



UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA



UNIDAD IZTAPALAPA

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Posgrado en Ciencias (Química)

**“Síntesis vía MCRs tipo Ugi-Zhu de nuevas pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas
yodadas como posibles precursores de rotores moleculares”**

TESIS

Que para obtener el grado de

Maestro en Ciencias (Química)

PRESENTA

IBI. Rodolfo Alonso Pérez

Matrícula: 2231802414

Correo: ingralonso1@gmail.com

Director de tesis:

Dr. Eduardo González Zamora

Jurado:

Presidente: Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde

Secretario: Dr. Miguel Ángel García Sánchez

Vocal: Dr. Heraclio López Ruiz

Iztapalapa, Ciudad de México a 17 de diciembre, 2025.

Agradecimientos

A la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por el recurso económico para llevar a cabo este proyecto. (1279007)

Al Dr. Eduardo González Zamora ya que gracias a su entusiasmo en las clases de química orgánica y su trayectoria como investigador fungió como fuente de inspiración para realizar el posgrado en química a nivel maestría en la parte de síntesis orgánica. Por su valioso apoyo y asesoramiento en la labor de tesis, parte experimental e inclusión en su equipo de trabajo.

A mi apreciable comité sinodal: Dr. Miguel Ángel García Sánchez, Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde y al Dr. Heraclio López Ruiz que se tomaron el tiempo de revisar la presente tesis y emitir sus valiosas aportaciones para obtener un trabajo de calidad.

A Dios, mi familia y amigos por ayudar a no rendirme cuando la vida impone obstáculos.

A la Biol. Mónica Alejandra Rincón Guevara por el apoyo en la parte de HRMS. Al Mtro. Atilano Gutiérrez Carrillo por el apoyo en la parte de RMN. Al Dr. José Luis Ortiz Quiñonez, Dr. Alfredo y al Dr. Humberto por el apoyo en la parte de IR.

A la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa, por impulsar el desarrollo de la ciencia y tecnología con un equilibrio en la parte humanitaria, para no olvidarnos de que estamos vivos, gracias por mantener ese balance UAM.

A la División de Ciencias Básicas e Ingeniería de la UAM-Iztapalapa por garantizar la trazabilidad académica y defensoría de su capital estudiantil.

Al posgrado en química, especialmente al Dr. Francisco J. Tzompantzi, por su apoyo y amabilidad.

Índice

1. Resumen	1
2. Abreviaturas	2
3. Justificación	4
4. Introducción.....	5
5. Antecedentes	6
5.1 Cristales anfidinámicos	6
5.2 Reacciones multicomponentes	9
5.3 Máquinas moleculares	11
5.4 Rotores moleculares	16
6. Hipótesis	19
7. Objetivos	20
7.1 Objetivo general	20
7.2 Objetivos particulares	20
8. Metodología	21
9. Resultados y discusión	24
10. Conclusiones	34
11. Perspectivas	34
12. Parte experimental	35
12.1 Síntesis de isonitrilos	35
12.2 Síntesis y caracterización de las nuevas pirropiridinonas yodadas 22a-e	36
13. Referencias.....	51
14. Anexos	54
14.1 Espectros bidimensionales de la pirrolopiridinona yodada 22a.	54

Índice de figuras

Figura 1. Analogía de cristales anfidinámicos formadas por giroscopios y por rotores moleculares.	6
Figura 2. Rotores moleculares preparados por García Garibay y colaboradores.	7
Figura 3. Rotores moleculares preparados vía reacción multicomponente Ugi-4C.....	8
Figura 3.1 Aductos yodados obtenidos por la reacción de Ugi 4C.....	9
Figura 4. Representación de procesos <i>one-pot</i>	9
Figura 5. Representación de la maquina molecular ATP sintetasa.....	11
Figura 6. Moléculas preparadas por Pedersen, Lenh y Cram.	12
Figura 7. Metal-catenano, preparado por Sauvage	13
Figura 8. Rotaxanos preparados por Stoddart	13
Figura 9. Representación un motor molecular preparado por L. Feringa y colaboradores. ..	14
Figura 10. Representación de un rotor molecular.....	14
Figura 11. Representación de un rotaxano.	15
Figura 12. Representación de una nanoválvula.....	15
Figura 13. Rotores moleculares basados en macrociclos.....	17
Figura 14. Representación gráfica de los rotaxanos y pseudorotaxanos.....	17
Figura 15. Representación de rotores moleculares de heliceno.	18
Figura 16. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 a 500 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22a. ..	32
Figura 17. Espectro de ^{13}C -RMN en CDCl_3 a 125 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22a. .	39
Figura 18. Espectro HRMS (ESI^+ -TOF) de la pirrolopiridinona 22a.	39
Figura 19. Espectro FT-IR de la pirrolopiridinona yodada 22a.....	40
Figura 20. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 a 500 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22b...	41
Figura 21. Espectro de ^{13}C -RMN en CDCl_3 a 125 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22b..	41
Figura 22. Espectro de HRMS (ESI^+ -TOF) de la pirrolopiridinona yodada 22b.....	42
Figura 23. Espectro FT-IR de la pirrolopiridinona yodada 22b.....	42
Figura 24. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 a 500 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22c. ..	43
Figura 25. Espectro de ^{13}C -RMN en CDCl_3 a 125 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22c. .	44
Figura 26. Espectro HRMS (ESI^+ -TOF) de la pirrolopiridinona yodada 22c.	44
Figura 27. Espectro FT-IR de la pirrolopiridinona yodada 22c.	45
Figura 28. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 a 500 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22d...	46
Figura 29. Espectro de ^{13}C -RMN en CDCl_3 a 125 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22d..	46
Figura 30. Espectro HRMS (ESI^+ -TOF) de la pirrolopiridinona yodada 22d.....	47

Figura 31. Espectro FT-IR de la pirrolopiridinona yodada 22d.....	47
Figura 32. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 a 500 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22e. ..	48
Figura 33. Espectro de ^{13}C -RMN en CDCl_3 a 125 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22e. .	49
Figura 34. Espectro HRMS (ESI^+ -TOF) de la pirrolopiridinona yodada 22e.	49
Figura 35. Espectro FT-IR de la pirrolopiridinona yodada 22e.	50
Figura 36. Espectro 2D COSY de la pirrolopiridinona yodada 22a.....	54
Figura 37. Espectro 2D HSQC parte I de la pirrolopiridinona yodada 22a.	54
Figura 38. Espectro 2D HSQC parte II de la pirrolopiridinona yodada 22a.	55
Figura 39. Espectro 2D HMBC parte I de la pirrolopiridinona yodada 22a.....	55
Figura 40. Espectro 2D HMBC parte II de la pirrolopiridinona yodada 22a.	56

Índice de esquemas

Esquema 1. Ejemplos de reacciones multicomponentes.	10
Esquema 2. Sistemas fotosensibles que permiten la captura-liberación de cationes metálicos.	12
Esquema 3. Rotor molecular que responde a estímulos de luz ultravioleta de manera controlada como parte de un ciclo mecánico repetitivo.....	18
Esquema 4. Mecanismo de reacción de la MCR Ugi-Zhu.	21
Esquema 5. Mecanismo de reacción para obtener pirrolopiridinonas.....	22
Esquema 6. Estrategia de síntesis y moléculas a preparar en este trabajo.	23
Esquema 7. Síntesis en tres etapas de isonitrilos a partir de la fenilalanina.....	24
Esquema 8. Mecanismo de reacción para acceder a las moléculas objetivo de este trabajo....	25
Esquema 8.1 Condensación del 4-yodobenzaldehído con la bencilamina (Etapa 1).	26
Esquema 8.2 Coordinación de la imina con el ácido de Lewis (Etapa 2).	27
Esquema 8.3 Adición nucleofílica del isonitrilo 15a sobre el catión iminio (Etapa 3).....	28
Esquema 8.4 Reacción entre anhídrido maleico 16 y 5-aminooxazol 18a para obtener la pirrolopiridinona yodada 22a (Etapa 4).....	29

Índice de tablas

Tabla 1. Optimización de las condiciones de la etapa 1.	27
Tabla 2. Optimización de la etapa 3.	28
Tabla 3. Optimización de la etapa 4.	30
Tabla 4. Rendimientos de los compuestos 22a-e.....	33

Tabla 5. Resumen de rendimiento, valores de R_f y características físicas de los compuestos 22a-e.	37
--	-----------

1. Resumen

En el presente trabajo, se describe la síntesis y caracterización de una serie de cinco moléculas poliheterocíclicas basadas en el núcleo de la pirrolopiridinona. Para lo cual se empleó una estrategia *one-pot* vía reacción multicomponente Ugi-Zhu acoplada a un proceso en *cascada* (*aza* Diels-Alder/*N*-acilación/aromatización descarboxilación-deshidratación). Los componentes fueron, el reactivo bifuncional 4-yodobenzaldehído, tres tipos de bencilaminas, dos tipos de isocianoacetamidas y como dienófilo anhídrido maléico. El proceso *one-pot* fue asistido por radiación de microondas (MW), en presencia de triflato de escandio como catalizador, usando tolueno como disolvente, en un tiempo de 105 minutos. Los productos esperados se obtuvieron con rendimientos globales moderados (20% al 43%). Estos compuestos pueden ser empleados como estatores para el ensamblaje de nuevos rotores moleculares.

2. Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
°C	Grado celsius
CDCl₃	Cloroformo deuterado
¹³C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
Conv	Calentamiento convencional
COSY	Correlation spectroscopy (espectroscopia de correlación bidimensional)
CP-MAS	Cross polarization – magic angle spinning (polarización cruzada con giro a ángulo mágico)
δ	Delta (desplazamiento químico en ppm)
d	Doblete
dd	Doble de dobles
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et₂O	Éter etílico
EtOH	Etanol
Et₃N	Trietilamina
Eq.	Equivalente
ESI	Electrospray ionization (ionización por electrospray)
Exp.	Experimento
FT-IR	Espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier.
g	Gramo
h	Hora
Hex	Hexano
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
¹H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation (correlación de enlaces múltiples heteronucleares)
HRMS	High resolution mass spectrometry (espectrometría de masas de alta resolución)
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence (correlación cuántica simple heteronuclear)
Hz	Hertz (s ⁻¹)
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
MCR	Multicomponent reactions (reacciones multicomponente)
min	Minuto
mg	Miligramos
mL	Mililitro
mmol	Milimol (1×10 ⁻³ mol)
MW	Irradiación de microondas

N.A.	No aplica
Ph	Grupo fenilo
PhMe	Tolueno
ppm	Partes por millón
Rf	Factor de retención
s	Señal simple
T.A.	Temperatura ambiente
t	Triplete
TLC	Cromatografía de capa fina
Ugi-Zhu	Reacción multicomponente en su variante tres componentes tipo Ugi-Zhu
W	Watts

3. Justificación

El crecimiento exponencial de la tecnología y la ciencia exige una actualización constante en los temas de investigación, especialmente en los países en vías de desarrollo. Nuestro país no es la excepción, por lo que es esencial mantenernos a la vanguardia con las líneas de investigación más avanzadas a nivel mundial. En este contexto, han pasado ya varias décadas desde los primeros trabajos sintéticos enfocados en el desarrollo y la aplicación de máquinas moleculares. Este campo representa una oportunidad para diseñar y sintetizar máquinas moleculares con aplicaciones innovadoras en medicina, tecnología y ciencia de materiales.

El presente trabajo busca emplear estrategias de síntesis orgánica avanzadas, como las reacciones multicomponentes, para preparar de manera rápida y eficiente fragmentos que pueden formar rotores moleculares. En particular, se centra en la creación de estatores con un grado específico de rigidez, lo cual podría potenciar las propiedades fotoluminiscentes de posibles nuevos rotores moleculares.

4. Introducción

En los últimos años, el diseño y síntesis de máquinas moleculares ha emergido como una nueva área interdisciplinaria de la química moderna, con aplicaciones en óptica, biomedicina, catálisis y nanotecnología. Siendo tan importante que en 2016 el Premio Nobel de química fue otorgado a científicos con líneas de investigación relacionadas con máquinas moleculares. Entre estas máquinas, destacan los rotores moleculares que han surgido como elementos clave, gracias a su capacidad para generar movimientos internos ordenados dentro de estructuras cristalinas conservando el empaquetamiento sólido, es decir sin sufrir rupturas o deformaciones, este fenómeno ha sido observado en cristales anfidinámicos, que son compuestos capaces de experimentar movimientos internos rápidos, sin modificar su estructura cristalina.¹

Una estrategia eficiente y con alta economía atómica para la síntesis de una de las partes fundamentales de los rotores moleculares (Estator) ha sido el uso de las reacciones multicomponente (MCRs), en particular la reacción de Ugi-Zhu, que ha permitido construir estructuras poliheterocíclicas funcionalizadas en un solo paso tipo *one-pot*. Investigaciones anteriores han demostrado que productos derivados de la reacción de tipo Ugi de cuatro componentes pueden ser empleados como estatores eficaces dentro de rotores moleculares,⁵ permitiendo que estos, presenten movilidad rotacional en estado sólido que ha sido estudiada y monitoreada por espectroscopía ¹³C CP-MAS con temperatura variable. Sin embargo, los estatores que se pueden obtener mediante la variante de la reacción de tipo Ugi-Zhu de tres componentes no han sido explorados como precursores de rotores moleculares, he aquí la importancia del proyecto, dado que el estator es un componente fundamental, ya que proporciona el soporte estructural del rotor molecular y se conecta al eje. Este eje une al estator con el rotor y permite la rotación controlada del rotor.

Bajo este contexto, el presente trabajo propone la síntesis y caracterización de nuevas pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas yodadas mediante una reacción de tipo Ugi-Zhu de tres componentes acoplada a un proceso en *cascada*. Estas moléculas serán sintetizadas con el objetivo de evaluar su potencial como estatores, susceptibles de ser funcionalizados posteriormente por acoplamientos tipo Sonogashira, aprovechando la labilidad del yodo con el paladio en el acoplamiento para el fácil ensamble del eje y el rotor de los posibles nuevos rotores moleculares. El enfoque empleado busca aprovechar la alta eficiencia atómica y la diversidad de las MCRs, abriendo la posibilidad de generar bibliotecas estructurales de estatores yodados de forma rápida y versátil.

Hasta donde se tiene conocimiento, estas estructuras yodadas no han sido previamente reportadas, caracterizadas, ni identificadas. La optimización de las condiciones de reacción, incluyendo el uso de irradiación por microondas para tener temperaturas controladas y acortar tiempos de reacción, así como el uso de ácidos de Lewis como catalizadores y métodos de purificación específicos, en combinación, resultaron clave para la obtención exitosa de estos compuestos poliheterocíclicos.

5. Antecedentes

5.1 Cristales anfidinámicos

Los cristales anfidinámicos representan una clase novedosa de materiales que combinan la rigidez de una estructura cristalina con la movilidad dinámica de sus componentes internos. Esta combinación única de propiedades les confiere un potencial considerable en aplicaciones avanzadas, como la electrónica molecular, la catálisis y el diseño de máquinas moleculares. Tales materiales se definen como sólidos cristalinos en los cuales ciertas partes de las moléculas que conforman el cristal mantienen una movilidad significativa mientras que la red cristalina en su conjunto permanece intacta. Esta movilidad puede manifestarse como rotación, traslación o cualquier otro tipo de movimiento intramolecular o intermolecular. Lo que distingue a los cristales anfidinámicos de otros materiales dinámicos es su capacidad para mantener el orden cristalino a pesar de la dinámica interna de sus componentes.¹ Donde la movilidad interna dentro de estos cristales puede ser impulsada por diversas interacciones, tales como puentes de hidrógeno, interacciones π - π -, fuerzas de van der Waals y coordinaciones metálicas. Estas interacciones son lo suficientemente débiles como para permitir la movilidad, pero lo suficientemente fuertes como para mantener la estructura cristalina total.²

Una estrategia inteligente para acceder a este tipo de materiales cristalinos es a partir de rotores moleculares, constituidos por estatores, un eje de rotación y el fragmento rotativo (rotor). Una analogía interesante, para entender estos cristales, es la propuesta hecha por García Garibay y colaboradores, donde compara un rotor molecular con giroscopios, que tiene partes móviles que permiten desempeñar su función, sin embargo, estas partes móviles no afectan la estructura de los giroscopios.³ (Figura 1)

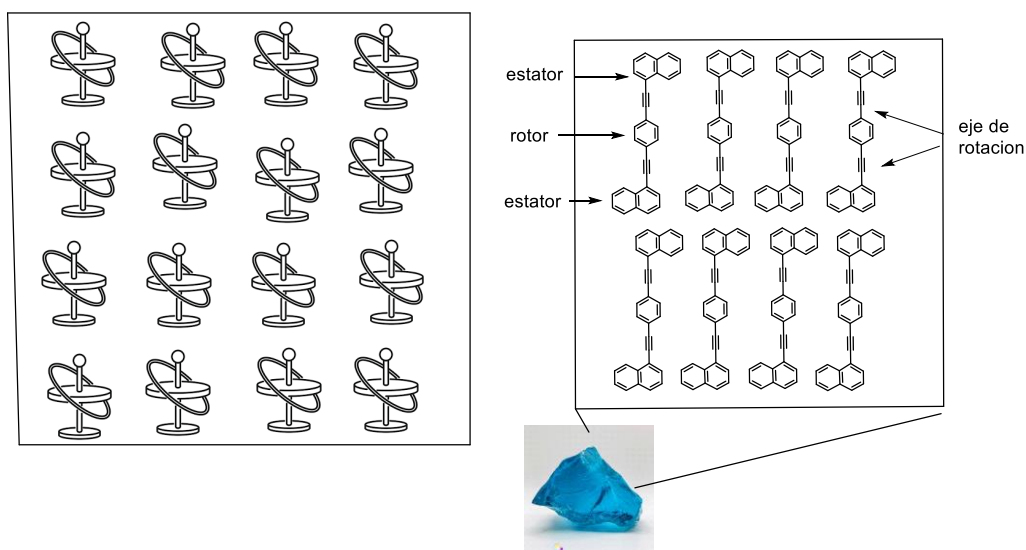


Figura 1. Analogía de cristales anfidinámicos formadas por giroscopios y por rotores moleculares.

García Garibay y colaboradores, líderes en el desarrollo de rotores moleculares, publicaron la síntesis y estudio en estado sólido de cristales anfidinámicos basados en rotores moleculares empleado heterociclos nitrogenados como rotores, y como estatores, grupos trifenilmetilo, enlazados covalentemente mediante triples enlaces.⁴ (Figura 2)

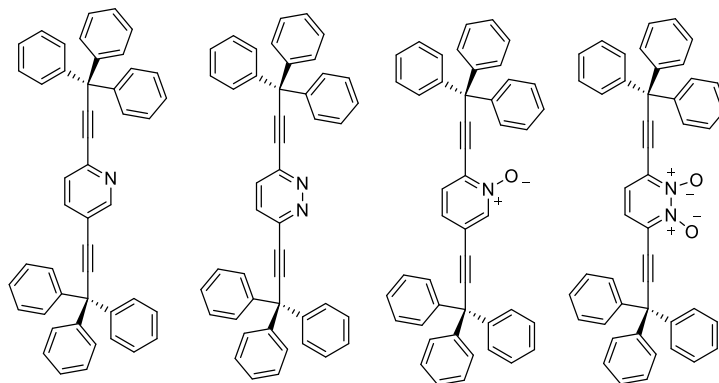


Figura 2. Rotores moleculares preparados por García Garibay y colaboradores.

