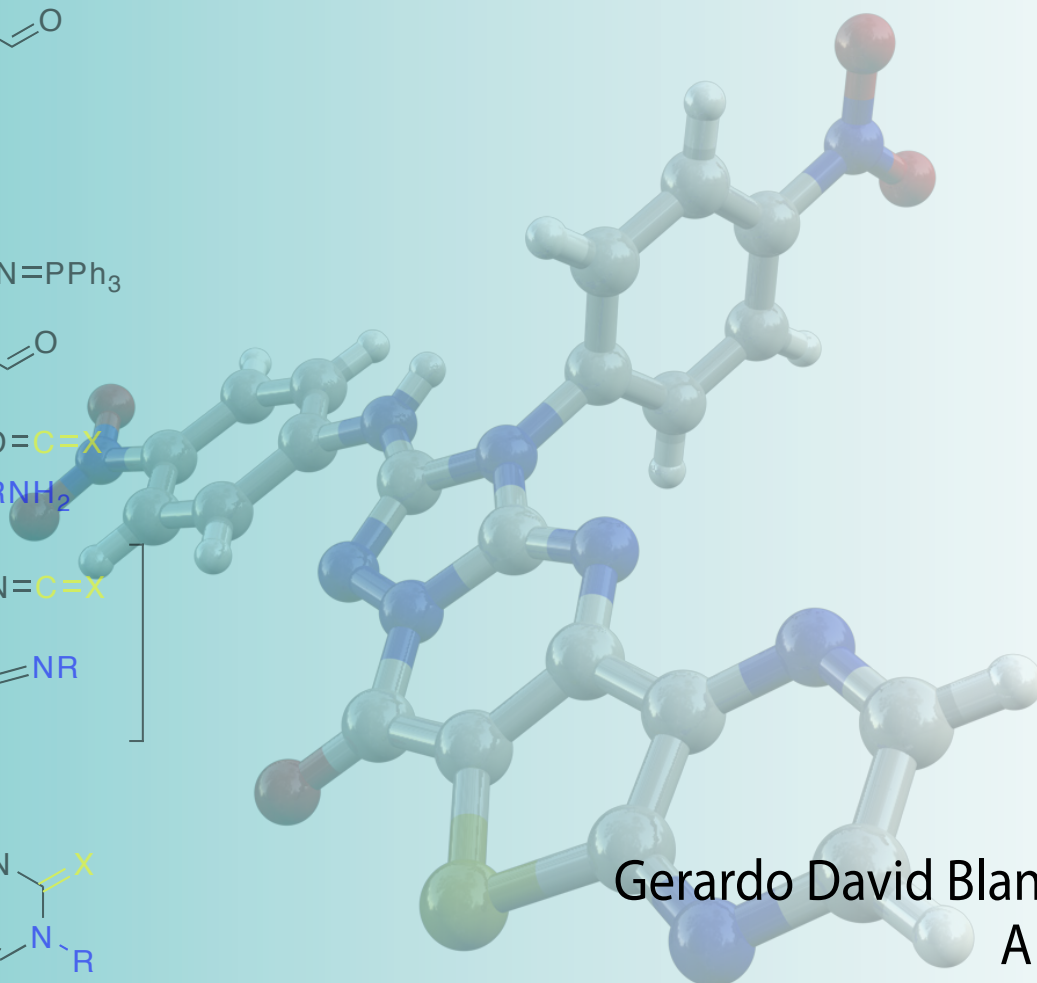
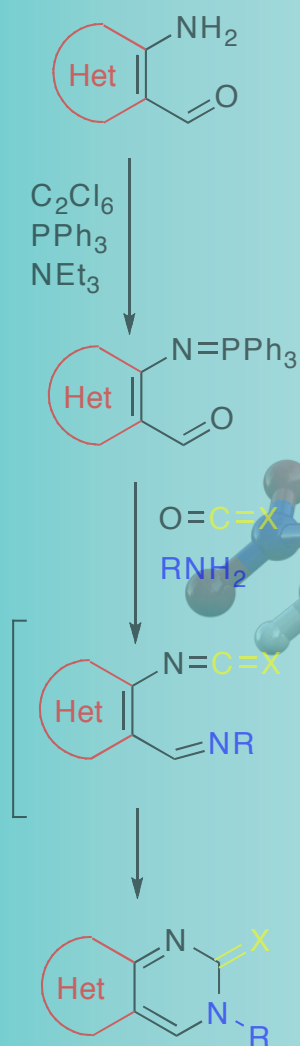




UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Fosfacenos en Síntesis Heterocíclica.

Preparación de Pirazinotienopirimidinas y Ligandos Polidentados Relacionados mediante Procesos Tándem-Dominó



Gerardo David Blanco Díaz
A Coruña
2008

Departamento de Química Fundamental



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE
QUÍMICA FUNDAMENTAL

Facultade de Ciencias
Campus A Zapateira, s/n
15071 A Coruña (España)
Teléfono 34-981-16 70 00
Fax 34-981-16 70 65



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE
QUÍMICA FUNDAMENTAL

Facultade de Ciencias
Campus A Zapateira, s/n
15071 A Coruña (España)
Teléfono 34-981-16 70 00
Fax 34-981-16 70 65

ACTA DE TESIS

El tribunal, nombrado por el Excmo. y Magfco. Sr. Rector de la Universidade da Coruña para calificar la Tesis Doctoral titulada

“Fosfacenos en síntesis heterocíclica. Preparación de pirazinotienopirimidinas y ligandos polidentados relacionados mediante procesos tándem-dominó”,

dirigida por D. José María Quintela López y D. Carlos Peinador Veira, y presentada por D. Gerardo David Blanco Díaz,

y constituido en el día de la fecha por los miembros que suscriben la presente Acta, una vez efectuada la defensa por el doctorado y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por _____ la calificación de:

En A Coruña, a ____ de _____ de 2008

El Presidente

El Secretario

Fdo.: _____

Fdo.: _____

El Vocal 1º

El Vocal 2º

El Vocal 3º

Fdo.: _____

Fdo.: _____

Fdo.: _____

A mi padre

Agradecimientos

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento a los profesores Dr. D. José M^a Quintela López y Dr. D. Carlos Peinador Veira, por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación, asesorarme y contestar pacientemente mis dudas.

A los profesores del Área de Química Orgánica por sus consejos siempre que los he necesitado.

A los Servicios de Apoyo á Investigación de la Universidade da Coruña, por la realización de los espectros y análisis del presente trabajo.

A Marcos Chas y a Natalia Seguí por ayudarme en el comienzo de mi trabajo en el laboratorio.

A todos los compañeros de laboratorio con los que compartí tantas horas, los que están y los que ya han pasado, por hacer más llevaderos los malos momentos y por su continua ayuda en el día a día.

A mi familia por todo, sin ellos no habría llegado hasta aquí.

A Paula por su apoyo constante y, sobre todo, paciencia.

A todos y cada uno, otra vez, GRACIAS.

Índice

Abreviaturas	IV
1. Antecedentes	1
1.1. Introducción	3
1.2. Pirimidinas	6
1.3. Pirazinas	14
1.4. 1,2,4-Triazoles	17
1.5. Tienopirimidinas	20
2. Objetivos	25
3. La Reacción aza-Wittig.....	31
3.1. Fosfacenos.....	33
3.2. Preparación de fosfacenos.....	33
3.2.1. La Reacción de Staudinger	34
3.2.2. La Reacción de Kirsanov	35
3.2.3. Otros métodos de síntesis de fosfacenos.....	37
3.3. La Reacción aza-Wittig.....	40
3.3.1. Principales tipos de Reacción aza-Wittig	42
3.3.1.1. Reacción aza-Wittig intermolecular	42
3.3.1.2. Reacción aza-Wittig intramolecular	48
a. Reacciones con aldehídos	49
b. Reacciones con cetonas.....	51
c. Reacciones con ésteres.....	56
d. Reacciones con tioésteres	61
e. Reacciones con cloruros de acilo	62
f. Reacciones con amidas	63
g. Reacciones con anhídridos de ácido	68
h. Reacciones con sulfóxidos.....	69

3.3.1.3. Reacciones Tándem	70
a. Tándem aza-Wittig/electrociclación intramolecular	71
a.1. Formación de anillos de piridina.....	71
a.2. Formación de anillos de pirimidina.....	75
b. Tándem aza-Wittig/ciclación intramolecular.....	80
c. Tándem aza-Wittig/Diels-Alder.....	91
d. Reacciones Dominó	94
4. Discusión de resultados.....	109
4.1. Síntesis de pirazintienopirimidinonas mediante reacciones dominó aza-Wittig/adición nucleófila intermolecular/ciclación intramolecular.....	111
4.1.1. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4(3 <i>H</i>)-onas	113
4.1.2. Preparación de bis(pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-il)- bencenos.....	124
4.1.3. Preparación de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]-1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas	137
4.2. Preparación de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidinonas mediante reacciones tándem aza-Wittig intermolecular y aza-Wittig intramolecu- lar/heterociclación.....	147
4.2.1. Preparación de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidinonas mediante reacciones tándem aza-Wittig intermolecular/hetero- ciclación	148
4.2.2. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidinonas mediante reacciones tándem aza-Wittig intramolecular/heterociclación	151
4.3. Síntesis de pirazintienopirimidinas mediante reacciones tándem aza- Wittig/electrociclación.....	155
5. Parte experimental	163
5.1. Síntesis de pirazintienopirimidinonas mediante reacciones dominó aza-Wittig/adición nucleófila intermolecular/ciclación intramolecular.....	166
5.1.1. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4(3 <i>H</i>)-onas	166

5.1.2. Preparación de bis(pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-il)bencenos	192
5.1.3. Preparación de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]-1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas	219
5.2. Preparación de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidinonas mediante reacciones tándem aza-Wittig intermolecular y aza-Wittig intramolecular/heterociclación.....	246
5.2.1. Preparación de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidinonas mediante reacciones tándem aza-Wittig intermolecular/heterociclación	246
5.2.2. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidinonas mediante reacciones tándem aza-Wittig intramolecular/heterociclación	253
5.3. Síntesis de pirazintienopirimidinas mediante reacciones tándem aza-Wittig/electrociclación.....	256
6. Conclusiones	271

Abreviaturas

Å	Amstrongs (10^{-10} m)
ac	acuoso
Ac	Acetato
Anál.	Análisis elemental
Ar	Arilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Bn	Bencilo
Bu	Butilo
ⁱ Bu	<i>iso</i> -Butilo
^t Bu	<i>tert</i> -Butilo
°C	Grados centígrados
c	cuadruplete
calc.	calculado
Cbz	Benciloxicarbonilo (<i>Carbobenzyloxy</i>)
CCF	Cromatografía en Capa Fina
col.	colaboradores
d	doblete
δ	Desplazamiento químico (ppm)
Δ	Calor
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	doble doblete
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo (<i>Diethyl azodicarboxylate</i>)
DEPT	Incremento no distorsionado por transferencia de polarización (<i>Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer</i>)
des	descomposición
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio (<i>Diisobutylaluminium hydride</i>)
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimetilamino)piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d6	Dimetilsulfóxido deuterado

dt	dob le triplete
EM	Espectrometría de mas as
Enc.	En contrado
eq	equi valente
Et	Etilo
FAB	Bombardeo con átomos pesados (<i>Fast Atom Bombarding</i>)
h.	hor as
hv	Radiación electromagnética
Hz	Hertzio
IE	Impacto Electrónico
IR	Espectroscopia infrar roja
J	Constante de acoplamiento (RMN)
K	Grados Kelvin
m	multi plete
m	<i>meta</i>
M	Molar
Me	Metilo
MHz	Mega hertzio
min	min utos
mL	mililitro
mmol	milimol
m/z	relación masa/carga
N	Normal
3-NBA	3-Nitrobencilalcohol
nm	nanómetro
Ns	Nitro benenosulfonilo
o	<i>orto</i>
p	<i>para</i>
p-Tol	<i>para</i> - Tolilo
pent	pentete
P.f.	Punto de fusión
pfp	pentafluorofenilo (<i>pentafluorophenyl</i>)
Ph	Fenilo (<i>Phenyl</i>)

PMB	<i>para</i> -Metoxibencilo
ppm	partes por millón (RMN)
ⁱPr	<i>iso</i> -Propilo
Pr	Propilo
Rdto.	Rendimiento
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMO	Radiación de microondas
s	singulete
sept	septuplete
t	triplete
ta	temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio (<i>Tetrabutylammonium fluoride</i>)
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TES	Trietilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
Ts	Tosilo
v	frecuencia (cm ⁻¹)

Código de colores de las estructuras de Rayos X

Amarillo:	Azufre
Azul:	Nitrógeno
Gris:	Carbono
Naranja:	Fósforo
Rojo:	Oxígeno

1. Antecedentes

1.1. Introducción

Los compuestos heterocíclicos constituyen uno de los grupos más numerosos e importante dentro de la química orgánica y, actualmente, son objeto de intensa atención por parte de la comunidad científica, tanto por el interés fundamental que presentan como por sus múltiples aplicaciones prácticas. Los compuestos heterocíclicos se encuentran ampliamente difundidos en la naturaleza, muchos de ellos juegan un papel primordial en la mayoría de los procesos biológicos y son esenciales para la vida. La mayoría de los compuestos utilizados como fármacos, productos veterinarios o agroquímicos pertenecen a esta clase de compuestos y encuentran aplicación en casi todos los campos industriales.¹

Las moléculas que contienen heterociclos nitrogenados se encuentran en muchos productos naturales y en muchos otros compuestos bioactivos vitales para mejorar la calidad de vida. Esas estructuras representan una clase de moléculas que actúan como ligandos de diferentes receptores biológicos con un alto grado de afinidad de enlace. En los sistemas porfirínicos actúan como ligandos para los metales de transición y son responsables de la transferencia de energía y del transporte de sustancias en las células.

La investigación de heterociclos que contienen nitrógeno y azufre es de gran importancia en química médica y farmacéutica y no son de extrañar, por tanto, los esfuerzos continuados que se realizan en laboratorios de todo el mundo, orientados hacia el estudio de la relación estructura-actividad de nuevos sistemas heterocíclicos y a la búsqueda de nuevas estrategias sintéticas que permitan acceder a ellos.²

Por otra parte, los compuestos heterocíclicos son extraordinariamente útiles en la química de la coordinación y en el diseño de sistemas supramoleculares, donde se utilizan como ligandos bi-, tri- y multidentados.³ Los ligandos nitrogenados encuentran una gran aplicación en diversas áreas de investigación y en el campo tecnológico, como la formación

¹ Una recopilación de la síntesis y de las aplicaciones de los compuestos heterocíclicos puede encontrarse en: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Eds. Elsevier: Oxford, 1996. Ver también: (a) Franzén, R. G. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 195-214. (b) Nefzi, A.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449-472.

² Ver por ejemplo: (a) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kniesel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320. (b) Palacios, F.; Alonso, C.; Amezua, P.; Rubiales, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1941-1946. (c) Turk, A.; Plé, N.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489-4505. (d) Renslo, A. R.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7840-7850.

³ (a) Steel, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 243-250. (b) Atwood, J. L.; Steed, J. W., Eds. *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, Marcel Dekker: New York, 2004. (c) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, 2000. (d) Lehn, J. M. *Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives*; VCH: Weinheim, 1995. (e) Constable, E. C. *Chem. Ind.* **1994**, 56-59.

de enlaces C-C,⁴ la catálisis asimétrica homogénea y heterogénea,⁵ la interacción con el ADN⁶ o la utilización como agentes de diagnóstico y fármacos.⁷ Se emplean en radioinmunoterapia,⁸ como materiales electroluminiscentes (LED)⁹ y de óptica no lineal¹⁰ y, también, en el campo de la electrónica y de la fotónica.¹¹

En los últimos años, por parte de este grupo de investigación se han desarrollado diversas metodologías que han permitido la obtención de diferentes sistemas heterociclos fusionados, dotados de interesante bioactividad, como pirido[2,3-*d*]pirimidinas,¹² pirano[2,3-*d*]pirimidinas,¹³ pirazolo e isoxazolopirimidinas,¹⁴ purinas,¹⁵ piridotienopirimidinas,¹⁶ piridotienopiridazinas,¹⁷ 1,8-naftiridinas,¹⁸ piridotienotriazinas¹⁹ y piridotienoditriazinas.²⁰ En la Figura 1 se representan, a modo de ejemplo, algunas de estas estructuras y el tipo de bioactividad que poseen.

⁴ Elsevier, C. J. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 185-186, 809-822.

⁵ (a) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2159-2231. (b) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336-345.

⁶ (a) Ji, L.-N.; Zou, X.-H.; Liu, J.-G.; *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 216-217, 513-536. (b) McMillin, D. R.; McNett, K. M. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1201.

⁷ Caravan, P.; Ellison, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2293-2352.

⁸ Alexander, V. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 273-342.

⁹ (a) Wang, S. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 215, 79. (b) Balzani, V.; Juris, A.; Venturi, M.; Campagna, S.; Serón, S. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 759-833.

¹⁰ Di Bella, S. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 355-366.

¹¹ (a) Kalyanasundaram, K.; Gratzel, M. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 177, 347-414. (b) Baxter, S. M.; Jones, W. E.; Danielson, E.; Worl, L.; Strouse, G.; Younathan, J.; Meyer, T. J. *Coord. Chem. Rev.* **1991**, 111, 47-71.

¹² Quintela, J. M.; Peinador, C.; Botana, L.; Estévez, L.; Riguera, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 1543-1553.

¹³ Quintela, J. M.; Peinador, C.; Moreira, M. J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 5901-5912.

¹⁴ (a) Quintela, J. M.; Peinador, C.; González, L.; Devesa, I.; Ferrándiz, M. L.; Alcaraz, M. J.; Riguera, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 863-868. (b) Quintela, J. M.; Peinador, C.; Moreira, M. J.; Alfonso, A.; Botana, L. M.; Riguera, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 321-332.

¹⁵ Peinador, C.; Quintela, J. M.; Moreira, M. J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 8269-8272.

¹⁶ Quintela, J. M.; Peinador, C.; Veiga, C.; González, L.; Botana, L. M.; Alfonso, A.; Riguera, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1911-1925.

¹⁷ Quintela, J. M.; Álvarez-Sarandés, R.; Peinador, C. *Tetrahedron* **1998**, 54, 8107-8122.

¹⁸ Quintela, J. M.; Peinador, C.; González, L.; Iglesias, R.; Paramá, A.; Álvarez, F.; Sanmartín, L. M.; Riguera, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 265-275.

¹⁹ (a) Quintela, J. M.; Peinador, C.; González, L.; Riguera, R.; Rioja, I.; Terencio, M. C.; Úbeda, A.; Alcaraz, M. J. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4720-4724. (b) Quintela, J. M.; Peinador, C.; Veiga, M. C.; Botana, L. M.; Alfonso, A.; Riguera, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 887-897.

²⁰ (a) Martínez, M.; Muñoz, R.; Rodríguez, S.; Quintela, J. M.; Fernández, A.; Medina, M. A.; Rodríguez-Quesada, A. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, 6, 2675-2685. (b) Rioja, I.; Terencio, M. C.; Úbeda, A.; Riguera, A.; Quintela, J. M.; Alcaraz, M. J. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2002**, 365, 357-364. (c) Rioja, I.; Úbeda, A.; Terencio, M. C.; Guillén, I.; Riguera, R.; Quintela, J. M.; Peinador, C.; González, L. M.; Alcaraz, M. J. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 397, 207-217.

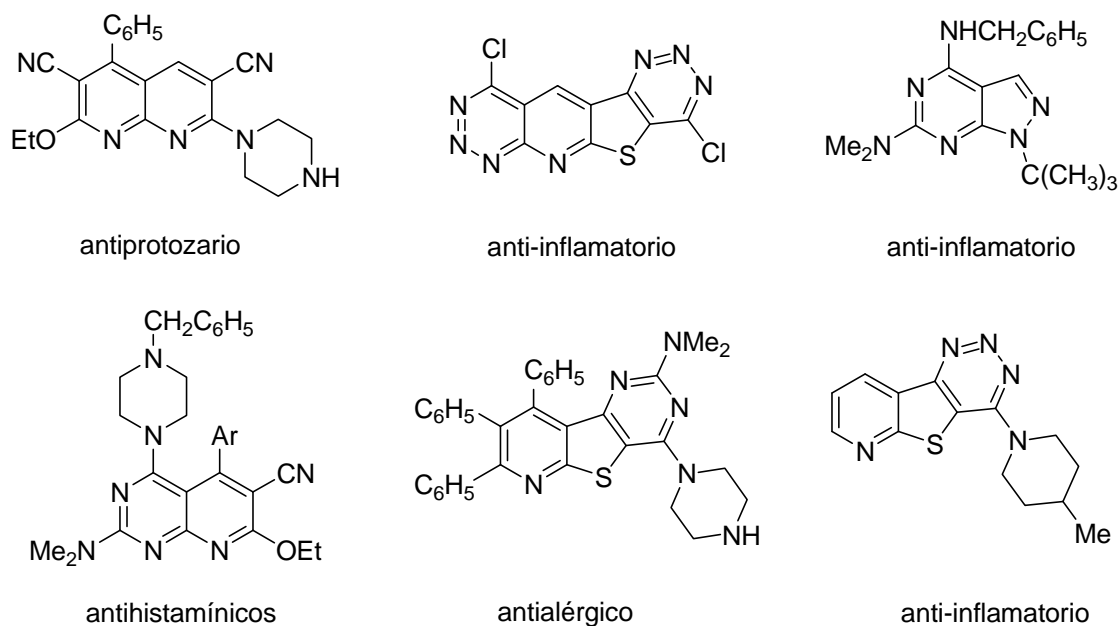


Figura 1: Estructura de compuestos con actividad biológica

El desarrollo de nuevos métodos para la síntesis de heterociclos de nitrógeno y de azufre es importante en química terapéutica y en los procesos de reconocimiento molecular y de creación de receptores artificiales. Recientemente, el énfasis de la química heterocíclica ha recaído en la síntesis de estructuras biheterocíclicas, que incluyen moléculas tri- o tetracíclicas, formadas por más de una privilegiada clase de sistemas.²¹ Entre esos sistemas heterocíclicos, las pirimidinonas, tienopirimidinas, triazoles y pirazinas son excelentes precursores de fármacos potenciales.

El anillo de pirimidina, al ser un componente estructural de biomoléculas esenciales, ha sido ampliamente utilizado en el diseño de agentes biológicamente activos. Sus análogos bicíclicos fusionados, las tienopirimidinas, exhiben asimismo una amplia diversidad de actividades biológicas y constituyen el soporte de fármacos comerciales. También los sistemas de triazol y de pirazina se encuentran formando parte de productos naturales o sintéticos de gran interés. A modo de breve resumen, se exponen a continuación algunos ejemplos significativos de estos sistemas heterocíclicos desde el punto de vista de sus propiedades biológicas o terapéuticas.

²¹ (a) Roy, A. D.; Subramanian, A.; Roy, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 382-385. (b) Branowska, D.; Rykowski, A.; Wysocki, W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6223-6226. (c) Landreau, C.; Deniaud, D.; Meslin, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4912-4917. (d) Acharya, A. N.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 214-222.

1.2. Pirimidinas

Las pirimidinas naturales más importantes son el uracilo, la timina y la citosina, que son constituyentes de los ácidos nucleicos. Otras pirimidinas con una importante presencia biológica son el ácido orótico, un intermedio en la biosíntesis de muchas pirimidinas existentes en la naturaleza y utilizado en el tratamiento de desórdenes metabólicos, o la willardina y el tingitanin, que son aminoácidos no proteicos (Figura 2).

El sistema anular de pirimidina también se encuentra en vitaminas como la tiamina (Figura 2). Algunas pirimidinas naturales son antibióticos. La más simple es la bacimetrina, activa *in vitro* contra levaduras y bacterias e, *in vivo*, contra infecciones producidas por estafilococos. El alcaloide vasicina posee actividad broncodilatadora y la febrifugina, otro alcaloide, tiene propiedades antimaláricas.

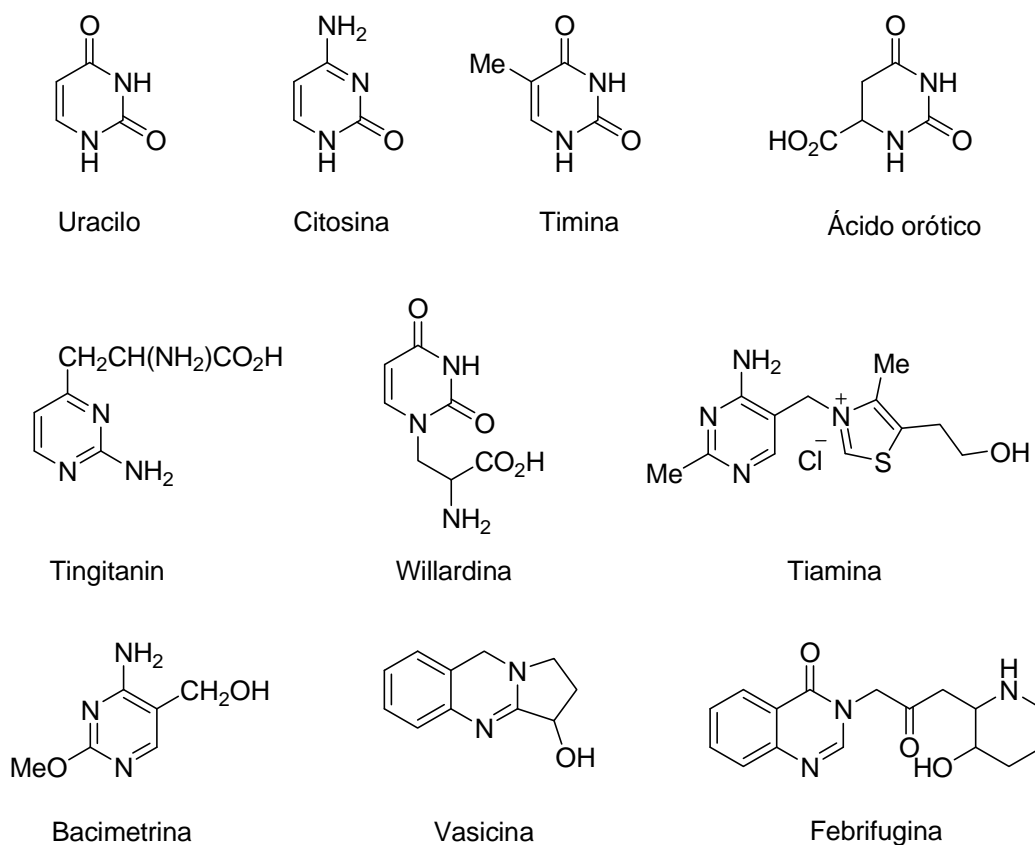


Figura 2: Estructura de algunas pirimidinas naturales

Debido al papel esencial que desempeñan los ácidos nucleicos en los procesos de división celular, el diseño de antimetabolitos de los mismos es un tema de gran interés en el

diseño de fármacos. Desde un punto de vista estructural, los antimetabolitos de los ácidos nucleicos pueden ser tanto análogos de las bases nitrogenadas como análogos de los nucleósidos. Aunque el perfil farmacológico de estos antimetabolitos suele ser complejo, la mayoría de ellos se emplean terapéuticamente como antineoplásicos o como antivíricos. Algunos ejemplos de estos antimetabolitos se representan en la Figura 3. El 5-fluorouracilo es un inhibidor de la enzima timidilato sintetasa, responsable de la biosíntesis del ácido timidílico, y da lugar a la inhibición de la duplicación celular. Este compuesto se utiliza terapéuticamente como anticanceroso, especialmente en el control de los cánceres de mama, colon y recto.

A partir de los principios que inspiraron la síntesis del 5-fluorouracilo se diseñaron diversos nucleósidos análogos de pirimidinas, algunos con utilidad como antivíricos. La 5-bromodesoxiuridina, la 5-yododesoxiuridina (empleada en el tratamiento de las infecciones por *Herpes* ocular), la 5-trifluorometildesoxiuridina y la 5'-amino-5-yododesoxiuridina son algunos de los más representativos. La 5-fluorocitosina se diseñó inicialmente como antileucémico, aunque ha encontrado mayor aplicación como antifúngico. La gemcitabina es un nucleósido derivado de la citosina y de la 2,2-difluorodesoxirribosa. Se trata de un compuesto que se utiliza como anticanceroso, ya que el derivado trifosforilado en posición 5' es un antimetabolito de la biosíntesis de ADN.²²

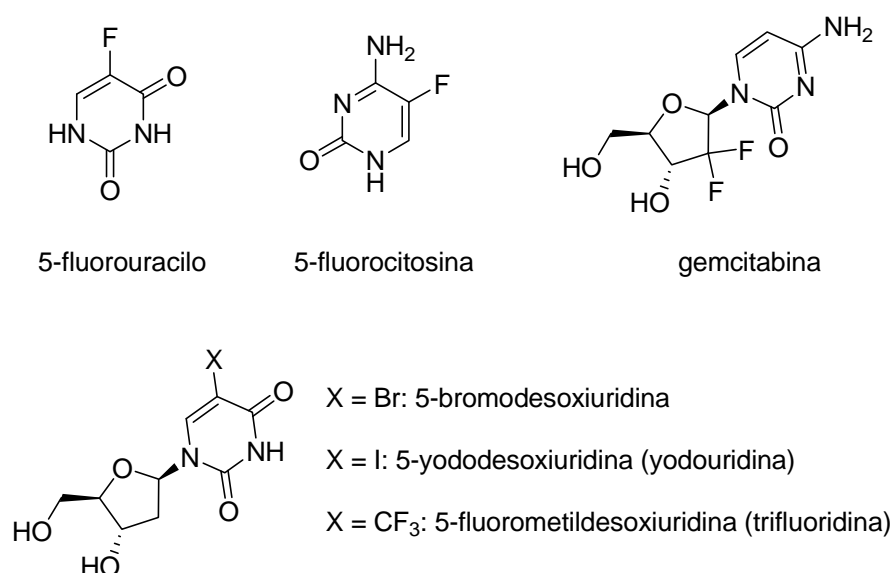


Figura 3: Antimetabolitos de ácidos nucleicos

²² Delgado, A.; Minguillón, C.; Joglar, J. *Introducción a la Química Terapéutica*. 2ª Edición. Ed. Díaz de Santos: Madrid. 2003, Capítulo 29, pp.497-504.

La 6-mercaptapurina y la 6-tioguanina son antimetabolitos de las bases púricas, uno de los componentes esenciales del ADN. La 6-mercaptapurina es un análogo de la hipoxantina, uno de los intermedios de la biosíntesis de las bases púricas. Se comporta como un antimetabolito de la hipoxantina, interrumpiendo así las vías metabólicas en las que interviene. La 6-tioguanina se incorpora a la estructura del ADN dando lugar a alteraciones irreversibles del mismo. La cladribina y la fludarabina son anticancerosos que se emplean por ser antimetabolitos de la purina. La vidarabina es un antivírico que, en forma de derivado trifosforilado en la posición 5, es un potente inhibidor selectivo de la ADN polimerasa vírica. El aciclovir y el ganciclovir son ejemplos de antivíricos, utilizados en el tratamiento de infecciones por *Herpes*, que actúan por un mecanismo semejante.²² En la Figura 4 se muestran las estructuras de los compuestos indicados.

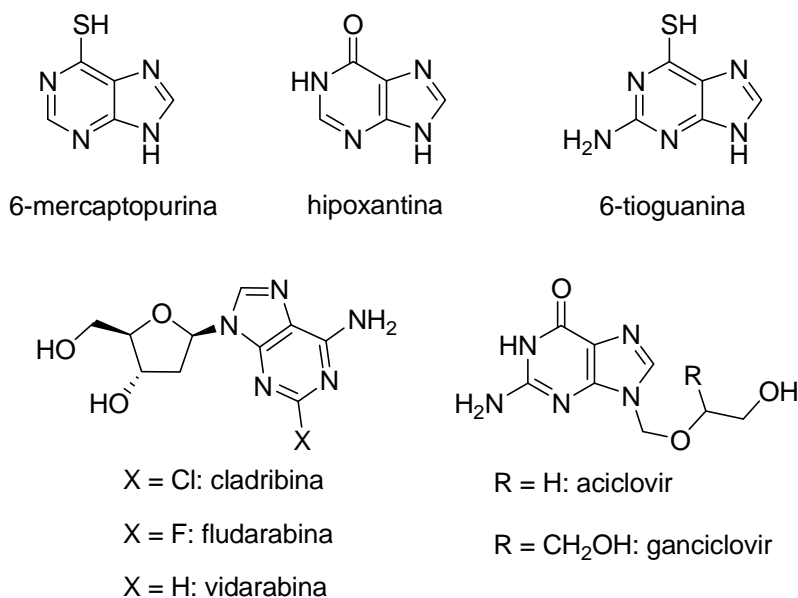


Figura 4: Antimetabolitos de bases púricas

En los últimos años, el diseño de este tipo de análogos ha alcanzado una gran relevancia en la búsqueda de nuevos fármacos eficaces como inhibidores de la duplicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), responsable del desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Así, se han descrito numerosos análogos de nucleósidos como inhibidores de la transcriptasa reversa vírica, la enzima que cataliza la síntesis de una

copia de ADN a partir del ARN vírico.²³ En la Figura 5 se indican algunos de los ejemplos más representativos.

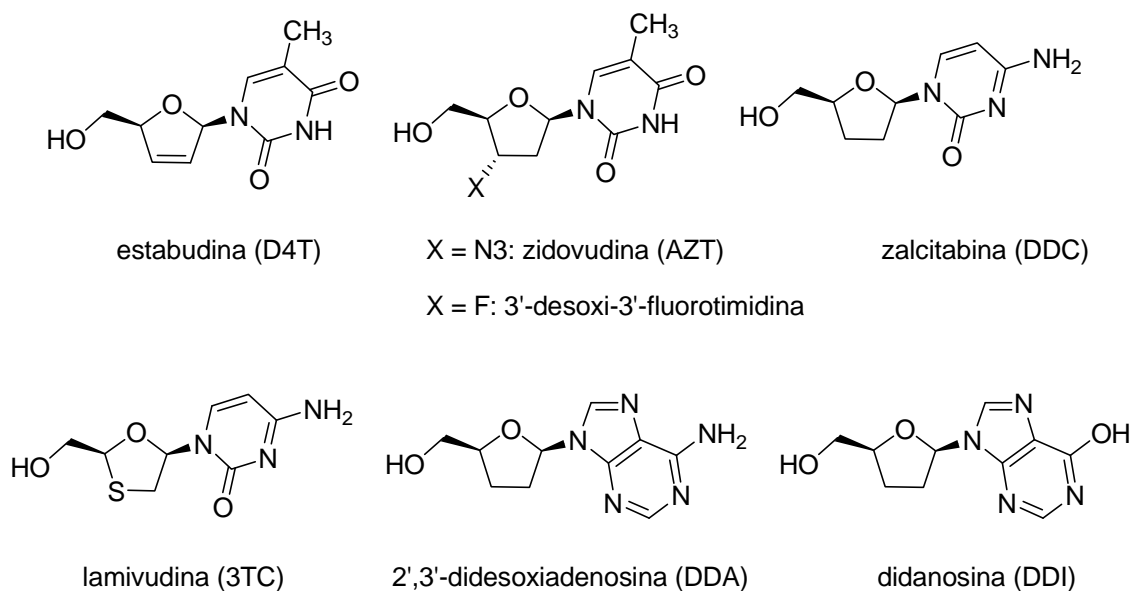
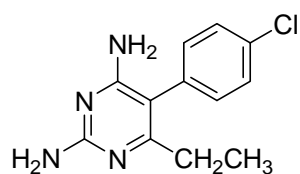


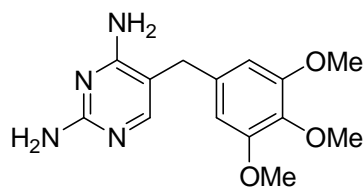
Figura 5: Inhibidores de la transcriptasa reversa del VIH

Derivados de la 2,4-diaminopirimidina con un sustituyente de tipo arilo en posición 5 se denominan análogos del ácido fólico de “molécula corta” y tienen utilidad como antibacterianos. Algunas sulfonamidas antibacterianas utilizadas clínicamente, como la sulfometoxidiazina, la sulfazomidina, la sulfadimetoxina y la sulfametomidina, contienen el sistema de pirimidina (Figura 6).

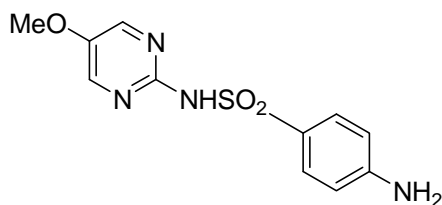
²³ (a) Este, J.; Telenti, A. *Lancet* **2007**, *370*, 81-88. (b) Meadows, D. C.; Gervay-Hague, J. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 16-29. (c) Menéndez-Arias, L.; Matamoros, T.; Deval, J.; Canard, B. *Drug Des. Rev.* **2005**, *2*, 101-113. (d) De Clercq, E. *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 44-64. (e) Furman, P. A.; Painter, G. R.; Anderson, K. S. *Curr. Pharm. Des.* **2000**, *6*, 547-567. (f) Kohlstaedt, L. A.; Wang, J.; Friedman, J. M.; Rice, P. A.; Steitz, T. A. *Science* **1992**, *256*, 1783-1790.



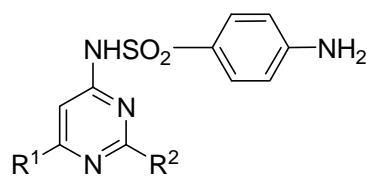
primetamina
(antibacteriano)



trimetoprim
(antibacteriano)



sulfametoxidiazina



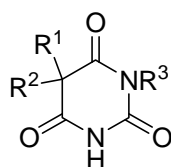
$R^1 = R^2 = \text{Me}$: sulfazomidina

$R^1 = R^2 = \text{OMe}$: sulfadimetoxina

$R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{OMe}$: sulfametomidina

Figura 6: Inhibidores de la DHFR (dihidrofolato reductasa) de “molécula corta” y sulfonamidas

Derivados 5,5-disustituídos del ácido barbitúrico se utilizan en clínica terapéutica. El barbital y sus sales sódicas son sedantes, al igual que el fenobarbital y el hexobarbital que son más potentes.²⁴ El metilfenobarbital es un fármaco antiepiléptico y el tiopental un anestésico. Ejemplos de barbituratos se representan en la Figura 7.



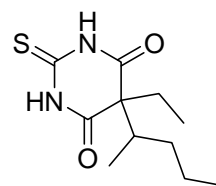
$R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$: ácido barbitúrico

$R^1 = R^2 = \text{Et}$, $R^3 = \text{H}$: ácido dietilbarbitúrico

$R^1 = R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{H}$: fenobarbital

$R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 1\text{-ciclohexil}$, $R^3 = \text{Me}$: hexobarbital

$R^1 = R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{Me}$: metilfenobarbital



tiopental

Figura 7: Barbituratos

²⁴ Fischer, G. Z. *Chem.* **1990**, *30*, 305-315.

Algunos agonistas parciales de los receptores 5-HT_{1A} de serotonina son útiles como ansiolíticos. La bupirona se considera cabeza de serie de este grupo, en el que también se encuentran otros compuestos estructuralmente relacionados, como la ipsapirona y la tandospirona. La ketanserina y la ritanserina, de gran interés también como ansiolíticos, actúan como antagonistas serotoninérgicos (Figura 8).

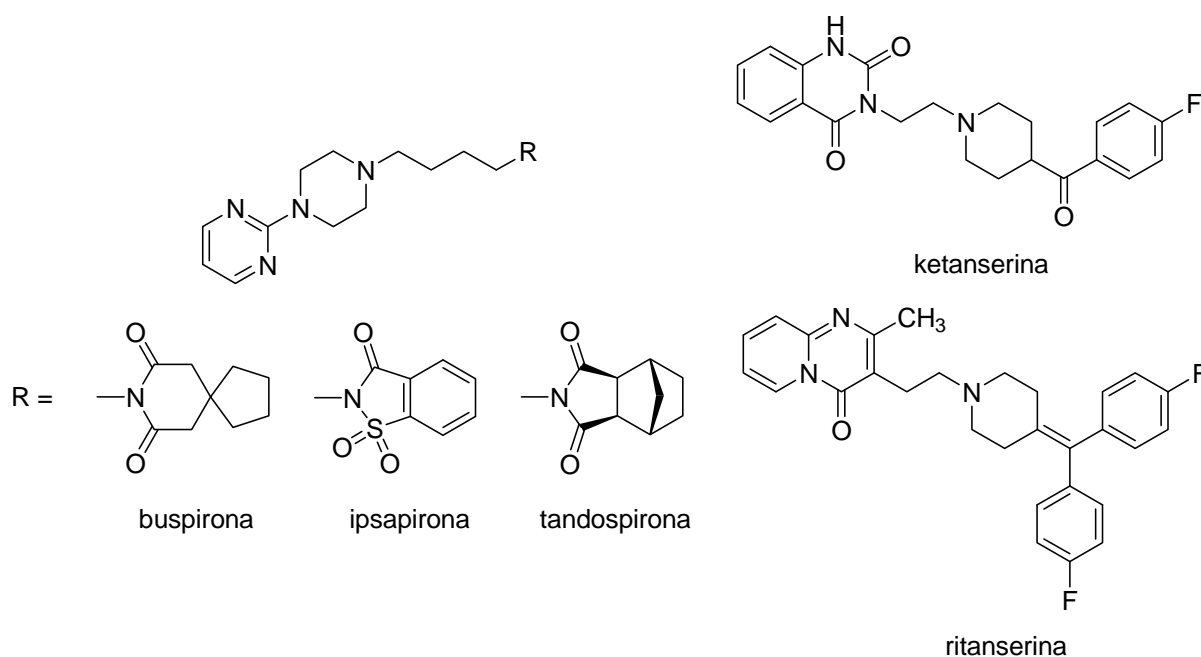


Figura 8: Agonistas y antagonistas de serotonina con utilidad como ansiolíticos

Los derivados de las bases xánticas (Figura 9) actúan farmacológicamente como moduladores de la adenosina. Los antagonistas de los receptores A₁ en el riñón dan lugar a efectos diuréticos, por lo que suelen emplearse en el tratamiento de la hipertensión. Los antagonistas de los receptores A₂ dan lugar a vasodilatación, por lo que pueden considerarse fármacos complementarios de los anteriores en la terapia cardiovascular. Recientemente, se ha publicado el descubrimiento del BI 1356, un nuevo derivado de xantina que actúa como muy potente y selectivo inhibidor DPP-4, y que se encuentra actualmente en los ensayos de fase clínica IIb para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (Figura 9).²⁵

²⁵ (a) Eckhardt, M.; Langkopf, E.; Mark, M.; Tadayyon, M.; Thomas, L.; Nar, H.; Pfrengle, W.; Guth, B.; Lotz, R.; Sieger, P.; Fuchs, H.; Himmelsbach, F. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6450-6453. (b) Himmelsbach, F.; Langkopf, E.; Eckhardt, M.; Mark, M.; Maier, R.; Lotz, R.; Tadayyon, M. WO 2004018468, 2004.

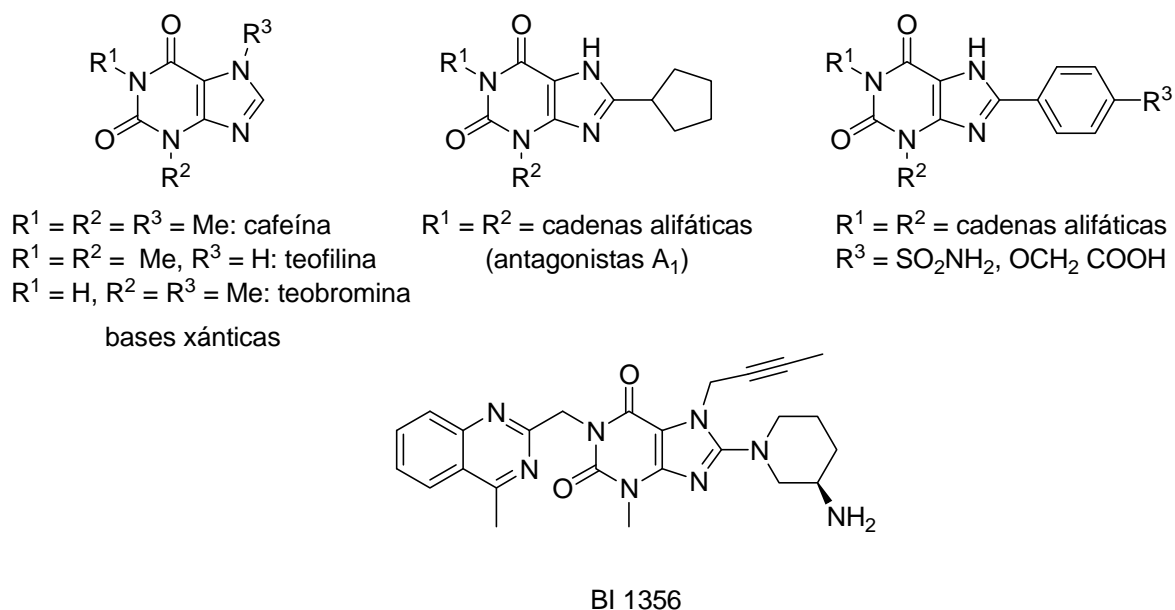
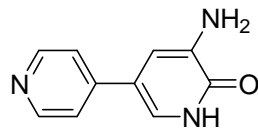
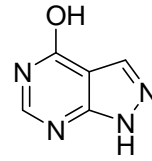


Figura 9: Antagonistas de la adenosina derivados de las bases xánticas

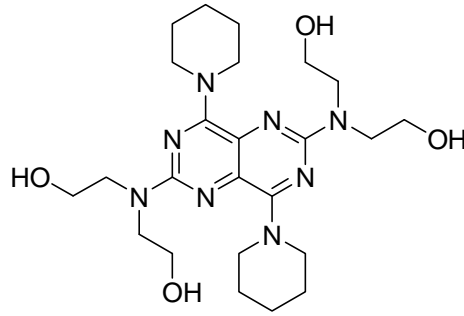
Un fármaco de reciente introducción es el sildenafil. Se trata de un análogo estructural de la cafeína que, al igual que el resto de bases xánticas, es un inhibidor de las fosfodiesterasas y se emplea en el tratamiento de disfunción eréctil. La amrinona es también un inhibidor selectivo de las fosfoesterasas y tiene utilidad como cardiotónico y el dipiridamol, un agonista indirecto de la adenosina, es un fármaco antianginoso. El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa y se emplea como antigotoso. La estructura de estos compuestos se representa en la Figura 10.



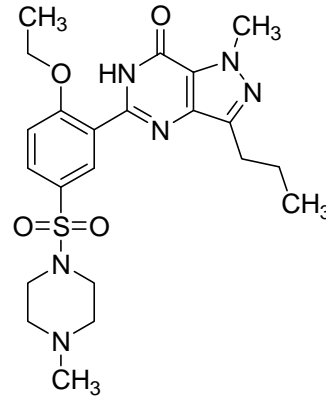
amrinona



alopurinol



dipiridamol



sildenafil

Figura 10

1.3. Pirazinas

El sistema anular de pirazina se encuentra en el metabolito fúngico ácido aspergílico y, en su forma dihidro, en las luciferinas de varios escarabajos como el *Cypridina hilgendorffii*, del que es responsable de su quimioluminiscencia. Ciertas metoxipirazinas son componentes muy importantes de muchas frutas y vegetales y también de vinos. Aunque estén presentes en muy pequeña cantidad, son extraordinariamente olorosas y pueden detectarse a concentraciones tan bajas como 0,00001 ppm.

Pirazinas fusionadas, tal como ciertos derivados de la quinoxalina o de la pteridina, son sistemas heterocíclicos muy importantes que se encuentran en los sistemas biológicos o son ampliamente usados como fármacos.²⁶ El anillo de 1,3,5,8-tetrazanaftaleno (pteridina) (Figura 11) se encuentra en numerosos productos naturales. La xantopterina y la leucopterina son pigmentos de las alas de los insectos. El ácido fólico (vitamina B₉) es una molécula de gran importancia biológica que posee un anillo de pteridina y unidades de ácido 4-aminobenzoico y ácido glutámico. El ácido fólico es esencial para la formación de nuevas células y para el desarrollo adecuado del sistema nervioso del feto en las fases tempranas del embarazo. El déficit de esta sustancia, que debe obtenerse de la alimentación, está asociado a malformaciones y defectos congénitos, como la espina bífida o la anencefalia (desarrollo anormal del cerebro).²⁷

Derivados del ácido fólico, como el metotrexato o la aminopterina guardan el suficiente parecido estructural con el mismo como para intervenir en algunas de sus reacciones. Pueden actuar como inhibidor de algunos de los procesos de división celular en que el ácido fólico actúa como mediador. Por ello, son fármacos útiles en quimioterapia del cáncer. La elevada tasa de replicación de las células cancerosas puede reducirse mucho gracias a su presencia.

²⁶ (a) Rabow, A. A.; Shoemaker, R. H.; Sausville, E. A.; Novell, D. G. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 818-840. (b) Reynolds, R. C.; Johnson, C. A.; Piper, J. R.; Sirotak, F.; M. *J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 237-242. (c) Froehlich, L. G.; Kotsonis, P.; Hermann, T.; Schmidt, W.; Harald, H. H. W. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4108-4121. (d) Sehlstedt, U.; Aich, P.; Bergman, J.; Vallberg, H.; Norden, B.; Graslund, A. *J. Mol. Biol.* **1998**, *278*, 31-56. (e) Auberson, Y. P.; Bischoff, S.; Moretti, R.; Schmutz, M.; Veenstra, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 65-70. (f) Sheardown, M. J.; Nielsen, E. O.; Hansen, A. J.; Jacobsen, P.; Honoré, T. *Science* **1990**, *247*, 571-574.

²⁷ (a) Birnbacher, R.; Messerschmidt, A. M.; Pollak, A. P. *Curr. Opin. Urol.* **2002**, *12*, 461-464. (b) McNulty, H.; Cuskelly, G. J.; Ward, M. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *71*, 1308S. (c) Cravo, M. L.; Pinto, A. G.; Chaves, P. *Clin. Nutr.* **1998**, *17*, 45-49. (d) Hart, B. P.; Haile, W. H.; Licato, N. J.; Bolanowska, W. E.; McGuire, J. J. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 56-65.

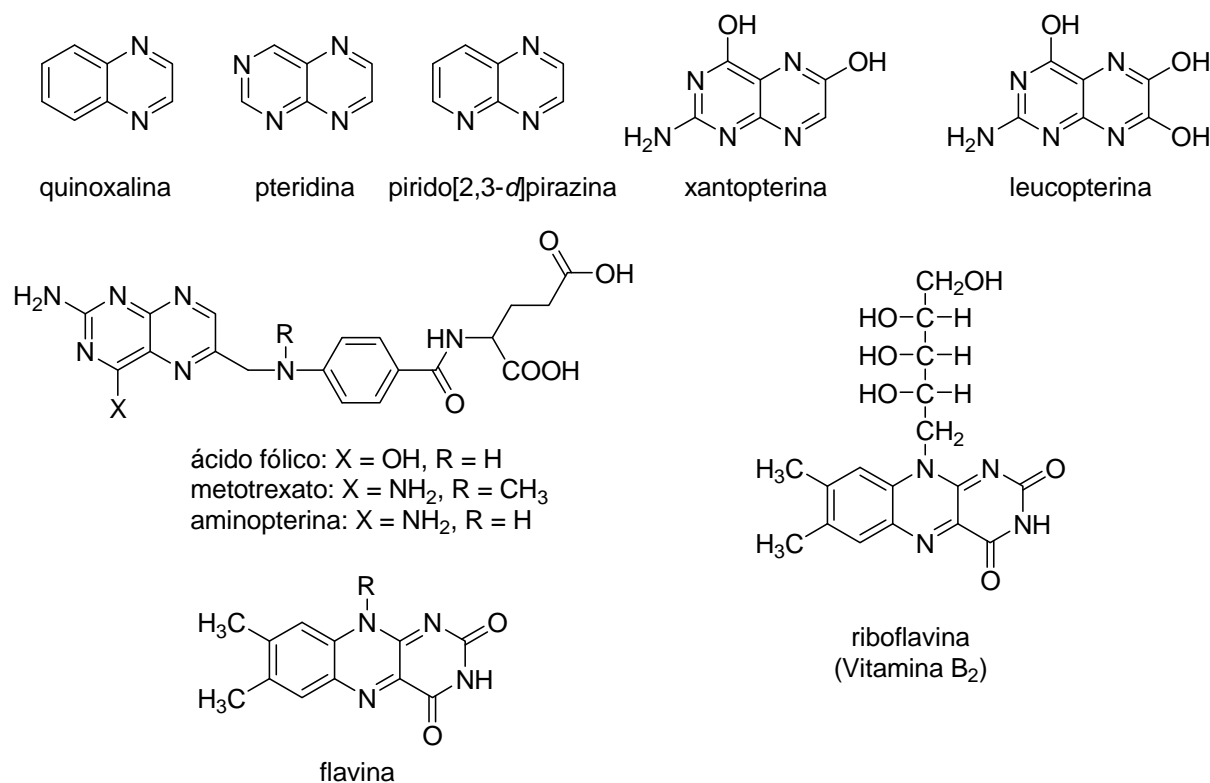


Figura 11: Ejemplos de pteridinas y análogos de importancia biológica

Las flavinas (Figura 11) son análogos benzocondensados de la pteridina que están implicados en la formación de los glóbulos rojos, en la respiración, en la producción de anticuerpos, en la regulación del crecimiento humano y en la reproducción.²⁸ La riboflavina (vitamina B₂) es un análogo de la pteridina que posee una unidad de ribosa que se halla presente en los tejidos animales y vegetales.

Por otra parte, los derivados de quinoxalina tienen aplicación como materiales para la formación de diodos y como semiconductores orgánicos.²⁹ Las pirido[2,3-d]pirazonas (conocidas también como 5-azaquinoxalinas) son análogos de las pteridinas y quinoxalinas (Figura 12) y, al igual que ellas, tienen actividades farmacológicas de interés³⁰ y otras

²⁸ (a) Starlinger, H. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1977**, 358, 491. (b) Benohr, H. C.; Dreher, R.; Neunhoffer, J.; Waller, H. D. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* **1973**, 79, 464-465.

²⁹ (a) Mao, L.; Sakurai, H.; Hirao, T. *Synthesis* **2004**, 2535-2539. (b) Dailey, S.; Feast, J. W.; Peace, R. J.; Sage, I. C.; Till, S.; Word, E. L. *J. Mater. Chem.* **2001**, 11, 2238-2243. (c) Nurulla, I.; Yamaguchi, I.; Yamamoto, T. *Polym. Bull.* **2000**, 44, 231-238. (d) O'Brien, D.; Weaver, M. S.; Lidzey, D. G.; Bradley, D. D. *Appl. Phys. Lett.* **1996**, 69, 881-883. (e) Yamamoto, T.; Sugiyama, K.; Cusida, T.; Inoue, T.; Kanbara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3930-3937.

³⁰ (a) Cavier, R. *Chim. Ther.* **1966**, 66, 327-330. (b) Cavallini, G.; Massarani, E.; Nardo, D.; Magrasi, F.; Altucci, P. *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, 1, 327. (c) Haley, T. J.; Flesher, A. M.; Vcomelt, R.; Vincent, J. *Proc. Soc. Biol. Med.* **1957**, 96, 759-782.

aplicaciones.³¹ El piritrexeno y el trimetrexato son fármacos antineoplásicos que actúan selectivamente como inhibidores de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) humana.

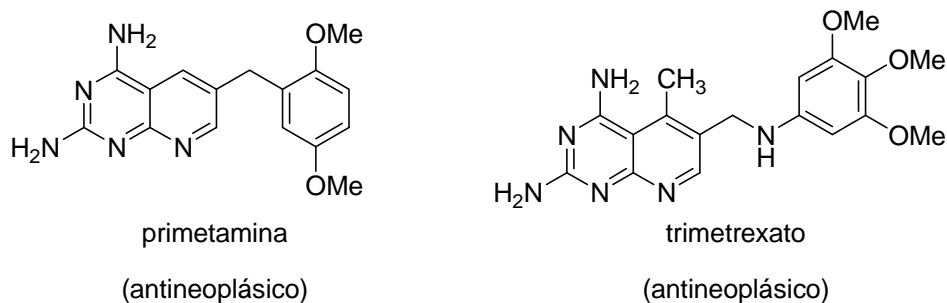


Figura 12: Piridopirimidinas inhibidoras de la DHFR

³¹ (a) Tresoldi, G.; Lo Schiavo, S.; Nicolo, F. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *344*, 190-196. (b) Lukes, V.; Breza, M.; Vega, D. *Synth. Met.* **2001**, *124*, 279-286. (c) Abbott, L. C.; Arnold, C. J.; Ye, T. Q. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1252-1260.

1.4. 1,2,4-Triazoles

Los sistemas heterocíclicos que contienen el núcleo de 1,2,4-triazol tienen una importancia considerable en química terapéutica porque muestran variadas actividades biológicas y, por esa circunstancia, se han empleado como bactericidas, insecticidas, antitumorales y anti-inflamatorios.³² Sistemas fusionados de 1,2,4-triazol exhiben también buena actividad antihistamínica y anti-reumática.³³ Sin embargo, la utilidad más interesante del sistema de 1,2,4-triazol es, quizás, la de ser la base estructural en la que se sustentan los fungicidas agrarios más actuales, así como los fármacos empleados para combatir enfermedades humanas causadas por hongos.

Algunos ejemplos significativos de utilidad terapéutica, representados en la Figura 13, son el antifúngico fluconazol o el antiviral ribavirina, un análogo de los nucleósidos de pirimidina usado en el tratamiento de infecciones pulmonares en niños. El alprazolam, un 1,2,4-triazol fusionado, es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la ansiedad. El sitagliptin es un inhibidor DPP-4 recientemente aprobado por la U. S. Food and Drug Administration (FDA). Es un potente y selectivo antidiabético oralmente activo y constituye una nueva opción para los pacientes de diabetes tipo 2.³⁴

³² (a) Onodera, J.; Sato, S.; Kumuzawa, S.; Ito, A.; Saishoji, S.; Niizeki, Y. JP 96127568 (1996) [*Chem. Abstr.* **1996**, 125, 142713h]. (b) Mikamo, H.; Yin, X. H.; Hayasaki, Y.; Satoh, M.; Tamaya, T. *Chemotherapy* **2001**, 47, 377-380. (c) Dickinson, R. P.; Bell, A. W.; Hitchcock, C. A.; Narayana-Swami, S.; Ray, S. J.; Richardson, K.; Troke, P. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2031-2036. (d) Ulusoy, N.; Gursoy, A.; Otuk, G. *Farmaco* **2001**, 56, 947-952. (e) Hegde, V. B.; Bis, S. J.; Heo, E. C.; Hamilton, C. T.; Johnson, P. L.; Karr, L. L.; Martin, T. P.; Neese, P. A.; Orr, N.; Tisdell, F. E.; Yap, M. C. H.; Zhu, Y. US 20020019370 [*Chem. Abstr.* **2002**, 136, 146541]. (f) Nagai, S.-I.; Takemoto, S.; Ueda, T.; Mizutani, K.; Uozumi, Y.; Tozuda, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 1097-1101. (g) Palaska, E., Sahin, G.; Kelicen, P.; Durlu, N. T.; Altinok, G. *Farmaco* **2002**, 57, 101-107.

³³ (a) Westwood, R.; Tully, W. R.; Murdoch, R. EP 34529 (1981) [*Chem. Abstr.* **1981**, 96, 20114a]. (b) Giri, S.; Nizamuddin, H.; Singh, K. K. *Indian J. Chem. Sect B* **1982**, 21, 377-378.

³⁴ (a) Kim, D.; Wang, L.; Beconi, M.; Eiermann, G. F.; Fisher, M. H.; He, H.; Hickey, G. J.; Kowalchick, J. E.; Leiting, B.; Lyons, K.; Marsilio, F.; McCann, M. E.; Patel, R. A.; Petrov, A.; Scapin, G.; Patel, S. B.; Sinha Roy, R.; Wu, J. K.; Wyvratt, M. J.; Zhang, B. B.; Zhu, L.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 141-151. (b) Edmondson, S. E.; Fisher, M. H.; Kim, D.; Machos, M.; Parmee, E. R.; Weber, A. E.; Xu, J. U. S. Patent 6.699.871 B2, 2004.

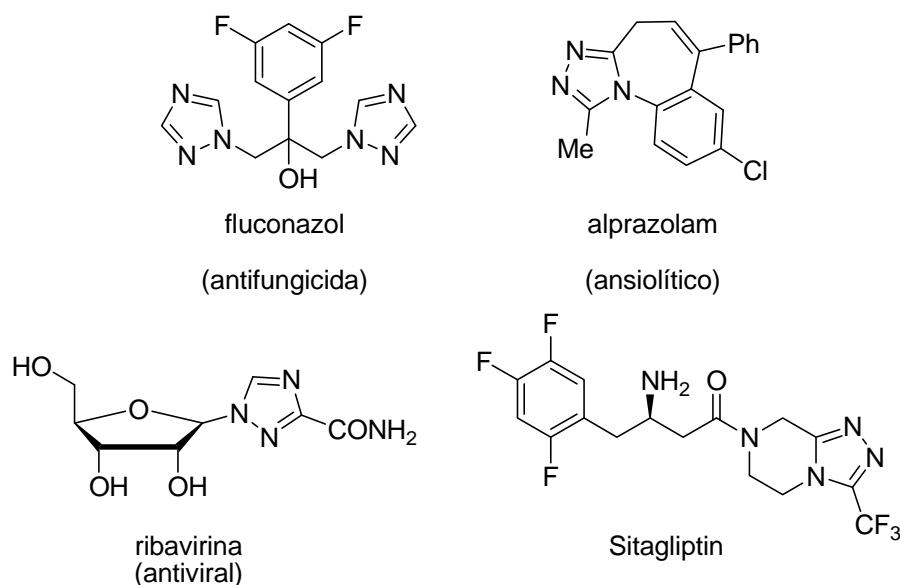


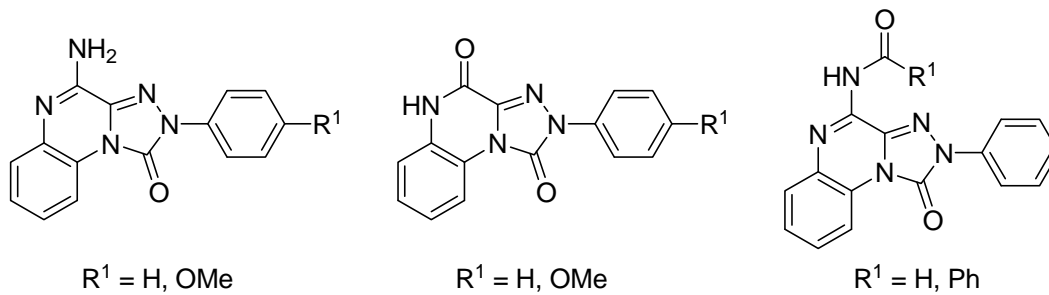
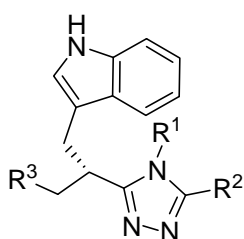
Figura 13: Ejemplos de 1,2,4-triazoles con actividad farmacológica

Las 2-aryl-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxalin-1-onas (Figura 14) actúan como antagonistas de los receptores de adenosina humana A_3 y son agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento del glaucoma y para actuar como antiasmáticos y antialérgicos.³⁵ Finalmente, otros 1,2,4-triazoles condensados, como los representados en la Figura 14, son agonistas de los receptores de la hormona del crecimiento³⁶ o son activos sobre el virus de la hepatitis C (HCV),³⁷ respectivamente.

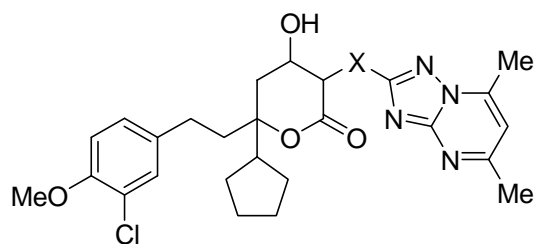
³⁵ (a) Catarzi, D.; Colotta, V.; Varano, F.; Calabri, F. R.; Lenzi, O.; Filacchioni, G.; Trincavelli, L.; Martini, C.; Tralli, A.; Montopoli, C.; Moro, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 705-715. (b) Colotta, V.; Catarzi, D.; Varano, F.; Calabri, F. R.; Lenzi, O.; Filacchioni, G.; Trincavelli, L.; Martini, C.; Deflorian, F.; Moro, S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3580-3590.

³⁶ Moulin, A.; Demange, L.; Bergé, G.; Gagne, D.; Ryan, J.; Mousseaux, D.; Heitz, A.; Perrissoud, D.; Locatelli, V.; Torsello, A.; Galleyrand, J. C.; Fehrentz, J. A.; Martínez, J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5790-5806.

³⁷ Li, H.; Linton, A.; Tatlock, J.; González, J.; Borhardt, A.; Abreo, M.; Jewell, T.; Patel, L.; Drowns, M.; Ludlum, S.; Goble, M.; Yang, M.; Blazer, J.; Rahavendran, H. S.; Shi, S.; Lewis, C.; Fuhrman, S. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3969-3972.

Estructura de 2-aryl-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]quinaxolin-1-onas

antagonista de los receptores
de la hormona del crecimiento



activo frente al virus de la hepatitis C

Figura 14: Ejemplos de 1,2,4-triazolo derivados biológicamente activos

1.5. Tienopirimidinas

Los derivados de pirimidinas fusionadas son importantes no solamente por su rica y variada química, sino también por sus apreciables propiedades biológicas.³⁸ Entre ellos, el sistema anular de tienopirimidina tiene un interés biológico especial a causa de su relación isoelectrónica formal con la purina. Además, el bioisosterismo entre el benceno y el tiofeno es perfectamente conocido y está muy bien documentado.³⁹ Basado en esto se ha publicado el diseño y la relación estructura actividad de bioisómeros de purina y quinazolina.

Por ejemplo, algunas tienopirimidinas 2-alcoxi o 2-alquil sustituidas tienen actividades anticancerosas, antifúngicas y antimicrobianas muy significativas.⁴⁰ Otras se utilizan como inhibidores de la tirosina quinasa o de la transglutaminasa.⁴¹ Los inhibidores de la tirosina quinasa juegan un importante papel en la angiogénesis tumoral⁴² y, como se sabe, la angiogénesis es la etapa limitante en el desarrollo de los tumores.⁴³ Las transglutaminasas (TGAsas), y en particular la isoenzima TGasa 2 (*tissue transglutaminase*) está implicada en diversas alteraciones biológicas asociadas a la enfermedad celíaca,⁴⁴ o a las enfermedades de Alzheimer⁴⁵ y Huntington.⁴⁶ Por eso los inhibidores selectivos de TGasa2 son importantes compuestos terapéuticos para prevenir y/o corregir esas disfunciones.

³⁸ (a) Manetti, F.; Santucci, A.; Locatelli, G. A.; Maga, G.; Spreafico, A.; Serchi, T.; Orlandini, M.; Bernardini, G.; Caradonna, N. P.; Spallarossa, A.; Brullo, C.; Schenone, S.; Bruno, O.; Ranise, A.; Bondavalli, F.; Hoffmann, O.; Bologna, M.; Angelucci, A.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5579-5588. (b) Naya, S.; Ohtoshi, H.; Nitta, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 176-184. (c) Wendt, J. A.; Deeter, S. D.; Bove, S. E.; Knauer, C. S.; Broker, R. M.; Augelli-Szafran, C. E.; Schwarz, R. D.; Kinsora, J. J.; Kilgore, K. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *17*, 5396-5399.

³⁹ Knittel, J.; Zavod, R. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*; Williams, D. A.; Lemke, T. L. Eds.; Lippincott Williams and Wilkins: Baltimore, 2005; p 61.

⁴⁰ (a) Wang, W.; Lagniton, L. M.; Constantine, R. N.; Burger, M. T. WO 2004111058 (2004). [*Chem. Abstr.* **2004**, *142*, 74600]. (b) Walter, H. WO 9914202 (1999). [*Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 252368k]. (c) Chambhare, R. V.; Khadse, B. G.; Bobde, A. S.; Bahekar, R. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 89-100. (d) Aboulwafa, O. M.; Ismail, K. A.; Koreish, E. A. *Farmacologia* **1992**, *47*, 631-642.

⁴¹ (a) Dai, Y.; Guo, Y.; Frey, R. R.; Ji, Z.; Curtin, M. L.; Ahmed, A. A.; Albert, D. H.; Arnold, L.; Arries, S. S.; Barlozzari, T.; Bauch, J. L.; Bouska, J. J.; Bousquet, P. F.; Cunha, G. A.; Glaser, K. B.; Guo, J.; Li, J.; Marcotte, P. A.; Marsh, M. D.; Moskey, L. J.; Pease, K. D.; Stewart, V. S.; Stoll, P.; Tapang, N.; Wishart, K. C.; Davidsen, S. K.; Michaelidis, M. R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6066-6083. (b) Duval, E.; Case, A.; Stein, R. L.; Cuny, G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1885-1889. (c) Munchhof, M. J.; Beebe, J. S.; Casavant, J. M.; Cooper, B. A.; Doty, J. L.; Higdon, R. C.; Hillerman, S. M.; Soderstrom, C. I.; Knauth, E. A.; Marx, M. A.; Rossi, A. M. K.; Sobolov, S. B.; Sun, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 21-24.

⁴² (a) Yancopoulos, G. D.; Davis, S.; Gale, N. W.; Rudge, J. S.; Wiegand, S. J.; Holash, J. *Nature* **2000**, *407*, 242-248. (b) Bilodeau, M. T.; Fraley, M. E.; Hartman, G. D. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2002**, *11*, 737-745.

⁴³ Carmeliet, P.; Jain, R. K. *Nature* **2000**, *407*, 249-257.

⁴⁴ Dieterich, W.; Ehnis, T.; Bauer, M.; Donner, P.; Volta, U.; Riecken, E. O.; Schuppan, D. *Nat. Med.* **1997**, *3*, 797-801.

⁴⁵ (a) Gentile, V.; Cooper, A. J. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disorders* **2004**, *3*, 99-104. (b) Grierson, A. J.; Johnson, G. V. W.; Miller, C. C. *Neurosci. Lett.* **2001**, *298*, 9-12.

En la Figura 15 se muestra la estructura de algunas tienopirimidinas dotadas de actividad farmacológica.

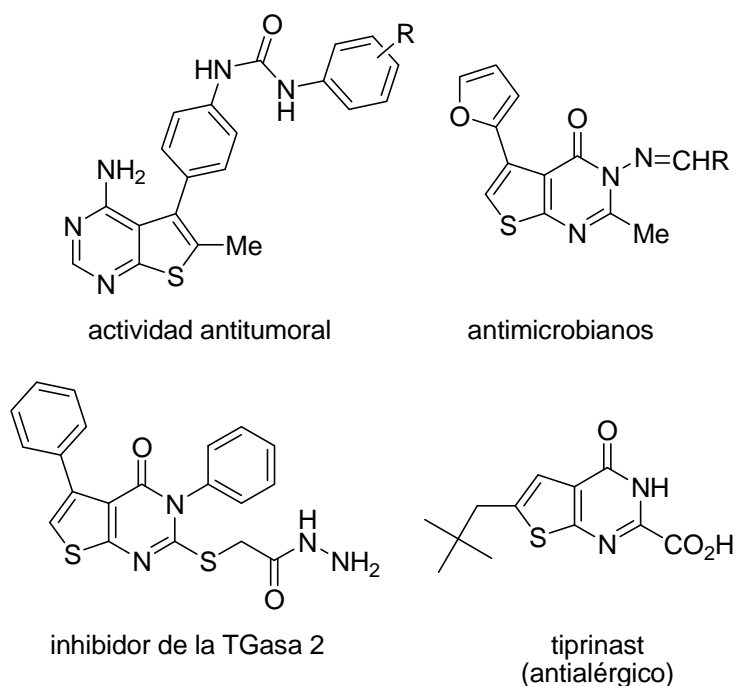


Figura 15: Ejemplos de tienopirimidinas con actividad farmacológica

Recientemente, por parte de los laboratorios Abbott se ha publicado que el A-841720 es un potente y selectivo antagonista del mGluR1 (receptor metabotrópico de glutamato) y efectivo, por consiguiente, para el tratamiento del dolor crónico.⁴⁷ En la Figura 16 se representa la estructura de ese compuesto tricíclico y de otros relacionados con la misma actividad biológica.⁴⁸

⁴⁶ (a) Mastroberardino, P. G.; Iannicola, C.; Nardacci, R.; Bernassola, F.; De Laurenzi, V.; Melino, G.; Moreno, S.; Pavone, F.; Oliviero, S.; Fésüs, L.; Piacentini, M. *Cell Death Differ.* **2002**, *9*, 873-880. (b) Kim, S.-Y.; Jeitner, T. M.; Steinert, P. M. *Neurochem. Int.* **2002**, *40*, 85-103.

⁴⁷ Zengh, G. Z.; Bhatia, P.; Daanen, J.; Kolasa, T.; Patel, M.; Latshaw, S.; Kouhen, O. F. E.; Chang, R.; Uchic, M. E.; Millar, L.; Nekane, M.; Lehto, S. G.; Honore, M. P.; Moreland, R. B.; Brioni, J. D.; Stewart, A. O. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7374-7388.

⁴⁸ Wu, W.-L.; Burnett, D. A.; Domalski, M.; Greenlee, W. J.; Li, C.; Bertorelli, R.; Fredduzzi, S.; Lozza, G.; Veltri, A.; Reggiani, A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5550-5553.

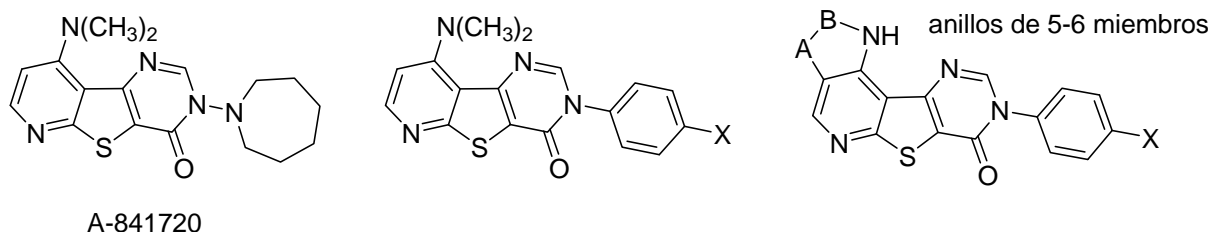


Figura 16: Inhibidores selectivos de mGluR1

De acuerdo con lo expuesto, los sistemas *N*- y *S*-heterocíclicos fusionados tienen un gran interés a causa de la amplia variedad de propiedades biológicas que presentan.⁴⁹ Cabe esperar, pues, que sistemas heterocíclicos condensados que contengan en su estructura anillos de pirazina, pirimidina, tiofeno o 1,2,4-triazol, puedan constituir potenciales candidatos a nuevos compuestos farmacológicamente activos o a nuevos ligandos polidentados, isómeros de la 1,10-fenantrolina (phen), de utilidad en el campo tecnológico y capaces de autoacoplarse y de dar estructuras supramoleculares.

Una de las estrategias que permitiría el acceso a ese tipo de compuestos sería la utilización de fosfacenos como intermedios sintéticos. Estos se preparan fácilmente a través de una amplia gama de reacciones, siendo las azidas y las aminas primarias los sustratos más comúnmente utilizados para su síntesis. Ello permite la obtención de una rica variedad estructural de estos intermedios: vinilfosfacenos, fosfacenos cíclicos, fosfacenos conjugados a iminas, bis(fosfacenos), *P*-fosfacenos, *N*-metalofosfacenos, etc. Hoy en día, la reacción entre un fosfaceno y un compuesto carbonílico es uno de los métodos más extendidos de formación de enlaces nitrógeno-carbono en condiciones suaves.⁵⁰

Cabe destacar además, por otra parte, que la importancia de las diversas propiedades y aplicaciones de los compuestos heterocíclicos, y la demanda social que ello implica, ha impulsado el diseño y estudio de nuevas metodologías y rutas generales que permitan sintetizar esos compuestos, de la manera más sencilla, en escala multigramo.

⁴⁹ Para otros ejemplos recientes ver: (a) Wang, S.; Folies, A.; Chuckowree, I.; Cockcroft, X.; Sohal, S.; Millar, W.; Milton, J.; Wren, S. P.; Vicker, N.; Depledge, P.; Scott, J.; Smith, L.; Jones, H.; Mistry, P.; Faint, R.; Thompson, D.; Cocks, S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1329-1338. (b) Gangjee, A.; Zeng, Y.; McGuire, J. J.; Mehraein, F.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6893-6901. (c) McGuigan, C.; Pathirana, R. N.; Snoeck, R.; Andrei, G.; DeClercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1847-1851. (d) Perner, R. J.; Gu, Y. G.; Lee, C. H.; Bayburt, E. K.; McKie, J.; Alexander, K. M.; Kohlhaas, K. L.; Wismer, C. T.; Mikusa, J.; Jarvis, M. F.; Kowaluk, E. A.; Bhagwat, S. S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5249-5257.

⁵⁰ (a) Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 523-575. (b) Eguchi, S. *Arkivoc* **2005**, 98. (c) Fresneda, P. M.; Molina, P. *Synlett* **2004**, *1*, 1-17.

Los procesos de reacción *one pot*, que permiten llevar a cabo reacciones en múltiples etapas o múltiples reacciones en una sola operación, son muy atractivas en síntesis orgánica, no solamente porque pueden suministrar los compuestos diana en una operación única y con bajo coste, sino también por el alto rendimiento final. El diseño sintético moderno requiere una alta eficacia, en términos de minimización de las etapas de síntesis, y la posibilidad de proyectar una secuencia *one pot* para la construcción de moléculas complejas constituye uno de los mayores estímulos de la nueva metodología sintética.⁵¹ La combinación de varias reacciones en una única operación para aumentar la complejidad molecular es un poderoso recurso para la eficiencia sintética y, por ello, han surgido estrategias poderosas como las reacciones dominó⁵² y multicomponente (MCRs).⁵³ Las síntesis en múltiples etapas transformadas en un proceso único son económica y medioambientalmente muy ventajosas por la sencillez del procedimiento, reducción de las etapas de purificación y aislamiento y minimización del tiempo, costes y producción de residuos.⁵⁴

Las reacciones tándem son estrategias muy eficaces en síntesis orgánica, puesto que son factibles transformaciones múltiples, a través de series de reacciones dominó o en cascada, en una sola operación sintética. Consecuentemente, tienen vasta aplicación en la preparación de moléculas complejas. Por ejemplo, varios productos naturales que contienen nitrógeno se han preparado usando reacciones tándem.⁵⁵

La posibilidad de diseñar secuencias *one pot* para la construcción de moléculas complejas es uno de los objetivos de esta memoria.

⁵¹ (a) Xiang, J.; Zheng, L.; Chen, F.; Dang, Q.; Bai, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 765-767, y referencias ahí citadas. (b) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195-206. (c) Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137-165.

⁵² Para recopilaciones, ver por ejemplo: (a) Padwa, A.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341-5378. (b) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570-1581. (c) De Meijere, A.; Von Zezschwitz, P.; Bräse, S. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413-422. (d) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136. (e) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123-131.

⁵³ (a) Zhu, J.; Bienaymé, H. (Eds.) *Multicomponent reactions*; Wiley: Weinheim, 2005. (b) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89. (c) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634. (d) Simon, C.; Constantieux, T.; Rodríguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4957-4980. (e) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168-3210. (f) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879-888.

⁵⁴ Algunos ejemplos recientes: (a) Barluenga, J.; Jiménez-Aquino, A.; Valdés, C.; Aznar, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1529-1532. (b) Pinto, A.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3291-3295. (c) Chen, L.; Zhao, Y.-L.; Liu, Q.; Cheng, C.; Piao, C.-R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9259-9263. (d) Siamaki, A. R.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6050-6051. (e) Ströbing, D.; Kirschner, A.; Neumann, H.; Hübner, S.; Klaus, S.; Bornscheuer, U. T.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4210-4208.

⁵⁵ Para algunos ejemplos recientes, ver: (a) Zhang, Z.; Zhang, Q.; Sun, S.; Xiong, T.; Liu, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1726-1729. (b) Chapman, C. J.; Frost, C. G. *Synthesis* **2007**, 1-21, y referencias ahí citadas. (c) Elliot, G. I.; Velcicky, J.; Ishikawa, H.; Li, Y.; Boger, D. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 620-622.

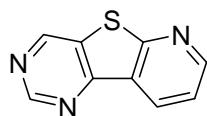
2. Objetivos

2. Objetivos

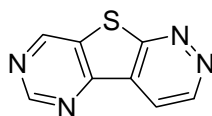
Los heterociclos están presentes como componentes fundamentales en el esqueleto de más de la mitad de los compuestos biológicamente activos producidos por la naturaleza. Como consecuencia de ello, el interés por desarrollar nuevos procedimientos sintéticos, versátiles y eficaces, que puedan conducir a ellos ha sido constante en la comunidad científica. Recientemente, sin embargo, no se plantea únicamente como objetivo el que un determinado compuesto pueda ser sintetizado, sino también que dicha síntesis pueda ser llevada a cabo de la manera más eficiente posible. Objetivos críticos en la química orgánica moderna son la mejora de la eficacia, evitar el uso de reactivos tóxicos, la reducción de residuos y la minimización responsable de costes. Las reacciones en múltiples etapas que puedan transcurrir en un sólo paso, también llamadas reacciones dominó o en cascada, colman muchos de esos objetivos. Puesto que no requieren purificación ni aislamiento de los intermedios, las reacciones dominó son mucho más limpias, rápidas y eficaces que las tradicionales metodologías “etapa por etapa”. Por ello, el concepto de aumentar la complejidad molecular mientras decrece el número de etapas sintéticas se está volviendo cada vez más atractivo.

En los últimos 10 años, este grupo de investigación ha publicado la síntesis y resultados de bioactividad de sistemas heterocíclicos con el esqueleto de piridotienopirimidina o piridazinotienopirimidina. Aunque el número de publicaciones sobre la preparación de pirazinas fusionadas a otros sistemas heterocíclicos es numeroso, sorprendentemente se ha prestado muy poca atención al sistema de pirazinotienopirimidina,⁵⁶ aza-isómero de los esqueletos anteriormente mencionados, y bioisómero, además, del sistema de quinoxalinopirimidina dotado de una notable actividad biológica.

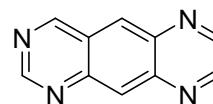
⁵⁶ (a) Badr, M.Z.A.; Mahgoub, S.A.; Atta, F.M.; Moustafa, O.S. *J. Indian Chem. Soc.* **1997**, *74*, 30-32. (b) Schneller, S.W.; Clough, F.W. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 513-516.



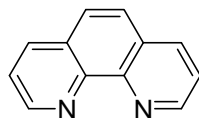
piridotienopirimidina



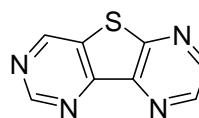
piridazinotienopirimidina



quinoxalinopirimidina



1,10-fenantrolina



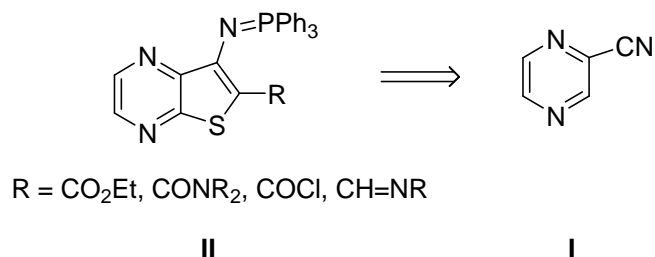
pirazinotienopirimidina

De acuerdo con lo expuesto en la sección anterior, este sistema de pirazinotienopirimidina debería ser potencialmente bioactivo y podría ser usado, por consiguiente, como cabeza de puente para la obtención de compuestos con diferente actividad farmacológica.

Además, ese sistema tricíclico es isómero de la 1,10-fenantrolina (phen), uno de los ligandos complejantes más comunes empleados en la química de la coordinación porque forma complejos fuertes en presencia de numerosos cationes metálicos, con una disposición espacial predecible, ventaja utilizada extensivamente para la preparación de diferentes arquitecturas moleculares. Las pirazinotienopirimidinas representarían el primer ejemplo conocido de ligandos multidentados con un anillo de tiofeno en un sistema heteroaromático polinuclear, dato no despreciable porque es conocido el enorme interés en el diseño y en la preparación de nuevos ligandos polidentados capaces de autoacoplarse y de dar estructuras supramoleculares.

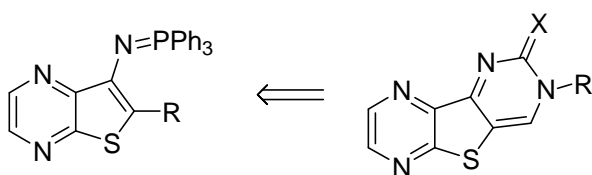
El objetivo principal de este trabajo de investigación es la síntesis de nuevos poliazaligandos, rígidos o no, isómeros de la fenantrolina (phen), utilizando reacciones tándem/dominó con fosfacenos como intermedios sintéticos. Los estudios sobre su potencial biológico, posibilidad de actuar como ligandos de receptores artificiales, capacidad de coordinarse con diferentes centros metálicos o de ser utilizados como ligandos en el diseño de compuestos supramoleculares, se están llevando a cabo por otros miembros del grupo y no son objeto de esta memoria.

Los fosfacenos **II**, preparados a partir de la 2-cianopirazina comercial **I**, servirán como material de partida para la síntesis.

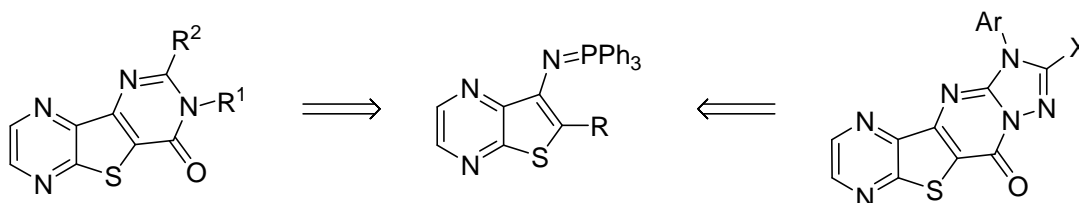


A partir de los fosfacenos **II** se llevará a cabo la preparación de los sistemas poliazadentados deseados, en procesos *one pot*, mediante reacciones tándem aza-Wittig/electrociclación y procesos dominó aza-Wittig/adición nucleofílica intermolecular/ciclación intramolecular.

