

APLICACIÓN DE LA RADIACIÓN CON MICROONDAS EN LA SÍNTESIS DE
PIRIDAZINAS A PARTIR DEL ACIDO GLIOXÍLICO, HIDRAZINA Y
ACETOFENONAS *p*-SUSTITUIDAS

DIEGO FRANCISCO CIFUENTES GALINDRES

UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN PRODUCTOS DE IMPORTANCIA BIOLÓGICA
(GIPIB)
SAN JUAN DE PASTO
2014

APLICACIÓN DE LA RADIACIÓN CON MICROONDAS EN LA SÍNTESIS DE
PIRIDAZINAS A PARTIR DEL ACIDO GLIOXÍLICO, HIDRAZINA Y
ACETOFENONAS *p*-SUSTITUIDAS

DIEGO FRANCISCO CIFUENTES GALINDRES

Trabajo de grado presentado al comité curricular y de investigaciones del
Departamento de Química como requisito parcial para optar al título de Químico.

Directora

SILVIA CRUZ SÁNCHEZ
Ph.D. EN CIENCIAS QUIMICAS

UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN PRODUCTOS DE IMPORTANCIA BIOLÓGICA
(GIPIB)
SAN JUAN DE PASTO
2014

Las ideas y conclusiones aportadas en el presente trabajo de grado son responsabilidad exclusiva del autor.

Artículo 1^o del acuerdo No. 324 del 11 de octubre de 1966, emanado por el Honorable Consejo Directivo de la Universidad de Nariño.

Nota de Aceptación:

SILVIA CRUZ SANCHEZ

Director

HENRY INSUASTY INSUASTY

Jurado

LYNAY SANTACRUZ GUTIÉRREZ

Jurado

San Juan de Pasto, Noviembre de 2014

RESUMEN

TITULO: APLICACIÓN DE LA RADIACIÓN CON MICROONDAS EN LA SÍNTESIS DE PIRIDAZINAS A PARTIR DEL ACIDO GLIOXÍLICO, HIDRAZINA Y ACETOFENONAS *p*-SUSTITUIDAS*.

AUTOR: Diego Cifuentes**

PALABRAS CLAVE: condensación aldólica, síntesis combinación [4+2], piridazinonas, reacciones multicomponente, reacciones One-pot, radiación con microondas.

DESCRIPCIÓN: Las piridazinonas son sistemas heterocíclicos nitrogenados de procedencia sintética, que han sido estudiados sistemáticamente, debido a sus potenciales actividades biológicas y farmacológicas. La mayoría de reportes existentes usan metodologías clásicas de síntesis que impone ciertos límites en los alcances sintéticos.

En el presente trabajo de investigación se ha desarrollado una metodología novedosa y eficiente que proporciona 6-arilpiridazin-3(2*H*)-onas en condiciones suaves de reacción y de purificación a partir de reacciones one-pot en ausencia de disolvente, usando la radiación con microondas como método de calentamiento. Esta síntesis involucra condensación aldólica cruzada entre un derivado de acetofenona y ácido glioxílico para generar sistemas γ -ceto- α,β -insaturado, la reacción entre estos últimos e hidrazina da lugar a la formación de piridazinonas a través de una ciclación vía combinación [4+2]. Inicialmente se realizaron ensayos para estudiar la posible formación de los productos a través de reacciones multicomponente. Desafortunadamente, todas las modificaciones en las condiciones de reacción (aumentar el tiempo de reacción, la temperatura, el uso de diferentes tipos de catalizadores) que se hicieron para intentar obtener los compuestos de interés, a través de la metodología propuesta, no condujeron a la formación de los productos objetivo lo que obligó a proponer una nueva estrategia de síntesis. Utilizando esta ruta de síntesis se obtuvieron 6 compuestos en tiempos de reacción cortos (16-32 min.) con muy buenos rendimientos (66-88%). Las estructuras de todas las sustancias sintetizadas fueron elucidadas por resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C mono, bidimensional (HMBC HSQC) y espectrometría de masas.

* Facultad de Ciencias exactas y naturales. Departamento de Química. Director: Ph.D. Silvia Cruz Sánchez

** Trabajo de investigación

ABSTRACT

TITLE: APPLICATION OF MICROWAVE RADIATION IN THE SYNTHESIS OF PYRIDAZINES FROM GLYOXYLIC ACID, HYDRAZINE AND *p*-SUBSTITUTED ACETOPHENONES*.

AUTHOR: Diego Cifuentes**.

KEY WORDS: aldol condensation, combination synthesis [4+2], pyridazinones, multicomponent reactions, one-pot reactions, microwave radiation.

DESCRIPTION: Pyridazinones are nitrogenous heterocyclic systems obtained by synthetic methods; they have been systematically studied due to their biological and pharmacological activities. Most reports use standard methodologies of synthesis which impose certain limits on the synthetic scope.

In the present research we developed a novel and efficient methodology carried out in one-pot reactions in solvent-free conditions and using microwave radiation as the heating source that, provides 6-arilpiridazin-3(2H)-ones under mild reaction conditions and easy-purification process. This synthesis involves cross aldol condensation between acetophenone derivatives and glyoxylic acids to produce unsaturated γ -keto- α,β -systems, the reaction between the latter and hydrazine results in the formation of pyridazinones through an route combination cyclization [4+2].

Initially tests were performed to study the possible formation of products via multicomponent reactions. Unfortunately, all the improvements in the reaction conditions such as: longer reaction time, higher temperature, and different types of catalysts, were made in order to obtain the target compounds, due to the proposed methodology did not yield the target products, we were forced to propose a new synthesis strategy.

6 compounds were synthesized by this route with short reaction times and good yields. The structures of all the synthesized compounds were characterized by ^1H and ^{13}C one and two-dimensional NMR, and mass spectrometry.

* Facultad de Ciencias exactas y naturales. Programa de Química. Director: Ph.D. Silvia Cruz Sánchez

** Investigative work

TABLA DE CONTENIDO

	pág.
RESUMEN.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	14
2. OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo general.....	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3. MARCO REFERENCIAL.....	17
3.1 MARCO TEÓRICO.....	17
3.1.1 Diazinas.....	17
3.1.2. Química de las piridazinas y piridazinonas.....	18
3.1.3. Métodos de síntesis de piridazinas y piridazinonas.....	20
3.1.3.1 A partir de compuestos dicarbonílicos α - β insaturados.....	20
3.1.3.2 A partir de γ -cetoácidos, γ -cetoésteres o anhídridos de ácido.....	21
3.1.3.3. A partir de 1,2 dicetonas.....	23
3.1.4 Métodos de síntesis de bajo impacto ambiental.....	24
3.1.4.1. Radiación con microondas (MW).....	25
3.1.4.2 Reacciones One-pot.....	25
3.1.4.3 Reacciones multi-componente RMC.....	25
3.2 ESTADO DEL ARTE.....	27
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	39
5.1 Estudio de la reacción tricomponente entre ácido glioxílico hidrazina y una serie de acetofenonas <i>p</i> -sustituídas.....	39
5.1.1 Estudio de la reacción tricomponente a 110°C y 10 min. de reacción.....	39
5.1.2 Estudio de la reacción tricomponente a 110°C y 80 min. de reacción.....	42
5.1.3 Estudio de la reacción tricomponente a temperaturas 150°C, 200°C y 270°C.....	43

5.1.4 Estudio de la reacción tricomponente: influencia de catálisis.....	44
5.2. Estudio de la reacción: formulación de la estrategia one-pot	47
5.2.1 Estudio de la reacción one-pot con cantidades equimolares de 59a y 60.....	47
5.2.2 Estudio de la reacción one-pot incluyendo exceso de 43.....	48
5.3 Caracterización de 6-arilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-onas 61a-f.....	52
5.4 Posible ruta de formación de las 6-arilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-onas 61a-f	67
6. PARTE EXPERIMENTAL	70
6.1 Síntesis one-pot de las 6-aril-2 <i>H</i> -piridazin-3-onas	70
6.1.1 6-fenilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona 61a	71
6.1.2 6-(<i>p</i> -toluil)piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona 61b.....	71
6.1.3 6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona 61c	71
6.1.4 6-(4-clorofenil)piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona 61d.....	72
6.1.5 6-(4-hidroxifenil)piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona 61e	72
6.1.6 6-(4-nitrofenil)piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona 61f.....	72
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	73
BIBLIOGRAFIA	75
ANEXOS	79

ABREVIATURAS

°C	Grados centígrados
CCD	Cromatografía de Capa Delgada
g	Gramos
min	Minutos
HMBC	Heteronuclear multiple bond connectivity
HSQC	Heteronuclear single quantum correlation
p.f.	Punto de fusión
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protónica
°T	Temperatura
%	Porcentaje
M ⁺	Ion molecular
m/z	Relación masa/carga
RCM	Reacción multicomponente
MW	Radiación con microondas
MHz	Unidad de medida de la frecuencia de trabajo, equivale a 10 ⁶ hercios
ppm	Partes por millón
DMSO	Dimetil sulfóxido
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
R _f	Ratio of front (Relación de frentes o factor de retención)

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. tipos de Diazinas	17
Figura 2. Estructura de una piridina	18
Figura 3. Formas canónicas de una piridazina.	19
Figura 4. Piridazinonas.	20
Figura 5. Síntesis de piridazinas con actividad antiplaquetaria.....	28
Figura 6. Piridazinas usadas como ligantes.....	30
Figura 7. Pirazino[2,3- <i>d</i>]piridazinas con actividad sobre el sitio de unión de benzodiazepina del receptor GABA _A	33
Figura 8: CCD de la reacción tricomponente entre ácido glioxílico, hidrazina y acetofenona a 110°C.....	40
Figura 9: CCD de las reacciones de control vs la reacción tricomponente a 110 °C	42
Figura 10: CCD de la reacción tricomponente hasta los 80 min. de reacción.....	43
Figura 11: CCD de la reacciones tricomponente a temperaturas de 150°C, 200°C y 270°C	44
Figura 12: CCD de la reacción tricomponente a 110°C catalizada con 10 mol% KOH-alúmina.....	45
Figura 13: CCD compuesto γ -ceto- α - β insaturado 70a en cantidades en equimolares de 60 y 59a	48
Figura 14: CCD para la obtención del compuesto γ -ceto- α - β insaturado 70a con exceso de 60	49
Figura 15: CCD segunda etapa reacción one-pot.....	50
Figura 16: Espectro de RMN ¹ H del compuesto 61d, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆	51
Figura 17: Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 61d, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆	55
Figura 18: Espectro HSQC del compuesto 61d, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆	56
Figura 19: Espectro HMBC del compuesto 61d, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆	58
Figura 20: Espectro de masas del producto 61d.....	60
Figura 21: Estructura general de las 6-aril-2 <i>H</i> -piridazin-3-onas.....	69

LISTA DE ESQUEMAS

	pág.
Esquema 1. Síntesis de piridazinas desde compuestos dicarbonílicos α - β insaturados.....	21
Esquema 2. Obtención de piridazinonas 6-sustituídas.	21
Esquema 3. Obtención de piridazinonas desde anhídrido succínico	22
Esquema 4. Obtención de piridazinonas desde compuestos metilén activos	22
Esquema 5. Obtención de hidroxipiridazinonas a partir de anhídrido maléico.....	23
Esquema 6. Piridazinonas sustituídas desde 1,2 dicetonas	23
Esquema 7. Síntesis Schmidt-Druey	24
Esquema 8. Síntesis de 6-aril-tetrahidro-3-piridazinonas	27
Esquema 9. Reacciones multicomponentes para la síntesis de piridazinonas sustituídas	29
Esquema 10. Piridazinonas partiendo de ácidos aroilacrilicos y derivados del indol	31
Esquema 11. Síntesis multicomponente de piridazinas y piridazinonas	32
Esquema 12. Síntesis 6-fenil-2 <i>H</i> -piridazinonas desde acetofenonas, ácido glioxílico	34
Esquema 13. Síntesis de piridazinonas enmarcada en la química verde	35
Esquema 14. Síntesis de Indoilpiridazinas	36
Esquema 15. Síntesis en una etapa de 6-Aril-1 <i>H</i> -piridazin-3-onas.....	37
Esquema 16: Intermediarios posibles y subproductos de reacciones secundarias	38
Esquema 17: Reacción tricomponente entre ácido glioxílico, hidrazina y acetofenona.....	39
Esquema 18: Condiciones de reacción para cada una de las reacciones control	41
Esquema 19: Reacción one pot para la formación de 6-fenilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona ..	47
Esquema 20: Posible patrón de fragmentaciones comunes propuesto para los productos 61 a-f	63
Esquema 21: Posible patrón de fragmentaciones los productos 61c, 61d, 61e y 61f	64
Esquema 22: Formación del producto 71a.	66
Esquema 23: Posible mecanismo de reacción de formación de las 6-arilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-onas 61a-f	68

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1: Condiciones de reacción para los ensayos a diferentes temperaturas	43
Tabla 2: Condiciones de reacción y propiedades fisicoquímicas de las piridazinonas 61a-f	51
Tabla 3: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN ^1H de las 6-arilpiridazin- 3(2 <i>H</i>)-onas 61a-f	59
Tabla 4: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN ^{13}C de las 6-arilpiridazin- 3(2 <i>H</i>)-onas 61a-f	59
Tabla 5: Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 6-arilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-onas 61a-f	62

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Información espectroscópica del compuesto 6-fenilpiridazin-3(2H)-ona 61a.	78
Anexo B. Información espectroscópica del compuesto del compuesto 6-(p-toluil)piridazin-3(2H)-ona 61b.	83
Anexo C. Información espectroscópica del compuesto del compuesto 6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona 61c.	88
Anexo D. Información espectroscópica del compuesto 6-(4-hidroxifenil)piridazin-3(2H)-ona 61e.	93
Anexo E. Información espectroscópica del compuesto 6-(4-nitrofenil)piridazin-3(2H)-ona 61f.	98
Anexo F. Mecanismos de fragmentación para señales más abundantes en los espectros de masas de los compuestos 61a-f.	104

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos juegan un papel importante en el proceso de descubrimiento de fármacos ya que muchos han mostrado ser eficientes en el tratamiento de enfermedades. La actividad frente a ciertas enfermedades se debe principalmente a su analogía estructural con los sistemas de origen biológico. La síntesis y el estudio de los sistemas heterocíclicos permiten ampliar el número de sustancias con propiedades útiles que en el futuro podrían ser puestas al servicio, principalmente, de la medicina.

Las piridazinonas son sistemas heterocíclicos nitrogenados de procedencia sintética, que han sido estudiados sistemáticamente, debido fundamentalmente a sus promisorias actividades biológicas y farmacológicas. La importancia de generar nuevos sistemas piridazínicos, está en el reconocimiento de esta clase de compuestos como farmacóforos versátiles en química médica y el estudio de algunos de sus derivados que exhiben un amplio rango de actividad biológica. Por ejemplo tienen una amplia aplicación como agentes anticancerígenos¹, antiinflamatorios², herbicidas³, analgésicos⁴, antimicrobianos⁵, antihipertensivos⁶, antidiabéticos⁷, antiplaquetarios⁸. Todo esto deriva un interés en el diseño de rutas sintéticas para obtener este tipo sistemas y muchos estudios sobre su comportamiento químico.

Si bien se han descrito métodos de síntesis de derivados de sistemas piridazínicos, la mayoría utiliza precursores o intermediarios que son poco accesibles o resultan muy costosos y usan sistemas de calentamiento convencional⁹ (por inducción), estas condiciones imponen ciertos límites en los alcances sintéticos de dichos métodos. Sin embargo, el gran potencial fármaco-biológico de este tipo de sistemas ha hecho que se despierte el interés en diseñar metodologías nuevas y más eficientes, para hacer frente a este desafío, se han estudiado metodologías alternativas a la clásicas, como es el caso de las

¹ MALINKA, W., REDZICKA, A., LOZACH, O., *Il Farm.*, 59, 457-462 2004; p.

² OKCELİK, B., UNLU, S., BANOGLU, E., KUPELI, E., YESILADA, E., SAHIN, M. F. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 336, 2003; p. 406-412.

³ PIAZ, V. D., CICIANI, G., GIOVANNONI, M. P. *Synthesis.*, No. 7, 1994; p. 669-671.

⁴ PIAZ, V. D., GIOVANNONI, M. P., CICIANI, G., BARLOCCO, D., GIARDINA, G., PETRONE, G., CLARKE, G. D. *Eur. J. Med. Chem.*, 31, 1996; p. 65-70.

⁵ WANG, T., DONG, Y., WANG, L. C., CHEN, Z. *Arzneim. Forsch.* 57, 2007; p. 641-646.

⁶ OGRETIR, C., YARLIGAN, S., DEMIRAYAK, S. *J. Chem. Eng.*, 47, 2002; p. 1396-1400.

⁷ RATHISH, I. G., JAVED, K., BANO, S., AHMAD, S., ALAM, M. S., PILLAI, K. K. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 2009; p. 2673-2678.

⁸ CHERNG, S., HUANG, W. H., SHIAU, C. Y., LEE, A. R., CHOU, T. C. *Eur. J. Pharm.*, 532, 2006; p. 32-37.

⁹ ABDELRAZEK, F., SALAH, M., MEKKY, A., *Tetrahedron.*, 57, 2001; p. 1813-1817.

reacciones multicomponente (RMC) y las reacciones One-pot, que junto con la radiación de microondas (MW) proporcionan una interesante solución, ya que su uso reducen considerablemente los tiempos de reacción, mejoran rendimientos¹⁰ con gran selectividad y especificidad y son menos nocivas con el medio ambiente¹¹.

Debido al interés que en los últimos años ha presentado la síntesis de nuevos compuestos heterocíclicos (entre ellos las piridazinas) por sus propiedades, así como la búsqueda de nuevas metodologías que permitan acceder a esta clase de compuestos de manera más rápida y eficiente, se propuso evaluar la metodología de irradiación con microondas como una alternativa más eficiente respecto a las condiciones clásicas en solución, que conduzca a la síntesis de 6-aril-2*H*-piridazin-3-onas.

Este trabajo se desarrolló en el marco de la “Convocatoria de tesis y/o trabajo de grado” de la Vicerrectoría de Investigaciones, Postgrados y Relaciones Internacionales, ante la cual el trabajo propuesto fue “APLICACIÓN DE LA RADIACIÓN CON MICROONDAS EN LA SÍNTESIS DE PIRIDAZINAS A PARTIR DEL ACIDO GLIOXÍLICO, HIDRAZINA Y ACETOFENONAS *p*-SUSTITUIDAS”. Las piridazinas, que se referencian en este trabajo, pertenecen a la serie de las 6-aril-2*H*-piridazin-3-onas y de aquí en adelante, se denotarán de dicha forma.

¹⁰ ARADILLA, D., PUJOL, R., CODA, F., *T. I.* 284, 2009; p. 54-58.

¹¹BLACKWELL, H. *Biomol. Chem.*, 1, 2003; p. 1251-1255.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- Evaluar las reacciones tricomponente entre ácido glioxílico, hidrazina y acetofenonas *p*-sustituídas, para la obtención de 6-Aril-2*H*-piridazin-3-onas, usando la metodología de calentamiento inducido por radiación de microondas en condiciones libre de disolvente.

2.2 Objetivos específicos

- Implementar la metodología de calentamiento inducido por radiación de microondas en condiciones libres de disolvente para la reacción entre ácido glioxílico, hidrazina y acetofenonas *p*-sustituídas.
- Evaluar los rendimientos de reacción obtenidos mediante la metodología de irradiación con microondas en condiciones libres de disolvente para la reacción propuesta.
- Caracterizar los productos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas de RMN ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas y difracción de rayos X en caso de obtener monocristales apropiados.
- Proponer un posible mecanismo de reacción con la información de los productos y posibles intermedios obtenidos.

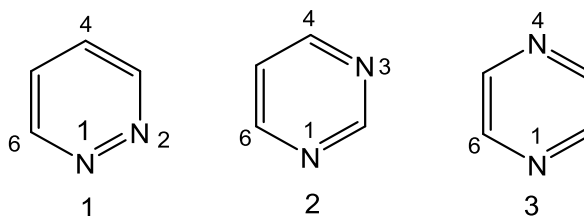
3. MARCO REFERENCIAL

3.1 MARCO TEÓRICO

3.1.1 Diazinas

Las piridazinas se encuentran incluídas dentro de un grupo muy importante de compuestos heterocíclicos: las diazinas, son consideradas como un grupo de compuestos derivados del benceno en el que encontramos dos átomos de nitrógeno haciendo parte del ciclo de 6 miembros. Dentro de esta familia de compuestos pueden existir tres isómeros posibles con los átomos de nitrógeno en las posiciones: 1-2 (piridazinas), 1-3 (pirimidinas) y 1-4 (pirazinas)¹², estructuras 1, 2 ,3 respectivamente (Figura 1).

Figura 1. Tipos de Diazinas



Fuente: JOULE, J., MILLS, K. *WILEY-Blackwell plublishung*. 2007. Oxford. p. 16.

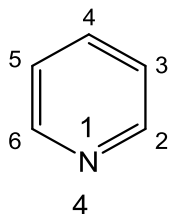
Las diazinas comparten ciertas características con otro compuesto heterocíclico de mucho interés conocido como piridina 4 (Figura. 2). En comparación con el benceno las piridinas son menos susceptibles de sufrir reacciones de sustitución electrofílica aromática y son más reactivas frente a reacciones de sustitución nucleofílica aromática¹¹. Para el caso de las diazinas 1, 2 y 3 las características mencionadas anteriormente se ven incrementadas debido a que éstas poseen dos nitrógenos imínicos y las piridinas como 4 tan solo uno. El nitrógeno al ser más electronegativo que el carbono disminuye la densidad electrónica de los átomos de carbono presentes en el anillo. Debido a que en las diazinas hay dos átomos de nitrógeno éstos efectos se ven potenciados¹³. La disponibilidad del par electrónico libre por parte del nitrógeno en las diazinas se reduce, lo que hace que éstas sean menos básicas que sus homólogos piridinas, sin embargo éstas pueden formar sales, reaccionar con halogenuros de alquilo y con perácidos para dar sales N-alquilo cuaternarias y N-óxidos, respectivamente. En general, las adiciones de electrófilos llevan a cabo en un solo nitrógeno, debido que la

¹² JOULE, J., MILLS, K. *WILEY-Blackwell plublishung*. 2007. Oxford. p. 16.

¹³ CASTLE, R. *WILEY-VCH Veriag GmbH & Co. KGaA*. 8, 1973; New York. p. 18.

presencia de la carga positiva en el producto hace que el segundo nitrógeno no sea activo hacia una nueva adición electrofílica¹⁴.

Figura 2. Estructura de una piridina



Fuente: Fuente: JOULE, J., MILLS, K. *WILEY-Blackwell plublishung*. 2007. Oxford. p. 16.

A diferencia de la piridina, las tres diazinas son relativamente costosas, por lo que no se puede disponer fácilmente de ellas, por lo tanto rara vez se utilizan como materia prima para la síntesis de sus derivados. Se puede encontrar diazinas muy importantes de origen natural haciendo parte de los ácidos nucleicos como las bases de pirimidina: uracilo, timina y citosina. En cambio hay muy pocas piridazinas y pirazinas de origen natural¹¹.

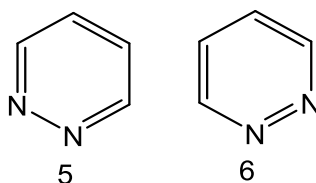
3.1.2. Química de las piridazinas y piridazinonas:

Las piridazinas son uno de los tres isómeros posibles entre las diazinas. En las piridazinas los átomos de nitrógeno se encuentran adyacentes entre sí. Debido a la proximidad física de los átomos de nitrógeno en las piridazinas, éstas muestran propiedades diferentes a los otros dos isómeros en los que los átomos de nitrógeno se encuentran separados por uno más carbonos.

Las piridazinas son anillos de seis miembros donde cada uno de sus átomos está dispuesto en el mismo plano que los demás. Se puede representar como un híbrido de resonancia de dos estructuras 5 y 6 con una mayor contribución de la estructura canónica 5 (Figura 3). Esto se basa en el hecho que los análisis de la difracción de electrones, cristalografía de rayos X y espectroscopía de microondas indican que el enlace N-N tiene mayor carácter simple¹³.

¹⁴ ASIF, M., SINGH, A. *Inter. J. Chem. Tech.* 2, 2010; p. 1112-1128.

Figura 3. Formas canónicas de una pirdazina.



Fuente: ASIF, M., SINGH, A. *Inter. J. Chem. Tech.* 2, 2010; p. 1112-1128.

Las primeras piridazinas sustituidas fueron obtenidas en 1886 por Fischer y como tal el anillo piridazínico fue sintetizado por primera vez por Tauber en 1895¹². Las piridazinas rara vez hacen parte de un producto de origen natural, debido a que difícilmente pueden ser generados mediante transformaciones de nitrógeno bioquímico. Por esta razón hay menor número de investigaciones en piridazinas que con los otros tipos diazinas¹².

Las piridazinonas son oxo derivados de las piridazinas, en estos derivados uno de los carbonos del anillo piridazínico se encuentra oxidado y si el nitrógeno es adyacente a este carbono no es imínico, este se encuentra en forma de amida y es saturado (Figura 4). Esta clase de compuestos poseen características muy singulares que los han destacado en química farmacológica y en ciencias médicas, entre los que destacan los estudiados como antipiréticos, en el tratamiento trastornos neurológicos¹⁵, inhibidores de la agregación de plaquetas de la sangre¹⁶, agentes cardiotónicos¹⁷, anticonvulsivos¹⁸, antidepresivos y ansiolíticos¹⁹.

¹⁵ WING, H. A., BEHANNA, L. J., VAN, E. D., MARTIN, W., AND HANTAMALALA, R. R. *Current Alzheimer Research*, 3, 2006; p. 205-214.

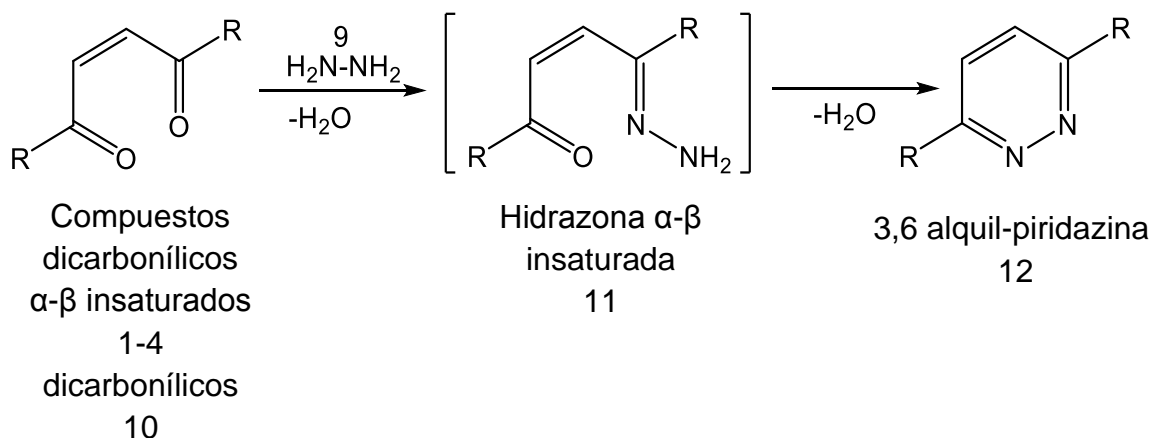
¹⁶ SOTELO, E., FRAIZ, N., YANEZ, M., TERRADES, V., LAGUNA, R., CANO, E., RAVINA, E., *Action. Bioorg. Med. Chem.*, 10, 2002; p. 2873- 2882.

¹⁷ MIKASHIMA, H., NAKAO, T., GOTO, K., OCHI, H., YASUDA, H., TSUMAGARI, T. *Thromb Res.*, 35(5), 1984; p.589-94.

¹⁸ RUBAT, C., COUDERT, P., ALBUISSON, E., BASTIDE, J., COUQUELET, J., TRONCHE, P. *J. Pharm. Scien.*, 81, 1992; p. 1084-1087.

¹⁹ GRIEBEL, G., PERRAULT, G., SANGER, D. J. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 62(4), 1999; p.689-94.

Esquema 1. Síntesis de piridazinas desde compuestos dicarbonílicos α - β insaturados

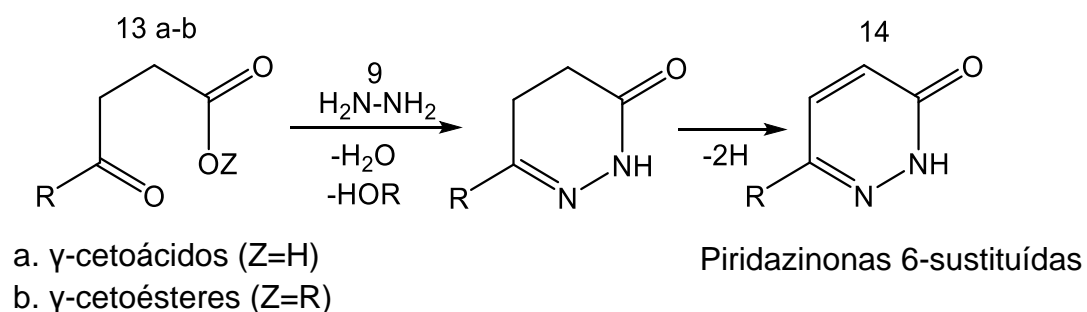


Fuente: KATRITZKY. *Elsevier's Science & Technology Rights*. 97, 2009; Oxford. p. 172.

3.1.3.2 A partir de γ -cetoácidos, γ -cetoésteres o anhídridos de ácido:

La reacción de ciclocondensación entre γ -cetoácidos 13a o γ -cetoésteres 13b e hidrazina 9 o uno de sus derivados, es uno de los métodos más usados en la síntesis de piridazinonas 6-sustituídas 14²². (Esquema 2) R puede ser un grupo alquilo o arilo.

Esquema 2. Obtención de piridazinonas 6-sustituídas.



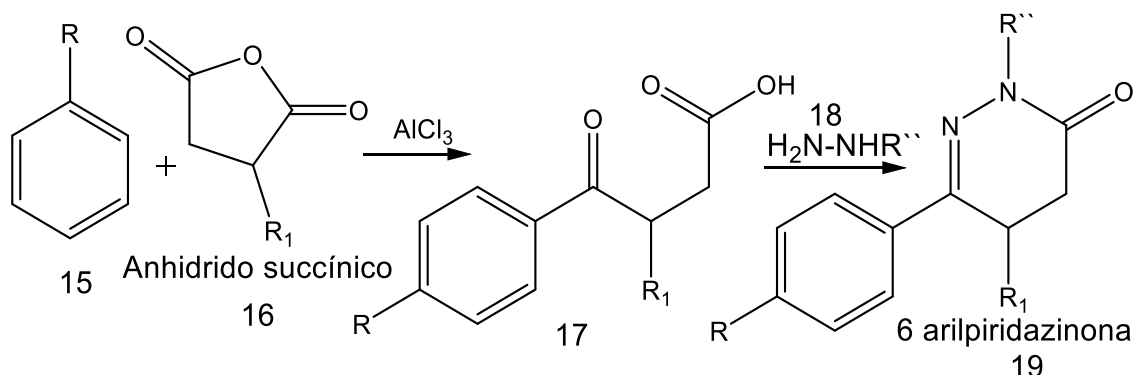
Fuente: DAWOOD, T., ABDEL, M., SOLIMAN, F. *Boll. Chim. Farm.* 140, 2001; p. 149-54.

Para el caso de anhídrido succínico 16 no se pueden obtener piridazinonas 6-sustituídas como 19 de manera directa, pero se puede lograr diversidad molecular si antes se realiza una acilación de Friedel-Crafts entre 16 y un areno como 15. De esta manera se pueden obtener 6-arilpiridazinonas desde un γ -cetoácido 17 e

²² DAWOOD, T., ABDEL, M., SOLIMAN, F. *Chim. Farm.* 140, 2001; p. 149-54.

hidrazina o un derivado de hidrazina como 18¹² (Esquema 3) R, R₁ y R'' pueden ser un grupo alquilo o arilo.

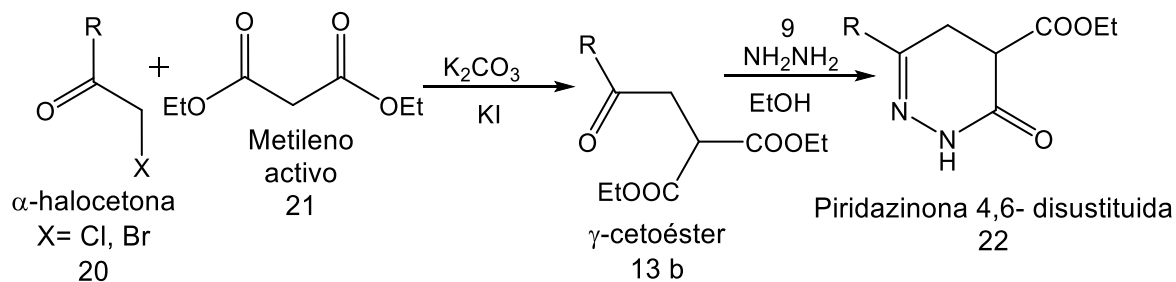
Esquema 3. Obtención de piridazinonas desde anhídrido succínico.



Fuente: JOULE, J., MILLS, K. *WILEY-Blackwell publishing*. 2007; Oxford. p. 16.