Posteriormente, García González y colaboradores, publicaron la síntesis de rotores moleculares, mediante una estrategia de reacciones multicomponente (MCRs), para acceder de manera rápida y eficiente a estatores basados en la reacción Ugi 4-componentes, con rendimientos de aceptables a moderados,⁵ como en la figura 3. Los rotores sintetizados presentaron interesantes propiedades fluorescentes.⁶

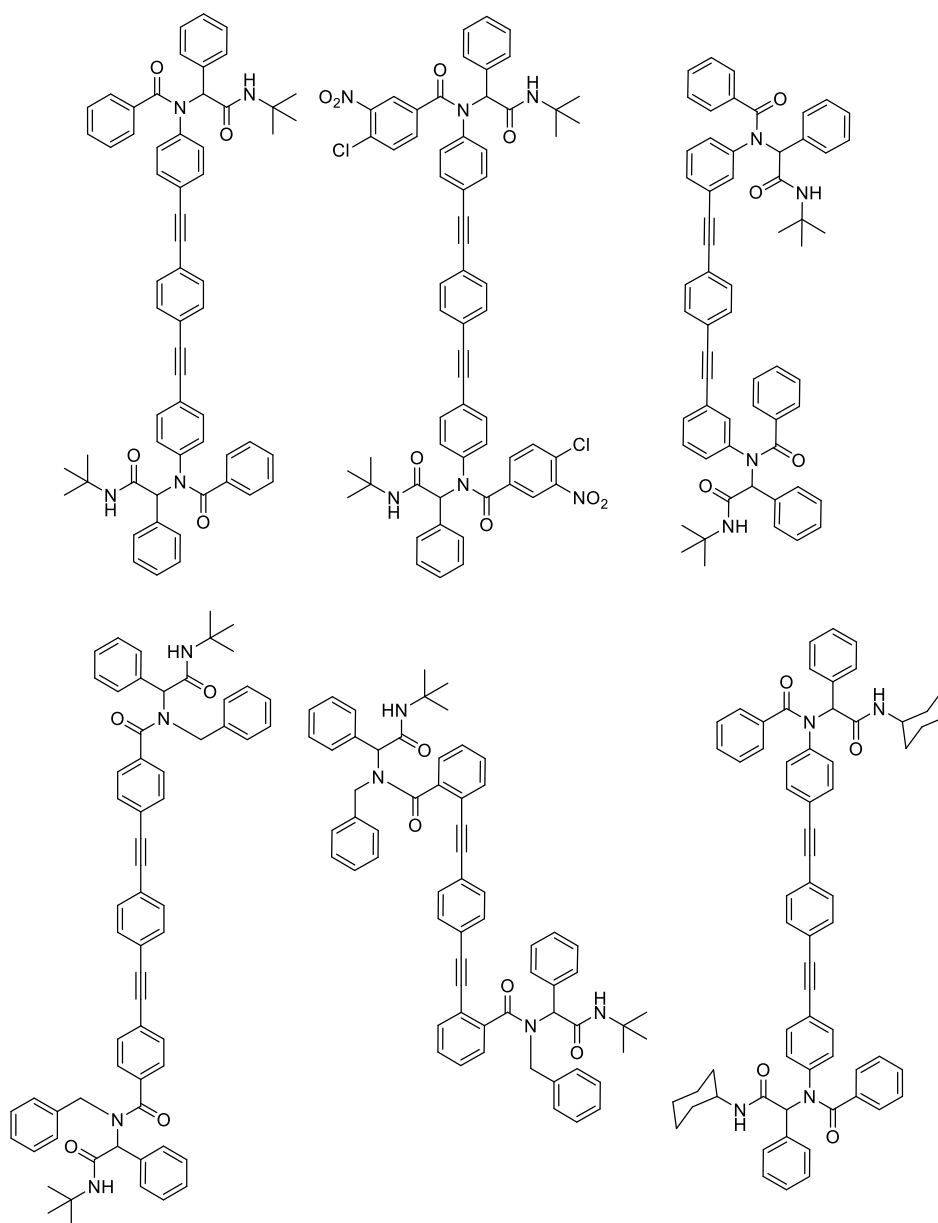


Figura 3. Rotores moleculares preparados vía reacción multicomponente Ugi-4C.

La síntesis de rotores moleculares requiere un control preciso en la formación del enlace que conecta el estator con el eje. En este sentido, el acoplamiento cruzado de Sonogashira es una herramienta clave para la construcción selectiva de enlaces C–C. En estas reacciones, la reactividad de los halogenuros de arilo sigue el orden $I > Br > Cl$, siendo los yoduros los más reactivos debido a la debilidad del enlace C–I y a la alta polarizabilidad del yodo, lo que facilita la adición oxidativa del catalizador y favorece la obtención eficiente de rotores moleculares. Bajo este contexto, García González,⁵ y colaboradores incorporaron aminas yodadas en una serie de aductos obtenidos mediante la reacción de Ugi-4C, con el objetivo de explotar la alta reactividad de los yoduros de arilo en reacciones de acoplamiento de Sonogashira. (Figura 3.1)

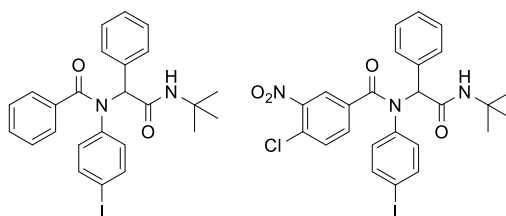


Figura 3.1 Aductos yodados obtenidos por la reacción de Ugi 4C.⁵

En este trabajo se describe la síntesis de poliheterociclos yodados vía reacciones multicomponentes de tipo Ugi-Zhu acoplados a un proceso en *cascada*. Los cuales podrían servir como estatores para poder llevar a cabo el ensamblaje de nuevos rotores moleculares.

5.2 Reacciones multicomponentes

Las reacciones multicomponente (*MCRs*, por sus siglas en inglés) se han convertido en una herramienta imprescindible en síntesis orgánica moderna, permitiendo la construcción eficiente y rápida de moléculas complejas estructuralmente, a partir de combinaciones simples de reactivos. Este tipo de reacciones se caracteriza por la formación simultánea de varios enlaces químicos en una sola operación (*one-pot*) como se representa en la Figura 4, lo que resulta en la generación de productos estructuralmente diversos. Las ventajas que ofrecen las *MCRs* son incrementar la diversidad molecular, reducir los pasos sintéticos y mejorar la eficiencia en la construcción de bibliotecas de compuestos. Estas características de las *MCRs*, han permitido su aplicación en la química médica, ciencia de materiales y otras áreas de la ciencia.⁷

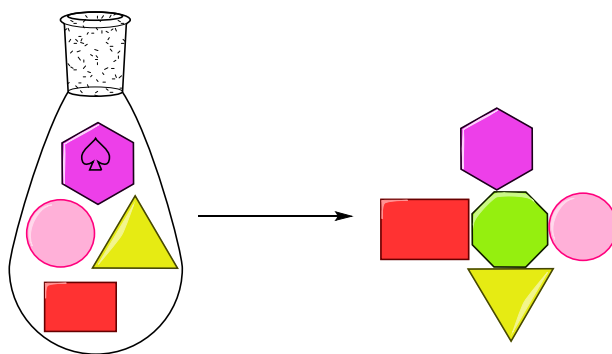


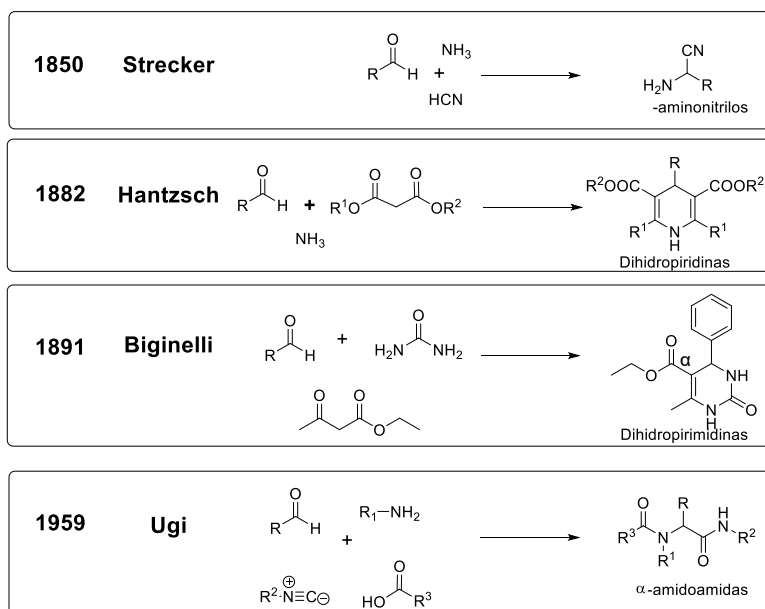
Figura 4. Representación de procesos *one-pot*.

Un aspecto fundamental que subyace en la eficiencia de las *MCRs* es el control riguroso de las condiciones de reacción, incluyendo la selección de disolventes, catalizadores, y la temperatura. Estas variables son cruciales para dirigir la reacción hacia la formación del producto deseado, evitando la generación de subproductos o reacciones secundarias no deseadas. Además, la posibilidad de utilizar *MCRs* en condiciones de catálisis asimétrica ha ampliado significativamente su aplicabilidad, permitiendo la síntesis de compuestos quirales

con altos niveles de enantioselectividad, lo cual es particularmente relevante en la síntesis de fármacos y productos naturales.⁸

La primera reacción multicomponentes reportada, fue la síntesis de Strecker, desarrollada en 1850, que permitió la formación de α -aminonitrilos utilizando aldehídos, amoníaco, y ácido cianhídrico.⁹ Posteriormente la reacción de Hantzsch, desarrollada en 1882.¹⁰ Y la reacción de Biginelli, descubierta en 1891.¹¹ Los procedimientos mostrados, proporcionaron ejemplos adicionales de MCRs que permitían la síntesis eficiente de compuestos heterocíclicos (Esquema 1). Estas reacciones se destacaron no solo por su capacidad para construir moléculas con mayor complejidad estructural en un solo paso de reacción, sino también por la variedad de estructuras que podían ser obtenidas mediante la modificación de los reactivos de partida. La simplicidad y la versatilidad de estas reacciones las hicieron atractivas para su estudio y aplicación en la síntesis de compuestos bioactivos, contribuyendo significativamente a la expansión del campo de la química orgánica.

No obstante, las MCRs empezaron a tomar relevancia a mediados del siglo XX, cuando la industria farmacéutica comenzó a explorar de manera más sistemática su potencial para la síntesis de bibliotecas químicas.¹² La reacción de Ugi, desarrollada en 1959, permite la combinación de un isonitrilo (isocianuro), un compuesto carbonílico (aldehído o cetona), una amina, y un ácido carboxílico, dando lugar a una bis amida, como producto mayoritario, lo que ha permitido llevar a cabo la síntesis de péptidos y otros compuestos de interés biológico.¹³ La reacción de Ugi no solo destaca por su capacidad para generar diversidad estructural, sino también por su aplicabilidad en la síntesis de productos naturales y análogos farmacéuticos, lo que la ha convertido en una herramienta indispensable en el diseño de nuevos fármacos.¹²



Esquema 1. Ejemplos de reacciones multicomponentes.

5.3 Máquinas moleculares

El diseño, desarrollo y aplicación de máquinas moleculares representan una frontera emergente y revolucionaria en la ciencia moderna, integrando ciencias como son: química, biología, física y nanotecnología.¹⁴ Estas máquinas son sistemas moleculares diseñados para realizar movimientos mecánicos, los cuales surgen y se controlan en respuesta a estímulos externos, lo que les permite ejecutar tareas específicas a nivel molecular.¹⁵ Desde la síntesis de ATP en mitocondrias hasta la creación de nanorobots capaces de realizar cirugías precisas dentro del cuerpo humano, las máquinas moleculares han llamado la atención de químicos y tecnólogos por su potencial para transformar múltiples industrias.⁶

Bajo este contexto, cabe resaltar un ejemplo extraordinario de maquina molecular, que proporciona la naturaleza; la enzima ATP sintetasa. La cual es una maquina molecular, que está compuesta por una bomba de protones y dos motores moleculares. Cuya función principal es la generación de ATP (molécula fundamental para el desarrollo de las funciones celulares). Esta enzima, está constituida por dos motores rotatorios F_0 y F_1 . El motor F_0 se considera un motor eléctrico, el cual está fijado en la membrana mitocondrial, en el caso de las células eucariotas. El cual lleva a cabo un movimiento rotacional a expensas del flujo de iones hidrógeno, en torno a un eje. Este rotor está conectado a un segundo motor, F_1 el cual es considerado un motor químico y obtiene su movimiento a expensas del ATP. Ambos motores F_0 y F_1 , se encuentran conectados mediante un estator, lo que permite que ambos presenten un movimiento coordinado sobre un mismo eje (Figura 5).

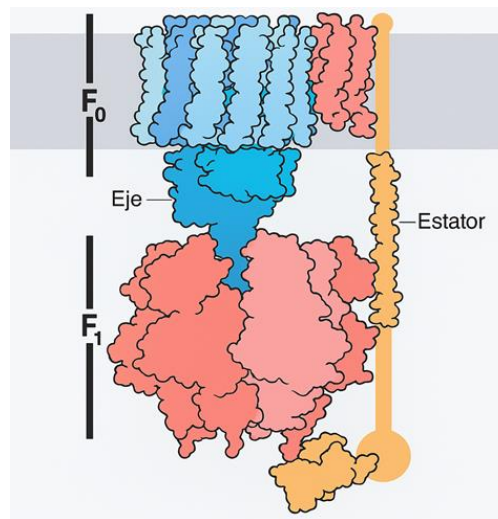
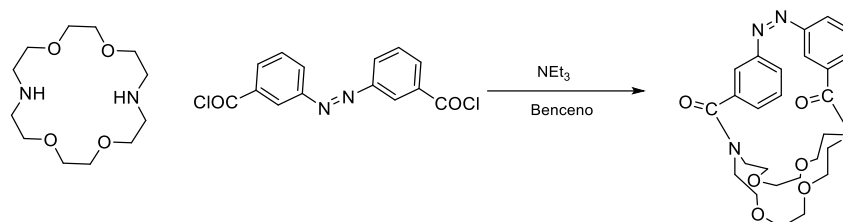


Figura 5. Representación de la maquina molecular ATP sintetasa. (Créditos PDB)

La introducción del concepto de máquinas moleculares fue propuesta por el físico Richard Feynman en su icónica conferencia de 1959 titulada "*There's Plenty of Room at the Bottom*".¹⁶ En ella, Feynman planteó la posibilidad de manipular átomos y moléculas individuales para construir máquinas diminutas.

En las posteriores décadas, los avances en química supramolecular permitieron a los científicos empezar a diseñar y construir sistemas moleculares complejos. Como ejemplo, Shinkai y Manabe, en 1984 publicaron la preparación de fotoantenas, que sirvieron para capturar cationes de metales alcalinos, mediante la interacción de éteres corona, usando como unidad fotorreceptora, derivados de azobenceno (Esquema 2).¹⁷



Esquema 2. Sistemas fotosensibles que permiten la captura-liberación de cationes metálicos.

Por otra parte, Jean-Marie Lehn, Donald J. Cram, y Charles J. Pedersen recibieron el Premio Nobel de Química en 1987 por su trabajo en este campo, que incluyó la síntesis de moléculas capaces de reconocer y unirse selectivamente a otras moléculas (Figura 6). Lo cual sentó las bases de lo que hoy se conoce como química supramolecular, pieza clave en la funcionalidad de las máquinas moleculares.¹⁸

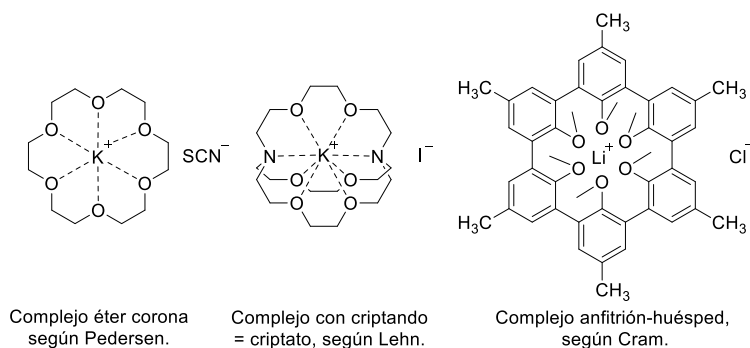


Figura 6. Moléculas preparadas por Pedersen, Lenh y Cram. (Créditos nobelprize.org)

En la década de los 90's, la investigación en máquinas moleculares comenzó a tomar relevancia, con la creación de las primeras máquinas moleculares artificiales. Jean-Pierre Sauvage realizó un avance significativo al ensamblar un "catenano", una estructura en la que dos o más anillos están mecánicamente entrelazados,¹⁹ como se representa en la Figura 7. Este logro demostró que era posible crear sistemas moleculares complejos capaces de realizar movimientos controlados.

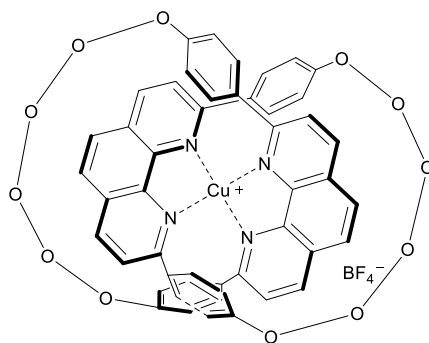


Figura 7. Metal-catenano, preparado por Sauvage. (Créditos molecule of the week archive ACS)

Fraser Stoddart avanzó en la creación de "rotaxanos", moléculas en las que un anillo molecular puede moverse a lo largo de un eje molecular en respuesta a estímulos externos (Figura 8).²⁰

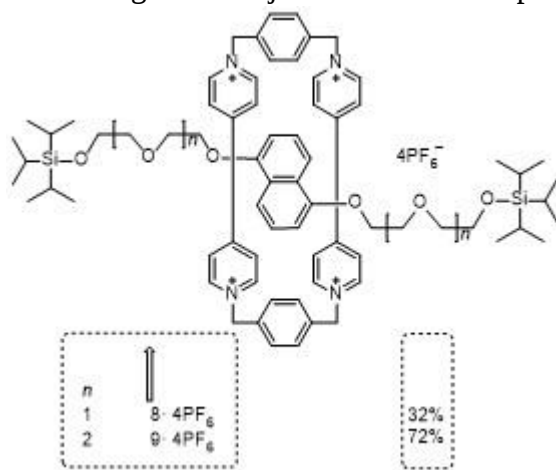


Figura 8. Rotaxanos preparados por Stoddart. (Créditos *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 2565-2571)

En 1999, Bernard L. Feringa logró un hito importante al crear el primer motor molecular unidireccional, una molécula que podía rotar continuamente en la misma dirección cuando se activaba con luz.²¹ Este descubrimiento fue crucial para el desarrollo de máquinas moleculares capaces de realizar trabajo mecánico.

Las máquinas moleculares abarcan una variedad de sistemas con diferentes mecanismos de acción y aplicaciones. A continuación, se describen algunas de ellas.

1. Motores moleculares

Los motores moleculares son sistemas que convierten energía química, lumínica o eléctrica en movimiento mecánico.²² Un ejemplo notable de un motor molecular natural es la ATP sintasa, una enzima que cataliza la síntesis de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico.²³ Los motores moleculares artificiales, como los desarrollados por Bernard L. Feringa, pueden ser controlados externamente mediante luz o campos eléctricos.²⁴ (Figura 9)

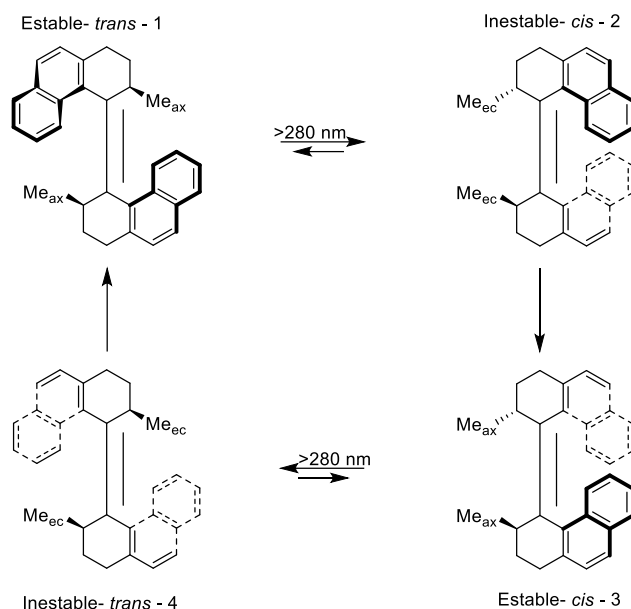


Figura 9. Representación un motor molecular preparado por Bernard L. Feringa y colaboradores.¹²

2. Rotores moleculares

Los rotores moleculares son moléculas diseñadas para girar alrededor de un eje fijo.²⁵ Constituidos con una estructura rígida llamada estator que es un grupo químico voluminoso que sirve de soporte y está unido al eje, la estructura mediante la cual gira el rotor. (Figura 10)

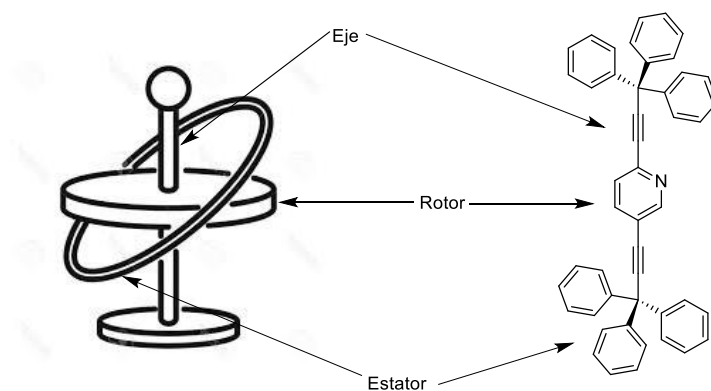


Figura 10. Representación de un rotor molecular.