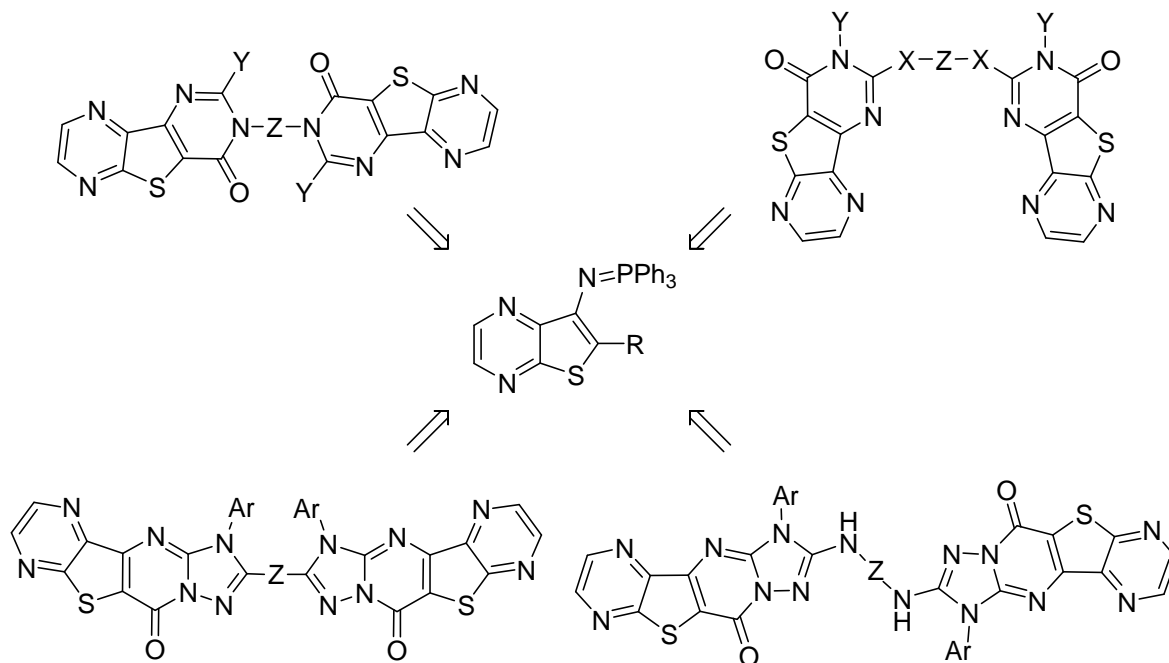
Tándem aza-Wittig/electrociclación



Dominó aza-Wittig/adición nucleofílica intermolecular/ciclación intramolecular



La preparación de sistemas biheterocíclicos que incluyen moléculas tri- o tetracíclicas, como los representados a continuación, constituye otro de los objetivos de este trabajo.



X = O, S, NH

Y = NR₂, NHR, NHAr, ArO, ArS, RO

Z = alquilo, arilo, heteroarilo

3. La Reacción aza-Wittig

3.1. Fosfacenos

En el año 1919, Staudinger y Meyer preparan el PhN=PPh_3 (**1**), primer ejemplo conocido de un análogo nitrogenado de un reactivo de Wittig (**2**) (Esquema 1). Esos reactivos de fósforo son conocidos como λ^5 -fosfacenos, iminofosforanos, iminas de fosfina o, más corrientemente, fosfacenos.

Esquema 1



Desde los trabajos llevados a cabo por Wittig en la década de los 70, estos compuestos han sido objeto de intensa investigación y se han convertido en una utilísima herramienta en estrategias de síntesis dirigidas a la construcción de heterociclos nitrogenados debido, mayormente, a que la reacción transcurre en disolventes neutros sin necesidad de catalizador y, en general, en condiciones suaves y con alto rendimiento.

Los fosfacenos son más estables que los iluros de fósforo. La naturaleza del enlace nitrógeno-fósforo siempre ha despertado un gran interés debido a la facilidad con la que se forma y a su estabilidad química, siendo representado en la bibliografía como un doble enlace formal. El átomo de nitrógeno posee una hibridación trigonal y el fósforo, tetraédrica. Según los datos espectroscópicos, el enlace N-P tiene un elevado carácter de doble enlace, con un solapamiento del orbital 2p ocupado del nitrógeno con el orbital vacante $3d_{xy}$ o $3d_{xz}$ del fósforo, produciendo un orden de enlace próximo a 2. Este valor oscila según la naturaleza de los sustituyentes de ambos átomos, que también influyen en la estabilidad, basicidad y carácter nucleófilo del fosfaceno.⁵⁷

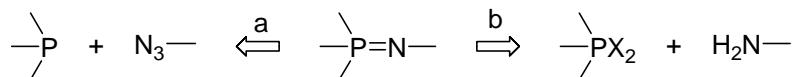
3.2. Preparación de fosfacenos.

Los dos procedimientos más extendidos para la síntesis de fosfacenos son la reacción de Staudinger y la de Kirsanov (Esquema 2), aunque se conocen otros

⁵⁷ Johnson, W. *Ylides and Imines of Phosphorous*, Wiley, New York, 1993, pág 414.

métodos, no tan generales, que usan reactivos específicos o que sirven para obtener una clase particular de fosfacenos.

Esquema 2: Reacciones de Staudinger y de Kirsanov



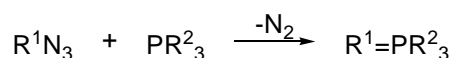
a: Reacción de Staudinger

b: Reacción de Kirsanov

3.2.1. Reacción de Staudinger

Como ya se ha mencionado anteriormente, la reacción de Staudinger⁵⁸ (Esquema 3) es el primer método conocido, y también el más utilizado, para la preparación de fosfacenos.

Esquema 3: Reacción de Staudinger



Aunque la trifenílfosfina es la fosfina más utilizada debido a la estabilidad de la imina resultante, la reacción puede llevarse a cabo con gran variedad de fosfinas, incluyendo trialquilfosfinas,⁵⁹ fosfinas insaturadas⁶⁰, fosfinas cíclicas⁶¹ y fosfinas bicíclicas.⁶² Asimismo, el tipo de azidas que se han empleado en la reacción de Staudinger, obtenida normalmente por desplazamiento de un haluro con azida sódica, es muy extenso y la tendencia de éstas a descomponer es probablemente la única limitación de esta reacción.

La reacción tiene lugar a través del ataque nucleófilo de la fosfina sobre el nitrógeno terminal de la azida (γ), para formar una fosfazida lineal, llamada aducto de Staudinger, que, mediante un intermedio cíclico de cuatro miembros, produce el fosfaceno tras la eliminación de nitrógeno molecular. Se ha demostrado, mediante

⁵⁸ Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646.

⁵⁹ (a) Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4623-4624. (b) Wilson, S.R.; Pasternak, A. *Synlett* **1990**, 199.

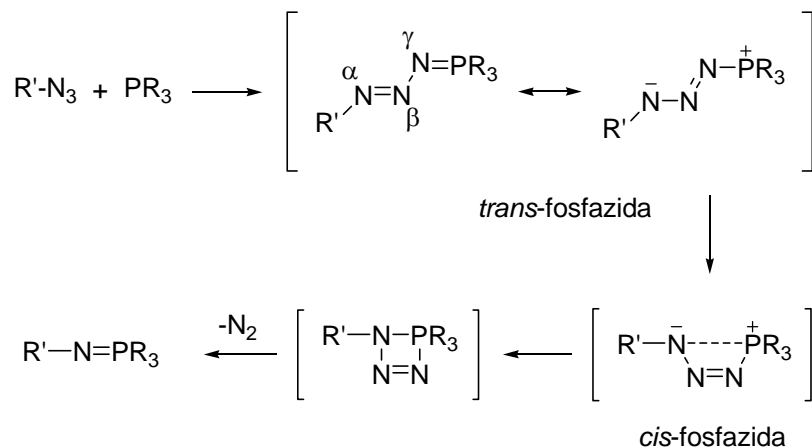
⁶⁰ Baechler, R.D.; Blohm, M.; Rocco, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5353-5354.

⁶¹ Baccolini, G.; Tudesco, P.E.; Bartola, G. *Phosphorus Sulfur* **1981**, *10*, 387-393.

⁶² Quin, L.D.; Keglevich, G.; Caster, K.C. *Phosphorus Sulfur* **1987**, *31*, 133-140.

marcaje isotópico con ^{15}N , que es el nitrógeno en posición α el que posteriormente forma parte del producto de reacción.⁶³

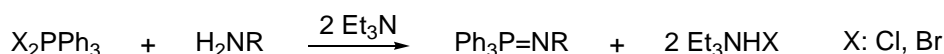
Esquema 4: Mecanismo de la reacción de Staudinger



3.2.2. Reacción de Kirsanov

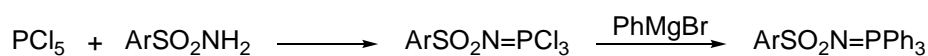
La reacción de dihalofosforanos con aminas primarias, conocida genéricamente como reacción de Kirsanov, es uno de los métodos más versátil y usado en los últimos años para la síntesis de fosfacenos (Esquema 5).

Esquema 5: Reacción de Kirsanov



La reacción debe su nombre al químico ruso que, en el año 1950, consiguió preparar fosfacenos a partir de pentacloruro de fósforo y aminas primarias.⁶⁴ Kirsanov obtuvo el *N*-bencenosulfoniliminotrifetilfosforano al hacer reaccionar bencenosulfonamida con PCl_5 y tratamiento posterior con bromuro de fenilmagnesio (Esquema 6).

Esquema 6: Obtención de fosfacenos a partir de aminas y PCl_5



⁶³ Bock, H.; Schnoller, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 636.

⁶⁴ Kirsanov, A.V. *Isv.Akad. Nauk SSSR* **1950**, 426-437. *Chem. Abstr.* **1951**, 45, 1053.

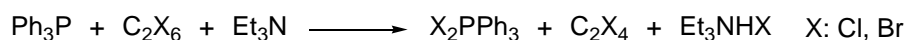
Horner y Oediger⁶⁵ consiguieron la síntesis directa de *N*-arilfosfacenos, mediante la transformación de trifenilfosfina en un derivado dibromado y posterior reacción con una amplia variedad de aminas, en presencia de dos equivalentes de trietilamina (Esquema 7). Zimmer y Singh ampliaron el proceso para alquilaminas.⁶⁶

Esquema 7: Reacción de dibromotrifenilfosfaceno con aminas aromáticas



La fosfina dihalogenada puede obtenerse directamente a partir de compuestos de fósforo trivalente y halógeno elemental,⁶⁷ o bien generarse a partir de trifosgeno y trifenilfosfina, con lo que se evita la generación de subproductos de fósforo y/o clorocarbonados.⁶⁸ Estos métodos han sido mejorados por Appel,⁶⁹ que sintetiza cuantitativamente el diclorotrifenilfosforano *in situ* a partir de trifenilfosfina, hexacloroetano y trietilamina (Esquema 8).

Esquema 8: Reacción de Appel de dihalotrifenilfosfacenos



Las ventajas de este método son evidentes: el agente halogenante (hexacloroetano) es sólido, y por tanto de fácil manipulación y el percloroetileno, formado como producto secundario, se elimina fácilmente junto con el disolvente, por destilación. Además, el diclorofosforano se obtiene puro y puede ser utilizado en las reacciones posteriores sin purificar y, siempre que el cloroalqueno formado no interaccione con los productos, el compuesto halogenado puede generarse *in situ*. Por todo ello este procedimiento, rápido y eficaz, ha sido ampliamente utilizado.

⁶⁵ Horner, L.; Oediger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 627, 142-162.

⁶⁶ Zimmer, H.; Singh, G.J. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 483-486.

⁶⁷ Bringmann, G.; Schneider, S. *Synthesis* **1983**, 139-141.

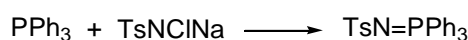
⁶⁸ Wells, A. *Synth. Commun.* **1994**, 24 (12), 1715-1719.

⁶⁹ (a) Appel, R.; Halstenberg, M. *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Codogan, J.I.G. Ed.; Academic Press, London, 1979; p. 387-431. (b) Appel, R.; Schöler, H. *Chem. Ber.* **1977**, 110, 2382-2384. (c) Appel, R.; Willms, L. *Chem. Ber.* **1977**, 110, 3209-3213. (d) Appel, R. *Angew. Chem.* **1975**, 87, 863-874. (e) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 801. (f) Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K.D.; Knoll, F. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 3631-3639.

3.2.3. Otros métodos de síntesis de fosfacenos

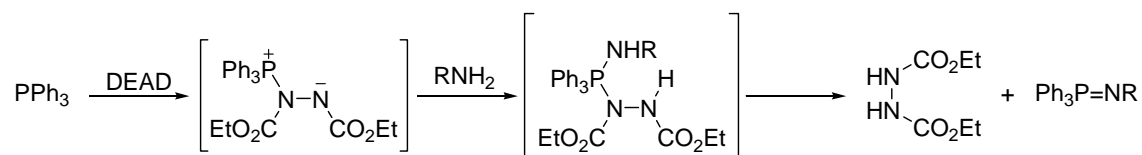
a) El segundo método más antiguo de preparación de fosfacenos consiste en tratar fosfinas terciarias con cloramina-T anhidra⁷⁰ y, aunque poco utilizado, ha dado lugar a una modificación desarrollada por Appel⁷¹ que consiste en tratar la fosfina con ácido hidroxilamin-*o*-sulfónico, o más corrientemente con cloramina, para producir la sal de cloroaminofosfonio, que es transformada con amiduro sódico en el fosfaceno (Esquema 9).

Esquema 9: Modificación de Appel



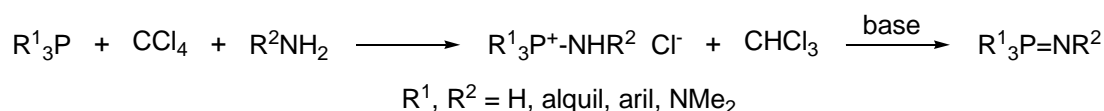
b) En una modificación de la reacción de Mitsunobu, el tratamiento de fosfinas terciarias, azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y una amina primaria en condiciones suaves, produce fosfacenos con buenos rendimientos⁷² (Esquema 10).

Esquema 10



c) Por adaptación del método de Atherton,⁷³ Appel y col.⁶⁹ preparan fosfacenos utilizando una fosfina terciaria, tetracloruro de carbono y una amina. La sal de iminofosfonio formada inicialmente, puede desprotonarse utilizando amiduro potásico o trietilamina⁷⁴ (Esquema 11).

Esquema 11



⁷⁰ Mann, F.; Chaplin, E.J. *J. Chem. Soc.* **1937**, 527-535.

⁷¹ Appel, R.; Guth, E. *Z. Naturforsch.* **1960**, 15b, 57.

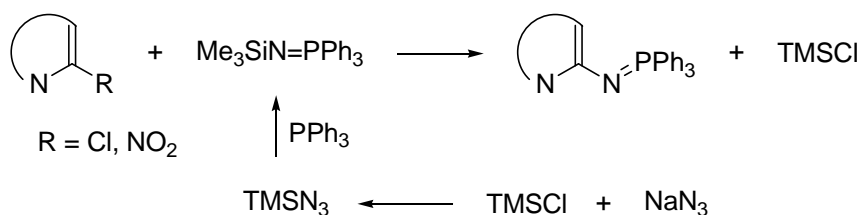
⁷² Niclas, H.J.; Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4031-4032.

⁷³ Atherton, F.R.; Openshaw, H.T.; Todd, A.R. *J. Chem. Soc.* **1945**, 660-663.

⁷⁴ Weinberg, B.; Fehlhammer, W.P. *Angew. Chem.* **1980**, 92, 478-479.

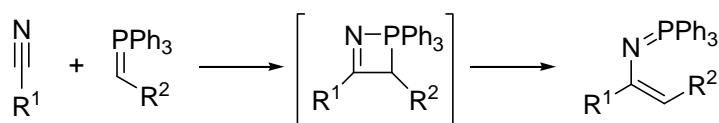
d) Algunos compuestos heterocíclicos, como triazinas, pirazinas y piridinas, con grupos cloro y nitro, se pueden transformar en fosfacenos mediante una sustitución nucleófila con fosfacenos *N*-sililados.⁷⁵ Se requieren condiciones suaves y se forma preferentemente el fosfaceno monosustituido, incluso cuando se parte de heterociclos polisustituidos (Esquema 12).

Esquema 12



e) Ciganek⁷⁶ ha desarrollado un método de síntesis de *N*-vinilfosfacenos⁷⁷ que evita el uso de azidas vinílicas, altamente explosivas. El método consiste en utilizar iluros estabilizados con nitrilos activados. El mecanismo de la reacción implica la formación de un aducto cíclico de cuatro miembros y su posterior apertura. Este procedimiento ha sido aplicado en la síntesis de *N*-vinilfosfacenos funcionalizados, por reacción de iluros de fósforo⁷⁸ y fosfacenos⁷⁹ con arilnitrilos (Esquema 13). No obstante, las vinilazidas funcionalizadas continúan usándose en la síntesis de *N*-vinilfosfacenos con buenos resultados.⁸⁰

Esquema 13



Otro método para sintetizar este tipo de productos, puesto a punto por Katrizky y col.,⁸¹ consiste en convertir azidoalquilbenzotriazoles en el fosfaceno apropiado con un

⁷⁵ (a) Rakitin, O.A.; Obruchnikova, N.V.; Khmel'nitski, L.I. *Phosphorus Sulfur* **1993**, 78, 309-312.

(b) Birkhofer, L.; Ritter, A.; Richter, P. *Chem. Ber.* **1963**, 96, 2750-2757.

⁷⁶ Ciganek, E. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3631-3636.

⁷⁷ Nitta, M. *Reviews on Heteroatom Chemistry*. Oae, S. Ed.; MYU, Tokio **1993**, Vol. 9, p. 87-121.

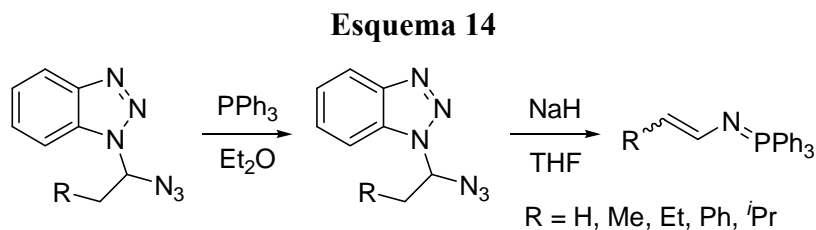
⁷⁸ (a) Saito, T.; Nakane, M.; Endo, M.; Yamashita, H.; Oyameda, Y.; Motoki, S. *Chem. Lett.* **1986**, 135-138. (b) Capuano, L.; Braun, C.; Kuehn, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 15-18.

⁷⁹ Barluenga, J.; Ferrero, M.; López, F.; Palacios, F.J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 615-618.

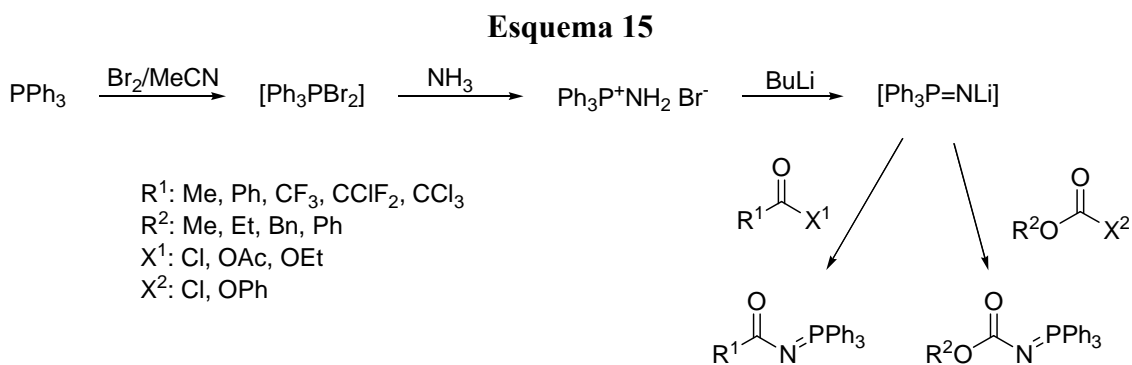
⁸⁰ Palacios, F.; Aparicio, D.; de los Santos, J.M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4857-4866.

⁸¹ Katrizky, A.R.; Mazurkiewicz, R.; Stevens, C.V.; Gordeev, M.F. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2470-2742.

hidrógeno en posición β al átomo de nitrógeno, por reacción de Staudinger. Su posterior tratamiento con hidruro sódico produce una mezcla de isómeros *E* y *Z* del esperado *N*-vinilfosfaceno, con predominio de formación del isómero *Z* (Esquema 14).



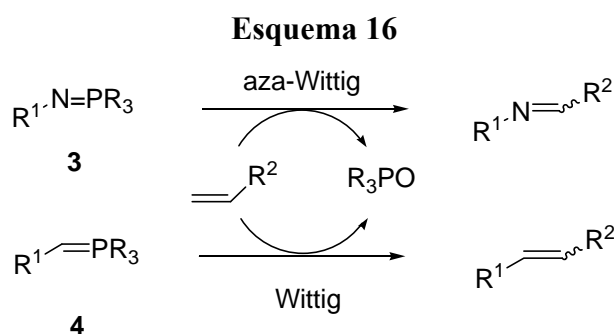
f) La síntesis de *N*-acilfosfacenos se consigue a partir de fosfacenos *N*-litiados y el compuesto carbonílico adecuado⁸² (Esquema 15).



⁸² Cristau, H.J.; Manginot, E.; Torreilles, E. *Synthesis* **1991**, 382-384.

3.3. La reacción aza-Wittig⁸³

Los fosfacenos **3** (Esquema 16), análogos nitrogenados de los iluros de fósforo **4**,⁸⁴ son intermedios muy versátiles en síntesis orgánica.⁸⁵ De igual modo que los iluros de fósforo son reactivos excelentes para la formación selectiva de dobles enlaces C=C (reacción de Wittig), los fosfacenos **3** son herramientas muy importantes en síntesis orgánica para la construcción de compuestos con dobles enlaces C=N (reacción aza-Wittig)⁸⁶ (Esquema 16).



La reacción entre un fosfaceno y un compuesto carbonílico fue descrita por primera vez en 1919 por Staudinger y col., al tratar feniliminotrifetilfosforano con difenilcetena y dióxido de carbono (Esquema 17).⁸⁷ Posteriormente, la reacción se

⁸³ (a) Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523-575. (b) Palacios, F.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; Alonso, C.; de los Santos, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 2371-2392. (c) Eguchi, S. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, *6*, 113-156. (d) Eguchi, S. *ARKIVOC* **2005**, (ii), 98-119. (e) Arqués, A.; Molina, P. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 827-843. (f) Fresneda, P. M.; Molina, P. *Synlett* **2004**, 1-17. (g) Eguchi, S.; Okano, T.; Okawa, T. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, 337-346. (h) Wamhoff, H.; Richardt, G.; Stölben, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1995**, *64*, 159-249. (i) Molina, P.; Vilaplana, M. J. *Synthesis* **1994**, 1197-1218. (j) Nitta, M. *Reviews on Heteroatom Chemistry*; Oae, S., Ed.; MYU K.K.: Tokyo, 1993; Vol. 9, p 87. (k) Eguchi, S.; Matsushita, Y.; Yamashita, K. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 209-243. (l) Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353-1406. (m) Barluenga, J.; Palacios, F. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 1-65.

⁸⁴ Johnson, A. W.; Kahsa, W. C.; Starzewki, K. A. O.; Dixon, D. A. *Ylides and Imines of Phosphorus*; Johnson, A. W., Ed.; Wiley: New York, NY, 1993; Capítulo 13.

⁸⁵ Para publicaciones recientes ver: (a) Cossío, F. P.; Alonso, C.; Lecea, B.; Ayerbe, M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2839-2847. (b) Cassidy, M. P.; Özdemir, A. D.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1339-1342. (c) Cami-Kobeci, G.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2004**, 1072-1073. (d) Tomoyasu, T.; Tamoaka, K. *Synlett* **2004**, 1925-1928. (e) Saaby, S.; Bayón, P. P.; Aburel, S.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4352-4361.

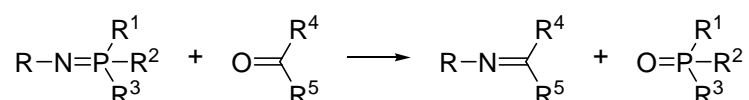
⁸⁶ (a) Snider, B. B.; Zhou, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1087-1088. (b) Gil, C.; Bräse, S. *Chem.-Eur. J.* **2005**, *11*, 2680-2688. (c) Ding, M. W.; Xu, S. Z.; Zhao, J. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8366-8371. (d) Maughan, M. A. T.; Davies, I. G.; Claridge, T. D. W.; Courtney, S.; Hay, P.; Davis, B. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3788-3792.

⁸⁷ Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646.

generalizó para otros compuestos carbonílicos como aldehídos, cetonas, disulfuro de carbono e isocianatos.⁸⁸

Al estar el nombre de Staudinger asociado a la reacción de formación de fosfacenos a partir de azidas y fosfinas, y debido a la similitud que presenta la reacción con la que tiene lugar entre iluros de fósforo y compuestos carbonílicos, se generalizó el uso del nombre alternativo de reacción “aza-Wittig”.

Esquema 17



Se encuentra poca información sobre el mecanismo de la reacción aza-Wittig, aunque éste debe ser similar al de la reacción de olefinación de Wittig.⁸⁹ Para la determinación del mecanismo es necesario aislar los intermedios, algo que resulta difícil debido a su elevada reactividad.

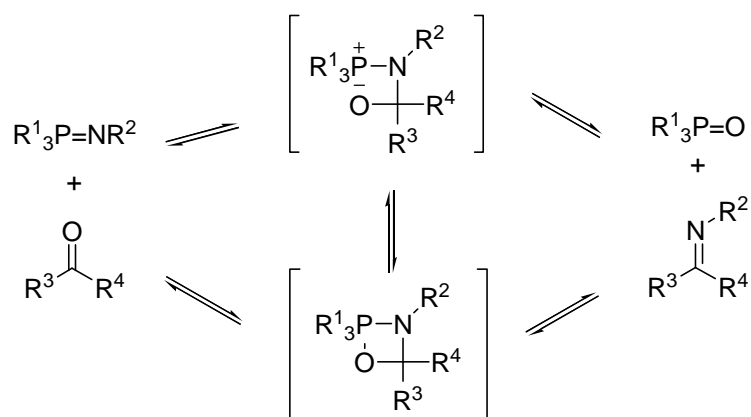
Para tratar de explicar las observaciones experimentales⁹⁰ se han utilizado diferentes estudios computacionales *ab initio*. Se considera que la condensación entre el fosfaceno y el compuesto carbonílico genera un intermedio cíclico de cuatro miembros (oxafosfetano), con posterior descomposición en la correspondiente imina mediante la eliminación de óxido de fosfina (Esquema 18).

⁸⁸ Staudinger, H.; Hauser, E. *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 861-886.

⁸⁹ Johnson, A.W.; Kahsa, W.C.; Starzewki, K.A.O.; Dixon, D.A. *Ylides and Imines of Phosphorus*; Johnson, A.W., Ed.; Wiley: New York, NY, 1993; Capítulo 13.

⁹⁰ (a) Cossio, F.; Alonso, C.; Lecea, B.; Ayerbe, M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2839-2847. (b) Xue, Y.; Kim, C.K. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 7945-7951. (c) Xue, Y.; Xie, D.; Yan, G. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 9053-9058. (d) Lu, W.C.; Sun, C.C.; Zang, Q.J.; Liu, C.B. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *311*, 491-498. (e) Lu, W.C.; Liu, C.B.; Sun, C.C.; *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 1078-1083. (f) Koketsu, J.; Ninomiya, Y.; Suzuki, Y.; Koga, N. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 694-702.

Esquema 18



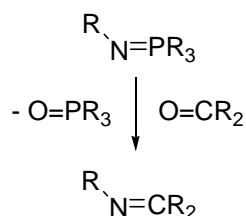
3.3.1. Principales tipos de reacción aza-Wittig

Las reacciones aza-Wittig se han clasificado en tres grupos generales: reacciones intermoleculares, reacciones intramoleculares y reacciones tándem o dominó. En las reacciones tándem, tras una reacción aza-Wittig, se produce una segunda transformación: electrociclación, sustitución nucleófila intramolecular o reacción Diels-Alder. En este estudio se prestará especial atención a aquellos casos que impliquen la formación de un anillo heterocíclico. Se presentarán también algunos ejemplos de la aplicación aza-Wittig a la síntesis de productos naturales.

3.3.1.1. Reacción aza-Wittig intermolecular

Implica la reacción de dos moléculas: un fosfaceno y un compuesto carbonílico (Esquema 19).

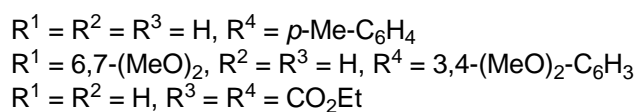
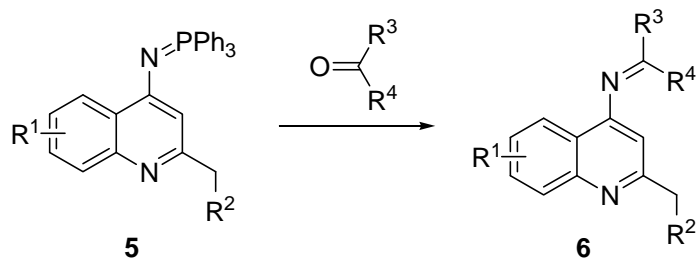
Esquema 19



Es un proceso muy general y puede tener lugar con fosfacenos simples (*N*-alquil o *N*-aril) o conjugados (*N*-vinil). Por ejemplo, la reacción de los fosfacenos **5**, derivados de quinolinas, con compuestos carbonílicos como *p*-tolualdehído, veratraldehído y

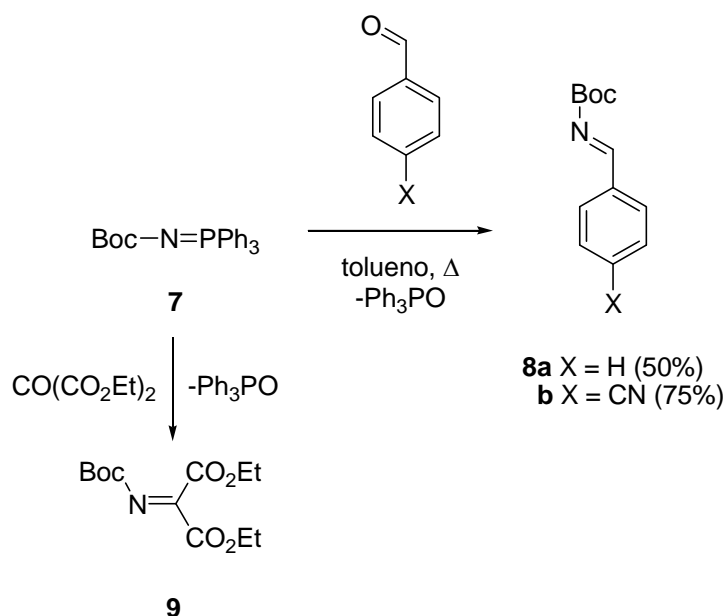
cetomalonato de dietilo constituye una sencilla estrategia para la preparación de imino compuestos derivados de 4-aminoquinolina (**6**, Esquema 20).⁹¹

Esquema 20



Del mismo modo, los derivados imínicos, protegidos como *N*-Boc, **8a,b** y **9** se obtienen fácilmente mediante una reacción aza-Wittig entre el fosfaceno **7** con derivados del benzaldehído⁹² o con cetomalonato de dietilo,⁹³ respectivamente (Esquema 21).

Esquema 21

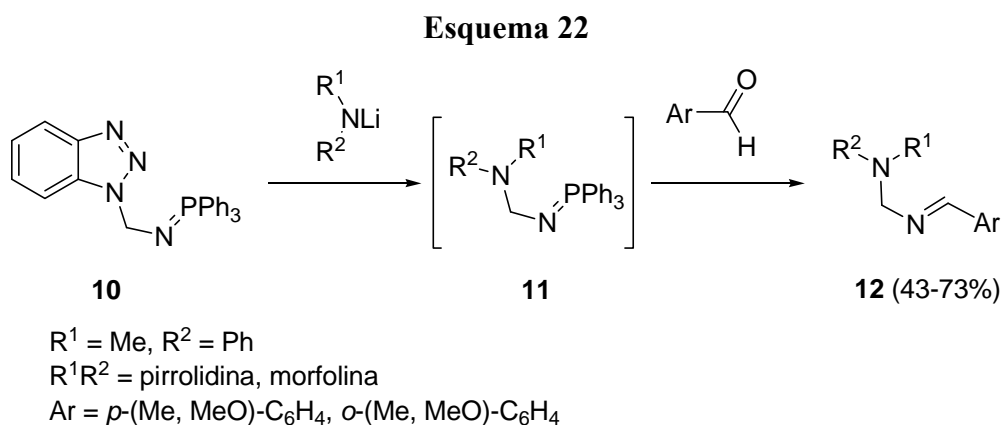


⁹¹ Palacios, F.; Aparicio, D.; García, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1647-1656

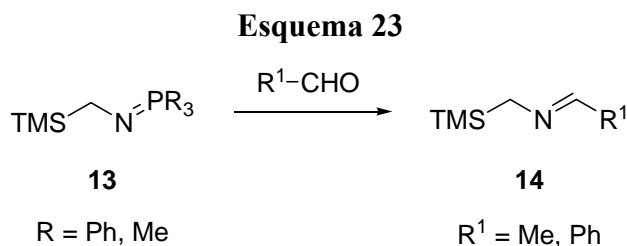
⁹² Vidal, J.; Guy, L.; Stérin, S.; Collet, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4791-4793.

⁹³ Armstrong, A.; Jones, L. H.; Knight, J. D.; Kelsey, R. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 713-716.

La reacción aza-Wittig constituye una nueva ruta a α -(arilidenamino)alquilaminas **12** (Esquema 22). El desplazamiento nucleofílico en el benzotriazol de **10** con amiduros de litio, y condensación de los fosfacenos resultantes **11** con aldehídos de arilo, conduce a las iminas funcionalizadas **12** con un rendimiento moderado.⁹⁴



Palacios⁹⁵ ha desarrollado un nuevo método sintético de iminas **14**, con un buen grupo saliente como el trimetilsililo, y observa que, cuando se utilizan fosfacenos derivados de trimetilfosfina **13** (R=Me), las iminas **14** se obtienen en condiciones más suaves (Esquema 23).



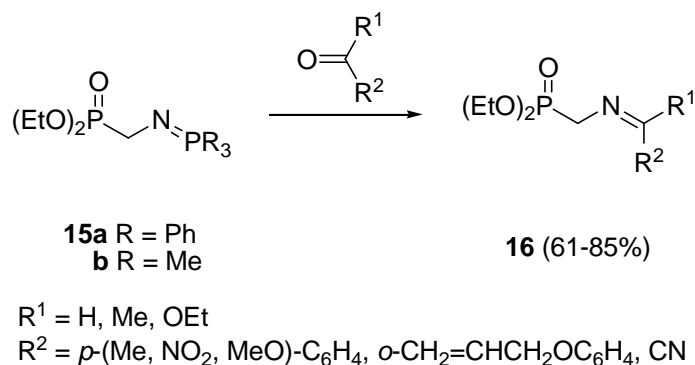
Las iminas funcionalizadas **16**, derivadas de aminofosfonatos, se pueden preparar por la reacción aza-Wittig de *N*-fosforilalquil fosfacenos **15** con compuestos carbonílicos, como aldehídos, nitrilo pirúvico o cianoformiato de etilo⁹⁶ (Esquema 24).

⁹⁴ Katritzky, A. R.; Jiang, J.; Harris, P. A. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1153-1155.

⁹⁵ Cossio, F.; Alonso, C.; Lecea, B.; Ayerbe, M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2839-2847.

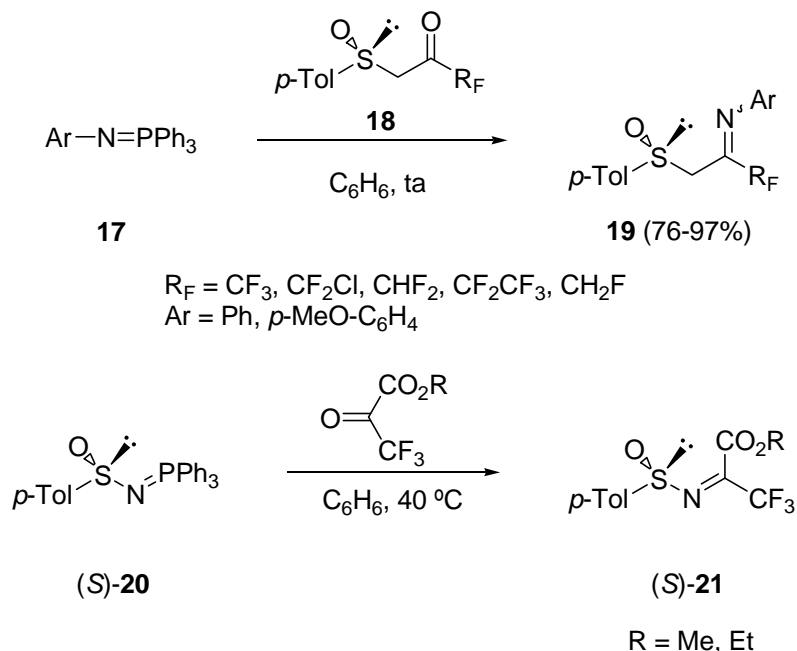
⁹⁶ (a) Palacios, F.; Ochoa de Retana, A. M.; Martínez de Marigorta, E.; Rodríguez, M.; Pagalday, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2617-2623. (b) Katritzky, A. R.; Zhang, G.; Jiang, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4556-4560.

Esquema 24



La reacción ha mostrado también su efectividad en la síntesis de moléculas quirales, fluoradas y nitrogenadas, de interés biológico. Así, se han preparado *N*-aril (y *N*-alquil), fluoroalquil(arilsulfinil)metiliminas **19**, enantioméricamente puras, por una reacción aza-Wittig entre los fosfacenos **17** y los (*R*)- γ -fluoro- β -cetossulfóxidos **18**.⁹⁷ Cuando se parte del sulfóxido funcionalizado quiral **20** se obtienen los α -aminoácidos α -trifluorometil sustituidos no racémicos (*S*)-**21**⁹⁸ (Esquema 25).

Esquema 25

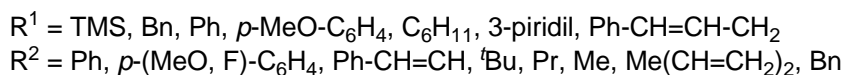
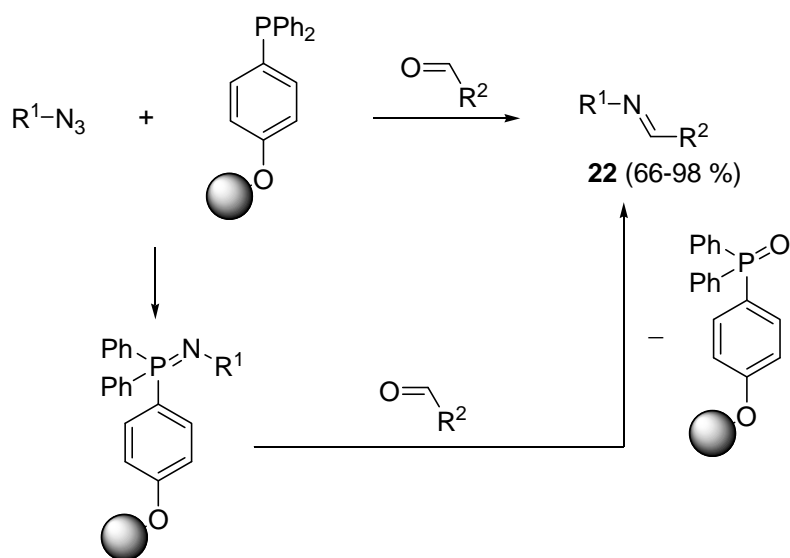


⁹⁷ (a) Fustero, S.; Navarro, A.; Pina, B.; Asensio, A.; Bravo, P.; Crucianelli, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6210-6219. (b) Bravo, P.; Cavicchio, G.; Crucianello, M.; Markovsky, A. L.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Synlett* **1996**, 887-889.

⁹⁸ Asensio, A.; Bravo, P.; Crucianelli, M.; Farina, A.; Fustero, S.; García-Soler, J.; Meille, S. V.; Panzeri, W.; Viani, F.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1449-1458.

Uno de los mayores inconvenientes de la reacción aza-Wittig es aislar los derivados de imina del óxido de trifenilfosfina obtenido en la reacción. Usando la metodología en fase sólida, las iminas **22** pueden obtenerse en una única etapa (Esquema 26).⁹⁹

Esquema 26



Amidas¹⁰⁰ o aminoácidos¹⁰¹ no naturales, aromáticos o heteroaromáticos, también pueden obtenerse vía reacción aza-Wittig intermolecular. Estos aminoácidos así obtenidos se utilizan para sintetizar péptidos miméticos que ayudan a comprender las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los péptidos naturales.¹⁰²

La reacción aza-Wittig intermolecular es útil también en la síntesis heterocíclica, como se observa en algunos ejemplos que se muestran a continuación.

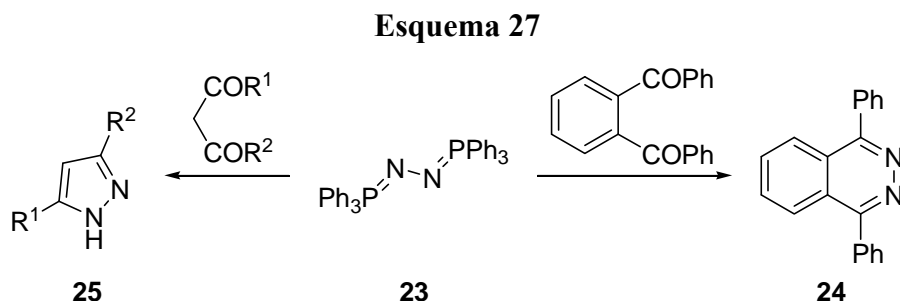
⁹⁹ (a) Charette, A. B.; Boezio, A. A.; Janes, M. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3777-3779. (b) Hemming, K.; Bevan, M. J.; Loukou, C.; Patel, S. D.; Renaudeau, D. *Synlett* **2000**, 1565-1568.

¹⁰⁰ Cassidy, M. P.; Özdemir, A. D.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1339-1342.

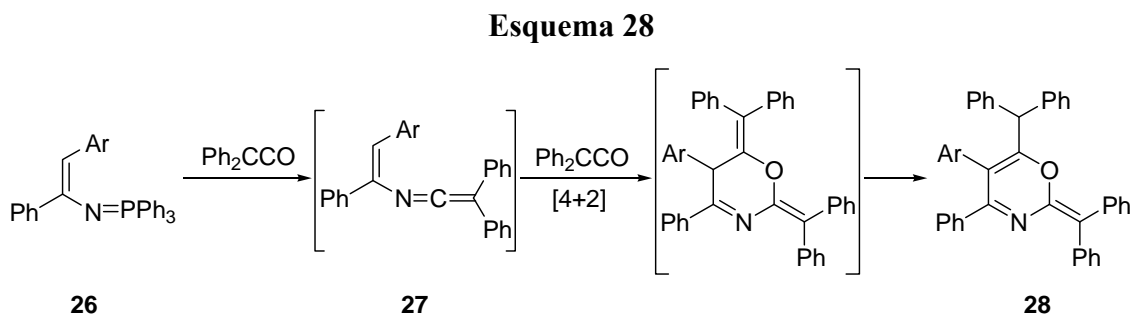
¹⁰¹ Saaby, S.; Bayón, P. P.; Aburel, S.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4352-4361.

¹⁰² Dal Pozzo, A.; Muzi, L.; Moroni, M.; Rondanin, R.; de Castiglione, R.; Bravo, P.; Zanda, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6019-6028.

Appel y col.¹⁰³ obtienen ftalazinas **24** y pirazoles **25** por reacción aza-Wittig entre el bis-fosfaceno **23** con 1,2-dibenzoilbenceno y 1,3-dicetonas respectivamente (Esquema 27).



Las 1,3-oxacinas **28** se obtienen a través de una reacción aza-Wittig intermolecular entre los vinilfosfacenos **26** y difenilcetena.¹⁰⁴ La vinilcetenimina **27**, inicialmente formada, experimenta una cicloadición [4+2] con una segunda molécula de difenilcetena (Esquema 28).



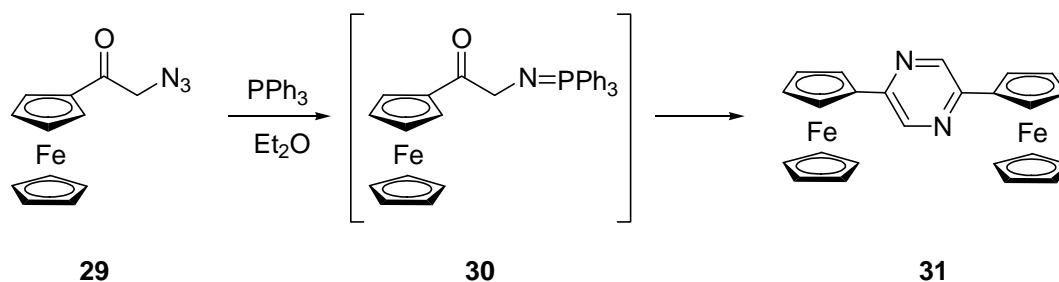
El fosfaceno **30**, generado al tratar α -ferrocenilazidocetona **29** con trifenilfosfina, experimenta una ciclocondensación a la pirazina **31** después de la correspondiente deshidrogenación¹⁰⁵ (Esquema 29).

¹⁰³ (a) Appel, R.; Volz, P. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 623-629. (b) Appel, R.; Siegemund, Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1968**, *363*, 183-190. (c) Appel, R.; Schoellhorn, R. *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 991-992.

¹⁰⁴ Saito, T.; Nakane, M.; Miyazaki, T.; Motoki, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, *1*, 2140-2142.

¹⁰⁵ Tárraga, A.; Molina, P.; Curiel, D.; López, J.L.; Velasco, M.D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14701-14718.

Esquema 29

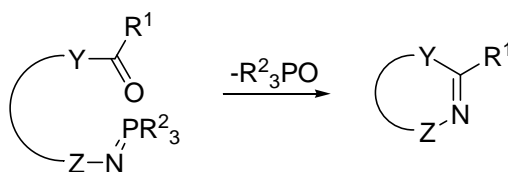


3.3.1.2. Reacción aza-Wittig intramolecular

Las reacciones aza-Wittig tienen un interés especial cuando el fosfaceno y el grupo carbonilo se encuentran en la misma molécula.

La versión intramolecular de la reacción aza-Wittig (Esquema 30) proporciona una ruta directa a compuestos heterocíclicos, incluidos productos naturales.

Esquema 30



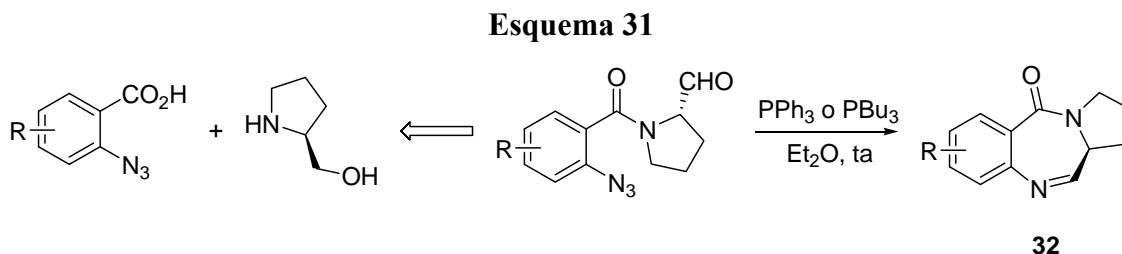
La reactividad depende de los sustituyentes Y y R' en el grupo carbonilo, y de Z y R'' en el fosfaceno. De una manera práctica debemos considerar:

- 1- el tamaño del anillo (formación de anillos de 5-7 miembros \gg anillos de 4 miembros),
- 2- la reactividad del carbonilo (COR, COAr, RCOOR, RCONRCOR \gg RNCOR),
- 3- los sustituyentes en el fósforo [$\text{PR}^2_3 \gg \text{P}(\text{Ar})_3 > \text{P}(\text{OR}^2)_3$],
- 4- los sustituyentes en el nitrógeno (CH_2 , Ar, $\text{C}=\text{C}$, CO),
- 5- la tensión del anillo: valor OS (*olefin strain*) ≤ 20 kcal/mol, (OS: diferencia del calor de formación entre análogos saturado e insaturado).

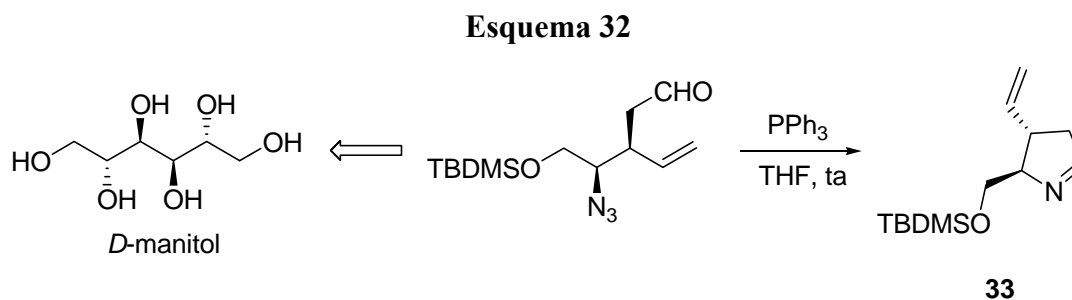
Las reacciones aza-Wittig se pueden clasificar, según el tipo de compuesto carbonílico que interactúe, en reacciones con aldehídos, cetonas, ésteres, tioésteres, cloruros de acilo, amidas, anhídridos, sulfóxidos.

a. Reacciones con aldehídos como compuestos carbonílicos

Las pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinas **32** se obtienen fácilmente mediante una reacción aza-Wittig intramolecular¹⁰⁶ (Esquema 31).



Los derivados de prolina **33** son otra clase de compuestos que se obtienen sin dificultad a partir de *D*-manitol, empleando una reacción aza-Wittig como cierre de ciclo¹⁰⁷ (Esquema 32).



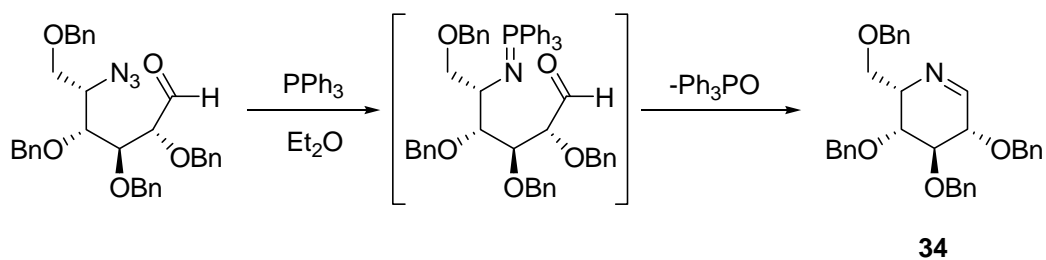
Recientemente, se sintetizaron anillos de piperidina **34**, precursores en la síntesis de heterociclos nitrogenados polihidroxilados como (-)-adenoforina o 1-*epi*-adenoforina, mediante una reacción aza-Wittig bajo control riguroso de varios centros asimétricos¹⁰⁸ (Esquema 33).

¹⁰⁶ O'Neil, I.A.; Murray, C.L.; Hunter, R.C.; Kalindjian, S.B.; Jenkins, T.C. *Synlett* **1997**, 75-78.

¹⁰⁷ Mulzer, J.; Meier, A.; Buschmann, J.; Luger, P. *Synthesis* **1996**, 123-132.

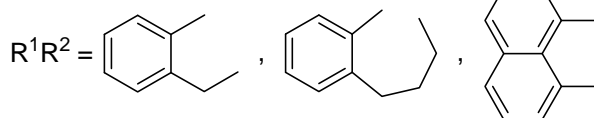
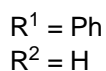
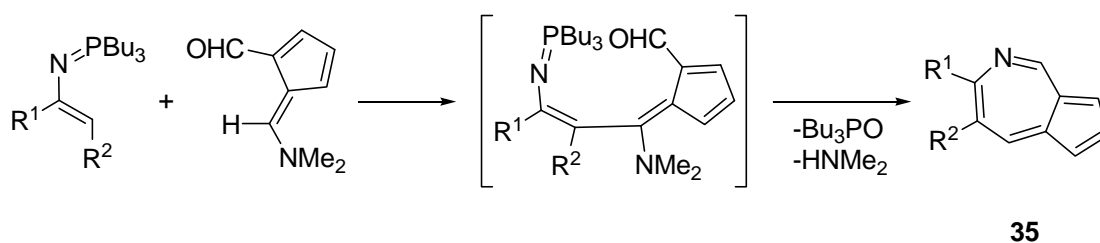
¹⁰⁸ Maughan, M.A.T.; Davies, I.G.; Claridge, T.D.W.; Courtney, S.; Hay, P.; Davis, B.G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3788-3792.

Esquema 33



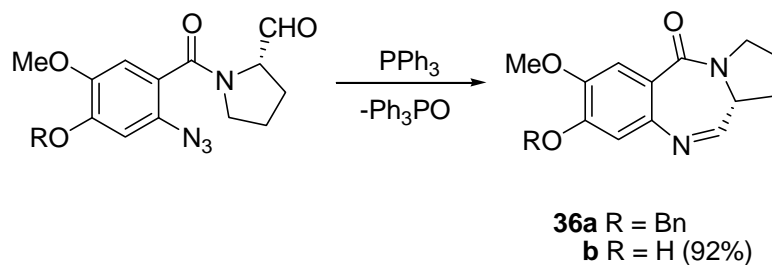
Esta metodología ha sido empleada también en la síntesis de derivados de 5-azaazuleno **35**¹⁰⁹ (Esquema 34).

Esquema 34



El antibiótico DC-81 **36b**¹¹⁰ se ha sintetizado utilizando una estrategia similar y, más recientemente, por reacción aza-Wittig en fase sólida¹¹¹ (Esquema 35).

Esquema 35



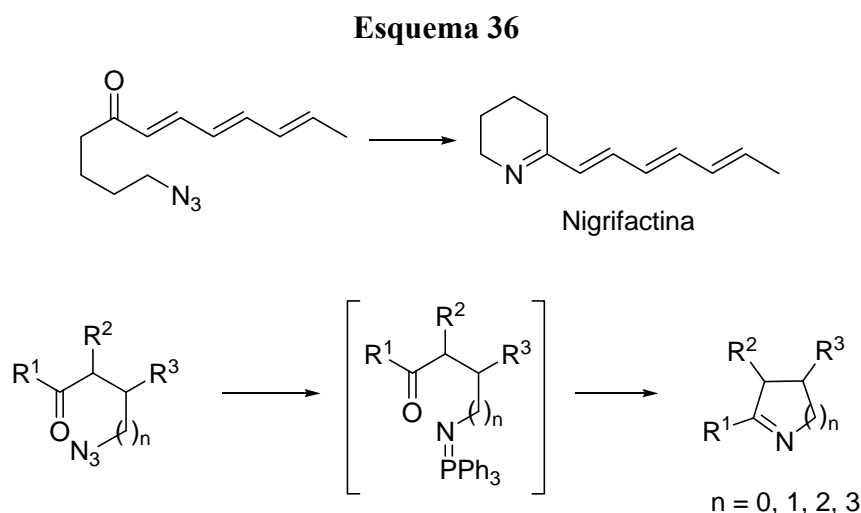
¹⁰⁹ Nitta, M.; Iino, Y.; Mori, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6727-6730.

¹¹⁰ Molina, P.; Díaz, I.; Tarraga, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5617-5630.

¹¹¹ Kamal, A.; Reddy, K.L.; Devaiah, V.; Shankaraiah, D.N. *Synlett* **2004**, 2533-2536.

b. Reacciones con cetonas como compuestos carbonílicos

El primer ejemplo conocido de este tipo de reacciones es la formación del anillo de piridina en el último paso de la síntesis del alcaloide nigrifactina.¹¹² La síntesis se aplicó luego en la preparación de heterociclos de cinco, seis y siete miembros (Esquema 36).



En ocasiones el grupo carbonilo es introducido previamente. Tal como se ve en el Esquema 43, el *N*-vinilfosfaceno **37** reacciona con α -bromocetonas formando pirroles **38**¹¹³ o con cetonas α,β -insaturadas, mediante una adición de Michael, para obtener piridinas **39**¹¹⁴ o piridinas fusionadas.¹¹⁵ Por otra parte, la alquilación, tipo enamina, de un fosfaceno vinílico **40** en el carbono α de la cetona conjugada **41** conduce al 5*H*-dicrohepta[*b,d*]pirrol **42**.¹¹⁶

¹¹² Pailer, M.; Haslinger, E. *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 508-511.

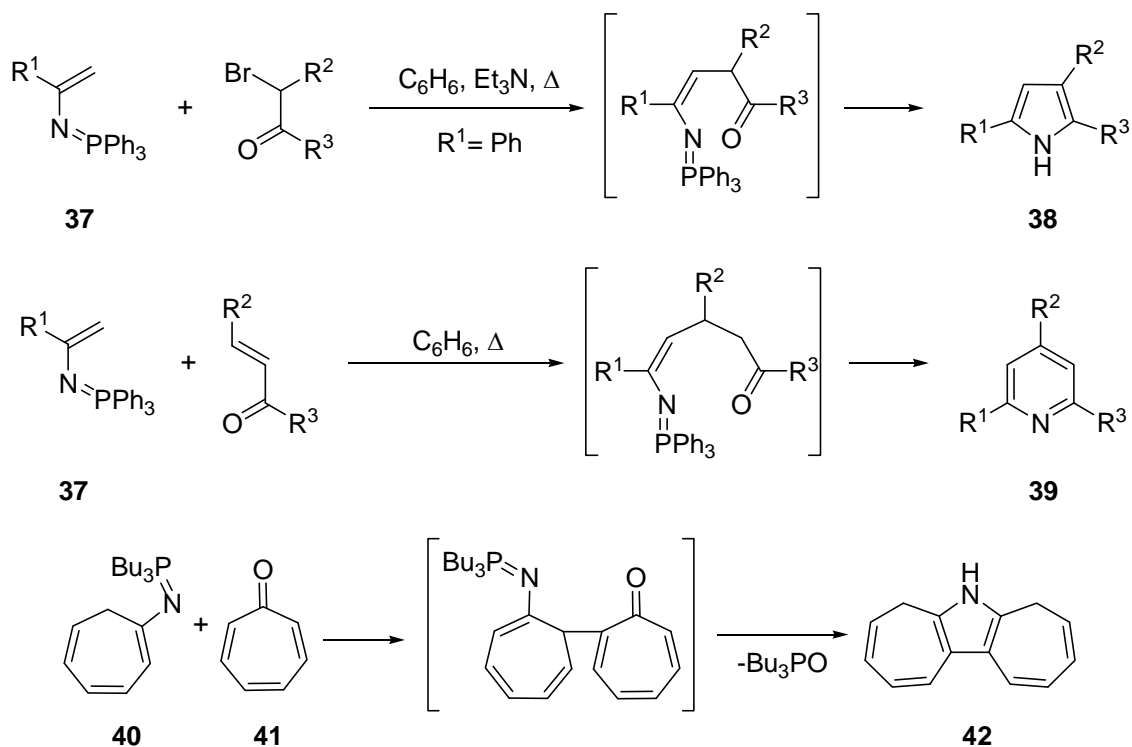
¹¹³ (a) Iino, Y.; Nitta, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 2579-2583. (b) Nitta, M.; Iino, Y.; Kamata, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 2721-2725. (c) Nitta, M.; Kanomata, N.; Tada, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1219-1294. (d) Kobayashi, T.; Iino, Y.; Nitta, M. *J. Chem. Soc. Jpn. Chem. And Ind. Chem.* **1987**, 1237-1243. (e) Iino, Y.; Kobayashi, T.; Nitta, M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2437-2441.

¹¹⁴ (a) Iino, Y.; Nitta, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2235-2237. (b) Molina, P.; Tárraga, A.; Lidon, M.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1727-1731.

¹¹⁵ (a) Nitta, M.; Iino, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 435-440. (b) Nitta, M.; Ohnuma, M.; Iino, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 1115-1118.

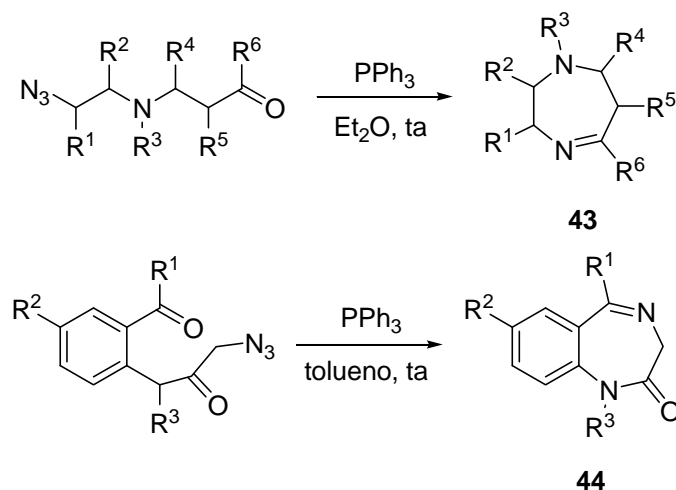
¹¹⁶ Iino, Y.; Nitta, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 2579-2583.

Esquema 37



Otros sistemas heterocíclicos sintetizados de manera similar son las tetrahydro-(1*H*)-1,4-diazepinas **43**¹¹⁷ y las benzo[1,4]diazepin-2-onas **44**¹¹⁸ (Esquema 38).

Esquema 38



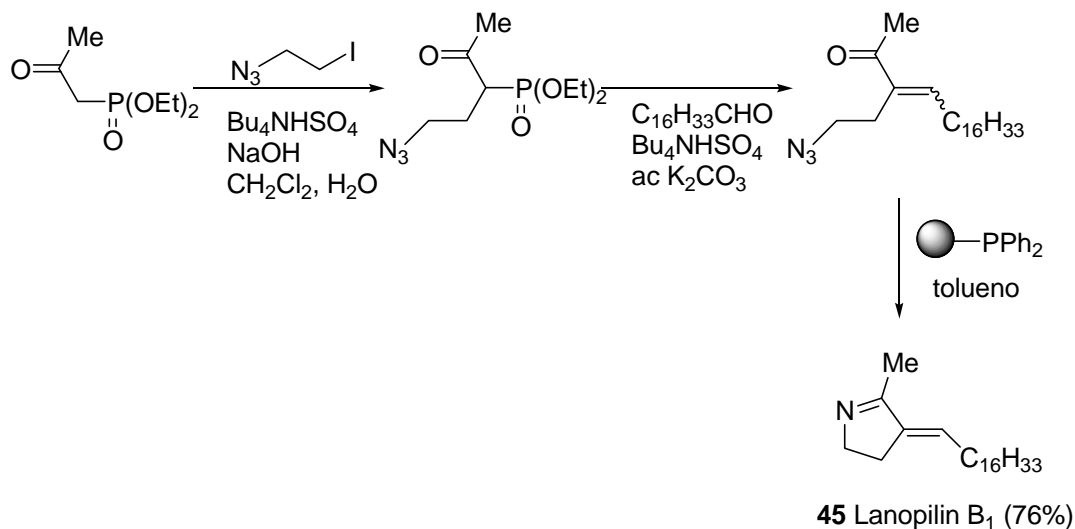
La formación de heterociclos de cinco miembros puede realizarse en fase sólida, como se observa en la preparación de lanopilin B₁ (**45**, Esquema 39).¹¹⁹ Asimismo, se

¹¹⁷ Benalil, A.; Guerin, A.; Carboni, B.; Vaultier, M.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1061-1064.

¹¹⁸ Ackrell, J.; Galeazzi, E.; Muchowski, J.M.; Tökes, L. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2696-2702.

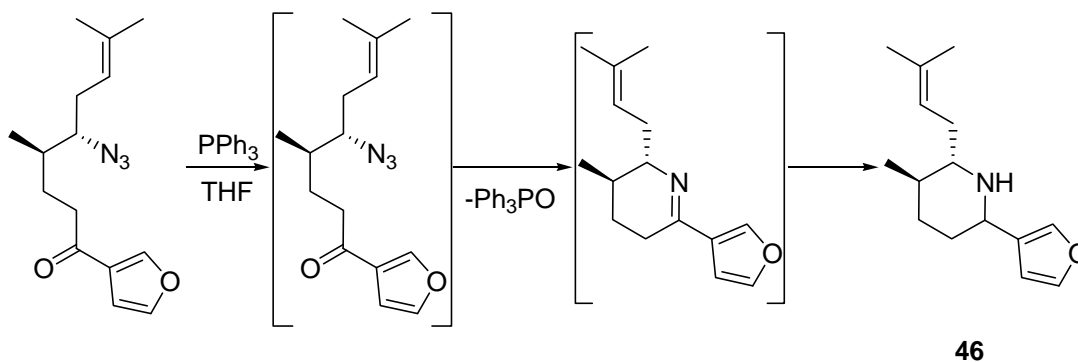
pueden sintetizar pirrolinas sustituidas mediante una metodología *one pot* a partir de γ -clorobutirofenona.¹²⁰

Esquema 39



La reacción aza-Wittig intramolecular es un excelente método para la preparación de anillos de seis miembros. La síntesis del anillo de piperidina ópticamente activo de la anhidronufaramina **46** es un ejemplo significativo (Esquema 40).¹²¹

Esquema 40



Eguchi y col. desarrollaron una nueva ruta para la síntesis de piridonas **47** y **48** mediante una reacción aza-Wittig intramolecular. Estas lactamas se emplearon luego en

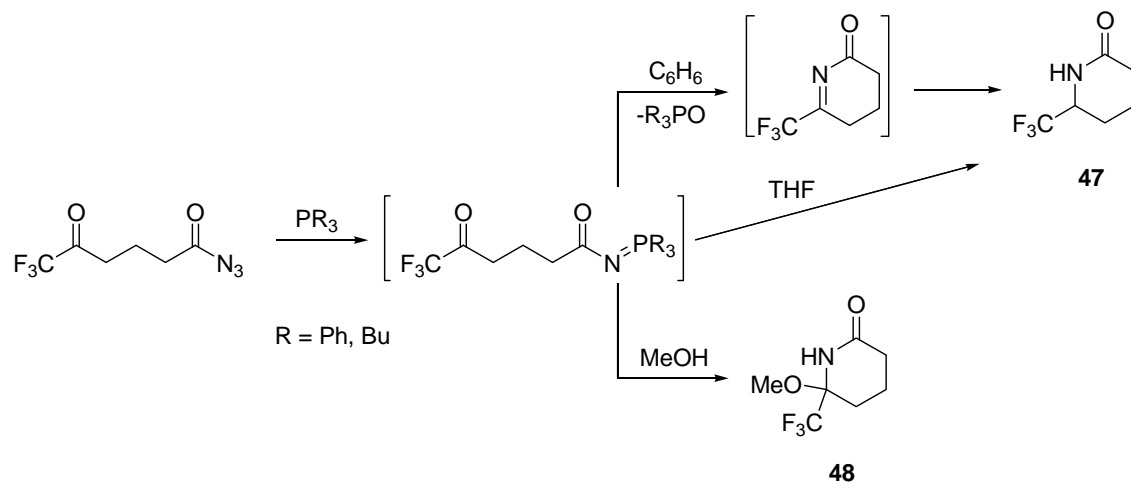
¹¹⁹ Snider, B.B.; Zhou, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1087-1088.

¹²⁰ Singh, P.N.D.; Klima, R.F.; Muthukrishnan, S.; Murthy, R.S.; Sankaranarayanan, J.; Stahlecker, H.M.; Patel, B.; Gudmundsdóttir, A.D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4213-4217.

¹²¹ Honda, T.; Ishikawa, F.; Yamane, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 499-500.

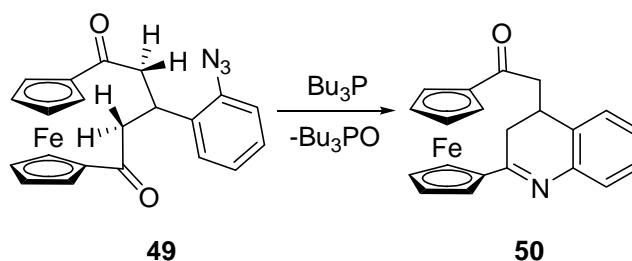
la síntesis de algunos heterociclos nitrogenados fusionados mediante ciclación radicalaria de dihidropiridonas¹²² (Esquema 41).

Esquema 41



A partir de la ferrocenil azido cetona sustituida **49** se forma el anillo de seis miembros del criptando **50**¹²³ (Esquema 42).

Esquema 42



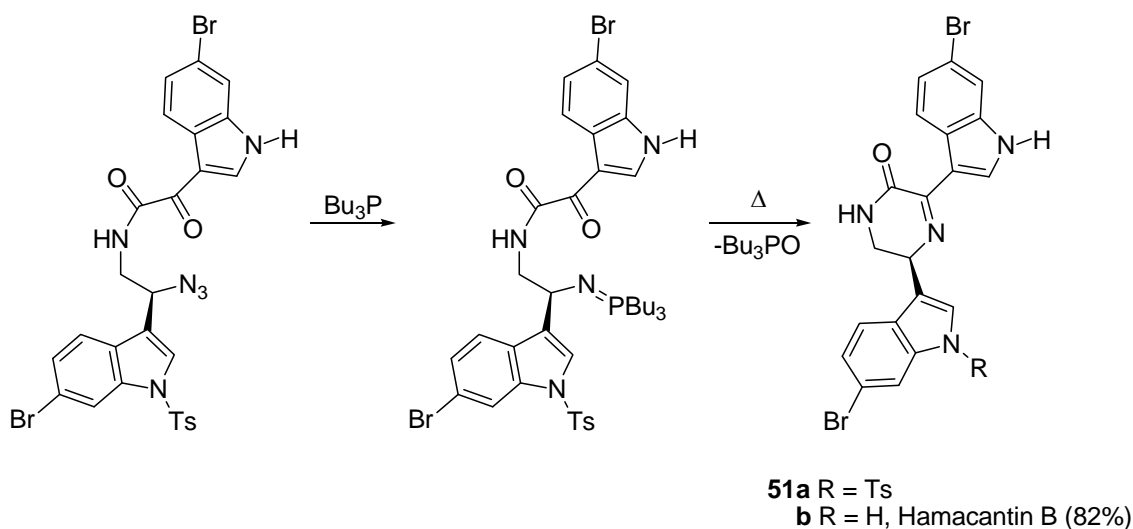
Alcaloides de origen marino como hamacantin B **51b** y hamacantin A¹²⁴ se sintetizaron igualmente de manera enantioselectiva (Esquema 43).

¹²² Okano, T.; Sakaida, T.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8826-8830.

¹²³ Tárraga, A.; Molina, P.; López, J.L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2479-2482.

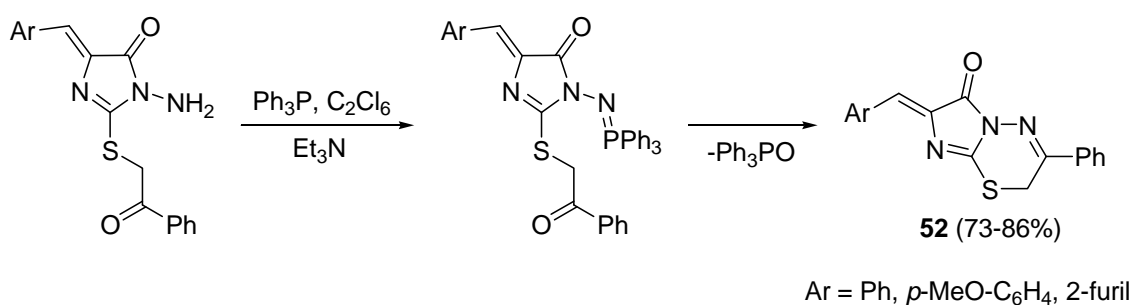
¹²⁴ (a) Jiang, B.; Yang, C.-G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1396-1398. (b) Jiang, B.; Yang, C.-G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4865-4869.

Esquema 43



Tiadiazinonas **52**¹²⁵ (Esquema 44), o los anillos de siete unidades de la pinatoxina A **53**¹²⁶ o de los alcaloides zoantamina **54**,¹²⁷ se prepararon también mediante proceso aza-Wittig intramolecular (Esquema 45).

Esquema 44

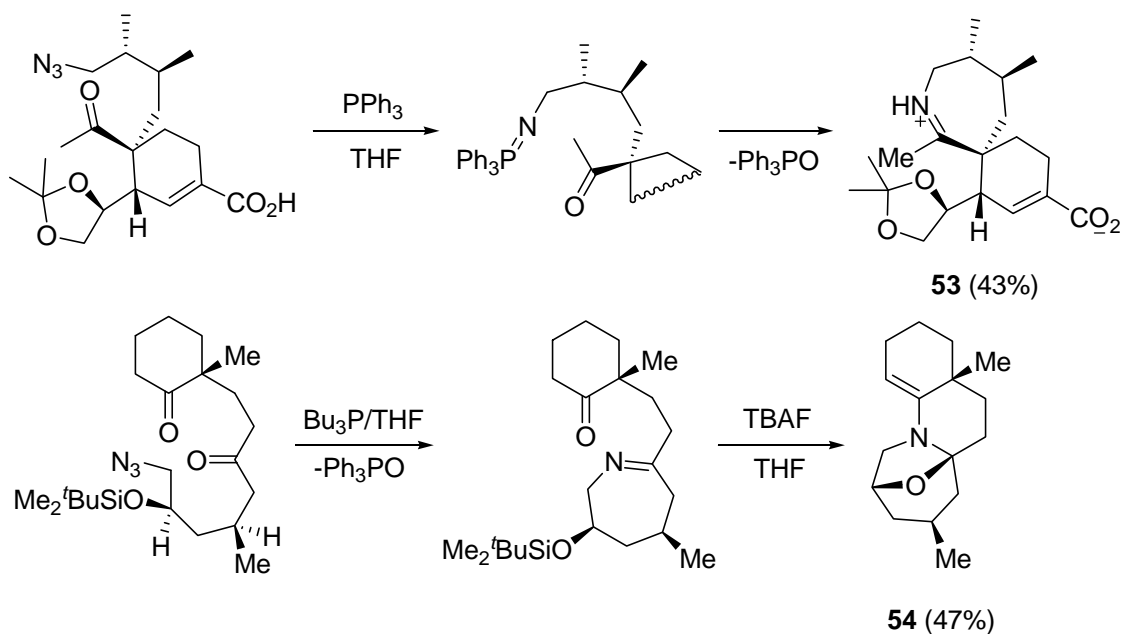


¹²⁵ Ding, M.-W.; Fu, B.-Q.; Yuan, J.-Z. *Heteroat. Chem.* **2005**, *16*, 73-80.

¹²⁶ Wang, J.; Sakamoto, S.; Kamada, K.; Nitta, A.; Noda, T.; Oguri, H.; Hirama, M. *Synlett* **2003**, 891-893.

¹²⁷ Williams, D.R.; Cortez, G.S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2675-2678.

Esquema 45



c. Reacciones con ésteres como compuestos carbonílicos

En una reacción aza-Wittig, el carbonilo de un grupo éster es menos reactivo que el de aldehídos y cetonas. Pueden, no obstante, construirse oxazoles **56**¹²⁸ a partir de la β-aciloxivinilazida **55** y trietilfosfito y, mediante la misma estrategia, benzoxazoles,¹²⁹ 1,2,4-oxadiazoles,¹³⁰ 1,3-benzoxazin-4-onas¹³¹ y 1,3-benzoxiacepinas.¹³² Si el átomo de oxígeno no se encuentra entre el fosfaceno y el carbonilo se obtienen heterociclos nitrogenados sustituidos con grupos alcoxi¹³³, como en el caso del pirrol sustituido **58** a partir del fosfaceno **57** (Esquema 46).

¹²⁸ Takeuchi, H.; Yanagida, S.; Ozaki, T.; Hagiwara, S.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 431-434.

¹²⁹ Leyshon, L.J.; Saunders, D.G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1608-1609.

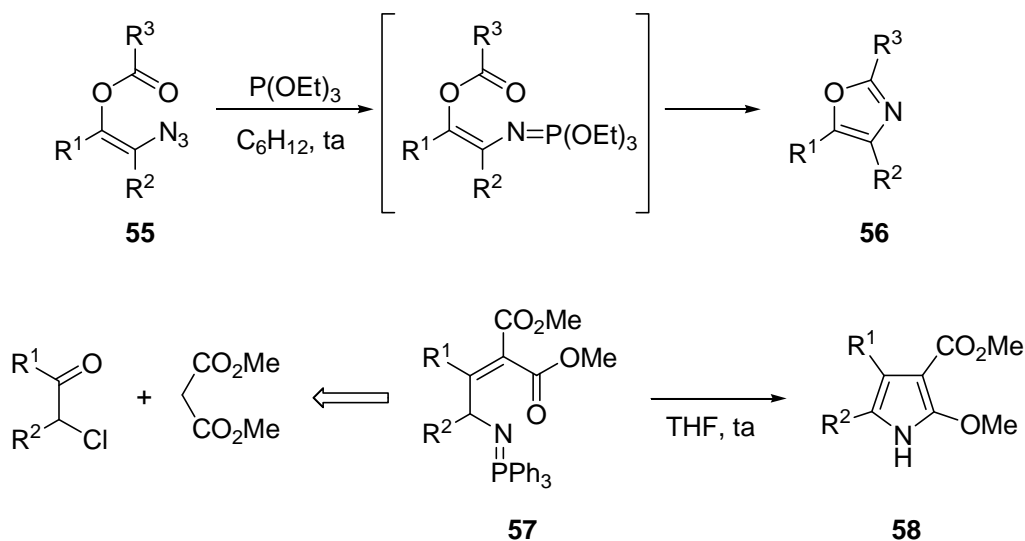
¹³⁰ Molina, P.; Alajarín, M.; Ferao, A. *Synthesis* **1986**, 843-845.

¹³¹ (a) Kurita, J.; Iwata, T.; Yasuike, S.; Tsuchiya, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 81-82. (b) Babin, P.; Clin, B.; Dunogues, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 997-1000.

¹³² Lee, K.-L.; Choi, D.O.; Kim, S.; Jeong, J.; Park, H. *Synthesis* **1990**, 455-457.

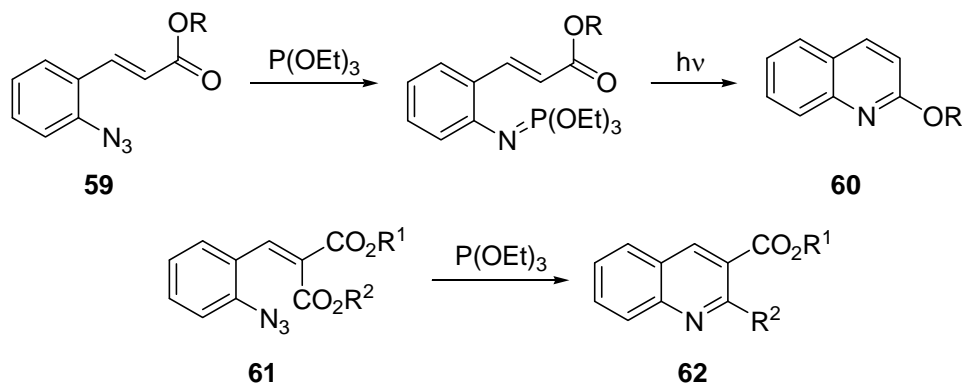
¹³³ Montforts, F.P.; Schwartz, U.M.; Maib, P.; Mai, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1037-1043.

Esquema 46



Una aproximación interesante a la síntesis de quinolinas **60**¹³⁴ consiste en la combinación de la reacción aza-Wittig con una isomerización fotoquímica partiendo de los *o*-azidocinamatos **59** (Esquema 47). De modo análogo, se obtienen las quinolinas **62**, aunque en este caso la presencia de un éster en posición α a la azida **61** no hace necesaria la isomerización.¹³⁵

Esquema 47



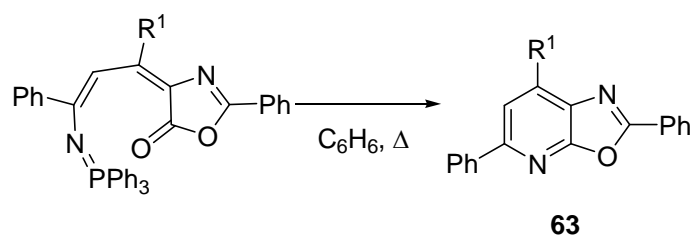
La reacción aza-Wittig intramolecular con ésteres también tiene lugar cuando éstos forman parte de un heterociclo, un ejemplo es la síntesis de oxazolo[5,4-*b*]piridinas **63**¹³⁶ (Esquema 48).

¹³⁴ Foster, S.A.; Leyshon, L.J.; Saunders, D.G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 29-30.

¹³⁵ Luheshi, A.B.N.; Salem, S.M.; Smalley, R.K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6561-6564.

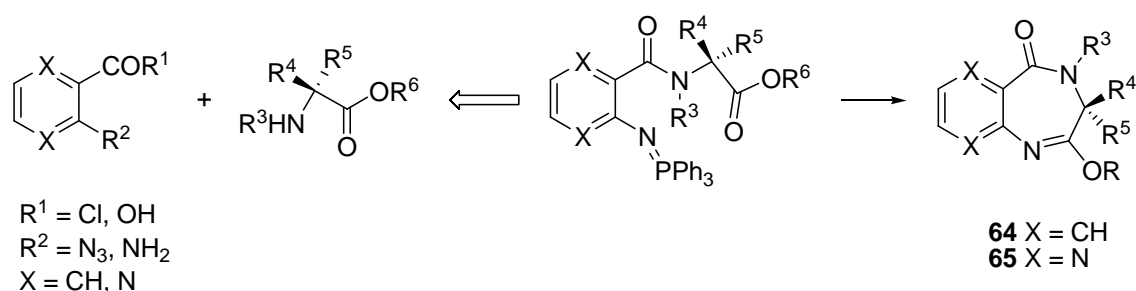
¹³⁶ Gelmi, M.L.; Pocar, D.; Viziano, M.; Destro, R.; Merati, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 701-705.

Esquema 48



Durante la última década se han difundido diferentes métodos para la preparación de anillos nitrogenados de siete miembros mediante una reacción aza-Wittig intramolecular. Eguchi y col., mediante la condensación de ésteres de aminoácidos con cloruro de *o*-azidobenzoílo o ácido 3-aminopiridazino-2-carboxílico, desarrollaron un método eficaz para la síntesis de 1,4-benzodiazepin-5-onas¹³⁷ **64** y pirazino[2,3-*e*][1,4]diazepin-5-onas **65**,¹³⁸ respectivamente (Esquema 49).

Esquema 49



Esta metodología también fue empleada en la síntesis completa de (-)-benzomalvin A **66**¹³⁹ y en la preparación de [1,4]benzodiazepinas **67** fusionadas a un anillo heterocíclico¹⁴⁰ (Esquema 50).

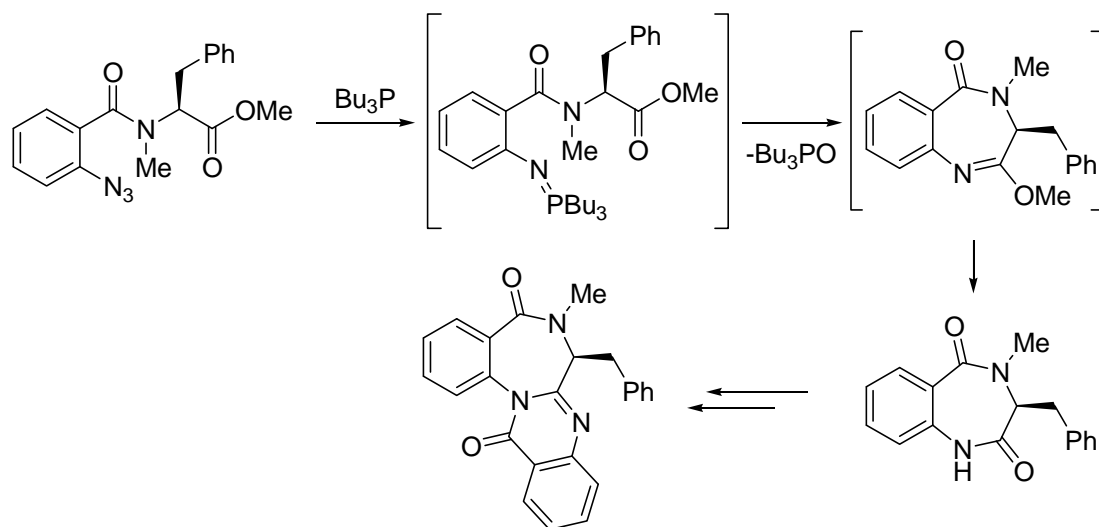
¹³⁷ (a) Okawa, T.; Sugimori, T.; Eguchi, S.; Kakehi, A. *Heterocycles* **1998**, *47*, 375-382. (b) Eguchi, S.; Yamashita, K.; Matsushita, Y.; Kakehi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4006-4012. (c) Eguchi, S.; Yamashita, K.; Matsushita, Y. *Synlett* **1992**, 295-296.

¹³⁸ Okawa, T.; Eguchi, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5853-5868.

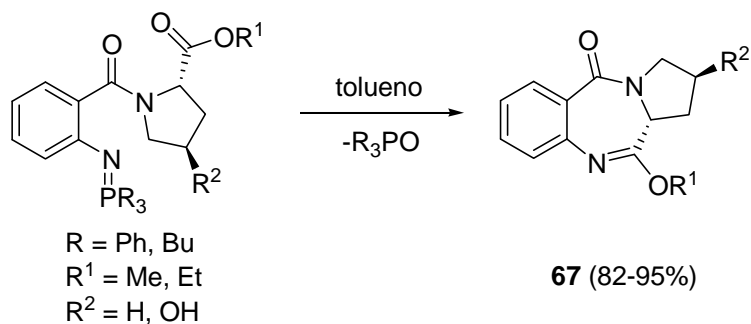
¹³⁹ (a) Sugimori, T.; Okawa, T.; Eguchi, S.; Kakehi, A.; Yashima, E.; Okamoto, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7997-8008. (b) Sugimori, T.; Okawa, T.; Eguchi, S.; Yashima, E.; Okamoto, Y. *Chem. Lett.* **1997**, 869-870.

¹⁴⁰ Molina, P.; Díaz, I.; Tárraga, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5617-5630.

Esquema 50



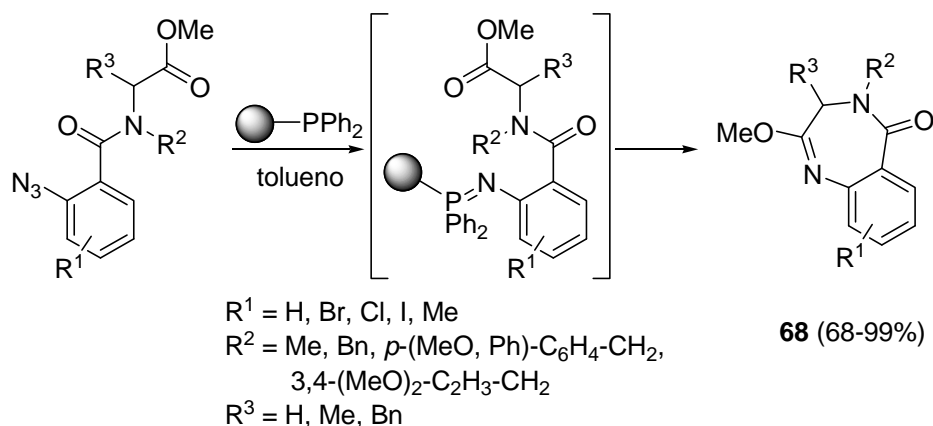
66 (-)-benzomalvin A



Como ya se ha indicado, la síntesis en fase sólida con polímeros de trifetilfosfina simplifica el procedimiento de purificación del producto final en relación con el método en disolución. Así se han sintetizado derivados funcionalizados de 1,4-benzodiazepin-5-onas **68**¹⁴¹ (Esquema 51).