Los γ -cetoésteres como 13b pueden ser generados por medio de la reacción entre un compuesto metileno activo como 21 y una α -halocetona 20. El γ -cetoéster resultado de esta condensación puede reaccionar con hidrazina para generar la correspondiente piridazinona 4,6-disustituída 22²³ en el que R puede ser un grupo alquilo o arilo. (Esquema 4)

Esquema 4. Obtención de piridazinonas desde compuestos metileno activos

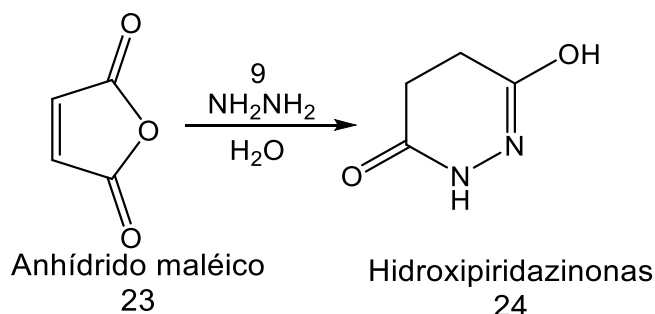


Fuente: RATHISH, I. G., JAVED, K., BANO, S., AHMAD, S., ALAM, M. S., PILLAI, K. K.. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 2009; p. 2673-2678.

²³ BRAÑA, M., F. CACHO, M., GARCÍA, M., MAYORAL, E., LÓPEZ, B., PASCUAL, B., RAMOS, A., ACERO, N., LLINARES, F., MINGARRO, D., LOZACH, O., MEIJER, L. J. *Med. Chem.* 48, 2005; p. 6843-6854.

Con el uso de anhídrido maléico 23 o alguno de sus derivados se puede conseguir hidroxipiridazinonas 24, la instauración adicional en anhídrido maléico permite obtener el sistema aromático directamente²⁴. (Esquema 5)

Esquema 5. Obtención de hidroxipiridazinonas a partir de anhídrido maléico.

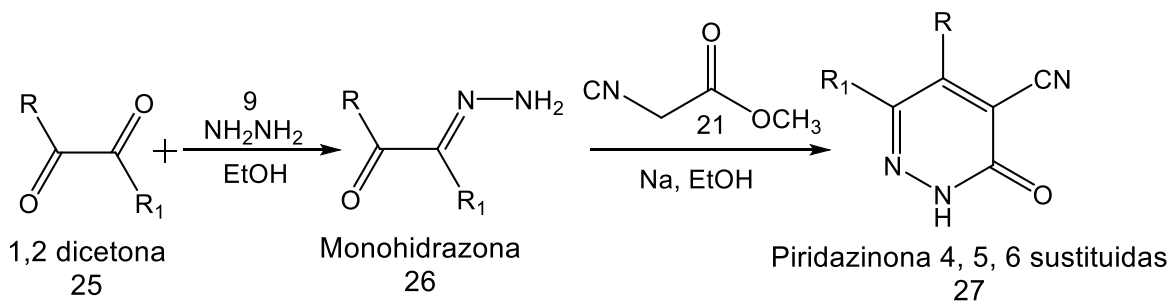


Fuente: HORNING, R., AMSTUTZ, E. *J. Org. Chem.* 20, 1955; p. 707-713.

3.1.3.3. A partir de 1,2 dicetonas:

Es posible generar piridazinonas 4, 5 ó 6-sustituídas vía monohidrazonas, por medio de la reacción entre 1,2-dicetonas 25, hidrazina y el apropiado compuesto metileno activo (Esquema 6) R puede ser un grupo alquilo o arilo¹².

Esquema 6. Piridazinonas sustituidas desde 1,2 dicetonas.

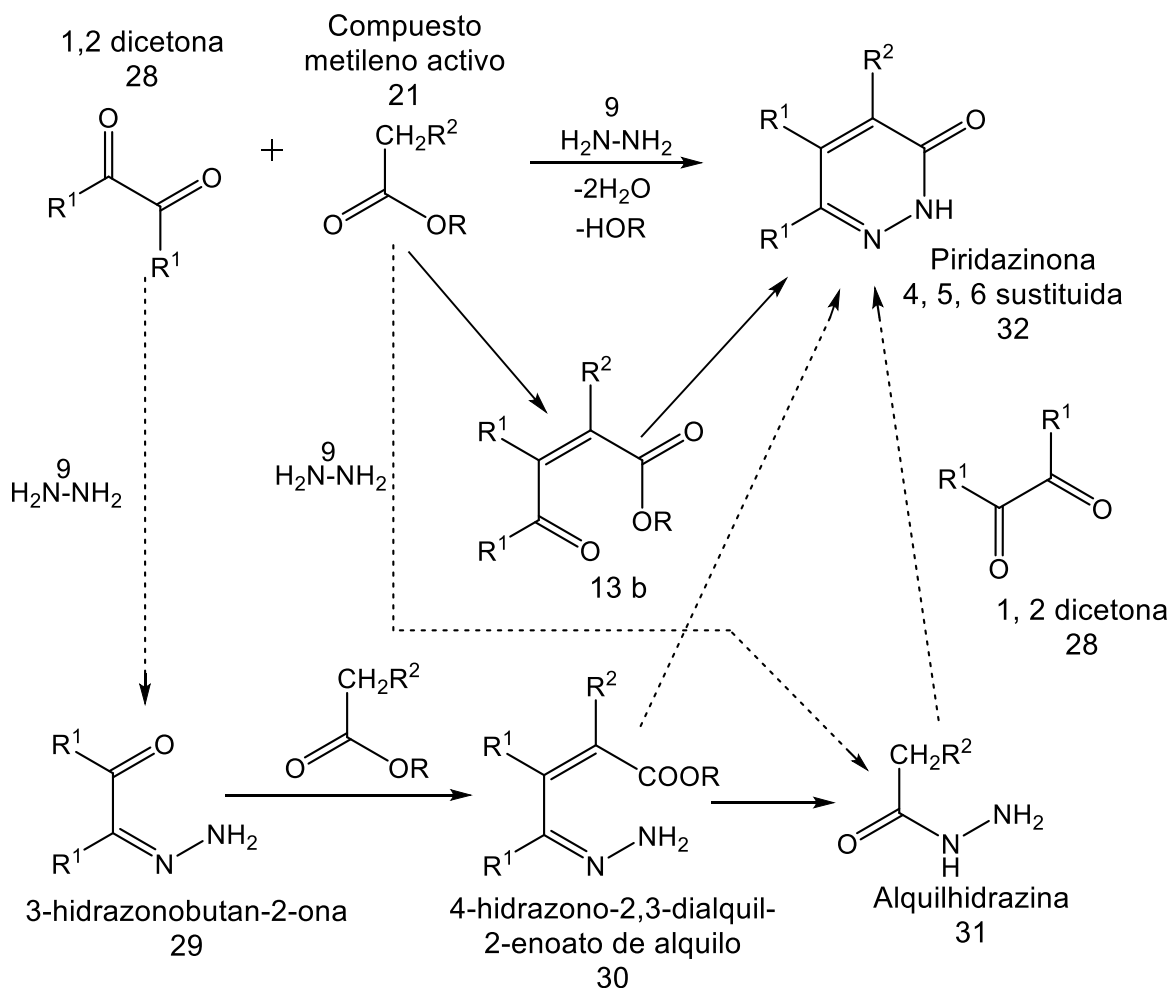


Fuente: HORNING, R., AMSTUTZ, E. *J. Org. Chem.* 20, 1955; p. 707-713.

Una variación de la metodología anterior es conocida como síntesis Schmidt-Druey por la cual es posible obtener piridazin-3(2H)-onas en una sola etapa, esta síntesis involucra una ciclocondensación de 1,2-dicetonas, con compuestos metileno activo e hidrazina ²¹ (Esquema 7) Donde R¹ y R² puede ser un grupo alquilo o arilo.

²⁴ HORNING, R., AMSTUTZ, E. *J. Org. Chem.* 20, 1955; p. 707-713.

Esquema 7. Síntesis Schmidt-Druey



Fuente: EICHER, T., HAUPTMANN, S. *WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*. 2003; Germany. p. 396

3.1.4 Métodos de síntesis de bajo impacto ambiental

Tal como se ha mencionado previamente, es necesario desarrollar transformaciones químicas con la mayor selectividad posible y contribuir de esta manera a producir menos residuos. En este sentido, los métodos de síntesis de bajo impacto ambiental están encaminados a establecer condiciones y operaciones de síntesis que permitan obtener buenos rendimientos, tiempos cortos de reacción, menor inversión de recursos económicos y principalmente que no generen impactos negativos sobre el medio ambiente, dentro de estos métodos de síntesis se encuentran:

3.1.4.1. Radiación con microondas (MW)

El uso de la radiación con microondas en la síntesis de gran variedad de compuestos orgánicos, ha mostrado en general, que aceleran las reacciones químicas, generan mayores rendimientos, los productos se obtienen con gran selectividad y especificidad. Las microondas aceleran las reacciones debido a que este tipo de radiación posee un campo oscilador eléctrico y magnético de alta frecuencia, aunque solamente el campo eléctrico transfiere energía en forma de calor, al incidir sobre un cuerpo la radiación de tipo microondas, se ve afectada la rotación de las moléculas debido a que las moléculas están en constante alineación y realineación con el campo. En un proceso de calentamiento convencional, el calentamiento es dirigido a través de la sustancia pasando a través de las paredes del recipiente para finalmente llegar a la mezcla de reacción, este tipo de calentamientos posibilita la formación de subproductos o incluso la descomposición de los productos debido al recalentamiento localizado en las paredes; en el caso de la radiación microondas el calentamiento se lleva a cabo directamente en el interior del medio ¹¹.

3.1.4.2 Reacciones One-pot

Las reacciones one-pot (reacciones secuenciales o reacciones en cascada) son reacciones donde otro reactivo, mediador o catalizador es añadido después de la primera transformación, sin aislar el primer producto formado; es decir reacciones en las que los distintos pasos de la secuencia sintética se realizan en diferentes condiciones de reacción; por ejemplo a diferentes temperaturas, adición de un nuevo reactivo o catalizador sin aislar los productos formados hasta finalmente obtener el producto de interés sin importar el número de etapas²⁵.

3.1.4.3 Reacciones multi-componente RMC

Las reacciones multi-componente RMC son conceptualmente procesos one-pot, y requieren un único proceso de purificación. En estas reacciones se combinan más de dos materiales de partida para dar lugar a la formación de un producto. Las RCM han ganado gran aceptación, ya que en algunos casos mejoran los

¹¹ BLACKWELL, H. *Biomol. Chem.*, 1, 2003; p. 1251-1255.

²⁵ TIETZE, L., BRASCHE, G., GERICKE, K. *Wiley-VCH*. 2006; Weinheim. p. 672

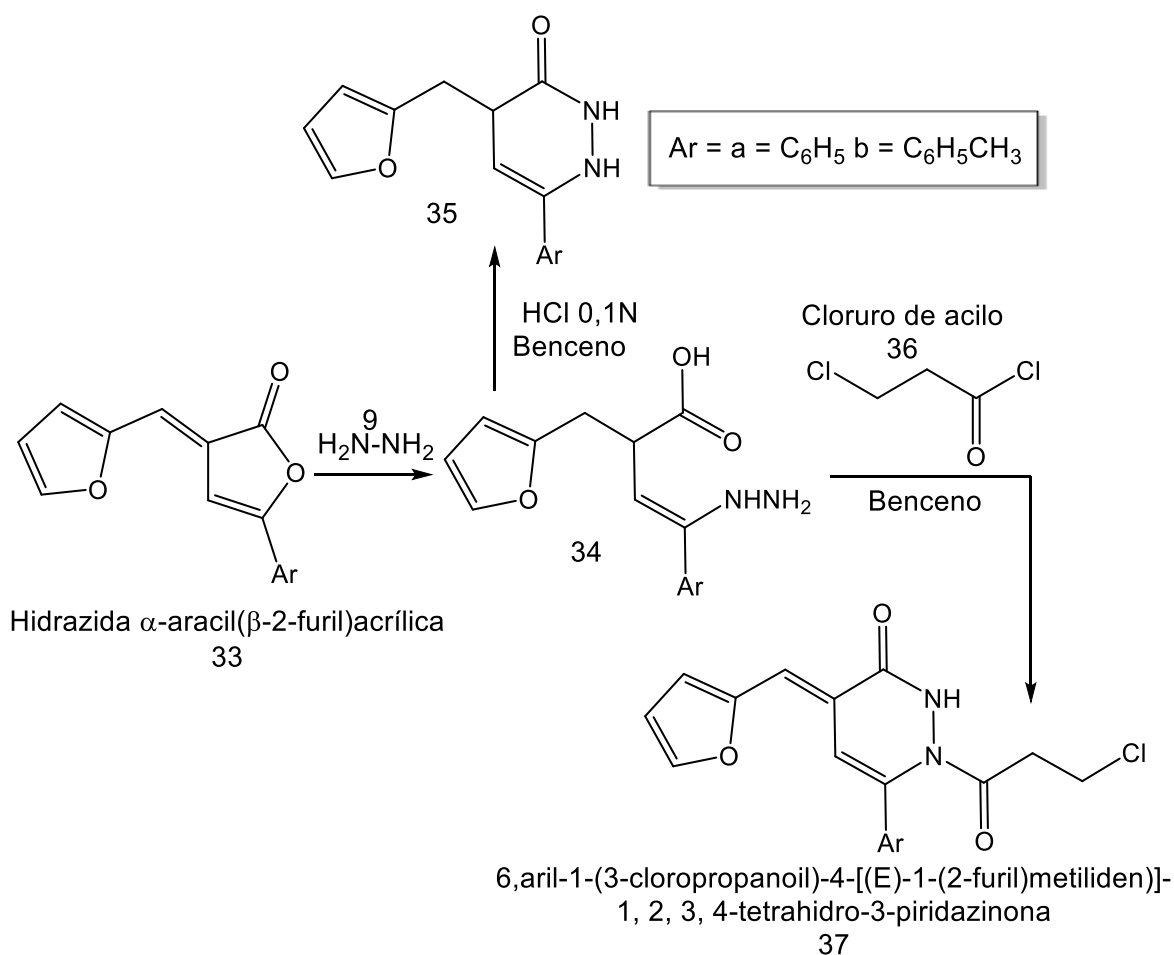
rendimientos de reacción, reducen los tiempos en que se llevan a cabo las reacciones y principalmente se dan en una sola etapa²⁶.

²⁶ DÖMLING, A., UGLI, L. *Angew. Chem. Int.* 39, 2000; p. 3168-3210.

3.2 ESTADO DEL ARTE

En cuanto a trabajos relacionados con la síntesis de piridazinas o piridazinonas se encontró un estudio del año 2000 de HAMAD y HASHEM quienes obtuvieron 6-aril-1-(3-cloropropanoil)-4-[(E)-1-(2-furil)metiliden]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridazinonas 37a-b con muy buenos rendimientos 80-92%. La síntesis se realizó a partir de los cloruros de ácido (36) e hidrazidas α -aracil(β -2-furil)acrilicas 33²⁷. (Esquema 8):

Esquema 8. Síntesis de 6-aril-tetrahidro-3-piridazinonas.



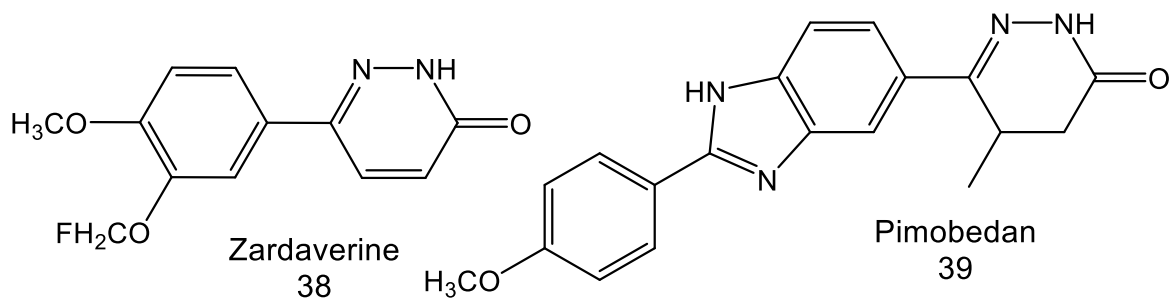
Fuente: HAMAD, A., S. HASHEM, A. *Molecules*. 5, 2000; p. 895-907.

En 2002 Sotelo y colaboradores tomaron como punto de partida fármacos comerciales como 38 y 39 en la síntesis de piridazinonas 6-aril-3(2H)-4,5-sustituídas 41a-h y realizaron un estudio de su actividad antiplaquetaria. Indican

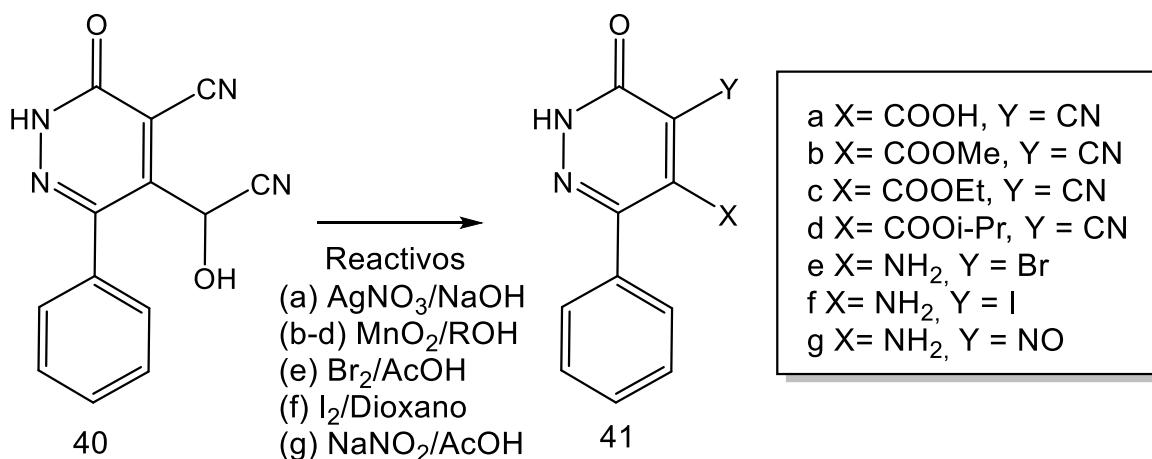
²⁷ HAMAD, S., HASHEM, A. *Molecules*. 5, 2000; p. 895-907.

que la actividad dependen de la dosis y en general que los derivados 6-sustituidos son más activos que sus análogos 5-sustituidos²⁸ (Figura 5):

Figura 5. Síntesis de piridazinas con actividad antiplaquetaria.



3-(2H)-piridazinonas utilizadas como fármacos



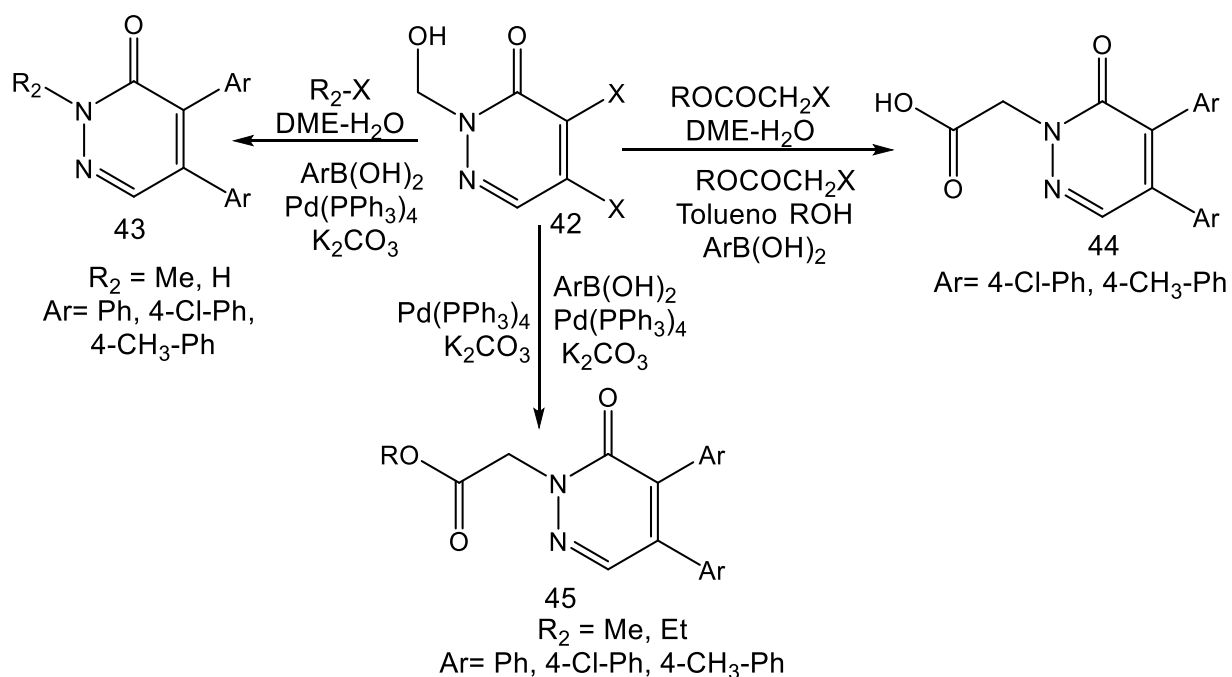
Fuente: SOTELO, E., FRAIZ, N., YANEZ, M., LAGUNA, R., CANO, E. *Chem. Pharm. Bull.* 50, 2002; p. 1574-1777.

En un trabajo más reciente del grupo de Sotelo se sintetizó una variedad de piridazinonas polisustituidas (43, 44, 45) a partir de 42 utilizando la metodología de reacciones multicomponentes²⁹ (Esquema 9):

²⁸ SOTELO, E., FRAIZ, N., YANEZ, M., LAGUNA, R., CANO, E. *Chem. Pharm. Bull.* 50, 2002; p. 1574-1777.

²⁹ SOTELO, E. *J. Mol. Div.* 8, 2004; p. 159-163.

Esquema 9. Reacciones multicomponentes para la síntesis de piridazinonas sustituidas

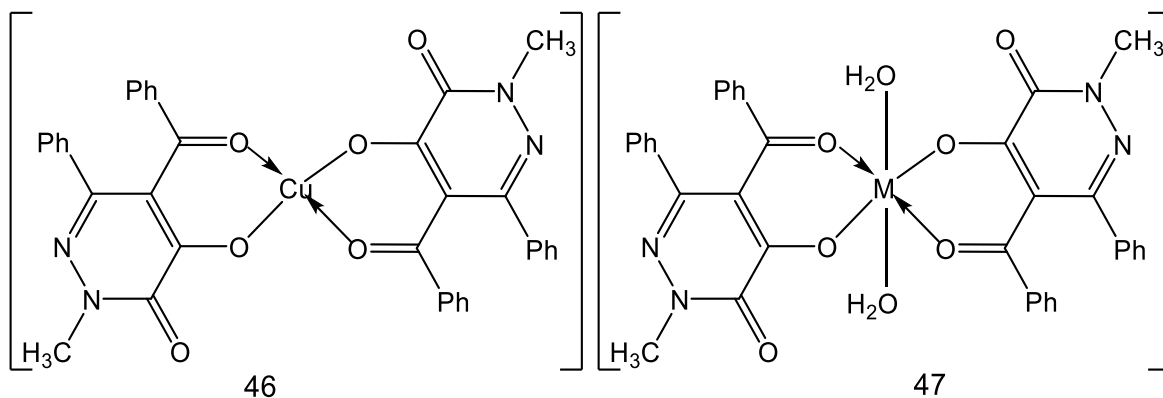


Fuente: SOTELO, E. *J. Mol. Div.* 8, 2004; p. 159-163.

Otro estudio relacionado con la síntesis de piridazinonas es el de Mehmet y su grupo quienes obtuvieron varios sistemas organometálicos con 5-benzoil-4-hidroxi-2-metil-6-fenil-2*H*-piridazin-3-onas y Cu(II), Cd(II), Ni(II) (Figura 6). También evaluaron actividad frente a bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y actividades antifúngica. Concluyen que este tipo de sistemas también pueden encontrar aplicaciones como ligantes en química supramolecular y en complejos metálicos que pueden exhibir propiedades catalíticas y que pueden ser usados como materiales semiconductores³⁰.

³⁰ MEHMET, A., İSMET, B., AKBAŞ, E. *Eur. J. Med. Chem.* 41, 2006; p. 101–105.

Figura 6. Piridazinas usadas como ligantes

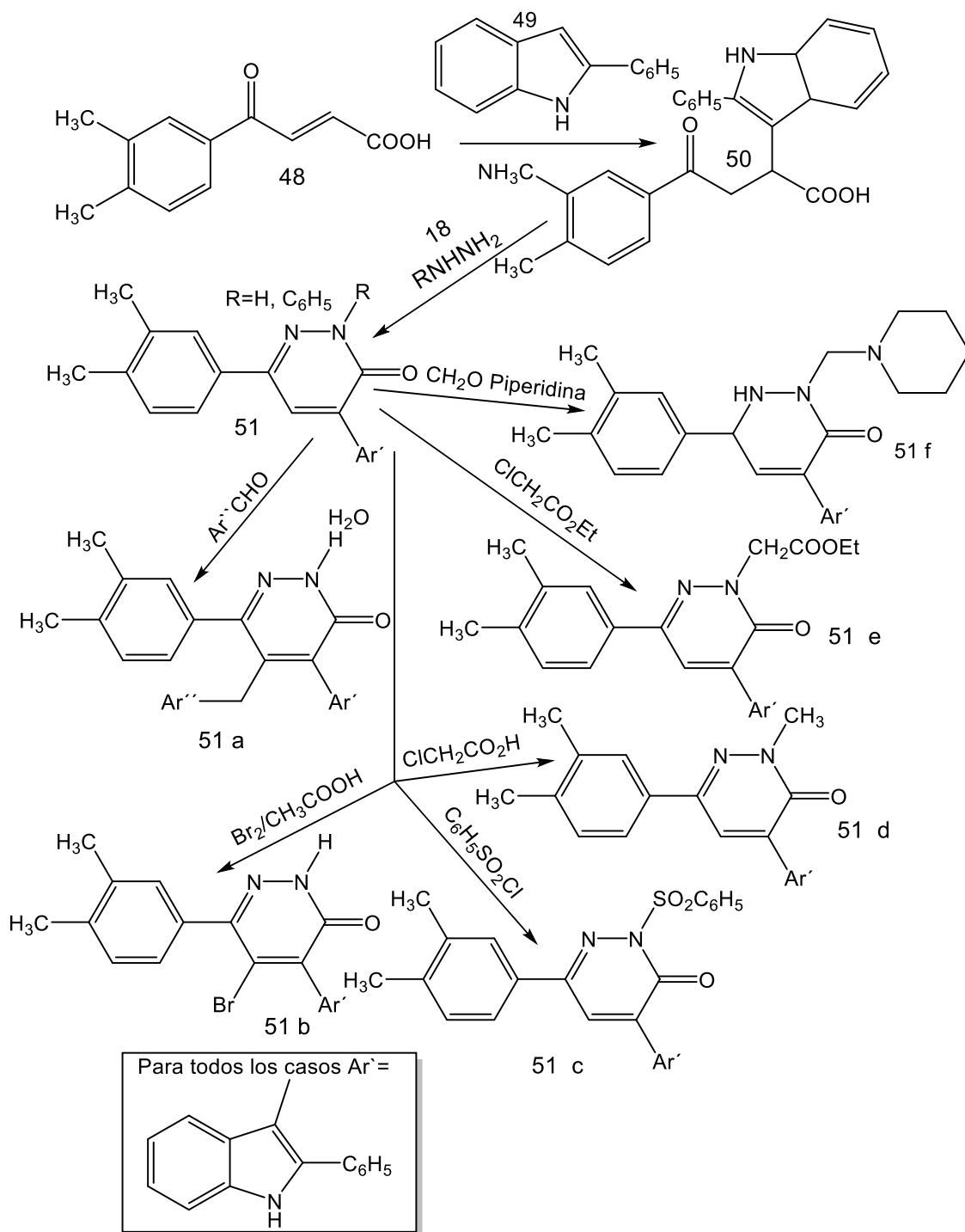


Fuente: MEHMET, A., İSMET, B., AKBAŞ, E. *Eur. J. Med. Chem.* 41, 2006; p. 101–105.

En un estudio del año 2011 está el trabajo de Nahed y colaboradores, quienes obtuvieron una serie de piridazinonas partiendo de ácidos aroilacrilicos 48, derivados del indol 49 y fenilhidrazina 18 (Esquema 10). En este trabajo también se evaluó la reactividad de las piridazinonas frente a diversos sistemas reactivos como es el caso formaldehído/piperidina 51f y cloroacetato de etilo 51e entre otros. Por último evaluaron algunos test de actividades antitumorales siendo positivo en algunos casos³¹.

Esquema 10. Piridazinonas partiendo de ácidos aroilacrilicos y derivados del indol.

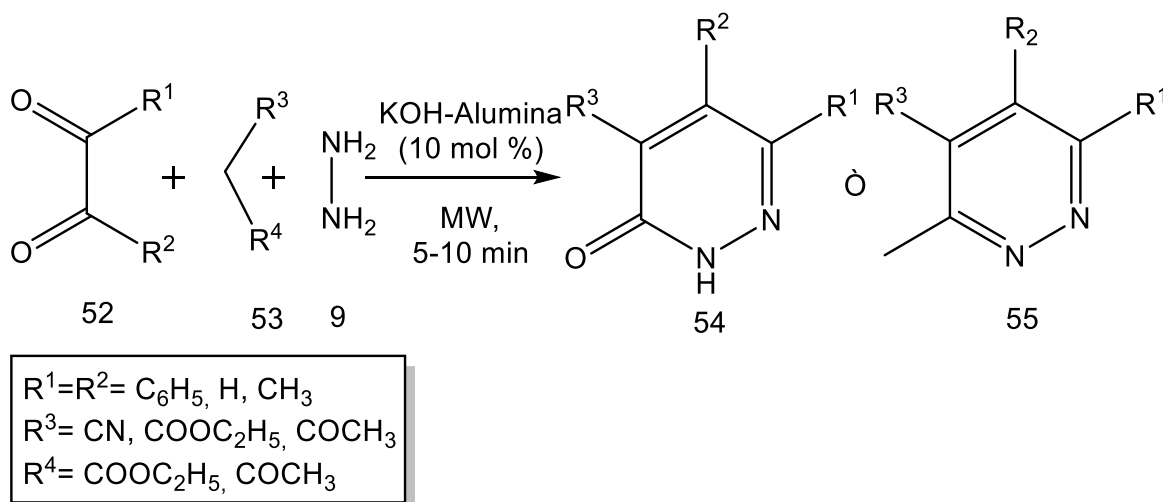
³¹ EL-GHAFFAR, N., ABD MOHAMED, M., KADAH, M., SRADWAN, A., SAID, G., ABD, S. *J. Chem. Pharm. Res.* 3, 2011; 248-259



Fuente: EL-GHAFFAR, N., ABD MOHAMED, M., KADAH, M., SRADWAN, A., SAID, G., ABD, S. *J. Chem. Pharm. Res.* 3, 2011; p. 248-259

También en el 2011 en el grupo de Mecadon³² utilizaron metodologías no convencionales como es el caso de las RMCs y la radiación con microondas en la síntesis una variedad de piridazinas y piridazinonas con rendimientos que van desde el 73-89% usando catálisis heterogénea (Esquema 11).

