d-1)



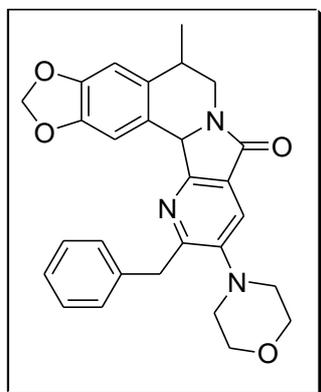
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 7.83 (s, 1H, Ar-H), 7.12-7.20 (m, 5H, Ar-H), 7.05 (m, 1H, CH₃-CH=CH-N-C=O), 6.84 (dd, *J* = 7.99, 1.73 Hz, 1H, Ar-H), 6.63 (dd, *J* = 1.73, 0.35 Hz, 1H, Ar-H), 6.79 (dd, *J* = 7.99, 0.35 Hz, 1H, Ar-H), 5.96 (d, *J* = 1.42 Hz, 1H, OCH₂O), 5.94 (d, *J* = 1.42 Hz, 1H, OCH₂O), 5.53 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.99-5.05 (m, 1H, CH₃-CH=CH-N-C=O), 4.29 (d, *J* = 13.98 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.20 (d, *J* = 13.98 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.78-3.80 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.75-2.85 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 1.66 (dd, *J* = 6.71, 1.66 Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 164.7, 162.7, 160.3, 148.1147.9, 147.7, 139.3, 129.7, 128.8, 128.1, 126.2, 123.9, 122.8, 122.3, 120.7, 109.9, 108.5, 106.8, 101.2, 67.1, 64.3, 53.0, 40.0, 15.7.

10-Benzil-5-metil-9-morfolin-4-il-5,11b-dihidro-6H-6a,11-diaza-benzo[c]fluoren-7-ona (86a).



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 85% de rendimiento. P.f: 170-172°C. IR (cm⁻¹): ν 1692, 1438, 1114, 1021, 952, 695. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 8.11-8.13 (m, 1H, Ar-H), 7.85 (s, 1H, Ar-H), 7.35-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.27-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.20-7.24 (m, 3H, Ar-H), 7.16-7.17 (m, 1H, Ar-H), 5.57 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.46 (d, J = 14.3 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.36 (d, J = 14.3 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.35 (dd, J = 13.0, 2.3 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 3.82-3.85 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.58 (dd, J = 13.0, 4.5 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 3.11-3.17 (m, 1H, CH₃-CH-Ar), 2.83-2.86 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H, -CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 166.8, 161.1, 158.5, 147.7, 139.4, 139.2, 131.7, 129.2, 128.5, 128.2, 127.5, 126.7, 126.4, 126.2, 124.4, 123.6, 67.1, 59.2, 52.9, 43.5, 39.9, 34.9, 22.6. HRMS: C₂₇H₂₈N₃O₂ [M + H]⁺ calculado 426.2176, encontrado 426.2178.

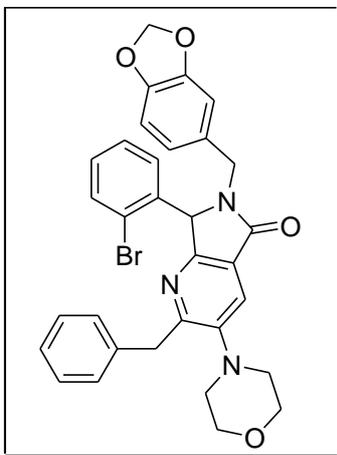
10-Benzil-5-metil-9-morfolin-4-il-5,11b-dihidro-6H-1,3-dioxa-6a,11-diaza-indeno[5,6-c]fluoren-7-ona (86d).



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 40% de rendimiento. P.f: 63°C. IR (cm⁻¹): ν 2854, 1693, 1482, 1114, 1035, 932, 699. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 7.85 (s, 1H, Ar-H), 7.66 (s, 1H, Ar-H), 7.37-7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.19-7.23 (m, 3H, Ar-H), 6.61 (s, 1H, Ar-H), 5.96 (d, J = 1.41 Hz, 1H, OCH₂O), 5.90 (d, J = 1.41 Hz, 1H, OCH₂O), 5.45 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.42 (d, J = 14.25 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.35 (d, J = 14.25 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.31 (dd, J = 13.28, 2.27 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 3.83-3.87 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.54 (dd, J = 13.28, 4.31 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 3.01-3.04 (m, 1H, CH₃-CH-Ar), 2.85-2.88 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 1.21 (d, J = 7.05 Hz, 3H, -CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 161.2, 158.6, 147.7, 147.1, 146.4, 139.3, 132.7, 129.2, 128.4, 128.3, 126.3, 124.6, 124.2, 123.7, 108.1, 106.7, 101.0, 67.1, 59.3, 53.0, 43.5, 39.9, 35.0, 22.7. HRMS: C₂₈H₂₈N₃O₄ [M + H]⁺ calculado 470.2001, encontrado 470.2012.

Síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridinas

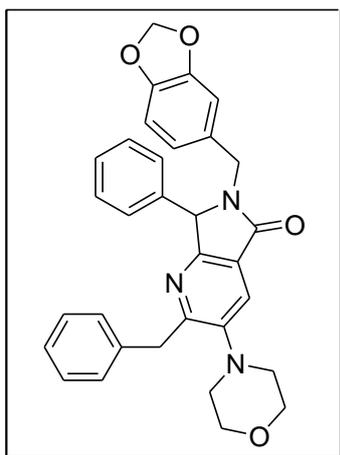
6-((benzo[*d*][1,3]dioxol-6-il)metil)-2-benzil-7-(2-bromofenil)-6,7-dihidro-3-morfolin pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. (98)



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 95% de rendimiento. P.f: 110 °C. IR (cm⁻¹): ν 1694, 1441, 1112, 1015, 940, 701. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.87 (s, 1H, Ar-H), 7.67 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.18-7.22 (m, 5H, Ar-H), 7.13-7.16 (m, 2H, Ar-H), 6.73-6.75 (m, 1H, Ar-H), 6.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.63 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.00 (s, -CH₂-N-C=O, 1H), 5.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H, O-CH₂-O), 5.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H, O-CH₂-O), 5.22 (d, J = 14.7 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 4.27 (d, J = 13.7 Hz, 1H, Ph-

CH₂-), 4.13 (d, J = 13.7 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.80-3.82 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.76 (d, J = 14.7 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 2.80-2.84 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 167.3, 162.2, 160.3, 147.7, 147.1, 139.1, 134.9, 133.5, 130.3, 129.9, 128.9, 128.6, 128.1, 127.9, 127.8, 126.1, 125.6, 123.8, 123.6, 122.2, 109.1, 108.2, 101.0, 67.1, 63.0, 53.0, 44.1, 39.9. HRMS: C₃₂H₂₉N₃O₄Br [M+H]⁺ calculado 598.1263, encontrado 598.1160.

6-((benzo[*d*][1,3]dioxol-6-il)metil)-2-benzil-6,7-dihidro-3-morfolin-7-fenilpirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. (115)

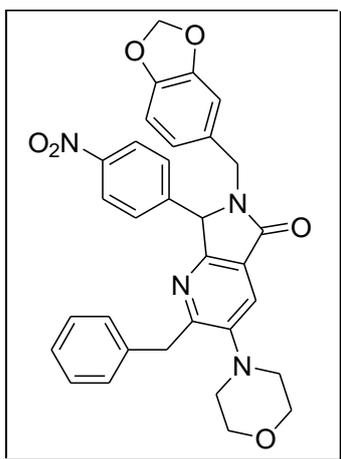


Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 47% de rendimiento. P.f: 127 °C. IR (cm⁻¹): ν 1694, 1442, 1243, 1114, 1036, 927. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.90 (s, 1H, Ar-H), 7.34-7.39 (m, 3H, Ar-H), 7.08-7.15 (m, 7H, Ar-H), 6.71-6.72 (m, 2H, Ar-H), 6.62 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 5.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H, O-CH₂-O), 5.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H, O-CH₂-O), 5.32 (d, J = 14.7 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 5.26 (s, 1H, -CH₂-N-C=O), 4.28 (d, J = 13.8 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.15 (d, J = 13.8 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.78-3.80 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.67 (d, J = 14.

Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 2.76-2.85 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 166.9, 162.0, 160.5, 148.0, 147.7, 147.1, 139.2, 135.3, 130.6,

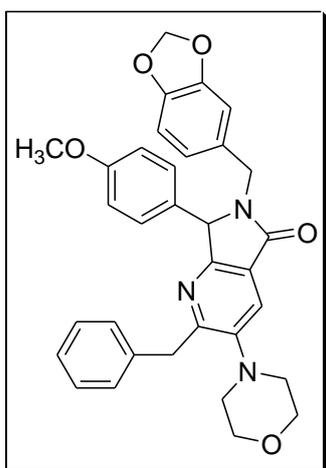
128.9, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 126.0, 123.9, 123.8, 121.8, 108.8, 108.2, 101.0, 67.1, 64.3, 53.0, 43.6, 40.0. HRMS: C₂₃H₃₀N₃O₄ [M +H]⁺ calculado 520.2158, encontrado 520.2208.

6-((benzo[d][1,3]dioxol-6-il)metil)-2-benzil-6,7-dihidro-3-morfolin-7-(4 nitrofenil) pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (116)



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 47% de rendimiento. P.f: 196 °C. IR (cm⁻¹): ν 1697, 1490, 1442, 1244, 1114, 1037, 928. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8.20-8.23 (m, 2H, Ar-H), 7.90 (s, 1H, Ar-H), 7.32-7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.10-7.17 (m, 5H, Ar-H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.57 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 5.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H, O-CH₂-O), 5.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H, O-CH₂-O), 5.34-5.36 (m, 2H), 4.27 (d, J = 14.0 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.12 (d, J = 14.0 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.80-3.82 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.73 (d, J = 14.7 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 2.81-2.87 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 166.9, 162.3, 159.0, 148.2, 148.1, 148.0, 147.3, 142.9, 138.9, 129.9, 128.7, 128.6, 128.1, 126.2, 124.1, 123.9, 123.4, 121.8, 108.7, 108.3, 101.1, 67.0, 63.3, 52.9, 44.0, 39.8.

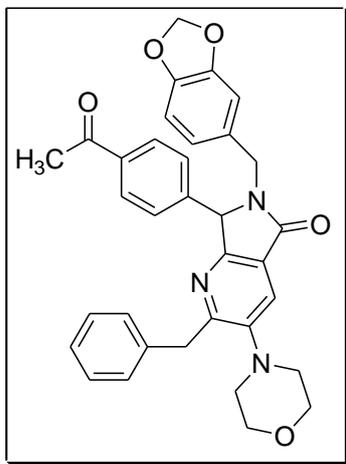
6-((benzo[d][1,3]dioxol-6-il)metil)-2-benzil-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-3-morfolin pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (118)



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 39% de rendimiento. P.f: 153 °C. IR (cm⁻¹): ν 1693, 1442, 1244, 1219, 1114, 928. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.92 (s, 1H, Ar-H), 7.11-7.15 (m, 5H, Ar-H), 7.02-7.04 (m, 2H, Ar-H), 6.89-6.90 (m, 2H, Ar-H), 6.71-6.72 (m, 2H, Ar-H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 5.91 (d, J = 5.39 Hz, 2H, O-CH₂-O), 5.27 (d, J = 14.7 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 5.24 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.29 (d, J = 13.9 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.17 (d, J = 13.9 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.78-3.80 (m, 7H), 3.66 (d, J = 14.7 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 2.77-2.88 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298K): δ 166.7, 161.9, 160.6, 159.8, 148.0, 147.8, 147.1, 139.2, 130.7, 129.4, 128.7, 128.2, 126.9, 126.1, 124.1, 124.0,

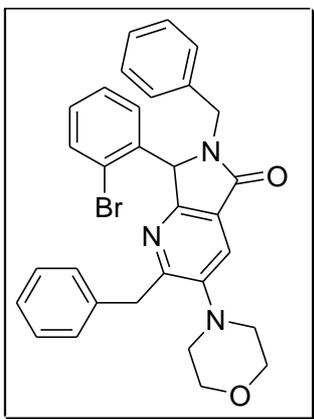
121.8, 114.4, 108.9, 108.2, 101.0, 67.1, 63.9, 55.3, 53.0, 43.5, 40.0.