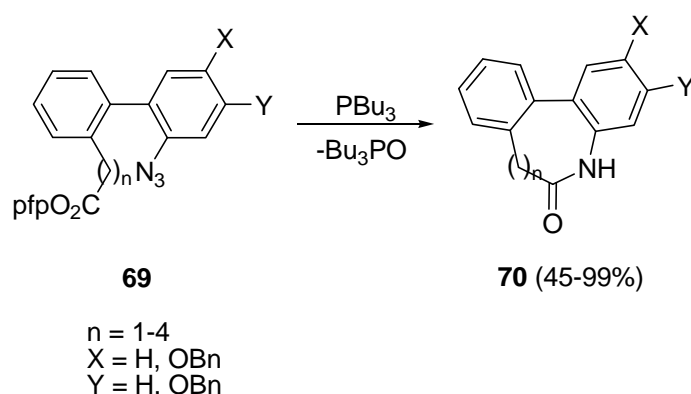
¹⁴¹ (a) Gil, C.; Bräse, S. *Chem.-Eur. J.* **2005**, *11*, 2680-2688. (b) Kamal, A.; Reddy, K.L.; Devaiah, V.; Shankaraiah, D.N. *Synlett* **2004**, 2533-2536.

Esquema 51



Recientemente, se prepararon lactamas de entre siete y diez miembros **70** a partir de ésteres de ω -azido pentafluorofenilo **69**.¹⁴² Las de siete y ocho miembros se obtuvieron a temperatura ambiente, mientras que las de nueve y diez miembros requirieron mayor temperatura para obtener buenos rendimientos (Esquema 52).

Esquema 52

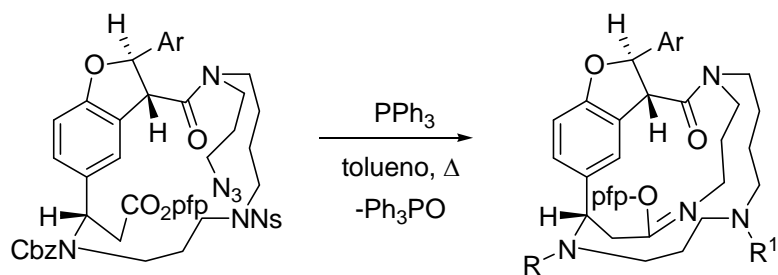


Con esta metodología también se sintetizaron macrociclos de trece miembros como muestra la síntesis total de la (-)-efedrina A (Orantine) **71b**¹⁴³ (Esquema 53).

¹⁴² Fuwa, H.; Okamura, Y.; Morohashi, Y.; Tomita, T.; Iwatsubo, T.; Kan, T.; Fukuyama, T.; Natsugari, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2323-2326.

¹⁴³ (a) Kurosawa, W.; Kobayashi, H.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9615-9628. (b) Kurosawa, W.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8112-8113.

Esquema 53

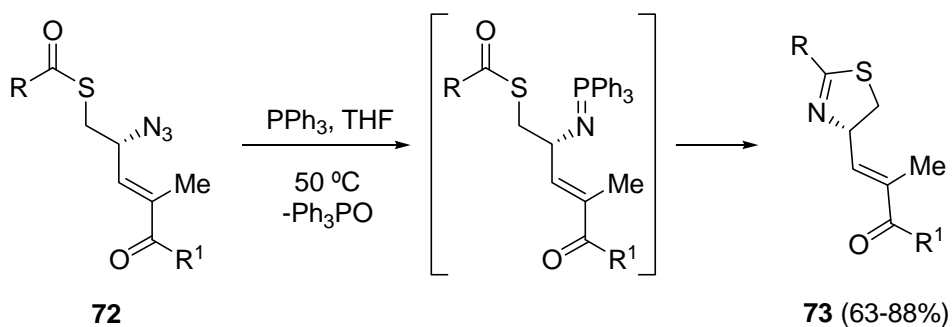
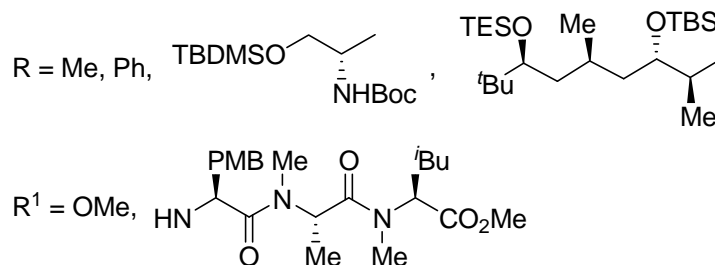


71a R = Cbz, R¹ = Ns
 Ar = *p*-BnO-C₆H₄
b R = R¹ = H,
 Ar = *p*-OH-C₆H₄
 (-)-efedrina A (73%)

d. Reacciones con tioésteres como compuestos carbonílicos

Forsyth y Chen¹⁴⁴ convirtieron azidotioésteres **72** en tiazolinas 2,4-sustituidas **73** (Esquema 54).

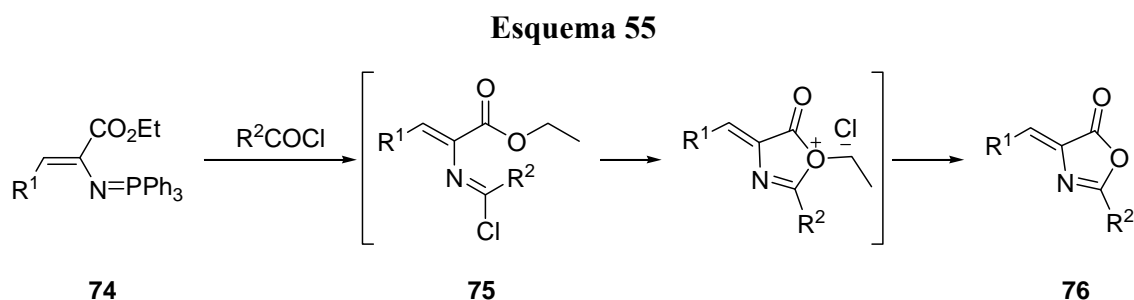
Esquema 54

**72****73** (63-88%)

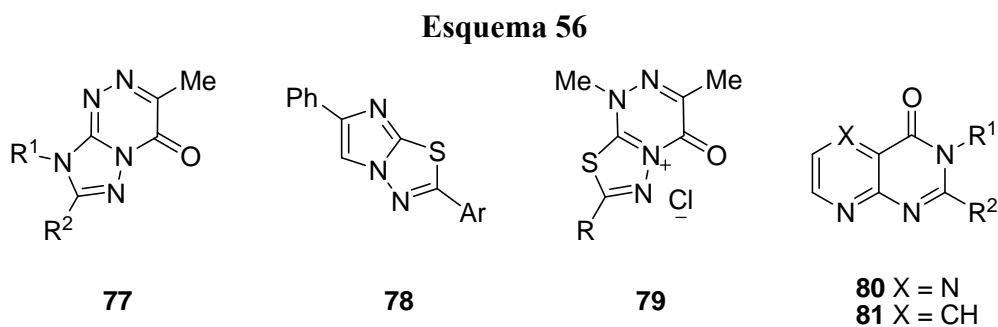
¹⁴⁴ (a) Chen, J.; Forsyth, C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8734-8735. (b) Chen, J.; Forsyth, C.J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1281-1283.

e. Reacciones con cloruros de acilo como compuestos carbonílicos

1,3-Oxazol-5-onas **76** pueden obtenerse por tratamiento de 2-(trifenilfosforanildenamino)cinamatos de etilo **74** con cloruros de acilo, a través del cloruro de imidoílo **75** que pierde cloruro de etilo generando el producto deseado **76**¹⁴⁵ (Esquema 55).



Mediante este método, según el nucleófilo que actúe, se sintetizaron varios sistemas heterocíclicos: 1,2,4-triazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazinas **77**,¹⁴⁶ imidazo[2,1-*b*]tiadiazolos **78** y cloruros de 1,3,4-tiadiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazonio **79**,¹⁴⁷ 4-(3*H*)-pteridonas **80**¹⁴⁸ y pirido[2,3-*d*]pirimidinas **81**¹⁴⁹ (Esquema 56).



¹⁴⁵ Molina, P.; Tárraga, A.; Lidon, M.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1727-1731.

¹⁴⁶ Molina, P.; Alajarín, M.; Sáez, J.R.; Foces-Foces, C.; Hernández Cano, F.; Claramunt, R.M.; Elguero, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 2037-2049.

¹⁴⁷ Molina, P.; Lorenzo, A.; Vilaplana, M.J.; Aller, E.; Planes, J. *Heterocycles* **1988**, 27, 1935-1944.

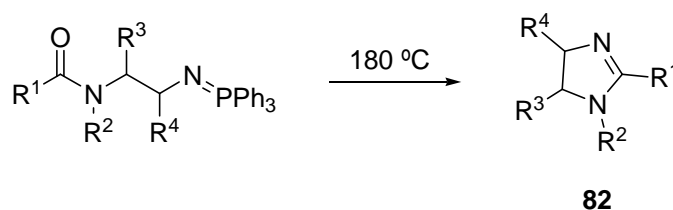
¹⁴⁸ Okawa, T.; Kawase, M.; Eguchi, S. *Synthesis* **1998**, 1185-1194.

¹⁴⁹ Okawa, T.; Toda, M.; Eguchi, S.; Kahehi, A. *Synthesis* **1998**, 1467-1475.

f. Reacciones con amidas como compuestos carbonílicos

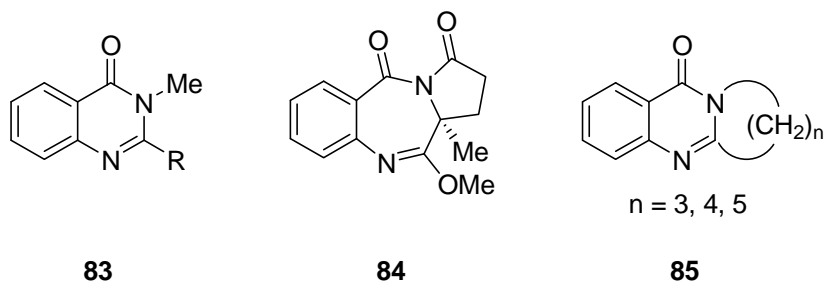
La reacción aza-Wittig intramolecular de un fosfaceno que contiene una función amida es un buen método para sintetizar nuevos heterociclos con dos o más átomos de nitrógeno. Así, Gololobov¹⁵⁰ obtuvo una serie de imidazolinas sustituidas **82** a partir de *N*-acil- β -azidoaminas (Esquema 57).

Esquema 57



Utilizando este procedimiento, Eguchi y col. sintetizaron una amplia variedad de sistemas heterocíclicos nitrogenados fusionados como 4-quinazolinonas **83**,¹⁵¹ pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinonas **84** o derivados de quinazolinona **85**¹⁵² (Esquema 58).

Esquema 58



La primera reacción aza-Wittig intramolecular de una β -lactama para conseguir una quinazolina **86**, fue llevada a cabo por Molina y col.¹⁵³ (Esquema 59). Este tipo de sistemas heterocíclicos ya había sido obtenido usando otra aproximación sintética.¹⁵⁴

¹⁵⁰ Gololobov, Y.G.; Gusar, N.I.; Chaus, M.P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 793-799.

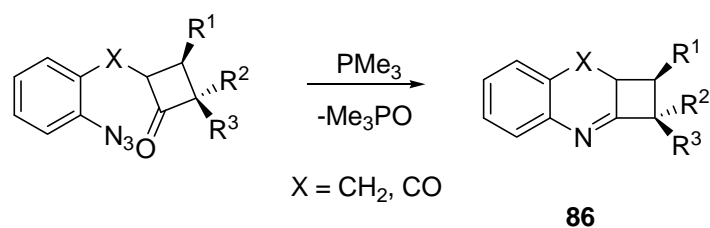
¹⁵¹ Takeuchi, H.; Eguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3313-3314.

¹⁵² (a) Okawa, T.; Sugimori, T.; Eguchi, S.; Kakehi, A. *Chem. Lett.* **1996**, 843-844. (b) Eguchi, S.; Matsushita, Y.; Takeuchi, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6975-6979. (c) Takeuchi, H.; Matsushita, Y.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1535-1537.

¹⁵³ Alajarin, M.; Molina, P.; Vidal, A.; Tovar, F. *Synlett* **1998**, 1288-1290.

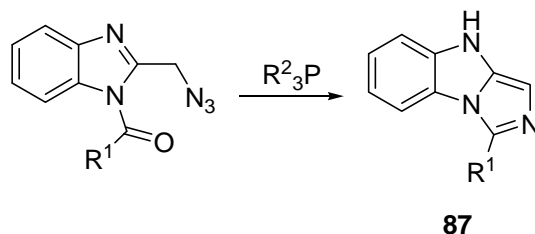
¹⁵⁴ Alajarin, M.; Molina, P.; Vidal, A.; Tovar, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13449-13472.

Esquema 59



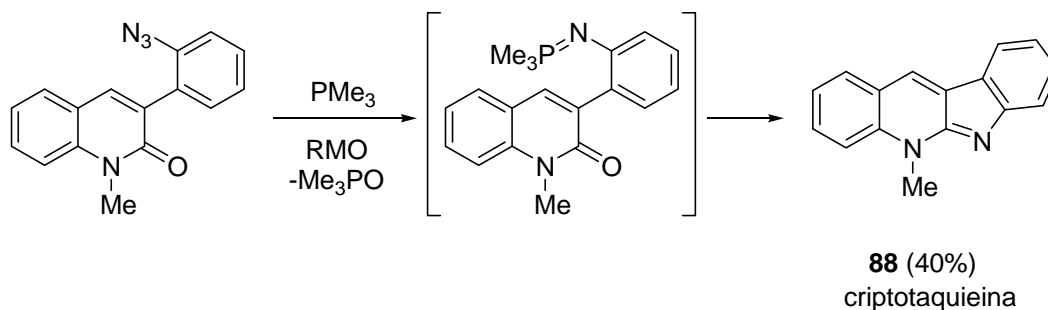
Cuando el átomo de nitrógeno del grupo amida pertenece a un heterociclo, se forman sistemas heterocíclicos con un átomo de nitrógeno en una posición común a ambos anillos. Un ejemplo es la síntesis de imidazo[1,5-*a*]benzoimidazoles **87**¹⁵⁵ (Esquema 60).

Esquema 60



Frecuentemente, la menor reactividad del grupo carbonilo de la amida hace que los rendimientos sean bajos o moderados, por ello, en ocasiones, la estrategia aza-Wittig se combina con tecnología de microondas (RMO), como en el caso de la síntesis del alcaloide criptotaqueina **88**¹⁵⁶ (Esquema 61).

Esquema 61

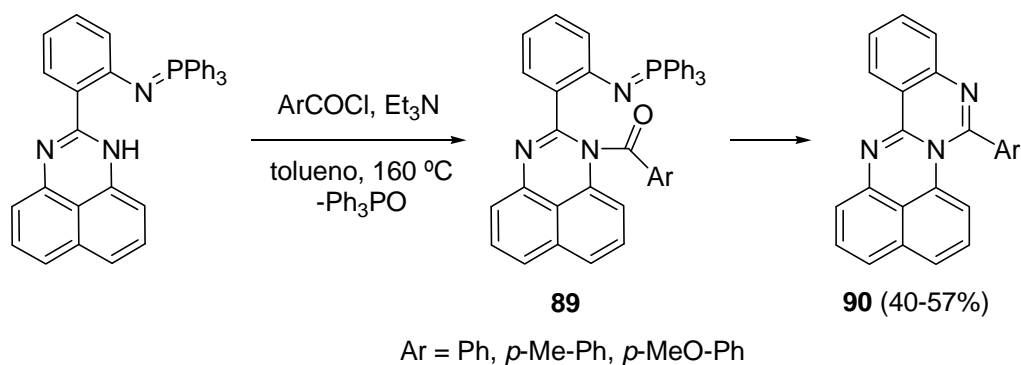


¹⁵⁵ Molina, P.; Alajarín, M.; López Leonardo, C.; Madrid, I.; Foces-Foces, C.; Hernández-Cano, F.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1823-1832.

¹⁵⁶ (a) Fresneda, P.M.; Molina, P.; Delgado, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6197-6202. (b) Fresneda, P.M.; Molina, P.; Delgado, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7275-7278.

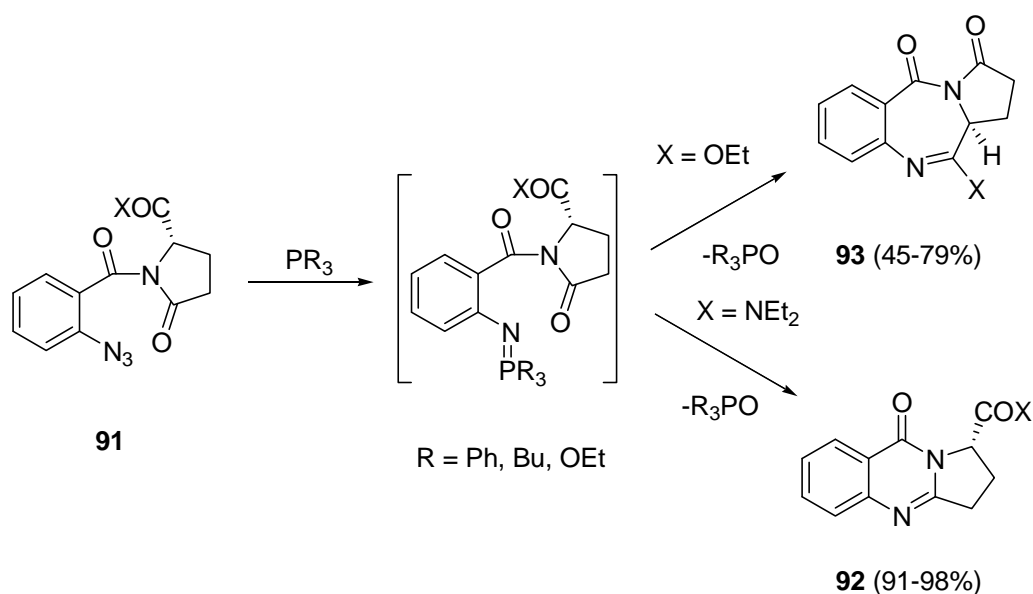
Molina y col.¹⁵⁷ preparan quinazolino[3,4-*a*]perimidinas funcionalizadas **90** con diferentes sustituyentes. En este caso, el fosfaceno reacciona con cloruros de arilo en presencia de trietilamina en tubo sellado a 160 °C. Debido a estas rigurosas condiciones de reacción se sugiere que inicialmente se produce la acilación del anillo de perimidina **89** en vez de la formación del cloruro de imidoílo (Esquema 62).

Esquema 62



Cuando se usan *o*-azidobenzoil- α -amino ésteres **91** pueden sintetizarse pirrolo[2,1-*b*]quinazolinas **92** o pirrolo[2,1-*c*]benzodiazepinas **93**, en función del tipo de carbonilo y de los reactivos de fósforo empleados¹⁵⁸ (Esquema 63).

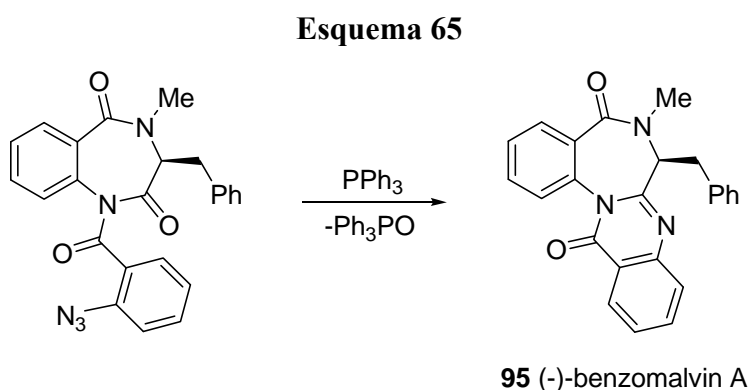
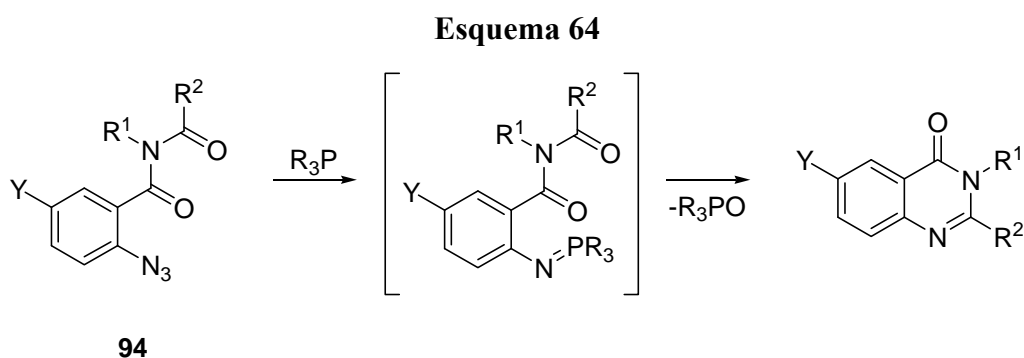
Esquema 63



¹⁵⁷ Molina, P.; Alías, A.; Balado, A.; Arques, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 745-749.

¹⁵⁸ Okawa, T.; Sugimori, T.; Eguchi, S.; Kakehi, A. *Heterocycles* **1998**, 47, 375-382.

El esqueleto indólico de algunos alcaloides como rutecarpine, triptantrín¹⁵⁹ y el antitumoral Batracilín¹⁶⁰ se creó mediante reacciones aza-Wittig intramoleculares con amidas como grupos carbonílicos (**94**, Esquema 64). De la misma forma, se prepararon heterociclos como circundatin F, esclerotigenin y *ent*-funiquinazolina G,¹⁶¹ y el último paso de la síntesis de (-)-benzomalvin A **95** (Esquema 65).¹⁶²



Por otra parte, mediante este tipo de reacciones, se prepararon anillos de seis miembros en benzopoliiazamacrociclos **96**,¹⁶³ o tiene lugar la síntesis quimioselectiva de derivados de 5-(*1H*)-pirrolo[2,1-*b*]quinazolinonas **97** (Esquema 66).¹⁶⁴ La misma estrategia se utilizó en la síntesis de (*S*)-(-)-vasicinona **98**¹⁶⁵ y, más recientemente, se prepararon en fase sólida desoxivasicinona y heterociclos relacionados (Esquema 67)¹⁶⁶

¹⁵⁹ Eguchi, S.; Takeuchi, H.; Matsushita, Y. *Heterocycles* **1992**, *33*, 153-156.

¹⁶⁰ Eguchi, S.; Goto, S. *Heterocycl. Commun.* **1994**, *1*, 51-54.

¹⁶¹ Snider, B.B.; Busuyek, M.V. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3301-3307.

¹⁶² Sugimori, T.; Okawa, T.; Eguchi, S.; Kakehi, A.; Yashima, E.; Okamoto, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7997-8008.

¹⁶³ Eguchi, S.; Matsushita, Y.; Takeuchi, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6975-6979.

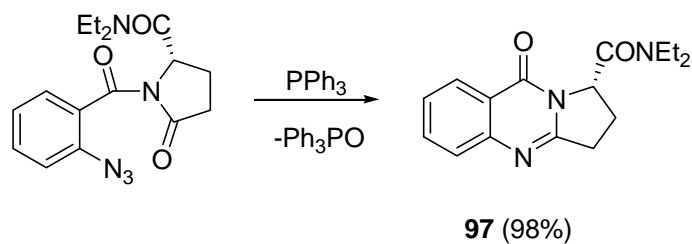
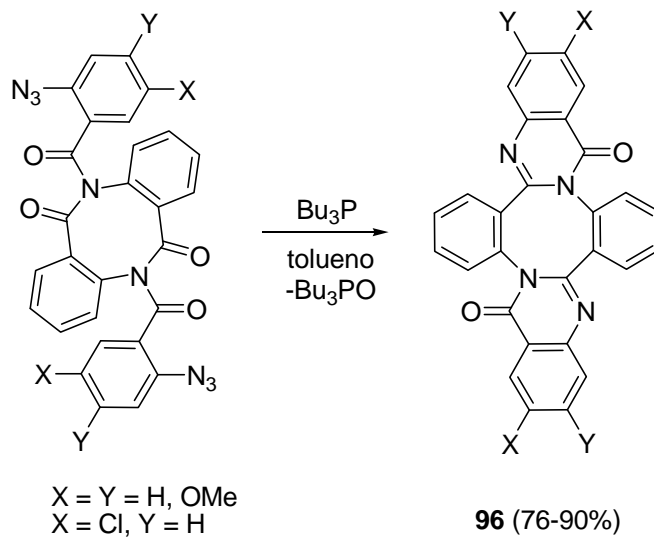
¹⁶⁴ Okawa, T.; Sugimori, T.; Eguchi, S.; Kakehi, A. *Chem. Lett.* **1996**, 843-844.

¹⁶⁵ Eguchi, S.; Suzuki, T.; Okawa, T.; Matsushita, Y.; Yashima, E.; Okamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7316-7319.

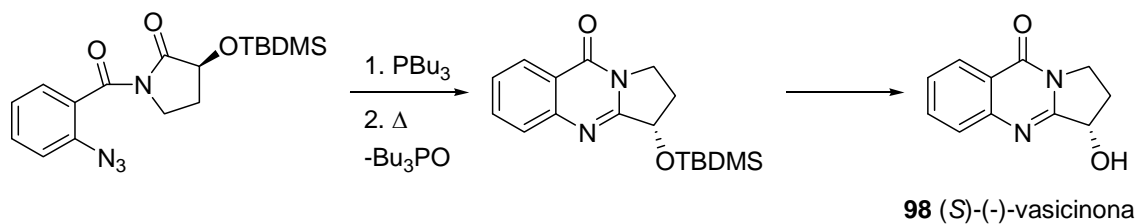
¹⁶⁶ Gil, C.; Bräse, S. *Chem -Eur. J.* **2005**, *11*, 2680-2688.

o alcaloides del tipo circundantin (benzodiazepina-quinazolina) **99**, **100** y **101** (Esquema 68).¹⁶⁷

Esquema 66

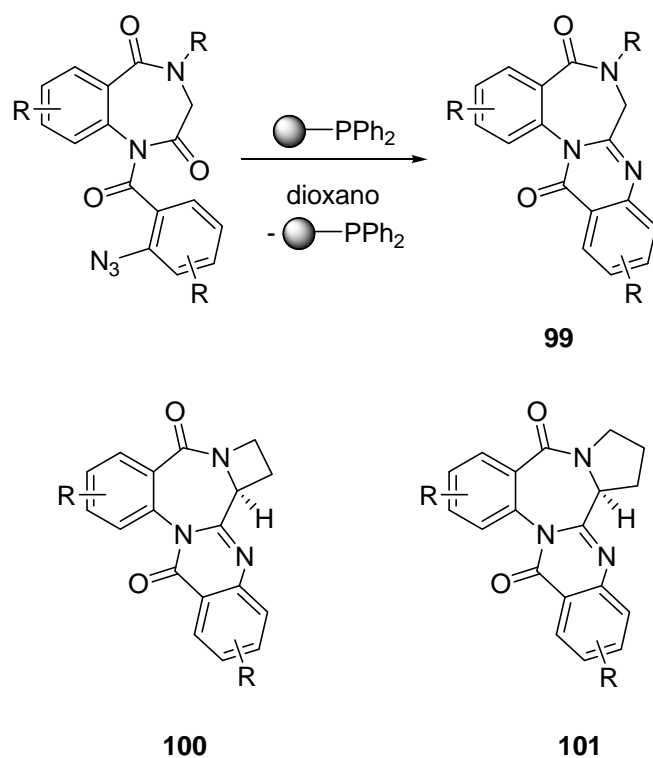


Esquema 67



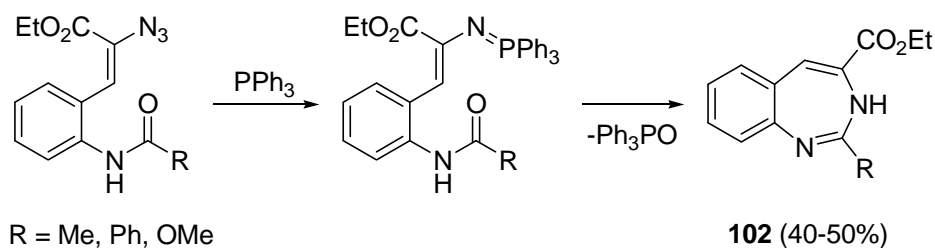
¹⁶⁷ Grieder, A.; Thomas, A.W. *Synthesis* **2003**, 1707-1711.

Esquema 68



1,3-benzodiazepinas **102**¹⁶⁸ pueden obtenerse por reacción aza-Wittig (Esquema 76). La formación del anillo de siete miembros requiere temperaturas mayores de reacción para llegar a rendimientos aceptables (Esquema 69).

Esquema 69



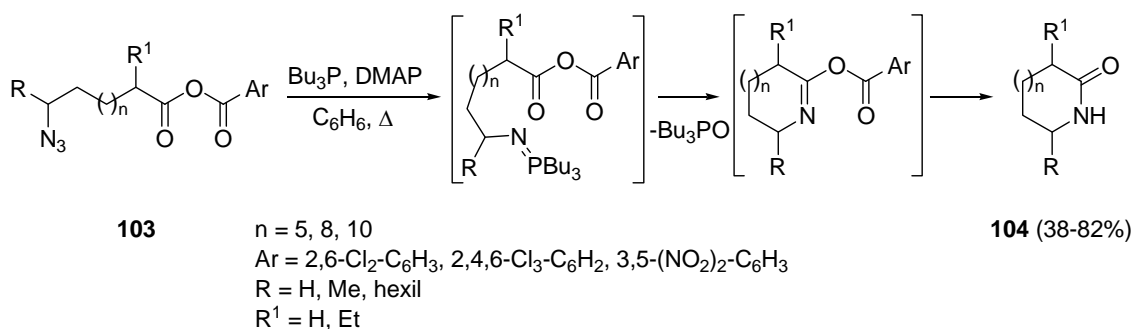
g. Reacciones con anhídridos de ácido como compuestos carbonílicos

La reacción aza-Wittig se ha utilizado como alternativa en la síntesis de macrolactamas **104**. Sólo se ha publicado un ejemplo de este tipo de reacción, que corresponde a ω -azidoácidos activados como anhídridos **103**¹⁶⁹ (Esquema 70).

¹⁶⁸ Kurita, J.; Iwata, T.; Yasuike, S.; Tsuchiya, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 81-82.

¹⁶⁹ Bosch, I.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4671-4674.

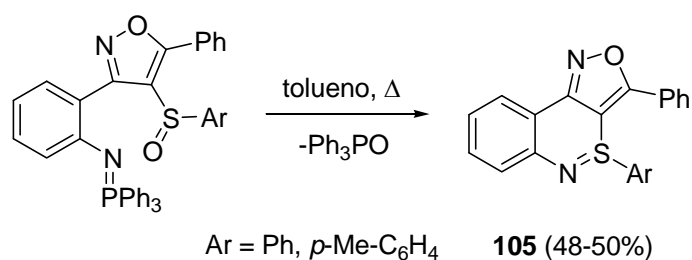
Esquema 70



h. Reacciones con sulfóxidos como compuestos carbonílicos

La formación de enlaces N=S (sulfimida) mediante reacción aza-Wittig intramolecular es poco frecuente. De hecho sólo hay un ejemplo, recientemente publicado (**105**, Esquema 71), para la síntesis de ese tipo de enlace mediante el uso del grupo S=O.¹⁷⁰

Esquema 71

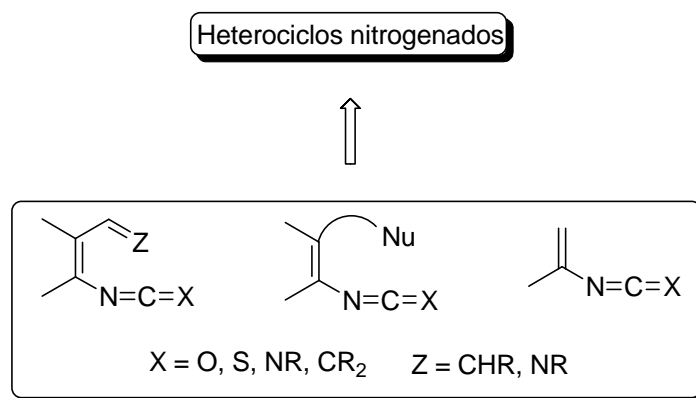


¹⁷⁰ Hemming, K.; Loukou, C.; Elkatip, S.; Smalley, R.K. *Synlett* **2004**, 101-105.

3.3.1.3. Reacciones tándem

Durante muchos años los heterocumulenos han ocupado una posición importante en la química orgánica sintética.¹⁷¹ Las carbodiimidas, entre otras muchas aplicaciones, se utilizan como agentes condensantes en la síntesis de péptidos y nucleótidos, y los isocianatos se usan ampliamente como precursores en procesos industriales de síntesis de polímeros, de fármacos y productos agroquímicos. Otro extenso campo de aplicación de los heterocumulenos es, sin duda, la síntesis de heterociclos.¹⁷² La incorporación de un doble enlace C=C o C=N, o de un centro nucleófilo (como un alcohol o una amina), conjugados a un sistema heterocumulénico produce estructuras muy útiles, capaces de experimentar reacciones de formación de heterociclos, como electrociclaciones, ciclaciones por adición de nucleófilos y cicloadiciones. Si estas reacciones se producen con posterioridad a la reacción aza-Wittig que se usa en la formación de los sistemas heterocumulénicos (entre fosfacenos y carbodiimidas, isocianatos, isotiocianatos, CO₂ o CS₂), tiene lugar un proceso tándem.

Esquema 72



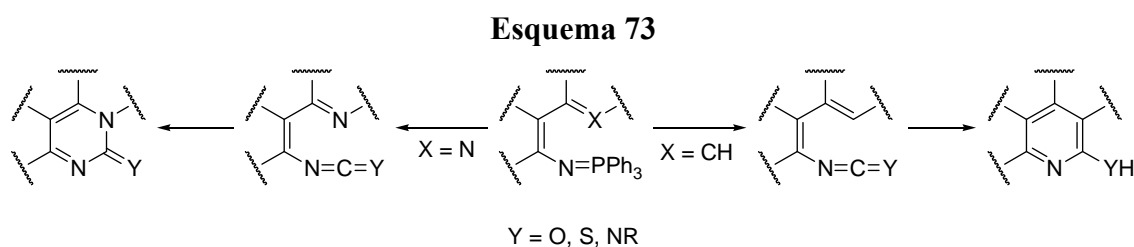
Se describen a continuación, los procesos tándem de formación de heterociclos nitrogenados, constituidos por la reacción aza-Wittig inicial de formación del heterocumuleno, seguida de una electrociclación, una ciclación intramolecular o una reacción Diels-Alder.

¹⁷¹ Wolman, Y. *The chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*; Patai, S. Ed.; Wiley, New York, 1980, parte 2, pág. 721.

¹⁷² (a) Boger, D.L.; Weinreb, S.M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press, San Diego, 1987, cap. 10. (b) Ulrich, U.; *Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes*; Academic Press, New York, 1987.

a. Tándem aza-Wittig/electrociclación intramolecular

Esta estrategia de formación de piridinas y pirimidinas está basada en la reacción de 1,3-dienofosfacenos con heterocumulenos o aldehídos, para formar 2-aza- o 2,6-diaza-1,3,5-hexatrienos, los cuales experimentan una reacción de electrociclación 6π para obtener así los esperados anillos de piridina o pirimidina, respectivamente (Esquema 73).



Este método ofrece una vía de formación de piridinas y pirimidinas en sólo dos pasos, que a menudo se llevan a cabo en un solo proceso. Cuando uno de los dobles enlaces del dienofosfaceno pertenece a un sistema aromático, se obtienen piridinas o pirimidinas *b*- o *c*- fusionadas.

a.1. Formación de anillos de piridina

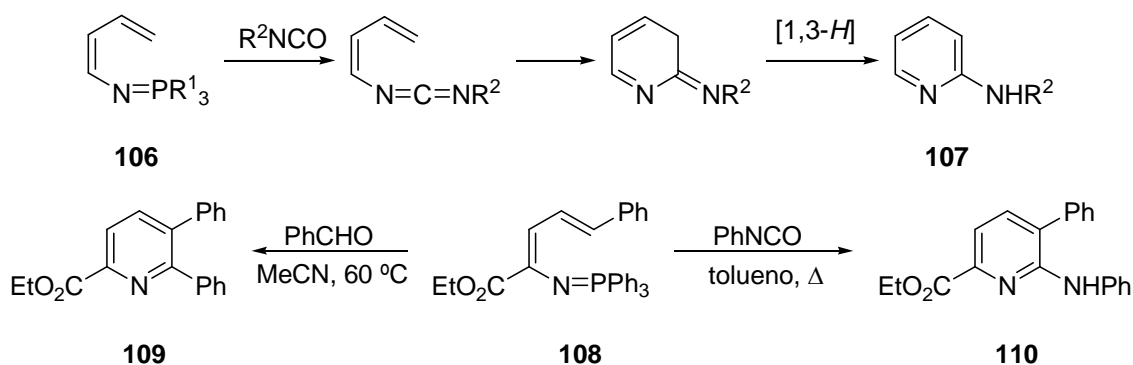
La electrociclación de los productos de reacción aza-Wittig para la obtención de 2-aminopiridinas **107** fue aplicada por Saito y col.¹⁷³ en la reacción de 1-(trifenilfosforaniliden)amino-1,3-butadieno **106** con isocianatos. Las piridinas **109** y **110** se obtienen por tratamiento de **108** con isocianato de fenilo¹⁷⁴ y benzaldehído,¹⁷⁵ respectivamente (Esquema 74).

¹⁷³ Saito, T.; Nakane, M.; Endo, M.; Yamashita, H.; Oyamada, Y.; Motoki, S. *Chem. Lett.* **1986**, 135-138.

¹⁷⁴ Molina, P.; Fresneda, P.M.; Alarcón, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 379-380.

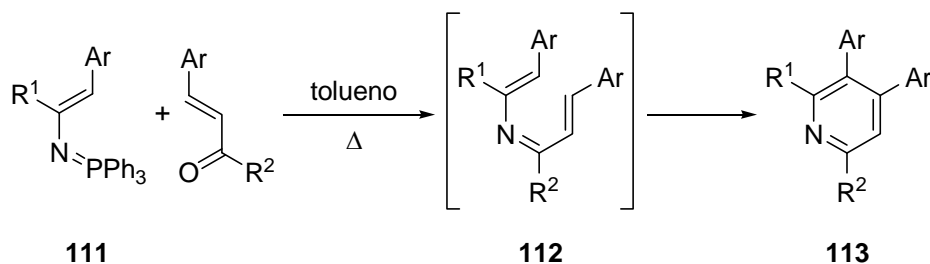
¹⁷⁵ Barluenga, J.; Ferrero, M.; Palacios, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2193-2197.

Esquema 74



La reacción aza-Wittig de los *N*-vinilfosfacenos **111** con compuestos carbonílicos α,β -insaturados conduce al sistema 3-aza-1,3,5-hexatriénico **112** que, tras electrociclación, origina las arilpiridinas **113**^{81,176} (Esquema 75).

Esquema 75



Por reacción aza-Wittig entre fosfacenos y heterocumulenos o compuestos carbonílicos, seguida de electrociclación, es posible fusionar un anillo de piridina a sistemas aromáticos¹⁷⁷ o a heterociclos, tanto π -deficientes (piridina)¹⁷⁸ como π -excedentes (furanos y tiofenos,¹⁷⁹ pirroles,¹⁸⁰ pirazoles¹⁸¹ o indoles¹⁸²) (Esquema 76).

¹⁷⁶ Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M.J. *Tetrahedron* **1993**, *34*, 3773-3776.

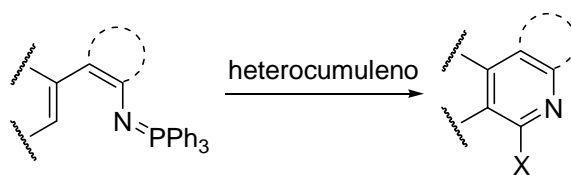
¹⁷⁷ (a) Palacios, F.; Alonso, C.; Rodríguez, M.; Martínez de Marigorta, E.; Rubiales, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1795-1804. (b) Palacios, F.; Alonso, C.; Rubiales, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1146-1154. (c) Molina, P.; Alajarín, M.; Vidal, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 929-939. (d) Suschitzky, H.; Kramer, W.; Neidlein, R.; Rosyk, P.; Bohn, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 923-927. (e) Molina, P.; Tárraga, A.; Lidón, M.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1727-1731. (f) Molina, P.; Alajarín, M.; Vidal, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6140-6147.

¹⁷⁸ Molina, P.; Lorenzo, A.; Aller, E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4601-4616.

¹⁷⁹ (a) Bonini, C.; D'Auria, M.; Funicello, M.; Romaniello, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3507-3512. (b) Bonini, C.; Chiummiento, L.; Funicello, M.; Spagnolo, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2740-2742. (c) Cruz-Almanza, R.; Díaz-Torres, E.; Miranda, L.D.; Corona, D.; López-Castañares, R.; Fuentes, A.; Van Calsteren, M.R.; Jankowski, K. *Spectrochim. Acta, Part A* **1999**, *55A*, 1035-1048. (d) Krutosikova, A.; Dandarova, M. *Heterocycles* **1994**, *37*, 1695-1700. (e) Molina, P.; Fresneda, P.M.; Hurtado, E. *Synthesis* **1987**, 45-48.

¹⁸⁰ (a) Molina, P.; Alajarín, M.; Vidal, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2847-2850. (b) Molina, P.; Alajarín, M.; Vidal, A. *Tetrahedron*. **1990**, *46*, 1063-1078.

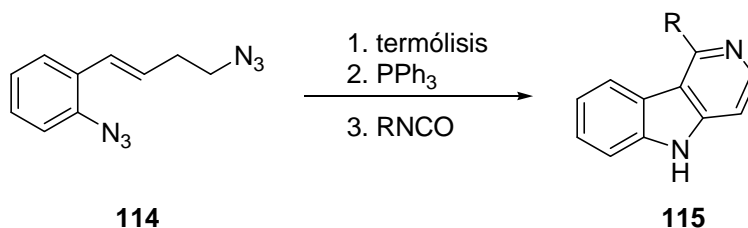
Esquema 76



Heterocumuleno	X
R^1NCO	NHR^1
CO_2, CS_2	O, S
$\text{R}^1\text{R}^2\text{CCO}$	CHR^1R^2

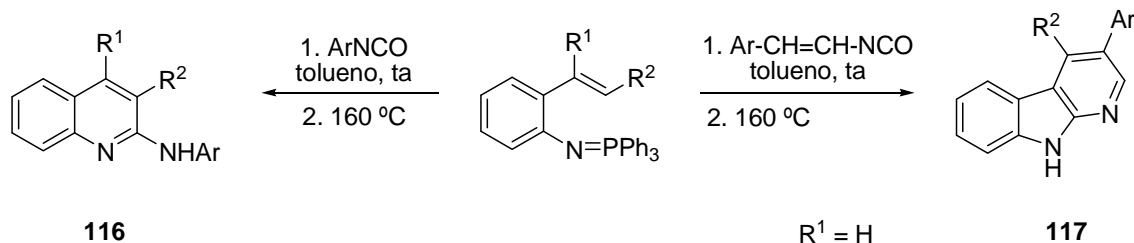
Utilizando la bis-azida **114** como producto de partida se consigue la formación simultánea de dos nuevos anillos nitrogenados, mediante una termólisis previa a la secuencia tándem, obteniendo derivados de γ -carbolina **115**¹⁸³ (Esquema 77).

Esquema 77



Si el fosfaceno está directamente enlazado al sistema aromático o heteroaromático, se genera un anillo de piridina *b*-fusionado, como en el caso de las quinolinas **116** y las α -carbolinas **117** (Esquema 78).

Esquema 78

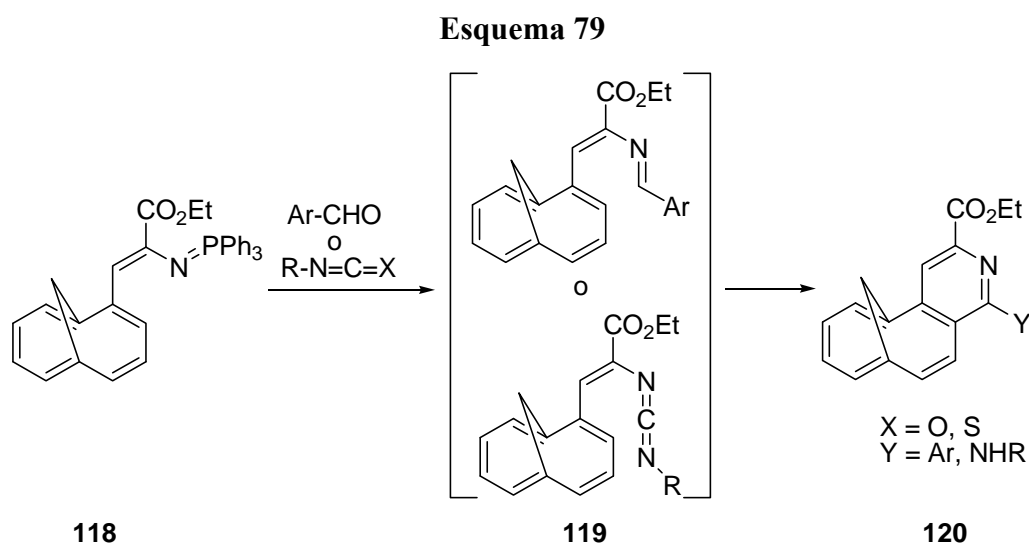


¹⁸¹ Molina, P.; Aller, E.; Lorenzo, A. *Tetrahedron* **1991**, 47, 6737-6746.

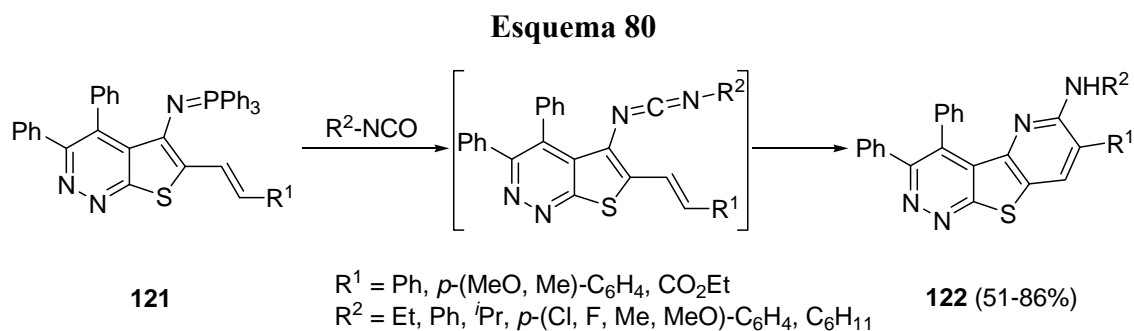
¹⁸² Molina, P.; Fresneda, P.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1819-1822.

¹⁸³ Molina, P.; Alcántara, J.; López-Leonardo, C. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5833-5844.

De manera similar, las reacciones tándem aza-Wittig/electrociclación intramolecular se han usado en la síntesis de anuleno-piridinas.¹⁸⁴ Así, la reacción aza-Wittig de **118** con aldehídos, isocianatos o isotiocianatos conduce a las iminas **119** que, después de electrociclación lleva a nuevas [10]anuleno[3,2-*c*]piridinas **120** (Esquema 79).



Nuestro grupo de investigación preparó diversos sistemas poliheterocíclicos con varios sustituyentes en el anillo de piridina **122**, por reacción de *N*-heteroaril fosfacenos **121** con isocianatos aromáticos y alifáticos (Esquema 80).¹⁸⁵

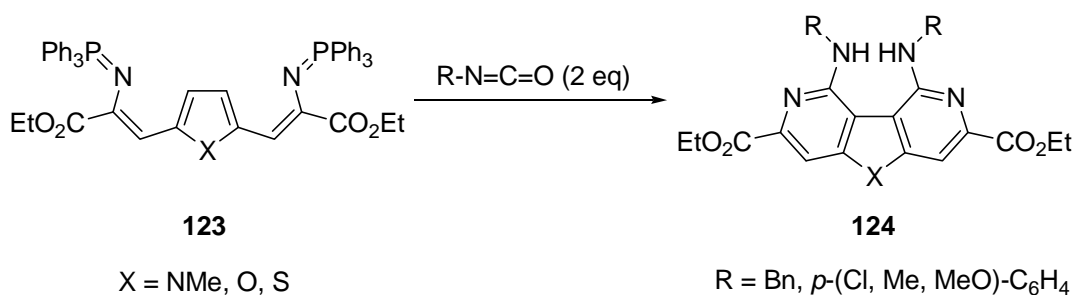


De la misma forma, Molina y col.¹⁸⁶ sintetizan pirrolodipiridinas, furodipiridinas o tienodipiridinas **124** por tratamiento de bis-fosfacenos **123** con dos equivalentes de isocianato (Esquema 81).

¹⁸⁴ Bohn, T.; Kramer, W.; Neidlein, R.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 947-951.

¹⁸⁵ (a) Álvarez-Sarandés, R.; Peinador, C.; Quintela, J.M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5413-5420. (b) Quintela, J.M.; Álvarez-Sarandés, R.; Peinador, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8107-8122.

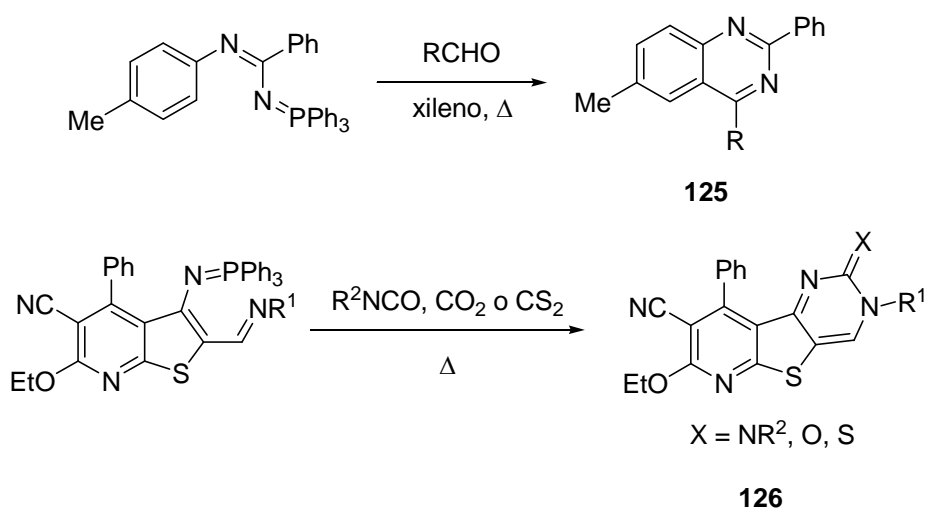
Esquema 81



a.2. Formación de anillos de pirimidina

Si la reacción de electrociclación se produce sobre un sistema 1,3- o 1,5-diaza-1,3,5-hexatriénico se obtiene un anillo de pirimidina. Utilizando este tipo de sistemas conjugados se han sintetizado las quinolinas **125**¹⁸⁷ y las pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas **126** (Esquema 82).¹⁸⁸

Esquema 82



En una variación de este procedimiento, Molina y col.¹⁸⁹ han sintetizado la serie de azeto[2,1-*b*]quinazolinas **129** mediante una reacción de cicloadición intramolecular [2+2]. El fosfaceno **127** se trata con diversas cetenas formando el intermedio **128**, que

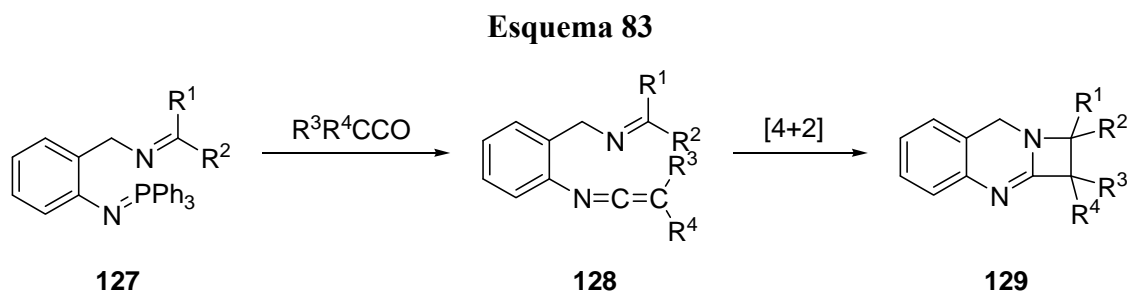
¹⁸⁶ Molina, P.; Alajarín, M.; Vidal, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12127-12142.

¹⁸⁷ (a) Rossi, E.; Celentano, G.; Stradi, R.; Strada, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 903-906. (b) Rossi, E.; Calabrese, D.; Farma, F. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5819-5834.

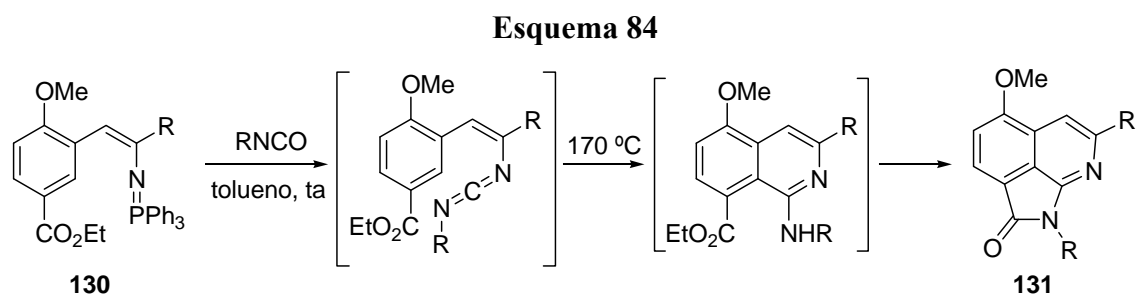
¹⁸⁸ Peinador, C.; Moreira, M.J.; Quintela, J.M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6705-6714.

¹⁸⁹ Molina, P.; Alajarín, M.; Vidal, A. *Synthesis* **1992**, 293-296.

pone las funciones imina y cetenimida en posición adecuada para su evolución a los anillos de pirimidina y azetidina fusionados (Esquema 83).



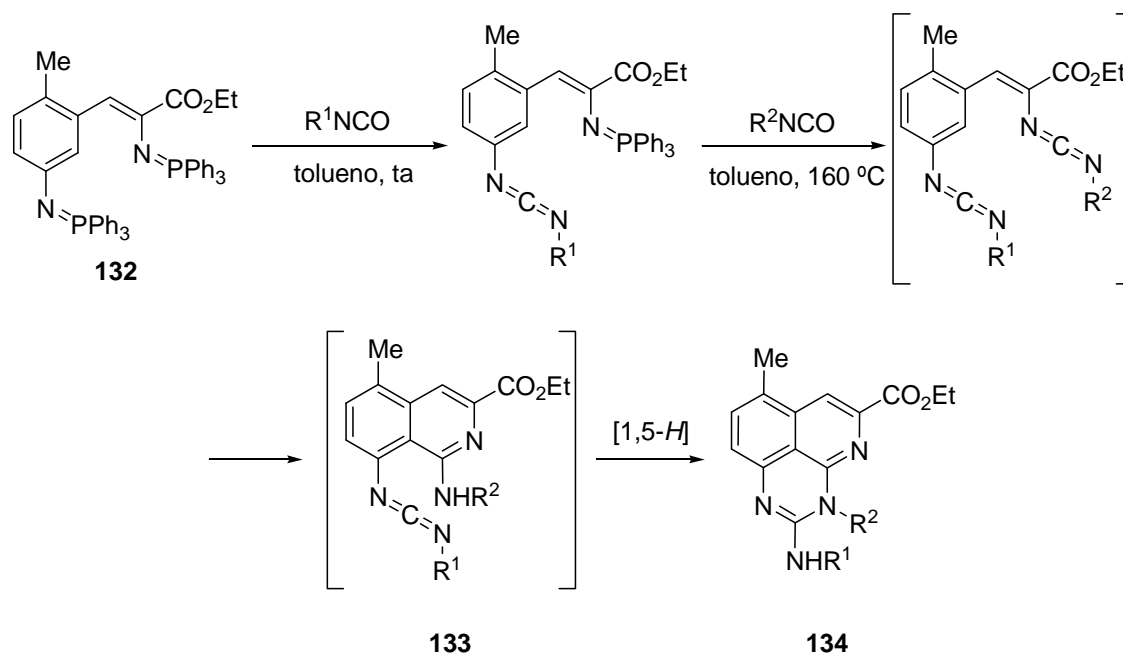
Una extensión de esta metodología se produce cuando existe en la molécula, y en la posición adecuada, un grupo funcional capaz de reaccionar con el producto resultante de la reacción tándem aza-Wittig/electrociclación, como en el caso del fosfaceno **130**. En el último paso, la acilación intramolecular del grupo amino sobre el éster libre produce los derivados de pirrolo[4,3,2-*i,j*]isoquinolinas **131** (Esquema 84).



Además de los ésteres, otros grupos funcionales pueden experimentar transformaciones posteriores a la reacción de heterociclación. Los derivados de isoquinolina **133**, producto de la reacción tándem aza-Wittig/electrociclación del bisfosfaceno **132** con isocianatos, poseen un grupo amino libre que puede reaccionar con la arilcarbodiimida, y formar así las pirido[2,3,4-*d,e*]quinazolinas **134** (Esquema 85).¹⁹⁰ En esta reacción se pone de manifiesto la mayor reactividad en la reacción aza-Wittig de los arilfosfacenos frente a los β -estirilfosfacenos.

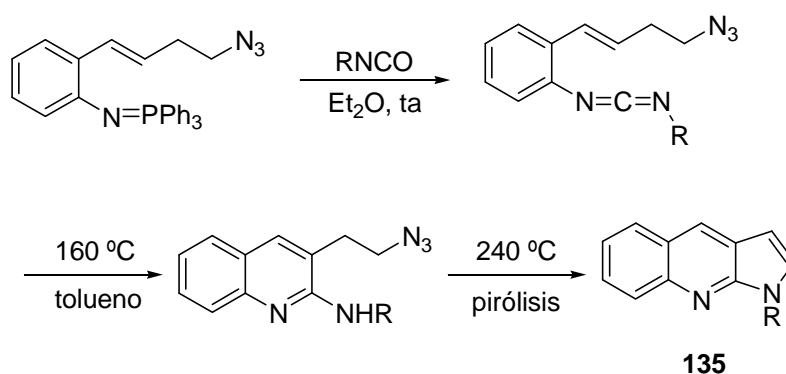
¹⁹⁰ (a) Molina, P.; Alajarín, M.; Vidal, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6703-6711. (b) Molina, P.; Alajarín, M.; Vidal, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5379-5382.

Esquema 85



Variando la naturaleza del grupo que interacciona con el heterocumuleno se pueden producir distintos procesos de ciclación. Así, los derivados de pirrolo[2,3-*b*]quinolinas **135** se sintetizan por un proceso de inserción de un nitreno en el grupo metileno de la posición 3 de la quinolina (Esquema 86).¹⁹¹

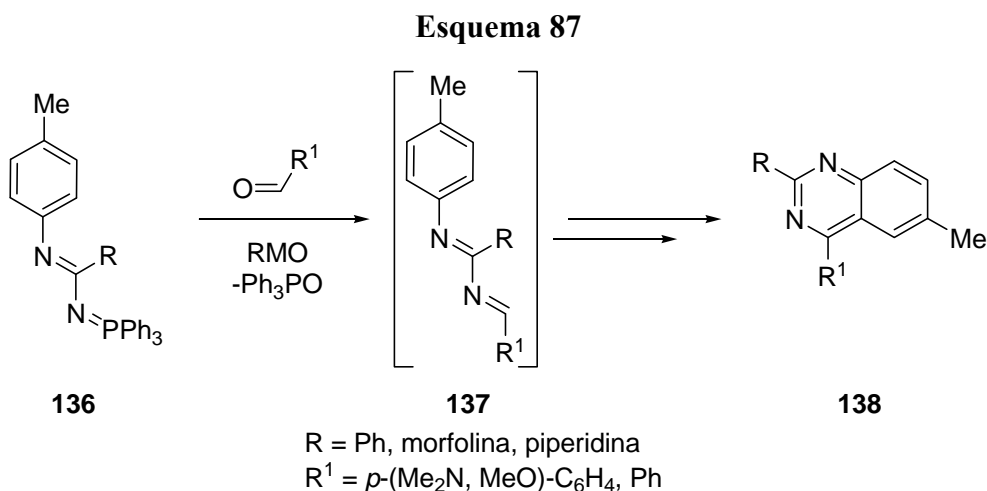
Esquema 86



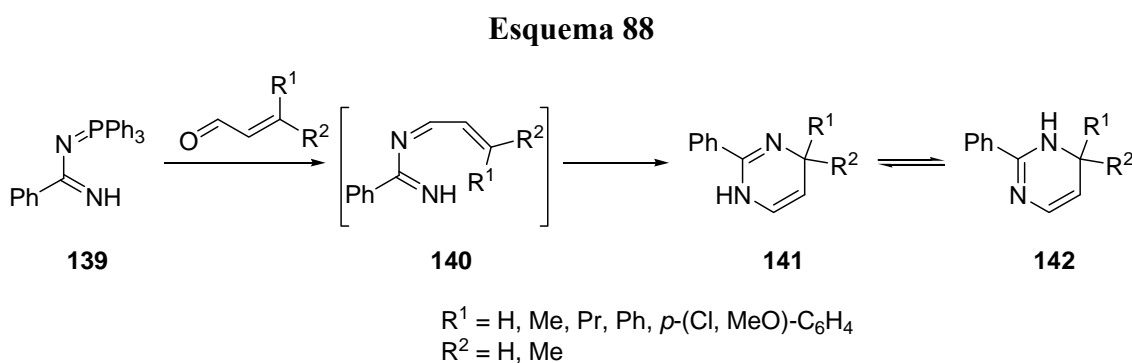
Los *N*-imidoilfosfacenos son análogos nitrogenados de los *N*-vinilfosfacenos y presentan un comportamiento similar frente a los grupos carbonilo. Así, la exposición

¹⁹¹ Molina, P.; Alcántara, J.; López-Leonardo, C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 3281-3286.

de *N*-imidoilfosfacenos **136** y aldehídos a reacción con microondas permite obtener, vía **137**, las quinazolinas **138** con rendimientos excelentes¹⁹² (Esquema 87).



Una reacción tándem aza-Wittig, seguida de una ciclación 6 π del 1,3-diazatrieno intermedio **140**, permite explicar la formación de las dihidropirimidinas **141** y **142** en una reacción *one pot* del *N*-imidoilfosfaceno **139** con aldehídos acíclicos α,β -insaturados (Esquema 88).¹⁹³ Procedimientos similares permiten la obtención de imidazonaftiridinas¹⁹⁴, benzo[*b*]tieno[2,3-*b*]piridinas¹⁹⁵ y benzo[*b*]tieno[3,2-*d*]piridinas¹⁹⁶.



¹⁹² Bedi, P.M.S.; Kumar, V.; Mahajan, M.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5211-5213.

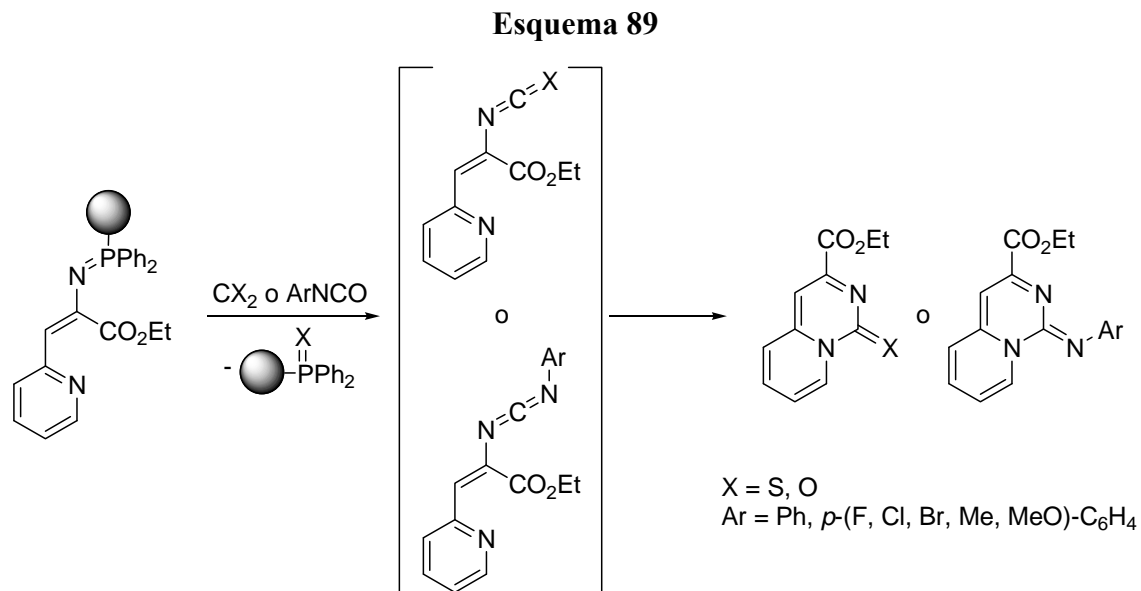
¹⁹³ Rossi, E.; Abbiati, G.; Pini, E. *Synlett* **1999**, 1265-1267.

¹⁹⁴ Chezal, J.M.; Moreau, E.; Chavignon, O.; Gaumet, V.; Métin, J.; Blache, Y.; Diez, A.; Fradera, X.; Luque, J.; Teulade, J.C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 295-307.

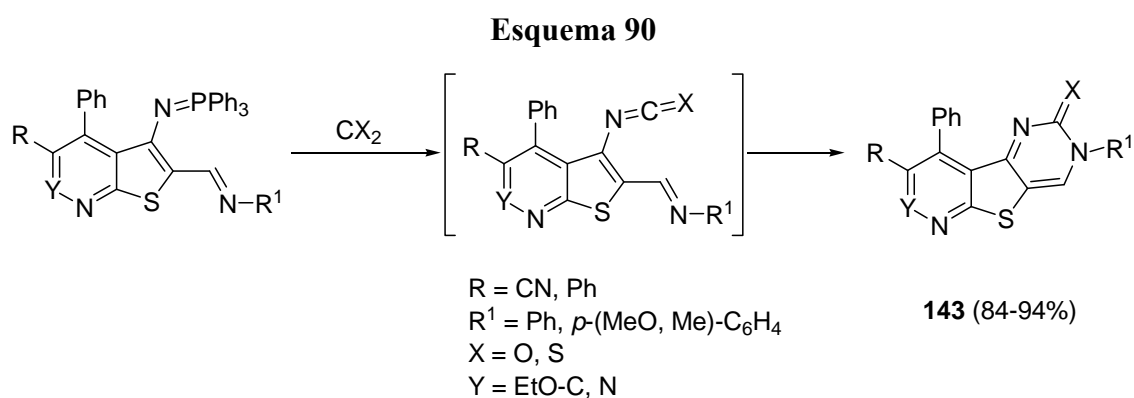
¹⁹⁵ Degl'Innocenti, A.; Funicello, M.; Scafato, P.; Spagnolo, P.; Zanirato, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 2561-2563.

¹⁹⁶ Bonini, C.; Chiummiento, L.; Funicello, M.; Spagnolo, P. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1517-1521.

Mediante la síntesis en fase sólida con polímeros de fosfina, dióxido de carbono y disulfuro de carbono, se prepararon derivados de pirido[1,2-*c*]pirimidina (Esquema 89).¹⁹⁷



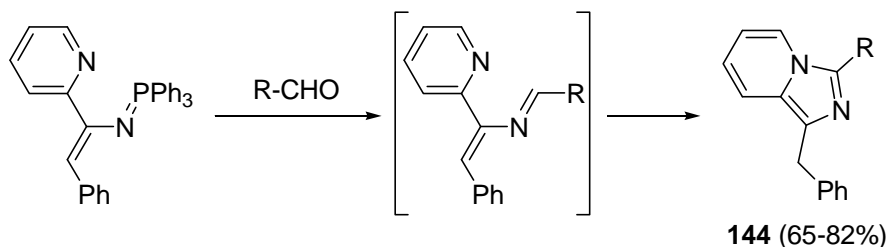
La reacción tándem aza-Wittig/electrociclación intramolecular permite obtener otros sistemas heterocíclicos condensados como pirido- y pirimido-tienopiridazinas **143**, mediante calentamiento del fosfaceno con dióxido de carbono o disulfuro de carbono (Esquema 90).^{184,187}



¹⁹⁷ Molina, P.; Aller, E.; Lorenzo, A.; López-Cremades, P.; Rioja, I.; Úbeda, A.; Terencio, M. C.; Alcaraz, M.J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1011-1014.

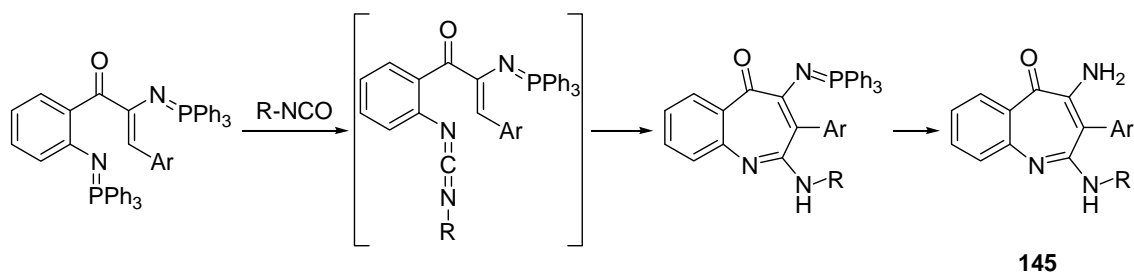
La reacción tándem aza-Wittig/electrociclación también se empleó en la síntesis de heterociclos de cinco miembros, como imidazo[1,5-*a*]piridinas **144**¹⁹⁸ (Esquema 91) o de siete eslabones **145**¹⁹⁹ (Esquema 92).

Esquema 91



R = Ph, *p*-(NO₂, Cl, Me)-C₆H₄,
3-pirido, *t*Bu, ciclo-C₆H₁₁, CO₂Et

Esquema 92



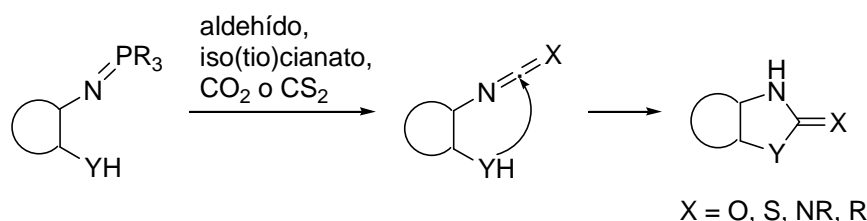
b. Tándem aza-Wittig/ciclación intramolecular

Esta estrategia, resumida en el Esquema 93, ha sido extensamente utilizada para la preparación del esqueleto de 5, 6 y 7 miembros de heterociclos policíclicos. El proceso más común implica una ciclación nucleofílica intramolecular de una amina o amida (Y = NH) a un grupo iso(tio)cianato (X = O, S). Otras adiciones intramoleculares, como un grupo hidroxilo o mercapto (Y = O, S), o un grupo metileno activado (Y = CH) también pueden producirse.

¹⁹⁸ Palacios, F.; Alonso, C.; Rubiales, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3683-3690.

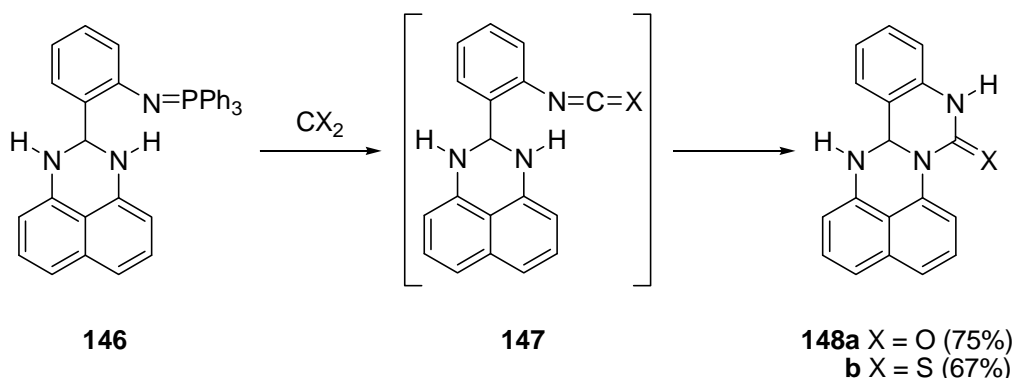
¹⁹⁹ Molina, P.; Aller, E.; López-Lázaro, A.; Alajarin, M.; Lorenzo, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3817-3820.

Esquema 93



Diversos sistemas heterocíclicos, como quinazolino[3,4-*a*]perimidinas funcionalizadas²⁰⁰ o derivados de indol²⁰¹ o isoquinolina²⁰², se han preparado vía reacciones aza-Wittig de fosfacenos y CS₂ o CO₂, seguida de ciclación intramolecular. Por ejemplo, una reacción tipo aza-Wittig del fosfaceno **146** con CO₂ o CS₂, en tubo cerrado a 100 °C, proporciona los derivados **148a** o **148b** vía **147** en buenos rendimientos (Esquema 94).

Esquema 94



La reacción aza-Wittig de los fosfacenos **149a,b** con CS₂, como compuesto tiocarbonílico, origina las 3-aryl-2-tioquinazolin-4-(3*H*)onas **150a,b** (Esquema 95). Esas ariltioquinazolinonas se convierten en quinconazol (**151a**) y fluquinconazol (**151b**), inhibidores de la síntesis de ergosterol en hongos, por tratamiento posterior con cloruro de sulfenilo y 1,2,4-triazol.²⁰³

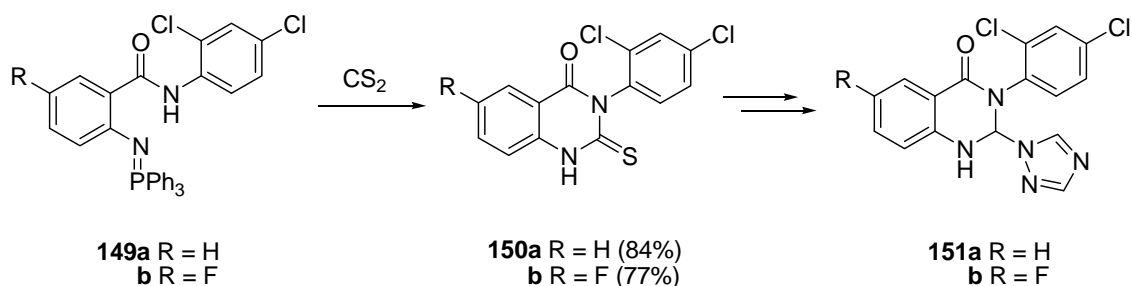
²⁰⁰ Molina, P.; Alías, A.; Balado, A.; Arques, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 745-749.

²⁰¹ Molina, P.; Alcántara, J.; López-Leonardo, C. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5833-5844.

²⁰² Molina, P.; Vidal, A.; Barquero, I. *Synthesis* **1996**, 1199-1202.

²⁰³ Bilokin, Y. V.; Kovalenko, S. M. *Heterocycl. Commun.* **2000**, 6, 409-414.

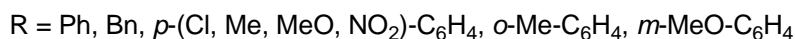
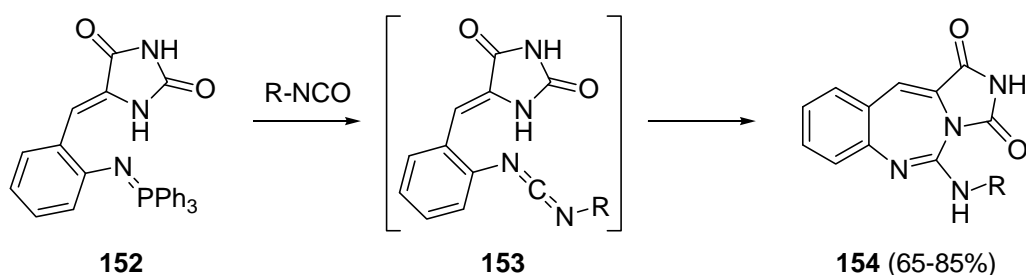
Esquema 95



Se conocen también diferentes ejemplos para la síntesis de numerosos sistemas heterocíclicos basados en la reacción aza-Wittig de fosfacenos con iso(tio)cianatos y posterior cierre de anillo por adición nucleófila del grupo amino a la carbodiimida.

De acuerdo con esta metodología, se pueden construir compuestos heterocíclicos de siete miembros mediante ataque nucleofílico de un grupo NH en el átomo de carbono central de la carbodiimida formada. Por medio de esta estrategia, se puede preparar eficientemente el anillo tricíclico de imidazo[1,3]benzodiazepina.²⁰⁴ La reacción del fosfaceno **152** (Esquema 96) con isocianatos aromáticos conduce directamente a imidazo[1,5-*c*][1,3]benzodiazepinas **154**, por ataque nucleofílico del grupo NH del anillo de hidantoína al átomo de carbono de la carbodiimida **153**.

Esquema 96



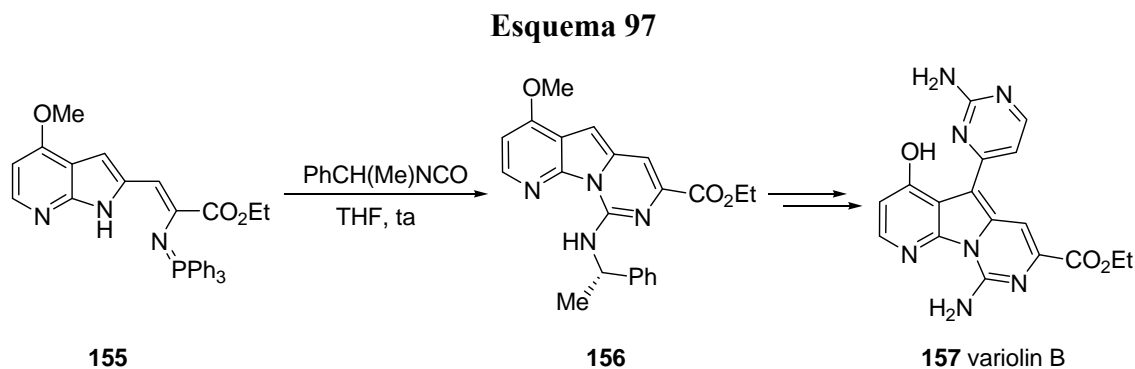
Esta metodología se ha aplicado a la preparación de heterociclos de seis miembros, incluidos productos naturales. El alcaloide leucettamine B, de origen marino,²⁰⁵ los alcaloides 2-aminopirimidínicos, variolins y meridianins, de origen marino,²⁰⁶ y alcaloides del tipo aplysinopsine²⁰⁷ se han preparado siguiendo esta

²⁰⁴ Molina, P.; Tárraga, A.; Curiel, D.; Ramírez de Arellano, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15895-15902.

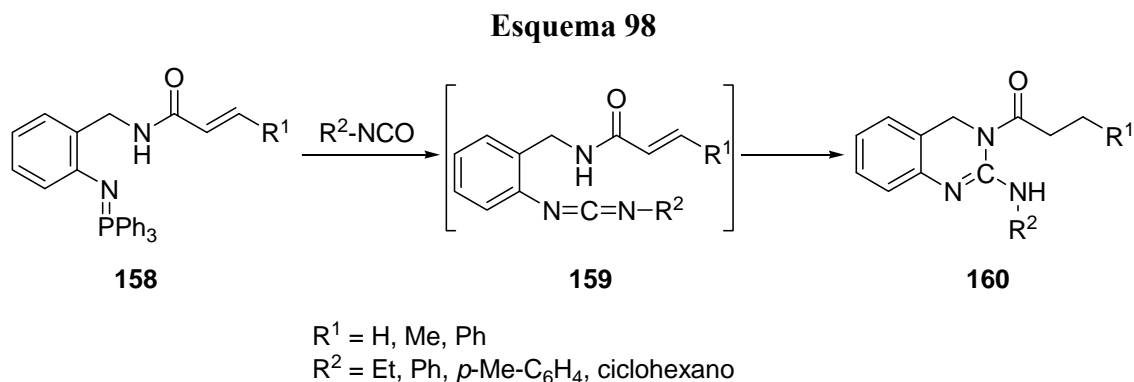
²⁰⁵ Molina, P.; Almendros, P.; Fresneda, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2235-2238.

²⁰⁶ Fresneda, P.M.; Molina, P.; Delgado, S.; Bleda, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4777-4780.

metodología. La síntesis total del potente alcaloide marino antitumoral, variolin B **157**²⁰⁸, se ha completado en siete etapas partiendo del fosfaceno *N*-vinílico **155** vía **156** (Esquema 97).



Saito y Tsuda²⁰⁹ preparan diversos heterociclos de pirimidona fusionados por medio de esta estrategia aza-Wittig/adición intramolecular heteroconjugada/ciclación. Así, por ejemplo, los fosfacenos aromáticos **158** conducen a los 2,3-dihidro-6*H*-pirimido[2,1-*b*]quinazolin-4(1*H*)-onas **160** vía **159** (Esquema 98).



La reacción aza-Wittig del fosfaceno **161** con isocianatos de arilo da 2-amilamino-3-(*o*-ferrocenocarbonil)-fenil-3*H*-quinazolin-4-onas **163**, por formación inicial de las carbodiimidas **162** que, bajo las condiciones de la reacción, experimenta la correspondiente ciclación por ataque nucleofílico del grupo NH de la función amida al carbono central sp de la carbodiimida²¹⁰ (Esquema 99).

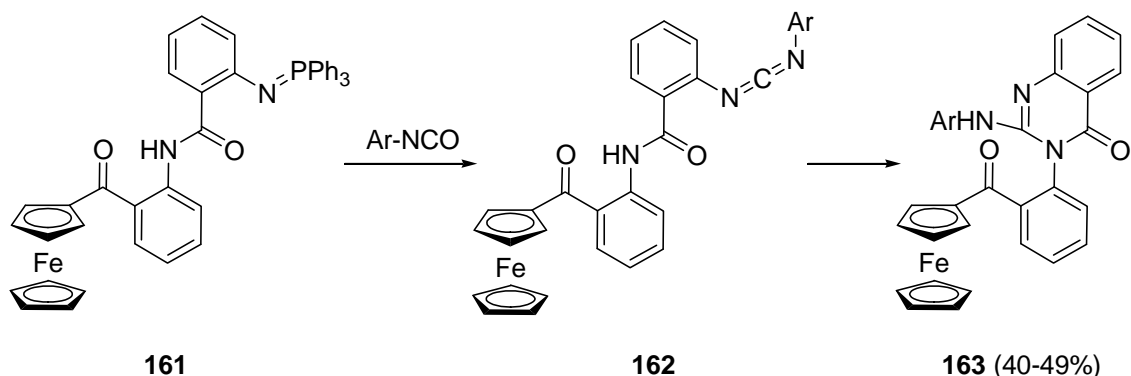
²⁰⁷ Molina, P.; Fresneda, P. M.; Almendros, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4491-4494.

²⁰⁸ Molina, P.; Fresneda, P.M.; Delgado, S.; Bleda, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1005-1007.

²⁰⁹ Saito, T.; Tsuda, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9071-9072.

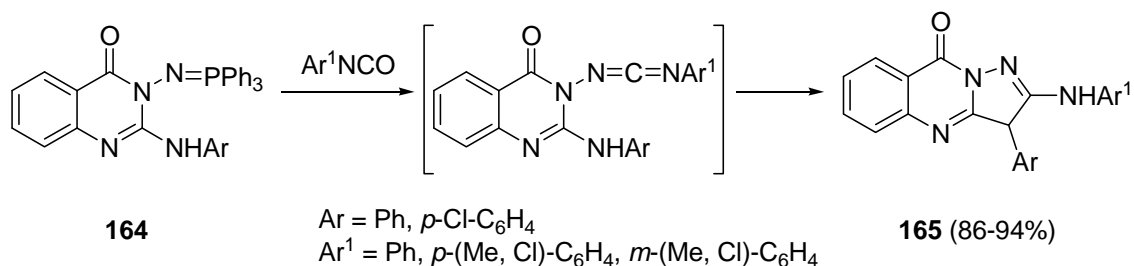
²¹⁰ Molina, P.; Tárraga, A.; López, J. L.; Martínez, J. C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 584, 147-158.

Esquema 99



La construcción del anillo de cinco miembros en 1,2,4-triazolo[5,1-*b*]quinazolin-9(3*H*)-onas **165** se ha explicado por una reacción tándem aza-Wittig/heterocumuleno ciclación a partir de los *N*-(2-amilamino-3*H*-quinazolin-4-on-3-il)trifenilfosfacenos **164**, fácilmente accesibles, con isocianatos (Esquema 100).²¹¹ Esta estrategia se ha desarrollado también en fase sólida.²¹²

Esquema 100



Molina y col.²¹³ sintetizan una amplia variedad de compuestos heterocíclicos utilizando bisfosfacenos, simétricos o asimétricos, como material de partida. Así, el bisfosfaceno **166** reacciona con isotiocianatos para dar las 1,3,5-benzotriazepinas **167** a través de dos reacciones aza-Wittig/ciclación intramolecular consecutivas²¹⁴ (Esquema 101).

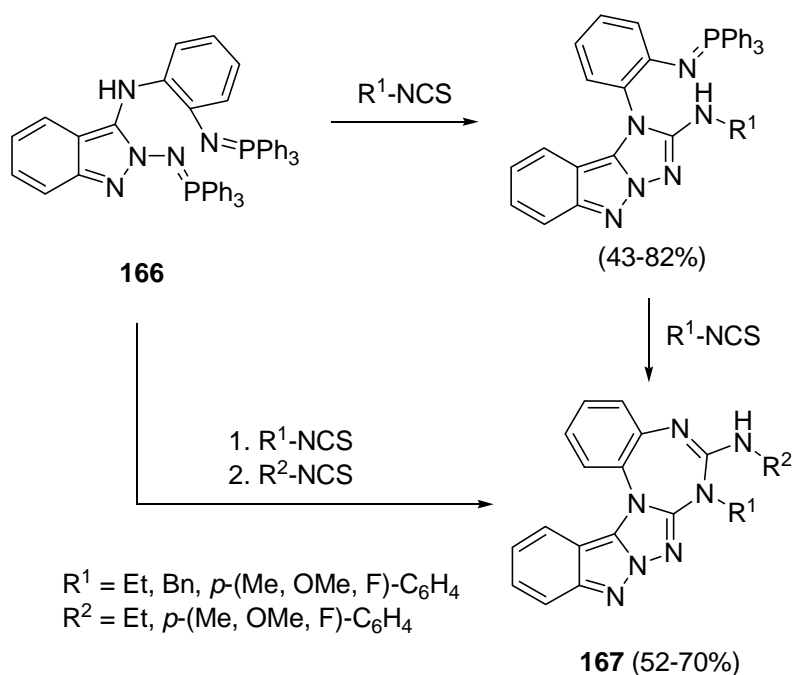
²¹¹ Ding, M.-W.; Chen, Y.-F.; Huang, N.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3872-3878.

²¹² Hoes, C. E.; Nefzi, A.; Houghten, R. A. *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 155-160.

²¹³ (a) Molina, P.; Conesa, C.; Velasco, M. D. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, 107-110. (b) Molina, P.; Alajarín, M.; Vidal, A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 5351-5360. (c) Molina, P.; Lidón, M. J.; Tárraga, A. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10029-10036.