Esquema 11. Síntesis multicomponente de piridazinas y piridazinonas



Fuente: MECADON, H., MYRBOH, B. *Inter. Schol. Res. Net.* 2011; p. 1-7

Se han encontrado estudios en donde el sistema piridazínico está fusionado a otros núcleos heterocíclicos y esto potencia su actividad biológica o farmacológica, entre estos trabajos se encuentra el realizado en el 2006 por el grupo de investigación de Mitchinson³³ quien desarrolló una metodología para la obtención de pirazino[2,3-*d*]piridazinas 56, 57 y 58. Los compuestos resultantes mostraron una alta afinidad sobre el sitio de unión de benzodiazepina del receptor GABA_A, con una potencial aplicación como tranquilizante (figura 7). Fue de mucho interés en esta investigación el proceso de síntesis de 58 que se da a través de 9 etapas de reacción, principalmente la primera etapa de esta síntesis que es una adaptación de la metodología reportada por el grupo de Coates³⁴ quienes diseñaron una estrategia para la síntesis de 6-fenil-2*H*-piridazinonas desde acetofenonas 59, ácido glioxílico 60 e hidrazina comprende la obtención del anillo piridazínico en dos etapas. La primera etapa implicó el calentamiento de 59 y 60 a 110°C durante 2 horas, el exceso de 59 fue separado de la mezcla de reacción a pH 8 con CH₂Cl₂. En la segunda etapa se adicionó hidrazina y se llevó a reflujo a

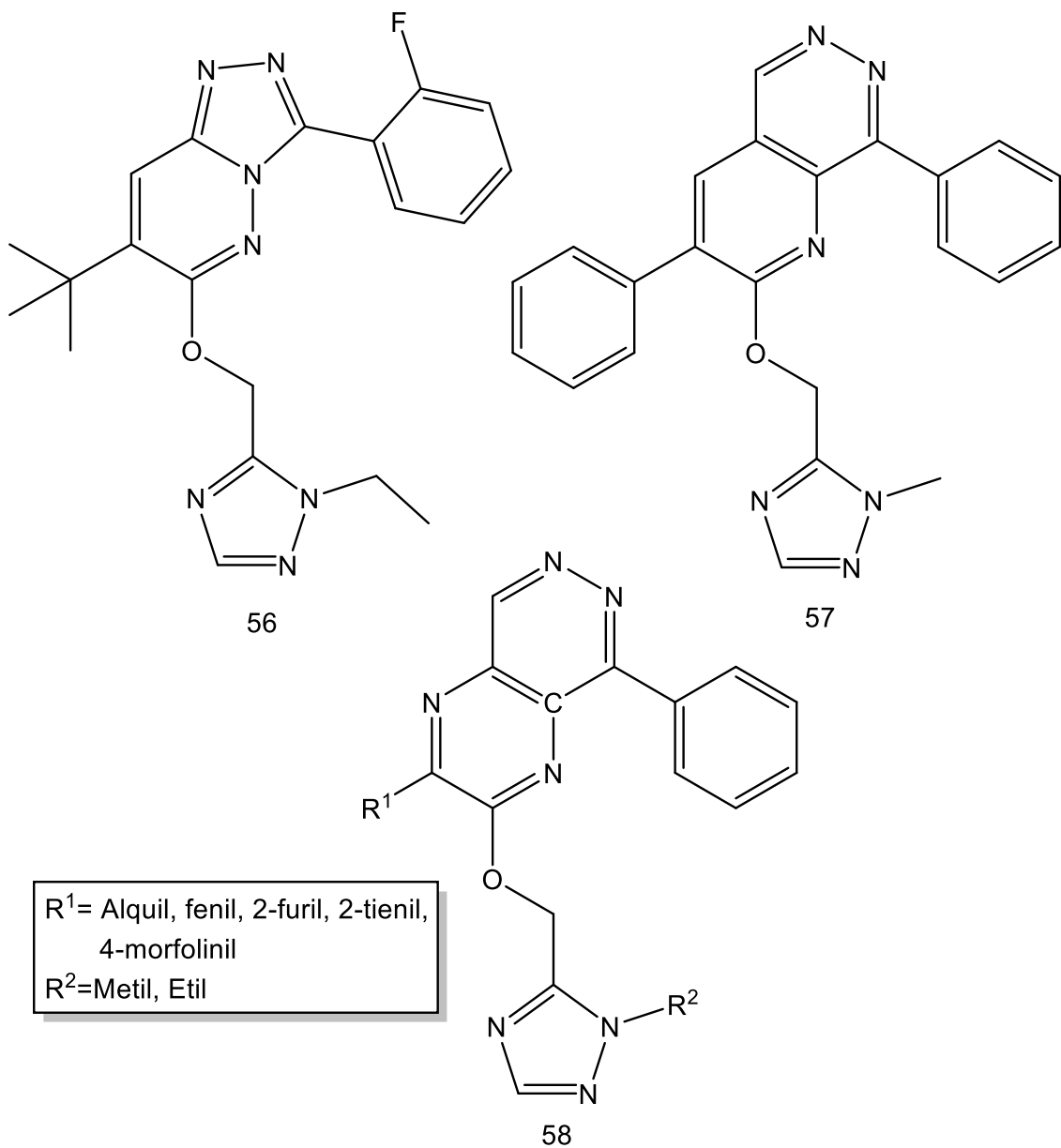
³² MECADON, H., MYRBOH, B. *Inter. Schol. Res. Net.* 2011; p. 1-7

³³ MITCHINSON, A., BLACKABY, W., BOURRAIN, S. *Tetrah. lett.* 47, 2006; p. 2257–2260.

³⁴ COATES, W., MCKILLOP A. *Synth.* 1992; p. 334-342

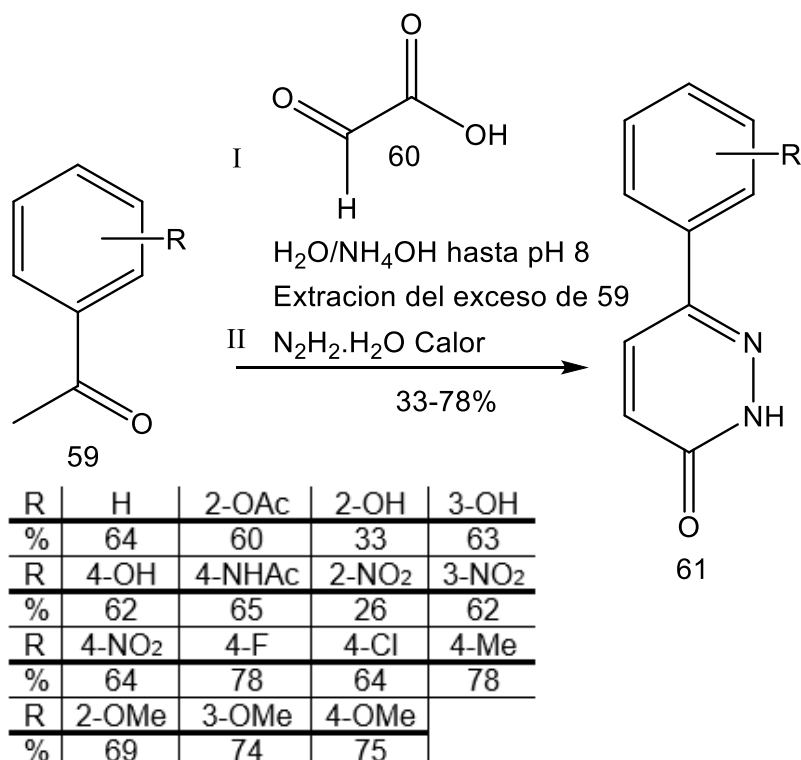
100°C durante 2 horas para finalmente obtener el compuesto de interés (esquema 12).

Figura 7. pirazino[2,3-*d*]piridazinas con actividad sobre el sitio de unión de benzodiazepina del receptor GABA_A.



Fuente: MITCHINSON, A., BLACKABY, W., BOURRAIN, S. *Tetrah. lett.* 47, 2006; p. 2257–2260.

Esquema 12. Síntesis 6-fenil-2H-piridazinonas desde acetofenonas, ácido glioxílico.

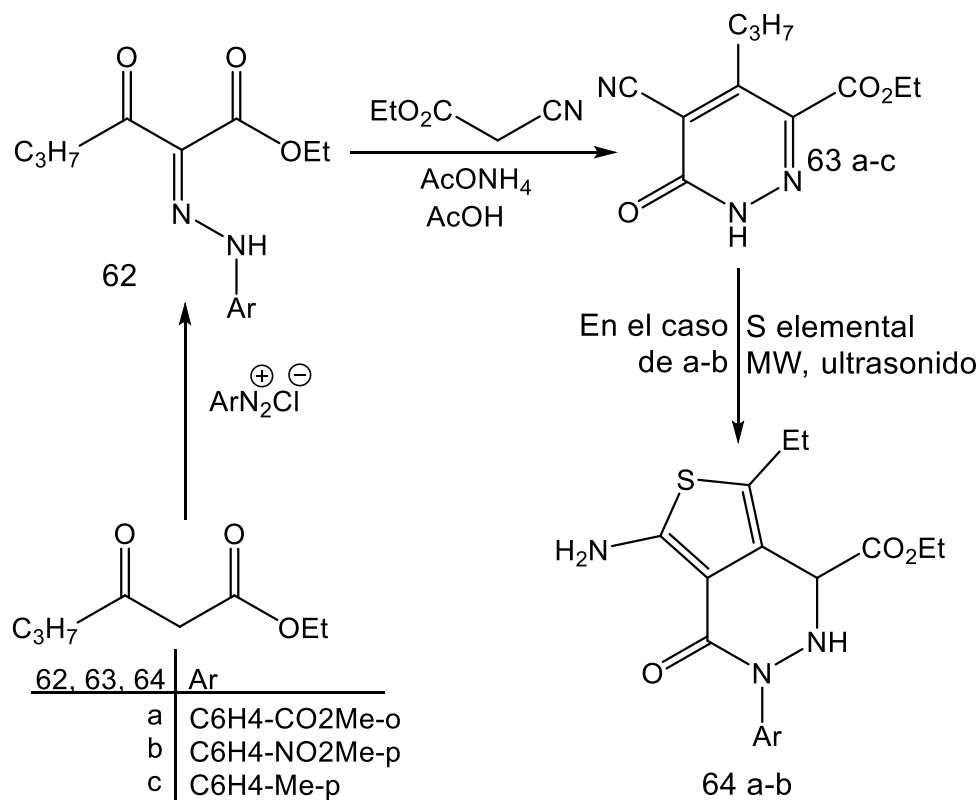


Fuente: COATES, W., McKILLOP A. *Synth.* 1992; p. 334-342

En el trabajo de Khadijah M. Al-Zaydi y colaboradores reportan que se puede lograr síntesis libres de solventes y menos contaminantes en la síntesis de sistemas tieno[3,4-*d*]piridazinonas (Esquema 13) con rendimientos que van desde 92% al 98%³⁵.

³⁵ ZAYDI, A. *Ultrason. Sonochem.* 17, 2010; p. 909-915.

Esquema 13. Síntesis de piridazinonas enmarcada en la química verde.

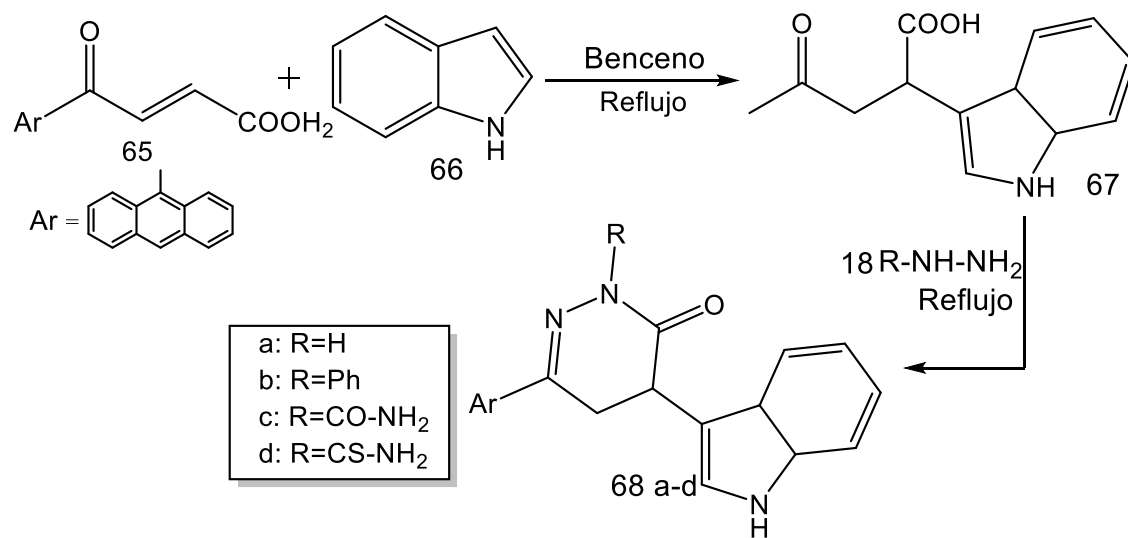


Fuente: ZAYDI, A. *Ultrason. Sonochem.* 17, 2010; p. 909-915.

Otro trabajo relacionado con la fusión de anillos heterocíclicos al sistema piridazínico es el realizado en el año 2007 por Abubshait quien sintetizó una variedad de nuevas Indoilpiridazinonas 68a-d en dos etapas a partir de ácido 4-antracen-9-il-4-oxo-but-2-enoico 65, ácido indólico 66 y derivados de hidrazina 18 (Esquema 14). En este trabajo también se realizaron estudios de actividad de los derivados obtenidos contra bacterias Gram positivas y Gram negativas³⁶.

³⁶ ABUBSHAIT, A. *Mol.* 12, 2007, p. 25-42.

Esquema 14. Síntesis de Indoilpiridazinas.

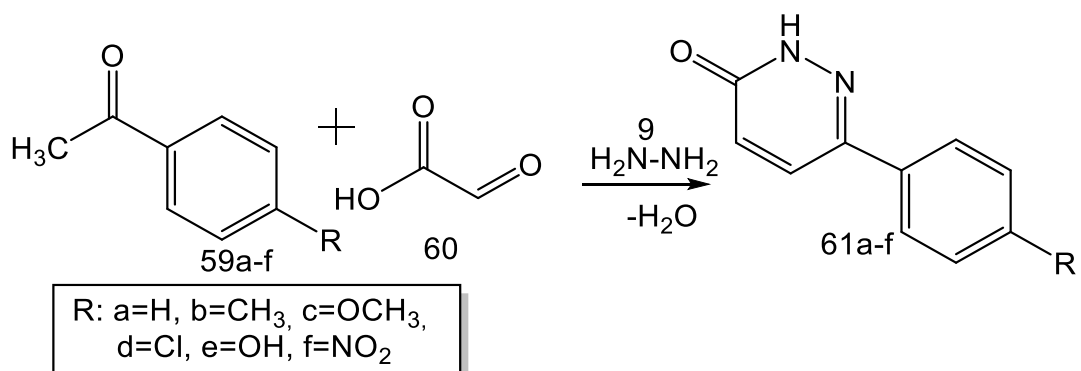


Fuente: ABUBSHAIT, A. *Mol.* 12, 2007, p. 25-42.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La síntesis de las piridazinas objetivo, se ha formulado como un proceso que incluye una reacción de condensación aldólica cruzada entre un derivado de acetofenona 59a-f y ácido glioxílico 60 para dar un compuesto 1,4-oxo-carboxílico, la reacción entre estos últimos e hidrazina 9 da lugar a la formación de las piridazinonas 61a-f. La propuesta es llevar a cabo las dos reacciones de manera simultánea con el uso de la metodología de radiación con microondas como fuente de calentamiento y en condiciones libres de disolvente, para lo cual se propone el estudio de la reacción utilizando cantidades equimolares de acetofenona 59 a-f, ácido glioxílico 60 e hidrazina 9 en una sola etapa de reacción.

Esquema 15. Síntesis en una etapa de las 6-Aril-1 *H*-piridazin-3-onas



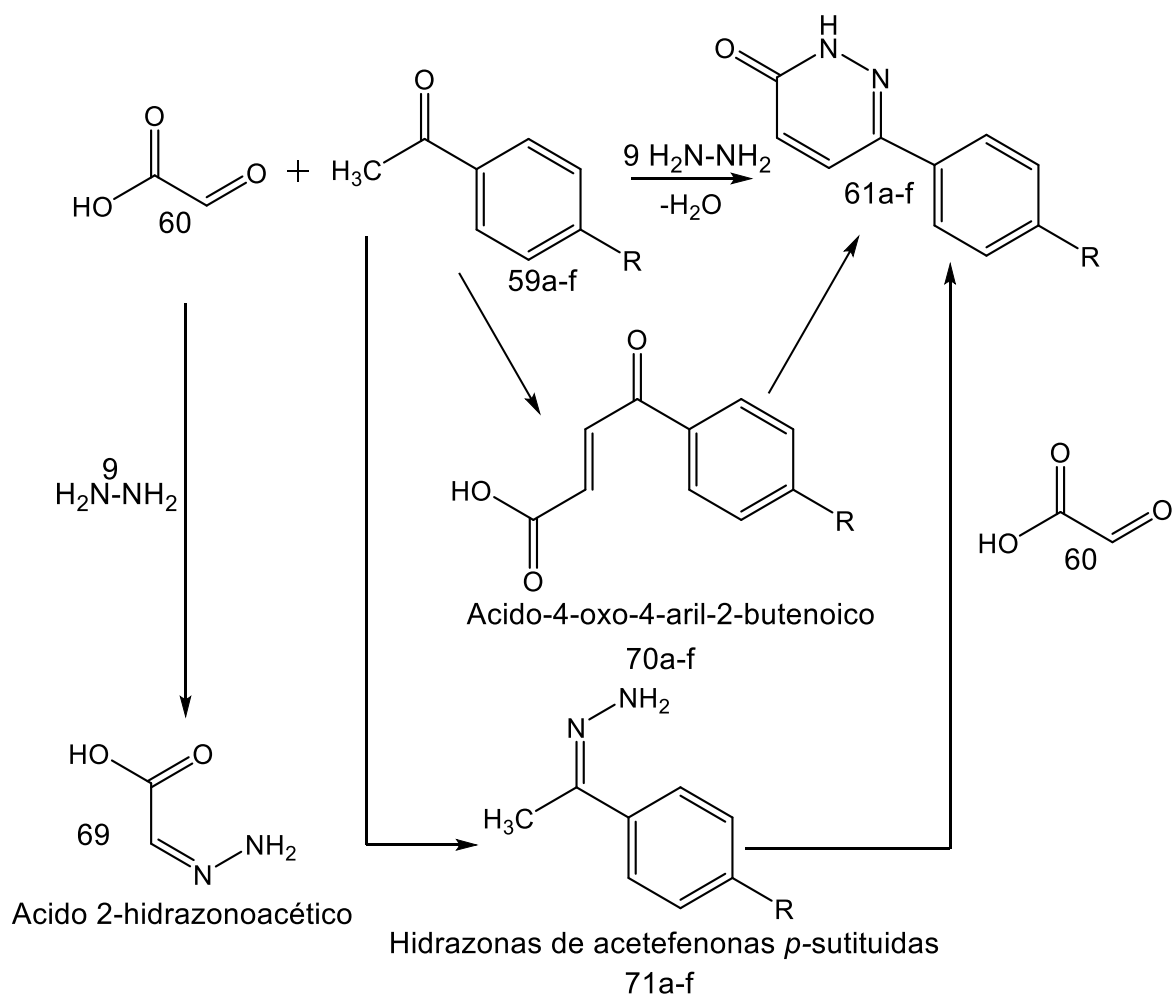
Fuente: esta investigación

Expuesto lo anterior se puede formular la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las características estructurales de los productos y la eficiencia del proceso de síntesis de piridazinas cuando se realiza la reacción entre ácido glioxílico, hidrazina y acetofenonas *p*-sustituídas, utilizando la metodología de calentamiento inducido por irradiación con microondas y en condiciones libres de disolvente?

El esquema 16 muestra las posibles reacciones colaterales que pueden generar subproductos como 69, también muestra los posibles intermedios de reacción que dan lugar a la formación de piridazinonas como 61a-f y que pueden ser aislados de ser necesario.

Esquema 16: Intermediarios posibles y subproductos de reacciones secundarias



Fuente: esta investigación

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

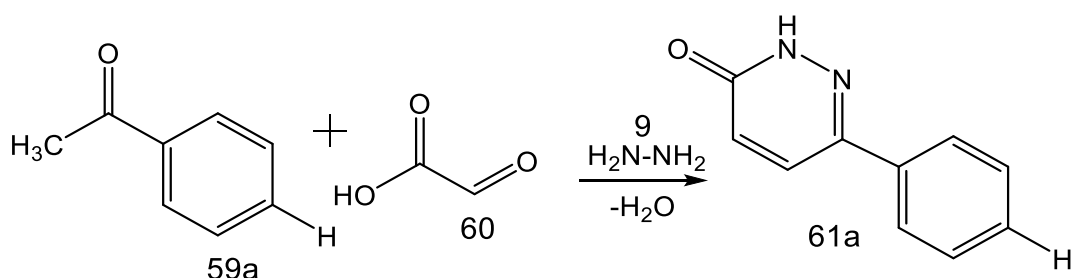
Como se pudo apreciar en el marco referencial, el sistema de la 3-aryl-2H-piridazin-6-onas ha sido objeto de interés por parte de los químicos orgánicos y farmacólogos debido a sus múltiples aplicaciones (anticancerígenos¹, antiinflamatorios², analgésicos⁴). En ese sentido, la formulación de nuevas propuestas sintéticas que permitan acceder a este sistema es una tarea pertinente y de actualidad. De manera que en esta sección se describirá cómo se establecieron las mejores condiciones de reacción que permitieron sintetizar los productos objetivo. Posteriormente, se describirá cómo se determinó la estructura de los compuestos sintetizados con ayuda de las técnicas, RMN ¹H y ¹³C, HSQC y espectrometría de masas. Además, se planteará un posible mecanismo para explicar la ruta de formación de los productos objetivo.

5.1 Estudio de la reacción tricomponente entre ácido glioxílico hidrazina y una serie de acetofenonas *p*-sustituídas:

5.1.1 Estudio de la reacción tricomponente a 110°C y 10 min. de reacción

Como ya se ha mencionado anteriormente, el objetivo de este trabajo era estudiar la reacción tricomponente entre ácido glioxílico, hidrazina y una serie de acetofenonas *p*-sustituídas con el propósito de obtener una serie de 6-aryl-2H-piridazin-3-onas.

Esquema 17: Reacción tricomponente entre ácido glioxílico, hidrazina y acetofenona



Fuente: esta investigación

Para iniciar los ensayos en el reactor de microondas se consideró importante establecer una temperatura inicial de trabajo, de manera que se comenzó por

¹ MALINKA, W., REDZICKA, A., LOZACH, O., *Il Farm.*, 59, 2004; p. 457-462

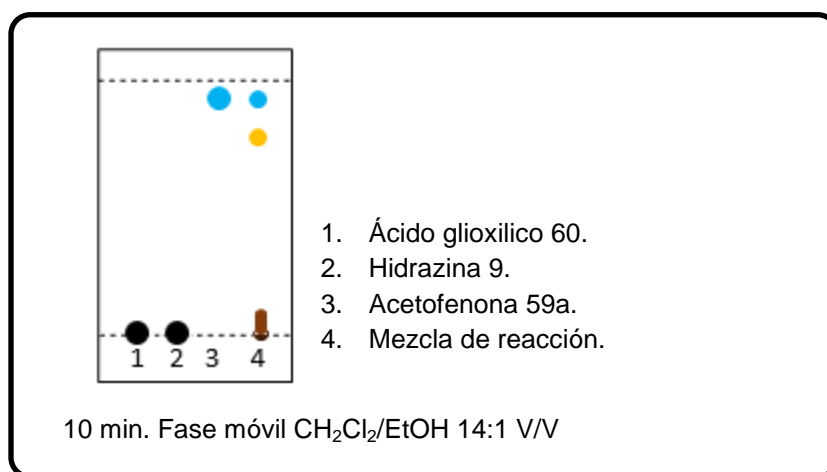
² OKCELİK, B., UNLU, S., BANOGLU, E., KUPELİ, E., YESİLADA, E., SAHİN, M. F. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 336, 2003; p. 406-412.

⁴ CHERNG, S., HUANG, W. H., SHIAU, C. Y., LEE, A. R., CHOU, T. C. *Eur. J. Pharm.*, 532, 2006; p. 32-37.

definir la temperatura a la cual se funde por completo la mezcla de los tres productos de partida, para esto se colocaron cantidades equimolares de 59a, 60 y 9 en un tubo de ensayo y se determinó la temperatura en la que se fundió por completo la mezcla de reacción en un baño de aceite, esta temperatura fue definida en 110°C.

Una vez determinada la temperatura inicial de trabajo, se inició con ensayos utilizando cantidades equimolares de cada uno de los productos de partida; 1 mmol ácido glioxílico 60, 1 mmol hidrazina 9 y 1 mmol de acetofenona 59a. Inicialmente la mezcla se homogenizó y luego fue sometida a irradiación con microondas en un reactor focalizado CEM-Discover en intervalos regulares de 1 min durante 10 min de reacción a una temperatura de 110°C (15-20 Watts;). El avance de la reacción fue controlado por CCD encontrándose 4 señales 2 en la parte superior una de las cuales corresponde a acetofenona que no reacciona por completo, una señal justo debajo de la señal de acetofenona y 2 señales en la parte en la zona de siembra de la placa (Figura 8)

Figura 8: CCD de la reacción tricomponente entre ácido glioxílico, hidrazina y acetofenona a 110°C

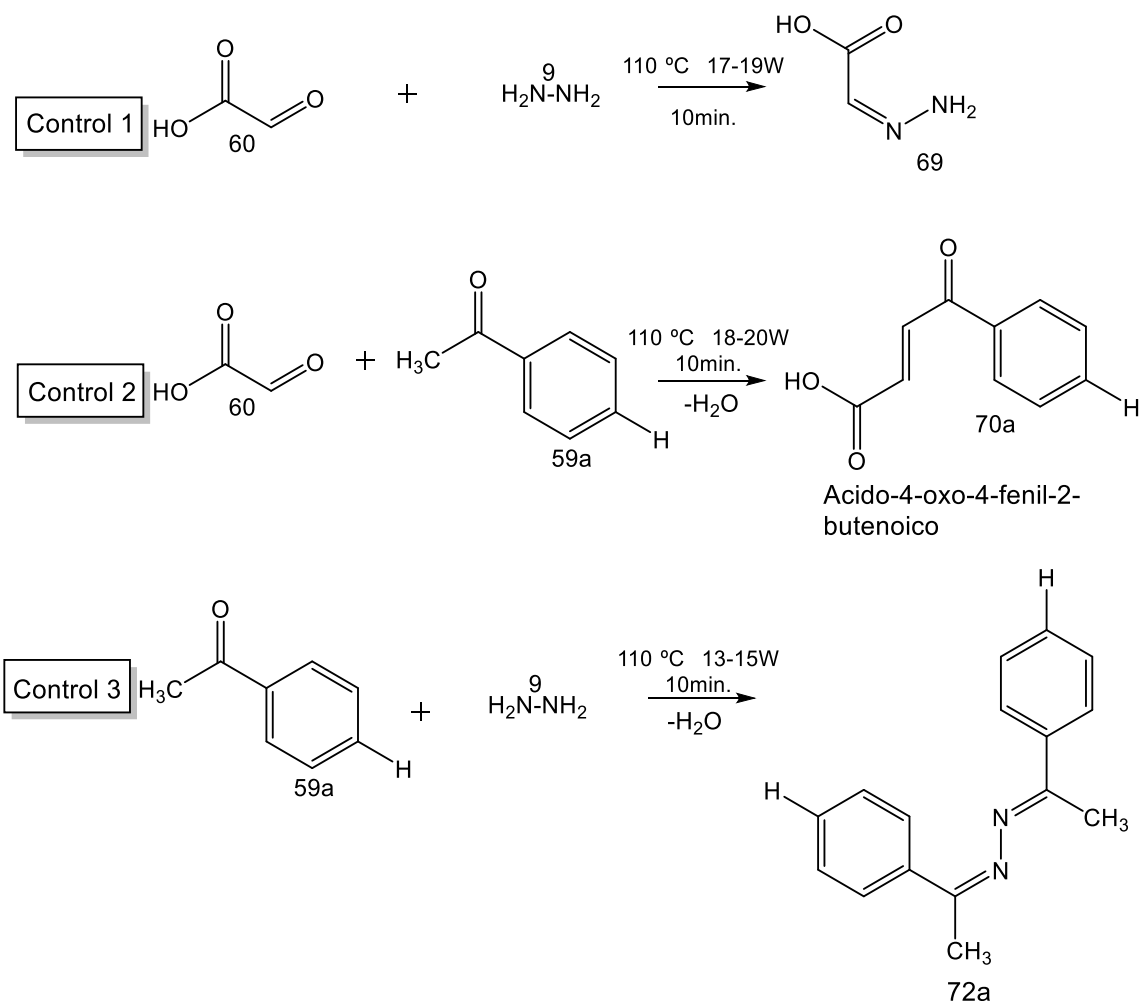


Fuente: esta investigación

Como una estrategia para establecer si alguna de las señales en la mezcla de reacción (numeral 4, figura 8) a diferencia de la señal de 59a correspondía al producto de la condensación de los tres precursores (producto objetivo), se plantearon tres reacciones de control de acuerdo con las tres posibles interacciones entre los tres precursores según el esquema 18 y bajo las mismas condiciones del ensayo anterior (tiempo y temperatura de reacción). Esto con el fin de hacer una aproximación ya que no se cuenta con el equipo de IR que permita

evidenciar la formación de algunas interacciones específicas en la formación de los nuevos productos.

Esquema 18: condiciones de reacción para cada una de las reacciones control

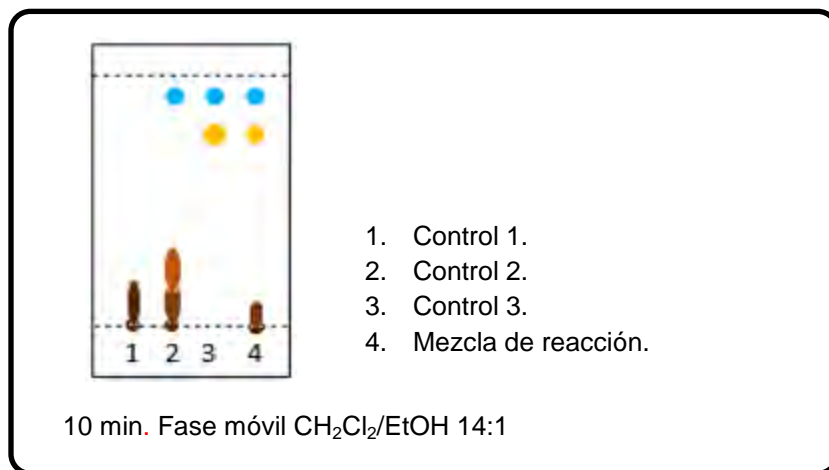


Fuente: esta investigación

Para ello, se utilizaron cantidades equimolares (1mmol) según el esquema 18 y se llevaron a radiación con microondas en un reactor focalizado CEM-Discover durante 10 min. Posteriormente, las tres reacciones control fueron comparadas con la reacción tricomponeente por medio de CCD (Fig. 9), lo que reveló que existe una relación entre los productos formados por la condensación de 2 componentes (reacciones control) y los productos que se formaron en el ensayo donde se incluyeron los tres componentes. La CCD indica que el producto principal del ensayo tricomponeente, el que se encuentra en mayor proporción (señal en amarillo) coincide con una señal generada por la condensación de 59a y 9 (señal

de 72a). Con el fin de establecer si había una diferencia significativa entre los Rf de las dos señales se varió en un amplio rango la polaridad de la mezcla de elución en proporciones tales como 5:1, 10:1, 14:1, 18:1, 20:1 CH₂Cl₂/EtOH entre otros y los Rf de las dos señales siempre coincidieron; incluso se modificó la mezcla de elución a sistemas como Hexano/acetato de etilo estudiada también en varias proporciones y en todos los casos las dos señales tenían el mismo Rf. Por otro lado las señales en la zona de siembra pueden corresponder con los productos de condensación de las reacciones control 1 ó 2.

Figura 9: CCD de las reacciones de control vs la reacción tricomponente a 110 °C



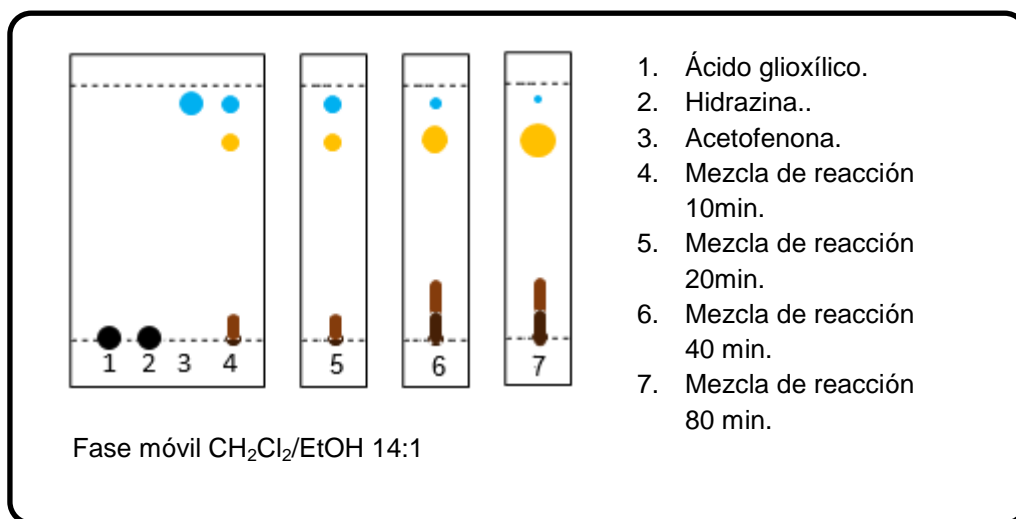
Fuente: esta investigación

5.1.2 Estudio de la reacción tricomponente a 110°C y 80 min. de reacción

En vista de estos resultados, se continuó con el estudio del comportamiento de la reacción en tiempos mayores a 10 min. y bajo las mismas condiciones de temperatura, potencia y presión del ensayo 5.1.1, en este caso se llevó la mezcla de reacción a radiación con microondas en intervalos regulares de 10 min. durante 80 min. El seguimiento de la reacción por CCD mostró que hay un incremento en la intensidad de la señal de 72a, la señal de acetofenona desaparece casi por completo y hay un incremento en la intensidad de las señales que están ubicadas en la zona de siembra a medida que se incrementa el tiempo de reacción. Sin embargo, no hay ninguna señal que se pueda asignar a un producto nuevo puesto que existe una correspondencia entre las señales generadas en el ensayo y las comparadas con las señales obtenidas en las reacciones de control. Igual que en ensayo 5.1.1 también estudio la equivalencia de los Rf en un amplio rango la polaridad de la mezcla de elución, además de modificar la mezcla de elución con sistemas distintos como es el caso Hexano/acetato de etilo en varias proporciones

pero no se evidenció sobre la placa una señal distinta a las ya mencionadas (Figura 10).