7-(4-acetilfenil)-6-((benzo[d][1,3]dioxol-6-il)metil)-2-benzil-6,7-dihidro-3-morfolinpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (119)



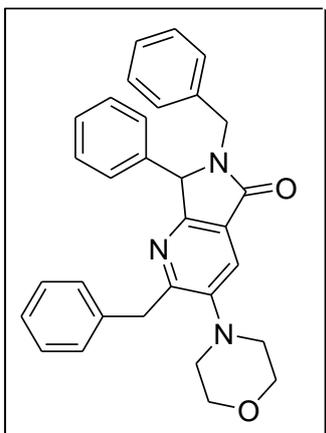
Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 28% de rendimiento. IR (cm^{-1}): ν 1685, 1442, 1243, 1114, 927. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.95-7.97 (m, 2H, Ar-H), 7.90 (s, 1H, Ar-H), 7.103-7.34 (m, 7H, Ar-H), 6.68-6.71 (m, 2H, Ar-H), 6.58 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 5.91-5.92 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H, O-CH $_2$ -O), 5.34 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, -CH $_2$ -N-C=O), 5.30 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.27 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, Ph-CH $_2$ -), 4.13 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, Ph-CH $_2$ -), 3.79-3.80 (m, 4H, O-CH $_2$ -CH $_2$ -N), 3.68 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, -CH $_2$ -N-C=O), 2.78-2.85 (m, 4H, O-CH $_2$ -CH $_2$ -N), 2.6 (s, 3H, CH $_3$). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 197.4, 167.0, 162.2, 159.7, 148.1, 148.0, 147.3, 140.7, 139.1, 137.3, 130.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.1, 127.7, 126.1, 124.0, 123.7, 121.8, 108.8, 108.3, 101.1, 67.1, 63.8, 53.0, 43.8, 39.9.

2, 6-(dibenzil-7-(2-bromofenil)-6,7-dihidro-3-morfolinpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (121)



Este producto fue aislado como un sólido blanco, con 76% de rendimiento. P.f: 110 °C. IR (cm^{-1}): ν 1694, 1441, 1112, 1015, 940. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.88 (s, 1H, Ar-H), 7.66 (dd, $J = 9.4, 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.12-7.27 (m, 12H, Ar-H), 6.74 (ddd, $J = 9.4, 2.4, 0.7$ Hz, 1H, Ar-H), 5.98 (s, 1H, -CH-N-C=O), 5.32 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, -CH $_2$ -N-C=O), 4.27 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, Ph-CH $_2$ -), 4.12 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, Ph-CH $_2$ -), 3.87 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, -CH $_2$ -N-C=O), 3.80-3.82 (m, 4H, O-CH $_2$ -CH $_2$ -N), 2.78-2.84 (m, 4H, O-CH $_2$ -CH $_2$ -N). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 167.3, 162.2, 160.3, 147.1, 139.1, 136.4, 134.9, 133.5, 129.9, 128.9, 128.7, 128.6, 128.1, 127.9, 127.8, 127.6, 126.1, 125.6, 123.8, 123.6, 67.1, 63.0, 53.0, 44.1, 39.9. Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_2$: C, 67.15; H, 5.09; N, 7.58%; encontrado C, 65.65; H, 5.29; N, 7.34%.

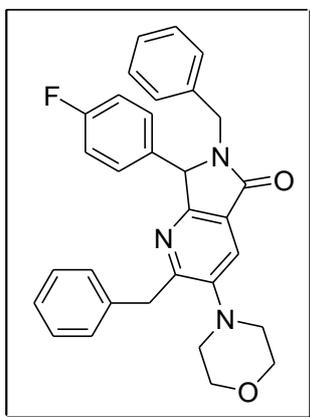
2,6-dibenzil-6,7-dihidro-3-morfolin-7-fenilpirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. (122)



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 48% de rendimiento. P.f: 129 °C. IR (cm⁻¹): ν 1695, 1442, 1263, 1114, 921. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.93 (s, 1H, Ar-H), 7.34-7.37 (m, 3H, Ar-H), 7.25-7.31 (m, 3H, Ar-H), 7.18-7.19 (m, 2H, Ar-H), 7.08-7.14 (m, 7H, Ar-H), 5.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂-N-C=O), 5.26 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.28 (d, J = 13.8 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.15 (d, J = 13.8 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.78-3.80 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.77 (d, J = 14.8 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O),

2.76-2.85 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 167.0, 162.0, 160.5, 147.8, 139.2, 136.7, 135.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 126.1, 124.0, 123.8, 67.1, 64.5, 53.0, 43.8, 39.9. HRMS: C₃₁H₃₀N₃O₂ [M +H]⁺ calculado 476.2259, encontrado 476.2341

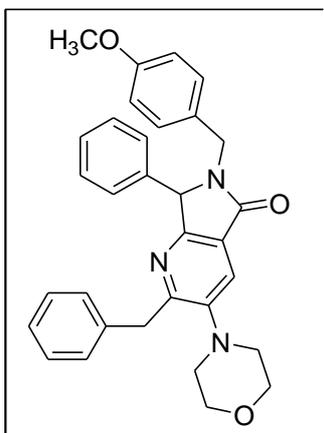
2,6-dibenzil-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-3-morfolinpirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. (123)



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 38% de rendimiento. P.f: 153 °C. IR (cm⁻¹): ν 1696, 1441, 1220, 1114, 920. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.91 (s, 1H, Ar-H), 7.24-7.31 (m, 3H, Ar-H), 7.03-7.18 (m, 11H, Ar-H), 5.40 (d, J = 14.8 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 5.24 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.27 (d, J = 14.0 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.17 (d, J = 14.0 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.79-3.80 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.77 (d, J = 14.8 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 2.78-2.86 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C

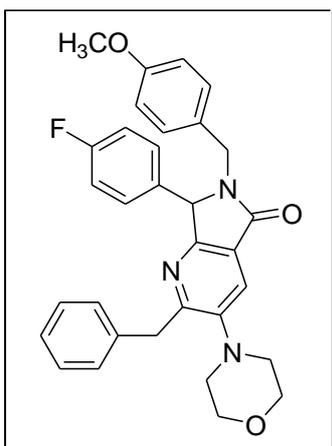
(125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 166.9, 163.8, 162.8 (d, J = 245.5 Hz, C-F), 160.2, 147.9, 139.1, 136.6, 131.0 (d, J = 2.6 Hz, C-CH-CH-C-F), 129.7 (d, J = 8.2 Hz, CH-CH-C-F), 128.8, 128.7, 128.4, 128.1, 127.7, 126.1, 123.9, 123.7, 115.9 (d, J = 21.7 Hz, CH-C-F), 67.1, 63.7, 53.0, 43.8, 39.9. Análisis calculado para C₃₁H₂₈FN₃O₂: C, 75.44; H, 5.72; N, 8.51%; encontrado C, 74.10; H, 5.75; N, 8.42%.

6-(4-metoxibencil)-2-benzil-6,7-dihidro-3-morfolin-7-fenilpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (124)



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 62% de rendimiento. P.f: 135 °C. IR (cm⁻¹): ν 2834, 1694, 1521, 1441, 1247, 1114, 1035, 916. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.91 (s, 1H, Ar-H), 7.34-7.38 (m, 3H, Ar-H), 7.08-7.14 (m, 9H, Ar-H), 6.82 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 2H, Ar-H), 5.35 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 5.24 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.27 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.15 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.78-3.79 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 3.70 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 2.76-2.85 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N).

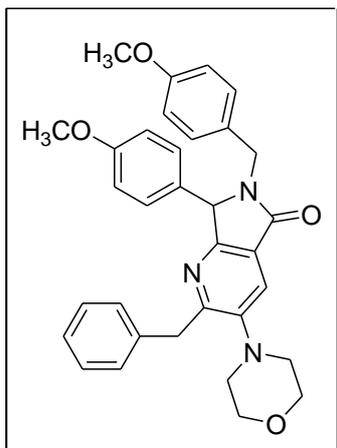
6-(4-metoxibencil)-2-benzil-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-3-morfolinpirrol[3,4-b]piridin-5-ona. (125)



Este producto fue aislado como un sólido blanco, con 60% de rendimiento. P.f: 146 °C. IR (cm⁻¹): ν 2852, 1694, 1509, 1441, 1246, 1221, 1114, 917. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.91 (s, 1H, Ar-H), 7.03-7.15(m, 11H, Ar-H), 6.81-6.83 (m, 2H, Ar-H), 5.36 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 5.23 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.27 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.17 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.78-3.80 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.75 (s, 1H, -OCH₃), 3.72 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 2.77-2.85 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ

166.8, 163.7, 162.7 (d, $J = 247.3$ Hz, C-F), 161.7, 160.2, 159.1, 147.8, 139.1, 131.2 (d, $J = 2.5$ Hz, C-CH-CH-C-F), 129.7 (d, $J = 5.7$ Hz, CH-CH-C-F), 128.7, 128.1, 126.1, 123.9, 123.8, 115.9 (d, $J = 21.6$ Hz, CH-C-F), 114.1, 67.0, 63.5, 55.2, 53.0, 43.2, 39.9. Análisis calculado para C₃₂H₃₀FN₃O₃: C, 73.40; H, 5.78; N, 8.03%; encontrado C, 73.45; H, 6.13; N, 8.15%.

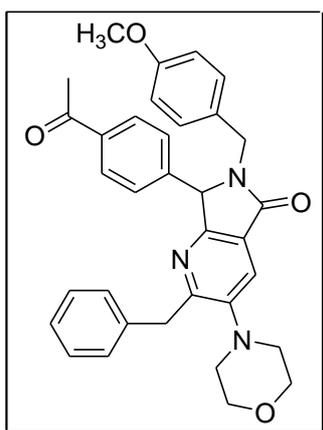
6-(4-metoxibencil)-2-benzil-6,7-dihidro-7-(4-metoxifenil)-3-morfolinpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (127)



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 46% de rendimiento. P.f: 167 °C. IR (cm⁻¹): ν 2842, 1694, 1441, 1112, 1015, 940, 701. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.91 (s, 1H, Ar-H), 7.08-7.15 (m, 7H, Ar-H), 7.03 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 2H, Ar-H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 2H, Ar-H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 2H, Ar-H), 5.33 (d, J = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂-N-C=O), 5.21 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.28 (d, J = 13.8 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.15 (d, J = 13.8 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 3.77-3.79 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.76 (s, 3H, -OCH₃),

3.70 (d, J = 14.7 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 2.75-2.85 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 166.7, 161.9, 160.8, 159.8, 159.1, 147.7, 139.3, 129.8, 129.3, 129.0, 128.7, 128.1, 127.1, 126.0, 124.0, 123.9, 114.4, 114.1, 67.1, 63.9, 55.3, 55.2, 53.0, 43.1, 40.0. HRMS: C₃₃H₃₄N₃O₄ [M +H]⁺ calculado 536.2471, encontrado 536.2611. Análisis calculado para C₃₃H₃₃N₃O₄: C, 74.00; H, 6.21; N, 7.84%; encontrado C, 74.11; H, 6.70; N, 8.03%.