²¹⁴ (a) Molina, P.; Arques, A.; Alías, A.; Vinader, M. V. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3091-3110. (b) López-Cremades, P.; Molina, P.; Aller, E.; Lorenzo, A. *Synlett* **2000**, 1411-1414.

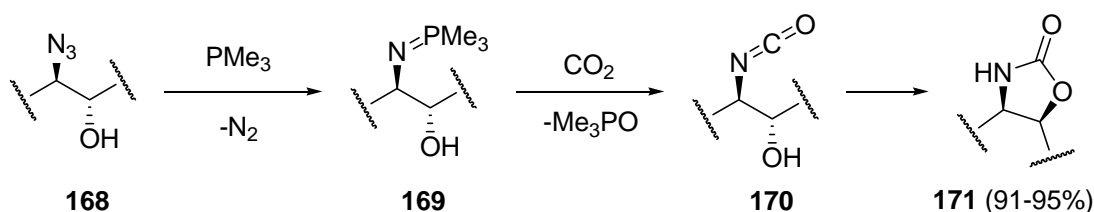
Esquema 101



Esta reacción tándem también puede ser aplicada a la adición intramolecular de otros nucleófilos como oxígeno o grupos metileno activados. Algunos ejemplos se exponen a continuación.

Las oxazolidinonas se obtienen de los azido alcoholes **168** con trimetilfosfina y CO_2 vía **169** (Esquema 102).²¹⁵ En este proceso, la formación de las oxazolidinonas **171** puede explicarse por una adición intramolecular del grupo hidroxilo al grupo isocianato de **170**.

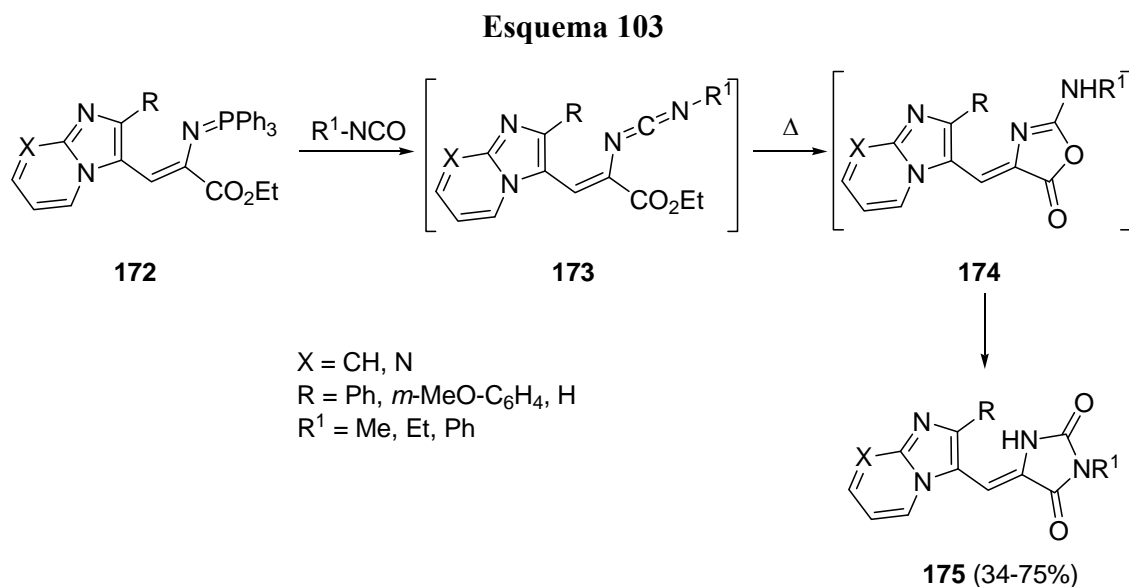
Esquema 102



Las carbodiimidas obtenidas en una reacción aza-Wittig pueden ser atacadas intramolecularmente por el oxígeno de los grupos carbonilo o carboxilo. Así, una reacción aza-Wittig del *N*-vinilfosfaceno **172** (Esquema 103) con isocyanatos alifáticos o aromáticos da las correspondientes carbodiimidas **173**, que experimentan una ciclación

²¹⁵ Ariza, X.; Pineda, O.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4995-4999.

a las azalactonas **174**, a través de la función éster, seguida de una transposición Dimroth espontánea lactona-lactama para dar las hidantoínas **175**.²¹⁶

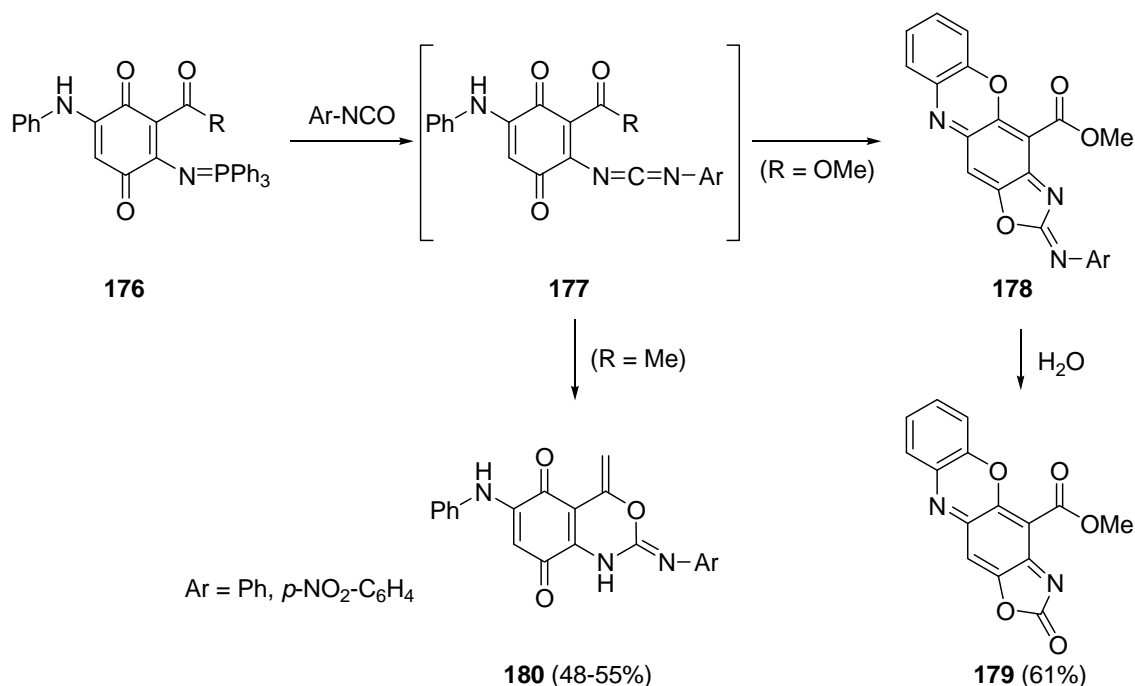


Cuando los fosfaceno quinónicos **176** ($\text{R} = \text{OMe}, \text{Me}$) reaccionan con isocianatos de arilo, se obtienen los heterociclos **179** y **180** respectivamente.²¹⁷ En la reacción aza-Wittig, las carbodiimidas **177** se forman en el primer paso (Esquema 104), y éstas ciclan a través de su forma enólica generando los benzoxazoles **178** que, posteriormente, se hidrolizan para dar la aminoquinona **179**. Las carbodiimidas **177** también pueden ciclar mediante un ataque nucleofílico intramolecular de la cetona, en su forma enólica, para dar el anillo de oxazina **180**.

²¹⁶ (a) Chezal, J. M.; Delmas, G.; Mavel, S.; Elakmaoui, H.; Métin, J.; Diez, A.; Blache, Y.; Gueiffier, A.; Rubiralta, M.; Teulade, J. C.; Chavignon, O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4085-4087. (b) Chevignon, O.; Teulade, J. C.; Roche, D.; Madesclaire, M.; Blache, Y.; Gueiffier, A.; Chabard, J.L.; Dauphin, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6413-6418.

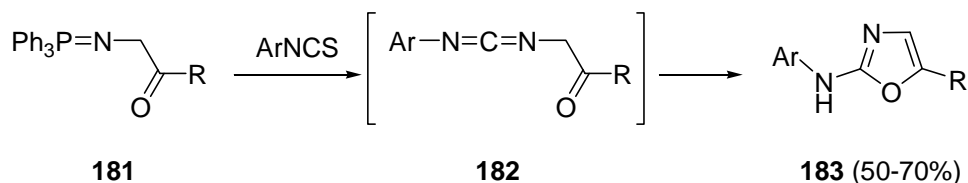
²¹⁷ Rodríguez-Mogarde, S.; Vázquez, P.; Torres, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6781-6794.

Esquema 104



De manera similar, una reacción aza-Wittig de los cetofosfacenos **181** con isotiocianatos de arilo genera los 1,3-oxazoles **183** vía **182** (Esquema 105).²¹⁸ El calentamiento del medio de reacción favorece la ciclación del grupo carbonilo, en su forma enólica, hacia la carbodiimida.

Esquema 105

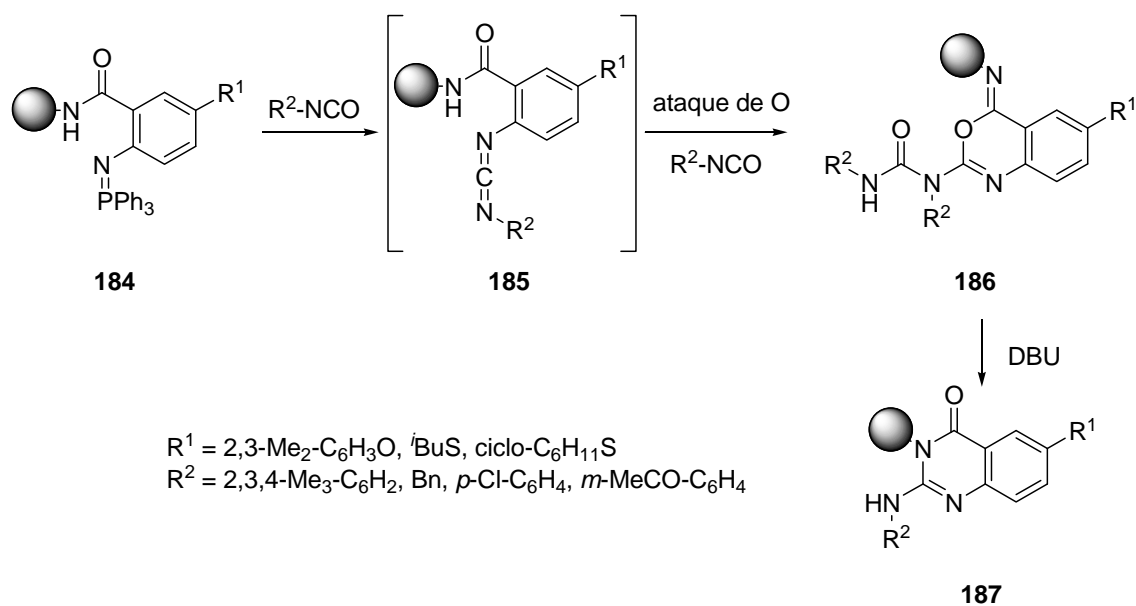


Una amplia variedad de diferentes compuestos miméticos de guanina **187** se pueden preparar mediante reacciones aza-Wittig en fase sólida de los fosfacenos **184** con isocianatos, seguida de la adición nucleofílica intramolecular de oxígeno.²¹⁹ Una reacción aza-Wittig del fosfaceno **184** con isocianatos genera las carbodiimidas **185**, que reaccionan intramolecularmente con el oxígeno del grupo amida para dar **187** vía **186** (Esquema 106).

²¹⁸ Dhar, T. G. M.; Guo, J.; Shen, Z.; Pitts, W. J.; Gu, H. H.; Chen, B.-C.; Zhao, R.; Bednarz, M. S.; Iwanowicz, E. *J. Org. Lett.* **2002**, 4, 2091-2093.

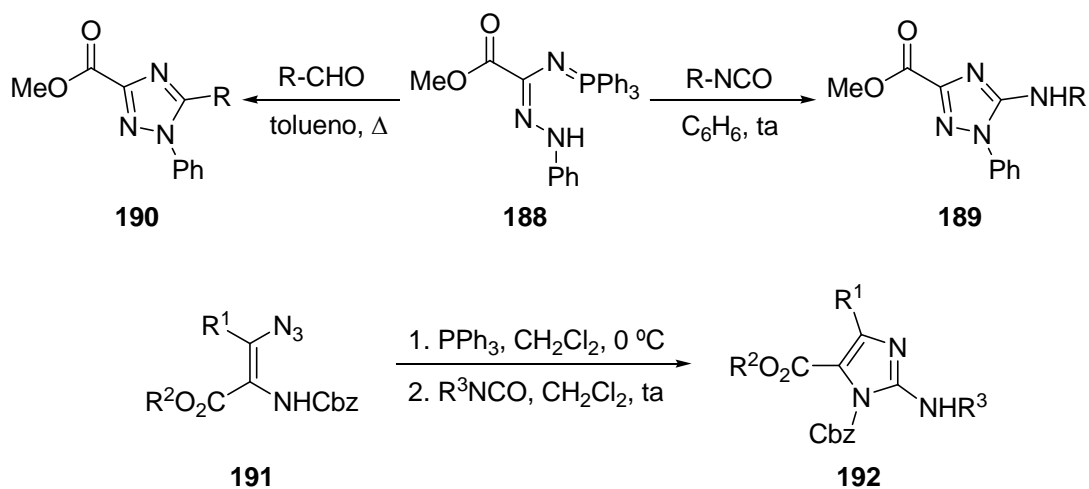
²¹⁹ Miller, S. C.; Mitchison, T. J. *ChemBioChem* **2004**, 5, 1010-1012.

Esquema 106



El fosfaceno **188** reacciona con isocianatos para formar los 3-amino-1,2,4-triazoles **189**.²²⁰ Si la reacción aza-Wittig se lleva a cabo con aldehídos, el ataque nucleófilo se produce sobre la aldimina y se consigue el mismo heterociclo **190** tras una aromatización oxidativa.²²¹ De modo similar, los 2-amino-3-azido-acrilatos de alquilo **191** forman los 2-aminoimidazoles **192** tras tratarlos con trifetilfosfina e isocianatos²²² (Esquema 107).

Esquema 107



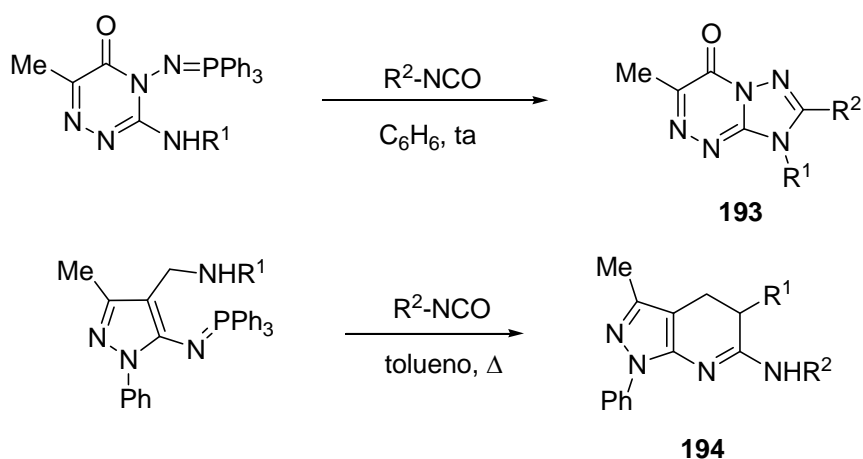
²²⁰ Bruché, L.; Garanti, L.; Zecchi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 2177-2179.

²²¹ Bruché, L.; Garanti, L.; Zecchi, G. *Synthesis* **1985**, 304-305.

²²² Molina, P.; Conesa, C.; Velasco, M.D. *Synthesis* **1996**, 1459-1462.

Cuando el fosfaceno y el grupo amino están enlazados a un heterociclo se consiguen nuevos anillos de cinco y de seis miembros, como las 1,2,4-triazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazinas **193**^{146,223} o las 4,5-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirimidinas **194**²²⁴ (Esquema 108).

Esquema 108



En ocasiones el grupo amino libre se forma antes de la reacción aza-Wittig, como en el caso del benzimidazol **195**; de este modo se sintetizan compuestos como el 1,3,5-triazino[1,2-*a*]benzimidazol **196** con un átomo de nitrógeno común a ambos ciclos²²⁵ (Esquema 109). Por otra parte, los grupos hidroxilo también pueden actuar como nucleófilos sobre el átomo de carbono central de la carbodiimida recién formada. Así, por ejemplo, el tratamiento del compuesto **197** con isocianatos conduce a la formación de 2-amino-1,3-benzoxacinas **198**.²²⁶ Las imidazo[1,3]benzodiazepinas **199** son también accesibles mediante esta ruta sintética, tras el ataque nucleofílico del grupo NH del anillo de hidantoína al carbono central de la carbodiimida²²⁷ (Esquema 110).

²²³ (a) Molina, P.; Alajarín, M.; Sáez, J.R. *Synthesis* **1984**, 983-986.

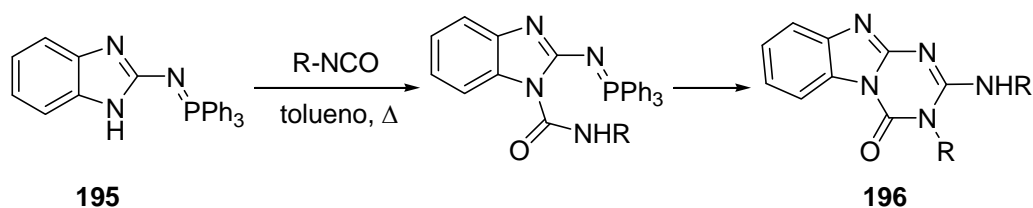
²²⁴ (a) Molina, P.; Arqués, A.; Vinader, V. *Synthesis* **1990**, 469-473. (b) Molina, P.; Arqués, A.; Vinader, V.; Becher, J.; Brondum, K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4654-4663.

²²⁵ Molina, P.; Lorenzo, A.; Aller, E. *Synthesis* **1992**, 297-302.

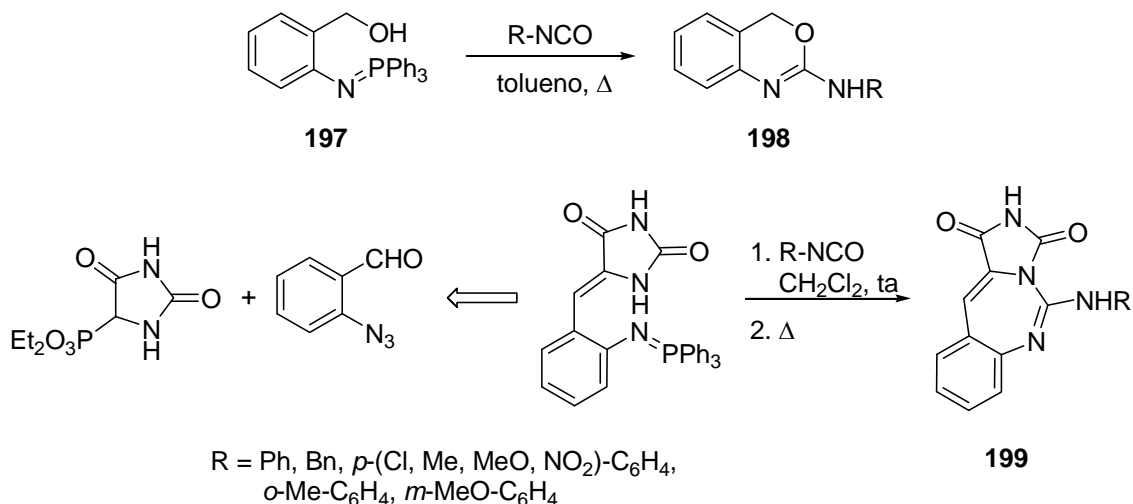
²²⁶ Molina, P.; Arqués, A.; Molina, A. *Synthesis* **1991**, 21-23.

²²⁷ Molina, P.; Tárraga, A.; Curiel, D.; Ramírez de Arellano, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15895-15902.

Esquema 109

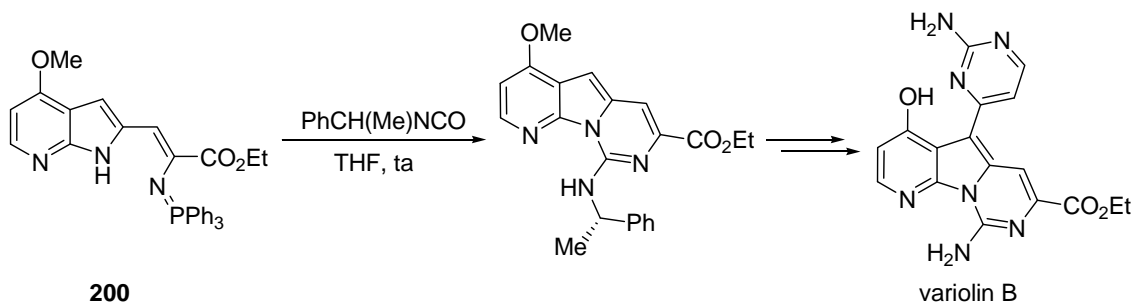


Esquema 110



Esta metodología se empleó en la síntesis de diversos alcaloides de origen marino como, por ejemplo, en la síntesis total en siete pasos del potente antitumoral variolin B a partir del *N*-vinilfosfaceno **200**²²⁸ (Esquema 111).

Esquema 111



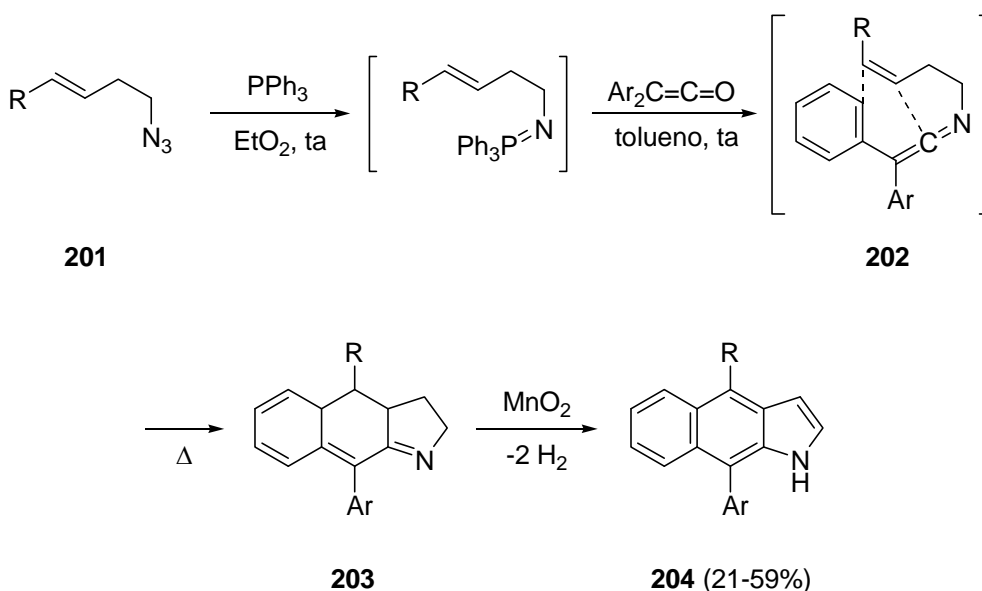
²²⁸ (a) Molina, P.; Fresneda, P.M.; Delgado, S.; Bleda, J.A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1005-1007. (b) Fresneda, P.M.; Molina, P.; Delgado, S.; Bleda, J.A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4777-4780.

c. Tándem aza-Wittig/Diels-Alder

La tercera ciclación posible de los productos de reacción aza-Wittig es una cicloadición Diels-Alder intramolecular (IMDA), la cual no es sino una variación de las electrociclaciones ya tratadas.

De este modo, tras la reacción del fosfaceno **201** con cetenas, la cetenimida **202** experimenta una cicloadición [4+2], donde la arilcetenimida actúa como dieno y el doble enlace C=C actúa como dienófilo. La aromatización oxidativa de **203** y el posterior desplazamiento [1,3-*H*] conducen a los benzo[*f*]indoles **204**²²⁹ (Esquema 112).

Esquema 112

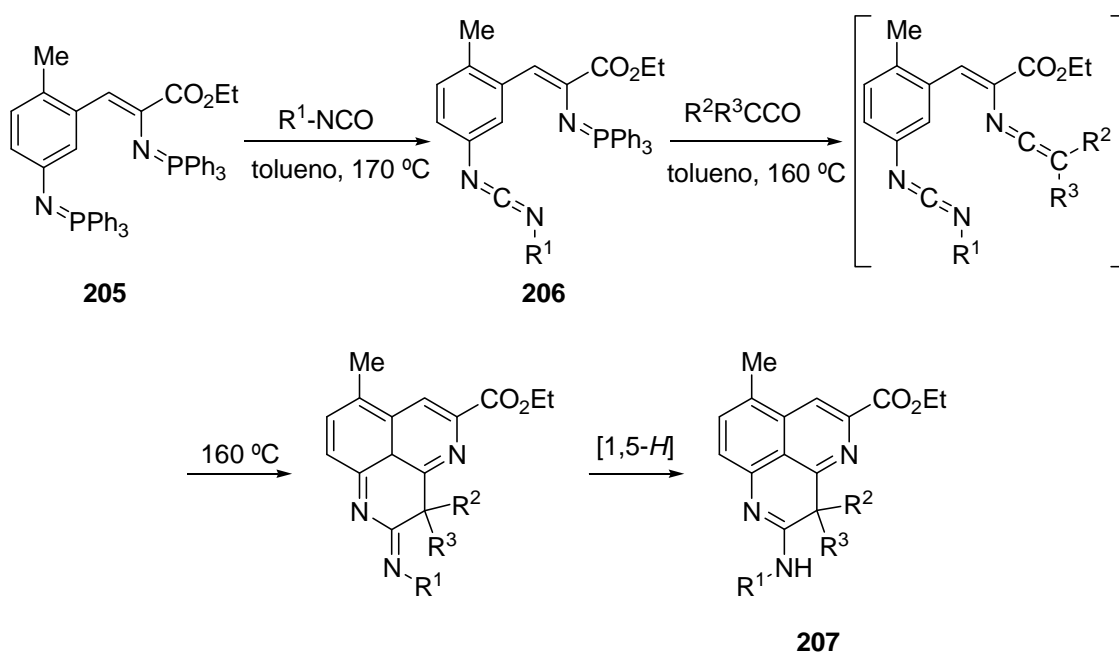


Ar = Ph, *p*-Me-C₆H₄,
 R = Ph, *p*-(MeO, Cl, NO₂)-C₆H₄, Ph-CH=CH,
 4-piridil, 3-tienil, Et, CH₂=CH, 3-tienil

La reacción del bis-fosfaceno **205** con un equivalente de isocianato produce el heterocumuleno **206**¹⁹⁰ y, tras la reacción con un equivalente de cetena, de nuevo se dan las condiciones para que se produzca la reacción IMDA para obtener las benzo[*d,e*][1,6]naftiridinas **207** (Esquema 113). En este caso, el doble enlace C=C de la cetenimida actúa como dienófilo, y un doble enlace C=N de la carbodiimida junto con un C=C del grupo arilo, como dieno.

²²⁹ Molina, P.; López-Leonardo, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2809-2812.

Esquema 113

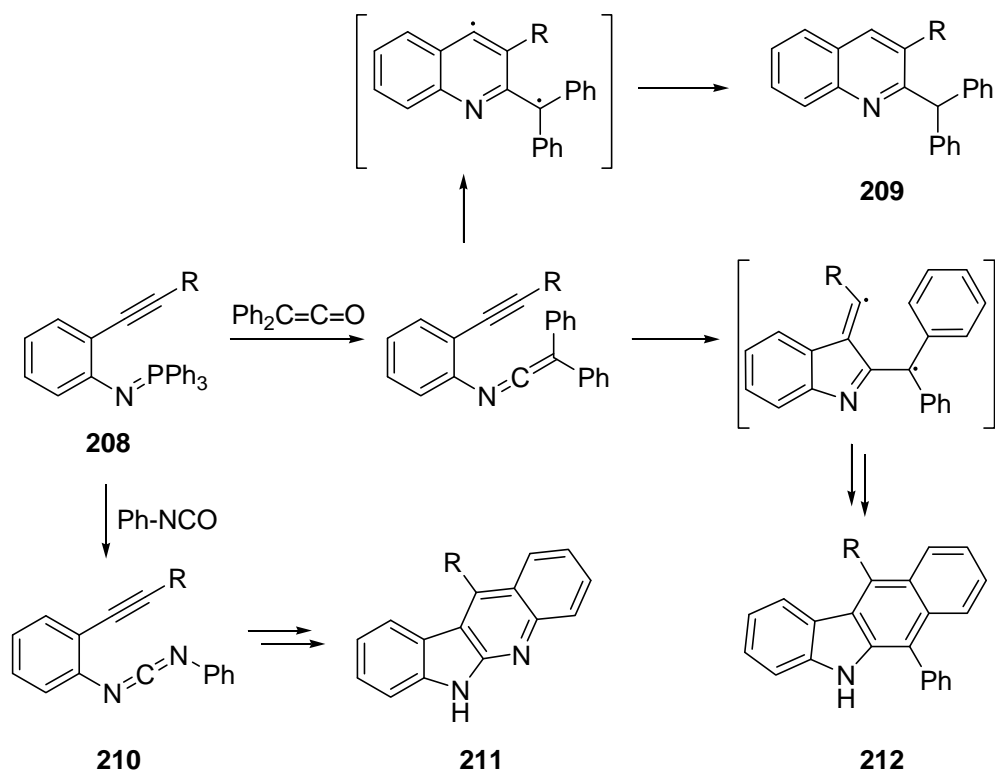


Las reacciones IMDA se producen también con alquinos actuando como dienófilos. Wang y col.²³⁰ parten de los β-acetilenfosfacenos **208** para formar quinolinas **209** y los 5*H*-benzo[*b*]carbazoles **212** por tratamiento con difenilcetenas y los 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinolinas **211**²³¹ por tratamiento con isocianato de fenilo (Esquema 114).

²³⁰ Shi, C.; Zhang, Q.; Wang, K.K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 925-932.

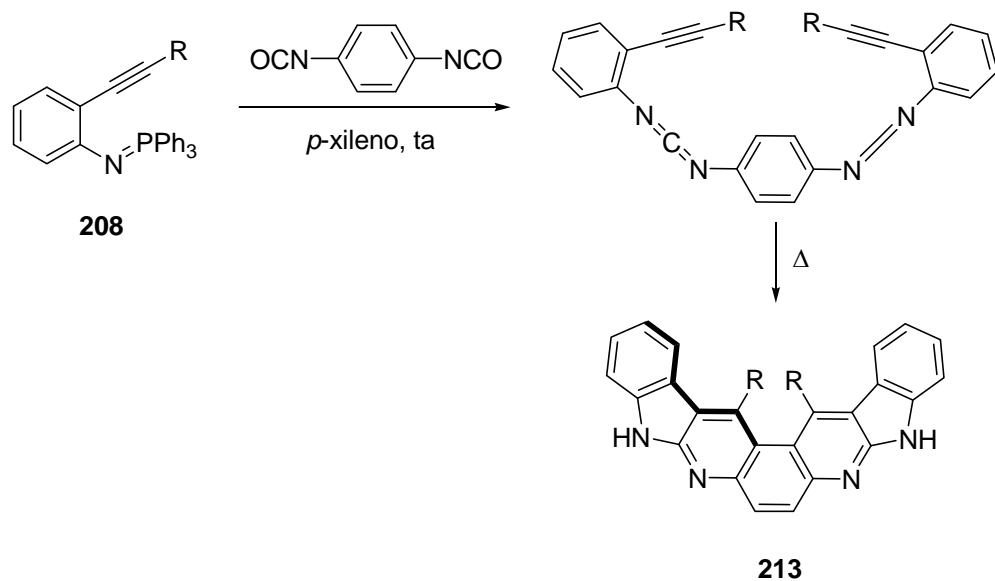
²³¹ Shi, C.; Wang, K.K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3517-3520.

Esquema 114



Si el fosfaceno **208** es tratado con diisocianato de 1,4-fenilo se forma el nuevo sistema heterocíclico de siete miembros **213**, que incorpora dos unidades de indoloquinolina en su estructura²³⁰ (Esquema 115).

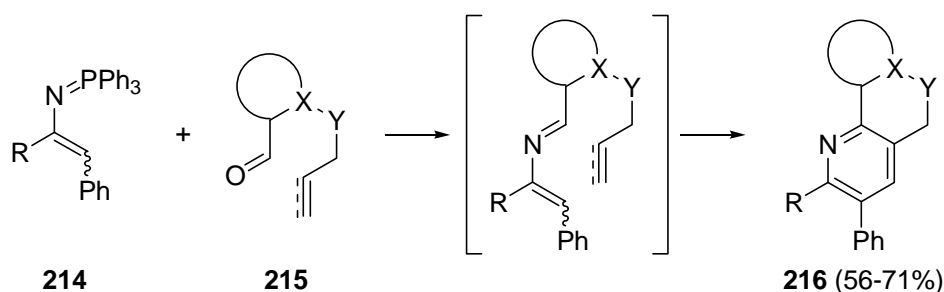
Esquema 115



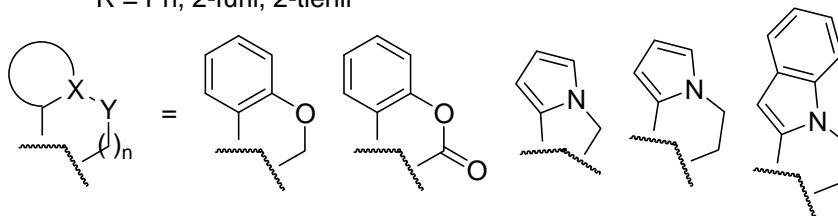
Las carbodiimidas **210** pueden obtenerse también mediante una reacción aza-Wittig de un *N*-fenilfosfaceno y el correspondiente isocianato de 1-alkinil-fenilo. Por otra parte, estos isocianatos pueden reaccionar con fosfacenos derivados de 2-, 3- y 4-aminopiridina,²³² 2-aminopirazina o 2-aminopirimidina²³³ para dar carbodiimidas que contienen un triple enlace, y mediante reacciones IMDA obtener indolonaftiridinas y otros compuestos heterocíclicos.

Los *N*-vinilfosfacenos **214** reaccionan con diversos aldehídos funcionalizados **215** y mediante reacciones IMDA se obtienen gran variedad de piridinas tricíclicas y tetracíclicas condensadas **216**²³⁴ (Esquema 116).

Esquema 116



R = Ph, 2-furil, 2-tienil



d. Reacciones Dominó: aza-Wittig/adición nucleófila intramolecular/ciclación intramolecular

En una interesante variación de esta estrategia sintética, en las reacciones dominó, el nucleófilo se forma en la molécula, una vez acabada la reacción aza-Wittig, mediante la adición previa de otro nucleófilo, como aminas, alcoholes o tioles. El intermedio así formado (derivados de guanidina, urea o tiourea, respectivamente) experimenta la ciclación intramolecular a través del sustituyente en la posición adyacente al anillo (nitrilos o ésteres).

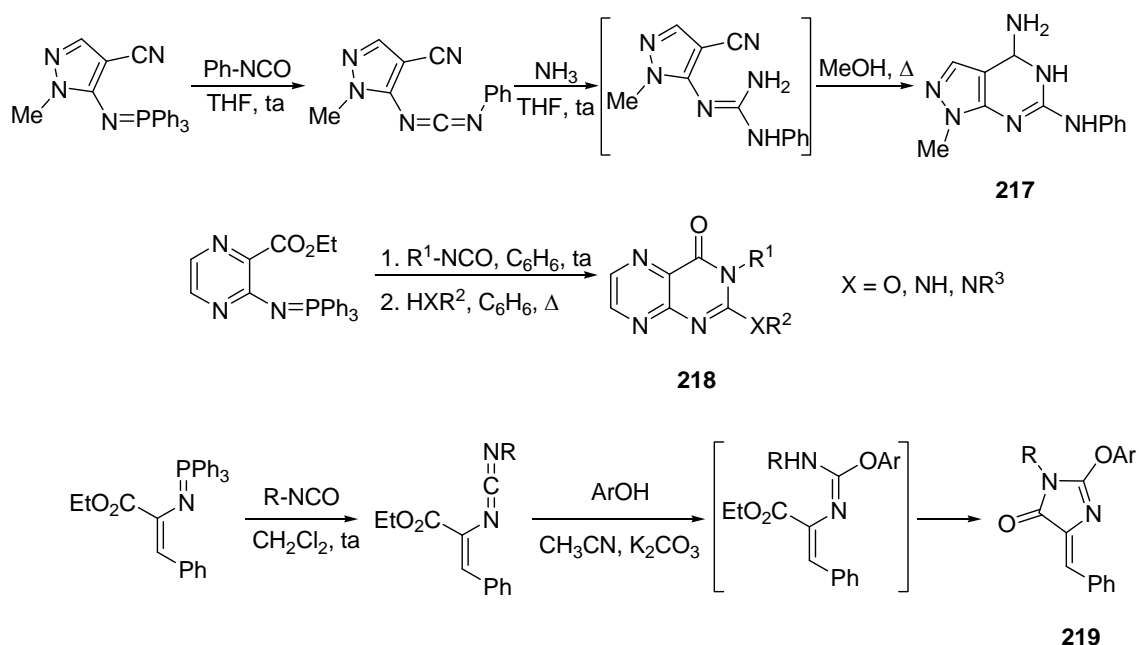
²³² Zhang, Q.; Shi, C.; Zhang, H.-R.; Wang, K.K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7977-7983.

²³³ Lu, X.; Petersen, J.L.; Wang, K.K.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7797-7801.

²³⁴ Palacios, F.; Alonso, C.; Amezua, P.; Rubiales, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1941-1946.

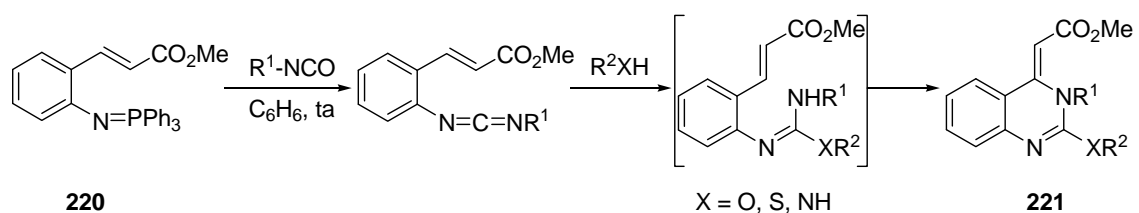
Algunos ejemplos de pirimidinas fusionadas de este modo a pirazoles **217**²³⁵ y a pirazinas **218**²³⁶ se muestran a continuación, así como las imidazolin-4-onas **219**, sintetizadas utilizando como nucleófilo fenoles sustituidos (Esquema 117).²³⁷

Esquema 117



Saito y col.²³⁸ indujeron el ataque nucleófilo sobre el éster α,β -insaturado del fosfaceno **220** con aminas, alcoholes y tioles, formando las dihidroquinazolininas **221**, vía adición intramolecular heteroconjugada (Esquema 118).

Esquema 118



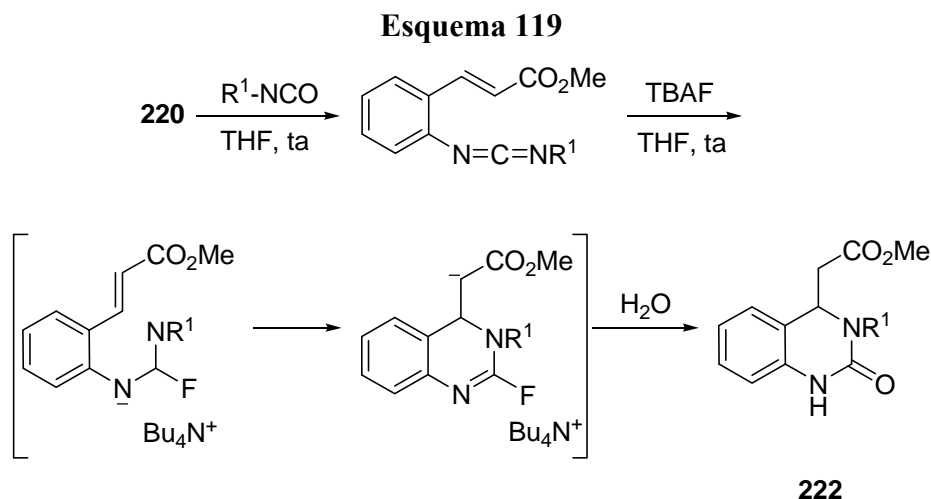
²³⁵ Taylor, E.C.; Patel, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1857-1861.

²³⁶ Okawa, T.; Eguchi, S.; Kakehi, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 247-254.

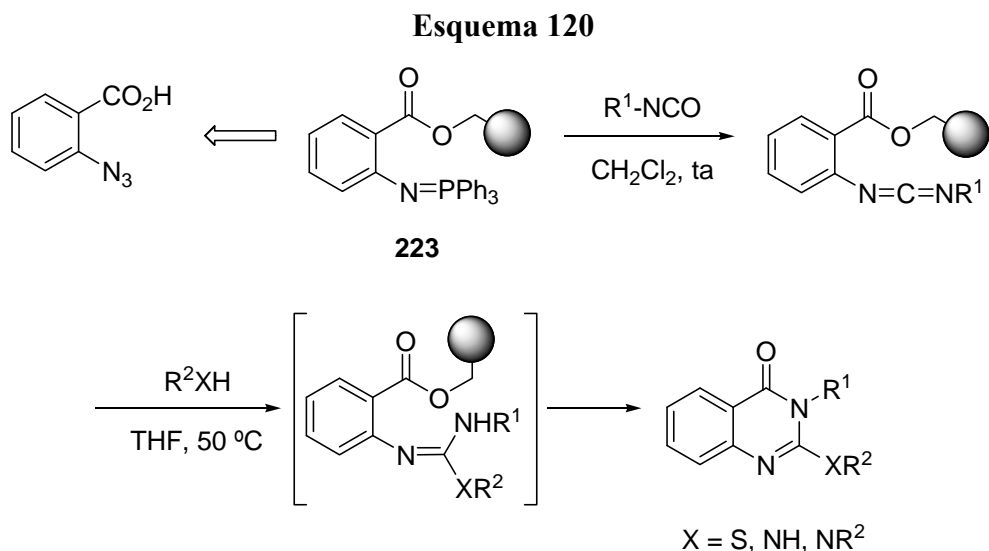
²³⁷ Ding, M.-W.; Xu, Z.-H.; Wu, T.-J. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1171-1176.

²³⁸ Saito, T.; Tsuda, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9071-9072.

Molina y col.²³⁹ han realizado la adición sobre el mismo fosfaceno **220** utilizando fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), consiguiendo las dihidroquinazol-2-onas **222** (Esquema 119).



Esta clase de compuestos también han sido preparados por Villalgordo y col.²⁴⁰ mediante síntesis en fase sólida, utilizando el fosfaceno **223** como producto de partida. Asimismo, la reacción aza-Wittig se ha usado en la obtención de carbodiimidas a partir de fosfacenos e isocianatos de arilo mediante síntesis en fase sólida²⁴¹ (Esquema 120).



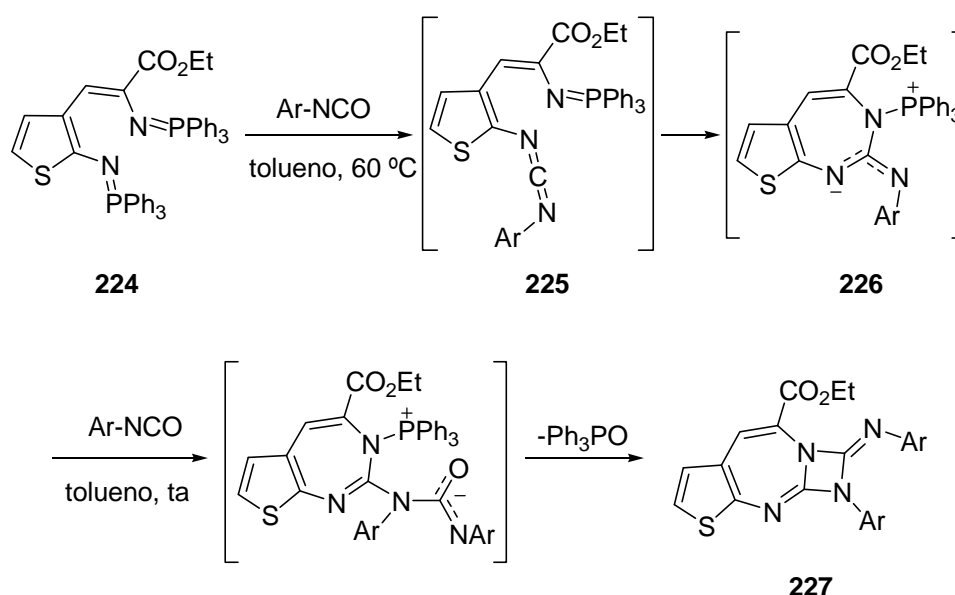
²³⁹ Molina, P.; Aller, E.; Lorenzo, A. *Synthesis* **1998**, 283-287.

²⁴⁰ Villalgordo, J.M.; Obrecht, D.; Chucholowsky, A. *Synlett* **1998**, 1405-1407.

²⁴¹ Schneider, S.E.; Bishop, P.A.; Salazar, M.A.; Bishop, O.A.; Anslyn, E.V. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15063-15086.

Es posible, incluso, que un segundo fosfaceno presente en la molécula actúe como nucleófilo tras la reacción aza-Wittig. El *N*-arilfosfaceno del compuesto **225** presenta mayor reactividad en la reacción aza-Wittig con heterocumulenos que el *N*-vinilfosfaceno. Cuando el bis-fosfaceno **224** es tratado con un isocianato de arilo se forma el intermedio **225**, que posee una arilcarbodiimida y un doble enlace N=P polarizable en la posición adecuada para que se produzca el ataque nucleófilo del fosfaceno sobre la carbodiimida obteniéndose **226**. A continuación, otra molécula de isocianato experimenta el ataque nucleófilo del nitrógeno guanidínico y, tras la eliminación de óxido de trifenilfosfina, da lugar al sistema heterocíclico **227** conteniendo en su estructura un anillo de 1,3-azetidina.²⁴² (Esquema 121) Esta metodología también se ha llevado a cabo sobre pirazoles y tiazoles.²⁴³

Esquema 121



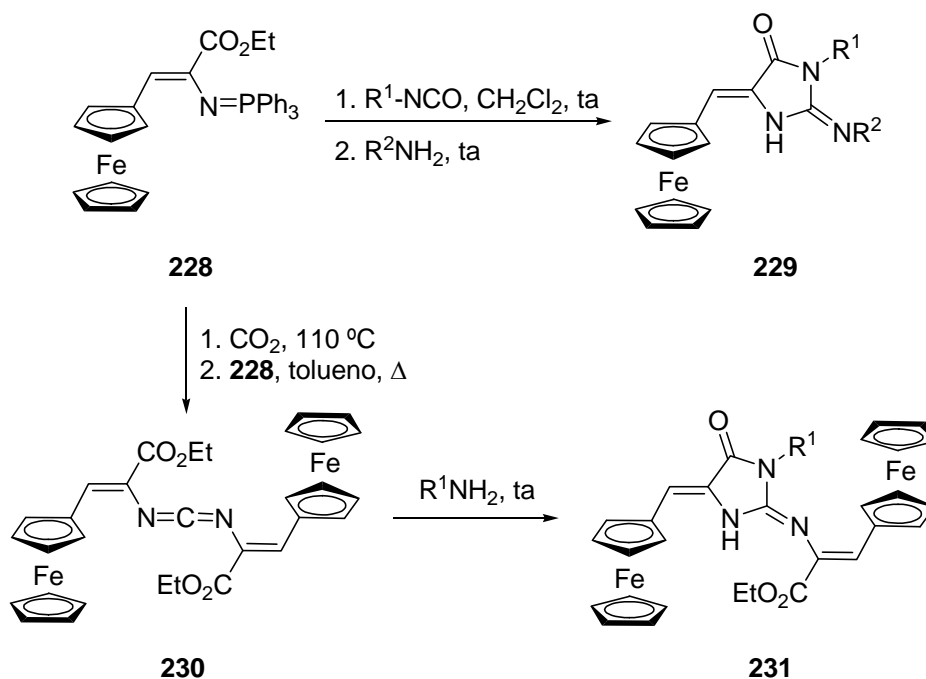
Las condiciones en las que tiene lugar la reacción aza-Wittig hacen que sea posible aplicarla a una gran variedad de sustratos. El β -ferrocenil-vinilfosfaceno **228**, sintetizado mediante la condensación de Knoevenagel entre ferrocenocarboxaldehído y azidoacetato de etilo, es transformado en el ferrocenilimidazol **229** mediante el tratamiento con isocianatos y aminas primarias. El compuesto **228** también reacciona

²⁴² Molina, P.; Alajarín, M.; López-Leonardo, C. *J. Prakt. Chem.* **1993**, 335, 305-315.

²⁴³ (a) Molina, P.; Aller, E.; Lorenzo, A. *Heterocycles* **1994**, 37, 997-1018. (b) Molina, P.; Arqués, A.; Alias, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5264-5270. (c) Molina, P.; Arqués, A.; Alias, A.; Vinader, M.V. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3091-3110. (d) Molina, P.; Arqués, A.; Alias, A.; Foces-Foces, C.; Luis, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 424-426.

con dióxido de carbono para formar un isocianato de vinilo, el cual, tras la reacción aza-Wittig intermolecular con otra molécula de **228**, forma la bis(β -ferrocenilvinilcarbodiimida) **230**. Su posterior tratamiento con aminas primarias produce un nuevo imidazol **231** con dos unidades de ferroceno no equivalentes.²⁴⁴ (Esquema 122).

Esquema 122

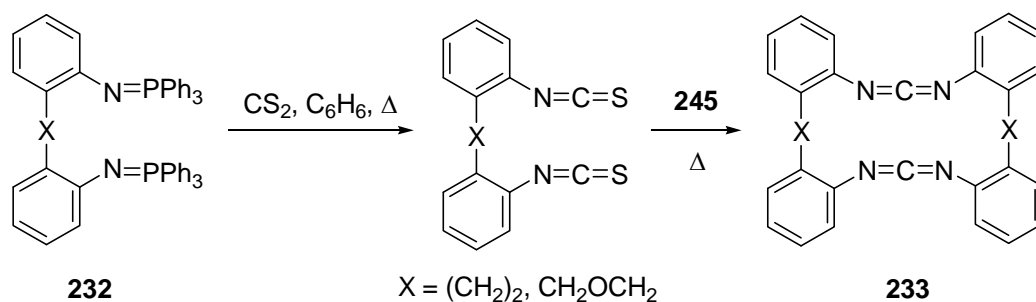


La reacción aza-Wittig no sólo es útil para obtener heterociclos de cuatro, cinco, seis o siete miembros. Partiendo del bis-fosfaceno **232** adecuado se forman los nuevos macrociclos **233**, que contienen dos grupos carbodiimida en su estructura²⁴⁵ (Esquema 123).

²⁴⁴ (a) Molina, P.; Tárraga, A.; Curiel, D.; Ramírez de Arellano, M.C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1417-1426. (b) Molina, P.; Arqués, A.; García, A.; Ramírez de Arellano, M.C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7613-7616. (c) Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M.J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7829-7832.

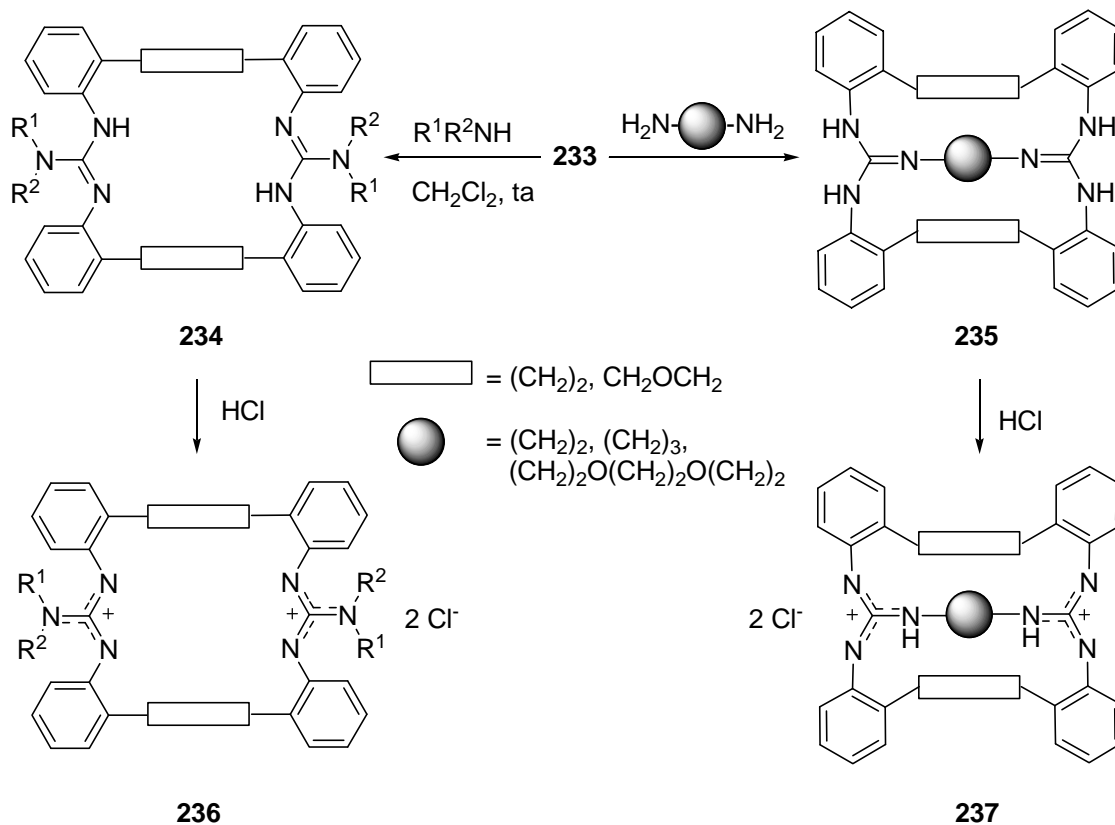
²⁴⁵ (a) Alajarín, M.; Molina, P.; Sánchez-Andrada, P.; Foces-Foces, M.C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1121-1130. (b) Molina, P.; Alajarín, M.; Sánchez-Andrada, P.; Server Carrió, J.; Martínez-Ripoll, M.; Anderson, J.E.; Jimeno, M.L.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4289-4299. (c) Molina, P.; Alajarín, M.; Sánchez-Andrada, P. Elguero, J.; Jimeno, M.L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7306-7315. (d) Molina, P.; Alajarín, M.; Sánchez-Andrada, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5155-5158.

Esquema 123



La reacción de la carbodiimida **233** con aminas o diaminas suministra los derivados guanidínicos **234** y **235**, que son los precursores de los receptores moleculares macrocíclicos **236** y **237**, capaces de complejar aniones de forma muy efectiva²⁴⁶ (Esquema 124).

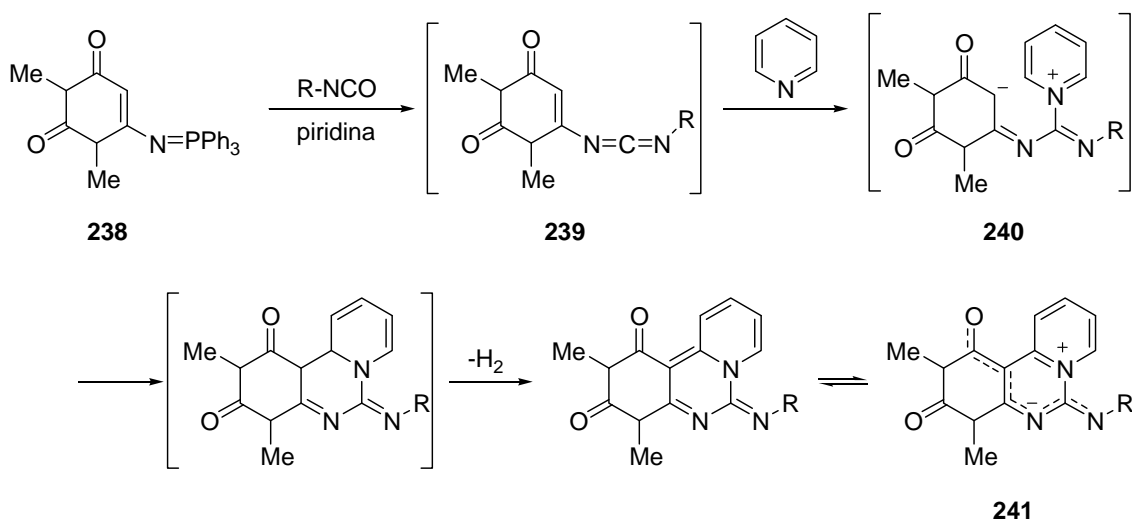
Esquema 124



²⁴⁶ (a) Molina, P.; Alajarín, M.; Sánchez-Andrada, P.; Sánz-Aparicio, J.; Martínez-Ripoll, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2922-2927. (b) Molina, P.; Alajarín, M.; Sánchez-Andrada, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9405-9408.

Las reacciones tándem de formación de heterociclos vistas hasta ahora, han tenido continuación en la síntesis de compuestos poliheterocíclicos llevada a cabo por Wamhoff y col.²⁴⁷ en una serie de reacciones en las que toman parte tres reactivos: un fosfaceno, un heterocumuleno (isocianato) y un heteroareno. A continuación se muestra el mecanismo en cuatro etapas propuesto para la reacción del derivado de uracilo **238** con isocianatos y piridina (Esquema 125): (a) reacción aza-Wittig del fosfaceno **238** con el isocianato y formación de la carbodiimida **239**; (b) adición del átomo de nitrógeno nucleófilo del heteroareno sobre la carbodiimida y formación del intermedio 1,6-dipolar **240** estabilizado por resonancia; (c) ciclación de **240**; y (d) aromatización oxidativa y formación del producto zwitteriónico **241**.

Esquema 125



Variando la naturaleza del isocianato y del heteroareno (piridinas, isoquinolinas, ftalazidas, etc.) se consigue una variada cantidad de sistemas heterocíclicos. Los estudios espectroscópicos y de rayos X, así como cálculos semiempíricos han confirmado el carácter zwitteriónico de esta clase de compuestos.

Heterociclos de cinco miembros como 2-amino-4*H*-imidazolin-4-onas **242** se obtienen por reacción de aminas con carbodiimidas procedentes de α -aminoácidos.²⁴⁸

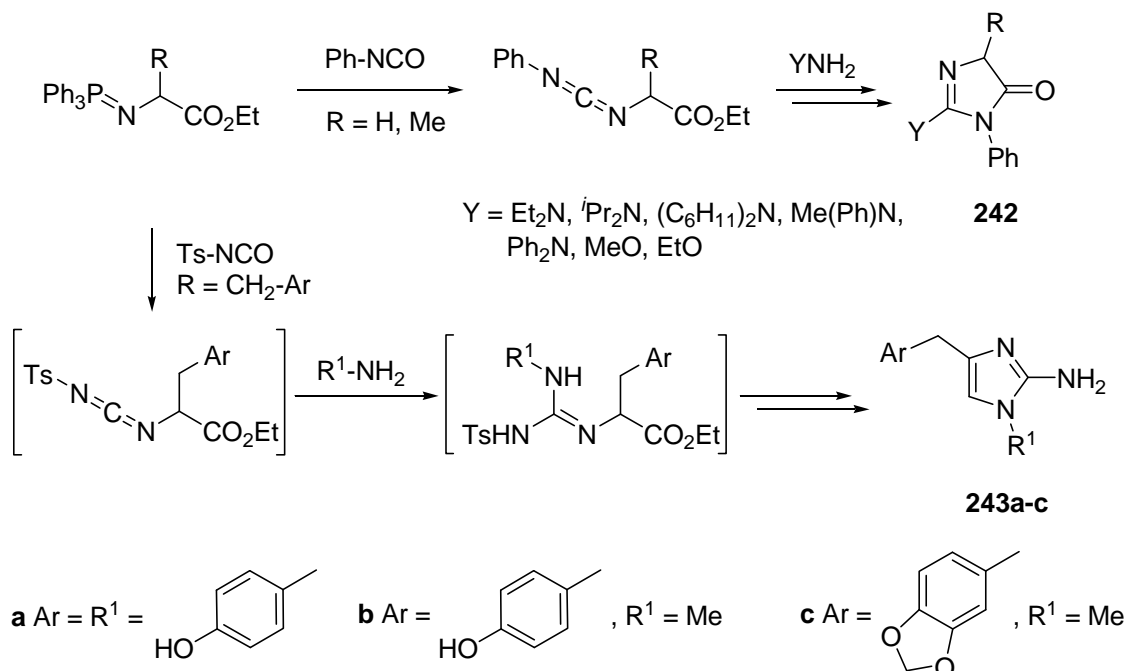
Mediante esta metodología, Molina y col. prepararon varios alcaloides de origen

²⁴⁷ (a) Wamhoff, H.; Bamberg, C.; Hermann, S.; Nieger, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3985-3993. (b) Wamhoff, H.; Schmidt, A. *Heterocycles* **1993**, *35*, 1055-1066. (c) Wamhoff, H.; Schmidt, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6976-6984.

²⁴⁸ Ding, M.-W.; Tu, H.-Y.; Liu, Z.-J. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3657-3662.

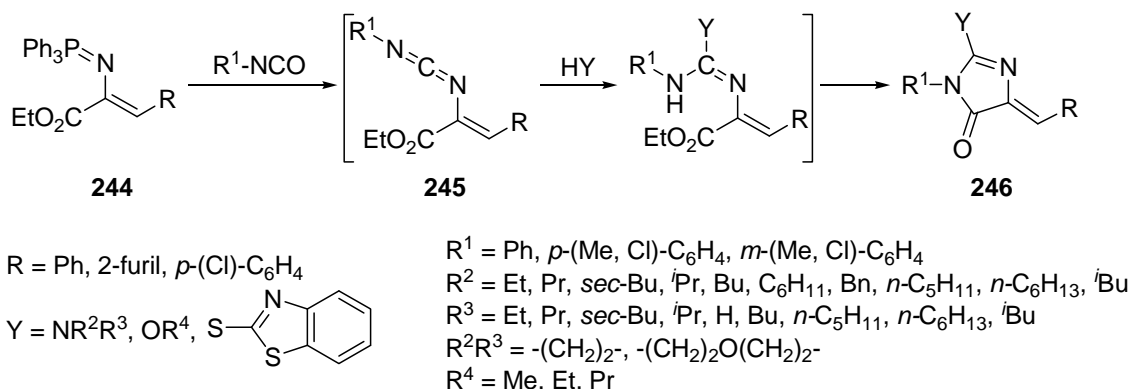
marino como isonamina **243a**, dorimidazol **243b** y preclatridina **243c**²⁴⁹ (Esquema 126).

Esquema 126



La reacción del *N*-vinilfosfaceno **244** con isocianatos aromáticos lleva a la carbodiimida **245**¹⁷⁵, y éstas con aminas,²⁵⁰ alcoholes²⁵¹ o tioles²⁵² generan los intermedios guanidínicos que ciclan a las imidazolinonas **246** (Esquema 127).

Esquema 127



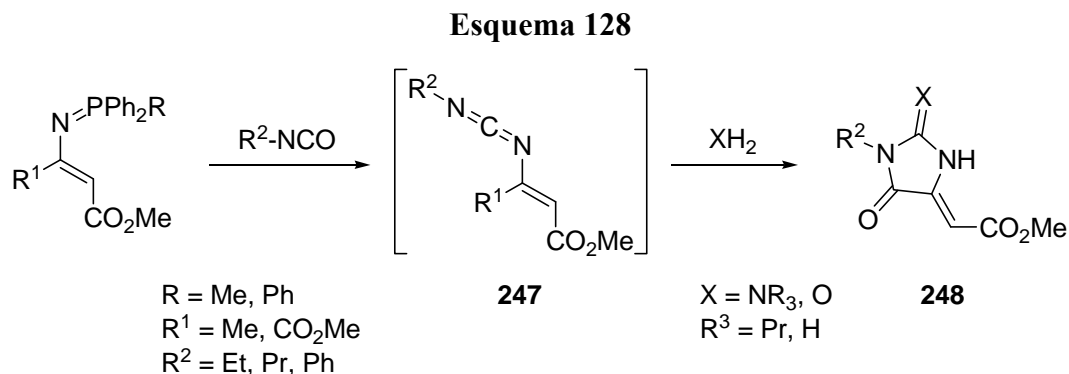
²⁴⁹ Molina, P.; Fresneda, P.M.; Sanz, M.A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2540-2544.

²⁵⁰ (a) Ding, M.-W.; Sun, Y.; Yang, S.-J.; Liu, X.-P.; Liu, Z.-J. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1651-1658. (b) Ding, M.-W.; Yang, S.-J.; Sun, Y.; Liu, Z.-J.; Liu, X.-P. *Heterocycl. Commun.* **2002**, *8*, 493-496.

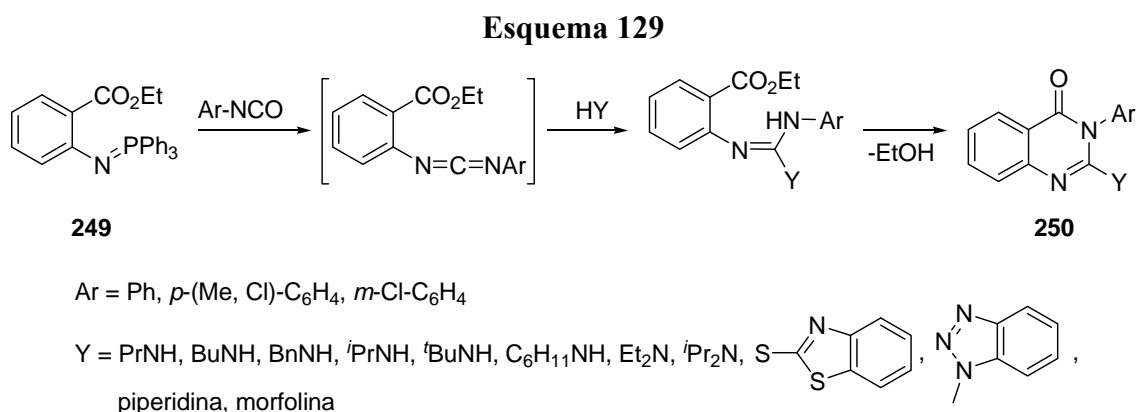
²⁵¹ Ding, M.-W.; Sun, Y.; Liu, X.-P.; Liu, Z.-J. *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9*, 135-138.

²⁵² Hu, Y.-G.; Yang, S.-J.; Ding, M.-W. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 1933-1939.

Las carbodiimidas conjugadas **247**, derivadas de β -aminoácidos e isocyanatos, reaccionan con nucleófilos de nitrógeno para generar derivados de hidantoína **248**²⁵³ (Esquema 128).



Mediante una estrategia *one pot* se prepararon varios heterociclos tipo quinazolinona **250**, por reacción del fosfaceno **249** con isocyanatos y posterior reacción con nucleófilos.^{211,252,254} (Esquema 129).



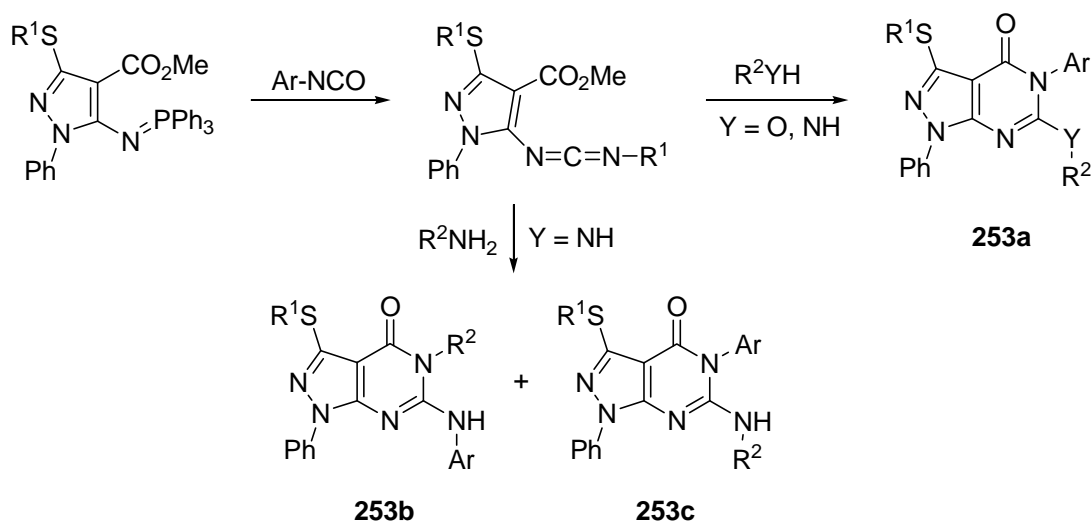
Esta metodología también la empleó Eguchi en la síntesis de pteridin-4(3*H*)-onas **251a,b** isoméricas disustituidas²⁵⁵ (Esquema 130).

²⁵³ Palacios, F.; Legido, M.; Pérez de Heredia, I.; Rubiales, G.; Ezpeleta, J.M. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1641-1651.

²⁵⁴ (a) Liang, Y.; Ding, M.-W.; Liu, Z.-J.; Liu, X.-P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2843-2848. (b) Ding, M.-W.; Zeng, G.-P.; Wu, T.-J. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1599-1604.

²⁵⁵ (a) Okawa, T.; Eguchi, S.; Kakehi, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 247-254. (b) Okawa, T.; Eguchi, S. *Synlett* **1994**, 555-556.

Esquema 132



Ar = Ph, *p*-F-C₆H₄

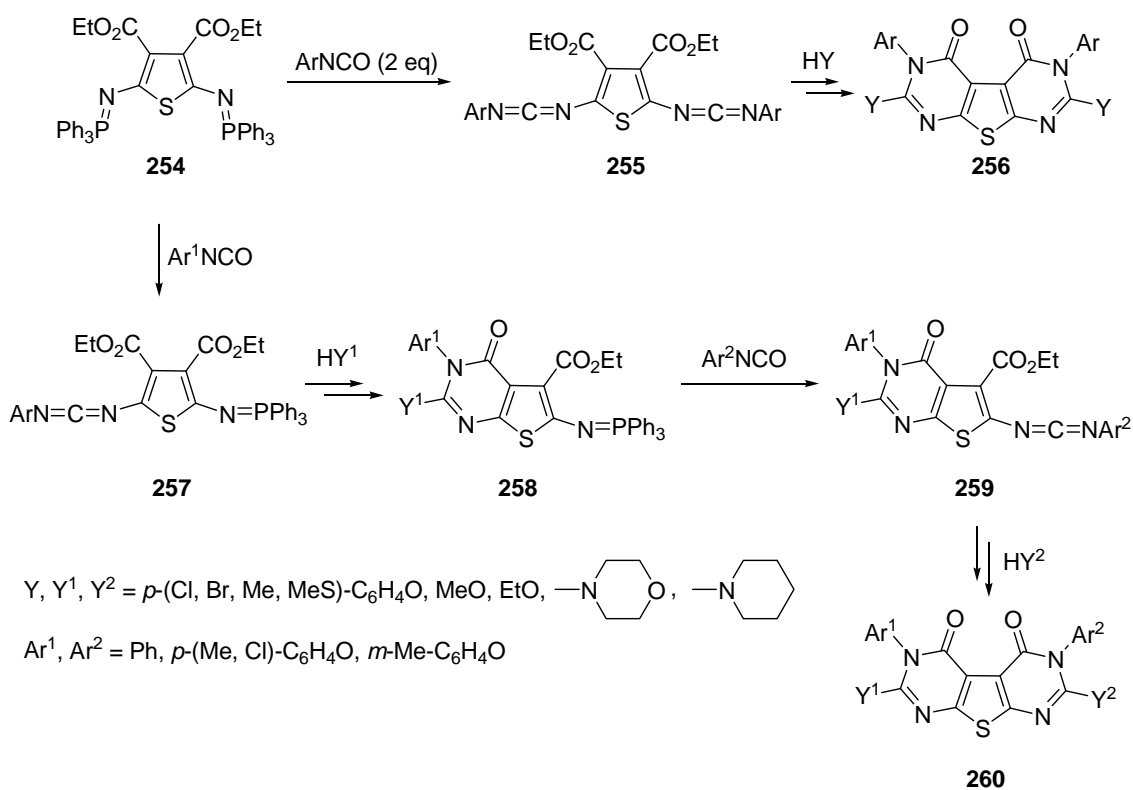
R¹ = Me, Bn

R² = *p*-(Me, F)-C₆H₄-CH₂, 3-piridinometil, 2-(1-etilpirrolidin)metil
2-tiofenometil, Pr, ^tPr, H, Bu, ^tBu

Se ha descrito, asimismo, la síntesis de tienodipirimidinonas simétricas y asimétricas a partir del bis-fosfaceno **254** (Esquema 133). El fosfaceno **254** reacciona con dos equivalentes de isocianatos aromáticos generando las bis-carbodiimidas **255** que tras tratarlas con aminas, alcoholes o fenoles, ciclan a las 2,7-diaminotieno[2,3-*d*:5,4-*d'*]-dipirimidin-4,5(3*H*,6*H*)-dionas **256**. Por otro lado, si se añade un solo equivalente de isocianato, se genera una carbodiimida **257**, debido a la menor reactividad del segundo fosfaceno con respecto al bis-fosfaceno, que cicla a monopyrimidinona al tratarla con aminas en medio básico. El fosfaceno **258** reacciona a continuación con otros isocianatos aromáticos para dar las carbodiimidas **259** y posteriormente generar tienodipirimidinonas asimétricas sustituidas **260**²⁵⁹ (Esquema 133).

²⁵⁹ Ding, M.-W.; Xu, S.-Z.; Zhao, J.-F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8366-8371.

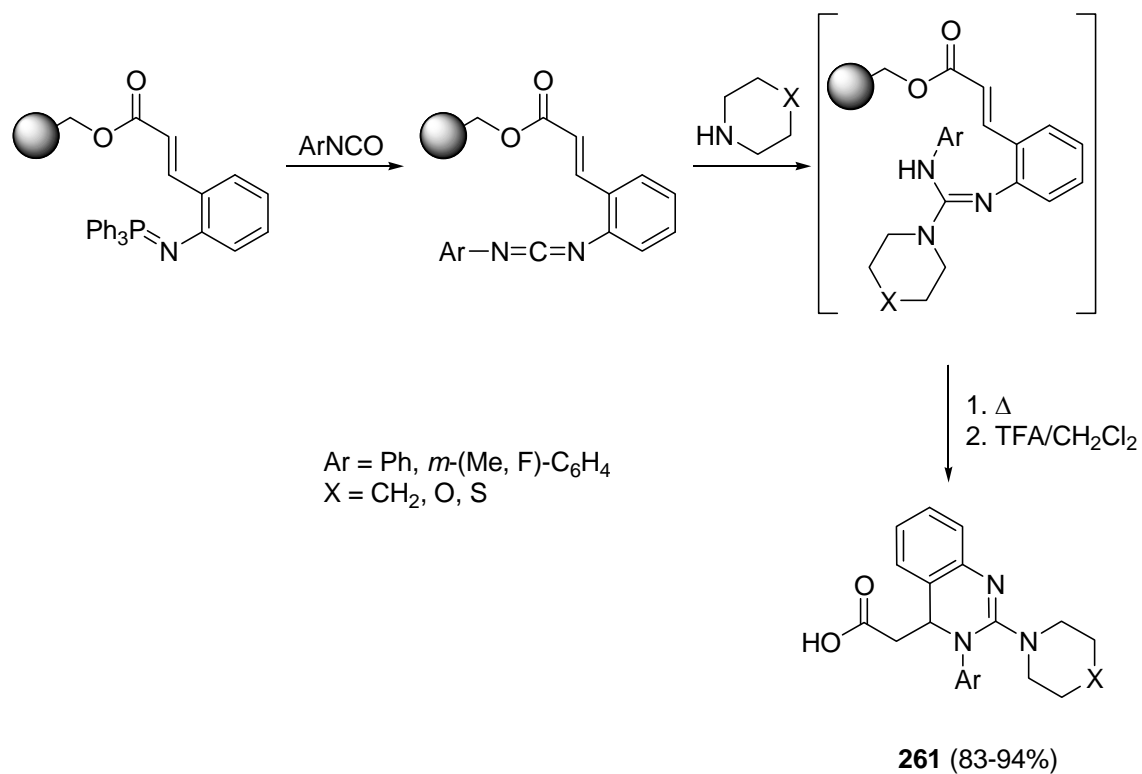
Esquema 133



La síntesis en fase sólida fue utilizada por Wang para preparar 3,4-dihidroisoquinazolininas **261**²⁶⁰ (Esquema 134).

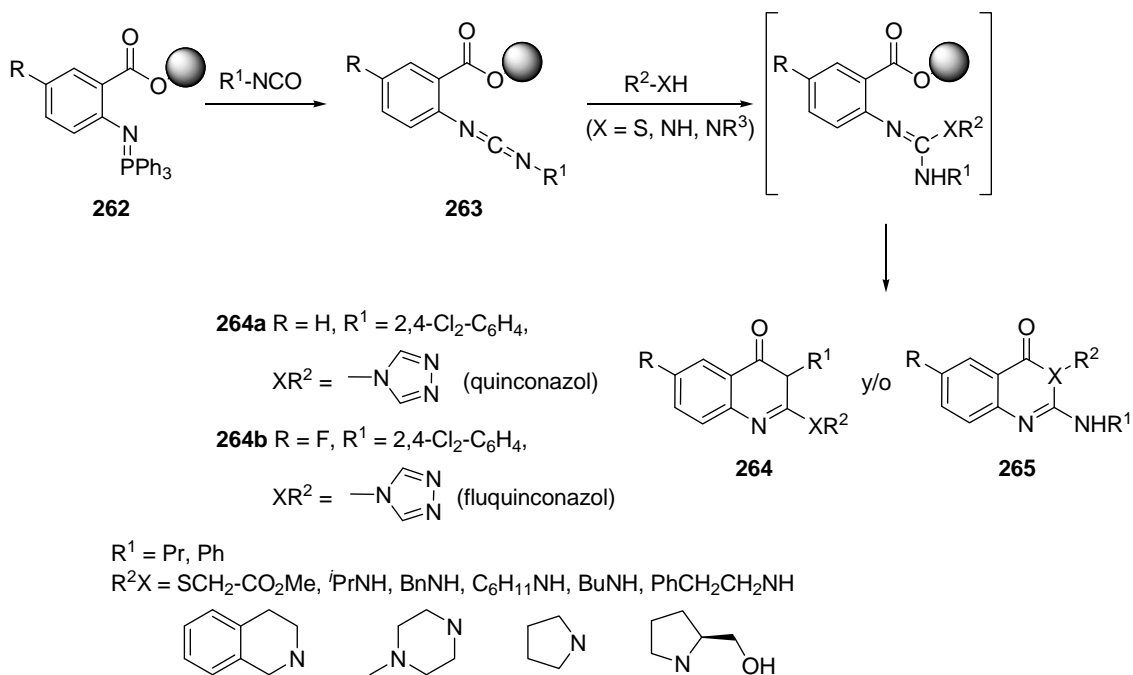
²⁶⁰ Wang, F.; Hauske, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8651-8654.

Esquema 134



De manera similar, la reacción aza-Wittig del fosfaceno **262** con distintos isocianatos, genera a temperatura ambiente las carbodiimidas **263** (Esquema 135). El posterior tratamiento con distintos nucleófilos genera los compuestos **264** o **265**. Mediante este procedimiento se consiguió la preparación de quinconazol **264a** y fluquinconazol **264b**, inhibidores de la síntesis de ergosterol en hongos.

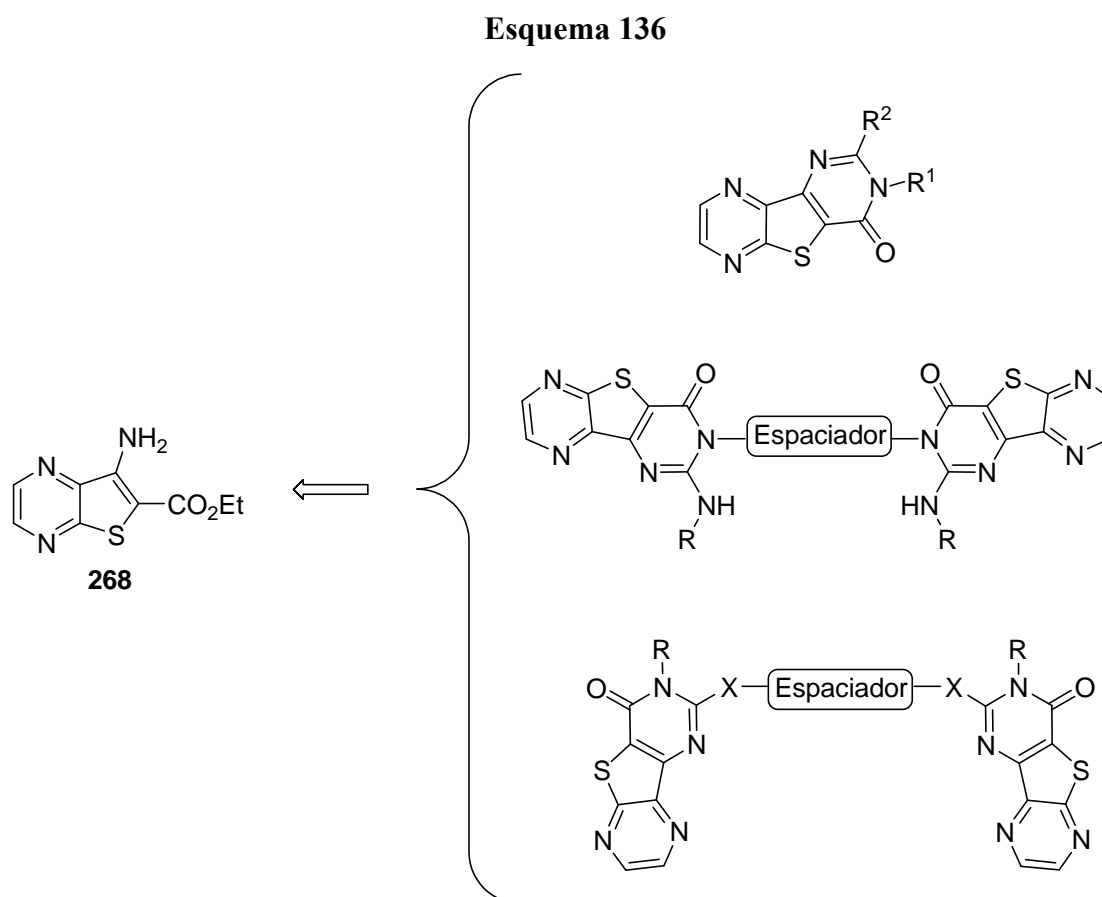
Esquema 135



4. Discusión de Resultados

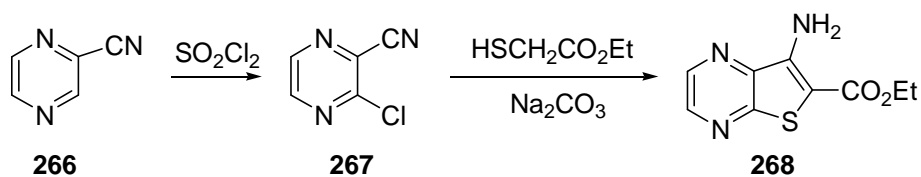
4.1. Síntesis de pirazino[2,3-b]pirimidinonas mediante reacciones dominó aza-Wittig/adición nucleófila intermolecular/ciclación intramolecular

La representación gráfica del esquema general del análisis retrosintético aplicado a las moléculas objetivo se muestra a continuación:



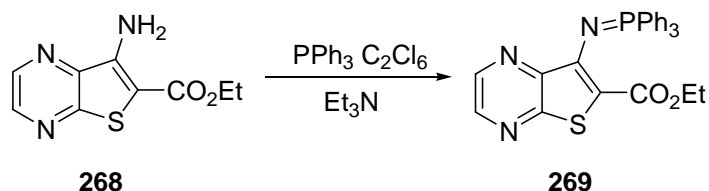
El material de partida utilizado en la obtención de los fosfacenos necesarios para la formación de los sistemas poliazdentados deseados, isómeros de fenantrolina, es la 3-amino-2-etoxicarboniltieno[2,3-*b*]pirazina **268**, cuya preparación se llevó a cabo en dos pasos por tratamiento sucesivo de la 2-cianopirazina comercial **266** con cloruro de sulfurilo, mercaptoacetato de etilo y carbonato sódico.

Esquema 137



El fosfaceno **269**, clave en el desarrollo de las posteriores reacciones, pudo ser obtenido, con un rendimiento del 97%, por reacción del β -enaminoéster **268** con diclorotrifenílfosfina, generada *in situ* a partir de hexacloroetano, trifenílfosfina y trietilamina, en tubo cerrado a 100 °C.²⁶¹

Esquema 138



La estructura de la 2-etoxicarbonil-3-(trifenílfosforanilidenamino)tieno[2,3-*b*]pirazina **269** se confirmó por las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales y por el análisis de su estructura cristalina por rayos X. La estructura revela que el grupo COOEt se dispone en el mismo plano del sistema pirazinotieno y que la distancia de enlace N-P es de 1,57 Å.

²⁶¹ (a) Appel, R.; Halstenberg, M. *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Codogan, J.I.G. Ed.; Academic Press, London, **1979**; p. 387-431. (b) Appel, R.; Schöler, H. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2382-2384. (c) Appel, R.; Willms, L. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3209-3213. (d) Appel, R. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863-874. (e) Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K.D.; Knoll, F. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 3631-3639.

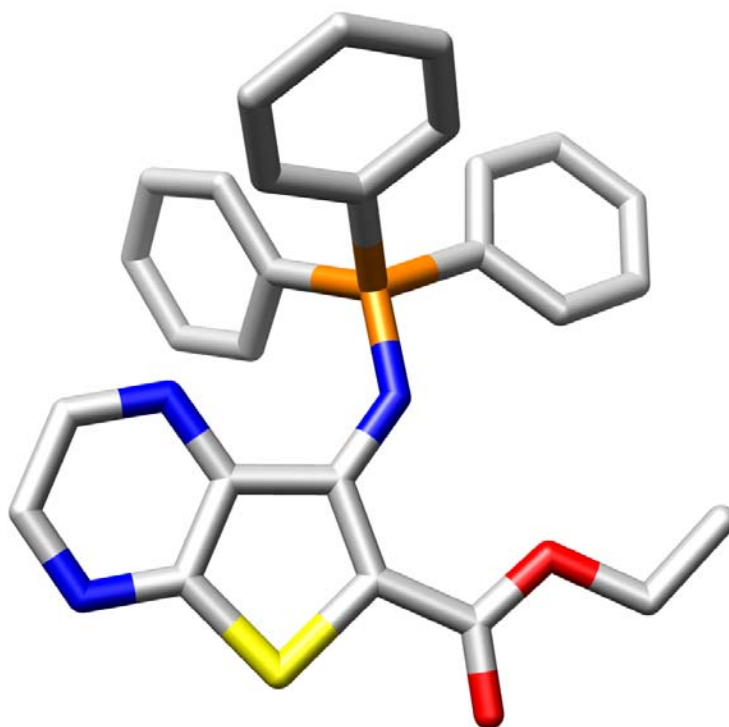


Figura 17: Estructura de rayos X para el fosfaceno **269**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

4.1.1. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas

El tratamiento secuencial de una disolución del fosfaceno **269** en tetrahidrofurano con diferentes isocianatos aromáticos, durante una hora y a temperatura ambiente, aminas secundarias, 1-5 horas a temperatura ambiente, y carbonato potásico, con calentamiento a ebullición durante una hora, conduce a las pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas **272** de forma directa y con rendimientos excelentes (85-98%). La anilina también reacciona directamente con el fosfaceno **269** e isocianato de fenilo formándose el compuesto triheterocíclico correspondiente **272k** con un rendimiento del 86% (Tabla 1).