Figura 10: CCD de la reacción tricomponente hasta los 80 min. de reacción.



Fuente: esta investigación

5.1.3 Estudio de la reacción tricomponente a temperaturas 150°C, 200°C y 270°C.

Dado que la estrategia anterior no mostró ningún indicio de la formación de un nuevo producto, se decidió evaluar el comportamiento de la reacción a temperaturas mayores a 110 °C, estableciendo tres temperaturas de estudio fijas: 150 °C, 200 °C y 270 °C por lo que se plantearon tres ensayos; para cada ensayo, se irradió la mezcla (1mmol) de cada uno de los tres productos de partida en un reactor focalizado CEM-Discover en intervalos regulares de reacción de 5 min. bajo las condiciones descritas en la tabla 1.

Tabla 1: Condiciones de reacción para los ensayos a diferentes temperaturas

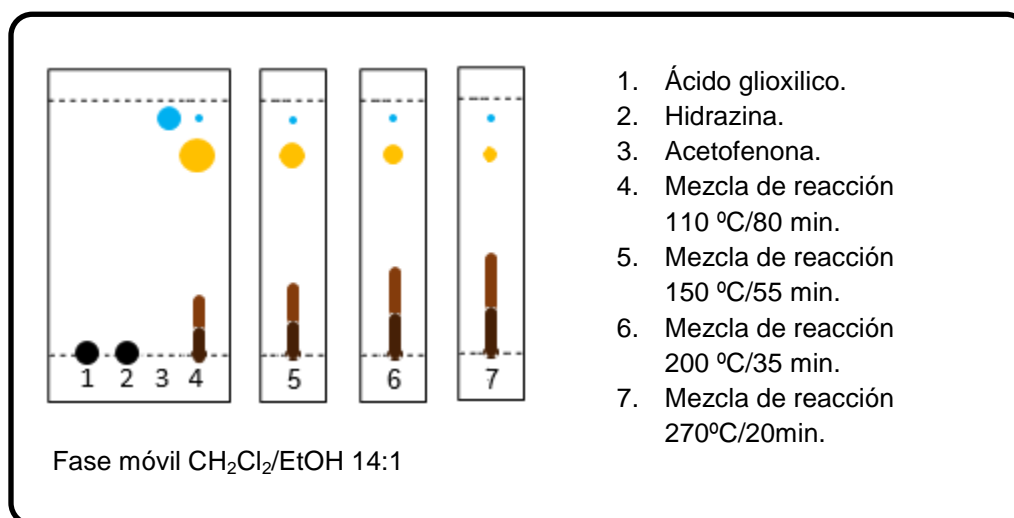
Reacción	Temperatura (° C)	Potencia (W)	Tiempo de reacción (min.)
Ensayo A	150	86-90	55
Ensayo B	200	203-205	35
Ensayo C	270	296-300	20

Fuente: esta investigación

La tabla 1 se muestra los valores de potencia registrados en el equipo de microondas para cada una de las temperaturas definidas en cada ensayo. Los

datos registrados en la tabla 1 muestran que existe una relación directa entre la temperatura del sistema de reacción y la potencia registrada por el equipo, de manera que, el sistema de reacción alcanza su máxima temperatura a la máxima potencia del equipo, siendo esta 270 °C correspondiente al ensayo C. El seguimiento por CCD de los tres ensayos mostró un comportamiento similar al que se estudió en los dos ensayos anteriores. En la figura 11 se muestra el seguimiento por CCD de los ensayos A, B y C se observaron las mismas señales descritas en los ensayos 5.1.1 y 5.1.2; a medida que se incrementa la temperatura del sistema la señal 72a disminuye ligeramente en intensidad y las señales ubicadas en la zona de siembra aumentan. Sin embargo en ninguno de los tres nuevos ensayos se observó una señal diferente a las encontradas en las pruebas de control ya evaluadas y que pueda corresponder a un producto nuevo de condensación entre los tres productos de partida. Por otro lado, se evidencia que el tiempo de reacción disminuye respecto al aumento en la temperatura y potencia de sistema de reacción, los tiempos de reacción para los tres ensayos fueron estimados teniendo en cuenta que la acetofenona se había consumido (Figura 11):

Figura 11: CCD de la reacciones tricomponente a temperaturas de 150°C, 200°C y 270°C

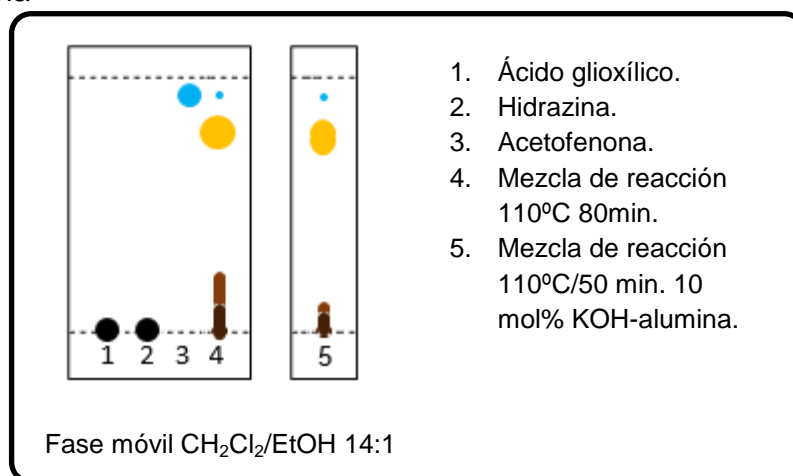


Fuente: esta investigación

5.1.4 Estudio de la reacción tricomponente: influencia de catálisis

Puesto que el estudio de las reacciones a temperaturas de 150°C, 200°C y 270°C no condujeron a los resultados esperados en cuanto a la formación de sistema piridazínico, se planteó el uso de la metodología descrita por Mecadom H y colaboradores³⁷, para lo cual, se adicionó una cantidad catalítica de 10 mol% KOH-alúmina (15 mg) preparada de acuerdo al procedimiento reportado por Sukata y colaboradores³⁸, sobre la mezcla equimolar (1mmol) de los tres productos de partida y se sometió a radiación con microondas en un reactor focalizado CEM-Discover a 110 °C (17-20 Watts) en intervalos regulares de 5 min hasta completar los 50 min de reacción en que la cantidad de 59a es despreciable (Figura 12).

Figura 12: CCD de la reacción tricomponente a 110°C catalizada con 10 mol% KOH-alúmina



Fuente: esta investigación

El estudio por CCD para esta nueva prueba, no mostró ninguna señal diferente a las señales de los productos control figura 9. Al comparar el ensayo 5.1.2 con la reacción catalizada con 10 mol% KOH-alúmina, se observó que esta última se completa en menor tiempo y el uso de catalizador favorece la formación del producto 72a, ya que la intensidad de esta señal aumenta, mientras que la intensidad de señales ubicadas en la zona de siembra disminuyen, sin embargo, el uso de esta estrategia de síntesis nuevamente no muestra ningún resultado en cuanto a la formación de un nuevo producto ciclico. Cabe mencionar que también se estudiaron tres reacciones adicionales en cuanto a catálisis se refiere, un ensayo donde se incluyó 15 mg de catalizador ácido HCl (37%) y dos donde se

³⁷ MECADON, H., MYRBOH, B. *Inter. Schol. Res. Net.* 2011; p. 1-7

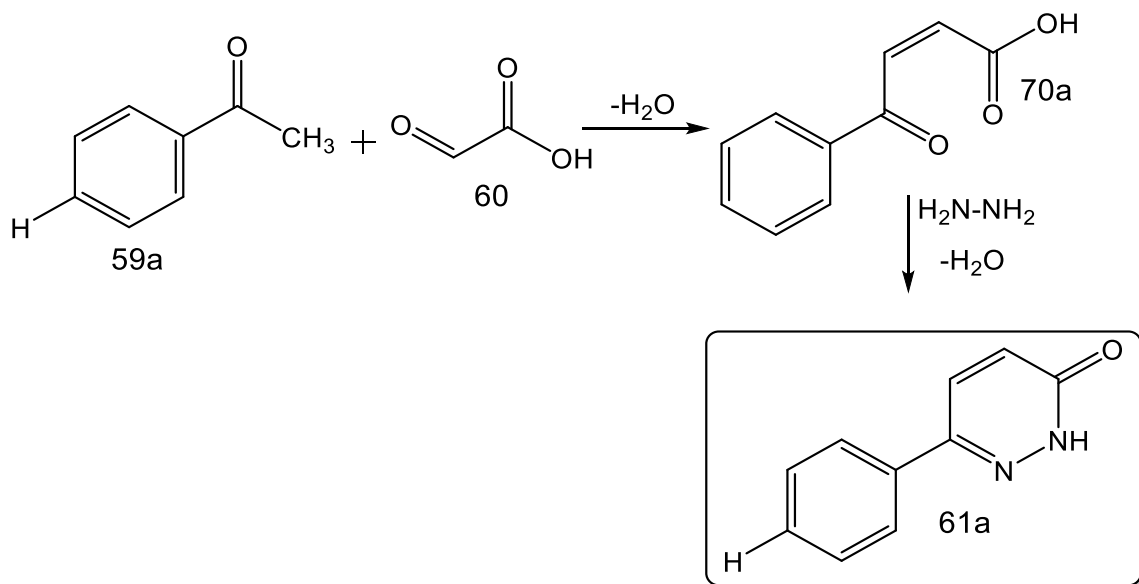
³⁸ SUKATA, K. *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 56 (11), 1983; p. 3306–3307

incluyeron 15 mg de catalizadores básicos trietilamina y NaOH 6N, cada catalizador fue adicionado sobre la mezcla 1mmol de cada uno de los productos de partida y llevada a radiación con microondas en un reactor focalizado CEM-Discover en condiciones idénticas al del ensayo con 10 mol% KOH-alúmina, sin embargo, en ningún caso los resultados fueron positivos en cuanto a la formación de nuevos productos. Para el ensayo con HCl (37%) mostró un comportamiento idéntico (con respecto al tiempo de reacción y la posición e intensidad de las señales) al observado en el ensayo 5.1.2 (110°C; 15-20 Watts y 80 min). Para los ensayos donde se usó trietilamina y NaOH 6N se observó que tras 80 min de reacción, existe un remante de acetofenona que queda sin reaccionar.

5.2. Estudio de la reacción: formulación de la estrategia one-pot

Debido a los resultados inesperados descritos en los ensayos de la sección 5.1 se planteó realizar algunas modificaciones en la metodología inicial propuesta en esta investigación según la metodología descrita por Coates y colaboradores³⁹ Estas modificaciones precisan obtener el producto objetivo mediante una reacción one pot en dos etapas de reacción. Una etapa inicial que implica la formación del compuesto γ -ceto- α,β -insaturado 70a mediante la reacción de 59a y 60, finalmente una etapa posterior que involucra la ciclación de 70a con 9 para finalmente obtener el sistema piridazinico de interés 61a (esquema 19).

Esquema 19: Reacción one pot para la formación de 6-fenilpiridazin-3(2H)-ona



Fuente: esta investigación

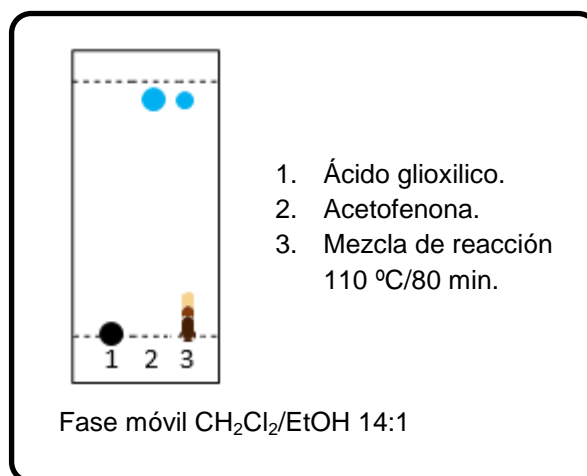
5.2.1 Estudio de la reacción one-pot con cantidades equimolares de 59a y 60

En este sentido, se formuló el primer ensayo utilizando cantidades equimolares de los productos de partida correspondientes a la primera etapa de reacción; 1mmol 60 y 1mmol de 59a. La mezcla fue homogenizada y luego fue sometida a irradiación con microondas en un reactor focalizado CEM-Discover a temperatura de 110°C (15-20 Watts). Mediante el seguimiento de la reacción por CCD en intervalos de 5 min se pudieron identificar 4 señales sobre la placa, tres de ellas ubicadas en la zona de siembra y una en la parte superior que corresponde a un

³⁹ COATES, W., McKILLOP A. *Synth.* 1992 p. 334-342

remanente 59a que al cabo de 80 min de reacción no se consume por completo (Figura 13). Teniendo en cuenta que la segunda etapa de reacción contempla el tratamiento de la mezcla de reacción obtenida en la primera etapa con hidrazina, un remanente de acetofenona en la etapa inicial deriva en la formación del subproducto 72a, dificultando el proceso de purificación y afectando el rendimiento global de la reacción. Con el fin de alcanzar la conversión total de la acetofenona se probaron tres ensayos adicionales usando cantidades catalíticas de ácido HCl (37%), trietilamina y NaOH (6N) sin embargo en ninguno de los tres casos se observó la conversión total de la acetofenona tras 80 min de reacción.

Figura 13: CCD compuesto γ -ceto- α,β -insaturado 70a en cantidades en equimolares de 60 y 59a

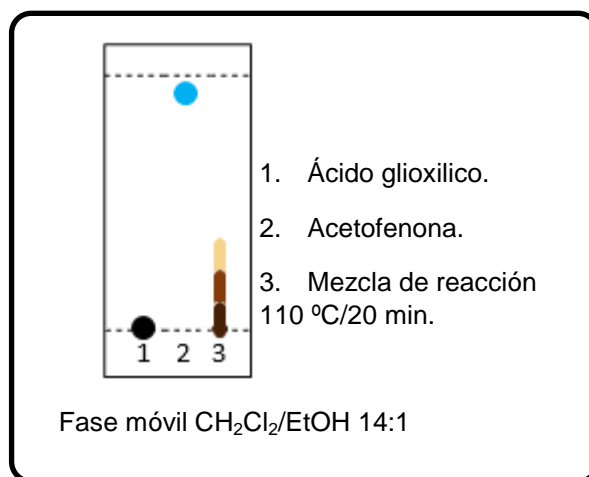


Fuente: esta investigación

5.2.2 Estudio de la reacción one-pot incluyendo exceso de 60

Con el fin de mejorar las condiciones de la etapa inicial de reacción, se realizó un nuevo ensayo utilizando exceso de ácido glioxílico 60 para lograr la conversión total de 59a. Para este ensayo, se sometió a irradiación con microondas, una mezcla de 1mmol 59a y 2 mmol de 60 en un reactor focalizado CEM-Discover en la condiciones del ensayo anterior 5.2.1. El seguimiento del avance de la reacción por CCD mostró que efectivamente hay una conversión total por parte de la acetofenona al cabo de 20 min de reacción, y que las señales en la zona de siembra intensifican su señal a medida que se incrementa el tiempo de reacción (Figura 14)

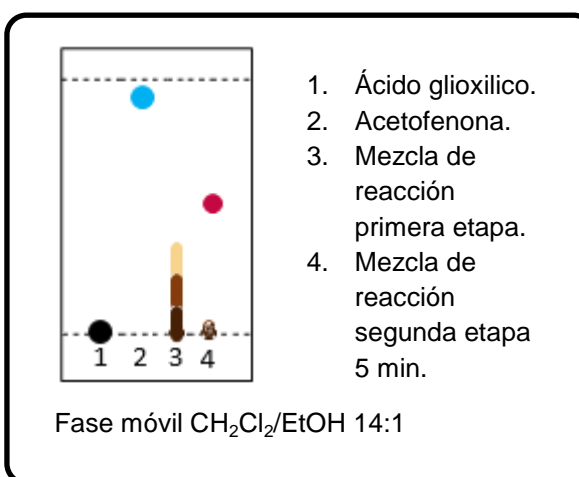
Figura 14: CCD para la obtención del compuesto γ -ceto- α,β -insaturado 70a con exceso de 60



Fuente: esta investigación

Una vez obtenidas las condiciones para la primera etapa reacción, con 70a aun sin purificar, se continuó con la segunda etapa de reacción (esquema 19) adicionando 2 mmoles de 9 y la mezcla de reacción resultante fue llevada a irradiación con microondas en un reactor focalizado CEM-Discover (110°C; 15-20 Watts) durante un tiempo de reacción de 5 min. Con el seguimiento de la reacción por CCD se identificó la presencia de una nueva señal (señal violeta) (Figura 15) que se iba intensificando, a la vez las señales ubicadas en la zona de siembra iban desapareciendo en la medida que se incrementaba el tiempo de reacción, hasta pasados los 5 min, tiempo en el cual desaparecen de manera significativa.

Figura 15: CCD segunda etapa reacción one-pot



Fuente: esta investigación

La mezcla de reacción resultante, se filtró al vacío y se lavó con tres porciones de agua. El sólido obtenido se disolvió en 50 mL de CCl_4 y se calentó hasta el la temperatura de ebullición, en este punto se adicionaron 3 mg de carbón activado equivalentes al 3% en peso del producto crudo recuperado y se filtró en caliente, finalmente se recuperaron 84 mg del producto puro una vez enfrió la solución, para un rendimiento del 48.8 % de 61a.

Con el propósito de aumentar el rendimiento de la reacción se plantearon 10 ensayos adicionales para la primera etapa de la reacción, según el procedimiento descrito en 5.2.1 y bajo las mismas condiciones de reacción, teniendo en cuenta un incremento en la proporción de ácido glioxílico 60 en un rango comprendido entre 2,1 mmol y 3,0 mmol mantenido constante la cantidad de acetofenona 59a en 1,0 mmol. Una vez se recuperó el producto puro para cada ensayo, se encontró que el rendimiento aumenta hasta que la cantidad de 60 es 2,6 mmol, por encima de esta cantidad el rendimiento de la reacción decrece posiblemente debido a reacciones colaterales que aumenta la dificultad en la purificación y con ello el rendimiento, ya que, fue necesario utilizar en más de una ocasión el tratamiento con carbón activado para recuperar el producto puro.

Con base en los resultados obtenidos en los ensayos previos, se decidió continuar con la síntesis de los demás compuestos incluidos en la serie (acetofenonas 61b-f), teniendo en cuenta la adición de los reactivos en las siguientes proporciones: 1 mmol 59b-f y 2.6 mmol de 60 para la primera etapa de reacción y posteriormente

se adicionan 2 mmol de 9, a las condiciones de 110 °C ; 15-20 Watts. Los resultados obtenidos se describen en la tabla 2.

Tabla 2: Condiciones de reacción y propiedades fisicoquímicas de las piridazinonas 61a-f

Producto	Potencia/ Watts	t (min.) primera etapa	P. fusión (°C)	Apariencia	Rend. (%)
<p>R: a=H, b=CH₃, c=OCH₃, d=Cl, e=OH, f=NO₂</p>					
61a	17-20	15	198-200	Polvo blanco	82
61b	11-12	35	223-228	Microcristales blancos	70
61c	11-12	25	180-184	Microcristales blancos Luminiscente	88
61d	31-33	20	262-268	Polvo blanco	75
61e	23-25	15	360-364	Polvo amarillo	71
61f	18-20	20	276-280	Microcristales naranjas	66

Fuente: esta investigación

5.3 Caracterización de 6-arilpiridazin-3(2H)-onas 61a-f.

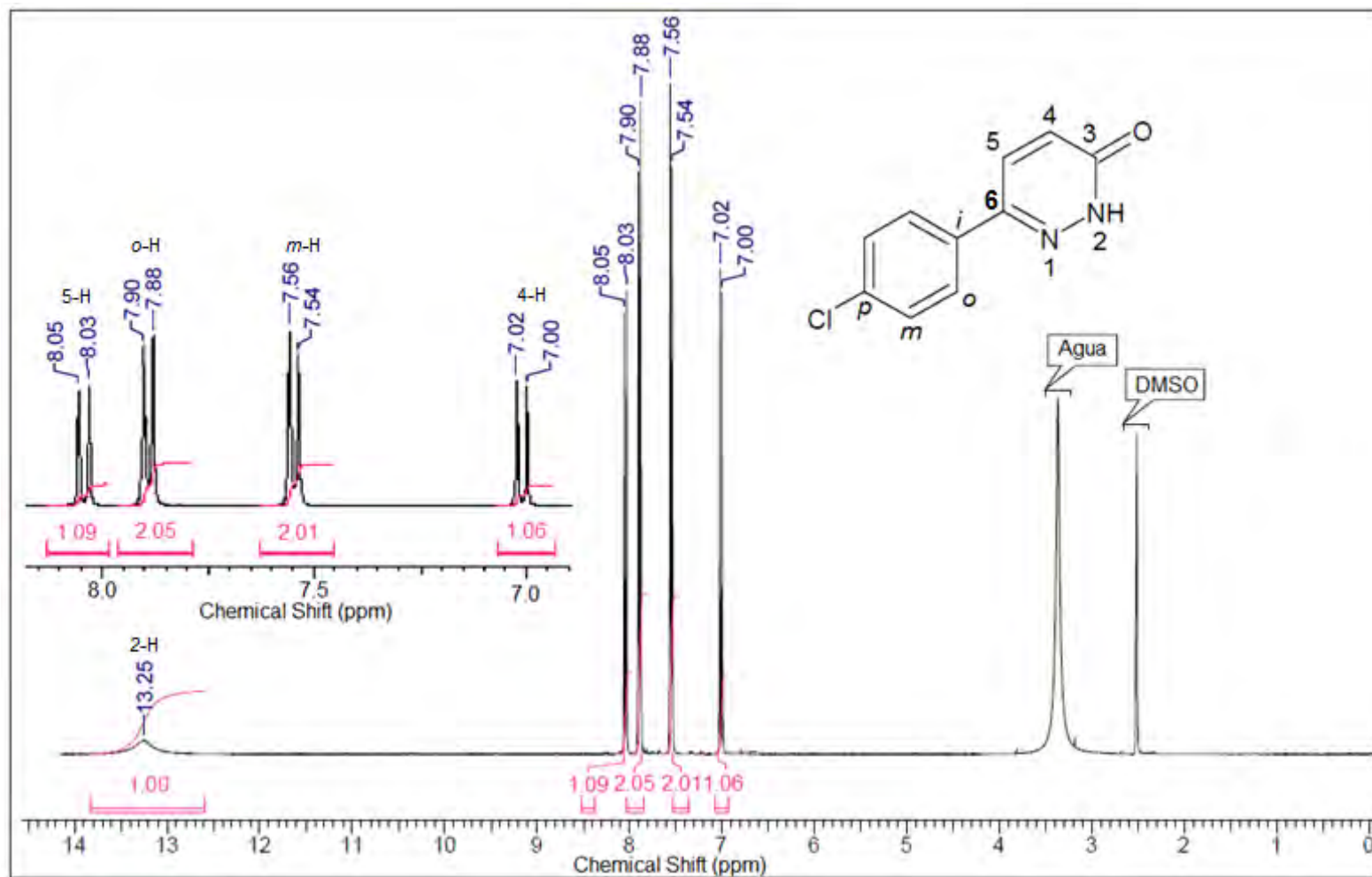
El análisis espectroscópico de RMN ^1H , ^{13}C mono y bidimensional y espectrometría de masas determinó la estructura de los compuestos objetivo de este estudio.

Para mostrar la elucidación estructural, se tomó como ejemplo la 6-(4-clorofenil)piridazin-3(2H)-ona (61d).

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica (RMN ^1H) del compuesto 61d se pueden diferenciar las señales tanto del anillo aromático como del anillo heteroaromático según su multiplicidad, así pues se observan las siguientes señales correspondientes a cuatro dobletes en su espectro de RMN ^1H : dos dobletes que integran cada uno para dos protones a 7.89 ppm y 7.55 ppm asignadas a los protones del anillo aromático $\text{Cl-C}_6\text{H}_4$, dos dobletes que integran para un protón en 8.04 ppm y 7.01 ppm asignadas al anillo heteroaromático. Finalmente un singulete a 13.25 ppm que integra para un protón correspondiente al protón H-2 que coincide con el desplazamiento de un hidrógeno amidico⁴⁰ es asignada también al anillo piridazínico (Figura 16).

⁴⁰ SILVERTEIN, R., WEBSTER, F., KIEMLE, B. *WILEY & SONS Inc.* 2005; Germany. p. 502

Figura 16: Espectro de RMN ^1H del compuesto 61d, 400 MHz, DMSO-d_6

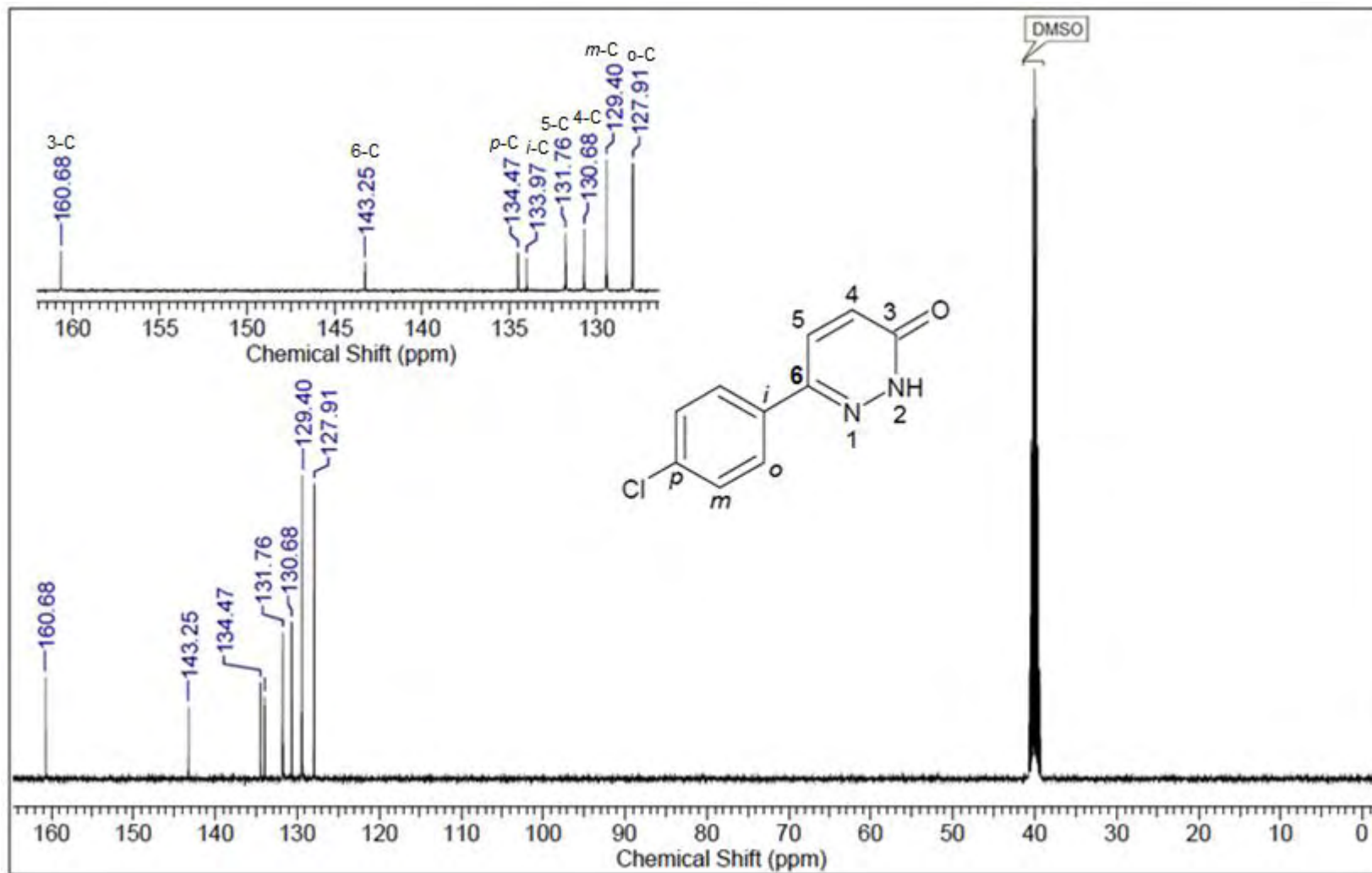


Fuente: esta investigación

En el espectro de RMN ^{13}C de 61d (Figura 17) se observan 8 señales, la señal en 160,68 ppm fue asignada al carbono 3 debido que su desplazamiento corresponde a la señal de un carbono amidico⁴¹. La técnica HSQC permite distinguir que protones están unidos a que carbonos mediante las correlaciones a un enlace de distancia (Figura 18) a si pues se observan correlaciones C-H a 1J : el carbono en 131.76 ppm con el doblete que integra para un protón en 8.04 ppm, el carbono en 130.68 ppm con el doblete que integra para un protón en 7.01 ppm, el carbono 129.40 ppm con el doblete que integra para dos protones en 7.55 ppm y el carbono en 127.91 ppm con el doblete que integra para dos protones a 7.89 ppm; de modo que los carbonos a 131,76 ppm y 130,68 ppm son asignados a la anillo heteroaromático y los carbonos cuyos desplazamientos químicos son 129,40 ppm y 127,92 ppm son asignados al anillo aromático. Finalmente se estableció que las señales en el espectro RMN ^{13}C 160.68, 143.25, 134.47, 133.97 ppm corresponden a carbonos cuaternarios ya que no presentan ninguna correlación en el espectro HSQC.