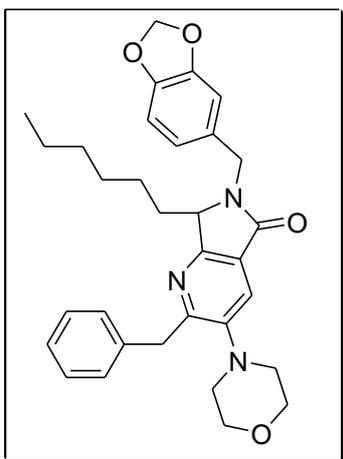
7-(4-acetil-fenil)-2-benzil-6-(4-metil-bencil)-3-morfolin-4-il-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (126)



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 30% de rendimiento. P.f: 150 °C. IR (cm⁻¹): ν 2852, 1687, 1441, 1247, 1114, 1035, 917. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.95-7.97 (m, 2H, Ar-H), 7.91 (s, 1H, Ar-H), 7.24-7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.07-7.16 (m, 7H, Ar-H), 6.81-6.83 (m, 2H, Ar-H), 5.38 (d, J = 14.7 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 5.28 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.27 (d, J = 14.0 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.12 (d, J = 14.0 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.79-3.81 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.77 (s, 3H, -CH₃), 3.72 (d, J =

14.7 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 2.77-2.86 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.61 (s, 3H, -OCH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 197.5, 166.9, 162.1, 159.8, 159.2, 147.9, 140.8, 139.1, 137.3, 129.8, 128.9, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 126.1, 123.9, 123.7, 114.2, 67.1, 63.8, 55.2, 53.0, 43.4, 39.9, 26.6. Análisis calculado para C₃₄H₃₃N₃O₄ para C₃₄H₃₃N₃O₄: C, 74.57; H, 6.07; N, 7.67%; encontrado C, 73.55; H, 6.26; N, 7.49%.

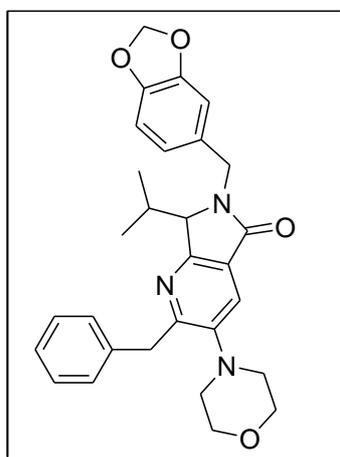
6-((benzo[d][1,3]dioxol-6-il)metil)-2-benzil-7-hexil-6,7-dihidro-3-morfolinpirrolo[3,4-b] piridin-5-ona. (120)



Este producto fue aislado como líquido viscoso amarillo, con 59% de rendimiento. IR (cm⁻¹): v 1691, 1441, 1243, 1115, 1038, 928, 701. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.85 (s, 1H, Ar-H), 7.13-7.26 (m, 5H, Ar-H), 6.73-6.79 (m, 3H, Ar-H), 5.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, O-CH₂-O), 5.23 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 4.37-4.39 (m, 2H), 4.26 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.08 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 3.81-3.83 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.78-2.89 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.12-2.19 (m, 1H, CH₃(CH₂)₄CH₂-CH-N-C=O), 1.81-1.89(m,1H,CH₃(CH₂)₄CH₂-

CH-N-C=O), 1.07-1.25 (m, 7H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH₃), 0.69-0.75 (m, 1H, CH₃(CH₂)₃CH₂-CH₂-CH-N-C=O). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): 167, 161.3, 160.3, 148.0, 147.4, 147.1, 139.5, 130.8, 128.8, 128.2, 126.1, 124.7, 123.6, 121.5, 108.6, 108.2, 101.1, 67.2, 59.7, 53.0, 43.6, 39.9, 31.5, 29.1, 29.0, 22.5, 22.3, 14.0. Análisis calculado para C₃₂H₃₇N₃O₂: C, 72.84; H, 7.07; N, 7.96%; encontrado C, 71.76; H, 7.31; N, 7.76%.

6-((benzo[d][1,3]dioxol-6-il)metil)-2-benzil-6,7-dihidro-7-isopropil-3-morfolinpirrolo [3,4-b] piridin-5-ona. (117)



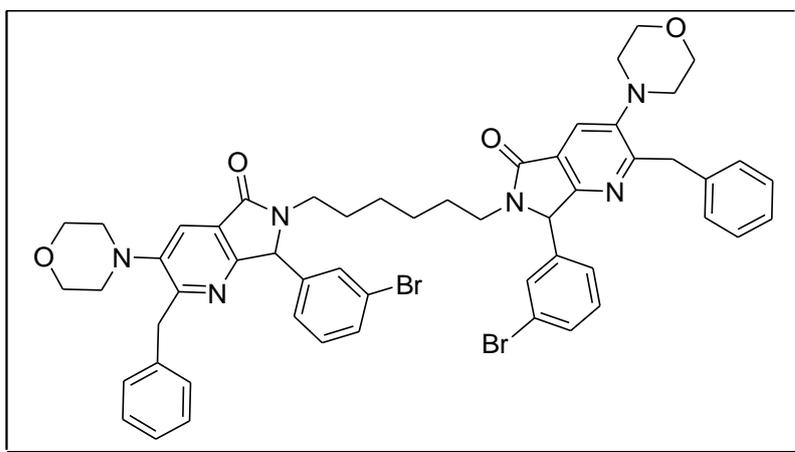
Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 54% de rendimiento. P.f: 60 °C. IR (cm⁻¹): v 1689, 1443, 1372, 1243, 1115, 928, 902. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.81 (s, 1H, Ar-H), 7.29-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.21-7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.12-7.15 (m, 1H, Ar-H), 6.83-6.86 (m, 2H, Ar-H), 6.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 5.96 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, O-CH₂-O), 5.95 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, O-CH₂-O), 5.13 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, -CH₂-N-C=O), 4.40 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.23-4.28 (m, 3H), 3.78-3.81 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.86-2.95 (m, 4H, O-CH₂-

-CH₂-N), 2.49-2.53 (m, 1H, CH₃-CH-CH₃), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 0.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 167.4, 161.5, 160.2, 148.8, 148.4, 147.9, 140.9, 132.5, 129.8, 128.9, 126.7, 125.9, 123.6, 122.2, 109.2, 108.9, 102.0, 67.6, 65.0, 53.7, 44.0, 40.5, 29.2, 18.9, 15.3.

Procedimiento general para la síntesis de análogos cíclicos del hexametenbisacetamida (HMBA) (136 -139).

Se colocó la diamina (1 eq) y el respectivo aldehído (2 eq) en un tubo de reacción de 10 mL, sellado para microondas con agitador magnético. La mezcla se dejó en agitación por 2 min a temperatura ambiente, posteriormente se agregó 1 mL de benceno, se colocó en el reactor de microondas y fue irradiado a una temperatura de 50 °C (potencia de 4 W) por 5 min. Posteriormente, al mismo tubo se le agregó Sc(OTf)₃ (0.06 eq) y se colocó nuevamente para ser irradiado a una temperatura de 50 °C (potencia de 4 W) por 5 min. Al término de este tiempo se agregó el isonitrilo (2.2 eq) y fue irradiado a una temperatura de 80 °C (potencia de 180 W) por 15 min. Posteriormente se adicionó el anhídrido maléico (2.2 eq) y fue irradiado a una temperatura de 60 °C (potencia de 4W) por 15 min. Finalmente, el disolvente fue removido al vacío y el producto se purificó en placas preparativas empleando AcOEt como diluyente obteniéndose un sólido amarillo en todos los casos.

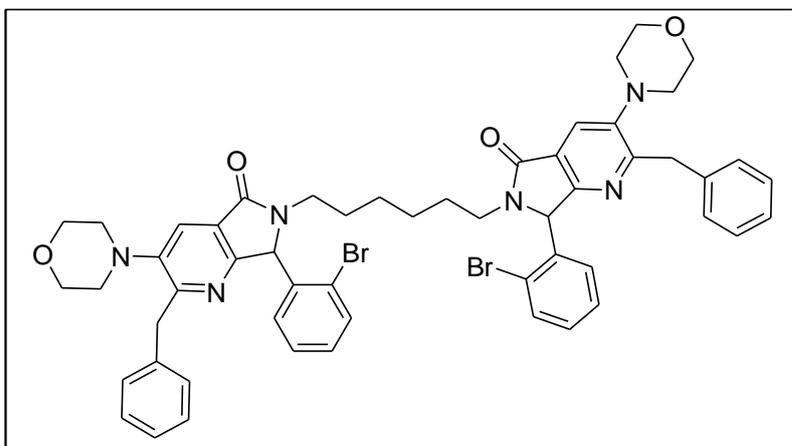
2-bencil-6-(6-(2-bencil-7-(3-bromofenil)-3-morfolin-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H-il)hexil)-7-(3-bromofenil)-6,7-dihidro-3-morfolinpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (136)



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 69% de rendimiento. P.f: 104-105 °C. IR (cm⁻¹): ν 1689, 1442, 1114, 921, 698. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.86 (s, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.10-7.28 (m, 16H, Ar-H), 5.37

(s, 2H, -CH-N-C=O), 4.30 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H, Ph-CH₂-), 4.20 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H, Ph-CH₂-), 3.90-3.96 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 3.79-3.81 (m, 8H, O-CH₂-CH₂-N), 2.85-2.90 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 2.80-2.84 (m, 8H, O-CH₂-CH₂-N), 1.49-1.51 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 1.25-1.29 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 167.0, 161.9, 159.7, 147.9, 139.1, 138.1, 131.7, 130.6, 130.5, 128.7, 128.2, 126.6, 126.2, 124.0, 123.8, 122.9, 67.1, 64.5, 53.0, 40.1, 39.0, 28.0, 26.4. HRMS: C₅₄H₅₄N₆O₄Br₂ [M+H]⁺ calculado 1009.2573, encontrado 1009.2703.