Esquema 139

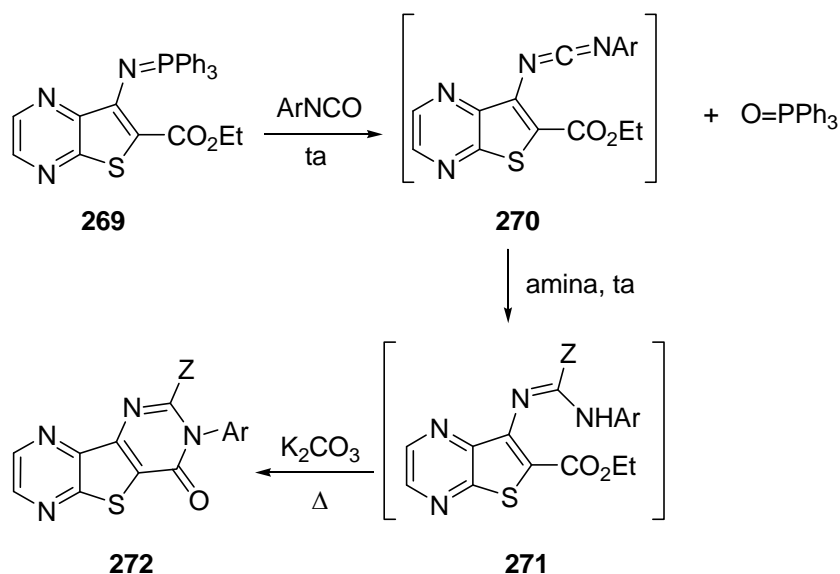


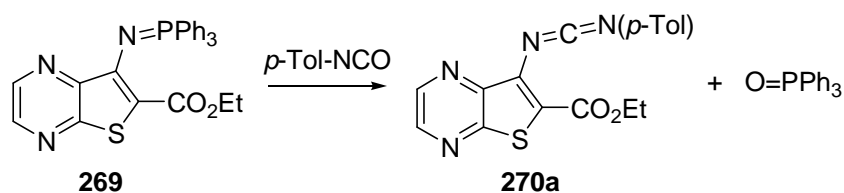
Tabla 1

Compuesto	Ar	Z	Rdto. (%)	P.f. (°C)
272a	C ₆ H ₅	NEt ₂	92	215-216
272b	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	NEt ₂	90	194-196
272c	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	NEt ₂	91	185-187
272d	4-Cl-C ₆ H ₄	NEt ₂	94	230-231
272e	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	NEt ₂	93	224-225
272f	4-Cl-C ₆ H ₄	Morfolino	86	232-233
272g	C ₆ H ₅	Morfolino	98	289-290
272h	C ₆ H ₅	Tiomorfolino	85	292-293
272i	C ₆ H ₅	Pirrolidino	90	244-245
272j	C ₆ H ₅	Piperidino	85	220-221
272k	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ NH	86	254-255

El mecanismo de la reacción implica una reacción dominó aza-Wittig/adición nucleófila intermolecular/ciclación intramolecular. La reacción aza-Wittig inicial entre el fosfaceno y el isocianato conduce a la carbodiimida intermedia **270**, muy reactiva, que se convierte en los sistemas heterocíclicos **272** por adición de la amina al sistema cumulénico de la carbodiimida y ciclación intramolecular heteroconjugada al calentar en presencia de carbonato potásico (Esquema 139).

La participación de las carbodiimidas **270** y de los compuestos guanidínicos **271** como intermedios en el proceso se confirmó experimentalmente. Por ejemplo, el tratamiento del fosfaceno **269** con isocianato de *p*-tolilo en THF seco permite aislar el 3-(*p*-toliliminometilenoamino)tieno[2,3-*b*]pirazino-2-carboxilato de etilo **270a** (Esquema 140).

Esquema 140



Asimismo, la reacción del fosfaceno **269** con isocyanatos aromáticos y aminas secundarias a temperatura ambiente genera el óxido de trifenilfosfina y el correspondiente intermedio guanidínico **271** (Esquema 141, Tabla 2).

Esquema 141

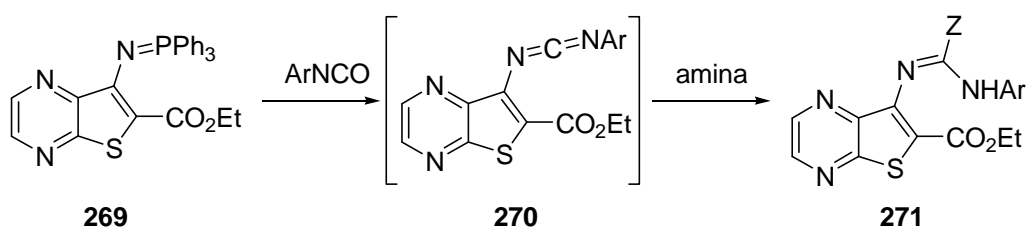


Tabla 2

Compuesto	Ar	Z	Rdto. (%)	P.f. (°C)
271a	C ₆ H ₅	NEt ₂	70	106-107
271b	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	NEt ₂	85	194-195
271c	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	NEt ₂	84	196-197
271d	4-Cl-C ₆ H ₄	NEt ₂	75	155-156
271e	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	NEt ₂	80	182-183
271f	4-Cl-C ₆ H ₄	Morfolino	70	160-161

Parece claro que los compuestos **271** son los intermedios clave para el proceso. En presencia de carbonato potásico anhidro, estos intermedios guanidínicos

experimentan una heterociclación intramolecular con el carbonilo electrófilo de la función éster para dar las pirimidinas fusionadas **272**.

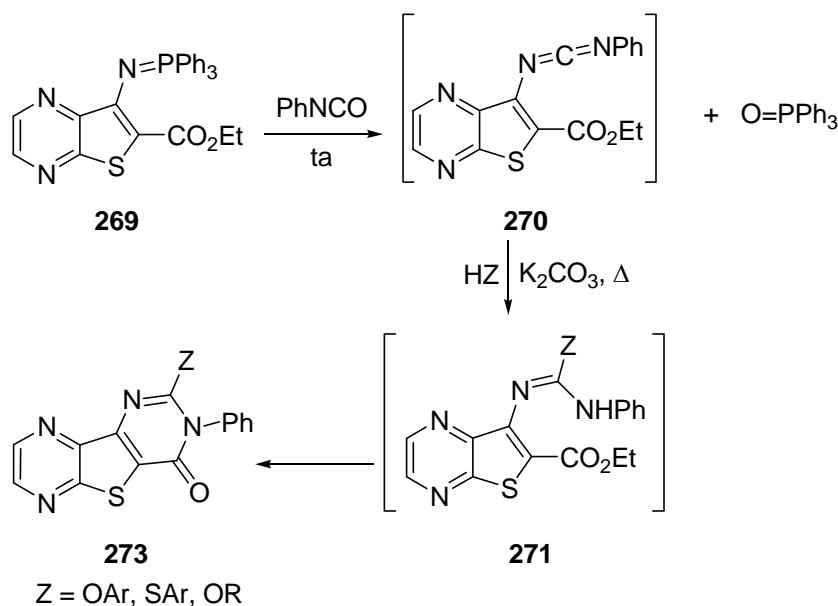
En la misma línea, el fosfaceno **269** reacciona con isocianatos y nucleófilos como fenol, tiofenol, fenoles sustituidos o ROH, en presencia de K_2CO_3 o Na^+RO^- , para dar las 2-aril(o alquil)oxi(o tioxi)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas **273** con rendimientos de moderados a buenos (Tabla 3).

Tabla 3

Compuesto	Ar	Z	Rdto. (%)	P.f. (°C)
273a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ O	68	232-234
273b	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ S	85	226-227
273c	C ₆ H ₅	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ O	78	143-145
273d	C ₆ H ₅	4-(CH ₃) ₃ C-C ₆ H ₄ O	67	228-230
273e	C ₆ H ₅	4-Benziloxi-C ₆ H ₄ O	70	203-205
273f	C ₆ H ₅	EtO	65	202-204
273g	C ₆ H ₅	MeO	72	204-206

La formación en un solo paso de ariloxi y ariltioxi pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas **273** transcurre mediante la reacción del fosfaceno **269** con isocianato de fenilo, seguida de la heterociclación por la adición de fenoles o tiofenoles en presencia de carbonato potásico. La ciclación tiene lugar con independencia del tipo de sustituyente (dador o aceptor) del fenol (Esquema 142).

Esquema 142



De igual manera, las 4-etoxi- o 4-metoxi-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas **273f** o **273g** se obtienen, con rendimientos satisfactorios, cuando la reacción tiene lugar en presencia de etóxido o metóxido sódico, respectivamente.

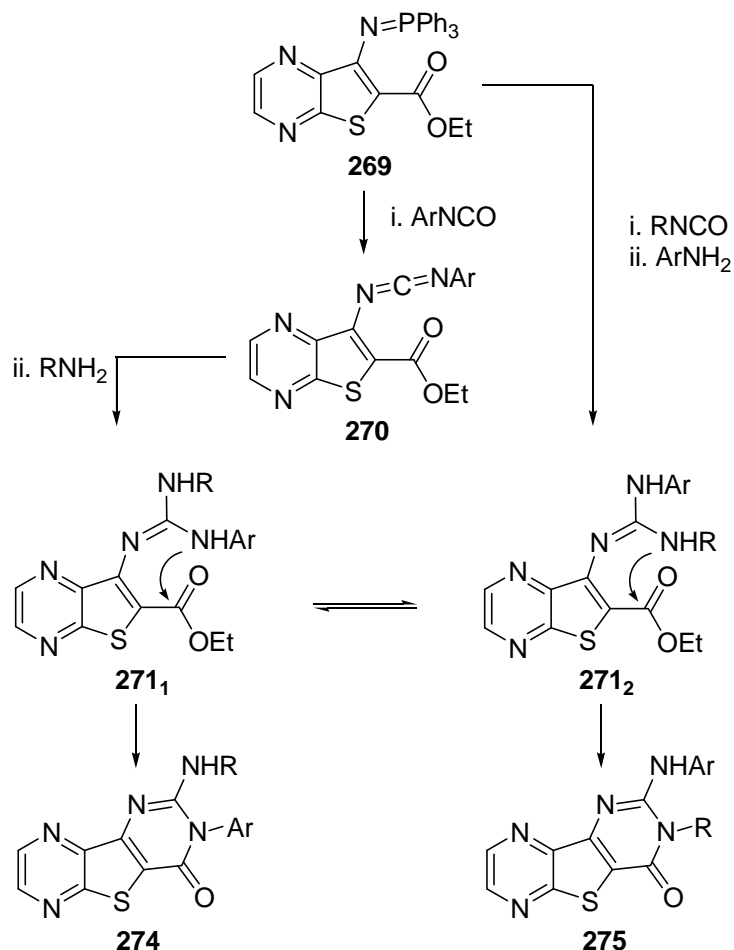
La formación de **273** se puede resumir en una adición nucleófila inicial del fenóxido, tiofenóxido o alcóxido a la carbodiimida **270** generándose el intermedio **271** que, por ciclación intramolecular, se convierte en **273** (Esquema 142).

La carbodiimida **270**, los intermedios guanidínicos **271** y las pirimidinonas fusionadas **272** y **273** se caracterizaron por sus datos analíticos y espectroscópicos. El espectro de masas muestra el pico del ion molecular con una intensidad de moderada a alta, y las fragmentaciones concuerdan con la estructura propuesta. El espectro de infrarrojo de los intermedios guanidínicos **271** muestra unas bandas intensas a $\nu = 3280\text{-}3356\text{ cm}^{-1}$, propias del grupo NH, mientras que en el espectro de RMN de protón, aparte de las propias del grupo etoxilo, la señal del NH aparece entre 5,70-6,62 ppm como un singlete ancho. Por otra parte, en el espectro de RMN de carbono 13, presenta las señales características del grupo etoxilo entre 14,3-14,5 y 60,7-61,4 ppm. Tras la ciclación, en los espectros de las pirazinotienopirimidinonas **272** y **273** no se aprecian estas señales.

El tratamiento del fosfaceno **269** con isocianatos aromáticos y aminas primarias, a través del intermedio guanidínico **271**, puede generar dos pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-

d]pirimidinonas isómeras **274** y **275**. Estos isómeros pueden generarse también al tratar el fosfaceno **269** con ArNCO/RNH_2 o RNCO/ArNH_2 .

Esquema 143



Por ello decidimos investigar el efecto de distintas variaciones estructurales en los isocianatos y en las aminas primarias en la formación selectiva de los compuestos **274** y **275**.

Para empezar, se hizo un estudio comparativo de la reacción de ciclación de **269** en un solo paso con isocianato de fenilo y diversas aminas primarias sustituidas. Como se observa en la Tabla 4, la relación de compuestos **274:275** está muy influenciada por el sustituyente alquilo R de la amina primaria.

Tabla 4

Entrada	Compuesto	R	Ar	Rdto. (%)	P.f. (°C)
1	274a	<i>n</i> -Butilo	C ₆ H ₅	57	197-198
2	275a	<i>n</i> -Butilo	C ₆ H ₅	19	99-101
3	274b	Bencilo	C ₆ H ₅	55	113-115
4	275b	Bencilo	C ₆ H ₅	44	175-176
5	274c	<i>iso</i> -Propilo	C ₆ H ₅	80	228-230
6	275c	<i>iso</i> -Propilo	C ₆ H ₅	0	
7	274d	Ciclohexilo	C ₆ H ₅	95	208-210
8	275d	Ciclohexilo	C ₆ H ₅	0	
9	274e	<i>tert</i> -Butilo	C ₆ H ₅	82	231-232
10	275e	<i>tert</i> -Butilo	C ₆ H ₅	0	

Los resultados muestran que la selectividad de la reacción depende de la naturaleza de la amina empleada. Generalizando, podemos decir que las aminas primarias con sustituyentes muy voluminosos (R = *iso*-propilo, *tert*-butilo o ciclohexilo) conducen exclusivamente al isómero **274**. Sin embargo, cuando la amina primaria está menos impedida, por ejemplo R = *n*-butilo o bencilo, la selectividad se reduce a unas relaciones de los compuestos **274:275** de 75:25 y 55:45, respectivamente. Las relaciones fueron determinadas por integración de las señales de RMN de las mezclas de reacción.

El factor más importante que afecta a la formación de los productos **274** y **275** puede atribuirse principalmente a la gran diferencia entre las velocidades de ciclación debido a la repulsión estérica de los grupos fenilo y R.²⁶² Aunque la carbodiimida **270** es principalmente coplanar debido al efecto resonante, es obvio que la amina se aproximará para formar **271₁** preferentemente por el lado opuesto del COOEt debido al impedimento estérico. Sin embargo, **271₁** se puede convertir en su isómero **271₂** a través de la rotación del enlace sencillo C-N, haciendo posible que ambos intermedios guanidínicos puedan ciclar: **271₁** a través del grupo arilamino y **271₂** del alquilamino, formando **274** y **275**, respectivamente.

El impedimento estérico entre el grupo alquilo y el grupo éster permite comprender la regioselectividad de la reacción. El grupo R más voluminoso puede

²⁶² (a) Zhao, J. F.; Xie, C.; Ding, M. W.; He, H. W. A. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1022-1023; (b) Vázquez, D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 275-283; (c) Wang, H.-Q.; Liu, Z.-J.; Yang, L.-M.; Ding, M.-W. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 393-397; (d) Álvarez-Sarandés, R.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5413-5420; (e) Quintela, J. M.; Álvarez-Sarandés, R.; Peinador, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8107-8122; (f) Saito, T.; Tsuda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 209-212; (g) Peinador, C.; Moreira, M. J.; Quintela, J. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6705-6714.

explicar la formación únicamente de los productos finales **274c-e**, ya que el intermedio **271₁** formado inicialmente evoluciona fácilmente a **274** en vez de derivar al otro intermedio **271₂** para dar **275**, debido a la mayor interacción estérica entre los grupos *iso*-propilo, *tert*-butilo o ciclohexilo y el grupo éster en **271₂**. En los casos de *n*-butilo o bencilamina, debido al menor impedimento estérico entre grupos, **271₁** puede derivar más fácilmente a **271₂**, con la consiguiente ciclación por ambos grupos amino originándose la mezcla de pirazintienopirimidinonas **274a/275a** y **274b/275b**.

Aunque los efectos estéricos son los de mayor importancia al dirigir la relación de isómeros y al determinar qué compuesto se forma, también otros efectos, como los electrónicos, pueden tener importancia en la selectividad de la reacción.

Por ello, para explorar el efecto de los factores electrónicos en la selectividad de la reacción y, al mismo tiempo, ampliar la diversidad de sustituyentes, se utilizaron isocianatos portadores de grupos atractores de electrones y de grupos dadores de carga en la reacción con el fosfaceno **269** y aminas primarias. La revisión bibliográfica realizada indica que no hay precedentes de este tipo de estudio.

Basándonos en los resultados de la Tabla 5, examinamos el alcance de la secuencia dominó en una sola etapa para el isocianato de fenilo, isocianato de *p*-nitrofenilo e isocianato de toluilo, variando la amina primaria.

Tabla 5

Entrada	R	Ar	274/275	Rdto. de producto aislado (%)	
1	<i>n</i> -Butilo	C ₆ H ₅	70:30	274a 57	275a 19
2	<i>n</i> -Butilo	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	5:95		275a₁ 82
3	<i>n</i> -Butilo	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	95:5	274a₂ 89	
4	Bencilo	C ₆ H ₅	55:45	274b 55	275b 44
5	Bencilo	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	10:90		275b₁ 85
6	Bencilo	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	90:10	274b₂ 82	
7	<i>iso</i> -Propilo	C ₆ H ₅	100:0	274c 75	
8	<i>iso</i> -Propilo	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	95:5	274c₁ 81	
9	<i>iso</i> -Propilo	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	100:0	274c₂ 98	
10	Ciclohexilo	C ₆ H ₅	100:0	274d 95	
11	Ciclohexilo	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	100:0	274d₁ 84	
12	Ciclohexilo	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	100:0	274d₂ 88	
13	<i>tert</i> -Butilo	C ₆ H ₅	100:0	274e 82	
14	<i>tert</i> -Butilo	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	100:0	274e₁ 93	

15	<i>tert</i> -Butilo	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	100:0	274e ₂ 85
16	Fenilo	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	100:0	274f 98

Los resultados de la Tabla 5 sugieren que la selectividad de la reacción es particularmente sensible a los efectos electrónicos, ya que se observa que la relación entre **274/275** tiene una gran dependencia de la nucleofilia de los grupos NHAr. Como era de esperar, el efecto de la nucleofilia del grupo amino en las relaciones entre **274c:275c**, **274d:274d** y **274e:275e** no es importante. Como en la serie anterior, esta regioselectividad concuerda con la explicación de que el grupo R voluminoso ejerce un efecto estérico directo, obteniéndose solamente el compuesto ciclado **274**.

Sin embargo, las entradas 1-6 muestran el efecto de la variación del grupo NHAr, permitiéndonos afirmar que su nucleofilia relativa es la responsable de esos cambios en la selectividad de la reacción y afectan, por consiguiente, a la distribución del producto final cuando se usa *n*-butil o bencilamina en la reacción. La mayor diferencia se observa en la reacción con isocianatos aromáticos con grupos atractores de electrones.

La reacción del fosfaceno **269** con isocianato de fenilo/*n*-butilamina o isocianato de fenilo/bencilamina produce los compuestos **274/275** en alto rendimiento, pero con baja selectividad, mientras que, en contraste con esto, el uso de isocianato de 4-nitrofenilo/*n*-butilamina e isocianato de 4-nitrofenilo/bencilamina produce una clara inversión en la selectividad de la reacción, obteniéndose en la mezcla de reacción el isómero **275** con una relación de 95:5 y 90:10, respectivamente (porcentajes determinados por espectroscopia de RMN). Así, puede asumirse que el grupo nitro, gran atractor de electrones, disminuye la densidad electrónica en el nitrógeno y, en consecuencia, su nucleofilia. Por lo tanto, el intermedio **271**₁ formado inicialmente no cicla para dar **274**, sino que evoluciona a **271**₂ que cicla rápidamente por la butil o bencilamina más reactivas.

Se hizo, además, una comparación utilizando isocianatos con sustituyentes con grupos dadores de electrones. En este caso, el grupo alquilo, dador de carga, incrementa la densidad electrónica en el nitrógeno y, por ello, el intermedio inicialmente formado **271**₁ experimenta más fácilmente la ciclación a **274** que la evolución a **271**₂ con posterior formación de **275** y, como se aprecia observando las entradas 3 y 6 de la Tabla 5, el isocianato de *p*-tolilo genera una selectividad muy alta favorable al compuesto **274** en comparación con el isocianato de fenilo.

Se examinó, por último, la dependencia nucleofílica del grupo NHR en la selectividad de la reacción con isocianato de fenilo/*p*-nitroanilina o isocianato de *p*-nitrofenilo/anilina. En concordancia con los resultados anteriores, comprobamos que la reacción procede en alto rendimiento y con regioselectividad completa. En este caso, los intermedios guanidínicos **271**₁ y **271**₂ están igualmente impedidos, haciendo que la ciclación progrese sólo según la nucleofilia del grupo amino obteniéndose, por consiguiente, **274f** en excelente rendimiento y con selectividad total.

Los compuestos **274** y **275** fueron caracterizados a partir de sus datos espectroscópicos, y la comparación de los espectros de RMN de protón entre **274** y **275** nos llevó a confirmar sin dificultad la estructura de los productos. En particular, en el espectro de RMN de protón de **274**, la señal correspondiente al NH aparece con una multiplicidad de triplete o doblete característica del acoplamiento con los protones metilénicos adyacentes al átomo de nitrógeno. Sus desplazamientos químicos son 3,91-4,73, más apantallados que el del PhNH de **275**.²⁶³ Por ejemplo, el espectro de RMN de protón de **274a** muestra las señales del NH a 4,27, como un triplete, y el NCH₂ a 3,52-3,63, como multiplete. Cuando la muestra se trata con D₂O, la señal del NCH₂ resuena como triplete y desaparece la señal del NH, lo que sugiere la existencia de un grupo NHBu en **274a**. El espectro de RMN de protón del compuesto **275a** no incluye el triplete característico correspondiente al hidrógeno NH-Bu, sin embargo sí muestra la señal del NCH₂ a 4,29, como triplete, y un nuevo singulete a $\delta = 6,66$ debido al grupo NPh, confirmando la formación selectiva del compuesto **274** en este caso. El estudio de difracción de rayos X de monocristal obtenido de los compuestos **274** y **275** corrobora las estructuras propuestas.

²⁶³ Taylor, E. C.; Patel, M. J. *Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 1857-1861.

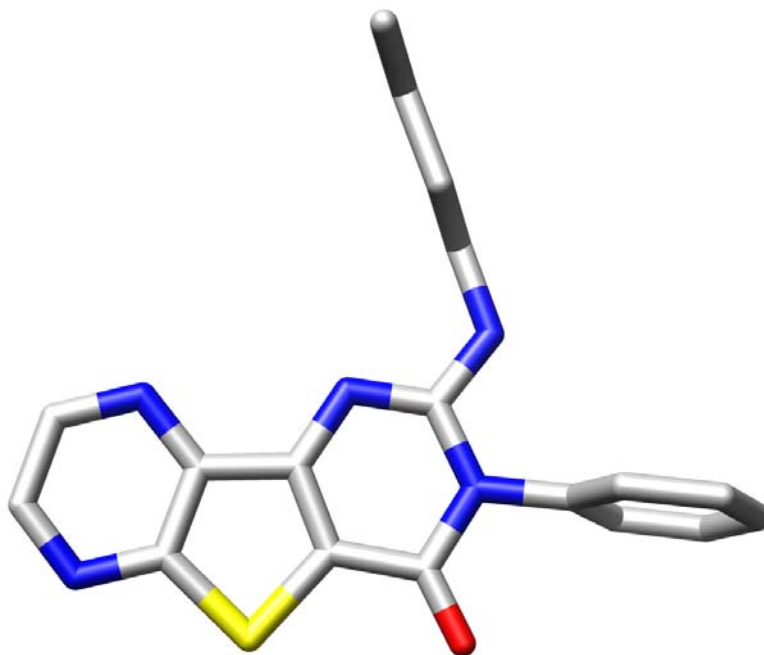


Figura 18: Estructura de rayos X para el compuesto **274a**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

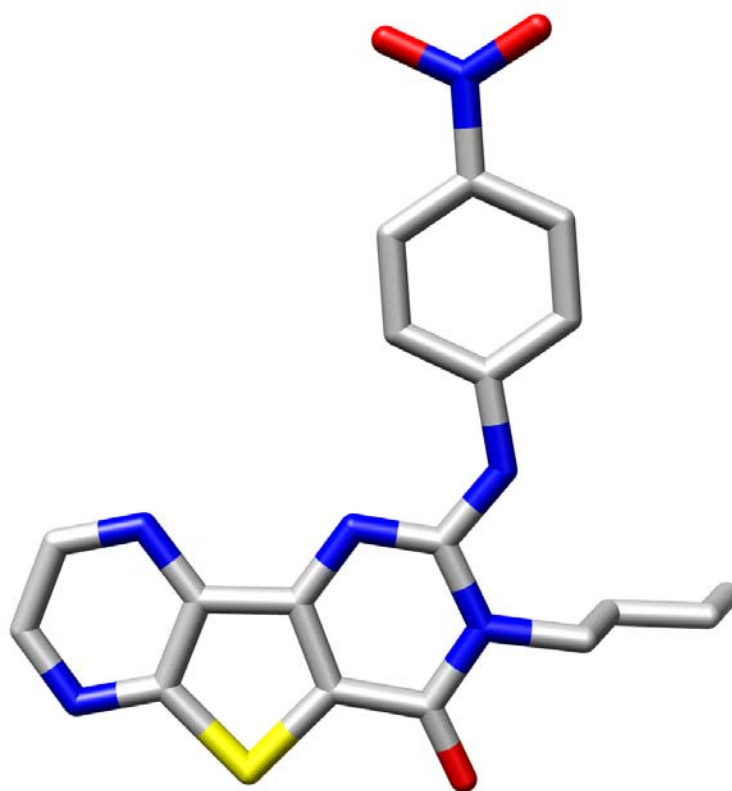
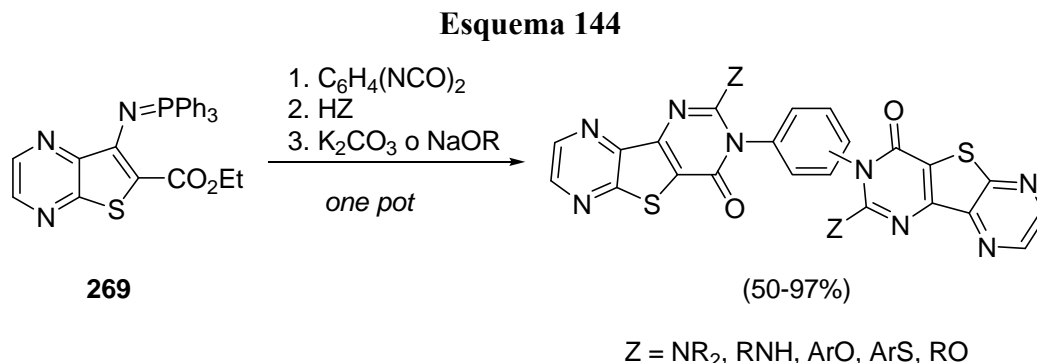


Figura 19: Estructura de rayos X para el compuesto **275a₁**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

La estructura cristalina revela una disposición casi coplanar de los grupos NHR en **274a** y NHAr en **275a₁** con los tres anillos heterocíclicos del sistema condensado de pirazino tienopirimidina, mientras que el ángulo entre el grupo NAr en **274a** (NR en **275a₁**) y los anillos heterocíclicos fusionados es aproximadamente de 90°.

4.1.2. Preparación de bis(pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)benzenos

A la vista de los buenos resultados obtenidos en la formación de pirazino tienopirimidinonas, nos propusimos como siguiente objetivo la síntesis general de bis(pirazino tienopirimidinonas) haciendo uso de la misma metodología. Es fácil deducir que empleando diisocianatos en vez de isocianatos en las reacciones dominó/aza-Wittig, tal como figura en el Esquema 144, podrían obtenerse dichos compuestos en una sola etapa. Optamos por los 1,3- y 1,4-fenileno diisocianatos porque son reactivos comerciales, fácilmente accesibles por lo tanto, y porque su simplicidad estructural simplifica el estudio del resultado de las reacciones.



Los primeros ensayos consistieron en la adición de dos equivalentes de una amina secundaria y de una cantidad catalítica de carbonato potásico sobre una disolución, en tetrahidrofurano, de un equivalente de 1,4-fenileno diisocianato y dos equivalentes del fosfaceno **269**. Tras dos horas de calentamiento a ebullición, el precipitado que se obtiene, tras dejar enfriar a temperatura ambiente, se filtra y se purifica por cromatografía en columna obteniéndose los bis(pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)benzenos **278** con unos rendimientos excelentes (85-95%).

La ciclación transcurre a través del bis(heterocumuleno) intermedio **276** muy reactivo. La adición de la amina secundaria a este sistema genera el intermedio

guanidínico **277** que, tras la ciclación, conduce a los productos finales esperados (Esquema 145, Tabla 6).

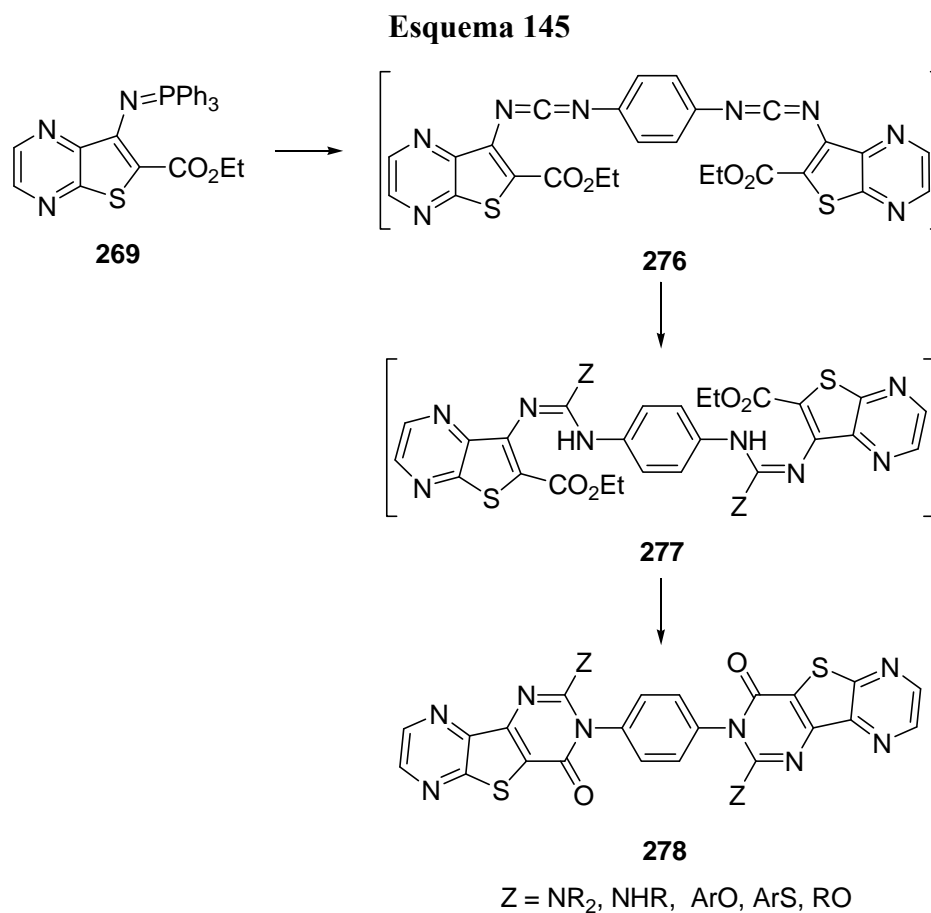


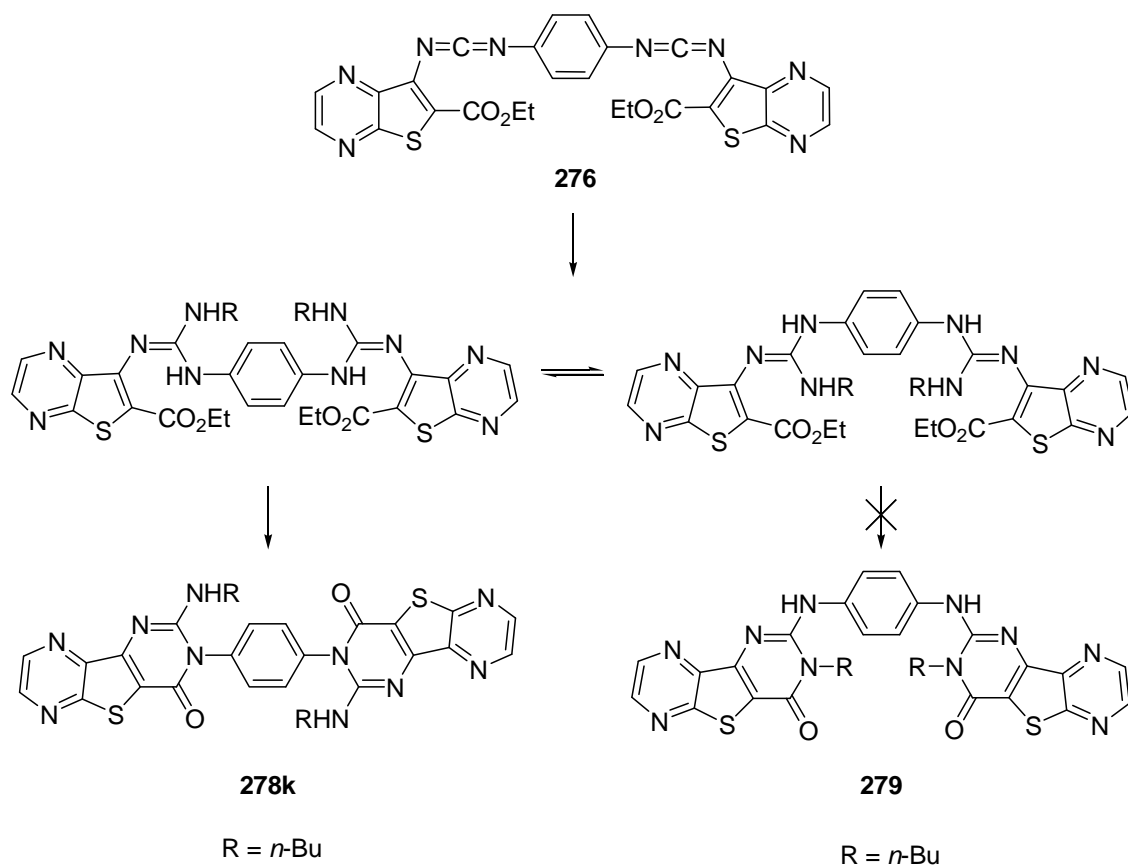
Tabla 6

Compuesto	Z	Rdto. (%)	P.f. (°C)
278a	Morfolino	92	>300
278b	Tiomorfolino	95	>300
278c	Piperidino	90	>300
278d	NEt ₂	85	>300
278e	C ₆ H ₅ O	85	>300
278f	4-C(CH ₃) ₃ C ₆ H ₄ O	83	230 (des)
278g	4-NO ₂ C ₆ H ₄ O	86	230 (des)
278h	C ₆ H ₅ S	91	>300 (des)
278i	EtO	80	290 (des)
278j	MeO	83	290 (des)
278k	<i>n</i> -Butilo	97	290 (des)

Las ariloxi y ariltioxibis(pirazinotienopirimidinonas) **278e-h** se obtienen en un solo paso mediante tratamiento del fosfaceno **269** con 1,4-fenileno diisocianato, seguido de la heterociclación por adición de fenoles o tiofenoles en presencia de una cantidad catalítica de carbonato potásico. La reacción es prácticamente insensible a la presencia o ausencia de sustituyentes, dadores o atractores de carga, en los fenoles y transcurre con rendimientos superiores al 83%. De la misma forma, los 1,4-bis(2-etoxi- o 1,4-bis(2-metoxi-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3-il)bencenos **278i** y **278j** se obtienen en buenos rendimientos cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de etóxido o metóxido sódico, respectivamente. La formación de **278e-j** puede explicarse como una adición nucleófila del fenóxido, tiofenóxido o alcóxido a la carbodiimida **276** para dar el intermedio **277**, que posteriormente cicla a **278** (Esquema 145).

Esta metodología también es útil cuando se utilizan aminas primarias como nucleófilos en la adición intermolecular, aunque en este caso se pueden obtener dos bis(pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinonas isómeras, **278** y **279**. Sin embargo, conviene resaltar que la reacción de 1,4-fenileno diisocianato con dos equivalentes del fosfaceno **269**, seguida de la adición de una amina primaria, como *n*-butilamina, es regioselectiva obteniéndose únicamente **278k** con un excelente rendimiento del 97%. Estos resultados de selectividad pueden explicarse, como en el apartado anterior, por la diferente estabilidad de los dos posibles intermedios guanidínicos que pueden formarse, como consecuencia de la repulsión estérica entre los grupos etoxicarbonilo y *n*-butilo (Esquema 146).

Esquema 146



La estructura de los compuestos **278** se deduce a partir de los datos espectroscópicos de RMN de protón y de carbono 13 y se confirma inequívocamente mediante estudio cristalográfico por difracción de rayos X del derivado **278k**.

Efectivamente, los espectros de masas y de RMN concuerdan con las estructuras propuestas. El espectro FAB de masas muestra los picos esperados y el patrón de fragmentaciones se ajusta a las estructuras propuestas. Sobra decir que los cuatro hidrógenos aromáticos del anillo de benceno son idénticos porque no se acoplan entre sí (las señales atribuidas a esos cuatro protones se encuentran a $\delta = 7,50-7,93$ ppm, como singlete, en el espectro de RMN de protón), lo que sugiere un entorno simétrico para todos los hidrógenos del anillo bencénico en los compuestos **278**. En particular, el espectro de RMN de protón del compuesto **278k** muestra las señales del NH a 5,20 ppm, como un triplete, debido al acoplamiento con los protones metilénicos adyacentes al átomo de nitrógeno, y del NCH₂ a 3,60-3,70 ppm, como multiplete, lo que sugiere la existencia de un grupo NHBu en **278k**. Además, cuando la muestra se trató con agua deuterada, los NCH₂ aparecen como tripletes y desaparecen las señales del NH.

Finalmente, el estudio de difracción de rayos X del compuesto **278k** corroboró las asignaciones anteriores. Según los datos cristalográficos, el anillo de benceno adopta una disposición casi anticoplanar con respecto a los sistemas triheterocíclicos de pirazino tienopirimidina. Esta conformación *anti*-periplanar, con los dos sustituyentes *n*-butilo en posiciones opuestas, uno al otro, le confiere una conformación más estable.

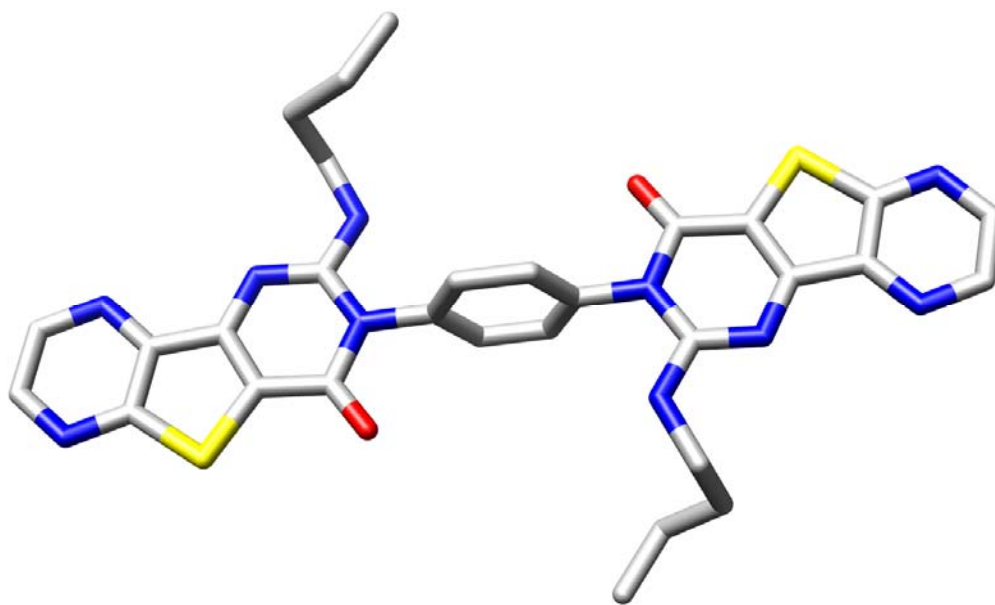
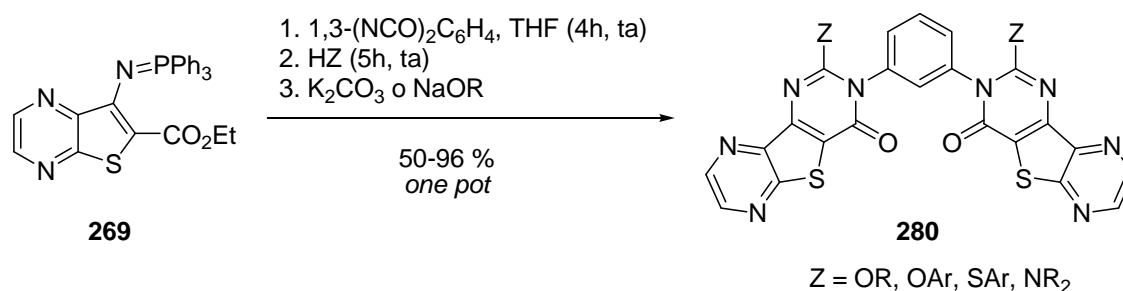


Figura 20: Estructura de rayos X para el compuesto **278k**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

Exploradas las posibilidades del 1,4-fenileno diisocianato en la síntesis de 1,4-bis(pirazino tienopirimidinil)benzenos, consideramos la posibilidad de extender esta estrategia sintética a la preparación de 1,3-bis{pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il}benzenos **280**. Pues bien, el tratamiento del fosfaceno **269** con 1,3-fenileno diisocianato y el nucleófilo adecuado, en las condiciones antes descritas, permite obtener los compuestos **280** con rendimientos desde moderados a excelentes (40-92%) (Esquema 147, Tabla, 7). Los rendimientos, aunque algo menores que en el caso de 1,4-diisocianatobenceno, siguen el mismo patrón de reactividad.

Esquema 147



Todos estos compuestos fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas y analíticas habituales y concuerdan con las estructuras propuestas.

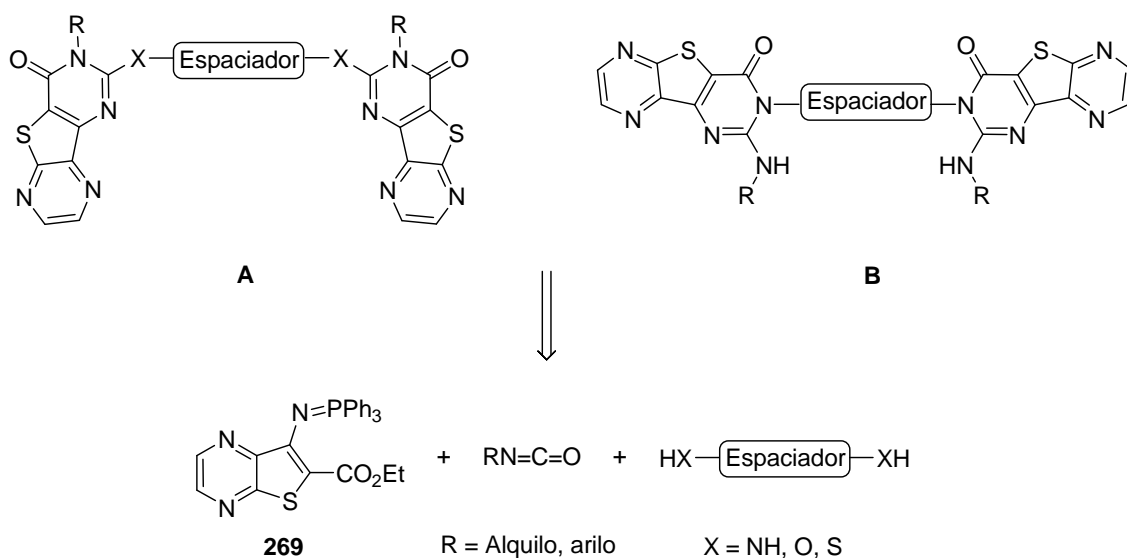
Tabla 7

Compuesto	Z	Rdto. (%)	P.f. (°C)
280a	Morfolino	71	>300
280b	Tiomorfolino	92	>300
280c	Piperidino	72	217-219
280d	NEt ₂	52	280-282
280e	C ₆ H ₅ O	50	>300
280f	4-C(CH ₃) ₃ C ₆ H ₄ O	40	>300
280g	4-NO ₂ C ₆ H ₄ O	50	>300
280h	C ₆ H ₅ S	82	>300
280i	EtO	55	230-232
280j	MeO	55	275-277 (des)

Siguiendo con nuestro estudio, pensamos que una variante interesante de esta aproximación podría conducir también a diferentes bis(pirazinotienopirimidinonas).

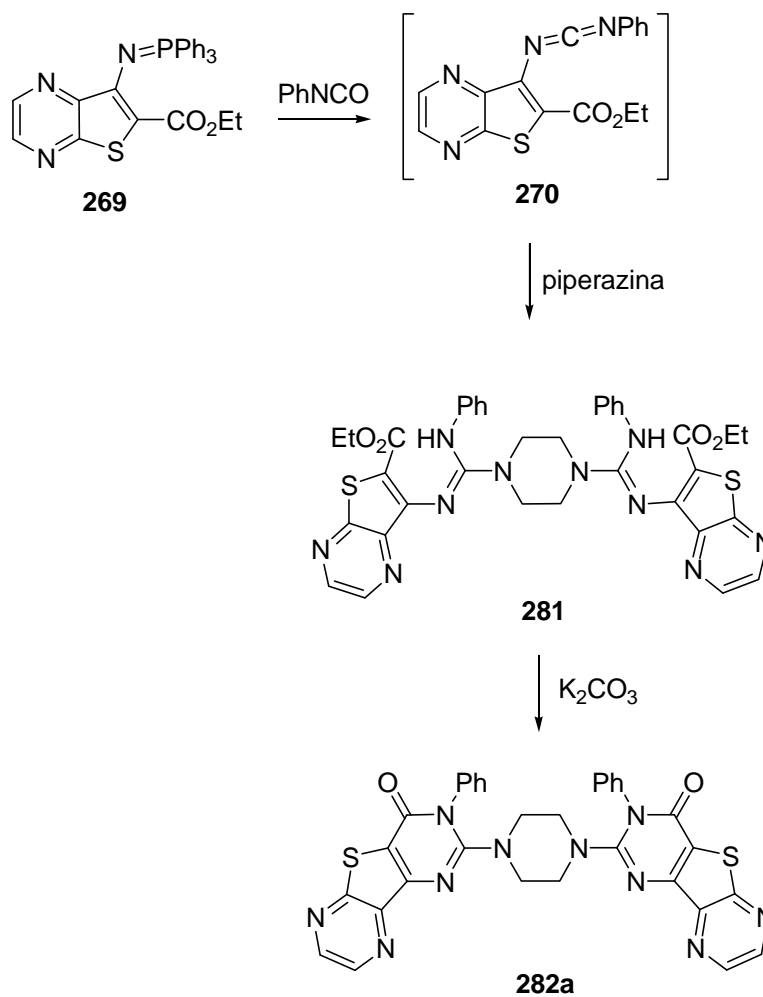
Tal y como se muestra en el Esquema 148, la reacción *one pot* del fosfaceno **269** con isocianatos y nucleófilos bifuncionales de N, O y S permitiría la obtención de compuestos A y/o B, mediante procesos dominó que implicarían reacciones aza-Wittig, doble adición nucleófila intermolecular y ciclación intramolecular. Este proceso en un solo paso de las tres etapas de reacción permitiría acceder con facilidad a esas estructuras fusionadas bis(heterocíclicas), difíciles de preparar por otros procedimientos.

Esquema 148



En primer lugar analizamos la reacción del fosfaceno **269** con isocianato de fenilo y piperazina. Sobre una disolución del fosfaceno **269** en THF se añade el isocianato de fenilo y, tras una hora a temperatura ambiente, se adiciona piperazina y carbonato potásico al medio de reacción. Tras tres horas de calentamiento, la mezcla de reacción se elabora y purifica por cromatografía en columna obteniéndose la 1,4-bis(4-oxo-3-fenil-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-2(4*H*)-il]piperazina **282a** con un 73% de rendimiento (Entrada 1, Tabla 8). La reacción procede a través de la carbodiimida **270** que, tras añadir el bis(nucleófilo) evoluciona al intermedio bis(guanidínico) **281** que, en presencia de carbonato potásico, cicla a **282** (Esquema 149).

Esquema 149



Siguiendo el mismo proceso, ensayamos posteriormente la reacción con otros isocianatos como los de *p*-tolilo o *p*-nitrofenilo, obteniéndose los compuestos **282b** y **282c** (Esquema 150). Como puede verse en la Tabla 8, los distintos sustituyentes del anillo de benceno, dadores y aceptores de electrones, tienen una influencia mínima en el rendimiento de la reacción.

Esquema 150

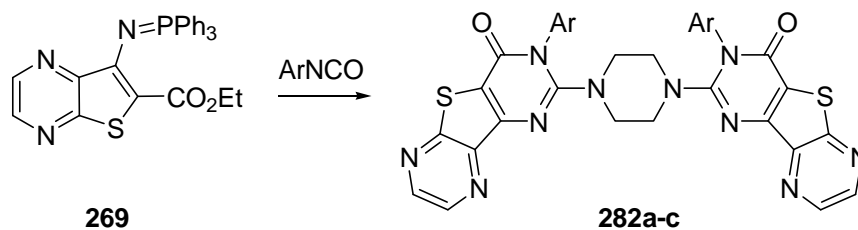
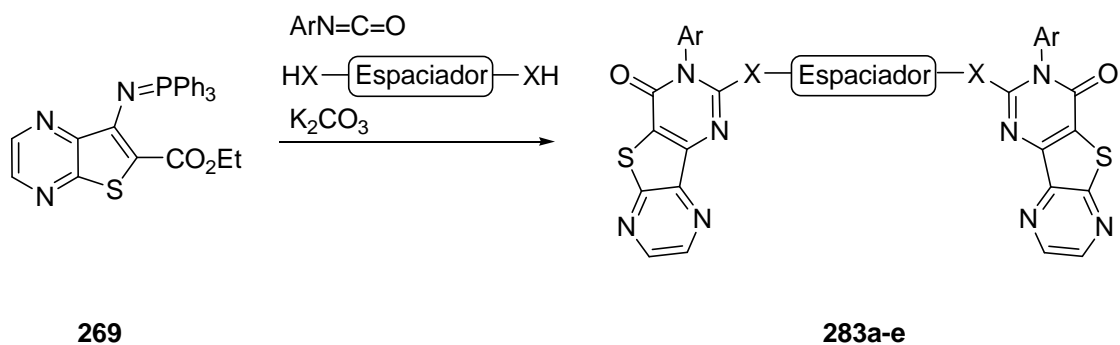


Tabla 8

Entrada	Compuesto	Ar	Rdto. (%)	P.f. (°C)
1	282a	C ₆ H ₅	73	> 300
2	282b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	52	> 300
3	282c	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	51	> 300

Afortunadamente, el procedimiento funciona con diversos bis(nucleófilos) de nitrógeno, azufre y oxígeno, lo que permite ampliar el patrón de sustitución en las bis(pirazinotienopirimidinonas) obtenidas. Por ejemplo, tal como se muestra en la Tabla 9, el fosfaceno **269** se transforma en las bis(pirazinotienopirimidinonas) mediante una secuencia dominó de reacciones como la expuesta en el Esquema 151, empleando isocianato de fenilo y ditioles o difenoles. En los compuestos **283a-c** los anillos de pirazinotienopirimidina se unen a través de sus respectivos átomos de carbono C-2 mediante una cadena de etileno, 1,3-fenileno o 1,4-fenileno. (Tabla 9, entradas 1-3). De manera similar se preparan los bis(heterociclos) **283d** y **283e**, en las que los bloques triheterocíclicos se unen a través de diéteres de 1,3-fenileno o 1,4-fenileno (Tabla 9, entradas 4 y 5).

Esquema 151



X = O, S

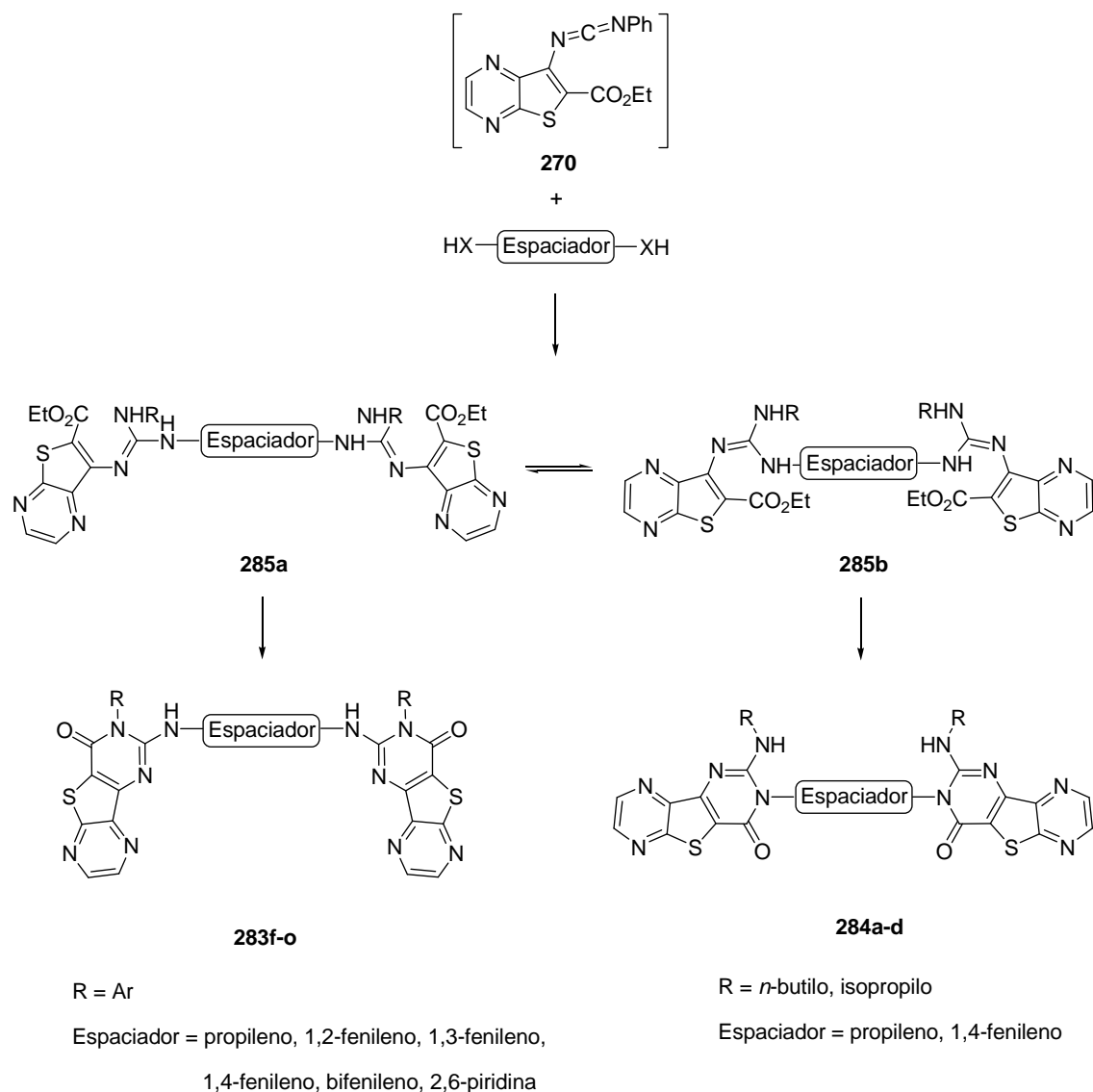
Espaciador = etileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno

Tabla 9

Entrada	Comp.	X	Espaciador	Ar	Rdto. (%)	P.f. (°C)
1	283a	S	CH ₂ CH ₂	C ₆ H ₅	81	> 300
2	283b	S	1,3-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	77	> 300
3	283c	S	1,4-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	80	> 300
4	283d	O	1,3-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	75	200-201
5	283e	O	1,4-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	78	> 300
6	283f	NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C ₆ H ₅	74	265-267
7	283g	NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₅	69	150-152
8	283h	NH	CH ₂ CH(CH ₃)	C ₆ H ₅	57	218-220
9	283i	NH	1,2-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	56	225-227
10	283j	NH	1,2-C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₅	40	176-177
11	283k	NH	1,2-C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₅	36	> 300
12	283l	NH	1,3-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	72	259-260 (des)
13	283m	NH	1,4-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	79	203-205
14	283n	NH	4,4'-C ₆ H ₄ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	79	> 300
15	283o	NH	2,6-C ₆ H ₃ N	C ₆ H ₅	53	270-272 (des)

Por otra parte, al igual que lo observado en el apartado 4.1.1., al tratar el fosfaceno **269** con isocianatos de arilo y aminas primarias, pueden producirse dos bis(pirazinotienopirimidinonas) isómeras **283** y **284** a través del intermedio guanidínico **285** (Esquema 152). En el caso de las reacciones del fosfaceno **269** con isocianato de fenilo o toloilo y 1,3- o 1,2-diaminopropano, se obtuvieron, única y selectivamente, las bis(pirazinotienopirimidinonas) **283f-h** (Tabla 9, entradas 6-8), compuestos en los que los sistemas heterocíclicos están unidos a través de su carbono C-2 mediante una cadena de 1,3- o 1,2-propileno. Los compuestos **283f-h** se caracterizaron a partir de sus datos espectroscópicos y el estudio de sus espectros de RMN de protón nos confirma las estructuras sin dificultad. En particular, en el espectro de protón, el NH se presenta como doblete o triplete debido a su acoplamiento con los hidrógenos metilénicos adyacentes. Sus desplazamientos están entre 4,31 y 5,13 ppm, más apantallados que los de los grupos PhNH de los compuestos **284**. Por ejemplo, el espectro de RMN de protón de **283f** muestra la señal del grupo NH a 4,31 como triplete y el del NCH₂ a 3,72 como cuartete. Cuando la muestra se trata con D₂O, la señal de este último aparece como triplete desapareciendo la señal del NH.

Esquema 152



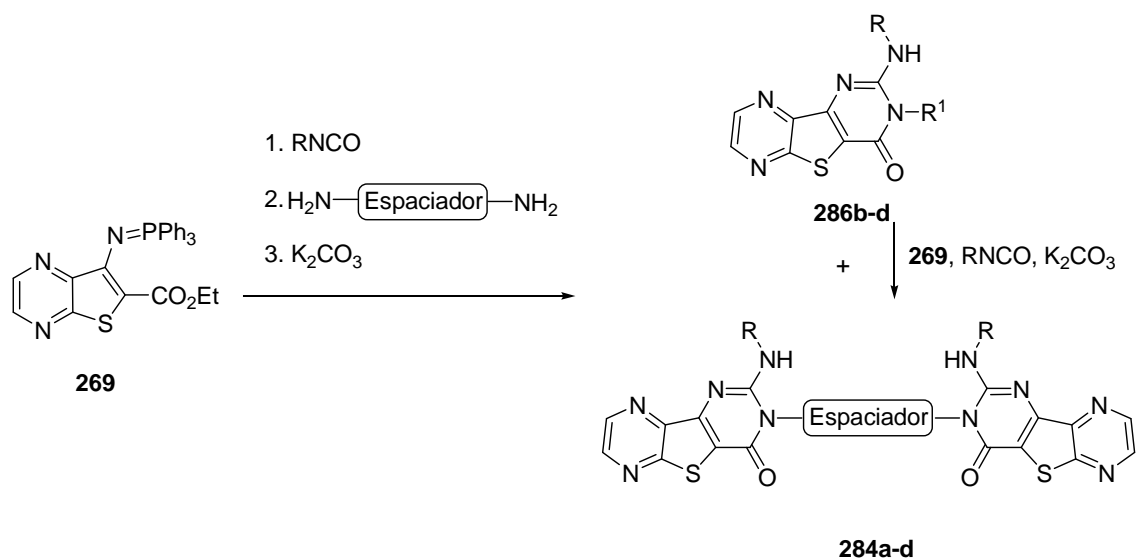
De la misma forma, al tratar el fosfaceno **269** con isocianato de fenilo y aminas primarias como 1,2-, 1,3- o 1,4-fenilendiamina, benzidina o 2,6-diaminopiridina, la reacción es regioselectiva y se obtiene el óxido de trifenilfosfina y el bis(heterociclo) **283i-o** correspondiente (Tabla 9, entradas 9-15), con los dos sistemas de pirazinotienopirimidinona unidos por cadenas de 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, bifenileno diamina o 2,6-diaminopiridina. El impedimento estérico parece ser la única limitación de la reacción, ya que la reacción con 1,2-fenilendiamina e isocianatos de arilo sustituidos produce las bis(pirazinotienopirimidinonas) **283j** y **283k** correspondientes en bajos rendimientos (entradas 10 y 11, Tabla 9).

Por otra parte, el tratamiento del fosfaceno **269** con isocianatos de alquilo, como el de *n*-butilo o *iso*-propilo, seguido de la adición de una amina primaria, como 1,3-

propilendiamina o fenilendiaminas, condujo regioselectivamente a las bis(pirazinotienopirimidinonas) **284a-d** en rendimientos moderados, sin detectarse la formación de los correspondientes isómeros **283** (Tabla 10). En estos casos, fue necesario mayor tiempo para que la reacción procediera satisfactoriamente. De este modo, la reacción aza-Wittig del fosfaceno **269** con isocianato de *iso*-propilo y 1,3-diaminopropano, en tetrahidrofurano a ebullición durante 5 horas, condujo a la bis(pirazinotienopirimidinona) **284a** con un rendimiento del 78% (entrada 1, Tabla 10). Las señales más características del espectro de RMN de protón de **284a** son la del NH a 5,45, como doblete debido al acoplamiento con el protón metínico adyacente al átomo de nitrógeno, y la del NCH a 4,66-4,76, como multiplete, lo que sugiere la existencia de un grupo $^i\text{PrNH}$ en **284a**. Además, la señal del NCH₂ se muestra como triplete a 4,26 ($J = 7,1$ Hz), y los protones metilénicos centrales del grupo propileno aparecen a $\delta = 2,26$ ($J = 7,1$ Hz) como un pentete, en concordancia con la estructura propuesta.

Otra vez, la única limitación de la reacción parece ser el impedimento estérico en la ciclación intramolecular, ya que la reacción con 1,4- o 1,2-fenilendiamina produce una mezcla de las bis(pirazinotienopirimidinonas) **284b-d** y las correspondientes pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas **286b-d**. En este caso, también es necesario un tiempo de reacción más largo: 9 horas para **284b**, 10 horas para **284c** y 14 horas para **284d**. Las bis(pirazinotienopirimidinonas) **284b-d** se aislaron e identificaron tras tratar el fosfaceno **269** con isocianato de *n*-butilo o *iso*-propilo y 1,4- o 1,2-fenilendiamina. Las disoluciones del fosfaceno, el isocianato de alquilo y la fenilendiamina apropiada en tetrahidrofurano se llevaron a reflujo hasta la desaparición completa de **269**. Tras este tratamiento, las mezclas finales de reacción se separaron por cromatografía en columna, aislándose los bis(heterociclos) **284b-d** en forma pura y en no muy buenos rendimientos. De las mezclas de reacción, también se aislaron las *iso*-propil o *n*-butilaminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas **286b-d** (entradas 2-4, Tabla 10). El tratamiento secuencial de una disolución del fosfaceno **269** en tetrahidrofurano, con los amino derivados **286b-d** y con isocianato de *iso*-propilo o *n*-butilo, en el mismo balón de reacción, condujo a los bis(heterociclos) enlazados **284b-d** con unos rendimientos de 55-70%, tras calentamiento a ebullición durante 8 horas.

Esquema 153



R = *n*-butilo, isopropilo

R¹ = 4-aminofenil, 2-aminofenil

Espaciador = etileno, 1,2-fenileno, 1,4-fenileno

Tabla 10

Ent.	Comp.	R	Espaciador	R ¹	Rdto. (%)	P.f. (°C)
1	284a	<i>i</i> -propilo	CH ₂ CH ₂ CH ₂		78	> 300
	286a	<i>i</i> -propilo		CH ₂ CH ₂ NH ₂	0	
2	284b	<i>n</i> -butilo	1,4-C ₆ H ₄		37	290 (des)
	286b	<i>n</i> -butilo		4-NH ₂ -C ₆ H ₄	60	231-233
3	284c	<i>i</i> -propilo	1,4-C ₆ H ₄		41	> 300
	286c	<i>i</i> -propilo		4-NH ₂ -C ₆ H ₄	52	266-267 (des)
4	284d	<i>i</i> -propilo	1,2-C ₆ H ₄		33	> 300
	286d	<i>i</i> -propilo		2-NH ₂ -C ₆ H ₄	28	250-252 (des)

Los datos espectroscópicos y de masas de los compuestos **284** concuerdan con las estructuras propuestas. El espectro de infrarrojo de los compuestos **284** presenta las bandas de absorción de los grupos NH y CO entre 3434-2922 y 1690-1646 cm⁻¹, respectivamente. Los cuatro hidrógenos aromáticos del anillo de benceno de **284b** y **284c** aparecen como singletes a $\delta = 7,67$ para **284b** y $\delta = 7,66$ para **284c** indicando que son químicamente equivalentes. En concreto, el espectro de RMN de protón de **284c** muestra la señal del NH a 5,37 como doblete, debido al acoplamiento con el hidrógeno metínico adyacente al átomo de nitrógeno, y el NCH a 4,62-4,70 como multiplete, lo que indica la existencia de un grupo ^{*i*}PrNH en **284c**, en concordancia con la estructura

propuesta. Cabe resaltar, que el compuesto **284b** ya había sido obtenido por tratamiento del fosfaceno **269** con 1,4-fenileno diisocianato y *n*-butilamina tras una ciclación intramolecular heteroconjugada (ver compuesto **278k**, página 122).

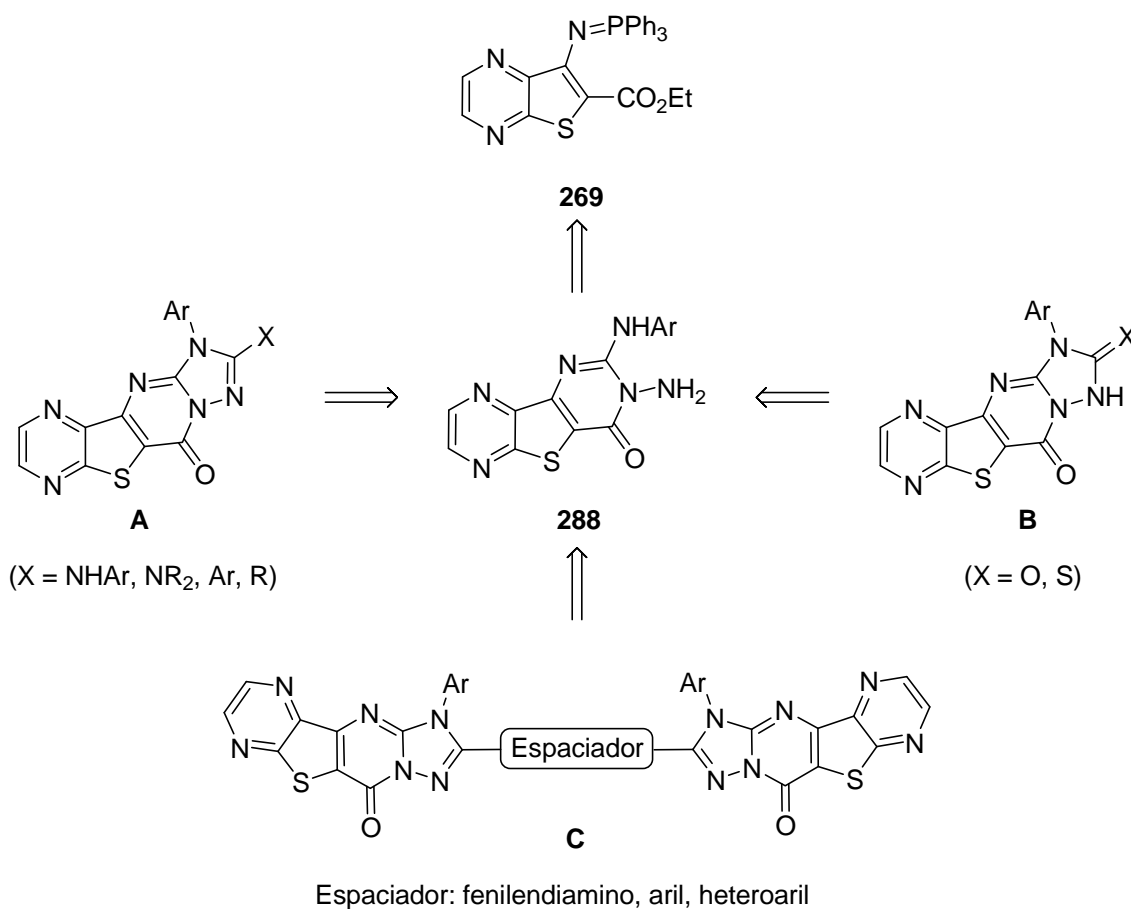
La explicación para esta selectividad se encuentra también en la diferencia de velocidades de ciclación que pueden experimentar los intermedios guanidínicos generados y que conducen a los productos finales de reacción (Esquema 152). Obviamente cada grupo amino se aproximará a la carbodiimida esencialmente por el lado opuesto al grupo carboxilo, debido al impedimento estérico, formando preferentemente el intermedio **285a**. No obstante, **285a** puede evolucionar a **285b** a través de una rotación del enlace sencillo C-N, pudiendo así ciclar cualquiera de estos intermedios: **285a** a través del grupo NHR y **285b** a través del grupo NH del espaciador formando **283** y **284**, respectivamente. La repulsión entre los grupos R y el grupo éster explica la regioselectividad de la reacción. El intermedio **285a**, formado inicialmente, cicla más fácilmente a **283** que evoluciona a **285b** para obtener las pirimidinonas **284**. Sin embargo, la mayor repulsión entre los grupos *iso*-propilo (o *n*-butilo) y el grupo carboxilato en el intermedio **285a** favorece la conversión en **285b** a través de un giro del enlace sencillo C-N y la posterior ciclación para dar las bis(pirazinotienopirimidinonas) **284a-d**. Por lo tanto, la regioselectividad de la reacción se encuentra muy influenciada por la repulsión estérica entre los grupos R y éster. El aislamiento de los compuestos **286b-d** de las mezclas de reacción puede entenderse también por la repulsión estérica de los grupos alquilo, más voluminosos, y ayuda a explicar la regioselectividad de la reacción.

4.1.3. Preparación de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidinas

Con el objeto de diseñar nuevos ligandos poliheterocíclicos de interés, se decidió insertar a la pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidina un anillo de triazol para formar derivados de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidina, sistema heterocíclico desconocido hasta la fecha.

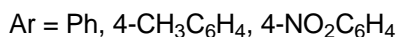
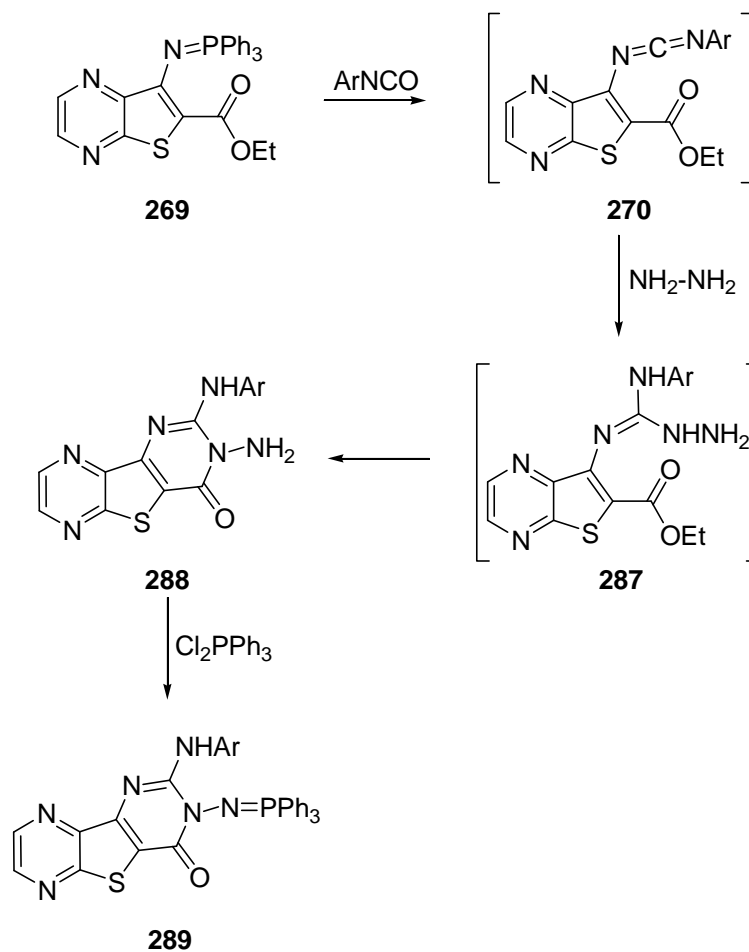
La estrategia seguida para la obtención de estos compuestos se resume en el Esquema 154. Las pirazinotienopirimidinonas **288** parecen ser un buen punto de partida y pueden obtenerse, a su vez, en una sola etapa a partir del fosfaceno **269**.

Esquema 154



La preparación del esqueleto tetracíclico fusionado de los tipos **A**, **B** y **C** se hizo siguiendo dos rutas distintas. La primera de ellas implica una reacción aza-Wittig del fosfaceno **289**, que deriva de las pirazinotienopirimidinas **288**, con heterocumulenos (dióxido de carbono, disulfuro de carbono o isocianatos) o cloruros de aroílo o alcanóilo para dar un 1,3,5-hexatrieno o un cloruro de imidoílo, como intermedio, el cual, tras la heterociclación intramolecular con el nucleófilo, genera el anillo funcionalizado de 1,2,4-triazol. La segunda ruta se basa en la reacción de las pirazinotienopirimidinas **288** con cloruro de fosgeniminio.

Esquema 155



El fosfaceno **269** puede usarse como producto de partida para la preparación de las nuevas pirazintienopirimidinas **288**, formadas mediante procesos dominó aza-Wittig/adición nucleófila intermolecular/ciclación intramolecular. El fosfaceno **269** reacciona inicialmente con el isocianato aromático formando la carbodiimida **270** que, tras la adición de hidrazina, se transforma en el intermedio guanidínico **287** que cicla espontáneamente a **288**. La regioselectividad de la reacción se puede explicar entendiendo que el derivado guanidínico **287** cicla a **288** a través del grupo hidrazino, mucho más nucleófilo que el arilamino.²⁶⁴

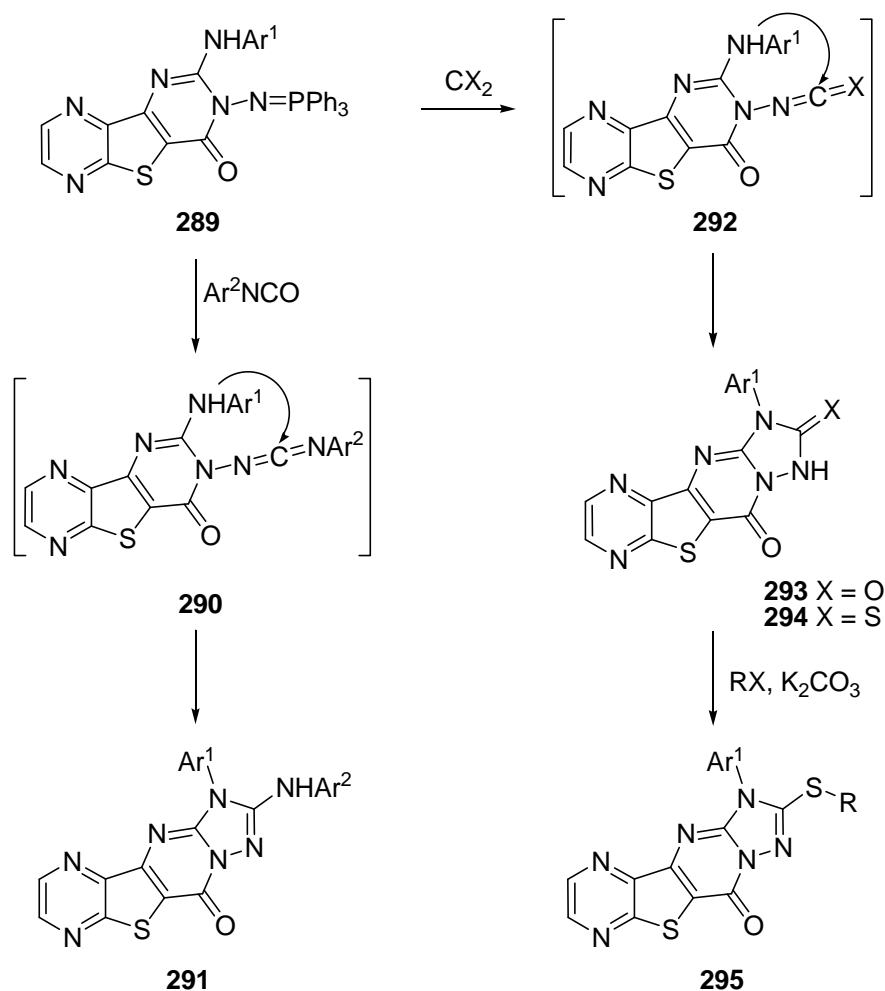
La elucidación estructural de los compuestos **288** se llevó a cabo analizando sus datos analíticos y espectroscópicos. El espectro de masas muestra el ión molecular esperado y el espectro de IR unas bandas intensas a $\nu = 3344\text{-}3129\text{ cm}^{-1}$ atribuidas a los grupos NH y NH₂, y a $\nu = 1682\text{-}1665\text{ cm}^{-1}$, típicas del grupo carbonilo, mientras que en

²⁶⁴ Ding, M.-W.; Chen, Y.-F.; Huang, N.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3872-3878.

el espectro de RMN de protón, aparecen las señales de los hidrógenos del NH y NH₂, como singletes a $\delta = 10,29-8,79$ y $\delta = 5,99-4,82$, respectivamente, además del grupo de señales características de los hidrógenos del anillo de pirazina.

Debido a la viabilidad de esta reacción, y a los buenos rendimientos obtenidos en la preparación de los compuestos tricíclicos **288**, se decidió extender el procedimiento a la preparación de nuevas estructuras tetracíclicas. Para ello, los compuestos **288** se convirtieron en los fosfacenos **289** mediante reacción con trifenilfosfina, hexacloroetano y trietilamina. Estos fosfacenos **289**, precursores de las moléculas objetivo **291**, **293**, **294**, **295**, **297** y **298**, se aislaron como sólidos estables en rendimientos de moderados a buenos (75-83%).

Esquema 156



Como se muestra en el Esquema 156, al reaccionar los fosfacenos **289** con heterocumulenos, como isocianatos, disulfuro de carbono o dióxido de carbono, tiene

lugar espontáneamente la ciclación intramolecular, obteniéndose los sistemas de anillos fusionados **291**, **293** y **294**. Los fosfacenos **289** se hacen reaccionar con isocianatos aromáticos, en THF a temperatura ambiente, consiguiéndose en pocas horas los productos **291**, que se aislaron mediante columna de gel de sílice, con CH₂Cl₂/AcOEt como eluyente, con buenos rendimientos (72-99%) (Tabla 11). Teniendo en cuenta estos resultados, procedimos a llevar a cabo la reacción con otros heterocumulenos como CO₂ y CS₂. Tras calentar, en tubo sellado a 100 °C, una disolución del fosfaceno **289** en tetrahidrofurano con disulfuro de carbono, se obtienen los compuestos **294** en buenos rendimientos. Empleando las mismas condiciones de reacción, el tratamiento del fosfaceno **289** con dióxido de carbono proporciona las 1,3-dihidro-3-arilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-3,10-dionas **293** con rendimientos moderados. El significativo bajo rendimiento de la reacción puede atribuirse a la baja solubilidad del dióxido de carbono en disolventes orgánicos. Por otra parte, la conversión del compuesto **294** en los alquilti derivados **295** se puede llevar a cabo por reacción con agentes alquilantes como yodometano, cloruro de bencilo o cloroacetnitrilo, en presencia de carbonato potásico. Un resumen de los resultados obtenidos aparece recogido en las Tablas 11, 12 y 13.

El proceso de formación del anillo de 1,2,4-triazol tiene lugar a través de la formación de los 1-azadienos **290** y **292** (Esquema 156), generados en el medio de reacción mediante una reacción aza-Wittig entre el fosfaceno **289** y el heterocumuleno (isocianato aromático, CO₂ o CS₂). La reacción espontánea de estos intermedios, muy reactivos, con el grupo amino correspondiente proporciona los productos finales **291**, **293** y **294**.

Tabla 11

Compuesto	Ar ¹	Ar ²	Rdto. (%)	P.f. (°C)
291a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	83	>300
291b	C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	95	>300
291c	C ₆ H ₅	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	99	>300 (des)
291d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	82	>300
291e	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	88	>300
291f	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	99	>300 (des)
291g	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	77	>300
291h	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	72	>300
291i	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	91	>300 (des)

Tabla 12

Compuesto	Ar ¹	X	Rdto. (%)	P.f. (°C)
293a	C ₆ H ₅	O	55	>300
293b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	O	53	>300 (des)
293c	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	42	>300 (des)
294a	C ₆ H ₅	S	97	287-289
294b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	S	87	>300
294c	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	S	72	>300 (des)

Tabla 13

Compuesto	Ar ¹	R	Rdto. (%)	P.f. (°C)
295a	C ₆ H ₅	CH ₃	93	>300
295b	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₄	97	295-297
295c	C ₆ H ₅	CH ₂ CN	89	>300
295d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	82	>300
295e	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₄	89	239-240
295f	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ CN	84	>300
295g	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃	81	>300 (des)
295h	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₄	74	277-279 (des)
295i	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CH ₂ CN	90	>300 (des)

Otra aproximación al sistema de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-4(3*H*)-ona es el que se muestra en el Esquema 157. Utilizando ahora cloruros de aroílo o alcanóilo, en vez de heterocumulenos, como sustratos de partida, se pueden preparar los productos finales **297** por reacción aza-Wittig con el fosfaceno **289** y heterociclación intramolecular espontánea a través de los intermedios de cloroimidoílo **296**, también muy reactivos. Cabe resaltar, que la posible reacción competitiva entre el grupo amino de **289** con el cloruro de aroílo o alcanóilo, muy electrófilo, no se observa en este caso.²⁶⁵

²⁶⁵ Ding, M.-W.; Huang, N.-Y.; He, H.-W. *Synthesis* **2005**, 1601-1604.

Esquema 157

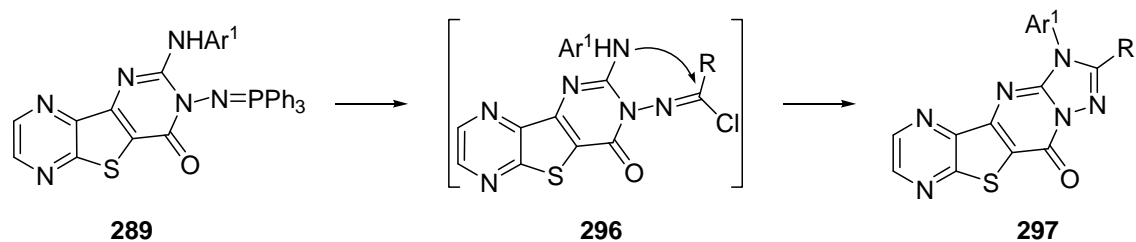


Tabla 14

Compuesto	Ar ¹	R	Rdto. (%)	P.f. (°C)
297a	C ₆ H ₅	CH ₃	60	220 (des)
297b	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	72	>300
297c	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	70	>300 (des)
297d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	91	>300
297e	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃	71	>300
297f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	92	>300

Animados por estos buenos resultados, pensamos en utilizar diisocianatos o dicloruros como productos de partida, lo que nos permitiría obtener las bis(pirazinotienotriazolopirimidinas) **298**. Afortunadamente, el tratamiento de dicloruros (cloruros de isoftaloílo y tereftaloílo, dicloruro de 2,6-piridindicarbonilo) o diisocianatos, como los diisocianatos de 1,3- y 1,4-fenileno, con el fosfaceno **289**, en condiciones similares a las descritas en los apartados anteriores, permite obtener los nuevos compuestos bis(tetraheterocíclicos) **298a-f** (Esquema 158, Tabla 15). Estos dos esqueletos de pirazinotienotriazolopirimidina están unidos a través de sus respectivos átomos de carbono C-2 por cadenas de 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 2,6-piridina, 1,3-fenilenodiamino o 1,4-fenilenodiamino. Los rendimientos van desde moderados a buenos (50-71%), y los datos espectroscópicos y analíticos de estos nuevos compuestos concuerdan con las estructuras propuestas.

Esquema 158

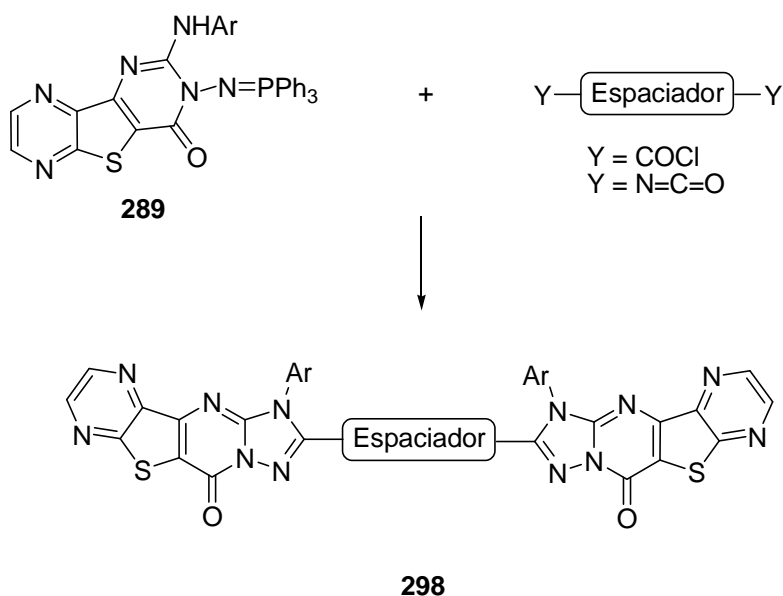


Tabla 15

Compuesto	Ar ¹	R	Rdto. (%)	P.f. (°C)
298a	C ₆ H ₅	1,4-C ₆ H ₄	62	>300 (des)
298b	C ₆ H ₅	1,3-C ₆ H ₄	67	>300 (des)
298c	C ₆ H ₅	2,6-C ₆ H ₃ N	71	>300 (des)
298d	C ₆ H ₅	1,4-C ₆ H ₄ (NH) ₂	67	250 (des)
298e	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	1,4-C ₆ H ₄ (NH) ₂	55	250 (des)
298f	C ₆ H ₅	1,3-C ₆ H ₄ (NH) ₂	50	260 (des)

Como metodología alternativa para la formación, también en una sola etapa, del anillo de 1,2,4-triazol pensamos que el cloruro de fosgeniminio podría ser un reactivo adecuado. Las sales de *N,N*-diclorometilendimetiliminio, y en particular el cloruro de *N,N*-diclorometilendimetiliminio (sal de Viehe), son compuestos estables pero muy reactivos y ampliamente utilizados en síntesis heterocíclica.²⁶⁶ Este reactivo fue utilizado por este grupo de investigación en la síntesis de diferentes sistemas heterocíclicos fusionados biológicamente activos, incluidos productos naturales.²⁶⁷ Aprovechando precisamente la alta reactividad de las sales de fosgeniminio puede derivarse un procedimiento general útil para la obtención de

²⁶⁶ Para revisión: Quintela, J. M.; Peinador, C.; Moreira, M. J.; Álvarez-Sarandés, R. *Recent Res. Devel. in Organic Chem.* **1998**, *2*, 409-418.