3. Interruptores moleculares

Los interruptores moleculares son sistemas que pueden cambiar entre dos o más estados estables en respuesta a un estímulo externo.²⁶ Un ejemplo es el "rotaxano" desarrollado por Fraser Stoddart, donde un anillo molecular se mueve a lo largo de un eje en respuesta a estímulos, cambiando así el estado del sistema. (Figura 11)

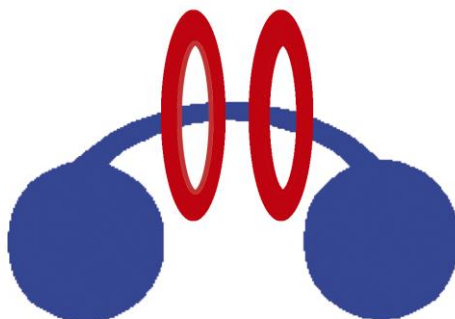


Figura 11. Representación de un rotaxano.

4. Nanoválvulas

Las nanoválvulas son dispositivos moleculares que pueden controlar el flujo de moléculas a través de un canal o poro.²⁷ Estas válvulas tienen aplicaciones en la medicina, donde pueden ser utilizadas para liberar medicamentos de manera controlada dentro del cuerpo.²⁸ (Figura 12)

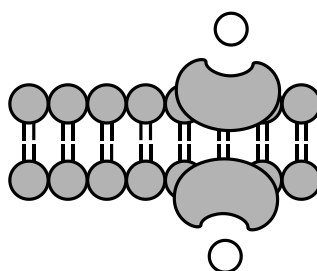


Figura 12. Representación de una nanoválvula.

5.4 Rotores moleculares

En las máquinas moleculares, los rotores y estatores juegan un papel clave. El rotor es la parte móvil, mientras que el estator es la parte fija que soporta el movimiento del rotor.²⁹ Estos sistemas, operan de manera análoga a los motores macroscópicos, están compuestos por unidades moleculares diseñadas para girar en respuesta a estímulos específicos, ya sean químicos, eléctricos, térmicos o de luz. Este movimiento rotacional, es un fenómeno tan delicado como eficiente, tiene el potencial de transformar campos como la nanotecnología, la biomedicina, y la síntesis química.

Un ejemplo de esto en el campo de la biomedicina es el desarrollo de compuestos capaces de perforar membranas celulares de manera selectiva, esto representa una estrategia terapéutica para eliminar células cancerosas, como lo destaca James Tour y colaboradores, donde sus nanomotores activados por luz lograron destruir células en cultivos *in vitro*.³⁰

Componentes de los Rotores moleculares

Un rotor molecular típico se compone de dos partes principales (Figura 10):

1. Estator: Una parte fija que actúa como base o soporte para el sistema, proporcionando estabilidad y anclaje. El estator suele estar unido a una superficie o encapsulado dentro de una estructura más grande para permitir la rotación de la segunda parte.
2. Rotor: La parte móvil del sistema, que es capaz de rotar alrededor de un eje definido. El rotor está conectado al estator mediante un enlace covalente, pero a veces puede estar unido a través de interacciones no covalentes, como las fuerzas de van der Waals, dependiendo del diseño específico.

Bedard y Moore, publicaron la síntesis de rotores moleculares basados en macrociclos como se representa en la Figura 13, vía un proceso de macrociclación catalizada por paladio. Teniendo control sobre la libre rotación del rotor, en función de los sustituyentes en el fragmento rotativo. Tales sistemas, presentaron propiedades que permiten evaluar la viscosidad de determinados líquidos, además de actuar como cristales líquidos ferroeléctricos.³¹

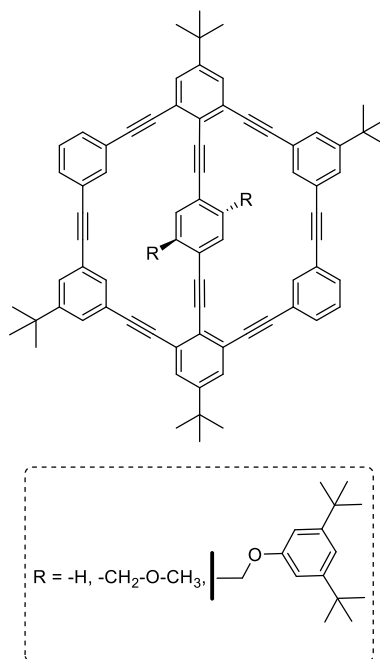


Figura 13. Rotores moleculares basados en macrociclos.

Dentro de los rotores moleculares, se encuentran distintos tipos como son:

1. Rotaxanos y Pseudorotaxanos: Los rotaxanos son moléculas compuestas por un anillo macrocíclico que puede girar alrededor de un eje molecular (denominado "hilo"), que tiene grupos voluminosos en sus extremos para evitar que el anillo se disocie. Este diseño permite que el anillo macrocíclico rote libremente a lo largo del hilo en respuesta a estímulos externos, como cambios en el pH o la presencia de ciertos iones metálicos.³² (Figura 14)

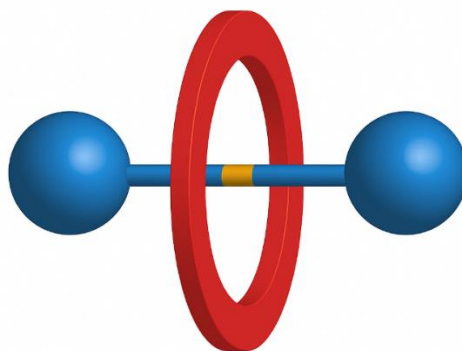
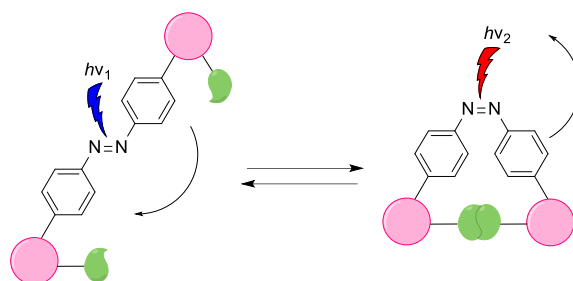


Figura 14. Representación gráfica de los rotaxanos y pseudorotaxanos.

2. Motores moleculares activados por luz: Ejemplos como el derivado del estílbene, donde la rotación del rotor se inicia mediante la isomerización fotoinducida (cambio en la configuración molecular tras la absorción de un fotón). Este tipo de rotores puede aprovechar la luz visible o ultravioleta para provocar el giro del rotor, lo que tiene aplicaciones en la creación de máquinas moleculares o dispositivos de almacenamiento de información a nanoescala,¹⁵ como se representa en el Esquema 3.



Esquema 3. Rotor molecular que responde a estímulos de luz ultravioleta de manera controlada como parte de un ciclo mecánico repetitivo.¹⁵

3. Rotores moleculares de heliceno: Los helicenos son compuestos orgánicos aromáticos policíclicos que presentan una estructura helicoidal, como se observa en la Figura 15. La asimetría en su estructura permite la rotación en un sentido preferente cuando se aplica un estímulo adecuado, como la absorción de luz. Esta rotación unidireccional es de particular interés en la creación de motores moleculares en los que se requiere movimiento direccional controlado.³³

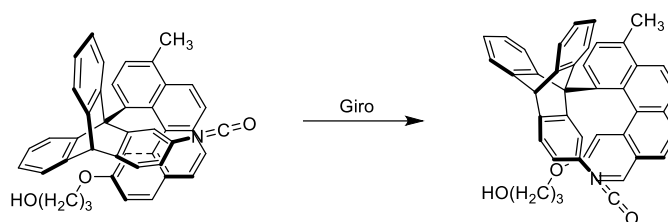


Figura 15. Representación de rotores moleculares de heliceno.

6. Hipótesis

La reacción de Ugi-Zhu acoplada a un proceso en *cascada* permitirá acceder a una biblioteca de estatores yodados, voluminosos y rígidos, características deseables para el diseño de estatores en rotores moleculares.

7. Objetivos

7.1 Objetivo general

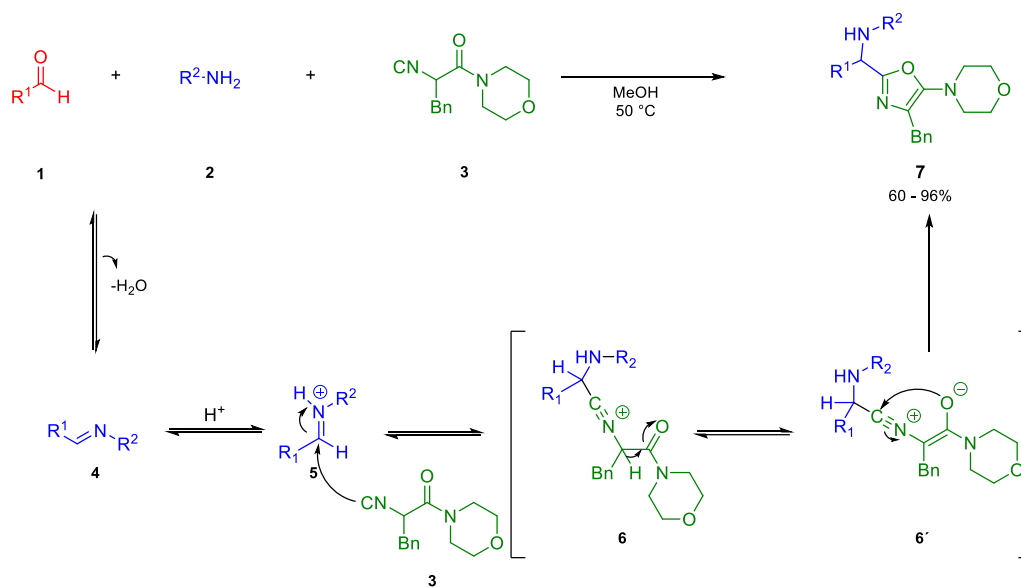
Sintetizar y caracterizar cinco nuevas moléculas con el núcleo estructural de las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas yodadas mediante un proceso *one-pot* y una reacción multicomponente tipo Ugi-Zhu, acoplada a un proceso en *cascada* (*aza*-Diels-Alder/ *N*-acilación /aromatización). Para explorar su uso como estatores en el ensamble de nuevos rotores moleculares.

7.2 Objetivos particulares

1. Sintetizar los precursores necesarios (isonitrilos) para la síntesis de los poliheterocíclos.
2. Preparar las cinco nuevas moléculas con el núcleo estructural de las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas yodadas mediante un proceso *one-pot* y una reacción multicomponente tipo Ugi-Zhu, acoplada a un proceso en *cascada* (*aza*-Diels-Alder/ *N*-acilación /aromatización).
3. Caracterizar los cinco compuestos preparados por sus propiedades físicas como punto de fusión, color y estado de agregación (sólido, líquido) así como por sus propiedades espectroscópicas, incluyendo RMN de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) y espectroscopía infrarroja (IR).

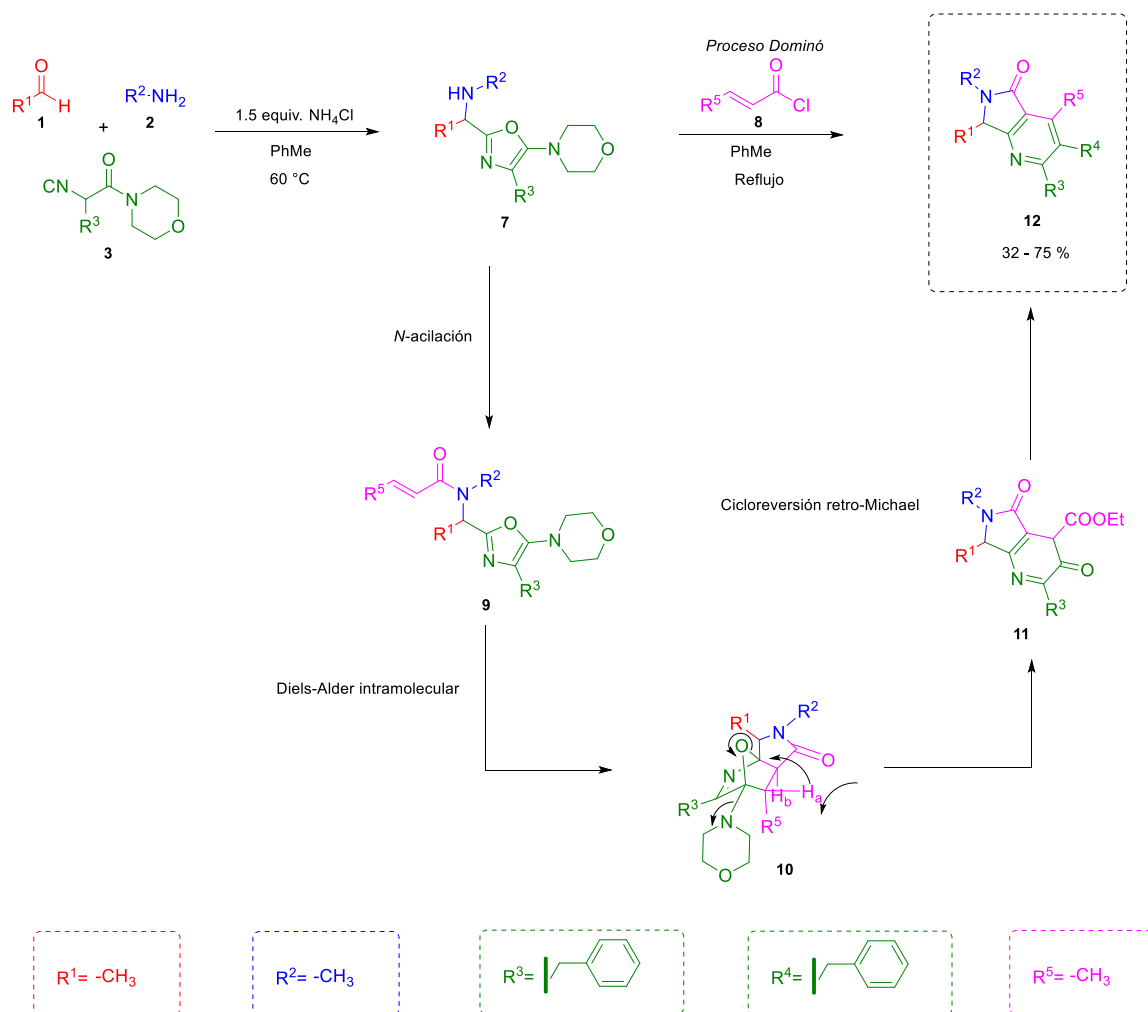
8. Metodología

Para sintetizar nuevos estatores que se emplearán en la preparación de nuevos rotores moleculares, se utilizará la reacción de Ugi-Zhu, una variante multicomponente de la reacción de Ugi de cuatro componentes. En la reacción Ugi-Zhu 3C, un aldehído 1 y una amina 2 reaccionan a través de una condensación para formar la imina 4, que posteriormente se convierte en ion iminio 5 por protonación. El ion iminio 5 experimenta una adición nucleofílica por parte del carbono del isonitrilo 3, lo que conduce a la formación del ion nitrilio 6, el cual rápidamente sufre una tautomerización cadena-anillo, dando lugar al oxazol 7, un heterociclo aromático de cinco miembros (Esquema 4). Cabe destacar que en esta reacción solo se forma una molécula de agua como subproducto. Esta reacción fue reportada por Zhu y colaboradores en 2001.³⁴



Esquema 4. Mecanismo de reacción de la MCR Ugi-Zhu.

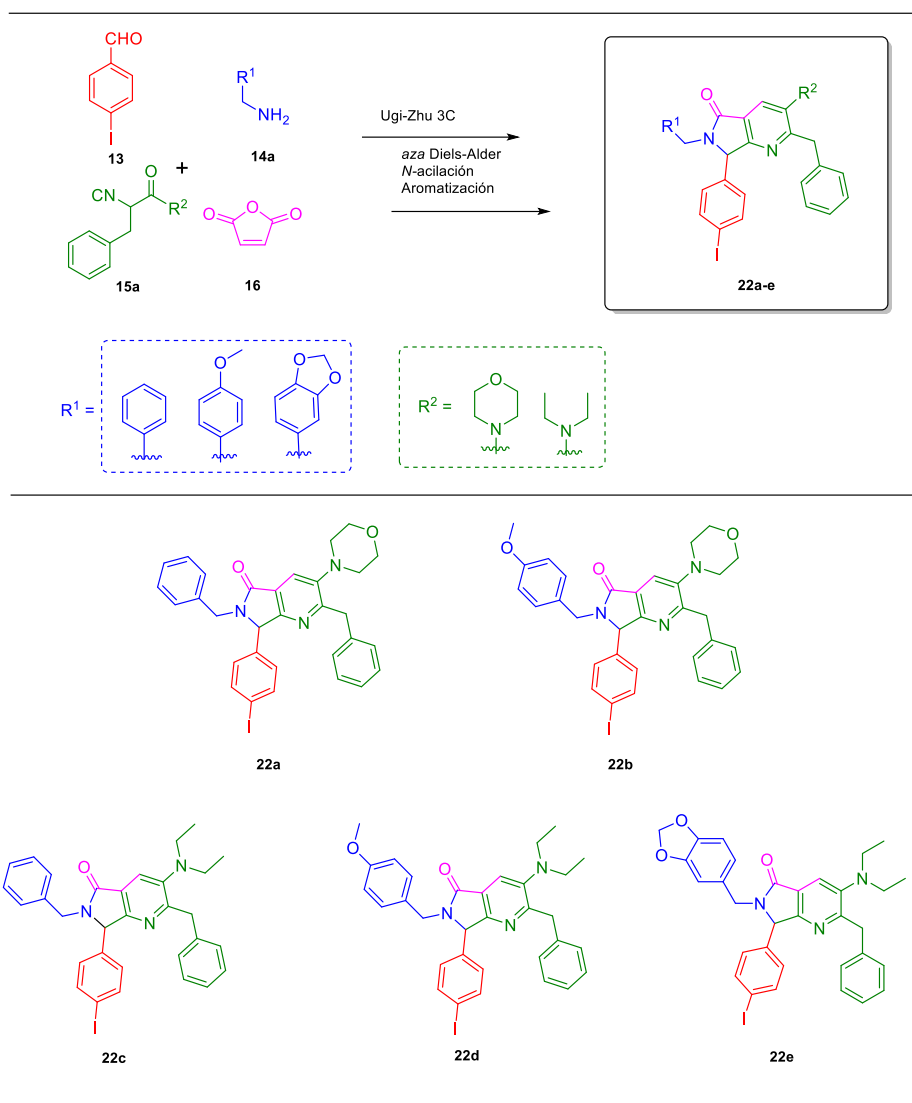
Los mismos autores utilizaron el producto de la reacción Ugi-Zhu como plataforma de síntesis para llevar a cabo transformaciones posteriores en presencia de dienófilos, lo que les permitió ensamblar de manera rápida poliheterociclos de pirrolopiridinona 12, un análogo *aza* del heterociclo isoindolinona. Para ello, el oxazol fue acetilado en presencia del cloruro de ácido correspondiente. Posteriormente, realizaron una reacción de cicloadición del tipo Diels-Alder, lo que dio lugar a la formación de un producto oxo-puentado, que rápidamente experimenta una cicloreversión tipo Michael, conduciendo a la formación del núcleo de pirrolopiridinona (Esquema 5).³⁵



Esquema 5. Mecanismo de reacción para obtener pirrolopiridinonas.

Para acortar los tiempos de reacción, González y colaboradores realizaron la síntesis de pirrolopiridinonas mediante la misma estrategia de Zhu, pero implementaron el uso de irradiación de microondas como fuente de calentamiento y ácidos de Lewis para favorecer la formación del oxazol, además de anhídrido maleico como dienófilo.³⁶ Así, el grupo de investigación ha desarrollado quimiotecas de derivados de pirrolopiridinonas mediante la reacción Ugi-Zhu, acoplada a un proceso en *cascada* (aza Diels-Alder / *N*-acilación / aromatización). Con esto, han demostrado, a través de ensayos *in silico* e *in vitro*, que estos poliheterociclos poseen potencial farmacobiológico,^{37, 38, 39, 40} y aplicaciones en ciencia de materiales.^{24,25,26}

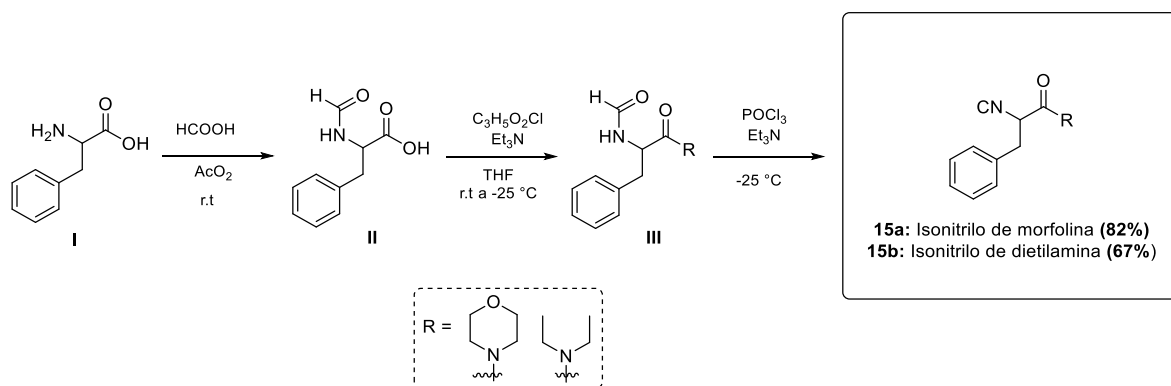
Tomando como base lo anterior, en este trabajo se propone emplear la misma estrategia de proceso *one-pot* (Ugi-Zhu/proceso en *cascada*) para obtener pirrolopiridinonas yodadas (Esquema 6), lo que posteriormente permitirá incorporarlas mediante acoplamientos C-C tipo Sonogashira a rotores del tipo fenílico, para obtener posibles nuevos rotores moleculares.