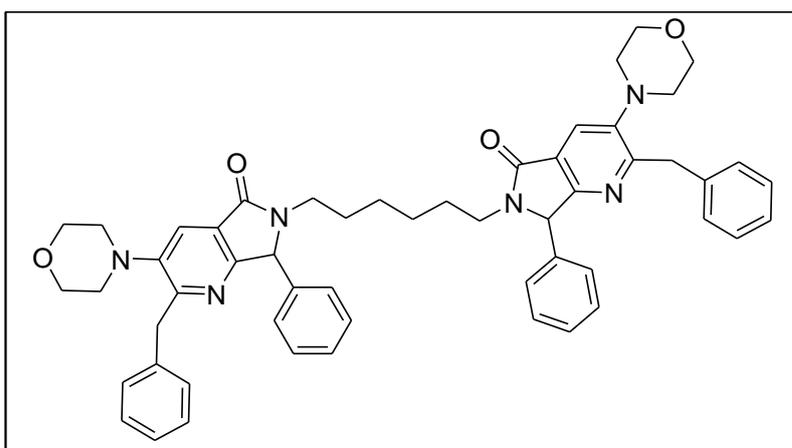
2-bencil-6-(6-(2-bencil-7-(2-bromofenil)-3-morfolin-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)hexil)-7-(2-bromofenil)-6,7-dihidro-3-morfolinpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona.
(137)



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 48% de rendimiento. P.f: 107-108 °C. IR (cm⁻¹): ν 1691, 1437, 1113, 864, 698. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.85 (s, 2H, Ar-H), 7.63-7.65 (m, 2H, Ar-H), 7.09-7.23 (m, 12H, Ar-H),

6.62-6.64 (m, 2H, Ar-H), 6.14 (s, 2H, -CH-N-C=O), 4.30 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H, Ph-CH₂-), 4.20 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H, Ph-CH₂-), 3.87-3.93 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 3.79-3.81 (m, 8H, O-CH₂-CH₂-N), 2.85-2.87 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 2.80-2.83 (m, 8H, O-CH₂-CH₂-N), 1.51-1.56 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 1.24-1.28 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 167.1, 161.9, 160.1, 147.7, 139.1, 135.2, 133.3, 129.9, 128.8, 128.0, 127.9, 126.0, 125.6, 124.1, 123.5, 67.0, 63.4, 52.9, 40.3, 39.9, 28.1, 26.4.

2-bencil-6-(6-(2-bencil-3-morfolin-5-oxo-7-fenil-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)hexil)-6,7-dihidro-3-morfolin-7-fenilpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (135)

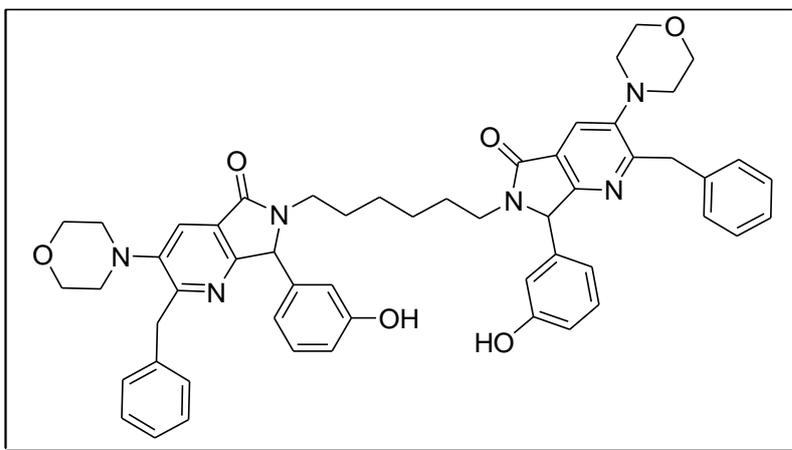


Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 42% de rendimiento. P.f: 73-74 °C. IR (cm⁻¹): ν 1685, 1440, 1113, 921, 700. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.87 (s, 2H, Ar-H), 7.31-7.34 (m, 8H, Ar-H), 7.09-7.16 (m, 12H, Ar-H),

5.43 (s, 2H, -CH-N-C=O), 4.30 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H, Ph-CH₂-), 4.20 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H, Ph-CH₂-), 3.88-3.94 (m, 2H -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 3.77-3.79 (m, 8H, O-CH₂-CH₂-

N), 2.84-2.90 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 2.78-2.80 (m, 8H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.46-1.51 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 1.24-1.27 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 167.0, 161.7, 160.3, 147.7, 139.2, 135.5, 128.9, 128.7, 128.6, 128.1, 127.8, 126.0, 124.1, 123.8, 67.1, 65.2, 53.0, 40.0, 39.9, 28.0, 26.4. HRMS: $\text{C}_{54}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado 853.4363, encontrado 853.4337.

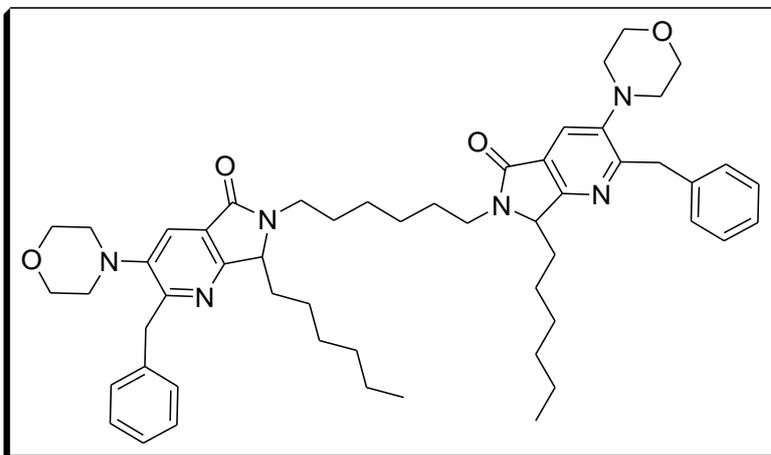
2-bencil-6-(6-(2-bencil-7-(3-hidroxifenil)-3-morfolin-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H-il)hexil)-6,7-dihidro-7-(3-hidroxifenil)-3-morfolinpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (138)



Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 22% de rendimiento. P.f: 133-134 °C. IR (cm^{-1}): ν 1666, 1443, 1260, 1113, 695. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.85 (s, 2H, Ar-H), 7.06-7.19 (m, 12H, Ar-H), 6.65-6.72

(m, 4H, Ar-H), 6.52-6.53 (m, 2H, Ar-H), 5.34 (s, 2H, $-\text{CH-N-C=O}$), 4.35 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H, Ph- CH_2 -), 4.20 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H, Ph- CH_2 -), 3.70-3.82 (m, 10H), 2.88-2.98 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 2.74-2.75 (m, 8H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.39-1.48 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 1.18-1.25 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 167.0, 161.6, 159.9, 157.1, 148.1, 138.9, 136.0, 130.2, 128.7, 128.3, 126.3, 124.5, 124.4, 119.2, 116.2, 115.7, 67.0, 65.6, 52.9, 40.2, 39.6, 27.7, 26.0. HRMS: $\text{C}_{54}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado 885.4261, encontrado 885.4401.

2-bencil-6-(6-(2-bencil-7-hexil-3-morfolin-5-oxo-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)hexil)-7-hexil-6,7-dihidro-3-morfolinpirrol[3,4-b]piridin-5-ona. (139)



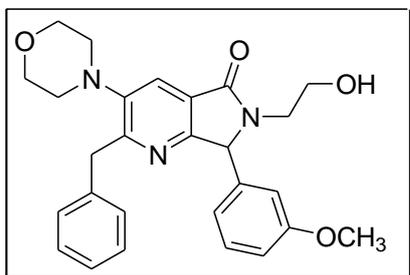
Este producto fue aislado como un sólido amarillo, con 12% de rendimiento. P.f. 45-46 °C. IR (cm⁻¹): ν 1687, 1442, 1113, 844, 698. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.73 (s, 2H, Ar-H), 7.14-7.20 (m, 8H, Ar-H), 7.07-7.10 (m, 2H, Ar-H), 4.43-4.44 (m, 2H, -

CH-N-C=O), 4.34 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H, Ph-CH₂-), 4.19 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H, Ph-CH₂-), 3.88-3.97 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 3.73-3.75 (m, 8H, O-CH₂-CH₂-N), 2.99-3.04 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 2.07-2.14 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.72-2.78 (m, 8H, O-CH₂-CH₂-N), 1.74-1.80 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.50-1.60 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 1.31-1.32 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 1.04-1.15 (m, 14H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.62-0.68 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 166.9, 160.9, 160.2, 147.3, 139.5, 128.7, 128.1, 126.1, 124.9, 123.4, 67.1, 60.0, 53.0, 39.9, 39.61, 31.5, 29.2, 29.0, 28.2, 26.6, 22.4, 22.3, 13.9. HRMS: C₅₄H₇₃N₆O₄ [M +H]⁺ calculado 869.5615, encontrado 869.5883.

Procedimiento general para la síntesis de aza-análogos de ftalimidinas (147, 148) y pirrolopiridinas (157, 158, 159 y 160).

Se colocó la amina (1 eq) y el respectivo aldehído (1 eq) en un tubo de reacción de 10 ml sellado para microondas con agitador magnético, se dejó en agitación por 2 min a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó 1 mL de benceno, se colocó en el reactor de microondas y fue irradiado a una temperatura de 50 °C (potencia de 4 W) por 5 min. Posteriormente al mismo tubo se le agregó Sc(OTf)₃ (0.03 eq) y se colocó nuevamente para ser irradiado a una temperatura 50 °C (potencia de 4 W) por 5 min. Al término de este tiempo se agregó el isonitrilo (1.2 eq) y fue irradiado a una temperatura 80 °C (potencia de 180 W) por 15 min. Posteriormente se adicionó el anhídrido maléico (1.2 eq) y fue irradiado a una temperatura de 60 °C (potencia de 4W) por 15 min. Finalmente, el disolvente fue removido y el producto se purificó en placas preparativas como diluyente acetato de etilo, obteniéndose un sólido amarillo en todos los casos.

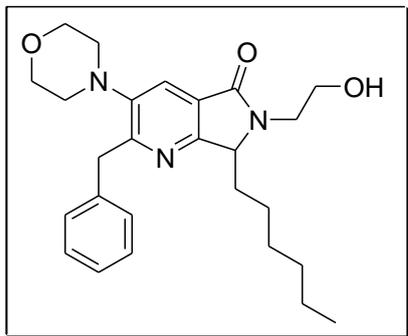
2-bencil-6,7-dihidro-6-(2-hidroxiethyl)-7-(3-metoxifenil)-3-morfolinpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (147)



Este producto fue aislado como un líquido viscoso amarillo, con un 43 % de rendimiento. IR (cm⁻¹): ν 2919, 1680, 1444, 1393, 1261, 1114. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.86 (s, 1H, Ar-H), 7.23-7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.16-7.19 (m, 1H, Ar-H), 7.12-7.15 (m, 2H, Ar-H), 7.09-7.11 (m, 1H, Ar-H), 6.84-6.87 (m, 1H, Ar-H), 6.76-6.77 (m, 1H, Ar-H), 6.69-6.70 (m, 1H, Ar-H), 5.60 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.28 (d, J = 13.9 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.19 (d, J = 13.9 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.94-3.99 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-OH), 3.75-3.78 (m, 6H), 3.73 (s, 3H, -OCH₃), 3.14-3.19 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-OH), 2.74-2.83 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.37 (sa, 1H, OH). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 168.1, 162.0, 160.3, 159.9, 147.8, 136.8, 129.4, 128.7, 128.1, 127.3, 126.1, 123.8, 123.7, 120.2, 113.9, 113.6, 67.0, 66.5, 61.1, 55.2, 52.9, 43.7, 39.9. HRMS: C₂₇H₂₉N₃O₄ [M⁺] calculado 459.2156, encontrado 459.2158

2-bencil-7-hexil-6,7-dihidro-6-(2-hidroxietyl)-3-morfolinpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona.