²⁶⁷ (a) Peinador, C.; Quintela, J. M.; Moreira, M. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8269-8272; (b) Quintela, J. M.; Peinador, C.; Moreira, M. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5901-5912; (c) Peinador, C.; Veiga, C.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Heterocycles* **1994**, *38*, 2065-2072.

pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-4(3*H*)-onas **300**. Así, el tratamiento del compuesto **288** con cloruro de *N,N*-diclorometilendimetiliminio, en 1,2-dicloroetano a ebullición, genera directamente **300** con un rendimiento de moderado a bueno (Tabla 16). La transformación de **288** a **300** implica una reacción de adición-eliminación con generación de la cloroamidina **299**, intermedio altamente reactivo que cierra fácilmente el anillo, a través del grupo arilamino, para dar el anillo de triazol fusionado (Esquema 159).

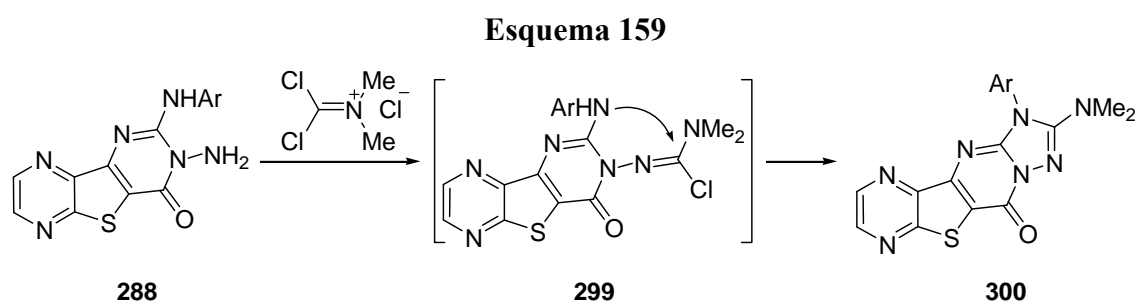


Tabla 16

Compuesto	Ar ¹	Rdto. (%)	P.f. (°C)
300a	C ₆ H ₅	87	>300
300b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	71	>300
300c	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	60	>300

La caracterización de los compuestos **291**, **293**, **294**, **295**, **297**, **298** y **300** se ha llevado a cabo mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales. Por ejemplo, el espectro de masas de **291e** muestra el pico del ion molecular a $m/z = 440$ con un 100% de abundancia. En el espectro de infrarrojo aparecen las bandas características de absorción N-H y C=O a 3263 cm^{-1} y 1688 cm^{-1} , respectivamente. En el espectro de RMN de protón de **291e** destacan dos singuletes, a $\delta = 2,29$ y $2,49$, a causa de los hidrógenos de los grupos CH₃, mientras que el hidrógeno del NH aparece como singlete a $\delta = 9,05$ ppm. Las señales atribuibles a los hidrógenos aromáticos del anillo de pirazina se encuentran a $\delta = 8,82$ y $8,86$ como dobletes. Los datos espectroscópicos de carbono 13 para **291e** muestran las señales del C=O y de los dos CH₃ a $\delta = 157,0$ ppm y $20,9$ y $21,5$ ppm, respectivamente. Finalmente, la estructura de **291i** se confirmó inequívocamente por el análisis de difracción de rayos X, en la que se

observa una disposición anticoplanar del grupo Ar y coplanar del grupo NHAr con respecto al plano del sistema pirazinotienotriazolopirimidina.

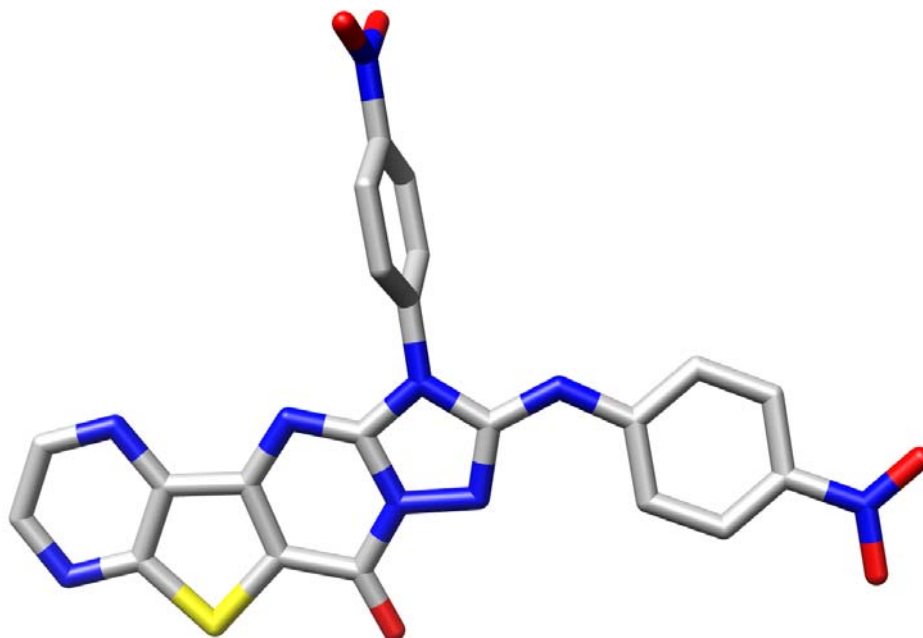


Figura 21: Estructura de rayos X para el compuesto **291i**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

4.2. Preparación de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidinonas mediante reacciones *tándem* aza-Wittig intermolecular y aza-Wittig intramolecular/heterociclación

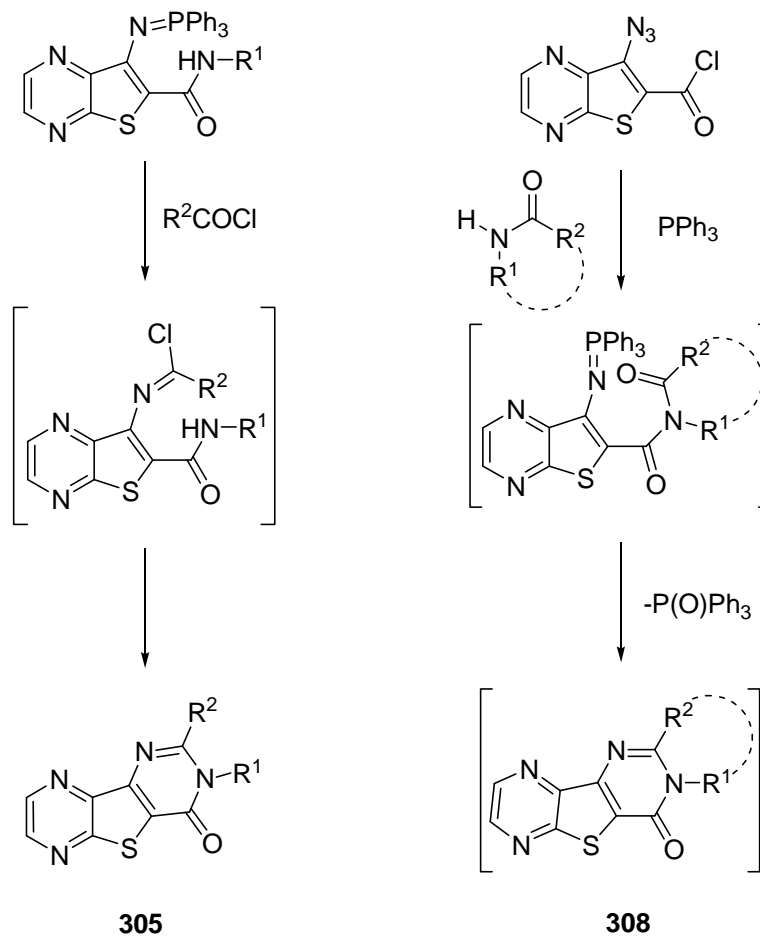
Continuando con nuestro estudio, el siguiente objetivo que nos planteamos fue la preparación de nuevos heteroaril fosfacenos y su empleo en la síntesis de pirazintienopirimidinonas por medio de reacciones aza-Wittig, inter o intramoleculares, y heterociclación.

Nuestra meta es llegar a los derivados de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidinona **305** mediante reacciones aza-Wittig intermoleculares/heterociclación entre *N*-heteroaril fosfacenos, funcionalizados con grupos *sec*-amido, y cloruros de ácido, vía cloruros de imidoílo.

Por otra parte, las pirazintienopirimidinonas **308** podrían prepararse, en dos etapas, a partir de amidas y una azidotienopirazina funcionalizada en α por un grupo halocarbonilo, por medio de una reacción *tándem* aza-Wittig intramolecular/heterociclación.

La estrategia utilizada en la preparación de esos compuestos aparece recogida en el Esquema 160.

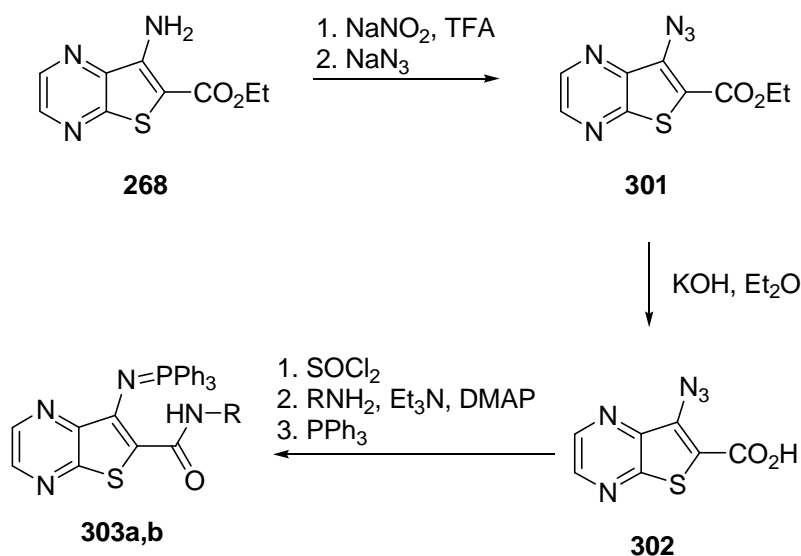
Esquema 160



4.2.1. Preparación de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidinonas mediante reacciones tándem aza-Wittig intermolecular/heterociclación

La ruta a seguir para la preparación de los *N*-heteroaril fosfacenos precursores **303a,b**, necesarios para la construcción de las pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidinonas deseadas, se ha llevado a cabo mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema 161



La nitrosación del β -enamino éster **268** con nitrito sódico en TFA y posterior reacción con azida sódica, conduce al azido derivado **301**, cuyo tratamiento con hidróxido potásico en etanol, durante dos horas a temperatura ambiente, seguido de reprotonación, da lugar al ácido 3-azidotieno[2,3-*b*]pirazino-2-carboxílico **302** el cual, por reacción secuencial con cloruro de tionilo, anilina o bencilamina y trifenilfosfina proporciona las 3-(trifenilfosforanilidenamino)tieno[2,3-*b*]pirazino-2-carboxamidas **303a** ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) y **303b** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). Los *sec*-amino fosfacenos requeridos **303a** y **303b** se obtienen con buen rendimiento global (69 y 58%, respectivamente), teniendo en cuenta que la conversión **302**→**303** implica tres etapas de reacción en un único proceso.

El tratamiento del fosfaceno correspondiente, **303a** o **303b**, con cloruros de ácido en presencia de DBU, durante 24 horas a 150 °C en tolueno y tubo sellado, permitió obtener los derivados heterocíclicos nitrogenados **305a-h** con rendimientos que oscilan entre el 73 y el 90% (Esquema 162, Tabla 17).

Esquema 162

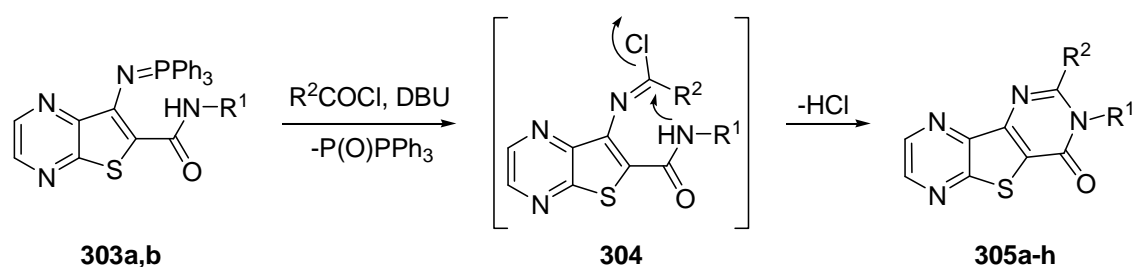


Tabla 17

Compuesto	R ¹	R ²	Rdto. (%)	P.f. (°C)
305a	C ₆ H ₅	CH ₃	73	214-215
305b	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	90	284-285
305c	C ₆ H ₅	<i>i</i> -Pr	81	205-206
305d	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	80	260-261 (des)
305e	CH ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	82	114-115
305f	CH ₂ C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	76	180-181 (des)
305g	CH ₂ C ₆ H ₄	<i>i</i> -Pr	79	278-280 (des)
305h	CH ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	85	249-250 (des)

La reacción de fosfacenos con cloruros de ácido para dar compuestos heterocíclicos fue aplicada por Eguchi,²⁶⁸ Molina,²⁶⁹ Wamhoff,²⁷⁰ Ding²⁷¹ y Zbiral y col.²⁷² Estos autores demuestran que, calentando o en presencia de aminas terciarias, se forma el cloruro de imidoílo que, al reaccionar con nucleófilos internos, proporciona diferentes sistemas heterocíclicos. Por ello, la formación de las pirazintienopirimidinonas **305** debe transcurrir a través del cloruro de imidoílo **304**, el cual mediante el ataque nucleofílico intramolecular de la amida correspondiente, origina los compuestos tricíclicos **305** con eliminación de cloruro de hidrógeno.

La elucidación estructural de las pirazintienopirimidinonas **305a-h** se hizo a partir de sus datos espectroscópicos y analíticos y se confirmó mediante difracción de rayos X de monocristal de **305b**. El NH de las carboxamidas **303a,b** muestra una fuerte banda de absorción a 3049-3037 cm⁻¹ en el espectro de infrarrojo y aparece, como singulete a $\delta = 10,38$ ppm y como triplete a $\delta = 12,06$, respectivamente, en el espectro de RMN de protón. Tras la heterociclación, los espectros de protón e infrarrojo de las pirazintienopirimidinonas **305a-h** no incluyen esas señales pero sí las bandas de absorción típicas del sustituyente R² del anillo de pirimidina. En la estructura cristalina de **305b** el grupo etilo adopta una disposición coplanar con el anillo de pirazintienopirimidinona, mientras que el ángulo diedro entre el plano definido por el núcleo pirazintienopirimidinona y el grupo fenilo es aproximadamente de 90°.

²⁶⁸ Okawa, T.; Toda, M.; Eguchi, S.; Kakehi, A. *Synthesis* **1998**, 1467-1475.

²⁶⁹ Molina, P.; Conesa, C.; Velasco, M. D. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, 107-110.

²⁷⁰ Wamhoff, H.; Hermann, S.; Stölben, S.; Nieger, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 581-594.

²⁷¹ Ding, M.-W.; Huang, N.-Y.; He, H.-W. *Synthesis* **2005**, 1601-1604.

²⁷² Zbiral, E.; Bauer, E.; Stroth, J. *Monatsh. Chem.* **1971**, *102*, 168-179.

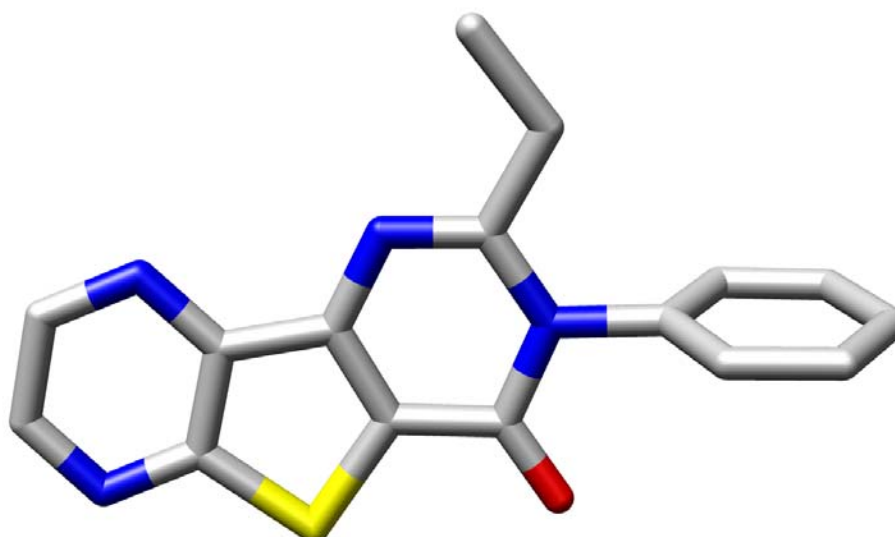
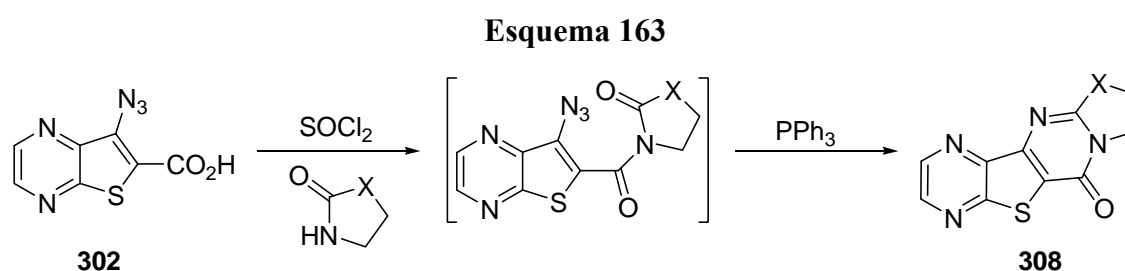


Figura 22: Estructura de rayos X para el compuesto **305b**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

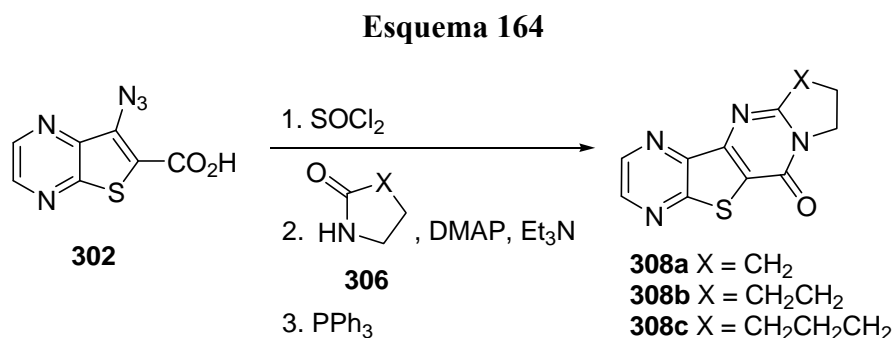
4.2.2. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidinonas mediante reacciones tándem aza-Wittig intramolecular/heterociclación

Como continuación de este trabajo, y puesto que el procedimiento utilizado en la preparación de **305a-h** no se puede aplicar a sustratos que contengan los sustituyentes R^1 y R^2 en un ciclo, se contempló la posibilidad de que el tratamiento sucesivo del azidoácido **302** con cloruro de tionilo, amidas cíclicas y trifenilfosfina podría llevarnos a las pirazintienopirimidinonas **308**.



Esta reacción, que implica un acoplamiento entre el ácido 3-azidotieno[2,3-*b*]pirazino-2-carboxílico y amidas cíclicas como γ -butirolactama, δ -valerolactama o ϵ -caprolactama, permitiría obtener las pirazintienopirimidinonas cíclicas **308**, un tipo de compuestos difíciles de sintetizar por otros procedimientos. Así, por un procedimiento

en dos etapas, las lactamas **306** se acoplaron con el azido derivado **302** y ciclaron dando las pirazinotienopirimidinonas **308** (Esquema 164, Tabla 18).



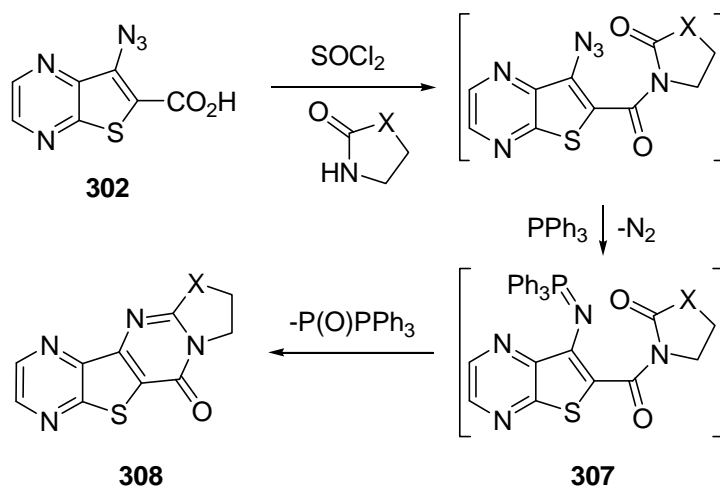
Inicialmente, el cloruro de tionilo convierte el ácido carboxílico en un cloruro de ácido el cual, mediante *N*-acilación de la amida en presencia de DMAP y Et₃N origina las amidas deseadas, que se usan directamente en la ciclación para generar las pirazinotienopirimidinonas **308** de cinco, seis y siete miembros por reacción con trifenilfosfina en tolueno a 120 °C. La separación de los productos **308** del óxido de trifenilfosfina, producto inevitable de la reacción aza-Wittig, se hizo por cromatografía en columna y ello permite aislar las pirazinotienopirimidinonas cíclicas **308a-c** de forma pura con rendimientos aceptables (53-58%).

Tabla 18

Compuesto	X	Rdto. (%)	P.f. (°C)
308a	CH ₂	58	144-145
308b	CH ₂ CH ₂	53	219-220
308c	CH ₂ CH ₂ CH ₂	54	189-190

Una propuesta mecanística razonable para esta secuencia sintética comienza con la formación del cloruro de acilo. Un acoplamiento estándar con la lactama, para formar la imida, y el posterior tratamiento con trifenilfosfina podrían formar el intermedio **307** que, tras una reacción de heterociclación aza-Wittig intramolecular, permitiría obtener las pirazinotienopirimidinas cíclicas deseadas **308** (Esquema 165).

Esquema 165



Es importante mencionar que cuando una disolución de la imida, obtenida por tratamiento de **302** con cloruro de tionilo y γ -butirolactama, se trata con trifenilfosfina durante unas 6 horas a temperatura ambiente, se aísla de la mezcla de reacción el α -amido fosfaceno **307** como único producto. Cuando se calienta una disolución de **307** en tolueno a ebullición durante unas 20 horas, se obtiene la pirazinotienopirimidinona **308a** con un 99% de rendimiento. Ésto constituye una prueba fehaciente de que la formación de las pirazinotienopirimidinonas **308** procede según se refleja en el Esquema 165. Lamentablemente, para amidas no cíclicas, este procedimiento no es válido debido a la hidrólisis de la imida.²⁷³ El aislamiento de la amida correspondiente en la mezcla de reacción confirma la hidrólisis de la imida y la baja reactividad para la formación de productos cíclicos.

La estructura de **308a-c** se confirmó a través de sus datos analíticos y espectroscópicos. Por ejemplo, el espectro de infrarrojo de **308a** revela la banda de absorción del grupo C=O a 1674 cm^{-1} . El espectro de RMN de protón de **308a** muestra dos dobletes a $\delta = 8,74$ y $8,86$ ($J = 2,3$ Hz) debidos a los hidrógenos del anillo de pirazina, y un doble triplete y dos triplete a $\delta = 2,41$ ($J = 8,0$ y $7,4$ Hz), $\delta = 3,36$ ($J = 8,0$ Hz), y $4,35$ ($J = 7,4$ Hz) originados por los hidrógenos de los grupos CH₂. Los datos espectroscópicos de carbono 13 muestra las señales del C=O y de los CH₂ a $\delta = 163,4$, y $19,9$, $32,4$ y $47,3$, respectivamente. En el espectro FAB de masas de **308a** aparece el ion molecular a $m/z = 245$ con un 30% de abundancia. Independientemente, la estructura de **308a** fue confirmada por análisis de difracción de rayos X.

²⁷³ Lowe-Ma, C. K.; Nissan, R. A.; Wilson, W. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3755-3761.

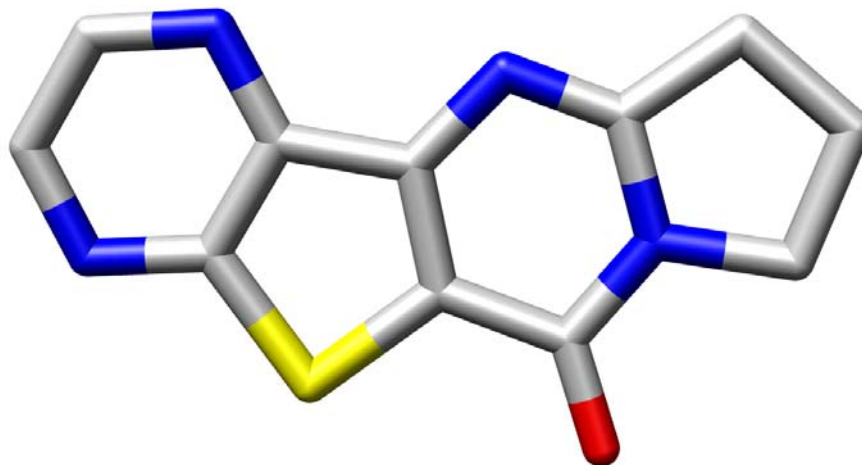
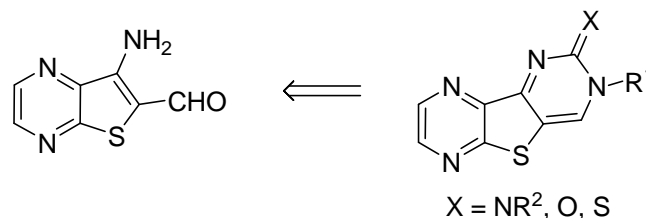


Figura 23: Estructura de rayos X para el compuesto **308a**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

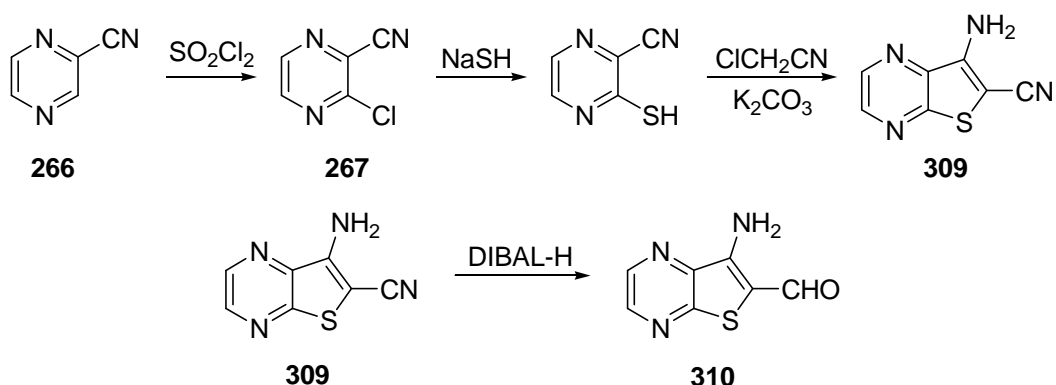
4.3. Síntesis de pirazinotienopirimidinas mediante reacciones tándem aza-Wittig/electrociclación

Esquema 166



Para la obtención de estas pirazinotienopirimidinas mediante reacciones tándem aza-Wittig/electrociclación se eligió la 3-amino-2-formiltieno[2,3-*b*]pirazina **310** como material de partida. El aminoaldehído **310** se preparó por reducción regioselectiva, con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), de la 3-amino-2-cianotieno[2,3-*b*]pirazina **309**²⁷⁴ obtenida, a su vez, de la 2-cianopirazina comercial **266** por tratamiento sucesivo con cloruro de sulfurilo, hidrosulfuro sódico, cloroacetitrilo y carbonato potásico (Esquema 167).

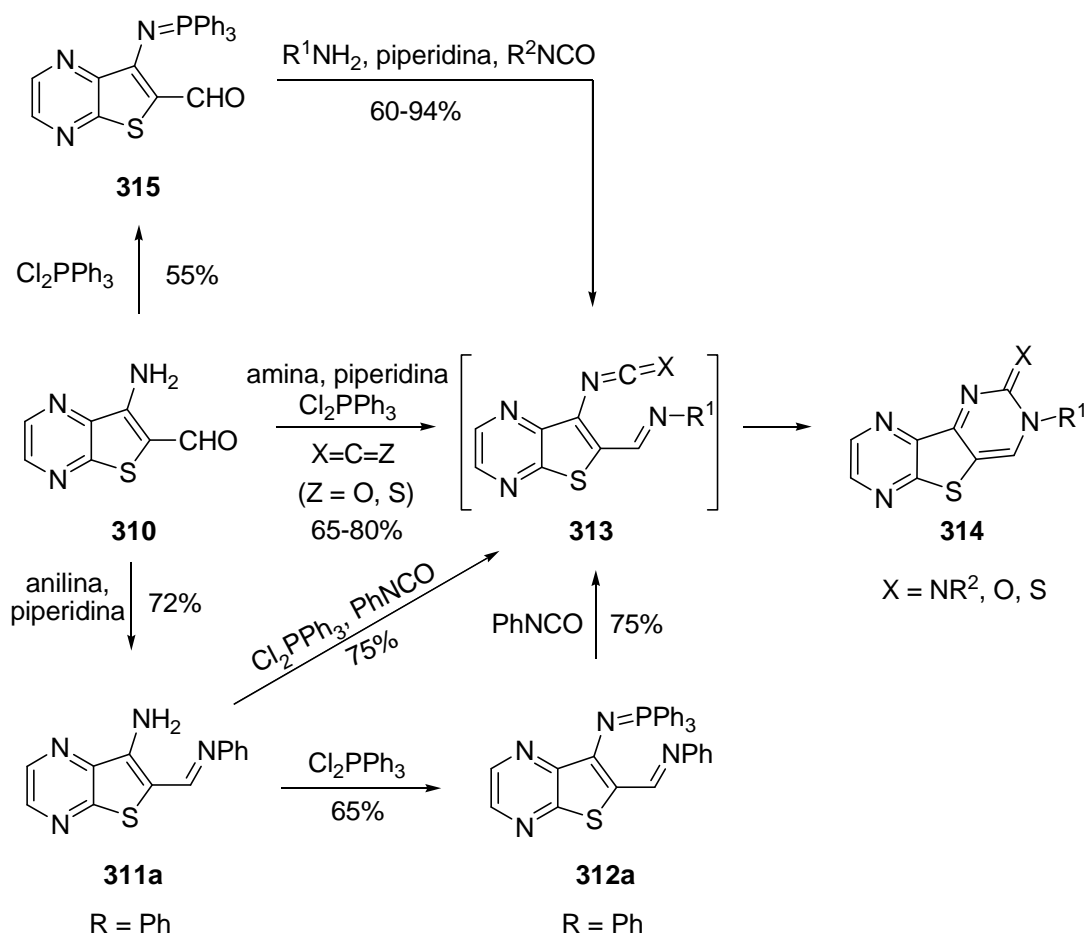
Esquema 167



Las pirazinotienopirimidinas deseadas **314** pueden obtenerse, en una sola etapa, mediante adición secuencial de aminas primarias, diclorotrifenílfosfina y heterocumulenos (como isocianatos, disulfuro de carbono o dióxido de carbono) al aminoaldehído **310** (Esquema 168).

²⁷⁴ Schneller, S.W.; Clough, F.W. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 513-516.

Esquema 168



La eficacia de este proceso en una sola etapa se puso inicialmente de manifiesto en la síntesis de la 2,3-difenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidina **314a** que se describe a continuación. En primer lugar, una disolución etanólica del aminoaldehído **310**, anilina y una cantidad catalítica de piperidina se calienta a ebullición durante una hora. A continuación, se elimina el disolvente, se redisuelve en tolueno, se añade trifetilfosfina, hexacloroetano y trietilamina y se calienta a 100 °C durante unas 2 horas. Se vuelve a eliminar el disolvente y se añade una disolución de isocianato de fenilo en tolueno, se sella el recipiente y se calienta a 120 °C durante unas 8 horas. Tras destilación, el crudo de reacción se separa por cromatografía en columna obteniéndose la pirazintienopirimidina **314a** con un rendimiento del 73%.

Ensayos posteriores confirman que el rendimiento de la síntesis en una sola etapa es superior al obtenido en un proceso paso a paso. Efectivamente, cuando una disolución en etanol del aminoaldehído **310** se trata con anilina, en presencia de una cantidad catalítica de piperidina, y se calienta a ebullición durante una hora se obtiene la

aldimina **311a** en un 72% de rendimiento. El fosfaceno intermedio **312a** se separa como un sólido anaranjado, con un rendimiento del 65%, cuando se hace reaccionar **311a** con trifenilfosfina/trietilamina/hexacloroetano en tolueno seco. Por último, la reacción del fosfaceno **312a** con isocianato de fenilo a 120 °C, en tubo sellado durante unas 8 horas, genera óxido de trifenilfosfina y la 2,3-difenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidina **314a**, como sólido amarillo y con un rendimiento del 75%. La reacción etapa por etapa lleva, pues, a un 36% de rendimiento global, claramente inferior al que se obtiene en el proceso en una sola etapa (73%).

Por otra parte, el tratamiento de la aldimina **311a** con diclorotrifenilfosfina, preparada *in situ*, e isocianato de fenilo, conduce a la pirazinotienopirimidina **314a** con un rendimiento global del 54%. Finalmente, cuando se hace reaccionar el fosfaceno **315** (obtenido por reacción de **310** con diclorotrifenilfosfina), con anilina e isocianato de fenilo se obtiene **314a** con un rendimiento comparable, pero claramente inferior al proceso en tres pasos que transcurre en una sola etapa (ver Esquema 168).

A la vista de estos resultados, parece que este procedimiento en una sola etapa puede ser muy efectivo para preparar pirazinotienopirimidinas con diferente patrón de sustitución en el nuevo anillo de pirimidina, variando simplemente la amina primaria y el heterocumuleno empleados en la reacción.

Efectivamente así sucede y el tratamiento del aminoaldehído **310** con aminas primarias aromáticas y alifáticas, diclorotrifenilfosfina y diferentes isocianatos, condujo a las pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidinas disustituidas **314a-j** (Tabla 19, entradas 1-10). Los compuestos **314a-j** se obtuvieron con buenos rendimientos globales (65-80%) para la conversión de **310** a **314**, proceso en tres pasos que transcurre en una sola etapa.

El mecanismo de estas conversiones implica una reacción aza-Wittig inicial entre los fosfacenos **312** y los isocianatos obteniéndose el intermedio **313**, un 1,3,5-hexatrieno conjugado con un átomo de nitrógeno en un extremo y un doble enlace C=C en el otro, muy reactivo que, mediante una electrociclación 6 π inducida térmicamente, cierra el anillo obteniéndose las dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidinas **314a-j**.

A la vista de estos buenos resultados, se extendió el procedimiento al uso de otros heterocumulenos como disulfuro de carbono o dióxido de carbono, obteniéndose, así, las pirimidinas fusionadas **314k-n** en buenos rendimientos (Tabla 19, entradas 11-14). Igual que antes, el procedimiento comienza con una reacción aza-Wittig entre el

fosfaceno **312** y el disulfuro de carbono o el dióxido de carbono, generando los isocianatos intermedios que, tras calentamiento en tolueno seco a 120 °C, ciclan espontáneamente a las correspondientes pirimidinas fusionadas **314k-n**. El compuesto **314k** no pudo ser purificado debido a la dificultad de separación del óxido de trifenilfosfina, inevitable en la reacción.

Tabla 19

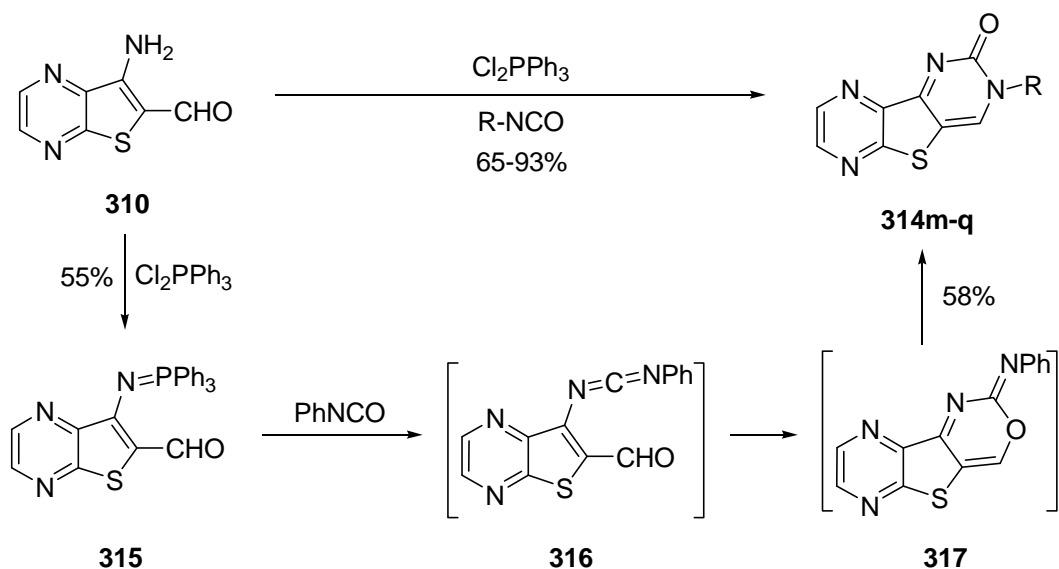
Entrada	Comp.	X	R	Rdto. (%)	P.f. (°C)
1	314a	NC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	73	160-161
2	314b	N(4-CH ₃ -C ₆ H ₄)	C ₆ H ₅	65	135-137 (des)
3	314c	N(4-NO ₂ -C ₆ H ₄)	C ₆ H ₅	80	247-248
4	314d	N(<i>n</i> -butilo)	C ₆ H ₅	66	140-141 (des)
5	314e	N(<i>iso</i> -propilo)	C ₆ H ₅	71	110-111 (des)
6	314f	NC ₆ H ₅	<i>n</i> -butilo	67	234-236
7	314g	N(4-CH ₃ -C ₆ H ₄)	<i>n</i> -butilo	76	249-250
8	314h	N(4-NO ₂ -C ₆ H ₄)	<i>n</i> -butilo	77	265-267
9	314i	N(<i>n</i> -butilo)	<i>n</i> -butilo	77	111-113 (des)
10	314j	N(<i>iso</i> -propilo)	<i>n</i> -butilo	79	140-142
11	314k	S	C ₆ H ₅		
12	314l	S	<i>n</i> -butilo	80	142-143
13	314m	O	C ₆ H ₅	71	225-226
14	314n	O	<i>n</i> -butilo	65	233-235
15	314o	O	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	93	260-262 (des)
16	314p	O	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	70	>300
17	314q	O	<i>iso</i> -propilo	68	241-243 (des)

Por otra parte, el tratamiento secuencial en una sola etapa del aminoaldehído **310** con diclorotriphenilfosfina, preparada *in situ*, e isocianatos, en tolueno seco a ebullición, condujo directamente a las pirazinotienopirimidinas **314m-q** con buenos rendimientos (Esquema 170, Tabla 19, entradas 13-17). También el tratamiento del fosfaceno **315** con isocianato de fenilo permite obtener la pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidina **314m** con un rendimiento del 58%, siendo el rendimiento del proceso en una sola etapa, una vez más superior al obtenido en un proceso realizado en dos pasos (Esquema 169).

Presumiblemente, la conversión de **310** a **314** implica una reacción aza-Wittig inicial entre el fosfaceno **315** (generado a partir del aminoaldehído **310** y diclorotriphenilfosfina) e isocianatos para dar la carbodiimida **316**. El calentamiento en

tolueno a ebullición de estos intermedios muy reactivos, induce la heterociclación 6π del fragmento hexatriénico conjugado para dar la 1,3-oxazino-2-imina inestable **317** que, mediante una reorganización de tipo Dimroth lactona-lactama,²⁷⁵ conduce a una apertura y posterior cierre del anillo para dar las pirazintienopirimidinas **314m-q** (Esquema 170).

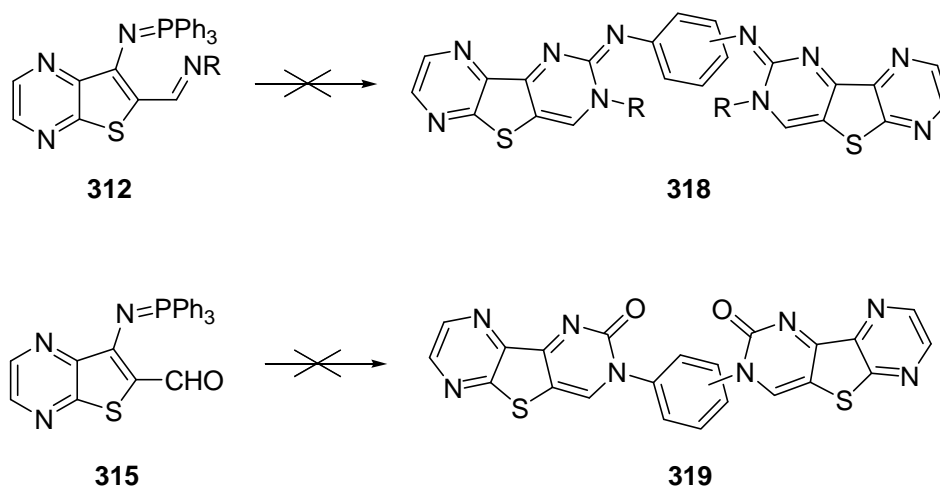
Esquema 169



Por último, se pensó que tratando térmicamente los fosfacenos **312** y **315** con diisocianatos, y usando un procedimiento similar al empleado en las transformaciones anteriores, podrían obtenerse las pirazintienopirimidinas **318** y **319** (Esquema 170). Desafortunadamente, el tratamiento de los fosfacenos con 1,3- o 1,4-fenileno diisocianato condujo solamente a mezclas de reacción muy complejas e imposibles de purificar por los procedimientos habituales.

²⁷⁵ Molina, P.; Arqués, A.; Vinader, M.V. *J.Org. Chem.* **1988**, *53*, 4654-4663.

Esquema 170



La elucidación estructural de los compuestos **314** se llevó a cabo a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos. Por ejemplo, el espectro de infrarrojo de **314f** muestra una fuerte banda de absorción a $\nu = 1627 \text{ cm}^{-1}$ debido al grupo imino. En el espectro de RMN de protón aparecen los dos dobletes, a $\delta = 8,58$ y $8,67$ ($J = 2,3 \text{ Hz}$), del anillo de pirazina y los dos tripletes, a $\delta = 1,02$ ($J = 7,3 \text{ Hz}$) y $\delta = 4,09$ ($J = 7,3 \text{ Hz}$), debidos a los hidrógenos de los grupos CH_3 y NCH_2 , respectivamente. El espectro de RMN de ^{13}C para **314f** muestra las señales de los grupos $\text{C}=\text{O}$ y CH_2 a $\delta = 162,4$, $13,8$, $19,9$, $29,9$ y $53,8$, respectivamente. En el espectro FAB de masas de **314f** se observa el pico del ion molecular a $m/z = 336$ con un 100% de abundancia. Todos estos datos fueron inequívocamente corroborados mediante el estudio de rayos X de la estructura cristalina de **314f**, en el que se observa una disposición del grupo NHR formando un ángulo de 65° con respecto al plano del sistema de pirazinotienopirimidina.

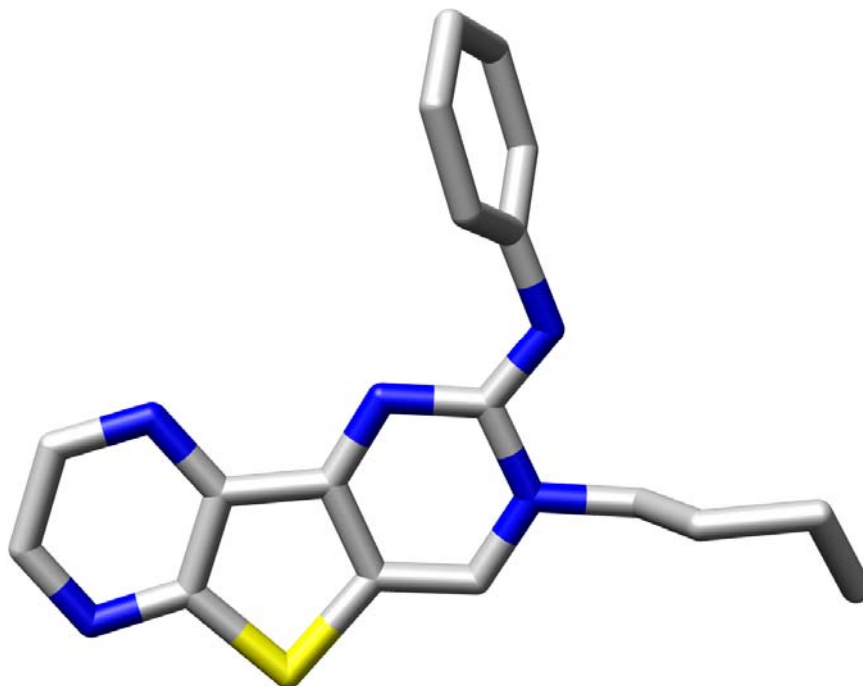


Figura 24: Estructura de rayos X para el compuesto **314f**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

5. Parte Experimental

Los disolventes utilizados en las reacciones se purificaron, salvo indicación contraria, siguiendo métodos descritos en la bibliografía.²⁷⁶ Los demás reactivos son comerciales y se utilizaron sin purificar.

Las reacciones a baja temperatura se realizaron empleando una sonda de refrigeración Haake EK90.

Para la cromatografía en capa fina se usaron cromatofolios de gel de sílice Merk 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ visualizados bajo radiación UV (254 y 365 nm). Para la cromatografía en columna a presión (flash) se utilizó gel de sílice Merk 60 (230-400 mesh).²⁷⁷

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Stuart Scientific SMP3 y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo se registraron en un FTIR Bruker VECTOR22 y los de resonancia magnética nuclear se realizaron en espectrómetros Bruker Avance 500 (500 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C con criosonda dual para ¹H y ¹³C), Bruker Avance 300 (300 MHz para ¹H, 75 MHz para ¹³C y 121,5 MHz para ³¹P) y Bruker AC 200 (200 MHz para ¹H y 50 MHz para ¹³C) y empleando CDCl₃, DMSO-d₆ y CD₂Cl₂ como disolventes deuterados y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en hercios. Las multiplicidades de las señales de ¹³C se asignaron por aplicación de la secuencia DEPT.

Para la espectrometría de masas se utilizó un aparato Thermo MAT95XP para IE o FAB (matriz de tioglicerol o 3-NBA y bombardeo con iones de cesio acelerados con un potencial de 20 kV).

Los análisis elementales se realizaron en un aparato Carlo Erba Instruments EA 1108 en los laboratorios de los Servicios de Apoyo á Investigación de la Universidad da Coruña.

Las medidas de difracción de rayos X se han realizado con un difractor Bruker SMART 1k, con tubo de molibdeno, fuente de foco normal, con monocromador de grafito y con un difractor Bruker X8 ApexII, con tubo de Molibdeno, fuente de foco fino y monocromador de grafito. Las estructuras han sido resueltas por métodos directos y refinadas mediante el procedimiento de mínimos cuadrados sobre F² para todos los datos (utilizando el software SHELX-97²⁷⁸ integrado en la suite WINGX²⁷⁹).

²⁷⁶ Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 1988.

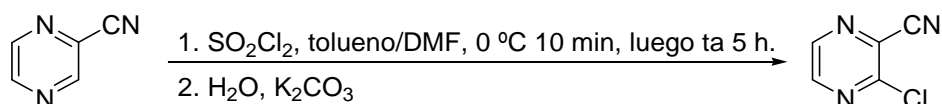
²⁷⁷ Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925.

²⁷⁸ SHELX-97, Release 97-2; Sheldrick, G.M. Universidad de Goettingen, Alemania, 1997.

5.1. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas.

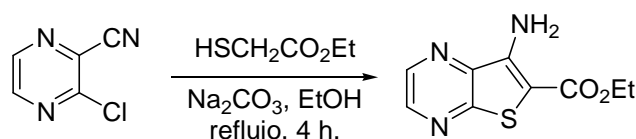
5.1.1. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas.

5.1.1.1. Síntesis de 2-cloro-3-cianopirazina **267**²⁸⁰



A una disolución de la 2-cianopirazina comercial (25 g, 238 mmol) en una mezcla de tolueno/DMF (90:10) (200 mL) en baño de hielo, se le añade lentamente cloruro de sulfurilo (76 mL, 951 mmol) y se agita 10 minutos a 0 °C y luego 5 horas a temperatura ambiente. Se decanta el disolvente sobrenadante y se extrae el aceite residual con éter (2 x 100 mL). Al conjunto de las fases orgánicas se le añade 100 mL de agua a 0 °C y se neutraliza con K₂CO₃ en baño de hielo. Se extrae la fase acuosa con éter (2 x 100 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lavan con agua, se secan y se concentran a vacío obteniendo un aceite viscoso que se utiliza directamente en el siguiente paso.

5.1.1.2. Síntesis de 3-aminotieno[2,3-*b*]pirazino-2-carboxilato de etilo **268**



Sobre una disolución de 2-cloro-3-cianopirazina **267** (5 g, 35,8 mmol) en EtOH (100 mL) se añade Na₂CO₃ (4,18 g, 40 mmol) y tioglicolato de etilo (4,73 g, 40 mmol); la mezcla se lleva a reflujo durante 4 horas y posteriormente se vierte sobre agua (200 mL). El precipitado se filtra, se lava con agua y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, usando como disolvente CH₂Cl₂:AcOEt (90:10), para dar **268** (7,05 g, 90 %).

²⁷⁹ WINGX v 1.70.01. Farrugia, J.L. *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837-838.

²⁸⁰ Johnston, D.B.R. U.S. Patent 4.442,095, 1984.

Sólido amarillo.

P.f. 120-121 °C

IR (KBr): 3310 (NH₂), 1676 (C=O), 1619, 1524, 1362, 1297, 1236, 1199, 1102, 1071, 1018, 850, 763, 446 cm⁻¹.

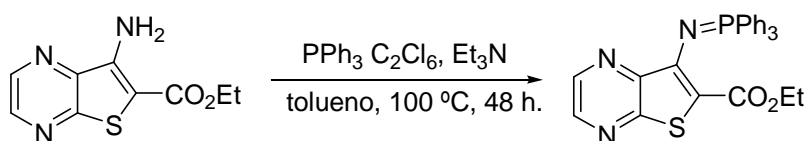
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1,42 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, OCH₂CH₃); 4,42 (c, 2H, *J* = 7,3 Hz, OCH₂CH₃); 6,19 (s ancho, 2H, NH₂); 8,58 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,62 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 14,4; 60,9; 100,3; 140,7; 141,2; 144,2; 145,1; 156,0; 164,9.

EM (IE) *m/z* (%): 223 (M⁺, 60).

Anál. Calc. C₉H₉N₃O₂S: C: 48,42; H: 4,06; N: 18,82; S: 14,36. Enc.: C: 48,86; H: 3,88; N: 18,40; S: 14,17.

5.1.1.3. Síntesis de 3-[(trifenilfosforaniliden)amino]tieno[2,3-*b*]pirazino-2-carboxilato de etilo **269**



Sobre una mezcla de la amina heterocíclica **268** (2 g, 8,96 mmol), trifenilfosfina (3,52 g, 13,44 mmol) y hexacloroetano (3,18 g, 13,44 mmol) en tolueno seco se añade lentamente Et₃N (3,1 mL, 22,40 mmol). Se calienta la mezcla de reacción en tubo sellado a 100 °C durante 48 h. Una vez enfriada la mezcla, el precipitado formado se filtra, se lava con agua y se recristaliza en EtOH, obteniéndose **269** (4,2 g, 97%).

Cristales amarillos.

P.f. 174-176 °C

IR (KBr): 1693 (C=O), 1546, 1437, 1345, 1175, 1109, 1064, 717, 695, 531, 520 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1,44 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 4,44 (c, 2H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 7,35-7,54 (m, 9H, PPh₃); 7,86-7,99 (m, 6H, PPh₃); 8,58 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,62 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 14,7; 60,4; 128,0; 128,3; 131,2; 131,3; 132,7; 132,9; 133,5; 138,5; 138,8; 142,5; 144,9; 148,3; 155,2; 163,9.

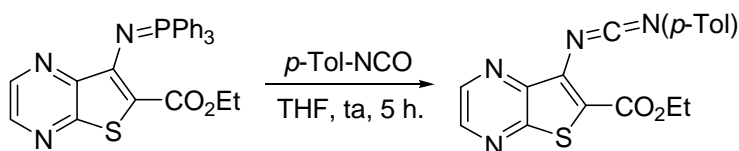
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 81 MHz) δ : 7,37.

EM (IE) m/z (%): 483 (M^+ , 55), 410 (58).

Anál. Calc. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{PS}$: C: 67,07; H: 4,59; N: 8,69; S: 6,63. Enc.: C: 67,13; H: 4,51; N: 8,57; S: 6,80.

Análisis de rayos X: Apéndice II

5.1.1.4. Síntesis de 3-(*p*-tolilimino-metilenamino)tieno[2,3-*b*]pirazino-2-carboxilato de etilo **270a**



Sobre una disolución de **269** (0,15 g, 0,31 mmol) en THF seco (5 mL) se añade el *p*-tolilisocianato (0,05 g, 0,37 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna flash utilizando hexano/ CH_2Cl_2 (1:1) como eluyente para obtener **270a** (0,05 g, 53%).

Sólido amarillo.

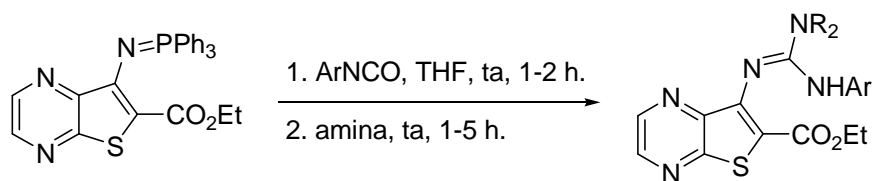
P.f. 105-106 °C

IR (KBr): 2140 (C=N), 1710 (C=O), 1580, 1570, 1505 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1,43 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, OCH_2CH_3); 2,35 (s, 3H, ArCH_3); 4,45 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz, OCH_2CH_3); 7,06-7,29 (m, 4H, C_6H_4); 8,71 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,66 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 14,3; 21,0; 62,0; 122,2; 124,6; 129,5; 130,0; 131,6; 133,7; 135,0; 135,8; 142,3; 144,0; 154,3; 161,5.

Anál. Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C: 60,34; H: 4,17; N: 16,56; S: 9,48. Enc.: C: 60,53; H: 4,31; N: 16,46; S: 9,31.

5.1.1.5. Síntesis de tieno[2,3-*b*]pirazina-2-carboxilatos de etilo 271a-f

Sobre una disolución del fosfaceno **269** (0,15 g, 0,31 mmol) en THF seco (5 mL) se añade el isocianato apropiado (0,37 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1-2 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se añade la amina (0,37 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1-5 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, se añade éter (5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante media hora. El sólido formado se filtra y se recristaliza de EtOH o se purifica por cromatografía en columna para dar los compuestos **271a-f**.

*3-(N',N'-Dietil-N''-fenilguanidino)tieno[2,3-*b*]pirazino-2-carboxilato de etilo 271a*

Rdto.: 70%.

Sólido amarillo.

P.f. 106-107 °C

IR (KBr): 3320 (NH), 1635 (C=O), 1500, 1442, 1265, 1200, 1055 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1,31 (t, 6H, *J* = 7,3 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 1,38 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, OCH₂CH₃); 3,59 (c, 4H, *J* = 7,3 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 4,35 (c, 2H, *J* = 7,3 Hz, OCH₂CH₃); 5,72 (s ancho, 1H, NH); 6,59-6,70 (m, 3H, C₆H₅); 6,78-6,89 (m, 2H, C₆H₅); 8,47 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,61 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 13,5; 14,5; 43,1; 60,7; 119,3; 122,1; 128,3; 129,2; 141,3; 142,8; 145,0; 152,7; 155,1; 163,0.

EM (IE) *m/z* (%): 397 (M⁺, 24), 324 (58).

Anál. Calc. C₂₀H₂₃N₅O₂S: C: 60,43; H: 5,83; N: 17,62; S: 8,07. Enc.: C: 60,33; H: 6,01; N: 17,56; S: 8,22.

3-[N',N'-Dietil-N''-(4-metoxifenil)guanidino]tieno[2,3-b]pirazino-2-carboxilato de etilo 271b

Rdto.: 85%.

Sólido amarillo.

P.f. 194-195 °C

IR (KBr): 3341 (NH), 1700 (C=O), 1570, 1508, 1433, 1338, 1286, 1274, 1240, 1210, 1190, 1170, 1056, 823, 542, 410 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1,29 (t, 6H, *J* = 6,8 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 1,39 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz, OCH₂CH₃); 3,56 (c, 4H, *J* = 6,8 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 3,58 (s, 3H, OCH₃); 4,35 (c, 2H, *J* = 6,8 Hz, OCH₂CH₃); 5,66 (s ancho, 1H, NH); 6,35-6,45 (m, 2H, C₆H₄); 6,66-6,70 (m, 2H, C₆H₄); 8,47 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,60 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 13,5; 14,4; 43,0; 55,3; 60,6; 113,5; 122,0; 129,4; 133,2; 141,1; 142,6; 145,2; 148,6; 153,7; 155,0; 155,2; 162,9.

EM (IE) *m/z* (%): 427 (M⁺, 20), 354 (60), 203 (100).

Anál. Calc. C₂₁H₂₅N₅O₃S: C: 59,00; H: 5,89; N: 16,38; S: 7,50. Enc.: C: 58,93; H: 5,71; N: 16,51; S: 7,72,

3-[N',N'-Dietil-N''-(4-tolil)guanidino]tieno[2,3-b]pirazino-2-carboxilato de etilo 271c

Rdto.: 84%.

Sólido amarillo.

P.f. 196-197 °C

IR (KBr): 3356 (NH), 1683 (C=O), 1593, 1538, 1280, 1269, 1190, 1101, 913, 839, 801, 496, 447, 415 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1,30 (t, 6H, *J* = 7,3 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 1,39 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, OCH₂CH₃); 2,15 (s, 3H, C₆H₅CH₃); 3,57 (c, 4H, *J* = 7,3 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 4,35 (c, 2H, *J* = 7,3 Hz, OCH₂CH₃); 5,70 (s ancho, 1H, NH); 6,60-6,67 (m, 4H, C₆H₄); 8,47 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,61 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 13,4; 14,4; 20,4; 43,0; 60,6; 113,2; 119,5; 128,7; 131,7; 137,5; 141,2; 142,6; 145,2; 148,6; 153,2; 155,0; 162,9.

Anál. Calc. C₂₁H₂₅N₅O₂S: C: 61,29; H: 6,12; N: 17,02; S: 7,79. Enc.: C: 61,44; H: 6,00; N: 17,16; S: 7,62.

3-[N',N'-Dietil-N''-(4-clorofenil)guanidino]tieno[2,3-b]pirazino-2-carboxilato de etilo
271d

Rdto.: 75%.

Sólido amarillo.

P.f. 155-156 °C

IR (KBr): 3280 (NH), 1710 (C=O), 1605, 1495, 1200 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1,30 (t, 6H, *J* = 7,3 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 1,39 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, OCH₂CH₃); 3,57 (c, 4H, *J* = 7,3 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 4,35 (c, 2H, *J* = 7,3 Hz, OCH₂CH₃); 5,70 (s ancho, 1H, NH); 6,61-6,68 (m, 2H, C₆H₄); 6,81-6,85 (m, 2H, C₆H₄); 8,51 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,62 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 13,5; 14,4; 43,1; 60,9; 120,2; 126,8; 128,3; 139,1; 141,4; 143,1; 148,2; 152,6; 155,2.

EM (IE) *m/z* (%): 433/431 (M⁺, 11/28), 358 (39).

Anál. Calc. C₂₀H₂₂ClN₅O₂S: C: 55,61; H: 5,13; Cl: 8,21; N: 16,21; S: 7,42. Enc.: C: 55,43; H: 5,21; Cl: 8,34; N: 16,39; S: 7,25.

3-[N',N'-Dietil-N''-(4-nitrofenilguanidino]tieno[2,3-b]pirazino-2-carboxilato de etilo
271e

Rdto.: 80%.

Sólido amarillo.

P.f. 182-183 °C

IR (KBr): 3280 (NH), 1680 (C=O), 1600, 1570, 1540, 1501, 1420, 1320, 1220, 1110 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1,30 (t, 6H, *J* = 7,3 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 1,40 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, OCH₂CH₃); 3,58 (c, 4H, *J* = 7,3 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 4,37 (c, 2H, *J* = 7,3 Hz, OCH₂CH₃); 6,62 (s ancho, 1H, NH); 6,62-6,64 (m, 2H, C₆H₄); 7,74-7,76 (m, 2H, C₆H₄); 8,53 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,64 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 13,6; 14,3; 43,4; 61,4; 117,8; 124,6; 140,9; 141,6; 143,4; 149,7; 154,9; 163,4.

EM (IE) m/z (%): 442 (M^+ , 14), 413 (5), 369 (53), 220 (100).

Anál. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: C: 54,29; H: 5,01; N: 18,99; S: 7,25. Enc.: C: 54,43; H: 5,19; N: 18,79; S: 7,13.

3-[(4-Clorofenilamino)-morfolin-1-il-metileneamino]tieno[2,3-b]pirazino-2-carboxilato de etilo 271f

Rdto.: 70%.

Sólido amarillo.

P.f. 160-161 °C

IR (KBr): 3300 (NH), 1700 (C=O), 1610, 1556, 1490, 1210, 1110, 970 cm^{-1} .

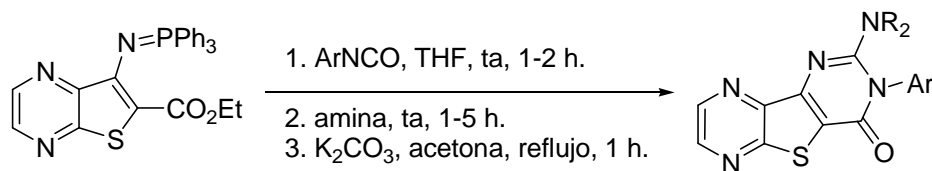
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1,38 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz, OCH_2CH_3); 3,51-3,62 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,66-3,77 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,35 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz, OCH_2CH_3); 6,13 (s ancho, 1H, NH); 6,86-7,01 (m, 4H, C_6H_4); 8,54 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,63 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 14,4; 47,2; 61,2; 66,4; 120,6; 127,5; 128,7; 138,9; 141,7; 143,3; 152,3; 155,2; 162,8.

EM (IE) m/z (%): 447/445 (M^+ , 8/21), 372 (24).

Anál. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: C: 53,87; H: 4,52; Cl: 7,95; N: 15,71; S: 7,19. Enc.: C: 53,97; H: 4,61; Cl: 8,14; N: 15,59; S: 7,05.

5.1.1.6. Síntesis de 2-dialquililamino-3-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onas 272a-k



Sobre una disolución del fosfaceno **269** (0,15 g, 0,31 mmol) en THF seco (5 mL) se añade el isocianato apropiado (0,37 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1-2 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se añade la amina

(0,37 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1-5 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se disuelve en acetona (5mL), se añade una cantidad catalítica de K_2CO_3 y se calienta a ebullición durante 1 hora. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con hexano/AcOEt con un gradiente de 5 al 40% de AcOEt, para dar los compuestos **272a-k** como sólidos amarillos.

2-Dietilamino-3-N-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 272a

Rdto.: 92%.

P.f. 215-216 °C

IR (KBr): 1685 (C=O), 1530, 1396, 1375, 1150, 1040 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 0,92 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz, $N(CH_2CH_3)_2$); 3,25 (c, 4H, $J = 7,3$ Hz, $N(CH_2CH_3)_2$); 7,35-7,58 (m, 5H, C_6H_5); 8,69 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,85 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz) δ :12,5; 45,3; 128,5; 128,6; 129,2; 137,6; 142,5; 143,8; 148,9; 158,0; 158,7; 159,9.

EM (IE) m/z (%): 351 (M^+ , 20), 322 (100).

Anál. Calc. $C_{18}H_{17}N_5OS$: C: 61,52; H: 4,88; N: 19,93; S: 9,12. Enc.: C: 61,43; H: 4,81; N: 20,06; S: 9,31.

2-Dietilamino-3-N-(4-metoxifenil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 272b

Rdto.: 90%.

P.f. 194-196 °C

IR (KBr): 1690 (C=O), 1525 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 0,95 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz, $N(CH_2CH_3)_2$); 3,26 (c, 4H, $J = 7,3$ Hz, $N(CH_2CH_3)_2$); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 7,03-7,29 (m, 4H, C_6H_4); 8,68 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,84 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz) δ :12,6; 45,3; 55,5; 114,5; 118,3; 129,5; 130,1; 142,4; 143,8; 144,2; 148,9; 158,3; 158,6; 159,4; 160,2.

EM (IE) m/z (%): 381 (M^+ , 13), 352 (46).

Anál. Calc. C₁₉H₁₉N₅O₂S: C: 59,82; H: 5,02; N: 18,36; S: 8,41. Enc.: C: 60,03; H: 5,01; N: 18,26; S: 8,31.

2-Dietilamino-3-N-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 272c

Rdto.: 91%.

P.f. 185-187 °C

IR (KBr): 1670 (C=O), 1520 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 0,93 (t, 6H, *J* = 6,8 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 2,43 (s, 3H, CH₃); 3,26 (c, 4H, *J* = 6,8 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 7,25-7,33 (m, 4H, C₆H₄); 8,68 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,84 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 12,6; 21,2; 45,3; 128,2; 129,9; 134,9; 138,5; 142,4; 143,8; 144,1; 148,9; 158,2; 158,7; 160,1.

EM (IE) *m/z* (%): 365 (M⁺, 22), 336 (100).

Anál. Calc. C₁₉H₁₉N₅OS: C: 62,44; H: 5,24; N: 19,16; S: 8,77. Enc.: C: 62,63; H: 5,21; N: 19,26; S: 8,61.

2-Dietilamino-3-N-(4-clorofenil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 272d

Rdto.: 94%.

P.f. 230-231 °C

IR (KBr): 1680 (C=O), 1530, 1350, 1295, 1160, 990, 800 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 0,96 (t, 6H, *J* = 6,8 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 3,25 (c, 4H, *J* = 6,8 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 7,30-7,52 (m, 4H, C₆H₄); 8,70 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,85 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 12,5; 45,3; 118,5; 129,5; 129,9; 134,5; 135,9; 142,4; 142,6; 144,0; 149,0; 157,8; 158,7; 159,9.

EM (IE) *m/z* (%): 387/385 (M⁺, 7/20), 356 (100).

Anál. Calc. C₁₈H₁₆ClN₅OS: C: 56,03; H: 4,18; Cl: 9,19; N: 18,15; S: 8,31. Enc.: C: 56,14; H: 4,21; Cl: 9,33; N: 17,99; S: 8,51.

2-Dietilamino-3-N-(4-nitrofenil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
272e

Rdto.: 93%.

P.f. 224-225 °C

IR (KBr): 1670 (C=O), 1520, 1340 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 0,98 (t, 6H, *J* = 7,3 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 3,25 (c, 4H, *J* = 7,3 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 7,60-7,63 (m, 2H, C₆H₄); 8,39-8,42 (m, 2H, C₆H₄); 8,72 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,88 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 12,5; 45,2; 124,5; 142,8; 143,1; 143,8; 144,2; 147,2; 149,1; 157,2; 158,7; 159,2.

EM (IE) *m/z* (%): 396 (M⁺, 39), 367 (85).

Anál. Calc. C₁₈H₁₆N₆O₃S: C: 54,54; H: 4,07; N: 21,20; S: 8,09. Enc.: C: 54,73; H: 4,01; N: 20,26; S: 8,24.

3-N-(4-Clorofenil)-2-(4-morfolinil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
272f

Rdto.: 86%.

P.f. 232-233 °C

IR (KBr): 1670 (C=O), 1520, 1500, 1370, 1110 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 3,23-3,32 (m, 4H, NCH₂CH₂O); 3,50-3,54 (m, 4H, NCH₂CH₂O); 7,40-7,54 (m, 4H, C₆H₄); 8,72 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,87 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 49,4; 65,8; 120,0; 129,5; 129,7; 134,8; 135,1; 142,7; 143,7; 144,2; 148,5; 157,4; 158,5; 159,1.

EM (IE) *m/z* (%): 401/399 (M⁺, 36/100), 313 (57).

Anál. Calc. C₁₈H₁₄ClN₅O₂S: C: 54,07; H: 3,53; Cl: 8,87; N: 17,51; S: 8,02. Enc.: C: 54,13; H: 3,41; Cl: 9,08; N: 17,46; S: 7,91.

2-(4-Morfolinil)-3-N-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona **272g**

Rdto.: 98%.

P.f. 289-290 °C.

IR (KBr): 1701 (C=O), 1520, 1490, 1453, 1381, 1339, 1266, 1117, 947, 871, 757, 562 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,26-3,36 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,40-3,50 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 7,41-7,62 (m, 5H, C_6H_5); 8,71 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H pirazina); 8,86 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 49,4; 65,8; 119,9; 128,4; 128,9; 129,3; 136,7; 142,6; 144,0; 148,5; 157,6; 158,5; 159,3.

EM (EI) m/z (%): 365 (M^+ , 5), 279 (10), 77 (100).

Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C: 59,16; H: 4,14; N: 19,17; S: 8,78. Enc.: C: 58,97; H: 4,20; N: 19,01; S: 8,62.

3-N-Fenil-2-(4-tiomorfolinil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 272h

Rdto.: 85%.

P.f. 292-293 °C.

IR (KBr): 1702 (C=O), 1530, 1449, 1383, 1116, 1033, 930, 844, 758, 647 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,30-2,40 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$); 3,50-3,70 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$); 7,30-7,65 (m, 5H, C_6H_5); 8,71 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H pirazina); 8,86 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 26,4; 51,9; 120,1; 128,7; 128,8; 129,4; 137,0; 142,6; 144,1; 148,4; 158,4; 159,4.

EM (EI) m/z (%): 381 (M^+ , 4), 279 (25), 203 (15).

Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}_2$: C: 56,67; H: 3,96; N: 18,36; S: 16,81. Enc.: C: 56,43; H: 4,03; N: 18,36; S: 16,77.

3-N-Fenil-2-(1-pirrolidinil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 272i

Rdto.: 90%.

P.f. 244-245 °C.

IR (KBr): 1703 (C=O), 1570, 1443, 1348, 1044, 872, 757, 712, 521 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,70-1,82 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$); 3,16-3,25 (m, 4H, CH_2NCH_2); 7,35-7,57 (m, 5H, C_6H_5); 8,66 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H pirazina); 8,81 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 25,4; 50,6; 128,7; 129,2; 137,2; 142,2; 143,8; 144,2; 150,0; 155,3; 158,9; 159,7.

EM (EI) m/z (%): 349 (M^+ , 20), 294 (13), 77 (100).

Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$: C: 61,87; H: 4,33; N: 20,04; S: 9,18. Enc.: C: 61,73; H: 4,34; N: 19,91; S: 9,07.

3-N-Fenil-2-(1-piperidinil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 272j

Rdto.: 85%.

P.f. 220-221 °C.

IR (KBr): 1700 (C=O), 1686, 1682, 1602, 1547, 1520, 1485, 1390 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,20-1,50 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,10-3,40 (m, 4H, CH_2NCH_2); 7,30-7,56 (m, 5H, C_6H_5); 8,66 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H pirazina); 8,82 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 23,9; 24,8; 50,4; 119,2; 128,4; 128,5; 129,1; 137,4; 142,5; 143,9; 144,0; 148,8; 158,6; 158,7; 159,6.

EM (EI) m/z (%): 363 (M^+ , 20).

Anál. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$: C: 62,79; H: 4,71; N: 19,27; S: 8,82. Enc.: C: 62,63; H: 4,63; N: 19,16; S: 8,78.

2-Fenil-3-N-fenilaminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 272k

Rdto.: 86%.

P.f. 254-255 °C.

IR (KBr): 3404 (NH), 1682 (C=O), 1595, 1556, 1537, 1516, 1491, 1482, 1445, 1339, 1329, 1174, 1038, 758, 734, 694, 433, 406 cm^{-1} .

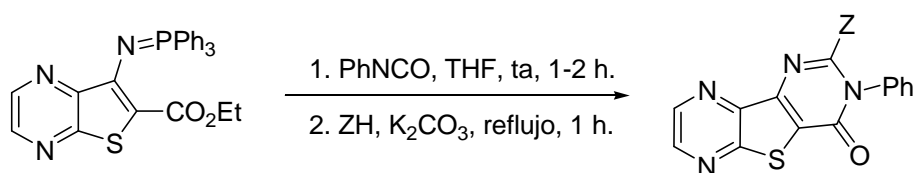
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,24 (s, 1H, NH); 7,08-7,13 (m, 1H, C_6H_5); 7,31-7,37 (m, 2H, C_6H_5); 7,47-7,57 (m, 4H, C_6H_5); 7,59-7,71 (m, 3H, C_6H_5); 8,65 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,79 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 117,2; 120,8; 124,4; 128,8; 129,0; 130,6; 131,0; 133,7; 137,2; 142,4; 143,8; 149,3; 150,3; 158,3; 158,4.

EM (EI) m/z (%): 371 (M^+ , 55).

Anál. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$: C: 64,68; H: 3,53; N: 18,86; S: 8,63. Enc.: C: 64,49; H: 3,53; N: 18,66; S: 8,65.

5.1.1.7. Síntesis de 2-ariloxi-3-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onas 273a-e



Sobre una disolución del fosfaceno **269** (0,15 g, 0,31 mmol) en THF seco (5 mL) se añade isocianato de fenilo (0,37 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1-2 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se añade el fenol sustituido o tiofenol (0,37 mmol) y una cantidad catalítica de K_2CO_3 y se lleva a reflujo durante 1 hora. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se agita en éter (5 mL) durante media hora a temperatura ambiente. El sólido formado se filtra y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ con un gradiente de 10 al 30% de AcOEt, para dar los compuestos **273a-e** como sólidos amarillos.

3-N-Fenil-2-fenoxipirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 273a

Rdto.: 68%.

P.f.: 232-234 °C.

IR (KBr): 1687 (C=O), 1600, 1564, 1534, 1505, 1487, 1353, 1335, 1263, 1216, 1193, 1168, 1112, 1043, 932, 810, 768, 743, 724, 687, 554, 507, 499, 466, 445, 421, 412 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,18-7,32 (m, 3H, C_6H_5); 7,37-7,50 (m, 4H, C_6H_5); 7,51-7,65 (m, 3H, C_6H_5); 8,69 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H pirazina); 8,80 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 121,0; 126,3; 127,9; 129,5; 129,7; 129,8; 142,8; 144,1.

EM (FAB+) m/z (%): 373 (MH^+ , 98), 279 (13).

Anál. Calc. $C_{20}H_{12}N_4O_2S$: C: 64,50; H: 3,25; N: 15,04; S: 8,61. Enc.: C: 64,42; H: 3,11; N: 14,95; S: 8,56.

3-N-Fenil-2-feniltiopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 273b

Rdto.: 85%.

P.f.: 226-227 °C.

IR (KBr): 1677 (C=O), 1516, 1493, 1340, 1233, 1182, 1152, 1090, 1048, 831, 751, 733, 692, 498, 444, 425, 405 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,43-7,55 (m, 5H, C_6H_5); 7,57-7,70 (m, 5H, C_6H_5); 8,65 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H pirazina); 8,76 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 Hz) δ : 127,8; 128,9; 129,4; 130,1; 130,2; 130,6; 135,4; 143,0; 143,9.

EM (FAB+) m/z (%): 389 (MH^+ , 100), 279 (16).

Anál. Calc. $C_{20}H_{12}N_4OS_2$: C: 61,84; H: 3,11; N: 14,42; S: 16,51. Enc: C: 61,72; H: 2,99; N: 14,39; S: 16,45.

3-N-fenil-2-(4-nitrofenoxi)-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 273c

Rdto.: 78%.

P.f.: 143-145 °C.

IR (KBr): 1699 (C=O), 1569, 1538, 1524, 1487, 1345, 1260, 1218, 1195, 1170, 1114, 1045, 934, 863, 773, 762, 729, 719, 694, 617, 575, 518, 497, 478, 442, 418 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,40-7,49 (m, 4H, $C_6H_4+C_6H_5$); 7,53-7,65 (m, 3H, C_6H_5); 8,28-8,50 (m, 2H, C_6H_4); 8,72 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,82 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 Hz) δ : 121,9; 125,6; 127,8; 129,8; 129,9; 133,9; 143,1; 144,3.

EM (FAB+) m/z (%): 418 (MH^+ , 50), 371 (19), 279 (100).

Anál. Calc. $C_{20}H_{11}N_5O_4S$: C: 57,55; H: 2,66; N: 16,78; S: 7,68. Enc.: C: 57,45; H: 2,82; N: 16,73; S: 7,52.

2-(4-tert-Butilfenoxi)-3-N-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 273d

Rdto.: 67%.

P.f.: 228-230 °C.

IR (KBr): 1690 (C=O), 1567, 1542, 1503, 1354, 1268, 1215, 1192, 1167, 1115, 1042, 930, 849, 691, 457, 428, 415 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,33 (s, 9H, CH₃); 7,13-7,16 (m, 2H, C₆H₅); 7,40-7,45 (m, 4H, C₆H₄); 7,50-7,63 (m, 3H, C₆H₅); 8,70 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, H pirazina); 8,81 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 31,4; 120,3; 127,7; 126,7; 127,9; 129,4; 127,7; 134,5; 142,8; 144,1.

EM (EI) *m/z* (%): 348 (M⁺, 45), 294 (43).

Anál. Calc. C₂₄H₂₀N₄O₂S: C: 67,27; H: 4,70; N: 13,07; S: 7,48. Enc.: C: 67,11; H: 4,53; N: 12,95; S: 7,33.

2-(4-Benciloxifenoxi)-3-N-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 273e

Rdto.: 70%.

P.f.: 203-205 °C.

IR (KBr): 1660 (C=O), 1568, 1547, 1535, 1520, 1497, 1446, 1354, 1195, 1168, 781, 715, 700, 666, 634, 621, 579, 564, 535, 493, 460, 444, 432, 420, 408 cm⁻¹.

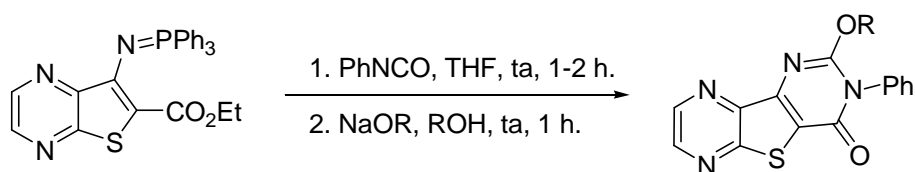
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,06 (s, 2H, CH₂); 6,90-7,20 (m, 4H, C₆H₄); 7,25-7,80 (m, 10H, C₆H₅); 8,69 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, H pirazina); 8,81 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 70,4; 115,7; 122,0; 127,5; 127,9; 128,1; 128,6; 129,5; 129,7; 142,8; 144,0.

EM (FAB+) *m/z* (%): 479 (MH⁺, 24), 279 (52).

Anál. Calc. C₂₇H₁₈N₄O₃S: C: 67,77; H: 3,79; N: 11,71; S: 6,70. Enc.: C: 67,52; H: 3,61; N: 11,65; S: 6,58.

5.1.1.8. Síntesis de 2-alcoxi-3-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onas **273f** y **273g**



Sobre una disolución del fosfaceno **269** (0,15 g, 0,31 mmol) en THF seco (5 mL) se añade isocianato de fenilo (0,37 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1-2 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se elimina el disolvente, se redissuelve en ROH (4mL), se añade NaOR (0,40 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/AcOEt (90:10), para dar los compuestos **273f** y **273g** como sólidos amarillos.

2-Etoxi-3-N-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona **273f**

Rdto.: 65%.

P.f.: 202-204 °C.

IR (KBr): 1692 (C=O), 1563, 1541, 1515, 1373, 1335, 1196, 1108, 1046, 1017, 942, 862, 805, 761, 729, 712, 667, 602, 568, 503, 476, 457, 425, 414 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,30 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 4,65 (c, 2H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 7,28-7,33 (m, 2H, C₆H₅); 7,48-7,60 (m, 3H, C₆H₅); 8,73 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,88 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 14,0; 66,0; 127,9; 129,2; 129,4; 142,7; 144,1.

EM (EI) *m/z* (%): 324 (M⁺, 44).

Anál. Calc. C₁₆H₁₂N₄O₂S: C: 59,25; H: 3,73; N: 17,27; S: 9,89. Enc.: C: 59,13; H: 3,61; N: 17,12; S: 9,79.

3-N-Fenil-2-metoxipirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona **273g**

Rdto.: 72%.

P.f.: 204-206 °C.

IR (KBr): 1693 (C=O), 1569, 1543, 1517, 1487, 1449, 1353, 1265, 1194, 1161, 1092, 1045, 978, 761, 732, 588, 478, 433, 418 cm^{-1} .

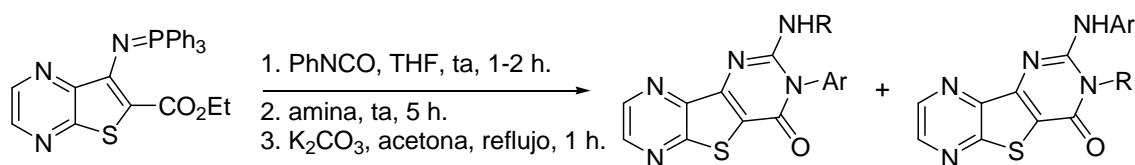
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4,14 (s, 3H, OCH_3); 7,25-7,35 (m, 2H, C_6H_5); 7,45-7,65 (m, 3H, C_6H_5); 8,73 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,88 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 56,8; 127,9; 129,3; 129,5; 134,3; 142,7; 143,6; 144,1; 147,7; 156,8; 158,3; 158,7.

EM (FAB+) m/z (%): 311 (MH^+ , 68).

Anál. Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C: 58,05; H: 3,25; N: 18,05; S: 10,33. Enc.: C: 57,93; H: 3,38; N: 18,12; S: 10,19.

5.1.1.9. Síntesis de pirazinotienopirimidinonas 274a-f y 275a-b₁



Sobre una disolución del fosfaceno **269** (0,15 g, 0,31 mmol), en THF seco (5 mL), se añade el isocianato apropiado (isocianato de fenilo, *p*-nitrofenilo o toliilo) (0,37 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1-2 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se añade la amina primaria (0,37 mmol) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se redissuelve en acetona (5 mL), se trata con una cantidad catalítica de K_2CO_3 y se calienta a ebullición durante 1 hora. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con hexano/AcOEt con un gradiente de 5 al 40% de AcOEt, para dar los compuestos **274a-f** y **275a-b₁** como sólidos amarillos.

2-n-Butilamino-3-N-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 274a

Rdto.: 57%.

P.f.: 197-198 °C.

IR (KBr): 3435 (NH), 1676 (C=O), 1589, 1464, 1548, 1530, 1523, 1486, 1478, 1452, 1340, 1184, 761, 436 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,88 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,20-7,35 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,42-1,56 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,52-3,63 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,27 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz, NH); 7,32-7,40 (m, 2H, C_6H_5); 7,53-7,69 (m, 3H, C_6H_5); 8,67 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,81 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 13,7; 19,9; 31,1; 40,0; 128,6; 130,6; 130,8; 134,0; 142,2; 143,7; 144,0; 150,2; 153,5; 158,5; 158,6.

EM (EI) m/z (%): 351 (M^+ , 25), 294 (85).

Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$: C: 61,52; H: 4,88; N: 19,93; S: 9,12. Enc.: C: 61,37; H: 4,95; N: 19,92; S: 8,92.

Análisis de rayos X: Apéndice II

3-N-n-Butil-2-fenilaminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 275a

Rdto.: 19%.

P.f.: 99-101 $^\circ\text{C}$ (descomposición).

IR (KBr): 3354 (NH), 1674 (C=O), 1657, 1537, 1523, 1494, 1472, 1456, 1444, 1422, 1339, 1313, 499, 461, 452, 418, 408 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,04 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,45-1,60 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,80-1,95 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,29 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6,66 (s, 1H, NH); 7,14-7,23 (m, 1H, C_6H_5); 7,40-7,50 (m, 2H, C_6H_5); 7,63-7,62 (d, 2H, C_6H_5); 8,86 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,79 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 13,7; 20,3; 29,8; 41,9; 121,6; 124,8; 129,3; 137,8; 142,4; 143,8; 150,6; 158,7.

EM (EI) m/z (%): 351 (M^+ , 25), 294 (45).

Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$: C: 61,52; H: 4,88; N: 19,93; S: 9,12. Enc.: C: 61,34; H: 4,99; N: 19,83; S: 8,95.

2-Bencilamino-3-N-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 274b

Rdto.: 55%.

P.f.: 113-115 °C.

IR (KBr): 3429 (NH), 1681 (C=O), 1552, 1522, 1493, 1339, 1172, 1105, 1051, 852, 762, 523, 435, 418 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,63 (t, 1H, *J* = 5,3 Hz, NH); 4,83 (d, 2H, *J* = 5,3 Hz, CH₂Ph); 7,20-7,35 (m, 5H, C₆H₅); 7,35-7,45 (m, 2H, C₆H₅); 7,50-7,70 (m, 3H, C₆H₅); 8,69 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,83 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 46,3; 127,4; 127,7; 128,6; 128,8; 130,5; 130,9; 133,9; 137,5; 142,3; 143,9; 150,1; 153,4; 158,6; 158,7.