Esquema 6. Estrategia de síntesis y moléculas a preparar en este trabajo.

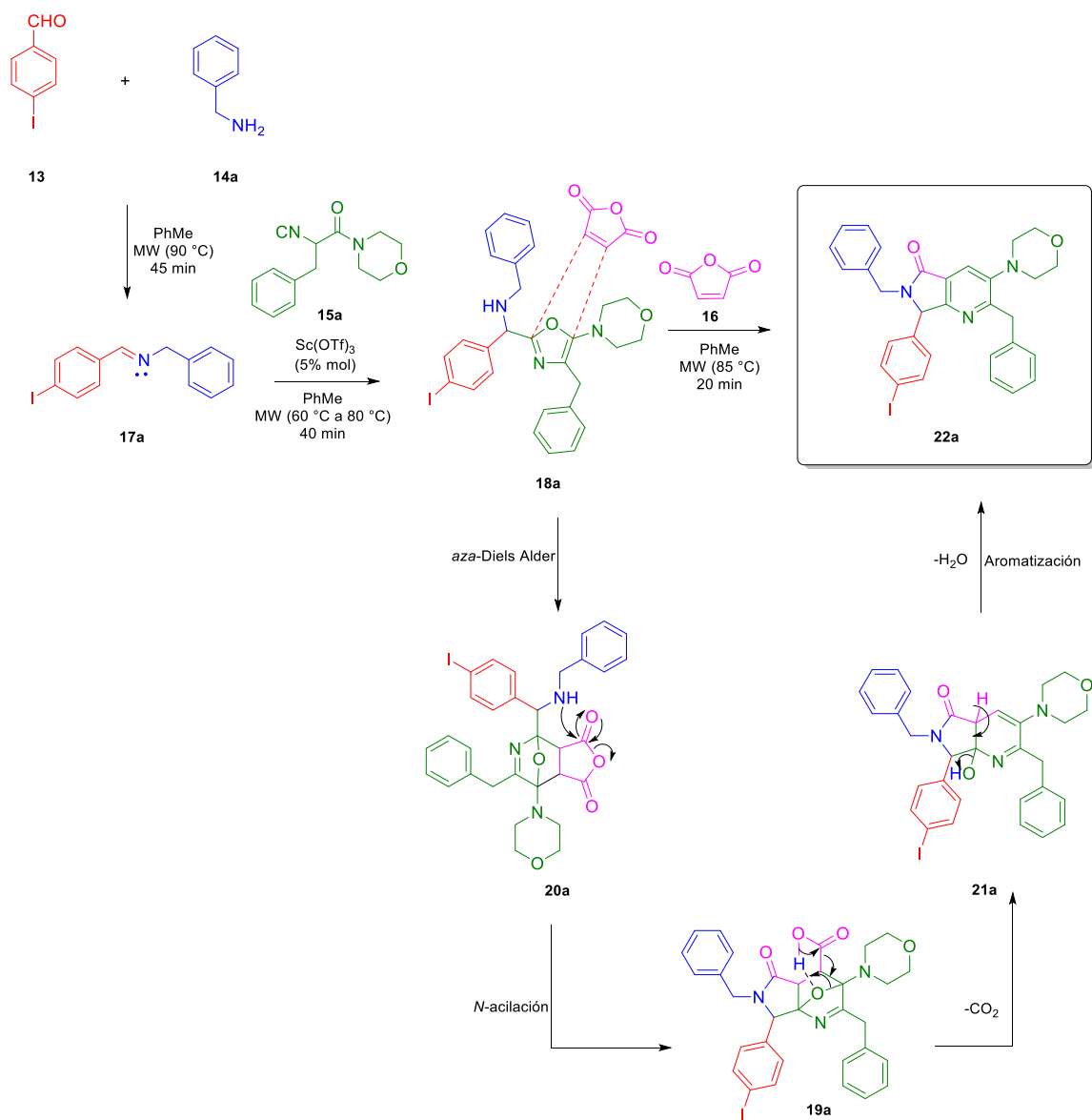
9. Resultados y discusión

La primera parte del proyecto consistió en la preparación de reactivos no comerciales necesarios para llevar a cabo la reacción multicomponente Ugi-Zhu, en este caso, isonitrilos. Para ello, se empleó la metodología reportada por Fayol,⁴¹ con ciertas modificaciones en la etapa II, la sustitución de EDC y HOBt por cloroformiato de etilo y trietilamina para formar el compuesto peptídico. La primera etapa fue mediante la formilación de la fenilalanina racémica (I) en ácido fórmico y anhídrido acético a temperatura ambiente dando origen a la *N*-formilfenilalanina (II), que seguido de la formación de un enlace peptídico con las dos distintas aminas, utilizando cloroformiato de etilo como agente para formar el anhídrido mixto, en THF anhidro a baja temperatura se obtuvo (III) que finalmente con una deshidratación con POCl₃ se llevó a cabo la síntesis completa de los dos tipos de isonitrilos 15a (morfolina) y 15b (dietilamina), obteniendo rendimientos globales del 82% y 67%, respectivamente (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis en tres etapas de isonitrilos a partir de la fenilalanina.

Una vez preparados los isonitrilos, se procedió a optimizar las condiciones de reacción para obtener los poliheterociclos. Para ello, se efectuó la reacción de Ugi-Zhu acoplada al proceso en *cascada* de manera *one-pot* (Esquema 8).

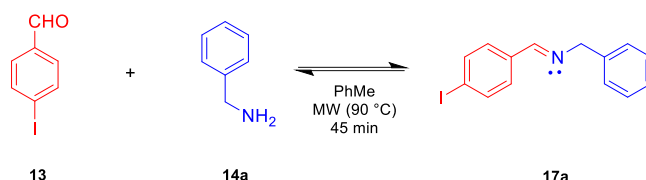


Esquema 8. Mecanismo de reacción para acceder a las moléculas objetivo de este trabajo.

Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de la pirrolopiridinona yodada 22a.

En el esquema 8 se muestran las distintas reacciones que implica la síntesis de la pirrolopiridinona 22a, por lo que, a partir de aquí, se separan en 4 diferentes “etapas” para su explicación y discusión, esclareciendo que es un proceso *one-pot*, multietapas.

Etapla 1: Condensación del 4-yodobenzaldehído (13) con la bencilamina (14a).



Esquema 8.1 Condensación del 4-yodobenzaldehído con la bencilamina (Etapla 1).

Experimento 1

En un primer experimento, partiendo del 4-yodobenzaldehído 13 (1 eq.) como materia prima, se disolvió en 1.5 mL de tolueno (PhMe), a esta solución se le añadió la bencilamina 14a (1.0 eq.). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a 25 °C empleando un sistema de calentamiento convencional sobre una placa calefactora con agitación magnética y se monitoreó si había consumo del aldehído, mediante cromatografía en capa fina (TLC), ya que esto estaría directamente relacionado a la formación de la imina. A pesar de esto, después de 24 h no se detectó ningún cambio, considerando que se utilizaron perlas de tamiz molecular para la captación de agua (Tabla 1, Experimento 1).

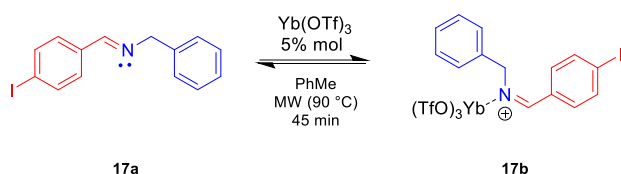
Experimento 2

En un segundo experimento, donde a diferencia del experimento 1, se decidió incorporar el uso de irradiación de microondas como fuente de calentamiento (MW) y además se haría una variación en la temperatura, ya que en el intento anterior no se obtuvieron resultados a 25°C, la mezcla de reacción fue calentada a 90 °C, 150 W bajo agitación constante. Después de 10 min, se observó una disminución en la cantidad de 4-yodobenzaldehído en la TLC, esto relacionaba directamente que se estaba formando la imina 17a. La mezcla de reacción siguió monitoreándose cada 15 min, por 2 h, gracias a esto se identificó que después de 45 min, no se observaron restos del aldehído en la TLC, estableciendo datos importantes en el tiempo y la temperatura adecuada para realizar la Etapla 1.

Tabla 1. Optimización de las condiciones de la etapa 1.

Exp.	Disolvente	Calentamiento	Temperatura	Tiempo	Resultado
1	PhMe	Conv.	25°C	24 h.	No se formó la imina 17a.
2	PhMe	MW.	90°C	45 min.	Formación de la imina 17a, consumo total del aldehído.

Etapa 2: Coordinación de la imina 17a con el ácido de Lewis, (catalizador), para formar el catión iminio.



Esquema 8.2 Coordinación de la imina con el ácido de Lewis (Etapa 2).

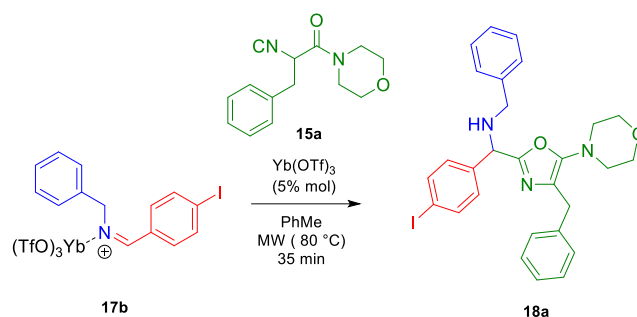
Habiendo formado exitosamente la imina 17a en el experimento anterior, se decidió probar el uso de un ácido de Lewis que se utiliza como catalizador por nuestro grupo de investigación,^{37,38,39} para la activación de la imina, ya que esto facilita la reacción con el isonitrilo 15a en la etapa siguiente, además de encontrar el tiempo y temperatura adecuada para esta segunda etapa.

Experimento 3

En un tercer experimento, se incluyó el uso de un activador de la imina 17a para facilitar la adición del isonitrilo 15a, ya que esto constituye una etapa limitante en la reacción Ugi-Zhu. Se seleccionó el triflato de iterbio, dado que ha demostrado conducir a excelentes rendimientos en estudios recientes de nuestro grupo de investigación, en los que se utilizó el 4-cianobenzaldehído como materia prima, obteniendo un rendimiento del 96% en la formación de pirrolopiridinonas.⁴²

En consecuencia, en el experimento 3 a la mezcla de reacción que contenía la imina 17a, se le añadió (5% mol) de triflato de iterbio, la nueva mezcla de reacción se calentó a 60 °C, 100 W, mediante irradiación de microondas (MW) durante 15 min, (Etapa 2), monitoreándose por TLC, donde se identificó que después del min. 5, ya no se observaban restos de la imina, por lo que se decidió que 5 min, y 60 °C eran adecuados para la Etapa 2.

Etapa 3: Adición nucleofílica del isonitrilo 15a sobre el catión iminio 17b, para formar el núcleo de 5-aminoxazol 18a.



Esquema 8.3 Adición nucleofílica del isonitrilo 15a sobre el catión iminio (Etapa 3).

Experimento 4

Gracias a la exitosa activación de la imina, ya se podía considerar pasar a la optimización de la siguiente etapa, en donde en un cuarto experimento a la mezcla de reacción del experimento 3 se le adicionó el isonitrilo 15a en proporción de 1.2 eq. Posteriormente, la nueva mezcla de reacción fue calentada por MW bajo agitación constante a 70 °C, 100 W, por 60 min. Monitoreándose cada 10 min. por TLC en donde al min. 35 no se apreció mayor formación del 5-aminooxazol, pero si restos del isonitrilo, lo cual permitió considerar la variación en la temperatura en un siguiente experimento para observar si esto podría influir en el consumo total del isonitrilo.

Experimento 5

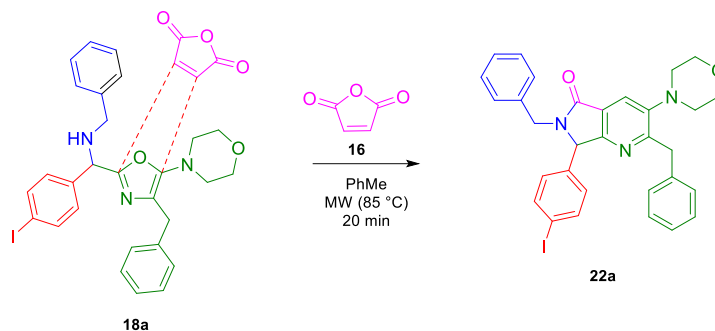
En un quinto experimento se repitieron las condiciones del experimento 4, con la diferencia de que en este caso se aumentaría la temperatura a 80 °C, 100 W, establecida como la temperatura máxima a evaluar, ya que, de acuerdo con lo reportado por nuestro grupo de investigación, a temperaturas superiores a 80 °C, puede ocurrir la tautomerización del isonitrilo de partida. Lo cual disminuye considerablemente el rendimiento de la reacción Ugi-Zhu, por esta razón, no se evaluaron temperaturas mayores a 80 °C durante esta etapa.

Gracias a esto se completó el consumo del isonitrilo 15a, observado en la TLC, lo cual explícitamente, mostraba evidencias de mejora. Con esto se decidió que la temperatura y tiempo adecuados para la etapa 3 eran 80 °C y 35 min.

Tabla 2. Optimización de la etapa 3.

Exp.	Calentamiento	Temperatura	Tiempo	Observaciones
4	MW	70 °C	60 min.	Formación del 5-aminooxazol, se observan trazas de isonitrilo.
5	MW	80 °C	35 min.	Consumo completo de isonitrilo, formación total de 5-aminooxazol.

Etapa 4: Proceso para promover la reacción en *cascada* entre el anhídrido maléico 16 y el 5-aminooxazol 18a.



Esquema 8.4 Reacción entre anhídrido maleico 16 y 5-aminooxazol 18a para obtener la pirrolopiridinona yodada 22a (Etapa 4).

Para finalizar con la optimización para la obtención de la pirrolopiridinona yodada 22a se buscaron las condiciones favorables para que la etapa 4 se llevara a cabo obteniendo los mejores rendimientos posibles, esto incluyó el uso de diferentes ácidos de Lewis como catalizadores, variación de temperatura y tiempo de reacción.

Experimento 6

A la mezcla de reacción del experimento 5 se añadieron 1.2 eq. de anhídrido maléico, posteriormente, la nueva mezcla de reacción se calentó a 60°C, 100 W, mediante irradiación de microondas (MW) bajo agitación constante por 60 min, monitoreándose cada 10 min. por TLC en donde al min. 20 no se apreció mayor formación de la pirrolopiridinona 22a. Pero se seguían observando rastros correspondientes al reactivo de partida (5-aminooxazol) en TLC, por lo que se decidió a hacer variaciones posteriores de la temperatura.

El rendimiento global de la pirrolopiridinona yodada 22a en este experimento fue del 8%.

Experimento 7

En un séptimo experimento que buscó agotar el total del 5-aminooxazol, posiblemente aumentando la temperatura, por lo que se procedió a replicar las condiciones del experimento 6, a diferencia de que en este la temperatura sería de 70°C, 100W, durante únicamente 20 min. Bajo estas condiciones, se obtuvo el producto 22a con un rendimiento global del 10%, los resultados evidenciaban que el aumento de la temperatura repercutía favorablemente en el rendimiento, aunque todavía se observaban restos del 5-aminooxazol en la TLC.

Experimento 8

En un octavo experimento se repitieron las condiciones del experimento 7, a diferencia de que en este se aumentó la temperatura a 85°C, 100 W, el resultado obtenido: un rendimiento global del 14% para el compuesto 22a, sin rastros del 5-aminooxazol en la TLC, al fin se había logrado agotar el reactivo inicial para ser exitosamente transformado a producto final.

Por lo que se decidió que las condiciones de temperatura y tiempo optimas eran 85°C durante 20 min, respectivamente. Ahora solo restaba variar el uso de otros ácidos de Lewis para evaluar si mejoraban el rendimiento en la reacción.

Experimento 9

En la etapa 1 utilizando irradiación por microondas (MW) como fuente de calentamiento a 90°C, 100 W por 45 min. bajo agitación constante se mantuvo la mezcla de reacción de 1.0 eq. del aldehído 13 con 1.0 eq. de la amina 14a disueltos en 1.5 mL de PhMe. En la etapa 2, se sustituyó el triflato de iterbio (5% mol), por triflato de escandio (5% mol) como catalizador. La nueva mezcla de reacción se sometió a 60°C por 5 min, posteriormente en la etapa 3 fue incorporado 1.2 eq. del isonitrilo 15a a 80°C por 35 min, que dio a lugar a la formación del 5-aminooxazol 18a.

Para finalizar en la etapa 4 con la incorporación de 1.2 eq. del anhídrido maleico 16 a 85°C por 20 min, los resultados eran evidentes, el uso de triflato de escandio como catalizador mejoro el rendimiento global considerablemente, el cual fue del 25% para la pirrolopiridinona yodada 22a.

Tabla 3. Optimización de la etapa 4.

Exp.	Calentamiento	T (°C)	Tiempo (min)	Catalizador (5% mol) (Etapa 2)	Rendimiento (%) ^a
6	MW	60	60	Yb(OTf) ₃	8
7	MW	70	20	Yb(OTf) ₃	10
8	MW	85	20	Yb(OTf) ₃	14
9	MW	85	20	Sc(OTf) ₃	25
^a Después de purificar					

Experimento 10

En un último intento por tratar de mejorar los rendimientos utilizando diferentes catalizadores, se replicaron las mismas etapas y condiciones del experimento 9, con un único cambio en la etapa 2, el uso de tricloruro de indio (5% mol), como catalizador, los resultados no fueron adecuados, ya que el rendimiento global para el compuesto 22a fue de 7%.

Estos resultados pueden atribuirse a que la presencia del yodo dificulta la formación eficiente del catión iminio, efecto que puede racionalizarse con la teoría de ácidos y bases duros y blandos de Pearson.⁴³ El yodo, como base blanda, debido a lo voluminoso y altamente polarizable, tiende a interactuar preferentemente con los ácidos menos duros empleados para la activación de la imina. En este contexto, el triflato de escandio, al ser de menor tamaño y por lo tanto menos polarizable, se considera más duro que los triflatos de iterbio e indio, es por eso que el triflato de escandio presenta mayor afinidad por la imina, que es una base dura a comparación del yodo, que es una base blanda. Por el contrario, los ácidos menos duros pueden coordinarse de manera competitiva con el yodo, disminuyendo la activación de la

imina. Esta diferencia explica por qué el uso de triflato de escandio condujo a mejores rendimientos.

Una vez identificadas las condiciones óptimas de reacción para obtener el compuesto 22a, en el experimento 9, con un rendimiento moderado, dicho sólido amarillento fue utilizado para determinar su p.f. el cual estuvo en un rango de (52-55)°C. Y se llevó a cabo parte de su caracterización por espectroscopía IR, la determinación de su masa exacta por HRMS y su completa caracterización estructural por espectroscopia de RMN unidimensional ^1H y ^{13}C , con la identificación precisa de algunas señales importantes gracias a los espectros bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC), lo cual se detalla a continuación.

Discusión de señales y asignación en el espectro de ^1H - RMN a 500 MHz de la pirrolopiridinona 22a. (Figura 16)

Se comenzó con la señal de tipo singulete a campo más bajo, en 7.90 ppm que corresponde al protón H-15, debido a que este no tiene protones vecinos para acoplarse, dando una señal simple, confirmándose en el espectro 2D HSQC parte II (Figura 42).

El multipléte de 7.31 a 7.28 ppm corresponde a los protones H-20 y H-33 ya que son químicamente equivalentes, su patrón observado se debe al acoplamiento con los protones aromáticos vecinos H-19/H-21 y H-34/H-35 dentro del mismo anillo, formando un sistema de tipo ABX, apreciado en el espectro 2D HSQC parte II (Figura 42).

El multipléte complejo característico de 7.19 a 7.12 ppm corresponde a la zona de protones aromáticos H-18, H-19, H-21, H-22, H-31, H-32, H-34 y H-35, esto debido a que forman parte de dos anillos fenílicos mono-sustituídos que crean patrones de acoplamiento traslapados. En sistemas de este tipo, los protones en posición orto y meta presentan acoplamientos mutuos, dando lugar a sistemas de tipo ABC, confirmándose en el espectro 2D COSY (Figura 40).