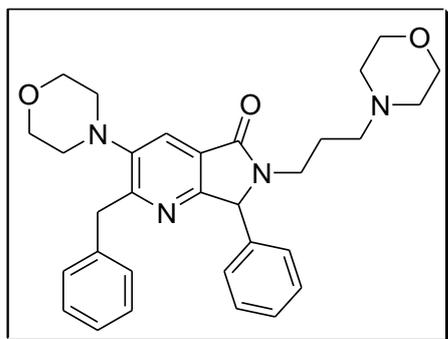
(148)



Este producto fue aislado como un líquido viscoso amarillo, con 20 % de rendimiento. IR (cm^{-1}): ν 1672, 1447, 1399, 1115. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.81 (s, 1H, Ar-H), 7.21-7.26 (m, 4H, Ar-H), 7.15-7.18 (m, 1H, Ar-H), 4.63-4.65 (m, 1H, O=C-N-CH $_{\text{2}}$ -(CH $_{\text{2}}$) $_5$ -CH $_3$), 4.42 (d, J = 14.0 Hz, 1H, Ar-CH $_{\text{2}}$ -Ar), 4.28 (d, J = 14.0 Hz, 1H, Ar-CH $_{\text{2}}$ -Ar), 3.95-3.99 (m, 1H, O=C-N-CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -OH), 3.87-3.89 (m, 2H, O=C-N-CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -OH), 3.81-3.83 (m, 4H, O-CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -N), 3.42-3.47 (m, 1H, O=C-N-CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -OH), 2.80-2.86 (m, 4H, O-CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -N), 2.18-2.24 (m, 1H, O=C-N-CH-CH $_{\text{2}}$ -(CH $_{\text{2}}$) $_4$ -CH $_3$), 1.84-1.90 (m, 1H, O=C-N-CH-CH $_{\text{2}}$ -(CH $_{\text{2}}$) $_4$ -CH $_3$), 1.13-1.25 (m, 7H), 0.83 (t, 3H, J = 7.2 Hz, -CH-CH $_{\text{2}}$ -(CH $_{\text{2}}$) $_4$ -CH $_3$), 0.74-0.78 (m, 1H, O=C-N-CH-CH $_{\text{2}}$ -(CH $_{\text{2}}$) $_3$ -CH $_3$). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 168.5, 161.4, 160.3, 147.5, 139.4, 128.7, 128.2, 126.1, 124.5, 123.4, 67.1, 62.1, 61.8, 53.0, 44.0, 39.9, 31.5, 29.4, 29.0, 22.4, 22.3, 13.9. HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$ [M^+] calculado 437.2676, encontrado 438.2677

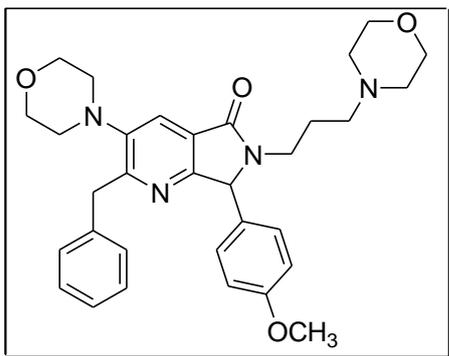
2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolin-6-(3-morfolinpropil)-7-fenilpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona.

(157)



Este producto fue aislado como un líquido viscoso amarillo, con un 54 % de rendimiento. IR (cm^{-1}): ν 1689, 1512, 1443, 1252, 1115, 1031, 698. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.87 (s, 1H, Ar-H), 7.32-7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.17-7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.14-7.15 (m, 4H, Ar-H), 7.10-7.11 (m, 1H, Ar-H), 5.50 (s, 1H, Ph-CH-N-C=O), 4.29 (d, J = 13.8 Hz, 1H, Ph-CH $_{\text{2}}$ -), 4.20 (d, J = 13.8 Hz, 1H, Ph-CH $_{\text{2}}$ -), 3.94-4.00 (m, 1H, O=C-N-CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -), 3.77-3.79 (m, 4H, O-CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -N), 3.60-3.62 (m, 4H, O-CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -N), 2.99-3.05 (m, 1H, O=C-N-CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -), 2.76-2.84 (m, 4H, O-CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -N), 2.30-2.38 (m, 6H), 1.77-1.84 (m, 1H, O=C-N-CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -), 1.68-1.73 (m, 1H, O=C-N-CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -CH $_{\text{2}}$ -). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 166.9, 161.5, 160.2, 147.5, 139.0, 135.42, 128.6, 128.4, 128.4, 127.9, 127.7, 125.8, 123.9, 123.4, 66.8, 66.6, 65.3, 55.8, 53.3, 52.7, 39.7, 38.4, 24.7. HRMS: $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ [M^+] calculado 512.2787, encontrado 512.2795.

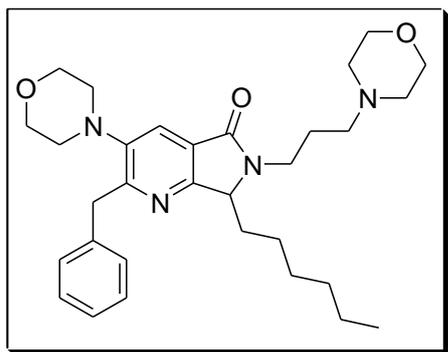
2-bencil-6,7-dihidro-7-(4-metoxifenil)-3-morfolin-6-(3-morfolinpropil)pirrolo[[3,4-b]piridin-5-ona. (158)



Este producto fue aislado como un líquido viscoso amarillo, con un 47 % de rendimiento. IR (cm⁻¹): v 2852, 1689, 1512, 1443, 1252, 1115. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.86 (s, 1H, Ar-H), 7.15-7.17 (m, 4H, Ar-H), 7.10-7.13 (m, 1H, Ar-H), 7.08-7.09 (m, 1H, Ar-H), 7.06-7.07 (m, 1H, Ar-H), 6.88-6.89 (m, 1H, Ar-H), 6.87-6.88 (m, 1H, Ar-H), 5.44 (s, 1H, -CH-N-C=O),

4.31 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.22 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.90-3.96 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-CH₂-), 3.78-3.80 (m, 7H, s en m), 3.63-3.64 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.97-3.03 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-CH₂-), 2.76-2.84 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.30-2.39 (m, 6H), 1.77-1.82 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH₂-), 1.67-1.73 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH₂-). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 166.9, 161.7, 160.5, 159.7, 147.6, 139.2, 129.1, 128.6, 128.0, 127.3, 126.0, 124.1, 123.6, 114.2, 67.0, 66.6, 65.0, 55.9, 55.2, 53.5, 52.9, 40.0, 38.4, 25.0. IR: 1689, 1521, 1443, 1252, 1115, 1031, 698. HRMS: C₃₂H₃₈N₄O₄ [M⁺] calculado 542.2893, encontrado 542.2895.

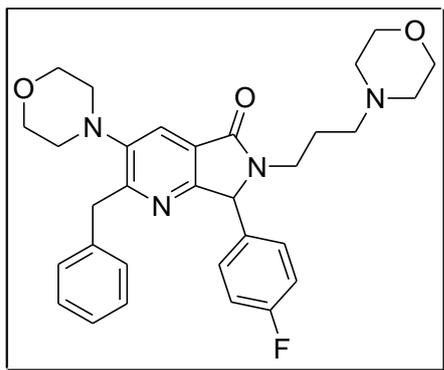
2-bencil-7-hexil-6,7-dihidro-3-morfolin-6-(3-morfolinpropil)pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (159)



Este producto fue aislado como un líquido viscoso amarillo, con un 49 % de rendimiento. IR (cm⁻¹): v 1648, 1446, 1399, 1115, 1031, 700. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.81 (s, 1H, Ar-H), 7.22-7.29 (m, 4H, Ar-H), 7.15-7.18 (m, 1H, Ar-H), 4.55-4.56 (m, 1H, CH₃(CH₂)₅-CH-N-C=O), 4.43 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.28 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.02-4.08 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-CH₂-), 3.81-3.83 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.66-3.68 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.17-3.22 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-CH₂-), 2.79-2.86 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.39-2.43 (m, 6H), 2.17-2.23 (m, 1H, CH₃(CH₂)₄-CH₂-CH-N-C=O), 1.77-1.91 (m, 3H), 1.13-1.23 (m, 7H), 0.82-0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -(CH₂)₅-CH₃), 0.71-0.79 (m, 1H,

CH₃(CH₂)₃-CH₂-CH₂-CH-N-C=O). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 167.0, 161.0, 160.3, 147.4, 139.5, 128.7, 128.2, 126.1, 124.9, 123.3, 67.1, 66.9, 60.4, 56.1, 53.6, 53.0, 39.9, 38.0, 31.5, 29.3, 29.1, 25.3, 22.5, 22.4, 14.0. HRMS: C₃₁H₄₄N₄O₃ [M⁺] calculado 520.3413, encontrado 520.3414

2-bencil-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-3-morfolin-6-(3-morfolinpropil)pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (160)



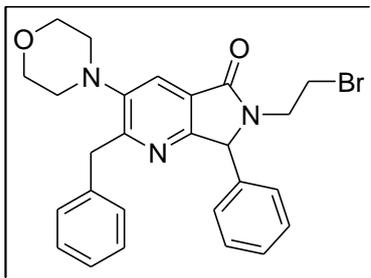
Este producto fue aislado como un líquido viscoso amarillo, con un 49 % de rendimiento. IR (cm⁻¹): ν 1692, 1508, 1443, 1221, 1115, 1032, 862, 699. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.86 (s, 1H, Ar-H), 7.11-7.19 (m, 7H, Ar-H), 7.03-7.07 (m, 2H, Ar-H), 5.47 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.29 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.22 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.94-4.00 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-CH₂-), 3.79-3.81 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.59-3.65 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.96-3.01 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-CH₂-), 2.77-2.85 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.29-2.39 (m, 6H), 1.77-1.84 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH₂-), 1.68-1.74 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH₂-). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 167.0, 162.7 (d, *J* = 247.6 Hz, C-F), 161.8, 160.1, 147.8, 139.1, 131.3 (d, *J* = 3.1 Hz, C-CH-CH-C-F), 129.5 (d, *J* = 8.3 Hz, CH-CH-C-F), 128.6, 128.1, 126.1, 124.0, 123.6, 115.8 (d, *J* = 21.7 Hz, CH-C-F), 67.0, 66.8, 64.7, 55.9, 53.5, 52.9, 39.5, 38.5, 25.0. HRMS: C₃₁H₃₅FN₄O₃ [M⁺] calculado 530.2693, encontrado 530.2694.

(Producto 149) 2-bromoetil pirrolo[3,4-b]piridina.

En un matraz con agitador se colocó el compuesto **143** en tolueno (previamente seco) en atmosfera inerte, se agrega PBr₃ (1.3 eq) gota a gota y se deja en agitación toda la noche. Al final se evapora el disolvente y se purifica en columna (hexano / AcOEt, 1:1), obtenido un sólido amarillo correspondiente al compuesto bromado **149** en 50% de rendimiento.