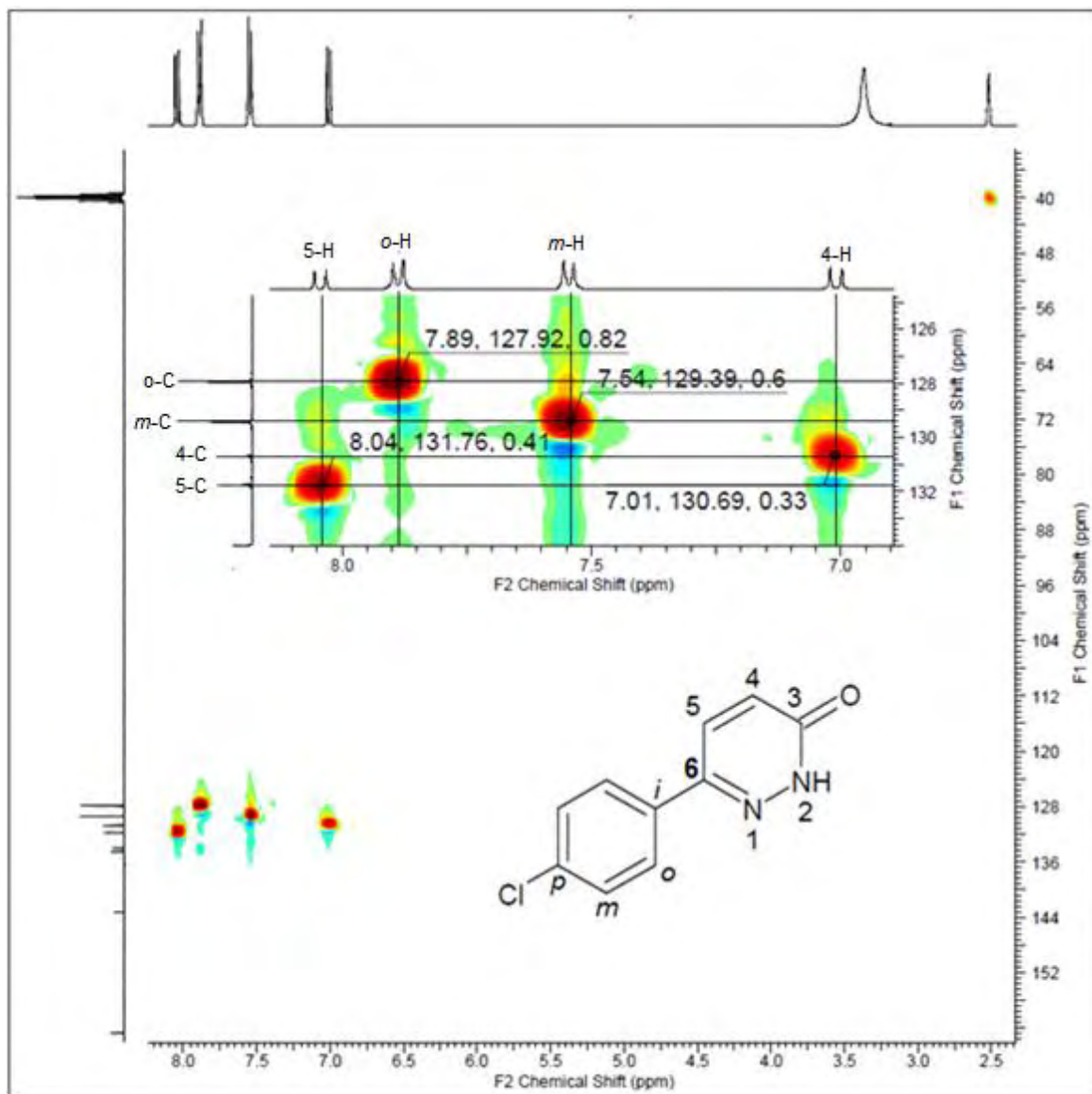
⁴¹ SILVERTEIN, R., WEBSTER, F., KIEMLE, B. *WILEY & SONS Inc.* 2005. Germany. p. 502

Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 61d, 400 MHz, DMSO-d_6



Fuente: esta investigación

Figura 18: Espectro HSQC del compuesto 61d, 400 MHz, DMSO-d₆

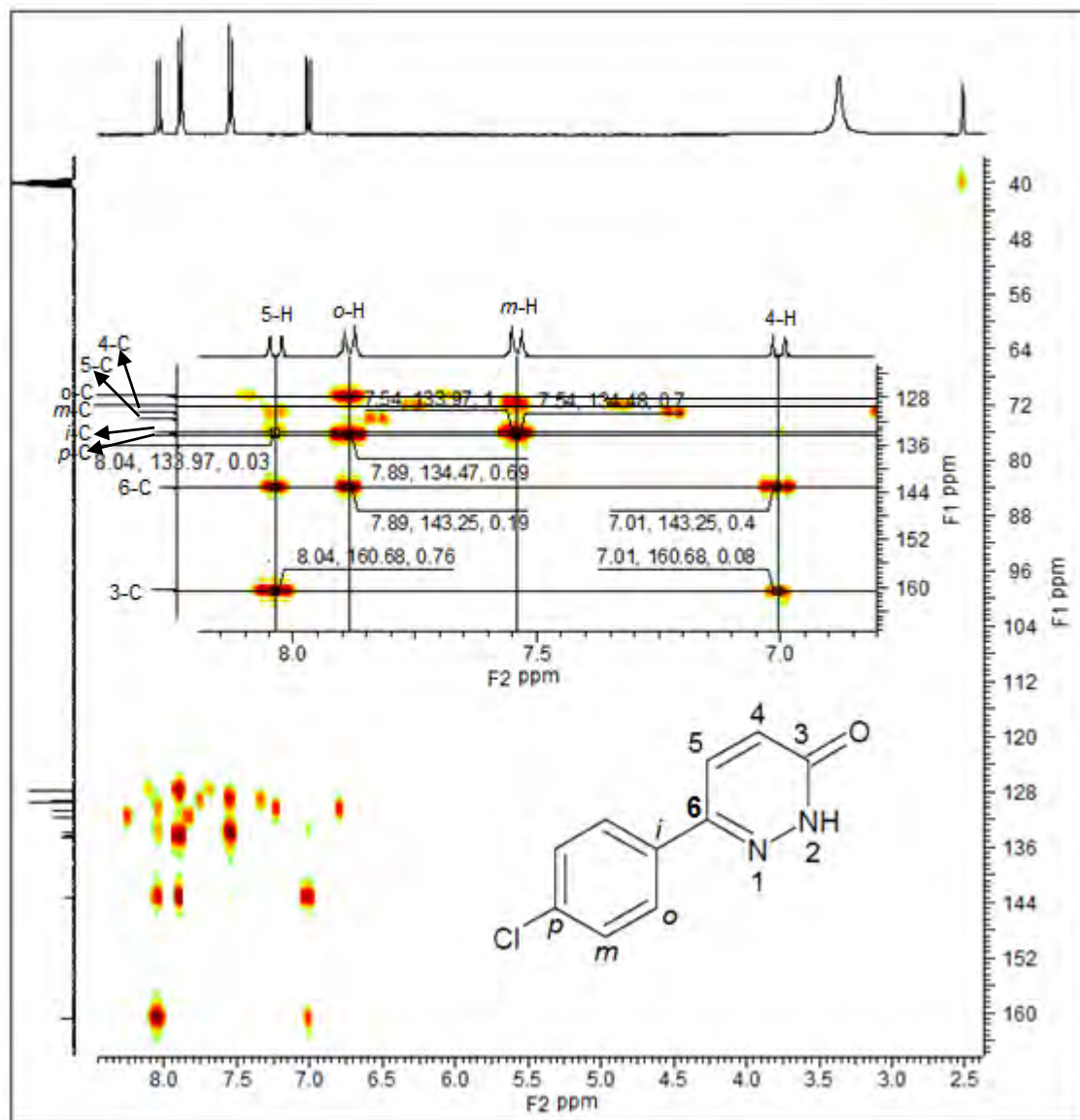


Fuente: esta investigación

En el experimento HMBC de 61d (Figura 19) se analizan las correlaciones a 2 y 3 enlaces de distancia, en este caso permite la asignación de todas las señales involucradas en los espectros RMN ^1H y ^{13}C . En anillo aromático se asignó la señal del carbono a 133.97 ppm como carbono *i* por su correlación con dos señales en el anillo aromático a 7.55 ppm y a 7.89 ppm y una en el anillo heteroaromático a 3J 8.04 ppm permitiendo asignar esta señal como la correspondiente a la del H-5 y de manera completaría asignar las señal de 7.01 ppm al H-4. Con la asignación de las señales para H-4 y H-5 se corrobora la asignación de la señal en 160,68 ppm como carbono 3 ya que esta muestra las correlaciones correspondientes a 2J con 7.01 ppm (H-4) y a 3J con 8.04 ppm (H-5). En el anillo heteroaromático la señal 143.25 ppm fue asignada al carbono 6 por su correlación con dos señales en el anillo heteroaromático y una en el anillo aromático: la correlación a 3J con la señal en 7.01 ppm (H-4), a 2J con la señal 8.04 ppm (H-5) y 3J con la señal en 7.89 ppm permitiendo asignar esta señal como la correspondiente a H-*o* y de manera complementaria asignar la señal en 7.55 ppm como al H-*m*. En el anillo aromático se asignó la señal del carbono a 134.47 ppm como carbono *p* por sus correlación a 2J con la señal en 7.55 ppm (H-*m*) y a 3J con la señal 7.89 ppm (H-*o*). Finalmente retomamos el experimento HSQC y la asignación de los desplazamientos de H-4 y H-5 para establecer los desplazamientos de C-4 y C-5 en el en el anillo heteroaromático, así pues la señal de 130,68 ppm corresponde a C-4 por su correlación a 1J con la señal de H-4 y la señal a 131,76 ppm es asignada a C-5 por su correlación a 1J con la señal de H-5.

En la tabla 3 se reportan los desplazamientos químicos de los protones y en la tabla 4 se reportan los desplazamientos químicos de los carbonos que componen la familia de 3-*aril*-2*H*-piridazin-6-onas.

Figura 19: Espectro HMBC del compuesto 61d, 400 MHz, DMSO-d₆



Fuente: esta investigación

Tabla 3: Desplazamientos químicos (ppm) de RMN ¹H de las 6-arylpiridazin-3(2H)-onas 61a-f

Producto	Protones piridazínicos			Protones aromáticos			Protones R
	2-H	4-H	5-H	<i>o</i> -H	<i>m</i> -H	<i>p</i> -H	
61a	13,20 <i>s</i>	7,00 <i>d</i>	8,03 <i>d</i>	7,86 <i>d</i>	7,49 <i>t</i>	7,44 <i>m</i>	---
61b	13,15 <i>s</i>	6,98 <i>d</i>	8,00 <i>d</i>	7,76 <i>d</i>	7,29 <i>d</i>	---	2,35 <i>s</i>
61c	13,08 <i>s</i>	6,97 <i>d</i>	7,99 <i>d</i>	7,81 <i>d</i>	7,04 <i>d</i>	---	3,81 <i>s</i>
61d	13,25 <i>s</i>	7,01 <i>d</i>	8,04 <i>d</i>	7,89 <i>d</i>	7,55 <i>d</i>	---	---
61e	13,01 <i>s</i>	6,94 <i>d</i>	7,95 <i>d</i>	7,70 <i>d</i>	6,86 <i>d</i>	---	9,81 <i>s</i>
61f	13,47 <i>s</i>	7,06 <i>d</i>	8,12 <i>d</i>	8,15 <i>d</i>	8,31 <i>d</i>	---	---

Fuente: esta investigación

Tabla 4: Desplazamientos químicos (ppm) de RMN ¹³C de las 6-arylpiridazin-3(2H)-onas 61a-f

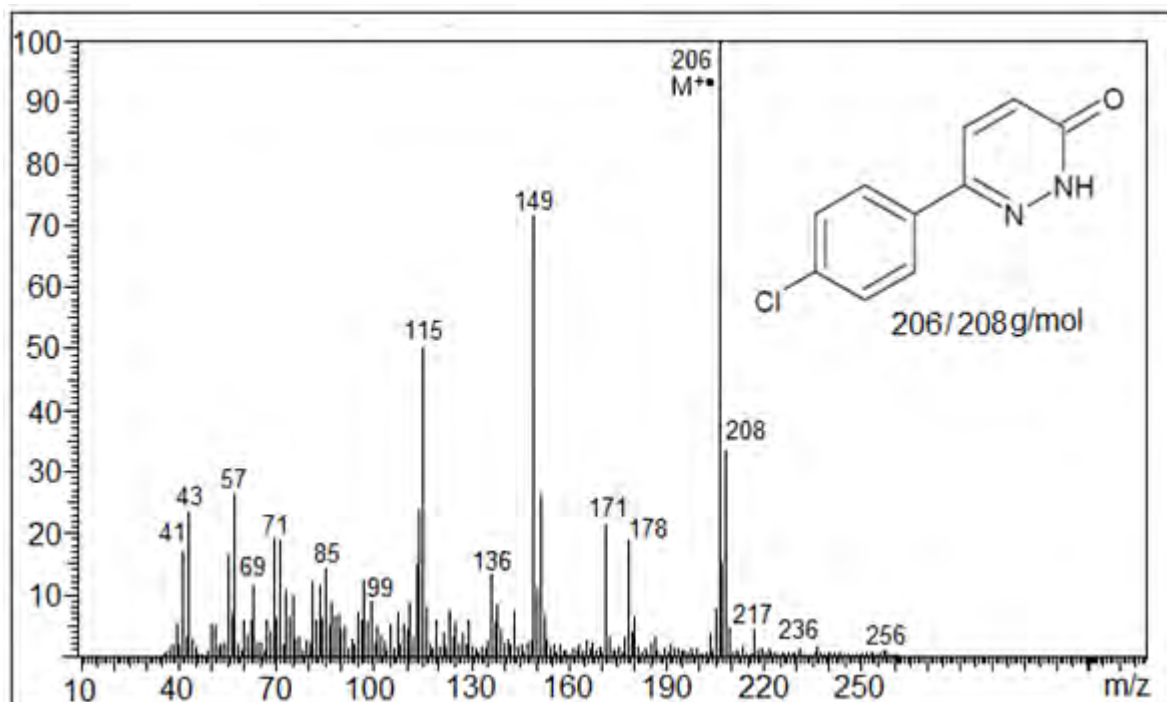
Producto	Carbonos piridazínicos				Carbonos aromáticos				Carbonos R
	3-C	4-C	5-C	6-C	<i>i</i> -C	<i>o</i> -C	<i>m</i> -C	<i>p</i> -C	
61a	160,73	130,65	131,96	144,29	135,10	126,12	129,40	129,67	---
61b	160,71	130,58	131,86	144,30	132,33	126,01	129,97	139,27	21,28
61c	160,62	130,55	131,78	144,13	---	127,55	114,79	160,60	55,75
61d	160,68	130,68	131,76	143,25	133,97	127,91	129,40	134,47	---
61e	160,57	130,49	131,72	144,42	126,01	127,61	116,14	159,03	---
61f	160,48	130,55	127,07	142,16	147,88	131,67	124,36	140,93	---

Fuente: esta investigación

La información consignada en las tablas 3 y 4 puede ser complementada a través de la sección de anexos 1-5.

El espectro de masas del compuesto 61d (Figura 20) se observa que el ión molecular ($M^{+\bullet}$) es el más intenso y también es el pico base, presenta una relación masa carga correspondiente al peso molecular de 61d m/z 206/208 que coincide con la composición isotópica en relación al porcentaje de abundancia que se da en los compuestos clorados Cl^{35} 77% y Cl^{37} 24% que junto con el análisis de resonancia magnética nuclear confirma la formación de 61d.

Figura 20: Espectro de masas del producto 61d



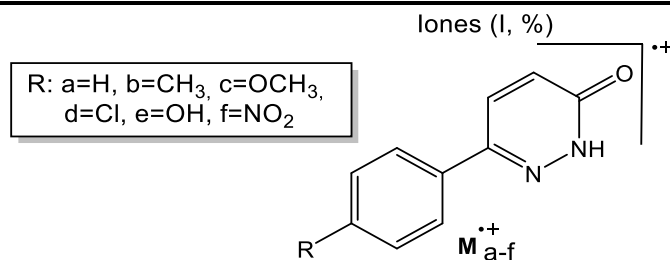
Fuente: esta investigación

Adicionalmente se puede hacer una aproximación de las principales fragmentaciones, basado en algunas reglas sistemáticas de fragmentación en espectrometría de masas, ya que no existen referencias en la literatura que soporten los mecanismos de fragmentación para las piridazinonas en este estudio se hace una aproximación de señales más representativas. Si se desea conocer el mecanismo exacto por el cual se origina cada fragmento, se debe recurrir al uso de cálculos computacionales que permiten el modelamiento teórico de cada mecanismo implicado.

Los señales que corresponden a los fragmentos m/z : 171 ($C_{10}H_7N_2O^+$ ϕ 1d), 178 ($C_9H_7N_2ClO^{+\bullet}$ ϕ 3d), 149 ($C_9H_6Cl^+$ ϕ 5d), 57 (CHN_2O^+ ϕ 6d), 136 ($C_8H_5Cl^+$ ϕ 7d), 69 ($C_3H_3NO^{+\bullet}$ ϕ 10d) tienen su origen desde el $M^{+\bullet}$ de 61d y se derivan de las

pérdidas: de radical Cl 35 unidades de masa para ϕ 1d, CO 28 unidades de masa para ϕ 3d, el radical $\text{CHN}_2\text{O}^\bullet$ 57 unidades de masa para ϕ 5d el radical $\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}^\bullet$ para ϕ 6d, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_2\text{O}$ 136 unidades de masa para ϕ 7d, $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}$ 137 unidades de masa para ϕ 10d. La formación de radical ϕ 12d con m/z 41 $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}^{+\bullet}$ se obtiene por la apertura del anillo pirazólico desde ϕ 3d. Los espectros de masas de los productos 61a, 61b, 61c, 61e y 61f muestran patrones de fragmentaciones comunes al descrito con 55d. Finalmente el fragmento con m/z 115 (C_9H_7^+ ϕ 13d) se da exclusivamente para el producto 61d desde el fragmento ϕ 1d. Los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de estos compuestos se presentan en la tabla 2, mientras que el posible patrón de fragmentaciones que incluye a la familia de compuestos 61a-f se muestra esquema 20 y el esquema que muestra algunas fragmentaciones que se dan de manera exclusiva en los productos 61c, 61d, 61e y 61f se muestra en el esquema 21. Toda esta descripción puede ser soportada a través de la sección de anexos numeral 2 donde se muestra en mayor detalle el mecanismo de fragmentación para cada señal.

Tabla 5: Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 6-arylpiridazin-

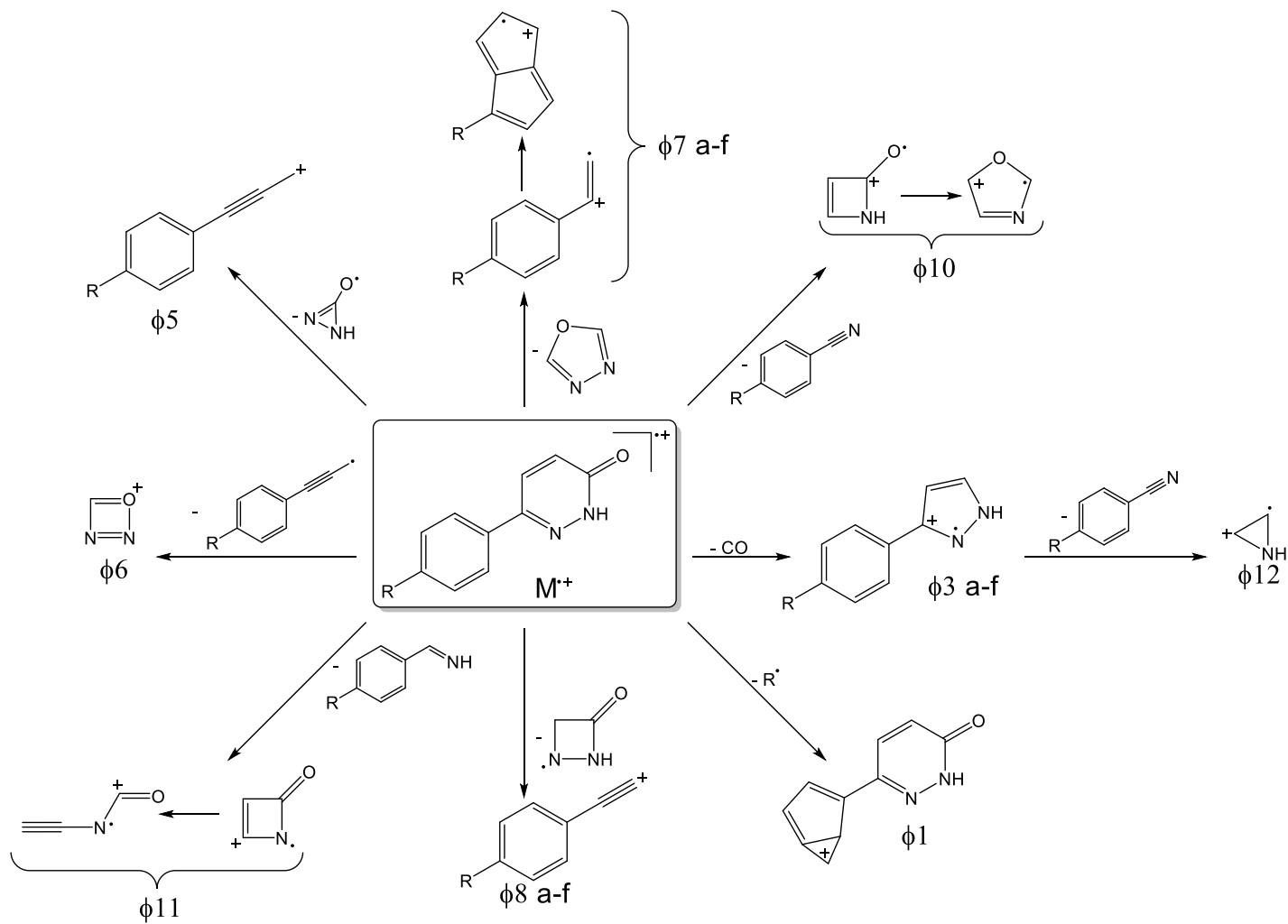


Producto	M ⁺⁺	φ1	φ2	φ3	φ4	φ5	φ6	φ7	φ8	φ9	φ10	φ11	φ12	φ13	φ14
61a	172	M ⁺⁺ - 1 171 (14,85)	---	M ⁺⁺ - 28 144 (25,73)	---	M ⁺⁺ - 57 115 (84,29)	M ⁺⁺ - 115 57 (12,86)	M ⁺⁺ - 70 102 (8,83)	---	---	M ⁺⁺ - 103 69 (12,52)	M ⁺⁺ - 105 67 (3,31)	φ3 - [R+102] 41 (11,88)	---	---
61b	136	M ⁺⁺ -15 171 (18,42)	---	M ⁺⁺ - 28 158 (13,22)	---	M ⁺⁺ - 57 129 (60,50)	M ⁺⁺ - 129 57 (5,65)	---	M ⁺⁺ - 71 115 (27,50)	---	M ⁺⁺ - 67 69 (6,80)	M ⁺⁺ - 69 67 (1,78)	φ3 - [R+102] 41 (6,10)	---	---
61c	202	M ⁺⁺ -31 171 (1,93)	M ⁺⁺ - 15 187 (6,00)	M ⁺⁺ - 28 174 (6,03)	---	M ⁺⁺ - 57 145 (57,51)	M ⁺⁺ - 145 57 (2,99)	M ⁺⁺ - 70 132 (8,83)	M ⁺⁺ - 71 131 (14,52)	---	M ⁺⁺ - 133 69 (2,01)	M ⁺⁺ - 35 97 (67)	φ3 - [R+102] 41 (2,30)	---	---
61d	206	M ⁺⁺ - 35 171 (21,38)	---	M ⁺⁺ - 28 178 (18,86)	---	M ⁺⁺ - 57 149 (71,55)	M ⁺⁺ - 149 57 (26,16)	M ⁺⁺ - 70 136 (13,35)	---	---	M ⁺⁺ - 137 69 (20,01)	M ⁺⁺ - 139 67 (5,77)	φ3 - [R+102] 41 (16,83)	M ⁺⁺ - 91 115 (50,20)	---
61e	188	M ⁺⁺ - 17 171 (5,34)	---	M ⁺⁺ - 28 160 (9,93)	---	M ⁺⁺ - 57 131 (73,86)	M ⁺⁺ - 131 57 (70,00)	M ⁺⁺ - 70 118 (8,72)	---	---	M ⁺⁺ - 119 69 (47,05)	M ⁺⁺ - 121 67 (20,27)	φ3 - [R+102] 41 (29,05)	---	M ⁺⁺ - 91 97 (46,17)
61f	217	M ⁺⁺ - 46 171 (10,33)	---	M ⁺⁺ - 28 189 (3,29)	M ⁺⁺ - 30 187 (11,23)	M ⁺⁺ - 57 160 (13,15)	M ⁺⁺ - 160 57 (7,87)	---	---	M ⁺⁺ - 73 144 (5,39)	M ⁺⁺ - 103 69 (5,91)	M ⁺⁺ - 105 112 (2,60)	φ3 - [R+102] 41 (9,64)	---	---

3(2H)-onas 61a-f

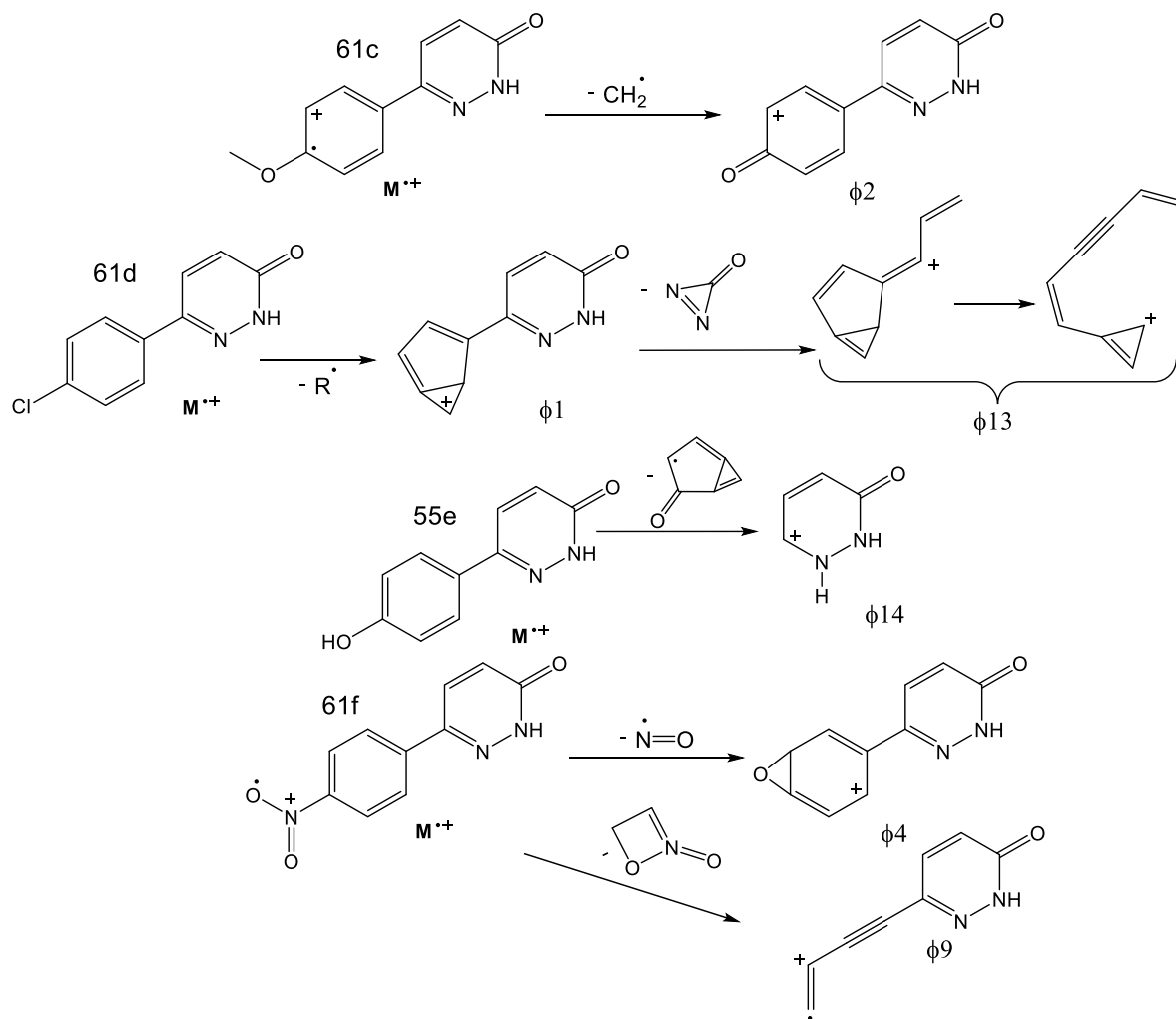
Fuente: esta investigación

Esquema 20: Posible patrón de fragmentaciones comunes propuesto para los productos 61 a-f



Fuente: esta investigación

Esquema 21: Posible patrón de fragmentaciones los productos 61c, 61d, 61e y 61f



Fuente: esta investigación

Se ha desarrollado una metodología one-pot eficiente que proporciona 6-arilpiridazin-3(2*H*)-onas 61a-f en condiciones suaves de reacción y de purificación. Se realizaron ensayos para estudiar la posible formación de los productos a través de reacciones multicomponente. Para ello, en distintos ensayos se probó a aumentar el tiempo de reacción, la temperatura, el uso de diferentes tipos de catalizadores, sin embargo, se pudo observar principalmente las señales del producto de condensación de tan solo dos precursores. Desafortunadamente, todas las modificaciones en las condiciones de reacción que se hicieron para intentar obtener los compuestos de interés, a través de la metodología propuesta, no condujeron a la formación de los productos objetivo lo que obligó a proponer una nueva estrategia de síntesis.

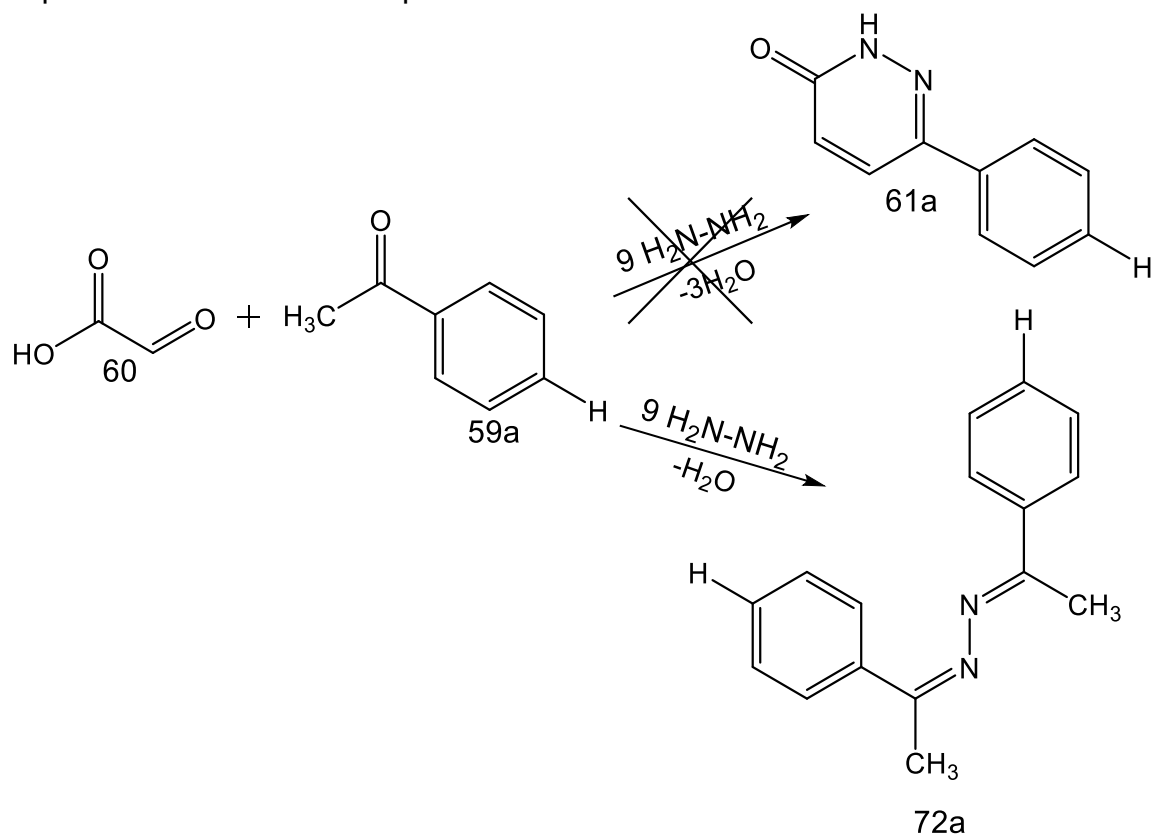
Si bien la síntesis de la familia de las 6-arilpiridazin-3(2*H*)-onas 61a-f había sido descrita con anterioridad por Coates y colaboradores⁴² la ruta sintética utilizada implica el uso de metodologías clásicas con rendimientos globales del 64 al 78 % y tiempos de reacción de 4 horas. La metodología de síntesis propuesta y estudiada en esta investigación es totalmente diferente; aunque el número de etapas es similar, la toxicidad de los reactivos utilizados es menor, consiguiendo además, un rendimiento global más elevado del 66 al 88% y disminuyendo considerablemente los tiempos de reacción.

⁴² COATES, W., McKILLOP A. *Synth.* 1992 p. 334-342

5.4 Posible ruta de formación de las 6-arylpiridazin-3(2H)-onas 61a-f

En la propuesta inicial de esta investigación se había planteado la síntesis de los productos objetivo por medio de una reacción multicomponente a través del sistema γ -ceto- α,β -insaturado 70a-f o desde la hidrazona de la acetofenona *p*-sustituída 71a-f (esquema 16). Sin embargo, como se observó a través de los ensayos de la sección 5.1, no fue posible ya en que todos los casos existe una preferencia por la formación del producto 72a. Bajo las condiciones descritas, una vez generado este producto, ya no es posible la formación del núcleo piridazínico ya que ambos nitrógenos están condensados con una acetofenona (esquema 22). La formación de 72a fue descrita por Garber y colaboradores⁴³ y la formación de 71a fue descrita por Newkome y colaboradores⁴⁴. El punto de fusión de 72a (115-117 °C) aislado en esta investigación coincide con el reportado por Garber y colaboradores⁴³ por lo que se considera que la estrategia multicomponente lleva a la formación de 72a.

Esquema 22: Formación del producto 72a.



⁴³ GARBER, M., KHAIROU, S. *Mon. Chem.* 142. 2011; p. 1021–1027

⁴⁴ NEWKOME G., FISHEL, D. L. *Org. Synth. Coll.* 6, 1988; p.12.

Fuente: esta investigación

En concordancia con los productos obtenidos a través de la metodología one-pot y con base a la información espectroscópica estudiada, un mecanismo de reacción razonable es el que se muestra en el esquema 23.

En la primera etapa (recuadro azul) la formación del sistema γ -ceto- α,β -insaturado 70a-f, inicia con la formación del enol 73a-f a partir de la tautomerización de 59a-f catalizada por el ácido glioxílico 60, mediante la protonación del grupo carbonilo seguida de la eliminación de un hidrógeno α . El ácido glioxílico sufre un ataque nucleofílico sobre el carbonilo desde el enlace π (pi) del enol permitiendo la formación del aducto 74a-f que se deshidrata tras una migración intramolecular de un hidrógeno desde el carbonilo en la posición γ y la eliminación de un hidrógeno β por acción de la base conjugada de 60.

En la segunda etapa (recuadro verde) el núcleo de las 6-arilpiridazin-3(2H)-onas 61a-f, inicia con la adición nucleofílica desde uno de los nitrógenos de 9 hacia el grupo carbonilo en la posición γ del sistema 70a-f generando el aducto 73a-f el cual se deshidrata tras una migración intramolecular de uno de los hidrógenos unidos al nitrógeno en la posición γ , finalmente el grupo carboxilo sufre un ataque nucleofílico por parte del segundo nitrógeno derivado de 9 permitiendo una sustitución intramolecular del grupo acilo que tras la pérdida de una molécula de agua genera el sistema piridazínico común a los productos 61a-f.