A 6.87 ppm se observa un doblete correspondiente a los protones equivalentes H-24 y H-28, cuyo acoplamiento ocurre con el par de protones también equivalentes H-25 y H-27, los cuales aparecen como un doblete a 7.70 ppm. Este último desplazamiento a campos más bajos se justifica por la proximidad del átomo de yodo, cuya alta electronegatividad genera un efecto desapantallante adicional sobre los protones vecinos. El patrón de acoplamiento y la equivalencia de estos protones se confirma mediante el espectro 2D COSY (Figura 40).

Los dobletes que se observan en 5.42 ppm corresponden a H-29, y a H-29' en 3.76 ppm, son parte de las señales emitidas por este par de protones diastereotópicos con sistema tipo AX, ya que estos están en el mismo metileno, pero tienen ambientes magnéticos no equivalentes. Lo que hace que la señal de uno esté más desplazada que la señal del otro, esto se puede confirmar con el espectro 2D COSY a 500 MHz (Figura 40).

La señal simple a campo medio 5.18 ppm corresponde al H-11, esto debido a que es un protón de un metino, confirmándose en el espectro 2D HSQC parte I (Figura 41).

Respecto a las señales dobles a 4.28 ppm y a 4.14 ppm corresponden a los protones diastereotópicos H-16 y H-16' respectivamente, esto debido a la diferencia entre sus ambientes magnéticos, al estar H-16 a un enlace más cerca de un nitrógeno que H-16', este experimenta un aumento en su desplazamiento, lo antes dicho se puede confirmar con el espectro 2D HMBC parte I (Figura 43), estos forman un sistema AB.

Por otro lado, la señal triple a 3.81 ppm corresponde a los protones H-2 y H-6 que son equivalentes y forman un sistema AA'BB', estos se encuentran desplazados debido al efecto desprotector del oxígeno ya que este atrae densidad electrónica hacia él, esto se confirma en el espectro 2D HSQC parte I (Figura 41).

La señal desplazada a campo más alto de tipo multiplete a 2.89-2.78 ppm, corresponde a los protones H-3 y H-5 ya que estos son equivalentes, debido a su simetría y espacio químico forman un sistema AA'BB', lo antes descrito también se puede confirmar con el espectro 2D HSQC parte I (Figura 41).

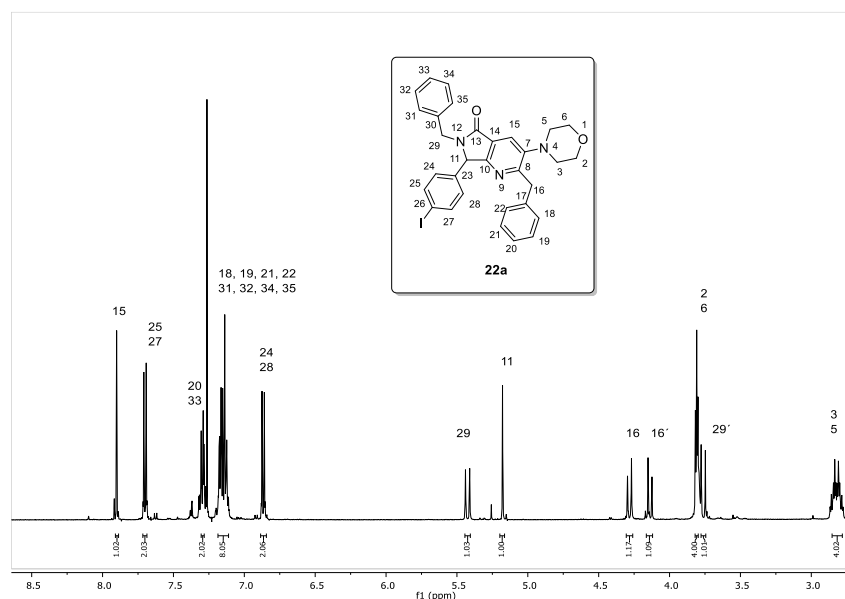


Figura 16. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 a 500 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22a.

Discusión de espectro HRMS de la pirrolopiridinona 22a.

En el espectro general de masas, se identificó una señal principal, bien definida e intensa con una desviación de 0.0 ppm, que se atribuye con certeza al ion molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ del compuesto 22a, con una relación m/z de 602.1299. (Figura 18)

Discusión de espectro FT-IR de la pirrolopiridinona 22a.

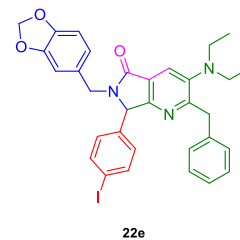
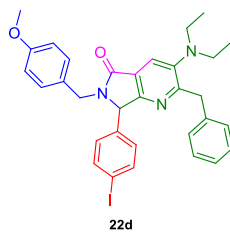
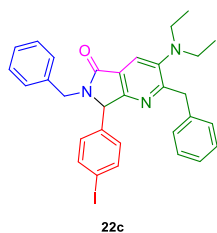
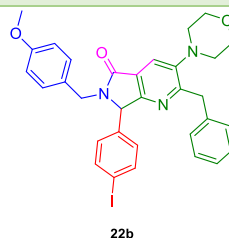
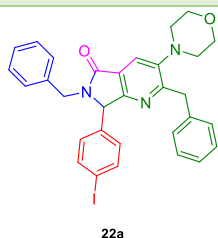
En el espectro FT-IR del compuesto 22a se observa una banda alrededor de 2900 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento C-H de los grupos metileno y aromáticos. A 1700 cm^{-1} se observa una señal intensa asociada al enlace C=O de la amida. En 1430 cm^{-1} se identifica una banda atribuible al estiramiento C-N, típica de aminas terciarias como la morfolina

presente en la estructura. A 1100 cm^{-1} se distingue una señal relacionada con el estiramiento del enlace C–O–C, también proveniente del anillo de morfolina. Finalmente, a 700 cm^{-1} , dentro de la región de la huella dactilar, se detecta una banda característica del enlace C–I, que confirma la presencia del átomo de yodo en la molécula. (Figura 19)

Una vez completada la caracterización del compuesto 22a, y gracias a las condiciones optimizadas previamente probadas, dichas condiciones se aplicaron a la síntesis del resto de los compuestos 22b-e. Esta decisión se fundamenta en la similitud estructural de los reactivos empleados, particularmente las aminas 14 (4-metoxibencilamina y piperonilamina) y los isonitrilos 15a y 15b y el reactivo ortogonal 4-yodobenzaldehído (13) (Esquema 6), lo que sugiere que las condiciones optimizadas para 22a serían igualmente adecuadas para los demás casos. Además, los rendimientos obtenidos fueron consistentes con los previamente reportados por nuestro grupo de investigación.⁴⁴ Lo que valida la eficacia de las condiciones optimizadas empleadas. (Tabla 4).

Tabla 4. Rendimientos de los compuestos 22a-e.

Compuesto	Rendimiento ^a
22a	25%
22b	28%
22c	20%
22d	43%
22e	32%
^a Después de purificar	



10. Conclusiones

- Se sintetizaron cinco nuevas pirrolopiridinonas yodadas con rendimientos aceptables, considerando que fue mediante un proceso *one-pot*.
- A diferencia de la síntesis en multietapas de la química lineal, las reacciones MCR tipo Ugi-Zhu aplicadas en el presente trabajo, permitieron la formación de varios enlaces en una sola etapa, con una única purificación y sin generar residuos intermedios como subproductos finales, y solo obteniéndose H₂O y CO₂, lo que hace al proceso más eficiente, limpio y con alta economía atómica (88.24% en el caso del compuesto 22a).
- A pesar de la metodología clásica realizada bajo distintas condiciones por nuestro grupo de investigación para acceder a series de pirrolopiridinonas, el remplazo de un átomo en los reactivos, en este caso el usar 4-yodobenzaldehído, requirió una búsqueda de las condiciones de reacción, para poder acceder a los productos esperados, ya que el 4-yodobenzaldehído no es muy reactivo hacia la condensación con aminas para formar las correspondientes iminas. Aunado a esto se lograron sintetizar cinco nuevas pirrolopiridinonas yodadas.

11. Perspectivas

- Preparar una serie más amplia de nuevos compuestos heterocíclicos yodados.
- Utilizar los compuestos 22a-e como estatores en la preparación de nuevos rotores moleculares en nuestro grupo de investigación mediante reacciones de acoplamiento Sonogashira.
- Evaluar las propiedades ópticas de los nuevos rotores moleculares sintetizados con los compuestos 22a-e para su posible aplicación óptica.
- Otra alternativa para obtener mejores rendimientos globales sería sintetizar los estatores tipo pirrolopiridinona a partir de 4-bromobenzaldehído, donde el bromo permitiría llevar a cabo el acoplamiento carbono carbono Sonogashira.

12. Parte experimental

12.1 Síntesis de isonitrilos

1. Formilación de la fenilalanina (I)

En un matraz de redondo de 250 mL equipado con un agitador magnético, se disolvieron 4.13 g (1 eq.) de (±)-fenilalanina (I) en 70 mL de ácido fórmico a 0 °C. Posteriormente, se añadieron gota a gota 17.5 mL (1.2 eq.) de anhídrido acético a 0 °C. La mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a 25 °C. Después de este tiempo, se añadió una mezcla de 25 mL de agua con hielo, y se mantuvo la agitación durante 15 minutos adicionales. Finalmente, el crudo de reacción se evaporó sin superar los 80 °C hasta obtener un sólido blanco. En esta primera etapa se obtuvo un producto sólido blanco con un rendimiento del 97% (Esquema 7).

2. Formación del enlace peptídico (II)

Una solución de 4.5 g (1 eq.) de *N*-formilfenilalanina en 80 mL de tetrahidrofurano anhidro con atmósfera de argón a -25 °C se le adicionaron 2.5 mL (1 eq.) de cloroformiato de etilo y 4.3 mL (1.2 eq.) de trietilamina manteniendo la temperatura, se dejó reaccionar durante 30 minutos con agitación constante; posteriormente se adicionaron 2.5 mL (1.1 eq.) de la amina correspondiente (morfolina o dietilamina), la mezcla de reacción se agitó por 1 hora manteniendo la temperatura a -25 °C; finalizado este tiempo, la reacción continuó a temperatura ambiente y agitación constante durante 16 horas; posteriormente se adicionó una solución saturada de carbonato de potasio; la fase orgánica se extrajo con 3 x 20 mL con acetato de etilo y el disolvente se evaporó a sequedad, se obtuvo un líquido denso de color ligeramente amarillo, el cual fue cristalizado usando una mezcla éter de petróleo/DCM, obteniendo rendimientos del 95% y 88% respectivamente. (Esquema 7).

3. Deshidratación de Ugi para (III) y síntesis de isonitrilos (15a) y (15b)

En un matraz redondo de 250 mL equipado con un agitador magnético, se introdujeron 4.86 g (1 eq.) de morfolino-*N*-formamida en 90 mL de diclorometano, manteniendo la mezcla a -28 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras 15 minutos, se añadieron 12.8 mL (5 eq.) de trietilamina. Posteriormente, se incorporaron gota a gota 2.6 mL (1.5 eq.) de oxiclورو de fósforo (POCl₃). La mezcla se dejó reaccionar durante 3 horas a -28 °C, y al finalizar este tiempo, se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente. Para detener la reacción, se añadió una solución saturada de carbonato de potasio. La fase orgánica se extrajo con diclorometano 3 x 20 mL cada una, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla 3:2 de hexano y acetato de etilo como eluyente, el compuesto se cristalizó con éter etílico, con un rendimiento global del 82% y 67% para el isonitrilo de morfolina y dietilamina respectivamente.

12.2 Síntesis y caracterización de las nuevas pirropiridinonas yodadas 22a-e

En un tubo de reacción de microondas CEM Discover (10 mL) equipado con una barra agitadora magnética, se añadieron secuencialmente 1.5 mL de tolueno (PhMe), 4-yodobenzaldehído (1 eq.) y la amina correspondiente (bencilamina, 4-metoxibencilamina y piperonilamina según el compuesto a sintetizar: 22a, 22b, 22c, 22d y 22e; 1 eq.). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 min. a temperatura ambiente, seguido de esto, la mezcla de reacción fue calentada por microondas (MW) durante 45 min. a 90 °C, 100 W. Posteriormente, se agregó triflato de escandio (5% mol) y la nueva mezcla de reacción, fue calentada bajo irradiación de microondas a 60 °C, 100 W, durante 5 min. seguido de esto, se adicionó el isonitrilo de morfolina (1.2 eq.) correspondiente a los compuestos 22a y 22b. Y para los compuestos 22c, 22d y 22e se adicionó el isonitrilo de dietilamina (1.2 eq.). La nueva mezcla de reacción se calentó nuevamente usando irradiación de microondas a (80 °C, 100 W) durante 35 min. Finalmente se agregó el anhídrido maleico (1.2 eq.), la nueva mezcla de reacción fue calentada a 85 °C, 100 W. durante 20 minutos, conduciendo a la formación del producto esperado, el cual fue identificado mediante TLC.

Terminada la secuencia de reacción, se dejó enfriar y se agregaron 15 mL de acetato de etilo, posterior a esto se vertió en un vaso de precipitado de 50 mL, y se adicionó una solución de carbonato de potasio 0.5 M, y se dejó en agitación a T.A, durante 10 min. Después se separaron las fases, y se realizaron extracciones 3x10 mL de acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada a sequedad, y el crudo de reacción se sometió a una primera separación por columna de cromatografía, usando como eluyente 3:2 hexano:acetato de etilo para los compuestos 22a y 22b y 3:1 hexano:acetato de etilo para los compuestos 22c, 22d y 22e. Posteriormente los productos fueron sometidos a un segundo proceso de purificación por placa preparativa usando como eluyente 2:1 hexano:acetato de etilo para el caso de los compuestos 22a y 22b. y 3:1 hexano:acetato de etilo para el caso de los compuestos 22c, 22d y 22e. Al final el compuesto correspondiente se recuperó de la sílice con acetona destilada, y fue concentrado a sequedad, y secado al vacío por 5 horas. Los rendimientos y valores de R_f , así como su punto de fusión (si es que aplica) se señalan en la Tabla 5:

Tabla 5. Resumen de rendimiento, valores de R_f y características físicas de los compuestos 22a-e.

Compuesto	Cantidad (mg)	Rendimiento (%)	R_f / (fase)	Estado físico /Punto de fusión
22a	37.5	25.0	0.23 (Hex/AcOEt 2:1)	Sólido, (52-55) °C
22b	42.0	28.0	0.20 (Hex/AcOEt 2:1)	Aceite amarillento
22c	30.0	20.0	0.41 (Hex/AcOEt 3:1)	Sólido, (58-60) °C
22d	64.0	43.0	0.39 (Hex/AcOEt 3:1)	Sólido, (67-70) °C
22e	48.0	32.0	0.36 (Hex/AcOEt 3:1)	Aceite pardo
^a Después de purificar				

Caracterización

22a

Se obtuvieron 37.5 mg de un sólido amarillento con un rendimiento global del 25%; $R_f = 0.23$ (Hex/AcOEt = 2:1 v/v), **p.f.** = (52-55)°C. **^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7.90 (s, 1H, H-15), 7.70 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-25, H-27), 7.31-7.28 (m, 2H, H-20, H-33), 7.19-7.12 (m, 8H, H-18, H-19, H-21, H-22, H-31, H-32, H-34, H-35), 6.87 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-24, H-28), 5.42 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz, H-29), 5.18 (s, 1H, H-11), 4.28 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-16), 4.14 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-16'), 3.81 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz, H-2, H-6), 3.76 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz, H-29'), 2.89-2.78 (m, 4H, H-3, H-5). **^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167.0 (C-13), 162.2 (C-10), 159.9 (C-8), 147.9 (C-7), 139.1 (C-30), 138.1 (C-25, C-27), 136.5 (C-17), 135.1 (C-23), 129.8 (C-18, C-22), 128.8 (C-19, C-21), 128.7 (C-32, C-34), 128.4 (C-24, C-28), 128.2 (C-31, C-35), 127.8 (C-33), 126.2 (C-20), 123.9 (C-15), 123.6 (C-14), 94.4 (C-26), 67.1 (C-2, C-6), 63.8 (C-11), 53.0 (C-3, C-5), 43.9 (C-29), 39.9 (C-16). **HRMS: (ESI $^+$) m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{IN}_3\text{O}_2^+$ 602.1299, encontrado 602.1299 (error = 0.0 ppm); **FT-IR (v, cm^{-1}):** 2900, 1700, 1430, 1100, 700.**

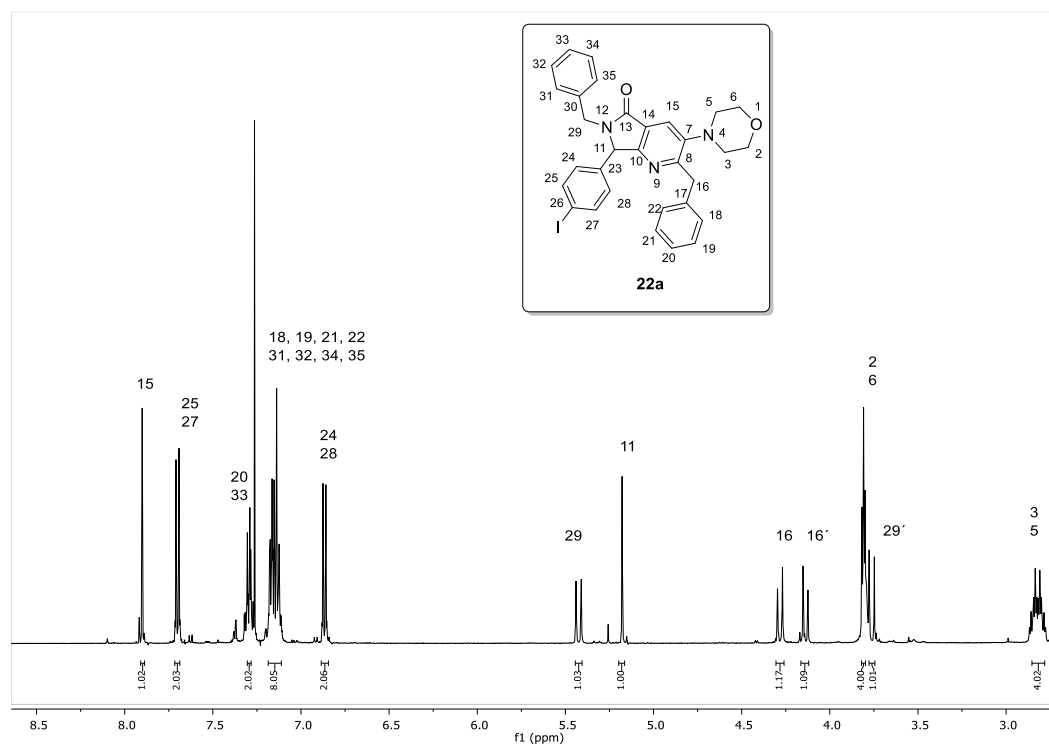


Figura 16. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 a 500 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22a.

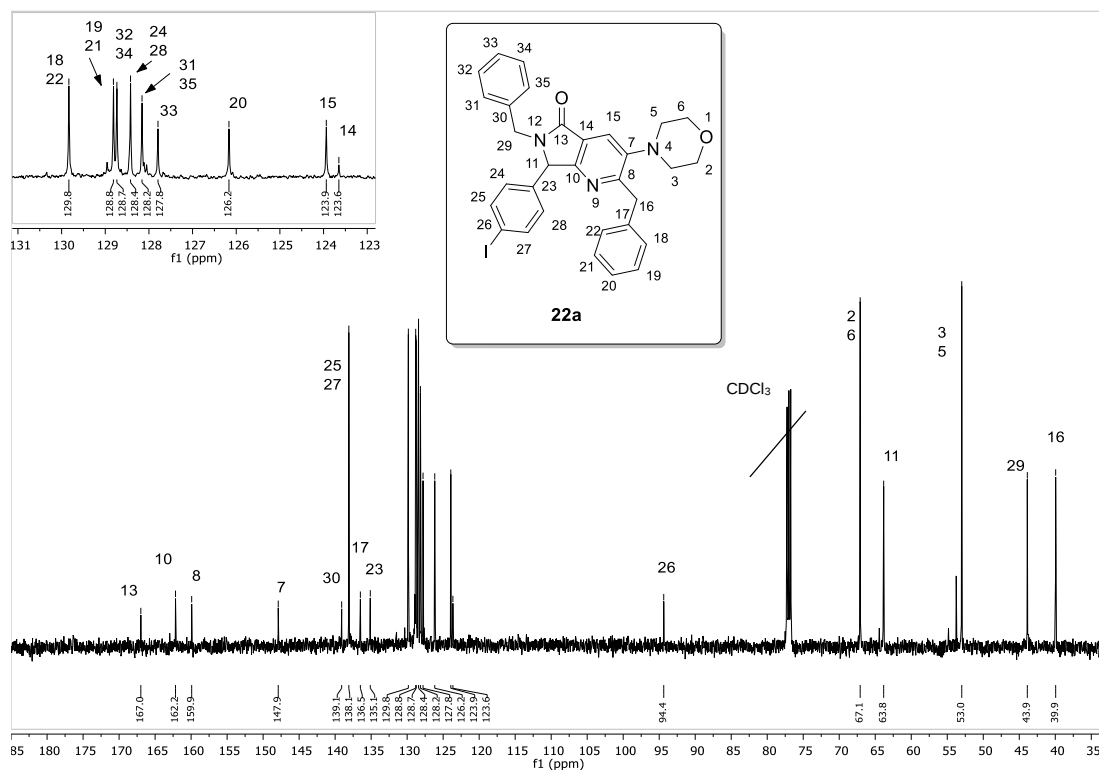
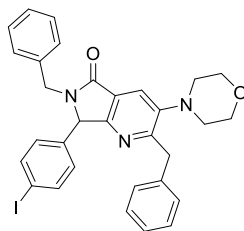


Figura 17. Espectro de ^{13}C -RMN en CDCl_3 a 125 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22a.