2-bencil-6-(2-bromoetil)-6,7-dihidro-3-morfolin-7-fenilpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona.

(149)

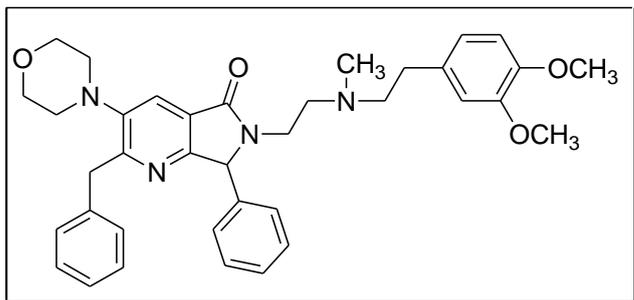


Este producto fue aislado como un líquido viscoso amarillo, con 31 % de rendimiento. IR (cm^{-1}): ν 1696, 1443, 1391, 1114, 747, 699. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.91 (s, 1H, Ar-H), 7.34-7.37 (m, 3H, Ar-H), 7.10-7.18 (m, 7H, Ar-H), 5.50 (s, 1H, Ph-CH-N-C=O), 4.27-4.31 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, Ph-CH₂-), 3.77-3.79 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.56-3.61 (m, 1H, -CH₂-Br), 3.30-3.42 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 167.4, 162.3, 160.3, 147.9, 139.0, 135.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.1, 127.9, 126.1, 123.9, 123.5, 67.0, 66.2, 52.9, 42.3, 40.0, 29.5. HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_2$ [M^+] calculado 491.1208, encontrado 491.1208

Procedimiento general para la síntesis de aza-análogos del falipamil (140, 163, 164), piperazina (141, 165, 166) y pirrolopiridina (142).

En un tubo de reacción de 10 mL para microondas con agitador magnético, se colocó la amina (1 eq) con 1.3 eq de NEt_3 , se agregó el respectivo aldehído (1.3 eq), se adicionó 1 mL de benceno y se dejó en agitación por 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se colocó en el reactor de microondas y fue irradiado a una temperatura de 50 °C (potencia de 4 W) por 5 min. Posteriormente, al mismo tubo se le agregó $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.03 eq), y se colocó nuevamente para ser irradiado a una temperatura de 50 °C (potencia de 4 W) por 5 min. Al término de este tiempo se agregó el isonitrilo (1.2 eq) y fue irradiado a una temperatura 80 °C (potencia de 180 W) por 15 min. Posteriormente, se adicionó el anhídrido maléico (1.2 eq) y fue irradiado a una temperatura de 60 °C (potencia de 4W) por 15 min. Posteriormente, se adicionó 1 mL de acetonitrilo y finalmente la amina secundaria (1.3 eq), fue irradiado a una temperatura de 80 °C al término de este tiempo el disolvente fue evaporado y se purificó en placas preparativas usando como diluyente acetato de etilo, obteniéndose un sólido amarillo en todos los casos.

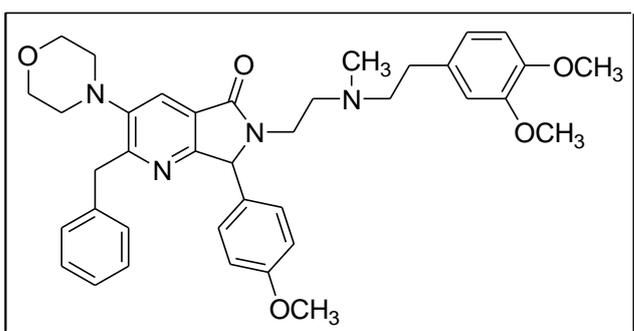
6-(2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina)-2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolin-7-fenilpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (140)



Este producto fue aislado como un líquido viscoso amarillo, con un 30 % de rendimiento. IR (cm⁻¹): ν 1691, 1515, 1443, 1261, 1236, 1114, 1028, 700. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.87 (s, 1H, Ar-H), 7.33-7.35 (m, 3H, Ar-H),

7.10-7.17 (m, 7H, Ar-H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.67-6.68 (m, 2H, Ar-H), 5.65 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.27 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.22 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.09-4.13 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-N), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 3.78-3.80 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.00-3.06 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-N), 2.80-2.82 (m, O-CH₂-CH₂-N), 2.55-2.72 (m, 6H), 2.31 (s, 3H, N-CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 167.1, 161.6, 160.6, 148.7, 147.5, 147.2, 139.2, 135.6, 132.4, 128.8, 128.6, 128.5, 128.0, 127.8, 126.0, 123.8, 123.6, 120.4, 111.9, 111.1, 67.0, 66.0, 59.5, 55.8, 55.7, 55.3, 52.9, 41.9, 39.9, 37.6, 33.0. HRMS: C₃₇H₄₂N₄O₄ [M⁺] calculado 606.3206, encontrado 606.3208

6-(2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina)-2-bencil-6,7-dihidro-7-(4-metoxifenil)-3-morfolinpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (163)

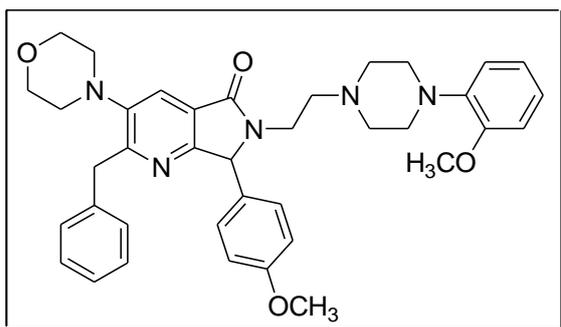


Este producto fue aislado como un líquido viscoso amarillo, con un 35% de rendimiento. IR (cm⁻¹): ν 2849, 1689, 1504, 1444, 1241, 1114, 1027, 749, 698. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.87 (s, 1H, Ar-H), 7.15-7.16 (m, 4H, Ar-H),

7.11-7.13 (m, 1H, Ar-H), 7.05-7.07 (m, 2H, Ar-H), 6.86-6.89 (m, 2H, Ar-H), 6.72-6.74 (m, 1H, Ar-H), 6.67-6.69 (m, 2H, Ar-H), 5.60 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.39 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.23 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.03-4.09 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-N), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 3.77-3.79 (s en m, 7H), 2.97-3.02 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-N), 2.78-2.81 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.51-2.70 (m, 6H), 2.28

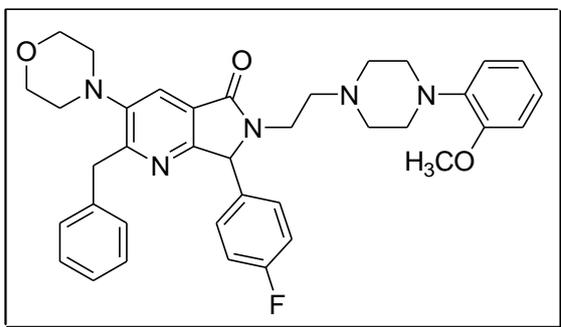
(s, 3H, -N-CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 166.8, 161.6, 160.9, 159.7, 148.7, 147.5, 147.2, 139.3, 132.7, 129.1, 128.6, 128.0, 127.5, 126.0, 124.0, 123.6, 120.4, 114.2, 111.9, 111.1, 67.0, 65.5, 59.6, 55.8, 55.7, 55.5, 55.2, 52.9, 42.0, 40.0, 37.6, 33.2. HRMS: C₃₈H₄₄N₄O₅ [M⁺] calculado 636.3312, encontrado 636.3315

2-bencil-6,7-dihidro-7-(4-metoxifenil)-6-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)-3-morfolinpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (165)



Este producto fue aislado como un líquido viscoso amarillo, con un 34 % de rendimiento. IR (cm⁻¹): ν 2821, 1689, 1504, 1444, 1241, 1114. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.89 (s, 1H, Ar-H), 7.09-7.16 (m, 7H, Ar-H), 6.84-7.00 (m, 6H, Ar-H), 5.73 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.42 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.30 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.07-4.12 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-N), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 3.77-3.79 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.04-3.09 (m, 5H), 2.78-2.83 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.62-2.73 (m, 5H), 2.51-2.57 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 167.0, 161.7, 161.0, 159.7, 152.2, 147.6, 141.1, 139.3, 129.0, 128.7, 128.1, 127.4, 126.0, 123.9, 123.8, 122.9, 120.9, 118.1, 114.3, 111.2, 67.1, 65.8, 56.8, 55.3, 55.2, 53.3, 53.0, 50.4, 40.0, 36.8. HRMS: C₃₈H₄₃N₅O₄ [M⁺] calculado 633.3315, encontrado 633.3317

2-bencil-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-6-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)-3-morfolinpirrolo[3,4-b]piridin-5-ona. (166)

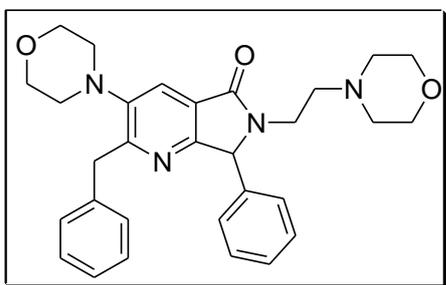


Este producto fue aislado como un líquido viscoso amarillo, con un 33 % de rendimiento. IR (cm⁻¹): ν 2819, 1693, 1500, 1444, 1239, 1114, 1027, 748, 698. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.89 (s, 1H, Ar-H), 7.11-7.19 (m, 7H, Ar-H), 7.03-7.06 (m, 2H, Ar-H), 6.97-7.00 (m, 1H, Ar-H), 6.90-6.92 (m, 2H, Ar-H), 6.84-6.85 (m, 1H, Ar-H), 5.79 (s, 1H, -CH-N-C=O), 4.23 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.26 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, Ph-CH₂-), 4.11-4.12 (m,

1H, O=C-N-CH₂-CH₂-N), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.78-3.80 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.02-3.07 (m, 5H), 2.80-2.82 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.60-2.71 (m, 5H), 2.53-2.56 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 167.0, 162.7 (d, *J* = 247.3 Hz, C-F), 161.8, 160.5, 152.2, 147.7, 141.1, 139.1, 131.5 (d, *J* = 3.1 Hz, C-CH-CH-C-F), 129.4 (d, *J* = 8.2 Hz, CH-CH-C-F), 128.7, 128.1, 126.1, 123.9, 123.8, 122.9, 120.9, 118.1, 115.8 (d, *J* = 21.7 Hz, CH-C-F), 111.2, 67.0, 65.5, 56.9, 55.3, 53.3, 53.0, 50.5, 40.0, 36.9.