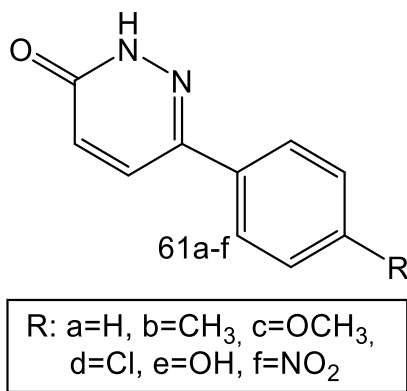
6. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron grado para síntesis, de las marcas J. T. Baker, Aldrich y Merck, y usados sin purificación adicional. El avance de las reacciones se controló por cromatografía de capa fina sobre cromatofolios AL TLC de sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck), las cuales se revelaron con lámpara manual de UV-Vis Compact UV Lamp de doble longitud de onda 254/365 nm. Los productos objetivo fueron aislados y purificados con el uso de carbón activado en una proporción igual al 3% en peso del producto crudo, utilizando CCl₄ o EtOH como disolvente. Los puntos de fusión (no corregidos) se determinaron en un fusiómetro digital ELECTROTHERMAL.

Las 6-aril-2*H*-piridazin-3-onas fueron analizados por espectroscopía de RMN ¹H, RMN ¹³C, HSQC, HMBC y Espectrometría de masas. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN ¹H) y de carbono trece (RMN ¹³C) se tomaron a 27 °C en un equipo Bruker UltraShield operando a 400 MHz en DMSO deuterado como disolvente. Los espectros de masas se tomaron en un espectrómetro HEWLETT PACKARD HP ENGINE-5989 con introducción directa de la muestra en la cámara de ionización a 70 eV.

6.1 Síntesis one-pot de las 6-aril-2*H*-piridazin-3-onas

Figura 21: Estructura general de las 6-aril-2*H*-piridazin-3-onas.



Fuente: esta investigación

Metodología general:

Para la primera etapa una cantidad equivalente a 2,6 mmol de ácido glioxílico 60 y 1 mmol de la correspondiente acetofenona *p*-sustituída 59a-f se homogenizaron y se sometieron a reacción por un tiempo de 15-35 min. en un reactor focalizado CEM-Discover. Para la segunda etapa se adicionó 2,0 mmol de 9 y nuevamente se llevó a reacción por un tiempo de 1-2 min. en el equipo de microondas. El producto de cada reacción se purificó con carbón activado de la siguiente manera: primero el producto crudo de reacción obtenido en la segunda etapa se disolvió a temperatura de ebullición en la mínima cantidad de CCl₄ o de EtOH y se adicionó una cantidad equivalente al 3% en peso del producto crudo de carbón activado se agitó durante 1 min. y se filtró en caliente, una vez enfriada la solución se filtra el compuesto de interés que precipita con un alto grado de pureza.

6.1.1 6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona 61a

A partir de 120 mg (1mmol) de acetofenona 59a, 239 mg (2,6 mmol) de ácido glioxílico 60 y 64 mg (2mmol) de hidrazina 9, se obtuvieron 141 mmg (0,82mmol 82 %) de una sustancia sólida blanca. En un tiempo de 15 min para la primera etapa y 1 minuto para la segunda y temperatura de reacción de 110°C en ambos casos. Purificado desde CCl₄. C₁₀H₈N₂O (172,19 g/mol); P.f. 198-200°C. EM (70 eV) m/z (%): 172 (100 [M+.]).

6.1.2 6-(*p*-toluil)piridazin-3(2*H*)-ona 61b

A partir de 134 mg (1mmol) de *p*-metilacetofenona 59b, 239 mg (2,6 mmol) de ácido glioxílico 60 y 64 mg (2mmol) de hidrazina 9, se obtuvieron 149 mmg (0,80 mmol 80 %) de una sustancia cristalina blanca. En un tiempo de 35 min para la primera etapa y 2 minutos para la segunda y temperatura de reacción de 110°C en ambos casos. Purificado desde EtOH. C₁₁H₁₀N₂O (186,21 g/mol); P.f. 223-228°C. EM (70 eV) m/z (%): 186 (100 [M+.]).

6.1.3 6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2*H*)-ona 61c

A partir de 150 mg (1mmol) de *p*-metoxiacetofenona 59c, 239 mg (2,6 mmol) de ácido glioxílico 60 y 64 mg (2mmol) de hidrazina 9, se obtuvieron 178 mmg (0,88 mmol 88 %) de una sustancia cristalina blanca. En un tiempo de 25 min para la primera etapa y 1 minuto para la segunda y temperatura de reacción de 110°C en ambos caos. Purificado desde EtOH. C₁₁H₁₀N₂O₂ (202,21 g/mol); P.f. 180-184°C. EM (70 eV) m/z (%): 202 (100 [M+.]).

6.1.4 6-(4-clorofenil)piridazin-3(2H)-ona 61d

A partir de 154 mg (1mmol) de *p*-cloroacetofenona 59d, 239 mg (2,6 mmol) de ácido glioxílico 60 y 64 mg (2mmol) de hidrazina 9, se obtuvieron 155 mmg (0,75 mmol 75 %) de una sustancia solida blanca. En un tiempo de 20 min para la primera etapa y 1 minuto para la segunda y temperatura de reacción de 110°C en ambos caos. Purificado desde EtOH. C₁₀H₇ClN₂O (206,63 g/mol); P.f. 262-268°C. EM (70 eV) m/z (%): 206 (100 [M+.]).

6.1.5 6-(4-hidroxifenil)piridazin-3(2H)-ona 61e

A partir de 136 mg (1mmol) de *p*-cloroacetofenona 59e, 239 mg (2,6 mmol) de ácido glioxílico 60 y 64 mg (2mmol) de hidrazina 9, se obtuvieron 134 mmg (0,71 mmol 71 %) de una sustancia solida amarilla. En un tiempo de 15 min para la primera etapa y 1 minuto para la segunda y temperatura de reacción de 110°C en ambos caos. Purificado desde EtOH. C₁₀H₈N₂O₂ (188,19 g/mol); P.f. 360-364°C. EM (70 eV) m/z (%): 188 (100 [M+.]).

6.1.6 6-(4-nitrofenil)piridazin-3(2H)-ona 61f

A partir de 165 mg (1mmol) de *p*-cloroacetofenona (59f), 239 mg (2,6 mmol) de ácido glioxílico 60 y 64 mg (2mmol) de hidrazina 9, se obtuvieron 143 mmg (0,66 mmol 66 %) de una sustancia solida naranja. En un tiempo de 20 min para la primera etapa y 1 minuto para la segunda y temperatura de reacción de 110°C en ambos caos. Purificado desde EtOH. C₁₀H₇N₃O₃ (217,18 g/mol); P.f. 276-280°C. EM (70 eV) m/z (%): 217 (100 [M+.]).

7. CONCLUSIONES

En la presente investigación se ha estudiado y desarrollado una nueva estrategia de síntesis de 6-aril-2*H*-piridazin-3-onas, el método general llevado a cabo para la preparación de estos compuestos fue a través de una reacción one-pot en condiciones libres de disolvente, usando la radiación de microondas como fuente de calentamiento, obtenido rendimiento globales de reacción del 66 al 85% y tiempos cortos de reacción 17 y 73 min. Nuestros resultados son un aporte significativo en el desarrollo, estudio de las piridazinas y la química sostenible.

El estudio detallado de las sustancias sintetizadas por RMN ^1H , ^{13}C y espectrometría de masas, permitió establecer que la identidad de las 6-aril-2*H*-piridazin-3-onas, los desplazamiento químicos en el análisis RMN mono y bidimensional (HMBC HSQC) de los productos son reportados por primera vez. Así mismo el análisis espectroscópico realizado permitió establecer la ruta de formación de las 6-aril-2*H*-piridazin-3-onas en dos etapas: en la primera la formación del sistemas γ -ceto- α,β -insaturado a través de la condensación del enol de la correspondiente *p*-acetofenona y ácido glioxílico, en la segunda etapa se obtiene el sistema piridazínico a través de: primero la adición nucleofílica de la hidrazina hacia el carbonilo γ del compuesto γ -ceto- α,β -insaturado y segundo la sustitución nucleofílica intramolecular del grupo acilo por parte del segundo nitrógeno correspondiente a la hidrazina.

8. RECOMENDACIONES

Por último, se recomienda usar los compuestos finales en la síntesis de análogos de mayor complejidad encaminados a iniciar estudios sobre su actividad biológica principalmente en estudio sobre agregación plaquetaria debido a que los antecedentes se tienen sobre compuestos estructuralmente relacionados, indican que ésta podría ser la actividad más promisorio. También se recomienda realizar estudios computacionales de dinámica y modelado molecular para establecer cuantitativamente las limitaciones del uso de las reacciones multicomponente en las síntesis de 6-*aril-2H*-piridazin-3-onas. Finalmente se recomienda también hacer estudios teóricos soportados en cálculos computacionales en relación con los mecanismos de fragmentación de algunas de las señales más abundantes, con el fin de soportar cuantitativamente los mecanismos de fragmentación propuestos en este estudio.

8 BIBLIOGRAFIA

ABDELRAZEK, F., SALAH, M., MEKKY, A., The reaction of ethyl benzoylacetate with malononitrile: a novel synthesis of some pyridazine, pyridazino[2,3-*a*]quinazoline and pyrrole derivatives. *Tetrahedron.*, 57, 2001; p. 1813-1817.

ABUBSHAIT, A. An Efficient Synthesis and Reactions of Novel Indolylpyridazinone Derivatives with Expected Biological Activity. *Molecules.* 12, 2007, p. 25-42.

ARADILLA, D., PUJOL, R., CODA, F., la química de la radiación de microondas. *T. I.* 284, 2009; p. 54-58.

ASIF, M., SINGH, A. Exploring Potential, Synthetic Methods and General Chemistry of Pyridazine and Pyridazinone: A Brief Introduction. *Inter. J. Chem. Tech.* 2, 2010; p. 1112-1128

BLACKWELL, H. Out of the oil bath and into the oven—microwave-assisted combinatorial chemistry heats up. *Org. Biomol. Chem.* 1, 2003; p. 1251-1255.

BRAÑA, M., F. CACHO, M., GARCÍA, M., MAYORAL, E., LÓPEZ, B., PASCUAL, B., RAMOS, A., ACERO, N., LLINARES, F., MINGARRO, D., LOZACH, O., MEIJER, L. Pyrazolo[3,4-*c*]pyridazines as Novel and Selective Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases. *J. Med. Chem.* 48, 2005; p. 6843-6854.

CASTLE, R. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyridazines, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 8, 1973; New York. p. 18.

COATES, W., McKILLOP A. One-pot preparation of 6-substituid 3(2*H*)-piridazinones. *Synth.* 1992 p. 334-342.

CHERNG, S., HUANG, W. H., SHIAU, C. Y., LEE, A. R., CHOU, T. C. Mechanisms of antiplatelet activity of PC-09, a newly synthesized pyridazinone derivative. *Eur. J. Pharm.* 532, 2006; p. 32-37.

DAWOOD, T., ABDEL, M., SOLIMAN, F. Synthesis of some pyridone derivatives. *Boll. Chim. Farm.* 140, 2001; p. 149-54.

DÖMLING, A., UGLI, L. multicomponent reaction with isocyanides. *Angew. Chem. Int.* 39, 2000; p. 3168-3210.

EICHER, T., HAUPTMANN, S. The Chemistry of Heterocycles. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2003; Germany. p. 396.

EL-GHAFFAR, N., ABD MOHAMED, M., KADAH, M., SRADWAN, A., SAID, G., ABD, S. Synthesis and anti-tumor activities of some new pyridazinones containing the 2-phenyl-1*H*-indolyl moiety. *J. Chem. Pharm. Res.* 3, 2011; 248-259.

GARBER, M., KHAIROU, S. Thermolysis and photolysis of N-benzoylhydrazone derivatives. *Mon. Chem.* 142. 2011; p. 1021–1027.

GRIEBEL, G., PERRAULT, G., SANGER, D. J. Differences in anxiolytic-like profile of two novel nonbenzodiazepine BZ (omega) receptor agonists on defensive behaviors of mice *Pharmacol. Biochem. Behav.* 62(4), 1999; p.689-94.

HAMAD, A., S. HASHEM, A. A Facile Method for the Synthesis of 6-Aryl-1-(3-Chloropropanoyl)-4-[(*E*)-1-(2-Furyl)Methylidene]-1,2,3,4-Tetrahydro-3-Pyridazinones and 2-(2-Chloroethyl)-5-[*a*-Aracyl-*b*-(2-Furyl)]-(*E*)-Vinyl-1,3,4-Oxadiazoles. *Mol.* 5, 2000; p. 895-907.

HORNING, R., AMSTUTZ, E. The preparation of some dialkyl pyridazines. *J. Org. Chem.* 20, 1955; p. 707-713.

JOULE, J., MILLS, K. Heterocyclic Chemistry, *WILEY-Blackwell publishing.* 2010; Oxford. p. 249.

KATRITZKY, A. Advances in heterocyclic chemistry. Elsevier's Science & Technology Rights. 97, 2009; p. 172. Oxford.

MALINKA, W., REDZICKA, A., LOZACH, O. New Derivatives of Pyrrolo[3,4-*d*]Pyridazinone and their Anticancer Effects. *Il Farm.* 59, 2004; p. 457-462

MECADON, H., MYRBOH, B. Potassium hydroxide impregnated alumina (KOH-alumina) as a recyclable catalyst for the solvent-free multicomponent synthesis of highly functionalized substituted pyridazines and/or substituted pyridazin-3(2*H*)-ones under microwave irradiation. *Inter. Schol. Res. Net.* 2011; p. 1-7.

MEHMET, A., İSMET, B., AKBAŞ, E. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new pyridazinone metal complexes. *Eur. J. Med. Chem.* 41, 2006; p. 101–105.

MIKASHIMA, H., NAKAO, T., GOTO, K., OCHI, H., YASUDA, H., TSUMAGARI, T. Y-590 (a new pyridazinone derivative), a potent anti-thrombotic agent--II. Inhibition of platelet phosphodiesterase. *Thromb Res.*, 35(5), 1984; p.589-94.

MITCHINSON, A., BLACKABY, W., BOURRAIN, S. Synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyridazines and pyrazino[2,3-*d*]pyridazines--novel classes of GABA_A receptor benzodiazepine binding site ligands. *Tetrah. lett.* 47, 2006; p. 2257–2260.

NEWKOME G., FISHEL, D. L. Preparation of hydrazones: acetophenone hydrazone. *Org. Synth. Coll.* 6, 1988; p.12. 50, 1970; p.102.

- OGRETIR, C., YARLIGAN, S., DEMIRAYAK, S. Spectroscopic Determination of Acid Dissociation Constants of Some Biologically Active 6-Phenyl-4,5-Dihydro-3(2H)-Pyridazinone Derivatives. *J. Chem. Eng.* 47, 2002; p. 1396-1400.
- OKCELIK, B., UNLU, S., BANOGLU, E., KUPELI, E., YESILADA, E., SAHIN, M. F. Investigation of New Pyridazinone Derivatives for the Synthesis of Potent Analgesic and Anti-Inflammatory Compounds with Cyclooxygenase Inhibitory Activity. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 336, 2003; p. 406-412.
- PIAZ, V. D., GIOVANNONI, M. P., CICIANI, G., BARLOCCO, D., GIARDINA, G., PETRONE, G., CLARKE, G. D. 4,5-Functionalized 6-phenyl-3(2H)-pyridazinones: synthesis and evaluation of antinociceptive activity. *Eur. J. Med. Chem.* 31, 1996; p. 65-70.
- PIAZ, V. D., CICIANI, G., GIOVANNONI, M. P. 5-Acetyl-2-Methyl-4-Nitro-6-Phenyl-3(2H)-Pyridazinone: Versatile Precursor to Hetero-Condensed Pyridazinones. *Synthesis*. No. 7, 1994; p. 669-671.
- RATHISH, I. G., JAVED, K., BANO, S., AHMAD, S., ALAM, M. S., PILLAI, K. K. Synthesis and blood glucose lowering effect of novel pyridazinone substituted benzenesulfonylurea derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 2009; p. 2673-2678.
- Rubat, C., Coudert, P., Albuissou, E., Bastide, J., Couquelet, J., Tronche, P. Synthesis of mannich bases of arylidenepyridazinones as analgesic agents *J. Pharm. Sci.*, 81, 1992; p. 1084-1087.
- SOTELO, E. Pyridazines. Part 37: Facile solution phase combinatorial synthesis of highly substituted pyridazin-3-ones. *J. Mol. Div.* 8, 2004; p. 159-163.
- SOTELO, E., FRAIZ, N., YANEZ, M., LAGUNA, R., CANO, E. Pyridazines. Part 31: synthesis and antiplatelet of 4,5-disubstituted-6-phenyl-3(2H)-pyridazinones. *Chem. Pharm. Bull.* 50, 2002; p. 1574-1777.
- SOTELO, E., FRAIZ, N., YANEZ, M., TERRADES, V., LAGUNA, R., CANO, E., RAVINA, E. Pyridazines. Part XXIX: Synthesis and Platelet Aggregation Inhibition Activity of 5-Substituted-6-Phenyl-3(2H)-Pyridazinones Novel Aspects of their Biological. *Action. Bioorg. Med. Chem.*, 10, 2002; p. 2873- 2882.
- SUKATA, K. Selective α -monoalkylation of phenylacetonitrile using alkali metal hydroxide impregnated on alumina. *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 56 (11), 1983; p. 3306-3307
- TIETZE, L., BRASCHE, G., GERICKE, K. Domino Reactions in Organic Synthesis, Wiley-VCH, p. 672 Weinheim. 2006.
- WANG, T., DONG, Y., WANG, L. C., CHEN, Z. Synthesis and bioactivity of 6-phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone derivatives. *Arzneim. Forsch.* 57, 2007; p. 641-646.

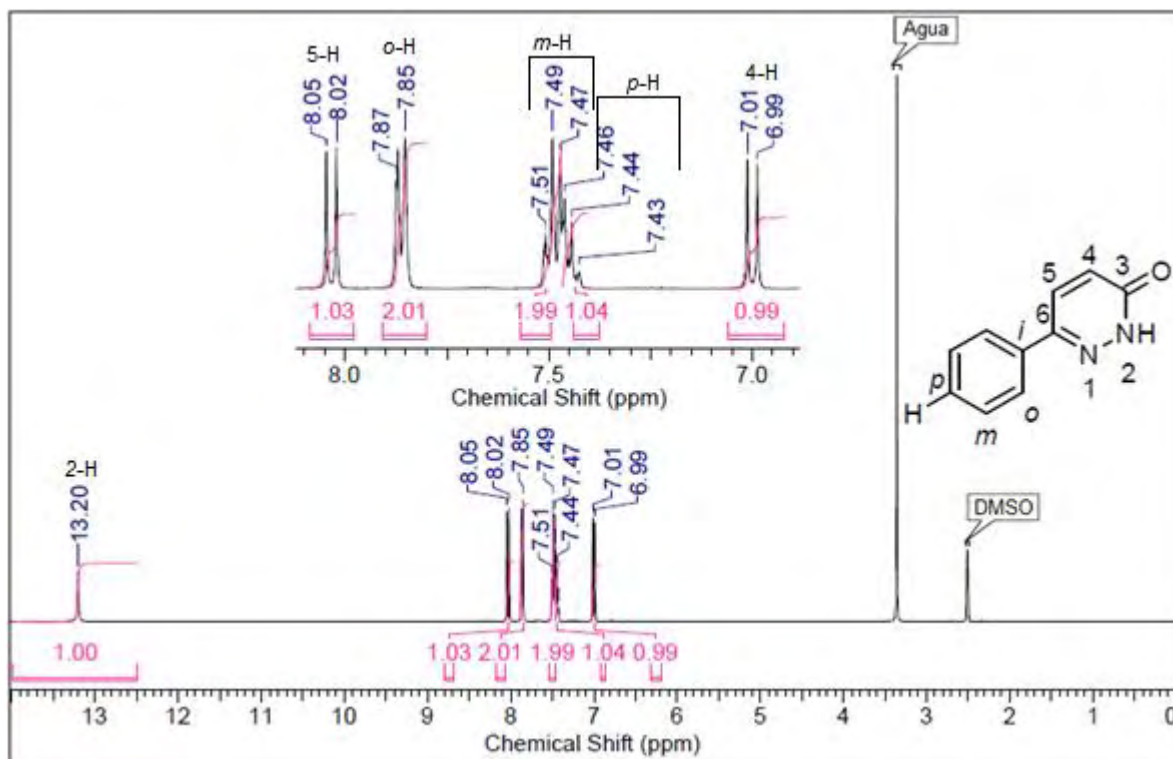
WING, H, BEHANNA, L., VAN, E., MARTIN, W., HANTAMALALA, R. De Novo and Molecular Target-Independent Discovery of Orally Bioavailable Lead Compounds for Neurological Disorders. *Current Alzheimer Research*, 3, 2006; p. 205-214.

ZAYDI, A. et al. Green chemistry: A facile synthesis of polyfunctionally substituted thieno[3,4-c]pyridinones and thieno[3,4-d]pyridazinones under neat reaction conditions. *Ultrason. Sonochem.* 17, 2010; p. 909-915.

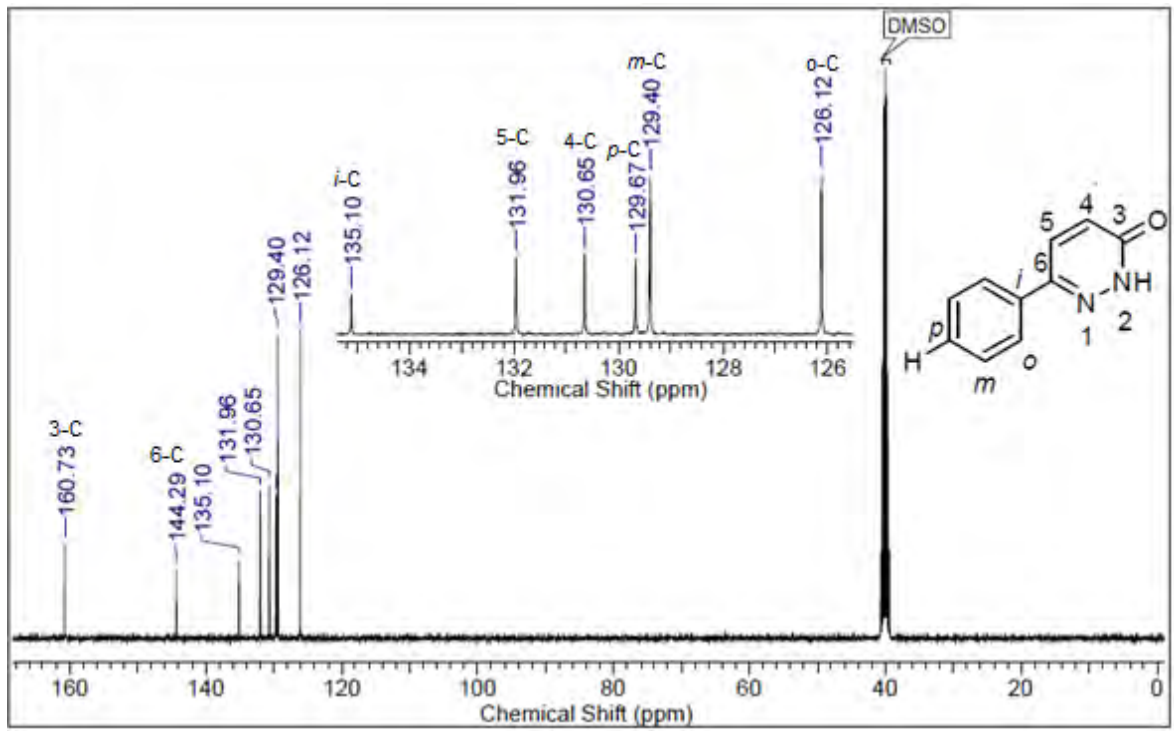
ANEXOS

Anexo A. Información espectroscópica del compuesto 6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona 61a.

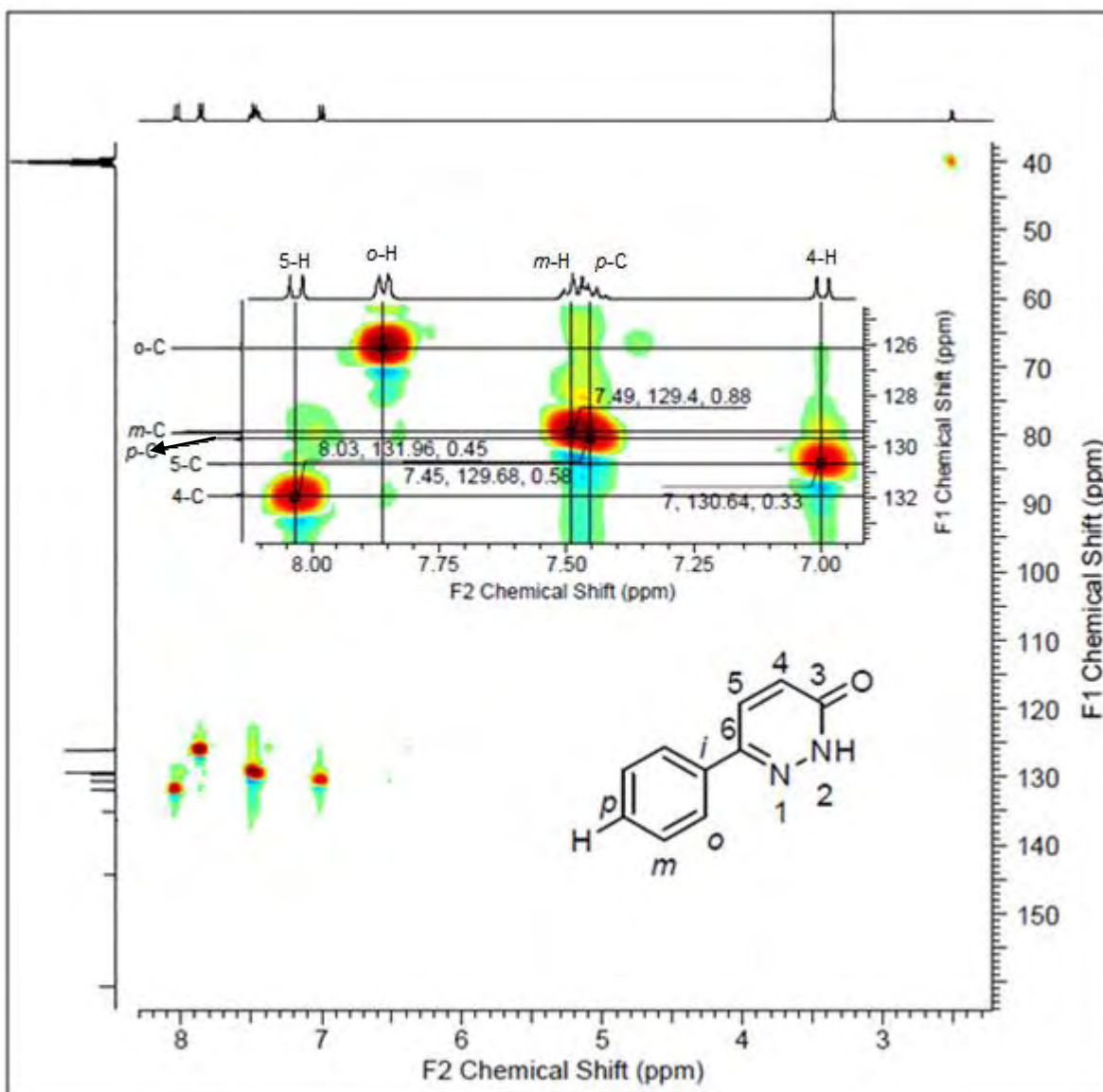
Espectro de RMN ^1H del compuesto 6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona 61a, 400 MHz, DMSO- d_6 .



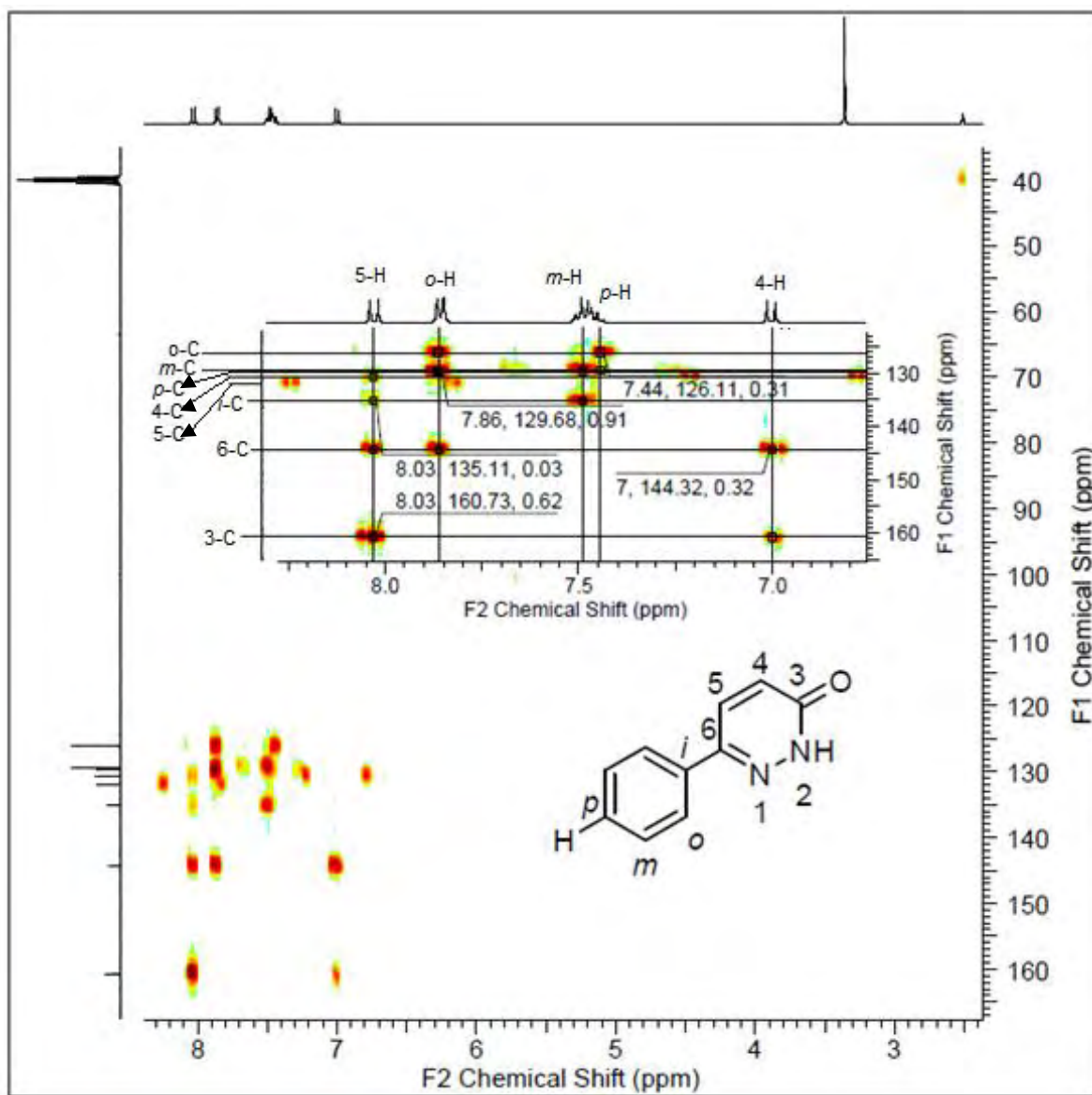
Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 6-fenilpiridazin-3(2H)-ona 61a, 400 MHz, DMSO- d_6 .



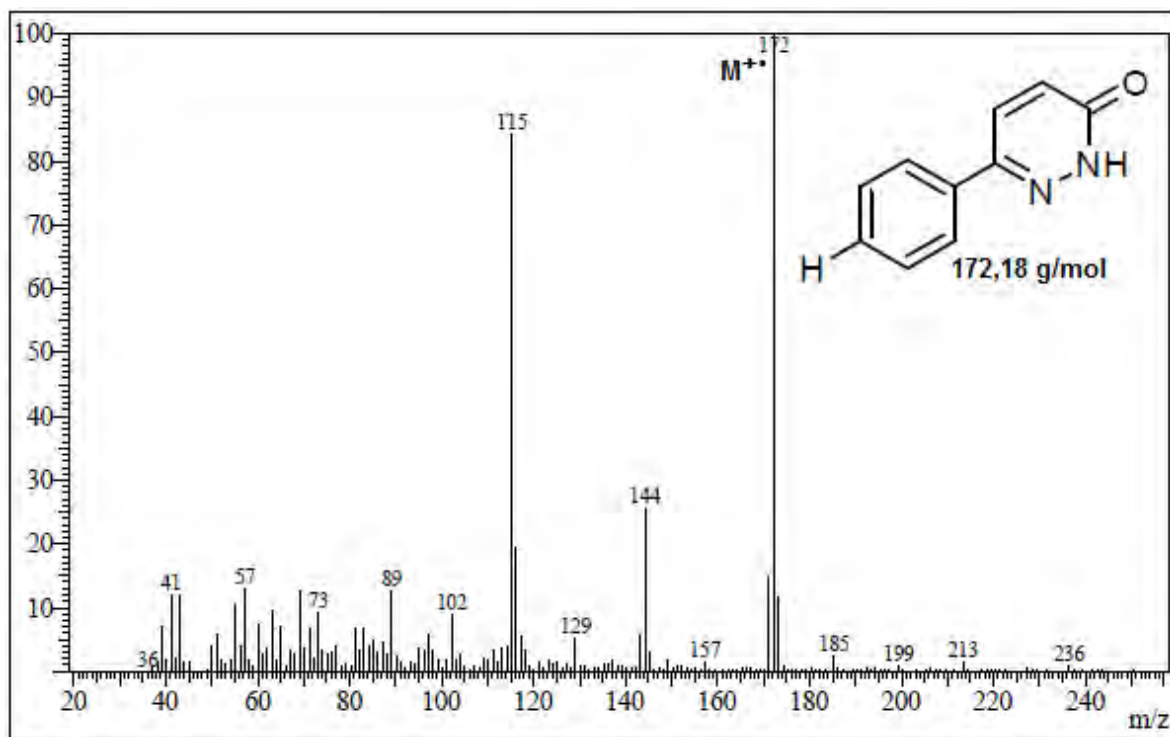
Espectro HSQC del compuesto del compuesto 6-fenilpiridazin-3(2H)-ona 61a, 400 MHz, DMSO-d₆.