Mass Spectrum SmartFormula Report



22a

Chemical Formula: $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{IN}_3\text{O}_2$
Exact Mass: 601.12

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

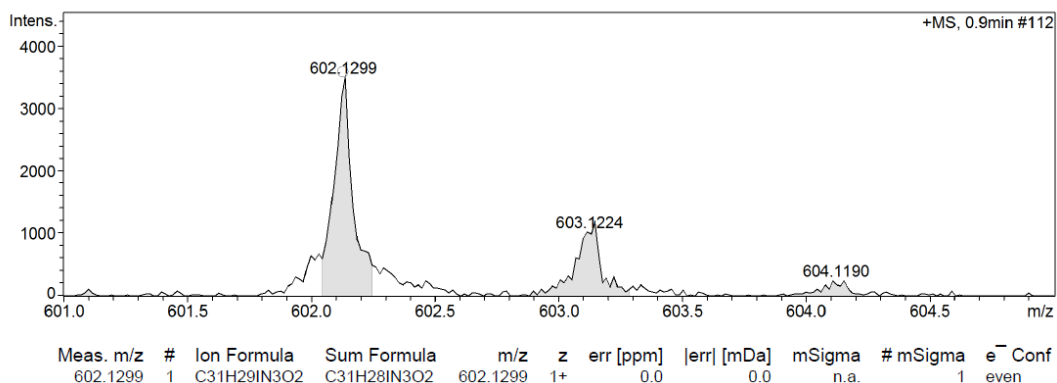


Figura 18. Espectro HRMS (ESI^+ -TOF) de la pirrolopiridinona 22a.

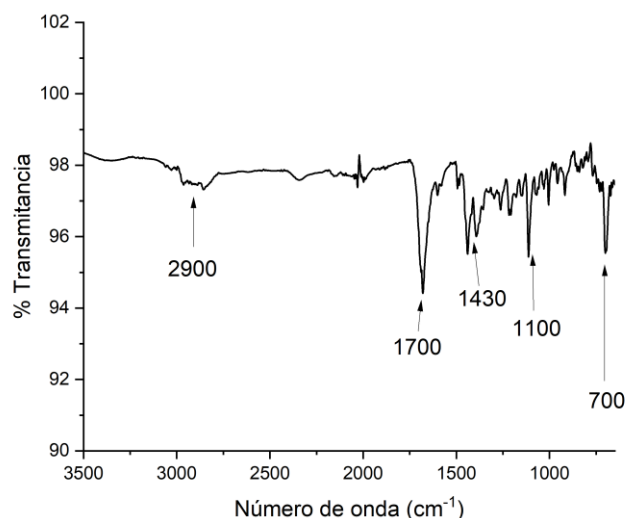


Figura 19. Espectro FT-IR de la pirrolopiridinona yodada 22a.

22b

Se obtuvieron 42 mg de un aceite amarillento con un rendimiento global del 28%; $R_f = 0.20$ (Hex/AcOEt = 2:1 v/v). **$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7.89 (s, 1H, H-15), 7.70 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-25, H-27), 7.18-7.08 (m, 8H, H-18-H-19, H-20, H-21, H-22, H-31, H-35), 6.87 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-32, H-34), 6.82 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-24, H-28), 5.36 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, H-29), 5.16 (s, 1H, H-11), 4.28 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-16), 4.13 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-16'), 3.80 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz, H-2, H-6), 3.78 (s, 3H, H-36), 3.72 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, H-29'), 2.86-2.78 (m, 4H, H-3, H-5). **$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ :** 166.9 (C-13), 162.1 (C-10), 159.9 (C-8), 159.2 (C-33), 147.9 (C-7), 139.1 (C-30), 138.1 (C-25, C-27), 135.2 (C-23), 129.8 (C-18, C-22), 129.8 (C-31, C-35), 128.7 (C-19, C-21), 128.6 (C-17), 128.2 (C-24, C-28), 126.2 (C-20), 123.9 (C-15), 123.7 (C-19), 114.1 (C-32, C-34), 94.3 (C-26), 67.1 (C-2, C-6), 63.7 (C-11), 55.3 (C-36), 55.0 (C-3, C-5), 43.3 (C-29), 39.9 (C-16). **HRMS: (ESI $^+$) m/z** calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{IN}_3\text{O}_3^+$ 632.1405, encontrado 632.1407 (error = -0.3 ppm); **FT-IR (ν , cm^{-1}):** 2950, 1700, 1450, 1250, 720.

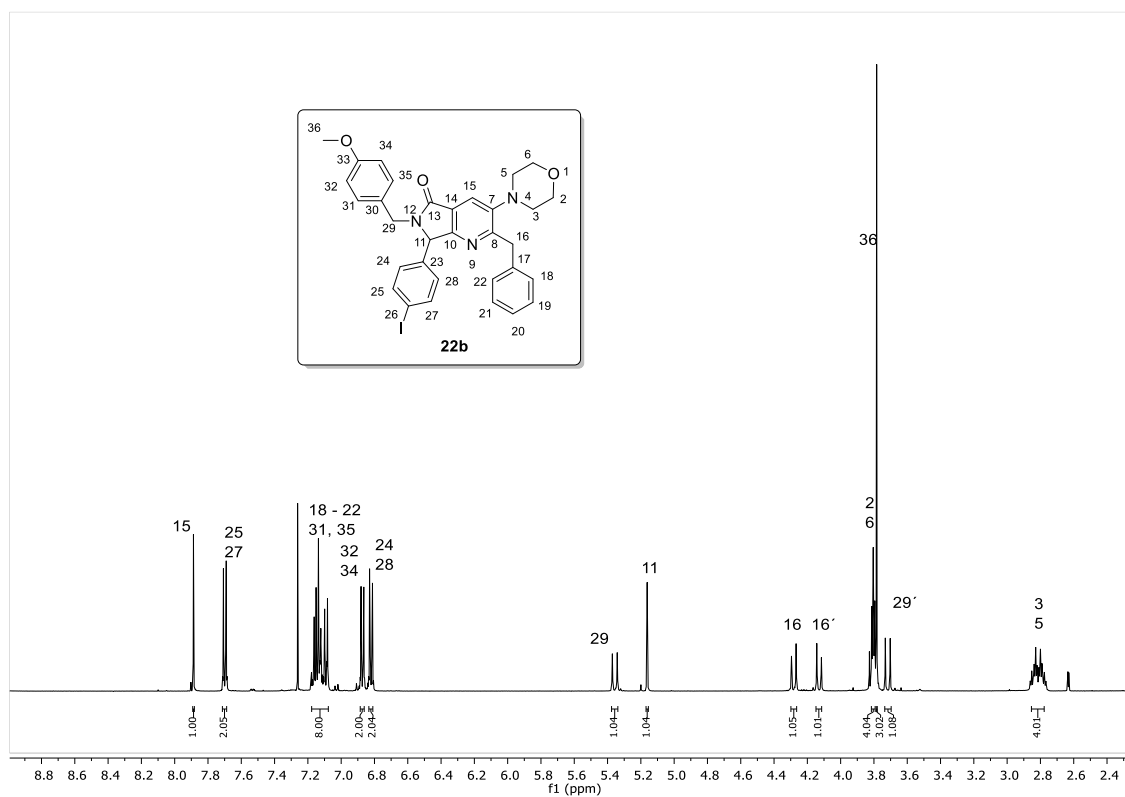


Figura 20. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 a 500 MHz de la pirrolopiridinona yodada **22b**.

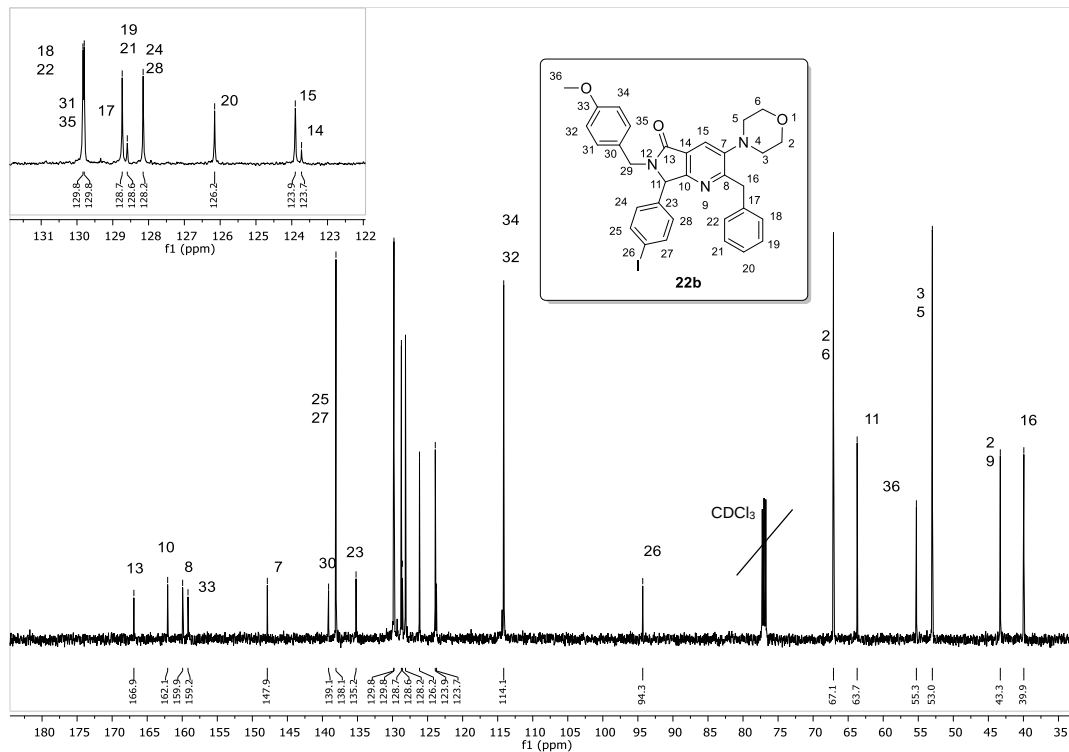
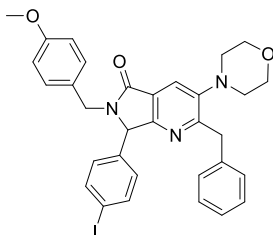


Figura 21. Espectro de ^{13}C -RMN en CDCl_3 a 125 MHz de la pirrolopiridinona yodada **22b**.

Mass Spectrum SmartFormula Report



Chemical Formula: $C_{32}H_{30}IN_3O_3$
Exact Mass: 631.13

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

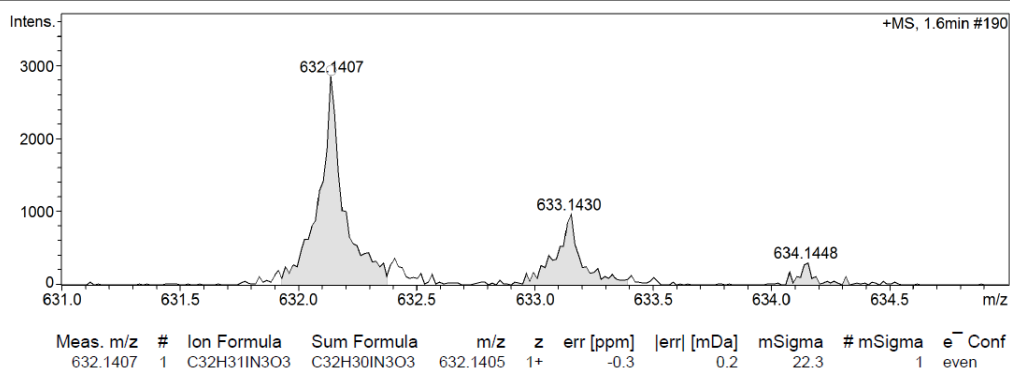


Figura 22. Espectro de HRMS (ESI⁺-TOF) de la pirrolopiridinona yodada 22b.

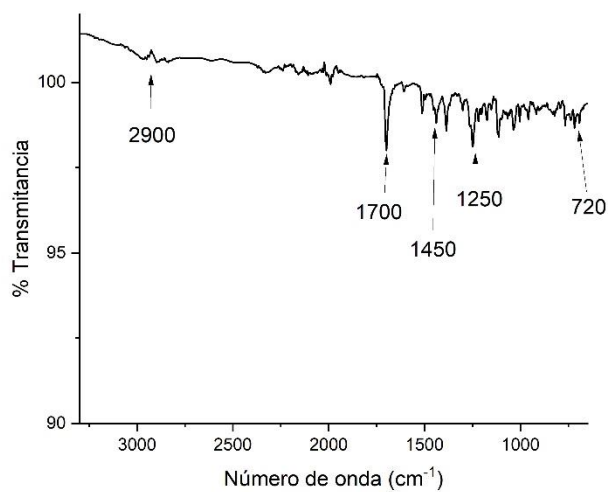


Figura 23. Espectro FT-IR de la pirrolopiridinona yodada 22b.

22c

Se obtuvieron 30.0 mg de un sólido incoloro con un rendimiento global del 20%; $R_f = 0.41$ (Hex/AcOEt = 3:1 v/v), $p.f. = (58-60)^\circ\text{C}$. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (s, 1H, H-14), 7.69 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-24, H-20), 7.33-7.26 (m, 2H, H-19, H-32), 7.19-7.09 (m, 8H, H-17, H-18, H-20, H-21, H-30, H-31, H-33, H-34), 6.87 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-23, H-27), 5.43 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, H-28), 5.16 (s, 1H, H-10), 4.28 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, H-15), 4.10 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, H-15'), 3.76 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, H-28'), 2.96 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz, H-2, H-4), 0.91 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, H-1, H-5). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.3 (C-12), 163.6 (C-9), 159.3 (C-7), 146.5 (C-6), 139.4 (C-29), 138.0 (C-24, C-26), 136.6 (C-16), 129.9 (C-17, C-21), 129.0 (C-30, C-34), 128.4 (C-23, C-27), 127.9 (C-18, C-20), 127.7 (C-31, C-33), 125.9 (C-19), 125.7 (C-32), 123.0 (C-13), 94.3 (C-25), 63.8 (C-10), 47.7 (C-2, C-4), 43.8 (C-28), 39.8 (C-15), 12.1 (C-1, C-5). **HRMS: (ESI⁺)** m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{IN}_3\text{O}^+$ 588.1506, encontrado 588.1987 (error = 3.4 ppm); **FT-IR (v, cm^{-1})**: 2900, 1700, 1450, 1250, 720.

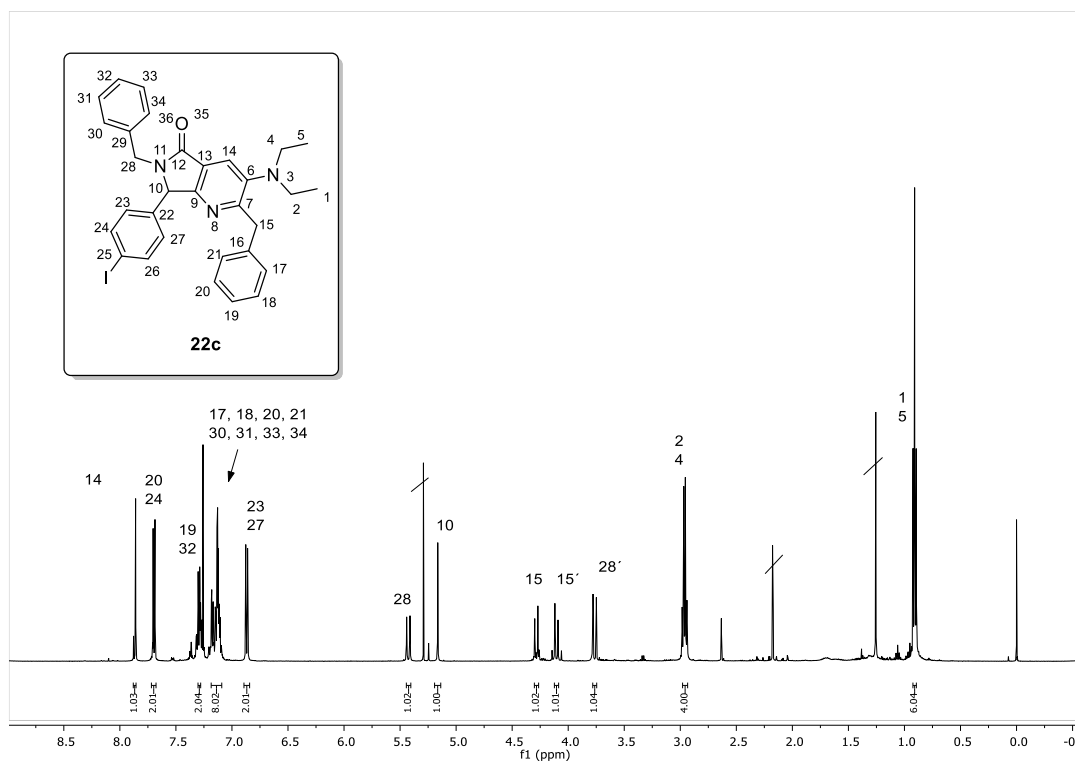


Figura 24. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ en CDCl_3 a 500 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22c.

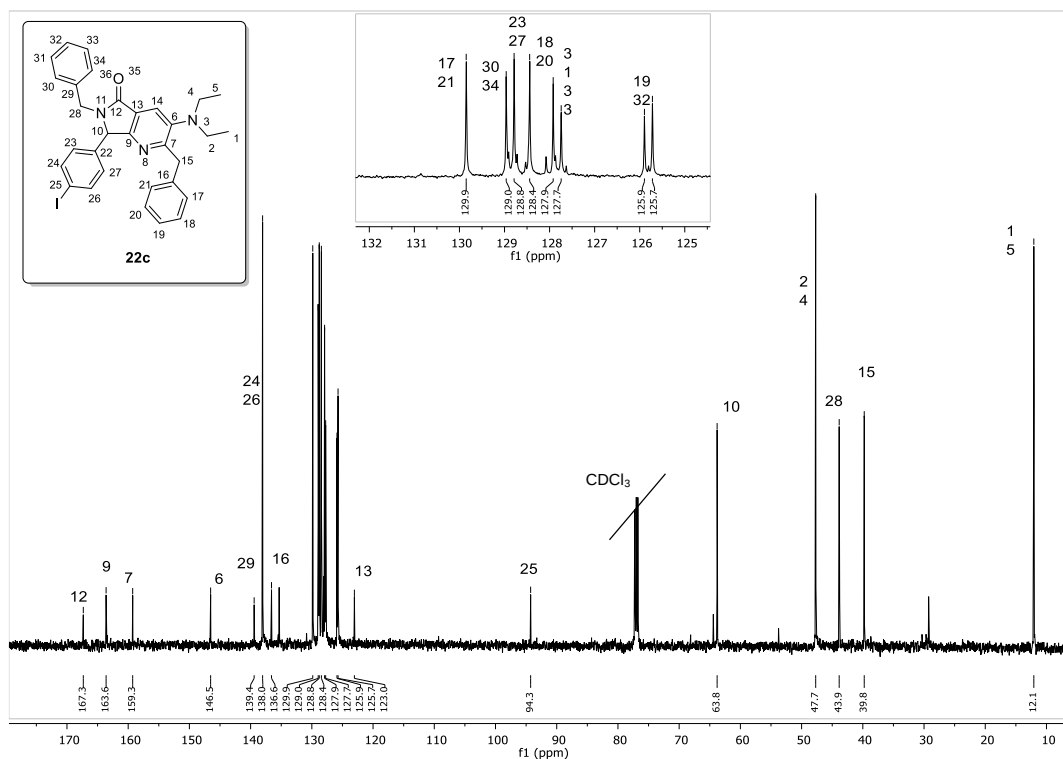
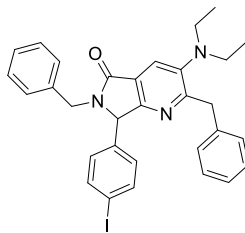


Figura 25. Espectro de ^{13}C -RMN en CDCl_3 a 125 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22c.