HRMS: C₃₇H₄₀FN₅O₃ [M⁺] calculado 621.3115, encontrado 621.3113

2-bencil-6,7-dihidro-3-morfolin-6-(2-morfolinetil)-7-fenilpirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.
(142)

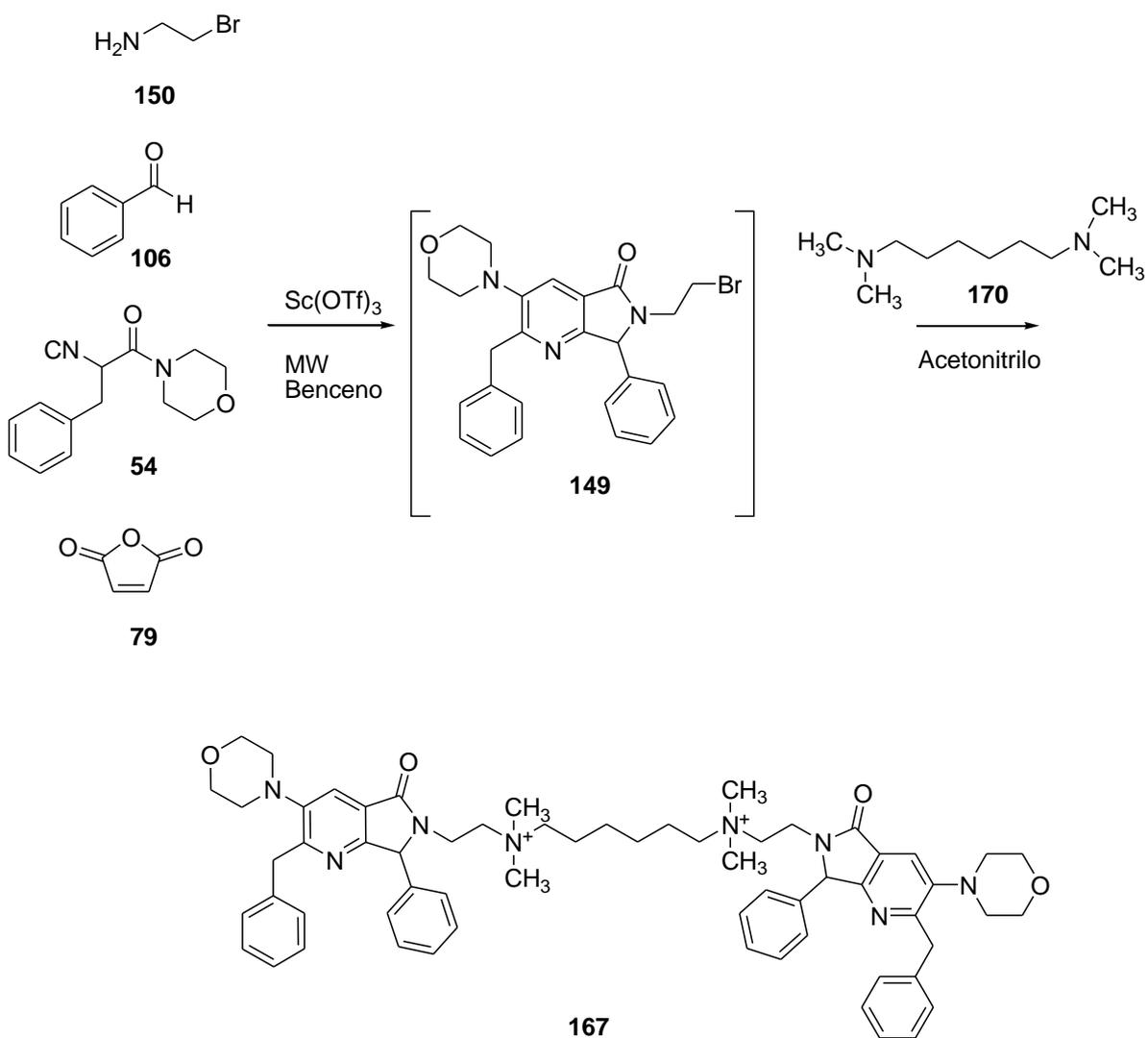


Este producto fue aislado como sólido amarillo, con 35 % de rendimiento. P.f: 72 °C. IR (cm⁻¹): ν 1693, 1443, 1393, 1115, 1015. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.88 (s, 1H, Ar-H), 7.33-7.37 (m, 3H, Ar-H), 7.11-7.19 (m, 7H, Ar-H), 5.72 (s, 1H, Ph-CH₂-N-C=O), 4.29 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, Ar-CH₂-Ar), 4.21 (d, *J* = 13.8 Hz,

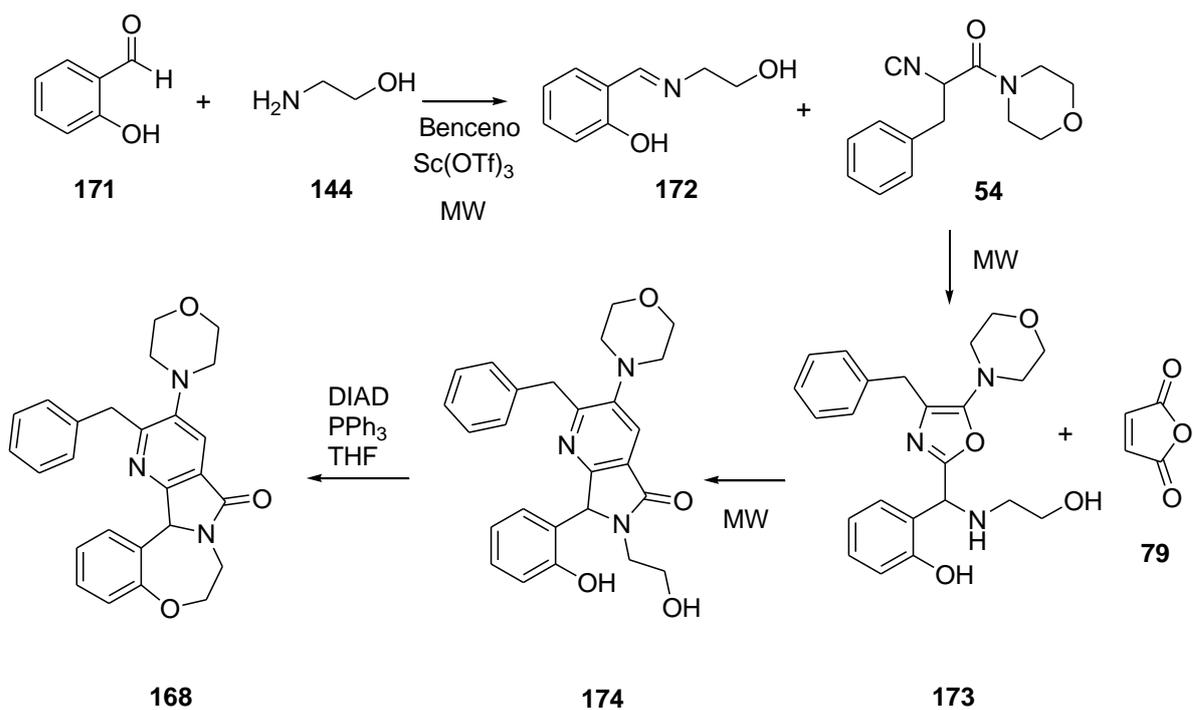
1H, Ar-CH₂-Ar), 4.08-4.14 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-N), 3.76-3.81 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.64-3.68 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 3.00-3.05 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-N), 2.76-2.84 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 2.55-2.61 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-N), 2.45-2.49 (m, 1H, O=C-N-CH₂-CH₂-N), 2.36-2.44 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 167.1, 161.7, 160.7, 147.6, 139.2, 135.7, 128.9, 128.7, 128.5, 128.1, 127.7, 126.0, 123.8, 123.7, 67.1, 66.9, 66.1, 57.2, 53.6, 53.0, 40.0, 36.7. HRMS: C₃₀H₃₄N₄O₃ [M⁺] calculado 498.2631, encontrado 498.2631

PERSPECTIVAS

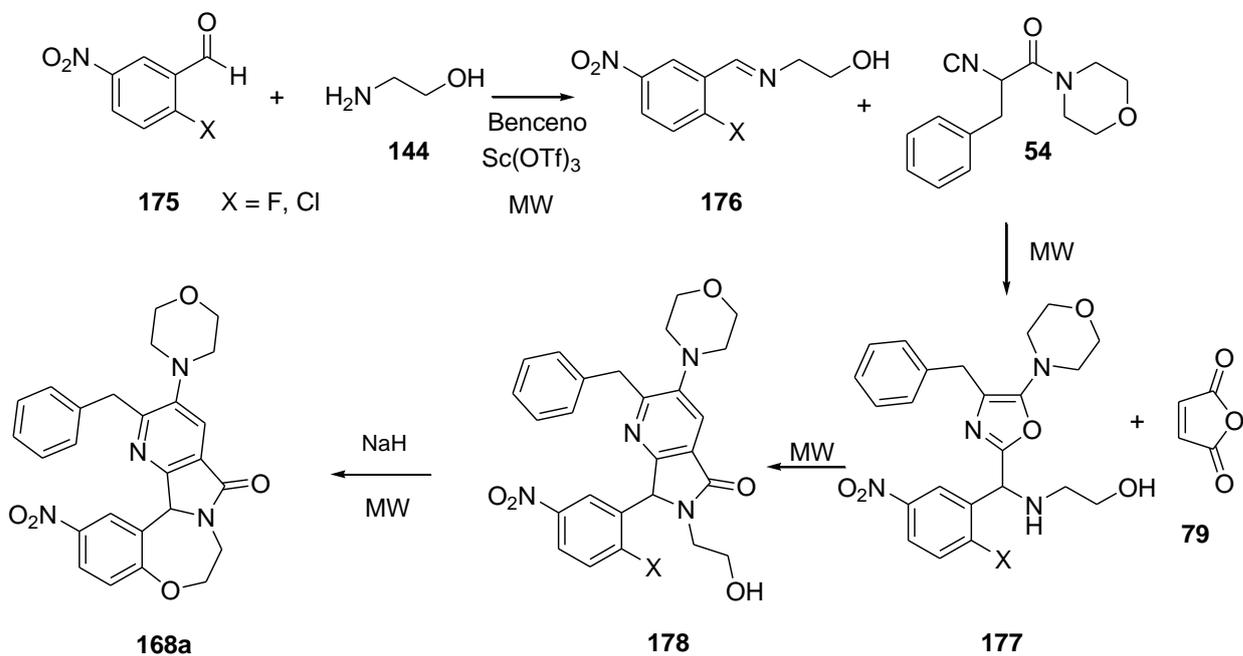
Aplicando la metodología desarrollada se tiene contemplado sintetizar otro tipo de moléculas que contienen el esqueleto de pirrolo[3,4-*b*]piridina como son bisftalamidinas **167**, benzoxazepinas **168** y benzodiazepinas **169**. Las bisftalamidinas por su alta actividad biológica como receptores (Esquema 34) [50]. Las benzoxazepinas por su actividad como inhibidores del VIH, antitumorales, relajantes musculares, sedantes, anticonvulsivantes entre otras cualidades mas, (Esquemas 35 y 36) [51] y por último las benzodiazepinas por su actividad biológica contra el cáncer, (Esquema 37) [52].