Espectro HMBC del compuesto del compuesto del compuesto 6-fenilpiridazin-3(2H)-ona 61a, 400 MHz, DMSO-d₆

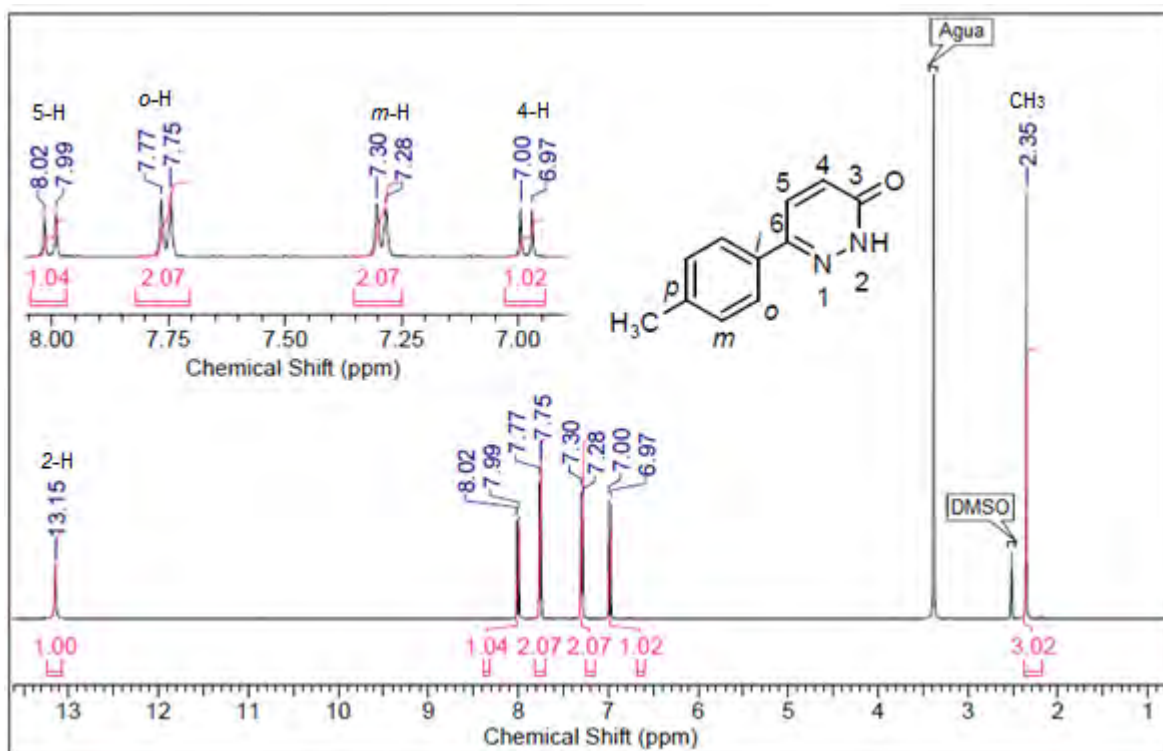


Espectro de masas del compuesto del compuesto del compuesto 6-fenilpiridazin-3(2H)-ona 61a.

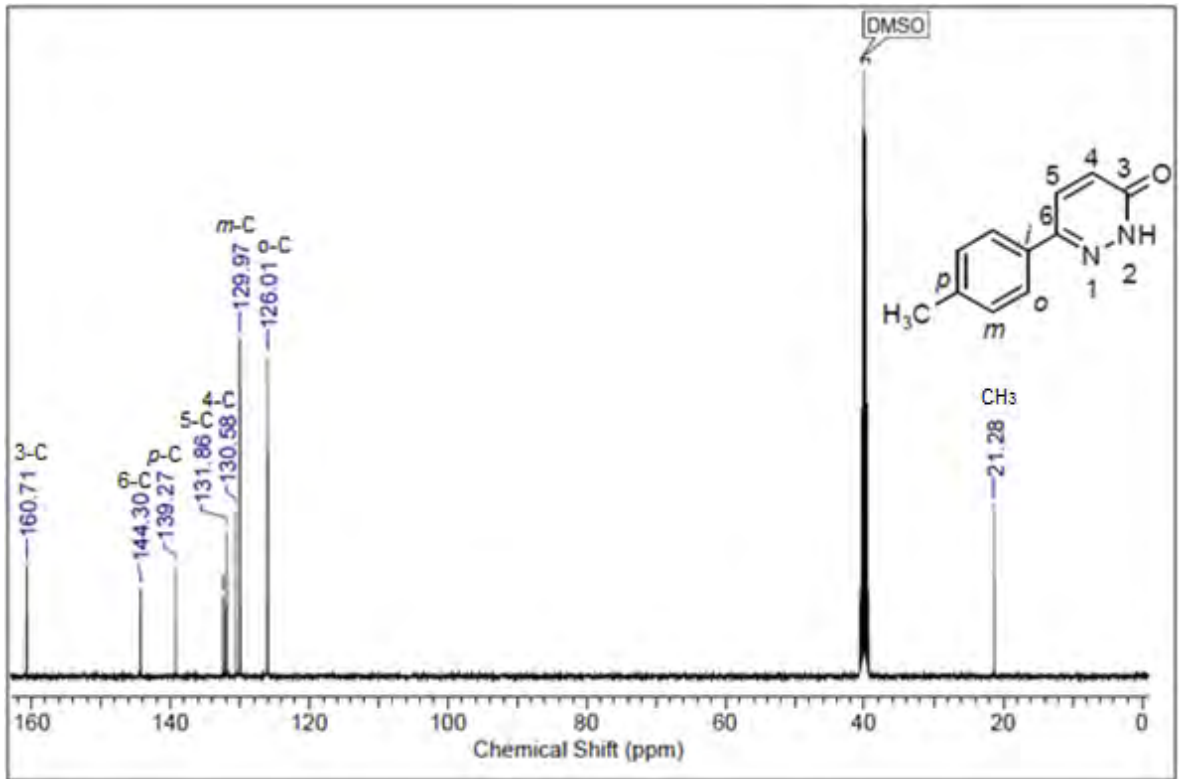


Anexo B. Información espectroscópica del compuesto del compuesto 6-(p-toluil)piridazin-3(2H)-ona 61b.

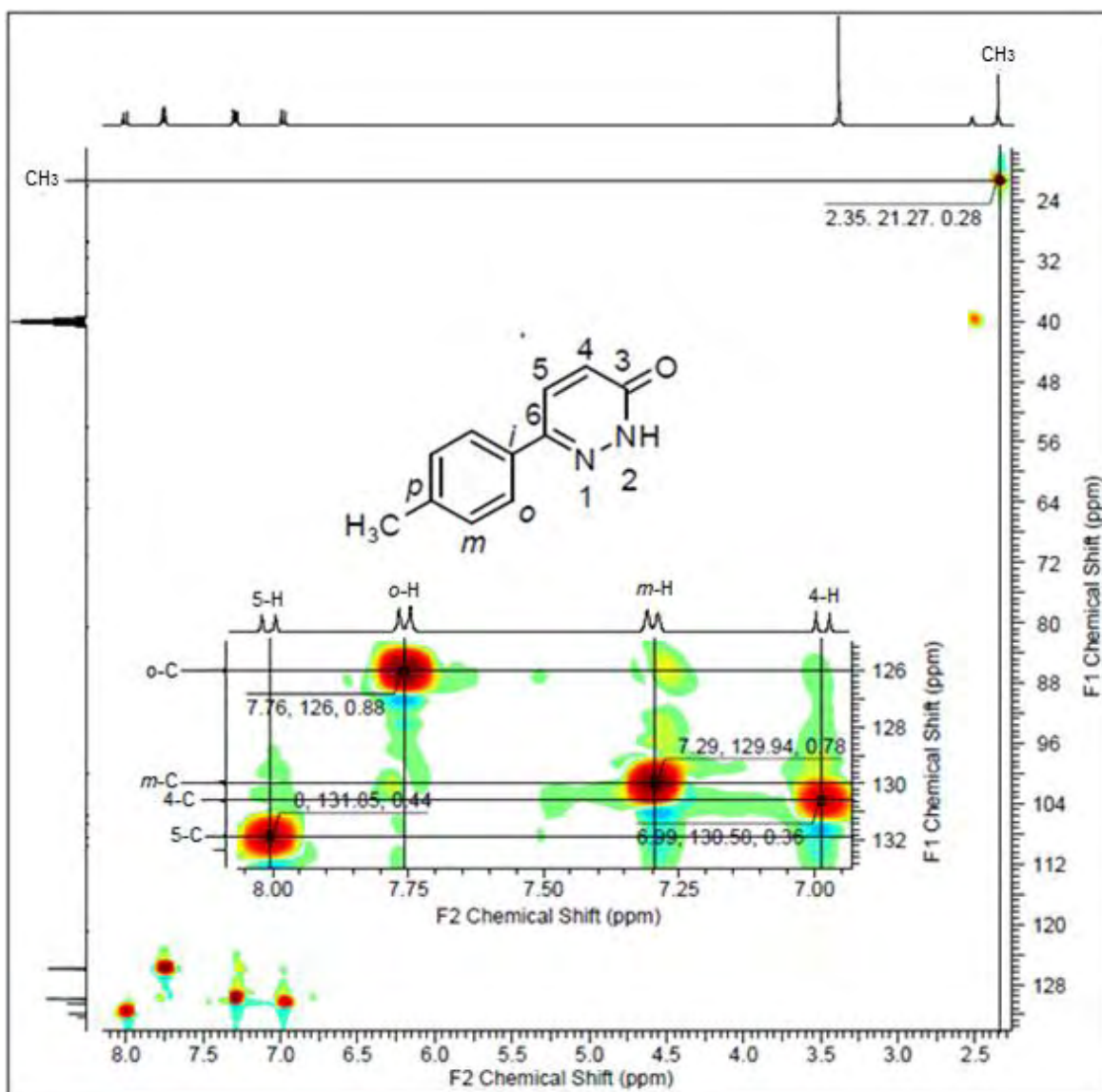
Espectro de RMN ^1H del compuesto 6-(p-toluil)piridazin-3(2H)-ona 61b, 400 MHz, DMSO- d_6 .



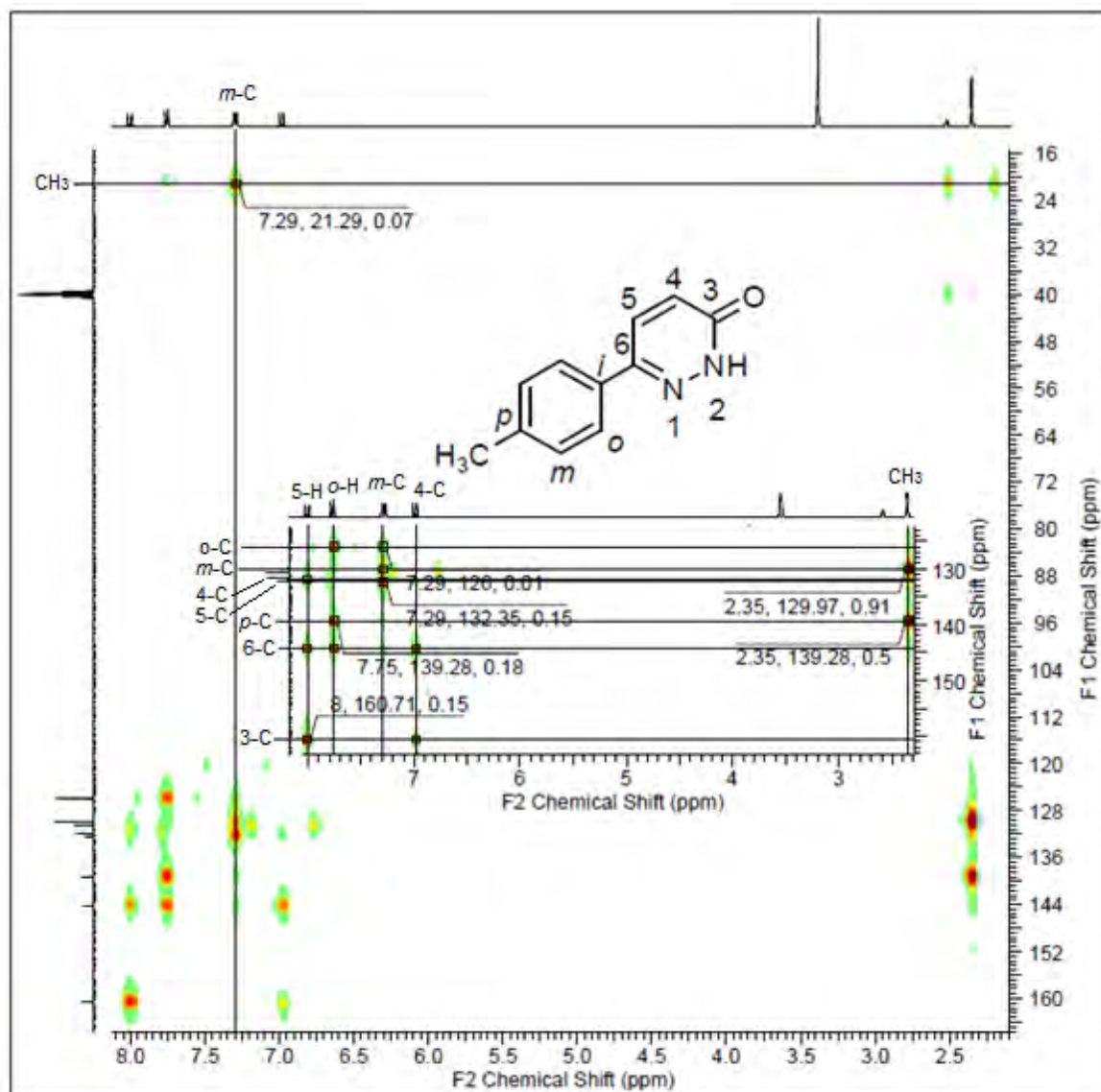
Espectro de RMN ^{13}C 6-(p-toluil)piridazin-3(2H)-ona 61b, 400 MHz, DMSO- d_6 .



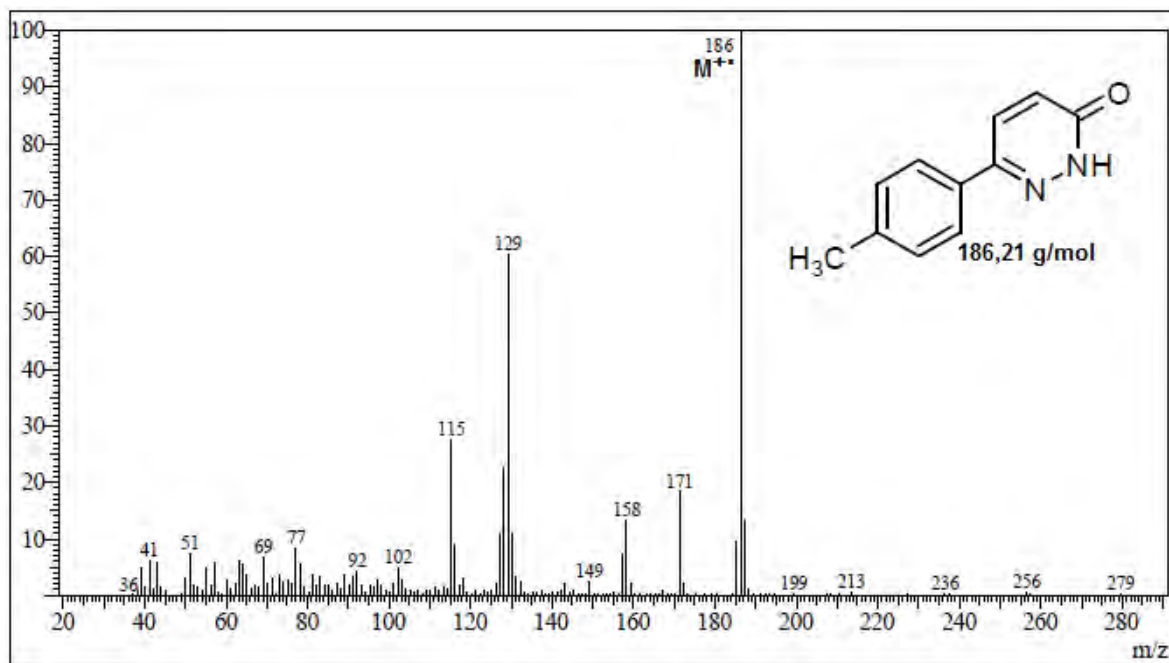
Espectro HSQC del compuesto del compuesto 6-(p-toluil)piridazin-3(2H)-ona 61b, 400 MHz, DMSO-d₆.



Espectro HMBC del compuesto 6-(p-toluil)piridazin-3(2H)-ona 61b, 400 MHz, DMSO-d₆.

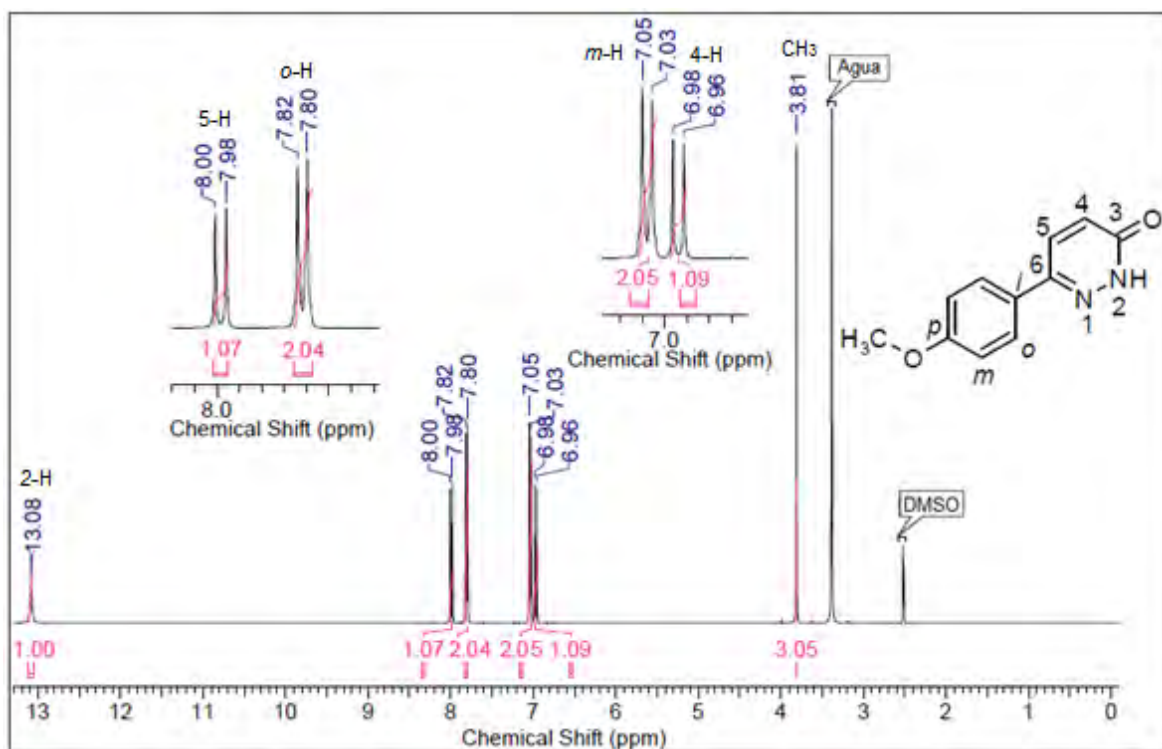


Espectro de masas del compuesto 6-(p-toluil)piridazin-3(2H)-ona 61b

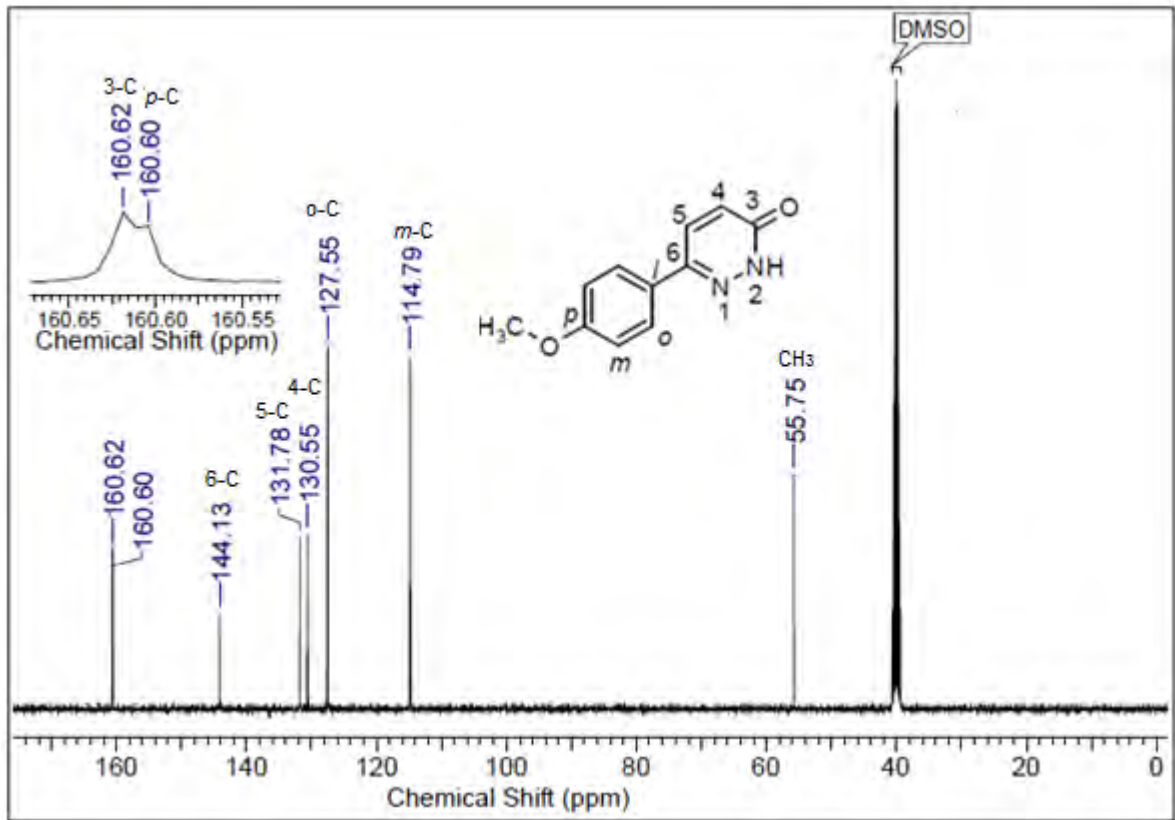


Anexo C. Información espectroscópica del compuesto del compuesto 6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona 61c.

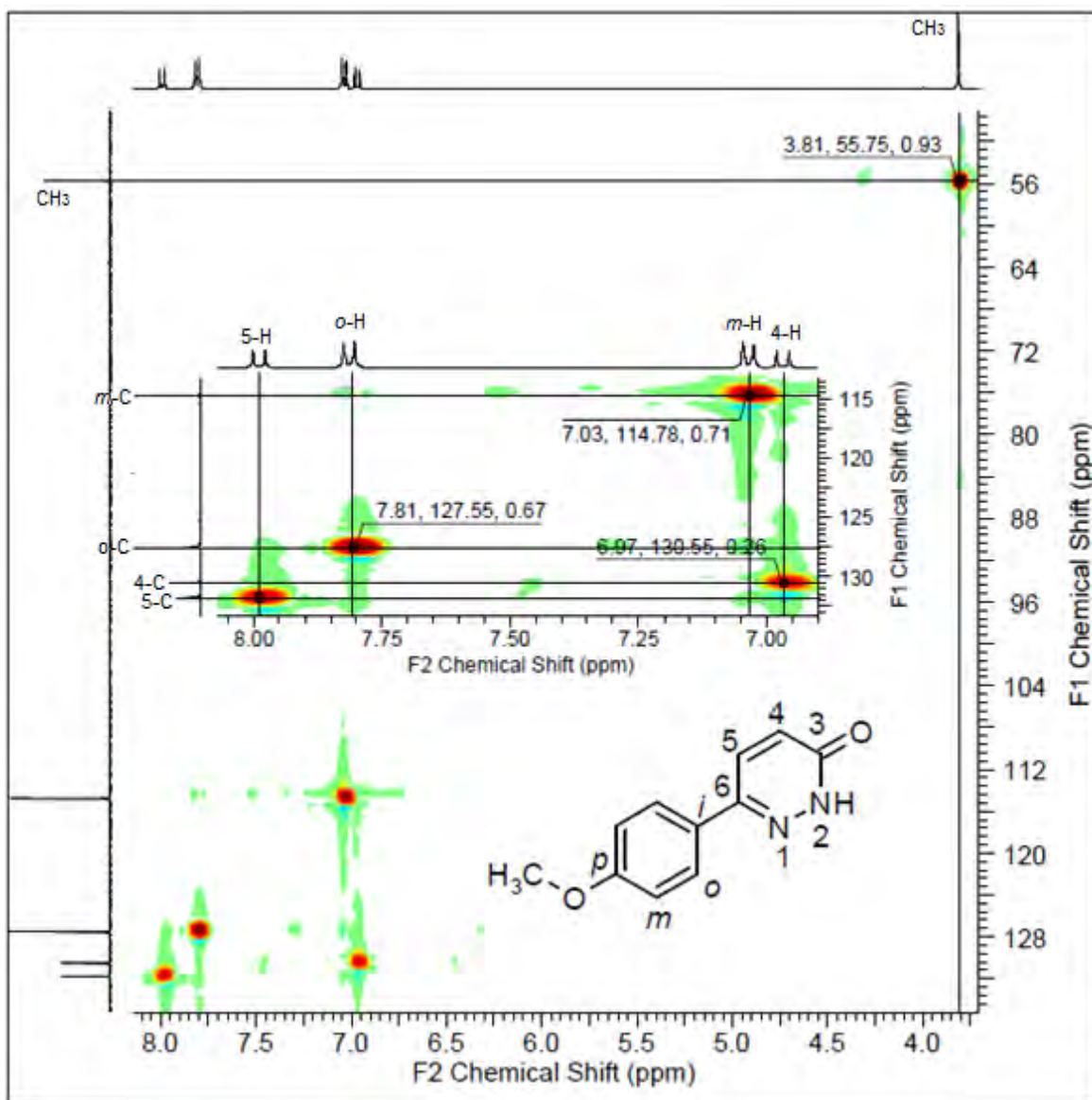
Espectro de RMN ^1H del compuesto 6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona 61c, 400 MHz, DMSO-d_6 .



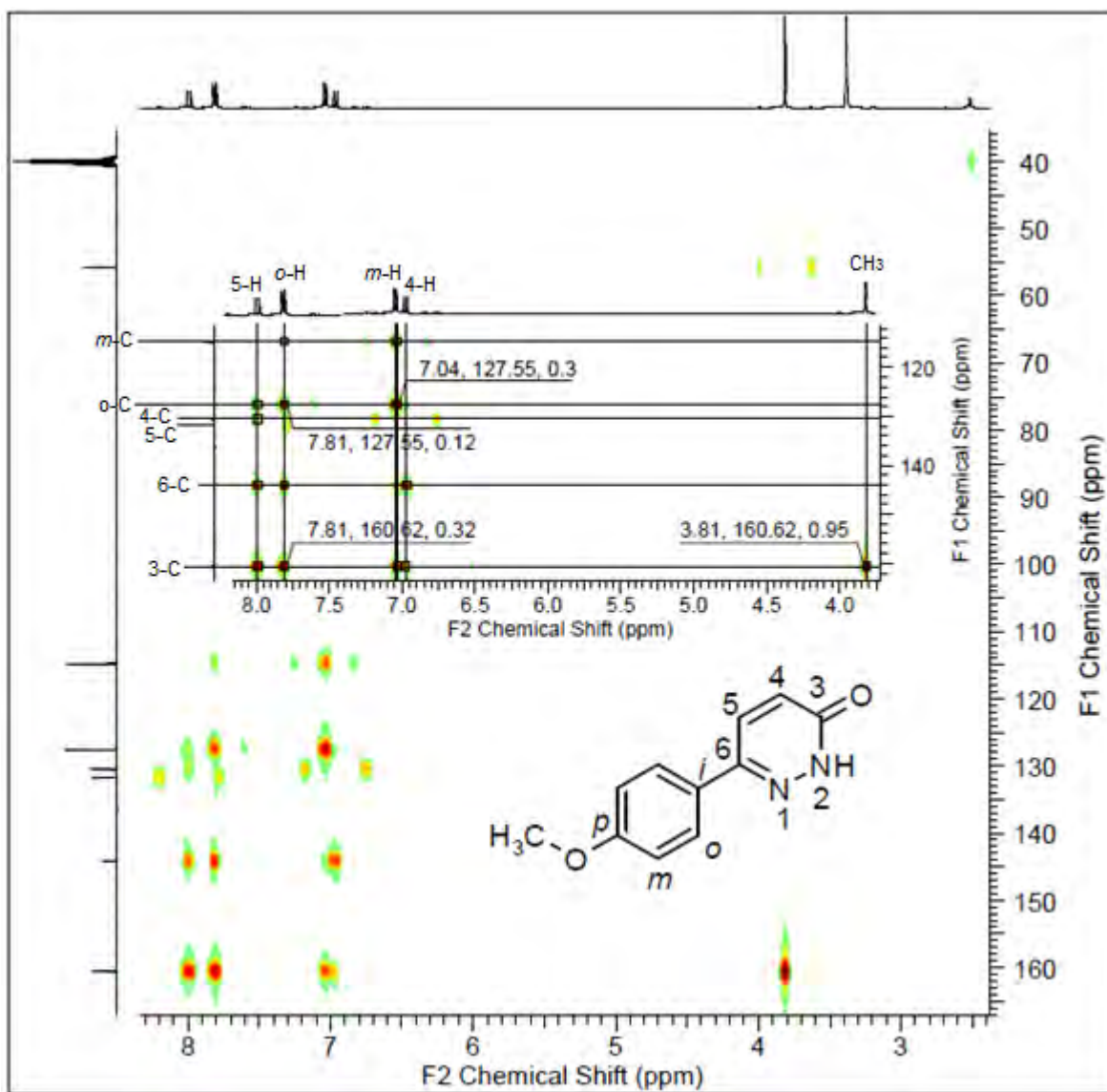
Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona 61c, 400 MHz, DMSO- d_6 .



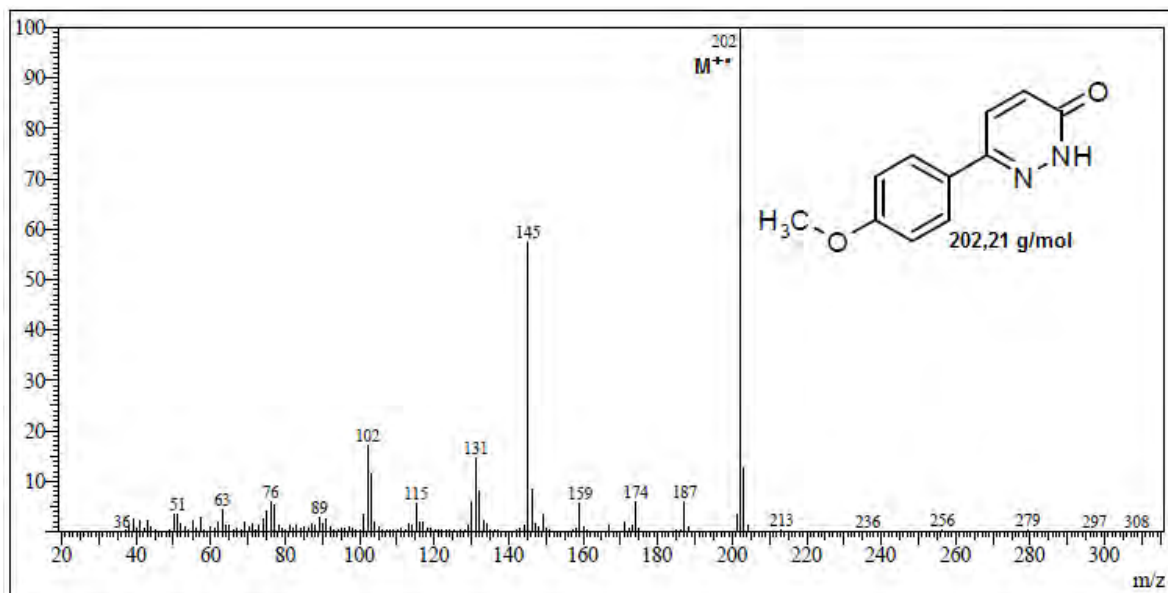
Espectro HSQC del compuesto 6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2*H*)-ona 61c, 400 MHz, DMSO-*d*₆.