Mass Spectrum SmartFormula Report



22c

Chemical Formula: $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{IN}_3\text{O}$
Exact Mass: 587.14

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

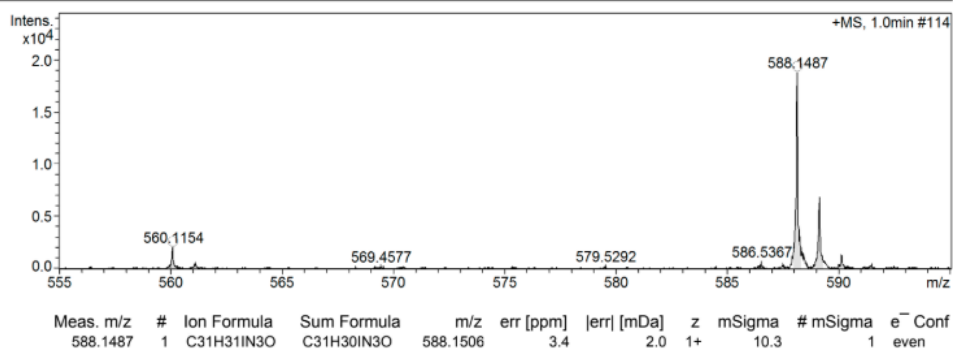


Figura 26. Espectro HRMS (ESI⁺-TOF) de la pirrolopiridinona yodada 22c.

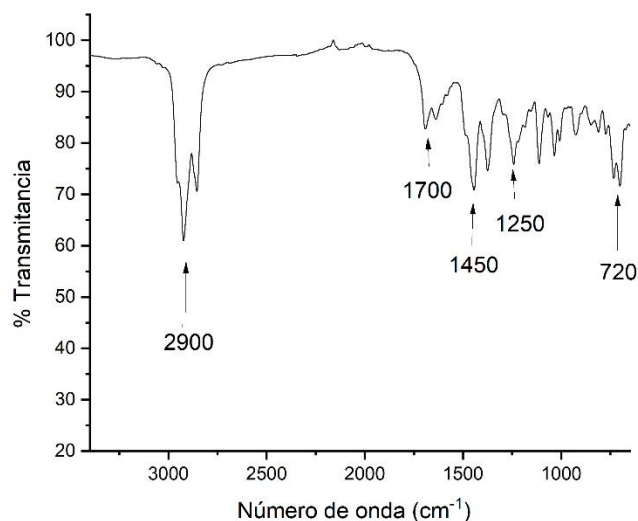


Figura 27. Espectro FT-IR de la pirrolopiridinona yodada 22c.

22d

Se obtuvieron 64.0 mg de un sólido pardo con un rendimiento global del 43%; $R_f = 0.39$ (Hex/AcOEt = 3:1 v/v), **p.f.** = (67-70)°C. **$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7.59 (s, 1H, H-14), 7.69 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-24, H-26), 7.16-7.06 (m, 7H, H-17-H-18, H-19, H-20, H-21, H-30, H-34), 6.87 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-23, H-27), 6.82 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H-31, H-33), 5.35 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, H-28), 5.15 (s, 1H, H-10), 4.28 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-15), 4.10 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-15'), 3.77 (s, 3H, H-37), 3.73 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, H-28'), 2.96 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz, H-2, H-4), 0.90 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, H-1, H-5). **$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167.2 (C-12), 163.5 (C-9), 159.3 (C-7), 159.1 (C-32), 146.5 (C-6), 139.4 (C-29), 138.0 (C-24, C-26), 135.4 (C-22), 129.8 (C-17, C-21), 129.8 (C-30, C-34), 128.9 (C-18, C-20), 128.7 (C-16), 127.9 (C-23, C-27), 125.8 (C-19), 125.7 (C-14), 123.1 (C-13), 114.1 (C-31, C-33), 94.2 (C-25), 63.7 (C-10), 55.2 (C-37), 47.7 (C-2, C-4), 43.3 (C-28), 39.7 (C-15), 12.0 (C-1, C-5). **HRMS: (ESI $^+$) m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{IN}_3\text{O}_2^+$ 618.1612, encontrado 618.1586 (error = 4.1 ppm); **FT-IR (v, cm^{-1}):** 2900, 1700, 1450, 1250, 820.**

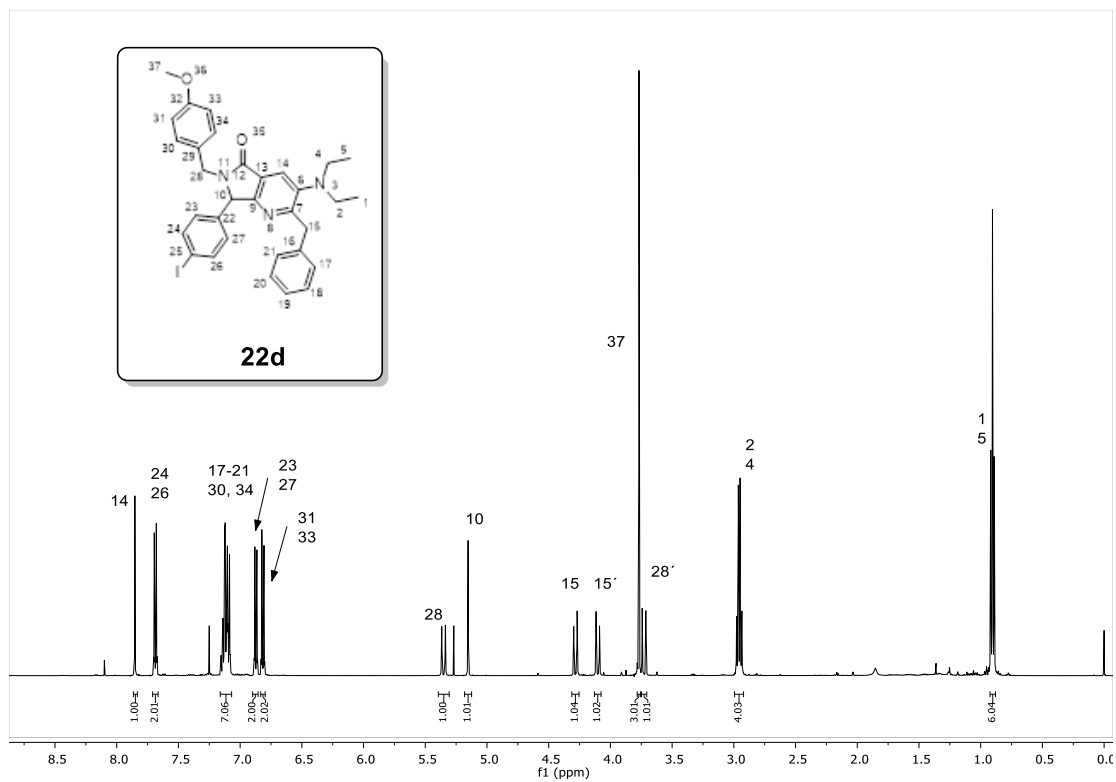


Figura 28. Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ a 500 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22d.

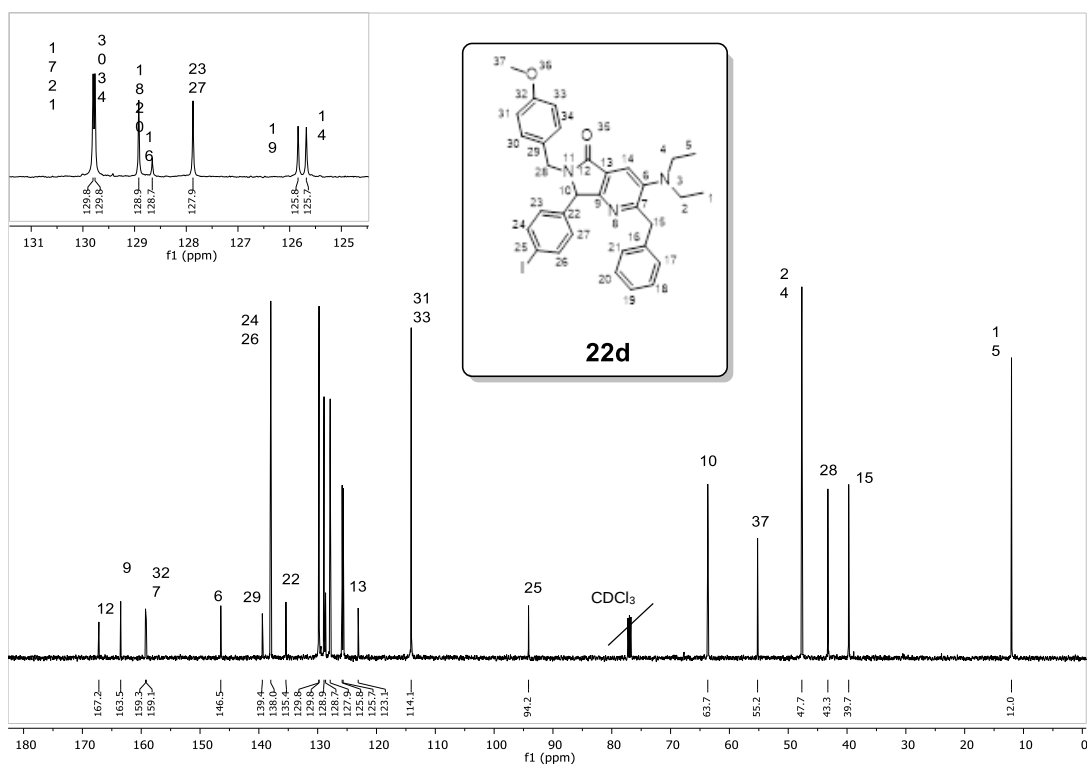
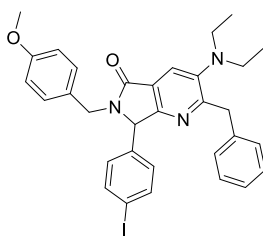


Figura 29. Espectro de ¹³C-RMN en CDCl₃ a 125 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22d.

Mass Spectrum SmartFormula Report



22d

Chemical Formula: $C_{32}H_{32}IN_3O_2$
Exact Mass: 617.15

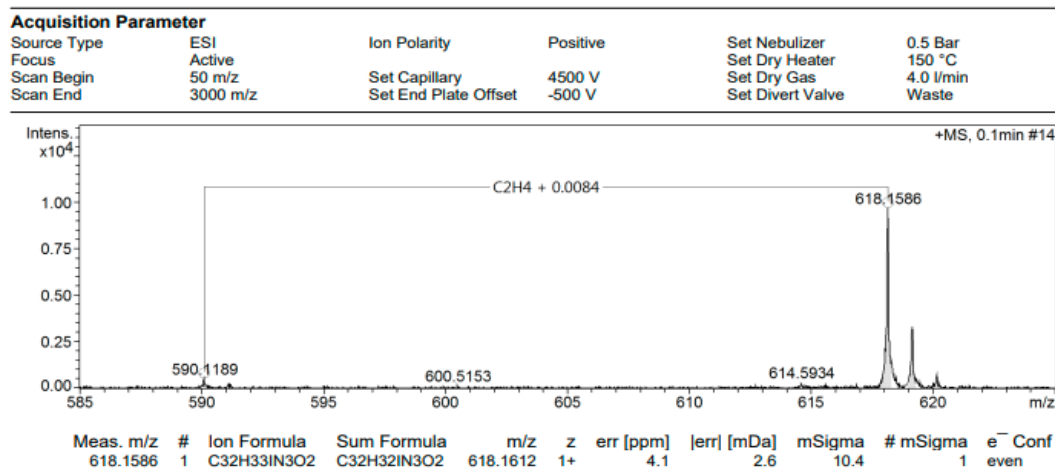


Figura 30. Espectro HRMS (ESI⁺-TOF) de la pirrolopiridinona yodada 22d.

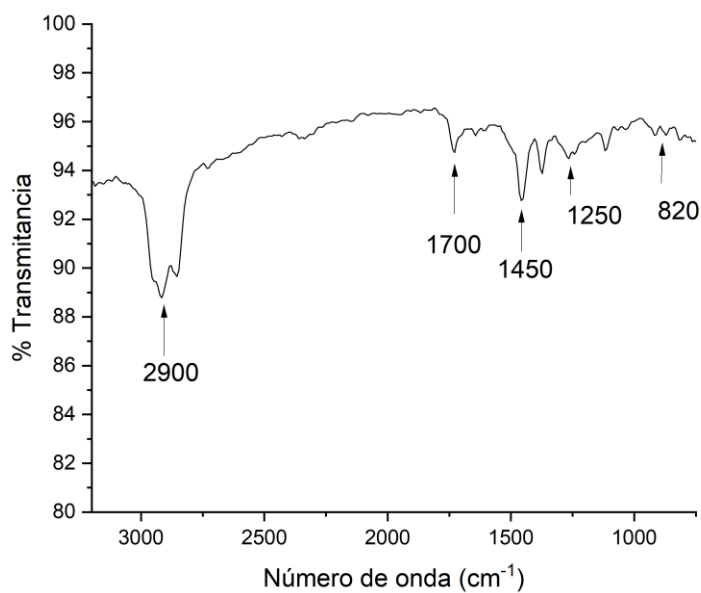


Figura 31. Espectro FT-IR de la pirrolopiridinona yodada 22d.

22e

Se obtuvieron 48.0 mg de un aceite pardo con un rendimiento global del 32%; $R_f = 0.36$ (Hex/AcOEt = 3:1 v/v). **^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3)** δ : 7.85 (s, 1H, H-14), 7.69 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-24, H-26), 7.17-7.09 (m, 5H, H-17-H-18, H-19, H-20, H-21), 6.87 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H-23, H-27), 6.73-6.69 (m, 2H, H-30, H-34), 6.62-6.59 (m, 1H, H-33), 5.94 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, H-35), 5.92 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, H-35'), 5.31 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, H-28), 5.17 (s, 1H, H-10), 4.29 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-15), 4.10 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-15'), 3.69 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, H-28'), 2.96 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz, H-2, H-4), 0.91 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, H-1, H-5). **^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3)** δ : 167.3 (C-12), 163.6 (C-9), 159.3 (C-7), 148.0 (C-32), 146.6 (C-6), 139.5 (C-29), 138.1 (C-24, C-26), 135.4 (C-22), 130.5 (C-16), 129.8 (C-17, C-21), 129.0 (C-30, C-34), 127.9 (C-23, C-27), 125.9 (C-19), 125.7 (C-14), 123.1 (C-13), 121.9 (C-35), 108.9 (C-30), 108.3 (C-34), 101.1 (C-33), 94.2 (C-25), 63.7 (C-10), 47.7 (C-2, C-4), 43.7 (C-28), 39.8 (C-15), 12.1 (C-1, C-5). **HRMS: (ESI $^+$)** m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{IN}_3\text{O}_3^+$ 632.1405, encontrado 632.1370 (error = 5.4 ppm); FT-IR (ν , cm^{-1}): 2950, 1700, 1450, 1250, 700.

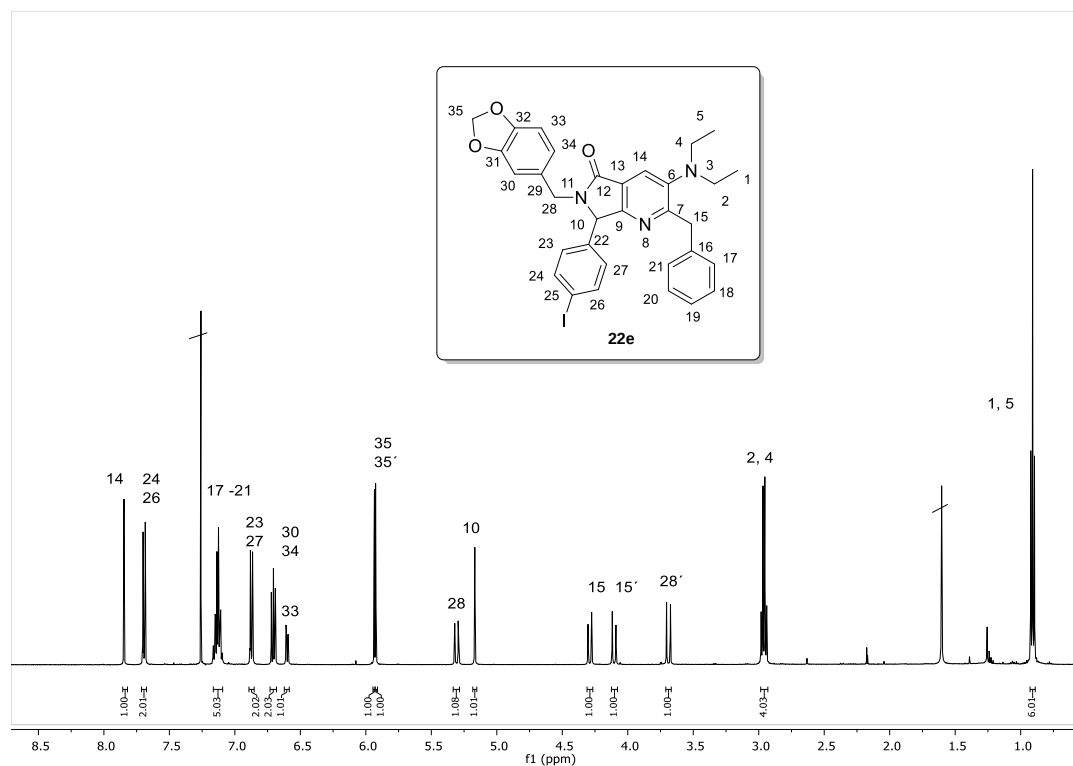


Figura 32. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 a 500 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22e.

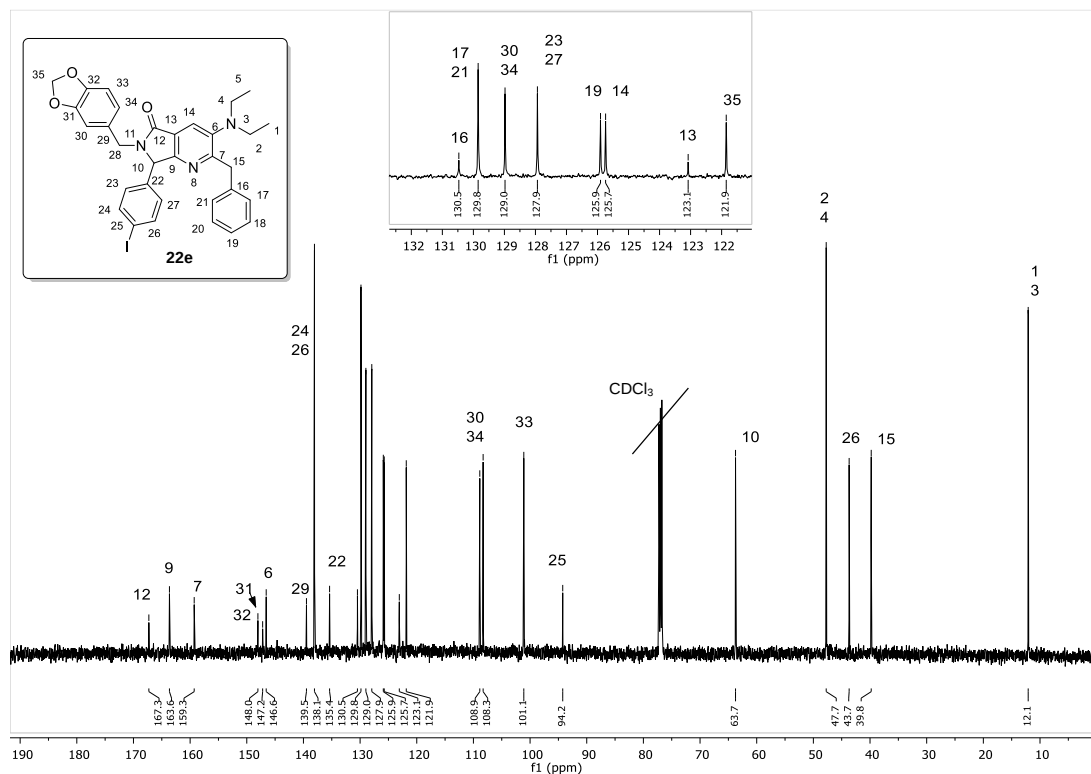
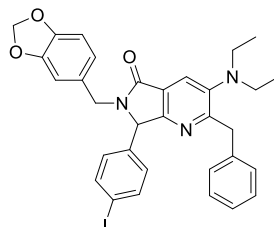


Figura 33. Espectro de ^{13}C -RMN en CDCl_3 a 125 MHz de la pirrolopiridinona yodada 22e.