EM (EI) *m/z* (%): 385 (M⁺, 5), 279 (3), 106 (25), 91 (100).

Anál. Calc. C₂₁H₁₅N₅OS: C: 65,44; H: 3,92; N: 18,17; S: 8,32. Enc.: C: 65,30; H: 4,01; N: 18,07; S: 8,16.

3-N-Bencil-2-fenilaminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 275b

Rdto.: 44%.

P.f.: 175-176 °C.

IR (KBr): 3311 (NH), 1655 (C=O), 1595, 1536, 1461, 1455, 1446, 1339, 1149, 753, 690, 426 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,55 (s, 2H, CH₂Ph); 6,73 (s, 1H, NH); 7,05-7,15 (m, 1H, C₆H₅); 7,30-7,55 (m, 9H, C₆H₅); 8,66 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,76 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 45,5; 121,0; 124,5; 126,8; 129,0; 129,1; 129,8; 134,0; 137,6; 142,4; 143,9; 149,2; 150,9; 158,5; 159,1.

EM (EI) *m/z* (%): 385 (M⁺, 25), 294 (15).

Anál. Calc. C₂₁H₁₅N₅OS: C: 65,44; H: 3,92; N: 18,17; S: 8,32. Enc.: C: 65,33; H: 4,01; N: 18,05; S: 8,15.

3-N-Fenil-2-isopropilaminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 274c

Rdto.: 80%.

P.f.: 228-230 °C.

IR (KBr): 3416 (NH), 1679 (C=O), 1545, 1522, 1508, 1485, 1346, 1301, 1189, 1178, 1120, 1045, 967, 763, 696, 655, 574, 408 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,15 (d, 6H, *J* = 6,5 Hz, 2CH₃); 4,11 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, NH); 4,47-4,62 (m, 1H, CH); 7,33-7,35 (m, 2H, C₆H₅); 7,54-7,65 (m, 3H, C₆H₅); 8,65 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,80 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 22,7; 44,0; 115,2; 128,6; 130,2; 130,8; 134,0; 142,2; 143,7; 144,1; 150,2; 152,7; 158,5; 158,7.

EM (EI) *m/z* (%): 337 (M⁺, 40), 294 (100).

Anál. Calc. C₁₇H₁₅N₅OS: C: 60,52; H: 4,48; N: 20,76; S: 9,50. Enc.: C: 60,48; H: 4,45; N: 20,56; S: 9,41.

2-Ciclohexilamino-3-N-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 274d

Rdto.: 95%.

P.f.: 208-210 °C.

IR (KBr): 3271 (NH), 1685 (C=O), 1532, 1517, 1487, 1479, 1452, 1345, 1252, 1184, 1177, 1101, 1065, 1051, 864, 773, 722, 509, 420, 405 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,00-1,13 (m, 3H, ciclohexil); 1,31-1,49 (m, 5H, ciclohexil); 1,88-1,92 (m, 2H, ciclohexil); 4,20-4,28 (m, 2H, CH ciclohexil + NH); 7,30-7,32 (m, 2H, C₆H₅); 7,47-7,60 (m, 3H, C₆H₅); 8,59 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,75 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 23,9; 25,2; 32,4; 49,6; 114,9; 128,4; 130,1; 130,6; 133,9; 142,0; 143,5; 143,8; 150,1; 152,6; 158,3; 158,5.

EM (EI) *m/z* (%): 377 (M⁺, 10), 294 (95).

Anál. Calc. C₂₀H₁₉N₅OS: C: 63,64; H: 5,07; N: 18,55; S: 8,49. Enc.: C: 63,56; H: 4,97; N: 18,49; S: 8,47.

2-tert-Butilamino-3-N-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 274e

Rdto.: 82%.

P.f.: 231-232 °C.

IR (KBr): 3432 (NH), 1683 (C=O), 1561, 1545, 1521, 1485, 1339. 760, 455, 447, 426, 422, 410 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,48 (s, 9H, CH_3); 4,22 (s, 1H, NH); 7,35 (m, 2H, C_6H_5); 7,63 (m, 3H, C_6H_5); 8,66 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,85 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 28,9; 53,2; 128,6; 130,3; 130,9; 143,6; 145,0.

EM (EI) m/z (%): 351 (M^+ , 5), 294 (30).

Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$: C: 61,52; H: 4,88; N: 19,93; S: 9,12. Enc.: C: 61,49; H: 4,73; N: 20,06; S: 9,25.

3-N-n-Butil-2-(4-nitrofenilamino)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
275a₁

Rdto.: 82%.

P.f.: 234-235 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3423 (NH), 1676 (C=O), 1538, 1502, 1404, 1324, 1180, 1111, 854, 763, 590, 418 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,06 (t, 3H, $J = 7,3\text{Hz}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,48-1,63 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,80-1,96 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,34 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7,03 (s, 1H, NH); 7,87-7,99 (m, 2H, C_6H_4); 7,30-7,37 (m, 2H, C_6H_4); 8,71 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,84 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 13,7; 20,2; 30,1; 42,1; 120,1; 125,3; 142,7; 143,5; 144,2; 158,3.

EM (EI) m/z (%): 396 (M^+ , 15), 339 (25).

Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C: 54,54; H: 4,07; N: 21,20; S: 8,09. Enc.: C: 54,51; H: 4,21; N: 21,25; S: 8,14.

Análisis de rayos X: Apéndice II

2-n-Butilamino-3-N-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona **274a₂**

Rdto.: 89%.

P.f.: 163-165 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3256 (NH), 1611 (C=O), 1562, 1524, 1509, 1480, 1464, 1435, 1339, 1185, 1174, 762, 421, 415 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,88 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,22-7,34 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,44-1,54 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,45 (s, 3H, CH_3); 3,53-3,60 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,35 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz, NH); 7,21-7,23 (m, 2H, C_6H_4); 7,39-7,42 (m, 2H, C_6H_4); 8,65 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,80 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 13,7; 19,9; 21,3; 31,1; 42,0; 115,3; 128,2; 131,2; 131,5; 140,5; 142,1; 143,7; 144,1; 150,1; 153,6; 158,5; 158,7.

EM (EI) m/z (%): 365 (M^+ , 10), 308 (30).

Anál. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$: C: 62,44; H: 5,24; N: 19,16; S: 8,77. Enc.: C: 62,51; H: 5,39; N: 19,02; S: 8,75.

3-N-Bencil-2-(4-nitrofenilamino)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
275b₁

Rdto.: 85%.

P.f.: 267-269 °C.

IR (KBr): 3393 (NH), 1676 (C=O), 1610, 1541, 1503, 1464, 1413, 1330, 1245, 1187, 1146, 1113, 859, 832, 751, 695, 419 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,61 (s, 2H, CH_2); 7,01 (s, 1H, NH); 7,42-7,57 (m, 5H, C_6H_5); 7,58-7,65 (m, 2H, C_6H_4); 8,21-8,28 (m, 2H, C_6H_4); 8,74 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,86 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 45,8; 119,7; 125,3; 127,0; 130,0; 130,2; 133,7; 142,8; 144,3.

EM (EI) m/z (%): 430 (M^+ , 10), 91 (20).

Anál. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C: 58,60; H: 3,28; N: 19,52; S: 7,45. Enc.: C: 58,58; H: 3,39; N: 19,43; S: 7,39.

2-Bencilamino-3-N-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona **274b₂**

Rdto.: 82%

P.f.: 218-220 °C.

IR (KBr): 3336 (NH), 1685 (C=O), 1553, 1522, 1509, 1452, 1343, 1183, 1103, 1051, 922, 818, 760, 730, 525, 457, 429, 417 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,43 (s, 3H, CH_3); 4,73 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz, NH); 4,83 (d, 2H, CH_2); 7,20-7,35 (m, 7H, $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_5$); 7,36-7,44 (m, 2H, C_6H_4); 8,68 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,81 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 21,3; 46,2; 115,9; 127,4; 127,6; 128,2; 128,7; 131,0; 131,6; 137,5; 140,7; 142,3; 143,8; 144,1; 150,0; 153,6; 158,6; 158,8.

EM (EI) m/z (%): 399 (M^+ , 20), 91 (30).

Anál. Calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$: C: 66,15; H: 4,29; N: 17,53; S: 8,03. Enc.: C: 66,24; H: 4,08; N: 17,64; S: 8,17.

2-Isopropilamino-3-N-(4-nitrofenil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
274c₁

Rdto.: 81%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 3350 (NH), 1685 (C=O), 1545, 1520, 1480, 1390, 1340, 1290, 1180, 1110, 1050, 950, 860, 800, 750, 720, 690, 620, 600, 500, 470, 440, 420 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,21 (d, 6H, $J = 6,5$ Hz, 2CH_3); 3,91 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, NH); 4,55-4,70 (m, 1H, CH); 7,58-7,65 (m, 2H, C_6H_4); 8,50-8,56 (m, 2H, C_6H_4); 8,71 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,86 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 22,8; 44,5; 115,1; 126,1; 130,4; 139,9; 142,5; 143,7; 144,1; 148,8; 150,5; 151,7; 158,2; 158,5.

EM (EI) m/z (%): 382 (M^+ , 63), 339 (100), 324 (17), 203 (33).

Anál. Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C: 53,40; H: 3,69; N: 21,98; S: 8,39. Enc.: C: 53,49; H: 3,53; N: 21,76; S: 8,25.

Análisis de rayos X: Apéndice II

2-Isopropilamino-3-N-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
274c₂

Rdto.: 98%.

P.f.: 217-219 °C.

IR (KBr): 3414 (NH), 1676 (C=O), 1665, 1552, 1547, 1522, 1507, 1482, 1466, 1422, 1409, 1367, 1341, 1330, 1174, 1119, 918, 818, 763, 730, 523, 405 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,16 (d, 6H, $J = 6,5$ Hz, 2CH_3); 2,46 (s, 3H, ArCH_3); 4,18 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, NH); 4,45-4,75 (m, 1H, CH); 7,17-7,25 (m, 2H, C_6H_4); 7,40-7,45 (m, 2H, C_6H_4); 8,65 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,81 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 21,3; 22,7; 43,9; 115,2; 128,2; 131,2; 131,5; 140,5; 142,2; 143,7; 144,1; 150,2; 152,9; 158,6; 158,8.

EM (EI) m/z (%): 351 (M^+ , 40), 308 (100), 91 (25).

Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$: C: 61,52; H: 4,88; N: 19,93; S: 9,12. Enc.: C: 61,45; H: 4,97; N: 20,03; S: 9,17.

2-Ciclohexilamino-3-N-(4-nitrofenil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 274d₁

Rdto.: 84%.

P.f.: 246-248 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3429 (NH), 1690 (C=O), 1547, 1530, 1346, 1186, 1098, 1050, 802, 508, 425 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,06-1,24 (m, 3H, ciclohexil); 1,35-1,50 (m, 3H, ciclohexil); 1,73-1,92 (m, 2H, ciclohexil); 1,99-2,04 (m, 2H, ciclohexil); 3,97 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, NH); 4,25-4,38 (m, 1H, ciclohexil); 7,57-7,65 (m, 2H, C_6H_4); 8,48-8,56 (m, 2H, C_6H_4); 8,71 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,86 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 24,3; 25,3; 32,8; 50,4; 126,1; 130,4; 140,0; 142,5; 144,1; 148,8; 150,6; 151,7.

EM (EI) m/z (%): 422 (M^+ , 5), 339 (30), 203 (30), 123 (30), 99 (52).

Anál. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C: 56,86; H: 4,29; N: 19,89; S: 7,59. Enc.: C: 56,69; H: 4,13; N: 19,76; S: 7,46.

2-Ciclohexilamino-3-N-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 274d₂

Rdto.: 88%.

P.f.: 233-235 °C.

IR (KBr): 3416 (NH), 1686 (C=O), 1546, 1532, 1520, 1485, 1347, 1175, 1098, 1051, 923, 832, 820, 761, 445, 408 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,02-1,23 (m, 3H, ciclohexil); 1,36-1,65 (m, 5H, ciclohexil); 1,90-2,05 (m, 2H, ciclohexil); 2,48 (s, 3H, CH_3); 4,20-4,35 (m, 2H, CH ciclohexil + NH); 7,19-7,26 (m, 2H, C_6H_4); 7,39-7,47 (m, 2H, C_6H_4); 8,67 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,82 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 21,3; 24,2; 25,4; 32,8; 49,9; 115,2; 128,2; 131,3; 131,5; 140,5; 142,2; 143,6; 144,1; 150,2; 153,0; 158,6; 158,9.

EM (EI) m/z (%): 391 (M^+ , 10), 308 (100).

Anál. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$: C: 64,43; H: 5,41; N: 17,89; S: 8,19. Enc.: C: 64,33; H: 5,42; N: 17,69; S: 8,12.

2-tert-Butilamino-3-N-(4-nitrofenil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
274e₁

Rdto.: 93%.

P.f.: 227-229 °C.

IR (KBr): 3415 (NH), 1609 (C=O), 1596, 1556, 1545, 1523, 1518. 1484, 1352, 1345, 1330, 1312, 1293, 1212, 1181, 761, 418, 408 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,50 (s, 9H, CH_3); 3,99 (s, 1H, NH); 7,58-7,61 (m, 2H, C_6H_4); 8,48-8,51 (m, 2H, C_6H_4); 8,68 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,86 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 29,0; 53,8; 126,0; 130,4; 140,3; 142,6; 143,9; 144,1; 148,7; 150,3; 151,0; 158,4; 158,7.

EM (EI) m/z (%): 396 (M^+ , 15), 339 (90).

Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C: 54,54; H: 4,07; N: 21,20; S: 8,09. Enc.: C: 54,43; H: 4,19; N: 21,14; S: 8,19.

2-tert-Butilamino-3-N-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
274e₂

Rdto.: 85%.

P.f.: 224-226 °C.

IR (KBr): 3428 (NH), 1681 (C=O), 1557, 1445, 1520, 1484, 1456, 1339, 1182, 1170, 1095, 1042, 951, 817, 770, 762, 524, 418 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,45 (s, 9H, CH_3), 2,43 (s, 3H, ArCH_3), 4,29 (s, 1H, NH), 7,18-7,21 (m, 2H, C_6H_4), 7,33-7,41 (m, 2H, C_6H_4), 8,62 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina), 8,81 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 21,2; 28,8; 53,0; 115,1; 128,1; 131,4; 131,4; 140,3; 142,2; 143,4; 144,2; 149,8; 152,2; 158,4; 158,9.

EM (EI) m/z (%): 365 (M^+ , 10), 308 (50).

Anál. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$: C: 62,44; H: 5,24; N: 19,16; S: 8,77. Enc.: C: 62,49; H: 5,39; N: 19,13; S: 8,91.

2-Fenilamino-3-N-(4-nitrofenil)-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
274f

Rdto.: 98%.

P.f.: 254-256 °C.

IR (KBr): 3380 (NH), 1687 (C=O), 1572, 1542, 1537, 1520, 1503, 1492, 1487, 1455, 1413, 1332, 1271, 1250, 1179, 1112, 857, 736, 418, 413 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,54 (s, 1H, NH); 7,49-7,52 (m, 2H, C_6H_5); 7,68-7,79 (m, 3H, C_6H_5); 7,81-7,84 (m, 2H, C_6H_4); 8,24-8,27 (m, 2H, C_6H_4); 8,75 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,90 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

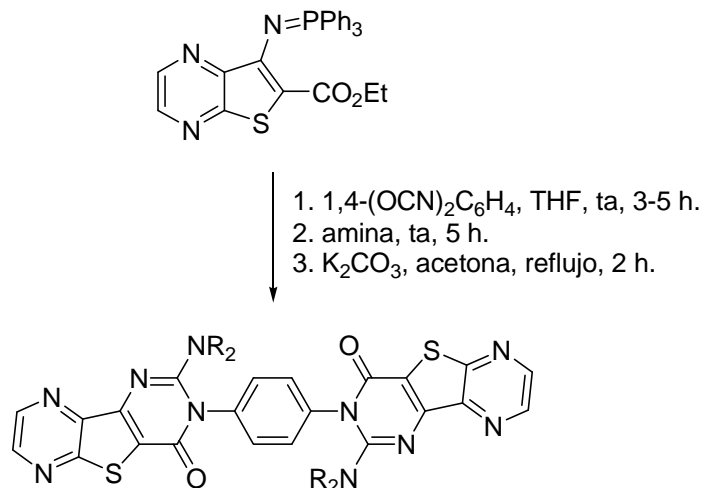
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 119,7; 125,2; 128; 8; 131,2; 131,4; 133,3; 142,9; 143,1; 143,4; 143,6; 144,3; 148,6; 149,0; 158,1; 158,4.

EM (EI) m/z (%): 416 (M^+ , 100), 370 (20).

Anál. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C: 57,69; H: 2,90; N: 20,18; S: 7,70. Enc.: C: 57,50; H: 2,78; N: 20,33; S: 7,82.

5.1.2. Preparación de bis(pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)bencenos.

5.1.2.1. Síntesis de bis(pirazinotienopirimidinonas) 278a-d y 278k



Sobre una disolución del fosfaceno **269** (0,10 g, 0,21 mmol) en THF seco (6 mL) se añade 1,4-fenileno diisocianato (0,02 g, 0,10 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3-5 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se añade la amina secundaria (0,25 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se redissuelve en acetona (5 mL), se trata con una cantidad catalítica de K₂CO₃ y se calienta a ebullición durante 2 horas. Se enfría y se filtra el precipitado obtenido lavándolo con acetona y agua y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂:AcOEt (85:15), para dar los compuestos **278a-d** y **278k**.

1,4-Bis{2-(4-morfolinil)-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)il}benceno **278a**

Rdto.: 92%

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1691 (C=O), 1649, 1634, 1630, 1537, 1513, 1450, 1418, 1402, 1368, 1339, 1262, 1114, 946, 832 cm⁻¹.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3,30-3,40 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,54-3,63 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 7,67 (s, 4H, C_6H_4); 8,75 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,90 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 Hz) δ : 49,6; 65,8; 129,4; 136,9; 142,9; 143,8; 144,3; 148,7; 157,4; 158,6; 159,1; 162,2.

EM (FAB+) m/z (%): 653 (MH^+ , 40).

Anál. Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$: C: 55,20; H: 3,71; N: 21,46; S: 9,83. Enc.: C: 55,41; H: 3,67; N: 21,34; S: 10,03.

1,4-Bis{4-oxo-2-(4-tiomorfolinil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno 278b

Rdto.: 95%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1678 (C=O), 1537, 1453, 1377, 1338, 1263, 1249, 1194, 1089, 1043, 932, 852, 799, 750, 653, 630, 565, 546, 483, 447, 432, 415, 404 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,40-2,55 (m, 8H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,55-3,65 (m, 8H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 7,64 (s, 4H, C_6H_4); 8,74 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,89 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C : Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) m/z (%): 685 (MH^+ , 28).

Anál. Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_4$: C: 52,61; H: 3,53; N: 20,45; S: 18,73. Enc.: C: 52,52; H: 3,39; N: 20,39; S: 18,56.

1,4-Bis{4-oxo-2-(1-piperidinil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno 278c

Rdto.: 90%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1680 (C=O), 1537, 1437, 1379, 1281, 1256, 1108, 1046, 854, 804, 630, 580, 545, 476, 458, 439, 427, 418, 408 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,37-1,48 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,49-1,55 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,29-3,38 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 7,63 (s, 4H, C_6H_4); 8,72 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,87 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C : Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) m/z (%): 649 (MH^+ , 19), 281 (30).

Anál. Calc. $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 59,24; H: 4,35; N: 21,59; S: 9,89. Enc.: C: 59,11; H: 4,26; N: 21,42; S: 9,76.

1,4-Bis{2-dietilamino-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno
278d

Rdto.: 85%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1677 (C=O), 1540, 1400, 1343, 1280, 1011, 831, 781, 667, 634, 619, 563, 488, 455, 438, 426, 412 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,02 (t, 12H, $J = 7,1$ Hz, NCH_2CH_3); 3,32 (c, 8H, $J = 7,1$, Hz NCH_2CH_3); 7,58 (s, 4H, C_6H_4); 8,71 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,88 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 12,6; 45,5; 129,6; 137,5; 142,7; 144,0; 144,1; 149,1; 157,8; 158,7; 159,8.

EM (FAB+) m/z (%): 625 (MH^+ , 5).

Anál. Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 57,68; H: 4,52; N: 22,42; S: 10,27. Enc.: C: 57,53; H: 4,37; N: 22,38; S: 10,15.

1,4-Bis{2-n-butilamino-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno
278k y 284b

Rdto.: 97%.

P.f.: 290 °C (descomposición).

IR (KBr): 2956, 2933 (NH), 1677 (C=O), 1636, 1562, 1522, 1509, 1485, 1342, 1186, 499, 472, 419 cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ : 0,94 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,28-1,44 (m, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,49-1,73 (m, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,60-3,70

(m, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5,20 (t, 2H, $J = 5,3$ Hz, NH); 7,67 (s, 4H, C_6H_4); 8,72 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,88 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

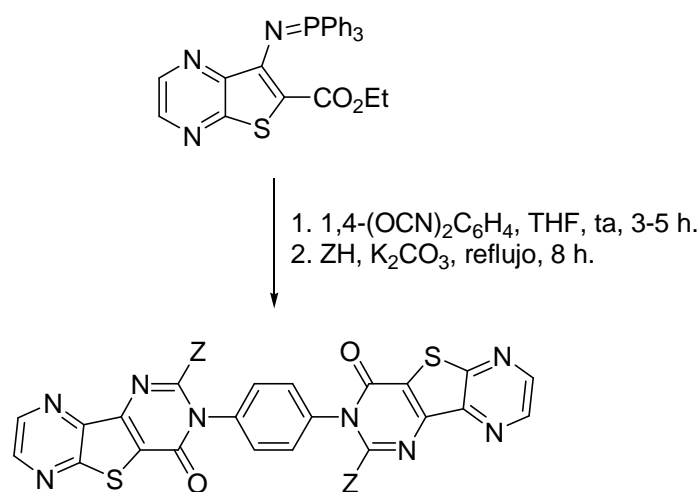
RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 75 Hz) δ : 13,9; 20,1; 31,2; 42,4; 131,7; 136,0; 142,5; 144,1.

EM (FAB+) m/z (%): 625 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 57,68; H: 4,52; N: 22,42; S: 10,27. Enc.: C: 57,73; H: 4,31; N: 22,60; S: 10,11.

Análisis de rayos X: Apéndice II

5.1.2.2. Síntesis de bis(pirazinotienopirimidinonas) 278e-h



Sobre una disolución del fosfaceno **269** (0,10 g, 0,21 mmol) en THF seco (6 mL) se añade 1,4-fenileno diisocianato (0,02 g, 0,10 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3-5 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se añade el fenol sustituido o tiofenol (0,25 mmol) y una cantidad catalítica de K_2CO_3 y se lleva a reflujo durante 8 horas. Se enfría y el precipitado formado se filtra, se lava con THF y agua y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ con un gradiente de 10 al 50% de AcOEt, para dar los compuestos **278e-h**. El compuesto **278h** no pudo ser purificado debido a su insolubilidad en los disolventes habituales.

1,4-Bis{2-fenoxi-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno **278e**

Rdto.: 85%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1683 (C=O), 1598, 1568, 1538, 1506, 1487, 1351, 1275, 1199, 802, 763, 745, 614, 564, 513, 491, 450, 427, 416 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 7,25-7,65 (m, 10H, C₆H₅); 7,93 (s, 4H, C₆H₄); 8,87 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,89 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 667 (MH⁺, 37), 279 (25).

Anál. Calc. C₃₄H₁₈N₈O₄S₂: C: 61,25; H: 2,72; N: 16,81; S: 9,62. Enc.: C: 61,36; H: 2,81; N: 16,75; S: 9,54.

1,4-Bis{2-(4-tert-butilfenoxi)-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno 278f

Rdto.: 83%.

P.f.: 230 °C (descomposición).

IR (KBr): 1698 (C=O), 1568, 1544, 1505, 1352, 1268, 1221, 1197, 1167, 1115, 1046, 1015, 850, 761, 745, 464, 436 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,34 (s, 18H, CH₃); 7,16-7,22 (m, 4H, C₆H₄); 7,40-7,47 (m, 4H, C₆H₄); 7,67 (s, 4H, C₆H₄); 8,71 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,82 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 779 (MH⁺, 30), 204 (100).

Anál. Calc. C₄₂H₃₄N₈O₄S₂: C: 64,76; H: 4,40; N: 14,39; S: 8,23. Enc.: C: 64,56; H: 4,34; N: 14,57; S: 8,05.

1,4-Bis{2-(4-nitrofenoxi)-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno 278g

Rdto.: 86%.

P.f.: 230 °C (descomposición).

IR (KBr): 1694 (C=O), 1615, 1590, 1585, 1572, 1568, 1520, 1515, 1337, 1221, 1195, 853, 543, 472, 447, 401 cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,47-7,52 (m, 4H, C_6H_4); 7,72 (s, 4H, C_6H_4); 8,38-8,83 (m, 4H, C_6H_4); 8,75 (d, 2H, $J = 2,2$ Hz, H pirazina); 8,86 (d, 2H, $J = 2,2$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C : Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) m/z (%): 757 (MH^+ , 5), 279 (35).

Anál. Calc. $\text{C}_{34}\text{H}_{16}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}_2$: C: 53,97; H: 2,13; N: 18,51; S: 8,48. Enc.: C: 54,06; H: 2,24; N: 18,57; S: 8,35.

1,4-Bis{2-feniltio-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno **278h**

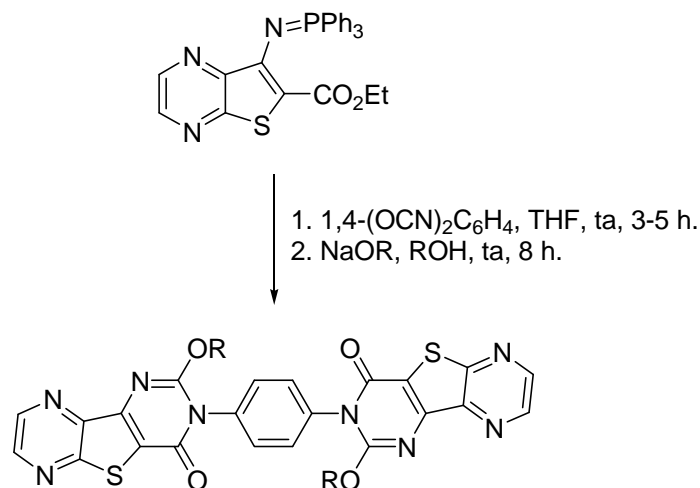
Rdto.: 91%.

P.f.: >300 °C (descomposición).

IR (KBr): 1689 (C=O), 1516, 1505, 1488, 1474, 1232, 1191, 1152, 748, 730, 408 cm^{-1} .

EM (FAB+) m/z (%): 669 (MH^+ , 5).

5.1.2.3. Síntesis de bis(pirazinotienopirimidinonas) **278i** y **278j**



Sobre una disolución del fosfaceno **269** (0,10 g, 0,21 mmol) en THF seco (6 mL) se añade 1,4-fenileno diisocianato (0,02 g, 0,10 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3-5 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se elimina el disolvente, se redisuelve en ROH (6mL), se añade NaOR (0,25 mmol) a la mezcla y se agita a temperatura ambiente 8 horas. El precipitado obtenido se filtra y se

lava con ROH y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂:AcOEt (75:25), para dar los compuestos **278i** y **278j**.

1,4-Bis{2-etoxi-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno 278i

Rdto.: 80%.

P.f.: 290 °C (descomposición).

IR (KBr) 1687 (C=O), 1568, 1544, 1511, 1375, 1332, 1266, 1194, 1173, 1095, 1045, 763, 747, 648, 596, 508, 473, 445, 430, 417 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,36 (t, 6H, *J* = 7,0 Hz, OCH₂CH₃); 4,70 (c, 4H, *J* = 7,0 Hz, OCH₂CH₃); 7,50 (s, 4H, C₆H₄); 8,75 (d, 2H, *J* = 2,1 Hz, H pirazina); 8,89 (d, 2H, *J* = 2,1 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 571 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₂₆H₁₈N₈O₄S₂: C: 54,73; H: 3,18; N: 19,64; S: 11,24. Enc.: C: 54,53; H: 3,00; N: 19,56; S: 11,18.

1,4-Bis{2-metoxi-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno 278j

Rdto.: 83%.

P.f.: 290 °C (descomposición).

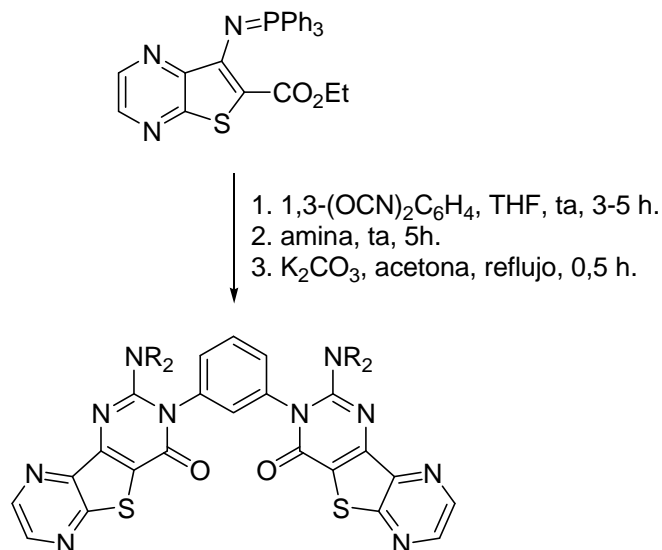
IR (KBr): 1683 (C=O), 1573, 1543, 1514, 1489, 1450, 1342, 1291, 1245, 1193, 1163, 1126, 1081, 1038, 968, 941, 842, 804, 774, 758, 582, 540, 499, 490, 437, 418, 406 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,21 (s, 6H, OCH₃); 7,51 (s, 4H, C₆H₄); 8,76 (d, 2H, *J* = 2,2 Hz, H pirazina); 8,90 (d, 2H, *J* = 2,2 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 543 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₂₄H₁₄N₈O₄S₂: C: 53,13; H: 2,60; N: 20,65; S: 11,82. Enc.: C: 52,96; H: 2,47; N: 20,48; S: 11,65.

5.1.2.4. Síntesis de bis(pirazinotienopirimidinonas) **280a-d**

Sobre una disolución del fosfaceno **269** (0,15 g, 0,31 mmol) en THF seco (4 mL) se añade 1,3-fenileno diisocianato (0,03 g, 0,16 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3-5 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se añade la amina secundaria (0,37 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se redissuelve en acetona (4 mL), se trata con una cantidad catalítica de K₂CO₃ y se calienta a ebullición durante media hora. Se enfría y se filtra el precipitado obtenido lavándolo con acetona y agua y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂:AcOEt (75:25), para dar los compuestos **280a-d**.

*1,3-Bis{2-(4-morfolinil)-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno **280a***

Rdto.: 71%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1697 (C=O), 1534, 1530, 1484, 1451, 1383, 1361, 1345, 1300, 1263, 1228, 1193, 1112, 950, 894, 765 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,30-3,70 (m, 16H, morfolina); 7,45-7,50 (m, 2H, C₆H₄); 7,70-7,79 (m, 2H, C₆H₄); 8,74 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,89 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 49,7; 65,9; 119,6; 127,8; 130,1; 131,5; 137,3; 142,9; 143,8; 144,3; 148,8; 157,5; 158,5; 159,3.

EM (FAB+) m/z (%): 653 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$: C: 55,20; H: 3,71; N: 21,46; S: 9,83. Enc.: C: 55,20; H: 3,76; N: 21,32; S: 9,70.

1,3-Bis{4-oxo-2-(4-tiomorfolinil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno 280b

Rdto.: 92%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1694 (C=O), 1550, 1536, 1532, 1511, 1452, 1385, 1362, 1339, 1226, 1190, 1047, 940, 879, 426, 415 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,30-2,60 (m, 8H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,70-3,75 (m, 8H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 7,37-7,42 (m, 2H, C_6H_4); 7,70-7,73 (m, 1H, C_6H_4); 7,74-7,79 (m, 1H, C_6H_4); 8,74 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,89 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 26,6; 52,2; 119,7; 127,9; 130,3; 132,5; 137,7; 142,9; 143,7; 144,3; 148,8; 158,2; 158,5; 159,4.

EM (FAB+) m/z (%): 685 (MH^+ , 25).

Anál. Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_4$: C: 52,61; H: 3,53; N: 20,45; S: 18,73. Enc.: C: 52,47; H: 3,75; N: 20,40; S: 18,80.

1,3-Bis{4-oxo-2-(1-piperidinil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno 280c

Rdto.: 72%.

P.f.: 217-219 °C.

IR (KBr) 1687 (C=O), 1537, 1532, 1524, 1519, 1485, 1468, 1451, 1443, 1372, 1367, 1339, 1285, 1271, 1254, 763, 405 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,29-1,40 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,40-1,55 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,30-3,45 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 7,37-7,45 (m, 2H, C_6H_4); 7,65-7,75 (m, 2H, C_6H_4); 8,71 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,87 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 24,0; 24,9; 50,7; 127,5; 129,7; 131,6; 131,7; 137,9; 142,6; 143,9; 144,0; 149,1; 158,5; 159,6.

EM (FAB+) m/z (%): 649 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 59,24; H: 4,35; N: 21,59; S: 9,89. Enc.: C: 59,37; H: 4,31; N: 21,44; S: 9,87.

1,3-Bis{2-dietilamino-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno
280d

Rdto.: 52%.

P.f.: 280-282 °C.

IR (KBr): 1696 (C=O), 1539, 1521. 1472, 1430, 1383, 1339, 1149, 1046, 953, 858, 674 cm^{-1} .

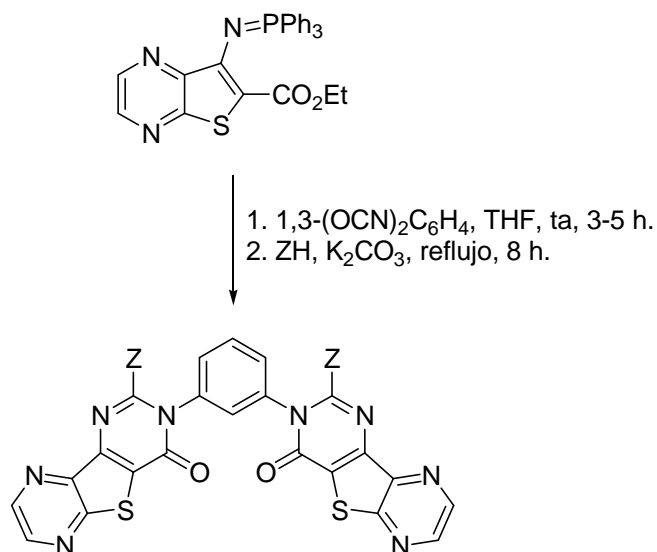
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,00-1,07 (m, 12H, NCH_2CH_3); 3,20-3,51 (m, 8H, NCH_2CH_3); 7,33-7,38 (m, 2H, C_6H_4); 7,62-7,68 (m, 1H, C_6H_4); 7,70-7,72 (m, 1H, C_6H_4); 8,71 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,87 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 12,7; 45,4; 127,7; 129,9; 131,6; 138,2; 142,6; 144,0; 144,1; 149,2; 157,7; 158,6; 159,8.

EM (FAB+) m/z (%): 625 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 57,68; H: 4,52; N: 22,42; S: 10,27. Enc.: C: 57,62; H: 4,50; N: 22,31; S: 10,28.

5.1.2.5. Síntesis de bis(pirazinotienopirimidinonas) **280e-h**



Sobre una disolución del fosfaceno **269** (0,15 g, 0,31 mmol) en THF seco (4 mL) se añade 1,3-fenileno diisocianato (0,03 g, 0,16 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3-5 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se añade el fenol correspondiente o tiofenol (0,37 mmol) y una cantidad catalítica de K₂CO₃ y se lleva a reflujo durante 8 horas. Se enfría y el precipitado formado se filtra, se lava con THF y agua y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/AcOEt con un gradiente de 10 al 60% de AcOEt, para dar los compuestos **280e-h**. El compuesto **280h** no pudo ser purificado debido a su insolubilidad en los disolventes usuales.

*1,3-Bis{2-fenoxi-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno **280e***

Rdto.: 50%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1701 (C=O), 1566, 1485, 1358, 1341, 1292, 1195, 764, 734 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,00-7,50 (m, 10H, C₆H₅); 7,60-7,70 (m, 3H, C₆H₄); 7,80-7,85 (m, 1H, C₆H₄); 8,71 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,81 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 121,0; 126,3; 129,3; 129,8; 130,6; 135,3; 142,9; 144,2; 151,6; 155,1; 158,2.

EM (FAB+) m/z (%): 667 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $C_{34}H_{18}N_8O_4S_2$: C: 61,25; H: 2,72; N: 16,81; S: 9,62. Enc.: C: 61,08; H: 2,57; N: 17,00; S: 9,61.

1,3-Bis{2-(4-tert-butilfenoxi)-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno 280f

Rdto.: 40%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1688 (C=O), 1573, 1564, 1543, 1521, 1504, 1354, 1292, 1223, 1217, 1194, 1046, 845, 761 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1,35 (s, 18H, CH_3); 6,95-7,15 (m, 2H, C_6H_4); 7,30-7,55 (m, 5H, C_6H_4); 7,60-7,70 (m, 4H, C_6H_4); 7,79-7,83 (m, 1H, C_6H_4); 8,73 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,84 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 Hz) δ : 31,5; 120,3; 121,3; 126,7; 128,3; 129,2; 130,6; 135,4; 142,9; 143,5; 144,2; 147,6; 149,1; 149,3; 155,2; 158,3; 158,4.

EM (FAB+) m/z (%): 779 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $C_{42}H_{34}N_8O_4S_2$: C: 64,76; H: 4,40; N: 14,39; S: 8,23. Enc.: C: 64,67; H: 4,29; N: 14,20; S: 8,16.

1,3-Bis{2-(4-nitrofenoxi)-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno 280g

Rdto.: 50%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1699 (C=O), 1569, 1541, 1521, 1487, 1338, 1231, 1221, 1194, 821, 807, 770, 759, 443 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,55-7,65 (m, 4H, C_6H_4); 7,65-7,73 (m, 3H, C_6H_4); 7,86-7,91 (m, 1H, C_6H_4); 8,32-8,42 (m, 4H, C_6H_4); 8,77 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,87 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 Hz) δ : 115,6; 122,1; 125,7; 126,2; 128,4; 129,5; 131,1; 135,0; 143,1; 143,3; 144,7; 145,7; 147,1; 153,9; 155,8; 158,3.

EM (FAB+) m/z (%): 757 (MH^+ , 15), 341 (25).

Anál. Calc. $C_{34}H_{16}N_{10}O_8S_2$: C: 53,97; H: 2,13; N: 18,51; S: 8,48. Enc.: C: 54,08; H: 2,27; N: 18,60; S: 8,61.

1,3-Bis{2-feniltio-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno 280h

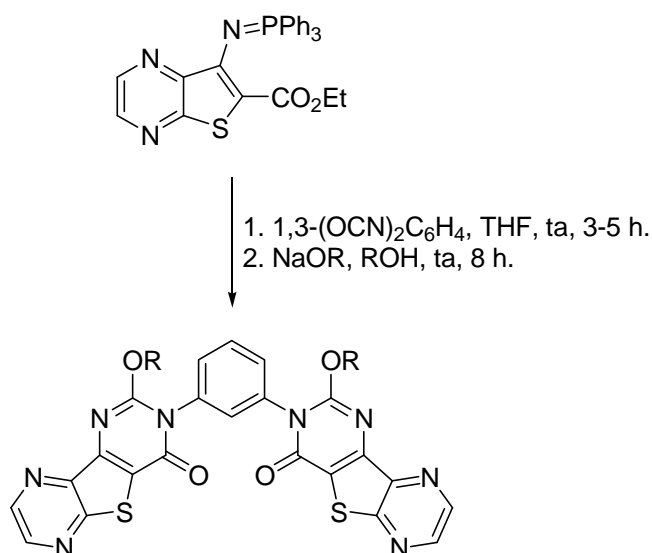
Rdto.: 82%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1692 (C=O), 1545, 1515, 1493, 1482, 1475, 1440, 1343, 1277, 1272, 1236, 1191, 1146, 762, 731 cm^{-1} .

EM (FAB+) m/z (%): 699 (MH^+ , 15).

5.1.2.6. Síntesis de bis(pirazinotienopirimidinonas) 280i y 280j



Sobre una disolución del fosfaceno **269** (0,15 g, 0,31 mmol) en THF seco (4 mL) se añade 1,3-fenileno diisocianato (0,03 g, 0,16 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3-5 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se elimina el disolvente, se redisuelve en ROH (6mL), se le añade NaOR (0,25 mmol) a la mezcla y se agita a temperatura ambiente durante 8 horas. El precipitado obtenido se filtra y se lava con ROH y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con $CH_2Cl_2:AcOEt$ (75:25), para dar los compuestos **280i** y **280j**.

1,3-Bis{2-etoxi-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno 280i

Rdto.: 55%.

P.f.: 230-232 °C (descomposición).

IR (KBr): 1695 (C=O), 1683, 1568, 1543, 1540, 1532, 1521, 1516, 1507, 1328, 1091, 888, 870, 857, 442 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,37 (t, 6H, *J* = 7,0 Hz, OCH₂CH₃); 4,69 (c, 4H, *J* = 7,0 Hz, OCH₂CH₃); 7,32-7,35 (m, 1H, C₆H₄); 7,45-7,50 (m, 2H, C₆H₄); 7,70-7,77 (m, 1H, C₆H₄); 8,74 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,88 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 14,0; 66,4; 128,4; 128,6; 129,0; 130,1; 132,0; 132,2; 135,2; 142,8; 143,6; 144,2; 156,0; 158,3.

EM (FAB+) *m/z* (%): 571 (MH⁺, 45), 279 (100).

Anál. Calc. C₂₆H₁₈N₈O₄S₂: C: 54,73; H: 3,18; N: 19,64; S: 11,24. Enc.: C: 55,02; H: 3,20; N: 19,51; S: 11,28.

1,3-Bis{2-metoxi-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}benceno 280j

Rdto.: 55%.

P.f.: 275-277 °C (descomposición).

IR (KBr): 1689 (C=O), 1571, 1544, 1521, 1513, 1452, 1346, 1289, 1193, 1093, 1044, 969, 963, 764, 758, 442 cm⁻¹.

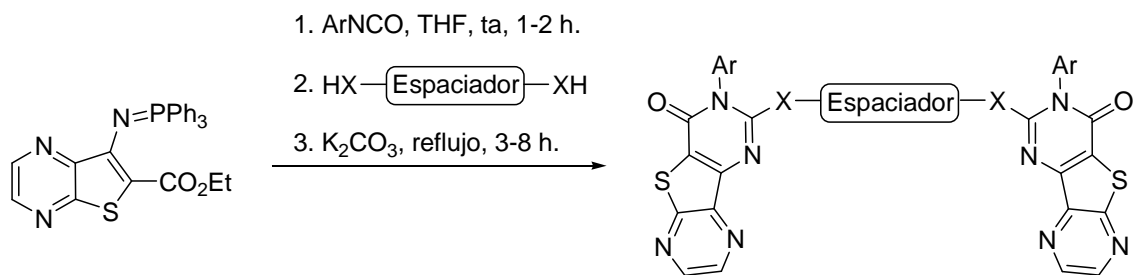
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,22 (s, 6H, OCH₃); 7,36-7,38 (m, 1H, C₆H₄); 7,50-7,54 (m, 2H, C₆H₄); 7,75-7,79 (m, 1H, C₆H₄); 8,77 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,92 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 57,2; 120,3; 128,4; 129,2; 130,4; 135,1; 142,9; 143,6; 144,3; 147,9; 156,5; 158,4; 158,6.

EM (FAB+) *m/z* (%): 543 (MH⁺, 60).

Anál. Calc. C₂₄H₁₄N₈O₄S₂: C: 53,13; H: 2,60; N: 20,65; S: 11,82. Enc.: C: 53,08; H: 2,59; N: 20,65; S: 11,69.

5.1.2.7. Síntesis de bis(pirazinotienopirimidinonas) **282a-c** y **283a-o**



Sobre una disolución del fosfaceno **269** (0,15 g, 0,31 mmol), en THF seco (5 mL), se añade el isocianato apropiado (0,31 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1-2 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se añade la piperazina o el bis(nucleófilo) correspondiente (0,16 mmol) y una cantidad catalítica de K₂CO₃. La mezcla se lleva a reflujo durante 3-8 horas. Tras enfriar, el precipitado amarillo se filtra y se lava con THF (2 x 3 mL) y agua (2 x 3 mL) o se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/AcOEt con un gradiente de 10 al 90% de AcOEt, para dar los compuestos **282a-c** y **283a-o** como sólidos de color amarillo.

*1,4-Bis{3-fenil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-il}piperazina **282a***

Rdto.: 73%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1682 (C=O), 1518, 1452, 1361, 1259, 1194, 1120, 1044, 946, 866, 738, 698, 442 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3,09 (s, 8H, CH₂); 7,35-7,41 (m, 4H, C₆H₅); 7,45-7,56 (m, 6H, C₆H₅); 8,72 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,86 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 48,1; 120,6; 128,3; 129,2; 129,5; 136,4; 142,7; 143,8; 144,2; 148,2; 157,7; 158,6; 159,2.

EM (FAB+) *m/z* (%): 643 (MH⁺, 50).

Anál. Calc. C₃₂H₂₂N₁₀O₂S₂: C: 59,80; H: 3,45; N: 21,79; S: 9,98. Enc.: C: 59,67; H: 3,29; N: 21,74; S: 10,36.

1,4-Bis{4-oxo-3-(p-tolil)-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-il}piperazina
282b

Rdto.: 52%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1674 (C=O), 1588, 1523, 1506, 1449, 1425, 1373, 1239, 1124, 945, 749, 435 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,44 (s, 6H, CH₃); 3,11 (s, 8H, CH₂); 7,21-7,37 (m, 8H, C₆H₄); 8,71 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,84 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 21,4; 48,2; 120,6; 128,0; 130,2; 133,4; 139,3; 142,7; 143,8; 144,2; 148,1; 157,9; 158,6; 159,4.

EM (FAB+) *m/z* (%): 671 (MH⁺, 15).

Anál. Calc. C₃₄H₂₆N₁₀O₂S₂: C: 60,88; H: 3,91; N: 20,88; S: 9,56. Enc.: C: 60,72; H: 3,65; N: 20,57; S: 9,35.

1,4-Bis{3-(4-nitrofenil)-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-il}
piperazina **282c**

Rdto.: 51%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1677 (C=O), 1522, 1507, 1488, 1457, 1438, 1375, 1347, 1260, 1243, 1122, 944, 861, 854, 433 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 3,00 (s, 8H, CH₂); 7,87-7,91 (m, 4H, C₆H₄); 8,41-8,45 (m, 4H, C₆H₄); 8,91 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 9,01 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 733 (MH⁺, 40).

Anál. Calc. C₃₂H₂₀N₁₂O₆S₂: C: 52,46; H: 2,75; N: 22,94; S: 8,75. Enc.: C: 52,68; H: 2,58; N: 22,69; S: 8,57.

1,2-Bis{3-fenil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-iltio}etano **283a**

Rdto.: 81%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1678 (C=O), 1511, 1487, 1342, 1291, 1234, 1193, 1156, 1091, 1049, 890, 759, 733, 695, 664, 612, 559, 507, 444, 429 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 3,57 (s, 4H, CH₂); 7,46-7,50 (m, 2H, C₆H₅); 7,59-7,65 (m, 8H, C₆H₅); 8,79 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,85 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 651 (MH⁺, 10).

Anál. Calc. C₃₀H₁₈N₈O₂S₄: C: 55,37; H: 2,79; N: 17,22; S: 19,71. Enc.: C: 55,69; H: 2,95; N: 17,63; S: 19,50.

1,3-Bis{3-fenil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-iltio}benceno 283b

Rdto.: 77%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1674 (C=O), 1515, 1489, 1233, 1088, 1047, 761, 730, 692, 507, 430 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 7,60-7,70 (m, 10H, C₆H₅); 7,72-7,79 (m, 3H, C₆H₄); 7,99 (s, 1H, C₆H₄); 8,81-8,87 (m, 4H, H pirazina).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 Hz) δ: 122,4; 129,6; 129,6; 130,3; 130,8; 131,0; 136,0; 136,7; 141,1; 143,2; 144,2; 145,4; 148,4; 157,1; 158,2; 161,4.

EM (FAB+) *m/z* (%): 699 (MH⁺, 25).

Anál. Calc. C₃₄H₁₈N₈O₂S₄: C: 58,44; H: 2,60; N: 16,03; S: 18,35. Enc.: C: 58,16; H: 2,22; N: 16,28; S: 18,72.

1,4-Bis{3-fenil-4-oxo-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-iltio}benceno 283c

Rdto.: 80%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1675 (C=O), 1525, 1517, 1493, 1234, 1191, 1151, 1047, 828, 761, 731, 694, 556, 505, 431 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 7,64-7,70 (m, 10H, C₆H₅); 7,74 (s, 4H, C₆H₄); 8,84 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,87 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C : Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) m/z (%): 699 (MH^+ , 10).

Anál. Calc. $\text{C}_{34}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_4$: C: 58,44; H: 2,60; N: 16,03; S: 18,35. Enc.: C: 58,18; H: 2,37; N: 15,81; S: 18,60.

1,3-Bis{3-fenil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-iloxi}benceno
283d

Rdto.: 75%.

P.f.: 200-201 °C.

IR (KBr): 1691 (C=O), 1565, 1538, 1477, 1454, 1341, 1258, 1162, 1096, 1043, 951, 761, 693, 540, 440 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,13 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, C_6H_4); 7,16 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, C_6H_4); 7,25 (t, 1H, $J = 2,3$ Hz, C_6H_4); 7,40-7,48 (m, 5H, C_6H_5); 7,52-7,63 (m, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_5$); 8,68 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,75 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 114,2; 119,0; 121,8; 127,8; 129,6; 129,8; 130,3; 134,2; 142,8; 143,4; 144,1; 147,3; 152,3; 155,1; 158,1; 158,6.

EM (FAB+) m/z (%): 667 (MH^+ , 25).

Anál. Calc. $\text{C}_{34}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$: C: 61,25; H: 2,72; N: 16,81; S: 9,62. Enc.: C: 61,08; H: 2,53; N: 16,65; S: 9,44.

1,4-Bis{3-fenil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-iloxi}benceno **283e**

Rdto.: 78%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1683 (C=O), 1567, 1542, 1488, 1341, 1265, 1194, 1164, 1107, 1044, 1020, 934, 821, 757, 719, 694, 530, 436 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ : 7,41 (s, 4H, C_6H_4); 7,51-7,57 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz, C_6H_5); 7,59-7,64 (t, 4H, $J = 7,8$ Hz, C_6H_5); 7,66-7,71 (d, 4H, $J = 7,8$ Hz, C_6H_5); 8,87 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,91 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 125 Hz) δ : 120,5; 123,3; 128,8; 129,7; 129,9; 135,2; 143,3; 144,1; 145,4; 147,8; 149,8; 156,4; 157,1; 158,9.

EM (FAB+) m/z (%): 667 (MH^+ , 20).

Anál. Calc. C₃₄H₁₈N₈O₄S₂: C: 61,25; H: 2,72; N: 16,81; S: 9,62. Enc.: C: 61,07; H: 2,97; N: 16,52; S: 9,44.

N,N'-Bis{3-fenil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-il}-1,3-propanodiamina **283f**

Rdto.: 74%.

P.f.: 265-267 °C.

IR (KBr): 3305 (NH), 1674 (C=O), 1549, 1519, 1440, 1339, 1311, 1185, 1098, 1046, 760, 724, 694, 438 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,70 (pent, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂); 3,72 (c, 4H, *J* = 6,0 Hz, NCH₂); 4,31 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, NH); 7,55-7,71 (m, 10H, C₆H₅); 8,60 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,66 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 29,7; 37,6; 115,0; 129,1; 130,3; 130,9; 134,4; 142,4; 143,4; 143,9; 149,5; 153,7; 158,2; 158,3.

EM (FAB+) *m/z* (%): 631 (MH⁺, 50).

Anál. Calc. C₃₁H₂₂N₁₀O₂S₂: C: 59,03; H: 3,52; N: 22,21; S: 10,17. Enc.: C: 58,92; H: 3,38; N: 22,19; S: 10,07.

N,N'-Bis{4-oxo-3-(*p*-tolil)-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-il}-1,3-propanodiamina **283g**

Rdto.: 69%.

P.f.: 150-152 °C.

IR (KBr): 3340 (NH), 1677 (C=O), 1553, 1520, 1505, 1435, 1338, 1174, 1118, 1043, 760, 720, 695, 539, 436 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1,71 (pent, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂); 2,48 (s, 6H, CH₃); 3,73 (c, 4H, *J* = 6,0 Hz, NCH₂); 4,33 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, NH); 7,43-7,49 (m, 4H, C₆H₄); 7,52-7,56 (m, 4H, C₆H₄); 8,61 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,67 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 21,5; 29,8; 31,0; 119,2; 128,1; 128,7; 130,4; 131,7; 139,4; 140,7; 142,4; 142,6; 143,9; 144,9; 153,8.

EM (FAB+) *m/z* (%): 659 (MH⁺, 25).

Anál. Calc. C₃₃H₂₆N₁₀O₂S₂: C: 60,17; H: 3,98; N: 21,26; S: 9,74. Enc.: C: 60,61; H: 3,47; N: 21,78; S: 9,28.

N,N'-Bis{3-fenil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-il}-1,2-propanodiamina **283h**

Rdto.: 57%.

P.f.: 218-220 °C.

IR (KBr): 3336 (NH), 1672 (C=O), 1516, 1339, 1183, 1118, 1096, 1045, 759, 725, 693, 657, 439 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,19 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃); 3,68 (dd, 2H, *J* = 5,1 Hz, *J* = 7,4 Hz, CH₂); 4,53 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, NH); 4,65-4,84 (m, 1H, CH); 5,13 (t, 1H, *J* = 5,1 Hz, NH); 6,90-7,34 (m, 9H, C₆H₅); 7,43-7,52 (m, 1H, C₆H₅); 8,69 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,72 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,79 (dd, 2H, *J* = 2,3 Hz, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 18,5; 47,1; 48,0; 115,5; 115,6; 127,9; 128,3; 128,6; 128,7; 129,5; 130,1; 130,6; 130,7; 133,4; 133,7; 142,1; 143,8; 143,8; 143,9; 143,9; 149,6; 149,7; 153,5; 153,8; 158,3; 158,4; 158,5.

EM (FAB+) *m/z* (%): 631 (MH⁺, 50).

Anál. Calc. C₃₁H₂₂N₁₀O₂S₂: C: 59,03; H: 3,52; N: 22,21; S: 10,17. Enc.: C: 58,69; H: 3,25; N: 22,49; S: 9,79.

N,N'-Bis{3-fenil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-il}-1,2-fenilendiamina **283i**

Rdto.: 56%.

P.f.: 225-227 °C.

IR (KBr): 3280 (NH), 1667 (C=O), 1601, 1537, 1518, 1484, 1444, 1337, 1176, 1102, 1034, 758, 733, 438 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,12-7,19 (m, 2H, C₆H₅); 7,38-7,45 (m, 4H, C₆H₅); 7,65-7,74 (m, 6H, C₆H₅+C₆H₄); 7,85-7,90 (m, 2H, C₆H₄); 7,94 (s, 2H, NH); 8,66 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,80 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 115,9; 121,2; 124,4; 129,1; 131,4; 133,0; 135,2; 137,8; 142,7; 143,5; 144,3; 150,9; 151,2; 158,8; 160,2.

EM (FAB+) m/z (%): 665 (MH^+ , 70).

Anál. Calc. $\text{C}_{34}\text{H}_{20}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 61,43; H: 3,03; N: 21,07; S: 9,65. Enc.: C: 61,17; H: 3,32; N: 21,21; S: 9,43.

N,N'-Bis{4-oxo-3-(*p*-tolil)-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-2(4*H*)-il}-1,2-fenilendiamina **283j**

Rdto.: 40%.

P.f.: 176-177 °C.

IR (KBr): 3327 (NH), 1680 (C=O), 1633, 1600, 1518, 1451, 1342, 1169, 1101, 1039, 760, 450 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2,35 (s, 6H, CH_3); 7,18-7,24 (m, 4H, C_6H_4); 7,55-7,60 (m, 4H, C_6H_4); 7,63-7,69 (m, 2H, C_6H_4); 7,81 (s, 2H, NH); 7,84-7,91 (m, 2H, C_6H_4); 8,65 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,79 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 20,9; 115,6; 121,4; 129,6; 131,4; 133,0; 134,1; 135,1; 135,1; 142,7; 143,6; 144,3; 151,0; 151,4; 158,8; 160,2.

EM (FAB+) m/z (%): 693 (MH^+ , 10).

Anál. Calc. $\text{C}_{36}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 62,41; H: 3,49; N: 20,22; S: 9,26. Enc.: C: 62,79; H: 3,28; N: 20,59; S: 9,54.

N,N'-Bis{3-(4-nitrofenil)-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-2(4*H*)-il}-1,2-fenilendiamina **283k**

Rdto.: 36%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 3353 (NH), 1638 (C=O), 1603, 1520, 1452, 1329, 1269, 1167, 1106, 761, 617, 452 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7,64-7,72 (m, 2H, C_6H_4); 7,86-7,97 (m, 6H, C_6H_4); 8,28-8,35 (m, 4H, C_6H_4); 8,51 (s, 2H, NH); 8,72 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,86 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 117,4; 120,2; 125,1; 131,2; 133,6; 134,8; 143,1; 143,2; 143,4; 143,8; 144,9; 150,0; 150,4; 158,8; 160,3.

EM (FAB+) m/z (%): 755 (MH^+ , 15).

Anál. Calc. $\text{C}_{34}\text{H}_{18}\text{N}_{12}\text{O}_6\text{S}_2$: C: 54,11; H: 2,40; N: 22,27; S: 8,50. Enc.: C: 54,52; H: 2,48; N: 22,89; S: 8,76.

N,N'-Bis{3-fenil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-il}-1,3-fenilendiamina **283l**

Rdto.: 72%.

P.f.: 259-260 °C (descomposición).

IR (KBr): 3408 (NH), 1681 (C=O), 1517, 1479, 1434, 1340, 1168, 1110, 1044, 758, 692, 507 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 6,45 (s, 2H, NH); 7,00-7,17 (m, 2H, C_6H_4); 7,50-7,58 (m, 5H, C_6H_5); 7,67-7,78 (m, 7H, $\text{C}_6\text{H}_4+\text{C}_6\text{H}_5$); 8,47 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,56 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 112,8; 113,5; 117,5; 129,0; 129,5; 130,8; 131,2; 133,8; 138,4; 141,8; 143,9; 143,9; 149,3; 150,2; 158,3; 158,6.

EM (FAB+) m/z (%): 665 (MH^+ , 15).

Anál. Calc. $\text{C}_{34}\text{H}_{20}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 61,43; H: 3,03; N: 21,07; S: 9,65. Enc.: C: 61,26; H: 2,72; N: 21,39; S: 9,43.

N,N'-Bis{3-fenil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-il}-1,4-fenilendiamina **283m**

Rdto.: 79%.

P.f.: 203-205 °C.

IR (KBr): 3052 (NH), 1681 (C=O), 1499, 1339, 1177, 1097, 1044, 755, 725, 693, 539 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 6,24 (s, 2H, NH); 7,46-7,52 (m, 10H, C_6H_5); 7,59 (s, 4H, C_6H_4); 8,70 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,80 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 117,4; 122,2; 128,9; 130,9; 131,2; 133,7; 133,9; 142,4; 143,9; 144,0; 149,4; 150,6; 158,6; 158,6.

EM (FAB+) m/z (%): 665 (MH^+ , 50).

Anál. Calc. $C_{34}H_{20}N_{10}O_2S_2$: C: 61,43; H: 3,03; N: 21,07; S: 9,65. Enc.: C: 61,22; H: 2,86; N: 20,89; S: 9,88.

N,N'-Bis{3-fenil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-il}-4,4'-bifenilendiamina **283n**

Rdto.: 79%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 3412 (NH), 1681 (C=O), 1598, 1537, 1487, 1338, 1177, 1106, 1046, 941, 816, 748, 694, 494, 439 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 6,37 (s, 2H, NH); 7,19-7,25 (m, 2H, C_6H_5); 7,43-7,49 (m, 4H, C_6H_5); 7,65-7,69 (m, 4H, C_6H_5); 7,69-7,73 (m, 4H, C_6H_4); 8,02-8,08 (m, 4H, C_6H_4); 8,78 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,92 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 Hz) δ : 117,4; 121,3; 128,9; 129,4; 129,7; 130,1; 133,9; 137,2; 142,0; 142,7; 143,9; 144,2; 149,5; 150,4; 158,6; 158,7.

EM (FAB+) m/z (%): 741 (MH^+ , 40).

Anál. Calc. $C_{40}H_{24}N_{10}O_2S_2$: C: 64,85; H: 3,27; N: 18,91; S: 8,66. Enc.: C: 64,42; H: 3,56; N: 18,50; S: 8,45.

N,N'-Bis{3-fenil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2(4H)-il}-2,6-diaminopiridina **283o**

Rdto.: 53%.

P.f.: 270-272 °C (descomposición).

IR (KBr): 3387 (NH), 1689 (C=O), 1549, 1488, 1455, 1337, 1251, 1185, 1046, 786, 757, 700, 517 cm^{-1} .

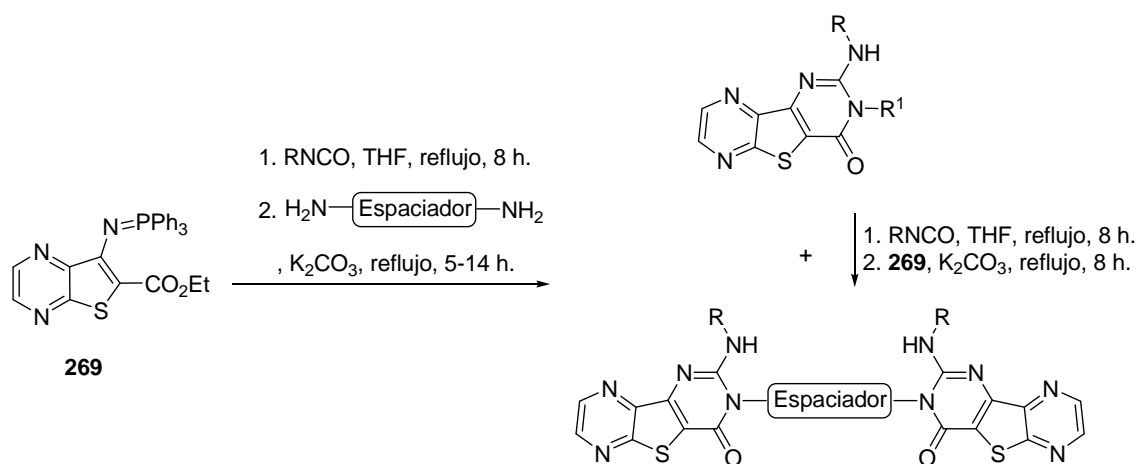
RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 6,66 (s, 2H, NH); 7,40-7,48 (m, 4H, C_6H_5); 7,65-7,74 (m, 6H, C_6H_5); 8,03 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, C_5H_3N); 8,51 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, C_5H_3N); 8,75 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,90 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 Hz) δ : 109,4; 118,5; 128,8; 130,8; 131,2; 133,5; 141,7; 142,8; 143,8; 144,2; 148,9; 149,0; 158,3; 158,3; 158,6.

EM (FAB+) m/z (%): 666 (MH^+ , 20).

Anál. Calc. $C_{33}H_{19}N_{11}O_2S_2$: C: 59,54; H: 2,88; N: 23,14; S: 9,63. Enc.: C: 59,79; H: 2,65; N: 23,46; S: 9,82.

5.1.2.8. Síntesis de bis(pirazinotienopirimidinonas) **284a-d** y **286b-d**



Sobre una disolución del fosfaceno **269** (0,15 g, 0,31 mmol), en THF seco (5 mL), se añade el isocianato alifático apropiado (0,31 mmol) y se calienta a reflujo durante 8 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se añade el bis(nucleófilo) correspondiente (0,16 mmol) y una cantidad catalítica de K₂CO₃. La mezcla se lleva a ebullición durante 5-14 horas. Tras enfriar, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/AcOEt con un gradiente de 0 al 100% de AcOEt, para dar los compuestos **284a-d** y **286b-d** como sólidos amarillos.

A una disolución del fosfaceno **269** (0,15 g, 0,31 mmol) en THF seco se añade el isocianato alifático apropiado (0,31 mmol). La mezcla de reacción se calienta a ebullición durante 8 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF y a continuación se añade el nucleófilo **286b-d** correspondiente (0,31 mmol) y una cantidad catalítica de K₂CO₃. La mezcla se lleva a ebullición durante 8 horas. Tras enfriar, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/AcOEt con un gradiente de 0 al 100% de AcOEt, para dar los compuestos **284b**, **284c** y **284d** como sólidos amarillos.

1,3-Bis{2-isopropilamino-4-oxo-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}-propano 284a

Rdto.: 78%

P.f.: >300 °C (descomposición).

IR (KBr): 3393 (NH), 1646 (C=O), 1545, 1489, 1347, 1301, 1168, 1097, 1039, 965, 874, 762, 642, 502, 439 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1,38 (d, 12H, *J* = 6,5 Hz, CH₃); 2,26 (pent, 2H, *J* = 7,1 Hz, CH₂); 4,26 (t, 4H, *J* = 7,1 Hz, NCH₂); 4,66-4,76 (m, 2H, CH); 5,45 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, NH); 8,67 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,82 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 22,8; 26,7; 40,0; 44,6; 114,1; 142,4; 144,0; 144,1; 150,5; 152,3; 158,7; 159,6.

EM (FAB+) *m/z* (%): 563 (MH⁺, 35).

Anál. Calc. C₂₅H₂₆N₁₀O₂S₂: C: 53,36; H: 4,66; N: 24,89; S: 11,40. Enc.: C: 53,62; H: 4,38; N: 25,19; S: 11,27.

3-N-(4-Aminofenil)-2-n-butilaminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 286b

Rdto.: 60%.

P.f.: 231-233 °C.

IR (KBr): 3056, 2956 (NH₂), 1676 (C=O), 1556, 1514, 1436, 1180, 1118, 719, 693, 537 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0,89 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, NHCH₂CH₂CH₂CH₃); 1,25-1,34 (m, 2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃); 1,46-1,54 (m, 2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃); 3,54-3,60 (dt, 2H, *J* = 5,1, 7,1 Hz NHCH₂CH₂CH₂CH₃); 4,06 (s, 2H, NH₂); 4,48 (t, 1H, *J* = 5,1 Hz, NH); 6,82-6,86 (m, 2H, C₆H₄); 7,05-7,09 (m, 2H, C₆H₄); 8,65 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,81 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 13,9; 20,1; 31,3; 42,1; 115,4; 116,6; 123,5; 129,4; 142,3; 143,7; 144,3; 148,3; 150,1; 154,3; 158,7; 159,3.

EM (FAB+) *m/z* (%): 367 (MH⁺, 20).

Anál. Calc. C₁₈H₁₈N₆OS: C: 59,00; H: 4,95; N: 22,93; S: 8,75. Enc.: C: 59,34; H: 4,71; N: 23,19; S: 8,97.

1,4-Bis{2-isopropil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}-benceno
284c

Rdto.: 41%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 2922 (NH), 1690 (C=O), 1545, 1464, 1379, 1174, 1123, 737, 649, 470 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1,17 (d, 12H, *J* = 6,5 Hz, CH₃); 4,62-4,70 (m, 2H, CH); 5,37 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, NH); 7,66 (s, 4H, C₆H₄); 8,71 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,87 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 597 (MH⁺, 10).

Anál. Calc. C₂₈H₂₄N₁₀O₂S₂: C: 56,36; H: 4,05; N: 23,47; S: 10,75. Enc.: C: 56,07; H: 3,78; N: 23,79; S: 10,52.

3-N-(4-Aminofenil)-2-isopropilaminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin4(3H)-ona
286c

Rdto.: 52%.

P.f.: 266-267 °C (descomposición).

IR (KBr): 3408, 3363 (NH₂), 1682 (C=O), 1611, 1542, 1517, 1343, 1174, 1123, 910, 730, 533, 440 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1,17 (d, 6H, *J* = 6,5 Hz, CH₃); 4,02 (s, 2H, NH₂); 4,32 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, NH); 4,48-4,62 (m, 1H, CH); 6,80-6,88 (m, 2H, C₆H₄); 7,02-7,10 (m, 2H, C₆H₄); 8,65 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,81 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 22,8; 43,9; 115,2; 116,6; 123,5; 129,4; 142,2; 143,7; 144,3; 148,2; 150,2; 153,5; 158,7; 159,3.

EM (FAB+) *m/z* (%): 353 (MH⁺, 70).

Anál. Calc. C₁₇H₁₆N₆OS: C: 57,94; H: 4,58; N: 23,85; S: 9,10. Enc.: C: 57,74; H: 4,79; N: 23,70; S: 8,91.

1,2-Bis{2-isopropil-4-oxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il}-benceno
284d

Rdto.: 33%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 3434, 3403, 3338 (NH), 1680 (C=O), 1542, 1521, 1455, 1338, 1180, 1121, 762, 653, 630, 540, 497, 443 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1,19 (d, 12H, *J* = 6,5 Hz, CH₃); 4,35-4,50 (m, 2H, CH); 5,46 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz, NH); 7,50-7,58 (m, 2H, C₆H₄); 7,81-7,89 (m, 2H, C₆H₄); 8,63 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,78 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 21,5; 22,5; 44,6; 113,5; 131,9; 133,0; 134,1; 142,5; 143,9; 144,2; 151,7; 152,9; 159,0; 159,9.

EM (FAB+) *m/z* (%): 597 (MH⁺, 20).

Anál. Calc. C₂₈H₂₄N₁₀O₂S₂: C: 56,36; H: 4,05; N: 23,47; S: 10,75. Enc.: C: 55,72; H: 4,42; N: 23,79; S: 11,17.

3-N-(2-Aminofenil)-2-isopropilaminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
286d

Rdto.: 28%.

P.f.: 250-252 °C (descomposición).

IR (KBr): 3404, 3338 (NH₂), 1668 (C=O), 1541, 1520, 1499, 1338, 1180, 1120, 757, 651, 540, 440 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1,20 (d, 6H, *J* = 6,5 Hz, CH₃); 3,76 (s, 2H, NH₂); 4,42 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, NH); 4,50-4,65 (m, 1H, CH); 6,94-7,02 (m, 2H, C₆H₄); 7,09-7,16 (m, 1H, C₆H₄); 7,33-7,42 (m, 1H, C₆H₄); 8,69 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,85 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

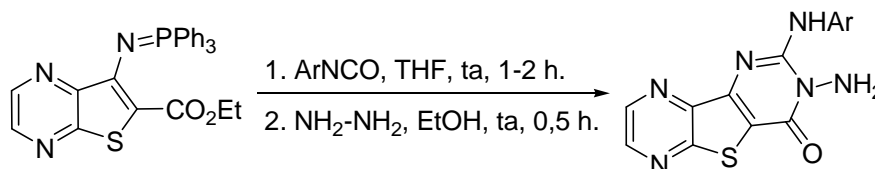
RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 22,7; 22,7; 44,0; 114,8; 117,9; 118,9; 120,2; 129,2; 131,5; 142,3; 143,4; 143,9; 144,1; 150,7; 152,7; 158,3; 158,7.

EM (FAB+) *m/z* (%): 353 (MH⁺, 40).

Anál. Calc. C₁₇H₁₆N₆OS: C: 57,94; H: 4,58; N: 23,85; S: 9,10. Enc.: C: 57,61; H: 4,29; N: 23,99; S: 8,87.

5.1.3. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidinas.

5.1.3.1. Síntesis de 3-amino-2-arilaminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onas **288a-c**



Sobre una disolución del fosfaceno **269** (3 g, 6,2 mmol) en THF seco (60 mL) se añade el isocianato apropiado (7,45 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1-2 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. A continuación se elimina el disolvente y se añade éter (60 mL) para precipitar el óxido de trifenilfosfina. Se filtra, se concentra el éter, se redissuelve el residuo en EtOH y se le añade hidrato de hidrazina (0,24 g, 7,45 mmol, 85%). La mezcla se agita media hora a temperatura ambiente y el sólido formado se filtra y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con hexano/AcOEt con un gradiente de 50 al 100% de AcOEt, para dar los compuestos **288a-c** como sólidos amarillos.

3-Amino-2-fenilaminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona **288a**

Rdto.: 99%.

P.f.: 243-245 °C.

IR (KBr): 3344, 3302, 3270, 3184 (NH), 1673 (C=O), 1594, 1548, 1524, 1487, 1448, 1341, 1193, 1161, 878, 751, 691 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4,82 (s, 2H, NH_2); 7,10-7,20 (m, 1H, C_6H_5); 7,40-7,50 (m, 2H, C_6H_5); 7,82-7,88 (m, 2H, C_6H_5); 8,68 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,79 (s, 1H, NH); 8,84 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 114,4; 121,6; 124,0; 129,1; 138,8; 143,6; 143,9; 144,9; 148,6; 152,3; 157,4; 158,2.

EM (EI) m/z (%): 310 (M^+ , 20).

Anál. Calc. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{OS}$: C: 54,18; H: 3,25; N: 27,08; S: 10,33. Enc.: C: 54,10; H: 3,34; N: 26,93; S: 10,15.

3-Amino-2-(p-tolil)aminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 288b

Rdto.: 64%.

P.f.: 255-256 °C.

IR (KBr): 3342, 3299, 3272, 3129 (NH), 1665 (C=O), 1592, 1553, 1523, 1478, 1452, 1338, 1165, 882, 754, 413 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 2,29 (s, 3H, CH₃); 5,87 (s, 2H, NH₂); 7,17-7,20 (m, 2H, C₆H₄); 7,79-7,82 (m, 2H, C₆H₄); 8,80 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,91 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 9,52 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ: 20,4; 113,4; 121,1; 128,9; 132,4; 135,6; 142,9; 143,3; 144,2; 148,1; 151,8; 156,8; 157,6.

EM (FAB+) *m/z* (%): 325 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₁₅H₁₂N₆OS: C: 55,54; H: 3,73; N: 25,91; S: 9,89. Enc.: C: 55,56; H: 3,64; N: 25,77; S: 9,95.

3-Amino-2-(4-nitrofenil)aminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 288c

Rdto.: 73%.

P.f.: 260 °C (descomposición).

IR (KBr): 3286, 3485 (NH), 1682 (C=O), 1561, 1542, 1510, 1485, 1329, 1276, 1252, 1163, 1111, 1095, 850, 753 cm⁻¹.

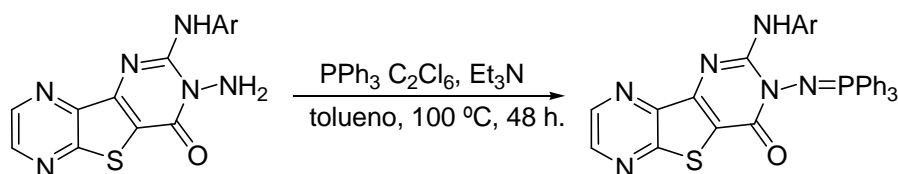
RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 5,99 (s, 2H, NH₂); 8,28-8,32 (m, 2H, C₆H₄); 8,36-8,41 (m, 2H, C₆H₄); 8,88 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 9,00 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 10,29 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 Hz) δ: 116,2; 120,7; 125,1; 142,5; 143,7; 143,8; 145,1; 145,3; 147,9; 151,6; 157,3; 158,1.

EM (FAB+) *m/z* (%): 356 (MH⁺, 40).

Anál. Calc. C₁₄H₉N₇O₃S: C: 47,32; H: 2,55; N: 27,59; S: 9,02. Enc.: C: 47,14; H: 2,44; N: 27,43; S: 9,15.

5.1.3.2. Síntesis de 2-amilamino-3-(trifenilfosforanilidenamino)pirazino[2',3':4,5]-tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onas **289a-c**



Sobre una mezcla de la amina heterocíclica **288a-c** (3,2 mmol), trifenilfosfina (4,8 mmol) y hexacloroetano (4,8 mmol) en tolueno seco se añade lentamente Et_3N (8 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a $100\text{ }^\circ\text{C}$ en tubo sellado durante 48 horas. Se elimina el disolvente y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ con un gradiente de 0 al 10% de AcOEt, para dar los compuestos **289a-c** como sólidos de color amarillo.

2-Fenilamino-3-(trifenilfosforanilideneamino)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona **289a**

Rdto.: 83%.

P.f.: $285\text{ }^\circ\text{C}$ (descomposición).

IR (KBr): 3257 (NH), 1660 (C=O), 1589, 1543, 1484, 1448, 1436, 1343, 1189, 1109, 993, 757, 746, 692, 539, 518 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,06-7,14 (m, 1H, C_6H_5); 7,37-7,58 (m, 11H, C_6H_5); 7,78-7,89 (m, 8H, C_6H_5); 8,57 (d, 1H, $J = 2,3\text{ Hz}$, H pirazina); 8,76 (d, 1H, $J = 2,3\text{ Hz}$, H pirazina); 9,77 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 119,5; 123,1; 128,6; 128,7; 129,2; 130,3; 131,6; 131,8; 131,9; 132,3; 132,4; 138,6; 141,9; 142,8; 144,4; 145,4; 150,6; 150,7; 158,0.

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121,5 MHz) δ : 22,8.

EM (EI) m/z (%): 570 (M^+ , 55).

Anál. Calc. $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{OPS}$: C: 67,36; H: 4,06; N: 14,73; S: 5,62. Enc.: C: 67,52; H: 3,91; N: 14,56; S: 5,62.

2-(p-Tolil)amino-3-(trifenilfosforanilideneamino)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 289b

Rdto.: 75%.

P.f.: 275 °C (descomposición).

IR (KBr): 3234 (NH), 1665 (C=O), 1589, 1546, 1498, 1483, 1436, 1340, 1216, 1187, 1109, 995, 717, 693, 535, 521 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,36 (s, 3H, CH₃); 7,18-7,25 (m, 2H, C₆H₄); 7,43-7,57 (m, 9H, C₆H₅); 7,68-7,74 (m, 2H, C₆H₄); 7,76-7,89 (m, 6H, C₆H₅); 8,56 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,76 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 9,65 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 20,9; 119,7; 128,6; 128,7; 129,7; 130,3; 131,6; 131,8; 131,8; 132,3; 132,4; 132,7; 136,0; 141,8; 142,8; 144,4; 145,5; 150,8; 150,9; 157,5; 158,0.

RMN ³¹P (CDCl₃, 121,5 MHz) δ: 22,8.

EM (FAB+) *m/z* (%): 585 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₃₃H₂₅N₆OPS: C: 67,80; H: 4,31; N: 14,37; S: 5,48. Enc.: C: 67,74; H: 4,25; N: 14,17; S: 5,43.

Análisis de rayos X: Apéndice II

2-(4-Nitrofenil)amino-3-(trifenilfosforanilideneamino)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 289c

Rdto.: 77%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 3221 (NH), 1652 (C=O), 1540, 1507, 1486, 1436, 1328, 1249, 1198, 1174, 1109, 1009, 744, 693, 545, 521 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,45-7,60 (m, 9H, C₆H₅); 7,76-7,87 (m, 6H, C₆H₅); 7,98-8,16 (m, 2H, C₆H₄); 8,29-8,35 (m, 2H, C₆H₄); 8,62 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,81 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 10,27 (s, 1H, NH).

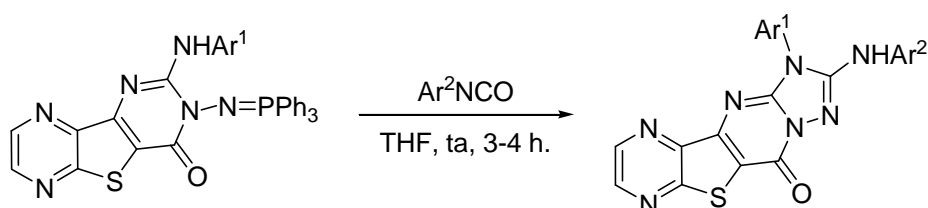
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 118,5; 125,4; 128,7; 128,9; 130,1; 131,4; 132,0; 132,1; 132,2; 132,4; 142,1; 142,5; 143,2; 144,0; 144,4; 144,7; 158,0.

RMN ³¹P (CDCl₃, 121,5 MHz) δ: 23,4.

EM (FAB+) *m/z* (%): 616 (MH⁺, 70).

Anál. Calc. C₃₂H₂₂N₇O₃PS: C: 62,43; H: 3,60; N: 15,93; S: 5,21. Enc.: C: 62,25; H: 3,56; N: 15,74; S: 5,18.

5.1.3.3. Síntesis de 3-aryl-2-amilaminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-onas **291a-i**



Sobre una disolución del fosfaceno **289a-c** (0,09 mmol) en THF seco (5 mL) se añade el isocianato apropiado (0,1 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3-4 horas hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. El precipitado obtenido se filtra, se lava con THF y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/AcOEt con un gradiente de 0 al 10% de AcOEt, para dar los compuestos **291a-i** como sólidos amarillos.

*3-Fenil-2-fenilaminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona **291a***

Rdto.: 83%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 3458 (NH), 1684 (C=O), 1580, 1543, 1488, 1454, 1141, 1057, 747, 692, 413 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 7,05-7,12 (m, 1H, C₆H₅); 7,33-7,42 (m, 2H, C₆H₅); 7,67-7,79 (m, 7H, C₆H₅); 8,82 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,85 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 9,19 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 412 (MH⁺, 95).

Anál. Calc. C₂₁H₁₃N₇OS: C: 61,30; H: 3,18; N: 23,83; S: 7,79. Enc.: C: 60,98; H: 3,38; N: 23,94; S: 7,47.

3-Fenil-2-(p-tolil)aminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 291b

Rdto.: 95%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 3287 (NH), 1675 (C=O), 1575, 1524, 1511, 1491, 1454, 1387, 1341, 1143, 1055, 820, 748, 408 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 2,27 (s, 3H, CH₃); 7,12-7,19 (m, 2H, C₆H₄); 7,55-7,62 (m, 2H, C₆H₄); 7,65-7,78 (m, 5H, C₆H₅); 8,81 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,84 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 9,08 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 426 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₂₂H₁₅N₇OS: C: 62,10; H: 3,55; N: 23,04; S: 7,54. Enc.: C: 62,00; H: 3,48; N: 23,16; S: 7,53.

3-Fenil-2-(4-nitrofenil)aminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 291c

Rdto.: 99%.

P.f.: >300 °C (descomposición).

IR (KBr): 3448 (NH), 1678 (C=O), 1568, 1507, 1492, 1335, 1306, 1189, 1111, 1053, 851, 748 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 7,65-7,80 (m, 5H, C₆H₅); 7,85-8,00 (m, 2H, C₆H₄); 8,22-8,33 (m, 2H, C₆H₄); 8,84 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,87 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 9,98 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 457 (MH⁺, 60).

Anál. Calc. C₂₁H₁₂N₈O₃S: C: 55,26; H: 2,65; N: 24,55; S: 7,03. Enc.: C: 55,38; H: 2,58; N: 24,74; S: 6,97.

2-Fenilamino-3-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 291d

Rdto.: 82%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 3448 (NH), 1679 (C=O), 1581, 1563, 1514, 1488, 1454, 1342, 1306, 1194, 1179, 1142, 1056, 756, 692, 526, 417 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 2,48 (s, 3H, CH₃); 7,07-7,12 (m, 1H, C₆H₅); 7,35-7,40 (m, 2H, C₆H₅); 7,49-7,53 (m, 2H, C₆H₄); 7,57-7,61 (m, 2H, C₆H₄); 7,67-7,71 (m, 2H, C₆H₅); 8,83 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,85 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 9,11 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 426 (MH⁺, 50).

Anál. Calc. C₂₂H₁₅N₇OS: C: 62,10; H: 3,55; N: 23,04; S: 7,54. Enc.: C: 62,40; H: 3,65; N: 22,79; S: 7,46.

3-(p-Tolil)-2-(p-tolil)aminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 291e

Rdto.: 88%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 3263 (NH), 1688 (C=O), 1593, 1581, 1546, 1513, 1490, 1343, 1190, 1140, 1054, 815, 748, 419 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 2,29 (s, 3H, CH₃); 2,49 (s, 3H, CH₃); 7,17-7,22 (m, 2H, C₆H₄); 7,50-7,55 (m, 2H, C₆H₄); 7,60-7,65 (m, 4H, C₆H₄); 8,82 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,86 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 9,05 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 Hz) δ: 20,9; 21,5; 115,6; 120,3; 128,5; 129,2; 129,7; 131,0; 132,6; 136,5; 140,7; 143,3; 143,9; 144,9; 148,2; 149,5; 150,4; 152,2; 157,0.

EM (FAB+) *m/z* (%): 440 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₂₃H₁₇N₇OS: C: 62,86; H: 3,90; N: 22,31; S: 7,30. Enc.: C: 62,68; H: 3,91; N: 22,51; S: 7,29.

Análisis de rayos X: Apéndice II

2-(4-Nitrofenilamino)-3-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 291f

Rdto.: 99%.

P.f.: >300 °C (descomposición).

IR (KBr): 3251 (NH), 1691 (C=O), 1538, 1568, 1510, 1495, 1336, 1306, 1142, 1111, 1052, 847, 748, 441, 420, 406 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 2,50 (s, 3H, CH₃); 7,52-7,56 (m, 2H, C₆H₄); 7,62-7,66 (m, 2H, C₆H₄); 7,98-8,03 (m, 2H, C₆H₄); 8,30-8,35 (m, 2H, C₆H₄); 8,85 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,88 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 9,95 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 471 (MH⁺, 10).

Anál. Calc. C₂₂H₁₄N₈O₃S: C: 56,16; H: 3,00; N: 23,82; S: 6,82. Enc.: C: 56,32; H: 3,09; N: 24,01; S: 6,64.

2-Fenilamino-3-(4-nitrofenil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona **291g**

Rdto.: 77%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 3453 (NH), 1684 (C=O), 1580, 1529, 1492, 1455, 1349, 1143, 1053, 855, 748, 469, 440, 422, 412 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 7,05-7,13 (m, 1H, C₆H₅); 7,35-7,44 (m, 2H, C₆H₅); 7,65-7,73 (m, 2H, C₆H₅); 8,06-8,14 (m, 2H, C₆H₄); 8,55-8,62 (m, 2H, C₆H₄); 8,83 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,87 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 9,33 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 457 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₂₁H₁₂N₈O₃S: C: 55,26; H: 2,65; N: 24,55; S: 7,03. Enc.: C: 55,21; H: 2,67; N: 24,50; S: 7,15.

3-(4-Nitrofenil)-2-(p-tolil)aminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona **291h**

Rdto.: 72%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 3411 (NH), 1682 (C=O), 1582, 1519, 1491, 1347, 1335, 1143, 1053, 1014, 956, 941, 815, 614, 439, 409 cm⁻¹.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2,28 (s, 3H, CH_3); 7,17-7,23 (m, 2H, C_6H_4); 7,55-7,60 (m, 2H, C_6H_4); 8,06-8,11 (m, 2H, C_6H_4); 8,52-8,61 (m, 2H, C_6H_4); 8,83 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,87 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 9,22 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 Hz) δ : 20,9; 116,1; 120,2; 125,8; 129,8; 131,1; 132,7; 136,4; 136,8; 143,5; 143,8; 145,0; 148,2; 148,8; 149,1; 149,7; 152,0; 157,0.

EM (FAB+) m/z (%): 471 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$: C: 56,16; H: 3,00; N: 23,82; S: 6,82. Enc.: C: 56,28; H: 2,90; N: 23,90; S: 6,69.