Espectro HMBC del compuesto 6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona 61c, 400 MHz, DMSO-d₆.

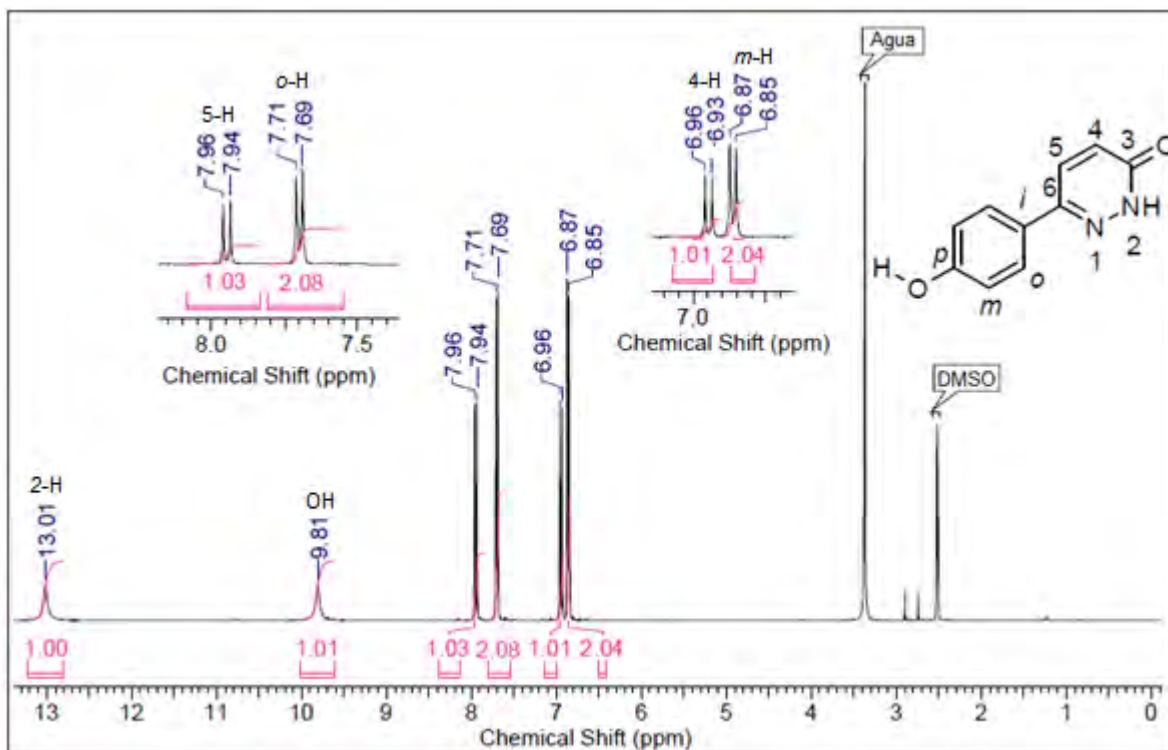


Espectro de masas del compuesto 6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona 61c.

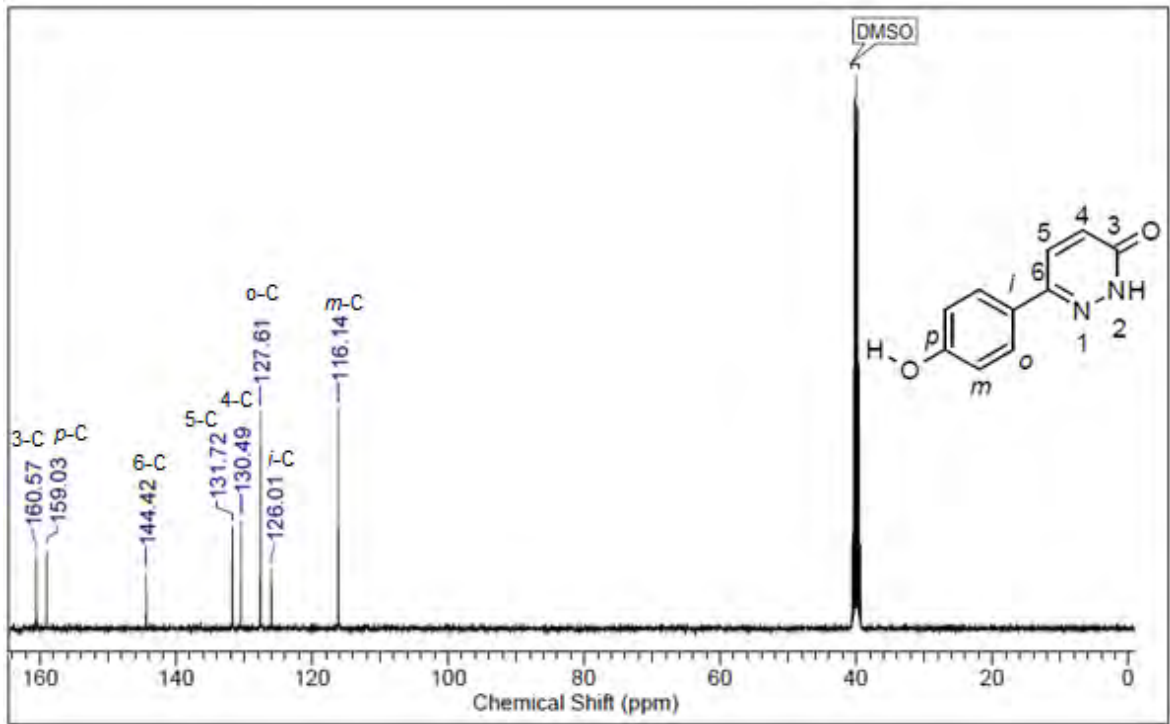


Anexo D. Información espectroscópica del compuesto 6-(4-hidroxifenil)piridazin-3(2H)-ona 61e.

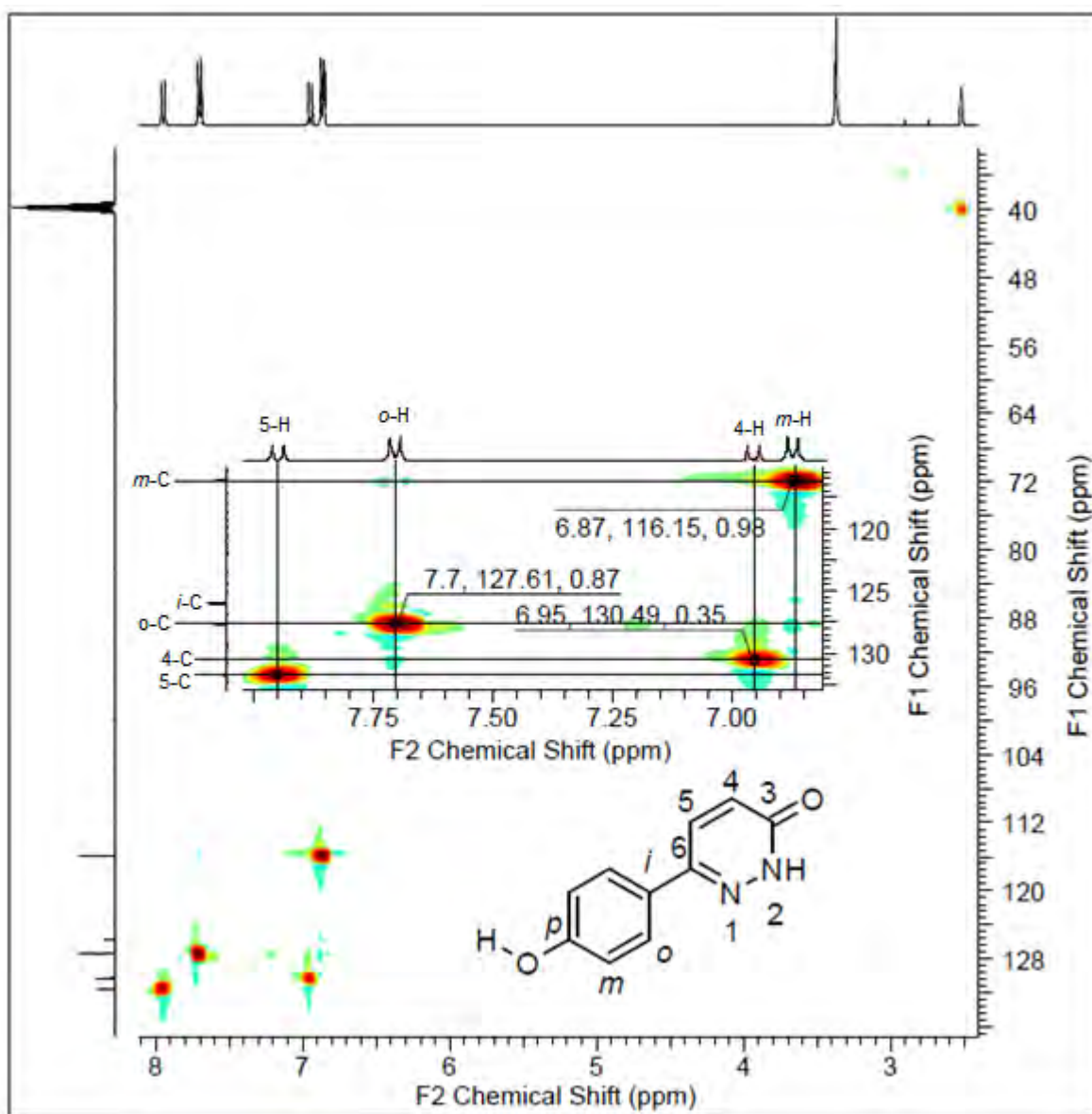
Espectro de RMN ^1H del compuesto 6-(4-hidroxifenil)piridazin-3(2H)-ona 61e, 400 MHz, DMSO- d_6 .



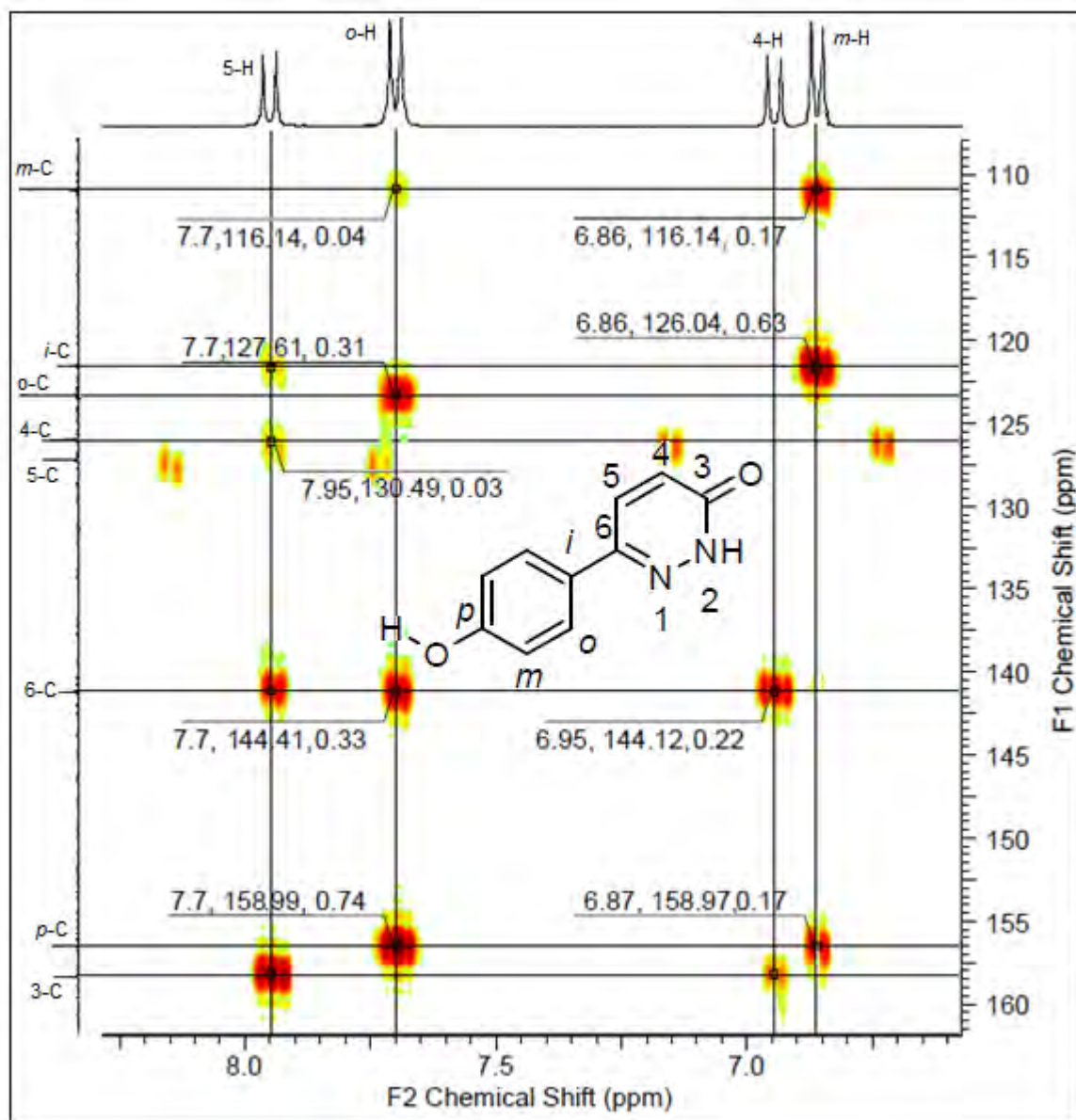
Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 6-(4-hidroxifenil)piridazin-3(2*H*)-ona 61e, 400 MHz, DMSO- d_6 .



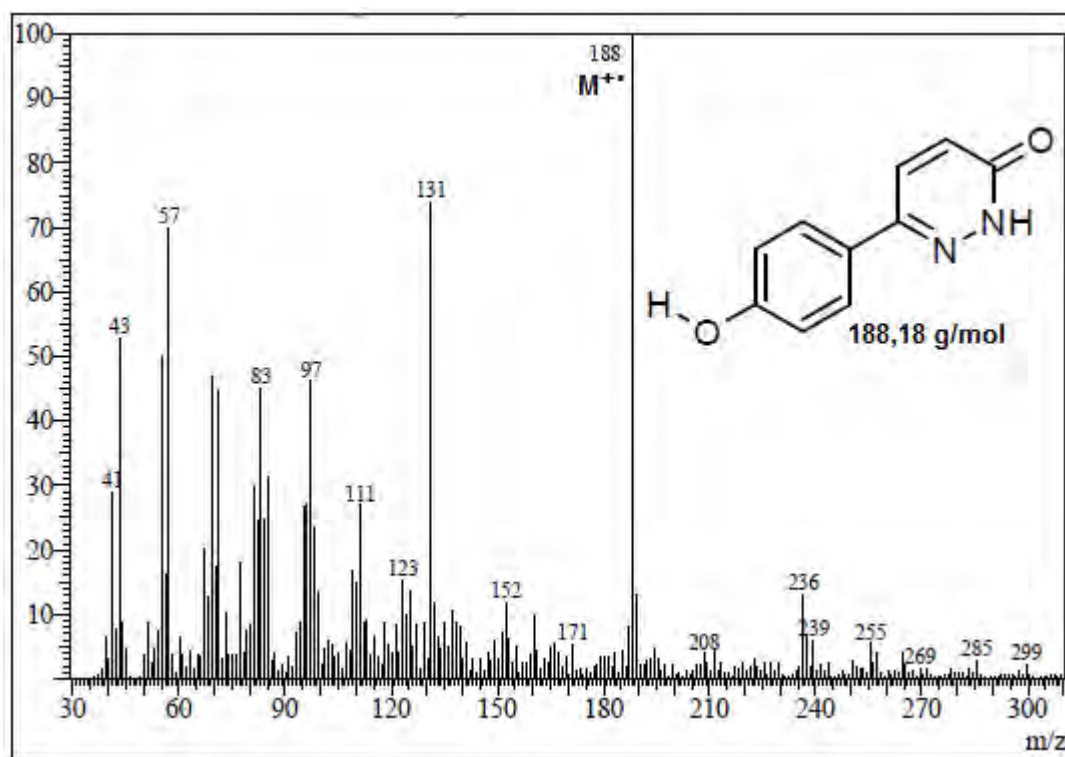
Espectro HSQC del compuesto 6-(4-hidroxifenil)piridazin-3(2H)-ona 61e, 400 MHz, DMSO-d₆.



Espectro HMBC del compuesto 6-(4-hidroxifenil)piridazin-3(2H)-ona 61e, 400 MHz, DMSO-d₆

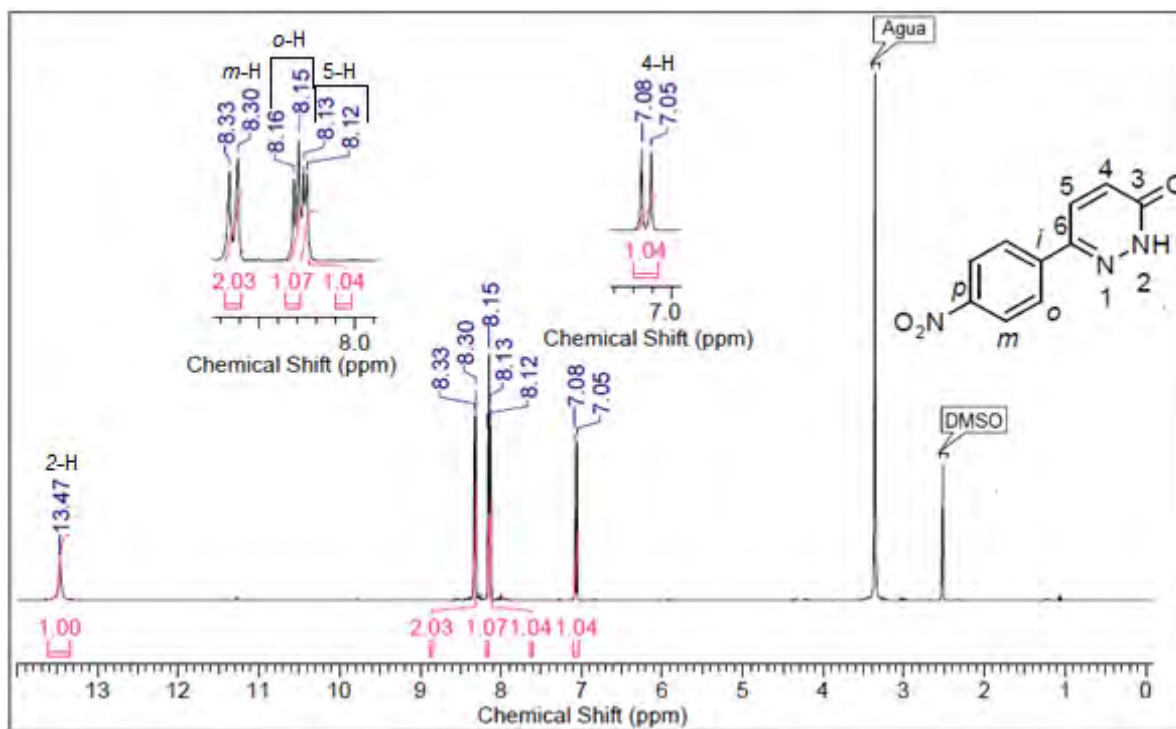


Espectro de masas del compuesto 6-(4-hidroxifenil)piridazin-3(2H)-ona 61e.

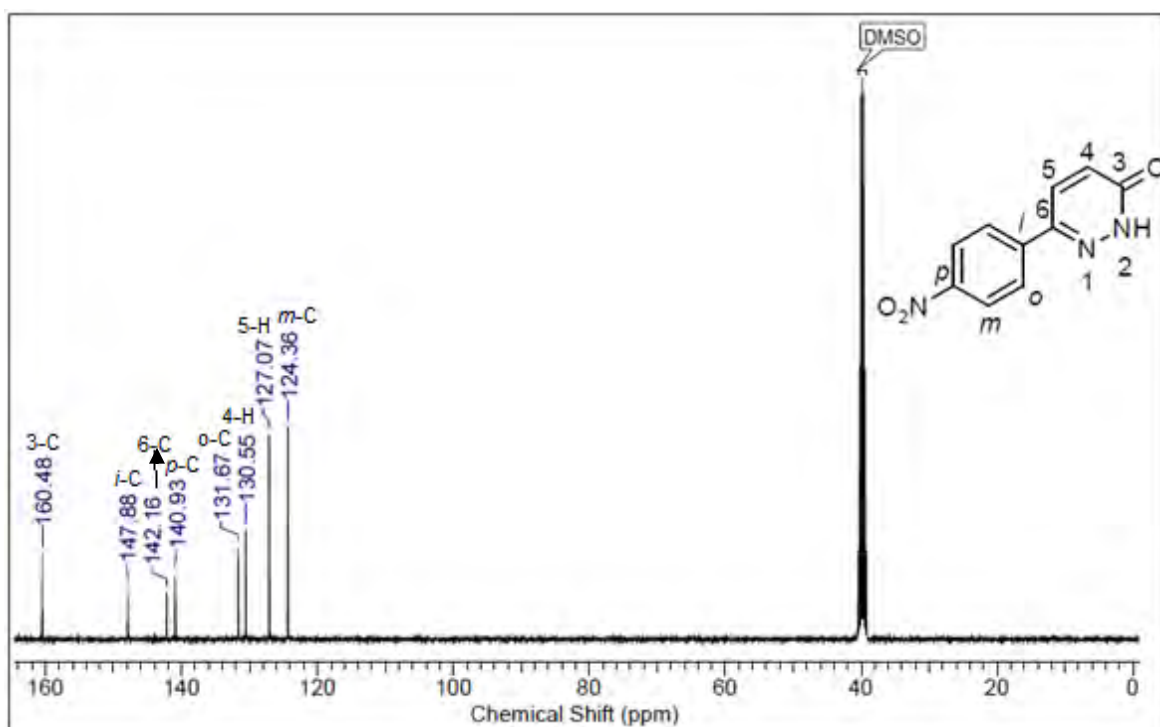


Anexo E. Información espectroscópica del compuesto 6-(4-nitrofenil)piridazin-3(2H)-ona 61f.

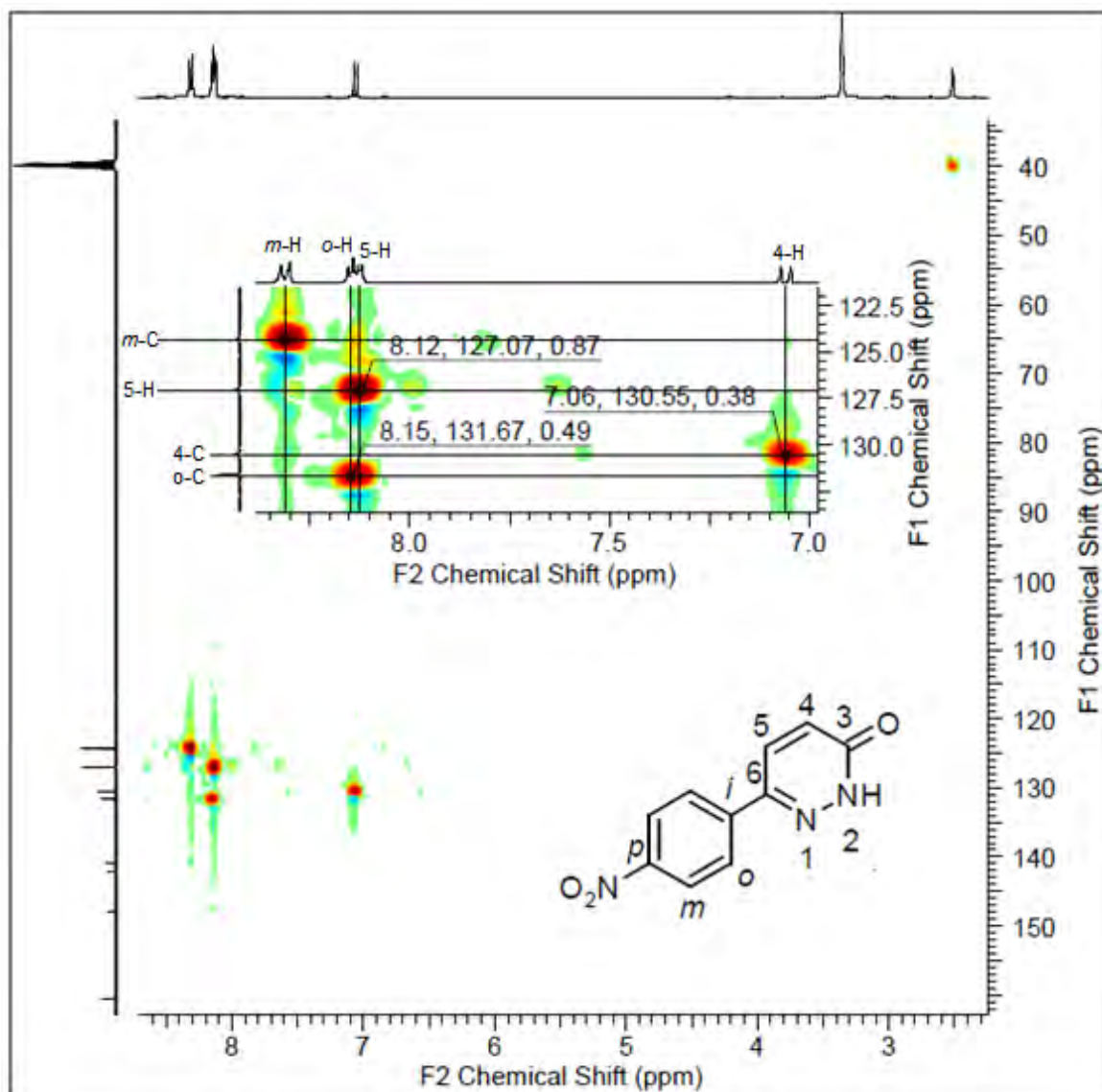
Espectro de RMN ^1H del compuesto 6-(4-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona 61f, 400 MHz, DMSO- d_6 .



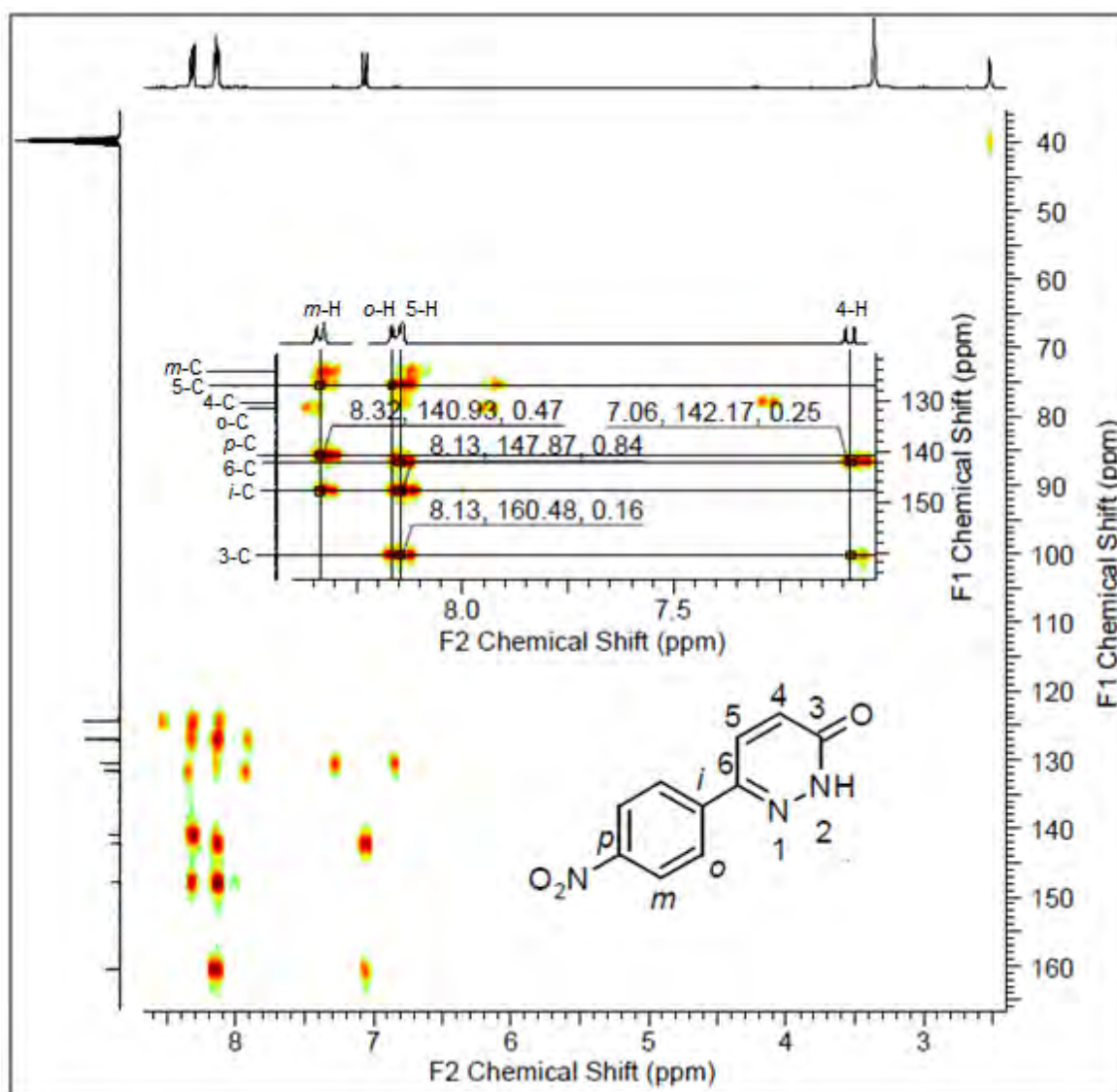
Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 6-(4-nitrofenil)piridazin-3(2*H*)-ona 61f, 400 MHz, DMSO- d_6



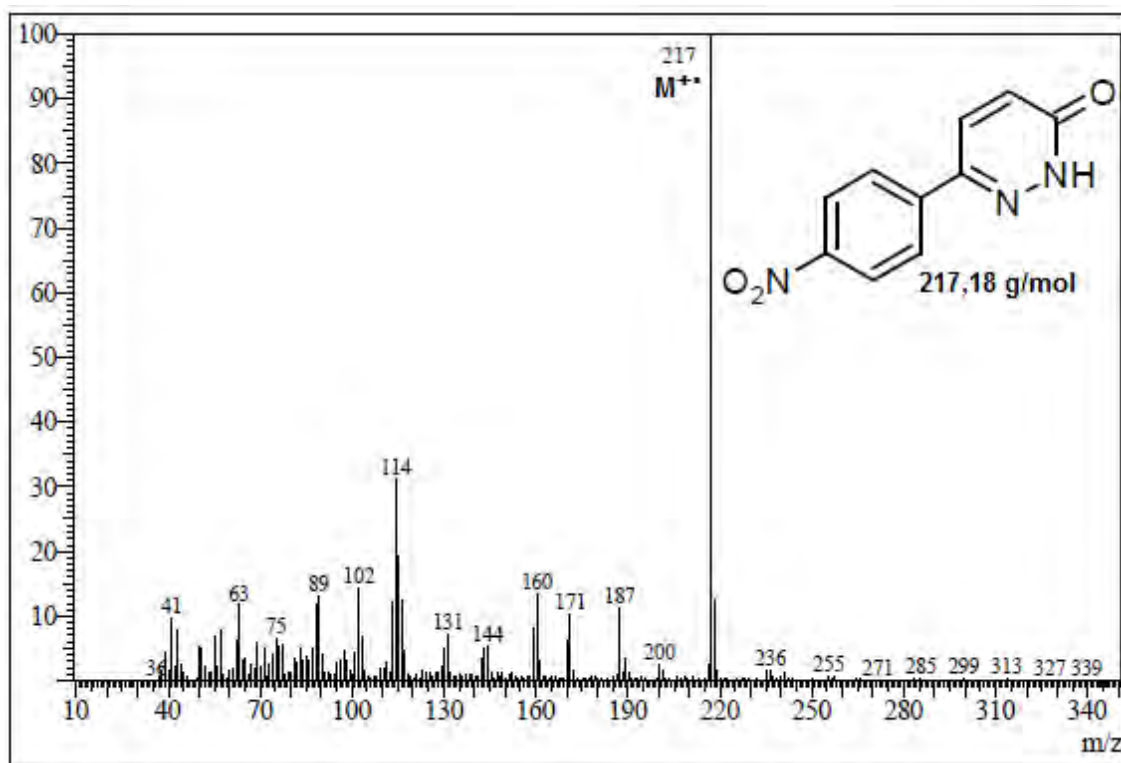
Espectro HSQC del compuesto 6-(4-nitrofenil)piridazin-3(2H)-ona 61f, 400 MHz, DMSO-d₆.



Espectro HMBC del compuesto 6-(4-nitrofenil)piridazin-3(2H)-ona 61f, 400 MHz, DMSO-d₆.



Espectro de masas del compuesto 6-(4-nitrofenil)piridazin-3(2H)-ona 61f.



Anexo F: Mecanismos de fragmentación para señales más abundantes en los espectros de masas de los compuestos 61a-f.