Mass Spectrum SmartFormula Report



22e

Chemical Formula: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{IN}_3\text{O}_3$
Exact Mass: 631.13

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

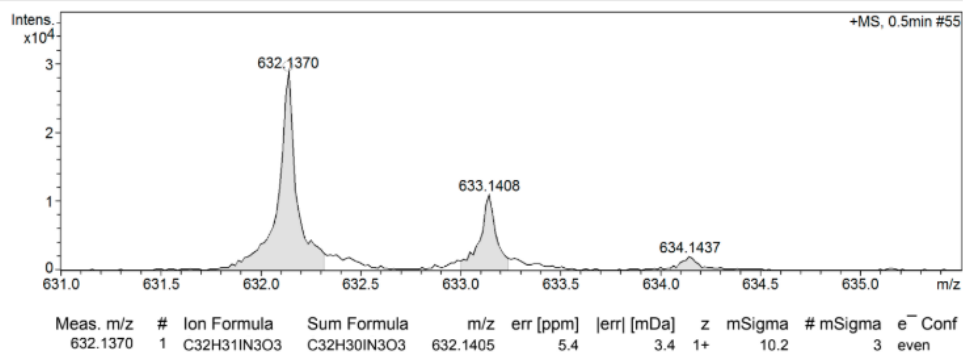


Figura 34. Espectro HRMS (ESI⁺-TOF) de la pirrolopiridinona yodada 22e.

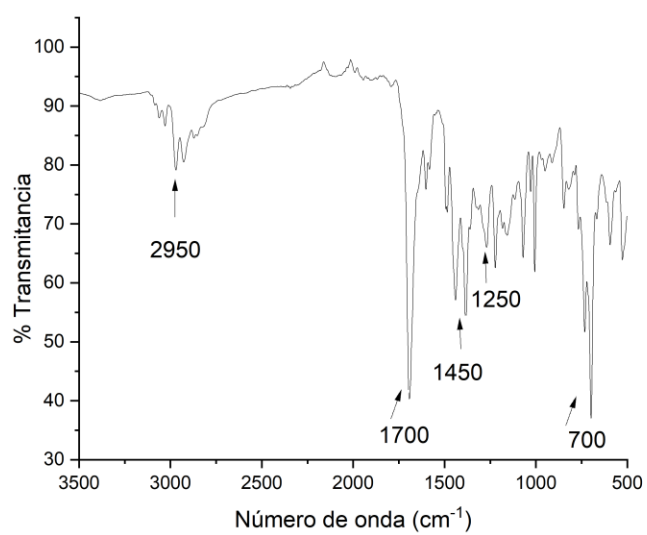


Figura 35. Espectro FT-IR de la pirrolopiridinona yodada 22e.

13. Referencias

1. Martínez-Martínez, V.; Cativiela, C.; Fraile, J.M.; Mayoral, J.A. Dynamics in crystalline solids: An overview of motion in crystalline molecular rotors. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 10263-10276.
2. Barbour, L.J. Crystal porosity and the burden of proof. *Chem. Commun.* **2006**, 11, 1163-1168.
3. Arcos-Ramos, R., Rodríguez-Molina, B., Romero, M., Méndez-Stivalet, J. M., Ochoa, M. E., Ramírez-Montes, P. I., Santillan, R., García-Garibay, M. A., Farfán, N. Synthesis and evaluation of molecular rotors with large and bulky tert-butyl-diphenylsilyloxy-substituted trityl stators. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6887–6894.
4. Rodríguez-Molina, B.; Ochoa, M. E.; Farfán, N.; Santillan, R.; García-Garibay, M. A. Synthesis, Characterization, and Rotational Dynamics of Crystalline Molecular Compasses with N-Heterocyclic Rotators. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8554–8565.
5. García-González, M. C.; Aguilar-Granda, A.; Zamudio-Medina, A.; Miranda, L. D.; Rodríguez-Molina, B. Synthesis of Structurally Diverse Emissive Molecular Rotors with Four-Component Ugi Stators. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 2570–2581.
6. Leigh, D.A.; Wong, J.K.; Dehez, F.; Zerbetto, F. Unidirectional rotation in a mechanically interlocked molecular rotor. *Nature*. **2003**, 424, 174–179.
7. Zhu, J.; Bienaymé, H. Multicomponent Reactions; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**.
8. Dömling, A. Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89.
9. Strecker, A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und eines dem Glycocoll homologen Körpers. *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1850**, 75, 27-45.
10. Hantzsch, A. Condensationprodukte aus Aldehydammoniak und Ketonartigen Verbindungen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1882**, 15, 138-143.
11. Biginelli, P. Sulla Condensazione del Urea con l'Etere Acetilbenzoico dell'Acido Acetacetico. *Gazzetta Chimica Italiana* **1891**, 21, 497-508.
12. Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. Multicomponent Reactions in Organic Chemistry. *Endeavour* **1994**, 18, 115-122.
13. Dömling, A.; Ugi, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210.
14. Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. Molecular Devices and Machines: Concepts and Perspectives for the Nanoworld; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2008**.
15. Feringa, B. L.; Browne, W. R. Making Molecular Machines Work. *Nature Nanotechnology*, **2006**, 1(1), 25–35
16. Feynman, R.P. There's Plenty of Room at the Bottom. *Eng. Sci.* **1960**, 23, 22–36.

17. Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. Artificial molecular machines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3348–3391.
18. Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1995**.
19. Sauvage, J.P.; Dietrich-Buchecker, C. Molecular catenanes, rotaxanes and knots. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1977–1981.
20. Stoddart, J.F. Mechanically interlocked molecules (MIMs)—molecular shuttles, switches, and machines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 4–40.
21. Feringa, B.L.; Browne, W.R. *Molecular Switches: Second Edition*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2011**.
22. Astumian, R.D. Thermodynamics and Kinetics of a Brownian Motor. *Science* **2001**, 276, 917–922.
23. Kay, E.R.; Leigh, D.A.; Zerbetto, F. Synthetic molecular motors and mechanical machines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 72–191.
24. Koumura, N.; Zijlstra, R. W. J.; van Delden, R. A.; Harada, N.; Feringa, B. L. Light-driven monodirectional molecular rotor. *Nature*, **1999**, 401, 152–155.
25. Leigh, D.A.; Wong, J.K.; Dehez, F.; Zerbetto, F. Unidirectional rotation in a mechanically interlocked molecular rotor. *Nature*, **2003**, 424, 174–179.
26. Vives, G.; Tour, J.M. Synthesis of molecular machines. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 473–487.
27. Angelos, S.; Khashab, N.M.; Yang, Y.-W.; Trabolsi, A.; Khatib, H.A.; Stoddart, J.F.; Zink, J.I. pH-Responsive Supramolecular Nanovalves for Controlled Release of Model Dyes and Drugs. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14201–14209.
28. Rosi, N.L.; Mirkin, C.A. Nanostructures in Biodiagnostics. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1547–1562.
29. Balzani, V.; Venturi, M.; Credi, A. Molecular machines. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 200–208.
30. Nilewski, L. G.; Pal, R.; Wang, G.; Duret, G.; Aliyan, A.; Tour, J. M. Molecular Machines Open Cell Membranes. 2017, *Nature*, **2017**, 548, 567–572
31. Bedard, T. C.; Moore, J. S. Design and Synthesis of a “Molecular Turnstile”. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10662–10671.
32. Gassensmith, J. J.; Stoddart, J. F. Rotaxanes and catenanes: a perspective on these originally novel, now ubiquitous, molecules. *Chemical Society Reviews*, **2005** 34(6), 519–524.
33. Kelly, T. R.; Silva, H. D.; Silva, R. A. Unidirectional rotary motion in a molecular system. *Nature*, **1999**, 401, 150–152.
34. Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. A Novel Multicomponent Synthesis of Polysubstituted 5-Aminooxazole and Its New Scaffold-Generating Reaction to Pyrrolo[3,4-b]pyridine. *Org. Lett.* **2001**, 3, 877–880.
35. Janvier, P.; Sun, X.; Bienayme, H.; Zhu, J. A Novel Multicomponent Reaction for the Synthesis of Polysubstituted Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-ones. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2560–2567.
36. Zamudio-Medina, A.; García-González, M. del C.; Padilla, J.; González-Zamora, E. Synthesis of a tetracyclic lactam system of Nuevamine by four-component reaction and free radical cyclization. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 37, 4837–4839.

37. Morales-Salazar, I.; Montes-Enríquez, F. P.; Garduño-Albino, C. E.; García-Sánchez, M. A.; Ibarra, I. A.; Rojas-Aguirre, Y.; García-Hernández, M. E.; Sarmiento-Silva, R. E.; Alcaraz-Estrada, S. L.; Díaz-Cervantes, E.; González-Zamora, E.; Islas-Jácome, A. Synthesis of bis-furyl-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-ones via Ugi–Zhu reaction and in vitro activity assays against human SARS-CoV-2 and in silico studies on its main proteins. *RSC Med. Chem.* **2023**, *14*, 154–165.
38. Morales-Salazar, I.; Garduño-Albino, C. E.; Montes-Enríquez, F. P.; Nava-Tapia, D. A.; Navarro-Tito, N.; Herrera-Zúñiga, L. D.; González-Zamora, E.; Islas-Jácome, A. Synthesis of pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-ones via Ugi–Zhu reaction and in vitro–in silico studies against breast carcinoma. *Pharmaceuticals*. **2023**, *16*, 1562.
39. Segura-Olvera, D.; García-González, A. N.; Morales-Salazar, I.; Islas-Jácome, A.; Rojas-Aguirre, Y.; Ibarra, I. A.; Díaz-Cervantes, E.; Alcaraz-Estrada, S. L.; González-Zamora, E. Synthesis of pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-ones via multicomponent reactions and in vitro–in silico studies against SiHa, HeLa, and CaSki human cervical carcinoma cell lines. *Molecules*. **2019**, *24*, 2648.
40. Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Rentería Gómez, M. A.; González-Zamora, E.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Gámez-Montaña, R. Selective reaction route in the construction of the pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-one core from a variety of 5-aminooxazoles and maleic anhydride. A DFT study. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3496–3500.
41. Zhu, J.; Fayol, A.; Housseman, C.; Sun, X.; Janvier, P.; Bienaymé, H. Synthesis of α -Isocyano- α -alkyl(aryl)acetamides and their use in the multicomponent synthesis of 5-aminooxazole, pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-one and 4,5,6,7-tetrahydrofuro[2,3-c]pyridine. *Synthesis*. **2005**, *01*, 165.
42. Blanco-Carapia, R. E.; Aguilar-Rangel, E. A.; Rincón-Guevara, M. A.; Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E. Synthesis of New Polyheterocyclic Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-ones via an Ugi-Zhu/Cascade/Click Strategy. *Molecules*. **2023**, *28*, 4087.
43. Pearson, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*(22), 3533–3539.
44. Islas Jácome, P. *Síntesis de moléculas poliheterocíclicas vía reacciones de multicomponentes tipo Ugi-Zhu*. Tesis de Maestría, Universidad Autónoma Metropolitana – unidad Iztapalapa, Ciudad de México, **2023**.

14. Anexos

14.1 Espectros bidimensionales de la pirrolopiridinona yodada 22a.

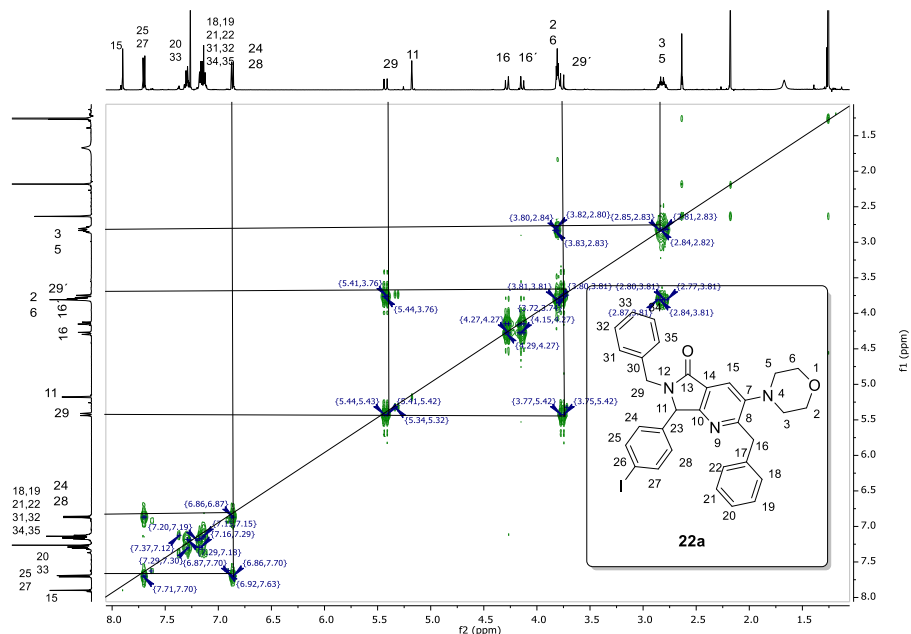


Figura 36. Espectro 2D COSY de la pirrolopiridinona yodada 22a.

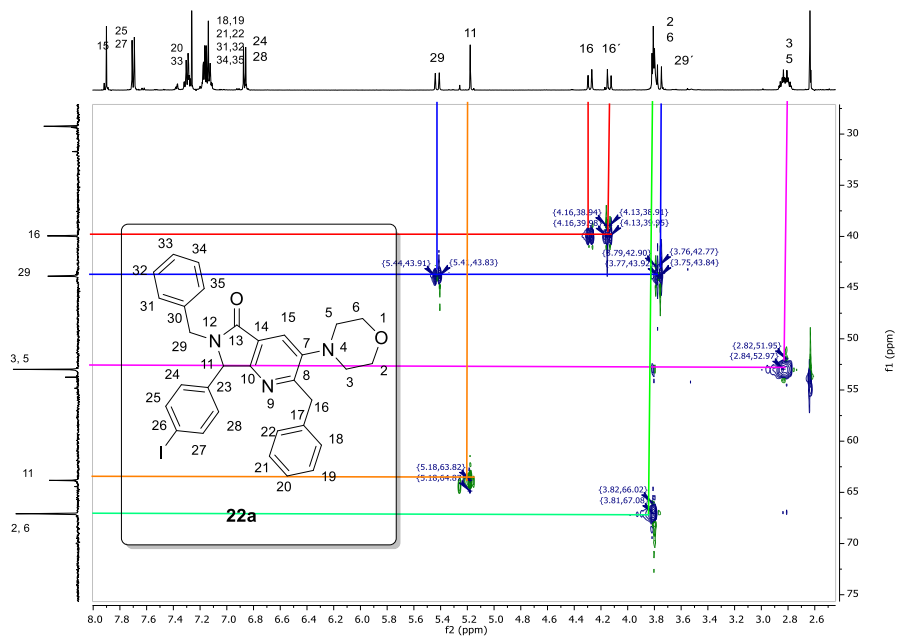


Figura 37. Espectro 2D HSQC parte I de la pirrolopiridinona yodada 22a.

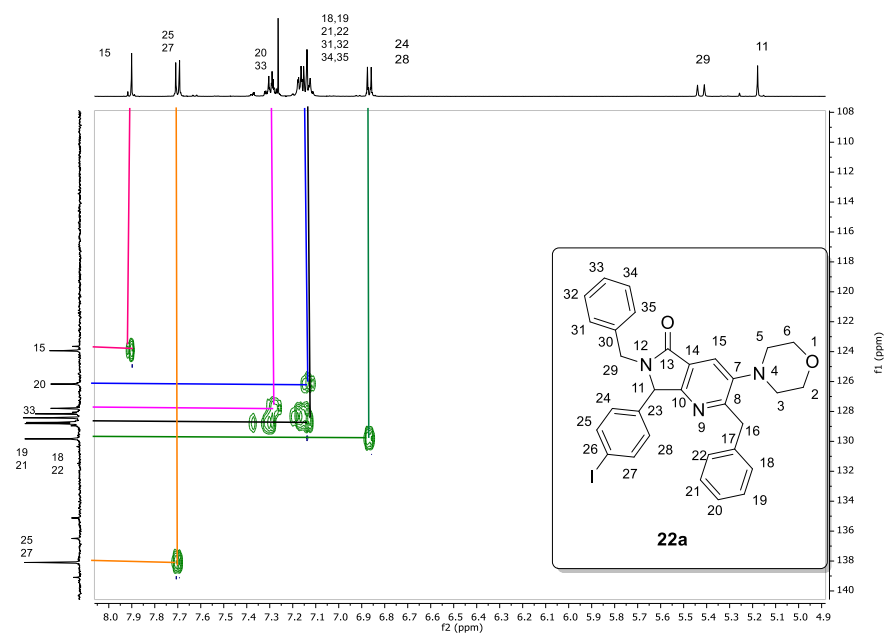


Figura 38. Espectro 2D HSQC parte II de la pirrolopiridinona yodada 22a.

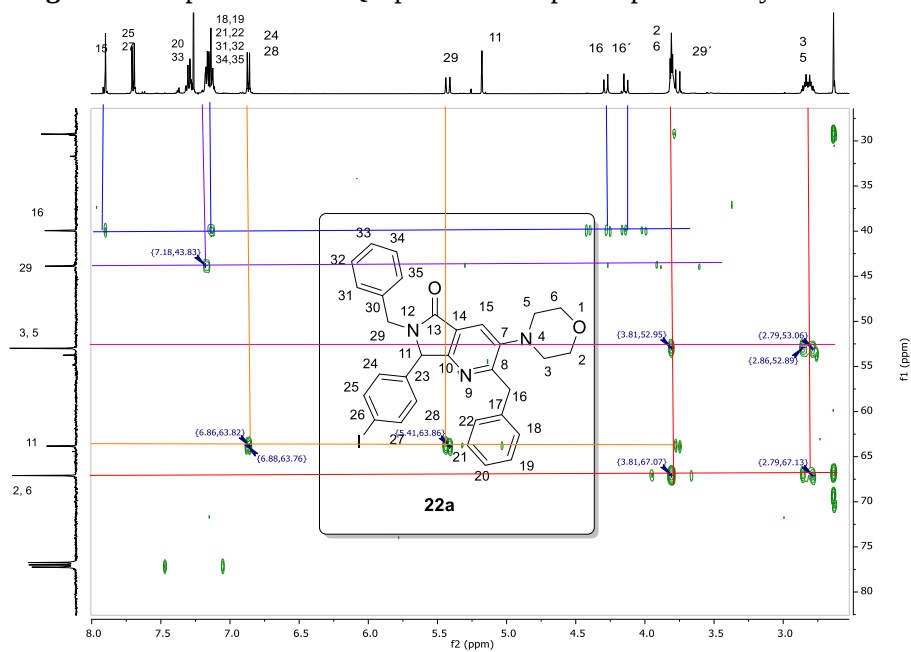


Figura 39. Espectro 2D HMBC parte I de la pirrolopiridinona yodada 22a.

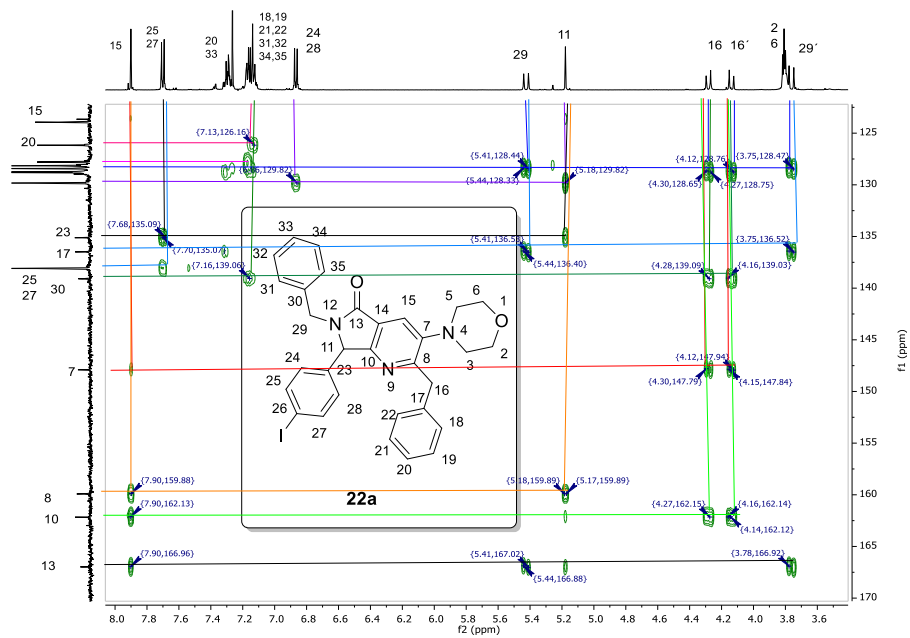


Figura 40. Espectro 2D HMBC parte II de la pirrolopiridinona yodada 22a.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00134

Matrícula: 2231802414

Síntesis vía MCRs tipo
Ugi-Zhu de nuevas
pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas
yodadas como posibles
precursores de rotores
moleculares.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 13:00 horas del día 17 del mes de diciembre del año 2025 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. HIRAM ISAAC BELTRAN CONDE
DR. HERACLIO LOPEZ RUIZ
DR. MIGUEL ANGEL GARCIA SANCHEZ

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (QUÍMICA)

DE: RODOLFO ALONSO PEREZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

A PROBAR

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



RODOLFO ALONSO PEREZ
ALUMNO

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE

DR. HIRAM ISAAC BELTRAN CONDE

VOCAL

DR. HERACLIO LOPEZ RUIZ

SECRETARIO

DR. MIGUEL ANGEL GARCIA SANCHEZ