3-(4-Nitrofenil)-2-(4-nitrofenil)aminopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona **291i**

Rdto.: 91%.

P.f.: >300 °C (descomposición).

IR (KBr): 3323 (NH), 1687 (C=O), 1616, 1571, 1524, 1490, 1344, 1308, 1244, 1141, 1111, 1052, 858, 846, 747, 446 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7,89-7,95 (m, 2H, C_6H_4); 8,09-8,14 (m, 2H, C_6H_4); 8,27-8,34 (m, 2H, C_6H_4); 8,56-8,63 (m, 2H, C_6H_4); 8,83 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,87 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 10,09 (s, 1H, NH).

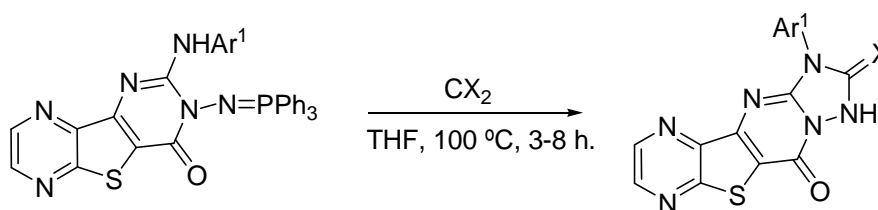
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 Hz) δ : 116,2; 119,0; 125,7; 125,8; 130,9; 136,7; 143,6; 143,7; 145,2; 148,5; 148,8; 148,9; 152,0; 157,0.

EM (FAB+) m/z (%): 502 (MH^+ , 15).

Anál. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{N}_9\text{O}_5\text{S}$: C: 50,30; H: 2,21; N: 25,14; S: 6,39. Enc.: C: 50,18; H: 2,18; N: 25,23; S: 6,46.

Análisis de rayos X: Apéndice II

5.1.3.4. Síntesis de 3-aryl-2-tioxo(o 2-oxo)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-onas **293a-c** y **294a-c**



Sobre una disolución del fosfaceno **289a-c** (0,08 mmol) en THF seco (5 mL) se añade un exceso de CS₂ o CO₂ (3,5 mmol) y se agita en tubo sellado a 100 °C durante 3 (CS₂) u 8 horas (CO₂) (en el caso de **293a** no hizo falta calentar) hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. El precipitado obtenido se filtra, se lava con THF y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con hexano/AcOEt con un gradiente de 70 al 100% de AcOEt, para dar los compuestos **293a-c** y **294a-c** como sólidos amarillos.

*1,3-Dihidro-3-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2,10-diona **293a***

Rdto.: 55%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 3449 (NH), 1765 (C=O), 1583, 1543, 1521, 1497, 1487, 1458, 1441, 1345, 1192, 1125, 1042, 771, 758, 737 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 7,45-7,73 (m, 5H, C₆H₅); 8,82 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina), 8,87 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 115,6; 127,4; 128,7; 129,5; 132,7; 143,4; 144,1; 144,8; 147,2; 147,6; 150,6; 156,7.

EM (FAB+) *m/z* (%): 337 (MH⁺, 75).

Anál. Calc. C₁₅H₈N₆O₂S: C: 53,57; H: 2,40; N: 24,99; S: 9,53. Enc.: C: 53,29; H: 2,17; N: 25,16; S: 9,42.

1,3-Dihidro-3-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2,10-diona 293b

Rdto.: 53%.

P.f.: >300 °C (descomposición).

IR (KBr): 3415 (NH), 1656 (C=O), 1593, 1579, 1557, 1518, 1593, 1579, 1557, 1518, 1498, 752, 445, 419 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 2,39 (s, 3H, CH₃); 7,31-7,36 (m, 2H, C₆H₄); 7,54-7,59 (m, 2H, C₆H₄); 8,73 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,80 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ: 20,8; 113,6; 126,1; 129,0; 131,4; 136,3; 142,2; 143,4; 144,3; 145,8; 151,2; 156,2.

EM (FAB+) *m/z* (%): 351 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₁₆H₁₀N₆O₂S: C: 54,85; H: 2,88; N: 23,99; S: 9,15. Enc.: C: 54,73; H: 2,78; N: 23,79; S: 9,16.

1,3-Dihidro-3-(4-nitrofenil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2,10-diona 293c

Rdto.: 42%.

P.f.: >300 °C (descomposición).

IR (KBr): 3427 (NH), 1671 (C=O), 1551, 1540, 1523, 1508, 1332, 997, 918, 668, 477, 449, 432, 407 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 8,20-8,24 (m, 2H, C₆H₄); 8,45-8,50 (m, 2H, C₆H₄); 8,83 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,91 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 Hz) δ: 116,1; 124,8; 126,6; 132,8; 133,6; 139,4; 143,3; 144,1; 144,7; 146,0; 146,9; 150,9; 156,7.

EM (FAB+) *m/z* (%): 382 (MH⁺, 20).

Anál. Calc. C₁₅H₇N₇O₄S: C: 47,25; H: 1,85; N: 25,71; S: 8,41. Enc.: C: 47,13; H: 1,77; N: 25,89; S: 8,27.

3-Fenil-2-tioxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 294a

Rdto.: 97%.

P.f.: 287-289 °C.

IR (KBr): 3432 (NH), 1711 (C=O), 1699, 1668, 1584, 1471, 1309, 1302, 748, 442 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 7,45-7,54 (m, 1H, C₆H₅); 7,55-7,61 (m, 4H, C₆H₅); 8,80 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,83 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 Hz) δ: 114,9; 129,0; 129,6; 129,7; 133,5; 143,3; 144,0; 145,0; 148,8; 150,5; 151,6; 157,2.

EM (FAB+) *m/z* (%): 353 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₁₅H₈N₆OS₂: C: 51,12; H: 2,29; N: 23,85; S: 18,20. Enc.: C: 51,13; H: 2,17; N: 23,99; S: 18,26.

2-Tioxo 3-(p-tolil)-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 294b

Rdto.: 87%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 3444 (NH), 1710 (C=O), 1668, 1593, 1533, 1516, 1475, 1439, 1341, 1319, 1305, 1223, 1196, 1161, 1133, 754, 544 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 2,36 (s, 3H, CH₃); 7,35-7,40 (m, 2H, C₆H₄); 7,42-7,47 (m, 2H, C₆H₄); 8,82 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,85 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 Hz) δ: 21,3; 114,5; 128,8; 129,9; 139,0; 143,2; 143,7; 144,2; 144,8; 148,6; 150,6; 151,5; 157,1.

EM (FAB+) *m/z* (%): 367 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₁₆H₁₀N₆OS₂: C: 52,45; H: 2,75; N: 22,94; S: 17,50. Enc.: C: 52,33; H: 2,76; N: 22,89; S: 17,46.

3-(4-Nitrofenil)-2-tioxopirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 294c

Rdto.: 72%.

P.f.: >300 °C (descomposición).

IR (KBr): 3429 (NH), 1689 (C=O), 1580, 1522, 1504, 1489, 1451, 1346, 1192, 1162, 1095, 746, 406 cm⁻¹.

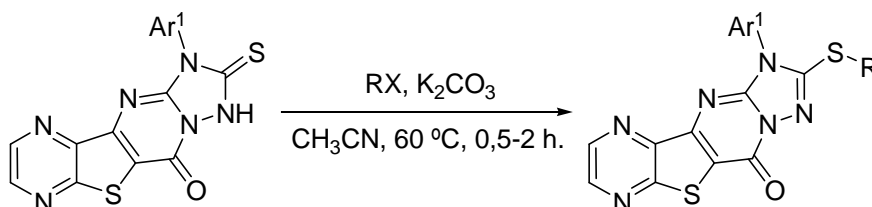
RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7,88-7,92 (m, 2H, C₆H₄); 8,52-8,56 (m, 2H, C₆H₄); 8,76 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,84 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 115,8; 124,3; 130,5; 136,9; 140,7; 143,0; 145,4; 147,1; 148,9; 149,0; 150,7; 151,8; 157,2.

EM (FAB+) *m/z* (%): 398 (MH⁺, 45).

Anál. Calc. C₁₅H₇N₇O₃S₂: C: 45,34; H: 1,78; N: 24,67; S: 16,14. Enc.: C: 45,23; H: 1,79; N: 24,79; S: 16,17.

5.1.3.5. Síntesis de 2-(alquiltio)-3-arilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-onas 295a-i



Sobre una disolución de **294a-c** (0,1 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añade carbonato potásico (0,2 mmol) y el halogenuro de alquilo (0,13 mmol) y se agita a 60 °C durante 0,5-2 horas, siguiendo la reacción por CCF. El precipitado obtenido se filtra, se lava con CH₃CN y agua y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con hexano/AcOEt con un gradiente de 60 al 100% de AcOEt, para dar los compuestos **295a-i** como sólidos amarillos.

3-Fenil-2-(metiltio)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 295a

Rdto.: 93%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1682 (C=O), 1596, 1591, 1582, 1575, 1559, 1503, 1486, 1456, 1260, 1191, 1158, 1135, 1094, 1050, 746, 425 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 2,85 (s, 3H, CH₃); 7,54-7,69 (m, 5H, C₆H₅); 8,72 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,80 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 14,0; 117,4; 127,2; 130,4; 130,8; 130,9; 142,5; 143,7; 144,2; 148,8; 150,1; 152,1; 156,0; 158,3.

EM (FAB+) *m/z* (%): 367 (MH⁺, 60).

Anál. Calc. C₁₆H₁₀N₆OS₂: C: 52,45; H: 2,75; N: 22,94; S: 17,50. Enc.: C: 52,63; H: 2,45; N: 22,75; S: 17,60.

2-(Benciltio)-3-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 295b

Rdto.: 97%.

P.f.: 295-297 °C.

IR (KBr): 1702 (C=O), 1587, 1538, 1525, 1503, 1485, 1454, 1381, 1342, 1324, 1262, 1196, 1153, 1135, 1089, 882, 746, 733, 696, 498, 432, 410 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 4,69 (s, 2H, CH₂); 7,30-7,38 (m, 3H, C₆H₅); 7,41-7,48 (m, 2H, C₆H₅); 7,51-7,63 (m, 5H, C₆H₅); 8,72 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,81 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 36,3; 117,4; 127,2; 128,4; 129,0; 129,5; 130,4; 130,7; 130,9; 134,3; 142,5; 143,7; 144,2; 148,8; 149,9; 152,1; 154,9; 158,3.

EM (FAB+) *m/z* (%): 443 (MH⁺, 60).

Anál. Calc. C₂₂H₁₄N₆OS₂: C: 59,71; H: 3,19; N: 18,99; S: 14,49. Enc.: C: 59,52; H: 3,07; N: 18,70; S: 14,65.

2-(Cianometiltio)-3-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 295c

Rdto.: 89%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1698 (C=O), 2250 (CN), 1582, 1539, 1507, 1488, 1457, 1384, 1344, 1332, 1265, 1195, 1157, 1097, 749 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 4,50 (s, 2H, CH₂); 7,70-7,78 (m, 5H, C₆H₅); 8,86 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,88 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ: 16,8; 115,1; 116,7; 127,8; 130,1; 130,7; 131,0; 143,1; 143,1; 144,9; 148,7; 150,5; 151,4; 152,3; 156,8.

EM (FAB+) *m/z* (%): 392 (MH⁺, 40).

Anál. Calc. C₁₇H₉N₇OS₂: C: 52,16; H: 2,32; N: 25,05; S: 16,38, Found: C: 52,03; H: 2,32; N: 24,87; S: 15,99.

2-(Metiltio)-3-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 295d

Rdto.: 82%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1691 (C=O), 1593, 1581, 1539, 1516, 1488, 1343, 1261, 1207, 1191, 1158, 1096, 807, 748, 412, 403 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 2,48 (s, 3H, CH₃), 2,84 (s, 3H, CH₃), 7,40-7,45 (m, 4H, C₆H₄), 8,71 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina), 8,79 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 13,9; 21,4; 117,2; 127,0; 128,2; 131,0; 141,3; 142,4; 143,7; 144,2; 148,9; 150,2; 152,2; 156,2; 158,3.

EM (FAB+) *m/z* (%): 381 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₁₇H₁₂N₆OS₂: C: 53,67; H: 3,18; N: 22,09; S: 16,86. Enc.: C: 53,87; H: 3,16; N: 22,01; S: 16,95.

2-(Benciltio)-3-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 295e

Rdto.: 89%.

P.f.: 239-240 °C.

IR (KBr): 1706 (C=O), 1538, 1515, 1498, 1485, 1451, 1340, 1266, 1192, 1153, 1094, 762, 745, 726, 701, 428 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,45 (s, 3H, CH₃); 4,67 (s, 2H, CH₂); 7,29-7,48 (m, 9H, C₆H₅+C₆H₄); 8,70 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,79 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 21,3; 36,2; 117,1; 126,9; 128,2; 128,3; 128,9; 129,4; 130,8; 134,3; 141,1; 142,4; 143,7; 144,1; 148,8; 150,0; 152,0; 155,0; 158,2.

EM (FAB+) *m/z* (%): 457 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₂₃H₁₆N₆OS₂: C: 60,51; H: 3,53; N: 18,41; S: 14,05. Enc.: C: 60,37; H: 3,49; N: 18,24; S: 14,00.

2-(Cianometiltio)-3-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 295f

Rdto.: 84%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1702 (C=O), 2255 (CN), 1591, 1538, 1515, 1500, 1486, 1456, 1384, 1343, 1328, 1263, 1192, 1157, 1137, 1096, 889, 763, 746 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 2,48 (s, 3H, CH₃); 4,52 (s, 2H, CH₂); 7,51-7,56 (m, 2H, C₆H₄); 7,60-7,64 (m, 2H, C₆H₄); 8,88 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,90 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 Hz) δ: 17,3; 21,4; 115,5; 117,2; 128,1; 128,6; 131,1; 141,5; 143,6; 143,7; 145,4; 149,3; 151,1; 152,0; 153,0; 157,3.

EM (FAB+) *m/z* (%): 406 (MH⁺, 70).

Anál. Calc. C₁₈H₁₁N₇OS₂: C: 53,32; H: 2,73; N: 24,18; S: 15,82. Enc.: C: 53,14; H: 2,65; N: 23,99; S: 15,66.

Análisis de rayos X: Apéndice II

2-(Metiltio)-3-(4-nitrofenil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona **295g**

Rdto.: 81%.

P.f.: >300 °C (descomposición).

IR (KBr): 1714 (C=O), 1584, 1530, 1505, 1486, 1348, 1322, 1314, 1251, 1194, 1157, 855, 745, 515, 448, 419, 410 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 2,91 (s, 3H, CH₃); 7,85-7,92 (m, 2H, C₆H₄); 8,48-8,55 (m, 2H, C₆H₄); 8,74 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,83 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 14,2; 118,2; 125,7; 128,0; 136,1; 142,7; 143,4; 144,4; 148,5; 148,6; 149,5; 151,8; 154,6; 158,3.

EM (FAB+) *m/z* (%): 412 (MH⁺, 40).

Anál. Calc. C₁₆H₉N₇O₃S₂: C: 46,71; H: 2,20; N: 23,83; S: 15,59. Enc.: C: 46,57; H: 2,31; N: 24,01; S: 15,77.

2-(Benciltio)-3-(4-nitrofenil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona **295h**

Rdto.: 74%.

P.f.: 277-279 °C (descomposición).

IR (KBr): 1704 (C=O), 1584, 1524, 1504, 1485, 1455, 1344, 1317, 1257, 1192, 1156, 1094, 853, 748 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,71 (s, 2H, CH₂), 7,30-7,40 (m, 3H, C₆H₅), 7,41-7,49 (m, 2H, C₆H₅), 7,80-7,88 (m, 2H, C₆H₄), 8,43-8,51 (m, 2H, C₆H₄), 8,73 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H pirazina), 8,81 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 36,7; 118,1; 125,6; 128,0; 128,6; 129,0; 129,4; 133,9; 136,1; 142,7; 143,3; 144,4; 148,5; 149,2; 151,7; 153,5; 158,2; 162,9.

EM (FAB+) *m/z* (%): 448 (MH⁺, 90).

Anál. Calc. C₂₂H₁₃N₇O₃S₂: C: 54,20; H: 2,69; N: 20,11; S: 13,15. Enc.: C: 54,09; H: 2,52; N: 19,96; S: 12,91.

2-(Cianometilitio)-3-(4-nitrofenil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona **295i**

Rdto.: 90%.

P.f.: >300 °C (descomposición).

IR (KBr): 1689 (C=O), 2252 (CN), 1585, 1523, 1505, 1489, 1479, 1346, 1323, 1261, 1193, 1158, 1098, 855, 745, 737, 446, 410 cm⁻¹.

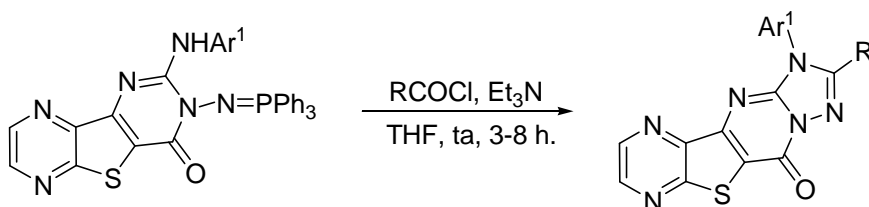
RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 4,54 (s, 2H, CH₂); 8,02-8,10 (m, 2H, C₆H₄); 8,55-8,63 (m, 2H, C₆H₄); 8,88 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,91 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ: 17,1; 115,4; 116,5; 125,4; 129,1; 135,9; 142,9; 143,2; 145,0; 148,5; 148,6; 150,2; 151,3; 151,4; 156,7.

EM (FAB+) *m/z* (%): 437 (MH⁺, 50).

Anál. Calc. C₁₇H₈N₈O₃S₂: C: 46,78; H: 1,85; N: 25,68; S: 14,69. Enc.: C: 47,02; H: 2,12; N: 25,76; S: 14,91.

5.1.3.6. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-onas **297a-f**



Sobre una disolución del fosfaceno **289a-c** (0,07 g, 0,31 mmol) en THF seco (5 mL) se añade el cloruro de acilo apropiado (0,08 mmol), trietilamina seca (0,10 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas (8 horas para el cloruro de benzoílo) hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. El precipitado obtenido se filtra, se lava con THF y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/AcOEt con un gradiente de 0 al 10% de AcOEt, para dar los compuestos **297a-f** como sólidos amarillos.

3-Fenil-2-metilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 297a

Rdto.: 60%.

P.f.: 220 °C (descomposición).

IR (KBr): 1698 (C=O), 1586, 1490, 1345, 1142, 748, 731, 497 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,30 (s, 3H, CH₃); 7,33-7,50 (m, 5H, C₆H₅); 8,83 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,98 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 12,3; 117,1; 127,4; 130,6; 130,7; 131,4; 142,4; 143,7; 144,3; 149,5; 149,6; 151,6; 152,6; 158,3.

EM (FAB+) *m/z* (%): 335 (MH⁺, 90).

Anál. Calc. C₁₆H₁₀N₆OS: C: 57,48; H: 3,01; N: 25,14; S: 9,59. Enc.: C: 57,60; H: 3,09; N: 25,35; S: 9,58.

2,3-Difenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 297b

Rdto.: 72%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1712 (C=O), 1578, 1539, 1486, 1446, 1140, 749, 695, 462, 446, 432, 415 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 7,47-7,52 (m, 2H, C₆H₅); 7,51-7,59 (m, 3H, C₆H₅); 7,64-7,66 (m, 5H, C₆H₅); 8,89 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,92 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 Hz) δ: 115,2; 125,2; 129,0; 129,4; 129,6; 130,4; 130,8; 132,2; 133,1; 143,6; 143,8; 145,5; 149,9; 151,2; 152,4; 152,7; 157,4.

EM (FAB+) *m/z* (%): 397 (MH⁺, 70).

Anál. Calc. C₂₁H₁₂N₆OS: C: 63,62; H: 3,05; N: 21,20; S: 8,09. Enc.: C: 63,46; H: 2,85; N: 21,19; S: 8,04.

2-Metil-3-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 297c

Rdto.: 70%.

P.f.: >300 °C (descomposición).

IR (KBr): 1699 (C=O), 1595, 1542, 1517, 1493, 1403, 1347, 1189, 1143, 751, 726, 452, 440, 424, 415, 404 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 2,50 (s, 3H, CH₃), 2,52 (s, 3H, CH₃), 7,33-7,50 (m, 4H, C₆H₄), 8,71 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina), 8,80 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 12,2; 21,4; 117,0; 127,1; 128,7; 131,1; 141,1; 142,4; 143,8; 144,3; 149,5; 149,8; 151,8; 152,6; 158,4.

EM (ESI) *m/z* (%): 349 (MH⁺, 10).

Anál. Calc. C₁₇H₁₂N₆OS: C: 58,61; H: 3,47; N: 24,12; S: 9,20. Enc.: C: 58,44; H: 3,47; N: 24,26; S: 9,15.

2-Fenil-3-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 297d

Rdto.: 91%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1714 (C=O), 1592, 1578, 1540, 1515, 1487, 1449, 1428, 1398, 1352, 1336, 1205, 1192, 1140, 1092, 768, 748 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,47 (s, 3H, CH₃); 7,30-7,45 (m, 6H, C₆H₄+C₆H₅); 7,48-7,56 (m, 1H, C₆H₅); 7,59-7,65 (m, 2H, C₆H₅); 8,72 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,82 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 21,3; 117,1; 124,3; 127,4; 128,8; 129,4; 129,7; 130,9; 131,8; 140,6; 142,4; 143,8; 144,2; 149,5; 150,2; 152,3; 152,7; 158,4.

EM (FAB+) *m/z* (%): 411 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₂₂H₁₄N₆OS: C: 64,38; H: 3,44; N: 20,48; S: 7,81. Enc.: C: 64,43; H: 3,31; N: 20,36; S: 7,65.

2-Metil-3-(4-nitrofenil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 297e

Rdto.: 71%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1713 (C=O), 1581, 1527, 1505, 1488, 1435, 1417, 1385, 1353, 1191, 1141, 1097, 857, 747, 417, 402 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 2,52 (s, 3H, CH₃); 8,06-8,11 (m, 2H, C₆H₄); 8,56-8,61 (m, 2H, C₆H₄); 8,89 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,92 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 Hz) δ: 17,1; 120,3; 130,5; 134,6; 142,2; 148,4; 148,5; 150,3; 153,4; 154,3; 155,1; 156,7; 157,1; 162,0.

EM (FAB+) *m/z* (%): 380 (MH⁺, 40).

Anál. Calc. C₁₆H₉N₇O₃S: C: 50,66; H: 2,39; N: 25,85; S: 8,45. Enc.: C: 50,36; H: 2,33; N: 25,91; S: 8,22.

2-Fenil-3-(4-nitrofenil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 297f

Rdto.: 92%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1713 (C=O), 1583, 1556, 1541, 1524, 1487, 1449, 1399, 1352, 1192, 1139, 1091, 932, 856, 783, 725, 427, 417 cm⁻¹.

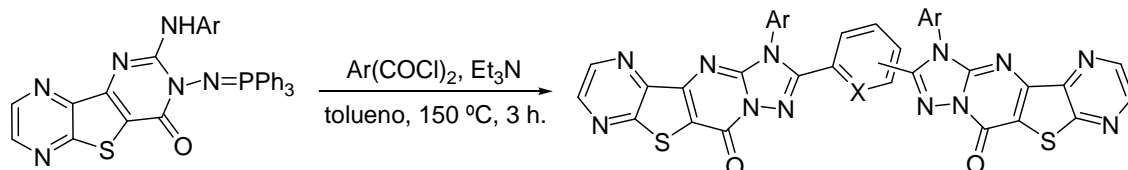
RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7,46-7,52 (m, 2H, C₆H₅); 7,58-7,63 (m, 3H, C₆H₅); 7,72-7,76 (m, 2H, C₆H₄); 8,43-8,48 (m, 2H, C₆H₄); 8,78 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,87 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 118,2; 123,5; 125,6; 128,5; 129,3; 129,4; 132,5; 137,5; 142,8; 143,4; 144,5; 148,2; 149,1; 149,3; 151,6; 152,4; 158,4.

EM (FAB+) *m/z* (%): 442 (MH⁺, 20).

Anál. Calc. C₂₁H₁₁N₇O₃S: C: 57,14; H: 2,51; N: 22,21; S: 7,26. Enc.: C: 57,25; H: 2,62; N: 22,02; S: 7,07.

5.1.3.7. Síntesis de bis(pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidin-10(3H)-onas) **298a-f**



Sobre una disolución del fosfaceno **289a-c** (0,10 g, 0,18 mmol) en tolueno seco (5 mL) se añade el dicloruro de acilo apropiado (0,09 mmol) y trietilamina seca (0,53 mmol). Se agita en tubo sellado a 150 °C durante 3 horas, hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. El precipitado obtenido se filtra, se lava con tolueno y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/AcOEt con un gradiente de 0 al 10% de AcOEt, para dar los compuestos **298a-c** como sólidos amarillos.

1,4-Bis{10-oxo-3-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}benceno **298a**

Rdto.: 62%.

P.f.: >300 °C (descomposición).

IR (KBr): 1705 (C=O), 1582, 1537, 1465, 1432, 1143, 1118, 1095, 1090, 748, 480, 473, 430, 425, 410 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7,61-7,66 (m, 10H, C₆H₅); 7,67 (s, 4H, C₆H₄); 8,74 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,82 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 127,7; 127,9; 129,4; 129,7; 129,8; 130,6; 130,8; 137,9; 139,5; 142,4; 144,2; 144,3; 144,4; 149,5; 154,8.

EM (FAB+) *m/z* (%): 715 (MH⁺, 10).

Anál. Calc. C₃₆H₁₈N₁₂O₂S₂: C: 60,50; H: 2,54; N: 23,52; S: 8,97. Enc.: C: 60,70; H: 2,48; N: 23,63; S: 9,06.

1,3-Bis{10-oxo-3-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}benceno 298b

Rdto.: 67%.

P.f.: >300 °C (descomposición).

IR (KBr) 1695 (C=O), 1599, 1584, 1522, 1496, 1485, 1443, 1346, 1144, 901, 516, 460 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7,37-7,47 (m, 5H, $\text{C}_6\text{H}_4+\text{C}_6\text{H}_5$); 7,57-7,63 (m, 6H, C_6H_5); 7,71-7,75 (m, 2H, C_6H_4); 7,81-7,84 (m, 1H, C_6H_4); 8,74 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,83 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 117,5; 125,4; 127,7; 129,6; 130,1; 130,7; 130,9; 131,8; 132,4; 142,6; 143,6; 144,4; 149,5; 149,9; 150,7; 152,5; 158,4.

EM (FAB+) m/z (%): 715 (MH^+ , 15).

Anál. Calc. $\text{C}_{36}\text{H}_{18}\text{N}_{12}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 60,50; H: 2,54; N: 23,52; S: 8,97. Enc.: C: 60,38; H: 2,34; N: 23,69; S: 8,79.

2,6-Bis{10-oxo-3-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}piridina 298c

Rdto.: 71%.

P.f.: >300 °C (descomposición).

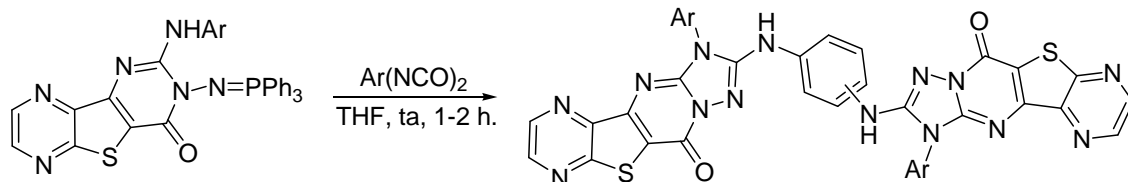
IR (KBr): 1686 (C=O), 1581, 1488, 1456, 1448, 1436, 1345, 1145, 461, 421 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7,14-7,20 (m, 4H, C_6H_5); 7,39-7,48 (m, 6H, C_6H_5); 8,12-8,19 (m, 1H, C_6H_3); 8,32-8,38 (m, 2H, C_6H_3); 8,75 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,84 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 117,4; 127,3; 127,6; 129,6; 130,0; 132,0; 139,0; 142,7; 143,5; 144,5; 144,6; 149,2; 149,8; 149,8; 152,6; 158,5.

EM (FAB+) m/z (%): 716 (MH^+ , 10).

Anál. Calc. $\text{C}_{35}\text{H}_{17}\text{N}_{13}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 58,73; H: 2,39; N: 25,44; S: 8,96. Enc.: C: 58,90; H: 2,44; N: 25,53; S: 9,15.



Sobre una disolución del fosfaceno **289a-c** (0,10 g, 0,18 mmol) en THF seco (5 mL) se añade el diisocianato apropiado (0,09 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1-2 horas, hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. El precipitado obtenido se filtra, se lava con THF y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/AcOEt con un gradiente de 30 al 100% de AcOEt, para dar los compuestos **298d-f** como sólidos amarillos.

N,N'-Bis{10-oxo-3-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}-1,4-fenilendiamina **298d**

Rdto.: 67%.

P.f.: 250 °C (descomposición).

IR (KBr): 3272 (NH), 1669 (C=O), 1595, 1574, 1539, 1514, 1486, 1446, 1339, 1190, 1141, 1097, 1052, 846, 746, 689, 441 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,66 (s, 2H, NH); 7,05-7,12 (m, 4H, C₆H₅); 7,45-7,52 (m, 6H, C₆H₅); 7,81 (s, 4H, C₆H₄); 8,57 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,75 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C: Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) *m/z* (%): 745 (MH⁺, 10).

Anál. Calc. C₃₆H₂₀N₁₄O₂S₂: C: 58,06; H: 2,71; N: 26,33; S: 8,61. Enc.: C: 58,00; H: 2,68; N: 26,24; S: 8,57.

N,N'-Bis{10-oxo-3-(*p*-tolil)-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}-1,4-fenilendiamina **298e**

Rdto.: 55%.

P.f.: 250 °C (descomposición).

IR (KBr): 3341 (NH), 1685 (C=O), 1591, 1578, 1512, 1493, 1443, 1387, 1192, 1140, 1098, 1054, 833, 749, 515, 445 cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,52 (s, 6H, CH_3); 5,99 (s, 2H, NH); 6,70-6,73 (m, 4H, C_6H_4); 7,35-7,38 (m, 4H, C_6H_4); 7,50 (s, 4H, C_6H_4); 8,69 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,78 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C : Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) m/z (%): 773 (MH^+ , 20).

Anál. Calc. $\text{C}_{38}\text{H}_{24}\text{N}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 59,06; H: 3,13; N: 25,37; S: 8,30. Enc.: C: 58,98; H: 3,28; N: 25,24; S: 8,47.

N,N'-Bis{10-oxo-3-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}-1,3-fenilendiamina **298f**

Rdto.: 50%.

P.f.: 260 °C (descomposición).

IR (KBr): 3271 (NH), 1673 (C=O), 1630, 1544, 1486, 1450, 1339, 1191, 1098, 746, 720, 690, 539, 523, 441 cm^{-1} .

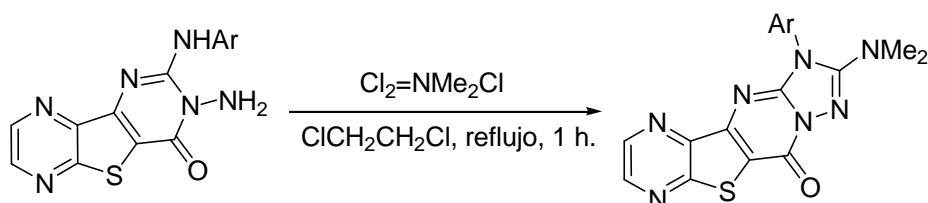
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,14 (s, 2H, NH); 7,37-7,45 (m, 4H, C_6H_4); 7,79-7,88 (m, 10H, C_6H_5); 8,58 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,77 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C : Muy baja solubilidad en los disolventes deuterados habituales.

EM (FAB+) m/z (%): 745 (MH^+ , 15).

Anál. Calc. $\text{C}_{36}\text{H}_{20}\text{N}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$: C: 58,06; H: 2,71; N: 26,33; S: 8,61. Enc.: C: 57,90; H: 2,78; N: 26,34; S: 8,67.

5.1.3.8. Síntesis de 3-aryl-2-(*N,N*-dimetilamino)-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3*H*)-onas **300a-c**



Sobre una disolución de **288a-c** (0,08 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añade el cloruro de *N,N*-diclorometilendimetiliminio (sal de Viehe) (0,1 mmol). Se calienta a

ebullición durante 1 hora, hasta que el fosfaceno desaparece por CCF. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/AcOEt con un gradiente de 20 al 30% de AcOEt, para dar los compuestos **300a-c** como sólidos de color amarillo.

2-(N,N-Dimetilamino)-3-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 300a

Rdto.: 87%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1684 (C=O), 1580, 1546, 1522, 1491, 1456, 1416, 1345, 1162, 1096, 919, 873, 750, 726, 428 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,87 (s, 6H, CH₃); 7,52-7,64 (m, 5H, C₆H₅); 8,66 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,75 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 40,2; 117,6; 124,0; 127,2; 130,0; 130,4; 132,8; 142,1; 143,7; 148,0; 149,5; 152,3; 155,2; 158,0.

EM (FAB+) *m/z* (%): 364 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₁₇H₁₃N₇OS: C: 56,19; H: 3,61; N: 26,98; S: 8,82. Enc.: C: 56,00; H: 3,54; N: 27,17; S: 8,77.

2-(N,N-Dimetilamino)-3-(p-tolil)pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-10(3H)-ona 300b

Rdto.: 71%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1694 (C=O), 1596, 1573, 1540, 1515, 1492, 1456, 1416, 1341, 1188, 1162, 1139, 1096, 1051, 879, 852, 774, 499, 434 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,47 (s, 3H, CH₃); 2,90 (s, 6H, CH₃); 7,36-7,50 (m, 4H, C₆H₄); 8,66 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,76 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 21,3; 40,2; 117,5; 127,0; 130,2; 130,9; 140,4; 142,1; 143,7; 143,9; 148,0; 149,7; 152,3; 155,3; 158,0.

EM (FAB+) *m/z* (%): 378 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. $C_{18}H_{15}N_7OS$: C: 57,28; H: 4,01; N: 25,98; S: 8,50. Enc.: C: 57,09; H: 3,87; N: 25,79; S: 8,32.

2-(N,N-Dimetilamino)-3-(4-nitrofenil)-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pirimidin-10(3H)-ona 300c

Rdto.: 60%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1679 (C=O), 1580, 1533, 1502, 1449, 1409, 1345, 1331, 1304, 1241, 1293, 1162, 1136, 1111, 1097, 880, 853, 746, 416 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2,94 (s, 6H, CH_3); 7,92-7,99 (m, 2H, C_6H_4); 8,48-8,56 (m, 2H, C_6H_4); 8,70 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,79 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 Hz) δ : 40,6; 118,6; 125,7; 127,7; 138,1; 142,4; 143,5; 144,0; 147,7; 148,0; 148,8; 152,0; 154,8; 158,0.

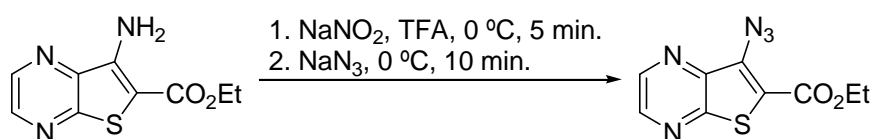
EM (FAB+) m/z (%): 409 (MH^+ , 85).

Anál. Calc. $C_{17}H_{12}N_8O_3S$: C: 50,00; H: 2,96; N: 27,44; S: 7,85. Enc.: C: 49,81; H: 2,88; N: 27,25; S: 8,03.

5.2. Preparación de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidinonas mediante reacciones tándem aza-Wittig intermolecular y aza-Wittig intramolecular/heterociclación.

5.2.1. Preparación de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidinonas mediante reacciones tándem aza-Wittig intermolecular/heterociclación.

5.2.1.1. Síntesis de 3-azidotieno[2,3-*b*]pirazino-2-carboxilato de etilo **301**



A una suspensión del aminoéster **268** (2 g, 9 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA) (40 mL) y en baño de hielo, se le añade poco a poco nitrito sódico (1,24 g, 18 mmol) y tras 5 minutos de agitación se añade azida sódica (1,75 g, 27 mmol) y se agita 10 minutos a esa temperatura. A continuación, se diluye con unos 40 mL de éter etílico a 0 °C, se vierte sobre unos 400 mL de una mezcla de agua-hielo y se extrae con éter (4 x 100 mL). Se lava con agua (2 x 100 mL) y con salmuera (2 x 100 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con hexano/AcOEt (90:10), para dar el compuesto **301** de color amarillo (2,10 g, 95%).

P.f.: 70-71 °C.

IR (KBr): 2102 (N₃), 1719 (C=O), 1690, 1552, 1510, 1466, 1412, 1385, 1361, 1295, 1234, 1195, 1139, 1080, 1048, 1017, 868, 848, 816, 762, 438 cm⁻¹.

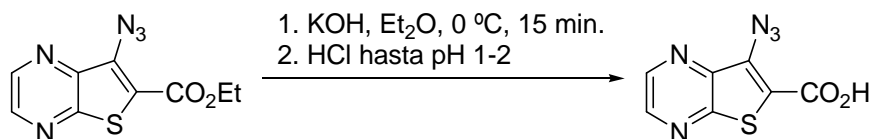
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,42 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 4,43 (c, 2H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 8,67 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,70 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 14,2; 62,1; 119,3; 133,5; 141,8; 143,4; 144,1; 154,2; 160,8.

EM (FAB+) *m/z* (%): 250 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₉H₇N₅O₂S: C: 43,37; H: 2,83; N: 28,10; S: 12,86. Enc.: C: 43,52; H: 2,98; N: 28,29; S: 12,67.

5.2.1.2. Síntesis del ácido 3-azidotieno[2,3-*b*]pirazino-2-carboxílico **302**



A una disolución de la azida **301** (2,2 g, 9 mmol) en éter (100 mL) y en baño de hielo, se le añade potasa etanólica 2N (100 mL) y se agita a esa temperatura unos 15 minutos y, posteriormente, a temperatura ambiente durante una hora. Se pone otra vez en baño de hielo, se acidifica hasta pH 1-2, se extrae con acetato de etilo (3 x 100 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío, obteniendo **302** (1,78 g, 99%).

P.f.: 139-140 °C (descomposición).

IR (KBr): 3092 (COOH), 2118 (N₃), 1695 (C=O), 1556, 1462, 1344, 1285, 1194, 1086, 1047, 988, 864, 764, 708, 510 cm⁻¹.

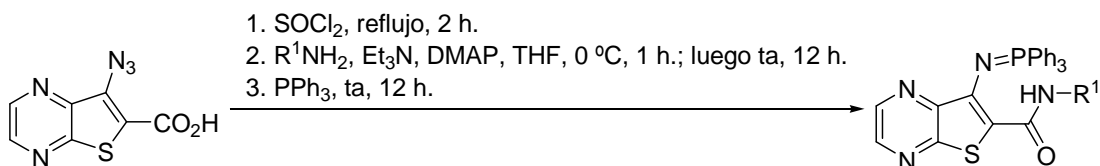
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,75 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,76 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 142,0; 144,5; 192,4.

EM (FAB+) *m/z* (%): 222 (MH⁺, 25).

Anál. Calc. C₇H₃N₅O₂S: C: 38,01; H: 1,37; N: 31,66; S: 14,50. Enc.: C: 37,82; H: 1,20; N: 31,42; S: 14,36.

5.2.1.3. Síntesis de 3-(trifenilfosforanilidenamino)tieno[2,3-*b*]pirazinas **303a,b**



Una mezcla del azidoácido **302** (0,2 g, 0,9 mmol) y SOCl₂ (3 mL) se calienta a ebullición durante 2 horas, tras las que se concentra a vacío y se seca bien. Al residuo resultante se le añade dimetilaminopiridina (DMAP) (0,01 g, 0,09 mmol), THF seco (8 mL) y trietilamina seca (0,38 mL, 2,7 mmol). Se pone en baño de hielo y se añade poco

a poco la amina primaria (0,9 mmol). Luego de agitar en baño de hielo durante una hora se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añade trifenilfosfina (0,3 g, 1,1 mmol) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:AcOEt (90:10) (o hexano/AcOEt (80:20) en el caso de la anilina) para dar los compuestos **303a,b** como sólidos amarillos.

N-Fenil-3-(trifenilfosforanilidenamino)tieno[2,3-b]pirazino-2-carboxamida 303a

Rdto.: 69%.

P.f.: 193-194 °C (descomposición).

IR (KBr): 3037 (NH), 1642 (C=O), 1592, 1545, 1886, 1437, 1342, 1223, 1193, 1118, 749, 717, 692, 529 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,97-7,05 (m, 1H, C₆H₅); 7,16-7,25 (m, 2H, C₆H₅); 7,33-7,60 (m, 11H, PPh₃+C₆H₅); 7,70-7,80 (m, 6H, PPh₃); 7,83 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,24 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 12,06 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 119,8; 123,2; 128,5; 128,6; 128,7; 130,8; 131,9; 131,9; 132,2; 132,4; 132,5; 138,5; 139,0; 141,7; 143,2; 144,5; 154,9; 162,5.

RMN ³¹P (CDCl₃, 121,5 MHz) δ: 17,4.

EM (FAB+) *m/z* (%): 531 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₃₁H₂₃N₄OPS: C: 70,17; H: 4,37; N: 10,56; S: 6,04. Enc.: C: 70,42; H: 4,18; N: 10,73; S: 6,12.

N-Bencil-3-(trifenilfosforanilidenamino)tieno[2,3-b]pirazino-2-carboxamida 303b

Rdto.: 58%.

P.f.: 220-221 °C (descomposición).

IR (KBr): 3049 (NH), 1627 (C=O), 1544, 1514, 1434, 1209, 1187, 1133, 1107, 756, 690, 559, 519 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,71 (d, 2H, *J* = 5,9 Hz, CH₂); 7,21-7,36 (m, 11H, C₆H₅); 7,41-7,49 (m, 3H, C₆H₅); 7,56-7,66 (m, 6H, C₆H₅); 7,85 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,23 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 10,38 (t, 1H, *J* = 5,9 Hz, NH).

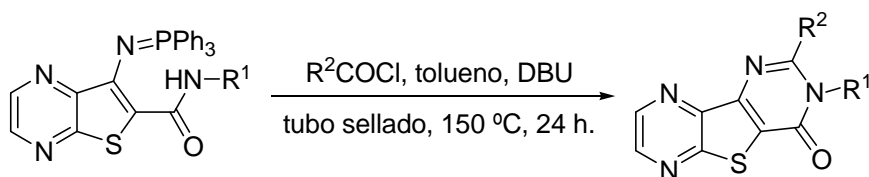
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 43,2; 126,9; 127,8; 128,3; 128,4; 131,1; 131,6; 131,6; 132,1; 132,3; 132,4; 138,3; 139,5; 141,4; 142,8; 144,6; 154,7; 164,6.

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121,5 MHz) δ : 15,6.

EM (FAB+) m/z (%): 545 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{OPS}$: C: 70,57; H: 4,63; N: 10,29; S: 5,89. Enc.: C: 70,32; H: 4,48; N: 10,53; S: 5,92.

5.2.1.4. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas 305a-h



A una disolución del fosfaceno correspondiente **303a** o **303b** (0,1 mmol) en tolueno seco (5 mL), se añade el cloruro correspondiente (0,13 mmol) y DBU (0,2 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 150 °C en tubo sellado durante 24 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (70:30) para dar los compuestos **305a-h** como sólidos blanquecinos.

3-Fenil-2-metilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona 305a

Rdto.: 73%.

P.f.: 214-215 °C.

IR (KBr): 1679 (C=O), 1561, 1538, 1486, 1426, 1374, 1328, 1256, 1193, 1160, 1074, 1041, 760, 696, 656, 428 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2,41 (s, 3H, CH_3); 7,30-7,34 (m, 2H, C_6H_5); 7,54-7,63 (m, 3H, C_6H_5); 8,75 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,88 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 24,3; 124,5; 127,7; 129,9; 130,3; 137,0; 143,0; 143,9; 144,3; 148,5; 158,2; 158,5; 158,7.

EM (FAB+) m/z (%): 295 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. C₁₅H₁₀N₄OS: C: 61,21; H: 3,42; N: 19,04; S: 10,89. Enc.: C: 61,03; H: 3,68; N: 19,17; S: 10,67.

2-Etil-3-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 305b

Rdto.: 90%.

P.f.: 284-285 °C.

IR (KBr): 1677 (C=O), 1557, 1539, 1509, 1480, 1342, 1231, 1160, 1079, 1047, 870, 744, 707, 646, 499, 452, 428 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,31 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, CH₃); 2,63 (c, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂); 7,30-7,36 (m, 2H, C₆H₅); 7,53-7,65 (m, 3H, C₆H₅); 8,75 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,91 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 11,8; 29,5; 124,4; 128,0; 129,8; 130,1; 136,6; 143,0; 144,1; 144,2; 148,6; 158,2; 158,8; 162,3.

EM (FAB+) *m/z* (%): 309 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₁₆H₁₂N₄OS: C: 62,32; H: 3,92; N: 18,17; S: 10,40. Enc.: C: 62,05; H: 3,87; N: 18,39; S: 10,27.

Análisis de rayos X: Apéndice II

3-Fenil-2-isopropilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 305c

Rdto.: 81%.

P.f.: 205-206 °C.

IR (KBr): 1675 (C=O), 1556, 1536, 1491, 1341, 1231, 1162, 1105, 1051, 772, 739, 703, 436 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,33 (d, 6H, *J* = 6,7 Hz, CH₃); 2,82 (sept, 1H, *J* = 6,7 Hz, CH); 7,28-7,34 (m, 2H, C₆H₅); 7,55-7,65 (m, 3H, C₆H₅); 8,74 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,92 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 21,5; 29,7; 32,9; 124,2; 128,0; 129,7; 130,1; 136,7; 142,9; 144,1; 148,8; 158,3; 158,9; 166,1.

EM (FAB+) *m/z* (%): 323 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₁₇H₁₄N₄OS: C: 63,33; H: 4,38; N: 17,38; S: 9,95. Enc.: C: 63,58; H: 4,16; N: 17,55; S: 9,90.

2,3-Difenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 305d

Rdto.: 80%.

P.f.: 260-261 °C (descomposición).

IR (KBr): 1666 (C=O), 1533, 1487, 1442, 1339, 1175, 1126, 1070, 777, 761, 696, 544, 441 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7,21-7,28 (m, 4H, C₆H₅); 7,29-7,32 (m, 1H, C₆H₅); 7,36-7,45 (m, 5H, C₆H₅); 8,80 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,93 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 125,1; 128,0; 128,9; 129,0; 129,2; 129,5; 129,8; 134,6; 137,0; 143,2; 144,2; 144,4; 148,6; 158,4; 158,6; 159,0.

EM (FAB+) *m/z* (%): 357 (MH⁺, 50).

Anál. Calc. C₂₀H₁₂N₄OS: C: 67,40; H: 3,39; N: 15,72; S: 9,00. Enc.: C: 67,21; H: 3,52; N: 15,49; S: 9,12.

3-Bencil-2-metilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 305e

Rdto.: 82%.

P.f.: 114-115 °C.

IR (KBr): 1668 (C=O), 1562, 1540, 1514, 1454, 1386, 1337, 1185, 1140, 1095, 1045, 951, 865, 761, 721, 693, 545, 500, 438 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,74 (s, 3H, CH₃); 5,52 (s, 2H, CH₂); 7,22-7,26 (m, 2H, C₆H₅); 7,31-7,38 (m, 3H, C₆H₅); 8,75 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,87 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 23,4; 47,7; 126,3; 126,7; 128,1; 128,5; 128,6; 129,1; 132,0; 134,9; 142,9; 144,0; 144,3; 158,6.

EM (FAB+) *m/z* (%): 309 (MH⁺, 70).

Anál. Calc. C₁₆H₁₂N₄OS: C: 62,32; H: 3,92; N: 18,17; S: 10,40. Enc.: C: 62,23; H: 3,77; N: 18,29; S: 10,65.

3-Bencil-2-etilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 305f

Rdto.: 76%.

P.f.: 180-181 °C (descomposición).

IR (KBr): 1673 (C=O), 1539, 1510, 1450, 1345, 1185, 1141, 1100, 946, 733, 695, 524, 439 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1,44 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, CH₃); 2,98 (c, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂); 5,56 (s, 2H, CH₂Ph); 7,22-7,27 (m, 2H, C₆H₅); 7,35-7,41 (m, 3H, C₆H₅); 8,77 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,91 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 11,7; 28,7; 46,9; 124,1; 126,5; 128,0; 129,1; 135,2; 143,0; 144,1; 144,2; 148,4; 158,3; 159,1; 162,4.

EM (FAB+) *m/z* (%): 323 (MH⁺, 20).

Anál. Calc. C₁₇H₁₄N₄OS: C: 63,33; H: 4,38; N: 17,38; S: 9,95. Enc.: C: 63,02; H: 4,25; N: 17,49; S: 9,87.

3-Bencil-2-isopropilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 305g

Rdto.: 79%.

P.f.: 278-280 °C (descomposición).

IR (KBr): 1671 (C=O), 1556, 1537, 1509, 1442, 1141, 1104, 947, 732, 695, 442 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,36 (d, 6H, *J* = 6,7 Hz, CH₃); 3,26 (sept, 1H, *J* = 6,7 Hz, CH); 5,57 (s, 2H, CH₂); 7,15-7,21 (m, 2H, C₆H₅); 7,29-7,37 (m, 3H, C₆H₅); 8,73 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,90 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 21,5; 32,7; 46,5; 126,3; 127,5; 127,9; 129,1; 135,6; 142,9; 144,0; 144,1; 148,5; 159,0; 166,2.

EM (FAB+) *m/z* (%): 337 (MH⁺, 30).

Anál. Calc. C₁₈H₁₆N₄OS: C: 64,26; H: 4,79; N: 16,65; S: 9,53. Enc.: C: 64,38; H: 4,89; N: 16,52; S: 9,26.

3-Bencil-2-fenilpirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona 305h

Rdto.: 85%.

P.f.: 249-250 °C (descomposición).

IR (KBr): 1668 (C=O), 1549, 1494, 1445, 1374, 1341, 1188, 1140, 1116, 1083, 1041, 869, 769, 704, 661, 515, 441 cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,42 (s, 2H, CH_2); 6,93-6,99 (m, 2H, C_6H_5); 7,20-7,25 (m, 3H, C_6H_5); 7,39-7,43 (m, 4H, C_6H_5); 7,46-7,51 (m, 1H, C_6H_5); 8,74 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,86 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

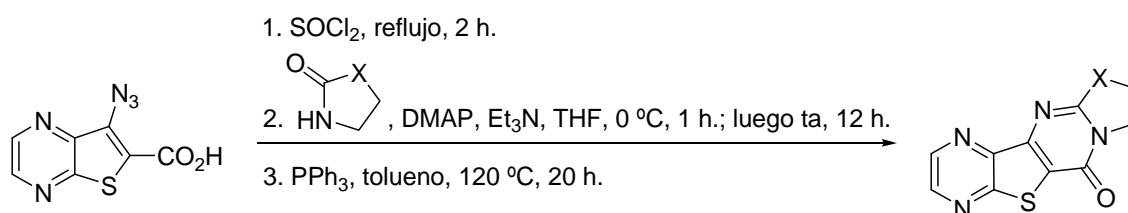
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 49,4; 125,0; 127,2; 127,5; 127,8; 128,5; 128,5; 128,7; 130,3; 134,5; 135,8; 139,8; 143,0; 144,1; 144,3; 160,0; 163,3.

EM (FAB+) m/z (%): 371 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$: C: 68,09; H: 3,81; N: 15,12; S: 8,66. Enc.: C: 68,33; H: 3,64; N: 15,35; S: 8,54.

5.2.2. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidinonas mediante reacciones tándem aza-Wittig intramolecular/heterociclación.

5.2.2.1. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas **308a-c**



Una mezcla del azidoácido **302** (0,2 g, 0,9 mmol) y SOCl_2 (3 mL) se calienta a ebullición durante 2 horas, tras las que se concentra a vacío y se seca bien. Al residuo resultante se le añade dimetilaminopiridina (DMAP) (0,01 g, 0,09 mmol), THF seco (8 mL) y la lactama correspondiente **306** (0,9 mmol). Se pone en baño de hielo y se añade poco a poco la trietilamina seca (0,38 mL, 2,7 mmol). Tras agitación en baño de hielo durante una hora y a temperatura ambiente durante 12 horas, el disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se redisuelve en CH_2Cl_2 (50 mL) y se lava con HCl 1M (50mL) y agua (2 x 50 mL). La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El residuo resultante se redisuelve en tolueno seco (10 mL), se le añade trifenilfosfina (0,3 g, 1,1 mmol) y se calienta a $120\text{ }^\circ\text{C}$ en tubo sellado durante 20 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$ (80:20) para dar los compuestos **308a-c** como sólidos de color anaranjado.

9,10-Dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirrolo[1,2-a]pirimidin-6(8H)-ona 308a

Rdto.: 58%.

P.f.: 144-145 °C.

IR (KBr): 1674 (C=O), 1589, 1484, 1436, 1177, 1118, 997, 765, 751, 720, 693, 535, 505, 441 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 2,41 (dt, 2H, *J* = 7,4 Hz, *J* = 8,0 Hz, CH₂); 3,36 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz, CH₂); 4,35 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂-N); 8,74 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,86 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 19,9; 32,4; 47,3; 123,9; 142,9; 143,9; 144,3; 150,2; 157,5; 158,0; 163,4.

EM (FAB+) *m/z* (%): 245 (MH⁺, 30).

Anál. Calc. C₁₁H₈N₄OS: C: 54,09; H: 3,30; N: 22,94; S: 13,13. Enc.: C: 53,82; H: 3,56; N: 22,83; S: 13,24.

Análisis de rayos X: Apéndice II

8,9,10,11-Tetrahidro-6H-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirido[1,2-a]pirimidin-6-ona 308b

Rdto.: 53%.

P.f.: 219-220 °C.

IR (KBr): 1667 (C=O), 1556, 1537, 1507, 1345, 1191, 1143, 1091, 762, 440 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,96-2,15 (m, 4H, CH₂); 3,21 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, CH₂); 4,20 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, CH₂-N); 8,72 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,85 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 19,1; 21,9; 31,8; 43,1; 123,2; 142,7; 144,0; 144,2; 148,3; 158,1; 158,6; 158,8.

EM (FAB+) *m/z* (%): 259 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₁₂H₁₀N₄OS: C: 55,80; H: 3,90; N: 21,69; S: 12,41. Enc.: C: 55,72; H: 4,18; N: 21,63; S: 12,54.

9,10,11,12-Tetrahidropirazino[2'',3'':4',5']tieno[3',2':4,5]pirimido[1,2-a]azepin-6(8H)-ona 308c

Rdto.: 54%.

P.f.: 189-190 °C.

IR (KBr): 1659 (C=O), 1559, 1539, 1513, 1346, 1195, 1137, 1095, 781, 439 cm⁻¹.

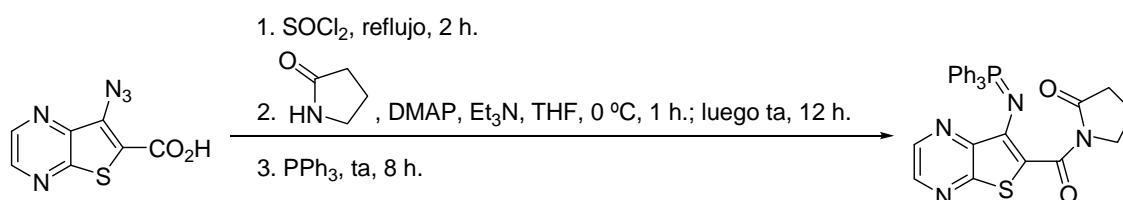
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,80-1,98 (m, 6H, CH₂); 3,23-3,33 (m, 2H, CH₂); 4,48-4,55 (m, 2H, CH₂-N); 8,72 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,85 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 Hz) δ: 25,0; 27,6; 29,6; 37,4; 43,4; 142,8; 144,1; 145,9; 148,2; 157,4; 158,2; 158,5; 163,6.

EM (FAB+) *m/z* (%): 273 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₁₃H₁₂N₄OS: C: 57,34; H: 4,44; N: 20,57; S: 11,77. Enc.: C: 57,16; H: 4,60; N: 20,32; S: 11,94.

5.2.2.2. Síntesis de 1-[[7-(Trifenilfosforanilidenamino)tieno[2,3-*b*]pirazino-6-il]-carbonil]pirrolidin-2-ona 307



Una mezcla del azidoácido **302** (0,2 g, 0,9 mmol) y SOCl₂ (3 mL) se calienta a ebullición durante 2 horas, tras las que se concentra a vacío y se seca bien. Al residuo resultante se le añade dimetilaminopiridina (DMAP) (0,01 g, 0,09 mmol), THF seco (8 mL) y γ -butirolactama (0,08 g, 0,9 mmol). Se enfría en baño de hielo, se añade poco a poco la trietilamina seca (0,38 mL, 2,7 mmol) y se agita a esa temperatura durante una hora y, posteriormente, 12 horas a temperatura ambiente. Se añade trifenilfosfina (0,3 g, 1,1 mmol) y se continúa la agitación durante 8 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:AcOEt (80:20) para dar el compuesto **307** como un sólido amarillo.

Rdto.: 57%.

P.f.: 240-242 °C (descomposición).

IR (KBr): 1745 (C=O), 1621, 1543, 1505, 1436, 1344, 1296, 1254, 1228, 1186, 1137, 1107, 717, 551, 532, 516, 435 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,91-2,40 (m, 4H, CH_2); 4,01 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 7,35-7,52 (m, 9H, C_6H_5); 7,68-7,79 (m, 6H, C_6H_5); 7,82 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,22 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 17,9; 32,8; 46,6; 128,1; 128,2; 131,3; 131,3; 131,7; 132,5; 132,6; 133,1; 138,4; 142,1; 144,5; 147,5; 155,9; 164,9; 173,0.

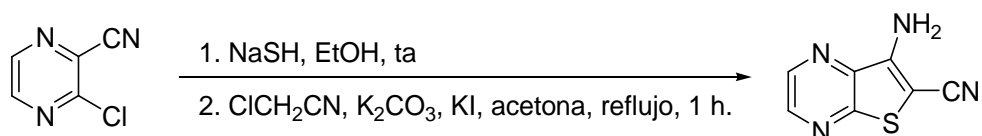
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121,5 MHz) δ : 11,5.

EM (FAB+) m/z (%): 523 (MH^+ , 20).

Anál. Calc. $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{PS}$: C: 66,65; H: 4,44; N: 10,72; S: 6,14. Enc.: C: 66,72; H: 4,38; N: 10,73; S: 6,01.

5.3. Síntesis de pirazino[2,3-*b*]pirimidinas mediante reacciones *tándem* aza-Wittig/electrociclación.

5.3.1. Síntesis de 3-amino-2-cianotieno[2,3-*b*]pirazina 309



Sobre una disolución de 2-cloro-3-cianopirazina **267** (5 g, 35,8 mmol) en EtOH (100 mL) se añade NaSH (4,01 g, 71,6 mmol) y se agita a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida por CCF. Se concentra a vacío el medio de reacción, se redisuelve en agua (100 mL), se neutraliza con HCl 2N y se concentra nuevamente a vacío. Al sólido obtenido se le añade acetona (100 mL), K_2CO_3 (4,95 g, 35,8 mmol), KI (0,59 g, 3,6 mmol), cloroacetonitrilo (2,27 mL, 35,8 mmol) y se calienta a ebullición hasta que no queda producto de partida por CCF. Se filtran a vacío las sales y se lavan con acetona. El filtrado se concentra a vacío y el sólido obtenido se recrystaliza de AcOEt o se sublima (180 °C, vacío) obteniendo **309** como cristales amarillos (4,9 g, 78%).

P.f.: 219-220 °C.

IR (KBr): 3328 (NH₂), 2198 (CN), 1644, 1566, 1529, 1482, 1422, 1351, 1161, 1105, 1049, 862, 492, 460, 437, 414 cm⁻¹.

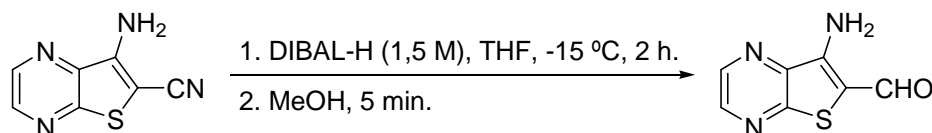
RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 5,34 (s, 2H, NH₂); 8,66 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,67 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 114,3; 139,6; 141,7; 144,5; 147,1; 155,7.

EM (FAB+) *m/z* (%): 177 (MH⁺, 30).

Anál. Calc. C₇H₄N₄S: C: 47,72; H: 2,29; N: 31,80; S: 18,20. Enc.: C: 47,54; H: 2,38; N: 31,61; S: 18,41.

5.3.2. Síntesis de 3-amino-2-formiltieno[2,3-*b*]pirazina 310



A una disolución del aminociano **309** (2 g, 11 mmol), en THF seco (190 mL), y enfriada a -15 °C, se añade lentamente DIBAL-H (1,5M, 15,1 mL, 22,7 mmol) y se agita a esa temperatura 2 horas hasta desaparición del producto de partida por CCF. Se añade MeOH (5 mL). La mezcla se agita 5 minutos, se vierte sobre unos 90 mL de HCl 1N en baño de hielo y se agita unos 30 min. Se elimina el THF a vacío y se extrae con éter (20 x 50 mL). Se secan las fases orgánicas, se concentran a vacío y el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con hexano:AcOEt (70:30), para dar el compuesto **310** como un sólido naranja (1 g, 50%).

P.f.: 185-187 °C.

IR (KBr): 3331 (NH₂), 1621 (C=O), 1606, 1566, 1530, 1487, 1350, 1267, 1218, 1168, 1097, 1041, 866, 666, 434 cm⁻¹.

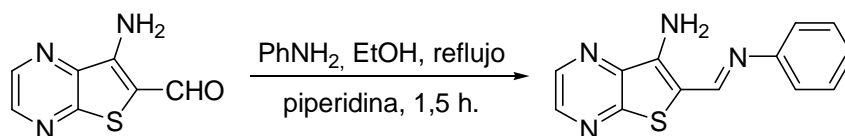
RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 6,80 (s, 2H, NH₂); 8,63 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 8,67 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina); 9,81 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ: 109,6; 140,9; 141,4; 145,1; 145,5; 157,7; 185,2.

EM (IE) *m/z* (%): 179 (M⁺, 100).

Anál. Calc. C₇H₅N₃S: C: 46,92; H: 2,81; N: 23,45; S: 17,89. Enc.: C: 46,74; H: 3,00; N: 23,28; S: 17,75.

5.3.3. Síntesis de 3-amino-2-[(*N*-fenilimino)metil]tieno[2,3-*b*]pirazina 311a



Una mezcla de aminoaldehído **310** (0,5 g, 2,8 mmol), anilina (0,33 mL, 3,6 mmol) y una cantidad catalítica de piperidina en EtOH (20 mL) se calienta a ebullición durante 1,5 horas (desaparición del aldehído por CCF). Tras enfriar, el precipitado formado se filtra y se recristaliza de EtOH para obtener **311a** (0,51 g, 72%).

P.f.: 184-186 °C (descomposición)

IR (KBr): 3434 (NH₂), 1540, 1481, 1465, 1359, 1075, 765, 448 cm⁻¹.

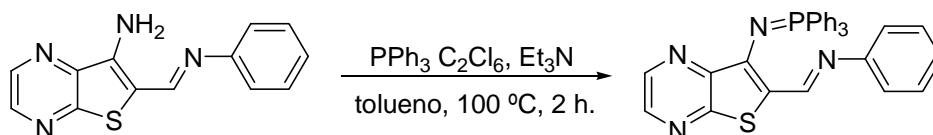
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,73 (s ancho, 2H, NH₂), 7,20-7,28 (m, 3H, C₆H₅); 7,36-7,45 (m, 2H, C₆H₅); 8,56 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina), 8,27 (s, 1H, CH); 8,60 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ: 109,5; 120,9; 126,0; 129,2; 140,9; 141,0; 142,1; 142,6; 151,5; 154,2; 156,4.

EM (FAB+) *m/z* (%): 255 (MH⁺, 100).

Anál. Calc. C₁₃H₁₀N₄S: C: 61,40; H: 3,96; N: 22,03; S: 12,61. Enc.: C: 61,07; H: 4,37; N: 22,18; S: 12,35.

5.3.4. Síntesis de 2-[(*N*-fenilimino)metil]-3-[(trifenilfosforaniliden)amino]tieno[2,3-*b*]pirazina 312a



A una mezcla de **311a** (0,25 g, 0,98 mmol), trifenilfosfina (0,39 g, 1,47 mmol) y hexacloroetano (0,35 g, 1,47 mmol) en tolueno seco (10 mL) se le añade lentamente trietilamina (0,34 mL, 2,46 mmol) y se calienta a 100 °C durante 2 horas. Tras enfriar, se filtra el sólido resultante y se recristaliza de AcOEt obteniéndose **312a** como un sólido naranja (0,33 g, 65%).

P.f.: 205-207 °C (descomposición)

IR (KBr): 1550, 1462, 1410, 1160, 1109, 708, 671, 527, 441 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,10-7,55 (m, 14H, PPh_3); 7,65-7,90 (m, 6H, $\text{C}_6\text{H}_5+\text{PPh}_3$); 7,97 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,23 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 9,32 (s, 1H, NCH).

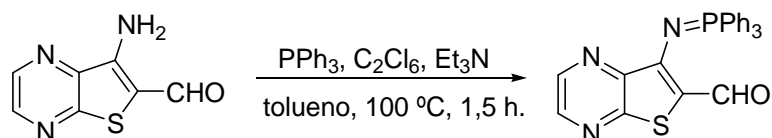
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 121,4; 125,2; 128,2; 128,4; 129,0; 131,5; 132,6; 132,9; 138,8; 141,4; 145,8; 145,9; 141,7; 152,6; 153,6; 156,5.

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121,5 MHz) δ : 8,06.

EM (FAB+) m/z (%): 515 (MH^+ , 90).

Anál. Calc. $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{PS}$: C: 72,36; H: 4,51; N: 10,89; S: 6,23. Enc.: C: 71,96; H: 4,78; N: 11,07; S: 5,96.

5.3.5. Síntesis de 2-formil-3-[(trifenilfosforaniliden)amino]tieno[2,3-*b*]pirazina 315



A una mezcla del aldehído **310** (0,3 g, 1,67 mmol), trifenilfosfina (0,66 g, 2,51 mmol) y hexacloroetano (0,59 g, 2,51 mmol) en tolueno seco (15 mL) se le añade lentamente trietilamina (0,42 mL, 4,19 mmol) y se calienta a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,5 horas. Tras enfriar, se concentra a vacío el disolvente y el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 , para dar el compuesto **315** como un sólido amarillo (0,40 g, 55%).

P.f.: 230-232 °C (descomposición)

IR (KBr): 1622 (C=O), 1494, 1468, 1430, 1348, 1175, 1106, 852, 718, 691, 517, 440 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,40-7,46 (m, 6H, PPh_3); 7,49-7,54 (m, 3H, PPh_3); 7,77-7,83 (m, 6H, PPh_3); 7,99 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,31 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 10,74 (s, 1H, CHO).

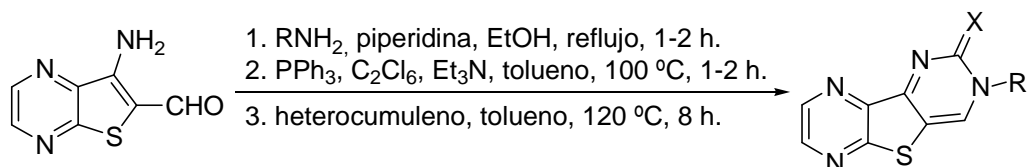
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 128,5; 128,6; 131,0; 131,8; 131,9; 131,9; 132,6; 132,6; 139,2; 143,4; 157,9; 184,3.

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121,5 MHz) δ : 9,67.

EM (FAB+) m/z (%): 440 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OPS}$: C: 68,33; H: 4,13; N: 9,56; S: 7,30. Enc.: C: 68,56; H: 3,98; N: 9,69; S: 7,06.

5.3.6. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno [2,3-*b*]pirimidinas 314a-n



Una mezcla de aminoaldehído **310** (0,1 g, 0,56 mmol), la amina correspondiente (0,67 mmol) y una cantidad catalítica de piperidina en EtOH (10 mL) se calienta a ebullición durante 1-2 horas (desaparición del aldehído por CCF). Tras enfriar, el disolvente se elimina a presión reducida. A continuación se añade una disolución de trifetilfosfina (0,22 g, 0,84 mmol) y hexafluoroetano (0,20 g, 0,84 mmol) en tolueno seco (10 mL) y posteriormente se añade lentamente trietilamina (0,19 mL, 1,40 mmol). Se calienta a 100 °C durante 1-2 horas tras lo que se enfría y se concentra a sequedad. En el siguiente paso se le añade una disolución del heterocumuleno apropiado (isocianato, CS_2 o CO_2) (0,67 mmol) en tolueno seco (10 mL) y se calienta en tubo sellado a 120 °C durante 8 horas. Se enfría nuevamente, se elimina el disolvente a presión reducida, se añade Et_2O (5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 1-3 horas. El sólido formado se filtra y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ con un gradiente de 30 al 40% de AcOEt, para dar los compuestos **314a-n**.

*3-Fenil-2-fenilimino-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidina 314a*

Cristales amarillos.

Rdto.: 73%.

P.f.: 160-161 °C.

IR (KBr): 1670, 1624, 1599, 1549, 1539, 1498, 1430, 1339, 1280, 1189, 1054, 757, 697, 662, 513, 429 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7,10-7,18 (m, 1H, C₆H₅); 7,31-7,43 (m, 4H, C₆H₅); 7,48-7,59 (m, 5H, C₆H₅); 8,36 (s, 1H, CH); 8,74 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,86 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ : 112,7; 121,6; 126,2; 129,3; 129,3; 129,7; 129,8; 140,6; 143,4; 144,3; 147,0; 150,2; 152,5; 154,8; 162,8; 165,0.

EM (ESI) m/z (%): 278 (M-C₆H₅⁺, 20).

Anál. Calc. C₂₀H₁₃N₅S: C: 67,59; H: 3,69; N: 19,70; S: 9,02. Enc.: C: 67,36; H: 3,79; N: 19,52; S: 9,19.

3-Fenil-2-(p-tolil)imino-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 314b

Cristales amarillos.

Rdto.: 65%.

P.f.: 135-137 °C (descomposición).

IR (KBr): 1627, 1590, 1490, 1452, 1349, 1322, 1305, 1168, 1111, 1051, 827, 777, 693, 495, 443 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2,43 (s, 3H, CH₃); 7,13-7,18 (m, 4H, C₆H₄); 7,32-7,36 (m, 5H, C₆H₅); 8,35 (s, 1H, CH); 8,73 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,85 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 Hz) δ : 21,3; 112,6; 125,9; 128,5; 128,5; 129,5; 130,3; 139,2; 140,1; 143,3; 144,5; 146,9; 152,1; 154,9; 155,8; 162,7; 164,7.

EM (FAB+) m/z (%): 370 (MH⁺, 20).

Anál. Calc. C₂₁H₁₅N₅S: C: 68,27; H: 4,09; N: 18,96; S: 8,68. Enc.: C: 68,45; H: 3,87; N: 18,72; S: 8,49.

3-Fenil-2-(4-nitrofenil)imino-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 314c

Cristales amarillos.

Rdto.: 80%.

P.f.: 247-248 °C.

IR (KBr): 1628, 1551, 1504, 1453, 1295, 1165, 1106, 851, 764, 722, 497, 443 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7,46-7,52 (m, 5H, C₆H₅); 7,73-7,77 (m, 2H, C₆H₄); 8,24-8,28 (m, 2H, C₆H₄); 8,42 (s, 1H, CH); 8,78 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,88 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 113,4; 125,1; 125,3; 126,2; 127,5; 129,6; 130,4; 131,5; 142,2; 142,6; 144,1; 145,6; 147,3; 151,2; 162,4; 163,3.

EM (FAB+) m/z (%): 401 (MH^+ , 30).

Anál. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C: 59,99; H: 3,02; N: 20,99; S: 8,01. Enc.: C: 59,83; H: 2,91; N: 20,73; S: 7,80.

2-n-Butilimino-3-fenil-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 314d

Cristales verdes.

Rdto.: 66%.

P.f.: 140-141 °C (descomposición).

IR (KBr): 1627, 1599, 1577, 1503, 1471, 1422, 1365, 1346, 1178, 1098, 1084, 842, 741, 693, 655, 444 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.02 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.40-1.54 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.86-2.00 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.09 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.94-7.04 (m, 1H, C_6H_5); 7.27-7.38 (m, 4H, C_6H_5); 7.88 (s, 1H, CH); 8.58 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H pirazina); 8.67 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 13,8; 19,9; 29,9; 53,8; 107,9; 122,0; 123,0; 128,6; 142,5; 143,2; 143,7; 146,0; 148,8; 149,0; 160,9; 162,5.

EM (FAB+) m/z (%): 336 (MH^+ , 60).

Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}$: C: 64,45; H: 5,11; N: 20,88; S: 9,56. Enc.: C: 64,32; H: 4,92; N: 20,53; S: 9,40.

3-Fenil-2-Isopropilimino-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 314e

Cristales amarillos.

Rdto.: 71%.

P.f.: 110-111 °C (descomposición).

IR (KBr): 1631, 1575, 1549, 1486, 1438, 1182, 1119, 1073, 750, 721, 696, 439, 507 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1,52 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, CH_3); 5,30 (sept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH); 7,39-7,46 (m, 5H, C_6H_5); 8,35 (s, 1H, CH); 8,70 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,83 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 21,8; 51,2; 112,6; 121,7; 123,1; 125,1; 140,4; 143,2; 146,6; 151,2; 154,5; 157,1; 160,2; 167,8.

EM (FAB+) m/z (%): 322 (MH^+ , 40).

Anál. Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}$: C: 63,53; H: 4,70; N: 21,79; S: 9,98. Enc.: C: 63,37; H: 4,58; N: 22,01; S: 9,89.

3-n-Butil-2-fenilimino-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 314f

Cristales púrpura.

Rdto.: 67%.

P.f.: 234-236 °C.

IR (KBr): 1627, 1577, 1503, 1471, 1422, 1365, 1346, 1214, 1179, 1156, 1098, 1084, 842, 740, 693, 655, 496, 443 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,02 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,40-1,54 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,86-2,00 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,09 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6,96-7,04 (m, 1H, C_6H_5); 7,28-7,36 (m, 4H, C_6H_5); 7,88 (s, 1H, CH); 8,58 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,67 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 13,8; 19,9; 29,9; 53,8; 107,9; 122,0; 123,0; 128,6; 142,5; 143,2; 143,7; 146,0; 148,7; 149,0; 161,0; 162,4.

EM (FAB+) m/z (%): 336 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}$: C: 64,45; H: 5,11; N: 20,88; S: 9,56. Enc.: C: 64,14; H: 5,29; N: 20,78; S: 9,32.

Análisis de rayos X: Apéndice II

3-n-Butil-2-(p-tolil)imino-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 314g

Cristales púrpura.

Rdto.: 76%.

P.f.: 249-250 °C.

IR (KBr): 1628, 1582, 1493, 1470, 1421, 1362, 1179, 1100, 1083, 1042, 845, 826, 815, 786, 747, 652, 485, 444 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1,00 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,40-1,50 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,87-1,96 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,31 (s, 3H, CH_3);

4,06 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7,08-7,13 (m, 2H, C_6H_4); 7,17-7,21 (m, 2H, C_6H_4); 7,85 (s, 1H, CH); 8,56 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,66 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 13,9; 20,0; 21,0; 30,0; 53,8; 107,6; 122,8; 129,3; 131,2; 142,5; 143,3; 143,7; 146,1; 149,0; 152,0; 160,9; 162,5.

EM (FAB+) m/z (%): 350 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$: C: 65,30; H: 5,48; N: 20,04; S: 9,18. Enc.: C: 64,97; H: 5,26; N: 20,17; S: 9,01.

Análisis de rayos X: Apéndice II

3-n-Butil-2-(4-nitrofenil)imino-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina

314h

Sólido marrón.

Rdto.: 77%.

P.f.: 265-267 °C.

IR (KBr): 1624, 1523, 1480, 1417, 1363, 1320, 1178, 1153, 1102, 1084, 860, 843, 748, 656, 447 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1,04 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,45-1,54 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,91-1,99 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,19 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7,40-7,45 (m, 2H, C_6H_4); 8,07 (s, 1H, CH); 8,17-8,21 (m, 2H, C_6H_4); 8,67 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,77 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 13,8; 20,0; 30,2; 54,5; 110,6; 123,3; 125,0; 141,9; 142,7; 143,1; 143,8; 146,7; 150,4; 156,0; 161,2; 162,6.

EM (FAB+) m/z (%): 381 (MH^+ , 30).

Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C: 56,83; H: 4,24; N: 22,09; S: 8,43. Enc.: C: 56,67; H: 4,18; N: 22,15; S: 8,49.

3-n-Butil-2-n-butylimino-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina **314i**

Sólido Amarillo.

Rdto.: 77%.

P.f.: 111-113 °C (descomposición).

IR (KBr): 1662, 1635, 1541, 1466, 1411, 1377, 1337, 1185, 1162, 736, 633, 530, 501, 468, 447 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1,00 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,39-1,52 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,86-1,94 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,12-4,16 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 8,27 (s, 1H, CH); 8,71 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,85 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 13,7; 26,5; 31,0; 53,4; 112,2; 143,2; 144,0; 146,7; 154,1; 155,1; 162,2; 163,8.

EM (FAB+) m/z (%): 316 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$: C: 60,92; H: 6,71; N: 22,20; S: 10,17. Enc.: C: 60,85; H: 6,58; N: 22,12; S: 10,34.

3-n-Butil-2-isopropilimino-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 314j

Sólido marrón.

Rdto.: 79%.

P.f.: 140-142 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 1659, 1632, 1522, 1464, 1334, 1163, 1093, 907, 726, 644, 440 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1,01 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,38-1,41 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,53 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, CH_3); 1,78-1,84 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,88 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,62-4,69 (sept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH); 8,41 (s, 1H, CH); 8,69 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,94 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 13,8; 19,5; 23,4; 29,9; 43,9; 46,8; 116,6; 143,5; 143,7; 144,3; 151,5; 157,8; 160,7; 163,4.

EM (FAB+) m/z (%): 302 (MH^+ , 100).

Anál. Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$: C: 59,77; H: 6,35; N: 23,24; S: 10,64. Enc.: C: 59,64; H: 6,29; N: 23,38; S: 10,51.

3-n-Butil-2-tioxo-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 314l

Sólido naranja.

Rdto.: 80%.

P.f.: 142-143 °C.

IR (KBr): 1598, 1492, 1438, 1374, 1188, 1119, 796, 720, 696, 538, 500 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1,03 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,45-1,54 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,98-2,05 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,64 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 8,45 (s, 1H, CH); 8,73 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,89 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 13,7; 20,0; 30,1; 59,4; 118,0; 142,0; 143,8; 144,0; 146,9; 157,6; 162,2; 180,1.

EM (FAB+) m/z (%): 277 (MH^+ , 20).

Anál. Calc. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}_2$: C: 52,15; H: 4,38; N: 20,27; S: 23,20. Enc.: C: 52,22; H: 4,25; N: 20,09; S: 22,98.

3-Fenil-2-oxo-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 314m

Sólido amarillo.

Rdto.: 60%.

P.f.: 225-226 °C.

IR (KBr): 1676 (C=O), 1454, 1376, 1188, 1097, 1024, 998, 973, 694, 461 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7,52-7,65 (m, 5H, C_6H_5); 8,42 (s, 1H, CH); 8,80 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,93 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 112,6; 126,3; 129,7; 129,8; 140,6; 143,4; 144,3; 147,0; 154,7; 162,8; 165,0.

EM (FAB+) m/z (%): 281 (MH^+ , 15).

Anál. Calc. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}$: C: 59,99; H: 2,88; N: 19,99; S: 11,44. Enc.: C: 60,34; H: 3,09; N: 19,63; S: 10,95.

3-n-Butil-2-oxo-pirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 314n

Sólido amarillo

Rdto.: 58%.

P.f.: 233-235 °C.

IR (KBr): 1639 (C=O), 1499, 1470, 1445, 1417, 1359, 1174, 1100, 1056, 781, 642, 497, 444 cm^{-1} .

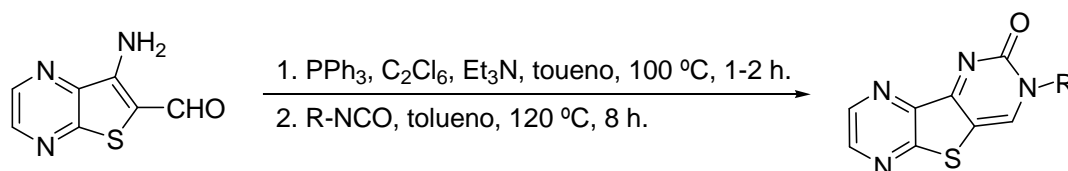
RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0,99 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,40-1,50 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,86-1,94 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,14 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 8,30 (s, 1H, CH); 8,71 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,84 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 13,6; 19,9; 31,0; 53,3; 112,1; 142,6; 143,1; 144,0; 146,6; 155,0; 162,1; 163,7.

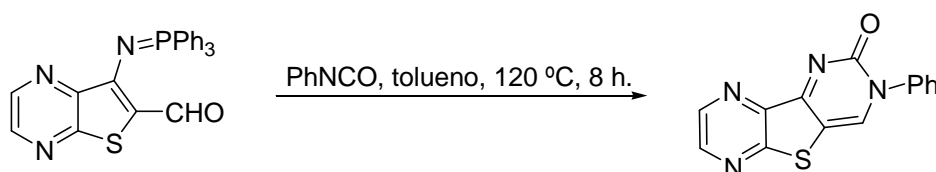
EM (FAB+) m/z (%): 261 (MH^+ , 50).

Anál. Calc. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$: C: 55,37; H: 4,65; N: 21,52; S: 12,32. Enc.: C: 55,11; H: 4,17; N: 21,41; S: 11,88.

5.3.7. Síntesis de pirazino[2',3':4,5]tieno [2,3-*b*]pirimidinas 314m-q



A una disolución del aminoaldehído **310** (0,1 g, 0,56 mmol), trifenilfosfina (0,22 g, 0,84 mmol) y hexacloroetano (0,20 g, 0,84 mmol) en tolueno seco (10 mL) se le añade lentamente trietilamina (0,19 mL, 1,40 mmol). Se calienta a 100 °C durante 1-2 horas tras lo que se enfría, se le añade el isocianato apropiado (0,67 mmol) y se calienta en tubo sellado a 120 °C durante 8 horas. Se enfría, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ con un gradiente de 50 al 100% de AcOEt, para dar los compuestos **314m** (71%), **314n** (65%) y **314o-q** como sólidos de color amarillo.



A una disolución del fosfaceno **315** (0,1 g, 0,23 mmol) en tolueno seco (5 mL) se añade el isocianato de fenilo (0,27 mmol) y se calienta a 120 °C en tubo sellado durante 8 horas (desaparición del fosfaceno por CCF). Se enfría, se concentra a

sequedad y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ con un gradiente de 50 al 100% de AcOEt, para dar **314m** (0,037 g, 58%).

2-Oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 314o

Rdto.: 93%.

P.f.: 260-262 °C (descomposición).

IR (KBr): 1671 (C=O), 1623, 1526, 1428, 1350, 1278, 1185, 1091, 1051, 803, 732, 632, 521 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,42 (s, 3H, CH_3); 7,29-7,35 (m, 2H, C_6H_4); 7,37-7,42 (m, 2H, C_6H_4); 8,39 (s, 1H, CH); 8,72 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,84 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Hz) δ : 29,6; 112,4; 125,8; 130,1; 138,0; 139,7; 143,2; 144,5; 146,8; 154,7; 162,6; 164,6; 171,1.

EM (FAB+) m/z (%): 295 (MH^+ , 40).

Anál. Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$: C: 61,21; H: 3,42; N: 19,04; S: 10,89. Enc.: C: 61,52; H: 3,25; N: 19,15; S: 10,28.

3-(4-Nitrofenil)-2-oxo-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 314p

Rdto.: 70%.

P.f.: >300 °C.

IR (KBr): 1657 (C=O), 1614, 1521, 1494, 1465, 1416, 1348, 1317, 1113, 872, 859, 775, 703, 444 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ : 7,76-7,80 (m, 2H, C_6H_4); 8,34 (s, 1H, CH); 8,42-8,46 (m, 2H, C_6H_4); 8,76 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,90 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 125 Hz) δ : 111,9; 124,5; 128,3; 141,7; 143,6; 145,9; 147,2; 147,3; 147,6; 153,9; 162,3; 164,2.

EM (FAB+) m/z (%): 281 (MH^+-NO_2 , 25).

Anál. Calc. $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: C: 51,69; H: 2,17; N: 21,53; S: 9,86. Enc.: C: 51,06; H: 2,47; N: 21,02; S: 9,97.

3-Isopropil-2-oxo-2,3-dihidropirazino[2',3':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 314q

Rdto.: 68%.

P.f.: 241-243 °C (descomposición).

IR (KBr): 1647 (C=O), 1524, 1503, 1466, 1374, 1349, 1272, 1181, 1117, 1082, 1053, 784, 733, 445 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1,53 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, CH_3); 5,30 (sept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH); 8,34 (s, 1H, CH); 8,70 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina); 8,83 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H pirazina).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) δ : 22,1; 51,2; 112,6; 140,3; 142,8; 143,2; 146,6; 154,9; 162,2; 162,8.

EM (FAB+) m/z (%): 247 (MH^+ , 90).

Anál. Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$: C: 53,64; H: 4,09; N: 22,75; S: 13,02. Enc.: C: 53,98; H: 4,38; N: 23,05; S: 13,19.

6. Conclusiones

6. Conclusiones

Se ha desarrollado una metodología, muy simple y eficaz, para la síntesis de pirazintienopirimidinas mediante procesos dominó aza-Wittig/adición nucleófila intermolecular/ciclación intramolecular. Se ha investigado el efecto de los nucleófilos y de los heterocumulenos empleados en la regioselectividad de la reacción. Esta metodología se ha mostrado muy eficaz para la preparación de bis(pirazintienopirimidinas), compuestos que no son fácilmente accesibles por otros procedimientos sintéticos.

Se ha estudiado la síntesis en un sola etapa de pirazintienopirimidinas, mediante reacciones tándem aza-Wittig/electrociclación.

Pirazintienopirimidinas cíclicas, una clase de compuestos particularmente difíciles de obtener, se han podido preparar adecuadamente mediante reacciones tándem aza-Wittig intramolecular/heterociclación.

Se ha comprobado que esta metodología es apropiada para la preparación de otro tipo de sistemas como pirazintienotriazolopirimidinas y bis(pirazintienotriazolopirimidinas).

Esta estrategia, que implica reacciones dominó en una sola operación sintética, es económica y medioambientalmente muy ventajosa por la sencillez del procedimiento, reducción de las etapas de purificación y aislamiento, y minimización del tiempo, costes y producción de residuos.

El sistema de pirazintienopirimidina es isómero de la 1,10-fenantrolina y podría ser de interés, por consiguiente, para preparar nuevos ligandos polidentados capaces de autoacoplarse y dar estructuras supramoleculares. Su posible utilidad para la obtención de compuestos con diferente actividad farmacológica parece también evidente.