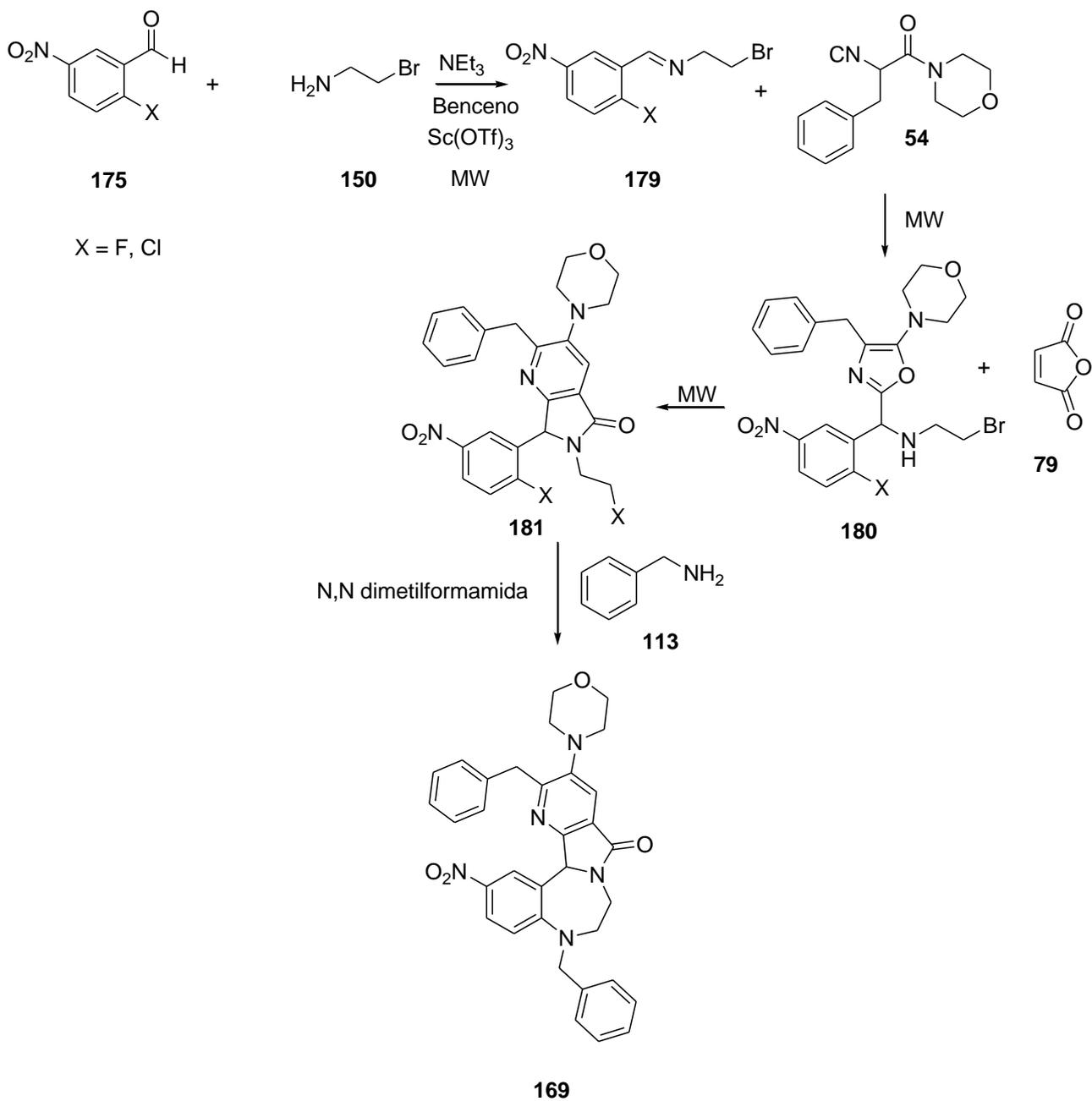
Esquema 34



Esquema 35



Esquema 36



Esquema 37

BIBLIOGRAFÍA

- [1] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
- [2] P. A. Bravo, M. C. Carrero, E. R. Galán, J. A. Serrano, *Heterocycles*, **2000**, *53*, 81.
- [3] A. Domling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 316.
- [4] A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, *75*, 27.
- [5] I. Ugi, *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, London 1971, ISBN: 0-12-706150-9.
- [6] a) P. Scheuer, *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 433; b) M. S. Edenborough, R. B. Herbert, *Nat. Prod. Rep.*, **1988**, *5*, 229.
- [7] P. J. Scheuer, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 433.
- [8] W. Lieke, *J. Liebigs. Ann. Chem.*, **1859**, *112*, 316.
- [9] I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem.*, **1958**, *70*, 702; b) I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 239.
- [10] A. Dömling, B. Beck, T. Fuchs, A. Yazbak, *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 872.
- [11] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3168 .
- [12] R. M. Palou, *Química en microondas*, Publicación de CEM, 2006.
- [13] a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, *Tetrahedron Letters*, **1986**, *27*, 279; b) C. O. Kappe, D. Dallinger, Murphree, *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols*, WILEY-VCH, 2009.
- [14] a) A. Shaabani, A. Bazgir, F. Teimouri, *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 857; b) A. Stadler, C. O. Kappe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *2*, 1363; c) A. Dandia, M. Saha, H. Taneja, *J. Fluorine Chem.*, **1998**, *90*, 17.
- [15] A. Stadler, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.*, **2001**, *3*, 624.
- [16] X. Xing, J. Wu, J. Luo, *Synlett*, **2006**, 2099.
- [17] J. Wu, *Chem. Lett.*, **2006**, *35*, 118.
- [18] J. Obler, L. Kaïm, M. Gizzi, L. Grimaud, *Heterocycles*, **2007**, *73*, 503.
- [19] M. Lorion, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, *Synthesis*, **2009**, *11*, 1897.
- [20] D. Enders, V. Braig, G. Raabe, *Can. J. Chem.*, **2001**, 1528.
- [21] O. Bud, US Patente 3 091 568, **1963**.
- [22] T. Vidal, A. Petit, A. Loupy, R. N. Gedye, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5473.
- [23] X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienayme, J. Zhu, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 877. b) V. Parchinsky, V. V. Koleda, O. Ushakova, T. D. Talismanova, D. V. Kravchenko, M. Krasavin, *Lett. Org. Chem.*, **2006**, *3*, 379.

- [24] A. Moreau, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, S. Lebrun, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6169.
- [25] A. Kamimura, M. So, T. Kuratani, K. Matsuura, M. Inui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3193.
- [26] A. M. Haidle, A. G. Myers, K. C. Nicolaou, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., Early Ed.*, **2004**, *10*, 2048.
- [27] F. I. Zubkov, J. D. Ershova, A. A. Orlova, V. P. Zaytsev, E. V. Nikitina, A. S. Peregudov, A. V. Gurbanov, R. S. Borisov, V. N. Khrustalev, A. M. Maharramov, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3789.
- [28] Y. Ishihara, T. Tanaka, S. Miwatashi, A. Fujishima, G. Goto, *J. Chem.Soc.Perkin. Trans*, **1994**, 2993.
- [29] a) S. E. Denmark, A. Thorarensen, D. S. Middleton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8266, b) A. P. Venkov, S. M. Abeghe, A. K. Donova, *Cent. Eur. J. Chem*, **2004**, 234.
- [30] a) J. C. Berthet, M. Nierlich, M. Ephritikhine, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 375. b) A. Shaabani, E. Soleimani, H. R. Khavasi, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 442. c) I. Schuster, A. Sztojckov, L. Lázár, F. Fülöp, *Lett. Org. Chem*, **2007**, *4*, 102.
- [31] Z. Ma, Z. Xiang, T. Luo, K. Lu, Z. Xu, J. Chen, Z. Yang, *J. Comb. Chem*, **2006**, *8*, 696.
- [32] S. C. Pan, B. Lista, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3622.
- [33] C. Ferroud, M. Godart, S. Ung, H. Borderies, A. Guy, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3004.
- [34] A. M. Beja, J. A. Paixão, M. R. Silva, L. A. Veiga, M. R. Gonsalves, A. C. Serra, *Acta Crystallogr., Sect.C: Cryst. Struct. Commun. Acta Cryst.*, **2000**, *5*, 354.
- [35] J. N. Moorthy, S. Samanta, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9786.
- [36] a) P. Capdevielle, A. Lavigne, M. Maumy, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2835. b) B. D. Chapsal B, Z. Hua, I. Ojima, *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, *17*, 642.
- [37] a) V. Gracias, J. D. Moore, S. W. Djuric, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417. b) B. C. Söderberg, J. W. Hubbard, S. R. Rector, S. N. O'Neil, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 3637.
- [38] a) A. Padwa, P. Rashatasakhon, A. D. Ozdemir, J. Willis, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 519. b) L. Shen, R. P. Hsung, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 775. c) H. Ishibashi, I. Kato, Y. Takeda, M. Kogure, O. Tamura, *Chem. Commun.*, **2000**, 1527.
- [39] a) Y. Ishihara, T. Tanaka, S. Miwatashi, A. Fujishima, G. Goto, *J. Chem.Soc.Perkin. Trans*, **1994**, 2993. b) G. Hilt, F. Galbiati, K. Harms, *Synthesis*, **2006**, *21*, 3575.

- [40] a) F. Bonnaterre, M. B. Choussy, J. Zhu, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2008**, *4*, 10. b) C. Fishwich, R. Grigg, V. Sridharan, J. Virica, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4451. c) T. Harayama, T. Sato, A. Hori, H. Abe, Y. Takeuchi, *Synthesis*, **2004**, *9*, 1446
- [41] L. Giraud, E. Lacôte, P. Renaud, *Helvetica Chimica Acta*, **1997**, *80*, 2148.
- [42] a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Pardo, A. Rodríguez, M. Pilar, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7894. b) P. Ramani, G. Fontana, *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 5262.
- [43] a) P. Jeffs, J. Hansen, G. Brine, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2883. b) J. Narasimha, S. Samanta, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9786.
- [44] a) P. Janvier, X. Sun, H. Bienayme, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2560. b) X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienayme, J. Zhu, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 877. c) R. G. Montañó, E. G. Zamora, P. Potier, J. Zhu, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6351.
- [45] Q. Liu, S. W. Zhang, Y. G. Wei, M. C. Shao, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1996**, *52*, 2260.
- [46] M. Lorion, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, *Synthesis*, **2009**, *11*, 1897.
- [47] O. Bud, US Patente 3 091 568, **1963**.
- [48] T. Vidal, A. Petit, A. Loupy, R. N. Gedye, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5473.
- [49] L. J. Diorazio, W. B. Motherwell, T. D. Sheppard, R. t W. Waller *Synlett*, **2006**, *14*, 2281.
- [50] H. M. B. Cid, C. Tränkle, K. Baumann, R. Pick, E. M. Klomfass, E. Kostenis, K. Mohr, U. Holzgrabe, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2155.
- [51] a) A. R. Katritzky, Y. J. Xu, H. Y. He, S. Mehta, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5590. B) L. Banfi, A. B. Guanti, P. Lecinska, R. Riva, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 4236. c) S. D. Lepore, Y. He, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 8261.
- [52] G. Walkera, A. R. Engle, R. Kempton, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3755.



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE PIRROLO [3,4-*b*]PIRIDINAS MEDIANTE REACCIONES DE MULTICOMPONENTES ASISTIDA POR MICROONDAS.

Tesis que presenta

I.Q. Jose Angel Zamudio Medina
Para obtener el grado de
Doctor en Ciencias (Química)

Jurado:

Presidente: Dr. José Norberto Farfán García

Secretario: Dr. Francisco Méndez Ruiz

Vocal: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Vocal: Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde

Vocal: Dr. Miguel Ángel García Sánchez

Director: Dr. Eduardo González Zamora

México, D.F. 3 Diciembre 2010